T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNÜR YENİ TİP FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ELİF ÖZCAN
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2020

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUDA ÇÖZÜNÜR YENİ TİP FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ELİF ÖZCAN
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. AYLİN USLU

GEBZE
2020

T.R.

GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS AND INVESTIGATING THE PROPERTIES OF NEW TYPES WATER SOLUBLE PHOSPHAZENE DERIVATIVES

ELİF ÖZCAN

A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSPHY

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. AYLİN USLU

GEBZE

2020

GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	**DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22/05/2020 tarih ve 2020/26 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 04/06/2020 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Elif ÖZCAN'ın tez çalışması KİMYA Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE (TEZ DANIŞMANI)	:Prof. Dr. Aylin USLU
ÜYE :	Prof. Dr. Adem KILIÇ
ÜYE :	Prof. Dr. Zeynel KILIÇ
ÜYE :	Prof. Dr. Serkan YEŞİLOT
ÜYE :	Doç. Dr. Aytuğ OKUMUŞ

ONAY

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

ÖZET

Farmakoloji biliminde ilaç olarak kullanılacak moleküllerin yapısını, fizikokimyasal özelliklerini ve farmakolojik aktivitelerini fizikokimyasal parametreler belirler. Çözünürlük, lipofiliklik ve termosensitivite önemli fizikokimyasal parametreler arasındadır ve farmakoloji biliminde, moleküler dizayn için gerçekleştirilen araştırmalar bu parametreler üzerine yoğunlaşmaktadır. İlaç olarak kullanılacak moleküllerin farmakolojik aktiviteleri üzerinde moleküler yapının hidrofilik / hidrofobik dengesi önem arz eder.

Bu çalışmada, ilaç taşıyıcı sistemler ve tıbbi ilaç olarak kullanılabilme potansiyeline sahip, yeni tip suda çözünebilen moleküller dizayn edildi, sentezlendi, yapıları tayin edildi ve çözünürlük, lipofiliklik ve termosensitivite gibi önemli fizikokimyasal özellikleri incelendi. Bu amaçla, nongeminal-*cis*-tris-etilenglikol ve heterosiklik azot içeren azol sübstitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin yeni örnekleri hazırlandı. Tasarlanan yapıda, suda çözünürlüğü artırmak amacıyla farklı zincir uzunluğunda etilenglikol türevleri termosensitif molekül, azol bileşikleri ve azol bileşiklerine bağlı metil grupları ise hidrofilik / hidrofobik denge özelliği göstermesi amacıyla seçildi.

Nongeminal-*cis*-tris pozisyonunda siklotrifosfazene bağlanan alkoksi etilen glikol zincirleri ve heterosiklik azot içeren azol bileşikleri, sentezlenen yapının hem hidrofilik hem hidrofobik özellik göstermesini sağladı. Siklotrifosfazen molekülleri arasında daha kuvvetli ve daha kolay hidrofobik etkileşim incelenen LCST değerleri ile tespit edildi. Sentezlenen termosensitif moleküllerin birçoğu çok düşük konsantrasyonlarda vücut sıcaklığına yakın LCST özelliği göstermektedir. Ayrıca, tıbbi ilaç olarak kullanılabilme özelliğinin bir ölçüsü olan lipofiliklik (oktanol-su dağılım katsayısı/$\log P_{o/w}$) HPLC'den elde edilen veriler sayesinde hesaplandı. Çok geniş aralıkta hipofilik/lipofilik özellik gösteren bileşikler elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Fosfazen, Termosensitif, Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST), Lipofiliklik, Oktanol-Su Dağılım Katsayısı($\log P_{o/w}$).

SUMMARY

Physicochemical parameters determine structure, physicochemical properties, pharmacological activities of molecules to be used as drugs in pharmacology science. Solubility, lipophilicity and thermosensitivity are important physicochemical parameters, and research in pharmaceutical science for pharmacological design focuses on these parameters. The hydrophilic / hydrophobic balance of the molecular structure is important on the pharmacological activity of the molecules to be used as drugs.

In this study, new types of water-soluble molecules with the potential to be used as drug delivery systems and medicinal drugs were designed, synthesized, their structures were determined and physicochemical properties such as solubility, lipophilicity and thermosensitivity were investigated. For this purpose, new examples of cyclotriphosphazene compounds containing nongeminal-*cis*-tris-ethyleneglycol and heterocyclic nitrogen were prepared. In order to increase the water solubility in the designed structure, different chain length ethyleneglycol derivatives have been selected as thermosensitive molecule and azole derivatives have been selected to provide hydrophilic / hydrophobic balance.

Alkoxy ethylene glycol chains and heterocyclic nitrogen-containing azole compounds bonded to the cyclotriphosphazene at the nongeminal-cis-tris position allowed the synthesized structure to show both hydrophilic and hydrophobic properties. Thus, stronger and easier hydrophobic interaction between trimer molecules was determined by LCST values. Many of the synthesized thermosensitive molecules exhibit LCST properties close to body temperature at very low concentrations. In addition, lipophilicity (octanol-water distribution / $\log P_{o/w}$), which is a measure of its ability to be used as a medical drug, was calculated by the data obtained from HPLC. A wide range of compounds with hypophilic / lipophilic properties were obtained.

Key Words: Phosphazene, Thermosensitive, Lower Critical Solution Temprature(LCST), Lipophilicity, Octanol-Water Partition Coefficient($\log P_{o/w}$).

TEŞEKKÜR

Her insanın hayatında karşılaşması gereken bir öğretmeni olmalı, benim iyi ki hayatımda oldu, iyi ki lisans üstü öğrenimime O'nunla başladım dediğim, tanıdığım en değerli öğretmenim, öğretmenden ziyade her zaman bir aile şefkati ve merhameti ile yaklaşan, bilim dünyasına bakışımı şekillendiren, maddi ve manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgisi ile çalışmalarımın oluşmasında öncü olan, hakkını ödeyemeyeceğimi düşündüğüm çok değerli bilim insanı tez danışmanım Prof. Dr. Aylin USLU'ya çok teşekkür ederim.

Değerli bilgi ve önerileri ile tez çalışmama katkı sağlayan değerli tez izleme ve tez jüri üyesi hocalarım Prof. Dr. Adem KILIÇ'a, Prof. Dr. Zeynel KILIÇ'a, özellikle tez çalışmalarımın yayınlanması aşamasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Serkan YEŞİLOT'a, Doç. Dr. Aytuğ OKUMUŞ'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın yayınlanma sürecinde desteğini ve yardımını esirgemeyen Dr. Süreyya Oğuz TÜMAY'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her an yardımcı olan, değerli arkadaşım Orçun BALKANER'e, bilgisi ve dostluğu ile desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Sedat KÜÇÜKKÖYLÜ'ye çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, ilgisini, anlayışını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli annem, babam, ablalarım, abim, yengem ve çok sevdiğim yeğenlerim Sümeyra Nur, Y. Talha, Z. Ebrar, Erva ve Serra'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ayrıca çalımalarımın bazı bölümlerine sağladığı maddi destek için GTÜ'ne (BAP-2017-A-13 no'lu BAP Projesi) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Fosfazenler	4
2.1.1. Fosfazenlerin Keşfi ve Tarihsel Gelişimi	4
2.1.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)	6
2.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	7
2.1.4. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Geometrik Yapısı	8
2.1.5. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Elektronik Yapısı	9
2.1.6.Hekzaklorosiklotrifosfazenin(Trimer) Sübstitüentlerle Etkileşimi	12
2.1.7. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Reaksiyonları	14
2.2. Fosfazen-Glikol Bileşikleri	16
2.3. Fosfazen-Azol Bileşikleri	17
2.4. Azol Bileşikleri	17
2.5. Glikol Bileşikleri	19
2.6. Fizikokimyasal Özellikler	20
2.6.1. Termosensitif Özellik ve Kritik Çözelti Sıcaklığı	20
2.6.2. Lipofilik Özellik ve Oktanol-Su Dağılım Katsayısı	21
2.7. Azol Bileşikleri ve Fizikokimyasal Özellikleri	22
2.8. Etilenglikol Türevleri ve Fizikokimyasal Özellikleri	24
3. TEZ KONUSU, AMACI VE HEDEF MOLEKÜLLERİN TASARIMI	27

3.1. Tezin Konusu ve Amacı 27
3.2. Hedef Moleküllerin Tasarımı 27
4. MALZEME VE YÖNTEM 30
4.1. Laboratuvarda Kullanılan Maddeler 30
4.2. Laboratuvarda Kullanılan Cihazlar 31
4.3. Genel İşlemler ve Hesaplamalar 31
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR 34
5.1. Bileşik 1'in Sentezi 44
5.2. Bileşik 2'nin Sentezi 45
5.3. Bileşik 3'ün Sentezi 46
5.4. Bileşik 4'ün Sentezi 47
5.5. Bileşik 5'in Sentezi 48
5.6. Bileşik 6'nın Sentezi 49
5.7. Bileşik 7'nin Sentezi 50
5.8. Bileşik 8'in Sentezi 51
5.9. Bileşik 9'un Sentezi 52
5.10. Bileşik 10'un Sentezi 53
5.11. Bileşik 11'in Sentezi 54
5.12. Bileşik 12'nin Sentezi 55
5.13. Bileşik 13'ün Sentezi 56
5.14. Bileşik 14'ün Sentezi 57
5.15. Bileşik 15'in Sentezi 58
5.16. Bileşik 16'nın Sentezi 59
5.17. Bileşik 17'nin Sentezi 60
5.18. Bileşik 18'in Sentezi 61
5.19. Bileşik 19'un Sentezi 62
5.20. Bileşik 20'nin Sentezi 63
5.21. Bileşik 21'in Sentezi 64
5.22. Bileşik 22'nin Sentezi 65
5.23. Bileşik 23'ün Sentezi 66
5.24. Bileşik 24'ün Sentezi 67
5.25. Bileşik 25'in Sentezi 68
5.26. Bileşik 26'nın Sentezi 69

5.27. Bileşik 27'nin Sentezi 70
5.28. Bileşik 28'in Sentezi 71
6. BULGULAR VE TARTIŞMA 72
6.1. Deneysel Verilerin Değerlendirilmesi 72
6.1.1. Bileşik 1'in Karakterizasyonu 72
6.1.2. Bileşik 2'nin Karakterizasyonu 75
6.1.3. Bileşik 3'ün Karakterizasyonu 78
6.1.4. Bileşik 4'ün Karakterizasyonu 80
6.1.5. Bileşik 5'in Karakterizasyonu 82
6.1.6. Bileşik 6'nın Karakterizasyonu 85
6.1.7. Bileşik 7'nin Karakterizasyonu 87
6.1.8. Bileşik 8'in Karakterizasyonu 90
6.1.9. Bileşik 9'un Karakterizasyonu 92
6.1.10. Bileşik 10'un Karakterizasyonu 95
6.1.11. Bileşik 11'in Karakterizasyonu 97
6.1.12. Bileşik 12'nin Karakterizasyonu 100
6.1.13. Bileşik 13'ün Karakterizasyonu 102
6.1.14. Bileşik 14'ün Karakterizasyonu 104
6.1.15. Bileşik 15'in Karakterizasyonu 106
6.1.16. Bileşik 16'nın Karakterizasyonu 108
6.1.17. Bileşik 17'nin Karakterizasyonu 110
6.1.18. Bileşik 18'in Karakterizasyonu 112
6.1.19. Bileşik 19'un Karakterizasyonu 114
6.1.20. Bileşik 20'nin Karakterizasyonu 116
6.1.21. Bileşik 21'in Karakterizasyonu 118
6.1.22. Bileşik 22'nin Karakterizasyonu 120
6.1.23. Bileşik 23'ün Karakterizasyonu 122
6.1.24. Bileşik 24'ün Karakterizasyonu 125
6.1.25. Bileşik 25'in Karakterizasyonu 127
6.1.26. Bileşik 26'nın Karakterizasyonu 129
6.1.27. Bileşik 27'nin Karakterizasyonu 131
6.1.28. Bileşik 28'in Karakterizasyonu 133
6.2. Fizikokimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi 135

6.2.1. Termosensitif Özellikler 135
6.2.1.1. Sabit Konsantrasyonda LCST Ölçümleri 153
6.3. Lipofilik Özellikler 155
7. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME 162

KAYNAKLAR 164
ÖZGEÇMİŞ 171
EKLER 172

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
°C	:	Celcius Cinsinden Sıcaklık Birimi
^{13}C	:	Karbon Atomunun 13 Kütle Numaralı İzotopu
DEGME	:	Dietilen glikol monometileter
Hz	:	Hertz
δ	:	Kimyasal Kayma
^{1}H	:	Hidrojen Atomunun 1 Kütle Numaralı İzotopu
HPLC	:	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
K		Kelvin Cinsinden Sıcaklık Birimi
LCST	:	Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı
LogP	:	Oktanol-Su Dağılım Katsayısı
LogD	:	Oktanol-Su Dağılım Katsayısı
MALDİ-TOF	:	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
mL	:	Mililitre
Mmol	:	milimol
mPEG350	:	Metoksi polietilen glikol 350
mPEG550	:	Metoksi polietilen glikol 550
NaH	:	Sodyumhidrür
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans
NICS	:	Çekirdeğe Bağlı Kimyasal Kayma
^{31}P	:	Fosfor Atomunun 31 Kütle Numaralı İzotopu
TEA	:	Trietilamin
TEGME	:	Trietilen glikol monometileter
THF	:	Tetrahidrofuran
TLC	:	İnce Tabaka Kromatografisi
X-RAY	:	X-ışını kırınım spektrospokisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa
2.1:	(I) düz zincirli fosfazen (II) düz zincirli polimerik fosfazen (III) halkalı trimer fosfazen (IV) halkalı tetramer fosfazen.	4
2.2:	Stokes tarafından sentezlenen fosfazen bileşikleri.	5
2.3:	Fosfazen sentez yöntemi.	5
2.4:	Hekzaklorosiklotrifosfazen sentez yöntemi.	6
2.5:	Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün yapısı.	6
2.6:	Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün tek kristal X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılmış yapısı.	9
2.7:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin rezonans formülleri.	9
2.8:	Fosfor ve azot atom orbitallerinin şematik gösterimi.	11
2.9:	Hekzaklorosiklotrifosfazende P-N-P bağ uzunluklarına etki eden üç temel doğal bağ orbitali (NBO) etkileşimi.	12
2.10:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin monofonksiyonlu nükleofiller ile verdiği ürünlerin çubuk gösterimi.	13
2.11:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin nükleofilik sübstitüsyon tepkime mekanizması.	14
2.12:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin alkoller ve alkolatlar ile genel reaksiyonu.	15
2.13:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin aminler ile genel reaksiyonu.	16
2.14:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin glikol grupları ile reaksiyonu.	16
2.15:	Hekzaklorosiklotrifosfazenin tiyazol grupları ile reaksiyonu.	17
2.16:	Pirazol, İmidazol ve Benzimidazol bileşiklerinin yapısı	18
2.17:	Alkoksi etilen glikol zincirinin yapısı.	20
2.18:	Lipofilik özellik gösteren ligand.	23
2.19:	Lipofilik özellik gösteren Benzimidazol türevi ligand.	23

2.20:	Termosensitif özellik gösteren PEG türevi.	24
2.21:	Termosensitif özellik gösteren PEG zincirleri.	25
2.22:	Termosensitif özellik gösteren fonksiyonlandırılmış PEG zincirleri.	25
2.23:	Termosensitif özellik gösteren Poli(etilenglikol) bileşiği.	26
3.1:	Bileşiklerin (5-28) sentezinde hazırlanan başlangıç maddeleri.	28
5.1:	Bileşik 1'in Sentezi.	44
5.2:	Bileşik 2'nin Sentezi.	45
5.3:	Bileşik 3'ün Sentezi.	46
5.4:	Bileşik 4'ün Sentezi.	47
5.5:	Bileşik 5'in Sentezi.	48
5.6:	Bileşik 6'nın Sentezi.	49
5.7:	Bileşik 7'nin Sentezi.	50
5.8:	Bileşik 8'in Sentezi.	51
5.9:	Bileşik 9'un Sentezi.	52
5.10:	Bileşik 10'un Sentezi.	53
5.11:	Bileşik 11'in Sentezi.	54
5.12:	Bileşik 12'nin Sentezi.	55
5.13:	Bileşik 13'ün Sentezi.	56
5.14:	Bileşik 14'ün Sentezi.	57
5.15:	Bileşik 15'in Sentezi.	58
5.16:	Bileşik 16'nın Sentezi.	59
5.17:	Bileşik 17'nin Sentezi.	60
5.18:	Bileşik 18'in Sentezi.	61
5.19:	Bileşik 19'un Sentezi.	62
5.20:	Bileşik 20'nin Sentezi.	63
5.21:	Bileşik 21'in Sentezi.	64
5.22:	Bileşik 22'nin Sentezi.	65
5.23:	Bileşik 23'ün Sentezi.	66
5.24:	Bileşik 24'ün Sentezi.	67
5.25:	Bileşik 25'in Sentezi.	68
5.26:	Bileşik 26'nın Sentezi.	69

5.27: Bileşik 27'nin Sentezi. 70
5.28: Bileşik 28'in Sentezi. 71
6.1: Bileşik 1'e ait yapı. 72
6.2: Reaksiyon karışımına ait ^{31}P NMR spektrumu. 72
6.3: Bileşik 1'e ait kütle spektrumu. 73
6.4: Bileşik 1'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 73
6.5: Bileşik 1'e ait ^{1}H NMR spektrum. 74
6.6: Bileşik 1'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 74
6.7: Bileşik 1'in tek kristal X-ışını kırınımı ile aydınlatılmış yapısı. 75
6.8: Bileşik 2'ye ait yapı 75
6.9: Reaksiyon karışımına ait ^{31}P NMR spektrumu. 76
6.10: Bileşik 2' ye ait kütle spektrumu. 76
6.11: Bileşik 2' ye ait ^{31}P NMR Spektrumu. 77
6.12: Bileşik 2'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 77
6.13: Bileşik 2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu. 78
6.14: Bileşik 3'e ait yapı 78
6.15: Bileşik 3'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 79
6.16: Bileşik 3'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 79
6.17: Bileşik 3'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 80
6.18: Bileşik 4'e ait yapı. 80
6.19: Bileşik 4'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 81
6.20: Bileşik 4'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 81
6.21: Bileşik 4'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 82
6.22: Bileşik 5'e ait yapı. 82
6.23: Bileşik 5'e ait kütle spektrumu. 83
6.24: Bileşik 5'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 83
6.25: Bileşik 5'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 84
6.26: Bileşik 5'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 84
6.27: Bileşik 6'ya ait yapı. 85
6.28: Bileşik 6'ya ait kütle spektrumu. 85
6.29: Bileşik 6'ya ait ^{31}P NMR spektrumu. 86
6.30: Bileşik 6'ya ait ^{1}H NMR spektrumu. 86

6.31: Bileşik 6'ya ait ^{13}C NMR spektrumu. 87
6.32: Bileşik 7'ye ait yapı. 87
6.33: Bileşik 7'ye ait kütle spektrumu. 88
6.34: Bileşik 7'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 88
6.35: Bileşik 7'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 89
6.36: Bileşik 7'ye ait ^{13}C NMR spektrumu. 89
6.37: Bileşik 8'e ait yapı. 90
6.38: Bileşik 8'e ait kütle spektrumu. 90
6.39: Bileşik 8'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 91
6.40: Bileşik 8'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 91
6.41: Bileşik 8'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 92
6.42: Bileşik 9'a ait yapı. 92
6.43: Bileşik 9'a ait kütle spektrumu. 93
6.44: Bileşik 9'a ait ^{31}P NMR spektrumu. 93
6.45: Bileşik 9'a ait ^{1}H NMR spektrumu. 94
6.46: Bileşik 9'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 94
6.47: Bileşik 10'a ait yapı. 95
6.48: Bileşik 10'a ait kütle spektrumu. 95
6.49: Bileşik 10'a ait ^{31}P NMR spektrumu. 96
6.50: Bileşik 10'a ait ^{1}H NMR spektrum. 96
6.51: Bileşik 10'a ait ^{13}C NMR spektrumu. 97
6.52: Bileşik 11'e ait yapı. 97
6.53: Bileşik 11'e ait kütle spektrumu. 98
6.54: Bileşik 11'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 98
6.55: Bileşik 11'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 99
6.55: Bileşik 11'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 99
6.57: Bileşik 12'ye ait yapı. 100
6.58: Bileşik 12'ye ait kütle spektrumu. 100
6.59: Bileşik 12'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 101
6.60: Bileşik 12'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 101
6.61: Bileşik 12'ye ait ^{13}C NMR spektrumu. 102
6.62: Bileşik 13'e ait yapı. 102
6.63: Bileşik 13'e ait kütle spektrumu. 103

6.64: Bileşik 13'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 103
6.65: Bileşik 13'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 104
6.66: Bileşik14'e ait yapı. 104
6.67: Bileşik14'e ait kütle spektrumu. 105
6.68: Bileşik14'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 105
6.69: Bileşik14'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 106
6.70: Bileşik 15'e ait yapı. 106
6.71: Bileşik 15'e ait kütle spektrumu. 107
6.72: Bileşik 15'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 107
6.73: Bileşik 15'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 108
6.74: Bileşik 16'ya ait yapı. 108
6.75: Bileşik 16'ya ait kütle spektrumu. 109
6.76: Bileşik 16'ya ait ^{31}P NMR spektrumu. 109
6.77: Bileşik 16'ya ait ^{1}H NMR spektrumu. 110
6.78: Bileşik 17'ye ait yapı. 110
6.79: Bileşik 17'ye ait kütle spektrumu. 111
6.80: Bileşik 17'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 111
6.81: Bileşik 17'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 112
6.82: Bileşik 18'e ait yapı. 112
6.83: Bileşik 18'e ait kütle spektrumu. 113
6.84: Bileşik 18'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 113
6.85: Bileşik 18'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 114
6.86: Bileşik 19'a ait yapı. 114
6.87: Bileşik 19'a ait kütle spektrumu. 115
6.88: Bileşik 19'a ait ^{31}P NMR spektrumu. 115
6.89: Bileşik 19'a ait ^{1}H NMR spektrumu. 116
6.90: Bileşik 20'ye ait yapı. 116
6.91: Bileşik 20'ye ait kütle spektrumu. 117
6.92: Bileşik 20'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 117
6.93: Bileşik 20'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 118
6.94: Bileşik 21'e ait yapı. 118
6.95: Bileşik 21'e ait kütle spektrumu. 119
6.96: Bileşik 21'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 119

6.97: Bileşik 21'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 120
6.98: Bileşik 22'ye ait yapı. 120
6.99: Bileşik 22'ye ait kütle spektrumu. 121
6.100: Bileşik 22'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 121
6.101: Bileşik 22'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 122
6.102: Bileşik 23'e ait yapı. 122
6.103: Bileşik 23'e ait kütle spektrumu. 123
6.104: Bileşik 23'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 123
6105: Bileşik 23'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 124
6.106: Bileşik 23'e ait ^{13}C NMR spektrumu. 124
6.107: Bileşik 24'e ait yapı. 125
6.108: Bileşik 24'e ait kütle spektrumu. 125
6.109: Bileşik 24'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 126
6.110: Bileşik 24'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 126
6.111: Bileşik 25'e ait yapı. 127
6.112: Bileşik 25'e ait kütle spektrumu. 127
6.113: Bileşik 25'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 128
6.114: Bileşik 25'e ait ait ^{1}H NMR spektrumu. 128
6.115: Bileşik 26'ya ait yapı. 129
6.116: Bileşik 26'ya ait kütle spektrumu. 129
6.117: Bileşik 26'ya ait ^{31}P NMR spektrumu. 130
6.118: Bileşik 26'ya ait ^{1}H NMR spektrumu. 130
6.119: Bileşik 27'ye ait yapı. 131
6.120: Bileşik 27'ye ait kütle spektrumu. 131
6.121: Bileşik 27'ye ait ^{31}P NMR spektrumu. 132
6.122: Bileşik 27'ye ait ^{1}H NMR spektrumu. 132
6.123: Bileşik 28'e ait yapı. 133
6.124: Bileşik 28'e ait kütle spektrumu. 133
6.125: Bileşik 28'e ait ^{31}P NMR spektrumu. 134
6.126: Bileşik 28'e ait ^{1}H NMR spektrumu. 134
6.127: 5 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 137
6.128: 6 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST- 138

konsantrasyon grafiği.
6.129: 7 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 138
6.130: 8 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 139
6.131: 9 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 140
6.132: 10 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 140
6.133: 11 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 141
6.134: 12 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 142
6.135: 13 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 142
6.136: 14 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 143
6.137: 15 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 144
6.138: 16 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 144
6.139: 17 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 145
6.140: 18 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 146
6.141: 19 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 146
6.142: 20 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 147
6.143: 21 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 148
6.144: 22 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 148

6.145: 23 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 149
6.146: 24 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 150
6.147: 25 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 150
6.148: 26 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 151
6.149: 27 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 152
6.150: 28 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği. 152
6.151: Bileşiklerin (5-28) LCST değerlerine sübstitüent etkisi. 154
6.152: Deneysel (logP) ve teorik (MilogP) değerler arasındaki korelasyon. (N=24, R^2 = 0.99488 s= 0.05722) 157
6.153: Bileşik 10'un oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 158
6.154: Bileşik 16'nın oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 158
6.155: Bileşik 9'un oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 159
6.156: Bileşik 15'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 160
6.157: Bileşik 25'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 160
6.158: Bileşik 28'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı. 161

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:		**Sayfa**
2.1:	Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin yaygın çözücülerdeki çözünürlük değerleri (g/100g).	7
4.1:	Laboratuvarda kullanılan kimyasallar.	30
4.2:	Yapı tayin etmek için kullanılan cihazlar.	31
4.3:	Kromatografi şartları.	33
5.1:	Tez kapsamında sentezlenen ve analiz edilen bileşikler.	34
6.1:	Bileşiklerin (5-28) konsantrasyona (%m/v) bağlı LCST (°C) değerleri.	136
6.2:	Bileşiklerin sabit konsantrasyonda (%9 m/v) LCST (°C) değerleri.	154
6.3:	Bileşiklerin teorik (MiLogP) ve deneysel logP değerleri.	156

1. GİRİŞ

Farmakoloji biliminde ilaç araştırma-geliştirme sürecinde molekül dizaynı önemli bir yer tutar. Moleküler tasarım sürecinde molekül yapısı ve fizikokimyasal özellikler arasındaki korelasyon ilaç araştırma-geliştirme sürecinde büyük öneme sahiptir [1-4]. Kimyasal yapı ile farmakolojik aktivite arasındaki yapı-özellik ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar gelecekte ilaç araştırma-geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacaktır [5, 6].

Çözünürlük, lipofilik (logP), hidrofilik, sitotoksisite, termosensitivite gibi moleküllerin fizikokimyasal özellikleri, ilaç geliştirme için önemli fizikokimyasal parametrelerdir ve ilaç olabilecek bileşiklerin geliştirilmesinde büyük öneme sahiptir [7-9]. Son zamanlarda bileşiklerin çözünürlüğü ve lipofilikliği (logPo/w) üzerine yapılan çalışmalar artmakta ilaç taşıyıcı sistemlerde düşük biyoyararlılığa yol açan hidrofobik özellik elimine edilmek istenmektedir. Özellikle lipofiliklik, ilaç adaylarının uygunluğunun belirlenmesinde önemli rol oynayan fizikokimyasal bir özelliktir [10-15]. Lipofiliklik gibi fizikokimyasal özelliklerin kontrolü bileşik kapasitesini ve terapötik başarı olasılığını arttırabilmektedir [10- 15].

Siklotrifosfazen bileşikleri, hidrolitik stabilite, termal stabilite, alev geciktirici, biyouyumluluk, toksik olmayan bozunma ürünleri ve sıvı kristalin doğası gibi çeşitli avantajlar göz önünde bulundurularak, birçok çalışmada çekirdek olarak kullanılmıştır [16-20]. Siklotrifosfazen molekülü, fosfor atomları üzerindeki altı klor atomu sayesinde birkaç özel nükleofil ile fonksiyonlandırılabilen basit bir kimyaya sahiptir [21]. Fosfor atomu üzerinden gerçekleşen nükleofilik reaksiyonlar sayesinde fosfazen molekülüne bağlanan nükleofilin doğası sayesinde ilginç özelliklere ve teknolojik uygulamalara sahip çok çeşitli kullanışlı malzemeler elde edilebilmektedir [21]. Fonksiyonlandırılan grupların özelliklerine bağlı olarak, biyomedikal malzemeler, biyolojik olarak aktif maddeler, yüzey aktif cisimler, ilaç taşıyıcılar, membran hidrojeller, DNA bağlayıcı ve antibakteriyal maddeler ve faz transfer katalizörleri gibi biyomedikal özelliklere sahip yeni fosfazen türevleri elde edilebilmektedir [22-26].

Alkoksi glikol eterler ilaç taşıyıcı sistemler, enzim aktivite kontrolü ve hücre ekimi, biomoleküllerin izolasyonu gibi biyolojik önemi olan alanlarda uygulamada yer alan termosensitif bileşiklerdir. Uygulamada yer bulması alkoksi glikol eterlerin

LCST değerlerinin düşük ve vücut sıcaklığının altında olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sayede bölgesel ilaç taşıyıcı ve vücut sıcaklığına duyarlı ilaç salınımı gibi biyomedikal uygulamalarda yer almaktadırlar [27]. Termosensitif alkoksi glikol eter çözeltilerinin bulutlanma noktası adı verilen LCST göstermesi ile hidrofilik-hidrofobik dengede yer alması, LCST'lerinin vücut sıcaklığı (~36 °C) civarında olması, toksik olmaması ve biyoparçalanabilir olmalarından kaynaklı bu bileşikler ilaç taşıyıcı sitemlerde kullanım alanı bulmaktadır [28].

Daha az toksik ve yeni antifungal ajanların geliştirilmesi adına yapılan çalışmalar farmakoloji biliminde önem kazanmaktadır. Azot ve kükürt içeren organik bileşikler antitümör, antibakteriyal, antifungal ve antiviral ajanlar olarak biyolojik aktifliği olan önemli kimyasallardır. Azoller, çoğunlukla kullanılan antifungal bileşikler arasındadır. Azol bileşikleri özellikle solunum sisteminde önemli rol oynayan antifungallerdir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada yeni benzimidazol, benzatriazol ve aminotiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin bazı fungal türlere karşı aktiviteleri incelenmiştir. Azol bileşiklerinden benzimidazoller, geniş bir aralıkta biyolojik aktiflik sergileyen heterosiklik bileşiklerdir [29, 30].

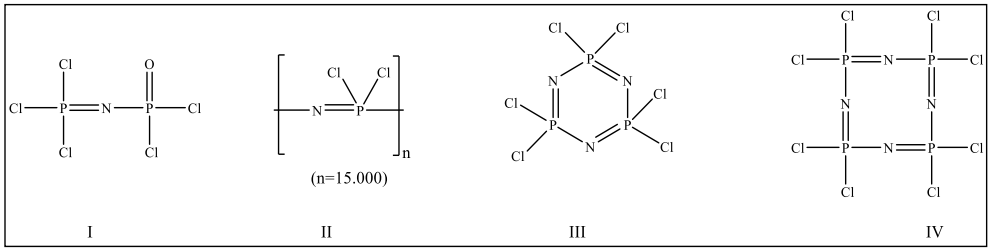
Literatür taramalarından çıkardığımız sonuçlar neticesinde ilaç benzeri moleküllerin hidrofilik/hidrofobik dengesinin hem lipofiliklik hem de termosensitivite üzerindeki etkilerini analizi üzerine sistematik bir çalışma mevcut değildir. Tez çalışmamız kapsamında çeşitli hidrofilik ve hidrofobik gruplar içeren model bileşikler tasarlandı, sentezlendi ve analizleri gerçekleştirilip fizikokimyasal özellikleri belirlendi. Bu tez çalışması kapsamında termosensitif ve geniş aralıkta hidrofilik/hidrofobik özellik gösteren bir seri nongeminal-*cis*-tris [N_3P_3(R1-4)$_3$R(a-f)$_3$] [R1-4 = DEGME, TEGME, mPEG350, mPEG550; Ra-f = pirazol, 3,5-dimetilpirazol, imidazol, 2-metil imidazol, benzimidazol, 5,6-dimetil benzimidazol] azol-glikol sübstitüe siklotrifosfazen bileşikleri hazırlandı. Tasarlanan bileşiklerde siklotrifosfazen halkası azol ve glikol gruplarını içeren çekirdek merkez molekül olarak, glikol grupları suda çözünürlüğü arttırmak ve termosensitivite özellik göstermesi, azol grupları da geniş aralıkta hidrofilik/lipofilik özellik göstermesi açısından seçilmiştir. Molekül sisteminde taşıyıcı olarak görev alan alkoksi etilen glikol grupları sayesinde hücrede çözünmeyen azol gruplarını bu taşıyıcı sistemler sayesinde hem organik hem inorganik ortamda çözünmesini hücre sıcaklığında

sağlayarak işlevselliğini arttırması hedeflenmektedir. Bu sayede kullanılan alkoksi etilen glikol gruplarının hem taşıyıcı hemde hücrede çözünmeyi sağlaması beklenmektedir. Bu grupları içeren moleküllerin ilaç olabilecek özelliklere sahip yeni kimyasal moleküllerin tasarımında teorik temel sağlayacak yapı ile ilgili kriterler sunması umut edilmektedir. Bağlı olan fonksiyonel gruplar sayesinde hem termosensitif özellik göstermesi hem de geniş aralıkta hidrofilik/lipofilik özellik göstermesi öngörülmüştür. Bileşiklerin sentezinde ilk olarak nongeminal *cis* pozisyonda üç adet dört farklı zincir uzunluğuna sahip glikol (DEGME, TEGME, mPEG350, mPEG550) içeren sentezleri daha önceki çalışmalarda gerçekleştirilmiş olan siklotrifosfazen bileşikleri (1-4) sentezlendi [27,28,31]. Ayırma ve saflaştırma işlemleri ile beraber kütle spektrometresi, ^{31}P, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi tekniklerinin kullanılmasıyla elde edilen veriler yardımıyla analiz edildi. Tek kristal X-ışını kırınım tekniği kullanılarak bileşik 1'in yapısı aydınlatıldı. Daha sonra nihai ürünlerin sentezinde kullanılacak olan azol bileşikleri (pirazol, imidazol, benzimidazol) ve metil azol (3,5-Dimetipirazol, 2-imidazol, 5,6-Dimetilbenzimidazol) ile fonksiyonlandırılarak azol/glikol sübstitüe siklotrifosfazen bileşikleri (5-28) elde edildi. Elde edilen bileşiklerin (5-28) yapıları ayırma ve saflaştırma işlemlerinin ardından, kütle spektrometresi, ^{31}P, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi tekniklerinin kullanılmasıyla elde edilen veriler yardımıyla aydınlatıldı. Yapıları aydınlatılan bileşiklerin (5-28) fizikokimyasal özellikleri belirlendi. Termosensitif özellikleri Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) ölçülerek belirlendi. Lipofilikliklerini belirlemek amacı ile oktanol-su dağılım katsayısı ($\log P_{o/w}$) HPLC analizi verilerinden yararlanarak hesaplandı. Hedeflenen bileşiklerin termosensitif özellik gösterdiği ve geniş bir aralıkta hidrofilik/hidrofobik karaktere sahip olduğu belirlendi.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Fosfazenler

Fosfazenler, ana zincir ve ana halka yapıları üzerinde ardışık fosfor azot bağı bulunduran fosfonitril bileşikleri olarak bilinen moleküllerdir. Fozfazenler, düşük molekül kütleli oligomerlerden yüksek molekül kütleli polimerlere kadar birçok bileşiği kapsayan düz zincirli [(R)HN=PX_3, XP(Y)N=PX_3 (R: alkil; X: halojen, alkil, aril, alkoksi, amino; Y=O, S)] ve halkalı [$(NPX_2)_n$ (X: F, Cl, Br; n=3-12)] yapıda bileşiklerdir [32, 33] (Şekil 2.1.). Halkalı fosfazen moleküllerinin en bilinen ve ençok çalışılan üyeleri hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$, trimer) ve oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$, tetramer) bileşikleridir. Beş, altı, yedi ve daha yüksek sayıda –P=N- birimleri içeren halkalı fosfazen bileşikleri de mevcuttur [34]. Fosfazen moleküllerinde, fosfor atomları üzerinde iki sübstitüent bulunurken, azot atomları üzerinde sübstitüent bulunmamaktadır.

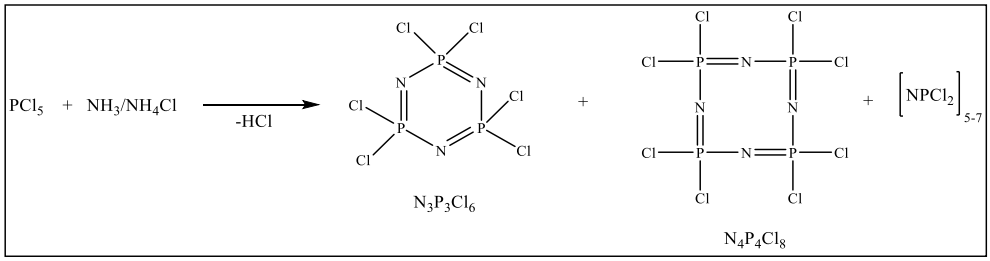


Şekil 2.1: I) düz zincirli fosfazen II) düz zincirli polimerik fosfazen III) halkalı trimer fosfazen IV) halkalı tetramer fosfazen.

2.1.1. Fosfazenlerin Keşfi ve Tarihsel Gelişimi

Liebig ve Wöhler 1834 yılında fosforpentaklorürün amonyumklorür ile reaksiyonu sonucunda beyaz kristal katı ve kararlı fosfazen bileşiğini çok düşük verimle de olsa ilk defa elde etmişlerdir [35, 36]. Glodstone, Holmes ve Wichelhaus buhar yoğunluğu ölçümü kullanarak, $(NPCl_2)_3$ molekül formülünde bir fosfazen bileşiğinin varlığını kanıtlamışlardır [37, 38]. 20. yüzyılın başlarında Stokes, inorganik halkalı yapılardan bahsederek $(NPCl_2)n$ klorofosfazen bileşiğinin halkalı yapıda olduğunu öneren ilk bilim insanı olmuştur [37, 38]. $(NPCl_2)n$ yapısındaki

benzende çözünen halkalı klorofosfazen bileşiklerinin n=3-7 aralığındaki bileşikleri Stokes tarafından sentezlenirken (Şekil 2.2.) benzen, toluen, siklohekzan ve tetrahidrofuranda çözünebilen yüksek düz zincirli poli(diklorofosfazen) $(NPCl_2)n$ bileşiklerinin sentezi 1965 yılında Allcock ve Kugel tarafından gerçekleştirilmiştir [39]. Stokes tarafından hazırlanan en önemli iki halkalı fosfazen bileşiği $(NPCl_2)_3$ yapı formülündeki hekzaklorosiklotrifosfazen trimer ve $(NPCl_2)_4$ yapı formülündeki oktaklorosiklotetrafosfazen tetramerdir. Stokes ayrıca hazırladığı klorofosfazenlerin aminoliz, hidroliz ve sübstitüsyon tepkimeleri üzerine çalışmış ve halkalı klorofosfazenlerin ısıtıldığında polimerleştiğini ve indirgenmiş basınç altında çok şiddetli ısıtıldığında polimerin parçalanarak elastomerik yapılara dönüştüğünü belirlemiştir [40].



Şekil 2.2: Stokes tarafından sentezlenen fosfazen bileşikleri.

Klorofosfazenlerin sentezlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiş ve bu yöntemler günümüzde halkalı ve lineer bileşiklerin karışımının ticari olarak üretilmesinde temel oluşturmuşlardır [41]. 1924 yılında Schenk ve Römerin öne sürdüğü amonyumklorür ve fosforpentaklorürün reaksiyonu yüksek verim sağladığı için günümüzde en sık kullanılan üretim yöntemidir (Şekil 2.3).

$$n\,PCl_5 + n\,NH_4Cl \xrightarrow[120\text{-}150\ ^{o}C]{\text{diklorbenzen}} (NPCl_2)n + 4n\,HCl$$

Şekil 2.3: Fosfazen sentez yöntemi.

Fosfazenin yapı aydınlatma çalışmalarında 1936 yılında Meyer, Lotman ve Pankow'un X-ışınları kristalografi yöntemi ile gerçekleştirdiği yapı incelemesi ve 1943'te Brocway ve Bright'ın yaptığı elektron difraksiyon çalışmaları büyük önem arzetmektedir [42,43]. Enstrümental tekniklerin 1950'li yıllarda gelişmesi ile

fosfazen moleküllerinin yapı tayin çalışmaları hız kazanmıştır. 1960'lı yıllarda fosfazen molekülleri üzerine Raman ve Infrared çalışmaları başlamıştır. Günümüzde yukarıda bahsedilen tekniklerin yanında NMR, UV, NQR, kütle spektroskopisi, elektron spin rezonans ve birçok teknik fosfazenlerin yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılmaktadır [39].

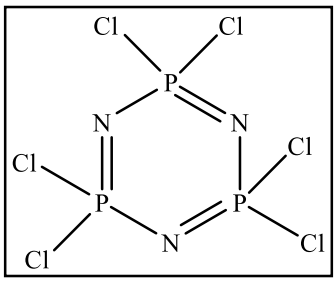
2.1.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)

$N_3P_3Cl_6$ molekül formülüne sahip Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) literatürde ençok yer bulan inorganik halkalı halofosfazen moleküllerinden birisidir. Diğer halkalı bileşiklere göre daha kolay izole edilmektedir. 19. yüzyılın sonlarında Stokes, amonyumklorür ile fosforpentaklorürün reaksiyonu sonucu elde ettiği trimer olarak adlandırdığı bileşiği sentezlemiş, saflaştırmış ve varlığını ortaya koymuştur [40] (Şekil 2.4).

$$3PCl_5 + 3NH_4Cl \xrightarrow[120\text{-}150\ ^{o}C]{\text{diklorbenzen}} (PNCl_2)_3 + 12HCl$$

Şekil 2.4: Hekzaklorosiklotrifosfazen sentez yöntemi.

Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün açık yapısı Şekil 2.5'te verilmektedir. Üç kez tekrarlayan [-N=PCl_2] birimi içeren hekzaklorosiklotrifosfazen molekülü altı üyeli halkalı yapıda bulunanmaktadır.



Şekil 2.5: Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün yapısı.

2.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Hekzaklorosiklotrifosfazen, 114,6°C erime noktasına, 256°C kaynama noktasına, 1,98 g/cm^3 yoğunluğa sahip beyaz renkli rombik kristal yapıda bir bileşiktir [35]. Petrol eteri ve hekzan gibi çözücülerde çok iyi derecede kristallenir. 55°C ve 0.1 mmHg basınç altında süblimleşme özelliği gösterir. Çözelti ortamı hariç hidroliz olmayan trimer havada kararlı bir bileşiktir. Suda çözünmeyen hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiği benzen, hekzan, eter, karbontetraklorür gibi organik çözücülerde çözünmektedir. Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin yaygın çözücülerdeki çözünürlük değerleri (g/100g) Tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1: Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin yaygın çözücülerdeki çözünürlük değerleri (g/100g).

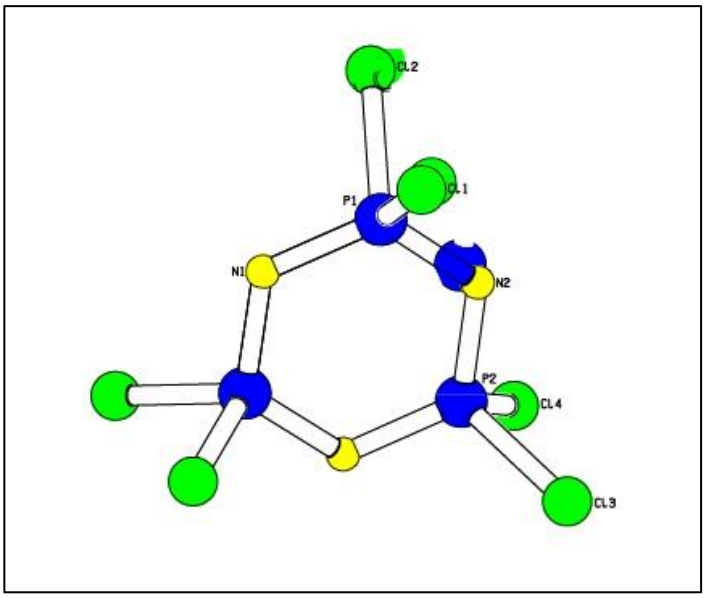
Dioksan	Ksilen	CCl_4	Eter	Toluen	CS_2	Benzen
29.55	38.85	38.88	46.37	47.3	52.05	55.01

Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün yapı aydınlatma çalışmaları IR, NMR, UV, elektron–spin rezonans ve kütle spektroskopisi gibi tekniklerle yapılmaktadır. Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün IR spektrumunda P=N gerilme titreşim frekansı $\upsilon_{P=N}$ = 1200 cm^{-1} olup titreşim frekansının değeri fosfor atomuna bağlanan sübstitüentlerin elektronegatifliğine bağlı olarak değişmektedir. NMR spekroskopisi fosfazen kimyasında çok kullanılan spektroskopik tekniklerin başında gelmektedir. ^{31}P NMR, spin kuantum sayısı ½ olan fosfor çekirdeği içerdiği için fosfazen moleküllerinin yapı aydınlatma çalışmalarında önemli bir spektroskopik tekniktir. Hekzaklorosiklotrifosfazenin ^{31}P NMR spektrumunda yaklaşık 19.3 ppm'de A_3 spin sisteminde tek pik gözlenmektedir. Fosfor kimyasal kayma değerleri hekzaklorosiklotrifosfazene bağlanan sübstitüentlerin elektronik yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. ^{1}H NMR spektroskopisi fosfazen bileşiklerinin yapı aydınlatma çalışmalarında ^{31}P NMR spektroskopisi kadar önem arz etmektedir. ^{1}H NMR kullanılarak farklı kimyasal çevreye sahip protonlar, geminal, non-geminal, *cis-trans* izomerlerin kimyasal kayma değerleri, fosfor-proton etkileşim değerleri, üç bağ ötedeki atom etkileri belirlenebilmektedir. ^{13}C NMR spektoskopisi diğer NMR tekniklerine göre daha az çalışılan ama tercih edilen

spektroskopik tekniktir. Fosfor atomuna iki veya üç bağ öteden bağlı sübstitüe grupların karbon atom pikleri ^{13}C NMR spektoskopisi ile gözlenmektedir.

2.1.4. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Geometrik Yapısı

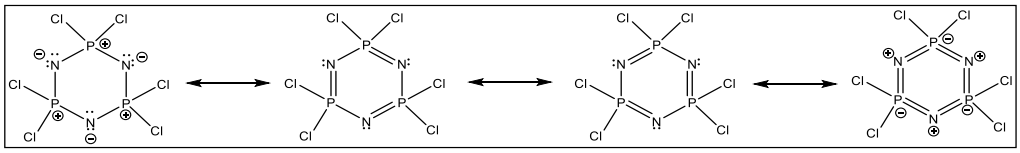
Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünde fosfor ve azot atomlarının sıra ile birbirini takip ederek bağlandığı ve altı üyeli halka düzlemine sahip olduğu 1943 yılında Brockway ve Bright tarafından gerçekleştirilen elektron-difraksiyon çalışmaları sonucunda belirlenmiştir [43]. Tek kristal X-ışını kırınım tekniği kullanılarak yapısı aydınlatılan hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünde fosfor atomları tetrahedral geometride olup yapı düzlemseldir. σ_h ayna düzlemi alınarak belirlenen nokta grubu D_{3h} olup ideal simetriye sahiptir [44]. sp^3 hibritleşmesi yapan tetrahedral geometrili fosfor atomları dört koordinasyon beş değerlikli, sp^2 hibritleşmesi yapan azot atomları iki koordinasyonlu, üç değerliklidir. Bağ uzunlukları -P-N- için 1.581 Å eşit değere sahiptir. Bağ açıları –N-P-N-, –P-N-P- ve –Cl-P-Cl- için sırası ile 118.4°, 121.4°, 101.4°'dir [45]. Fosfor atomuna bağlanan sübstitüe gruplar trimer halkasının bağ uzunlukları, bağ açıları, halka konformasyonu gibi özelliklerini önemli derecede etkilemektedir [46]. Bağ uzunlukları fosfor atomuna bağlanan sübstitüent grupların elektronegatiflik değerlerine göre değişkenlik göstermektedir [47]. Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülüne bağlanan sübstitüentin elektronegatiflik değeri arttıkça moleküldeki bağ uzunları azalmaktadır. Fosfor atomları üzerine bağlanan sübstitüentlerin elektronik ve sterik yapıları halka içi ve halka dışı bağ açılarını etkileyerek halkanın konformasyonunda değişikliğe sebep olur ve düzlemsellikten sapmasına neden olabilmektedir [47]. Tek krsital X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılmış hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün yapısı Şekil 2.6'da verilmektedir [43].



Şekil 2.6: Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün tek kristal X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılmış yapısı.

2.1.5. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Elektronik Yapısı

Halkalı yapıdaki hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün düz zincirli fosfazen moleküllerine göre daha kararlı olmasının sebebi halka içi elektron delokalizasyonudur [47, 48]. Bu kararlılığı azot atomu tarafından polarizlenen σ bağının yüksek polaritesi sağlar. Fosfor ve azot atomu arasında elektronegatiflik farkından dolayı π bağı elektronegatifliği yüksek azot atomuna doğru polarizlenirken fosfor atomları üzerindeki π elektron yoğunluğu azalmaktadır. Trimer halkasındaki tüm etkileşimler dikkate alındığında dört adet rezonans formülü yazılabilmektedir [49] (Şekil 2.7). Rezonsans formülünden fosfor atomunun sp^3, azot atomunun sp^2 hibritleşmesi yaptığı belirlenebilmektedir.

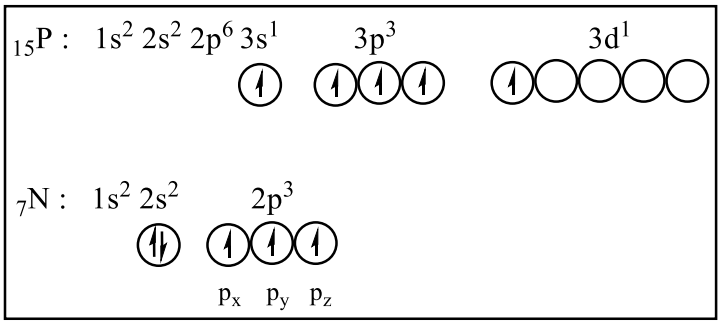


Şekil 2.7: Hekzaklorosiklotrifosfazenin rezonans formülleri.

Halkalı fosfazen moleküllerinin keşfinden günümüze kadar elektronik yapılarını aydınlatmaya yönelik birçok farklı teori sunulmuştur. Elektronik yapıyı açıklamaya yönelik 4s veya 4p modeli, zwitter-iyonik model, dπ –pπ modeli, ada

modeli ve en son 2005 yılında Chaplin tarafından sunulan negatif hiperkonjugasyon başlıca önerilen elektronik yapı modelleridir [49]. Fosfor ve azot atomlarının birbirleri ile ardı sıra bağlanması sonucu oluşan trimer halkasındaki P-N bağı, 4s veya 4p modeli, dπ-pπ ve zwitter-iyonik model kullanılarak açıklanmaya çalışılmıştır [50]. Tüm modellerde ortak görüş halkadaki her fosfor atomu sp^3 hibritleşmesi yaparken bu hibrit orbitaller üzerindeki dört elektron diğer atomlar ile σ bağ yapımında kullanılır. Kullanılmadan kalan bir elektron 3d atom orbitallerinde bulunur. Halkadaki azot atomları sp^2 hibritleşmesi yapar ve bu hibrit orbitallerde bulunan elektronlardan ikisi fosfor atomları ile σ bağ yapımında kullanılır. Kullanılmayan diğer sp^2 hibrit orbitali üzerinde ortaklanmamış elektron çifti bulunurken p_z orbitalinde bir elektron bulunur. p_z orbitalinde bulunan bu elektron fosfor atomunun 3d orbitalindeki elektron ile π bağ yapımında kullanılır. Fosfor ve azot atom orbitallerinin şematik gösterimi Şekil 2.8'de verilmektedir [51]. π bağının varlığı X-ışını kırınım tekniği ile blirlenmiştir. X-ışını kırınım tekniğinden alınan verilere göre P=N çift bağ uzunluğu 1.58 Å değeri ile P-N tek bağ uzunluğu 1.77 Å'dan beklenildiği gibi kısadır [52]. Fosfordan azot atomuna yük transferini, trimerin elektron yapısını açıklamak için önerilen zwitter-iyonik model kabul etmektedir. 2005 yılında Chaplin ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen hesaplamalara kadar hekzaklorosiklotrifosfazen halkasının aromatik özellik göstermediği bilinmekteydi [49]. Altı üyeli halkalı yapıda olan hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünde altı adet π-elektronu bulunmaktadır. Aromatik olması beklenirken benzendeki gibi bir aromatiklik göstermemekteydi. Benzende pπ-pπ etkileşimi olduğundan ve atomik orbitaller uygun simetride örtüştüğü için elektron delokalizasyonu sonucu aromatiklik sağlanmaktadır [46]. Fakat trimer halkasında halkalaşma sırasında son azot atom orbitalinin (+) lobu ve baştaki fosfor atom orbitalinin (-) lobu örtüşürken negatif örtüşmenin meydana gelmesi sonucu d ve p orbitallerinin uygun simetride örtüşmemesi ve elektron delokalizasyonunun yeterince sağlanamamasından dolayı aromatik olmadığı bilinmekteydi [53].

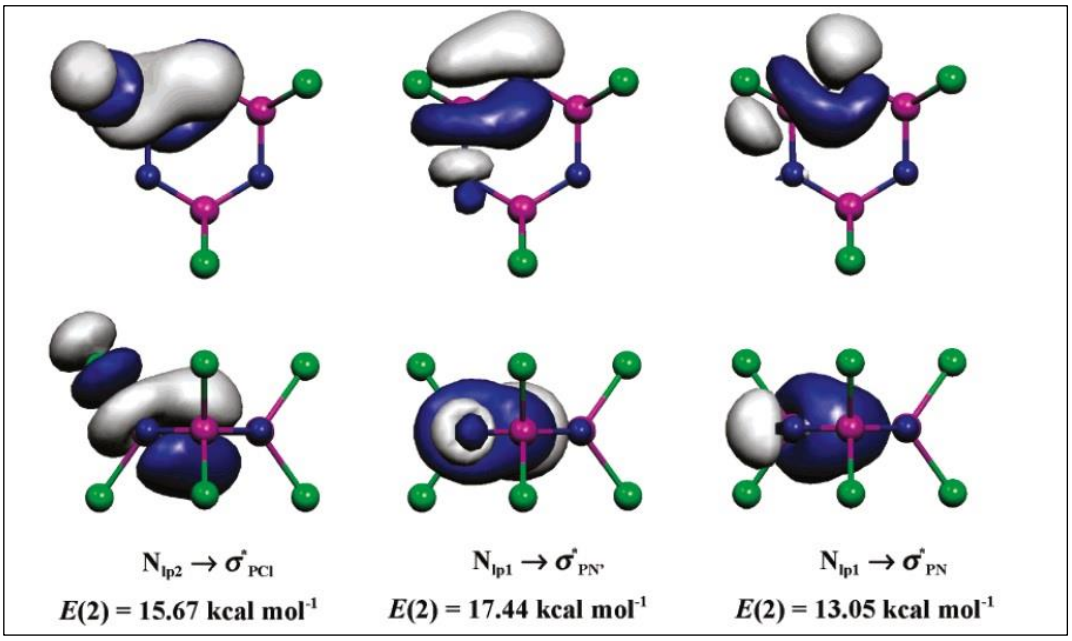
Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün elektronik yapısını açıklayan dπ-pπ modeli teorik modeller arasında uzun yıllar kabul gören model olmuştur.



Şekil 2.8: Fosfor ve azot atom orbitallerinin şematik gösterimi.

Hekzaklorosiklotrifosfazenin elektronik yapısını açıklayan ve günümüzde kabul gören çalışma 2005 yılında Chaplin tarafından Doğal Bağ Orbitalleri (NBO) ve Topolojik Elektron Yoğunluğu analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma ile fosfor atomu üzerindeki d orbitallerinin P-N bağ oluşumuna katkısının düşünüldüğünden az olduğu belirlenmiştir. Programlar ve hesaplamalar kullanılarak halkalı fosfazen bileşiklerinin ve fosfor atomu içeren bileşiklerin bağ uzunlukları ve delokalizasyon parametreleri sistematik bir şekilde incelenmiştir. Hesaplamalar sonucu kullanılan moleküllerin en düşük enerjili geometrik yapıları belirlenmiştir. Bunun yanında P-N bağının daha çok iyonik karakter gösterdiği, P-X (X = Cl, F, $O_2C_6H_4$) bağının ise daha çok kovalent karakter gösterdiği belirtilmiştir. Zwitter-iyonik modelin kabul ettiği fosfor atomundan azot atomuna yük transferini doğrulamıştır. Doğal Bağ Orbitalleri (NBO) ve Topolojik Elektron Yoğunluğu analizleri kullanılarak yapılan ölçümler ve hesaplamalar sonucu P-N bağ oluşumuna negatif hiperkonjugasyonun önemli derecede katkı sağladığı, baskın bağ özelliğinin iyonik bağ karakteri ile sağlandığı ifade edilmiştir. Negatif hiperkonjugasyona azot ve fosfor atomlarının elektronegatiflik farkından kaynaklanan P-N bağında oluşan polarizasyon sebep olmaktadır [49]. Fosfazen moleküllerinde P-N bağ uzunlukları ile σ^*_{PN+PX} doğal bağ orbitalleri arasında (NBO) bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Çalışma ve hesaplamalar sonucunda azot atomunun düzlem dışı ve düzlem içi eşleşmemiş orbitalleri ile σ^*_{PN} ve σ^*_{PX} orbitalleri arasında meydana gelen etkileşimler negatif hiperkonjugasyon ile açıklanmıştır. Çalışmada aynı zamanda benzen halkasında bulunan delokalizasyonu açıklamak için kullanılan Çekirdek Bağımsız Kimyasal Kayma Parametreleri (NICS) ölçüm yöntemi fosfazen moleküllerine uygulanmıştır. Fosfazen halkasına bağlı –F, -Cl, -$O_2C_6H_4$ gibi elektron çekici gruplar varlığında çekirdek bağımsız kimyasal kayma parametreleri (NICS) ölçümleri sonucu fosfazen

halkasında zayıf olsa da kısmi delokalizasyon oluşumu tespit edilmiştir. Sonuç olarak hekzaklorosiklotrifosfazen için P-N-P bağ uzunluklarına etki eden üç temel etkileşim olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.9). Fosfazen halkasının aromatik olabilme şartlarından bazılarını sağlaması sonucu potansiyel anorganik benzen adayı olabileceği önerilmiştir [54].

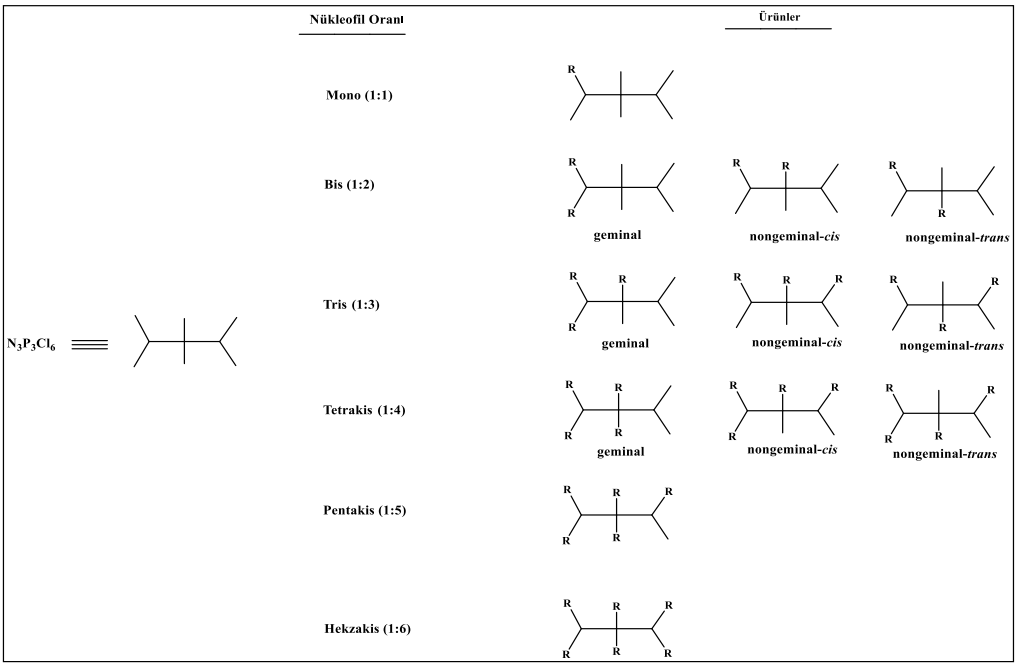


Şekil 2.9: Hekzaklorosiklotrifosfazende P-N-P bağ uzunluklarına etki eden üç temel doğal bağ orbitali (NBO) etkileşimi.

