T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAFRA ASİTLERİNİN FOSFAZEN İLE YAPTIĞI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPISININ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Fatma GENÇ
DOKTORA TEZİ

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN FAKÜLTESİ KİMYA BÖLÜMÜ
Danışman
Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ
EDİRNE-2011

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAFRA ASİTLERİNİN FOSFAZEN İLE YAPTIĞI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPISININ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

FATMA GENÇ

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 24 / 06 / 2011 tarihinde Aşağıdaki Jüri Tarafından Kabul Edilmiştir.

Prof.Dr. Naz Mohammed ATABAY

Doç. Dr. Nesrin BEYNEK

Prof.Dr. Serap DALGIÇ

Yrd.Doç.Dr. Özlen ALTUN

Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ
(Danışman)

Doktora Tezi
Safra Asitlerinin Fosfazen ile Yaptığı Bileşiklerin Sentezi, Yapısının ve Özelliklerinin İncelenmesi
Trakya Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Siklofosfazenler, fosfor-azot iskeletinin yüksek dayanıklılığı ve halka yapısındaki yan grupların yer değiştirme kabiliyeti nedeniyle çok yönlü inorganik halka sistemleridirler.

Safra asit türevleri ve fosfazen bileşikleri çok geniş kullanım alanlarına sahip oldukları için büyük önem taşırlar. Bu çalışmada, uygulama alanları çok fazla olan bu iki yapıyı birleştirerek yeni ve daha etkili bileşiklerin sentezi amaçlandı. İlk olarak kenodeoksikolik asidin (CDCA) iki farklı türevi sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler, toluen içerisinde, argon atmosferinde hekzaklorosiklotrifosfazatrien (trimer) ile tepkimeye sokuldu.

Sentezlenen kenodeoksikolik asit türevlerinin ve yeni fosfazen bileşiklerinin yapıları, LT MALDI-TOF Kütle, IR, ^{1}H, ^{13}C, DEPT ve ^{31}P NMR spektrum verilerinden faydalanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Sözcükler: Kenodeoksikolik asit, hekzaklorosiklotrifosfazatrien, safra asitleri, aminoliz tepkimeleri.

2011
103 sayfa

Ph.D. Thesis
The Synthessis of Compounds of Bile Acids with Phosphazene, The Examination of Their Structure and Properties
Trakya University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

SUMMARY

Cyclophosphazenes are versatile inorganic ring systems owing to the great stability of the phosphorus-nitrogen backbone and the ability to undergo substitution of side groups with retention of the ring structure.

The compounds of the bile acid derivatives and phosphazene became very important because of large application possibilities. In this study, synthesize of new and more effective compounds was aimed by combining these two structures with a lot of applications. Firstly, two different derivatives of chenodeoxycholic acid (CDCA) were synthesized. Then, these compounds reacted with hexachlorocyclotriphosphazatriene in toluene and argon atmosphere.

The structures of synthesised chenodeoxycholic acid derivatives and new phosphazene compounds were enlightened by using data obtained from LT MALDI-TOF MS, IR, ^{1}H, ^{13}C, DEPT and ^{31}P NMR spectrums.

Keywords: Chenodeoxycholic acid, hexachlorocyclotriphosphazatriene, bile acids, aminolysis reactions.

2011
103 pages

SİMGELER VE KISALTMALAR

Å	Angström (10^{-10}m)
^{o}C	Santigrat derece
DHB	2,5-dihidroksibenzoik asit
EN	Erime Noktası
g	Gram
Hz	Hertz
IR	Kırmızı Ötesi Soğurma Spektroskopisi
	br: broad,, m: medium, sh: sharp, w: weak
KN	Kaynama Noktası
m/z	Kütle/Yük
Me	Metil
mL	Mililitre
mmol	Milimol
M	Kütle
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
	J: Eşleşme sabiti, ppm: milyonda bir (mikro), δ: Kimyasal kayma,
	br: broad, d: dublet, m: multiplet, s: singlet, t: triplet
pKa	Asitlik sabiti
S_N1	Monomoleküler
S_N2	Bimoleküler
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV	Ultraviyole
α	alfa
β	beta
π	pi
σ	sigma

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa**

Şekil 2.1. Fosfazen bileşikleri. 3
Şekil 2.2. Bazı fosfazen bileşiklerinin isimlendirilmesi. 5
Şekil 2.3. Düz zincirli fosfazen bileşiği. 6
Şekil 2.4. Halkalı fosfazen bileşikleri. 6
Şekil 2.5. Polimerik fosfazen bileşikleri. 7
Şekil 2.6. Doğrusal fosfazenlerin rezonans formülleri. 8
Şekil 2.7. Trimerin rezonans formülü. 8
Şekil 2.8. Fosfazen halkasında σ ve π bağlarının oluşumu. 9
Şekil 2.9. $2p_z$-$3d_{xz}$ orbitallerinin etkileşimi. 9
Şekil 2.10. Düz zincirli fosfazenlerin sentez denklemleri. 10
Şekil 2.11. Halkalı fosfazenlerin sentez denklemi. 11
Şekil 2.12. Trimer ve tetramerin sentezi. 11
Şekil 2.13. Polifosfazenlerin sentezi. 12
Şekil 2.14. Düz zincirli fosfazenden polimer sentezi. 12
Şekil 2.15. Monofonksiyonlu ligantlı ürünlerin çubuk gösterimi. 13
Şekil 2.16. Difonksiyonlu ligantlı ürünlerin çubuk gösterimi. 14
Şekil 2.17. Diol ve diaminlerle monospiro fosfazen türevleri. 14
Şekil 2.18. Difonksiyonlu ligantlı dioksialkan monospiro fosfazen türevleri. 14
Şekil 2.19. N kiral merkezli fosfazen türevleri. 15
Şekil 2.20. Trifonksiyonlu ligantlı fosfazen türevi. 15
Şekil 2.21. Tetrafonksiyonlu ligantlı fosfazen türevi. 15
Şekil 2.22. spiro-ansa-spiro ve spiro-bino-spiro fosfazen türevleri. 16
Şekil 2.23. Klorofosfazenlerin hidroliz mekanizması. 17
Şekil 2.24. Organosiklo-tri ve tetra fosfazenlerin hidroliz tepkimeleri. 17
Şekil 2.25. Hidroliz bileşiklerinin dimerik yapısı. 18
Şekil 2.26. Siklotrifosfazenin 2-metoksietilamin ile tepkimesi. 19
Şekil 2.27. S_N1 ve S_N2 tepkime mekanizmaları. 19
Şekil 2.28. Trimerin sekonder aminlerle tepkimelerinden oluşan bileşikler. 20
Şekil 2.29. Trimerin fenoliz tepkimeleri oluşan bileşikler. 22
Şekil 2.30. Alkoksi fosfazenlerin tautomerleşme tepkimeleri. 23
Şekil 2.31. 2,2-difenil-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen. 24

Şekil 2.32. Çift iyonize olmuş fosfazenyumun oluşumu. 24

Şekil 2.33. Fosfazenyum tuzundan fenil türevinin oluşumu. 25

Şekil 2.34. Friedel-Crafts tepkimelerinin mekanizması. 25

Şekil 2.35. Fosfazenlerin oluşturabileceği kompleks bileşik türleri. 26

Şekil 2.36. Halka azotunun koordinasyonu sonucu oluşan kompleks bileşik türleri. 26

Şekil 2.37. Halka fosforunun koordinasyonu sonucu oluşan kompleks bileşik türleri. 27

Şekil 2.38. Pirazol türevlerinin koordinasyon şekilleri. 27

Şekil 2.39. Steran halkasının yapısı. 29

Şekil 2.40. Steroid halka sisteminin stereoizomerleri. 29

Şekil 2.41. Genel steroid yapısı. 30

Şekil 2.42. Safra asitlerinin genel yapısı. 30

Şekil 2.43. Glisin ve Taurin konjugelerinin sodyum tuzları. 31

Şekil 2.44. Kenodeoksikolik asit ile 4,5-dihidrotiyazol-2-tiol'ün tepkimesi. 34

Şekil 2.45. Kenodeoksikolik asidin keton türevi. 34

Şekil 2.46. Kenodeoksikolik asidin tersiyer bütil klorodimetilsilan ile tepkimesi. 35

Şekil 2.47. Kenodeoksikolik asidin 1-(bromometil)-2-nitrobenzene ile tepkimesi. 35

Şekil 2.48. Kenodeoksikolik asidin amidoalkol türevi. 35

Şekil 4.1. Kenodeoksikolik asit (3,7-dihidroksi kolanik asit). 39

Şekil 4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen. 40

Şekil 4.3. Siklohekzilamin. 41

Şekil 4.4. Anilin. 42

Şekil 4.5. Kenodeoksikolat (3,7-dihidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi. 43

Şekil 4.6. Kenodeoksikolatın mesil türevinin (3-mesil,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi. 44

Şekil 4.7. Kenodeoksikolatın azür türevinin (3-azido,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi. 45

Şekil 4.8. Kenodeoksikolatın amin türevinin (3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi. 46

Şekil 4.9. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi. 47

Şekil 4.10. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi. 49

Şekil 4.11. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi. 51

Şekil 4.12. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi. 52

Şekil 5.1. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 55

Şekil 5.2. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu. 55

Şekil 5.3. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin DEPT spektrumu. 56

Şekil 5.4. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin IR spektrumu. 56

Şekil 5.5. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} ^{1}H NMR spektrumu. 59

Şekil 5.6. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} ^{13}C NMR spektrumu. 59

Şekil 5.7. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} DEPT spektrumu. 60

Şekil 5.8. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} IR spektrumu. 60

Şekil 5.9. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} ^{1}H NMR spektrumu. 62

Şekil 5.10. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} ^{13}C NMR spektrumu. 63

Şekil 5.11. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} DEPT spektrumu. 63

Şekil 5.12. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} IR spektrumu. 64

Şekil 5.13. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} ^{1}H NMR spektrumu. 66

Şekil 5.14. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} ^{13}C NMR spektrumu. 67

Şekil 5.15. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} DEPT spektrumu. 67

Şekil 5.16. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} IR spektrumu. 68

Şekil 5.17. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu. 68

Şekil 5.18. {7} no'lu bileşiğin S_N1 tepkime mekanizması. 69

Şekil 5.19. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{1}H NMR spektrumu. 72

Şekil 5.20. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{31}C NMR spektrumu. 73

Şekil 5.21. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} DEPT spektrumu. 74

Şekil 5.22. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{31}P NMR spektrumu. 74

Şekil 5.23. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} IR spektrumu. 75

Şekil 5.24. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu. 75

Şekil 5.25. Steroidler ile fosfazen bileşiklerinin tepkime mekanizması. 76

Şekil 5.26. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} eldesi . 77

Şekil 5.27. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^{1}H NMR spektrumu. 78

Şekil 5.28. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^{13}C NMR spektrumu. 79

Şekil 5.29. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} DEPT spektrumu. 80

Şekil 5.30. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^{31}P NMR spektrumu. 80

Şekil 5.31. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} IR spektrumu. 81

Şekil 5.32. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu. 81

Şekil 5.33. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{1}H NMR spektrumu. 83

Şekil 5.34. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{13}C NMR spektrumu. 83

Şekil 5.35. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} DEPT spektrumu. 84

Şekil 5.36. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{31}P NMR spektrumu. 84

Şekil 5.37. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} IR spektrumu. 85

Şekil 5.38. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu. 85

Şekil 5.39. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} 1H NMR spektrumu. 87

Şekil 5.40. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} 13C NMR spektrumu. 87

Şekil 5.41. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} DEPT spektrumu. 88

Şekil 5.42. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} ^{31}P NMR spektrumu. 88

Şekil 5.43. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} IR spektrumu. 89

Şekil 5.44. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu. 89

Şekil 5.45. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} üç boyutlu gösterimi. 91

Şekil 5.46. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} üç boyutlu gösterimi. 93

Şekil 4.47. N,N'-dikenodeoksikoliletilendiamin bileşiğinin eldesi. 93

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa**

Tablo 2.1. Safra asitlerinin türevleri. 31

Tablo 2.1. {7} no'lu bileşiğe ait kütle spektrumu verileri. 71

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ **1**

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI **3**

2.1. Fosfazen Bileşikleri 3

2.1.1. Fosfazen bileşiklerinin tarihsel gelişimi 3

2.1.2. Fosfazen bileşiklerinin isimlendirilmesi 4

2.1.3. Fosfazen bileşiklerinin sınıflandırılmaları 6

2.1.3.1. Düz zincirli fosfazen bileşikleri 6

2.1.3.2. Halkalı fosfazen bileşikleri 6

2.1.3.3. Polimerik fosfazen bileşikleri 7

2.1.4. Fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları 7

2.1.4.1. Düz zincirli fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları 7

2.1.4.2. Halkalı fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları 8

2.1.5. Fosfazen bileşiklerinin sentezi 10

2.1.5.1. Düz zincirli fosfazen bileşiklerinin sentezi 10

2.1.5.2. Halkalı fosfazen bileşiklerinin sentezi 11

2.1.5.3. Polifosfazen bileşiklerinin sentezi 12

2.1.6. Fosfazen bileşiklerinin tepkimeleri 13

2.1.6.1. Fosfazen bileşiklerinin hidroliz tepkimeleri 16

2.1.6.2. Fosfazen bileşiklerinin aminoliz tepkimeleri 18

2.1.6.3. Fosfazen bileşiklerinin alkoksit ve fenoksitlerle tepkimeleri 21

2.1.6.4. Fosfazen bileşiklerinin Friedel-Crafts tepkimeleri 24

2.1.6.5. Fosfazen bileşiklerinin kompleksleşme tepkimeleri 25

2.1.7. Fosfazen bileşiklerinin uygulama alanları 28

2.2. Steroidler 29

2.2.1. Safra asitleri 30

2.2.2. Safra asitlerinin tarihi 32

2.2.3. Safra asitlerinin biyosentezi 33

2.2.4. Safra asitlerinin farmakolojik uygulamaları 33

2.2.5. Kenodeoksikolik asitle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar 33

3. MATERYALLER **36**

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 36
3.2 Kullanılan Cihazlar 37

4. DENEYLER VE SONUÇLAR 38

4.1. Kenodeoksikolik Asit Bileşiği 39
4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien Bileşiği 40
4.3. Siklohekzilamin Bileşiği 41
4.4. Anilin Bileşiği 42
4.5. Kenodeoksikolat {2} Bileşiğinin Elde Edilmesi 43
4.6. Kenodeoksikolatın Mesil Türevinin {3} Elde Edilmesi 44
4.7. Kenodeoksikolatın Azür Türevinin {4} Elde Edilmesi 45
4.8. Kenodeoksikolatın Amin Türevinin {5} Elde Edilmesi 46
4.9. Kenodeoksikolatın Amin Türevi {5} ile Fosfazen Bileşiğinin {6}Tepkimesi 47
4.10. Kenodeoksikolat {2} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi 49
4.11. Siklohekzilamin {9} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi 51
4.12. Anilin {11} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi 52

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR **53**

5.1. Kenodeoksikolat {2} Bileşiğinin Eldesi Sonuçları 53
5.2. Kenodeoksikolatın Mesil Türevinin {3} Eldesi Sonuçları 57
5.3. Kenodeoksikolatın Azür Türevinin {4} Eldesi Sonuçları 61
5.4. Kenodeoksikolatın Amin Türevinin {5} Eldesi Sonuçları 64
5.5. Kenodeoksikolatın Amin Türevi {5} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları 69
5.6. Kenodeoksikolat {2} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları 76
5.7. Siklohekzilamin {9} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları 82
5.8. Anilin {11} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları 86
5.9. Sonuç 90

KAYNAKLAR **95**

TEŞEKKÜR **102**

ÖZGEÇMİŞ **103**

1. GİRİŞ

Safra asitleri kolesterol türevi amfifillerdir. Yapılarındaki steran halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu ve karboksil grubuyla sonlanan bir yan zincir bulunur. Tüm hidroksil grupları halka düzleminin altında, metil grupları ise halka düzleminin üzerinde yer alır. Kolesterol ve türevi bileşiklerinin farmakolojik uygulama alanları oldukça geniştir. Bunlara örnek olarak safra taşlarının erimesinde, safra asidi eksikliğinin tedavisinde, safra asitleri ve türevlerinin karaciğer hastalıkları tedavisindeki kullanımlarını söyleyebiliriz. Safra asitlerinin antiviral özelliği olduğu gibi bazı safra asit esterlerinin mantar hastalığındaki tedavisinde kullanıldıkları da gözlenmektedir.

Karaciğere özgü ilaçların potansiyel taşıyıcı gibi davrandıkları, absorpsiyonu arttırıcı ve kolesterol seviyesini düşürücü bileşikler olduğu bildirilmiştir. Safra asit türevleri ve komplekslerinin tıpta ağrı kesici, Gram-negatif bakterilere duyarlı antibiyotik, radyofarmösetik olarak kullanılmaktadır. Safra asidinden üretilen ilaçlar karaciğere özgü ilaçlar olarak tasarlanmıştır. İnce bağırsakta zayıf ya da az miktardaki emilimi arttırmak için kullanılabilirler. Polimerik ve insülin türevi safra asitleri şeker hastalığının tedavisi için üretilen ilaçlarda da kullanılabilirler (Mukhopadhyay ve Maitra, 2004).

Fosfor kimyası önemli ölçüde fosfor bileşikleri ile nükleofilik reaktiflerin tepkimelerinden ibarettir. Fosfor bileşikleri ile azotlu nükleofillerin tepkimelerinden fosfor-azot bağı bulunduran bileşikler oluşur (Krishnamurthy, 1994). Fosfor ile azot atomu arasında bulunan çift bağ ile karakterize edilen fosfazen bileşikleri sahip oldukları özelliklerden dolayı yıllardır bilimsel çalışmalara konu olmuşlardır. Genel olarak halkalı ya da polifosfazenler en iyi bilinen ve en yoğun çalışılan fosfazen türevleridir. Bu bileşiklerde her bir fosfor atomuna iki sübstitüent bağlanmıştır. Azot atomu üzerinde ise sübstitüent bulunmamaktadır. Fosfor atomuna bağlı sübstitüentler halojen, amino, azido, alkoksi, ariloksi, alkilamino, alkil, aril gibi organik grupların geniş çeşidi olabilir. Fosfazen türevlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri yan grupların yapılarına bağlı olarak değişmektedir.

Fosfazen bileşikleri ile yapılan çalışmalarda elde edilen bileşiklerin çoğu ilaç salınım sürelerinin ayarlanmasında, yanmaya dayanıklı malzemelerin üretiminde, antikanserojen maddelerin hazırlanmasında, sıvı kristal madde, gaz sensör,

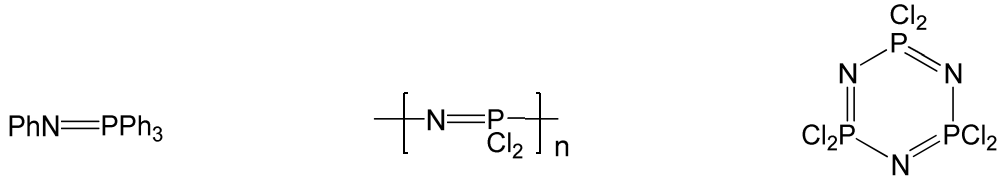
antibakteriyel olarak, cerrahi dikiş ipliklerinde, diş dolgu maddesinde, kontak lenslerin yapımında, biyo uyumluluğu sağlayıcı özelliğinden dolayı da organ nakillerinde, suni kemik yapımında biyomedikal madde olarak kullanılabilme özelliği kazanmaktadır (Langone vd., 1995). Bu bakımdan yeni fosfazen türevlerinin sentez çalışmaları ve uygulama alanlarının belirlenmesi oldukça önemlidir.

Önemli kullanım özellikleri olan fosfazen bileşikleri ile safra asit türevlerinin tepkimelerinden oluşacak yeni bileşiklerin de çok daha geniş kullanım alanına sahip olabilecekleri düşüncesiyle bu çalışmada, kenodeoksikolik asidin türevlerinin hekzaklorosiklotrifosfazen ile tepkimeleri incelenmiştir. Kenodeoksikolik asidin bir dizi tepkimesinden bu asidin metil esteri ve amin türevi elde edilmiş ve bu bileşiklerin hekzaklorosiklotrifosfazen ile nükleofilik tepkimeleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR ve LT MALDI-TOF Kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Fosfazen Bileşikleri

Fosfor azot bağı içeren çeşitli bileşikler fosfor bileşikleri ile azotlu nükleofillerin tepkimesinden sentezlenmektedir. Üç değerli, üç koordinasyonlu fosfor ve üç değerli, üç koordinasyonlu azot atomlarının peş peşe dizilmesinden meydana gelen fosfor-azot bileşikleri fosfazan ($X_2P\text{-}NR_2$), beş değerli dört koordinasyonlu fosfor ve üç değerli iki koordinasyonlu azot atomlarının peş peşe dizilmesinden meydana gelen fosfor-azot bileşikleri fosfazen ($X_3P{=}NR$), beş değerli, üç koordinasyonlu fosfor ve üç değerli, bir koordinasyonlu azot atomlarının peş peşe dizilmesinden meydana gelen fosfor-azot bileşikleri de fosfazin ($X_2P{\equiv}NR$) olarak adlandırılırlar (Krishnamurthy, 1994). Fosfor ve azot atomları arasında çift bağa sahip olan fosfazen bileşikleri Şekil 2.1.1.'de gösterildiği gibi düz zincirli, halkalı veya polimerik yapıda bulunabilirler. Fosfazen türevleri genellikle kristal yapıdadırlar ve organik çözücülerde çözünürler (Shaw vd., 1962).



Doğrusal monofosfazen Polifosfazen Siklotrifosfazen

Şekil 2.1. Fosfazen bileşikleri.

2.1.1. Fosfazen bileşiklerinin tarihsel gelişimi

İlk fosfazen bileşiği olan hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$), 1834 yılında Wöhler ve Rose tarafından amonyumklorür ile fosforpentaklorürün etkileştirilmesi sonucu beyaz kristaller elde etmeleri ile sentezlenmiş, ancak yapısı açıklanamamıştır. Ampirik formülü 1844 yılında Gerhardt ve Laurent tarafından $NPCl_2$ olarak belirtilmiş ve daha sonra Gladstone, Holmes ve Wichelhaus tarafından izole edilerek yapısının

$(NPCl_2)_3$ şeklinde olduğu ispatlanmıştır. 19. yüzyılda Stokes tarafından $(NPCl_2)_n$ yapısındaki bileşiklerden n=3-7 olan bileşiklerin halkalı yapıda oldukları ve ısıtıldıklarında elastomerik polimerlere dönüştükleri açıklanmıştır. 1924 yılında Schenk ve Römer $(NPCl_2)_3$ ve $(NPCl_2)_4$' ün yüksek verimle sonuçlanan sentez yöntemini geliştirmişlerdir.

Hekzaklorosiklotrifosfazen ve oktaklorosiklotetrafosfazen bileşiklerinin X-ışınları ile ilgili ilk çalışmalar Ketelaar ve De Vries tarafından gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin halkalı yapıda olduğu ve halkaların azot, fosfor ve fosfora bağlı ikişer klor atomlardan oluştuğu belirtilmiştir. 1960 yılında halofosfazenlerdeki halojenin organik gruplarla yer değiştirme (sübstitüsyon) tepkimeleri sonucunda birçok organofosfazen bileşikleri sentezlenmiştir. Düz zincirli yapıdaki poli(diklorofosfazen) bileşiğinin Allcock ve arkadaşları tarafından 1966 yılında sentezlenmesi ile fosfazen bileşiklerinin polimerleri konusunda hızlı bir gelişme görülmüştür (Allcock, 1972).

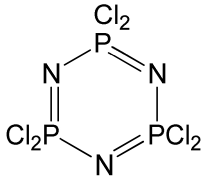
Siklofosfazenlerin organik çözücülerde çözünebilmesi ve son yıllarda halkalı yapıdaki bileşiklerinin kiral özellik göstermesi, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmıştır (Davies vd., 2000, Bilge vd., 2004).

2.1.2. Fosfazen bileşiklerinin isimlendirilmesi

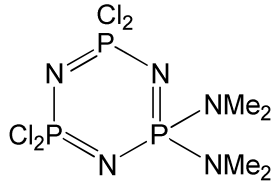
Fosfazen bileşiklerinin isimlendirilmesi ile ilgili ilk çalışmalar Stokes tarafından yapılmıştır. Fosfazenler isimlendirilirken halkaya bağlı olan sübstitüentlerin yerleri ve sayıları belirtildikten sonra numaralandırmaya fosfordan daha elektronegatif atom olan azottan başlanır. –N=P grubu sayısına göre di, tri, tetra vb. ön ekleri ile *fosfazen* terimi ilave edilir. Çift bağların sayısı ve yerleri Latince olarak belirtildikten sonra –en son eki getirilir. Fosfazen bileşiği halkalı yapıda ise sübstitüentlerin adından sonra *siklo* ön eki getirilir. Bu isimlendirme tekniğinde bileşik isimlerinin yazılması uzun olduğu için daha kısa fakat sistematik olmayan bir isimlendirme sistemi kullanılır. Bu isimlendirme sisteminde çift bağlar konjuge durumunda olduğu için yerleri ve sayıları belirtilmez ayrıca azot atomları sübstitüent taşımadığı için uygun durumlarda sübstitüentlerin de yerleri belirtilmez. Aynı tür sübstitüent aynı fosfor atomuna bağlı ise *geminal*, farklı fosfor atomlarına bağlı ise *visinal* bileşik olarak ifade edilir. Ayrıca visinal bileşikte *cis*

ve *trans* izomerlikten de söz edilir. İzomerin türleri ismin başında ve italik olarak yazılır.

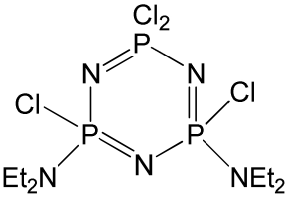
Bifonksiyonlu bir nükleofilin (diamin, diol gibi) iki ucunun fosfazen bileşiğindeki aynı fosfor atomuna bağlanması ile oluşan bileşikler *spiro*, farklı fosfor atomuna bağlanması ile de oluşan bileşikler *ansa* olarak isimlendirilir. Ayrıca fosfazen bileşiklerinde fosforların bağ sayısını belirtmek için sübstitüentlerin yerleri ve cinsleri belirtildikten sonra *n*; fosfor atomunun numarasını, *m*; fosfor atomunun bağ sayısını belirtmek üzere $n\lambda^m$ ifadesi yazılarak fosfaza terimi eklenir ve çift bağın sayısı Latince belirtildikten sonra –en eki ilave edilir (Allcock, 1972). Şekil 2.2' de isimlendirmeye örnek olarak bazı fosfazen bileşikleri gösterilmiştir (Shaw vd., 1962).



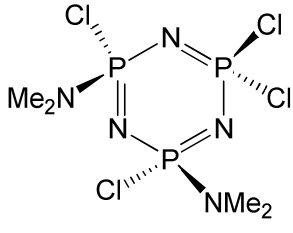
2,2,4,4,6,6-hekzaklorosiklo-trifosfaza-1,3,5-trien



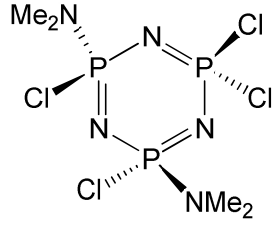
geminal-dimetilamino-4,4,6,6-tetraklorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien



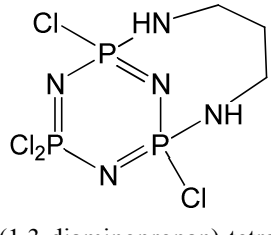
visinal-dimetilamino-2,4,6,6-tetraklorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵- trifosfazatrien



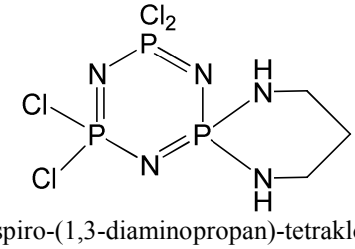
2,2,4-cis-6-tetrakloro-4,6-bis-(dimetilamino)-siklotrifosfazatrien



2,2,4-trans-6-tetrakloro-4,6-bis-(dimetilamino)siklotrifosfazatrien



ansa-(1,3-diaminopropan)-tetrakloro-siklotrifosfazen
(2,4-(1,3-diaminopropan)-2,4,6,6-tetra-klorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien)



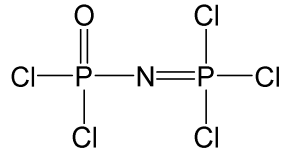
spiro-(1,3-diaminopropan)-tetrakloro-siklotrifosfazen
(2,2-(1,3-diaminopropan)-4,4,6,6-tetrakloro-siklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien)

Şekil 2.2. Bazı fosfazen bileşiklerinin isimlendirilmesi.

2.1.3. Fosfazen bileşiklerinin sınıflandırılmaları

2.1.3.1. Düz zincirli fosfazen bileşikleri

Düz zincirli fosfazen bileşiklerinin en bilinen örneği P-triklor-N-diklorfosforilmonofosfazen'dir (Emsley vd., 1971).



Şekil 2.3. Düz zincirli fosfazen bileşiği.

2.1.3.2. Halkalı fosfazen bileşikleri

Halkalı fosfazen bileşikleri fosforpentaklorür ile amonyum tuzlarının yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerdeki tepkimesinden elde edilmiştir (Walker, 1972). Halkalı fosfazenlerin en bilinen örnekleri hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$; trimer) ve oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_4$; tetramer)'dir. Beş, altı, yedi ve daha yüksek sayıda –P=N grubu içeren halkalı fosfazen bileşiklerine az rastlanır.

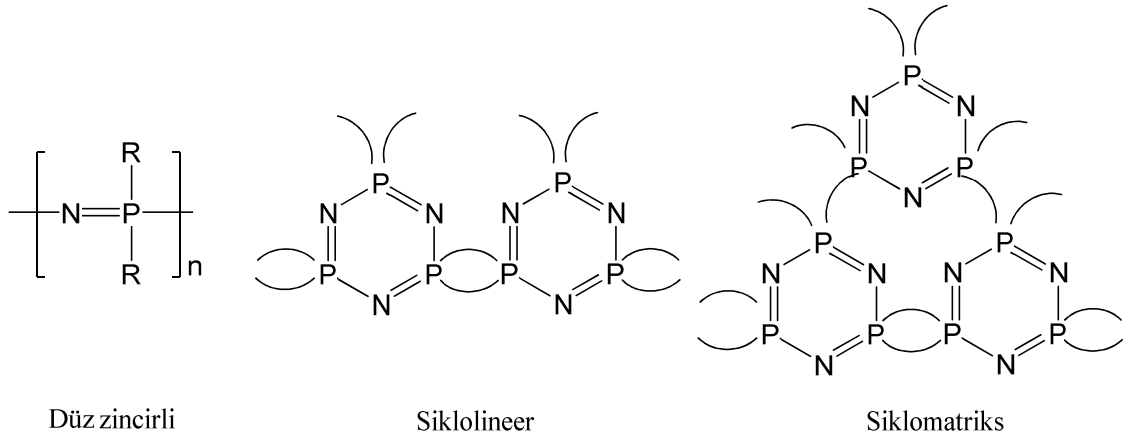


Şekil 2.4. Halkalı fosfazen bileşikleri.

Halojenler, amino veya diğer sübstitüe bileşikler siklofosfazen halkasına bağlı olarak bulunabilen gruplardır. Bu tür fosfazen türevleri fosfazenlere faz transfer katalizörü, biyomedikal madde gibi geniş kullanım alanına sahip olma özelliği katmaktadır (Jaeger ve Gleria, 1998).

2.1.3.3. Polimerik fosfazen bileşikleri

Polimerik fosfazen bileşikleri halkalı fosfazenlerin termal polimerizasyonu ile elde edilmişlerdir. Düz zincirli fosfazen polimerleri ard arda gelen fosfor ve azot atomlarından oluşmuştur. Her bir fosfor atomuna bağlı olan sübstitüentler primer veya sekonder alifatik aminler, aromatik aminler (Allcock, 1972), alifatik veya aromatik alkoller, alkil veya aril gruplarından oluşmaktadır. Siklolineer ve siklomatriks polimerler siklofosfazen halkaları veya zincirlerinin halka dışı gruplara bağlanması ile elde edilmişlerdir (Jaeger ve Gleria, 1998).



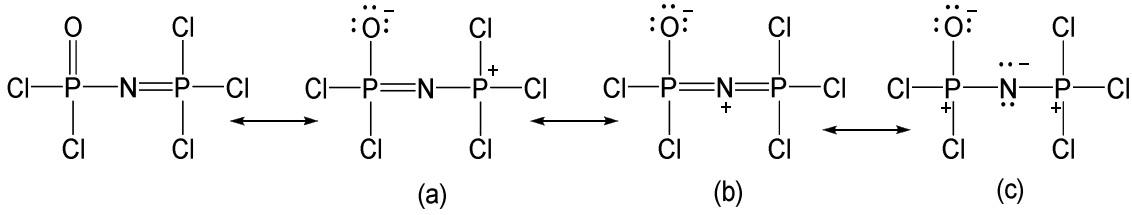
Şekil 2.5. Polimerik fosfazen bileşikleri.

2.1.4. Fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları

2.1.4.1. Düz zincirli fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları

Fosfazen bileşiklerinde çift bağ oluşurken sp^2 hibritleşmesi yapan azot atomunun p_y orbitali ile fosfor atomunun $d\pi$ (d_{xz}, d_{xy}) orbitali üst üste çakışır. Bu etkileşmeler sırasında π bağı sistemi azotun daha elektronegatif olmasından dolayı azot atomuna doğru polarizlenir ve oluşan bu bağ dipolar karakterlidir. Burada fosforun yükü +0.73, azotun yükü ise -1.02 olarak bulunmuştur. Ayrıca azotun eşleşmemiş elektronlarının da bulunması, yapıda delokalizasyonu meydana getirmekte ve azot atomunun bağ açısının

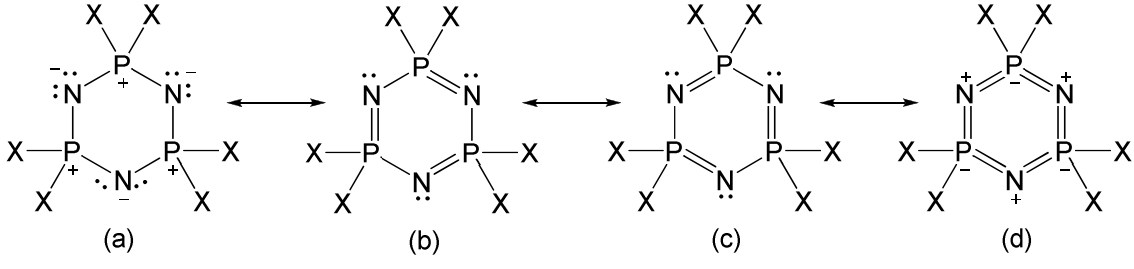
büyük olması fosfor-azot bağ uzunluğunun kısa ve birbirine eşit olması ile kuvvetli bir şekilde desteklenmektedir (Allen, 1994). Doğrusal fosfazenler için rezonans formülü Şekil 2.6.' da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Doğrusal fosfazenlerin rezonans formülleri.

2.1.4.2. Halkalı fosfazen bileşiklerinin elektronik yapıları

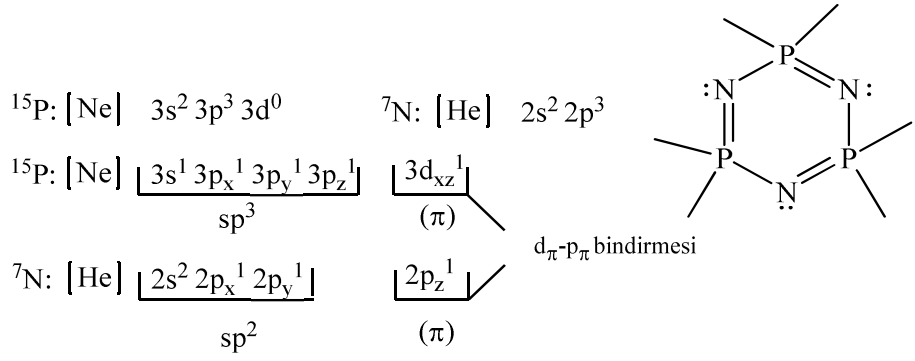
Elektron delokalizasyonundan dolayı halkalı fosfazen bileşikleri doğrusal fosfazen bileşiklerine göre daha kararlı yapıya sahiptirler (Dewar vd., 1960,). Aşağıdaki şekilde trimerin rezonans formülü gösterilmiştir. Tüm halka içi etkileşimlerle dört rezonans yapı ortaya çıkmaktadır (Steiner, 2002).



Şekil 2.7. Trimerin rezonans formülü.

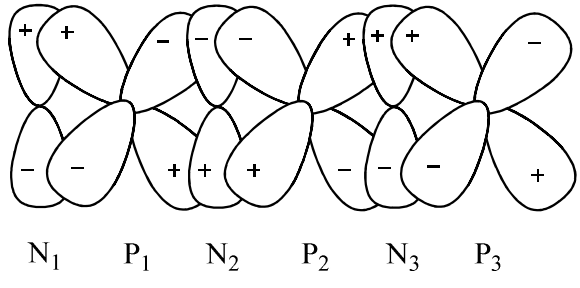
Halkalı fosfazenler, fosfor ve azot atomlarının ardışık olarak bağlanmaları ile oluşan σ ve π bağları içeren iskelet yapısına sahiptir. Fosfor atomlarının sp^3 hibritlesmesi ile oluşturduğu dört hibrit orbitalin ikisinin, azotun sp^2 hibrit orbitalleriyle σ bağı yapmak üzere etkileştiği, diğer iki sp^3 hibrit orbitalinin ise sübstitüentlerle σ bağı oluşturduğu düşünülmektedir. Fosforun d_{xz} orbitalindeki bir elektron ile azotun p_z orbitali üzerinde bulunan elektronun π bağlarını oluşturduğu kabul edilmektedir.

X- ışınları çalışmaları sonucu fosfor-azot bağ uzunluğunun (158Å), tek bağdan (177Å) daha kısa olması π bağlarının varlığını desteklemektedir.



Şekil 2.8. Fosfazen halkasında σ ve π bağlarının oluşumu.

Altı üyeli fosfazen halkası, altı tane π elektronu taşıdığından Hückel kuralına uymaktadır. Bu nedenle, halkanın aromatik özellik taşıması beklenmesine rağmen benzendeki gibi bir aromatiklik söz konusu değildir. Benzen halkasında p_π-p_π etkileşimi uygun simetrili olduğundan elektron delokalizasyonu gözlenmektedir. Fosfazen halkasında ise π bağlarının, d_π-p_π etkileşimi ile oluştuğu kabul edilmektedir. d ve p orbitallerinin uygun simetride örtüşememesinin benzendeki gibi elektron delokalizasyonunun gerçekleşmemesine neden olduğu düşünülmektedir.



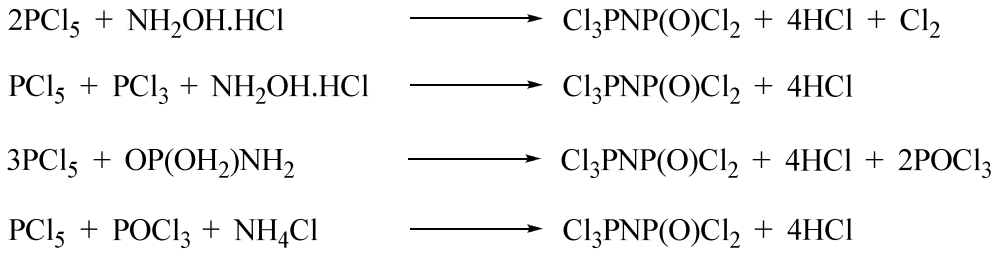
Şekil 2.9. $2p_z$-$3d_{xz}$ orbitallerinin etkileşimi.

Dewar'ın ada modeline göre; fosforun hem d_{xz} hem de d_{yz} atomik orbitalleri azotun p_z orbitalleri ile örtüşerek üç merkezli P-N-P sistemini oluşturmaktadır. Azot atomunun ortaklanmamış elektron içeren sp^2 hibrit orbitalleri ile fosfor atomunun d_{xy} ve d_{x2-y2} orbitalleri örtüşerek π bağlarını meydana getirmektedir. Bu nedenle π bağları azot atomuna doğru kuvvetli bir şekilde polarize olmakta ve fosfor atomları üzerindeki π elektron yoğunluğunu azaltmaktadır (Sundermann ve Schoeller, 1999).

2.1.5. Fosfazen bileşiklerinin sentezi

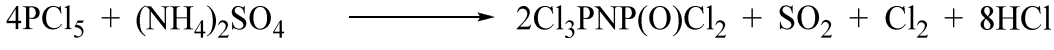
2.1.5.1. Düz zincirli fosfazen bileşiklerinin sentezi

Düz zincirli fosfazen bileşikleri birçok yöntemle örneğin fosforpentaklorürün azotlu nükleofillerle tepkimesinden uygun şartlarda elde edilebilirler (Emsley vd.,1971).

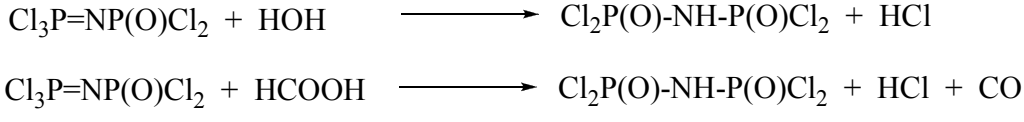


Şekil 2.10. Düz zincirli fosfazenlerin sentez denklemleri.

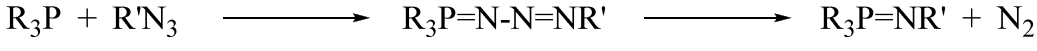
Düz zincirli fosfazen bileşikleri fosforpentaklorür ile amonyum sülfatın tepkimesinden de elde edilebilir. Verimi en yüksek olan yöntem bu yöntemdir.



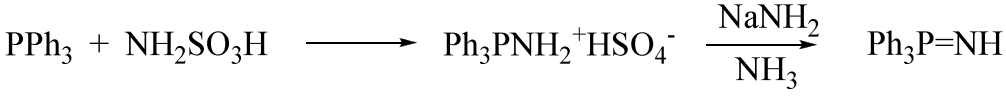
Elde edilen bu bileşik de su veya formik asitle etkileşirse bis(diklorofosfinoil)amin oluşur (Walker, 1972).



Düz zincirli fosfazenlerin elde edilmesine, tri alkil fosfin bileşikleri ile azür (RN_3) bileşiklerinin Staudinger tepkimesi örnek verilebilir (Singler, 1987).

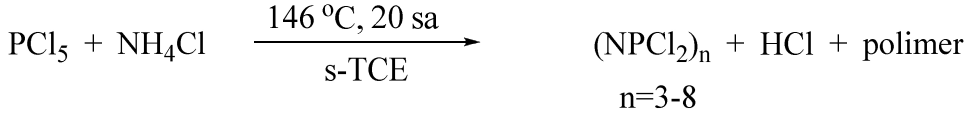


Amonyumfosfazenyum iyonu elde edilerek de monofosfazen elde edilebilir (Zanin vd., 1991).



