

**T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BENZİMİDAZOLİL SÜBSTİTÜE
SİKLOTRİFOSFAZENLERİN ANTİOKSİDAN VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

HAVVA İLBey TÜRKEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN: PROF. DR.GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

MAYIS 2024

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YENİ BENZİMİDAZOLİL SÜBSTİTÜE
SİKLOTRİFOSFAZENLERİN ANTİOKSİDAN VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

HAVVA İLBAY TÜRKEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

MAYIS2024

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

**INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC
ACTIVITIES OF NEW BENZIMIDAZOLYL SUBSTITUTED
CYCLOTRIPHOSPHAZENES**

HAVVA İLBey TÜRKEN

A THESIS OF MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

ADVISOR: PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

MAY2024

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 06/05/2024 tarih ve 2024/25 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 17/05/2024 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Havva İLBEY TÜRKEN'in tez çalışması Kimya Anabilim DalındaYÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ

ÜYE : Prof. Dr. Fatma YÜKSEL

ÜYE : Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

ONAY

Gebze Teknik ÜniversitesiLisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

...../...../.....tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

İnorganik kimyada önemli bir yer teşkil eden fosfazenler, $-\text{[N=PR}_2\text{]}-$, halkalı, doğrusal veya makromolekül yapıda bulunabilmektedir. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) bileşiği, azot ve fosfor atomlarının birbirlerini takip ettiği ve her fosfor atomunda iki klor atomunun bulunduğu düzlemsel halka yapısına sahip fosfazen sınıfı üyesidir. Bu halka, fosfor - azot omurgasının sağlamlığı ve de pek çok organik ya da inorganik gruplarla nükleofilik yer değiştirme tepkimelerini sağlayan aktif fosfor - klor bağları ile bilinmektedir. Reaktiflerin özelliklerine ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak, yeni fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip siklotrifosfazen bileşikleri elde edilebilir.

Benzimidazol, bir imidazol halkası ile kaynaşmış bir benzen halkasından oluşan, $\text{C}_7\text{N}_2\text{H}_6$ formülüne sahip, heterosiklik organik bileşiklerin sınıfına ait bir bileşiktir. Önemli biyolojik maddelerin içeriğinde bulunmasının yanı sıra antifungal, antibakteriyel, antikanserojenik, antitümör, antiviral özelliklere sahip olmaları açısından da birçok ilaç benzimidazol halkasını içerir.

Tez çalışması kapsamında, monospiro- (2, 2-dietil-1,3-propandioksi) (1), monospiro-(2, 2-dibütil -1, 3-propandioksi) (3), monospiro -(N,N' -dimetil-1,3-propandiamino) (7) ve dispiro-(N,N' -dimetil-1,3-propandioksi) (9) süstitüe siklotrifosfazen bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin (1, 3, 7, 9) benzimidazol ile uygun şartlarda reaksiyonu sonucu sırasıyla 2, 4, 8 ve 10 numaralı bileşikler elde edildi. Ayrıca, monospiro-(2,2-dibütil-1,3-propandioksi) (3) bileşiğinin 2-metilmerkaptobenzimidazol ile reaksiyonu sonucu ise 5 ve 6 numaralı bileşikler elde edildi. Uygun ayırma ve saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra, elde edilen bileşiklerin yapıları, kütle spektrometresi (MALDI - TOF), ^{31}P NMR ve ^1H NMR spektroskopisi ve tek kristal X-ışını kırınım (2, 4, 8 ve 10) yöntemi ile aydınlatıldı.

Son olarak, elde edilen tüm bileşiklerin antioksidan aktiviteleri Serbest Radikal Süpürücü (DPPH) ve Toplam Fenolik Madde Miktarı analizleriyle araştırıldı. En etkili %DPPH aktivitesinin $400 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda 10 numaralı bileşiğe ait olduğu (%95.04), en etkili fenolik aktivitenin $1 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda 5 numaralı bileşiğe ait olduğu ($204.85 \mu\text{g/mL}$) belirlendi. 1, 2, 3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücre hattında sitotoksik etkileri WST-8 yöntemiyle araştırıldı. 1 numaralı bileşiğin en düşük IC_{50} değerine ($15.23 \mu\text{M}$ ($\text{LogIC}_{50}:1,183$)), 3 numaralı bileşiğin en etkili % canlılık aktivitesine ((50.79) için $6 \mu\text{M}$) sahip olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Fosfazen, Hekzaklorosiklotrifosfazen, Benzimidazol, Antioksidan, Sitotoksik.

ABSTRACT

In inorganic chemistry, phosphazenes, $-\text{[N=PR}_2\text{]}-$, hold significant importance and can be found in ring, linear, or macromolecular structures. Hexachlorocyclotriphosphazene (trimer) is a member of the phosphazene class, characterized by a planar ring structure where nitrogen and phosphorus atoms alternate, and each phosphorus atom is bonded to two chlorine atoms. This ring is known for the robustness of its phosphorus-nitrogen backbone and active phosphorus-chlorine bonds, which facilitate nucleophilic substitution reactions with various organic or inorganic groups. Consequently, cyclotriphosphazene compounds with different and new physical and chemical properties can be synthesized depending on the reactants' characteristics and reaction conditions.

Benzimidazole is a compound belonging to the class of heterocyclic organic compounds, consisting of a benzene ring fused with an imidazole ring and has the formula $\text{C}_7\text{N}_2\text{H}_6$. It is found in the composition of significant biological substances and also forms part of many pharmaceuticals due to its antifungal, antibacterial, anticarcinogenic, antitumor, and antiviral properties, which involve the benzimidazole ring.

In the thesis study, monospiro-(2,2-diethyl-1,3-propanedioxy) (1), monospiro-(2,2-dibutyl-1,3-propanedioxy) (3), monospiro-(N,N'-dimethyl-1,3-propanediamino) (7), and dispiro-(N,N'-dimethyl-1,3-propanedioxy) (9) substituted cyclotriphosphazene compounds were synthesized. As a result of reacting these synthesized compounds (1, 3, 7, 9) with benzimidazole under appropriate conditions, compounds 2, 4, 8, and 10 were obtained respectively. Additionally, the reaction of monospiro-(2,2-dibutyl-1,3-propanedioxy) (3) compound with 2-methylmercapto benzimidazole resulted in compounds 5 and 6. After appropriate separation and purification processes, the structures of the obtained compounds were elucidated using mass spectrometry (MALDI-TOF), ^{31}P NMR, and ^1H NMR spectroscopy, and single-crystal X-ray diffraction methods (2, 4, 8, and 10).

Finally, the antioxidant activities of all obtained compounds were investigated through Free Radical Scavenging (DPPH) and Total Phenolic Content analyses. It was determined that the most effective % DPPH activity belonged to compound 10 at a concentration of $400\text{ }\mu\text{g/mL}$ (95.04%), and the most effective phenolic activity belonged to compound 5 at a concentration of $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ($204.85\text{ }\mu\text{g/mL}$). The cytotoxic effects of compounds 1, 2, 3, and 4 on the MCF-7 cell line were studied using the WST-8 method. It was observed that compound 1 had the lowest IC_{50} value ($15.23\text{ }\mu\text{M}$ ($\text{LogIC}_{50}:1.183$)), and compound 3 had the most effective % viability activity (50.79) at $6\text{ }\mu\text{M}$.

Keywords: Phosphazene, Hexachlorocyclotriphosphazene, Benzimidazole, Antioxidant, Cytotoxic.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ hocama derin saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Antioksidan aktivite çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, Amasya Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuba YILDIRIM ve Dr. Seda MESCI, Doç. Dr. Elif ŞENKUYTU, Dr. Ebru BATI AY hocalarıma saygılarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübeleriyle eksik bilgilerimi tamamlayan Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümündeki hocalarıma ve 2L-02 laboratuvarında bana her türlü desteği verdiğinden dolayı çalışma arkadaşım İbrahim KİTMUR'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yüksek lisans hayatım boyunca verdiği destek ve emekler için değerli eşim Hasan TÜRKEN'e ve çocuklarıma özel teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, 2023-A-101-07 numaralı proje ile tez çalışmalarına maddi olarak destek sağlamasından dolayı Bilimsel Araştırma Projesi (BAP)'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Fosfazenler	3
2.1.1. Yapılarına Göre Fosfazen Bileşikleri	3
2.1.1.1. Düz Zincirli Fosfazen Bileşikleri	4
2.1.1.2. Halkalı Fosfazen Bileşikleri	4
2.1.1.3. Polimerik Fosfazen Bileşikleri	7
2.1.2. Siklofosfazen Bileşiklerinin Reaksiyonları	7
2.1.2.1. Hidroliz Reaksiyonları	7
2.1.2.2. Aminoliz Reaksiyonları	8
2.1.2.3. Alkol ve Alkolatlar İle Reaksiyonu	9
2.1.3. Siklofosfazen Bileşiğinin Yer Değiştirme Reaksiyonlarına Etki Eden Faktörler	9
2.1.3.1. Nükleofilin Etkisi	10
2.1.3.2. Kullanılan Bazın Etkisi	10
2.1.3.3. Çözücünün Etkisi	10
2.1.3.4. Sıcaklığın Etkisi	10
2.1.4. Siklofosfazen Bileşiklerinin Uygulama Alanları	11
2.2. Benimidazoller	12
2.2.1. Benimidazollerin Eldesinde Kullanılan Yöntemler	12
2.2.2. Benimidazollerin Uygulama Alanları	13
3. KONUS İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR	16
4. MATERYAL VE YÖNTEM	21
4.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Kimyasallar	21
4.2. Tez Çalışması Boyunca Kullanılan Cihazlar	22
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	24
5.1. Genel İşlemler	24
5.1.1. Trimerin Saflaştırılması	24
5.1.2. Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanışı	24
5.2. 1-10 Bileşiklerinin Sentezi	24
5.2.1. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dietil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (1) Sentezi	24
5.2.2. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dietil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra (benimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşiğinin (2) Sentezi	25
5.2.3. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (3) Sentezi	26

5.2.4. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşiğinin (4) Sentezi	27
5.2.5. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4-mono-(2''' metilmerkaptobenzimidazolil)-4,6,6-tri-kloro-siklotrifosfazen (5) ve 2,2-mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,6-di (2'''-metilmerkaptobenzimidazolil)-4,6-di-kloro-siklotrifosfazen (6)Bileşiklerinin Sentezi	28
5.2.6. 2,2-Mono-spiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-4,4,6,6-tetra kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (7) Sentezi	29
5.2.7. 2,2-Mono-spiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşiğinin (8) Sentezi	30
5.2.8. Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:4) Reaksiyonu (Bileşik 9) 2,2,4,4-Dispiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-6,6-dikloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (9) Sentezi	31
5.2.9. Bileşik 9 ile Benzimidazol'ün (1:2) Reaksiyonu (Bileşik 10) 2,2,4,4-Dispiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-6-(benzimidazolil)-6-mono-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin(10) Sentezi	32
6. DENEYSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
6.1. Bileşik 1'in Yapı Karakterizasyonu	33
6.2. Bileşik 2'nin Yapı Karakterizasyonu	36
6.3. Bileşik 3'ün Yapı Karakterizasyonu	42
6.4. Bileşik 4'ün Yapı Karakterizasyonu	45
6.5. Bileşik 5'in Yapı Karakterizasyonu	50
6.6. Bileşik 6'nın Yapı Karakterizasyonu	54
6.7. Bileşik 7'nin Yapı Karakterizasyonu	58
6.8. Bileşik 8'in Yapı Karakterizasyonu	62
6.9. Bileşik 9'un Yapı Karakterizasyonu	67
6.10. Bileşik 10'un Yapı Karakterizasyonu	71
7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	76
7.1. Antioksidan Aktivite	76
7.1.1. Serbest Radikal Süpürücü Aktivite (DPPH)	76
7.1.2. Toplam Fenolik Madde Miktarı	76
7.2. Sitotoksisite Analizleri	77
8. SONUÇLAR	78
8.1. DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivite Sonuçları	79
8.2. Toplam Fenolik Aktivite Sonuçları	79
8.3. Sitotoksisite Aktivite Sonuçları	80
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	96
TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA SUNULAN BİLDİRİLER	97

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

^1H	: Hidrojen Atomunun Kütle Numarası 1 Olan İzotopu
^{31}P	: Fosfor Atomunun Kütle Numarası 31 Olan İzotopu
δ	: Kimyasal Kayma
$^{\circ}\text{C}$	: Selsiyus Cinsinden Sıcaklık Birimi
K	: Kelvin Cinsinden Sıcaklık Birimi
μL	: Mikrolitre
μM	: Mikromolar
$[\text{M}]^+$	: Moleküler İyon
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
BHA	: Bütilenmiş Hidroksianisol
BHT	: Bütilenmiş Hidroksitoluen
CDCl_3	: Döterokloroform
DCM	: Diklorometan
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrihidrazil
e.n.	: Erime Noktası
Et_3N	: Trietilamin
EtOAc	: Etil Asetat
EtOH	: Etil Alkol
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (Fourier Transform
H_2O_2	: Hidrojen Peroksit
IC_{50}	: Hücre Canlılığını %50 Baskılayıcı Konsantrasyon
MALDI-TOF	: Matris ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinoma
NaH	: Sodyum Hidrür
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Rf	: Alıkonma Faktörü
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultra Viyole
WST-8	: Suda Çözünen Forma-zan 8

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1: Klorofosfazenlerin sentezi.	3
Şekil 2.2: Farklı yapıdaki fosfazen bileşikleri	4
Şekil 2.3: Düz zincirli yapıdaki fosfazen bileşiği.	4
Şekil 2.4: Halkalı yapıdaki fosfazen bileşikleri.	5
Şekil 2.5: Tetramerin yapısı.	5
Şekil 2.6: Tetramerin T ve K formu.	5
Şekil 2.7: Trimerin yapısı.	6
Şekil 2.8: Trimerin X-ışını kırınımı tekniğiyle ile aydınlatılan yapısı [21].	6
Şekil 2.9: Trimerin bağ uzunluklarını ve bağ açıları.	7
Şekil 2.10: Polimerik fosfazen bileşiği.	7
Şekil 2.11: Trimer bileşiğinin hidroliz reaksiyonu.	8
Şekil 2.12: Trimerin aminlerle olan S_N^1 reaksiyon mekanizması.	8
Şekil 2.13: Trimerin aminlerle olan S_N^2 reaksiyon mekanizması.	9
Şekil 2.14: Geminal ve non-geminal bağlanma.	9
Şekil 2.15: Siklofosfazen bileşiğinin alkolle reaksiyonu.	10
Şekil 2.16: Siklofosfazen bileşiğinin alkolatla reaksiyonu.	10
Şekil 2.17: Benzimidazolün tautomerik formu.	12
Şekil 2.18: Bazı ilaçların etken maddelerindeki imidazol ve benzimidazol türevleri.	15
Şekil 5.1: Trimer ile 2,2-dietil- 1,3- propandiolün reaksiyonu.	24
Şekil 5.2: Bileşik 1 ile benzimidazolün reaksiyonu.	25
Şekil 5.3: Trimer ile 2,2-dibütil- 1,3- propandiolün reaksiyonu.	26
Şekil 5.4: Bileşik 3 ile benzimidazolün reaksiyonu.	27
Şekil 5.5: Bileşik 3 ile 2-metilmerkpto benzimidazolün reaksiyonu.	28
Şekil 5.6: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiaminin reaksiyonu.	29
Şekil 5.7: Bileşik 7 ile benzimidazolün reaksiyonu.	30
Şekil 5.8: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu.	31
Şekil 5.9: Bileşik 9 ile benzimidazolün reaksiyonu.	32
Şekil 6.1: 1 Bileşiğinin yapısı.	33
Şekil 6.2: 1 Bileşiğinin kütle spektrumu.	33
Şekil 6.3: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	34
Şekil 6.4: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	35
Şekil 6.5: 1 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	35
Şekil 6.6: 1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	36
Şekil 6.7: 2 Bileşiğinin yapısı.	36
Şekil 6.8: 2 Bileşiğinin kütle spektrumu.	37
Şekil 6.9: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	38
Şekil 6.10: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	38
Şekil 6.11: 2 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	39
Şekil 6.12: 2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	40
Şekil 6.13: 2 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.	41
Şekil 6.14: 3 Bileşiğinin yapısı.	42
Şekil 6.15: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.	42
Şekil 6.16: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	43
Şekil 6.17: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	43

Şekil 6.18: 3 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	44
Şekil 6.19: 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	45
Şekil 6.20: 4 Bileşiğinin yapısı.	45
Şekil 6.21: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.	46
Şekil 6.22: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	46
Şekil 6.23: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	47
Şekil 6.24: 4 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	48
Şekil 6.25: 4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	49
Şekil 6.26: 4 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.	50
Şekil 6.27: 5 Bileşiğinin yapısı.	50
Şekil 6.28: 5 Bileşiğinin kütle spektrumu.	51
Şekil 6.29: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	52
Şekil 6.30: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	52
Şekil 6.31: 5 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	53
Şekil 6.32: 5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	54
Şekil 6.33: 6 Bileşiğinin yapısı.	54
Şekil 6.34: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu.	55
Şekil 6.35: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	55
Şekil 6.36: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	56
Şekil 6.37: 6 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	57
Şekil 6.38: 6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	58
Şekil 6.39: 7 Bileşiğinin yapısı.	58
Şekil 6.40: 7 Bileşiğinin kütle spektrumu.	59
Şekil 6.41: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	59
Şekil 6.42: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	60
Şekil 6.43: 7 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	61
Şekil 6.44: 7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	61
Şekil 6.45: 8 Bileşiğinin yapısı.	62
Şekil 6.46: 8 Bileşiğinin kütle spektrumu.	62
Şekil 6.47: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	63
Şekil 6.48: 8 Bileşiğinin Proton ile Eşleşmiş ^{31}P NMR Spektrumu.	64
Şekil 6.49: 8 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	65
Şekil 6.50: 8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	65
Şekil 6.51: 8 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.	66
Şekil 6.52: 9 Bileşiğinin yapısı.	67
Şekil 6.53: 9 Bileşiğinin kütle spektrumu.	68
Şekil 6.54: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	68
Şekil 6.55: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	69
Şekil 6.56: 9 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	70
Şekil 6.57: 9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.	70
Şekil 6.58: 10 Bileşiğinin yapısı.	71
Şekil 6.59: 10 Bileşiğinin kütle spektrumu.	71
Şekil 6.60: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.	72
Şekil 6.61: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.	72
Şekil 6.62: 10 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	73
Şekil 6.63: 10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.	74
Şekil 6.64: 10 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.	74

Şekil 8.1:1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerinin MCF-7 hücresinde sitotoksik aktivite % canlılık ve Log IC₅₀ grafikleri. 83

TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1: Bileşiklerin sentez, karakterizasyon ve antioksidan aktiviteleri için kullanılan kimyasal maddeler.	21
Tablo 3.2: Bileşiklerin sentez, karakterizasyonu için kullanılan cihazlar.	22
Tablo 3.3: Hücre çalışmaları için kullanılan cihazlar.	23
Tablo 6.1: 2 Bileşiğinin kristallografik verileri.	41
Tablo 6.2: 4 Bileşiğinin kristallografik verileri	50
Tablo 6.3: Bileşik 8'in kristallografik verileri.	66
Tablo 6.4: Bileşik 10'un kristallografik verileri.	75
Tablo 8.1: 1-10 numaralı bileşiklerin farklı dozlarda DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktiviteleri.	79
Tablo 8.2: 1-10 numaralı bileşiklerin 1 µg/mL dozda Toplam Fenolik Aktiviteleri.	80
Tablo 8.3: 1,2,3,4 bileşiklerinin MCF-7 hücre hattındaki Sitotoksik Aktivite ile ilgili absorpsiyon değerleri.	80
Tablo 8.4: MCF-7 hücrelerinde bileşiklere ait sitotoksik aktivite % canlılık grafikleri.	81
Tablo 8.5: 1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücre hattında % canlılık ve IC ₅₀ değerleri.	82
Tablo 8.6: Tez çalışmasında sentezlenen ve yapısı aydınlatılan bileşikler	85

1. GİRİŞ

1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

İlk olarak 1834 yılında fosfor pentaklorürün amonyakla etkileşimi sonucu elde edilen fosfazenler, $[-N=PR_2]-(R: \text{halojen, alkoksi, amino, alkil ve aril})$, inorganik kimya alanında önemli bir sınıfı oluşturmaktadır. Halkalı, düz zincirlerde veya yüksek molekül ağırlıklı polimer yapılarda bulunabilirler. Fosfazen bileşiklerinin en çok çalışılan üyelerinden biri olan heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$, trimer) azot ve fosfor atomlarının birbirlerine ardışık olarak bağlanmasıyla oluşur ve klor atomları da düzlemsel bir halka oluşturacak şekilde fosfor atomlarına bağlanır. Fosfor atomuna bağlı klor atomlarının kolayca yer değiştirme reaksiyonları vermesiyle çeşitli nükleofillere sahip farklı siklotrifosfazen türevleri elde edilir ve bağlanan grupların özelliklerine göre farklı kimyasal özellikler kazanır [1]-[4].

İmidazoller azot ve karbon içeren bir heterosiklik gruptur ve azot içeren heterosiklik yapılar biyolojik aktiviteleri bilinen pek çok doğal moleküle benzerler ve büyük ölçüde antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümör ve antiviral gibi önemli biyolojik aktivite özelliği gösterirler [5]-[9].

Tez çalışması kapsamında, monospiro ve dispiro süstitüe siklotrifosfazenler ile potansiyel biyolojik aktifliğe sahip moleküller olarak düşünülen benzimidazol türevlerini aynı platformda buluşturarak yeni nesil benzimidazol türevisüstitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivite özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Hekzaklorosiklotrifosfazen ile 2,2-dietil-1,3-propandiolün, 2,2-dibütil-1,3-propandiolün ve N,N'-dimetil-1,3-propandiaminin reaksiyonları incelenerek monospiro yapıda siklotrifosfazen bileşikler olan bileşikler (1, 3, 7) ve dispiro yapıda siklotrifosfazen bileşiği olan bileşik 9 elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler (1, 3, 7, 9) sonraki reaksiyonlar için başlangıç bileşikler olarak kullanılmıştır. Daha sonra, monospiro yapıdaki siklotrifosfazen bileşiği (1) ile benzimidazolün uygun mol oranındaki reaksiyonundan bileşik (2), monospiro yapıdaki siklotrifosfazen bileşiği (3) ile benzimidazolün uygun mol oranındaki reaksiyonundan bileşik (4), monospiro yapıdaki siklotrifosfazen bileşiği (3) ile 2-Metilmerkapt benzimidazolün uygun mol

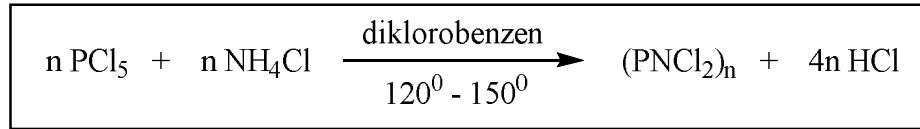
oranındaki reaksiyonundan bileşik (5) ve bileşik (6), monospiro yapıdaki siklotrifosfazen bileşiği (7) ile benzimidazolün uygun mol oranındaki reaksiyonundan bileşik (8) ve dispiro yapıdaki siklotrifosfazen bileşiği (9) ile benzimidazolün uygun mol oranındaki reaksiyonundan bileşik (10) elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için kütle (MALDI-TOF) spektrometresi, ^1H NMR, ^{31}P NMR, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) spektroskopi yöntemleri kullanılmıştır. Uygun kristal yapısında olan bileşiklerin (2, 4, 8 ve 10) yapıları da X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmıştır. Son olarak başlangıç maddeleri ve sentezlenen tüm bileşiklerin DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite ve Total Fenolik Madde Miktarı yöntemleriyle antioksidan aktiviteleri, bileşik (1), (2), (3), (4)'ün WST-8 yöntemiyle MCF-7 (meme kanseri) hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Fosfazenler

İnorganik kimyanın önemli bir sınıfını oluşturan ve fosfonitrilik olarak da bilinen fosfazenler, ilk olarak 1834 yılında, klorofosfazen (NPCl_2)_n şeklinde Liebig ve Wöhler ile Rose tarafından fosfor pentaklorürün amonyak ile etkileşimiyle hazırlanmış ve beyaz bir kristal olarak elde edilmiştir. 1844'te Gerhardt ve Lauren tarafından bu katı kristal maddenin formülünün NPCl_2 olduğu analizle tespit edilmiştir. Buhar yoğunluğu ölçümlerini kullanarak 1862'de Glodstone ve Holmes ve ardından Wichelhaus, bileşiğin mol kütleini bulmuş ve moleküler formülün aslının (NPCl_2)₃ olduğunu göstermiştir [10], [11].

1924'te Schenk ve Römer amonyumklorür ve fosforpentaklorür kullanarak günümüzde ticari üretimin temelini oluşturan klorofosfazenlerin yüksek verimle elde edilen bir yöntemini geliştirmiştir (Şekil 2.1) [12].



Şekil 2.1:Klorofosfazenlerin sentezi.

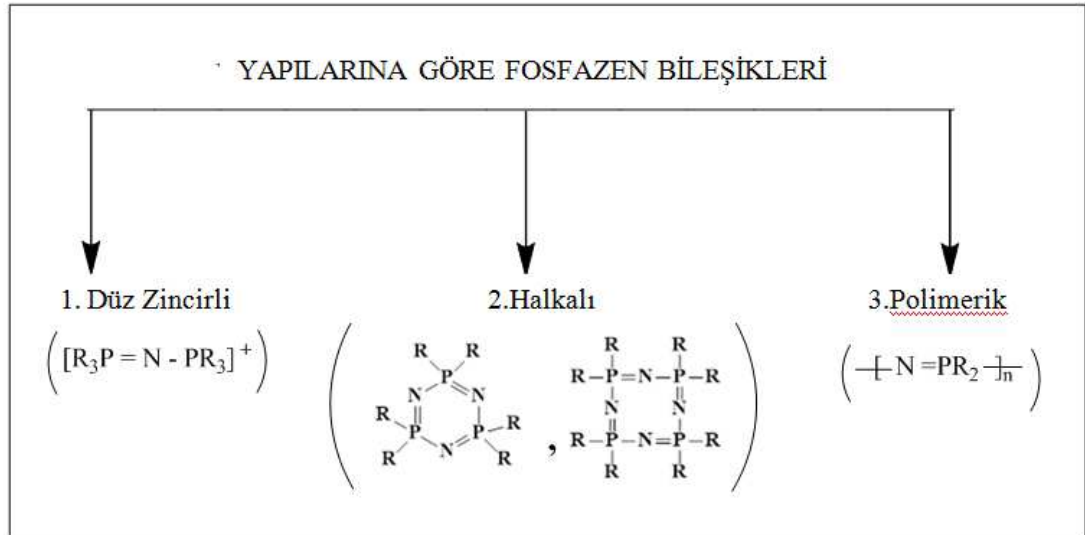
Bu reaksiyon ile halkalı ve lineer fosfazenlerin bir karışımı elde edilmekte ve organik çözücüler kullanılarak lineer-polimerik maddeler, halkalı fosfazenlerden ayrılmaktadır.

Sonraki yıllarda fosfazen bileşiklerinin yapılarının belirlemek için X-ışınları, infrared ve raman spektroskopisi yöntemleriyle ile çalışmalar yapılmıştır [13]- [15].

1965 'te Allcock ve Kugel ilk polifosfazen bileşiğini sentezlemiştir [16].

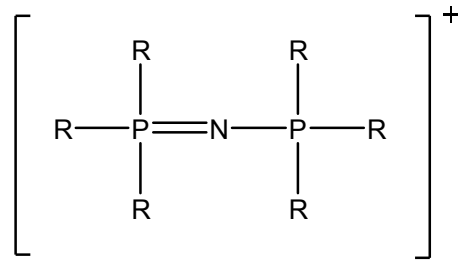
2.1.1. Yapılarına Göre Fosfazen Bileşikleri

Fosfazenler, $-\text{[N=PR}_2\text{]}-(\text{R: halojen, alkoksi, amino, alkil ve aril})$, beyaz renkli kristal yapıli maddelerdir ve düz zincirli yapıda (1), halkalı yapıda (2), yüksek molekül ağırlıklı polimerik yapıda (3) bulunan çok çeşitli bileşiklerdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2:Farklı yapıdaki fosfazen bileşikleri.

2.1.1.1.Düz Zincirli Fosfazen Bileşikleri



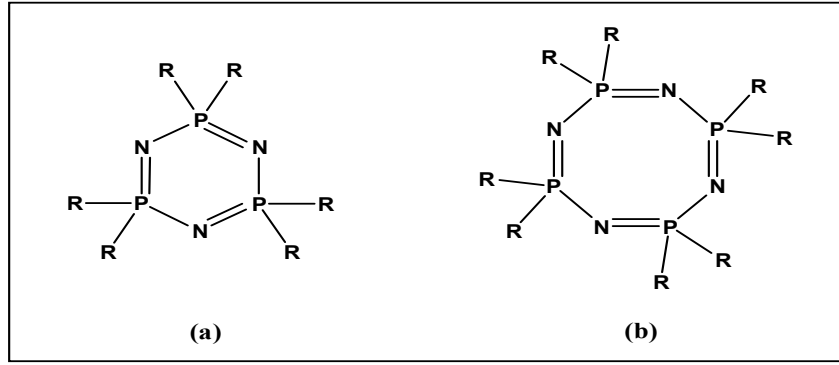
Şekil 2.3:Düz zincirli yapıdaki fosfazen bileşiği.

Düz zincirli fosfazenlerde fosfor ve azot atomları ardışık bir sıra ile dizilirler ve isimlendirilmeleri “fosfiniminler veya fosforaniminler” olarak değişmektedir. Düz zincirli fosfazenler " $R_3P=NR'$ " genel formülüyle gösterilmektedir.

En yaygın düz zincirli fosfazenler $[R_3P=NPR_3]^+$ (R: halojen, amino, alkoksi) formülüne sahip katyonlardır (**Şekil 2.3**)[17].

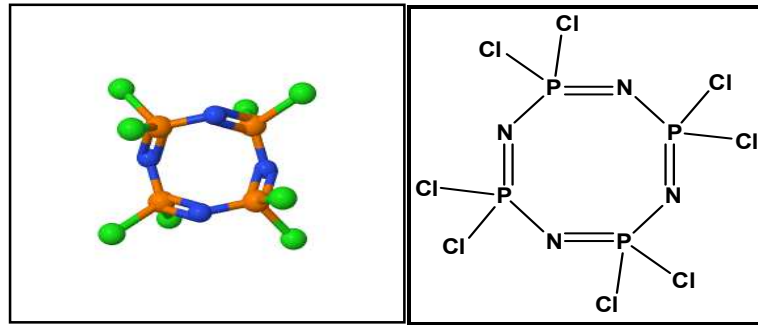
2.1.1.2.Halkalı Fosfazen Bileşikleri

Halkalı (siklo) fosfazenler, $(NPR_2)_n$ ($n= 3-12$; R= halojen, amino, alkoksi) kapalı formülü ile gösterilmektedir.Çeşitli halka yapılarında bulunabilirler fakat bu yapıların en bilinenleri trimer(a) ($n=3$) ve tetramerdir(b) ($n=4$) (**Şekil 2.4**) [18].



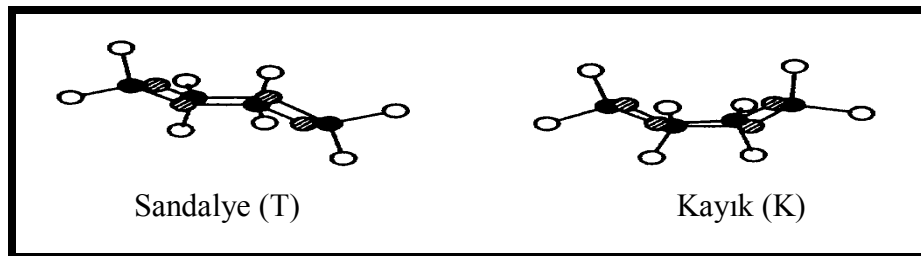
Şekil 2.4:Halkalı yapıdaki fosfazen bileşikleri.

Tetramer ($N_4P_4Cl_8$), $[-N=PCl_2]$ tekrarlayan birimi içeren, erime noktası $123,5\text{ }^\circ\text{C}$, yoğunluğu ise $2,18\text{ g/cm}^3$ olan tetragonal yapılı kristaldir (**Şekil 2.5**).



Şekil 2.5:Tetramerin yapısı.

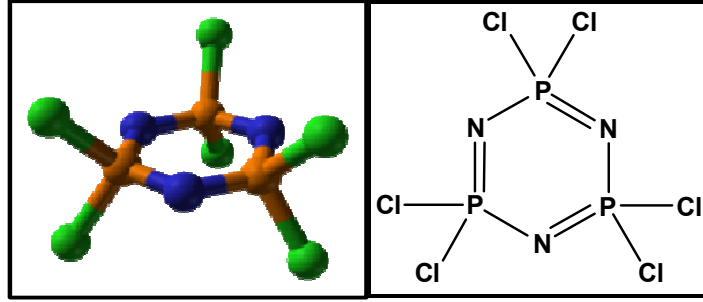
Tetramer bileşiğinin yapısındaki P-N-P bağlarının esnekliği halkaya kararlılık sağladığı için kararlı olan sandalye (T formu), daha az kararlı olankayık (K formu), gibi tetramerin farklı konformasyonlara sahip olmasına yol açmıştır (**Şekil 2.6**) [19].



Şekil 2.6: Tetramerin T ve K formu.

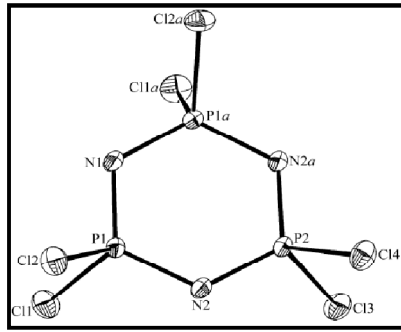
Bu grubun inorganik kimyada önemli bir yere sahip olan, bir diğeri üyesi olan altı üyeli siklotrifosfazen (Hekzaklorosiklotrifosfazen, trimer, $N_3P_3Cl_6$), (1), azot ve

fosfor atomlarının birbirine ardışık olarak bağlandığı, altı üyeli, düzlemsel halka şeklinde bir yapıya sahiptir (Şekil 2.7).



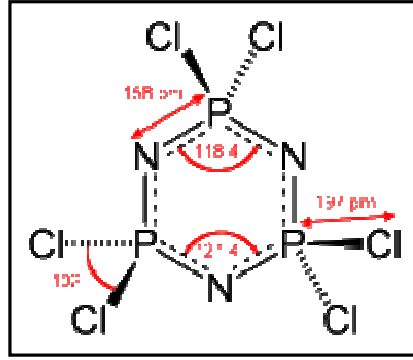
Şekil 2.7: Trimerin yapısı.

Trimer D_{3h} nokta grubunda, rombik yapıda, erime noktası $114,6^{\circ}\text{C}$, yoğunluğu 1.98 g/cm^3 olan beyaz renkli, katı bir bileşiktir. Havada oldukça kararlı olup, petrol eteri ve hekzanda iyi kristallenir. Sulu ortamda hidroliz olmaktadır [20].



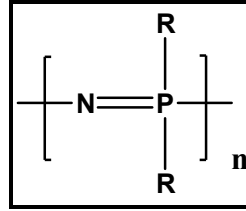
Şekil 2.8: Trimerin X-ışını kırınımı tekniğiyle elde edilen yapı [21].

Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinde fosforlar tetrahedral geometridedir ve P-N bağ uzunlukları birbirine eşit ve 158 pm , P-Cl bağ uzunlukları birbirine eşit ve 197 pm dir. Aynı zamanda, $\text{P}=\text{N}-\text{P}$ $121,4^{\circ}$, $\text{N}=\text{P}-\text{N}$ $118,4^{\circ}$ ve $\text{Cl}-\text{P}-\text{Cl}$ 102° bağ açlarına sahiptir (Şekil 2.9). Farklı süstitüentler bağlandığında trimer halkasındaki fosfor-azot atomları arasındaki bağ uzunlukları ve halkanın düzlemsel olan yapısı değişmektedir [22], [23].