2.1.6. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Sübstitüentler ile Etkileşimi

Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülleri sübstitüentler ile nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleri verirler. Hekzaklorosiklotrifosfazen molekülünün farklı nükleofiller ile verdiği nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde klor gruplarının nükleofiller ile yer değiştirmesi sonucu klor gruplarının molekülden ayrılması ile birçok izomer oluşumu meydana gelebilir. Monofonksiyonlu ligand kullanılarak gerçekleşen nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde ligandın stokiyometrik oranına bağlı olarak reaksiyon sonucu mono, di-, tri-, tetra-, penta- ve hekza- sübstitüe ürünler oluşur (Şekil 2.10.). Trimer molekülünde tüm fosfor atomları eşit olduğu için klor atomunun bir nükleofil ile yer değiştirmesi bir izomer oluşumuna sebep olur. Oluşan ürünün geometrik ve optik izomeri bulunmaz. Fakat ikinci nükleofil ile klor

atomunun yer değiştirmesi sonucunda trimer molekülünde PCl_2 ve P(Cl)(NHR) gibi iki farklı reaksiyon merkezi bulunduğu için yer değiştirme geminal ve nongeminal yerdeğiştirme olarak iki farklı yolla gerçekleşebilir [32]. Aynı iki sübstitüentin aynı fosfor atomundaki klor atomları ile yer değiştirmesi geminal, aynı iki sübstitüentin farklı fosfor atomlarındaki klor atomları ile yer değiştirmesi geminal olmayan nongeminal yerdeğiştirmedir. Nongeminal izomer oluşumunda bileşiğin *cis*- ve *trans*- olmak üzere iki farklı geometrik izomeri oluşur. Nongeminal-*cis* izomerde nükleofiller molekülün aynı tarafına yönlenmişken, nongeminal-*trans* izomerde molekülün farklı tarafına yönelmiş bulunmaktadır [33]. Benzer durum tris ve tetrakis sübstitüe ürün oluşumunda da gerçekleşir. Pentakis ve hekzakis sübstitüe ürün oluşumunda ise nükleofillerin bağlanacağı reaksiyon merkezi tercihi kalmadığı için izomer oluşumu meydana gelmeyip tek ürün oluşumu gözlenir [55].



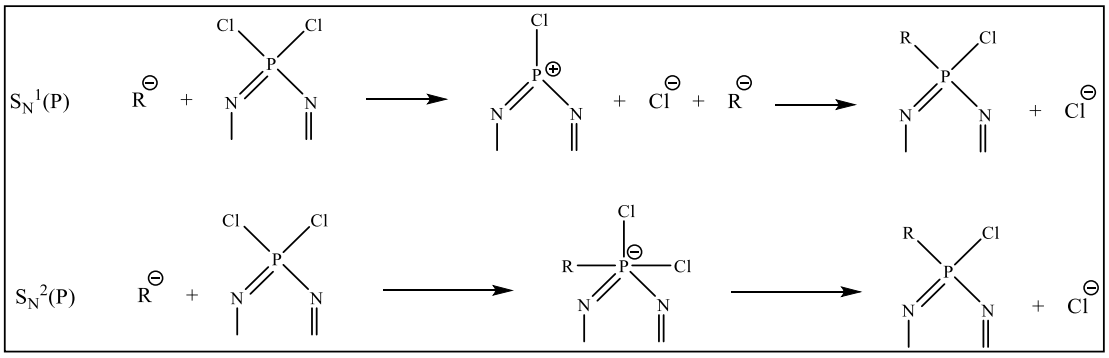
Şekil 2.10: Hekzaklorosiklotrifosfazenin monofonksiyonlu nükleofiller ile verdiği ürünlerin çubuk gösterimi.

Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde sübstitüentlerin klor atomları ile yer değiştirmesi; sübstitüentin elektronik yapısı, sterik etki, çözücü polarlığı ve baz türüne bağlıdır. Sübstitüentler bu etkilerin varlığında geminal veya geminal olmayan yerdeğiştirmeyi tercih etmektedir. Sübstitüentin polarlığı klor atomunun polarlığından az ise geminal yer değiştirme,

sübstitüentin polarlığı klor atomundan fazla ise geminal olmayan yer değiştirme tercih edilir. Sübstitüentin polarlığı klor atomunun polarlığına eşdeğer ise bağlanacağı fosfor atomuna yüksek elektron yoğunluğu sağlayan bir sübstütüent ise farklı fosfor atomunu tercih ederek geminal olmayan yer değiştirme gerçekleştirir. Fosfor atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltan bir sübstitüent ise aynı fosfor atomuna nükleofilik saldırı gerçekleştirerek geminal yer değiştirme meydana getirir [32].

2.1.7. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Trimer) Reaksiyonları

Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşikleri yan grup olarak reaktif klor atomları içerdiklerinden aminoliz, alkoliz, fenoliz ve Friedel-Crafts gibi birçok nükleofilik ve elektrofilik sübstitüsyon tepkimeleri verebilmektedir [56-62]. Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiği alkoller, fenoller, aminler, dioller gibi nükleofillere karşı oldukça reaktiftir. Bu nükleofillerle verdiği tepkimeler nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleridir. Nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleri S_N^1 veya S_N^2 mekanizmaları üzerinden yürümektedir. S_N^1 mekanizması üç koordinasyonlu fosfor atomu üzerinden yürüyerek disosyatif mekanizma ile gerçekleşirken, S_N^2 mekanizması beş koordinasyonlu fosfor atomu üzerinden yürüyerek asosyatif mekanizma ile gerçekleşmektedir [63]. Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin nükleofilik sübstitüsyon tepkime mekanizmaları Şekil 2.11'de verilmektedir.



Şekil 2.11: Hekzaklorosiklotrifosfazenin nükleofilik sübstitüsyon tepkime mekanizması.

Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiklerinin alkoller, aminler, fenoller, dioller gibi nükleofillerle reaksiyonları daha çok tercih edilir. Hekzaklorosiklotrifosfazen

bileşiğinin bu nükleofillerle gerçekleşen reaksiyonlarında ana ürün yüksek verimde elde edilirken yan ürünlerin oluşumu ana ürüne göre nispeten azdır. Reaksiyon sonucunda saflaştırma ve karakterizasyon işlemleri kolay gerçekleşmektedir. Bazı reaktif gruplar varlığında yapıdaki klor atomlarının tamamı nükleofillerle yer değiştirerek tamamen sübstitüe ürünler elde edilebilmektedir.

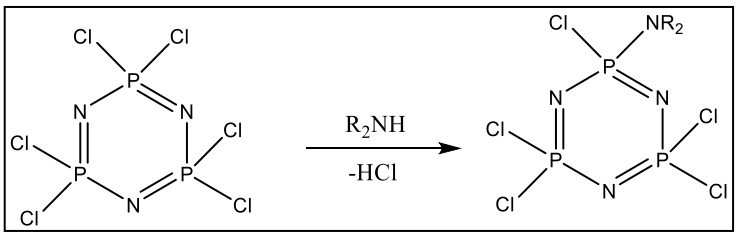
Hekzaklorosiklotrifosfazenin alkol ve alkolatlarla reaksiyonları alkoliz tepkimeleri olarak bilinir. Alkoksi siklotrifosfazen bileşikleri hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin alkol ve alkolatlarla sodyumhidrür, pridin, trietilamin gibi bazların varlığında organik çözücü içerisinde uygun sıcaklıkta etkileştirilmesi ile oluşurlar [64]. Alkoliz tepkimeleri $S_N^1(P)$ veya $S_N^2(P)$ mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir. Ancak alkoksitlerin güçlü nükleofiller olması sebebi ile alkoliz tepkimelerinde S_N^1 mekanizmasının görülme sıklığı daha azdır. Hekzaklorosiklotrifosfazenin alkol ve alkolatlarla reaksiyonunun genel gösterimi Şekil 2.12'de verilmektedir.

$$N_3P_3Cl_6 + 6ROH \longrightarrow N_3P_3(OR)_6 + HCl$$

$$N_3P_3Cl_6 + 6RONa \longrightarrow N_3P_3(OR)_6 + NaCl$$

Şekil 2.12: Hekzaklorosiklotrifosfazenin alkoller ve alkolatlar ile genel reaksiyonu.

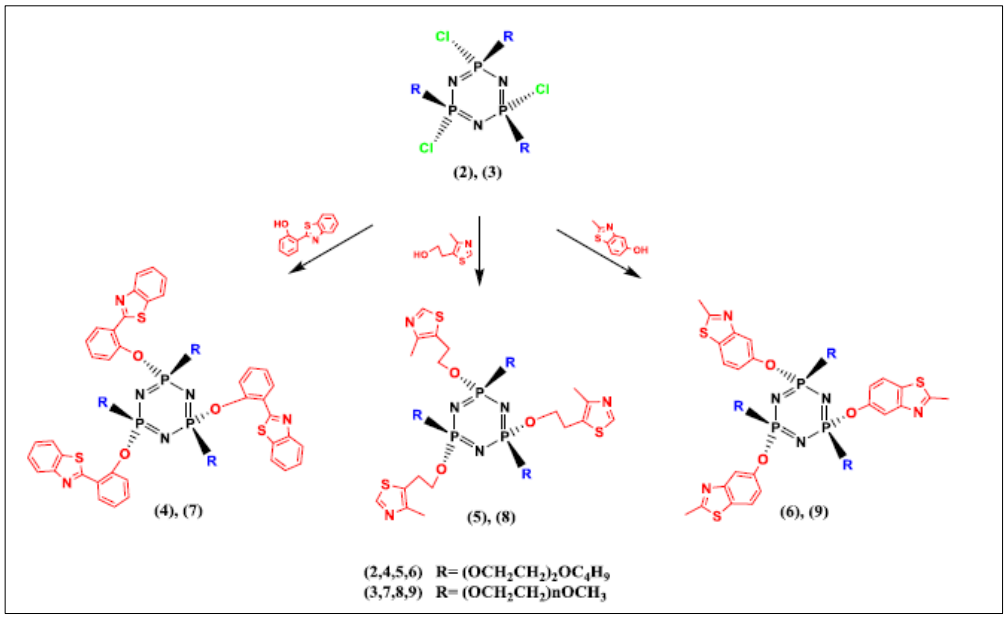
Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşikleri; NH ve NH_2 grubu içeren bazlar, aminoasit esterleri, azot heteroahalkalı bileşikler ve hidrazin türevleri ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri vermektedir. Aminoliz tepkimeleri olarak bilinen nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinde uygun çözücü ortamında trietilamin veya piridin gibi tersiyer aminler baz olarak kullanılır. Aminoliz tepkimelerinde kullanılan maddeler ve çözücüler çok kuru olmalıdır ve amin bileşiklerinin organik çözücülerde iyi derecede çözünmesi gerekir. Aminoliz tepkimeleri de alkoliz tepkimeleri gibi $S_N^1(P)$ veya $S_N^2(P)$ mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir. Tepkimede kullanılan çözücü polaritesi düşük ve aminin elektron verme gücü (nükleofilik güç) yüksek ise $S_N^2(P)$, çözücü polaritesi yüksek aminin elektron verme gücü zayıf ise $S_N^1(P)$ mekanizması tercih edilir. Hekzaklorosiklotrifosfazenin amin türevleri ile verdiği tepkimelerin genel gösterimi Şekil 2.13'de verilmektedir.



Şekil 2.13: Hekzaklorosiklotrifosfazenin aminler ile genel reaksiyonu.

2.2. Fosfazen-Glikol Bileşikleri

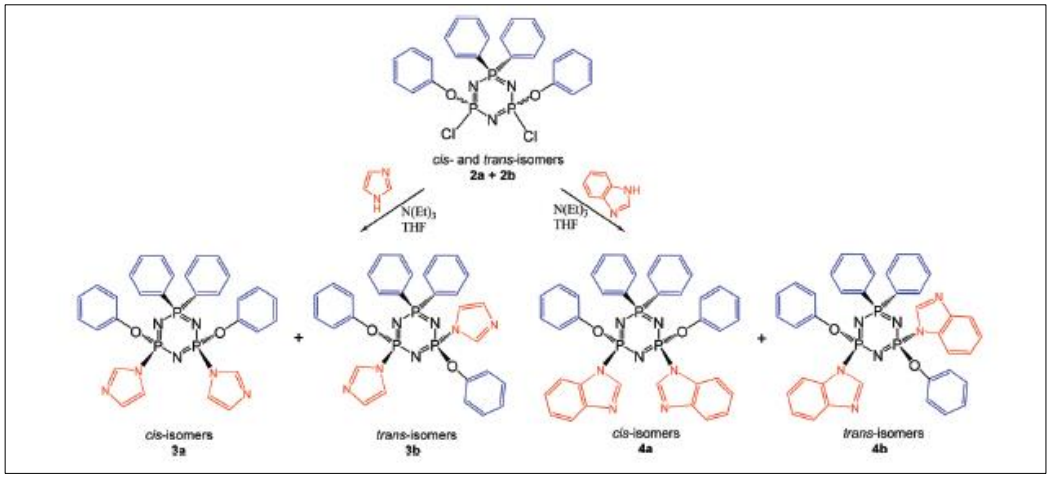
2018 Yılında grubumuz tarafından gerçekleştirilen çalışmada termosensitif özellik göstermesi istenen yan grup olarak glikol-tiyazol içeren amfifilik siklotrifosfazen bileşikleri hazırlanmıştır (Şekil 2.14). Bileşiklerin hidrolitik bozunma ve konsantrasyona bağlı düşük kritik çözelti sıcaklıkları (LCST) incelenerek termosensitif özellik gösterdiği belirlenmiştir. Vücut sıcaklığına yakın LCST değerleri ile hazrılanan bileşiklerin biyomedikal uygulamalar için kullanışlı olduğu öngörülmüştür [65].



Şekil 2.14: Hekzaklorosiklotrifosfazenin glikol grupları ile reaksiyonu.

2.3. Fosfazen-Azol Bileşikleri

2017 Yılında grubumuz tarafından gerçekleştirilen çalışmada imidazol/benzimidazol sübstitüe siklotrifosfazen bilelşikleri hazırlanmış ve floresan prob özellikleri belirlenmiştir (Şekil 2.15). İmidazol veya benzimidazol ile sübstitüe edilmiş siklotrifosfazen bileşiklerinin konfigürasyon izomerleri (*cis* ve *trans*) hazırlanarak fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Metal iyonları için floresan olarak tasarlanmış, sentezlenmiş ve hazırlanmış siklotrifosfazen-azol izomerlerinin metal iyonlarının seçiciliğinde etkili olduğu ve canlı hücre görüntüleme uygulamaları başta olmak üzere biyolojik ve çevresel işlemlerde toksisite çalışmalarında, patolojide potansiyel floresan prob bileşikler olarak kullanılabileceği öngörülmüştür [66].



Şekil 2.15: Hekzaklorosiklotrifosfazenin tiyazol grupları ile reaksiyonu.

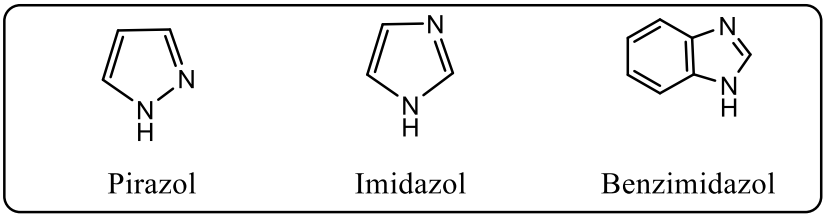
2.4. Azol Bileşikleri

Son yıllarda dünya çapında çok çeşitli hastalıkların türemesi sonucu (AIDS, HIV virüsü, salgın hastalıklar...) fungal enfeksiyonlar olağanüstü bir şekilde artmakta ve en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Sistemik olarak artan fungal enfeksiyonlar, günümüzde enfeksiyon hastalıklarının en güncel konularından biri haline gelmişlerdir. Kanser kemoterapisi, organ nakli ve HIV virüsü gibi önemli etkiler sonucu bağışıklık sistemi zayıflayan hastaların yanısıra çeşitli risk faktörleri taşıyan farklı hasta gruplarında da fungal enfeksiyonlar gün geçtikçe artmaktadır. Hayatı tehdit ederek artan fungal enfeksiyonlara karşı önlem

almak amacıyla yeni, daha az toksik ve daha etkili antifungal ilaçların geliştirilmesi oldukça önem kazanmaktadır [29,30].

Farmakoloji biliminde kullanılacak ilaçların lipofilik yapısı ve düşük suda çözünürlüğü gibi fizikokimyasal özellikleri, bileşiklerin deriye nüfuz etmesini etkilemektedir. Bu nedenle, son yıllarda ilacın cilde nüfuz etmesini artırabilecek, toksisitesi, lipofiliği ve suda çözünürlüğü uygun değerde olan yeni topikal taşıyıcılar geliştirmeye büyük ilgi duyulmaktadır. Bunlar arasında, kolloidal sistemler olarak mikroemülsiyonlar, dermal hedefleme için azol türevi antifungallerin topikal uygulanmasını arttırmaya yönelik çalışmalar yaygın olarak araştırma konuları arasında yer almaktadır [67].

Azot içeren organik bileşikler antitümör, antibakteriyal, antifungal ve antiviral ajanlar olarak biyolojik aktifliği olan önemli kimyasallardır ve hem yüzeysel hem de sistemik mantar enfeksiyonlarının klinik tedavisinde en sık kullanılan antifungallerdir. Azol türevleri çoğunlukla kullanılan antifungal ajan bileşiklerdendir. Özellikle azol bileşikleri kullanılarak daha yeni ve daha az toksik antifungal ajanların geliştirilmesi için çalışmalar son yıllarda önem kazanmaktadır [29,30,67]. Azol bileşikleri özellikle solunum sisteminde, yüzeysel ve sistematik mantar enfeksiyonlarında önemli rol oynayan antifungallerdendir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada yeni benzimidazol, benzatriazol ve aminotiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin bazı fungal türlere karşı aktiviteleri incelenmiştir. Azol bileşiklerinden imidazol ve benzimidazol türevi heterosiklik bileşikler, geniş bir aralıkta biyolojik aktiflik sergileyen fungal enfeksiyonların tedavisinde etkili ve güvenli olarak kullanılan geniş spektrumlu ilaçlardır [6,29,30,67,68] (Şekil 2.16.)

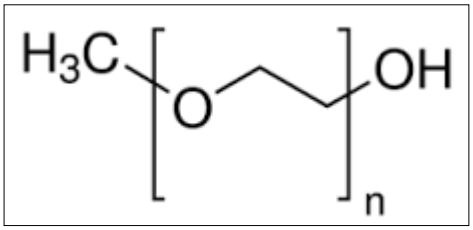


Şekil 2.16: Pirazol, İmidazol ve Benzimidazol bileşiklerinin yapısı.

2.5 Glikol Bileşikleri

İlaç taşıyıcı sistemler, membranlar, ayırma, enzim aktivite kontrolü ve hücre ekimi gibi biyolojik önemi olan alanlarda önemli uygulama potansiyeline sahip termosensitif alkoksi glikol eterlerin çalışılmasına olan ilgi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır (Şekil 2.17). LCST'si düşük ve vücut sıcaklığının altında olan alkoksi glikol eterler bölgesel ilaç taşıyıcı ve vücut sıcaklığına duyarlı ilaç salınımı gibi biyomedikal uygulamalarda önemli yer almaktadır [27]. Kolay kullanılabilirliği, yapısal doğruluğu, biyouyumluluk ve çok yönlü mükemmel özellikleri ile metoksipoli (etilen glikol) grupları olarak adlandırılan mPEG'ler kontrollü ilaç salınımı sistemlerinde termo-duyarlı ve görüntülenebilir-izlenebilir biyomalzemeler olarak büyük umut vadetmektedir. Çözünürlük, mükemmel biyouyumluluk, düşük toksisite, biyobozunur ve ısıya duyarlı davranışları sebebi ile hidrofilik ve lipofilik blok olarak mPEG'ler özellikle polyester malzemelerden daha fazla dikkat çekici gruplardır. Hidrofilik ve lipofilik uzunluğunun termal kararlılık ve model ilacın çözünme davranışı üzerindeki önemli etkisinden dolayı istenen zincir uzunluğunda seçilerek ayarlanabilir hidrofobik ve termosensitif özellikte biyobazlı ve sürdürülebilir polimer malzemelerdir [69, 70].

Termosensitif alkoksi glikol eter çözeltileri, çözelti sıcaklığının yükselmesi ile çözünebilir fazdan çözünmeyen faza geçiş sıcaklığı olarak tanımlanan bulutlanma noktası da denilen alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) gösterir. Sulu alkoksi glikol eter çözeltilerinin termal olarak indüklenme sonucu meydana gelen faz geçişinin ana mekanizması, alkoksi glikol etere bağlı suyun serbest kalması sebebiyle glikol eter ve su molekülleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimi sonucu hidrofilik-hidrofobik dengedeki değişiminden kaynaklanır. Bu özgün özelliğinden dolayı termosensitif alkoksi glikol eterler; membranlar, ilaç taşıyıcı sistemler, hücre ekimi, biomoleküllerin izolasyonu ve enzim aktivite kontrolü gibi birçok biyolojik önemi olan alanlarda uygulama potansiyeline sahiptir. Alkoksi glikol eterlerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmaları için LCST'lerinin vücut sıcaklığı (~36 °C) civarında olması, toksik olmaması ve biyoparçalanabilir olması gerekir. Alkoksi glikol eterler de bu özellikleri fazlasıyla karşılamaktadır. LCST'lerinin vücut sıcaklığı civarında olması, toksik olmamaları ve bioparçalanabilir olmaları sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemler olarak uygulanabilirlikleri vardır [28].



Şekil 2.17: Alkoksi etilen glikol zincirinin yapısı.

2.6. Fizikokimyasal Özellikler

Farmakoloji başta olmak üzere tıp, eczacılık, çevre gibi alanlarda çözünürlüğe bağlı fiizikokimyasal özellikler molekül tasarlamadan, modellemeye, sentezden analize ve uygulamaya kadar teori ve hesapsal yaklaşımlar dahilinde önemli kullanım alanı bulmaktadır. İlaçların ve kimyasal malzemelerin çözünürlüğünü doğru tahmin etmek, moleküler etkileşimlerin, çözünme sırasında meydana gelecek işlemleri, termodinamiğini tahmin etmek ve belirlemek fizikokimyasal özellikleri bilmeyi gerektirir [71,72].

Moleküllerin çözünürlüğünü ve moleküler arası etkileşimleri etkileyen lipofiliklik, hidrofilik/hidrofobik denge, termosensitiflik, sitotoksisite gibi fizikokimyasal parametreler bilimsel çalışmalarda antifungal ve antikanserojen ajan tasarımında önemli yer alır. Fizikokimyasal özelliklerin tahmin edilmesi ile molekül yapısı-özellik ilişkisi ilaç ve malzeme tasarımında kolaylık sağlar, bilimsel çalışmalara kaynaklık eder [10,71,72].

2.6.1. Termosensitif Özellik ve Kritik Çözelti Sıcaklığı

Isıl duyarlılık olarak tanımlanan termosensitiflik çevre, biyomedikal uygulamalar, kromatografi, ilaç sistemleri, gen terapisi, termal olarak değiştirilebilir optik cihazlar, malzeme ayırımı, elektronik, eczacılık, tıp, tekstil, nanoteknoloji, sensörler, kataliz, kaplamalar vb. temel ve uygulamalı araştırma alanlarını etkileyen akıllı malzeme tasarımında önemli rol oynayan bir fizikokimyasal özelliktir. Düşük sıcaklıkta çözünür olan kimyasal maddelerin sıcaklık arttıkça çökmeye başlaması ve tamamen çökmesi ısıya duyarlılıklarının bir göstergesidir. Termosensitif (sıcaklığa duyarlı) malzemelerin faz geçiş sıcaklığında sıcaklık değişimi ile çözünürlüğünde

dramatik değişiklik meydana gelir. Termosensitif malzemeler düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) ve üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) olmak üzere sulu çözeltide çok yönlü tersinir olmak üzere iki tip sıcaklık değişimi davranışı gösterirler. Bu sıcaklık değişimleri ani ve tersinirdir. Hidrofobik ve hidrofilik gruplar arasındaki çözünebilir fazdan çözünmeyen faza geçiş sıcaklığı olarak tanımlanan bulutlanma noktası olarak adlandırılan kritik çözelti sıcaklığı (CST) gösterirler. Hidrofilik-hidrofobik dengedeki değişim çözeltilerin termal olarak indüklenmesi sonucu faz değişimi meydana gelir. Su moleküllerinin serbest kalması sonucu moleküller arasındaki hidrojen bağından kaynaklanan etkileşim sonucu faz değişimi meydana gelir. Sofistike malzemeler tasarlamak için termosensitiflik pH ve ısı duyarlılığı hidrofilik-hidrofobik özellik kolay kontrol edilebilir olduğu için her alanda büyük ilgi duyulan fizikokimyasal bir parametredir. İlaç taşıyıcı sistemler ve çevre kimyası gibi biyomedikal uygulama alanlarında; termosensitiflik malzemelerin hidrofilik ve hidrofobik yapısını değiştirerek istenen düzeyde kimyasal tasarımı sağlayan önemli bir özelliktir [73-75].

2.6.2. Lipofilik Özellik ve Oktanol-Su Dağılım Katsayısı

Biyomedikal ve çevre uygulamalarında lipofiliklik kimyasal molekül keşfi ve tasarımında önemli bir fizikokimyasal özelliktir. Lipofiliklik kimyasal molekülün çözünürlük, emilim, dağılım, atılım, metabolizma ve toksisite özelliklerini belirler ve molekülün biyomedikal ve çevre uygulamalarında uygunluğuna karar vermede yardımcı olur. Lipofiliklik kimyasal molekülün fizikokimyasal özelliklerinin kontrolünü sağlayarak optimal aralık içerisinde bileşik araştırma ve geliştirmede rol oynar. Özellikle ilaç keşfi, tasarımı ve geliştirilmesinde önemli bir parametre olup ilacın kalitesini ve terapötik başarısını kestirmek için kullanışlı bir parametredir. İlaçların ve biyomedikal malzemelerin farmakodinamik, farmakokinetik ve toksikolojik profillerini belirlemeye katkıda bulunur [73-75].

Lipofiliklik deneysel olarak ölçülebilir sayısal moleküler bir parametredir. logP veya logD dağılım katsayısı olarak adlandırılan lipofiliklik belirlenen değerler ile yorumlanabilir. logP veya logD dağılım katsayısı genel olarak, bir bileşiğin organik fazda çözünen miktarının inorganik fazda çözünen miktarına oranı olarak tanımlanır. Organik faz olarak oktanol inorganik faz olarak genellikle su kullanılır

ve oktanol-su dağılım katsayısı olarak adlandırılır. Polaritesi farklı iki fazda çözünen madde konsantrasyonlarının oranlanması ile lipofiliklik belirlenir. Moleküler arası kuvvetlerin oranı olarakda adlandırılan logP dağılım katsayısı doğru ve güvenilir bir katsayıdır ve ilaç geliştirme başta olmak üzere molekül dizaynı ve geliştirilmesinde önemli bir sayısal parametredir [15,76-79].

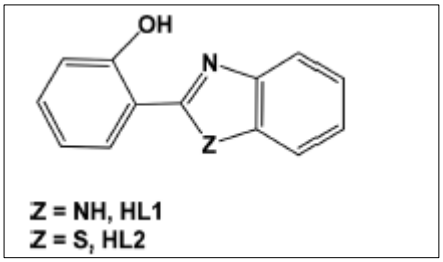
Lipofilikliği belirlemek için çok çeşitli logP hesaplama yöntemleri mevcuttur. Ancak en kullanışlı ve güvenilir olan iki deneysel yöntem vardır. İlki izotropik çözücü/su sistemlerinde numunenin çözülmesine dayanan önceden hazırlanmış doymuş tampon çözeltinin oluşturduğu karışımda bileşiğin oktanol/su fazlarında dengeye gelene kadar dikkatli bir şekilde ayrılmasını sağlayan çalkalama metodu diğeri ise her bir çözücü içerisinde çözünen maddenin UV / VIS spektrometresinin kullanılarak iki fazlı oktanol-su sisteminde fark eğrisinin alındığı potansiyometrik titrasyon metodudur. Her iki yöntemde de logP hesaplanarak bileşiğin lipofilikliği güvenilir bir şekilde belirlenir. Oktanol-su dağılım katsayısı belirleme yöntemlerinde polaritesi farklı her iki fazda dağılan madde konsantrasyonlarını belirlemede özellikle HPLC analizi güvenirliliği arttırır. Bu yöntemlerin dezavantajları çalkalama metodu için bileşiklerin parçalanma riskinin olması potansiyometrik titrasyon yöntemi için ise sadece iyonlaşabilen bileşiklerle sınırlı olmasıdır [15,76-79].

HPLC analizi ile hesaplanan logP değeri ile moleküllerin çözünürlüğü, hidrofobikliği, hidrofobikliği gibi birçok özelliği hakkında sağlıklı yorum yapılabilmektedir. Bu şekilde literatürde logP değeri belirlenen birçok bileşik mevcuttur. Bileşiklere bağlı olan fonksiyonel grupların polaritesi, hidrofobik ve hidrofilik karakteri logP değerini etkilemektedir. Moleküllerin bağlı olduğu fonksiyonel gruplar değiştirilerek logP değeri tahmin edilebilmekte ve istenen lipofilik değerde moleküller hazırlanabilmektedir [15,76-79].

2.7. Azol Bileşikleri ve Fizikokimyasal Özellikler

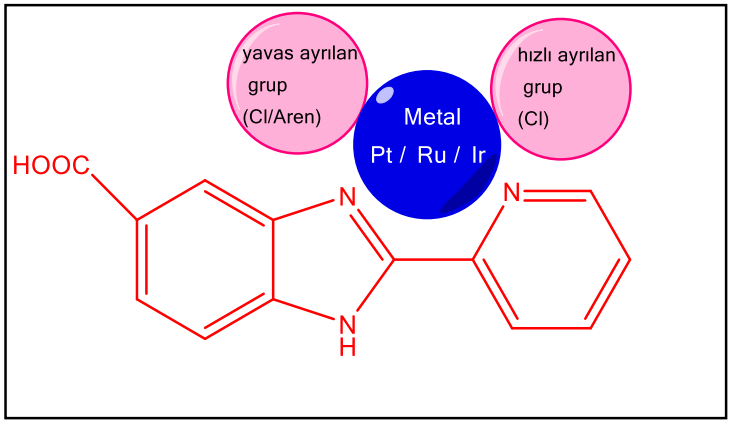
2018 yılında Lari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; benzimidazol halkası içeren bileşiklerin sitotoksisitesi ve fotoaktivasyonu incelenmiştir. Kanser tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesinde antikanser kemoterapisinde kullanılmak üzere potansiyeli olduğu belirlenmiştir. Tasarlanan moleküller üzerinde -NH sitesi üzerinden bağlı fonksiyonel grupların değiştirilmesi ve metallerle koordine edilmesi

ile lipofilik karakterin ayarlanabildiği gösterilmiştir. Özellikle tasarlanan moleküllerle benzimidazol türevlerinin uygun lipofilik karakter taşımalarından kaynaklı antitümör özellik sergilediği ve farklı biyolojik uygulamalarda kullanılabileceği kanıtlanmıştır [80].



Şekil 2.18: Lipofilik özellik gösteren Ligand.

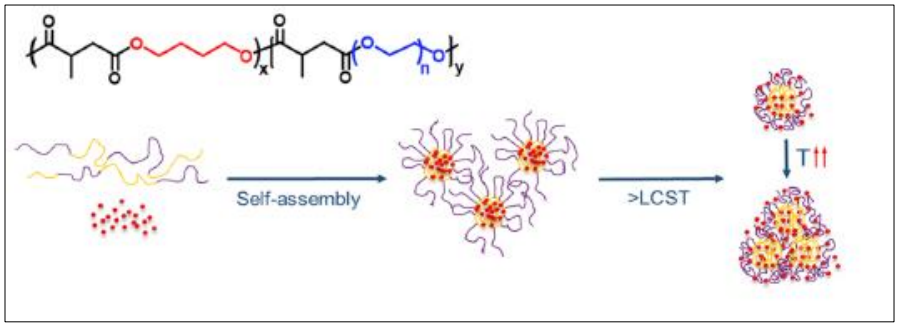
2015 yılında Yellol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; benzimidazol türevi bileşiklerin inhibitör özellikleri incelenmiş ve nörotoksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Tasarlanan benizimidazol türevi bileşiklerin Alzheimer hastalığı için potansiyel terapötik ajan olduğu bulunmuştur. Tasarlanan molekülde benzimidazol çekirdek ligand işlevi görmekte ve içerdiği –NH sitesine farklı polaritede grupların fonksiyonlandırılması ve metal koordine edilmesi ile hazırlanan komplekslerinin çok çeşitli hidrofilik/lipofilik karakterde olduğu belirlenmiştir [81].



Şekil 2.19: Lipofilik özellik gösteren Benzimidazol türevi ligand.

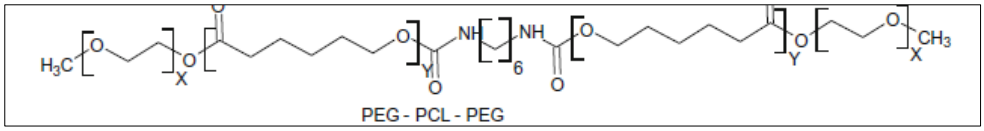
2.8. Etilenglikol Türevleri ve Fizikokimyasal Özellikleri

2019 yılında Han ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tasarlanan ve sentezlenen amfifilik karakterde poli(etilenglikol) türevi bileşiklerin termosensitif özellikleri sayesinde pestisit olarak kullanılabilirliği belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin gösterdiği LCST değerleri sayesinde ısı-duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler PEG üzerindeki fonksiyonlandırma ve zincir uzunluğu oranının değiştirilmesi ile ayarlanabilen biomalzemeler elde edilebileceği belirtilmiştir. Moleküle uygulanan lipofilik/hidrofilik değişimi ile sonuçlanan fonksiyonlandırma ve zincir uzunluğu değişimi ile 27-40 °C civarında LCST değerleri elde edilmiş olup bu değerler gerek ilaç taşıyıcı sistemlerde gerekse pestisit olarak biyobozunur materyaller olarak kullanılabilirliğini kanıtlamıştır [70].



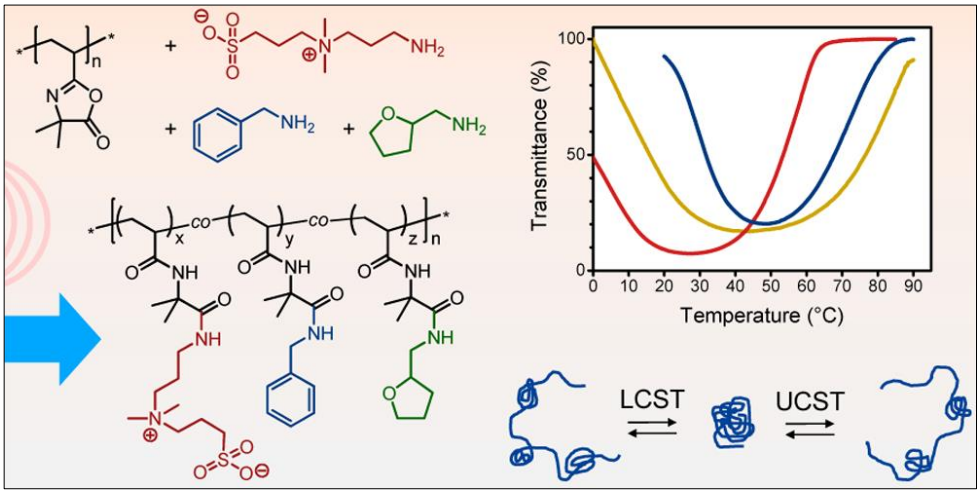
Şekil 2.20: Termosensitif özellik gösteren PEG türevi.

2019 yılında Patel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir seri poli(etilenglikol) bileşiklerinin termosensitif özellikleri belirlenmiş ve fizikokimyasal özelliklerinden dolayı ısıya duyarlı ilaç salınımında muazzam özellik gösteren biomalzemeler olarak tanımlanmışlardır. Tasarlanan ve sentezlenen değişik uzunlukta ve polaritede fonksiyonlandırma ile etilenglikol polimerlerinin bulanıklaşma sıcaklıkları çok düşük konsantrasyonlardaki sulu çözeltilerinde dahi vücut sıcaklığına yakın bulunmuş ve kararlı, biyolojik olarak parçalanabilen, ısıya duyarlı, istenen fizikokimyasal özellikleri gösteren termosensitif malzemeler hastalıkların tedavisinde ilaç taşıyıcı sistemlerde ilaç salınımının devamını sağlayan malzemeler olarak literatüre kazandırılmıştır [82].



Şekil 2.21: Termosensitif özellik gösteren PEG zincirleri.

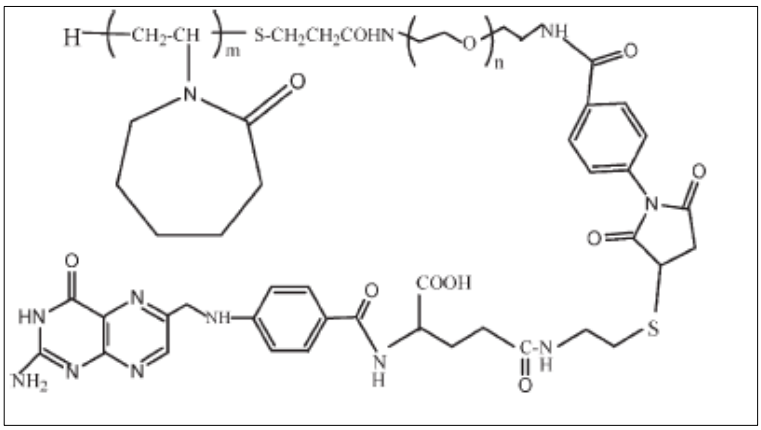
2016 yılında Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PEG türevi bielşiklerin sulu çözeltilerde gösterdiği termosensitif özellikleri LCST ve UCST değerlerinin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Tasarlanan PEG türevi bileşiklerin tersinir termosensitif özellik gösterdiği gözlemlenmiştir. PEG üzerinde fonksiyonlandırma ve zincir uzunluğunun değişimi LCST ve UCST değerlerini etkilediği bulunmuştur. Fonksiyonlandırma ve zincir uzunluğu değişimi PEG'in hidrofilik ve lipofilikliğinde değişime sebep olduğu sonucuna varılmıştır.PEG türevi bileşiklerin termosensitif özelliği başta olmak üzere fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak akıllı malzeme, nanoteknoloji, sensör, kataliz, kaplama gibi birçok temel ve uygulamalı araştırma alanlarında kullanılabilirliği belirlenmiştir [74].



Şekil 2.22: Termosensitif özellik gösteren fonksiyonlandırılmış PEG zincirleri.

2009 yılında Prabaharan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tasarlanan ve sentezlenen poli(etilenglikol) bileşiğinin termosensitif özelliğinden yararlanarak tümör hedefli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmesi hedeflenmiştir. Termosensitif poli(etilenglikol) bileşiğinin sulu çözeltisinde 33°C civarında vücut sıcaklığına yakın verdiği LCST değeri ile antikanser ilaç taşıyıcı sistemler için uygunluğu belirlenmiştir. Tasarlanan poli(etilenglikol) hedef molekülün verdiği LCST değerleri ile sahip olduğu termosensitiflik özelliğinden dolayı ilaç taşıyıcı

sistemlerde kontrol edilebilir bir malzeme olduğu ve gösterdiği sitotoksisite değerlerinden antikanser ajan olabilirliği kanıtlanmıştır [83].



Şekil 2.23: Termosensitif özellik gösteren Poli(etilenglikol) bileşiği.

3. TEZ KONUSU, AMACI VE HEDEF MOLEKÜLLERİN TASARIMI

3.1. Tezin Konusu ve Amacı

Bu çalışmada, termosensitif ve lipofilik özellik göstereceği öngörülen nongeminal-*cis*-tris-azol/glikol-siklotrifosfazen sistemlerinin hazırlanması ve bu yapıların fizikokimyasal özelliklerinin belirlenerek biyomedikal uygulamalarda uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Tasarlanan yapıda fosfazen halkası, kararlı taşıyıcı merkez çekirdek molekül olarak seçilmiştir. Molekülün bir tarafında bulunan azol türevlerinin lipofilik/hidrofilik özellik göstermesi, glikol gruplarının ise suda çözünürlüğü arttırarak termosensitif olarak davranması planlanmıştır. Azol-Glikol sistemlerinin sentezi ve fizikokimyasal özellikleri, birçok biyomedikal ve farmakoloji uygulama alanlarında ajan moleküllerin seçimine kolaylık sağlayacaktır. Çalışma ile fosfazen molekülü sayesinde geometrik olarak yönlenmesi kontrol altına alınmış birden fazla glikol ve azol hidrofilik/hidrofobik gruplar taşıyan bir molekül rapor edilmiş olacaktır. Bu açıdan tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin literatüre kazandırılması ve uygulama alanlarına yönelik özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

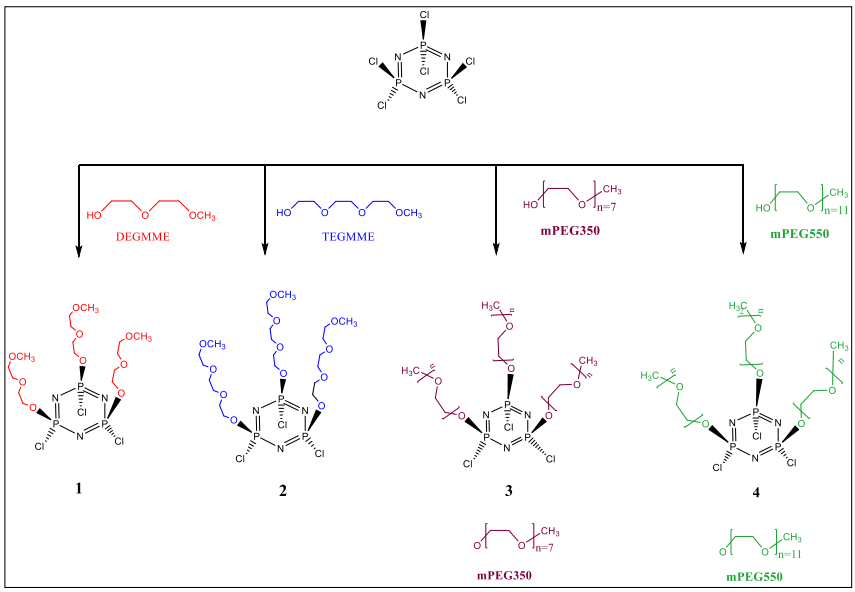
3.2. Hedef Moleküllerin Tasarımı

Bu tez çalışması kapsamında tek bir fosfazen halkası üzerinde, termosensitif özellik göstermesi beklenen üç adet *cis* yönlenmiş glikol türevi ve molekülün diğer tarafında lipofilik/hidrofilik olarak davranması beklenen *cis* yönlenmiş üç adet azol moleküllerinin yer aldığı Glikol-Azol-Siklotrifosfazen sistemleri tasarlanmıştır.

Siklofosfazen halkası termal olarak kararlı ve üzerindeki moleküllerin yönlenmesinin kontrol edilebildiği bir çekirdektir. Tasarlanan moleküllerde üç adet etilen glikol türevi siklotrifosfazen halkasına bağlıdır. Siklotrifosfazen halkasının diğer tarafına ise üç tane heterosiklik azot içeren azol türevleri bağlıdır. Tasarlanan moleküllerde suda çözünürlüğü artıran hidrofilik özelliğe sahip üç adet *cis* yönlenmiş etilen glikol türevi ve biyolojik aktif özellik göstermesi beklenen üç adet *cis* yönlenmiş heterosiklik azot içeren azol aynı molekülde bulunmaktadır. Böylelikle

hedeflenen bu yeni moleküllerin, suda çözünebilen ve tıbbi ilaç olarak kullanılabilme potansiyeline sahip bileşikler olmaları amaçlanmıştır.

Bu kapsamda ilk olarak hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin dietilen glikol monometileter (DEGME), trietilen glikol monometileter (TEGME), metoksi polietilen glikol 350 (mPEG350), metoksi polietilen glikol 550 (mPEG550) ile ayrı ayrı nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilerek sırası ile nongeminal-*cis*-tris-dietilen glikol monometil eter (1), nongeminal-*cis*-tris-trietilen glikol monometil eter (2), nongeminal-*cis*-tris-metoksipolietilen glikol 350 (3), nongeminal-*cis*-tris-metoksipolietilen glikol 550 (4) bileşikleri sentezlendi (Şekil 3.1). Sentezlenen geminal olmayan *cis*-tris izomerlerin veriminin genellikle düşük olması hekzaklorosiklotrifosfazen molekülü üzerinde gerçekleşen üçlü yer değiştirmede geminal olmayan *trans*-izomerin oluşumunun daha baskın olmasıdır. Geminal bileşiğin oluşumuna ait oran aromatik reaksiyon ortamı ile önemli ölçüde değiştirilebilirken reaksiyon şartlarına bağlı olarak oluşan ürün ve ürünlere ait verim değişmektedir [33,55,84]. Sentezlenen bu bileşiklerinin herbirinin (1-4) pirazol, 3,5-dimetilpirazol, imidazol, 2-metilimidazol, benzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve (5-28) bileşikleri sentezlendi. Böylelikle *cis* pozisyonda bir tarafında üç adet etilen glikol zincirleri diğer kısmında ise üç adet azol moleküllerinin bulunduğu yeni siklotrifosfazen molekülleri hazırlandı.



Şekil 3.1: Bileşiklerin (5-28) sentezinde hazırlanan başlangıç maddeleri.

Tez kapsamında olan ara ürünler (1, 2, 3, 4) daha önceki çalışmalarda yapılmış olup [27, 28, 31], hedef ürünlerin (5-28) yapıları, ayırma ve saflaştırma işlemlerinin ardından; kütle spektrometresi, ^{31}P, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spektroskopisi teknikleri ile aydınlatıldı. Tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile bileşik 1 analiz edildi. Bileşiklerin termosensitif özellikleri incelendi, tıbbi ilaç olarak kullanılabilirliklerinin bir ölçüsü olan hidrofobik ve lipofilik özellikleri 1-oktanol/su kullanılarak hesaplanan dağılım katsayısı ile belirlendi.

Bu tez kapsamında, literatürde mevcut olmayan orjinal tris-*cis*-sübstitüe glikol/heterosiklik azot içeren azot sübstitüe siklotrifosfazen (5-28) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Bileşikler saflaştırılarak yapı aydınlatma çalışmaları gerçekleştirildi. Hazırlanan bileşiklerin termosensitif özellikleri ile tıbbi ilaç olarak kullanılabilirliğin bir ölçüsü olan hidrofobik ve lipofilik özellikleri incelendi. Biyomedikal uygulamalarda geçerli ve kullanışlı olan fizikokimyasal özellikleri belirlendi.

4. MALZEME VE YÖNTEM

4.1. Laboratuvarda Kullanılan Maddeler

Tez kapsamında kullanılan kimasal maddelerin havadaki oksijen ve nemden etkilenmesini önlemek amacı ile tüm reaksiyonlar kuru argon (inert ortam) atmosferinde gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin oluşumu ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemi ile tespit edildi ve kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırıldı. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) vakum süblimasyonu yöntemi ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan tetrahidrofuran (THF) Na metali ve benzofenon varlığında çözücünün rengi mavi olana kadar argon gazı altında ısıtılarak kurutuldu ve kullanıldı. Tez kapsamında başlangıç maddeleri olarak kullanılan 1-4 maddelerinin sentezi -60°C sıcaklıkta sıvı azot varlığında gerçekleştirildi. 2000 yılında yapılan bir çalışmada hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin düşük reaksiyon sıcaklığında (-60°C) hidrofilik gruplar ile oluşturduğu geminal olmayan *cis* izomerin veriminin nispeten daha yüksek olduğu belirlenmiştir [27]. Bunun sebebi; kullanılan sübstitüentlerin trimerdeki fosfor atomlarına elektron vermesi sonucu trimer halkasındaki P-Cl bağının daha çok kuvvetlenmesidir. Kuvvetlenen P-Cl bağı ve iyon-dipol etkileşimi geminal olmayan *cis* izomerin oluşumuna sebep olmaktadır [27].

Tez kapsamında laboratuvarda kullanılan tüm kimyasal maddeler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Laboratuvarda kullanılan kimyasallar.

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer)	S. Aldrich	230286	Sentez için, ≥ 98 %
Trietilamin	Merck	204-469-4	Sentez için
Sodyum hidrür	S. Aldrich	223441	Sentez için, 60 %
Dietilen glikol monometil eter	Merck	8.03128	Sentez için, ≥ 98,0 %
Trietilen glikol monometil eter	Merck	8.14587	Sentez için, ≥ 97,0 %
Metoksi polietilen glikol 350	S. Aldrich	M6768	Sentez için
Metoksi polietilen glikol 550	S. Aldrich	202487	Sentez için
Pirazol	Merck	8.07572	Sentez için, ≥ 99,0 %

Tablo 4.1: Devam.

n-Hekzan	Merck	104368	Sentez için,> 99,0 %
Etanol	Merck	100983	Sentez için,> 99,0 %
Metanol	Merck	106009	Sentez için,> 99,0 %
Dietileter	Merck	100921	Sentez için, 99,7 %
Aseton	Merck	200-662-2	Sentez için
Dikolorometan	S. Aldrich	270997	≥ 99.8 %
2-Propanol	S. Aldrich	278475	99.5 %
Silika Gel (Kolon Kromatog.)	Merck	1.07734	Kieselgel 60, 230–400 mesh
Silika Gel (İnce Tabaka Kromatografisi-TLC)	Merck	1.05554	Kieselgel 60, F254 indikator, 0.25 mm
Kloroform-D_1	Merck	1.03420	NMR Analizi için, ≥99%
1-oktanol	Merck	820931	≥99%
Potasyum dihidrojenfosfat	Merck	1.04873	≥%99.5
Dipotasyum hidrojenfosfat	Merck	1.05101	≥%99.0
Benzimidazol	Merck	821956	Sentez için, ≥ 99,0 %
5,6-Dimetilbenzimidazol	Acros	A0339063	Sentez için, ≥ 99,0 %
Tetrahydrofuran (THF)	S. Aldrich	87368	Sentez için,> 99,0 %
3,5-Dimetilpirazol	Acros	A0349163	Sentez için, ≥ 99,0 %
İmidazol	Alfa Aesar	10221	Sentez için, ≥ 99,0 %
2-Metilimidazol	Alfa Aesar	A17063	Sentez için, ≥ 97,0 %

4.2. Laboratuvarda Kullanılan Cihazlar

Tablo 4.2: Yapı tayin etmek için kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
NMR	Varian 500 MHz,Ascend 500 MHz	GTÜ
MALDİ-TOF	Bruker MALDİ-TOF	GTÜ
HPLC	Agilent 1100	GTÜ
Elementel Analiz	LECO, CHNS-932	ODTÜ

4.3. Genel İşlemler ve Hesaplamalar

Bileşiklerin termosensitif özelliklerini belirlemek üzere öncelikle farklı polaritedeki çözücülerde (oktanol, su, metanol, etanol, hekzan) çözünürlükleri incelendi. Bileşiklerin konsantrasyona bağlı LCST değerlerini belirlemek üzere farklı

konsantrasyonlarda (1-20% m/v) ve sabit konsantrasyonda (9% m/v) sulu çözeltiler hazırlandı. Konsantrasyona bağlı LCST değerlerini belirlemek için ilk olarak her bir bileşik, %1 den başlayıp madde ilave edilerek distile suda çözüldü ve farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltiler sıcak hava üfleyen bir ısıtıcı yardımı ile ısıtılarak çözeltinin berrak halden bulanık hale geçtiği sıcaklık termometre ile tespit edildi. Tüm bileşikler üzerinde yapılan uygulama fotoğrafları kaydedildi. LCST üzerine sübstitüentlerin etkisini belirlemek üzere herbir bileşiğin sabit konsantrasyonda (%9 m/v) sulu çözeltisi hazırlandı. %9 m/v konsantrasyonlardaki çözeltiler sıcak hava üfleyen bir ısıtıcı yardımı ile ısıtılarak, çözeltinin berrak halden bulanık hale geçtiği sıcaklık termometre ile tespit edildi. Tüm bileşikler üzerinde yapılan uygulama fotoğrafları kaydedildi.

Oktanol-su dağılım katsayısı iki farklı polaritedeki organik faz ile inorganik faz arasında maddelerin konsantrasyonlarının logaritmik oranı olarak tanımlanır. Tez çalışması kapsamında organik faz 1-oktanol, inorganik faz su olarak kullanıldı. Oktanol-su dağılım katsayısı hem deneysel (log P) hem de teorik olarak (MilogP) hesaplandı. Deneysel olarak logP değeri HPLC ile analiz edildi. Teorik olarak tüm bileşiklerin logP değerleri (MilogP) Molinspiration Özellik Hesaplama Metodları kullanılarak hesaplandı [85]. Kromatografi parametreleri ve değerleri Tablo 4.3.'de verilmektedir.

Tüm bileşikler HPLC analizi ile logP tayini için hazırlandı. Bunun için öncelikle su fazı 0.10 M'lık dipotasyum hidrojenfosfat – potasyum dihidrojenfosfat tampon çözeltisi ile hazırlandı. Su fazı oktanol ile oktanol fazı su fazı ile doyuruldu. Hazırlanan iki fazlı çözeltiler 24 saat süre ile ayrılmaya bırakıldı. Bileşikler uygun miktarlarda tartıldı ve 10 mL *n*-oktanol ve 10 mL suda pH 7.4'te %50/50 oranında çözüldü. İki fazlı çözeltiler çalkalanarak karıştırıldı ve 24 saat süre ile ayrılmak üzere bırakıldı. 1 mL oktanol ve 1 mL su fazlarından alınarak tek bir analiz tüpünde birleştirilerek tek bir çözelti oluşturuldu. Herbir bileşik için bu işlemler yapılarak HPLC ile analiz edildi ve Eşitlik 3.1. kullanılarak kan serumunun pH'ı 7.4'te hazırlanan her iki fazdaki konsantrasyon oranlarından bileşiklere ait deneysel oktanol-su dağılım katsayısı logP değerleri hesaplandı. Teorik olarak hesaplanan Molinspiration MilogP değerleri ile deneysel olarak elde edilen logP değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Origin 9.0 kullanılarak korelasyon ve regresyon analizi yapıldı.

$$\log P = \log(\text{derişim}_{\text{oktanol}}) / \log(\text{derişim}_{\text{su}}) \quad (pH = 7.4) \qquad (4.1)$$

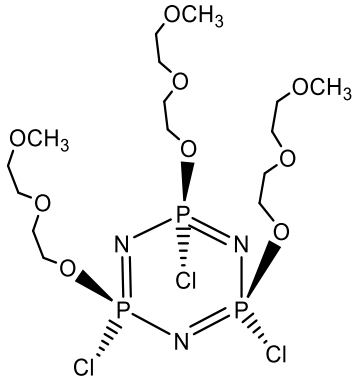
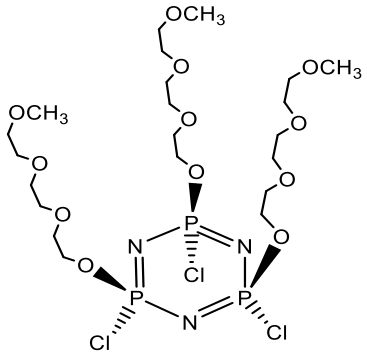
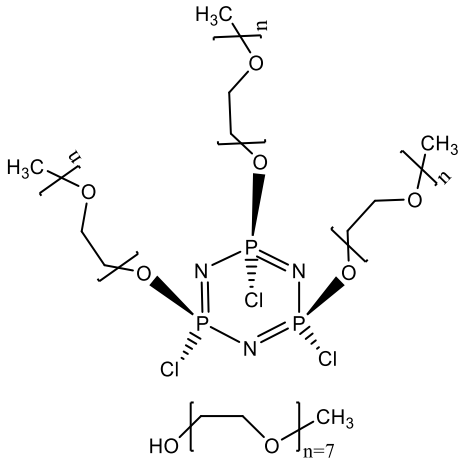
Tablo 4.3: Kromatografi şartları.

Parametresi	**Değeri**
Kolon	ACE 3 C18 – A4147
Akış hızı	1 mL/ dk
Hareketli faz	A) Su B) B) Asetonitril
Gradient	0. dk; 10 % B 6. dk; 80 % B, % 20 A
Zaman	10 dk
Sıcaklık	30 °C
Detektör	210, 280, 310 nm
Enjeksiyon hacmi	1 µL

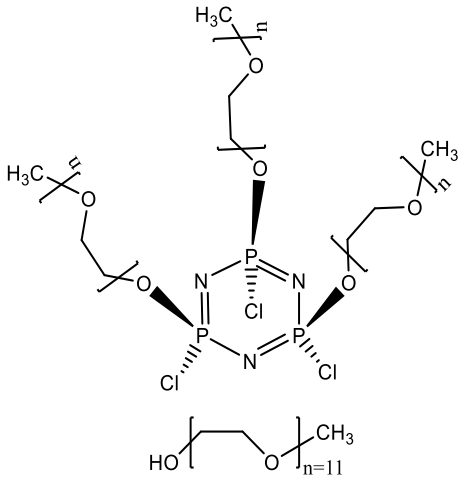
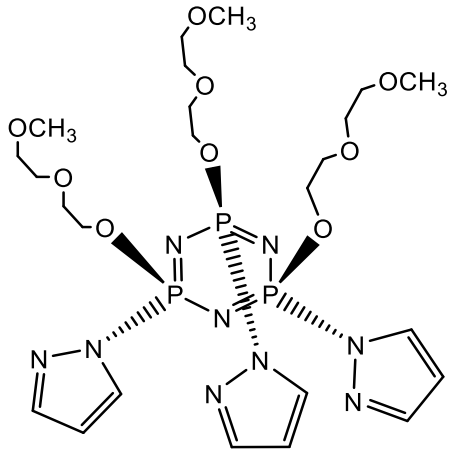
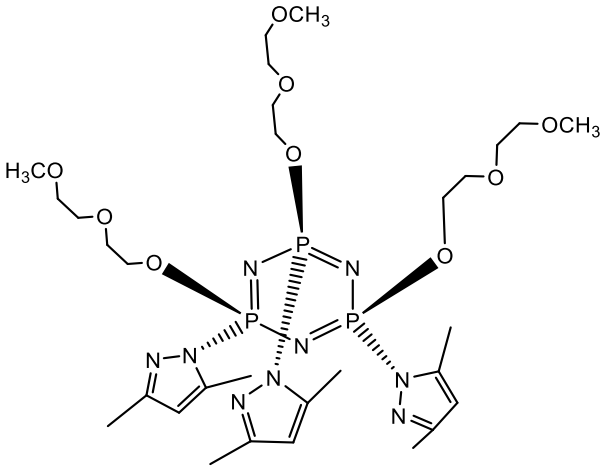
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşikler Tablo 5.1'de molekül şekli ve bileşik numaraları ile özetlenmiştir.

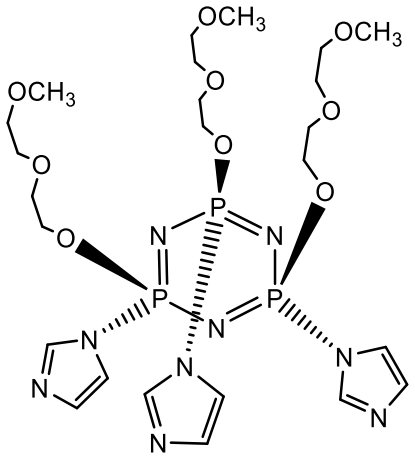
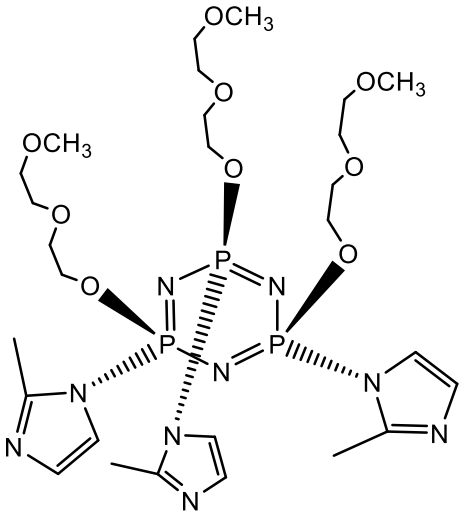
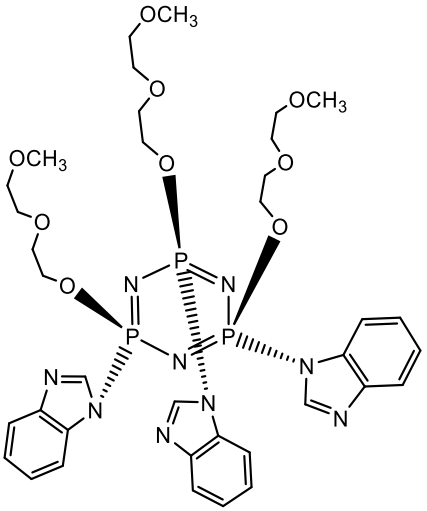
Tablo 5.1: Tez kapsamında sentezlenen ve analiz edilen bileşikler.