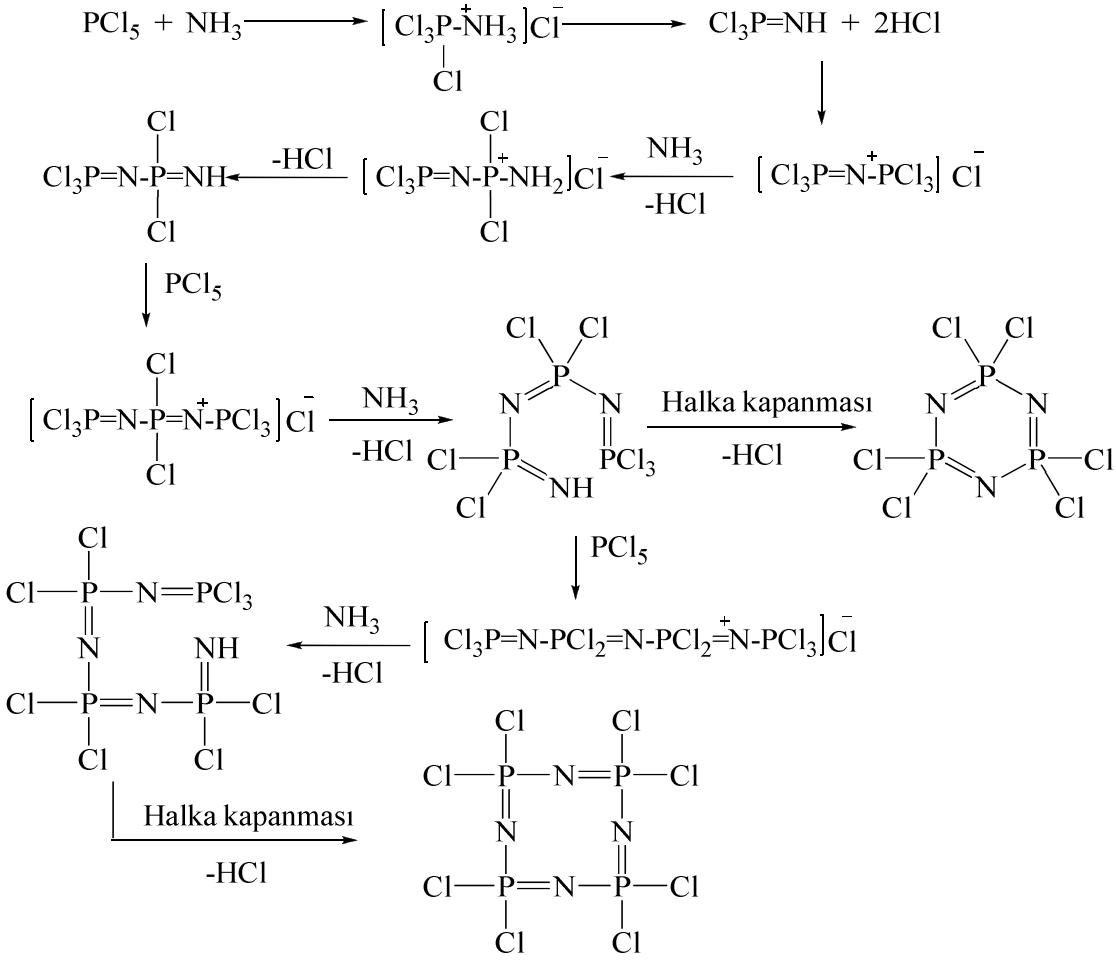
2.1.5.2. Halkalı fosfazen bileşiklerinin sentezi

Halkalı fosfazen bileşikleri fosforpentaklorür ile amonyum tuzlarının kaynama noktası yüksek çözücülerde (s-TCE, toluen vb.) kaynatılmasından elde edilir.



Şekil 2.11. Halkalı fosfazenlerin sentez denklemi.

Yukarıdaki tepkimeye göre halkalı bileşikler ve polimerler elde edilir. Bu bileşiklerin oluşumu ile ilgili mekanizma aşağıdaki gibidir. Tepkime ortamında NH_4Cl'den NH_3 oluştuğu farz edilir (Shaw vd., 1962, Walker 1972).



Şekil 2.12. Trimer ve tetramerin sentezi.

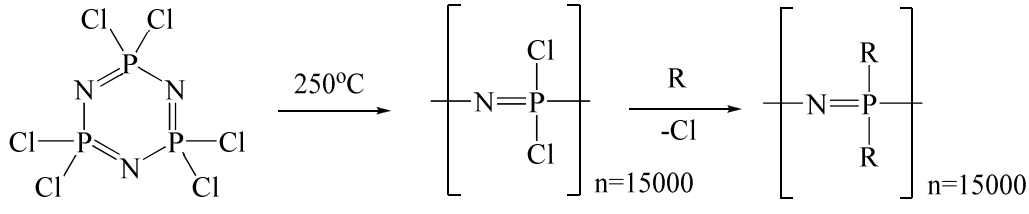
2.1.5.3. Polifosfazen bileşiklerinin sentezi

Poli(organo)fosfazenlerin sentezinde iki metot kullanılır:

i) Halka açılması tepkimesi metodu (ısı, ışık veya perasitler katalizörlüğünde)

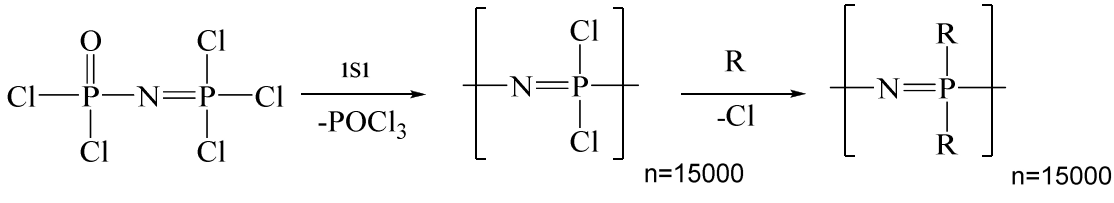
ii) Polimerleşen organik gruplar taşıyan fosfazenlerin organik polimerizasyon metodu.

Hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$) vakum altında 250^oC' de dört saat boyunca polimerize edilerek polidiklorofosfazen $(NPCl_2)_n$ elde edilir (Allcock, 1972). Elde edilen bu bileşikteki fosfor atomuna bağlı klor gruplarının R (prokain, dopamin, MeNH-, $MeOCH_2CH_2O$-, C_6H_5O-, C_6H_5-) ile yer değiştirmesi sonucu önemli bileşikler elde edilir. Bu polimerlerde polimerizasyon derecesi n=15000'e kadar uzanabilir.



Şekil 2.13. Polifosfazenlerin sentezi.

Organomagnezyum, organolityum gibi organometalik bileşikler polidiklorofosfazen bileşiğindeki fosfor-azot (PN) bağlarında kırılmalara sebep olur. Bu da polimerleşme derecesini düşürür. Bu nedenle polidiklorofosfazen bileşiğindeki klor gruplarının yeri flor gruplarıyla değiştirilir. Flor atomlarının elektronegatifliğinin fazla olmasından dolayı fosfora bağlı azot atomlarındaki elektronları kendisine çekerek oluşan elektron boşluğunu giderir. Fosfor-azot arasındaki bağ kuvvetlenir. Böylece organometalik bileşik bağı kıramaz ve polimerleşme derecesi yüksek olan polimerler elde edilir (Evans ve Allcock, 1981). En kısa düz zincirli fosfazen bileşiği olan N-diklorofosforil-P-triklorofosfazen'in polimerizasyon tepkimesi sonucunda polidiklorofosfazen elde edilir.



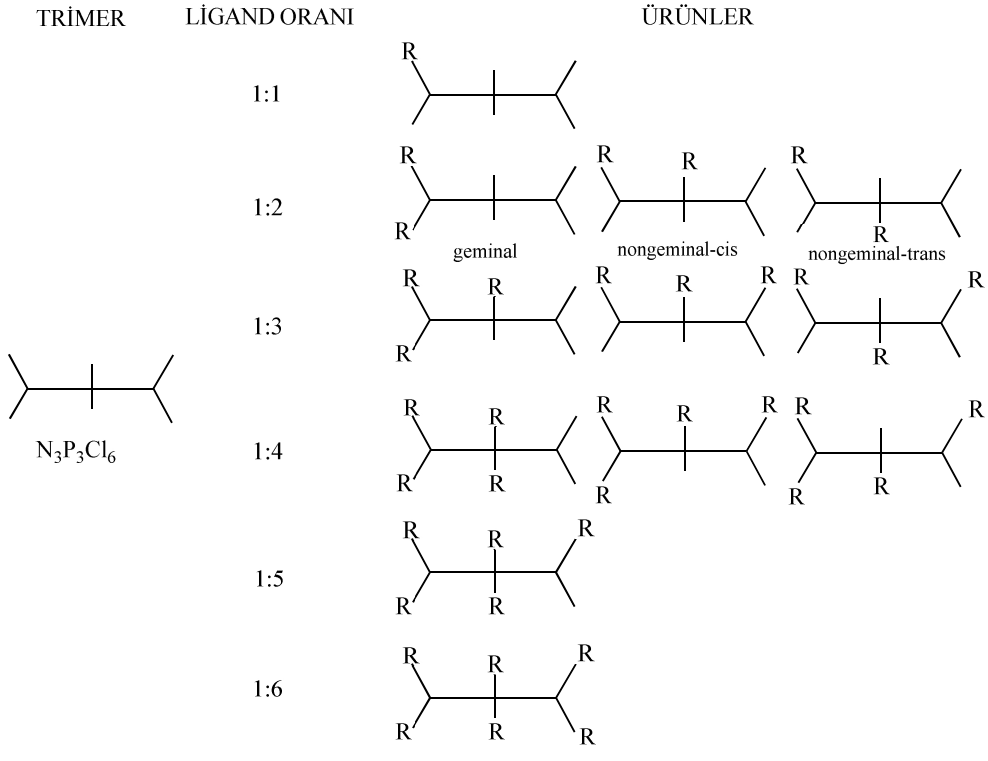
Şekil 2.14. Düz zincirli fosfazenden polimer sentezi.

Bu yöntemle yüksek verimle polimer elde etmek mümkündür. Viskozite kontrol edilerek polimerin mol kütlesi istenilen şekilde ayarlanabilir. Yer değiştiren gruplar R; prokain, dopamin, sülfodazin gibi biyolojik aktif gruplar, MeNH-, glukoz gibi suda çözünen gruplar, CF_3CH_2O-, C_6H_5O-, C_6H_5- gibi suya, kimyasal maddelere ve ısıya dayanıklı gruplar olabilir (Potin ve De Jaeger, 1991).

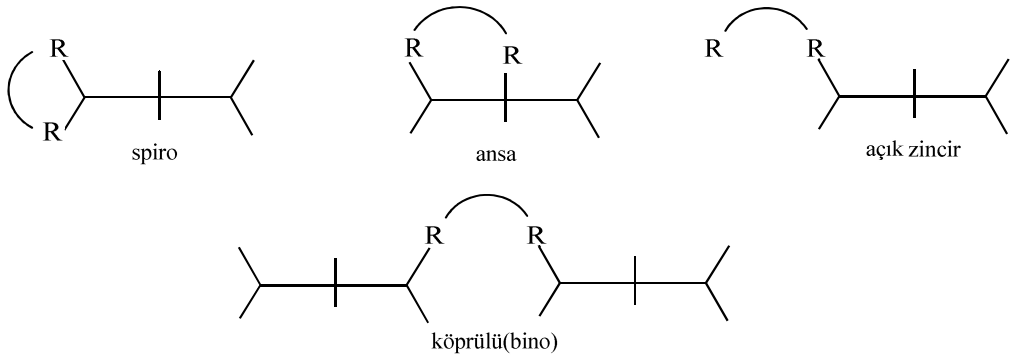
2.1.6. Fosfazen bileşiklerinin tepkimeleri

Fosfazen bileşiklerinin çeşitli ligantlarla verdiği tepkimelerde oluşacak ürün, ligant oranına ve ligantın fonksiyonel grup sayısına bağlıdır.

Siklofosfazatrien monofonksiyonlu ligantlarla tepkimeye girdiğinde ligant oranına göre mono-, di-, -tri ve daha fazla sübstitü ürünler verir. Disübstitüe ligantlar fosfazenlerle geminal, visinal, ya da geminal-visinal karışımı, difonksiyonlu ligantlarla tepkimeye girdiğinde ise dış halkalı (spiro ve ansa), köprülü (bino), açık zincirli ya da bunların karışımı ürünler verir. Fosfazen bileşiğinin mono- ve difonksiyonlu ligantlarla verdiği tepkimelerin genel şeması aşağıda gösterilmiştir.

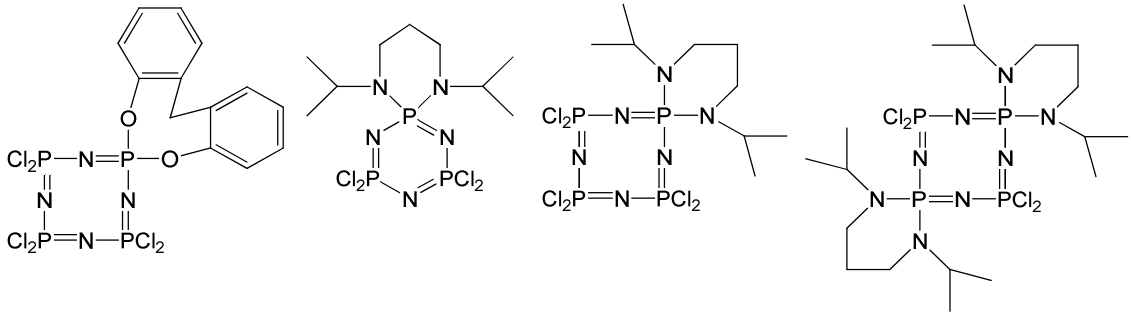


Şekil 2.15. Monofonksiyonlu ligantlı ürünlerin çubuk gösterimi.



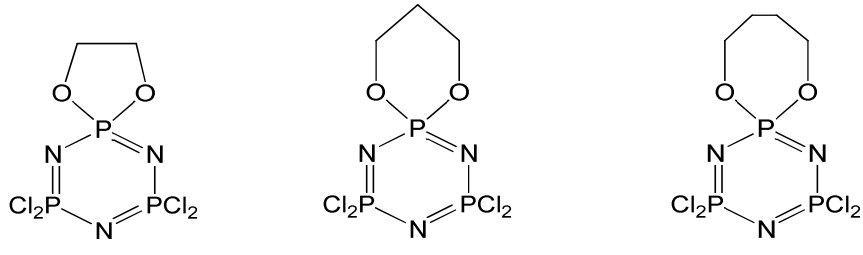
Şekil 2.16. Difonksiyonlu ligantlı ürünlerin çubuk gösterimi.

Literatürlerde fosfazen bileşiklerinin mono-, di-, tri-, tetra-,fonksiyonlarla verdiği tepkimelerde oluşan ürünler belirtilmiştir. Kumarswamy ve arkadaşlarının difonksiyonlu ligantlarla yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri fosfazen türevleri aşağıda gösterilmiştir (Kumarswamy vd., 1999)



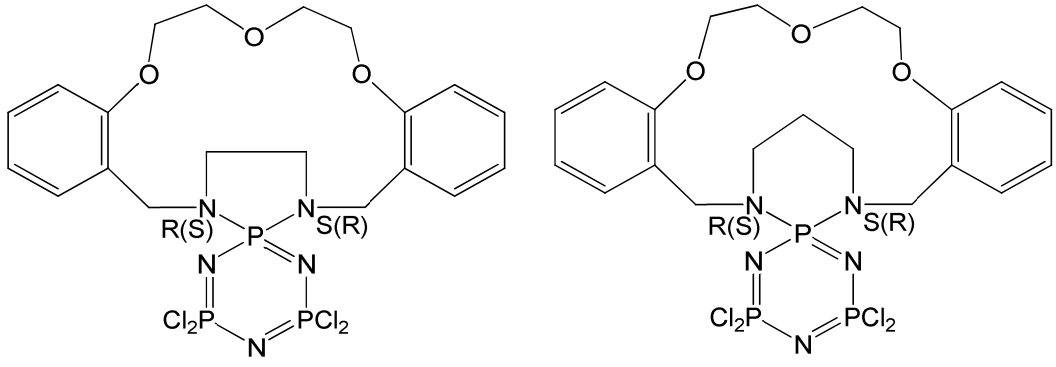
Şekil 2.17. Diol ve diaminlerle monospiro fosfazen türevleri.

Contractor ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda üç tip dioksialkan monospiro fosfazen bileşikleri elde etmişlerdir (Contractor vd., 1985).



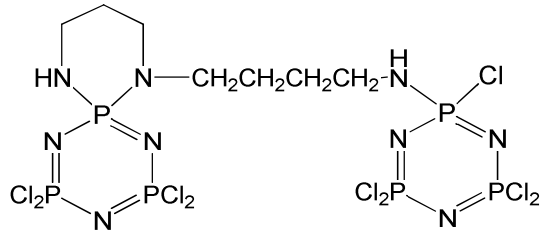
Şekil 2.18. Difonksiyonlu ligantlı dioksialkan monospiro fosfazen türevleri.

Bilge ve arkadaşları diaza-taç eterlerin fosfazen ile tepkimelerini incelemiş N-kiral merkezli spiro kripta fosfazen türevlerini elde etmişlerdir (Bilge vd., 2004).



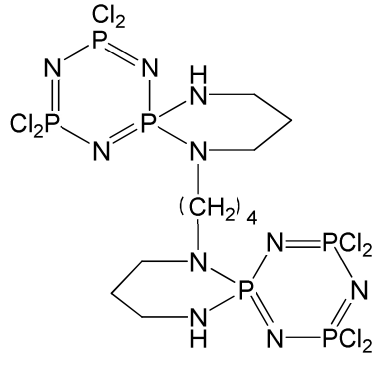
Şekil 2.19. N kiral merkezli fosfazen türevleri.

Trimerin trifonksiyonlu ve tetrafonksiyonlu ligantlar ile olan tepkimelerini inceleyen Labarre ve arkadaşları triamin, spermidinle olan çalışmalarında altı üyeli spiro halkalı ve köprülü tek ürün elde etmişlerdir (Labarre vd., 1984).



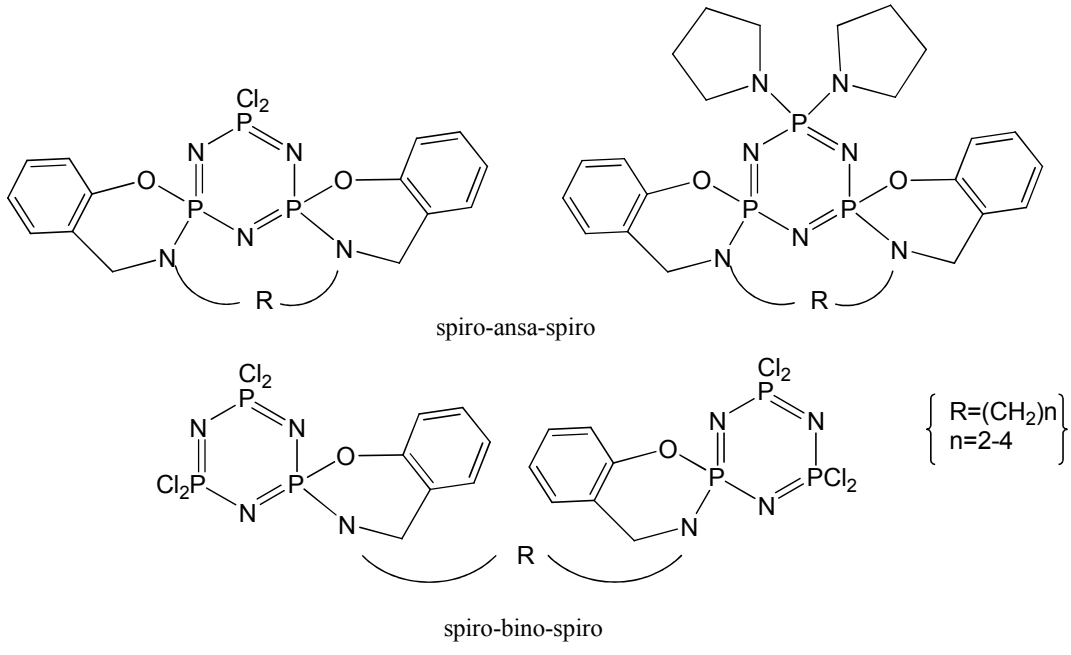
Şekil 2.20. Trifonksiyonlu ligantlı fosfazen türevi.

Tetraamin, spermin ile yaptıkları çalışmalarda ise altı üyeli spiro halkalı ve tetrametilen zincir köprülü tek ürün elde etmişlerdir (Coles vd., 2002).



Şekil 2.21. Tetrafonksiyonlu ligantlı fosfazen türevi.

Tetrafonksiyonlu aminopodandlarla çalışan Bilge ve arkadaşları spiro-ansa-spiro ve spiro-bino-spiro bileşiklerini incelemiş, yapılarını aydınlatmışlardır Bilge vd., 2004).

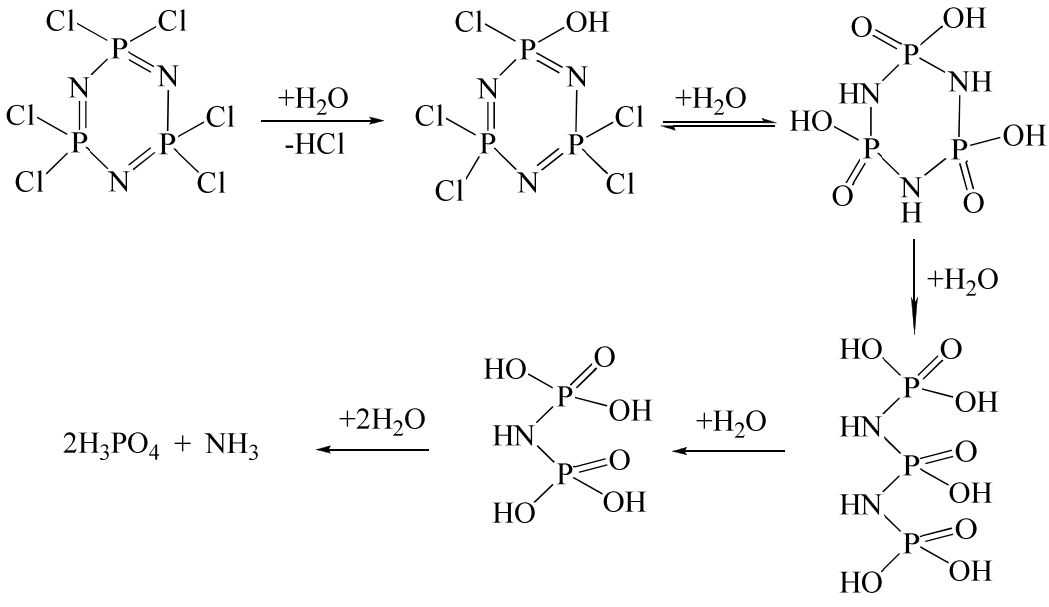


Şekil 2.22. spiro-ansa-spiro ve spiro-bino-spiro fosfazen türevleri.

2.1.6.1. Fosfazen bileşiklerinin hidroliz tepkimeleri

Trimer ve tetramerin hidroliz tepkimeleri ilk olarak 1890 yılında Stokes tarafından incelenmiştir. Halkalı ve polimerik fosfazenlerin hidrolitik davranışları bu bileşiklerin biyomedikal uygulamaları açısından önemlidir (Allcock ve Fuller, 1981). Halkalı ve polifosfazenlerde azot-fosfor bağları hidrolize karşı dayanıklıdır. Özellikle organofosfazenler $(N=PR_2)_n$, $[N=P(OR)_2]_n$, veya $[N=P(NHR)_2]_n$ hidrolize karşı çok kararlıdırlar. Fosfazenlerde hidrolize dayanıklılık yan grupların hidrolize gösterdikleri dayanıklılıkla artar.

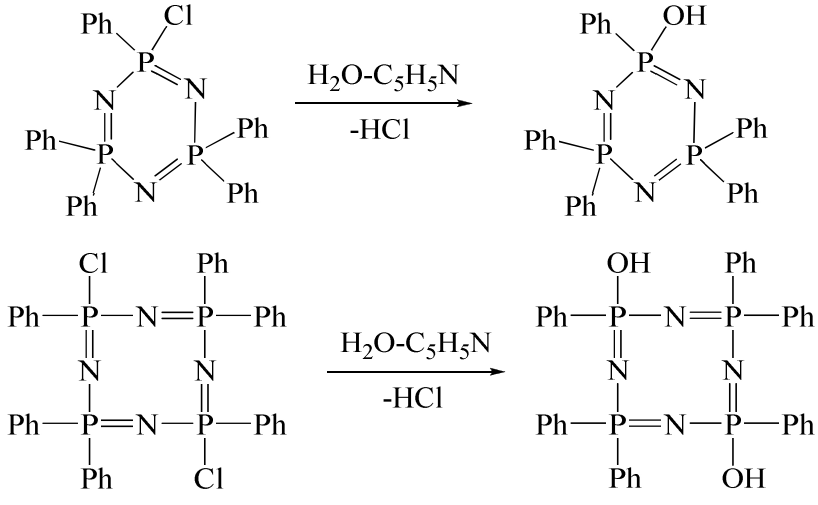
Halosiklofosfazenler asidik, bazik ve nötral çözeltilerde hızlı bir şekilde hidroliz olurlar. Hidroliz derecesi Br > Cl > F şeklindedir. Hidroliz sırasında önce hidroksifosfazen sonra ise tautomerleşme ile hidroksioksofosfazen oluşur. Hidroliz reaksiyonuna devam edildiğinde hızlı bir şekilde halka parçalanarak fosforik asit ve amonyak oluşur.



Şekil 2.23. Klorofosfazenlerin hidroliz mekanizması.

Tetramerik bileşikler trimerik olanlara göre 2-4 kat daha hızlı hidroliz olurlar. Fakat tetramerin hidrolizi sonucu oluşan hidroksioksofosfazen türevi $[(NH)_4P_4O_4(OH)_4]$ trimerin hidrolizi sonucu oluşan $(NH)_3P_3O_3(OH)_3$ türevinden daha kararlıdır (Krishnamurthy vd., 1978).

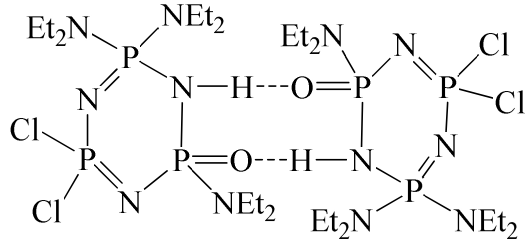
Organosiklotrifosfazenlerin hidrolizi de benzer tepkimelerle gerçekleştirilir. Pentafenilklorosiklofosfazen ve visinal hekzafenildiklorosiklotetrafosfazen bileşiklerinin piridin/su karışımıyla hidrolizi aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.24. Organosiklo-tri ve tetra fosfazenlerin hidroliz tepkimeleri.

Pentafenilklorosiklofosfazen bileşiğinin hidroliz tepkimesinin kinetiği incelenmiş, suyun konsantrasyonunun tepkime hızına etki etmediği ancak piridin konsantrasyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Önerilen mekanizmada piridin ve fosfor arasında iyonik bir etkileşim olmakta daha sonra da hidroliz tepkimesi gerçekleşmektedir (Schmulbach ve Miller, 1968).

$N_3P_3Cl_6$'nın dietil amin ile sulu benzendeki tepkimesinde $HN_3P_3OCl_2(NEt_2)_3$ bileşiğinin hidrojen bağları ile dimerleşerek katı bir bileşik oluşturduğu belirtilmiştir



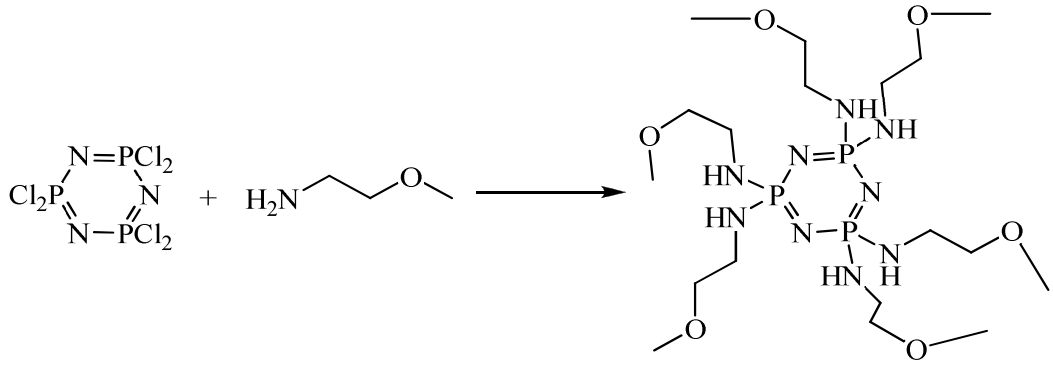
Şekil 2.25. Hidroliz bileşiklerinin dimerik yapısı.

Klorların tamamının yer değiştiği alkil, aril, alkoksi, ariloksi ve aminofosfazen türevleri genel olarak hidrolize karşı dayanıklıdırlar. Bunun yanı sıra aminofosfazen türevlerinden hekzakis(imidizol)siklotrifosfazen bileşiğinin sulu THF ortamında hızlı bir şekilde hidroliz olduğu belirtilmiştir (Allcock ve Fuller, 1981).

2.1.6.2. Fosfazen bileşiklerinin aminoliz tepkimeleri

$N_3P_3Cl_6$, $N_4P_4Cl_8$ ve $Cl_3P{=}N\text{-}P(O)Cl_2$ gibi fosfazenlerin çeşitli primer ve sekonder aminlerle tepkimeleri üzerinde çalışmalar yapılmış (Kılıç ve Shaw, 1991), bazı bileşiklerin katı hal yapısı X-ışınları kristallografisi yöntemi ile incelenmiştir. Bu çalışmalarda geminal ve visinal ürünlerin yapıları aydınlatılmıştır (Kılıç vd.,1994).

Gilmartin ve arkadaşları fosfazenin aminoliz tepkimelerini incelemiş ve elde ettikleri ürünün yüksek sıcaklığa dayanıklı koruyucu kaplama olarak kullanıldığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, toluen ve trietilamin ortamında 2-metoksietilamin bileşiğini fosfazene 96 saat boyunca geri yıkama ile bağlayarak %81.3 verimle ürün elde edilmiş ve yapısı NMR spektroskopi yöntemi ile aydınlatılmıştır (Gilmartin, 2011).

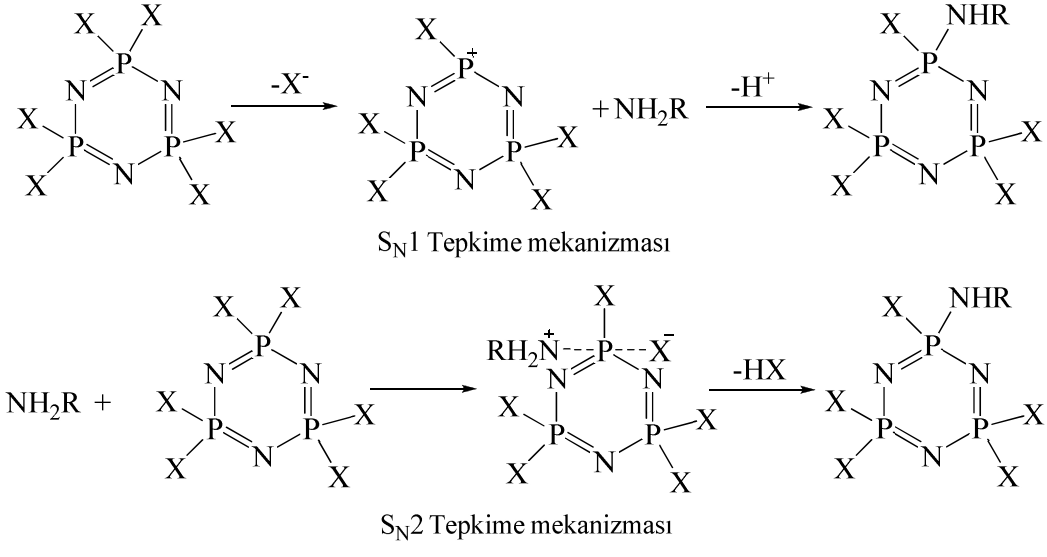


Şekil 2.26. Siklotrifosfazenin 2-metoksietilamin ile tepkimesi.

Aminofosfazenler, primer ve sekonder aminlerin halofosfazenler ile tepkimelerinden HX çıkması sonucu oluşur. Aminin aşırısı (trietilamin ve piridin gibi) çıkan HX' in tutulması için kullanılır (Fiestel ve Moeller, 1967).

Klorofosfazenlerin aminoliz tepkimeleri dietileter, benzen, toluen, asetonitril, tetrahidrofuran gibi organik çözücülerde yapılabilir. Sulu ortamda kullanılan maddelerin veya ürünlerin hidroliz olma ihtimali yüksek olduğu için genellikle su ve nem ortamındaki tepkimelerden kaçınılmıştır (John vd., 1961).

Halkalı ve düz zincirli fosfazenlerin klor atomları, aminlerle monomoleküler (S_N1) ve bimoleküler (S_N2) tepkime mekanizmaları sonucunda yer değiştirerek aminofosfazen türevleri meydana getirirler. Tepkimede her iki mekanizma da rol oynayabilir (Allcock, 1972, Lensink vd., 1984).

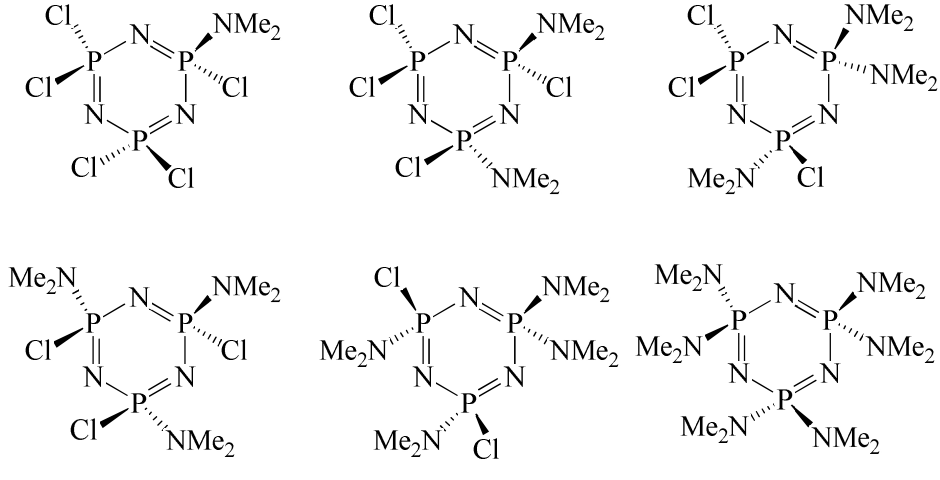


Şekil 2.27. S_N1 ve S_N2 tepkime mekanizmaları.

Aminlerin elektron salma gücü, sterikliği aminler ile halojenlerin nasıl bir değişim yapacağını belirler. Birçok sekonder amin (dietilamin, pirolidin) ve metilamin gibi bazik karakteri kuvvetli primer aminlerin visinal ürünler; amonyak ve t-bütilaminin geminal ürünler; etilamin, izopropilamin, benzilamin ve N-metilanilinin hem geminal hem de visinal ürünler verdiği gözlenmiştir (Lensink vd., 1984).

Dallanmamış alkil aminler trimer ile tepkime vermeye yatkındırlar. Oda sıcaklığının altında bile metilamin hızlı bir şekilde tepkime verir. Dört mol metilaminle yapılan tepkimelerde $N_3P_3Cl_4(NHMe)_2$'nin üç izomeri elde edilmiştir. Bu izomerlerin geminal (EN:128^oC), visinal-trans (EN:103^oC) ve visinal-cis (EN:149^oC) bileşikleri olduğu tespit edilmiştir. n-propilamin, n-bütilamin, n-pentilamin ve n-hekzilamin de aynı şekilde hızlı tepkime verirler (Keat ve Shaw, 1968). İzopropilamin, izobütilamin, sekonder bütilamin ve siklohekzilamin gibi dallanmış primer alkilaminlerin de trimerle olan tepkimelerinde mono-, di-, tetra- ve hekzesübstitüe ürünler meydana gelmiştir (Das vd., 1967).

Çeşitli sekonder aminlerle trimerin tepkimeleri sonucu visinal sübstitüsyon ürünleri elde edilmiştir. Bu tepkimeler stereo ve regio selektiftir (Keat ve Shaw, 1968). Dimetilaminle olan tepkimelerin diğer aminlerle olan tepkimelere göre daha anlaşılır olması tepkime basamaklarının karakterize edilebilmeleri açısından önemlidir. Trimerin bir mol dimetilaminle tepkimesi sonucu mono(dimetilamino)pentaklorosiklotrifosfazen, iki mol dimetilaminle tepkimesi sonucunda trans-visinal, üç mol dimetilaminle tepkimesi sonucunda ise trans-visinal ve geminal tris(dimetilamino) ürünleri, tepkime şartları ayarlandığında da tetra ve hekza metil türevleri elde edilmiştir.



Şekil 2.28. Trimerin sekonder aminlerle tepkimelerinden oluşan bileşikler.

Tris sübstitüentin bağlanmasında geminal ürünler oluşmasına rağmen dimetilaminle olan tepkimede visinal ürünler elde edilmiştir. Dimetil grubunun indüktif etkisinden dolayı fosfor atomuna elektron akımı olmakta ve aynı fosfor atomuna ikinci bir ligantın bağlanması zorlaşmaktadır.

Pentakisaminomonoklorosiklotrifosfazen ($[N_3P_3(NRR')_5Cl]$) türevleri çok nadir olarak bulunur, hatta bu türde primeramino grubu bulunduran bileşikler izole edilememiştir. Bağlı olan amin grubundan elektron salınması sonucu klor iyonlaşır ve S_N1 mekanizması üzerinden kolayca değişim gerçekleşerek hekzaamino türevine dönüşür (Krishnamurthy vd., 1978).

Disiklohekzilamin, dibenzilamin gibi sterik aminler ve kuvvetli elektron salıcı aminlerin fosfazen ile tepkimelerinde geminal ürün oluşması mümkün değildir (Allen, 1991). Tetramer ve daha büyük halkalı fosfazenlerin aminoliz tepkimeleri üzerindeki çalışmalar trimerle yapılan çalışmalara göre daha azdır. Tetramerin halka büyüklüğünün konformasyonunun trimerinkinden farklı olmasından dolayı tepkimeleri daha hızlı ve izomer sayısı daha fazladır.

Fosfazenlerin aminoliz tepkimelerinde çözücünün etkisi kesin olarak anlaşılamamıştır. Ancak çözücü değiştirilerek izomer miktarı arttırılabilir ya da azaltılabilir. Örneğin tetramerin t-bütilamin ile tepkimesinden (1:4 mol oranı) 2,4-izomer seçimli olarak oluşur. Asetonitrilde ise 2,6-izomer ana üründür (Krishnamurthy vd., 1978). Aminoliz tepkimeleri için tepkime sonucu oluşan aminofosfazen türevini çözen, tepkime sırasında oluşan amin tuzunu çözmeyen çözücüler idealdir.

Klorofosfazenlerin yer değiştirme tepkimeleri yüksek sıcaklıkta hızlanır ve değişen klor sayısı artar. Tepkimenin kontrollü bir şekilde yürümesi için düşük sıcaklıklarda tepkime başlatılarak sıcaklık yavaş yavaş yükseltilir (Özgüç, 2005).

2.1.6.3. Fosfazen bileşiklerinin alkoksit ve fenoksitlerle tepkimeleri

Siklohalofosfazenlerin alkol, fenol, diol vb. nükleofiller ile tepkimeleri fosfazen kimyasında en çok çalışılan tepkime türlerinden birisi olmuştur. Fosfazenlerin alkoksit ve ariloksitlerin tuzları ile tepkimesinde klor grupları –OR grupları ile yer değiştirerek organo-sübstitüe fosfazen bileşiklerini oluştururlar. Birçok tepkimede serbest alkollerin

veya fenollerin sodyum tuzları hazırlanır. Tepkime ortamında sodyum klorür oluşur. (Kumar vd., 1983). Serbest alkol veya fenol kullanıldığında oluşan hidrohalojenürleri uzaklaştırıp tepkimenin aktifliğini arttırıcı trietilamin veya sodyum karbonat gibi maddeler kullanılır. Bu yollarla birçok fosfazen türevi elde edilmiştir. tepkimeler genel olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir (Allcock, 1972).

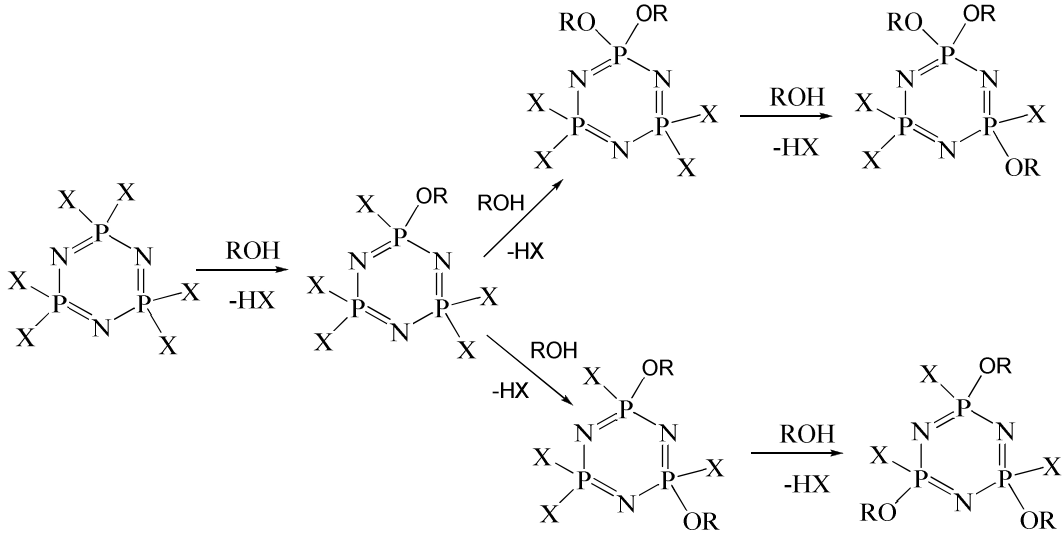
$$2nROH + (NPX_2)_n \longrightarrow [NP(OR)_2]_n + 2nHX$$

$$2nRONa + (NPX_2)_n \longrightarrow [NP(OR)_2]_n + 2nNaX$$

$$6ROH + (NPCl_2)_3 + 6Na_2CO_3 \longrightarrow [NP(OR)_2]_3 + 2NaCl + 6NaHCO_3$$

Tepkime sonucunda oluşan ürünler genelde katıdır ve bu ürünler termal ve hidrolitik kararlılık gösterirler.

