

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HETEROSİKLİK GRUPLAR İÇEREN SİKLOTRİFOSFAZEN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

EDA ERDEMİR TAVUKÇU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2021

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HETEROSİKLİK GRUPLAR İÇEREN
SİKLOTRİFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

EDA ERDEMİR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. HANİFE İBİŞOĞLU

GEBZE
2021

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION
OF CYCLOTRIPHOSPHAZENES
CONTAINING HETEROCYCLIC GROUPS**

EDA ERDEMİR TAVUKÇU
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. HANİFE İBİŞOĞLU

GEBZE

2021



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 17/06/2021 tarih ve 2021/27 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 07/07/2021 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Eda ERDEMİR TAVUKÇU'nun tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI): Prof. Dr. Hanife İBİŞOĞLU

ÜYE

: Prof. Dr. Devrim ATİLLA

ÜYE

: Doç. Dr. Elif ŞENKUYTU

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Bu tez çalışması kapsamında, 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen bileşiği (3), $N_3P_3Cl_2(O_2C_1_2H_8)_2$, ile biyoaktif özellik gösteren heterosiklik bileşiklerin {benzimidazol (4) ve imidazol (9)} nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve bu moleküllerin bir araya getirilmesi ile daha etkin moleküller oluşturmak hedeflendi.

İlk olarak başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan bileşik (3); heksaklorosiklotrifosfazen (1) ile 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenil'in (2), K_2CO_3 bazı varlığında aseton içerisinde, oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleştirilen reaksiyonu sonucu elde edildi.

İkinci olarak, bileşik 3 ile benzimidazol'ün (4) trietilamin varlığında tetrahidrofuran (THF) içerisinde 1:1, 1:3 ve 1:7 mol oranlarında, geri soğutucu altında gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu, sırasıyla mono- (5), bis-(6), tris-(7) ve tetrakis-(8) benzimidazolil süstitüe siklotrifosfazen türevleri sentezlendi.

Ayrıca, bileşik 3 ile imidazol'ün (9) trietilamin varlığında THF içerisinde 1:7 mol oranında geri soğutucu altında gerçekleştirilen reaksiyonu sonucu, 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetra-(imidazolil)siklotrifosfazen bileşiği (10) elde edildi.

Sentezleri gerçekleştirilen ve uygun saflaştırma yöntemleri ile izole edilen siklotrifosfazen türevlerinin (3, 5, 6, 7, 8 ve 10) yapıları; kütle, ^1H (8 ve 10) ve ^{31}P NMR spektroskopilerinden elde edilen verilerle aydınlatıldı.

3, 8 ve 10 numaralı bileşiklerin yapıları; tek kristal X-ışınları kristallografi yönteminden elde edilen verilerle aydınlatıldı.

Ayrıca, tez çalışması kapsamında sentezlenen ve yapılar karakterize edilen siklotrifosfazen türevlerinin (3, 5, 6, 7, 8 ve 10); *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 bakterilerine ve *Candida albicans* ATCC 1023 mantarına karşı antimikrobiyal özellikleri de incelendi.

Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında 5 adet yeni siklotrifosfazen türevi (5,6,7,8 ve 10) sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: heksaklorosiklotrifosfazen, imidazol, benzimidazol, antimikrobiyal aktivite.

SUMMARY

In this thesis study, the nucleophilic reactions of 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioxo-1',1''-biphenyl)-4,4,6,6-tetrachlorocyclotriphosphazene (3), $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{C}_{12}\text{H}_8)_2$, with bioactive heterocyclic compounds {(benzimidazole (4) and imidazole (9))} were carried out. It was aimed to synthesize more effective molecules by combining these molecules.

Firstly, the compound 3 utilized as a starting material was obtained from the reaction of hexachlorocyclotriphosphazene (1) with 2,2'-dihydroxy-1,1'-biphenyl (2) in acetone in the presence of K_2CO_3 at room temperature.

Secondly, the mono- (5), bis- (6), tris- (7) and tetrakis- (8) benzimidazolyl substituted cyclotriphosphazene derivatives were acquired from the reactions of compounds 3 with 4 in 1:1, 1:2, 1:3 mole in the presence of triethylamine in tetrahydrofuran (THF) at reflux, respectively.

Furthermore, the 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioxo-1',1''-biphenyl)-4,4,6,6-tetra-(imidazolyl)cyclotriphosphazene (10) was obtained from the reaction of compound 3 with imidazole in 1:6 mole in the presence of triethylamine in THF at reflux.

Structures of isolated and purified cyclotriphosphazene derivatives (3, 5, 6, 7, 8 and 10) were characterized by mass ^1H (8 and 10) and ^{31}P NMR spectroscopies.

Moreover, the molecular and crystal structures of compounds 3, 8 and 10 were determined by single-crystal X-ray crystallography.

Besides, antimicrobial activity of cyclotriphosphazenes (3, 5, 6, 7, 8 and 10) were screened in vitro against *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and *Candida albicans* ATCC 1023.

As a result, within the scope of this thesis, 5 new cyclotriphosphazene derivatives (5, 6, 7, 8 and 10) were synthesized.

Key Words: hexachlorocyclotriphosphazene, imidazole, benzimidazole, antimicrobial activity.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını bana öneren, çalışmalarımı yapabilmem için gerekli tüm imkanları sağlayan, yüksek lisans öğrenimim boyunca bana tüm kapıların açılması için koşulsuz yardımcı olan, öğretmekten bıkmayan, bilgisini tecrübesini hiç esirgemeyen çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hanife İBİŞOĞLU'na çalışmalarımız sırasında bana gösterdiği anlayış, sabır ve her türlü desteğinden ötürü sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım ile yakından ilgilenen ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Devrim ATİLLA'ya, çalışmalarım boyunca sentezlediğim bileşiklerin kristalografik özelliklerinin incelemelerini gerçekleştiren Prof. Dr. Yunus ZORLU'ya, gerek laboratuvarında gerek tez çalışmalarımda bana her zaman yardımcı olan Doç. Dr. Şule ŞAHİN ÜN'e ve son olarak antimikrobiyal aktive değerlendirmelerini gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Mine Gül ŞEKER'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimimde bir araya geldiğimiz günden itibaren kendimi geliştirmem için her türlü imkânı bana sağlamaya çalışan değerli hocalarım Prof. Dr. Musa ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Songül EĞLENCE BAKIR'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Bir TÜBİTAK projesinde bir arada çalışma fırsatı yakaladığım ve birlikte güzel işlere imza attığımızı düşündüğüm, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık olan sevgili hocam Doç. Dr. Erman KARAKUŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince laboratuvarında ve tez çalışmalarımda bana her zaman güler yüzlü bir şekilde yardımcı olan tüm GTÜ Kimya Bölümü öğretim üyelerine, araştırma görevlisi ve proje bursiyeri arkadaşlarıma ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen başta Garen SUNA olmak üzere tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Benim için uzun diyebileceğim bu yolda, ben ne hissettiysem benimle onu hisseden, yoluma daima ışık tutan sevgili eşim Harun Yusuf TAVUKÇU'ya, daha fazla çalışabilmem için gerekli tüm koşulları sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, babama ve abime sonsuz teşekkür ederim.

118Z646 nolu proje ile sağlamış olduğu maddi destek nedeniyle TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	3
2.1. Fosfazenler	3
2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazenin Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	4
2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazenin Elektronik Yapısı	5
2.4. Fosfazenlerin Reaksiyonları	7
2.5. Siklotrifosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları	8
2.5.1. İmidazolün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	9
2.5.2. İmidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	10
2.5.3. Benzimidazol'un Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	13
2.5.4. Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	14
3. KONUS İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	17
3.1. Siklotrifosfazenler ile 2,2'-Dihidroksi-1,1'-bifenil Reaksiyonları	17
3.2. Siklotrifosfazen Türevleri ile İmidazol Reaksiyonları	21
3.3. Siklotrifosfazen Türevleri ile Benzimidazol Reaksiyonları	23
4. MATERYAL VE YÖNTEM	25
4.1. Laboratuvar İşlemlerinde Kullanılan Maddeler	25
4.2. Yapı aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar	26
5. DENEYSEL BÖLÜM	27
5.1. Gereç ve Yöntem	27
5.1.1. Genel İşlemler	27

5.1.2. Kuru THF Hazırlanması	27
5.1.3. TLC İncelemeleri İçin Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması	27
5.1.4. Trimerin Saflaştırılması	27
5.2. Deneyler	28
5.2.1. Trimer ile 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenil 1:1 Mol Oranında Reaksiyonu	28
5.2.2. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:1 Mol Oranında Reaksiyonu	29
5.2.3. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:3 Mol Oranında Reaksiyonu	30
5.2.4. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:7 Mol Oranında Reaksiyonu	31
5.2.5. Bileşik 3 ile İmidazolün 1:6 Mol Oranında Reaksiyonu	32
6. DENEYSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
6.1. 3 Bileşiğinin Yapı Analizi	33
6.2. 5 Bileşiğinin Yapı Analizi	34
6.3. 6 Bileşiğinin Yapı Analizi	36
6.4. 7 Bileşiğinin Yapı Analizi	37
6.5. 8 Bileşiğinin Yapı Analizi	38
6.6. 10 Bileşiğinin Yapı Analizi	41
7. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE DEĞERLENDİRMESİ	43
7.1. Sentezlenen Bileşiklerin İn Vitro Çalışmaları	43
7.1.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri	43
7.1.2. MİK Testleri	44
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	46
8.1. Sentez ve Karakterizasyon	46
8.2. Antimikrobiyal Aktivitelerin İncelenmesi	48
8.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri	48
8.2.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon Testleri	50
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	60
EKLER	61

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Açıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
^1H	: Hidrojen atomunun 1 kütle numaralı izotopu
^{31}P	: Fosfor atomunun 31 kütle numaralı izotopu
$^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$	: Protonlar ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu
d	: Yoğunluk
Hz	: Hertz
K	: Kelvin
B. subtilis	: Bacillus subtilis
Biph	: 2',2''-dioksi-1',1''-bifenil
biphH ₂	: 2,2'-Dihidroksi-1,1'-bifenil
C.	: Candida albicans
albicans	
CDCl ₃	: Dötorokloroform
DCM	: Diklorometan
DHB	: 2,5-dihidroksibenzoik asit
DIT	: 1,8,9-trihidroksiantrasen
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E. coli	: Escherichia coli
e.n	: Erime Noktası
Et ₃ N	: Trietilamin
GTÜ	: Gebze Teknik Üniversitesi
Im	: İmidazolil
ImH	: İmidazol
ImHph	: Benzimidazol
Imph	: Benzimidazolil
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
k.n	: Kaynama Noktası
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat

MALDI-TOF	: Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektroskopisi
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
Na ₂ SO ₄	: Sodyum Sülfat
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Oda sıc.	: Oda sıcaklığı
ORTEP	: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PBS	: Fosfat Tamponlu Salin
S. aureus	: Staphylococcus aureus
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: Thin Layer Chromotography
Trimer	: Hekzaklorosiklotrifosfazen

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Tamamen süstitüe a) siklotri-, b) siklotetra-, c) polifosfazen- türevleri.	3
2.2: Trimerin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmış yapısı.	5
2.3: Üç merkezli ada modeli.	5
2.4: d_x-p_x bağlarının oluşumu.	5
2.5: Hekzaklorosiklotrifosfazenin negatif hiperkonjugasyonu.	6
2.6: Hekzaklorosiklotrifosfazen için olası rezonans yapıları.	7
2.7: Hekzaklorosiklotrifosfazenin monofonksiyonlu nükleofillerle reaksiyonu sonucu oluşan muhtemel ürünler.	7
2.8: Trimerin difonksiyonlu nükleofiller ile reaksiyonları sonucu oluşan muhtemel ürünler.	8
2.9: İmidazol bileşiğinin yapısı.	9
2.10: İmidazol'de moleküller arası hidrojen bağı.	10
2.11: İmidazol'ün rezonans yapısı.	10
2.12: 7-kloro-4-aminokinolin bazlı imidazol türevlerinin kimyasal yapıları.	11
2.13: a) Bisimidazol, b) fenil süstitüe 1H imidazol, c) tiyofen imidazol türevi.	11
2.14: Kumarin süstitüe imidazol türevleri.	12
2.15: İmidazol ilaçlarının yapıları a) klotrimazol, b) ekonazol nitrat ve c) mikanazol nitrat.	12
2.16: Bileşik 4o'nun yapısı.	13
2.17: 1H-1,3-benzimidazol'ün yapısı.	13
2.18: Benzimidazol'de tautomerizm.	14
2.19: Benzimidazol halkası içeren asetamid türevlerinin sentezi.	15
2.20: Bileşik 8I'nın yapısı.	15
2.21: 25a ve 26a nolu bileşikler.	16
3.1: (2',2''-dioksi-1',1''-bifenil) süstitüe siklotrifosfazen türevleri.	17
3.2: Piren süstitüe siklotrifosfazen türevleri.	17
3.3: 2,2'-bis[spiro(7,8-dioksi-4-metilkumarin)]-4,4,6,6-bis[spiro(biph)] siklotrifosfazen bileşiği.	18
3.4: Siklotrifosfazen bileşiklerinin metal kompleksleri.	18

3.5:	Antrasen grupları içeren kalkon sübstitüe mono-spiro-(biph)-siklotrifosfazen bileşiği.	19
3.6:	a) Bis-geminal fenol-pirazolil-, b) mono-spiro-fenoksipirazolil-siklotrifosfazen bileşikleri.	19
3.7:	a) Tetra- ve b) bis-4-(florobenziliden)aminofenoksi sübstitüe spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil) siklotrifosfazen türevlerinin bakır (II) kompleksleri.	19
3.8:	a) Mono-spiro, b) bis-spiro-siklotrifosfazen bileşikleri.	20
3.9:	Kumarin sübstitüe a) mono- ve b) bis-spiro dioksibifenil siklotrifosfazen türevleri.	20
3.10:	Bis-spiro piridiloksi sübstitüe siklotrifosfazen bileşiği.	20
3.11:	Piren grupları içeren mono-spiro ve bis-spiro siklotrifosfazen bileşiği.	21
3.12:	Hekza(imidazolil)siklotrifosfazen bileşiği.	21
3.13:	İmidazolil halkaları içeren a) propandioksi- ve b) morfolino- grupları sübstitüe siklotrifosfazen türevleri.	22
3.14:	İmidazolil grupları sübstitüe siklotrifosfazenler.	22
3.15:	İmidazolyum iyonik sıvıları içeren siklotrifosfazen türevleri.	22
3.16:	Hekza(benzimidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiği.	23
3.17:	a) Propandioksi- ve b) morfolino grupları içeren benzimidazolil sübstitüe siklotrifosfazen türevleri.	23
3.18:	2',2''-difenil-4,6-fenoksi-4,6-bis-(benzimidazolil) siklotrifosfazen bileşiğinin a) cis ve b) trans izomerleri.	24
3.19:	(Benzimidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin metoksi polietilen glikol polimeri.	24
5.1:	Trimer ile 2',2''-dihidroksi-1',1''-bifenilin 1:1 mol oranında reaksiyonu.	28
5.2:	Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:1 mol oranında reaksiyonu.	29
5.3:	Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:3 mol oranında reaksiyonu.	30
5.4:	Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:7 mol oranında reaksiyonu.	31
5.5:	Bileşik 3 ile imidazol'ün 1:7 mol oranında reaksiyonu.	32
6.1:	Bileşik 3'ün kütle spektrumu.	33
6.2:	Bileşik 3'ün $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	34
6.3:	3 bileşiğinin tek kristal X-ışınları kırınımı ile çözülmüş yapısı.	34
6.4:	Bileşik 5'in kütle spektrumu.	35
6.5:	Bileşik 5'in $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	35

6.6:	Bileşik 6'nın kütle spektrumu.	36
6.7:	Bileşik 6'nın $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	37
6.8:	Bileşik 7'nin kütle spektrumu.	37
6.9:	Bileşik 7'nin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	38
6.10:	Bileşik 8'in kütle spektrumu.	38
6.11:	Bileşik 8'in $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	39
6.12:	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu.	40
6.13:	Bileşik 8'e ait ORTEP çizimi.	40
6.14:	Bileşik 10'nun kütle spektrumu.	41
6.15:	Bileşik 10'nun $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	42
6.16:	Bileşik 10'nun ^1H NMR spektrumu.	42
6.17:	Bileşik 10'a ait ORTEP çizimi.	43
8.1:	3 ve 9 nolu bileşiklerin 1:0.9 mol oranında reaksiyonu.	47
8.2:	11 bileşiğine ait reaksiyon karışımının $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	48
8.3:	Bileşik 3 ile imidazol'ün 1:3 mol oranında reaksiyon karışımına ait kütle spektrumu.	49
8.4:	Antibakteriyel tarama testi sonuçlarından örnek resimler; A. Escherichia coli herhangi bir antibakteriyel etki yok, B. Bacillus subtilis sonuçları, C. Staphylococcus aureus sonuçları, D. Candida albicans sonuçları.	50

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Laboratuvar işlemlerinde kullanılan maddeler.	25
4.2: Yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar.	26
8.2.1: Antimikrobiyal test sonuçları.	50
8.2.2: Tez kapsamında sentezlenen bileşikler.	51

1. GİRİŞ

Fosfazenler $[(N=PX_2)_n]$ ($X =$ halojenler, alkoksi-, alkilamino, arilamino- veya tiyoksi gruplar vb.) $n=3,4,5\dots$], iskeletlerinde fosfor ve azot atomlarını, değişen tekli ve çiftli bağlarla bir arada bulunduran, bilinen en eski inorganik halkalardandır. Çeşitli yapılarda ve özelliklerde siklotrifosfazen türevlerinin hazırlanması için başlangıç maddesi olarak kullanılan hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer, $N_3P_3Cl_6$) bileşiği en önemli ve en bilinen fosfazen türevidir [1]. Trimerin organik veya organometalik gibi değişik nükleofiller ile süstitüsüyonu sonucu elde edilen siklotrifosfazen türevleri; antikanser, iyonik sıvı, Li-iyon batarya, alev geciktirici malzeme ve organik ışık yayan diyotlar (OLED) vb. olarak biyoloji, tıp ve endüstriyel alanlarda geniş bir uygulama alanına sahiptirler [2]–[8].

Heterosiklik bileşikler, halka içi atomlarından en az biri hetero-atom [O, N, S] olan halkalı bileşiklerdir. Benzimidazol (4) ve imidazol (9) bileşikleri bünyesinde azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu kimyasal türler; biyolojik olarak oldukça aktif bileşikler olduklarından çeşitli ilaçlarda, B_{12} vitamininde (benzimidazol), birçok doğal üründe bulunurlar. Ayrıca bu bileşikler; antitümör, antibiyotik, antiinflamatuvar, antidepresan, antimalaryal, antiHIV, antimikrobiyal, antiviral, antidiyabetik gibi birçok biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bunların yanı sıra heterosiklik bileşiklerin çoğu, boyar madde, floresan sensör, parlatici madde, bilgi depolama ve plastik gibi malzeme biliminde önemli uygulamalara sahiptirler [9].

Bu tez çalışması kapsamında, heterosiklik grupların önemli bir üyesi olan benzimidazol (4) ve imidazol (9) bileşikleri ile 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen'in (3) nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar sonucu beş adet yeni siklotrifosfazen bileşiği [mono- (5), bis- (6), tris- (7), tetrakis (8)- benzimidazolil ve tetrakis- (10) imidazolil süstitüe siklotrifosfazen türevleri] sentezlendi. Sentezlenen ve izole edilebilen bütün bileşiklerin yapıları; kütle, ^1H (8 ve 10) ve ^{31}P NMR spektroskopilerinden elde edilen verilerle aydınlatıldı. Uygun kristalleri elde edilen bileşiklerin (3, 8 ve 10) yapıları tek-kristal X-ışını kırınım tekniğinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı.

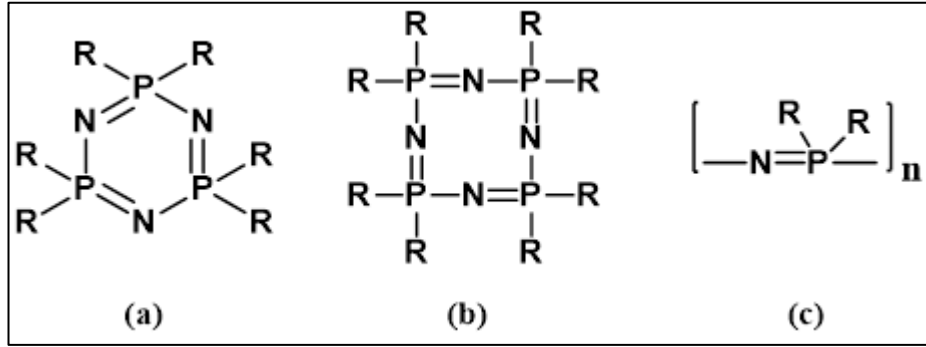
Ayrıca, tez kapsamında sentezlenen siklotrifosfazen türevlerinin (3, 5, 6, 7, 8 ve 10); *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus*

subtilis ATCC 6633 bakterilerine ve Candida albicans ATCC 1023 mantarına karşı antimikrobiyal etkileri de incelendi.