BİLEŞİK NO	MOLEKÜL ŞEKLİ
1	
2	
3	 mPEG350

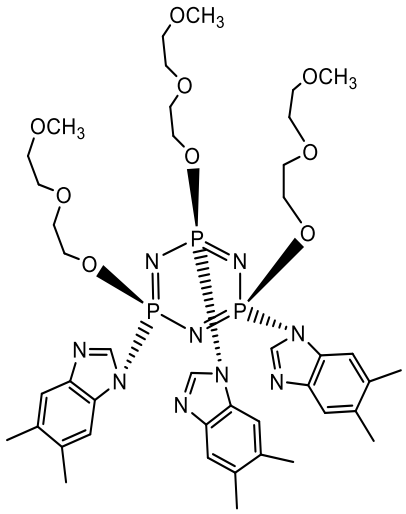
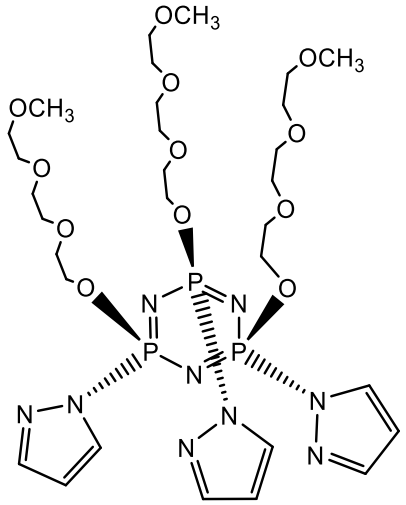
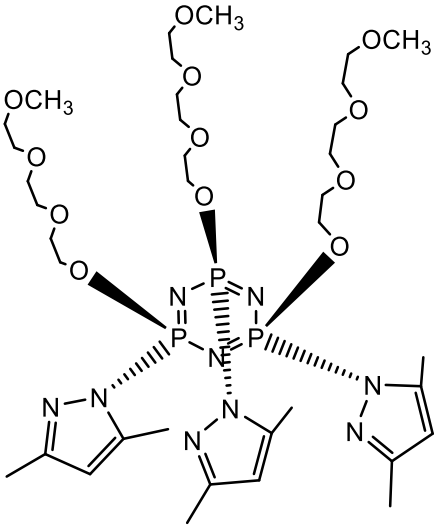
Tablo 5.1: Devam.

4	 mPEG550
5	
6	

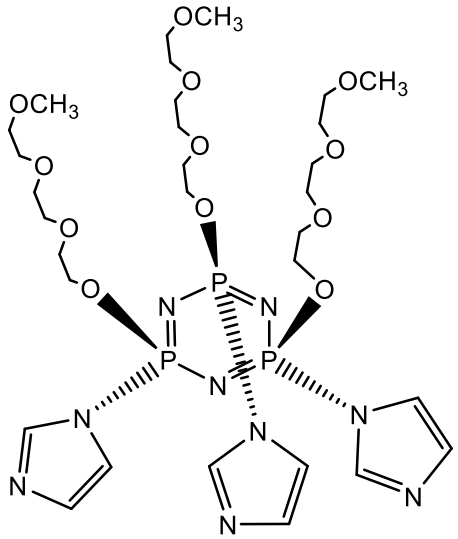
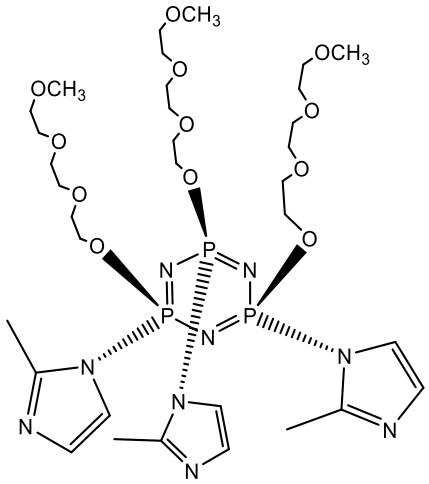
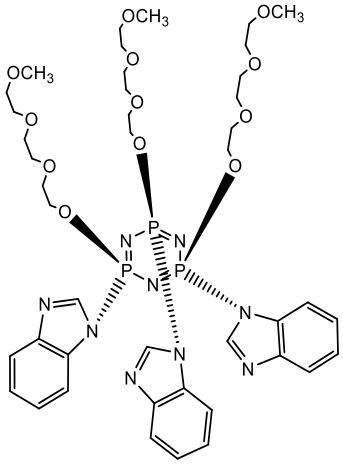
Tablo 5.1: Devam.

7	
8	
9	

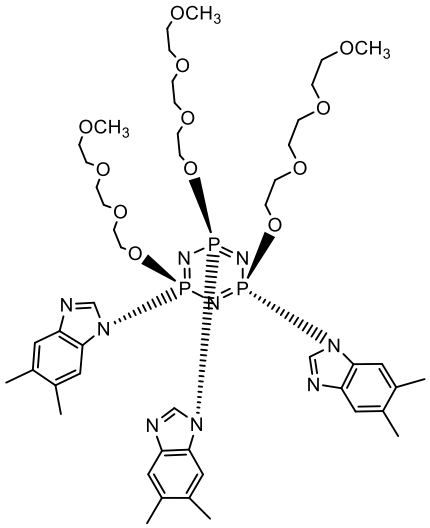
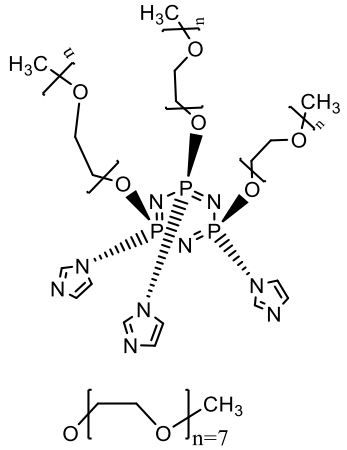
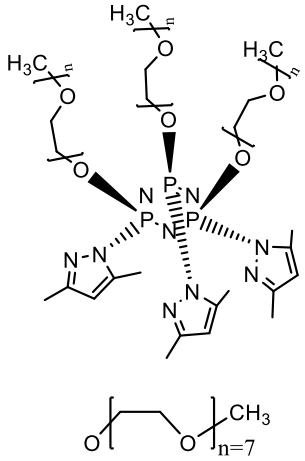
Tablo 5.1: Devam.

10	
11	
12	

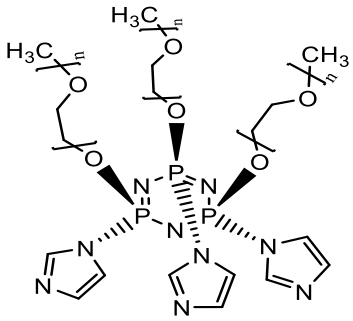
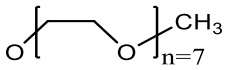
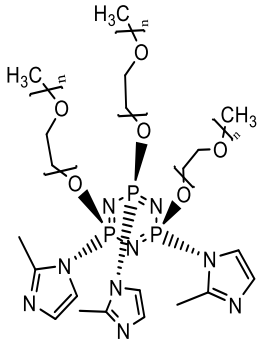
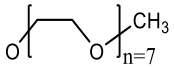
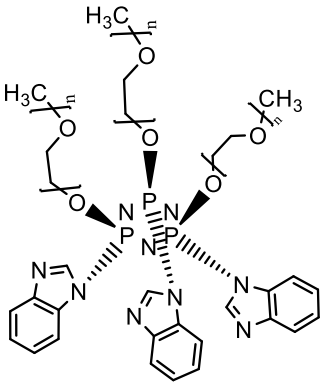
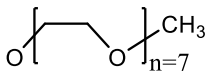
Tablo 5.1: Devam.

13	
14	
15	

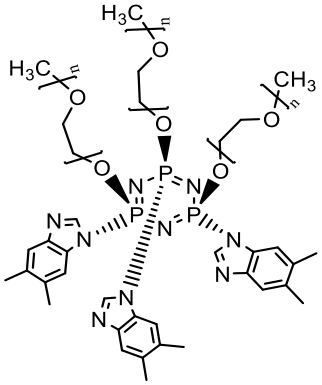
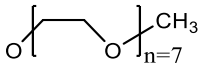
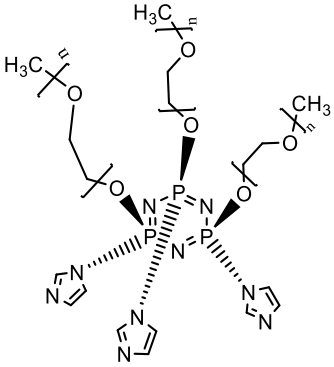
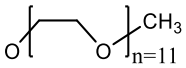
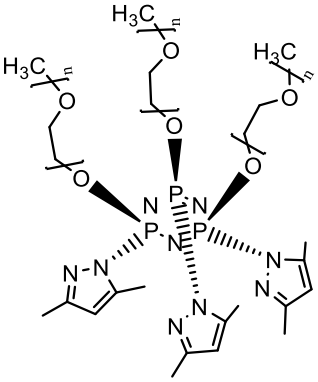
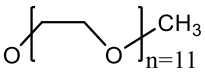
Tablo5.1: Devam.

16	
17	 = **mPEG350**
18	 = **mPEG350**

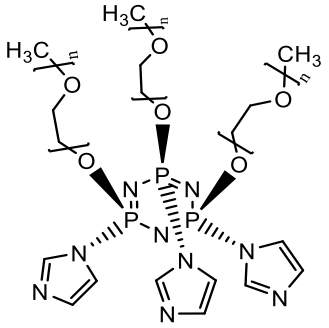
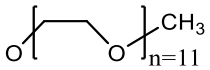
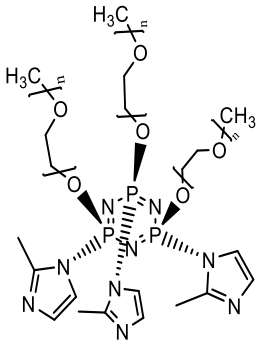
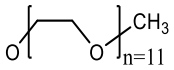
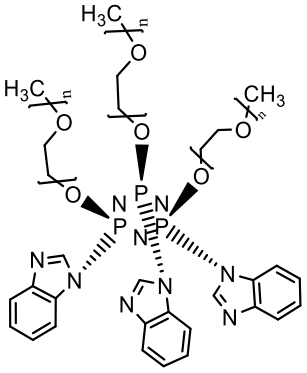
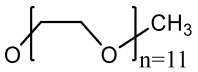
Tablo 5.1: Devam.

19	  = **mPEG350**
20	  = **mPEG350**
21	  = **mPEG350**

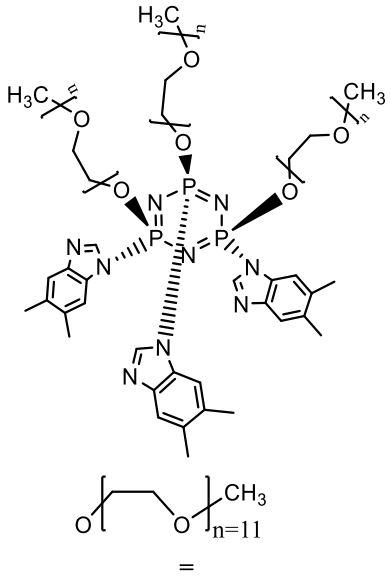
Tablo 5.1: Devam.

22	  = **mPEG350**
23	  = **mPEG550**
24	  = **mPEG550**

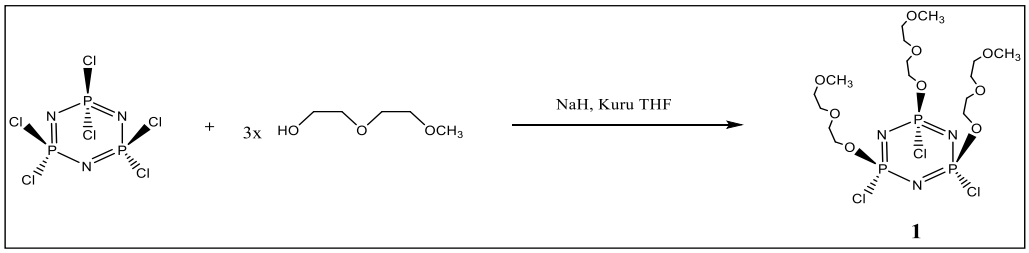
Tablo 5.1: Devam.

25	  = **mPEG550**
26	  = **mPEG550**
27	  = **mPEG550**

Tablo 5.1: Devam.

28	 = **mPEG550**

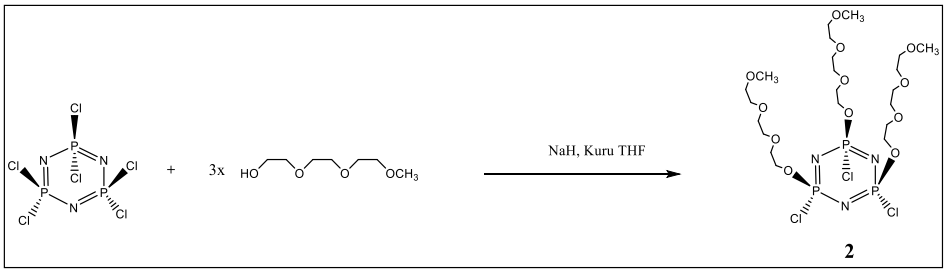
5.1. Bileşik 1'in Sentezi



Şekil 5.1: Bileşik 1'in Sentezi.

Literatürde verilen yöntem kullanılarak Bileşik 1 sentezlendi [27]. Reaksiyon balonu içerisinde hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (6.00 g, 17.29 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. NaH katısı (2.07 g, 51.87 mmol, %60) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60°C'ye kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra dietilen glikol monometil eter (6.23 g, 51.87 mmol) 50 mL kuru THF içinde çözülerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60°C'de karıştırıldı. Reaksiyon yaklaşık 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF:Hekzan (1:1) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (1) (4.2 g, %41, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi. Bileşik 1'in yapısı tek kristal X-ışını kırınımı tekniğinden faydalanılarak tayin edildi.

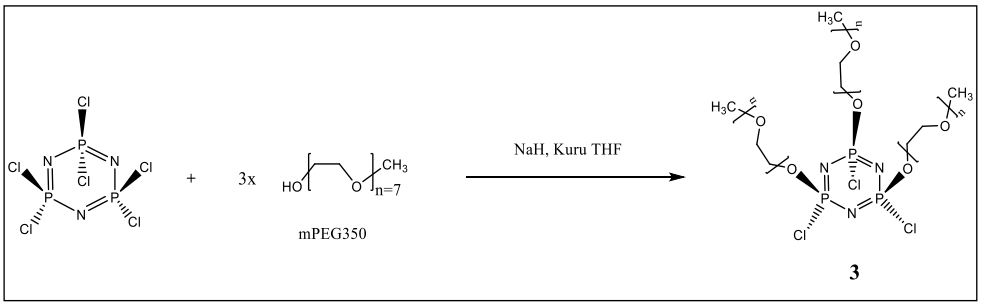
5.2. Bileşik 2'nin Sentezi



Şekil 5.2: Bileşik 2'nin Sentezi.

Literatürde verilen yöntem kullanılarak Bileşik 2 sentezlendi [27]. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (9.00g, 25.94 mmol) 75 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. NaH katısı (3.11 g, 77.81 mmol, %60) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60°C'ye kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra trietilen glikol monometil eter (12.77 g, 77.81 mmol) 75 mL kuru THF içinde çözülerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60°C'de karıştırıldı. Reaksiyon yaklaşık 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına Diklorometan:THF:Hekzan (1:1:1) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (2) (5.1 g, %30, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

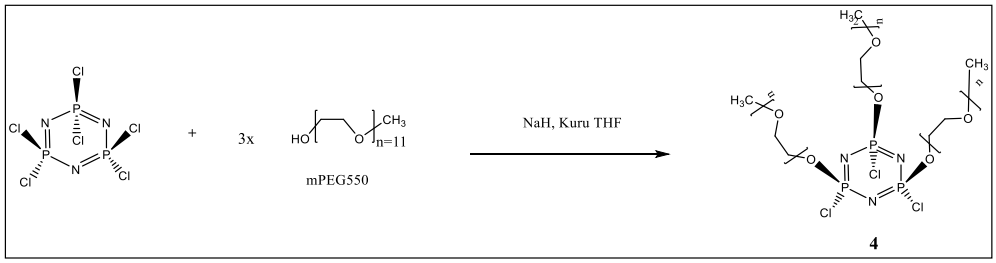
5.3. Bileşik 3'ün Sentezi



Şekil 5.3: Bileşik 3'ün Sentezi.

Literatürde verilen yöntem kullanılarak Bileşik 3 sentezlendi [28]. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (9.00g, 25.94 mmol) 75 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. NaH katısı (3.11 g, 77.81 mmol, %60) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60°C'ye kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra metoksi polietilen glikol350 (mPEG350) (27.23 g, 77.81 mmol) 75 mL kuru THF içinde çözülerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60°C'de karıştırıldı. Reaksiyon yaklaşık 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (**3**) (4.9 g, %15, renksiz yağımsı); ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi. İzole edilen bileşiğin (3) kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenmedi.

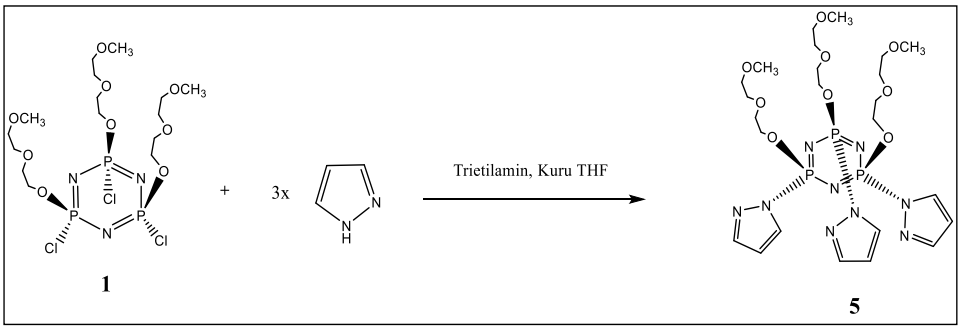
5.4. Bileşik 4'ün Sentezi



Şekil 5.4: Bileşik 4'ün Sentezi.

Literatürde verilen yöntem kullanılarak Bileşik 3 sentezlendi [31]. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (6.00 g, 17.29 mmol) 75 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. NaH katısı (2.07 g, 51.87 mmol, %60) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60°C'ye kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra metoksi polietilen glikol550 (mPEG550) (28.53 g, 51.87 mmol) mL kuru THF içinde çözülerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60°C'de karıştırıldı. Reaksiyon yaklaşık 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THFçözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (4) (3.5 g, %12, renksiz yağımsı); ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi. İzole edilen bileşiğin (4) kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenmedi.

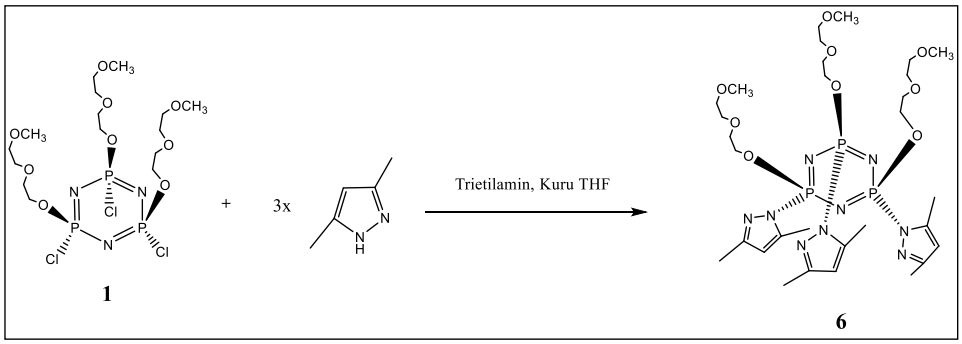
5.5. Bileşik 5'in Sentezi



Şekil 5.5: Bileşik 5'in Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan pirazol (0.34 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 3 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF:Hekzan (3:2) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (5) (0.75 g, %61 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

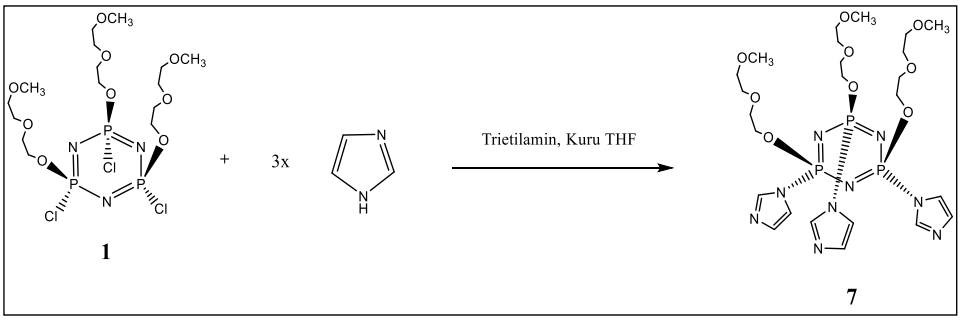
5.6. Bileşik 6'nın Sentezi



Şekil 5.6: Bileşik 6'nın Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 3,5-Dimetilpirazol (0.48 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 3 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF:Hekzan (3:2) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (6) (0.65 g, %47, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

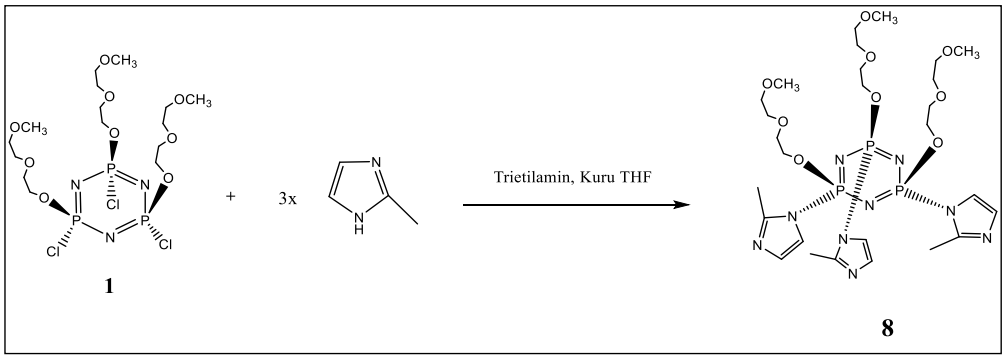
5.7. Bileşik 7'nin Sentezi



Şekil 5.7: Bileşik 7'nin Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan imidazol (0.34 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 2 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (7) (0.46 g, %40, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

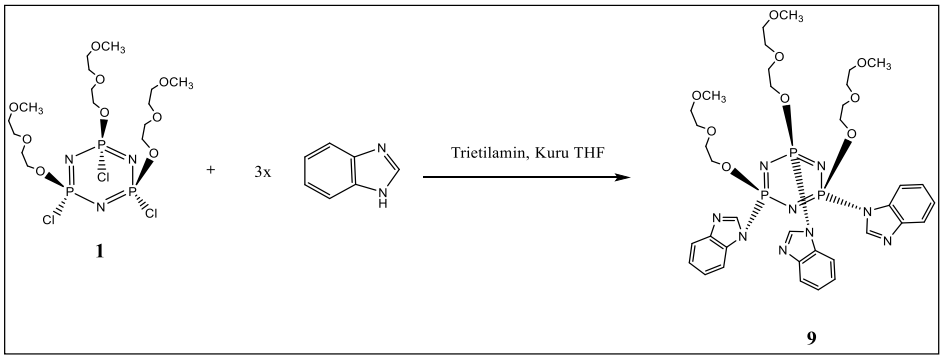
5.8. Bileşik 8'in Sentezi



Şekil 5.8: Bileşik 8'in Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 2-metilimidazol (0.41 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (8) (0.53 g, %43, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

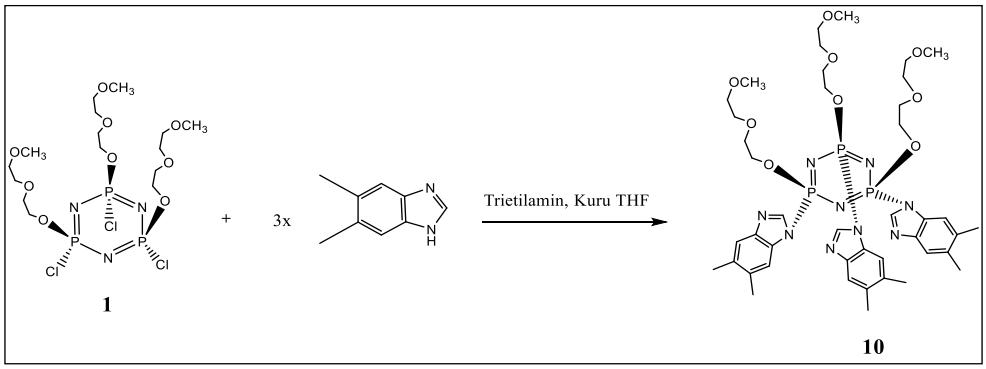
5.9. Bileşik 9'un Sentezi



Şekil 5.9: Bileşik 9'un Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan benzimidazol (0.6 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (9) (0.55 g, %39, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi

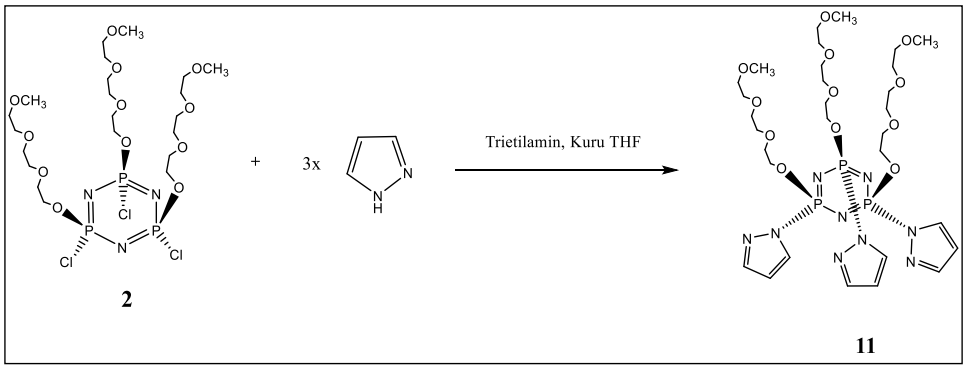
5.10. Bileşik 10'un Sentezi



Şekil 5.10: Bileşik 10'un Sentezi.

Bileşik 1 (1.00 g, 1.67 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.7 mL, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 5,6-dimetilbenzimidazol (0.73 g, 5.01 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **1**'in kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (10) (0.5 g, %32, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

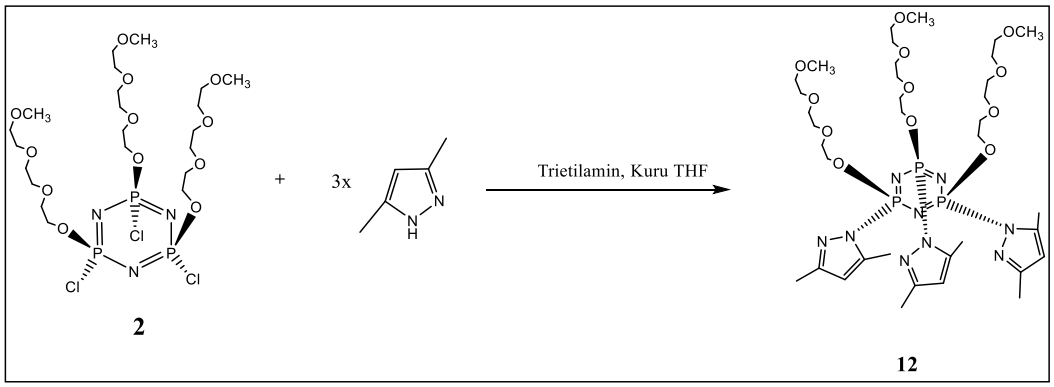
5.11. Bileşik 11'in Sentezi



Şekil 5.11: Bileşik 11'in Sentezi.

Bileşik 2 (0.6 g, 0.82 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.34 mL, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan pirazol (0.17 g, 2.26 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 3 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF:Hekzan (1:1) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (11) (0.5 g, %74 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

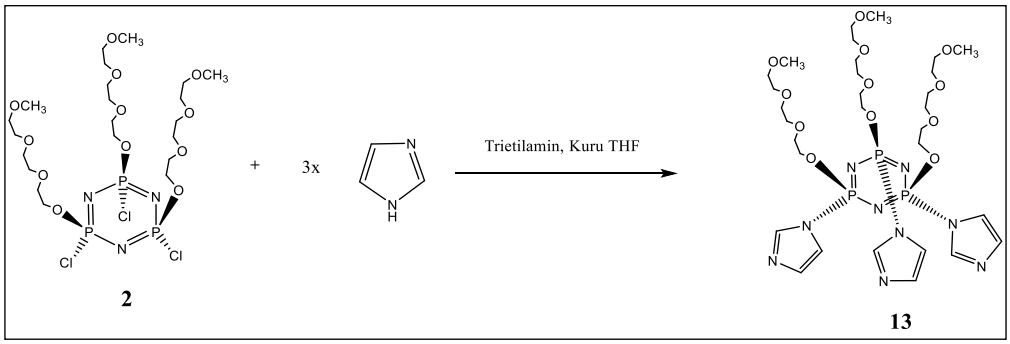
5.12. Bileşik 12'nin Sentezi



Şekil 5.12: Bileşik 12'nin Sentezi.

Bileşik 2 (0.6 g, 0.82 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.34 mL, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 3,5-Dimetilpirazol (0.23 g, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 3 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF:Hekzan (1:1) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (12) (0.6 g, %80, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

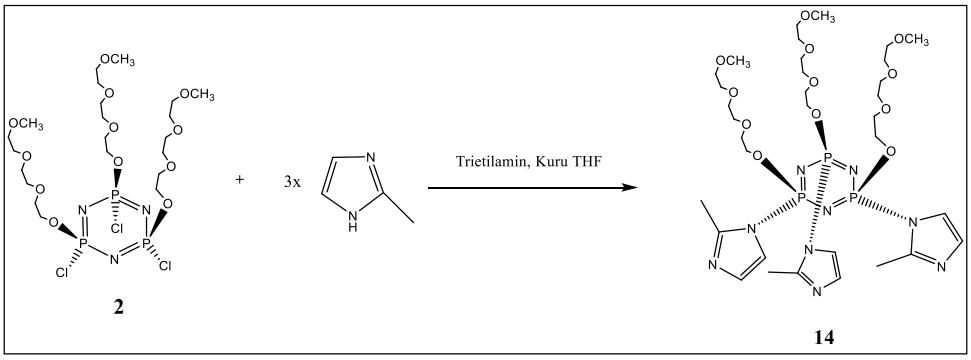
5.13. Bileşik 13'ün Sentezi



Şekil 5.13: Bileşik 13'ün Sentezi.

Bileşik 2 (0.5 g, 0.68 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.28 mL, 2.05 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan imidazol (0.14 g, 2.05 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında 2 gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (13) (0.3 g, %53, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

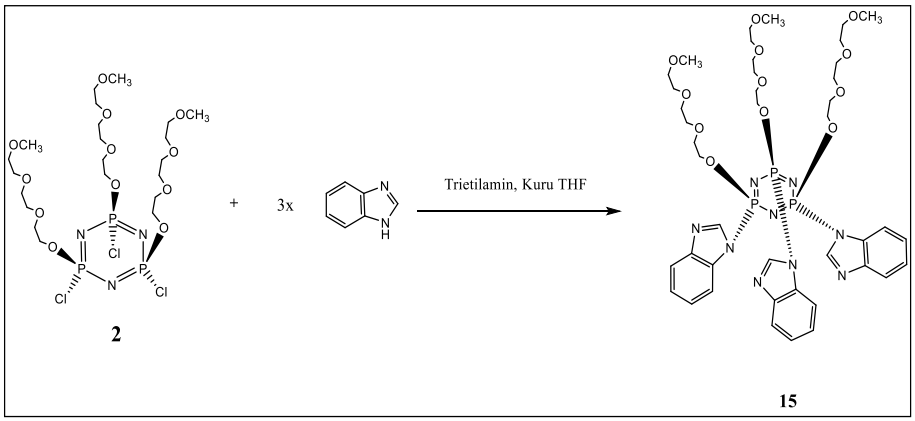
5.14. Bileşik 14'ün Sentezi



Şekil 5.14: Bileşik 14'ün Sentezi.

Bileşik 2 (0.5 g, 0.68 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.28 mL, 2.05 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 2-metilimidazol (0.17 g, 2.05 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (14) (0.35 g, %59, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

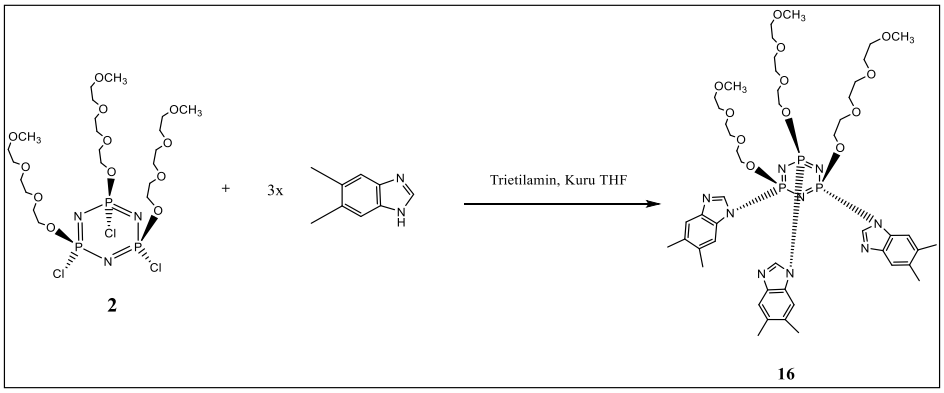
5.15. Bileşik 15'in Sentezi



Şekil 5.15: Bileşik 15'in Sentezi.

Bileşik 2 (0.6 g, 0.82 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.34 mL, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan benzimidazol (0.29 g, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (15) (0.33 g, %41, renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

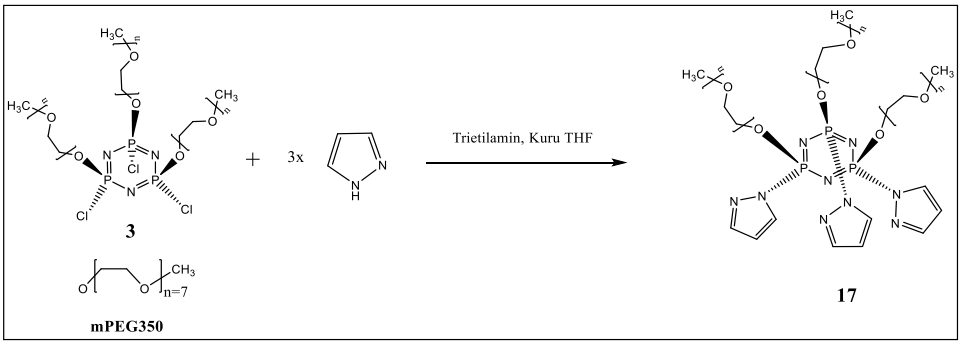
5.16. Bileşik 16'nın Sentezi



Şekil 5.16: Bileşik 16'nın Sentezi.

Bileşik 2 (0.6 g, 0.82 mmol) 30 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.34 mL, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 5 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 5,6-dimetilbenzimidazol (0.36 g, 2.46 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında iki gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik **2**'nin kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (16) (0.3 g, %,34 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

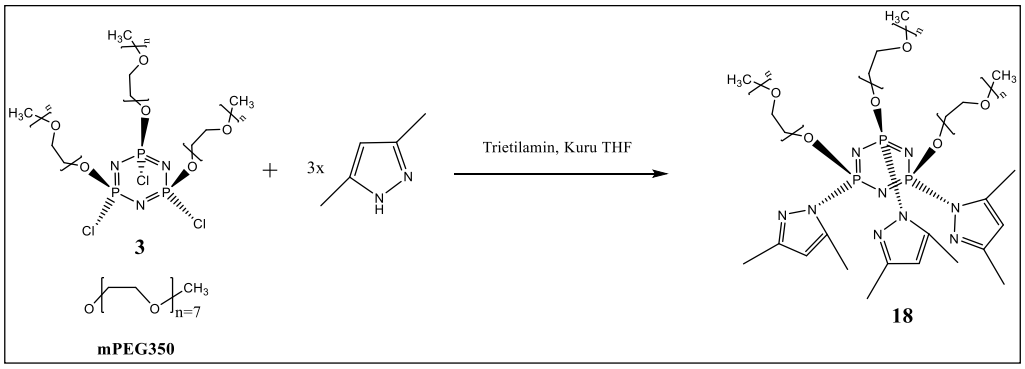
5.17. Bileşik 17'nin Sentezi



Şekil 5.17: Bileşik 17'nin Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş olan pirazol (0.16 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (17) (0,55 g, % 51 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

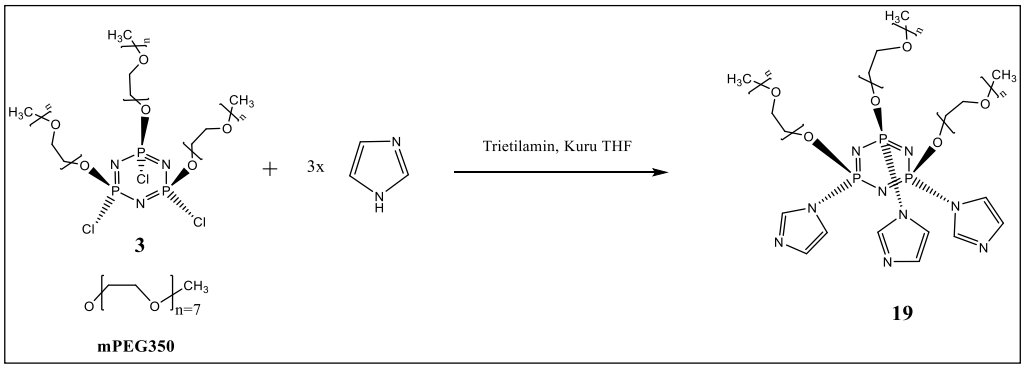
5.18. Bileşik 18'in Sentezi



Şekil 5.18: Bileşik 18'in Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 3,5-Dimetilpirazol (0.22 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (18) (0,45 g, % 40 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

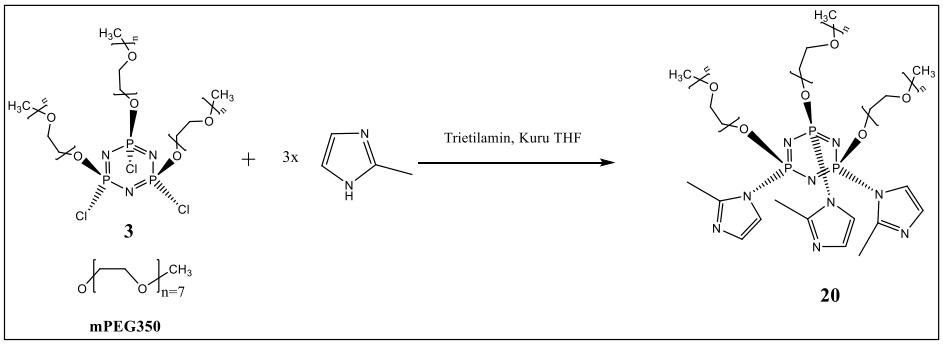
5.19. Bileşik 19'un Sentezi



Şekil 5.19: Bileşik 19'un Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş olan İmidazol (0.16 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (19) (0,30 g, % 28 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

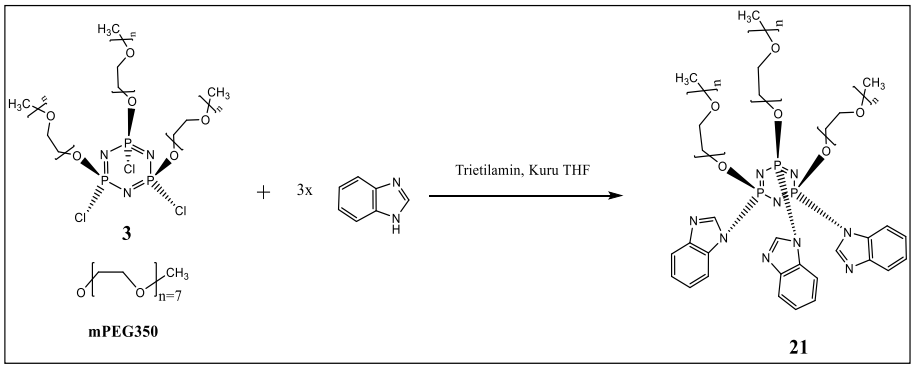
5.20. Bileşik 20'nın Sentezi



Şekil 5.20: Bileşik 20'nın Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 2-Metilimidazol (0.19 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (20) (0,48 g, % 41 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

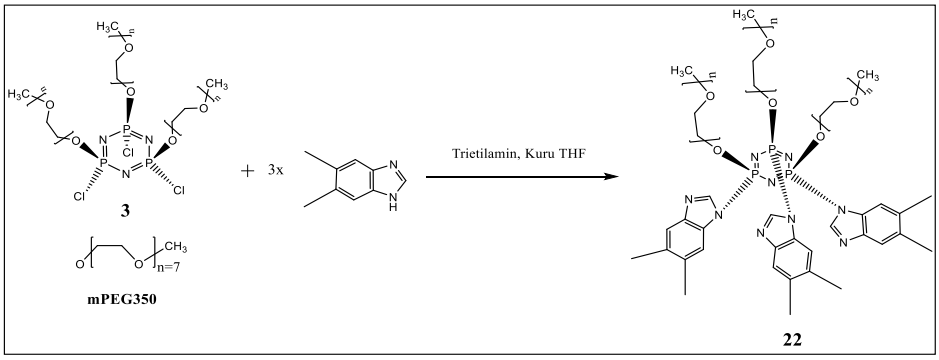
5.21. Bileşik 21'in Sentezi



Şekil 5.21: Bileşik 21'in Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş Benzimidazol (0.27 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (21) (0,35 g, % 29 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

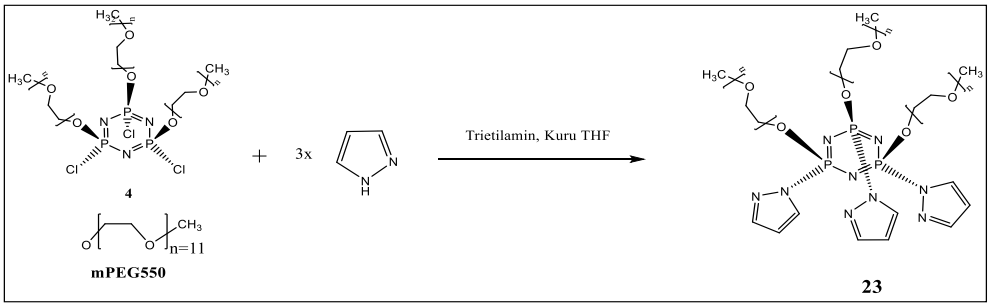
5.22. Bileşik 22'nin Sentezi



Şekil 5.22: Bileşik 22'nin Sentezi.

Bileşik 3 (1.00 g, ~0.77 mmol) 40 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.32 mL, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 10 mL kuru THF içinde çözülmüş 5,6-Dimetilbenzimidazol (0.34 g, 2.32 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında üç gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 3'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (22) (0,42 g, % 33 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

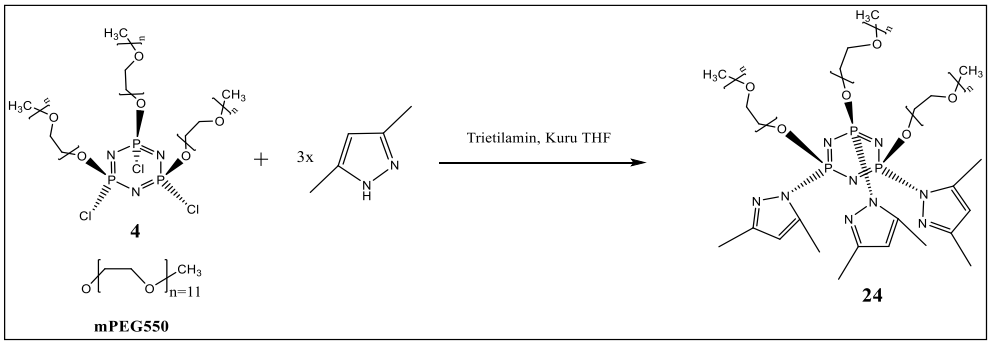
5.23. Bileşik 23'ün Sentezi



Şekil 5.23: Bileşik 23'ün Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan pirazol (0.1 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (23) (0.50 g, % 47 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

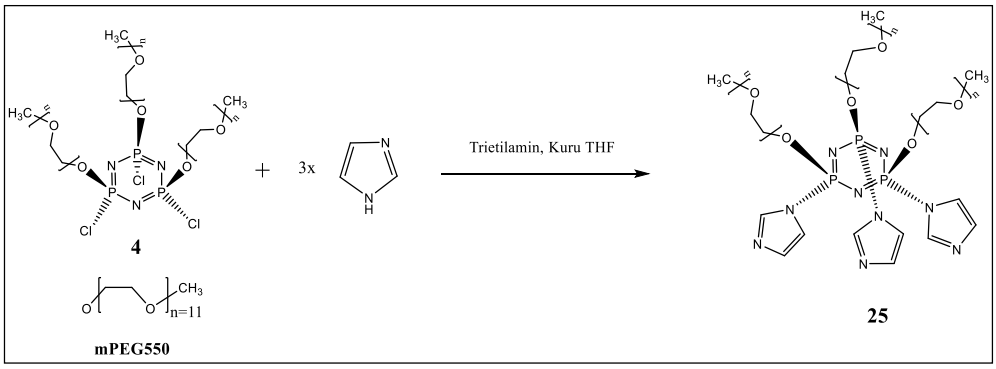
5.24. Bileşik 24'ün Sentezi



Şekil 5.24: Bileşik 24'ün Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 3,5-Dimetilpirazol (0.5 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (24) (0.60 g, % 55 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

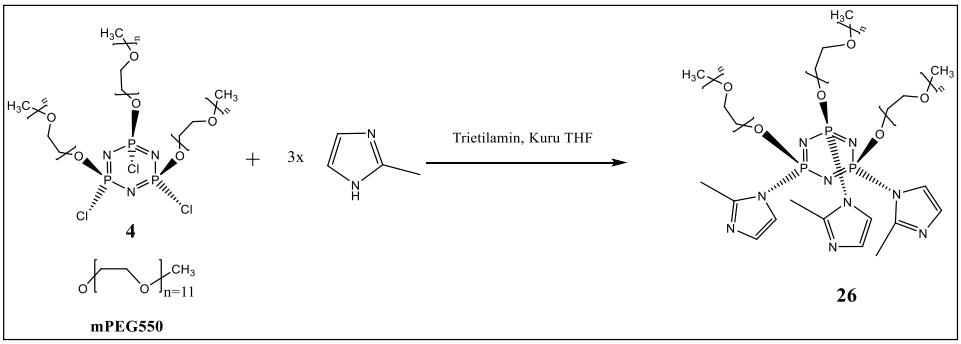
5.25. Bileşik 25'in Sentezi



Şekil 5.25: Bileşik 25'in Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan İmidazol (0.1 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (25) (0.45 g, % 42 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

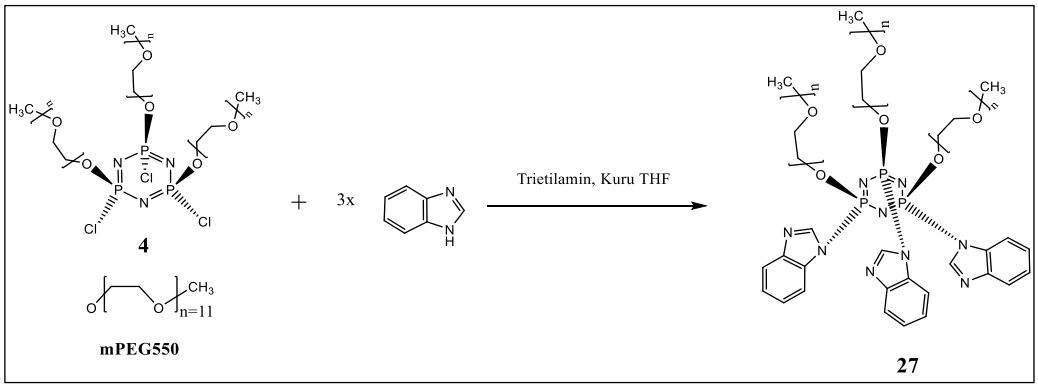
5.26. Bileşik 26'nın Sentezi



Şekil 5.26: Bileşik 26'nın Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 2-Metilimidazol (0.15 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (26) (0.40 g, % 37 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

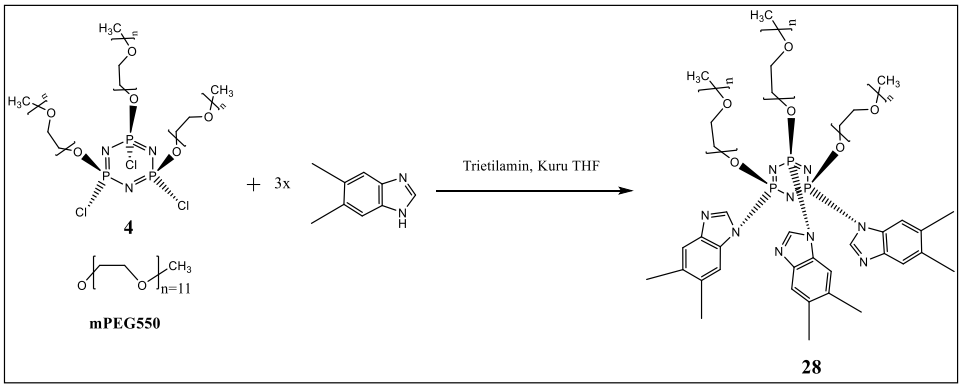
5.27. Bileşik 27'nin Sentezi



Şekil 5.27: Bileşik 27'nin Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan Benzimidazol (0.19 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (27) (0.30 g, % 27 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

5.28. Bileşik 28'in Sentezi



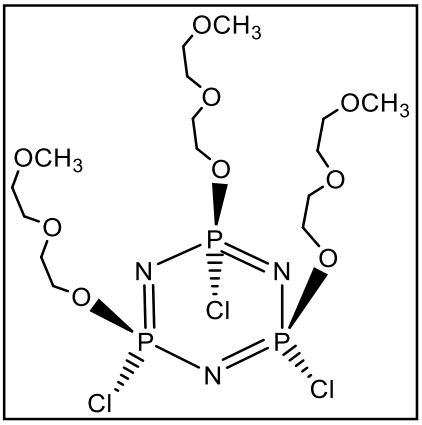
Şekil 5.28: Bileşik 28'in Sentezi.

Bileşik 4 (1.00 g, ~0.53 mmol) 50 mL kuru tetrahidrofuran(THF) içinde argon atmosferinde çözüldü. Trietilamin (0.22 mL, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. 20 mL kuru THF içinde çözülmüş olan 5,6-Dimetilbenzimidazol (0.23 g, 1.59 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kaldığı gözlemlenince reaksiyon tetrahidrofuranın kaynama noktasında beş gün karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Ortamda bileşik 4'ün kalmadığı ve ürüne ait spot gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek trietilaminhidrojen klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına THF çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel dolgulu (70-230 mesh) kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisi ile izole edilen bileşik (28) (0.40 g, % 34 renksiz yağımsı); kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR spektrometreleri ile analiz edildi.

6. BULGULAR VE TARTIŞMA

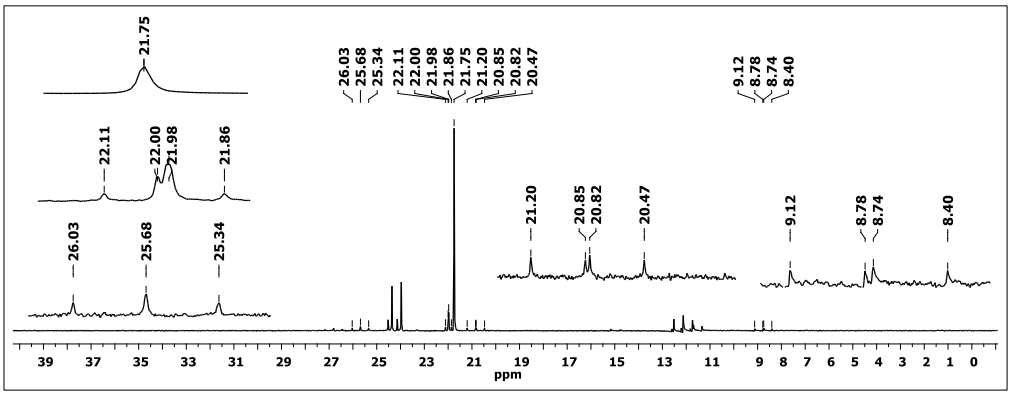
6.1. Deneysel Verilerin Değerlendirilmesi

6.1.1. Bileşik 1'in Karakterizasyonu



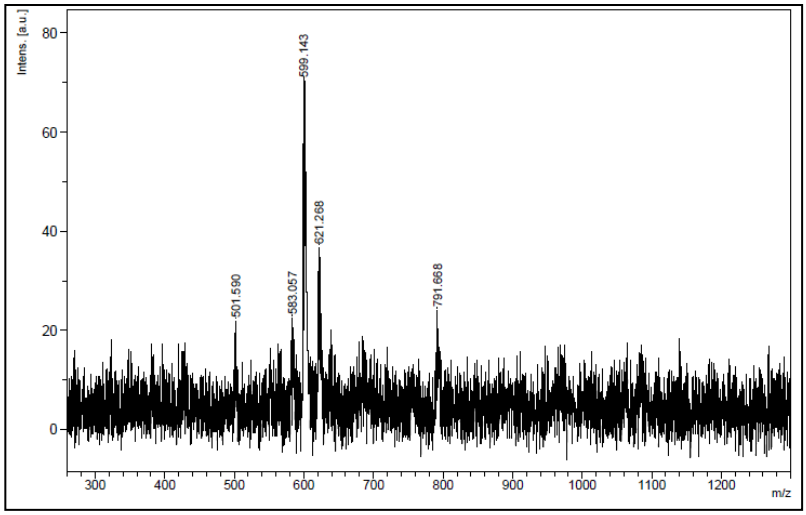
Şekil 6.1: Bileşik 1'e ait yapı.

1 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı. Bileşik 1'in izole edildiği reaksiyon karışımına ait $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumunda 21.75 ppm'de nongeminal-*cis* izomere ait pik ile beraber geminal (25.86 ppm, 20.84 ppm, 8.76 ppm) ve nongeminal-*trans* (21.86-22.11 ppm) izomerlere ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.2).



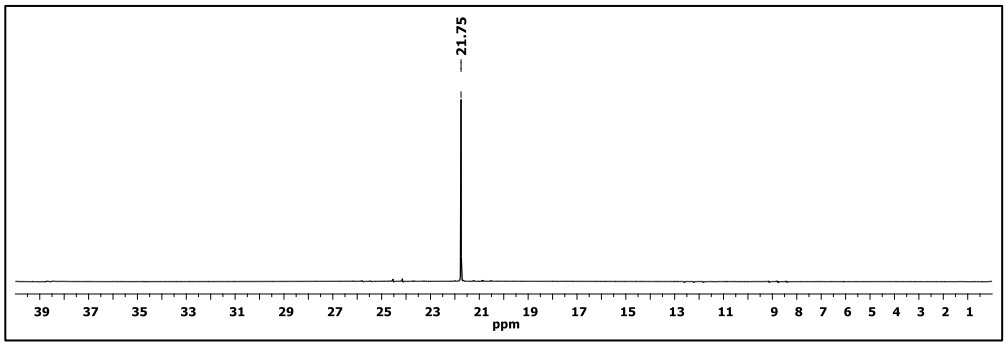
Şekil 6.2: Reaksiyon karışımına ait ^{31}P NMR spektrumu.

Elde edilen maddenin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 599.14 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (598.71 g/mol) ile uyumludur. (Şekil 6.3.)



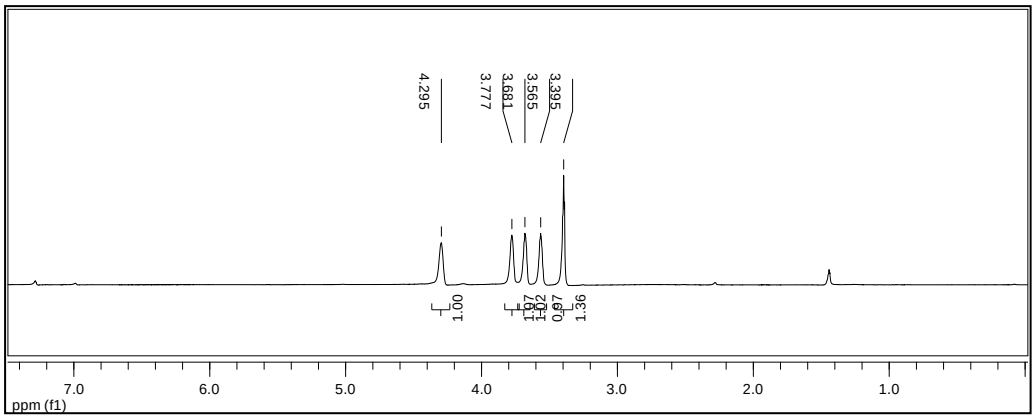
Şekil 6.3: Bileşik 1'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (1), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 21.75 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.4).



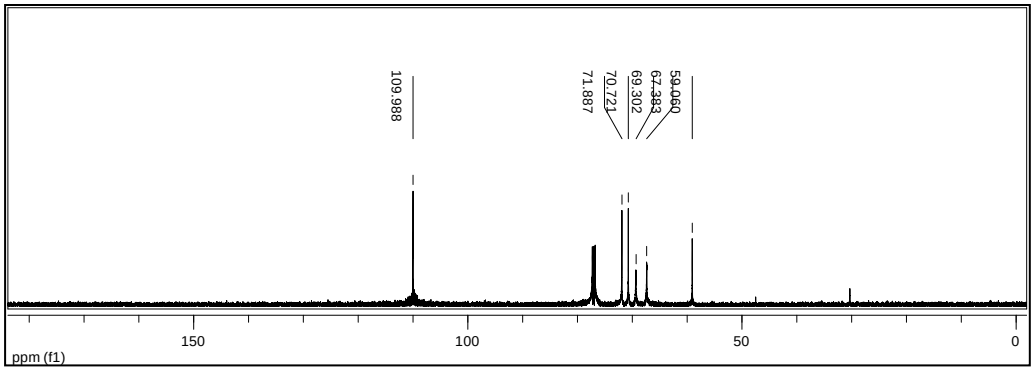
Şekil 6.4: Bileşik 1'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

1 nolu bileşiğin $CDCl_3$ içinde alınmış ^1H NMR spektrumunda; 3.39 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.56 ppm ve 3.77 ppm'de-C$\underline{H_2}$-O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O- protonlarına ait pikler, 4.29 ppm'de P-O-C$\underline{H_2}$- protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.5.).



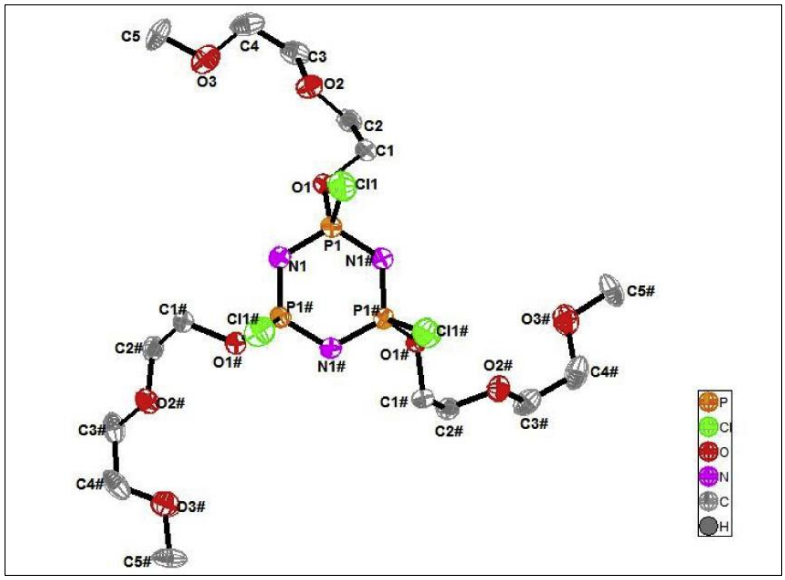
Şekil 6.5: Bileşik 1'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

1 numaralı bileşiğe ait $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda, 59.06 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 67.38-71.89 ppm'de -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait dört adet pik gözlendi (Şekil 6.6.).



