

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İKİ KİRAL MERKEZLİ SİKLOTRİFOSFAZEN
BİLEŞİKLERİNİN STEREOJENİK
ÖZELLİKLERİNİN HPLC VE NMR İLE
BELİRLENMESİ

Bünyemin ÇOŞUT
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2007

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İKİ KİRAL MERKEZLİ SİKLOTRİFOSFAZEN
BİLEŞİKLERİNİN STEREOJENİK
ÖZELLİKLERİNİN HPLC VE NMR İLE
BELİRLENMESİ

Bünyemin ÇOŞUT
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serkan YEŞİLOT

GEBZE
2007

ÖZET

TEZ BAŞLIĞI: İki Kiral Merkezli Siklotrifosfazen Bileşiklerinin Stereojenik Özelliklerinin HPLC ve NMR İle Belirlenmesi

YAZAR ADI : Bünyemin ÇOŞUT

Bu çalışmada, yeni tip kiral fosfazen bileşiklerinin sentezi ve stereojenik özelliklerinin HPLC ve NMR teknikleri ile incelenmesi ve bu tekniklerin karşılaştırılması amaçlandı.

(5A-8A) ve (5B-8B) bileşikleri uygun geminal-disübsitüe siklofosfazen ile 3-amino-1-propanol'ün reaksiyonu sonucu elde edildi. (5A) ve (5B) bileşikleri (1) ile 3-amino-1-propanol'ün reaksiyonu sonucu sentezlenirken, (6A) ve (6B) bileşikleri (2), (7A) ve (7B) bileşikleri de (3) 'ün 3-amino-1-propanol ile reaksiyonu sonucu sentezlendi. Geminal fenoksi siklotrifosfazen başlangıç maddesi olarak sentezlenemediği için (8A) ve (8B) bileşikleri fenol ile (4A) ve (4B) bileşiklerinin ayrı ayrı reaksiyonundan elde edilmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları, kütle spektroskopisi, elementel analiz, ^1H ve ^{31}P NMR ölçümleriyle yapılan incelemelerden elde edilen verilerle aydınlatıldı. Geometrik izomerlerinin stereojenik özellikleri ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi ilave edilerek (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol) ve kiral kromatografik ayırma yöntemleri (kiral-HPLC) ile belirlendi.

Mezo olan cis (4A-8A) izomerlerine ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSA) ilave edildiğinde beklenildiği gibi sinyallerde yarıma olmazken, trans (4B-8B) izomerlerinin sinyalleri eşit şiddette ikiye yarıldı. Fenoksi türevi trans (8B) ise CSA ilavesi ile piklerinde yarıma gözlenmedi. Bu yüzden bileşiğin kiral olduğu bu yöntemle açıklanamadı. Ancak (4A-8A) ve (4B-8B) cis ve trans siklotrifosfazen türevlerinin stereojenik özelliklerini belirlemek için geliştirilen kiral HPLC metodu ile karakterize edildi.

Bu çalışma da iki kiral merkez içeren siklotrifosfazen türevlerinin (4B-8B) ve (4A-8A) sırasıyla trans (rasemik) ve cis (mezo) stereojenik özelliklerini belirleme de HPLC metodunun ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesi metodundan daha güvenilir olduğu belirlendi.

SUMMARY

**TITLE OF THESIS: Determination of the stereogenic properties of
cyclotriphosphazene derivatives containing two equivalent
centres of chirality with HPLC and NMR**

AUTHOR : Bünyemin ÇOŞUT

In this study, the synthesis of new type chiral phosphazene compounds and their stereogenic properties were investigated with chiral HPLC and the ^{31}P NMR/CSA methods. The chiral HPLC and ^{31}P NMR/CSA methods were compared.

Compounds (5A-8A) and (5B-8B) were synthesized by reaction of 3-amino-1-propanol with the appropriate gem disubstituted cyclophosphazene. Compounds (5A) and (5B) were synthesized by reaction of 3-amino-1-propanol with (1), compounds (6A) and (6B) were synthesized by reaction of 3-amino-1-propanol with (2) and compounds (7A) and (7B) were synthesized by reaction of 3-amino-1-propanol with (3). It is not possible to synthesis the geminal diphenoxy cyclotriphosphazene derivative as a starting material. Therefore compounds (8A) and (8B) were synthesized separately from previously prepared compounds (4A) and (4B) by reaction of phenol. Each reaction product was characterized by elemental analyses, mass spectrometry and by both ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy. The stereogenic properties of geometric isomers have been confirmed by ^{31}P NMR spectroscopy on addition of the chiral solvating agent (CSA) and by the chiral HPLC.

There is no splitting of signals for the cis-isomers (4A-8A) as expected for a meso compound, but the signals for the trans-isomers (4B-8B) split into two peaks of equal intensity corresponding to the two enantiomers. Neither of the sets of signals for the phenoxy derivative (8B) split on addition of CSA and so the predicted chirality of the compound cannot be confirmed by this method. But the stereogenic properties of (4A-8A) and (4B-8B) cis and trans cyclotriphosphazene derivatives were investigated with chiral HPLC.

In the present work it is found that the HPLC method for characterising the stereogenic properties of cyclotriphosphazene derivatives (4B-8B) and (4A-8A) containing two equivalent centres of chirality, trans (racemic) and cis (meso) respectively, is more reliable than using ^{31}P NMR spectroscopy on addition of a chiral solvating agent.

TEŞEKKÜR

Tez konusunu öneren ve bu çalışmayı yapabilmem için gerekli tüm olanakları sağlayan, yardımları ile beni destekleyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. Serkan YEŞİLOT'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm sayın Prof. Dr. Adem KILIÇ, Arş. Gör. Ferda HACİVELİOĞLU ve tez çalışmalarım sırasında her an yanımda olan, GYTE Kimya Bölümü öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım süresince maddi, manevi her zaman desteklerini gördüğüm sevgili anneme, babama ve kardeşlerime gösterdikleri sabır ve anlayış için en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
SPEKTRUMLAR DİZİNİ	xi
 1. GİRİŞ	 1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien	4
2.1.1. Fosfazenin Elektronik Yapısı	5
2.2. Fridel-Crafts Sübstitüsyonları	6
2.3. Halofosfazenlerin Aminoliz Reaksiyonları	7
2.4. Halofosfazenlerin Alkoksit ve Ariloksitler ile Reaksiyonları	9
2.4.1. Nükleofilliğin Sübstitüsyona Etkisi	10
2.5. Halofosfazenlerin Tiyoller ile Reaksiyonları	11
2.5.1. Halojenin Yerdeğiştirme Yolları	12
2.6. Fosfazenin Kiral Özellikleri	13
2.6.1. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin (Trimer) Stereokimyası	13
2.6.2. Fosfazenlerin Kiral Konfigürasyonlarının NMR Kaydırma Reaktifleriyle Belirlenmesi	14
2.6.2.1. NMR Kaydırma Reaktiflerinin (CSA ve CSR) ³¹ P NMR Sinyallerine Etkilerinin Açıklanması	14
2.7.2.2. Kiral Konfigürasyonları Belirlemede Kullanılan NMR Kaydırma Reaktifleri	15
2.6.3. Fosfazenlerin Kiral Konfigürasyonlarının Kiral Bir Sabit Faz Kullanarak Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi, HPLC, ile Belirlenmesi	17

2.6.3.1. HPLC nin Çalışma Prensipli	17
2.6.3.2. HPLC de Kullanılan Parametreler	19
2.6.3.3. Kolonlar-Kiral Sabit Fazlar-Chiral Stationary Phases (CSPs)	20
3. KONUS İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	23
4. KULLANILAN MADDE VE ALETLER	28
5. DENEYSEL BÖLÜM	30
5.1. Genel İşlemler	30
5.1.1. Kuru THF Hazırlanması	30
5.1.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması	30
5.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Saflaştırılması	30
5.2. Deneyler	31
5.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Fridel-Crafts reaksiyonu ile Fenillenmesi	31
5.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Tiyofenol ile Reaksiyonu	32
5.2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Anilin ile Reaksiyonu	33
5.2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile 3-amino-1-propanol'un reaksiyonu	34
5.2.5. 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu	35
5.2.6. 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu	35
5.2.7. 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu	36
5.2.8. 2,2,4,4-(3'-amino-1-propanoksi)-6,6- heksaklorosiklotrifosfazatrien (4A+4B) ile fenolün Reaksiyonu	37
5.2.9. ³¹ P NMR Ölçümlerinde CSA Kullanımı	38
6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	54
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
CSA	Chiral Solvating Agent
CSR	Chiral Shift Reagent
THF	Tetrahidrofuran
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation (Atmosferik-Basınç Kimyasal İyonizasyon)
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
HPLC	High Pressure Liquid chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Trimerin Yapısı	6
2.2. Gem-tetrafenildikloro- ve hekzafenilsiklotrifosfazatrien bileşikleri	7
2.3. Klorofosfazenlerin Tiyoiz Reaksiyonları Sonucu Oluşan Bileşikler	13
2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin (Trimer) Stereokimyası	14
2.5. (R)-(-)-O-metilmandelik asit	15
2.6. Eu(hfc) ₃	16
2.7. Eu(dcm) ₃	16
2.8. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol	16
2.9. (S)- 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol	16
2.10. Analizler sonucu elde edilen kromatogramda rasemik (a) ve mezo (b) formun HPLC profili	18
2.11. Whelk –O1 tipi kiral kolonlar	21
2.12. Diğer pirkle tipi kiral sabit fazlar	22
3.1. Spermin türevi siklotrifosfazen bileşiği	23
3.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien'in 3-amino-1-propanol ve <i>N</i> - metaletanolamin ile reaksiyonu	24
3.3. Tek kiral merkezli siklotrifosfazen türevleri	25
3.4. Piperazin köprülü siklotrifosfazen bileşiği	25
3.5. Tek ve iki kiral merkezli siklotrifosfazen türevleri	27
6.1. cis (4A-8A) ve trans (4B-8B) Siklofosfazen türevleri	40

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Halkalı Fosfazenlerin Bazı Fiziksel Özellikleri	5
2.2. Trimer ve Tetramerin Bazı Çözücülerdeki Çözünürlükleri (g /100 g)	5
2.3. Çeşitli Aminlerin Trimer İle Yaptıkları Bağlama Şekilleri	9
4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
4.2. Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar	29
6.1. Hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri ve APCI tekniği ile alınmış kütle spektrumları sonuçları	42
6.2. (5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinin kimyasal kaymaları ve $^2J(PP)$ eşleşme sabitleri ve ^{31}P NMR sinyallerine CSA'nın etkisi	46
6.3. Cis ve trans siklotrifosfazen türevlerinin (4A-8A) ve (5B-8B) HPLC ve TLC ayrımları için kromatografik koşullar	48
6.4. Sentezlenerek Yapısı Aydınlatılan Bileşikler	50

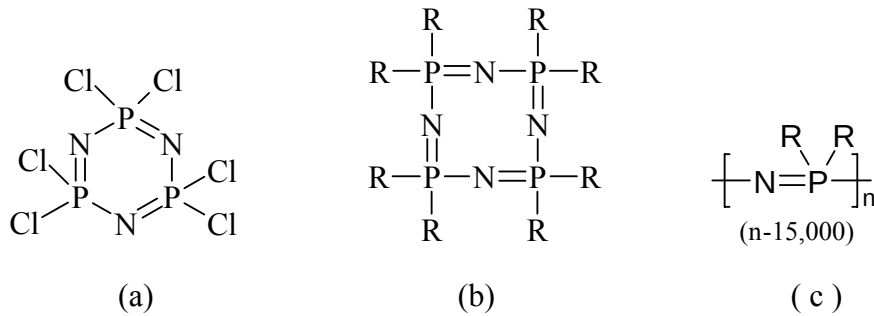
SPEKTRUMLAR DİZİNİ

<u>Spektrumlar</u>	<u>Sayfa</u>
6.1. (6A+6B) bileşiğinin kütle spektrumu	42
6.2. Trans (6B) bileşiğinin; a) CDCl_3 de proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu b) A_2X Spin sitemini gösteren sinyallerin genişletilmiş hali c) 10:1 oranında CSA ilave edilmesiyle sinyallerin eşit şiddette ikiye yarıldığını gösteren ^{31}P NMR spektrumu	44
6.3. Oda koşullarında %85 Hekzan-%15 THF sisteminde 1ml\dk akışla Whelk-01 kolonunda a) (8B) bileşiğinin trans, rasemik b) (8A) bileşiğinin cis, mezo formunun HPLC profili	47

1. GİRİŞ

Fosfazenler, fosfor-azot arasında çift bağ bulunduran, düz zincirli $[(R)HN=PX_3, X_2P(Y)N=PX_3(R:Alkil;X:halojen, alkil, aril, alkoksi, amino;Y=O, S)]$ ve halkalı $(N=PX_2)_n(X:F, Cl, Br; n=3-12)$ bileşiklerdir. Bu grubun molekül içinde tekrarlanma sayısına bağlı olarak küçük bileşiklerden, polimerlere kadar uzanan bir çok bileşiği içine alan, anorganik makromoleküllerin en büyük sınıfı meydana gelir.

Bu bileşiklere örnek olarak; siklik trimer (a), siklik tetramer (b) ve yüksek polimer (c) verilebilir. Fosfora bağlı R grubu, halojen, amino, azido, alkoksi, ariloksi, alkilamino, arilamino, alkil veya aril gibi organik grupların geniş bir çeşidi olabilir.



Siklik trimer (a), tetramer (b) ve birçok fosfazen türevi beyaz, kristal yapıdadır ve organik çözücülerde çözünürler. Lineer yüksek polimerler (c), elastomerik veya termoplastiklerdir. Bu türevlerin hemen hemen hepsi atmosferik oksijene ve neme karşı kararlıdır [Allcock, 1972].

Fosfor-azot ve fosfor-oksijen bileşiklerinin endüstriyel ve tıbbi önemleri büyüktür. Bunlar yeni polimerlerin hazırlanmasında, yanmaya dayanıklı malzemelerin üretiminde ve anti-karsinojen maddelerin hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Fosfazen türevlerinin spesifik fiziksel ve kimyasal özellikleri; anorganik, organik ve organometalik yan grupların yapılarına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, bir fosfazen türevinde yan gruplar değiştiğinde türev, sıvı kristal, gaz sensör, faz transfer katalizörü özelliği, nonlinear optik karakter ve biyomedikal madde olarak kullanılabilme özelliği kazanmaktadır. Uygun özelliklerinden dolayı ileri teknoloji malzemelerinin yapımında kullanılmaktadırlar.

Siklofosfazenlerde (NPXY)_n fosfor atomları dört koordinasyonlu ve beş değerliklidir. Bundan dolayı potansiyel kiral bileşiklerdir. Fosfazenlerin optik özellik gösterebileceği ilk olarak 1962’de yayınlanan bir çalışmada tartışılmıştır [Shaw, 1962]. Fosfazenlerin kiral özellik gösterebileceği çok önceleri tartışılmasına rağmen kiral özelliklerinin araştırılması ve belirlenmesi son 7–8 yıl içinde önem kazanmıştır.

Siklofosfazenlerin kiral konfigürasyonlarının belirlenmesinde başlıca iki metot kullanılmaktadır. Bu metotlar X-ışınları kırınımı ölçümleri ve ³¹P NMR incelemelerinde NMR kaydırma reaktifleri olarak bilenen chiral solvating agent (CSA) veya chiral shift reagent (CSR) ilave edilmesidir. Bilinen bu metotlar ile fosfazenlerin kiral özelliklerini belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu yüzden fosfazen bileşiklerinin kiral konfigürasyonlarını belirlenmede yeni metotlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada amaç, sentezlenen bileşiklerin kiral konfigürasyonları belirlemek için kiral sıvı kromatografiyi kullanıp yeni bir metot geliştirerek NMR/CSA teknikleriyle karşılaştırmaktır.

Çalışmada kullanılan 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) Friedel-Crafts yöntemi uygulanarak heksaklorosiklotrifosfazatrien ile benzenin reaksiyonu sonucu hazırlandı. 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) ile 3-amino-1-propanolün 1:2 mol oranında etkileştirilmesiyle gerçekleştirilen reaksiyonda geometrik izomeri olan fosfazen bileşikleri (5A+5B) elde edildi. İnce tabaka-kolon kromatografisi teknikleri uygulanmasıyla bileşiğin mezo (5A) ve rasemik (5B) formları ayrı ayrı izole edildi.

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile tiyofenolün reaksiyonuyla 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) bileşiği hazırlandı. 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) ile 3-amino-1-propanolün 1:2 mol oranında etkileştirilmesiyle gerçekleştirilen reaksiyonda geometrik izomeri olan fosfazen bileşikleri (6A+6B) elde edildi. İnce tabaka-kolon kromatografisi teknikleri uygulanmasıyla bileşiğin mezo (6A) ve rasemik (6B) formları ayrı ayrı izole edildi.

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile anilinin reaksiyonu sonucu 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) bileşiği hazırlandı. 1,1-dianilino-3,3,5,5-

tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) ile 3-amino-1-propanolün 1:2 mol oranında etkileştirilmesiyle gerçekleştirilen reaksiyonda geometrik izomeri olan fosfazen bileşikleri (7A+7B) elde edildi. İnce tabaka-kolon kromatografisi teknikleri uygulanmasıyla bileşiğin mezo (7A) ve rasemik (7B) formları ayrı ayrı izole edildi.