Trimerin dallanmamış alkoksi gruplarıyla yer değiştirme tepkimeleri kolayca meydana gelirken, izopropoksit veya fenoksitlerle olan tepkimelerinde daha etkin şartlar gerekmektedir. Trimerin fenoksitlerle tepkimelerinde geminal ve visinal (cis, trans izomer) ürünler elde edilmiştir.



Şekil 2.29. Trimerin fenoliz tepkimeleri oluşan bileşikler.

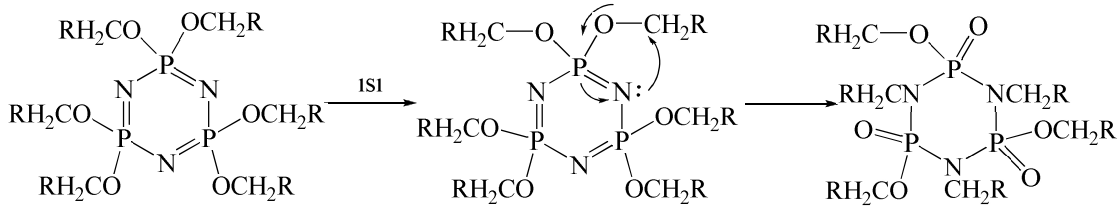
Fosfazenlerin alkoksitlerle olan tepkimelerinde fosfazenlere bağlı olan gruplar, türlerine göre farklı etki gösterirler. Örneğin geminal $N_3P_3Cl_4Ph_2$ ve geminal $N_3P_3Cl_2Ph_4$ bileşiklerinin metoksit, etoksit ve n-propoksit ile tepkimelerinden

sübstitüsyon derecesinin $N_3P_3Cl_6 > N_3P_3Cl_4Ph_2 > N_3P_3Cl_2Ph_4$ şeklinde olduğu ve fenil gruplarının komşu fosfor atomlarının tepkime verme gücünü azalttığı tespit edilmiştir (Fitzsimmon vd., 1967). 2,4-diamino-2,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen bileşiğinin trifloro etanol ile tepkimesinde ise bir, iki, üç ve dört klor atomunun da yer değiştirdiği bileşikler izole edilmiş ve amin gruplarının önemli bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Lenton ve Levis, 1966).

Trimer, tetramer, diğer oligomerler ve polimerlerin yer değiştirme tepkimelerinin içerisinde en kolay olanı trimerin tepkimeleridir. Örneğin, trimerin bazik ortamda katekol ile tepkimesinden spirosiklotrifosfazen bileşiği kolayca elde edilebilirken, tetramerde oldukça kritik şartlarda izole edilebilmiş polimerin tepkimesi sonucu ise parçalanmanın olduğu gözlenmiştir (Allcock, 1972).

Fosfazenlerin alkoksitlerle olan yer değiştirme tepkimelerinde dietileter, benzen, toluen, ksilen, tetrahidrofuran veya yer değiştirme için katılan alkolün fazlası kullanılabilir. Fosfor-halojen bağlarının hidroliz olmaması için çözücü kuru olmalıdır. Ayrıca seçilen çözücü tepkimede oluşan tuzu da çözmemelidir. Çözücü seçimindeki diğer önemli nokta çözücünün polaritesidir. Çözücünün polaritesi tepkime hızı ve mekanizması üzerinde etkilidir. Polar çözücüler alkoksit veya ariloksit iyonlarının iyonizasyonunu kolaylaştırdığı için tepkime hızını arttırır. Genel olarak yer değiştirme derecesi dimetilformamit > tetrahidrofuran > benzen > dietileter şeklindedir.

Alkoksi fosfazen türevleri yalnız ya da bir alkil halojenür varlığında ısıtıldıklarında molekül içi göçme tepkimeleri sonucu oksosiklofosfazenlere dönüşürler. Bu tepkimelerin halka azotunun alkoksi grubunun α karbonuna molekül içi veya moleküller arası etkisi ile oluştuğuna inanılır (Allcock, 1972).

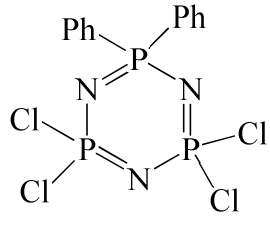


Şekil 2.30. Alkoksi fosfazenlerin tautomerleşme tepkimeleri.

-OR grubunun metoksi ve etoksi olduğu durumda tepkimeler oda sıcaklığında bile gerçekleşmektedir. Trimerin sodyum ariloksitler ile tepkimelerinde monosiklik bileşiklerin yanında bisiklik yapıda bileşiklerin oluştuğu belirtilmiştir (Kılıç vd., 1996).

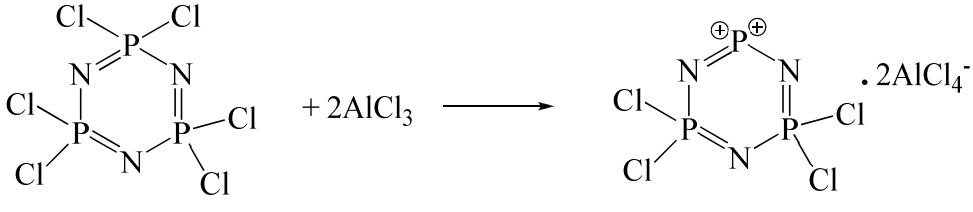
2.1.6.4. Fosfazen bileşiklerinin Friedel-Crafts tepkimeleri

Halosiklofosfazenler alüminyum klorür varlığında arillenebilirler. Literatürlerde bu yöntemle alkilleme tepkimeleri belirtilmemiştir (Allcock, 1972). Trimerin benzende alüminyum klorür ile tepkimesinden ilk fenil bileşiği olan 2,2-difenil-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen elde edilmiştir. İki fenil grubundan daha fazla fenilin bağlanması için tepkimenin daha yüksek kaynama noktasına sahip çözücüde ve uzun sürede gerçekleşmesi gerektiği ileri sürülmüş, alüminyum klorürün fazla miktarda kullanılmasının verimi arttırıcı yönde bir rolü olmadığı bulunmuştur.



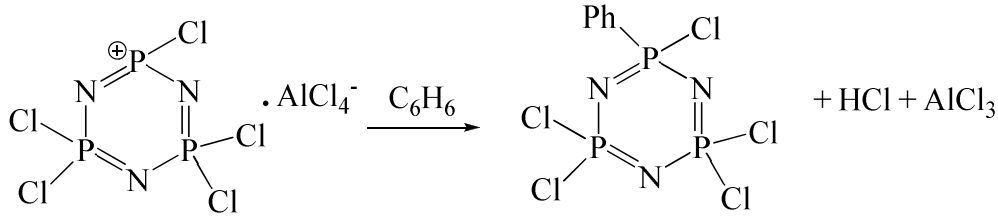
Şekil 2.31. 2,2-difenil-4,4,6,6-tetraklorosiklotrifosfazen.

Friedel-Crafts tepkimelerinin $(N_3P_3Cl_5)^+(AlCl_4)^-$ iyonik kompleks oluşumunu takip eden fosfazenyum katyonu tarafından aromatik moleküle elektrofilik bağlanma sonucu olduğu düşünülmektedir. $AlCl_3$ bu tepkimenin temel bileşenidir. Katalizör fosfazenden klor iyonunun ayrılmasını kolaylaştırarak elektrofilik birim oluşmasını sağlar. Tepkimenin mekanizması hakkında bilim adamları iki öneri sunmuşlardır. Birincisi, çift iyonize olmuş fosfazenyum yapısının ($N_3P_3Cl_4.2AlCl_4$) ara ürün olmasıdır.



Şekil 2.32. Çift iyonize olmuş fosfazenyumun oluşumu.

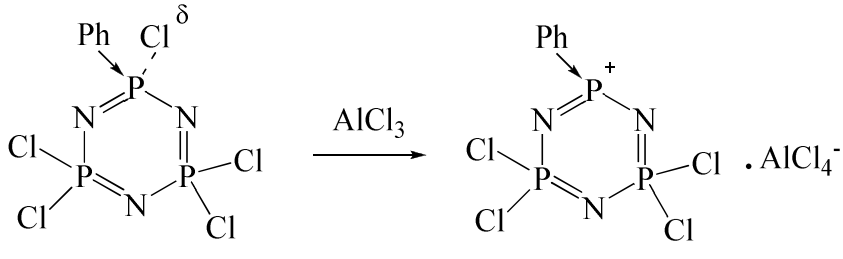
Diğeri ise yalnızca bir klor iyonunun ayrılması ile (+1) yüklü fosfazenyum iyonu oluşarak aromatik moleküle etki etmesi ve HCl ile $AlCl_3$'ün oluşmasıdır



Şekil 2.33. Fosfazenyum tuzundan fenil türevinin oluşumu.

Fosfazen halkasının elektronik yapısından dolayı tepkimeler yavaş olmaktadır. Azot üzerindeki ortaklanmamış elektronlar fosfor üzerindeki pozitif yük yoğunluğunu azaltmakta ve tepkime hızını düşürmektedir.

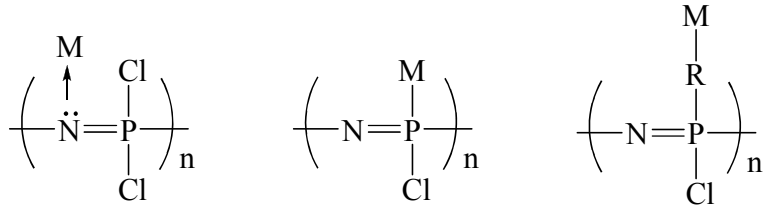
Friedel-Crafts tepkimelerinde yer değiştirme genellikle geminal yolla yürümektedir. Ph-P-Cl grubundaki bir fenilin, Cl-P-Cl grubundaki bir klora göre ardışık fenilleme tepkimesinin hızında arttırıcı etkisi daha büyüktür. Bu da elektron sağlayan fenil grubuna bağlı geminal P-Cl grubundaki klor atomunun ayrılıp, bağlanmanın bu fosfor atomu üzerinden gerçekleşmesini sağlar (Shaw vd., 1962).



Şekil 2.34. Friedel-Crafts tepkimelerinin mekanizması.

2.1.6.5. Fosfazen bileşiklerinin kompleksleşme tepkimeleri

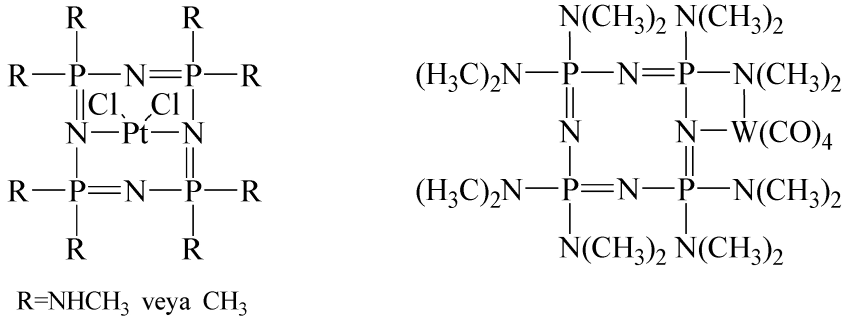
Fosfazen bileşiklerinin geçiş metalleri ile oluşturduğu kompleks bileşikler metalofosfazen olarak adlandırılır. Halkalı fosfazen bileşikleri geçiş metalleri ile halka azotundan, fosforundan ya da halka dışı donör atom üzerinden koordine olarak üç farklı şekilde kompleks bileşik oluşturabilirler.



Şekil 2.35. Fosfazenlerin oluşturabileceği kompleks bileşik türleri.

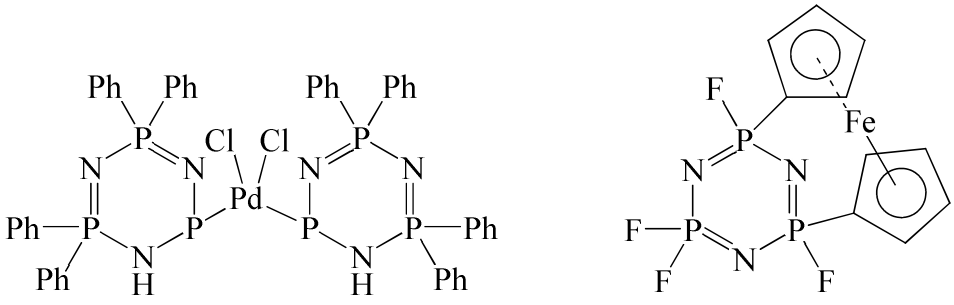
Halka azotu uygun lewis asidi ile lewis bazı gibi davranarak kompleks oluşturur. Halka azotunun bazlık karakteri fosfor atomuna bağlı olan grupların elektronegativitesine bağlı olarak değişir. Ayrıca halka büyüdükçe esnekliği artacağından, tetramer geçiş metalleri ile trimere göre daha iyi tepkime verir. Flor, trifloroetoksi gibi elektron çekici gruplar halka azotunun bazikliğini azaltır.

Alkilamin ve metil gibi elektron salıcı gruplar ise halka azotunun bazikliğini arttırır ve bunun sonucu halka azotu proton, alkil katyonu ya da geçiş metali bağlayabilir. Literatürlerde bu tür bileşiklerin metal klorürler ve karbonilleri ile elde edildiği belirtilmiştir. Karbonil komplekslerinde fosfazen bir sübstitüe grubun azotu ve bir iskelet azotu ile iki dişli ligand olarak davranır.



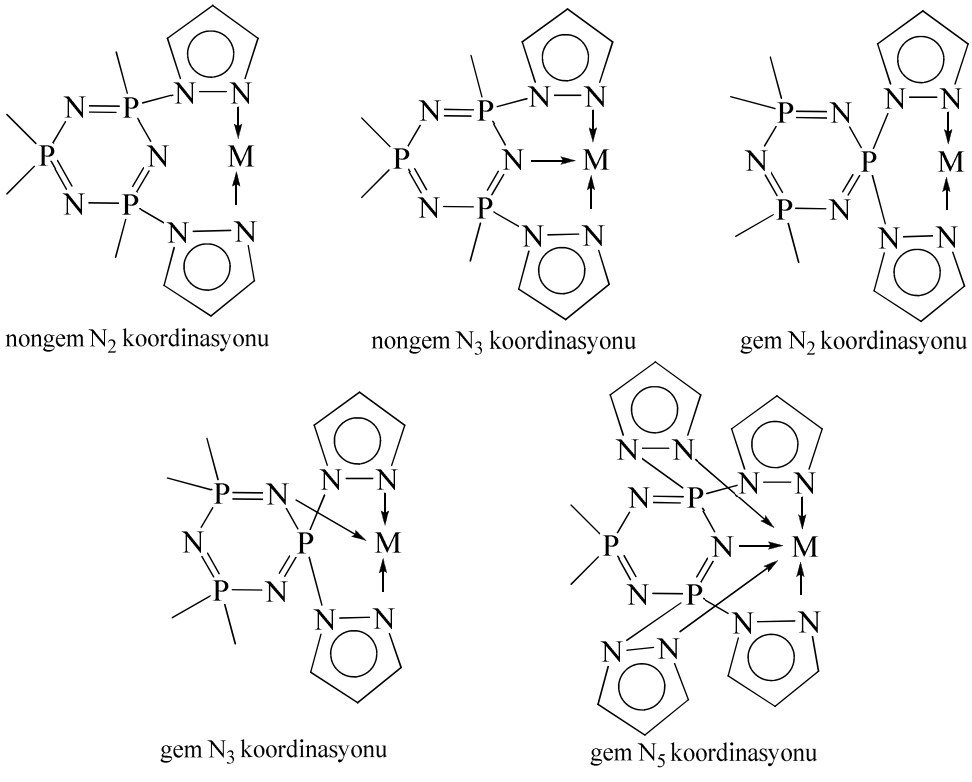
Şekil 2.36. Halka azotunun koordinasyonu sonucu oluşan kompleks bileşik türleri.

Halkadaki fosfor atomu kovalent ya da koordinasyon bağı yaparak metal bağlayabilir. Fosfor-metal kovalent bağları organometalik nükleofiller ile fosfazen halojenlerinin değişimi ile gerçekleşir (Chandrasekhar ve Nagendran, 2001).



Şekil 2.37. Halka fosforunun koordinasyonu sonucu oluşan kompleks bileşik türleri.

Fosfazen bileşikleri, sübstitüe gruplardaki azot atomlarından çok değişik yapıda ve farklı özelliklere sahip kompleksler verebilirler. Örneğin halkalı ve polimerik yapıdaki fosfazenlere tiyoeter grupları bağlanarak bu bileşiklerin Cd, Hg ve Ag gibi ağır metallerin tutulması için uygun bileşikler olabileceği belirtilmiştir (Diefenbach vd., 2000). Ayrıca pirazol ve türevleri ile yapılan çalışmalarda beş farklı türde kompleksin oluştuğu da belirtilmiştir (Chandrasekhar ve Nagendran, 2001).



Şekil 2.38. Pirazol türevlerinin koordinasyon şekilleri.

Fosfazen ile polieterlerin tepkimelerinden P-pivot türü lariat eter bileşikleri elde edilerek K^+, Na^+ ve Ag^+ iyonları ile kompleks bileşikler hazırlanmış, gümüşün hem fosfor hem de oksijenlerden koordine olduğu, potasyum ve sodyumun ise sadece oksijenlerden koordine olduğu bulunmuştur (Brandt vd., 2001).

2.1.7. Fosfazen bileşiklerinin uygulama alanları

Halkalı ve polimerik fosfazenler temel ve uygulamalı bilimlerde ilgi çekici bileşikler olmuşlardır (Jaeger ve Gleria, 1998). Bağlanan ligantlara göre değişik özellikler gösteren fosfazenler çok çeşitli alanlarda kullanılabilirler.

Sıvı kristal özelliği; Sıvı kristal maddeler, mekanik ve ısı özellikleri yüksek, sert polimerik zincirlerden oluşurlar. Hesap makineleri, telefon, saat gibi elektronik sanayisinde kullanılmaktadırlar (MEGEP). Polifosfazenler bu maddelerin yapımında siklofosfazenlere göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Kim ve Allcock, 1987).

Gaz geçirgenliği özelliği; İçerisinde çeşitli gazların bulunduğu bir sistemden istenilen bir gazın seçimli olarak ayrılmasında fosfazen türevlerinden yapılmış membranların kullanımı yaygın olarak araştırılmış, çalışmalar sırasında oksijen, azot, karbondioksit, metan, karbonmonoksit gazları kullanılmıştır (Allcock vd., 1993).

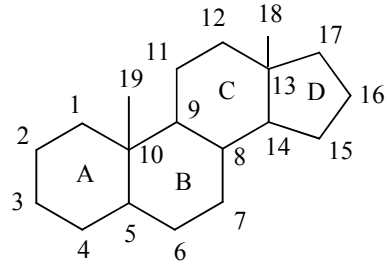
Gaz sensör özelliği; Fosfazen polimer filmleri oksijen gazı (Manners, 1996) ve nem için sensör özellik gösterirler (Zerbi, 1996).

Tıbbi uygulama alanları; İlaç salınım sürelerinin ayarlanmasında (Calicati vd., 1994), biyolojik aktiviteye sahip, antibakteriyel özellik gösteren (Allcock vd., 1992), cerrahi dikiş ipliği (Ruiz vd., 1993), diş dolgu maddesi olarak kullanılan pek çok fosfazen türevi sentezlenmiştir. Ayrıca fosfazen türevlerinin yüksek oksijen geçirgenliği ve yüksek refraktif indekse sahip olmalarından dolayı kontak lenslerin yapımında, biyo uyumluluğu sağlayıcı özelliğinden dolayı da organ nakillerinde (Langone vd., 1995) ve suni kemik yapımında (Lakshmi vd., 2003, Bernheim vd., 1999) kullanılmaktadır.

Yüksek sıcaklıktaki kullanım alanları; Fosfor-azot sinerjisinden dolayı sıcağa ve yanmaya karşı dirençli fosfazen türevleri sentezlenmiştir (Walker, 1972). Fosfazenlerin bu direncinden yola çıkarak yağlama maddesi olarak kullanılmışlardır Akışkan olan bu madde kumaşa, koruyucu ve alev geciktirici olarak ilave edilir (Jiaa ve Liu, 1999).

2.2. Steroidler

Steroidler, benzer fonksiyonlar gösterdiği için lipitler grubuna girer. Ortak yapıları steran halkası adı verilen üç tanesi altılı, bir tanesi beşli olan dört halkalı bir sistemdir. Siklopentanoperhidrofenantren halkası olarak bilinen steran sisteminde halkalar A, B, C ve D harfleri ile simgelenmektedir. Steran halka sisteminde yer alan 17 karbon atomunun her birinin ayrı bir numarası bulunmaktadır. Halka düzleminin üstünde β konumunda yer alan gruplar düz çizgi ile, altında α konumunda yer alan gruplar ise kesik çizgi ile gösterilmektedirler (Toklugil vd., 1997).



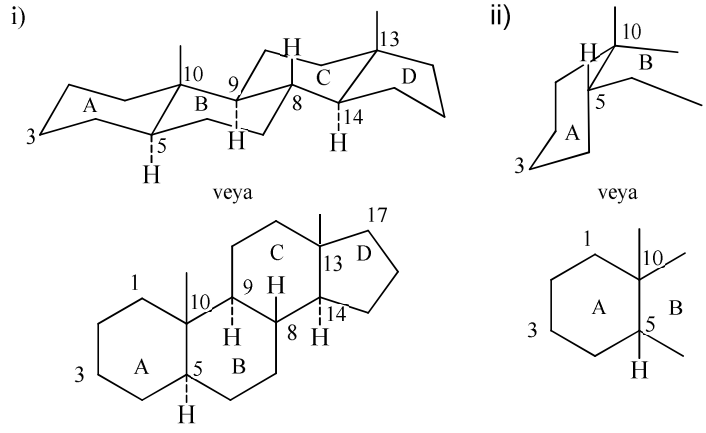
Şekil 2.39. Steran halkasının yapısı.

Steroidlerin hepsinin 3. karbon atomunda, hidroksil veya karbonil grubu bulunmaktadır. Daima β konumunda 10. ve 13. karbonlara eklenen metil grupları sırasıyla 19. ve 18. karbonları oluşturmaktadır. Bazı steroidlerin 11. karbonunda karbonil veya hidroksil grubu yer almaktadır. Bu sınıfta yer alan bileşiklerin 17. karbonunda 2-10 karbondan oluşan bir yan zincir veya sadece hidroksil ya da karbonil bulunmaktadır. 10. karbondaki metil grubu ile aynı tarafta bulunan sübstitüentler cis konumunda olup β veya düz çizgi ile ters yönde bulunanlar ise trans konumunda olup α veya kesikli çizgi ile gösterilmektedirler (Imai, 1976). Steroid halka sistemini oluşturan altı karbonlu halkalardan her biri üçüncü boyutta koltuk veya kayık şeklinde bulunabilmektedir. Doğal olarak bulunan steroidlerde, bütün halkalar daha dengeli bir yapı olan koltuk yapısal şeklindedir.



Şekil 2.40. Steroid halka sisteminin stereoizomerleri.

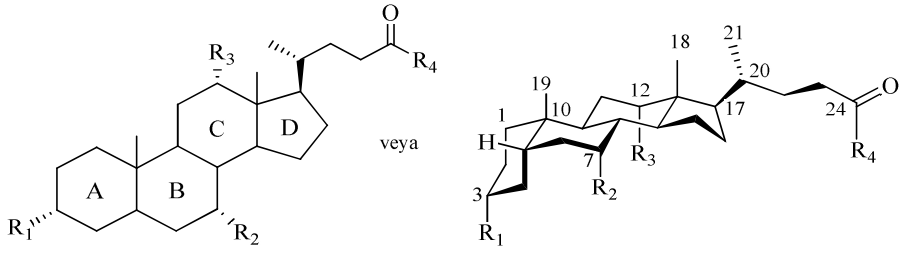
Birbirleri ile bitişik olan halkalar cis veya trans konumunda olabilmektedirler. Doğal steroidlerde A ve B halkaları cis veya trans, B ve C halkaları trans, C ile D halkaları ise trans durumundadırlar.



Şekil 2.41. Genel steroid yapısı; i) Komşu halkalar arasında hepsi trans konumundadır. ii) A ve B halkaları cis konumundadır.

2.2.1. Safra asitleri

Safra asitleri, fosfolipitlerle misel oluşturarak kolestrol ve yağların çözünmesini sağlayan kolestrol türevi amfifillerdir (Mukhopadhyay ve Maitra, 2004). Safra asitleri 24 karbon içerirler, ayrıca yapılarındaki steran halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu ve karboksil grubuyla sonlanan bir yan zincir bulunur. Steran halkasındaki A ve B halkaları cis durumundadır. Karboksil grubunun pKa'sı yaklaşık olarak 6 civarındadır. Bu yüzden fizyolojik pH'da tam olarak iyonize olmaz. Tüm hidroksil grupları α (halka düzleminin altında) konumunda, metil grupları ise β (halka düzleminin üzerinde) konumundadırlar. Bu yüzden moleküller hem polar hem de apolar bir yüze sahip olup amfifilik özellik gösterirler (Toklugil vd., 1997).



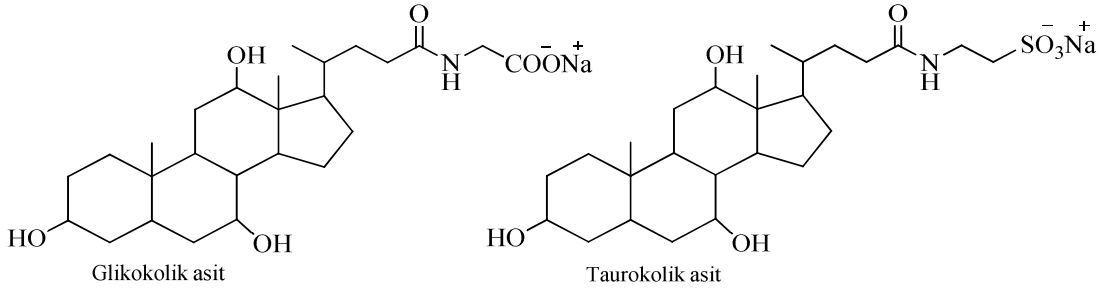
Şekil 2.42. Safra asitlerinin genel yapısı.

Primer safra asitleri, sterol çekirdeğinin yan zinciri olan izopropil grubundan bazı grupların ayrılması ve birkaç hidroksilasyonun meydana gelmesi ile oluşurlar. Primer safra asitlerinin en yaygın olanı kolik ve kenodeoksikolik asittir. Bu bileşiklerdeki birkaç değişiklik ile sekonder safra asitleri elde edilir. Bunlara örnek olarak deoksikolik asit ve lithokolik asidi verilebilir (Kolancı, 2004).

Tablo 2.1. Safra asitlerinin türevleri.

		R^1	R^2	R^3	R^4
primer safra asileri	kolanik asit	H	H	H	H
	kolik asit	OH	OH	OH	OH
	kenodeoksikolik asit	OH	OH	H	OH
sekonder safra asitleri	deoksikolik asit	OH	H	OH	OH
	litokolik asit	OH	H	H	OH
	glikolan	OH	OH	OH	$NHCH_2CO_2^-$
	taurokolan	OH	OH	OH	$NHCH_2CH_2SO_3^-$

Safra asitleri, insan safrasında serbest halde bulunmazlar. Glisin konjugelerinin veya bir sistein türevi olan taurin konjugelerinin sodyum tuzları şeklinde bulunurlar (Mukhopadhyay ve Maitra, 2004).



Glikokolik asit Taurokolik asit

Şekil 2.43. Glisin ve taurin konjugelerinin sodyum tuzları.

Safra asitleri apolar yapılara moleküller arası kuvvetlerle bağlanarak yüzey gerilimini azaltmasının yanı sıra üzerindeki değişik fonksiyonel gruplar sayesinde çeşitli tepkimeler verir. Örneğin karboksilik asit grubu esterleştirilebilir, amitleştirilebilir veya indirgenebilirler. Hidroksil gruplarının oksidasyona karşı reaktivitesi 7-OH>12-OH>3-OH ve 6-OH>3-OH şeklindedir. Asetilasyon hidroliz ile karşılaştırıldığında indirgenme sırası 3-OH>7-OH>12-OH şeklinde olmaktadır (Gao ve Dias, 1997).

Safra pigmentleri, proteinler, kolesterol, fosfolipidler ve α-safra asitleri gibi çözünmeyen bileşiklerden ve sudan oluşan safra idrar kesesinde toplanmak yerine yemek alımından sonra ince bağırsağa boşalan safra kesesinde depolanır. İnsanda, safra kesesinde depo edildikten ve konsantre edildikten sonra safra asitleri, safra akımını stimule eden yemek yemek veya kolesistokinin ve hepatokrinin hormonlarının salgılanması ile ince bağırsağa dökülürler. Fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra %90'ı ince bağırsak mukozasından emilerek vena portalı yoluyla karaciğere geri dönerler. Bu proses gün boyunca 6-15 kez gerçekleşir ve enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır. Bununla beraber feçes içinde kaybolan miktara eşdeğer safra asidi karaciğer tarafından sentez edilir yani sabit büyüklükte bir safra asitleri birikintisi devam eder.

Enterohepatik Dolaşım; Bağırsağa salgılanan safra tuzları, etkin bir şekilde yeniden absorbe edilebilir ve yeniden kullanılabilirler. Primer ve sekonder safra tuzlarının ve asitleri karışımının taşınması ile öncelikle ileumda absorbe edilir. Barsak mukoz hücrelerinden portal damara aktif olarak taşınır ve karaciğer parenkim hücreleri tarafından etkin bir şekilde alınır. Safra asitleri hidrofobiktir ve portal damarda bir taşıyıcıya gereksinim duyar. Albümin bunları kovalent olmayan bir kompleks içinde taşır (yağ asitlerini kanda taşıması gibi). Karaciğer hem primer hem de sekonder safra asitlerini glisin veya taurin ile konjuge ederek safra tuzlarına dönüştürür ve böylece safraya salgılanmak için hazır hale gelirler. (Nair ve Kritchevsky, 1971).

2.2.2. Safra asitlerinin tarihi

Safra asitlerinin kimyası ile ilgili çalışmalar 19. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda deoksikolik asit Thenard ve Berzelius tarafından bulunmuş, oluşumu Wieland ve Sorage tarafından ispatlanmıştır. Yine aynı yıllarda kolik asit Demarcay tarafından izole edilmiştir. Safra asidinin kristal örneği ilk olarak Platner tarafından hazırlanmış molekül formülleri Strecker ve Mylius tarafından bulunmuştur. 1932 yılında siklopentanoperhidrofenantren'in yapısı X-ışınları ile açıklanmıştır. 1950'lerden beri farklı türlerdeki safra asitlerinin karakterizasyonu ve izolasyonu üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

2.2.3. Safra asitlerinin biyosentezi

Safra asitleri kolesterolden elde edilirler. İlk basamak 7α-hidroksilaz enziminin, kolesterolü 7α-hidroksikolestrol'e oksitleme basamağıdır. 7α-hidroksikolesterol de izomeraz ve redüktaz enzimleri ile 7α-hidroksikolestanon'a dönüşür. Bu doymamış okso türevinin oluşumu, kolik asit ve deoksikolik asidin biyosentezinde ayrılma noktasıdır. C-12'deki hidroksilasyon kolik asidin ana iskeletinin oluşumuna izin verir. İkinci anahtar metabolik basamak P-450 hidroksilaz enzimi tarafından C-27 karboksilik asidin oluşumunu sağlayan 27-hidroksilasyondur. Yan zincirin C-24'e oksidatif yarılması peroksimal enzimlerle gerçekleşir. Safra asitleri bir açiltransferaz enzimi tarafından katalizlenen amidasyon tepkimesi ile glisin ve taurin türevlerine dönüşür.

2.2.4. Safra asitlerinin farmakolojik uygulamaları

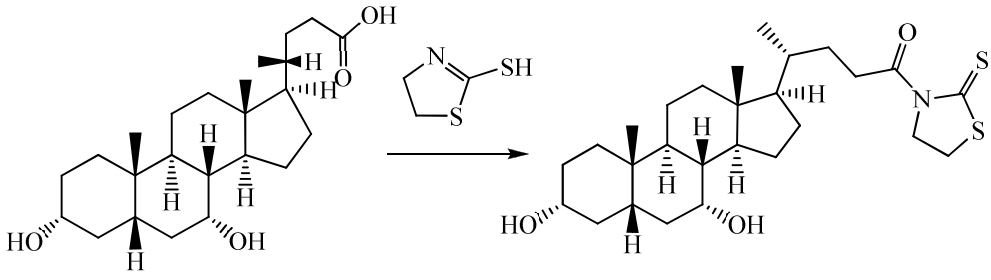
Kolesterol ve türevi bileşiklerinin farmakolojik uygulama alanları oldukça geniştir. Safra taşlarının eritilmesi, safra asidi eksikliğinin tedavisi, safra asitleri ve türevlerinin karaciğer hastalıkları tedavisindeki kullanımları farmakolojik uygulamalara örnek verilebilir. Karaciğere özgü ilaçların, potansiyel taşıyıcılar gibi davrandıkları, absorpsiyonu arttırıcı oldukları ve kolesterol seviyesini düşürdüğü de tespit edilmiştir.

Safra asit türevleri ve kompleksleri tıp alanında; ağrı kesicilerde, Gram-negatif bakterilere duyarlı antibiyotiklerde, radyofarmasötiklerde kullanılmaktadır. Safra asidinden üretilen ilaçlar karaciğere özgü ilaç olarak tasarlanmıştır. İnce bağırsakta zayıf olan ya da az miktardaki emilimi arttırmak için kullanılabilir. Litokolik asidin N-substitüeamid ve 3-α-hidroksi-24-amino-5-β kolan türevlerinin Gram-pozitif bakterilere karşı aktiviteleri olduğu görülmüştür. Polimerik ve insülin türevi safra asitleri, şeker hastalığı tedavisi için üretilen ilaçlarda kullanılır (Mukhopadhyay ve Maitra, 2004).

2.2.5. Kenodeoksikolik asitle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar

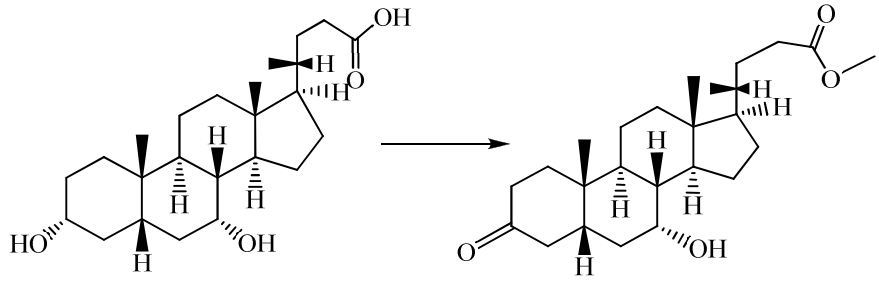
Chong ve arkadaşları safra asidinin poliaminocarboksilat türevi bileşiklerini sentezlemiş ve bunların kolon kanser hücreleri için antitümör ajanı olarak kullanımı

hakkında çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmada kenodeoksikolik asit ile 4,5-dihidrotiyazol-2-tiol'ü 20°C'de 24 saat diklormetan ortamında 4-(N,N-dimetilamino) pridin ile disiklohekzil karbodiimid kullanarak tepkimeyi gerçekleştirmişlerdir. Ürün, kolon kromotgrafisi ile saflaştırılmış ve %89 verimle elde edilmiştir (Chong vd., 2009).



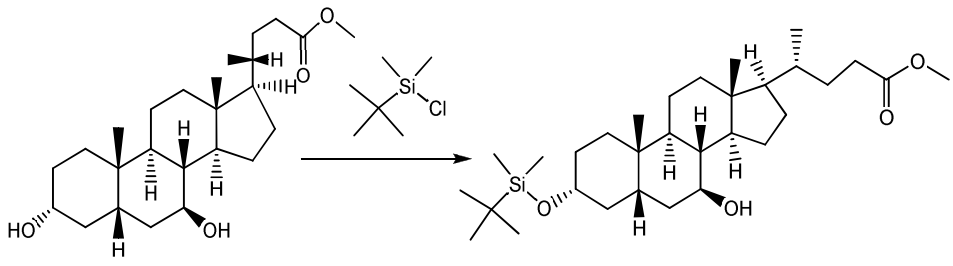
Şekil 2.44. Kenodeoksikolik asit ile 4,5-dihidrotiyazol-2-tiol'ün tepkimesi.

Kenodeoksikolik asidin hidroksil bağlı olan 3 no'lu karbonunu keton haline iki basamakta dönüştürülmüştür. İlk basamakta kenodeoksikolik asit metanol çözücüsü içerisinde 24 saat H_2SO_4 ile geri yıkama yapılarak asidin metil esteri elde edilmiş, daha sonra ikinci basamakta ise alüminyum tersiyer bütoksit kullanılarak, kuru benzen ve aseton çözücü karışımında 18 saat geri yıkama ile %98 verim ile ürün sentezlenmiştir. Bileşiğin yapısı NMR spektroskopisi kullanılarak açıklanmıştır (Bortolini vd., 2006).



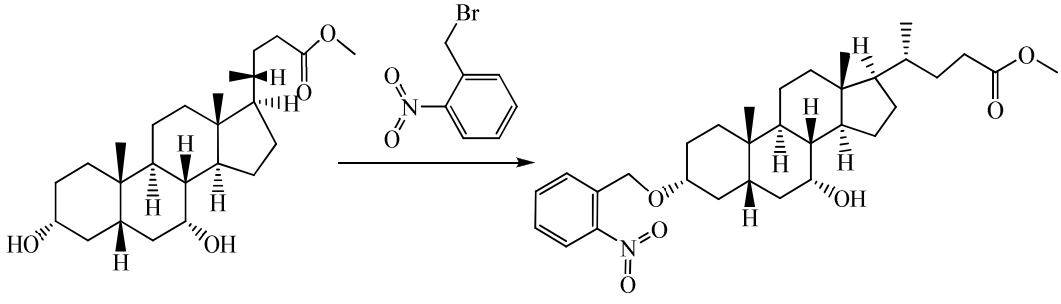
Şekil 2.45. Kenodeoksikolik asidin keton türevi.

Yılan safrası ile fritillariae cirrhosae bitkisinin tozunun karışımı geleneksel Çin toplumlarında en popüler Antitusif (öksürük kesici) ve balgam söktürücü olarak kullanılmıştır. Bu iki hammaddenin doğada az miktarda olması nedeniyle karışımın yapısına benzeyen ve yüksek biyoaktiviteye sahip olan yeni esterler sentetik olarak sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antitusif özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla kenodeoksikolik asit ve ter-bütil klorodimetilsilan, tetrahidrofuran ortamında 15°C'de 50 saat reaksiyona sokulmuştur. Yapısı NMR ile açıklanmıştır (Zhang vd., 2009).



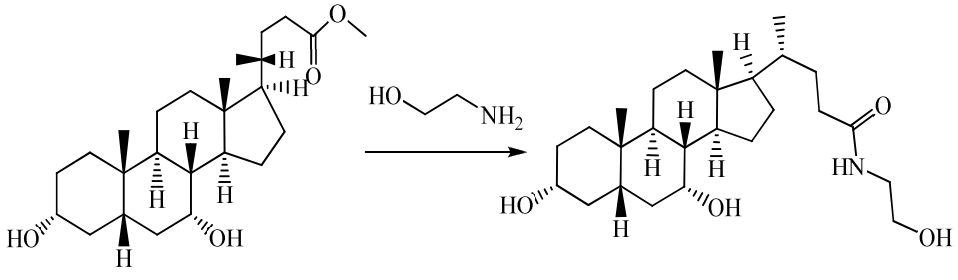
Şekil 2.46. Kenodeoksikolik asidin tersiyer bütil klorodimetilsilan ile tepkimesi.

Hirayama ve arkadaşları kenodeoksikolik asidi, gümüş oksit ve diklorometan varlığında 1-(bromometil)-2-nitrobenzene ile tepkimeye sokarak %60 verimle biyolojik proseslerde anahtar rol oynayan, fotokimyasal özellikli yeni tür safra asidi türevleri elde etmişlerdir. Elde edilen ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırılmış, yapıları NMR spektroskopisi yöntemi ile açıklanmıştır (Hirayama, vd., 2003).



Şekil 2.47. Kenodeoksikolik asidin 1-(bromometil)-2-nitrobenzene ile tepkimesi.

Valkonen ve arkadaşları tarafından safra asitlerinin amidoalkol türevleri sentezlenmiş ve bu ürünlerin yapı ve termoanalitik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada, kenodeoksikolat 2-aminoetanol ile metanol ortamında 48 saat geri yıkama yapılarak %92 verim elde edilmiştir. Elde edilen ürünün yapısı X-ışınları, termogravimetri, MS ve NMR spektroskopi ile aydınlatılmıştır (Valkonen vd., 2008).



Şekil 2.48. Kenodeoksikolik asidin amidoalkol türevi.

3. MATERYALLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Anilin (Merck)
2. Asetil Klorür (Merck)
3. Aseton (Merck)
4. Diklorometan (Teknik, Merck)
5. Dietileter (Merck)
6. Döterokloroform (Merck)
7. Döterotetrahidrofuran (Merck)
8. N-Hidroksisüksinimid (Merck)
9. N,N-Dimetilformamit (Merck)
10. N,N'-Disiklohekzilkarbodiimid (Merck)
11. Etilasetat (Teknik)
12. Etilendiamin (Merck)
13. Fosfonitrilik klorür (Sigma-Aldrich)
14. Hekzan (Teknik)
15. Kalsiyum klorür (Teknik)
16. Kalsiyum sülfat (Teknik)
17. Kenodeoksikolik asit (Sigma-Aldrich)
18. Kloroform (Teknik)
19. Magnezyum sülfat (Teknik)
20. Metansülfonilklorür (Merck)
21. Metanol (Teknik, Merck)
22. Moleküler sieve 4A (Fluka)
23. Piridin (Merck)
24. Siklohekzil amin (Sigma-Aldrich)
25. Silikajel 60 (70-230 mesh) (Sigma-Aldrich)
26. Sodyum azür (Sigma-Aldrich)
27. Tetrahidrofuran (Teknik, Merck)
28. Toluen (Merck)
29. Trietilamin (Merck)
30. Trifenilfosfin (Merck)

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. Argon tüpü
2. Buchi Labortechnic AG, R-114A29 B-480 tip rotevaparatör
3. Bruker Daltonics Microflex LT MALDI-TOF Kütle Spektrofotometresi (Matriks: DHB)
4. Chittern Scientiffic magnetik karıştırıcılı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademe karıştırıcı hız ayarı
5. Desage Sarsted-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
6. Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası BS 2212
7. Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450 °C termostatlı
8. Elma E 30 H Elmasonic marka ultrasonik banyo
9. Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı
10. Gec Avery virgülden sonra 4 haneli maksimum 330 gramlık hassas terazi
11. Mido/2/Al marka 0-240 ^{o}C termostatlı etüv
12. Nüve EV 018 Vakum etüvü, 250 °C, -760 mmHg vakummetre
13. Sanplatec Corp marka vakum desikatörü
14. SFL Advenced high temparature maksimum 1200 ^{o}C'lik termostatlı fırın
15. Perkin Elmer BXII FT-IR Spektrofotometresi
16. Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi

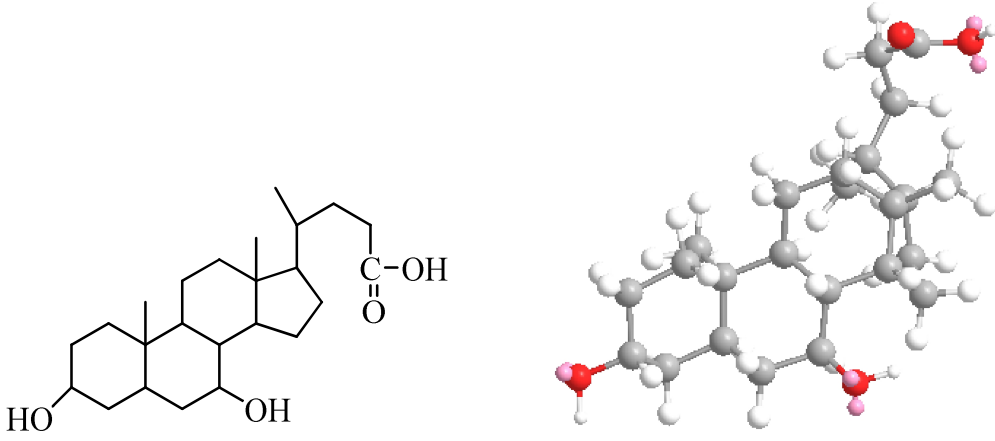
4. DENEYLER VE SONUÇLAR

Bu bölümde yapılan çalışmalar, literatüre geçmiş olan deneyler örnek alınarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada safra asitlerinden kenodeoksikolik asidin türevlerinin fosfazen ile tepkimeleri incelenmiştir. Çalışmamız için gerekli olan kenodeoksikolik asit ve fosfazen bileşiği ticari olarak satın alınmış, fosfazene bağlanacak olan bileşikler kenodeoksikolik asidin bir dizi tepkimesinden elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki tepkimelerin bir kısmı nemden etkilendiği için kullanılan çözücüler uygun yöntemlerle saflaştırılmıştır. Diklorometan 300°C'de aktive edilmiş olan kalsiyum klorürde bir gece bekletildikten sonra 300°C'de aktive edilmiş kalsiyum sülfat üzerinden destillenerek, toluen ise metalik sodyum ve benzofenon üzerinden destillenerek saflaştırılmıştır.

Tepkimelerin ilerleyişinin TLC'de kontrol edilebilmesi için uygun belirteçler hazırlanmıştır. Kenodeoksikolik asit UV lambada aktif olmadığı için serik sülfat çözeltisi, hekzaklorosiklotrifosfazen UV lambada aktif olmadığı için ninhidrin çözeltisi hazırlanmıştır. Serik sülfat belirteci seryum (IV) sülfat'ın (10 g, 24.7 mmol) %98'lik sülfürik asit çözeltisinde (89.7 g, 910 mmol) çözülerek destile su ile 500 mL'ye tamamlanması ile, ninhidrin belirteci ise oda sıcaklığında ninhidrin'in (0.5 g, 2.8 mmol) metanolde (100 mL) çözülmesi ile hazırlanmıştır.

4.1. Kenodeoksikolik Asit



Şekil 4.1. Kenodeoksikolik asit (3,7-dihidroksi kolanik asit).

Kenodeoksikolik asit bileşiği erime noktası 165-167°C olan beyaz renkli toz kristaldir. Etilasetat ve hekzan karışımından tekrar kristallendirilerek deneylerde kullanılmıştır.

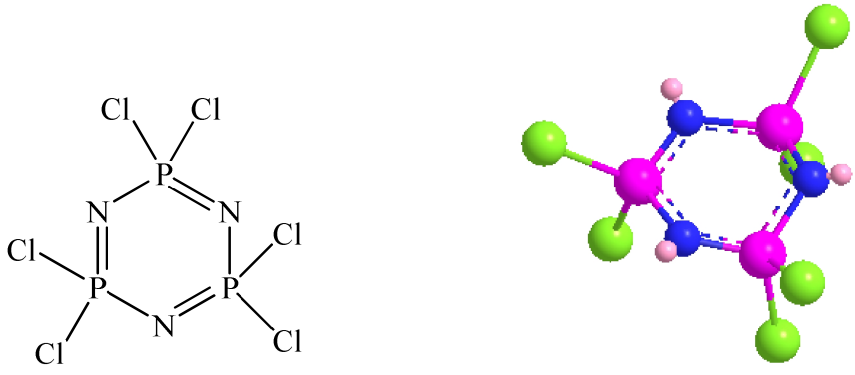
Kapalı Formülü: $C_{24}H_{40}O_4$ MA: 392.29 g/mol

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3396, 2932, 2867, 1714, 1377, 1244, 1167.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (m, 1H, H-7β), 3.46 (m, 1H, H-3β), 2.29 (m, 3H), 2.01-1.61 (m, 9H), 1.52-1.25 (m, 10H), 1.14 (m, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.94 (d, j=6.0Hz, 3H, H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.65 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.3 (C=O), 72.2 (CH), 68.8 (CH), 56.0 (CH), 50.6 (CH), 42.9 (C), 41.6 (CH), 39.9 (CH_2), 39.8 (CH), 39.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.5 (C), 35.2 (CH), 34.7 (CH_2), 33.0 (CH), 31.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.0 (CH_3).

4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien



Şekil 4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien.

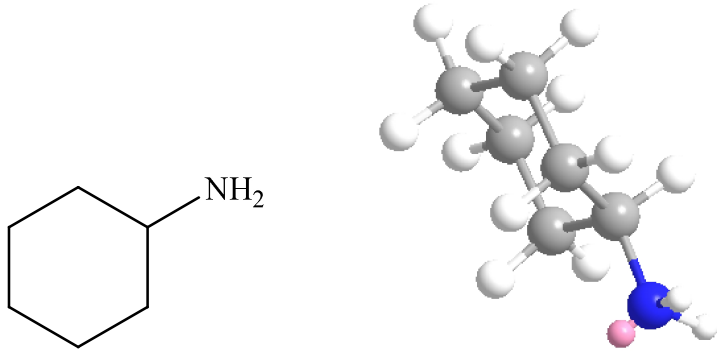
Fosfazen bileşiği, erime noktası 112-115°C olan beyaz renkli toz kristal şeklinde kimyasal bir maddedir ve hekzan üzerinden tekrar kristallendirilerek deneylerde kullanılmıştır.

Kapalı Formülü: $P_3N_3Cl_6$ MA: 344.74 g/mol

IR(νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 1312, 1216, 873, 598.

^{31}P NMR (121.4 MHz, $CDCl_3$): δ 21.07.

4.3. Siklohekzilamin



Şekil 4.3. Siklohekzilamin.

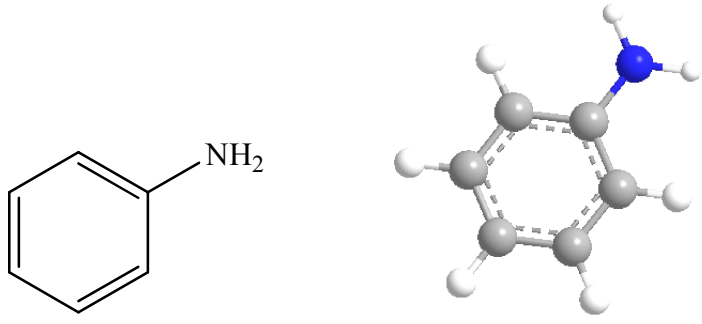
Siklohekzil amin bileşiği kaynama noktası 134.5°C olan sarımsı kokulu bir organik bileşiktir ve direkt olarak deneylerde kullanılmıştır.
Kapalı Formülü: $C_6H_{13}N$ MA: 99.1 g/mol

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3364, 2944, 2864, 1283, 1254, 1158.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.61 (m, 1H); 1.84-1.68 (m, 4H); 1.59 (m, 2H), 1.33-0.97 (m, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 50.6 (CH), 37.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.3 (CH_2).

4.4. Anilin



Şekil 4.4. Anilin.

Anilin bileşiği kaynama noktası 184.1°C olan renksiz kokulu bir organik bileşiktir ve direkt olarak deneylerde kullanılmıştır.

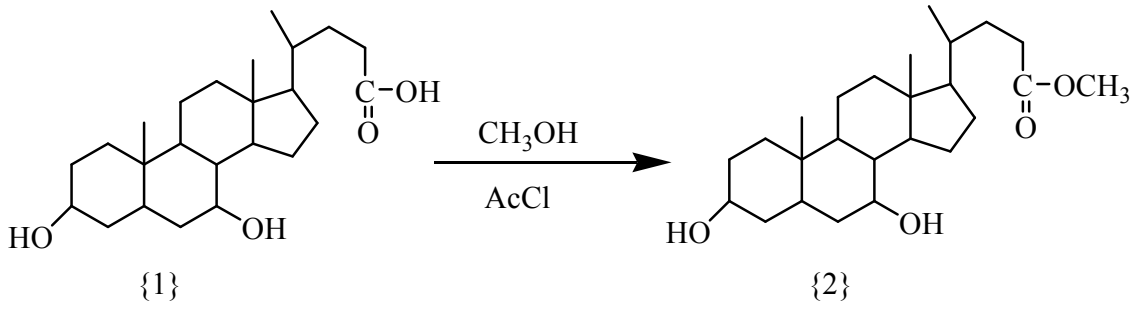
Kapalı Formülü: C_6H_7N MA: 93.06 g/mol

IR(νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3440, 3360, 3232, 3072, 3040, 1616, 1600, 1174.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (m, 2H); 6.74 (m, 1H), 6.66 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 146.6 (C), 129.5 (CH), 118.8 (CH), 115.3 (CH).

4.5. Kenodeoksikolat {2} Bileşiğinin Elde Edilmesi (Bai vd., 2009)



{1} {2}

Şekil 4.5. Kenodeoksikolat (3,7-dihidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi.

Asetil klorür (1.177 g, 15 mmol) buzla dıştan soğutulmuş, içinde metanol (10 mL) bulunan iki boyunlu balona damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra metanolde (10 mL) çözülmüş olan kenodeoksikolik asit {1} (1.18 g, 3 mmol) balona eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra tepkime TLC [Etilasetat:Hekzan (3:1)] ile kontrol edilerek, magnetik karıştırıcı ile karıştırma işlemine 10 saat devam edildi. Tepkime sonunda çözeltiye destile su ilave edilerek ham ürün kristallendirildi. Elde edilen ürün etilasetat:hekzan (3:1) çözücü sistemi üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (1.04 g; %85). EN: 84-86°C (Lit: Huang vd., 2009; 85-86 ^{o}C).

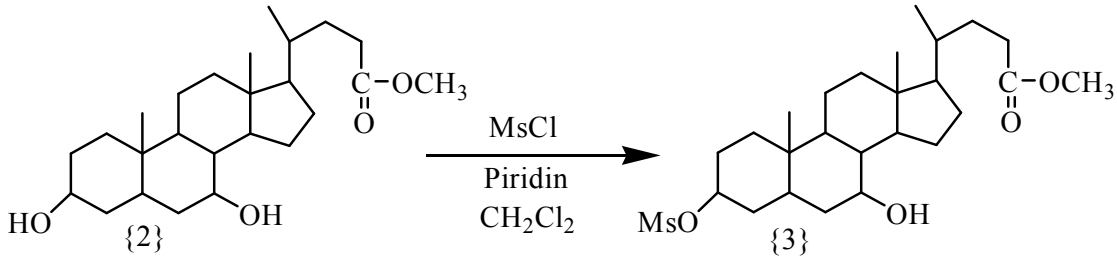
Kapalı Formülü: $C_{25}H_{42}O_4$ MA: 406.31 g/mol

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3401 (br, OH); 2930, 2866 (sh, CH_3; CH_2); 1741 (sh, C=O); 1256 (sh, C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.80 (m, 1H, H-7β), 3.62 (s, 3H, -OCH_3), 3.36 (m, 1H, H-3β), 2.23 (m, 3H), 1.94-1.61 (m, 8H), 1.51-1.21 (m, 11H), 1.12 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.89 (d, j=6.60Hz, 3H, H-21), 0.86 (s, 3H, H-19), 0.62 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.0 (C=O), 72.0 (CH), 68.5 (CH), 56.0 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 42.8 (C), 41.7 (CH), 39.8 (CH_2), 39.5 (CH), 35.5 (CH_2x2), 35.2 (CH, C), 34.8 (CH_2), 33.0 (CH), 31.1 (CH_2x2), 30.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 11.9 (CH_3).

4.6. Kenodeoksikolatın Mesil Türevinin {3} Elde Edilmesi (Xie vd., 2001)



Şekil 4.6. Kenodeoksikolatın mesil türevinin (3-mesil,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi.

Piridinden (0.98 g, 12.5 mmol) alınarak, argon gazı altında içinde kuru CH_2Cl_2 (6 mL) bulunan balonda çözüldü. Oluşan çözeltiye kenodeoksikolat {2} (1 g, 2.5 mmol) eklenerek magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Tepkime ortamı buz ile dıştan 0^oC'ye kadar soğutuldu. Tepkime karışımına damlatma hunisi ile metansülfonilklorür (0.73 g, 6.25 mmol) damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra tepkime, TLC [Etilasetat:Hekzan (1:3)] ile kontrol edilerek 3 saat devam ettirildi. Bu süre sonunda, tepkime sırasında oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye destile su ilave edilerek metilen klorür-su ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. CH_2Cl_2 rotevaparatörde uçurularak bakiye etilasetat:hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Oluşan beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (0.94 g, %78). EN: 133-135^oC (Lit: Baker ve Blickenstaff, 1975; 133-134^oC).

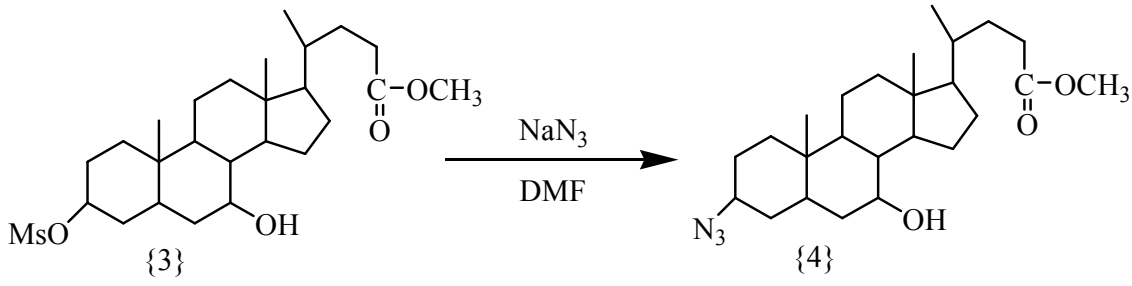
Kapalı Formülü: $C_{26}H_{44}SO_6$ {3} MA: 484.29 g/mol

IR ($\nu max/cm^{-1}$-KBr tablet): 3507 (br, OH); 2944, 2863 (sh, CH_3; CH_2), 1738 (sh, C=O); 1258 (sh, C-O-C); 1172 (sh, SO_3).

^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 4.51 (m, 1H, H-3β), 3.84 (m, 1H, H-7β), 3.65 (s, 3H, -OCH_3), 2.98 (s, 3H, -OSO_2CH_3), 2.27 (m, 3H), 2.03-1.06 (m, 22H), 0.99 (m, 1H), 0.92 (d, j=6.6Hz, 3H, H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.64 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 175.0 (C=O), 83.0 (CH), 68.4 (CH), 55.9 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.5 (CH), 42.8 (C), 41.6 (CH), 39.7 (CH_2), 39.5 (CH), 39.1 (-OSO_2CH_3), 36.3 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.1 (C), 35.0 (CH), 34.3 (CH_2), 32.9 (CH), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 20.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.0 (CH_3).

4.7. Kenodeoksikolatın Azür Türevinin {4} Elde Edilmesi (Xie vd., 2001)



Şekil 4.7. Kenodeoksikolatın azür türevinin (3-azido,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi.

İki boyunlu balona geri soğutucu takılarak içine dimetilformamid (10 mL) koyuldu ve magnetik karıştırıcıya yerleştirildi. Elektrikli ısıtıcının sıcaklığı yaklaşık 80°C'ye getirilerek sodyum azür (0.6 g, 9.3 mmol) ilave edildi. Sodyum azürün çözünmesi sağlandıktan sonra tepkime ortamına kenodeoksikolatın mesil türevi bileşiğinden {3} (0.9 g, 1.86 mmol) ilave edildi. Reaksiyon geri yıkama yapılarak bir gün boyunca devam ettirildi. Tepkime karışımı soğutulduktan sonra destile su ilave edilerek seyreltildi ve dietileterle üç kere ekstraksiyon yapıldı. Organik faz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu. Dietileter rotevaparatörde uçuruldu. Bakiye etilasetat:hekzan (3:1) çözücü sistemi üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Oluşan renksiz viskoz madde vakum etüvünde kurutuldu (0.6 g, %75).

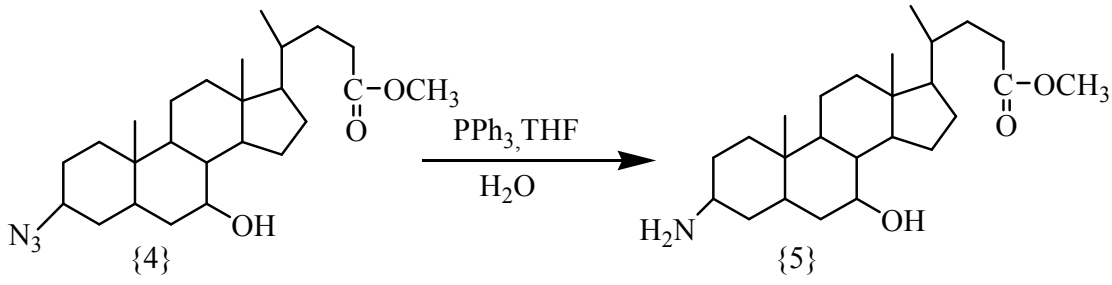
Kapalı Formülü: $C_{25}H_{41}N_3O_3$ {4} MA: 431.31 g/mol

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3530 (br, OH); 2931, 2868 (sh, CH_3; CH_2); 2099 (sh, N_3); 1739 (sh, C=O); 1261 (sh, C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (m, 1H, H-7β), 3.85 (m, 1H, H-3β), 3.65 (s, 3H, -OCH_3), 2.34 (m, 3H), 2.03-1,70 (m, 6H), 1.63-1.05 (m, 17H), 0.92 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, j=6.3Hz, 3H, H-21), 0.65 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.0 (C=O), 68.8 (CH), 58.9 (CH), 56.0 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 42.9 (C), 39.8 (CH), 39.5 (CH_2), 37.0 (CH), 35.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.2 (C), 33.3 (CH), 32.6 (CH_2), 31.2 (CH), 31.1 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.0 (CH_3).

4.8. Kenodeoksikolatın Amin Türevinin {5} Elde Edilmesi (Anelli vd., 1998)



Şekil 4.8. Kenodeoksikolatın amin türevinin (3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) eldesi.

100 mL'lik balona geri soğutucu takılarak içine tetrahidrofuran (7 mL) ve kenodeoksikolatın azür türevinden {4} (0.6 g, 1.4 mmol) ilave edildi. Magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözünme sağlandıktan sonra sıcaklık 40°C'ye getirildi. Isınan çözeltiye trifenilfosfin (1.1 g, 4.2 mmol) eklendi. Bir saat sonra tepkime ortamına destile su (3.6 mL) ilave edildi. Karıştırma işlemine bir gün boyunca geri yıkama yapılarak devam edildi. Bu işlem sonunda karışımın içerisindeki THF rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürün metanol:trietilamin (19:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Oluşan beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (0.39 g, %70). EN: 118-119°C (Lit: Anelli vd., 1998; 119 ^{o}C).

Kapalı Formülü: $C_{25}H_{43}NO_3$ {5} MA: 405.61 g/mol

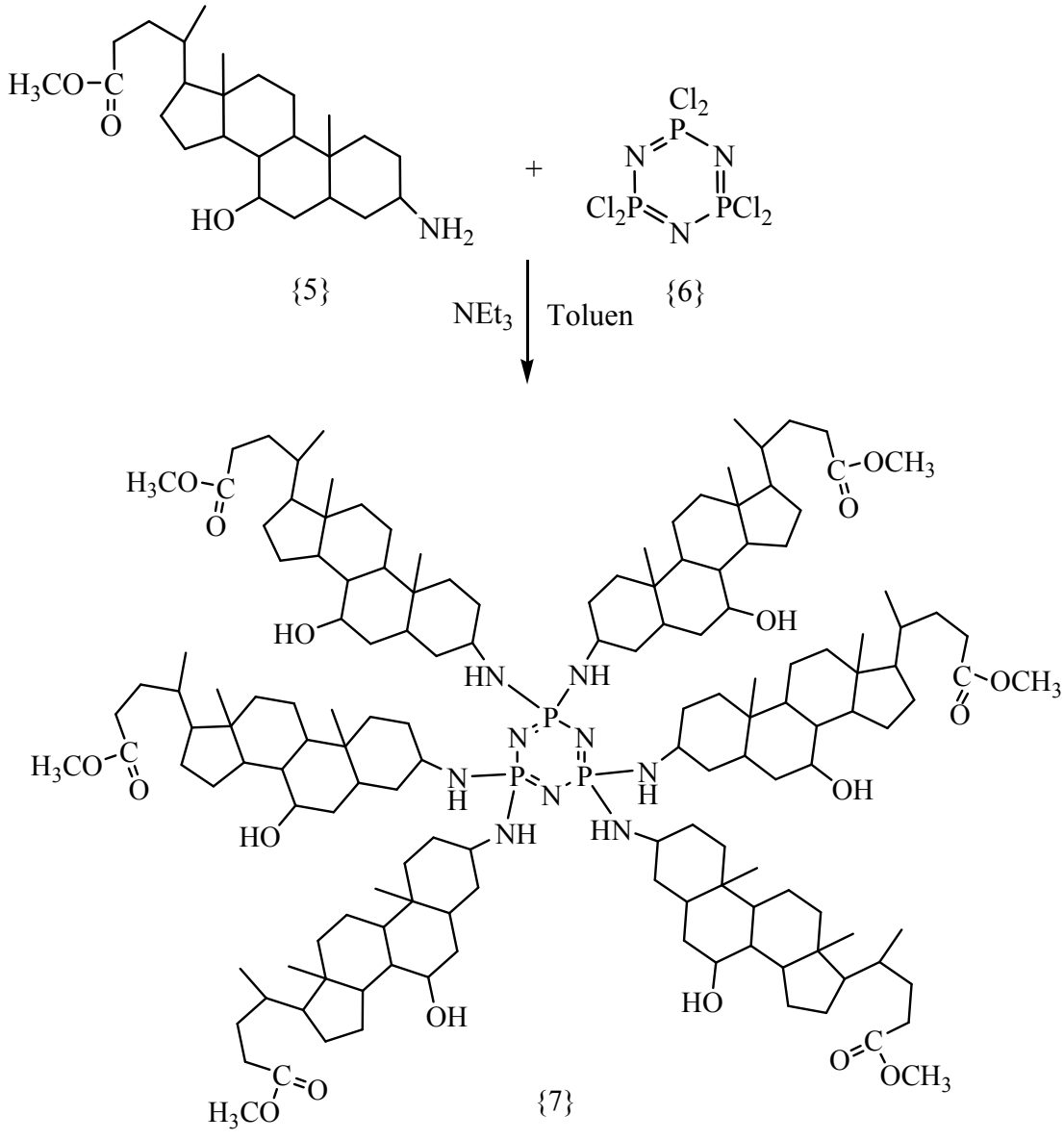
LT MALDI-TOF Kütle Spektroskopisi (m/z): 406.532 $[M+H]^+$

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3545, 3203 (br, OH); 3371, 3302 (br, NH_2); 2929, 2869 (sh, CH_3; CH_2); 1738 (sh, C=O); 1251 (sh, C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (m, 1H, H-7β), 3.66 (s, 3H, -OCH_3), 3.24 (m, 1H, H-3β), 2.63-2.17 (m, 6H), 1.98-1.63 (m, 8H), 1.57-1.03 (m, 12H), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.92 (d, j=5.7Hz, 3H, H-21), 0.66 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.9 (C=O), 68.6 (CH), 55.9 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 46.5 (CH), 42.8 (C), 39.8 (CH), 39.4 (CH_2), 36.1 (CH_2), 36.0 (CH), 35.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.7 (CH), 32.4 (C), 31.2 (CH), 30.0 (CH_2), 28.3 (CH_2x2), 27.5 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 11.9 (CH_3).

4.9. Kenodeoksikolatın Amin Türevi {5} ile Fosfazen Bileşiğinin {6}Tepkimesi (Bickley vd., 2003)



Şekil 4.9. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi.

Kuru toluen (40 mL) bulunan iki boyunlu balona argon gazı altında, oda sıcaklığında trietilamin (1.02 g, 10 mmol) ve kenodeoksikolatın amin türevi {5} (1.95 g, 4.8 mmol) ilave edildi. Tepkime ortamına, toluende (15 mL) çözünmüş hekzaklorosiklotrifosfazen {6} (0.14 g, 0.4 mmol) damlatma hunisi yardımıyla 3 saat

süre boyunca damla damla ilave edildi. Sıcaklık yavaş yavaş arttırılarak tepkimeye üç hafta boyunca geri yıkama yapılarak devam edildi. Bu süre sonunda, tepkime sırasında oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürün toluen:tetrahidrofuran (3:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Oluşan krem renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (0.091 g, %9).

EN: 189-192°C.

Kapalı Formülü: $C_{150}H_{252}N_9O_{18}P_3$ {7} MA: 2562.58 g/mol

LT MALDI-TOF Kütle Spektroskopisi (m/z): 2563.895 $[M+H]^+$,
1225.54 [M-($C_{78}H_{137}N_3O_{14}$)+2], 849.145 [M-($C_{102}H_{176}N_4O_{16}$)],
406.532 [M-($C_{125}H_{210}N_8O_{15}P_3$)+1].

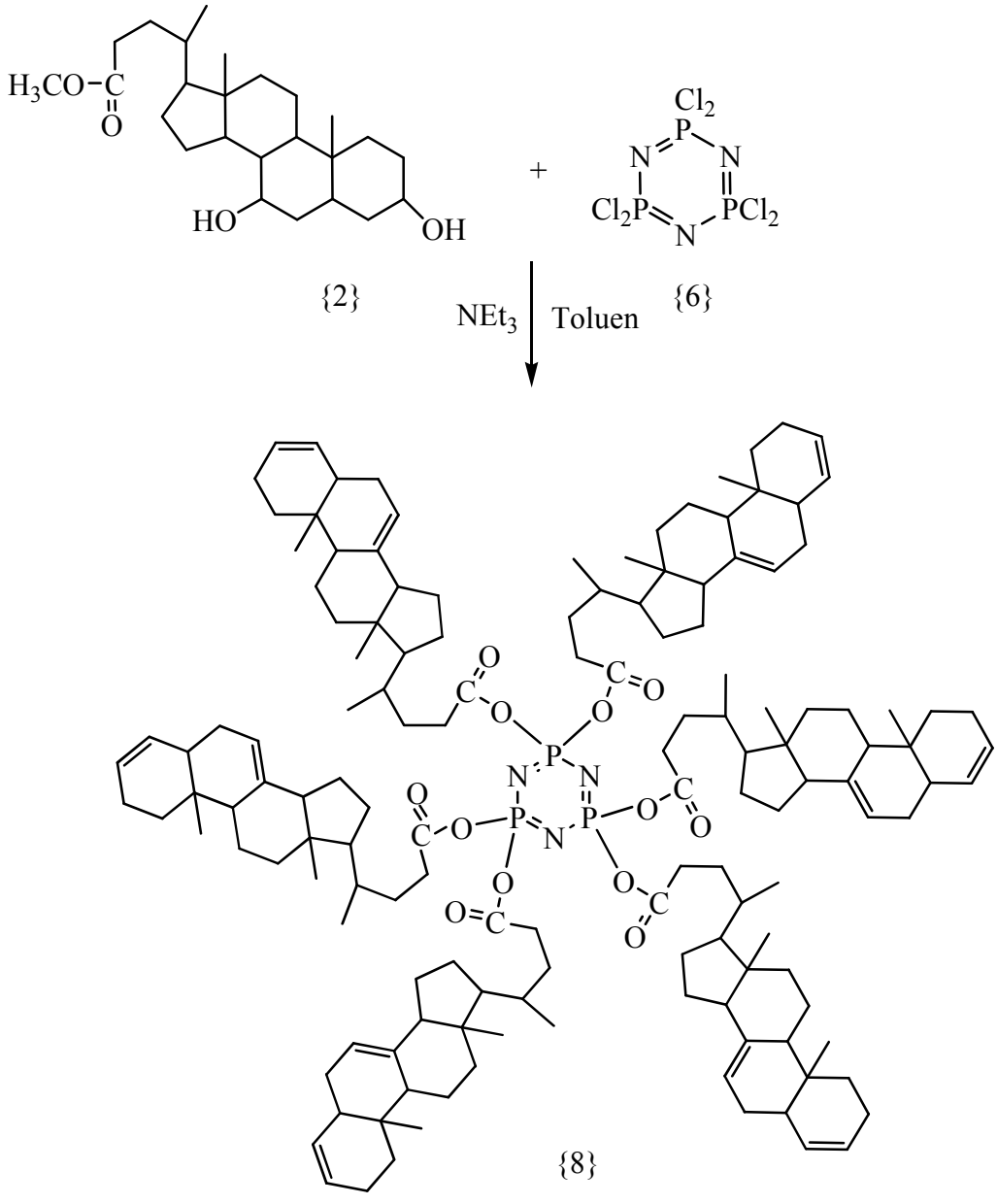
IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3420 (br, OH); 2934, 2868 (sh, CH_3; CH_2); 1740 (sh, C=O); 1254 (br, C-O-C); 1198 (m, P-N-P); 761 (w, P-N-P).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 (m, 1H, H-7β), 3.67 (s, 3H, -OCH_3), 3.59 (m, 1H, H-3β), 2.67-2.24 (m, 4H), 1.98-1.62 (m, 10H), 1.45-1.16 (m, 12H), 1.02 (s, 3H, H-19), 0.93 (d, j=5.9Hz, 3H, H-21), 0.66 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.0 (C=O), 68.5 (CH), 56.0 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 48.5 (CH), 42.8 (C), 39.7 (CH), 39.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 35.7 (CH), 35.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.1 (CH), 31.9 (C), 31.2 (CH), 29.4 (CH_2), 28.3 (CH_2x2), 27.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.6 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 11.9 (CH_3).

^{31}P NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 11.25

4.10. Kenodeoksikolat {2} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi (Bickley vd., 2003)



Şekil 4.10. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi.

Kuru toluen (40 mL) bulunan iki boyunlu balona argon gazı altında, oda sıcaklığında trietilamin (1.02 g, 10 mmol) ve kenodeoksikolat {2} (1.95 g, 4.8 mmol) ilave edildi. Tepkime ortamına, toluende (15 mL) çözünmüş hekzaklorosiklotrifosfazen {6} (0.14 g, 0.4 mmol) damlatma hunisi yardımıyla 3 saat süre boyunca damla damla

ilave edildi. Sıcaklık yavaş yavaş arttırılarak tepkimeye üç hafta boyunca geri yıkama yapılarak devam edildi. Bu süre sonunda, tepkime sırasında oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürün bir çok çözücü sistemi denenerek saflaştırılmaya çalışıldı. Bu karışımlar içerisinde en uygunu olan toluen:tetrahidrofuran (2:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Oluşan kristaller vakum etüvünde kurutuldu (0.075 g, %8).

EN: 177-179°C.

Kapalı Formülü: $C_{144}H_{210}N_3O_{12}P_3$ {8} MA: 2266.11 g/mol

LT MALDI-TOF Kütle Spektroskopisi (m/z): 2267.035 $[M+H]^+$,
371.355 $[M-(C_{119}H_{172}N_3O_{10}P_3)+1]$.

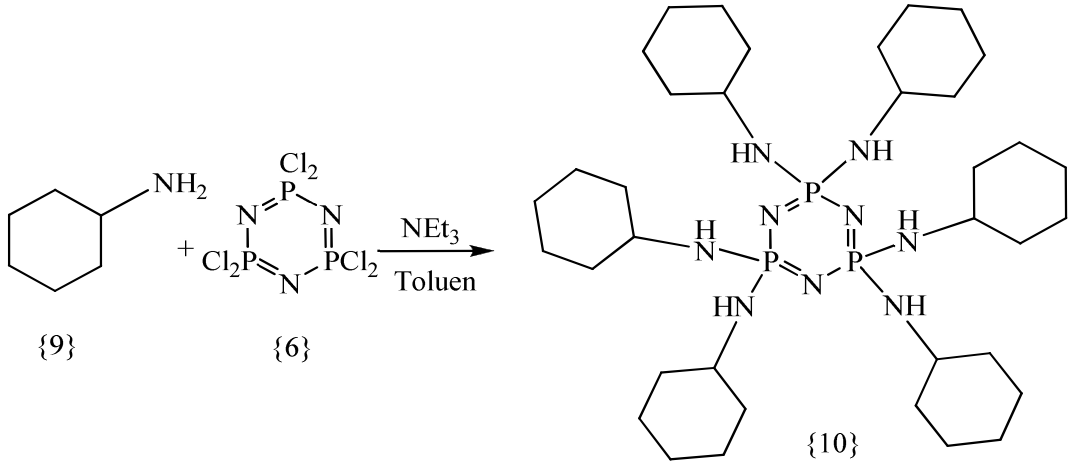
IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 2929, 2866 (sh, CH_3; CH_2); 1741 (sh, C=O); 1654 (w, C=C); 1228 (br, P-N-P); 790 (w, P-N-P).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 5.73 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.01-1.05 (m, 20H), 1.03 (s, 3H, H-19), 0.90 (d, j=5.8Hz, 3H, H-21), 0.63 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.9 (C=O), 137.9 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 125.4 (CH), 56.0 (CH), 50.5 (CH), 42.7 (C), 41.8 (C), 39.9 (CH_2), 39.5 (CH), 35.5 (CH_2), 35.2 (CH), 34.9 (CH_2), 33.0 (CH), 31.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 20.8 (CH_2), 18.5 (CH_3), 11.9 (CH_3).

^{31}P NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 18.40

4.11. Siklohekzilamin {9} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi (Bickley vd., 2003)



{9} {6} {10}

Şekil 4.11. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi.

Kuru toluen (50 mL) bulunan iki boyunlu balona argon gazı altında, oda sıcaklığında trietilamin (18 g, 178 mmol) ve siklohekzilamin {9} (8.6 g, 86 mmol) ilave edildi. Tepkime ortamına, toluende (20 mL) çözünmüş hekzaklorosiklotrifosfazen {6} (2.5 g, 7.2 mmol) damlatma hunisi yardımıyla üç saat süre boyunca damla damla ilave edildi. Sıcaklık yavaş yavaş arttırılarak tepkimeye üç gün boyunca geri yıkama yapılarak devam edildi. Bu süre sonunda, tepkime sırasında oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırıldı. Toluen ve trietilaminin fazlası rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürün hekzan üzerinden kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (4.16 g, %80). EN: 158-160°C (Lit: Bickley vd., 2003; 159 ^{o}C).
Kapalı Formülü: $C_{36}H_{72}N_9P_3$ {10} MA: 723.51 g/mol

LT MALDI-TOF Kütle Spektroskopisi (m/z): 724.689 $[M+H]^+$

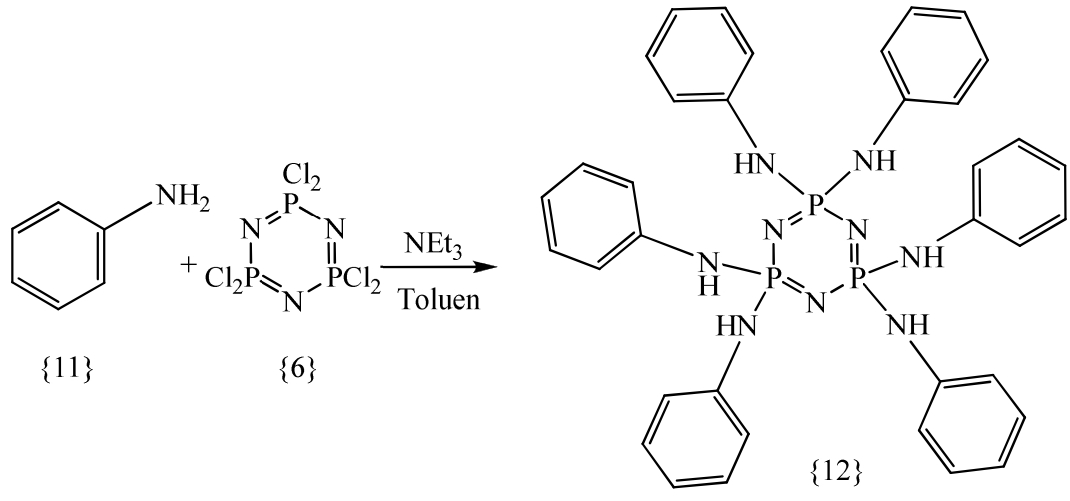
IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3232 (br, NH); 2928, 2851 (sh, CH_3; CH_2); 1187 (m, P-N-P); 780 (m, P-N-P).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.05 (br, 1H); 1.94-1.58 (m, 6H); 1.26 (br, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 50.5 (CH), 36.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.4 (CH_2).

^{31}P NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 9.77

4.12. Anilin {11} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi (Bickley vd., 2003)



{11} {6} {12}

Şekil 4.12. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin eldesi.

Kuru toluen (50 mL) bulunan iki boyunlu balona argon gazı altında, oda sıcaklığında trietilamin (18 g, 178 mmol) ve anilin {11} (8 g, 86 mmol) ilave edildi. Tepkime ortamına, toluende (20 mL) çözünmüş hekzaklorosiklotrifosfazen {6} (2.5 g, 7.2 mmol) damlatma hunisi yardımıyla üç saat süre boyunca damla damla ilave edildi. Sıcaklık yavaş yavaş arttırılarak tepkimeye üç gün boyunca geri yıkama yapılarak sürdürüldü. Bu süre sonunda, tepkime sırasında oluşan tuzlar süzülerek uzaklaştırıldı. Toluen ve trietilaminin fazlası rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürün toluen üzerinden kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu (3.95 g, %72). EN: 268-270°C (Lit: Bickley vd., 2003; 270 ^{o}C).

Kapalı Formülü: $C_{36}H_{36}N_9P_3$ {12} MA: 687.65 g/mol

LT MALDI-TOF Kütle Spektroskopisi (m/z): 688.613 $[M+H]^+$

IR (νmax/cm^{-1}-KBr tablet): 3358 (sh, NH); 3048 (br, Ar. C-H); 1600 (sh, Ar. C=C); 1188, 1171 (sh, P-N-P); 744 (sh, P-N-P).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (m, 2H); 6.81-6.68 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (C), 129.8 (CH), 118.9 (CH), 115.5 (CH).

^{31}P NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 5.77

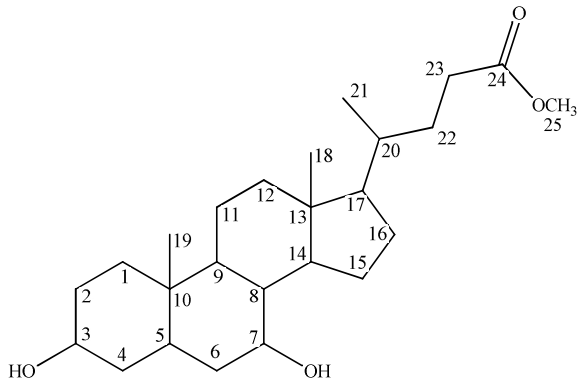
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Fosfazenler kimyasında en çok çalışılan konulardan birisi de fosfazenlerin aminli, hidroksilli ligantlarla yer değiştirme tepkimeleridir. Bu ligantlar, fosfazen bileşiklerindeki fosfor atomuna bağlı olan klor atomları ile ligantın oranına göre yer değiştirerek fosfazen türevlerini oluşturmaktadır. Bu sebeple bu çalışmada kenodeoksikolik asidin hidroksilli ve aminli türevlerinin fosfazenle tepkimeleri incelenmiştir. Deneysel çalışmalar uygun literatürler baz alınarak yapılmıştır.

5.1. Kenodeoksikolat {2} Bileşiğinin Eldesi Sonuçları

Amacımız doğrultusunda, ilk olarak kenodeoksikolik asidin metil esteri {2} elde edilmiştir. Kenodeoksikolik asit {1} metanol ortamında asetil klorür ile etkileştirilerek %85 verimle kenodeoksikolat bileşiği {2} sentezlenmiştir.

Bu bileşik daha sonra aminli bileşiğin sentezinde ara madde olarak kullanılmıştır. Aminli bileşiğin sentezi bir dizi tepkimeden oluşmaktadır. Bu tepkimeler sırasında başlangıç maddesi olan kenodeoksikolik asidin {1} kuyruk kısmındaki karboksilik asit grubunun tepkimeye girmemesi için estere dönüşümü sağlanmıştır. Ayrıca elde edilen kenodeoksikolat bileşiği {2} yer değiştirme tepkimesini gerçekleştirmek üzere hekzaklorosiklotrifasfazatrienle tepkimeye sokularak ligant olarak kullanılmıştır. Elde edilen kenodeoksikolat bileşiğinin yapısı ^{1}H, ^{13}C, DEPT NMR ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



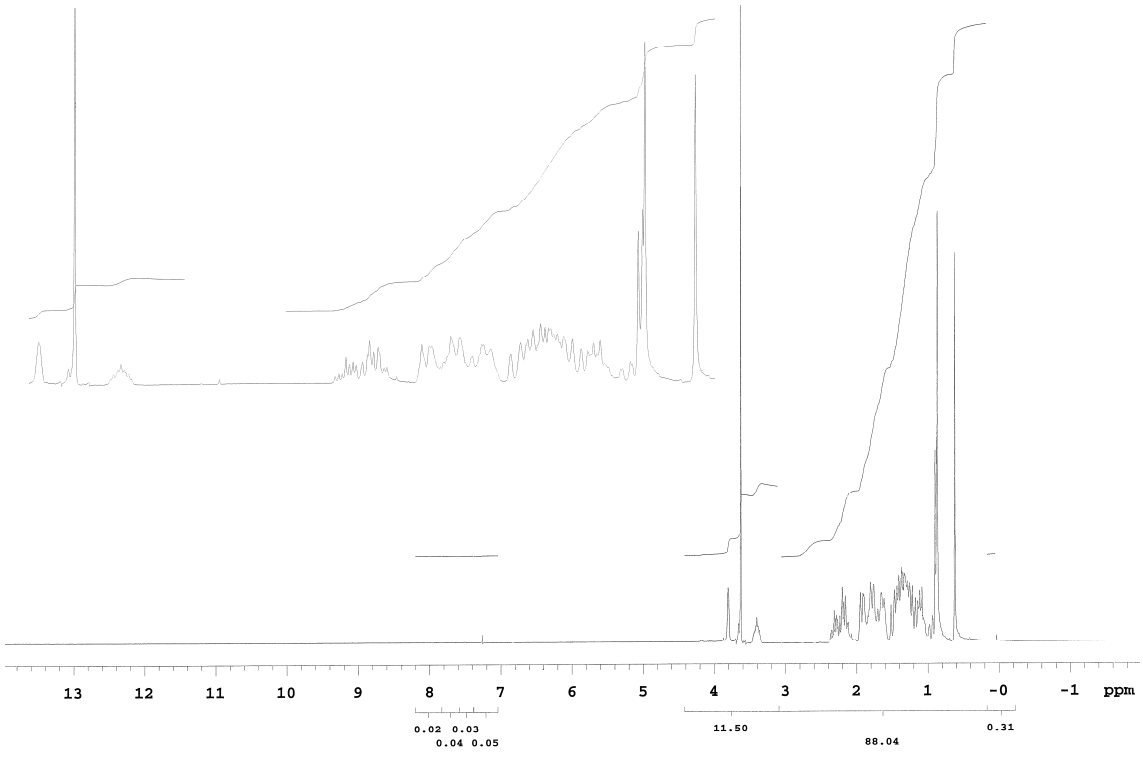
{2}

^{1}H NMR spektrumunda, 0.62 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.86 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 0.89 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=6.60Hz) C-21'deki hidrojenleri, 0.93 ppm ile 2.36 ppm değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 3.36 ppm'de integrali bir olan multiplet pik C-3'deki hidrojeni, 3.62 ppm'de integrali üç olan singlet pik yapıya bağlı olan ester grubunun metil hidrojenlerini, 3.80 ppm'de integrali bir olan multiplet pik ise C-7'deki hidrojeni göstermektedir.