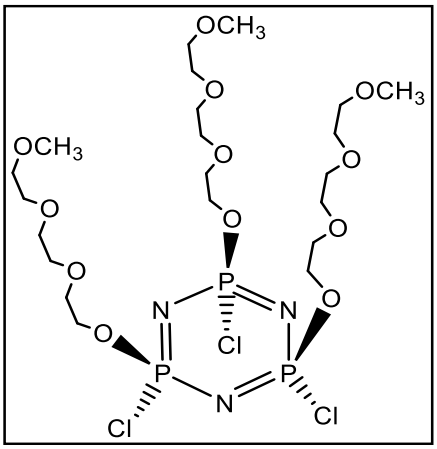
Şekil 6.6: Bileşik 1'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

Bileşik 1 için diklorometan/etanol karışımında NMR tüpünde yapılan yavaşça buharlaştırılma ile tek kristal (0.04x0.8x0.25mm boyutlarında) elde edilebildi. X-ışını kırınımı tekniği ile üç tane dietilen glikol monometileter (DEGME) grubunun düzlemsel olan halkalı fosfazen çekirdeğinde nongeminal-*cis*-tris pozisyonda yerleştiği görülmektedir (Şekil 6.7).



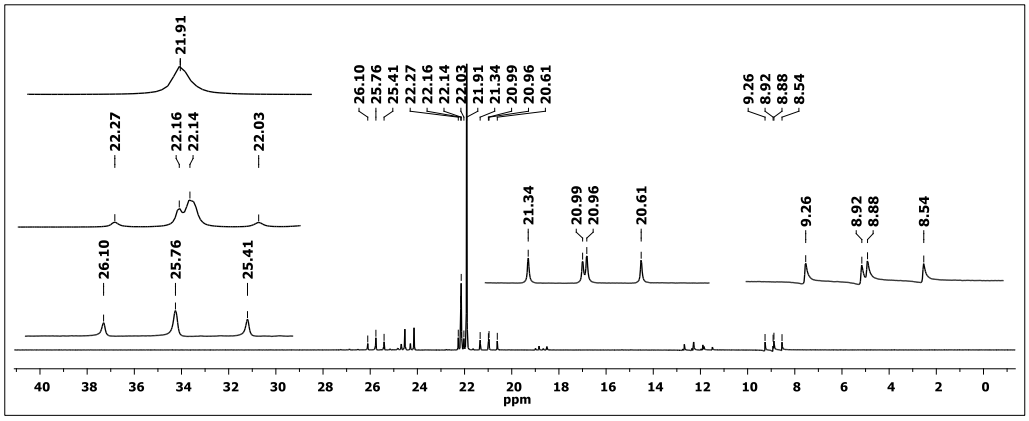
Şekil 6.7: Bileşik 1'in tek kristal X-ışını kırınımı ile aydınlatılmış yapısı.

6.1.2. Bileşik 2'nin Karakterizasyonu



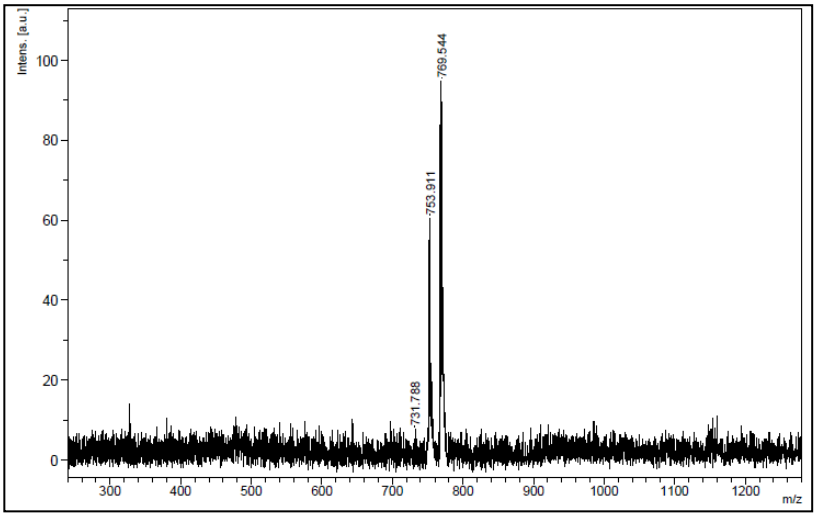
Şekil 6.8: Bileşik 2'ye ait yapı.

2 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı. Bileşik 2'nin izole edildiği reaksiyon karışımına ait $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumunda 21.91 ppm'de nongeminal-*cis* izomere ait pik ile beraber geminal (25.76 ppm, 20.97 ppm, 8.90 ppm) ve nongeminal-*trans* (20.41-21.34 ppm) izomerlere ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.9).



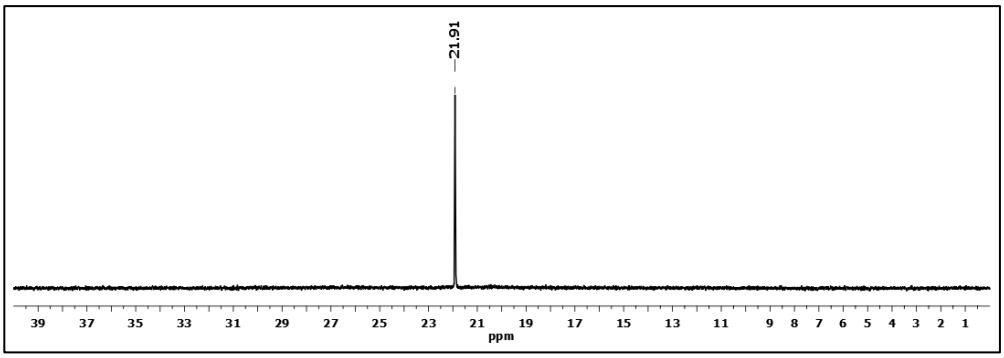
Şekil 6.9: Reaksiyon karışıma ait ^{31}P NMR spektrumu.

Elde edilen 2 nolu bileşiğin kütle spektrumunda $[M+Na]^+$'a ait iyon piki 753.91 m/z'de gözlendi ve hesaplanan değer (730.87) ile uyumludur(Şekil 6.10.).



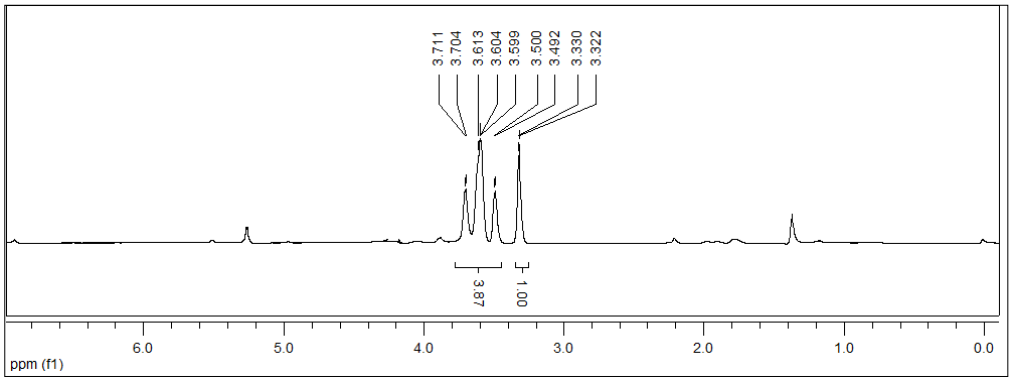
Şekil 6.10: Bileşik 2' ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (2), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 21.91 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.11.).



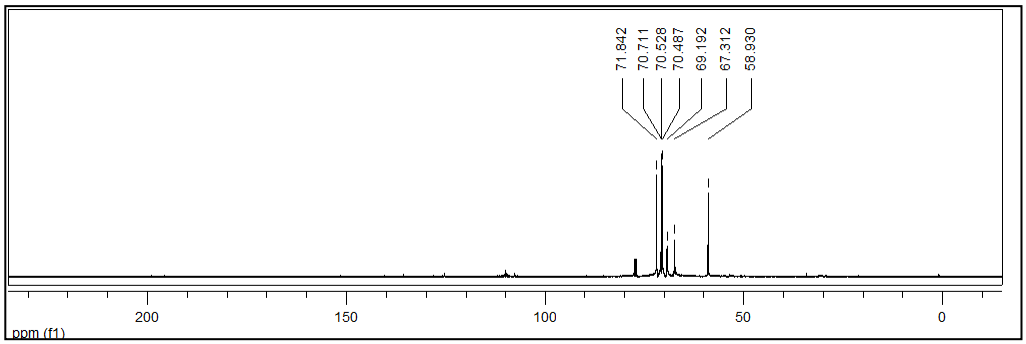
Şekil 6.11: Bileşik 2' ye ait ^{31}P NMR Spektrumu.

2 nolu bileşiğin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.27 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.61 ppm'de -[O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$]$_3$- protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.12.).



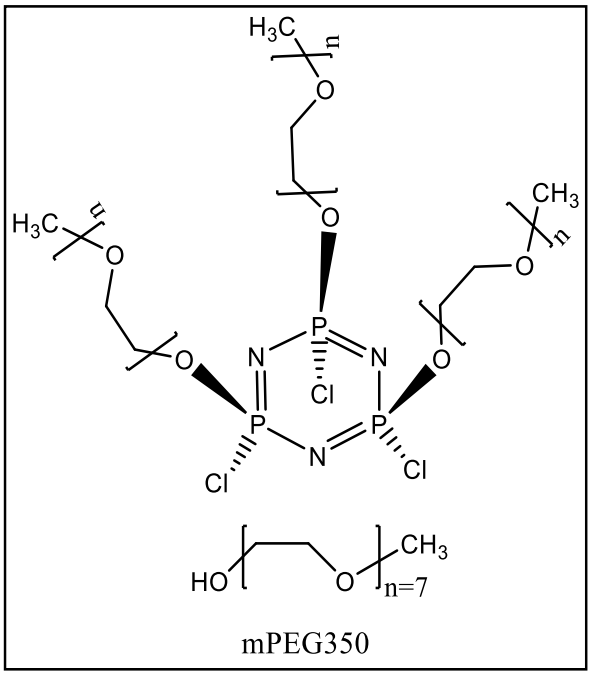
Şekil 6.12: Bileşik 2'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

2 numaralı bileşiğe ait $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda, 58.93 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 67.31-71.84 ppm aralığında -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_3$- karbonlarına ait pikler gözlendi (Şekil 6.13.).



Şekil 6.13: Bileşik 2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu.

6.1.3. Bileşik 3'ün Karakterizasyonu

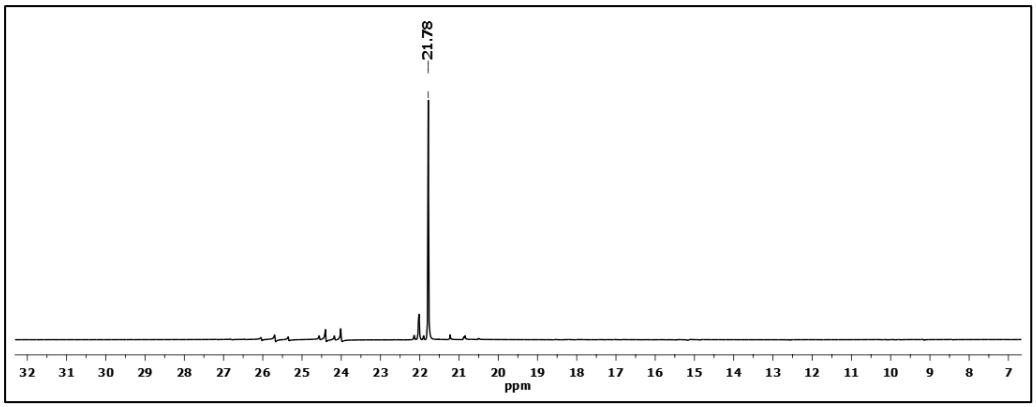


Şekil 6.14: Bileşik 3'e ait yapı.

3 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

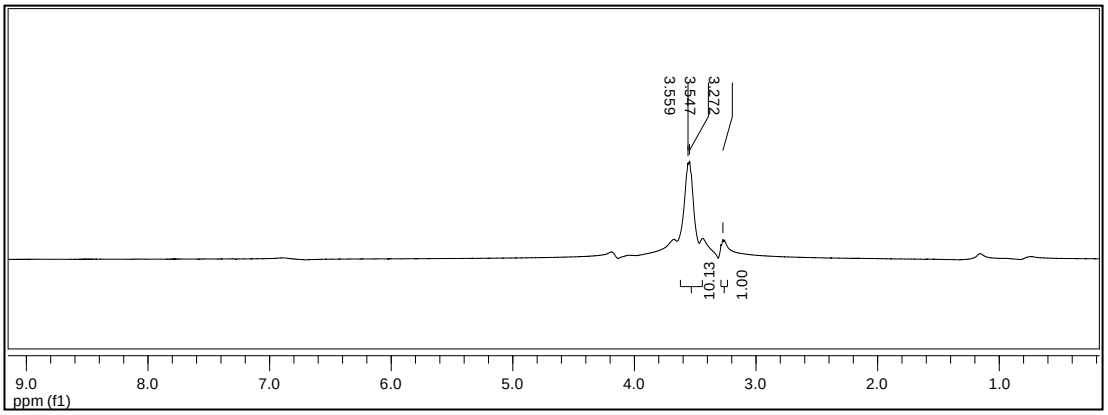
Elde edilen 3 nolu bileşiğin kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenmedi.

Bileşiğin (3), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 21.78 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.15.).



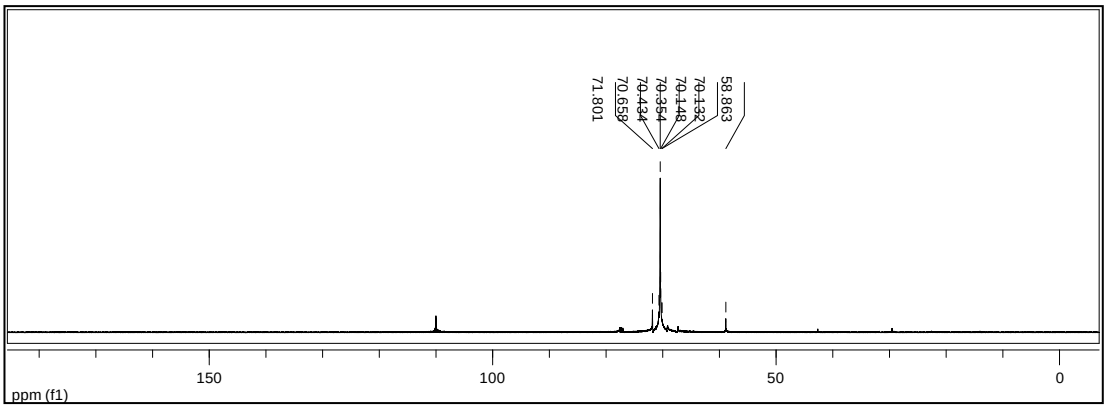
Şekil 6.15: Bileşik 3'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

3 nolu bileşiğin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.27 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.55 ppm'de -[O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O]$_n$- protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.16.).



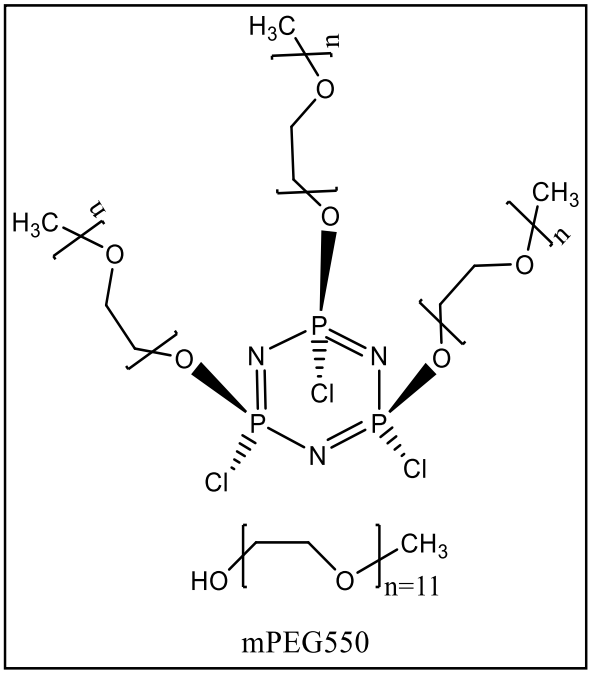
Şekil 6.16: Bileşik 3'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

3 numaralı bileşiğe ait $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda, 58.86 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 70.13 - 71.80 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_n$- karbonlarına ait pik topluluğu gözlendi (Şekil 6.17.).



Şekil 6.17: Bileşik 3'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

6.1.4. Bileşik 4'ün Karakterizasyonu

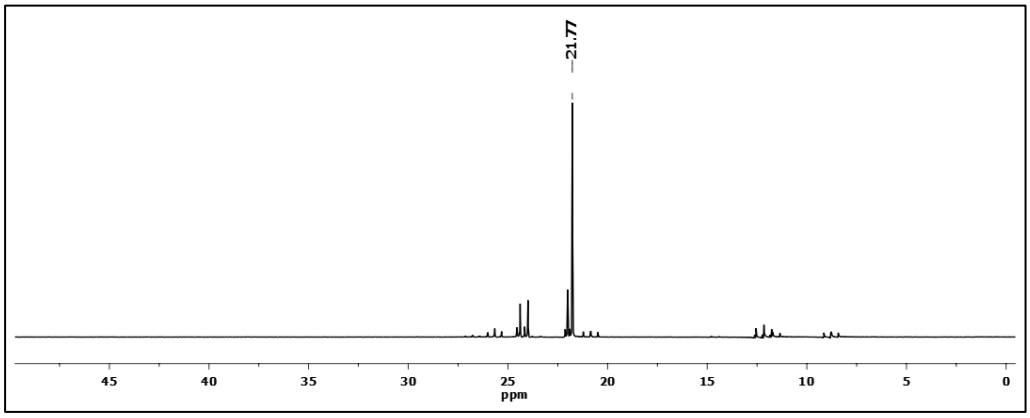


Şekil 6.18: Bileşik 4'e ait yapı.

4 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

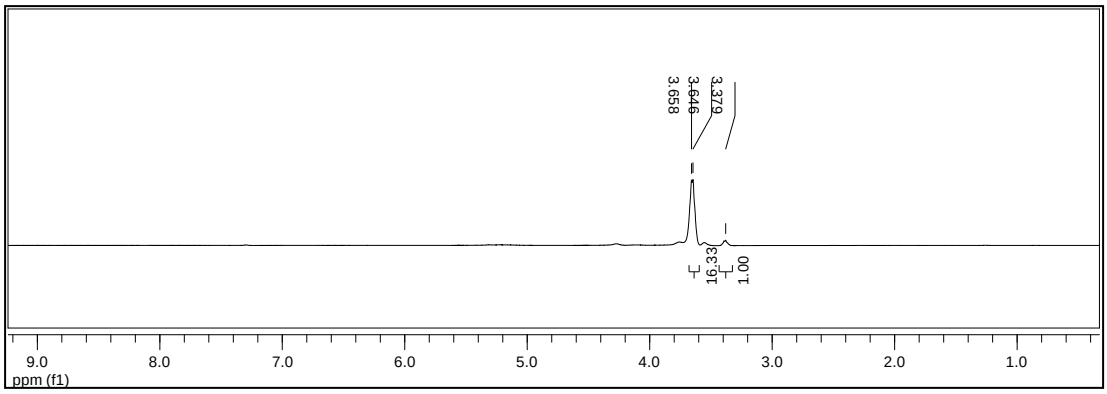
Elde edilen 4 nolu bileşiğin kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenmedi.

Bileşiğin (4), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 21.77 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.19.).



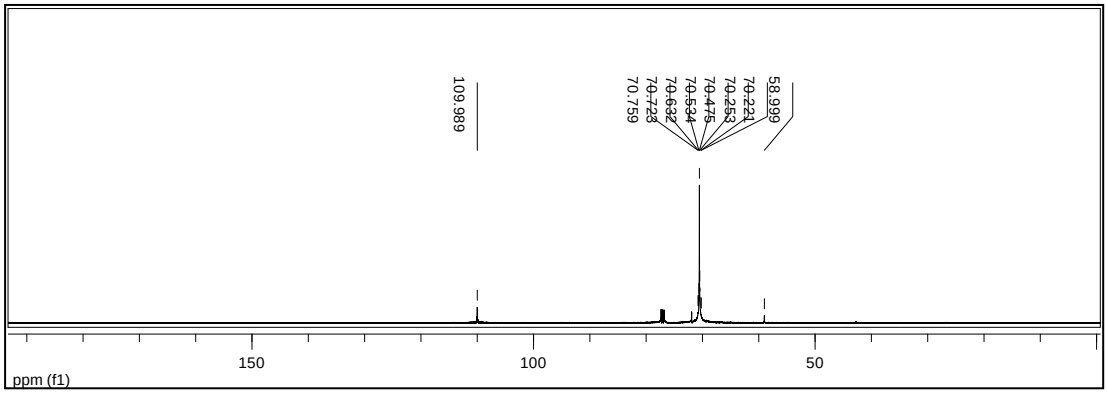
Şekil 6.19: Bileşik 4'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

4 nolu bileşiğin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.38 ppm'de -C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.65ppm'de -[O-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-O]$_n$- protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.20.).



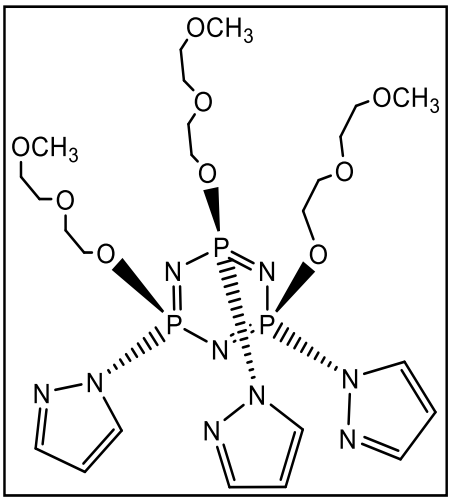
Şekil 6.20: Bileşik 4'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

4 numaralı bileşiğe ait $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda, 59.00 ppm'de -<u>*C*</u>H_3- karbonlarına ait pik, 70.22 - 71.90 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan -[O-<u>*C*</u>H_2-<u>*C*</u>H_2-O]$_n$- karbonlarına ait pik topluluğu gözlendi (Şekil 6.21).



Şekil 6.21: Bileşik 4'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

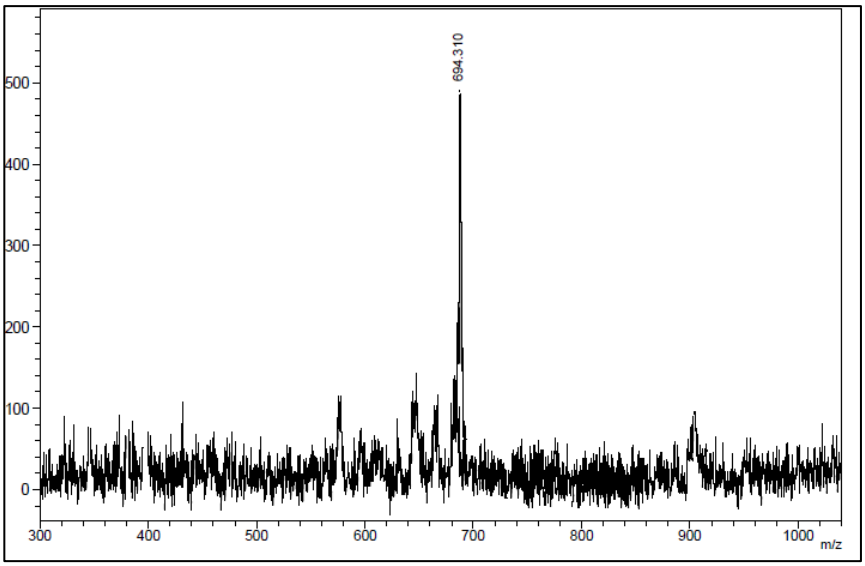
6.1.5. Bileşik 5'in Karakterizasyonu



Şekil 6.22: Bileşik 5'e ait yapı.

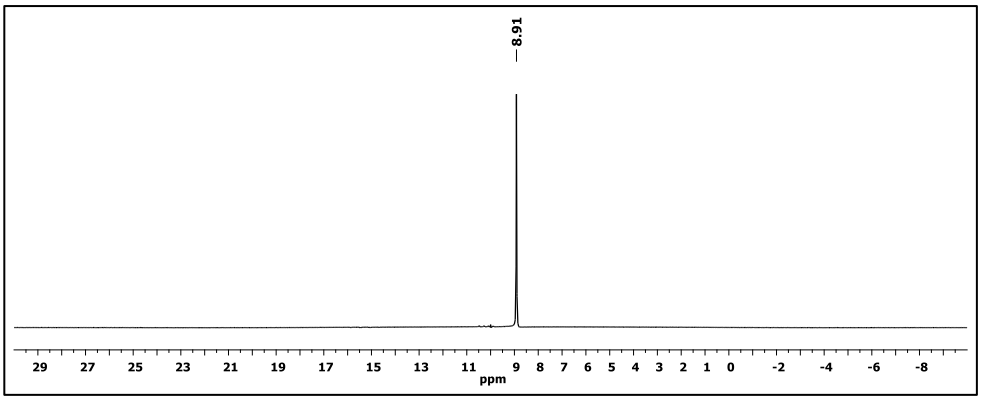
5 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR dan faydalanıldı.

Elde edilen ürünün (5) kütle spekturumunda yapıya ait protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 694.31 m/z'de gözlendi ve bu değer 5 nolu molekül için hesaplanan mol kütlesi (693.58) ile uyumludur (Şekil 6.23.).



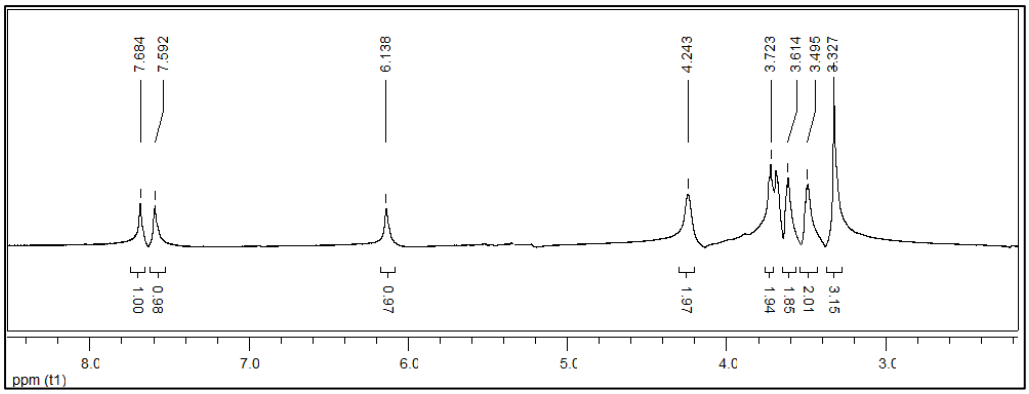
Şekil 6.23: Bileşik 5'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (5), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.91 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.24.).



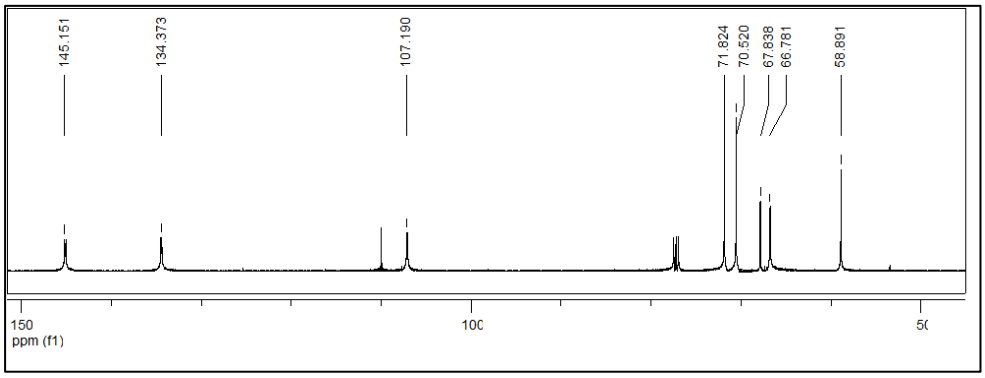
Şekil 6.24: Bileşik 5'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

5 nolu bileşiğin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.33 ppm'de -C*H*$_3$- protonlarına ait pik, 3.49 ppm ve 3.72 ppm'de-C*H*$_2$-O-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O- protonlarına ait pikler, 4.24 ppm'de P-O-C*H*$_2$- protonlarına ait pikler, 6.14 ppm'de -P-N-CH=C*H*- protonlarına ait pik, 7.59 ppm'de P-N-N=C*H*- protonlarına ait pik, 7.68 ppm'de –P-N-C*H*- protonlarına ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.25.).



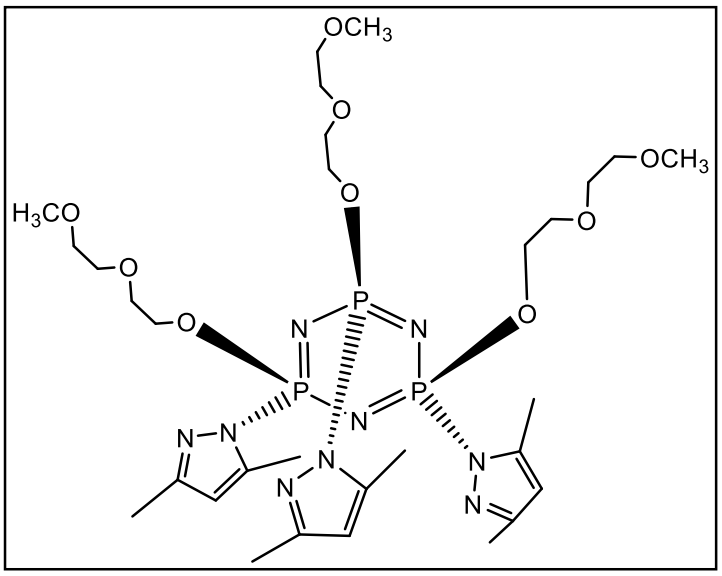
Şekil 6.25: Bileşik 5'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

5 numaralı bileşiğe ait $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda, 58.89 ppm'de -<u>C</u>H_3- karbonlarına ait pik, 67.74 - 71.82 ppm'de -[O-<u>C</u>H_2-<u>C</u>H_2-O]$_2$- karbonlarına ait dört adet pik, 107.13 ppm'de -P-N-CH=<u>C</u>H- karbonuna ait pik, 134.48 ppm'de -P-N-N=<u>C</u>H- karbonuna ait pik, 145.15 ppm'de –P-N-<u>C</u>H- karbonuna ait pik gözlendi (Şekil 6.26.).



Şekil 6.26: Bileşik 5'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

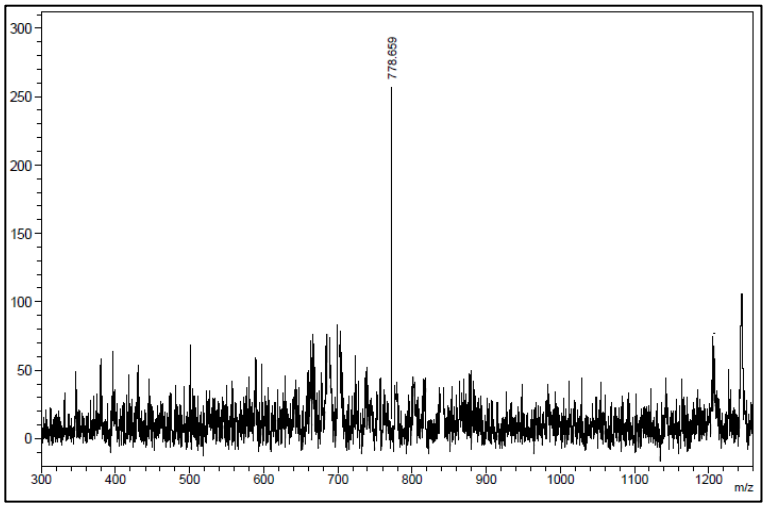
6.1.6. Bileşik 6'nın Karakterizasyonu



Şekil 6.27: Bileşik 6'ya ait yapı.

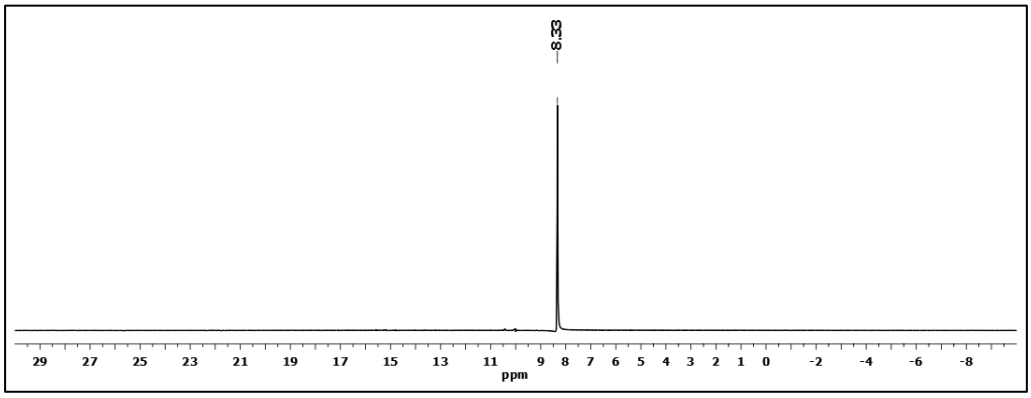
6 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR dan faydalanıldı.

Elde edilen ürünün (6) kütle spektrumunda yapıya ait protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 778.66 m/z'de gözlendi (Şekil 6.28.). Hesaplanan değer (777.74) ile uyumludur.



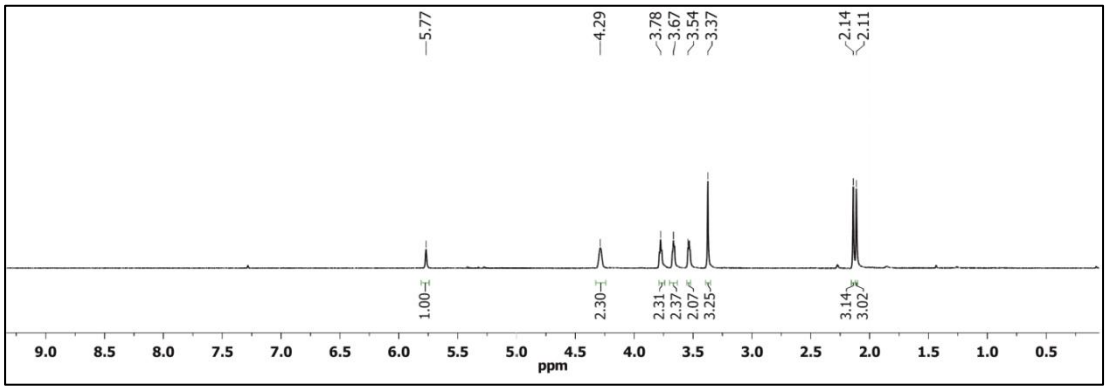
Şekil 6.28: Bileşik 6'ya ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (6), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.33 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.29.).



Şekil 6.29: Bileşik 6'ya ait ^{31}P NMR spektrumu.

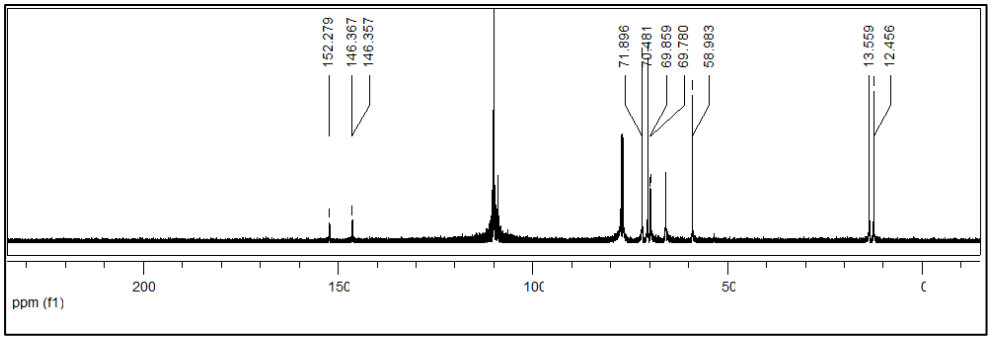
Bileşiğin (6) $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda, 2.11 ppm ve 2.14 ppm'de dimetilmetilpirazol halkasının metil protonlarına ait pikler, 3.37 ppm'de -C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.53 ppm ve 3.78 ppm'de -C<u>*H*</u>$_2$-O-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-O- protonlarına ait pikler, 4.29 ppm'de P-O-C<u>*H*</u>$_2$- protonlarına ait pik, 5.77 ppm'de 3,5-dimetilmetilpirazol halkasının -C-<u>*H*</u>- protonlarına ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.30).



Şekil 6.30: Bileşik 6'ya ait ^{1}H NMR spektrumu.

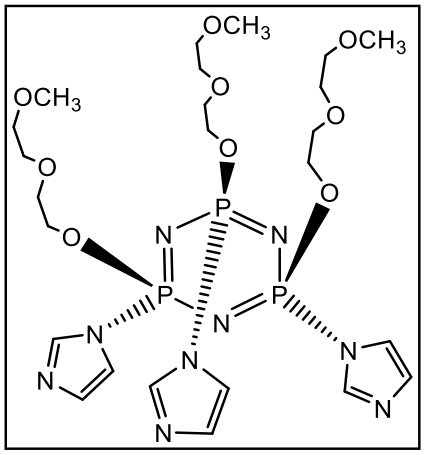
6 nolu bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda 12.46 ve 13.56 ppm'de 3,5-dimetipirazol halkasına ait –<u>*C*</u>H_3- karbonlarına ait pikler, 58.98

ppm'de glikol zincirlerindeki -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 69.78 - 71.89 ppm'de -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait dört adet pik, 146.35 ppm ve 152.28 ppm'de 3,5-dimetipirazol halkasının karbonlarına ait pikler gözlendi (Şekil 6.31.).



Şekil 6.31: Bileşik 6'ya ait ^{13}C NMR spektrumu.

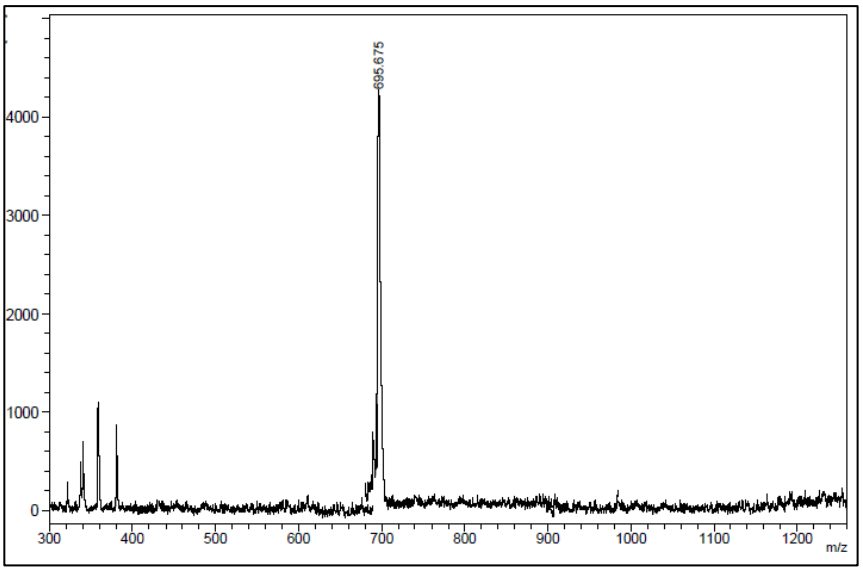
6.1.7. Bileşik 7'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.32: Bileşik 7'ye ait yapı.

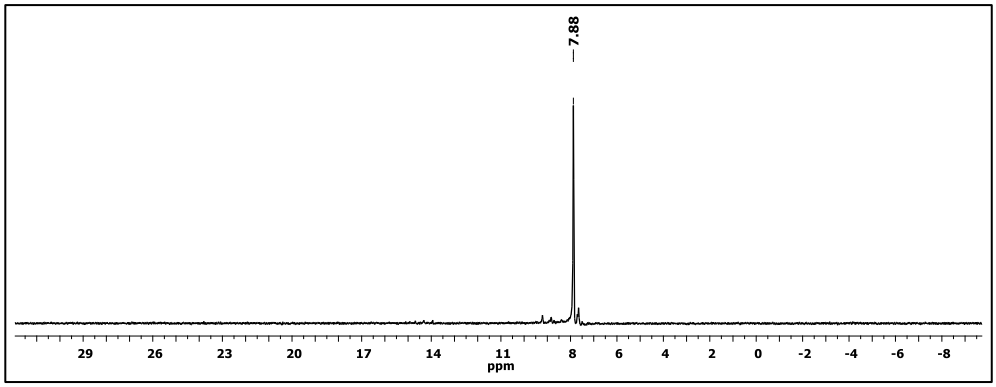
7 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 7 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^+$ 695.67 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi 693.58 ile uyumludur (Şekil 6.33.).



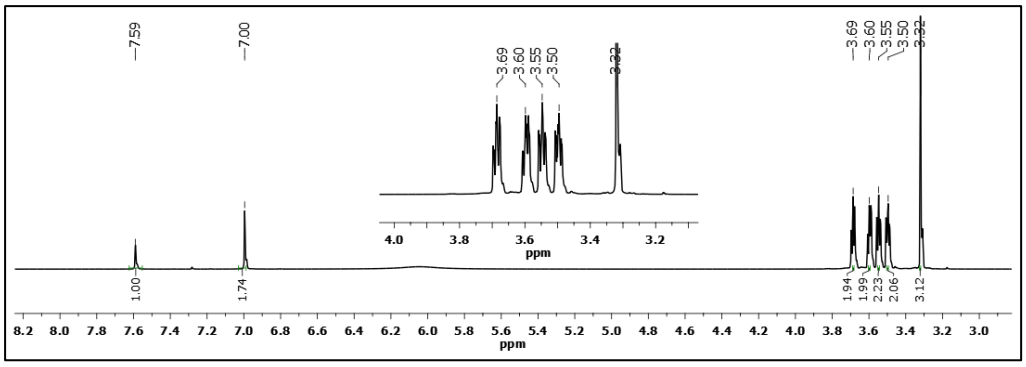
Şekil 6.33: Bileşik 7'ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (7), $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 7.88 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.34.).



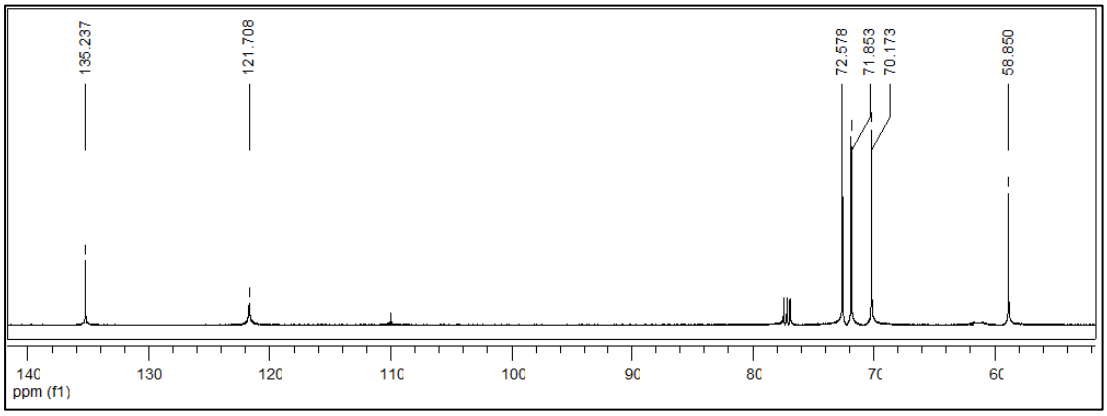
Şekil 6.34: Bileşik 7'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

7 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda, 3.32 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.50 -3.69 ppm aralığında -[O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O]$_2$- protonlarına ait pikler, 6.99 ppm ve 7.59 ppm'de imidazol halkasının protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.35.).



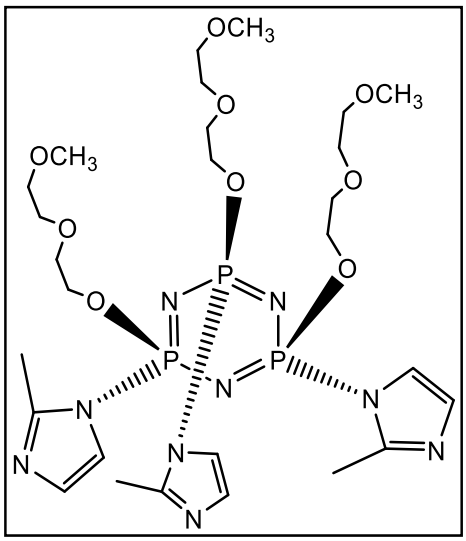
Şekil 6.35: Bileşik 7'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

Bileşiğin (7) ^{13}C NMR spektrumunda, 58.50 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 70.17 – 72.58 ppm'de glikol zincirinde bulunan -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait pikler, 121.71 ppm ve 135.24 ppm'de imidazol halkasına ait pikler gözlendi (Şekil 6.36.).



Şekil 6.36: Bileşik 7'ye ait ^{13}C NMR spektrumu.

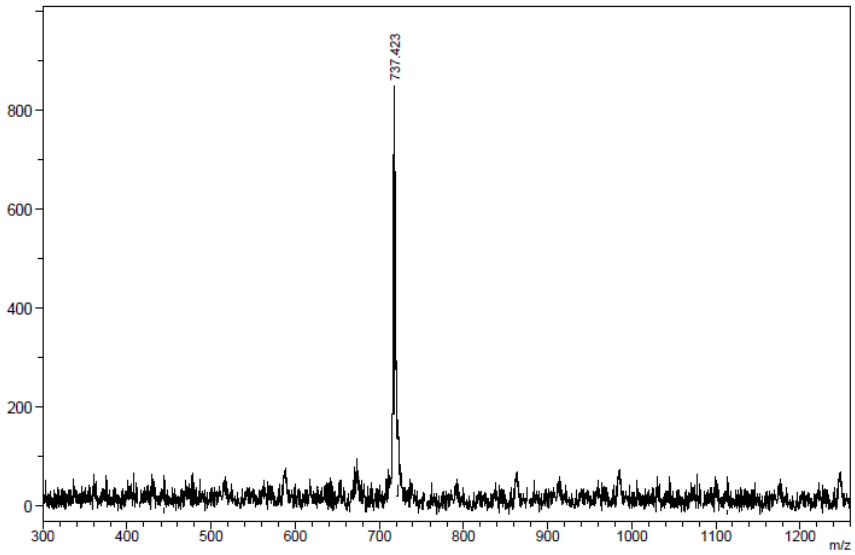
6.1.8. Bileşik 8'in Karakterizasyonu



Şekil 6.37: Bileşik 8'e ait yapı.

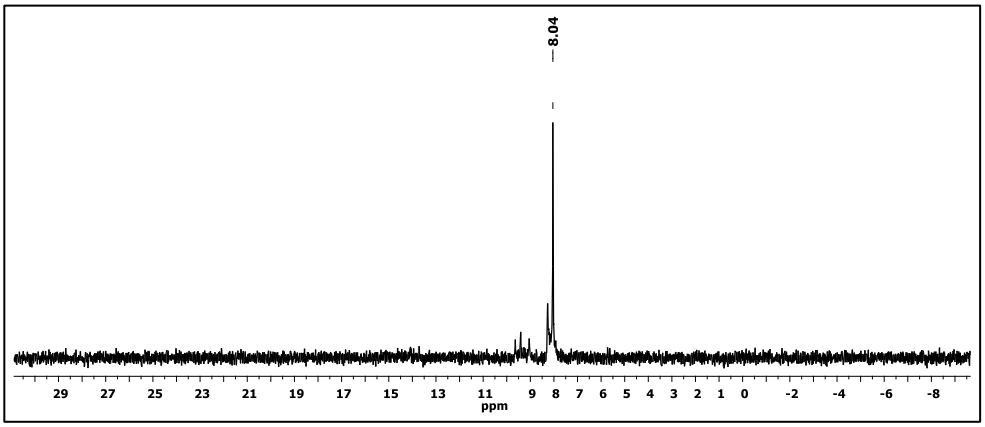
8 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 8 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 737.42 m/z'de pik gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (735.66 g/mol) ile uyumludur. (Şekil 6.38.)



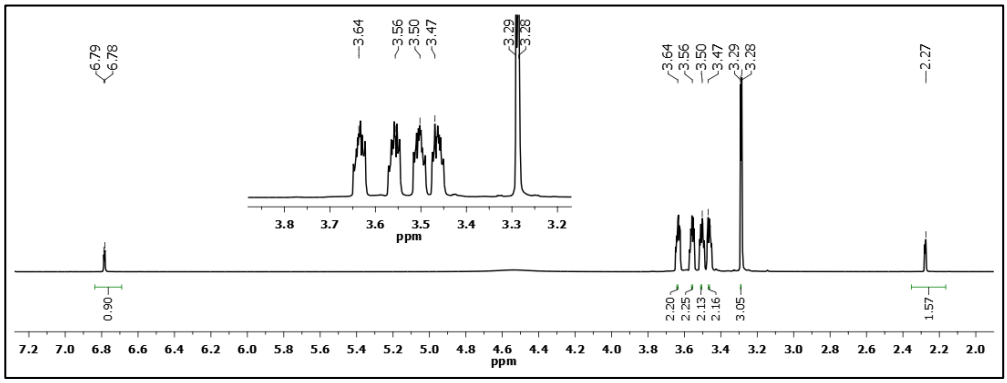
Şekil 6.38: Bileşik 8'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (8) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.04 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.39.).



Şekil 6.39: Bileşik 8'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

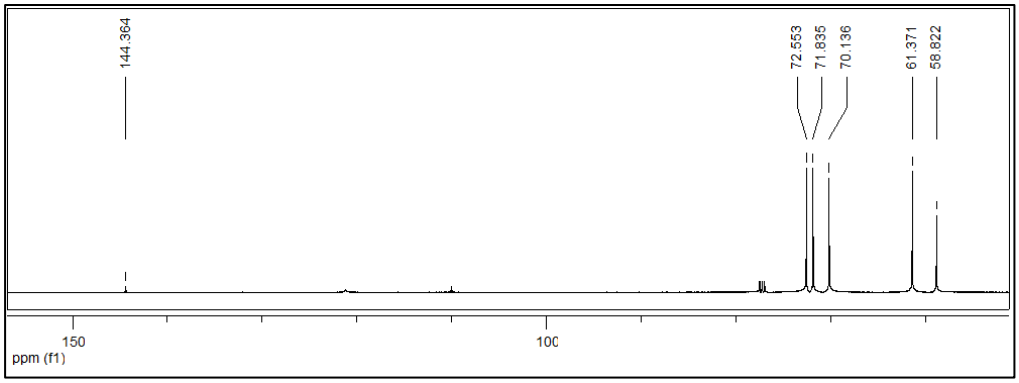
8 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda, 3.28 ppm'de -C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.47 ppm ve 3.56 ppm'de -[O-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-O]$_2$- protonlarına ait pikler, 3.64 ppm'de P-O-C<u>*H*</u>$_2$- protonlarına ait pik, 6.79 ppm'de 2-Metilimidazol halkasının protonlarından birkısmına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.40.).



Şekil 6.40: Bileşik 8'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

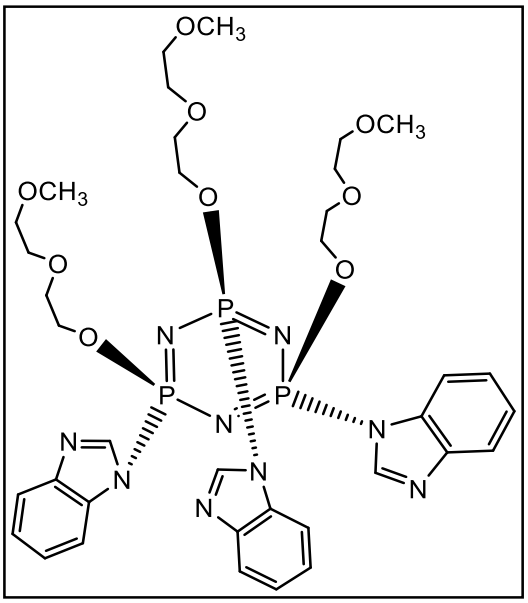
Bileşiğin (8) ^{13}C NMR spektrumunda, 58.82 ppm'de -<u>*C*</u>H_3- karbonlarına ait pik, 61.37 ppm'de 2-Metilimidazol halkasının –<u>*C*</u>H_3- karbonuna ait pik, 70.14 –

72.55 ppm'de glikol zincirinde bulunan -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait pikler, 144.36 ppm'de 2-Metilimidazol halkasının karbonlarına ait pikler gözlendi (Şekil 6.41.).



Şekil 6.41: Bileşik 8'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

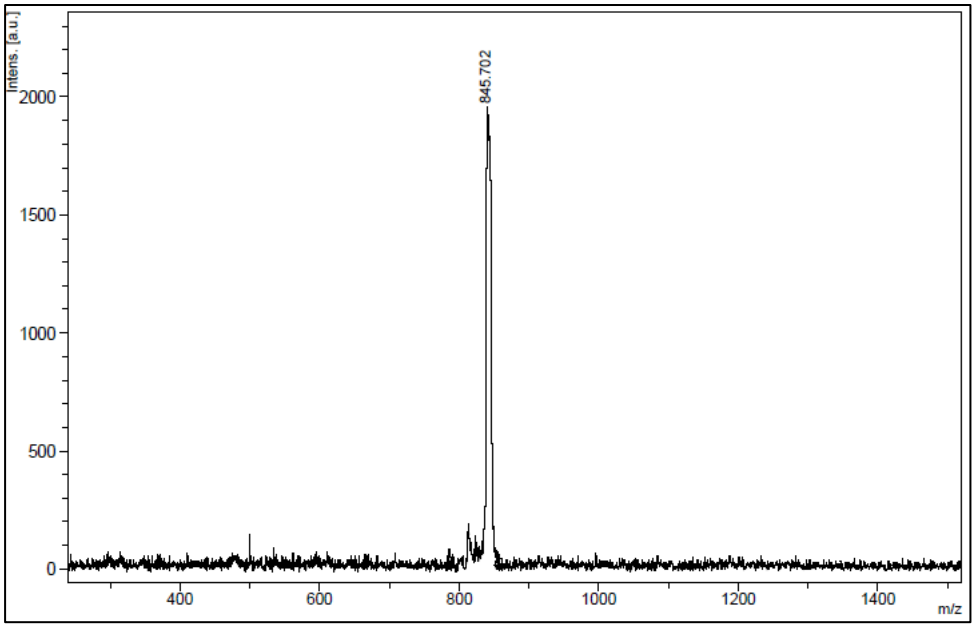
6.1.9. Bileşik 9'un Karakterizasyonu



Şekil 6.42: Bileşik 9'a ait yapı.

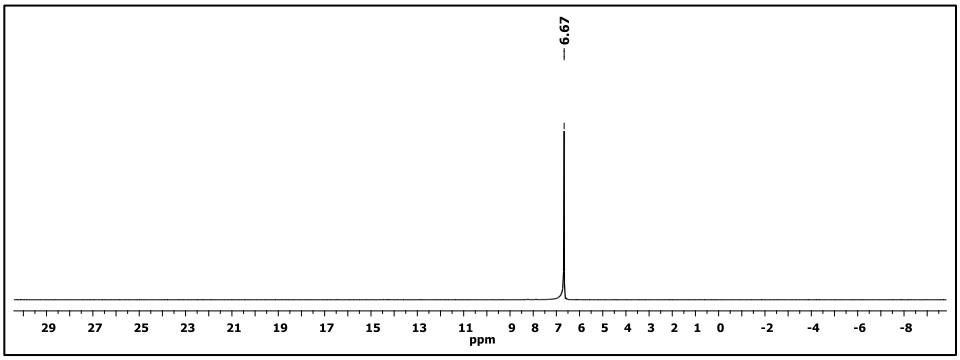
9 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 9 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^+$ 845.70 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (843.76) ile uyumludur (Şekil 6.43.).



Şekil 6.43: 9 bileşiğine ait kütle spektrumu.

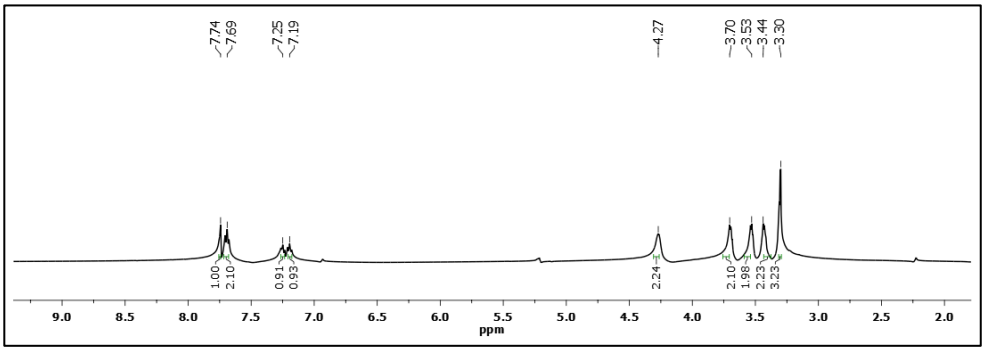
Bileşiğin (9) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 6.67 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.44.).



Şekil 6.44: 9 bileşiğine ait ^{31}P NMR spektrumu.

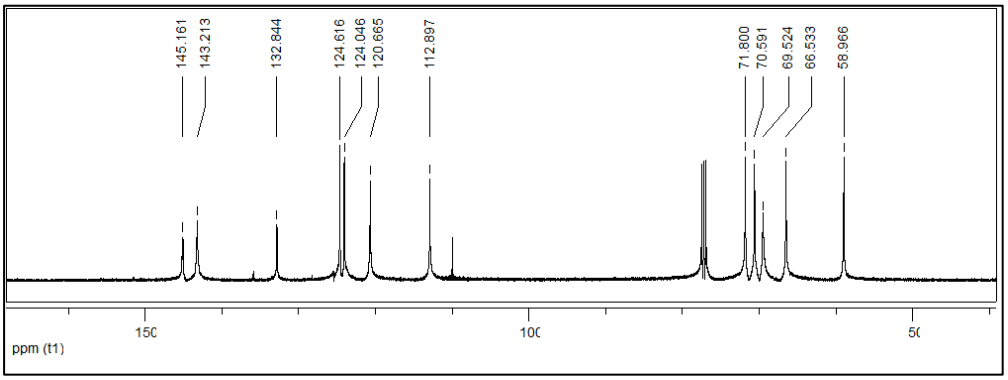
9 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^1H NMR spektrumunda, 3.30 ppm'de -C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.44 ppm ve 3.70 ppm'de -C<u>*H*</u>$_2$-O-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-O- protonlarına ait pikler, 4.27 ppm'de P-O-C<u>*H*</u>$_2$- protonlarına ait pik, 7.25 ppm ve 7.60 ppm'de

benzimidazol halkasının benzen kısmındaki dört protona ait pik, 7.74 ppm'de azol halkasındaki protona ait pik, 7.19-7.69 ppm'de benzimidazoldeki aromatik halka protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.45.).



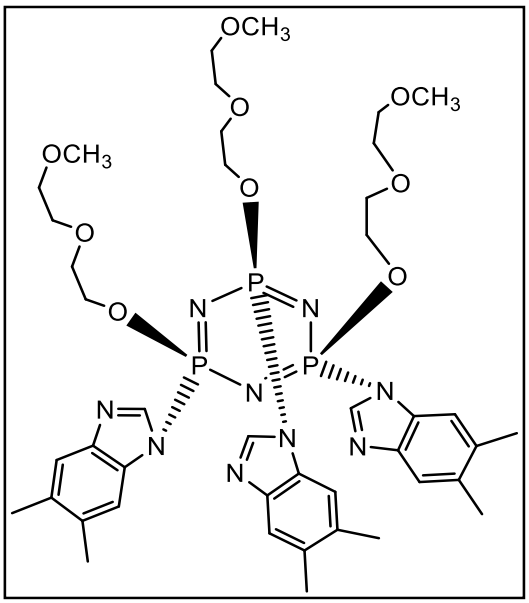
Şekil 6.45: 9 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu.

Bileşiğin (9) ^{13}C NMR spektrumunda, 58.97 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 66.53 - 71.80 ppm'de -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait dört adet pik, 112.16 ppm ve 145.16 ppm'de benzimidazol halkasının yedi karbonuna ait yedi adet pik gözlendi (Şekil 6.46.)