Şekil 2.9: Trimerin bağ uzunluklarını ve bağ açıları.

2.1.1.3. Polimerik Fosfazen Bileşikleri



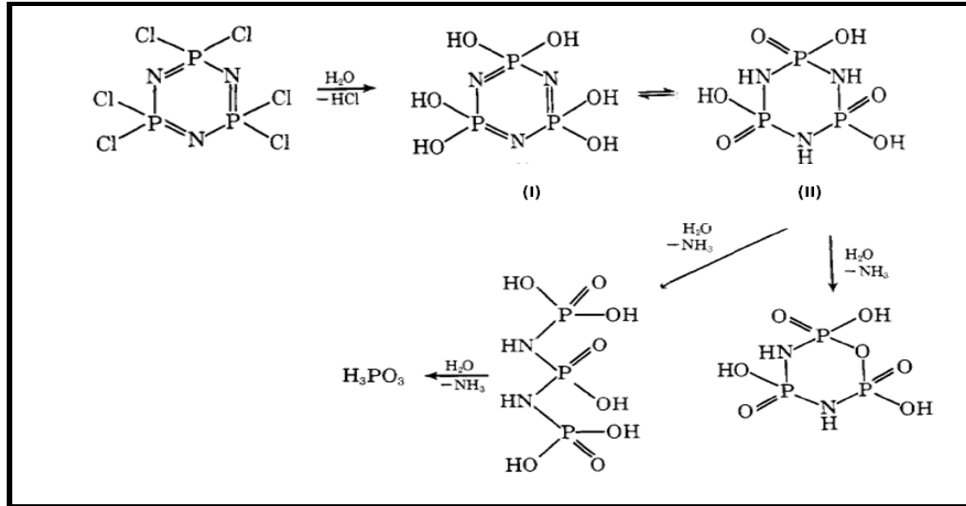
Şekil 2.10: Polimerik fosfazen bileşiği.

Polimer yapılı fosfazen bileşikleri $(-RR'P=N-)_n$ (R: halojen, alkoksi, amino, alkil ve aril) tekrarlayan birime sahip ve $n=15,000$ birime çıkabilen yüksek molekül ağırlıklı polifosfazen bileşikleridir [24].

2.1.2. Siklofosfazen Bileşiklerinin Reaksiyonları

2.1.2.1. Hidroliz Reaksiyonları

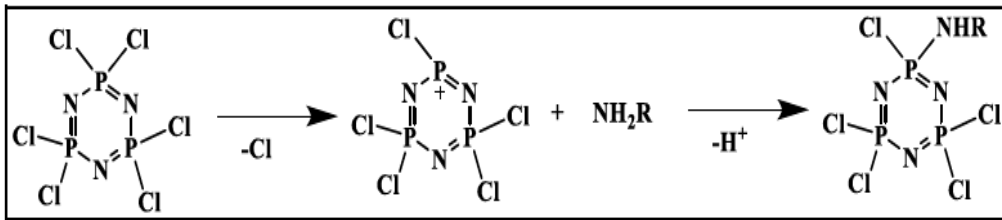
Kristal, beyaz heksaklorosiklotrifosfazen bileşikler aslında neme karşı kararlıdır fakat sulu çözeltilerde hidroliz olmaktadır. İlk olarak 1890 yılında Stokes tarafından hidroliz çalışması yapılmıştır. $(NPF_2)_3$ veya 4 , $(NPCl_2)_3$, 4 veya n ve $(NPBr_2)_3$ veya 4 gibi halosiklofosfazen bileşikler asidik, bazik ve nötral çözeltilerde de hızlı bir şekilde hidroliz olurlar. Reaksiyonda trimer önce hidroksisiklofosfazene(I) sonra hidroksiokzofosfazene(II) dönüşür. Son basamakta hidrohalid asit veya tuz, fosforikasit, amonyak, siklofosfazan ürünleri verir (Şekil 2.11) [25], [26].



Şekil 2.11: Trimer bileşiğinin hidroliz reaksiyonu.

2.1.2.2. Aminoliz Reaksiyonları

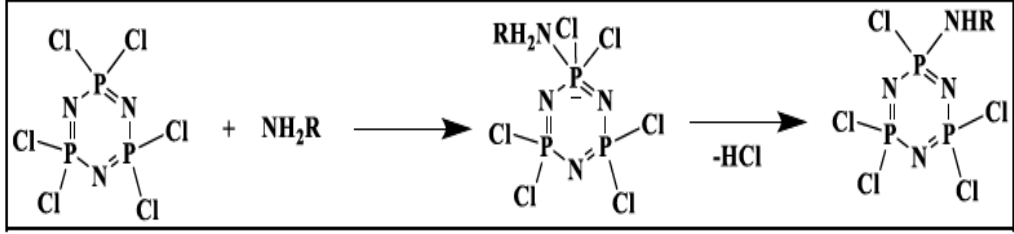
Aminoliz reaksiyonları, trimerin primer veya sekonder aminlerle tepkimesi sonucu amino substitüe fosfazen bileşiklerinin oluşmasıdır. Siklofosfazenlerin aminoliz reaksiyonları S_N^1 ya da S_N^2 mekanizmalarıyla ilerler. Fosfora bağlı klor atomunun uygun bir amin ile yer değiştirmesi için trietilamin, piridin gibi tersiyer aminlere veya aminin aşırısına ihtiyaç duyulur. Tepkime sonucu oluşan HX'i tutmak için bunlara gereksinim vardır. Çözücü yüksek polariteye sahipse, aminin elektron verme gücü düşükse S_N^1 mekanizmasını tercih etmektedir. S_N^1 mekanizması iki basamaktan oluşur. Birinci basamakta klorun ayrılmasıyla fosfor katyonu oluşur. İkinci basamakta ise aminin fosfor katyonuna hızlı saldırısı ile reaksiyon tamamlanır (Şekil 2.12)[27].



Şekil 2.12: Trimerin aminlerle olan S_N^1 reaksiyon mekanizması.

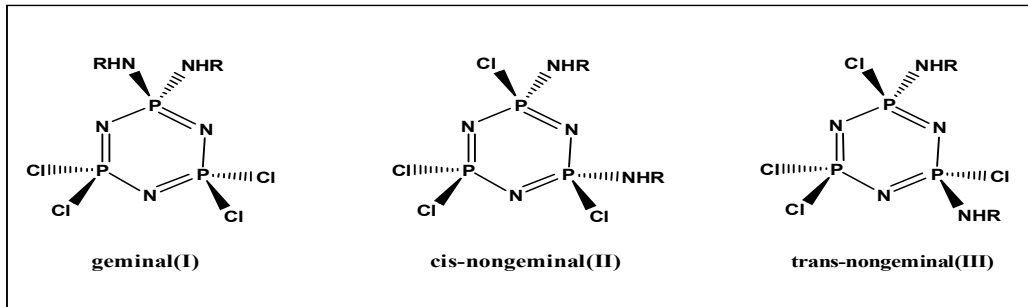
Çözücü düşük polariteye sahipse, aminin elektron verme gücü yüksekse S_N^2 mekanizmasını tercih etmektedir. S_N^2 mekanizması tek basamaktan oluşur. Aminin

bağlanması ve klor atomunun fosfor atomundan ayrılması aynı anda gerçekleşir (Şekil 2.13) [27].



Şekil 2.13: Trimerin aminlerle olan S_N^2 reaksiyon mekanizması.

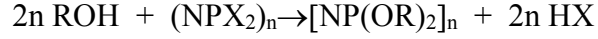
Reaksiyon ilerleyişinde, ikinci amin bağlanırken geminal izomer(I) oluşumu S_N^1 mekanizması üzerinden, nongeminal izomer(II,III) oluşumu ise S_N^2 mekanizması üzerinden yürür (Şekil 2.14). İkincil aminler genellikle non-geminal yolu tercih ederken, birincil aminler sterik ve elektronik etkiler sebebiyle geminal veya non-geminal yolu tercih edebilmektedir [28], [29].



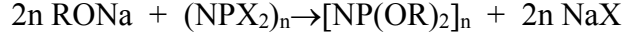
Şekil 2.14: Geminal ve non-geminal bağlanma.

2.1.2.3. Alkol ve Alkolatlar İle Reaksiyonu

Siklohalofosfazenlerin piridin ve trietilamin gibi organik çözücü varlığında alkol veya fenollerle (Şekil 2.15), ya da alkol veya fenollerin sodyum tuzlarıyla tepkimesinden (Şekil 2.16) alkoksi ve ariloksi fosfazen türevleri sentezlenir. Reaksiyon sırasında çok az yan ürün oluşur. Oluşan bileşikler kararlı yapıdaki katılardır [30].



Şekil 2.15: Siklofosfazen bileşiğininalkolle reaksiyonu.



Şekil 2.16: Siklofosfazen bileşiğininalkolatla reaksiyonu.

2.1.3. Siklofosfazen Bileşiğinin Yer Değiştirme Reaksiyonlarına Etki Eden Faktörler

2.1.3.1.Nükleofilin Etkisi

Fosfor atomu üzerindeki klorların farklı nükleofillerle yer değiştirme tepkimesi sonucu geminal veya geminal olmayan ürünler oluşmaktadır. Geminal olmayan yer değiştirme reaksiyonlarında cis- ve trans- izomerler oluşabilmektedir [31].

2.1.3.2.Kullanılan Bazın Etkisi

Yer değiştirme reaksiyonlarında trimer bileşiğindeki fosfor atomlarına bağlı klorların tuz oluşturupreaksiyon ortamından uzaklaştırılması için baz kullanılmaktadır. Fosfazen bileşiklerinin reaksiyonlarında alkoksitlerin, ariloksitlerin veya tiyollerin sodyum tuzları içeren reaksiyonları genelde kolay ve hızlıdır ve yan ürün olarak sodyum klorür verirler [32]. Ayrıca trimerin amino alkollerle reaksiyonunda kullanılan bazın, ürün çeşitliliği üzerinde de önemli bir rolü vardır [33].

2.1.3.3.Çözücünün Etkisi

Trimer bileşiğindeki fosfor-halojen bağlarının hidroliz olmaması için dietileter, tetrahidrofuran, benzen, toluen, ksilen, aseton, metil etil keton, piridin gibi susuz çözücüler kullanılır.

Çözücü seçimindeki diğer önemli noktalar da çözücünün polaritesi ve ortamdaki tuzları çözünürlüğüdür. Genellikle çözücünün oluşan tuzları çözmemesi istenir. Ayrıca çözücünün polaritesi de reaksiyon hızı ve mekanizması üzerindeki etkilidir [33].

2.1.3.4.Sıcaklığın Etkisi

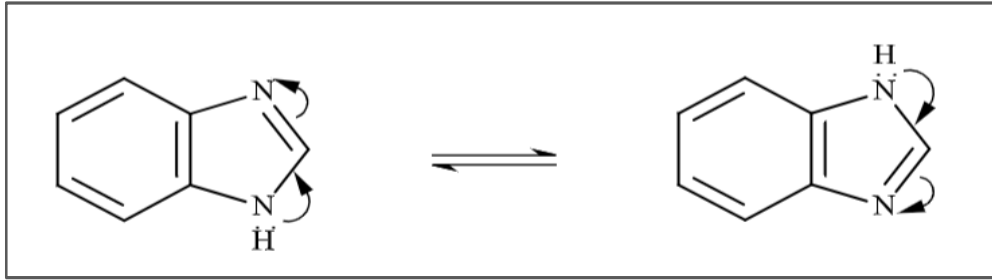
Yan reaksiyonları önlemek için hafif reaksiyon koşulları da tercih edilir. Örneğin, $(NPCl_2)_n$ ($n=3$ veya 4) 'ün piridin çözeltisi içinde katekol ile reaksiyonu -8 ila 30°C arasında gerçekleştirilir. Sodyum metoksit ile trimerin benzen-metanol çözeltisi içindeki reaksiyonu 0°C'de gerçekleştirilir. Etil alkol, piridin ve heksaklorosiklotrifosfazenlerin etkileşimi 0-5°C'de yürütülür. Etil alkol yerine n-bütanol kullanıldığında, reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir [34].

2.1.4. Siklofosfazen Bileşiklerinin Uygulama Alanları

Fosfora bağlı klorlar organik ya da inorganik gruplarla yer değiştirme tepkimeleri verebilir ve bağlanan yan grupların farklı doğasına göre yepyeni fiziksel ve kimyasal özellikler kazanabilir. Kazandıkları bu yeni özellikleri sayesinde oldukça farklı sektör ve üründe kullanımları mümkündür. 2000'li yıllarda farklı araştırma grupları tarafından gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmaları ile siklofosfazen bileşiklerinin bu anlamda uygulama alanı genişletilmeye çalışılmıştır. Fosfazen kimyasında, aktif moleküller olduğu düşünülen siklofosfazen türevleri sentezlenerek, anti-tümör [35], anti-bakteriyel [36], [37], antimikrobiyal [38]-[40], antikanser [41]-[46], antifungal [47], [48] gibi değişik biyolojik aktivite özellikleri incelenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Yapılan bir çalışmada tannik asitten fosfazen türevi sentezlenerek mide ve kolon kanseri türleri için ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [49]. Farklı bir çalışmada yeni siklofosfazen türevi bileşiğin AIDS hastalarından alınan hücreler üzerinde önemli iyileştirici aktivite özelliği gösterdiği, diğer bir çalışmada L1210'a karşı hem in vitro hem in vivo ortamda anti-kanserojen etki gösterdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise fosfazen-Pt kompleksi sentezlenip anti-tümör etkisi incelenerek mide kanserine karşı tümör inhibe edici özellik gösterdiği rapor edilmiştir [50], [51]. Sağlık alanının yanında alev geciktiriciler [52]-[54], lityum iyon piller [55], [56], sıvı kristaller [57], [58] gibi farklı endüstriyel alanlarda da araştırma konusudur ve çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir.

2.2. Benzimidazoller

1,3-Benzodiazole, benzogliksalin, azindol olarak da bilinen benzimidazol, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzene bağlanması ile meydana gelmiş heterosiklik bir halka sistemidir. 170 °C erime noktasına sahip, beyaz kristal bir yapıdadır. Seyreltik asitte çözünür ve bazikliği imidazolden daha zayıftır. İmidazol gibi, -NH- ve =N- yapıları arasında hızlı bir dönüşüm, benzimidazolde iki tautomerin oluşumuna yol açar (Şekil 2.17) [59].



Şekil 2.17: Benzimidazolün tautomerik formu.

Yapısındaki azot atomlarının kontrollü şartlarda kolay süstitüe olması, benzimidazol bileşikleriyle çalışmaya dikkat çekmektedir. Ayrıca doğal moleküllere, insan vücudunda bulunan doğal nükleotitlere ve siyanokobalamin gibi doğal kaynaklardan elde edilebilen bazı önemli bileşiklere yapısal benzerliği onların canlı sistemlerdeki biyomoleküllerle kolayca etkileşime girmelerini sağlar ve tıbbi kimyada kullanılabilecek benzimidazol türevlerinin hazırlanmasına yol açar [60]. Benzimidazol yapısı, enzimler ve biyolojik reseptörlerle hidrojen bağları oluşturur, π - π ve hidrofobik etkileşimlere katılır ve çeşitli metal iyonları için ligand olarak hareket eder. Bu nedenle son zamanlarda benzimidazol bazlı türlerin, özellikle uygun kanser karşıtı ilaçlar için tasarımı ve sentezine büyük önem verilmektedir. En çok çalışılan imidazol gruplarından biri olan benzimidazol; antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitümör ve antiviral gibi önemli biyolojik/farmakolojik aktiviteler sergilemektedir [61].

2.2.1. Benzimidazollerin Eldesinde Kullanılan Yöntemler

İlk benzimidazol 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilitin indirgenmesiyle hazırlanmıştır. Sonraki yıllarda Hoebrecker tarafından elde edilen

maddeyi Ladenburg,3,4-diaminotoluenin asetik asitle reaksiyonundan oluşturmuştur [62].

Benzimidazol turevlerinin uretilmesi için en yaygın sentetik yöntem, Phillip'in metodu olarak bilinmektedir. Bu yöntem, o-fenilendiamin ile karboksilik asitlerin kendisi veya turevlerinin yoğunlaştırılmış HCl varlığında ısıtılarak kondensasyonunu içermektedir [63].

2.2.2. Benzimidazollerin Uygulama Alanları

Benzimidazoller doğal yapılar benzedikleri için özellikle farmakolojik alanda örneğin, antimikrobiyal [64], [65], antiinflamatuvar [66], antioksidan [67], antiviral [68] olarak, çok sayıda çalışması olan bileşiklerdir.

Yapılan bir çalışmada 24 adet pirazol benzimidazol turevi sentezlemiş ve aralarından bir tanesi in-vivo çalışmalarda yüksek antitümör özellik göstermiştir [69].

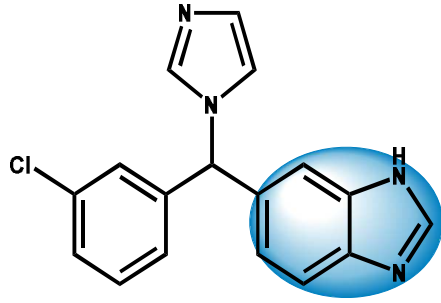
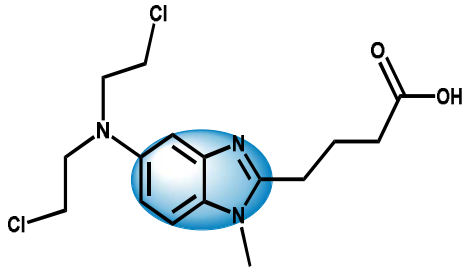
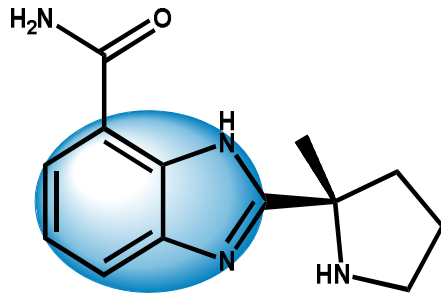
Benzimidazol turevlerinin, kanser hcre hatları üzerinde de güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği ve çeşitli imidazol turevlerinin M. tuberculosis H37Rv'ye karşı in vitro antitüberküloz aktiviteleri olduğu belirtilmiştir [70].

Başka bir çalışmada benzimidazol turevli maddeler sentezlenmiş ve sentezlenen bu maddelerin antikanser sonuçlarının MCF-7 hücrelerine karşı meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifenden daha umut verici olduğunu bulmuşlardır [71].

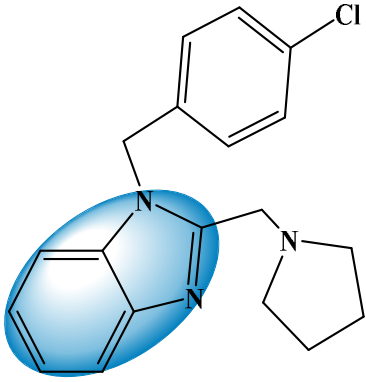
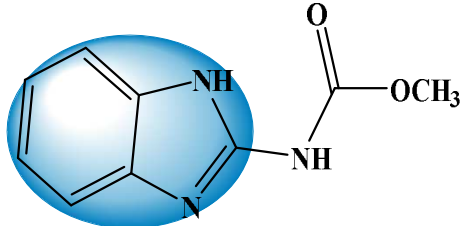
Bu araştırmalar, benzimidazollerin biyomedikal uygulamalardaki potansiyelini ve çeşitliliğini vurgulamaktadır.

Sağlık sektöründe bulunan bazı ilaçların etken maddelerinde de benzimidazol turevleri bulunmaktadır (**şekil 2.18**).

Şekil 2.18: Bazı ilaçların etken maddelerindeki imidazol ve benzimidazol türevleri.

ETKEN MADDE İSMİ	ETKEN MADDE ŞEKLİ	TEDAVİ ŞEKLİ
Liarozole		Metastatik prostat kanserinin tedavisinde insan katı tümörleri için farklılaşma terapisi olarak geliştirilen bir moleküldür [72].
Bendamustine		İnsan over ve meme kanserlerine karşı in vitro ortamda sitotoksik aktivite gösteren iki fonksiyonlu bir alkilleyici ajandır [73].
Veliparib		DNA hasarına yol açan ajanlar ve radyasyonun etkisini artıran geniş spektrumlu bir potansiyelleyici olarak, özellikle over kanseri, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi katı tümörlerde klinik sonuçları iyileştirici bir moleküldür [74].

Şekil 2.18: Devam.

Klemizol		NS4B molekülü üzerine en ileri düzeyde araştırma yapılan madde olan klemizol, daha önce antihistamin olarak klinik onay almış eski bir ilaç molekülüdür [75].
Karbendazim		Karbendazim, benzimidazol fungisit ailesine aittir. Etki mekanizması, mikrotübül montajını bozarak ve hücre bölünmesini engelleyerek β -tubulin'e bağlanmayı içerir. Yaygın bir fungisit olarak kullanılır [76].

3. KONU İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Benzimidazol türevlerinin farklı bir uygulama alanı floresans özellik göstermesinden dolayı pH tahminlerinde kullanılmasıdır. 2018'de Yan-Cheng Wu ve arkadaşları benzimidazoldeki N-H birimi ve C=N deki azot atomunun hidroksil ve hidrojen iyonlarıyla etkileşerek floresans özellik göstermesini araştırmış, üç tane benzimidazol bağlı floresan probu sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu benzimidazol türevi bileşikler mükemmel performans sergilediğini ve bu bileşiklerin pH değişimlerinin görüntülenmesi için kullanılabileceğini belirlemişlerdir [77].

Son yıllarda siklotrifosfazen çekirdekleri elektrolüminesans cihazların geliştirilmesinde floresans bileşikler olarak ilgi görmektedir. İbişoğlu ve arkadaşları 2019 yılında yaptığı çalışmada benzimidazol ve imidazol grupların fonksiyonel floroforları temsil ettiğinden yola çıkarak yeni imidazol ve benzimidazol süstitüe siklotrifosfazen türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin floresans spektroskopisini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin UV-Vis absorpsiyon ve floresans emisyon özellikleri tetrahidrofuran, asetonitril, diklorometan, kloroform, dimetilsülfoksit, metanol ve etanolde incelenmiştir. Çözücü etkisinin emilim davranışı üzerine incelendiğinde, bileşiklerin emilim dalga boylarının çözücülere bağlı olarak değişmediği görülmüş ancak, bileşiklerin emilim yoğunluğunun çözücü ile değiştiği gözlenmiştir. Yüksek molar soğurma katsayıları ile 240-300 nm bölgesinde absorpsiyon göstermiş ve asetonitrilde yaklaşık 310-330 nm'de iyi bir floresans emisyon yoğunluğu sergilediğini bulmuşlardır [78].

2019 yılında Cheng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada siklotrifosfazene benzimidazol bağlanarak sentezlenen bileşiklerin alev geciktirici özelliği incelenmiştir. Sentezlenen bu yeni bileşik epoksi reçineye bağlanarak sertleştirilmiş ve epoksi reçineli bu yeni madde iyi mekanik özellikler, geliştirilmiş dielektrik özellikleri ve çok daha yüksek camsı geçiş sıcaklığı (T_g) sergilemiş ve iyi bir alev geciktirici madde olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [79].

2017 yılında Uslu ve arkadaşları benzimidazol ve imidazol ile modifiye edilmiş siklotrifosfazenlerin konfigürasyonel izomerlerini (cis ve trans) sentezlemiş ve bu bileşiklerin metal iyonlarının varlığını ve konsantrasyonunu tespit etmek için kullanılan floresan prob özelliğini incelemişlerdir. UV-Vis ve floresan çalışmalarının sonuçları, incelenen cis ve trans siklotrifosfazen türevlerinin diğer metallerin (Ag⁺,

Al^{3+} , Ba^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cs^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , K^{+} , Li^{+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Na^{+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+}) varlığında seçici olarak Cu^{2+} iyonlarını bağlayabildiğini göstermiştir. Özellikle Cu^{2+} için, yapılandırılmalı izomerlerin ayrılmasının metal iyonlarının seçiciliği ve kompleks oluşumu açısından etkili olduğunu kanıtlamışlardır. Fotofiziksel davranışı ve metal iyon seçiciliği, UV/vis ve floresans spektroskopisi kullanılarak incelenen bileşiklerin metal iyonunafloresans tepkisi verdiğini bulmuşlardır [80].

Endüstrideki sentetik boyaların üretimi kullarımdaki artışla birlikte sürekli arttığından dolayı bu toksik boyaların atık suyla karıştığında ciddi bir ekolojik tehlike oluşturduğu düşüncesiyle Zorlu ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınlanan çalışmalarında iki yeni koordinasyon polimeri sentezlemişlerdir. Atık sulardan boyaları giderme yöntemlerinden biri olan adsorpsiyon yönteminde kullanmak amacıyla benzimidazol süstitüe siklotrifosfazen sentezleyip gümüş ve civa kullanılarak yeni koordinasyon polimeri elde etmişlerdir. Koordinasyon polimerlerinin boyar madde adsorpsiyon çalışmaları UV-Vis. absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirmişlerdir. Uyguladıkları adsorpsiyon deneylerinden sentezlenen bileşiklerin tümünün su içinden katyonik metilen mavisini çıkardığı ancak anyonik metil turuncu ve tartazin gibi boyar maddelere karşı adsorpsiyon davranışı göstermediği sonucuna varmışlardır [81].

İbişoğlu ve arkadaşları 2024 yılında yürüttükleri bir çalışmada bütilloksianizol grupları içeren siklotrifosfazen türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin dört mikroorganizma (Gram(+) olarak *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*, Gram(-) olarak *Escherichia coli* ve *Candida albicans*) karşısında antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiş ve antioksidan aktivitelerini araştırmışlardır. 2-mono-(bütilloksianisol)-2,4,4,6,6-pentaklorosiklotrifosfazen bileşiği test edilen tüm mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösterirken, 2-mono-(bütilloksianisol)-2,4,4,6,6-penta-(2-naftoksi)-siklotrifosfazen bileşiği yalnızca *C. albicans*'a karşı antifungal özellik sergilediğini bulmuşlardır. Ayrıca, bu siklotrifosfazen türevleri arasında sadece 2-mono-(bütilloksianisol)-2,4,4,6,6-pentaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmişler, 2-mono-(bütilloksianisol)-2,4,4,6,6-pentaklorosiklotrifosfazen ve 2-mono-(bütilloksianisol)-2,4,4,6,6-penta-(2-naftoksi)-siklotrifosfazen bileşiklerinin antimikrobiyal çalışmalar için umut vadeden adaylar olabileceği sonucuna varmışlardır [82].

İbişoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada, benzimidazol halkaları içeren kısmi (mono-, non-geminal bis- ve tris-) süstitüe spiro(bifenil)siklotrifosfazen türevlerini biyolojik olarak aktif siklotrifosfazen bileşikleri elde etmek amacıyla sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Sentezledikleri benzimidazolil grupları içeren yeni monospiro-(2',2''-dioksi-1',1''-bifenil)siklotrifosfazen türevlerinin antimikrobiyal etkilerini Gram(+) ve Gram(-) bakterilere ve mantarlara karşı incelemişlerdir. Ayrıca, benzimidazol içermeyen başlangıç bileşiği, siklotrifosfazenbenzimidazol süstitüsyonunun antimikrobiyal aktivite üzerindeki etkisini belirlemek için değerlendirmişlerdir. Siklotrifosfazen çekirdeğinde benzimidazol grubu sayısının artmasının antimikrobiyal etkiyi artırdığını gözlemlemişlerdir. Özellikle bağlanan benzimidazol grubu sayısının en fazla olduğubileşiğintüm bileşikler arasında en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği için bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir [83].

Refaat ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada moksifloksasin ve benzimidazolden oluşan, $[M(MOX)(Ben)Cl(H_2O)_m].nH_2O$ ve $[Ag(MOX)(Ben)]3.5H_2O$ ($M= Co, Ni$ ve Zn), ($n, 1.5, 2$ ve 1 ; $m, 0$ veya 2) formüllerine sahip bir kompleks sentezlemişler ve bu komplekslerin farklı kanser hücreleri üzerindeki etkileri ile birlikte bakteriyel ve fungal aktivitelerini inceleyip moksifloksasin ligandıyla kıyaslamışlardır. Ayrıca bileşiklerin DPPH yöntemi ile antioksidan aktivitelerinin taraması yapılarak ve sitotoksikite aktiviteleri de meme kanseri hücre hatları (MCF-7) ve hepatosellüler karsinoma hücreleri (HepG2) üzerinde canlılık deneyi yöntemi ile test edilmiştir.

MCF-7 hücre hattına karşı çeşitli konsantrasyonlarda IC_{50} değerlerinin sonuçlarına göre, MOX ligandı, Ag(I) ve Co(II) komplekslerinin iyi etkinlik gösterdiğini, fakat Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin MCF-7 hücre hatlarına karşı önemli bir aktivite göstermediklerini belirtmişlerdir.

Karaciğer hücre (HepG2) hattına karşı sitotoksik çalışmada ise çinko hariç bütün çalışılan komplekslerin ana ligandlardan daha etkili olduğunu bulmuşlar. Sentezlenen benzimidazol bağlı komplekslerin moksifloksasin ligandına kıyasla daha iyi antibakteriyel ve antifungal aktivitelere sahip olduğunu bulmuşlardır.

Standart olarak askorbik asit kullanıldıkları ve IC_{50} değerini 4.35 mg/mL olarak belirledikleri DPPH radikal süpürme aktivitesini ise Ag(I)-kompleksi > Zn(II)-

kompleksi > Co(II)-kompleksi > Ni(II)-kompleksi > MOX ligandı sıralamasıyla bulmuşlardır [84].

2018 yılında yapılan bir çalışmada Manjuraj ve arkadaşları4-{(1Z)-1-[2-(1H-benzimidazol-2-ylmetil)hidraziniliden]etil}fenol ligandının (LB) ve metal (Co(II), Ni(II) and Cu(II)) komplekslerinin sentezini gerçekleştirip DPPH yöntemiyle antioksidan çalışmalarını, MTT yöntemiyle MCF-7 hücre hattına karşı sitotoksik araştırmalarını gerçekleştirmişlerdir. Metal komplekslerinin LB'den daha fazla radikal süpürme aktivitesi sergilediğini, [Cu(LB)2Cl2]·H2O kompleksinin referans olarak kullanılan standart BHT'ye neredeyse yakın etkili antioksidan aktivite gösterdiğini, [Co(LB)2Cl2]·2H2O, [Ni(LB)2Cl2]·2H2O metal komplekslerinin ise orta düzeyde aktivite sergilediğini bulmuşlardır. Komplekslerin artan aktivitesi, ligandın benzimidazol çekirdeğinin varlığından ve metal iyonu ile koordine olmasından kaynaklandığı çıkarımında bulunmuşlardır. Bileşiklerin iki tümör hücre hattına karşı sitotoksikite deneyi; MCF-7 (östrojen reseptör pozitif insan meme kanseri) ve HeLa (insan rahim ağzı kanseri hücre hattı) yapılmış ve IC50 değerleri standart Tamoksifen ile karşılaştırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre tüm komplekslerin güçlü bir sitotoksik etki gösterdiğini, [Cu(LB)2Cl2]·H2O kompleksinin 6.8 ile 10.24 arasında IC50 değeri ile HeLa hücre hatlarına karşı göreceli olarak yüksek inhibisyon gösterdiğini ve MCF-7 hücre hatlarına karşı biraz daha az aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Tüm metal kompleksleri, HeLa hücre hatlarına karşı umut vaat eden aktivite gösterirken bu değişiklik, komplekslerin kanser hücre hatlarına karşı seçici inhibisyonundan kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır [85].

2020 yılında İşcan ve arkadaşları heksaklorosiklotrifosfazenin yapısındaki fosfora bağlı klorların sodyum(N-benzil)aminopropanoksidlerle gerçekleştirdiği yer değiştirme reaksiyonları ile monospiro-, cis- ve trans-dispirosiklotrifosfazen bileşikler, farklı sekonder aminlerle klorların yer değiştirme reaksiyonundan ise monospirotetrakis-aminosiklotrifosfazen bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin 5 tür G(+) bakteriye (E. hirae, E. faecalis, B. subtilis, B. cereus ve S. aureus) ve 6 tür G(-) bakteriye (2 E. coli ve K. pneumoniae, S. typhimurium, P. vulgaris ve P. aeruginosa) karşı agar kuyu difüzyon metodu kullanılarak antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden çoğunun P. aeruginosa, S. aureus ve B. cereus dışındaki bakterilerin antibakteriyel aktivitelerini inhibe ettiği bulmuşlardır. Ürünlerin antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili bulgular, E.

faecalis'in bileşiklere en dirençli bakteri olduğunu, ardından E. coli geldiğini, buna karşın S. aureus, S. typhimurium ve P. aeruginosa'nın bileşiklere en hassas bakteriler olduğunu göstermiştir [86].

2021 yılında Gullapelli ve arkadaşları bazı yeni 2-(1-((1-substitüefenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)etil)-1-((1-süstitüefenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin HeLa (servikal kanser), MCF-7 (meme kanseri) ve A-549 (akciğer kanseri) olmak üzere üç insan kanser hücre hattına karşı in vitro anti-kanser aktivitesini standart olarak doksorubisin kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Bileşiklerden 2-(1-((1-(3,5-diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)etil)-1-((1-(3,5-diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol, 2-(1-((1-(2-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)etil)-1-((1-(2-(trifloromethyl)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol, 2-(1-((1-(3-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)etil)-1-((1-(3-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol tüm hücre hatlarına karşı umut verici aktivite gösterdiğini, bileşiklerden 2-(1-((1-(3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoksi)etil)-1-((1-(3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol ve 2-(1-((1-(2-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoksi)etil)-1-((1-(2-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol mükemmel antioksidan aktivite sergilediğini bulmuşlardır [87].

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Kimyasallar

Tablo 4.1: Bileşiklerin sentez, karakterizasyon ve antioksidan aktiviteleri için kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özellik (Saflık%)
Fosfonitrilik klorür (trimer)	Sigma-Aldrich	230286	Sentez için, 98.0
2,2-dietil-1,3- propandiol	Sigma-Aldrich	115-76-4	Sentez için, 99.0
2,2-dibütil-1,3- propandiol	Sigma-Aldrich	24765-57-9	Sentez için, 97.0
2- metilmerkaptobenzimidazol	Sigma-Aldrich	7152-24-1	Sentez için, 97.0
Benzimidazol	Sigma-Aldrich	51-17-2	Sentez için, 98.0
N,N'-dimetil-1,3-propan-diamin	Alfa Aesar	111-33-1	Sentez için, 97.0
Sodyum hidrür	Merck Ltd.	814552	Sentez için, 60.0
Ninhidrin	Fluka Ltd.	33437	Analiz için, 99.0
Asetik asit	Merck Ltd.	100056	Ekstra saf, 100
2-Propanol	Merck Ltd.	101040	HPLC, ≥ 99.9
Dötero kloroform	Merck Ltd.	134200	NMR analizi, 99.0
Tetrahidro furan	Sigma-Aldrich	87368	Sentez için, ≥ 99.9
Piridin	Sigma-Aldrich	110-86-1	Sentez için, ≥ 99.0
Aseton	Sigma-Aldrich	32201	Ekstra saf, ≥ 99.5
Diklorometan	Merck Ltd.	106049	Ekstra saf, ≥ 99.0
<i>n</i> -Hekzan	Merck Ltd.	104368	Ekstra saf, ≥ 95.0
Metanol	ISOLAB	67-56-1	Sentez için, 99.8

Tablo 4.1: Devam.

