T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SPİRO TÜREVİ SİKLOTRİFOSFAZEN BİLEŞİKLERİ İLE ANTRAKİNONLARIN REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

NAGİHAN BAYIK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2020

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SPİRO TÜREVİ SİKLOTRİFOSFAZEN BİLEŞİKLERİ İLE ANTRAKİNONLARIN REAKSİYONLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

NAGİHAN BAYIK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

GEBZE
2020

T.R.

GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

THE REACTIONS OF ANTHRAQUINONES WITH SPIRO DERIVATIVE CYCLOTRIPHOSPHAZENE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY PROPERTIES

NAGİHAN BAYIK

A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. GÖNÜL YENİLMEZ ÇİFTÇİ

GEBZE

2020

GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	**YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19/12/2019 tarih ve 2019/55 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 08/01/2020 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Nagihan BAYIK' ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK 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 Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

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

ÖZET

Kanser, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Anti-kanser ilaçlarının kullanılması, kanser tedavisinde etkili yöntemlerden biridir. Birçok kanser türünün mevcut olması yeni kanser önleyici ajanların araştırılmasını gerektirmektedir.

Siklofosfazenler, $–N=PX_2–$ birimlerinin tekrarlandığı, kısmen delokalize olan halka yapılı sağlam inorganik heterosiklik sistemlerdir. Siklotrifosfazen halkası, biyolojik olarak aktif grupların bir araya getirilmelerini sağlamakta ve bir bileşiğin yaptığı etkiyi arttırmak için iyi bir platform sunmaktadır. Antrakinonlar, kinon ailesinin önemli üyeleridir. Antrakinon ve türevlerinin, tıbbi uygulamalar için potansiyeli olan yeni biyolojik aktif ve biyouyumlu moleküller geliştirmek için araştırılan önemli bileşikler arasında yer almaktadır.

Bu tez çalışmasında, siklotrifosfazen ve siklotrifosfazenin spiro türevleri ile antrakinon türevlerini aynı platformda buluşturarak, yeni nesil antrakinon türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin sentezlenmesi ve potansiyel antikanserojen etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, hekzaklorosiklotrifosfazen ile N,N'-dimetil-1,3-propandiaminin reaksiyonundan monospiro ve dispiro siklotrifosfazen bileşikleri (1-2) elde edildi. 1 Bileşiğinin, sırasıyla 2-hidroksiantrakinon, 2-aminoantrakinon ve 2-(hidroksimetil)antrakinon bileşikleri ile; 2 bileşiğinin, 2-hidroksiantrakinon bileşiği ile reaksiyonlarından antrakinon bağlı spiro siklotrifosfazen türevi bileşikler (3-8) elde edildi. Ayrıca hekzaklorosiklotrifosfazen ile 2-hidroksiantrakinon reaksiyonları da gerçekleştirilerek bileşik 9 elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin (1-9) yapıları kütle, ^{31}P ve ^{1}H NMR, FT-IR spektroskopi teknikleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin (1,2,4,7-9), MCF-7 (insan meme adenokarsinoma), MCF-12A (insan normal meme epiteli) ve DLD-1 (Dukes' Type C, kolorektal adenokarsinoma) hücre hatlarında biyolojik aktiviteleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Siklotrifosfazen, Antrakinon, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, MCF-7, MCF-12A, DLD-1, Biyolojik Aktivite.

SUMMARY

Cancer is the second leading cause of death worldwide. The use of anti-cancer drugs is one of the effective methods in cancer treatment. The presence of many types of cancer requires the search for new anti-cancer agents.

Cyclophosphazenes are robust inorganic heterocyclic systems with a partially delocalized ring structure in which the $–N=PX_2–$ units repeat. The cyclotriphosphazene ring provides to be brought together of biologically active groups and presents a good platform for enhancing the effect of a compound. Anthraquinones are important members of the quinone family. Anthraquinone and its derivatives are among the important compounds that have been researched to develop new biologically active and biocompatible molecules with potential for medical applications.

In this thesis study, it is aimed to bring cyclotriphosphazene and its spiro derivatives with anthraquinone derivatives on the same platform, to synthesize new generation anthraquinone-bound cyclotriphosphazene compounds and to investigate their potential anticancer effects.

In this study, monospiro and dispiro cyclotriphosphazene compounds (1-2) were obtained from the reaction of hexachlorocyclotriphosphazene with N,N'-dimethyl-1,3-propanediamine. Anthraquinone-bound spiro cyclotriphosphazene compounds (3-8) were obtained from the reactions of compound 1 with respectively; 2-hydroxyanthraquinone, 2-aminoantraquinone, 2-(hydroxymethyl)anthraquinone compounds and compound 2 with 2-hydroxyanthraquinone. Also, the reaction of the hexachlorocyclotriphosphazene with the 2-hydroxyanthraquinone compound were yielded compound 9. The structures of the synthesized compounds (1-9) were illuminated by mass, ^{31}P and ^{1}H NMR, FT-IR spectroscopy techniques. Biological activities of the synthesized compounds (1,2,4,7-9) were investigated in MCF-7 (human breast adenocarcinoma), MCF-12A (human normal breast epithelium) and DLD-1 (Dukes' Type C, colorectal adenocarcinoma) cell lines.

Keywords: Cyclotriphosphazene, Anthraquinone, N, N'-dimethyl-1,3-propanediamine, MCF-7, MCF-12A, DLD-1, Biological Activity.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden tezimin son aşamasına kadar her türlü bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan, hoşgörüsü, sabrı ve her daim güler yüzüyle bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ' ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sürecinde bilgi ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK' e ve Öğretim Görevlisi Dr. Elif ŞENKUYTU' ya; GTÜ Kimya Bölümü öğretim üyeleri hocalarımıza, analizlerimizi gerçekleştiren uzmanlara, diğer laboratuvarda çalışan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Lisansüstü eğitim ve öğretim hayatımda kazandığım değerli arkadaşım Yüksek Kimya Öğretmeni Nadide AKBAŞ' a teşekkür ederim. Laboratuvarda ve laboratuvar dışında da yol arkadaşlığı yaptığımız proje asistanı Gizem DEMİR' e teşekkür ederim.

Biyolojik aktivite çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, katkılarından dolayı Amasya Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuba YILDIRIM ve AUMAULAB laboratuvar ekibine, Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Asuman DEMİROĞLU ZERGEROĞLU ve laboratuvarına teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimime başlamam için beni cesaretlendiren kıymetli danışman hocam ile de tanışmama vesile olan değerli arkadaşım Yüksek Kimyager Zeynep CEBESOY' a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi manevi her zaman yanımda olan, ilgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve ağabeylerime en içten minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

117Z163 Numaralı ''Yeni nesil antrakinon türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin sentezi, yapı karakterizasyonu ve kanser hücreleri üzerine olası etkilerinin incelenmesi'' başlıklı proje kapsamında tez çalışmalarımı maddi olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Fosfazenler	3
2.1.1. Siklotrifosfazenlerin (Trimer) Özellikleri	4
2.1.2. Siklotrifosfazenin Elektronik Yapısı	6
2.1.3. Siklotrifosfazenlerin Stereokimyası	8
2.1.4. Siklotrifosfazenlerin Amin Grubu İçeren Nükleofiller ile Reaksiyonu	9
2.1.5. Siklotrifosfazenlerin Hidroksil Grubu İçeren Nükleofiller ile Reaksiyonu	10
2.1.6. Siklofosfazen Türevlerinin Potansiyel Uygulama Alanları	11
2.2. Antrakinonlar ve Fiziksel Özellikleri	11
2.2.1. Doğal Antrakinonlar	12
2.2.2. Sentetik Antrakinonlar	13
2.2.2.1. Antrakinon Sentezinde Kullanılan Yöntemler	15
2.2.2.1.1. Antrasenin Yükseltgenmesi ile	15
2.2.2.1.2. Friedel-Crafts Reaksiyonları ile	15
2.2.2.1.3. Diels-Alder Reaksiyonu ile	15
2.2.2.1.4. Stiren Prosesi ile	16
2.2.3. Yarı Sentetik Antrakinonlar	16
2.2.4. Antrakinon Türevlerinin Potansiyel Uygulama Alanları	18