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile fenolün reaksiyonu non-geminal sübsitüsyon ile sonuçlandığından hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile 3-amino-1-propanolün reaksiyonu ile 1,1,3,3-(3'-amino-1-propanoksi) -5,5-hekzaklorosiklotrifosfazatrien (4A ve 4B) bileşikler hazırlandı. Bu bileşikler (4A ve 4B) ile fenolün 1:2 mol oranında etkileştirilmesiyle gerçekleştirilen reaksiyonda geometrik izomeri olan fosfazen bileşikler (8A+8B) elde edildi. İnce tabaka-kolon kromatografisi teknikleri uygulanmasıyla bileşiğin mezo (8A) ve rasemik (8B) formları ayrı ayrı izole edildi

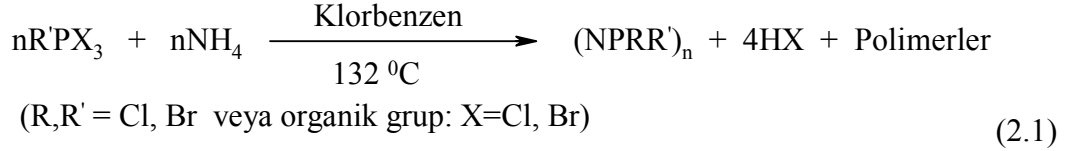
Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları, kütle spektroskopisi, elementel analiz, ^1H ve ^{31}P NMR ölçümleriyle yapılan incelemelerden elde edilen verilerle aydınlatıldı. Kiral konfigürasyon özellikleri, ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSA), (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol) ilavesi ve kromatografik ayırma yöntemlerinden kirial-HPLC ile belirlendi.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien

İlk fosfazen bileşiği olan klorofosfazenler $(\text{NPCl}_2)_n$, fosforpentaklorürün amonyak ile etkileştirilmesi suretiyle 1834'de Liebig ve Wöhler tarafından hazırlanmıştır. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien için altı üyeli siklik yapı, ilk olarak Stokes tarafından önerilmiştir. Fosfazenin ilk X-ışını yapı incelemesi 1936'da Meyer, Lotmar ve Pankow tarafından yapılmıştır. Trimerin yapısı $(\text{NPCl}_2)_3$, Brockway ve Bright tarafından incelenmiştir. Bunlar 1943'de bir elektron-difraksiyon çalışmasının sonuçlarını kullanmışlardır [Allcock, 1972].

Fosfazenler, fosforun PX_3 ve PX_5 gibi halojen bileşikleriyle amonyum halojenürlerin simetrik tetrakloroetan ya da klorbenzen gibi yüksek kaynama noktasına sahip organik bir çözücü ortamındaki reaksiyonlardan sentezlenir (2.1).



Fosforpentaklorür ile amonyumklorürün reaksiyonu oldukça karmaşıktır ve bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Genel olarak reaksiyon sonucunda % 95 civarı halkalı bileşikler, % 5 civarı da düz zincirli bileşikler oluşur. Halkalı bileşikler 2/3 oranında $(\text{NPCl}_2)_{3,4}$, 1/3 oranında diğer oligomerler'den oluşur. Halkalı ve düz zincirli polimerik yapıdaki bileşikler, petrol eterindeki çözünürlük farklarından yararlanılarak ayrılır. Halkalı bileşiklerin, $(\text{PNCI}_2)_{(3-8)}$, birbirinden ayrılması fraksiyonlu kristallendirme, fraksiyonlu destilasyon ve sülfirik asit ekstraksiyonu ile yapılabilir. Halkalı bileşiklerin oranını veya istenilen türün oranını arttırmak amacı ile birçok çalışma yapılmış fakat önemli bir mesafe alınamamıştır. Reaksiyon mekanizması net olarak bilinmemektedir. Aynı reaksiyon şartları kullanılmasına rağmen farklı deneylerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde bu bileşiklerin sentezi ile ilgili detaylı çalışmalar vardır ve bunların büyük kısmı

patentlidir. Genel olarak reaksiyon ürünlerinin verimi reaktantların özelliğine, çözücüye, sıcaklığa ve kullanılan katalizöre bağlıdır [Emsley and Udy, 1971].

Andrieth, Steinmann ve Troy'a göre, halkalı fosfazen türlerinin bazı fiziksel özellikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2) [Audrieth, Steinmann, 1942; Audrieth, Steinmann ve Toy, 1943].

Tablo 2.1.Halkalı fosfazenlerin bazı fiziksel özellikleri

	Yoğunluk	M.p, °C	Kristal Yapısı
Trimer	1.98	114	Rombik
Tetramer	2.18	123.5	Tetragonal
Pentamer		40.5-41	Rombik
Hekzamer		90-91	Rombik, zincir
Heptamer		-18	Rombik, zincir

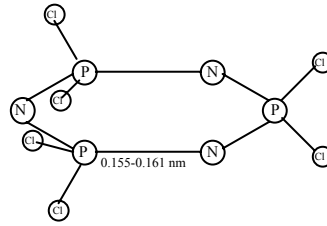
Tablo 2.2. Trimer ve tetramerin bazı çözücülerdeki çözünürlükleri (g /100 g)

	Eter	Diokzan	Benzen	Toluen	Ksilen	Alkanlar	CCl₄	CS₂
Trimer	46.37	29.55	55.01	47.3	38.85	27.9	38.88	52.05
Tetramer	12.4	8.23	21.42	17.8	13.85	8.39	16.55	22

2.1.1. Fosfazenin Elektronik Yapısı

Düz zincirli ve halkalı yapıdaki fosfazenler, fosfor ile azot atomlarının ardışık bağlanmaları ile oluşan σ ve π bağlı iskelet yapısına sahiptir. Her bir fosfor atomu sp^3 hibriti yapar. Bu hibrit orbitalleri üzerindeki dört elektronun diğer atomlar ile σ bağı yapmakta kullanır. Geride kalan bir elektron ise 3d atom orbitallerinde bulunur. Azot atomları sp^2 hibriti yapar, bu hibrit orbitalleri üzerindeki elektronlardan ikisini fosfor atomları ile σ bağı yapmakta kullanılır, diğer sp^2 hibrit orbitali üzerinde ortaklanmamış elektron çiftini bulundurur ve diğer bağ yapmamış tek elektronunu da p_z atomik orbitali üzerinde bulundurur. Fosforun d orbitallerindeki bir elektron ile azot atomlarının p_z atomik orbitalleri üzerindeki elektronlar π bağlarını oluşturur. π

bağlarının varlığı X-ışınları çalışmalarında fosfor-azot bağ uzunluklarının, (1.58 Å^0), tek bağdan (1.77 Å^0) daha kısa bulunması ile de desteklenmiştir [Corbridge, 1974].

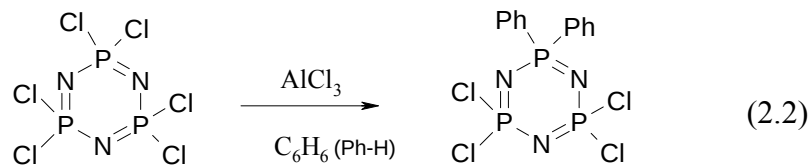


Şekil 2.1. Trimerin yapısı

Trimerin iskelet yapısında fosfor dört koordinatlı, beş değerlikli ve azot atomu da iki koordinatlı, üç değerliklidir. Hekzaklorosiklotrifosfazten altı üyeli halkalı yapıdadır ve altı tane π elektronu vardır. Hückel kuralına uyar ve aromatik olması beklenir fakat benzendeki gibi bir aromatiklik yoktur. Benzende p_x - p_x etkileşimi vardır ve atomik orbitallerin uygun simetride örtüşmesi ile elektron delokalizasyonu sağlanır.

2.2. Friedel-Crafts Sübstitüsyonları

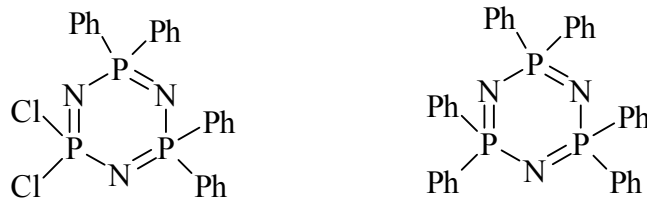
1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien molekülünün sentezi, ilk defa Bode ve Bach tarafından hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile benzenin, alüminyum klorür varlığında etkileştirilmesiyle yapılmıştır [Bode, 1942] (2.2).



Shaw ve çalışma arkadaşları, iki fenil grubundan daha fazlasının bağlanması için daha farklı reaksiyon şartlarının gerektiğini göstermişlerdir [Shaw 1959]. Örneğin, difenil türevi, 1:2 mol oranında hekzaklorosiklotrifosfazatrien ve alüminyum klorür karışımının bir-kaç gün geri soğutucu altında benzenin kaynama noktasında ısıtılmasıyla %25-40 verim ile elde edilir. Alüminyum klorürün daha

fazla oranda kullanılması verilen bu reaksiyon süresinde verimi artırmaz, fakat toz alüminyum veya trietilaminin eklenmesinin, arilasyon hızını arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur.

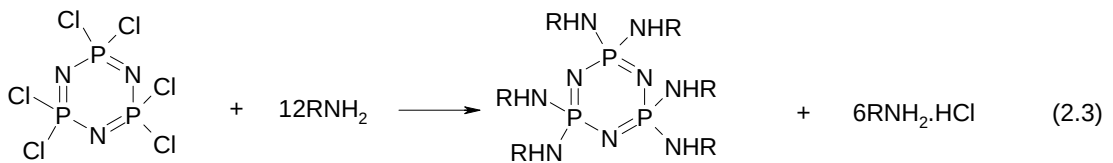
Geminal-tetrafenil bileşiğinin %41 verimle ve beraberinde %16 verimle difenil ürününü elde etmek için altı haftalık bir reaksiyon süresi gerekir. Tetrafenil türevi elde etmek için, altı haftalık Friedel-Crafts reaksiyonunda başlangıç maddesi olarak difenil bileşiği kullanıldığında verim yükseltilebilir ve hekzafenilsiklotrifosfazen bileşiği de %6'lık verimle elde edilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Gem-tetrafenildikloro- ve hekzafenilsiklotrifosfazatrien bileşikler

2.3. Halofosfazenlerin Aminoliz Reaksiyonları

Fosfazen kimyasında en çok çalışılan reaksiyonlardan birisi aminoliz reaksiyonlarıdır. Primer ve sekonder aminlerin halofosfazenler ile reaksiyonlarından HX çıkması sonucu aminofosfazenler oluşur (2.3). Çıkan HX genel olarak aminin bir mol fazlası veya tretilamin ve pridin gibi tersiyer bir amin kullanarak tutulur. Bazı durumlarda reaksiyon sırasında oluşan aminofosfazen türevinin bazlığı, aminden daha fazla olur ve amin tuzu yerine fosfazen tuzu oluşur.



Birçok aminosiklofosfazen türevi, kararlı, beyaz katı kristal haldedir. Genellikle organik çözücülerde çözünürler. Bazik özellik gösterirler. Sulu ortamlarda

alkoksi ve ariloksi fosfazenerlere göre daha az dayanıklıdır. Ayrıca yüksek sıcaklıklarda bozulma eğilimindedirler ve bu yüzden termal dayanıklılıkları sınırlıdır.

Aminler ile halojenlerin değişimi geminal veya nongeminal yoldan olabilir. Geminal bağlanma ligandların aynı fosfor atomuna, non-geminal bağlanma ise ligandların farklı fosfor atomlarına bağlanmasıdır. Değişimin hangi yolu izleyeceği, aminlerin elektron salma gücüne, sterikliğine ve çözücüye bağlıdır. Eğer geminal ve nongeminal izomer dağılımı var ise, bunlardan birisi baskındır. İlk bağlanan aminin nükleofilik gücü fazla ise, (PCIR) grubundaki fosfor atomunun üzerindeki elektron yoğunluğunun artması sonucu fosfor üzerinde kısmen negatif yük oluşur ve ikinci aminin aynı fosfora bağlanması güçleşir. Bu durumda nongeminal ürün baskın ya da tamamen oluşur.

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

Sekonder aminlerin reaksiyonları primer aminlerden çok daha fazla uyum içerisindedir. Birçok sekonder amin nongeminal süstitüsyon verir. Hem geminal hem de nongeminal bağlanmaya yatkın bileşiklerde, reaksiyon ortamı değiştirilerek geminal-nongeminal oranı değişebilmektedir.

Dimetilamin, piperidin ve muhtemelen metilamin ile olan reaksiyonlarda genellikle non-geminal bağlanma hakim olmaktadır. Bu reaksiyonların kuvvetli bazlar (alkilaminler) ile non-geminal bağlanma, zayıf bazlar (arilaminler) geminal bağlanma takip ettikleri düşünülmektedir. Aynı zamanda trimer reaktif olan aminler (NH_2Me ve NH_2Et) ile non-geminal bis türevlerini verirken daha az reaktif olan aminler (NH_2Bu^t) ile sadece bis-geminal yapılar vermektedir [Shaw, 1965].

Tablo 2.3'de geminal ve non-geminal bağlanma yapan aminler gösterilmektedir [Shaw, 1976].

Tablo 2.3. Çeşitli Aminlerin Trimer İle Yaptıkları Bağlama Şekilleri.

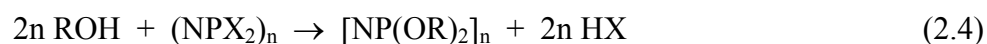
<i>Reaktif</i>	<i>geminal</i>	<i>non-geminal</i>
NH ₃	+	
NH ₂ Me		+
NH ₂ Et		+
NHPr ⁱ	+	+
NH ₂ Bu ^t	+	
NH ₂ CH ₂ Ph	(+)	+
NH ₂ Ph	+	

Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin klor atomlarının, ter-bütilamin grubu ile yer değiştirmesinin sadece geminal pozisyonda meydana gelmesi ve dördüncü klor atomunun, üçüncü klor atomuna göre ter-bütilamin ile yer değişim oranının fazla ve çok daha hızlı oluşması nedeniyle, tris-ter-bütilamino türevinin izine rastlanmamaktadır.

Süstitüsyon reaksiyonu iki farklı mekanizmayla da gerçekleşebilir. Bunlar; reaksiyonun bimoleküler tipi S_N² ya da aminin saldırısından önce halojenin iyonizasyonunu içeren S_N¹ tipidir [Shaw, 1965].

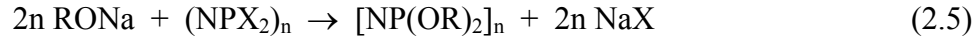
2.4. Halofosfazenlerin Alkoksit ve Ariloksitler ile Reaksiyonları

Halofosfazenlerin alkoksitler ve ariloksitler ile olan reaksiyonları aşağıda verildiği şekilde genelleştirilebilir (2.4).



Pratikte, ROH nükleofili, herhangi bir kararlı alkol, fenol, veya hatta diolü ifade edebilir. Birçok reaksiyonda, serbest alkol veya fenol yerine sodyum alkolatlar,

fenolatlar kullanılır. Bu tür reaksiyonlarda (2.5)'de gösterildiği gibi sodyum halojenür, reaksiyonda bir ürün olarak oluşur.

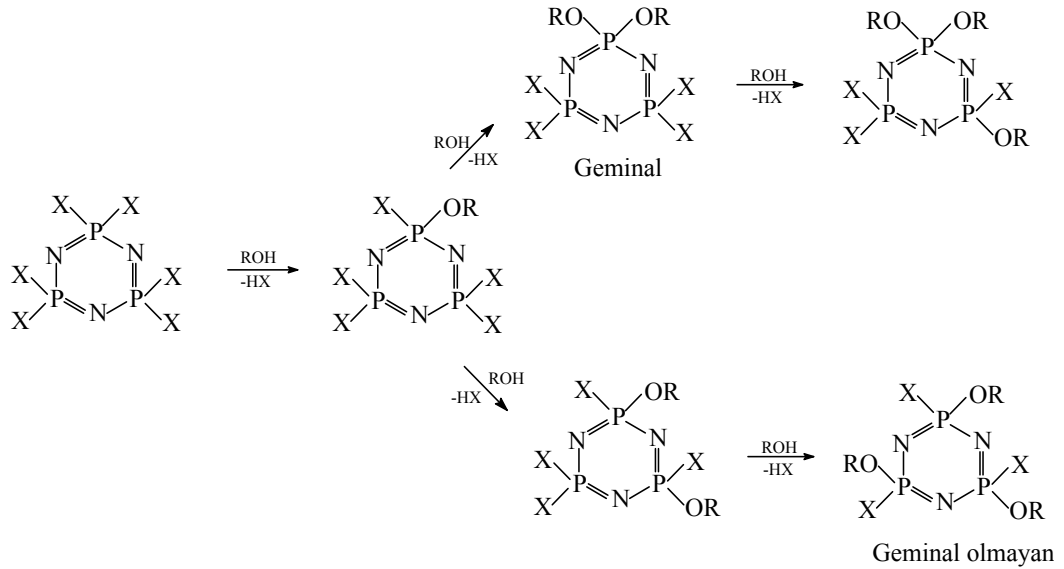


Serbest alkol veya fenol kullanıldığında, trietilamin veya sodyum karbonat gibi hidrohalojenürleri tutarak reaksiyon ortamından uzaklaştırabilen bir baz kullanılır. Halojen atomu X; flor, klor veya brom olabilir. Bu nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları, organofosfazenlerin sentezinde en kolay yollardan biridir. Reaksiyonlar kolay sayılabilen işlemlerden ibarettir, sadece birkaç yan reaksiyon mevcut olabilir. Ürünler genelde katıdırlar ve kolayca saflaştırılıp karakterize edilebilirler. Ariloksi ve floroalkoksisiklofosfazenler çok yüksek termal ve hidrolitik kararlılık gösterirler. Bu nedenle bu türevler, yüksek sıcaklık malzemeleri ve polimerler olarak kullanım alanlarının belirlenmesi açısından detaylı olarak incelenirler.