Sodyum Sülfat	Merck Ltd.	106643	Ekstra saf,> 99.0
Silikajel	Merck Ltd.	109385	0.040-0.063 mm
DMSO	Sigma-Aldrich	D2650	≥99.7
1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH)	Sigma-Aldrich	1898-66-4	≥90
Bütillenmiş hidroksianisol (BHA)	Sigma-Aldrich	B1253	≥98.5
Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)	Sigma-Aldrich	128-37-0	≥ 99.0
6-hidroksi-2,5,7,8 tetrametilkroman-2-karboksilik asit (Trolox)	Sigma-Aldrich	53188-07-1	97
FolinCiocalteu reaktifi	Sigma-Aldrich	MFC DOO132625	2 M
FeCl ₂	Merck Ltd.	13478-10-9	98
Ferrozin	Sigma-Aldrich	1266615-85-3	97
Etanol	Sigma-Aldrich	64-17-5	≥ 99.8

4.2. Tez Çalışması Boyunca Kullanılan Cihazlar

Tablo 4.2: Bileşiklerin sentez, karakterizasyonu için kullanılan cihazlar.

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
NMR Spektrometresi	Varian 500 MHz	GTÜ
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GTÜ
İnfrared Spektrofotometresi	Bio-Rad FTS 175C	GTÜ
TLC UV Lamba	UVP UVGL-58	GTÜ
Döner buharlaştırıcı	Heidolph	GTÜ
Isıticılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart	GTÜ
X-Işını Difraktometresi	Bruker APEX II QUAZAR	GTÜ

Tablo 4.3: Hücre çalışmaları için kullanılan cihazlar.

Adı	Firma ve Modeli	Bulunduğu Yer
Mikroplaka okuyucu Spektrofotometre	Thermo, Multiskan GO	Amasya Üniversitesi
İnkübatör	Memmert, INC-153med	Amasya Üniversitesi
Santrifüj	HermleLabortechnik, Z216 MK	Amasya Üniversitesi
UV Spektrofotometre	Shimadzu UV-1800	Amasya Üniversitesi
Mini spin	IKA mini G	Amasya Üniversitesi
Vorteks	IKA, vorteks 4 basic	Amasya Üniversitesi
Manyetik Karıştırıcı	IKA, c-mag HS7	Amasya Üniversitesi
pH metre	Thermo, Orion star A211	Amasya Üniversitesi
İnverted Mikroskop	Leica, DM IL LED fluo	Amasya Üniversitesi
Işık mikroskop	OLYMPUS, CX21	Amasya Üniversitesi
-80 °C dondurucu	Thermo, 88400 V 63	Amasya Üniversitesi
Otoklav	Hirayama, HV-110L	Amasya Üniversitesi
Thermalcycleblock	Thermo, 5020	Amasya Üniversitesi

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. Genel İşlemler

Ortamın oksijeni, nemi gibi faktörler reaksiyonları etkilediği için tepkimeler kuru argon gazıyla inert bir atmosferde yürütüldü. Reaksiyon ilerlemesi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile incelenerek sonlandırıldı. Reaksiyondan sonra bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen ve saflaştırılan bileşiklerin çözücü olarak döterokloroform (CDCl_3) kullanılmasıyla ^{31}P , ^1H NMR analizleri yapıldı.

5.1.2. Trimerin Saflaştırılması

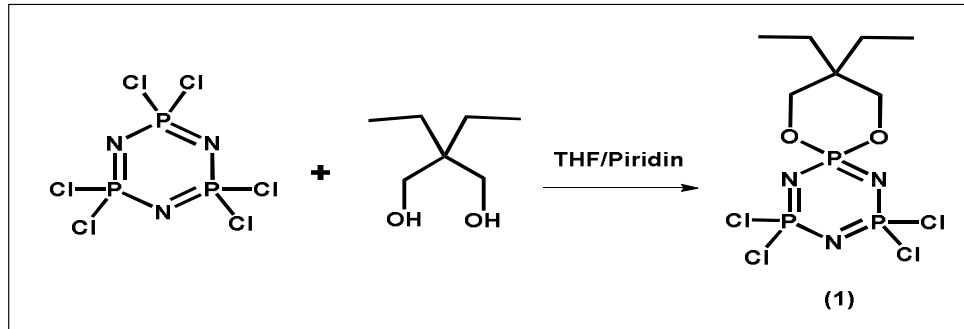
Trimer *n*-hekzanda çözünüp ve fraksiyonlu kristallendirmeye saflaştırıldı.

5.1.3. Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanışı

İnce tabaka kromatografisi analizinde kullanılması için 2-propanol (190 mL) ve asetik asit (10 mL) çözücü karışımına ninhidrin (0.6 g) ilave edildi. Sarı bir çözelti elde edilene kadar oda sıcaklığında manyetik bir karıştırıcıyla karıştırıldı.

5.2. 1-10 Bileşiklerinin Sentezi

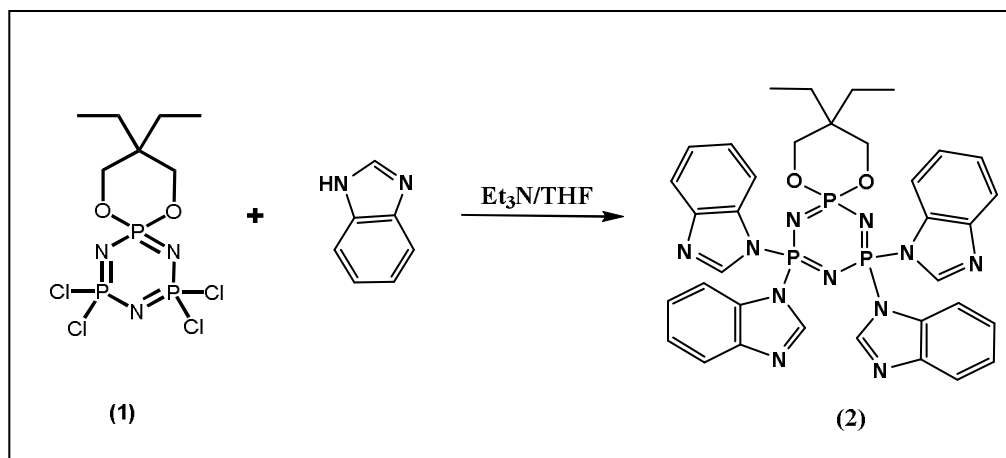
5.2.1. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dietil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (1) Sentezi



Şekil 5.1: Trimer ile 2,2-dietil- 1,3- propandiolün reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL kuru tetrahidrofuranın (THF) içinde çözölmüş trimer (3.00 g, 8.60 mmol) ve piridin (1.41 mL, 17.40 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 30 mL THF içinde çözölmüş olan 2,2-dietil-1,3-propandiol (1.13 g, 8.60 mmol) eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 72 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumuyla birlikte sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzöldü. Kalan süzöntünün çözöcüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), DCM: *n*-hekzan (1:2) çözöcü sistemi kullanılarak, beyaz renkli katı bir madde olan bileşik 1 (1.51 g, e.n: 183°C, $R_f=0.48$) %43.1 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 1, DCM:*n*-hekzan (1:2) çözöcü sistemi ile kristallendirildi. Bileşik 1'in sentezlenmesinde literatürden yararlanıldı [88].

5.2.2. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dietil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşğinin (2) Sentezi

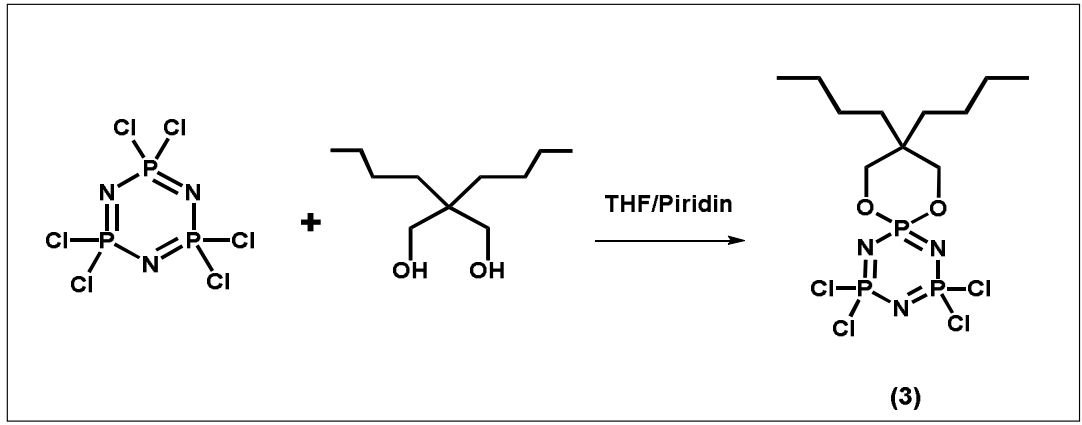


Şekil 5.2: Bileşik 1 ile benzimidazolün reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL tetrahidrofuranın (THF) içinde çözölmüş bileşik 1 (0.5 g, 1.22 mmol) ve trietilamin (Et₃N) (0.67 mL, 4.88 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 10 mL THF içinde çözölmüş olan benzimidazol (0.57 g, 4.8 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 hafta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi ve ürün oluşumunun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak

için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgu kolonda (3.0, 75 cm), EtOAc: *n*-hekzan (8:1) çözücü sistemi kullanılarak, beyaz renkli katı bir madde olan bileşik 2 (0.56 g, e.n: 243.6°C, $R_f=0.65$)%63 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 2, DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi.

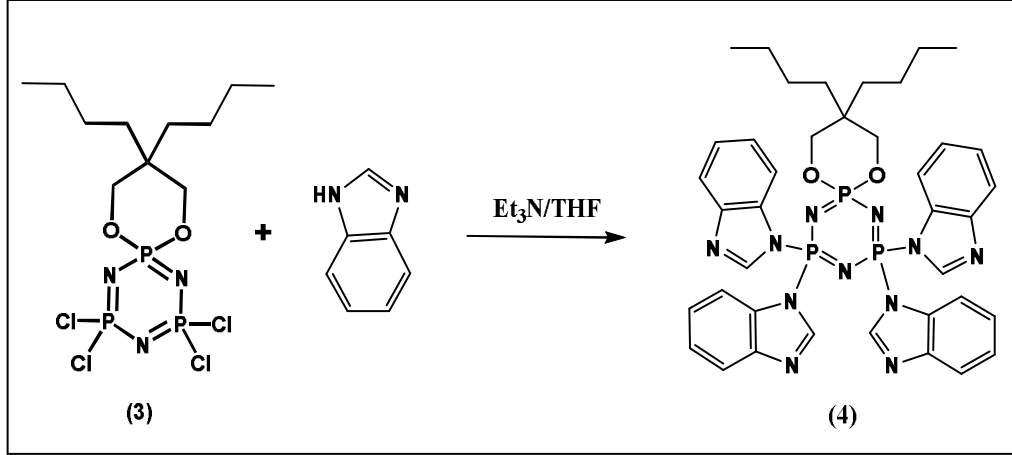
5.2.3. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (3) Sentezi



Şekil 5.3: Trimer ile 2,2-dibütil- 1,3- propandiolün reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL kuru THF içinde çözülmüş trimer (2.0g, 5.75mmol) ve piridin (0.92 mL, 11.5mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi kullanılarak 40 mL THF'de çözülmüş olan 2,2-dibütil-1,3-propandiol (0.6g, 5.75mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla eklendi. Reaksiyon, bir manyetik karıştırıcı yardımıyla yaklaşık 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumuyla sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sinterli filtreden (G4) süzülerek tuzlarından ayrıldı. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra, geriye kalan reaksiyon karışımından beyaz renkli katı bir madde olan bileşik 3 (1.53 g, e.n: 243 °C, $R_f=0.86$), silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgu kolonda (3.0, 75 cm), DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi kullanılarak, %57.5 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 3, DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi. Bileşik 3'ün sentezlenmesinde literatürden yararlanıldı [88].

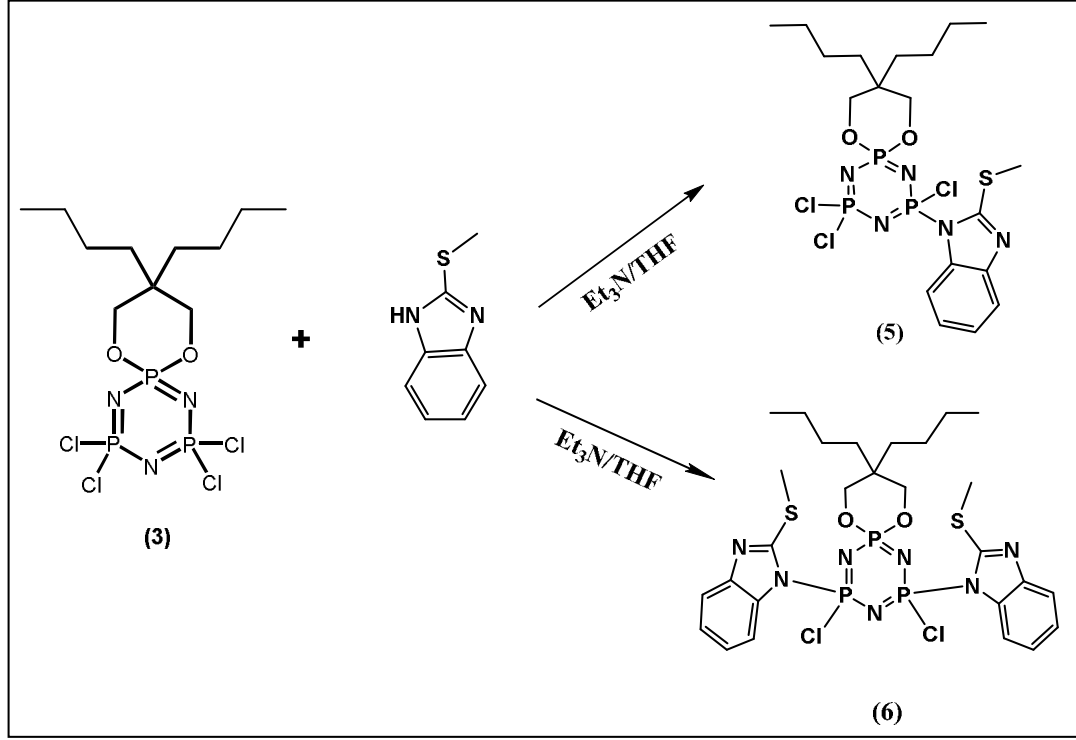
5.2.4. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşiğinin (4) Sentezi



Şekil 5.4:Bileşik 3 ile benzimidazolün reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL THF içinde çözünmüş bileşik 3 (0.5 g, 1.08 mmol) ve Et₃N (0.55 mL, 4.3 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 10 mL THF içinde çözünmüş olan benzimidazol (0.48 g, 4 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 hafta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), EtOAc: *n*-hekzan (3:1) çözücü sistemi kullanılarak, beyaz renkli katı bir madde olan bileşik 4 (0.51 g, e.n: 248.9 °C, R_f=0.72)%54.2 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 4, DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi.

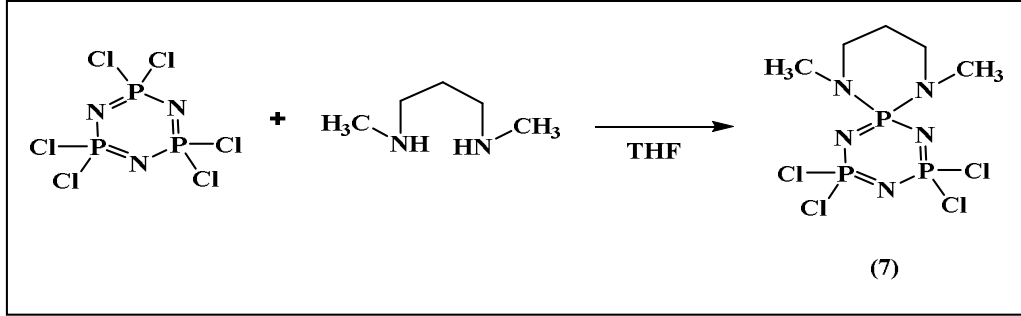
5.2.5. 2,2-Mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4-mono-(2'''-metilmerkaptobenzimidazolil)-4,6,6-tri-kloro-siklotrifosfazen (5) ve 2,2-mono-spiro-(2',2''-dibütil-1',3'-propandioksi)-4,6-di-(2'''-metilmerkaptobenzimidazolil)-4,6-di-kloro-siklotrifosfazen (6) Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 5.5:Bileşik 3 ile 2-metilmerkaptobenzimidazolünreaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL THF içinde çözünmüş bileşik 3 (0.5 g, 1.08 mmol) ve Et₃N (0.55 mL, 4.3 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 10 mL THF içinde çözünmüş olan 2-Metilmerkaptobenzimidazol (0.71 g, 4.3 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 hafta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumunun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), EtOAc : *n*-hekzan (5:1) çözücü sistemi kullanılarak, sarı renkli yağsı madde olan bileşik 5 (44 mg, R_f=0.18) ve yine sarı renkli yağsı bir madde olan bileşik 6 (32 mg, ve R_f= 0.21) %12 verimle ayrıştırıldı.

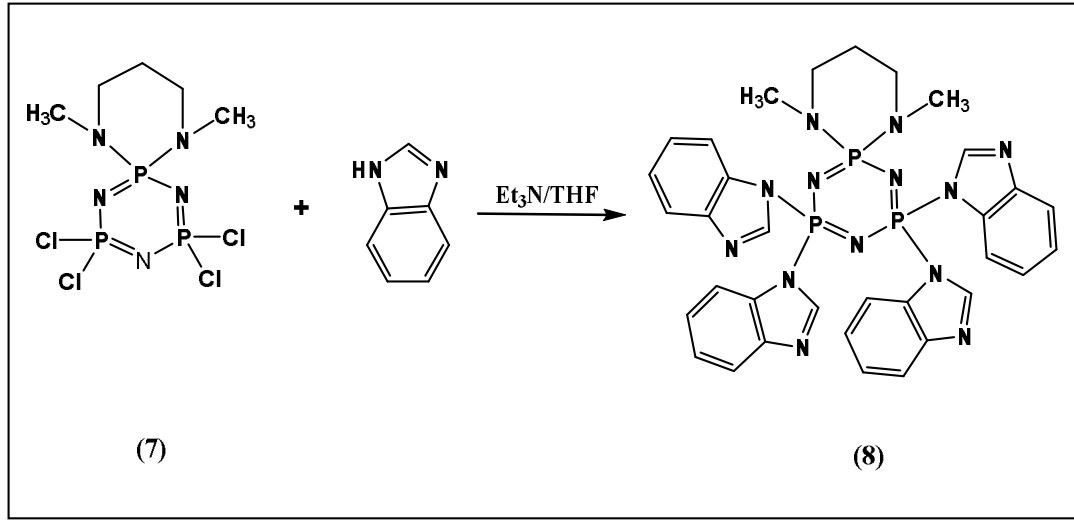
5.2.6. 2,2-Mono-spiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-4,4,6,6-tetra-kloro-siklotrifosfazen Bileşığının (7) Sentezi



Şekil 5.6: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiaminin reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 90 mL THF içinde çözünmüş trimer (3.5 g, 10 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 40 mL THF içinde çözünmüş olan N,N'-dimetil-1,3-propandiamin (2.5 mL, 20 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 3 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumunun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), EtOAc: *n*-hekzan (3:1) çözücü sistemi yürütücü faz olarak kullanılmasıyla beyaz renkli katı bir madde olan bileşik 7 (2.94 g, e.n: 113 °C, $R_f=0.5$) %78 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 7, *n*-hekzan: DCM (4:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi. Bileşik 7'nin sentezlenmesinde literatürden yararlanıldı [89].

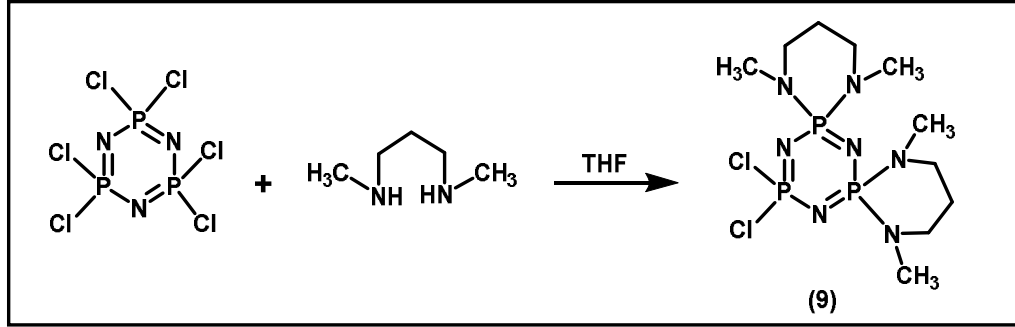
5.2.7. 2,2-Mono-spiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-4,4,6,6-tetra-(benzimidazolil)-siklotrifosfazen Bileşiğinin (8) Sentezi



Şekil 5.7: Bileşik 7 ile benzimidazolün reaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL THF içinde çözülmüş bileşik 7 (0.5 g, 1.33 mmol) ve Et₃N (0.772 mL, 8.5 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 10 mL THF içinde çözülmüş olan benzimidazol (0.66 g, 5.6 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 hafta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumunun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), THF çözücü sistemi kullanılarak, beyaz bir katı madde olan bileşik 8 (0.56 g, e.n: 253.4⁰ C, R_f =0.23) %57.4 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 8, DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi.

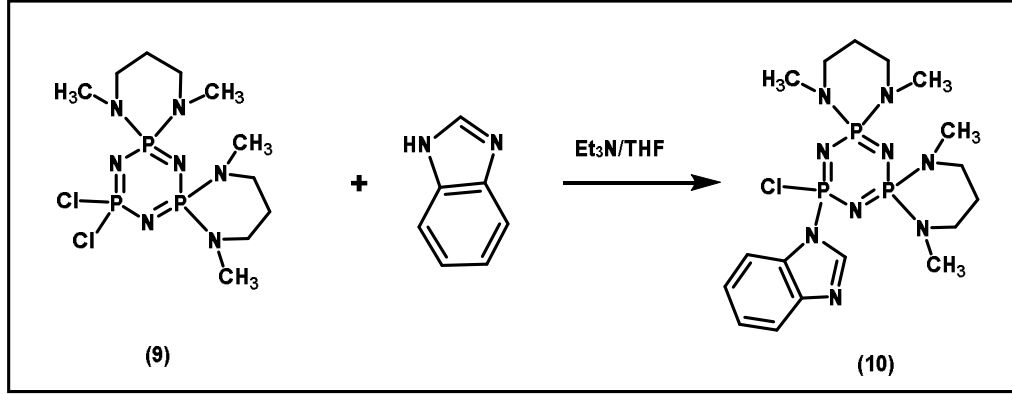
**5.2.8. Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:4)
Reaksiyonu (Bileşik 9)2,2,4,4-Dispiro-(N,N'-dimetil-1',3'-
propandiamino)-6,6-di-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin (9)
Sentezi**



Şekil 5.8:Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiaminreaksiyonu.

Bileşik 9, Çiftçi ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada belirtilen yöntemle hazırlanmıştır [89].Trimer (3.5 g, 10 mmol), 50 mL kuru THF, argon atmosferinde 250 mL'lik üç boyunlu reaksiyon balonunda çözüldü. Reaksiyon ortamına 40 mL kuru THF içindeki N,N'-dimetil-1,3-propandiamin(5.0 mL, 40 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve ürün oluşumunun gözlenmesiyle sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı, silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgu kolonda (3.0, 75 cm) EtOAc: *n*-hekzan (3:1) çözücü sistemi yürütücü faz olarak kullanılmasıyla bileşik 9 (2.77 g, E.N:127°C, R_f =0.26) %68.2 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi.Bileşik 9, *n*-hekzan:DCM (4:1) çözücü sistemiyle kristallendirildi.

5.2.9. Bileşik 9 ile Benzimidazol'ün (1:2) Reaksiyonu (Bileşik 10)
2,2,4,4-Dispiro-(N,N'-dimetil-1',3'-propandiamino)-6-
(benzimidazolil)-6-mono-kloro-siklotrifosfazen Bileşiğinin
(10) Sentezi

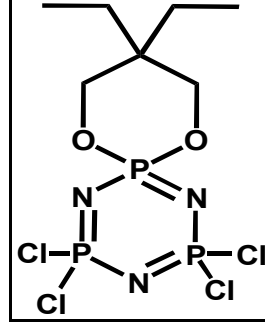


Şekil 5.9:Bileşik 9 ile benzimidazolünreaksiyonu.

Argon atmosferinde üç boyunlu reaksiyon balonuna, 20 mL THF içinde çözünmüş bileşik 9 (0.6 g, 1.5 mmol) ve Et₃N (0.27 g, 4.2 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamına damlatma hunisi yardımıyla 10 mL THF içinde çözünmüş olan benzimidazol (0.32 g, 2.7 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında yaklaşık 1 hafta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Reaksiyon karışımını tuzlarından ayırmak için sinterli filtre (G4) ile süzüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü (THF) kısmen vakum döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm), THF çözücü sistemi kullanılarak, sarımsak bir katı madde olan bileşik 10 (0.32 g, e.n: 243.8 °C, R_f =0.34) %43.7 verimle ayrıştırıldı. Bileşik 10, DCM: *n*-hekzan (2:1) çözücü sistemi ile kristallendirildi.

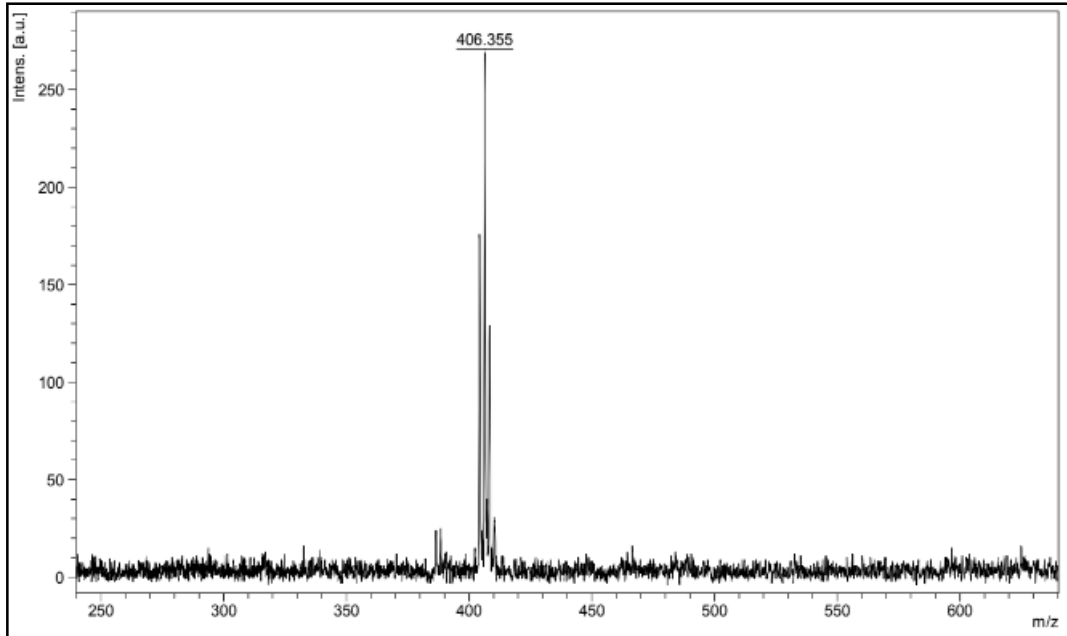
6. DENEYSEL VERİLERİNDEĞERLENDİRİLMESİ

6.1. Bileşik 1'in Yapı Karakterizasyonu



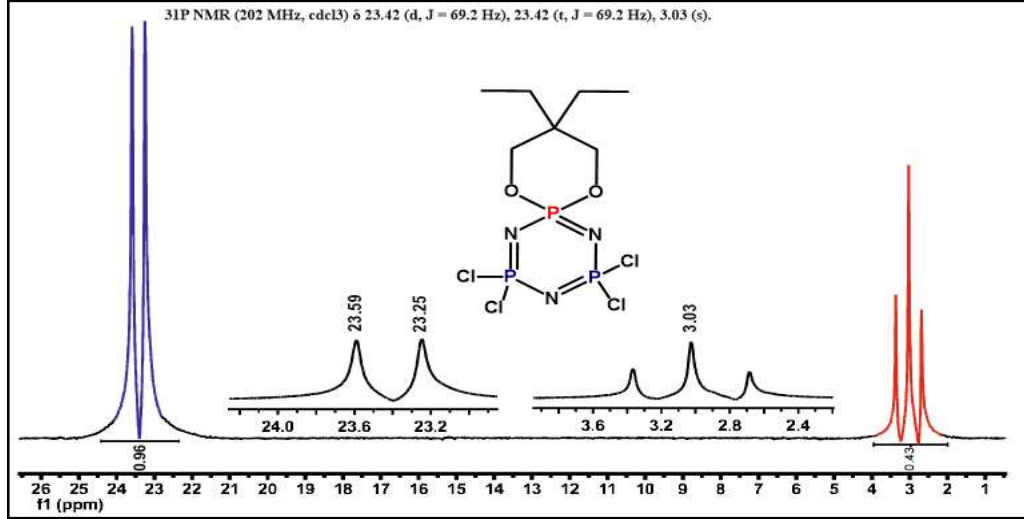
Şekil 6.1:1 Bileşiğinin yapısı.

1 Bileşiğinin MALDİ-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 406.355$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (406.93) ile uyum göstermektedir (Şekil 6.2).



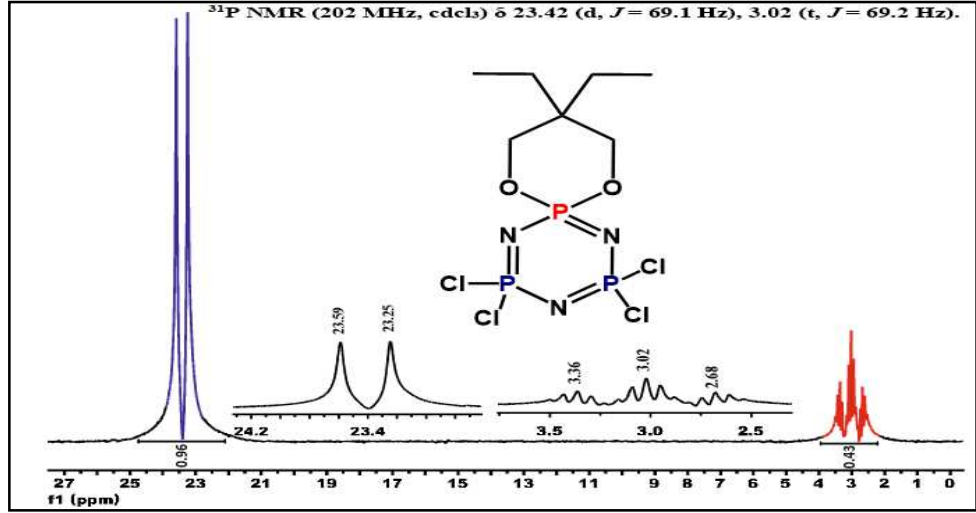
Şekil 6.2:1 Bileşiğinin kütle spektrumu.

1 numaralı bileşiğin proton eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) A_2X spin sisteminde olup, $\delta = 3.03$ ppm' de $[\text{P}(\text{O})\text{Spiro}]$ (P_X) ve $\delta = 22.2$ ppm' de ise $[\text{PCl}_2]$ (P_A) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{O})\text{Spiro}]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (**Şekil 6.3**).



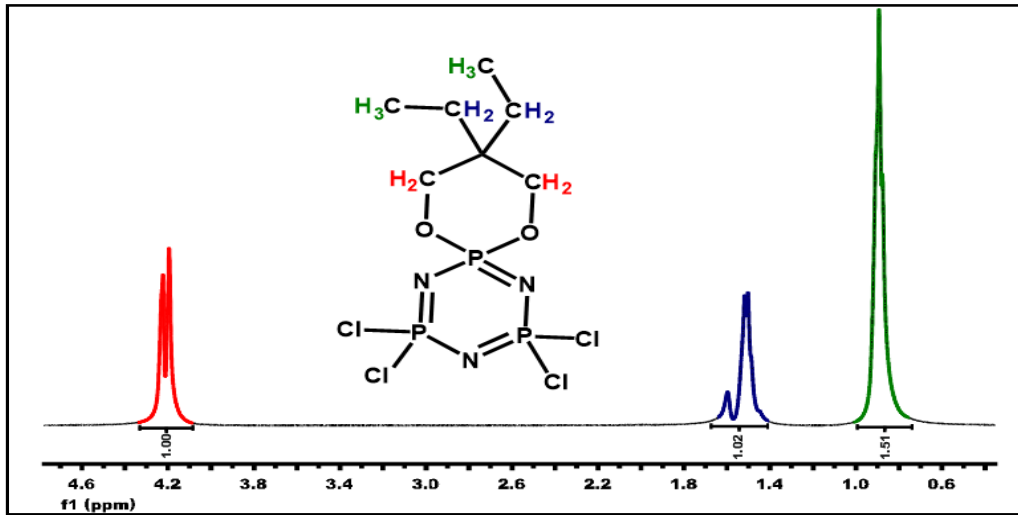
Şekil 6.3: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 1'in proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) A_2X spin sisteminde olup, $[\text{PCl}_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik $\delta = 23.42$ ppm'de rezonansa gelmiştir. $[\text{PO}(\text{spiro})]$ grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta = 3.03$ ppm'de rezonansa gelmiş olup, üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır (**Şekil 6.4**).



Şekil 6.4:1 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ³¹P NMR spektrumu.

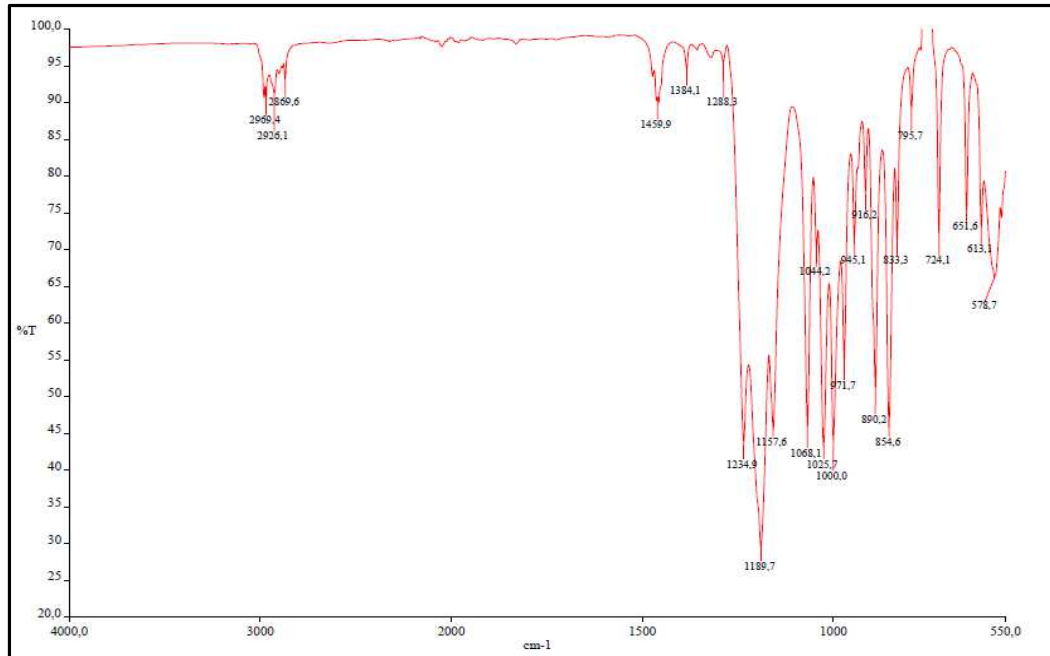
1 numaralı bileşiğin ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spektrumu incelendiğinde, δ=0.83 ppm'deki pik-CH₃ protonlarına ait olup komşu karbon atomundaki protondan dolayı üçlü pik olarak görülmektedir. δ=1.51 ppm'deki pik metil gruplarına bağlı -CH₂ protonlarına aittir ve komşu karbon atomundaki protonlardan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. δ=4.2 ppm'deki ikili pik oksijen atomuna bağlı -CH₂ protonlarına ait olup oksijenin elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır (Şekil 6.5).