2.3. Kanser 20
2.3.1. Meme Kanseri 21
2.3.2. Kolon Kanseri 21
3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR 22
3.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in Reaksiyonları 22
3.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen ile Antrakinonların Reaksiyonları 23
4. MATERYAL VE YÖNTEM 24
4.1. Kullanılan Kimyasallar 24
4.2. Kullanılan Cihazlar 25
5. DENEYSEL BÖLÜM 27
5.1. Genel İşlemler 27
5.1.1. Trimer (Hekzaklorosiklotrifosfazen)'in Saflaştırılması 27
5.1.2. Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması 27
5.2. Deneyler 28
5.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:2) Reaksiyonu 28
5.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:4) Reaksiyonu 29
5.2.3. Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:0.5) Reaksiyonu 30
5.2.4. Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:4) Reaksiyonu 31
5.2.5. Bileşik 1 ile 2-Aminoantrakinon'un (1:4) Reaksiyonu 32
5.2.6. Bileşik 1 ile 2-(Hidroksimetil)antrakinon'un (1:6) Reaksiyonu 33
5.2.7. Bileşik 2 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:2.5) Reaksiyonu 34
5.2.8. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:6) Reaksiyonu 35
6. DENEYSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 36
6.1. Bileşik 1'e Ait Yapı Analizi 36
6.2. Bileşik 2'e Ait Yapı Analizi 40
6.3. Bileşik 3'e Ait Yapı Analizi 44
6.4. Bileşik 4'e Ait Yapı Analizi 48
6.5. Bileşik 5'e Ait Yapı Analizi 52
6.6. Bileşik 6'ya Ait Yapı Analizi 56

6.7. Bileşik 7'e Ait Yapı Analizi 60
6.8. Bileşik 8'e Ait Yapı Analizi 64
6.9. Bileşik 9'a Ait Yapı Analizi 68
7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI 71
7.1. Hücre Kültürü 71
7.2. Bileşiklerin Hazırlanması 71
7.3. MTT Yöntem ve Analizi 72
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 73

KAYNAKLAR 83
ÖZGEÇMİŞ 91
EKLER 92

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
^{1}H	:	Hidrojen atomunun kütle numarası 1 olan izotopu.
^{31}P	:	Fosfor atomunun kütle numarası 31 olan izotopu.
^{13}C	:	Karbon atomunun kütle numarası 13 olan izotopu.
$CDCl_3$	:	Döterokloroform.
D_2O	:	Ağır Su.
DCM	:	Diklorometan.
$CHCl_3$	:	Kloroform.
MALDI-TOF	:	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi.
NaH	:	Sodyum Hidrür.
Et_3N	:	Trietilamin.
Cs_2CO_3	:	Sezyum Karbonat.
Na_2SO_4	:	Sodyum Sülfat.
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans.
THF	:	Tetrahidrofuran.
TLC	:	İnce Tabaka Kromotografisi.
FT-IR	:	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy).
Rf	:	Alıkonma Faktörü.
E.N	:	Erime noktası.
K	:	Kelvin (sıcaklık birimi).
DMSO	:	Dimetilsülfoksit.
MTT	:	3-4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromit.
MCF-7	:	İnsan Meme Adenokarsinoma.
MCF12A	:	İnsan Meme Epiteli.
DLD-1	:	Dukes' Type C, Kolorektal Adenokarsinoma.
EMEM	:	Eagle's Minimum Essential Medium.
DMEM	:	Dulbecco's Modified Eagle Medium.
RPMI1640	:	Roswell Park Memorial Institute.

FBS	:	Fetal Sığır Serumu.
PBS	:	Fosfatla Tamponlanmış Tuz Çözeltisi.
IC_{50}	:	Hücre Canlılığını %50 Baskılayıcı Konsantrasyon.
µM	:	Mikromolar.
Trimer	:	Hekzaklorosiklotrifosfazen.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No: **Sayfa**

2.1: Klorofosfazenlerin sentezi. 3

2.2: Fosfazen bileşikleri i) düz zincirli ii) hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) iii) oktaklorosiklotetrafosfazen (tetramer) iv) polimerik yapı. 4

2.3: Trimerin X-ışını kırınımı yöntemiyle çözümlenmiş üç boyutlu moleküler yapısı. 5

2.4: Üç merkezli P-N-P sistemi ve ada modeli. 6

2.5: Trimerin rezonans yapıları. 7

2.6: Trimerin, difonksiyonlu reaktifler ile oluşturdukları ürünler. 7

2.7: Siklotrifosfazenin stereokimyası. 8

2.8: Trimerin i) geminal sübstitüsyonu ii) non-geminal sübstitüsyonu. 8

2.9: Siklotrifosfazenlerin aminler ile s_n^1(p) tipi reaksiyon mekanizması. 9

2.10: Siklotrifosfazenlerin aminler ile S_N^2(P) tipi reaksiyon mekanizması. 9

2.11: S_N^2(P) Mekanizmasında i) nükleofilin fosfora saldırısı ii) nükleofilik saldırı sonucunda oluşan inversiyon. 10

2.12: Siklofosfazenlerin i) alkollerle ii) sodyum alkolatlarla reaksiyonları. 10

2.13: Antrakinon çekirdeği ve ıupac numaralandırma sistemi. 11

2.14: Pentasiklik bileşik. 13

2.15: Brasilquinolone C bileşiği. 13

2.16: 1-Hidroksi-3-[3-(dimetilamino)-propoksi]-9,10-antrakinon bileşiği. 14

2.17: 1-(Piperidin-1-il)-9,10-antrakinon bileşiği. 14

2.18: Antrasenin yükseltgenmesi ile antrakinon sentezi. 15

2.19: Friedel-Crafts reaksiyonuyla antrakinon sentezi. 15

2.20: Diels-Alder reaksiyonuyla antrakinon sentezi. 16

2.21: Stiren prosesiyle antrakinon sentezi. 16

2.22: Emodin ve krisoptanol yapısı. 17

2.23: Rhein ve 1,8-Dihidroksi-3-(2’-kloro-asetamido)antrakinon yapısı. 17

2.24: Bazı antrakinon temelli boyalar. 18

2.25: Alkil antrakinon prosesi ile hidrojen peroksit üretimi. 19

2.26: Antrakinonun elektrokimyasal mekanizması. 19

3.1: Antrakinon birimi içeren aziridin ve taç eter türevi siklotrifosfazen bileşikleri. 23

Şekil No: **Sayfa**

5.1: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu. 28

5.2: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu. 29

5.3: Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu. 30

5.4: Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:4) reaksiyonu. 31

5.5: Bileşik 1 ile 2-Aminoantrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu. 32

5.6: Bileşik 1 ile 2-(Hidroksimetil)antrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu. 33