Şekil 6.46: 9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

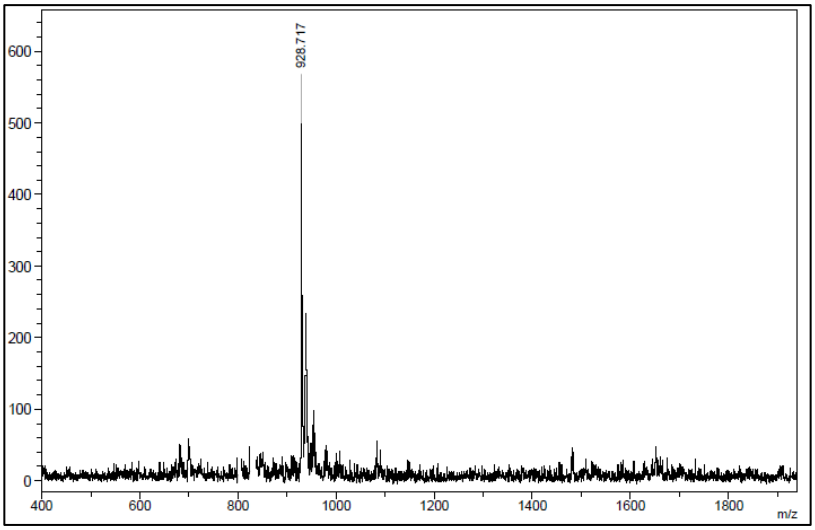
6.1.10. Bileşik 10'un Karakterizasyonu



Şekil 6.47: Bileşik 10'a ait yapı.

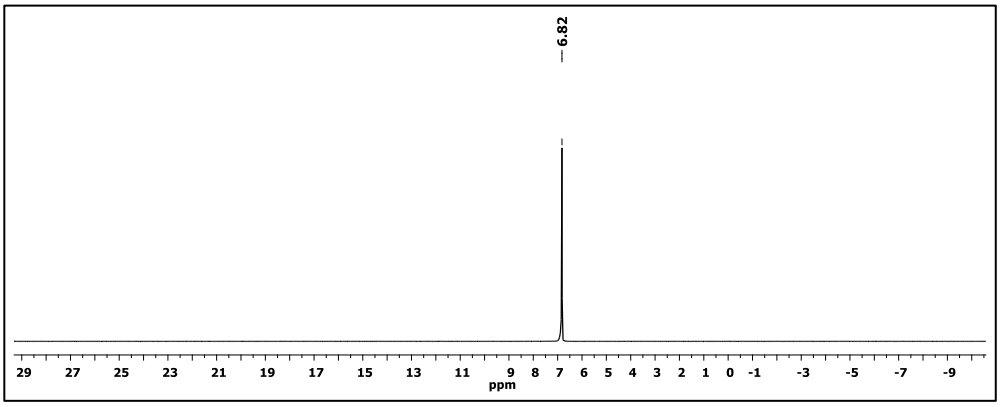
10 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 10 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 928.72 m/z'de pik gözlendi ve hesaplanan molkütlesi (927.92 g/mol) ile uyumludur. (Şekil 6.48.)



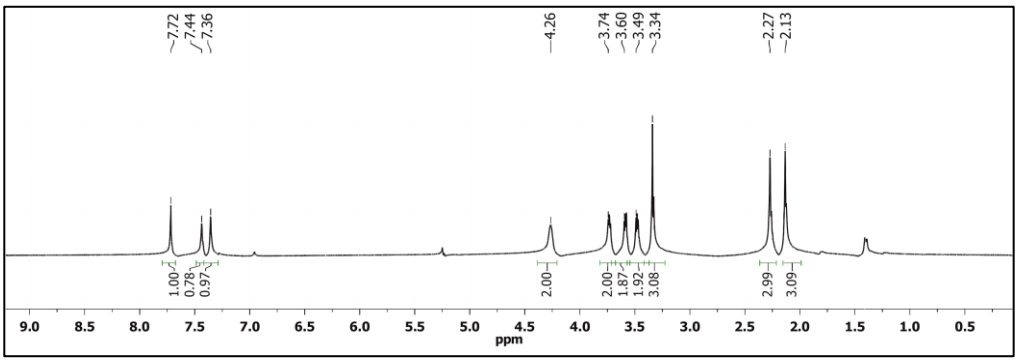
Şekil 6.48: Bileşik 10'a ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (10) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 6.82 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.49.).



Şekil 6.49: Bileşik 10'a ait ^{31}P NMR spektrumu.

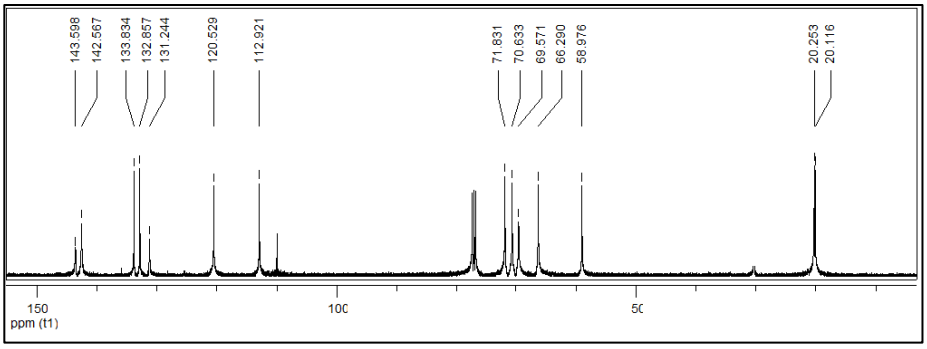
10 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda, 2.13 ppm ve 2.27 ppm'de 5,6-dimetilbenzimidazol halkasının metil protonlarına ait pikler, 3.34 ppm'de glikol zincirindeki -C*H*$_3$- protonlarına ait pik, 3.49 ppm ve 3.74 ppm'de -C*H*$_2$-O-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O- protonlarına ait pikler, 4.26 ppm'de P-O-C*H*$_2$- protonlarına ait pik, 7.36, 7.44 ve 7.12 ppm'de 5,6-dimetilbenzimidazol halkasının protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.50.).



Şekil 6.50: Bileşik 10'a ait ^{1}H NMR spektrumu.

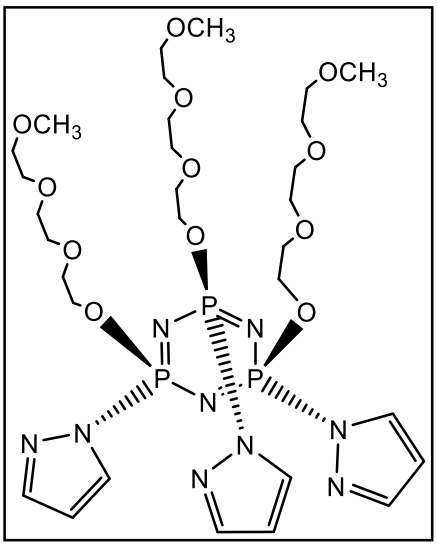
Bileşiğin (10) ^{13}C NMR spektrumunda, 20.12 ve 20.25 ppm'de 5,6-dimetibenzimidazol halkasındaki –*C*H$_3$- karbonlarına ait pikler, 58.98 ppm'de glikol

zincirlerindeki -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 66.29 ve 71.83 ppm'de -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_2$- karbonlarına ait dört adet pik, 112.92 ppm ve 143.59 ppm'de 3,5-dimetipirazol halkasının karbonlarına ait yedi adet pik gözlendi (Şekil 6.51.).



Şekil 6.51: Bileşik 10'a ait ^{13}C NMR spektrumu.

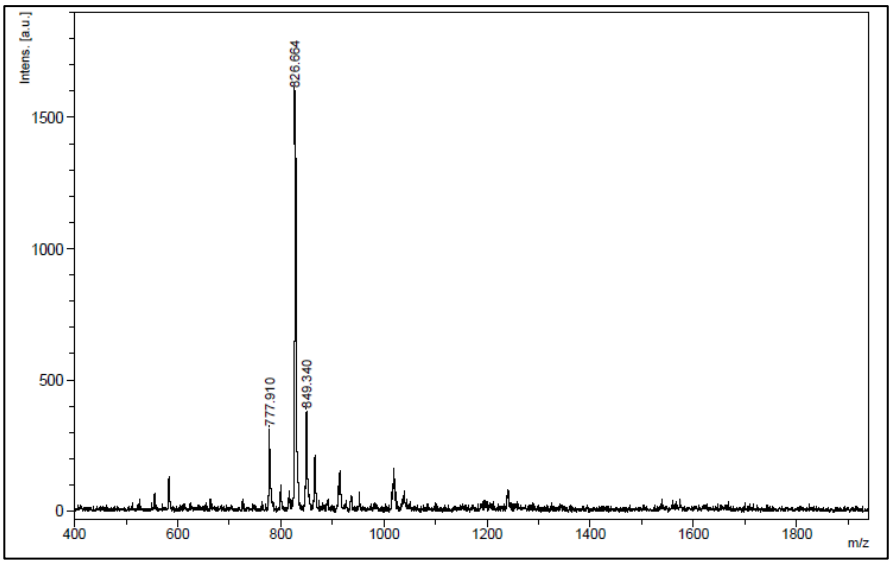
6.1.11. Bileşik 11'in Karakterizasyonu



Şekil 6.52: Bileşik 11'e ait yapı.

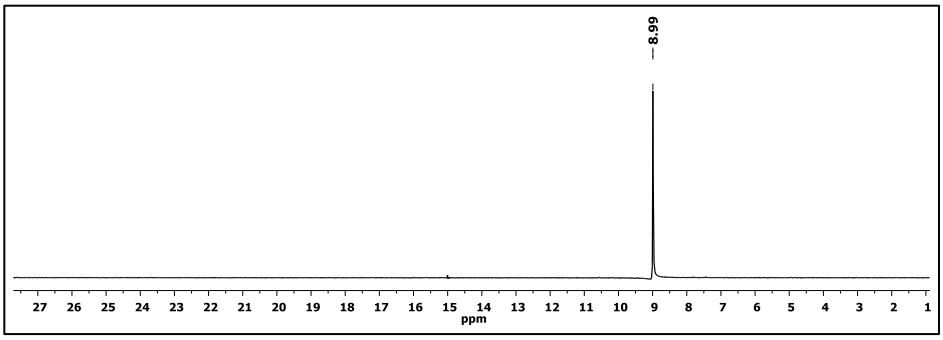
11 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 11 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 826.66 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (825.73 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.53.)



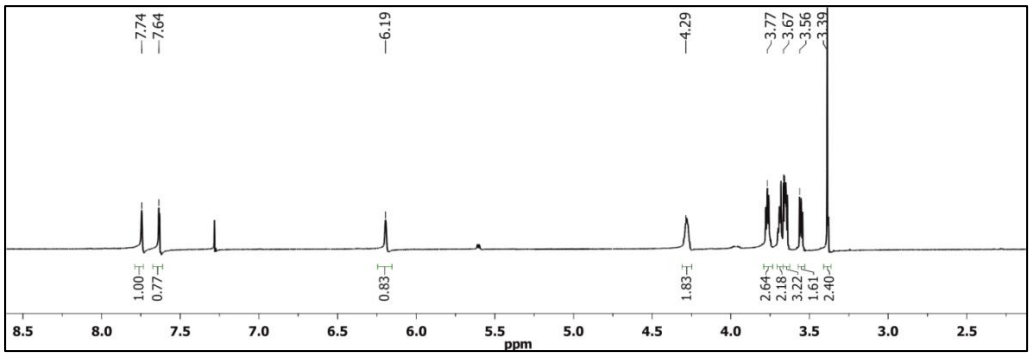
Şekil 6.53: Bileşik 11'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (11) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.99 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.54.).



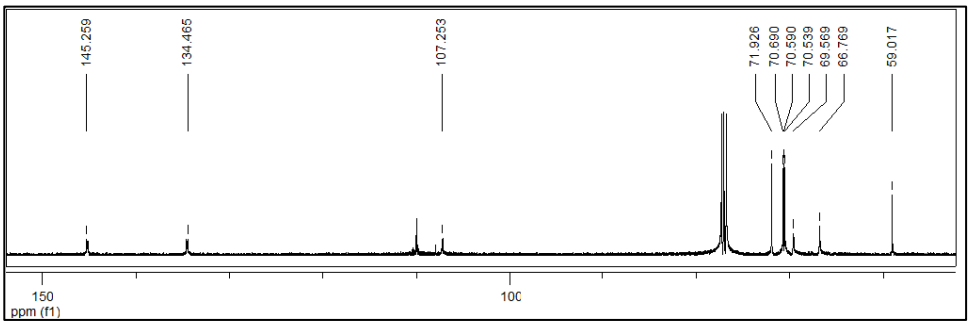
Şekil 6.54: Bileşik 11'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

11 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.39 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.56 ppm ve 3.77 ppm'de -C$\underline{H_2}$-O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O protonlarına ait pikler, 4.29 ppm'de P-O-C$\underline{H_2}$- protonlarına ait pik, 6.19 ppm'de -P-N-CH=C$\underline{H}$- protonlarına ait pik, 7.64 ppm'de P-N-N=C$\underline{H}$- protonlarına ait pik, 7.74 ppm'de –P-N-C$\underline{H}$- protonlarına ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.55.).



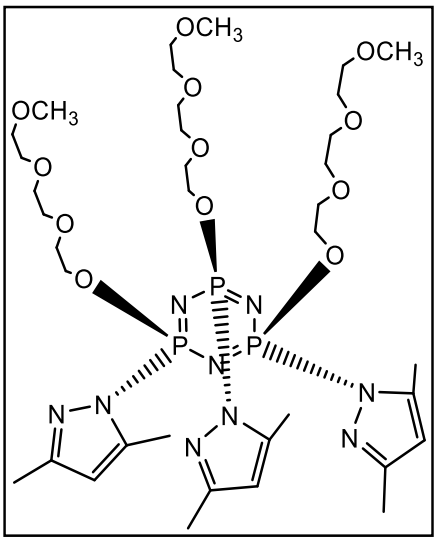
Şekil 6.55: Bileşik 11'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

Bileşiğin (11) ^{13}C NMR spektrumunda, 59.02 ppm'de -$\underline{C}H_3$- karbonlarına ait pik, 66.77 - 71.93 ppm'de -[O-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-O]$_3$- karbonlarına ait altı adet pik, 107.25 ppm'de -P-N-CH=$\underline{C}$H- karbonuna ait pik, 134.46 ppm'de -P-N-N=$\underline{C}$H- karbonuna ait pik, 145.26 ppm'de –P-N-$\underline{C}$H- karbonuna ait pik gözlendi (Şekil 6.56.).



Şekil 6.56: Bileşik 11'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

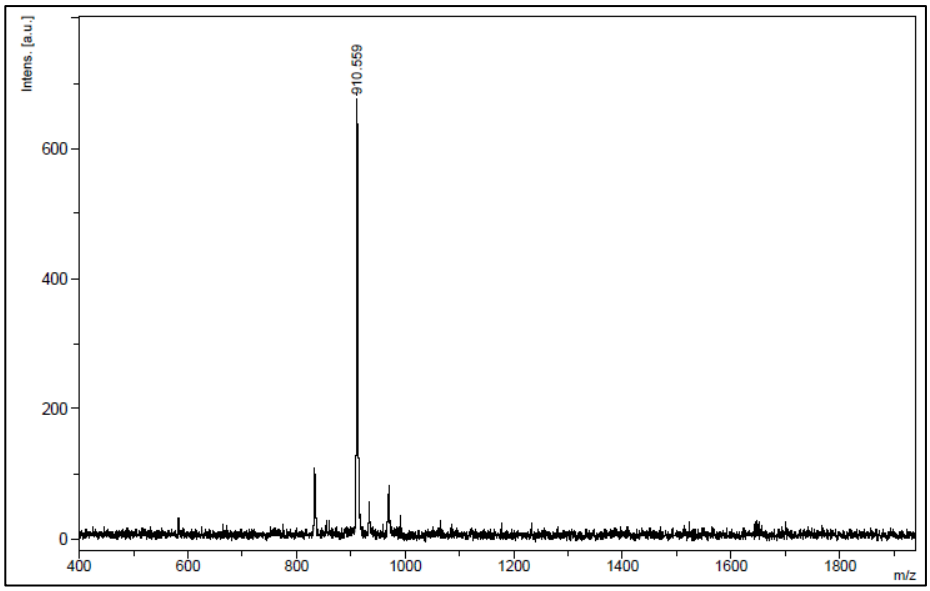
6.1.12. Bileşik 12'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.57: Bileşik 12'ye ait yapı.

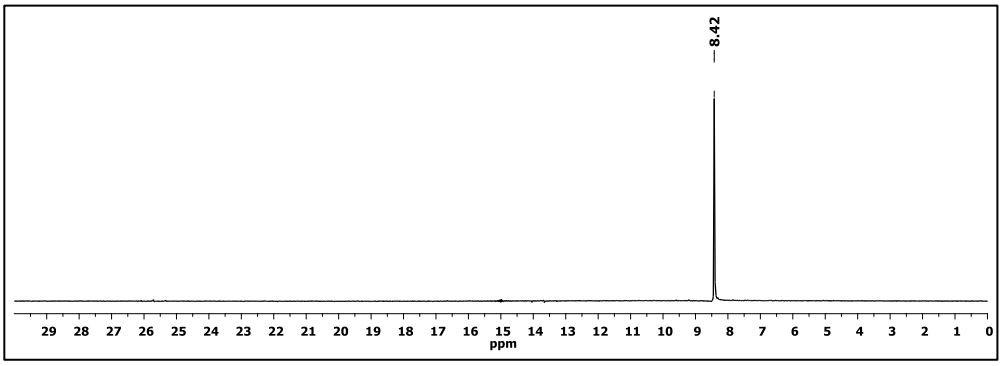
12 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 12 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 910.56 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (909.90 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.58.)



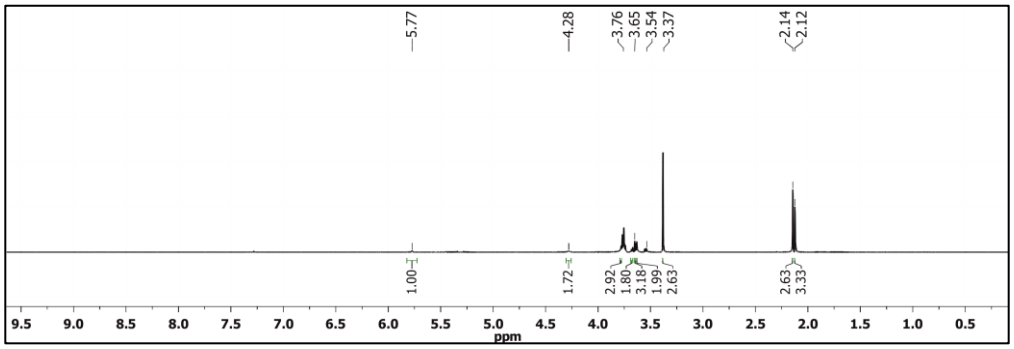
Şekil 6.58: Bileşik12'ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (12) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.42 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.59.).



Şekil 6.59: Bileşik 12'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

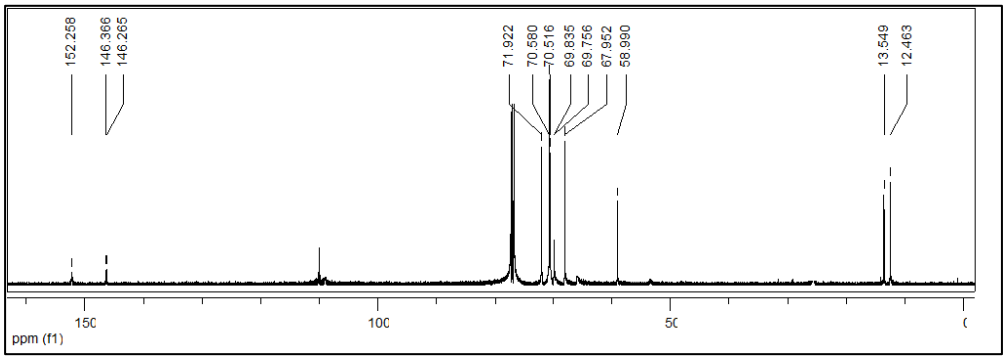
12 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.12 ppm ve 2.14 ppm'de dimetilmetilpirazol halkasının metil protonlarına ait pikler, 3.37 ppm'de -C*H*$_3$- protonlarına ait pik, 3.54 ppm ve 3.76 ppm'de -C*H*$_2$-O-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O- protonlarına ait pikler, 4.28 ppm'de P-O-C*H*$_2$- protonlarına ait pik, 5.77 ppm'de 3,5-dimetilmetilpirazol halkasının -C-*H*- protonlarına ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.60.).



Şekil 6.60: Bileşik 12'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

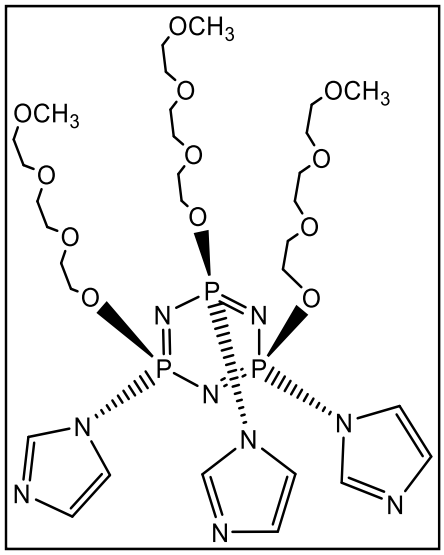
Bileşiğin (12) ^{13}C NMR spektrumunda, 12.46 ve 13.55 ppm'de 3,5-dimetipirazol halkasına ait –*C*H$_3$- karbonlarına ait pikler, 58.99 ppm'de glikol zincirlerindeki -*C*H$_3$- karbonlarına ait pik, 67.95 – 71.92 ppm'de -[O-*C*H$_2$-*C*H$_2$-O]$_3$-

karbonlarına ait altı adet pik, 146.26 ppm - 152.26 ppm'de 3,5-dimetipirazol halkasının karbonlarına ait pikler (Şekil 6.61.).



Şekil 6.61: Bileşik 12'ye ait ^{13}C NMR spektrumu.

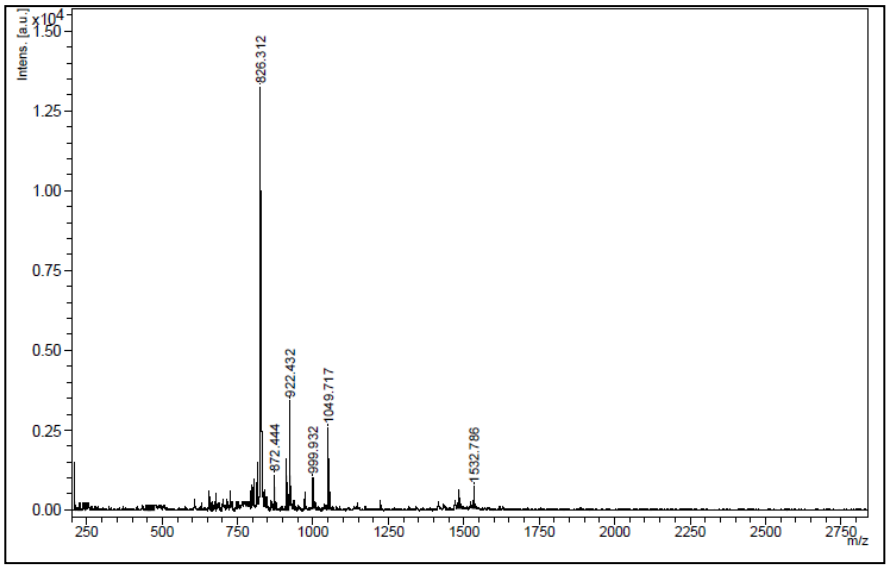
6.1.13. Bileşik 13'ün Karakterizasyonu



Şekil 6.62: Bileşik 13'e ait yapı.

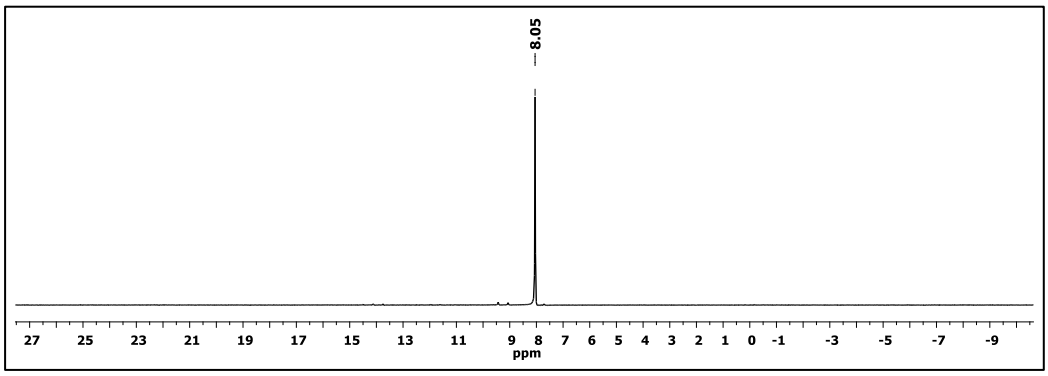
13 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 13 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 826.31 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (825.73 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.63.).



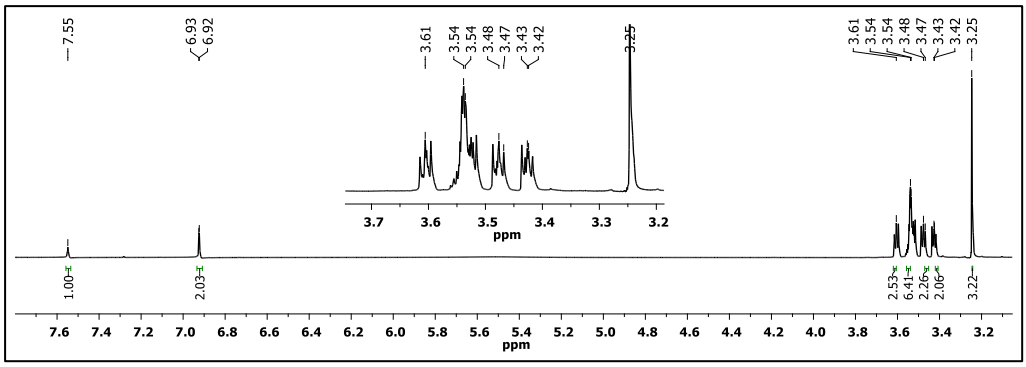
Şekil 6.63: Bileşik 13'e ait ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (13) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.05 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.64.).



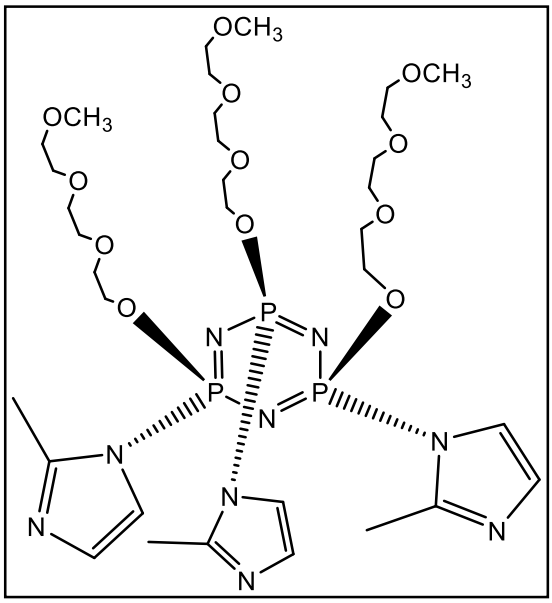
Şekil 6.64: Bileşik 13'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

13 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.25 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.42 -3.61 ppm aralığında -[O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O]$_3$- protonlarına ait pikler, 6.92 ppm ve 7.55 ppm'de imidazol halkasının protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.65.).



Şekil 6.65: Bileşik 13'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

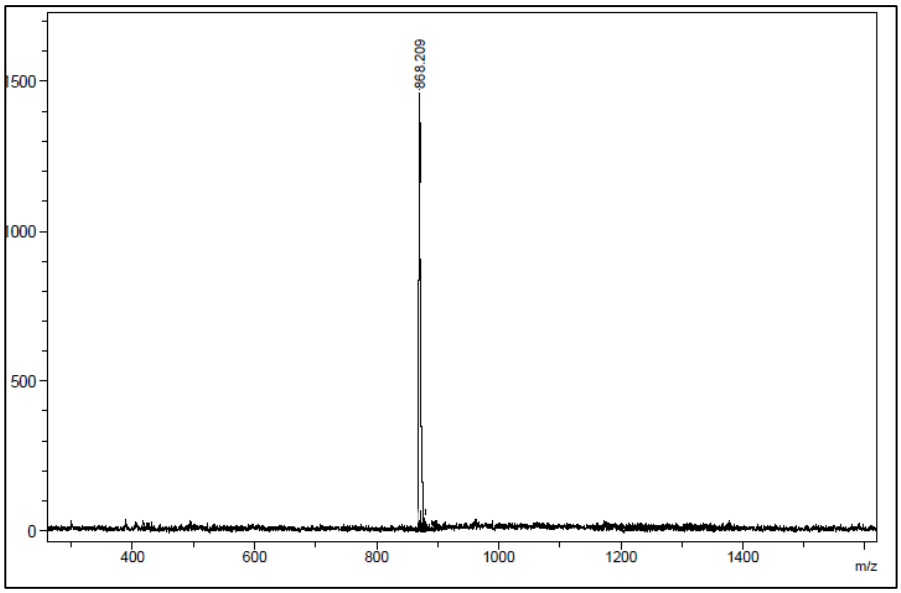
6.1.14. Bileşik 14'ün Karakterizasyonu



Şekil 6.66: Bileşik14'e ait yapı.

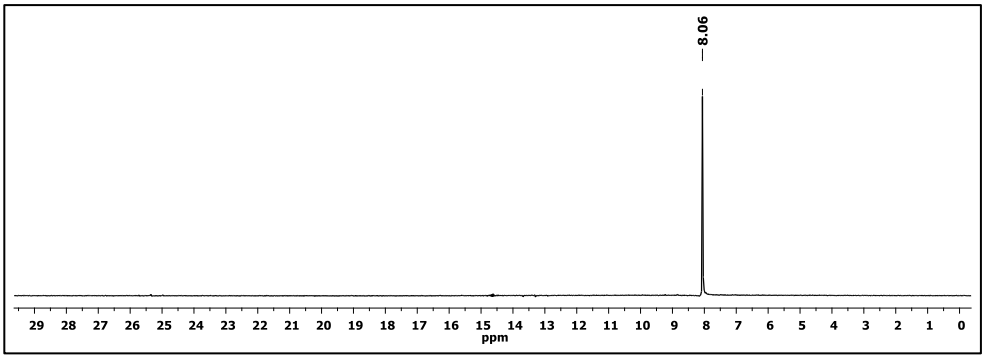
14 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 14 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 868.21 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (867.82 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.67.)



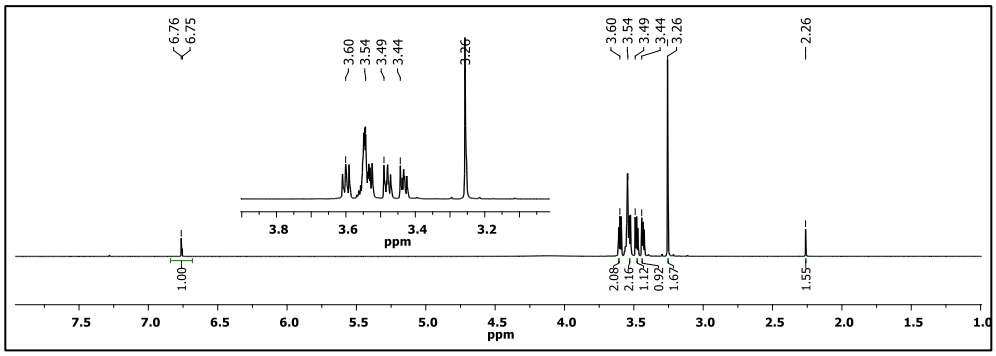
Şekil 6.67: Bileşik14'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (14) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.06 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.68.).



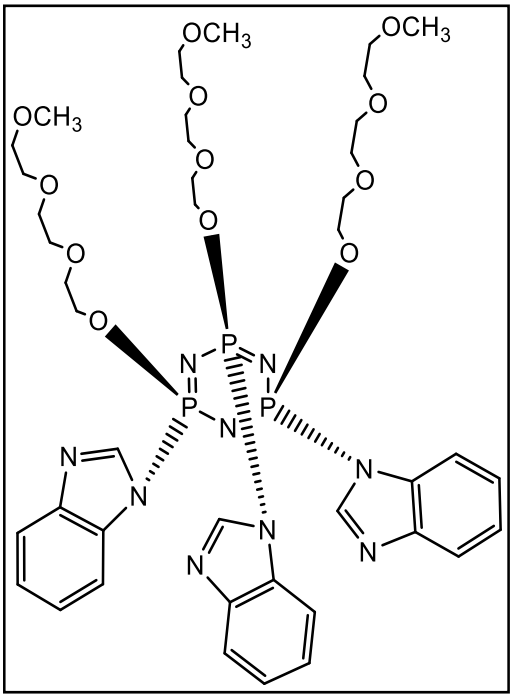
Şekil 6.68: Bileşik14'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

13 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda, 2.26 ppm'de 2-Metilimidazol halkasının -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.26 ppm'de -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.44 ppm ve 3.54 ppm'de -[O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O]$_2$- protonlarına ait pikler, 3.60 ppm'de P-O-C$\underline{H_2}$- protonlarına ait pik, 6.76 ppm'de 2-Metilimidazol halkasının protonuna ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.69.).



Şekil 6.69: Bileşik14'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

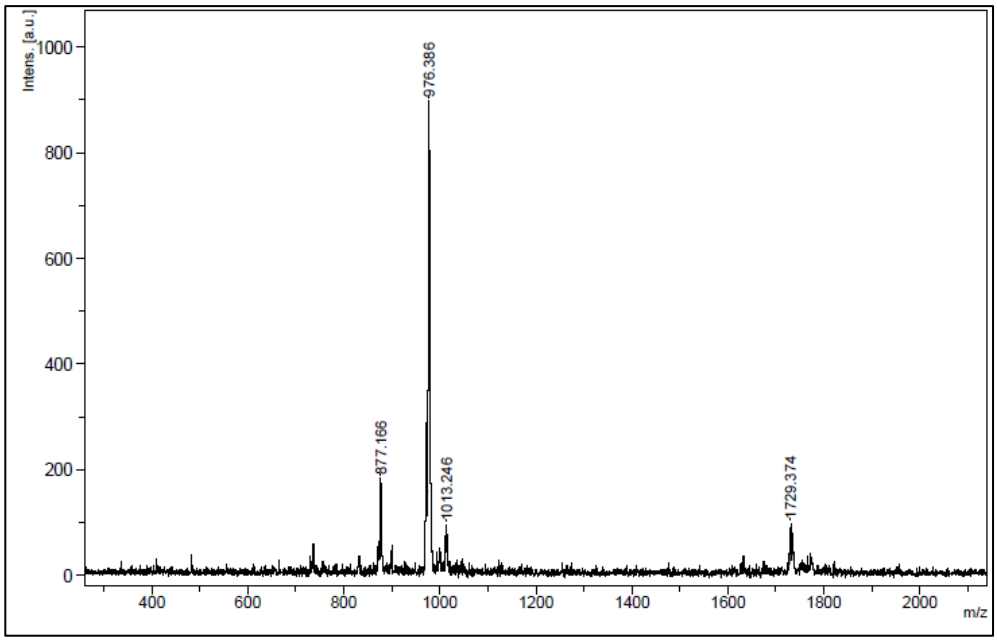
6.1.15. Bileşik 15'in Karakterizasyonu



Şekil 6.70: Bileşik 15'e ait yapı.

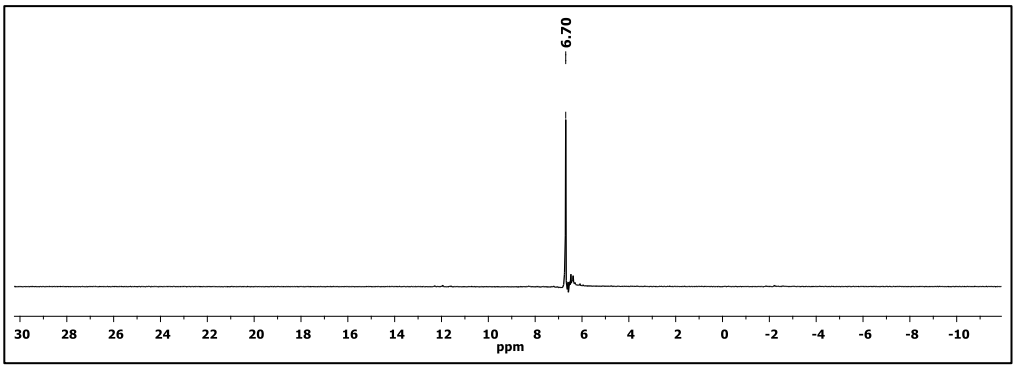
15 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 15 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 976.39 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (975.91 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.71.)



Şekil 6.71: Bileşik 15'e ait kütle spektrumu.

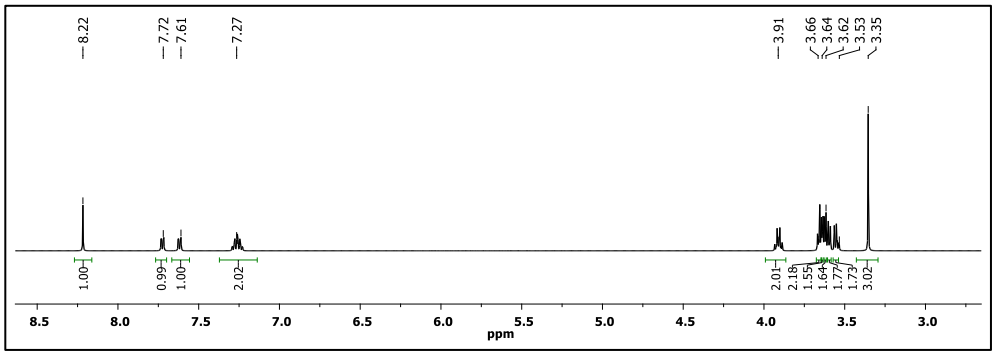
Bileşiğin (15) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 6.70 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.72.).



Şekil 6.72: Bileşik 15'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

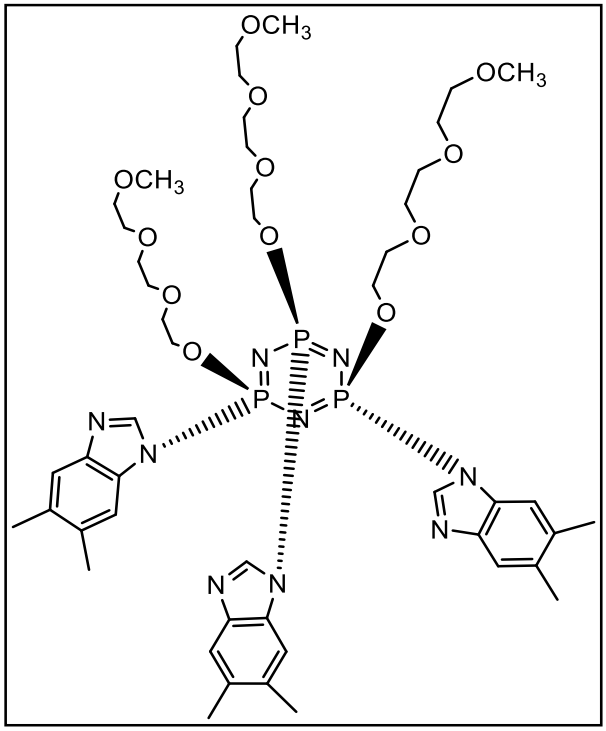
15 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.35 ppm'de -C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.53 -3.66 ppm aralığında -[O-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-O]$_3$- protonlarına ait pikler, 3.91 ppm'de -P-O-C<u>*H*</u>$_3$- protonlarına ait pik, 7.27-7.72 ppm aralığında benzimidazol halkasının aromatik protonlarına ait pikler ve 8.22 ppm'de benzimidazol halkasının protonuna ait pik gözlendi. Spektrumdan alınan integral

değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.73.).



Şekil 6.73: Bileşik 15'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

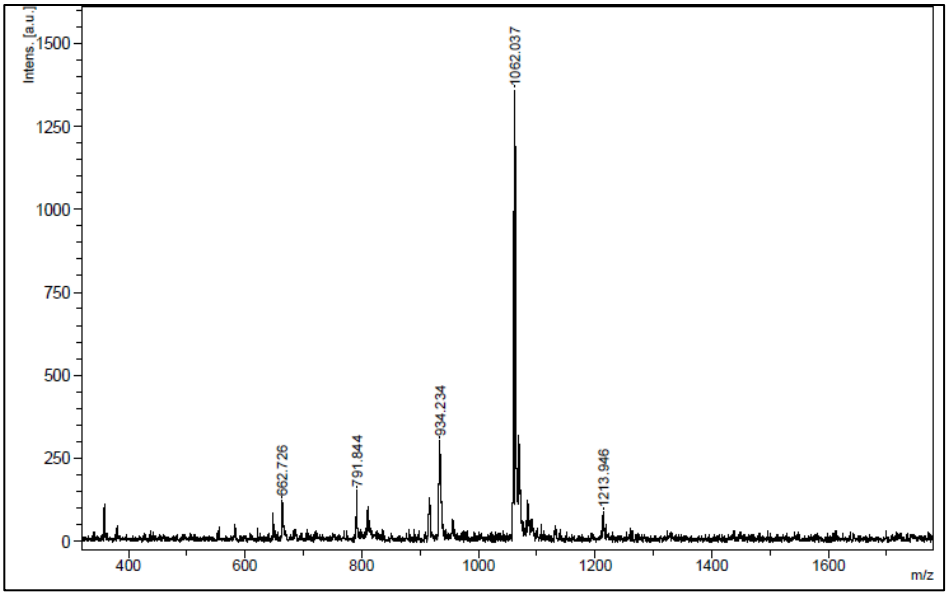
6.1.16. Bileşik 16'nın Karakterizasyonu



Şekil 6.74: Bileşik 16'ya ait yapı.

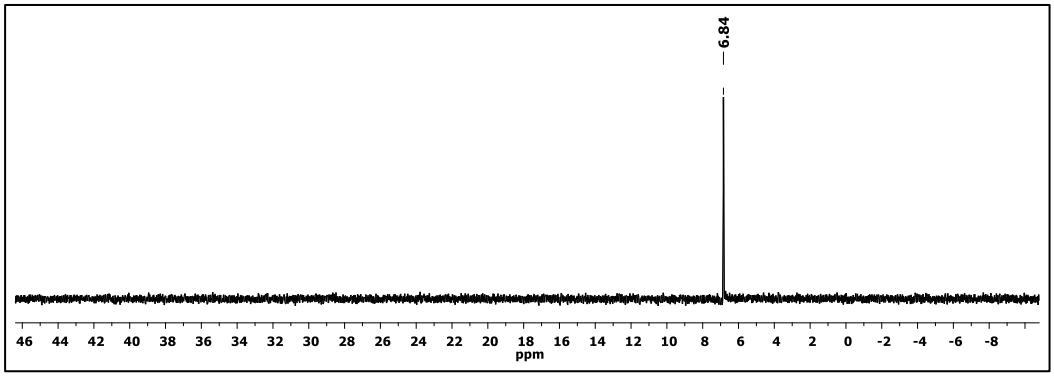
16 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 16 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^+$ 1062.04 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1060.08 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.75.)



Şekil 6.75: Bileşik 16'ya ait kütle spektrumu.

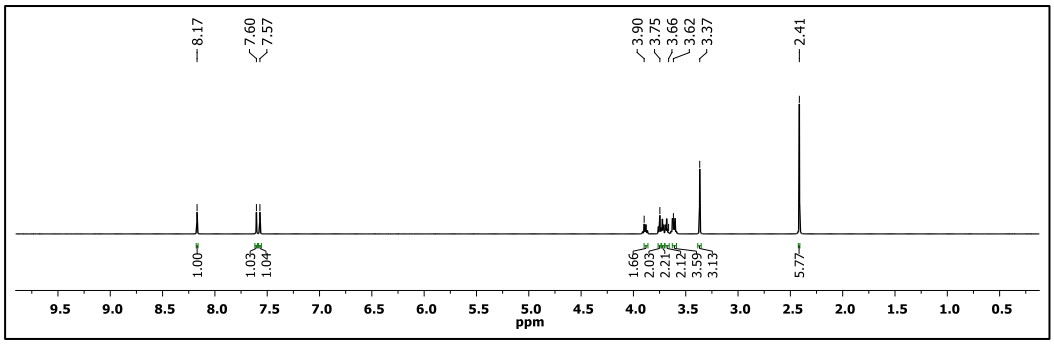
Bileşiğin (16) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 6.84 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.76.).



Şekil 6.76: Bileşik 16'ya ait ^{31}P NMR spektrumu.

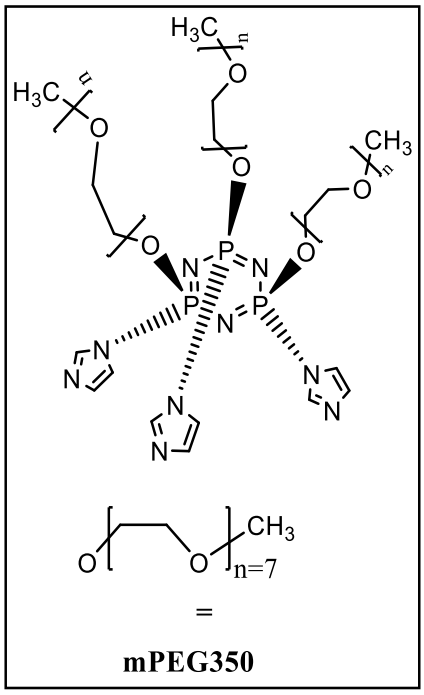
16 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^1H NMR spektrumunda; 2.41 ppm'de 5,6-dimetilbenzimidazol halkasının metil protonlarına ait pikler, 3.37 ppm'de glikol zincirindeki -C$\underline{H_3}$- protonlarına ait pik, 3.62 ppm ve 3.75 ppm'de -C$\underline{H_2}$-O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-

O-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-O protonlarına ait pikler, 3.90 ppm'de P-O-C$\underline{H_2}$- protonlarına ait pik, 7.57, 7.60 ve 8.17 ppm'de 5,6-dimetilbenzimidazol halkasının protonlarına ait pikler gözlendi. Spektrumdan alınan integral değerleri hedeflenen integral değerleri ile uyum içerisinde olup, önerilen yapıyı desteklemektedir (Şekil 6.77.).



Şekil 6.77: Bileşik 16'ya ait ^{1}H NMR spektrumu.

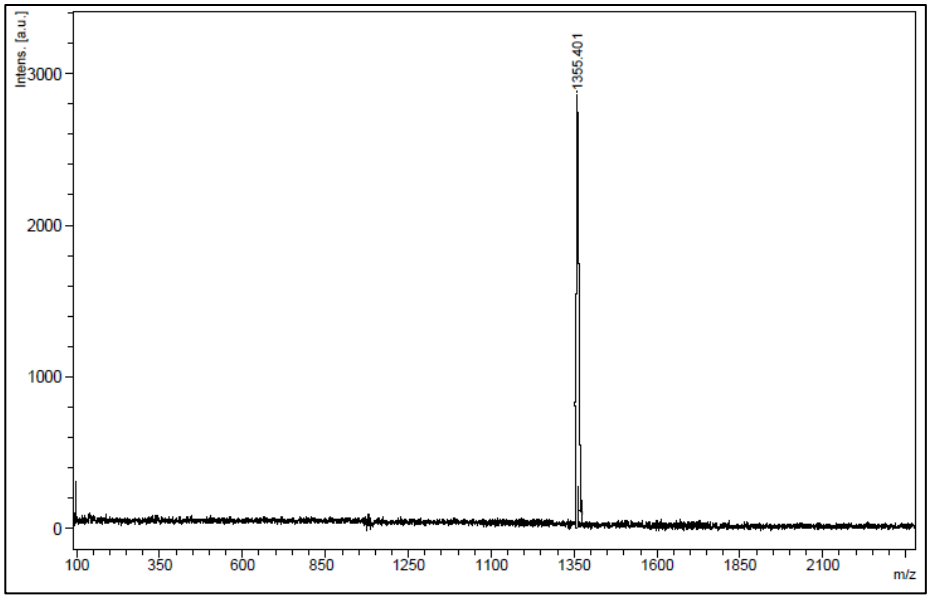
6.1.17. Bileşik 17'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.78: Bileşik 17'ye ait yapı.

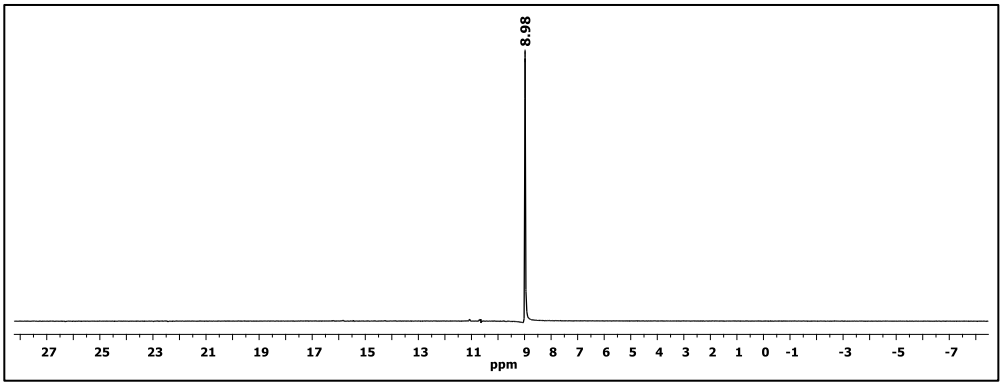
17 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 17 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 1355.40 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1354.37 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.79.)



Şekil 6.79: Bileşik 17'ye ait kütle spektrumu.

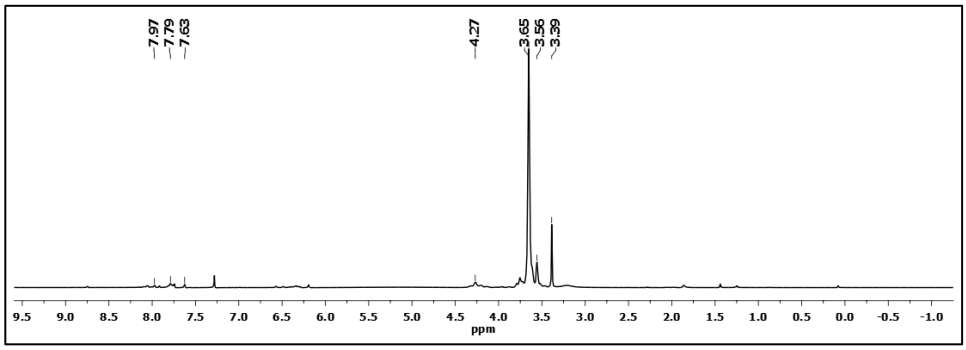
Bileşiğin (17) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.98 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.80.).



Şekil 6.80: Bileşik 17'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

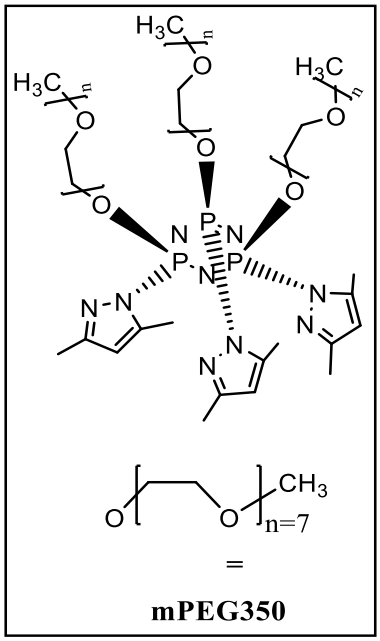
17 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^1H NMR spektrumunda; 3.39 ppm'de -$OC\underline{H}_3$ protonlarına ait pik, 3.65 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan

–C<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pik, 7.63-7.97 ppm aralığında ise pirazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.81.).



Şekil 6.81: Bileşik 17'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

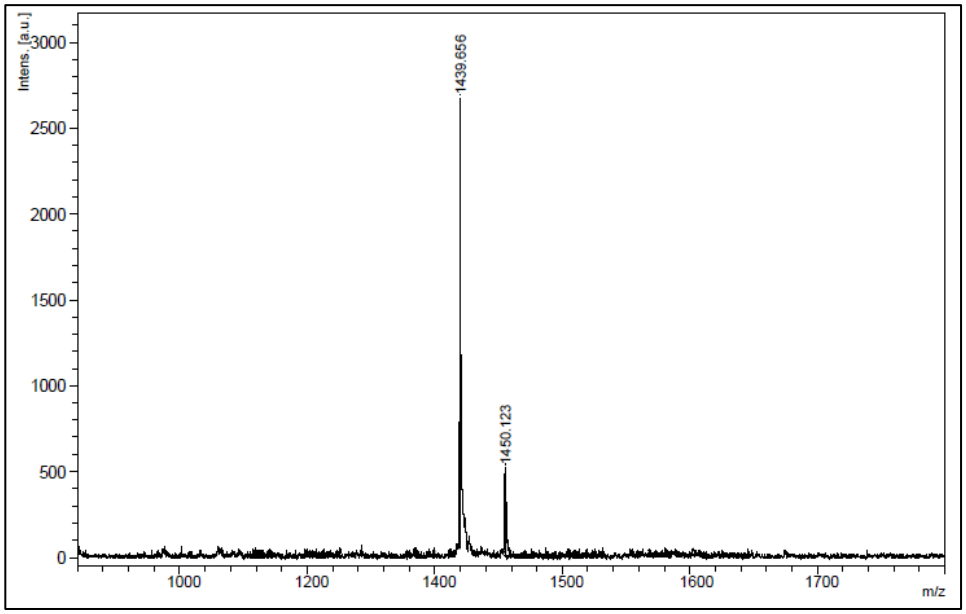
6.1.18. Bileşik 18'in Karakterizasyonu



Şekil 6.82: Bileşik 18'e ait yapı.

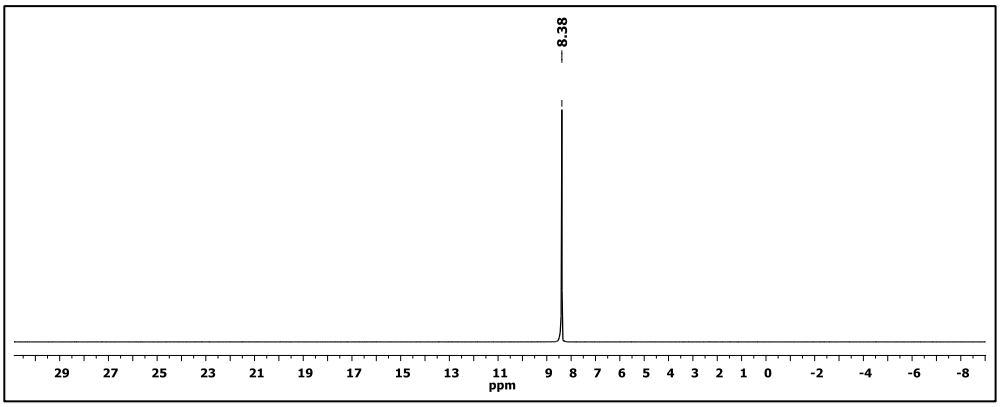
18 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 18 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 1439.66 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1438.53 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.83.)



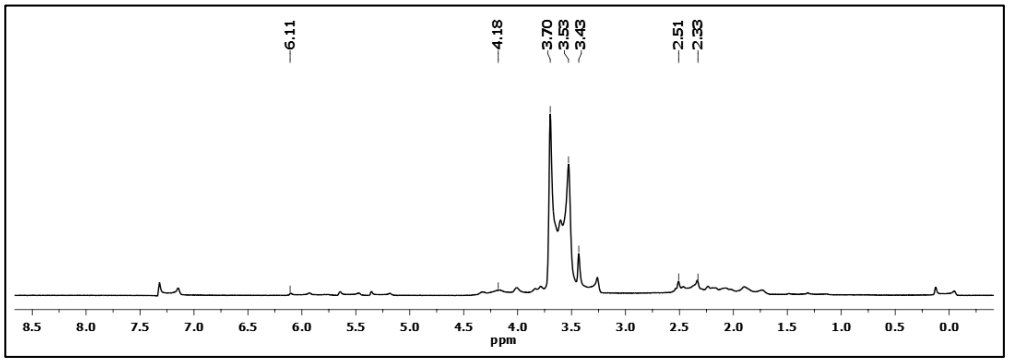
Şekil 6.83: Bileşik 18'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (18) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ= 8.38 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.84.).



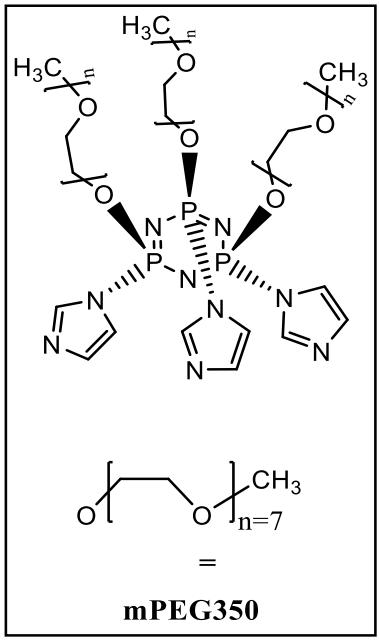
Şekil 6.84: Bileşik 18'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

18 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.33-2.51 ppm'de 3,5-Dimetilpirazol halkasına ait –C<u>H</u>$_3$ protonlarına, 6.11 ppm'de 3,5-Dimetilpirazol halkasına ait –C<u>H</u>- protonlara ait pikler, 4.18 ppm ve 3.43-3.70 ppm aralığında metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan sırasıyla -OC<u>H</u>$_3$ ve –C<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.85.).



Şekil 6.85: Bileşik 18'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

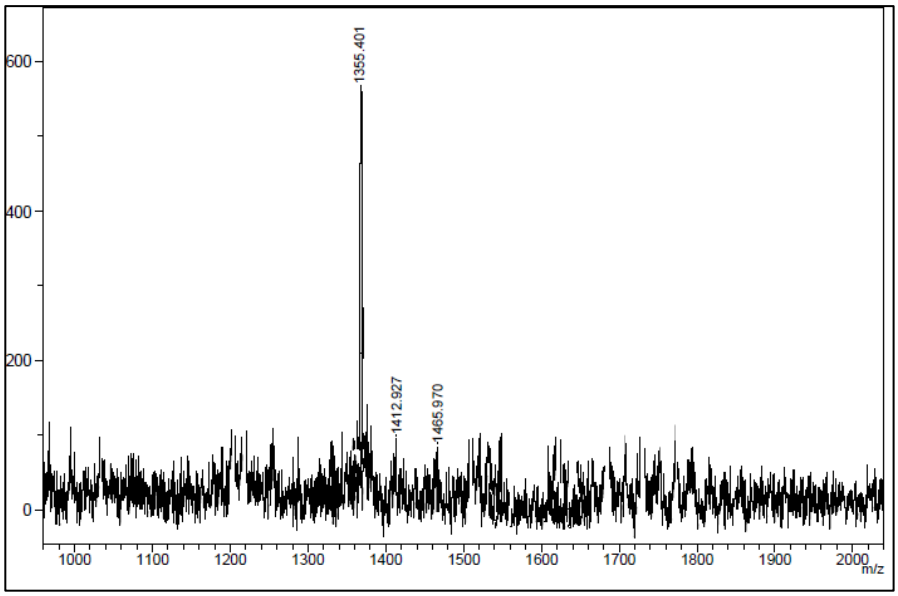
6.1.19. Bileşik 19'un Karakterizasyonu



Şekil 6.86: Bileşik 19'a ait yapı.

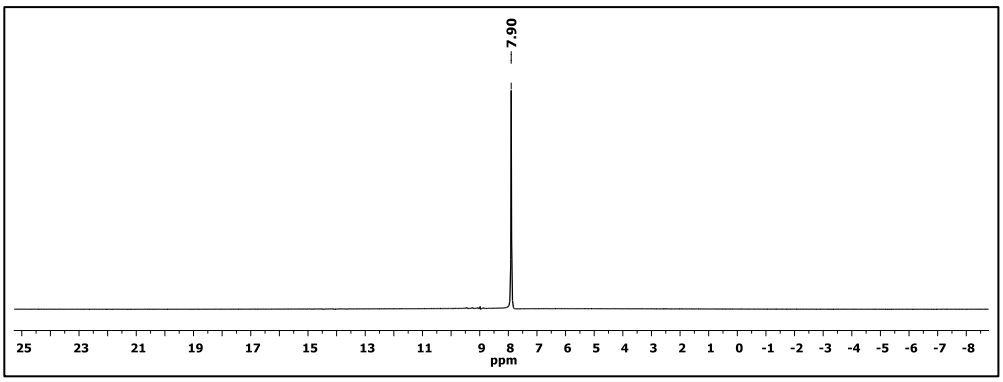
19 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 19 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 1355.40 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1354.37 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.87.)