Şekil 6.5:1 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

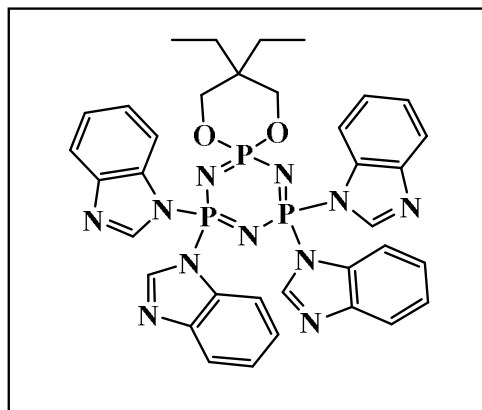
1 Bileşiğinin FT-IRspektrumu (ν: cm⁻¹): 2969.4 cm⁻¹, 2926.1 cm⁻¹, 2869.6 cm⁻¹ alifatik C-H gerilmesi; 1459.9 cm⁻¹, 1384.1 cm⁻¹, 1288.3 cm⁻¹ alifatik C-H düzleşme eğilmesi; 1234.9 cm⁻¹, 1189.7 cm⁻¹, 1157.6 cm⁻¹ P=N gerilmeleri; 1068.1 cm⁻¹,

1025.7 cm^{-1} , 1000.0 cm^{-1} P-O-C gerilmesi; 890.2 cm^{-1} , 854.6 cm^{-1} alifatik C-H düzlemdışı eğilmeleri (Şekil 6.6).



Şekil 6.6:1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

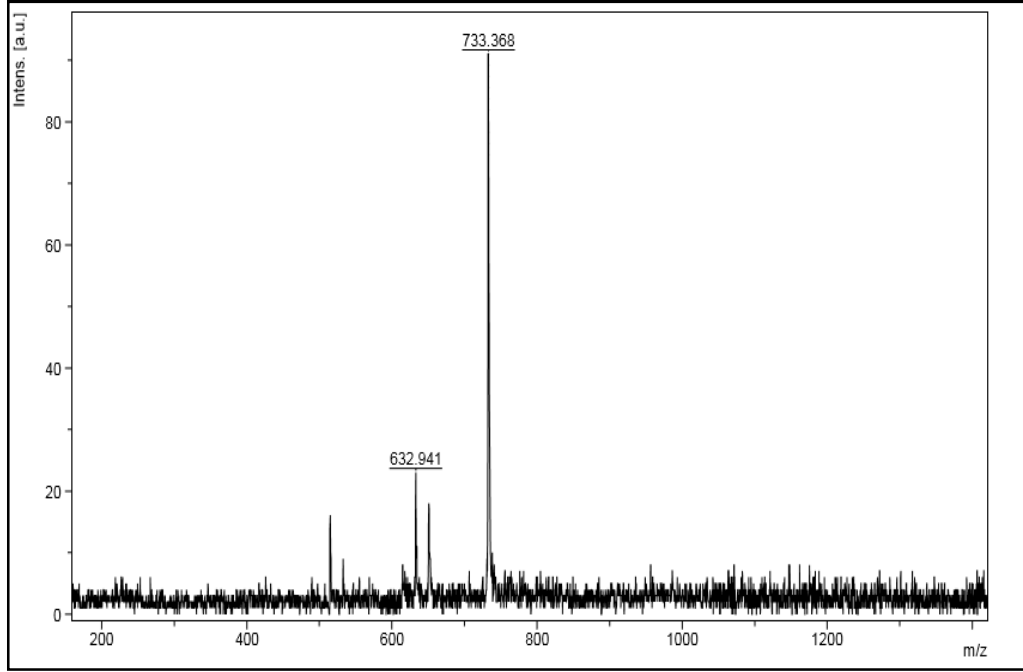
6.2. Bileşik 2'nin Yapı Karakterizasyonu



Şekil 6.7: 2 Bileşiğinin yapısı.

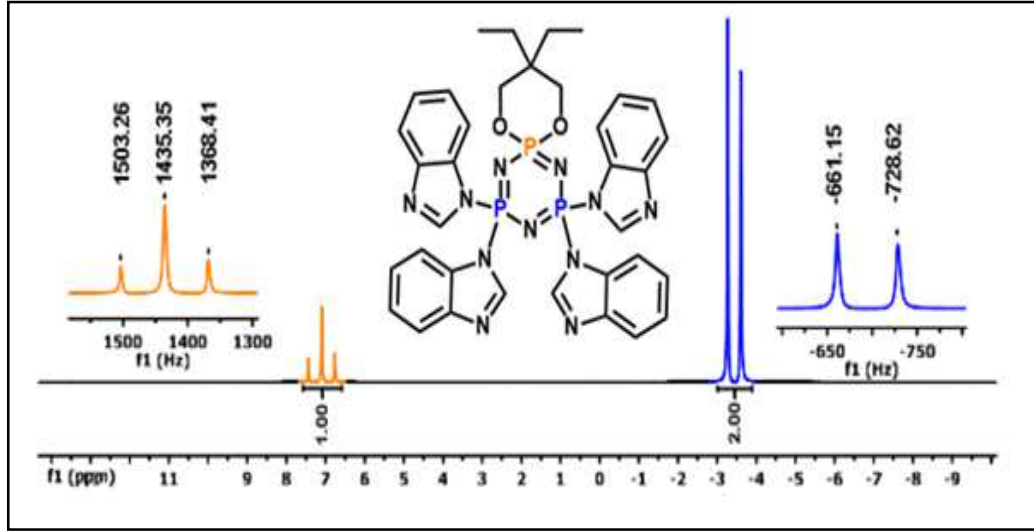
2 bileşiğinin MALDI-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 733.368$

m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (733.65) ile uyum göstermektedir (**Şekil 6.8**).



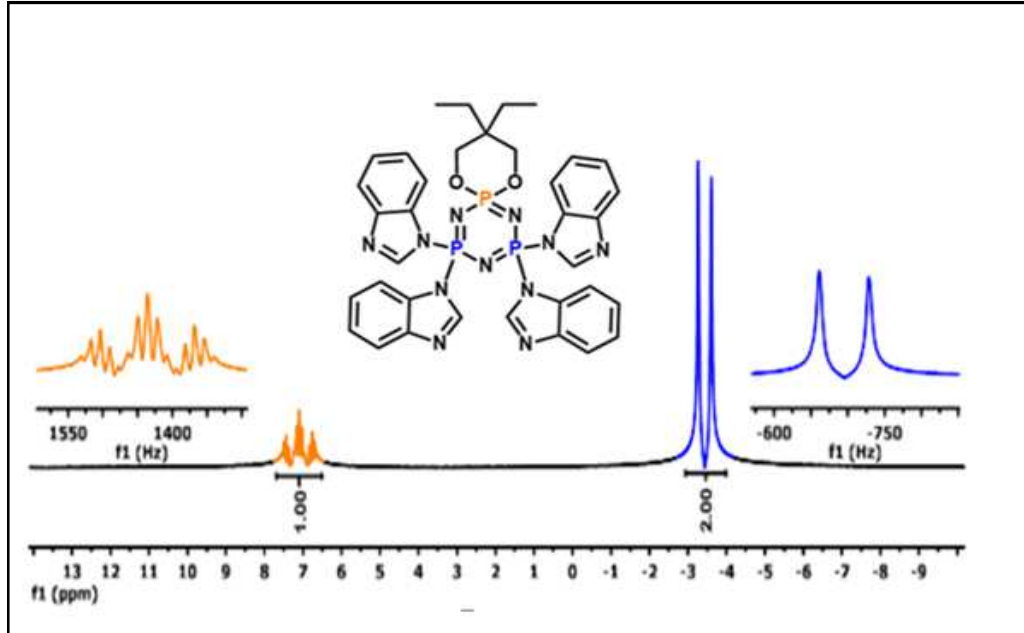
Şekil 6.8: 2 Bileşiğinin kütle spektrumu.

2 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta = -3.43$ ppm’de $[\text{PR}_2](\text{P}_\text{X})$ ($\text{R} = \text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) ve $\delta = 7.10$ ppm’de ise $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}] (\text{P}_\text{A})$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PR}_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PR}_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (**Şekil 6.9**).



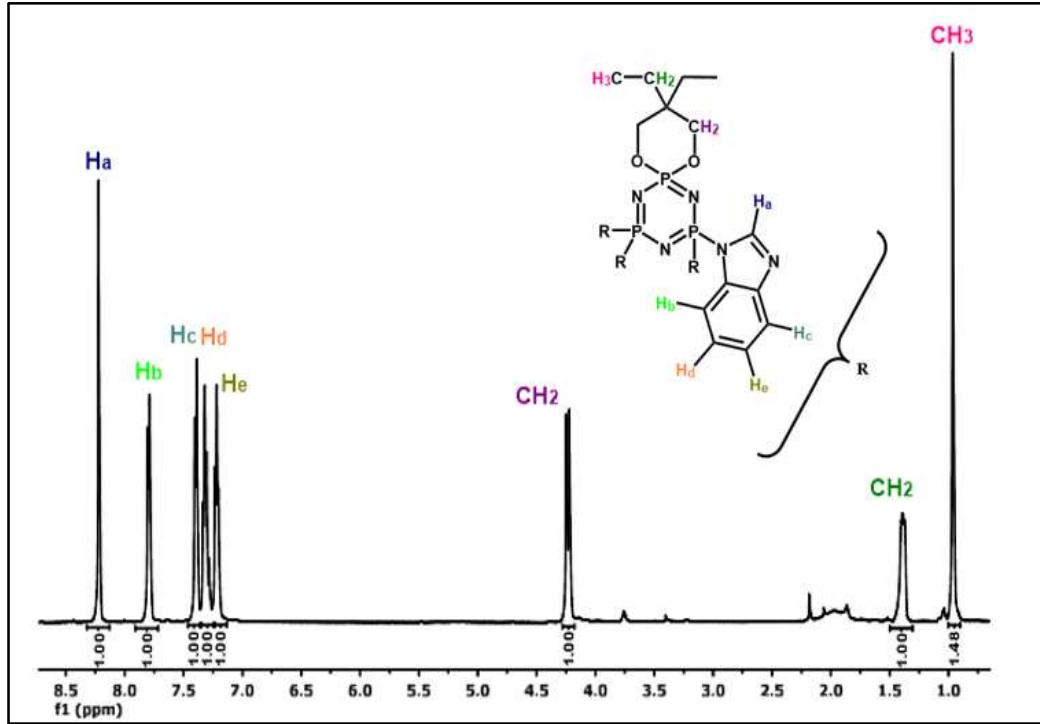
Şekil 6.9: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 2'nin proton eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AX_2 spin sisteminde olup [PO (spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta=7.10$ ppm'de rezonansa gelmiş ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır. $[\text{PR}_2]$ ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik $\delta=-3.43$ ppm'de rezonansa gelmiş olu eşleşebileceği proton olmadığı için değişmeden kalmıştır (Şekil 6.10).



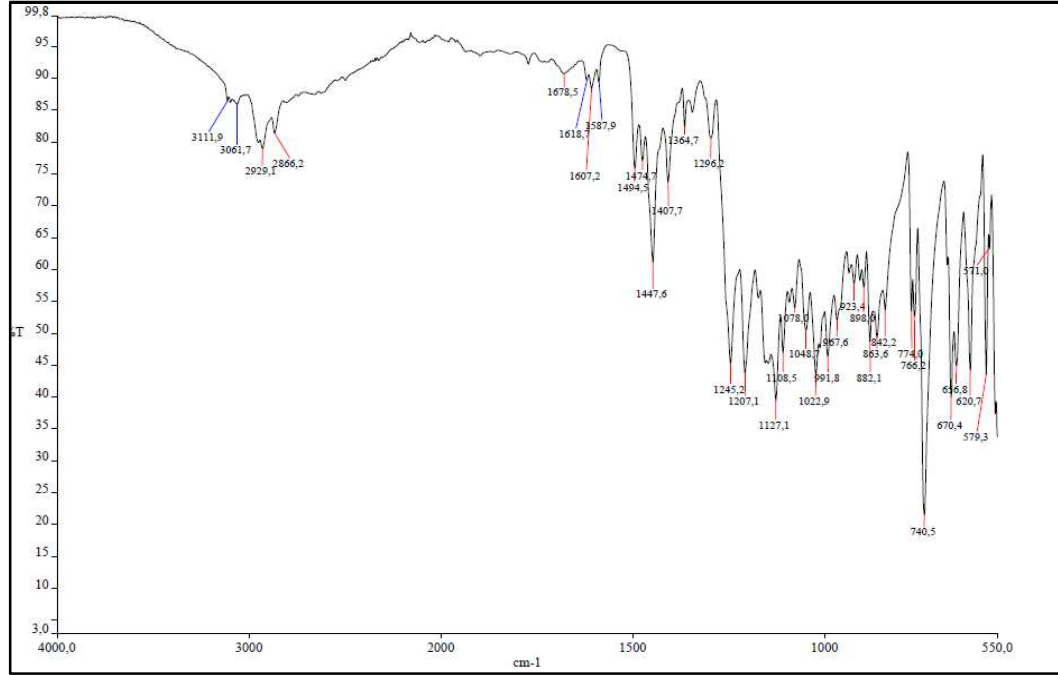
Şekil 6.10: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 2'nin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=0.99\text{ppm}$ 'deki pik $-\text{CH}_3$ protonlarına olup komşu karbon atomundaki protondan dolayı üçlü pik olarak görülmüştür. $\delta=1.38\text{ ppm}$ 'deki pik metil gruplarına bağlı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=4.23\text{ppm}$ 'deki pik oksijen atomuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup oksijenin elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır. $\delta=7.21\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik He ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=7.31\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Hd ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=7.38\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Hc ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=7.78\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Hb ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=8.28\text{ ppm}$ 'deki pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbonda proton bulunmamasından dolayı tekli pik olarak görülmektedir (Şekil 6.11).



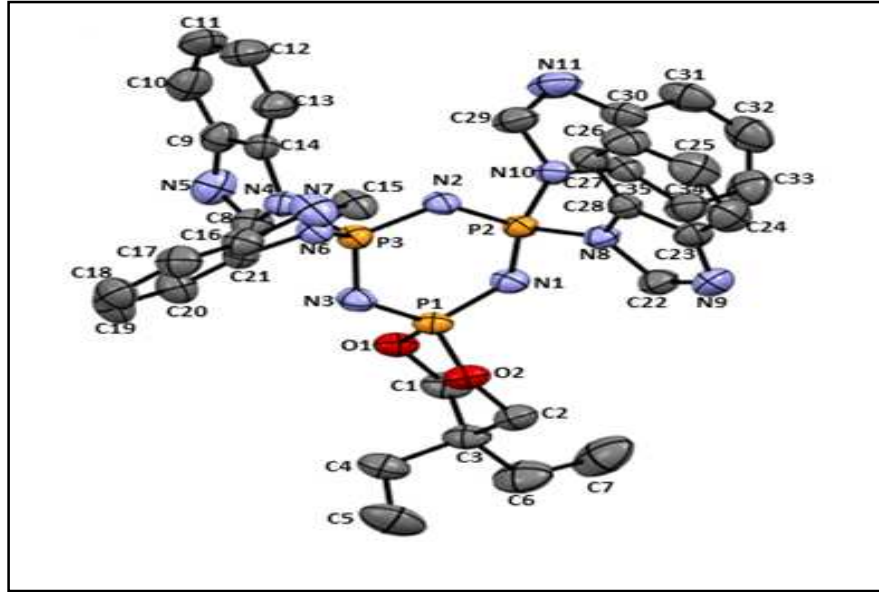
Şekil 6.11: 2 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

2 numaralı bileşğin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 3111.9 cm^{-1} , 3061.7 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi; 2929.1 cm^{-1} , 2866.2 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1618.7 cm^{-1} , 1607.2 cm^{-1} , 1587.9 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1494.5 cm^{-1} , 1477.7 cm^{-1} , 1447.6 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1245.2 cm^{-1} , 1207.1 cm^{-1} , 1127.1 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1022.9 cm^{-1} , 991.8 cm^{-1} P-O-C gerilmesi; 740.5 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosüstitüe benzen türevi) (Şekil 6.12).



Şekil 6.12: 2 Bileşğinin FT-IR spektrumu.

Bileşik2'nin yapısı, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle de incelenmiştir. 2,2-dietil-1,3-propandiol molekülünün siklotrifosfazen halkasına monospiro konumunda bağlandığı ve N_3P_3 halkasının diğer fosfor atomları ile benzimidazol gruplarının tamamen süstitüe olduğu görülmüştür (Şekil 6.13).



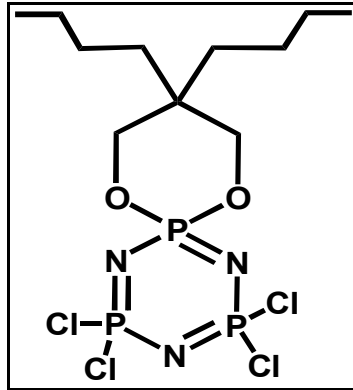
Şekil 6.13: 2 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.

Tek kristal X-ışını kırınımı ölçümü sonucu elde edilen veriler ve bileşiğe ait yapısal özellikler **Tablo 6.1**'de verilmiştir.

Tablo 6.1: 2 Bileşiğinin kristallografik verileri.

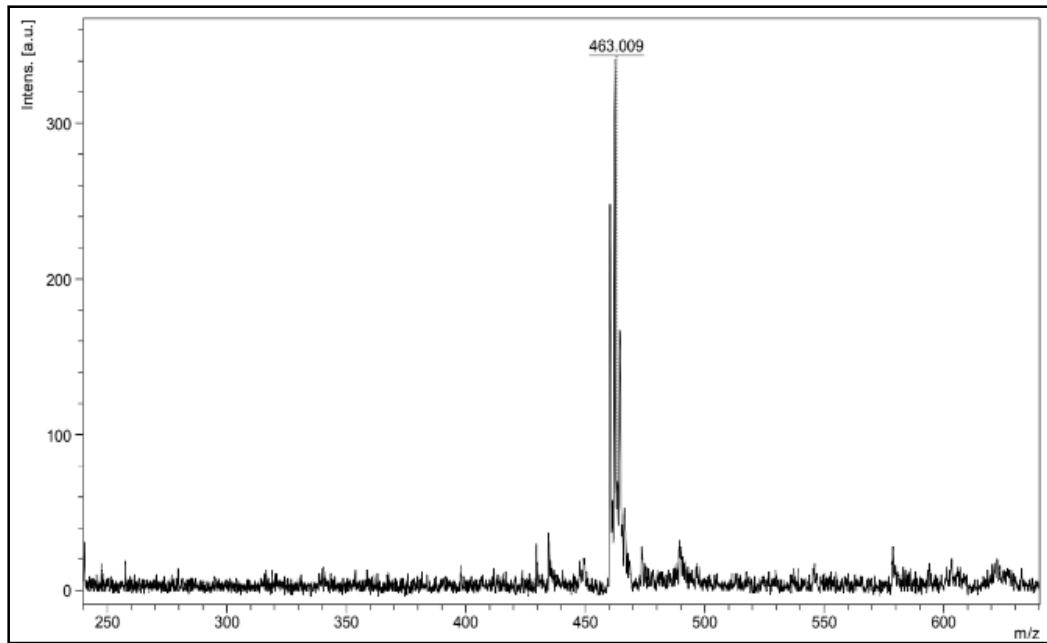
Kapalı Formül	$C_{35}H_{34}N_{11}O_2P_3$
Kristal Sistemi	Orthorhombic
Uzay Grubu	Pbca
a (Å)	11.1852 (7)
b (Å)	23.0265 (14),
c (Å)	30.5380 (18)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Hücre hacmi (Å³)	7865.2 (8)
Z	8
Hücre yoğunluğu (g/cm³)	1.361
μ (mm⁻¹)	0.205
F(000)	3379
θ aralığı (°)	3.2 – 25.0
h/k/l	-13/13, -27/27, -36/36
Toplanan yansıma sayısı	94159
Kullanılan yansıma sayısı	6923 [$R_{int} = 0.094$]
Parametre sayısı	509
R [$I > 2\sigma(I)$]	0.047
wR (bütün data)	0.131

6.3. Bileşik 3'ün Yapı Karakterizasyonu



Şekil 6.14: 3 Bileşiğinin yapısı.

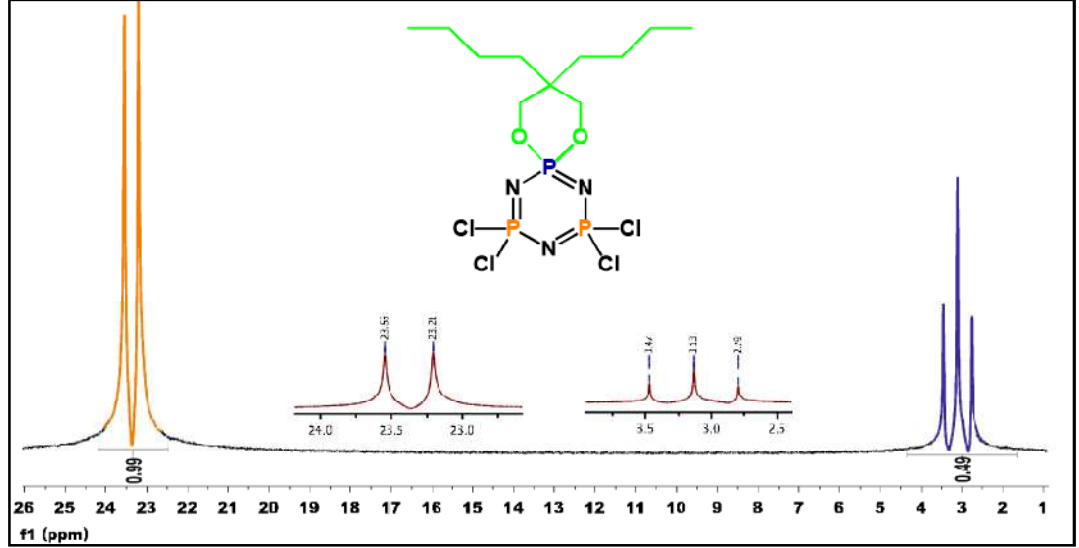
3 bileşiğinin MALDI-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 463.009$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (463.04) ile uyum göstermektedir (Şekil 6.15).



Şekil 6.15: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.

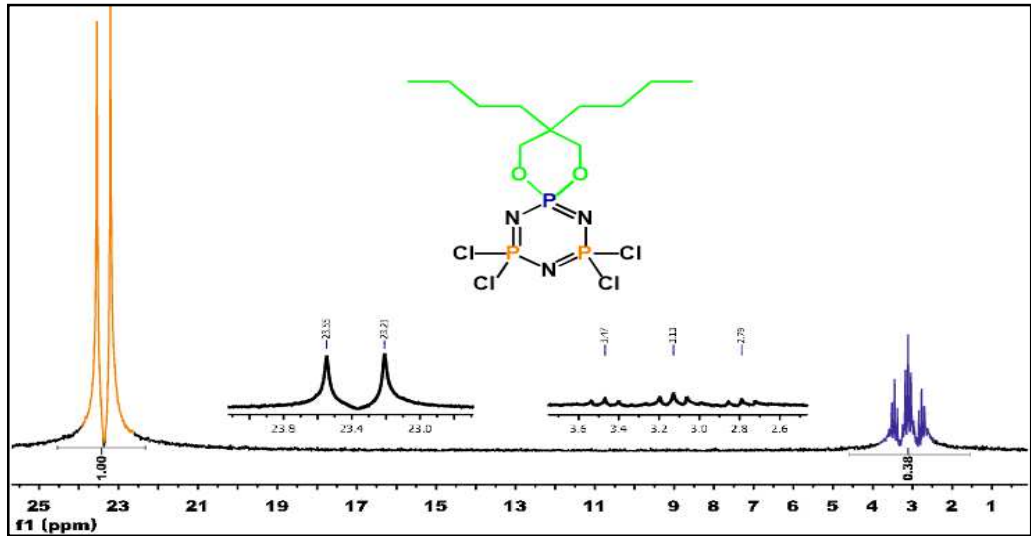
3 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) A_2X spin sisteminde olup, $\delta = 23.21$ ppm'de $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}](\text{P}_\text{X})$ ve $\delta = 3.13$ ppm'de ise $[\text{PCl}_2]$ (P_A) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor

atomu $[PCl_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[PCl_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[P(O)spiro]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (Şekil 6.16).



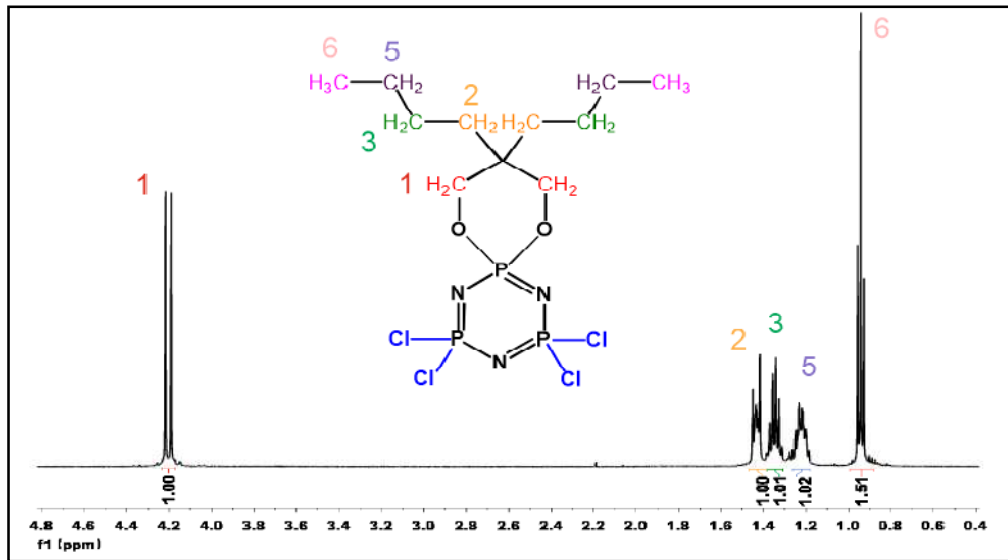
Şekil 6.16: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 1'in proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu ($CDCl_3$, 298K) A_2X spin sisteminde olup, $[PCl_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik $\delta=23.21$ ppm'de rezonansa gelmiştir. $[PO (spiro)]$ grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta=3.13$ ppm'de rezonansa gelmiş olup, üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır (Şekil 6.17).



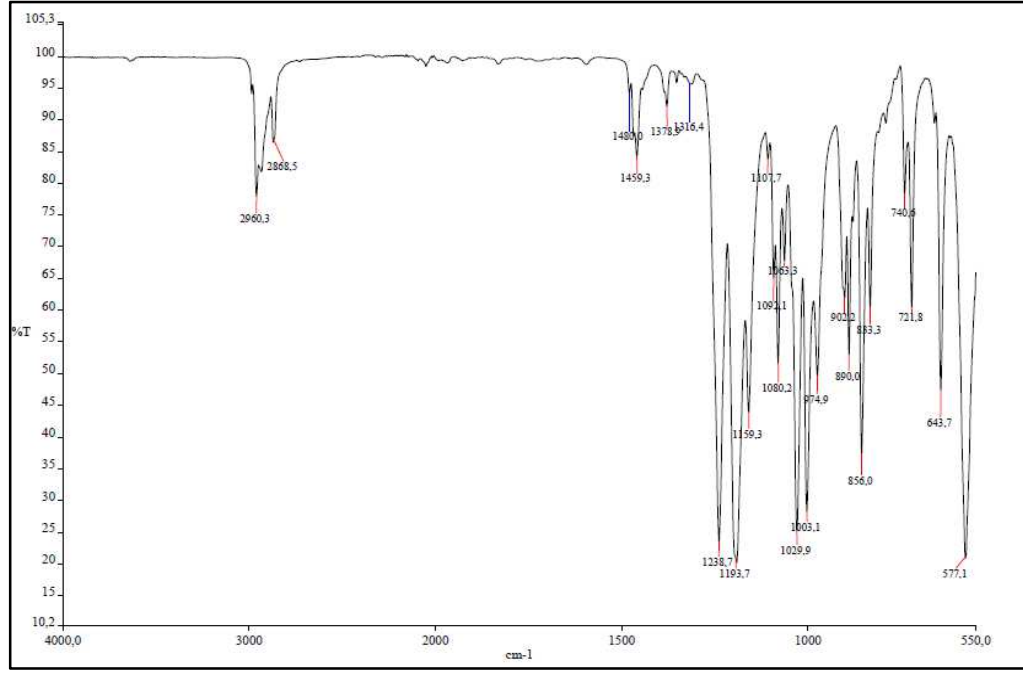
Şekil 6.17: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 3'ün ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, 0.94 ppm'deki üçlü pik 6 numaralı $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu karbon atomunda iki proton bulunmamasından dolayı üçlü pik olarak görülmüştür. Bu pikin hemen solundaki pik 5 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup $\delta=1.23$ ppm'de komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=1.34$ ppm'deki pik 3 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=1.43$ ppm'deki pik 2 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. 4.22 ppm'deki ikili pik 1 No'lu $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup bulunduğu kimyasal ortam yüzünden farklılaşmıştır (**Şekil 6.18**).



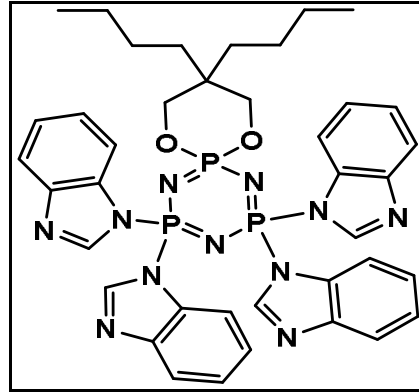
Şekil 6.18: 3 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

3 Bileşiğinin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 2960.3 cm^{-1} , 2868.5 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1480.0 cm^{-1} , 1459.3 cm^{-1} , 1378.9 cm^{-1} , 1316.4 cm^{-1} alifatik C-H düzleşme eğilmesi; 1238.7 cm^{-1} , 1193.7 cm^{-1} , 1159.3 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1029.9 cm^{-1} , 1003.1 cm^{-1} , 974.9 cm^{-1} P-O-C gerilmesi (**Şekil 6.19**).



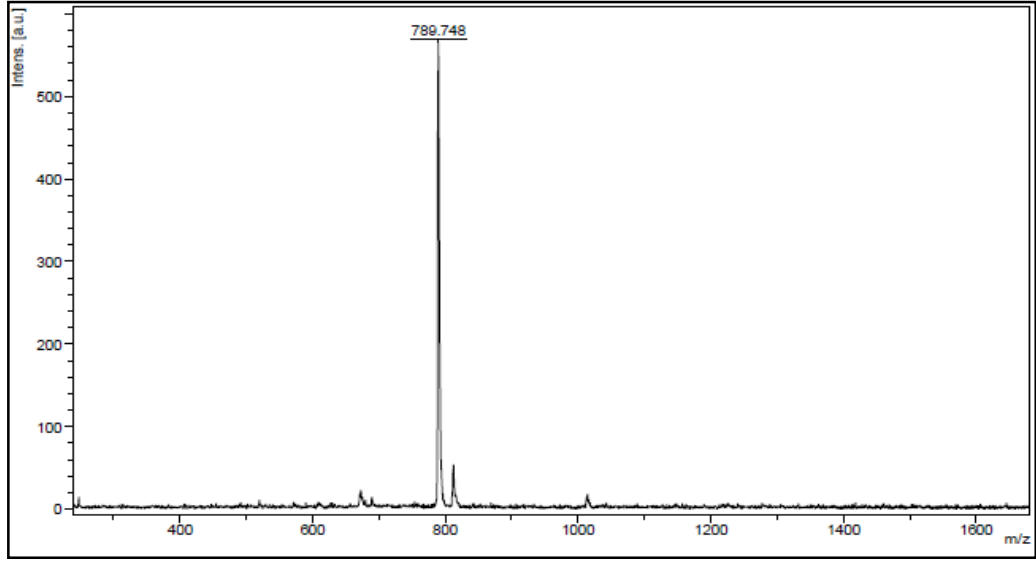
Şekil 6.19: 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.4. Bileşik 4'ün Yapı Karakterizasyonu



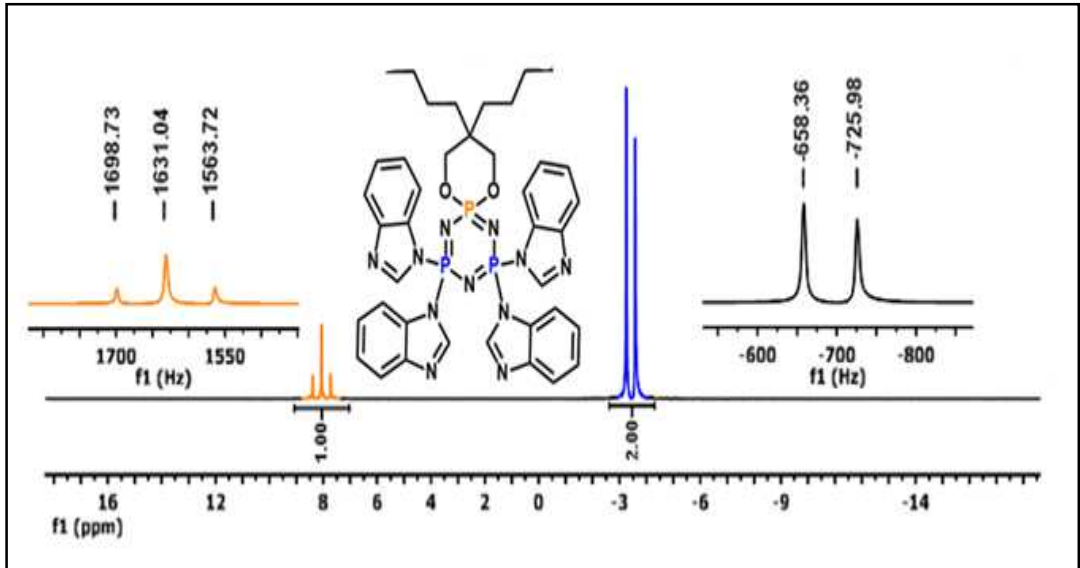
Şekil 6.20: 4 Bileşiğinin yapısı.

4 bileşiğinin MALDI-TOF tekniği ile DIT matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 789.748$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (789.76) ile uyum göstermektedir (Şekil 6.21).



Şekil 6.21:3 Bileşiğinin kütle spektrumu.

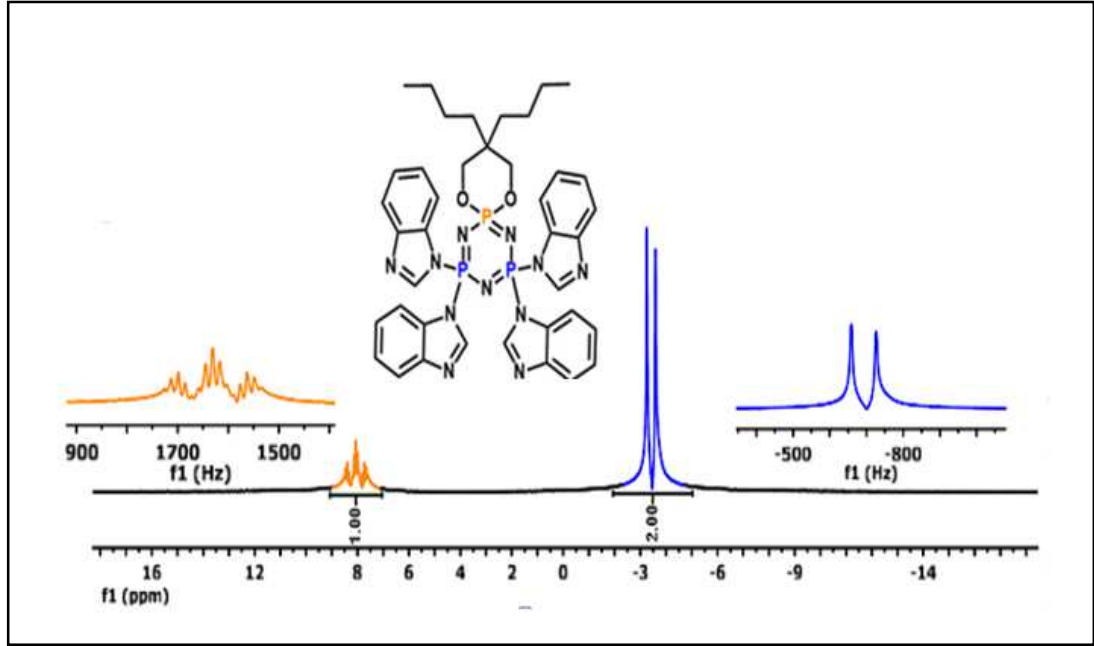
4 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta=7.90$ ppm' de $[\text{P}(\text{O})\text{Spiro}]$ (P_A) ve $\delta=-3.43$ ppm' de ise $[\text{PR}_2]$ (P_X) ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PR}_2]$ grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PR}_2]$ grubundaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{O})\text{Spiro}]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (**Şekil 6.22**).