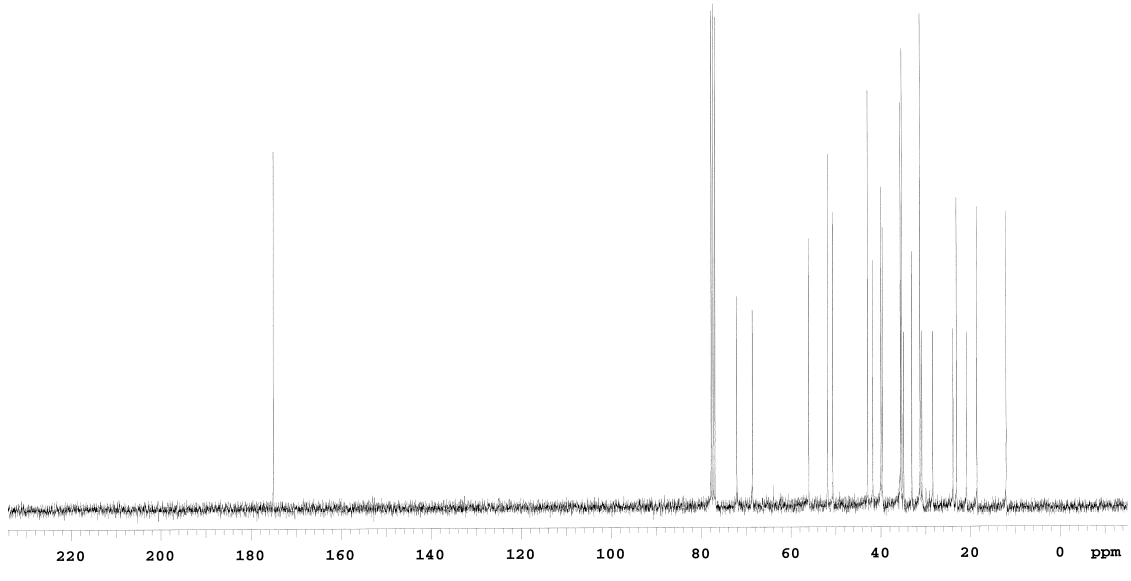
^{13}C NMR spektrumunda ise, 175.0 ppm'de karbonil karbonunu (C=O), 72.0 ppm'de 3 no'lu karbonu, 68.5 ppm'de 7 no'lu karbonu, 51.7 ppm'de 25 no'lu karbonu ($-OCH_3$), 20.8 ppm'de 21 no'lu karbonu, 18.4 ppm'de 18 numaralı karbonu, 11.9 ppm'de ise 19 no'lu karbonu görmekteyiz.

IR spektrumuna bakıldığında kenodeoksikolik asidin ester kökünün C=O gerilmesi keskin pik olarak 1741 cm^{-1}'de ve C-O-C asimetrik gerilmesi de 1256 cm^{-1}'de görülmektedir. Ayrıca yapıdaki alkollerin O-H gerilmesi yayvan pik olarak 3401 cm^{-1}'de, CH_3 ve CH_2'lerdeki C-H gerilme pikleri de 2930 cm^{-1} ve 2866 cm^{-1}'de görülmektedir (Erdik, 2007).

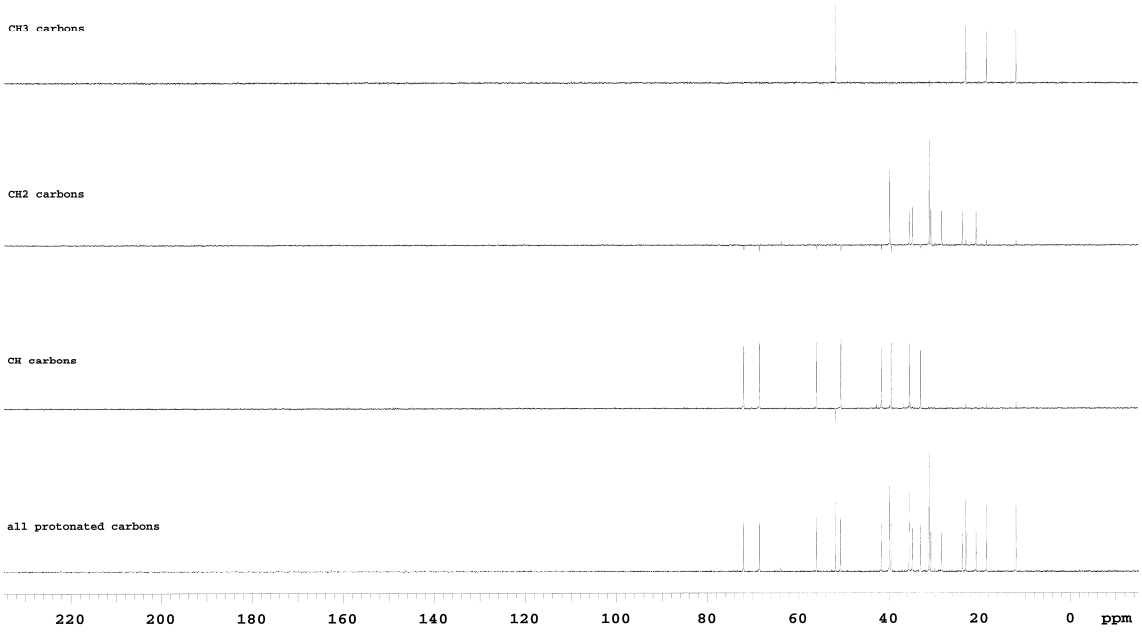
^{1}H NMR spektrumunda 3.62 ppm'de integrali üç olan singlet pikin, ^{13}C ve DEPT NMR spektrumunda 51.7 ppm'de 25 no'lu karbon pikinin ($-OCH_3$) oluştuğu ve IR spektrumunda asit kökünün C=O gerilmesinin 1714 cm^{-1}'den 1741 cm^{-1}'e kaydığı görülmektedir. Bu sonuçlar ile {2} no'lu bileşik için karakteristik piklerin tümünün bulunması ve elde edilen ürünün 84-86°C aralığındaki erime noktasının Huang ve grubunun çalışmasında belirtilen 85-86°C'lik değer ile (Huang vd., 2009) uyum içerisinde olması beklenen yapının oluştuğu kanısını güçlendirmektedir.



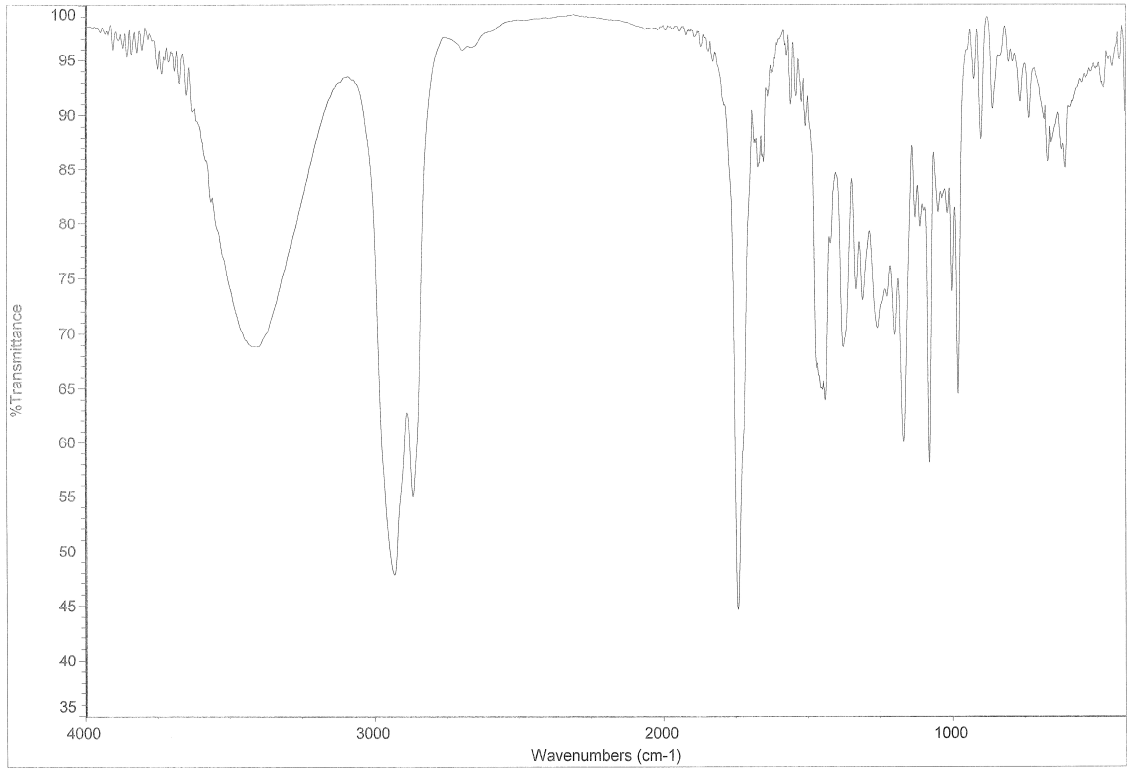
Şekil 5.1. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.



Şekil 5.2. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 5.3. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin DEPT spektrumu.

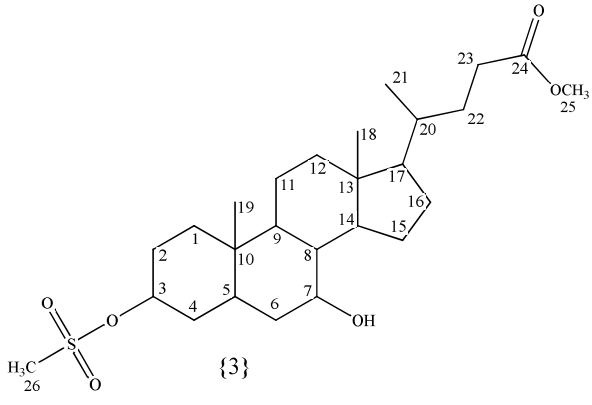


Şekil 5.4. Kenodeoksikolat {2} bileşiğinin IR spektrumu.

5.2. Kenodeoksikolatın Mesil Türevinin {3} Eldesi Sonuçları

Fosfazene bağlamayı amaçladığımız diğer ligantımız kenodeoksikolik asidin amin türevidir. Bu bileşik, kenodeoksikolik asidin dört basamaklı tepkimesinden elde edilmiştir. İlk basamakta kenodeoksikolik asitten kenodeoksikolat sentezlenmiştir.

İkinci basamakta kenodeoksikolat bileşiğin7in {2} üç numaralı karbonuna bağlı olan –OH grubunun kolay ayrılabilen grup haline gelebilmesi için bileşik {2} metilen klorür ortamında argon gazı altında metansülfonilklorür ile etkileştirilerek %78 verimle kenodeoksikolatın mesil türevi {3} elde edilmiş ve elde edilen bu yapı bir sonraki kenodoksikolatın azür türevi eldesi basamağında kullanılmıştır. Üç numaralı bileşiğin yapısı ^{1}H, ^{13}C, DEPT NMR ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



{3}

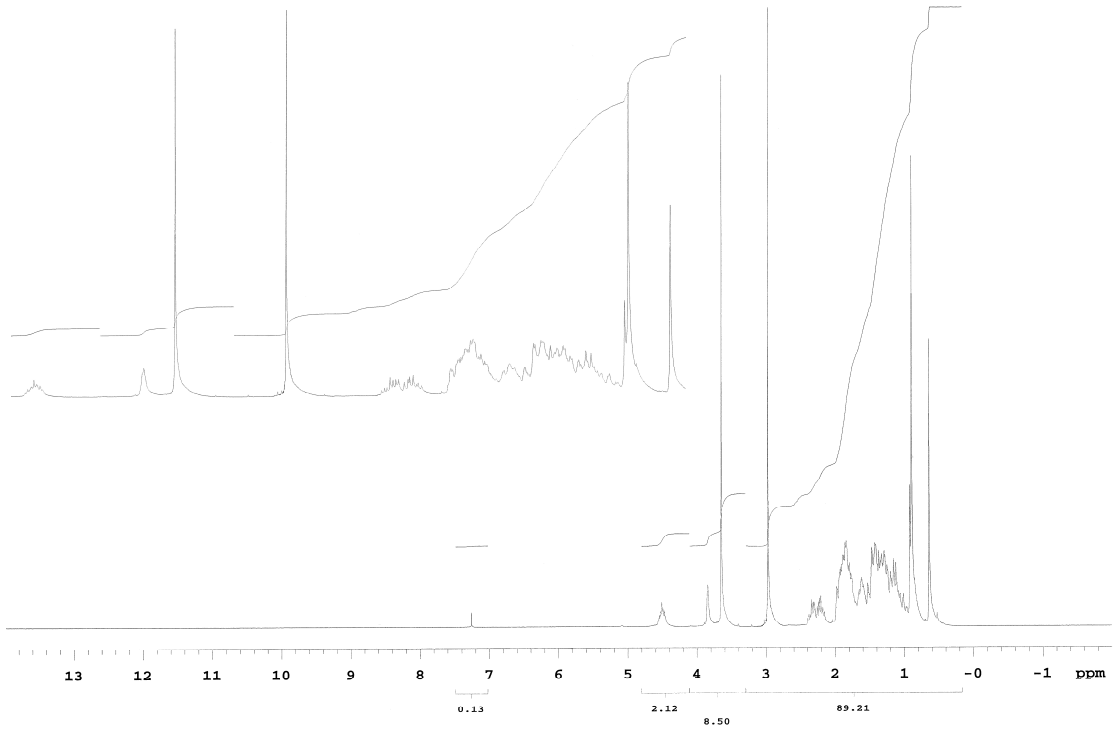
^{1}H NMR spektrumunda, 0.64 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.90 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 0.92 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=6.60Hz) C-21'deki hidrojenleri, 0.97 ppm ile 2.39 ppm değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 2.98 ppm'de integrali üç olan singlet pik üç numaralı karbonun oksijenine bağlı olan mesil grubunun metil hidrojenlerini, 3.65 ppm'de integrali üç olan singlet pik yapının ester kökündeki metil hidrojenlerini, 3.84 ppm'de integrali bir olan multiplet pik C-7'deki hidrojeni, 4.51 ppm'de integrali bir olan multiplet pik ise C-3'deki hidrojeni göstermektedir.

Yapının ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 175.0 ppm'deki pik karbonil karbonunu (C=O), 72.0 ppm'den 83.0 ppm'e kayan pik 3 no'lu karbonu, 68.4 ppm'deki pik 7 no'lu karbonu, 51.7 ppm'deki pik 25 no'lu karbonu (-OCH_3), 39.1 ppm'deki pik

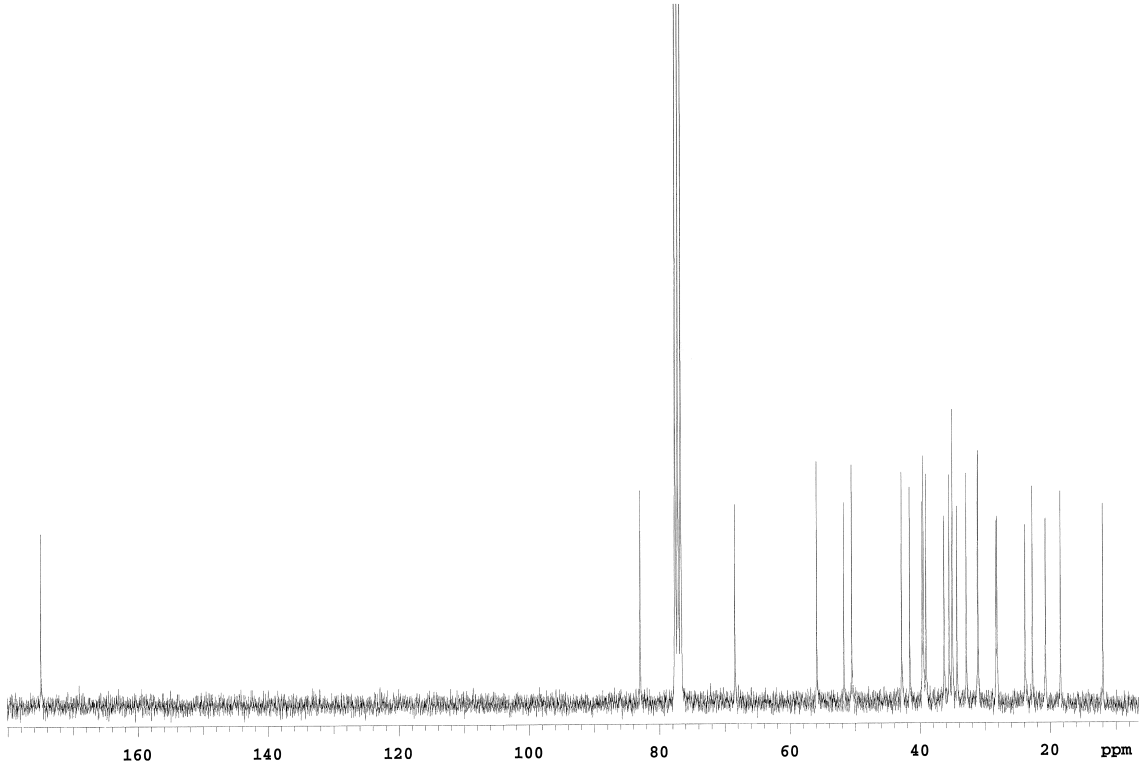
26 no'lu mesil karbonunu (-OSO_2CH_3), 20.7 ppm'deki pik 21 no'lu karbonu, 18.4 ppm'deki pik 18 numaralı karbonu, 12.0 ppm'deki pik ise 19 no'lu karbonu göstermektedir.

IR spektrumunda kenodeoksikolik asidin mesil türevindeki ester kökünün C=O gerilmesi keskin pik olarak 1738 cm^{-1}'de ve C-O-C asimetrik gerilmesi de 1258 cm^{-1}'de görülmektedir. Yapıdaki alkollerin O-H gerilmesi yayvan pik olarak 3507 cm^{-1}'de ve CH_3 ile CH_2'lerdeki C-H gerilmesi de 2944 cm^{-1} ve 2863 cm^{-1}'de keskin pikler şeklinde görülmektedir. Ayrıca elde edilen ürünün IR spektrumunda görülen 1172 cm^{-1}'deki –SO_3 gerilme piki de Baker ve Blickenstaff'ın çalışmasında belirtilen 1175 cm^{-1}'lik değer ile uyum içerisindedir (Baker ve Blickenstaff, 1975).

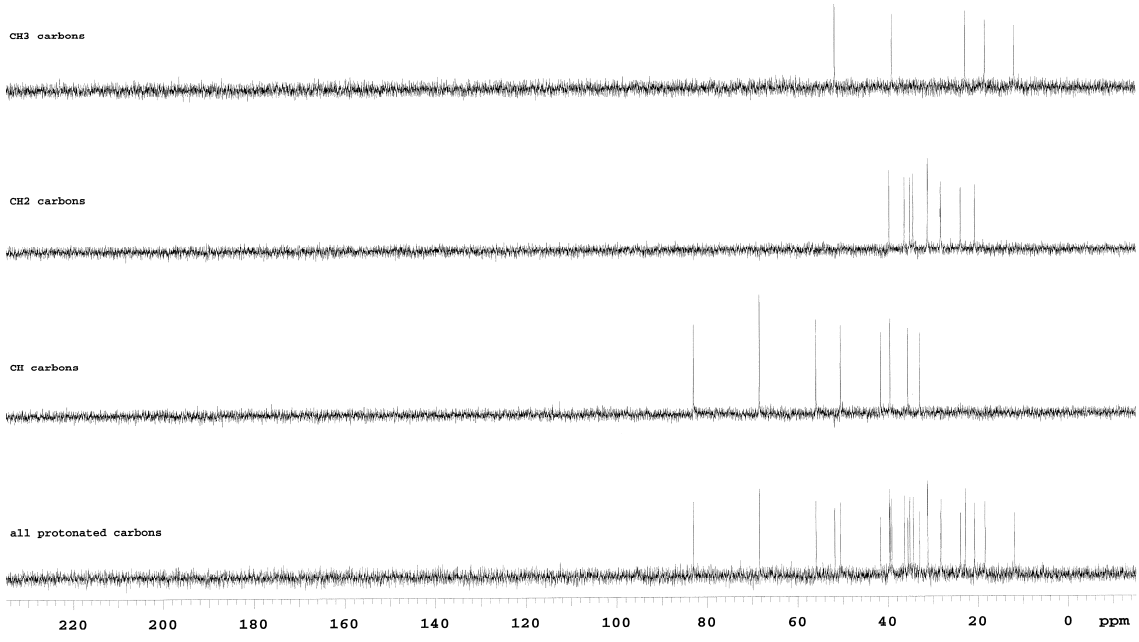
^1H NMR spektrumunda 3.62 ppm'deki multiplet pikin 4.51 ppm'e kayması, üç numaralı karbonun oksijenine bağlı olan mesil grubunun metil hidrojenlerini gösteren 2.98 ppm'deki singlet pikin oluşumu, ^{13}C NMR spektrumunda 39.1 ppm'deki mesil grubundaki metil pikinin oluşumu ve 3 no'lu karbon pikinin 72.0 ppm'den 83.0 ppm'e kayması muhtemel yapının oluştuğu kanısını güçlendirmektedir. DEPT spekturumu incelendiğinde ise 3 no'lu karbonun (-CH-) 83 ppm'e kaydığı ve 26 no'lu karbonun (-OSO_2CH_3) oluştuğu net bir şekilde görülmektedir. Bu sonuçlar incelendiğinde {3} no'lu bileşik için beklenen karakteristik piklerin tümünün bulunması, IR spektrumundaki 1172 cm^{-1}'deki –SO_3 gerilme pikinin oluşumu ve 133-135^oC'lik erime noktasının Baker ve Blickenstaff'ın çalışmasında belirtilen 133-134^oC'lik değerle (Baker ve Blickenstaff, 1975) uyum içerisinde olması istenilen yapının oluştuğunu göstermektedir.



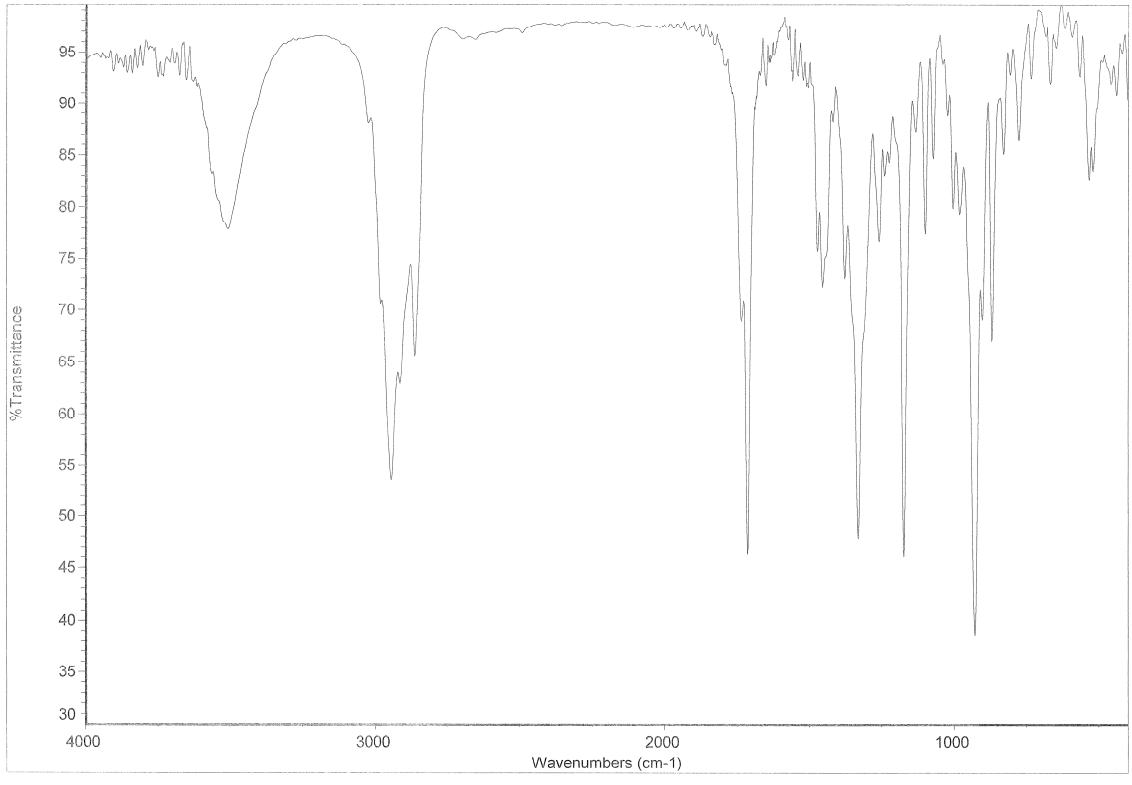
Şekil 5.5. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} ^{1}H NMR spektrumu.



Şekil 5.6. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} ^{13}C NMR spektrumu.



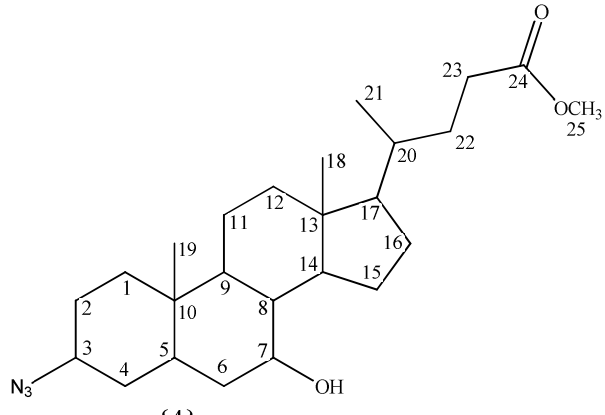
Şekil 5.7. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} DEPT spektrumu.



Şekil 5.8. Kenodeoksikolatın mesil türevinin {3} IR spektrumu.

5.3. Kenodeoksikolatın Azür Türevinin {4} Eldesi Sonuçları

Fosfazene bağlanacak olan amin ligantının sentezinin üçüncü basamağında amacımız elde edilen mesil gurubunun azür ile yer değiştirmesini sağlamaktır. Önceki basamakta elde edilen kenodeoksikolatın mesil türevi {3}, N,N-dimetilformamid ortamında sodyum azür ile etkileştirilerek %75 verimle kenodeoksikolatın azür türevi {4} elde edilmiş ve bu yapı bir sonraki basamakta amine indirgenmek üzere kullanılmıştır. Bu bileşiğin yapısı ^{1}H, ^{13}C, DEPT NMR ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



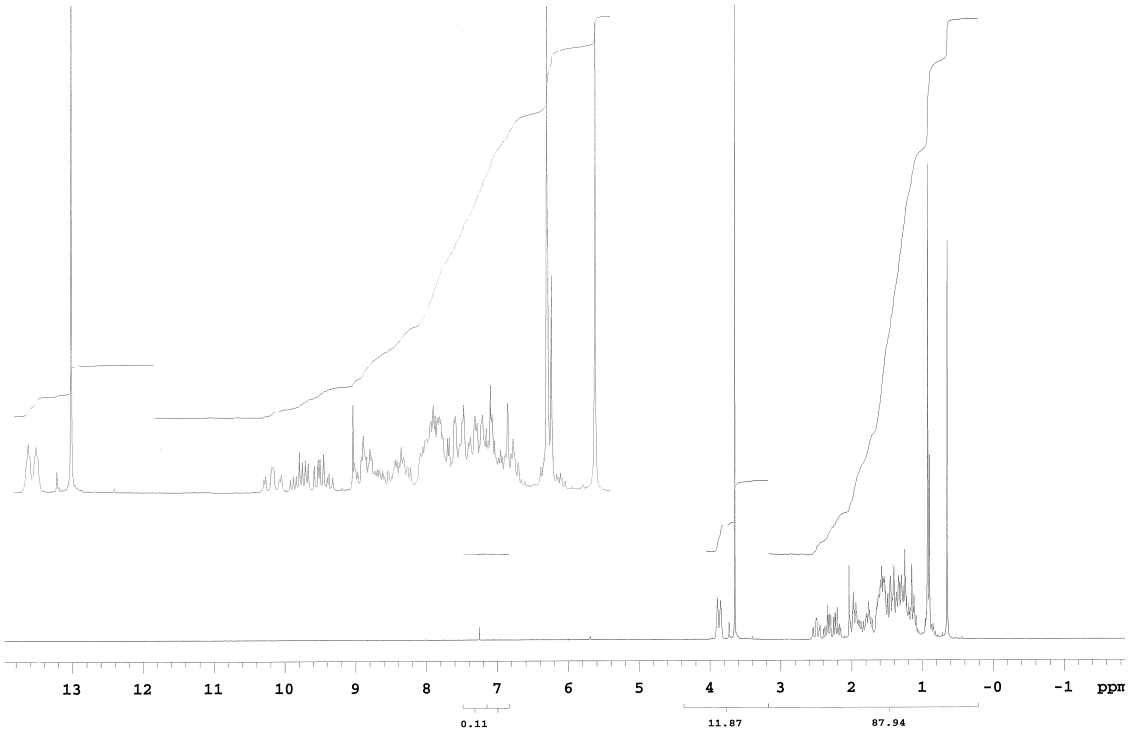
{4}

^{1}H NMR spektrumunda, 0.65 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.91 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=6.3Hz) C-21'deki hidrojenleri, 0.92 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 1.05 ppm ile 2.53 ppm değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 3.65 ppm'de integrali üç olan singlet pik yapının ester kökündeki metil hidrojenleri, 3.85ppm ile 3.89 ppm arasındaki birbiri ile çakışmış multiplet pikler de C-7 ve C-3'teki hidrojenleri göstermektedir. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumunda mesil grubunun metil hidrojenlerini ($-OSO_2CH_3$) belirten 2.98 ppm'deki singlet pikin kaybolduğu da görülmektedir.

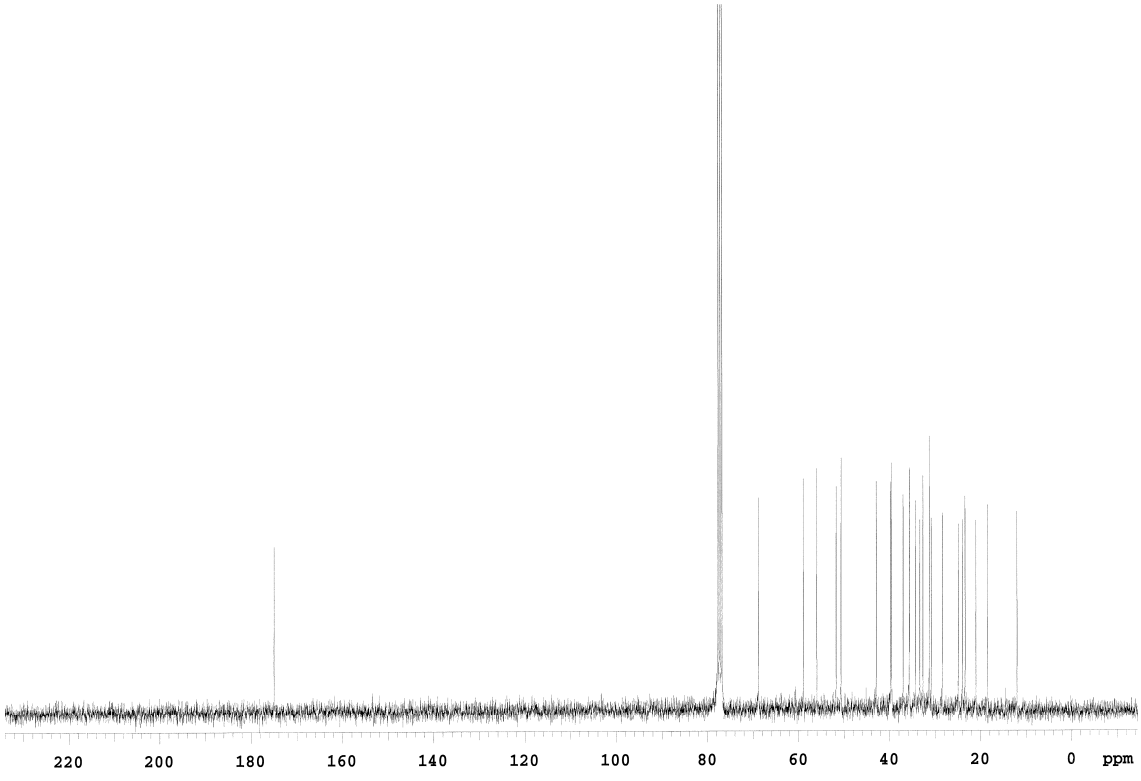
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 175.0 ppm'deki pik karbonil karbonunu (C=O), 68.8 ppm'deki pik 7 no'lu karbonu, 83.0 ppm'den 58.9 ppm'e kayan pik 3 no'lu karbonu, 51.7 ppm'deki pik 25 no'lu karbonu ($-OCH_3$), 21.0 ppm'deki pik 21 no'lu karbonu, 18.4 ppm'deki pik 18 numaralı karbonu, 12.0 ppm'deki pik ise 19 no'lu karbonu belirtmektedir.

Elde edilen kenodeoksikolik asidin azür türevinin IR spektrumu incelendiğinde yapıdaki ester kökünün C=O gerilmesi keskin pik olarak 1739 cm^{-1}'de ve C-O-C asimetrik gerilmesi de 1261 cm^{-1}'de görülmektedir. 3 no'lu karbona bağlanan N_3 grubunun gerilmesi 2099 cm^{-1}'de keskin pik olarak görülmekte ve bu değer Davis ve grubunun elde ettiği 2094 cm^{-1}'lik değerle uyum içerisindedir (Davis vd., 1997). Ayrıca 7 no'lu karbona bağlı olan O-H grubunun gerilmesi yayvan pik olarak 3530 cm^{-1}'de ve yapıdaki CH_3 ile CH_2'nin C-H gerilmeleri de 2931 cm^{-1} ve 2868 cm^{-1}de görülmektedir.

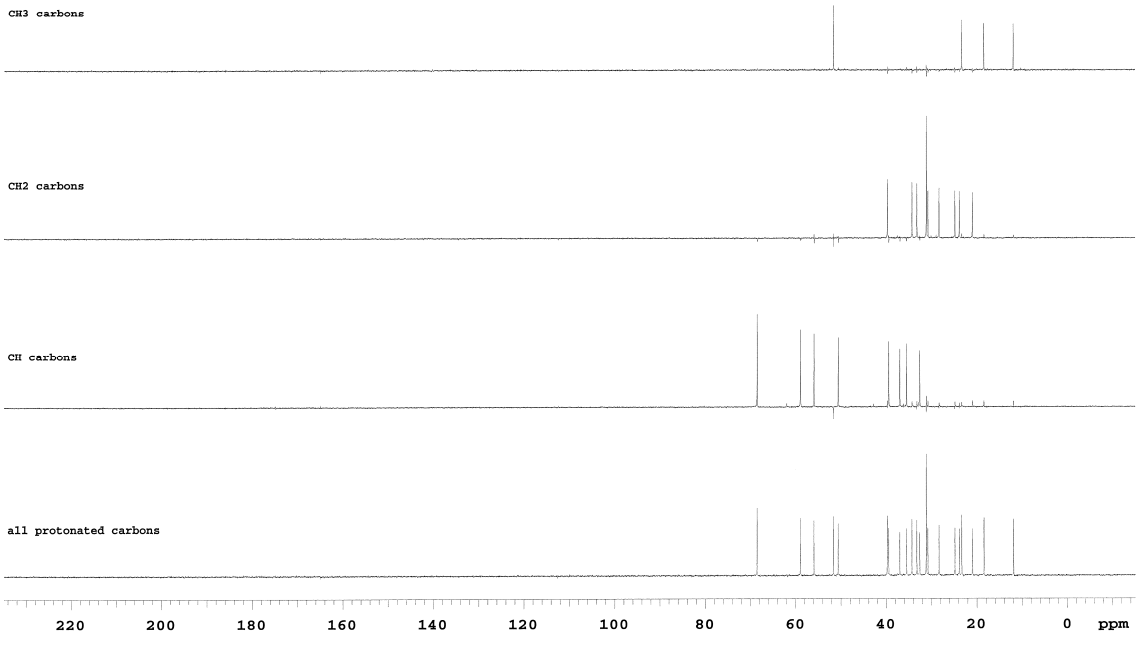
^1H NMR spektrumunda mesil grubunun metil hidrojenlerini belirten 2.98 ppm'deki singlet pikinin kaybolması, 4.51 ppm'deki multiplet pikin 3.85 ppm'e kayması, ^{13}C NMR spektrumunda 39.1 ppm'deki mesil grubundaki metil karbon pikinin kaybolması, 83.0 ppm'deki 3 no'lu karbon pikinin de 58.9 ppm'e kayması ve IR spektrumundaki 2099 cm^{-1}'deki N_3 gerilme pikinin oluşumu {4} no'lu bileşik için beklenen yapının oluştuğunu göstermektedir.



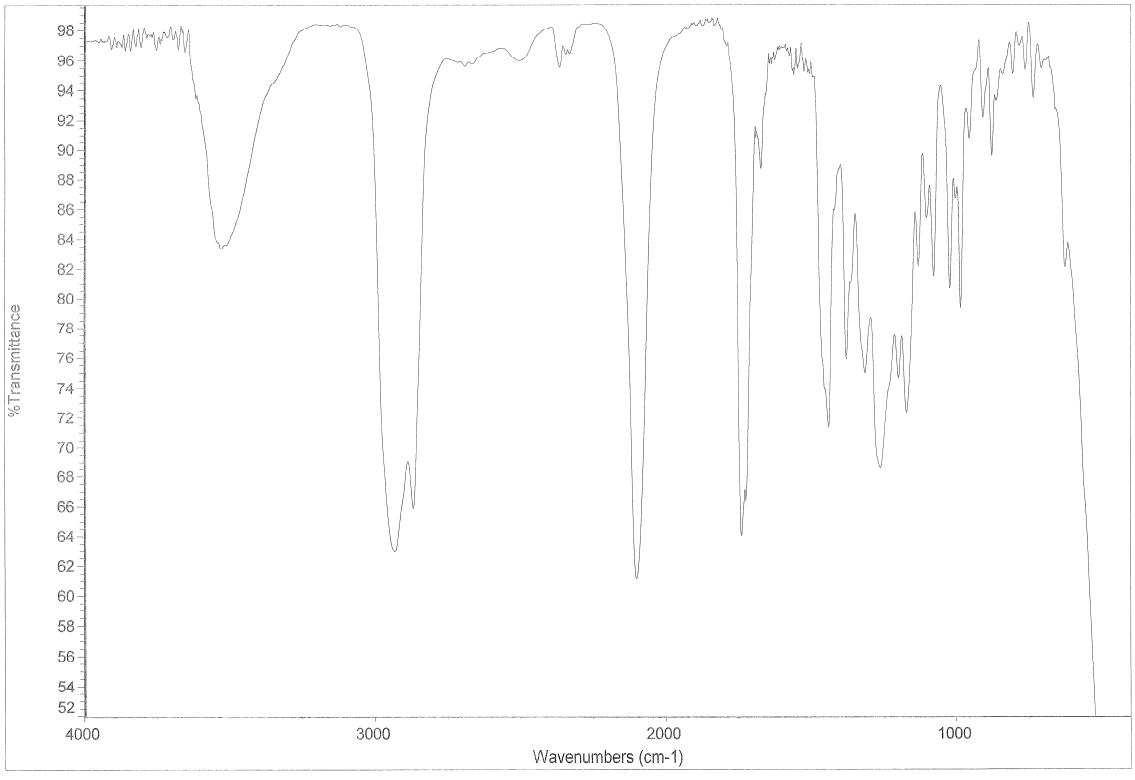
Şekil 5.9. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} ^1H NMR spektrumu.



Şekil 5.10. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} ^{13}C NMR spektrumu.



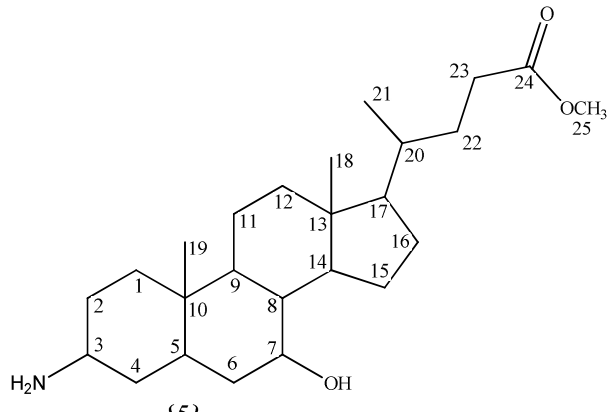
Şekil 5.11. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} DEPT spektrumu.



Şekil 5.12. Kenodeoksikolatın azür türevinin {4} IR spektrumu.