2. KURAMSAL BİLGİLER

2.1. Fosfazenler

Fosfazenler $[N=PR_2]$ (R =halojenler, farklı inorganik, organometalik veya organik nükleofiller vb.), doğrusal, kısa zincirli, halkalı veya polimer şeklinde görülebilen inorganik sistemlerin önemli bir sınıfıdır (Şekil 2.1). Siklofosfazenler ise heterosiklik halka sistemlerinin önemli bir üyesidir. Polimerizasyon derecesi olarak n , 1500'e kadar çıkabilir, sınırlı sayıda monomer içeren birimler ($n=5,6,7...$) oligomer olarak kabul edilmektedir. Siklo- ve polifosfazenler en iyi bilinen ve en yaygın olarak çalışılan fosfazen türevleridir [9]-[10].



Şekil 2.1: Tamamen süstitüe (a) siklotri- (b) siklotetra- ve (c) poli- fosfazen türevleri.

Fosfazen bileşiklerinin en iyi bilinen üyelerinden birisi altı aktif fosfor klor (P-Cl) bağına sahip olan heksaklorosiklotrifosfazen'dir. Trimer, ilk olarak 1834 yılında Liebig ve Wohler tarafından fosforpentaklorürün amonyak ile 1,1,2,2-tetrakloroetan veya klorobenzen çözücüsü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (2.2) [11]-[12] ve bu metot günümüzde de ticari olarak siklofosfazenlerin üretiminin temelini oluşturmaktadır.



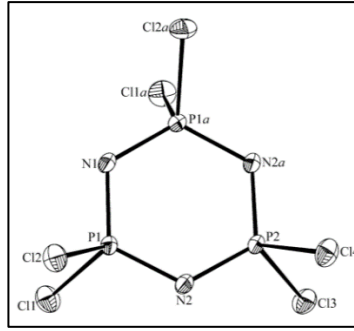
Bu reaksiyondan, halkalı ve lineer fosfazenlerin bir karışımı elde edilir. Halkalı bileşikler; $(NPCl_2)_3$ (%40), $(NPCl_2)_4$ (%20), $(NPCl_2)_5$ (%20), $(NPCl_2)_6$ (%15) ve

(PNCI_2)₆ (%5)'dir [11]. Stokes tarafından 1895-1898 yılları arasında yapılan çalışmada, halkalı fosfazenler $\{(\text{NPCl}_2)_n \text{ } n=4, 5, 6 \text{ ve } 7\}$ polimerik fosfazenlerden ayrılmış ve siklofosfazen türevlerinin ısıtıldıkları zaman elastomerik polimerlere dönüştükleri gösterilmiştir [9], [12]. Lineer polimerik maddeler petrol eteri gibi organik çözücülerde çözünmezler. Böylece halkalı türlerden kolayca ayrılabilirler. Ayrıca, trimer ve oktaklorosiklotetrafosfazen bileşikleri birbirlerinden sülfürik asit ile ekstraksiyon ve ayrımsal kristallendirme vb. fiziksel ayırma yöntemleri kullanılarak ayırt edilebilirler.

1950'lerin ortalarından beri siklo- ve poli- halo fosfazenlerdeki halojenin değişik nükleofiller (organik, inorganik veya organometalik gruplar vb.) ile süstitüsyon reaksiyonları sonucunda farklı kimyasal ve fiziksel özelliğe sahip birçok fosfazen türevi sentezlenmiş ve günümüzde de bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazenin Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

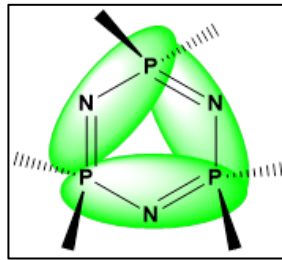
Altı üyeli hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinde fosfor atomu dört koordinatlı, beş değerlikli, azot atomu ise iki koordinatlı, üç değerliklidir [10]. Havada kararlı olan kristal yapıdaki trimerin erime noktası 113°C, kaynama noktası ise 256°C ve yoğunluğu 1,98 g/cm³'dür. Ayrıca, trimer D_{3h} nokta grubundadır ve N₃P₃ halka düzlemi σ_h ayna düzlemi olarak alınır. Bu nedenle trimer, fosfor atomlarının düzgün dört yüzlü olduğu geometriye sahip düzlemsel bir yapıda bulunmaktadır [13]. Halkadaki P-Cl bağ uzunluğu (1.577Å) birbirine eşittir. Ayrıca; N-P-N, P-N-P ve Cl-P-Cl bağ açıları sırasıyla 118.5, 121.1, 101.9°'dir [14], [15]. Süstitüe grupların halkanın etrafında eşit olması durumunda bütün P-N bağ uzunlukları birbirine eşit olmaktadır. Fosfor atomlarına substitüe grupların elektronegatifliğinin artması ile bağ uzunluğunda hafif bir azalma gözlenir. Bu sayede de bu substitüe gruplara bağlı olarak farklı P-N bağ uzunlukları meydana gelebilir bu da bazı durumlarda halkanın düzlemsel yapısında sapmaya yol açar [14]–[16]. Trimerin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile çözülmüş yapısı şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2: Trimerin tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmış yapısı.

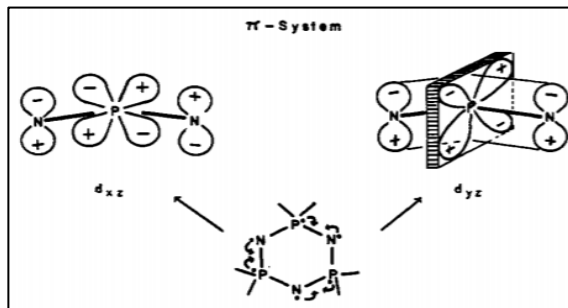
2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazenin Elektronik Yapısı

Hekzaklorosiklotrifosfazenin elektronik yapısı tartışma konusu olmuştur, fakat genel olarak ‘ada modeli’ kabul görmüştür (Şekil 2.3) [17].



Şekil 2.3: Üç merkezli ada modeli.

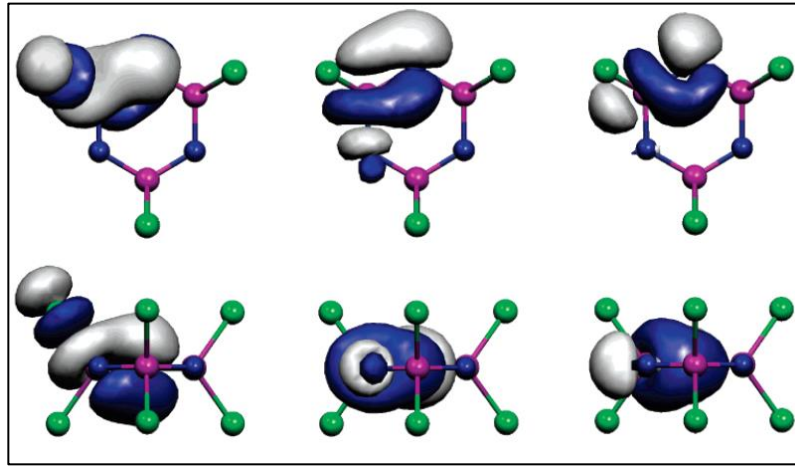
Bu modele göre, trimerdeki σ bağları fosfor atomunun sp^3 hibrid orbitalleri ve azotun sp^2 hibrit orbitallerinin uygun simetride örtüşmeleri sonucu oluşurken, π bağları azot atomunun p_z orbitali ve bu azota komşu fosfor atomunun d_{xz} ve d_{yz} orbitallerinin etkileşmesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 2.4) [10].



Şekil 2.4: d_{π} - p_{π} bağlarının oluşumu.

Kısacası trimer halkasında, fosfor ve azot atomları arasında sigma bağı (σ), düzlem içi (π^*) ve düzlem dışı (π) etkileşimleri olmak üzere meydana gelen üç farklı etkileşim vardır ve bu etkileşimlerin sonucunda üç merkezli, 6π elektronlu P-N-P sistemi oluşur [14] (Şekil 2.3). Bu sistem iki fosfor ve bir merkezi azot atomunu kapsayan üç merkezli bir sistemdir. Dewar tarafından önerilen bu üç merkezli ada modeline göre, oluşan 6π elektronlu sistemde d_{xy} ve p_z atomik orbitalleri uygun simetride örtüşmediği için (negatif bir örtüşme vardır) aromatik delokalizasyon kesintiye uğrar [17]. Bu nedenle, trimer halkası Huckel kuralına uymasına rağmen bu halkada benzendeki gibi bir aromatiklik söz konusu değildir [9].

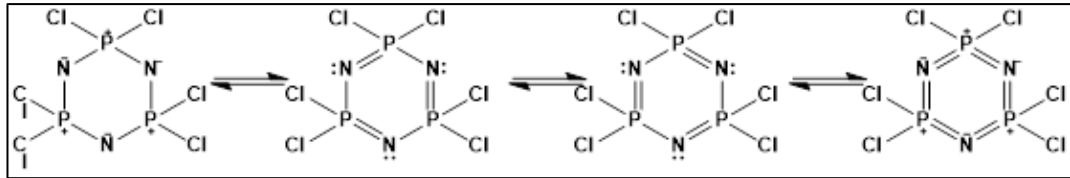
Reed ve Schleyer'in çalışmalarına göre hipervalent moleküllerde çoklu bağ karakteri negatif hiperkonjugasyona atfedilir. Burada önerilen negatif hiperkonjugasyon modeline göre siklotrifosfazen bileşiklerinde σ bağları güçlü iyonik karakterdedirler. Negatif hiperkonjugasyon ile bağ kuvvetinin artması sağlanır. Bu model çeşitli hipervalent moleküller üzerinde yapılan hesaplamalarla desteklenmiştir (Şekil 2.5) [18]–[20].



Şekil 2.5: Hekzaklorosiklotrifosfazenin negatif hiperkonjugasyonu

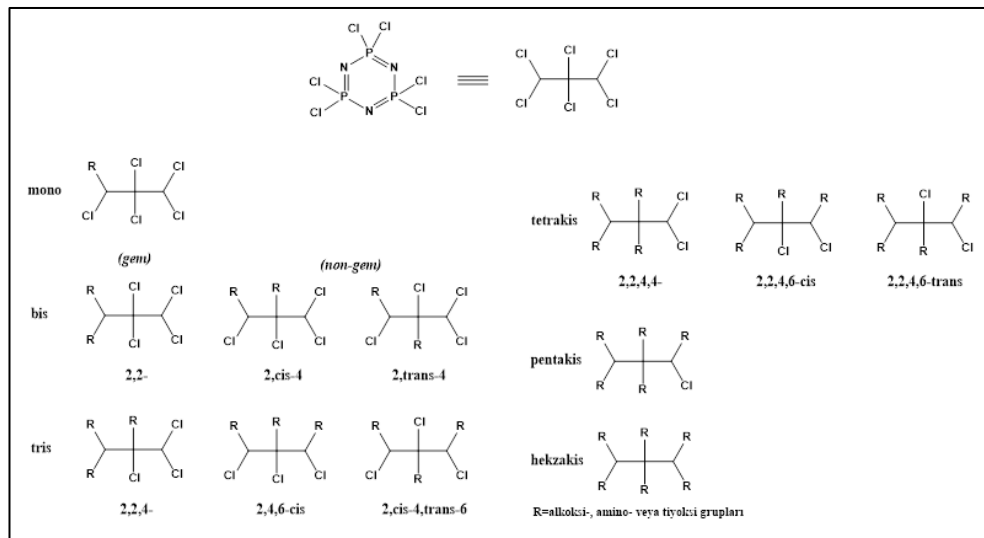
Chaplin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Dewar tarafından önerilen modelin aksine fosfor atomuna ait d orbitallerinin bağa olan katkısının düşünüldüğü kadar çok olmadığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada, siklotrifosfazen bileşiklerinin bağ uzunlukları ve halkanın delokalizasyonu incelenmiş ve P-N bağının iyonik karakter, P-X (X=F, Cl) bağının ise kovalent karakter taşıdığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Halkaya yalnızca elektron çekici grupların bağlı olması

Başka bir model olan zwitter iyonik modelde ise fosfor atomundan azot atomuna doğru gerçekleşen yük transferi ile halkanın zwitter iyonu haline geldiği öne sürülmüştür (Şekil 2.6) [9].



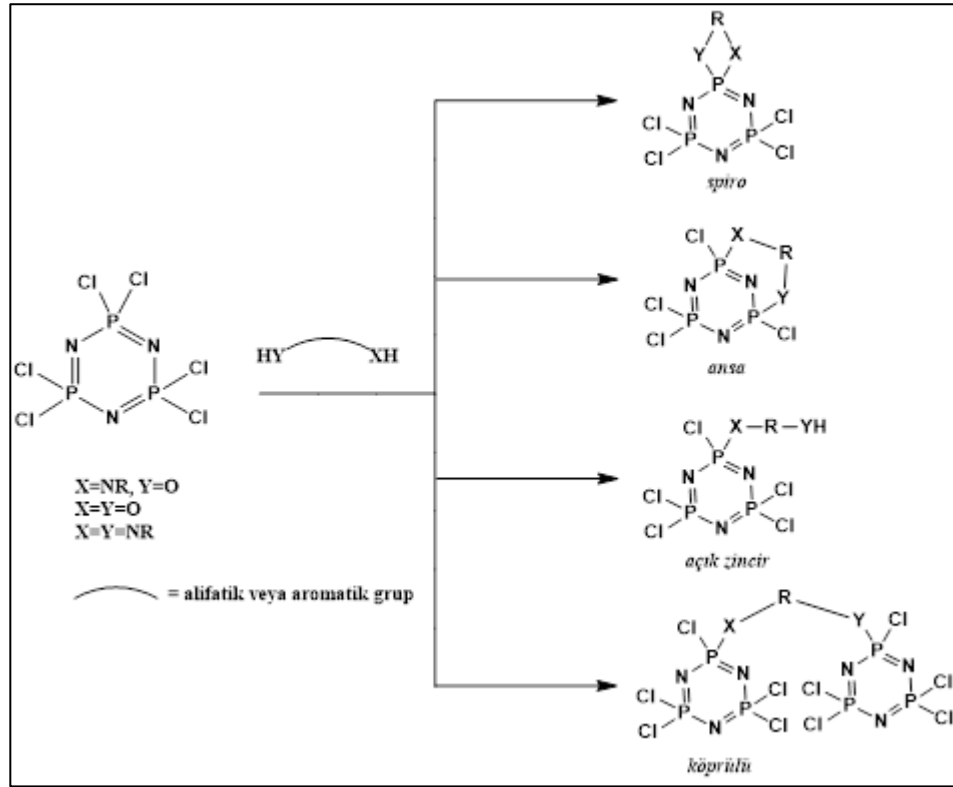
Sonuç olarak, hekzasiklotrifosfazendeki bağlanma yalnızca değerlik d orbitallerinin katkısıyla değil, iyonik katkılar ve negatif hiperkonjugasyonun bileşimi ile daha iyi tanımlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Hekzaklorosiklotrifosfazen ile alkoksi-, amino- veya tiyoksi gibi grupları içeren monofonksiyonlu nükleofillerin reaksiyonu sonucu mono-, di-, tri-, tetra-, penta- ve hekza- sübstitüe siklotrifosfazen bileşikleri oluşur (Şekil 2.7) [14], [21], [22].



7

Hekzaklorosiklotrifosfazenin alifatik veya aril amino-, alkoksi-, ve amino alkoksi grupları gibi difonksiyonlu nükleofiller ile gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu spiro-, ansa-, köprülü- veya açık zincirli yapıda oluşabilecek muhtemel ürünlerin yapıları Şekil 2.8’de verilmiştir [14], [21], [23], [24].



Şekil 2.8: Trimerin difonksiyonlu nükleofiller ile reaksiyonları sonucu oluşması muhtemel ürünler.

2.5. Siklotrifosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları

Siklotrifosfazenler, klor atomlarının yerini alan yan gruplara bağlı olarak farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sergileyebilmektedir ve böylece bu bileşiklerin uygulama alanlarında farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu uygulama alanları çoğunlukla organik ışık yayan diyot (OLED) [3], organik alan etkili transistörler (OFET) [25], biyomedikal malzemeler [7], alev geciktiriciler [26], [27], yağlayıcı maddeler [8], [28], elektrik iletkenleri [29], Li-iyon piller [2], [30], sıvı kristaller [31]–[34], floresan probalar [35]–[39] ve singlet oksijen jeneratörü [40] vb. olarak örneklendirilebilir.

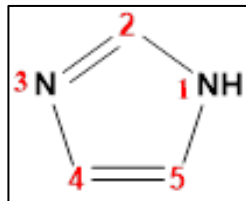
Bu uygulamaların yanı sıra siklotrifosfazenler çeşitli hastalıkların tedavisi için antikanser [41], [42], antibakteriyel [43] ve antimikrobiyal [44]–[47] ajanlar olarak

incelendiği ve yeni ilaç adayları olarak önerildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Fosfazen bileşiklerinin bu çok yönlü kullanım alanları, bu bileşik türevlerinin önemini göstermektedir.

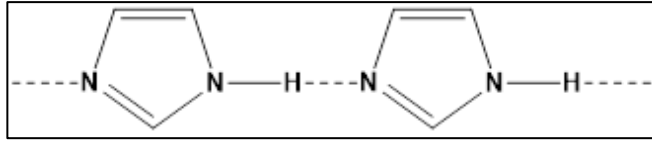
2.5.1. İmidazol'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

İmidazol (ImH), $C_3N_2H_4$ kapalı kimyasal formülüne sahip beyaz veya renksiz bir katıdır. IUPAC'a göre 1,3-diazasikopenta-2,4-dien olarak adlandırılır. Bu bileşiğin mol kütlesi 68.077 g/mol, erime noktası 89-91°C, kaynama noktası ise 256 °C'dir. İlk imidazol bileşiği 1858 yılında Alman kimyager Heinrich Debus tarafından bildirilmiştir. Debus, imidazol bileşiğinin oluşumunu amonyak, formaldehit ve glioksalın kondenzasyon reaksiyonu sonucu gözlemlemiştir [48]. Daha sonra 1887 yılında Hantzsch, glioksalin olarak isimlendirilen bu bileşiğin ismini imidazol olarak önermiştir [44]. Her iki isim de literatürde kullanılmasına rağmen resmi olarak imidazol ismi tanınmaktadır. Beş üyeli düzlemsel heterosiklik bir halka olan imidazol bileşiğinde 1 ve 3 konumlarında azot atomu 2,4 ve 5 konumlarında ise karbon atomu vardır. Bu sebeple 1,3-diazol olarak da adlandırılırlar. İmidazol halkasında numaralandırmaya üzerinde H atomu olan imino azot atomundan başlanır ve numaralandırma tersiyer azot atomuna doğru devam eder (Şekil 2.9).

İmidazol, polar çözücüler içinde çok, apolar çözücüler içinde ise az çözünür [45,46]. İmin azotu üzerindeki hidrojen ile tersiyer azot atomu arasında moleküller arası hidrojen bağı oluşur ve bu nedenle polar çözücülerde oldukça iyi çözünür (Şekil 2.10) [44]. İmidazol türevi bileşiklerin çözünürlüğü halkada substitüe gruplara göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, 1 numaralı azot atomu olan imin azotuna herhangi bir grubun sübstitüe edilmesi sonucu, sudaki çözünürlük azalır. Bu durum hidrojen bağı yapamamasının bir sonucu olarak meydana gelir [49].

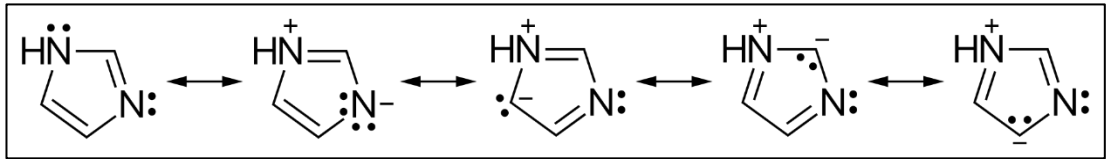


Şekil 2.9: İmidazol bileşiğinin yapısı.



Şekil 2.10: İmidazol’de moleküller arası hidrojen bağı.

İmidazol halkasında meydana gelen elektron delokalizasyonundan dolayı çeşitli rezonans yapıları oluşur (Şekil 2.11) [49].



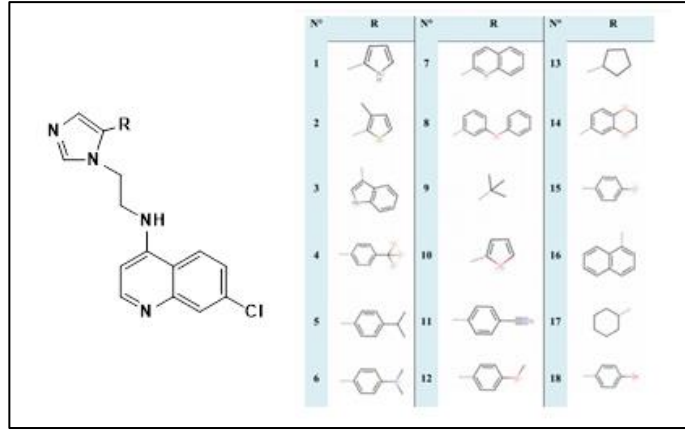
Şekil 2.11: İmidazol’ün rezonans yapısı.

İmidazol, amfoterik karakterde bir bileşiktir. Asidik özelliği, imin grubunda bulunan hidrojeni ortama verebilme yeteneğinden ileri gelirken bazik özelliği ise piridin azotu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini ortama verebilmesinden kaynaklanır [50],[51].