2.4.1. Nükleofilliğin Süstitüsyona Etkisi

Klorosiklofosfazenlerde klorların yer değiştirmesi dallanmamış alkoksi gruplarında, fenoksi ve dallanmış alkoksi gruplarından daha hızlı meydana gelir. Bununla birlikte eğer stokiyometri doğru seçilirse ve reaksiyon şartları ılımlı olursa kısmi süstitüe türevler hazırlanabilir. Nükleofilin sterik büyüklüğü halojenin yer değiştirme derecesinde etkilidir.

Halkalı veya polifosfazenlerde fosfor üzerinde yer değiştirme ya geminal yada non-geminal yolla gerçekleşebilir (2.6).

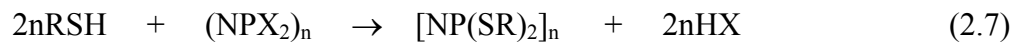


Fenoksit ve bazı alkoksitlerde daha çok geminal-olmayan yerdeğişim gözlemlenmiştir. Bunun nedeni, alkoksidden veya ariloksidden fosfora doğru olan elektron verilmesidir ve bir Cl-P-OR biriminin, bir Cl-P-Cl biriminden daha düşük reaktivite göstermesidir. Alkoksi- ve ariloksifosfazenler ile yapılan polarografik deneylerden alınan sonuçlara göre, fenil gruplarının içerdiği rezonans etkileri, elektron sağlanmasından sorumludur.

Ancak alkol çözücülerde alkoksit iyonu kullanılarak bazı geminal türevlerin $N_3P_3Ph_2Cl_4$ ve $N_3P_3Ph_4Cl_2$ alkoliz reaksiyonları yapılmıştır. Nükleofil olarak metoksit, etoksit, n-propoksit ve izopropoksit iyonları kullanılmıştır. Sonuçlara göre, süstitüsyon derecesinin kolaylığının $(NPCl_2)_3 > N_3P_3Ph_2Cl_4 > N_3P_3Ph_4Cl_2$ düzeninde olduğu önerilmiştir. [Wakefield, 1970].

2.5. Halofosfazenlerin Tiyoller ile Reaksiyonları

Halofosfazenlerin tiyoller ile reaksiyonları (2.7) deki gibi genelleştirilebilir [Shaw and Carroll, 1966].



Pratikte RSH nükleofilleri hemen hemen her türlü kararlı merkaptan ve ditiyoller içerebilirler. Reaksiyonların çoğunda serbest tiyollerin yerine sodyum tiyolatlar kullanılır. Aşağıda gözlendiği gibi (2.8) bazı durumlarda sodyum klorür reaksiyon ortamında tuz olarak çöker.



Serbest tiyoller kullanıldığı zaman hidrojen halojenürleri uzaklaştırmak için genellikle trietilamin veya sodyum karbonat gibi bir baz kullanılır. Halojen atomu X; flor, klor veya brom olabilir ve halofosfazenin kullanılması polimerizasyonun derecesine etki etmez. Reaksiyon, hemen hemen her çözücüde olur.

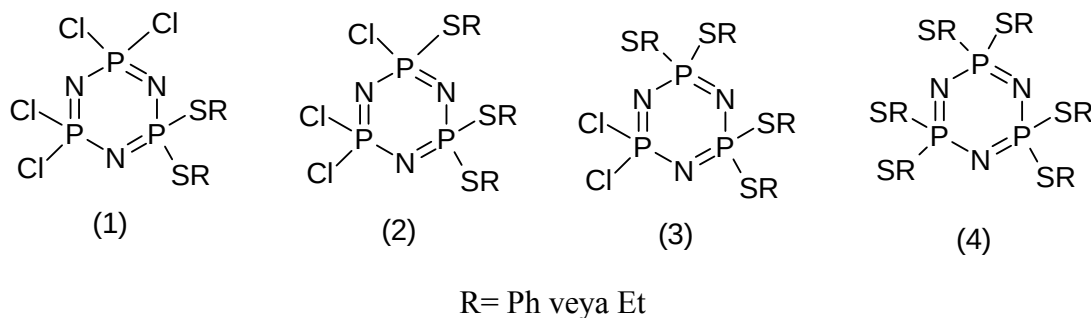
Bu tip nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları, organofosfazenlerin sentezinde en kolay yollarından biridir. Bu reaksiyonlar genelde, az sayıda yan reaksiyon veren temiz proseslerdir. Ürünler genellikle kolay temizlenen ve karakterize edilen kararlı katılardır.

Genel olarak $[\text{NP}(\text{SR})_2]_n$ yapısındaki fosfazenler, bilinen en kararlı fosfor-azot türevleri arasındadır. Bununla birlikte sıcaklığa ve hidrolize karşı kararlılık –SR süstitüentinin yapısına bağlıdır.

Tamamen süstitüe olmuş alkiltiyo- ve ariltiyo-fosfazenlerin çoğunluğu kararlıdır ve organik çözücülerde çözünebilen beyaz kristal katılardır. $[\text{NP}(\text{S}^n\text{Bu})_2]_3$ gibi alkiltiyo türevleri oda sıcaklığında renksiz sıvıdır.

2.5.1. Halojenin Yerdeğiştirme Yolları

Halkalı veya polifosfazenlerde fosfor üzerinde süstitüsyon ya geminal yada non-geminal yolla gerçekleşebilir. Deneysel veriler, klorofosfazenlerin tiyoliz reaksiyonları sonucu oluşan ürünlerin geminal olduğunu göstermektedir. $\text{N}_3\text{P}_3(\text{SEt})_6$, $\text{N}_3\text{P}_3(\text{SPh})_6$, $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4(\text{SEt})_2$ bileşikler örnek olarak gösterilebilir (2 nolu bileşik izole edilememiştir) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Klorofosfazenlerin Tiyoliz Reaksiyonları Sonucu Oluşan Bileşikler

Alkiltiyo süstitüentlerin elektronegatifliği, kloro gruplarından daha düşük olmasına rağmen alkiltiyolat iyonları nongeminalden daha ziyade geminal olarak süstitüe olurlar. Cl-P-SR grubunun polarlanabilirliğinin, Cl-P-Cl grubununkiyle karşılaştırıldığında, daha yüksek oluşu, bu davranışın sebebi olarak önerilmiştir [Shaw and Carroll, 1966].

2.6. Fosfazenin Kiral Özellikleri

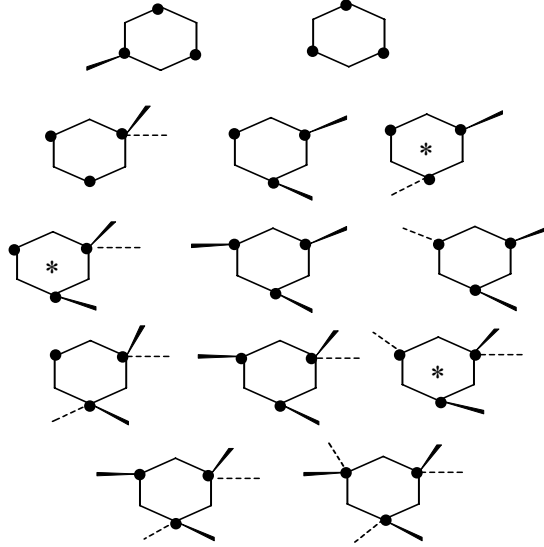
2.6.1. Hekzakolorosiklotrifosfazatrienin (Trimer)

Stereokimyası

Anorganik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan siklofosfazenlerde $(NPXY)_n$ fosfor atomları beş değerlikli ve dört koordinasyonludur. Bundan dolayı potansiyel kiral bileşiklerdir. Fosfazenlerin optikçe aktif özellik gösterebileceği ilk olarak 1962’ de yayınlanan bir çalışmada tartışılmıştır [Shaw, 1962]. Buna rağmen, süstitüe fosfazen bileşiklerinin kiral konfigürasyonları sistematik olarak son yıllarda araştırılmıştır.

Şekil 2.4. de klor atomlarının ikinci bir süstituentle yer değıştirdiğinde trimer halkasında mümkün olabilen izomerleri incelenmiştir. Fosfor atomları nokta ile gösterilmiş ve trimer hekzagonal şeklinde çizilmiştir. Klor atomları gösterilmeyip ikinci süstituentin pozisyonları düz çizgi (sayfa düzleminden dışarı) kesikli çizgi (sayfa düzleminden içeri) ile gösterilmiştir. Nokta işareti fosfor atomlarını, yıldız

işareti kiral merkezin olup simetri elemanlarının olmadığını ve optik izomerliğinin mümkün olabileceğini gösterir.



Şekil 2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin (Trimer) Stereokimyası

2.6.2. Fosfazenlerin Kiral Konfigürasyonlarının NMR Kaydırma Reaktifleriyle Belirlenmesi

2.6.2.1. NMR Kaydırma Reaktiflerinin (CSA ve CSR) ^{31}P NMR Sinyallerine Etkilerinin Açıklanması

Genel kural olarak NMR kaydırma reaktifleri kullanıldığında rasemik formun NMR sinyallerinin eşit şiddette ikiye yarıldığı, mezo formun ise etkilenmediği veya kimyasal kaymalarında çok küçük değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Bu bilgiler esas alınarak izomerlerin kiral konfigürasyon özellikleri belirlenir.

Enantiyomerlerin NMR spektrumlarına CSA ve CSR etkisi açıklanırken, kiral komplekslerin çözeltisi bir denge tepkimesi olarak kabul edilir. Kiral ligand **L**, kiral molekül **M** ile gösterilir [Sullivan, 1978].

Bir kiral molekülde rasemik karışım $M_{RR} + M_{SS}$, mezo form M_{RS} olarak gösterilebilir. Çözücü içinde rasemat bir bileşiğin kompleks karışımları bir denge tepkimesi oluşturur. Bir siklofosfazen içeren rasemik bir bileşik için denge tepkimesi yazılabilir (2.9).



$M_{RR}L_R$ ve $M_{SS}L_R$ kompleksleri diastereoizomerdir. Bir siklofosfazen halkası içeren rasemik bir bileşiğin NMR kaydırması ilavesiyle ^{31}P NMR spektrumu alındığında NMR sinyallerinin farklı kimyasal kaymalara sahip olması beklenir.

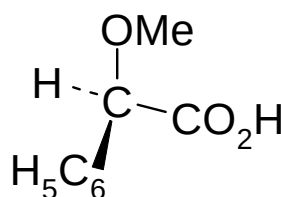
Bir siklofosfazen halkası içeren mezo formdaki bileşik için denge tepkimesi yazılabilir (2.10).



Denge tepkimesinde görüldüğü gibi (3.2) herhangi bir diastereoizomer mevcut değildir. NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesiyle ^{31}P NMR spektrumu incelendiğinde sadece bir set NMR sinyalleri görülmesi beklenir.

2.6.2.2. Kiral Konfigürasyonları Belirlemede Kullanılan NMR Kaydırma Reaktifleri

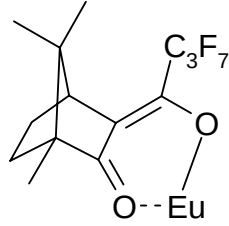
Organik kimyada enantiyomerlerin kompozisyonunu belirlemede NMR kaydırma reaktifleri ilk kez 1965 yılında Raban ve Mislow tarafından yapılan bir çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmada diastereomer karışımına NMR kaydırma reaktifi ilave edilerek enantiyomerlerin konfigürasyonları belirlenmiştir. NMR kaydırma reaktifi olarak Chiral Derivatizing Agent (CDA), (R)-(-)-O-metilmandelik asit, (Şekil 2.5) kullanılmıştır [Raban ve Mislow, 1965].



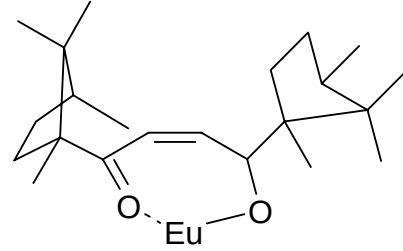
Şekil 2.5. (R)-(-)-O-metilmandelik asit

Daha sonra kiral konfigürasyonları belirlemede NMR kaydırma reaktifleri olarak Chiral Shift Reagents (CSRs) ve Chiral Solvating Agents (CSAs) kullanılmıştır.

NMR kaydırma reaktifleri olarak sıkca kullanılan Chiral Shift Reagents (CSRs), tris(3-heptafluorobutyryl -d-camphorate)europium (III), Eu(hfc)_3 (Şekil 2.6) ve tris(d,d-dicampholymethanato) europium (III), Eu(dcm)_3 (Şekil 2.7) dur.

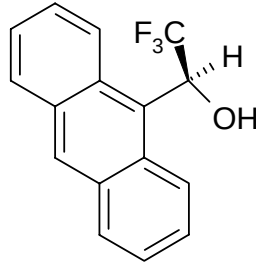


Şekil 2.6. Eu(hfc)_3

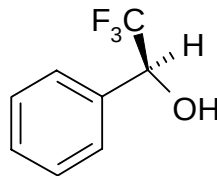


Şekil 2.7. Eu(dcm)_3

NMR kaydırma reaktifleri olarak sıkca kullanılan Chiral Solvating Agents (CSAs), (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) (Şekil 2.8.) ve (S)- 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol (TFPE) (Şekil 2.9.) dur [Eliel, Basic Org. Stereochem.].



Şekil 2.8. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol



Şekil 2.9. (S)- 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin kiral konfigürasyon özelliklerini belirlemek için NMR kaydırma reaktifi olarak CSA, (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol kullanıldı (Şekil 2.8).

2.6.3. Fosfazenlerin Kiral Konfigürasyonlarının Kiral Bir Sabit Faz Kullanarak Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi, HPLC, ile Belirlenmesi

2.6.3.1. HPLC ‘nin Çalışma Teorisi

Genel olarak kromatografi, çeşitli maddelerin hareketli bir faz yardımıyla, sabit bir faz üzerinde değişik hızlarla hareket etmeleri esasına dayanır. Sabit faz ile hareketli faz arasında karışımdaki maddelerden her biri için denge kurulur. Hareketli faz sürekli olarak yenilendiği için, söz konusu denge, küçük bir alanda pek çok kere tekrarlanır. Onun için, belirli bir zaman sonra, karışımdaki maddelerin her biri, sabit faz üzerinde ayrı ayrı bölgeler de yer alır [Ganapathy, 2001].

Sıvı kromatografisi yönteminin özel bir uygulaması olan HPLC, sabit faz olarak kullanılan maddenin parçacık boyutlarının önemli ölçüde küçültülmesi sonucu, kolonun etkinliği artırılmış olur. Yüksek performans terimi buradan gelmektedir. Günümüzde kimya, biyokimya, biyoteknoloji, farmakoloji, tıp kimyası, bitki kimyası, tarım ve kimya mühendisliğini içeren alanlarda ayırma ve analiz için vazgeçilmez bir araç olarak kabul edilmektedir.