5.7: Bileşik 2 ile 2-Hidroksiantrakinon'un reaksiyonu. 34

5.8: Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile 2-Hidroksiantrakinon'un reaksiyonu. 35

6.1: Bileşik 1'in yapısı. 36

6.2: 1 Bileşiğinin kütle spektrumu. 36

6.3: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 37

6.4: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 37

6.5: 1 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 38

6.6: 1 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu. 38

6.7: 1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 39

6.8: Bileşik 2'nin yapısı. 40

6.9: 2 Bileşiğinin kütle spektrumu. 40

6.10: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 41

6.11: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 41

6.12: 2 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 42

6.13: 2 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu. 43

6.14: 2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 43

6.15: Bileşik 3'ün yapısı. 44

6.16: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu. 44

6.17: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 45

6.18: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 46

6.19: 3 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 47

6.20: 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 47

6.21: Bileşik 4'ün yapısı. 48

6.22: 4 Bileşiğinin kütle spektrumu. 48

6.23: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 49

6.24: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 49

Şekil No: **Sayfa**

6.25: 4 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 50
6.26: 4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 51
6.27: Bileşik 5'in yapısı. 52
6.28: 5 Bileşiğinin kütle spektrumu. 52
6.29: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 53
6.30: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 53
6.31: 5 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 54
6.32: 5 Bileşiğinin d_2o ile değişimi sonucu elde edilen ^{1}H NMR spektrumu. 55
6.33: 5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 55
6.34: Bileşik 6'nın yapısı. 56
6.35: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu. 56
6.36: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR Spektrumu. 57
6.37: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 57
6.38: 6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 58
6.39: 6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 59
6.40: Bileşik 7'nin yapısı. 60
6.41: 7 Bileşiğinin kütle spektrumu. 60
6.42: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 61
6.43: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 61
6.44: 7 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 62
6.45: 7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 63
6.46: Bileşik 8'in yapısı. 64
6.47: 8 Bileşiğinin kütle spektrumu. 64
6.48: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 65
6.49: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu. 65
6.50: 8 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 66
6.51: 8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 67
6.52: Bileşik 9'un yapısı. 68
6.53: 9 Bileşiğinin kütle spektrumu. 68
6.54: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu. 69
6.55: 6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu. 69
6.56: 9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu. 70

Şekil No: **Sayfa**

8.1: a) Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-Hidroksiantrakinon, 2 ve 7 bileşiklerinin MCF-7 hücre hattındaki IC_{50} değerlerine ait grafik. b) 7 Bileşiğinin MCF-7 ve MCF-12A hücre hatlarındaki IC_{50} değerlerine ait grafik. 80

8.2: Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-Hidroksiantrakinon, 2 ve 8 bileşiklerinin DLD-1 hücre hattındaki IC_{50} değerlerine ait grafik. 81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:		Sayfa
2.1:	Trimerin bazı fiziksel özellikleri.	4
2.2:	Antrakinonun bazı fiziksel özellikleri.	12
4.1:	Tez kapsamındaki deneyler için kullanılan kimyasal maddeler.	24
4.2:	Hücre çalışmalarında kullanılan kimyasallar.	25
4.3:	Bileşiklerin sentez ve karakterizasyonunda kullanılan cihazlar.	26
4.4:	Hücre çalışmalarında kullanılan cihazlar.	26
8.1:	Bileşiklerin MCF-7 hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.	74
8.2:	Bileşiklerin MCF-12A hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.	75
8.3:	Bileşiklerin DLD-1 hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.	77
8.4:	Hücre hatlarına ait IC_{50} değerleri.	78
8.5:	Tez kapsamında sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bileşikler.	81

1. GİRİŞ

Kanser hastalığı günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biridir ve tedavisi için cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi ve fotodinamik terapi gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. GLOBOCAN 2018 verilerine göre meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kanser ölümünün en önde gelen nedenidir. Kolon kanseri ise erkeklerde en yüksek orana sahip üçüncü kanser türüdür [1]. Anti-kanserojen ilaçlar geliştirilirken, DNA yıkımı yapacak, kontrolsüz bölünen hücreleri hızla öldürecek moleküller tasarlanmaya çalışılır. Anti-kanserojen özellik gösteren birçok yeni bileşik sentezlenmesine rağmen, bu bileşiklerin yan etkileri maalesef giderilememektedir. Bu sebeple, araştırmalar bu alanda hızla devam etmektedir ve minimum yan etkili, yeni ilaçların geliştirilmesi gereklidir.

Fosfazenler, inorganik kimyanın önemli bir sınıfını oluşturur. Bu grubun üyelerinden birisi olan siklotrifosfazen (hekzaklorosiklotrifosfazen, trimer, $N_3P_3Cl_6$), $–N=PX_2–$ birimlerinin birbirine ardışık olarak tekrarlandığı altı üyeli düzlemsel halka şeklinde bir yapıya sahiptir. Halkasında altı aktif klor atomuna sahip olan siklotrifosfazen, çok fonksiyonlu moleküler düzenlemeler için uygun inorganik platform olarak bilinir. Bu platform üzerindeki klor atomları farklı özelliklere sahip reaktiflerle kolayca yer değiştirebilir. Siklofosfazenler, klor atomları ile yer değiştiren sübstitüe gruplara bağlı olarak farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterebilirler [2-4].

Antrakinon ve türevleri, 9,10-dioksoantrasen içeren bir aromatik bileşik sınıfıdır [5]. Doğada glikozitleri halinde bulunur ve en çok ravent bitkisi kökünde, sinameki yaprağı ve tohumunda, barut ağacı, sinir otu, cehri ve aloe bitkilerinde bulunmaktadır [6]. Antrakinon türevlerinin, tıbbi uygulamalarda potansiyel yeni biyolojik aktif ve biyouyumlu moleküller geliştirmek için araştırılan önemli bileşikler arasında yer almaktadır. Antrakinon türevleri, antikanser, antimikrobiyal, antiviral ajanlar ve diğer biyolojik aktivitelerinden dolayı özel ilgi uyandırmıştır [7].

Bu çalışmada, siklotrifosfazen ve siklotrifosfazenin spiro türevleri ile antrakinon türevlerini aynı platformda buluşturularak, yeni nesil antrakinon türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin sentezlenmesi ve antikanserojen etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, antrakinon bileşikleri farmakolojik olarak önemli bileşik sınıfı olmaları, siklotrifosfazen bileşiklerinin ise klor atomları ile yer değiştirerek bağlanan gruplara göre farklı özellikler gösterebilmelerinden dolayı tercih edilmiştir.