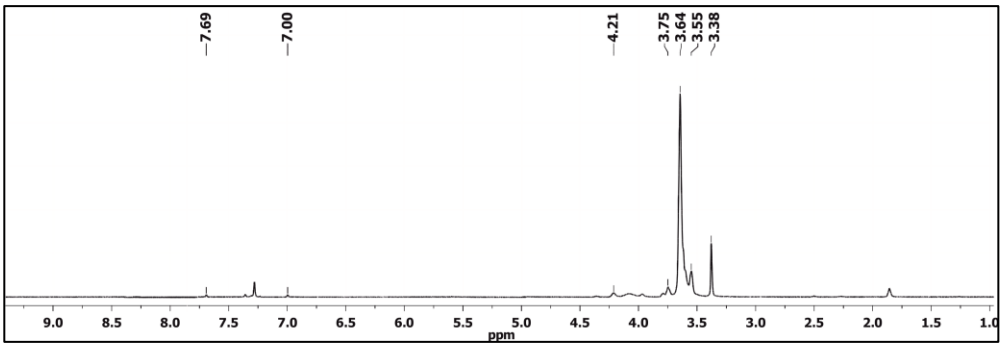
Şekil 6.87: Bileşik 19'a ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (19) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=7.90 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.88.).



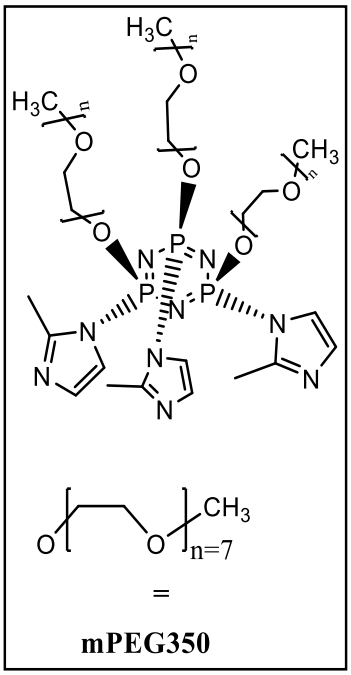
Şekil 6.88: Bileşik 19'a ait ^{31}P NMR spektrumu.

19 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.38 ppm'de -$OC\underline{H}_3$ protonlarına ait pik, 3.55-4.21 ppm aralığında metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan $-C\underline{H}_2$ protonlarına ait pikler, 7.00-7.69 ppm aralığında ise imidazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.89.).



Şekil 6.89: Bileşik 19'a ait ^{1}H NMR spektrumu.

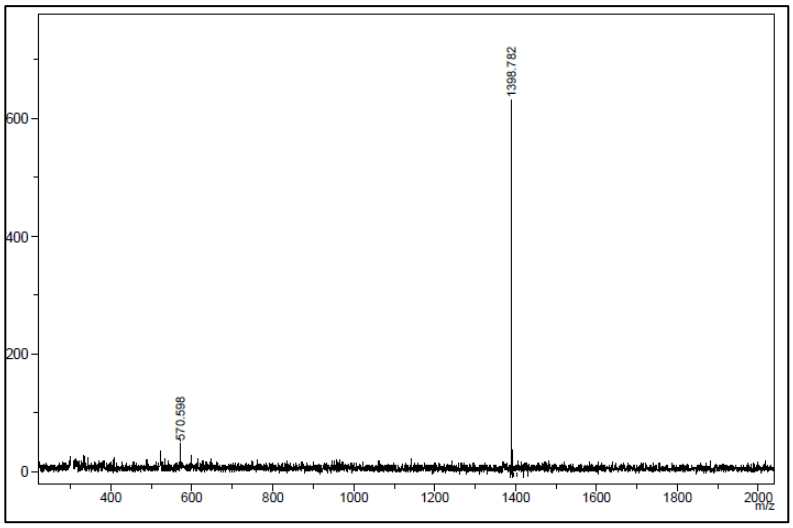
6.1.20. Bileşik 20'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.90: Bileşik 20'ye ait yapı.

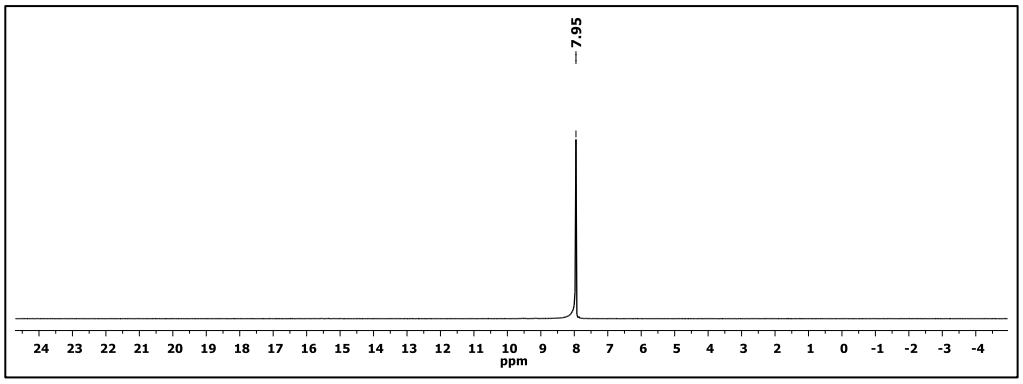
20 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 20 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 1398.78 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1396.45 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.91.)



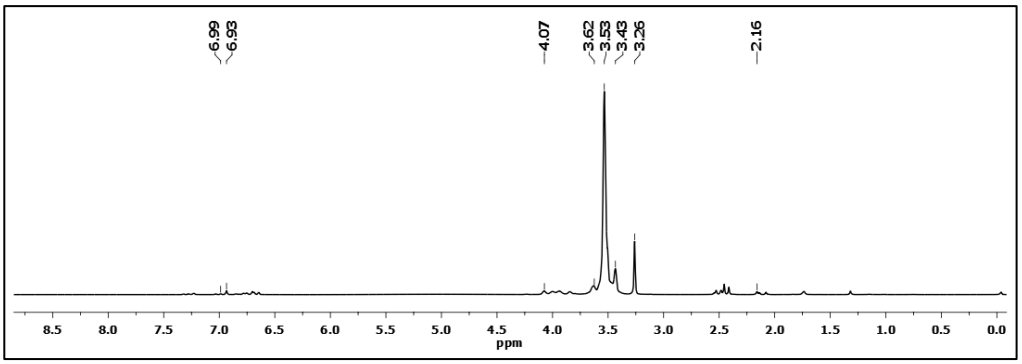
Şekil 6.91: Bileşik 20'ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (20) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=7.95 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.92.).



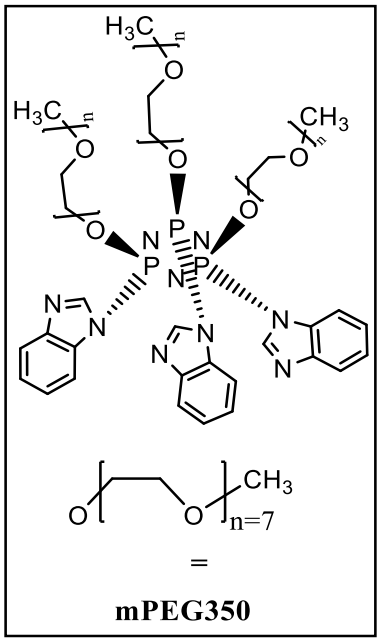
Şekil 6.92: Bileşik 20'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

20 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.16 ppm'de 2-Metilimidazol halkasında bulunan –C<u>H</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.26-4.07 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pikler, 6.93-6.99 ppm'de ise 2-Metilimidazol halkasında bulunan –C<u>H</u>- protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.93.).



Şekil 6.93: Bileşik 20'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

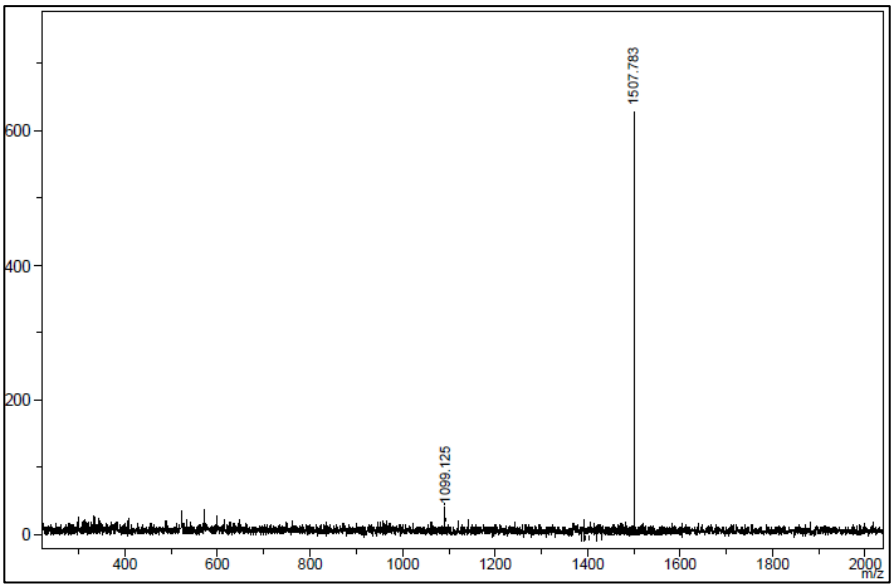
6.1.21. Bileşik 21'in Karakterizasyonu



Şekil 6.94: Bileşik 21'e ait yapı.

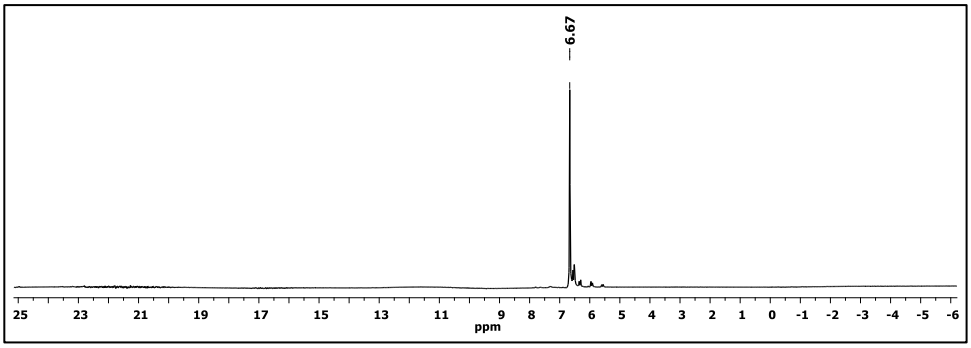
21 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 21 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 1507.78 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1504.55 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.95.)



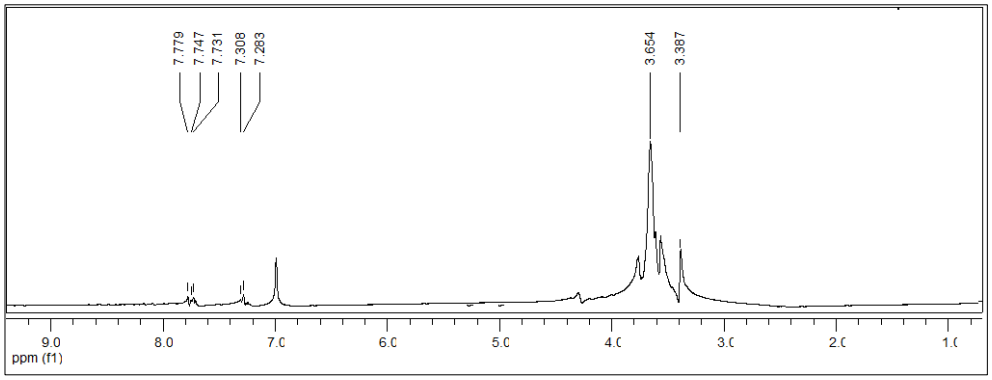
Şekil 6.95: Bileşik 21'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (21) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=6.67 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.96.).



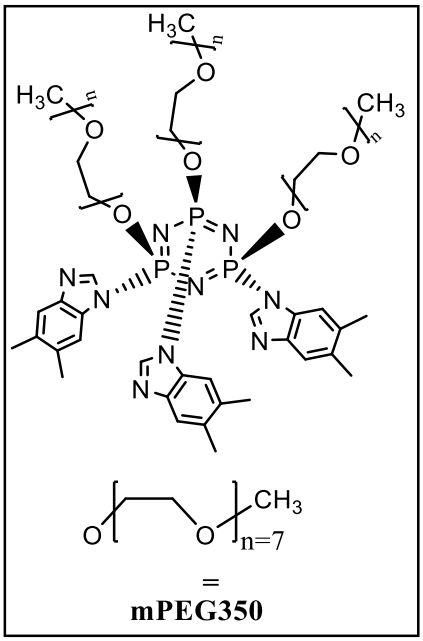
Şekil 6.96: Bileşik 21'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

21 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.39-3.65 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C**H**$_2$ ve –C<u>H</u>$_3$- protonlarına ait pik, 7.28-7.78 ppm aralığında ise benzimidazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.97.).



Şekil 6.97: Bileşik 21'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

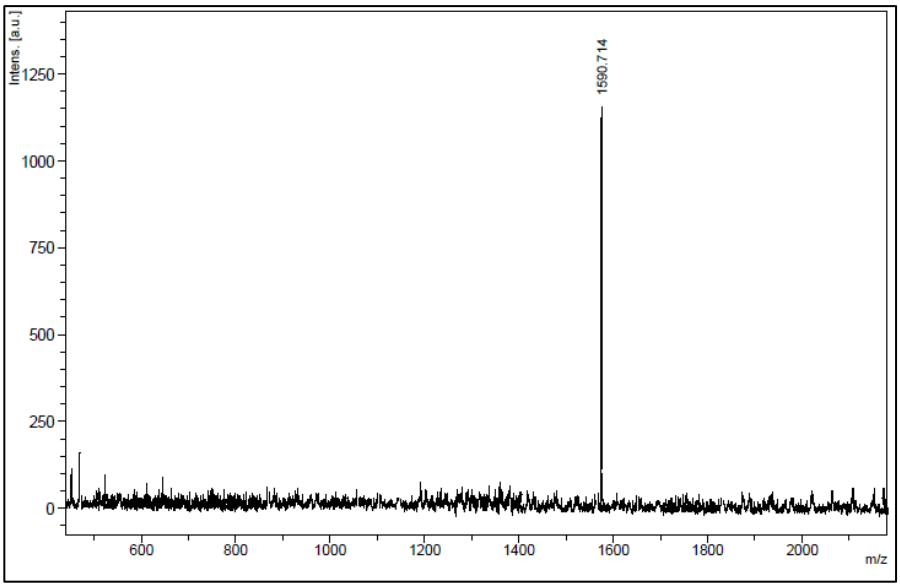
6.1.22. Bileşik 22'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.98: Bileşik 22'ye ait yapı.

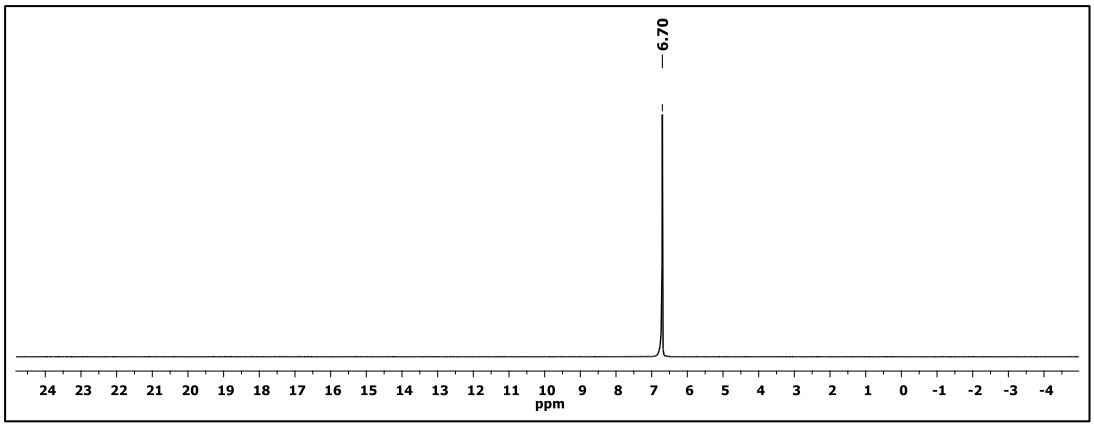
22 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 22 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 1590.91 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1588.71 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.99.)



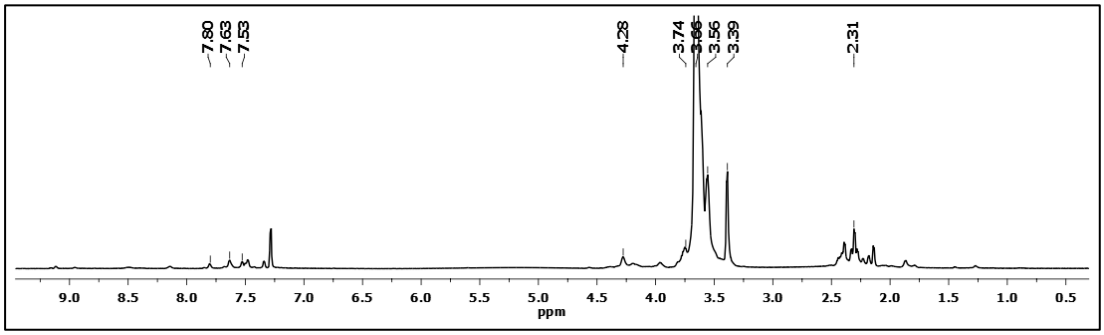
Şekil 6.99: Bileşik 22'ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (22) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=6.70 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.100.).



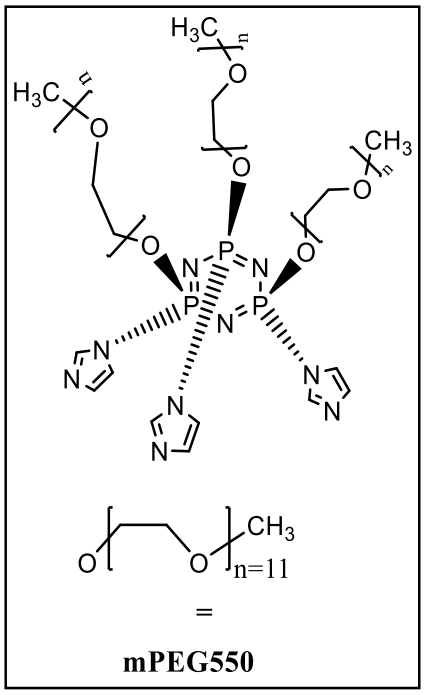
Şekil 6.100: Bileşik 22'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

22 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.31 ppm'de 5,6-Dimetilbenzimidazol halkasında bulunan –C<u>H</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.39 ppm'de -OC<u>H</u>$_3$ protonlarına ait pik, 4.28 ppm'de –OC<u>*H*</u>$_2$- protonlarına ait pik, 3.66 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pikler, 7.35-7.80 ppm'de ise 5,6-Dimetilbenzimidazol halkasına ait –C<u>H</u>- protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.101.).



Şekil 6.101: Bileşik 22'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

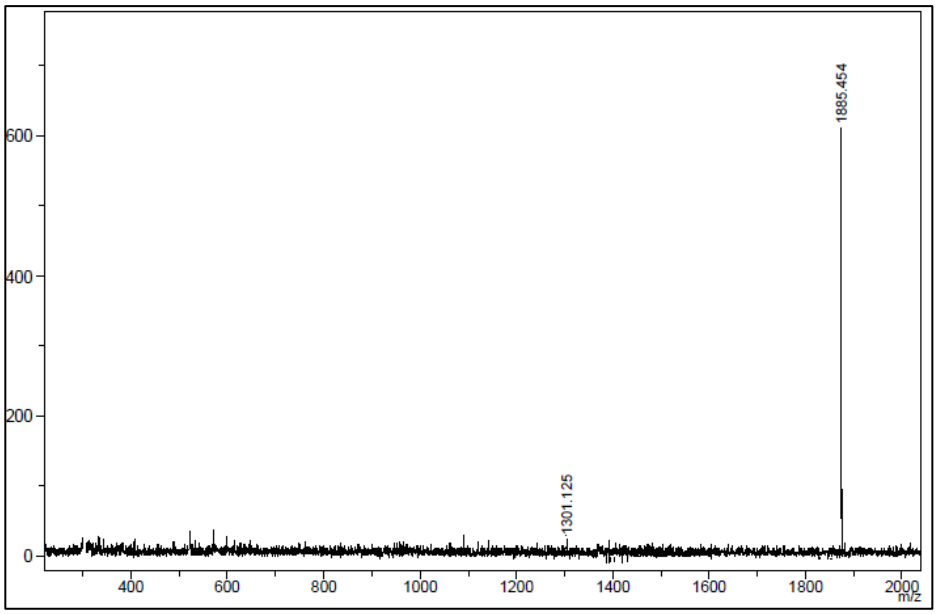
6.1.23. Bileşik 23'ün Karakterizasyonu



Şekil 6.102: Bileşik 23'e ait yapı.

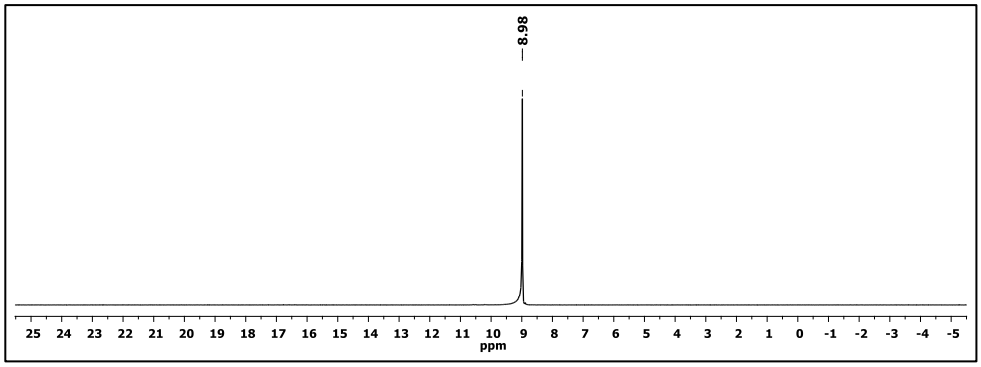
23 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 23 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 1885.45 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1883.01 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.103.)



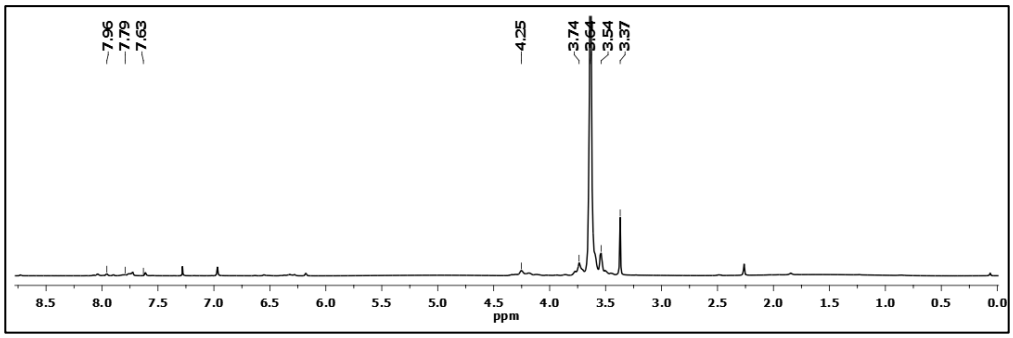
Şekil 6.103: Bileşik 23'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (23) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=8.98 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.104.).



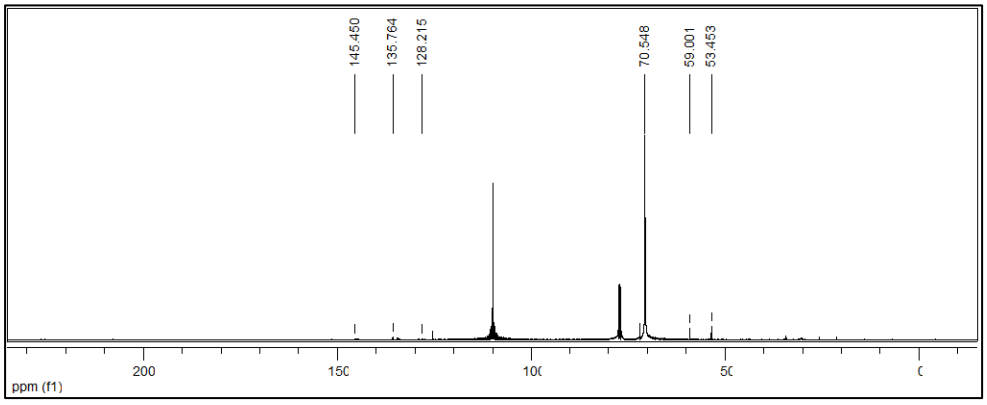
Şekil 6.104: Bileşik 23'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

23 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.37 ppm'de –C*H*$_3$- protonlarına ait pik, 3.54 – 3.74 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –CH_2 protonlarına ait pik, 4.25 ppm'de –OC*H*$_2$- protonlarına ait pik, 7.63-7.96 ppm aralığında ise pirazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.105.).



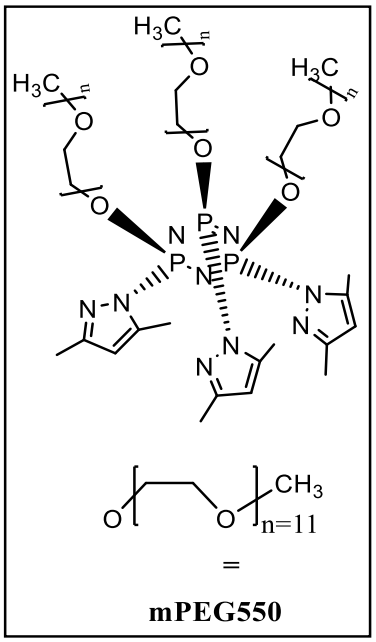
Şekil 6.105: Bileşik 23'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

23 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{13}C NMR spektrumunda; 53.45 ppm'de -PO<u>C</u>H_2 karbonuna ait pik, 59.00 ppm'de -O<u>C</u>H_3 karbonuna ait pik, 70.55 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –<u>C</u>H_2 karbpnlarına ait pik, 128.21-145.45 ppm aralığında ise pirazol halkasında bulunan karbonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.106.).



Şekil 6.106: Bileşik 23'e ait ^{13}C NMR spektrumu.

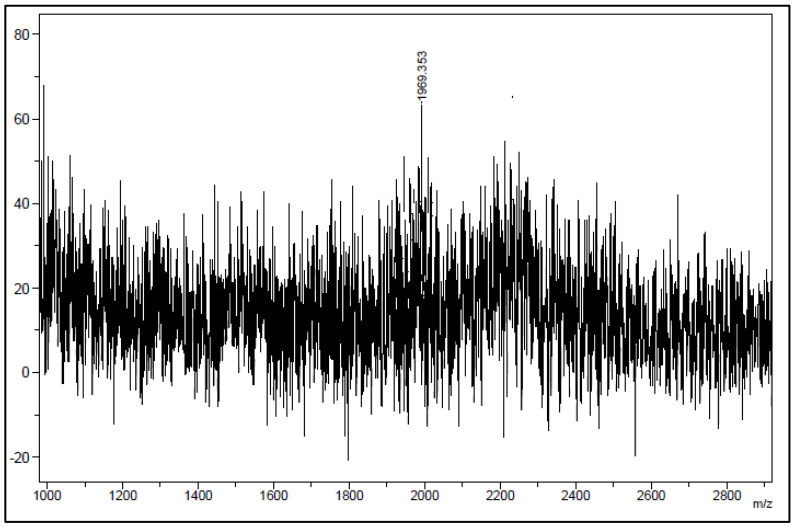
6.1.24. Bileşik 24'ün Karakterizasyonu



Şekil 6.107: Bileşik 24'e ait yapı.

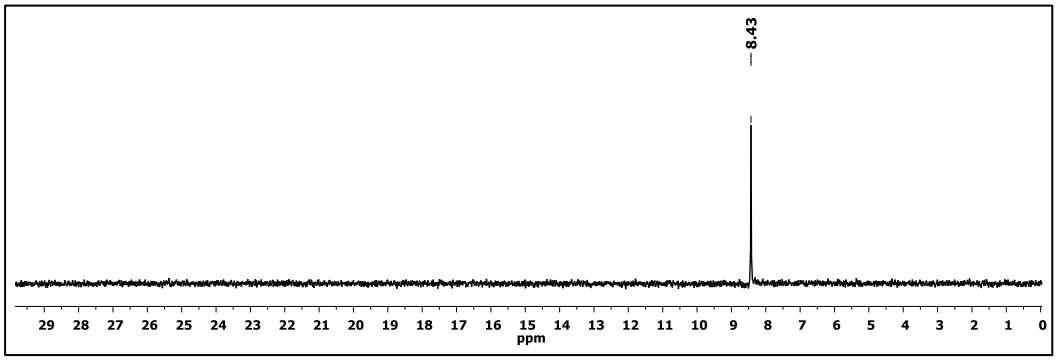
24 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 24 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 1969.35 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1967.17 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.108).



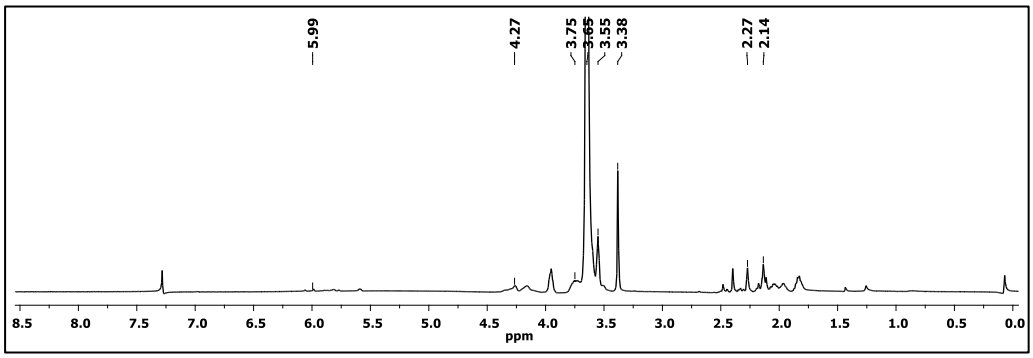
Şekil 6.108: Bileşik 24'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (24) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=8.43 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.109.).



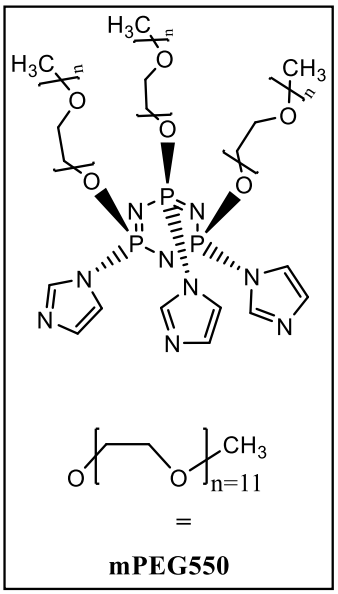
Şekil 6.109: Bileşik 24'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

24 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.14-2.27 ppm'de 3,5-Dimetilpirazol halkasında bulunan –C<u>H</u>$_3$ protonlarına ait pik, 3.38 ppm ve 3.75 ppm'de sırasıyla metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C<u>H</u>$_2$ protonları ve -OC<u>H</u>$_3$ protonlarına ait pik, 4.27 ppm'de –OC<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pik, 5.99 ppm'de 3,5-Dimetilpirazol halkasında bulunan –C<u>H</u>- protonuna ait pikler gözlenmektedir. (Şekil 6.110.).



Şekil 6.110: Bileşik 24'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

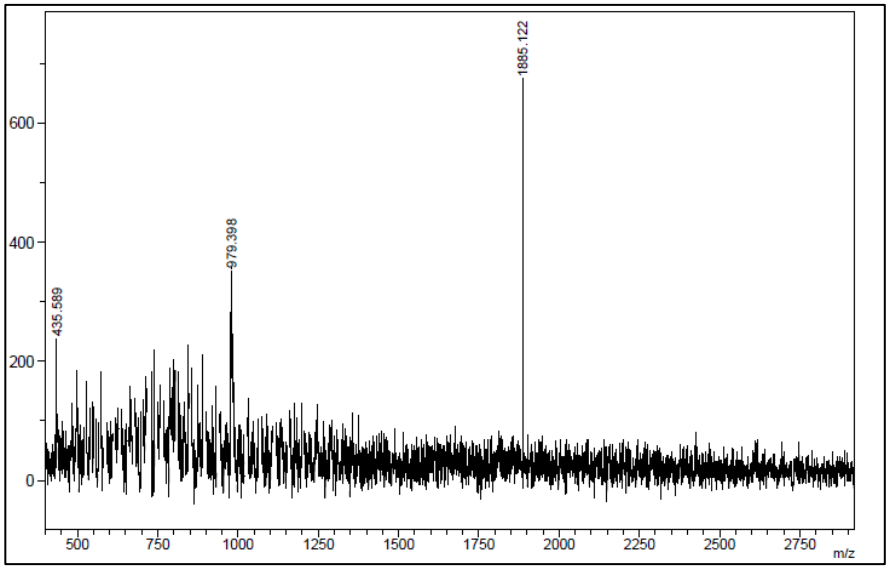
6.1.25. Bileşik 25'in Karakterizasyonu



Şekil 6.111: Bileşik25'e ait yapı.

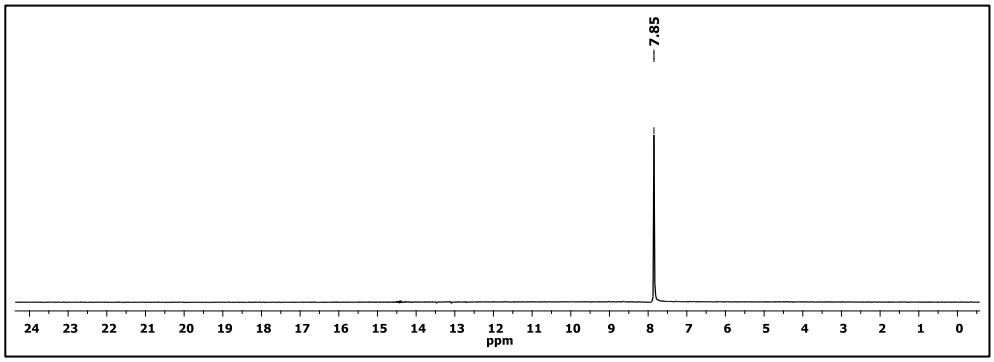
25 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 25 nolu bileşiğin kütle spektrumunda iki proton almış moleküler iyon piki $[M+2H]^{+}$ 1885.12 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1883.01 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.112.)



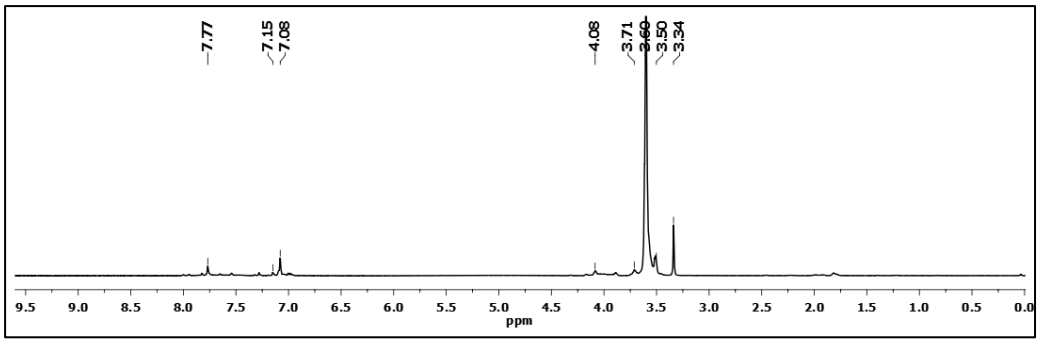
Şekil 6.112: Bileşik25'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (25) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=7.85 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.113.).



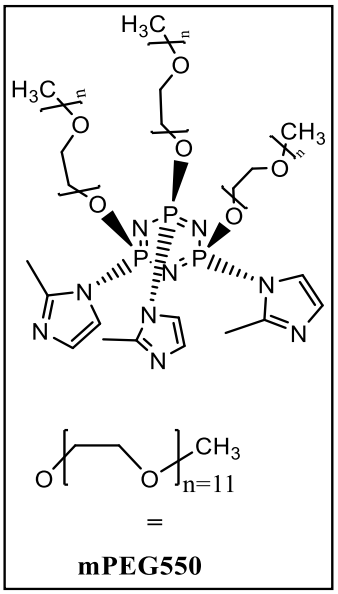
Şekil 6.113: Bileşik25'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

25 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.34-4.08 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C<u>H</u>$_2$ ve –OC<u>*H*</u>$_3$ protonlarına ait pik, 7.06-7.77 ppm aralığında ise imidazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.114.).



Şekil 6.114: Bileşik25'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

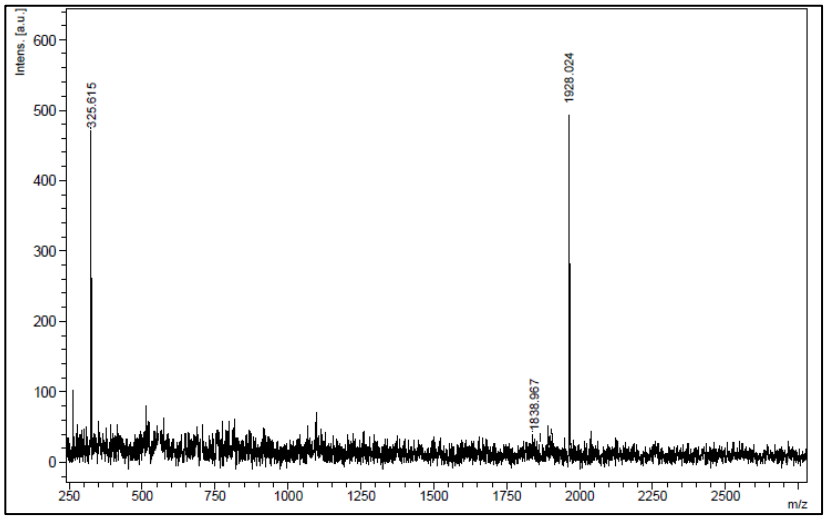
6.1.26. Bileşik 26'nın Karakterizasyonu



Şekil 6.115: Bileşik 26'ya ait yapı.

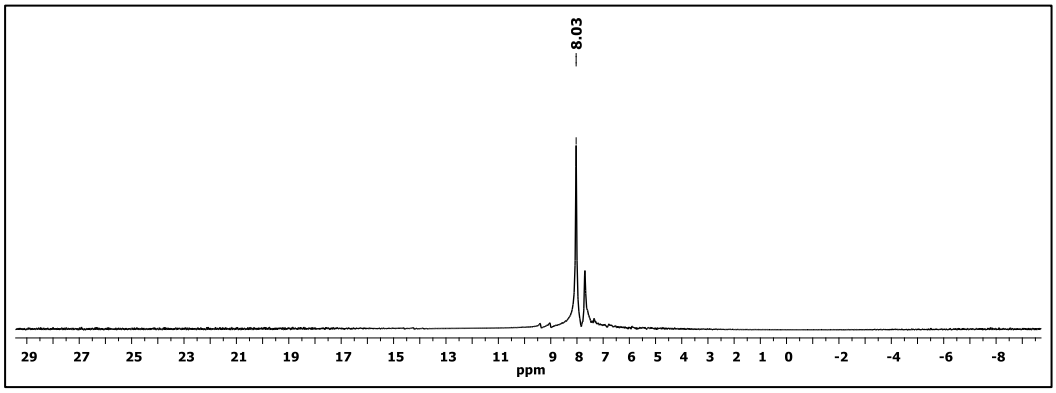
26 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 26 nolu bileşiğin kütle spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki $[M+H]^{+}$ 1928.02 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (1925.09 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.116.).



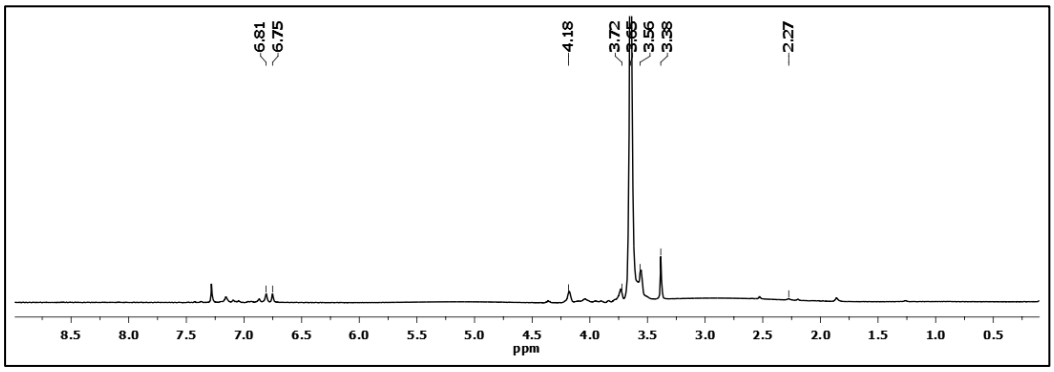
Şekil 6.116: Bileşik 26'ya ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (26) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=8.03 ppm'de rezonansa gelmiştir (6.117.).



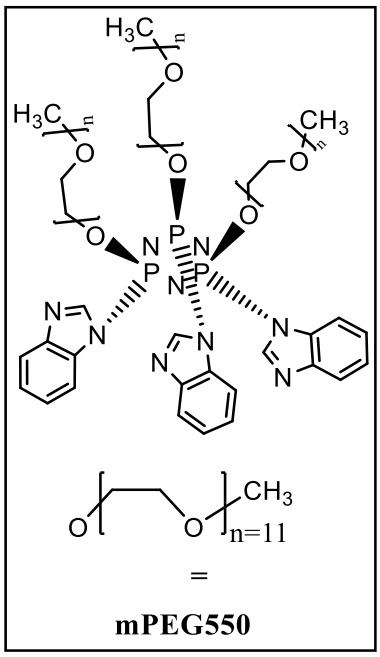
Şekil 6.117: Bileşik 26'ya ait ^{31}P NMR spektrumu.

26 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.27 ppm'de 2-Metilimidazol halkasında bulunan –C<u>H</u>$_3$- protonlarına ait pik, 3.38 ppm'de -OC<u>H</u>$_3$ protonlarına ait pik, 3.65 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C<u>H</u>$_2$ protonlarına ait pikler, 6.76-6.91 ppm'de ise 2-Metilimidazol halkasında bulunan –C<u>H</u>- protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.118.).



Şekil 6.118: Bileşik 26'ya ait ^{1}H NMR spektrumu.

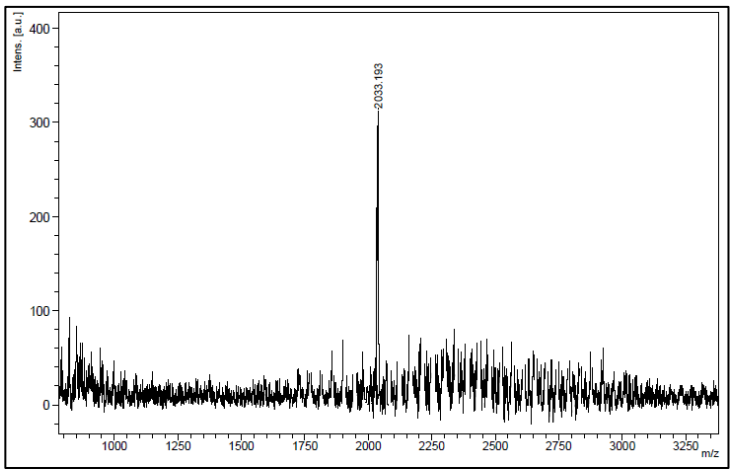
6.1.27. Bileşik 27'nin Karakterizasyonu



Şekil 6.119: Bileşik 27'ye ait yapı.

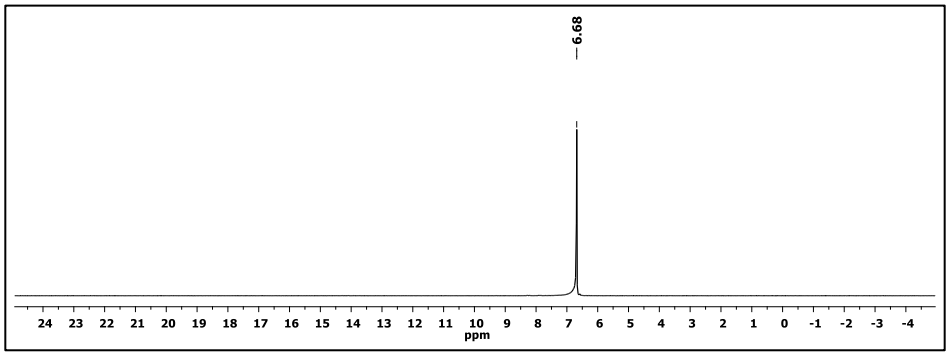
27 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 27 nolu bileşiğin kütle spektrumunda moleküler iyon piki $[M]^{+}$ 2033.10 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (2033.19 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.120.).



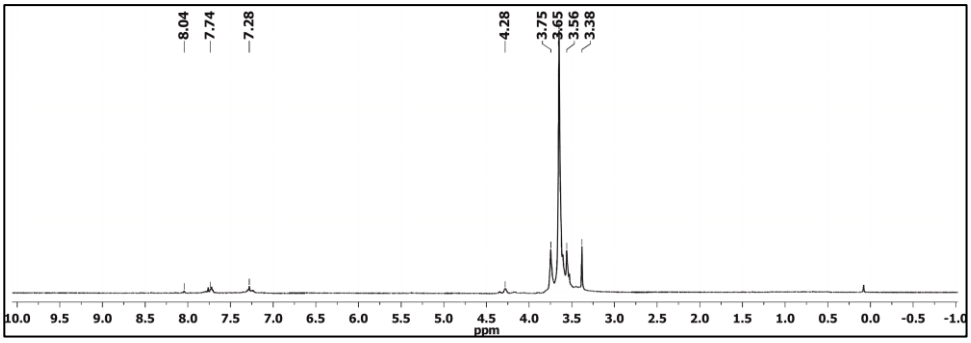
Şekil 6.120: Bileşik 27'ye ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (27) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=6.68 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.121.).



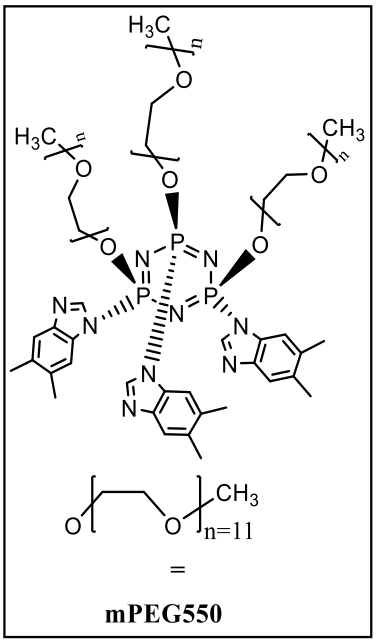
Şekil 6.121: Bileşik 27'ye ait ^{31}P NMR spektrumu.

27 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 3.56 ppm'de -$OC\underline{H}_3$ protonlarına ait pik, 3.65 ppm'de metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –$C\underline{H}_2$ protonlarına ait pik, 7.28-8.04 ppm aralığında ise benzimidazol halkasında bulunan protonlara ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.122.).



Şekil 6.122: Bileşik 27'ye ait ^{1}H NMR spektrumu.

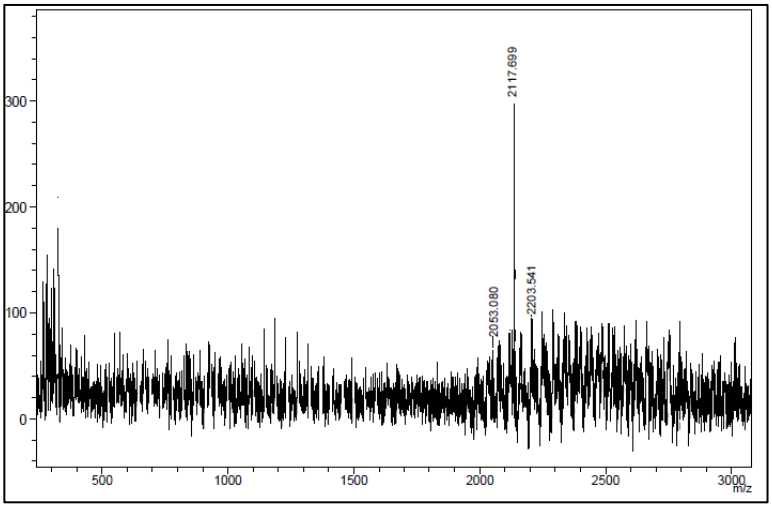
6.1.28. Bileşik 28'in Karakterizasyonu



Şekil 6.123: Bileşik 28'e ait yapı.

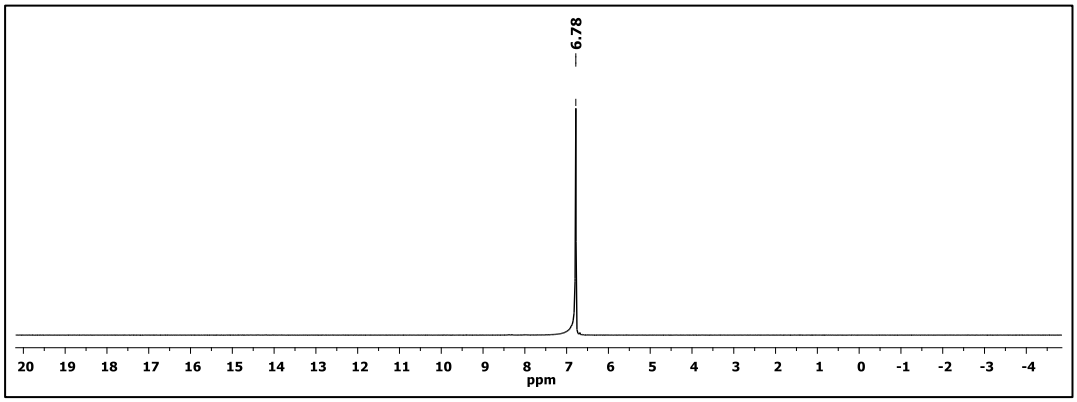
28 nolu bileşiğin yapısının aydınlatılması için MALDI-TOF, ^{31}P NMR ve ^{1}H NMR'dan faydalanıldı.

Elde edilen 28 nolu bileşiğin kütle spektrumunda moleküler iyon piki $[M]^{+}$ 2117.70 m/z'de gözlendi ve hesaplanan mol kütlesi (2117.61 g/mol) ile uyumludur (Şekil 6.124.).



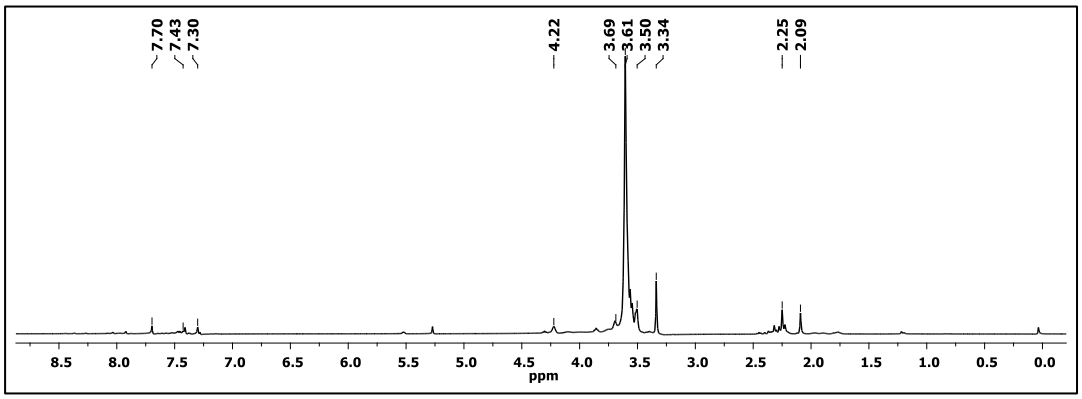
Şekil 6.124: Bileşik 28'e ait kütle spektrumu.

Bileşiğin (28) $CDCl_3$ içinde alınan proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (dış referans H_3PO_4, 298 K) A_3 spin sistemindedir. Kimyasal olarak eşdeğer olan fosfor atomları δ=6.78 ppm'de rezonansa gelmiştir (Şekil 6.125.).



Şekil 6.125: Bileşik 28'e ait ^{31}P NMR spektrumu.

28 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınmış ^{1}H NMR spektrumunda; 2.09 ve 2.25 ppm'de 5,6-Dimetilbenzimidazol halkasında bulunan –C$\underline{H}_3$- protonlarına ait pik, 3.34-3.69 ppm aralığında metoksi polietilen glikol zincirinde bulunan –C$\underline{H}_2$ protonlarına ait pikler, 4.22 ppm'de -OC$\underline{H}_3$ protonlarına ait pik, 7.30-7.70 ppm'de ise 5,6-Dimetilbenzimidazol halkasına ait –C$\underline{H}$- protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 6.126.).



Şekil 6.126: Bileşik 28'e ait ^{1}H NMR spektrumu.

6.2. Fizikokimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin termosensitif ve lipofilik özellikleri yapılan deneysel çalışmalarla belirlenmiştir.

6.2.1. Termosensitif Özellikler

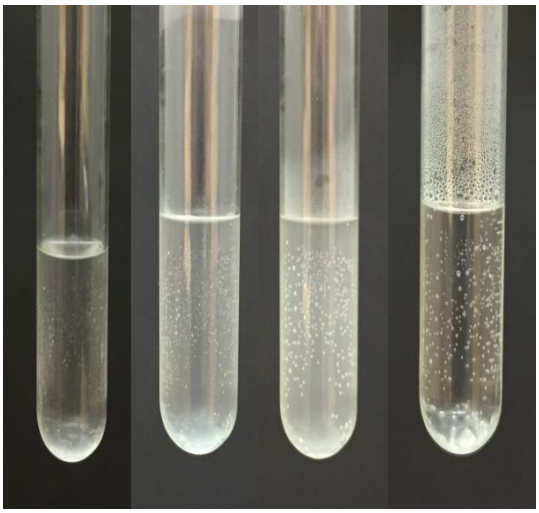
Bileşiklerin öncelikle farklı polaritedeki çözücülerde çözünürlükleri incelenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin (5-28) hem polar (su, metanol, etanol) hem de apolar(1-oktanol, hekzan) çözücülerde çözündükleri gözlenmiştir. Bileşiklerin termosensitif özelliklerini belirlemek amacı ile konsantrasyona bağlı (1-20% m/v) bulanıklaşma sıcaklık değişimleri değerini veren LCST (Lower Critical Solution Tempetature) ölçümleri gerçekleştirildi. Her bir bileşik, çeşitli konsantrasyonlarda (1-20% m/v arası, %1 den başlayıp madde ilave edilerek) distile suda çözüldü ve farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltiler sıcak hava üfleyen bir ısıtıcı yardımı ile ısıtılarak, çözeltinin berrak halden bulanık hale geçtiği sıcaklık termometre ile tespit edildi. İnceleme sonucunda tüm bileşiklerin değişik 1-20% m/v aralığındaki konsantrasyon değerlerinde 100°C'nin altında vücut sıcaklığına (35-38°C) neredeyse yakın bulanıklaşma sıcaklığı olan LCST değerleri verdiği belirlenmiştir. Bu konsantrasyonların içinden her bir bileşiğin bulanık hale geçtiği en düşük sıcaklık değeri tespit edildi ve elde edilen veriler Tablo 6.1'de verildi. Çözeltilerin bulanık hale geçmesi tersinir bir durum olarak gözlendi ve o sıcaklığın altına inildiğinde çözeltilerin tekrar berrak hale geçtiği gözlendi. LCST çalışmaları için sentezi gerçekleştirilen tüm bileşikler üzerinde yapılan uygulama fotoğrafları ve bileşiklerin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren şekiller ve grafikler Şekil 6.127-6.150'de verilmiştir. Bileşiklerin LCST değerlerine bakıldığında en düşük konsantrasyonda en düşük LCST değerine 28 nolu bileşiğin sahip olduğu belirlendi.

Tablo 6.1: Bileşiklerin (5-28) konsantrasyona (%m/v) bağlı LCST (°C) değerleri.

Bileşik	LCST (°C)	Konsantrasyon (% m/v)
5	39	13
6	41	13
7	37	13
8	37	13
9	36	14
10	34	15
11	42	13
12	37	13
13	41	13
14	35	13
15	41	11
16	38	9
17	40	11
18	38	11
19	41	11
20	36	11
21	39	11
22	34	9
23	37	13
24	38	11
25	35	11
26	34	9
27	35	11
28	30	9

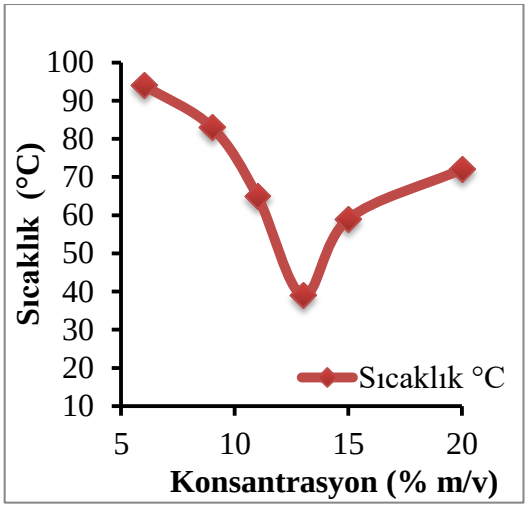
Bileşik 5, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 39°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda

sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 5 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.127.a'da görülmektedir. Bileşik 5'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.127.b'de verilmiştir.



25°C 35°C 39°C 25°C

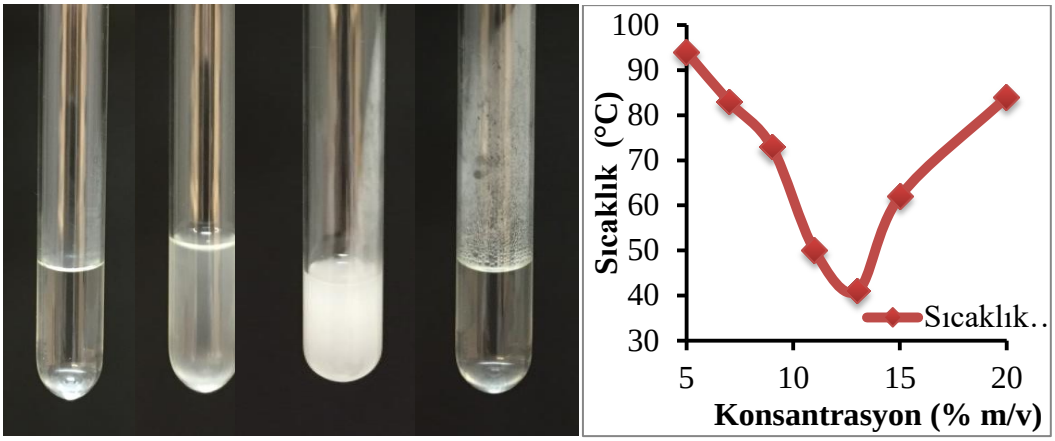
a



b

Şekil 6.127: 5 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 6, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 41°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 6 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.128.a'da görülmektedir. Bileşik 6'nın konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6. 128.b'de verilmiştir.

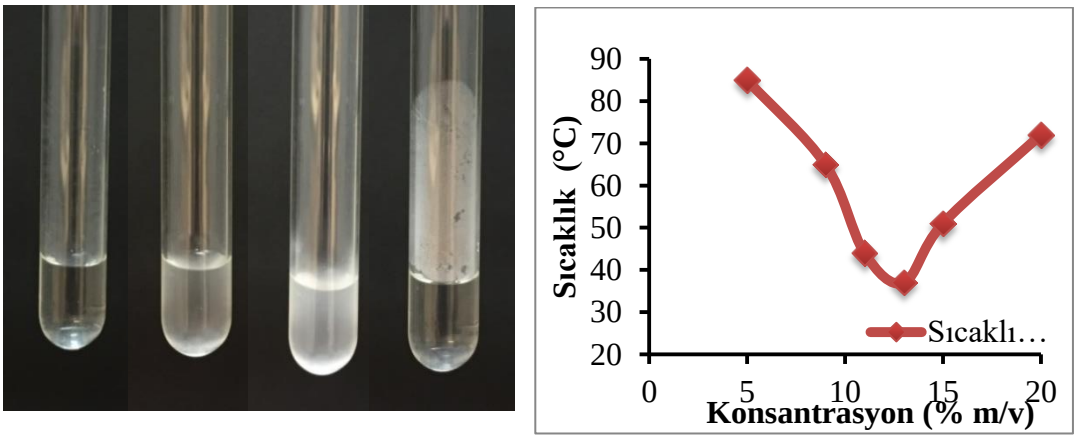


25°C 35°C 41°C 25°C

a b

Şekil 6.128: 6 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 7, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 33°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 7 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.129.a'da görülmektedir. Bileşik 7'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.129.b'de verilmiştir.