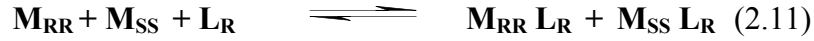
HPLC de kullanılan teknikler;

- NORMAL FAZ (Normal phase-NP) (ilk geliştirilen teknik, kolon polar, mobil faz apolardır, kullanılan kolonlar silica gel, cyano, amino, diol veya nitro kolonlardır)
- TERS FAZ (Reverse phase-RP) (en sık kullanılan teknik, kolon apolar, mobil faz polardır, kullanılan kolonlar C18, C8, C4, phenyl, TMS, Cyano’dur)
- İYON DEĞİŞİM (Ion exchange-IC)
- BOYUT ELEME (Size exclusion SEC)
 - Jel geçirgenlik (gel permeation chromatography-GPC)
 - Jel süzme (gel filtration chromatograph- GFC)

- KİRAL AYIRIM (Chiral separation)

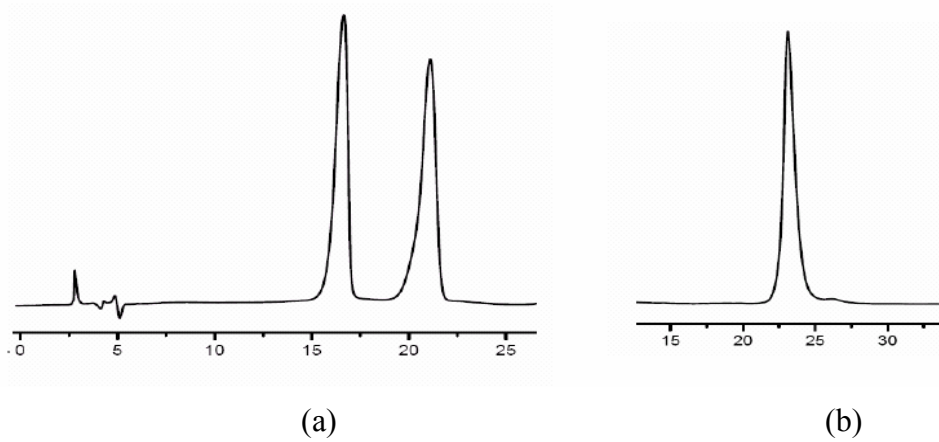
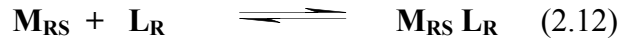
Enantiyomerler, sadece başka bir kiral madde ile etkileştiği zaman farklı davranış gösterdikleri için kullanılan HPLC tekniği kiral ayırmadır. Enantiyomerlerin ayrımı (rezolüsyon) kolon dolgu materyaline bağlı kiral sabit faz ile enantiyomer arasında geçici diastereoizomerlerin oluşması üzerine dayanmaktadır [Ganapathy, 2001].

Kiral sabit faz L , kiral molekül M ile gösterirsek, iki kiral merkezli bir molekülde rasemik karışım $M_{RR} + M_{SS}$, mezo form M_{RS} olarak gösterilebilir. Rasemik karışım için kolon içerisinde (2.11) denge tepkimesiyle açıklanan geçici kompleksler oluşur.



En kararlı diastereoizomer oluşturan enantiyomer sistemde daha fazla tutunurken, kararsız diastereomer oluşturan diğer enantiyomer ilk olarak sistemden elüe olacaktır. Kromatogramda her iki enantiyomer farklı zamanlarda çıkan iki pik verir.

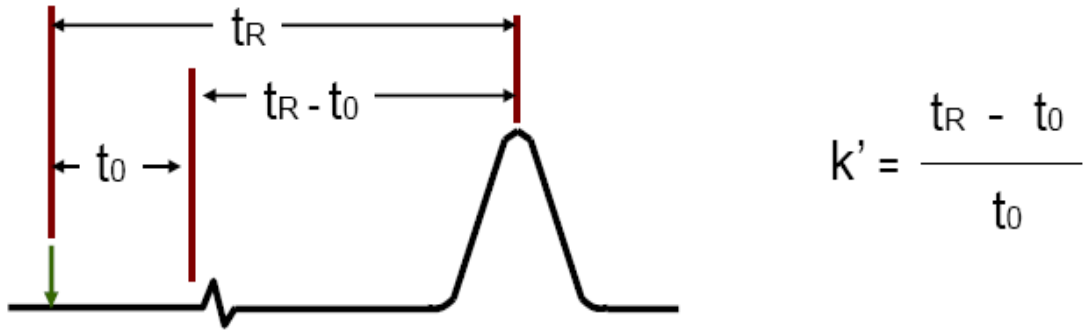
Mezo formdaki bileşik için ise tek bir geçici kompleks oluşumu mümkün olduğu için kromatogramda tek pik gözlenir (2.12).



Şekil.2.10. Analizler sonucu elde edilen kromatogramda rasemik (a) ve mezo (b) formun HPLC profili

2.6.3.2. HPLC de Kullanılan Parametreler

Kapasite Faktörü (k'); Alıkonma, mobil faz içerisinde gelen, analizi yapılacak maddeye ait bileşenlerin sabit faz ile etkileşime girerek belirli oranda tutulması daha doğrusu yavaşlatılması ve böylece daha geç olarak sabit fazı terk etmesi olayıdır. Bu özellikten yola çıkılarak, belirli sabit analitik koşullar altında, her kimyasal madde için parmak izi niteliği taşıyan alıkonma zamanı (retention time- t_R) tanımı türetilmiştir. Bu kavram belirli sabit deneysel koşullarda analizi yapılan maddenin sabit fazı terk etmesi için geçen süreyi göstermektedir [Ganapathy, 2001].



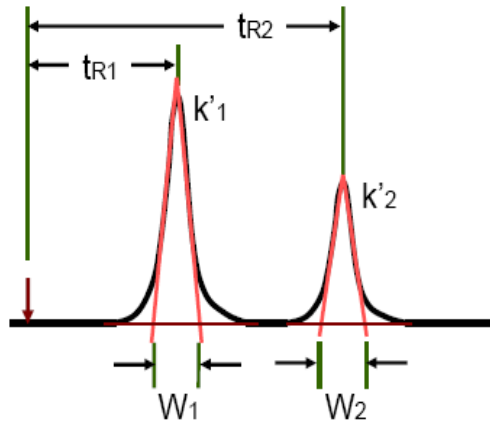
t_0 : Kolonda tutulmayan (Mobil Faz) bileşenin kolonu terk etmesi için geçen süre (Ölü zaman)

t_R : Maddenin injeksiyon anı ile kolondan geldiği anda pikinin maksimum noktasına karşılık gelen zaman arasında süre (Alıkonma zamanı)

k' : Kapasite Faktörü

$t_R - t_0$: Net Alıkonma zamanı

Ayırma faktörü (Separation Factor, α); Çoğu zaman birden fazla madde içeren numuneleri ayırmamız gerektiği için piklerin birbirinden farklılaşmasını tanımlayan bu terime ihtiyacımız vardır. Ayırma faktörü, ikinci bileşenin kapasite faktörünün birinci bileşenin kapasite faktörüne oranı ile bulunur. Mobil faz ve kolon dolgu maddesinin seçimi gibi kromatografik metodların oturtulması için kullanılır.



$$\text{Resolution : } R_s = 2 \times \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_1 + W_2}$$

$$\text{Separation factor : } \alpha = \frac{k'_2}{k'_1}$$

Çözünürlük (resolution) faktörü ; R_s ile sembolize edilir. Birbirini takip eden 2 adet bileşene ait piklerin birbirinden ayırımlarının başarısını (oranını) gösterir. Takip eden piklere ait maksimumlar arası mesafenin 2 pike ait genişliklerin (birimi dakika) toplamına bölünmesiyle hesaplanır. [$R_s = [2(t_{R2} - t_{R1})] / W_1 + W_2$) veya ($R_s = 1.18(t_2 - t_1) / [(w_{0.5})_1 + (w_{0.5})_2]$)]. Takip eden pikler için iyi bir çözünürlükten bahsedebilmek için hesaplanan R_s değerinin 1–1,5 civarında olması istenir. Çözünürlüğü artırmak için ya iki bandın birbirinden uzakta olması gerekir ya da band genişliklerinin az olması gerekmektedir [Ganapathy, 2001].

2.6.3.3. Kolonlar- Kiral Sabit Fazlar - Chiral Stationary Phases (CSPs)

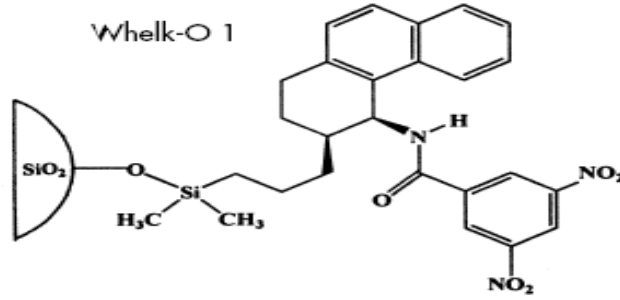
Mobil faz içerisinde gelen örneğe ait bileşenlerin etkileşime girdikleri ve belirli ölçüde alıkonuldukları fazdır. Enantiyomer ayrımı, sabit faza kovalent olarak bağlı CSPs ile rasemik madde arasında geçici bir diastereomerik kompleksinin oluşmasına bağlıdır. Rasemik karışım ile etkileşme türüne göre kiral sabit fazlar sınıflandırılmıştır.

- Tip 1 CSPs Pirkle Tipi
- Tip 2 CSPs Selüloz Tipi
- Tip 3 CSPs Siklodekstrin Tipi
- Tip 4 CSPs Ligand Değişim Tipi
- Tip 5 CSPs Protein Tipi

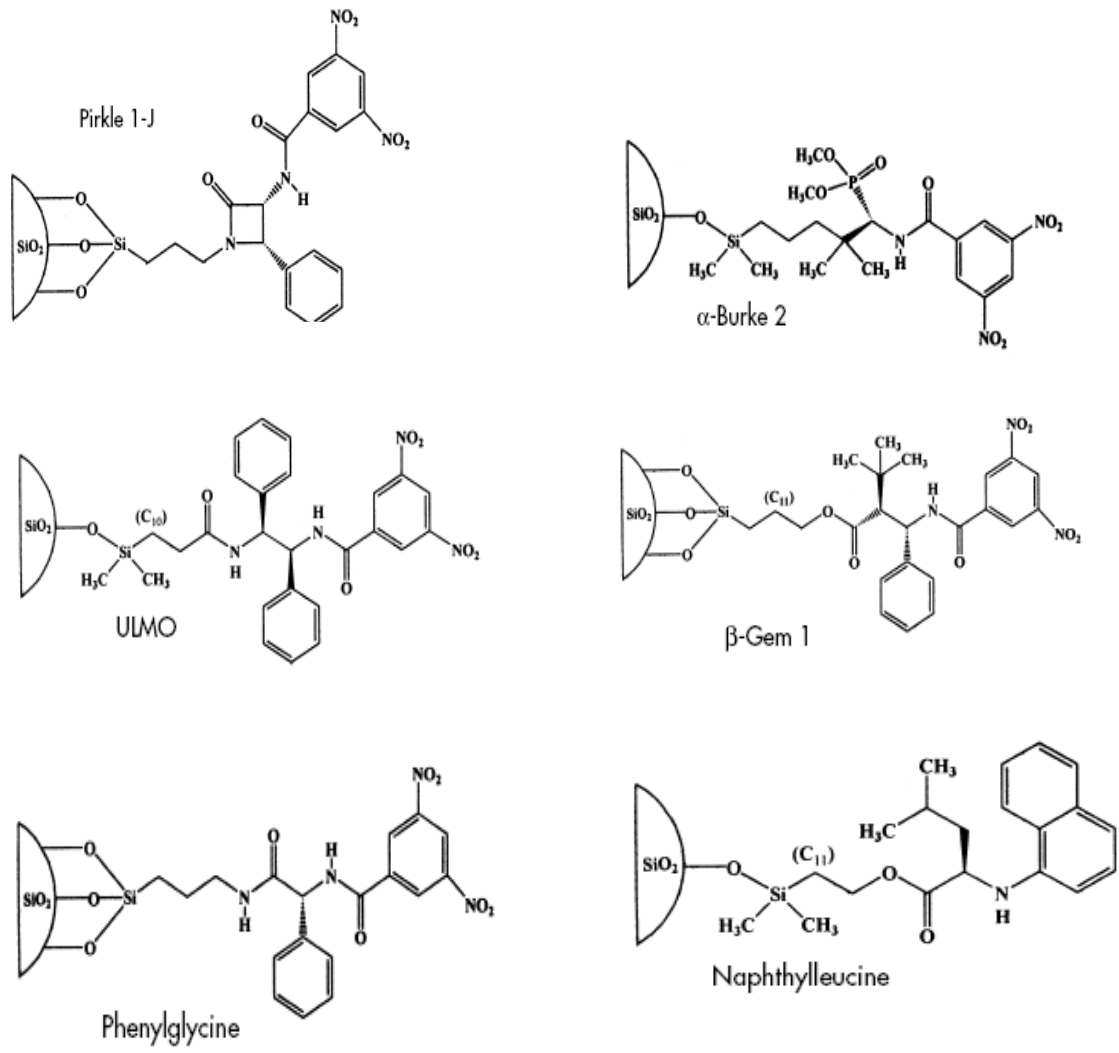
Tip 1 CSPs Pirkle Tipi

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin kiral konfigürasyon özelliklerini belirlemek için kiral sabit faz olarak Pirkle Model Whelk 01 kolon kullanıldı.

Pirkle tipi kiral sabit fazlar itme – çekme etkileşimleri ve çoğunlukla π elektron donör –akseptör etkileşimleriyle diastereomerik kompleks oluşmaktadır. Enantiyomer ayrımı şu etkileşmelerle gerçekleşmektedir. 1. rasemik madde ve CSP’ın π -donor ve π –akseptor aromatik halkaları arasındaki π - π etkileşimleri. 2 . Hidrojen bağları. 3. Dipol etkileşimleri [Ganapathy, 2001].



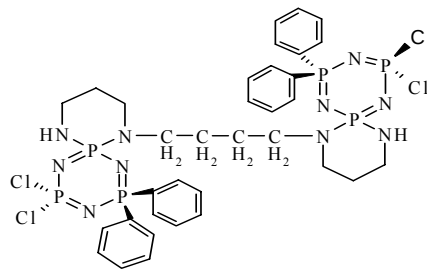
Şekil.2.11. Whelk –O1 tipi kiral kolonlar



Şekil.2.12. Diğer pirkle tipi kiral sabit fazlar

3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Siklotrifosfazenlerin kiral konfigürasyonlarını belirlemede, 2001 yılında yapılan çalışmada spermin türevi fosfazenlerin kiral konfigürasyonları X-ışınları kırınımı ölçümleriyle belirlenmiştir [Davies, 2001]. Spermin türevi fosfazen bileşiğinin (Şekil 3.1) mezo ve rasemik formları ayrı ayrı izole edilmiş ve spiro halkalardaki fosfor atomlarının kiral konfigürasyonları belirlenmiştir.



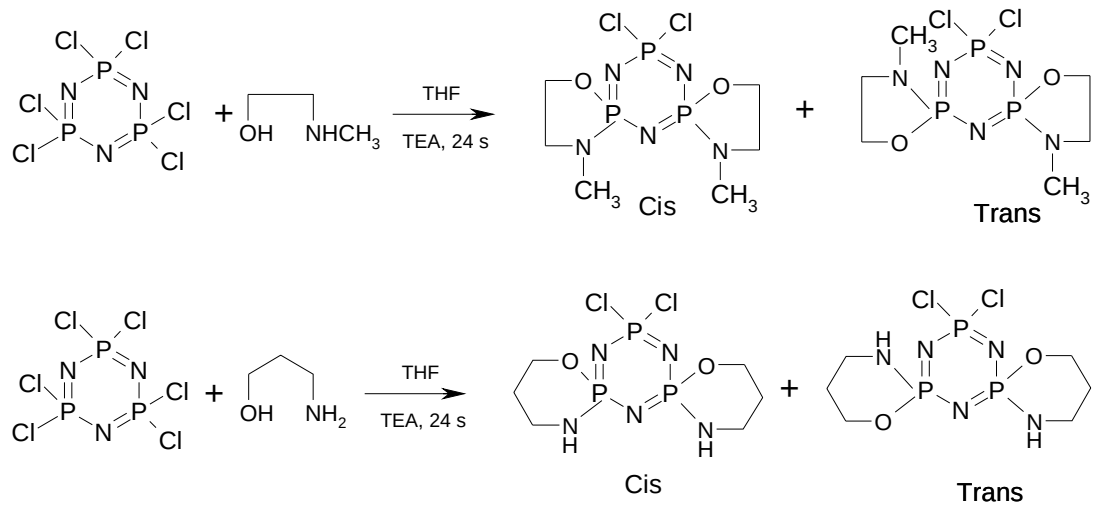
Şekil.3.1. Spermin türevi siklotrifosfazen bileşiği

Fosfazenlerin kiral konfigürasyonları ilk defa 2000 yılında ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri ilave edilerek tartışılmıştır [Davies, 2000]. Bu çalışmada NMR kaydırma reaktifi olarak Chiral Shift Reagent, (CSR), olarak $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ kullanılmıştır. Reaksiyon karışımlarının ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSR) ilave edilerek kiral konfigürasyonları belirlenmiştir.

Simetrik olmayan tek köprülü fosfazen bileşiklerinin kiral konfigürasyonunu belirlemek için ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) kullanılmıştır [Davies, 2002].