2.5.2. İmidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

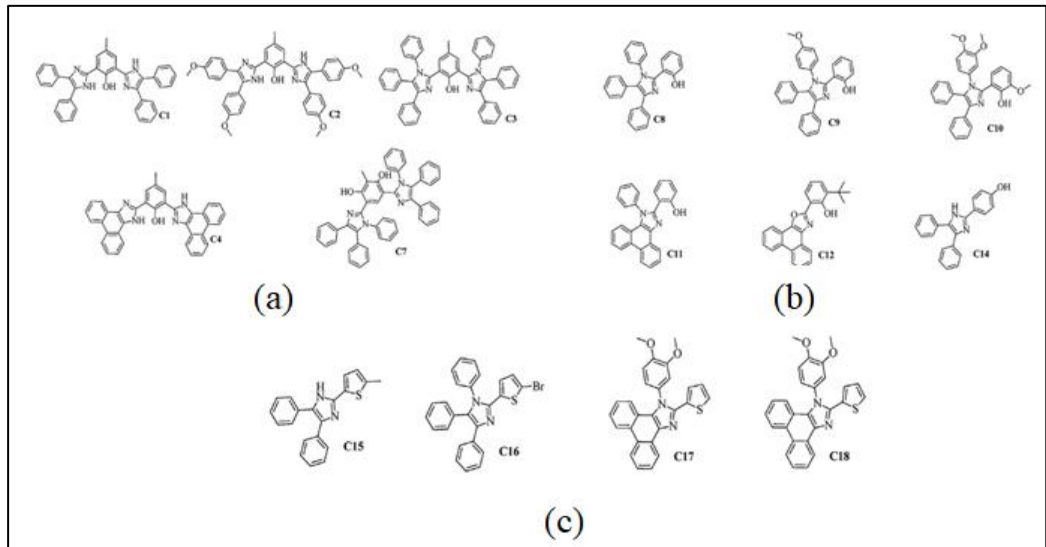
İmidazoller, histidin başta olmak üzere biotin, histamin, adenin ve guanin gibi yaşamsal faaliyetlerde görev alan birçok biyolojik molekülün yapısında yer alır [50]. Doğada kendiliğinden var olan histamin, histidinin enzimik dekarboksilasyonu sonucu oluşur ve nörotransmitter olarak işlev görür [52]. İmidazol türevleri farmakolojik ve fizyolojik olarak aktif bileşiklerdir ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin birçoğu antikanser, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküler, antidiyabetik ve antisıtma aktivite göstermektedir [53]–[57].

Belhassan ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada 7-kloro-4-aminokinolin bazlı imidazol türevlerinin (Şekil 2.12) SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkisi incelenmiştir [57].



Şekil 2.12: 7-kloro-4-aminokinolin bazlı imidazol türevlerinin kimyasal yapıları.

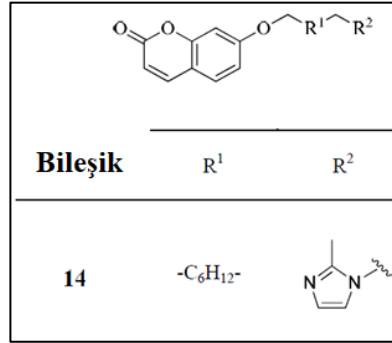
2021 yılında yapılan başka bir çalışmada ise üç farklı sınıfta imidazol türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin SARS-CoV-2'ye karşı inhibitör özellikleri hesaplamalı kimya ile incelenmiştir (Şekil 2.13) [58].



Şekil 2.13: (a) Bisimidazol (b) fenil sübtitüe 1H imidazol (c) tiyofen imidazol türevleri.

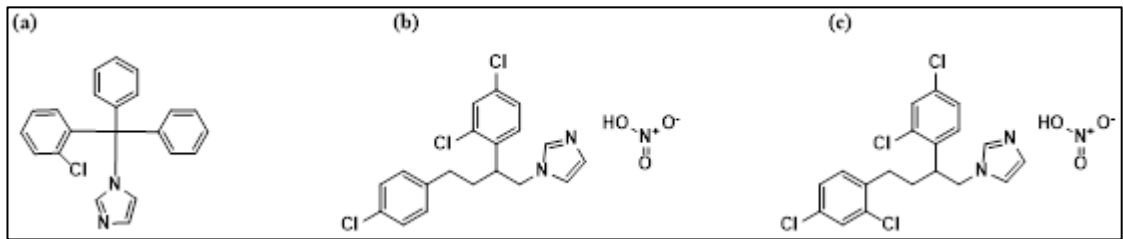
2018 yılında yapılan bir çalışmada imidazol ve diğer farklı heterosiklik bileşikler içeren kumarin bazlı 39 bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşikler, ilaca dayanıklı bakterilerin neden olduğu, global bir sağlık sorunu olan, antibiyotik direncini ortadan kaldırmak adına geleneksel yöntemlere göre daha farklı mekanizmalarla inhibe etmek veya öldürmek üzere tasarlanmıştır. Tasarlanan bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri *E. coli*, *F. cloumnare*, *S. aureus* and *S. agalactiae* bakterilerine ve inhibe etme özelliği

açısından ise çeşitli enzimlere karşı değerlendirilmiştir. Yapılan yapı-aktivite ilişkileri çalışmalarına göre alkil zincir uzunluğunun ve imidazol'ün antimikrobiyal aktiviteyi önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir. Sentezlenen 39 bileşik arasında iyi bir enzim inhibitörü ve iyi bir antibakteriyel ajan olarak görev yapan birkaç bileşiğin ortak özelliği imidazol içermesidir. Aralarında en güçlü türev olan bileşik 14, tüm *in vitro* deneylerde geniş aralıklı aktivite göstermiştir (Şekil 2.14) [55].



Şekil 2.14: Kumarin süstitüe imidazol türevi.

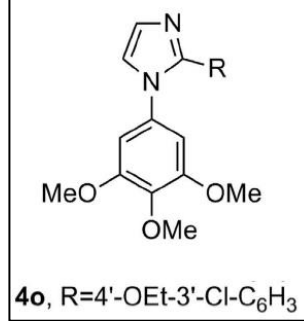
Modern bitki koruma önlemlerine rağmen, patojenlerden kaynaklanan toplam ürün kayıpları çok büyüktür. Toprak kaynaklı birçok mantar, çeşitli bitki hastalıklarına neden olmaktadır. Bu nedenle, 2020 yılında yapılan bir çalışmada fungal kaynaklı bitki hastalıklarının etkili ve verimli yönetimi için imidazol bazlı yeni nanofungusitler tasarlanmış ve geliştirilmiştir (Şekil 2.15) [56].



Şekil 2.15: İmidazol ilaçlarının yapıları; (a) klotrimazol (b) ekonazol nitrat (c) mikanazol nitrat.

2016 yılında antikanser ajanı olarak bir dizi yeni imidazol türevleri, kanser hücrelerinin mitoz bölünmesini engellemek üzere tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Bu bileşikler, 1-(3',4',5'-trimetoksifenil)-2-bromo-1H-imidazol ara ürününden başlayarak, paladyum katalizli Suzuki çapraz bağlama reaksiyonu sonucu oluşmuştur.

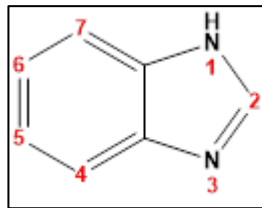
Oluşan bileşiklerin kimyasal yapısı ve biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucu, 4o bileşiğinin (Şekil 2.16) düşük konsantrasyonlarda bile yedi kanser hücre dizisinde en etkili olduğu bildirilmiştir [49].



Şekil 2.16: Bileşik 4o'nun yapısı.

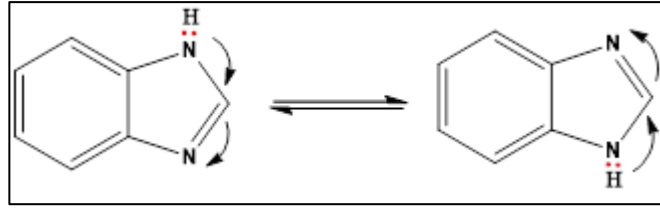
2.5.3. Benzimidazol'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

İmidazol'ün benzo türevi olan benzimidazol bileşiği renksiz bir katıdır. IUPAC'a göre 1H-1,3-benzimidazol şeklinde adlandırılır. Bu bileşiğin kullanılan en yaygın ismi benzimidazol olmasına rağmen, 1,3-benzodiazol de sık kullanılan diğer bir ismidir. Aynı zamanda literatürde benzoglioksalin olarak da bilinirler. Benzimidazol halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde H atomu olan imino azotuna 1 numara verilerek başlanır ve sonra piridin azotu olarak adlandırılan azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17: 1H-1,3-benzimidazol'ün yapısı.

İmin azotunda hidrojen bulunan benzimidazol bileşiklerinde hidrojenin iki azot atomuna da bağlanabilmesinden dolayı tautomerleşme meydana gelir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18: Benzimidazol’de tautomerizm.

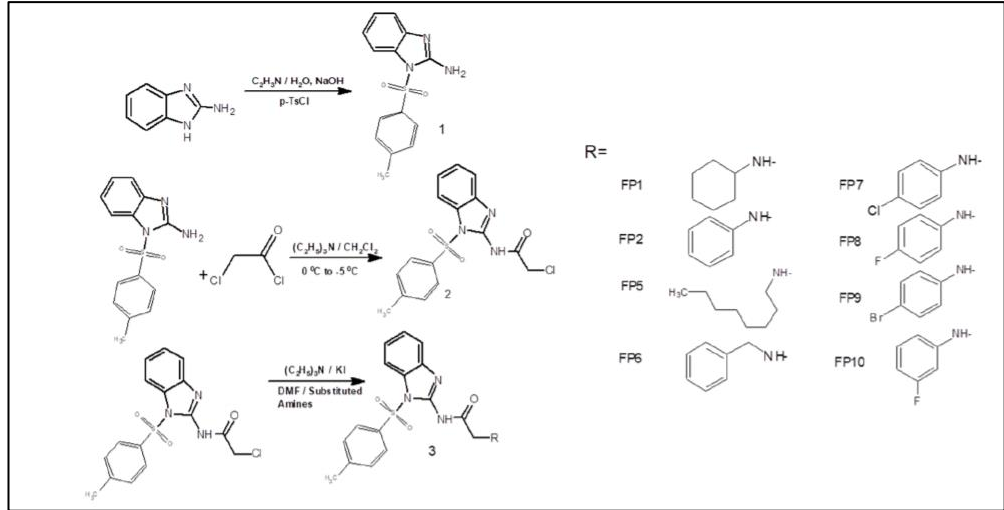
Benzimidazol’ün; kapalı kimyasal formülü $C_7H_6N_2$, molekül ağırlığı 118,14 g/mol, erime noktası 170-172°C, kaynama noktası ise 360°C’dir. Polar çözücüler içinde çok, apolar çözücüler içinde ise az çözünür [59].

Zayıf bazik özelliklerinin yanı sıra benzimidazol türevleri aynı zamanda zayıf asidik özellikte gösterirler. Bu nedenle bu bileşik amfoter karakterdedir [49]. Bazik özellikleri piridin azotu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilme özelliğinden ileri gelir. Asidik özellikleri ise imin grubunda bulunan hidrojeni ortama vererek elektron çekici gruplar ile süstitüe olmasıyla açıklanabilir [59], [60].

2.5.4. Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

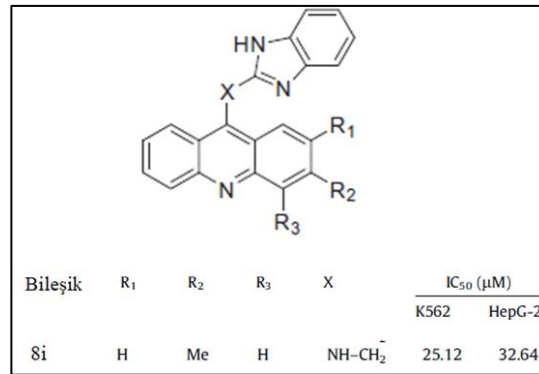
Benzimidazol bileşikleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri ve klinik uygulamaları nedeniyle geçmişten bugüne büyük ilgi görmektedir. İnhibe edici aktiviteleri, oksidatif stres özellikleri, enzimatik etkileri ve uygun seçicilik oranları açısından bu bileşik türleri oldukça etkilidir. İlaç keşfinde önemli bir heterosiklik farmakofor olan benzimidazollerin, biyolojik araştırmalara göre, yapısında farklı süstitüentler taşımasıyla; antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, antihistaminik, antioksidan ve antipıhtılaşma gibi farklı biyolojik aktiviteler sergilediği görülmektedir [61]–[64].

2021 yılında yapılan bir çalışmada nörodejenerasyon önleyici yeni benzimidazol halkası içeren asetamid türevleri sentezlenmiştir [64] (Şekil 2.19).



Şekil 2.19: Benzimidazol halkası içeren asetamid türevlerinin sentezi.

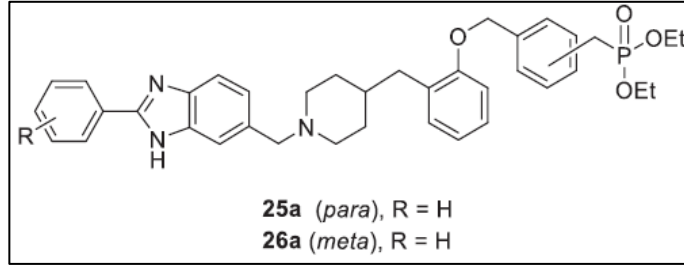
Gao ve arkadaşları, yeni benzimidazol akridin türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin, insan lösemi hücresi (K562) ve akciğer kanser hücreleri (HepG-2) gibi çeşitli kanser hücre dizilerinde *in vitro* sitotoksosite deneyleri yapılmıştır. Yapılan deney sonuçlarına göre, K562 ve HepG-2 hücrelerine karşı bileşik 8I (Şekil 2.20) en yüksek sitotoksosite ve apoptoz aktivite göstermiştir [62].



Şekil 2.20: Bileşik 8I'nin yapısı.

Benzimidazol türevleri birçok hastalık için etkili olmasının yanı sıra Afrika bölgelerinde bölgesel yayılım göstermiş, aşısı olmayan, salgına sebep olmuş ölümcül bir virüs olan ebola virüsü hastalığına karşı da (EBH) ilk etkili tedavi olma potansiyeline sahip bileşikler arasındadır. Bu amaçla 2021 yılında yapılan bir çalışmada, benzimidazol-piperidin hibritlerinin (25a ve 26a) viral girişi engelleyen bir mekanizma ile güçlü bir anti-EBH aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.21)

[63]. Ayrıca, özellikle bileşik 26a'nın Ebola virüsünü inhibe edebilen küçük moleküllü ilacın geliştirilmesine olanak sağlayabileceği vurgulanmıştır.

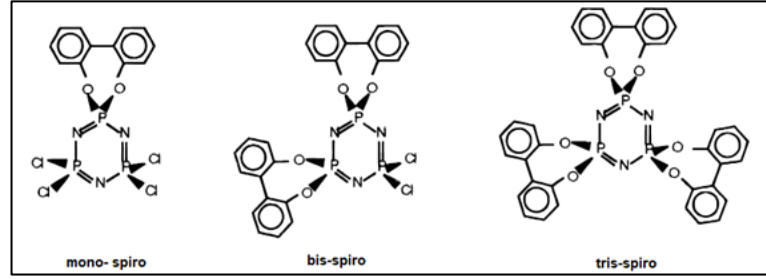


Şekil 2.21 25a ve 26a nolu bileşikler.

3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

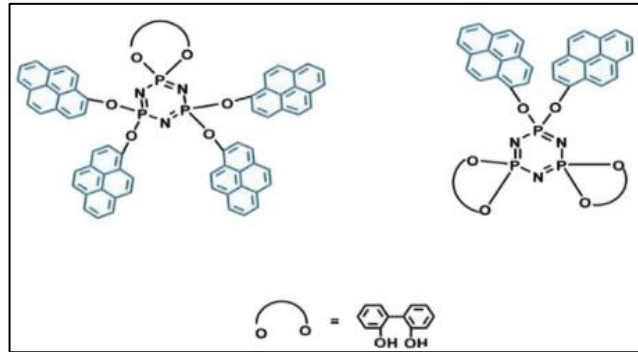
3.1. Siklotrifosfazenler ile 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenil Reaksiyonları

Mono-, bis- ve tris- spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)sübstitüe siklotrifosfazen türevleri; heksaklorosiklotrifosfazen ile 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenilin sırasıyla 1:1, 1:2 ve 1:3 mol oranlarında K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından elde edilmiştir (Şekil 3.1) [65]. Monospiro türevi siklotrifosfazen bileşiğinin kristal yapısı ilk defa Carriedo ve grubu tarafından 2003 yılında aydınlatılmıştır [66].



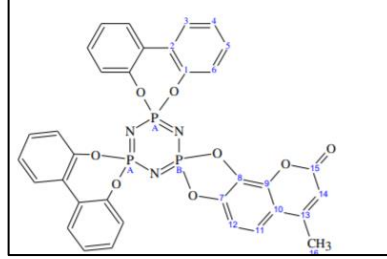
Şekil 3.1: (2',2''-dioksi-1',1''-bifenil) sübstitüe siklotrifosfazen türevleri.

Piren sübstitüe mono- ve bis- spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-siklotrifosfazen türevleri, trinitrotoluen, nitrobenzen ve nitrofenol gibi nitro-aromatik bileşiklerin tespitinde floresan reseptörü olarak kullanılmaktadırlar (Şekil 3.2) [67].



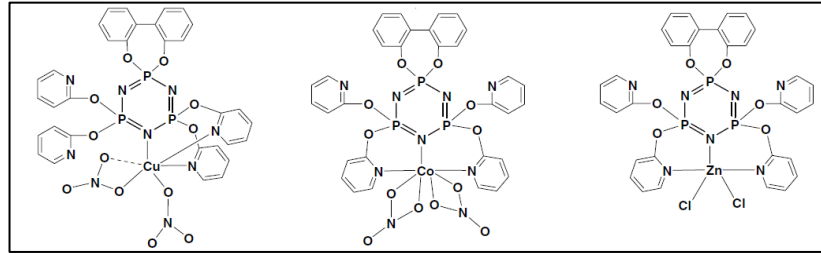
Şekil 3.2: Piren sübstitüe siklotrifosfazen türevleri.

Yapılan başka bir çalışmada ise kumarin türevi sübstitüe bis[spiro(biph)]siklotrifosfazen bileşiği (Şekil 3.3) Al/p-Si/organik faz/Al diyotlarının hazırlanmasında kullanıldığı görülmüştür [68].



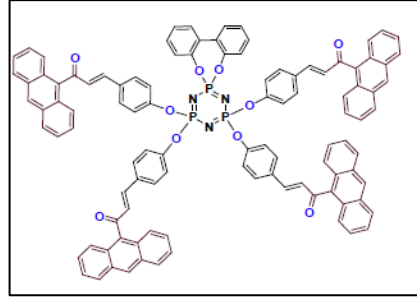
Şekil 3.3: 2,2'-bis[spiro(7,8-dioksi-4-metilkumarin)]-4,4,6,6-bis[spiro(biph)] siklotrifosfazen bileşiği.

Literatürde tetrakis-(2-oksi-piridin) sübstitüe mono-spiro-(biph)-siklotrifosfazen bileşiğinin Cu (II), Co(II) ve Zn (II) komplekslerine rastlanmaktadır. (Şekil 3.4) [69].



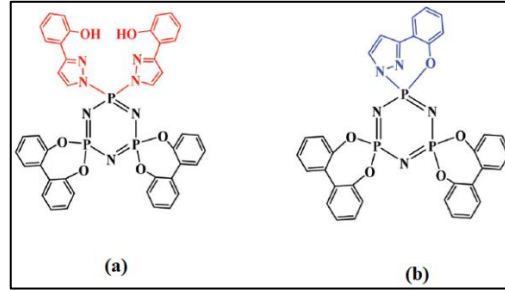
Şekil 3.4: Siklotrifosfazen bileşiklerini metal kompleksleri.

Antrasen grubu içeren kalkon sübstitüe mono-spiro-(biph)-siklotrifosfazen bileşiklerinin grafen bazlı kompozitleri 2019 yılında yapılan bir çalışmada hazırlanmıştır (Şekil 3.5) [29].



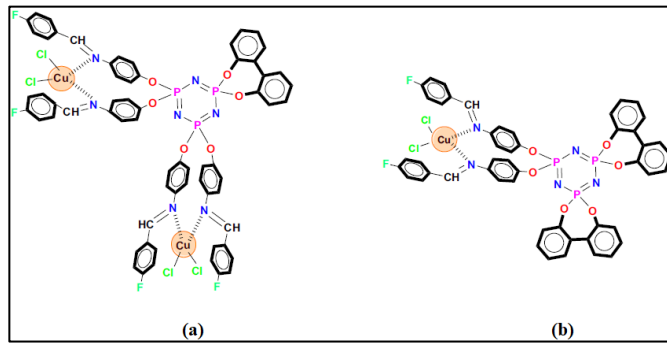
Şekil 3.5: Antrasen grupları içeren kalkon sübstitüe mono-spiro-(biph)-siklotrifosfazen bileşiği.

2021 yılında yapılan bir çalışmada, geminal bis-(2-(1H-pirazolil-3-il)-fenol))- ve mono spiro-(2-(1H-pirazolil-3-il) -fenoksi)-siklotrifosfazen türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin proton transfer (ESIPT) özellikleri incelenmiştir (Şekil 3.6) [70].