Tez kapsamında, hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) ile difonksiyonlu reaktif olan N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucu monospiro (1) ve dispiro (2) yapısındaki siklotrifosfazen türevleri başlangıç bileşikleri olarak elde edildi. Monospiro (1) bileşiği ile 2-hidroksiantrakinon'un farklı mol oranlarındaki reaksiyonlarından sırasıyla 3 ve 4 bileşiği; 2-aminoantrakinon ile reaksiyonundan 5 bileşiği; 2-(hidroksimetil)antrakinon ile reaksiyonundan 6 bileşiği ele edildi. Dispiro (2) bileşiği ile 2-hidroksiantrakinon'un reaksiyonundan sırasıyla 7 ve 8 bileşikleri elde edildi. Ayrıca trimerin 2-hidroksiantrakinon ile reaksiyonundan 9 bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşikler (1-9) uygun yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra yapıları kütle (MALDI-TOF), ^{31}P, ^{1}H NMR ve FT-IR spektroskopisi teknikleri ile aydınlatıldı. Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon, 1, 2, 4, 7, 8 ve 9 bileşiklerinin MCF-7 (meme kanseri), MCF-12A (normal meme epiteli) ve DLD-1 (kolon kanseri) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi MTT (hücre canlılık) testi yöntemi ile araştırıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Fosfazenler

1834'te Rose, Wöhler ve Liebig'in birlikte yaptığı bir çalışmada fosforpentaklorür (PCl_5) ve amonyak (NH_3) arasındaki reaksiyon sonucunda azot, fosfor ve klor içeren kararlı bir kristal elde etmişlerdir. Ancak ortaya çıkan ürün için bir formül tahminde bulunmuşlar fakat yapısı aydınlatılamamıştır. Doğru ampirik formül, 1844 yılında Gerhardt ve Laurent tarafından $NPCl_2$ olarak açıklanmıştır. Daha sonra 1852'de Gladstone, Holmes ve Wichelhaus tarafından bileşiğin buhar yoğunluğunu ölçerek molekül formülünün aslında $(NPCl_2)_3$ olduğunu analiz etmişlerdir. 19. Yüzyılın son yıllarında $(NPCl_2)_3$ yapısının halkalı yapı olduğunu ilk kez N. Stokes önermiştir. Böylece fosfazen kimyasının temelleri atılmış ve hekzaklorosiklotrifosfazenin $(NPCl_2)_3$ yanında $(NPCl_2)_n$ serisinin diğer (n=4,5,6,7) üyelerini de tanımlanmıştır [8, 9].

1900'lü yıllardan günümüze kadar klorofosfazenler için birçok üretim prosesleri geliştirilmiş olsa da Schenck ve Römer'in geliştirdiği yöntemle klorofosfazenler yüksek verimle elde edilebilmektedir (Şekil2.1) [10].

$$nPCl_5 + nNH_4Cl \xrightarrow[120\text{-}150\ ^{o}C]{\text{diklorobenzen}} (PNCl_2)_n + 4n\ HCl$$

Şekil 2.1: Klorofosfazenlerin sentezi.

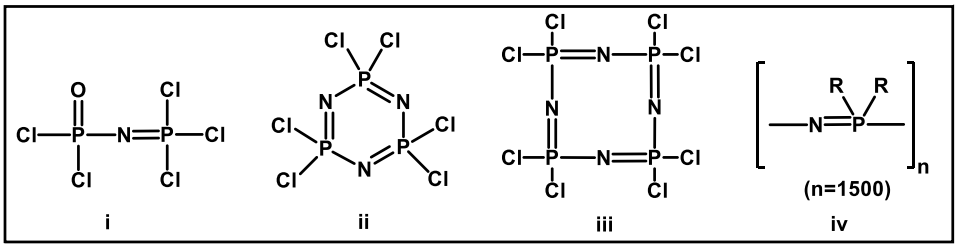
Bu yöntemle elde edilen ürünler, genel olarak halkalı siklotrifosfazen $(PNCl_2)_3$, siklotetrafosfazen $(PNCl_2)_4$ ve lineer $(PNCl_2)$ fosfazenlerin karışımıdır. Lineer polimerik fosfazenler, organik solventlerde (petroleteri vb.) çözünmemelerinden dolayı, halkalı fosfazenleren kolayca ayrıştırılabilirler [3].

Fosfazenler, karbondan farklı olarak fosfor-azot çifte bağlarından oluştuğu için anorganik; organik çözücülerde çözünmelerinden dolayı ise organik karakterlidirler [8].

1950'lerin sonlarında ve 1960'ların başlarında, siklofosfazenlerin organik sübstitüentlerle tepkimeleri sonucu oluşan organofosfazenlerin yapıları X-ışını kırınımı, infrared ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi gibi tekniklerle

kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. 1965'te ilk polifosfazenlerin sentezlenmesiyle de fosfazen kimyasına ilgi büyük bir hızla artmıştır [3].

Genel olarak fosfazenler düz zincirli(lineer), halkalı(siklo) ve polimerik olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Fosfazen bileşikleri i) düz zincirli ii) hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) iii) oktaklorosiklotetrafosfazen (tetramer) iv) polimerik yapı.

2.1.1. Siklotrifosfazenlerin (Trimer) Özellikleri

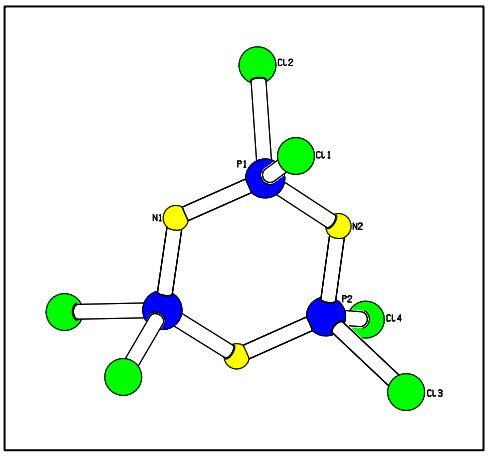
Siklofosfazenler, $–N=PX_2–$ birimlerinin ardışık olarak tekrarlandığı, kısmen delokalize olan halka yapılı rijit inorganik heterosiklik sistemlerdir [11]. Halkalı fosfazenlerin üzerinde en çok çalışılanlardan birisi olan siklotrifosfazende, –P=N birimi üç kez tekrar etmektedir.

Tablo 2.1' de trimerin bazı fiziksel özellikleri verilmiştir. Ayrıca belirli basınç ve sıcaklıkta (0,1 mmHg, 55°C) trimer süblimleşebilmektedir. Trimer, nemsiz hava ortamında kararlıdır ve sulu çözelti ortamında hidrolize uğrar.

Tablo 2.1: Trimerin bazı fiziksel özellikleri.

E.N	114,6°C
K.N	256°C
Yoğunluk	1,98 g/cm^3
Kristal yapısı	Rombik
Görünüşü	Beyaz
Kristallendiği çözücüler	Petrol eteri ve hekzan

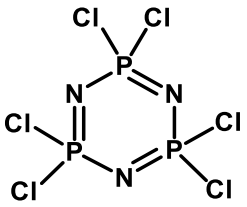
Trimerin altı üyeli halkalı yapıda olduğunu ilk kez N. Stokes tarafından önerilmiştir. 1936 Yılında Meyer, Lotmar ve Pankow X-ışını kırınımı ile fosfazenlerin yapılarını incelemişlerdir [12]. 1943 Yılında Brockway ve Bright tekrar trimerin yapısını incelediklerinde, altı üyeli bir halka düzleminde, fosfor ve azot atomlarının birbirini takip ettiğini ve fosfor atomlarının her birinde iki klor atomunun bağlı olduğunu açıklamışlardır (Şekil 2.3) [13].



Şekil 2.3: Trimerin X-ışını kırınımı yöntemiyle çözümlenmiş üç boyutlu moleküler yapısı.

