

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİRAMİN FONKSİYONLU TAMAMEN HETEROHALKALI AMİN  
SÜBSTİTÜE *SPIRO*-FOFSAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
KRİSTAL YAPILARININ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN,  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN VE DNA'YA  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Serhan PEKTAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA  
2015

Her hakkı saklıdır

## **ETİK**

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

28/07/2015

Serhan PEKTAŞ

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİRAMİN FONKSİYONLU TAMAMEN HETEROHALKALI AMİN SÜBSTİTÜE  
*SPIRO*-FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KRİSTAL YAPILARININ, SPEKTROSKOPİK  
ÖZELLİKLERİNİN, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN VE DNA'YA ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ

Serhan PEKTAŞ

Ankara Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Bu tez çalışmaları kapsamında, salisilaldehit'in kuru MeOH'de tiramin ile tepkimesinden elde edilen tiramin Schiff bazı  $[HOC_6H_4CH=NCH_2CH_2C_6H_4OH]$  (1)'in kuru MeOH ortamında  $NaBH_4$ /boraks ile indirgenmesinden tiramin podand  $[HOC_6H_4CH_2NHCH_2CH_2C_6H_4OH]$  (2) hazırlandı. Bileşik 2'nin kuru THF'de  $N_3P_3Cl_6$  ile tepkimesinden 4-hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen sübstıtüe *spiro*-fosfazen türevi (3) sentezlendi. Kısmen sübstıtüe (3) fosfazen'deki dört Cl-atomunun heterohalkalı aminler {pirolidin (Pir), piperidin (Pip), morfolin (Morf), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), 1-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir), 1-(2-aminoetil)piperidin (AEPip) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf), } ile kuru THF'deki nükleofilik sübstıtüsıyon tepkimeleri sonucunda tamamen sübstıtüe fosfazen türevleri (4a-4g) hazırlandı. Fosfazen türevleri; element analizi, FTIR, MS, 1D  $^1H$ ,  $^{13}C$  ve  $^{31}P$  NMR ve 2D HSQC yöntemleri kullanılarak karakterize edildi. Tek kristali elde edilebilen bileşiklerin (1, 3 ve 4b) katı hal yapısı, X-ışınları kırınım metre verilerinden yararlanılarak aydınlatıldı. *spiro*-Fosfazen türevleri için, ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha'$ ) ve  $\delta P_{OPN}$  kaymaları arasındaki ilişkiler ve  $\Delta(P-N)$  değerleri ve  $\Delta(\delta P)$  veya  $\delta P_{OPN}$  kaymaları arasındaki korelasyon incelendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin (1-3 ve 4a-4g) antimikrobiyal aktivitesi, beş adet bakteri ve üç adet mayaya karşı incelendi ve pBR322 plasmid DNA ile etkileşimleri araştırıldı.

**Temmuz 2015, 208 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Tiramin, *spiro*-fosfazen, spektroskopi, kristal yapı, antimikrobiyal aktivite, DNA

## ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESSES OF TYRAMINE FUNCTIONAL FULLY HETEROCYCLIC AMINE  
SUBSTITUTED *spiro*-PHOSPHAZENE DERIVATIVES AND THE INVESTIGATIONS OF  
THEIR CRYSTAL STRUCTURES, ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND EFFECTS AGAINST  
TO DNA

Serhan PEKTAŞ

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the context of this thesis, tyramine podand [ $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ] (**2**) was prepared by the reduction of tyramine Schiff base [ $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ] (**1**) which was obtained from the reaction of salicylaldehyde with tyramine, with  $\text{NaBH}_4$ /borax in dry MeOH. The reaction of compound **2** with  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  in dry THF led to the formation of partly substituted *spiro*-phosphazene derivative (**3**) with a 4-hydroxyphenylethyl pendant arm. The fully heterocyclic amine substituted *spiro*-phosphazenes (**4a–4g**) were prepared using the nucleophilic substitution reactions of the four Cl-atoms in partly substituted (**3**) phosphazene with heterocyclic amines {pyrrolidine (Pyr), piperidine (Pip), morpholine (Morp), 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane (DASD), 4-(2-aminoethyl)morpholine (AEMorp), 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine (AEPyr), and 4-(2-aminoethyl)piperidine (AEPip)} in dry THF. All phosphazene derivatives were characterized by elemental analysis, FTIR, MS, 1D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR, and 2D HSQC techniques. The crystal structures of the compounds (**1**, **3** and **4b**) which could be obtained their single crystals were verified by X-ray diffraction analysis. The relationships between exocyclic OPN bond angles ( $\alpha'$ ) and  $\delta P_{\text{OPN}}$  shifts, and the correlation of  $\Delta(\text{P-N})$  values and  $\Delta(\delta P)$  or  $\delta P_{\text{OPN}}$  shifts were investigated for the *spiro*-phosphazenes derivatives. All compounds (**1–3** and **4a–4g**) were subjected to antimicrobial activity against five clinic bacteria and three yeast strains, and the interactions of the compounds with plasmid pBR322 DNA were investigated.

**July 2015, 208 pages**

**Key Words:** Tyramine, *spiro*-phosphazene, spectroscopy, crystal structure, antimicrobial activity, DNA

## TEŞEKKÜR

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

Sentezlenen bileşiklerin spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Hakan GÖKER'e, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesindeki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Zeynep Ceren KARAHAN'a ve Araş. Gör. Dr. Büşra Betül ÖZMEN ÇAPIN'a, bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Burak ÇOBAN'a ve Arş. Gör. Ufuk YILDIZ'a, sentezlenen bileşiklerin X-ışınları kırınım metresi ile kristallografik verilerinin toplanmasında katkıları olan Dicle Üniversitesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ömer ÇELİK'e ve Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (ANAEM) Yöneticisi Sayın Doç. Dr. Celal Tuğrul ZEYREK'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez araştırmalarımın büyük ölçüde maddi destek sağlayan (Proje no: 113Z861) Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans çalışmalarım süresince her zaman desteklerini gördüğüm Sayın Hocam Doç Dr. Selen Bilge KOÇAK'ın Yüksek Lisans ve Doktora öğrencilerine, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili aileme ve bu süreçte hep yanımda olan sevgili Merve IŞIK'a ve ayrıca tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Serhan PEKTAŞ

Ankara, Temmuz 2015

## İÇİNDEKİLER

### TEZ ONAYI SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2 KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ .....	6
2.1 Fosfazenler .....	6
2.2 Fosfazenlerin Tarihçesi.....	9
2.3 Halkalı (Siklo) Fosfazenler .....	11
2.4 Halkalı Fosfazenlerin Sentezi.....	13
2.5 Halkalı Fosfazenlerin Nükleofilik Sübstitüsyon Tepkimeleri .....	16
2.6 Halkalı Fosfazenlerin Biyolojik Aktivitesi.....	20
2.6.1 Halkalı fosfazenlerin DNA ile etkileşimi .....	20
2.6.2 Halkalı fosfazenlerin antimikrobiyal aktivitesi .....	30
2.6.3 Halkalı fosfazenlerin kanser hücreleri ile etkileşimi.....	34
2.7 Tiramin .....	38
2.8 2-Hidroksi Schiff Bazları.....	40
3 MATERYAL VE YÖNTEM.....	42
3.1 Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Kullanımı .....	42
3.2 Yöntem .....	43
3.2.1 Tiramin Schiff bazı (1)'in sentez yöntemi.....	43
3.2.2 Tiramin podand (2)'nin sentez yöntemi .....	44
3.2.3 Tiramin fonksiyonlu kısmen sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3)'ün sentez yöntemi.....	44
3.2.4 Tiramin fonksiyonlu tamamen heterohalkalı amin sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen türevleri (4)'ün sentez yöntemi .....	45
3.5 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitesi .....	47
3.6 Bileşiklerin DNA İle Etkileşimi.....	51

4. DENEYSEL BÖLÜM.....	55
4.1 Tiramin Schiff Bazı (1)'in Sentezi .....	55
4.2 Tiramin Podand (2)'nin Sentezi.....	55
4.3 Tiramin Fonksiyonlu Kısmen Sübstitüe <i>spiro</i> -Fosfazen (3)'ün Sentezi.....	55
4.4 Tamamen Heterohalkalı Amin Sübstitüe Fosfazen Türevleri (4)'ün Sentezi .....	56
4.4.1 Bileşik 4a .....	56
4.4.2 Bileşik 4b .....	56
4.4.3 Bileşik 4c .....	57
4.4.4 Bileşik 4d.....	57
4.4.5 Bileşik 4e .....	58
4.4.6 Bileşik 4f.....	58
4.4.7 Bileşik 4g .....	58
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	60
5.1 Bileşiklerin Sentezi İle İlgili Yorumlar .....	60
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları .....	62
5.3 Bileşiklerin Kütle Spektromu İle ilgili Yorumlar .....	63
5.4 IR Spektromu İle İlgili Yorumlar .....	64
5.5 NMR Spektromları İle İlgili Yorumlar .....	66
5.5.1 <sup>31</sup> P NMR spektromları ile ilgili yorumlar .....	66
5.5.2 <sup>13</sup> C NMR spektromları ile ilgili yorumlar .....	67
5.5.3 <sup>1</sup> H NMR spektromları ile ilgili yorumlar .....	72
5.6 X-Işınlari Kırınımnetresi İle İlgili Yorumlar .....	76
5.6.1 Tiramin Schiff bazı (1).....	76
5.6.2 Hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3) .....	82
5.6.3 4-Hidroksifeniletıl pendant kollu tamamen Pip sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b) .....	87
5.7 X-Işınlari Kırınımnetresi'nden Elde Edilen Verilerin ve <sup>31</sup> P NMR Kimyasal Kayma Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi.....	92
5.8 Biyolojik Aktivite İle İlgili Yorumlar .....	96
5.8.1 Bileşikler (1–4)'ün Antimikrobiyal Aktivitesi .....	96
5.8.2 Bileşikler (1–4)'ün DNA İle Etkileşimi.....	98
6. SONUÇLAR .....	105
KAYNAKLAR .....	110

<b>EKLER.....</b>	<b>131</b>
<b>EK-1 Kütle Spektrumları .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>EK-2 FTIR Spektrumları .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>EK-3 <sup>31</sup>P NMR Spektrumları .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>EK-4 <sup>13</sup>C NMR Spektrumları .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>EK-5 HSQC Spektrumları .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>EK-6 <sup>1</sup>H NMR Spektrumları.....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>



## KISALTMALAR DİZİNİ

AEMorf	4-(2-Aminoetil)morfolin
AEPip	1-(2-Aminoetil)piperidin
AEPir	1-(2-Aminoetil)pirolidin
DASD	1,4-dioksa-8-azaspiro [4,5-dekan]
EI-MS	Elektron İyonlaştırma-Kütle Spektrometresi
e.n.	Erime Noktası
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Kimyasal Kayma Korelasyonu
Morf	Morfolin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Pip	Piperidin
Pir	Pirolidin
TAE	Tris Asetat Tamponu
THF	Tetrahidrofur
Trimer	2,2,4,4,6,6-Hekzaklorosiklotrifosfazatrien
UV	Mor Ötesi (Ultra Violet)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı.....	2
Şekil 2.1 Düz zincirli, halkalı ve polimerik yapıdaki fosfazen bileşikleri için örnekler.....	6
Şekil 2.2 $N_3P_3Cl_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile tepkimesinden oluşan ürünler .....	9
Şekil 2.3 Stokes tarafından sentezlenen fosfazen bileşikleri .....	10
Şekil 2.4 Trimerik $N_3P_3Cl_6$ ve tetramerik $N_4P_4Cl_8$ diklorosiklofosfazenler .....	11
Şekil 2.5 Tetramerik fosfazen $N_4P_4Cl_8$ 'in a. <i>K</i> ve b. <i>T</i> konformasyonu .....	12
Şekil 2.6. Halkalı fosfazenlerin a. en küçük ve b. en büyük örneği.....	12
Şekil 2.7 $N_3P_3Cl_6$ 'nın $N(SiMe_3)_3$ ve $PCl_5$ 'ten yola çıkılarak sentezi .....	15
Şekil 2.8 Halkalı fosfazenlerin nükleofilik süstitüsyon tepkime mekanizması .....	16
Şekil 2.9 <i>Geminal</i> ve <i>non-geminal</i> (- <i>cis</i> ve - <i>trans</i> ) izomer örnekleri .....	18
Şekil 2.10 $S_N^2(P)$ mekanizmasında a. halka düzleminde nükleofil saldırısı b. Nükleofilik.... saldırı sonucu inversiyon oluşumu .....	19
Şekil 2.11 Kısmen ve tamamen heterohalkalı amin süstitüe <b>sas</b> ve <b>sbs</b> fosfazenler.....	20
Şekil 2.12 N/O <i>spiro</i> halkalı fosfazen türevlerinin yapısı.....	21
Şekil 2.13 pUC18 plazmid DNA'nın değişik konsantrasyonlardaki N/O <i>spiro</i> halkalı fosfazen türevleri ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2-7 hatları azalan konsantrasyonlardaki (2:5000, 3:2500, 4:1250, 5:625, 6:312 ve 7:156 $\mu$ M) bileşik/DNA etkileşimlerini göstermektedir] .....	21
Şekil 2.14 N/O <i>spiro</i> halkalı fosfazen türevleri için a. <i>HindIII</i> b. <i>BamHI</i> enzimi ile kesim çalışmalarından elde edilen elektroforetogramlar .....	22
Şekil 2.15 N-furan-2-il-metil süstitüe monospirosiklotrifosfazenlerin yapısı .....	23
Şekil 2.16 pBR322 plazmid DNA'nın değişik konsantrasyonlardaki N-furan-2-il-metil süstitüe monospirosiklotrifosfazen türevleri ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2-6 hatları azalan konsantrasyonlardaki (2:5000, 3:2500, 4:1250, 5:625, 6:125 $\mu$ M) bileşik/DNA etkileşimlerini göstermektedir].....	23
Şekil 2.17 Mono(4-florobenzil) <i>spiro</i> siklotrifosfazen türevlerinin yapısı .....	24
Şekil 2.18 Tamamen heterohalkalı amin süstitüe mono(4-florobenzil) <i>spiro</i> siklotrifosfazen türevlerinin yapısı.....	25
Şekil 2.19 Prolidin ve ferrosen süstitüe fosfazen türevlerinin yapısı.....	25
Şekil 2.20. Ferrosenil <i>spiro</i> siklik fosfazen türevlerinin yapısı .....	26
Şekil 2.21 <i>spiro-ansa-spiro-</i> ( <b>sas</b> ), <i>ansa-spiro-ansa-</i> ( <b>asa</b> ) ve <i>bisiklo-2,6-ansa-spiro-</i> Tetrasiklofosfazen türevlerinin yapısı .....	27
Şekil 2.22 Ferrosenil süstitüe tetrasiklofosfazenlerin yapısı .....	28

Şekil 2.23 pUC19 DNA'nın değişik konsantrasyonlardaki fosfazen $\text{Cu}^{+2}$ kompleksi ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2 hattı... $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 'i, 3-7 hatları artan konsantrasyonlardaki (3:3.0, 4:5.0, 5:7.0, 6:10.0 ve 7:12.0 $\mu\text{M}$ ) kompleks/DNA etkileşimlerini göstermektedir. ....	28
Şekil 2.24 pUC19 DNA'nın fosfazen $\text{Cu}^{+2}$ kompleksi ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2-8 hatları zamana karşı (2:1, 3:3, 4:5, 5:7, 6:12, 7:24 ve 8:48 saat) kompleks/DNA etkileşimlerini göstermektedir. ....	29
Şekil 2.25 DNA ile etkileşimleri incelenen fosfazen türevleri .....	30
Şekil 2.26 Siklofosfazen $\text{Zn}^{+2}$ kompleksi tarafından pBR322 plazmid DNA'nın süper sarmal yapısının parçalanması. Hat 1 kontrol DNA'yı, hat 2 kontrol DNA (24 saat)'yı ve hatlar 3-5 sırası ile 12, 16 ve 24 saat sonra DNA-kompleks etkileşimini göstermektedir.....	30
Şekil 2.27 NN veya NO <i>spirosiklik</i> monoferrosenil siklotrifosfazenlerin yapısı.....	32
Şekil 2.28 Fosfazen dolgulu yüksek performanslı kompozitin yapısı .....	33
Şekil 2.29 Antimikrobiyal aktivite gösteren fosfazen Ru(II) kompleksi.....	34
Şekil 2.30 DASD ve ferrosen süstitüe fosfazen türevlerinin yapısı.....	36
Şekil 2.31 Spermin türevli <i>dispirobino</i> ve <i>dispiroansa</i> siklotrifosfazenler .....	37
Şekil 2.32 Aziridinil süstitüe siklofosfazenlerin yapısı.....	37
Şekil 2.33 İnsan prostat kanser hücrelerine karşı anti-tümör etki gösteren fosfazen türevleri .....	38
Şekil 2.34 Tiramin'in yapısı.....	38
Şekil 5.1 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın tiramin podand (2) ile tepkime mekanizması ve kısmen süstitüe (3) ve tamamen heterohalkalı amin süstitüe (4) fosfazenlerin sentezi.....	61
Şekil 5.2 Sentezlenen bileşikler için karbon ve proton işaretlemeleri .....	69
Şekil 5.3 Tiramin Schiff bazı (1)'in ORTEP diyagramı .....	79
Şekil 5.4 Tiramin Schiff bazı (1)'in paketlenme diyagramı .....	79
Şekil 5.5 Tiramin Schiff bazı (1)'in tautomerik formları.....	80
Şekil 5.6 Tiramin Schiff bazı (1)'in polimorfunun ORTEP diyagramı .....	81
Şekil 5.7 Tiramin Schiff bazı (1)'in polimorfunun zigzag zincirleri .....	81
torsiyon açıları ( $^\circ$ ).....	83
Şekil 5.8 Kısmen süstitüe spiro-fosfazen (3)'ün ORTEP diyagramı .....	84
Şekil 5.9 Kısmen süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3)'ün paketlenme diyagramı .....	84
Şekil 5.10 Kısmen süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3)'ün a. fosfazen halkasının ve b. 6-üyel <i>spiro</i> -halkasının konformasyonu .....	86
Şekil 5.11 a. Zwitteriyonik model ve b. negatif hiperkonjugasyon .....	86
açıları ve torsiyon açıları ( $^\circ$ ).....	89

Şekil 5.12 Tamamen Pip süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b)'nin farklı eksenlerden iki parça halinde ORTEP diyagramı .....	90
Şekil 5.13 Tamamen Pip süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b)'nin paketlenme diyagramı .....	91
Şekil 5.14 Tamamen Pip süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b)'nin a. fosfazen halkasının, b. <i>Spiro</i> .....	91
halkasının ve c. Pip halkalarının konformasyonu .....	91
Şekil 5.15 a. Kısmen ve b. tamamen heterohalkalı amin süstitüe 6-üyelı <i>spiro</i> -fosfazenlerin ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha$ ) ile $\delta P_{OPN}$ kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişki.....	95
Şekil 5.16 Kısmen ve tamamen heterohalkalı amin süstitüe 6-üyelı <i>spiro</i> -fosfazenlerin... elektron yoğunluğu transfer parametreleri $\Delta(P-N)$ ile a. $\delta P_{OPN}$ kimyasal kayma.... değerleri ve b. $\Delta(\delta P)$ kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişki .....	95
Şekil 5.17 $N_3P_3Cl_6$ ve kısmen (3) ve tamamen heterohalkalı amin (4a-4g) süstitüe <i>spiro</i> -fosfazen türevlerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar .....	100
Şekil 5.18 Tiramın, salisilaldehit, (1), (2), Pir, Pip, Morf, DASD, AEPir, AEPip ve AEMorf'in pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar.....	100
Şekil 5.19 DNA' nın Form I, Form II ve Form III yapısı .....	101
Şekil 5.20 Bileşik (1) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV- <i>vis</i> spektrumu .....	102
Şekil 5.21 Bileşik (3) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV- <i>vis</i> spektrumu .....	103
Şekil 5.22 Bileşik (4e) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV- <i>vis</i> spektrumu .....	104
Şekil 6.1 Çalışma kapsamında oluşmayan fosfazen bileşikleri .....	106

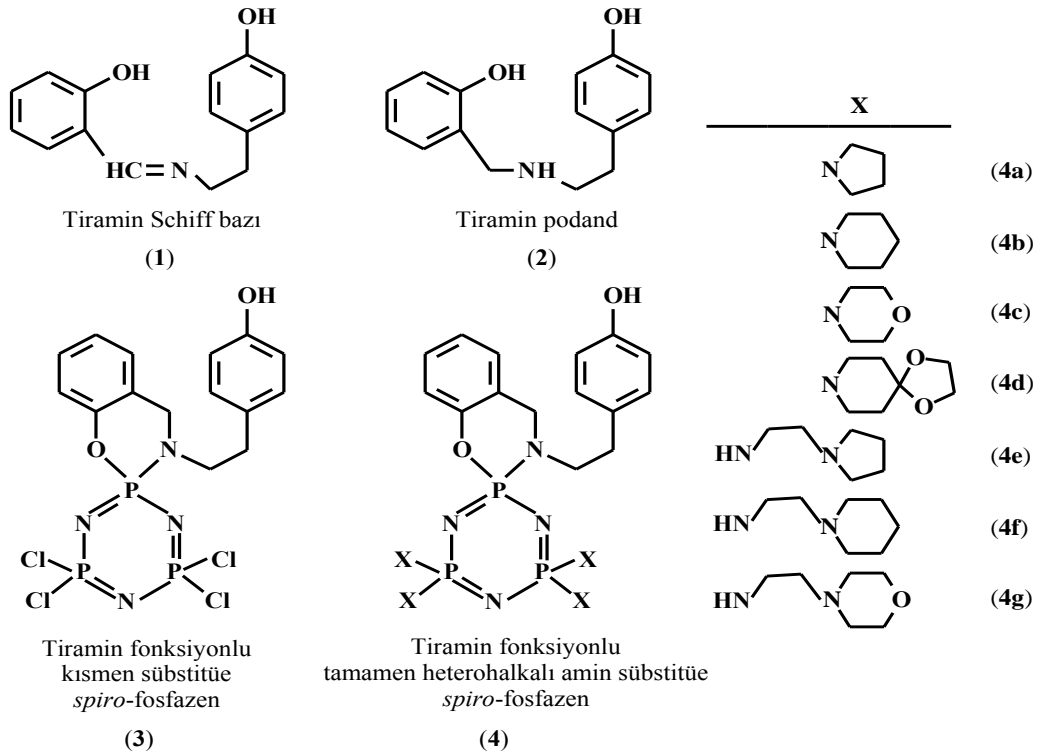
## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı ve adlandırılması.....	3
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler .....	42
Çizelge 3.2 Kimyasal madde ve çözücülerin kullanımı.....	43
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları [hesaplanan (bulunan)].....	62
Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin kütle spektroskopisi sonuçları .....	63
Çizelge 5.3 Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu verileri ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ).....	64
Çizelge 5.4 Fosfazen türevleri (3 ve 4)'ün $^{31}\text{P}$ NMR verileri ( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm).....	67
Çizelge 5.5 Bileşikler (1–4)'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrum verileri ( $^a$ DMSO, $^b$ $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) .....	70
Çizelge 5.6 Bileşikler (1–4)'ün $^1\text{H}$ NMR spektrum verileri ( $^a$ DMSO, $^b$ $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz, t:tekli, i:ikili, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik,.....	74
Çizelge 5.7 Tiramin Schiff bazı (1) için kristallografik veriler .....	76
Çizelge 5.8 Tiramin Schiff bazı (1)' in bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ve torsiyon açıları ( $^\circ$ ) .....	78
Çizelge 5.9 Tiramin Schiff bazı (1)'in hidrojen bağ <sup>a</sup> geometrisi .....	80
Çizelge 5.10 Kısmen sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3) için kristallografik veriler .....	82
Çizelge 5.11 Kısmen sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (3)'ün bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ve.....	83
Çizelge 5.12 Tamamen Pip sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b) için kristallografik veriler ....	88
Çizelge 5.13 Tamamen Pip sübstitüe <i>spiro</i> -fosfazen (4b)'nin bağ uzunlukları (Å), bağ .....	89
Çizelge 5.14. Literatürde yer alan 6-üyelı <i>spiro</i> -halkası içeren bileşikler ve $\alpha'$ , a, a', b ve b' işaretlemeleri.....	93
Çizelge 5.15 4-Hidroksifeniletıl pendand kollu <i>spiro</i> -fosfazenler (3 ve 4b) ve 6-üyelı <i>spiro</i> -halkası içeren fosfazen türevleri (I-V) için ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha'$ ), bağ uzunlukları (a, a', b ve b'), $\delta P_{\text{OPN}}$ kimyasal kayma, $\Delta(\text{P-N})$ ve $\Delta(\delta P)$ değerleri.....	94
Çizelge 5.16 Bileşiklerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ( $\mu\text{M}$ ) .....	97

## 1. GİRİŞ

Halkalı fosfazenler  $[N=PR_2]_n$  ( $n=3, 4, 5, \dots$ ), trivalent azot ve pentavalent fosfor atomlarına sahip olan ve her bir fosfor atomuna bağlı organik, anorganik veya organometalik iki yan grup (R) içeren anorganik bileşiklerdir. Hekzaklorosiklotrifosfazen [halkalı trimer,  $(N=PCl_3)_3$ ,  $N_3P_3Cl_6$ ], fosfazen kimyasında fosfazen türevlerinin hazırlanmasında kullanılan önemli bir başlangıç bileşiğidir.  $N_3P_3Cl_6$  bileşiğindeki Cl-atomları, birden altıya kadar aynı ya da birbirinden farklı gruplar ile yer değiştirilebilir. Bu nedenle fosfazen kimyasında PN/süstitüent kombinasyonlarında bir sınır bulunmamaktadır. Farklı yan gruplara ve farklı uygulama alanlarına sahip çok sayıda halkalı fosfazen türevi,  $N_3P_3Cl_6$  halkasındaki P-atomlarına bağlı ve oldukça reaktif olan Cl-atomlarının  $-NH$  veya  $-OH$  gruplarını içeren nükleofiller [örneğin primer ve sekonder aminler, poliaminler, aromatik dioller, vb.] ile süstitüsyon tepkimelerinden hazırlanmaktadır.  $N_3P_3Cl_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile süstitüsyon tepkimeleri, çok sayıda yapısal izomerin ve stereozomerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda halkalı fosfazenler konusundaki çalışmalar, bu izomerlerin tepkimelerdeki tercih sebebini anlama odaklıdır. Birden fazla fonksiyonel gruba sahip olan nükleofiller ile gerçekleştirilen süstitüsyon tepkimelerinde, iki fonksiyonel grubun fosfazen halkasındaki aynı fosfor atomuna bağlanması ile *spiro-*, farklı fosfor atomlarına bağlanması ile *ansa-*, farklı fosfazen halkalarındaki fosfor atomlarına bağlanması ile *bino-süstitü* izomerler oluşmaktadır. Bu tepkimelerde oluşan yapıların doğası ise fonksiyonel grubun zincir uzunluğu, tepkime sıcaklığı ve çözücünün polarlığı gibi birçok faktöre bağlı olarak kontrol edilebilmektedir. Diğer taraftan aziridin, pirolidin, morfolin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan gibi heterohalkalı amin süstitü halkalı fosfazen türevlerinin antimikrobiyal ve antitümör aktivite gösterdiği ve DNA'nın hareketliliğini değiştirdiği bilinmektedir. Ancak, bu tip çalışmalar literatürde oldukça sınırlı sayıdadır. Bu bakımdan, bu tez çalışmaları kapsamında halkalı fosfazen türevlerinin uygulama alanlarını biyolojik sistemlere doğru genişletmek ve dolayısı ile antimikrobiyal özelliklerini ve DNA ile etkileşimlerini araştırmak için tiramin fonksiyonlu 4-hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen süstitü *spiro-fosfazen* (**3**)'ün elde edilmesi ve bu bileşik yapısına heterohalkalı amin {pirolidin (Pir), piperidin (Pip), morfolin (Morf),

1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), 1-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir) ve, 1-(2-aminoetil)piperidin (AEPip) 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf)} gruplarının dahil edilmesi ile tamamen heterohalkalı amin süstitüe yeni *spiro*-fosfazen türevleri (**4a-4g**)'nin sentezlenmesi amaçlandı. Bu kapsamda genel yapıları Şekil 1.1'de ve özgün formülleri Çizelge 1.1'de verilen 8'i orijinal (**3** ve **4a-4g**) olmak üzere toplam 10 bileşik [1 adet tiramin Schiff bazı (**1**), 1 adet tiramin podand (**2**), 1 adet kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**) ve 7 adet tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazen (**4a-4g**)] sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı, element analizi, FTIR, MS, bir boyutlu (1D)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR ve iki boyutlu (2D) heteronükleer kimyasal kayma korelasyonu (heteronuclear single quantum correlation, HSQC) yöntemleri ile karakterize edildi. Tek kristali elde edilebilen bileşiklerin (**1**, **3** ve **4b**) katı hal yapısı, X-ışınları kırınım metre verilerinden yararlanılarak aydınlatıldı. Fosfazen halkalarının bağ uzunlukları ve bağ açıları ile fosfor atomlarının  $^{31}\text{P}$  NMR kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin (**1-3**, **4a-4g**) bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal özellikleri araştırıldı ve pBR322 plazmid DNA ile etkileşimleri incelendi.



Şekil 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı ve adlandırılması

No	Yapı	Adlandırma
(1)		2-[( <i>E</i> )-2-(4-Hidroksifeniletıl)iminometil]fenol
(2)		2-{[2-(4-Hidroksifeniletıl)amino]metil}fenol
(3)		4',4',6',6'-Tetrakloro-3-(4-hidroksifeniletıl)-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> - <i>spiro</i> {[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin}}
(4a)		4',4',6',6'-Tetra(1-pirolidinil)-3-(4-hidroksifeniletıl)-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> - <i>spiro</i> {[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin}}



Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı ve adlandırması (devam)

(4b)		<p>4',4',6',6'-Tetra(1-piperidinil)-3-(4-hidroksifeniletıl)-3<i>H</i>,4<i>H</i>- <i>spiro</i> {[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin}}</p> <p>4',4',6',6'-Tetra(1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-(4-hidroksifeniletıl) <i>spiro</i>[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>] siklotrifosfazen]</p>
(4c)		<p>4',4',6',6'-Tetra(4-morfolinil)-3-(4-hidroksifeniletıl)-3<i>H</i>,4<i>H</i>- <i>spiro</i> {[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin}}</p> <p>4',4',6',6'-Tetra(4-morfolinil)-3,4-dihidro-3-(4-hidroksifeniletıl) <i>spiro</i>[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>] siklotrifosfazen]</p>
(4d)		<p>4',4',6',6'-Tetra(1,4,7-dioksazonan-7-il)-3-(4-hidroksifeniletıl)-3<i>H</i>,4<i>H</i>- <i>spiro</i> {[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin}}</p> <p>4',4',6',6'- Tetra(1,4,7-dioksazonan-7-il)-3,4-dihidro-3-(4-hidroksifeniletıl) <i>spiro</i>[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>] siklotrifosfazen]</p>

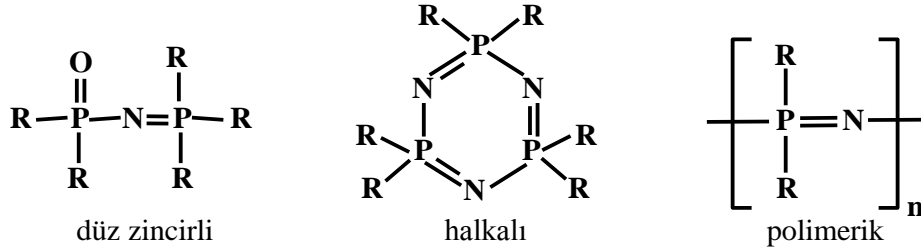
Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı ve adlandırması (devam)

(4e)		<p>4',4',6',6'-Tetra{1-[4-(2-aminoetil)pirolidinil]-3-(4-hidroksifeniletil)-3H,4H- spiro[[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin]}</p>
(4f)		<p>4',4',6',6'-Tetra{1-[4-(2-aminoetil)piperidinil]-3-(4-hidroksifeniletil)-3H,4H- spiro[[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin]}</p>
(4g)		<p>4',4',6',6'-Tetra{4-[4-(2-aminoetil)morfolinil]-3-(4-hidroksifeniletil)-3H,4H- spiro[[1,3,2-benzoksazafosfinin]-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin]}</p>

## 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1 Fosfazenler

Fosfazenler  $[(N=PR_2)_n]$ , fosfor ve azot atomları arasında çift bağ bulunduran,  $(P=N)_n$  birimlerinin tekrarından oluşan ve her bir fosfor atomunda organik, anorganik veya organometalik iki yan grup (R) içeren ve düz zincirli, halkalı ve polimerik yapıda bulunabilen bileşiklerdir (Şekil 2.1) (Shaw vd. 1962, Allen, 1994). Yapılarındaki P=N çift bağından dolayı inorganik ve organik çözücülerde çözünmelerinden dolayı organik karakter taşımaktadırlar (Chandrasekhar vd. 2007). Özellikle halkalı ve polimerik fosfazen türevleri, temel ve uygulamalı bilimlerde çok ilgi çekici inorganik bileşiklerdir (De Jaeger ve Gleria 1998). Bugüne kadar 5000' den fazla farklı fosfazen türevi elde edilmiş ve bu türevlerin yapısı aydınlatılmıştır.



Şekil 2.1 Düz zincirli, halkalı ve polimerik yapıdaki fosfazen bileşikleri için örnekler

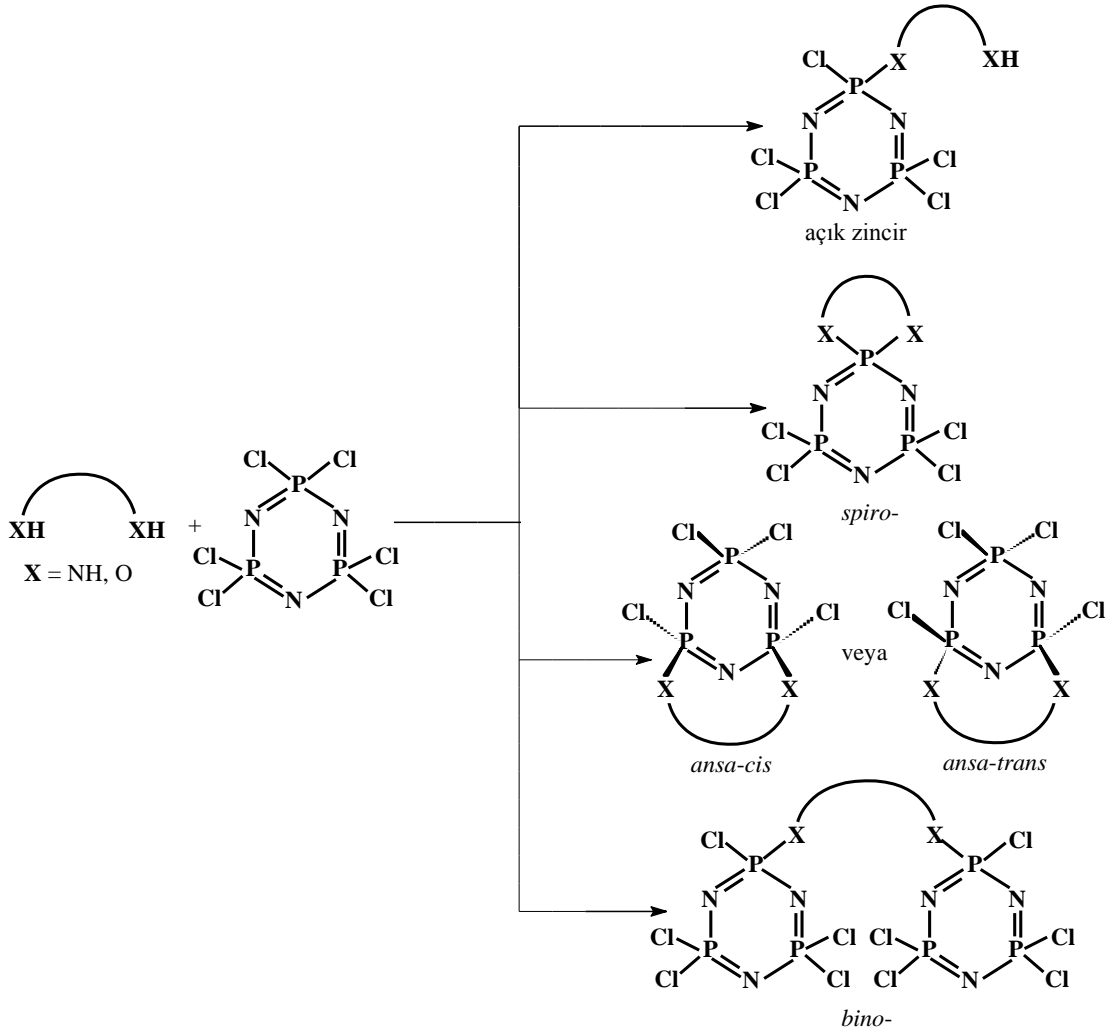
Yan grup olarak Cl-atomları ihtiva eden klorofosfazenler, Cl-atomlarının reaktivitesinden dolayı aminoliz, alkoliz, fenoliz ve Friedel-Crafts gibi birçok nükleofilik ve elektrofilik tepkimeler verebilmekte (Allcock vd. 1996, 2001, Çil vd. 2006, Dal ve Süzen 2007, Liu vd. 2012, Koran vd. 2013, Yenilmez vd. 2013), elde edilen fosfazen bileşikleri Cl-atomu ile yer değiştiren yan grubun tipine bağlı olarak farklı fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler kazanabilmekte (Brandt vd. 1999, Davies vd. 2000, Gleria ve De Jaeger 2004) ve bu nedenle endüstriyel ve tıbbi alanlarda geniş yelpazede uygulama alanı bulabilmektedir. Fosfazenler, hidrolik sıvılar veya yağlayıcılar (Nader vd. 1992), elektrik iletkenleri (Inoue vd. 2007), iyonik sıvılar (Moriya vd. 2001, Omotowa vd. 2004), iyon transfer membranı (Allcock vd. 2001,

Singh vd. 2005), sıvı kristal malzemeler (Allcock ve Kim 1991), biyomedikal malzemeler (Cohen vd. 1990), sentetik kemik (Greish vd. 2005), organik polimerler için alev geciktirici katkıları (Huang vd. 2001, El Gouri vd. 2011, Qian vd. 2011), yanmaz fiberler (Kuan ve Lin 2004), ışık yayan diyotlar (Schroögel vd. 2011), lityum-iyon pilleri için elektrolitler (Sazhin vd. 2011) ve yüksek mol kütlesine sahip inorganik polimerler için monomerler (Bilge, 2011) olarak uygulama alanlarına sahiptir.  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  biriminin üç kez tekrarlandığı heksaklorosiklofosfazen (halkalı trimer,  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ), fosfazen türevlerinin hazırlanmasında kullanılan önemli bir başlangıç bileşiğidir.  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  bileşiğindeki Cl-atomları, birden altıya kadar aynı ya da birbirinden farklı gruplar ile yer değiştirebileceği için fosfazen kimyasında PN/sübstituent kombinasyonlarında bir sınır bulunmamaktadır (Gleria ve De Jaeger 2004). Farklı yan gruplara ve farklı uygulama alanlarına sahip çok sayıda halkalı fosfazen türevi,  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  halkasındaki fosfor atomlarına bağlı ve oldukça reaktif olan Cl-atomlarının –NH veya –OH gruplarını içeren nükleofiller [örneğin primer ve sekonder aminler (Contractor vd. 1987, Bilge vd. 2004a, Özgüç vd. 2005, Voznicová vd. 2008, Özyay vd. 2011), poliaminler (Kılıç vd. 1991, Porwolik-Czomperlic vd. 2002) ve aromatik dioller (Kılıç vd. 1996, Carriedo vd. 2002, Kumar vd. 2008, Gu vd. 2010, Coşut vd. 2011, Ogden vd. 2011, Erdener ve Yıldız 2012)] ile süstitüsyon tepkimelerinden hazırlanmaktadır.

$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile süstitüsyon tepkimeleri, çok sayıda yapısal izomerin ve stereoizomerin oluşumuna neden olduğundan, son yıllarda halkalı fosfazenler konusundaki çalışmalar bu izomerlerin tepkimelerdeki tercih sebebinin araştırılmasına ve anlamaya yöneliktir (Jung vd. 2003, Beşli vd. 2009, Işıklan vd. 2010b). Birden fazla fonksiyonel gruba sahip olan nükleofiller ile gerçekleştirilen süstitüsyon tepkimelerinde fonksiyonel grupların fosfor atomlarına bağlanma kombinasyonlarına göre farklı fosfazen türevleri sentezlenebilmektedir. İki fonksiyonel grubun fosfazen halkasındaki aynı fosfor atomuna bağlanması ile *spiro-*, farklı fosfor atomlarına bağlanması ile *ansa-*, farklı fosfazen halkalarındaki fosfor atomlarına bağlanması ile *bino-* fosfazen türevleri oluşmaktadır (Chandrasekhar vd. 1990, Elias ve Shreeve 2001, Benson vd. 2007) (Şekil 2.2). Nükleofildeki fonksiyonel gruplardan birisi sadece bir fosfor atomuna bağlanıyorsa, *açık zincirli* yapı oluşmaktadır (Murr vd. 1984, Bakili vd. 1989, De Jaeger ve Gleria 1998). Oluşan bu yapıların doğası ise bağlanan çok

fonksiyonlu nükleofilin zincir uzunluğuna ve fonksiyonel gruba bağlı olarak değişmektedir (Bohdana vd. 1999, Samson ve Chen 1999, Kumar vd. 2011a).

Bazı aminofosfazenlerin antikarsinojen ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu ve HIV virüsüne karşı aktiflik gösterdiği (Brandt vd. 2001) bulunmuştur. Bu bileşiklerin düşük toksisiteye sahip olmalarından dolayı kemoterapik uygulamalarda avantajlar sağlayacağı bildirilmiştir (Beak vd. 2000). Son yıllarda tümör önleyici etkileri ve DNA ile etkileşimleri aziridin, pirolidin, morfolin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan gibi heterohalkalı amin süstitüentlerini içeren halkalı fosfazen türevlerini önemli kılmıştır (İlter vd. 2010, Asmafiliz vd. 2009, 2012). Özellikle aziridin süstitüe siklofosfazen türevlerinin güçlü bir antitümör etkiye sahip olduğu ve AIDS'e bağlı limphoma'ya karşı koruyucu özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Huizen vd. 1983, Sassus vd. 1985, Brandt vd. 2001). Mono ve poli amino süstitüe halkalı fosfazenlerin HT-29 insan kolon kanseri, Hep2 insan laringeal epidermoid kanseri ve Afrika yeşil maymunu böbrek (Vero) hücreleri üzerinde sitotoksik aktivitesinin belirlenmesi ve apoptozu azaltması nedeni ile kanser hastalıklarının tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğu ifade edilmiştir (Yıldırım vd. 2012). Bunun yanında bazı fosfazen türevlerinin çeşitli hastalıklara neden olan bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Brant vd. 2001, Siwy vd. 2006, İlter vd. 2010, Tümer vd. 2013, Akbaş vd. 2013).

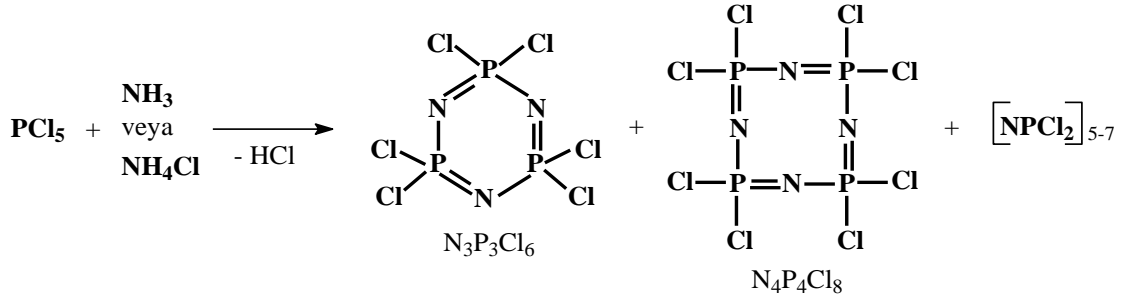


Şekil 2.2  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile tepkimesinden oluşan ürünler

## 2.2 Fosfazenlerin Tarihçesi

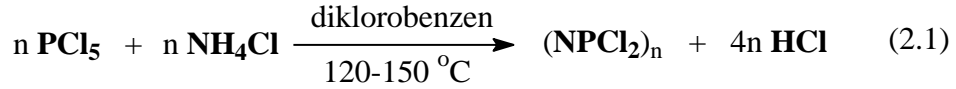
İlk fosfazen bileşiği olan heksaklorosiklotrifosfazen ( $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ), 1834 yılında Wohler ve Rose tarafından fosforpentaklorür ile amonyum klorürün tepkimesinden sentezlenmiştir. Fosfazenlerin ampirik formülü 1844 yılında Gerhardt ve Laurent tarafından  $\text{N}(\text{P}(\text{Cl})_2)_3$  olarak ifade edilmiş ve ilerleyen yıllarda Gladstone, Holmes ve Wichelhaus tarafından fosfazen bileşiğinin molekül formülününün  $(\text{NP}(\text{Cl})_2)_3$  şeklinde olduğu ispatlanmıştır (Allcock 1972). 1895-1898 yılları arasında Stokes, yaptığı çalışmalarda trimerik  $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$  ve tetramerik  $[\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8]$  fosfazenleri ayırmayı başarmıştır. Stokes ayrıca  $-\text{P}=\text{N}$  birimlerinin 5, 6 ve 7 defa tekrar ettiği halkalı fosfazenleri de elde etmeyi başarmıştır

(Şekil 2.3). Stokes bu bileşiklerin hidroliz ve süstitüsyon tepkimleri üzerine çalışmış ve ısıtıldıkları zaman elastomerik yapılar dönüşüğünü belirtmiştir (Stokes 1895).



Şekil 2.3 Stokes tarafından sentezlenen fosfazen bileşikleri

Schenck ve Römer 1924 yılında  $(\text{NPCl}_2)_3$  ve  $(\text{NPCl}_2)_4$ 'ün yüksek verim ile sentezlemesi için modern bir yöntem geliştirmiştir (Tepkime 2.1). Meyer ve arkadaşları 1936 yılında bu bileşiklerin yapısını X-ışınları kristallografi yöntemi ile aydınlatmıştır. 1943 yılında Brockway ve Bright, heksazklorosiklotrifosfazatrienin elektron-difraksiyonunu çalışmıştır (Allcock 1972).

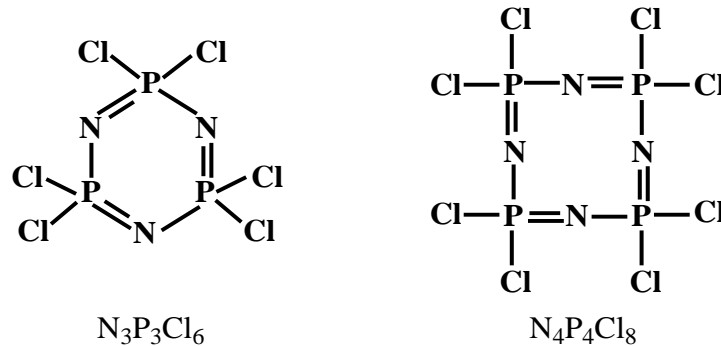


1960'lı yılların başlarına kadar fosfazenler üzerine yapılan çalışmalar rutin bir hızda devam etmiştir. Sentez ve enstrümental tekniklerin gelişmesi beraberinde fosfazen bileşiklerinin süstitüsyon tepkimleri, yapı tayini vb. çalışmaların hızında artış görülmüştür. Allcock ve Kugel tarafından 1965 yılında ilk poli(diklorofosfazen) bileşiğinin 250 °C' ta halkalı trimerik diklorofosfazenin  $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$  halka açılması polimerizasyon tepkimesi ile elde edilmesini takiben fosfazen polimerleri konusundaki çalışmalar, hızlı bir gelişme göstermiş (Allcock ve Kugel 1965) ve şu ana kadar yarı iletkenlerden sıvı kristal materyallere, non lineer optik ve yüksek kırılma indisine sahip camlardan biyolojik uyumlu materyallere ve yanmaz fiberlere kadar birçok endüstriyel uygulamalarda kullanılan 700 adet fosfazen polimeri elde edilmiştir.

Fosfazen bileşiklerinin kiral özellik gösterebileceği ilk defa 1962 yılındaki bir makalede tartışılmış (Shaw 1962) ve çok sayıda kiral fosfazen bileşiği sentezlenmiştir. Fosfazen bileşiklerinin alkoliz, aminoliz, organometalik vb. bileşikler ile süstitüsyon tepkimeleri ve bu bileşiklerin kullanım alanları konusundaki çalışmalar artan bir hızla devam etmektedir. Ayrıca halkalıfosfazenlerin yapısındaki -P=N birimlerinden dolayı organik çözücülerde çözünebilmesi, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmaktadır (Davies 2000, Bilge vd. 2004a).

### 2.3 Halkalı (Siklo) Fosfazenler

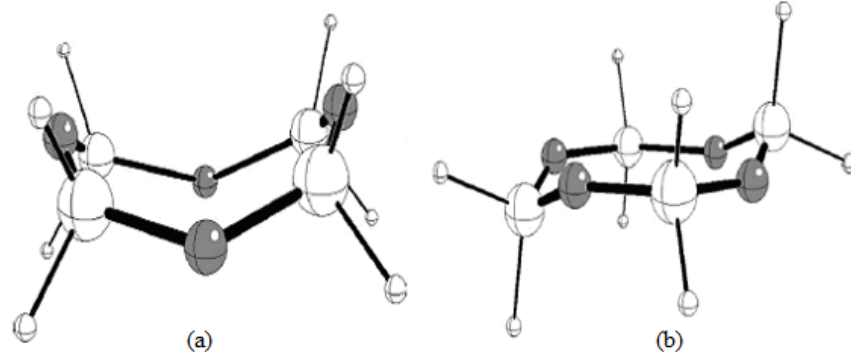
Halkalı yapıya sahip fosfazenler, fosforpentaklorür ile amonyum tuzlarının klorobenzen ya da yüksek kaynama noktasına sahip *s*-TCE gibi çözücülerdeki tepkimesinden elde edilmektedir (Walker 1972). Halkalı dihalofosfazenler (N=PX<sub>2</sub>)<sub>n</sub> genel formülü ile gösterilmektedir (X: F, Cl ; n: 3-12). Dihalofosfazenlerin en bilinen ve üzerinde en çok çalışılan örnekleri, P=N birimlerinin birbirini üç defa tekrar ettiği heksaklorosiklotrifosfazen (halkalı trimerik diklorofosfazen, N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) ve oktaklorosiklotetrafosfazen (halkalı tetramerik diklorofosfazen, N<sub>4</sub>P<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub>) bileşikleridir (Şekil 2.4). Ayrıca P=N birimlerinin daha fazla sayıda tekrar ettiği halkalı yapıya sahip fosfazen bileşikleri de bilinmektedir (De Jaeger ve Gleria 1998). İyodofosfazenler hakkında sınırlı sayıda bilgi bulunmakla beraber bromofosfazen bileşikleri aminoliz tepkimeleri sonucunda elde edilebilmektedir (Allen 1994).



Şekil 2.4 Trimerik N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> ve tetramerik N<sub>4</sub>P<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub> diklorosiklofosfazenler

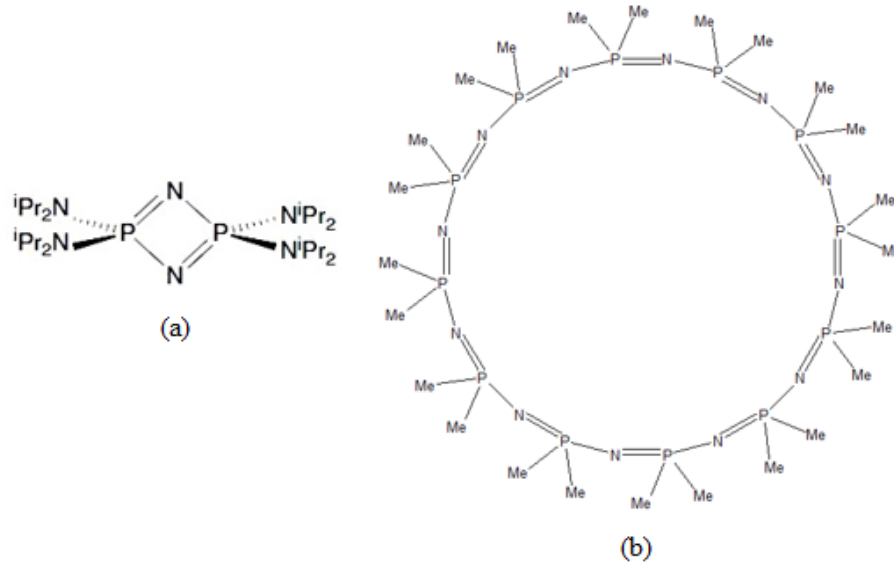


Trimerik fosfazen halkası düzlemsel yakın bir yapıya sahipken tetramerik fosfazen halkası kararlı sandalye konformasyonu olan *T* formuna ve daha az kararlı konformasyon olan *K* formuna sahip olabilmektedir (Şekil 2.5) (Wagner ve Vos 1968). Ancak Cl<sup>-</sup> atomları yerine daha küçük hacimli olan F<sup>-</sup> atomları geldiğinde halka düzlemselleşmektedir (Breaza 2000).



Şekil 2.5 Tetramerik fosfazen N<sub>4</sub>P<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub>'in a. *K* ve b. *T* konformasyonu

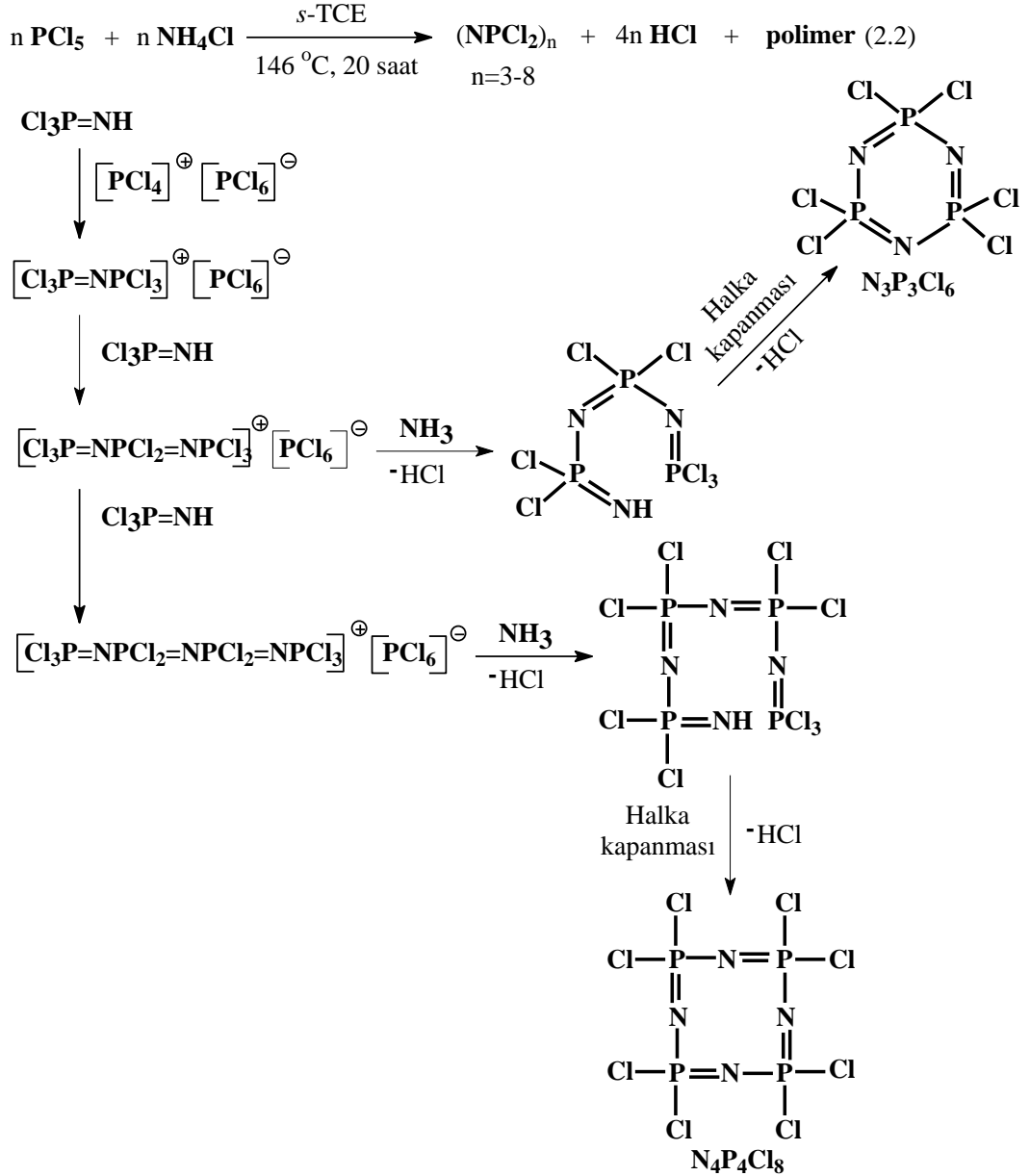
Halkalı fosfazenlerin şu ana kadar sentezlenmiş olan en küçük örneği tetrakis(diizopropilamin)siklodifosfazen [N<sub>2</sub>P<sub>2</sub>(*i*-Pr<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] (Baceirado vd. 1984). ve en büyük örneği tetraikosametilsiklododekafosfazen [N<sub>12</sub>P<sub>12</sub>Me<sub>24</sub>] (Oakley vd. 1985) bileşiğidir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Halkalı fosfazenlerin a. en küçük ve b. en büyük örneği

## 2.4 Halkalı Fosfazenlerin Sentezi

Halkalı fosfazenlerin sentezinde en bilinen yöntemlerden biri,  $\text{PCl}_5$  ile  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 'nin *s*-TCE ya da klorobenzen gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerdeki tepkimesidir (Tepkime 2.2) (Emsley vd. 1971).  $\text{PCl}_5$  ile  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 'nin tepkimesinden tek bir ürün oluşmamaktadır. Bu tepkime ile düz zincirli fosfazen oluşumu %5, halkalı fosfazen ürün oluşumu ise % 90 civarındadır. Halkalı bileşiklerin kendi içerisindeki oranı değişmekle beraber  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın oluşma oranı yaklaşık olarak %40,  $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ 'in oluşma oranı ise yaklaşık %20'dir.

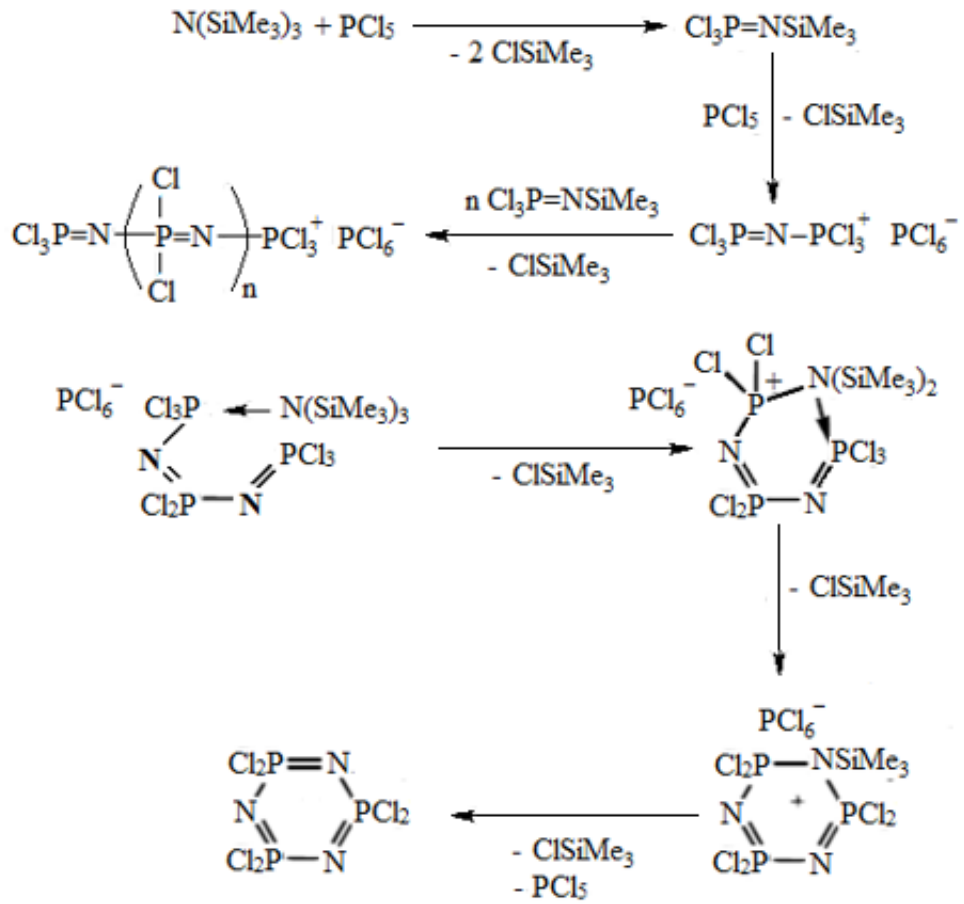


Tepkimenin ilk basamağında HCl gazı ayrılmaktadır. Düz zincirli yapıya ardı ardına eklenen  $\text{PCl}_5$  ve  $\text{NH}_3$  birimleri ile zincir uzamaktadır.  $\text{PCl}_5$  susuz çözeltilerde kısmen  $[\text{PCl}_4]^+$  ve  $[\text{PCl}_6]^-$  iyonlarına ayrılmaktadır. Tepkime ortamından  $[\text{Cl}_3\text{P}=\text{NP}(\text{Cl})_3]^+[\text{PCl}_6]^-$  ve  $[\text{Cl}_3\text{P}=\text{NP}(\text{Cl})_2\text{N}=\text{PCl}_3]^+[\text{PCl}_6]^-$  gibi bazı ara ürünler de oluşabilmektedir. İyonik türlerin  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile ısıtılması sonucunda halkalı bileşikler elde edilmektedir. Tepkimenin ilk basamağında  $[\text{PCl}_4]^+$  katyonu ile  $\text{NH}_3$  arasında kararsız bileşikler oluşmaktadır. Bundan sonra zincir büyümesi halkalaşma tepkimesi ile yarışmalı olarak yürümektedir. Zincir uzaması 6-üyel fosfazen bileşiği oluşuncaya kadar devam etmektedir. 6-Üyel fosfazen yapısından halka kapanması ile  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  oluşmaktadır. Halka kapanması gerçekleşmez ve zincir uzamaya devam ederse 8-üyel fosfazen yapısı oluşmakta ve bu fosfazenin halka kapanmasından  $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$  elde edilmektedir. Halkalı ve düz zincirli polimerik yapıdaki bileşikler, petrol eterindeki çözünürlük farklarından yararlanılarak ayrılabilir. Halkalı bileşikler  $(\text{PNCl}_2)_{(3-8)}$ 'in birbirinden ayrılması, fraksiyonlu kristallendirme, fraksiyonlu destilasyon ve sülfirik asit ekstraksiyonu ile sağlanabilir. Tepkimede  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 'den  $\text{NH}_3$  oluştuğu düşünülmektedir (Allcock 1972).

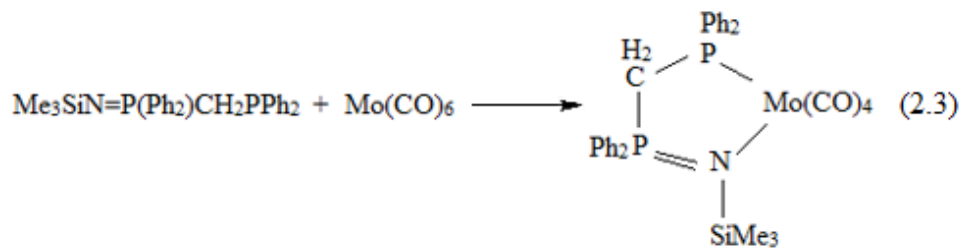
Halkalı fosfazenlerin sentezinde,  $\text{N}(\text{SiMe}_3)_3$  bileşiği de kullanılabilir ve farklı büyüklükteki halkalar ve düz zincirli fosfazenler elde edilebilmektedir (Allcock 1972). Şekil 2.7'de  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın sentezine ilişkin bir yöntem görülmektedir. Halka kapanmadan zincir büyümesinin devam etmesi sonucunda daha büyük halkalar, oligomerler ve polimer de oluşmuş ve tepkime süresi ve sıcaklık gibi parametreler değiştirilerek oluşan ürünlerin verimi değiştirilebilmiştir (Allcock 1999).

Halkalı fosfazenlerin sentezlenmesi için kullanılan yöntemlerden biri de düz zincirli fosfazen türevlerinin kullanıldığı yöntemdir (Tepkime 2.3). Elde edilen halka, geçiş metali içeren karbon veya kükürt atomuna sahip bir heterosiklofosfazendir (Allen 1994).

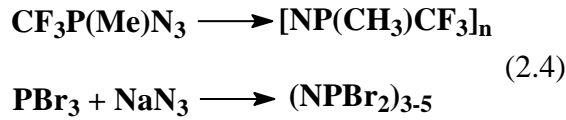
Süstitüent içeren klorofosforanlar  $[\text{R}_2\text{PCl}_3, \text{R}: \text{alkil, aril, dialkilamino}]$ 'ın  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile tepkimesinden halkalı fosfazen türevleri  $(\text{NPR}_2)_n$  elde edilebilmektedir (Allen 1994).



Şekil 2.7  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın  $\text{N}(\text{SiMe}_3)_3$  ve  $\text{PCl}_5$ 'ten yola çıkılarak sentezi

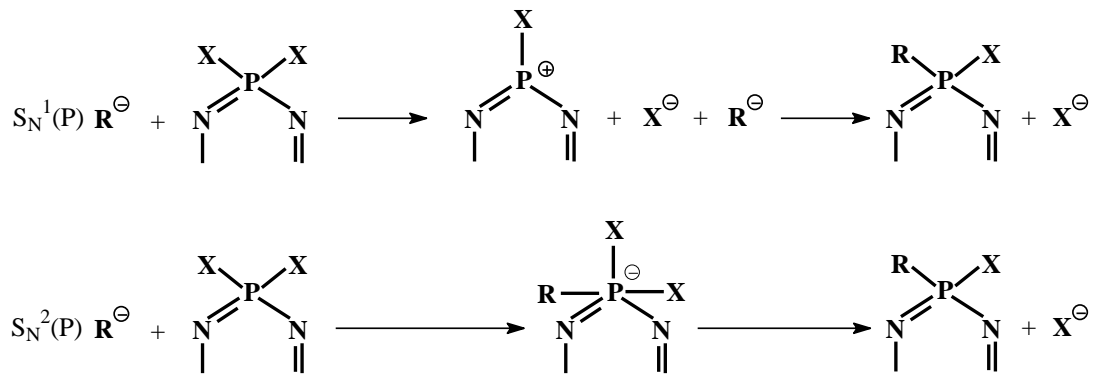


Siklofosfazenleri elde etmek için fosforazidlerden moleküler azotun termal veya fotokimyasal eliminasyon yöntemi de kullanılmaktadır (Tepkime 2.4) (Allen 1994).



## 2.5 Halkalı Fosfazenlerin Nükleofilik Sübstitüsyon Tepkimeleri

Halkalı fosfazenlerin nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleri,  $S_N^1$  ya da  $S_N^2$  mekanizmasına göre yürümektedir.  $S_N^1(\text{P})$  mekanizması disosiyatif mekanizma ile ve üç koordinasyonlu fosfor atomu üzerinden yürürken,  $S_N^2(\text{P})$  mekanizması asosiyatif mekanizma ile ve beş koordinasyonlu fosfor atomu üzerinden yürümektedir (Şekil 2.8) (Allcock 1972).



Şekil 2.8 Halkalı fosfazenlerin nükleofilik sübstitüsyon tepkime mekanizması

### 2.5.1 Halkalı fosfazenlerin aminler ile tepkimeleri

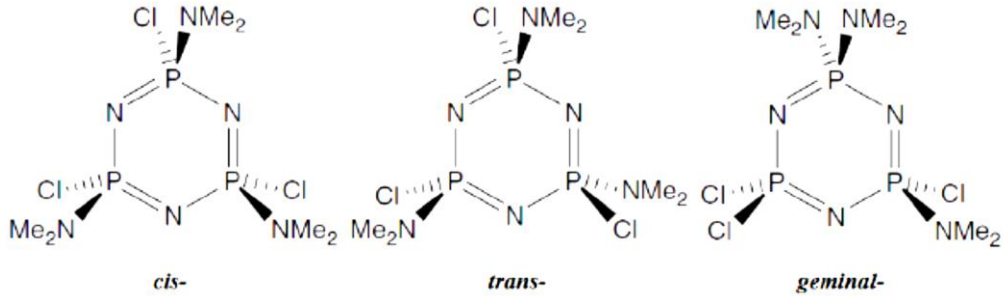
Fosfazen kimyasında en çok çalışılan tepkimeler, halkalı halofosfazenlerin özellikle de  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın aminler ile verdiği nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleridir. Aminoliz tepkimeleri olarak da bilinen bu tepkimeler, primer veya sekonder aminlerin halkalı halofosfazenler ile etkileşerek aminofosfazen oluşturması prensibine dayanmaktadır. Tepkime sonucu açığa çıkan HX (X=F, Cl, Br), genellikle aminin fazlası kullanılarak veya  $\text{NEt}_3$  veya piridin gibi tersiyer bir aminin kullanılması ile tutulmaktadır (Fiestel 1967). Halkalı fosfazenlerin aminler ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri,  $S_N^1(\text{P})$  ya da  $S_N^2(\text{P})$  mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir. Tepkime çözücüsünün

polaritesinin yüksek ve aminin elektron verme gücünün (nükleofilik gücünün) zayıf olduğu durumlarda  $S_N^1(P)$  mekanizmasının ve tepkime çözücüsünün polaritesinin düşük ve aminin elektron verme gücünün (nükleofilik gücünün) yüksek olduğu durumlarda  $S_N^2(P)$  mekanizmasının baskın olduğu görülmektedir.

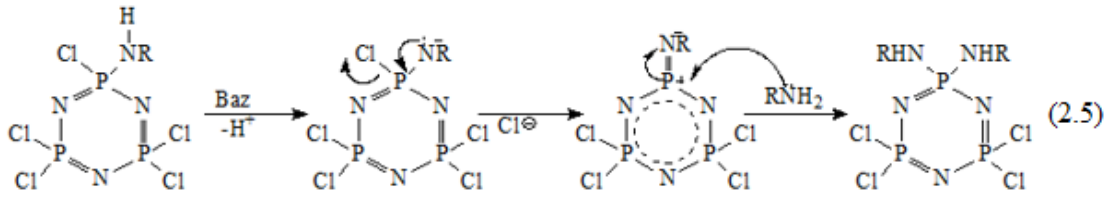
Halkalı halofosfazenlerin aminler ile nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri ile ilgili ilk çalışmalar, 1884'te Hoffmann ve 1888'de Couldridge tarafından nükleofil olarak NH ve NH<sub>2</sub> grupları içeren bazların, amino asit esterlerinin, azot heterohalkalı bileşiklerin ve hidrazin türevlerinin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir.

Mono aminler ile halkalı halofosfazenlerin nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri, *geminal* (süstitüentlerin aynı P-atomuna bağlanması) ya da *non-geminal* (süstitüentlerin farklı P-atomlarına bağlanması, *cis*- ve *trans*-izomerlik söz konusudur) ürünlerin oluşumu şeklinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.9). İzlenen yol aminin elektron salma gücüne, sterik engelliliğine ve çözücüye bağlı olarak değişmektedir (Kılıç vd 1991). Halkalı halofosfazende yer alan P-X bağının kopma kolaylığı sırası ise P-Br > P-Cl > P-F şeklindedir (Chandrasekhar ve Venkatasubbaiah 2002). Dimetilamin, dietilamin, pirolidin, piperidin gibi sekonder aminler ve metilamin gibi bazik karakteri kuvvetli primer aminlerin *non-geminal* ürünler; amonyak ve *t*-bütilamin gibi aminlerin *geminal* ürünler; etilamin, izopropilamin, benzilamin ve N-metilanilin'in hem *geminal* hem de *non-geminal* ürünler verdiği gözlenmiştir. Aminin P-atomuna elektron vermesi ile P-atomu üzerinde bir negatif yükün oluşmasından dolayı ikinci nükleofil diğer P-atomlarından birine bağlanmakta ve *non-geminal* ürün oluşmaktadır. P-atomuna bağlanan amin süstitüentinin hacimli olması durumunda, bu süstitüentin yaratacağı sterik engellilik nedeni ile ikinci süstitüentin aynı P-atomuna bağlanamamasından dolayı *non-geminal* ürün oluşmaktadır. Tepkimelerde kullanılan aminin bazikliğinin ve derişiminin yüksek olması durumunda veya proton tutucu olarak kullanılan bazın gücünün ve derişiminin yüksek olması durumunda, bazın P-atomuna bağlanan amin grubundan proton kopartması ve bunu takiben Cl<sup>-</sup> iyonunun yapıdan ayrılması sonucunda oluşan imino yapısına aminin etkisi, *geminal* süstitüsyona götürmektedir (Gabay ve Goldschmidt 1981) (Tepkime 2.5). İki amin süstitüentinin bağlanmasından sonra üçüncü amin süstitüentinin bağlanması sonucunda *trans non-*

*geminal trans* ürün oluşmaktadır. Dördüncü amin sübstituentinin bağlanmasında, dimetilamin ve dietilamin için *cis* ve *trans* izomer oluşurken, aziridin için *geminal* izomer oluşmaktadır. *Geminal* ürünün oluşumunda aziridin halkasının küçük olması ve nükleofilik gücünün düşük olması etkilidir (Shaw 1986). Beş amin sübstitüe siklotrifosfazen türevleri ise çok nadir olmakla birlikte beş primer amin sübstitüentli fosfazen bileşikleri izole edilememiştir.



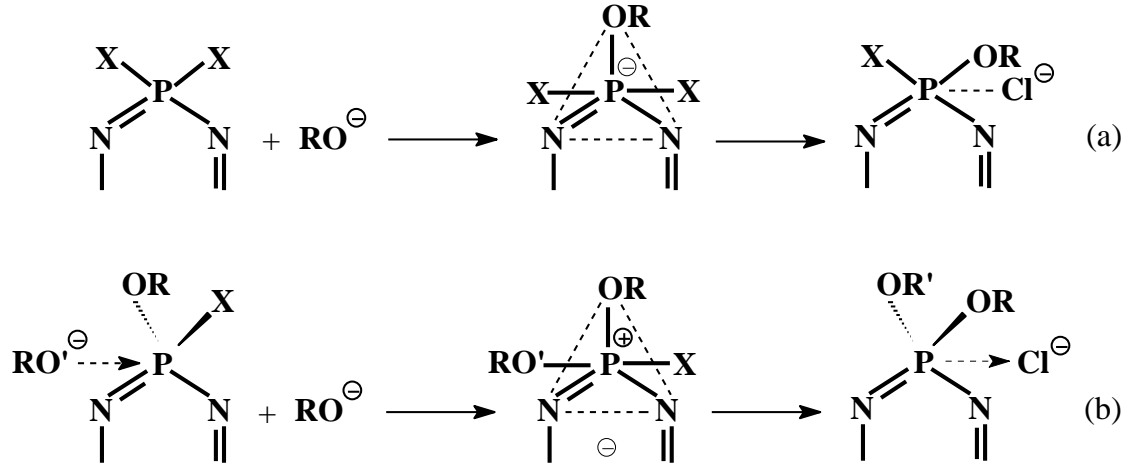
Şekil 2.9 *Geminal* ve *non-geminal* (-*cis* ve -*trans*) izomer örnekleri



### 2.5.2 Halkalı fosfazenerin alkoller ve fenoller ile tepkimeleri

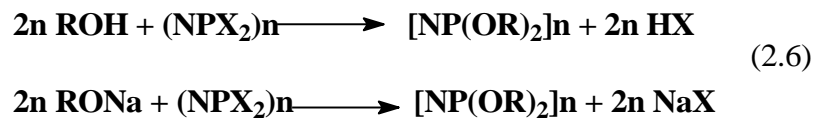
Halosiklofosfazenlerin alkoller (alkoliz) ve fenoller (fenoliz) ile tepkimeleri, aminoliz tepkimelerinde olduğu gibi  $S_N^1(P)$  ya da  $S_N^2(P)$  mekanizmaları üzerinden yürümektedir. Ancak halkalı holofosfazenlerin alkoliz ve fenoliz tepkimelerini aminoliz tepkimelerinden ayıran özelliklerden biri  $S_N^1(P)$  mekanizmalarının görülme sıklığının düşük olmasıdır. Bunun en önemli sebebi alkoksit ve fenoksitlerin güçlü nükleofiller olmasıdır.  $S_N^2(P)$  mekanizmaları iki farklı şekilde gözlenmektedir (Şekil 2.10). İlk mekanizmada nükleofil halka düzleminde fosfora saldırmakta ve ayrılan gruba bağlı olarak konfigürasyonda inversiyon olabilmektedir. İkinci mekanizmada ise, trigonal bipiramit geçiş halinde fosfora arkadan bir saldırı olmakta ve bunun sonucunda inversiyon gözlenmektedir.  $OH^-$  ya da  $MeO^-$  gibi nükleofiller ile *spiro* halkalı ariloksi

fosfazenerin tepkime ürünleri, bu tip bir mekanizmanın geçerli olduğunu göstermektedir (Allcock 1972).



Şekil 2.10  $S_N^2(P)$  mekanizmasında a. halka düzleminde nükleofil saldırısı b. nükleofilik saldırı sonucu inversiyon oluşumu

Alkoksi ve ariloksi siklofosfazen türevlerinin sentezinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilki alkol veya fenollerin organik bir çözücüde tuz tutucu olarak piridin veya trietilamin'in kullanıldığı yöntemdir. İkinci yöntem ise alkol veya fenollerin sodyum tuzlarının halkalı halofosfazenler ile etkileştirilmesidir (Fitzsmmons vd. 1967) (Tepkime 2.6). Alkollerin sodyum tuzu, alkollerin NaH ile etkileştirilmesinden ve fenollerin sodyum tuzu fenollerin  $Na_2CO_3$  ile etkileştirilmesinden hazırlanmaktadır. Fenol tuzları için  $K_2CO_3$ 'de kullanılabilir.



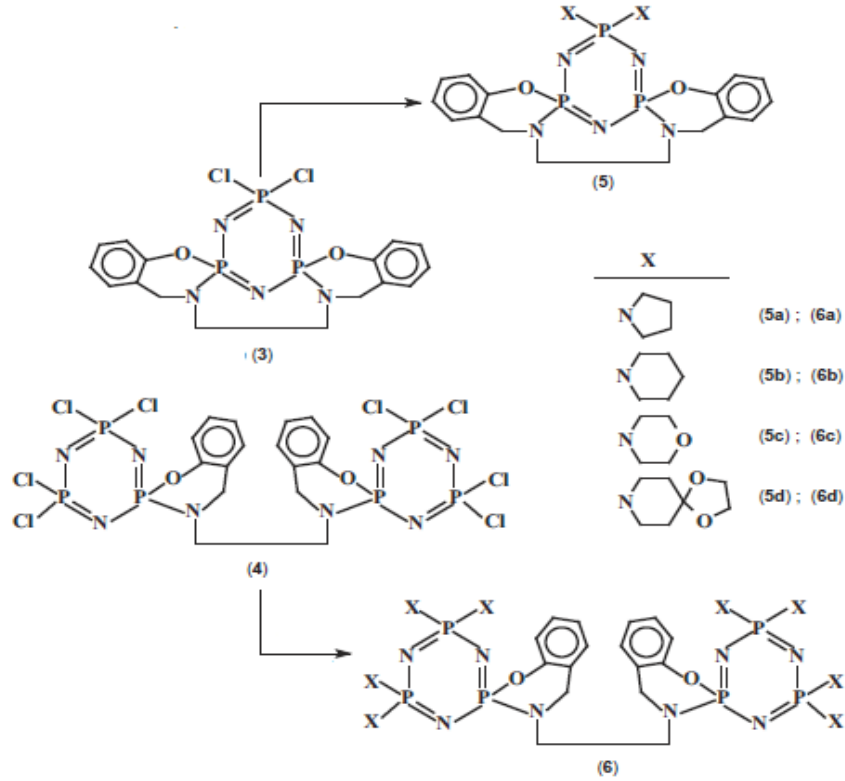


## 2.6 Halkalı Fosfazenlerin Biyolojik Aktivitesi

### 2.6.1 Halkalı fosfazenlerin DNA ile etkileşimi

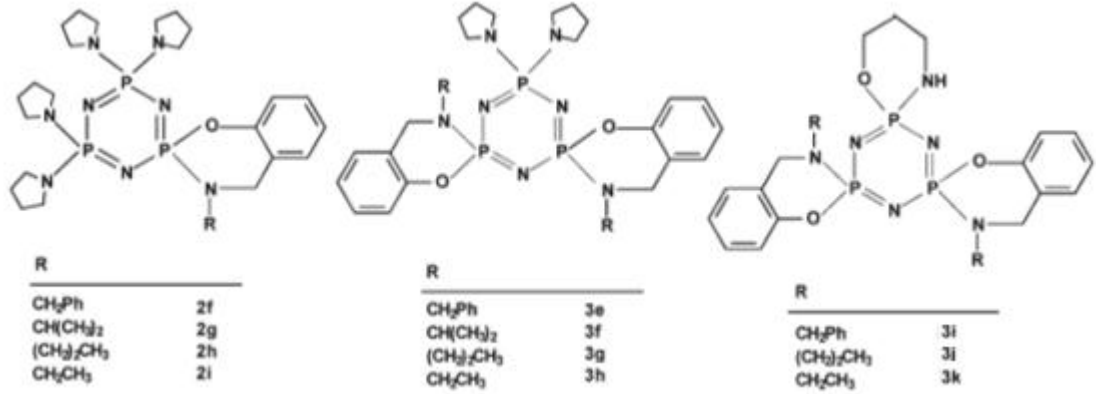
Halkalı fosfazenlerin türevlerinin DNA ile etkileştiği bilinmekle birlikte bu tip çalışmalar literatürde oldukça sınırlı sayıdadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıda verilmiştir:

Bilge Koçak ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada kısmen ve tamamen heterohalkalı amin sübstitüe *spiro-ansa-spiro-* (**sas**) ve *spiro-bino-spiro-* (**sbs**) fosfazen türevleri (Şekil 2.11) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelenmiştir. Sonuçlar kısmen sübstitüe **sas** (3) ve **sbs** (4)'ün Form II DNA'nın hareketliliğinde değişikliğe neden olduğunu göstermiştir (Bilge Koçak vd. 2013).