25°C 33°C 37°C 25°C

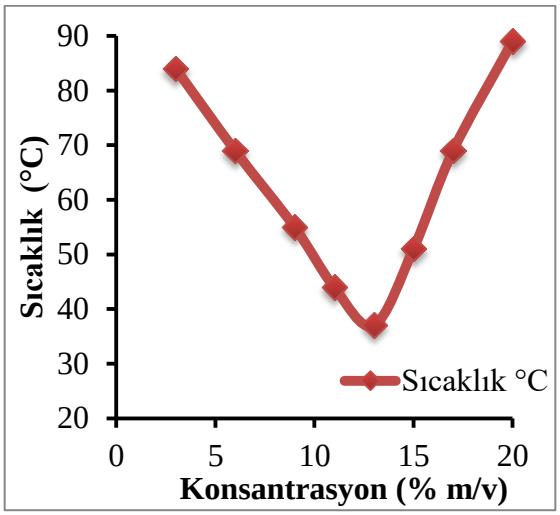
a b

Şekil 6.129: 7 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 8, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 33°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 8 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.130.a'da görülmektedir. Bileşik 8'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6. 130.b'de verilmiştir.

25°C 33°C 37°C 25°C

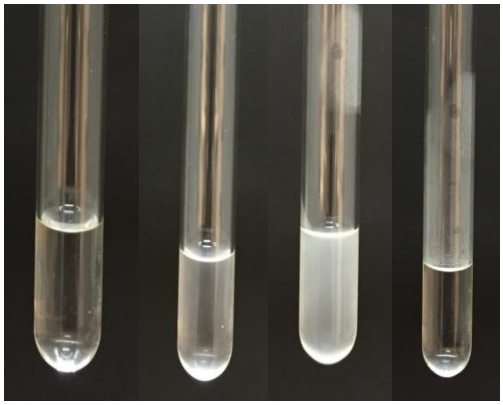
a



b

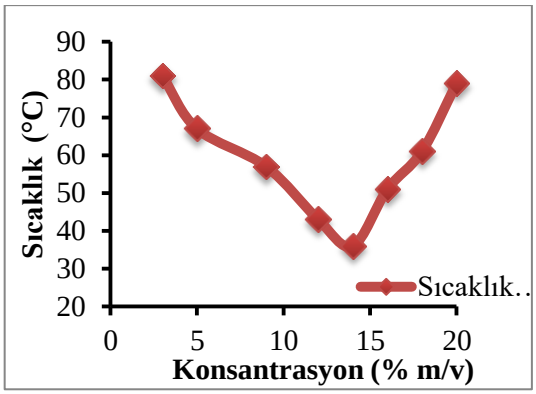
Şekil 6. 130: 8 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 9, %14 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 33°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 36°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 9 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.131.a'da görülmektedir. Bileşik 9'un konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.131.b'de verilmiştir.



25°C 33°C 36°C 25°C

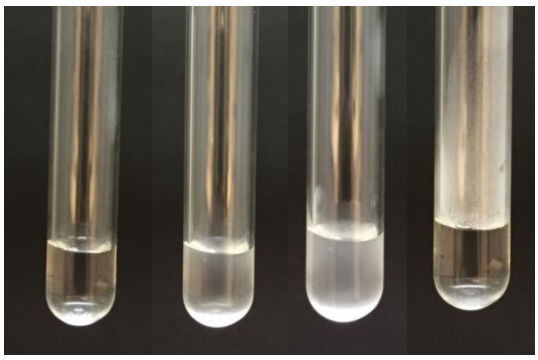
a



b

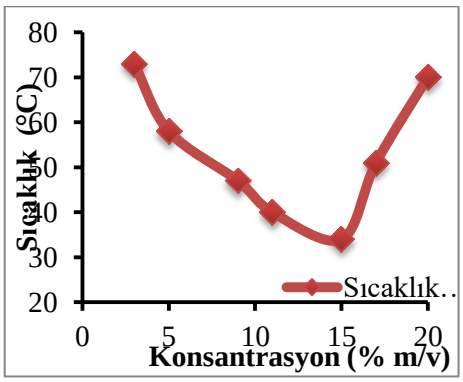
Şekil 6.131: 9 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 10, %15 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 31°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 10 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.132.a'da görülmektedir. Bileşik 10'un konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.132.b'de verilmiştir.



25°C 31°C 34°C 25°C

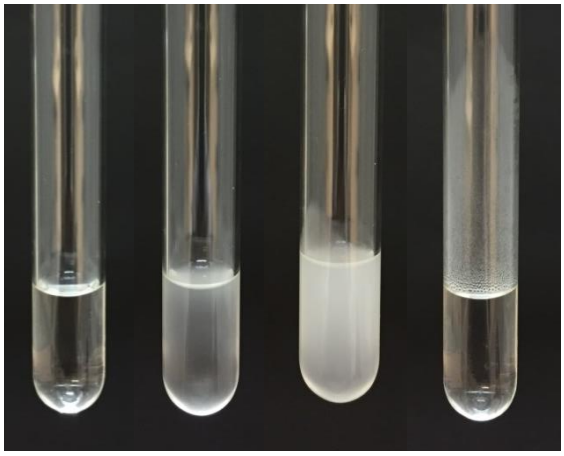
a



b

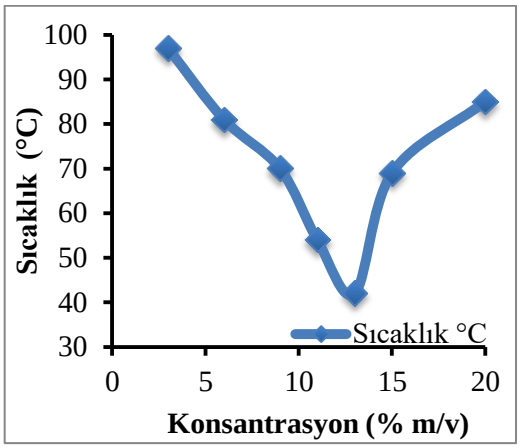
Şekil 6.132: 10 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 11, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 42°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 11 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.133.a'da görülmektedir. Bileşik 11'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.133.b'de verilmiştir.



25°C 38°C 42°C 25°C

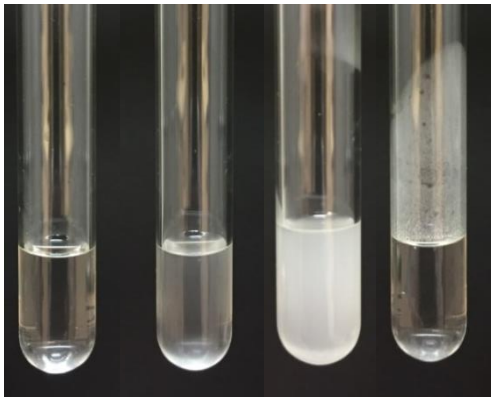
a



b

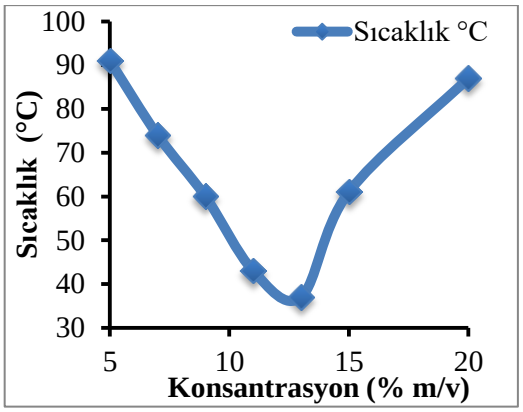
Şekil 6.133: 11 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 12, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 12 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.134.a'da görülmektedir. Bileşik 12'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.134.b'de verilmiştir.



25°C 34°C 37°C 25°C

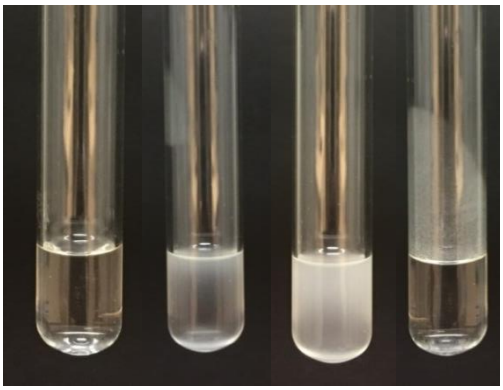
a



b

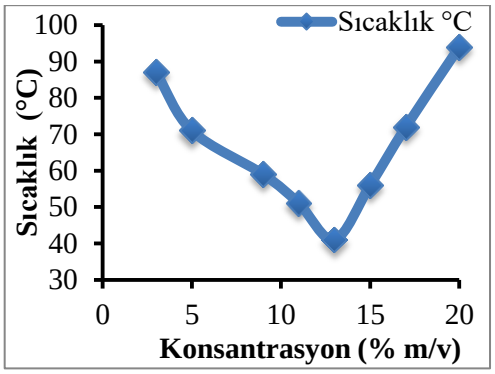
Şekil 6.134: 12 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 13, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 41°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 13 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.135.a'da görülmektedir. Bileşik 13'ün konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.135.b'de verilmiştir.



25°C 38°C 41°C 25°C

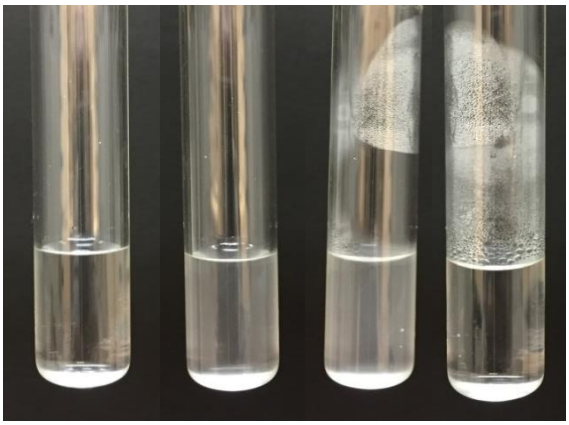
a



b

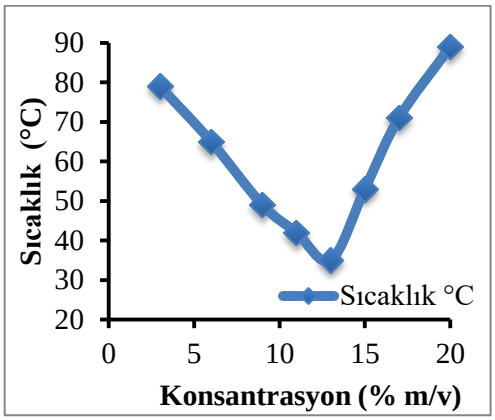
Şekil 6.135: 13 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 14, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 32°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 14 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.136.a'da görülmektedir. Bileşik 14'ün konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.136.b'de verilmiştir.



25°C 32°C 35°C 25°C

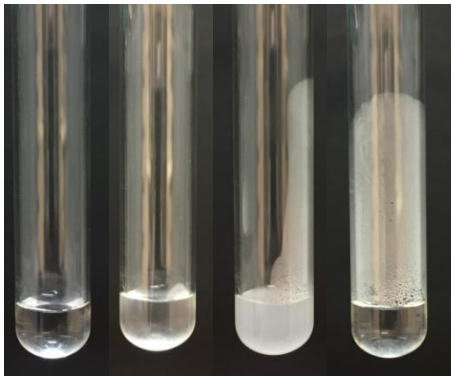
a



b

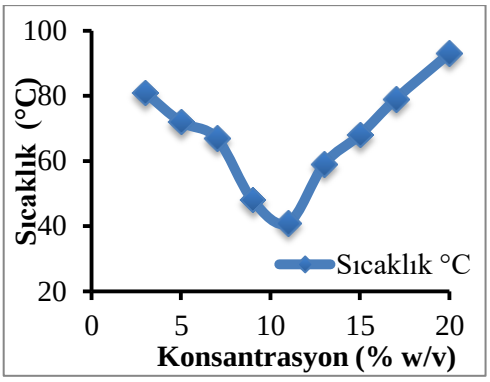
Şekil 6.136: 14 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 15, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 41°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 15 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.137.a'da görülmektedir. Bileşik 15'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.137.b'de verilmiştir.



25°C 38°C 41°C 25°C

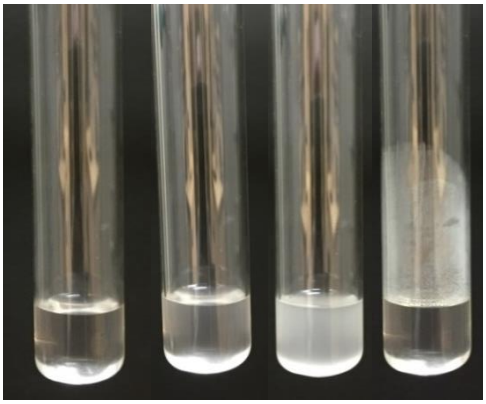
a



b

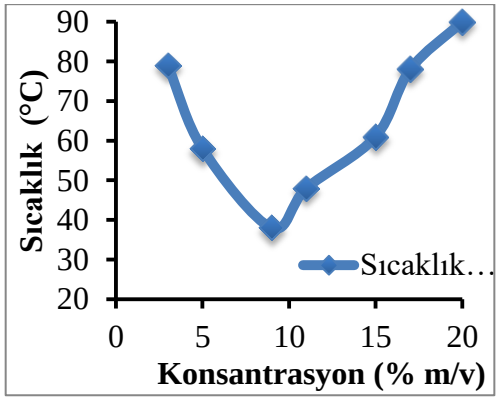
Şekil 6.137: 15 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 16, %9 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 16 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.138.a'da görülmektedir. Bileşik 16'nın konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.138.b'de verilmiştir.



25°C 34°C 38°C 25°C

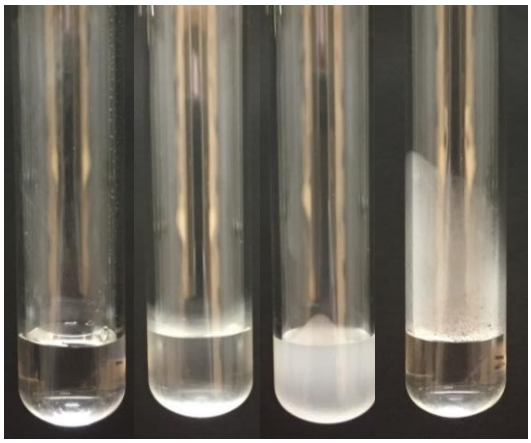
a



b

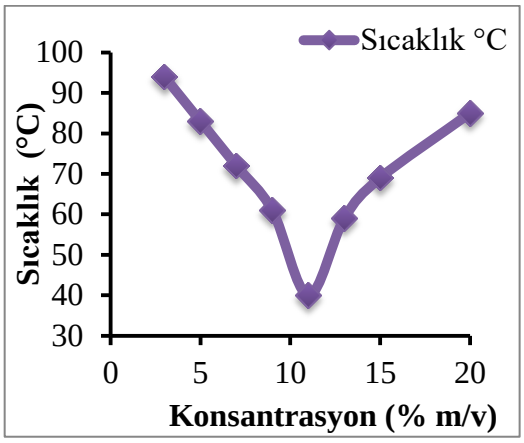
Şekil 6.138: 16 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 17, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 40°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 17 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.139.a'da görülmektedir. Bileşik 17'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.139.b'de verilmiştir.



25°C 37°C 40°C 25°C

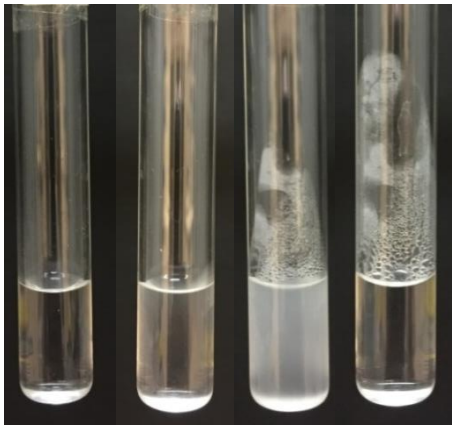
a



b

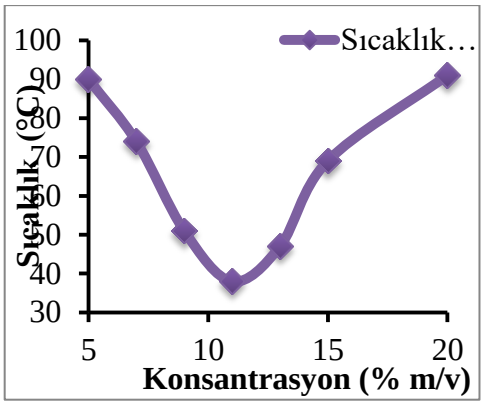
Şekil 6.139: 17 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 18, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 18 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.140.a'da görülmektedir. Bileşik 18'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.140.b'de verilmiştir.



25°C 35°C 38°C 25°C

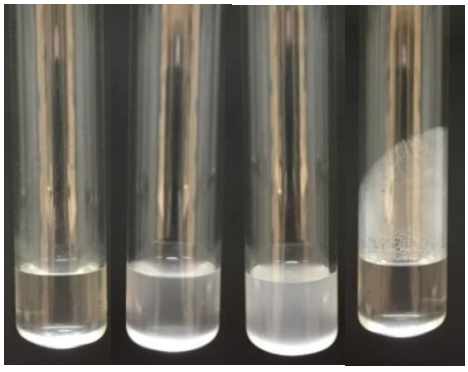
a



b

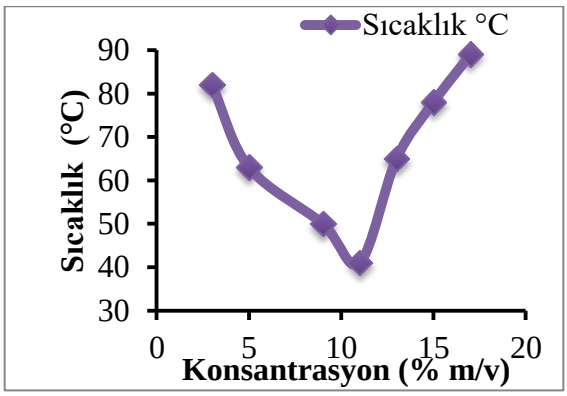
Şekil 6.140: 18 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 19, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 41°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 19 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.141.a'da görülmektedir. Bileşik 19'un konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.141.b'de verilmiştir.



25°C 37°C 41°C 25°C

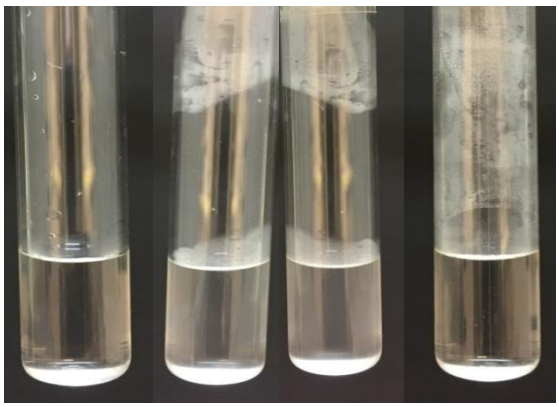
a



b

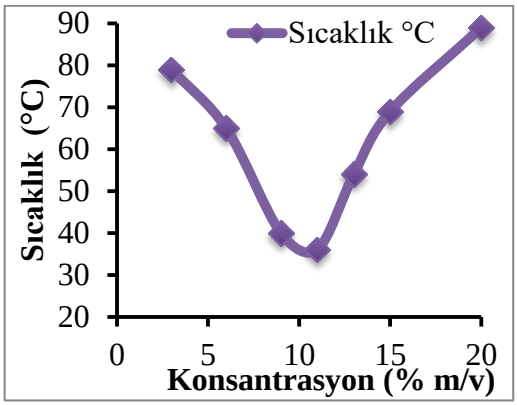
Şekil 6.141: 19 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 20, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 33°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 36°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 20 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.142.a'da görülmektedir. Bileşik 20'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.142.b'de verilmiştir.



25°C 33°C 36°C 25°C

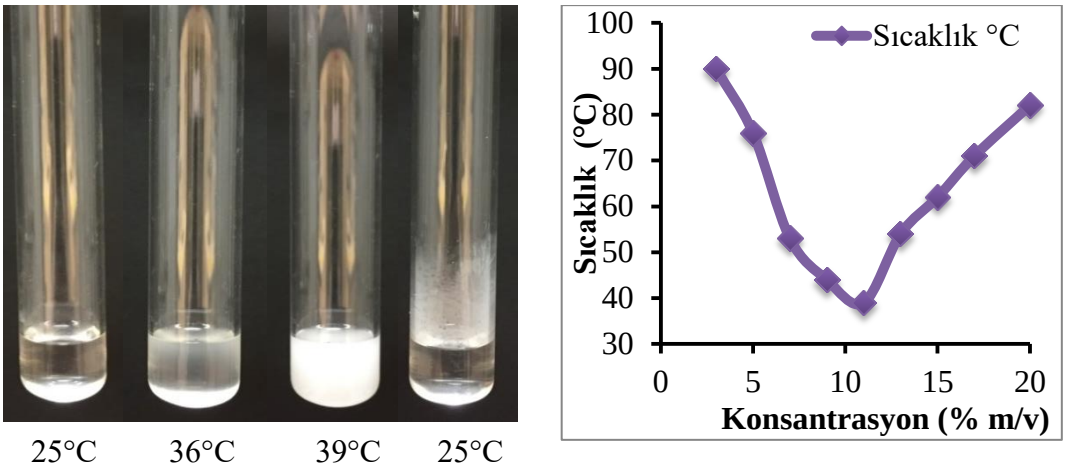
a



b

Şekil 6.142: 20 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 21, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 36°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 39°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 21 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.143.a'da görülmektedir. Bileşik 21'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.143.b'de verilmiştir.

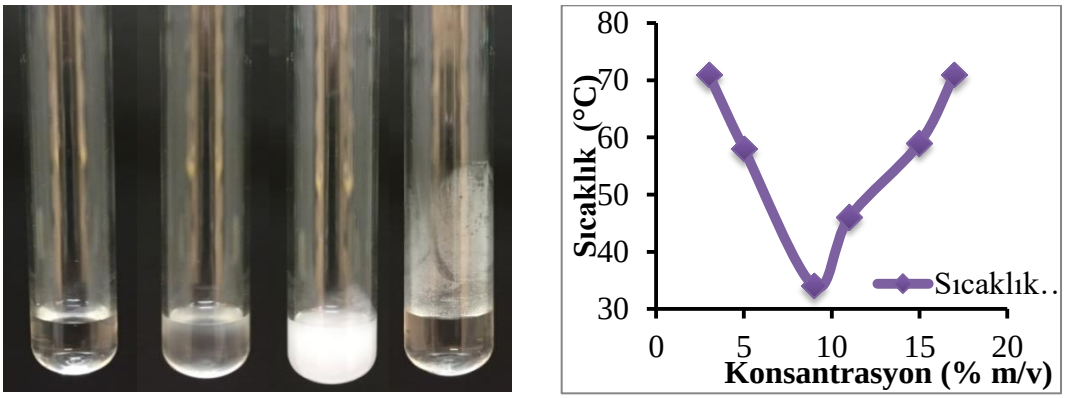


25°C 36°C 39°C 25°C

a b

Şekil 6.143: 21 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 22, %9 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 29°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 22 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.144.a'da görülmektedir. Bileşik 22'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.144.b'de verilmiştir.

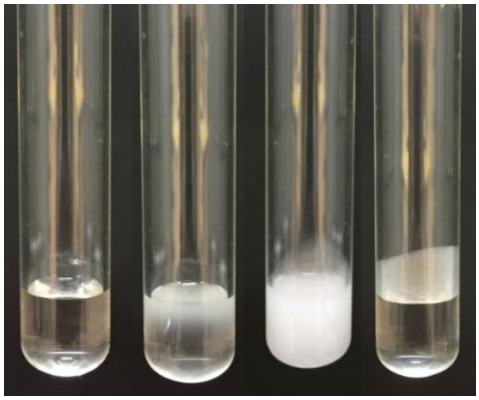


25°C 29°C 34°C 25°C

a b

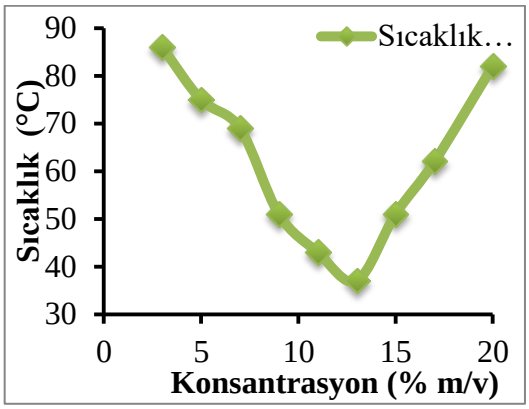
Şekil 6.144: 22 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 23, %13 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 37°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 23 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.145.a'da görülmektedir. Bileşik 23'ün konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.145.b'de verilmiştir.



25°C 34°C 37°C 25°C

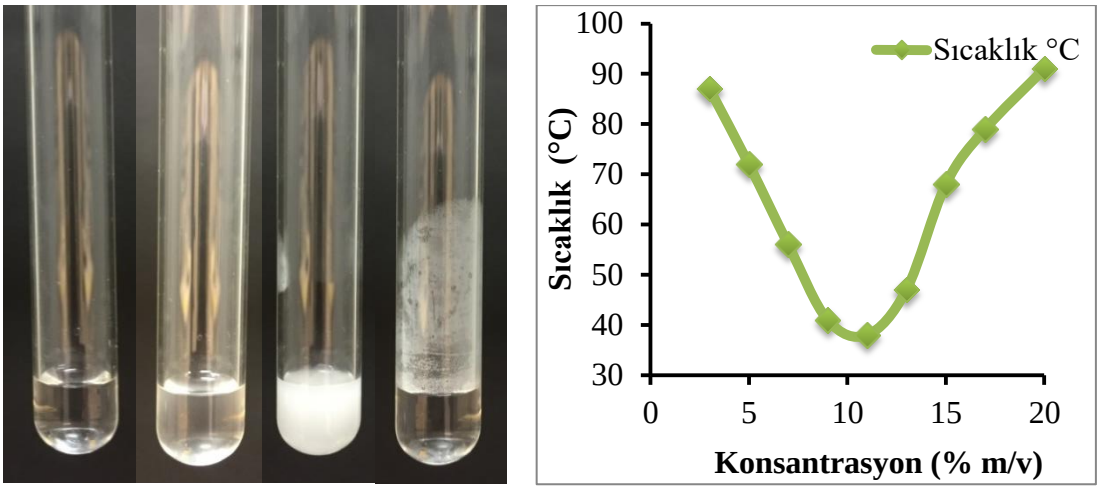
a



b

Şekil 6.145: 23 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 24, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 38°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 24 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.146.a'da görülmektedir. Bileşik 24'ün konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.146.b'de verilmiştir.

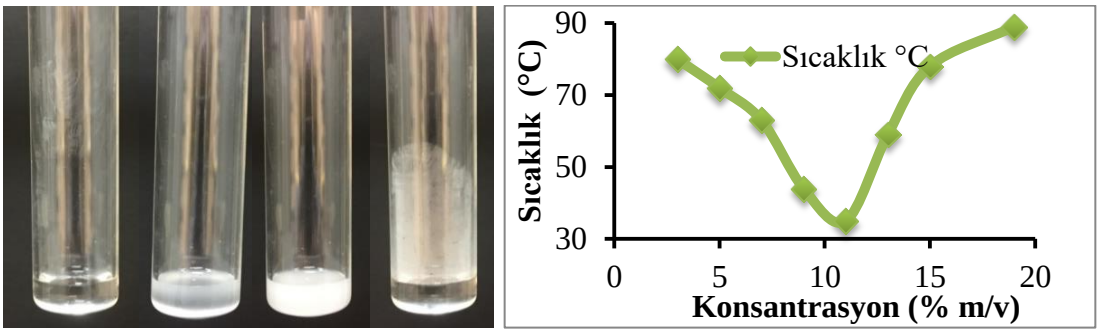


25°C 34°C 38°C 25°C

a b

Şekil 6.146: 24 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 25, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 31°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 25 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.147.a'da görülmektedir. Bileşik 25'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.147.b'de verilmiştir.

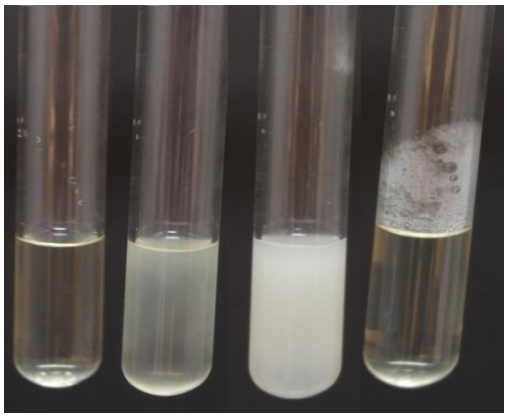


25°C 31°C 35°C 25°C

a b

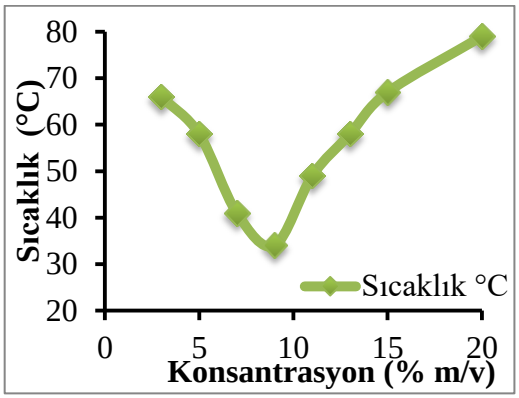
Şekil 6.147: 25 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 26, %9 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 29°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 34°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 26 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.148.a'da görülmektedir. Bileşik 26'nın konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.148.b'de verilmiştir.



25°C 29°C 34°C 25°C

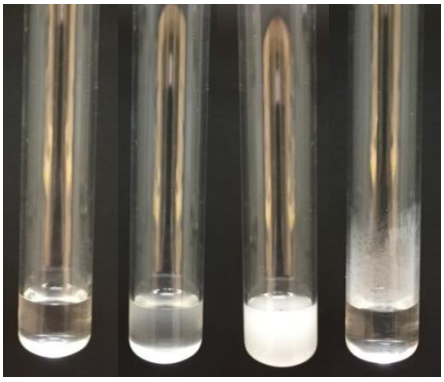
a



b

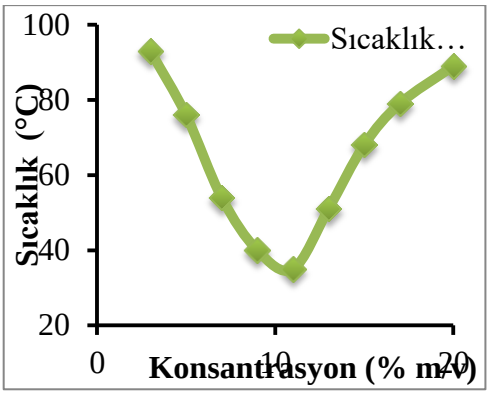
Şekil 6.148: 26 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 27, %11 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 31°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 35°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 27 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.149.a'da görülmektedir. Bileşik 27'nin konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.149.b'de verilmiştir.



25°C 31°C 35°C 25°C

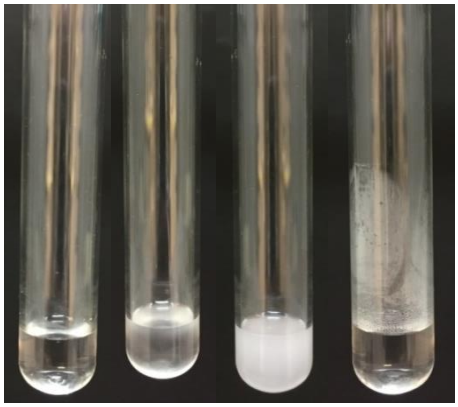
a



b

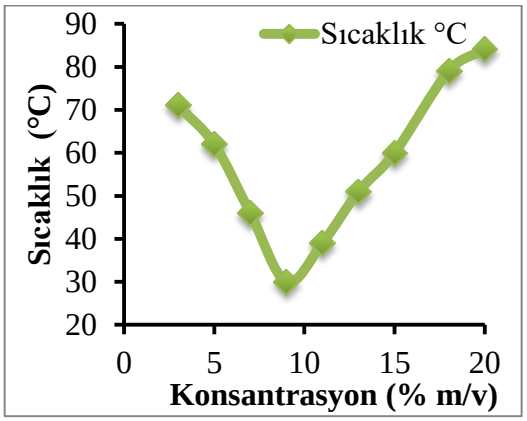
Şekil 6.149: 27 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

Bileşik 28, %9 m/v oranında distile su içerisinde, oda sıcaklığında (25°C) çözüldüğünde berrak olarak gözlendi. Çözelti 27°C'ye kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı. Çözelti 30°C'ye kadar ısıtıldığında tamamen bulanıklaştı ve daha sonra ısıtma işlemi durdurulup kendi halinde soğumaya bırakıldığında oda sıcaklığında (25°C) tekrar başlangıçtaki berrak halini aldığı gözlendi. 28 nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözüldükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının arttırılması ile değişen görünümü Şekil 6.150.a'da görülmektedir. Bileşik 28'in konsantrasyon değişimine göre gösterdiği LCST değerlerini içeren grafik Şekil 6.150.b'de verilmiştir.



25°C 27°C 30°C 25°C

a



b

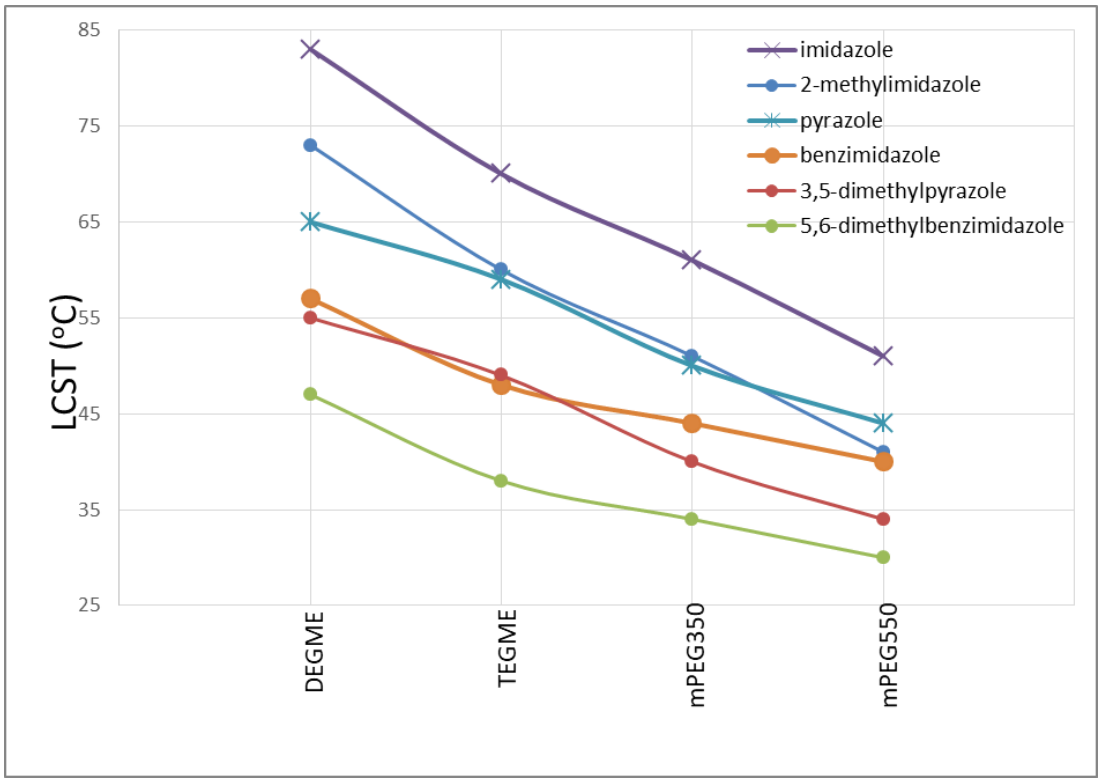
Şekil 6.150: 28 bileşiğinin a) termosensitif davranışı b) LCST-konsantrasyon grafiği.

6.2.1.1. Sabit Konsantrasyonda LCST Ölçümleri

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin sabit konsantrasyonda (%9 m/v) LCST değerleri ölçülerek siklotrifosfazen üzerinde bağlı sübstitüentlerin LCST üzerine etkisi incelendi. Bileşiklerin sabit konsantrasyonda (%9 m/v) ölçülen LCST (°C) değerleri Tablo 6.2.'de verilmiştir. Sübstitüentlerin LCST üzerine etkisini belirlemek üzere metil içeren azol grubu, metil içermeyen azol grubu ve glikol grupları ayrı ayrı incelenerek LCST değerleri karşılaştırıldı. Gözlenen LCST değerlerine göre metil içeren azol grubu bileşiklerin LCST'si metil içermeyen azol grubu bileşiklerin LCST'sinden daha küçük değerlerde olduğu belirlendi. Azol gruplarının LCST üzerine etkisini incelemek üzere glikol grubu sabit olan bileşikler seçildi ve herbir glikol grubunda azol gruplarının LCST etkisi incelendi. Farklı glikol gruplarında bile azol gruplarının metil içersin veya içermesin LCST'ye etkisinin aynı olduğu ve en düşük LCST'nin benzimidazol grubunda oduğu belirlenirken imidazol grubu içeren bileşiklerin LCST değerinin en yüksek olduğu belirlendi. Azol gruplarının LCST'ye etkisi sıralanacak olursa; LCST değeri benzimidazol < pirazol < imidazol sıralaması elde edildi. Son olarak glikol gruplarının LCST'ye etkisi azol grupları sabit tutularak incelendi. Buna göre en uzun alkoksi glikol zincirine sahip mol kütlesi en yüksek grup olan mPEG550 içeren bileşikerin LCST değeri en düşük gözlenirken, en kısa alkoksi glikol zincirine sahip mol kütlesi küçük DEGME içeren bileşiklerin LCST değerinin en yüksek olduğu belirlendi. Alkoksi glikol zincir uzunluğu farklı glikol gruplarının LCST'ye etkisi sıralanacak olursa LCST değeri mPEG550 < mPEG350< TEGME < DEGME sıralaması elde edildi. Şekil 6.151'de sübstitüentlerin LCST değerlerine etkisi bileşikler (5-28) için verilmektedir.

Tablo 6.2: Bileşiklerin sabit konsantrasyonda (%9 m/v) LCST (°C) değerleri.

Bileşik	LCST (°C)	Bileşik	LCST (°C)
5	65	**17**	50
6	55	**18**	40
7	83	**19**	61
8	73	**20**	51
9	57	**21**	44
10	47	**22**	34
11	59	**23**	44
12	49	**24**	34
13	70	**25**	51
14	60	**26**	41
15	48	**27**	40
16	38	**28**	30



Şekil 6.151: Bileşiklerin (5-28) LCST değerlerine sübstitüent etkisi.

6.3. Lipofilik Özellikler

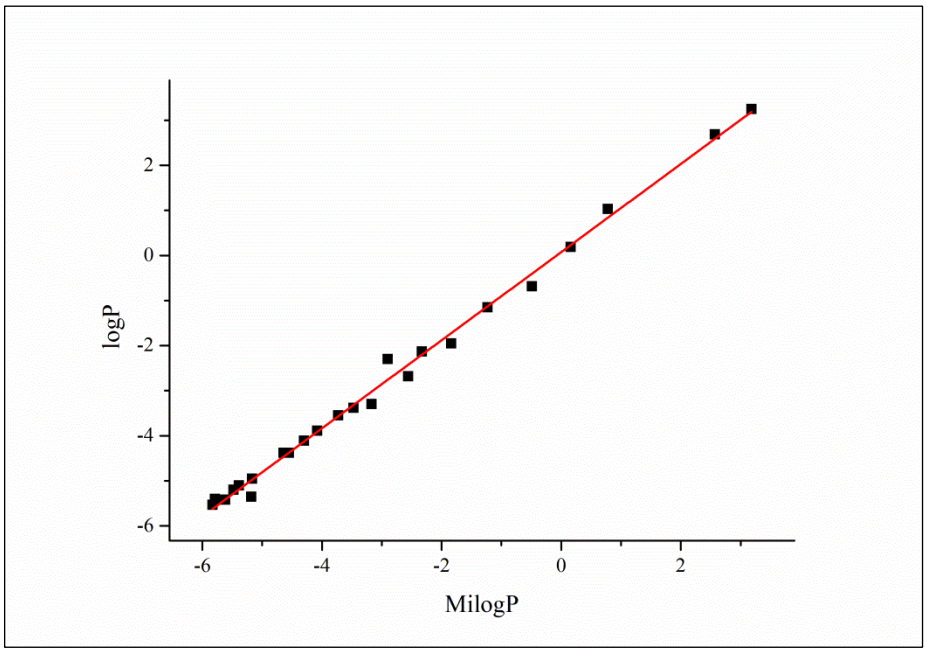
Bileşiklerin lipofilik özelliklerini belirlemek amacı ile öncelikle Molinspiration hesabı ile teorik oktanol-su dağılım katsayısı (MiLogP) değerleri belirlendi [85]. HPLC çalışmaları ile oktanol ve su fazlarının kantitatif analizi sonucu deneysel oktanol-su dağılım katsayısı (logP) değerleri hesaplandı. Bileşiklerin teorik (MiLogP) ve deneysel (logP) oktanol-su dağılım katsayısı değerleri Tablo 6.3'de verilmektedir. Tablo 6.3'den görüldüğü gibi teorik(MiLogP) ve deneysel (logP) oktanol-su dağılım katsayısı değerleri birbirine oldukça yakın değerlerdedir. Deneysel (logP) ve teorik (MilogP) değerler arasındaki korelasyon Şekil 6.152'de verilmektedir. Şekil 6.152 ve Tablo 6.3'te de görüldüğü gibi bileşiklerin logP değerleri 3.25/-5.53 arasında değişmektedir. 3.25 değeri ile en yüksek logP değerine sahip bileşik 10 en lipofilik olup, -5.53 değeri ile en düşük logP değerine sahip bileşik 25 en hidrofiliktir. Bileşik 9, 10, 15, 16, 25 ve 28'in oktanol ve su fazlarında dağılım spektrumları Şekil 6.153-6.158'de verilmektedir. Diğer bileşiklerin oktanol ve su fazlarında dağılım spektrumları Ek B1.1.-B1.18'da verilmiştir.

Tablo 6.3: Bileşiklerin teorik **(**MiLogP) ve deneysel logP değerleri.

Bileşik	**MiLogP[a]**	**logP[b]**
5	-2.56	-2.68
6	-1.23	-1.15
7	-3.73	-3.55
8	-3.47	-3.38
9	0.78	1.03
10	3.18	3.25
11	-3.17	-3.30
12	-1.84	-1.95
13	-4.30	-4.11
14	-4.08	-3.89
15	0.16	0.19
16	2.57	2.69
17	-5.17	-4.95
18	-4.64	-4.38
19	-5.48	-5.20
20	-5.39	-5.10
21	-2.90	-2.30
22	-0.49	-0.68
23	-5.62	-5.42
24	-5.18	-5.35
25	-5.83	-5.53
26	-5.79	-5.40
27	-455	-4.37
28	-2.33	-2.13

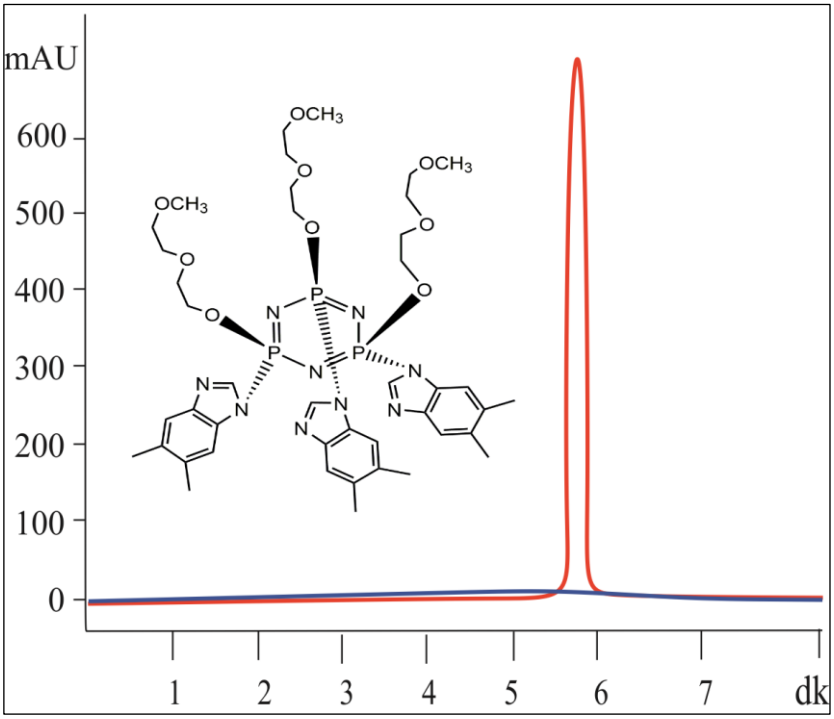
[a] Molinspiration tahmini logP değerleri
[b] HPLC analizi ile hesaplanan deneysel logP değerleri

Deneysel (logP) ve teorik (MilogP) değerler arasındaki ilişki incelendiğinde Şekil 6.152'de görüldüğü gibi doğrunun eğimi yaklaşık 1'dir ve deneysel logP ile teorik MilogP arasındaki korelasyon oldukça iyidir. 1'e yakın Pearson korelasyon katsayısı değeri pozitif korelasyonu ortaya koymaktadır. Şekil 6.152.'de görüldüğü gibi +3/-6 logP aralığında çok çeşitli lipofilik ve hidrofilik özellikte bileşikler ortaya konmuştur (N=incelenen bileşik sayısı, r=korelasyon katsayısı, R^2=belirleme katsayısı, s=standart sapma).



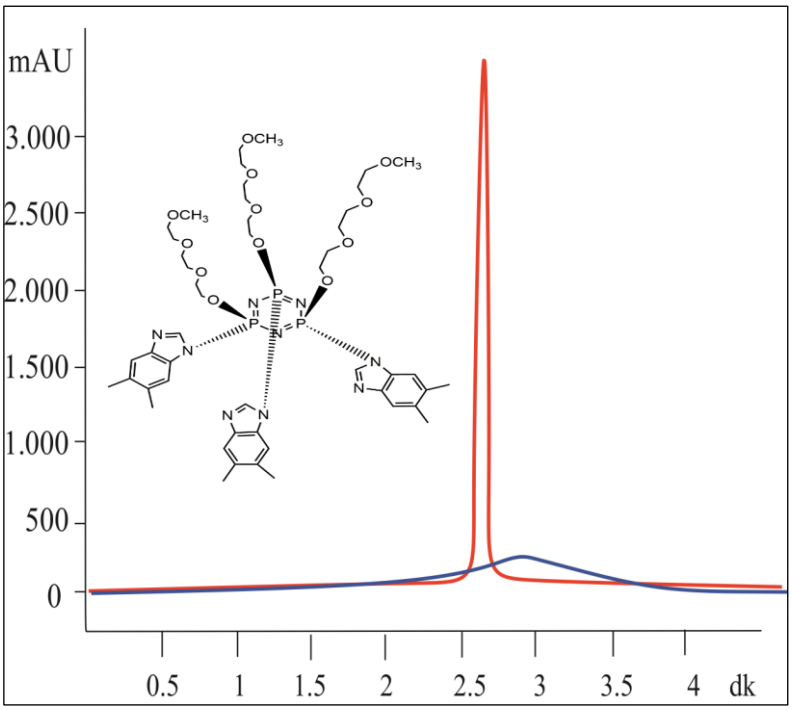
Şekil 6.152: Deneysel (logP) ve teorik (MilogP) değerler arasındaki korelasyon. (N=24, R^2 = 0.99488 s= 0.05722)

Bileşik 9, 10, 15 ve 16 pozitif logP değerine sahip olan bileşiklerdir. Bileşik 10, 3.25 logP değeri ile en lipofilik bileşik olup oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.153'de verilmektedir.



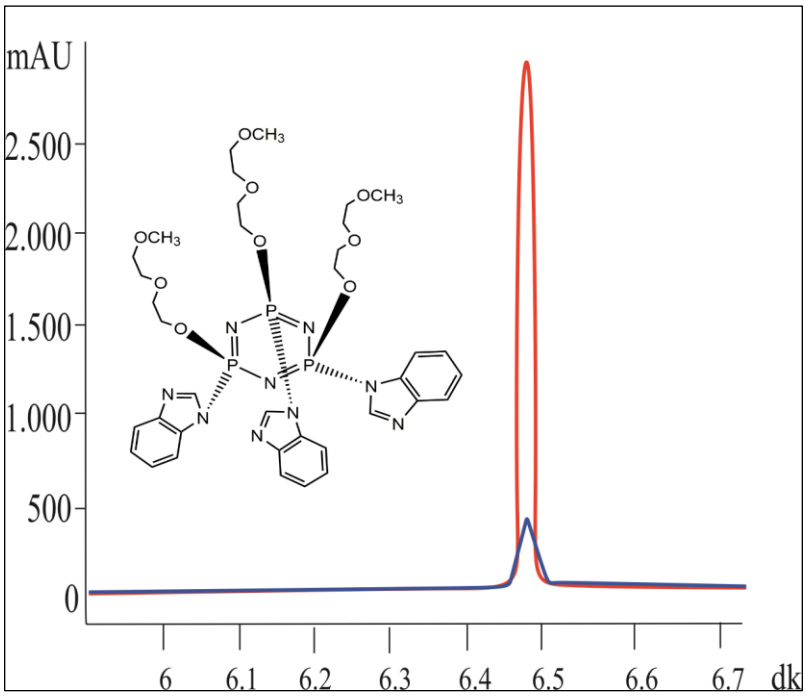
Şekil 6.153: Bileşik 10'un oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

Bileşik 16, 2.69 logP değerine sahip lipofilik bileşik olup oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.154'de verilmektedir.



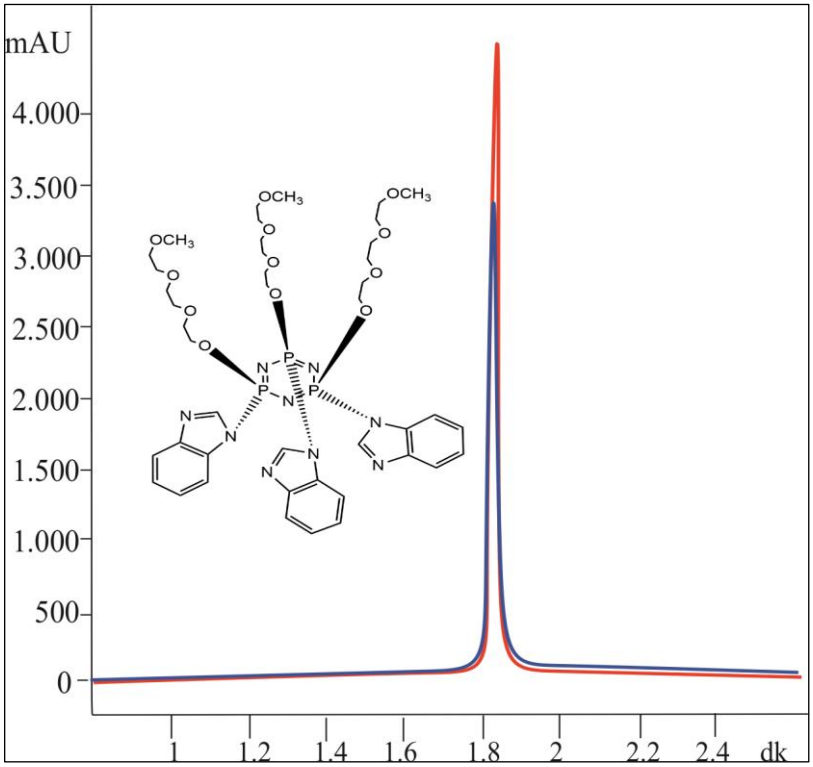
Şekil 6.154: Bileşik 16'nın oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

Bileşik 9, 1.03 logP değerine sahip diğer bir lipofilik bileşik olup oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.155'de verilmektedir.



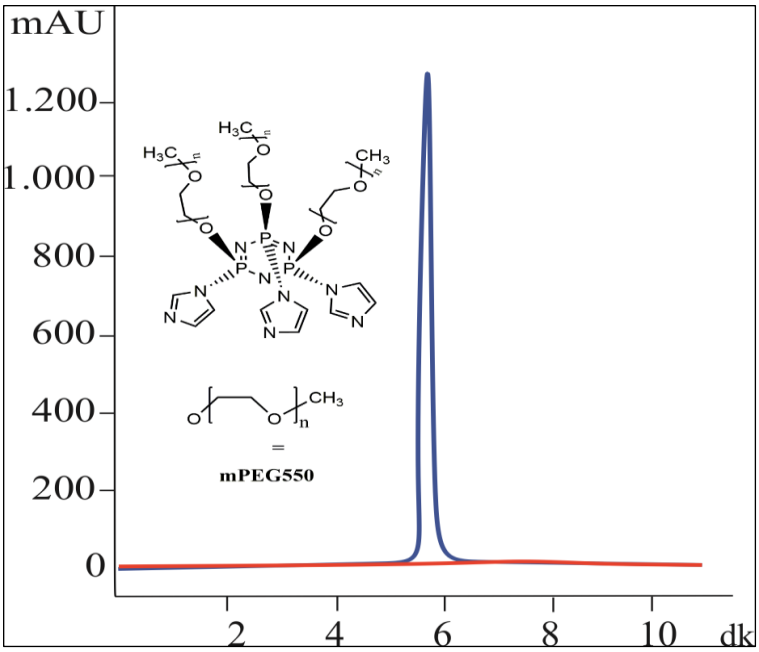
Şekil 6.155: Bileşik 9'un oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

Bileşik 15, en az pozitif 0.19 logP değerine sahip bileşik olup Oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.156'da verilmektedir.



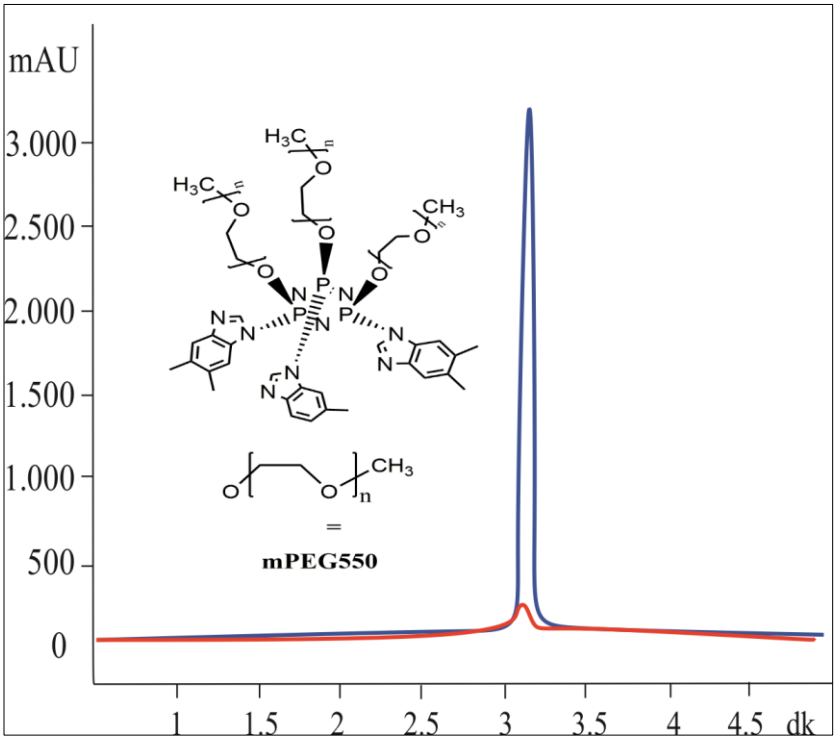
Şekil 6.156: Bileşik 15'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

Bileşik 25, -5.53 logP değeri ile en hidrofilik olup oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.157'de verilmektedir.



Şekil 6.157: Bileşik 25'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

Bileşik 28, -2.13 logP değeri ile hidrofilik bileşiklerden olup oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı Şekil 6.158'de verilmektedir.



Şekil 6.158: Bileşik 28'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.

7. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Moleküllerin fizikokimyasal özellikleri, molekül dizaynında farmakoloji bilimi başta olmak üzere tıp, eczacılık, çevre, antifungal ve antikanserojen ajan geliştirme gibi teorik ve uygulamalı alanlarda önem arz eder. Fizikokimyasal özelliklerin tahmin edilmesi ile molekül yapısı-özellik ilişkisi molekül dizaynında kullanışlılık sağlar [10,71,72]. Önemli fizikokimyasal parametreler arasında yer alan çözünürlük, lipofiliklik (logP), hidrofilik, sitotoksisite, termosensitivite ilaç adayı moleküllerin tasarımında, geliştirilmesinde öncülük eden özelliklerdir.

Bu tez çalışması kapsamında, termosensitivite ve lipofiliklik olmak üzere fizikokimyasal özellikler belirlenmiş ve ilaç dizaynı ile çevre kimyası başta olmak üzere uygulamalı ve teorik alanlarda model tasarlamada molekül dizaynında bilimsel çalışmalara kaynaklık edecek bir seri yeni moleküller sentezlenmiştir. Hazırlanan moleküller, siklotrifosfazen, azol/metilazol ve etilenglikol türevleri içermektedir. Elde edilen tüm ürünlerin (5-28) yapıları; saflaştırma işlemlerinin ardından, kütle spektrometresi, ^{31}P-NMR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektroskopisi teknikleri ile yapılan incelemelerden elde edilen verilerin kullanılmasıyla aydınlatıldı. Hazırlanan siklotrifosfazen/azol/etilenglikol bileşiklerinin öncelikle çözünürlükleri belirlendi ve daha sonra fizikokimyasal özellikleri incelendi. Fizikokimyasal özelliklerinden termosensitivite LCST ölçümleri ile ve lipofilik özellikleri ise HPLC tekniğinden elde edilen veriler ile belirlendi. Elde edilen tüm bileşiklerin termosensitif olduğu LCST ölçümleri ile belirlendi. HPLC tekniği ile belirlenen logP oktanol-su dağılım katsayısı değerlerinden ise geniş bir aralıkta (+3/-6 logP aralığında) lipofilik/hidrofilik özellik gösteren moleküllerin hazırlandığı tespit edildi. Bu bileşiklerin HPLC tekniği ile elde edilen analiz sonuçlarından hesaplanan logP değerleri, aynı zamanda hesaplanan teorik (MilogP) değerleri ile de uyumludur. Deneysel (logP) ve teorik(MilogP) değerler arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel veriler ışığında hesaplanan Pearson korelasyon katsayısı yaklaşık 1'dir. Bu 1'e yakın değer pozitif korelasyonu ortaya koymaktadır.

Bu bileşiklerin vücut sıcaklığına yakın LCST değeri (30-42ºC aralığında) göstermeleri fosfazene bağlı etilenglikol gruplarından kaynaklı olduğu düşünülürken, geniş aralıkta lipofilik/hidrofilik özellik göstermeleri azol grupları ve azol gruplarına bağlı metil gruplarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Genellikle benzimidazol

ve metil sübstitüe azol türevi içeren bileşiklerin daha düşük logP değerine sahip olup lipofilik özelliği gösterdiği belirlenirken, imidazol ve pirazol gruplarının daha yüksek logP değerine sahip olup hidrofilik özellik gösterdiği belirlenmiştir. Bunun sebebinin benzimidazolün ve metil gruplarının daha apolar yapıda olmalarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte daha düşük LCST değerlerine, uzun zincirli poli(etilenglikol) içeren mPEG550 türevi fosfazen türevlerinin sahip olduğu belirlenmiştir ve mol kütlesi artışının LCST değerlerinde azalmaya sebep olduğu söylenebilir. Buradan hareketle azol grupları içeren siklotrifosfazen bileşiklerinin geniş aralıkta logP değerine sahip lipofilik/hidrofilik karakterde moleküller olduğu, zincir uzunluğuna bağlı olarak mol kütlesi yüksek grup olan polietilenglikol içeren bileşiklerin daha termosensitif özellik gösterip daha düşük LCST değerine sahip olduğu söylenebilir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen glikol/azol/siklotrifosfazen bileşiklerinin termosensitivite ve lipofiliklik özelliklerinin incelenmesi ile sonuç olarak; siklotrifosfazendeki fosfor atomlarına bağlı fonksiyonel grupların gösterdiği farklılıklardan yararlanılarak istenen termosensitiflik ve lipofilik değeri olan moleküllerin tasarlanarak sentezlenebileceğini göstermektedir. Bu bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri sayesinde farmakoloji bilimi başta olmak üzere, ilaç geliştirme, biyomedikal malzemeler, biyolojik aktif maddeler, yüzey aktif cisimler, ilaç taşıyıcılar, membran hidrojeller, DNA bağlayıcı ve antibakteriyal ilaç taşıyıcı sistemler, enzim aktivite kontrolü ve hücre ekimi, biyomoleküllerin izolasyonu gibi biyolojik önemi olan alanlarda teorikte ve uygulamada kullanılma potansiyelleri vardır. Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin sentezleri, yapılarının aydınlatılması ve özelliklerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçların kullanılmasıyla hazırlanan makaleler SCI kapsamındaki "Journal of Molecular Structure" ve “Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry” dergilerinde yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

[1] Wermuth C., Aldous D., Raboisson P., Rognan D., (2015), "The Practise of Medicinal Chemistry", 4th Edition.; Academic Press: London.