Şekil 6.22: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 4'ün proton eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AX_2 spin sistemindedir. $[\text{PR}_2]$ ($\text{R}=\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) gruplarındaki fosfor atomlarına

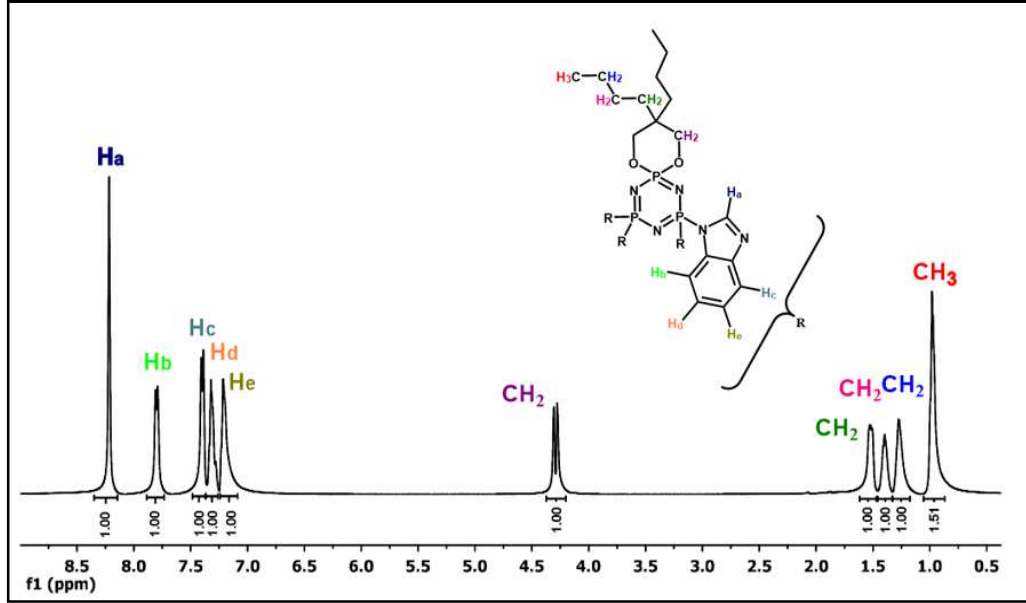
ait pik $\delta = -3.43$ ppm'de rezonansa gelmiş olup eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. [PO (spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta = 7.90$ ppm'de rezonansa gelmiş olupuç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır (Şekil 6.23).



Şekil 6.23: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

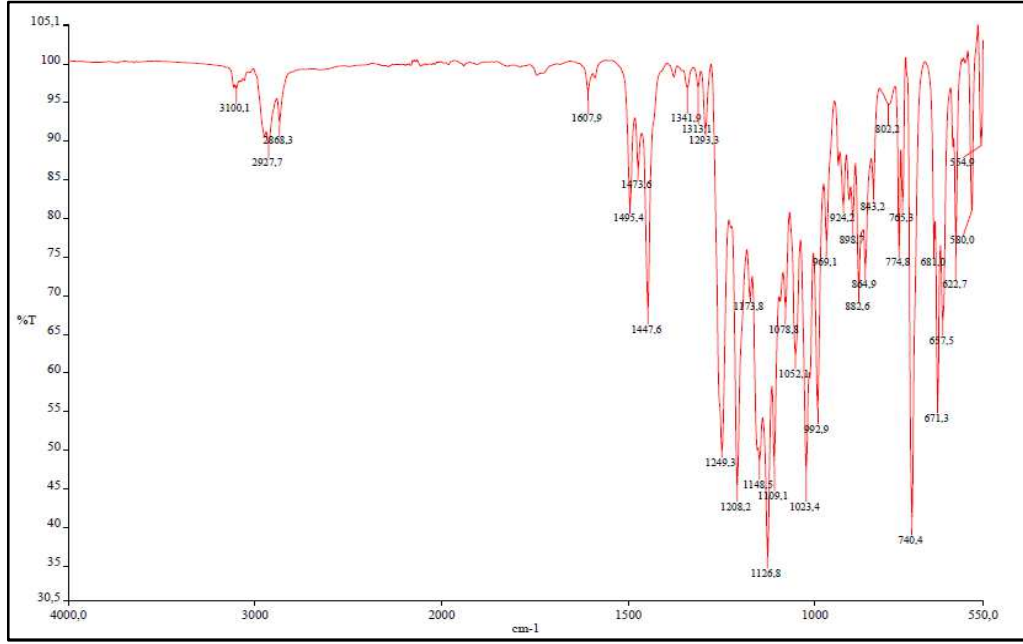
4 numaralı bileşiğin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta = 0.98$ ppm'deki pik $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu karbon atomundaki protonlardan dolayı üçlü pik olarak görülmüştür. Bu pikin hemen solundaki pik $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup $\delta = 1.27$ ppm'de komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta = 1.39$ ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta = 1.53$ ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta = 4.31$ ppm'deki pik oksijen atomuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup oksijenin elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır. $\delta = 7.20$ ppm'deki çoklu pik He ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta = 7.32$ ppm'deki çoklu pik Hd ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta = 7.40$ ppm'deki çoklu pik Hc ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup

komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=7.81$ ppm'deki çoklu pik Hb ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=8.21$ ppm'deki pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbonlarda proton bulunmamasından dolayı teklik olarak görülmektedir (Şekil 6.24).



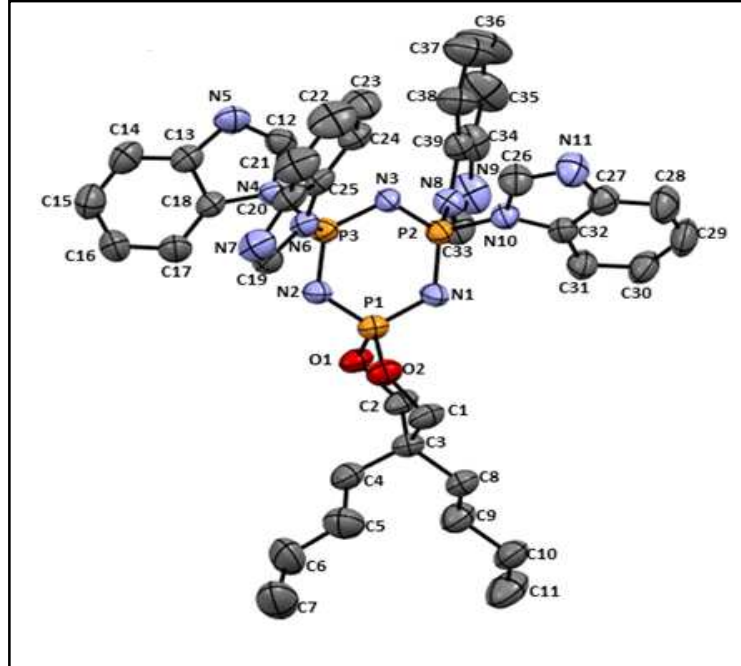
Şekil 6.24: 4 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

4 Bileşiğinin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 3100.1 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi; 2927.7 cm^{-1} , 2868.3 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1607.9 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1495.4 cm^{-1} , 1473.6 cm^{-1} , 1447.6 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1249.3 cm^{-1} , 1236.8 cm^{-1} , 1216.7 cm^{-1} , 1195.6 cm^{-1} , 1126.8 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1023.4 cm^{-1} , 992.9 cm^{-1} P-O-C gerilmesi; 740.4 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosüstitüe benzen türevi) (Şekil 6.25).



Şekil 6.25:4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

Bileşik 4'ün yapısı, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle de incelenmiştir. 2,2-dibütil-1,3-propandiol molekülünün siklotrifosfazen halkasına monospiro konumunda bağlandığı ve N_3P_3 halkasındaki diğer fosfor atomları ile benzimidazol gruplarının tamamen süstitüe olduğu görülmüştür (Şekil 6.26).



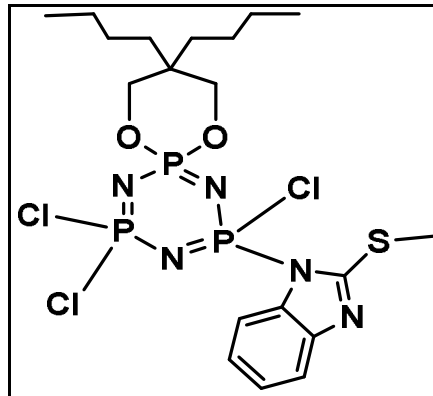
Şekil 6.26: 4 Bileşiğinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.

X-ışını kırınımı sonucu elde edilen veriler ve bileşiğe ait yapısal özellikler **Tablo 6.2**'de verilmiştir.

Tablo 6.2: 4 Bileşiğinin kristallografik verileri.

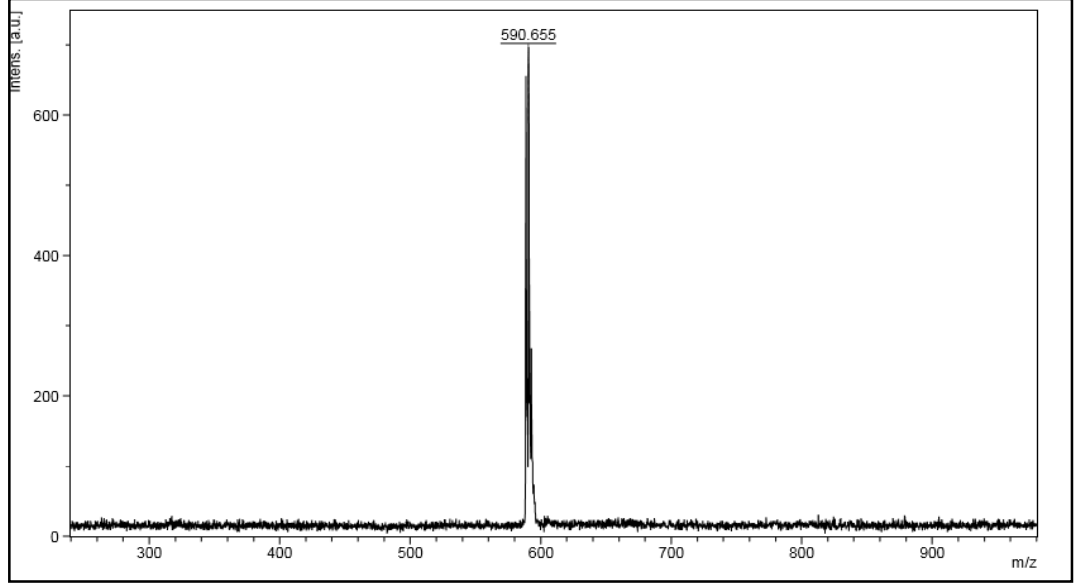
Kapalı Formül	$C_{39}H_{42}N_{11}O_2P_3$
Kristal Sistemi	Monoclinic
Uzay Grubu	$P2_1/c$
a (Å)	11.524 (4)
b (Å)	19.659 (7)
c (Å)	17.453 (6)
α (°)	90
β (°)	95.049(6)
γ (°)	90
Hücre hacmi (Å³)	3939 (2)
Z	4
Hücre yoğunluğu (g/cm³)	1.332
μ (mm⁻¹)	0.20
F(000)	1657.71
θ aralığı (°)	25.0-3.0
h/k/l	-13/33, -23/23, -20/20
Toplanan yansıma sayısı	36855
Kullanılan yansıma sayısı	6955 [$R_{int} = 0.145$]
Parametre sayısı	499
R [$I > 2\sigma(I)$]	0.062
wR (bütün data)	0.153

6.5. Bileşik 5'in Yapı Karakterizasyonu



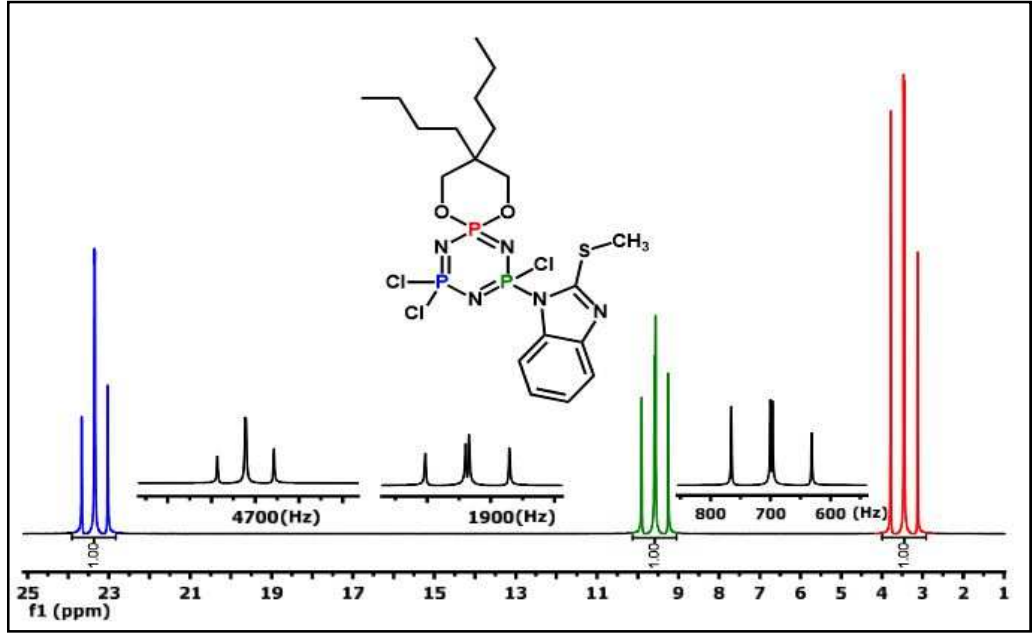
Şekil 6.27: 5 Bileşiğinin yapısı.

5 Bileşiğinin MALDI-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 590.655$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (590.81) ile uyum göstermektedir (**Şekil 6.28**).



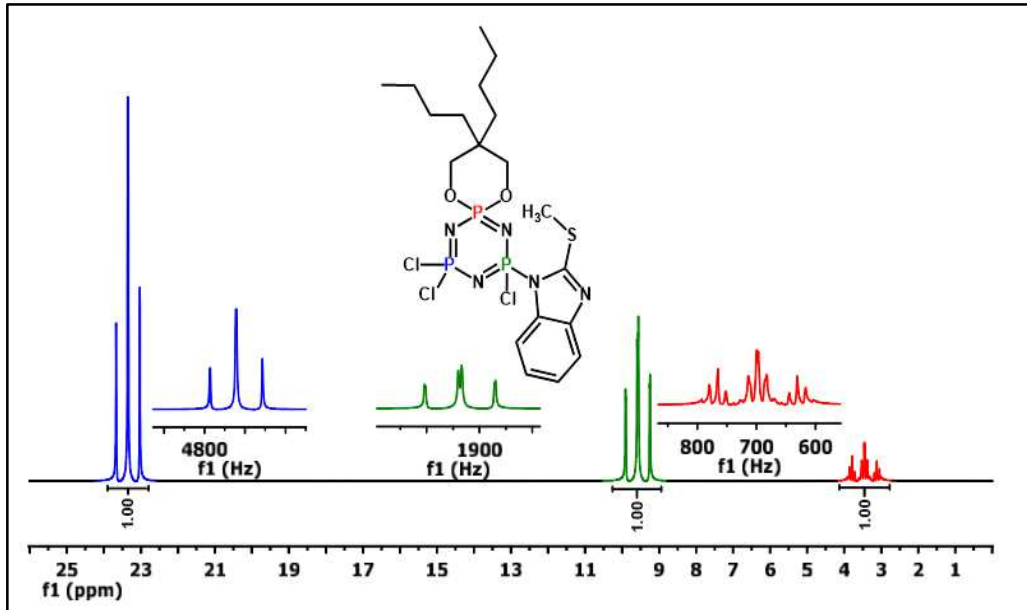
Şekil 6.28: 5 Bileşiğinin kütle spektrumu.

5 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AMX spin sisteminde olup, $\delta=3.44$ ppm’ de $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ (P_X) grubundaki fosfor atomu rezonansa gelmiştir ve $[\text{PClR}]$ (P_M) ($\text{R}=2\text{-metilmerkaptobenzimidazolil}$) ve $[\text{PCl}_2](\text{P}_\text{A})$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $\delta=9.59$ ppm’deki $[\text{PClR}]$ grubundaki fosfor atomu rezonansa gelmiş ve $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ ve $[\text{PCl}_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $\delta=23.14$ ppm’ de rezonansa gelmiş olan pikler $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomuna ait olup, $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ ve $[\text{PClR}]$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır (**Şekil 6.29**).



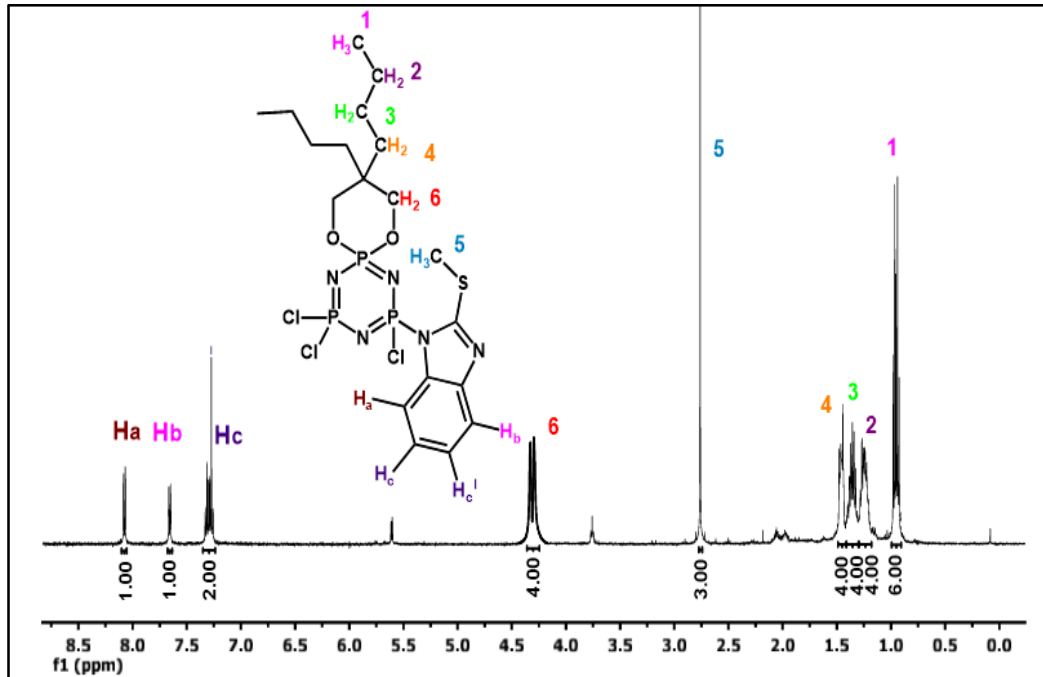
Şekil 6.29: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

5 bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AMX spin sistemindedir. $\delta=3.44$ ppm' deki pik $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomuna ait olup üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır. $\delta=9.59$ ppm'de $[\text{PClR}]$ ve $\delta=23.14$ ppm' de $[\text{PCl}_2]$ gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiş olup eşleşebilecekleri proton olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır (Şekil 6.30).



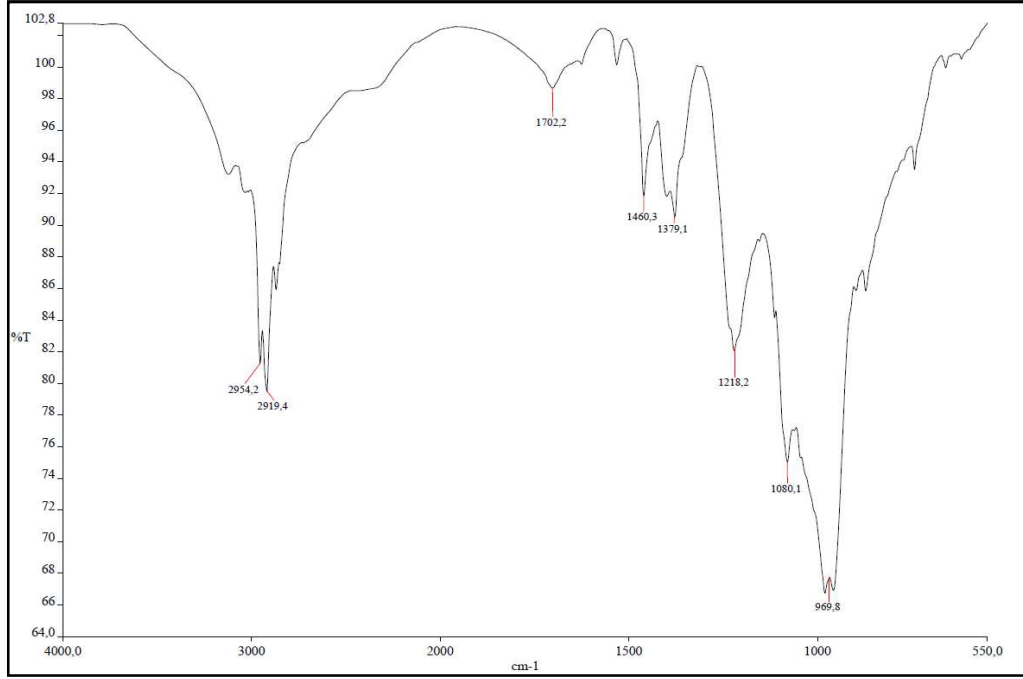
Şekil 6.30: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

Bileşik 5'in ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=0.97\text{ppm}$ 'deki pik 1 ile numaralandırılmış $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu karbon atomlarındaki protonlardan dolayı üçlü pik olarak yarılmıştır. Bu pikin hemen solunda 2 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup $\delta=1.24\text{ ppm}$ 'de komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=1.37\text{ ppm}$ 'deki pik 3 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=1.45\text{ ppm}$ 'deki pik 4 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait ve komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=2.76\text{ ppm}$ 'deki pik 5 numaralı $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu kükürt atomunda proton bulunmadığı için tekli pik olarak görülmektedir. $\delta=4.30\text{ ppm}$ 'deki pik 6 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup oksijenin elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır. $\delta=7.31\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=7.67\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Hb ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir. $\delta=8.07\text{ ppm}$ 'deki çoklu pik Hc ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbondaki bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıлма olarak görülmektedir (Şekil 6.31).



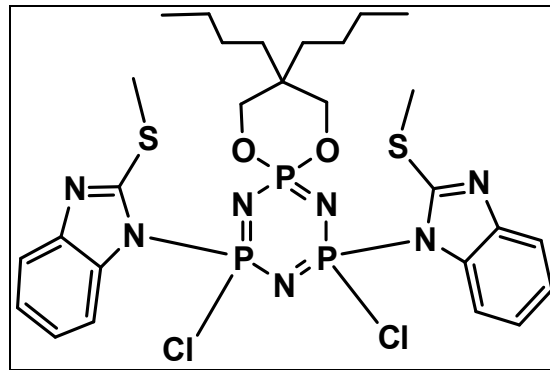
Şekil 6.31: 5 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

5 Bileşğinin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 2954.2 cm^{-1} , 2919.4 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1702.2 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1460.3 cm^{-1} , 1379.1 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1218.2 cm^{-1} P=N gerilmesi; 1080.1 cm^{-1} , 969.8 cm^{-1} P-O-C gerilmesi (Şekil 6.32).



Şekil 6.32:5 Bileşğinin FT-IR spektrumu.

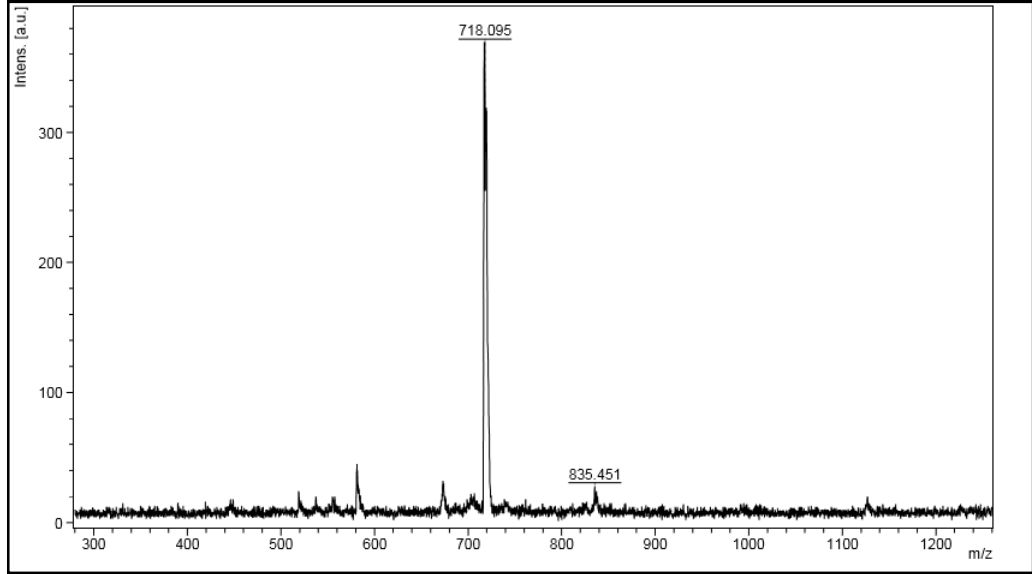
6.6. Bileşik 6'nın Yapı Karakterizasyonu



Şekil 6.33: 6 Bileşğinin yapısı.

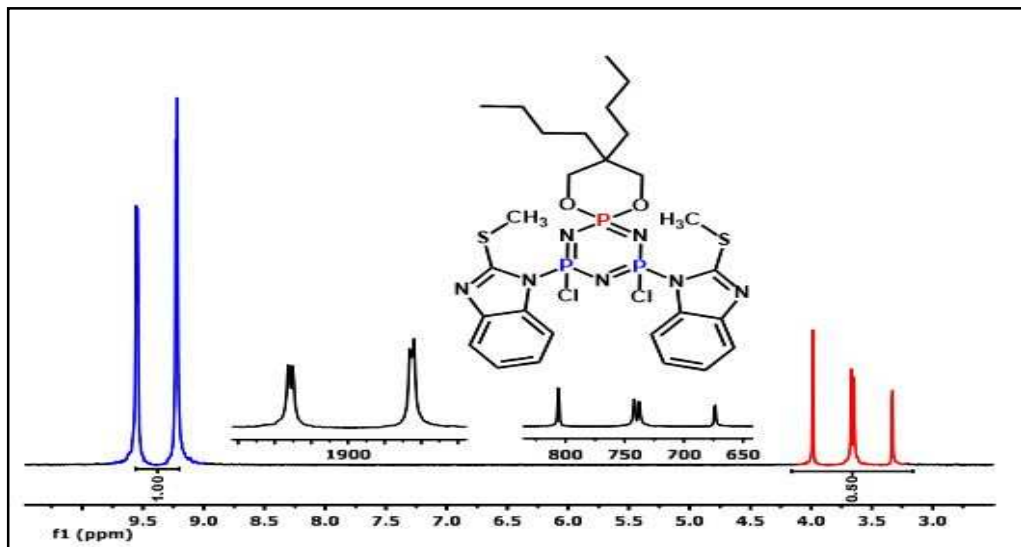
6 numaralı bileşğininMALDİ-TOF tekniğı ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ =$

718.095m/z olarak görülmektedir ve beklenen değer (718.57) ile uyum göstermektedir (Şekil 6.34).



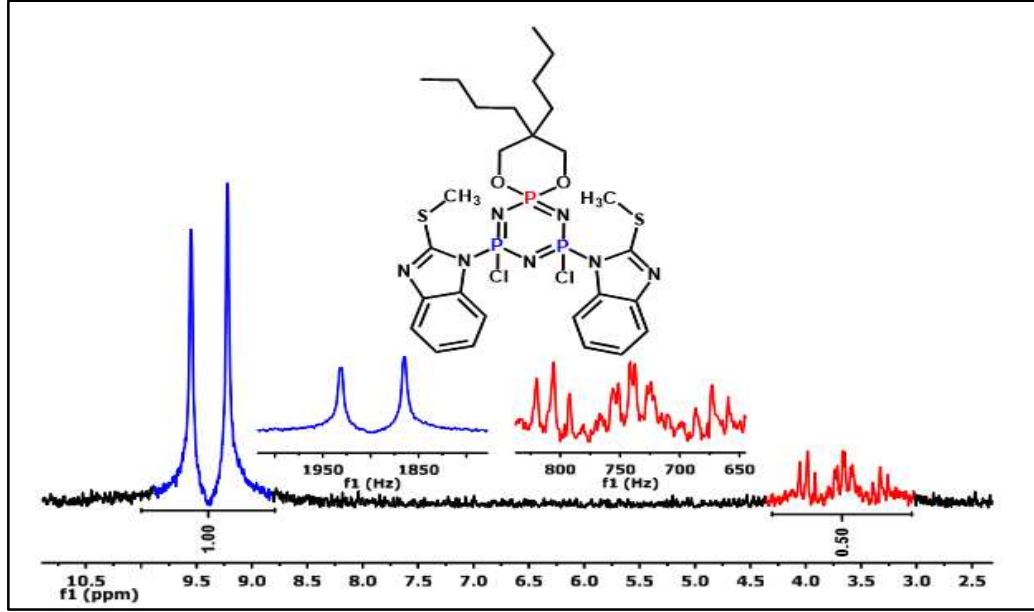
Şekil 6.34: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu.

6 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) A_2X spin sisteminde olup, $\delta = 3.67$ ppm' de $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}](\text{P}_\text{X})$ ve $\delta = 9.33$ ppm'de $[\text{PClR}] (\text{P}_\text{A})$ ($\text{R}=2\text{-metilmerkaptobenzimidazolil}$) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PClR}]$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PClR}]$ gruplarındaki fosfor atomları ise $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (Şekil 6.35).



Şekil 6.35: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

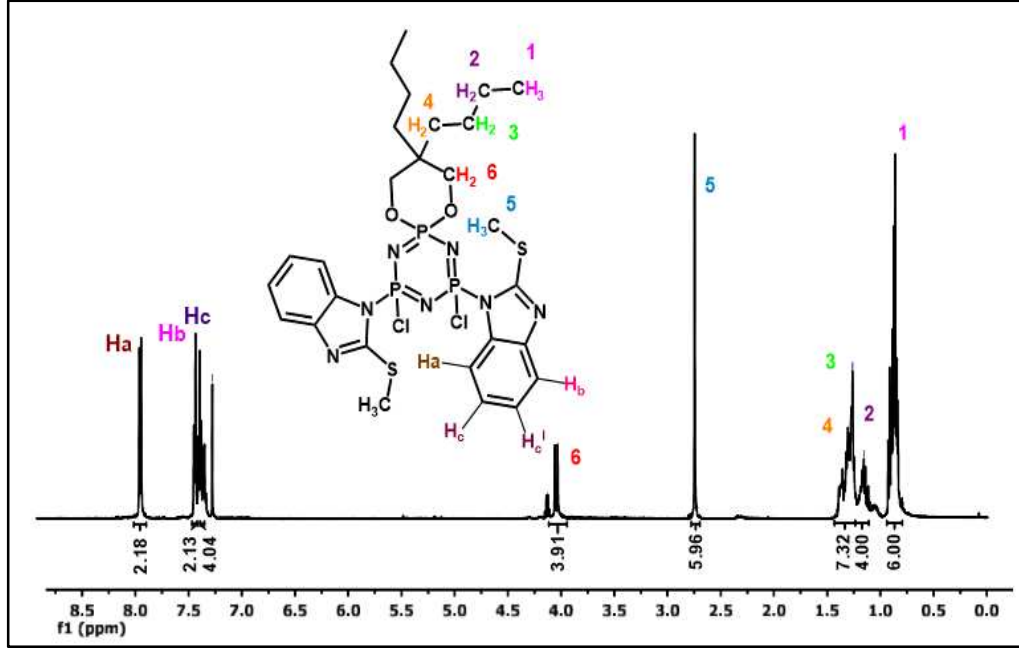
6 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) A_2X spin sistemindedir. $[\text{P}(\text{O})\text{spiro}]$ grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta=3.67$ ppm' de rezonansa gelmiş olup üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır. $[\text{PClR}]$ gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik $\delta=9.33$ ppm'de rezonansa gelmiş olup eşleşebileceği proton olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır (Şekil 6.36).



Şekil 6.36: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

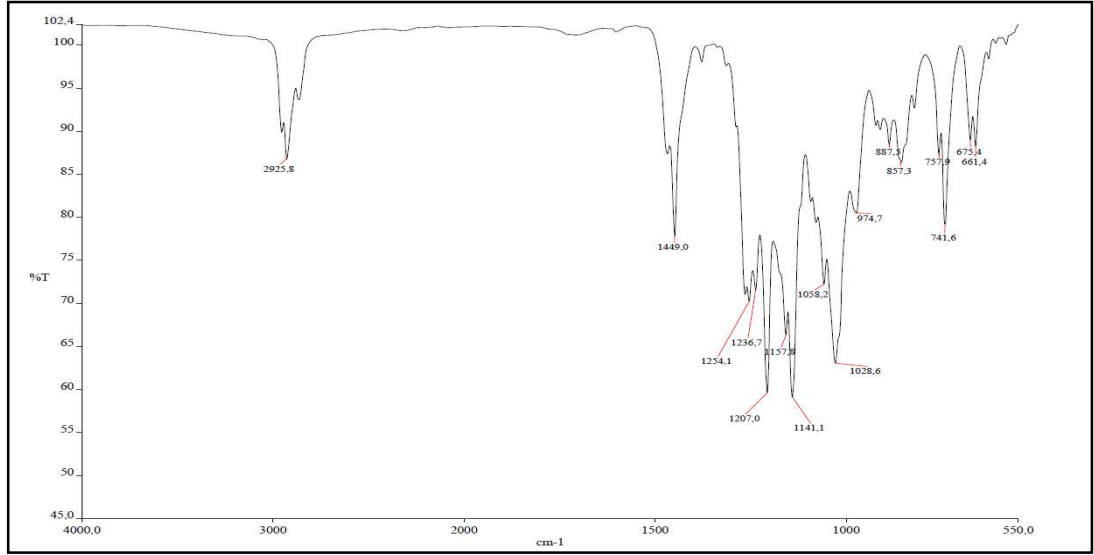
6 numaralı bileşiğin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=0.88$ ppm'deki pik 1 ile numaralandırılmış $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu karbon atomundaki protondan dolayı üçlü pik olarak görülmüştür. Bu pikin hemen solunda metil grubuna bağlı 2 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup $\delta=1.17$ ppm'de komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=1.34$ ppm'deki pik 3 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir ve komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=1.47$ ppm'deki pik 4 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına aittir. $\delta=2.76$ ppm'deki pik 5 numaralı $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup komşu kükürt atomunda proton bulunmadığı için tekli pik olarak görülmektedir. $\delta=4.23$ ppm'deki pik 6 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup oksijenin elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır. $\delta=7.96$ ppm'deki çoklu pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=7.45$ ppm'deki çoklu pik Hb ile

gösterilen –CH protonlarına ait olup komşu karbondan bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir. $\delta=7.28$ ppm'deki çoklu pik Hc ile gösterilen –CH protonlarına ait olup komşu karbondan bulunan protonlardan dolayı çoklu yarımla olarak görülmektedir (Şekil 6.37).