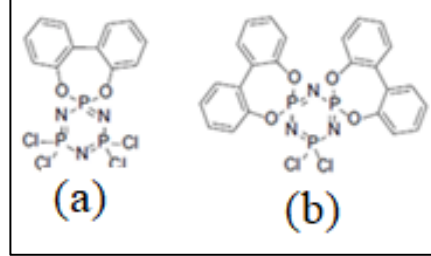
Şekil 3.6: (a) bis-geminal fenol-pirazolil-, (b) mono-spiro- fenoksipirazolil-siklotrifosfazen bileşikleri.

2020 yılında yapılan bir çalışmada ise Schiff bazı içeren spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)sübstitüe siklotrifosfazen türevlerinin bakır (II) kompleksleri hazırlanmış ve bu komplekslerin manyetik ve termal özellikleri incelenmiştir (Şekil 3.7) [71].



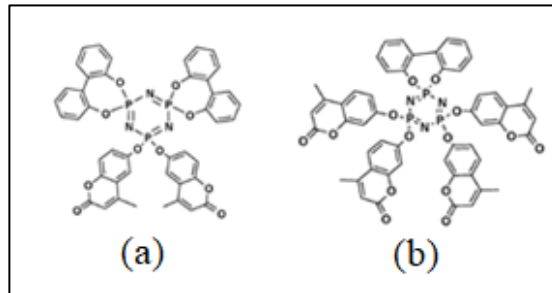
Şekil 3.7: (a) Tetra- ve (b) bis- 4-(florobenziliden)aminofenoksi sübsitüe spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil) siklotrifosfazen türevlerinin bakır (II) kompleksleri.

2020 yılındaki bu çalışmada ise bisfenol süstitüe spiro halkalı siklotrifosfazen bileşiklerinin tekstil endüstrisinde, işlenmiş pamuklu kumaşlar ve işlenmemiş pamuklu kumaşlar üzerindeki alev geciktirici özellikleri incelenmiştir [72].



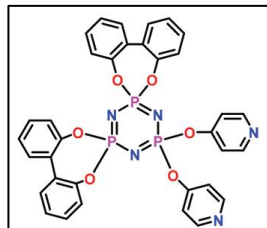
Şekil 3.8: (a) mono-spiro- (b) bis-spiro- siklotrifosfazen bileşikleri.

2019 yılında yapılan bir çalışmada, kumarin süstitüe mono- ve bis-spiro dioksibifenil siklotrifosfazen türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu fosfazen bileşiklerinin antikanser aktivitesi laboratuvar ortamında bazı testler ile incelenmiştir [73].



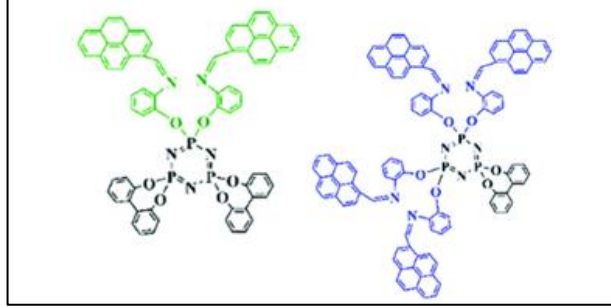
Şekil 3.9: Kumarin süstitüe (a) mono- ve (b) bis-spiro dioksibifenil siklotrifosfazen türevleri.

2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise piridiloksi içeren bis-spiro siklofosfazen türevinin koordinasyon polimeri oluşturmadaki etkisi incelenmiştir [74].



Şekil 3.10: Bis-spiro piridiloksi süstitüe siklotrifosfazen bileşiği.

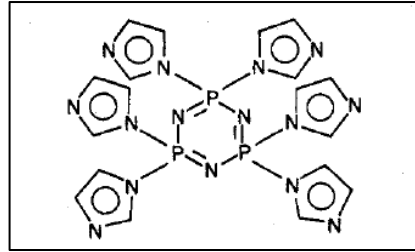
2018 yılında yapılan çalışmada ise heksakis-2-(piren-1-il metilen amino) fenoksi grupları içeren siklotrifosfazen bileşikler sentezlenmiş ve civa iyonlarına karşı sensör özellikleri incelenmiştir.



Şekil 3.11: Piren grupları içeren mono-spiro- ve bis-spiro- siklotrifosfazen bileşiği.

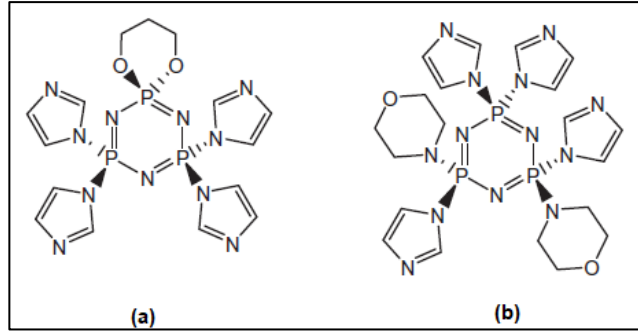
3.2. Siklotrifosfazen Türevleri ile İmidazol Reaksiyonları

Trimer ile imidazol'ün 1:12 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyonundan hekza(imidazolil)siklotrifosfazen bileşiği (Şekil 3.8) elde edilmiştir [75]. Bu bileşiğin kristal yapısı Ritchie ve grubu tarafından tek kristal X-ışını tekniği ile aydınlatılmıştır [76].



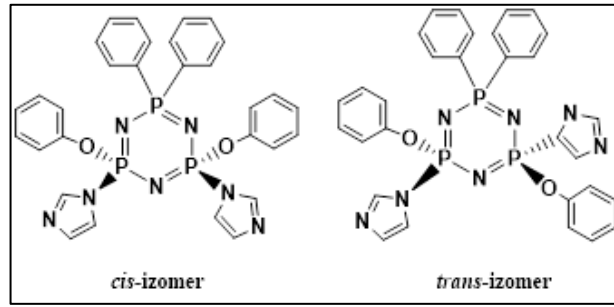
Şekil 3.12: Hekza(imidazolil)siklotrifosfazen bileşiği.

Propandioksi- ve morfolino-grupları içeren tetra-(imidazolil) süstitüe siklotrifosfazen türevleri, Uslu ve grubu tarafından 2016 yılında sentezlenmiştir (Şekil 3.9) [77].



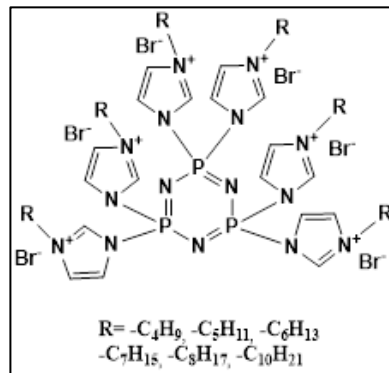
Şekil 3.13: İmidazolil halkaları içeren (a) propandioksi- ve (b) morfolino-grupları süstitüe siklotrifosfazen türevleri.

2,2-difenil-4,6-fenoksi-4,6-bis-(imidazolil)-siklotrifosfazen bileşiğinin *cis*-(a) ve *trans*-(b) izomerlerine 2017 yılında yapılan bir çalışmada rastlanmaktadır (Şekil 3.10) [78].



Şekil 3.14: İmidazolil grupları süstitüe siklotrifosfazenler.

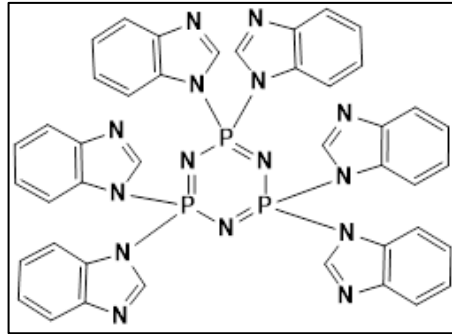
Aathira ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı çalışmada farklı alkil gruplarına sahip, imidazolyum iyonik sıvıları içeren siklotrifosfazen türevlerini sentezlemiştir (Şekil 3.11) [31].



Şekil 3.15: İmidazolyum iyonik sıvılar içeren siklotrifosfazen türevleri.

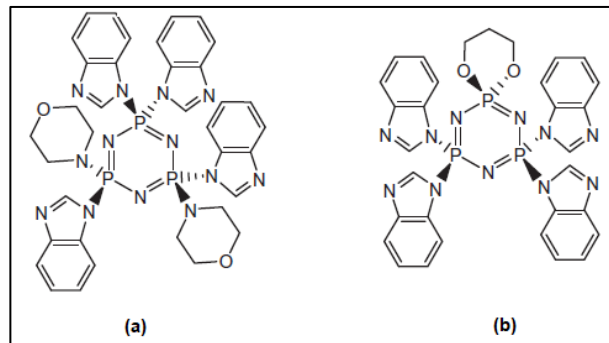
3.3. Siklotrifosfazen Türevleri ile Benzimidazol Reaksiyonları

Cheng ve grubunun 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada, hekza-(benzimidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiği elde edilmiş ve bu bileşiğin alev geciktirici malzeme olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Şekil 3.12) [5].



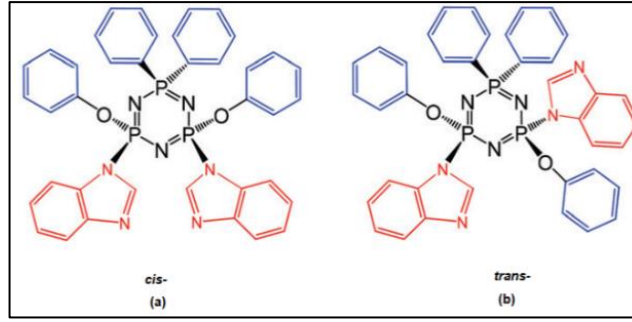
Şekil 3.16: Hekza(benzimidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiği.

Propandioksi ve morfolino-grupları içeren benzimidazolil sübstitüe siklotrifosfazen türevleri 2016 yılında sentezlenmiştir (Şekil 3.13) [77].



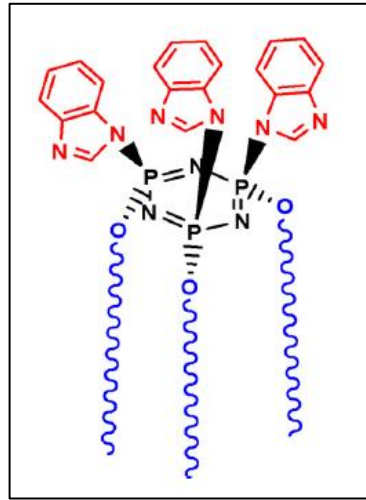
Şekil 3.17: Propandioksi- (a) ve morfolino- (b) grupları içeren benzimidazolil sübstitüe siklotrifosfazen türevleri.

Fenil grupları sübstitüe non geminal bis-(benzimidazolil) siklotrifosfazen bileşiğinin *cis*-ve *trans*- izomerlerine literatürde rastlanmaktadır (Şekil 3.14) [78].



Şekil 3.18: 2,2-difenil-4,6-fenoksi-4,6-bis-(benzimidazolil) siklotrifosfazen bileşiğinin *cis*-(a) ve *trans*-(b) izomerleri.

Literatürde, 2,4,6-tri(benzimidazolil)-2,4,6-triklorosiklotrifosfazen bileşiğinin metoksipolietilenglikol polimerinin Cu^{2+} iyonuna karşı floresans reseptörü olarak davrandığı görülmüştür (Şekil 3.15) [37].



Şekil 3.19: (Benzimidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin metoksipolietilenglikol polimeri.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Laboratuvar İşlemlerinde Kullanılan Maddeler

Tablo 4.1: Laboratuvar İşlemlerinde Kullanılan Maddeler.

Adı	Üretici Firma (Ltd.)	Katalog No
Fosfonitrilik klorür	Fluka	79562
İmidazol	Merck	814223
Benzimidazol	Merck	821956
Tetrahidrofuran	Merck	822306
Diklorometan	Merck	106049
Kloroform-d ₁	Merck	103420
<i>n</i> -Hekzan	Merck	104368
Petrol eteri (k.n.40-60 °C)	Sigma	24587
Aseton	Merck	1.00013
Silikajel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck	107734
Sodyum sülfat	Merck	8.22286
2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenil	Merck	822296
K ₂ CO ₃	Merck	4924.1000
Ninhidrin	Merck	106762
DHB	Merck	800737
DIT	Alfa Aesar	B20303
Trietilamin	Merck	808352
TLC Silikajel 60 F ₂₅₄	Merck	105554
2-propanol	Merck	109634
Asetik asit	Merck	199061

4.2. Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Tablo 4.2: Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
NMR Spektrometresi	Varian Inova 500 MHz	GTÜ
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GTÜ
Erime Noktası Tayin Cihazı	Buchi 535	GTÜ
X-ışını Difraktometresi	Bruker SMART APEX II	GTÜ

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. Gereç ve Yöntem

5.1.1. Genel İşlemler

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar, kullanılan reaktantların havanın oksijen ve neminden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon atmosferinde inert ortamda yapıldı. Reaksiyon çalışmalarında kullanılan cam malzemelerin temizliğine, kuru olmasına özen gösterildi. Sentezi gerçekleştirilen moleküller ince tabaka ve kolon kromatografi yöntemleri kullanılarak izole edilip, saflaştırıldılar.

5.1.2. Kuru THF Hazırlanması

Reaksiyonlar sırasında çözücü olarak kullanılan THF'e H₂ gazı çıkışı sona erene kadar NaH eklendi. Vakum altında ve argon atmosferinde distillenerek kullanıldı.

5.1.3. TLC İncelemeleri İçin Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması

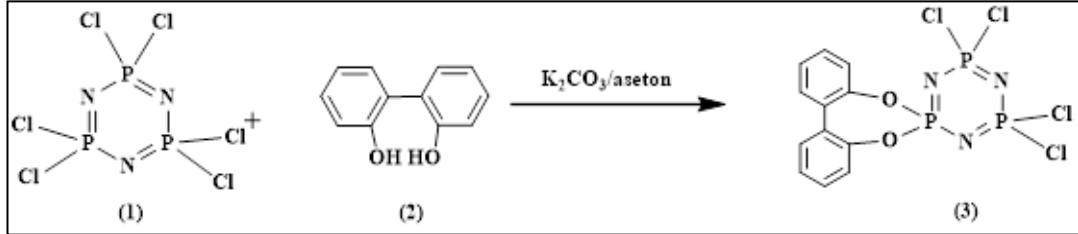
Ninhidrin (0.3 g), 2-propanol (95 mL) ve asetik asitten (5 mL) oluşan çözücü karışımını, oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılması sonucunda çözülerek hazırlandı.

5.1.4. Trimerin Saflaştırılması

Trimer, sıcak *n*-hekzanda çözüldü ve yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı.

5.2. Deneyler

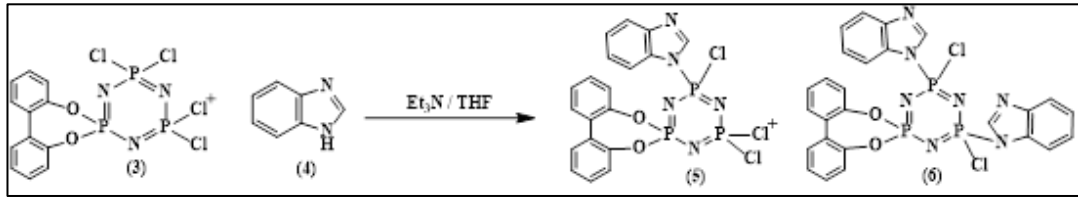
5.2.1. Trimer ile 2,2'-Dihidroksi-1,1'-Bifenil 1:1 Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 5.1: Trimer ile 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenilin 1:1 mol oranında reaksiyonu.

Argon atmosferinde, üç boyunlu, yuvarlak dipli, 100 mL'lik bir reaksiyon balonunda bileşik **1** (0.50 g, 1.44×10^{-3} mol), 2,2'-dihidroksi-1,1'-bifenil (0.268 g, 1.44×10^{-3} mol) (**2**) ve K_2CO_3 (1 g, 7.24×10^{-3} mol) 20 mL asetonda oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 15 dakika sonra reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek tuzlarından ayrıldı. Aseton kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Bileşik **3** yürütücü çözücü sistemi *n*-hekzan:DCM (3.5:1), adsorban olarak da silikajelin (70–230 mesh, 80 g) kullanıldığı kolon (2 cm, 90 cm) kromatografisi ile ham üründen ayrıldı. 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen bileşiği (**3**) (0.45 g, %68 verim, e.n.:193 °C) kolondan beyaz katı olarak izole edildi ve *n*-hekzan:DCM çözücü sisteminde kristallendirilerek saflaştırıldı.

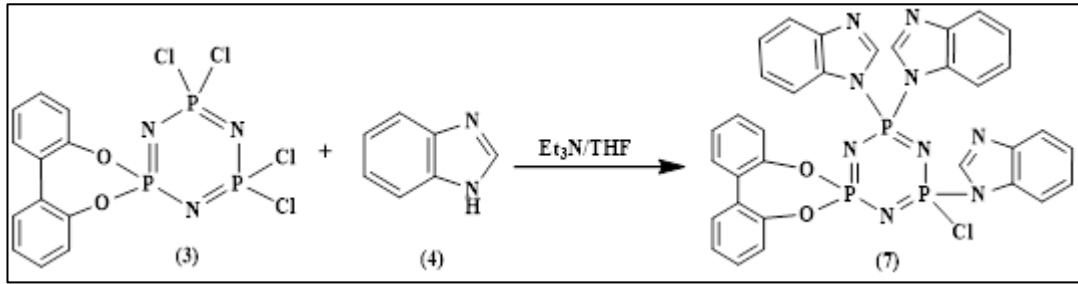
5.2.2. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:1 Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 5.2: Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:1 mol oranında reaksiyonu.

Argon atmosferinde, üç boyunlu, yuvarlak dipli, 100 mL'lik bir reaksiyon balonunda bileşik 3 (0.50 g, 1.08×10^{-3} mol) kuru THF'de (20 mL) çözüldü ve bu çözeltiye benzimidazol'ün (0.12 g, 1.08×10^{-3} mol) kuru THF'deki (20 mL) çözeltisi 10 dakikada damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Daha sonra bu karışıma, trietilamin (0.22 g, 2.16×10^{-3} mol) hızlıca ilave edildi. TLC [*n*-hekzan:THF (3:1) çözücü sistemi] ile reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilerek karışım, manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında 24 saat ısıtıldı (yağ banyosu sıcaklığı 90-100 °C). Reaksiyona son verildikten sonra karışımın sıcaklığının, oda sıcaklığına ($25^\circ\text{C} \pm 2$) gelmesi beklendi. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek, trietilamin hidroklorür (Net_3HCl) tuzlarından ayrıldı. THF kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4-mono-(benzimidazolil)-4,6,6-triklorosiklotrifosfazen (5) ve 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,6-bis-(benzimidazolil)-4,6-diklorosiklotrifosfazen (6) bileşikleri, yürütücü çözücü sistemi *n*-hekzan:THF (3:1), adsorban olarak da silikajelin (70-230 mesh, 80 g) kullanıldığı kolon (2 cm, 90 cm) kromatografisi ile yağsı olarak izole edildi. İzole edilen bu ürünler (5) (0.3 g, %51 verim, e.n.: 84°C) ve (6) (0.1 g, %14 verim, e.n.: 134°C); DCM: petrol eteri (1:1) çözücü sisteminde çöktürülerek saflaştırıldı.

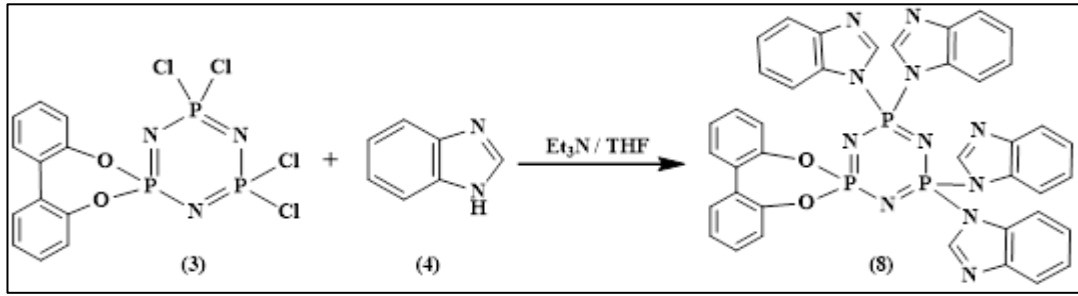
5.2.3. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:3 Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 5.3: Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:3 mol oranında reaksiyonu.

Argon atmosferinde, üç boyunlu, yuvarlak dipli, 100 mL'lik bir reaksiyon balonunda bileşik 3 (0.50 g, 1.08×10^{-3} mol) kuru THF'de (20 mL) çözüldü ve bu çözeltiye benzimidazol'ün (0.38 g, 3.25×10^{-3} mol) kuru THF'deki (20 mL) çözeltisi 10 dakikada damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Daha sonra bu karışıma, trietilamin (0.43 g, 4.32×10^{-3} mol) hızlıca ilave edildi. TLC [*n*-hekzan:THF (1:1) çözücü sistemi] ile reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilerek karışım, manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında sıcaklığı 90-100°C olan yağ banyosunda 5 gün ısıtıldı. Reaksiyona son verildikten sonra karışımın sıcaklığının, oda sıcaklığına ($25^\circ\text{C} \pm 2$) gelmesi beklendi. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek, NEt₃.HCl tuzlarından ayrıldı. THF kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ham ürün, *n*-hekzan:THF (1:1) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel (70–230 mesh, 80 g) dolgulu kolona (2 cm, 90 cm) yüklenerek 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6-tri-(benzimidazolil)-6-monoklorosiklotrifosfazen bileşiği (7) yağsı olarak izole edildi. İzole edilen ürün (7) (0.27 g, 35.46 %, e.n.: 150 °C) DCM: petrol eteri (1:1) çözücü sisteminde çöktürülerek saflaştırıldı.