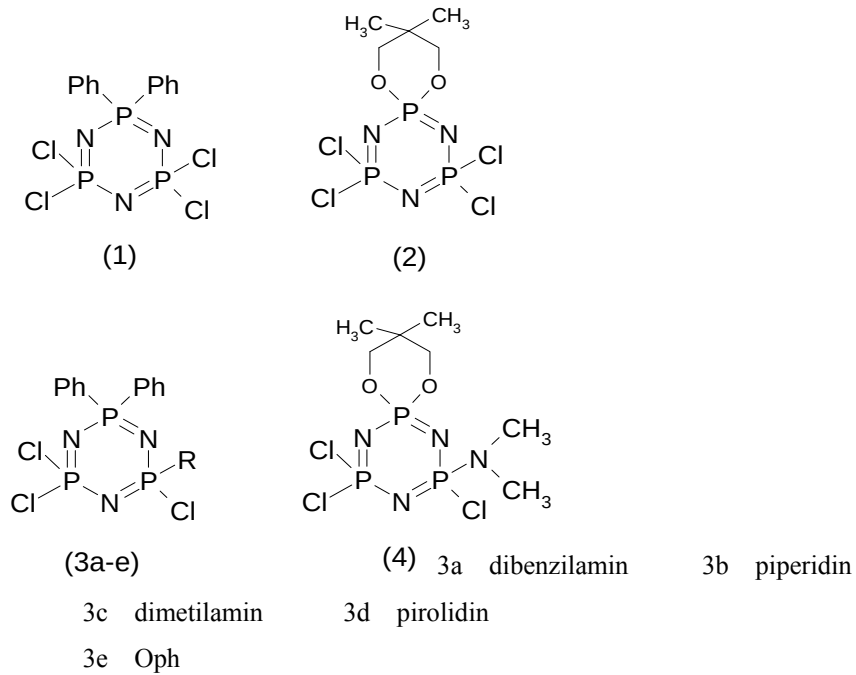
Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada heksaklorosiklotrifosfazatrien ile hem 3-amino-1-propanol hem de *N*-metaletanolamin'in reaksiyonu incelenmiş ve oluşan di-spiro cis ve trans geometrik izomerlerinin kiral özellikleri tartışılmıştır (Şekil 3.2.). Cis ve trans olarak bilinen sırasıyla mezo ve rasemik fosfazen türevlerinin stereojenik özellikleri X-ışınları kırınımı ölçümleriyle belirlenmiştir.

Ancak bu çalışma da NH ve O'nin elektron yoğunlukları birbirine yakın olduğu için cis-trans izomeri bu şekilde belirlenememiştir. Bu yüzden trans izomerlerine ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSA), (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9'-antril)ethanol ilavesiyle her iki bileşiğin rasemik formları desteklenmiştir [Kılıç, 2004].



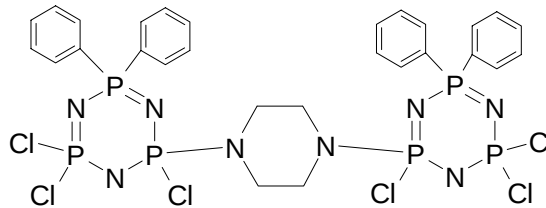
Şekil 3.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien'in 3-amino-1-propanol ve *N*-metaletanolamin ile reaksiyonu

Aynı gurubun yaptığı diğer bir çalışma da, geminal simetrik disübsitüe fosfazen türevleri ile piperidin, dimetilamin, pirolidin, fenol ve dibenzilamin'in reaksiyonları incelenerek oluşan tek kiral merkezli ürünlerin stereojenik özellikleri ve yapıları X-ışınları kırınımı ölçümleri ve ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) kullanılarak açıklanmıştır (Şekil 3.3.). Sentezlenen bileşiklerden biri için X-ışınları kırınımı ölçümlerine uygun kristal elde edilemediğinden stereojenik özelliği ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) kullanılarak açıklanmıştır. Bu çalışma sonucunda tek kiral merkezli fosfazen türevlerinin rasemat oluşturduğu ve X-ışınları kırınımı ölçümleri için uygun kristal olmaması durumunda bileşiğin kiral özelliklerinin belirlenmek için ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktiflerinin (CSR ve CSA) kullanılabileceği gösterildi [Kılıç, 2004].



Şekil 3.3. Tek kiral merkezli siklotrifosfazen türevleri

Geminal disübsitüe fosfazen türevinin piperazin ile reaksiyonu yine bu grup tarafından incelenmiş ve oluşan piperazin köprülü bileşiğin iki tane PCl(pip) kiral merkezin olduğu düşüncesiyle mezo ve rasemik formlarının mevcut olduğu tahmin edilmiştir (Şekil 3.4.). Ancak her iki diastereomerin ^{31}P NMR spekturmuna benzer iki set ABX sinyali verdi. Hem mezo hem de rasemik form ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) ilavesi sonucunda piklerinin yarıldığı gözlemlendi. Bu yüzden ^{31}P NMR ile bu diastereomerler birbirinden farklılaştırılmadı. Bu durum her iki kiral merkezin arasındaki mesafeden dolayı birbirinden bağımsız bir şekilde davrandığı ve kompleks oluşturduğu şeklinde açıklandı. Mezo ve rasemik formlar X-ışınları kırınımı ölçümleriyle karakterize edildi [Kılıç, 2005].



Şekil 3.4. Piperazin köprülü siklotrifosfazen bileşiği

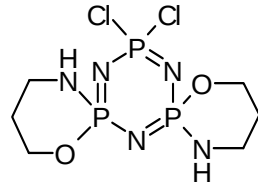
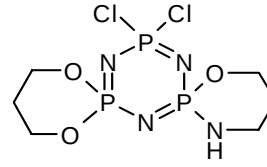
Rasemik formun enantiyomerleri bir kiral sabit faz kullanmak yardımıyla HPLC ile ayrıldı. Toplanan herbir enantiyomer dairesel dikroizm (CD) ile karakterize edildi. Bu çalışma kiral merkeze sahip siklotrifosfazatrien türevlerinin enantiyomerlerinin ayrılması ve CD ile karakterizasyonu alanında ilk çalışmadır [Kılıç, 2005].

Yeşilot ve çalışma gurubunun yaptığı çalışma da hem tek hem de iki kiral merkez içeren siklotrifosfazen türevlerinin (Şekil.3.5) stereojenik özellikleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi, HPLC ile incelendi. Enantiyomerlerin ayrılmasında Whelk-01 ve Chiralcel OD kolonları kullanıldı. HPLC ile yapılan analizler sonucunda iki kiral merkez içeren fosfazen bileşiklerinin Rs (Resolution factor) ve α (Seperation factor) değerlerinin tek kiral merkez içerenlere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

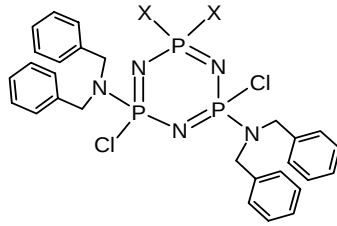
Bu çalışma ile siklotrifosfazen türevlerinin kiral özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan X-ışınları kırınımı ve ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) ilavesi yöntemlerinin dışında bir yöntem kullanılmıştır. Bu sayede kiral merkez içeren fosfazen türevlerinin X-ışınları kırınımı ölçümleri için uygun kristal olmaması ve ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSR ve CSA) ilavesi ile sonuç alınamaması durumlarında kiral özelliklerin açıklanması için önemli bir yöntem geliştirilmiş oldu. Nitekim bu çalışmada kiral bir sabit faz yardımıyla HPLC yöntemi kullanılarak kiral özellikler açıklanmış ve rasematların enantiyomerleri ayrılmıştır [Yeşilot, 2006].

İki Kiral Merkezli

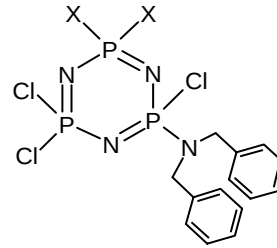
Tek Kiral Merkezli

(1) *trans*

(2)



- X ya da X_2
 (4) Cl
 (5) Ph
 (6) spiro-(OCH₂CH₂CH₂O)
 (7) spiro-(OCH₂CF₂)₂
 (8) spiro-(HNCH₂CH₂NH)



- X ya da X_2
 (3) Cl
 (9) Ph
 (10) spiro-(OCH₂CH₂CH₂O)
 (11) spiro-(OCH₂CF₂)₂
 (12) spiro-(HNCH₂CH₂NH)

Şekil 3.5. Tek ve iki kiral merkezli siklotrifosfazen türevleri

4.KULLANILAN MADDE VE ALETLER

Tablo 4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Adı	Üretici firma	Katalog No	Özelliği
Fosfonitrilik klorür (trimer)	Fluka Ltd.	79562	$\geq 98.0 \%$
Diklormetan	Merck Ltd.	1.06049	Ekstra saf, $\geq 99.0\%$
<i>n</i> -Hekzan	Merck Ltd.	1.04368	Ekstra saf, $\geq 95 \%$
Tetrahidrofuran	Merck Ltd.	8.22306	Sentez için, $>99.0 \%$
Petrol eteri	Fluka Ltd.	77380	(40°C -70°C)
Silikajel	Merck Ltd.	1.07734	0.063-0200 mm
Sodyum sülfat	Merck Ltd.	1.06649	Susuz, min 99.0 %
3-Amino-propanol	Merck Ltd.	09290	Sentez için, $>98.0 \%$
Benzen	Merck Ltd.	101782	Ekstra saf , $\geq 99.5 \%$
Alüminyum Klorür	Merck Ltd.	801082	Susuz, sentez için
Tiyofenol	Merck Ltd.	808159	Sentez için
Anilin	Merck Ltd.	822256	Ekstra saf, $>99.0 \%$
Fenol	Fluka Ltd.	77612	Ekstra saf , $>99.0\%$
Sodyum hidrür	Merck Ltd.	814552	Sentez için, 60 %
Trietilamin	Fluka Ltd.	90342	Sentez için, $>98.0 \%$
Ninhidrin	Merck Ltd.	1.06762	Analiz için
Tetrahidrofuran	Merck Ltd.	1.08101	HPLC grade
Hekzan	Merck Ltd.	1.04391	HPLC grade
(S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol) (CSA)	Aldrich	211354	Analiz için

Tablo 4.2.Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Buchi 535	GYTE
Polarize Mikroskop	Leica Wild MPS52	GYTE
NMR Spektrometresi	Varian INOVA 500 MHz	GYTE
Kütle Spektrometresi	VG-ZAB-SPEC	TÜBİTAK-MAM
	Agilent 1100 HPLC-MSD	TÜBİTAK-ATAL
Elementel Analiz	Carlo-Erba 1106	TÜBİTAK-MAM
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Agilent 1100 series HPLC system (Chemstation software)	GYTE

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. Genel İşlemler

Bu çalışmada gerçekleştirilen reaksiyonlar, kullanılan maddelerin havanın oksijen ve neminden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon (inert ortam) atmosferinde gerçekleştirildi. Reaksiyon için gerekli olan cam malzemeler, bek alevinde kızdırılıp kurutulduktan sonra, içinden argon gazı geçirilerek soğutulduktan sonra kullanıldılar. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler ince tabaka kromatografisi ile kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak ayrıldılar, uygun saflaştırma yöntemleri ile saflaştırıldılar.

5.1.1. Kuru THF Hazırlanması

Reaksiyon sırasında çözücü olarak kullanılan tetrahidrofuran (THF) % 27 K, % 73 Na içeren alaşım üzerinde 6 saat geri soğutucu altında ısıtıldı ve havanın neminden etkilenmesini önlemek için sıvı üzerindeki gaz fazı argon ile değiştirilerek ağzı sıkıca kapatıldı. Reaksiyondan önce argon atmosferinde distillenerek kullanıldı.

5.1.2. TLC incelemeleri için Ninhidrin Hazırlanması

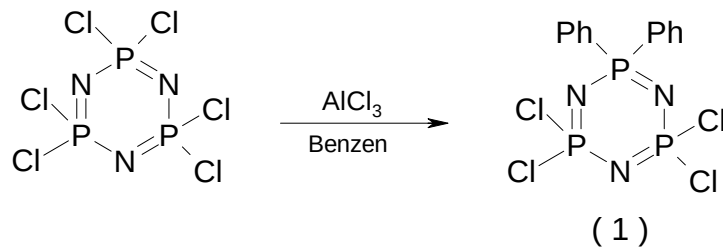
0.3 g ninhidrin 100 ml n-bütanol ve 5 ml asetik asitten oluşan çözücü karışımında oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü.

5.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer)'in Saflaştırılması

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer), hekzanda yeniden kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldıktan sonra reaksiyonda kullanıldı.

5.2. Deneyler

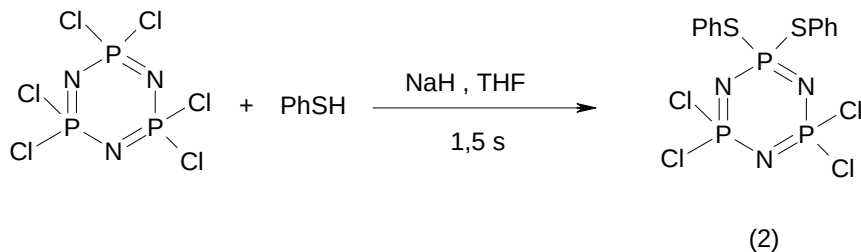
5.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Friedel-Crafts Reaksiyonu ile Fenillenmesi



Araştırma sırasında kullanılan 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) Acock ve çalışma grubunun uyguladığı yöntemle hazırlandı [Acock, 1964].

Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balon içerisinde, argon atmosferinde trimer (7.5 g, 21.6 mmol) 65 ml kuru benzende çözülür ve çözelti aseton-sıvı azot karışımında ($\approx -80^{\circ}\text{C}$) soğutulur. Susuz toz alüminyumklorür hızlı bir şekilde ilave edilir. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra 3 gün geri soğutucu altında ısıtılır (yağ banyosu sıcaklığı $95-100^{\circ}\text{C}$). Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi beklenir ve buzlu, 2N 200 ml HCl çözeltisine dökülür. Sulu faz benzen ile 3-4 kez ekstrakte edilir. Benzen fazları birleştirilip Na_2SO_4 'la kurutulur. Döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak benzen uzaklaştırılır. Sarı renkli 9.11 g ham ürün elde edilir. Ham ürünün ayrılması için uygun bir kolon (3.5 cm, 90 cm) silikajel (230-400 mesh, 100 gr) ile doldurulur. Önce yürütücü olarak hekzan kullanılarak reaksiyondan etkilenmeden kalan trimer ayrılır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilerek kolondan trimer gelişi bittikten sonra, hekzan - diklorometan (4:1) çözücü karışımı yürütücü olarak kullanılır ve 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) alınır. Erime noktası 93°C (lit en: $93-95^{\circ}\text{C}$) olup, beyaz kristal yapıdadır ve reaksiyon verimi % 45 dir.

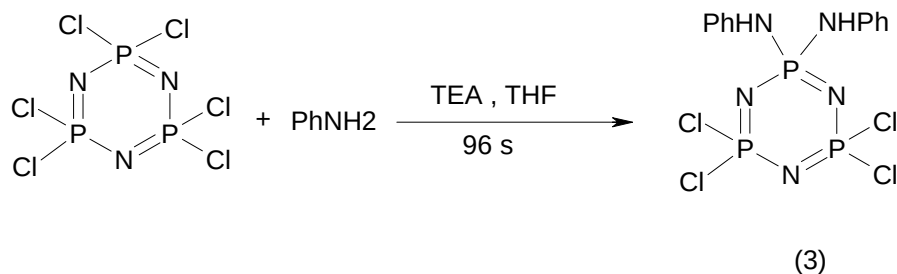
5.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Tiyofenol ile Reaksiyonu



Araştırma sırasında kullanılan 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) Shaw ve çalışma grubunun uyguladığı yöntemle hazırlandı [Shaw, 1966].

100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna argon atmosferinde 30 mL kuru tetrahidrofuran içindeki NaH (1.376 g, 34.4 mmol) konulur. Reaksiyon ortamı buz banyosu ile -5°C 'ye kadar soğutulduktan sonra 20 mL tetrahidrofuran içindeki tiyofenol (3.80 g, 34.4 mmol) damla damla ilave edilir. Daha sonra hekzaklorosiklotrifosfazatrien'in (3g, 8.62 mmol) 50 ml tetrahidrofurandaki çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek 1,5 saat oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılır. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek NaCl tuzları ayrılır. Süzüntünün çözücüsü (tetrahidrofuran), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımından n-hekzan-tetrahidrofuran (5:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (70-230 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.5, 90 cm) ürün (2) izole edildi. İzole edilen ürün n-hekzan-tetrahidrofuran (5:1) çözücü sisteminde kristallendirildiler. Beyaz renkli kristal olan ürün (2) (1.66 g, 3.35 mmol), (e.n: 93°C), % 38.8 verimle elde edildi.

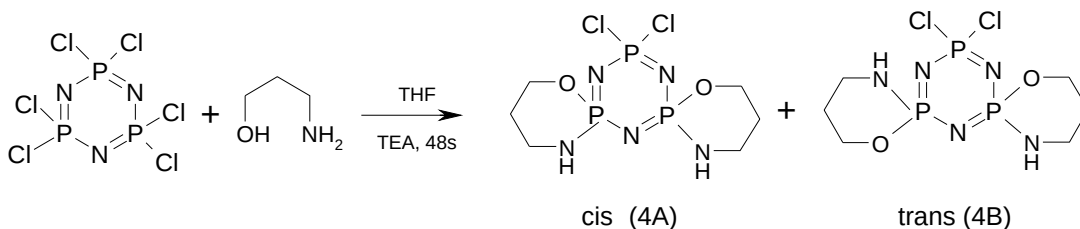
5.2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Anilin ile Reaksiyonu



Araştırma sırasında kullanılan 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) Shaw ve çalışma grubunun uyguladığı yöntemle hazırlandı [Krishnamurthy, 1987].

Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balon içerisinde, argon atmosferinde, Oda sıcaklığında trimer (5 g, 15 mmol) 50 ml kuru THF de çözülür. 50 ml kuru THF de çözülen trietilamin (7.57g, 75mmol) reaksiyon balonuna ilave edilir. Daha sonra 50 ml THF de çözülen anilin (2,8g, 30mmol) yarım saat içinde yavaşca reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında dört gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan trietilamin hidroklorür tuzunu uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı diklorometan-hekzan (3:1) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon (5cm, 90cm) yardımıyla birbirinden ayrılır. İzole edilen ürün diklorometan-petrol eteri (1:1) sisteminde kristallendirilir. Beyaz renkli kristal ürün (3), (2.5g, 5.4mmol) (e.n:212 °C) %38 verimle elde edildi.

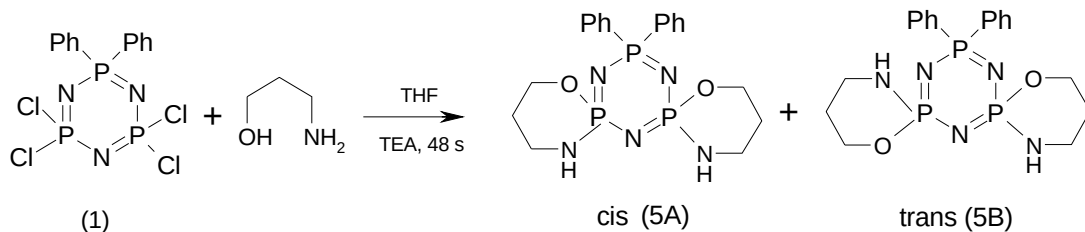
5.2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu



Araştırma sırasında kullanılan *trans* -2,2,4,4-(3'-amino-1-propanoksi)- 6,6-hekzaklorasiklotrifosfazatrien (4A+4B) literatürdeki şekilde hazırlandı [Kılıç, 2004].

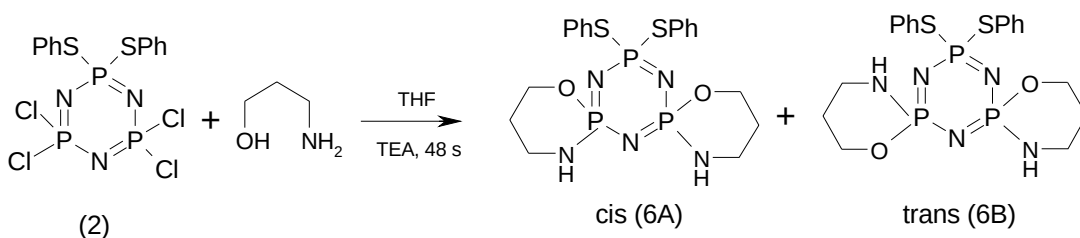
Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balonda argon atmosferi altında hekzakloratrifosfazatrien (6.96g, 20mmol) 100 ml kuru THF da çözülür. 50 ml kuru THF de çözülen trietilamin (8.08g, 80mmol) reaksiyon balonuna ilave edilir. Daha sonra 50 ml THF de çözülen 3-amino-1-propanol (3g, 40mmol) yarım saat içinde yavaşça reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan trietilamin hidroklorür tuzunu uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı diklorometan-THF (7:1) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon yardımıyla (5cm, 90cm) birbirinden ayrılır. Her iki izomer de beyaz katı olarak elde edilir ve diklorometanda kristallendirilir. Önde yürüyen birinci izomer *trans* (4B) bileşiğidir (verim: %27.25, e.n:203 °C, R_f :0.63). İkinci izomer *cis* (4A) bileşiğidir (verim:%15.07,e.n:205 °C, R_f :0.54).

5.2.5. 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu



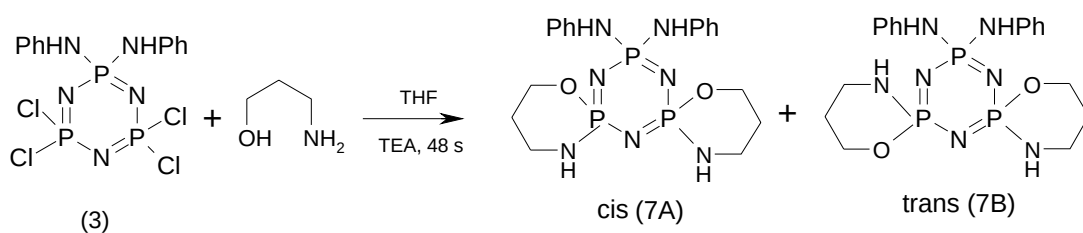
Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balonda argon atmosferi altında 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (1) (2,15g, 5 mmol) 20 ml kuru THF da çözülür. 10 ml kuru THF de çözülen trietilamin (2,02g , 20 mmol) reaksiyon balonuna ilave edilir. Daha sonra 10 ml THF de çözülen 3-amino-1-propanol (0,75g, 10 mmol) yarım saat içinde yavaşca reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan trietilamin hidroklorür tuzunu uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı hekzan-THF (2:3) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon yardımıyla (5cm, 90cm) birbirinden ayrılır. Her iki izomer de beyaz katı olarak elde edilir ve petrol eteri:THF (1:2) de kristallendirilir. Önde yürüyen birinci izomer trans (5B) bileşiğidir (verim: %28, e.n:182 °C, R_f :0.51). İkinci izomer cis (5A) bileşiğidir (verim:%27,e.n:195 °C, R_f :0.38).

5.2.6. 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu



Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balonda argon atmosferi altında 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (2) (2,47g, 5mmol) 20 ml kuru THF da çözülür. 10 ml kuru THF de çözülen trietilamin (2,02g ,20mmol) reaksiyon balonuna ilave edilir. Daha sonra 10 ml THF de çözülen 3-amino-1-propanol (0,75g, 10mmol) yarım saat içinde yavaşça reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan trietilamin hidroklorür tuzunu uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı hekzan-THF (2:3) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon yardımıyla (5cm, 90cm) birbirinen ayrılır. Her iki izomer de beyaz katı olarak elde edilir ve diklorometan:hekzan (1:1) de kristallendirilir. Önde yürüyen birinci izomer trans (6B) bileşiğidir (verim: %18.2, e.n:142 °C, R_f:0.63). İkinci izomer cis (6A) bileşiğidir (verim:%17.7, yağsı, R_f:0.56).

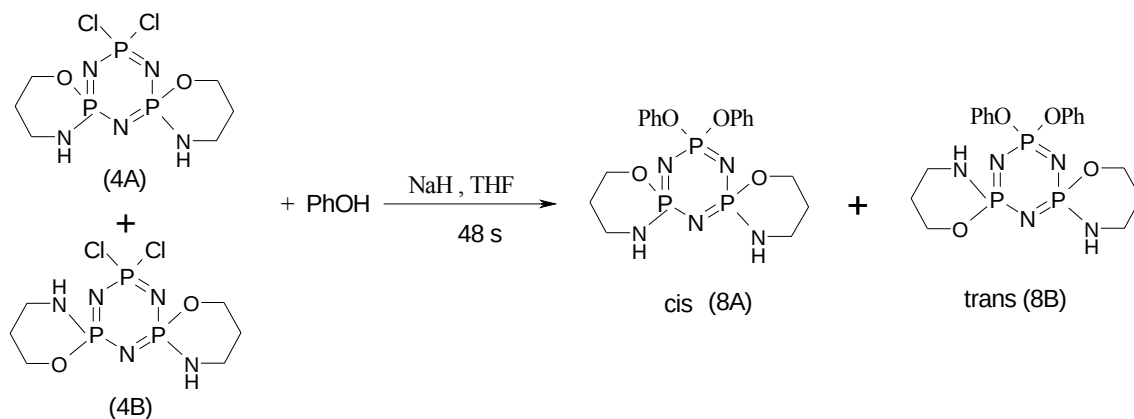
5.2.7. 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) ile 3-aminopropanol' un Reaksiyonu



Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balonda argon atmosferi altında 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien (3) (2,30g, 5mmol) 20 ml kuru THF da çözülür. 10 ml kuru THF de çözülen trietilamin (2,02g ,20mmol) reaksiyon balonuna ilave edilir. Daha sonra 10 ml THF de çözülen 3-amino-1-propanol (0,75g, 10mmol) yarım saat içinde yavaşça reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan trietilamin hidroklorür tuzunu

uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı hekzan-THF (2:3) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon yardımıyla (5cm, 90cm) birbirinden ayrılır. Her iki izomer de beyaz katı olarak elde edilir ve diklorometanda kristallendirilir. Önde yürüyen birinci izomer trans (7B) bileşiğidir (verim: %20.7, $n_D^{20} > 270$ °C, R_f :0.40). İkinci izomer cis (7A) bileşiğidir (verim:%24.6, $n_D^{20} > 247$ °C, R_f :0.34).

5.2.8. 2,2,4,4-(3'-amino-1-propanoksi)-6,6-hekzaklorasiklotrifosfazatrien (4A+4B) ile fenolün Reaksiyonu



Üç boyunlu yuvarlak dipli 250 ml'lik balonda argon atmosferi altında %60 lık sodyum hidrür (0.48g, 12mmol) 10 ml kuru THF içinde 0 °C de çözülür. 20 ml kuru THF de çözülen fenol (0.94g ,10mmol) reaksiyon balonuna ilave edilerek sodyum fenoksit çözeltisi hazırlanır. Daha sonra 20 ml THF de çözülen 2,2,4,4-(3'-amino-1-propanoksi) -6,6-hekzaklorasiklotrifosfazatrien (4A) (1.76g, 5mmol) yarım saat içinde yavaşca sodyum fenoksit karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün boyunca magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon sırasında oluşan sodyum hidroklorür tuzunu uzaklaştırmak için G4 filitreden süzülür ve çözücü vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Kalan reaksiyon karışımı diklorometan-THF (5:1) sistemiyle hazırlanan silikajel (230-400 mesh, 190g) ile doldurulmuş kolon

yardımıyla (5cm, 90cm) birbirinden ayrılır. (4B) den hazırlanan diğer izomer de (4A) ya benzer şekilde hazırlanır. Her iki izomer de beyaz katı olarak elde edilir ve petrol eteri:hekzan(1:1) da kristallendirilir. Önde yürüyen birinci izomer trans (8B) bileşiğidir (verim: %15.8, e.n:113 °C, R_f:0.64). İkinci izomer cis (8A) bileşiğidir (verim:%14.6, 118-120 °C, R_f:0.61).

5.2.9. ³¹P NMR Ölçümlerinde CSA Kullanımı

Bu çalışma kapsamında kiral siklotrifosfazen türevlerinin sterojenik özelliklerini ³¹P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi CSA, (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol) ilavesiyle açıklayabilmek için yapılan CSA deneyleri aşağıda özetlenmiştir.

- 1) (5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinden trans izomerler için 1 mg, cis izomerler için ise 2 mg örnek NMR tüpüne hazırlanır ve ³¹P NMR ölçümü yapılır.
- 2) Tartılan bileşiğin mol miktarı hesaplanır ve trans izomerler için 1 mol numune:10 mol CSA , cis izomerler için ise 1 mol numune:50 mol CSA olacak şekilde gerekli olan CSA miktarı hesaplanır.
- 3) Tartılan CSA trans izomerler için 10 damla cis izomerler için ise 50 damla NMR çözücüsünde (CDCl₃) başka bir tüpte çözülür (Her damla yaklaşık 1 mol CSA'ya karşılık gelir).
- 4) Daha önceden NMR tüpüne tartılmış olan numune'ye pastör pipet yardımıyla ilk önce 5 damla CSA çözeltisinde ilave edilip birkaç dakika çalkalanır ve NMR ölçümü yapılır (Spektrum 1 mol numune: 5 mol CSA nın spektrumudur).
- 5) Daha sonra 5 damla daha ilave edilerek ölçüm alınır (spektrum 1 mol numune:10 mol CSA).
- 6) Trans izomerler için 10 damla CSA ilavesi sonucu piklerin eşit şiddette yarıldığı gözlemlendi ve ölçümlere son verildi. Ancak cis izomerlerde beklendiği gibi yarılmamanın gözlenmeyeceğini göstermek için 50 mol CSA oranına kadar 10' ar damla ilave ile ölçümlere devam edilir.

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

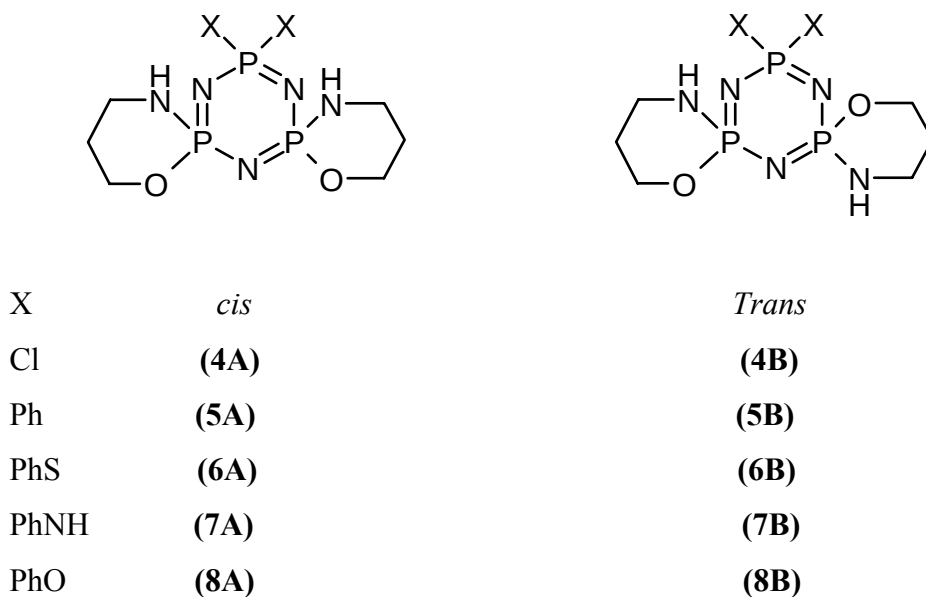
Siklofosfazenlerin kiral konfigürasyonlarının belirlenmesinde son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda başlıca iki metot kullanılmaktadır. Tek ve iki kiral merkezli bileşiklerin stereojenik özellikleri X-ışınları kırınımı ölçümleri ve ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri (CSA) kullanılarak açıklanmıştır. X-ışınları kırınımı ölçümleri için uygun kristal olmaması durumunda bileşiğin kiral özelliklerinin belirlenmek için ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri (CSA) kullanılmıştır [Kılıç, 2004]. Ancak kiral merkezli geminal-sübsitüe köprülü siklofosfazenler için ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesi sonucunda hem mezo hem de rasemik formun piklerinde yarılmalara gözlenmiştir. Bu yüzden ^{31}P NMR ile bu diastereoizomerler birbirinden farkedilememiştir [Davies, 2003].

Bu incelemelerde kiral siklotrifosfazen türevlerinin stereojenik özellikleri X-ışınları kırınımı ölçümleri ve/veya ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSA), (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9'-antril)ethanol kullanılarak açıklanmaya çalışılmıştır. Siklotrifosfazen türevlerinin kiral özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan bu metotlarda birçok sorunla karşılaşmaktadır. Bu yüzden daha genel bir metot geliştirmek gerekmektedir. Karşılaşılan sorunlardan birincisi, kiral merkez içeren fosfazen türevlerinin X-ışınları kırınımı ölçümleri için her zaman uygun kristal oluşturmaması ve ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesi ile sonuç alınamamasıdır [Yeşilot, 2006]. İkinci olarak, kiral merkezli geminal-sübsitüe köprülü siklofosfazenler için ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesi sonucunda hem mezo hem de rasemik formun piklerinde yarılmalara gözlenmiştir. Bu yüzden ^{31}P NMR ile bu diastereoizomerler birbirinden farkedilememiştir [Davies, 2003].

Son zamanlar da pirkle tipi kiral sabit faz kullanılarak ters-faz HPLC tekniği ile tek ve iki kiral merkezli rasemik siklofosfazen türevleri karakterize edilebilmiştir. Bu metodun siklofosfazenlerin stereojenik özelliklerini belirlemede ^{31}P NMR\CSA metodundan daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır [Yeşilot, 2006].

Siklotrifosfazen türevlerinin kiral özelliklerinin belirlenmesinde kiral HPLC metodun daha güvenilir olduğunu kontrol etmek için ^{31}P NMR\CSA ve kiral HPLC metodunu diğer siklofosfazen türevlerinde de denemek gerekmektedir.