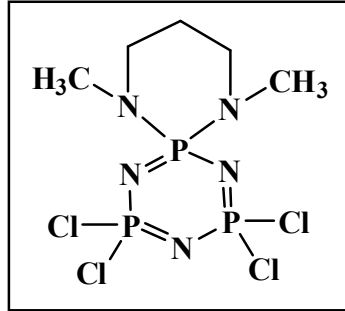
Şekil 6.37: 6 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

6 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu (ν : cm^{-1}): 2925.8 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1607.9 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1449.0 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1254.1 cm^{-1} , 1236.7 cm^{-1} , 1207.0 cm^{-1} , 1141.1 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1028.6 cm^{-1} , 974.7 cm^{-1} P-O-C gerilmesi; 857.3 cm^{-1} , 741.6 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosüstitüe benzen türevi) (Şekil 6.38).



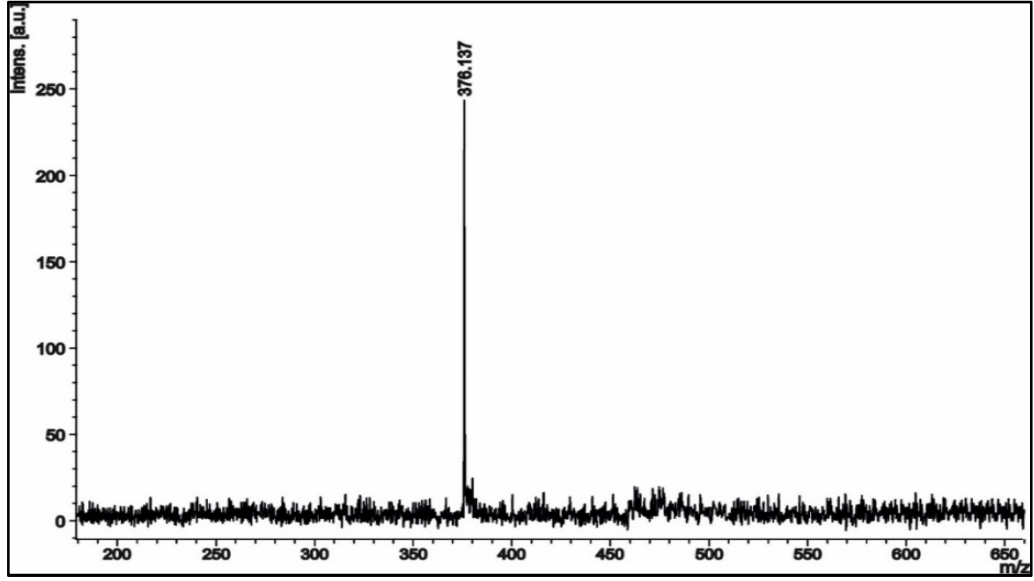
Şekil 6.38: 6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.7. Bileşik 7'nin Yapı Karakterizasyonu



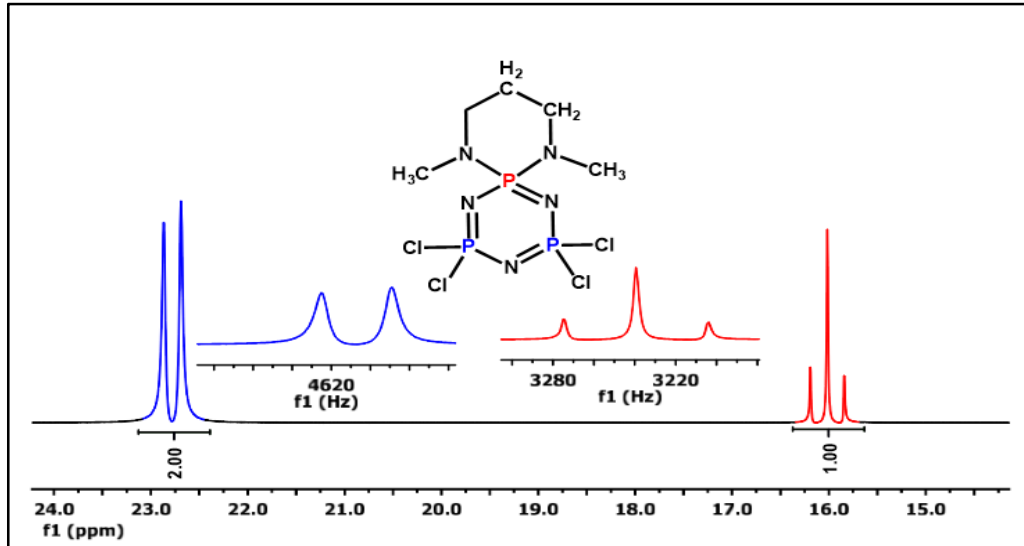
Şekil 6.39: 7 Bileşiğinin yapısı.

7 numaralı bileşiğin MALDI-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, molekül iyon piki $[M]^+ = 376.13 m/z$ olarak görülmektedir ve beklenen değer (376.91) ile uyum göstermektedir (Şekil 6.40).



Şekil 6.40: 7 Bileşiğinin kütle spektrumu.

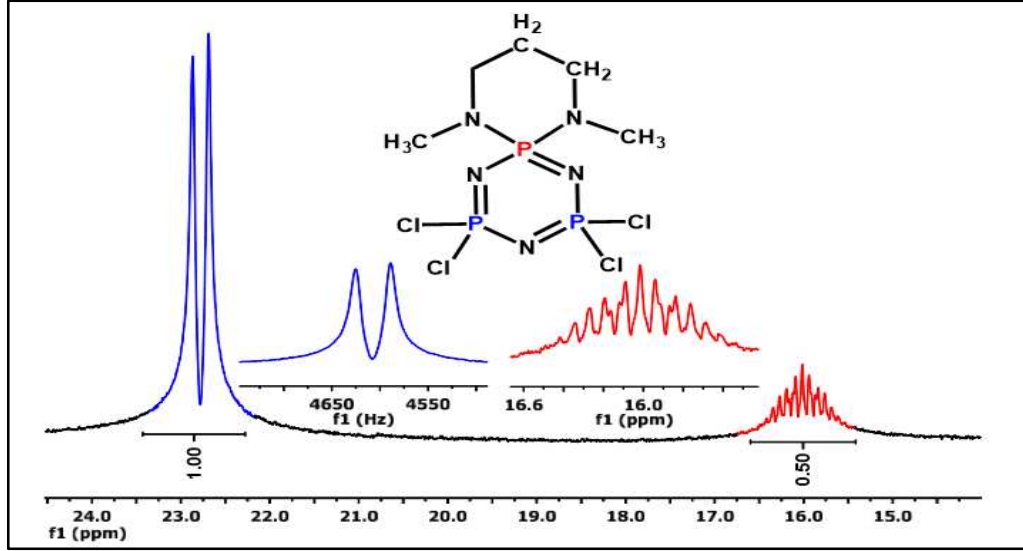
7 numaralı bileşiğin proton eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) A_2X spin sisteminde olup, $\delta=22.8$ ppm'de $[\text{PCl}_2]$ (P_A) ve $\delta=16.0$ ppm'de $[\text{P(N)spiro}]$ (P_X) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P(N)spiro}]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{PCl}_2]$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{PCl}_2]$ gruplarındaki fosfor atomları ise $[\text{P(N)spiro}]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (Şekil 6.41).



Şekil 6.41: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

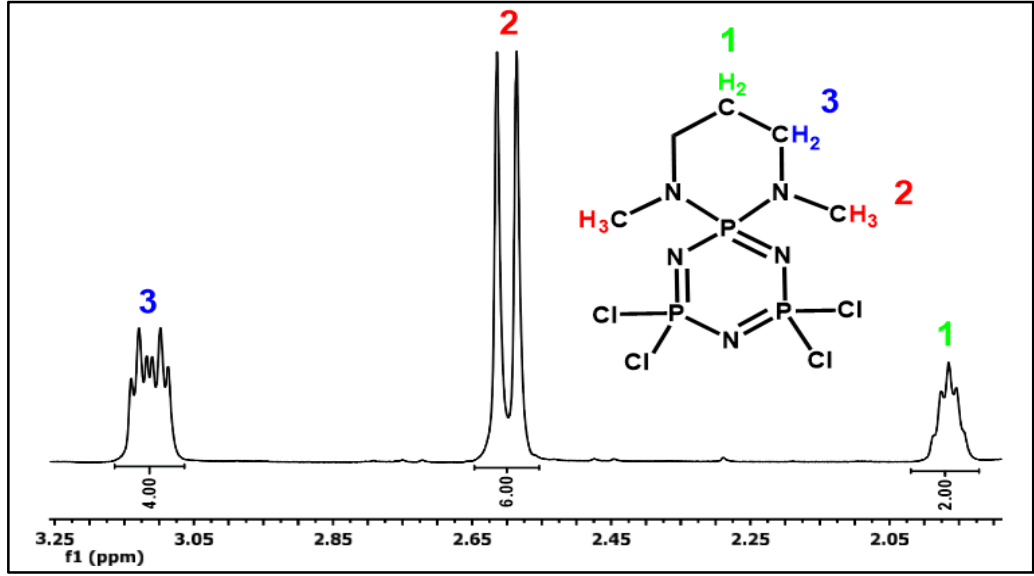
7 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, CDCl_3) (298K) spektrumu A_2X spin sisteminde olup, $\delta=22.8$ ppm'de rezonansa gelmiş olan $[\text{PCl}_2]$

gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik, eşleşebileceği proton olmadığı için değişmemiştir. $\delta=16.0$ ppm’de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklupik olarak yarılmıştır (Şekil 6.42).



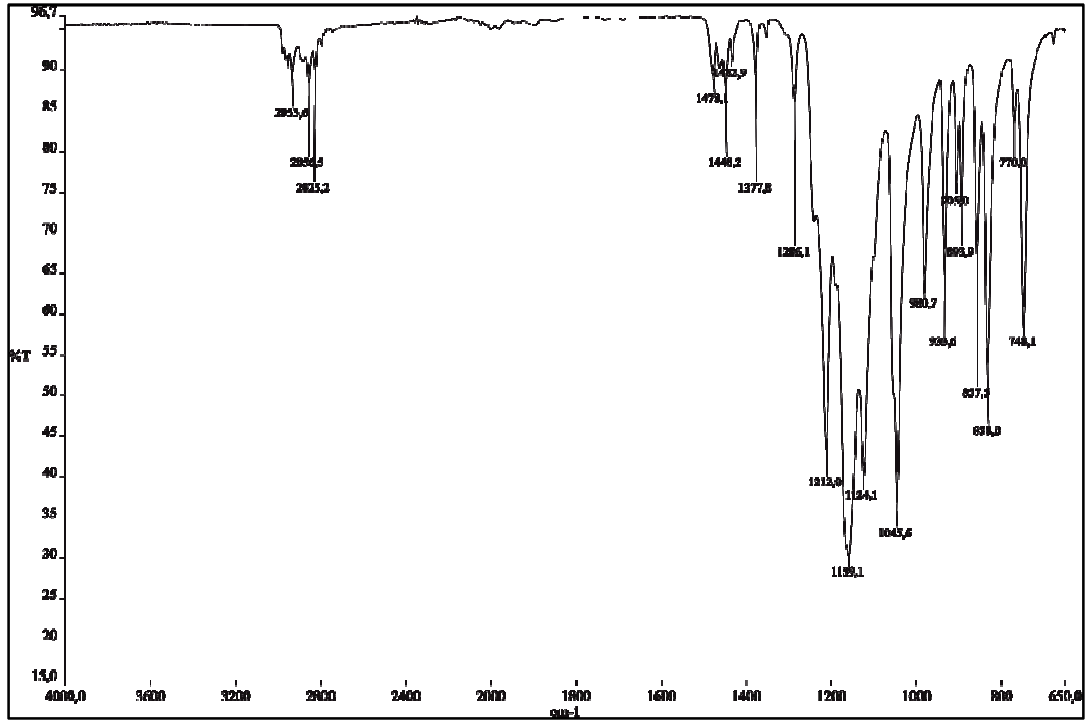
Şekil 6.42: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

7 numaralı bileşiğin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumunda, $\delta=1.91$ - 2.00 ppm aralığındaki çoklu pik 1 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarılmış olarak görülmektedir. $\delta=2.58$ ve $\delta=2.61$ ppm’deki tekli pikler 2 numaralı $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. $\delta=3.13$ ppm’deki pikler 3 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbonlardaki protonlardan dolayı çoklu piklere yarılmış olarak görülmektedir (Şekil 6.43).



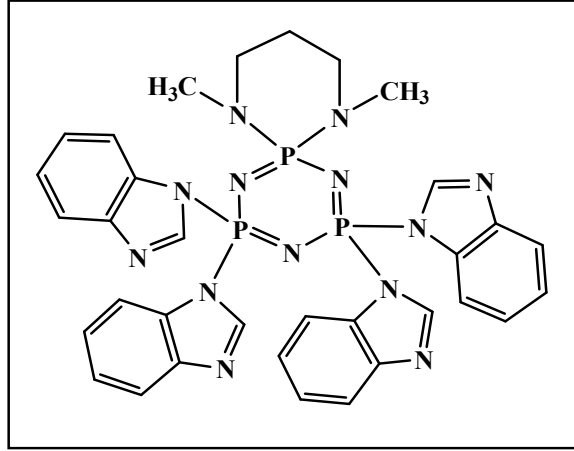
Şekil 6.43: 7 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

7 numaralı bileşiğin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 2933.6 cm^{-1} , 2856.5 cm^{-1} , 2825.2 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1478.1 cm^{-1} , 1448.2 cm^{-1} , 1432.9 cm^{-1} , 1377.8 cm^{-1} alifatik C-H düzlem içi eğilmesi; 1212.0 cm^{-1} , 1159.1 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1124.1 cm^{-1} alifatik C-H eğilmesi; 1045.6 cm^{-1} C-N gerilmesi (Şekil 6.44).



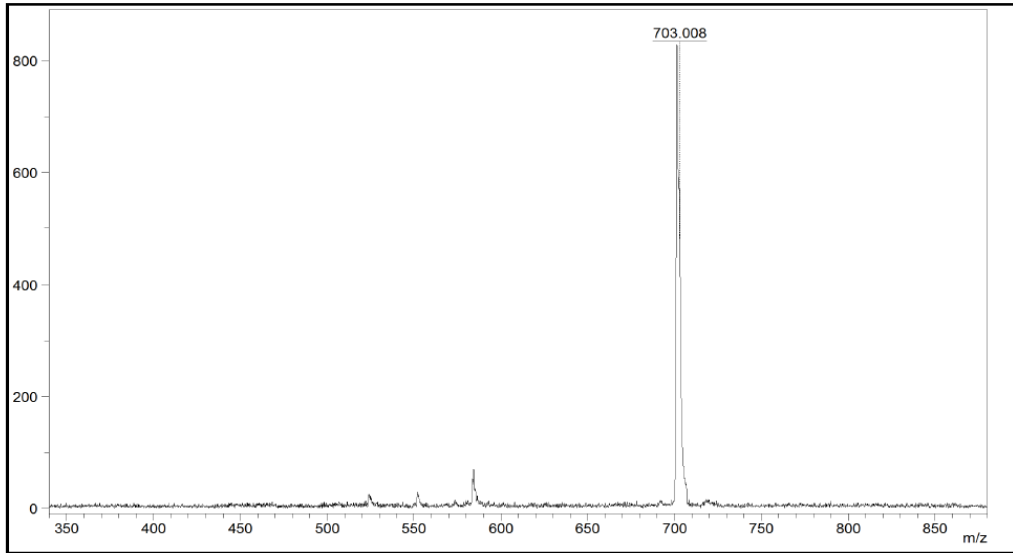
Şekil 6.44: 7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.8. Bileşik 8'in Yapı Karakterizasyonu



Şekil 6.45: 8 Bileşiğinin yapısı.

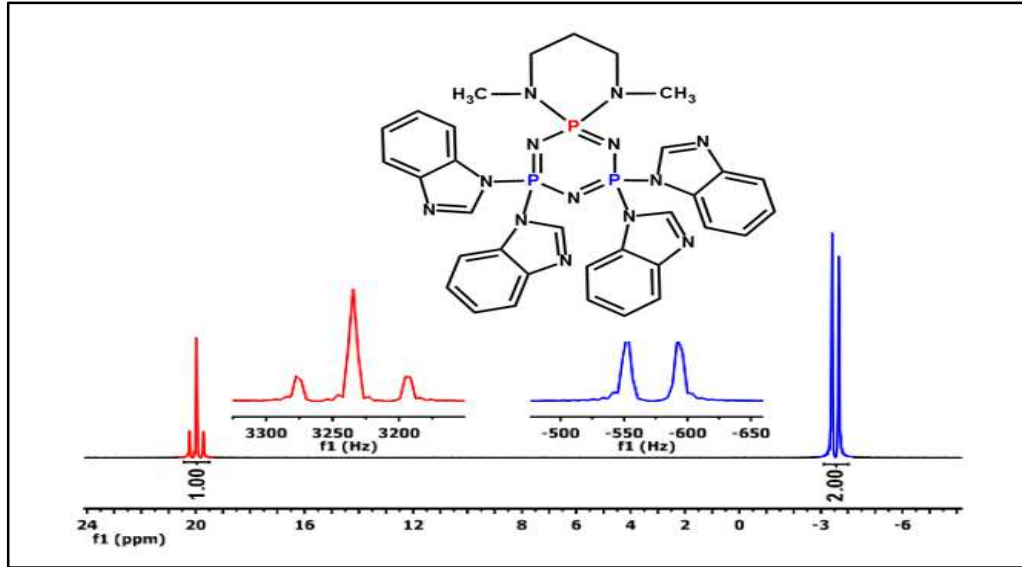
8 numaralı bileşiğin MALDI-TOF tekniği ile DIT matrisi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki $[M]^+ = 703.008$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (703.63) uyum göstermektedir (Şekil 6.46).



Şekil 6.46: 8 Bileşiğinin kütle spektrumu.

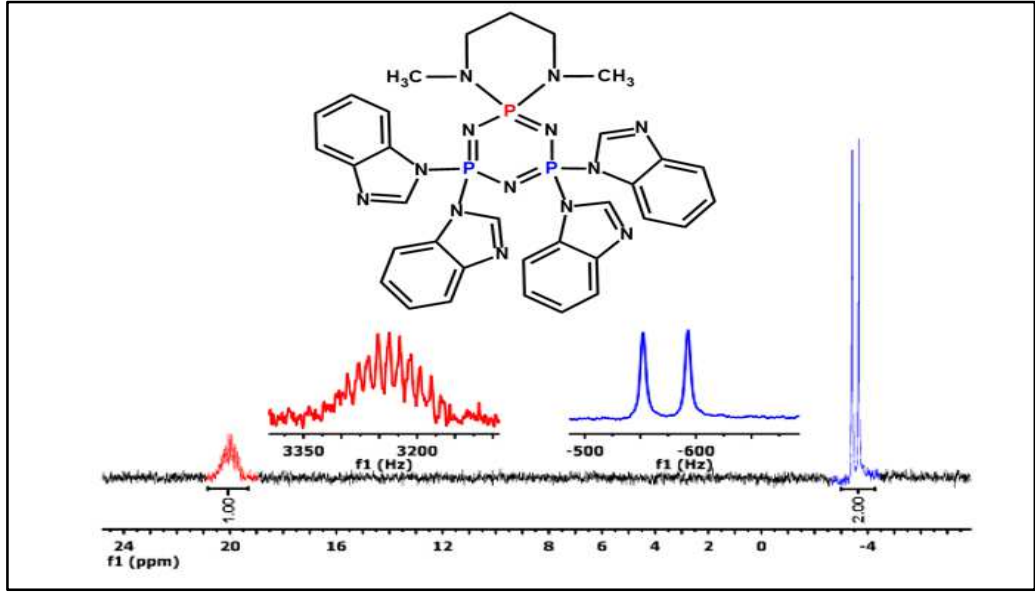
8 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta = -3.54$ ppm' de $[\text{PR}_2]$ (P_X) ($\text{R} = \text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) ve $\delta = 20.07$ ppm'de $[\text{P(N)spiro}]$ (P_A) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir.

[PR₂] gruplarındaki fosfor atomları [P(N)spiro] grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır. [P(N)spiro] grubundaki fosfor atomu [PR₂] gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır (Şekil 6.47).



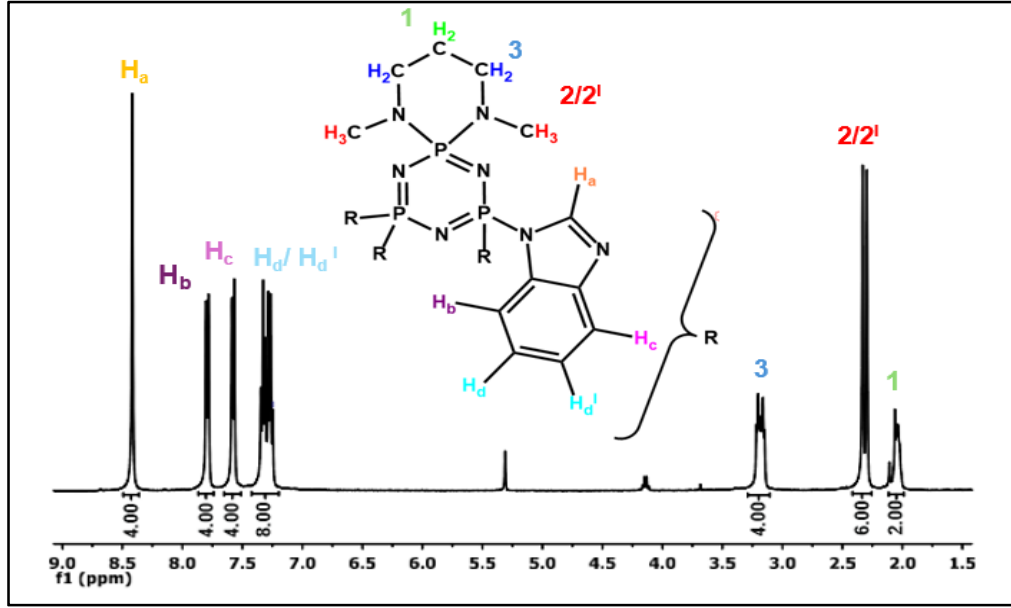
Şekil 6.47: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ³¹P NMR spektrumu.

8 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmiş ³¹P NMR spektrumu (CDCl₃, 298K) AX₂ spin sistemindedir. δ = -3.54 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PR₂] gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik, eşleşebileceği proton olmadığı için değişmeden kalmıştır. δ = 20.07 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [P(N)spiro] grubundaki fosfor atomuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır (Şekil 6.48).



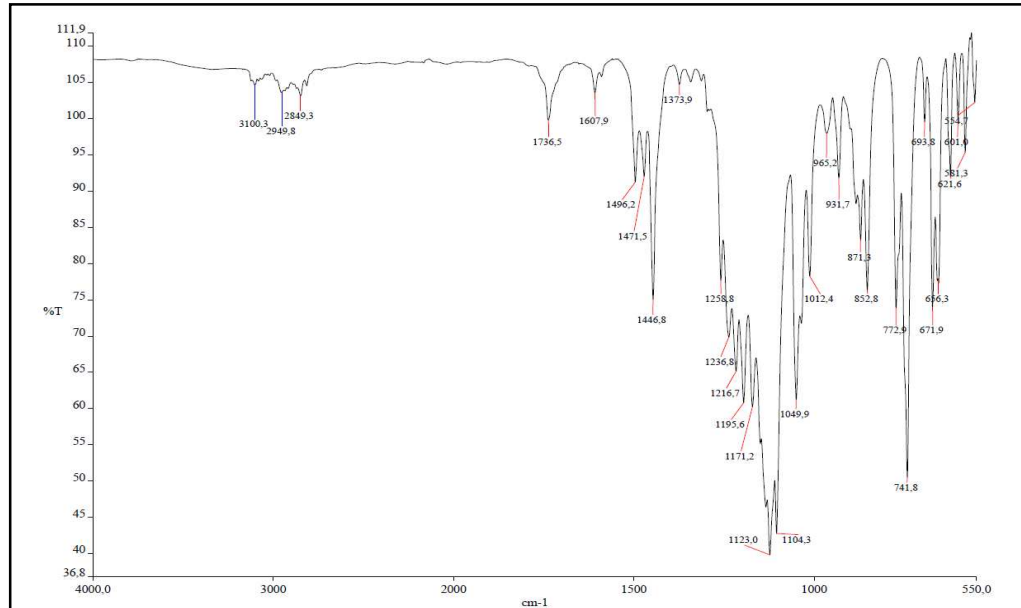
Şekil 6.48: 8 Bileşiğinin Proton ile Eşleşmiş ^{31}P NMR Spektrumu.

Bileşik 8'in ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=2.06$ ppm'deki pik, 1 ile numaralandırılmış $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbon atomlarındaki protonlardan dolayı çoklu yarılmıştır. Bu pikin hemen solunda 2 ile numaralandırılan azot atomuna bağlı metil gruplarının protonlarına ait olup $\delta=2.33$ ppm ve $\delta=2.29$ ppm'de komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. $\delta=3.18$ ppm'deki pik 3 numaralı $-\text{CH}_2$ gruplarındaki protonlara aittir ve komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarılmıştır. $\delta=7.31$ ppm'deki çoklu pik Hd ve Hd' ile gösterilen $-\text{CH}$ gruplarındaki protonlara ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarılma olarak görülmektedir. $\delta=7.59$ ppm'deki pik Hc ile gösterilen $-\text{CH}$ grubundaki protona ait olup komşu karbondan (Hd') dolayı yarılmıştır. $\delta=7.80$ ppm'deki tekli pik Hb ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbondan (Hd) dolayı yarılmıştır. $\delta=8.42$ ppm'deki tekli pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ grubundaki protona ait olup komşu atomlarda proton olmadığı için tekli pik olarak görülmektedir ve azot atomlarının elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır (**Şekil 6.49**).



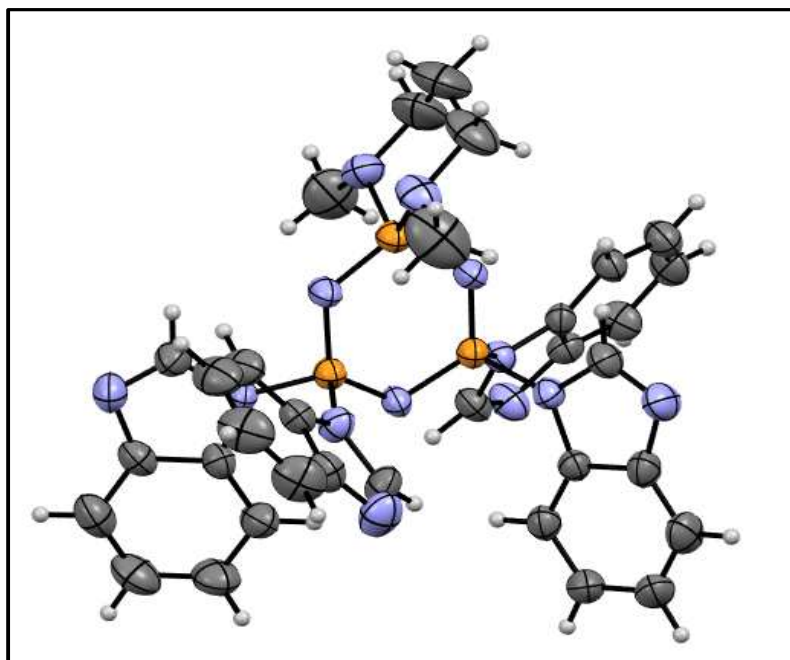
Şekil 6.49: 8 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

8 numaralı bileşiğin FT-IRspektrumu (ν : cm^{-1}): 3100.3 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi; 2949.8 cm^{-1} , 2849.3 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1607.9 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1496.2 cm^{-1} , 1471.5 cm^{-1} , 1446.8 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1258.8 cm^{-1} , 1236.8 cm^{-1} , 1216.7 cm^{-1} , 1195.6 cm^{-1} , 1171.2 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1123.0 cm^{-1} , 1104.3 cm^{-1} alifatik C-H eğilmesi; 1049.9 cm^{-1} C-N gerilmesi; 871.3 - 741.8 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosüstitüe benzen türevi) (Şekil 6.50).



Şekil 6.50: 8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

Bileşik 8'in yapısı, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle de incelenmiştir. N,N'-dimetil-1,3-propandiaminmolekülünün siklotrifosfazen halkasına monospiro konumunda bağlandığı ve N₃P₃ halkasının diğer fosfor atomlarında bulunan klor atomlarının tamamının benzimidazol grupları ile yer değiştirdiği görülmüştür (Şekil 6.51).



Şekil 6.51: 8 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.

X-ışını kırınımı sonucu elde edilen veriler ve bileşiğe ait yapısal özellikler **Tablo 6.3**'te verilmiştir.

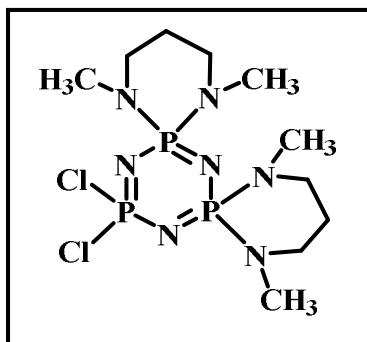
Tablo 6.3: Bileşik 8'in kristallografik verileri.

Kapalı Formül	C ₃₃ H ₃₂ N ₁₃ P ₃
Kristal Sistemi	Monoclinic
Uzay Grubu	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
a (Å)	9.609 (2),
b (Å)	29.590 (7),
c (Å)	12.964 (3)
α (°)	90
β (°)	106.583 (4)
γ (°)	90
Hücre hacmi (Å³)	3532.8 (13)
Z	4
Hücreyoğunluğu (g/cm³)	1.376

Tablo 6.3: Devam.

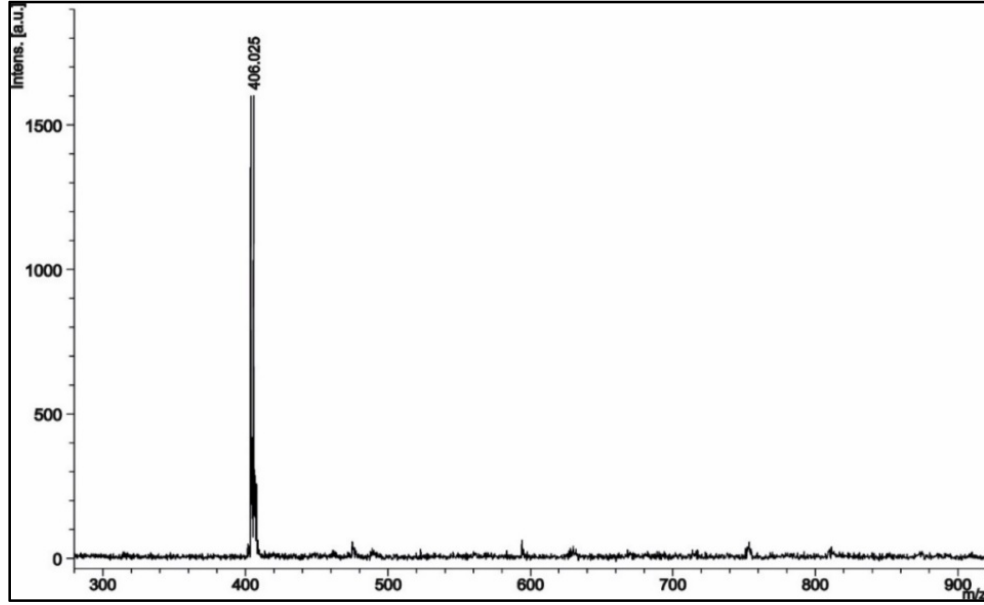
μ (mm ⁻¹)	0.22
F(000)	1520
θ aralığı (°)	18.7-2.2
h/k/l	-12/12, -38/38, -16/16
Toplanan yansıma sayısı	52136
Kullanılan yansıma sayısı	8095 [$R_{int} = 0.189$]
Parametre sayısı	464
R [$I > 2\sigma(I)$]	0.075
wR (bütün data)	0.229

6.9. Bileşik 9'un Yapı Karakterizasyonu



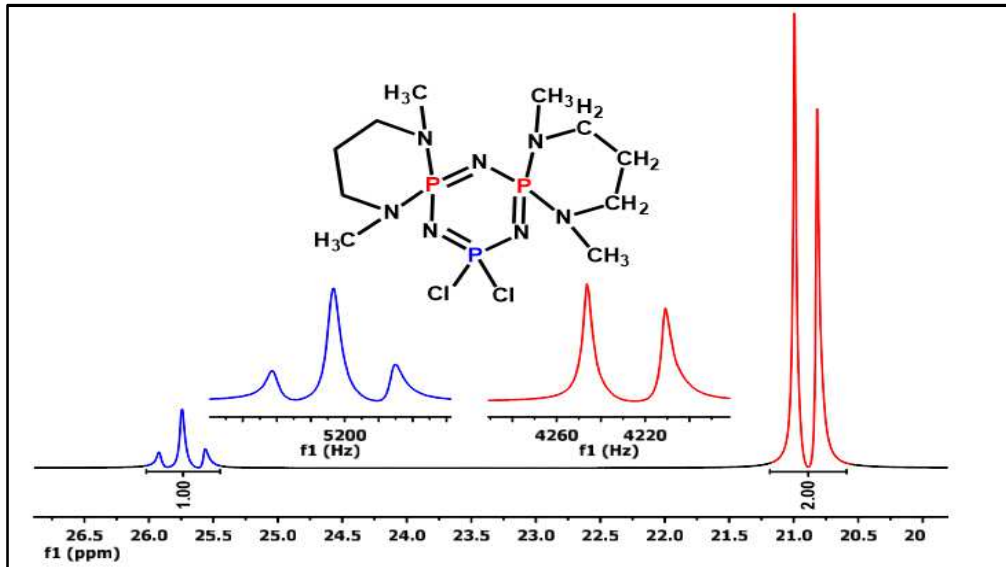
Şekil 6.52: 9 Bileşiğinin yapısı.

9 numaralı bileşiğin MALDI-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modunda alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki $[M]^+ = 406.025$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (406.17) uyum göstermektedir (Şekil 6.53).



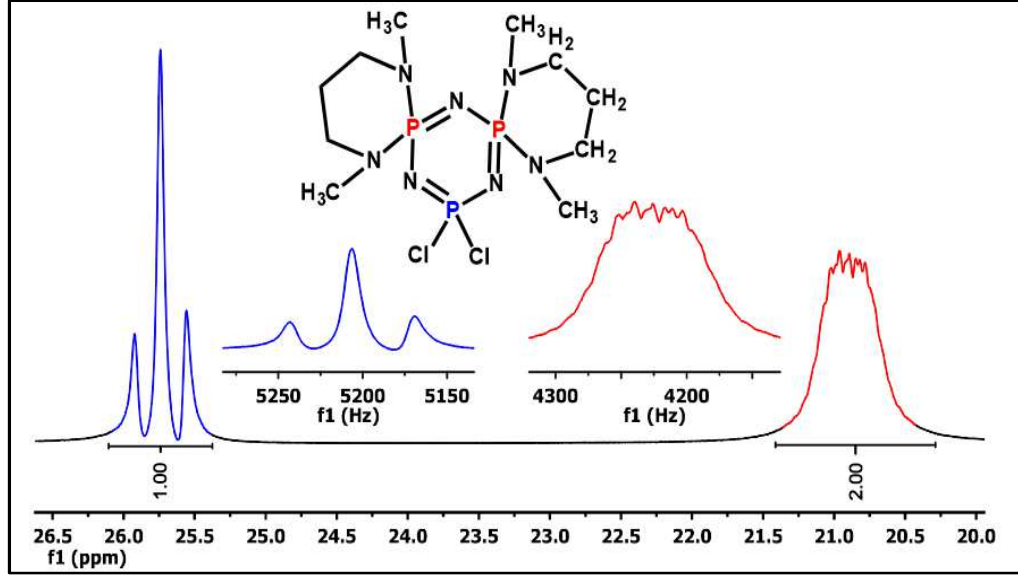
Şekil 6.53: 9 Bileşiğinin kütle spektrumu.