5.4. Kenodeoksikolatın Amin Türevinin {5} Eldesi Sonuçları

Kenodeoksikolik asidin amin türevinin sentezinin son basamağı, elde edilen azür türevinin {4} amine indirgenme basamağıdır. Önceki basamakta elde edilen kenodeoksikolatın azür türevi {4}, tetrahidrofuran ortamında trifenilfosfin ve su ile etkileştirilerek %70 verimle fosfazene bağlanacak ligant olan kenodeoksikolatın amin türevi {5} elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin yapısı ^{1}H, ^{13}C, DEPT NMR, LT MALDI-TOF Kütle ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



{5}

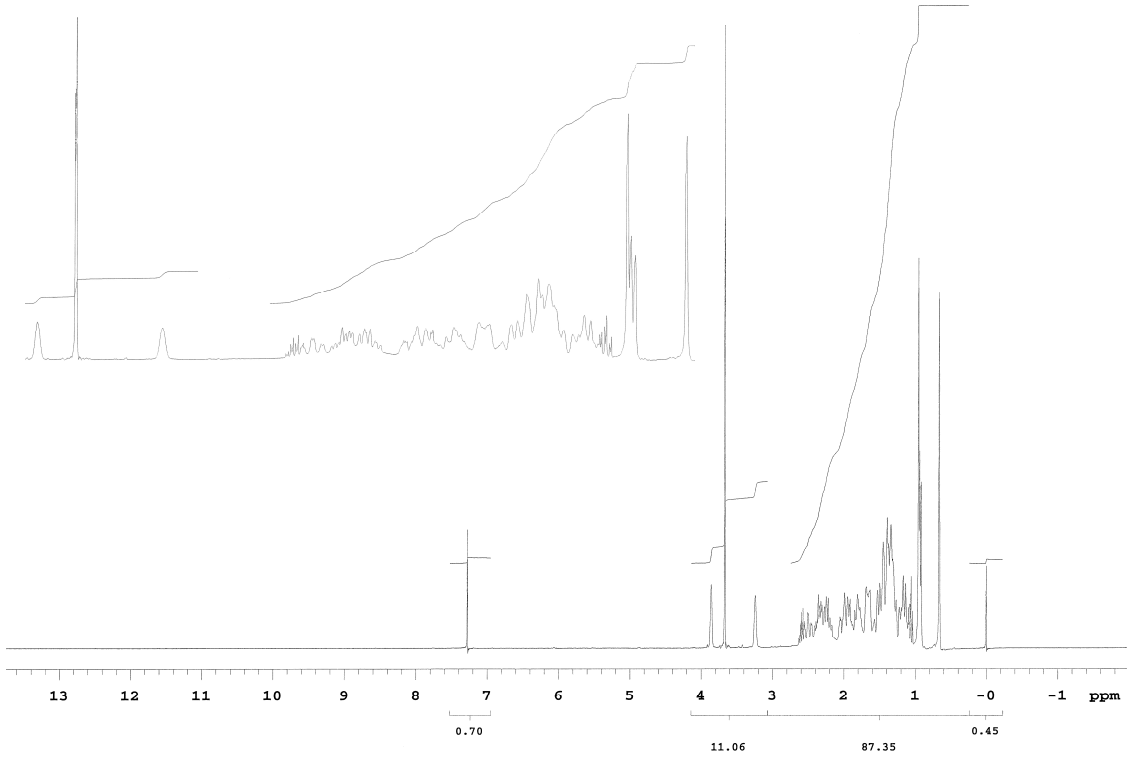
^{1}H NMR spektrumunda, 0.66 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.92 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=5.7Hz) C-21'deki hidrojenleri, 0.95 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 1.03 ppm ile 2.63 ppm değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 3.24 ppm'de integrali bir olan multiplet pik C-3'deki hidrojeni, 3.66 ppm'de integrali üç olan singlet pik yapının ester kökündeki metil hidrojenlerini, 3.85 ppm'de integrali bir olan multiplet pik ise C-7'deki hidrojeni göstermektedir.

Yapının ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 174.9 ppm'deki pik karbonil karbonunu (C=O), 68.6 ppm'deki pik 7 no'lu karbonu, 58.9 ppm'den 46.5 ppm'e kayan pik 3 no'lu karbonu, 51.7 ppm'deki pik 25 no'lu karbonu (-OCH_3), 21.0 ppm'deki pik 21 no'lu karbonu, 18.4 ppm'deki pik 18 no'lu karbonu, 11.9 ppm'deki pik ise 19 no'lu karbonu göstermektedir.

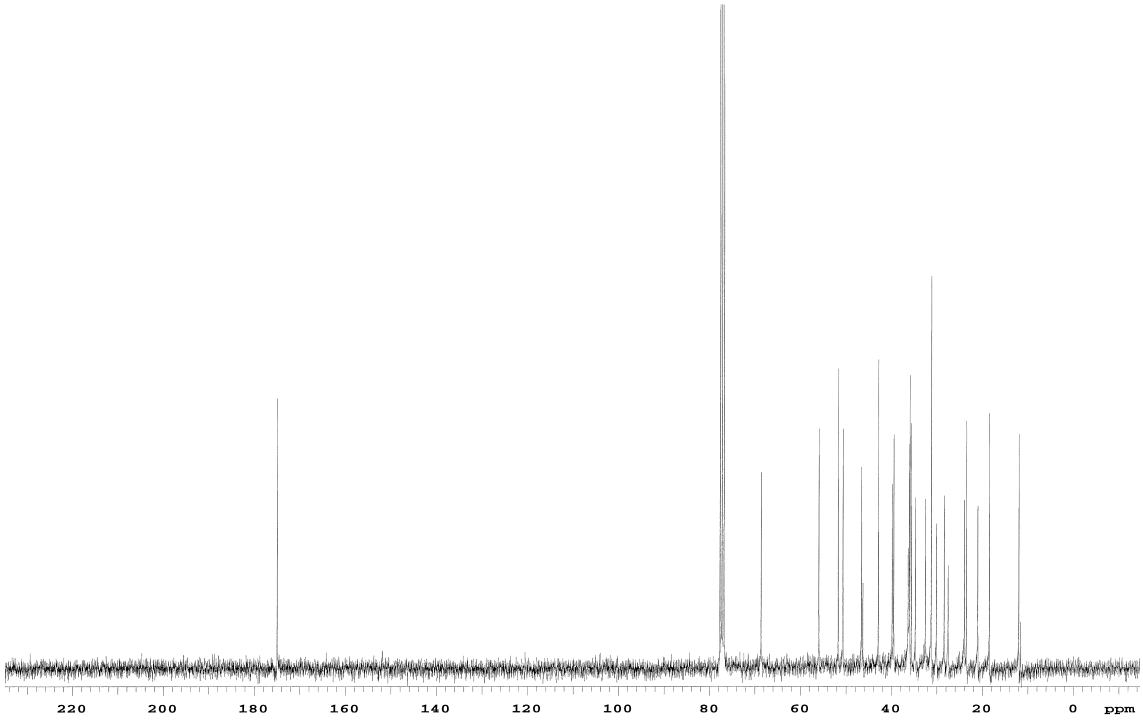
IR spektrumunda kenodeoksikolik asidin amin türevinin ester kökünün C=O gerilmesi keskin pik şeklinde 1738 cm^{-1}'de ve C-O-C asimetrik gerilmesi de 1251 cm^{-1}'de görülmektedir. Ayrıca yapıdaki O-H gerilmesi yayvan pik olarak 3545-3203 cm^{-1} arasında, 3 no'lu karbona bağlı olan amin grubunun N-H gerilmesi 3371 cm^{-1} ile 3302 cm^{-1}'de ve CH_3 ile CH_2'lerdeki C-H gerilme pikleri de 2929 cm^{-1} ve 2869 cm^{-1}'de görülmektedir.

^{1}H NMR spektrumunda 3.85 ppm'deki multiplet pikin 3.24 ppm'e kayması, ^{13}C NMR spektrumunda 58.9 ppm'deki 3 no'lu karbon pikinin 46.5 ppm'e kayması, IR spektrumundaki 2099 cm^{-1}'deki N_3 gerilme pikinin kaybolup 3371 cm^{-1} ve 3302 cm^{-1}'deki N-H gerilme piklerinin oluşumu muhtemel yapının oluştuğunu doğrulamaktadır. Ayrıca kütle spektrumuna baktığımızda 406.532 $[M+H]^{+}$'lık sonuç ve

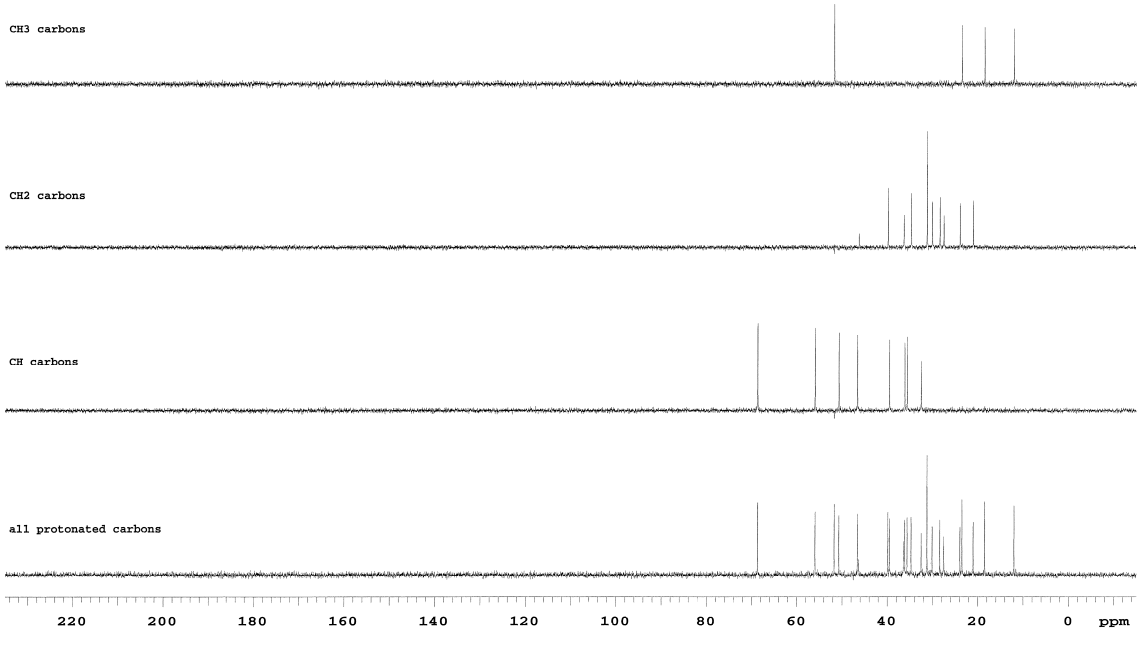
Anelli ve grubunun çalışmasında belirtilen 119°C'lik değerle (Anelli vd., 1998) uyum içerisinde olan 118-119°C sıcaklık aralığındaki ürüne ait erime noktası bize {5} no'lu bileşiğin oluştuğunu kanıtlamaktadır.



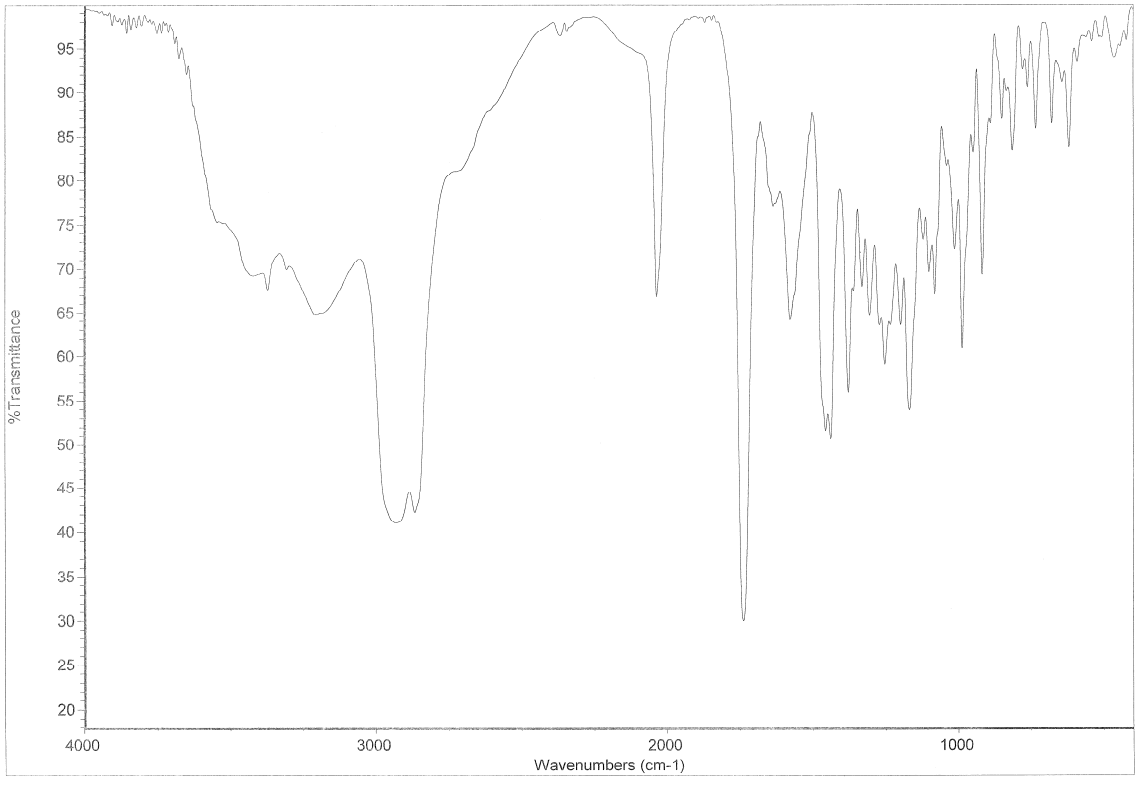
Şekil 5.13. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} ^{1}H NMR spektrumu.



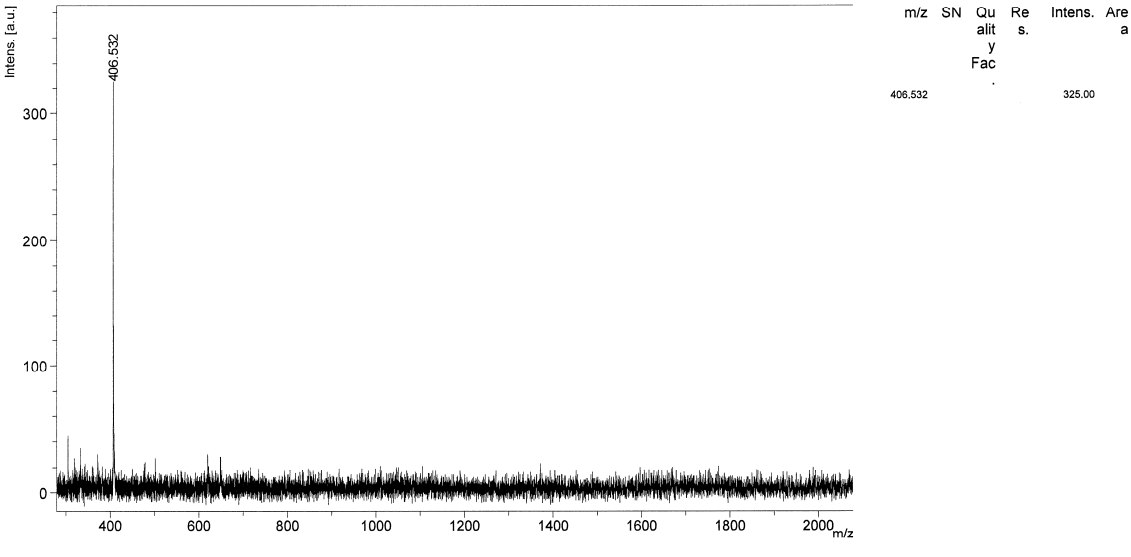
Şekil 5.14. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 5.15. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} DEPT spektrumu.



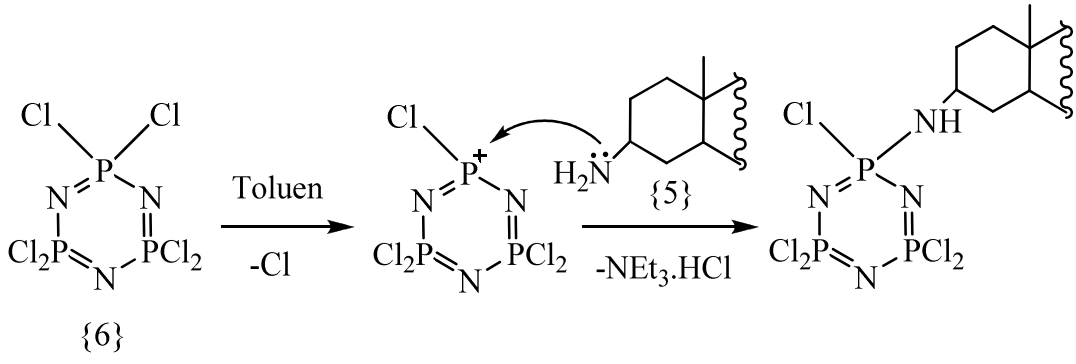
Şekil 5.16. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} IR spektrumu.



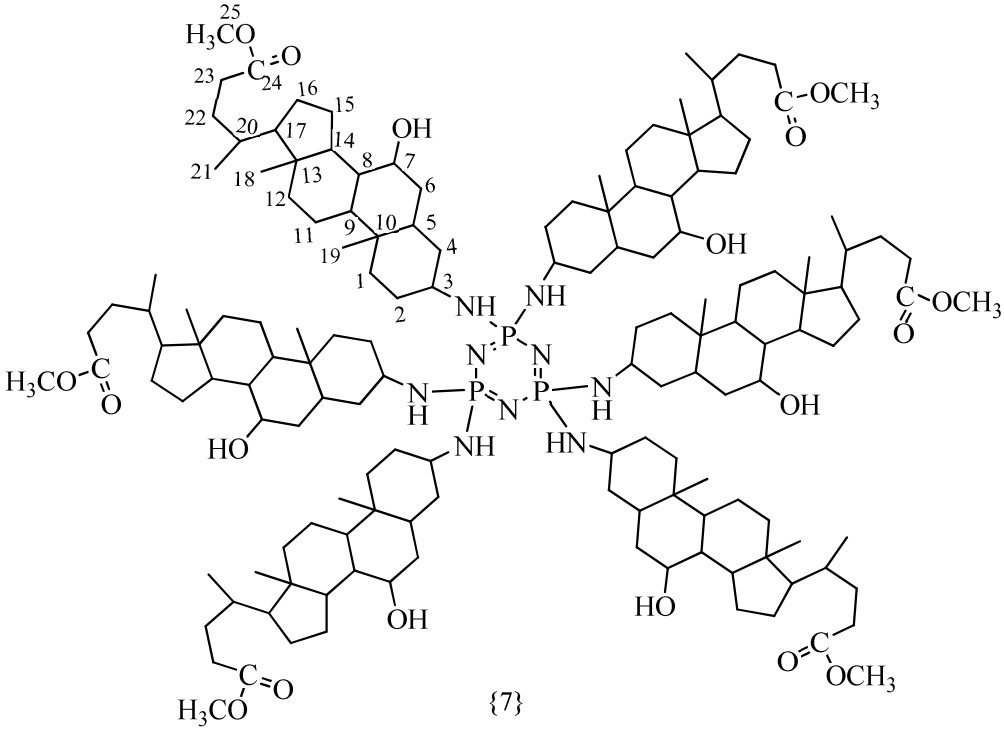
Şekil 5.17. Kenodeoksikolatın amin türevinin {5} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu.

5.5. Kenodeoksikolatın Amin Türevi {5} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları

Kenodeoksikolatın amin türevi dört basamaktan oluşan tepkimeler sonucu elde edilmiş ve fosfazen bileşiğine bağlanacak ligant olarak kullanılmıştır. Bu ligant {5} toluen ve trietilamin ortamında fosfazen {6} ile etkileştirilerek %9 verimle {7} no'lu bileşik olan ürün elde edilmiştir. Elde edilen {7} numaralı bileşiğin yapısı ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, DEPT NMR, LT MALDI-TOF Kütle ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır. Ligantın hacimli grup olmasından dolayı tepkime mekanizmasının S_N1 ve visinal bağlanma üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Ligant, fosfazendeki üç fosfor atomuna visinal olarak tek tek bağlandıktan sonra, fosfor atomlarına bağlı bulunan diğer üç klor atomları ile de yer değiştirerek fosfazene altılı şekilde bağlanmıştır.



Şekil 5.18. {7} no'lu bileşiğin S_N1 tepkime mekanizması.



{7}

^{1}H NMR spektrumunda, 0.66 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.93 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=5.9Hz) C-21'deki hidrojenleri, 1.02 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 1.16 ppm ile 2.67 ppm değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 3.59 ppm'de integrali bir olan multiplet pik C-3'deki hidrojeni, 3.67 ppm'de integrali üç olan singlet pik yapının ester kökündeki metil hidrojenlerini, 3.86 ppm'de integrali bir olan multiplet pik ise C-7'deki hidrojeni göstermektedir.

Yapının ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 175.0 ppm'deki pik karbonil karbonunu (C=O), 68.5 ppm'deki pik 7 no'lu karbonu, 51.7 ppm'deki pik 25 no'lu karbonu (-OCH_3), 48.5 ppm'deki pik 3 no'lu karbonu, 20.9 ppm'deki pik 21 no'lu karbonu, 18.4 ppm'deki pik 18 numaralı karbonu, 11.9 ppm'deki pik ise 19 no'lu karbonu göstermektedir. ^{31}P NMR spektrumunda 11.25 ppm'deki singlet pikin varlığı da ligantın fosfazene altı molekül olarak bağlandığını belirtmektedir.

IR spektrumunda halkalı fosfazenler genellikle iki karakteristik IR piki gösterirler. Bunlar 1200-1400 cm^{-1} bölgesinde P-N-P asimetrik titreşime karşılık gelen pik ve 700-950 cm^{-1} bölgesinde P-N-P simetrik gerilmesine karşılık gelen pik şeklinde gözlenir. Fosfazenlere –F, -OR gibi elektronegativitesi yüksek gruplar bağlandığında gerilme titreşimleri 1200 cm^{-1}'in üzerine, Me, NH_2, NHR gibi gruplar bağlandığında ise

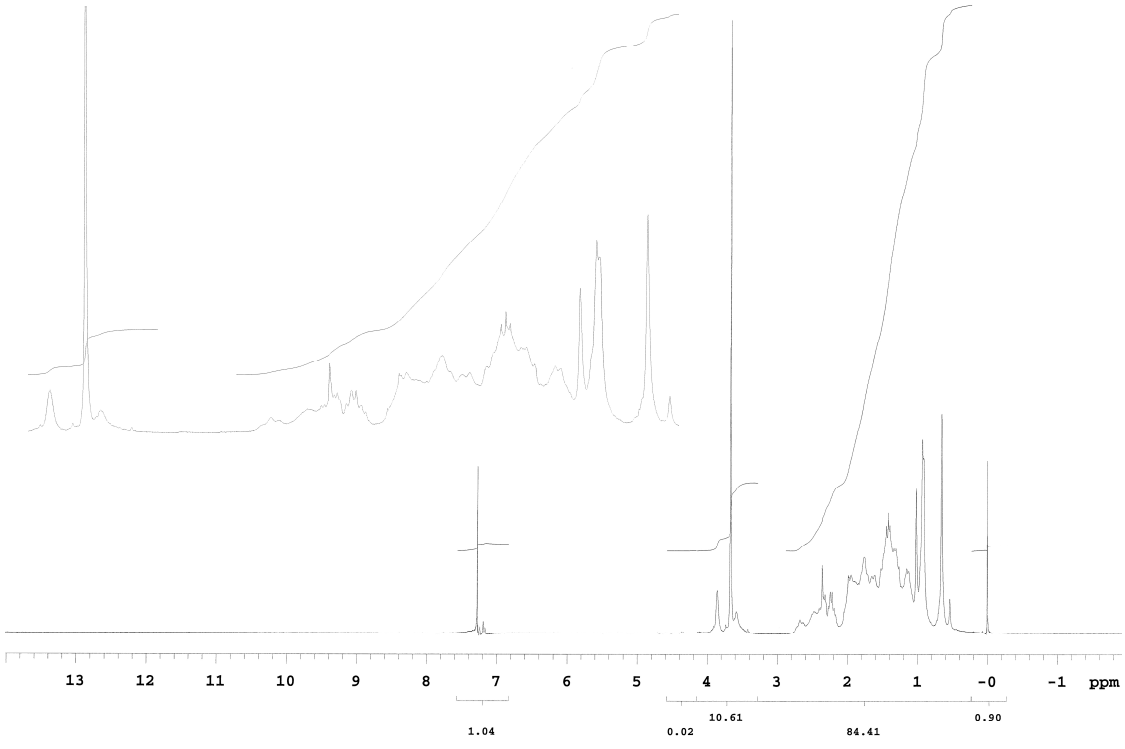
1200 cm^{-1}'in altına düşer (Allcock, 1972). Oluşan yapının IR spektrumu incelendiğinde, P-N-P gerilmesi orta şiddetli pik şeklinde 1198 cm^{-1}'de ve zayıf pik şeklinde 761 cm^{-1}'de görülmektedir. Ayrıca yapıdaki O-H gerilmesi yayvan pik olarak 3420 cm^{-1}'de, CH_3 ile CH_2'deki C-H gerilme pikleri 2934 cm^{-1} ve 2868 cm^{-1}'de ve ester kökünün C=O gerilmesi keskin pik şeklinde 1740 cm^{-1}'de, C-O-C asimetrik gerilmesi de 1254 cm^{-1}'de görülmektedir.

Bileşiğin MALDI-TOF Kütle yöntemine göre kütle spektrumu incelendiğinde öne sürülen yapıyı doğrulayacak şekilde piklerin bulunduğu gözlenmiştir. Bileşiğin MALDI-TOF Kütle yöntemine göre kaydedilen kütle spektrumu Şekil 5.24'te, spektrumların değerlendirilmesi Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

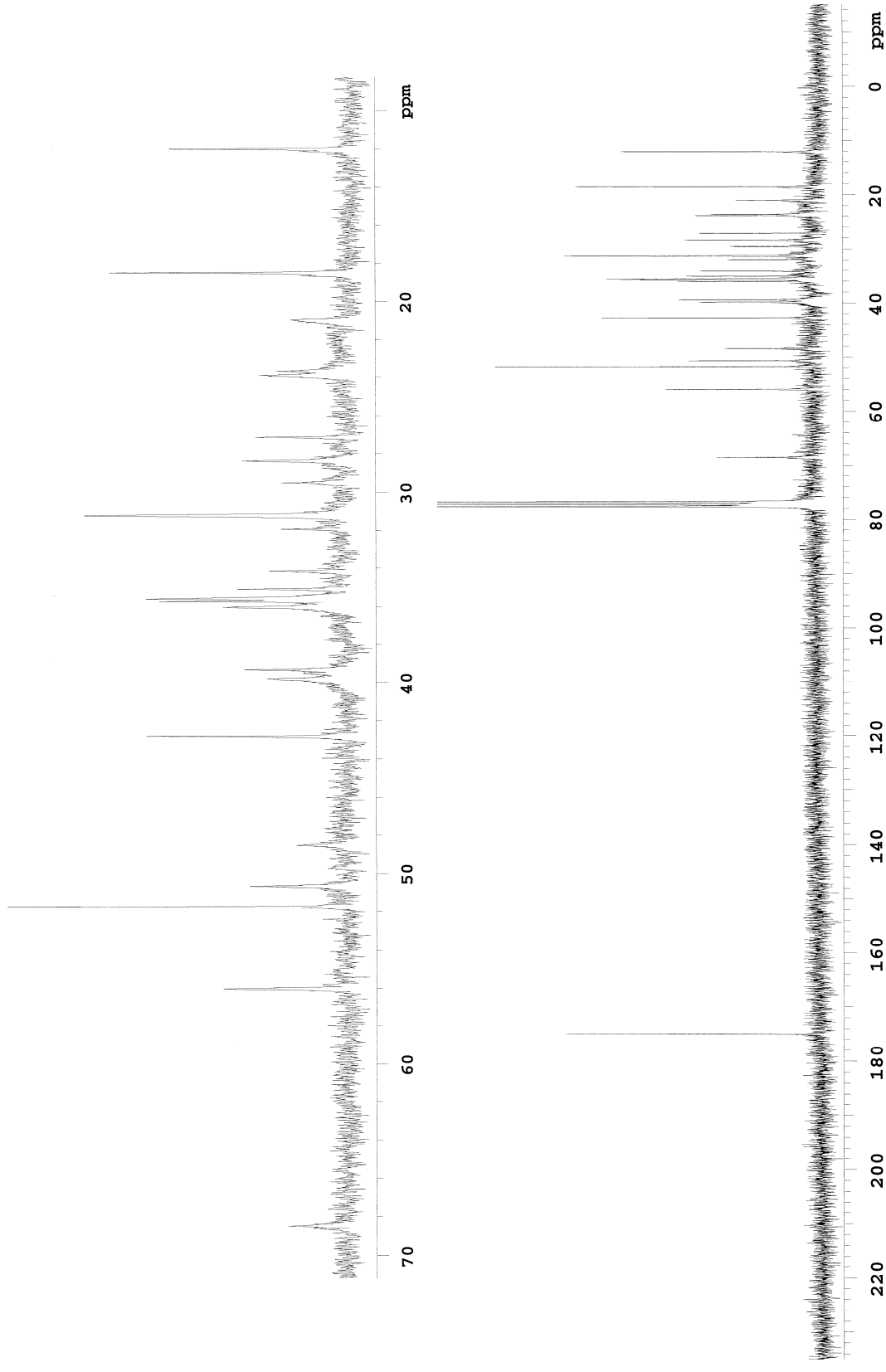
Tablo 5.1. {7} no'lu bileşiğe ait kütle spektrumu verileri.

İyon	**İyon Kütlesi**	**Ayrılan Grup**
$[M+H]^+$	2563.895	-
$[M-(C_{78}H_{137}N_3O_{14})+2]$	1225,540	$3(C_{25}H_{42}NO_3)$, 2(OH), $3(OCH_3)$
$[M-(C_{102}H_{176}N_4O_{16})]$	849,145	$4(C_{25}H_{42}NO_3)$, 2(OH), $2(OCH_3)$
$[M-(C_{125}H_{210}N_8O_{15}P_3)+1]$	406,532 (Temel Pik)	$5(C_{25}H_{42}NO_3)$, P_3N_3

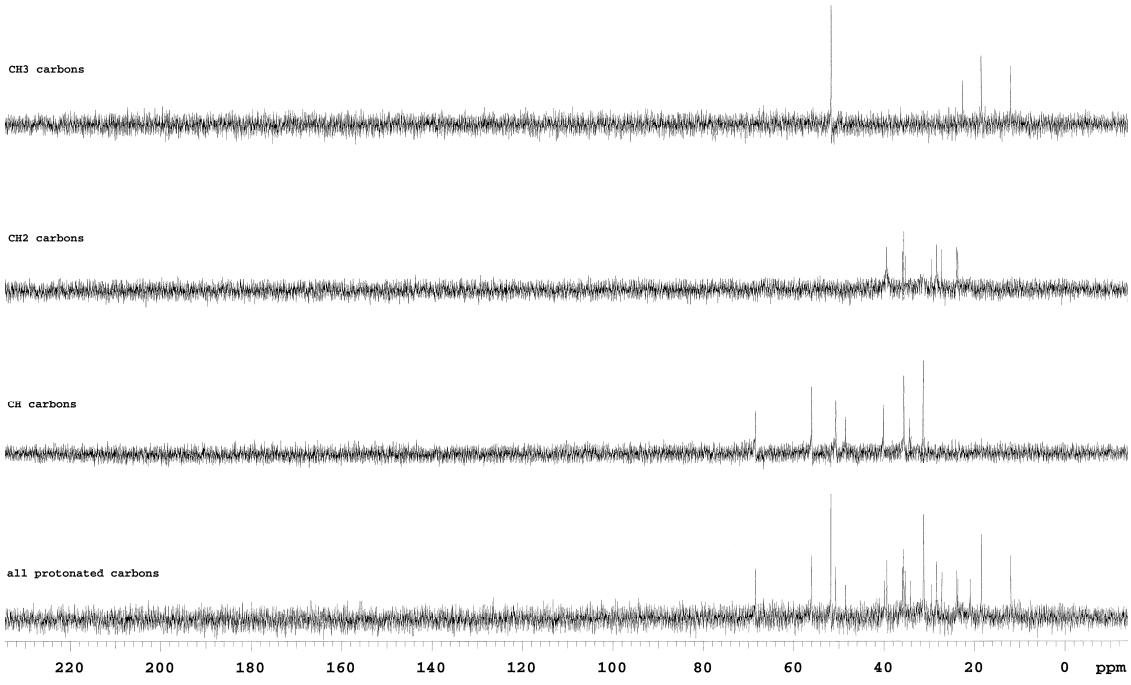
Fosfazenin karakteristik özelliğinden dolayı ^1H ve ^{13}C NMR spektrumunda çok belirgin değişimler gözlenmemiştir. IR spektrumunda ise fosfazende 1400-1200 cm^{-1} ve 950-700 cm^{-1} arasında görülen P=N gerilme pikleri, hedeflenen {7} no'lu bileşiğin oluşması ile 1198 cm^{-1} ve 761 cm^{-1}'de gözlenmiştir. ^{31}P NMR spektrumunda hekzaklorosiklotrifosfazenin karakteristik 21.07 ppm'deki singlet pikinin {5} no'lu bileşiğin bağlanması ile 11.25 ppm'e kayması hedeflenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca ^{31}P NMR spektrumundaki singlet pikin varlığı ve kütle spektrumundaki 2563.895 $[M+H]^+$'lık sonuç, fosfazene {5} no'lu kenodeoksikolatın amin türevinin altı molekül olarak bağlandığını ve böylece hedeflenen {7} no'lu bileşiğin sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



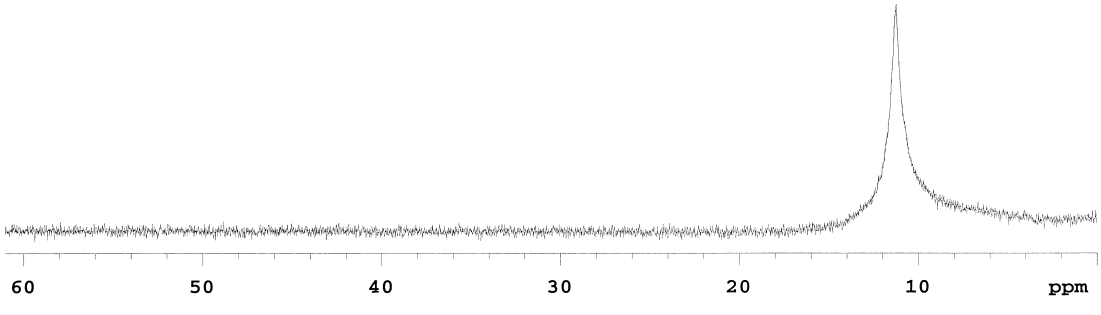
Şekil 5.19. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{1}H NMR spektrumu.



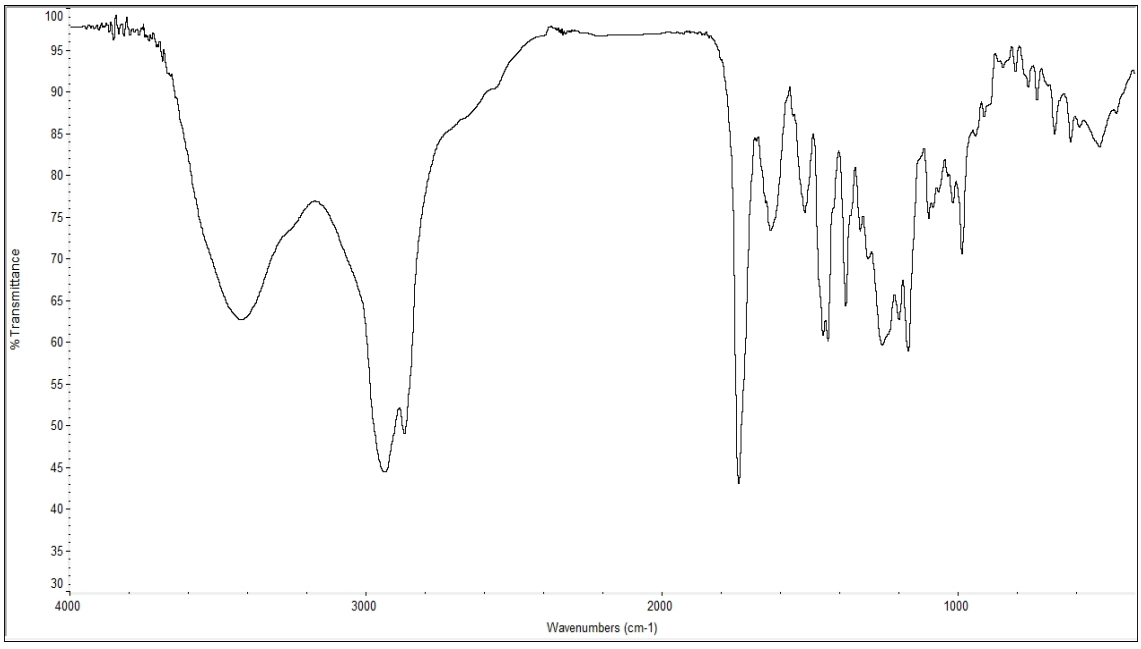
Şekil 5.20. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{31}C NMR spektrumu.



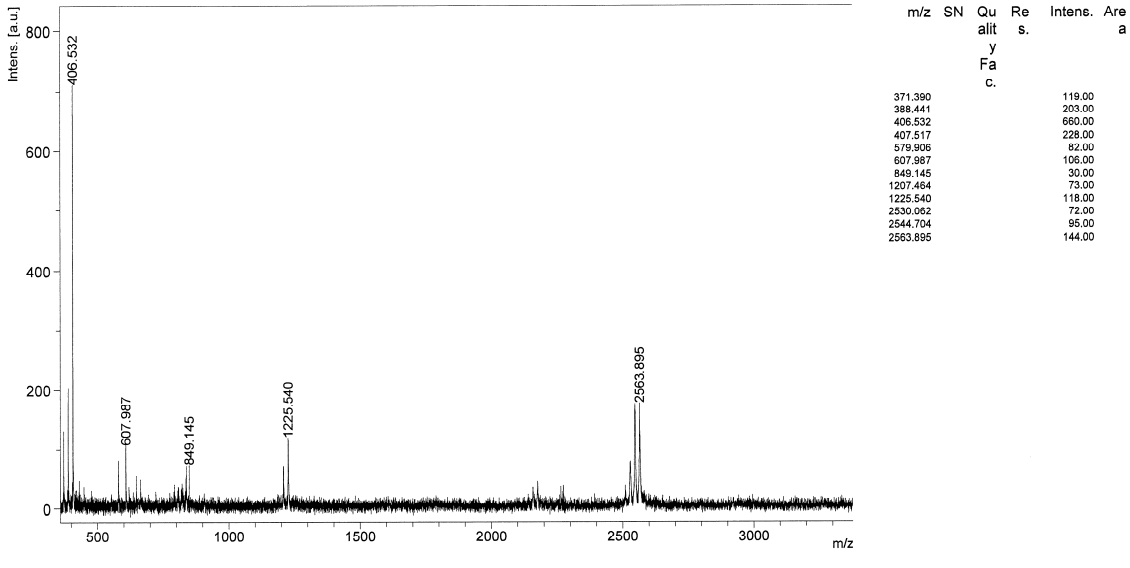
Şekil 5.21. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} DEPT spektrumu.



Şekil 5.22. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} ^{31}P NMR spektrumu.



Şekil 5.23. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} IR spektrumu.

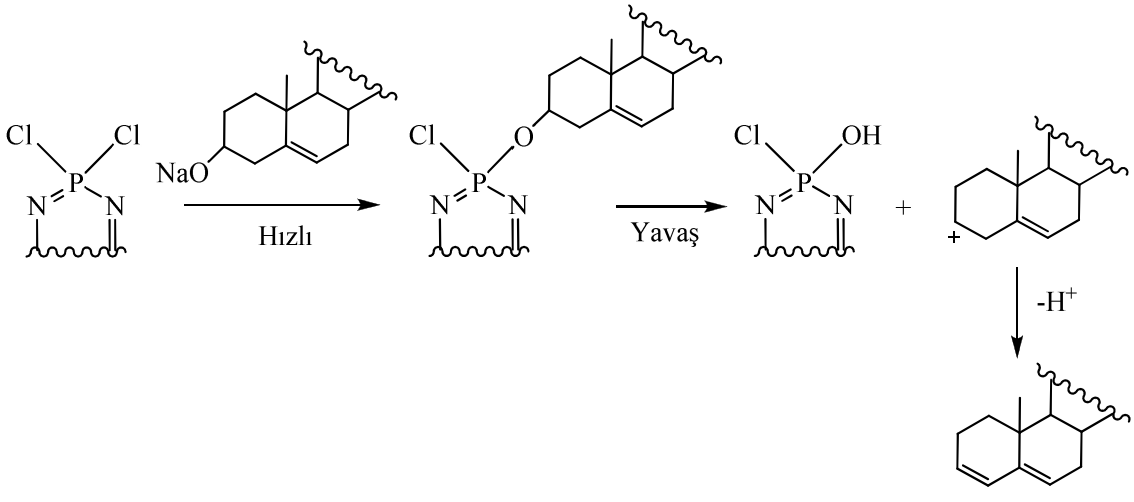


m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
371.390				119.00	
388.441				203.00	
406.532				660.00	
407.517				228.00	
579.906				82.00	
607.987				106.00	
849.145				30.00	
1207.464				73.00	
1225.540				118.00	
2530.062				72.00	
2544.704				95.00	
2563.895				144.00	

Şekil 5.24. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu.

5.6. Kenodeoksikolat {2} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları

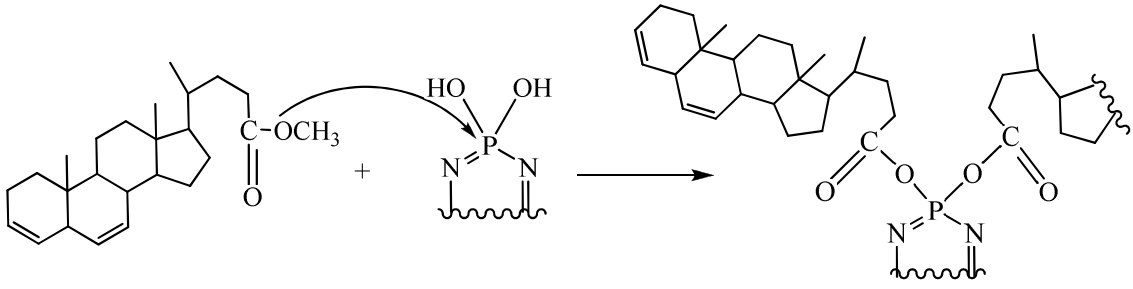
Fosfazene {6} altı molekül olarak bağlamayı düşündüğümüz ligantlardan bir diğeri de kenodeoksikolik asitten {1} elde ettiğimiz bileşik olan kenodeoksikolat bileşiğidir. Bu amaçla, kenodeoksikolat {2}, toluen ve trietilamin ortamında fosfazen {6} ile tepkimeye sokulmuştur. Tepkime sonrasında kenodeoksikolat bileşiğinin {2} 3α-OH grubunun fosfazen halkasındaki bütün klor atomları ile yer değiştirerek bağlanacağı beklenirken yapılan yapı aydınlatma çalışmalarında beklenilenin dışında bir ürünün {8} elde edildiği görülmüştür. Yapılan literatür araştırmalarında steroidlerin fosfazenle tepkimelerinde yapının dehidratasyona uğraması sonucu –OH grubunun koparak karbon atomlarının alkene dönüştüğü görülmüştür. Tepkime mekanizmasında steroid tuzları hızlı bir şekilde hidroksil grubundan fosfazene bağlanmakta sonrasında da üç numaralı karbon atomu karbokatyona dönüşmektedir. Son olarak da hidrojen çıkışı ile alken yapısı oluşmaktadır (Allcock vd., 1981). Şekil 5.25'te tepkime mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 5.25. Steroidler ile fosfazen bileşiklerinin tepkime mekanizması.