[2] Campos K.R., Coleman P.J., Alvarez J.C., Dreher S. D., Garbaccio R.M., Terrett N.K., Tillyer R.D., Truppo M.D., Parmee E.R., (2019), "The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry", Science, 363, 244–251.

[3] Redasani V.K., Bari S.B., (2016), "Prodrug Design Perspectives, Approaches and Applications in Medicinal Chemistry", 1st Edition.; Academic Press: London .

[4] Zhou W., Wang Y., Lu A., Zhang G., (2016) "Systems Pharmacology in Small Molecular Drug Discovery", International Journal of Molecular Sciences, 17(2), 246.

[5] Rantanen J., Khinast J., (2015), "The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences", Journal of Pharmaceutical Sciences, 104, 3612–3638.

[6] Martínez-Alonso M., Busto N., Jalón F.A., Manzano B.R., Leal J.M., Rodríguez A. M., García B., Espino G., (2014), "Derivation of Structure–Activity Relationships from the Anticancer Properties of Ruthenium(II) Arene Complexes with 2-Aryldiazole Ligands", Inorganic Chemistry, 53, 11274−11288.

[7] Sideratou Z., Agathokleous M., Theodossiou T.A., Tsiourvas D., (2018), "Functionalized hyperbranched polyethylenimines as thermosensitive drug delivery nanocarriers with controlled transition temperatures", Biomacromolecules, 19, 315−328.

[8] Ermondi G., Caron G., Ravera M., Gabano E., Bianco S., Platts J.A., Osella D., (2013), "Molecular interaction fields *vs.* quantum-mechanical-based descriptors in the modelling of lipophilicity of platinum(IV) complexes", Dalton Transactions, 42, 3482−3489.

[9] Mao F., Ni W., Xu X., Wang H., Wang J., Ji M., Li J., (2016), "Chemical Structure-Related Drug-Like Criteria of Global Approved Drugs", Molecules,21 (1), 75.

[10] Movassaghi S., Hanif M., Holtkamp H. U., Söhnel T., Jamieson S.M.F., Hartinger C.G., (2018), "Making organoruthenium complexes of 8-hydroxyquinolines more hydrophilic: impact of a novel L-phenylalanine-derived arene ligand on the biological activity", Dalton Transactions, 47, 2192–2201.

[11] Morikawa G., Suzuka C., Shoji A., Shibusawa Y., Yanagida A., (2016), "High-throughput determination of octanol/water partition coefficients using a shake-

flask method and novel two-phase solvent system", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 117, 338-344.

[12] Giringer K., Holtkamp H. U., Movassaghi S., Tremlett W.D.J., Lam N.Y.S.,Kubanik M., Hartinger C.G., (2018), "Analysis of ruthenium anticancer agents by MEEKC-UV and MEEKC-ICP-MS: Impact of structural motifs on lipophilicity and biological activity", Electrophoresis, 39, 1201–1207.

[13] Liang C., Qiao J., Lian H., (2017), "Determination of reversed-phase high performance liquid chromatography based octanol-water partition coefficients for neutral and ionizable compounds: Methodology evaluation", Journal of Chromatography A, 1528, 25–34.

[14] Cumming H., Rücker C., (2017), "Octanol–Water Partition Coefficient Measurement by a Simple ^{1}H NMR Method", ACS Omega, 2, 9, 6244−6249.

[15] Arnott J.A., Planey L.S., (2012), "The influence of lipophilicity in drug discovery and design", Expert Opinion on Drug Discovery, 7, 863–875.

[16] Beşli S., Balcı C. M., Doğan S., Allen C.W., (2018), "Regiochemical Control in the Substitution Reactions of Cyclotriphosphazene Derivatives with Secondary Amines", Inorganic Chemistry, 57, 12066–12077.

[17] Dar S.U., Ali S., Hameed M. U., Zuhra Z., Wu Z., (2016), "A facile synthesis, structural morphology and fluorescent properties of cross-linked poly(cyclotriphosphazene-*co*-1,3,5-tri(4-hydroxyphenyl)benzene) hybrid copolymer microspheres", New Journal of Chemistry, 40, 8418–8423.

[18] Jimenez J., Laguna A., Gascon E., Sanz J.A., Serrano J. L., Barbera J., Oriol L., (2012), "New Liquid Crystalline Materials Based on Two Generations of Dendronised Cyclophosphazenes", Chemistry A European Journal, 18, 16801–16814.

[19] Revathi R., Prabunathan P., Alagar M., (2019), "Synthesis and studies on phosphazene core-based POSS-reinforced polyimide nanocomposites", Polymer Bulletin, 76, 387–407.

[20] Destegül A., Akbaş H., Karadağ A., Canımkurbey 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, 3211–3222.

[21] Gleria M., Jaeger R. D., (2004), "Phosphazenes:A Worldwide Insight", 1st Edition.; Nova Science Publishers, New York.

[22] Uslu A., Balcı C. M., Yüksel F., Özcan E., S Dural., Beşli S., (2017), "The investigation of thermosensitive properties of phosphazenederivatives bearing amino acid ester groups", Journal of Molecular Structure, 1136 90–99.

[23] Naik K.P.K., Sreeramulu V., Ramya E., Muralidharan K., Rao D.N., (2016), "Design and synthesis of hyperstructured molecules based on cyclophosphazene core for multiphoton absorption", Materials Chemistry and Physics, 180, 38-45.

[24] Uslu A., Kılıç A., Güvenaltın Ş., (2010), "The investigation of structural and thermosensitive properties of new phosphazene derivative bearing glycol and aminoalcohol", Inorganica Chimica Acta, 363, 3721–3726.

[25] Örüm S.M., Demircioğlu Y. S., (2019), "One-pot synthesis and characterization of crosslinked polyphosphazene dopamine microspheres for controlled drug delivery applications", Journal of Macromolecular Science Part A 56, 854–859.

[26] Pektas S., Koçak S.B., Nisan S.B., Kılıç Z., Zeyrek C.T., Coban B., Yildiz U., Çelik Ö, (2018), "*spiro*-Cyclotriphosphazenes containing 4-hydroxyphenylethyl pendant arm: Syntheses, structural characterization and DNA interaction study", Inorganica Chimica Acta, 474, 51–65.

[27] Lee S. B., Song S.C., Jin J., Sohn Y. S., (2000), "Thermosensitive Cyclotriphosphazenes", Journal of American Chemical Society, 122, 8315-8316.

[28] Song S.C., Lee S. B., Jin J. Sohn Y. S., (1999), "A New Class of Biodegradable Thermosensitive Polymers. I. Synthesis and Characterization of Poly(organophosphazenes) with Methoxy-Poly(ethylene glycol) and Amino Acid Esters as Side Groups", Macromolecules, 32, 2188-2193.

[29] Khabnadideh S. Rezaei Z., Pakshir K., Zomorodian K., Ghafari N., (2012), "Synthesis and antifungal activity of benzimidazole, benzotriazole and aminothiazole derivatives", Research in Pharmaceutical Sciences, 7, 2, 65–72.

[30] Burger-Kentischer A., Finkelmeier D., Bauer J., Eickhoff H., Kleymann G., Abu Rayyan W., Singh A., Schröppel K., Lemuth K., Wiesmüller KH., Rupp S., (2011), "A screening assay based on host-pathogen interaction models identifies a set of novel antifungal benzimidazole derivatives", Antimicrob Agents Chemother., 55, 10, 4789-801.

[31] Toti U.S., Moon S.H., Kim H.Y., Jun Y.J., Kim B.M., Park Y.M., Jeong B., Sohn Y.S., (2007), "Thermosensitive and biocompatible cyclotriphosphazenes", Journal of Controlled Release, 119, 34–40.

[32] Shaw, R.A., Fitzsimmons, B.W., Smith, B.C., (1962), "The Phophazenes (Phosphonitrilic Compounds)", Chemical Reviews, 62, 247-281.

[33] Allen C.W., (1994), "Linear, cyclic and polymeric phosphazenes", Coordination Chemistry Review, 130; 137-173.

[34] Gleria M., De Jaeger R., (2001), "Aspects Of Phosphazene Research", Journal of Inorganic and Organometalic Polymers, 11, 1-45.

[35] Liebig J., (1834), “Nachtrag der Redaction”, Annalen der Chemie, 11, 139-150.

[36] Rose H., (1834), “Ueber eine Verbindung des Phosphors mit dem Stickstoff”, Annalen der Chemie,11, 129-139.

[37] Gladstone J. H., Holmes J. D., (1864), “On chlorophosphures of nitrogen, and its products of decomposition”, Journal of the Chemical Society, 17, 225.

[38] Wichelhaus H., (1870), “Ueber Chlorphosphorstickstoff”, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 3,163-166.

[39] Allcock, H.R. and Kugel, R.L. (1965), “Synthesis of polymeric alkoxy and aryloxy phosphonitriles”, Journal of American Chemical Society, 87; 4216-4217.

[40] Stokes, H. N. Z., (1899), “Über die Metaphosphimsäuren”, Zeitschrift für Anorganische Chemie, 19, 36-58.

[41] Schenk R., Romer G., (1924), “Über die Phosphornitrilchloride und ihre Umsetzungen (I.)” Chemische Berichte 57B, 8, 1343-1355.

[42] Meyer K. H., Lotmar W., Pankow G.W., (1936), “Sur Le Chlorure De Poly Phosphornitrile, Caoutchouc İnorganique”, Helvetica Chimica Acta, 19, 930-948.

[43] Brockway L. O., Bright W. M., (1943), “The Structure of the Trimer of Phosphonitrile Chloride, $P_3N_3Cl_6$”, Journal of American Chemical Society, 65, 1551-1554.

[44] Breza M., (2000), “The Electronic Structure Of Planar Phosphazene Rings”, Polyhedron, 19, 389-397.

[45] Allcock H. R., Arcus R. A., Stroh E. G., (1979), “X-ray Diffraction Analysis of The Structure of Poly(dichlorophosphazene)”, Macromolecules, 13, 919-928.

[46] Allen, C.W., (1991), “Regio And Stereochemical Control In Substitution Reactions of Cyclophosphazenes”, Chemical Reviews, 91, 119-135.

[47] Dewar, M. J. S., Lucken, E. A. C. and Whitehead, M.A. (1960), “The structure of the phosphonitrilic halides”, Journal of The Chemical Society, 2423-2429.

[48] Steiner, A., Zacchini, S., Richards, P.I. (2002), From neutral iminophosphoranes to multianionic phospazenates. The coordination chemistry of imino-aza-P(V) ligands”, Coordination Chemistry Review, 227, 193-216.

[49] Chaplin A. B., Harrison J. A., Dyson J. P., (2005), “Revisiting The Electronic Structure Of Phosphazenes”, Inorganic Chemistry, 44, 8407-8417.

[50] Allcock H. R., (1963), “New Reactions Of Phosphonitrilic Chloride Trimer. Substitution And Cleavage Reactions With Catechol And Triethylamine”, Journal of the Chemical Society, 85, 4050-4051.

[51] Craig, D.P., Hefferman, M.L., Mason, R., and Paddock, N.L., (1961), “Delocalization and magnetic properties of the phosphonitrilic halides”, Journal of the Chemical Society, 1376-1382.

[52] Corbrıdge D. E. C., (1974), “The Structural Chemistry of Phosphorus Compounds”, Elsevier, 333-365.

[53] Allcock H.R., (1972), “Phosphorus-Nitrogen Compounds”, 1st Edition, Academic Press, New York.

[54] Jancik V., Cortes-Guzman F., Herbst-Irmer R., Matinez-Otero D., (2017), ‘’Is Hexachloro-cyclo-triphosphazene Aromatic’’ Chemistry: A European Journal., 23, 6964 – 6968.

[55] Chandrasekhar V., Venkatasubbaiah K. (2002), “Advances in the chemistry of cyclophosphazenes”, Advanced Inorganic Chemistry, 53; 159-211.

[56] Allcock H.R., Brennan D.J., Whittle, R.R., (1996), “The synthesis and structure of triphenylsiloxycyclotriphosphazenes”, Heteroatom Chemistry, 7, 67–95.

[57] Allcock H.R., Hofmann M.A., Wood R.M.., (2001), “Phosphonation of aryloxyphosphazenes”, Macromolecules”, 34, 6915–6921.

[58] Cıl E., Arslan M., Görgülü A.O., (2006), "Synthesis and characterization of benzyl and benzoyl substitueted oxime–phospazenes", Polyhedron, 25, 3526-3532.

[59] Dal H., Süzen Y., (2007), "Phosphorus–nitrogen compounds: Synthesis and spectral investigations on new spiro–cyclic phosphazene derivatives", Spectrochimica Acta, A67, 1392-1397.

[60] Liu X., Breon J., Chen C., Allcock, H.R. (2012), "Substituent exchange reactions of linear oligomeric aryloxy phosphazenes with 2,2,2–Tptrifluoroethoxide", Inorganic Chemistry, 51(21), 11910-11916.

[61] Koran K., Ozkaya A., Ozen F., Cil E., Arslan, M. (2013), "Synthesis, characterization and biological evaluation of new oxime phosphazenes", Research on Chemical Intermediates, 39, 1109-1124.

[62] Yenilmez, G., Tanrıverdi, E., Bulut, M., Yuksel, F., Kılıc, A. and Durmus, M. (2013), "Synthesis and characterization of dicoumarol substituted cyclotriphosphazenes", Inorganica Chimica Acta, 398, 106-112.

[63] Allcock H.R. (1972), “Recent Advances in Phosphazene (Phosphonitrilic) Chemistry”, Chemical Reviews, 315-356.

[64] Fıtzsımmons B. W., Shaw R. A., (1964), “Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part VI1.l Allcoxyand Arilyloxy- cyclophosphaxenes.”, Journal of the Chemical Society, 1, 1735-1741.

[65] Uslu A., Özcan E, (2018), “Synthesis of water soluble cyclotriphosphazenes with thiazole-containing side groups: Amphiphilic and hydrolitic degradable”, Polyhedron, 148, 49–54.

[66] Uslu A., Tümay S. O., Şenocak A., Yüksel F., Özcan E., Yeşilot S., “Imidazole/benzimidazole-modified cyclotriphosphazenes as highly selective fluorescent probes for Cu^{2+}: synthesis, configurational isomers, and crystal structures”, Dalton Transactions, (2017), 46, 9140.

[67] Qurt M. S., Esentürk İ., Tan S. B., Erdal M. S., Araman A., Güngör S., “Voriconazole and sertaconazole loaded colloidal nano-carriers for enhanced skin deposition and improved topical fungal treatment”, (2018), Journal of Drug Delivery Science and Technology 48 215–222.

[68] Talaat, M. S., Elnaggar Y. S. R., Abdalla O. Y., (2019), “Lecithin Microemulsion Lipogels Versus Conventional Gels for Skin Targeting of Terconazole: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Investigation”, AAPS PharmSciTech, 20, 161.

[69] Zhu J., Xiao Y., Zhang H., Li ., Yuan Y., Yang Z., Chen S., Zheng X., Zhou X., Jiang Z.-X., (2019), “Peptidic Monodisperse PEG “combs” with Fine-Tunable LCST and Multiple Imaging Modalities”, Biomacromolecules, 20, 1281−1287.

[70] Han J., Weng Y., Xu J., Guo B., (2019), “Thermo-sensitive micelles based on amphiphilic poly(butylene 2- methylsuccinate)-poly(ethylene glycol) multi-block copolyesters as the pesticide carriers”, Colloids and Surfaces A, 575, 84–93.

[71] Bergström C. A.S., Larsson P., (2018), “Computational prediction of drug solubility in water-based systems: Qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development setting”, Intrnational Journal of Pharmaceutics 5; 540(1-2), 185–193.

[72] Soliman G. M., (2017), “Nanoparticles as safe and effective delivery systems of antifungal agents: Achievements and challenges”, International Journal of Pharmaceutics, 523, 15–32.

[73] Tamaki M., Fukushima D., Chie K., (2018), “Dual pH-sensitive and UCST-type thermosensitive dendrimers: phenylalanine-modified polyamidoamine dendrimers with carboxyl termini”, RSC Advances., 8, 28147.

[74] Zhu Y., Batchelor R., Lowe A.B., Roth P. J., (2016), “Design of Thermoresponsive Polymers with Aqueous LCST, UCST, or Both: Modification of a Reactive Poly(2-vinyl-4,4-dimethylazlactone) Scaffold”, Macromolecules, 49, 672−680.

[75] Alavijeh M. S., Chishty M., Qaiser M. Z., Palmer A. M., (2005), "Drug Metabolism and Pharmacokinetics, the Blood-Brain Barrier, and Central Nervous System Drug Discovery", The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2, 554–571.

[76] Ong H. C., Hu Z., Coimbra J. T. S., Ramos M. J., Kon O. L., Xing B., Yeow E.K. L., Fernandes P.A., García F., (2019), "Enabling Mitochondrial Uptake of Lipophilic Dications Using Methylated Triphenylphosphonium Moieties", Inorganic Chemistry, 58, 8293−8299.

[77] Jin S., Guo Y., Song D., Zhu Z., Zhang Z., Sun Y., Yang Tao, Guo Z., Wang X., (2019), "Targeting Energy Metabolism by a Platinum(IV) Prodrug as an Alternative Pathway for Cancer Suppression", Inorganic Chemistry, 58, 6507−6516.

[78] Li J., Liu X., Zhang H., Ge X., Tang Y., Xu Z., Tian L., Yuan X., Mao X., Liu Z., (2019), "Ferrocenyl−Triphenyltin Complexes as Lysosome-Targeted Imaging and Anticancer Agents" Inorganic Chemistry, 58, 1710−1718.

[79] Chiang P.-C., Hu Y., (2009), "Simultaneous Determination of LogD, LogP, and pKa of Drugs by Using a Reverse Phase HPLC Coupled with a 96-Well Plate Auto Injector" Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 12, 250-257.

[80] Lari M., Martínez-Alonso M. N. Busto N., Manzano B.R., Rodríguez A. M., Acuña M. I., Domínguez F., Albasanz J.L., Leal J.M., Espino G., García B., (2018), "Strong Influence of Ancillary Ligands Containing Benzothiazole or Benzimidazole Rings on Cytotoxicity and Photoactivation of Ru(II) Arene Complexes", Inorganic Chemistry, 57, 14322−14336.

[81] Yellol G. S., Yellol J.G., Kenche V. B., Liu X. M., Barnham K. J., Donaire A., Janiak C., Ruiz J., (2015), "Synthesis of 2-Pyridyl-benzimidazole Iridium(III), Ruthenium(II), and Platinum(II) Complexes. Study of the Ativity as Inhibitors of Amyloid-β Aggregation and Neurotoxicity Evaluation", Inorganic Chemistry, 54, 22, 470−475.

[82] Patel P., Mandal1 A., Gote1 V., Pal1 D., Mitra A. K.., (2019), "Thermosensitive hydrogel-based drug delivery system for sustained drug release", Journal of Polymer Research, 26:131.

[83] Prabaharan M., Grailer J. J., Steeber D. A., Gong S., (2009), "Thermosensitive Micelles Based on Folate-Conjugated Poly(*N*-vinylcaprolactam)-*block*-Poly(ethylene glycol) for Tumor-Targeted Drug Delivery", Macromolecular Bioscience, 9, 744–753.

[84] Sharpe A. G., Emeleus H., (1959), "Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry", 1st Edition.; Academic Press:

[85] Web, (2018), http://www.molinspiration.com/, (Erişim Tarihi: 14/06/2018).

ÖZGEÇMİŞ

Elif ÖZCAN 1986 yılında İstanbul'da doğdu. 2005 yılında başladığı Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi Kimya Öğretmenliği Bölümünü 2010 yılında tamamladı. Aynı yıl GebzeYüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Aylin USLU danışmanlığında yüksek lisans eğitimine başladı. 2013 yılında Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı ve aynı yıl Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Aylin USLU danışmanlığında doktora eğitimine başladı. Yüksek Lisans ve doktora eğitimi süresince GTÜ ve TÜBİTAK tarafından desteklenen bilimsel araştırma projelerinde proje asistanı olarak görev yaptı. 2016 yılından itibaren Gaziantep ilinin Şahinbey ilçesinde bulunan Şehit Adem Özen Anadolu Lisesi'nde Kimya Öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

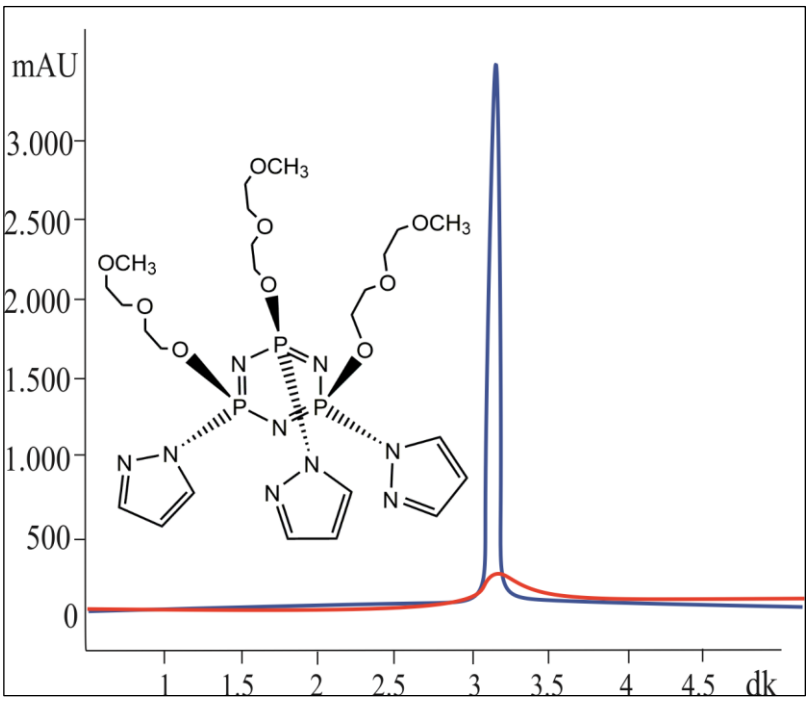
EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

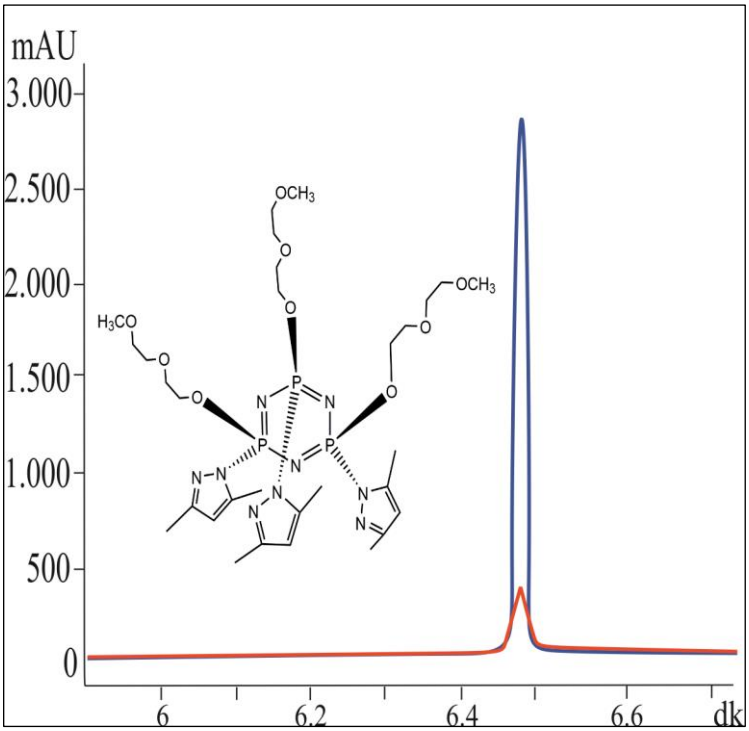
Uslu A., Ozcan E., (2017), "Supramolecular structures of *cis*-tris-non-geminal glycol derivatives of cyclotriphosphazene and their thermosensitive behaviors" , Journal of Molecular Structure 1142, 116-121.

Uslu A., Özcan E., Tümay O. T., 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.

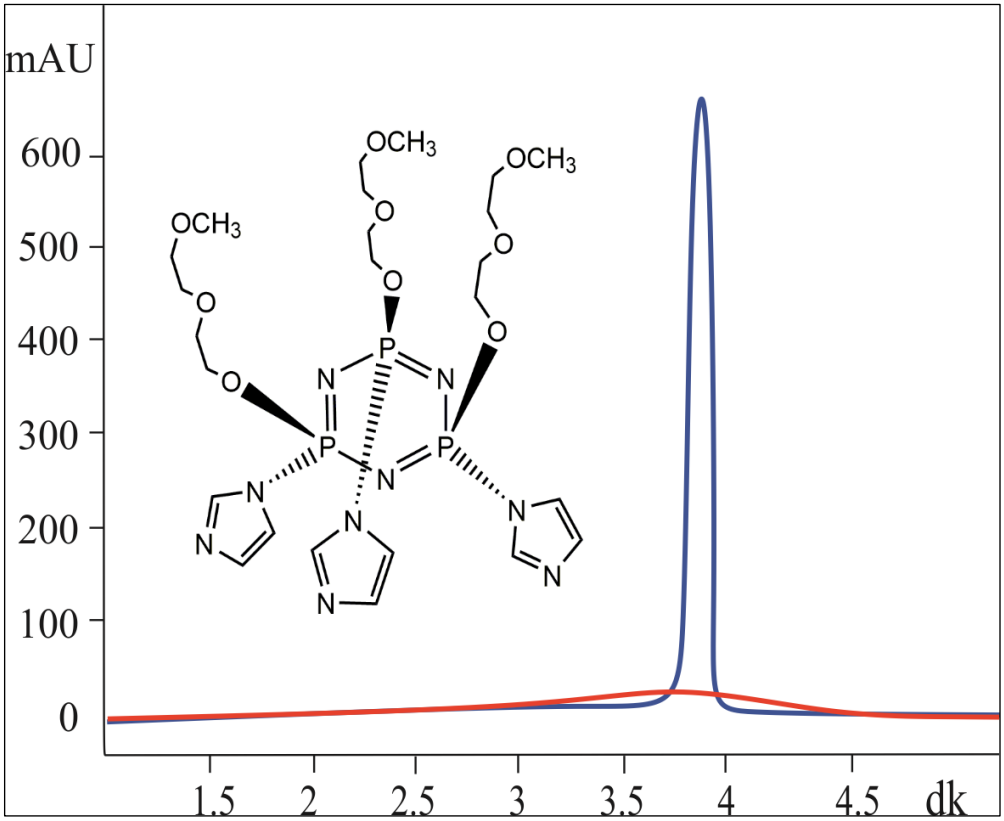
Ek B: Bileşiklerin Oktanol ve Su Fazlarında Dağılımına Ait HPLC Spektrumları



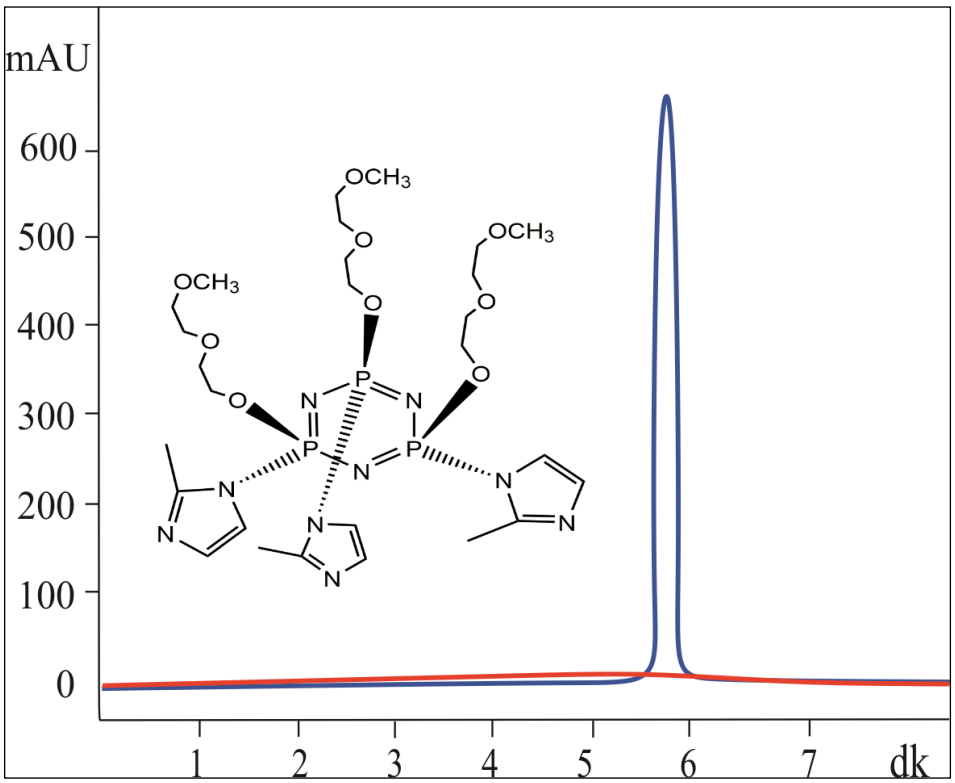
Şekil B1.1: Bileşik 5'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



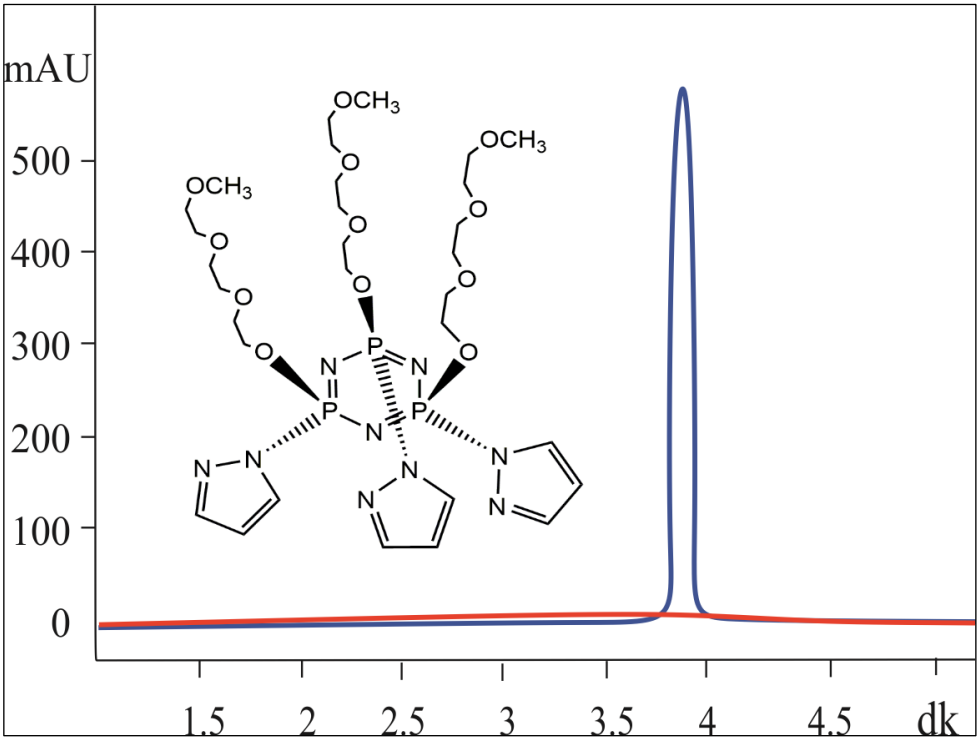
Şekil B1.2: Bileşik 6'nın oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



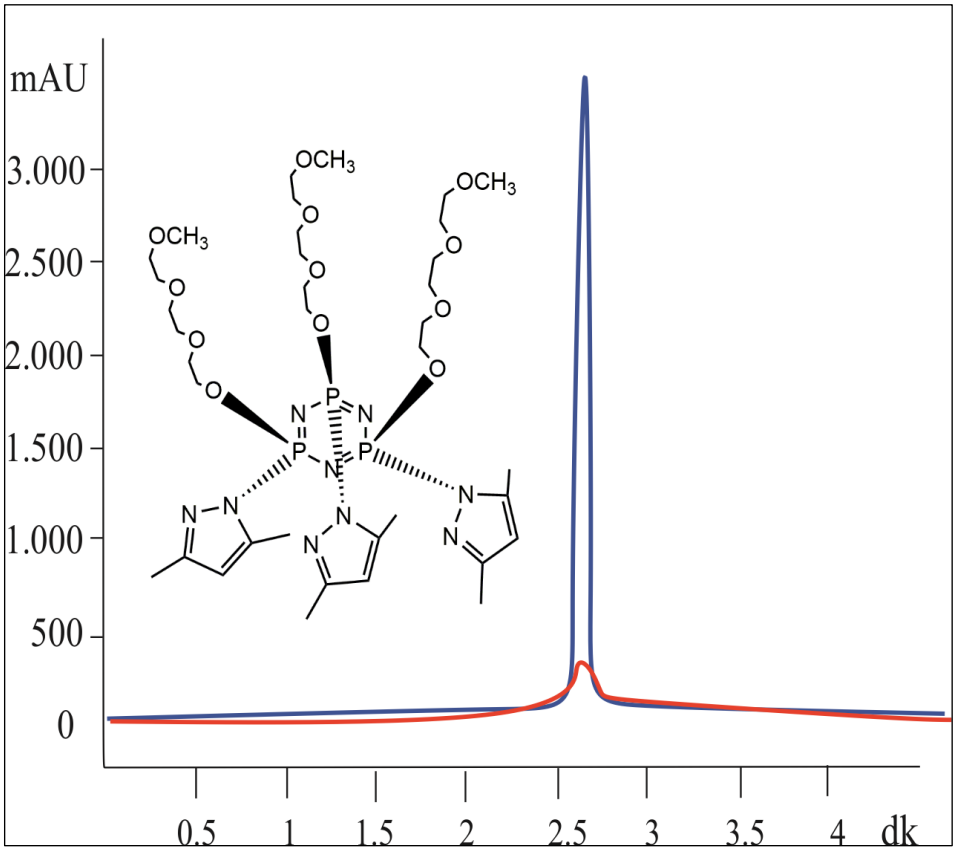
Şekil B1.3: Bileşik 7'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



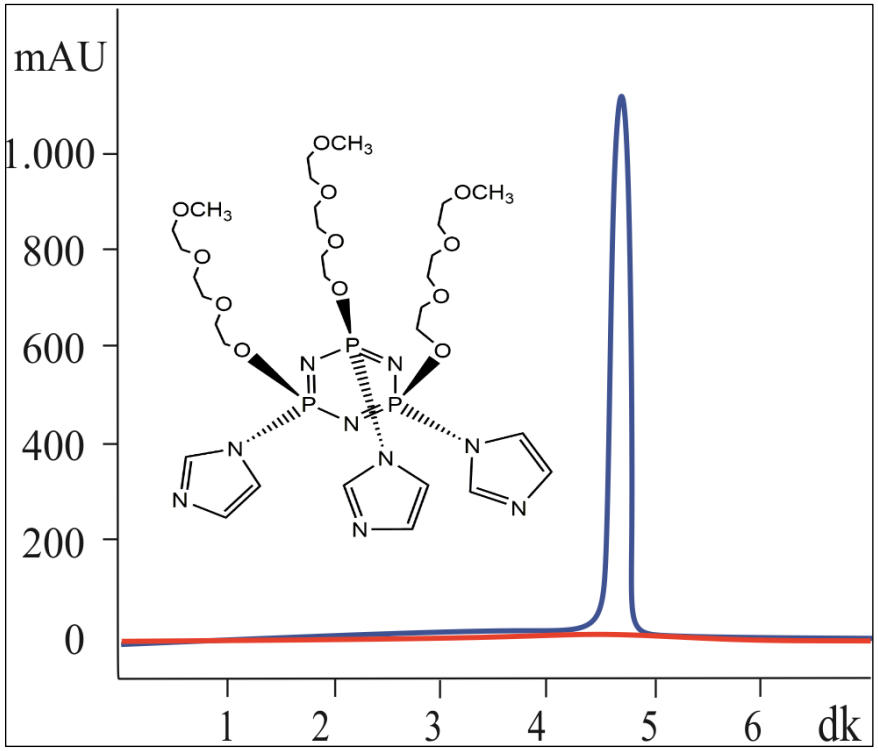
Şekil B1.4: Bileşik 8'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



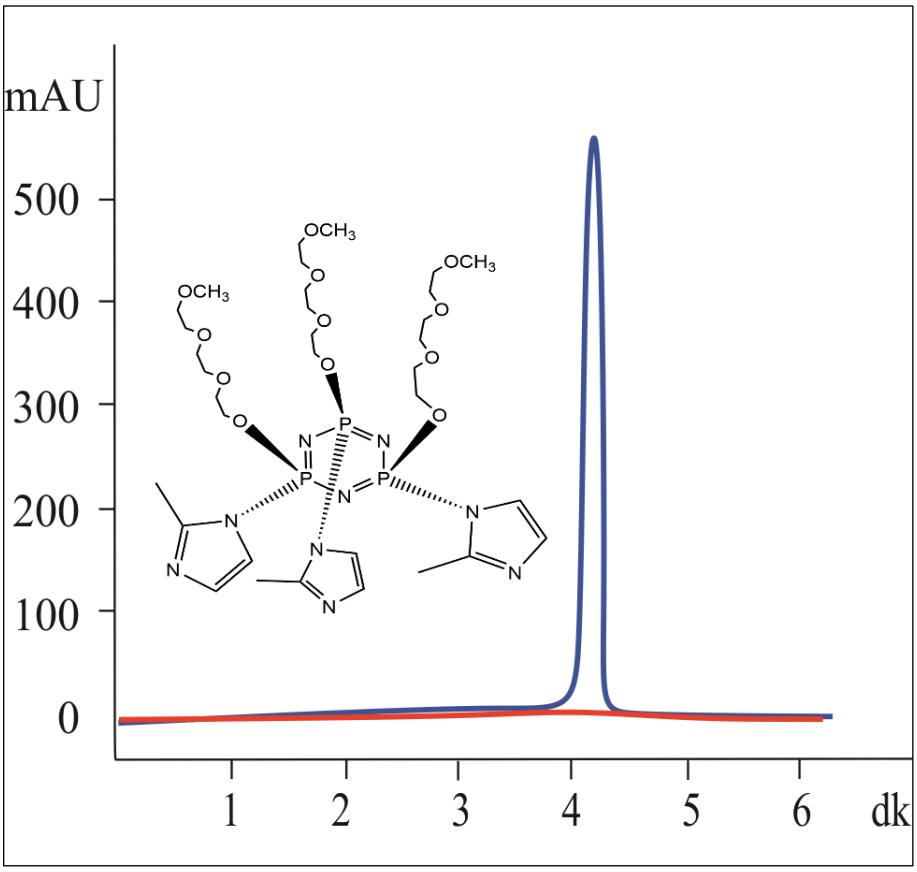
Şekil B1.5: Bileşik 11'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



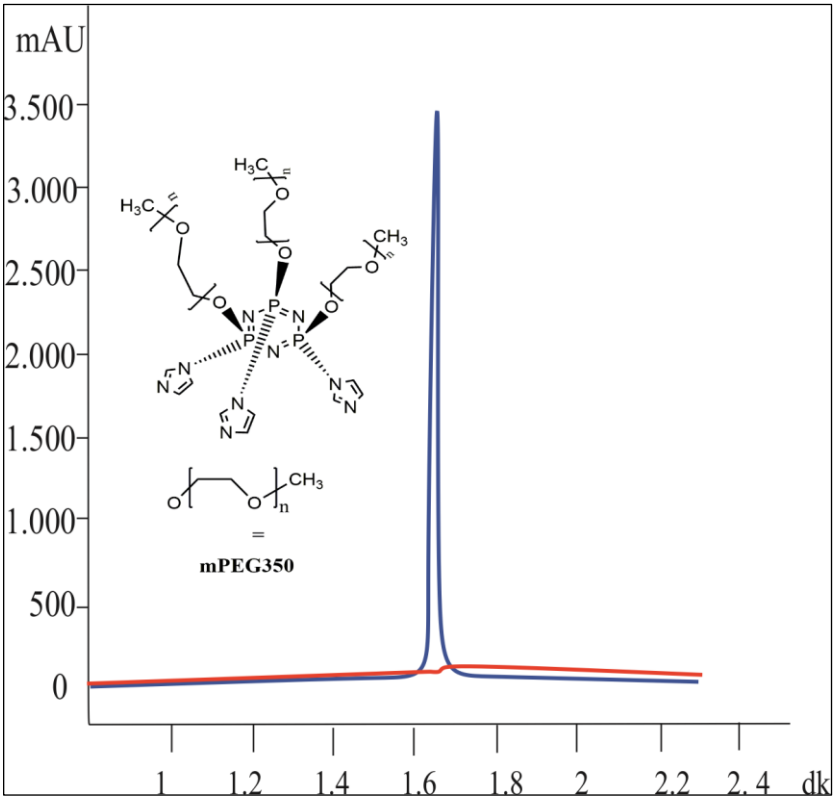
Şekil B1.6: Bileşik 12'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



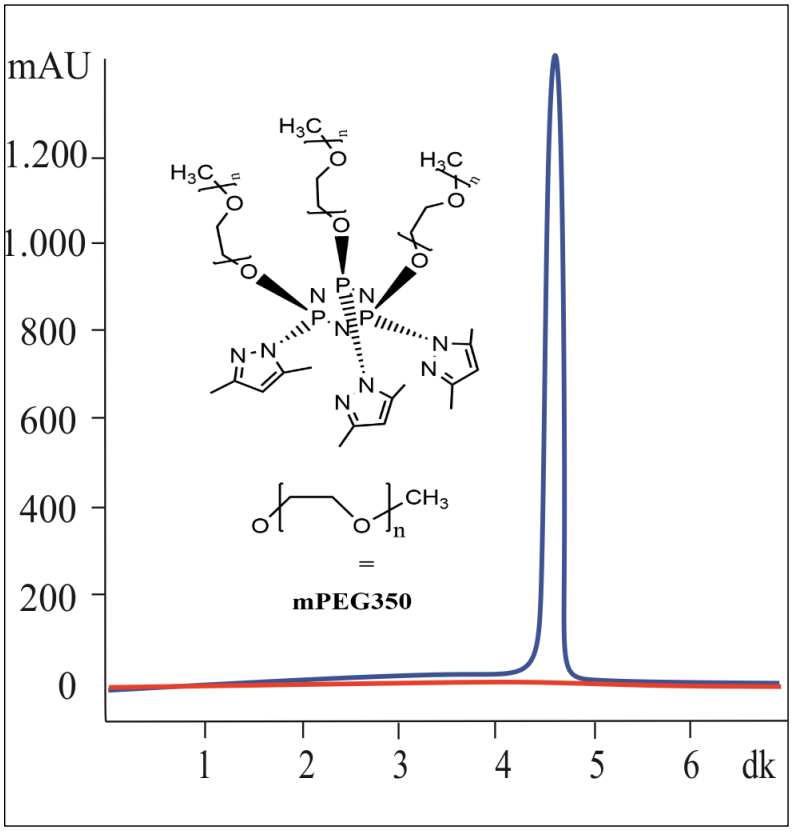
Şekil B1.7: Bileşik 13'ün oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



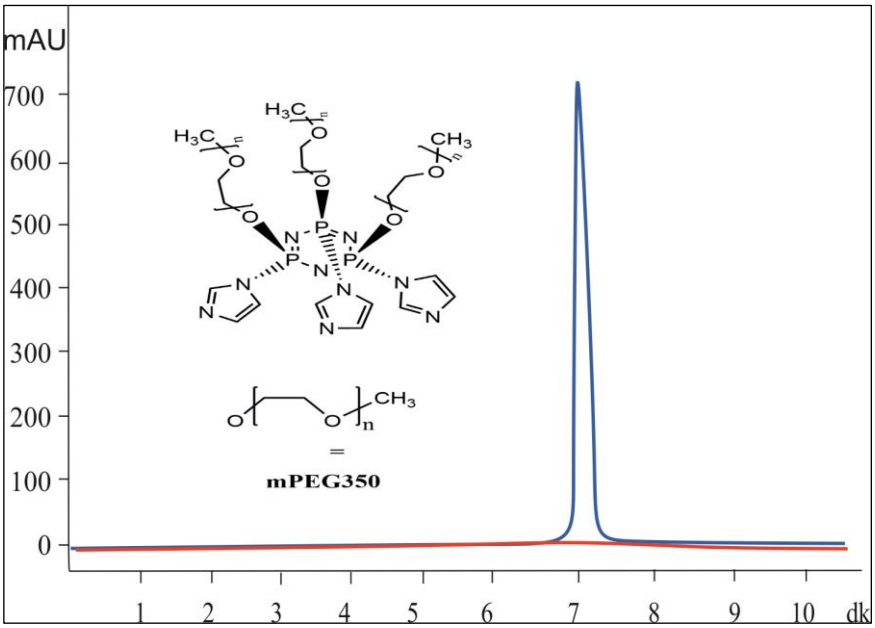
Şekil B1.8: Bileşik 14'ün oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



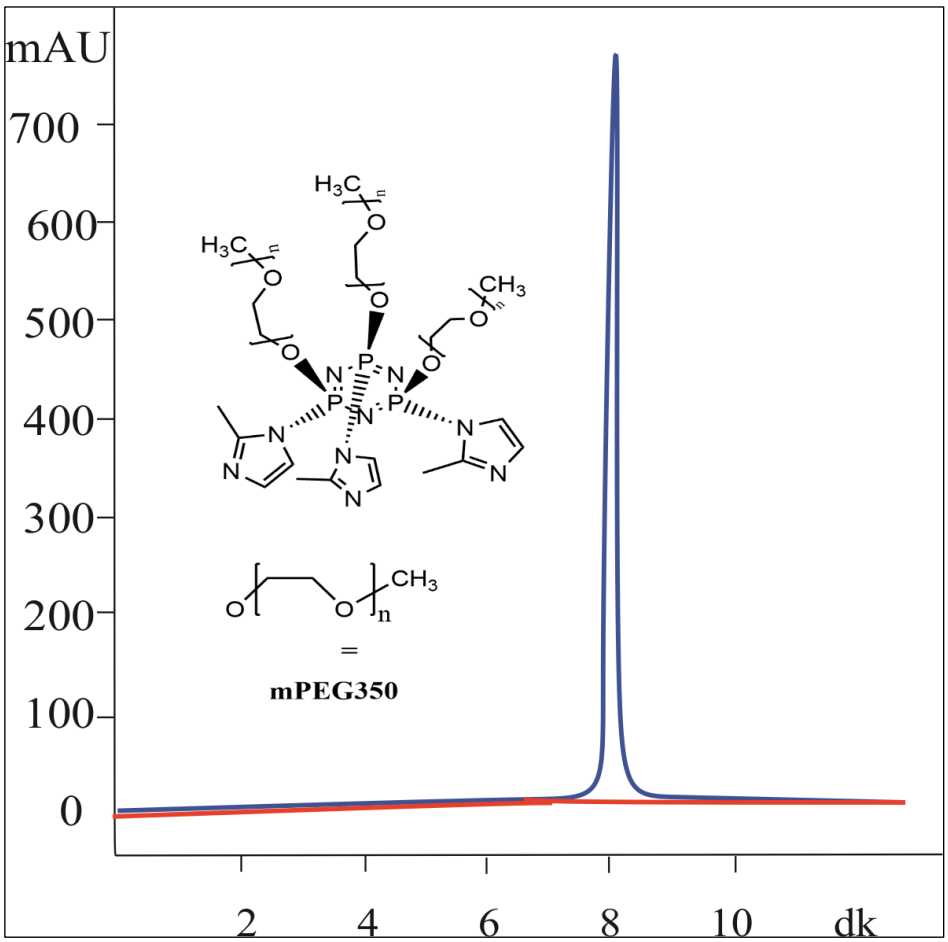
Şekil B1.9: Bileşik 17'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



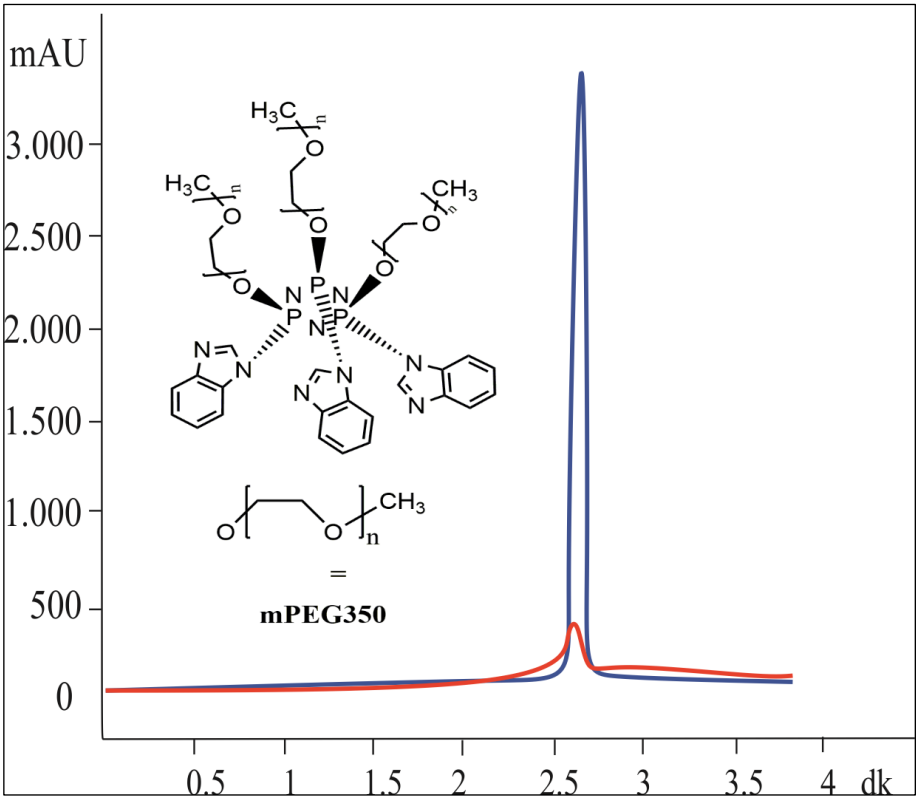
Şekil B1.10: Bileşik 18'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



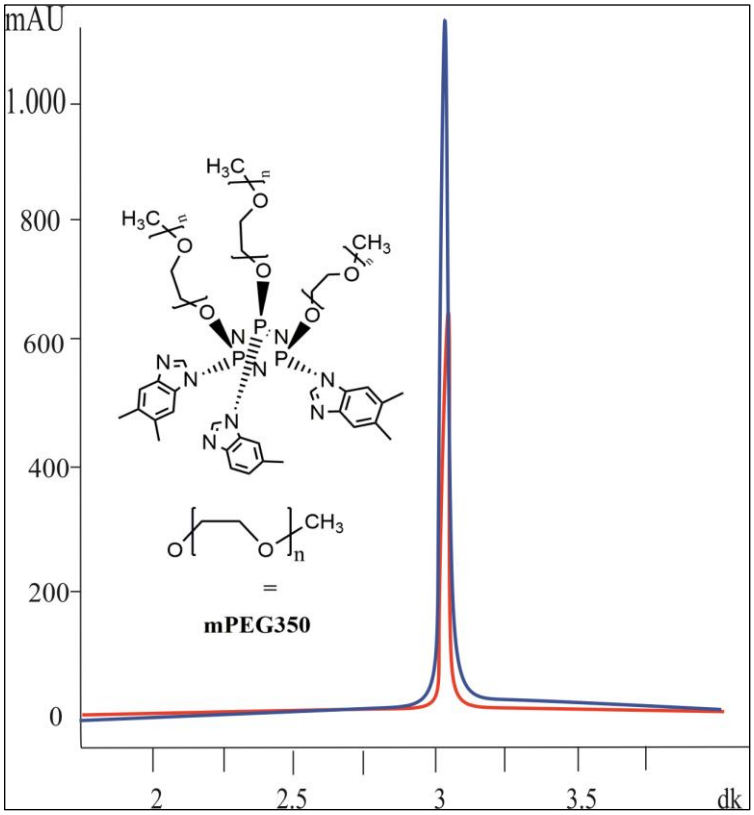
Şekil B1.11: Bileşik 19'un oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



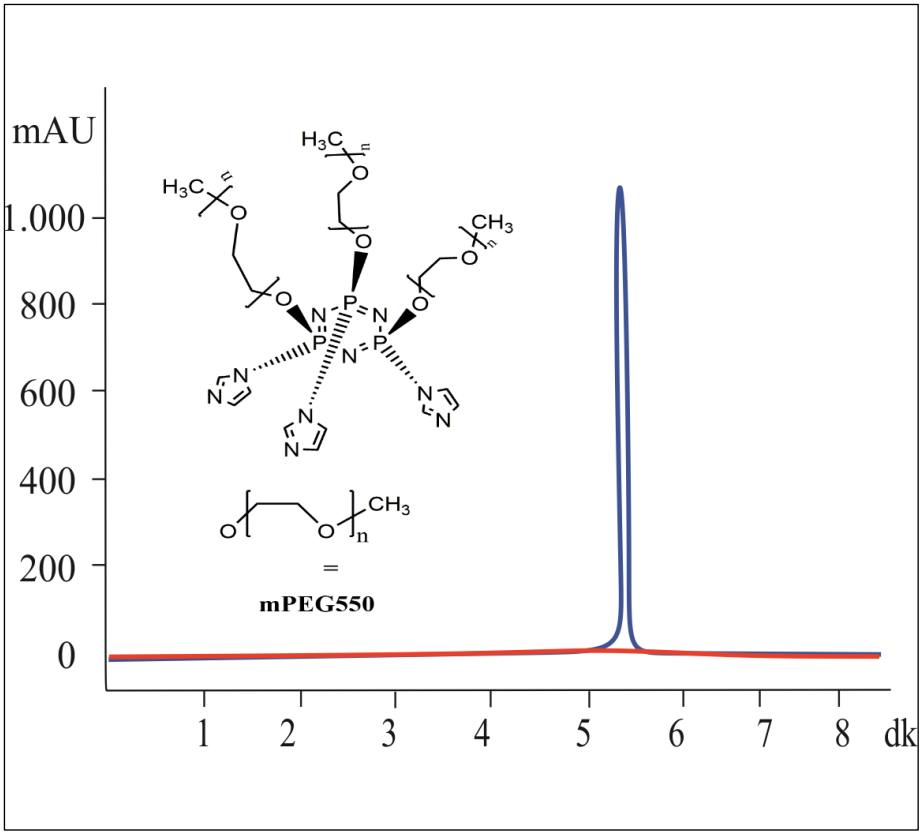
Şekil B1.12: Bileşik 20'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı



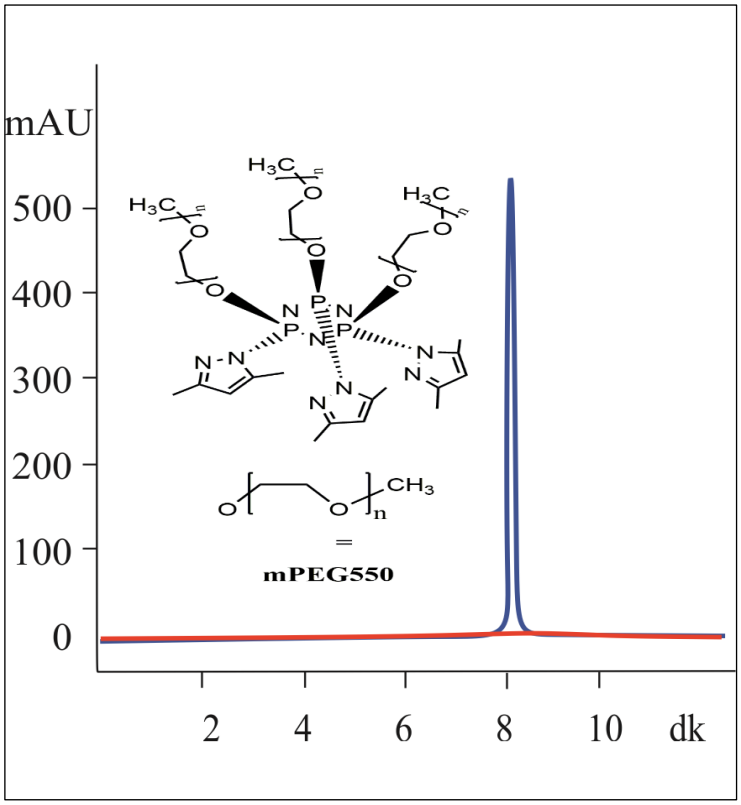
Şekil B1.13: Bileşik 21'in oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



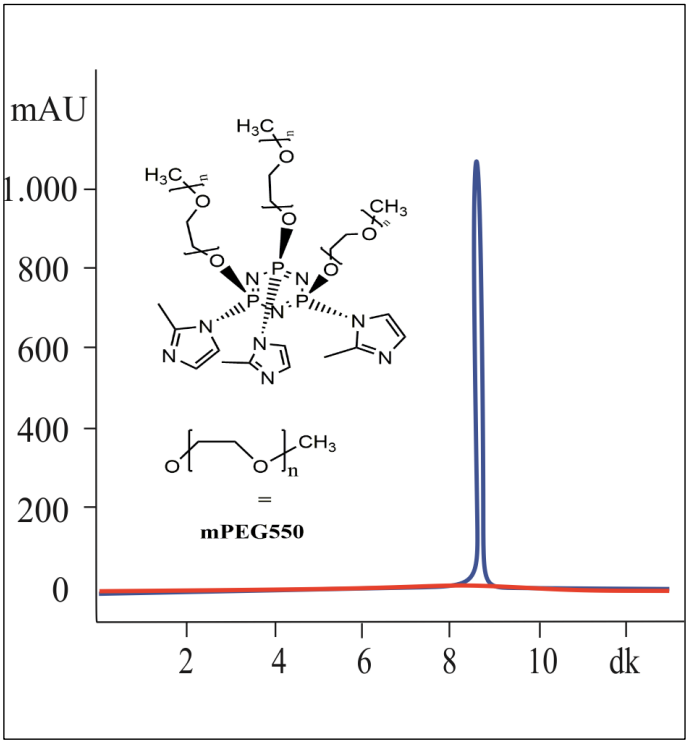
Şekil B1.14: Bileşik 22'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



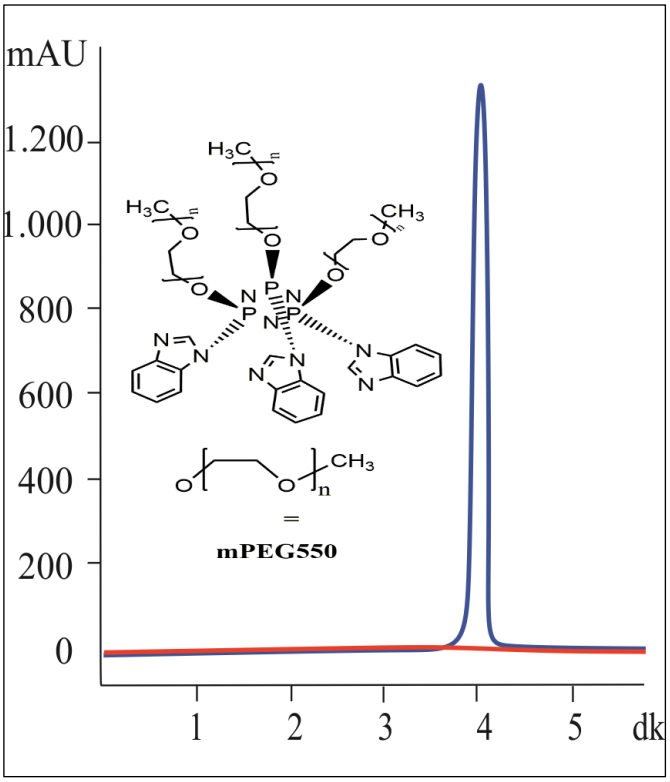
Şekil B1.15: Bileşik 23'ün oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



Şekil B1.16: Bileşik 24'ün oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı



Şekil B1.17: Bileşik 26'nın oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.



Şekil B1.18: Bileşik 27'nin oktanol(kırmızı) ve su(mavi) fazlarında dağılımı.