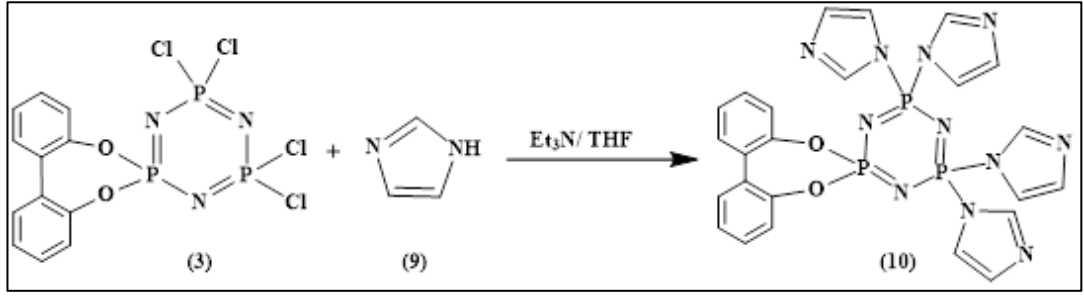
5.2.4. Bileşik 3 ile Benzimidazol'ün 1:7 Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 5.4: Bileşik 3 ile benzimidazol'ün 1:7 mol oranında reaksiyonu.

Argon atmosferinde, üç boyunlu, yuvarlak dipli, 100 mL'lik bir reaksiyon balonunda bileşik 3 (0.50 g, 1.08×10^{-3} mol) kuru THF'de (20 mL) çözüldü ve bu çözeltiye, benzimidazol'ün (0.89 g, 7.6×10^{-3} mol) kuru THF'deki (20 mL) çözeltisi 10 dakikada damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Daha sonra bu karışıma, trietilamin (1.09 g, 1.08×10^{-2} mol) hızlıca ilave edildi. TLC [DCM: THF (6:1) çözücü sistemi] ile reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilerek karışım, manyetik karıştırıcı yardımıyla geri soğutucu altında sıcaklığı 90-100 °C olan yağ banyosunda 2 gün ısıtıldı. Reaksiyona son verildikten sonra karışımın sıcaklığının, oda sıcaklığına ($25^\circ\text{C} \pm 2$) gelmesi beklendi. Trietilamin hidroklorür tuzları G4 filtreden süzülerek reaksiyon karışımından ayrıldı. THF kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ham ürün, yürütücü çözücü sistemi DCM: THF (6:1) ve adsorban olarak da silikajelin (70–230 mesh, 80 g) kullanıldığı kolon (2 cm, 90 cm) kromatografisi ile ayrıldı. 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen bileşiği (**8**) yağsı olarak izole edildi. Daha sonra, ürün (**8**) (0.343 g, %40 verim, e.n: 158 °C), DCM: petroleteri (1:1) çözücü sisteminde kristallendirilerek saflaştırıldı.

5.2.5. Bileşik 3 ile İmidazolün 1:6 Mol Oranında Reaksiyonu



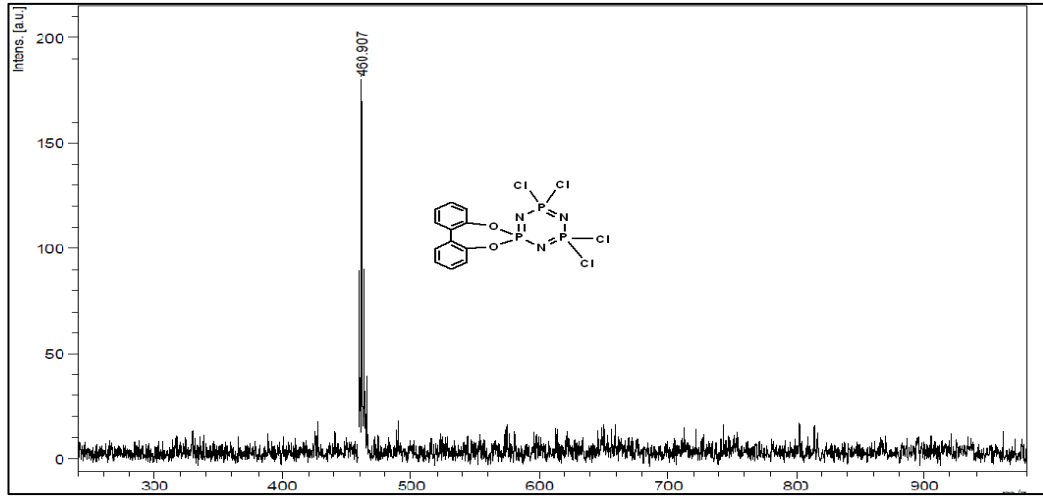
Şekil 5.5: Bileşik 3 ile imidazol'ün 1:7 mol oranında reaksiyonu.

Argon atmosferinde, üç boyunlu, yuvarlak dipli, 100 mL'lik bir reaksiyon balonunda bileşik 3 (0.50 g, 1.08×10^{-3} mol) kuru THF'de (20 mL) çözüldü ve bu çözeltiye imizadolün (0.44 g, 6.48×10^{-3} mol) kuru THF'deki (20 mL) çözeltisi 10 dakikada damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Daha sonra bu karışıma, trietilamin (1.09 g, 1.08×10^{-3} mol) hızlıca ilave edildi. TLC [DCM: THF (1:8) çözücü sistemi] ile reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilerek karışım, geri soğutucu altında sıcaklığı 90-100°C olan yağ banyosunda 24 saat ısıtıldı. Reaksiyona son verildikten sonra karışımın sıcaklığının, oda sıcaklığına ($25^\circ\text{C} \pm 2$) gelmesi beklendi. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek, $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$ tuzlarından ayrıldı. THF kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ham ürün, yürütücü çözücü sistemi DCM: THF (1:8), adsorban olarak da silikajelin (70–230 mesh, 80 g) kullanıldığı kolon (2 cm, 90 cm) kromatografisi ile ayrıldı ve 2,2-mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-4,4,6,6-tetra-(imidazolil)-siklotrifosfazen bileşiği (**10**) yağsı olarak izole edildi. Daha sonra, ürün (**10**) (0.22 g, % 34 verim, e.n.:63 °C), DCM:petroleteri (1:1) çözücü sisteminde kristallendirilerek saflaştırıldı.

6. DENEYSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

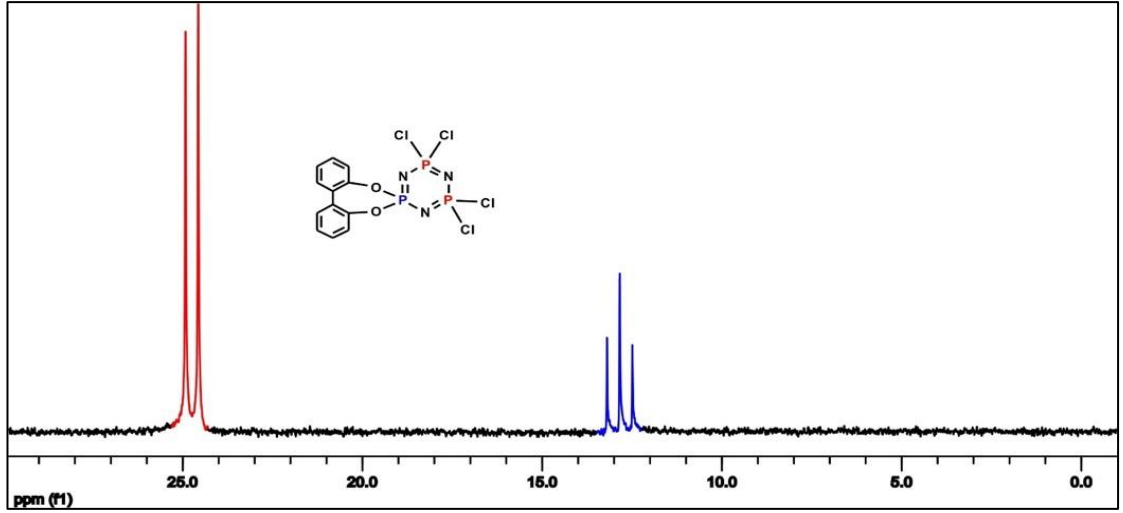
6.1. 3 Bileşiğinin Yapı Analizi

Bileşik 3'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.1) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M]^+ = 460.907$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 460.64$ m/z) olarak bulunmuştur.



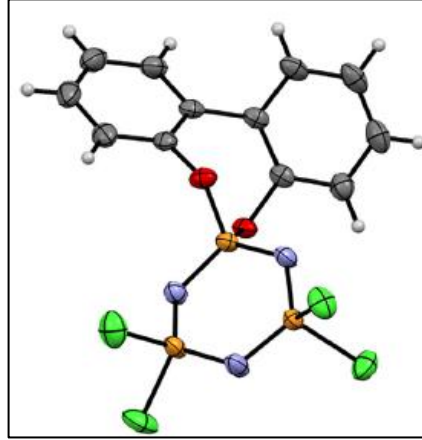
Şekil 6.1: Bileşik 3'ün kütle spektrumu.

3 numaralı bileşiğin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta = 12.84$ ppm' de $[\text{P}(\text{biph})]$ ve $\delta = 24.75$ ppm' de ise $[\text{PCl}_2]$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomları ise spiro grubundaki $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{PNP}} = 71.53$ Hz) (Şekil 6.2).



Şekil 6.2: Bileşik 3'ün $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

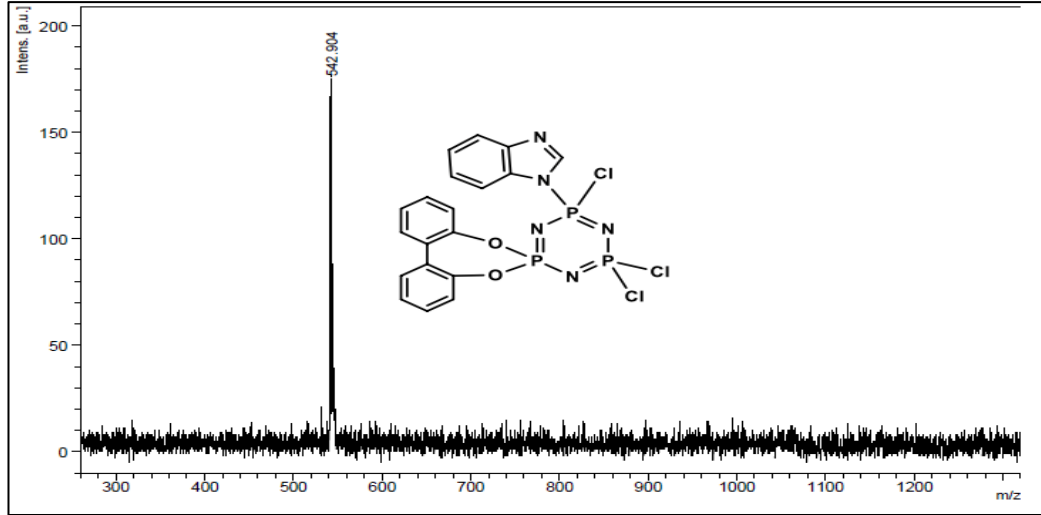
3 nolu bileşiğin yapısı, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlendi (Şekil 6.3). Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu hesaplanan bağ uzunlukları, bağ açıları, kristal verileri ve yapısal özellikleri Ek C'de verilmiştir.



Şekil 6.3: 3 bileşiğinin tek kristal X-ışınları kırınımı ile çözülmüş yapısı.

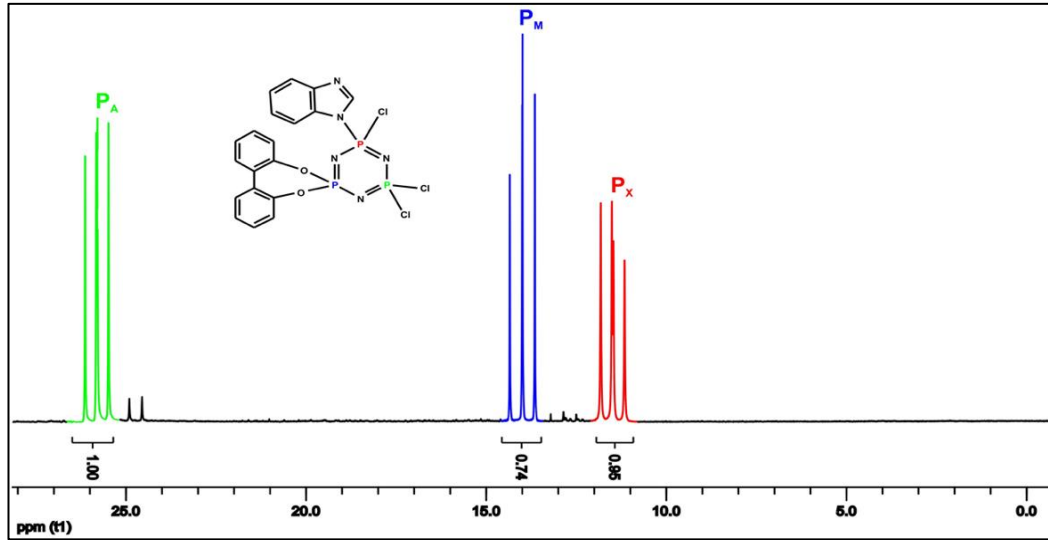
6.2. 5 Bileşiğinin Yapı Analizi

Bileşik 5'e ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.4) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{M}]^+ = 542.904 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 542.98 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.4: Bileşik 5'in kütle spektrumu.

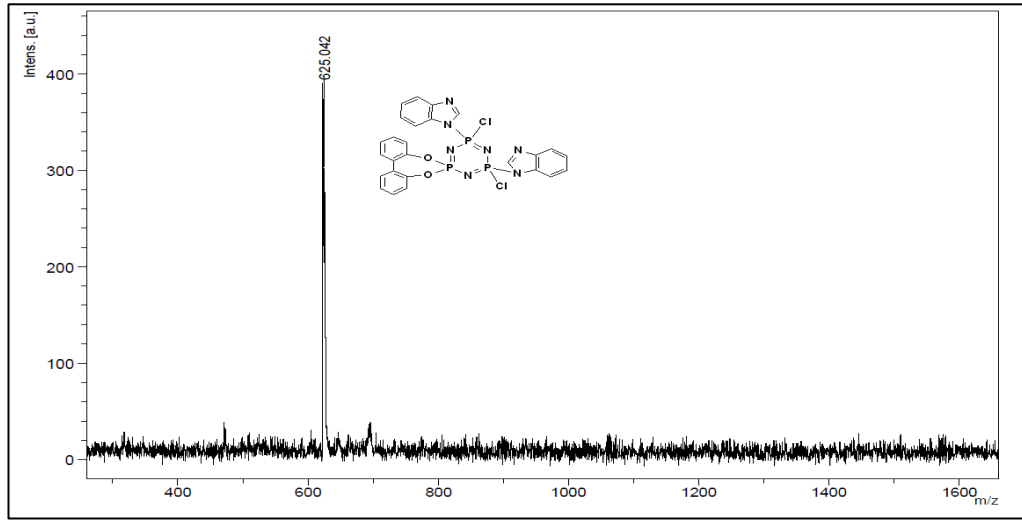
5 numaralı bileşiğin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AMX spin sisteminde olup, sırasıyla $\delta = 25.81$ ppm'de $[\text{PCl}_2](\text{P}_\text{A})$, 14.00 ppm'de $[\text{P}(\text{biph})](\text{P}_\text{M})$ ve $\delta = 11.49$ ppm'de ise $[\text{P}(\text{Imph})\text{Cl}](\text{P}_\text{X})$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir ($^2J_{\text{AX}} = 69.0$ Hz, $^2J_{\text{AM}} = 62.4$ Hz, $^2J_{\text{MX}} = 71.3$ Hz)(Şekil 6.5).



Şekil 6.5: Bileşik 5'in $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

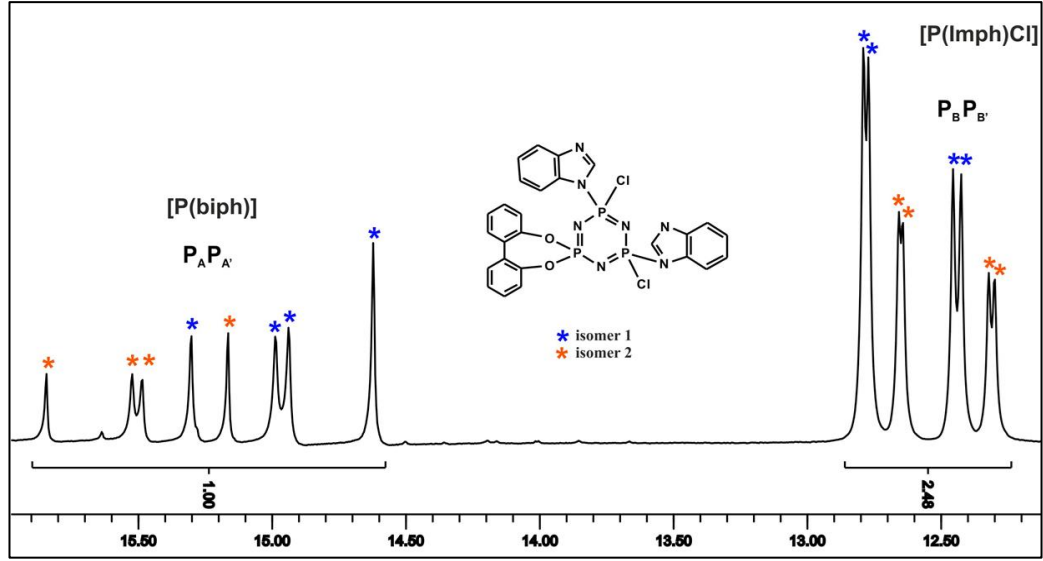
6.3. 6 Bileşiminin Yapı Analizi

Bileşik 6'ya ait MALDI-TOF yöntemi ile DHB matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.6) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M]^+ = 625.042$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 625.042$ m/z) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.6: Bileşik 6'nın kütle spektrumu.

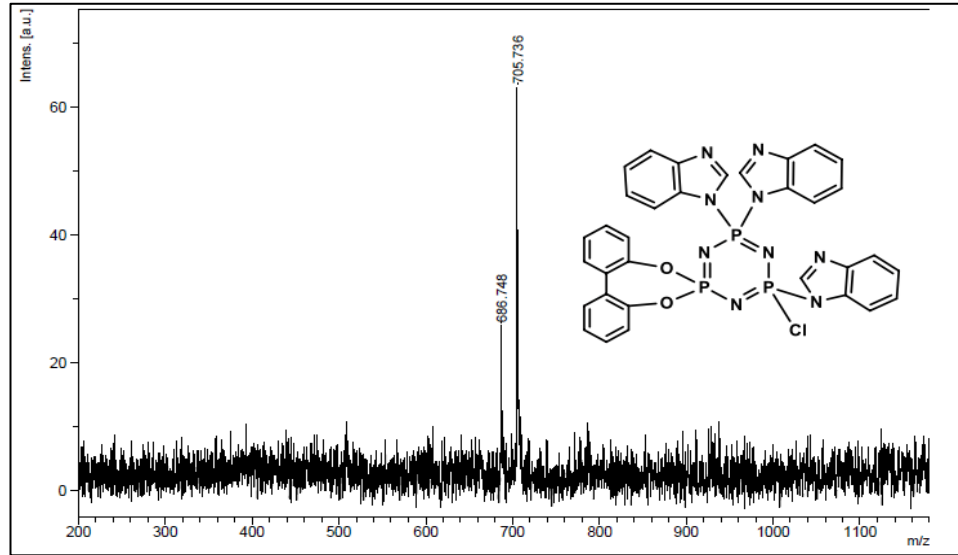
6 numaralı bileşimin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) incelendiğinde; AB_2 ve $\text{A'B}'_2$ spin sistemleri olmak üzere iki sistem görülmektedir. Bu spektruma göre; *bis*- nongeminal (benzimidazolil) süstitüe siklotrifosfazen bileşiminin (**6**) *trans*- ve *cis*- izomerlerin karışımı olarak izole edildiği görülmektedir. Spektrumda sırasıyla $\delta = 15.49$ (*) ve 14.94 (*) ppm'de $[\text{P}(\text{biph})]$ (P_A , P_A') ve $\delta = 12.49$ (*) ve 12.62 (*) ppm'de ise $[\text{P}(\text{Imph})\text{Cl}]$ (P_B , P_B') gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir ($^2J_{\text{AB}} = 72.2$ Hz (*), $^2J_{\text{A'B}'} = 69.2$ Hz (*)) (Şekil 6.7). Ayrıca bileşimin ^{31}P NMR spektrumundan izomerlerin göreceli oranları %35.34 (*) ve %64.66 (*) olarak hesaplanmıştır. Bu izomerlerin saf olarak ayıramadığından hangisinin *cis*- hangisinin *trans*- olduğu belirtilememektedir.