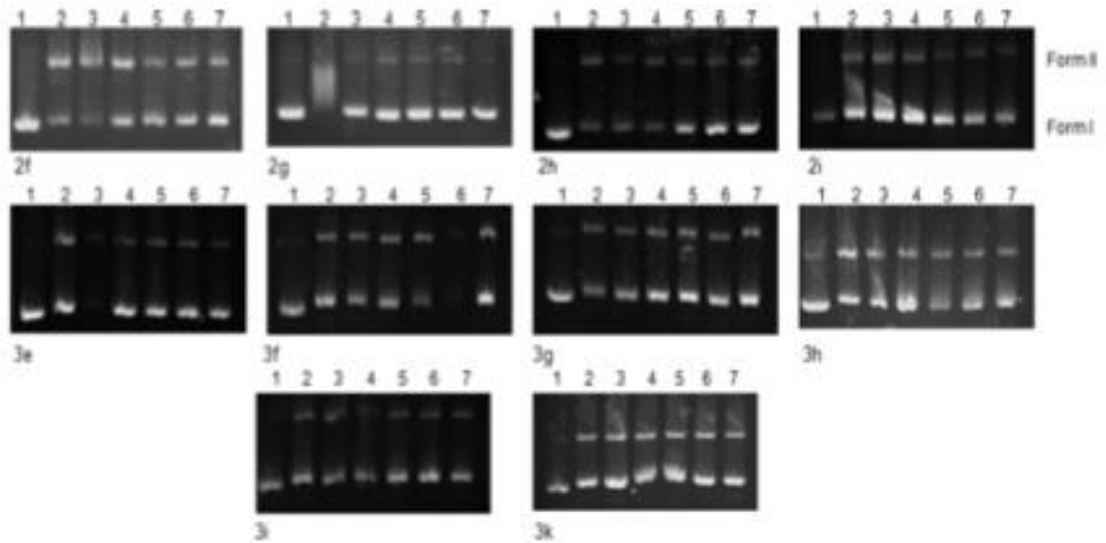


Şekil 2.11 Kısmen ve tamamen heterohalkalı amin sübstitüe **sas** ve **sbs** fosfazenler

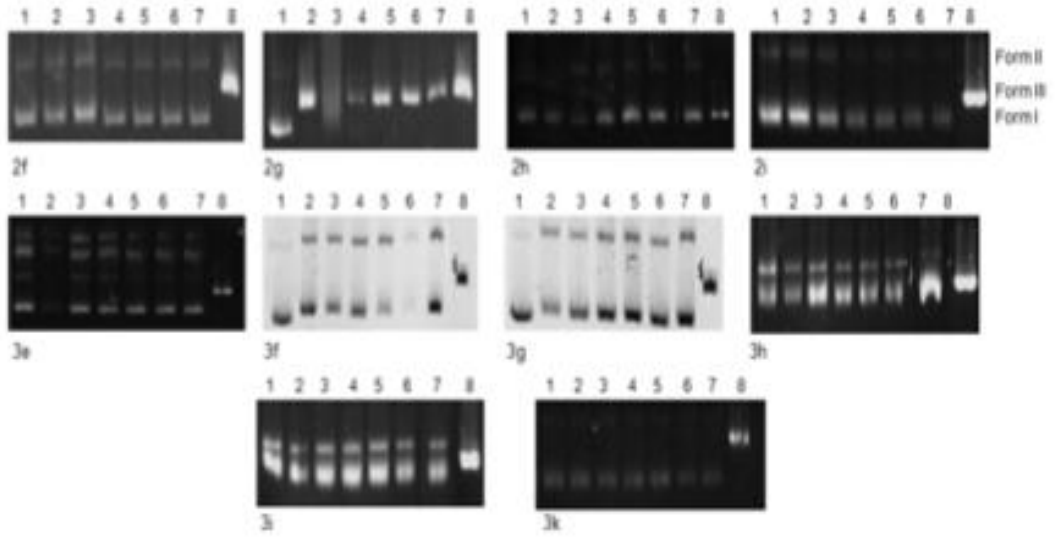
Işıklan ve arkadaşları tarafından 2010 yılında gerçekleştirilen çalışmada Şekil 2.12’de verilen N/O *spirohalkalı* fosfazen türevlerinin pUC18 plazmid DNA ile etkileşimi araştırılmış ve bileşiklerin (**2g** hariç), DNA’da yer alan nükleotidlere bağlandığı görülmüştür (Şekil 2.13). Bileşiklerin G/G ve/veya A/A nükleotidlerine olan ilgisi *BamHI* ve *HindIII* enzimleri ile analiz edilmiştir (Şekil 2.14) (Işıklan vd. 2010a).



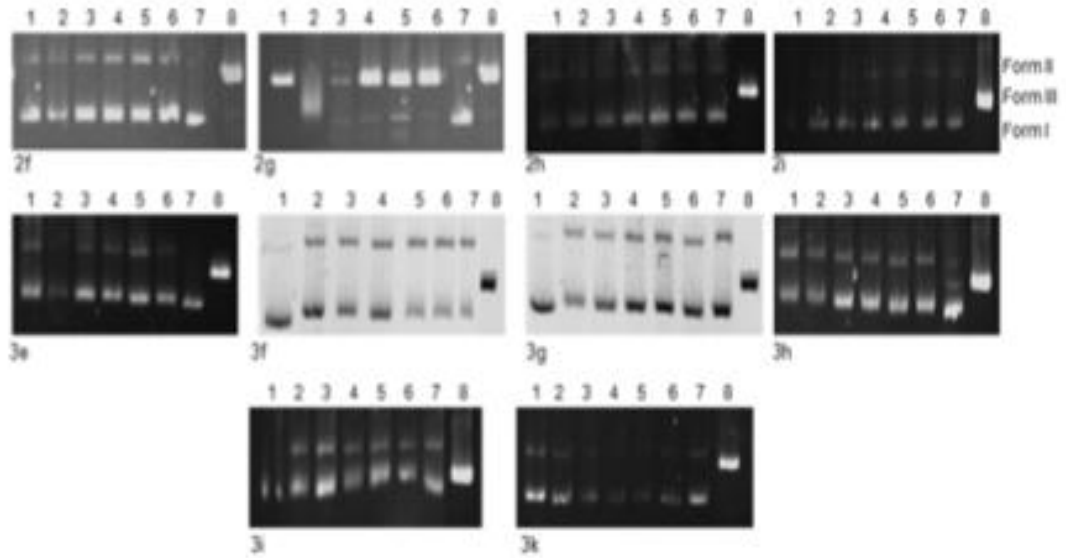
Şekil 2.12 N/O *spirohalkalı* fosfazen türevlerinin yapısı



Şekil 2.13 pUC18 plazmid DNA’nın değişik konsantrasyonlardaki N/O *spirohalkalı* fosfazen türevleri ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA’yı, 2-7 hatları azalan konsantrasyonlardaki (2:5000, 3:2500, 4:1250, 5:625, 6:312 ve 7:156  $\mu$ M) bileşik/DNA etkileşimlerini göstermektedir]



(a)

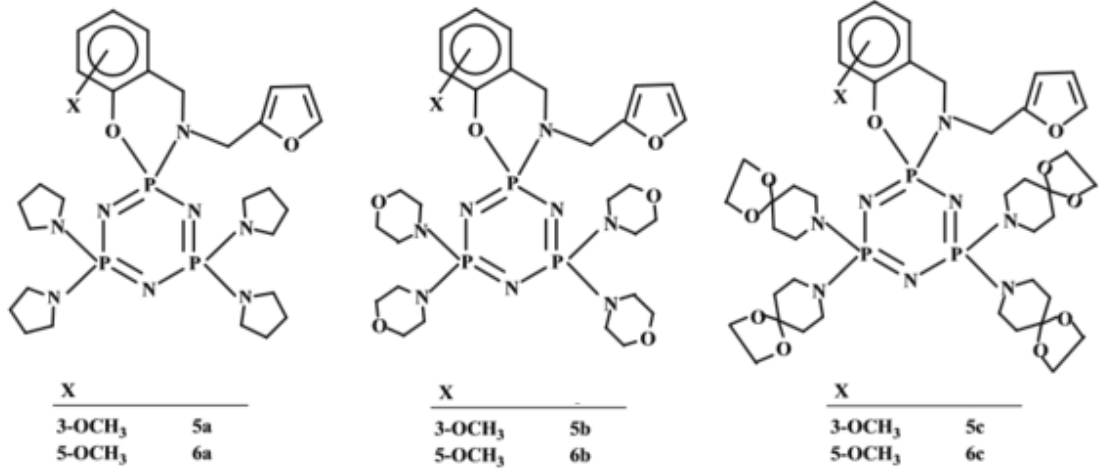


(b)

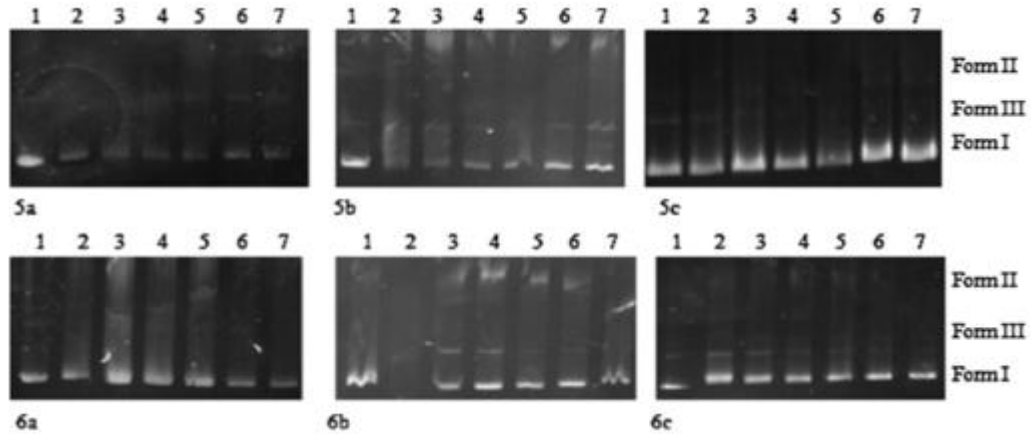
Şekil 2.14 N/O *spiro*halkalı fosfazen türevleri için a. *HindIII* b. *BamHI* enzimi ile kesim çalışmalarından elde edilen elektroforetogramlar

Halkalı fosfazen türevlerinin pBR322 plasmid DNA ile etkileşimlerinin araştırılması üzerine gerçekleştirilen bir diğer çalışmada; N-furan-2-il-metil süstitüe monospirosiklotrifosfazen bileşikleri (**5a**, **5b**, **5c**, **6a**, **6b** ve **6c**) (Şekil 2.15) incelenmiştir (Asmafiliz vd. 2012). Bileşik **6a**'nın maksimum etkiyi 5000  $\mu$ M konsantrasyonda gösterdiği, **5b**'nin etkisinin oldukça yüksek olduğu, **6c** bileşiğinin

konformasyonel değişimlere sebep olduğu ve **5c** bileşiği gibi çizgisel form III'ü oluşturduğu (şekil 2.16) bulunmuştur.



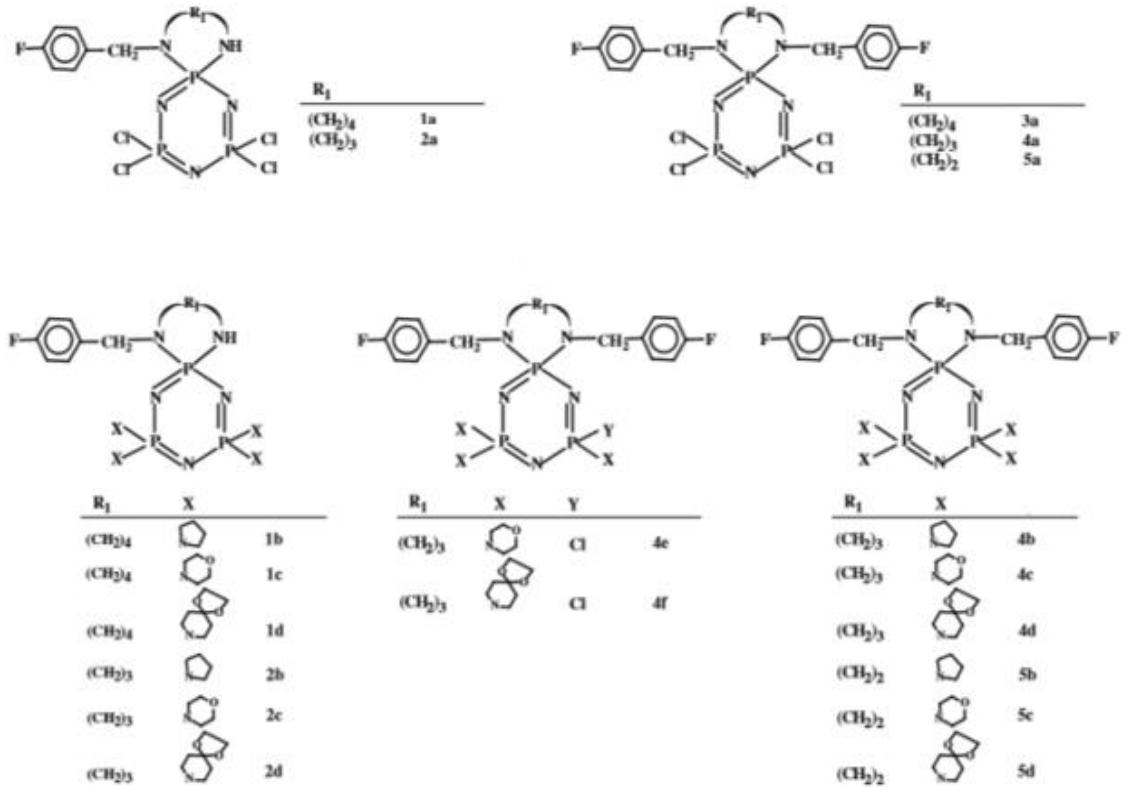
şekil 2.15 N-furan-2-il-metil sübtitüe monospirosiklotrifosfazenlerin yapısı



şekil 2.16 pBR322 plazmid DNA'nın değişik konsantrasyonlardaki N-furan-2-il-metil sübtitüe monospirosiklotrifosfazen türevleri ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2-6 hatları azalan konsantrasyonlardaki (2:5000, 3:2500, 4:1250, 5:625, 6:125  $\mu$ M) bileşik/DNA etkileşimlerini göstermektedir]

şekil 2.17'deki mono(4-florobenzil)spirosiklotrifosfazen türevleri (**2a-5a**, **1b-2d**, **4b**, **4d-5d**, **4e** ve **4f**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelenmiş ve bileşiklerin DNA'nın hareketliliği ve yoğunluğunda değişime neden olduğu görölmüştür. Bileşikler **1b**, **1d** ve **5a** için düşük konsantrasyonlarda Form I'in hareketliliğinde azalma ve bileşik

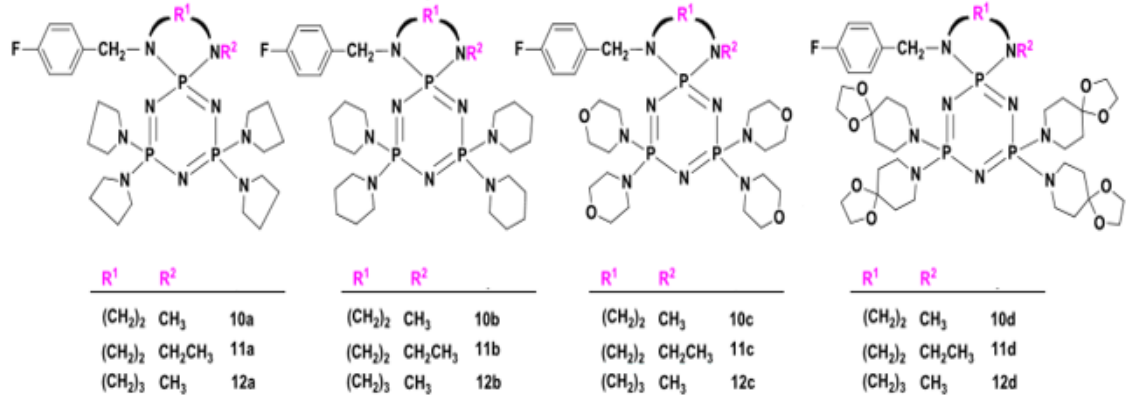
**4a** için iki parçalanmayı takiben çizgisel Form III gözlenmiştir. Bileşik **4b**, **1c** ve **2d**'nin azalan konsantrasyonlarında Form I DNA'nın hareketliliğinin arttığı ve Form II'nin azaldığı görülmüştür. Buna ilave olarak çizgisel Form III, **1c** bileşiği ile görülmüştür. **5c** ve **2c** Bileşiklerinin Form I ve II'nin hareketliliğine etki etmediği ve Form III'ün bu bileşikler için gözlendiği tespit edilmiştir. **2a**, **3a**, **4f** ve **4e**'nin Form I DNA'nın yoğunluk ve hareketliliğini değiştirdiği ve özellikle yüksek konsantrasyonlarda DNA'nın ince bir şekilde yayıldığı görülmüştür. **2b**, **5b** ve **5d** için Form I ve II'nin hareketliliğinin değişmediği ve Form III'ün gözlendiği belirlenmiştir. Sadece tek bir konsantrasyon için DNA ile bağlanma bölgelerinin analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak **4a**, **5a**, **2a**, **3a**, **4e** ve **4f** bileşiklerinin DNA'yı parçaladığı ve fosfazen türevlerinin DNA'ya A/T üzerinden bağlandığı görülmüştür (Okumuş vd. 2011).



Şekil 2.17 Mono(4-florobenzil)spirosiklotrifosfazen türevlerinin yapısı

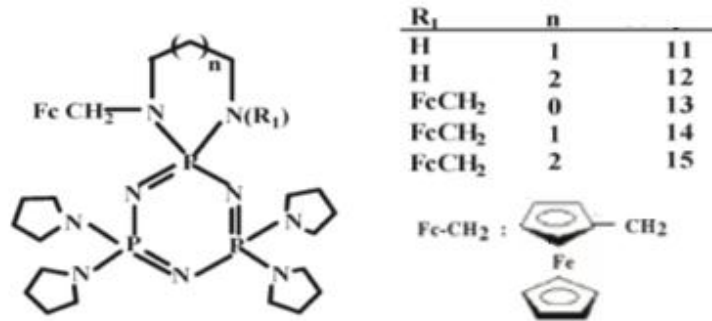
Şekil 2.18'de verilen tamamen heterohalkalı amin sübtitüe mono(4-florobenzil)spirosiklotrifosfazen türevlerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşim çalışmalarından **10a-12a**, **10b-12b**, **10c-12c**, **10d-12d** bileşiklerinin DNA'ya G/G ve

**10c-12c** bileşiklerinin DNA'ya A/A nükleotidlerinden bağlandığı görülmüştür (Akbaş vd. 2013).



Şekil 2.18 Tamamen heterohalkalı amin süstitüe mono(4-florobenzil)spirosiklo trifosfazen türevlerinin yapısı

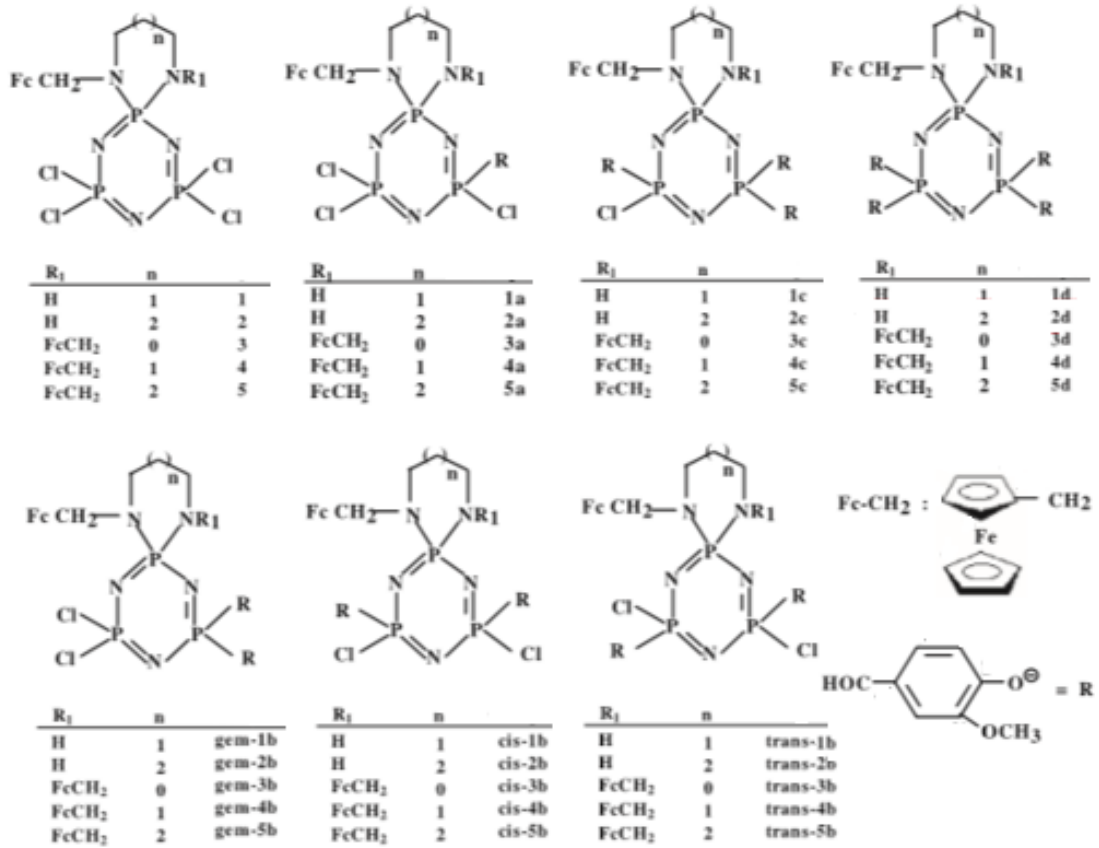
Pirolidin ve ferrosen süstitüe fosfazen türevleri (**11-15**)' in (Şekil 2.19) pBR322 plasmid DNA ile etkileşimi incelenmiş ve bileşiklerin DNA sarmalında konformasyonel değişikliklere sebep olduğu görülmüştür. Bileşiklerin hepsinin pBR322 plasmid DNA'nın hareketliliğini değiştirdiği belirlenmiş, bileşik **12**'nin Form II'ye karşı daha etkili olduğu ve bileşik **13**'ün diğerlerine kıyasla süpersarmal DNA'ya karşı daha farklı bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Asmafiliz vd. 2009).



Şekil 2.19 Pirolidin ve ferrosen süstitüe fosfazen türevlerinin yapısı

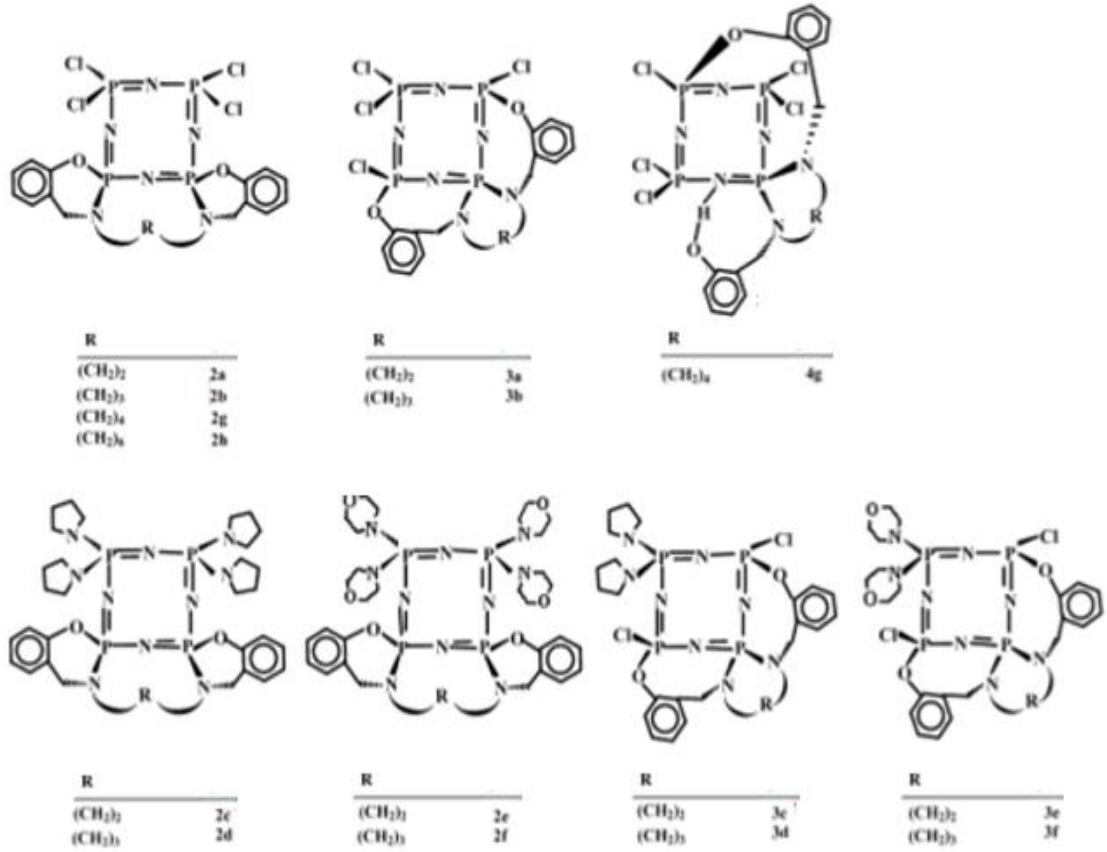
Tümer ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayımlanan bir çalışmada, ferrosenilspirosiklik fosfazen türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.20) ve bu bileşiklerin

pBR322 plazmid DNA ile etkileşim çalışmalarında bileşik **2d**' nin DNA'nın yoğunluğunu ciddi bir şekilde düşürdüğü ve süpersarmal DNA'yı daha ufak DNA yapılarına parçaladığı görülmüş ve kötü huylu hücrelere karşı potansiyel bir tedavi aracı olabileceği ifade edilmiştir (Tümer vd. 20013).



Şekil 2.20 Ferrosenilspirosiklik fosfazen türevlerinin yapısı

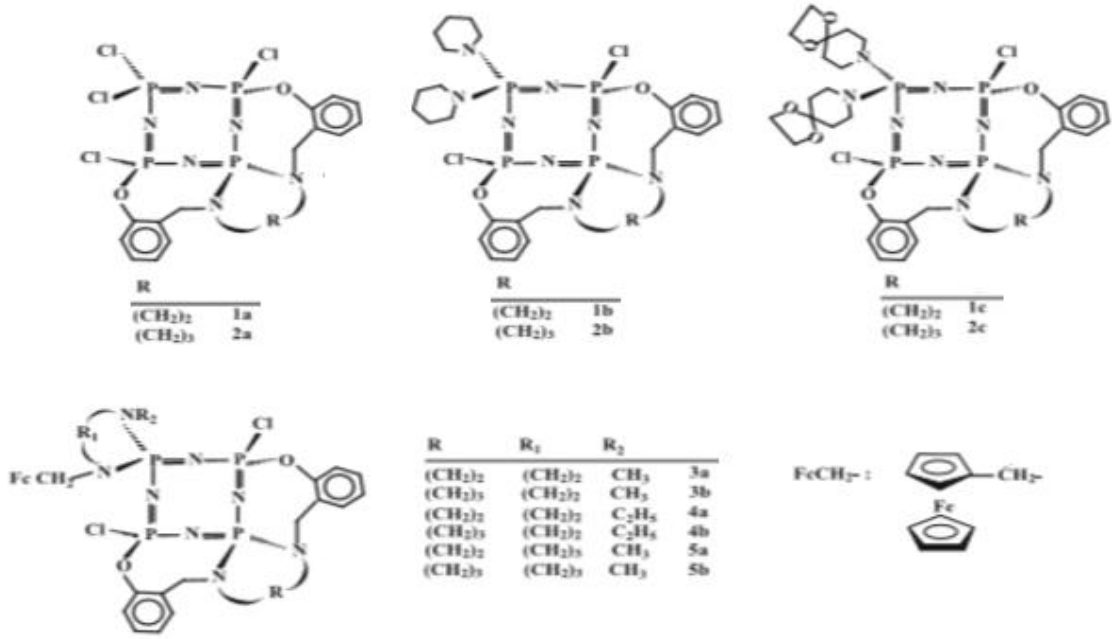
Elmas ve arkadaşları tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen çalışmada, Şekil 2.21'deki *spiro-ansa-spiro-* (**sas**), *ansa-spiro-ansa-* (**asa**) ve *bisiklo-2,6-ansa-spiro-* tetrasiklofosfazen türevlerinden **2b** ve **2e** hariç **2a-2f** ve **3a-3f** bileşiklerinin *BamHI* enzim kesim deneylerinden bileşiklerin DNA'ya G/G nükleotitleri üzerinden bağlandığı görülmüştür (Elmas vd. 2012).



Şekil 2.21 *spiro-ansa-spiro-* (**sas**), *ansa-spiro-ansa-* (**asa**) ve *bisiklo-2,6-ansa-spiro-* Tetrasiklofosfazen türevlerinin yapısı

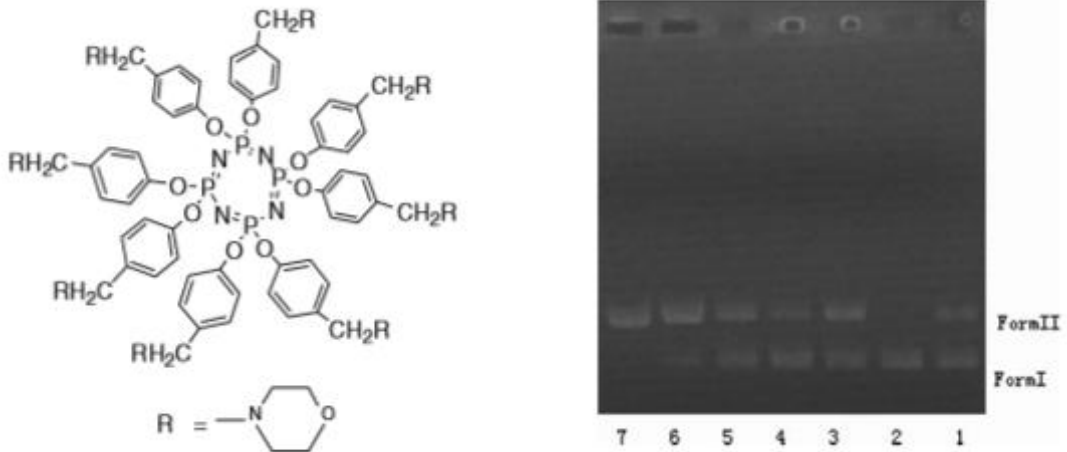
Şekil 2.22’de verilen ferrosenil süstitüe tetrasiklofosfazen bileşiklerinin pBR322 plamid DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. Bileşikler (**3a** ve **4a**)’nın DNA’yı parçaladığı ve oksidatif DNA hasarının redoks aktif ferrosen yapısından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (Elmas vd. 2014).





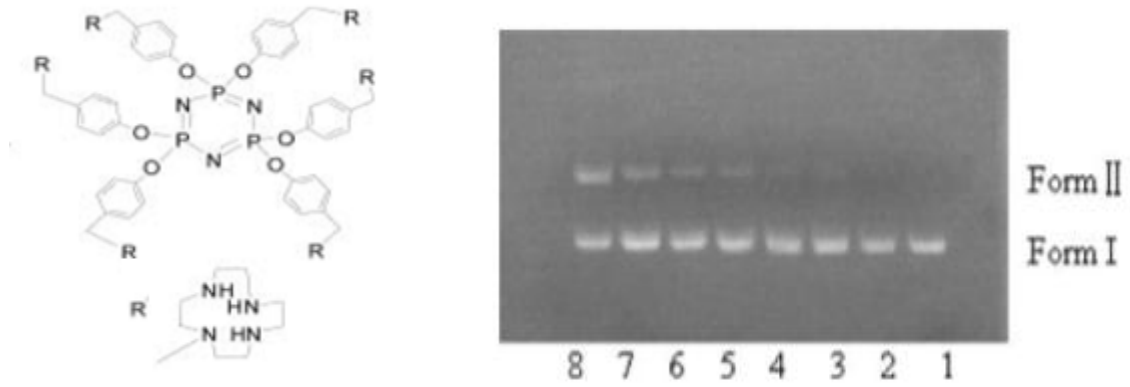
Şekil 2.22 Ferrosenil süstitüe tetrasiklofosfazenlerin yapısı

Siklotrifosfazenlerin metal iyonu komplekslerinin de DNA ile etkileştiği gözlenmiştir. pUC19 DNA üzerinde Cu<sup>2+</sup> iyonlarının tek başına bir parçalanmaya sebebiyet vermediği, fosfazen ligandının Cu<sup>2+</sup> iyonu ile verdiği kompleksin (Şekil 2.23) DNA'nın oksidatif parçalanmasına neden olduğu görülmüştür (Zhu vd. 2011).



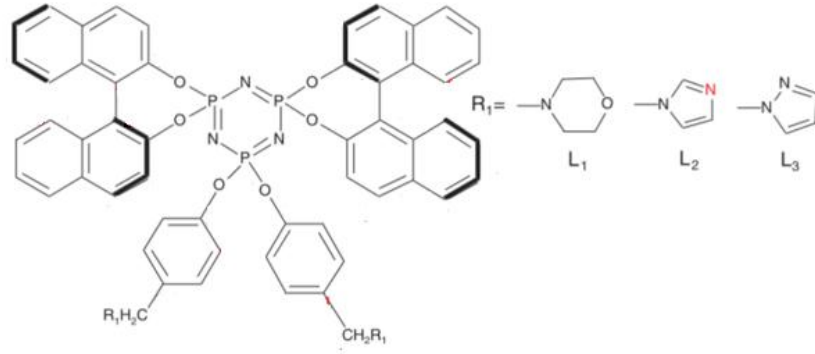
Şekil 2.23 pUC19 DNA'nın değişik konsantrasyonlardaki fosfazen Cu<sup>2+</sup> kompleksi ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2 hattı Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>'i, 3-7 hatları artan konsantrasyonlardaki (3:3.0, 4:5.0, 5:7.0, 6:10.0 ve 7:12.0 µM) kompleks/DNA etkileşimlerini göstermektedir.

pUC19 DNA üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, DNA'nın pH=7.5'te fosfazen bileşiğinin  $Zn^{2+}$  kompleksi tarafından hidrolitik olarak parçalandığı görülmüştür. Parçalamanın zamana bağlı olarak Form I'in azalması ve Form II'nin artması şeklinde gerçekleştiği belirlenmiştir (Şekil 2.24) (Wang vd. 2013).



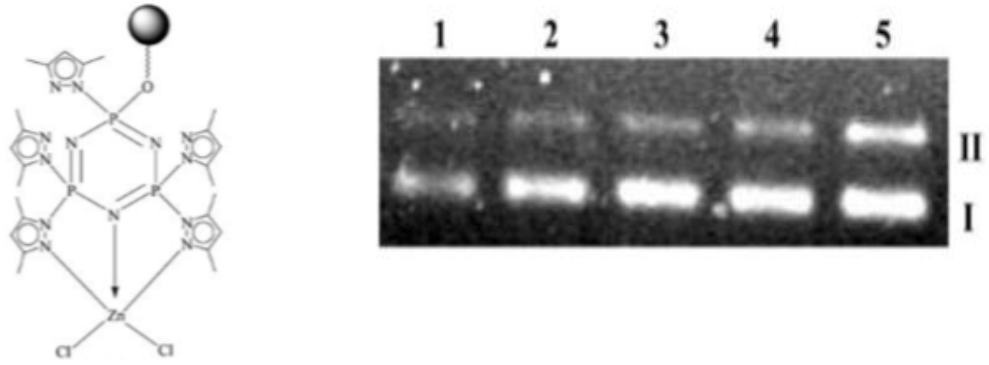
Şekil 2.24 pUC19 DNA'nın fosfazen  $Cu^{+2}$  kompleksi ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar [1 hattı kontrol DNA'yı, 2-8 hatları zamana karşı (2:1, 3:3, 4:5, 5:7, 6:12, 7:24 ve 8:48 saat) kompleks/DNA etkileşimlerini göstermektedir

Ding ve arkadaşları tarafından  $L_1$ - $L_3$  fosfazen türevlerinin (Şekil 2.25)  $Cu^{+2}/Zn^{+2}/Co^{+2}$  metal iyonları ile verdiği komplekslerin DNA ile etkileşimleri karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve oksidatif parçalama etkilerinin  $Cu^{+2}>Zn^{+2}>Co^{+2}$  sırasında olduğu görülmüştür.  $L_1$ - $Cu^{+2}$  kompleksi için 20  $\mu M$  konsantrasyonda sadece form II gözlenirken %100 form II  $L_1$ - $Cu^{+2}$  için 75dk,  $L_2$ - $Cu^{+2}$  için 60dk,  $L_3$ - $Cu^{+2}$  için 45 dk olarak ölçülmüştür. Süper sarmal DNA'nın kaybolduğu ve açılmış DNA'nın görüldüğü pH koşulları;  $L_1$  için 7.5,  $L_2$  için 6.5 ve  $L_3$  için 7.0 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak üç fosfazen bileşiğinin de etkili olduğu görülmekle birlikte  $L_1$  ve  $L_2$ 'nin  $L_3$ 'e kıyasla daha yüksek oksidatif parçalama etkisi gösterdiği anlaşılmıştır (Ding vd. 2015).



Şekil 2.25 DNA ile etkileşimleri incelenen fosfazen türevleri

Siklofosfazen  $Zn^{+2}$  kompleksinin pBR322 plazmid DNA'nın süper sarmal yapısını parçaladığı görülmüştür (Şekil 2.26) (Chandrasekhar vd. 2004).



Şekil 2.26 Siklofosfazen  $Zn^{+2}$  kompleksi tarafından pBR322 plazmid DNA'nın süper sarmal yapısının parçalanması. Hat 1 kontrol DNA'yı, hat 2 kontrol DNA (24 saat)'yü ve hatlar 3-5 sırası ile 12, 16 ve 24 saat sonra DNA-kompleks etkileşimini göstermektedir

### 2.6.2 Halkalı fosfazenlerin antimikrobiyal aktivitesi

Bazı fosfazen türevlerinin çeşitli hastalıklara neden olan bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıda verilmiştir:

Şekil 2.11’de verilen bileşiklerden bileşik (**6a**)’nın *Candida tropicalis* mayasına karşı etkili olduğu bulunmuştur (Bilge Koçak vd. 2013).

Şekil 2.12’deki bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711, *Enterococcus faecalis* ATCC 292112, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus Vulgaris* ATTC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 bakterilerine ve *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida tropicalis* ATTC 13803 mayalarına karşı etkinliği incelenmiştir. İncelenen bileşiklerin büyük çoğunluğunun (**3f** hariç) birçok bakteriye karşı güçlü etki gösterdiği görülmüştür. Özellikle bileşik (**2h**)’nin kontrol antibiyotikleri kadar etki gösterdiği bulunmuştur (Işıklan vd. 2010).

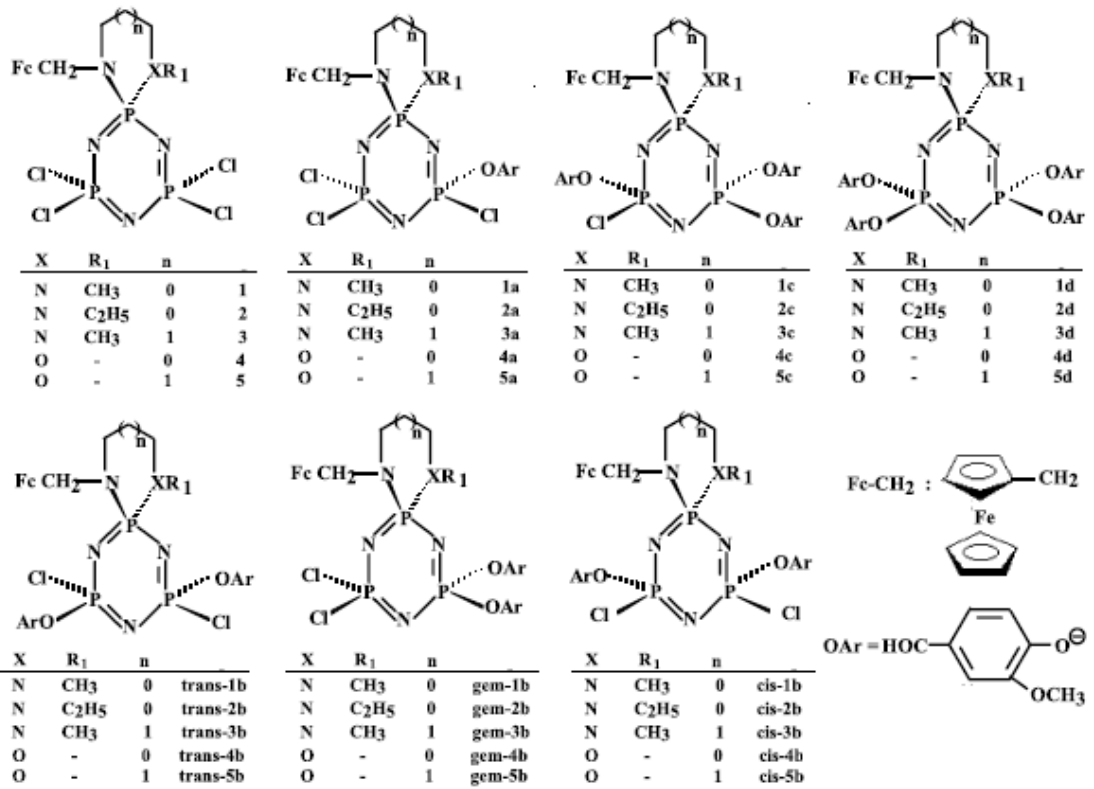
Şekil 2.17’deki bileşiklerinin üç bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711) ve iki maya (*Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida tropicalis* ATTC 13803) türüne karşı etkinliği incelenmiş, bileşik (**1b**)’nin üç bakteri türüne karşı etkinliğe sahip olduğu görülmüş ve maya türlerine karşı sadece bileşik (**4b**)’nin etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Okumuş vd. 2011).

Şekil 2.18’de verilen mono(4-florobenzil)spirosiklotrifosfazenlerden **10b**, **11b** ve **12b** fosfazenlerin *Candida tropicalis* ve *Candida albicans*’a karşı çok iyi aktivite gösterdiği görülmüştür (Akbaş vd. 2013).

Şekil 2.20’de verilen bileşik (**5a** ve **2c**)’nin e *Escherichia coli* 25922 bakterisine karşı etkili olduğu, bileşik (**cis-1b**)’nin *Bacillus cereus* bakterisine karşı çok düşük konsantrasyonda (19 µM) etkili olduğu bulunmuştur (Tümer vd. 20013).

Şekil 2.21’de verilen **sas** fosfazenler (**2a**, **2c** ve **2d**)’nin Gram pozitif bakterilere karşı zayıf antibakteriyel etki gösterdiği ve **asa** fosfazenler (**3c** ve **3d**)’nin *Candida tropicalis*’e karşı orta düzeyde antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (Elmas vd. 2012).

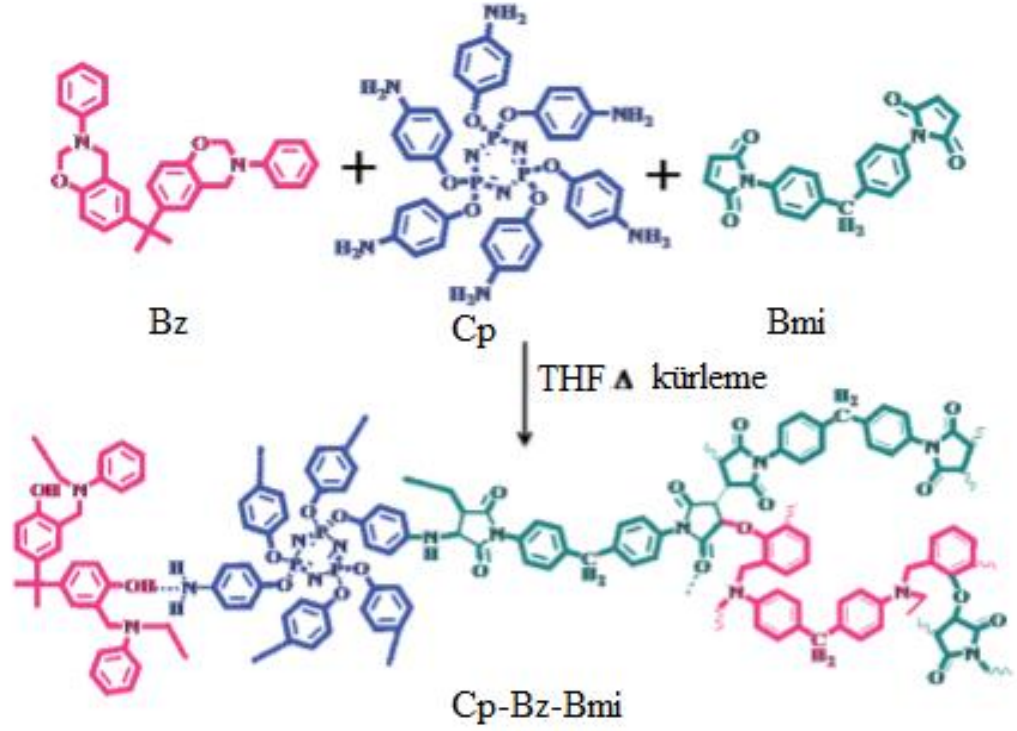
Tümer ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada, vanilik asitin potasyum tuzu ile NN veya NO *spirosiklik* monoferrosenil siklotrifosfazenlerin tepkimesinden mono (**1a-5a**), *geminal* (**gem-1b-5b**), *non-geminal* (**cis-5b** ve **trans-1b-4b**), tri süstitüe (**1c, 3c-5c**) ve tetra süstitüe (**1d-5d**) fosfazenler elde edilmiş (Şekil 2.27), bu bileşiklerden (**3c, 3d, 4c** ve **4d**)'nin *Bacillus subtilis* ATCC 6633 karşı etkili olduğuna bileşik (**3c**)'nin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 bakterisine karşı 4.88 µM konsantrasyonda bile etkili olduğu görülmüştür (Tümer vd. 20015).



Şekil 2.27 NN veya NO *spirosiklik* monoferrosenil siklotrifosfazenlerin yapısı

Yapılan başka bir çalışmada hekza(aminofenil) siklotrifosfazen bileşiği (Cp) benzoksazin (Bz) ve bismaleimid (Bmi) arasına dolgu malzemesi olarak seçilmiştir (Şekil 2.28). Elde edilen Cp-Bz-Bmi kompozitinin siklofosfazen içermeyen Bz-Bmi kompozitine kıyasla termal özelliklerinde, gerilme modülünde, güç ve sertliğinde artış görülmüş ve bu kompozitin denizcilik ile ilgili kaplamalarda, hava-uzay ve mikroelektrik uygulamalarında kullanılabilecek potansiyel bir materyal olduğu

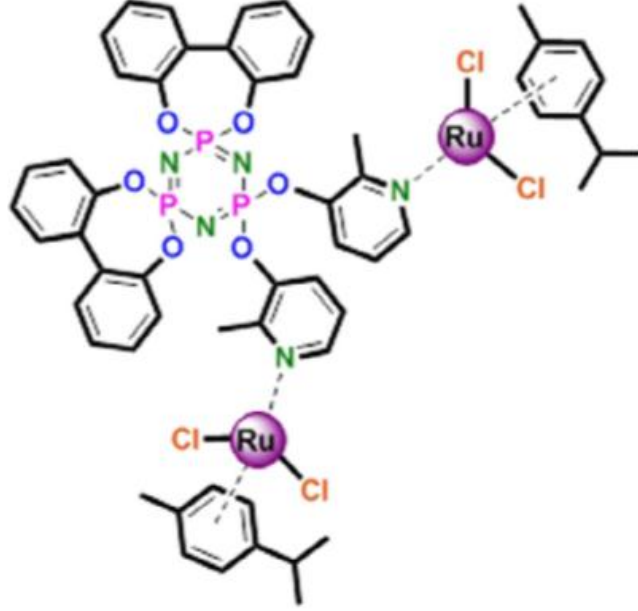
belirtilmiştir. Ayrıca siklotrifosfazen içeren bu kompozitin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel etkilerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Krishnadevi vd 2015).



Şekil 2.28 Fosfazen dolgulu yüksek performanslı kompozitin yapısı

Çıralı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2,2'-dioksibifenil ve 2-metil-3piridiloksi grupları içeren *spiro* halkalı siklofosfazen bileşikleri sentezlenmiş ve ilk bileşiğin Ru(II) kompleksi hazırlanmıştır (Şekil 2.29). Serbest ligand ve kompleksin Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC 7064, *Listeria monocytogenes* ATCC 15313, *Micrococcus luteus* La 2971) ve Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 11230, *Klebsiella pneumoniae* UC57, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 8427, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048) bakterileri ve maya kültürlerine (*Candida albicans* ATCC 10231, *Kluyveromyces fragilis* NRRL 2415, *Rhodotorula rubra* DSM 70403) karşı antimikrobiyal etkisi incelenmiş ve Ru(II) kompleksinin serbest liganda kıyasla Gram

pozitif *Micrococcus luteus* La 2971 bakterisi hariç diğer bakterilere karşı daha aktif olduğu bulunmuştur (Çıralı vd 2015).



Şekil 2.29 Antimikrobiyal aktivite gösteren fosfazen Ru(II) kompleksi

### 2.6.3 Halkalı fosfazenlerin kanser hücreleri ile etkileşimi

Son yıllarda tümör önleyici etkilerinin bulunması, halkalı fosfazen türevlerini önemli kılmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar aşağıda verilmiştir:

Şekil 2.18’de verilen tamamen heterohalkalı amin süstitüe mono(4-fluorobenzil) *spirosiklotrifosfazen* türevleri (**10a-12d**)’ nin HeLa (ATCC CCL-2) cervical (rahim ağzı) kanser hücrelerine karşı etkisi araştırılmış ve bileşik (**12c**)’nin oldukça etkili olduğu görülmüştür ve bu bileşiğin mitokondrial membran potansiyelini değiştirerek apoptosisi aktive edebileceği düşünülmüştür (Akbaş vd. 2013).

Şekil 2.19’da verilen fosfazzen türevlerinden **11**, **12**, **14** ve **15** numaralı bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv’ye karşı anti-tüberküloz aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Asmafiliz vd. 2009).

Şekil 2.20’de verilen bileşikler HeLa (ATCC CCL-2) cervical (rahim ağzı) kanser ve H37Rv (*Mycobacterium tuberculosis*) tüberküloz hücrelerine karşı test edilmiştir. Bileşik (**gem 1-b**)’nin *M. Tuberculosis*’in gelişimini inhibe ettiği görülmüş ve **gem 1-b** ve **gem 2-b** bileşiklerinin anti-tüberküloz ilaç adayları olabileceği ifade edilmiştir. HeLa hücreleri ile etkileştirilen bileşik (**1d**, **2d** ve **4d**)’den **2d**’nin en yüksek sitotoksositeye sahip olduğu görülmüştür. Bileşik **2d**’nin HeLa hücrelerine karşı 5 ve 10 µg/mL konsantrasyonlarında paklitaksel ve *cis*-platine benzer inhibisyon ortaya koyduğu belirlendiğinden, bu bileşiğinin etkisi 96 saatlik periyotta dikkatlice incelenmiştir (Tümer vd. 20013).

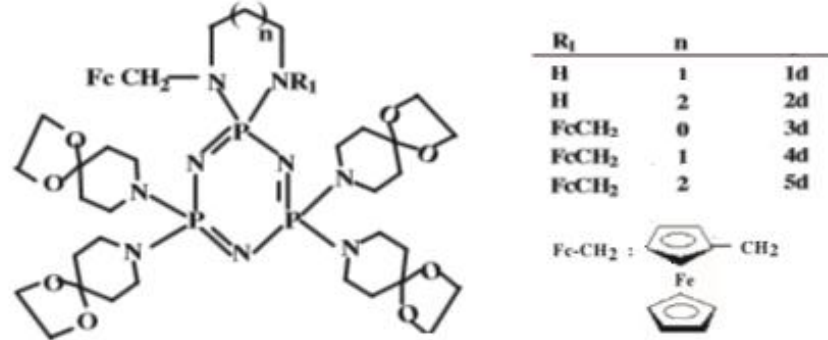
Şekil 2.22’de verilen ferrosenil süstitüe tetrasiklofosfazzen bileşiklerinin MCF-7 göğüs kanseri hücrelerine karşı etkisi incelenmiştir ve fosfazzen türevleri (**1b**, **2b**, **3a** ve **4a**)’nın düşük konsantrasyonlarda MCF-7’ye karşı *cis*-platin’den daha etkili olduğu görülmüştür (Elmas vd. 2014).

Şekil 2.27’deki NN veya NO *spirosiklik* monoferrosenil siklotrifosfazzenler HeLa (ATCC CCL-2) cervical (rahim ağzı) kanser hücrelerine karşı test edilmiş ve bileşik (**5d** ve **cis-5b**)’nin, HeLa hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Tümer vd. 20015).

Asmafiliz ve arkadaşları tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada DASD ve ferrosen süstitüe fosfazzen türevleri (Şekil 2.30), HeLa (ATCC CCL-2) cervical (rahim ağzı) kanser hücrelerine karşı test edilmiştir. Bu bileşiklerden **4d**’nin bileşiği HeLa hücrelerine karşı 24 saatlik uygulamadan sonra sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür. HeLa kanser hücrelerine karşı yapılan çalışmalarda paklitaksel ve *cis*-platin kontrol olarak kullanılmıştır. Bileşik **4d**’nin anti-proliferatif etkisi incelenen diğer bileşikler ve paklitaksel ve *cis*-platin’den daha yüksek bulunmuştur. Buna ilave olarak



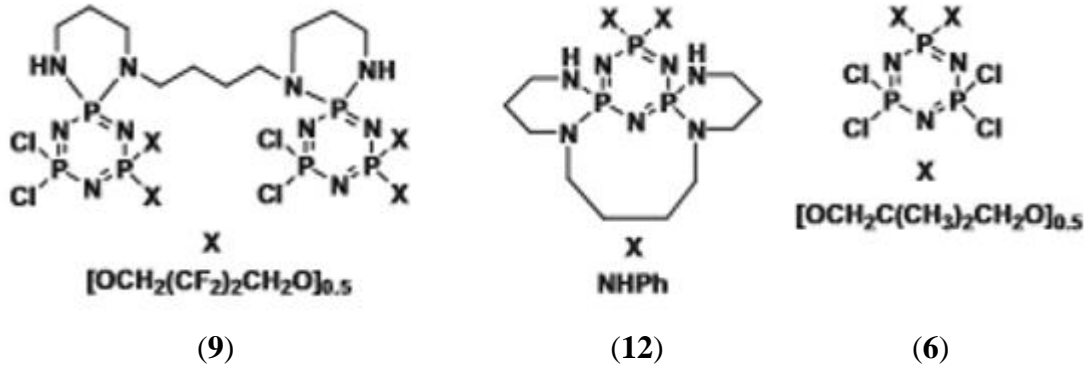
bileşik **1d**'nin HeLa cervical kanser hücrelerine karşı oldukça yüksek anti-proliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Kanser hücre sayısını en sitotoksik olan **4d** bileşiğinin 24 saat içerisinde ve **1d** bileşiğinin şiddetli bir şekilde 48 saat içerisinde düşürdüğü görülmüş ve sonuç olarak **4d** ve **1d** bileşiklerinin potansiyel ilaç olabileceği ifade edilmiştir (Asmafiliz vd. 2013).



Şekil 2.30 DASD ve ferrosen süstitüe fosfazen türevlerinin yapısı

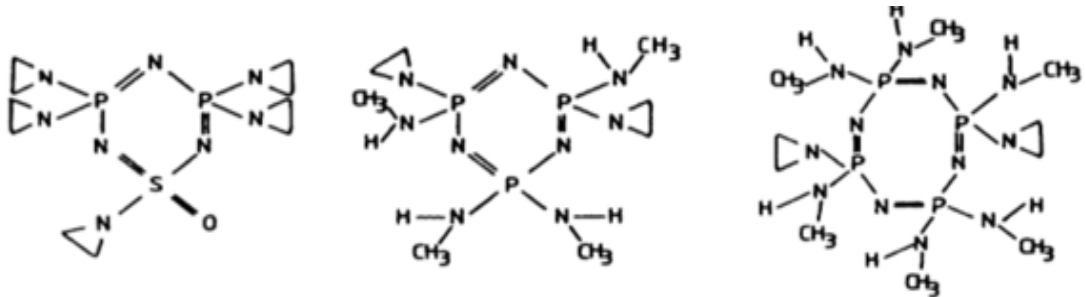
Poliamin türevlerinin göğüs ve prostat gibi birçok kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. Poliamin içeren küçük moleküller, birçok hastalığa karşı potansiyel tedavi amacı ile geliştirilmektedir. Poliaminlerin hücre büyümesini inhibe ettiği, hem doku kültürlerinde hem de deney hayvanları üzerine yapılan çalışmalarda kanser hücrelerini öldürdüğü belirlenmiştir. Memelilerde poliaminlerin birçok hücre tipinin apoptosisini etkilediği görülmüştür. Poliaminlerden spermin bütün memeli hücrelerinde bulunmakta ve DNA sentezini düzenlemekte ve hücrel proliferasyonu (hücre çoğalmasını) inhibe etmektedir. Yıldırım ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada, spermin türevli *dispirobino* ve *dispiroansa* siklotrifosfazenler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin HT-29 (İnsan kolon kanseri, Human colon adenocarcinoma), Hep2 (İnsan laringeal epidermoid kanseri, Human epidermoid larynx) ve Vero (Afrika yeşil maymun böbreği, African green monkey kidney, kontrol olarak) hücrelerine karşı etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin 0.2-50 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda MTT çalışması yapılmış ve elde edilen sonuçlar siklotrifosfazenlerin seçici ve önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Şekil 2.31'deki **9** ve **12** numaralı fosfazen türevlerinin HT-29 hücrelerinin %80'inin

apoptosisini etkilediği ve bileşik 6'nın Hep2 hücrelerine karşı apoptotik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Yıldırım vd. 2012).



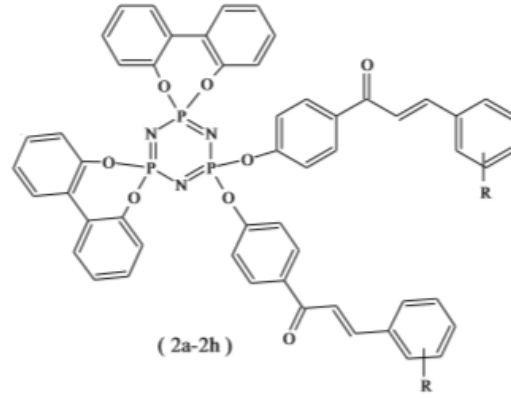
Şekil 2.31 Spermin türevli *dispirobino* ve *dispiroansa* siklotrifosfazener

Aziridinil sübtitüe iki adet trimerik ve bir adet tetramerik bileşik (Şekil 2.32) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Ehrlich ascites tumor cell line ve human small cell carcinoma cell line'a karşı etkileri incelenmiş ve bileşiklerin bu kanser hücrelerine karşı etkili olduğu görülmüştür (Zijlstrs vd. 1986).



Şekil 2.32 Aziridinil sübtitüe siklofosfazenerin yapısı

Görgülü ve çalışma arkadaşları dioksibifenil grupları içeren 1,3-difenilprofenon türevli siklofosfazen bileşiklerini (Şekil 2.33) sentezlemiş ve bu bileşiklerin insan prostat kanser hücreleri LNCaP ve PC-3'e karşı etkinliğini incelemiş ve bu hücrelere karşı bileşiklerin anti-tümör etki gösterdiğini bildirmiştir. Etkinlik dozu 100  $\mu\text{M}$  olarak tespit edilmiştir (Görgülü vd 2015).

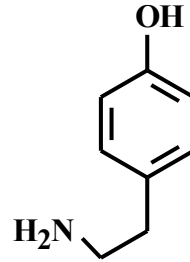


Bileşik	R
2a	-H
2b	2-CH <sub>3</sub>
2c	3-CH <sub>3</sub>
2d	4-CH <sub>3</sub>
2e	2-F
2f	3-F
2g	4-F
2h	2-Cl

Şekil 2.33 İnsan prostat kanser hücrelerine karşı anti-tümör etki gösteren fosfazen türevleri

## 2.7 Tiramin

Tiramin, benzen halkasında bir hidroksil grubu bulunan ve bu hidroksil grubuna *p*-(*para*) konumunda etilamin bağlı organik bir bileşiktir. 4-Hidroksifenetilamin, *para*-tiramin, midrijal ve uteramin olarak da bilinen tiramin (Şekil 2.34); gıda, bitki ve hayvanlardaki doğal metabolik faaliyetler sonucu oluşan, tirozin amino asitinin dekarboksilasyonu ile sentezlenen nörotransmitter (sinir ileticisi) bir moleküldür. Vücuttaki kan basıncının ayarlanmasında çok önemli bir rolü vardır (Makrlik vd. 2013).



Şekil 2.1 Tiramin'in yapısı

Tiramin'in biyojenik bir amin olması ve biyojenik aminlerin fazla miktarda alındığında toksik etki göstermesinden dolayı (Karahan 2003) kilogramında 100-800 mg tiramin bulunduran gıdalar, toksik olarak kabul edilmektedir (Çolak ve Aksu 2002). Tiramin ve metillenmiş türevleri; peynir, mayalanmış besinler, fermante besinler, bira, şarap (Özdestan vd. 2006), ringa balığı salamuraşı (Özoğul vd. 2004), salyangoz, tavuk

karaciğeri, okolata, kremalı ürünler ve baklada (Lin ve Chasman 1997) bulunmaktadır. Et ve et ürünlerinin bakteriyel olarak tiramin ürettiği, maya türlerinin ise (bir tür hariç) tiramin üretmediği belirlenmiştir. Taze et ürünlerinin depolanması sırasında tiramin miktarı daha yüksekken fermente edilmiş ürünlerde daha düşük konsantrasyonlarda tiramin bulunmuştur (Vatansever 2004). Balık bozulması sürecinde tiramin ile ilgili olarak yeterince bilgi olmamakla birlikte depolama sıcaklığı arttıca tiramin içeriğinin arttığı belirtilmiştir. Tiramin seviyesi taze ton balığında en yüksek 10.65  $\mu\text{g/g}$ , konserve ton balığında ise en yüksek 3  $\mu\text{g/g}$  olarak tespit edilmiştir. Hamsi rneklerinin 111 mg/kg tiramin içerdiği not edilmiştir (zoğul vd. 2004). Bira ve şarapta da tiramin bulunmaktadır. Fıçı biralara kutu ve şişe biralara kıyasla daha yüksek oranlarda tiramin içerdiği bilinmektedir. Fıçı biralara markasına göre değişmekle beraber litresinde 26 ile 112 mg arasında tiramin içermektedir. şarap içindeki tiramin miktarı biraya kıyasla daha düşük olmasına rağmen önemli miktarda tiramin içermektedir. Kırmızı şarapların tiramin içeriği ortalama 10.17 mg/L olarak tespit edilmiştir. Beyaz şaraplarda bu oran 6.62 mg/L'dir. (zdestan vd. 2006). Tiramin'in gıdalarda bulunmasının tehlikesi, toksik olmasının yanı sıra monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ilaçları ile tepkimeye girerek hipertansiyon krizine neden olması ve tiramin toksisitesinin kan basıncını ve kan şekerini arttırması ve göz bebeğini bytmesidir (Tural ve nder 2001). Tiramin aynı zamanda migren hastalığına %30 oranında neden olan etkenlerden biridir. Uzun süre saklanmış ve soğuk olarak muhafaza edilmemiş yüksek protein içeren gıdalarda tiramin bulunabilmektedir. Tiramin zehirlenmesi, peynir etkisi (cheese effect) veya peynir tepkimesi (cheese reaction) olarak da adlandırılmaktadır. Tiramin temel olarak sempatik sinir sistemine periferel vazokonstriksiyon ile kan basıncını arttırarak indirekt olarak etki etmekte ve MAOI ilaçlarının kullanımı detoksifikasyon sistemini inhibe ettiği için yüksek konsantrasyonlarda hipertansiyon krizi oluşturmak üzere kana geçmektedir (olak ve Aksu 2002). Tiramin bitki ve hayvan fizyolojisinde önemli roller alan bir maddedir. Omurgasız hayvanlarda çok daha geniş etkileri bulunan tiraminin omurgalılarda da bazı faaliyetlerde bulunduğu belirlenmiştir. Tiramin, omurgalılardaki durumu itibarı ile *trace amin* "yalancı sinir ileticiler" olarak da adlandırılmaktadır. Tiramin, damar daraltıcı bir amindir ve kan basıncını arttırmaktadır. Bu noradrenalin lokal salınımı sayesinde gerçekleşmektedir. Tiramin  $\alpha$ -adrenoseptör agonistler varlığında damar genişlemesine sebep olmaktadır. Fare bağırsağında noradrenalin

salınımına neden olmakta ve mezenterik damarları rahatlatmaktadır (Broadley vd. 2009). Sıçan trigeminal subnucleus caudalis’ da presinaptik  $Ca^{2+}$  iyon kanallarını inhibe etmekte ve glisinerjik transmisyonu düşürmektedir (Choi vd. 2011). Tiramin’in böcekler üzerindeki nöroaktif özellikleri de incelenmiş (Lange 2009) ve böceklerde yiyecek aramayı, hareketi, saldırıyı ve öğrenmeyi etkilediği görülmüştür (Branicky ve Schafer 2009). Tiramin kompleksleri, HeLa (ATCC CCL-2) cervical (rahim ağzı) hücrelerinin emisyon şiddetini arttırmış (Louie 2009) ve sentezlenen Ru kompleksi biyoaktif maddeleri dağıtmak için kullanılmıştır (Zayad vd. 2006). Bununla birlikte tiramin’in böceklerde ani kas faaliyeti gerektiren hareket ve saldırıyı etkilediği belirlenmiştir. Dışarıdan alınan tiramin ve oktopamin, mutluluk hormonu olan serotonin’in zıttı şekilde davranmaktadır ve hiperaktivite ve yumurta bırakmayı bastırmak gibi olumsuz davranışları güdülemektedir (Branicky ve Schafer 2009). Yapılan çalışmalarda eklem bacaklıların kas sisteminde oktopamin’in kasılmayı artırıcı tiramin’in ise tam tersi yönde azaltıcı etki yaptığı görülmüştür. Tiramin’in dikkat çekici etkilerinden bir diğeri ise hayvanların karşı cinsi etkilemek için ürettiği salgıyı yani feromon üretimini bastırmasıdır (Flecke ve Stengl 2009). Bu çalışmaların dışında tiramin polimerleştirilerek altının geri dönüşümünde kullanılmış (Kawakita vd. 2010) ve biyosensör dizaynı için tiramin’in tirozinaz aktivitesi incelenmiştir (Braunschweig 2007). Bunların dışında tiramin türevlerinin tek hücrelilerin sebep olabileceği hastalıklar ile savaşmada etkin olabileceğini yani antiprotozoal etki gösterebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Panama’nın pasifik kıyılarından alınan *Muricea Austera* bitkisinden izole edilen tiramin türevleri’nin antiprotozoal etkileri incelenmiş, sentetik tiramin türevlerinin etkileri ile karşılaştırılmış ve tiramin’in fenil halkasında brom atomunun varlığının antiprotozoal aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir (Gutierrez vd. 2006). Bazı tiramin türevlerinin ise bitkileri patojen saldırılarına karşı koruduğu görülmüştür (Kang vd. 2009).

## 2.8 2-Hidroksi Schiff Bazları

2-Hidroksi Schiff bazları ( $o$ -OHArCH=NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> aromatik veya alifatik grup), salisilaldehit ve 2-hidroksi-1-naftaldehit’in primer aminler ile kondenzasyon tepkimelerinden elde edilmektedir ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. 2-

Hidroksi Schiff bazları'nın geçiş elementleri ve 13.grup elementleri ile kompleksleri, koordinasyon kimyasında güncel bir araştırma konusudur [Dibella vd. 1997, Sah vd. 2006, Zeyrek vd. 2000, 2004, 2005, 2006a, 2006b, Shiotsuka vd. 1994, Dey vd. 2003, El-Medani vd. 2005, Hökelek vd. 2004, Elarman vd. 2003, Elmalı vd. 2004) ve özellikle 2-hidroksi Schiff bazlarının geçiş metali kompleksleri biyolojik sistemlerde geniş uygulama alanı bulmaktadır (Metzler vd. 1980, Pyrz vd. 1985, Kumar ve Revanasiddappa 2011). Fotokromizm ve termokromizm, 2-hidroksi Schiff bazları'nın iki karakteristik özelliğidir (Cohen vd. 1964, Hadjoudis 1981, Higelin ve Sixl 1983, Hadjoudis vd. 1987, Lambi vd. 1995, Wang vd. 2010). 2-Hidroksi Schiff bazlarının fotokromik ve termokromik özellikleri, 2-hidroksi Schiff bazlarının optik saat ve bellek gibi elektronik araçların yapımında kullanılacak olan moleküllerin dizayn edilmesinde, görüntü sistemlerinde, değişken elektrik akımlarında, membranlar aracılığı ile iyonların taşınmasında ve radyasyon şiddeti ölçümlerinde kullanılmasını sağlamaktadır (Moustakalimavridis vd. 1978, Drr 1989, Bouas-Laurent ve Drr 1990, Lehn vd. 1999). Bu zellikler, oluşan altı-üyeli kelat halkasındaki fenolik oksijen ve imin azotu bölgesindeki proton transferi sonucunda gerçekleşmektedir [Hadjoudis vd. 1987, Xu vd. 1994]. 2-Hidroksi Schiff bazlarında *orto* konumunda yer alan hidroksil grubu, iki tautomerik formun (*fenol-imin* ve *keto-amin*) oluşmasına neden olmaktadır. Tautomerik formun tipine göre iki tip molekül içi hidrojen bağı gözlenmektedir (*fenol-imin*lerde  $O-H\cdots N$  ve *keto-amin*lerde  $N-H\cdots O$ ) (Elmalı vd. 1999, nver vd. 2001). 2-Hidroksi salisilaldiminlerdeki bu formlar; ortama, bileşiklerin stereokimyasına ve elektron verici veya çekici N-substitentlerine bağlı olarak oluşmaktadır (Blagus vd. 2010, Albayrak vd. 2013, Bilge vd. 2009). Bu nedenle, 2-hidroksi salisilaldimin Schiff bazlarının bahsi geçen bu özelliklerini incelemek büyük önem taşımaktadır.

### 3 MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Kullanımı

Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücülerin firma bilgisi, Çizelge 3.1’de listelendi. Bazı çözücü ve kimyasal maddeler için satın alınmalarından sonra saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Saflaştırmada kullanılan yöntemler Çizelge 3.2’de verildi. Ayrıca tepkime ortamında fosfazen bileşiklerinin hava neminden ve oksijeninden etkilenmemesi için deney düzeneklerinden düzenli olarak argon gazı geçirildi. Elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

<b>Adı</b>	<b>Firma</b>
Salisilaldehit	Aldrich [S356]
Tiramin	Aldrich [W421501]
Sodyum borhidrür (NaBH <sub>4</sub> )	Merck [806373]
Boraks (Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·10 H <sub>2</sub> O)	Merck [106303]
Hekzaklorosiklofosfazatrien (N <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Cl <sub>6</sub> )	Alfa Easar [A18986]
Sodyum sülfat (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Merck [106649]
Potasyum karbonat (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Merck [104924]
Pirolidin	Merck [807494]
Piperidin	Merck [104094]
Morfolin	Merck [25236]
1,4-Dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan	Merck [274879]
1-(2-aminoetil) pirolidin	Aldrich [A55357]
1-(2-aminoetil) piperidin	Aldrich [141666]
4-(2-aminoetil) morfolin	Sigma [A55004]
Metanol	Merck [106009]
Dimetilsülfoksit (DMSO)	Merck [102952]
Diklorometan (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Merck [106050]
Kloroform (CHCl <sub>3</sub> )	Merck [102445]
<i>n</i> -Hekzan	Merck [104368]
Tetrahidrofuran (THF)	Merck [108114]
Benzen	Merck [101782]
Toluen	Merck [108323]
Trietilamin (NEt <sub>3</sub> )	Merck [808352]
Silikajel 60 P F254	Merck [109385]
Silikajel 60, 230-400 mesh	Merck [105554.0001]
Moleküler elek	Fluka [69841]

### Çizlege 3.2 Kimyasal madde ve çözücülerin kullanımı

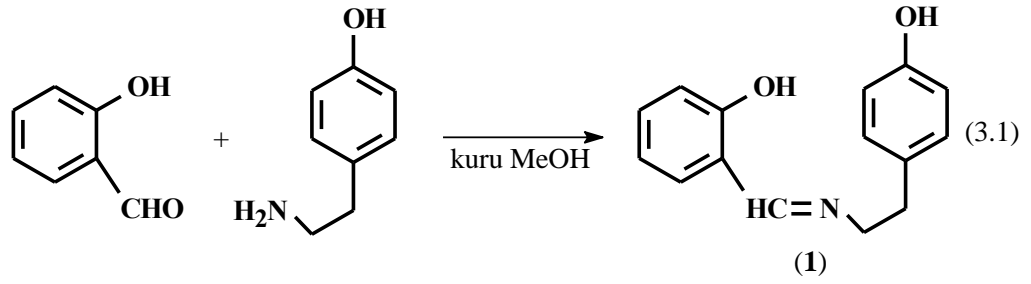
Kimyasal Madde ve Çözücü	Kullanım
Salisilaldehit	Vakum altında destillendikten sonra kullanıldı.
Metanol	150 °C'ta kurutulmuş CaO ile geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatıldı, bir gece bekletildi ve ayrımsal damıtma ile saflaştırıldıktan sonra kullanıldı.
THF	Sodyum teli çekildikten sonra damıtıldı ve 300 °C'a kadar kızdırılmış moleküler elek ilave edilerek kullanıldı.
Benzen	Damıtıldıktan sonra kullanıldı.
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kullanılmadan önce 200 °C'a kadar kızdırıldı.
N <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Cl <sub>6</sub>	<i>n</i> -Hekzan'dan fraksiyonlu kristallendirme ile saflaştırıldı.
Silikajel	Kullanılmadan önce 150 °C'de aktive edildi.

## 3.2 Yöntem

### 3.2.1 Tiramin Schiff bazı (1)'in sentez yöntemi

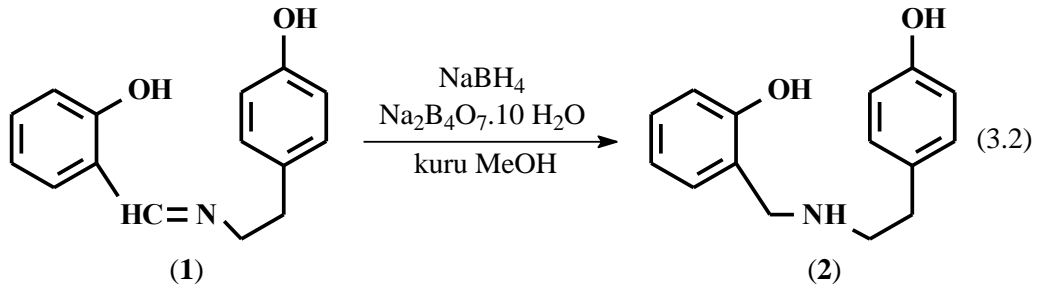
Tiramin Schiff bazı (1), salisilaldehitin kuru MeOH ortamında tiramin ile kondenzasyon tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.1). Literatürde tiramin Schiff bazı (1), EtOH çözücüsü içerisinde sentezlenmiş, (1)'in Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri hazırlanmış, (1) ve komplekslerinin element analizi sonuçları verilmiş ve komplekslerin absorpsiyon spektrumları kaydedilmiş ve bileşik (1)'in katı hal yapısı incelenmiştir (Rajan vd. 1979, Li vd. 2006). Ancak bileşiğin spektral verilerine ait çalışmalara rastlanılmamıştır.





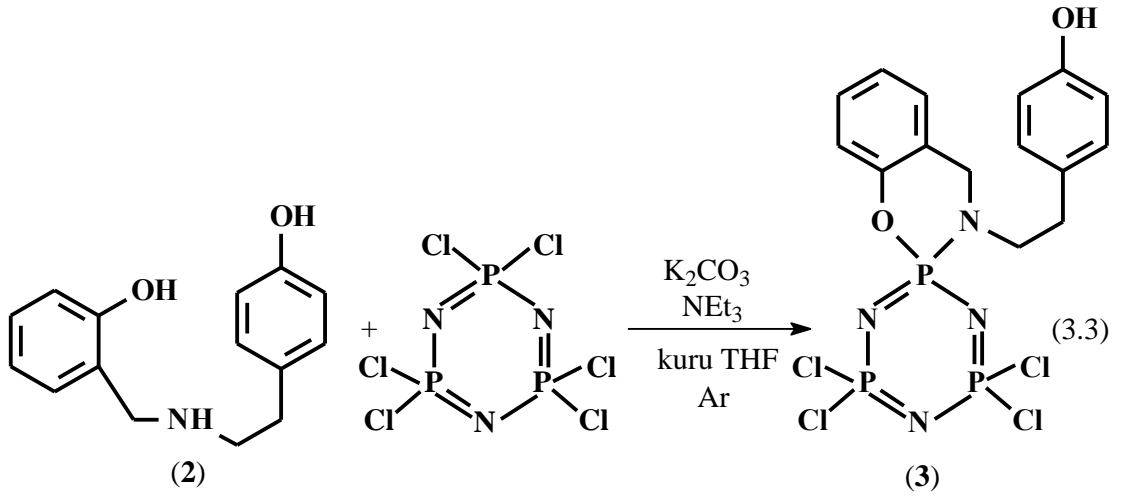
### 3.2.2 Tiramin podand (2)'nin sentez yöntemi

Tiramin podand (2), tiramin Schiff bazı (1)'in kuru MeOH ortamında  $\text{NaBH}_4$ /boraks ile indirgenmesinden elde edildi (Tepkime 3.2). Tiramin podand (2)'nin sentezi literatürde bulunmamakla birlikte kimyasal made kataloglarında (Akos Out of Stock Catalog, Aldlab Chemicals Building Blocks, Aurora Building Blocks ve Seleno Chemicals Building Blocks) 510714-41-7 numarası ile yer almaktadır.



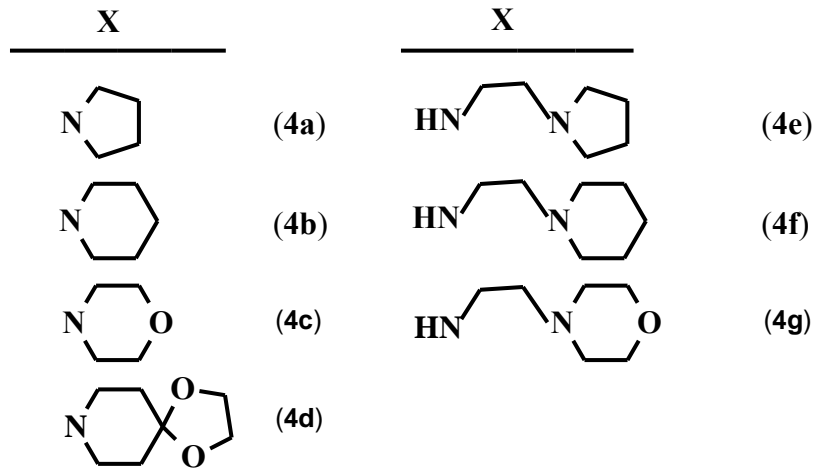
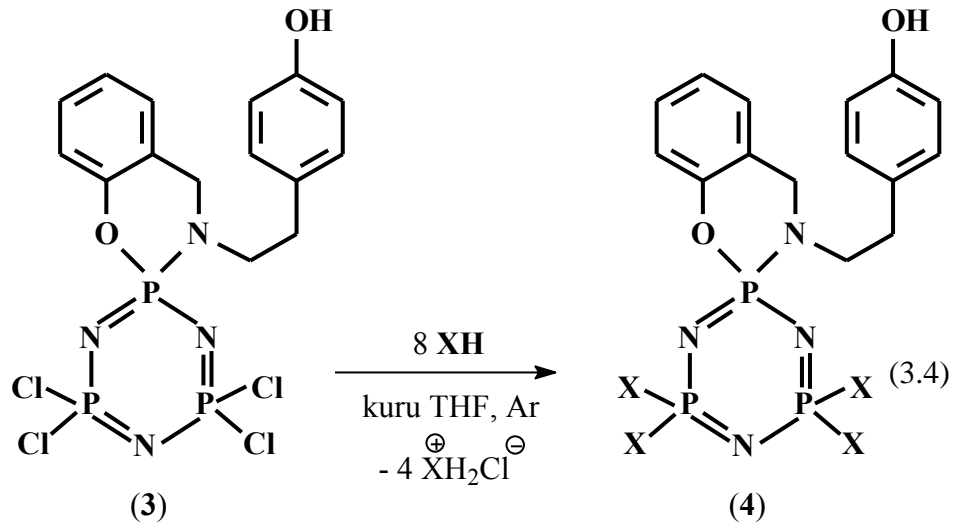
### 3.2.3 Tiramin fonksiyonlu kısmen sübtitüe *spiro*-fosfazen (3)'ün sentez yöntemi

Tiramin fonksiyonlu kısmen sübtitüe *spiro*-fosfazen (3), tiramin podand (2)'nin kuru THF'de ve argon atmosferinde ve  $\text{NEt}_3$  varlığında  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ile etkileştirilmesinden hazırlanan tuzun  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.3). Elde edilen fosfazen türevi (3), kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



### 3.2.4 Tiramin fonksiyonlu tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazen türevleri (4)'ün sentez yöntemi

Tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazen türevleri (**4a-4g**), kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**)'ün kuru THF ortamında ve argon atmosferinde sırası ile pirolidin (Pir), piperidin (Pip), morfolin (Morf), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), 4-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir), 4-(2-aminoetil)piperidin (AEPip) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf)'in aşırısı ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.4). Fosfazen türevleri (**4a-4g**), kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



### 3.3 Bileşik Yapısının Aydınlatılmasında Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası, kapiler tüp kullanılarak Gallenkamp cihazı ile belirlendi. Element analizleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkezi Laboratuvarı bünyesinde bulunan Leco CHNS-932 element analizi cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.  $^1\text{H}$  (400 MHz) ve  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) NMR, ve HSQC spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkezi Laboratuvarı'ndaki Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi ile kaydedilirken,  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumları Eskişehir Anadolu Üniversitesi BİBAM'da Bruker DPX FT-NMR 500 MHz spektrometresi ile kaydedildi. KBr pelletleri kullanılarak kaydedilen FTIR spektrumları, Mattson 1000 FTIR

spectrometresi ile elde edilirken, KBr pelletleri kullanılmadan kaydedilen FTIR spektrumları Shimatzu marka Infinity model spektrometre ile elde edildi. ESI-MS kütle spektrumları, Agilent 1100 MSDsi ile kaydedildi.

### 3.4 Bileşiklerin X-ışınları Yapı Tayini

Tiramin Schiff bazı (1), 4-hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen (3) ve Pip (4b) süstitüe *spiro*-fosfazen türevlerinin tek kristal X-ışınları kırınım metre çalışmaları, Bruker APEX-II CCD diffraktometresi (Bruker 2007) kullanılarak 293(2) K'de gerçekleştirildi. Veriler, grafit ile monokromatize edilmiş MoK $\alpha$  ışını ( $\lambda=0.71073$  Å) kullanılarak toplandı. Bileşiklerin yapısı, direkt metodlar [SHELXS-97 (Sheldrick, 1997a) ve SHELXL-97 (Sheldrick, 1997b)] bilgisayar programları ile çözüldü ve hidrojen taşımayan atomların anizotropik yer değışim parametreleri ile F<sup>2</sup>'nin en küçük karesi ile belirlendi. Ayrışma ve absorpsiyon için verilerin toplanması, azaltılması ve düzeltilmesi SADAPS yazılımı ile Bruker multi taraması kullanılarak yapıldı (Stoe ve Cie 2002). C atomuna bağlanan H atomlarının pozisyonları riding modeli ile hesaplandı ve H atom yer değışirme parametreleri 1.2 U<sub>eq</sub> olarak sınırlandırıldı. Molekül yapı eğrileri, PLATON ve ORTEPIII (Farrugia, 1997) kullanılarak hazırlandı.

### 3.5 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitesi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi, beş adet bakteriye [*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (G+), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-), *Escherichia coli* ATCC 35218 (G-) ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-)] ve üç adet mayaya (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019) karşı incelendi. *Klindamisin*, *Rifampisin*, *Vankomisin*, *Ampisilin*, *Piperasilin-Tazobaktam*, *Flukonazol* ve *Amfoterisin-B* olmak üzere yedi adet kontrol antibiyotiğı seçildi. *Klindamisin*, *Rifampin* ve *Vankomisin* antibiyotikleri, Gram pozitif bakteriler için antimikrobiyal kontrol amaçlı kullanıldı. *Ampisilin* ve *Piperasilin-Tazobaktam*, Gram pozitif ve Gram negatif bir çok bakteriye karşı etkili geniş spektrumlu antibiyotikler (*E.*

*coli* 35218 hariç, çünkü kalite kontrol kökeni TEM-1 Beta-laktamaz enzimi nedeni ile *Ampisilin*'i parçalamaktadır. Bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu olan *Piperasilin-Tazobaktam* bu nedenle Gram negatif bakteriler için test edildi) olmaları nedeni ile kontrol amaçlı kullanıldı. Anti-fungal kontrol için ise *Flukonazol* ve *Amfoterisin-B* kullanıldı.

*Enterococcus faecalis*: Gram pozitif bakteriler arasında yer alan *E. Faecalis*, insan ve memeli hayvan dışkıında, toprak, su, bitki ve böcek gibi birçok çevrede bulunmaktadır. *E. Faecalis*, tuza karşı dirençlidir ve % 6.5 tuz konsantrasyonunda gelişebilir. Karbonhidratlardan fermantasyon yolu ile başlıca ürün olarak laktik asit ürettiğinden çeşitli peynirlerin üretiminde starter kültür olarak kullanılmaktadır. Opportunistik patojenler olarak bilinen *E. Faecalis*'in gıdalarda bulunması istenmez.

*Staphylococcus aureus*: Gram pozitif bir bakteri olan *S. Aureus*, başta ısıl işlem olmak üzere mikroorganizmaların indirgenmesine yönelik tüm uygulamalara karşı yüksek duyarlılık göstermektedir. Dolayısı ile gıdalarda ve/veya proses ekipmanlarında bu bakteriye ve/veya enterotoksinlerine rastlanması zayıf bir santasyon göstergesidir. Ayrıca insanlarda menenjit, sepsis ve yara iltihaplanmalarına ve önemli ölçüde gıda zehirlenmelerine sebep olmaktadır. Genel olarak gıdada  $10^5$ -  $10^9$  adet/g *S. aureus* varlığı, enterotoksin oluşumu için toksik düzey olarak kabul edilmektedir.