Allcock ve grubunun çalışmaları ile bizim yaptığımız analiz sonuçları incelendiğinde kenodoksikolat bileşiği {2} ile fosfazen bileşiğinin {6} tepkimesi sonucu hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrienin {8} oluştuğu görülmüştür. Tepkime sırasında ilk önce kenodoksikolatın 3,7-dien kolanik asit metil

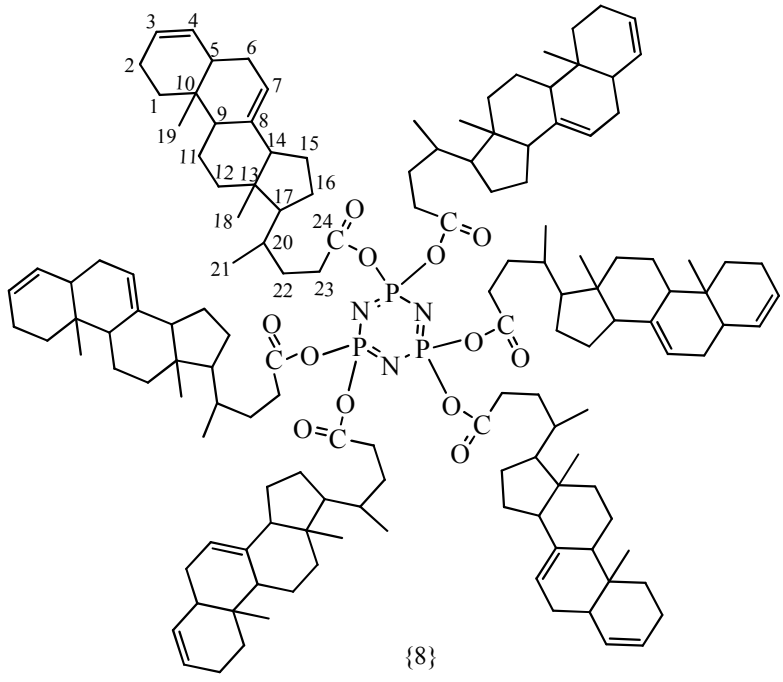
esterine dönüştüğü sonrasında da oluşan bu bileşiğin fosfazene ester kökünün oksijeninden bağlandığı düşünülmektedir.



{8}

Şekil 5.26. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} eldesi.

Elde edilen hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} yapısı ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, DEPT NMR, LT MALDI-TOF Kütle ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



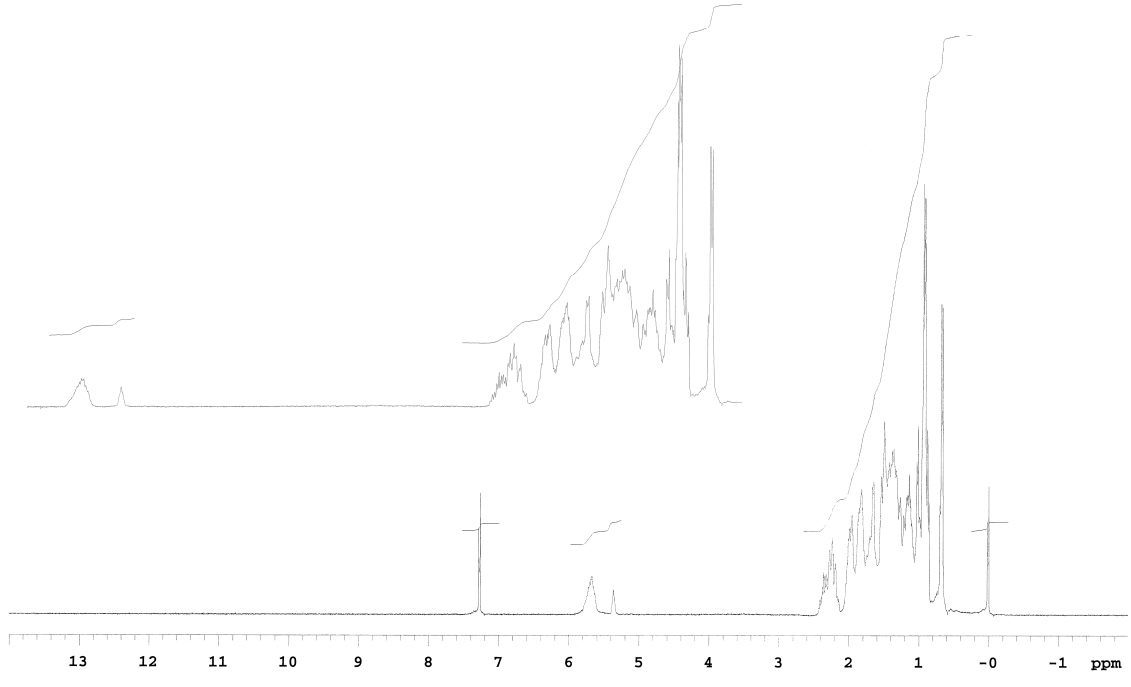
{8}

^{1}H NMR spektrumunda, 0.63 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-18'deki hidrojenleri, 0.90 ppm'de integrali üç olan dublet pik (j=5.8Hz) C-21'deki hidrojenleri, 1.03 ppm'de integrali üç olan singlet pik C-19'daki hidrojenleri, 1.05 ppm ile 2.36 ppm

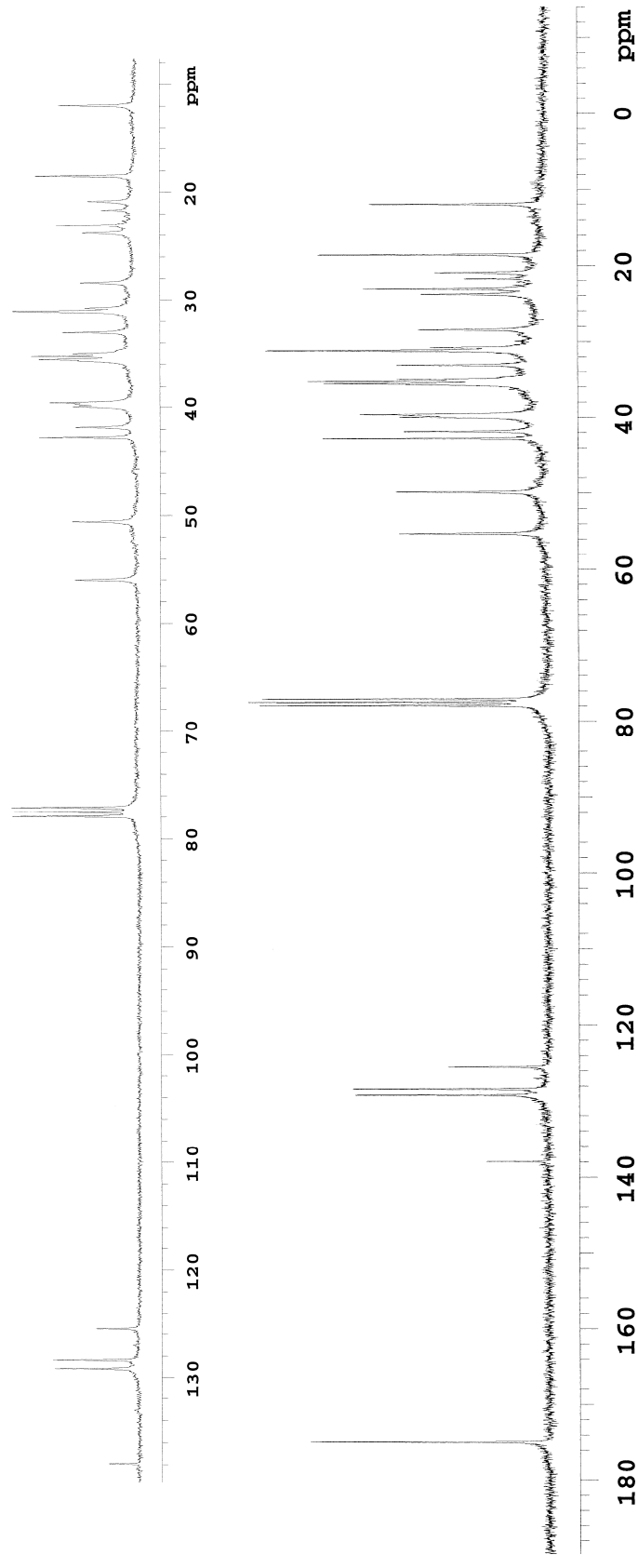
değerleri arasındaki multiplet pikler steroidal yapıdaki CH_2 ve CH hidrojenlerini, 5.39 ppm ve 5.73 ppm'deki multiplet pikler C-3, C-4 ve C-7'deki hidrojenleri belirtmektedir.

Yapının ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 174.9 ppm'deki pik karbonil karbonunu (C=O), 137.9 ppm'deki pik 8 no'lu karbonu, 129.9 ppm ile 128.3 ppm'deki pikler 3 ve 4 no'lu karbonları, 125.4 ppm'deki pik 7 no'lu karbonu, 21.6 ppm'deki pik 21 no'lu karbonu, 18.5 ppm'deki pik 18 numaralı karbonu, 11.9 ppm'deki pik ise 19 no'lu karbonu göstermektedir.

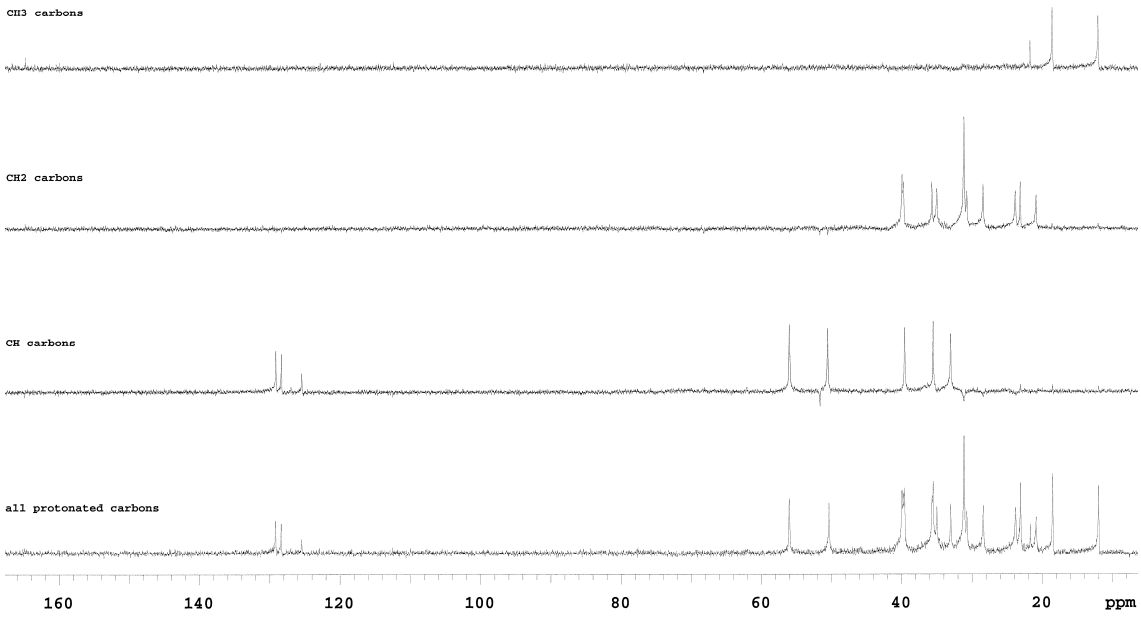
IR spektrumunda halkalı fosfazenlerin gösterdiği P-N-P gerilimine karşılık gelen 1200-1400 cm^{-1} ve 700-950 cm^{-1} bölgesindeki iki karakteristik pik (Allcock, 1972) oluşan yapıda yayvan pik şeklinde 1228 cm^{-1}'de ve zayıf pik şeklinde 790 cm^{-1}'de görülmektedir. Ayrıca yapıdaki CH_3 ile CH_2'nin C-H gerilme pikleri 2929 cm^{-1} ve 2866 cm^{-1}'de, C=O gerilmesi keskin pik şeklinde 1741 cm^{-1}'de ve C=C gerilmesi de zayıf pik şeklinde 1654 cm^{-1}'de görülmektedir. ^{31}P NMR spektrumunda 18.40 ppm'deki pikin singlet olması bileşiğin fosfazene altı molekül olarak bağlandığını belirtmektedir. MALDİ TOF Kütle spektrumuna baktığımızda ise fosfazen halkasına bağlı olan bileşiği belirten 371.355 [M-($C_{119}H_{172}N_3O_{10}P_3$)+1]'lik temel pik ile toplam kütleyi gösteren 2267.035 $[M+H]^+$'lık pik bize yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



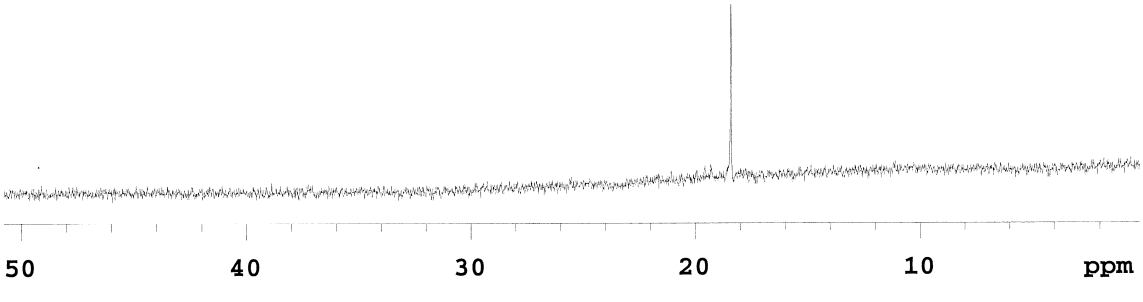
Şekil 5.27. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^1H NMR spektrumu.



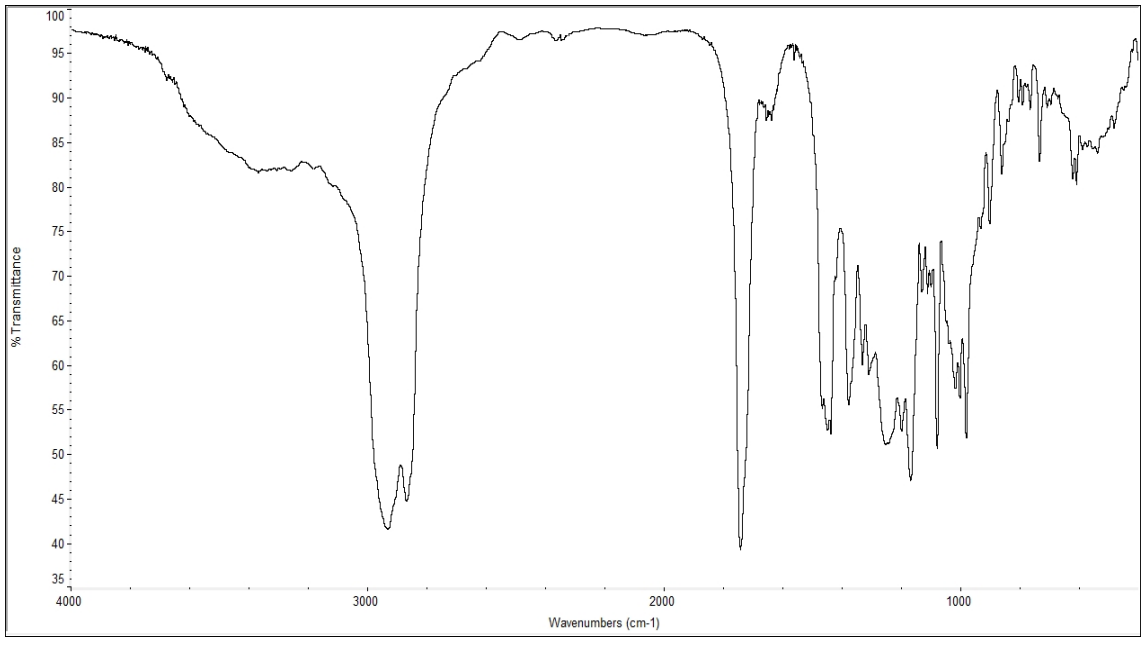
Şekil 5.28. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^{13}C NMR spektrumu.



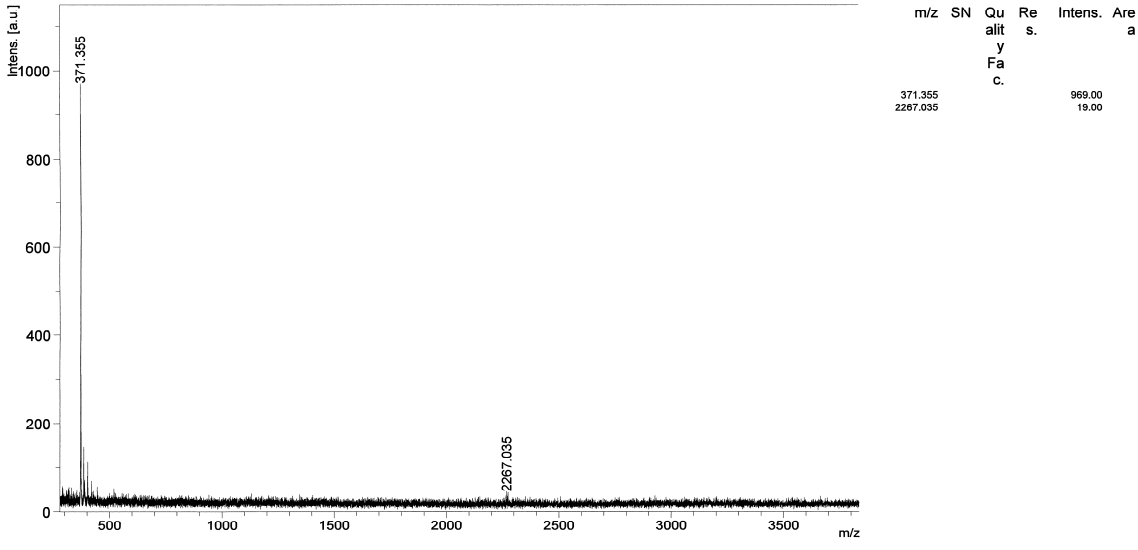
Şekil 5.29. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} DEPT spektrumu.



Şekil 5.30. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} ^{31}P NMR spektrumu.



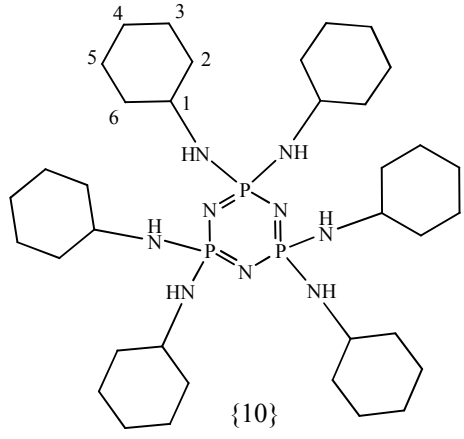
Şekil 5.31. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} IR spektrumu.



Şekil 5.32. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu.

5.7. Siklohekzilamin {9} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları

Siklohekzilamin {9} toluen ortamında argon gazı altında hekzaklorosiklofosfazatrien {6} ile etkileştirilmiştir. Üç gün süren tepkime sonunda %80 verimle {10} no'lu bileşik olan ürün elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin yapısı ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, DEPT NMR, LT MALDI-TOF Kütle ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



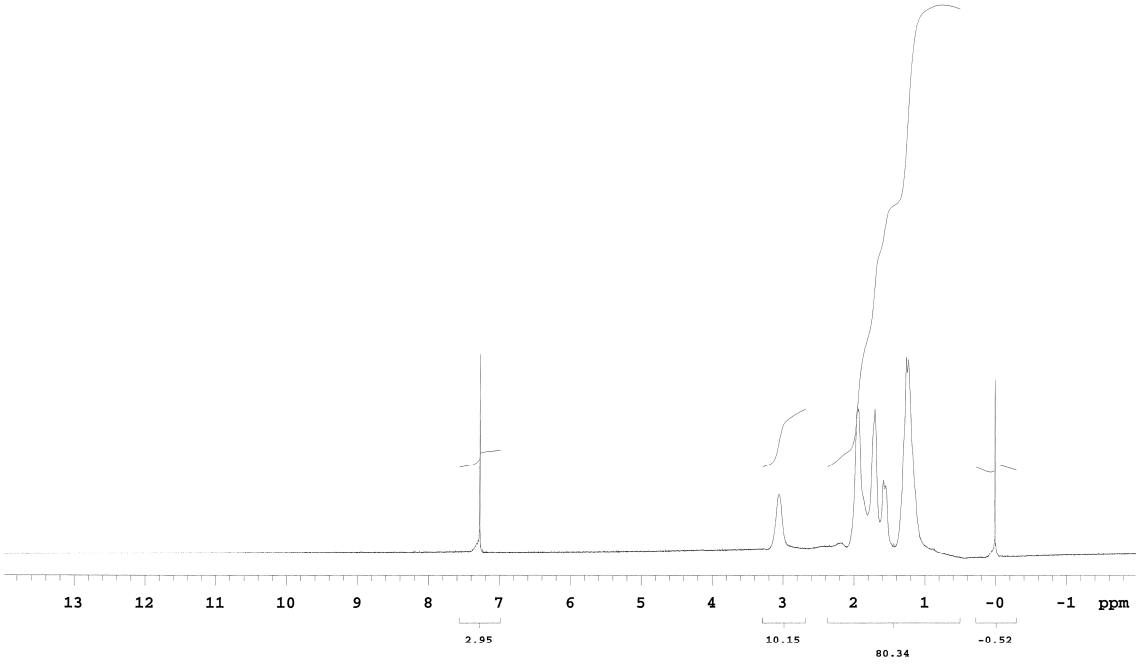
{10}

^{1}H NMR spektrumunda, 3.05 ppm'de integrali bir olan pik aminin bağlı olduğu karbon hidrojenini, 1.94 ppm ve 1.58 ppm arasındaki integrali altı olan multiplet pikler ile 1.26 ppm'de integrali dört olan multiplet pik sikohekzil yapısındaki diğer karbonlara bağlı olan hidrojenleri göstermektedir.

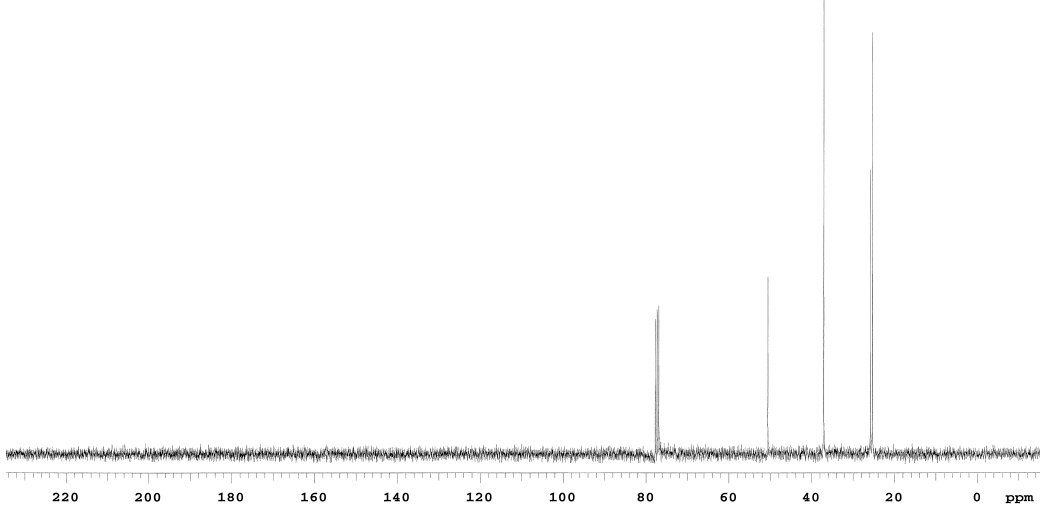
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 50.5 ppm'deki pik 1 no'lu karbonu, 36.0 ppm'deki pik 2 ve 6 no'lu karbonları, 25.5 ppm'deki pik 4 no'lu karbonu ve 25.4 ppm'deki pik 3 ve 5 no'lu karbonları göstermektedir. ^{31}P NMR spektrumunda ise hekzaklorosiklotrifosfazenin 21.07 ppm'deki singlet pikinin, bu yapıya {9} no'lu bileşiğin bağlanması ile 9.77 ppm'e kadığı görülmüştür.

IR spektrumunda halkalı fosfazenlerin gösterdiği P-N-P gerilimine karşılık gelen 1200-1400 cm^{-1} ve 700-950 cm^{-1} bölgesinde yer alması gereken iki karakteristik pik (Allcock, 1972) oluşan yapıda orta şiddetli pik şeklinde 1187 cm^{-1} ile 780 cm^{-1}'de görülmektedir. Bu pikler Bickley ve grubunun yaptığı çalışma ile uyum içerisindedir (Bickley vd., 2003). Yapıdaki CH_3 ile CH_2'deki C-H gerilmeleri keskin pik şeklinde 2928 cm^{-1} ve 2851 cm^{-1}'de ve sekonder aminin N-H gerilmesi de yayvan pik şeklinde 3232 cm^{-1}'de görülmektedir.

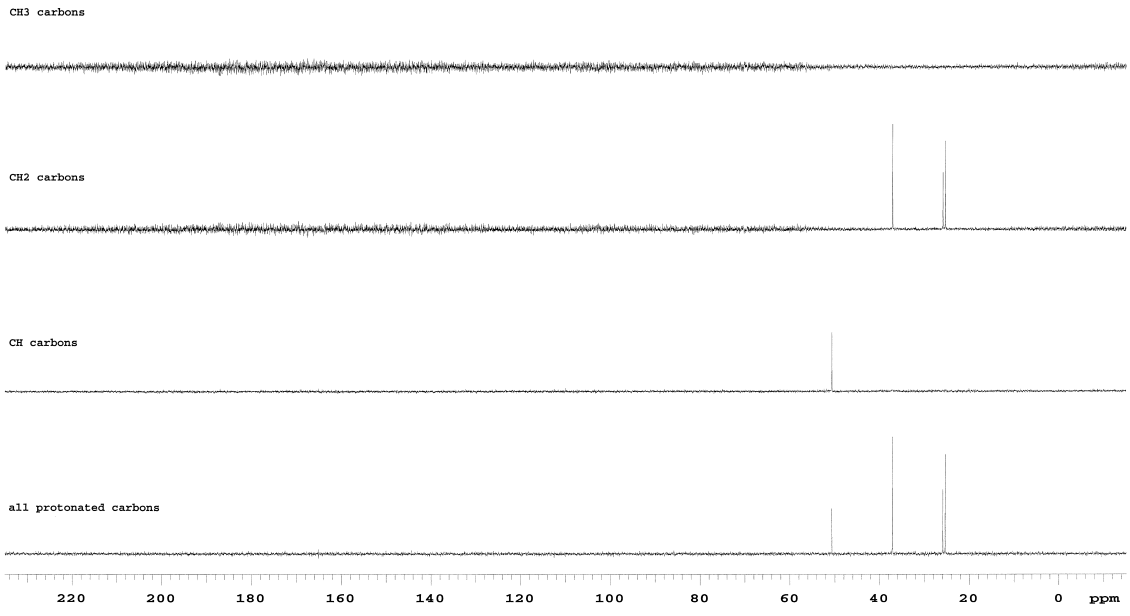
Ayrıca ^{31}P NMR spektrumundaki singlet pikin varlığı ve kütle spektrumundaki 724.689 $[M+H]^+$'lık sonuç, siklohekzilaminin fosfazene altı molekül olarak bağlandığını ve böylece hedeflenen {10} no'lu bileşiğin sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



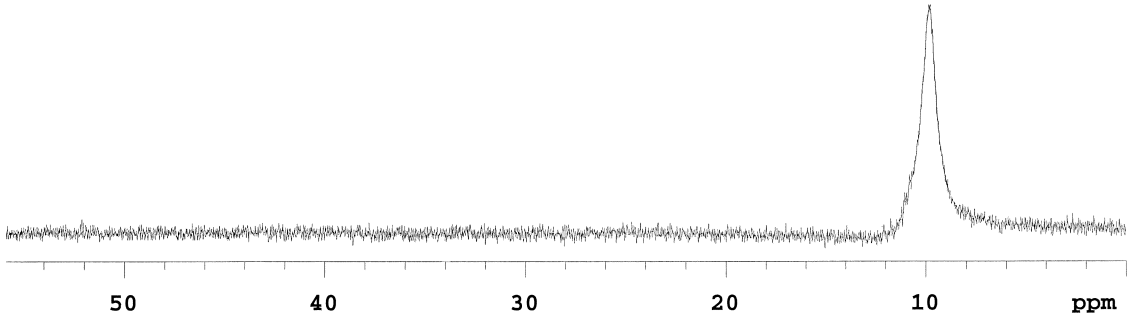
Şekil 5.33. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{1}H NMR spektrumu.



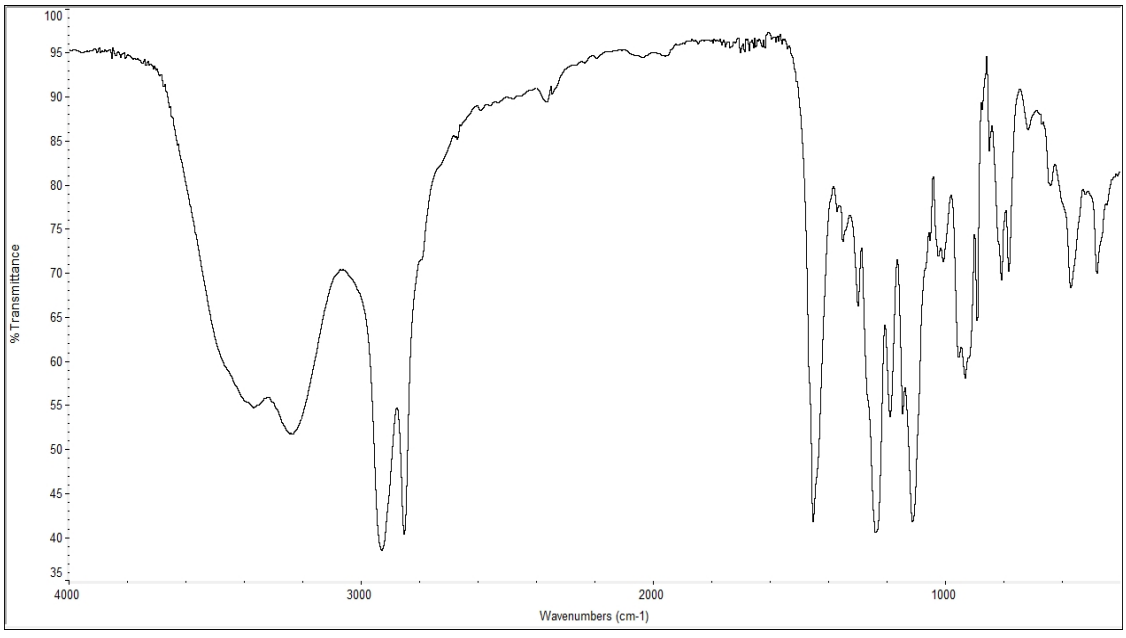
Şekil 5.34. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{13}C NMR spektrumu.



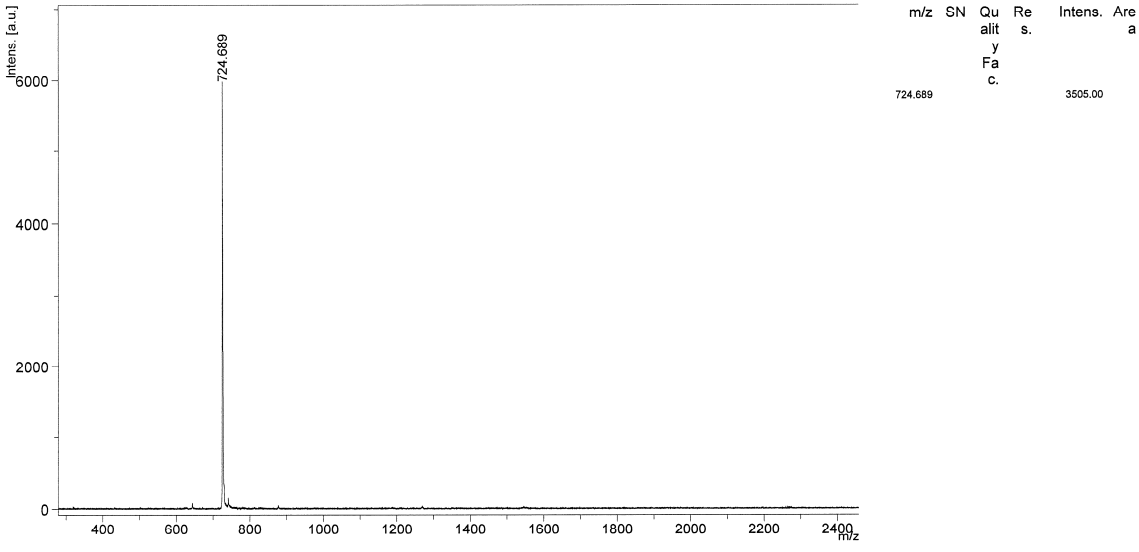
Şekil 5.35. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} DEPT spektrumu.



Şekil 5.36. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} ^{31}P NMR spektrumu.



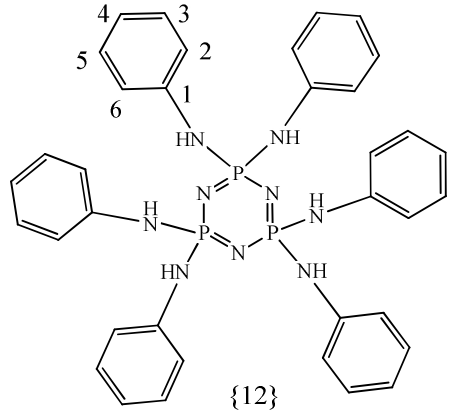
Şekil 5.37. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} IR spektrumu.



Şekil 5.38. Hekzakis(siklohekzilamino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {10} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu.

5.8. Anilin {11} ile Fosfazen Bileşiğinin {6} Tepkimesi Sonuçları

Anilin {11} toluen ortamında argon gazı altında hekzaklorosiklofosfazatrien {6} ile üç gün boyunca etkileştirilerek %72 verimle {12} no'lu bileşik olan ürün elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin yapısı, ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, DEPT NMR, LT MALDI-TOF Kütle ve IR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.



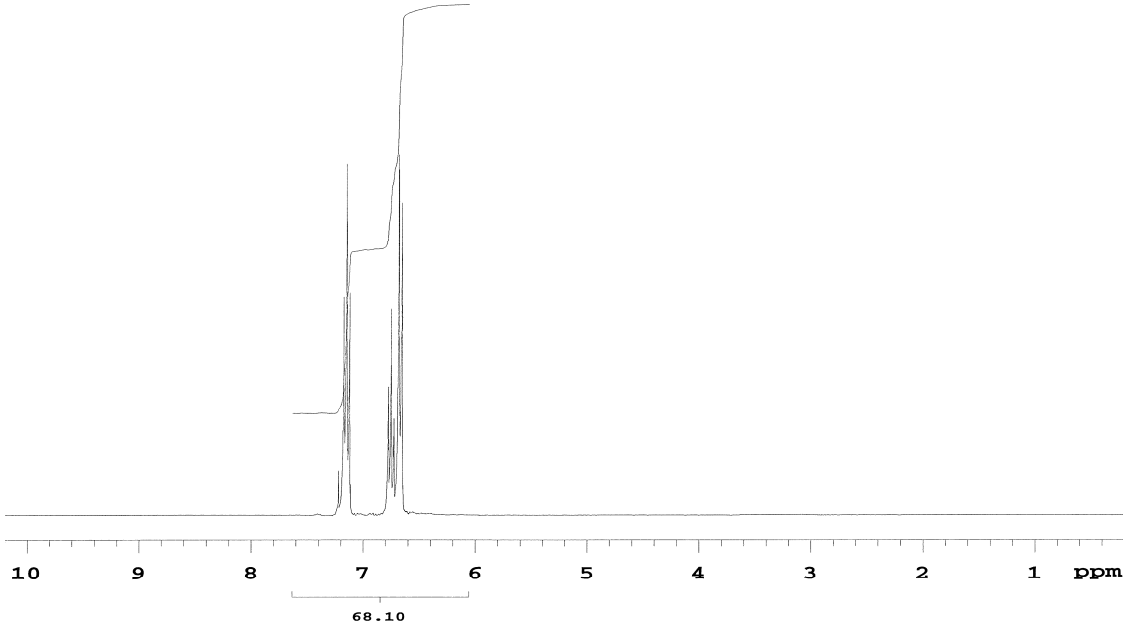
{12}

^{1}H NMR spektrumunda, 7.18 ppm'deki integrali iki olan multiplet ve 6.81-6.68 ppm arasındaki integrali üç olan multiplet pikler aromatik halkadaki hidrojenleri göstermektedir.

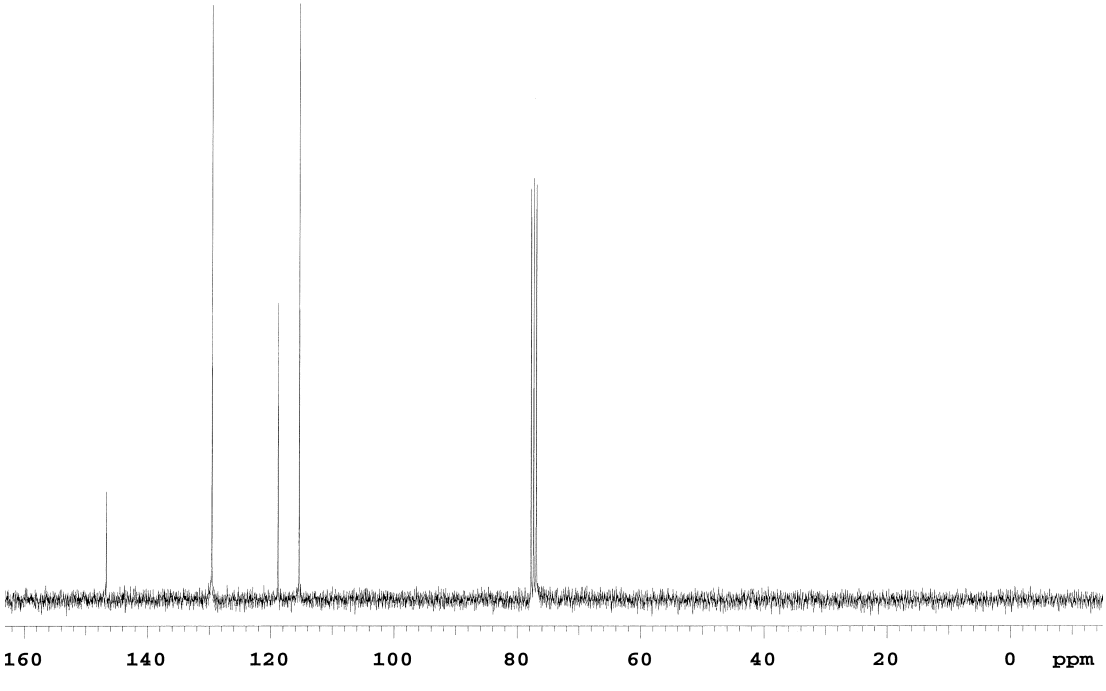
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 147.0 ppm'deki pik 1 no'lu karbonu, 129.8 ppm, 118.9 ppm ve 115.5 ppm'deki pikler aromatik halkadaki diğer karbonları göstermektedir. ^{31}P NMR spektrumuna bakıldığında ise hekzaklorosiklotrifosfazenin 21.07 ppm'deki singlet pikinin bu bileşiğe {11} no'lu bileşiğin bağlanması ile 5.77 ppm'e kaydığı görülmektedir.

IR spektrumunda halkalı fosfazenlerin gösterdiği P-N-P gerilimine karşılık gelen 1200-1400 cm^{-1} ve 700-950 cm^{-1} bölgesinde yer alması gereken iki karakteristik pik (Allcock, 1972) oluşan yapıda keskin pik şeklinde 1188 cm^{-1} ile 1171 cm^{-1}'de ve 744 cm^{-1}'de görülmektedir. Bu pikler Bickley ve grubunun yaptığı çalışma ile uyum içerisindedir (Bickley vd., 2003). Yapıdaki aromatik C-H gerilmesi 3048 cm^{-1}'de, aromatik C=C gerilmesi keskin pik şeklinde 1600 cm^{-1}'de ve sekonder aminin N-H gerilmesi de keskin pik şeklinde 3358 cm^{-1}'de görülmektedir.