Şekil 6.7: Bileşik 6'nın $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

6.4. 7 Bileşiğinin Yapı Analizi

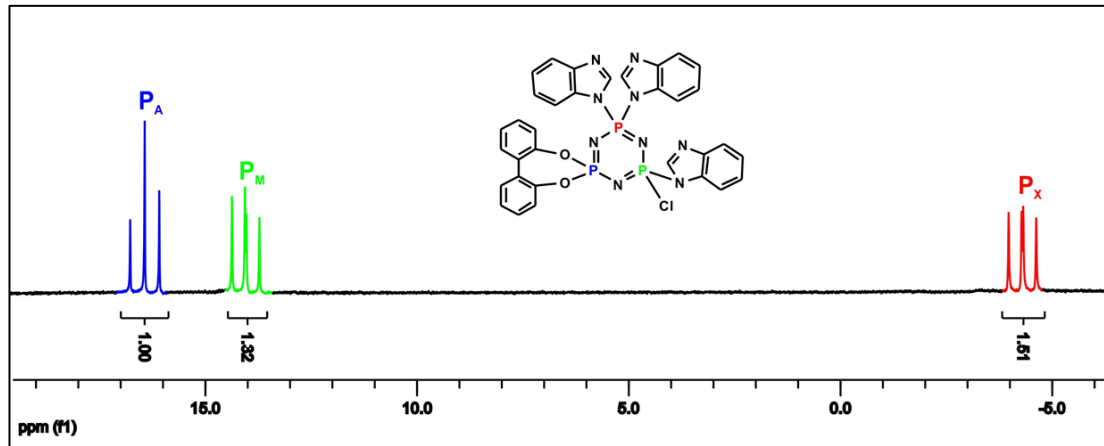
Bileşik 7'ye ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.8) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[\text{MH}]^+ = 705.736 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[\text{M}]^+ = 705.98 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.8: Bileşik 7'nin kütle spektrumu.

Bileşik 7'ye ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumunda (CDCl_3 , 298 K) AMX spin sistemi spin sistemi olarak görülmektedir. $\delta = 16.60 \text{ ppm}'$ $[\text{P}(\text{biph})](\text{P}_\text{A})$, $\delta = 14.05 \text{ ppm}'$ de

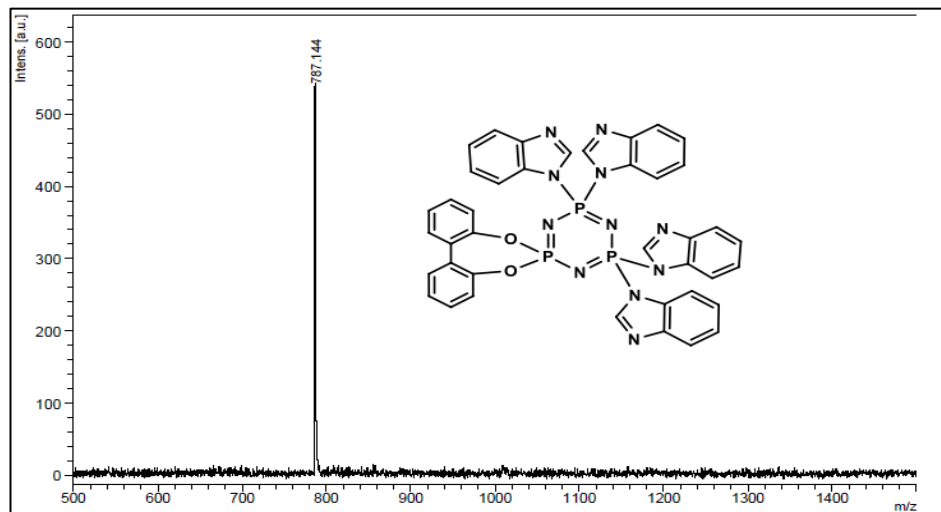
ise $[P(Imph)Cl]$ (P_M) ve $\delta = -4.30$ ppm’de ise $[P(Imph)_2]$ (P_X) gruplarındaki fosfor atomları rezonansa gelmiştir. İntegral değerleri 1.00:1.32:1.52 olup sırasıyla 1:1:1 fosfor atomuna karşılık gelmektedir ($^2J_{AX} = 69.3$ Hz, $^2J_{AM} = 69.5$ Hz, $^2J_{MX} = 61.9$ Hz) (Şekil 6.9).



Şekil 6.9: Bileşik 7’nin $^{31}P\{^1H\}$ NMR spektrumu.

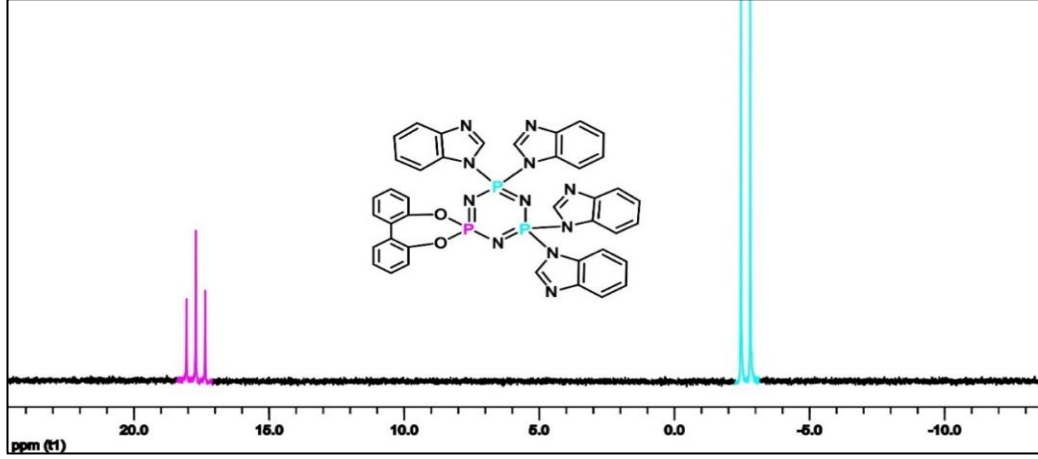
6.5. 8 Bileşiğinin Yapı Analizi

Bileşik 8’e ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.10) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M]^+ = 787.093$ m/z (hesaplanan $[M]^+ = 787.66$ m/z) olarak bulunmuştur.



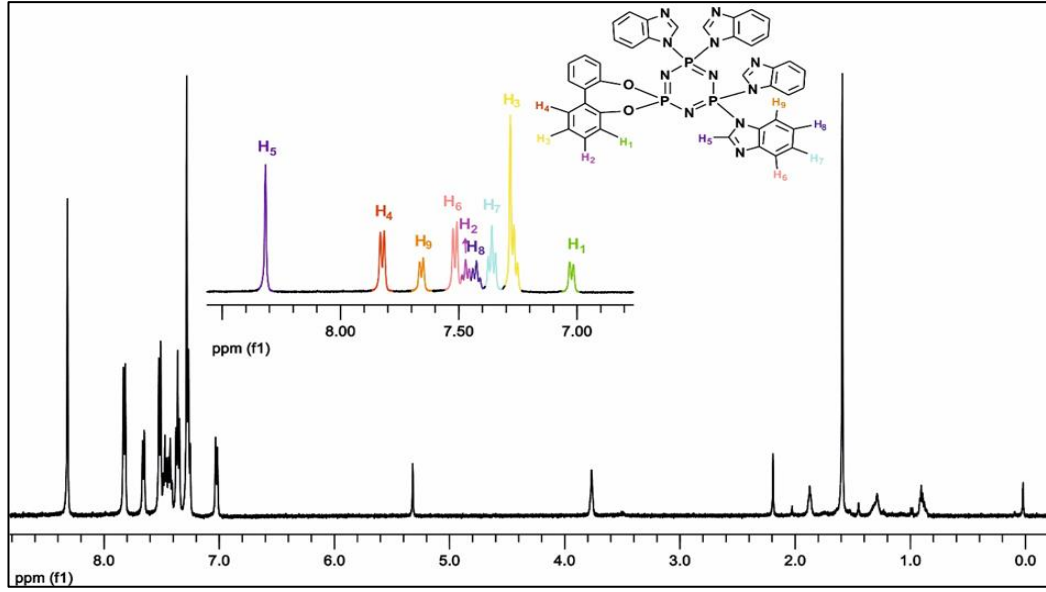
Şekil 6.10: Bileşik 8’in kütle spektrumu.

8 numaralı bileşiğin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta = 17.71$ ppm’ de $[\text{P}(\text{biph})](\text{P}_\text{A})$ ve $\delta = -2.64$ ppm’de ise $[\text{P}(\text{Imph})_2](\text{P}_\text{X})$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{P}(\text{Imph})_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{P}(\text{Imph})_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 70.0$ Hz) (Şekil 6.11).



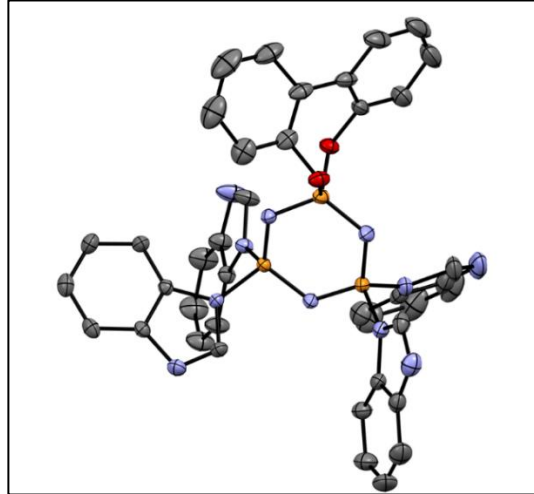
Şekil 6.11: Bileşik 8’in $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

8 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (500MHz, CDCl_3 , 298 K) verileri aşağıdaki gibidir (Şekil 6.12): δ (ppm); 8.32 (H_5 , 4H, s), 7.82 (H_4 , 2H, d, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 9.5$ Hz), 7.66 (H_9 , 4H, d, $^3J_{\text{H}_9\text{H}_8} = 7.5$ Hz), 7.52 (H_6 , 4H, d, $^3J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 7.9$ Hz), 7.47 (H_2 , 2H, t, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 7.4$ Hz), 7.43 (H_8 , 4H, t, $^3J_{\text{H}_8\text{H}_7} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_8\text{H}_9} = 7.5$ Hz), 7.36 (H_7 , 4H, t, $^3J_{\text{H}_7\text{H}_6} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H}_7\text{H}_8} = 7.6$ Hz), 7.27 (H_3 , 2H, t, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 9.5$ Hz), 7.02 (H_1 , 2H, d, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 8.1$ Hz).



Şekil 6.12: Bileşik **8**'in ^1H NMR spektrumu.

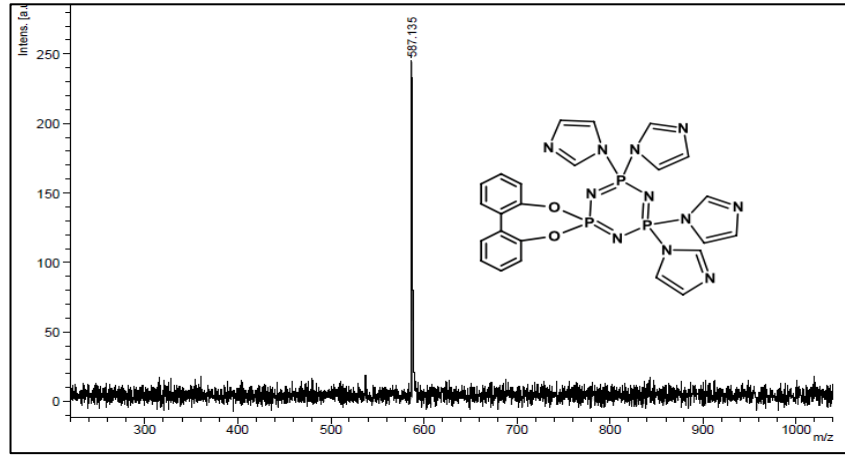
8 bileşiğinin yapısı tek kristal X-ışınları kırınımı tekniği kullanılarak belirlendi (Şekil 6.13). Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu hesaplanan bağ uzunlukları, bağ açıları, kristal verileri ve yapısal özellikleri Ek C'de verilmiştir.



Şekil 6.13: Bileşik **8**'e ait ORTEP çizimi.

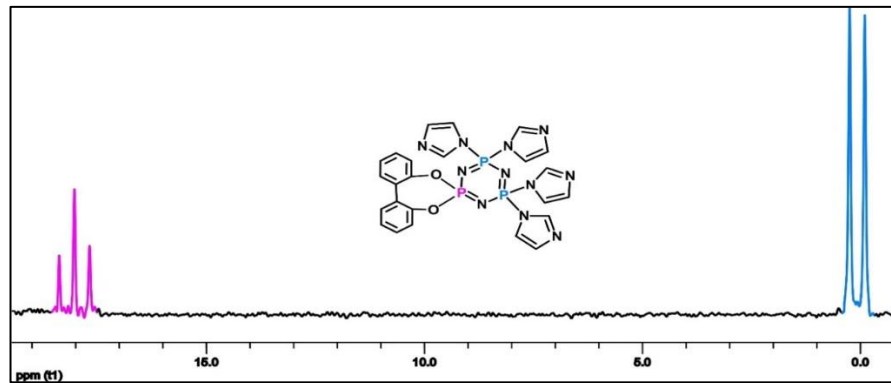
6.6. 10 Bileşiğinin Yapı Analizi

Bileşik 10'a ait MALDI-TOF yöntemi ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu (Şekil 6.14) incelendiğinde; moleküler iyon piki $[M]^+ = 587.135 \text{ m/z}$ (hesaplanan $[M]^+ = 587.42 \text{ m/z}$) olarak bulunmuştur.



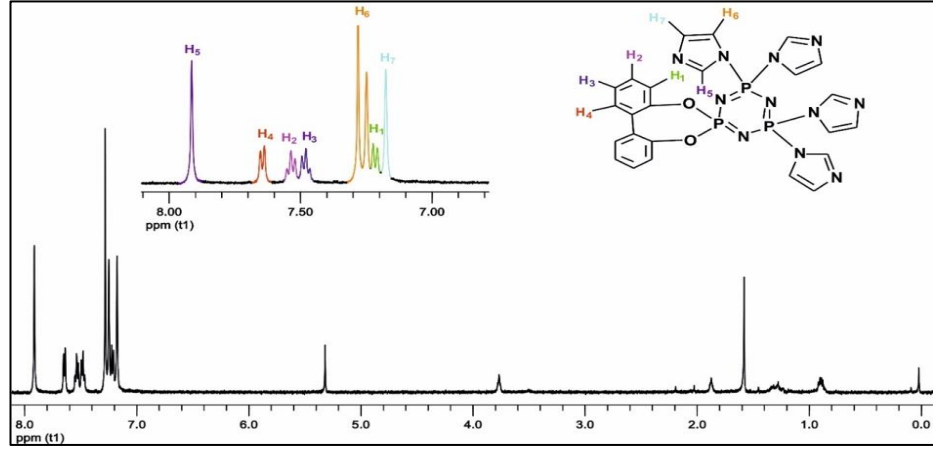
Şekil 6.14: Bileşik 10'nun kütle spektrumu.

10 numaralı bileşiğin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta = 18.03 \text{ ppm}$ 'de $[\text{P}(\text{biph})](\text{P}_\text{A})$ ve $\delta = 0.08 \text{ ppm}$ ' de ise $[\text{P}(\text{Im})_2](\text{P}_\text{X})$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{P}(\text{Im})_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{P}(\text{Im})_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{biph})]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 70.4 \text{ Hz}$) (Şekil 6.15).



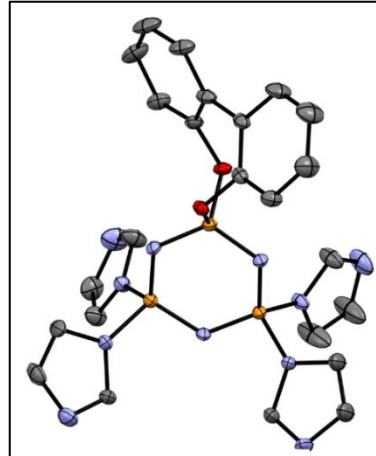
Şekil 6.15: Bileşik 10'un $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

10 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (500MHz, CDCl_3 , 298 K) verileri aşağıdaki gibidir (Spektrum 6.16): δ (ppm); 7.91 (H_5 , 4H, s), 7.64 (H_4 , 2H, d, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4}=7.5$ Hz), 7.53 (H_2 , 2H, t, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1}=7.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3}=7.4$ Hz), 7.48 (H_3 , 2H, t, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2}=7.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4}=7.5$ Hz), 7.20 (H_1 , 2H, d, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2}=7.6$ Hz), 7.26 (H^6 , 4H, s), 7.18 (H_7 , 4H, s).



Şekil 6.16 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu.

10 bileşiğinin tek kristal X-ışınları kırınımı tekniği kullanılarak çözülmüş yapısı, Şekil 6.17'de görülmektedir. Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu elde edilen veriler ise EK-C'de verilmiştir.



Şekil 6.17 Bileşik 10'a ait ORTEP çizimi.

7. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

7.1. Sentezlenen Bileşiklerin *in Vitro* Çalışmaları

7.1.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Tez kapsamında sentezlenerek saflaştırılan siklotrifosfazen türevlerinin (3, 5, 6, 7, 8 ve 10) antimikrobiyal aktiviteleri, agar-kuyucuk yöntemi ile tarandı [79]. Test kapsamında besiyeri olarak Mueller Hinton Agar (MHA) kullanıldı. Test suşları olarak; *Escherichia coli* ATCC 8739 (Gram negatif), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (Gram pozitif), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (Gram pozitif) ve *Candida albicans* ATCC 1023 (fungus) olmak üzere toplam dört patojen seçildi. Bu soylar antibakteriyel aktivite testlerinde ulusal ve uluslararası standartlar (TSE EN 1040; TSE EN 1275) kapsamında kullanılması tavsiye edilen soylardan bir kaçıdır [80,81].

Antimikrobiyal test için seçilmiş bakteri ve fungus kontrol soylarının kültürleri Mueller Hinton Broth (MHB) içine -20 °C' ta stoklarından inoküle edildi. Ekim işlemi tamamlanan kontrol soylarından bakteri kültürleri 24 saat 30°C'de mantar kültürü ise 37°C'de inkübe edildiler.

24 saatlik taze bakteri kültürlerinden, deneyde kullanılacak başlangıç hücre sayısının hazırlanması için McFarland (0.5) ayarı nefelometre yardımıyla yapıldı. Bu cihaz mikrobiyolojide canlı hücre sayısının eş zamanlı ayarlanmasında kullanılan bir nefelometre (Crystal Spec™, Becton Dickenson, USA) olup sıvı kültür içinde bakterinin bulanıklığının ayarlanmasında kullanılan pratik bir cihazdır. E. Coli üzerinden standardize edilmiş olup, 0.5 McFarland hücre yaklaşık 10⁸-10⁹ canlı hücreye [colony forming unit (cfu) /mL] karşılık gelmektedir.

Bu amaçla sıvı bakteri kültürleri, %0.85 (w/v) steril fosfat tamponlu salin (PBS) pH 7.4 kullanılarak 0.5 McFarland'a ayarlandı. Devamında her bir bakteri kültüründen 100 µL olacak şekilde üzerlerinde kuyucuk açılmış MHA içeren Petri kaplarına steril pamuklu çubuk (swab) kullanılarak yayma ekim yöntemi ile yayıldılar.

Bu işlemlere paralel olarak sentez edilen tüm bileşikler (20 mg) 1 mL DMSO içinde çözüldü. Petri plaklarındaki kuyucuklar DMSO'da çözünmüş bileşiklerin 100' er µL'si ile doldurularak test her bir bileşik için 2 tekrarlı olacak şekilde

gerçekleştirildi. Ekim yapılan petri kapları bakteriler için 30°C’de, fungus için ise 37°C’de inkübe edildi.

Bu test için negatif kontrol olarak DMSO, pozitif kontrol olarak Kloramfenikol (30 µg) (HIMEDIA) içeren antibiyotik diskleri bakteriler için, Nystatin (10000 u/mL) ise *Candida albicans* mantarı için kullanıldı. 24 saat inkübasyon sonrasında kuyucukların etrafında oluşan üremenin olmadığı zon çapları, kontrole göre ölçüldü ve antibakteriyel aktivitesi varolan bileşikler tespit edildi.

7.1.2. MİK Testleri

Antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre, test için kullanılan mikroorganizmalara karşı aktivite gösterebilen bileşik (7) seçildi. Söz konusu bileşiklerin etkili olduğu mikroorganizmaya karşı en etkin konsantrasyonun tespiti için MİK testi uygulandı.

MİK testi için 96 kuyucuklu steril mikrolakalar ve besiyeri olarak MHB kullanılarak seri bir şekilde seyreltilti [82,83]. Seçilmiş tüm bileşiklerin antibakteriyel testlerde kullanılan konsantrasyona göre başlangıç konsantrasyonu 20 mg/mL olarak belirlendi. Seyreltmeler, bu maksimum konsantrasyondan başlanarak her kuyucukta yarı yarıya seyreltilti. Böylece antimikrobiyal etkiye sahip bileşiklerin 10 farklı konsantrasyona sahip çözeltileri, mikrolak içerisinde hazırlandı. 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.6, 0.3, 0.15, 0.075, 0.0375 mg/mL olacak şekilde 10 farklı konsantrasyonu, yarı yarıya sulandırma yöntemiyle MHB içinde 96 kuyucuklu mikrolaklarda hazırlandı.