*Escherichia coli*: Kolibasili olarak da bilinen ve gram negatif bir bakteri olan *E.Coli*, memeli hayvan kalın bağırsağında yaşamaktadır. Çevresel sularda varlığı dışkı belirtisidir ve gıda zehirlenmelerinde etkilidir. Endospor oluşturmamaktadır. Koliform endeksi aracılığı ile varlığı ölçülebilir ve varlığı su kirliliğinde gösterge olarak kullanılmaktadır. *E. Coli* ATCC 25922, özellikle antikor duyarlı çalışmalarda kontrol amaçlı sıkça kullanılan ve hastalık yapma yeteneği bulunmayan bir *E. Coli* türüdür. Laboratuvar çalışmalarında ve prokaryotik model organizma olarak biyoteknoloji ve mikrobiyoloji alanlarında evsahibi organizma olarak kullanılmaktadır (Pang vd. 2013). *E. coli* ATCC 35218 ise  $\beta$ -laktam antibiyotiklerini hidrolizleyerek inaktif eden bir bakteri türüdür (Butler vd. 1999).

*Pseudomonas aeruginosa*: *P. aeruginosa*, bağışıklık yetersizliği olan hastalarda solunum ve idrar yollarının, yanık ve açık yaraların fırsatçı patojenidir. Toprak ve suda bulunmaktadır. Proteolitik ve lipolitik aktivite göstermektedir. Aerobik olması nedeni ile gıda yüzeylerinde hızla gelişebilir. Bunun için gerekli vitaminleri sentezleme yeteneğine sahiptir. Piperasilin, imipenem, tobramisin, siprofloksasin, polimiksit E gibi antibiyotikler ile tedavi edilir. Penisilin ve  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı dayanıklıdır.

*Candida albicans*: *C. albicans*, eşeyli çoğalan diploit bir mantar türüdür. İnsanlarda oral ve vajinal fırsatçı enfeksiyonların etmenidir. AIDS hastalarında, kanser kemoterapisi gören hastalarda veya kemik iliği transferi durumunda *C. albicans* insan ağzı ve sindirim sisteminde yaşamaktadır. Sağlıklı yetişkinlerin %40'ının ağzında sağlıklı kadınların %25'inin vajinasında varlık göstermektedir. Sindirim sistemindeki varlığı ile başka patojen bakterilerin çoğalmasını engellemektedir. Bağışıklık sistemi normalde *C. albicans*'ı kontrol altında tutmaktadır. Diğer bakterilerin sayısının *C. albicans*'a oranla azalması, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve yüksek şeker ya da yüksek pH gibi mayaların çoğalmasına sebep olan şartların mevcudiyeti durumunda, *C. albicans* zararsız olan tek hücreli biçimden, çok hücreli istilacı iplikli biçime dönüşür ve aşırı çoğalması kandidoza yol açabilir. Ağzındaki enfeksiyonuna pamukçuk denir. HIV pozitif hastalarında *Candida* enfeksiyonuna çok sık rastlanmakta ve bazen tungemiye varabilmektedir.

*Candida krusei*: Çikolata üretiminde yer alan bir mantardır. Nosokimyasal bir patojendir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve hematolojik kötü huylu tümörlerde bulunmaktadır. *Flukonazol*'a karşı doğal dirençlidir.

*Candida parapsilosis*: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sepsis (kana mikrop ve toksin karışması, kan zehirlenmesi) ve doku ve yaralanma enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* türlerinin aksine insanlarda bulunması zorunlu bir patojen değildir. Evcil hayvanlar, böcekler ve topraktan izole edilmektedir. İnsan komensaldir. İnsan elinden en sık izole edilen mantardır. İnsan vücuduna kolonize olmasını arttıran risk faktörleri mevcuttur. Sindirim sistemi

ameliyatı olanlar ve bağışıklık sistemi baskılanmış olan açık ameliyat hastaları risk grubundadır. Fikir birliği sağlanmış bir tedavisi olmamakla beraber tedavi amaçlı en sık amfotersin B ve alternatif olarak flukonazol kullanılmaktadır.

*Klindamisin*: Aerobik, anaerobik ve beta-laktamaz üreten patojenlere karşı etki gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Dünya çapında yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır. Linkozamid sınıfında bulunmakta ve mikroorganizmaların ribozomlarını bloke etmektedir. Genellikle anaerobik bakterilerin enfeksiyonlarında kullanılmaktadır ancak, malaria gibi protozoal hastalıklara da uygulanabilir. Akneye karşı sık kullanılmaktadır ve metisilin dirençli *S. Aureus*'a karşı kullanışlıdır. En yaygın yan etkisi ishaldir. Diş ve ağız iltihapları dahil anaerobik enfeksiyonlara karşı ve solunum sistemi, deri ve yumuşak doku ve karın zarı iltihabına karşı etkilidir. Penisiline karşı aşırı duyarlı insanlar klindamisin ile tedavi edilebilir.

*Rifampin*: Diğer bir adı *Rifampisin* olan *Rifampin*, bakterisidal etkisi olan antibiyotik ilaçtır. Tüberküloz, lepra gibi mikrobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Metisilin dirençli *S. aureus* tedavisinde fusidik asit ile beraber kullanılabilir. *Rifampin* bakteri hücrelerindeki RNA polimerazı inhibe ederek mRNA'nın transkripsiyonunu önlemektedir. Yan etkileri hepatotoksisite (karaciğer zedelenmesi) yüzünden oluşmaktadır. Bu yüzden karaciğer yetmezliği olanlara reçete edilmemektedir.

Gram pozitif bakteri, Gram negatif bakteri ve maya mantarı suşları, uygun katı besiyerlerine (bakteriler için koyun kanlı agar ve mantarlar için Sabouraud Dextroz agar) ekilerek 37 °C'de 20 saat inkübe edilerek canlandırıldı. Sıvı mikrodilüsyon yönteminin uygulanmasında bakteriler için katyon eklenmiş Mueller-Hinton besiyeri kullanıldı. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi 2014 "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda uygulandı. 96 Kuyucuklu mikropklarda besiyeri dağıtılmış kuyucuklarda, %8 DMSO içeren steril destile suda çözölen moleküllerin iki katlık seri sulandırımı hazırlandı. Katı besiyerinde üretilen standart suşlar %0.9'luk tuzlu su çözöltisinde türbidometre cihazında (Phoenix Spec Nephelometer, Becton Dickinson, USA) 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlandı.

Kuyucuklarda son bakteri yükü  $5 \times 10^5$  CFU/mL olacak şekilde seyreltildi. Plaklar 18-24 saat süre ile normal atmosfer şartlarında  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. Gözle görülen üremenin (bulanıklık) olmadığı son kuyucuktaki molekül konsantrasyonu, o molekül için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Maya mantarlarına antifungal etkinlik EUCAST'ın mayalar için antifungal ilaçların sıvı dilüsyonla minimum inhibitör konsantrasyonlarını belirleme yöntemine uygun olarak uygulandı (EUCAST). Maya mantarları için besi yeri olarak %2 glukoz eklenmiş RPMI1 besiyeri kullanıldı. Deneyler üç kez tekrar edildi.

### **3.6 Bileşiklerin DNA İle Etkileşimi**

#### **3.6.1 UV titrasyon yöntemi**

UV absorpsiyon spektroskopisi, DNA etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en yaygın ve geçerli yöntemlerden birisidir (Cusumano vd. 2006, Navarro vd. 2007, Kumar vd. 2011b, 2011c). DNA'nın sahip olduğu  $\pi$ -elektron sistemleri ve bileşiklerde yer alan  $\pi$ -elektron sistemleri birbirini etkileyerek bileşiğin ve DNA'nın UV absorbansında değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişikliklerin belirlenmesi, bileşik ile DNA arasındaki etkileşimin türü hakkında bilgi vermektedir. UV titrasyon yöntemi, DNA veya bileşikten herhangi birinin miktarının sabit tutularak diğerinin miktarının düzenli aralıklarla artırılarak absorbans ölçümü esasına dayanmaktadır. Kullanılan genel yöntem, bileşik miktarının sabit tutularak üzerine düzenli miktarlarda DNA eklenmesi yönündedir. Her bir ekleden sonra ölçüm yapılarak bileşiğe ait dalga boyu ve absorbanstaki değişimler gözlenmektedir. Bu spektrumlar incelenirken absorbandaki değişimler ve absorpsiyon piklerinin görüldüğü dalga boyundaki değişimler üzerinde durulmaktadır. Bu bilgiler, etkileşim türü hakkında bilgiler vermektedir. Bileşiğin DNA'ya karşı interkalasyon etkisi varsa genellikle hipokromik etki yani absorbansta azalma gözlenmektedir. Bileşiğin DNA ile etkileşimi elektrostatik veya kısmi interkalasyon şeklinde ise, hiperkromik etki yani absorbansta artış gözlenmektedir. Ayrıca maksimum absorpsiyonların kırmızıya kayması (batokromizm) yani daha büyük dalga boyunda görülmesi, HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkın azaldığını ve bileşiğin DNA ile etkileştiğini göstermektedir. Titrasyon sonucu elde



edilen değerler sayesinde bileşiğin DNA'ya hangi kuvvetle bağlandığını gösteren bağlanma sabiti değeri hesaplanabilmektedir. Bu sabitin hesaplanabilmesi için bir formül geliştirilmiştir (Sastri vd. 2003).

$$[\text{DNA}] / (\varepsilon_A - \varepsilon_f) = [\text{DNA}] / (\varepsilon_B - \varepsilon_f) + 1 / K_b (\varepsilon_B - \varepsilon_f)$$

Formüldeki  $\varepsilon_A$ ; ölçülen konsantrasyondaki sönüm katsayısını,  $\varepsilon_B$ ; DNA'ya tüm bileşiklerin bağlanması sonrasındaki sönüm katsayısını ve  $\varepsilon_f$ ; serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını göstermektedir. Burada  $[\text{DNA}]/(\varepsilon_A - \varepsilon_f)$  karşı  $[\text{DNA}]$  değerleri grafiğe geçirilir ve  $K_b$  değeri bulunur. UV absorpsiyon spektroskopisi DNA-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesinde çok önem taşıyan bir yöntemdir. Bunun yanında vizkozimetri ve agaroz jel elektroforez gibi yöntemler, etkileşimin tam olarak belirlenmesinde kullanılmaktadır. UV absorpsiyon spektroskopisi ile DNA etkileşimlerini incelemek için tiramin Schiff bazı (1), kısmen süstitüe fosfazen (3) ve tamamen AEPir süstitüe fosfazen (4e)'nin DMSO'da derişik çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltiler, 50 mM amonyum asetat tamponu içerisinde seyreltilerek 2.5 mL 200  $\mu\text{M}$ 'lık çözeltiler elde edildi ve bu çözeltilerin UV-*vis* spektrumu kaydedildi. Üzerine 10  $\mu\text{L}$ 'lik porsiyonlar halinde 3 mM DNA çözeltilerinden eklendi. Her eklemekten sonra karışım iyice karıştırıldı ve 5 dakika beklenerek spektrum kaydedildi.

### 3.6.2 Agaroz jel elektroforezi yöntemi

DNA-bileşik etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de elektroforezdir (Shahabadi vd. 2009a, 2009b, Dehghan vd. 2011). Elektroforez, yüklü moleküllerin bir elektriksel alan uygulandığında, sıvı içeren bir ortamda hareket hızlarının ölçüldüğü kromatografik bir yöntemdir. Jel elektroforezi, DNA moleküllerini değişik büyüklük, yük ve esnekliğine göre ayırabilmektedir. Buna göre DNA, taşıdığı negatif yük sayesinde uygulanan elektrik akımı ile anoda doğru hareket edebilmektedir. Büyük yapılı moleküller daha yavaş sürüklenirken daha küçük yapıdakiler daha hızlı ilerleyebilmektedir. Sürüklenme hızlarındaki bu fark, bu yöntemin DNA-bileşik etkileşimlerinde etkin olarak kullanılmasını sağlamaktadır. DNA ile etkileşen moleküller, DNA'nın yapısında birtakım değişikliklere yol açmaktadır. İnterkalasyon

yapan bileşikler, süper sarmal yapıda bulunan DNA'nın açılarak şeklinin değişmesine ve boyunda uzamalara neden olmaktadır (Shahabadi vd. 2010, 2011). Bu değişim, süper sarmal DNA'nın elektroforetik davranışlarında farklılıklar oluşturmakta ve bu farklılıklar sayesinde bağlanmanın doğası hakkında yorum yapılabilir. Jel elektroforez çalışmalarında kullanılan DNA türü, plazmid DNA'lardır. Plazmid DNA, bakterilerin çoğunda bulunan genomik DNA'dan farklı kendi kendini eşleyebilen halkasal bir DNA çeşididir. Bu tez araştırmalarında pBR322 plazmit DNA'sı kullanıldı ve elektroforez çalışmaları için bileşikler DMSO'da çözüldü. DMSO, sudaki çözünürlüğü düşük olan bileşiklerin DNA ile etkileşim çalışmalarında yüksek konsantrasyonda stok çözeltilerin hazırlanabilmesi için sıklıkla kullanılan bir çözücüdür (Jiang vd. 2013, Kashanian ve Dolatabadi 2009, Wein vd. 2011). Yine yapılan birçok çalışmada, stok çözelti hazırlamakta kullanılan minimum miktarda DMSO'nun nükleik asitler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Baldini vd. 2003, Zhou ve Yang 2006). Jel elektroforezi, göç mesafesindeki farklılıklar süper-sarmal yapıdaki plasmit DNA'nın artan oranlarda bileşiğin eklenmesi ile yapısındaki açılma oranının değişimini görüntülemek için kullanılmaktadır. 20 µg/mL super-sarmal plasmit DNA (pBR322) içeren stok çözelti, 50 mM pH'sı 7.50 olan tampon çözelti ile çıkış bileşiklerinin ve bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin çözeltileri DMSO içerisinde hazırlandı. Karışımlar, buz üzerinde ve [DNA]/[F]=R oranları 0.3:1, 0.6:1, 1:1, 1.3:1 ve 1.6:1 olacak şekilde hazırlandı. DMSO'da sentezlenen bileşiklerin (**1-3** ve **4a-4g**) ve çıkış bileşiklerinin (N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>, Pir, Pip, Morf, DASD, AEPir, AEPip ve AEMorf) 400, 300, 200 ve 100 µM arasında değişen konsantrasyonlarındaki çözeltileri hazırlandı. Jele yüklenecek çözeltiler, 10 µL DNA (pBR322, 20 µg/mL) ve 10 µL bileşiğin çözeltileri karıştırılarak hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 µL bileşiğin çözeltisi yerine 10 µL tampon eklendi. Çözeltiler üzerine 5 µL boya (%0.25 bromofenol mavisi %40'lik sukroz çözeltisinde) eklenmeden önce 24 saat etüvde 38 °C'de bekletildi. Bu işlemden sonra bileşik-DNA karışımlarının numunelerinden alınan 10 µL'lik örnekler, %1 agaroz jel (1.5 g agaroz'uz 150 mL tampon içinde çözünene kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edildi) üzerindeki oyuklara dolduruldu ve tris asetat tamponu (TAE) altında Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midicell Primo yatay elektroforez sistemi ile 5 saat 35 V'luk gerilime tabi tutularak elektroforez işlemi uygulandı Daha sonra bu jel, etidyum bromür çözeltisi (10 mg/mL

etidyum bromürün 15 µL'sinin 500 mL suya eklenmesi ile hazırlandı) ile 45 dakika boyandı ve ardından saf su ile 45 dakika yıkandı. Bileşiklerin plasmid DNA'nın elektroforez ile sürüklenmesini ne kadar etkilediğini tespit etmek için DNA sürüklenmesi, bir transillüminatör kullanılarak UV ışığı altında görüntüledi, DNr MiniBIS 16mm Pro Bio-Imaging System kullanılarak fotoğraflandırıldı. TPEG dosyası olarak kaydedildi. Deneyler üç kez tekrarlandı.

## 4. DENEYSEL BÖLÜM

### 4.1 Tiramin Schiff Bazı (1)'in Sentezi

İki ağızlı 500 mL'lik bir balona tiraminin (8.00 g, 58 mmol) kuru MeOH'deki (50 mL) çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine salisilaldehitin (7.12 g, 58 mmol) kuru MeOH'deki (15 mL) çözeltisi yarım saat içinde damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. Çözücü, döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ürün  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hekzan karışımından (5/1) kristallendirildi. Sarı renkli kristaller elde edildi, verim: %95 (13.36 g), en:126 °C.

### 4.2 Tiramin Podand (2)'nin Sentezi

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (1) (8.80 g, 36 mmol) ve kuru MeOH (300 mL) konuldu ve üzerine düz geri soğutucu takıldı. Ilık çözeltiye öncelikle boraks ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ ) (2.78 g, 7.2 mmol) ve ardından  $\text{NaBH}_4$  (2.76 g, 73 mmol) parça parça ilave edildi. Çözelti 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra 4 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. MeOH, berrak çözeltinin hacmi 30 mL oluncaya kadar vakum altında uzaklaştırıldı. 200 mL saf suyun ilavesi ile oluşan süspansiyon  $\text{CHCl}_3$  ile (3x100 mL) ekstrakte edildi.  $\text{CHCl}_3$  fazı susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar buharlaştırıldı ve beyaz renkli bir katı olarak elde edildi, verim: %78 (6.92 g), en:99 °C.

### 4.3 Tiramin Fonksiyonlu Kısmen Sübstitüe *spiro*-Fosfazen (3)'ün Sentezi

500 mL'lik üç ağızlı bir balona tiramin podand (2) (3.19 g, 13 mmol)'nin 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye fırında 200 °C'de 1 saat süre ile bekletilen  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.27 g, 52.6 mmol) ilave edildi ve çözelti geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Buz banyosu ile soğutulan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye  $\text{NEt}_3$  (5.3 g, 52,6 mmol) ilavesinin ardından  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  (4.56 g, 13

mmol)'nın 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. Tepkime sırasında oluşan  $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$  ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 'ün fazlası süzüldü ve THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, toluen/THF karışımında (8/1) çözülerek ve aynı çözücü karışımı kullanılarak silika jel (30 g) dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu, Rf: 0.46. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı toluen/THF karışımından (8/1) kristallendirildi, verim: %51 (3.46 g), en:148 °C.

#### 4.4 Tamamen Heterohalkalı Amin Sübstitüe Fosfazen Türevleri (4)'ün Sentezi

##### 4.4.1 Bileşik 4a

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.50 g, 0.96 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş piperidin (Pir) (0.68 g, 9.60 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 72 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}\cdot\text{HCl}$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 21 mL toluen/THF (6/1) karışımında çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.17. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı toluen/THF (6/1) karışımından kristallendirildi, verim: %44 (0.28 g), e.n: 78 °C.

##### 4.4.2 Bileşik 4b

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.72 g, 1.40 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş piperidin (Pip) (1.19 g, 13.90 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 24 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}\cdot\text{HCl}$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner

buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 18 mL toluen/THF (8/1) karışımında çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.26. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı benzen/THF (1/2) karışımından kristallendirildi, verim: %45 (0.43 g), e.n: 181 °C.

#### 4.4.3 Bileşik 4c

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.75 g, 1.45 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş morfolin (Morf) (1.26 g, 14.50 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $C_4H_9NO.HCl$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL toluen/THF (1/1) karışımında çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.35. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı toluen/THF (1/1) karışımından kristallendirildi, verim: %63 (0.65 g), e.n: 170 °C.

#### 4.4.4 Bileşik 4d

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.78 g, 1.50 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (1.26 g, 14.50 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $C_4H_9NO.HCl$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL toluen/THF (1/1) karışımında çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.23. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı toluen/THF (1:1) karışımından kristallendirildi, verim: %49 (0.69 g), e.n: 165 °C.

#### 4.4.5 Bileşik 4e

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.73 g, 1.41 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF' de çözülmüş 1-(2-aminoetil) pirolidin (AEMPir) (1.61 g, 14.10 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $C_6H_{14}N_2.HCl$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL THF'de çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.06. Çözücünün uzaklaştırılması ile yağimsı olarak elde edildi, verim: %52 (0.61 g).

#### 4.4.6 Bileşik 4f

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.74 g, 1.43 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş 1-(2-aminoetil) piperidin (AEMPip) (1.84 g, 14.30 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $C_7H_{16}N_2.HCl$  tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL THF'de çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.08. Çözücünün uzaklaştırılması ile yağimsı olarak elde edildi, verim: %53 (0.67 g).

#### 4.4.7 Bileşik 4g

Üç ağızlı 500 mL'lik bir balona bileşik (3) (0.71 g, 1.37 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 50 mL kuru THF'de çözülmüş 4-(2-aminoetil) morfolin (AEMorf) (1.78 g, 13.70 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan  $C_6H_{14}N_2O.HCl$  tuzu süzülerek

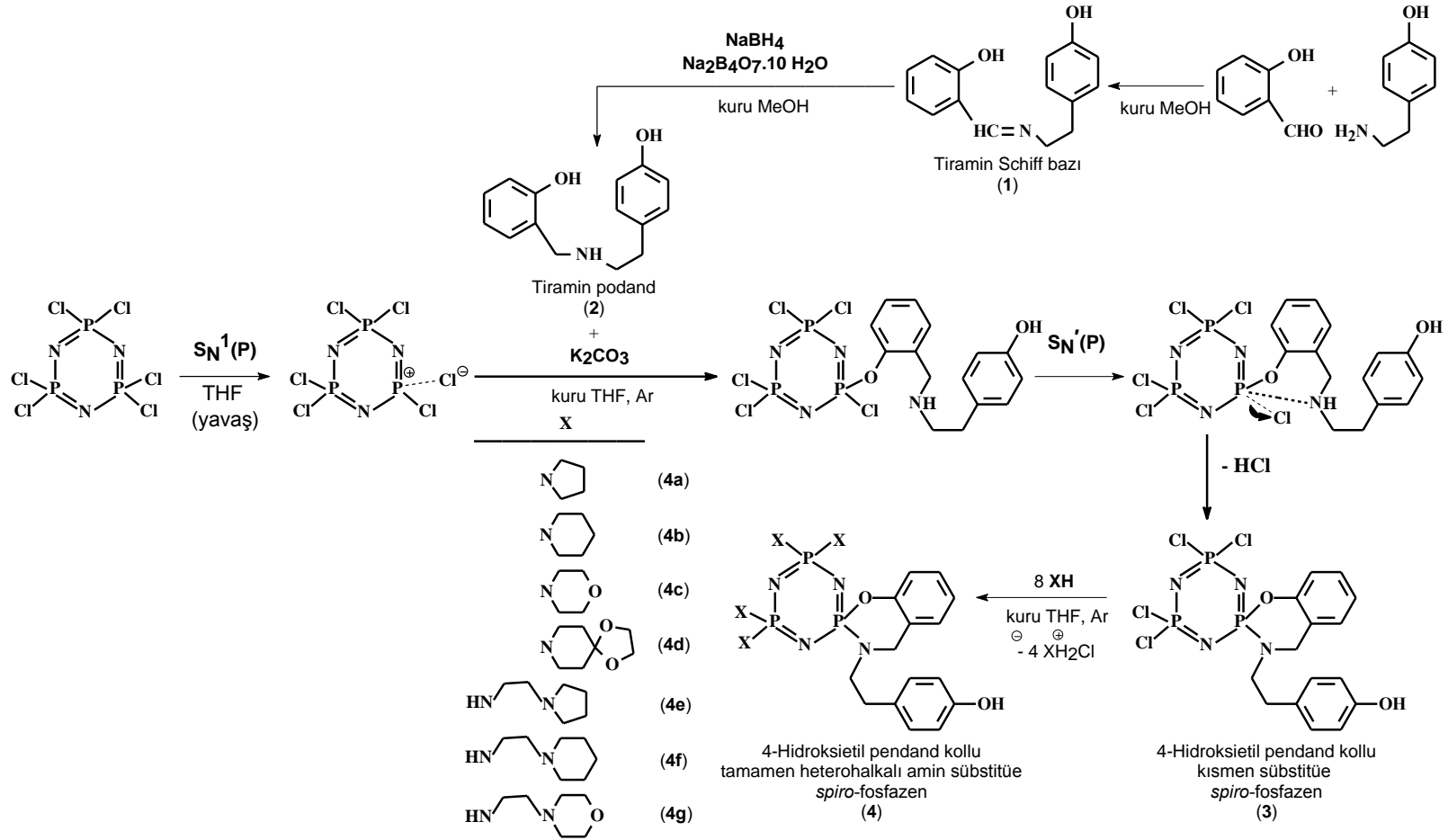
ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL THF'de çözüldü ve silika jel (30 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.10. Çözücünün uzaklaştırılması ile yağimsı olarak elde edildi, verim: %48 (0.61 g).



## 5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 5.1 Bileşiklerin Sentezi İle İlgili Yorumlar

Bu çalışmada, salisilaldehit'in kuru MeOH ortamında tiramin ile etkileştirilmesinden tiramin Schiff bazı (1) elde edildi. Tiramin Schiff bazı (1)'in kuru MeOH ortamında NaBH<sub>4</sub>/boraks ile indirgenmesinden tiramin podand (2) hazırlandı. 4-Hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3), tiramin podand (2)'nin kuru THF ortamında ve argon atmosferinde halkalı trimer N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> ile tepkimesinden sentezlendi. Öncelikle tiramin podand (2)'nin K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tuzu hazırlandı, daha sonra bu tuz N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> ile etkileştirildi. Trimerik fosfazen N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> halkasından bir klorür anyonunun ayrılması ile fosfazenyum katyonu [N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>5</sub>]<sup>+</sup>'nin oluşumu ile S<sub>N</sub><sup>1</sup>(P) mekanizması üzerinden başlayan tepkime, tiramin podand (2)'deki fenolik oksijenin pozitif yüklü fosfora bağlanması ile S<sub>N</sub>'(P) mekanizması üzerinden devam etmektedir (Şekil 5.1). Bağın yapışmasından sonra sallanan grubun hacimli ve ağır olması, tiramin podand (2) ligandındaki azot atomunun oksijenin bağlandığı fosfor atomuna atak yapmasına sebep olmakta, HCl asidin ayrılması ile 6-üyeli *spiro*-halkasına sahip olan bir bileşik (3) oluşmaktadır. Bu nedenle *ansa*-halkası ve *bino*-zinciri oluşmamaktadır. Tiramin podand (2) ligandındaki diğer fenolik oksijen atomu ise aynı fosfazen halkasındaki fosfor atomuna veya farklı bir fosfazen halkasındaki fosfor atomuna bağlanmadan 4-hidroksifeniletıl pendant kolu olarak kalmaktadır. Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)'ün sentez tepkimesi için NEt<sub>3</sub>, tepkime sırasında açığa çıkan HCl'yi, NEt<sub>3</sub>.HCl tuzu olarak ortamdaki uzaklaştırmak amacı ile kullanıldı. Tamamen heterohalkalı amin [Pir (4a), Pip (4b), Morf (4c), DASD (4d), AEPir (4e), AEPip (4f) ve AEMorf (4g)] süstitüe *spiro*-fosfazenler, kısmen süstitüe türev (3)'ün heterohalkalı aminlerin [sırası ile Pir, Pip, Morf, DASD, AEMorf, AEPir ve AEPip] aşırısı ile tepkimesinden elde edildi. Heterohalkalı aminlerin aşırısı, tepkimelerde açığa çıkan HCl asidi heterohalkalı amin.HCl tuzu oluşturarak tutmak amacı ile kullanıldı.



Şekil 5.1  $N_3P_3Cl_6$ 'nın tiramin podand (2) ile tepkime mekanizması ve kısmen süstitüe (3) ve tamamen heterohalkalı amin süstitüe (4) fosfazenlerin sentezi

## 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları

Sentezlenen tüm bileşiklerin element analiz sonuçlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Alınan sonuçlar, sentezlenen bileşikler için düşünülen yapıları doğrulamaktadır. Bileşiklerin element analizi sonuçları Çizelge 5.1’de verildi.

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

Bileşik No	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi (g.mol <sup>-1</sup> )	Hesaplanan (Bulunan) (%)		
			C	H	N
(1)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	241.285	74.67 (74.78)	6.27 (6.19)	5.81 (5.74)
(2)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	243.301	74.05 (74.11)	7.04 (7.02)	5.76 (5.69)
(3)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	518.038	34.78 (34.83)	2.92 (2.96)	10.82 (10.73)
(4a)	C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	656.679	56.70 (56.64)	7.21 (7.16)	17.06 (17.13)
(4b)	C <sub>35</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	712.785	58.98 (59.02)	7.78 (7.83)	15.72 (15.68)
(4c)	C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> P <sub>3</sub>	720.676	51.66 (51.64)	6.57 (6.55)	15.55 (15.56)
(4d)	C <sub>43</sub> H <sub>63</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> P <sub>3</sub>	944.929	54.66 (54.71)	6.72 (6.79)	11.86 (11.80)
(4e)	C <sub>39</sub> H <sub>67</sub> N <sub>12</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	828.95	56.51 (56.47)	8.15 (8.12)	20.28 (20.31)
(4f)	C <sub>43</sub> H <sub>75</sub> N <sub>12</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	885.056	58.35 (58.33)	8.54 (8.49)	18.99 (19.04)
(4g)	C <sub>39</sub> H <sub>67</sub> N <sub>12</sub> O <sub>6</sub> P <sub>3</sub>	892.947	52.46 (52.38)	7.56 (7.50)	18.82 (18.86)

### 5.3 Bileşiklerin Kütle Spektrumu İle ilgili Yorumlar

Bileşiklerin Elektrospray İyonization (ESI-MS) yöntemine göre kaydedilen kütle spektrumları, EK-1'de ve spektrum değerlendirmeleri Çizelge 5.2'de gösterildi. Tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazenler (**4a–4g**)'nin kütle spektrumunda  $[MH]^+$  iyon piki gözlenmektedir. Bu iyon piki, bileşikler (**3**, **4e** ve **4f**) hariç diğer bileşikler için %100 bağıl bolluğa sahiptir. Bununla birlikte kütle spektrumlarında moleküllerden fosfazen halkasına süstitüe olmuş bir ve/veya iki ve/veya üç ve/veya dört heterohalkalı amin grubunun ayrılmasına karşılık gelen iyon piklerinin gözlenmemesi, parçalanmanın başlangıçta ekzosiklik P–N bağlarının kopması şeklinde gerçekleşmediğini göstermektedir. Bileşik (**3**)'ün kütle spektrumunda Cl–atomlarından kaynaklanan izotop deseni, bileşik (**3**) için teorik olarak çizilmiş olan kütle spektrumundaki (EK-1) izotop deseni ile uyum içerisindedir.

Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin kütle spektroskopisi sonuçları

Bileşik No	İyon	Kütlesi (m/z)	Bağıl Bolluk (%)
(1)	$[MH]^+$	242	100
(2)	$[MH]^+$	244	100
(3)	$[MH]^+$	517	72
(4a)	$[MH]^+$	657	100
(4b)	$[MH]^+$	713	100
(4c)	$[MH]^+$	721	100
(4d)	$[MH]^+$	945	100
(4e)	$[MH]^+$	829	84
(4f)	$[MH]^+$	885	40
(4g)	$[MH]^+$	893	100

## 5.4 IR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Sentezlenen bileşiklere ait IR spektrumları EK-2’de ve gözlenen karakteristik pikler çizelge 5.3’te verildi.

Çizelge 5.3 Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu verileri ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ )

Bileşik No	$\nu_{\text{C-H (alif.)}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{P=N}}$	$\nu_{\text{P-Cl}}$	$\nu_{\text{C-O (alif.)}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=N}}$
(1)	2802 -29 27	1 5 9 7	-	-	-	-	1633
(2)	2800 -28 41	1 5 8 9	-	-	-	3014	-
(3)	2926 -29 58	1 5 8 9	1170 ,124 2	633	-	-	-
(4a)	2848 -29 58	1 5 8 9	1190 ,123 4	-	-	-	-
(4b)	2816 -29 16	1 5 8 9	1172 ,126 1	-	-	-	-

Çizelge 5.4 Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu verileri ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) (devam)

(4c)	2846	1	1170	–	1130	–	–
	–29	5	,121				
	58	9	5				
		3					
			1197				
(4d)	2846	1		–	1145	–	–
	–29	5					
	49	9					
		1					
(4e)	2873	1	1168	–	–	3192	–
	–29	5	,123				
	58	8	0				
		5					
			1174				
(4f)	2800	1		–	–	3207	–
	–29	5					
	29	8					
		7					
			1174				
(4g)	2808	1		–	1138	3186	–
	–29	5					
	53	8					
		7					

Sentezlenen tüm bileşikler, aromatik halka içermektedir. Bu nedenle IR spektrumlarında yaklaşık  $1590 \text{ cm}^{-1}$  de C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. Tiramin Schiff bazı (1) için karakteristik olan  $\nu_{\text{C=N}}$  bandı  $1633 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülmekte ve bu bileşiğin indirgenmesinden elde edilen tiramin podand (2)'nin IR spektrumunda bu band kaybolmakta ve  $3014 \text{ cm}^{-1}$ 'de  $\nu_{\text{N-H}}$  bandı ortaya çıkmaktadır. Kısmen (3) ve

tamamen (4) süstitüe fosfazen türevlerinin IR spektrumunda bu bileşikler için karakteristik olan P=N bağına ait gerilme titreşimleri 1261–1170 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmektedir. Kısmen süstitüe fosfazen türevi (3)'ün IR spektrumunda 633 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen P–Cl bağına ait gerilme titreşimi, tamamen heterohalkalı amin süstitüe (4) fosfazenlerin IR spektrumunda P–Cl bağlarının yerini P–N bağlarının almasından dolayı görülmemektedir. Bu durum, kısmen süstitüe fosfazen (3)'ün heterohalkalı aminler ile süstitüsyon tepkimelerinin gerçekleştiğini göstermektedir. Morf (4c), DASD (4d) ve AEMorf (4g) süstitüe fosfazenler için karakteristik olan C–O–C eterik bağlarına ait bandlar, 1130–1145 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmektedir. Bununla birlikte AEPir (4e), AEPip (4f) ve AEMorf (4g) süstitüe fosfazenlerin IR spektrumu, yaklaşık 3200 cm<sup>-1</sup>'de N–H gerilme titreşimlerini vermektedir. Tiramin Schiff bazı (1), kısmen süstitüe (3) ve tamamen Pip süstitüe (4) *spiro*-fosfazen türevlerinin KBr pelletleri hazırlanılarak kaydedilen IR spektrumu (EK-2), sırası ile 3344, 3335 ve 3433 cm<sup>-1</sup>'de O–H bağına ait bir titreşim göstermektedir.

## 5.5 NMR Spektrumları İle İlgili Yorumlar

### 5.5.1 <sup>31</sup>P NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Tiramin fonksiyonlu kısmen (3) ve tamamen heterohalkalı amin (4) süstitüe *spiro*-fosfazen türevlerine ait <sup>31</sup>P NMR spektrumları EK-3'te ve <sup>31</sup>P NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4'te verildi. Fosfazen türevleri (3 ve 4), AX<sub>2</sub> spin sistemine ve ikili ve üçlü pik desenine sahip bir <sup>31</sup>P NMR spektrumu vermektedir. Üçlü pik bir OPN fosforunu ikili pik ise bileşik (3) ve türevler (4a–4g) için sırası ile ClP ve XPX fosforlarını göstermektedir. Süstitüsyon ile daha elektronegatif olan Cl–atomları yerine amin gruplarının geçmesi ile geminal süstitüsyonun olduğu fosforların (XPX) kimyasal kayma değerinde  $\delta=1.20-4.69$  ppm'lik bir azalma, OPN fosforlarının kimyasal kayma değerinde  $\delta=11.14-12.36$  ppm'lik bir artış söz konusudur. Bu durum, heterohalkalı amin gruplarının bağlı olduğu fosfor atomuna elektron verdiğini göstermektedir. Bununla birlikte tamamen heterosiklik amin süstitüe *spiro*-fosfazen

türevleri (4a–4g)’nin iki bağ öteden P–P eşleşmeleri, ( ${}^2J_{PP}$ ), kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)’ün eşleşme sabitine göre küçüktür.

Çizelge 5.5 Fosfazen türevleri (3 ve 4)’ün  ${}^{31}\text{P}$  NMR verileri ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)

Bileşik No	Spin sistemi	$\delta_{\text{ClPCl}}$	$\delta_{\text{XPX}}$	$\delta_{\text{OPN}}$	${}^2J_{PP}$
(3)	$\text{AX}_2$	$\text{P}_X:23.71$	–	$\text{P}_A:4.80$	${}^2J_{\text{AX}}:56.7$
(4a)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:19.02$	$\text{P}_A:17.16$	${}^2J_{\text{AX}}:46.6$
(4b)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:22.51$	$\text{P}_A:16.26$	${}^2J_{\text{AX}}:46.0$
(4c)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:21.67$	$\text{P}_A:16.34$	${}^2J_{\text{AX}}:47.3$
(4d)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:21.45$	$\text{P}_A:15.94$	${}^2J_{\text{AX}}:47.3$
(4e)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:19.33$	$\text{P}_A:17.10$	${}^2J_{\text{AX}}:50.7$
(4f)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:19.34$	$\text{P}_A:16.88$	${}^2J_{\text{AX}}:49.3$
(4g)	$\text{AX}_2$	–	$\text{P}_X:19.40$	$\text{P}_A:16.76$	${}^2J_{\text{AX}}:49.3$

### 5.5.2 ${}^{13}\text{C}$ NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

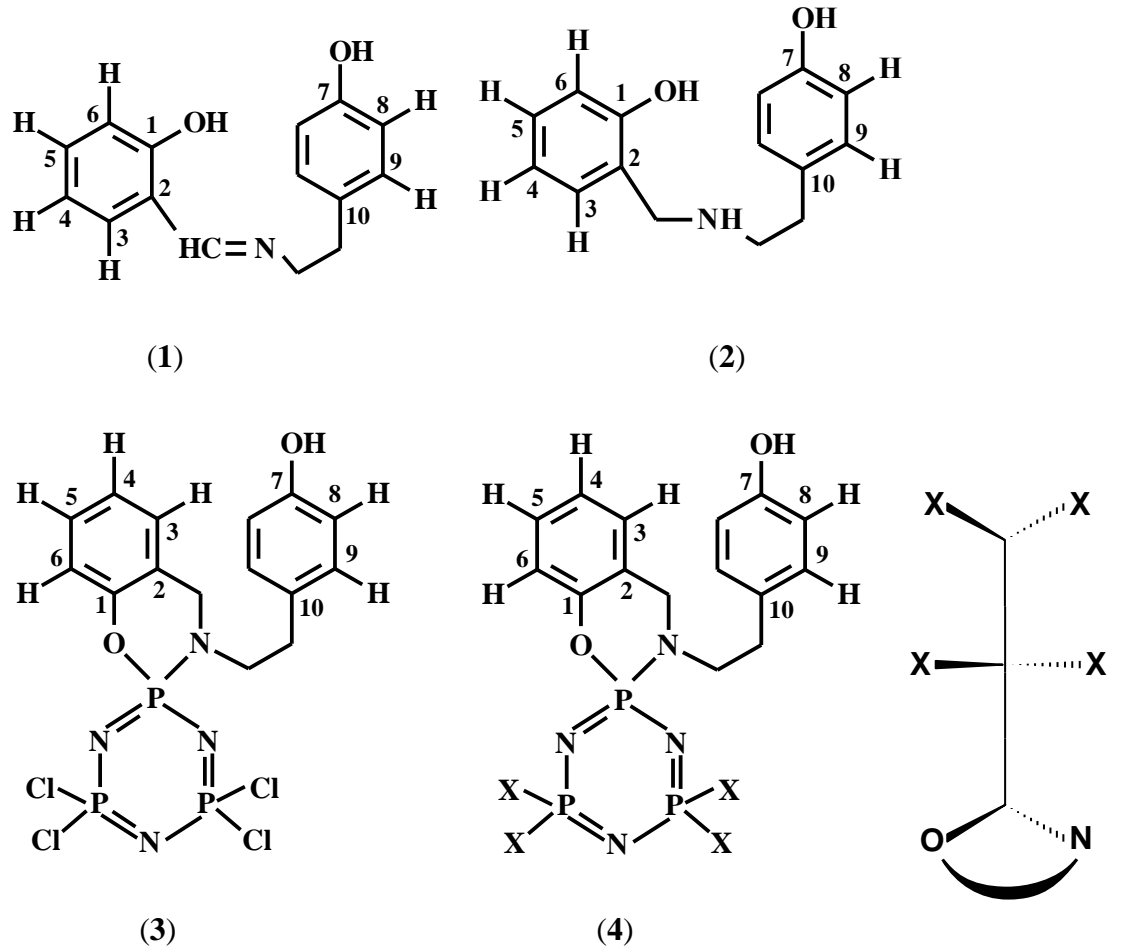
Bileşikler (1–4)’e ait  ${}^{13}\text{C}$  NMR spektrumları EK-4’te ve  ${}^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.5’te ve karbon ve proton işaretlemeleri Şekil 5.2’de verildi. Sentezlenen bileşiklerin  ${}^{13}\text{C}$  NMR spektrumundan elde edilen pikler, moleküllerin yarı



parçasındaki karbon sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözeltide simetrik olduğunu göstermektedir.

Tiramin Schiff bazı (**1**)'in DMSO' da *fenol-imin* formunda olduğunu gösteren en önemli delil, bu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda  $\delta=165.7$  ppm'de azometin karbonuna (HC=N) ait sinyalin gözlenmesidir. Tiramin Schiff bazı (**1**)'in indirgenerek tiramin podand (**2**)'yi verdiği, imin (HC=N) karbonuna ait pikin yok olup  $\delta=51.3$  ppm'de benzilik karbona (ArCH<sub>2</sub>N) ait sinyalin ortaya çıkması ile anlaşılmaktadır. Tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazen türevleri (**4a–4g**)'nin HSQC spektrumu (EK-5), gerek *spiro*-halkalarındaki gerekse heterohalkalı amin süstitüentlerindeki NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> ve OCO C–sinyallerinin yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır ve bileşiklerin HSQC spektrumu üzerinden yapılan incelemeler ile bu karbon sinyalleri çok rahatlıkla birbirinden ayırt edilebilmektedir. Sentezlenen kısmen (**3**) ve tamamen heterohalkalı amin (**4**) süstitüe fosfazenlerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ArCH<sub>2</sub>N karbonları için kimyasal kayma değeri  $\delta\sim 49.0$  ppm'de görülmektedir. Bu fosfazen türevlerinin *spiro*-halkasındaki NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve NCH<sub>2</sub> karbonlarının kimyasal kayma değerleri, sırası ile  $\delta=34.4\text{--}40.2$  ve  $\delta\sim 49.0$  ppm'de gözlenmektedir. Bu NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve NCH<sub>2</sub> karbon sinyalleri, heterosiklik amin süstitüentlerindeki NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve NCH<sub>2</sub> karbon sinyallerinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Kısmen süstitüe türev (**3**)'teki Cl–atomlarının heterohalkalı aminler ile tamamen süstitüe olduğunu gösteren en önemli deliller, tamamen süstitüe fosfazenler (**4a–4g**)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda heterohalkalı amin süstitüentlerine ait karbon sinyallerinin (**4b** ve **4f** için NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; **4a–4g** için NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve NCH<sub>2</sub>; **4e–4g** için NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH ve NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH; **4d** için OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve OCO) gözlenmesidir. Gerek  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında gerekse  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında tamamen süstitüe *spiro*-fosfazenler (**4a–4g**)'nin geminal heterohalkalı amin süstitüentlerindeki karbon ve protonlar, küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile iki sinyal vermekte veya iki sinyal seti şeklinde görülmektedir. Bileşikler için çizilen şematik yapıdan da görüleceği üzere (Şekil 5.2), heterohalkalı amin gruplarından birisi *spiro*-halkasındaki O–atomunu görürken diğeri eşit mesafeden yine *spiro*-halkasındaki N–atomunu görmekte ve bu nedenle eşdeğer olamamaktadır. Heterohalkalı amin süstitüentlerindeki karbon atomları için eşdeğer olmama durumu, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> [Pip (**4f** hariç)], NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> [Pir

ve Pip], NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH ve NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH [AEPir, AEPip ve AEMorf] ve OCO [DASD] karbon sinyalleri için çok net bir şekilde görülmektedir. Üç bağ öteden karbon-fosfor eşleşmeleri (<sup>3</sup>J<sub>PC</sub>); Pir (**4a**), Pip (**4b**) ve Morf (**4c**) süstitüe *spiro*-fosfazenlerin heterohalkalı amin süstitüentlerinin NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> karbonları için gözlenmektedir. Diğer taraftan iki bağ (<sup>2</sup>J<sub>PC</sub>) ve üç bağ (<sup>3</sup>J<sub>PC</sub>) öteden karbon-fosfor eşleşmeleri, kısmen (**3**), Pir (**4a**), Pip (**4b**) ve Morf (**4c**) türevlerinin *spiro*-halkasındaki ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N ve ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N karbonları için görülmektedir. Bileşiklerdeki aromatik karbon atomları ile fosfor atomları arasındaki eşleşmeler, C<sub>1</sub> (<sup>2</sup>J<sub>PC1</sub>), C<sub>2</sub> (<sup>3</sup>J<sub>PC2</sub>) ve C<sub>6</sub> (<sup>3</sup>J<sub>PC6</sub>) numaralı karbon atomları için görülmektedir.



Şekil 5.1 Sentezlenen bileşikler için karbon ve proton işaretlemeleri

Çizelge 5.6 Bileşikler (1–4)'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri (<sup>a</sup> DMSO, <sup>b</sup>  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

<i>C</i>	(1) <sup>a</sup>	(2) <sup>b</sup>	(3) <sup>b</sup>	(4a) <sup>b</sup>	(4b) <sup>b</sup>	(4c) <sup>b</sup>	(4d) <sup>b</sup>	(4e) <sup>b</sup>	(4f) <sup>b</sup>	(4g) <sup>b</sup>
ArCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	35.9	35.2	34.1 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=2.3$	34.4 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=3.9$	34.4 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=4.5$	34.4 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=4.5$	34.5	40.2	37.7	37.5
ArCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	60.0	50.9	50.4 <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=3.8$	50.4 <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=2.5$	50.2 <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=2.1$	50.1 <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=3.2$	50.2	49.9	49.9	50.0
ArCH <sub>2</sub> N	–	51.3	49.1 <sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=3.8$	49.2	49.2	49.0	49.1	48.7	48.8	48.9
ArCH=N	165.7	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	–	25.0 25.1	–	–	–	24.2	–
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	26.4 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=11.0$	26.3 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.0$	67.2 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.5$	35.5	23.3 23.4	25.6 25.7	66.7 66.8
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	46.1 46.2	45.2 45.3	44.6	42.6	39.4	37.5	37.2
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	–	–	–	–	–	–	–	53.8 53.9 54.0	54.2 54.3 54.5	53.3 53.4 53.5
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	–	–	–	–	–	–	–	57.1 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$ 57.2 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$ 58.2 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	59.1 59.69 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.0$ 59.72 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	59.25 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$ 59.34 <sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$
OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	–	–	–	–	–	–	64.2	–	–	–
OCO	–	–	–	–	–	–	107.5 107.8	–	–	–

Çizelge 5.5 Bileşikler (1–4)'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileri (<sup>a</sup> DMSO, <sup>b</sup>  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz) (devam)

<i>C</i>	(1) <sup>a</sup>	(2) <sup>b</sup>	(3) <sup>b</sup>	(4a) <sup>b</sup>	(4b) <sup>b</sup>	(4c) <sup>b</sup>	(4d) <sup>b</sup>	(4e) <sup>b</sup>	(4f) <sup>b</sup>	(4g) <sup>b</sup>	
ArC	<i>C</i> <sub>1</sub>	155.6	156.2	149.9	151.7	151.7	151.3	151.6	151.6	151.6	151.3
				<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=8.4$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=8.5$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=8.4$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=8.4$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$	<sup>2</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$
	<i>C</i> <sub>2</sub>	118.5	124.8	124.1	124.9	124.9	124.7	124.7	124.1	124.2	124.1
				<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=6.9$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$
	<i>C</i> <sub>3</sub>	131.5	128.5	126.5	126.5	126.5	126.7	126.5	126.6	126.6	126.7
	<i>C</i> <sub>4</sub>	118.3	116.0	124.3	122.2	122.2	122.8	122.4	122.3	122.3	122.6
	<i>C</i> <sub>5</sub>	132.2	129.2	129.0	127.8	127.8	128.2	128.0	127.9	128.1	128.2
	<i>C</i> <sub>6</sub>	116.5	119.1	118.7	118.4	118.3	118.3	118.5	118.3	118.3	118.2
				<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=8.6$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.7$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.0$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.1$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=6.9$	<sup>3</sup> $J_{\text{PC}}=7.8$
	<i>C</i> <sub>7</sub>	160.8	158.1	154.3	155.2	154.6	154.7	154.7	155.9	155.8	155.7
<i>C</i> <sub>8</sub>	115.2	115.8	115.5	115.7	115.5	115.6	115.5	115.7	115.8	115.6	
<i>C</i> <sub>9</sub>	129.7	130.1	130.0	129.3	129.6	129.7	129.8	129.6	129.6	129.5	
<i>C</i> <sub>10</sub>	129.3	130.6	130.6	130.6	130.6	130.8	130.8	130.1	130.1	130.1	

### 5.5.3 <sup>1</sup>H NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Bileşikler (1–4)'e ait <sup>1</sup>H NMR spektrumları EK-6'da ve <sup>1</sup>H NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6'da verildi. Tiramin Schiff bazı (1) için karakteristik olan azometin protonuna (**HC=N**) ve fenolik protona (**Ar<sub>1</sub>OH**) ait sinyalin sırası ile  $\delta=8.42$  ppm'de ve  $\delta=13.5$  ppm'de gözlenmesi, bileşiğin DMSO'da *fenol-imin* formunda olduğunu göstermektedir. Tiramin Schiff bazı (1)'in indirgenerek tiramin podand (2)'yi verdiği, bileşik (1)'in <sup>1</sup>H NMR spektrumunda görülen azometin protonuna ait pikin bileşik (2)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda yok olup  $\delta=3.79$  ppm'de benzilik protonlara (**ArCH<sub>2</sub>N**) ait tekli pikin ortaya çıkması ile anlaşılmaktadır.

Fosfazen türevleri (3 ve 4)'ün *spiro*-halkasındaki **ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N**, **ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N** ve **ArCH<sub>2</sub>N** protonları sırası ile  $\delta=2.77$ – $2.89$ ,  $\delta=3.14$ – $3.27$  ve  $\delta=4.14$ – $4.24$  ppm aralığında görülmektedir. Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)'teki Cl-atomlarının tamamının heteroalkalı aminler (Pir, Pip, Morf, DASD, AEPir, AEPip ve AEMorf) ile yer değiştirdiğini ve dolayısı ile tamamen süstitüe *spiro*-fosfazen türevleri (4a–4g)'nin sentezlendiğini gösteren en iyi deliller, süstitüe olmuş heterohalkalı amin grubu protonlarına ait piklerin (4b ve 4f için **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**, 4a–4g için **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>** ve **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**, 4e–4g için **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH**, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH** ve **NH** ve 4d için **OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O**) gözlenmesidir. Fosfazen türevleri (3 ve 4)'ün **ArCH<sub>2</sub>N** protonları,  $\delta\sim 4.20$  ppm'de fosfor atomu tarafından üç bağ öteden  $^3J_{\text{PH}}\sim 15.0$  Hz'lik bir eşleşme sabiti ile ikiye yarılmaktadır. Tamamen heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (4a–4g) için kaydedilen HSQC spektrumu (EK-5), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır. Tamamen süstitüe *spiro*-fosfazenler (4a–4g)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aynı fosfor atomuna bağlı olan *geminal* heterohalkalı amin süstitüentlerinin **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>** (4a için 1.72 ve 1.78 ppm, 4d için 1.62 ve 1.67 ppm, 4e için 1.65 ve 1.68 ppm, 4g için 3.53 ve 3.65 ppm), **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>** (4a için 3.12 ve 3.17 ppm, 4b için 3.05 ve 3.10 ppm, 4c için 3.09 ve 3.18 ppm, 4d için 3.19 ve 3.26 ppm, 4e için 2.95 ve 2.99 ppm), **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH** (4e için 2.45 ve 2.46 ppm, 4g için 2.36 ve 2.40 ppm), **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH** (4e için 2.52 ve 2.54 ppm, 4f için 2.44 ve 2.48 ppm, 4g için 2.28 ve 2.37 ppm), **OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O** (4d için 3.91 ve 3.94 ppm) proton sinyallerinin küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile iki farklı

kimyasal kayma değerinde görülmesi, sbstitentlerdeki proton çevrelerinin birbirine eğdeğer olmadığını ifade etmektedir. <sup>13</sup>C NMR spektrumu ile ilgili yorumlar bölümünde de ifade edildiği gibi, sbstitentlerinden birisinin *spiro*-halkasındaki O-atomunu diğerinin yine *spiro*-halkasındaki N-atomunu görmesi, bu protonların kimyasal çevresini farklandırmaktadır (Şekil 5.2). Ayrıca beklenildiği gibi fosfazen türevleri için *spiro*-halkasındaki farklı çevreye sahip dört aromatik halka protonu (**H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub> ve **H**<sub>6</sub>), ikili ve üçlü sinyaller verirken, pendant koldaki aromatik halka protonları (**H**<sub>8</sub> ve **H**<sub>9</sub>) ikili pik vermektedir.

Çizelge 5.7 Bileşikler (1–4)’ün <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri (<sup>a</sup> DMSO, <sup>b</sup> CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, t:tekli, i:ikili, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik, \* gözlenmedi)

<i>H</i>	(1) <sup>a</sup>	(2) <sup>b</sup>	(3) <sup>b</sup>	(4a) <sup>b</sup>	(4b) <sup>b</sup>	(4c) <sup>b</sup>	(4d) <sup>b</sup>	(4e) <sup>b</sup>	(4f) <sup>b</sup>	(4g) <sup>b</sup>
ArCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	2.80 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =6.8	2.61 (ç,2H)	2.86 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.6	2.81 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =8.2	2.84 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.6	2.83 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =8.2	2.79 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =7.6	2.77 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =6.6	2.89 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =6.0	2.78 (ü,2H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =6.0
ArCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	3.75 (ü,2H)	2.65 (ç,2H)	3.27 (ç,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.0	3.22 (ç,2H)	3.22 (ç,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =15.0	3.20 (ü,2H)	3.19 (ç,2H)	3.15 (ç,2H)	3.24 (ç,2H)	3.14 (ç,2H)
ArCH <sub>2</sub> N	–	3.79 (t,2H)	4.18 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =15.6	4.18 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.8	4.19 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.4	4.22 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =15.2	4.14 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.5	4.17 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.4	4.24 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.4	4.17 (i,2H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =14.4
ArCH=N	8.42 (t,1H)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	–	1.51 (ç,8H)	–	–	–	1.40 (ç,8H)	–
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	1.72 (ç,8H) 1.78 (ç,8H)	1.46 (ç,16H)	3.63 (ç,16H) <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> =16.4 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.2	1.62 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.8 1.67 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =5.0	1.65 (ç,8H) 1.68 (ç,8H)	1.57 (ç,16H)	3.53 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.4 3.61 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.0
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	–	3.12 (ç,8H) 3.17 (ç,8H)	3.05 (ç,8H) 3.10 (ç,8H)	3.09 (ç,8H) 3.18 (ç,8H)	3.19 (ç,8H) 3.26 (ç,8H)	2.95 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =5.2 2.99 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.6	3.01 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.8 3.05 (ü,8H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.8	2.95 (ç,16H)
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	–	–	–	–	–	–	–	2.45 (ç,4H) 2.46 (ç,4H)	2.40 (ç,8H)	2.36 (ç,4H) 2.40 (ç,4H)
NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	–	–	–	–	–	–	–	2.52 (ç,4H) 2.54 (ç,4H)	2.44 (ü,4H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =5.6 2.48 (ü,4H) <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> =4.0	2.28 (ç,4H) 2.37 (ç,4H)
OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	–	–	–	–	–	–	3.91 (t,8H) 3.94 (t,8H)	–	–	–
NH	–	–	–	–	–	–	–	4.53	5.09 (y,4H)	4.44 (y,4H)

Çizelge 5.8 Bileşikler (1–4)’ün <sup>1</sup>H NMR spektrum verileri (<sup>a</sup> DMSO, <sup>b</sup> CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, t:tekli, i:ikili, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik, \* gözlenmedi) (devam)

<i>Ar</i> <sub>1</sub> <i>OH</i>	13.5 (y,1H)	*	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ar</i> <sub>7</sub> <i>OH</i>	9.20 (y,1H)	*	4.92 (y,1H)	*	4.69 (y,1H)	*		5.15 (y,1H)	*	*	
<b><i>H</i></b>	<b>(1)<sup>a</sup></b>	<b>(2)<sup>b</sup></b>	<b>(3)<sup>b</sup></b>	<b>(4a)<sup>b</sup></b>	<b>(4b)<sup>b</sup></b>	<b>(4c)<sup>b</sup></b>	<b>(4d)<sup>b</sup></b>	<b>(4e)<sup>b</sup></b>	<b>(4f)<sup>b</sup></b>	<b>(4g)<sup>b</sup></b>	
<i>ArH</i> <b><i>H</i><sub>3</sub></b>	7.34 (i,1H)	7.01 (i,1H)	7.01 (i,1H)	6.90 (i,1H)	6.93 (i,1H)	6.95 (i,1H)	6.93 (i,1H)	6.91 (i,1H)	7.00 (i,1H)	6.94 (i,1H)	
<b><i>H</i><sub>4</sub></b>	6.83 (ü,1H)	6.65 (ü,1H)	7.071 (ü,1H)	6.89 (ü,1H)	6.91 (ü,1H)	6.96 (ü,1H)	6.92 (ü,1H)	6.86 (ü,1H)	6.94 (ü,1H)	6.90 (ü,1H)	
<b><i>H</i><sub>5</sub></b>	7.28 (ü,1H)	7.02 (ü,1H)	7.25 (ü,1H)	7.11 (ü,1H)	7.13 (ü,1H)	7.18 (ü,1H)	7.15 (ü,1H)	7.06 (ü,1H)	7.13 (ü,1H)	7.08 (ü,1H)	
<b><i>H</i><sub>6</sub></b>	6.84 (i,1H)	6.66 (i,1H)	7.073 (i,1H)	6.86 (i,1H)	6.88 (i,1H)	6.89 (i,1H)	6.93 (i,1H)	6.80 (i,1H)	6.87 (i,1H)	6.78 (i,1H)	
<b><i>H</i><sub>8</sub></b>	6.66 (i,2H)	6.65 (i,2H)	6.76 (i,2H)	6.73 (i,2H)	6.74 (i,2H)	6.71 (i,2H)	6.70 (i,2H)	6.65 (i,2H)	6.75 (i,2H)	6.65 (i,2H)	
<b><i>H</i><sub>9</sub></b>	7.00 (i,2H)	6.95 (i,2H)	7.08 (i,2H)	6.88 (i,2H)	6.99 (i,2H)	6.99 (i,2H)	6.50 (i,2H)	6.92 (i,2H)	7.02 (i,2H)	6.91 (i,2H)	
<sup>3</sup> <i>J</i> <sub>3-4</sub>	8.0	7.2	7.2	7.2	6.6	7.3	6.9	7.3	7.4	7.2	
<sup>3</sup> <i>J</i> <sub>4-5</sub>	7.8	8.4	7.6	7.6	7.2	7.2	7.6	7.6	7.5	7.7	
<sup>3</sup> <i>J</i> <sub>5-6</sub>	8.6	7.2	7.0	7.6	8.4	7.6	7.0	8.4	8.0	8.4	
<sup>3</sup> <i>J</i> <sub>8-9</sub>	8.6	8.4	8.8	8.4	8.6	8.6	8.8	8.2	8.8	8.6	



## 5.6 X-Işınları Kırınım Metresi İle İlgili Yorumlar

Tiramin Schiff bazı (1), 4-hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen (3) ve Pip (4b) süstitüe *spiro*-fosfazen türevlerinin katı-hal yapısı, X-ışınları kırınım metresi ile aydınlatıldı.

### 5.6.1 Tiramin Schiff bazı (1)

Tiramin Schiff bazı (1), asimetrik birimde dört molekül (I-IV) içermektedir. Bileşiğe ait deneysel veriler Çizelge 5.7'de ve bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.8'de verildi. Bileşik (1)'in kristal yapısı, Şekil 5.3'te ve bileşiğe ait paketlenme diyagramı Şekil 5.4'te görülmektedir.

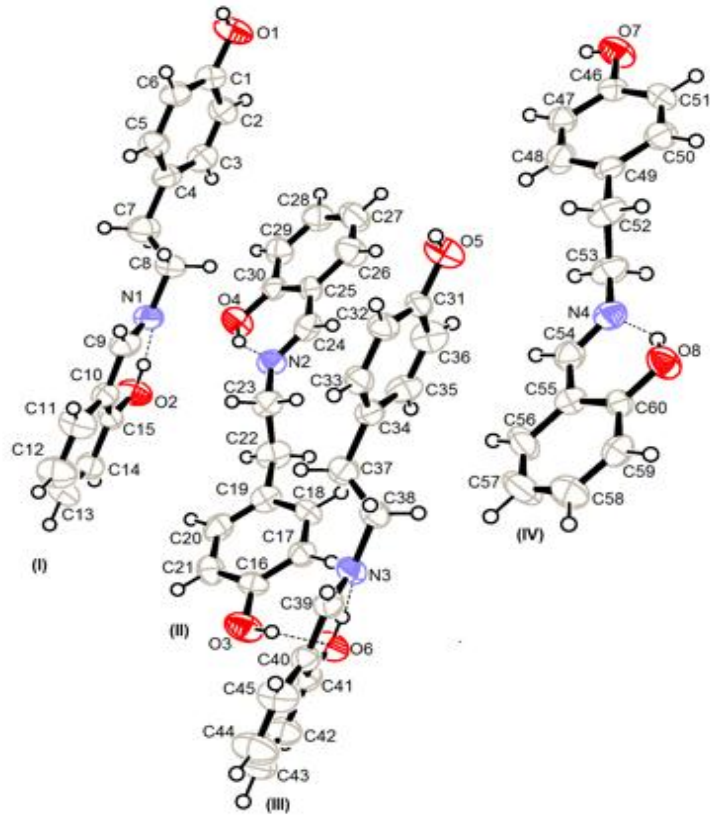
Çizelge 5.9 Tiramin Schiff bazı (1) için kristallografik veriler

Ampirik formülü	C <sub>60</sub> H <sub>60</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>
Mol kütlesi (g.mol <sup>-1</sup> )	965.12
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	P-1
Sıcaklık (K)	293(2)
Kullanılan radyasyon, grafit monokromatör	MoK <sub>α</sub> (λ=0.71073 Å)
Difraktometre/tarama	Bruker APEX-II CCD diffractometer φ and ω scans
a, b, c (Å)	10.2619(6), 14.0838(9), 19.4672(12)
α, β, γ (°)	104.430(3), 97.122(3), 105.085(3)
V (Å <sup>3</sup> )	2576.7(3)
Z	2
D (g.cm <sup>-3</sup> )	1.244
Boyutlar (mm)	0.35 x 0.25 x 0.15
Ölçülen yansımalar	9131
Bağımsız yansımalar	3073 [R(int) = 0.0377]
h, k, l Aralığı	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -23 ≤ l ≤ 23
μ [cm <sup>-1</sup> ]	0.083
F(000)	1024
Veriler /kısıtlamalar/parametreler	9131/ 0/ 665
GOF	0.975
Son R [I>2σ(I)]	R = 0.0619 wR = 0.1565
En geniş diff. piki ve boşluk	0.304 ve -0.208

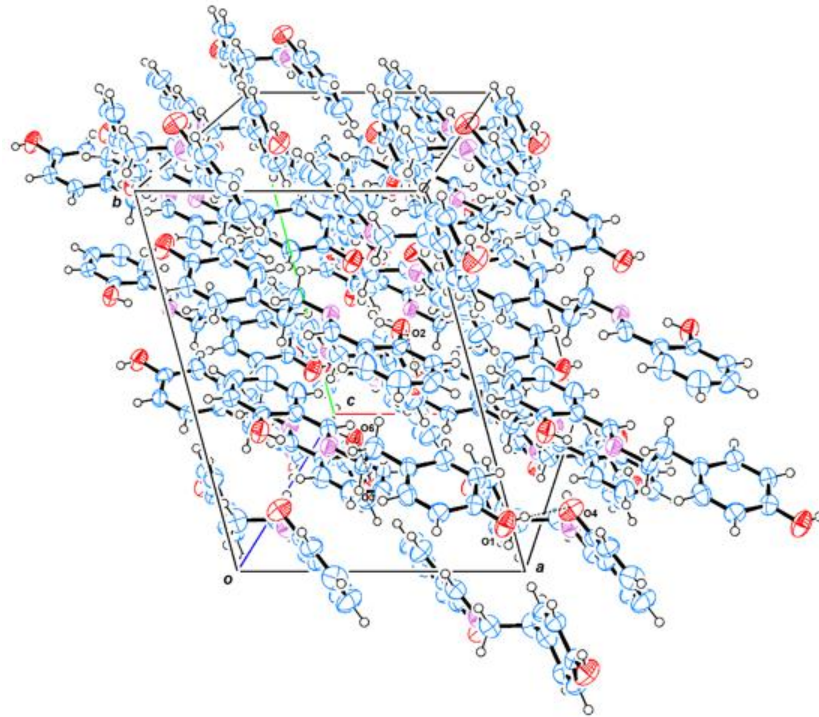
Asimetrik birimdeki dört molekül de düzlemsel değildir. Bileşik (**1**)'in fenol [C, O ve Halka 1] ve imin [C–N–C ve Halka 2] parçaları moleküller (**I**), (**II**), (**III**) ve (**IV**) için birbiri ile 14.5(2), 14.6(2), 14.4(2) ve 14.2(2)<sup>o</sup>lik açılar ile eğimlidir. Fenol parçalarının yönelimi, aralarındaki torsiyon açıları ile tanımlandı. Torsiyon açıları [(**I**) için C7–C8–N1–C9 (-122.6(6)<sup>o</sup>) ve C3–C4–C7–C8 (104.9(6)<sup>o</sup>), (**II**) için C22–C23–N2–C24 (-122.5(6)<sup>o</sup> ve C20–C19–C22–C23 (105.3(7)<sup>o</sup>), (**III**) için C37–C38–N3–C39 (-122.1(6)<sup>o</sup>) ve C35–C34–C37–C38 (106.3(6), (**IV**) için C52–C53–N4–C54 (-121.1(7)<sup>o</sup>) ve C50–C49–C52–C53 (105.6(6)<sup>o</sup>], molekülün düzlemsel olmadığına işaret etmektedir. Tiramin Schiff bazı (**1**)'in hidroksil grubunun oksijen atomu ile imin grubunun azot atomu arasında güçlü molekül içi hidrojen bağı bulunmaktadır. O–H, N...H ve O–H...N mesafeleri [(**I**) için 0.82(3), 1.820(3) ve 2.562(2) Å, (**II**) için 0.82(3), 1.814(3) ve 2.552(2) Å, (**III**) için 0.82(3), 1.811(3) ve 2.551(2) Å ve (**IV**) için 0.82(3), 1.818(3) ve 2.561(2) Å] ve O–H...N açıları [(**I**) ve (**III**) için 149.5(2)<sup>o</sup> ve (**II**) ve (**IV**) için 149.9(2)<sup>o</sup>] çok güçlü molekül içi hidrojen bağlarını göstermektedir. Bileşik (**1**)'in kristal yapısı, aynı zamanda molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları ile sağlamlaşmaktadır [O5–H5...O8<sup>i</sup>, O1 – H1...O4<sup>ii</sup>, O7 – H7...O2<sup>iii</sup>, simetri kodları: <sup>i</sup>(-x+1,-y+1,-z+1), <sup>ii</sup>(x-1, y, z), <sup>iii</sup>(-x+1, -y, -z) (Şekil 5.3 ve Şekil 5.4). Hidrojen bağı geometrisi ile ilgili detaylı bilgiler Çizelge 5.9'da görülmektedir.

Çizelge 5.10 Tiramin Schiff bazı (1)' in bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ve torsiyon açıları (°)

<b>Bağ uzunlukları (Å)</b>							
<b>(I)</b>		<b>(II)</b>		<b>(III)</b>		<b>(IV)</b>	
C1-O1	1.349(5)	C16-O3	1.371(5)	C31-O5	1.364(5)	C46-O7	1.350(5)
C15-O2	1.303(5)	C30-O4	1.306(5)	C41-O6	1.310(5)	C60-O8	1.311(5)
C9-N1	1.291(6)	C24-N2	1.283(6)	C39-N3	1.281(5)	C54-N4	1.295(6)
C8-N1	1.460(5)	C23-N2	1.470(5)	C38-N3	1.455(5)	C53-N4	1.459(5)
C7-C8	1.519(6)	C22-23	1.511(6)	C37-C38	1.499(6)	C52-C53	1.504(6)
C1-C2	1.381(6)	C16-C21	1.376(6)	C31-C36	1.381(6)	C46-C51	1.379(6)
C1-C6	1.391(6)	C16-C17	1.381(6)	C31-C32	1.387(6)	C46-C47	1.382(6)
C14-C15	1.390(6)	C29-C30	1.408(6)	C41-C42	1.399(6)	C59-C60	1.394(6)
C15-C10	1.432(6)	C30-C25	1.423(6)	C40-C41	1.427(6)	C55-C60	1.423(6)
<b>Bağ açıları (°)</b>							
<b>(I)</b>		<b>(II)</b>		<b>(III)</b>		<b>(IV)</b>	
O1-C1-C6	123.0(4)	O3-C16-C17	122.4(5)	O5-C31-C36	123.0(4)	O7-C46-C47	123.5(5)
C3-C4-C7	122.5(5)	C20-C19-C22	121.1(5)	C35-C34-C37	121.4(5)	C50-C49-C52	122.6(5)
C4-C7-C8	111.5(4)	C19-C22-C23	111.1(4)	C34-C37-C38	112.2(4)	C49-C52-C53	111.6(4)
C8-N1-C9	122.5(5)	C23-N2-C24	123.0(4)	C38-N3-C39	123.5(4)	C53-N4-C54	123.8(4)
C10-C9-N1	122.5(5)	C25-C24-N2	122.8(5)	C40-C39-N3	123.4(5)	C55-C54-N4	122.5(5)
C2-C1-C6	118.7(4)	C17-C16-C21	120.2(5)	C32-C31-C36	119.4(4)	C47-C46-C51	118.0(5)
C10-C15-C14	118.0(4)	C25-C30-C29	117.7(4)	C40-C41-C42	117.4(4)	C55-C60-C59	118.2(4)
<b>Torsiyon açıları (°)</b>							
<b>(I)</b>		<b>(II)</b>		<b>(III)</b>		<b>(IV)</b>	
C7-C8-N1-C9	-122.6(6)	C22-C23-N2-C24	-122.5(6)	C37-C38-N3-C39	-122.1(6)	C52-C53-N4-C54	121.7 (6)
C3-C4-C7-C8	104.9(6)	C20-C19-C22-23	105.3(7)	C35-C34-C37-C38	106.3(7)	C50-C49-C52-C53	105.6 (6)
N1-C9-C10-C15	0.0(8)	N2-C24-C25-C30	1.2(8)	N3-C39-C40-C41	-0.6(8)	N4-C54-C55-C60	0.4 (8)



Şekil 5.2 Tiramin Schiff bazı (1)'in ORTEP diyagramı



Şekil 5.3 Tiramin Schiff bazı (1)'in paketlenme diyagramı

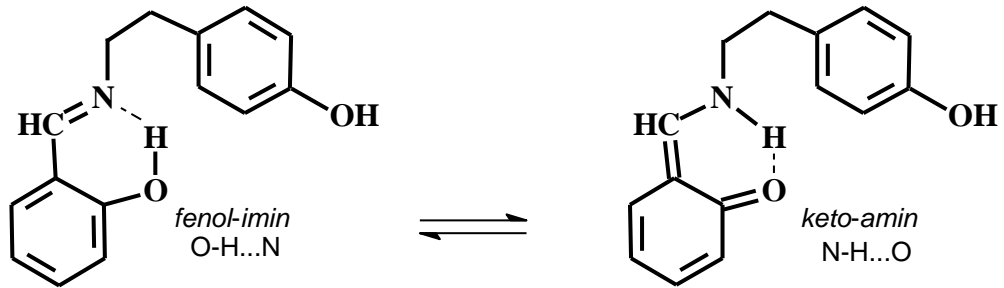
Çizelge 5.11 Tiramin Schiff bazı (1)'in hidrojen bağ<sup>a</sup> geometrisi

D–H ... A (atom)	D–H (Å)	H ... A (Å)	D ... A (Å)	D–H ... A (°)
O2–H2 ... N1	0.820(4)	1.810(4)	2.555(6)	150.3(3)
O4–H4 ... N2	0.820(4)	1.812(4)	2.549(4)	148.8(2)
O6–H6 ... N3	0.820(4)	1.819(4)	2.558(6)	149.2(3)
O8–H8 ... N4	0.820(4)	1.820(4)	2.564(4)	150.1(2)
O3–H3 ... O6	0.820(4)	1.915(3)	2.728(4)	170.8(3)
O1–H1 ... O4 <sup>ii</sup>	0.820(4)	1.926(4)	2.736(5)	169.3(3)
O5–H5 ... O8 <sup>i</sup>	0.820(4)	1.921(4)	2.732(5)	170.1(3)
O7–H7 ... O2 <sup>iii</sup>	0.820(3)	1.924(3)	2.735(5)	160.9(3)

<sup>a</sup>A=akseptör, D=donör atomu

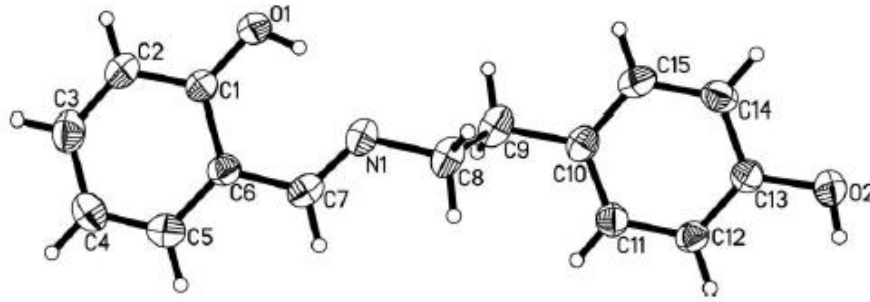
Simetri kodları: <sup>i</sup>(-x+1,-y+1,-z+1), <sup>ii</sup>(x-1, y, z), <sup>iii</sup>(-x+1, -y, -z)

C–O ve C–N bağ uzunlukları [(**I**) için 1.303(5) ve 1.291(6) Å, (**II**) için 1.306(5) ve 1.283(6) Å, (**III**) için 1.310(5) ve 1.282(5) Å ve (**IV**) için 1.311(5) ve 1.295(6)], tautomerik formun belirlenmesinde önemlidir. X-ışınları kırınımnetresinden bileşik (**1**) için *fenol-imin* tautomerinin *keto-amin* tautomerine (Şekil 5.5) kıyasla daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Bu durumu gösteren en önemli delil, C15–O2, C30–O4, C41–O6 ve C60–O8 bağ uzunluklarının C–O tekli bağı ve C9–N1, C24–N2, C39–N3 ve C54–N4 bağ uzunluklarının C=N ikili bağı ile tutarlı olmasıdır. Tautomerik formdaki C=N, C–O, N...O, O...H ve N...H gibi bağ uzunlukları, literatürde benzer tautomerik özellik gösteren bileşiklerin bağ uzunlukları ile kıyaslandığında normal aralıklarda görülmektedir (Elmalı vd. 1998, 1999, Ünver vd. 2001, Zeyrek vd. 2004).

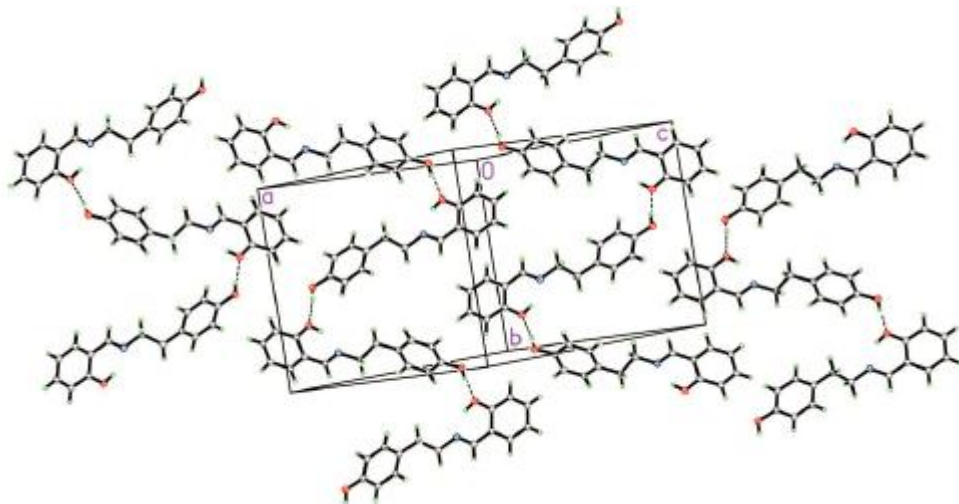


Şekil 5.4 Tiramin Schiff bazı (1)'in tautomerik formları

Tiramin Schiff bazı (**1**)'in katı hal yapısı, literatürde çalışılmıştır (Li vd. 2006). Ancak literatürdeki kristal, tez kapsamında sentezlenen (**1**)'in kristalinin bir polimorfudur [Monoklinik,  $C2/c$ ,  $a=15.9378$  (13) Å,  $b=12.9460$  (10) Å,  $c=14.5886$  (12),  $\beta=120.8650$  (10)°,  $V=2583.8$  (4) Å<sup>3</sup>,  $Z=8$ ]. Bileşik (**1**)'in tez ve literatür sentez yöntemi aynı olmasına rağmen, kristallendirme çözücüler farklıdır. Tez çalışmaları kapsamında  $CH_2Cl_2/n$ -hekzan karışımından (5/1) kristallendirilen tiramin Schiff bazı (**1**), literatürde MeOH'den kristalendirilmiştir. Literatürde *fenol-imin* formuna {O-H...N hidrojen bağı [O1-H1 (0.82 Å); H1...N1 (1.82) Å); O1...N1 (2.558 Å); O1-H1...N1 (150 °)] sahip olan polimorfa ait ORTEP ve moleküller arası O-H...O hidrojen bağları {O2-H2A (0.82 Å); H2A...O1 (1.91) Å); O2...O1 (2.725 Å); O2-H2A...O1 (173 °);  $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$ } ile oluşan zigzag zincirler sırası ile Şekil 5.6 ve Şekil 5.7'de verildi.



Şekil 5.6 Tiramin Schiff bazı (**1**)'in polimorfunun ORTEP diyagramı



Şekil 5.7 Tiramin Schiff bazı (**1**)'in polimorfunun zigzag zincirleri

### 5.6.2 Hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen sübtıtüe *spiro*-fosfazen (3)

Kısmen sübtıtüe *spiro*-fosfazen (3)'e ait deneysel veriler Çizelge 5.10'da ve bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.11 de verildi. Bileşik (3)'ün kristal yapısı, Şekil 5.8'de ve bileşiğe ait paketlenme diyagramı Şekil 5.9'da görölmektedir. Moleküller arası O-H...N hidrojen bağı [O2-H20 (0.94 Å); H20...N3 (2.214) Å); O2...N3 (2.905 Å); O2-H20...N3 (142.10 °); x,-y+1/2,+z+1/2] fosfazen moleküllerini dimerleştirmektedir ve dipol-dipol ve van der Waals etkileşimleri paketlenmede etkilidir.