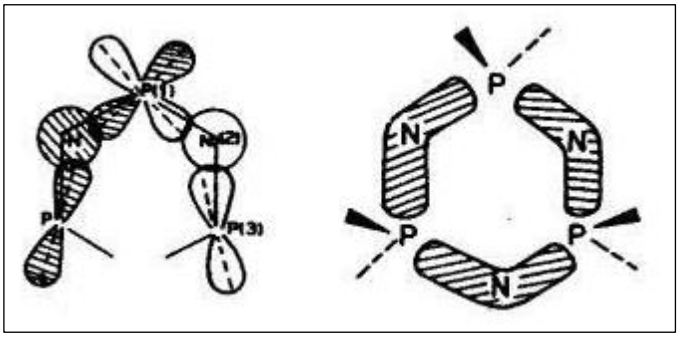
X-ışını kırınımı yöntemiyle elde edilen verilere göre trimer halkasındaki fosfor atomları düzgün dört yüzlü geometridedir. $N_3P_3Cl_6$ yapısının atomları arasındaki bağ uzunları ve bağ açıları Tablo 2.2'te verilmiştir. Trimerin simetrisi D_{3h} nokta grubundadır. Fosfor atomlarına farklı sübstitüentlerin bağlı olması durumunda, halkada farklı uzunlukta P-N bağlarına ve düzlemsellikten sapmış halka yapısına rastlanabilir [14, 15] .

Tablo 2.2: Trimerin bağ uzunlukları ve açıları.

 $N_3P_3Cl_6$	Uzunluk (10^{-10} m)		Açı (º)		
	ΣP-N	ΣP-Cl	ΣP-N-P	ΣN-P-N	ΣCl-P-Cl
	±1,581	±1,993	±121,4	±118,4	±101.4

2.1.2. Siklotrifosfazenin Elektronik Yapısı

Trimerin elektronik yapısı 4s veya 4p modeli, zwitteriyonik modeli gibi modellerle açıklanmaya çalışılsa da en çok 1960 yılında Dewar, Lucken ve Whitehead tarafından önerilen model uzun süre kabul görmüştür. dπ-pπ modeli veya ada modeli olarak da adlandırılan bu modele göre, fosforun d_{xz} ve d_{yz} atomik orbitallerinin azotun p_z orbitalleri ile yan yana örtüşerek, üç merkezli P-N-P sistemini oluştururlar (Şekil 2.4) [16].



Şekil 2.4: Üç merkezli P-N-P Sistemi ve ada modeli.

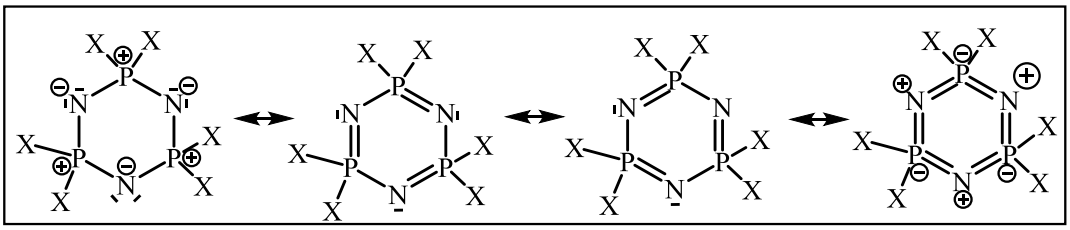
Reed ve Schleyer hipervalent (yüksek değerlikli) moleküllerdeki çoklu bağ karakterini tanımlamak için öncülük ettiği modelde negatif hiperkonjugasyonun varlığını önermiştir. Genel formülleri X_3AY (F_3CF, F_3NO, O_3ClF, O_3PS_3-, F_3SN, vb.) olan bileşikler kullanılarak pi bağlarının, güçlü polarizlenmiş σ^*_{AX} orbitalleri ile π_Y orbitallerinin eşleşmemiş elektronların etkileşmesinden oluştuğu bulunmuştur ve negatif hiperkonjugasyon olarak adlandırılmıştır. Bu öneri çeşitli hipervalent moleküller üzerine yapılan son hesaplamalar ile onaylanmıştır ve Dewar'ın ada modeline en uygun alternatiflerden birini temsil etmektedir. Krishnamurthy ve çalışma arkadaşları fosfazen bileşiklerinin elektronik yapılarını açıklarken negatif hiperkonjugasyon modelini kullanmıştır ve P-N bağının kısalığını, elektronegatif sübstitüentlerle daha verimli bir π_N-σ^*_{PR} örtüşmesinden kaynaklanabileceğini açıkladılar [17].

2001 Yılında yapılan çalışmada Luana ve çalışma arkadaşları topolojik analizler ile siklotrifosfazenlerdeki P-N bağlarının baskın olarak iyonik karakterde olduğu ve bu elektrostatik etkileşimlerle σ-bağlarının polarizlendiğini ortaya koymuştur [18].

Fosfazenler için önerilen modellerinin teorik araştırmalarının yetersizliğinden dolayı ilk sistematik moleküler-orbital araştırmayı yapmışlardır. Çekirdek bağımsız

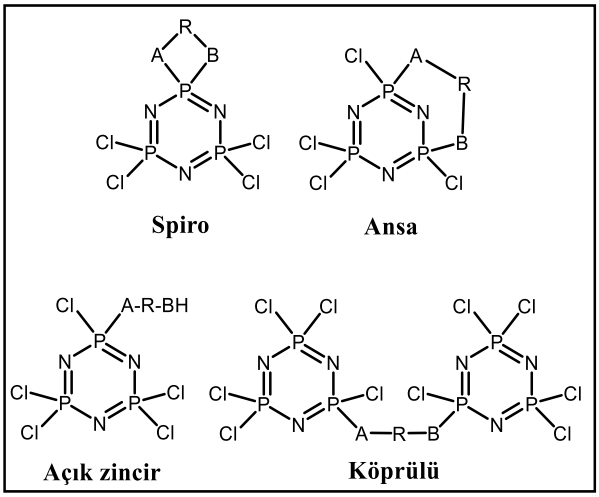
kimyasal kayma (NICS) parametreleri kullanılarak yapılan ölçümlerde elektronegatif sübstitüentler varlığında, negatif hiperkonjügasyonun sağladığı çoklu bağ karakterinden kaynaklı zayıf da olsa halka delokalizasyonunun varlığına işaret etmiştir. Benzen ile izoelektronik olan siklotrifosfazenler anorganik aromatik yapı adayı olarak gösterilebilir [17].

Siklotrifosfazenler, düz zincirli fosfazenlere göre rezonans sonucu oluşan kısmi elektron delokalizasyonu sebebiyle göre daha kararlıdır [14, 16]. Fosfor atomlarında sp^3 hibritleşmesi ve azot atomlarında sp^2 görülmektedir. Halka içi bütün etkileşimler dikkate alındığında dört adet rezonans yapı ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Trimerin rezonans yapıları.

Trimer, difonksiyonlu reaktifler ile dört tip ürün verirler (Şekil 2.6) [19].

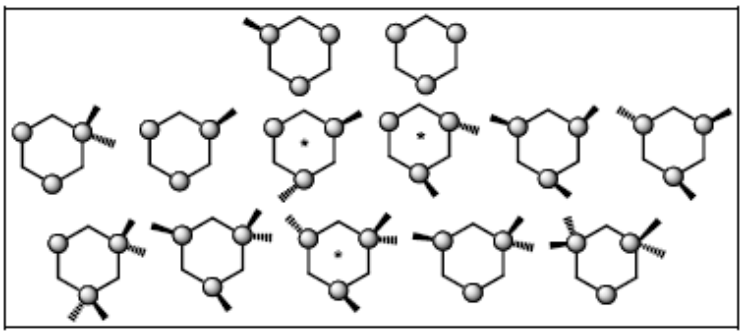


Şekil 2.6: Trimerin, difonksiyonlu reaktifler ile oluşturdukları ürünler.