3-amino-1-propanol'ün geminal siklofosfazen türevlerini tercih ettiği bilinmektedir [Krishnamurthy, 1984]. Bu geminal-sübsitüe türevler halkadaki (NH) ya da (O)'ların dağılımına bağlı olarak cis (4A) ya da trans (4B) olarak tanımlanabilmişlerdir [Kılıç, 2004]. Geminal-sübsitüe 3-amino-1-propanoksi siklofosfazen türevlerinin cis (mezo) ve trans (rasemik) izomerlerinin stereojenik özellikleri (sırasıyla 4A ve 4B) ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifleri (CSA) ilavesiyle açıklanmıştır [Kılıç, 2004]. Bu cis ve trans izomerlerde (4A ve 4B) kiral merkezler sabit tutularak siklofosfazen üzerinde C,S,O ve N sübsitüentleri hazırlanarak iki seri molekül sentezlendi (5A-8A ve 5B-8B, Şekil 6.1).

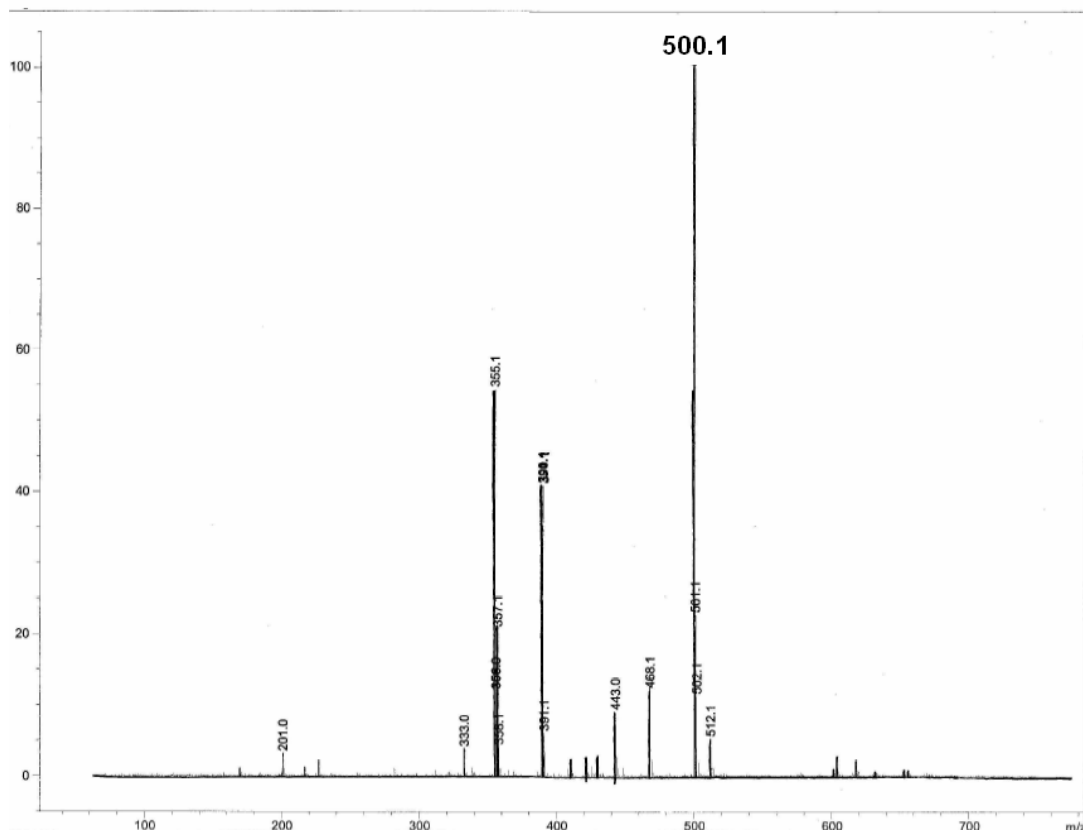


Şekil 6.1. Cis (4A-8A) ve trans (4B-8B) Siklofosfazen türevleri

Sentezlenen (1), (2), (3), (4A+4B) bileşikleri literatürde [Acock, 1964, Shaw, 1966, Krishnamurthy, 1987, Kılıç, 2004] belirtilen yöntemlerle hazırlandı. Bu bileşiklerin, ^{31}P NMR spektrumları, erime noktaları kontrol edilerek literatürde tanımlanan bileşikler olduğu görüldükten sonra kullanıldılar.

(5A-8A) ve (5B-8B) bileşikleri, baz olarak trietilamin varlığında THF içinde uygun geminal-disübsitüe siklofosfazen ile 3-amino-1-propanol'ün reaksiyonu sonucu elde edilip kolon kromatografisi ile ayrıldılar. (5A) ve (5B) bileşikleri deneysel kısımda da bahsedildiği gibi 1,1-difenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien [Acock, 1964] ile 3-amino-1-propanol'ün reaksiyonu sonucu sentezlenirken, (6A) ve (6B) bileşikleri 1,1-ditiyofenil-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrien [Shaw,1966] ve (7A) ve (7B) bileşikleri de 1,1-dianilino-3,3,5,5-tetraklorosiklotrifosfazatrienin [Krishnamurthy, 1987] 3-amino-1-propanol ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Trimerin ($N_3P_3Cl_6$), fenolizi non-geminal sübsitüsyon ile sonuçlandığı için geminal fenoksi siklotrifosfazen başlangıç maddesi olarak sentezlemek mümkün değildir. Çünkü oksijenden fosfora eşleşmemiş elektron çiftinin delokalizasyonu $>PCl(OPh)$ gurubunu nükleofilik saldırılara karşı $>PCl$ gurubundan daha az reaktif hale getirir [Shaw and Dell, 1965]. Bu nedenle (8A) ve (8B) bileşikleri THF içinde baz olarak sodyum hidrür varlığında fenol ile (4A) ve (4B) bileşiklerinin ayrı ayrı reaksiyonundan elde edildi. Her bileşiğin yapısı kütle spektrometresi, elementel analiz, ^1H ve ^{31}P NMR ölçümleri yöntemiyle karakterize edildi.

(5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinin hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri ve APCI tekniği ile alınmış kütle spektrumunda MH^+ piki ve hesaplanan değerler Tablo 6.1 de özetlenmiştir. Bir örnek olarak da (6A+6B) bileşiğinin kütle spektrumu gösterilmiştir (Spektrum 6.1).



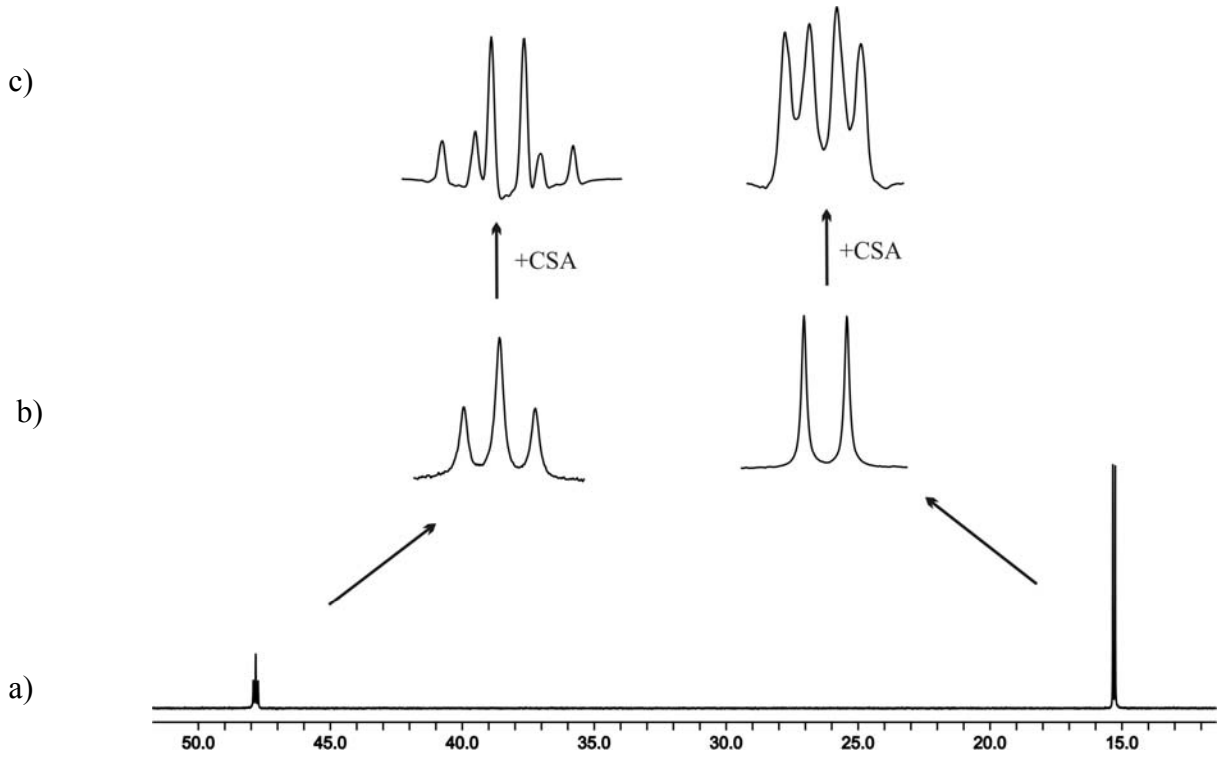
Spektrum 6.1. (6A+6B) bileşığının kütle spektrumu

Tablo 6.1. Hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri ve APCI tekniği ile alınmış kütle spektrumları sonuçları

Bileşik	Hesaplanan ve Bulunan Elementel Analiz Değerleri						Kütle spektrumu Değerleri	
	Bulunan			Hesaplanan			MH ⁺ piki (m/z)	Hesaplanan (m/z)
	C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)		
5A+5B	49,54	5,50	16,05	49,66	5,56	16,09	436,0	435,0
6A+6B	43,46	4,82	14,08	43,29	4,84	14,02	500,1	499,0
7A+7B	46,25	5,56	20,98	46,46	5,59	21,07	466,1	465,0
8A+8B	46,45	5,16	15,05	46,26	5,14	14,99	468,1	467,0

Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumları her bir bileşik için iki farklı kimyasal çevreye sahip olması bakımından A_2X spin sistemi olarak analiz edildi. Buna uygun olarak (5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinin kimyasal kaymaları ve $^2\text{J}(\text{PP})$ eşleşme sabitleri Tablo 6.2(i) de özetlenmiştir. Cis (mezo) ve trans (rasemik) izomerlerin geminal eşleşme sabitlerinde ve kimyasal kaymalarında küçük farklılıklar olmasına rağmen bu geometrik izomer çiftleri benzer spektrumlara sahiptirler. Dış referans olarak, % 85'lik H_3PO_4 'ün kullanıldığı 298 °K'de CDCl_3 çözücüsünde alınan (6A+6B) bileşiğin rasemik formunun (6B) proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumunda A_2X spin sistemi görüldü. Yapıda farklı kimyasal çevreye sahip iki fosfor atomu bulunmaktadır. 47,8 ppm de $>\text{P}(\text{SPh})_2$ grubundaki fosfor (1P) atomuna ait pikler, 15,3 ppm de $>\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})$ grubundaki fosfor (2P) atomuna ait pikler görülmektedir. 47,8 ppm de $>\text{P}(\text{SPh})_2$ grubundaki fosfor atomuna ait pikler özdeş iki $>\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})$ grubundan dolayı üçe yarılmıştır. [$^2\text{J}(\text{PP})/\text{Hz} = 18,4$]. 15,3 ppm de $>\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})$ grubundaki fosfor atomuna ait pikler ise $>\text{P}(\text{SPh})_2$ grubundan dolayı ikiye yarılmıştır [$^2\text{J}(\text{PP})/\text{Hz} = 18,4$] (Spektrum 6.2a ve 6.2b).

(6A+6B) bileşiklerinde $>\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})$ grubunun ^{31}P NMR kimyasal kayması aynı olmasına rağmen $>\text{P}(\text{SPh})_2$ grubunun kimyasal kaymasında küçük farklılıklar gözlemlendi. $^2\text{J}(\text{PP})$ eşleşme sabiti ise her iki bileşik için (6A ve 6B) farklıdır. (6A) bileşiği için 16,9 Hz iken (6B) bileşiği için 18,4 Hz dir. Siklofosfazen türevi geometrik izomerlerinin NMR parametrelerindeki böyle küçük farklılıklar göstermesi önceden yapılan çalışmalarda da görülmüştür [Krishnamurthy and Woods, 1987].



Spektrum 6.2. Trans (6B) bileşiğinin a) CDCl_3 de proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu b) A_2X Spin sitemini gösteren sinyallerin genişletilmiş hali c) 10:1 oranında CSA ilave edilmesiyle sinyallerin eşit şiddette ikiye yarıldığını gösteren ^{31}P NMR spektrumu

(5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinin sterojenik özellikleri ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSA), (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9'-antril)ethanol ilavesi ile incelendi. Bu bileşiklere 10:1 mol (CSA: Bileşik) oranında CSA ilavesinin ^{31}P NMR sinyallerine etkileri Tablo 6.2(ii) de özetlenmiştir. Genelde hem ^{31}P NMR kimyasal kaymalarında (ppb olarak) hem de geminal $^2\text{J}(\text{PP})$ eşleşme sabitlerinin büyüklüğünde değişme gözlemlendi. ^{31}P NMR sinyallerindeki küçük kimyasal kayma farkları molekül ile CSA'nın kompleks oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak, her bir izomer çiftinin davranışı farklıdır. Mezo olan cis (5A-8A) izomerlerde beklenildiği gibi sinyallerde yarılmazken, trans (5B-8B) izomerlerin sinyalleri iki enantiyomere karşılık gelecek şekilde eşit oranda pikler ikiye yarıldı.

Bu duruma bir örnek olarak (6B) trans izomeri spektrum 6.2c de gösterildiği gibi hem $>P(SPh)_2$ grubunun hem de $>P(OCH_2CH_2CH_2NH)$ grubunun sinyallerinde yarılmamanın olması bu izomerin rasemik olduğunu göstermiştir (Spektrum 6.2c).

Her bir cis (5A-8A) izomerin mezo olduğunu göstermek için 50:1 oranına kadar CSA ilavesine rağmen piklerde beklendiği gibi yarıma görülmedi. (5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerine ^{31}P NMR ölçümlerinde NMR kaydırma reaktifi (CSA), (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9'-antril)ethanol ilavesiyle kimyasal kaymalarındaki değişiklik (ppb olarak) Tablo 6.2(ii) de özetlenmiştir. Önceden bulunan (4A) ve (4B) bileşiklerinde olduğu gibi (5A-8A) mezo bileşikleri için kimyasal kaymalardaki değişiklikler rasemik (5B-8B) bileşiklerde meydana gelen değişmeye göre daha büyüktür. Bunun sebebi olarak trans düzenlenmeye oranla cis düzenlenme de $>NH$ gurupları ile CSA arasında daha iyi kompleks oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu serideki hem cis hem de trans izomerlerine CSA ilavesinin etkisiyle $^2J(PP)$ eşleşme sabitlerinin değeri genelde küçülmüştür. Ancak (4A) ve (7A) bileşiklerinin cis yani mezo formları için ise artış gözlenmiştir.

Rasemik bileşiklere (5B-8B) CSA ilavesiyle enantiyomerik sinyallerde değişik büyüklükler bulunduğu Tablo 6.2(iii) de görülmektedir. Fenil türevi (5B) için $>P(Ph)_2$ gurubunun piklerinde en büyük ayrılma gözlenirken, $>P(OCH_2CH_2CH_2NH)$ gurubunun piklerinde hiç ayrılma gözlenmemiştir. Anilin türevi (7B) için $>P(NPh)_2$ gurubunun piklerinde en küçük ayrılma gözlenirken, $>P(OCH_2CH_2CH_2NH)$ gurubunun piklerinde de aynı şekilde hiç ayrılma gözlenmemiştir. Oysa spektrum 6.2 de (6B) bileşiğinin her iki sinyal seti için pikler de yarılmalar gözlenmiştir. Fenoksi türevinin (8B) CSA ilavesi ile her iki sinyal setinin piklerinde yarıma gözlenmemesi daha ilginçtir. Bu yüzden beklendiği gibi bileşiğin kiral olduğu bu yöntemle açıklanamadı. ^{31}P NMR\CSA metodu ile ilgili benzer problemlerle daha önce de karşılaşmış ve kiral HPLC nin NMR metodundan daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştı [Yeşilot, 2006].