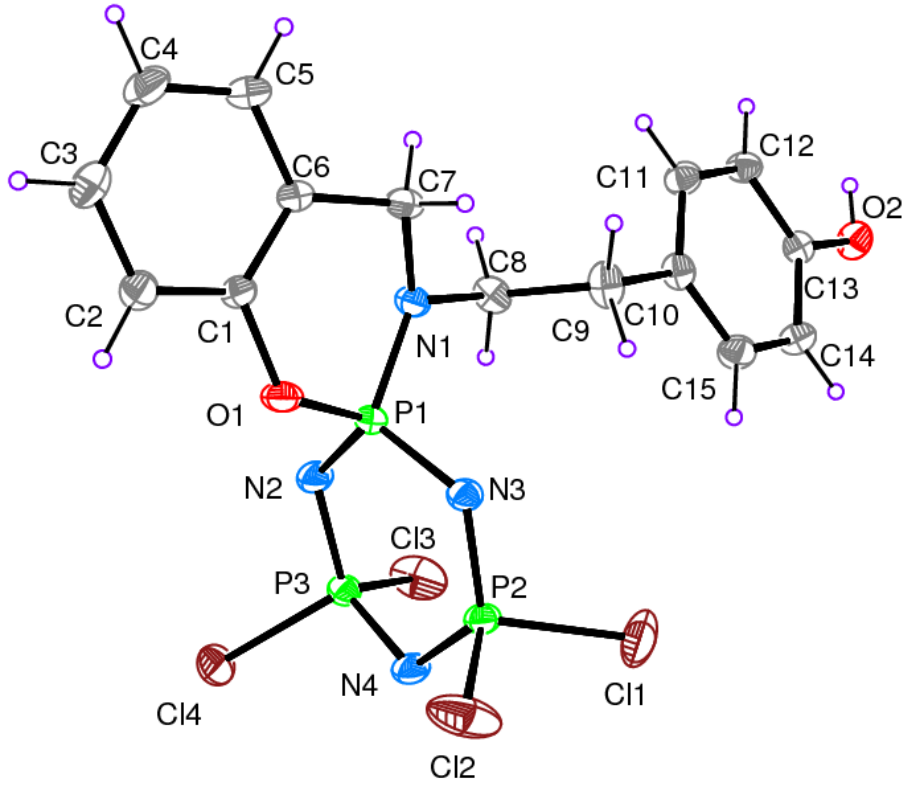
Çizelge 5.12 Kısmen sübtıtüe *spiro*-fosfazen (3) için kristallografik veriler

Ampirik formülü	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>3</sub>
Renk/biçim	Renksiz/pirizma
Mol kütle (g.mol <sup>-1</sup> )	518.02
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay Grubu	P2 <sub>1</sub> /c
Sıcaklık (K)	293(2)
Kullanılan radyasyon, grafit monokromatör	MoK <sub>α</sub> (λ=0.71073 Å)
Difraktometre/tarama	Bruker APEX-II CCD diffractomer φ and ω scans
a, b, c (Å)	16.9216(12), 8.9670(7), 16.6543
β (°)	119.479 (1)
V (Å <sup>3</sup> )	2199.89 (3)
Z	4
D (g.cm <sup>-3</sup> )	1.56
Ölçülen yansımalar	14812
Bağımsız yansımalar	7000
R <sub>int</sub>	0.022
θ (°)	2.5–33°
h, k, l Aralığı	-25 ≤ h ≤ 19, -13 ≤ k ≤ 13, -24 ≤ l ≤ 24
(Δ /σ) <sub>max</sub>	(Δ /σ) <sub>max</sub>
Δ ρ <sub>max</sub> (eÅ <sup>-1</sup> )	0.804
Δ ρ <sub>min</sub> (eÅ <sup>-1</sup> )	-0.743
R[F <sup>2</sup> > 2σ(F <sup>2</sup> )]	0.054
wR(F <sup>2</sup> )	0.081
S	1.048

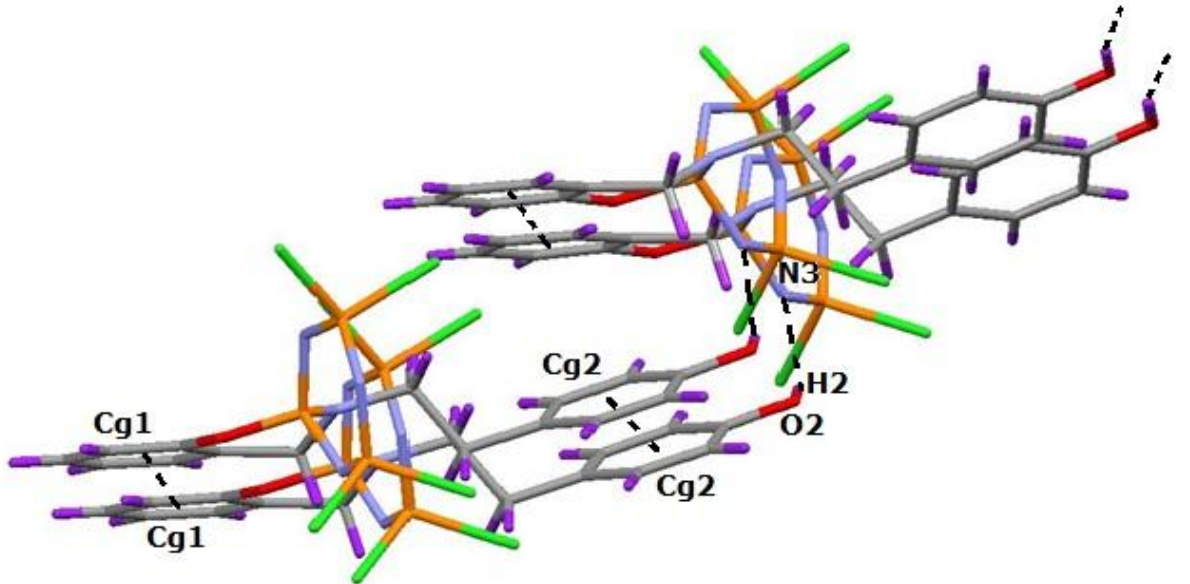
Çizelge 5.11 Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)'ün bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ve torsiyon açıları (°)

<b>Bağ uzunlukları (Å)</b>			
P1–O1	1.581(3)	P3–N2	1.566(3)
P1–N2	1.588(3)	P3–N4	1.570(3)
P1–N3	1.604(3)	P3–C14	1.982(1)
P1–N1	1.615(3)	P3–C13	2.006(2)
P2–N3	1.559(3)	O1–C1	1.394(4)
P2–N4	1.583(3)	N1–C7	1.472(4)
P2–C12	1.975(2)	N1–C8	1.481(4)
P2–C11	1.996(2)	O2–C13	1.373(4)
<b>Bağ açıları (°)</b>			
O1–P1–N2	109.69(17)	N3–P2–C12	110.13(13)
O1–P1–N3	105.84(16)	N3–P2–C11	107.72(12)
O1–P1–N1	104.34(13)	N4–P2–C12	107.41(14)
N1–C8–C9	114.30(3)	N4–P2–C11	109.28(13)
N2–P1–N3	112.67(15)	C12–P2–C11	102.82(10)
N2–P1–N1	110.32(16)	C14–P3–C13	101.81(7)
N2–P3–N4	119.52(16)	N4–P3–C14	107.49(13)
N2–P3–C13	109.83(14)	N4–P3–C13	101.81(7)
N2–P3–C14	109.61(13)	P2–N3–P1	124.76(17)
N3–P1–N1	113.49(15)	P3–N2–P1	123.26(19)
N3–P2–N4	118.38(15)	P3–N4–P2	117.94(18)
<b>Torsiyon açıları (°)</b>			
N4–P2–N3–P1	6.0(3)	C13–P3–N2–P1	-109.2(2)
C12–P2–N3–P1	-118.1(2)	O1–P1–N2–P3	-116.6(2)
C11–P2–N3–P1	130.5(2)	N3–P1–N2–P3	1.0(3)
O1–P1–N3–P2	108.2(2)	N1–P1–N2–P3	129.0(2)
N2–P1–N3–P2	-11.7(3)	N2–P3–N4–P2	-20.9(3)
N1–P1–N3–P2	-138.0(2)	C14–P3–N4–P2	-146.5(2)
N2–P1–O1–C1	-109.5(3)	C13–P3–N4–P2	104.7(2)
N3–P1–O1–C1	128.7(3)	N3–P2–N4–P3	10.8(3)
N1–P1–O1–C1	8.7(3)	C12–P2–N4–P3	136.2(2)
N4–P3–N2–P1	15.1(3)	C11–P2–N4–P3	-113.0(2)
C14–P3–N2–P1	139.7(2)		





Şekil 5.8 Kısmen süstitüe spiro-fosfazen (3)'ün ORTEP diyagramı

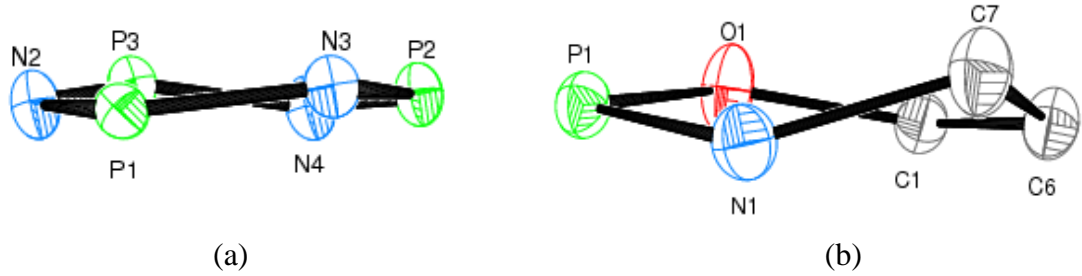


Şekil 5.9 Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)'ün paketlenme diyagramı

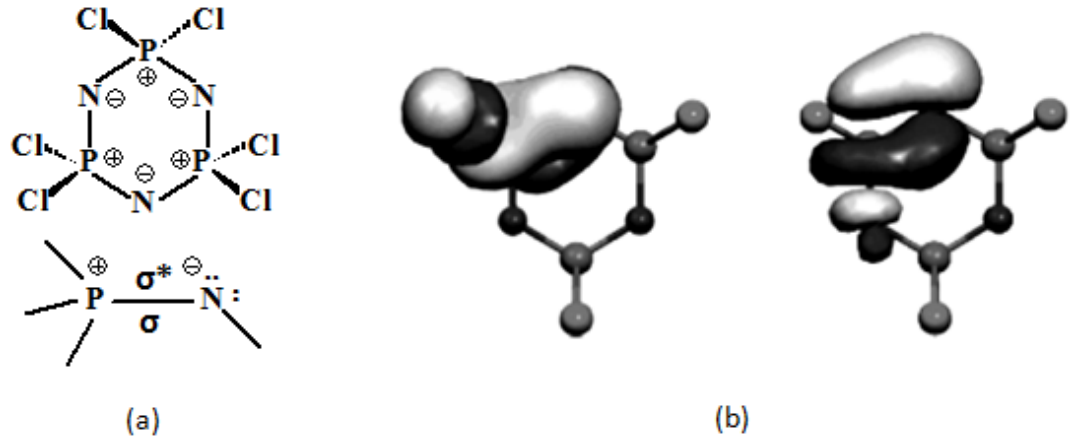
*Cremer Pople* parametresi ( $Q_T$ ) (Cremer ve Pople 1975), halkaların düzlemsel olup olmadığını gösteren bir parametredir.  $Q_T$  değeri 0 veya 0'a yakın olan halkalar düzlemsel bir yapıya sahiptir. Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**)'ün fosfazen halkası burkulmuş (twisted) konformasyona [Şekil 5.10a;  $Q_T=0.203$ ,  $\varphi_2=143.20^\circ$ ,  $\theta_2=77.24^\circ$  (P1/N2/P3/N4/P2/N3)] ve 6-üyelî *spiro*-halkası (P1/N1/C7/C6/C1/O1) burkulmuş konformasyona [Şekil 5.10b;  $Q_T=0.354 \text{ \AA}$ ,  $\varphi_2=-79.50^\circ$ ,  $\theta_2=109.64^\circ$ ] sahiptir.

Literatürde, PN tekli ve ikili bağları, sırası ile 1.628–1.691 ve 1.571–1.604 Å aralığındadır (Allen vd. 1987). Bileşik (**3**)'ün endosiklik PN bağ uzunlukları [1.559(3)–1.604(3) Å (Çizelge 5.11)], literatürdeki değerler ile uyumludur ve endosiklik bağların çift bağ karakterine sahip olduğunu göstermektedir. 1960 yılından 2005 yılına kadar halkalıfosfazen türevlerindeki PN çift bağının P–atomunun d orbitali ile N–atomunun p orbitalinin bindirmesi [ $d_{\pi}(P)-p_{\pi}(N)$ ] ile oluştuğu biliniyordu (Dewar vd. 1960, Mitchell, 1969, Luafia vd. 2001, Minkin ve Minyaev 2001). Dewar tarafından ortaya atılan ve ada moleli olarak bilinen bu modele göre,  $d_{\pi}(P)-p_{\pi}(N)$  bindirmesi ile P–N–P birimleri üzerinde ve özellikle fosfor atomları üzerinde daha yoğun olmakla birlikte bir adaya benzeyen elektron yoğunluğu oluşmaktadır ve elektron delokalizasyonu gözlenmektedir. 2005 yılından sonra gerçekleştirilen doğal bağ orbitali (NBO) ve topolojik elektron yoğunluğu analizleri ile PN çift bağlarının oluşumunda d orbitallerinin katkısının bulunmadığı, öncelikli olarak P- ve N-atomları arasında zwitteriyon  $\sigma$  bağının oluştuğu ve ardından bu bağın  $\sigma^*$  molekül orbitali ile N-atomunun p orbitalinin örtüşmesi ile  $\pi$  bağının oluştuğu ifade edilmiştir (Chaplin vd. 2005, Ainscough vd. 2007, Davidson vd. 2010). Bu olaya negatif hiperkonjugasyon ve oluşan  $\pi$  bağına negatif hiperkonjugasyon bağı adı verilmiştir (Şekil 5.11). Fosfor atomlarına elektron salıcı grupların bağlı olması durumunda negatif hiperkonjugasyonun azaldığı, elektron çekici grupların varlığının negatif hiperkonjugasyonu ve dolayısı ile PN bağlarının çift bağ karakterini arttırdığı görülmüştür. Halkalı fosfazenlerdeki PN çift bağlarının 1.571–1.604 Å'da gözlenmesi, fosfazen halkasındaki PN bağlarının tekli bağ ile çiftli bağ arasında olduğunu ve tam bir çift bağ karakterine sahip olmadığını göstermektedir. Bağın tam bir PN çift bağı olması durumunda bağ uzunluğunun 1.48 Å gözlenmesi gerekirdi.

Bileşik (3)'ün ortalama endosiklik PN bağ uzunluğu 1.578(3) Å'dur ve ekzosiklik PN bağ uzunluğundan [1.615(3) Å] önemli ölçüde kısadır. Fosfazen halkasında, endosiklik N2–P1–N3 açısı [112.67(14)°], standart bileşik olan N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub> [118.3(2)°] (Bullen 1971) ile karşılaştırıldığında, önemli derecede daralmaktadır. Standart bileşik olan N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>'nın endosiklik PNP açısı [121.4(3)°] (Bullen 1971) ile karşılaştırıldığında, endosiklik P2–N4–P3 açısı [117.9(2)°] daralmakta ve P3–N2–P1 [123.3(2)°] ve P2–N3–P1 [124.8(2)°] açıları ise genişlemektedir. Bununla birlikte, ortalama P–Cl bağ uzunluğu, 1.985(2) Å ve Cl1–P2–Cl2 ve Cl3–P3–Cl4 açıları sırası ile 102.8(1)° ve 101.8(7)°'dir.



Şekil 5.10 Kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (3)'ün a. fosfazen halkasının ve b. 6-üyelı *spiro*-halkasının konformasyonu



Şekil 5.11 a. Zwitteriyonik model ve b. negatif hiperkonjugasyon

### 5.6.3 4-Hidroksifeniletıl pendant kollu tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)

Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'ye ait deneysel veriler Çizelge 5.12'de ve bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.13'te verildi. Bileşik (4b)'nin kristal yapısı Şekil 5.12'de ve bileşiğe ait paketlenme diyagramı Şekil 5.13'te görülmektedir. Bileşik (4b)'nin yapısında moleküller arası C-H...O hidrojen bağı [C14-H14 (0.930(3) Å); H14...O1 (2.413(2) Å); C14...O1 (3.208(4) Å); C14-H14...O1 (143.48(19)°); x, +y-1, +z] ve O-H...N hidrojen bağı [O2-H2 (0.820(2) Å); H2...N3 (2.073(2) Å); O2...N3 (2.873(2) Å); O2-H2...N3 (166.12(15)°); x, +y-1, +z] oluşumu söz konusudur. Şekil 5.12'de verilen iki ORTEP3 çizimi, molekülün iki parçaya bölünerek hazırlanan tek molekül şeklindedir. Şekil 5.12b'de P2-N1 eksenı boyunca 6 atomlu halkalı öğeler eksene paralel bir ayna görünümünü vermektedir. Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'nin fosfazen halkası kayık konformasyonuna [Şekil 5.14a;  $Q_T=0.204$ ,  $\varphi_2=46.29^\circ$ ,  $\theta_2=75.92^\circ$  (P2/N3/P1/N1/P3/N2)], 6-üyelı *spiro*-halkası (P2/N4/C7/C6/C1/O1) kayık konformasyonuna [Şekil 5.14b;  $Q_T=0.286$  Å,  $\varphi_2=33.32^\circ$ ,  $\theta_2=58.33^\circ$ ] ve 6-üyelı süstitüent halkaları sandalye konformasyonuna [Şekil 5.14c;  $Q_T=0.575$ ,  $\varphi_2=-26.45^\circ$ ,  $\theta_2=2.90^\circ$  (N5/C16/C17/C18/C19/C20),  $Q_T=0.558$ ,  $\varphi_2=83.62^\circ$ ,  $\theta_2=176.60^\circ$  (N6/C21/C22/C23/C24/C25),  $Q_T=0.571$ ,  $\varphi_2=37.51^\circ$ ,  $\theta_2=179.29^\circ$  (N7/C26/C27/C28/C29/C30) ve  $Q_T=0.568$ ,  $\varphi_2=-83.86^\circ$ ,  $\theta_2=177.27^\circ$  (N8/C31/C32/C33/C34/C35)] sahiptir. Bileşik (4) için ortalama endosiklik PN bağ uzunluğu 1.592(2) Å'dur ve ortalama ekzosiklik PN bağ uzunluğundan [1.655(2) Å] önemli ölçüde kısadır. Kısmen (3) ve tamamen piperidin (4b) süstitüe *spiro*-fosfazen türevlerinin kristallografik verileri karşılaştırıldığında, bileşik (4b)'nin 6-üyelı *spiro*-halkasının P-atomunun dahil olduğu endosiklik PNP bağ açısı [N2-P2-N3 (116.87°)], bileşik (3)'ün endosiklik PNP bağ açısından [N2-P1-N3 (112.67°)] daha geniştir. Diğer taraftan bileşik (4b)'nin endosiklik NPN bağ açıları [N1-P3-N2 (116.44°) ve N1-P1-N3 (115.09°)] bileşik (3)'ün endosiklik NPN bağ açılarından [N2-P3-N4 (119.52°) ve N3-P2-N4 (118.38°)] daha dardır. Bu durum, Cl-atomu gibi elektronegativitesi yüksek olan bir grup yerine Pip halkasının geçmesi ile Pip halkalarından fosfazen halkasına doğru elektron akışının olduğunu göstermektedir. Her iki endosiklik PNP açısı ise standart bileşik olan N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>'nın endosiklik PNP açısından [121.4(3)°] (Bullen, 1971) daha dardır. Sonuç olarak endosiklik NPN ve PNP açılarındaki daralma ve

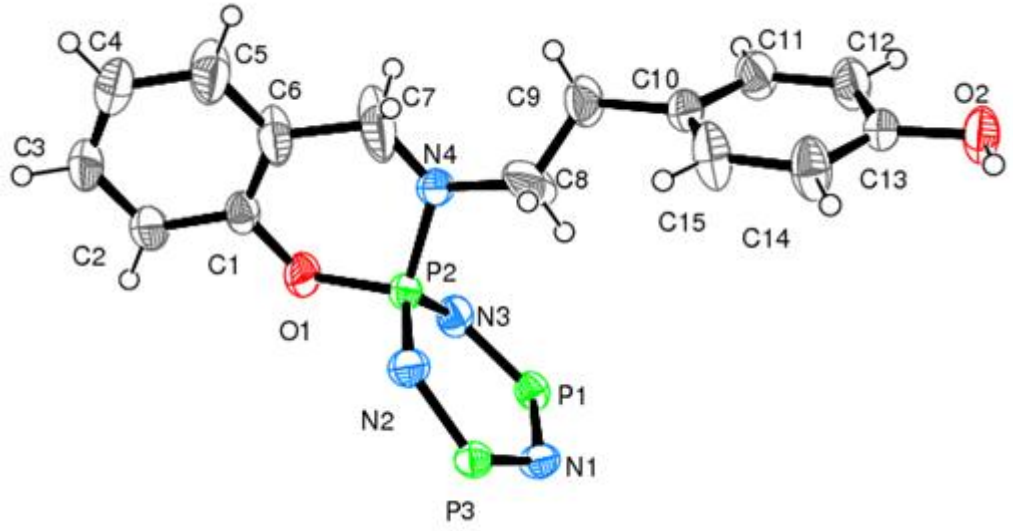
genişlemenin ve PN bağlarındaki kısılmanın konformasyona, P–atomuna bağlı olan süstitüentlerin elektron verme ve çekme kapasitesine, ekzosiklik grupların sterik özelliklerine ve büyük ölçüde negatif hiperkonjugasyona bağlı olduğu söylenebilir.

Çizelge 5.12 Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b) için kristallografik veriler

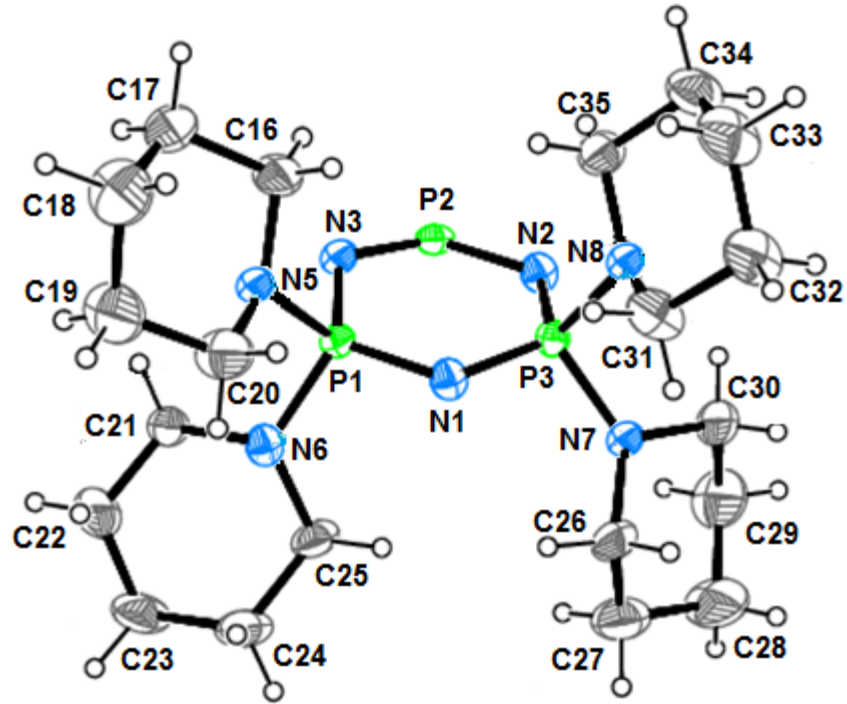
Ampirik formülü	$C_{35}H_{55}N_8O_2P_3$
Mol kütlesi (g.mol <sup>-1</sup> )	704.78
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	<i>P1</i>
Sıcaklık (K)	293(2)
Kullanılan radyasyon, grafit monokromatör	MoK <sub>α</sub> (λ=0.71073 Å)
Difraktometre/tarama	Bruker APEX-II CCD diffractomer φ and ω scans
a, b, c (Å)	10.2567(2), 10.3484(2), 101.1970(10)
α, β, γ (°)	18.6118(5), 103.5190(10), 93.8580(10)
V (Å <sup>3</sup> )	1870.97(7)
Z	2
Boyutlar	0.30 x 0.15 x 0.10
F(000)	756
θ (°)	2.02-28.52
Ölçülen yansımalar	9005
Ağırlık Fonksiyonu	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0953P)^2+184P]$ , $P=(F_o^2+2F_c^2)/3'$
<i>h, k, l</i> Aralığı	$-13 \leq h \leq 13, -13 \leq k \leq 13, -24 \leq l \leq 24$
R, wR	0.088, 0.058
S	1.041
Elektron yük yoğunlukları	En yüksek: 0.794 En düşük:-0.997

Çizelge 5.13 Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'nin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ve torsiyon açıları (°)

<b>Bağ uzunlukları (Å)</b>					
P1–N1	1.589(2)	O1–C1	1.391(3)	C20–N5	1.462(4)
P1–N3	1.619(2)	P3–N1	1.586(2)	C21–N6	1.468(3)
P1–N5	1.651(2)	P3–N2	1.5947(19)	N6–C25	1.455(3)
P1–N6	1.654(2)	P3–N8	1.651(2)	C7–C6	1.479(4)
P2–N2	1.576(2)	P3–N7	1.668(2)	N8–C35	1.446(4)
P2–N3	1.588(2)	N4–C7	1.289(5)	N8–C31	1.464(4)
P2–O1	1.605(2)	N5–C16	1.467(4)	N7–C30	1.457(3)
P2–N4	1.653(2)	N4–C8	1.452(4)	N7–C26	1.464(4)
<b>Bağ açıları (°)</b>					
N1–P1–N3	115.09(10)	N1–P3–N2	116.44(10)	C9–C8–N4	122.3(3)
N1–P1–N5	114.47(12)	N1–P3–N8	107.53(11)	N6–C21–C22	111.1(2)
N3–P1–N5	104.72(11)	N2–P3–N8	108.86(12)	C25–N6–P1	123.80(18)
N1–P1–N6	107.81(10)	N1–P3–N7	112.64(11)	C21–N6–P1	118.21(17)
N3–P1–N6	112.60(11)	N2–P3–N7	105.88(11)	N6–C25–C24	109.9(3)
N5–P1–N6	101.40(12)	N8–P3–N7	104.85(12)	N4–C7–C6	122.5(3)
N2–P2–N3	116.87(10)	C20–N5–P1	119.49(19)	C1–C6–C7	119.3(3)
N2–P2–O1	109.82(11)	C16–N5–P1	120.46(19)	P2–N2–P3	122.63(13)
N3–P2–O1	104.28(10)	P2–N3–P1	121.74(12)	P3–N1–P1	123.78(12)
N2–P2–N4	111.00(12)	C7–N4–C8	117.3(3)	C30–N7–P3	115.49(18)
N3–P2–N4	112.11(13)	C7–N4–P2	124.7(2)	C26–N7–P3	118.71(17)
O1–P2–N4	01.36(10)	C8–N4–P2	113.1(2)	N5–C16–C17	109.4(3)
C1–O1–P2	123.13(15)				
<b>Torsiyon açıları (°)</b>					
N2–P2–O1–C1	84.4(2)	N4–C8–C9–C10	-178.4(5)	N3–P1–N1–P3	-0.42(19)
N3–P2–O1–C1	-149.63(18)	P1–N6–C25–C24	148.4(2)	N5–P1–N1–P3	-121.83(15)
N4–P2–O1–C1	-33.1(2)	N6–C25–C24–C23	57.5(4)	N6–P1–N1–P3	126.18(15)
C19–C20–N5–P1	-149.9(3)	C8–N4–C7–C6	-159.5(6)	N1–P3–N7–C30	53.3(2)
N1–P1–N5–C20	-64.6(3)	P2–N4–C7–C6	-6.1(10)	N2–P3–N7–C30	-178.4(2)
N3–P1–N5–C20	168.4(3)	N4–C7–C6–C1	-5.5(10)	N8–P3–N7–C30	-63.4(2)
N6–P1–N5–C20	51.2(3)	N4–C7–C6–C5	170.1(6)	N1–P3–N7–C26	-83.3(2)
N1–P1–N5–C16	81.7(3)	P2–O1–C1–C6	28.0(3)	N2–P3–N7–C26	45.1(2)
N3–P1–N5–C16	-45.2(3)	P2–O1–C1–C2	-153.6(2)	N8–P3–N7–C26	160.1(2)
N6–P1–N5–C16	-162.5(2)	N3–P2–N2–P3	8.7(2)	P3–N7–C30–C29	162.6(3)
N2–P2–N3–P1	-20.93(19)	N7–P3–N2–P2	-119.56(15)	P3–N7–C26–C27	-164.6(2)
O1–P2–N3–P1	-142.34(14)	N1–P3–N8–C35	-20.7(3)	P1–N5–C16–C17	151.7(3)
N4–P2–N3–P1	108.83(15)	N2–P3–N8–C35	-147.6(2)	C22–C21–N6–P1	-148.8(3)
N1–P1–N3–P2	16.84(19)	N7–P3–N8–C35	99.4(3)	N1–P1–N6–C25	-23.9(3)
N5–P1–N3–P2	143.41(15)	N1–P3–N8–C31	175.5(3)	N3–P1–N6–C25	104.2(2)
N6–P1–N3–P2	-107.27(15)	N2–P3–N8–C31	48.6(3)	N5–P1–N6–C25	-144.4(2)
N2–P2–N4–C7	-94.1(5)	N7–P3–N8–C31	-64.4(3)	N1–P1–N6–C21	-176.6(2)
N3–P2–N4–C7	133.1(5)	P3–N8–C35–C34	137.7(3)	N3–P1–N6–C21	-48.5(3)
O1–P2–N4–C7	22.5(5)	N8–C35–C34–C33	54.2(5)	N5–P1–N6–C21	62.9(3)
N2–P2–N4–C8	60.2(4)	P3–N8–C31–C32	-135.1(3)	O1–P2–N2–P3	127.14(14)

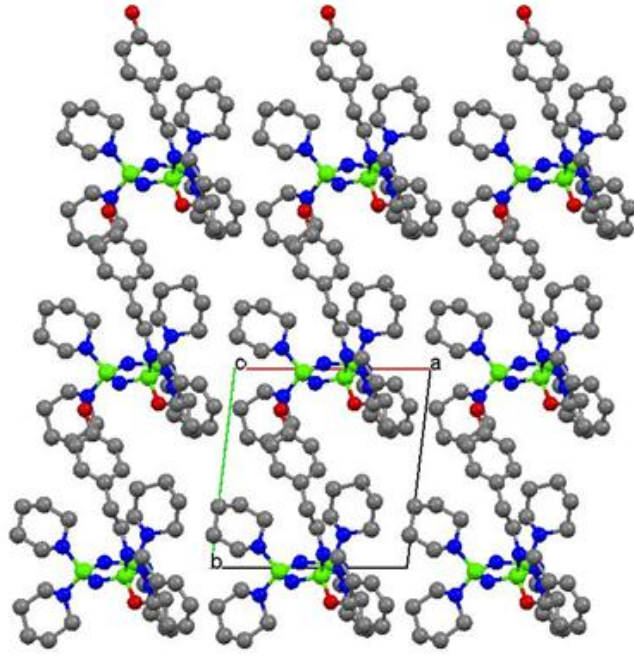


(a)

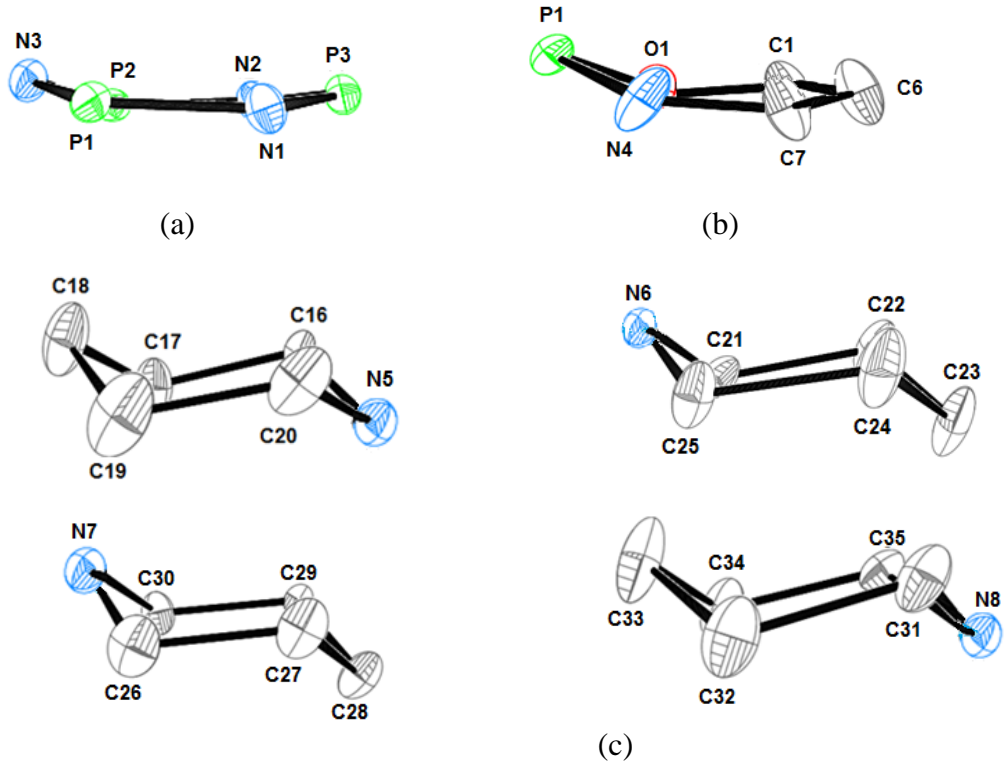


(b)

Şekil 5.12 Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'nin farklı eksenlerden iki parça halinde ORTEP diyagramı



Şekil 5.13 Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'nin paketlenme diyagramı



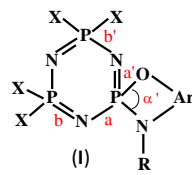
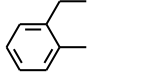
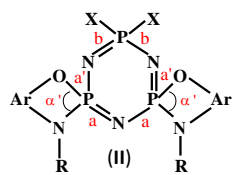

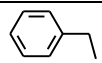
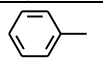
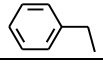
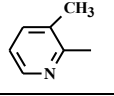
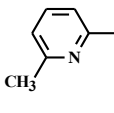
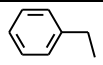
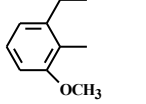
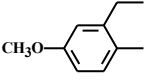
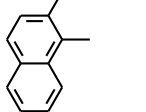
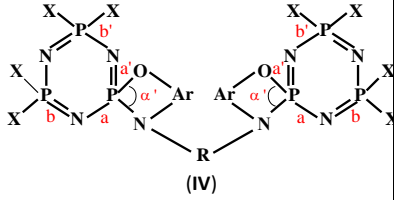
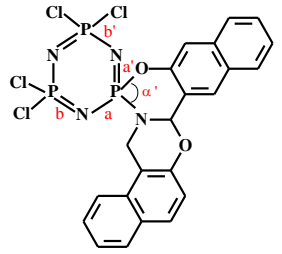
Şekil 5.14 Tamamen Pip süstitüe *spiro*-fosfazen (4b)'nin a. fosfazen halkasının, b. *Spiro* halkasının ve c. Pip halkalarının konformasyonu



## 5.7 X-Işınları Kırınım Metresi'nden Elde Edilen Verilerin ve <sup>31</sup>P NMR Kimyasal Kayma Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen ve kristallografik olarak incelenen fosfazen türevleri (**3** ve **4b**) ve literatürde benzer 6-üyelik *spiro*-halkasına sahip türevler (**I-V**) (Çizelge 5.14) için X-ışınları kırınım metresinden elde edilen verilerin ve <sup>31</sup>P NMR kimyasal kayma değerlerinin birlikte değerlendirilmesi ile çeşitli ilişkiler elde edildi. Bunun için; (i) Ekzosiklik ( $\alpha'$ ) OPN bağ açıları ile  $\delta P_{OPN}$ -kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişki (Şekil 5.15) ve (ii) Elektron yoğunluğu transfer parametreleri  $\Delta(P-N)$  [ $\Delta(a-b)$ : birbirine komşu iki P-N bağ uzunluğu arasındaki fark] ile  $\Delta(\delta P)$  [ $\Delta(\delta P) = \delta P_{X2} - \delta P_{OPN}$ ] kimyasal kayma değerleri farkı ve  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişki (Şekil 5.16) incelendi. Ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha'$ ) ve bağ uzunlukları (a, a', b ve b'), *spiro*-fosfazenlerin genel formülleri üzerinde işaretlendi (Çizelge 5.14) ve ilişkileri incelemek ve dolayısı ile grafikleri çizmede kullanılan veriler Çizelge 5.15'te gösterildi. "X-ışınları Kırınım Metresi İle İlgili Yorumlar" bölümünde de bahsedildiği gibi fosfazen türevlerinin bağ açılarındaki değişiklikler, sterik ve elektronik faktörlere (konformasyon, fosfor atomlarına bağlı olan süstitüentlerin elektron çekme veya elektron verme gücü, ekzosiklik grupların sterik engelliliği) bağlıdır (Shaw 1986, Kılıç vd. 1996, Bilge vd. 2005, 2006, Kılıç vd. 2009, Okumuş vd. 2010).  $\delta P$  kimyasal kayma değerleri ise büyük ölçüde fosfor atomları etrafındaki açılara özellikle de endosiklik NPN ve ekzosiklik OPN ( $\alpha'$ ) bağ açılarındaki değişikliklere bağlıdır.  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerleri ile ekzosiklik OPN ( $\alpha'$ ) bağ açıları arasındaki ilişkiyi gösteren Şekil 5.14'ten ekzosiklik bağ açılarındaki küçük değişikliklerin  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerlerinde büyük değişikliklere neden olduğu anlaşılmaktadır. Kısmen süstitüe ve tamamen süstitüe *spiro*-fosfazen türevlerine ait eğriler (sırası ile Şekil 5.15a ve Şekil 5.15b), birbirlerine göre zıt eğilim göstermektedir. Diğer taraftan, elektron yoğunluğu transfer parametresi  $\Delta(P-N)$ , fosfazen halkasına bağlı olan süstitüentlerin elektron çekme ve verme kapasitesinin bir ölçüsü olarak tanımlanabilir (Kılıç vd. 2009). Bu doğrultuda  $\Delta(P-N)$  değeri arttıkça, fosfazen halkasına bağlı olan süstitüentlerin fosfazen halkasından elektron çektiği ve  $\Delta(P-N)$  değeri azaldıkça fosfazen halkasına bağlı olan süstitüentlerin fosfazen halkasına elektron verdiği söylenebilir. Hesaplanan  $\Delta(P-N)$  değerlerinden heterohalkalı amin gruplarının Cl-atomları ile karşılaştırıldığında fosfazen halkasına elektron verdiği anlaşılmaktadır (Şekil 5.16).

Çizelge 5.14 Literatürde yer alan 6-üyelı *spiro*-halkası içeren bileşikler ve  $\alpha'$ , a,  $\alpha'$ , b ve  $b'$  işaretlemeleri

<i>spiro</i> -Fosfazen	-Ar-	X	R	No	Kaynak	<i>spiro</i> -Fosfazen	-Ar-	X	R	No	Kaynak
 <p>(I)</p>		Cl	CH <sub>3</sub>	Ia	Işıkkan vd. 2010a	 <p>(II)</p>		Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	IIa	İlter vd. 2007
		Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Ib	İlter vd. 2007			N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	IIb	Işıkkan vd. 2010a
		Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Ic	İlter vd. 2007			N		IIc	Işıkkan vd. 2010a
		Cl		Id	Işıkkan vd. 2010b						
		Cl		Ie	Işıkkan vd. 2010a						
		Cl	CH <sub>3</sub>	If	Dal vd. 2005						
		Cl		Ig	Tercan vd. 2004c Dal vd. 2005						
		Cl		Ih	Çaylak vd. 2005 Dal ve Süzen 2007						
		N		Ii	Işıkkan vd. 2010a						
		Cl		Ij	Asmafiliz vd. 2012						
	Cl		II	Asmafiliz vd. 2012							
	Cl		H	İlter vd. 2007							
							 <p>(IV)</p>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	IVa	Bilge vd. 2004b
						N		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	IVb	Bilge Koçak vd. 2013	
						 <p>(V)</p>				Tercan vd. 2004b İlter vd. 2004	

Çizelge 5.15 4-Hidroksifeniletıl pendand kollu *spiro*-fosfazenler (3 ve 4b) ve 6-üyelı *spiro*-halkası içeren fosfazen türevleri (I-V) için ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha'$ ), bağ uzunlukları (a, a', b ve b'),  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma,  $\Delta(P-N)$  ve  $\Delta(\delta P)$  değerleri

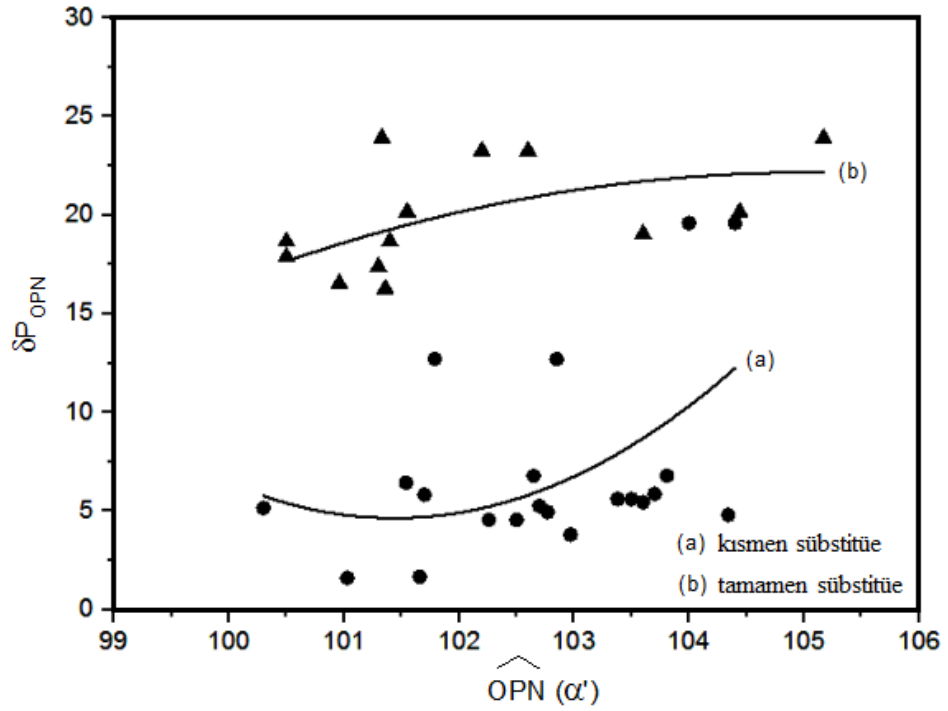
Bileşik	a	a'	b	b'	$\Delta(P-N)$	$\alpha'$	$\delta P_{OPN}$	$\delta P_{X2}$	$\Delta(\delta P)$
<b>3</b>	1.604(3)	1.588(3)	1.559(3)	1.566(3)	0.0335	104.34(13)	4.80	23.71	18.91
<b>4b</b>	1.588(2)	1.576(2)	1.619(2)	1.5947(19)	-0.02485	101.36(10)	16.26	22.51	6.25
<b>Ia</b>	1.588(4)	1.587(3)	1.555(4)	1.556(3)	0.032	103.6(2)	5.44	24.71	19.27
<b>Ib</b>	1.589(3)	1.603(3)	1.603(3)	1.549(3)	0.020	102.77(15)	4.95	24.03	19.08
<b>Ic</b>	1.598(7)	1.589(7)	1.5513(94)	1.555(7)	0.04035	103.50(4)	5.60	23.70	18.10
	1.596(7)	1.596(7)	1.5566(76)	1.556(7)	0.0394	103.38(0.36)			
<b>1d</b>	1.583(3)	1.600(3)	1.569(3)	1.563(3)	0.0255	102.97(13)	3.80	24.73	20.93
<b>1e</b>	1.591(3)	1.596(3)	1.548(3)	1.553(3)	0.043	103.7(2)	5.86	24.22	18.36
<b>1f</b>	1.589(4)	1.597(4)	1.564(3)	1.569(3)	0.0265	100.3(2)	5.15	26.32	21.17
<b>1g</b>	1.584(3)	1.582(3)	1.558(3)	1.565(3)	0.0215	101.66(13)	1.66	25.27	23.61
<b>1h</b>	1.584(2)	1.592(2)	1.5743(12)	1.5643(19)	0.0187	101.54(9)	6.43	29.83	23.46
<b>1i</b>	1.596(3)	1.596(4)	1.557(3)	1.550(4)	0.0425	103.6(2)	19.04	20.31	1.27
<b>1j</b>	1.605(1)	1.592(1)	1.565(1)	1.574(1)	0.029	101.7(1)	5.82	23.98	18.16
<b>1k</b>	1.577(2)	1.583(2)	1.606(2)	1.600(2)	-0.023	100.5(1)	17.88	19.36	1.48
<b>II</b>	1.604(2)	1.594(2)	1.557(2)	1.567(2)	0.037	102.7(1)	5.25	23.87	18.62
<b>Im</b>	1.624(4)	1.594(4)	1.535(4)	1.553(4)	0.065	102.5(2)	4.54	23.40	18.86
	1.599(4)	1.584(4)	1.559(4)	1.558(4)	0.033	102.26(19)			
<b>IIa</b>	1.566(3)	1.5981(3)	1.550(3)	-	0.032	101.79(15)	12.70	28.60	15.90
	1.582(3)	1.583(3)	1.558(3)	-	0.0245	102.85(15)			
<b>IIb</b>	1.593(2)	1.571(2)	1.607(1)	-	-0.025	101.3(1)	17.37	21.67	4.30
	1.588(1)	1.591(1)	1.605(1)	-	-0.0155	101.3(1)			
<b>IIc</b>	1.579(2)	1.580(2)	1.601(2)	-	-0.0215	100.5(1)	18.67	21.74	3.07
	1.596(2)	1.577(2)	1.602(2)	-	-0.0155	101.4(1)			
<b>IIIa</b>	1.588(5)	1.602(5)	1.564(5)	-	0.0310	104.0(3)	19.59	29.35	9.76
	1.579(5)	1.621(6)	1.621(6)	-	-0.0210	104.4(2)			
<b>IIIb</b>	1.589(3)	1.577(3)	1.697(3)	-	-0.0260	101.55(16)	20.15	24.10	3.95
	1.584(3)	1.567(3)	1.600(3)	-	-0.0245	104.44(15)			
<b>IIIc</b>	1.5811(16)	1.5891(18)	1.6059(18)	-	-0.0208	101.33(10)	23.90	24.20	0.30
	1.5887(18)	1.5775(19)	1.6037(16)	-	-0.0206	105.17(9)			
<b>III d</b>	1.590(5)	1.586(4)	1.595(5)	-	-0.0700	102.2(2)	23.25	23.50	0.25
	1.577(5)	1.585(4)	1.604(4)	-	-0.0230	102.6(2)			
<b>IVa</b>	1.589(5)	1.594(5)	1.573(6)	1.563(5)	0.0235	103.81(17)	6.78	25.09	18.31
	1.582(6)	1.575(5)	1.554(6)	1.566(5)	0.0185	102.65(15)			
<b>IVb</b>	1.5715(39)	1.5843(30)	1.6008(34)	1.5996(30)	-0.0223	100.96(17)	16.53	21.62	5.09
<b>V</b>	1.607(3)	1.592(3)	1.554(3)	1.563(3)	0.041	101.03(14)	1.60	24.50/26.70	22.90/25.10

(3), (4b), (I), (IV) ve (V) için

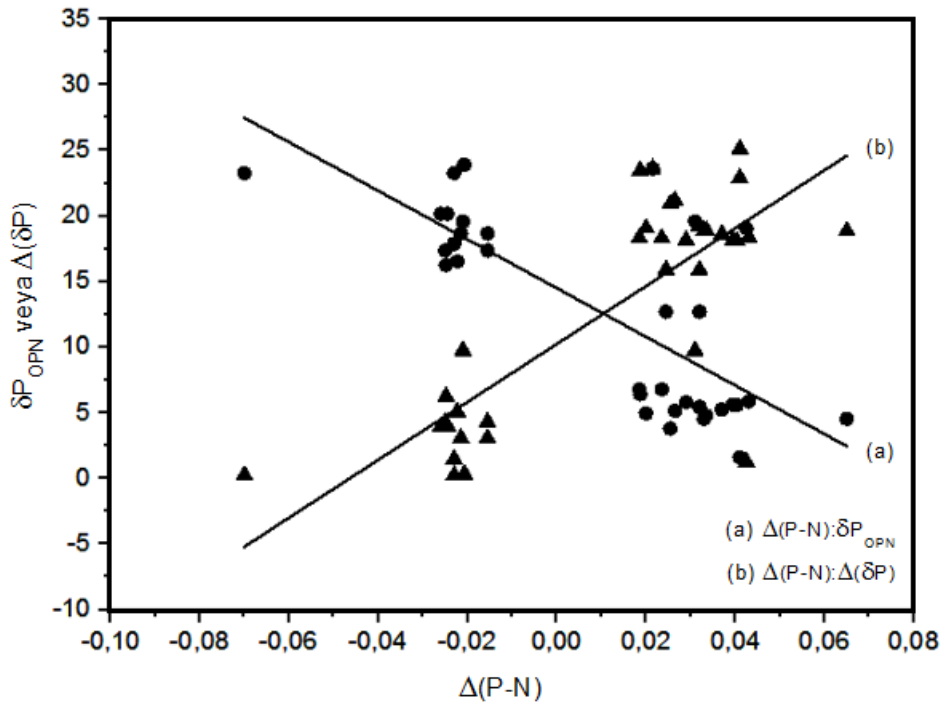
$$\Delta(P-N) = \frac{a + a'}{2} - \frac{b + b'}{2}$$

(II) ve (III) için

$$\Delta(P-N) = \frac{a + a'}{2} - b$$



Şekil 5.15 a. Kısım ve b. tamamen heterohalkalı amin süstitüe 6-üyelı *spiro*-fosfazenlerin ekzosiklik OPN bağ açıları ( $\alpha'$ ) ile  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değeri arasındaki ilişki



Şekil 5.16 Kısım ve tamamen heterohalkalı amin süstitüe 6-üyelı *spiro*-fosfazenlerin elektron yoğunluğu transfer parametreleri  $\Delta(P-N)$  ile a.  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değeri ve b.  $\Delta(\delta P)$  kimyasal kayma değeri arasındaki ilişki

## 5.8 Biyolojik Aktivite İle İlgili Yorumlar

### 5.8.1 Bileşikler (1–4)'ün Antimikrobiyal Aktivitesi

Sentezlenen bileşikler (1–4)'ün antimikrobiyal aktivitesi, beş adet patojen bakteri ve üç adet mayaya karşı incelendi. Bununla birlikte karşılaştırma yapmak amacı ile sentezlenen bileşikler için test edilen bakterilere ve mayalara karşı çıkış bileşiklerinin [N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>, tiramin, Pir, Pip, Morf, DASD, AEPir, AEPip ve AEMorf] de antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. Kuyucuktaki son DMSO konsantrasyonu olan %2 DMSO'nun çalışılan suşlar üzerinde antibakteriyel/antifungal etkinliğinin bulunmadığı görüldü. Bileşiklerin test edilen standart suşlara karşı gösterdiği MİK değerleri Çizelge 5.16'da verildi. Gram pozitif bakterilere bakıldığında Pip ve AEPir heterohalkalı aminlerin MİK değeri, *E. faecalis* ATCC 29212 için 78 µM/mL, Pir ve AEPir heterohalkalı aminlerin MİK değeri *S. aureus* ATCC 25923 için 156 µM/mL olarak belirlendi ve bu heterohalkalı aminlerin diğerlerine göre nispeten daha düşük konsantrasyonda bakteri üremesini engellediği görüldü. Gram negatif bakteriler açısından *E. coli* ATCC 25922 için 156 µM/mL, *E. coli* ATCC 35218 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 için 78 µM/mL MİK değeri ile Pir'in diğer moleküllerden daha düşük konsantrasyonlarda antimikrobiyal etkinlik gösterdiği görüldü. *Candida* standart suşlarından *C. albicans* ATCC 10231 için tiramin Schiff bazı (1) ve Pir'in 78 µM/mL MİK değeri ile diğer bileşiklerden daha düşük konsantrasyonda antifungal etkinlik gösterdiği, *C. parapsilosis* ATCC 22019 için Pir'in 156 µM/mL MİK değeri ile diğer bileşiklerden daha düşük konsantrasyonda antifungal etkinlik gösterdiği belirlendi. *C. krusei* ATCC 6258 için belirgin şekilde daha düşük konsantrasyonda antifungal etkinlik gösteren bir bileşik olmamakla birlikte en düşük MİK değeri 312.5 µM/mL [(1), (4e), (4f), Pir, Pip, Morf, DASD ve AEPir] olarak bulundu. Değerlendirilen bileşikler için laboratuvarında tespit edilen MİK değerlerine *in-vivo* olarak ulaşıp ulaşılamayacağı, bileşiklerin canlı metabolizmasındaki davranışı, yan etkiye ve toksisiteye neden olan konsantrasyonları ve diğer farmakokinetik özellikleri değerlendirildikten sonra *in-vivo* etkinliğine dair yorum yapmak mümkün olabilir, ancak tespit edilen değerler genel olarak antimikrobiyal etkinlik gözlenen ilaç konsantrasyonları dikkate alındığında yüksektir.

Çizelge 5.16 Bileşiklerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri (µM)

Bileşik	<i>E. coli</i> 25922	<i>E. coli</i> 35218	<i>P. aeruginosa</i> 27853	<i>E. faecalis</i> 29212	<i>S. aureus</i> 25923	<i>C. albicans</i> 10231	<i>C. krusei</i> 6258	<i>C. parapsilosis</i> 22019
(1)	1250	1250	> 1250	1250	1250	78	312.5	312.5
(2)	> 1250	> 1250	> 1250	1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
(3)	625	625	625	625	625	> 1250	> 1250	> 1250
(4a)	> 312.5	> 312.5	> 312.5	> 312.5	> 312.5	> 1250	> 1250	> 1250
(4b)	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
(4c)	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
(4d)	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
(4e)	625	1250	1250	312.5	625	> 1250	312.5	> 1250
(4f)	625	625	1250	625	625	> 1250	312.5	> 1250
(4g)	≥ 1250	> 1250	> 1250	1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
<b>N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub></b>	312.5	312.5	312.5	312.5	312.5	312.5	625	625
<b>Tiramin</b>	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
<b>Pir</b>	156	78	78	156	156	78	312.5	156
<b>Pip</b>	312.5	156	156	78	312.5	156	312.5	312.5
<b>Morf</b>	312.5	312.5	312.5	156	312.5	312.5	312.5	312.5
<b>DASD</b>	312.5	312.5	156	312.5	312.5	156	312.5	312.5
<b>AEPir</b>	312.5	312.5	312.5	78	156	312.5	312.5	312.5
<b>AEPip</b>	312.5	312.5	312.5	156	312.5	> 1250	1250	1250
<b>AEMorf</b>	> 1250	> 1250	> 1250	1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250
<b>Klindamisin</b>	39	78	> 312.5	4.50	0.25	–	–	–
<b>Rifampin</b>	2	2	4.5	0.25	≤ 0.12	–	–	–
<b>Ampisilin</b>	10.14	> 162.3	> 162.3	2.54	1.27	–	–	–
<b>Vankomisin</b>	> 44.16	> 44.16	> 44.16	1.38	0.69	–	–	–
<b>Piperasilin-Tazobaktam</b>	2.38	1.19	4.76	–	–	–	–	–
<b>Flukanazol</b>	–	–	–	–	–	0.82	835.9	3.27
<b>Amfoterisin-B</b>	–	–	–	–	–	1.08	1.08	0.54
<b>%2 DMSO</b>	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	> 1250	1250	> 1250

### 5.8.2 Bileşikler (1–4)'ün DNA İle Etkileşimi

Sentezlenen bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelendi. pBR322 ifadesindeki B ve R, Brown ve Rodrigez adındaki iki araştırmacının adının baş harfini, p plazmid'i ve 322 bu araştırmacıların bulduğu 322 numaralı plazmid'i göstermektedir. İnsan DNA'sı, kendi kendine replike olabilmekte yani bağımsız olarak kendinin kopyalarını yapabilmektedir. Bu özelliği nedeni ile insan DNA'sına benzemesi bakımından pBR322 plazmid DNA, bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin araştırılmasında bilimsel amaçlı kullanılan en popüler DNA'dır ve gen klonlamalarında yeni bir canlıya DNA aktarımında en çok kullanılan plazmid'dir. Üzerinde restriksiyon enzimleri ile kesilebilecek yerleri bulunan pBR322 plazmid DNA, bakteriden saflaştırılmış bir DNA'dır ancak, 3 farklı plazmid'in birbirine katılarak birleştirilmesinden elde edilmektedir.

Sentezlenen bileşikler (1–4)'ün ve karşılaştırma yapmak amacı ile çıkış bileşiklerinin [N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>, tiramin, Pir, Pip, Morf, DASD, AEPir, AEPip ve AEMorf] pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar, Şekil 5.17 ve Şekil 5.18'de verildi. Şekil 5.17'de 1 olarak işaretlenen hat, bileşiğin ilave edilmediği ve kontrol olarak kullanılan pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. 1 Hattında iki bant görülmektedir. Bu bantlardan altta olanı çentikli kapalı halka DNA (süpersarmal yapı, supercoiled DNA) (Form I)'i, üstte olanı ise açık halka DNA (nicked DNA) (Form II)'yi simgelemektedir. Bileşikler pBR322 plazmid DNA ile etkileştiğinde, konformasyonel değişimden dolayı DNA'da hasar gerçekleşmekte ve bu hasar jel elektroforez ile belirlenebilmektedir. pBR322 plazmit DNA'ya elektroforez uygulandığında; DNA'nın bir zincirinde kopma gerçekleştiğinde, Form I gevşeyerek kendisinden daha yavaş hareket eden Form II'ye dönüşmektedir (Şekil 5.19). İki zincirde kopma gerçekleştiğinde, Form I ve Form II arasında düz zincirli DNA (linear DNA) (Form III)'ü gösteren bir bant oluşmaktadır (Şekil 5.19). İki zincirin çeşitli yerlerinden kopma gerçekleştiğinde, Form I'den daha hızlı hareket eden küçük DNA parçaları oluşmaktadır (Asmafiliz vd. 2009, İlter vd. 2010, Okumuş vd. 2011). Şekil 5.17'deki hatlar 2–5, sırası ile 100 (hat 2), 200 (hat 3), 300 (hat 4) ve 400 (hat 5) µM konsantrasyonlardaki bileşikler ile inkübe edilmiş pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. Şekil 5.18 ise

sentezlenen bileşiklerin [(1) (hat 4) ve (2) (hat 5)] ve çıkış bileşiklerinin [tiramin (hat 2), salisilaldehit (hat 3), Pir (hat 6), Pip (hat 7), Morf (hat 8), DASD (hat 9), AEPir (hat 10), AEPip (hat 11) ve AEMorf (hat 12)] aynı şartlarda en yüksek konsantrasyonda (10 µL 20 µg/mL pBR322 + 10 µL 500 µM bileşik) elde edilen elektroferotogramları ve hat 1: 10 µL 20 µg/mL pBR322 + 10 µL 50 mM amonyum asetat tamponunu göstermektedir.

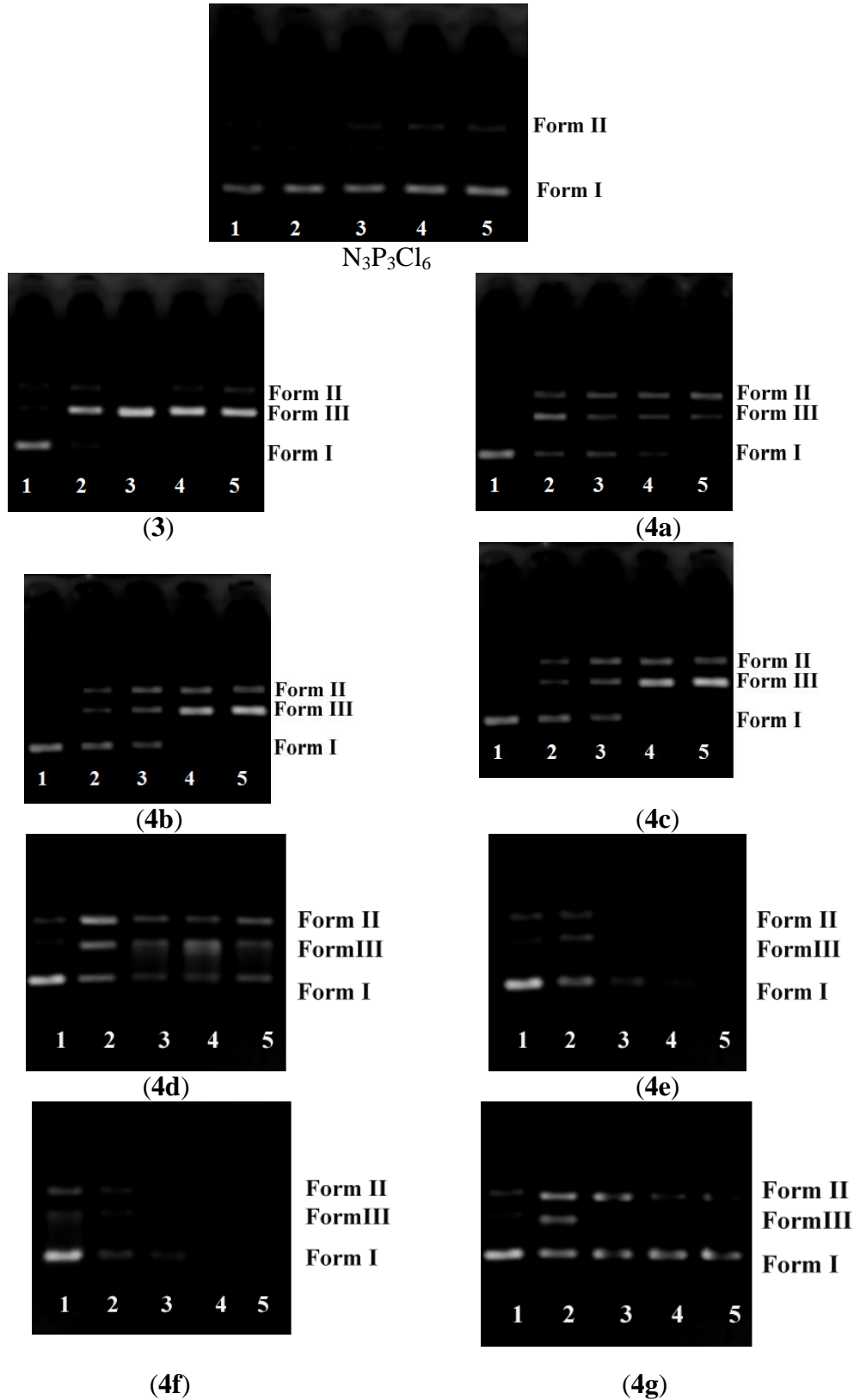
Çıkış bileşiği olan trimerik fosfazen  $N_3P_3Cl_6$ , plazmid DNA'ya etki yapmamaktadır (Şekil 5.17).  $N_3P_3Cl_6$ 'ya tiramin podand (2)'nin bağlanması ile oluşan kısmen süstitüe fosfazen türevi (3), DNA'nın tamamının zincirini kırarak plazmid DNA'yı Form III haline getirmektedir. Heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (4a–4g) ise plazmid DNA'ya bağlanarak DNA'nın süper sarmal yapısını bozmaktadır. Pir (4a) ve DASD (4d) süstitüe fosfazen türevleri, plazmid DNA ile etkileşerek düşük konsantrasyonlarda plazmid DNA'nın yapısını bozmakta, yüksek konsantrasyonlarda ise DNA'yı tamamen parçalayıp kromatogramdan kaybolmasına neden olmaktadır. Pir (4b) ve Pip (4c) süstitüe fosfazen türevleri ise konsantrasyona bağlı olarak plazmid DNA'nın tamamının form III'e dönüşmesine neden olmaktadır. Bu durum, bu bileşiklerin plazmid DNA'nın belirli noktalarından seçici olarak DNA zincirini kırdığını göstermektedir. AEPir (4e) ve AEPip (4f) süstitüe fosfazenler ise düşük konsantrasyonlarda bile DNA'nın parçalanıp yok olmasına sebep olmaktadır. AEMorf süstitüe (4g) fosfazen ise konsantrasyona bağlı olarak yüksek konsantrasyonlarda DNA'nın parçalanıp azalmasına neden olmaktadır. Bu sonuçlara göre AEPir (4e) ve AEPip (4f) süstitüe türevler, en kuvvetli DNAaz etki göstermektedir. Tamamen heterohalkalı amin süstitü fosfazenler pBR322 plazmid DNA'ya etkileri bakımından kuvvetliden zayıfa doğru sıraya sokulacak olursa sonuç aşağıdaki dizideki gibidir.

$$4e = 4f > 4a > 4g > 4b = 4c > 4d$$

Şekil 5.18'den de görülebileceği üzere salisilaldehit, tiramin Schiff bazı (1) ve tiramin podand (2) plazmid DNA'ya bağlanarak yapısının bozulmasına sebep olmaktadır. Özellikle tiramin Schiff bazı (1), DNA'nın doğal formunu tüketmekte ve zincirin kırılmasına sebep olmaktadır. Diğer çıkış bileşiklerinin DNA'ya bir etkisi görülmemektedir.



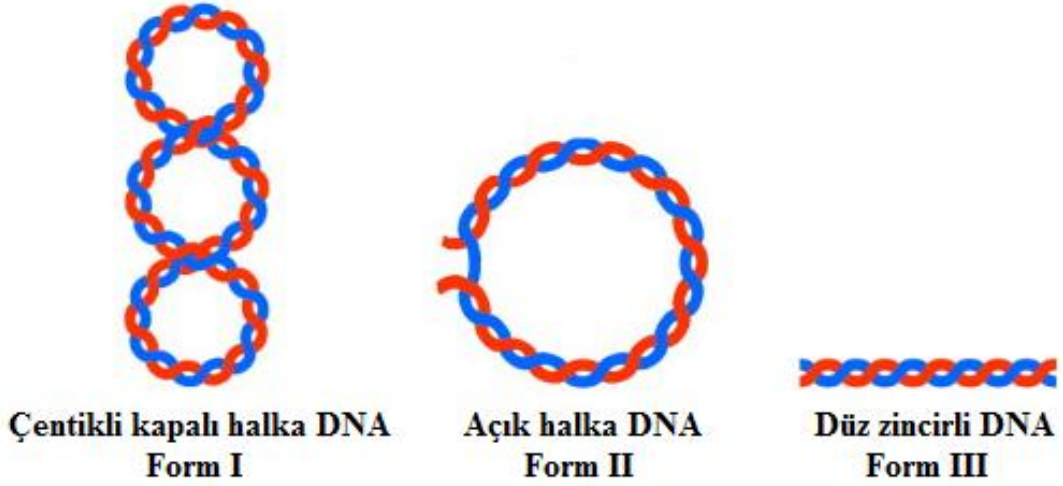
Şekil 5.17  $N_3P_3Cl_6$  ve kısmen (3) ve tamamen heterohalkalı amin (4a-4g) süstitüe



*spiro-*  
fosfaze  
n  
türevle  
rinin  
pBR32  
2  
plazmi  
d DNA  
ile  
etkileşi  
mini  
göstere  
n  
elektro  
ferotog  
ramlar

Şekil  
5.18  
Tirami  
n,  
salisilal  
dehit,  
(1),  
(2),  
Pir,  
Pip,  
Morf,  
DASD,  
AEPir,  
AEPip  
ve  
AEMorf  
f'in  
pBR32  
2

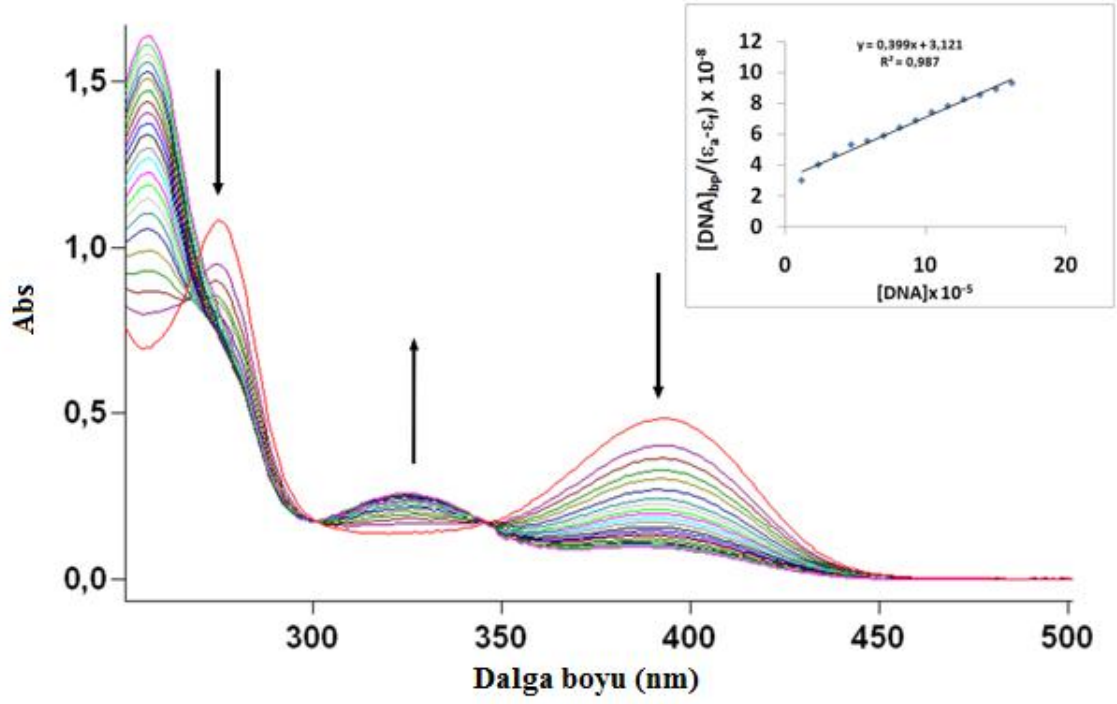
plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar



Şekil 5.19 DNA' nın Form I, Form II ve Form III yapısı

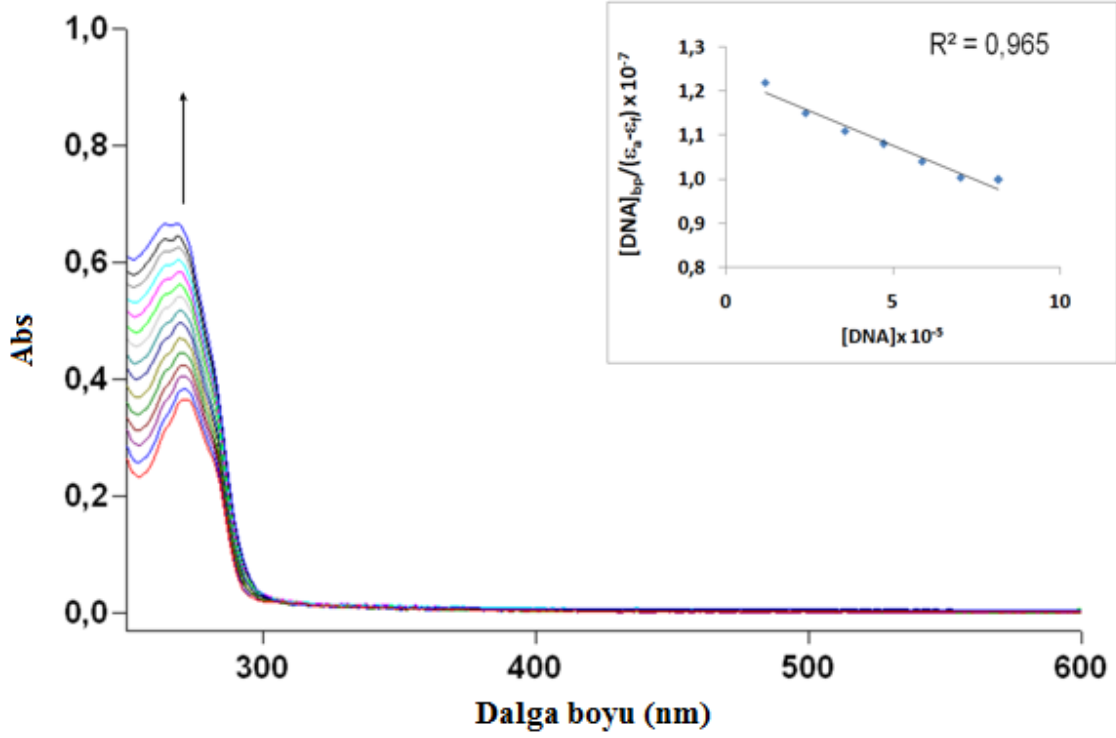
UV titrasyonu deneylerinde sentezlenen diğer bileşiklerin DMSO'daki çözünürlük sorunu nedeni ile tiramin Schiff bazı (1), kısmen süstitüe fosfazen (3) ve tamamen AEPir süstitüe fosfazen (4e)'nin DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanabildi.

Tiramin Schiff bazı (1) için kaydedilen UV spektrumunda (Şekil 5.20), 393 nm dalga boyunda görülen absorbandsa %73 oranında bir azalma (hipokromik etki) ve 275 nm dalga boyunda görülen absorbansta %20 oranında bir azalma (hipokromik etki) gözlemlendi. 324 nm dalga boyunda yeni bir pikin ortaya çıkması, bileşik (1) ile DNA arasında bağ oluştuğunu göstermektedir.  $1.31 \times 10^4$  olarak hesaplanan bağlanma sabiti, bileşiğin orta kuvvette DNA'ya bağlandığına işaret etmektedir.



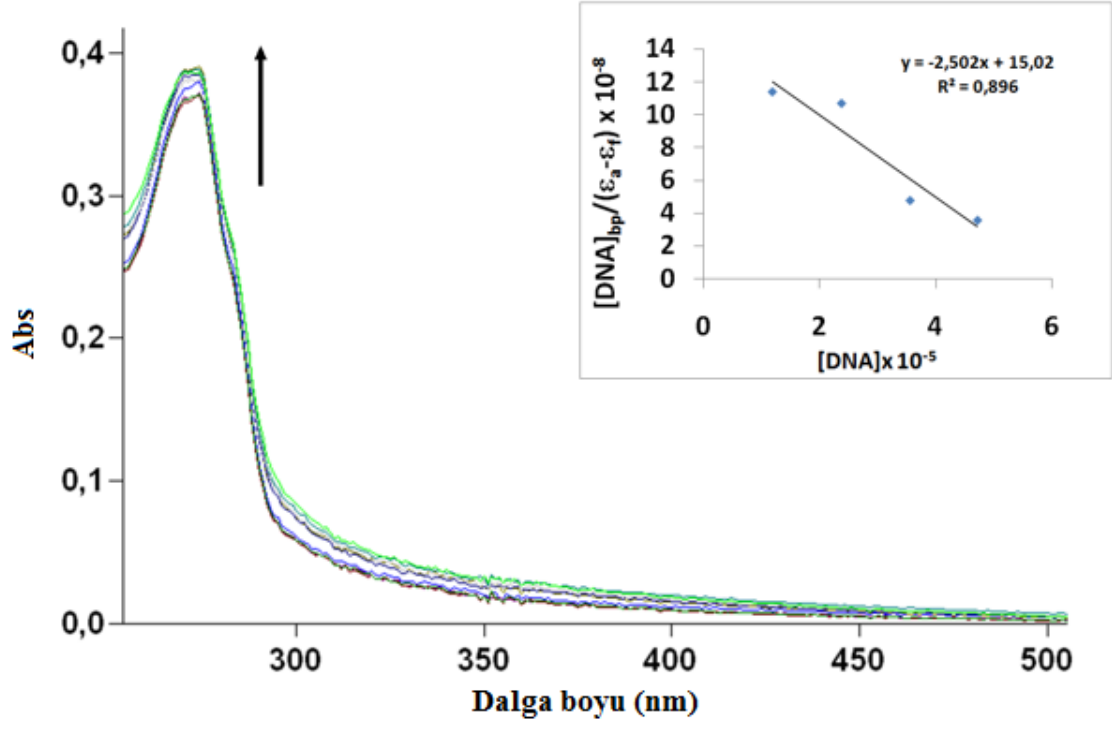
Şekil 5.20 Bileşik (1) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV-vis spektrumu

Kısmen süstitüe fosfazen türevi (**3**)'e ait 271 nm'de görülen maksimum absorbansında (Şekil 5.21) DNA eklenmesi ile %78.5' lik bir artış (hiperkromik etki) görüldü. Bağlanma sabiti  $2.58 \times 10^3$  olarak bulundu. UV absorpsiyonunda görülen artış, bileşiğin DNA'ya yarık bağlayıcı olarak kısmi interkalasyonla bağlandığına işaret etmektedir.



Şekil 5.21 Bileşik (3) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV-vis spektrumu

Tamamen AEPir süstitüe fosfazen (**4e**) için 273 nm’de görülen absorbanda %3’lük bir artışın (hiperkromik etkinin) görülmesi, bileşiğin DNA ile yarık bağlayıcı olarak bir etkileşim yaptığını göstermektedir (Şekil 5.22).  $1.67 \times 10^4$  olarak bulunan bağlanma sabiti, bileşiğin DNA’ya orta kuvvette bağlandığını göstermektedir.

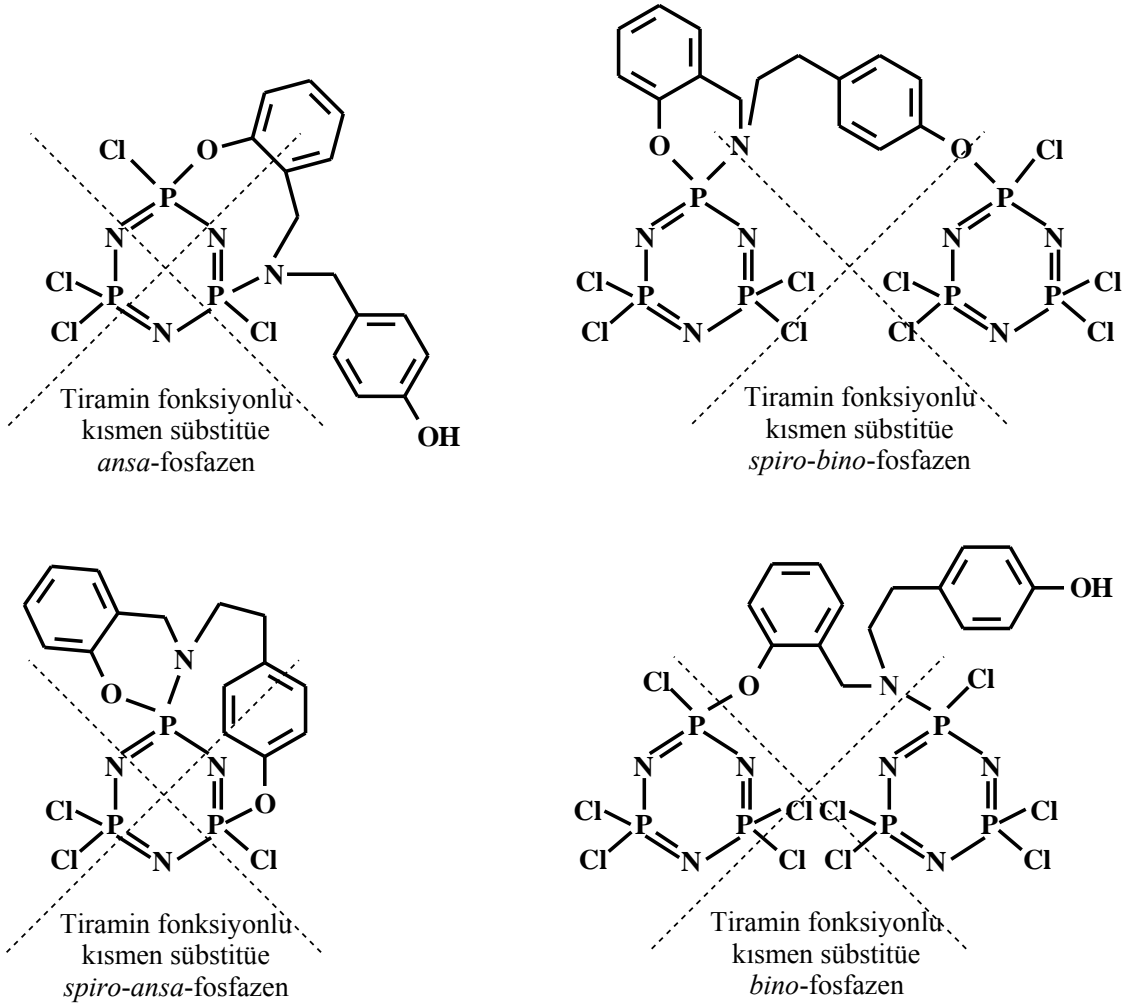


Şekil 5.22 Bileşik (4e) ve pBR322 plazmid DNA içeren çözeltilerin UV-vis spektrumu

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada trimerik fosfazen  $N_3P_3Cl_6$  ile tiramin podand (**2**)'nin tepkimesi sonucunda tiramin fonksiyonlu 4-hidroksifeniletıl pendant kollu kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**) elde edildi. Bu yeni tip fosfazen türevinin yapısı, spektroskopik ve kristallografik olarak karakterize edildi. Daha sonraki aşamada ise kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**) bileşiği, aşırı miktarda heterohalkalı aminler ile etkileştirilerek tamamen heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (**4a–4g**) sentezlendi. Bu bileşiklerin de yapısının aydınlatılmasından sonra sentezlenen fosfazen türevleri ile ilgili bazı biyolojik çalışmalar gerçekleştirildi. Özellikle kısmen süstitüe fosfazen türevi (**3**)'ün değişik yan gruplar {pirolidin (Pir), piperidin (Pip), morfolin (Morf), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), 1-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir), 1-(2-aminoetil)piperidin (AEPip) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf)} ile tepkimesinden elde edilen fosfazen türevlerinin özelliklerinin spektroskopik, kristallografik ve biyolojik açıdan kıyaslanması sağlandı. Bu kıyaslamaların yapılmasında, kütle spektrometresi (ESI-MS), FTIR,  $^1H$ ,  $^{13}C$  ve  $^{31}P$  NMR, HSQC, X-ışınları kırınım metresi, antimikrobiyal aktivite ve DNA ile etkileşim çalışmalarından yararlandı.

Trimerik fosfazen  $N_3P_3Cl_6$  ile tiramin podand (**2**)'nin tepkimesi sonucunda elde edilen kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**) ve bu bileşikten sentezlenen tamamen heterohalkalı amin süstitüe *spiro*-fosfazenler (**4a–4g**), 4-hidroksifeniletıl pendant kollu yeni tip fosfazen türevleridir ve tiramin yapısının trimerik fosfazen halkasına bağlandığı ilk türevlerdir. Tepkime sonucunda elde edilmesi muhtemel olan ve Şekil 6.1'de görülen ürünler (*ansa-* ve *bino-*) yerine sadece *spiro*-ürünün oluşması,  $N_3P_3Cl_6$  ile tiramin podand (**2**) arasındaki tepkimenin regioselektif (yer seçimli) olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte kısmen süstitüe *spiro*-fosfazen (**3**) için *spiro*-halkası oluştuktan sonra 4-hidroksifeniletıl pendant kolundaki OH grubunun serbest kaldığı ve fosfor atomuna bağlanarak *ansa*-halkasının veya *bino*-zincirinin oluşmadığı yani Şekil 6.1'de yer alan *spiro-ansa-* veya *spiro-bino-*iskeletlerinin oluşmadığı görüldü.



Şekil 6.1 Çalışma kapsamında oluşmayan fosfazen bileşikleri

Sentezlenen tüm bileşik yapısının belirlenmesinde element analizi, kütle spektrometresi, FTIR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ve  $^{31}\text{P}$  NMR yöntemleri kullanıldı ve ayrıca iki boyutlu (HSQC) NMR spektrumlarından faydalanıldı. Özellikle tamamen heterohalkalı amin süstitüe türevler (**4a–4g**) için spektroskopik verilerin spektroskopi bilimine katkılarının olabileceği düşünülmektedir.

Kısmen süstitüsyon için nükleofil olarak tiramin podand ve tamamen süstitüsyon için heterohalkalı aminler [Pir, Pip, Morf, DASD, AEMorf, AEPir ve AEPi] seçildi. Kısmen süstitüsyon için tiramin podandın seçilme nedeni,  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$  halkasına bağlandıktan sonra *spiro*-yapısında 4-hidroksifeniletıl pendant kolu (pendant arm)'nun oluşması ve bu kolda bulunan OH grubunun düzlemsel fenil halkasının da yardımı ile interkelatör

olarak DNA'ya bağlanmayı ve hidrojen bağları oluşturabilmeyi kolaylaştırabileceğinin umulmasıdır. Heterohalkalı aminlerin seçilme nedeni ise bu aminlerin fosfazen halkasına girdikten sonra antimikrobiyal özellik gösterip göstermeyeceğinin ve DNA ile etkileşip etkileşmeyeceğinin araştırılma isteğidir. Literatürde bu tür çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Uygun kristalleri elde edilebilen bileşik (**1**, **3** ve **4b**)'nin kristal yapısı, X-ışınları kırınım metre yöntemi ile aydınlatıldı. Bileşik (**1**)'de molekül içi O-H...N, bileşik (**3**)'te moleküller arası C-H...O ve bileşik (**4b**)'de moleküller arası C-H...O ve O-H...N hidrojen bağlarının olduğu bulundu. Fosfazen türevleri (**3** ve **4b**)'deki fosfazen ve *spiro*-halkalarının halka konformasyon analizleri, Cremer Pople parametrelerinden yararlanılarak yapıldı. Tez kapsamında sentezlenen *spiro*-fosfazen türevleri (**3** ve **4b**) ile literatürde bu bileşiklerdeki 6-üyel *spiro*-halkasına sahip fosfazen bileşiklerinin ekzosiklik OPN ( $\alpha'$ ) açıları ile  $\delta P_{OPN}$ -kimyasal kayma değerleri arasındaki ilişkiler,  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerlerindeki küçük değişikliklerin büyük ölçüde fosfor atomu etrafındaki açılarda meydana gelen değişikliklere özellikle de ekzosiklik OPN bağ açılarındaki ( $\alpha'$ ) değişime bağlı olduğunu gösterdi.  $^{31}P$  NMR ve X-ışınları kırınım metresi arasındaki ilişkiler, X-ışını kırınım metresi ile incelenmeyen bir fosfazen türevinin  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerinden yararlanılarak  $\alpha'$  açısının tahmin edilmesini veya X-ışınları kırınım metresi ile yapısı incelenebilen bir fosfazen türevinin  $\alpha'$  açısından yararlanılarak  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma değerinin tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Bileşikler için incelenen elektron yoğunluğu transfer parametresi  $\Delta(P-N)$  ile  $\delta P_{OPN}$  kimyasal kayma ve  $\Delta(\delta P)$  değerleri arasındaki ilişkiler, beklenildiği gibi heterohalkalı amin süstituentlerinin fosfazen halkasına elektron verdiğini gösterdi. Kısmen (**3**) ve tamamen Pip (**4b**) süstitüe *spiro*-fosfazenler ve incelenen *spiro*-fosfazen türevleri (**I-IV**) için endosiklik NPN ve PNP açılarındaki daralma ve genişlemenin ve PN bağlarındaki kısılmanın konformasyona, P-atomuna bağlı olan süstituentlerin elektron verme ve çekme kapasitesine, ekzosiklik grupların sterik özelliğine ve negatif hiperkonjugasyona bağlı olduğu görüldü.

Sentezlenen tüm bileşiklerin bazı bakterilere ve mayalara karşı antimikrobiyal ve antifungal aktivitesi incelendi ve MİK değerleri belirlendi. Tespit edilen MİK değerleri



genel olarak antimikrobiyal etkinliğin gözlemlendiği ilaç konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında yüksektir. Bu nedenle fosfazen türevleri (**3** ve **4a-4g**) için antibakteriyal aktiviteye rastlanmadığı söylenebilir. Belirgin bir şekilde daha düşük konsantrasyonda antifungal etkinlik gösteren bir bileşik olmamakla birlikte en düşük MİK değeri, bileşikler [(**1**), (**4e**), (**4f**)] için 312.5 µM/mL olarak bulundu. Laboratuvarında tespit edilen MİK değerlerine *in-vivo* olarak ulaşıp ulaşılamayacağı, bileşiklerin canlı metabolizmasındaki davranışı, yan etkiye ve toksisiteye neden olan konsantrasyonlar ve diğer farmakokinetik özellikler değerlendirildikten sonra etkinliğine dair yorum yapmak mümkün olabilir.

Sentezlenen bileşiklerin (**1-3** ve **4a-4g**) pBR322 plazmid DNA ile etkileşimleri araştırıldı. Çıkış bileşikler olan trimerik fosfazen  $N_3P_3Cl_6$  ve tiramin podand (**2**)'nin plazmid DNA'ya etki yapmadığı görüldü.  $N_3P_3Cl_6$ 'nın tiramin podand (**2**) ligandı ile süstitüsü ile elde edilen kısmen süstitüe fosfazen türevi (**3**)'ün DNA'nın tamamının zincirini kırarak plazmid DNA'yı Form III haline getirdiği belirlendi. Bu durum, çalışmada sentezlenen fosfazen türevleri için DNA ile etkileşim özelliklerinin tiramin podand ve fosfazen halkasından kaynaklanmayıp molekülün tamamından kaynaklandığını gösterdi. Heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (**4a-4g**)'nin ise plazmid DNA'ya bağlanarak DNA'nın süper sarmal yapısını bozduğu gözlemlendi. Pir (**4b**) ve Pip (**4c**) süstitüe fosfazen türevlerinin, konsantrasyona bağlı olarak plazmid DNA'nın tamamını form III'e dönüştürdüğü, AEPir (**4e**) ve AEPip (**4f**) süstitüe fosfazenlerin düşük konsantrasyonlarda bile DNA'nın parçalanıp yok olmasına neden olduğu, AEMorf süstitüe (**4g**) fosfazenin yüksek konsantrasyonlarda DNA'nın parçalanıp azalmasına neden olduğu görüldü. UV titrasyonu deneylerine göre tiramin Schiff bazı (**1**), kısmen süstitüe (**3**) ve tamamen AEPir süstitüe (**4e**)'nin DNA'ya bağlandığı görüldü. Literatürde *cis*-platin ile birlikte birçok farklı bileşik kanser tedavisinde kullanılabilir etkin maddeler olarak incelenmiştir. Bu araştırmalar sonucunda etkin bileşiklerde, *cis* konumunda DNA azotları ile yer değiştirebilecek klor veya oksijen gibi bir çift sert ve eksi yüklü ligandın bulunması gerektiği ve diğer iki ligandın tepkimede etkinliği olmayan birincil ya da ikincil aminler olması gerektiği ve bu bileşiklerin hücre zarından geçebilmesi (yüksüz bileşikler) ve suda çözünür olması gerektiği belirlenmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada sentezlenen fosfazen türevleri (**1-3** ve

**4a–4g)**'nin daha sonraki çalışmalarda kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılıp kullanılmayacaklarının araştırılmasına yönelik bir araştırmanın gerçekleştirilme potansiyeli olabilir.