9 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMRspektrumu (CDCl_3 , 298 K) AX_2 spin sisteminde olup, $\delta=20.9$ ppm' de $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ (P_x) ve $\delta=25.7$ ppm' de $[\text{PCl}_2]$ (P_A) gruplarındaki fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomu $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır. $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ gruplarında bulunan fosfor atomları ise $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye yarılmıştır (Şekil 6.54).



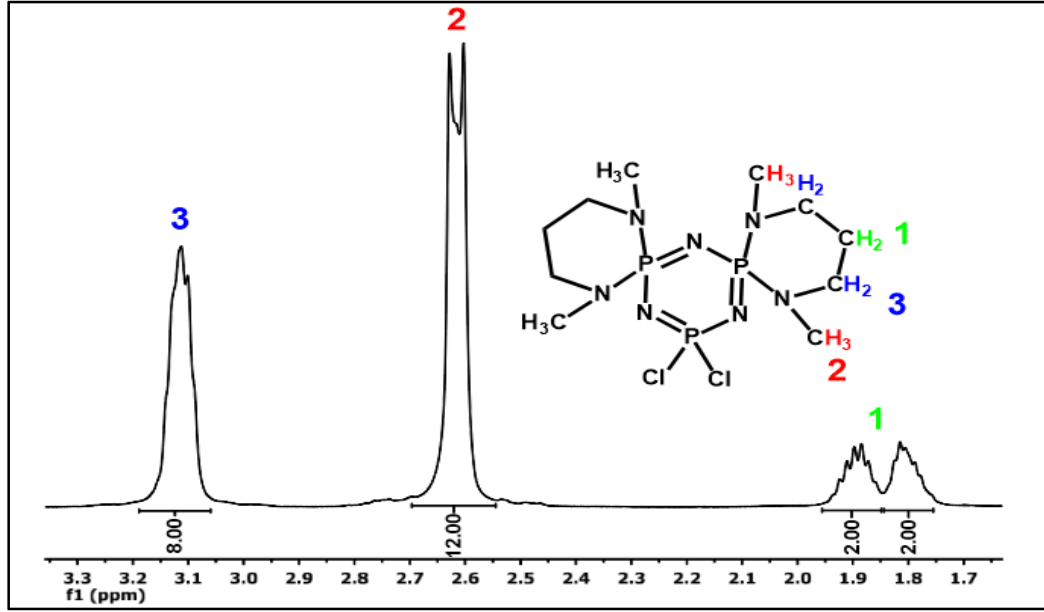
Şekil 6.54: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

9 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) AX_2spin sistemindedir. $[\text{PCl}_2]$ grubundaki fosfor atomuna ait pik $\delta=25.7$ ppm'de rezonansa gelmiş ve eşleşebileceği proton atomu olmadığı için değişmeden kalmıştır. $\delta=20.9$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ gruplarındaki fosfor atomlarına aittir ve PCl_2 grubunda bulunan fosfor atomundan ve üç bağ ötesindeki protonlardan dolayı çoklu pik olarak yarılmıştır (Şekil 6.55).



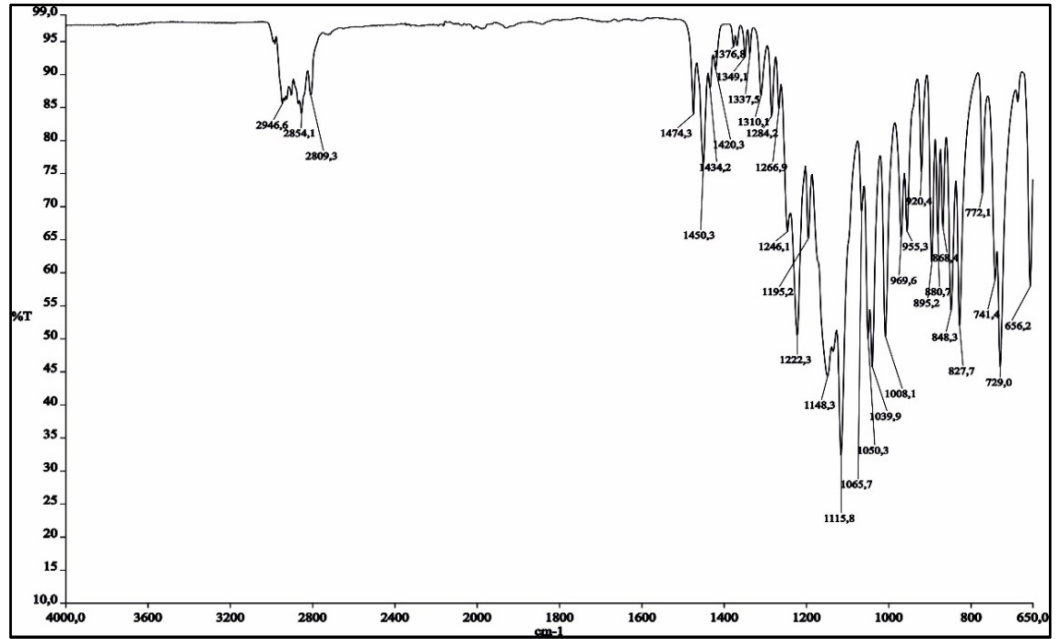
Şekil 6.55: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

9 numaralı bileşiğin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=1.76$ - 1.94 ppm aralığındaki çoklu pikler 1 numaralı $-\text{CH}_2$ grubundaki protonlara ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı yarılmış ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. $\delta=2.61$ ppm'deki tekli pikler 2 numaralı $-\text{CH}_3$ grubundaki protonlara ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. $\delta=3.07$ - 3.15 ppm aralığındaki pikler 3 numaralı $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbondan bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır (Şekil 6.56).



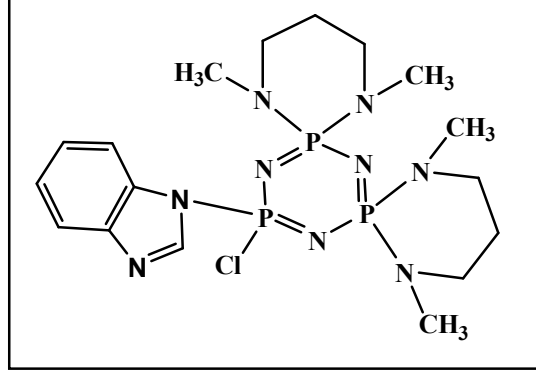
Şekil 6.56: 9 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν : cm^{-1}): 2946.6 cm^{-1} , 2854.1 cm^{-1} , 2809.3 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1474.3 cm^{-1} , 1450.3 cm^{-1} , 1434.2 cm^{-1} , 1420.3 cm^{-1} , 1376.8 cm^{-1} alifatik C-H düzlem içi eğilmesi; 1222.3 cm^{-1} , 1195.2 cm^{-1} , 1148.3 cm^{-1} , 1115.8 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1039.9 cm^{-1} C-N gerilmesi (Şekil 6.57).



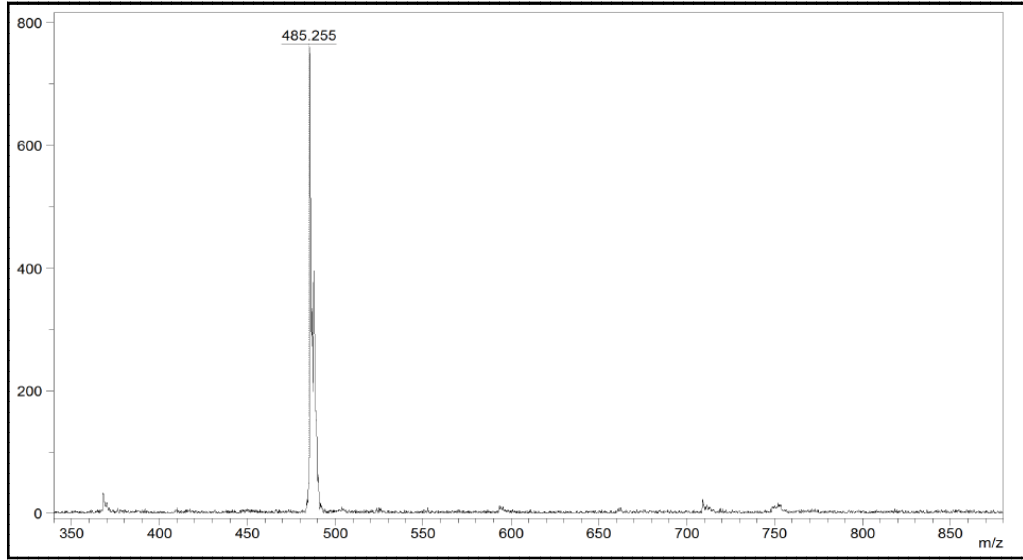
Şekil 6.57: 9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.10. Bileşik 10'un Yapı Karakterizasyonu



Şekil 6.58: 10 Bileşiğinin yapısı.

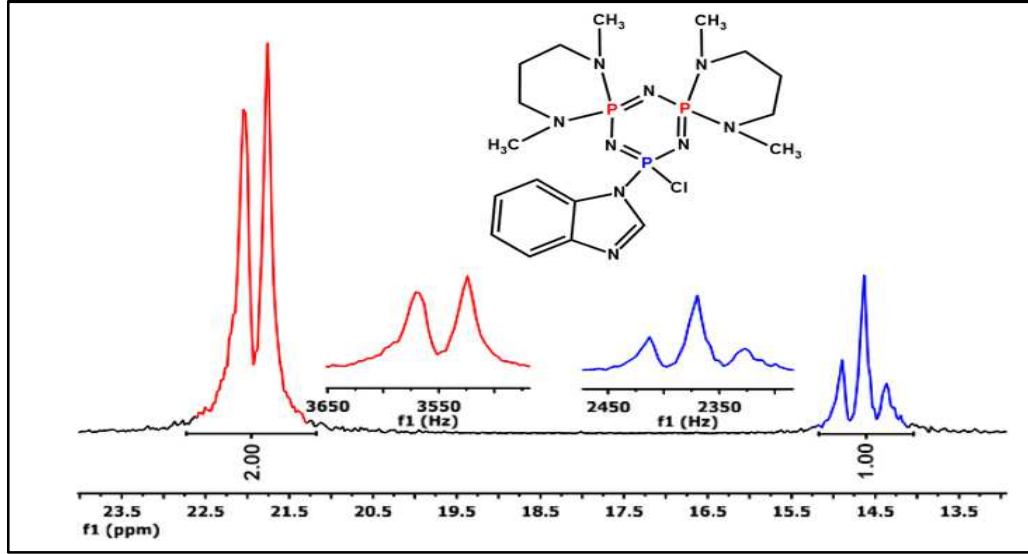
10 numaralı bileşiğinMALDİ-TOF tekniği ile DIT matriksi kullanılarak pozitif iyon modundaalınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki $[M]^+ = 485.255$ m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (487.14) uyum göstermektedir (Şekil 6.59).



Şekil 6.59: 10 Bileşiğinin kütle spektrumu.

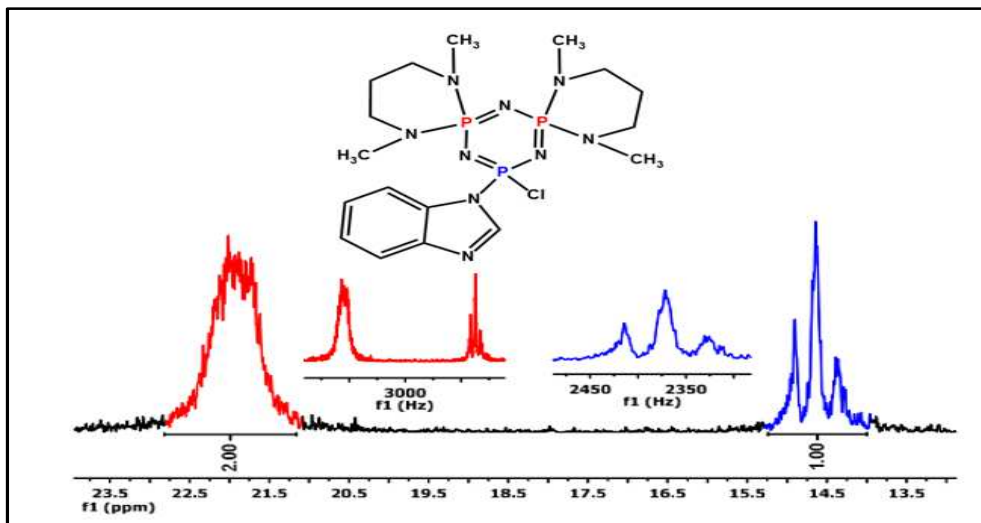
10 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298 K) A_2X spin sisteminde olup, $\delta=21.9$ ppm'de $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ (P_A) ve $\delta=14.6$ ppm'de $[\text{P}(\text{Cl})]$ (P_X) ($R=\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ (benzimidazolil)) gruplarının fosfor atomları rezonansa gelmiştir. $[\text{P}(\text{N})\text{spiro}]$ gruplarındaki fosfor atomları $[\text{P}(\text{Cl})]$ grubundaki fosfor atomundan

dolayı ikiye yarılmıştır. [PClR] grubundaki fosfor atomu [P(N)spiro] gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe yarılmıştır (Şekil 6.60).



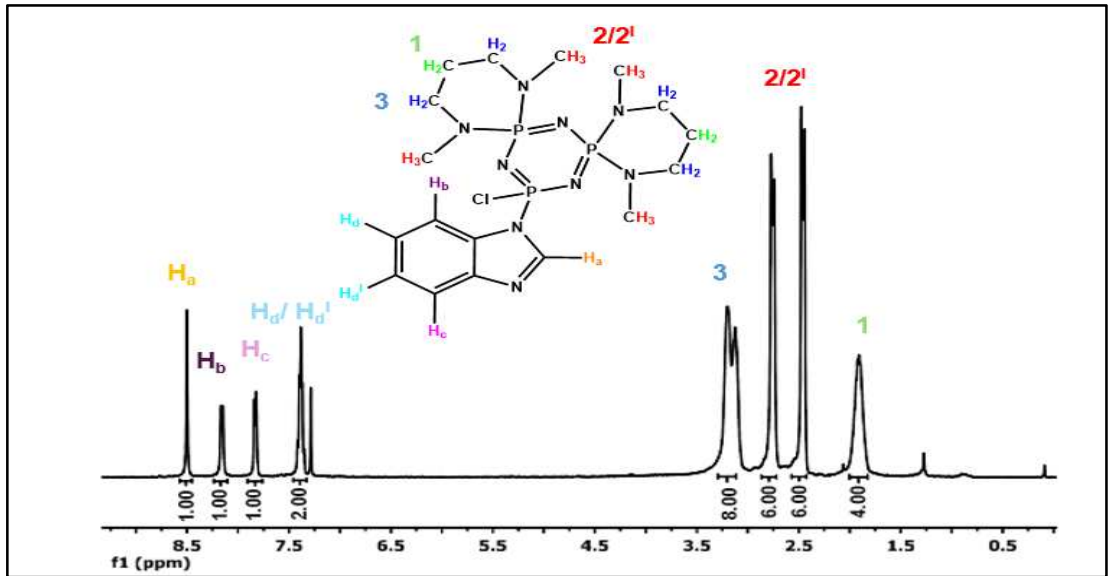
Şekil 6.60: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

10 numaralı bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu (CDCl_3 , 298K) A_2X spin sistemindedir. $\delta=21.9$ ppm'de [P(N)spiro] gruplarındaki fosfor atomları rezonansa gelmiş olup üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı çoklupik olarak yarılmıştır. $\delta=14.6$ ppm'de [PClR] grubundaki fosfor atomu rezonansa gelmiş olup eşleşebileceği proton olmadığı için değişmeden kalmıştır (Şekil 6.61).



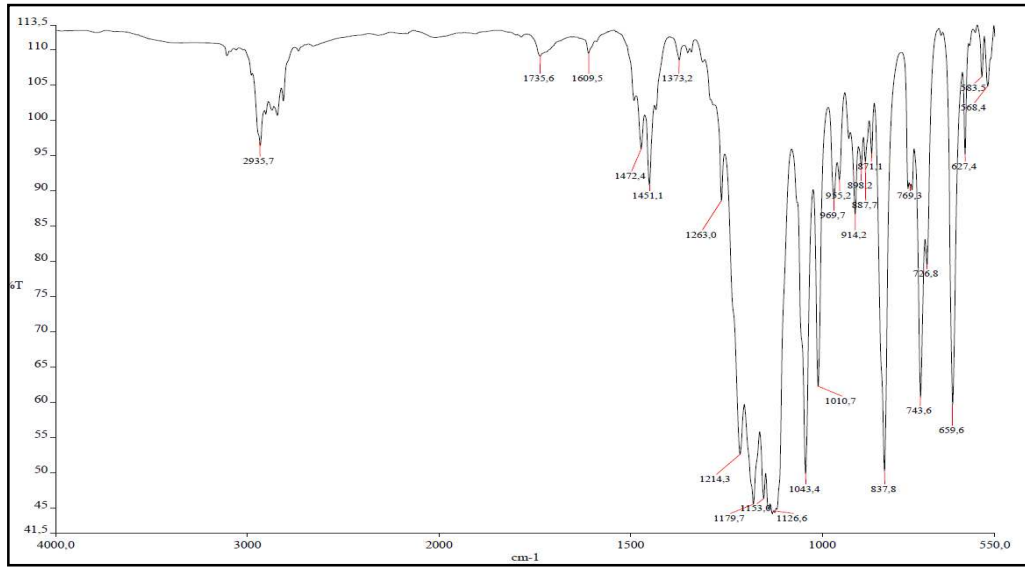
Şekil 6.61: 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

10 numaralı bileşiğin ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde, $\delta=1.91$ ppm'deki pik, 1 ile numaralandırılmış $-\text{CH}_2$ protonlarına ait olup komşu karbon atomlarındaki protonlardan dolayı tek pik olarak görülmektedir. Bu pikin hemen solundaki $\delta= 2.77$ ppm ve $\delta= 2.47$ ppm'deki ikili pikler azot atomuna bağlı, 2 numaralı $-\text{CH}_3$ grubundaki protonlara ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. $\delta=3.14$ ppm'deki pik azot atomuna bağlı $-\text{CH}_2$ grubunun protonlarına ait olup komşu karbon atomlarında bulunan protonlardan dolayı yarılmıştır. $\delta=7.38$ ppm'deki çoklu pik Hd ve Hd' ile gösterilen $-\text{CH}$ protonlarına ait olup komşu karbondaki bulunan protondan dolayı çoklu yarıma olarak görülmektedir. $\delta=7.82$ ppm'deki pik Hc ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbondaki bulunan protondan (Hd') dolayı yarılmıştır. $\delta=8.16$ ppm'deki tekli pik Hb ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu karbondaki bulunan protondan (Hd) dolayı yarılmıştır. $\delta=8.50$ ppm'deki tekli pik Ha ile gösterilen $-\text{CH}$ protonuna ait olup komşu atomlarda proton olmadığı için tekli pik olarak görülmektedir ve azot atomlarının elektronegatifliğinden dolayı düşük alana kaymıştır (Şekil 6.62).



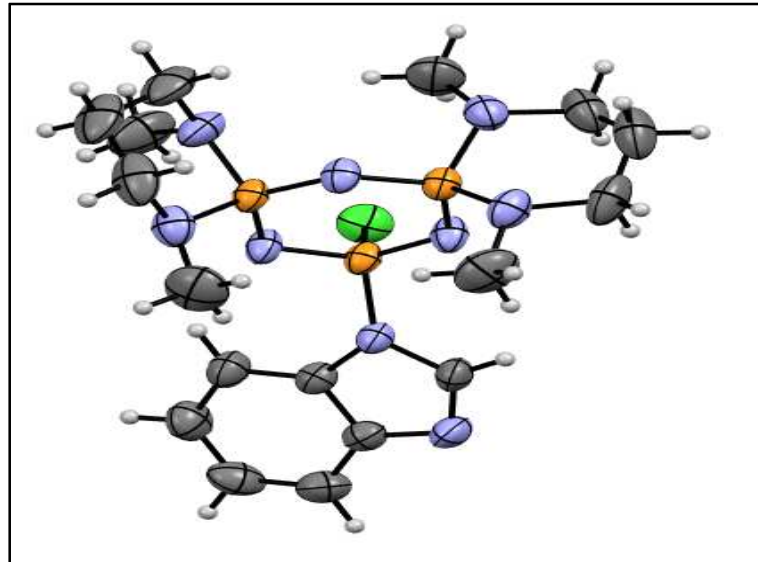
Şekil 6.62: 10 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

10 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu (ν : cm^{-1}): 2935.7 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1609.5 cm^{-1} C=N gerilmesi; 1472.4 cm^{-1} , 1451.1 cm^{-1} aromatik C=C gerilmesi; 1214.3 cm^{-1} - 1126.6 cm^{-1} P=N gerilmeleri; 1043.4 cm^{-1} , 1010.7 cm^{-1} C-N gerilmesi; 837.8 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosubstitüe benzen türevi) (Şekil 6.63).



Şekil 6.63: 10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

10 numaralı bileşiğin yapısı, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle incelenmiştir. N,N'-dimetil-1,3-propandiaminmolekülünün siklotrifosfazen halkasına dispiro konumunda bağlandığı ve N₃P₃ halkasının diğer fosfor atomunda bulunan klor atomlarından birinin benzimidazol molekülü ile yer değiştirdiği görülmüştür (**Şekil 6.64**).



Şekil 6.64: 10 Bileşiğinin Tek Kristal X-ışını Kırınımı Tekniği ile çözülmüş yapısı.

X-ışını kırınımı sonucu bileşik 10'un kristaline ait elde edilen veriler ve bileşiğe ait yapısal özellikler **Tablo 6.4**'de verilmiştir.

Tablo 6.4: Bileşik 10'un kristallografik verileri.

Kapalı Formül	$C_{17}H_{29}ClN_9P_3$
Kristal Sistemi	Monoclinic
Uzay Grubu	$P2_1/c$
a (Å)	9.9979 (11)
b (Å)	27.739 (3)
c (Å)	8.5786 (10)
α (°)	90
β (°)	94.995 (2)
γ (°)	90
Hücre hacmi (Å³)	2370.1 (5)
Z	4
Hücre yoğunluğu (g/cm³)	1.367
μ (mm⁻¹)	0.39
F(000)	1024
θ aralığı (°)	2.5 – 22.0
h/k/l	-12/12, -36/36, -11/11
Toplanan yansıma sayısı	35719
Kullanılan yansıma sayısı	5408 [$R_{int} = 0.067$]
Parametre sayısı	275
R [$I > 2\sigma(I)$]	0.047
wR (bütün data)	0.1522

7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

7.1. Antioksidan Aktivite

Bileşikler DMSO’da hazırlanarak antioksidan aktiviteleri Serbest Radikal Süpürücü ve Toplam Fenolik Madde Miktarı yöntemleriyle belirlenmiştir.

7.1.1. Serbest Radikal Süpürücü Aktivite (DPPH)

Farklı konsantrasyonları hazırlanmış olan bileşiklerden üç tekrar yapılarak çalışılmıştır. Her üç tekrarlı konsantrasyondan 100 µL alınarak içerisine 600 µLEtOH ve 60 µL (20 mg/L) DPPH çözeltisi eklenmiştir. Kontrol grubu 3.5 mLEtOH ve 0.5 mL DPPH çözeltisi hazırlanarak çalışılmıştır ve blank olarak sadece EtOH kullanılmıştır. Standart olarak bütillenmişhidroksianisol (BHA), bütillenmişhidroksitoluen (BHT) ve Trolox (100 µg/mL) kullanılmıştır. Hazırlanan karışımlar kuvvetlice çalkalanmış, 30 dakika oda sıcaklığında karanlık ortamda bekletilmiş ve 517 nm’deabsorbansları ölçülmüştür. Yüzde inhibisyon aktivitesi, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmıştır.

Serbest radikal süpürücü etki % = $[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$. (A_0 = kontrol absorbansı ve A_1 = örnek solüsyon absorbansı)

7.1.2. Toplam Fenolik Madde Miktarı

Ana stok için bileşikler DMSO’da 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Bileşiklerin toplam fenolik madde miktarları SlinkardandSingleton (1977) tarafından önerilen yöntemle göre, fenolik standart gallikasite bağlı FolinCiocalteu reaktifi kullanılarak belirlenmiştir. 1 mL hazırlanmış olan bileşiklerden deney tüpüne alındıktan sonra üzerine 4.5 mL su ve 0.1 mL Folin–Ciocalteu reaktifi eklenmiş ve çözelti 5 dakika karanlıkta tutularak, 0.3 mL sodyum karbonat (%2) ilave edilmiştir. Tüpler parafilm ile kaplanarak, karanlıkta 1 saat bekletilmiştir. Ölçümler spektrofotometrede 765 nm’de yapılarak, gallik asit kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlar kurutulmuş numunede mg gallik asit eşdeğeri/g (mg GAE/g) olarak ifade edilmiştir.

7.2. Sitotoksosite Analizleri

Hücre kültürü için, insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) %10 FBS, %1 Penisilin/Streptomisin ve %1 L-Glutamine içeren RPMI-1640 besiyeri içerisinde inkübe edilmiştir. Hücreler 37°C ve %5 CO₂ etüv içerisinde üretilmiştir. Çoğaltılan hücreler(WST-8) sitotoksosite çalışmalarında kullanılmıştır.

Sentezlenen 1, 2,3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücre hattında sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. Hücre kültürü flasksı içerisinde üretilen MCF-7 hücreleri, Tripsin/EDTA kullanılarak tutunmuş oldukları yüzeyden kaldırılmıştır. Total hücre sayısı Trypan Blue yöntemiyle hesaplanmıştır. Hücreler 96 kuyucuklupleytlere, her kuyuda 5x10³ hücre olacak şekilde üç tekrarlı ekim yapılmıştır. 6, 12, 25,50ve 100 µM konsantrasyon aralığında hazırlanmış numuneler, üçerli tekrar halinde, her kuyuda toplam 100 µl hacim olacak şekilde kuyulara uygulanmıştır. Negatif kontrol kuyucukları sadece besiyeri ile muamele edilmiştir. Pozitif kontrol kuyucukları %10 oranında DMSO ile muamele edilmiştir. 37°C ve %5 CO₂ koşullarında 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Hücreler inkübatör içerisinde, 37°C'de, karanlıkta, 3 saat inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı 450 nm'de optik yoğunluk ölçülerek belirlemiştir. Hücre canlılık oranındaki değişiklikler, kontrol grupları referans alınarak hesaplanmıştır.

8. SONUÇLAR

Spiro siklotrifosfazen bileşiklerinin benzimidazol türevleriyle yeni nesil benzimidazol süstitüe siklotrifosfazen bileşikleri sentezlenmiştir. DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktiviteleri ve Toplam Fenolik Madde Miktarı yöntemleri ile antioksidan aktiviteleri, WST-8 testi ile sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir.

Tez çalışması kapsamında; heksaklorosiklotrifosfazen bileşiği ile sırasıyla 2,2-dietil-1,3-propandiol, 2,2-dibütil-1,3-propandiol ve N,N'-dimetil-1,3-propandiamin bileşiğinin sentezi gerçekleştirilerek monospiro (1), (3), (7) ve dispiro (9) yapılarında başlangıç bileşikleri elde edilmiştir. Sonrasında sırasıyla, benzimidazolün başlangıç bileşiklerinin tümüyle (1,3,7,9) ve 2-Metilmerkaptobenzimidazolün monospiro-(2,2-dibütil-1,3-propandioksi) süstitüe siklotrifosfazen bileşiği (3) ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Monospiro-(2,2-dietil,1,3-propandioksi) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (1) benzimidazol ile reaksiyonundan bileşik 2, monospiro-(2,2-dibütil-1,3-propandioksi) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (3) benzimidazol ile reaksiyonundan bileşik 4, monospiro-(2,2-dibütil-1,3-propandioksi) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (3) 2-Metilmerkaptobenzimidazol ile reaksiyonundan bileşik 5 ve bileşik 6, monospiro-(N,N'dimetil,1,3propandiamino) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (7) benzimidazol ile reaksiyonundan bileşik 8, dispiro -(N,N'dimetil,1,3propandiamino) süstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (9) benzimidazol ile reaksiyonundan bileşik 10 elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler (1-10) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Kütle (MALDI-TOF), ¹H, ³¹P, Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) spektroskopi teknikleri ile bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca 2, 4, 8 ve 10 numaralı bileşiklerin moleküler ve kristal yapıları tek kristal X-ışını kırınımı tekniğinden elde edilen veriler ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen 1, 2, 3, 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 (insan meme adenokarsinoma) hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi WST-8 (hücre canlılık) analizi ile araştırılmıştır. 5-10 bileşiklerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etki çalışmaları halen devam etmektedir. Ayrıca, sentezlenen tüm bileşiklerin DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivite ve Toplam Fenolik Madde Miktarı yöntemleriyle antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

8.1. DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivite Sonuçları

Bileşiklerin DPPH aktiviteleri değerlendirildiğinde; tüm bileşikler için 25  g/mL - 400  g/mL arasındaki farklı konsantrasyonlarda DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivite Değeri %72.17 ile %95.04 arasında belirlenmiştir. En etkili %DPPH aktivitesi, 400  g/mL konsantrasyonda 10 numaralı bileşik (%95.04) olarak belirlenmiştir(**Tablo 8.1**).

Tablo 8.1: 1-10 numaralı bileşiklerin farklı dozlarda DPPH SerbestRadikal Süpürme Aktiviteleri.

	25 �g/mL	50 �g/mL	100 �g/mL	200 �g/mL	400 �g/mL
Bile�ik1	73.335	73.237	74.491	77.888	78.241
Bile�ik2	91.864	91.902	90.856	90.546	88.389
Bile�ik3	74.378	78.446	78.107	77.768	78.728
Bile�ik4	91.308	90.753	91.563	91.355	90.668
Bileşik 5	72.395	72.858	72.165	74.509	74.110
Bileşik 6	73.863	74.338	74.802	76.445	77.909
Bileşik 7	94.087	93.851	93.860	93.832	94.821
Bileşik 8	94.209	94.002	93.813	94.294	93.314
Bileşik 9	93.502	94.652	92.759	93.437	94.491
Bileşik 10	92.900	94.567	94.708	94.812	95.038

8.2. Toplam Fenolik Aktivite Sonuçları

Bileşiklerin Toplam Fenolik Aktiviteleri değerlendirildiğinde; sentezlenen tüm bileşikler için Toplam FenolikAktivite değeri 204.85 - 9.17(1 g/mL) arasında tespit edilmiştir. En etkili fenolik aktivitenin 1 g/ml konsantrasyonda 5 numaralı bile i e ait (204.85  g/mL) olduğu belirlenmiştir (**Tablo 8.2**).

Tablo 8.2: 1-10 numaralı bileşiklerin 1 µg/mL dozda Toplam Fenolik Aktiviteleri.

	1µg/mL
Bileşik1	32.764
Bileşik2	30.869
Bileşik3	50.215
Bileşik4	33.483
Bileşik 5	204.856
Bileşik 6	185.379
Bileşik 7	9.170
Bileşik 8	9.235
Bileşik 9	9.235
Bileşik 10	9.758

8.3. Sitotoksik Aktivite Sonuçları

1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücreesindeki % canlılık aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşik 1 için %51.36 ile %58.43, bileşik 2 için %51.68 ile %56.07, bileşik 3 için %50.79 ile %55.83 ve bileşik 4 için %52.66 ile %57.21 arasında sitotoksik aktivite tespit edilmiştir. En etkili % canlılık aktivitesi, bileşik 3 için 6 µM konsantrasyonda (%50.79) belirlenmiştir (**Tablo 8.3-8.4**).

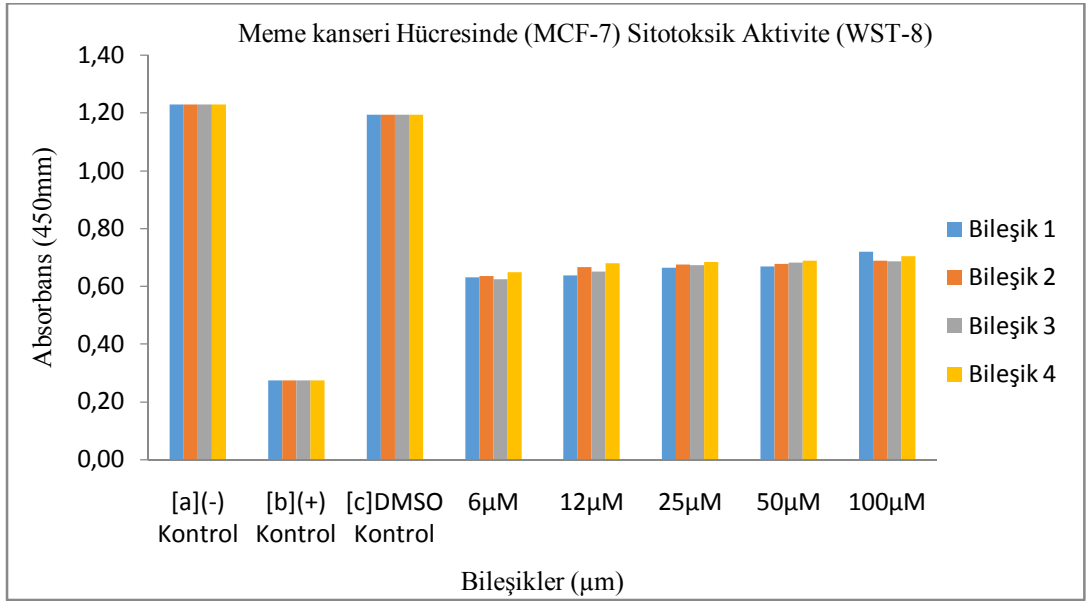
Tablo 8.3: 1,2,3,4 bileşiklerin MCF-7 Hücre Hattındaki Sitotoksik Aktivite ile ilgili absorban değerleri.

Absorbans	Bileşik1	Bileşik2	Bileşik3	Bileşik4
^[a] (-) kontrol	1.230	1.230	1.230	1.230

Tablo 8.3: Devam.