Bölüm 7.1.1’de tarif edildiği şekilde kontrol mikroorganizmalarının taze kültürleri hazırlandı. Taze kültürler 4500 g’ de 10 dakika santrüj edilerek çöktürüldü ve elde edilen pelletlerin üst sıvıları atıldı. Pelletler steril PBS içerisinde 0.5 McFarland’a ayarlandı. Başlangıç birey sayıları 0.5 McFarland’a ayarlanan bakteri örneklerinden “100’er” µL MİK testi yapılan kimyasalların seri seyreltmelerini içeren mikrolaklardaki kuyucuklara inkübe edildi. Ekim işlemini takiben tüm bakteri içeren mikrolaklar 24 saat 30°C’de fungus içeren mikrolaklar ise 37°C’de inkübe edildiler. İnkübasyonu takiben mikrolaklardaki mikroorganizmaların büyüme oranları mikrolak okuyucuda (BMG LABTECH, FLUOstar Omega, USA) OD600’de verdikleri absorbansa görece okutuldu. Bakteri sayısında azalma absorbans değeri üzerinden değerlendirildi. MHB içindeki 24 saatlik taze bakteri kültürleri ise pozitif

kontrol olarak, MHB kullanılarak dilüye edilen maddelerin boş kuyucukları ise negatif kontrol olarak kullanıldı. Elde edilen absorbans sonuçları pozitif kontrolden elde edilen absorbans ile karşılaştırılarak absorbansın yarısının elde edildiği kuyulara denk gelen konsantrasyonlar o maddenin MİK ($\mu\text{g/mL}$) değeri olarak kaydedildi. MİK testi kapsamında tüm bileşikler için deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

8.1. Sentez ve Karakterizasyon

Tez kapsamında, öncelikle başlangıç maddesi olarak kullanılan, mono-spiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)-siklotrifosfazen bileşiği (3) literatürde [60] belirtilen yöntemle sentezlendi ve yapısı spektroskopik verilerden elde edilen bilgilerle aydınlatıldı.

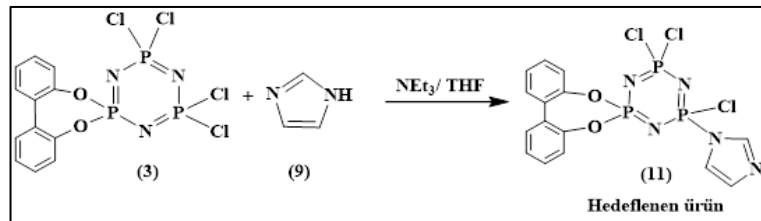
Daha sonra, 3 bileşiği ile heterosiklik türevlerin [benzimidazol (4) ve imidazol (9)] trietilamin bazının varlığında THF içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda 5, 6, 7, 8 ve 10 numaralı bileşikler elde edilerek yapıları; kütle, ^{31}P NMR, ^1H NMR (8 ve 10) verilerinden elde edilen bilgilerle aydınlatıldı.

Uygun kristalleri elde edilen siklotrifosfazen türevlerinin (3, 8 ve 10) moleküler ve kristal yapıları tek kristal X-ışınları kristallografi yöntemiyle elde edilen verilerle aydınlatıldı.

Heterosiklik grupların süstitüe edildiği siklotrifosfazen türevleri (5, 6, 7, 8 ve 10) ilk kez bu tez kapsamında sentezlenen orjinal bileşikler olup (Tablo 4), fosfazen kimyasına kazandırılmışlardır.

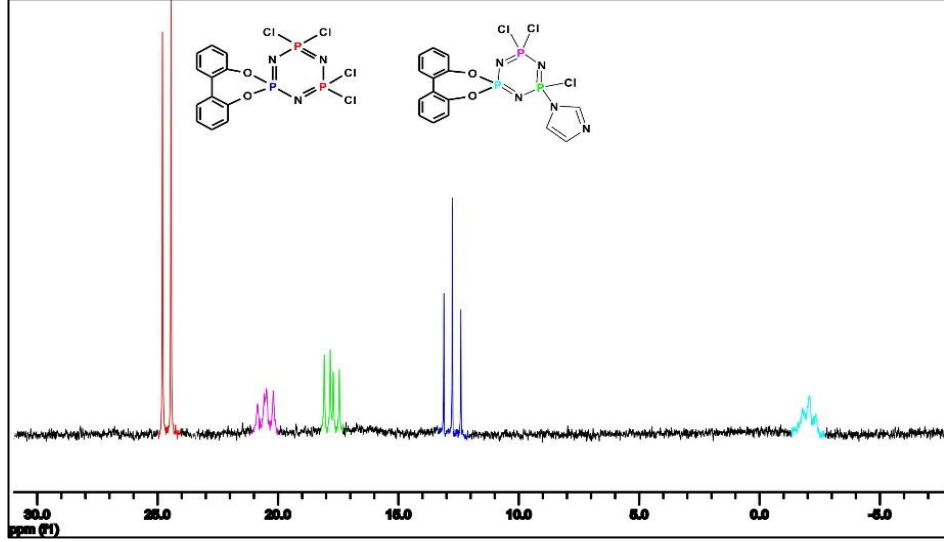
Bu tez kapsamında benzimidazolil süstitüe siklotrifosfazen türevlerinin hazırlanmasında ve saflaştırılmasında herhangi bir problem ile karşılaşılmasına rağmen, kısmi süstitüe imidazol serisinin sentezi ve saflaştırılmasında sorunlar ile karşılaşmıştır. Bu nedenle mono-, bis- ve tris-imidazolil grupları içeren siklotrifosfazen türevleri tez kapsamında sentez ve/veya izole edilememiştir.

Örneğin, mono-(imidazolil) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (11) sentezi için; 3 nolu bileşik ile imidazol 1:0,9 mol oranında trietilamin varlığında THF içerisinde 6 gün oda sıcaklığında karıştırıldı (Şekil 8.1).



Şekil 8.1: 3 ve 9 nolu bileşiklerin 1:0.9 mol oranında reaksiyonu.

Daha sonra, bu reaksiyon karışımının $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ spektrumu incelendi (Şekil 8.2). Bu spektrumda, başlangıç maddesi (3) ve hedeflenen ürün (11) gözlemlendi. Ancak, ham karışıma yapılan kolon kromatografisinden (silikajel dolgu kolon ve *n*-hekzan:THF (2:1) çözücü sistemi) bu ürün (11) izole edilemedi.



Şekil 8.2: 11 Bileşiğine ait reaksiyon karışımı $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

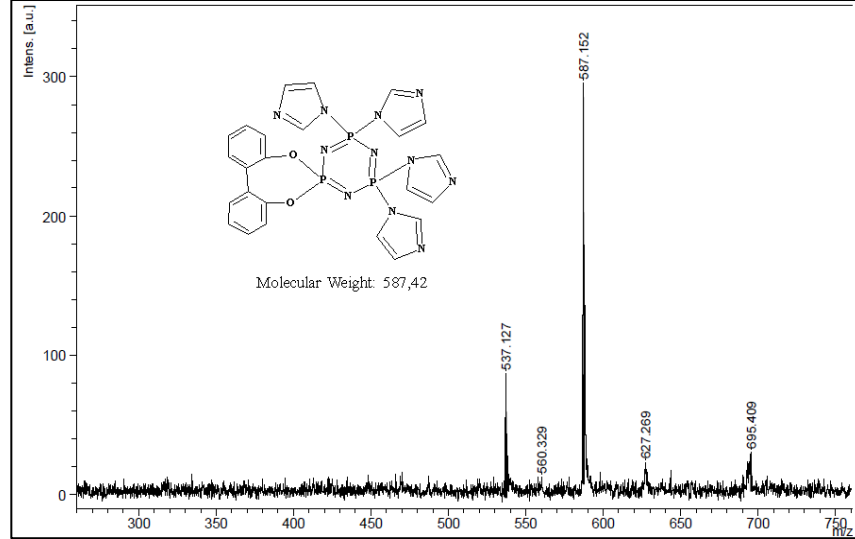
Başka bir çalışmada ise; 3 ve 9 nolu bileşiklerin 1:1 mol oranında trietilamin varlığında THF içerisinde 2 gün manyetik karıştırıcı yardımı ile geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtılmak sureti ile elde edilen reaksiyon karışımının $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ spektrumu incelendi ve Şekil 8.2'deki spektruma benzer sonuç elde edildi. Ancak, bu karışımdan da saflaştırma teknikleri ile ürün izole edilemedi.

Daha sonra, 3 ve 9 nolu bileşikler 1:1 mol oranında K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde geri soğutucu altında 1 gün ısıtılarak etkileştirildi. Bu reaksiyon karışımına ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ spektrumu incelendiğinde yine Şekil 8.2'deki gibi spektrum elde edilmiştir. Ancak, bu karışımdan da herhangi bir ürün izole edilemedi.

Başka bir çalışmada ise bis-(imidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin sentezi hedeflendi. Bu nedenle, 3 numaralı bileşik ile imidazol 1:1.5 mol oranında trietilamin varlığında THF içerisinde geri soğutucu altında 48 saat ısıtıldı. Ancak, gerçekleştirilen bu reaksiyonda, reaksiyon karışımının $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR'ında hedeflenen bileşik görülmedi ve herhangi bir ürün de elde edilemedi.

Bir diğer çalışmada ise tris-(imidazolil) sübstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin sentezi hedeflendi. Bu amaçla, bileşik 3 ile imidazol 1:3 mol oranında trietilamin

varlığında THF içerisinde geri soğutucu altında 48 saat ısıtılarak etkileştirildi. Bu reaksiyon karışımına ait MALDI-TOF (DIT) kütle spektrumuna göre bu reaksiyondan da 10 nolu bileşiğin oluştuğu gözlemlendi (Şekil 8.3).



Şekil 8.3: Bileşik 3 ile imidazol'ün 1:3 mol oranında reaksiyon karışımına ait kütle spektrumu

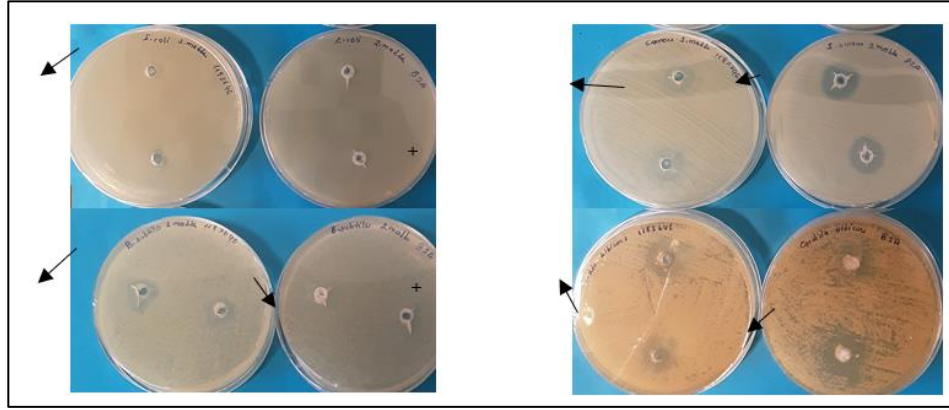
8.2. Antimikrobiyal Aktivitelerin İncelenmesi

8.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Antimikrobiyal tarama testi sonuçlarına göre, kontrol antibiyotiği (Kloramfenikol) ve antifungal (Nystatin) kontrol maddelerine göre düşük de olsa antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler belirlenmiştir (Tablo 3).

Test sonuçlarına göre, denenen siklotrifosfazen türevlerinin hiçbiri *E. Coli*'ye karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir. *B. Subtilis*'e karşı ise kontrolüne görece 3, 6 ve 7 numaralı bileşiklerin sırasıyla 12.5, 10.5 ve 23 mm zon ile düşük de olsa aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, yine kontrolüne görece düşük de olsa, 3, 5, 6 ve 7 nolu siklotrifosfazen türevleri sırasıyla *S. Aureus*'a karşı 15, 12, 11.5 ve 14 mm olacak şekilde antibakteriyel aktivite göstermiştir (Şekil 8.4).

Fungusları temsilen kullanılan *Candida albicans*'a karşı ise kontrolüne göre düşük olmakla birlikte 3 nolu modifiye olmayan ana siklotrifosfazen bileşiği 12.5 mm, 6 nolu modifiye madde 12 mm ile antifungal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 3).



Şekil 8.4 Antibakteriyel tarama testi sonuçlarından örnek resimler; A. *Escherichia coli* herhangi bir antibakteriyel etki yok, B. *Bacillus subtilis* sonuçları (ok işareti 3 nolu maddeyi işaret etmektedir), C. *Staphylococcus aureus* sonuçları (ok işaretleri 3 ve 6 bileşiklerine karşı antibakteriyel etkiyi işaret etmektedir), D. *Candida albicans* sonuçları (ok işaretleri sırasıyla 3 ve 6 nolu bileşiklere karşı antifungal etkiyi işaret etmektedir).

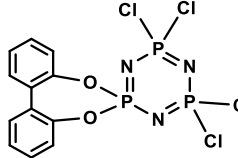
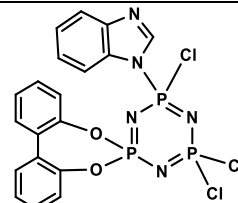
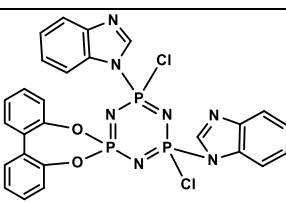
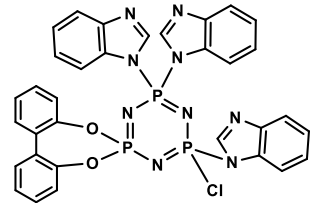
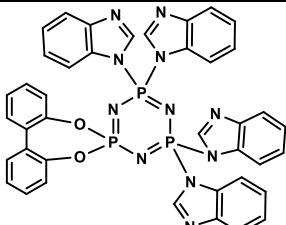
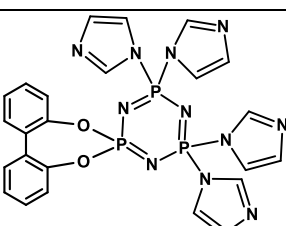
Tablo 8.2.1: Antimikrobiyal Test Sonuçları.

MADDE	İnhibisyon Zonu (mm)			
	<i>E. Coli</i> ATCC 8739	<i>B. Subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. Aureus</i> ATCC 29213	<i>C. Albicans</i> ATCC 10231
3	-	12,5	15	12,5
5	-	-	12	-
6	-	10,5	11,5	12
7	-	<u>23</u>	<u>14</u>	-
8	-	-	-	-
10	-	-	-	-
Kloramfenikol (C30) +K1	27	32	30	-
Nystatin +K2	-	-	-	30
DMSO (çözücü-negatif kontrol)	-	-	-	-

8.2.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon Testleri

MİK testi sonuçlarına göre ise kontrollerine göre düşük de olsa inhibisyon zonu oluşturan siklotrifosfazen türevinin (7); *B. Subtilis* ve *S. Aureus* kontrol bakterilerine karşı MİK değerleri tespit edildi. Bu teste göre *B. subtilis* için bileşik 7'nin MİK değeri 1250 ug/mL>, *S. Aureus* için 2500 ug/mL> olarak belirlendi. İlgili maddeler antimikrobiyal aktivite yönünden kontrollerine göre zayıf kalmakla birlikte farklı mikroorganizmalar üzerinde de aktivite sahibi olup olmadıkları yönünden araştırılmalıdır.

Tablo 8.2.2: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşikler.

Bileşik No	Yapısı
(3)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(10)	

KAYNAKLAR

- [1] Chandrasekhar V., Thilagar P., Murugesapandian B., (2007), "Cyclophosphazene-based multi-site coordination ligands", *Coordination Chemistry Review*, 251, 1045–1074.
- [2] Yeşilot S., Hacıvelioğlu F., Küçükköylü S., Demir E., Çelik K.B., Demir-Cakan R., (2019), "A novel polyphosphazene with nitroxide radical side groups as cathode-active material in Li-ion batteries", *Polymer Advance Technology*, 30 (12), 2977–2982.
- [3] Schrögel P., Hoping M., Kowalsky W., Hunze A., Wagenblast G., Lennartz C., Strohmriegl P., (2011), "Phosphazene-Based Host Materials for the Use in Blue Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes", *Chemistry of Materials*, 23 (22), 4947–4953.
- [4] Akbaş H., Karadağ A., Aydın A., Destegül A., Kılıç Z., (2017), "Synthesis, structural and thermal properties of the hexapyrrolidinocyclotriphosphazenes-based protic molten salts: Antiproliferative effects against HT29, HeLa, and C6 cancer cell lines", *Journal of Molecular Liquids*, 230, 482–495.
- [5] Cheng J., Wang J., Yang S., Zhang Q., Huo S., Zhang Q., Hu Y., Ding G., (2019), "Benzimidazolyl-substituted cyclotriphosphazene derivative as latent flame-retardant curing agent for one-component epoxy resin system with excellent comprehensive performance", *Composites Part B: Engineering*, 177, 107440.
- [6] Yenilmez Çiftçi G., Demir G., Şenkuytu E., Tanrıverdi Eçik E., Aksahin M., Yıldırım T., (2021), "2-Hydroxyanthraquinone substituted cyclotriphosphazenes: Synthesis and cytotoxic activities in cancer cell lines", *Inorganica Chimica Acta*, 514, 120005.
- [7] Xu L-C., Chen C., Zhu J., Tang M., Chen A., Allcock H.R., Siedlecki A.C., (2020), "New cross-linkable poly[bis(octafluoropentoxo) phosphazene] biomaterials: Synthesis, surface characterization, bacterial adhesion, and plasma coagulation responses", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108 (8), 3250–3260.
- [8] Zhu J., Liu W., Chu R., Meng X., (2007), "Tribological properties of linear phosphazene oligomers as lubricants", *Tribology International*, 40 (1), 10–4.
- [9] Eftekhari-Sis B., Zirak M., Akbari A., (2013), "Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds", *Chemical Reviews*, 113 (5), 2958–3043.
- [10] Allcock H.R., (1972), "Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry", *Chemical Reviews*, 72 (4), 315–356.

- [11] Chandrasekhar V., Venkatasubbaiah K., (2002), "Advances in the Chemistry of Chlorocyclophosphazenes", *Advance in Inorganic Chemistry*, 53, 159–211.
- [12] Lund L. G., Paddock N. L., Proctor J.E., Searle H.T., (1960), "514. Phosphonitrilic derivatives. Part I. The preparation of cyclic and linear phosphonitrilic chlorides", *Journal of the American Chemical Society*, 2542–2547.
- [13] Breza M., (2000), "The electronic structure of planar phosphazene rings", *Polyhedron*, 19 (4), 389–97.
- [14] Allen C.W., (1994), "Linear, cyclic and polymeric phosphazenes", *Coordination Chemistry Reviews*, 130 (1), 137–73.
- [15] Bartlett S., Coles S., Davies D., Hursthouse M., Ibişoglu H., Kiliç A., Shaw R., Ün İ., (2006), "Structural investigations of phosphorus-nitrogen compounds. 7. Relationships between physical properties, electron densities, reaction mechanisms and hydrogen-bonding motifs of $N_3P_3Cl_{(6-n)}(NHBut)_{(n)}$ derivatives", *Acta Crystallographica B*, 62, 321–329.
- [16] Bullen G.J., (1971), "An improved determination of the crystal structure of hexachlorocyclotriphosphazene (phosphonitrilic chloride)", *Journal of the American Chemical Society*, 1450–1453.
- [17] Dewar M.J.S., Lucken E.A.C., Whitehead M.A., (1960), "The structure of the phosphonitrilic halides", *Journal of the American Chemical Society*, 2423–2429.
- [18] Kormos B.L., Cramer C.J., (2003), "Pi Bonding and Negative Hyperconjugation in Mono-, Di-, and Triaminoborane, -alane, -gallane, and -indane", 42 (21), 6691–6700.
- [19] Dobado J.A., Martínez-García H., Molina, Sundberg M.R., (2000), "Chemical Bonding in Hypervalent Molecules Revised. 3. Application of the Atoms in Molecules Theory to Y_3X-CH_2 ($X = N, P, \text{ or } As$; $Y = H \text{ or } F$) and H_2X-CH_2 ($X = O, S, \text{ or } Se$) Ylides" *Journal of the American Chemical Society*, 122 (6), 1144–1149.
- [20] Chaplin A.B., Harrison J.A., Dyson P.J., (2005), "Revisiting the Electronic Structure of Phosphazenes", *Inorganic Chemistry*, 44 (23), 8407–8417.
- [21] Allen C.W., (1991), "Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes", *Chemical Review*, 91 (2), 119–135.
- [22] Akbaş H., (2011), "Mono- ve Bis- Spiro Halkalı Fosfazen Türevlerinin Sentezi, Spektroskopik ve Stereojenik Özelliklerinin İncelenmesi, Moleküler ve Kristal Yapılarının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tez, Ankara Üniversitesi.
- [23] S. Beşli, C. Mutlu Balcı, D. Palabıyık (2020) " The Reactions of Cyclophosphazenes with Diols" *Diols:Synthesis and Reactions*, Estelle Ballard

(Editor), NovaScience, ISBN:978-1-53617-226-3.