Tamamen heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (**4a–4g**), geçiş metali katyonları için güçlü fosfazen bazları ve ligandları olarak kullanılabilir ve organik asitler ile fosfazenyum tuzları hazırlanabilir. Bu tuzlar suda çözünebilir.

## KAYNAKLAR

- Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Chaplin, A.B., Derwahl, A., Harrison, J.A. and Otter, C.A. 2007. Conformational flexibility in 2,2'-Dioxybiphenyl-chlorocyclotetraphosphazenes and its relevance to polyphosphazene analogues. *Inorg. Chem.*, 46, 2575-2583.
- Akbaş, H., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Süzen, Y., Koç, L.Y., Açık, L., and Çelik, Z.B. 2013. Phosphorus–Nitrogen Compounds Part 27. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of new phosphazenes bearing secondary amino and pendant (4–fluorobenzyl)spiro groups. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 294-307.
- Albayrak, C., Kastan, G., Odabasoglu, M. and Frank R., 2013. "The prototropic tautomerism and substituent effect through strong electron-withdrawing group in (E)-5-(diethylamino)-2-[(3-nitrophenylimino)methyl]phenol", *Spectrochim. Acta A*, 114, 205-213.
- Allcock, H.R. and Kugel, R.L. 1965. Synthesis of polymeric alkoxy and aryloxy phosphonitriles. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 87; 4216-4217.
- Allcock, H.R. 1972. Recent Advances in Phosphazene (Phosphonitrilic) Chemistry. *Chem. Rev.*, 315-356.
- Allcock, H.R., Kim, C. 1991. Poly(organophosphazenes) with azoxybenzene side groups. Synthesis and morphology. *Macromolecules*, 24, 2841–2845.
- 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., Morrissey, T.C. and Olshavsky, A. 1999. A New Route to the Phosphazene Polymerization Precursors, Cl<sub>3</sub>P:NSiMe<sub>3</sub> and (NPCl<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. *Inorg. Chem.*, Vol. 38; pp.280-283.
- Allcock, H.R., Hofmann, M.A., and Wood, R.M.. 2001. Phosphonation of aryloxyphosphazenes. *Macromolecules*, 34, 6915–6921.
- Allcock, H.R., Laredo, W.R., and Morford, R.V. 2001. Polymer electrolytes derived from polynorbornenes with pendant cyclophosphazenes: Poly(ethylene glycol) methyl ether (PEGME) derivatives. *Solid State Ionics*, 139, 27–36.

- Allen, F.H., Kennard, O., Watson, D.G., Brammer, L., Orpen, G. and Taylor, R.J. 1987. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. Chem. Soc. Perkin Trans., 12, 1-19.
- Allen, C.W., 1994. Linear, cyclic and polymeric phosphazenes. Coord. Chem. Rev., 130, 137–173.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L.Y., Açık, L., Kıs, a Ö., Albay, A., Üstündağ, Z. and Solak, A.O. 2009. "Phosphorus–Nitrogen Compounds. 18. Syntheses, stereogenic properties, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic mono– and bisferrocenylphosphazene derivatives", Inorg. Chem., 48, 10102–10116.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hayvalı, Z., Açık, L., Hökelek, T. and Dal H., 2012. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 23: Syntheses, structural investigations, biological activities, and DNA interactions of new N/O spirocyclotriphosphazenes. Spectrochim. Acta A, 86, 214–223.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L.Y., Açık, L., Süzen, Y. and Öner Y. 2013. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 26. Syntheses, spectroscopic and structural investigations, biological and cytotoxic activities, and DNA interactions of mono and bisferrocenylspirocyclotriphosphazenes. Inorganica Chimica Acta., 400, 250-261.
- Anonymous. 2012. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST Document E.DEF 7.2: Method for the determination of broth dilution of antifungal agents for fermentative yeasts; revised March.
- Anonymous. 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Supplement **M7–A7—Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Seventh Edition.**
- Baceiredo, A., Bertrand, G., Majoral, J.P., Sicard, G., Jaud, J. and Galy, J. 1984. Synthesis and structure of the cyclodiphosphazene. Dimerization of a phosphonitrile >P=N. J. Am. Chem. Soc., Vol. 106; pp. 6088-6099.
- Bakili, A.E., Castera, P., Faucher, J.P., Sournies, F. and Labarre J.F. 1989. An Answer to the spiro versus ANSA dilemma in cyclophosphazenes: Part XI. The first macro–SPIRO and makro–ANSA species from dioxdiamines, J. Mol. Struct., 195, 21–31.

- Baldini, M., Belicchi–Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Pinelli, S. and Tarasconi P. 2003. Cu(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: The case of 5–formyluracil. Synthesis, characterization, X–ray structures, DNA interaction studies, and biological activity. *Inorg. Chem.*, 42(6), 2049–2055.
- Beak, H., Cho, Y., Lee, C. and Shon, Y., 2000. Synthesis and antitumor activity of cyclotriphosphazene–(diamine) platinum(II) conjugates. *Anti Cancer Drugs*, 11, 715–725.
- Benson, M.A., Ledger, J. and Steiner, A. 2007. Zwitterionic phosphazanium phosphazenate ligands. *Chem. Commun.*, 37, 3823–3825.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., Kılıç A., Okutan E., Shaw R.A., Tanriverdi G. and Ciftci Y. 2009. A cis-directing effect towards diols by an exocyclic P–NHR moiety in cyclotriphosphazenes. *Inorganic Chemistry Communications*, 12; 773–777.
- 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–2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ –triphosphazatriene}. Part IX. *J. Mol. Struct.*, 707, 139–146.
- Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş., Çaylak, N., Kılıç, Z. and Hökelek, T. 2004b. Phosphorus–nitrogen compounds: Novel *spiro*–cyclic phosphazene derivatives. Structure of N,N'–propane–bis{[*spiro*–2–(2–oxybenzylamino)]–4,4,6,6–tetrachlorocyclo–2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ –triphosphazatriene}. Part VIII. *Helv. Chim. Acta.*, Vol. 87; pp. 2088–2099.
- Bilge, S., Özgüç, B., Safran, S., Demiriz, Ş., İşler, H., Hayvalı, M., Kılıç, Z. and Hökelek, T. 2005. Phosphorus–Nitrogen Compounds: Novel Fully Substituted *spiro*–Cyclophosphazenic Lariat (PNP–pivot) Ether Derivatives. Structures of 4,4,6,6–tetrapyrrolidino–2,2–[3–oxa–1,5–pentane dioxy bis(2–phenylamino)cyclo–2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ –triphosphazene and 4,4,6,6–tetrapyrrolidino–2,2–[1,2–xylylene dioxy bis(2–phenylamino)cyclo[2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ –triphosphazene. Part XI. *J. Mol. Struct.*, 748; 101–109.
- Bilge, S., Demiriz Ş., Okumuş A., Kılıç Z., Tercan B., Hökelek T. and Büyükgüngör O., 2006. "Phosphorus–Nitrogen Compounds: Part 13. Syntheses, crystal structures, spectroscopic, stereogenic and anisochronic properties of novel

- spiro–ansa–spiro, spiro–bino–spiro– and spiro–crypta phosphazene derivatives", *Inorg. Chem.*, 45 (21), 8755-8767.
- Bilge, S., Kılıç, Z., Hayvalı, Z., Hökelek, T. and Safran, S., 2009 "Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases: Part VI. Syntheses and structural investigation of salicylaldimine and naphthaldimine derivatives", *J. Chem. Sci.*, 121(6), 989-1001.
- Bilge, S., 2011. "Studies on the mechanism of phosphazene ring–opening polymerization (ROP)", *Turk. J. Chem.*, 35, 745-756.
- Bilge, Koçak S., Koçoğlu, S., Okumuş, A., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Öner, Y. and Açık, L., 2013. "Syntheses, spectroscopic properties, crystal structures, biological activities, and DNA interactions of heterocyclic amine substituted *spiro–ansa–spiro–* and *spiro–bino–spiro–*phosphazenes", *Inorg. Chim. Acta.*, 406, 160–170.
- Blagus, A., Cincic, D., Friscic, T., Kaitner, B. and Stilinovic, V. 2010. "Schiff bases derived from hydroxyaryl aldehydes: molecular and crystal structure, tautomerism, quinoid effect, coordination compounds", *Maced. J. Chem. Chem. En.*, 29(2), 117-138.
- Bohdana, M.D., You–Yeon, W., David, S.E., James, Lee, C.–M., Frank, S.B., Dennis E.D. and Daniel A.H., 1999. "Polymersomes: Tough vesicles made from diblock copolymers", *Science*, 284,1143-1146.
- Bouas-Laurent, H. and Dürr H., *Photochromism: Molecules and systems* (Elsevier, Amsterdam, 1990).
- Brandt, K., Porwolic–Czomperlik, I., Siwy, M., Kupka T., Shaw, R.A., Ture, S., Clayton, A., Davies, D.B., Hursthouse, M.B. and Sykara G.D. 1999. "A Regioselective route to new polytopic receptors by diaminolysis of chlorocyclotriphosphazatriene–containing crown ethers", *J. Org. Chem.*, 64, 7299-7304.
- Brandt, K., Kruszynski, R., Bartczak, T. and Porwolic–Czomperlic, I., 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.

- Branicky, R. and Schafer, W.R. 2009. "Tyramine: A new receptor and a new role at the synapse", *Neuron*, 62, 458-460.
- Braunschweig, A.B., and Elnathan, R. and Willner, I. 2007. "Monitoring the activity of tyrosinase on a tyramine/dopamine-functionalized surface by force microscopy", *Nano Letters*, 7, 2030-2036.
- Breza, M., 2000. The electronic structure of planar phosphazene rings., *Polyhedron*., Vol. 19; pp 389-397.
- Broadley, K.J., Anwar, M.A., Herbert, A.M., Fehler, M., Jones, E.M., Davies, W.E., Kidd, E.J., Ford, W.R., 2009. "Effects of dietary amines on the gut and its vasculature", *Br. J. Nutr.*, 101, 1645-1652.
- BRUKER, SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2007).
- Bullen, G.J. (1971). "An improved determination of the crystal structure of hexachlorocyclotriphosphazene (phosphonitrilic chloride)", *J. Chem. Soc. A*, 1450-1453.
- Butler, D.L., Jakielaszek, C.J., Miller, L.A. and Poupard, J.A. 1999. *Escherichia coli* ATCC 35218 as a quality control isolate for susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* with *Haemophilus* test medium., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*., Vol. 43(2); pp 283-286.
- Carriedo, G.A., Martinez, J.I.F., Alonso, J.F.G., Gonzalez, E.R. and Soto A.P. 2002. "The Reaction of poly(chlorophosphazene)s with *p*-aminophenol – specific formation of aminophosphazenes with terminal OH groups and aryloxyphosphazenes with terminal NH<sub>2</sub> groups", *Eur. J. Inorg. Chem.*, 6, 1502-1510.
- Chandrasekhar, V., Muralidhara, M.G. and Selvaraj, I.I. 1990. "Reactions of difunctional reagents with chlorocyclophosphazenes", *Heterocycles*, 31, 2231-2266.
- Chandrasekhar, V., Athimoolam, A., Srivatsan, S.G., Sundaram, P.S., Verma, S., Steiner, A., Zacchini, Z. and Butcher, R. 2002, Pyrazolylcyclotriphosphazene Containing Pendant Polymers: Synthesis, Characterization, and Phosphate Ester Hydrolysis Using a Cu(II)-Metalated Cross-Linked Polymeric Catalyst. *Inorg. Chem.*, Vol. 41; pp. 5162-5173.

- Chandrasekhar, V. and Venkatasubbaiah, K. (2002) Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. *Advances in Inorganic Chemistry*, 53, 159-211.
- Chandrasekhar, V., Deria, P., Krishnan, V., Athimoolam, A., Singh, S., Madhavaiah, C., Srivastan, S.G. and Verma, S. 2004. Metalated hybrid polymers as catalytic reagents for phosphate ester hydrolysis and plasmid modification, *Bioorganic & Chemistry Letters.*, 14, 1559-1562.
- Chaplin, A.B., Harrison, J.A. and Dyson, P.J. 2005. "Revisiting the electronic structure of phosphazenes", *Inorg. Chem*, 44, 8407-8417.
- Choi, I., Cho, J., Lee, M. and Jang, I. 2011. "Tyramine reduces glycinergic transmission by inhibiting presynaptic  $Ca^{2+}$  channels in the rat trigeminal subnucleus caudalis", *Eur. J. Pharmacol.*, 664, 29-35.
- Cil, E., Arslan M. and Görgülü, A.O., 2006. "Synthesis and characterization of benzyl and benzoyl substituted oxime-phosphazenes", *Polyhedron*, 25, 3526-3532.
- Cohen, M.D., Schmidt, G.M.J. and Flavian S. 1964. "Topochemistry. Part VI. Experiments on photochromy and thermochromy of crystalline anils of salicylaldehydes", *J. Chem. Soc.*, (Jun), 2041-2051.
- Cohen, S., Bano M.C., Visscher, K.B., Chow, M., Allcock H.R. and Langer R.S. 1990. "Ionically cross-linkable polyphosphazene: A novel polymer for microencapsulation", *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7832-7833.
- Contractor, S.R., Kılıç Z. and Shaw R.A. 1987. "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 50. Further studies on the formation of bicyclic cyclotetraphosphazetene derivatives", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 8, 2023-2029.
- Coşut, B.H., Durmus, M., Kılıç A. and Yeşilot S. 2011. "Synthesis, thermal and photophysical properties of phenoxy-substituted dendrimeric cyclic phosphazenes", *Inorg. Chim. Acta.*, 366, 161-172.
- Cremer, D. and Pople, J.A. 1975. "General definition of ring puckering coordinates", *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1354-1358.
- Cusumano, M., Di Pietro, M.L. and Giannetto, A. 2006. "DNA Interaction of Platinum(II) Complexes with 1,10-Phenanthroline and Extended Phenanthrolines", *Inorg. Chem.*, 45(1), 230-235.
- Çaylak, N., Hökelek, T., Büyükgüngör O., Dağ H., Süzen, Y. and Kılıç Z. 2005. "4',4',6',6'-Tetrachloro-3-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-3,4-dihydrospiro[1,3,2-



- benzoxazaphosphinine-2,2'-(2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ -cyclotriphosfazene)]", Acta Cryst., E61, o1557–o1560.
- Çıralı, D.E., Dayan, O., Özdemir, N. and Hacıoğlu, N. 2015. A new phosphazene derivative, spiro-N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>[(O<sub>2</sub>C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>)<sub>2</sub>(OC<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N-3)<sub>2</sub>] and its Ru(II) complex: Syntheses, crystal structure, catalytic activity and antimicrobial activity studies. Polyhedron, 88; 170-175.
- Çolak, H. and Aksu, H., 2002. "Gıdalarda biyogen aminlerin varlığı ve amin oluşumunu etkileyen faktörler", YYÜ. Vet. Fak. Derg., 13(1–2), 35-40.
- Dal, H., Safran, S., Süzen, Y., Hökelek, T. and Kılıç, Z. 2005. Phosphorus-nitrogen compounds: New *spiro*-cyclic phosphazene derivatives. Structure of 4',4',6',6'-tetrachloro-3,4-dihydro-3-(3-methylpyridin-2-yl)*spiro*-[1,3,2-benzoxazaphosphinine-2,2'-(2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ ,6 $\lambda^5$ -cyclotriphosfazene)]. Part XII. J. Mol. Struct., 753; 84-91.
- Dal, H. and Süzen, Y. 2007. "Phosphorus–nitrogen compounds: Synthesis and spectral investigations on new *spiro*–cyclic phosphazene derivatives", Spectrochim. Acta, A67, 1392-1397.
- Davidson, R.J. Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Harrison, J.A. and Waterland, M.R. 2010. "The nature of the phosphazene nitrogen-metal bond: DFT calculations on 2-(pyridyloxy)cyclophosphazene complexes", Eur. J. Inorg. Chem., 11, 1619-1625.
- Davies, D.B., Clayton, A.T., Eaton, R.J., Shaw, R.A., Egan, A., Hursthouse, M.B., Sykara, G.D., Porwolik–Czomperlik, I., Siwy, M. and Brandt K. 2000. "Chiral configurations of cyclotriphosfazatrienes", J. Am. Chem. Soc., 122, 12447-12457.
- Dehghan, G., Dolatabadi, J.E.N., Jouyban, A., Zeynalı K.A., Ahmadi, S.M. and Kashanian S. 2011. "Spectroscopic studies on the interaction of quercetin–terbium(III) complex with calf thymus DNA", DNA Cell Biol., 30(3), 195-201.
- Dey, M., Rao, C.P., Saarenketo, P.K., Rissanen, K., Kolehmainen, E. and Guionneau, P. 2003. "Mn(IV) and Co(III)- complexes of -OH-rich ligands possessing O<sub>2</sub>N, O<sub>3</sub>N and O<sub>4</sub>N cores: syntheses, characterization and crystal structures", Polyhedron, 22 (27), 3515-3521.

- Dewar, M.J.S., Lucken, E.A.C. and Whitehead, M.A. 1960. "The structure of the phosphonitrilic halides", *J. Chem. Soc.*, 2423-2429.
- De Jaeger, R. and Gleria, M. 1998. "Poly(organophosphazene)s and related compounds: synthesis, properties and applications", *Prog. Polym. Sci.*, 23, 179-276.
- Dibella, S., Fragala, I., Ledoux, I., Diazgarcia, M.A. and Marks T.J. 1997. "Synthesis, characterization, optical spectroscopic, electronic structure, and second-order nonlinear optical (NLO) properties of a novel class of donor–acceptor bis(salicylaldiminato)nickel(II) schiff base NLO chromophores", *J. Am. Chem. Soc.*, 119., 9550- 9557.
- Ding, P., Zou, R., Yang, X., Zhang, D., Zhao, Y. and Ye, Y. 2015. Synthesis, characterization, and oxidative cleavage activities of binaphthol-modified cyclotriphosphazene bidentate ligand, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.*, 190, 240-250.
- Dürr, H., 1989. "Perspectives in Photochromism: A Novel System Based on the 1,5-Electrocyclization of Heteroanalogous Pentadienyl Anions", *Angew. Chem.*, 28(4), 413-431.
- Elmas, G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Açık, L., Dal, H., Ramazanoğlu, N. and Koç, L.Y. 2012. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 24. Syntheses, crystal structures, spectroscopic and stereogenic properties, biological activities, and DNA interactions of novel spiro-ansa-spiro- and ansaspiro-ansa-cyclotetraphosphazenes, *Inorg. Chem.*, 51, 12841-12856.
- Elmas, G., Okumuş, A., Koç L.Y., Soltanzade, H., Kılıç, Z., Hökelek, T., Dal, H., Açık, L., Üstündağ, Z., Dünder, D. and 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.
- El Gouri, M., El Bachiri, A., Hegazi, S.E., Ziraoui, R., Rafik, M. and El Harfi, A. 2011. "A phosphazene compound multipurpose application–Composite material

- precursor and reactive flame retardant for epoxy resin materials", *J. Mater. Environ. Sci.*, 2; 319-334.
- El-Medani, S.M., Ali O.A.M. and Ramadan R.M., 2005. "Photochemical reactions of group 6 metal carbonyls with N-salicylidene-2-hydroxyaniline and bis-(salicylaldehyde)phenylenediimine", *J. Mol. Struct.*, 738, 171–177.
- Elias, A.J. and Shreeve, M.J., 2001. Perfluorinated cyclic phosphazenes", *Adv. Inorg. Chem.*, 52, 335-3581.
- Elmali, A., Elerman Y., Zeyrek C.T., 1998. "Conformational study and structure of N-(2,5-methylphenyl)salicylaldimine", *J. Mol. Struct.*, 443(1-3), 123-130.
- Elmali, A., Kabak, M., Kavlakoglu, E., Elerman, Y. and Durlu T.N. 1999. "Tautomeric properties, conformations and structure of N-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)salicylaldimine", *J. Mol. Struct.*, 510(1-3), 207-214.
- Elmali, A., Zeyrek, C.T. and Elerman, Y. 2004. "The crystal structures of [N,N'-Bis(3-methoxysalicylidene)-1,3-diaminopropane]nickel(II) and -copper(II)", *Z. Naturforsch B*, 59, (2), 228-232.
- Elerman, Y., Elmali, A., Zeyrek, C.T., Svoboda, I. and Fues H., 2003. "Crystal structure and magnetic properties of a new hetero-dinuclear Cu<sup>I</sup>Mn<sup>II</sup> schiff base complex", *Z. Naturforsch B*, 58(4), 271-277.
- Erdener, D., Yıldız M., 2012. "Synthesis and spectroscopic properties of spiro, ansa and bino Phosphazenes", *Asian J. Chem.*, 24, 1530-1534.
- Farrugia, L.J. 1997. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI), *J. Appl. Crystallogr.* 30, 565,
- Fiestel, G.R. and Moeller, T. 1967. The geminal structure of the compound N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. *J. Inorg. Nucl. Chem. Vol. 20*; pp. 2731-2734.
- Fitzsimmons, B.W., Hewlett C., Hills, K. and Shaw R.A. 1967. Phosphorus–nitrogen compounds. Part XXIV. Studies on the alcoholysis and hydrolysis of geminal phenylchlorocyclotriphosphazatrienes. Some “cyclotriphosphazadienes” and “cyclotriphosphazene”. *J. Chem. Soc., A*, pp. 679-683.
- Flecke, C. and Stengl, M. 2009. "Octopamine and tyramine modulate pheromone-sensitive olfactory sensilla of the hawkmoth *Manduca sexta* in a time-dependent manner", *J. Comp. Physiol. A*. 195(6), 529-545.

- Gabay, Z. and Goldschmidt, J.M.E. 1981. Studies in cyclophosphazenes. Part 11. Geminal amination of (alkylamino)pentachlorocyclotriphosphazenes via a conjugate-base mechanism., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, pp 1456-1458.
- Gleria, M. and Jaeger R.D. 2004. "Phosphazenes: A Worldwide Insight, Nova Science Publishers, Inc., p:1031.
- Görgülü, A.O., Koran, K., Özen, F., Tekin, S. and Sandal S. 2015. Synthesis, structural characterization and anti-carcinogenic activity of new cyclotriphosphazenes containing dioxybiphenyl and chalcone groups., *Journal of Molecular Structure.*, Vol. 1087; pp 1-10.
- Greish, Y.E., Bender, J.D., Lakshmi, S., Brown, P.W., Allcock, H.R. and Laurencin C.T. 2005. "Low temperature formation of hydroxyapatite–poly(alkyl oxybenzoate)phosphazene composites for biomedical applications", *Biomaterials*, 26(1), 1-9.
- Gu, X., Wei, H., Huang, X. and Tang X. 2010. "Synthesis and characterization of a novel curing agent for epoxy resin based on phosphazene derivatives", *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, 47, 828-832.
- Gutierrez, M., Capson, T.L., Guzman, H.M., Gonzalez, J., Ortega–Barria, E., Quinao, E. and Riguera, R. 2006. "Antiplasmodial metabolites isolated from the marine octocoral muricea austera", *J. Natural Products.*, 69(10), 1379-1383.
- Hadjoudis, E. 1981. "Photochromism and thermochromism of N-salicylideneanilines and N-salicylideneamino-pyridines", *J. Photochem.*, 17, 355–363.
- Hadjoudis, E., Vittorakis, M. and Moustakali-Mavridis, I. 1987. "Photochromism and thermochromism of schiff bases in the solid state and in rigid glasses", *Tetrahedron*, 43, 1345-1360.
- Higelin, D and Sixl H. 1983. "Spectroscopic studies of the photochromism of N-salicylideneaniline mixed crystals and glasses", *Chem. Phys.*, 77(3), 391-400.
- Hökelek, T., Bilge, S., Demiriz, S., Ozguc, P. and Kilic Z. 2004. "1,3-Bis[2-(2-hydroxybenzylidene- amino)phenoxy]propane", *Acta Crystallogr C*, 60, o803-o805.
- Huang, W.K., Yeh, J.T., Chen, K.J. and Chen K. 2001. "Flame retardation improvement of aqueous–based polyurethane with aziridiny phosphazene curing system", *J. Appl. Polym. Sci.*, 79, 662-673.

- Huizen, A.A., van de Grampel, J.C., Akkerman, W., Lelieveld, P., van der Meer-Kalverkamp, A. and Lamberts H.B. 1983. "Inorganic ring system of physiological importance. Structure and cytostatic activity in vitro of aziridinyl cyclophospha(thia)zenes", *Inorg. Chim Acta*, 78, 239-245.
- Inoue, K., Yamauchi, T., Itoh, T. and Ihara, E. 2007. "Ionic conductivity of cross-linked polymethacrylate derivatives/cyclophosphazenes/Li<sup>+</sup> salt complexes", *J. Inorg. Organomet. Polym.*, 17, 367-375.
- Işıklan, M., Asmafiliz, N., Özalp, E.E., İltter, E.E., Kılıç, Z., Coşut, B., Yeşilot, S., Kılıç, A., Öztürk, A., Hökelek, T., Y.K., Açık, L. and Akyüz E. 2010a. Phosphorus-nitrogen compounds. 21. Syntheses, structural investigations, biological activities, and DNA interactions of new N/O spirocyclic phosphazene derivatives. The NMR behaviors of chiral phosphazenes with stereogenic centers upon the addition of chiral solvating agents., *Inorg Chem.*, 49, 7057-7071.
- Işıklan, M., Sonkaya, O., Coşut, B., Yeşilot, S. and Hökelek T., 2010b. "Microwave-assisted and conventional synthesis and stereogenic properties of monospirocyclotriphosphazene derivatives", *Polyhedron*, 29, 1612-1618.
- İltter, E.E., Çaylak, N., Işıklan, M., Asmafiliz, N., Kılıç, Z. and Hökelek, T. 2004. Phosphorus- nitrogen compounds. *spiro*- and Cryptaphosphazene derivatives: synthesis and spectral investigations. *J. Mol. Struct.*, Vol. 697; pp. 119-129.
- İltter, E.E., Asmafiliz, N., Işıklan, M., Kılıç, Z., Hökelek, T., Çaylak, N. and Şahin, E. 2007. Phosphorus-Nitrogen Compounds. 14. Synthesis, stereogenism, and structural investigations of novel N/O spirocyclic phosphazene derivatives. *Inorg. Chem.*, Vol. 46(23); pp. 9931-9944.
- İltter, E.E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açık, L., Yavuz, M., Bali, E.B., Solak, A.O. Büyükkaya, F., Dal, H. and Hökelek T. 2010. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 19. Syntheses, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic monoferrocenylcyclotriphosphazenes. *Polyhedron*, Vol. 29; pp. 2933-2944.
- Jiang, G.-B., Xie, Y.-Y., Lin, G.-J., Huang, H.-L., Liang, Z.-H., Liu Y.-J., 2013. "Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity studies of ruthenium(II) polypyridyl complexes", *J. Photoch. Photobio. B*, 129, 48-56.

- Jung J.-H., Pomeroy J.C., Zhang H., Wisian-Neilson P., 2003. "Isolation and characterization of nongeminal cyclic methylphenylphosphazene tetramers", J. Am. Chem. Soc., 125, 15537-15542.
- Kang, K., Park, M., Park, S., Lim, Y.S., Lee, S., Lee, S-G. and Back K. 2009. Production of plant-specific tyramine derivatives by dual expression of tyramine N-hydroxycinnamoyltransferase and 4-coumarate:coenzyme A ligase in Escherichia coli, Biotechnol Lett., 31, 1469-1475.
- Karahan, A.G. 2003. "Gıdalarda biyojen aminler", Orlan On-Line Mikrobiyoloji Dergisi, 1(5), 21-32.
- Kashanian, S. and Dolatabadi, J.E.N., 2009. "In vitro study of calf thymus DNA interaction with butylated hydroxyanisole", DNA Cell Biol., 28(10), 535-540.
- Kawakita, H., Yoshimura, Y. and Ohto K. 2010. "Reduction of gold ions to gold particles by reusable soluble poly(tyramine) polymerized by horseradish peroxidase", Ind. Eng. Chem. Res., 49, 11582-11586.
- Kılıç, A., Kılıç, Z. and Shaw, R.A. 1991. "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 72. The reactions of octachlorocyclotetraphosphazetene with spermidine and spermine". Phosphorus Sulfur, 57, 111-117.
- Kılıç, A., Begeç, S., Çetinkaya, B., Kılıç, Z., Hökelek, T., Gündüz N. and Yıldız, M. 1996. "Unusual products in the reactions of hexachlorocyclotriphosphazatriene with sodium aryloxides", Heteroat. Chem., 7(4), 249-256.
- Kılıç, Z., Okumuş, A., Demiriz, Ş., Bilge, S., Öztürk, A., Çaylak N. and Hökelek T. 2009. "Phosphorus-Nitrogen Compounds: Part 16. Synthesis, stereogenism, anisochronism and the relationship between <sup>31</sup>P NMR spectral and crystallographic data of monotopic *spiro*-crypta phosphazene derivatives", J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 65, 269-286.
- 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.
- Krishnadevi, K., Selvaraj, V. and Prasanna D. 2015. Thermal, mechanical and antibacterial properties of cyclophosphazene incorporated benzoxazine blended bismaleimide composites., RSC Advances., Vol. 5; pp 913-921.

- Kuan, J.F. and Lin, K.F. 2004. "Synthesis of hexa-allylamino-cyclotriphosphazene as a reactive fire retardant for unsaturated polyesters", *J. Appl. Polym. Sci.*, 91, 697-702.
- Kumar, D., Singh, N., Keshav, K. and Elias, A.J. 2011a. "Ring-closing metathesis reactions of terminal alkene-derived cyclic phosphazenes", *Inorg. Chem.*, 50, 250-260.
- Kumar, K.A, Reddy, K.L and Satyanarayana S. 2011b. "Synthesis, DNA binding, DNA photocleavage and antimicrobial activity of [Co(bpy)2DMHBT]3+ , [Co(dmb)2DMHBT]3+ and [Co(phen)2DMHBT]3+ complexes", *Spectr. Lett.*, 44(1), 27-37.
- Kumar, L.S. and Revanasiddappa H.D. 2011c. "Synthesis, characterization, antimicrobial, DNA binding, and oxidative cleavage activities of Cu(II) and Co(II) complexes with 2-(2-hydroxybenzylideneamino)isoindoline-1,3-dione", *J. Coord. Chem.*, 64(4), 699-714.
- Kumar, N.N.B. and Swamy K.C.K. 2008. "Single diastereomers of unsymmetrical tris-spirocyclic cyclotriphosphazenes based on 1,1'-bi-2-naphthol—Synthesis and structures", *Chirality*, 20, 781-789.
- Lambi, E., Gegiou, D. and Hadjoudis E. 1995. "Thermochromism and photochromism of N-salicylidene-benzylamines and N-salicylidene-2-aminomethylpyridine", *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 86, 241-246.
- Lange, B.A., 2009. "Tyramine: From octopamine precursor to neuroactive chemical in insects", *Gen. Comp. Endocr.*, 162, 18-26.
- Lehn, J.M., Schaumburg, K., Gouille, C., Roth, S., Byrne, H., Hagen, S., Poplawsky, J., Brufeldt, K., Beechgard, K., Pjornholm, T., Fredericksen, P., Jörgensen, M., Lerstrup, K., Sommer-Larsen, P., Goscinsky, O., Calais, J.L. and Erikson L. *Nanostructure Based Molecular Materials* (Wiley-VCH, Weinheim, German, (1999).
- Li, Y.G., Zhu, H.L., Huang, W.Q and Ai L. 2006. "2-[(E)-2-(4-Hydroxyphenyl)ethylimino-methyl]phenol", *Acta Crystallogr. E*, 62, o689-o690.
- Lin, J. and Cashman, J.R. 1997. "Detoxication of tyramine by the flavin-containing monooxygenase: stereoselective formation of the trans oxime", *Chem. Res. Toxicol.*, 10, 842-852.

- 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.
- Luafia, V., Pendas, A.M., Costales, A., Carriedo, G.A. and Garcia-Alonso, F.J. 2001. "Topological analysis of chemical bonding in cyclophosphazenes", *J. Phys. Chem. A.*, 105, 5280–5291.
- Makrlik, E., Toman, P., Vanura, P. and Rathore R. 2013. "Interaction of protonated tyramine with a hexaarylbenzene-based receptor: Extraction and DFT study", *J. Mol. Struct.*, 1047, 277-281.
- Metzler, C.M., Cahill, A. and Metzler D.E. 1980. "Equilibria and absorption spectra of schiff bases", *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6075-6082.
- Minkin, V.L. and Minyaev, R.M. 2001. "Cyclic aromatic systems with hypervalent centers", *Chem. Rev.*, 101, 1247-1265.
- Mitchell, K.A.R. 1969. "Use of outer d orbitals in bonding", *Chem. Rev.*, 69, 157-178.
- Moriya, K., Suzuki, T., Yano, S. and Miyajima, S. 2001. "<sup>31</sup>P and <sup>13</sup>C NMR studies of a liquid-crystalline cyclotriphosphazene derivative: Orientational characteristics and contrasting shielding anisotropies for inorganic and organic moieties", *J. Phys. Chem. B*, 105, 7920-7927.
- Moustakalimavridis, I., Hadjoudis, E. and Mavridis A. 1978. "Crystal and molecular structure of some thermochromic Schiff bases", *Acta Crystallogr. B*, 34, 3709-3715.
- Murr, N.E., Lahana, R., Labarre, J.F. and Declerq, J.P. 1984. "An answer to the spiro versus ansa dilemma in cyclophosphazenes: Part V. The dispiro N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>[HN(CH<sub>2</sub>)<sub>3,4</sub>NH]<sub>2</sub> and trispiro N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>[HN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH]<sub>3</sub> derivatives", *J. Mol. Struct.*, 117, 73–85.
- Nader, B.S., Kar, K.K., Morgan, T.A., Pawloski, C.E. and Dilling, W.L. 1992. "Development and tribological properties of new cyclotriphosphazene high temperature lubricants for aircraft gas turbine engines", *Tribol. T.*, 35, 37-44.
- Navarro, M., Hernandez, C., Colmenares, I., Hernandez, P., Fernandez, M., Sierraalta, A. and Marchan E. 2007. "Synthesis and characterization of [Au(dppz)<sub>2</sub>]Cl<sub>3</sub>. DNA interaction studies and biological activity against *Leishmania (L) mexicana*", *J. Inorg. Biochem.*, 101(1), 111-116.



- Oakley, R.T., Rettig, S.J., Paddock, N.L. and Trotter, J. 1985. Preparation and conformations of the medium-ring dimethylphosphazenes (NPMe<sub>2</sub>)<sub>9-12</sub>: Crystal and molecular structures of octadecamethylcyclononaphosphazene, eicosamethylcyclodecaphosphazene, docosamethylcycloundecaphosphazene, and tetracosamethylcyclododecaphosphazene. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 107; pp. 6923-6936.
- Ogden, M.D., Christopher, O. and Frederick S.F. 2011. "Effects of alkyl substitution on the physical properties and gas transport behavior in selected poly(R-phenoxyphosphazenes)", *Polymer*, 52, 3879-3886.
- Okumuş, A., Bilge, S., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T. and Yılmaz F., 2010. "Phosphorus-nitrogen Compounds. Part 20: Fully substituted *spiro*-cyclophosphazenic lariat (PNP-pivot) ether derivatives", *Spectrochim. Acta Part A*, 76, 401-409.
- Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Dal, H., Açık, L., Öner, Y., and Koç, L.Y. 2011. Phosphorus-nitrogen compounds part 22. Synthesis, structural investigations, biological activities and DNA interactions of new mono and bis (4-fluorobenzyl) spirocyclophosphazenes, *Polyhedron.*, 30, 2896-2907.
- Omotowa B.A., Phillips B.S., Zabinski J.S. and Shreeve J.M. 2004. "Phosphazene based ionic liquids synthesis temperature dependent viscosity and effect as additives in water lubrication of silicon nitride ceramics", *Inorg. Chem.*, 43, 5466-5471.
- Özay, H., Yıldız, M., Ünver, H. and Dülger B. 2011. "Synthesis, spectral studies, antimicrobial activity and crystal structures of phosphazene-lariat ether", *Asian J. Chem.*, 23, 2430-2436.
- Özdestan, Ö., Üren, A. and Yeğin, S., 2006. Şaraplarda biyojen aminler, Türkiye 9. Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs Bolu.
- Özgüç, B., Bilge, S., Çaylak, N., Demiriz, Ş., İşler, H., Hayvalı, M., Kılıç, Z. and Hökelek, T., 2005. "Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel *spiro*-cyclophosphazenic lariat (PNP-pivot) ether derivatives. Structures of 4,4,6,6-tetrachloro-2,2-[3-oxa-1,5-pentane dioxy bis(2-phenylamino)cyclo-2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>-triphosphazene and 4,4,6,6-tetrachloro-2,2-[1,2-xylene dioxy bis(2-phenylamino)cyclo-2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>-triphosphazene. Part X", *J. Mol. Struct.*, 748, 39-47.

- Özoğul, F., Küley, E. and Özoğul, Y. 2004. "Balık ve balık ürünlerinde oluşan biyojen aminler", *E.Ü Su Ürünleri Dergisi.*, 21 (3–4), 375–381.
- Pang, W., Wang, H., Shi, L., Sun, Y., Wang, X., Wang, M., Li, J., Wang, H., and Shi G. 2013. Immunomodulatory effects of *Escherichia coli* ATCC 25922 on allergic airway inflammation in a mouse model., *Plosone.*, Vol. 8; pp e59174.
- Porwolik–Czomperlic, I., Brandt, K., Clayton T.A., Davies, D.B., Eaton, R.J. and Shaw R.A. 2002. "Diastereoisomeric singly bridged cyclophosphazene–macrocyclic compounds", *Inorg. Chem.*, 41, 4944-4951
- Pyrz, J.W, Roe, A.L., Stern, L.J. and Que L. 1985. "Model studies of iron-tyrosinate proteins", *J. Am. Chem. Soc.*, 107(3), 614–620.
- Rajan, K.S., Rajan, M.S., Mainer S., Jarke, F.H. and Davies J.M. 1979. Studies on characterization of biogenic amines., *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry.*, 41(10), 1513-1519.
- Qian, L., Ye, L., Yong, Q. and Shuren, Q. 2011. "Thermal degradation behavior of the compound containing phosphaphenanthrene and phosphazene groups and its flame retardant mechanism on epoxy resin", *Polymer*, 52, 5486-5493.
- Sah, A.K., Tanase, T. and Mikuriya M. 2006. "Tri- and tetranuclear copper(II) complexes consisting of mononuclear cu(II) chiral building blocks with a sugar-derived schiff's base ligand", *Inorg. Chem.*, 45(5)., 2083-2092.
- Samson, A.J. and Chen X.L. 1999. "Self–assembly of ordered microporous materials from rod–coil block copolymers", *Science*, 283, 372-375.
- Sassus, J.–L., Graffeuil, M., Castera, P. and Labarre J.F. 1985. "Covalent binding of non–effective diaziridinocyclotrophosphazenes to natural polyamines as tumor finders makes potential anticancer agents", *Inorg. Chim Acta*, 108, 23-27.
- Sastri, C.V., Eswaramoorthy, D., Giribabu, L. and Maiya, B.G., 2003. "NA interactions of new mixed–ligand complexes of cobalt(III) and nickel(II) that incorporate modified phenanthroline ligands", *J. Inorg. Biochem.*, 94(1–2) 138-145.
- Sazhin, V.S., Harrup, M.K. and Gering, K.L. 2011. "Characterization of low–flammability electrolytes for lithium–ion batteries", *J. Power Surces*, 196, 3433-3438.

- Schroögel P., Hoping M., Kowalsky W., Hunze A., Wagenblast G., Lennartz C., Strohmriegel P., 2011. "Phosphazene-based host materials for the use in blue phosphorescent organic light-emitting diodes", *Chem. Mater.*, 23, 4947-4953.
- Shahabadi, N., Kashanian, S. and Purfoulad, M. 2009a. "DNA interaction studies of a platinum(II) complex, PtCl<sub>2</sub>(NN) (NN = 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline), using different instrumental methods", *Spec. Chim. Acta A*, 72(4), 757-761.
- Shahabadi, N., Kashanian, S., Shalmashi, K. and Roshanfekar, H. 2009b. "DNA Interaction with PtCl<sub>2</sub>(LL) (LL = Chelating diamine ligand: N,N-dimethyltrimethylenediamine) complex", *Appl. Biochem. Biotech.*, 158(1), 1-10.
- Shahabadi, N., Darabi, F., Maghsudi, M. and Kashanian S. 2010. "DNA binding and gel electrophoresis studies of a copper (II) complex containing mixed aliphatic and aromatic dinitrogen ligands", *DNA Cell Biol.*, 29(6), 329-336.
- Shahabadi, N., Kashanian, S. and Ahmadipour, Z. 2011. "DNA binding and gel electrophoresis studies of a new silver(I) complex containing 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline ligands", *DNA Cell Biol.*, 30(3), 187-194.
- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. "The Phosphazenes (Phosphonitrilic compounds)". *Chem. Revs.*, 62, 242-281.
- Shaw, R.A. 1986. The phosphazenes-structural parameters and their relationships to physical and chemical properties. *Phosphorus Sulfur Silicon*, Vol. 28; pp. 99-128.
- Sheldrick, G.M., (1997a). SHELXS-97, Program for the solution of crystal structures, Univ. Of Goettingen, Germany.
- Sheldrick, G.M., (1997b). SHELXL-97, Program for the refinement of crystal structures. Univ. of Goettingen, Germany .
- Shiotsuka, M., Okaue, Y., Matsumoto, N., Okawa, H. and Isobe T. 1994. "Crystal structures and single-crystal electron spin resonance spectra of  $\pi$ - $\pi$  type molecular complexes of bis(1-methyliminomethyl-2-naphtholato)copper(II)", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2065-2070.
- Singh, A., Steely, L. and Allcock, H.R. 2005. "Electrospinning nanofiber membranes of poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazene]", *Polym. Prepr. (ACS Div. Polym. Chem)*, 46(2), 599-600.
- Siwy, M., Seük, D., Kaczmarczyk, B., Jaroszewicz, I., Nasulewicz, A., Pelczynska, M., Nevozhay, D. and Opolski, A. 2006. "Synthesis and in vitro antileukemic

- activity of some new 1,3-(oxytetraethylenoxy)cyclotriphosphazene derivatives", *J. Med. Chem.*, 49, 806-810.
- STOE & CIE, X-AREA. 2002. (Version 1.18) and X-RED32 (Version 1.04) Stoe&Cie, Darmstadt, Germany.
- Stokes, H.N. 1895. On the chloronitrides of phosphorus. *American Chem. J.*, 17; pp. 275-290.
- Tercan, B., Hökelek, T., Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş. and Kılıç, Z. 2004a. 6',6'-Dichloro-3,3''-etheno-3,4,3'',4''-tetrahydro-2H-1,3-benzoxazine-2-spiro-2''-(2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>-cyclotriphosphazene)-4'-spiro-2''-2H-1,3-benzoxazine. *Acta Cryst.*, E60; 795-797.
- Tercan, B., Hökelek, T., Işıklan, M., İltter, E. E. and Kılıç, Z. 2004b. 4,4,6,6-Tetrachloro-4a',8'-dihydrodinaphtho[2,1-c';2,1-g']-2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup>-cyclotriphosphazene-1-spiro-1'-[2,5,8a,1]dioxazaphosphanaphthalene. *Acta Cryst.*, E60; 971-973.
- Tercan, B., Hökelek, T., Dal, H., Süzen, Y. and Kılıç Z. 2004c. 4',4',6',6'-Tetrachloro-3,4-dihydro-3-(6-methylpyridin-2-yl)spiro-[1,3,2-benzoxazaphosphinine-2,2''-(2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>,6λ<sup>5</sup> cyclotriphosphazene)], *Acta Cryst.* (2004). C60, o639-o641.
- Tercan, B., Hökelek, T., Büyükgüngör, T., Bilge, S., Okumuş, A. and Kılıç, Z. 2007. Crystal Structure of 18,19-Dihydro-8,8-dipyrrolidine-1-yl-6λ<sup>5</sup>,8λ<sup>5</sup>,10λ<sup>5</sup>-6,10-nitrilo-16*H*,21*H*-[1,3,5,7,2,4,6] tetrazatriphosphonino[2,1-b:6,7b'] bis[1,3,2] benzoxazaphosphorine. *Anal. Sci.*; 33, 121-122.
- Tural, Ü. and Önder E. 2001. "Depresif bozuklukların tedavisinde moklobemid kullanımı", *Klinik Psikiyatri.*, 4, 12-16.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koc, L. Y., Acık, L., Yola, M.L., Solak, A.O., Oner, Y., Dundar, D. and Yavuz, M. 2013. "Phosphorus–Nitrogen Compounds: Part 28. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of new phosphazenes bearing vanillinato and pendant ferrocenyl groups", *J. Mol. Struct.*, 1049, 112-124.
- Tümer, Y., Koç, Y.L., Asmafiliz N., Kılıç Z., Hökelek T., Soltanzade H., Açık L., Yola M.F., and Solak A.O. 2015. Phosphorus–nitrogen compounds: part 30. Syntheses and structural investigations, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of vanillinato-substituted NN or NO spirocyclic

- monoferrocenyl cyclotriphosphazene., J. Biol. Inorg. Chem., Vol. 20; pp 165-178.
- Ünver, H., Kabak, M., Zengin, D.M. and Durlu, T.N. 2001. "Keto–enol tautomerism, conformations, and structure of 1-[N-(4-chlorophenyl)]aminomethylidene-2(1H)naphthalenone", J. Chem. Crystallogr., 31(4), 203-209.
- Vatansever, L. 2004. "Et ve et ürünlerinde biyojenik aminler", Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg., 10(2), 203-208.
- Voznicová, R.K., Tarabaa, J., Příhoda, J. and Alberti M. 2008. "The synthesis and characterization of new aminoadamantane derivatives of hexachloro–cyclo–triphosphazene", Polyhedron, 27, 2077-2082.
- Yenilmez, G., Tanrıverdi, E., Bulut, M., Yuksel, F., Kılıç, A. and Durmus, M. 2013. "Synthesis and characterization of dicoumarol substituted cyclotriphosphazenes", Inorg. Chim. Acta, 398, 106-112.
- Yıldırım, T., Bilgin, K., Yenilmez Çiftçi, G., Tanrıverdi Eçik, E., Şenkuytu, E., Uludağ, Y., Tomak, L. and Kılıç, A., 2012. "Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anti–cancer agents", Eur. J. Med. Chem., 52, 213–220.
- Walker, B.J., 1972. Organophosphorus Chemistry, Penguin Books Ltd., Harmondsworth, Middlesex, 120-124, England.
- Wagner, A.J. and Vos A. 1968. The crystal structure of compounds with (N-P)<sub>n</sub> rings. IV. The stable modification (*T form*) of tetrameric phosphonitrilic chloride, N<sub>4</sub>P<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub>, Acta Cryst., Vol. 24; pp. 707-713.
- Wang Q.H., Cai L.Z., Gao F., Zhou Q.R., Zhan F.P. and Wang Q.X. 2010. "Photochromism of Schiff base compounds derived from N,N'-bis(2-aminophenyl)isophthalamide: Structure and photosensitivity", J. Mol. Struct., 977(1-3), 274-278.
- Wang, J., Wang, C., Zhang, D., Liu, C., Ye, Y., and Zhao Y. 2013. Synthesis, characterization, and activity of cyclotriphosphazene-cyclene conjugates, Phosphorus, Sulfur, and Silicon., 188, 54-58.
- Wein, A.N., Stockhausen, A.T., Hardcastle, K.I., Saadein, M.R., Peng, S., Wang, D., Shin, D.M., Chen, Z. and Eichler J.F. 2011. "Tumor cytotoxicity of 5,6–

- dimethyl-1,10-phenanthroline and its corresponding gold(III) complex", *J. Inorg. Biochem.*, 105(5), 663-668.
- Xu, X.X., You, X.Z. and Sun Z.F. 1994. "2,2'-Azinodimethyldiphenol, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>", *Acta Crystallogr. C*, 50, 1169-1171.
- Zayat, L., Salierno, M. and Etchenique, R. 2006. "Ruthenium(II) bipyridyl complexes as photolabile caging groups for amines", *Inorg. Chem.*, 45, 1728-1731.
- Zeyrek, C.T., Elmali, A., Elerman, Y., Svoboda, I. and Fuess H. 2000. "Crystal structure and magnetic properties of a binuclear copper(II) complex bridged by an alkoxo-oxygen atom and an acetate ion", *Z. Naturforsch B*, 55(11), 1067-1073.
- Zeyrek, C.T., Elmali, A. and Elerman Y. 2004. "The synthesis, crystal structure and spectroscopic properties of a dinuclear  $\mu$ -pyrazolato-N,N'-bridged dinickel(II) complex of 1,3-bis(salicylideneamino)propan-2-ol", *Z. Naturforsch B*, 59(8), 898-902.
- Zeyrek, C.T., Elmali, A., Elerman, Y. and Svoboda I. 2005. "Crystal structure and magnetic exchange interaction in a binuclear copper(II) schiff base complex with a bridging m-phenylenediamine ligand", *Z. Naturforsch B.*, 60(2), 143-148.
- Zeyrek, C.T., Elmali, A. and Elerman Y. 2006a. "Exchange interaction in a dinuclear iron(III) complex of a heptadentate schiff base: synthesis, crystal structure and magnetic properties", *Z. Naturforsch B.*, 60(7), 727-731.
- Zeyrek, C.T., Elmali, A. and Elerman, Y. 2006b. "Synthesis, crystal structure, magnetic characterization and spectroscopic properties of a new dinuclear iron(III) complex asymmetrically bridged by a phenoxo and methoxo groups", *Cryst. Res. Technol.*, 41, 510-516.
- Zhou, Q. and Yang, P. 2006. "Crystal structure and DNA-binding studies of a new Cu(II) complex involving benzimidazole", *Inorg. Chim. Acta*, 359(4), 1200-1206.
- Zijlstra, J.G., Jong, S., Grampel, J.C., Vries, E.G.E., and Mulder N.H. 1986. Different type of DNA damage caused by three aziridinyl substituted cyclophosphazenes in a human small cell lung carcinoma cell line, *Cancer Research.*, 46, 2726-2729.

Zhu, X., Liang, Y., Zhang, D., Wang, L., Ye, Y., and Zhao, Y. 2011. Synthesis and characterization of side group–modified cyclotetraphosphazene derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.*, 186, 281-286.

## **EKLER**

**EK-1** Ktle Spektrumları

**EK-2** FTIR Spektrumları

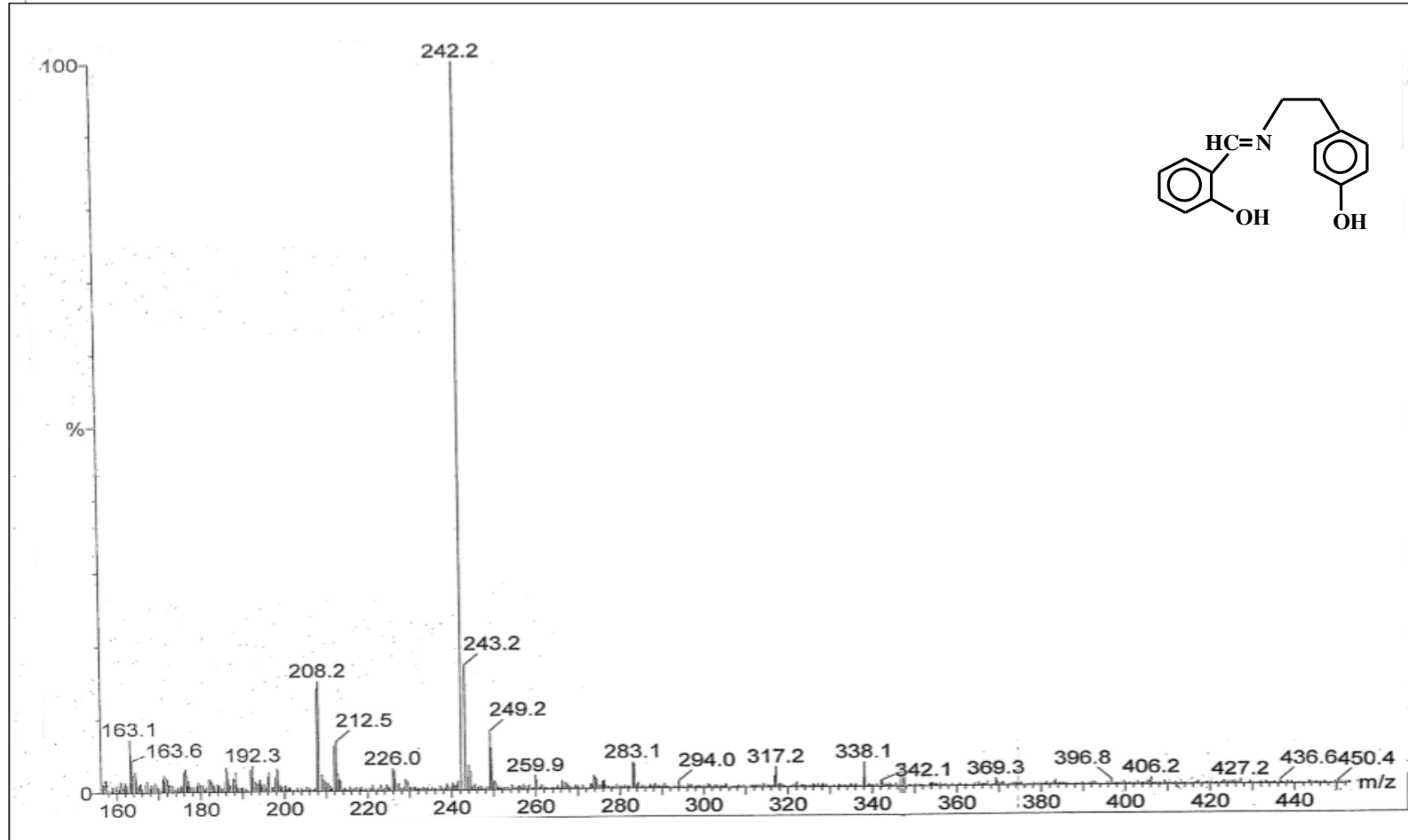
**EK-3** <sup>31</sup>P NMR Spektrumları

**EK-4** <sup>13</sup>C NMR Spektrumları

**EK-5** HSQC Spektrumları

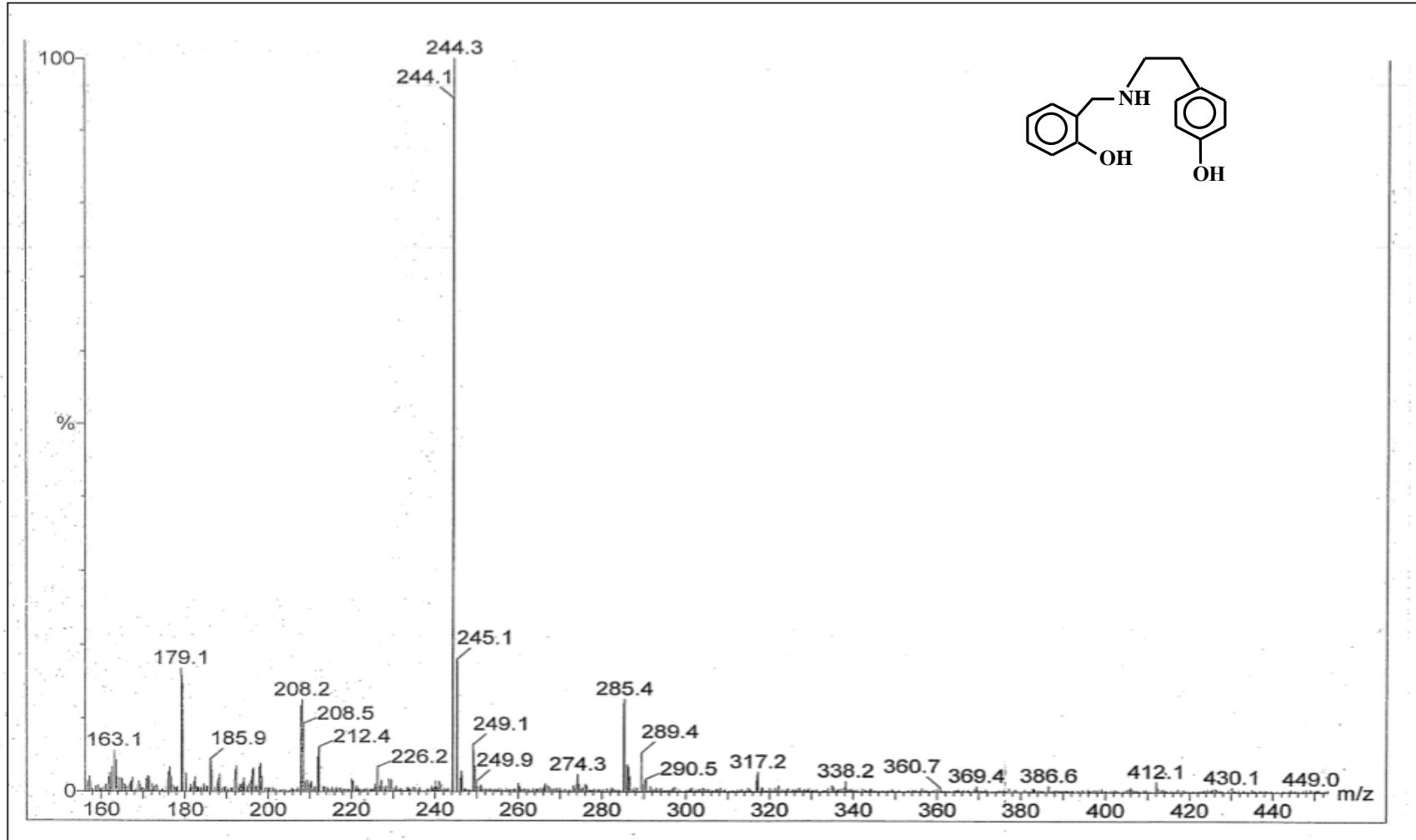


**EK-1 Kütle Spektrumları**  
Bileşik (1)'in Kütle Spektrumu



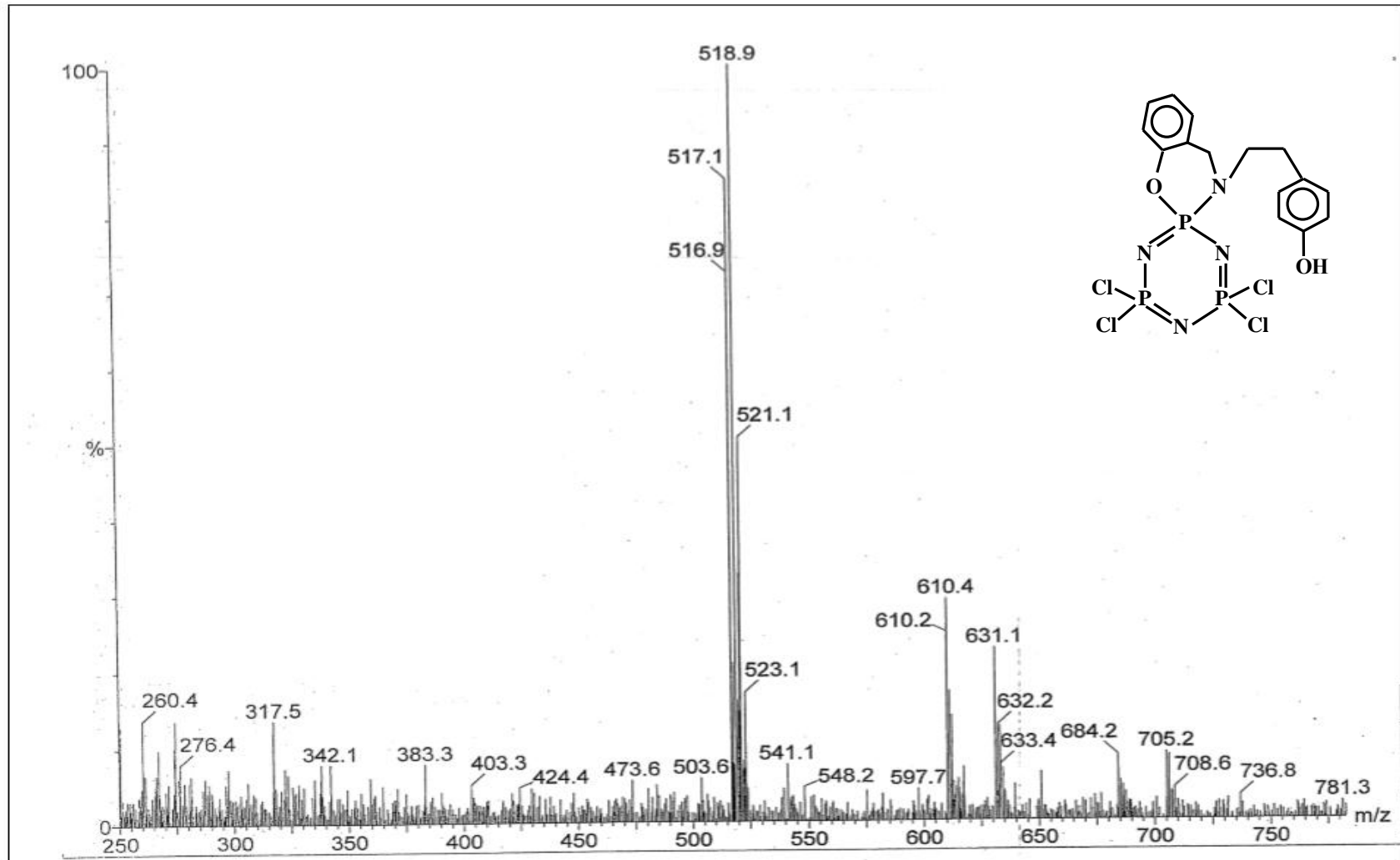
EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (2)' nin Kütle Spektrumu



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

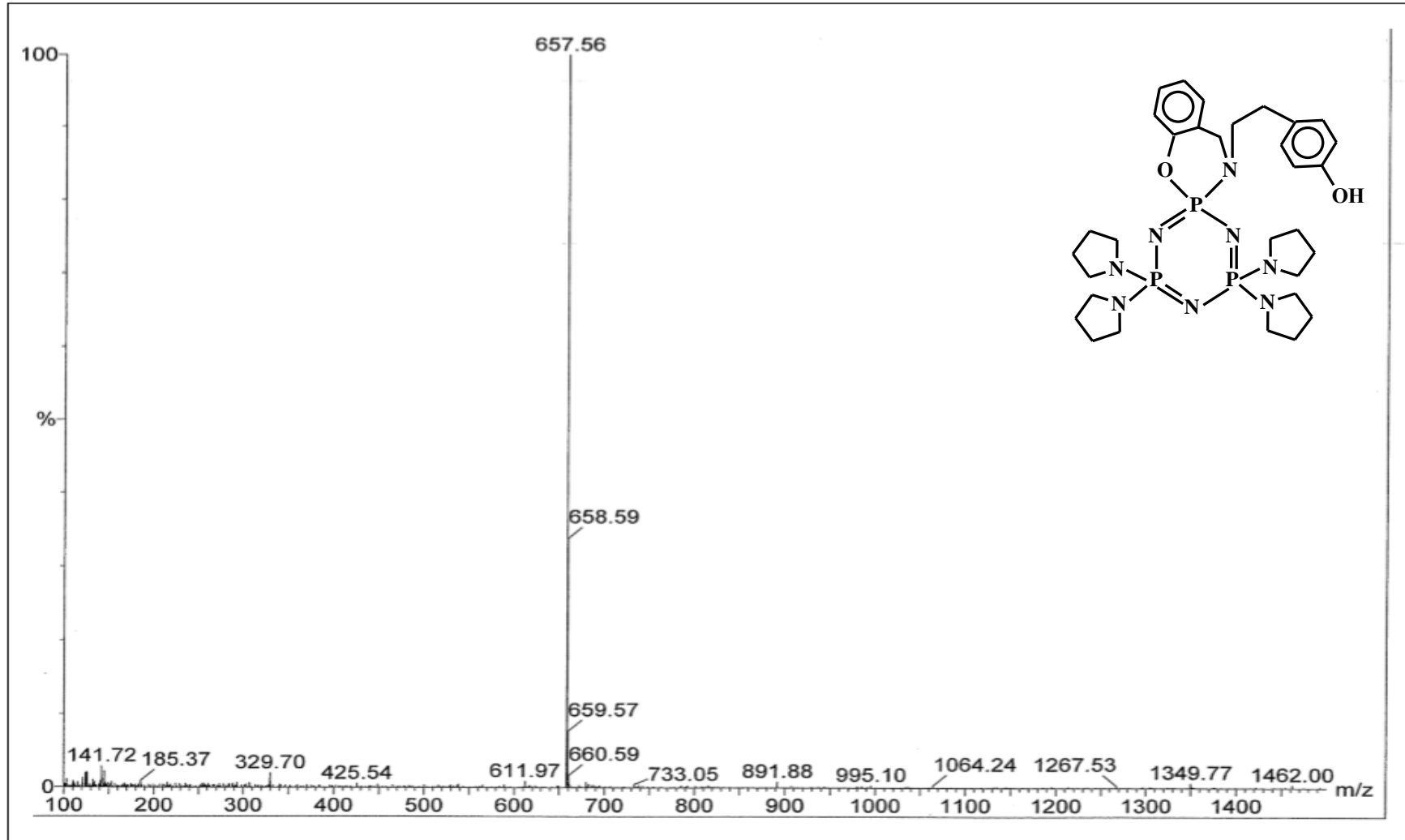
Bileşik (3)'ün Kütle Spektrumu



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın Kütle Spektrumu

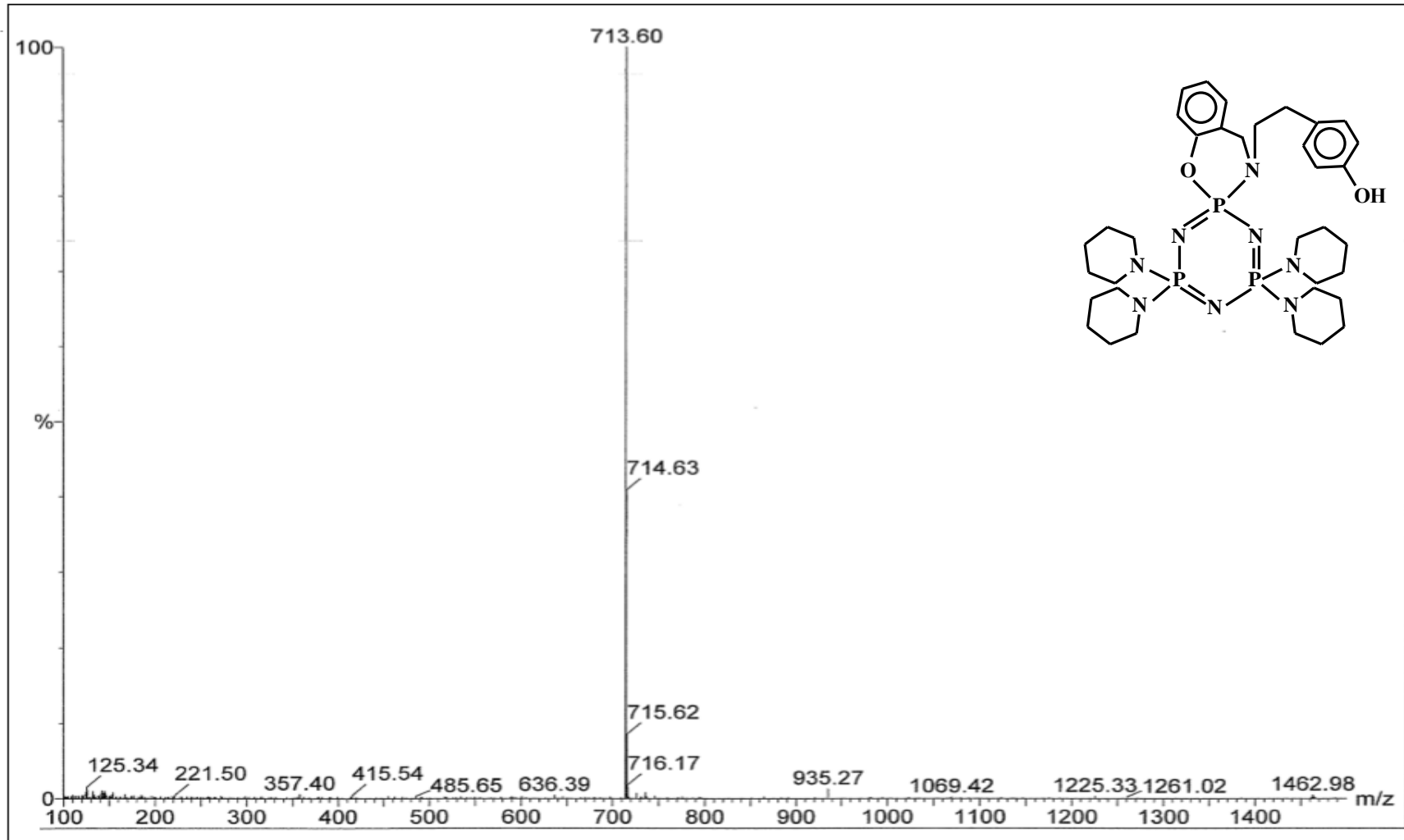
135



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin Kütle Spektrumu

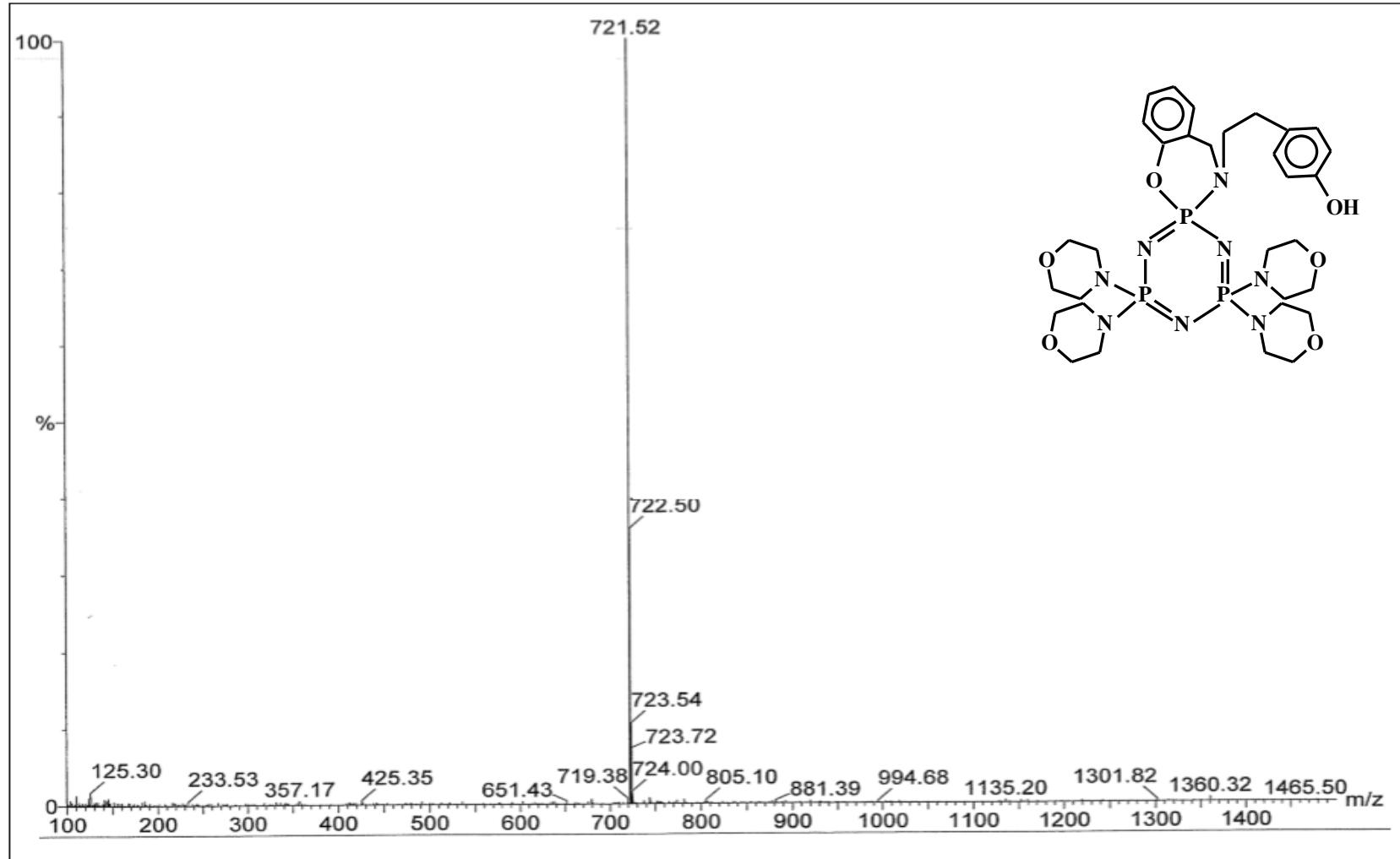
136



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin Kütle Spektrumu

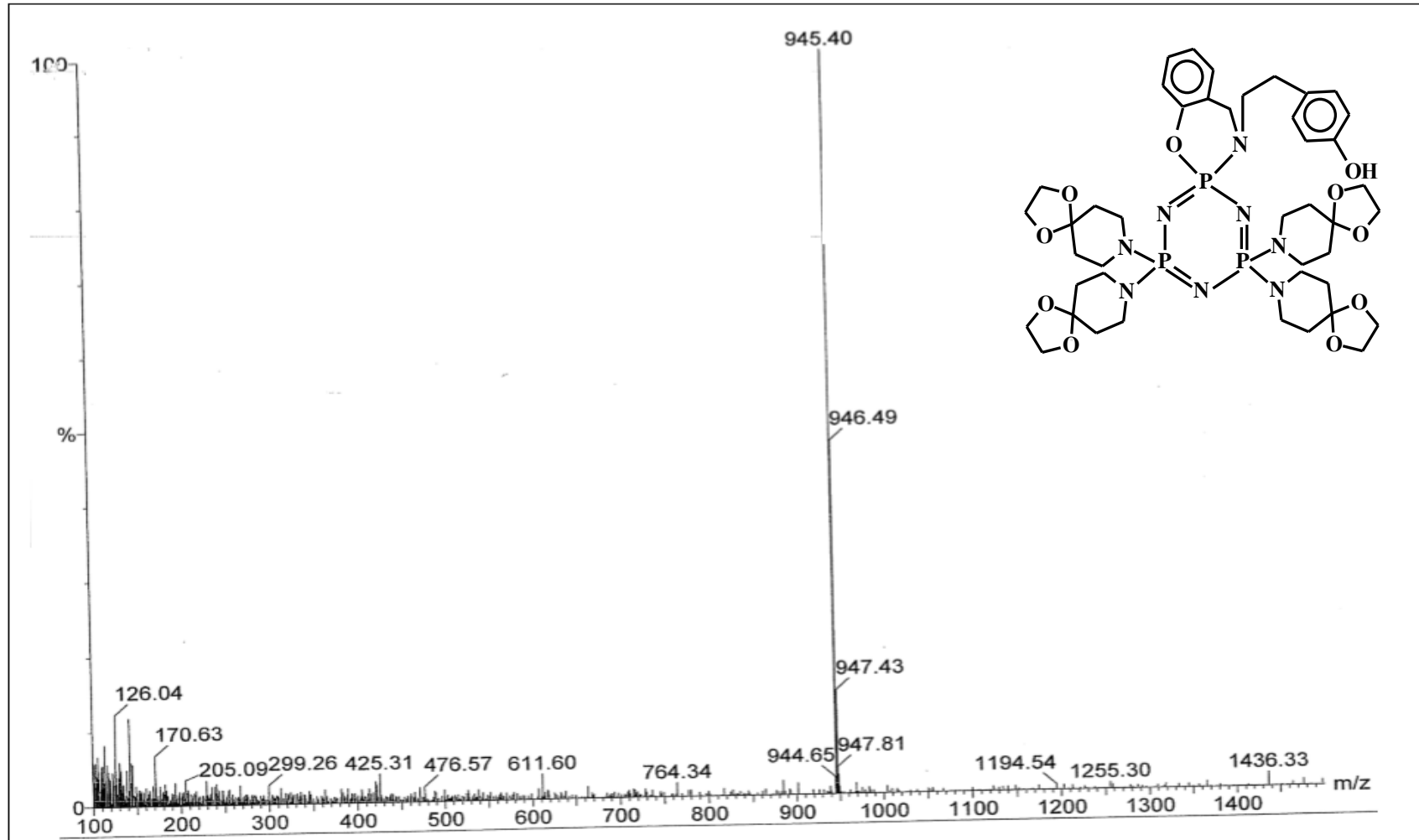
137



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

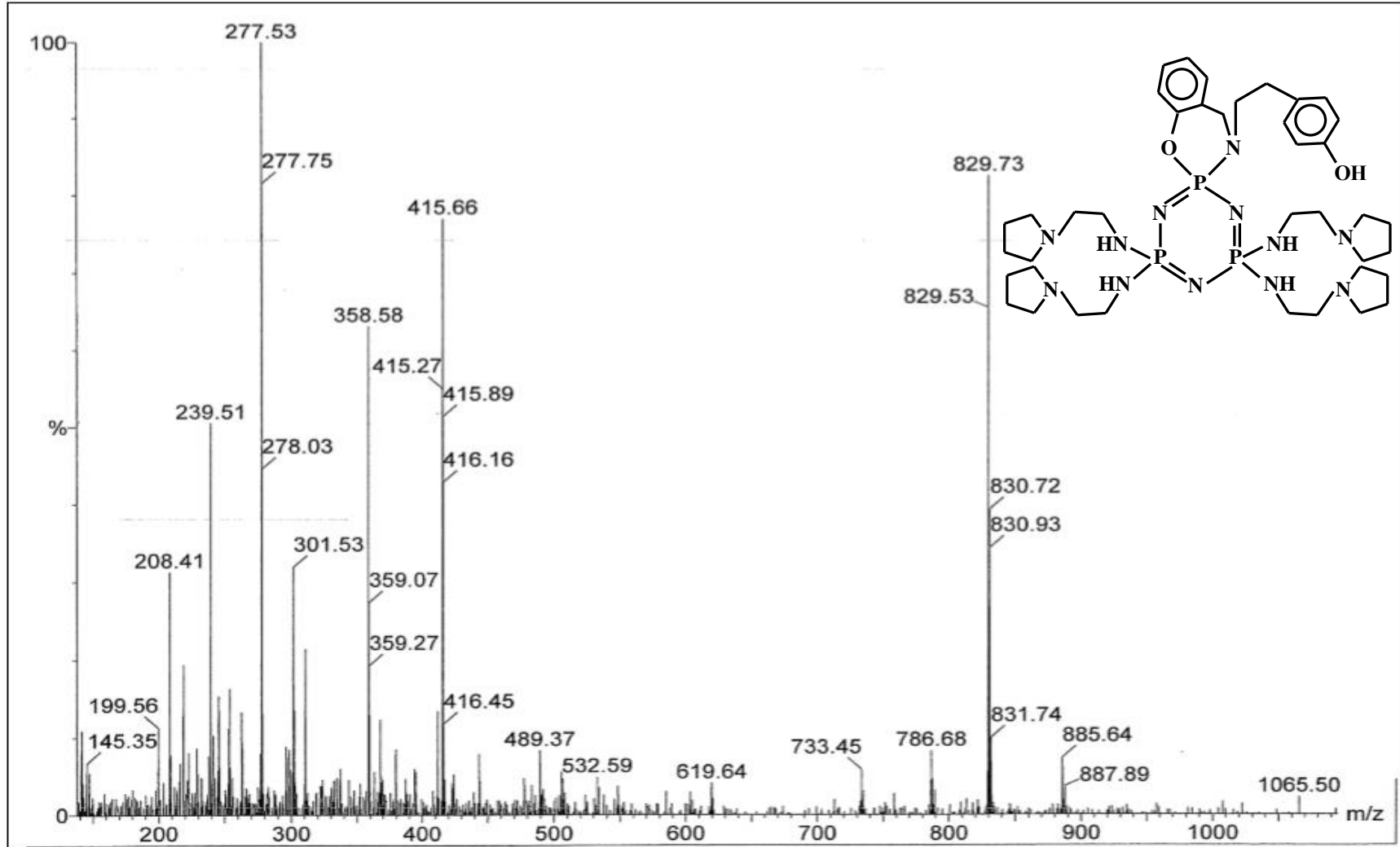
Bileşik (4d)' nin Kütle Spektrumu

138



EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (4e)' nin Kütle Spektrumu

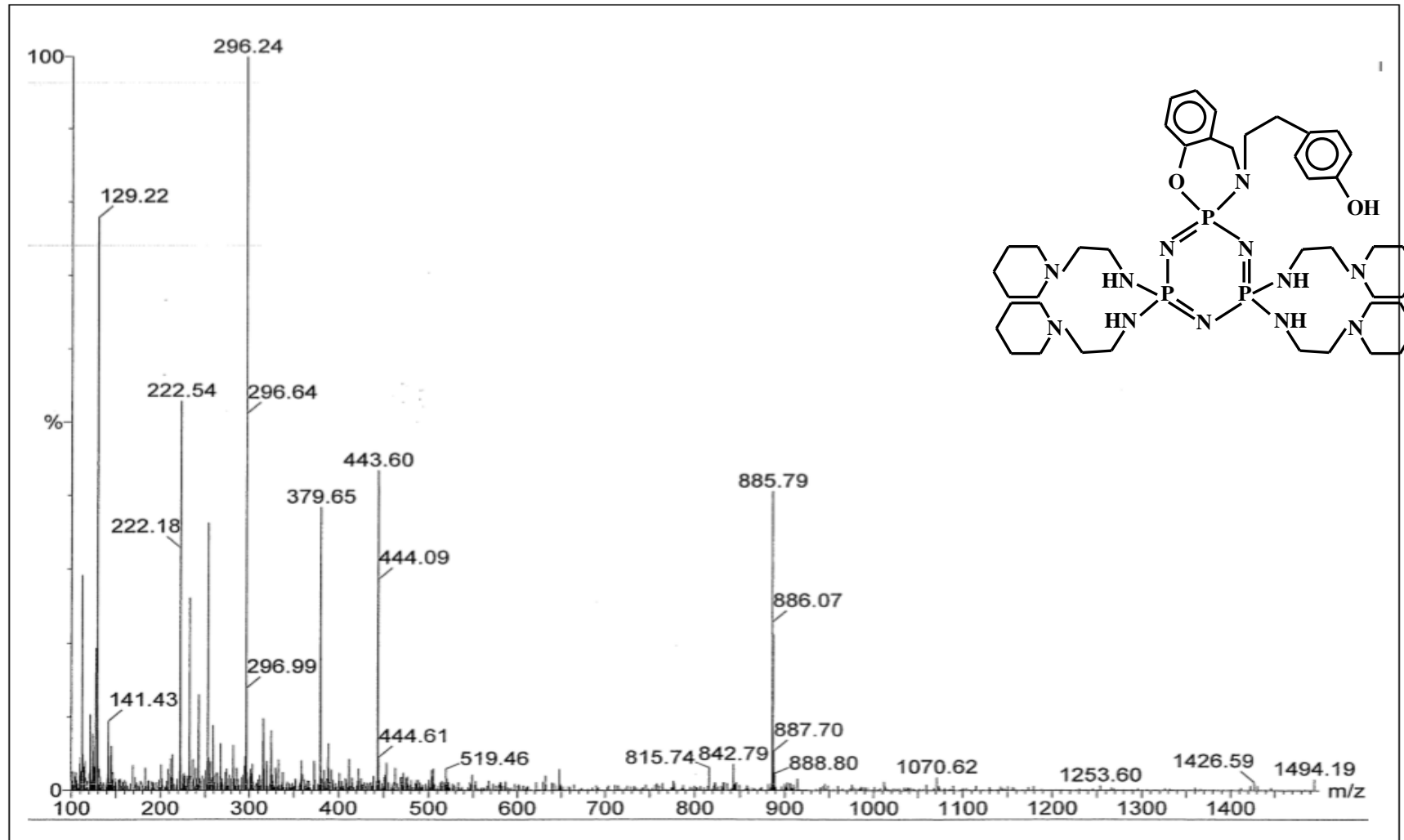




EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

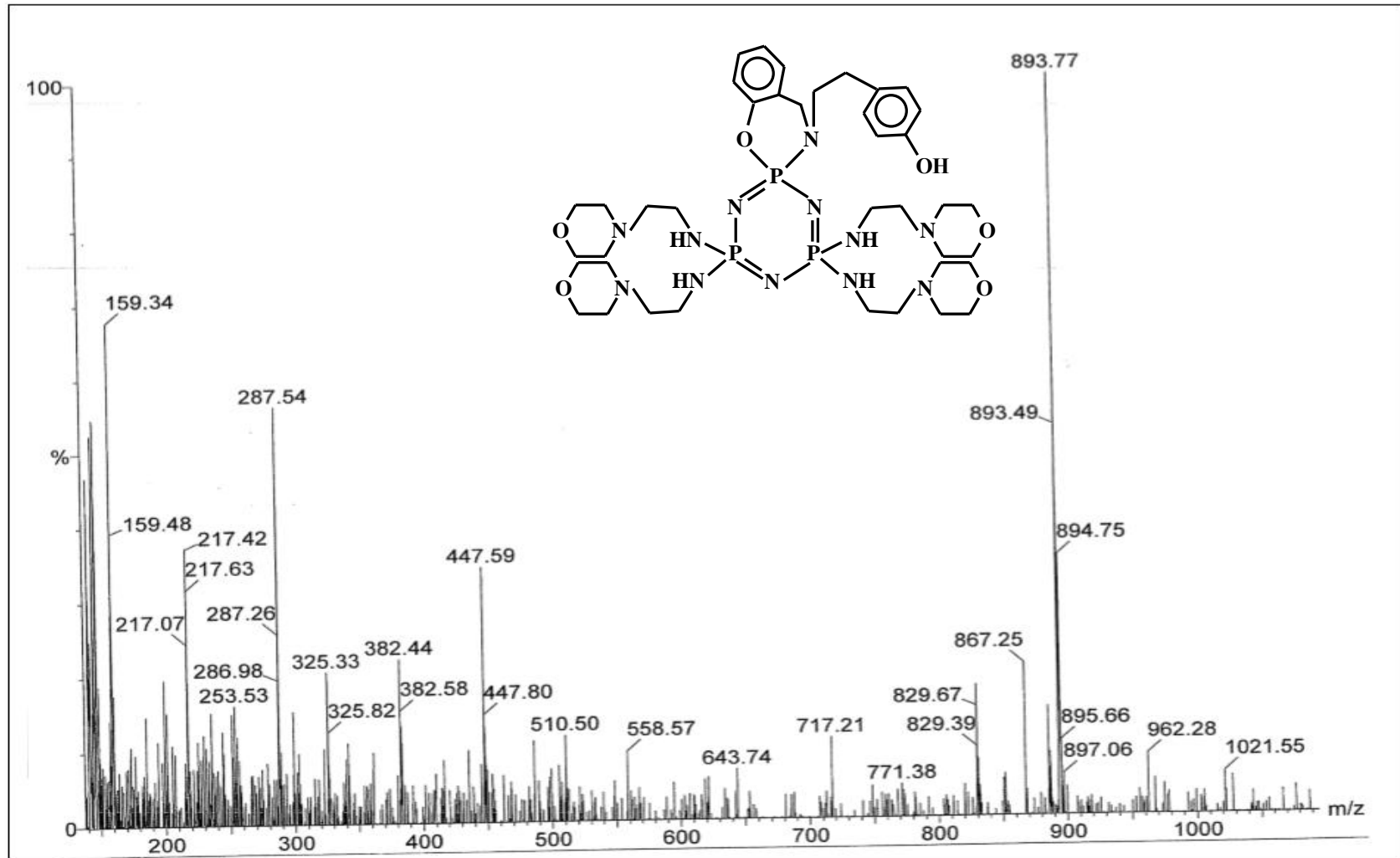
Bileşik (4f)' nin Kütle Spektrumu

140



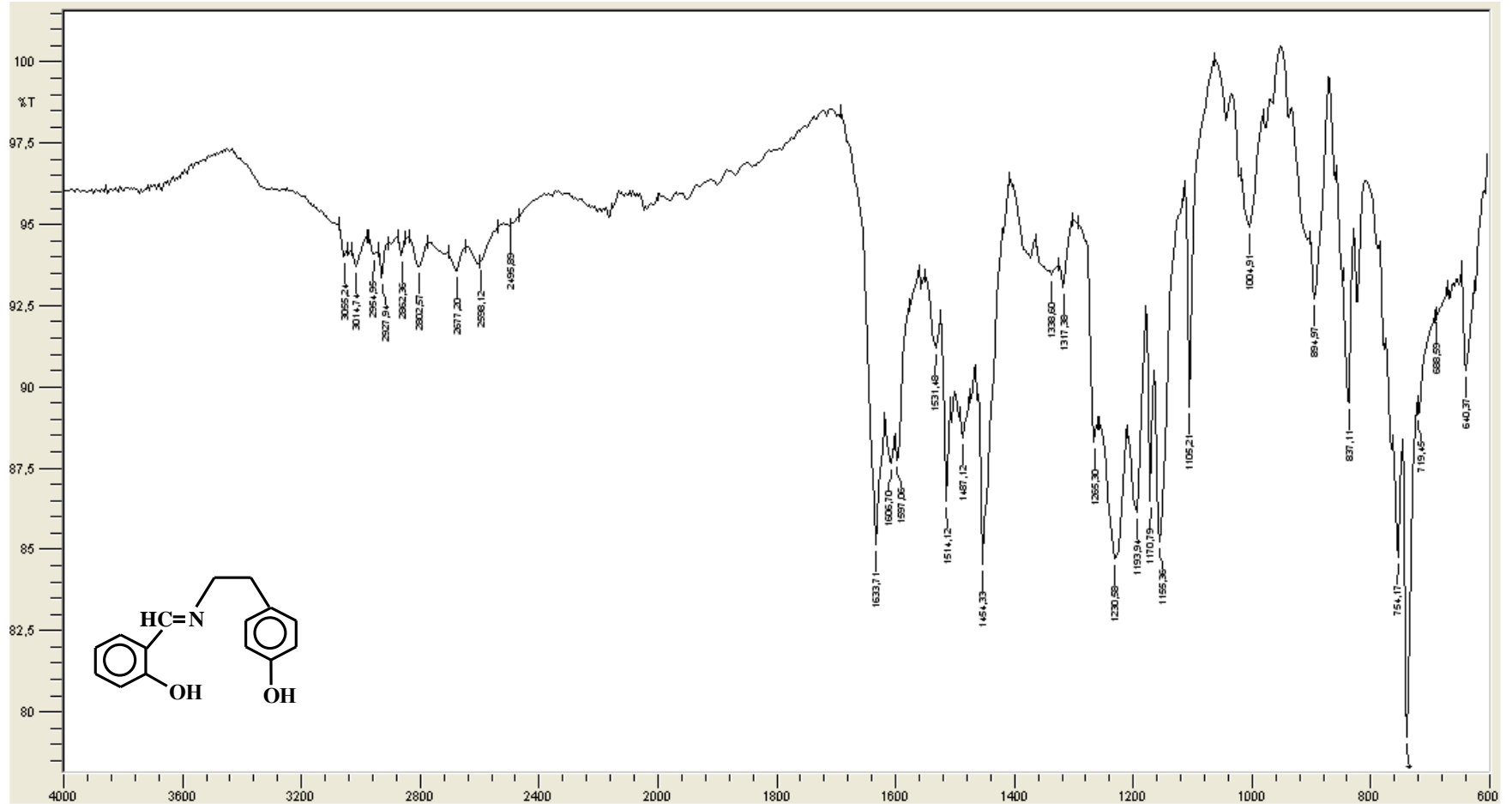
EK-1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (4g)' nin Kütle Spektrumu