Tablo 6.2. (5A-8A) ve (5B-8B) bileşiklerinin kimyasal kaymaları ve $^2J(PP)$ eşleşme sabitleri ve ^{31}P NMR sinyallerine CSA'nın etkisi

X	(a) <i>Cis</i> (mezo)				(b) <i>Trans</i> (rasemik)			
	Kimyasal Kaymalar / ppm			$^2J(PP)/Hz$	Kimyasal Kaymalar / ppm			$^2J(PP)/Hz$
	Bileşik	$>PX_2$	$>P(ORNH)_2$		Bileşik	$>PX_2$	$>P(ORNH)_2$	
i) Bileşiklerinin kimyasal kaymaları ve $^2J(PP)$ eşleşme sabitleri								
Cl	(4A) ^b	24.0	12.7	51.1	(4B) ^b	24.0	12.3	54.1
Ph	(5A)	21.1	16.0	25.6	(5B)	20.9	15.9	26.4
PhS	(6A)	47.4	15.3	16.9	(6B)	47.8	15.3	18.4
PhNH	(7A)	5.7	18.0	50.9	(7B)	5.6	17.6	54.2
PhO	(8A)	10.3	18.5	68.6	(8B)	10.3	18.2	69.8
ii) 10:1 mol (CSA:Bileşik) oranında CSA ilavesinin ^{31}P NMR sinyallerine etkileri (ppb)								
Cl	(4A) ^b	143	-198	51.8	(4B) ^b	103	45	53.5
Ph	(5A)	580	52	23.9	(5B)	2090	70	23.5
PhS	(6A)	273	-243	16.2	(6B)	347	18	17.2
PhNH	(7A)	-73	-356	52.5	(7B)	37	19	53.7
PhO	(8A)	-629	-675	66.4	(8B)	-53	-16	69.2
iii) 10:1 mol (CSA:Bileşik) oranında CSA ilavesiyle enantiyomerik sinyallerdeki yarılmalar (ppb)								
Cl	(4A) ^b	<i>e</i>	<i>e</i>		(4B) ^b	<i>c</i>	77	
Ph	(5A)	<i>e</i>	<i>e</i>		(5B)	293	<i>c</i>	
PhS	(6A)	<i>e</i>	<i>e</i>		(6B)	68	39	
PhNH	(7A)	<i>e</i>	<i>e</i>		(7B)	27	<i>c</i>	
PhO	(8A)	<i>e</i>	<i>e</i>		(8B)	<i>d</i>	<i>d</i>	

^a 298 °K'de $CDCl_3$ çözücüsü içerisinde 202,38 MHz ile ^{31}P NMR ölçümleri yapıldı. ^{31}P NMR spektrumu A_2X spin sistemi olarak analiz edildi

^b Referans 13 de CSA'nın mol oranı 10:1 (CSA:Bileşik)

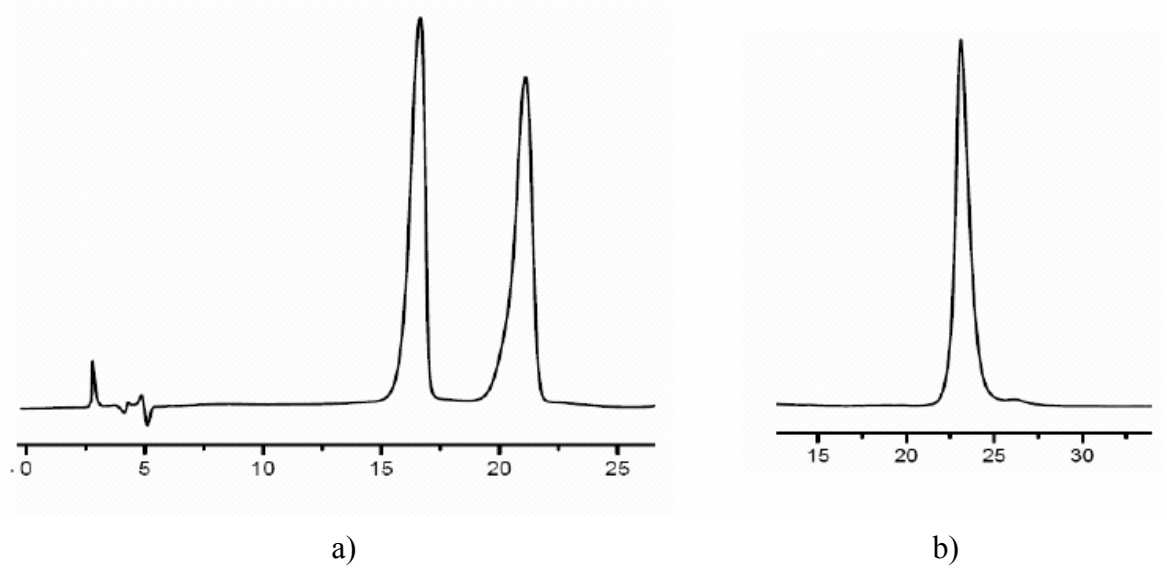
^c 10:1 mol (CSA: Bileşik) oranında CSA ilavesinin etkisi gözlenemeyecek kadar küçük

^d 50:1 mol (CSA: Bileşik) oranında CSA ilavesinin etkisi ölçülemeyecek kadar küçük

^e Beklenildiği gibi 50:1 mol (CSA: Bileşik) oranına kadar CSA ilavesiyle herhangi bir etki gözlenmedi.

Bu çalışma da siklofosfazen türevlerinin (4A-8A) ve (4B-8B) cis ve trans formlarının karakterizasyonu için HPLC metotları geliştirildi. Her bir bileşik için konsantrasyon 10 µg/ml olacak şekilde 1:1 oranında hekzan: THF içinde çözülen

numuneler oda koşullarında %85 hekzan-%15 THF karışımının 1ml/dk akışla Whelk-01 kolonunda çalışıldı. Trans izomerlerin (4B-8B) HPLC profili iki enantiyomere denk altındaki alanları eşit olan iki pik olarak gözlenirken, cis izomerleri (4A-8A) için beklendiği gibi sadece tek bir pik gözlenmiştir. (8A) ve (8B) bileşiğinin HPLC profili Spektrum 6.3 de gösterilmektedir. Trans izomerinin (8B) her iki enantiyomeri sırasıyla 16,85 ve 21,30 dk. da pik verirken cis izomeri (8A) 23,17 dk. da beklendiği gibi tek pik vermiştir. Cis ve trans siklotrifosfazen türevlerinin (4A-8A) ve (4B-8B) HPLC ayrımları için bütün kromatografik koşullar Tablo 6.3 de özetlenmiştir. (4B-8B) bileşiklerinin enantiyomerleri 1,31 ve 1,58 arasında değişen bir ayırma faktörüyle iyi şekilde ayrımı sağlanabilmektedir.



Spektrum.6.3. Oda koşullarında %85 Hekzan-%15 THF sisteminde 1ml/dk akışla Whelk-01 kolonunda a) (8B) bileşiğinin trans, rasemik b) (8A) bileşiğinin cis, mezo formunun HPLC profili

Tablo 6.3. Cis ve trans siklotrifosfazen türevlerinin (4A-8A) ve (5B-8B) HPLC ve TLC ayrımları için kromatografik koşullar

Bileşik	HPLC Parametreleri ^a						TLC ^b
	t_1^c	t_2^d	k'_1^e	k'_2^e	α^f	R_s^g	R_f^h
4A		12.41					0.54
4B	8.30	10.05	1.30	1.79	1.37	2.49	0.63
5A		22.50					0.38
5B	15.01	22.80	4.34	7.07	1.62	6.40	0.51
6A		27.55					0.56
6B	16.71	24.77	4.91	7.76	1.58	7.40	0.63
7A		41.63					0.34
7B	26.02	33.92	8.21	11.00	1.34	4.11	0.40
8A		23.17					0.61
8B	16.85	21.30	4.96	6.54	1.31	3.63	0.64

^a Bütün ayırmalarda mobil faz olarak %85 hekzan-%15 THF karışımının 1ml\dk akış hızıyla geçtiği Whelk-01 kolonunda yapıldı.

^b Bütün ayırmalar mobil faz olarak %25 hekzan-%75 THF karışımı içinde F₂₅₄ silikajel plak kullanılarak yapıldı.

^c İlk alıkonma zamanı (dk)

^d İkinci elüsyon zamanı (dk)

^e Kapasite faktörü, $k = t_i - t_0 / t_0$

^f Ayırma faktörü, $\alpha = k'_2 / k'_1$

^g Rezolüsyon faktörü, $R_s = 1.18(t_2 - t_1) / (w_{0.5})_1 + (w_{0.5})_2$

^h Alıkonma faktörü, $R_f = \text{Bileşiğin aldığı mesafe} / \text{solventin aldığı mesafe}$

Mobil Fazın kolonu terk etmesi için geçen süre olarak tanımlanan ölü zaman (t_0) 1ml\dk akış hızında tüm bileşikler için ortalama 2.8dk. dır. Buradan hareketle (8B) trans bileşiği için kapasite faktörü ve ayırma faktörü aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$t_0 = 2.827$$

$$\text{Kapasite faktörü, } k_1 = t_i - t_0 / t_0$$

$$k_1 = 16.85 - 2.827 / 2.827$$

$$k_1 = 4.96$$

$$k_2 = t_i - t_0 / t_0$$

$$k_2 = 21.30 - 2.827 / 2.827$$

$$k_2 = 6.54$$

$$\text{Ayırma faktörü, } \alpha = k_2 / k_1$$

$$\alpha = 6.54 / 4.96$$

$$\alpha = 1.31$$

Rezolüsyon faktörü, $R_S = 1.18(t_2 - t_1)/(w_{0.5})_1 + (w_{0.5})_2$

$$t_1: 16.85 \quad (w_{0.5})_1 = 0.624$$

$$t_2: 21.30 \quad (w_{0.5})_2 = 0.82$$

$$R_S = 1.18(21.30 - 16.85) / (0.624 + 0.82)$$

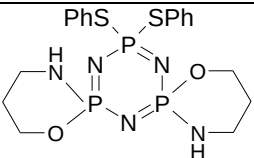
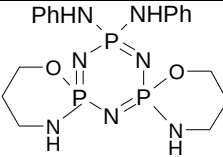
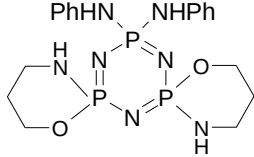
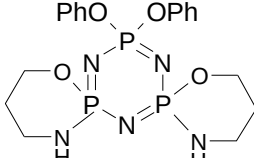
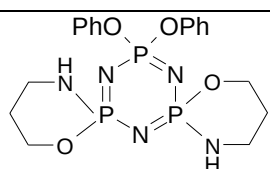
$$R_S = 3.63$$

Cis\trans bileşiklerinin serisi HPLC ile ayrılma sonuçları aynı bileşiklerin aynı çözücü sistemi içindeki ince tabaka kromatografisi (TLC) sonuçlarıyla da karşılaştırılmıştır. Her bir izomer çifti için trans (4B-8B) bileşiklerinin alıkonma faktörlerinin (R_f) büyüklükleri cis izomerlerden daha büyük olduğu gözlenmiştir. Bu cis izomerin silikajele iki noktadan bağlanma yapmasının bir sonucudur. Oysa trans izomerlerde gruplar birbirine zıt durdukları için molekül başına silikajele ancak bir noktadan bağlanabilirler [Kauffman, 1976]. Tablo 6.3 deki sonuçlar hem HPLC hem de ince tabaka kromatografisi TLC için bağlı alıkonmanın benzer olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma da iki kiral merkez içeren siklotrifosfazen türevlerinin (4A-8A) ve (4B-8B) sırasıyla trans (rasemik) ve cis (mezo) sterojenik özellikleri belirleme de HPLC metodunun ^{31}P NMR ölçümlerinde de NMR kaydırma reaktifi (CSA) ilavesi metodundan daha güvenilir olduğu görülmüştür.

Tablo 6.4. Sentezlenerek Yapısı Aydınlatılan Bileşikler

Sıra No	Bileşik No	Kiral Konfigürasyonu	Görünüşü	Yapısı
1	1	akiral	kristal	
2	2	akiral	kristal	
3	3	akiral	beyaz Toz	
4	4A	mezo	kristal	
5	4B	rasemik	kristal	
6	5A	mezo	kristal	
7	5B	rasemik	kristal	
8	6A	mezo	SIVİ	

9	6B	rasemik	kristal	
10	7A	mezo	beyaz toz	
11	7B	rasemik	beyaz toz	
12	8A	mezo	kristal	
13	8B	rasemik	kristal	

KAYNAKLAR

- [1] **Allcock, H.R.**; Phosphorus-Nitrogen Compounds, Academic Press, Newyork, 1972
- [2] **Shaw, R.A.**; Fitzsimmons, B.W.; Smith, B.C.; Chem. Rev., 62, 247-281, 1962
- [3] **Emsley J.** and Udy, J. Chem. Soc. A., 768-772, 1971.
- [4] **Audrieth,F.**; Schirmen F. B.; Steinman R., J. Am. Chem. Soc., 64, 2377, 1942
- [5] **Audrieth,F.**; Toy A. D. F.; Steinman R.; Chem. Rev., 32, 109, 1943
- [6] **Corbridge, D.E.C.**; The Structural Chemistry of Phosphorus Compounds, (Elsevier), 333-365, 1974
- [7] **Bode H.**; Bach H.; Chem.Ber.,75,215,1942
- [8] **Shaw, R.A.**; Wells F.B.G.; Chem.Ind., (London),1189,1959
- [9] **Shaw, R.A.**; Keat, R.; Das, S.K.; Smith, D.C.; J. Chem. Soc., 5032, 1965
- [10] **Shaw, R.A.**; Z.Naturfosrsch.,31b,641-667,1976
- [11] **Wakefield, Z.T.**; Luff, B.B.; and Kohler, J.J.; J. Chem. Eng. Data, 15, 314, 1970
- [12] **Shaw, R.A.** ; Carroll, A.P.; J.Chem.Soc., 914-921, 1966.
- [13] **Sullivan, J.M.**, Medina, R., Chemical Abstract (Vol 133,177559k) Def. Publ .U.S .Pat. Off. T.S. 105, 605, 1984
- [14] **Raban** , Mislow, 1965
- [15] **Eliel,L.E.**; Samuel,H.W.; Michael P.D.; Basic organic Chemistry,Wiley Interscience, 2001
- [16] **Ganapathy, S.**; Chiral Separation Techniques 2 nd (Ed), 2001)Wiley VCH, Weinheim.
- [17] **Davies, D.B.** ; Coles, S.J. ; Eaton, R.J. ; Hursthouse, M.B. ; Kılıç, A. ; Mayer, T.A. ; Shaw, R.A. ; Yenilmez, G. ; J. Chem. Soc. Dalton Trans, 3, 365-370, 2001.
- [18] **Davies, D.B.** ; **Layton, T.A.**; Eaton, R.J. ; Shaw, R.A. ;Egan, A.; Hursthouse, M.B. Sykara, G.D.;Czomperlik, I.;Siwy,M. and Brandt, K.; J. Chem. Soc. Vol 122, No.50 p. 12447-12457 (2000)

- [19] **Davies, D.B.** ; Porwollik-Czomperlik, I. ; Brandt, K. ; Clayton, T.A. ; Eaton, R.J. ; Shaw, R.A. ; Inorg. Chem., 41, 4944-4951, 2002.
- [20] **Kılıç, A.** ; Bešli, S. ; Coles, S. J. ; Davies, D. B. ; Eaton, R. J.; Hursthouse, M. B. ; Shaw, R. A. ; Uslu, A.; Yeşilot, S.; Inorg. Chem. Comm., 7, 842-846, 2004
- [21] **Kılıç, A.** ; Bui T, Coles, S.J. ; Davies, D.B. , Drake, A. F.; Eaton, R.J. ; Hursthouse, M.B.; Shaw, R.A. ; Yeşilot S.; Chirality, 17, 438-443, 2005.
- [22] **Yeşilot, S.** ; Bešli, S. ; Davies, D. B. ; Kılıç, A. ; Shaw, R. A. ; Şahin, Ş. ; Uslu A. ; J. Chromatogr. A, 1132, 201-205, 2006.
- [23] **Acock, K. G.** ; Shaw R. A. ; Wells, F. B. G. ; J. Chem. Soc., 121-130, (1964)
- [24] **Shaw, R.A.** ; Desai, V.B.; Smith, B.C. J. Chem. Soc. 2023-2025, 1966.
- [25] **Krishnamurthy, S.S.**; Ganapathiappan , S. ; J. Chem. Soc., Dalton Trans, 579 – 584, 1987.
- [26] **Kılıç, A.** ; Coles, S. J. ; Davies, D. B. ; Eaton, R. J. ; Hursthouse, M. B. ; Shaw, R. A. ; Şahin, Ş. ; Uslu A. ; Yeşilot, S. ; Inorg Chem Comm, 7, 657-661,2004.
- [27] **Davies, D. B.** ; Bešli, S. ; Coles, S. J. ; Eaton, R. J. ; Hursthouse, M. B. ; Kılıç, A. ; Shaw, R. A. ; Yenilmez Çiftçi, G. ; Yeşilot. S. ; J. Amer. Chem. Soc., 125, 4943-4950, 2003.
- [28] **Krishnamurthy, S.S.** ; Kumaraswamy K.C. ; Indian J. Chem., A23, 717, 1984.
- [29] **Krishnamurthy, S.S.** ; Woods, M. ; Annu. Rep. NMR Spectrosc. 19, 175-320,1987.
- [30] **Shaw, R. A.** ; Dell, D. ; Fitzsimmons, B.W. ; J. Chem. Soc.,4070-4073, 1965.
- [31] **Kauffman, G.**; Gump B.H.; Stedje B.J.; Houghten R.A., J. Chromatogr., 123, 448-453, 1976.

ÖZGEÇMİŞ

Bünyemin ÇOŞUT 1983 yılında Elazığ’ da doğdu. İlköğrenimini Malatya’da, lise öğrenimini 2000 yılında Malatya Kubilay Lisesi’nde tamamladı. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde lisans öğrenimine başladı. 2004 yılında lisans programından mezun oldu. 2005 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde yüksek lisans eğitimine başladı.