- Spiro: İki uç da aynı fosfor atomuna bağlanır.
- Ansa: İki uç da aynı molekülde farklı fosfor atomlarına bağlanır.
- Açık zincir: Sadece bir grup fosfor atomuna bağlanır ve diğer uç serbest kalır.
- Köprülü: İki uç da farklı moleküllerdeki birer fosfor atomlarına bağlanırlar.

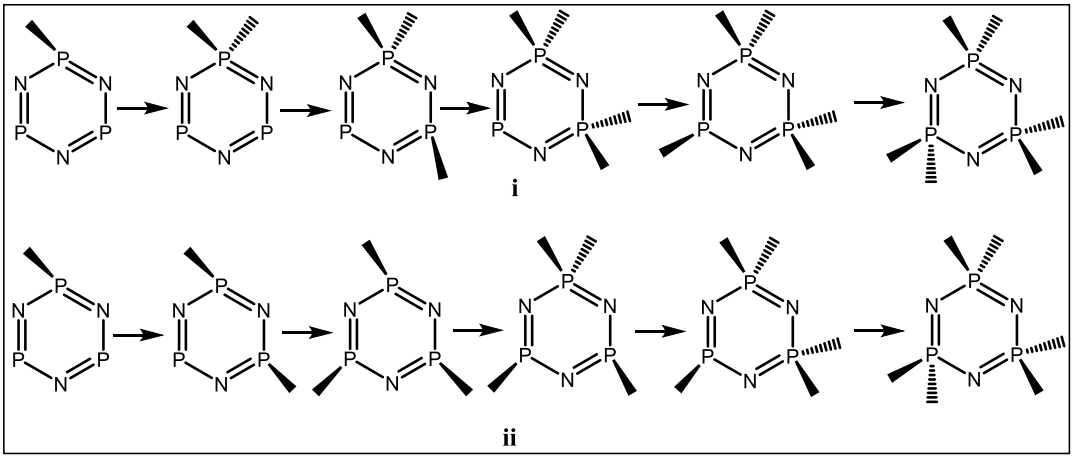
2.1.3. Siklotrifosfazenlerin Stereokimyası

Trimerin klor atomları ile reaktiflerin yerdeğiştirme reaksiyonları sonucu trimer halkasında mümkün olabilen izomerleri Şekil 2.7'de görülmektedir. Fosfor atomlarının yuvarlak daire ile gösterildiği trimer, hekzagonal şekilde çizilmiştir. Klor atomları gösterilmeyip ikinci sübstitüentin yerleşebileceği pozisyonlar düz veya noktalı çizgiler ile gösterilmiştir. Yıldız işaretinin bulunduğu yapılarda simetri elemanlarının olmadığını ve optik izomerliğin var olabileceğini gösterir. *Cis-trans* izomer durumları birbirinden ayırt edilebilirler [9].



Şekil 2.7: Siklotrifosfazenin stereokimyası.

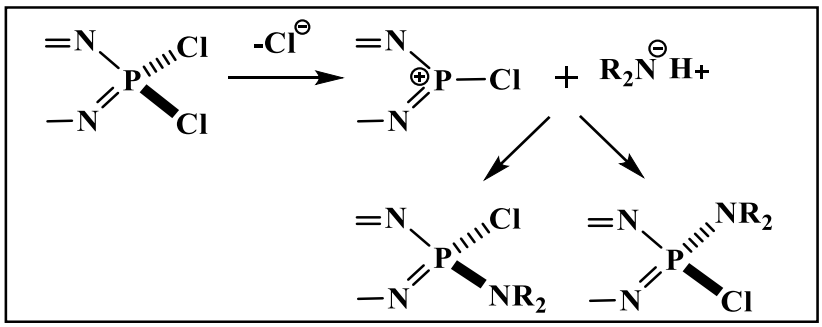
Siklotrifosfazenlerin herhangi bir reaktifle reaksiyonu Şekil 2.8'de gösterildiği şekilde geminal sübstitüsyon ve non-geminal sübstitüsyon olmak üzere iki mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir [20].



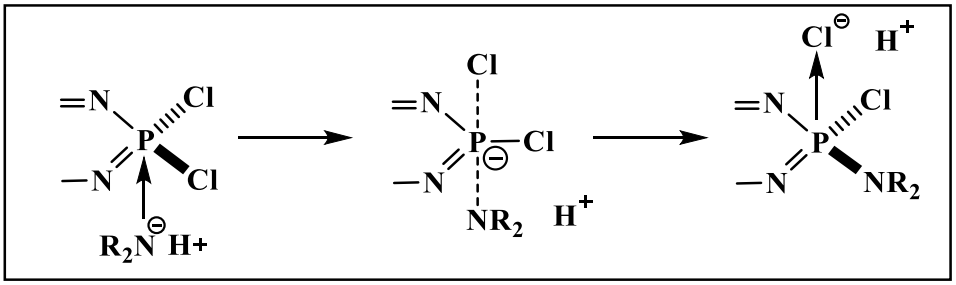
Şekil 2.8: Trimerin i) geminal sübstitüsyonu ii) non-geminal sübstitüsyonu.

2.1.4. Siklotrifosfazenlerin Amin Grubu İçeren Nükleofiller ile Reaksiyonu

Trimerin çeşitli primer ve sekonder aminler ile reaksiyonları incelendiğinde, geminal ve nongeminal ürünlerin izole edildiği görülmüştür. Reaksiyonlar için $S_N^1(P)$ ve $S_N^2(P)$ olmak üzere iki tip mekanizma önerilmiştir. $S_N^1(P)$ tipi mekanizmada, amin saldırısından önce klorun kopması gerçekleşmektedir. $S_N^2(P)$ tipi mekanizmada ise üçgen bipiramit geçiş durumu oluşmakta ve klorun fosfordan ayrılması ile aminin bağlanması aynı anda gerçekleşmektedir (Şekil 2.9, Şekil 2.10) [21].



Şekil 2.9: Siklotrifosfazenlerin aminler ile $S_N^1(P)$ tipi reaksiyon mekanizması.

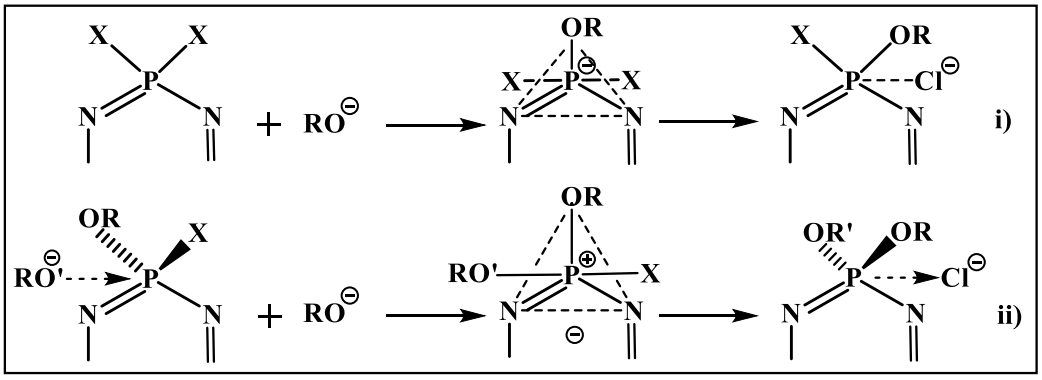


Şekil 2.10: Siklotrifosfazenlerin aminler ile $S_N^2(P)$ tipi reaksiyon mekanizması.