^[b] (+) kontrol	0.274	0.274	0.274	0.274
^[c] DMSO kontrol	1.195	1.195	1.195	1.195
6µM	0.632	0.636	0.625	0.648
12µM	0.639	0.667	0.651	0.681
25µM	0.665	0.675	0.674	0.685
50µM	0.670	0.678	0.682	0.688
100µM	0.719	0.690	0.687	0.704

^[a](-) kontrol=besiyeri ve hücre; ^[b](+) kontrol=%10 DMSO; ^[c]DMSO kontrol=%1 DMSO

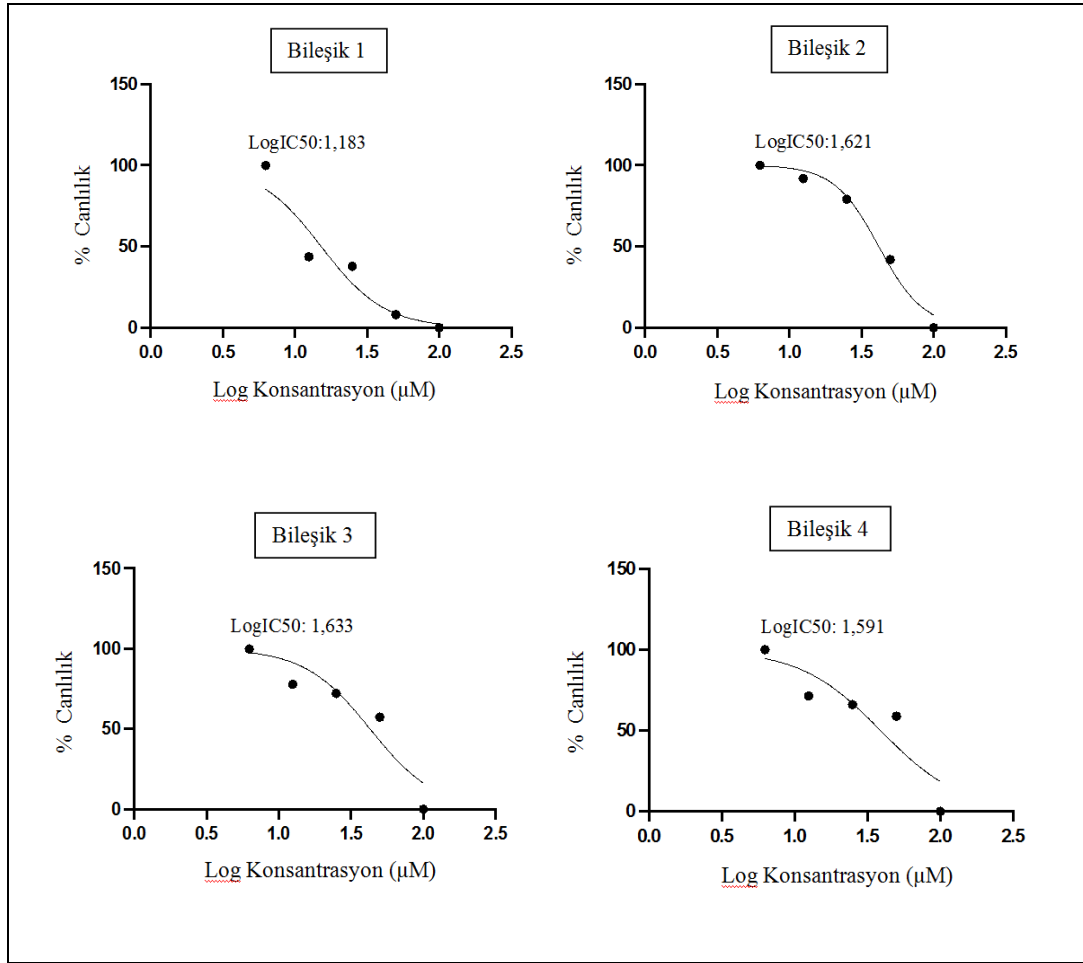
Tablo 8.4: MCF-7 hücresinde bileşiklere ait sitotoksik aktivite % canlılık grafikleri.

Bileşik 1,2,3 ve 4'ün MCF-7 hücrelerindeki IC₅₀ değerlerine göre; bileşik 1 için 15.23µM (LogIC₅₀:1.183), bileşik 2 için 42.91µM (LogIC₅₀:1.633), bileşik 3 için 41.76µM (LogIC₅₀:1.621) ve bileşik 4 için 39.03µM (LogIC₅₀:1.591) olarak hesaplanmıştır. En düşük IC₅₀ değeri bileşik 1 için 15.23µM (LogIC₅₀:1.183) olarak belirlenmiştir (**Tablo 8.5** ve **Şekil 8.1**).

Tablo 8.5: 1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücre hattında % canlılık ve IC₅₀değerleri.

% Canlılık	Bileşik 1	Bileşik 2	Bileşik 3	Bileşik 4
^[a] (-) kontrol	100	100	100	100
^[b] (+) kontrol	22.267	22.267	22.267	22.267
^[c] DMSO kontrol	97.155	97.155	97.155	97.155
6µM	51.361	51.686	50.792	52.661
12µM	51.930	54.205	52.905	55.343
25µM	54.043	54.855	54.774	55.668
50µM	54.449	55.099	55.424	55.912
100µM	58.431	56.074	55.830	57.212
^[d] IC ₅₀ değeri	15.23	42.91	41.76	39.03

^[a](+)kontrol = Besiyeri ve hücre; ^[b](-)kontrol = %10 DMSO; ^[c]DMSO kontrol= %1 DMSO, ^[d] IC₅₀: Maksimum inhibitör konsantrasyonunun yarısı (µg/mL).



Şekil 8.1: 1,2,3 ve 4 numaralı bileşiklerinin MCF-7 hücrelerinde sitotoksik aktivite % canlılık ve LogIC₅₀ grafikleri.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite ve sitotoksik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir:

- 1, 2, 3 ve 4 numaralı bileşiklerin MCF-7 hücre hattında sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu bileşiklerin meme kanseri hücre hattına karşı hücre canlılığını %50 baskılayıcı konsantrasyon (IC₅₀) değerleri WST-8 yöntemiyle belirlenmiştir. Bu bağlamda;
- 1, 2, 3 ve 4 numaralı bileşikler spiro yapılı siklotrifosfazın bileşikler olup literatürde daha önce hiç sentezlenmemiştir. İlk kez sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bu bileşiklerin MCF-7 kanser hücre hattına karşı sitotoksik etkileri de ilk kez incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; 96 kuyulu hücre kültür pleytlerinin her kuyucuğunda 100 µL'de 5×10^3 hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır. 6, 12, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyon aralığında hazırlanmış numuneler, üçerli tekrar halinde, her kuyuda toplam 100 µl hacim olacak şekilde kuyulara uygulanmıştır. Negatif kontrol

kuyucukları sadece besiyeri ile muamele edilmiştir. DMSO kontrol kuyucukları %1 oranında DMSO ile muamele edilmiştir.

- MCF-7 hücrelerinde bileşiklerin % canlılık aktiviteleri değerlendirildiğinde; 1 numaralı bileşik için %51.36-58.43 arasında, 2 numaralı bileşikin %51.68-56.07arasında, 3 numaralı bileşik için %50.79-55.83 arasında, 4 numaralı bileşik için %52.66-57.21 arasında sitotoksik aktivite tespit edilmiştir. En etkili % canlılık aktivitesi 3 numaralı bileşik (50.79) için 6 μ M konsantrasyonudur (**Tablo 8.3-8.5**).

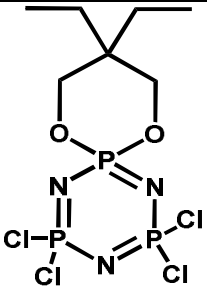
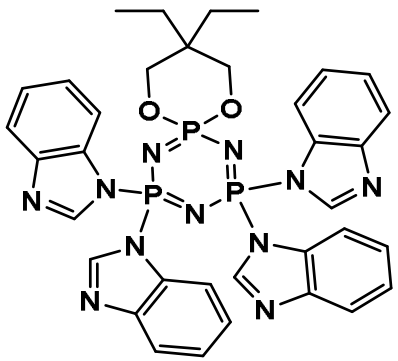
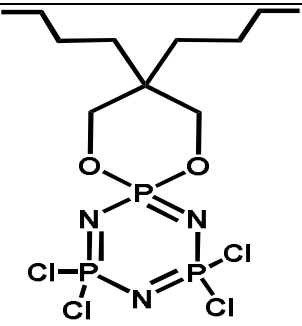
- MCF-7 hücresindeki bileşiklerin IC₅₀ değerlerine göre; 1 numaralı bileşik için 15.23 μ M (LogIC₅₀:1,183), 2 numaralı bileşik için 42.91 μ M (LogIC₅₀:1,633), 3 numaralı bileşik için 41.76 μ M (LogIC₅₀:1,621), 4 numaralı bileşikin 39.03 μ M (LogIC₅₀:1,591) olarak hesaplanmıştır. En düşük IC₅₀değeri 1 numaralı bileşik 15.23 μ M (LogIC₅₀:1,183)'dür (**Tablo 8.5 ve Şekil 8.1**).

- Sentezlenen tüm bileşiklerin (1-10) antioksidan aktiviteleri Serbest Radikal Süpürücü (DPPH) ve Toplam FenolikMadde Miktarı analizleriyle araştırılmıştır.En etkili %DPPH aktivitesinin400 μ g/mL konsantrasyonda 10 numaralı bileşiğe ait olduğu (%95.04), 1 μ g/ml konsantrasyonda en etkili fenolik aktivitenin5 numaralı bileşiğe aitolduğu (204.85 μ g/mL) belirlenmiştir.

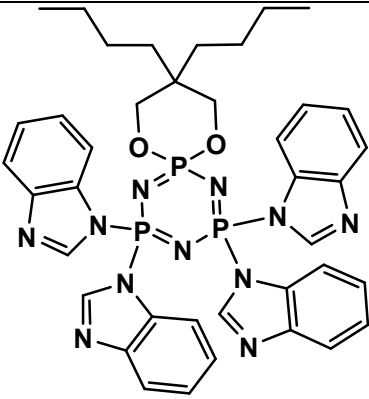
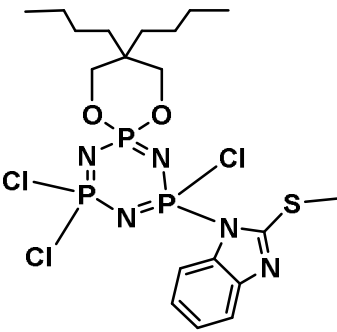
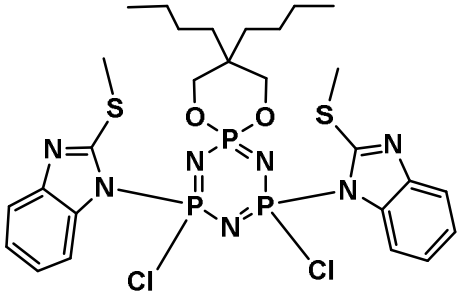
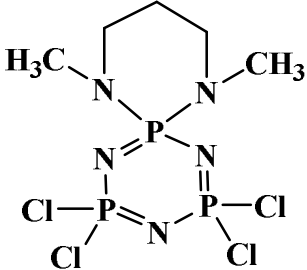
- Sentezlenen yeni nesil bileşikler literatüre kazandırılmış ve ileri çalışmalar için öncülük etmeleri amaçlanmıştır. Bu bileşiklerin etkili antioksidan ve sitotoksik aktivitelerini gösteren *in vitro* kanıtlar, potansiyel ilaç adayı ajanların geliştirilmesi için önemli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler **Tablo 8.6**'da verilmiştir.

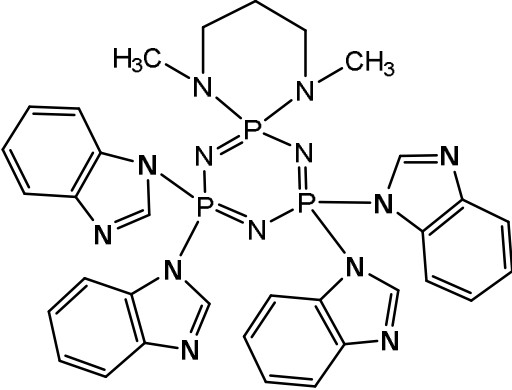
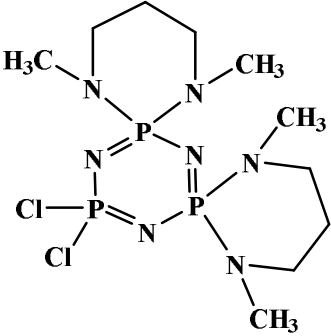
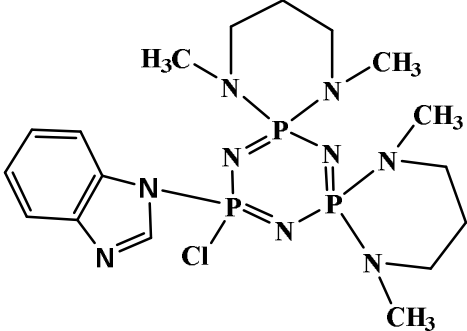
Tablo 8.6: Tez çalışmasında sentezlenen ve yapısı aydınlatılan bileşikler.

BİLEŞİK NUMARASI	BİLEŞİK ŞEKLİ	FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ
1		Beyaz Kristal
2		Beyaz Kristal
3		Beyaz Kristal

Tablo 8.6: Devam.

4		Beyaz Kristal
5		Sarı renkli Yağsı
6		Sarı renkli Yağsı
7		Beyaz Kristal

Tablo 8.6: Devam.

8		Beyaz Kristal
9		Beyaz Kristal
10		Sarı Kristal

KAYNAKLAR

- [1] Allen, C. W., "Regio- and Stereochemical Control in Substitution Reactions of Cyclophosphazenes," *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 119–135.
- [2] Allcock, H. R., "Phosphorus - nitrogen compounds", *Stud. in Inorg. Chem.*, **1980**, 2, 219-276.
- [3] Çiftçi, G. Y., Şenkuytu, E., İncir, S. E., Yuksel, F., Ölçer, Z., Yıldırım, T., Kılıç, A., Uludağ, Y., "First paraben substituted cyclotetraphosphazene compounds and DNA interaction analysis with a new automated biosensor", *Biosens. Bioelectron.*, **2016**, 15, 331-338.
- [4] Bilge, S., Demiriz, S., Okumus, A., Kilic, Z., "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 13. Syntheses, crystal structures, spectroscopic, stereogenic, and anisochronic properties of novel spiro-ansa-spiro-, spiro-bino-spiro-, and spiro-crypta phosphazene derivatives", *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 8755-8767.
- [5] Liebig, J., "Nachtrag der Redaction", *Annalen der Chemie*, **1834**, 11, 139-150.
- [6] Vitaku, E., Smith, D. T., Njardarson, J. T., "Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals", *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 10257–10274.
- [7] Marinescu, M., Tudorache, D. G., Marton, G. I., Zalaru, C. M., Popa, M., Chifiriuc, M. C., Stavarache, C. E., Constantinescu, C., "Density functional theory molecular modeling, chemical synthesis, and antimicrobial behaviour of selected benzimidazole derivatives", *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1130, 463-471.
- [8] El-Nezhawy, A. O. H., Biuomy, A. R., Hassan, F. S., Ismaiel, A. K., Omar, H. A., "Design, synthesis and pharmacological evaluation of omeprazole-like agents with anti-inflammatory activity", *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 1661-1670.
- [9] Shaker, Y. M., Omar, M. A., Mahmoud, K., Elhallouty, S. M., El-Senousy, W. M., Ali, M. M., Mahmoud, A. E., Abdel-Halim, A. H., Soliman, S. M., El Diwani, H. I., "Synthesis, in vitro and in vivo antitumor and antiviral activity of novel 1-substituted benzimidazole derivatives", *J. Enzyme Inhib. and Med. Chem.*, **2015**, 30, 826-845.
- [10] Gladstone, J. H., Holmes, J. D., "On chlorophosphurett of nitrogen, and its products of decomposition", *J. Chem. Soc.*, **1864**, 225-237.
- [11] Wöhler, F., Kopp, H., Erlenmeyer, E., Volhard, J., "Justus Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie", *Neue Reihe.*, **1874**, 95.
- [12] Schenck, R., Römer, G., "Über die Phosphornitrilchloride und ihre Umsetzungen (I)", *Chemische Berichte*, **1924**, 57, 1343-1355.

- [13] Gladstone, J. H., Holmes, J. D., "On chlorophosphure of nitrogen, and its products of decomposition", *J. Chem. Soc.*, **1864**, 17, 225-237.
- [14] Stokes, H., "On the chloronitrides of phosphorus", *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 17, 275-291.
- [15] Gleria, M., De Jaeger, R., **(2004)**, "Phosphazenes: A worldwide insight", New York: Nova Science Publishers.
- [16] Allcock, H. R., Kugel, R. L., "Synthesis of High Polymeric Alkoxy- and Aryloxyphosphonitriles", *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4216-4217.
- [17] Allen, C. W., "Linear, cyclic and polymeric phosphazenes", *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 130, 137-173.
- [18] Naik, K. P. K., Sreeramulu, V., Ramya, E., Muralidharan, K., Rao, D. N., "Design and synthesis of hyperstructured molecules based on cyclophosphazene core for multiphoton absorption", *Mater. Chem. Phys.*, **2016**, 180, 38-45.
- [19] Wagner, A. J., Vos, A., "The Crystal Structure of Compounds with (N-P)_n Rings IV. The Stable Modification (T Form) of Tetrameric Phosphonitrilic Chloride, N₄P₄Cl₈", *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Crystallogr. and Crystal Chem.*, **1968**, 24, 707-713.
- [20] Chaplin, A. B., Harrison, J. A., Dyson, P. J., "Revisiting the Electronic Structure of Phosphazenes", *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 8407-8417.
- [21] Bartlett, S. W., Coles, S. J., Davies, D. B., Hursthouse, M. B., İbisoglu, H., Kilic, A., Shaw, R. A., Ün, İ., "Structural Investigations Of Phosphorus-Nitrogen Compounds. 7. Relationships Between Physical Properties, Electron Densities, Reaction Mechanisms and Hydrogen-Bonding Motifs of N₃P₃Cl(6-N)(N^hbut)N Derivatives", *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.*, **2006**, 62, 321-329.
- [22] Allcock, H. R., Arcus, R. A., Stroh, E. G., "X-ray Diffraction Analysis of the Structure of Poly (dichlorophosphazene)", *Macromolecules*, **1980**, 13, 919-928.
- [23] Breza, M., "The electronic structure of planar phosphazene rings", *Polyhedron*, **2000**, 19, 389-397.
- [24] Allcock, H. R., "Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry", *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 315-356.
- [25] Allcock, H., **(2014)**, "Phosphorus-Nitrogen Compounds: Cyclic Linear and High Polymeric Systems", 1st Edition, Saint Louis: Elsevier Science.
- [26] Deruiter, B., Winter, H., Wilting, T., Vandegrampel, J. C., "Controlled hydrolysis of hexachlorocyclotriphosphazene and related, sulfur-containing ring-systems", *J Chem Soc Dalton Trans*, **1984**, 6, 1027-1031.

- [27] Çiftçi, G. Y., Senkuytu, E., Durmus, M., Kiliç, A., "Nucleophilic substitution reactions of phenolphthalein with different substituted cyclotriphosphazene derivatives", *Polyhedron*, **2013**, 63, 60-67.
- [28] Besli, S., Balci, C. M., Dogan, S., Allen, C. W., "Regiochemical control in the substitution reactions of cyclotriphosphazene derivatives with secondary amines", *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 12066-12077.
- [29] Das, S. K., Keat, R., Shaw, R. A., Smith, B. C., "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 16. The reactions of hexachlorocyclotriphosphazatriene with t-butylamine", *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5032-5036.
- [30] Shaw, R. A., Fitzsimmons, B. W., Smith, B. C., "The Phosphazenes (Phosphonitrilic Compounds)", *Chem. Rev.*, **1962**, 62, 247-281.
- [31] Shaw, R. A., "The Reactions of Halogenocyclophosphazenes with Nitrogenous Bases," *Zeitschrift für Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.*, **1976**, 81b, 641-667.
- [32] Uslu, A., Coles, S. J., Davies, D. B., Esen, M., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., "Effect of gem 2,2'-disubstitution and base in the formation of spiro- and ansa-1,3-propandioxy derivatives of cyclotriphosphazenes", *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, 363, 3506-3515.
- [33] Balci, C. M., Palabıyık, D., Bešli, S., "Amino alcohol based cyclotriphosphazenes: Effects of chain length and base factor on product diversity", *Inorg. Chim. Acta*, **2021**, 527, 120577.
- [34] Allen, C. W., "Cyclophosphazenes and Heterocyclophosphazenes", *The Chem. of Inorg. Homo And Heterocycl.*, **1987**, 2, 501-616.
- [35] Suhaeri, M., Kim, Y. M., Yunarti, R. T., Song, S. C., "Thermoresponsive and Suspension Forming Cyclotriphosphazene Conjugate for Delivery Vehicle of Antitumor Drug Camptothecin", *J. Drug Delivery Sci. and Technol.*, **2020**, 102049.
- [36] Elmas, G., Binici, A., Yakut, M., Okumuş, A., Kılıç, Z., Coşut, B., Hökelek, T., Çerçi, N. A., Açıık, L., "Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 64. Comparative Reactions of Spiro and Ansa (N/O) Cyclotetraphosphazenes with Bulky (4-Fluorobenzyl) N/N and N/O Donor Type Bidentate Reagents: structure, Stereogenic Properties and Cytotoxic Activity Studies", *New J. Chem.*, **2022**, 46, 16096-16113.
- [37] Sönmez, E. B., Ün, Ş. Ş., Balci, C. M., Arslan, N., Atilla, D., Şeker, M. G., İbişoğlu, H., "New cyclotriphosphazenes with butylated oxyanisole motif; synthesis, characterization and biological properties", *Inorg. Chim. Acta*, **2024**, 563, 121936.
- [38] İbişoğlu, H., Erdemir, E., Atilla, D., Ün, Ş. Ş., Topçu, S., Şeker, M. G., "Synthesis, characterization and antimicrobial properties of cyclotriphosphazenes bearing benzimidazolyl rings", *Inorg. Chim. Acta*, **2020**, 509, 119679.
- [39] Okumuş, A., Elmas, G., Kılıç, Z., Gönder, L. Y., Açıık, L., "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 67. The reactions of Mono/bis (4-fluorobenzyl)spiro(N/N)cyclotriphosphazenes with sodium(3-amino-1-propanoxide):

investigation of spectral properties, DNA-cleavage and antimicrobial activities", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.*, **2022**, 198, 272-282.

- [40] Xue, Y., Li, M., Jin, X., Zheng, C., Piao, H., "Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents", *J. Enzyme Inhib. and Med. Chem.*, **2021**, 36, 296-307.
- [41] Yıldırım, T., Bilgin, K., Çiftçi, G. Y., Eçik, E. T., Şenkuytu, E., Uludağ, Y., Tomak, L., Kılıç, A., "Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anti-cancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 52, 213-220.
- [42] Wang, L., Yang, Y. X., Shi, X., Mignani, S., Caminade, A. M., Majoral, J. P., "Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances", *J. Mater. Chem. B.*, **2018**, 6, 884-895.
- [43] Koran, K., Tekin, Ç., Biryani, F., Tekin, S., Sandal, S., Görgülü, A. O., "Synthesis, structural and thermal characterizations, dielectric properties and in vitro cytotoxic activities of new 2,2,4,4-tetra(4'-oxy-substituted-chalcone)-6,6-diphenylcyclotriphosphazene derivatives", *Med. Chem. Res.*, **2017**, 26, 962-974.
- [44] Doğan, H., Bahar, M. R., Çalışkan, E., Tekin, S., Uslu, H., Akman, F., Koran, K., Sandal, S., Görgülü, A. O., "Synthesis and spectroscopic characterizations of hexakis [(1-(4'-oxyphenyl)-3-(substituted-phenyl) prop-2-en-1-one)] cyclotriphosphazenes: Their in vitro cytotoxic activity, theoretical analysis and molecular docking studies", *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2022**, 40, 3258-3272.
- [45] Akbaş, H., Şenocak, A., Kılıç, Z., Erden, T. S., Bilgin, S., Yıldırım, A. K., Hökelek, T., "Bis(2-furanylmethyl)monospiro(N/N)cyclotriphosphazenes: synthesis, structural characterization, antiproliferative, and antimigratory activity studies", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.*, **2023**, 198, 1040-1049.
- [46] Binici, A., Elmas, G., Okumuş, A., Erden, S. T., Hökelek, T., Açık, L., Şeker, B. N., Kılıç, Z., "Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 58. syntheses, Structural Characterizations and Biological Activities of 4-Fluorobenzyl Spiro(N/O) Cyclotriphosphazene Derivatives", *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2021**, 41, 298-318.
- [47] Koran, K., Ozkaya, A., Ozen, F., Cil, E., Arslan, M., "Synthesis, characterization, and biological evaluation of new oxime-phosphazenes", *Res. Chem. Intermed.*, **2013**, 39, 1109-1124.
- [48] Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Coşut, B., Kılıç, Z., Sabah, B. N., Açık, L., Mergen, H., Hökelek, T., "Phosphorus-nitrogen compounds: Part 69-Unsymmetrical dispiro(N/N)cyclotriphosphazenes containing different pendant arms: syntheses, characterization, stereoisomerism, photophysical and bioactivity studies", *Res. Chem. Intermed.*, **2023**, 49, 2071-2098.
- [49] Onder, A., Ozay, H., "Synthesis and characterization of biodegradable and antioxidant phosphazene-tannic acid nanospheres and their utilization as drug carrier material", *Mater. Sci. Eng. C*, **2021**, 120, 111723.

- [50] Brandt, K., Kruszynski, R., Bartczak, T. J., Czomperlik, I. P., "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*, **2001**, 322,138-144.
- [51] Song, S. C., Lee, S. B., Lee, B. H., Ha, H. W., Lee, K. T., Sohn, Y. S., "Synthesis and antitumor activity of novel thermosensitive platinum(II)-cyclotriphosphazene conjugates", *J. Controlled Release*, **2003**, 90, 303-311.
- [52] Yang, G., Wu, W. H., Wang, Y. H., Jiao, Y. H., Lu, L. Y., Qu, H. Q., Qin, X. Y., "Synthesis of a novel phosphazene-based flame retardant with active amine groups and its application in reducing the fire hazard of Epoxy Resin", *J. Hazard. Mater.*, **2019**, 366, 78-87.
- [53] Zhou, F., Xi, W., Qian, L., Wang, J., Qiu, Y., Chen, Y., "Hexaphenoxy cyclotriphosphazene/boron nitride high-efficiency charring system enhancing the flame retardancy and thermal conductivity of polycarbonate", *Polym. Degrad. Stab.*, **2024**, 219, 110601.
- [54] Yunxian, Y., Qi, Z., Yiwen, H., Xuke, L., Laia, H., Dezhi, Z., Guangyan, H., "Preparation of a cyclotriphosphazene microsphere bearing a phosphaphenanthrene structure towards fire-safety and mechanical enhancement for epoxy and its aramid fiber composite", *Mater. Adv.*, **2024**, 5, 2860-2871.
- [55] Li, Y., An, Y., Tian, Y., Wei, C., Xiong, S., Feng, J., "High-safety and high-voltage lithium metal batteries enabled by a nonflammable ether-based electrolyte with phosphazene as a cosolvent", *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13, 10141.
- [56] Yeşilot, S., Küçükköylü, S., Demir, E., Cakan, R. D., "Phosphazene based star-branched polymeric cathode materials via inverse vulcanization of sulfur for lithium–sulfur batteries", *Polym. Chem.*, **2020**, 11, 4124.
- [57] Akbaş, H., Karadağ, A., Destegül, A., Çakırlar, Ç., Yerli, Y., Tekin, K. C., Malayoğlu, U., Kılıç, Z., "Synthesis, and spectroscopic, thermal and dielectric properties of phosphazene based ionic liquids: OFET application and tribological behavior", *N. J. Chem.*, **2019**, 43, 2098-2110.
- [58] Usri, S. N. K., Jamain, Z., Makmud, M. Z. H., "A Review on Synthesis, Structural, Flame Retardancy and Dielectric Properties of Hexasubstituted Cyclotriphosphazene", *Polymers*, **2021**, 13, 2916.
- [59] Debus, H., "Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal," *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1858**, 107, 199–208.
- [60] Sivakumar, R., Pradeepchandran, R., Jayaveera, K. N., Kumarnallasivan, P., Vijaianand, P. R., Venkatnarayanan, R., "Benzimidazole: an attractive pharmacophore in medicinal chemistry", *Int. J. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 19–31.
- [61] Salahuddin, M., Mazumder, A. S., "Benzimidazoles: A biologically active compounds", *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, 157-173.

- [62] Wright, J. B., "The Chemistry of the Benzimidazoles", *Chem.Rev.*, **1951**,48, 397–541.
- [63] Phillips, M. A., "The formation of 2-substituted benziminazoles", *J. Chem. Soc.*, **1928**, 2393-2399.
- [64] Deswal, L., Verma, V., Kumar, D., Deswal, Y., Kumar, A., Kumar, R., Parshad, M., Bhatia, M., "Synthesis, antimicrobial and α -glucosidase inhibition of new benzimidazole-1,2,3-triazole-indoline derivatives: A combined experimental and computational venture", *Chem. Pap.*, **2022**, 76, 7607–7622.
- [65] Zalaru, C., Dumitrascu, F., Draghici, C., Tarcomnicu, I., Marinescu, M., Nitulescu, G. M., Tatia, R., Moldovan, L., Popa, M., Chifiriuc, M. C., "New Pyrazolo-Benzimidazole Mannich Bases with Antimicrobial and Antibiofilm Activities", *Antibiotics*, **2022**, 11, 1094.
- [66] Paul, S. R., Saha, P., Rahman, F. I., Dhar, S., Rahman, S. M. A., "Preferential synthesis and pharmacological evaluation of mono- and di-substituted benzimidazole derivatives", *Chem. Select*, **2022**, 7.
- [67] Brishty, S. R., Saha, P., Mahmud, Z. A., Rahman, S. A., "Synthesis and evaluation of analgesic and antioxidant activities of substituted benzimidazole derivatives", *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.*, **2020**, 19, 37-46.
- [68] Ananta, M. F., Saha, P., Rahman, F. I., Spriha, S. E., Chowdhury, A. K. A., Abdurrahman, S. M., "Design, synthesis and computational study of benzimidazole derivatives as potential anti-SARS-CoV-2 agents", *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1306, 137940.
- [69] Yamani, A., Zdzalik-Bielecka, D., Lipner, J., Stańczak, A., Piórkowska, N., Stańczak, P. S., "Discovery and Optimization of Novel Pyrazole-Benzimidazole CPL304110, as a Potent and Selective Inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptors FGFR (1-3)", *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 210.
- [70] Kızılyıldırım, S., Sucu, B., Akkoç, S., Köksal, F., "Benzimidazol Çekirdeği İçeren Bazı Bileşiklerin M. tuberculosis H37Rv Suşuna Karşı Antitüberküloz Aktivitesinin İncelenmesi", *J. Health Sci.*, **2023**, 14, 29-33.
- [71] Alzahrani, S. A. S., Nazreen, S., Elhenawy, A. A., Neamatallah, T., Mahboob, M., "Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of New Benzimidazole-1,2,3-Triazole Hybrids as Antibacterial and Antitumor Agents", *Polycyclic Aromat. Compd.*, **2023**, 43, 3380-3391.
- [72] Debruyne, F. J., et. al., "Liarozole—a novel treatment approach for advanced prostate cancer: results of a large randomized trial versus cyproterone acetate", *Urology*, **1998**, 52, 72-81.
- [73] Balfour, J. A. B., Goa, K. L., "Bendamustine", *Drugs*, **2001**, 61, 631–638.
- [74] Rony, R. G., Rimisha, T., Davice, A., Mathew, M. S., "Veliparib for the treatment of solid malignancies", *J. Oncology Pharm. Pract.*, **2022**, 28, 924-934.

- [75] Rai, R., Deval, J., "New opportunities in anti-hepatitis C virus drug discovery: Targeting NS4B", *Antiviral Research*, **2011**, 90, 93-101.
- [76] Iso, T., Suzuki, K., Murata, Y., et al., "Lack of in vivo mutagenicity of carbendazim in the liver and glandular stomach of MutaMice", *Genes and Environ.*, **2024**, 46.
- [77] Wu, Y. C., You, J. Y., Jiang, K., Wu, H. Q., Xiong, J. F., Wang, Z. Y., "Novel Benzimidazole-Based Ratiometric Fluorescent Probes for Acidic pH", *Dyes Pigm.*, **2018**, 149, 1–7.
- [78] İbisoglu, H., Erdemir, E., Atilla, D., Zorlu, Y., Şenkuytu, E., "Synthesis, characterization and photophysical properties of cyclotriphosphazenes including heterocyclic rings", *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, 498, 119- 120.
- [79] Cheng, J., Wang, J., Yang, S., Zhang, Q., Huo, S., Zhang, Q., Hu, Y., Ding, G., "Benzimidazolyl-substituted cyclotriphosphazene derivative as latent flame-retardant curing agent for one-component epoxy resin system with excellent comprehensive performance", *Composites Part B: Engineering*, **2019**, 177, 107440.
- [80] Uslu, A., Tümay, S., Şenocak, A., Yüksel, F., Yeşilot, S., "Imidazole/benzimidazole-modified cyclotriphosphazenes as highly selective fluorescent probes for Cu²⁺: synthesis, configurational isomers, and crystal structures", *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 9140.
- [81] Pendar, A., Duyar, C., Zorlu, Y., Davarcı, D., "Ag(I) and Hg(II) Coordination Polymers Decorated from Fully Benzimidazole Substituted Cyclotriphosphazene Ligand and Adsorption Behaviour Against Methylene Blue", *J.Inorg.Organomet. Polym.*, **2024**.
- [82] Sönmez, E. B., Ün, Ş. Ş., Balcı, C. M., Arslan, N., Atilla, D., Şeker, M. G., İbişoğlu, H., "New cyclotriphosphazenes with butylated oxyanisole motif; synthesis, characterization and biological properties", *Inorg. Chim. Acta*, **2024**, 563, 121936.
- [83] İbişoğlu, H., Erdemir, E., Atilla, D., Ün, Ş. Ş., Topçu, S., Şeker, M. G., "Synthesis, characterization and antimicrobial properties of cyclotriphosphazenes bearing benzimidazolyl rings", *Inorg. Chim. Acta*, **2020**, 509, 119679.
- [84] Refaat, H. M., El-Din, D. A. N., "Chemical and biological evaluation of moxifloxacin-benzimidazole mixed ligands complexes: Anti-cancer and anti-oxidant activities", *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1163, 103-113.
- [85] Manjuraj, T., Krishnamurthy, G., Bodke, Y. D., Naik, H. S. B., Kumar, H. S. A., "Synthesis, XRD, thermal, spectroscopic studies and biological evaluation of Co(II), Ni(II) Cu(II) metal complexes derived from 2-benzimidazole", *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1171, 481-487.
- [86] İşcan, Ö., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açık, L., Özbeden, P., Hökelek, T., "Synthesis and spectroscopic properties of (N/O) mono and dispirocyclotriphosphazene derivatives with benzyl pendant arms: study of biological activity", *Turkish J. Chem.*, **2020**, 44.

- [87] Gullapelli, K., Ravichandar, M., Srinivas, B., Gouthami, D., Gullapelli, S., " Design and synthesis of novel benzimidazoles containing 1,2,3-triazolesas in vitro, anticancer and anti-oxidant agents", *Res. J. Chem. Environ.*, **2021**, 25.
- [88] Uslu, A., Coles, S. J., Davies, D. B., Esen, M., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., "Effect of gem 2,2'-disubstitution and base in the formation of spiro- and ansa-1,3-propandioxy derivatives of cyclotriphosphazenes", *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, 363, 3506-3515.
- [89] Çiftçi, G. Y., Eçik, E. T., Yıldırım, T., Bilgin, K., Şenkuytu, E., Yuksel, F., Uludağ, Y., Kılıç, A., "Synthesis and characterization of new cyclotriphosphazene compounds", *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1454-1461.

ÖZGEÇMİŞ

Havva İLBEY TÜRKEN,Boğaziçi Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2021 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ danışmanlığında Yüksek Lisans eğitime başladı. Halen bir devlet okulunda öğretmen olarak çalışmaktadır.

TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA SUNULAN BİLDİRİLER

İlbey Türken H., Kitmür İ., Yenilmez Çiftçi G., (2023), "Synthesis of 2-(methylthio)benzimidazole Substituted Cyclotriphosphazene Derivatives", International Marmara Sciences Congress, 26, Kocaeli, Türkiye, 15-16 December.

İlbey Türken H., Kitmür İ., Batı Ay E., Mesci S., Şenkuytu E., Yıldırım T., Yenilmez Çiftçi G., (2023), "Synthesis of Benzimidazole Substituted Cyclotriphosphazene Derivatives and Investigation of Their Antioxidant Activities", Marmara International Marmara Sciences Congress, 25, Kocaeli, Türkiye, 15-16 December.