- [24] Allcock H.R., Diefenbach U., Pucher S.R., (1994), "New mono-and trispirocyclotriphosphazenes from the reactions of $(\text{NPCl}_2)_3$ with aromatic ortho dinucleophiles", *Inorganic Chemistry*, 33, 3091–3095.
- [25] Destegül A., Akbaş H., Karadağ A., Canımurbey B., Yerli Y., Tekin K.C., Malayoğlu U., Kılıç Z., (2019), "Synthesis and structural and thermal properties of cyclotriphosphazene-based ionic liquids: tribological behavior and OFET application", *Ionics*, 25 (7), 3211–3222.
- [26] Qu L., Sui Y., Zhang C., Dai X., Li P., Sun G., Xu B., Fang D., (2020), "Improved flame retardancy of epoxy resin composites modified with a low additive content of silica-microencapsulated phosphazene flame retardant", *Reactive and Functional Polymers*, 148, 104485.
- [27] Liu J., He Z., Wu G., Zhang X., Zhao C., Lei C., (2020), "Synthesis of a novel nonflammable eugenol-based phosphazene epoxy resin with unique burned intumescent char", *Chemical Engineering Journal*, 390, 124620.
- [28] Cai M., Yu Q., Liu W., Zhou F., (2020), "Ionic liquid lubricants: when chemistry meets tribology", *Chemical Society Review*, (21), 7753–7818.
- [29] Koran K., (2019), "Structural, chemical and electrical characterization of organocyclotriphosphazene derivatives and their graphene-based composites", *Journal of Molecular Structure*, 1179, 224–232.
- [30] Yeşilot S., Küçükköylü S., Demir E., Demir-Cakan R., (2020), "Phosphazene based star-branched polymeric cathode materials via inverse vulcanization of sulfur for lithium–sulfur batteries", *Polymer Chemistry*, 11 (25), 4124–4132.
- [31] Sadanandhan A.M., Khatri P.K., Jain S.L., (2019), "A novel series of cyclophosphazene derivatives containing imidazolium ionic liquids with variable alkyl groups and their physicochemical properties", *Journal of Molecular Liquids*, 295, 111722.
- [32] Akbaş H., Karadağ A., Destegül A., Çakırlar Ç., Yerli Y., Tekin K.C., Malayoğlu U., Kılıç Z., (2019), "Synthesis, and spectroscopic, thermal and dielectric properties of phosphazene based ionic liquids: OFET application and tribological behavior", *New Journal of Chemistry*, 43 (5), 2098–2110.
- [33] Karadağ A., Akbaş H., Destegül A., Çakırlar Ç., Yerli Y., Kılıç Z., Sen F., (2020), "Synthesis and characterization of trimeric phosphazene based ionic liquids with tetrafluoroborate anions and their thermal investigations" *Scientific Reports*, 10 (1), 11705.
- [34] Jamain Z., Khairuddean M., Saidin S.A., (2019), "Synthesis and characterization of 1,4-phenylenediamine derivatives containing hydroxyl and cyclotriphosphazene as terminal group", *Journal of Molecular Structure*, 1186, 293–302.

- [35] Tümay S.O., Yeşilot S., (2019), "Tripodal synthetic receptors based on cyclotriphosphazene scaffold for highly selective and sensitive spectrofluorimetric determination of iron(III) in water samples", *Journal of Photochemistry and Photobiology A Chemistry*, 372, 156–167.
- [36] Tümay S.O., Sarıkaya S.Y., Yeşilot S., (2018), "Novel iron(III) selective fluorescent probe based on synergistic effect of pyrene-triazole units on a cyclotriphosphazene scaffold and its utility in real samples", *Journal of Luminescence*, 196, 126–135.
- [37] Uslu A., Özcan E., Tümay S.O., Kazan H.H., Yeşilot S., (2020), "Development of a synthetic strategy for Water soluble tripodal receptors: Two novel fluorescent receptors for highly selective and sensitive detections of Fe^{3+} and Cu^{2+} ions and biological evaluation", *Journal of Photochemistry and Photobiology A Chemistry*, 392, 112411.
- [38] Ardic Alidagi H., Tümay S.O., Şenocak A., Çiftbudak Ö.F., Çoşut B., Yeşilot S., (2019), "Constitutional isomers of dendrimer-like pyrene substituted cyclotriphosphazenes: synthesis, theoretical calculations, and use as fluorescence receptors for the detection of explosive nitroaromatics", *New Journal of Chemistry*, 43 (42), 16738–16747.
- [39] Tümay S.O., Uslu A., Ardiç Alidağı H., Kazan H.H., Bayraktar C., Yolaçan T., Durmuş M., Yeşilot S., (2018), "A systematic series of fluorescence chemosensors with multiple binding sites for Hg(II) based on pyrenyl-functionalized cyclotriphosphazenes and their application in live cell imaging" *New Journal of Chemistry*, 42 (17), 14219–14228.
- [40] Okutan E., Eserci H., Şenkuytu E., (2019), "New perylenebisimide decorated cyclotriphosphazene heavy atom free conjugate as singlet oxygen generator" *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 222, 117232.
- [41] Çiftçi G.Y., Eçik E.T., Yıldırım T., Bilgin K., Şenkuytu E., Yüksel F., Uludağ Y., Kılıç A., (2013), "Synthesis and characterization of new cyclotriphosphazene compounds", *Tetrahedron*, 69 (5), 1454–1461.
- [42] Akbaş H., Okumuş A., Kılıç Z., Hökelek T., Süzen Y., Koç Y.L., Açık L., Çelik B.Z., (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", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 294–307.
- [43] You M., Li W., Pan Y., Fei P., Wang H., Zhang W., Zhi L., Meng J., (2019), "Preparation and characterization of antibacterial polyamine-based cyclophosphazene nanofiltration membranes" *Journal of Membrane Science*, 592, 117371.

- [44] Şenkuytu E., Öztürk E., Aydınoğlu F., Tanrıverdi Eçik E., Okutan E., (2020), "Cyclotriphosphazene cored naphthalimide-BODIPY dendrimeric systems: Synthesis, photophysical and antimicrobial properties", *Inorganica Chimica Acta*, 502, 119386.
- [45] Akbal T., Atilla D., Avşar N., İbişoğlu H., Gül Şeker M., (2018), "Synthesis and antimicrobial effects of cyclotriphosphazenes containing monocarbonyl curcumin analogs", *Journal of Research in Pharmacy*, 22, 206–216.
- [46] Ozay H., Ilgin P., Ozyurt C., Ozay O., (2020), "The single-step synthesis of thiol-functionalized phosphazene-based polymeric microspheres as drug carrier", *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 59, 1944–1955.
- [47] Çıralı D.E., Dayan O., Özdemir N., Hacıoğlu N., (2015), "A new phosphazene derivative, spiro- $N_3P_3[(O_2C_1_2H_8)_2(OC_6H_6N-3)_2]$, and its Ru(II) complex: Syntheses, crystal structure, catalytic activity and antimicrobial activity studies", *Polyhedron*, 88, 170–175.
- [48] Debus H., (1858), "Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal", *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 107 (2), 199–208.
- [49] A. Hantzsch, J. Weber, (1887), Ueber verbindungen des thiazols (pyridins derthiophenreihe), *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 20 (2) 3118–3132.
- [50] Hoffman C., (1953), "Imidazoles", *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs*, 327–367.
- [51] Grimmett M.R., (1981), "Advances in Imidazole Chemistry" 241–326.
- [52] Holtz P., Heise R., (1937), "Über die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Ascorbinsäure und Sulfhydrylkörper", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 186 (2), 269–280.
- [53] Slee D.H., Romano S.J., Yu J., Nguyen T.N., John J.K., Raheja N.K., Axe F.U., Jones T.K., Ripka W.C., (2001), "Development of Potent Non-Carbohydrate Imidazole-Based Small Molecule Selectin Inhibitors with Antiinflammatory Activity." *Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (13), 2094–107.
- [54] Romagnoli R., Baraldi P.G., Prencipe F., Oliva P., Baraldi S., Tabrizi M.A., Lopez-Cara L.C., Ferla S., Brancale A., Hamel E., Ronca R., Bortolozzi R., Mariotto E., Basso G., Viola G., (2016), "Design and Synthesis of Potent in Vitro and in Vivo Anticancer Agents Based on 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-2-Aryl-1H-Imidazole" *Scientific Reports* 6 (1), 26602.
- [55] Hu Y., Shen Y., Wu X., Tu X., Wang G-X., (2018), "Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 958–969.
- [56] Tippannanavar M., Verma A., Kumar R., Gogoi R., Kundu A., Patanjali N.,

- (2020), "Preparation of Nanofungicides Based on Imidazole Drugs and Their Antifungal Evaluation", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68 (16), 4566–4578.
- [57] Belhassan A., En-nahli F., Zaki H., Lakhlifi T., Bouachrine M., (2020), "Assessment of effective imidazole derivatives against SARS-CoV-2 main protease through computational approach", *Life Science*, 262, 118469.
- [58] Johnson T.O., Adegboyega A.E., Iwaloye O., Eseola O.A., Plass W., Afolabi B., Rotimi D., Ahmed E.I., Albrakati A., Batiha G.E., Adeyemi O.S., (2021), "Computational study of the therapeutic potentials of a new series of imidazole derivatives against SARS-CoV-2" *Journal of Pharmacological Science*, 147, 62-71.
- [59] Wright J.B., (1951), "The Chemistry of the Benzimidazoles", *Chemical Review*, 48 (3), 397–541.
- [60] Sundberg R.J., Martin R.B., (1974), "Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems", *Chem. Rev.*, 74 (4), 471–517.
- [61] Yadav G., Ganguly S., (2015), "Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 419–443.
- [62] Gao C., Li B., Zhang B., Sun Q., Li L., Li X., Chen C., Tan C., Liu H., Jiang Y., (2015), "Synthesis and biological evaluation of benzimidazole acridine derivatives as potential DNA-binding and apoptosis-inducing agents", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23 (8), 1800–1807.
- [63] Bessi eres M., Plebanek E., Chatterjee P., Shrivastava-Ranjan P., Flint M., Spiropoulou CF, Warszycki D., Bojarski A., Roy V., Agrofoglio L.A., (2021), "Design, synthesis and biological evaluation of 2-substituted-6-[(4-substituted-1-piperidyl)methyl]-1H-benzimidazoles as inhibitors of ebola virus infection", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 214, 113211.
- [64] Imran M., Shah F.A., Nadeem H., Zeb A., Faheem M., Naz S., Bukhari A., Ali T., Li S., (2021), "Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Potential Neuroprotective Agents in an Ethanol-Induced Rodent Model" *ACS Chemical Neuroscience*, 12 (3), 489–505.
- [65] Carriedo G.A., Fern andez-Catuxo L., García Alonso F.J., G mez-Elipse P., González P.A., (1996), "Preparation of a New Type of Phosphazene High Polymers Containing 2,2'-Dioxybiphenyl Groups", *Macromolecules*, 29 (16), 5320–5325.
- [66] Carriedo G.A., Garcia-Alonso F.J., García-Alvarez J.L., Pappalardo G.C., Punzo F., Rossi P., (2003), "Stereoisomer Discrimination Through π -Stacking Interactions in Spirocyclic Phosphazenes Bearing 2,2'-Dioxybiphenyl Units" *European Journal of Inorganic Chemistry*, (13), 2413–2418.

- [67] Alidağı H.A., Tümay S.O., Şenocak A., Yeşilot S., (2018), "Pyrene functionalized cyclotriphosphazene-based dyes: Synthesis, intramolecular excimer formation, and fluorescence receptor for the detection of nitro-aromatic compounds", *Dyes and Pigments*, 153, 172–181.
- [68] Tataroğlu A., Özen F., Koran K., Dere A., Görgülü A.O., Al-Senany N., Al-Ghamdi A., Farooq W.A., Yakuphanoglu F., (2018), "Structural, Electrical and Photoresponse Properties of Si-based Diode with Organic Interfacial Layer Containing Novel Cyclotriphosphazene Compound", *Silicon*, 10 (3), 683–691.
- [69] Chandrasekhar V., Murugesu Pandian B., Azhakar R., (2008), "Synthesis, structure and metallation of spiro-N₃P₃(O₂C₁₂H₈)(OC₅H₄N-2)₄: A heptacoordinate Co(II) in the molecular structure of N₃P₃(O₂C₁₂H₈)(OC₅H₄N-2)₄·Co(NO₃)₂", *Polyhedron*, 27 (1), 255–262.
- [70] Mutlu Balcı C., Tümay S.O., Beşli S., (2021), "ESIPT on/off switching and crystallization-enhanced emission properties of new design phenol-pyrazole modified cyclotriphosphazenes" *New Journal of Chemistry*, 45 (19), 8492–8505.
- [71] Doğan S., Mutlu Balcı C., Şenocak A., Beşli S., (2020), "Cu(II) complexes of cyclotriphosphazene bearing Schiff bases: Synthesis, structural characterization, DFT calculations, absorbance and thermal properties", *Polyhedron*, 183, 114541.
- [72] Easson M., Jordan J., Chang S., Bland J., Condon B., (2020), "Investigation of bisphenol-substituted spirocyclic phosphazenes as cotton textile-based flame retardants", *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 15, 1-10.
- [73] Chen J., Wang L., Fan Y., Yang Y., Xu M., Shi X., (2019), "Synthesis and anticancer activity of cyclotriphosphazenes functionalized with 4-methyl-7-hydroxycoumarin", *New Journal of Chemistry*, 43, 18316–18321.
- [74] Chandrasekhar V., Narayanan R.S., (2013), "Metalation studies of 3-and 4-pyridyloxycyclophosphazenes: metallamacrocycles to coordination polymers", *Dalton Transactions*, 42, 6619–6632.
- [75] Allcock H.R., Fuller T.J., (1981), "Synthesis and hydrolysis of hexakis(imidazolyl)cyclotriphosphazene" *Journal of American Chemical Society*, 103 (9), 2250–6.
- [76] Ritchie R.J., Fuller T.J., Allcock H.R., (1980), "Crystal and molecular structure of hexa(imidazolyl)cyclotriphosphazene", *Inorg. Chem.*, 19 (12), 3842–3485.
- [77] Uslu A., Özcan E., Dural S., Yuksel F., (2016), "Synthesis and characterization of cyclotriphosphazene derivatives bearing azole groups", *Polyhedron*, 117, 394–403.
- [78] Uslu A., Tümay S.O., Şenocak A., Yuksel F., Özcan E., Yeşilot S., (2017),

"Imidazole/benzimidazole-modified cyclotriphosphazenes as highly selective fluorescent probes for Cu²⁺: synthesis, configurational isomers, and crystal structures" Dalton Transactions, 46 (28), 9140–9156.

- [79] Valgas C., Machadao de Souza S., Smania E.F.A., Smania Jr. A., (2007), "Screening methods to determine antibacterial activity of natural products", Brazilian Journal of Microbiology, 38 (2), 369-380.
- [80] TSE EN 1040, Kimyasal Dezenfektanlar ve Antiseptikler-Temel Bakterisidal Aktivite-Deney Methodu ve Özellikler (Safha-1).
- [81] TSE EN 1275, Kimyasal Dezenfektanlar ve Antiseptikler-Temel Fungisidal Aktivite-Deney Metot ve Özellikler (Safha 1).
- [82] Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R. E. 2008. "Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances", Nature Protocols, 3(2), 163-175.
- [83] CLSI/NCCLS Guidelines: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; 7th Ed.

ÖZGEÇMİŞ

Eda ERDEMİR TAVUKÇU, 2017 yılında İstanbul Üniversitesi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü'nde lisans eğitimini, 2018 yılında ise aynı üniversite ve fakültenin Çevre Mühendisliği Bölümü'nde lisans yandal eğitimini tamamladı. 2019 yılında ise Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. TÜBİTAK tarafından desteklenen 118Z646 no'lu ve “*Heterosiklik Gruplar İçeren Siklotrifosfazen Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi*” başlıklı projede bursiyer olarak görev aldı. 2020 yılında TÜBİTAK Star bursiyeri olarak “*COVID-19 Hastalığının Tanısı için Optik ve Elektrokimyasal Sensör Geliştirilmesi*” adlı projede görev aldı ve yine aynı yıl, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı ve halen görevine devam etmektedir.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

İbişoğlu H., Erdemir E., Atilla D., Zorlu Y., Şenkuytu E., (2019), “Synthesis, characterization and photophysical properties of cyclotriphosphazenes including heterocyclic rings”, *Inorganica Chimica Acta*, (498), 119120.

İbişoğlu H., Erdemir E., Atilla D., Ün Şahin Ş., Topçu S., Şeker Gül M., (2020), “Synthesis, characterization and antimicrobial properties of cyclotriphosphazenes bearing benzimidazolyl rings”, *Inorganica Chimica Acta*, (509), 119679.

Ek B: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Bildiriler

Erdemir E., İbişoğlu H., Atilla D., Zorlu Y., Şenkuytu E., (2019), “Synthesis, characterization and photophysical properties of cyclotriphosphazenes including heterocyclic rings”, 31. Ulusal Kimya Kongresi, 10-13 Eylül, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Ek C: Diğer Ekler

Tablo C.1: Siklotrifosfazen türevlerinin (3,8 ve 10) tek kırsital X-ışını kırınımı ölçümünden elde edilen veriler.

Bileşik	(3)	(8)	(10)
Kapalı formül	$C_{12}H_8Cl_4N_3O_2P_3$	$C_{28}H_{28}N_{11}O_3P_3$	$C_{40}H_{28}N_{11}O_2P_3$
Formül ağırlığı (g/mol)	460.92	659.52	787.64
Sıcaklık (K)	296	296	296
Kristal sistemi	Triklinik	Ortorombik	Monoklinik
Radyasyon, Dalga Boyu (Å)	MoK $_{\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$)	MoK $_{\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$)	MoK $_{\alpha}$ ($\lambda = 0.71073$)
Uzay grubu	P-1	Pbca	P2 $_1$ /c
a(Å)	8.278(3)	9.5764(6)	12.7670(9)
b(Å)	9.383(3)	18.2189(12)	18.4106(13)
c (Å)	12.172(4)	35.880(2)	17.9667(12)
α (°)	87.973(9)	90	90
β (°)	85.334(9)	90	106.349(4)
γ (°)	76.965(7)	90	90
Hücre hacmi (Å ^{3})	917.9(5)	6260.0(7)	4052.3(5)
Z	2	8	4
Hücre yoğunluğu (g/cm ^{3})	1.668	1.400	1.291
μ (mm $^{-1}$)	0.917	0.241	0.196
F(000)	460	2736	1624
Kristal boyutu (mm ^{3})	0.53x0.51x0.37	0.16x0.14x0.05	0.25x0.23x0.21
$h/k/l$	-9 $\leq h \leq 9$, -9 $\leq k \leq 11$, -14 $\leq l \leq 14$	-11 $\leq h \leq 11$, -18 $\leq k \leq 21$, -42 $\leq l \leq 40$	-14 $\leq h \leq 15$, -21 $\leq k \leq 21$, -21 $\leq l \leq 21$
Veri/kısıtlamalar/parametreler	3147/0/217	5467/611/498	7156/0/505
Bağımsız yansımalar	3147 [$R_{int} = 0.0333$, $R_{sigma} = 0.0373$]	5467 [$R_{int} = 0.1542$, $R_{sigma} = 0.1302$]	7156 [$R_{int} = 0.0416$, $R_{sigma} = 0.0354$]
θ_{max} (°)	25.025	25.027	25.027
wR (bütün data)	$R_1=0.0603$, $wR_2=0.1600$	$R_1=0.1647$, $wR_2=0.2026$	$R_1=0.0580$, $wR_2=0.1095$
max / min (eÅ $^{-3}$)	0.71/-0.57	0.33/-0.36	0.20/-0.32

Tablo C.2: Siklotrifosfazen türevlerinin (3, 8 ve 10) seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları.

Bileşik 3					
Bağ uzunlukları (Å)					
P1—N1	1.583(4)	P2—N2	1.591(4)	P3—N3	1.583(4)
P1—N3	1.585 (4)	P3—N2	1.571(4)	P2—N1	1.588 (4)
Bağ açıları (°)					
N1—P2—N2	116.65 (18)	N2—P3—N3	119.1 (2)	N1—P2—N2	116.65(18)
P3—N3—P1	119.2 (2)	P1—N1—P2	120.2 (2)	P3—N2—P2	122.2 (2)
Bileşik 8					
Bağ uzunlukları (Å)					
P1—N1	1.5615(17)	P2—N2	1.568(2)	P3—N1	1.5779(18)
P1—N3	1.5780(18)	P2—N3	1.5737(17)	P3—N2	1.574(2)
Bağ açıları (°)					
N1—P1—N3	118.63(9)	N2—P3—N1	116.65(10)	N2—P2—N3	119.73(10)
P1—N1—P3	122.32(11)	P2—N2—P3	121.68(12)	P2—N3—P1	119.78(11)
Bileşik 10					
Bağ uzunlukları (Å)					
P3—N2	1.584(4)	P1—N1	1.579(4)	P1—N2	1.569(4)
P3—N3	1.569(4)	P2—N1	1.575(4)	P2—N3	1.569(4)
Bağ açıları (°)					
N3—P3—N2	117.3(2)	N2—P1—N1	119.10(2)	N3—P2—N1	118.6(2)
P2—N1—P1	120.4 (2)	P1—N2—P3	121.4 (2)	P2—N3—P3	122.3 (3)