## EK-2 FTIR Spektrumları

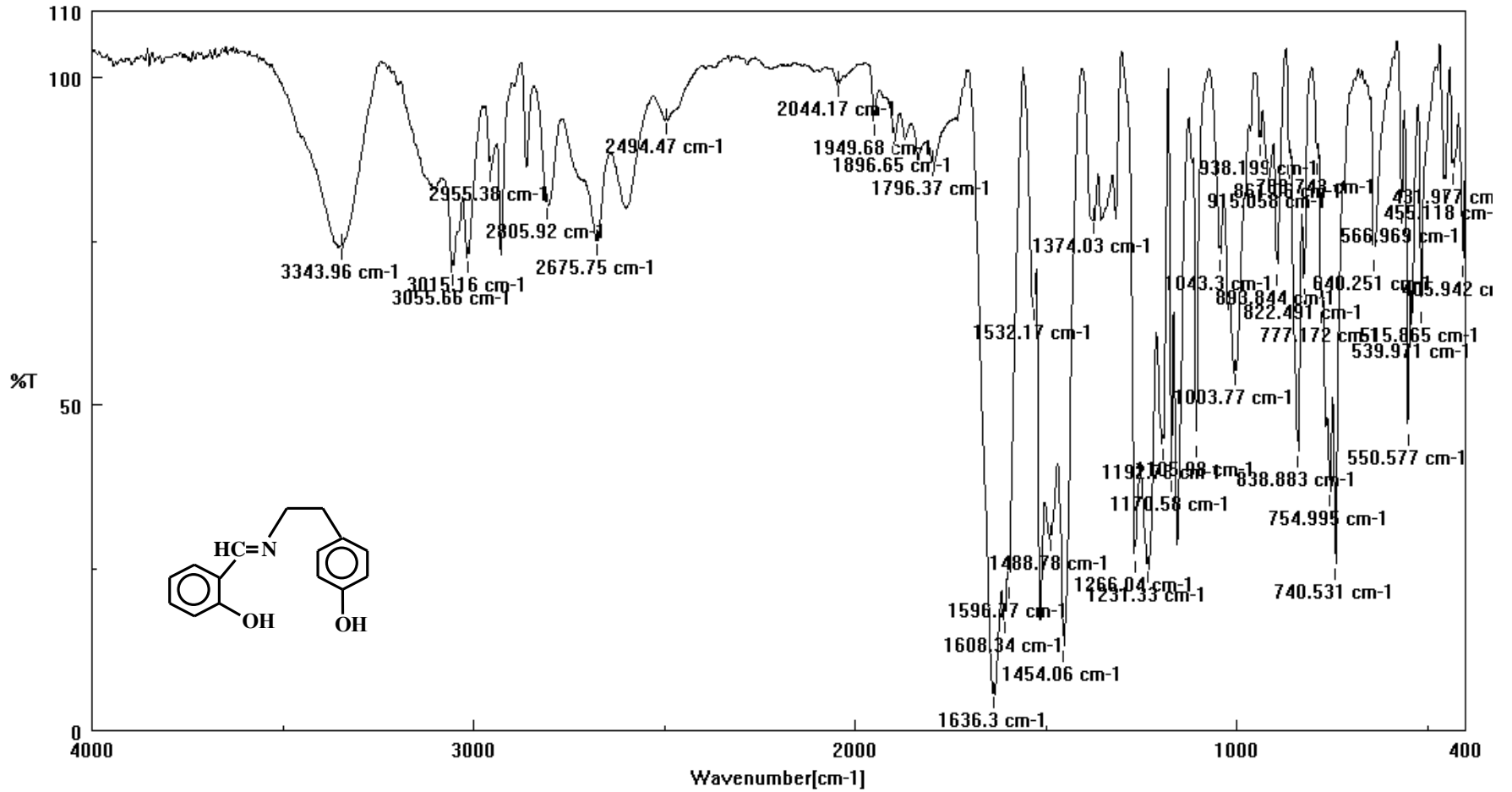
### Bileşik (1)'in FTIR Spektrumu



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

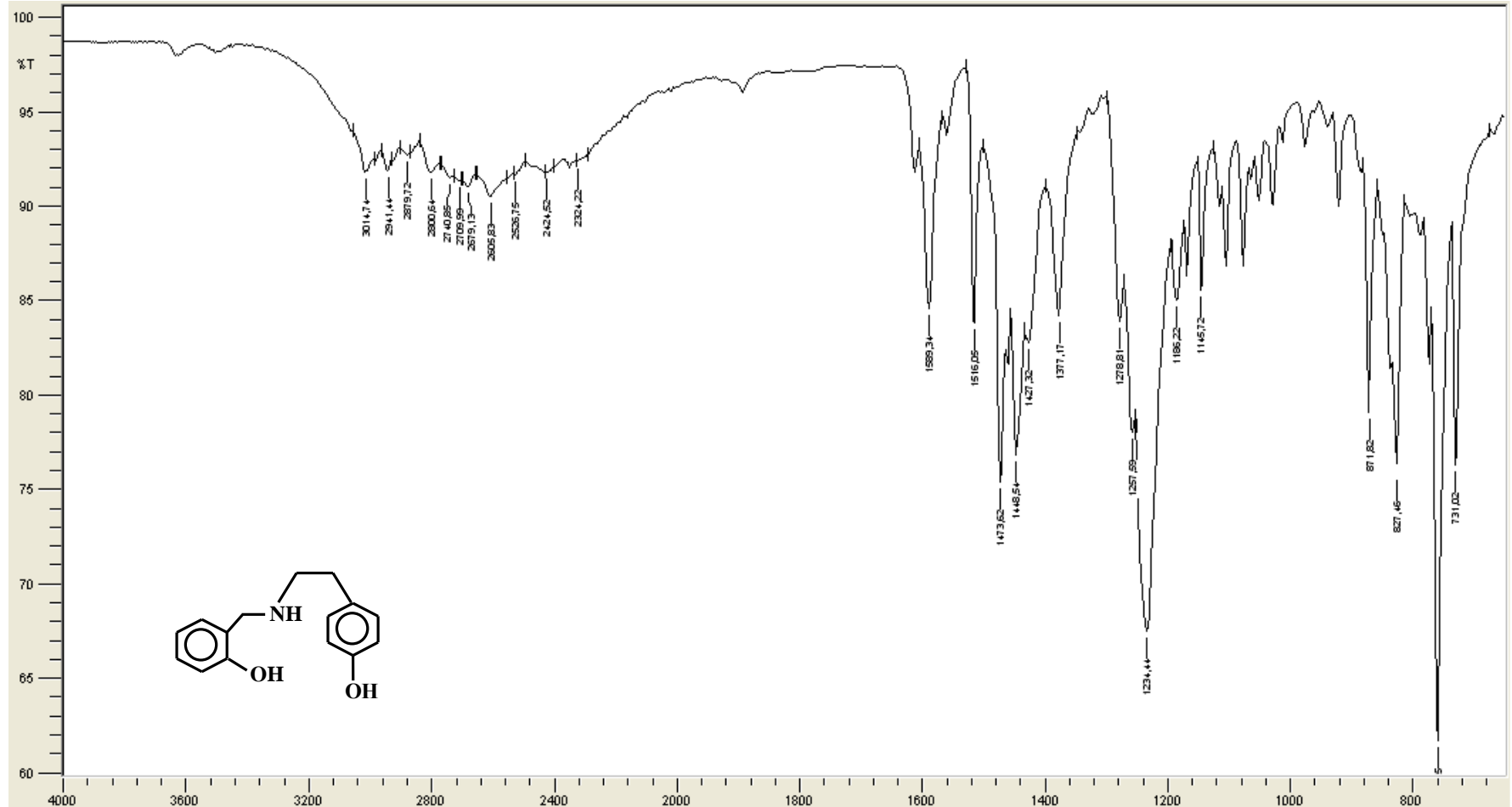
Bileşik (1)'in KBr pelletli FTIR Spektrumu

143



## EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

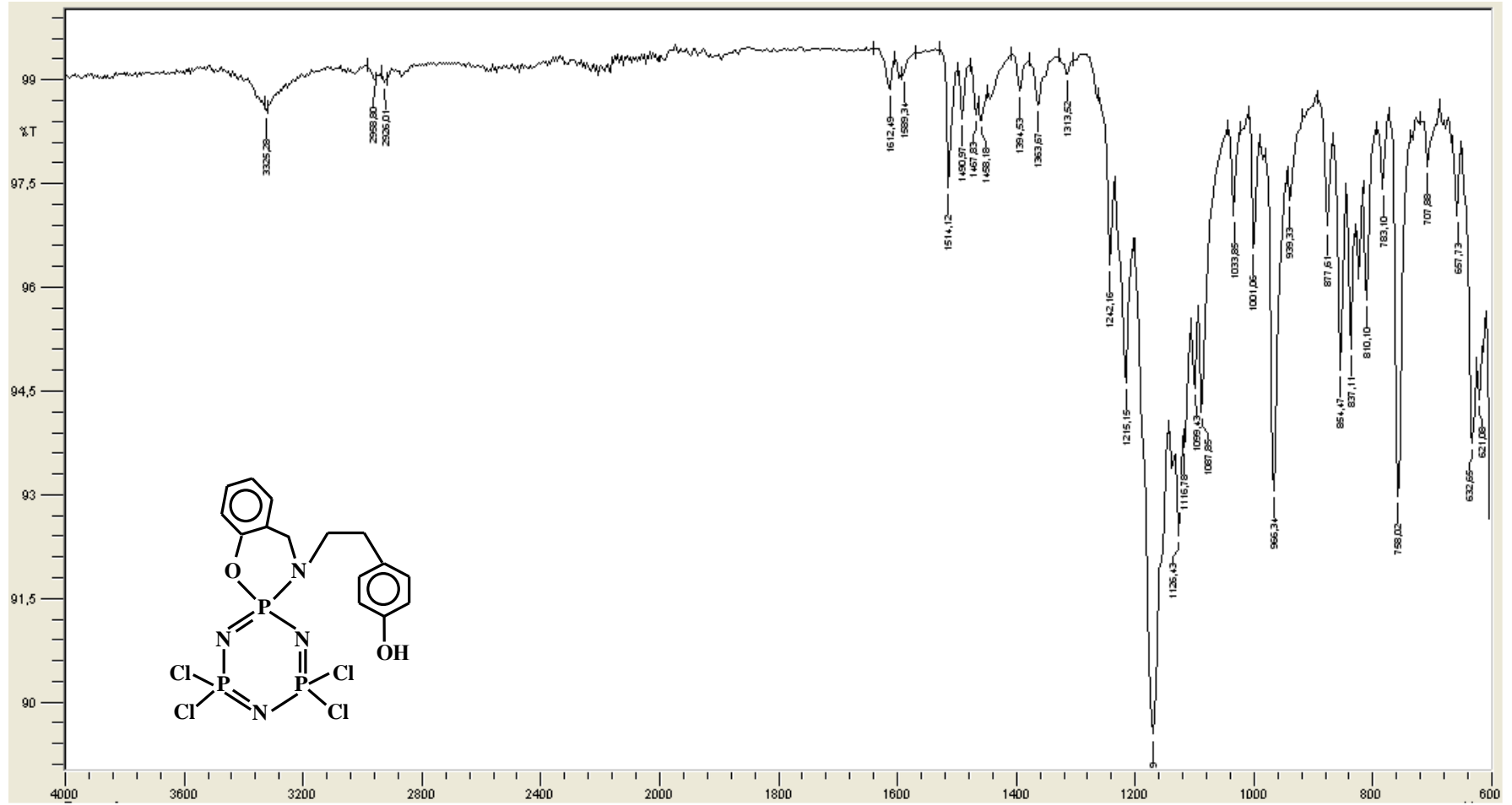
### Bileşik (2)' nin FTIR Spektrumu



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (3)' ün FTIR Spektrumu

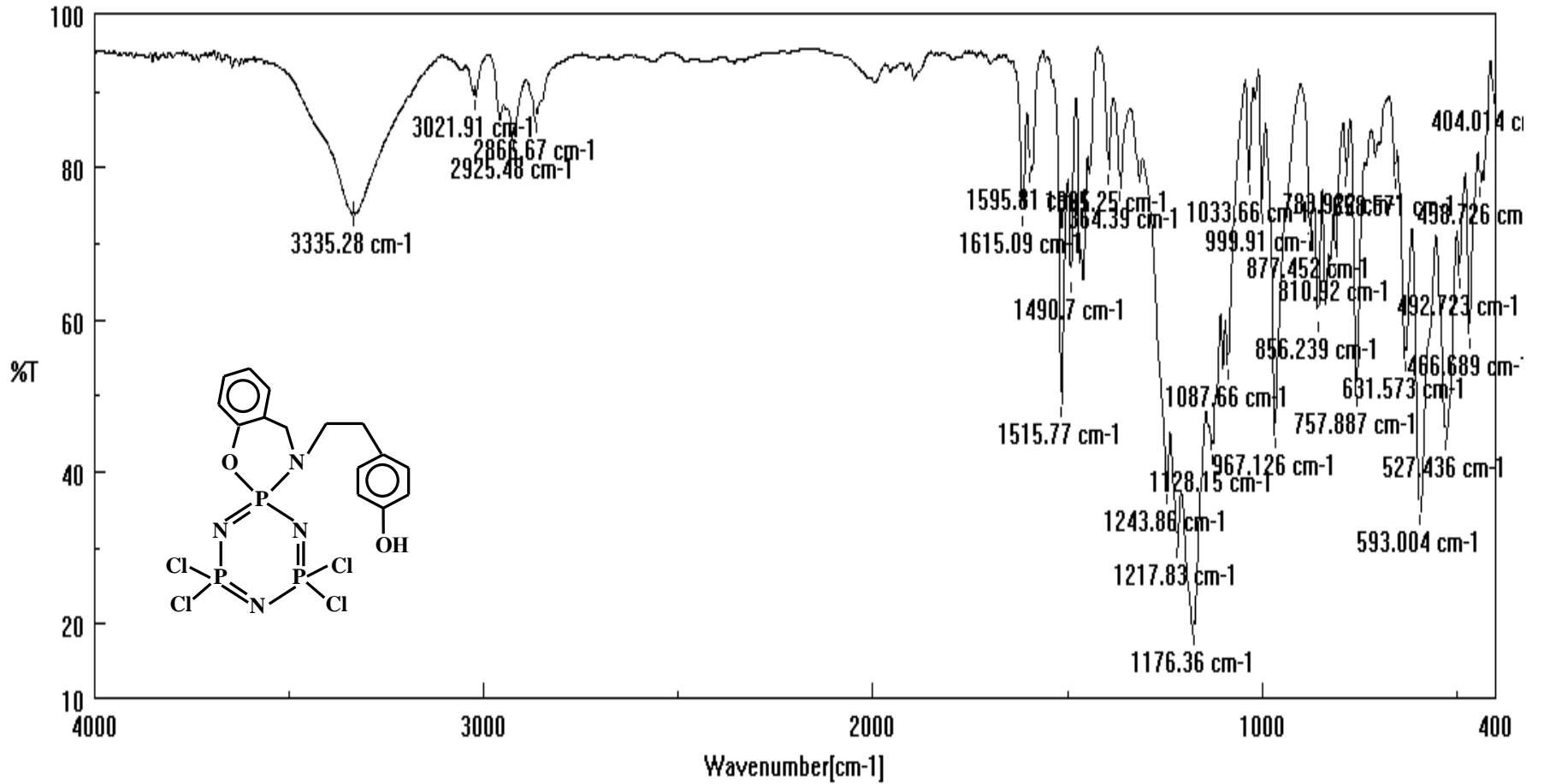
145



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

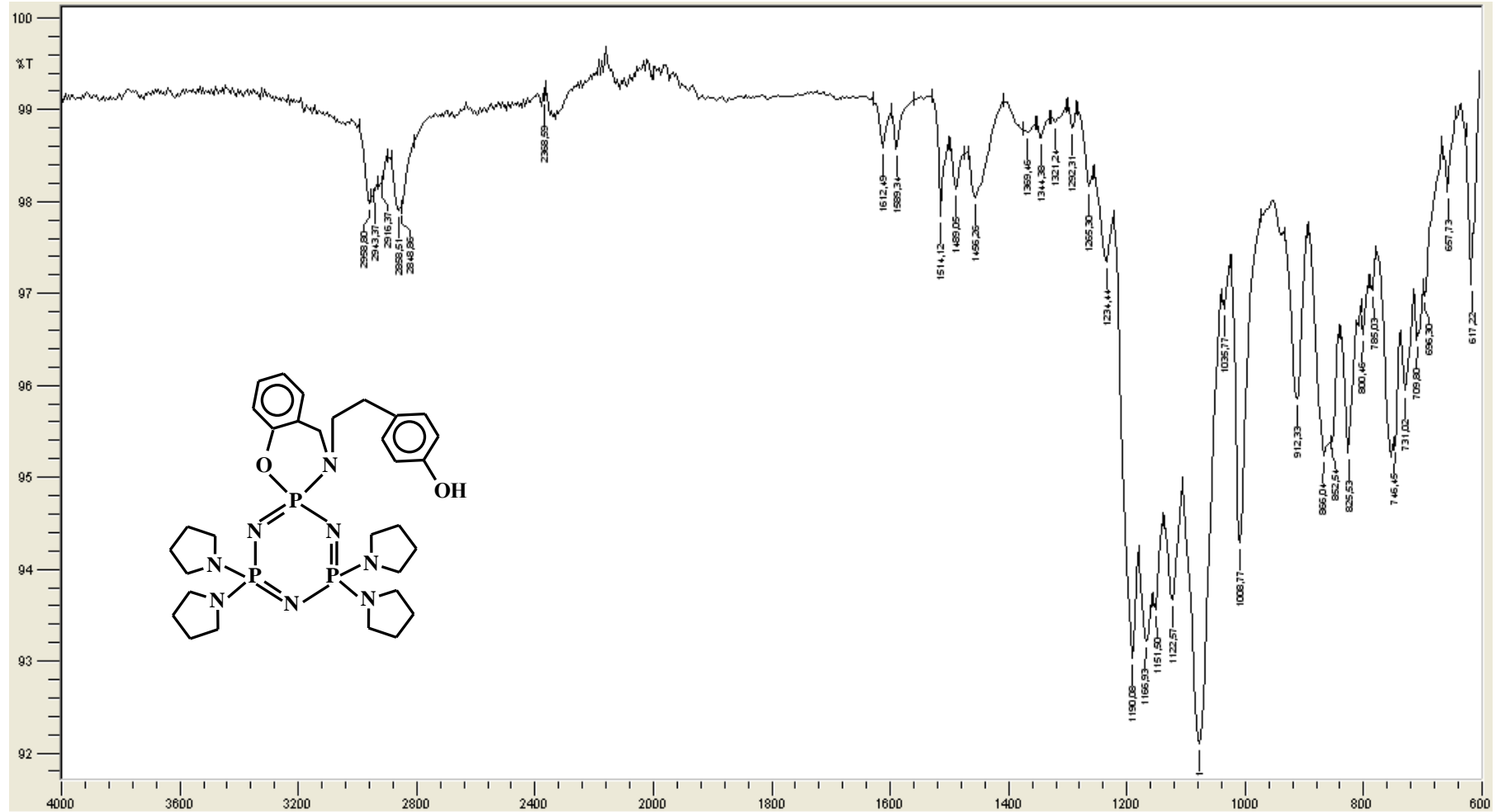
Bileşik (3)' ün KBr pelletli FTIR Spektrumu

146



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın FTIR Spektrumu

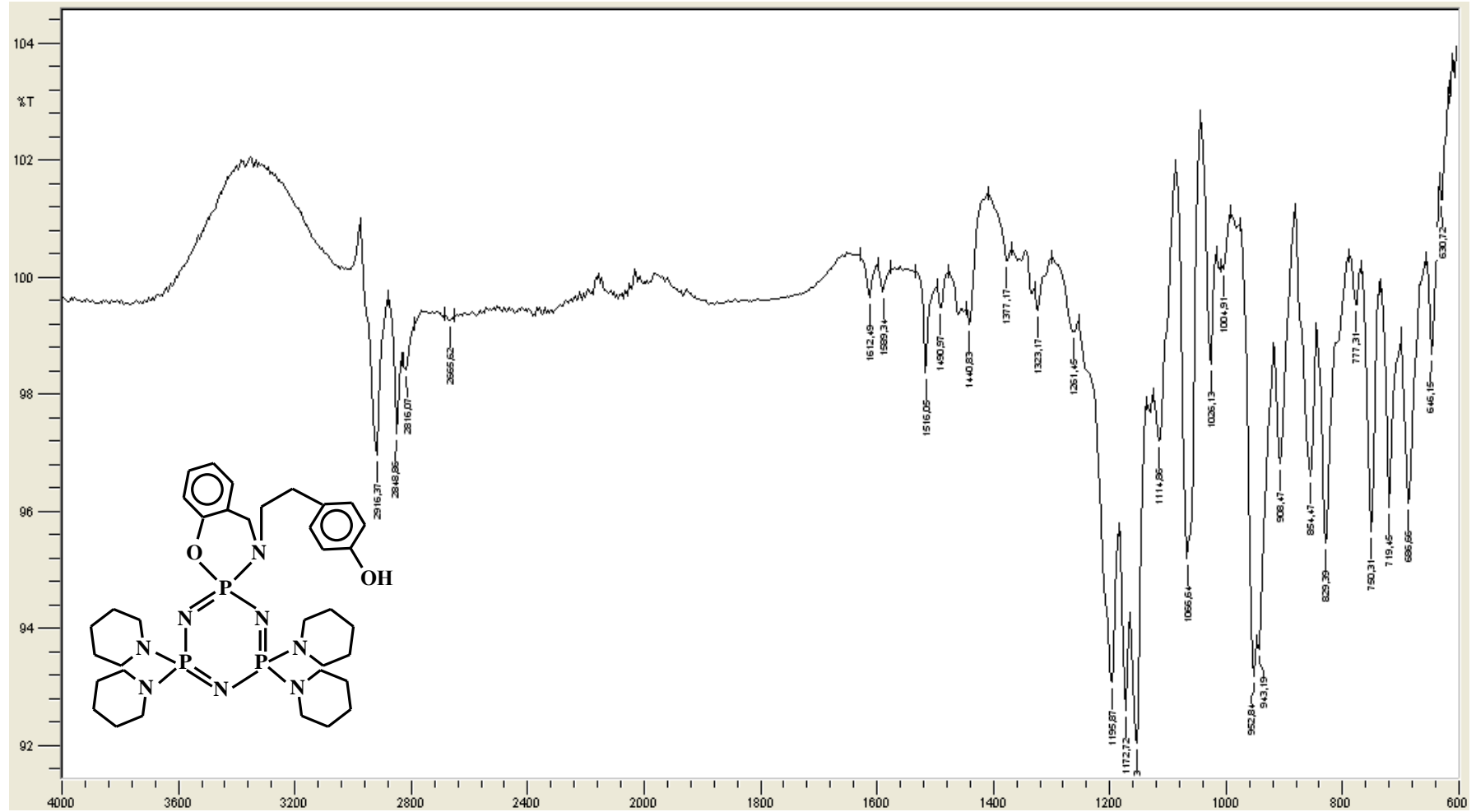




EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin FTIR Spektrumu

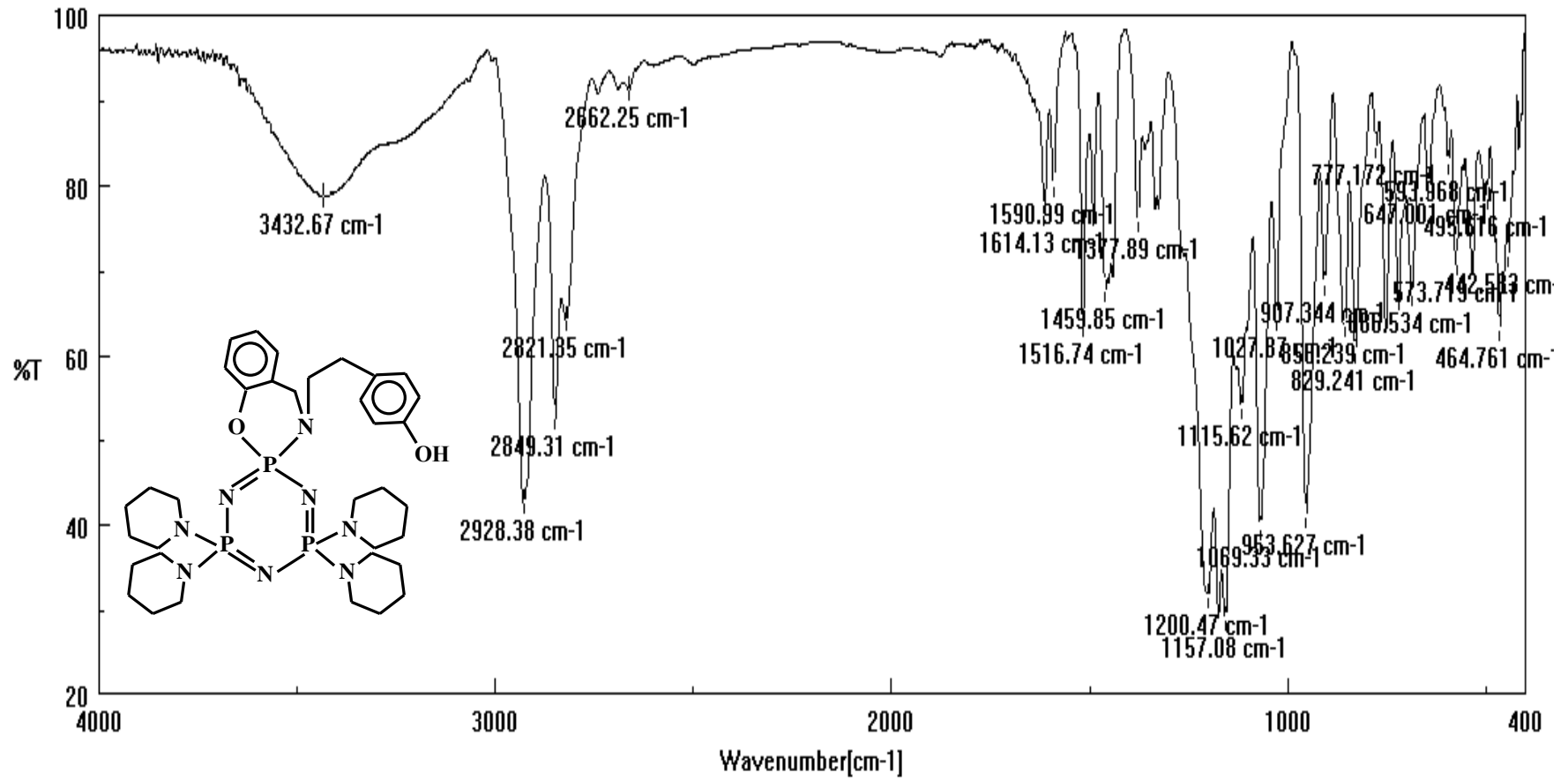
148



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin KBr pelletli FTIR Spektrumu

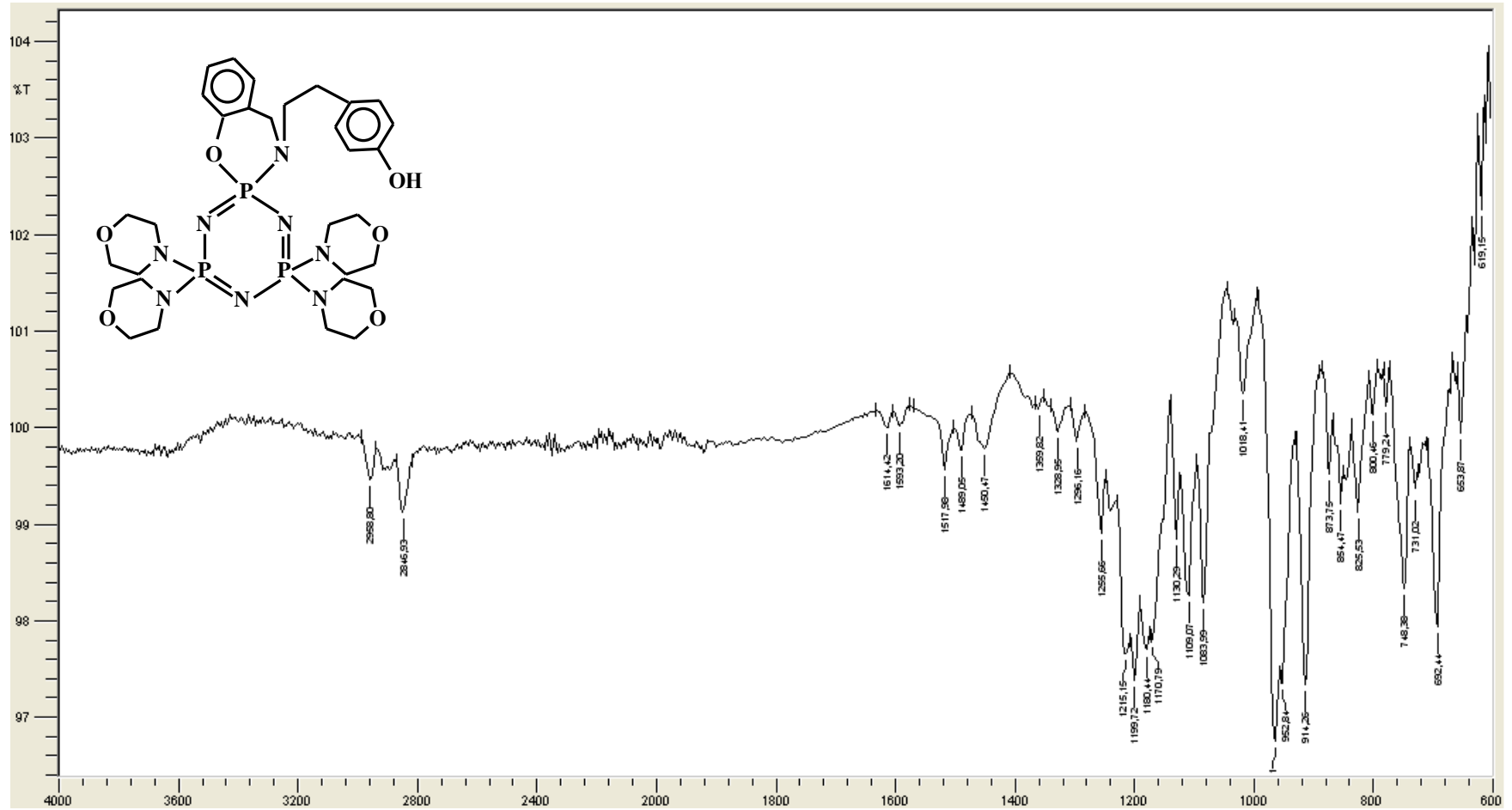
149



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin FTIR Spektrumu

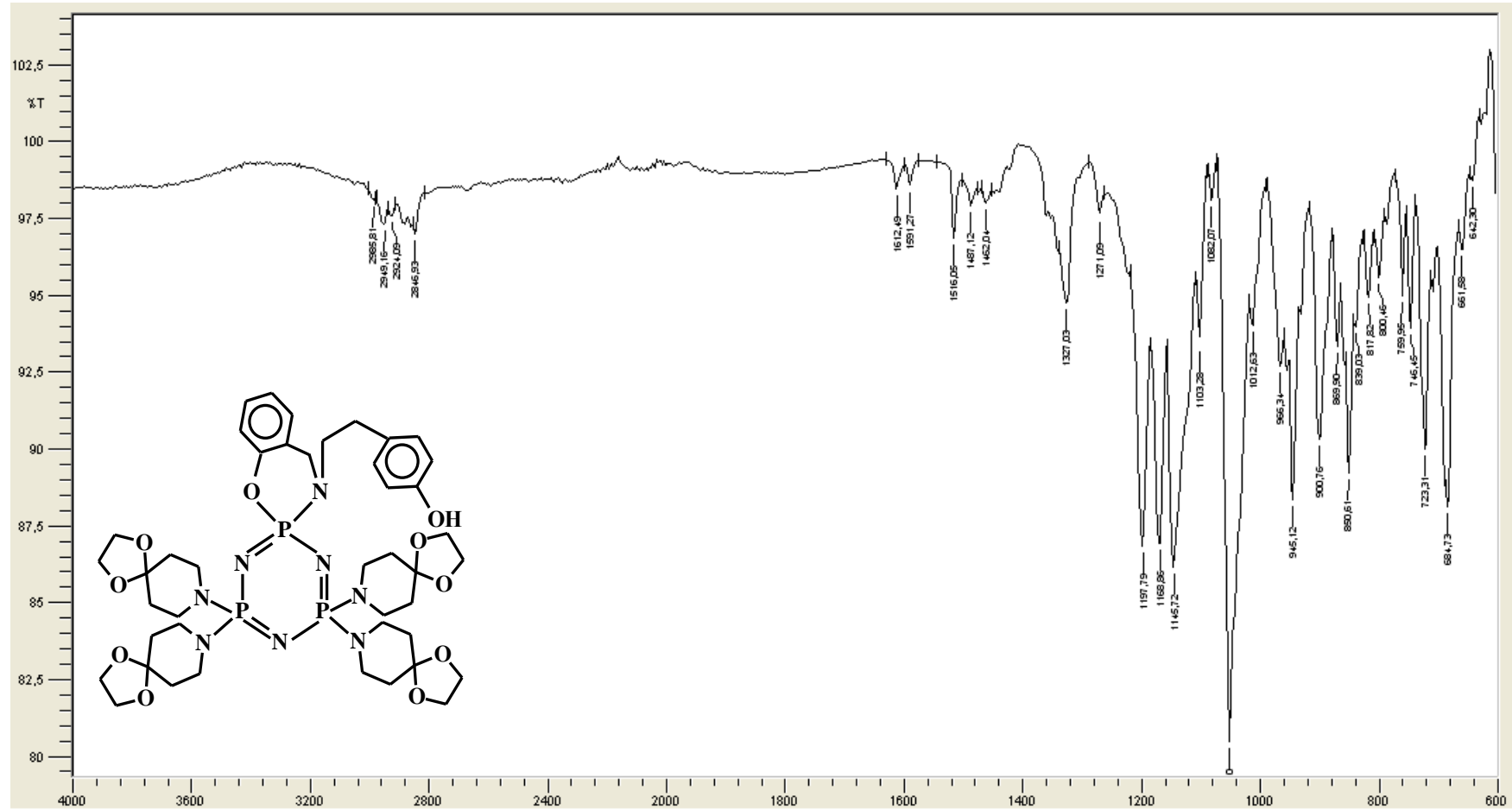
150



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4d)' nin FTIR Spektrumu

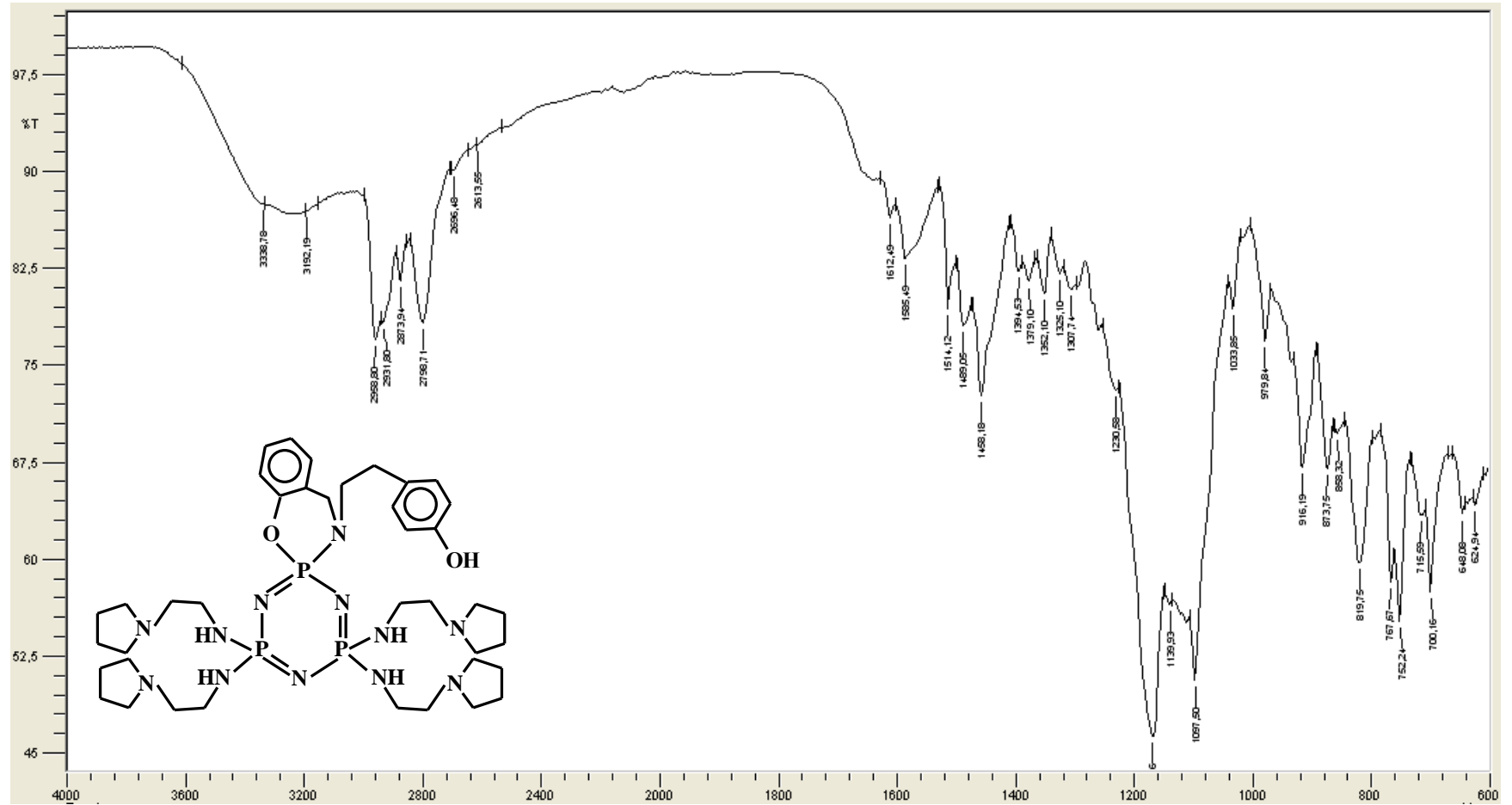
151



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4e)' nin FTIR Spektrumu

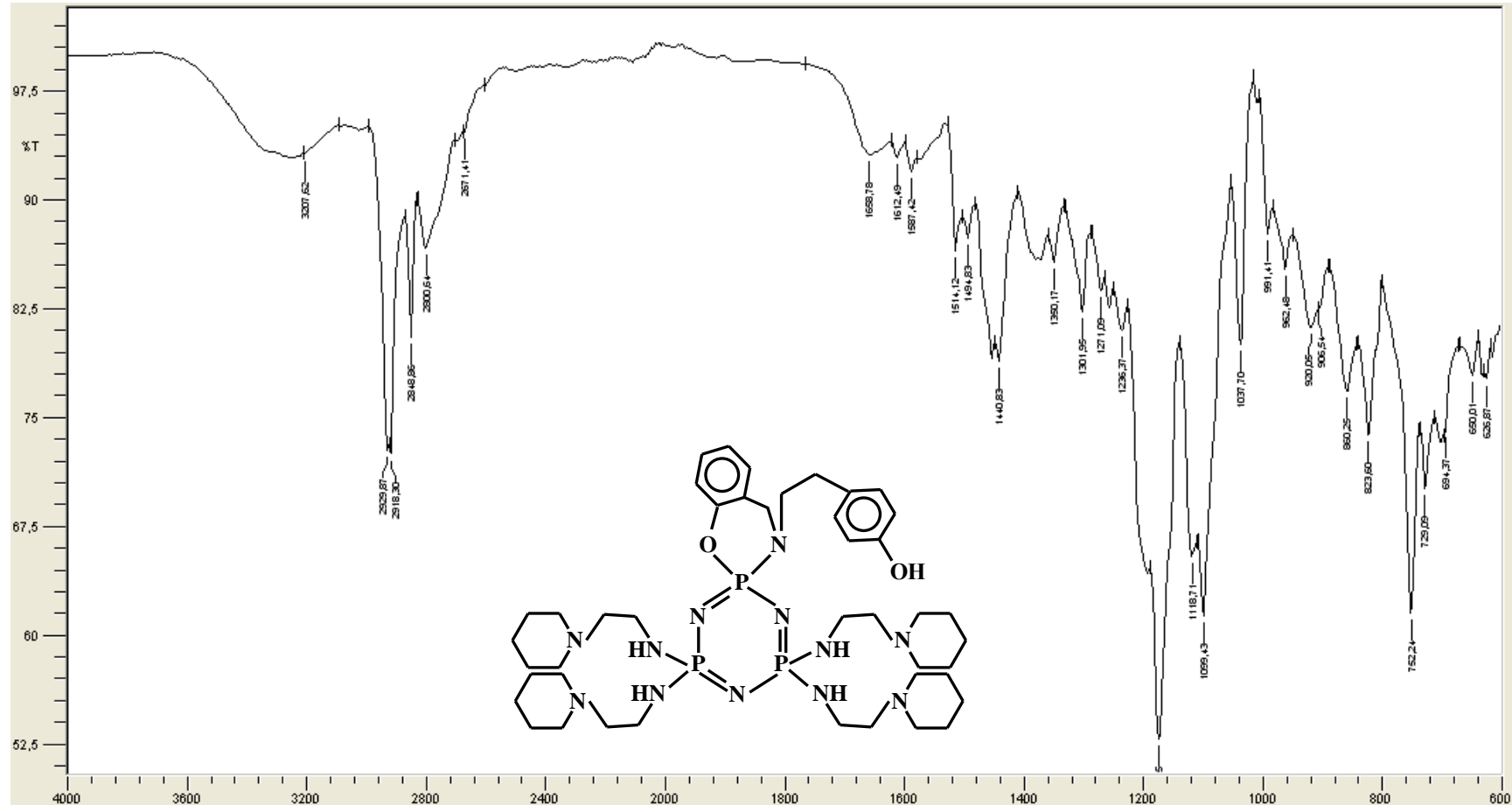
152



EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

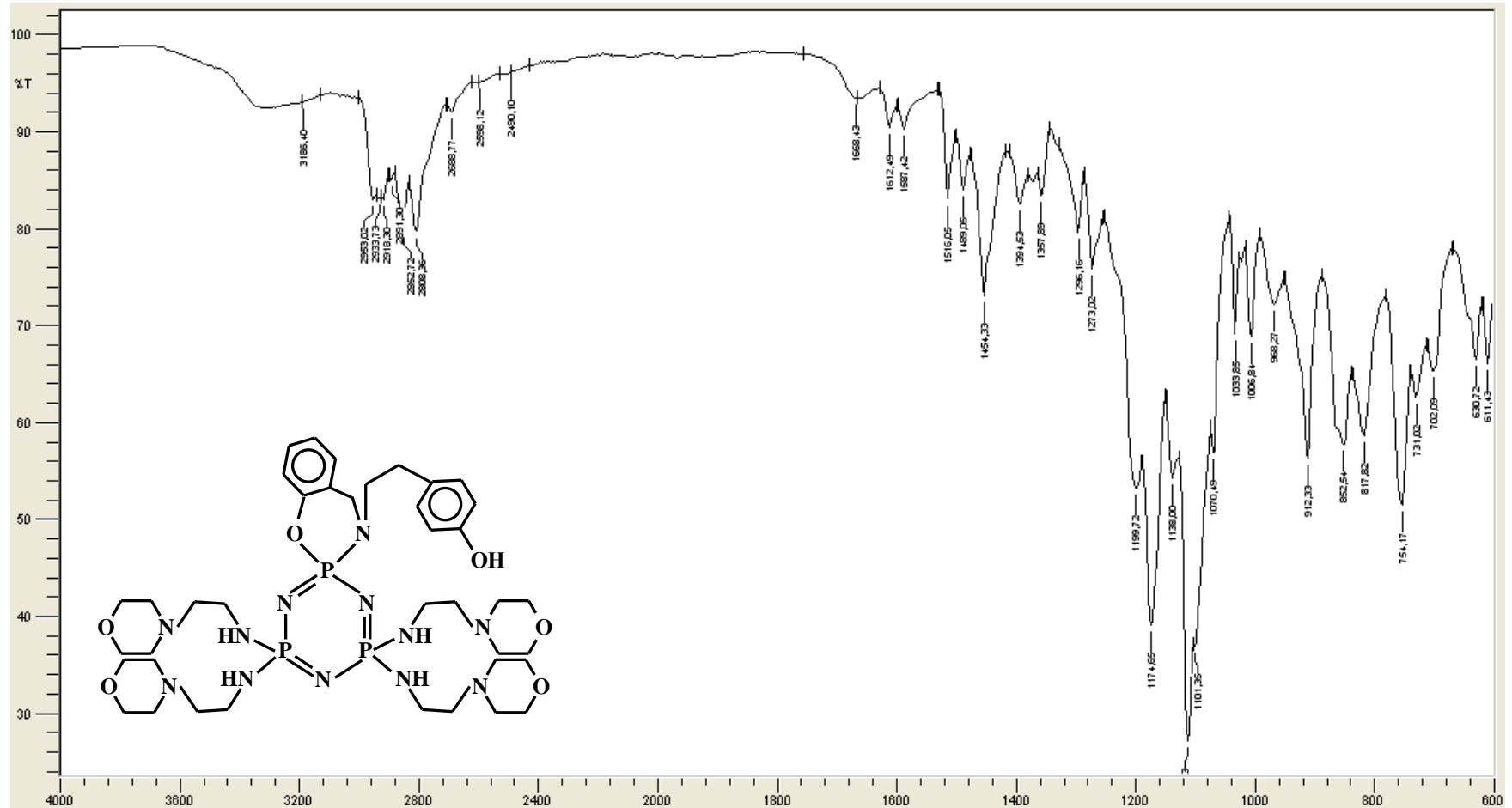
Bileşik (4f)' nin FTIR Spektrumu

153



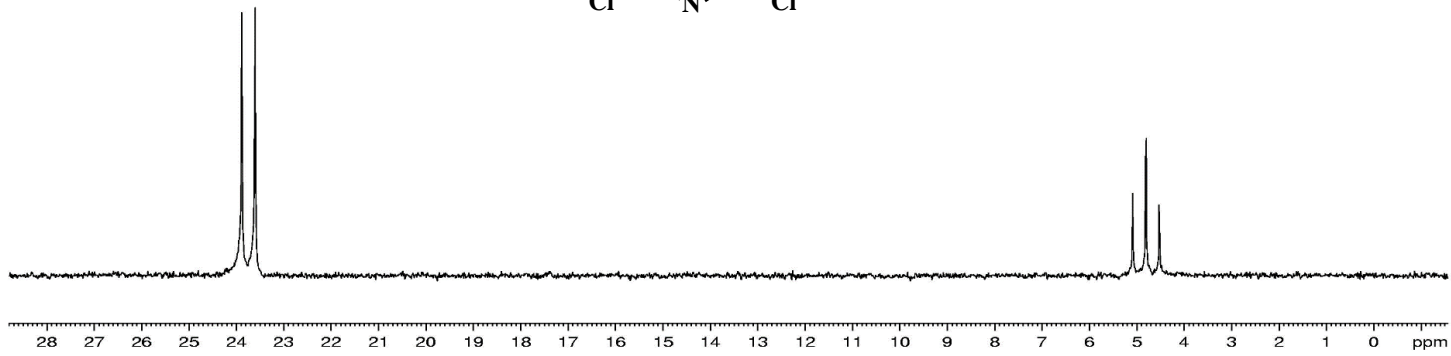
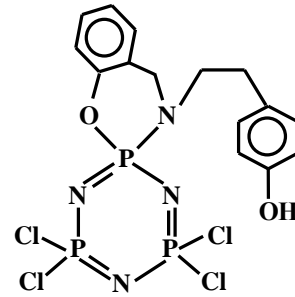
EK-2 FTIR Spektrumları (devam)

Bileşik (4g)' nin FTIR Spektrumu



**EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları**  
Bileşik (3)' ün  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

155

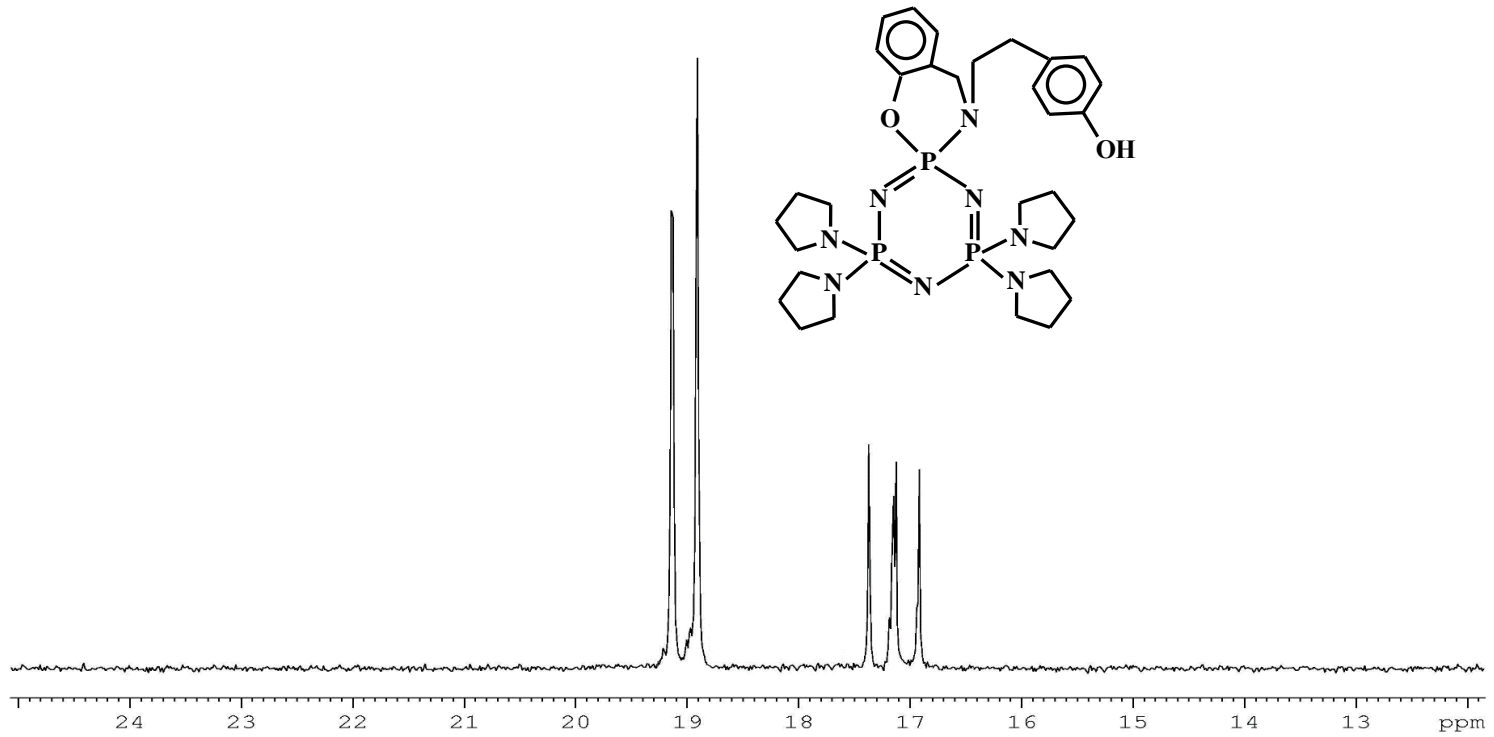




EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

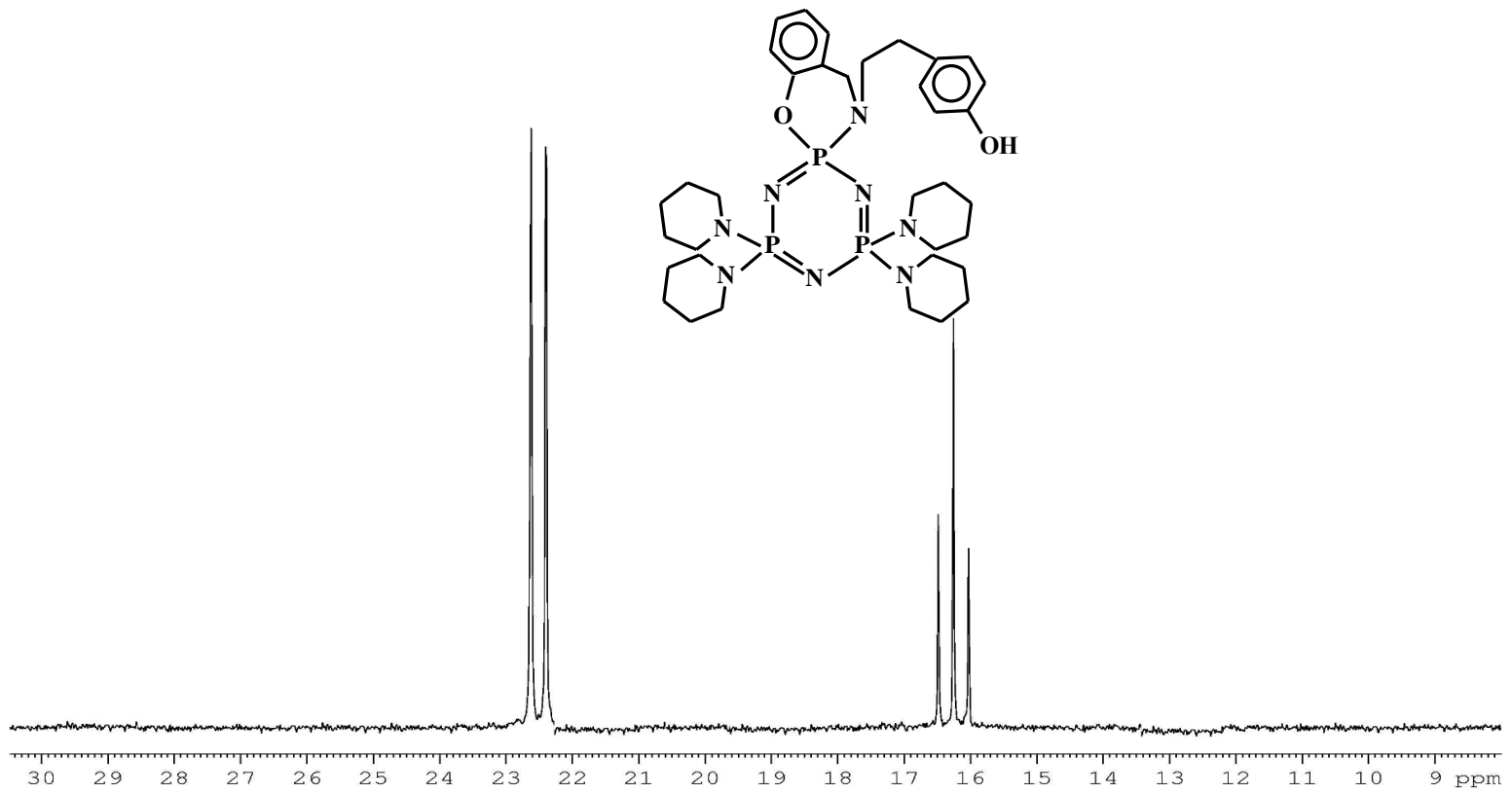
156



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

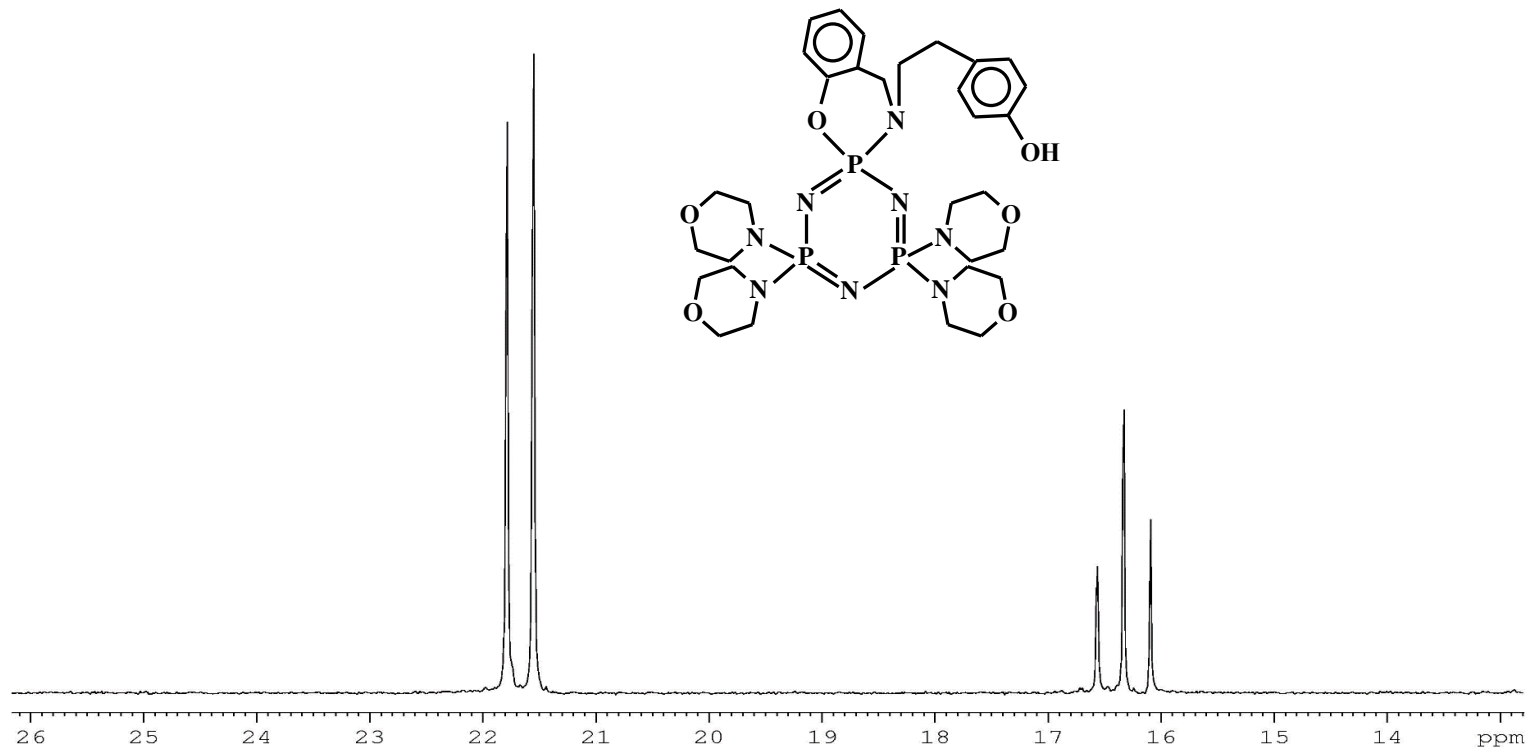
157



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

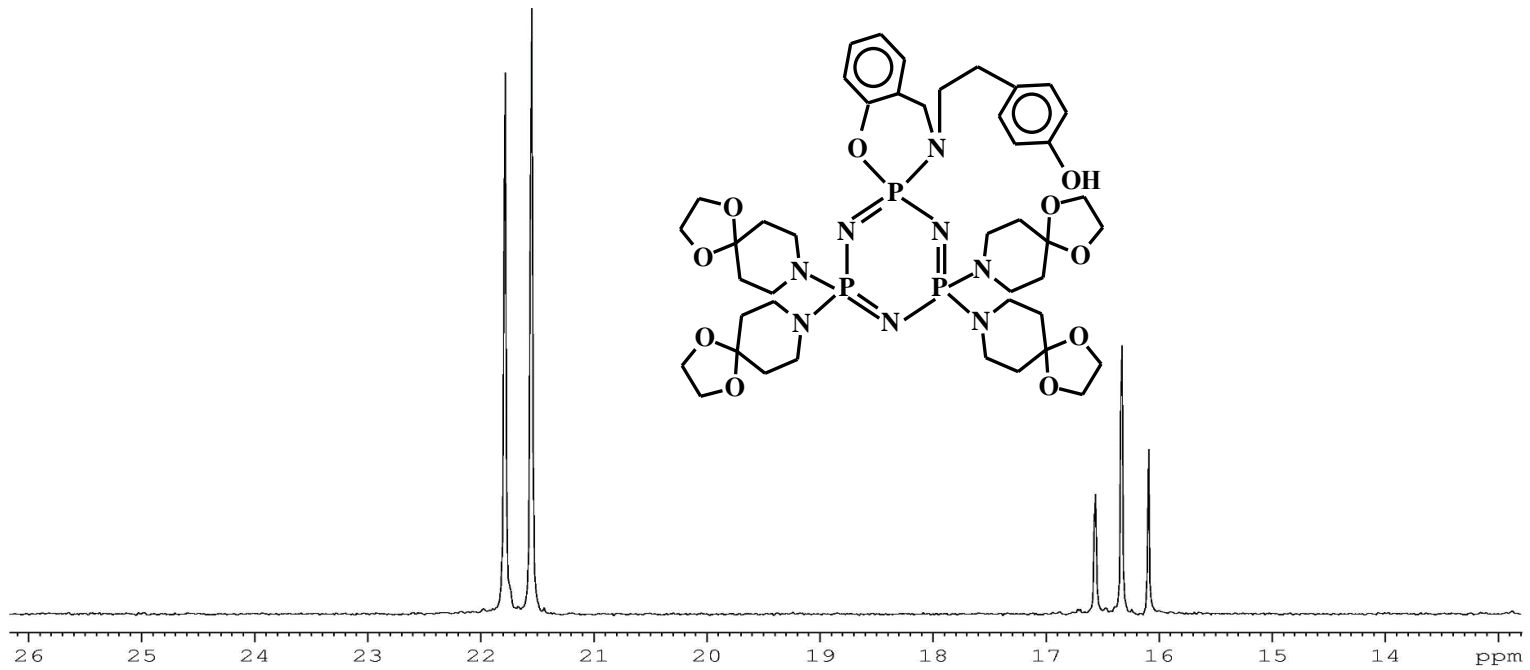
158



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**4d**)' nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

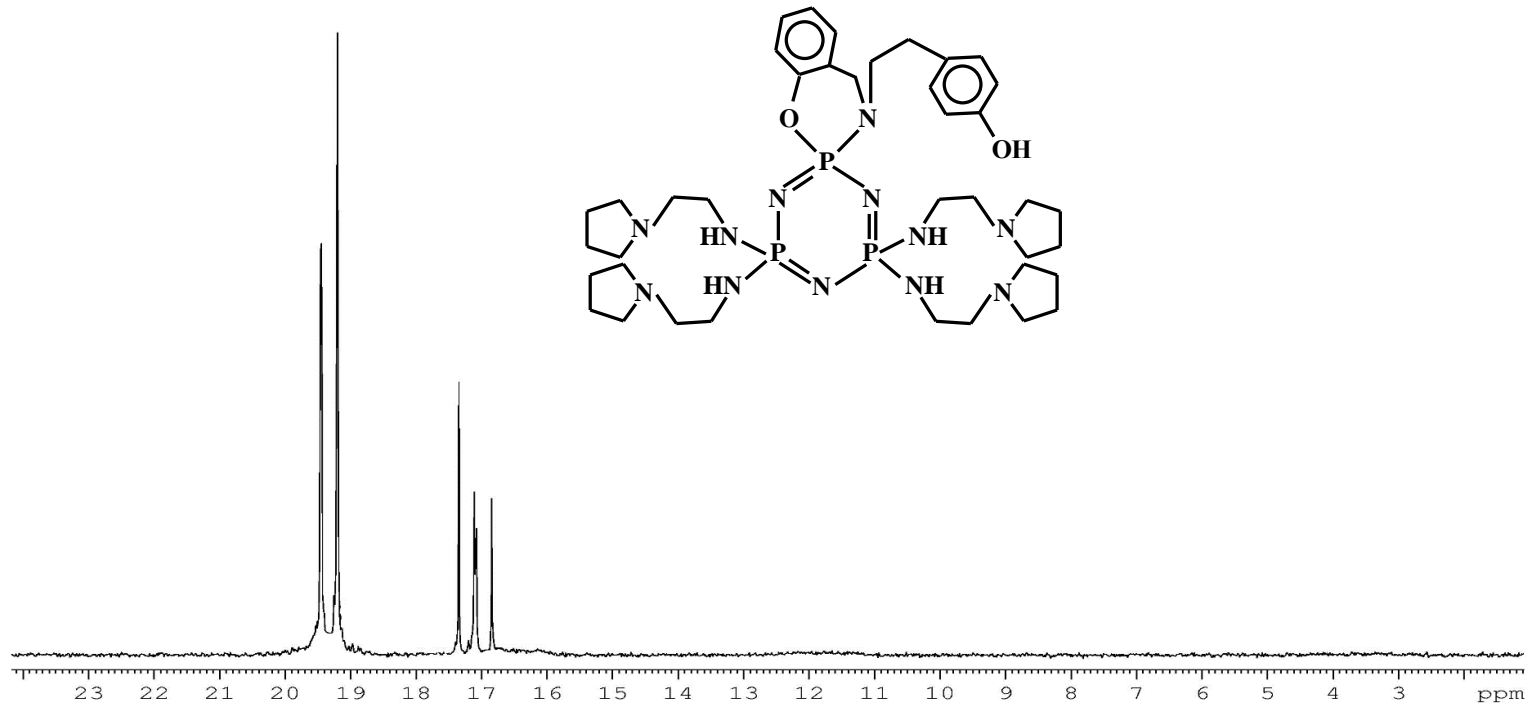
159



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4e)' nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

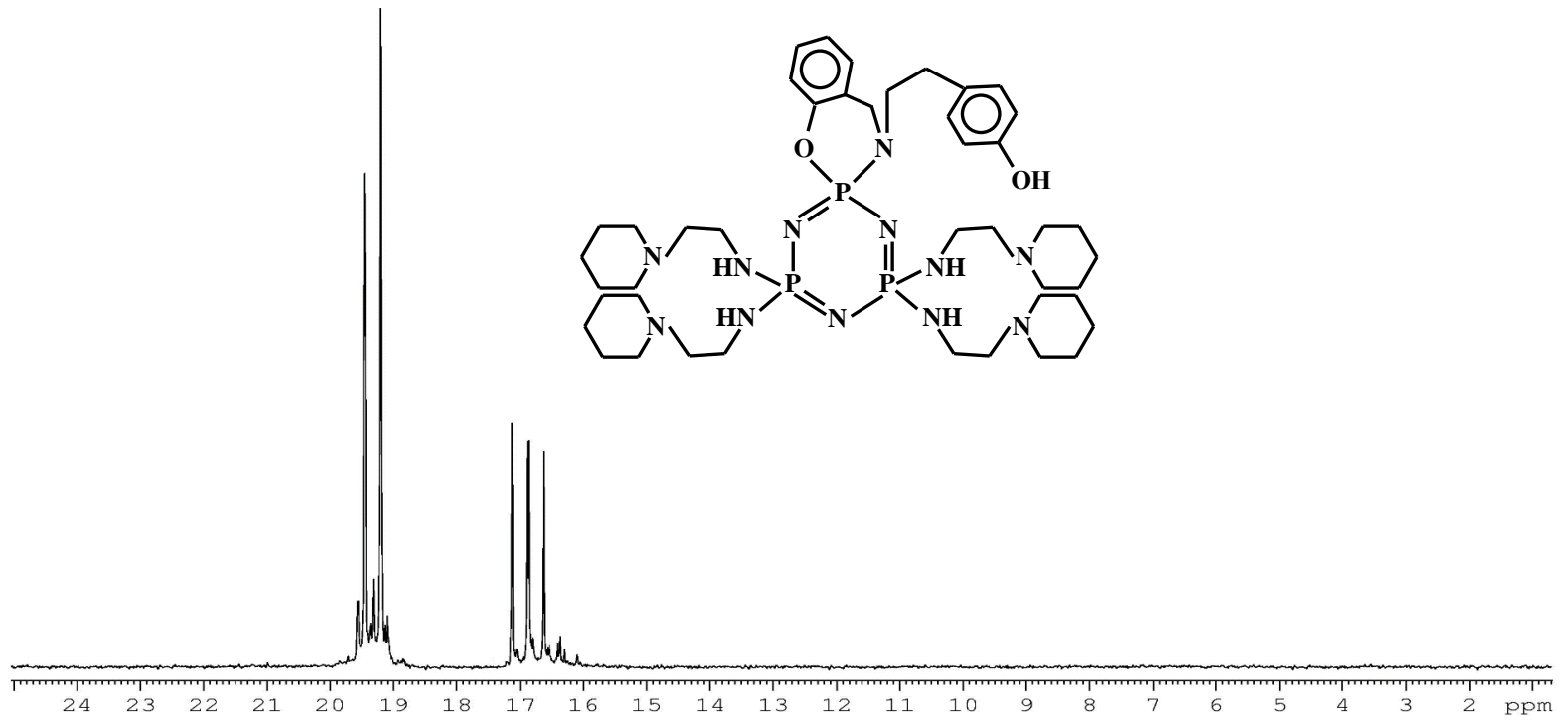
160



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4f)' nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

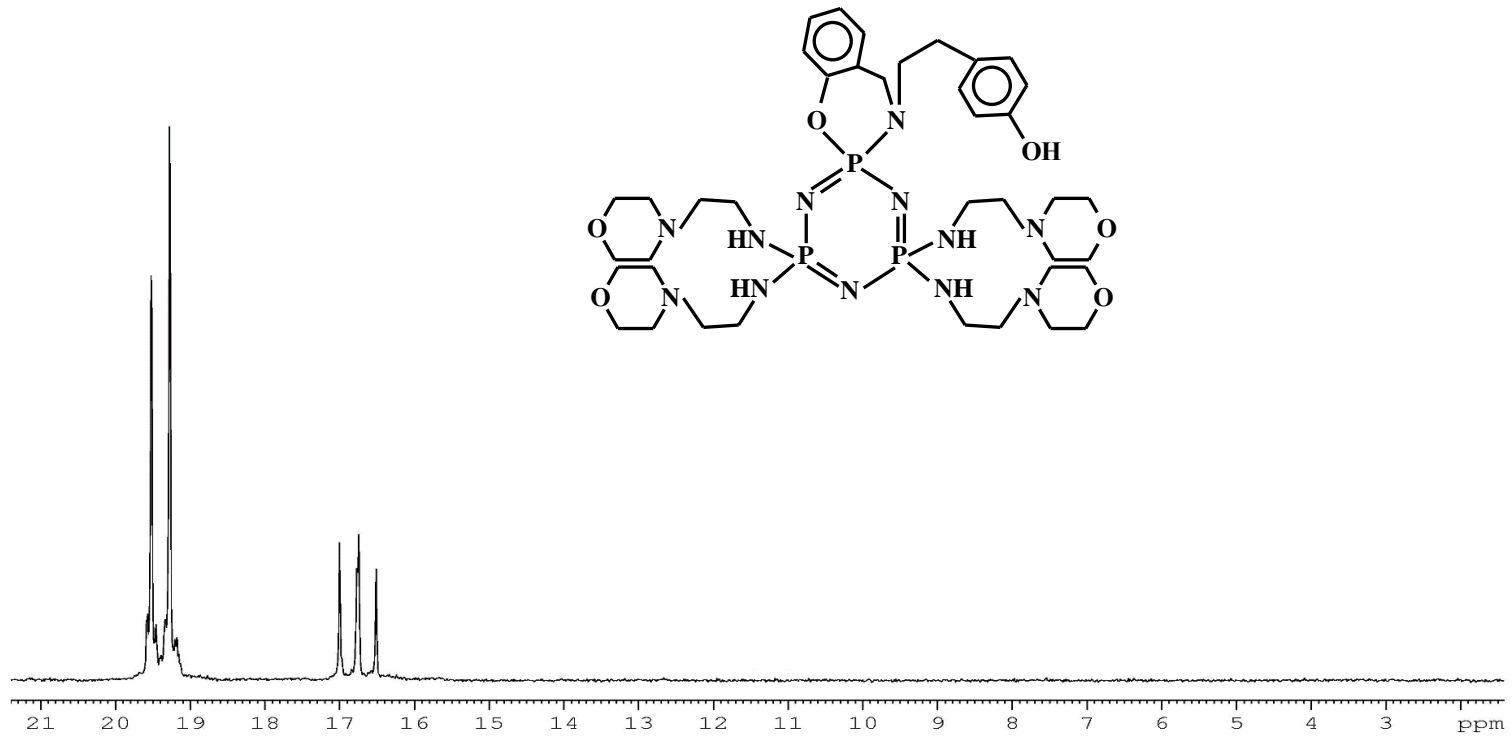
161



EK-3  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**4g**)'nin  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu

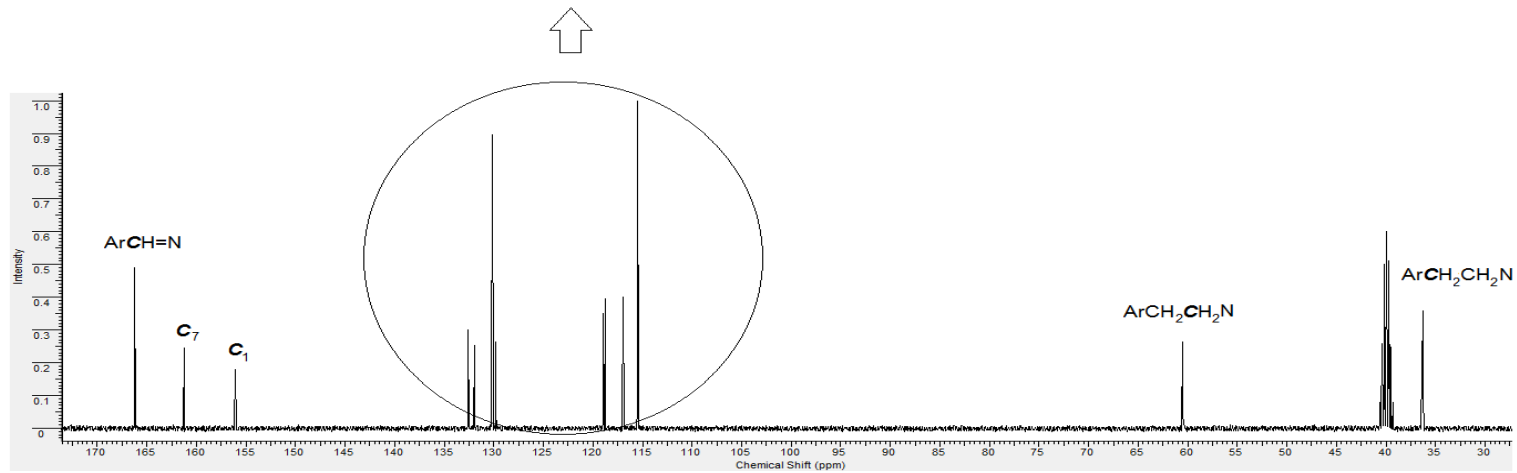
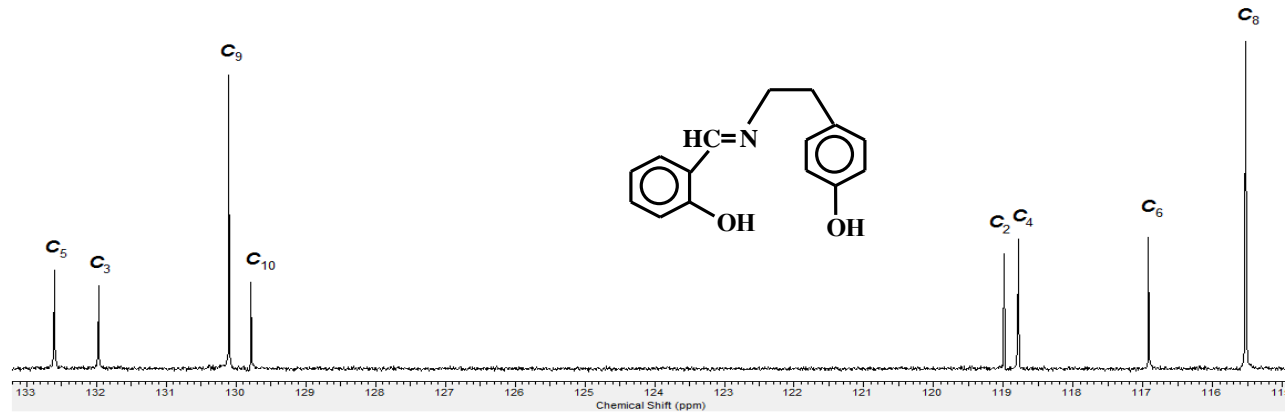
162