Siklotrifosfazenlerin aminler ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları her iki mekanizman üzerinden gerçekleşmesi mümkündür. Aminoliz reaksiyonunun $S_N^2(P)$ mekanizması üzerinden yürümesi, amin ile fosfordaki bir klor atomunun yer değiştirmesi aynı fosfor atomuna ikinci bir amin molekülünün saldırması eğilimini düşürür. Reaksiyon için kullanılan çözücünün polaritesinin yüksek ve aminin nükleofilik gücünün zayıf olduğu durumlarda $S_N^1(P)$ mekanizmasının ve çözücü polaritesinin düşük ve nükleofilik gücünün yüksek olduğu durumlarda $S_N^2(P)$ mekanizmasının baskın olduğu görülmektedir.

2.1.5. Siklotrifosfazenlerin Hidroksil Grubu İçeren Nükleofiller ile Reaksiyonu

Siklotrifosfazenlerin hidroksil grubu içeren alkoller ve fenoller ile reaksiyonları, aminoliz reaksiyonlarındaki gibi $S_N^1(P)$ veya $S_N^2(P)$ tipi mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Ancak siklotrifosfazenlerin alkoliz ve fenoliz reaksiyonlarını aminoliz reaksiyonlarından ayıran özelliklerden biri $S_N^1(P)$ mekanizmalarının görülmesinin daha düşük olmasıdır. Buradaki en önemli etken alkoksit ve fenoksitlerin güçlü nükleofiller olmasıdır. $S_N^2(P)$ mekanizmaları, alkoliz ve fenoliz reaksiyonlarında iki şekilde gözlenebilmektedir. İlk mekanizmada nükleofil halka düzleminde fosfora saldırmakta ve ayrılan gruba bağlı olarak konfigürasyonda inversiyon olabilmektedir. İkinci mekanizmada ise, trigonal bipiramit geçiş halinde fosfora arkadan bir saldırı olmakta ve bunun sonucunda inversiyon gözlenmektedir (Şekil 2.11) [3].



Şekil 2.11: $S_N^2(P)$ Mekanizmasında i) nükleofilin fosfora saldırısı ii) nükleofilik saldırı sonucunda oluşan inversiyon.

Siklofosfazenlerin hidroksil grubu içeren alkollerle ve sodyum alkolatlarla verdiği tepkimeler Şekil 2.12'de gösterilmiştir.

$$2n\ ROH + (NPX_2)_n \longrightarrow [NP(OR)_2]_n + 2n\ HX \qquad \text{i)}$$

$$2n\ RONa + (NPX_2)_n \longrightarrow [NP(OR)_2]_n + 2n\ NaX \qquad \text{ii)}$$

Şekil 2.12: Siklofosfazenlerin i) alkollerle ii) sodyum alkolatlarla reaksiyonları.

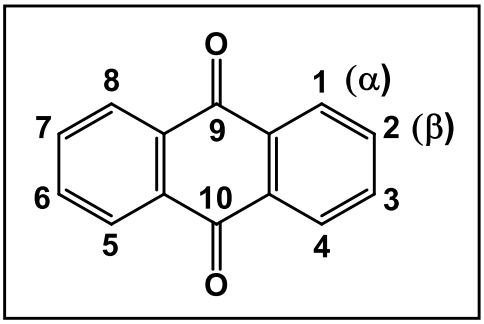
2.1.6. Siklofosfazen Türevlerinin Potansiyel Uygulama Alanları

Siklofosfazen türevi bileşiklerde bağlanan grupların fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak farklı uygulama alanları oluştururlar [4]. Bu türevlerin geniş ölçüde teknolojide, endüstriyel ve medikal alanlarda fonksiyonel malzemelerin hazırlanmasında kullanılırlar [22]. Genel olarak siklofosfazen türevlerinin;

- Bilim ve teknolojde; Şarj edilebilir lityum bataryalarda [23], organik ışık yayan diyot (OLEDler) [24], elektriksel iletkenlikte [25], sıvı kristallerde [26],
- Endüstriyel alanda; alev geciktiricilerde [27, 28], aşınmayı önleyici yağlayıcılarda [29],
- Medikal alanda; Antikanser [30-33], antimikrobiyal [34-36], antibakteriyel [37], antifungal [38],
- Floresans ve kemosensörlük [39, 40] gibi pek çok potansiyel uygulama alanı bulunmaktadır.

2.2. Antrakinonlar ve Fiziksel Özellikleri

Antrakinonlar, kinon ailesinin önemli bir üyeleridir ve 9,10-dioksoantrasen çekirdeği içeren bir aromatik bileşik sınıfıdır [41, 5]. Antrakinonlar, 9,10-dihidro-9,10-diketoantrasen; 9,10-dihidro-9,10-dioksoantrasen ve 9,10-antrasendion isimleriyle de bilinmektedir [42]. 1,4,5,8 Pozisyonları α konumu olarak, 2,3,6,7 pozisyonları β konumu olarak bilinmektedir (Şekil 2.13) [42].



Şekil 2.13: Antrakinon çekirdeği ve IUPAC numaralandırma sistemi.

Antrakinonlar kaynama noktasından çok daha yüksek sıcaklıklarda bozunmaya uğrarlar. Alkol veya benzendeki çözünürlüğü azdır ve en iyi buzlu asetik asit, nitrobenzen veya diklorobenzen gibi yüksek kaynama sıcaklığına sahip

çözücülerinden yeniden kristallendirilebilir. Derişik sülfirik asitte çözünürlüğü oldukça yüksektir. UV absorpsiyon spektrumunda, metanol içerisinde her biri belirgin titreşim yapısına sahip dört bant; 251 nm (ε_{max} 54000), 279 nm (ε_{max} 17600), 321 nm (ε_{max} 4800) ve 377 nm (ε_{max} 110) sergiler. Infrared spektrumunda, karakteristik keto karbonil titreşimleri υ=1681 cm^{-1} ve aromatik çifte bağ gerilmeleri υ=1600 cm^{-1} ve υ=1587 cm^{-1} gözlemlenir [42, 43].

Tablo 2.2: Antrakinonun bazı fiziksel özellikleri.

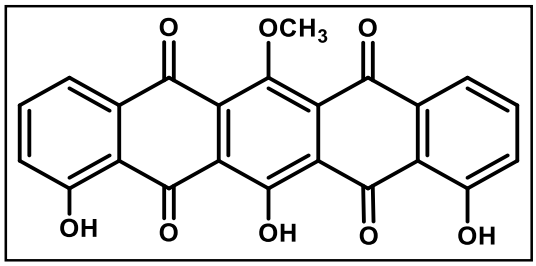
Formül	$C_{14}H_8O_2$
Molar Kütle	208,22 g/mol
Erime Noktası	286°C
Kaynama Noktası	379°C – 381°C
Yoğunluk	1.44 g/cm^3 (20°C'de)
Görünüşü	Soluk sarı iğne şeklindeki kristal yapılı katı

Antrakinonlar, doğal olarak meydana gelen, sentetik ve yarı sentetik olarak üç şekilde elde edilebilir [44].

2.2.1. Doğal Antrakinonlar

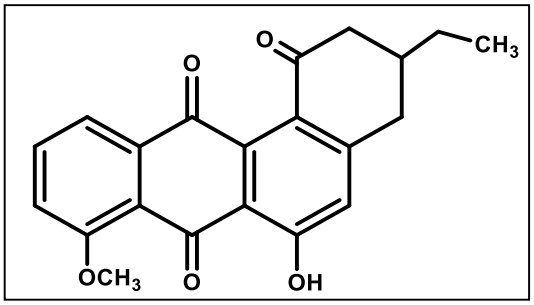
Doğal olarak rhubarb (ravent kökü), senna (sinameki yaprağı ve tohumunda), *Cascara sagrada* (barut ağacı), buck-horn (sinir otu) ve aloe bitkilerinde çokça, mantarlar ve likenlerde daha az bulunmaktadır. Antrakinonlar doğada glikozitleri halinde bulunur [6, 45].