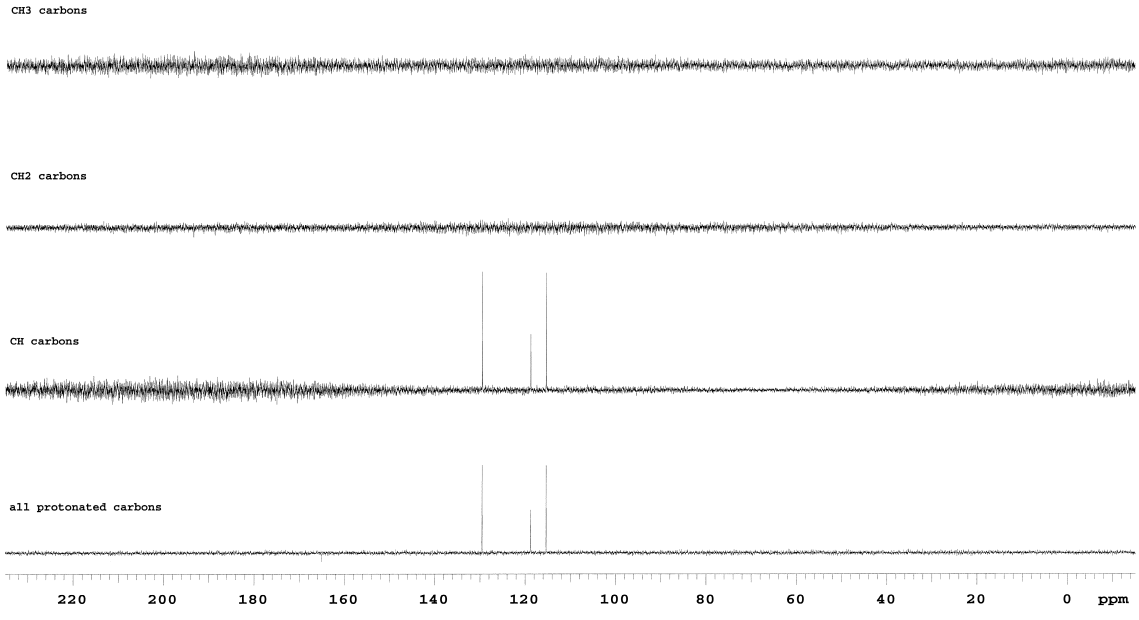
Ayrıca ^{31}P NMR spektrumundaki singlet pikin varlığı ve kütle spektrumundaki 688.613 $[M+H]^+$'lık sonuç, fosfazene altı molekül anilinin bağlandığını ve böylece hedeflenen {12} no'lu bileşiğin sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



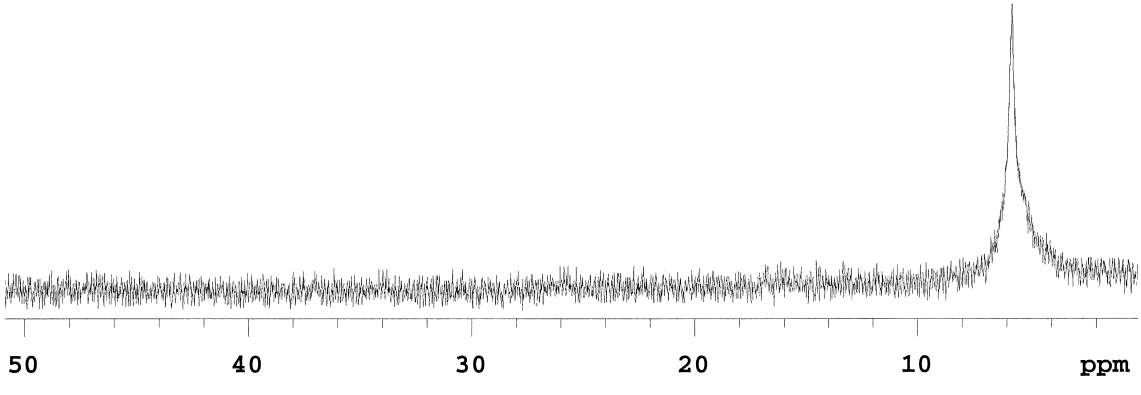
Şekil 5.39. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} ^{1}H NMR spektrumu.



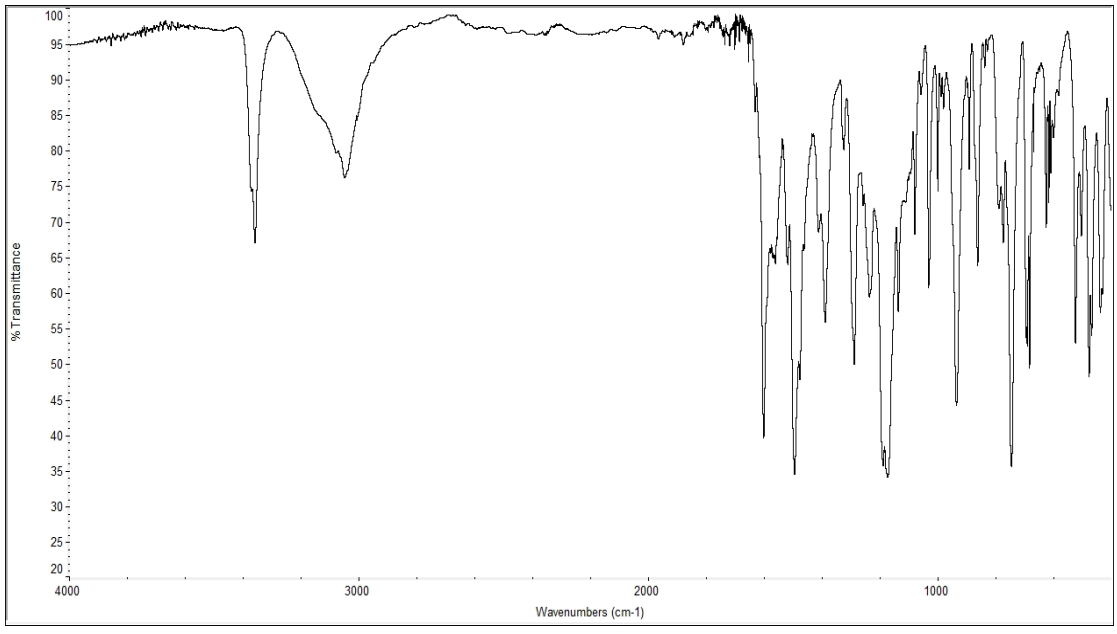
Şekil 5.40. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} ^{13}C NMR spektrumu.



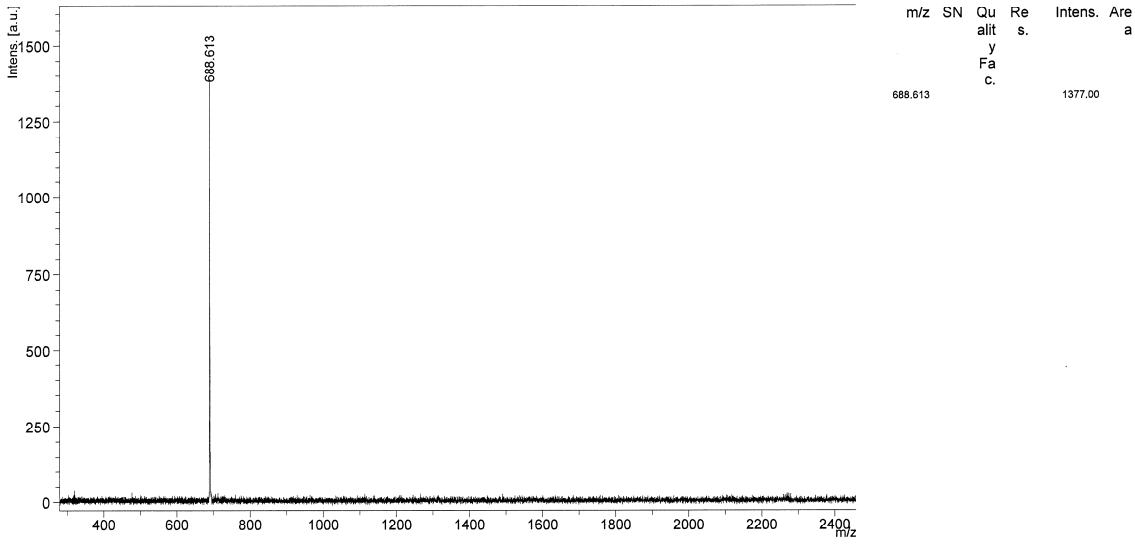
Şekil 5.41. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} DEPT spektrumu.



Şekil 5.42. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} ^{31}P NMR spektrumu.



Şekil 5.43. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} IR spektrumu.



Şekil 5.44. Hekzakis(anilino)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {12} LT MALDI-TOF KÜTLE spektrumu.

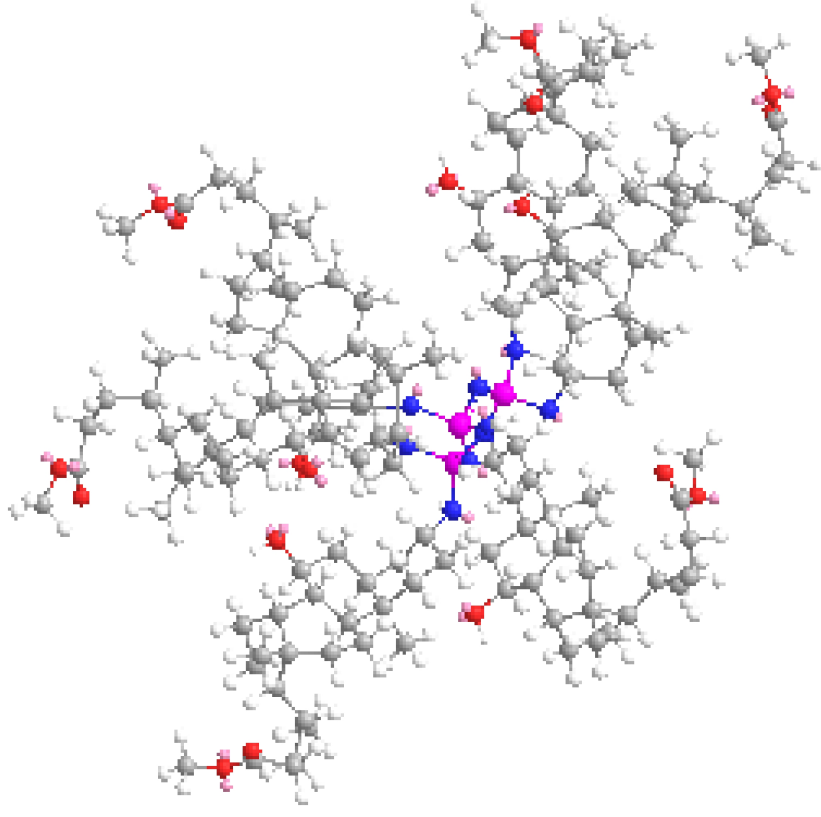
5.9. Sonuç

Fosfazenler, yapılarında tekrarlayan –P=N- birimleri bulunan, düşük molekül kütleli oligomerlerden, yüksek molekül kütleli polimere kadar birçok bileşiği kapsayan düz zincirli ve halkalı bileşiklerdir. Fosfazenler organik çözücülerde çözünmelerinden dolayı organik, P=N zincirinden dolayı da anorganik karakter taşırlar ve bu yüzden de anorganik ve organik kimya arasında yer alan bileşiklerdir. Bu durum fosfazen bileşiklerini daha da popüler hale getirmiştir. Fosfazen bileşiklerinin en önemli özelliği fosfor atomuna çok farklı grupların bağlanabilmesi ve bağlanan gruplara göre bileşiklerin çeşitli pratik uygulamalar için çok farklı özellikler gösterebilmesidir.

Safra asitleri, yapılarındaki steran halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu ve karboksil grubuyla sonlanan bir yan zincir bulunan yapılardır. Safra asidi ve türevi bileşiklerinin farmakolojik uygulama alanları oldukça geniştir ve safra taşlarının erimesinde, safra asidi eksikliğinin tedavisinde, safra asitleri ve türevlerinin karaciğer hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadırlar. Fosfazen bileşikleri ile yapılan çalışmalarda elde edilen bileşiklerin bir kısmı ilaç salınım sürelerinin ayarlanmasında kullanılmaktadır. Bu çalışmada da birçok alanda ileri teknoloji malzemeleri olarak yararlanılan fosfazene, safra asidi türevini bağlanarak ameliyat edilemeyen vakalardaki safra kesesi içerisinde yer alan safra taşlarının eritilmesinde kullanılabilecek yeni maddelerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Fosfazen bileşiklerinin ilaç salınım sürelerinin ayarlamasında kullanılmasından dolayı bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bileşiklerin de buna dayanarak en uygun sürede bu taşları eritebileceği ya da safra asidi eksikliklerini giderebileceği düşünülmüştür. Ayrıca fosfazen bileşikleri ile safra asit türevlerinin tepkimelerinden oluşacak yeni bileşiklerin farklı alanlarda da kullanılabileceği düşüncesiyle, kenodeoksikolik asidin türevlerinin hekzaklorosiklotrifosfazen ile tepkimeleri incelenmiştir.

İlk olarak kenodeoksikolik asidin 3 no'lu karbon atomundaki (baş kısmı) -OH grubunun amin gurubuna çevrilerek yeni bir safra asidi türevi sentezlenmesi ve bu bileşiğin fosfazene aminoliz reaksiyonu ile bağlanması hedeflenmiştir. Bu amaçla kenodeoksikolik asidin yapısında bulunan kuyruk kısmındaki asit grubunun da tepkimeye girmemesi için bu bölge koruma altına alınarak tepkime basamakları gerçekleştirilmiştir. Asit kökünün estere çevriminden sonraki mesilleme basamağı

kenodeoksikolik asidin 3 no'lu karbonundaki –OH grubunu kolay ayrılabilen bir grup haline getirebilmek için gerçekleştirilmiştir. Daha sonra metansülfoksi grubunun ayrılması sağlanmış ve bu bölgeye azür grubu bağlanmıştır. Oluşan kenodeoksikolik asidin azür türevi de amin türevine indirgenmiştir. Oluşan kenodeoksikolatın amin türevi fosfazen bileşiği ile tepkimeye sokularak yeni bir fosfazen türevi elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H, ^{13}C, DEPT, ^{31}P NMR ve LT MALDI-TOF Kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin amin türevinin üç boyutlu gösterimi Şekil.5.45'de verilmiştir.

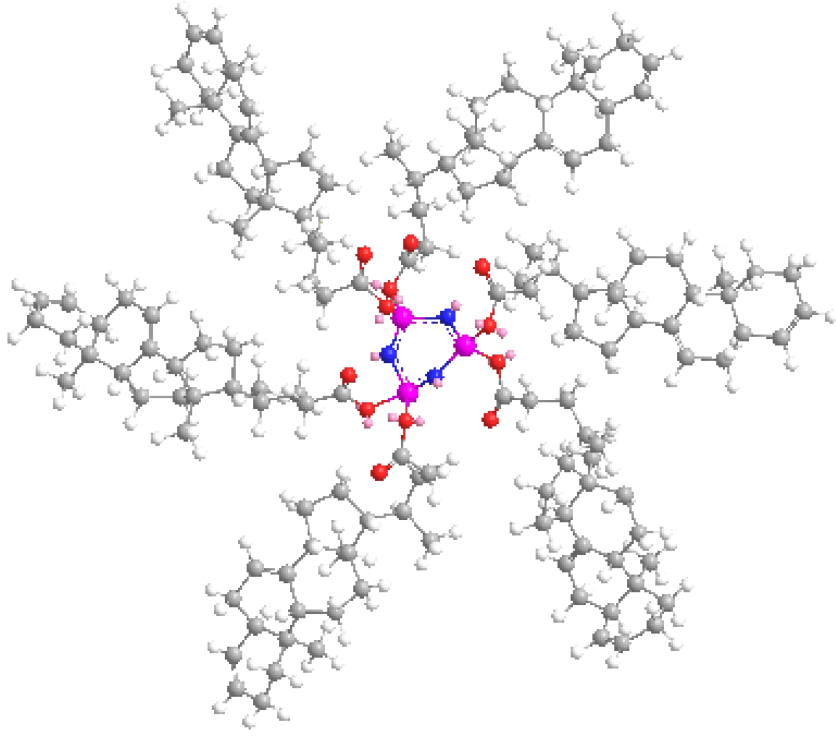


Şekil 5.45. Hekzakis(3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {7} üç boyutlu gösterimi.

Genellikle daha önce yapılan çalışmalarda hekzaklorosiklotrifosfazatriene altı molekül ligant bağlamak için seçilen grupların sterik engeli az olan basit ya da düz zincirli yapılardan oluştuğu görülmektedir. Bizim sentezlediğimiz ligantlar ise oldukça hacimli ve sterik engeli fazla olan bileşiklerdir. Fosfazenlerin yer değiştirme tepkimelerinde, liganların büyüklüğü bağlanmayı ve tepkime şartlarını

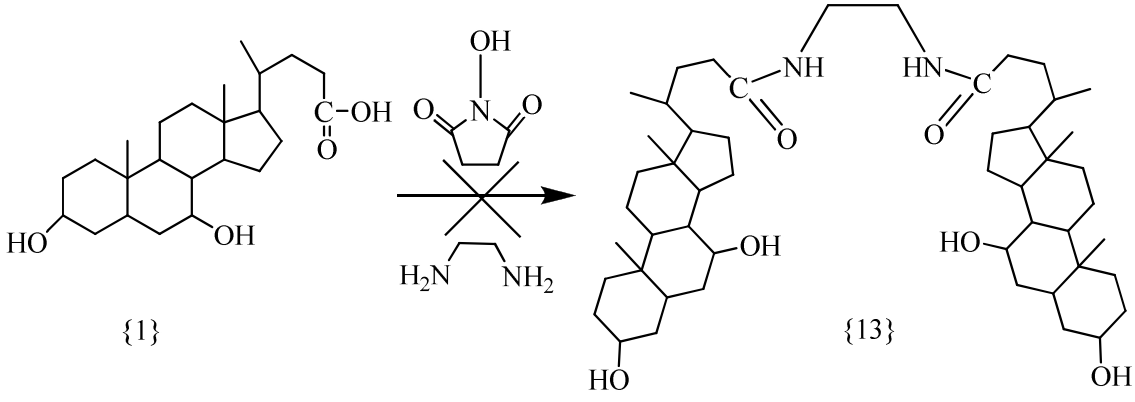
zorlaştırmaktadır. Sterik engeli fazla olan ligantlarla gerçekleştirilen tepkimeler, yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler varlığında daha uzun sürede gerçekleşmektedir. Bu sebeple karşılaştırma amaçlı olarak, sentezlenen yeni {7} no'lu bileşiğe benzer halkalı primer amin yapısındaki siklohekzil amin ve anilin bileşikleri de fosfazenle tepkimeye sokulmuştur. Elde edilen bu üç yapının birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda siklohekzilamin ve anilinin fosfazenle olan tepkimelerinde tepkime sürelerinin kısa ve verimlerin yüksek olması, ligantın büyüklüğünün fosfazen bileşiklerinin yer değiştirme tepkimelerini etkilediğini göstermektedir.

İlk basamakta elde edilen kenodeoksikolat bileşiği de {2} hekzaklorosiklotrifasfazatrienle tepkimeye sokularak fosfazene bağlanacak bileşik olarak kullanılmıştır. Bu tepkime metalik sodyum, sodyumhidrür, magnezyumbromür reaktifleri kullanılarak birçok yöntemle denenmiş ancak {2} no'lu bileşiğin 3 no'lu karbondaki –OH grubunun fosfazene bağlanması mümkün olmamıştır. Bunun nedeni, steroidlerin fosfazenle tepkimelerinde yapının dehidratasyona uğraması sonucu –OH grubunun koparak karbon atomlarının alken oluşturmasıdır. Tepkime mekanizması, steroid tuzlarının hızlı bir şekilde hidroksil grubundan fosfazene bağlanması sonrasında, 3 no'lu karbon atomunun karbokatyona dönüşmesi ve son olarak da hidrojen çıkışı ile alken yapısının oluşması şeklindedir. Tepkime trietilamin ortamında uzun süreli geri yıkama yapılarak denenmiştir. {2} no'lu bileşikteki 3 ve 7 no'lu karbonlara bağlı olan -OH gruplarının kopup alkene dönüştüğü ve fosfazene bu bileşiğin kuyruk kısmındaki ester grubundan bağlandığı ^{1}H, ^{13}C, DEPT, ^{31}P NMR, IR ve LT MALDI-TOF Kütle spektroskopisi yöntemlerinden yararlanılarak açıklanmıştır. Yapının üç boyutlu gösterimi Şekil.5.43'de verilmiştir.



Şekil 5.46. Hekzakis(3,7-dien kolanik asit metil ester)siklotrifosfazatrien bileşiğinin {8} üç boyutlu gösterimi.

Bu çalışmada ayrıca kenodoksikolik asidin dimerinin {13} sentezi ve düşünülen yeni bileşiğin hekzaklorosiklotrifosfazatrienle tepkimesi de amaçlanmıştır.



Şekil 4.47. N,N’-dikenodeoksikoliletilendiamin bileşiğinin eldesi.

İlk olarak kenodeoksikolik asit THF ve N,N'-disiklohekzilkarbodiimid ortamında N-hidroksisüksinimid ile tepkimeye sokulmuştur. Oluşan kenodeoksikolik asidin süksinimid esteri de DMF ortamında etilendiamin ile etkileştirilmiştir. Kenodeoksikolik asit ile yapılan dimerizasyon elde tepkimesi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş ve beş spottan oluşan bir ürün karışımı olduğu belirlenmiştir. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemlerinde birçok farklı çözücü karışımları denenmiş ve safsızlıkların hedeflenen ürünle beraber geldiği ve birbirinden ayrılamadığı tespit edilmiştir. Benzer tepkimeler incelendiğinde elde edilen ürün karışımının lineer dimer, trimer, tetramer veya siklik dimer, trimer, tetramer gibi ürünler olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca fosfazen bileşiklerine safra asitlerinin hidroksilli türevlerinin bağlanması tepkimelerinde genellikle {8} no'lu bileşiğin sentezinde olduğu gibi –OH grubunun koparak karbon atomlarının alkene dönüşmesi (Alccock vd., 1981) dikkate alınarak, oluşacak {13} no'lu bileşikteki –OH gruplarının bağlı olduğu karbon atomlarının da aynı şekilde alkene dönüşebileceği ve bunun sonucunda fosfazene bağlanabileceği bir grubunun kalmayacağı düşünülerek bu bileşiğin sentezinden vazgeçilmiştir.

KAYNAKLAR

Allcock H.R., 1972, "Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry", Chem. Rev., 72, 315-356.

Allcock H.R., 2007, "Recent developments in polyphosphazene materials science", Cur. Op. Sol. State and Mat. Sci., 10, 231-240.

Allcock H.R. and Fuller T.J., 1981, "Synthesis and hydrolysis of hexakis(imidazolyl)cyclotriphosphazene", J. Am. Chem. Soc., 103, 2250–2256.

Allcock H.R. and Kim C., 1989, "Liquid crystalline phosphazenes: High polimeric and cyclic trimeric systems with aromatic azo side groups", Macromolecules, 22, 2596-2602.

Allcock H.R., Austin P.E. and Nean T., 1982, "Phosphazene high polymers with bioactive substituent groups; prospective anesthetic aminophosphazenes", Macromolecules, 15, 689-693.

Allcock H.R., Diefenbach U. and Pucher, S.H., 1994, "New mono- and trispirocyclotriphosphazenes from the reactions of $(NPCl_2)_3$ with aromatic o-dinucleophiles", Inog. Chem., 33, 3091-3095.

Allcock H.R., Fuller T.J. and Matsumura K., 1981, "Reactions of steroid salts with hexachlorocyclotriphosphazene", J. Org. Chem., 46, 13-22.

Allcock H.R., Nelson C.J., Coggio W.D., Manners I., Koros W.J., Walker D.R.B., and Pessan L., 1993, "Gas permeation and selectivity of poly(organophosphazene) membranes", Macromolecules, 26, 1493–1502.

Allcock H.R., Pucher S.R., Fitzpatrick R.J. and Rashid K., 1992, "Antibacterial activity and mutagenicity studies of water-solubepPhosphazene high polymers", Biomaterials, 13, 857-862.

Allen C.W., 1991, "Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes", Chem. Rev., 91, 119–135.

Allen C.W., 1994. "Linear cyclic and polymeric phosphazenes", Coord. Chem. Rev., 130, 137-173.

Anelli P.L., Lattuada L. and Uggeri F., 1998, "One-pot mitsunobu-staudinger preparation of 3-aminocholan-24-oik acid esters from 3-hydroxycholan-24-oic acid esters", Synt. Com., 28, 109-117.

Bai X., Barnes C. and Dias J.R., 2009, "Synthesis and comparative spectroscopic analysis of two chenodeoxycholic acid derivatives with closely related 7α-ester moieties", Tettrahedron Lett., 50, 503-505.

Baker J.F. and Blickenstaff R.T., 1975, "Intramolecular catalysis. VIII. Effect on the acetylation of the 7α-hydroxyl group of steroids. A 1H nuclear Magnetic Resonance Rate Method", J. Org. Chem., 40, 11, 1579-1586.

Bernheim K.A., Reed C.S. and Allcock H.R., 1999, "Synthetic Bone: A Polyphosphazene/Hydroxyapatite Composite", J. Investigative Medicine, 47, 42.

Bickley J.F., Bonar-law R., Lawson G.T., Richards P.I., Rivals F., Steiner A. and Zacchini S., 2003, Dalton Trans., 1235-1244.

Bilge S., Natsagdorj A., Demiriz Ş., Çaylak N., Kılıç Z. and Hökelek T., 2004, "Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel Spirocyclic Phosphazene Derivatives. Structure of 3,3-Propane-1,3-diylbis[4,4,6,6-tetrachloro-3,4-dihydrospiro[1,3,2-benzoxazaphosphorine-2,2λ^5-[4λ^5,6λ^5][1,3,5,2,4,6]triazatriphosphorine]]", Helv. Chim. Acta., 87, 2088-2099.

Bortolini O., Fantin G., Fogagnolo M., and Mari L., 2006, "Two-way enantioselective control in the epoxidation of alkenes with the keto bile acid-Oxone(R) system", Tetrahedron, 62, 4482–4490.

Brandt K., Kruszynski R., Bartczak T.J. and Czomperlik I.P., 2001, "AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action", Inorg. Chim. Acta., 322, 138-144.

Calicati P., Lora S., Marsilio F., Guietto A. and Verenose F.M., 1994, "Amino acid esters and midazole derivatives of polyposphazenes: Influence on release of drugs, degradability and swelling", Il Farmaco, 49, 69-74.

Chandrasekhar V. and Nagendran S., 2001, "Phosphazenes as scaffolds for the construction of multi-site coordination ligands", Chem. Soc. Rev., 30, 193-203.

Chong H.S, Song H.A., Ma X., Lim S, Sun X., and Mhaske S.B., 2009, "Bile acid-based polyaminocarboxylate conjugates as targeted antitumor agents" Chem. Com., 21, 3011-3013.

Coles S.J., Davies D.B., Eaton R.J., Hursthouse M.B., Kiliç A., Mayer T.A., Shaw R.A. and Yenilmez G., 2002, "Chiral configurations of spermine-bridged cyclotriphosphazatrienes", J. Chem. Soc., Dalton Trans., 365-370.

Contractor S.R., Hursthouse M.B., Shaw L.S., Shaw R.A. and Yilmaz H., 1985, "Structural investigations of phosphorus-nitrogen compounds: 1. The structures of three monospiro compounds: $N_3P_3[O(CH_2)_2O]Cl_4$, $N_3P_3[O(CH_2)_3O]Cl_4$ and $N_3P_3[O(CH_2)_4O]Cl_4$. The relationship of OPO bond angles in PO_2N_2 tetrahedra with ^{31}P chemical shifts", Acta Crystallogr., B41, 122–131.

Das S.K., Keat R., Shaw R.A. and Smith B.C., 1967, "Phosphorus-nitrogen compounds Part XXII. The reactions of hexachlorocyclotrıphosphazatriene with isopropylamine", J. Chem. Soc., 1677–1680.

Davies D.B., Clayton T.A., Eaton R.E., Shaw R.A., Egan A., Hursthouse M.B., Sykara G.D., Porwolik-Czomperlik I., Siwy M., and Brandt K., 2000, "Chiral Configurations of Cyclophosphazenes", J. Am. Chem. Soc., 122, 12447–12457.

Davis A.P., Dresen S. and Lawless L.J., 1997, "Mitsunobu reactions with methanesulfonic acid; The replacement of equatorial hydroxyl groups by azide with net retention of configuration", Tetrahedron Lett., 38, 4305-4308.

Dewar M.J.S., Lucken E.A.C. and Whitehead M. A., 1960, "The structure of the phosphonitrilic halides", J. Chem. Soc., 2423-2429.

Diefenbach U., Cannon A.M., Stromburg B.E., Olmeijer .L. and Allcock H.R., 2000, "Synthesis and metal coordination of thioether containing cyclo- and poly(organophosphazenes)", J. Polym. Sci., 78, 650-661.

Elmalı F.T., Ataş R. and Demirhan N., 2007, "Synthesis and characterization of a new aminophosphazene from 5-amino-1,10-phenanthroline with aminolysis reaction", J. Eng. Nat. Sci. Sigma, 25, 27-31.

Emsley J., Moore J. and Udy P.B., 1971, "A new and simple method of preparing dichlorophosphinylphosphorimidic trichloride", J. Chem. Soc. A, 2863-2864.

Erdik E., 2007, "Oragnik kimyada spektroskopik yöntemler", Gazi Kitapevi, Ankara, 82-147.

Evans T.L., Allcock H.R., 1981, "Poly(difluorophosphazene): A New Intermediate for the Synthesis of Poly(organophosphazenes)", J. Macromol. Sci.-Chem., 16, 409-423.

Feistel G.R. and Moeller T., 1967, "The geminal structure of the compound $N_3P_3Cl_4(NH_2)_2$", J. Inorg.and Nuc. Chem., 29, 2731-2734.

Fitzsimmons B.W., Hewlett C., Hills K. and Shaw R.A., 1967, "Phosphorus–nitrogen compounds. Part XXIV. Studies on the alcoholysis and hydrolysis of geminal phenylchlorocyclotriphosphazatrienes. Some "cyclotriphosphazadienes" and a 'cyclotriphosphazene'", J. Chem. Soc., 679-683.

Ganapathiappan S. and Krishnamurthy S.S, 1987, "Studies of phosphazenes, part30-Reactions of hexachlorocyclotriphosphazene with aromatic primary amines:Interplay of geminal and non-geminal modes of chlorine replacement", J. Chem. Soc., 5, 579-584.

Gao H. and Dias J.R., 1997, "Synthesis and characterization of dimeric bile acid ester derivatives", J. Prakt. Chem., 339, 187-190.

Gilmartin B.P. and Lin L.B., 2011, "Novel cross-linking compound", Xerox Corporation, Patent: EP2277883-A2, 7-8.

Gleria M. and Jaeger R.D., 2004, "Phosphazenes; A wordwide insight", Nova Publishers, 713-716.

Hirayama Y., Iwamura M. and Furuta T., 2003, “Design, Synthesis and Photochemical Properties of Caged Bile Acids”, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13,. 905–908.

Hofmann A.F., 1999, “In bile acids and hepatobiliary disease”,New Physiol. Sci., 14, 303-332.

Huang L., Sun Y., Zhu H., Zhang Y., Xu J. And Shen Y., 2009, “Synthesis and antimicrobial evaluation of bile acid tridentate conjugates”, Steroids, 74, 701-706.

Huang X., Yin L. and Tang X, 2008, “Synthesis and characterization of a new organic-inorganic hybrid polyphosphazene polymer”, Sci. China Ser B-Chem., 51, 46-50.

Imai K. and Osuga T., 1976, “A simple and sensitive assay of total bile acids”, SBA Clin. Chim., 70, 79-86.

Jaeger R. and Gleria M., 1998, “Poly(organophosphazenes) and related compounds: Synthesis and properties and applications”, Prog. Poly. Sci., 23, 179-276.

Jiaa Chi L. and Liu Y., 1999, “Tribological evaluation and anlysis of the head/disk interface with perfluoropolyether and X1-P phosphazene mixed lubricants”, Tribology Letters, 7, 11-16.

John K., Moeller T., and Audrieth F.L., 1961, “Some Tetra- and Octasubstituted Aminolysis Products of Tetrameric Phosphonitrilic Chloride”, J. Am. Chem. Soc., 83 , 2608–2610.

Keat R and Shaw R.A., 1968, “The Structure of the Products of Aminolysis of Aminopentachlorocyclotriphosphazenes”, Angew. Chem., 7, 212-213.

Kılıç A., Begeç S., Çetinkaya B., Hökelek T., Kılıç Z., Gündüz N. and Yıldız M., 1996, “Unusual products in the reactions of hexachlorocyclotriphosphazatriene with sodium aryloxides”, Heteroatom Chemistry, 7, 249-256.

Kılıç Z. and Shaw R.A., 1991, “Phosphorus-Nitrogen compounds. Part 70-Aminolysis of P-trichloro-N-dichloro phosphoryl monophosphazene $Cl_3P{=}NP(O)Cl_2$”, Phosphorus Sulphur and Silicon, 56, 157-164.

Kılıç Z., Gündüz N., Yıldız M., Kılıç A., Mor S., Ercan F., Hökelek T. and Ülkü D., 1994, “Aminolysis of P-trichloro-N-dichlorophosphoryl monophosphazene and the crystal structure of 1-(dichlorophosphinyl)-2-chloro-2,2 bis(diisopropylamino)monophosphazene”, Heteroatom Chem., 5, 349-357.

Kim C. and Allcock H.R., 1987, “A liquid crystalline poly(organophosphazene)”, Macromolecules, 20, 1726-1727.

Kolancı Ç., 2004, “Temel ve Klinik Biyokimya”,Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 119-120.

Krishnamurthy S.S., 1994, “Phosphazenes and phosphazenes-The nature of the P-N bond”, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 87, 101-111.

Krishnamurthy S.S., Sau A.C. and Woods M., 1978, “Cyclophosphazenes”, Advances in Inorg. Chem. and Radiochem., 21, 41-113.

Kumar D., Fohlen G.M. and Parker J.A., 1983, “Bis-, tris-, and tetrakis-maleimidophenoxy-triphenoxycyclotriphosphazene resins for fire- and heat-resistant applications”, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 21, 3155-3167.

Kumaraswamy S., Vijjulatha M., Muthiah C., Swamy K.C.K. and Engelhardt U., 1999, “Synthesis, reactivity and structures of spirocyclic products derived from octachlorocyclotetraphosphazene: comparison with spirocyclic cyclotriphosphazenes and linear phosphazenes”,J. Chem. Soc. Dalton Trans., 891-900.

Labarre J.F., Guerch G., Sournies F., Lahana R., Enjalbert R. and Galy J., 1984, “An answer to the spiro versus ansa dilemma in cyclophosphazenes: Part IV. Reaction of spermidine and spermine on $N_3P_3Cl_6$”, J. Mol. Struct., 116, 75-88.

Lakshmi S., Lee D.A, Bender J.D, Allcock H.R. and Laurencin C.T., 2003, “In vitro evaluation of novel biodegradable polyphosphazenes for bone tissue engineering”, Proc. Annual Mtg. of Orthopeadic Res. Soc., 937-938.

Langone F., Lora S., Veronese F.M., Caliceti P., Parnigotto P.P., Valenti F. andPalma G., 1995, “Peripheral nerve repair using a poly(organo)phosphazene tubular prosthesis”, Biomaterials, 16, 347-353.

Lensink C., Ruiter B. and Grampel J.C., 1984, “Geminal bis[(triphenylphosphoranylidene)amino]cyclotriphosphazenes synthesis: substitution reactions, and nuclear magnetic resonance spectra”, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1521-1526.

Lenton M.V. and Lewis B., 1966, “Preparation and properties of some novel diaminotetra(fluoroalkoxy)-triphosphonitriles”, J. Chem. Soc., 665-667.

Manners I., 1996, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35, 1602-1621.

MEGEP, 2006, “Plastik teknolojisi-Polimerlerin fiziksel özellikleri-2”, Ankara, 1-71.

Mukhopadhyay S. and Maitra U., 2004, “Chemistry and biology of bile acids”, Current Sci., 87, 1666-1683.

Nair P.P. and Kritchevsky D., 1971, “In the bile acids: Chemistry, physiology and metabolism, Biol. Rev., 1, 1–9.

Özgüç B., 2005, “Difonksiyonlu ligandlarla fosfazen türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 36-37.

Potin P. and Jaeger R.D., 1991, “Polyphosphazenes: Synthesis, structures, properties, applications”, E. Polymer J., 27, 341-348.

Rolland O., Griffe L., Poupot M., Maraval A., Ouali A., Coppel Y., Fournie J.J., Bacquet G., Turrin C.O., Caminade A.M., Majoral J.P. and Poupot R., 2008, “Tailored control and optimisation of the number of phosphonic acid temrini on phosphorus-containing dendrimers fort he ex-vivo activation of human monocytes”, Chem. Eur. J., 14, 4836-4850.

Ruiz E., Ramirez C.A., Aponte M.A. and Barbosa-Chavas G.V., 1993, “Degration of poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] in aqueous media”, Biomaterials, 14, 491-496.

Schmulbach C.D. and Miller V.R., 1968, “Kinetics of pyridine-catalyzed hydrolysis of chloropentaphenylcyclotriphosphonitrile”, Inorg. Chem., 7, 2189–2192.

Shaw R.A., Fitzsimmon B.W. and Smith B.C., 1962, “The phosphazenes(Phosphonitrilic Compounds)”, Chem. Rev., 62, 242-281.

Singler R.E., Willingham A.R., Lenz W.R., Furukawa A. and Finkelmann H., 1987, “Liquid crystalline side-chain phosphazenes”, Macromolecules, 20, 1727-1728.

Steiner T., 2002, “The whole palette of hydrogen bonds reviews-The hydrogen bond in the solid state”, Angew. Chem. Int. Edition, 41, 48-76.

Sundermann A., Schoeller W.W., 1999, “Electronic structure of metallacyclophosphazene and metallacyclophosphazene complexes”, Inorg. Chem., 38, 6261-6270.

Tokullugil A., Dirican M., Ulukaya E., Gür E., Tuncel P., Sarandöl E., Cangül H., 1997, “Biyokimya”, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, İkinci Baskı, 210-211.

Valkonen A., Lahtinen M. and Kolehmainen E., 2008, “Syntheses and structural study of bile acid amidoalcohols”, Steroids, 73, 1228–1241.

Walker B.J., 1972, “Organophosphorus chemistry”, Pen. Lib. of Phy. Sci., Chemistry, 547-7, 120-124.

Witt Michael. And Roesky H.W., 1994, “Transition and main group metals in cyclic phosphazenes and phosphazenes”, Chem. Rev., 94, 1163-1181.

Xie W., Peng H., Kim D., Kunkel M., Powis G. And Zalkow L.H., 2001, “Structure-activity relationship of aza-steroids as PI-PLC inhibitors”, Bioorg.&Med. Chem., 9, 1073-1083.

Zanin B., Scheidecker S., Sournies F. and Labarrel J.F., 1991, “Cyclophosphazenic cryptands: serendipitous architectures from aminolysis of $N_3P_3C1_6$ by 4,11-dioxatetradecane-1,14-diamine”, J. Mol. Struct., 246, 133-146.

Zerbi G., Sbervegliere G., Gallazi M.C., Faglai G. And Anchisini R., 1996, Int. Meet. On Chem. Sensors, 8th.

Zhang J.L., Wang H., Pi H., Ruan H., Zhang P. and Wu J., 2009, “Structural analysis and antitussive evaluation of five novel esters of verticinone and bile acids”, Steroids, 74, 424–434.

TEŞEKKÜR

Bilimsel hayatın zorlu aşamalarından biri olan doktora eğitimimdeki çalışmalarımda karşılaştığım her türlü engelle ve sorunla yakından ilgilenerek fikirleriyle, bilgisiyle ve deneyimiyle bana daima yol gösteren, her ihtiyacım olduğunda hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, "iyi ki tanıdım, iyi ki var" dediğim sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ'a, sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım. Hayatımda "şanslıyım" dediğim durumlardan birisi de bu dikenli yolda çalışmalarım sırasında her daim yanımda olan ve her türlü yardımını benden esirgemeyen, bilgisi, tecrübesiyle her türlü konuda bana yol gösteren sayın hocam Yrd.Doç.Dr. H.R.Ferhat KARABULUT'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Doktora savunmamda beni dinleyen, bilgilerini benimle paylaşan sayın jüri üyelerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgisini, zamanını benimle paylaşıp, yardımını benden hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Özlem DEMİRKIRAN'a ve Anorganik Kimya Anabilim Dalı başta olmak üzere tüm Kimya Bölümü öğretim üyeleri ve öğretim elemanlarına anlayış ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerine başvurduğumda zamanlarını benden esirgemeyip bana yardımcı olan sayın Prof.Dr. Yakup BARAN'a, Doç.Dr. Selen BİLGE'ye, Dr. Bünyemin ÇOŞUT'a ve Dr. Bilgehan ÖZGÜÇ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sıkıntılı dönemlerimde bana ışık tutan, tecrübesiyle, öğütleriyle bana yol gösteren meslektaşım, biricik teyzem Doç.Dr. Esin ÖZBORA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve benim bu noktaya gelmemde büyük pay sahibi olan biricik babam Abdullah GENÇ'e, canım annem Saniye GENÇ'e, kardeşlerim Gönül BAY'a, Yaşar GENÇ'e, enişte m Ahmet Bay'a ve yeğenim Semih BAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Üzüntümü, sevincimi benimle yaşayan ve paylaşan, stresli dönemlerimde olumlu bakmamı sağlayan, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen yol arkadaşım Selçuk UZ'a ve dostum Nevra ALKANLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu doktora tezi TÜBAP-2011-59 numaralı proje tarafından desteklenmiştir.

FATMA GENÇ

Doğum yeri ve Yılı : Çaykara/ TRABZON – 30.05.1979

Eğitim Durumu

Lise:	Bahçelievler Lisesi	1996
Lisans:	Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	2002
Yüksek Lisans:	Trakya Üniversitesi, Fen Bil. Ens., Kimya Anabilim Dalı	2005
Erasmus Programı:	Plovdiv Üniversitesi, Paisii Hilendarski Kimya Fakültesi	2009
İkinci Lisans:	Anadolu Üni., Açıköğretim Fak., İşletme Bölümü	2007-

Yüksek Lisans Tezi

"2-[(Bisiklo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetilen)-amino]-fenol shiff bazının bazı geçiş metallerle oluşturdukları koordinasyon bileşiklerinin sentezi, yapısı ve özelliklerinin incelenmesi",T.Ü. Fen Bil. Ens., 2005, Danışman:Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Uluslararası Hakemli Dergi Makaleleri

1. Genç F, Gavazov K, Turkyilmaz M, "Ternary complexes of vanadium(IV) with 4-(2-pyridylazo)-resorcinol (PAR) and ditetrazolium chlorides (DTC)", Cent. Eur. J. Chem., 8(2), s: 461–467, 2010.

Ulusal ve Uluslararası Kongre-Sempozyum Bildirileri

1. Türkyılmaz M, Genc F, Karabulut HRF, "The Synthessis of some Schiff Base Complexes of Zinc, Nickel and Copper", 61st Northwest Regional Meeting, Reno/Nevada, ABD, 2006.

2. Türkyılmaz M ve Genc F **"**The Synthesis of CDCA (Chenodeoxycholic acid) Derivates and Their Transation Complexes", The 64th Northwest Regional Meeting of the American Chemical Society, Tacoma/Washington, ABD, 2009.

3. Genc F, Türkyılmaz M, Gavazov K, "Ternary Ion-Associated Complexes of Vanadium(IV) with 4-(2-Pyridylazo)-Resorcinol and Tetrazolium Salts. Liquid-Liquid Extraction and Spectrophotometric Investigations, Sci. Res. Union Sci. in Bulg - Plovdiv, Series B, Vol. XII, Bulgaristan, 2009.

4. Uluçam G., Türkyılmaz M., Genç F., "Yeni Hidrazin Schiff Bazının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi", III: Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, 2011.

Projeler

1. "2-[(Bisiklo [2,2,1]hept-5-en-2-ylmetilen)-amino]-fenol shiff bazının bazı geçiş metallerle oluşturdukları koordinasyon bileşiklerinin sentezi, yapısı ve özelliklerinin incelenmesi", Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, TÜBAP-599, 2006.
Proje Yürütücüsü: Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ
Proje Yardımcısı: Fatma GENÇ

2. "Safra asitlerinin fosfazen ile yaptığı bileşiklerin sentezi, yapısının ve özelliklerinin incelenmesi", Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, TÜBAP-2011-59.
Proje Yürütücüsü: Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ
Proje Yardımcısı: Fatma GENÇ