## EK-4 $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları

Bileşik (1)'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

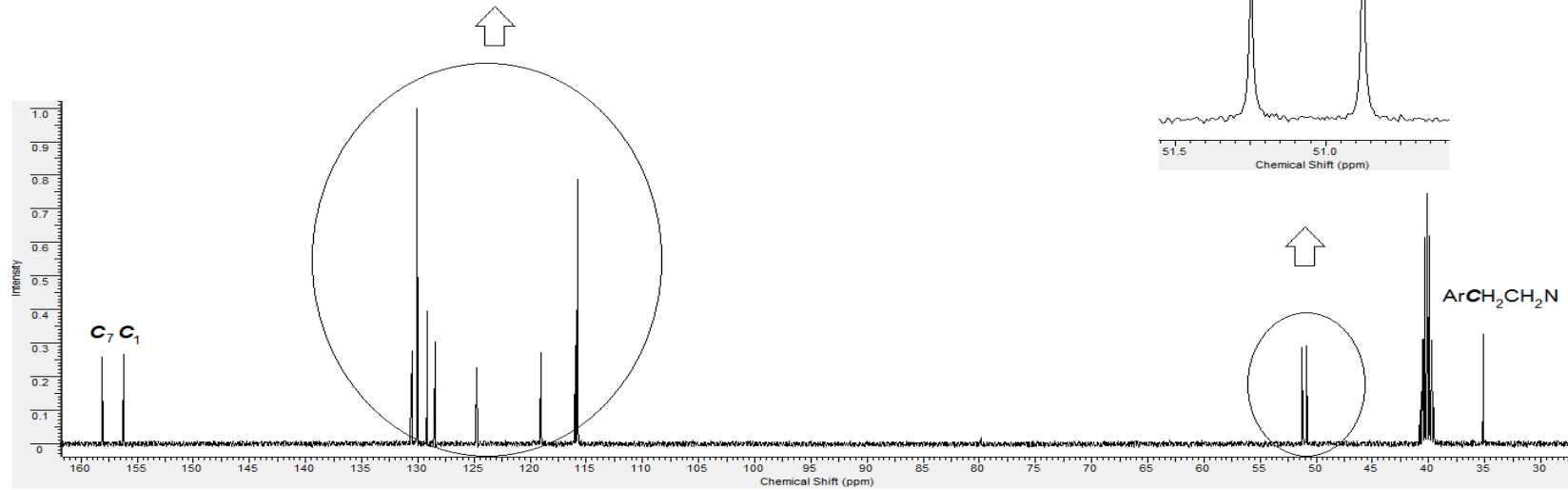
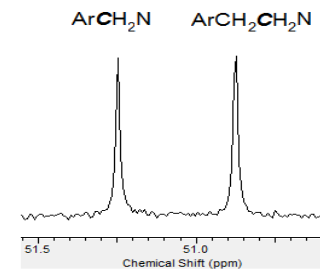
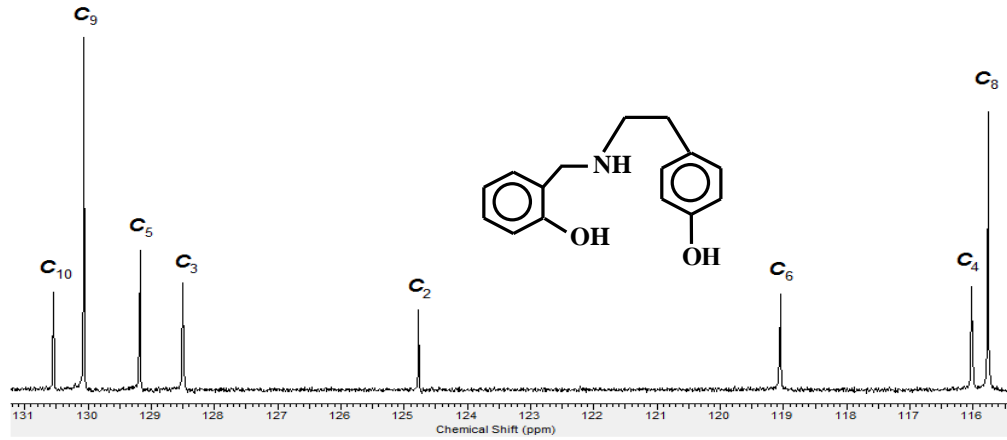
163





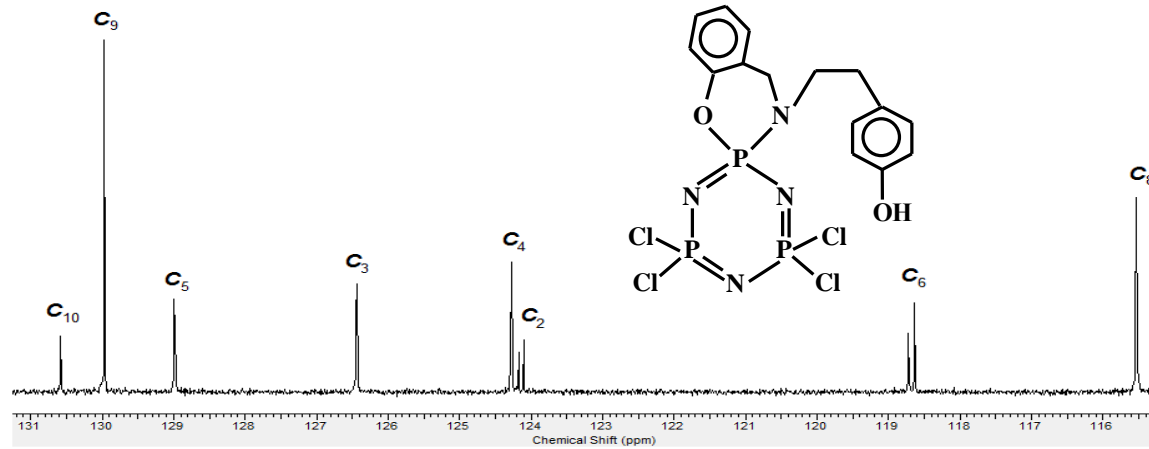
EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (2)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

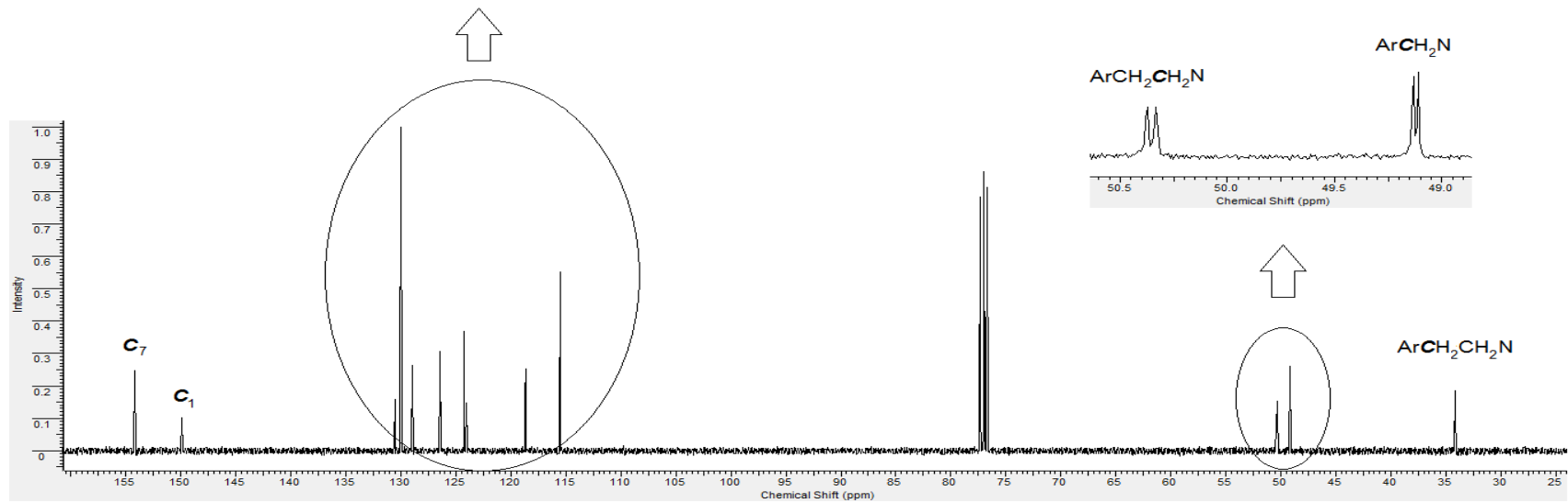


EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (3)'ün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

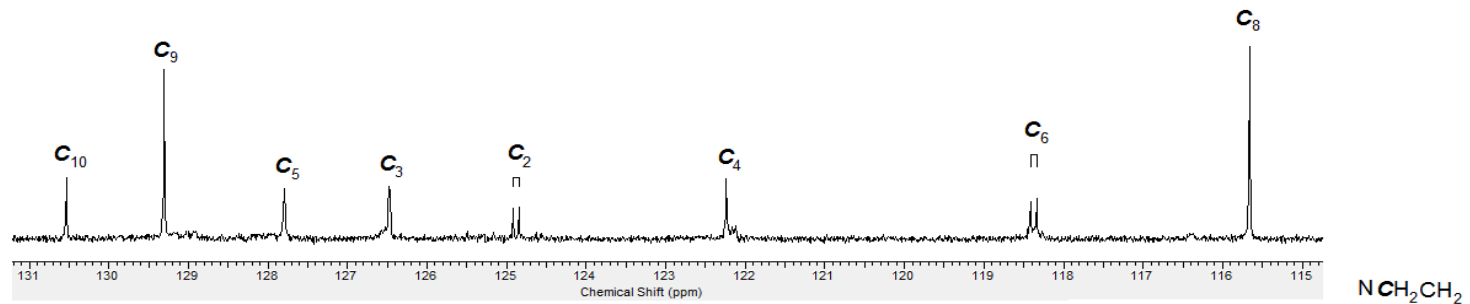


165

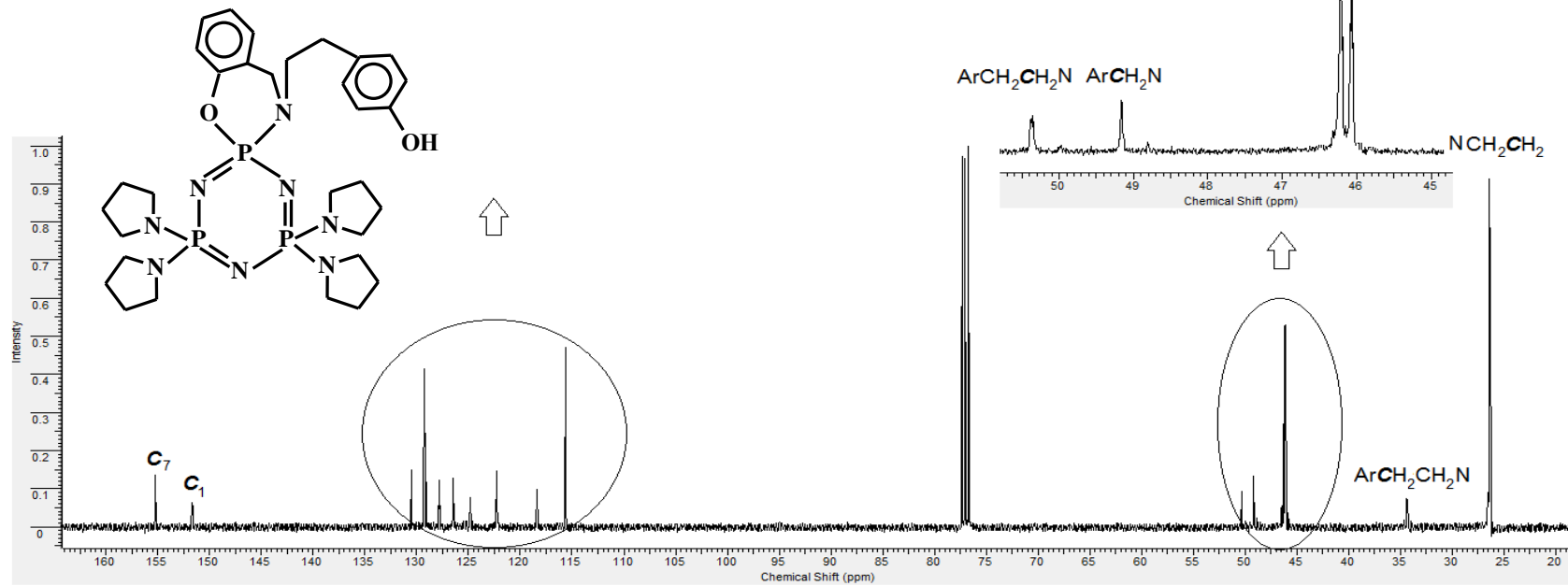


EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

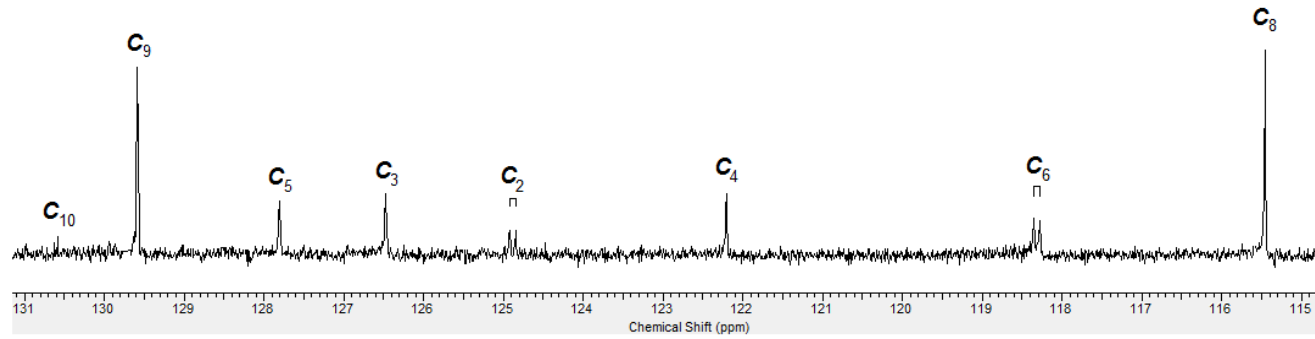


166

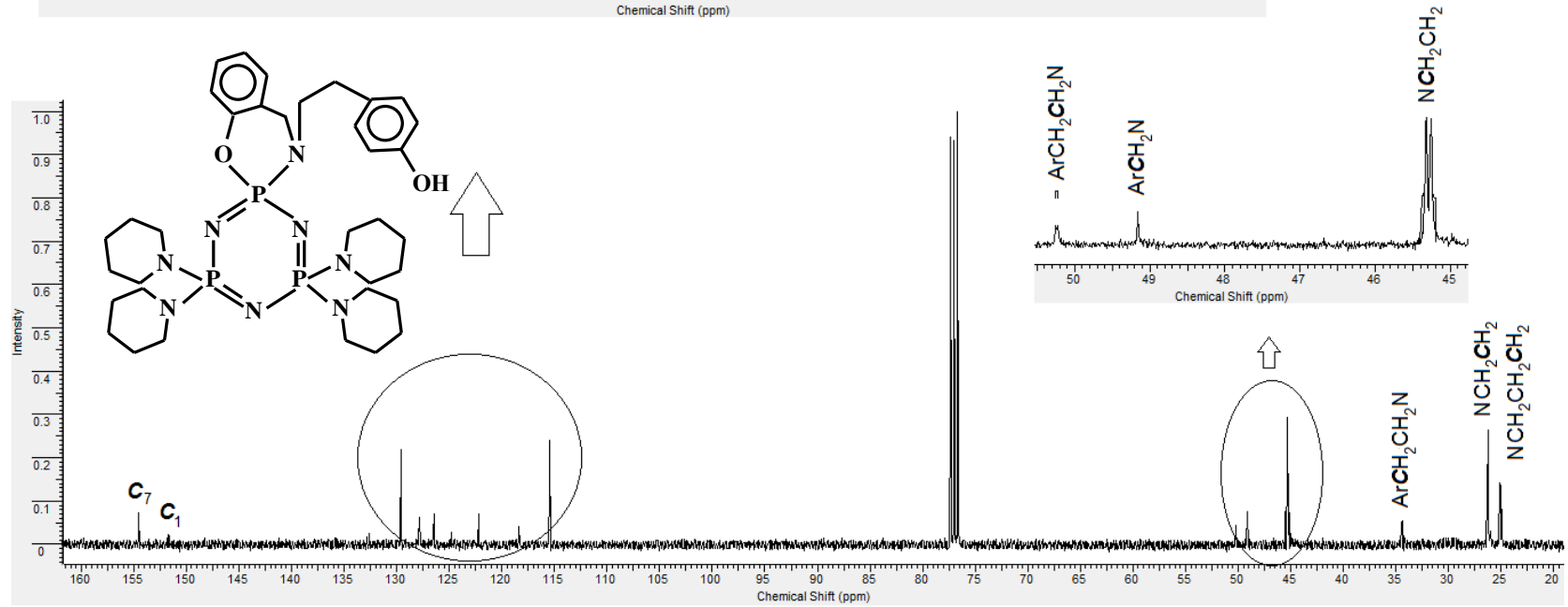


EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



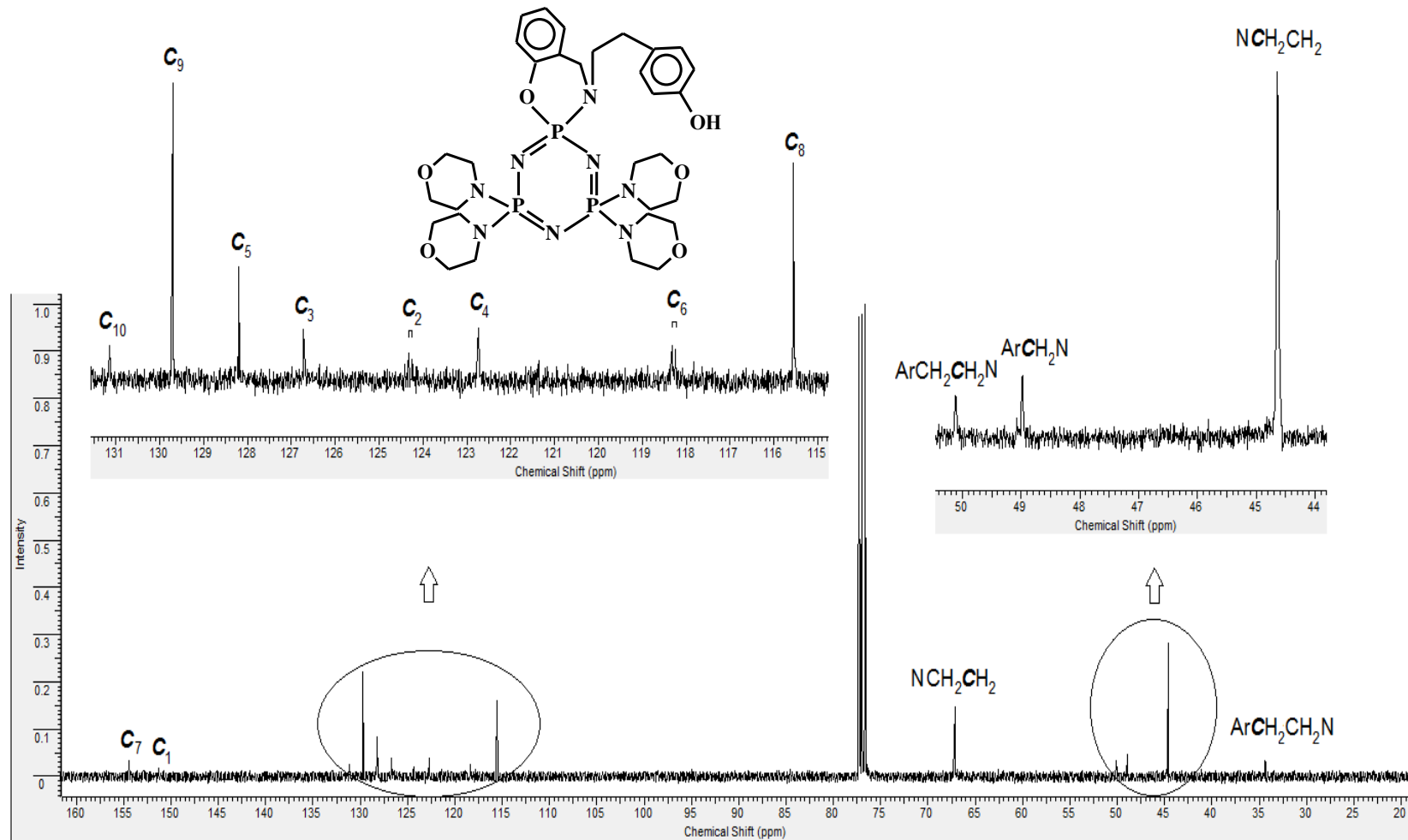
167



EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

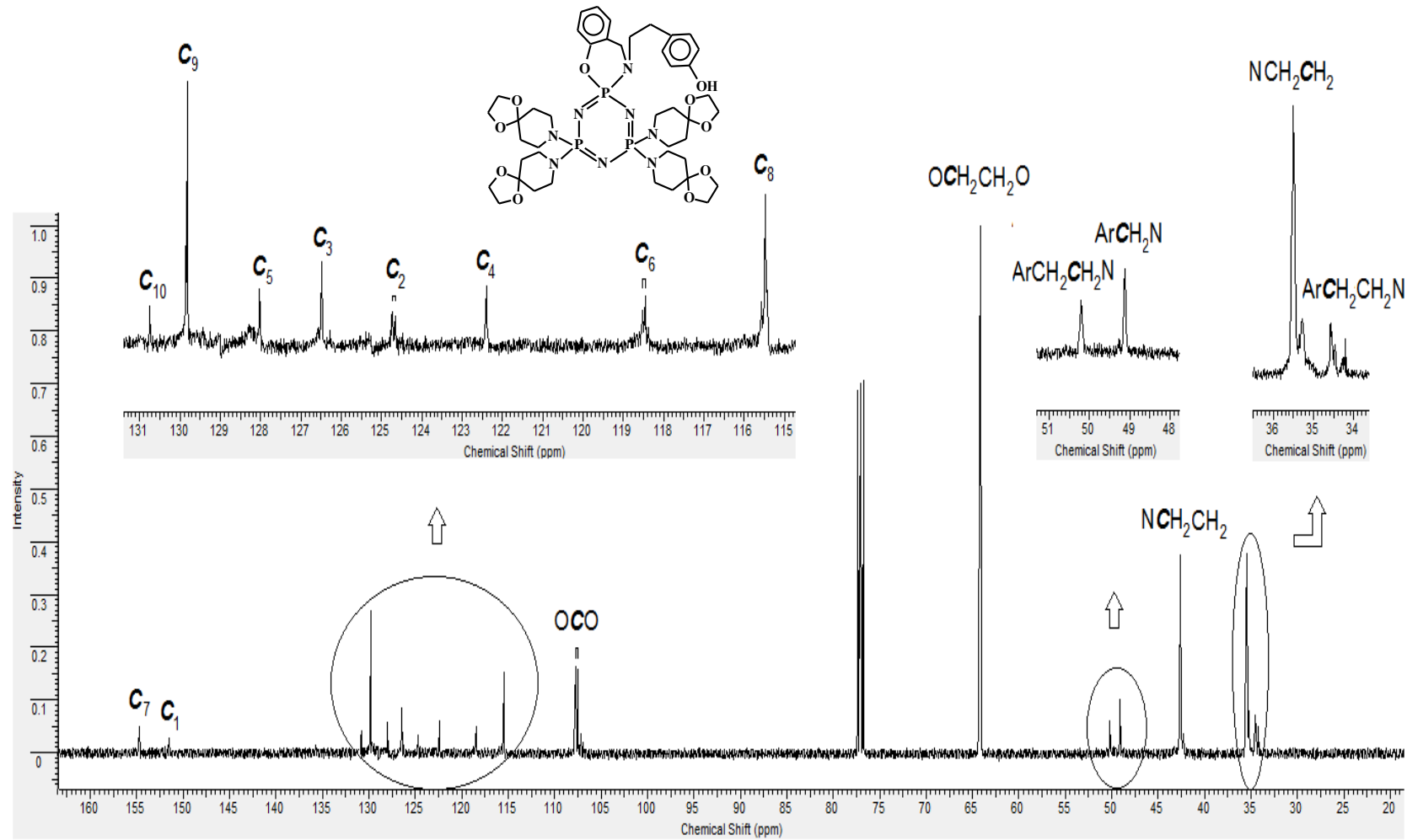
168



EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

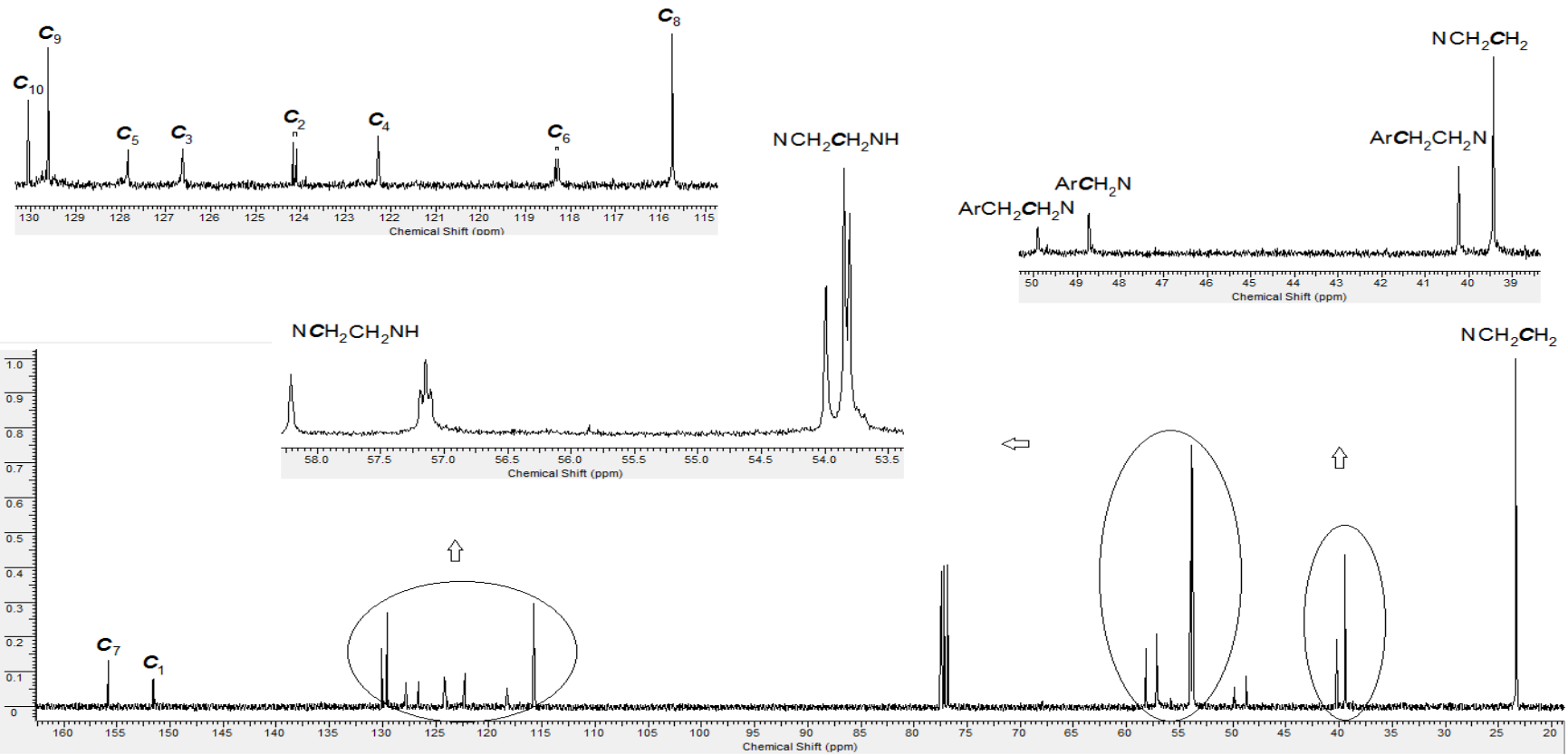
Bileşik (4d)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

169



EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

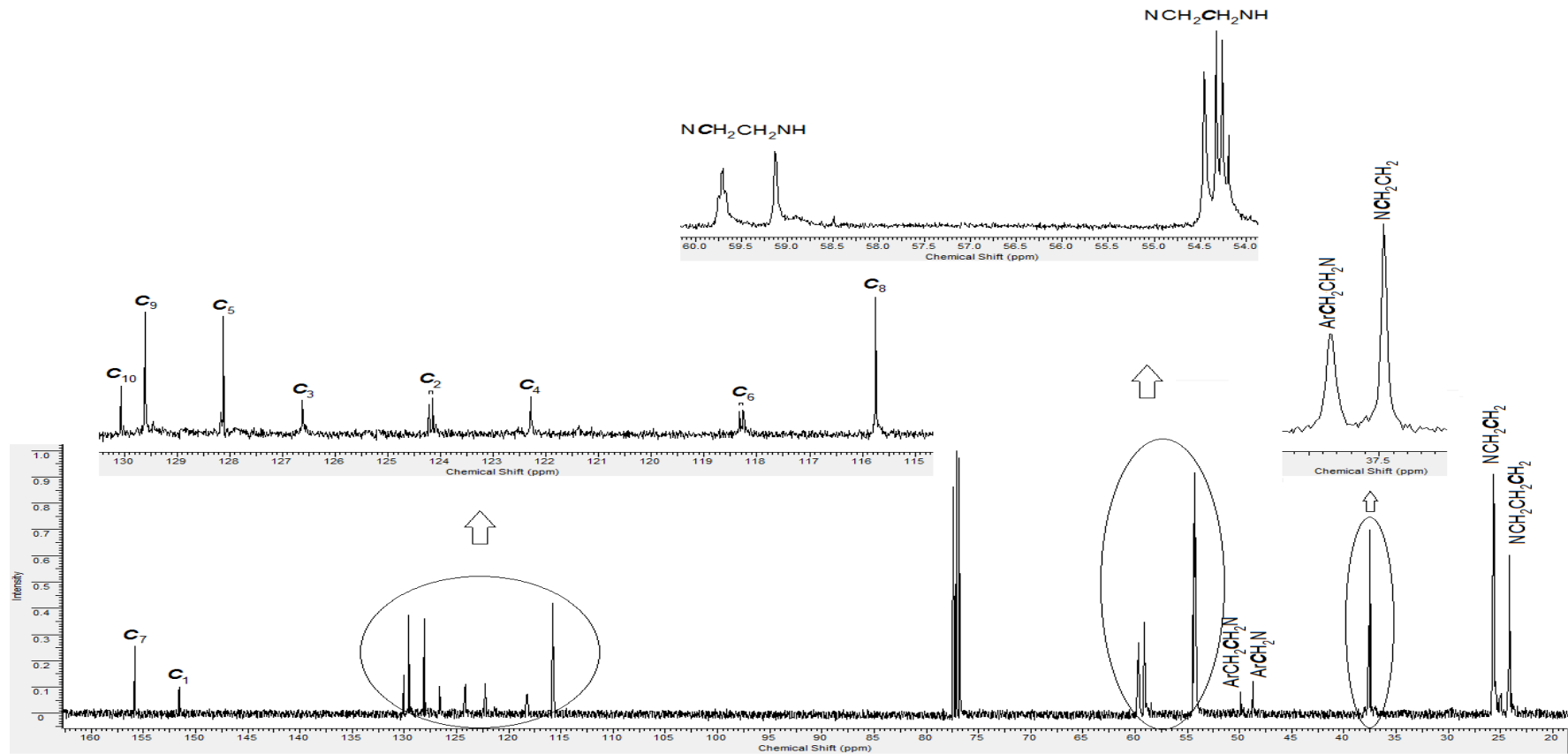
Bileşik (4e)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4f)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

171

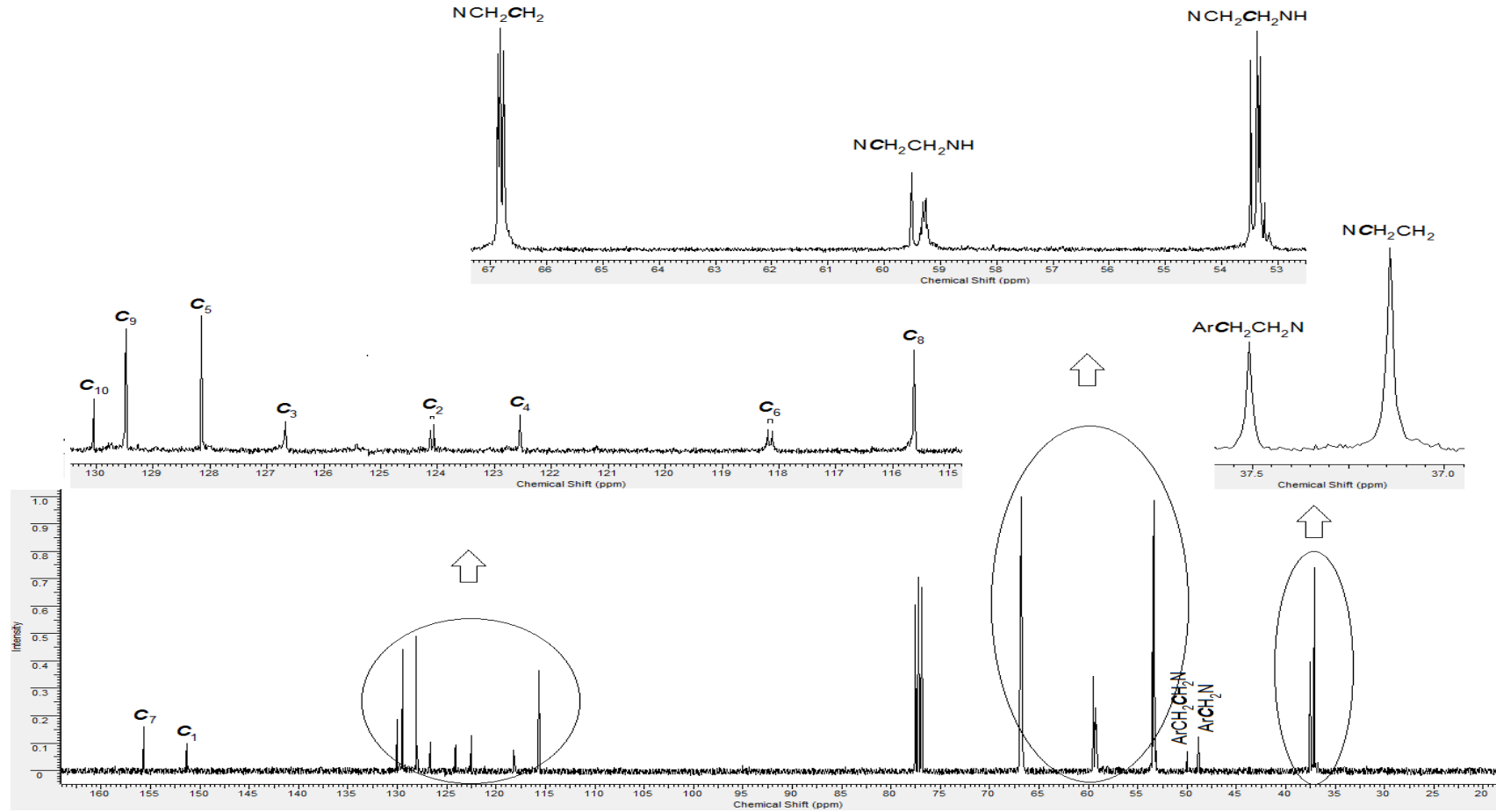




EK-4  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları (devam)

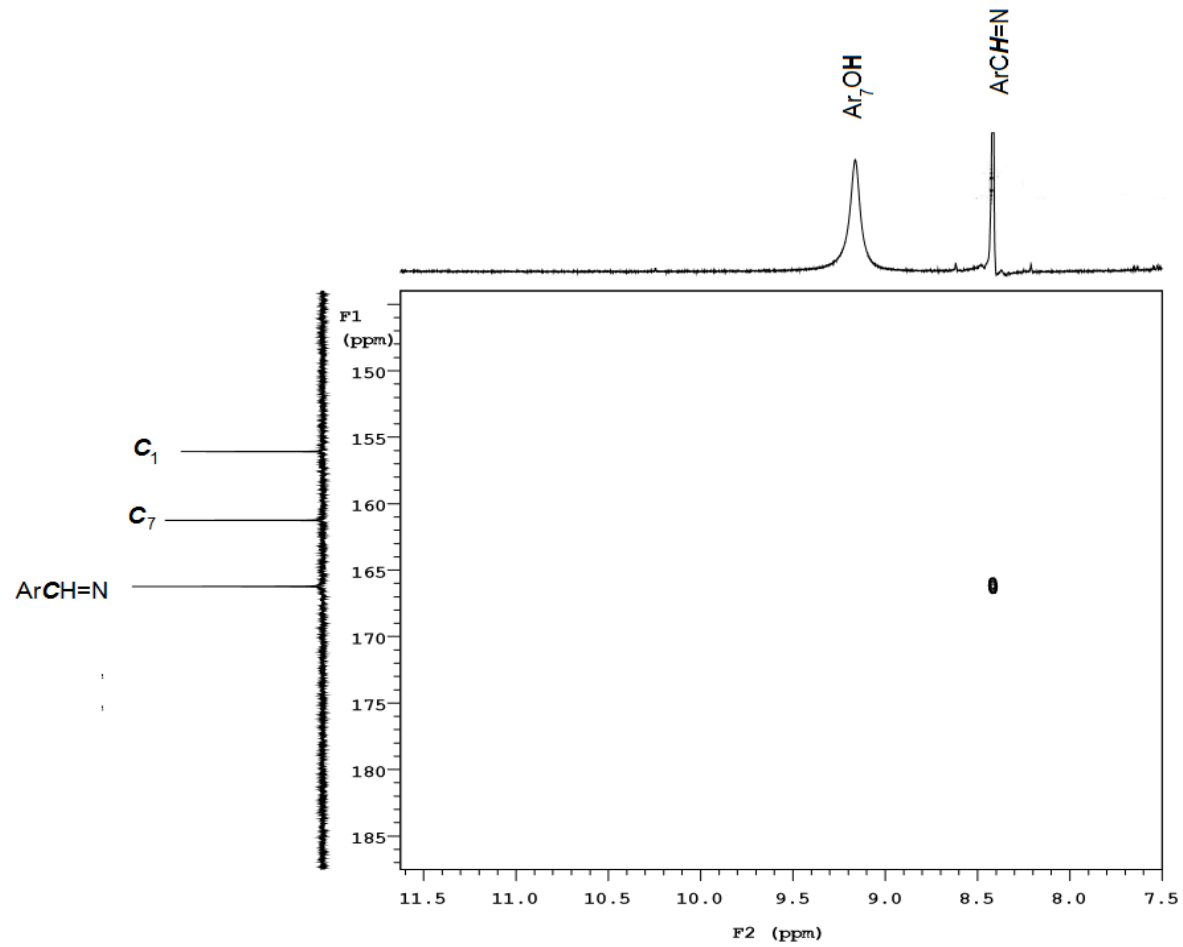
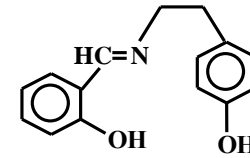
Bileşik (4g)'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

172



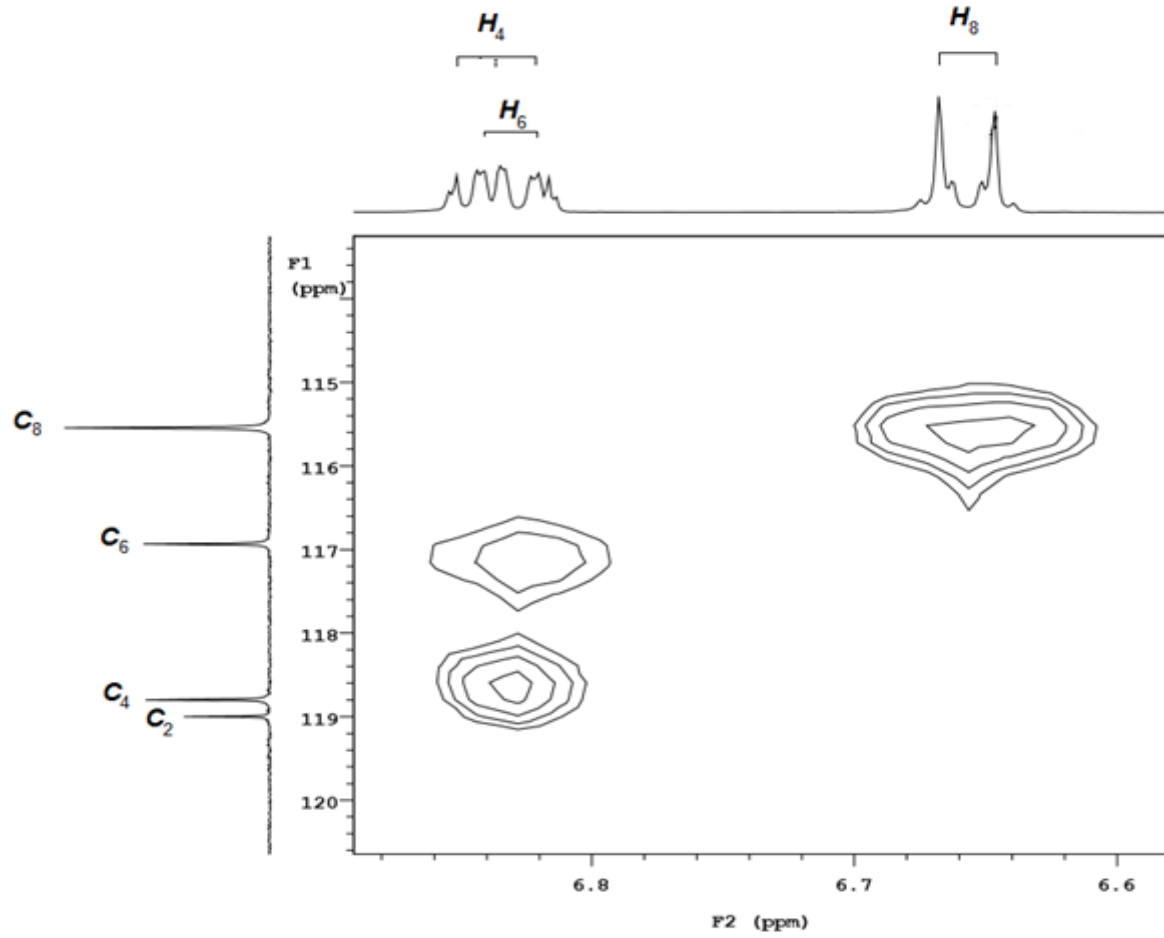
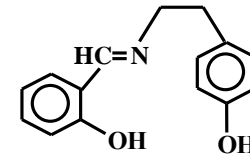
## EK-5 HSQC Spektrumları

Bileşik (1)'in HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

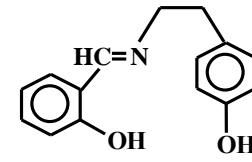
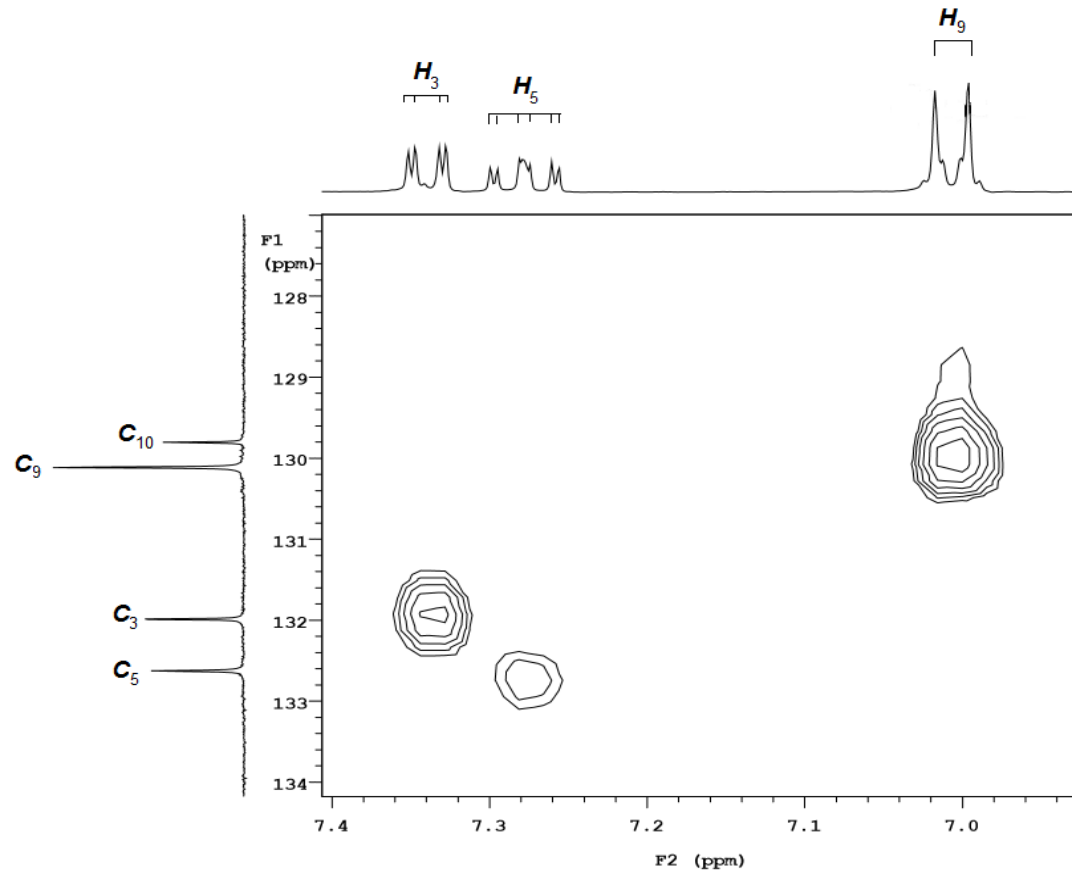
Bileşik (1)'in HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (1)'in HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

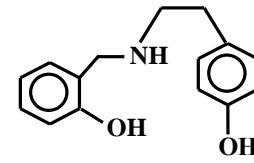
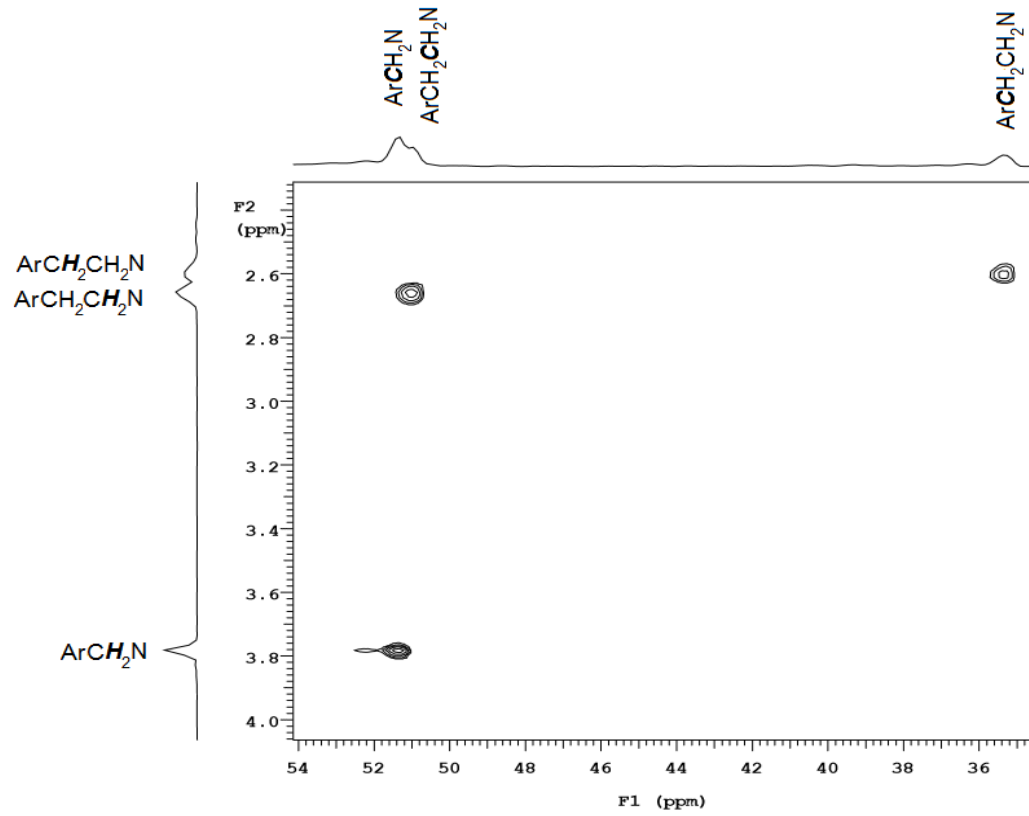
175



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (2)' nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

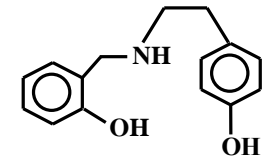
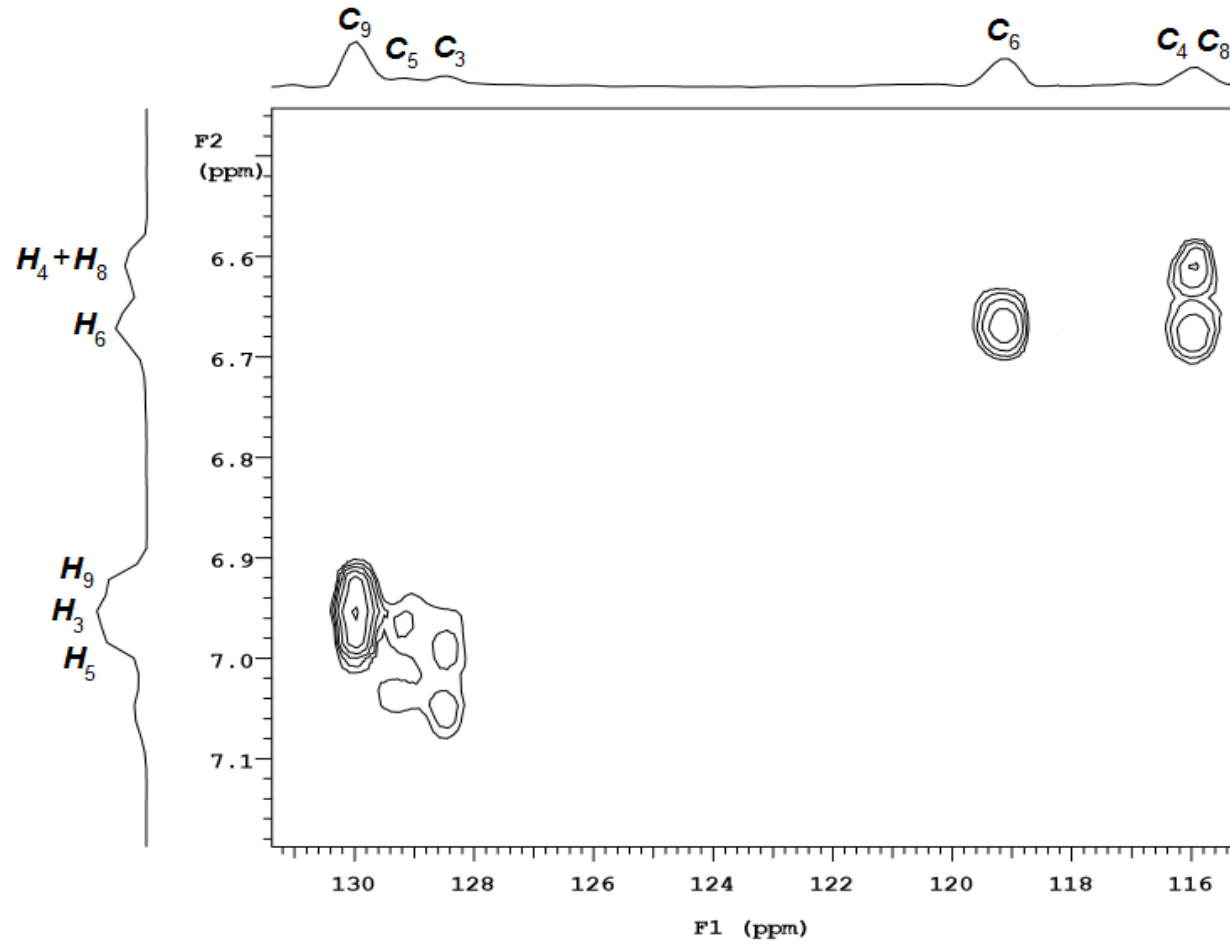
176



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (2)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

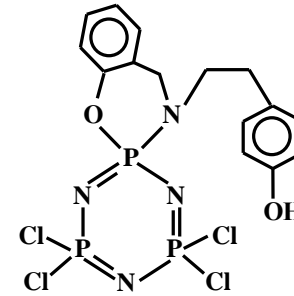
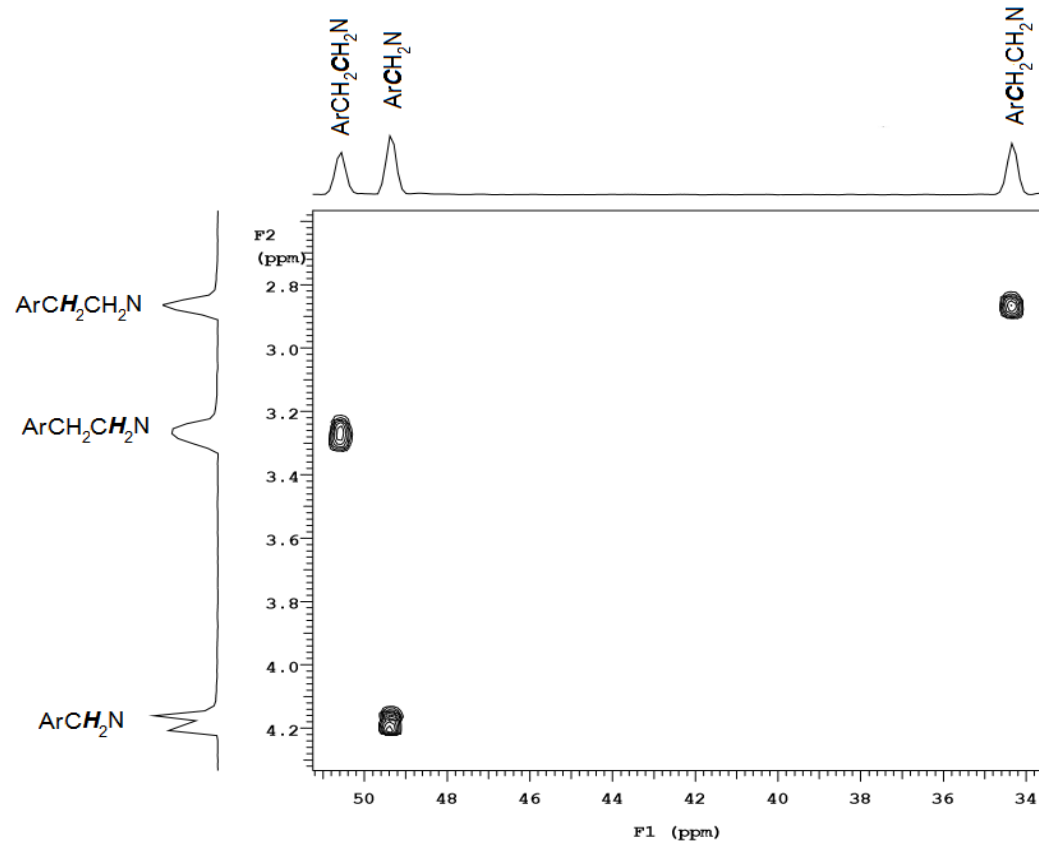
177



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (3)' ün HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

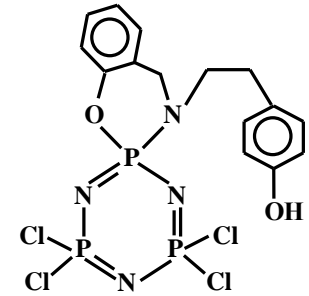
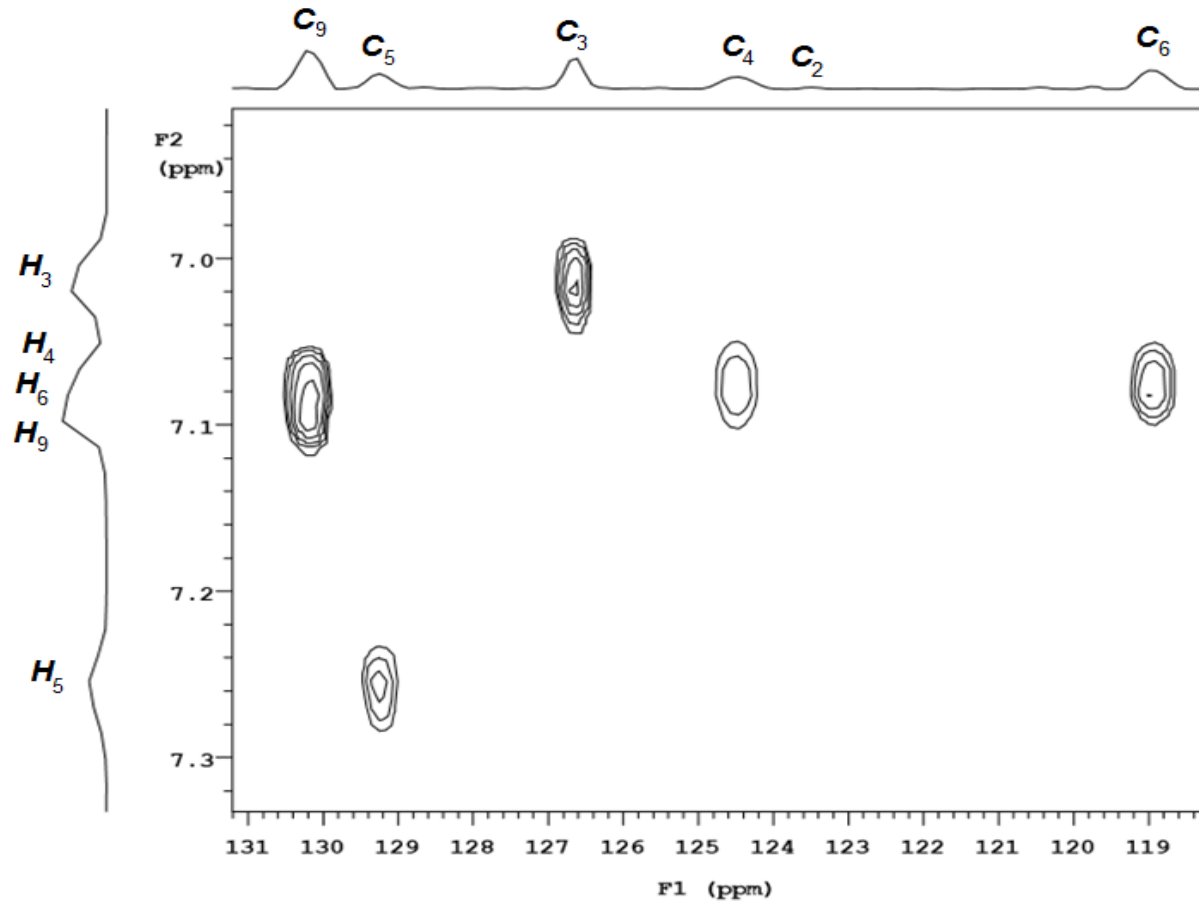
178



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (3)' ün HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

179

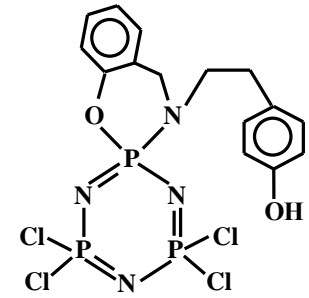
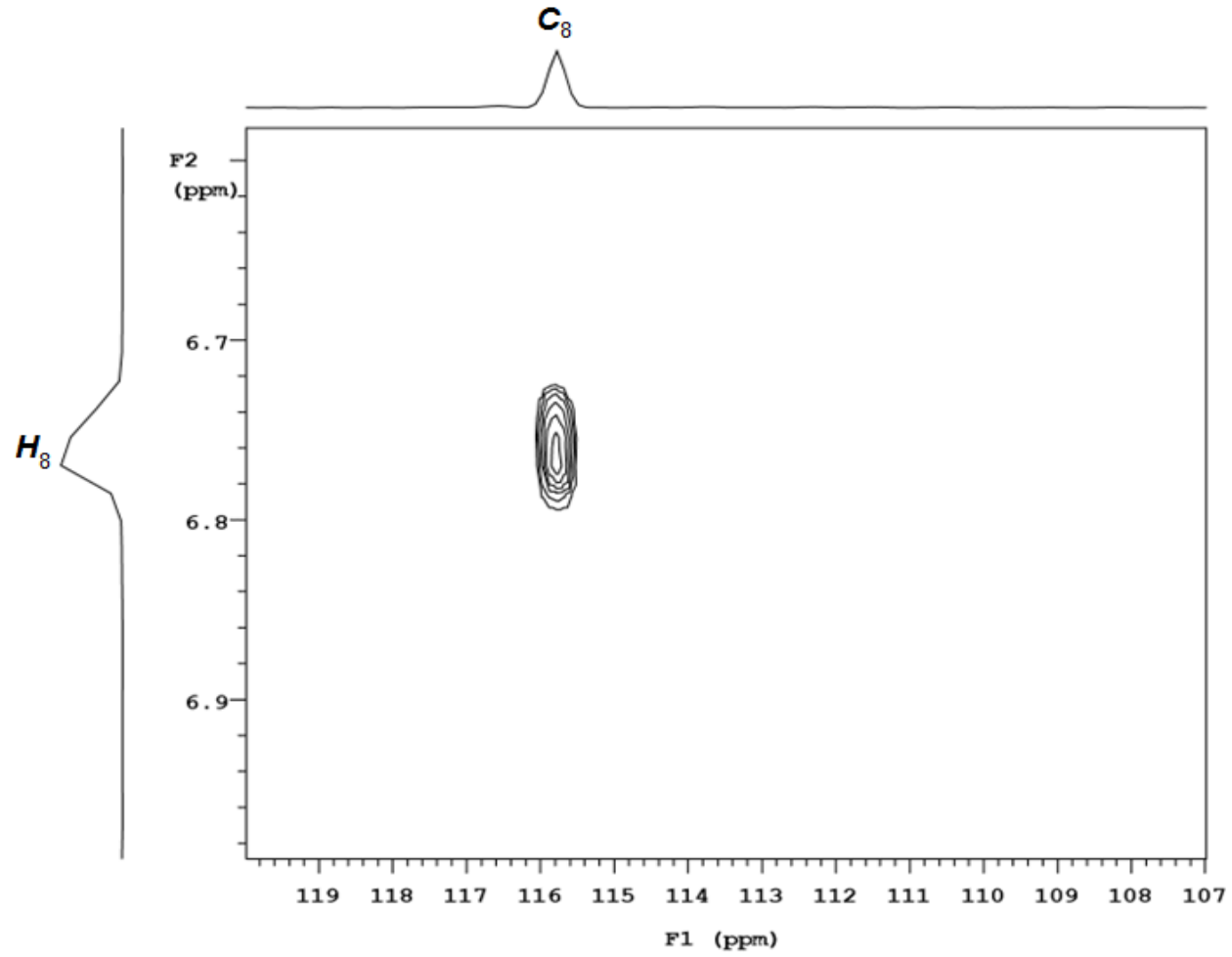




EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

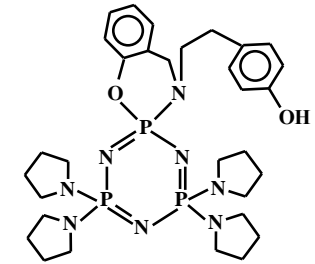
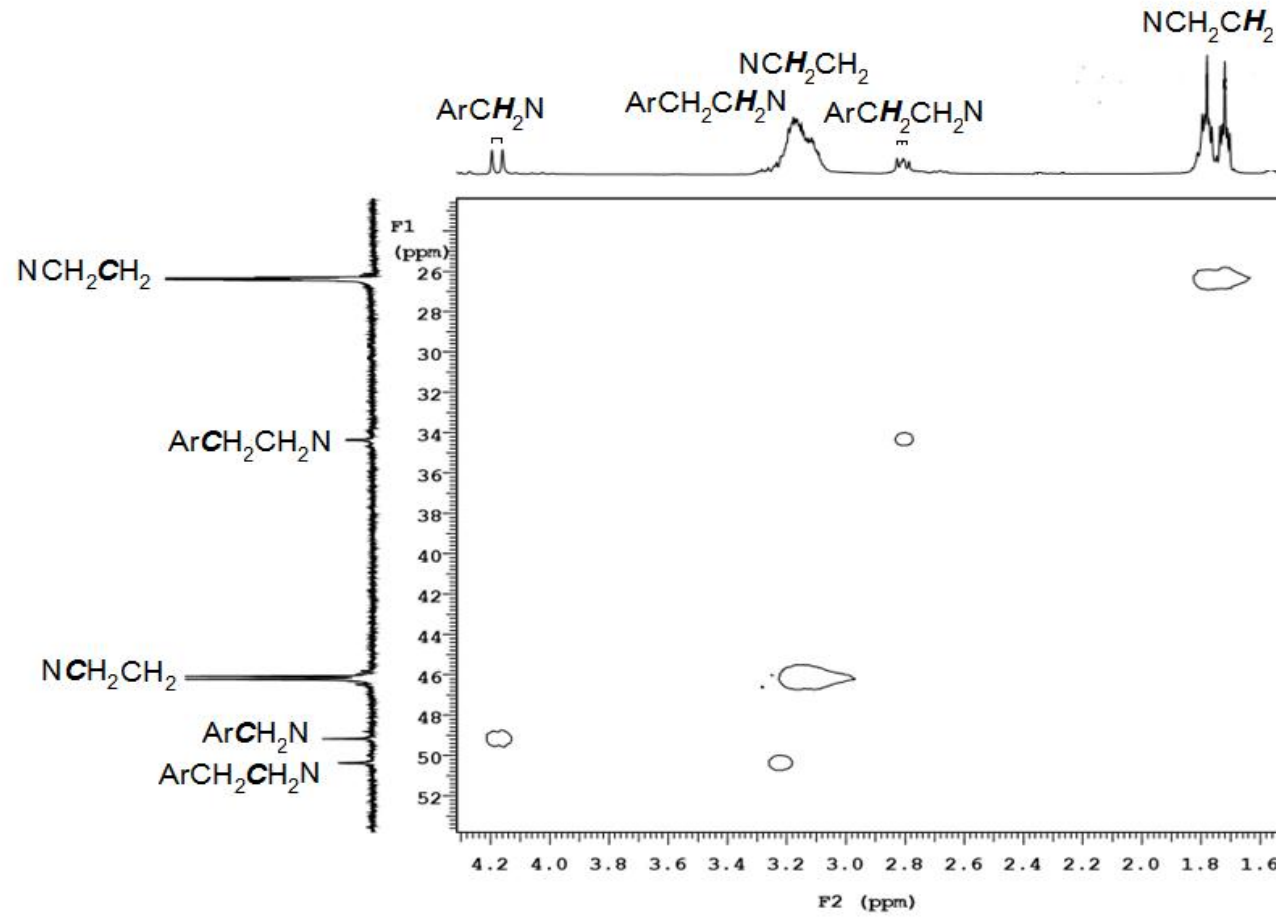
Bileşik (3)' ün HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

180



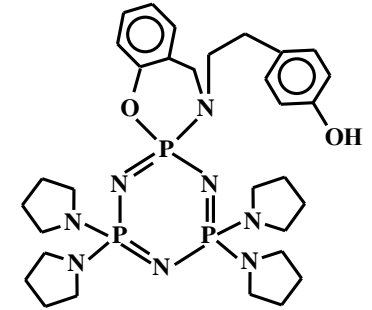
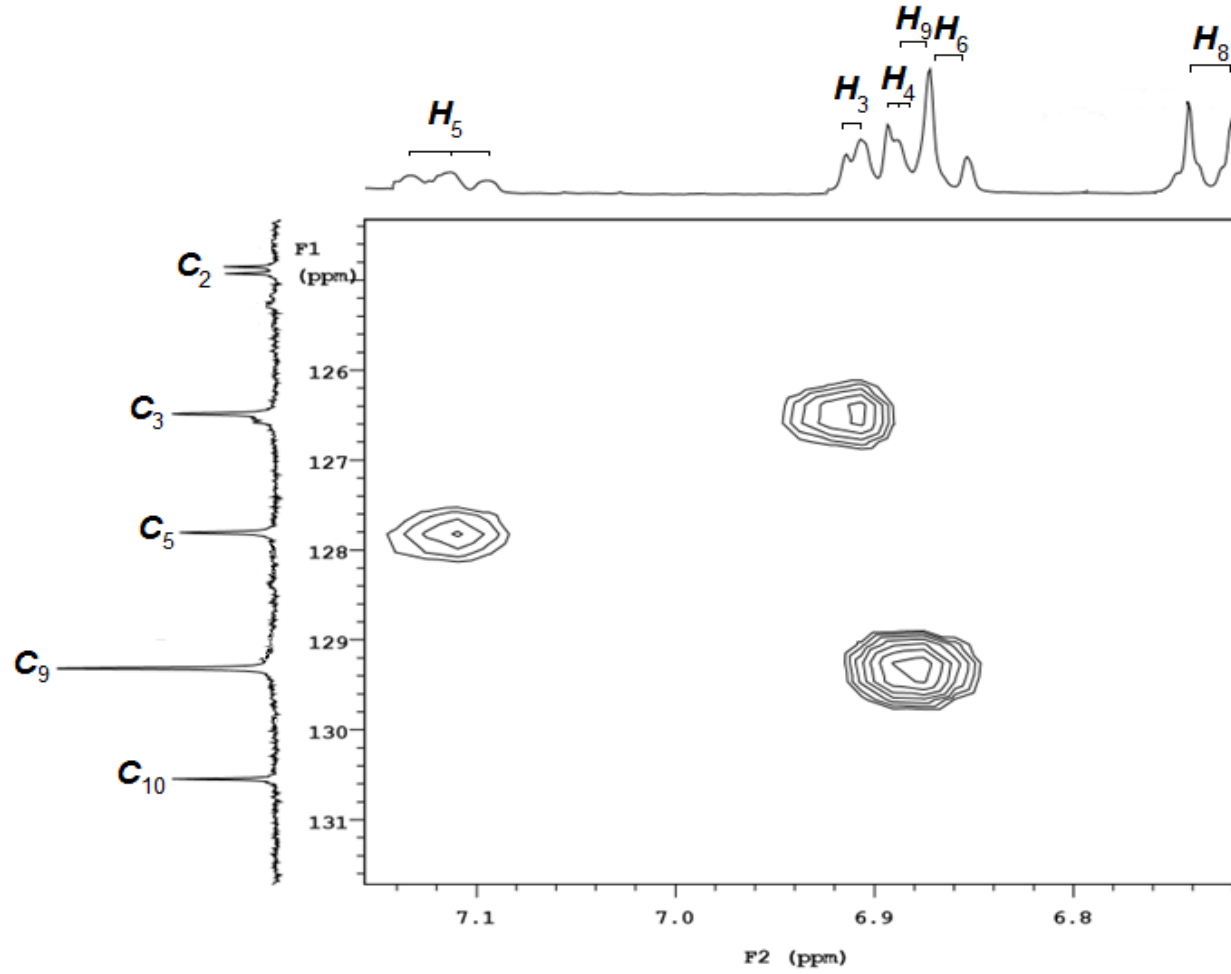
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)



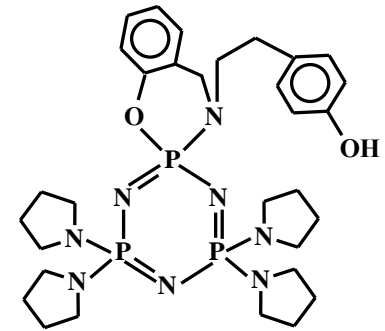
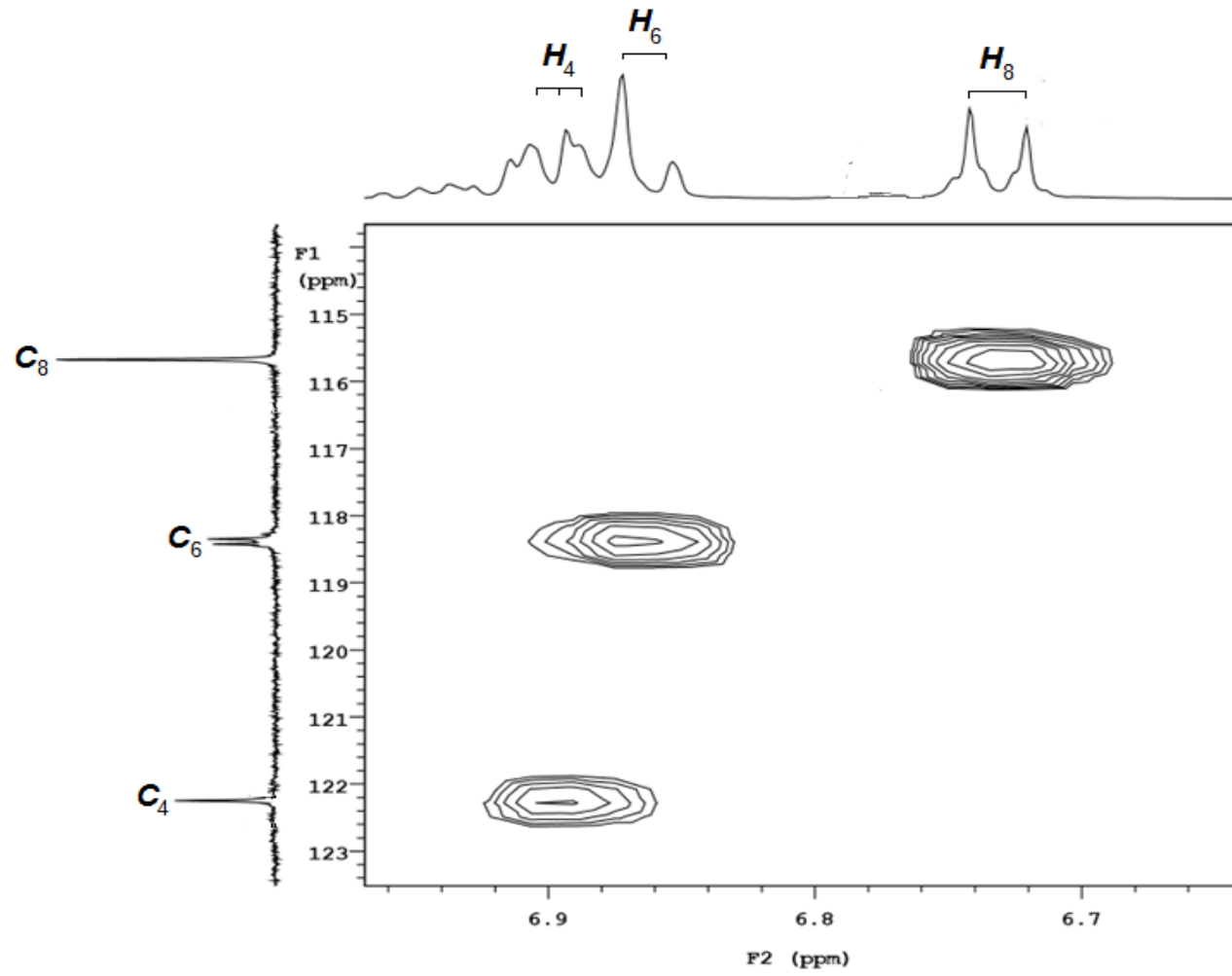
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



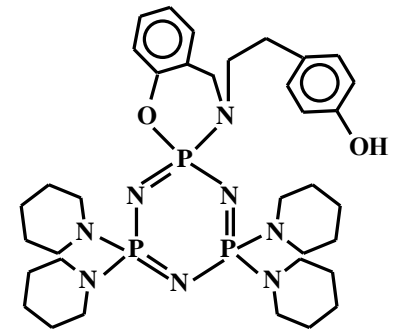
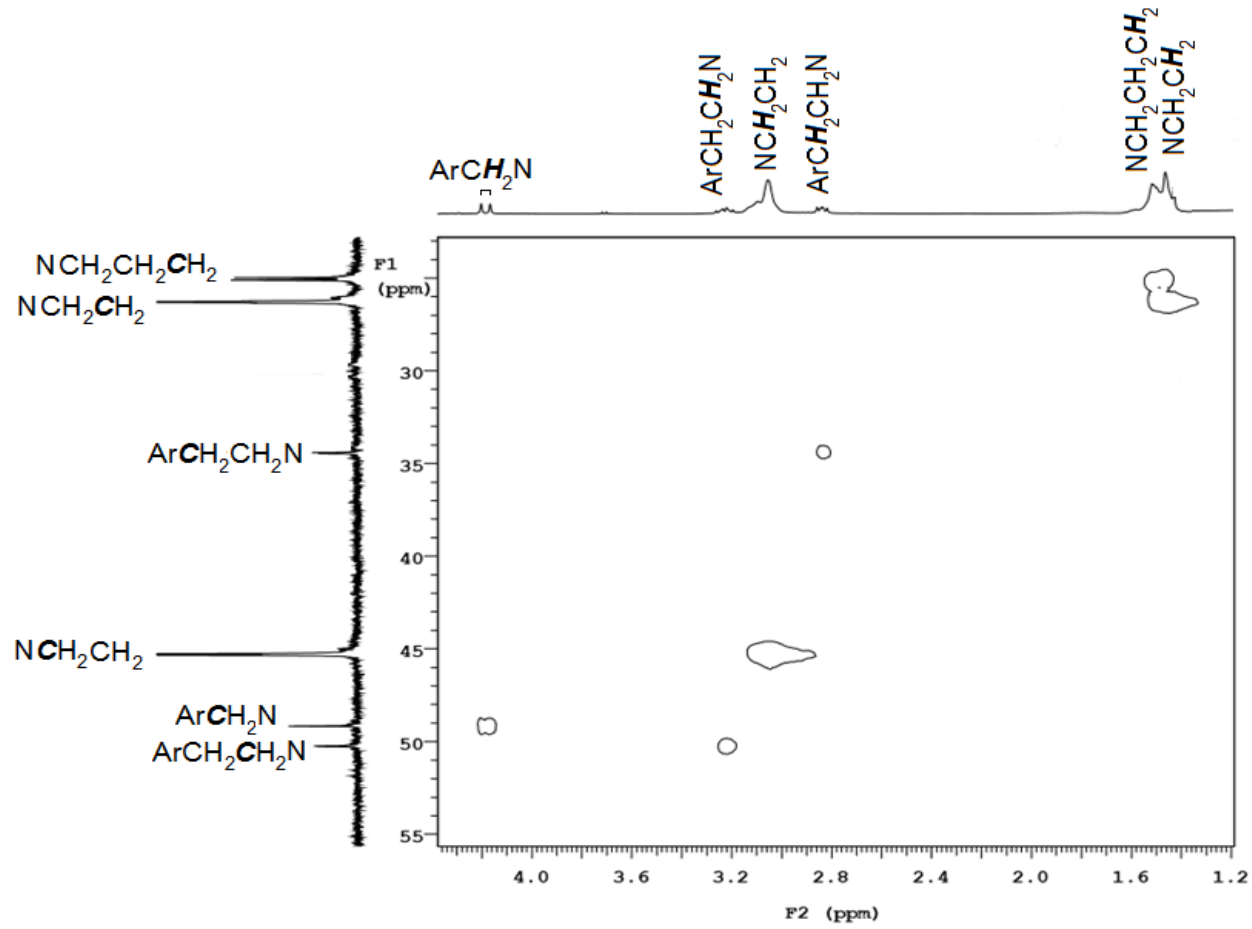
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



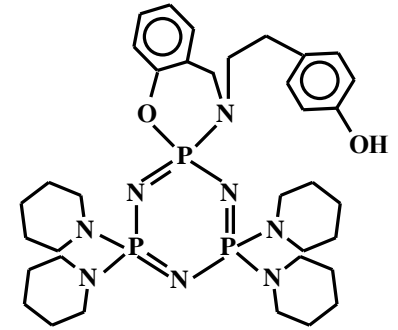
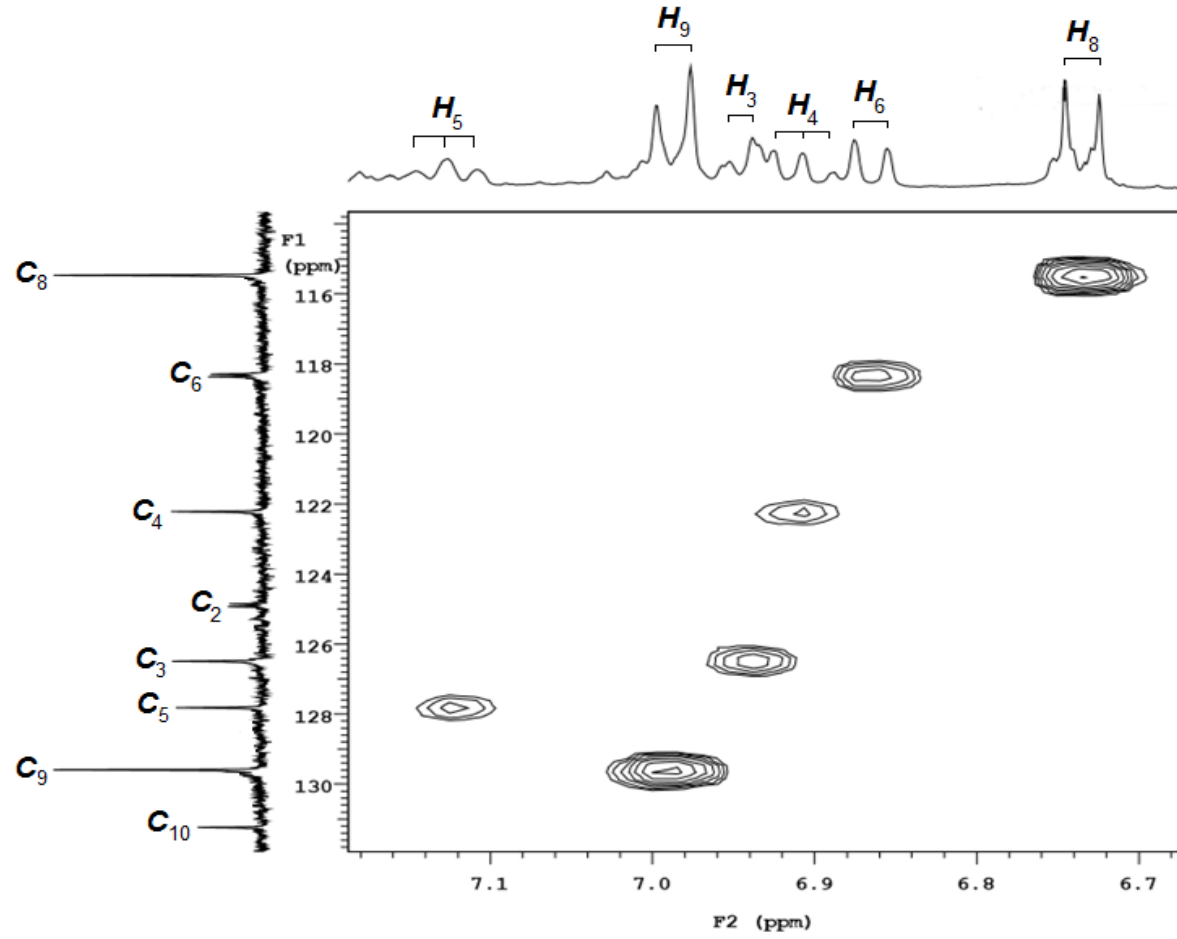
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)'nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)



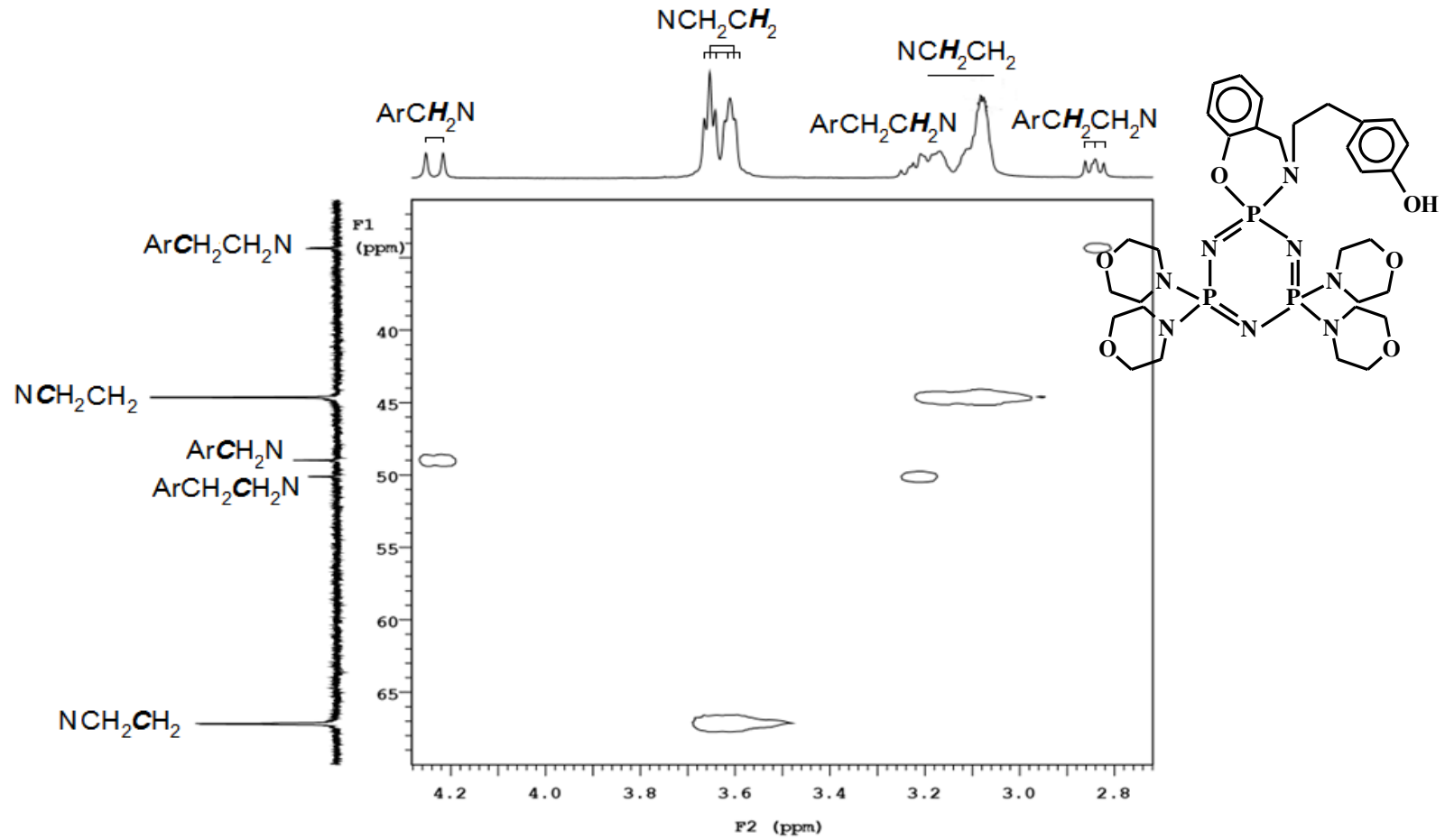
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4b)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



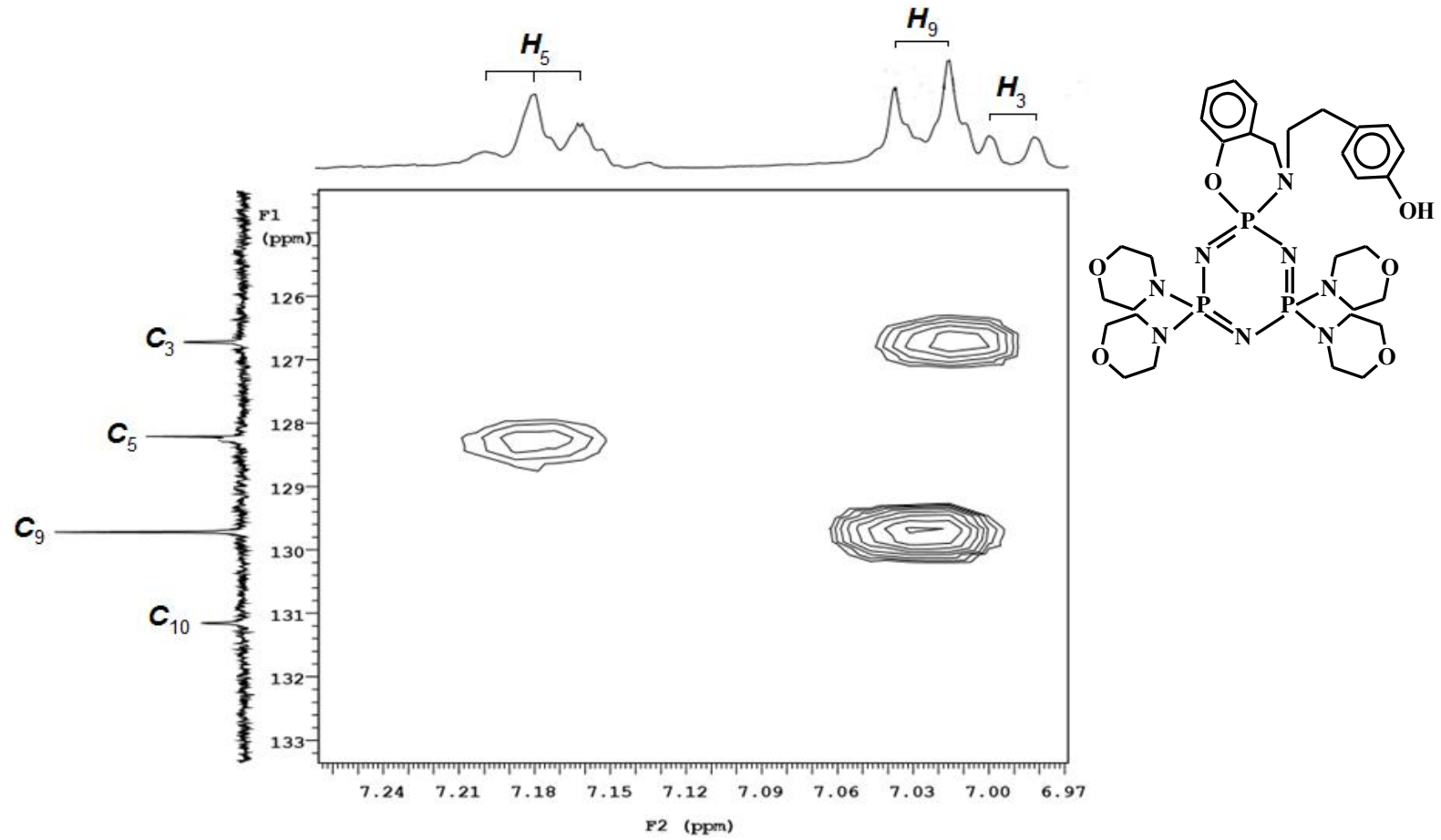
EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

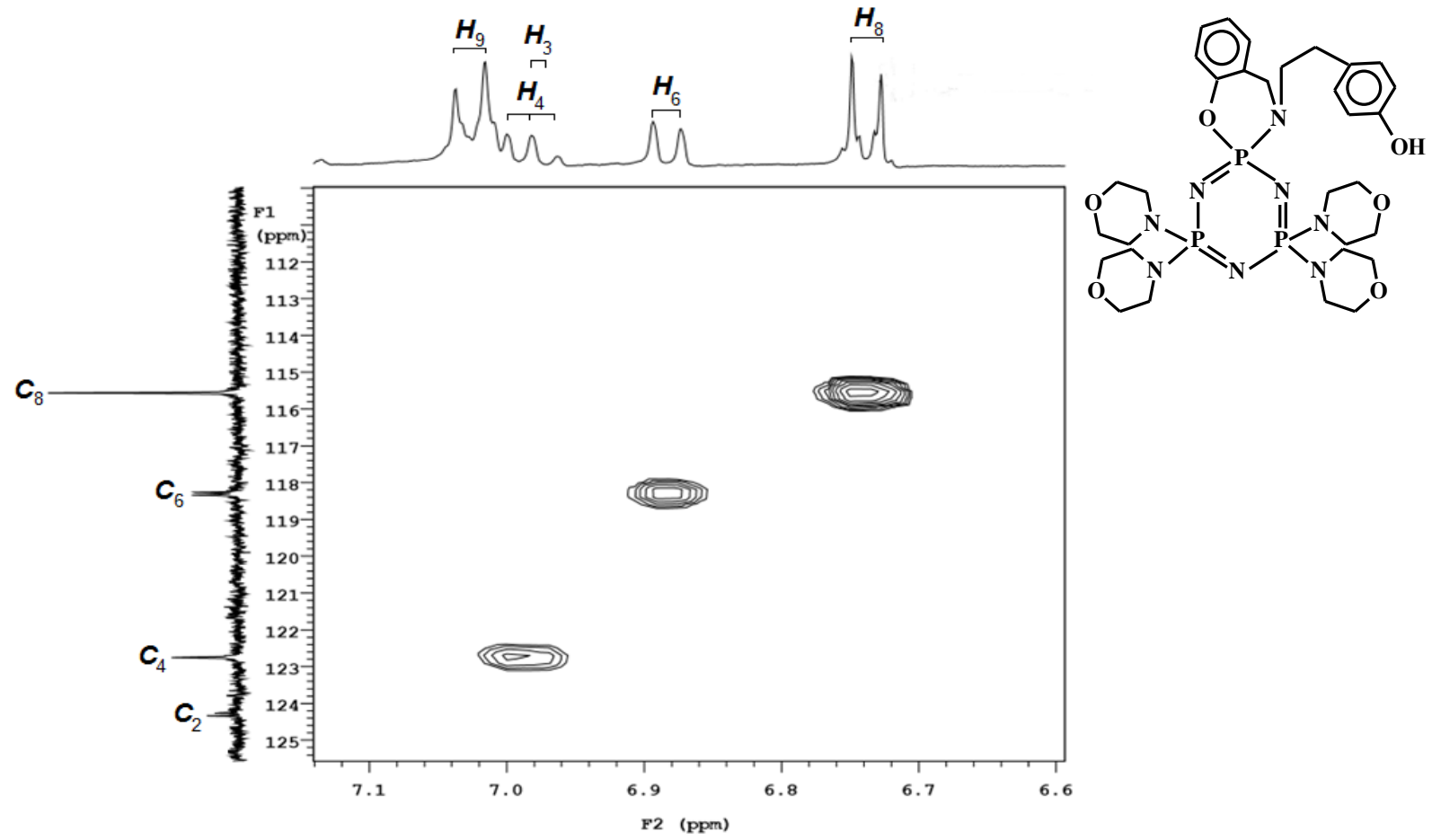
Bileşik (4c)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)





EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

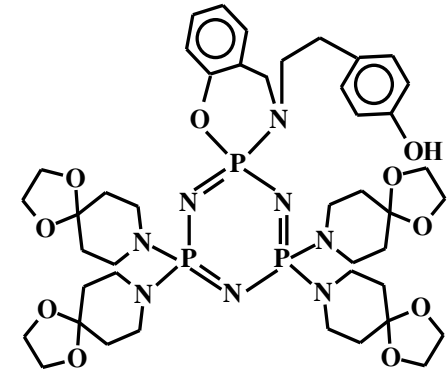
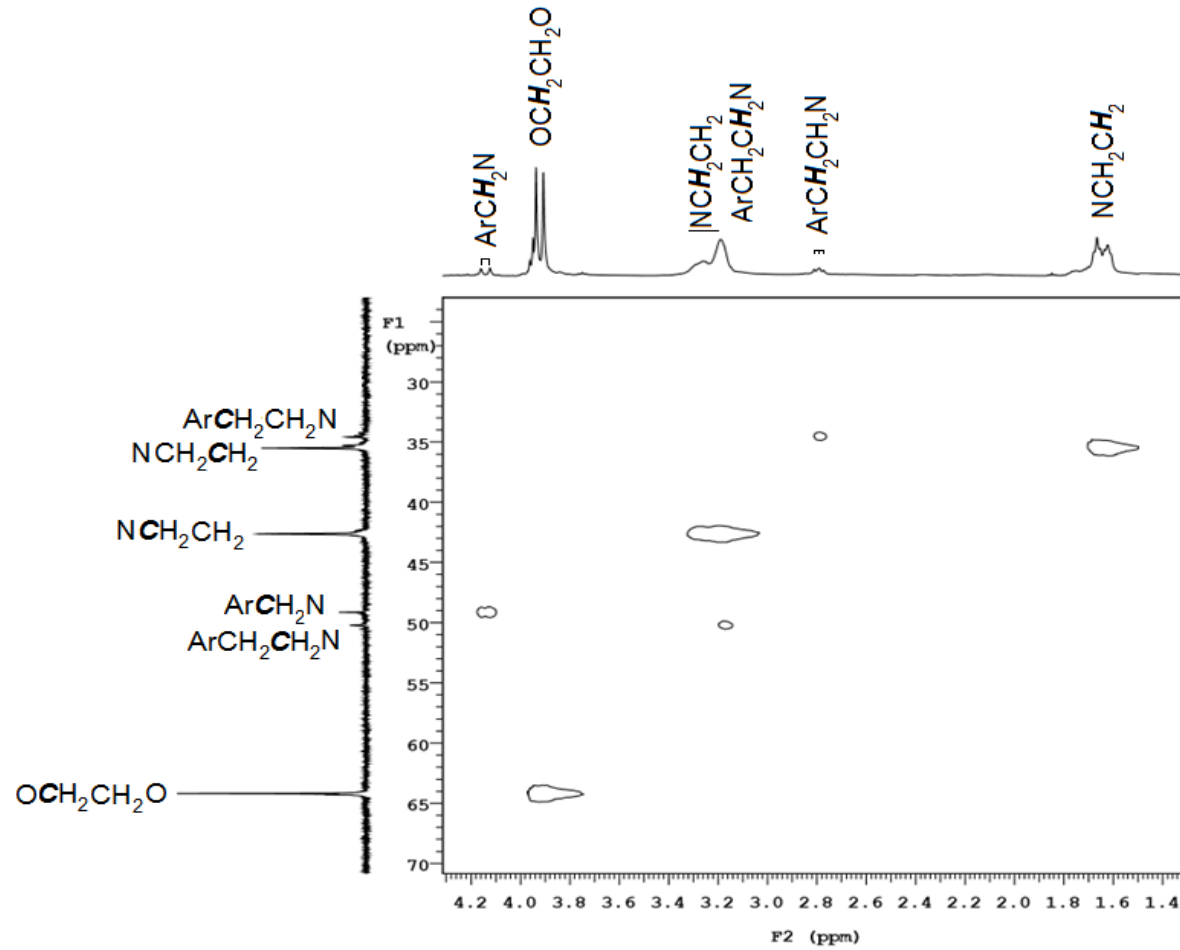
Bileşik (4c)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

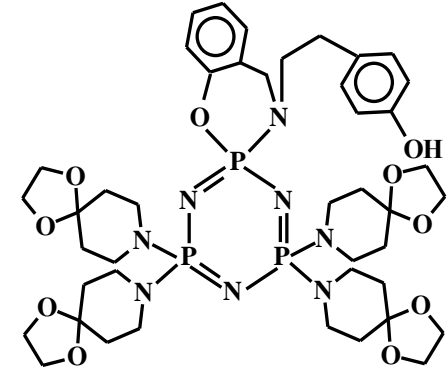
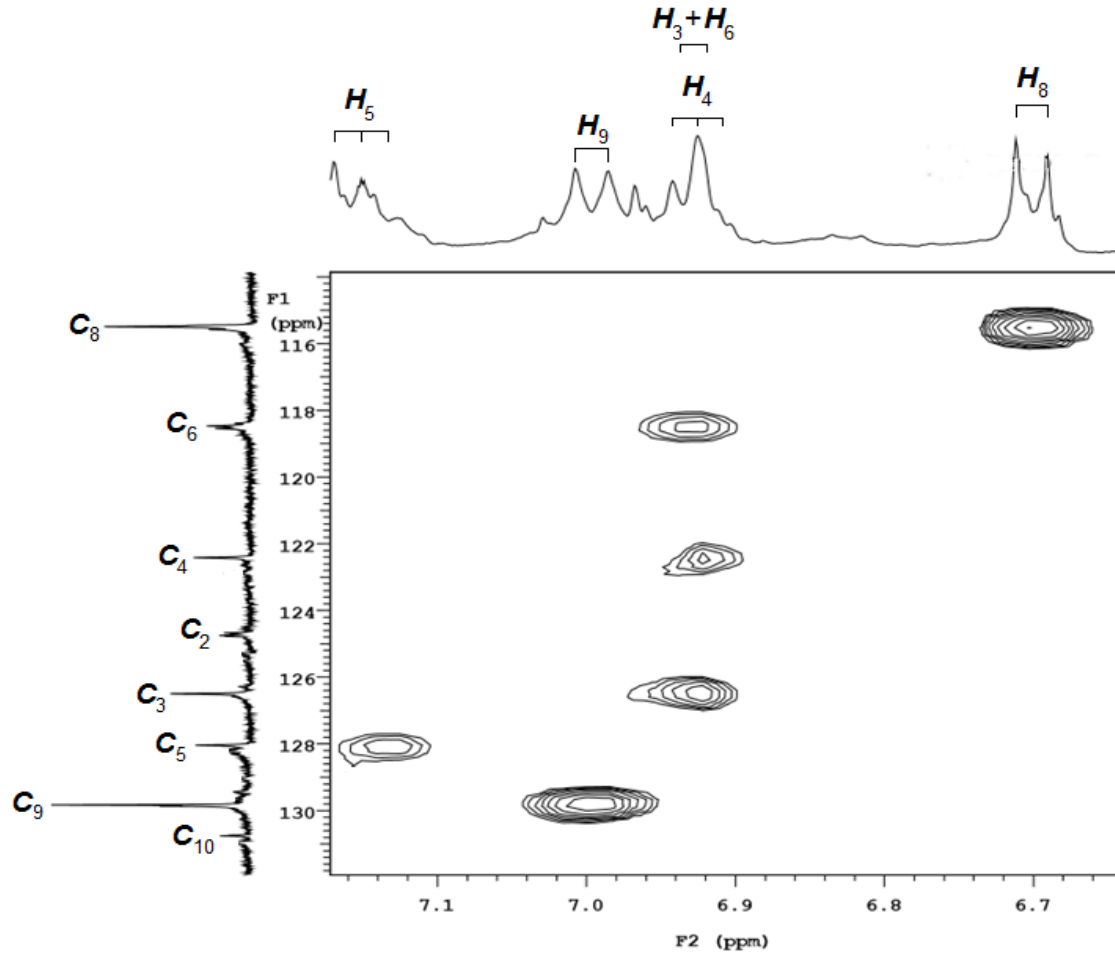
Bileşik (4d)' nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

181



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

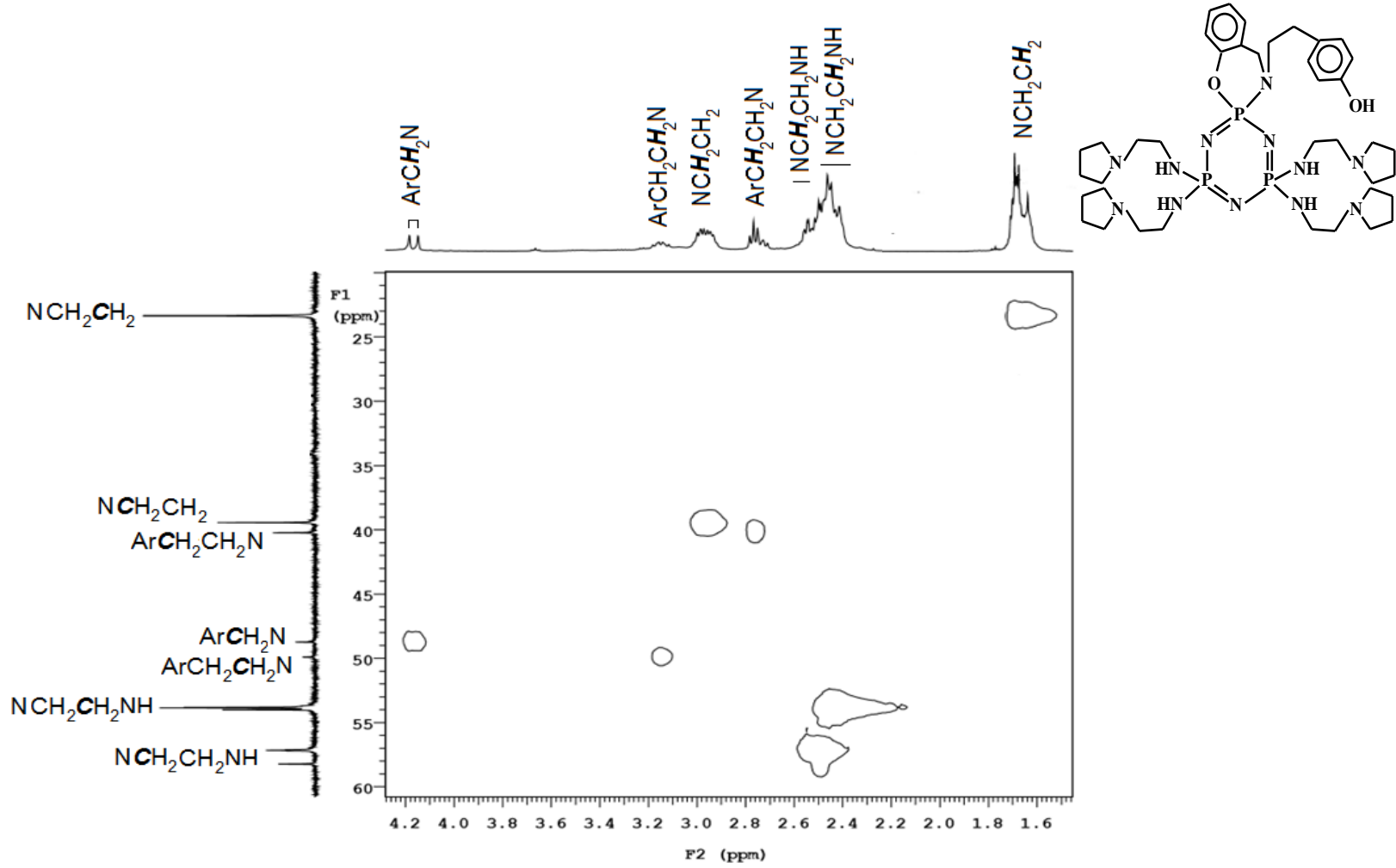
Bileşik (4d)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

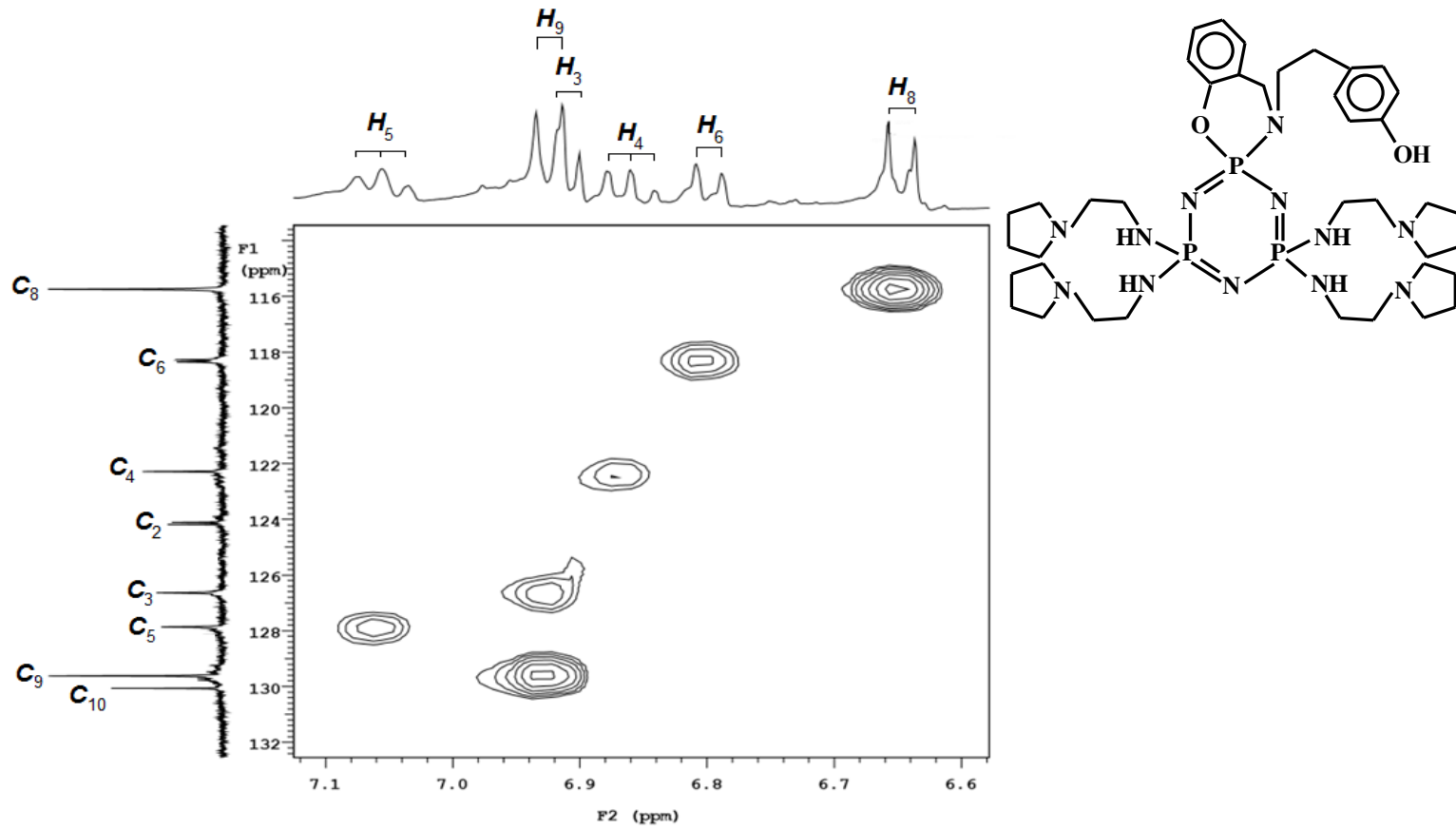
Bileşik (4e)' nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

161



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

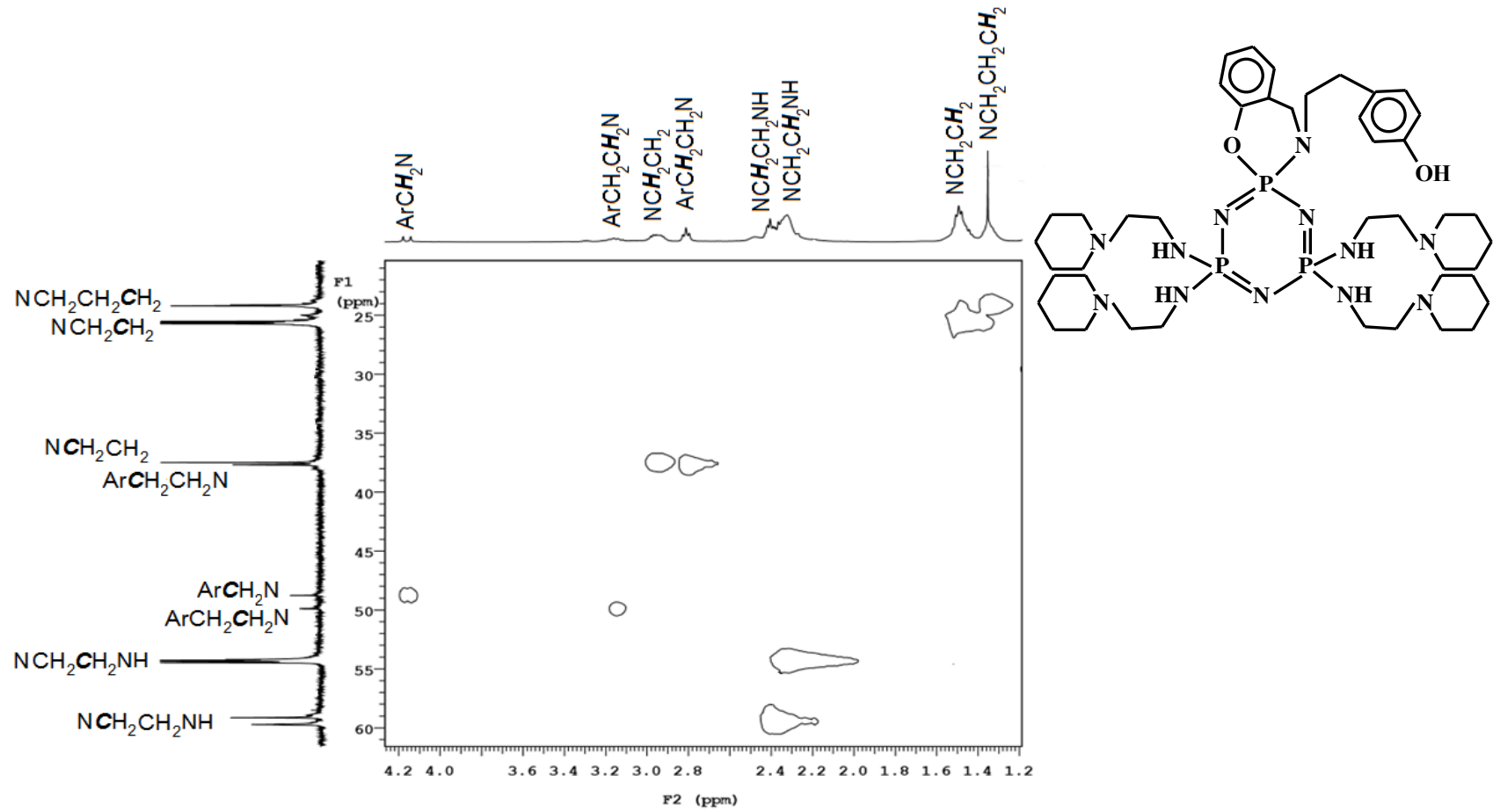
Bileşik (4e)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

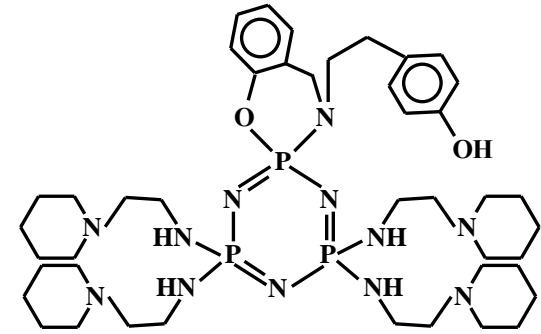
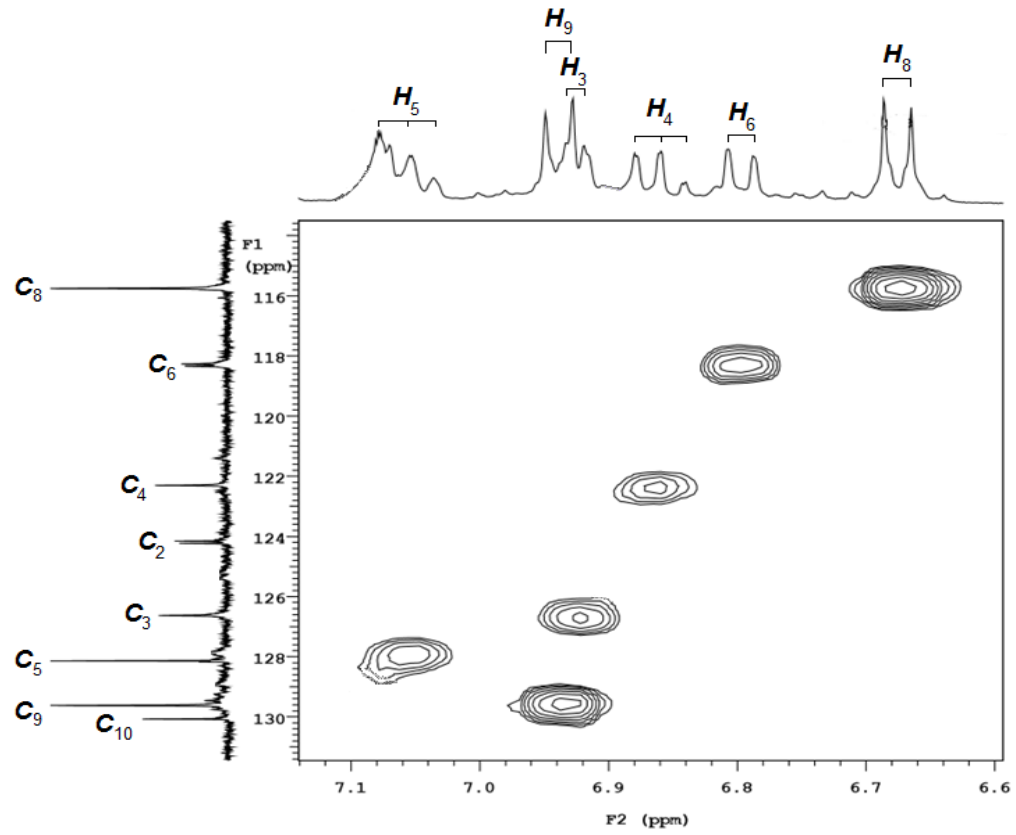
Bileşik (4f)'nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

193



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

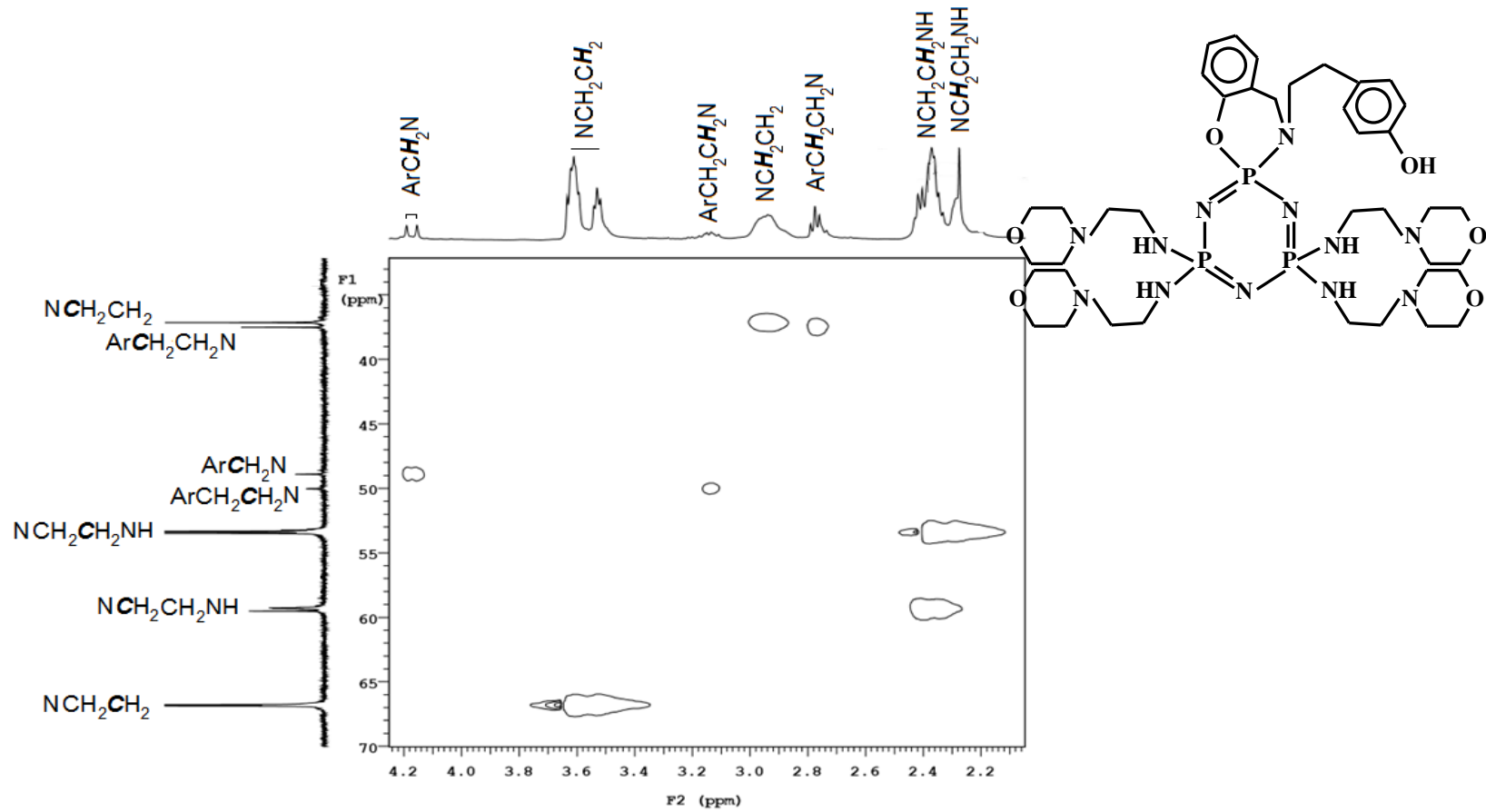
Bileşik (4f)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)



EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4g)' nin HSQC Spektrumu (Alifatik Bölge)

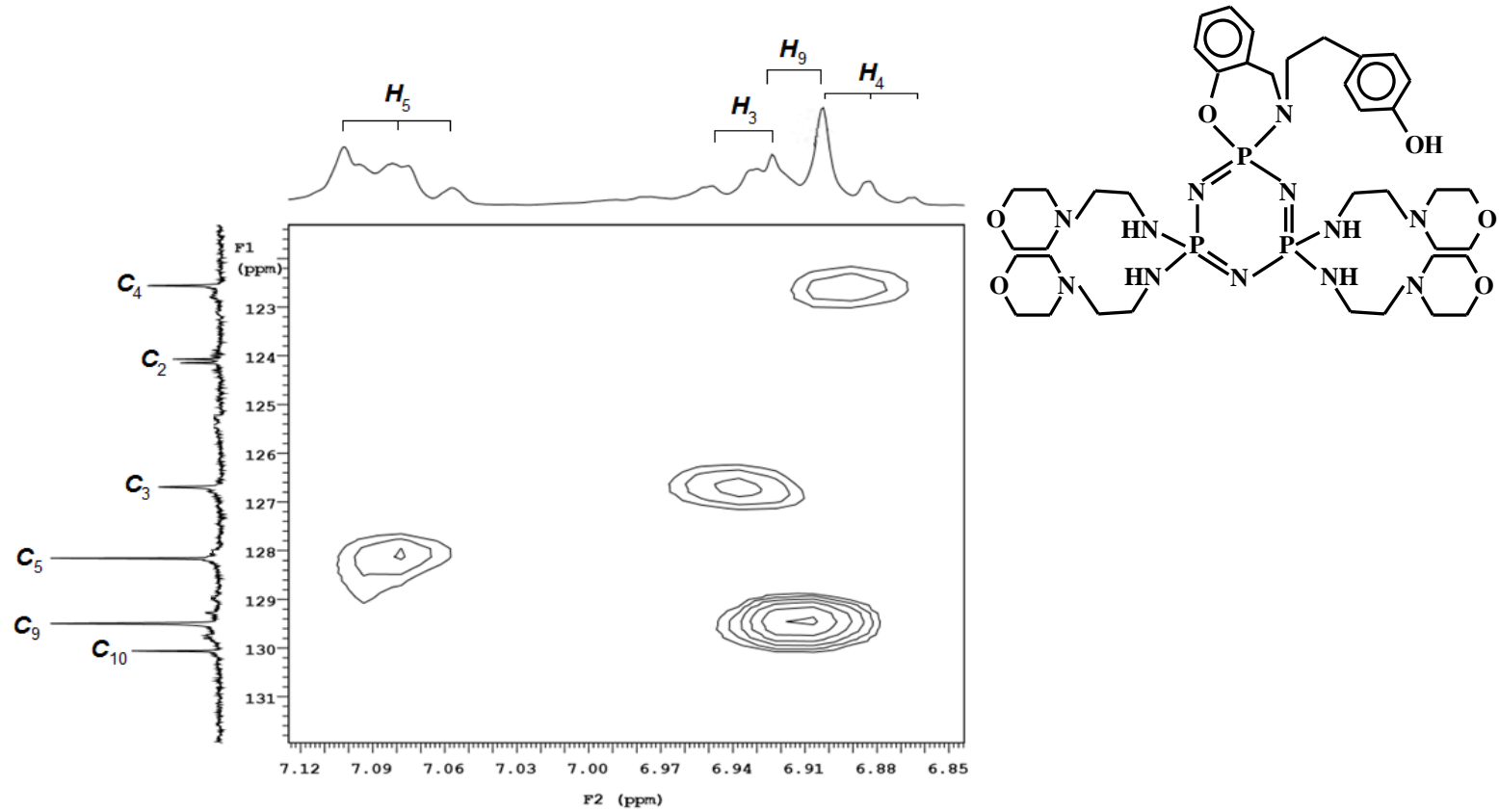
195





EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

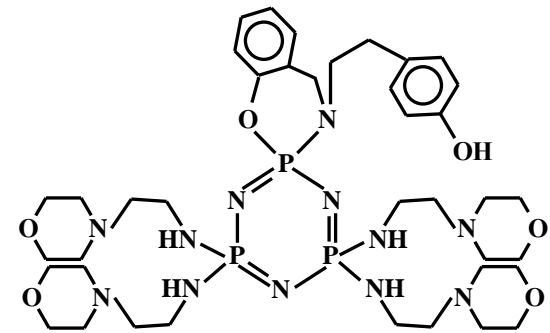
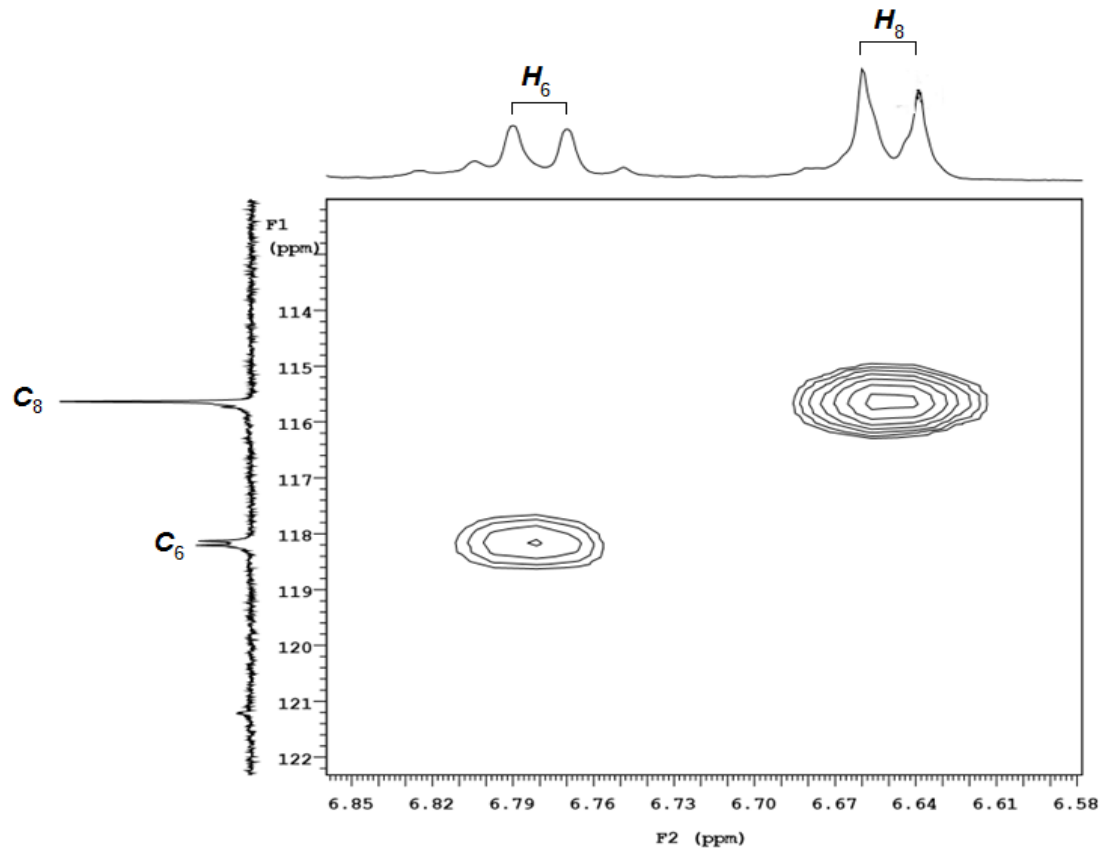
Bileşik (4g)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

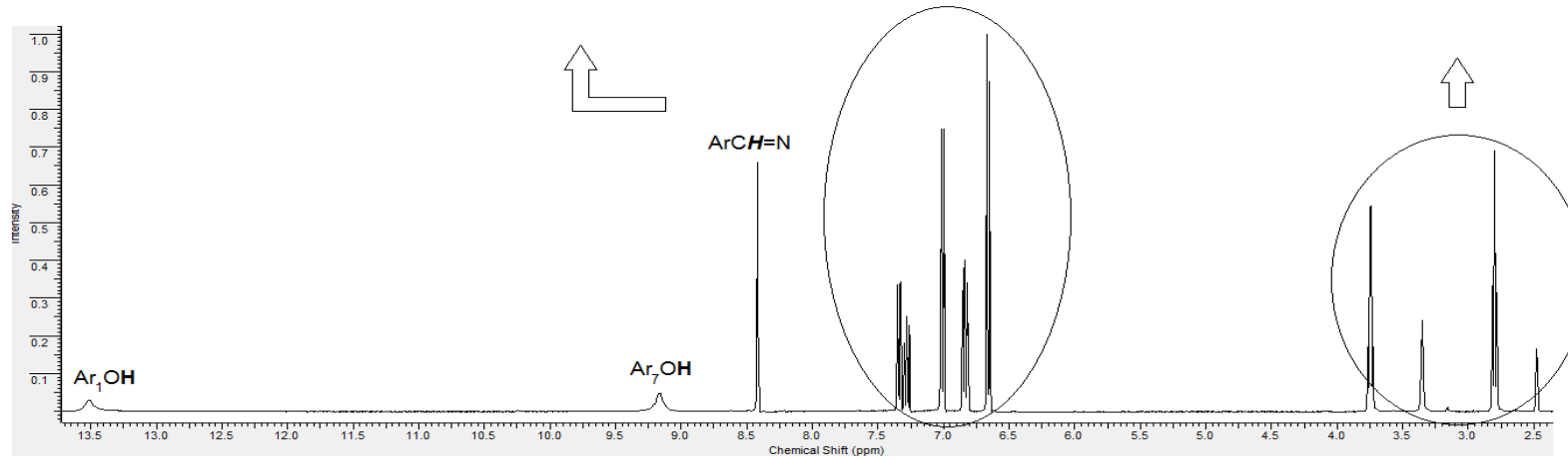
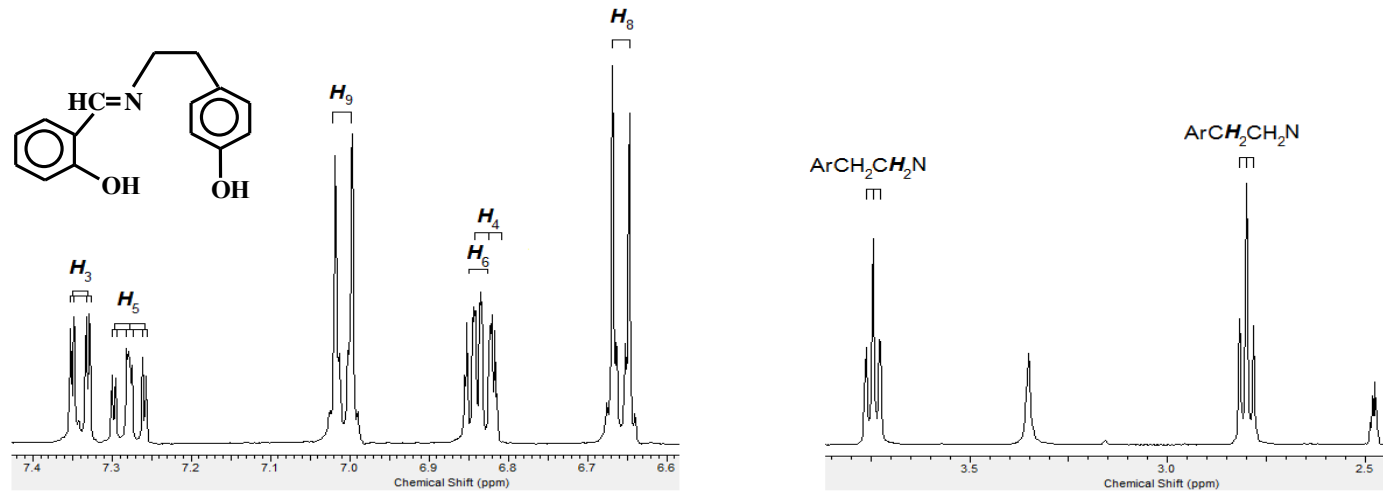


EK-5 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (4g)' nin HSQC Spektrumu (Aromatik Bölge)

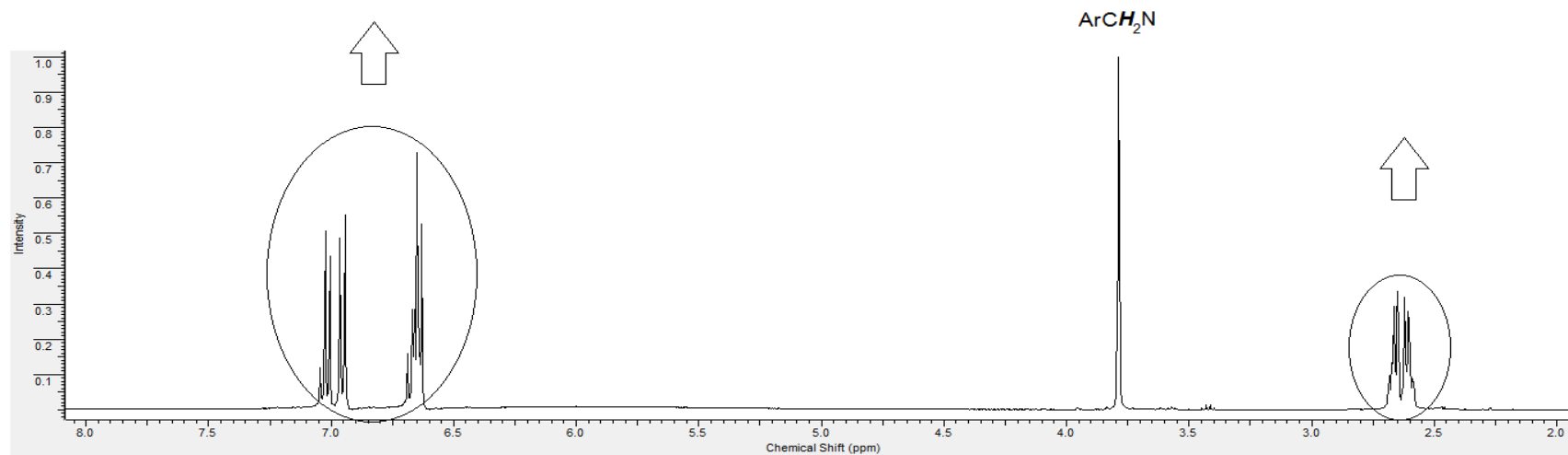
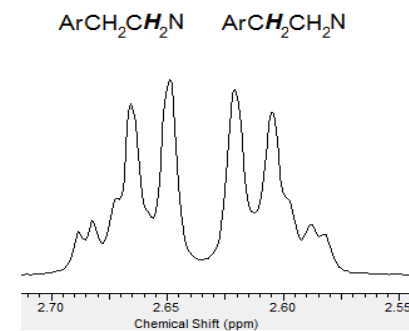
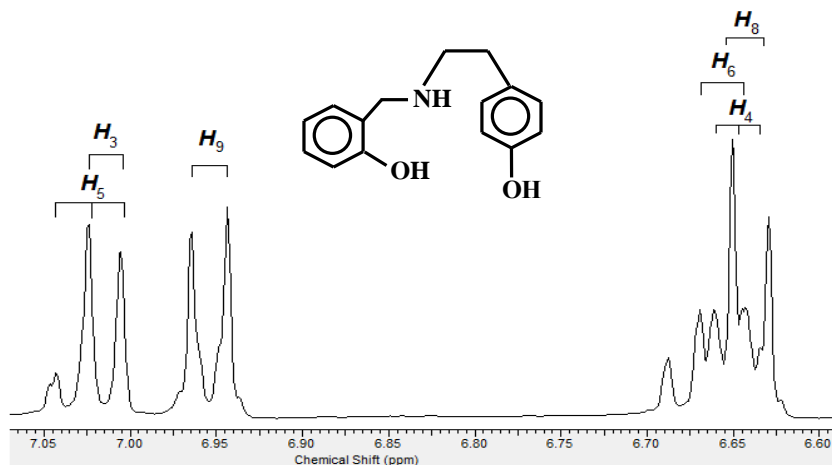
197



**EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları**Bileşik (1)'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

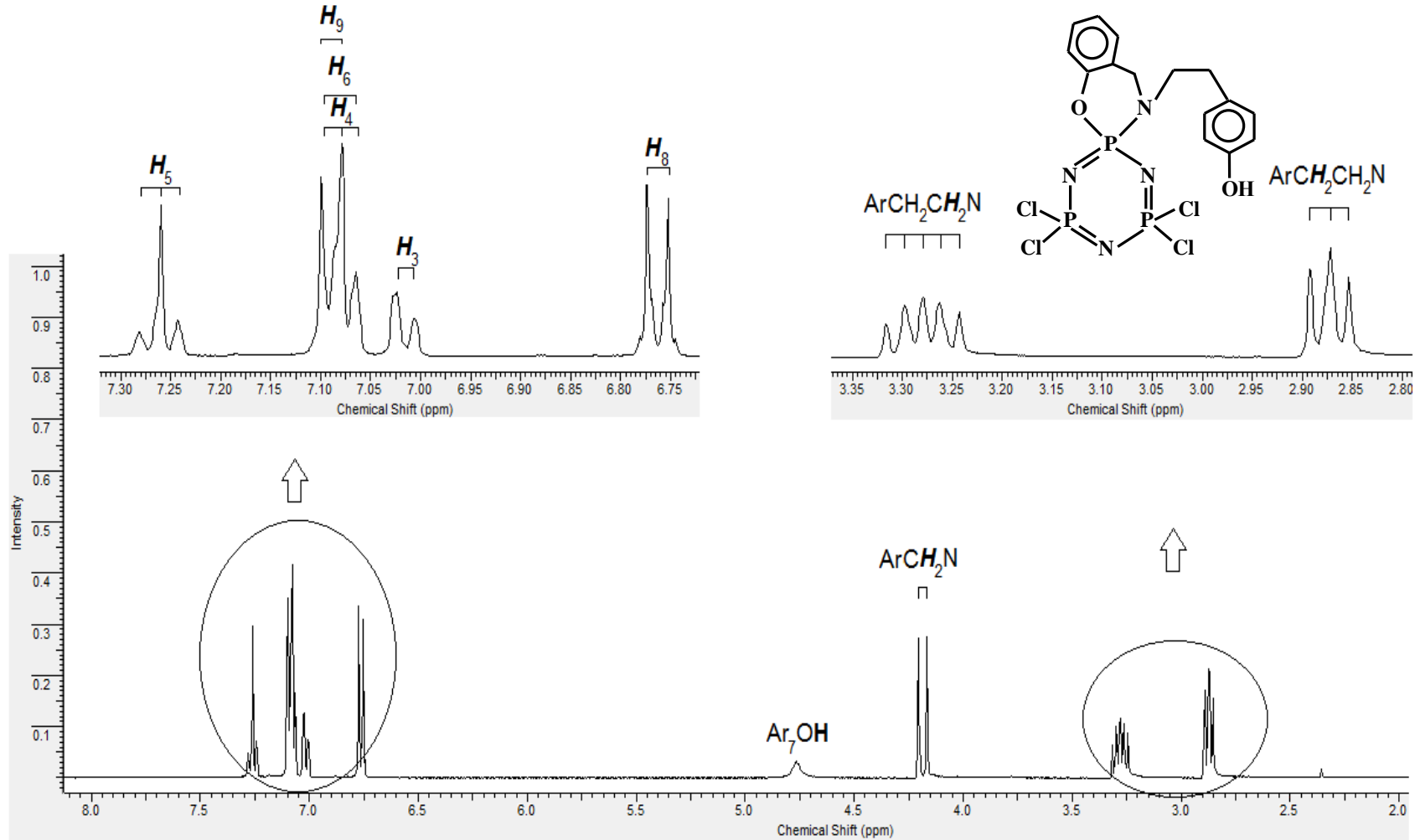
EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (2)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



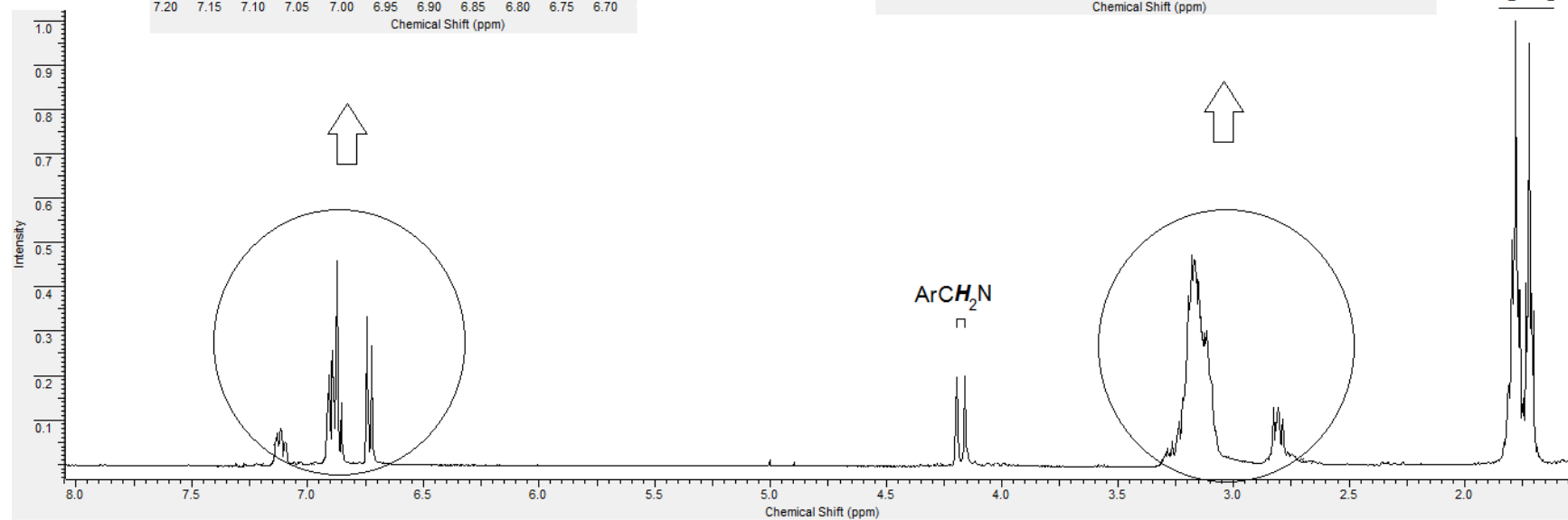
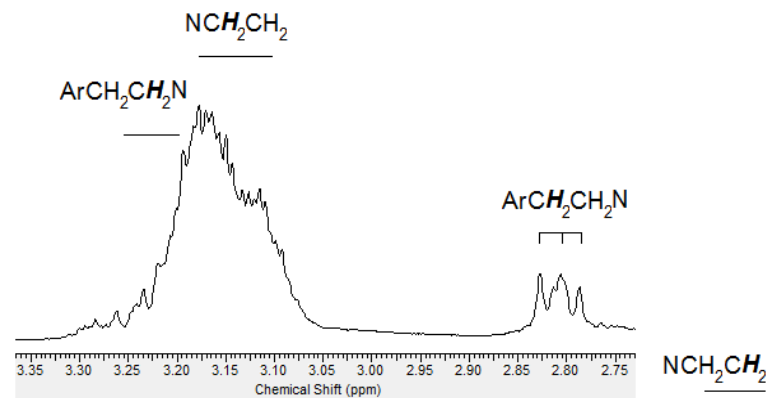
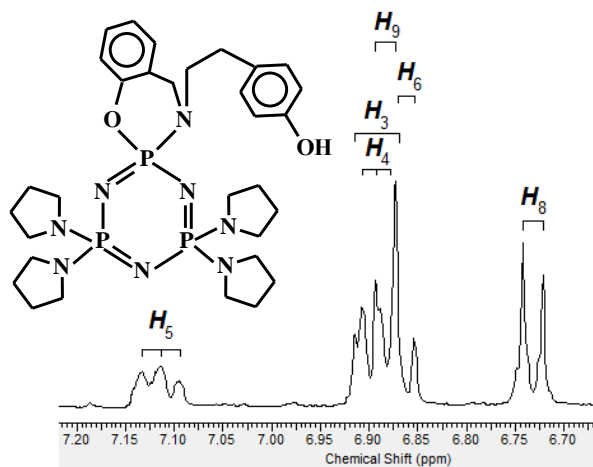
EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (3)'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



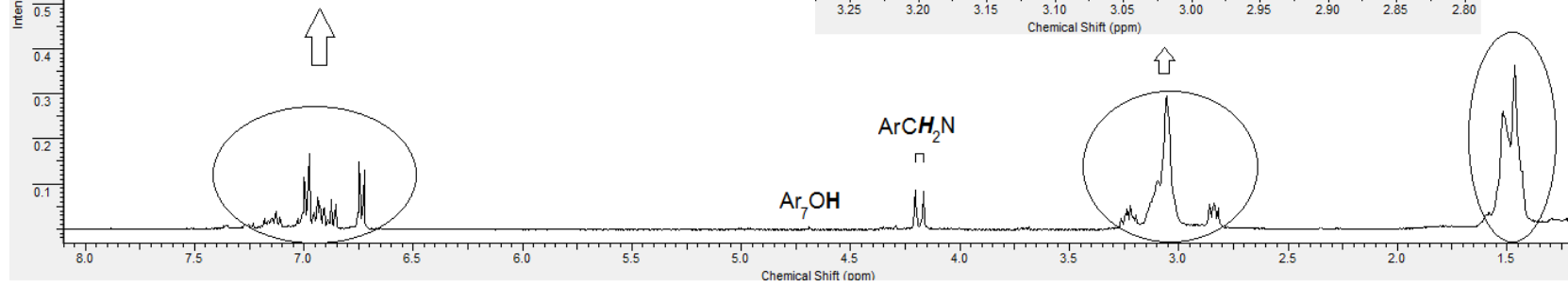
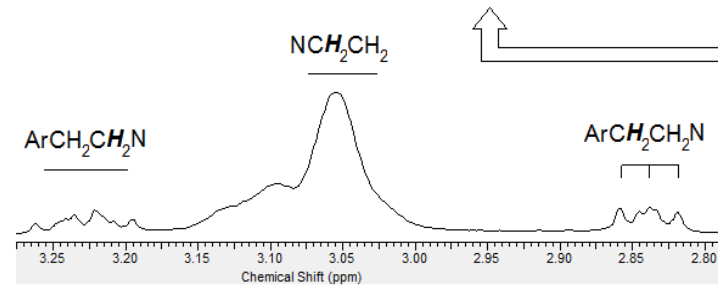
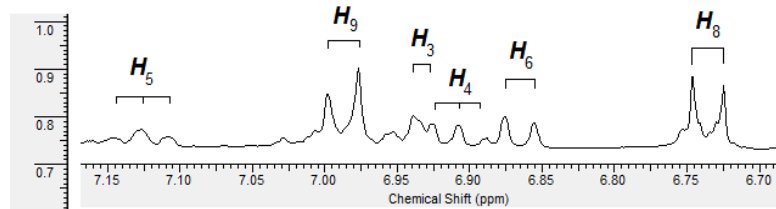
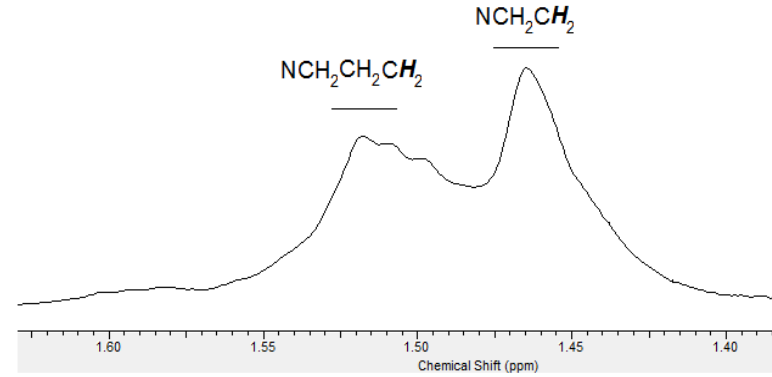
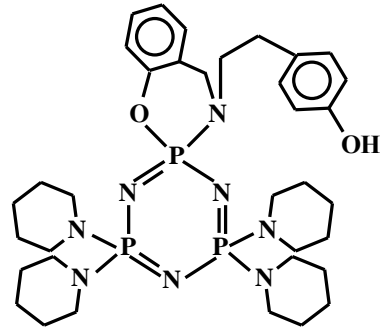
EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4a)'nın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

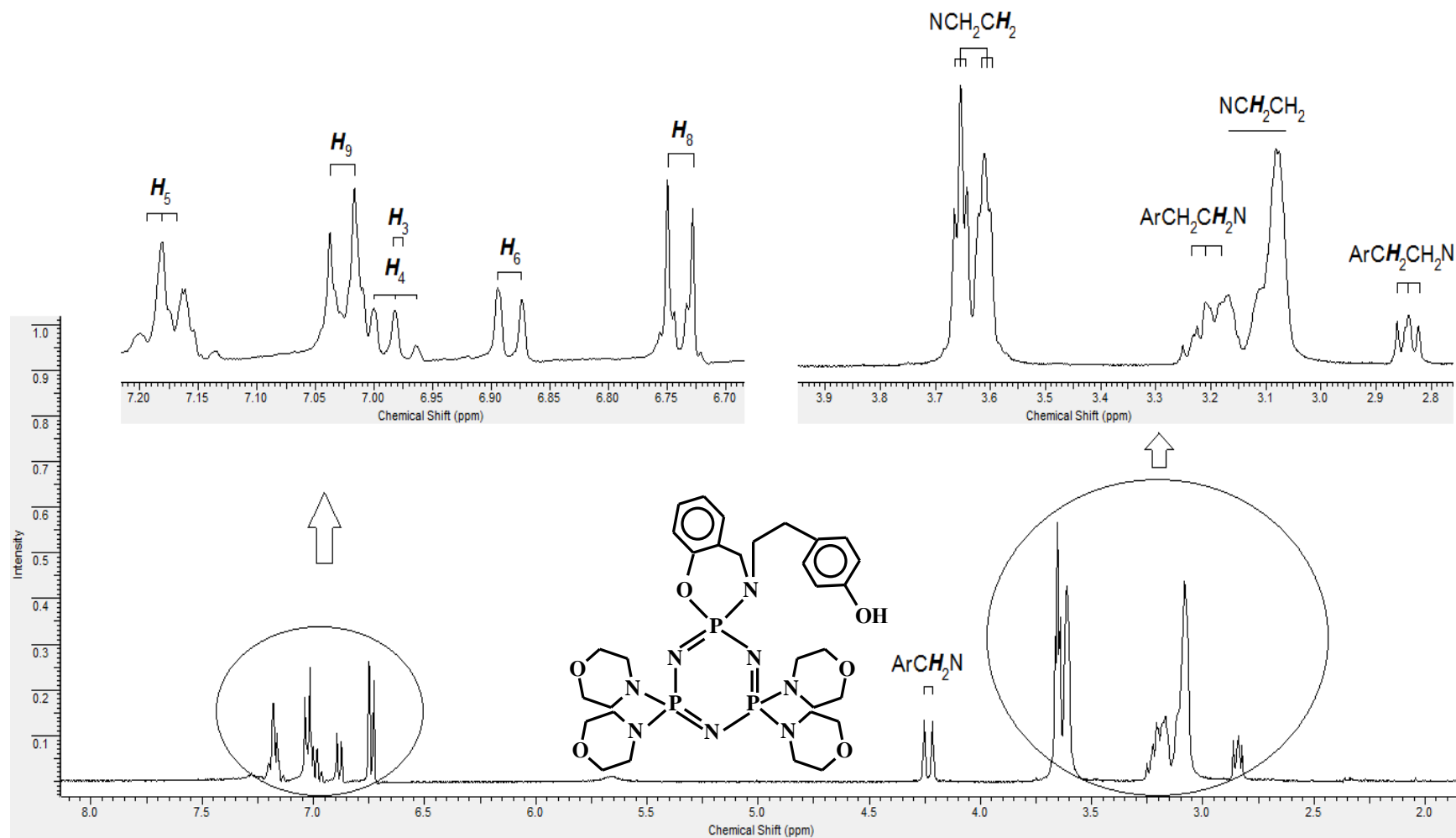
Bileşik (4b)'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4c)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

203

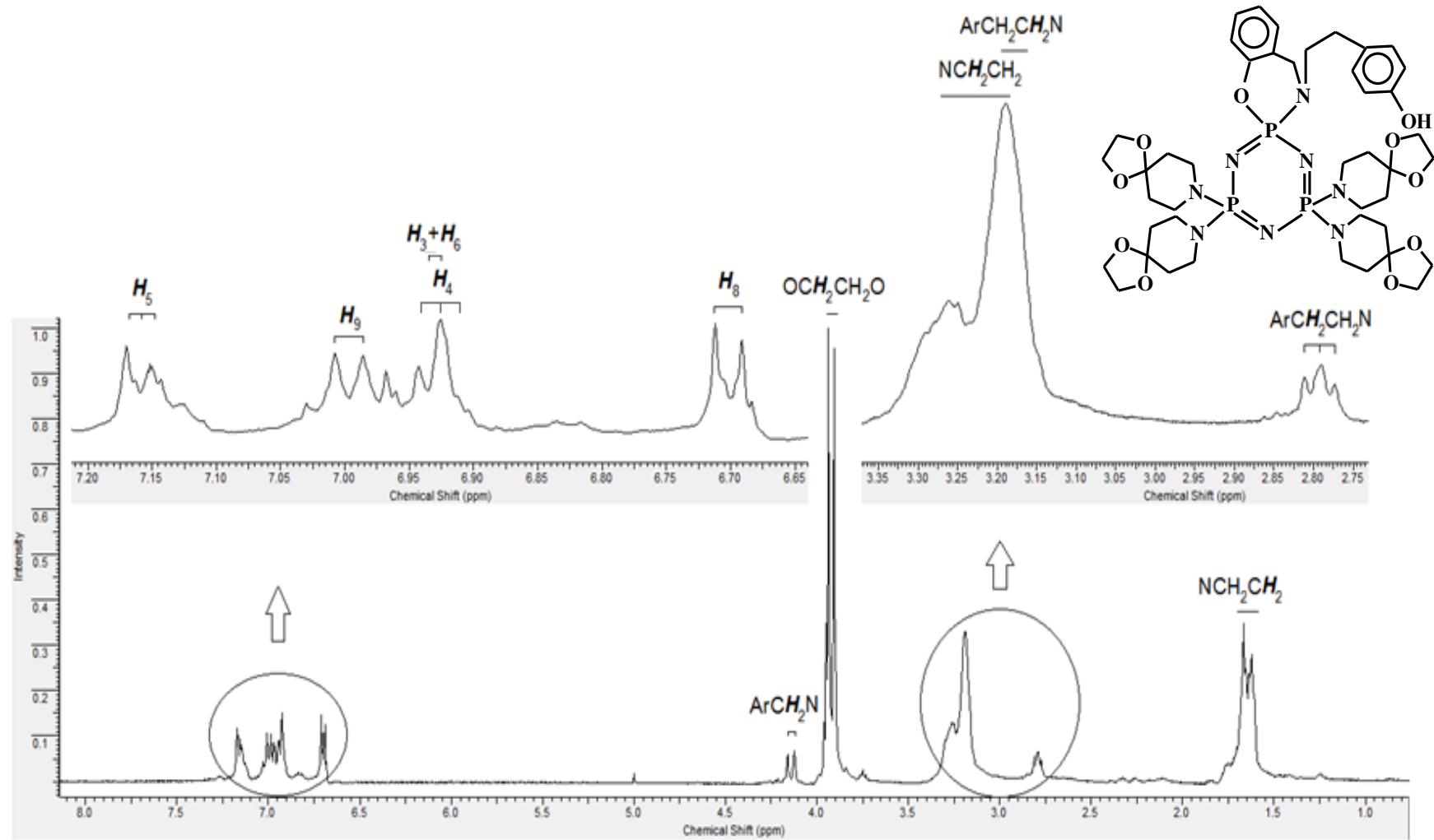




EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

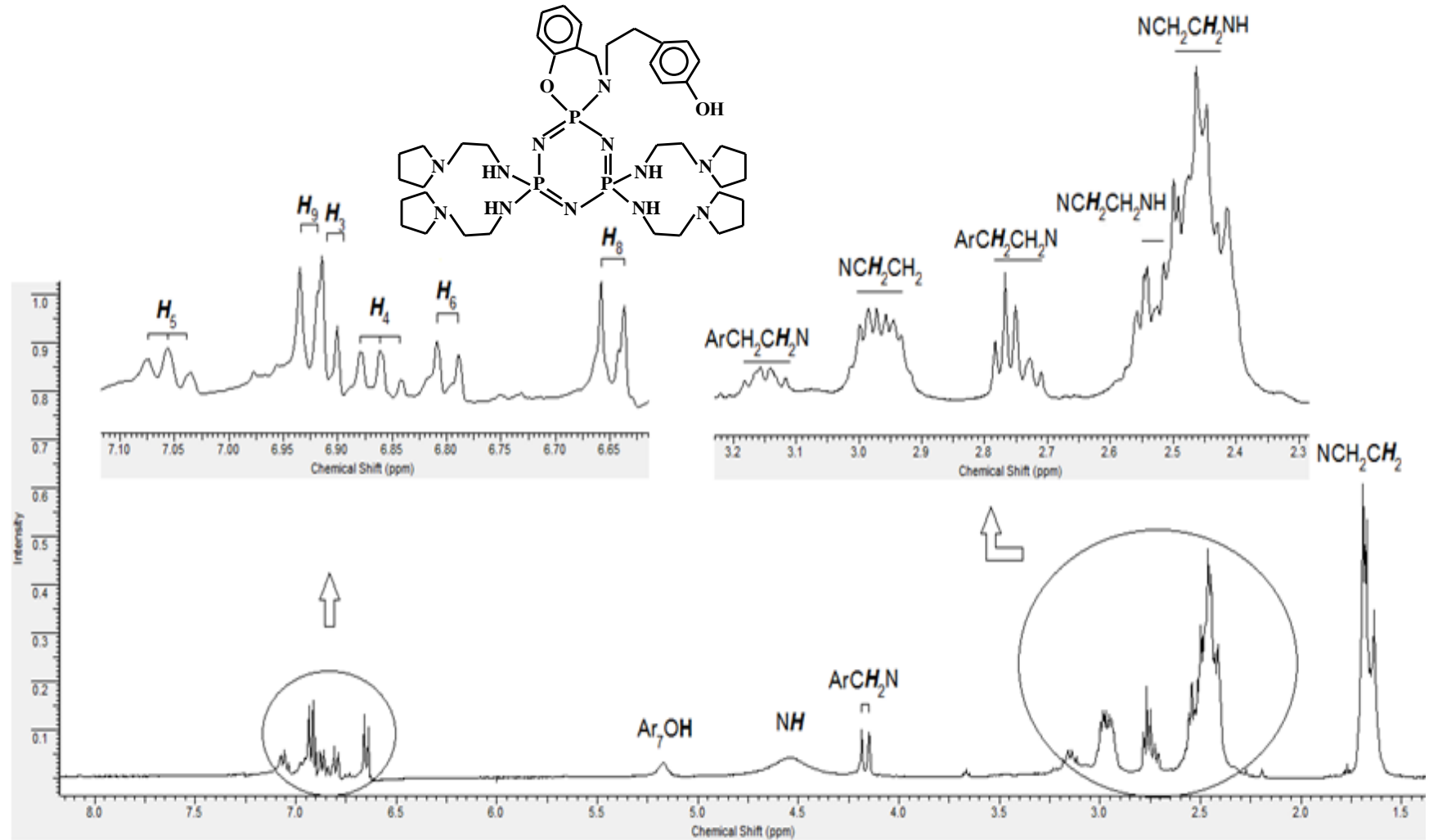
Bileşik (4d)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

204



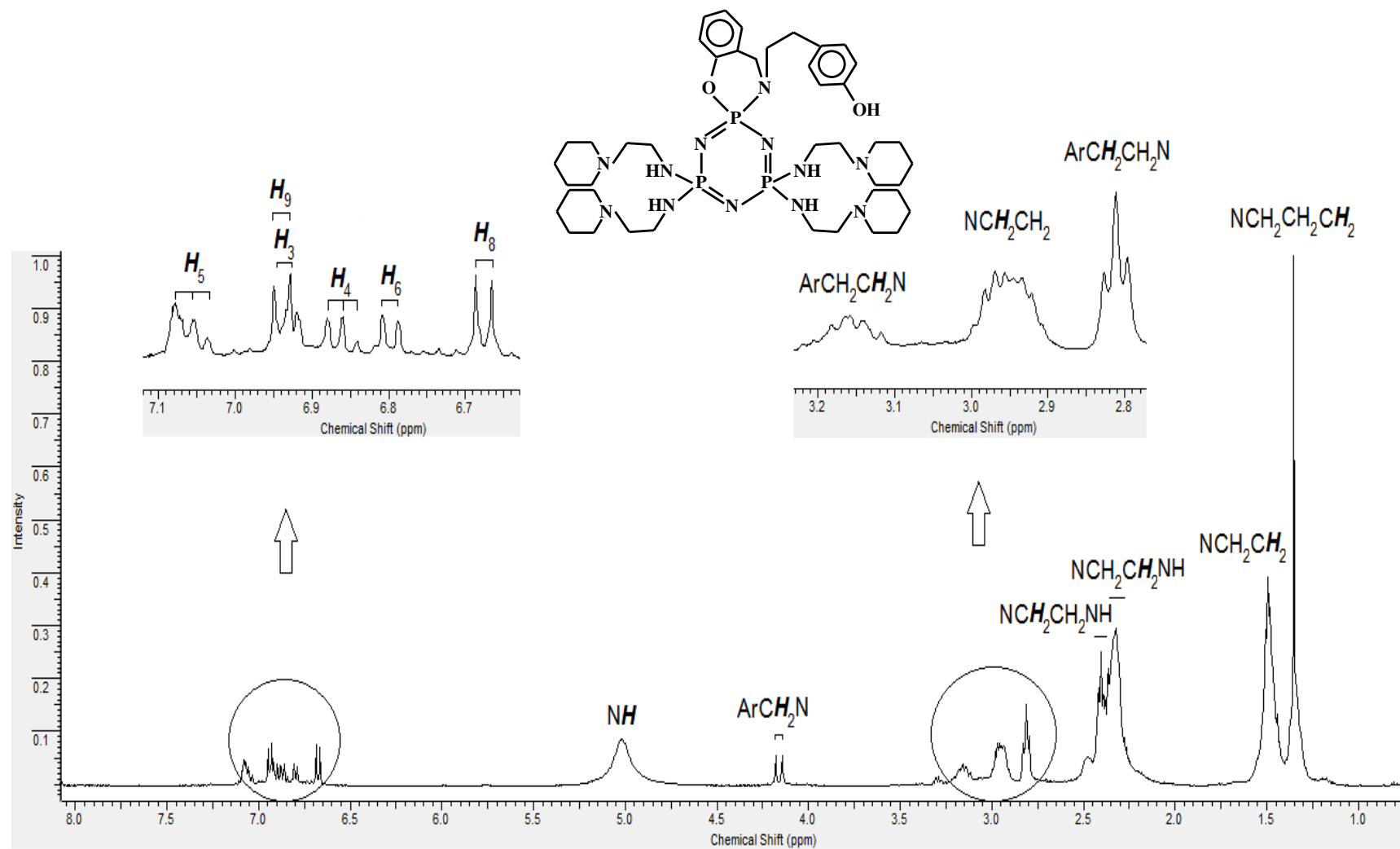
EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4e)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



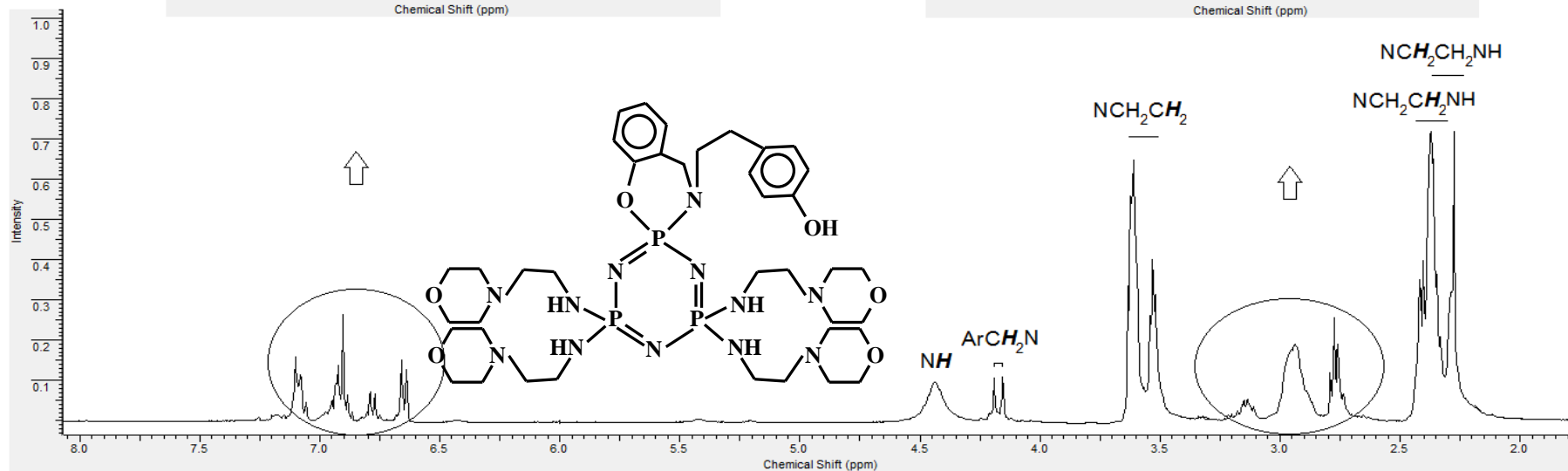
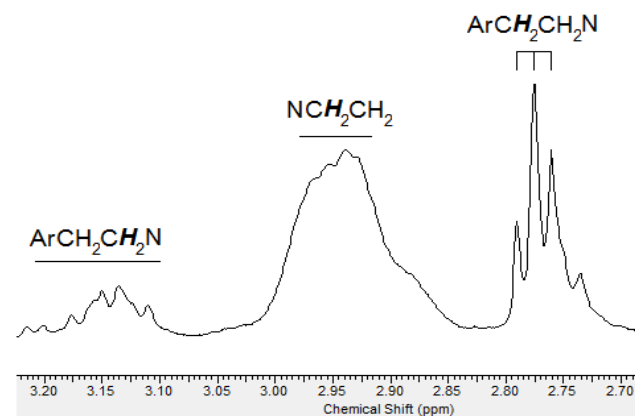
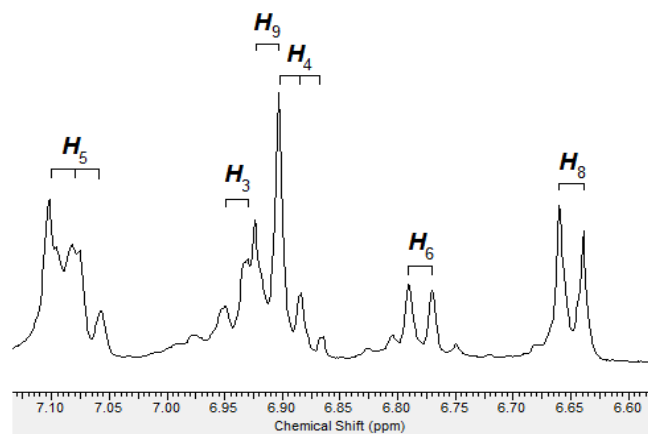
EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (4f)' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



EK-6  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**4g**)'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Serhan PEKTAŞ

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 29/12/1988

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Dr. Binnaz Dr. Rıdvan Ege Anadolu Lisesi (2002-2006)

Lisans : Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği  
Bölümü (Almanca) (2006-2012)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim  
Dalı (Eylül 2012- Temmuz 2015)

Makaleleri :

- 1) Zeyrek, C. T., Bilge Koçak, S., Ünver, H., Pektaş, S., Başterzi, N. S., Çelik, Ö. 2015. Combined Experimental and Density Functional Studies of 2-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethyliminomethyl]phenol, J. Mol. Struct. Revizyon için gönderildi.

Bildirileri :

- 1) TUCr2014 4th National Crystallographic Meeting with International Participation (17-19 May 2014), Diyarbakır, Dicle University; Fırat Anğay, Ömer Çelik, Celal Tuğrul Zeyrek, Selen Bilge Koçak, Nisan Sevin Başterzi, Serhan Pektaş, ‘‘Synthesis, Single-Crystal X-ray Diffraction and Density Functional Modelling Studies of a Schiff Base Combining Salicylaldehyde and Tyramine’’, Poster Bildiri, P057, Sayfa 84.
- 2) The 48<sup>th</sup> Crystallographic Course "Engineering Crystallography from Molecule to Crystal to Functional Form" at Ettore Majorana Centre (5-14 June 2015), Erice, Italy: Ömer Çelik, Fırat Anğay, Selen Bilge Koçak, Serhan Pektaş, ‘‘The Synthesis and Crystal Structure of Partly Substituted *spiro*-Phosphazene with a 4-Hydroxyphenylethyl Pendant Arm’’, Poster Bildiri.
- 3) XXVII. Ulusal Kimya Kongresi (23-28 Ağustos 2015), Çanakkale, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi; Serhan Pektaş, Selen Bilge Koçak, Nisan Sevin Başterzi, Ömer Çelik, Zeynep Ceren Karahan, Büşra Betül Özmen Çapın, Burak Çoban, Ufuk Yıldız, ‘‘4-Hidroksifeniletıl Pendant Kollu *spiro*-Fosfazen Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitesi’’, Sözlü Bildiri.
- 4) XXVII. Ulusal Kimya Kongresi (23-28 Ağustos 2015), Çanakkale, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi; Serhan Pektaş, Celal Tuğrul Zeyrek, Selen Bilge Koçak, Ömer Çelik, ‘‘Kısmen ve Tamamen Piperidin Süstitüe *spiro*-Fosfazen Türevlerinin Deneysel ve Kuramsal Spektroskopik Analizi’’, Poster Bildiri.