Pentasiklik antrakinon bileşiği (Şekil 2.14), *Juglans mandshurica*'den izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bileşiğin, HeLa (insan rahim ağzı kanser hücre hattı) hücrelerinin çoğalmasını önlediği ve mitokondriye bağımlı yoldan ve kaspaz kaskadı aktivasyonuyla, HeLa hücreleri üzerinde apoptoza yol açtığı bulunmuştur. Sonuçlar, bileşiğin kanser tedavisinde olası etkinliği açısından potansiyel kemoterapötik ilaç adayı olabileceğini göstermiştir [46].



Şekil 2.14: Pentasiklik bileşik.

Bir benza-antrakinon antibiyotik olan Brasilquinolone C (Şekil 2.15), *Nocardia brasiliensis* fermentasyonlarından izole edilmiştir. Bu bileşik, MIC (minimum baskılayıcı konsantrasyon) değeri 12.5 µg/mL olan *Mycobacterium smegmatis*'e karşı antimikobakteriyel aktivite göstermiştir. Mürin lösemi hücre hattı L1210 ve P388'e karşı az bir sitotoksisite de gözlenmiştir [47].

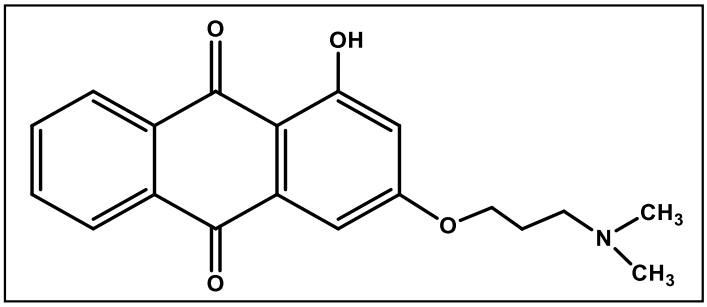


Şekil 2.15: Brasilquinolone C bileşiği.

2.2.2. Sentetik Antrakinonlar

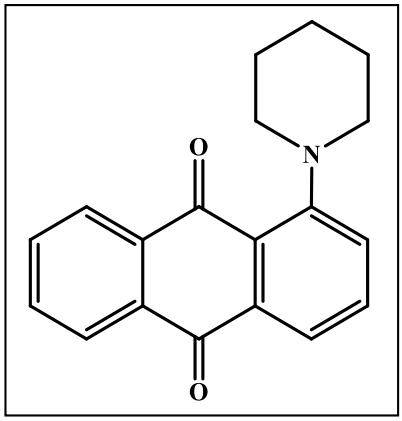
On dokuzuncu yüzyılın başlarında aydınlatıcı gazın aydınlatma amaçlı kullanılması sonucunda çok miktarda kömür katranı elde edildi. Bu katrandan, biri antrasen olmak üzere birçok farklı bileşik izole edildi. Laurent, 1840'ta antrasene nitrik asit ile muamele etti ve kaynağını belirten "antrasenüs" adını verdiği bir bileşik elde etti (antra, Yunanca'da kömür). Antrasenin bikromat ve sülfürik asit ile oksidasyonu yoluyla, 1868'de bu yeni bileşiğe 'oksantrasen' adını veren Anderson ve Fritsche tarafından hazırlandı. 1868 ve 1869 yıllarında Graebe ve Liebermann, antrasen, antrakinon ve alizarin arasındaki ilişkiyi kurdu; antrasen için yapısal formül önerdi; ve ilk kez sentetik boya olarak antrasenden alizarini sentezlediler. Ancak, 1873'te antrakinonun doğru diketon yapısını savunan kişi Rudolph Fittig'tir [42, 48-52].

Sentezlenen bir seri 1,3-dihidroksiantrakinon türevleri, birçok farklı kanser hücre hatlarında in vitro sitotoksisite çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar doğrultusunda 1-hidroksi-3-[3-(dimetilamino)-propoksi]-9,10-antrakinon (Şekil 2.16) bileşiğinin apoptoz yoluyla sitotoksisite gösterdiği bulunmuş ve hücre dizilerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gözlemlenmiştir [53].



Şekil 2.16: 1-Hidroksi-3-[3-(dimetilamino)-propoksi]-9,10-antrakinon bileşiği.

Piperidin birimleri içeren bir seri 9,10-antrakinon türevleri, dört insan kanseri ve normal fare fibroblast hücre hatlarında in vitro çalışmaları yapılarak bileşiklerin antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Tüm türevler lösemi hücre hatlarına karşı potansiyel antikanser aktivitesi sergilerken 1-(piperidin-1-il)-9,10-antrakinon (Şekil 2.17) bileşiğinin kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını da inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca normal fare fibroblast hücre hattında gösterdiği aktiviteye göre kanser hücre hatlarında daha fazla seçici aktivite göstermiştir [54].

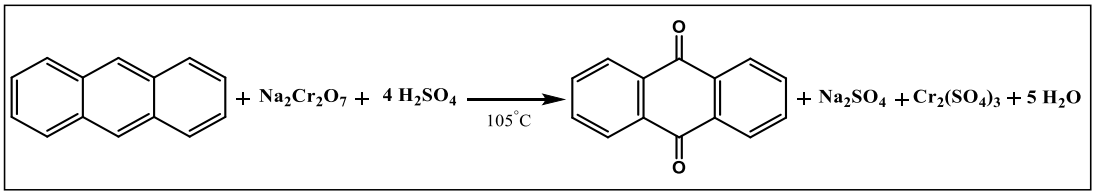


Şekil 2.17: 1-(Piperidin-1-il)-9,10-antrakinon bileşiği.

2.2.2.1. Antrakinon Sentezinde Kullanılan Yöntemler

2.2.2.1.1. Antrasenin Yükseltgenmesi ile

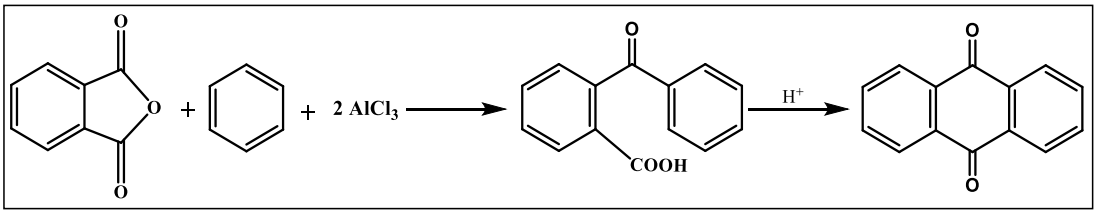
Bu yöntemde antrasenin yükseltgenmesi için kullanılan ajanlar; klor, dikromat, nitrik asit, ozon ve moleküler oksijen olarak belirtilmiştir. Ancak endüstriyel olarak daha fazla tercih edilen dikromat prosesidir. Antrasenin yükseltgenmesiyle elde edilen antrakinon %95 verimle elde edilmektedir [42, 43].



Şekil 2.18: Antrasenin yükseltgenmesi ile antrakinon sentezi.

2.2.2.1.2. Friedel-Crafts Reaksiyonları ile

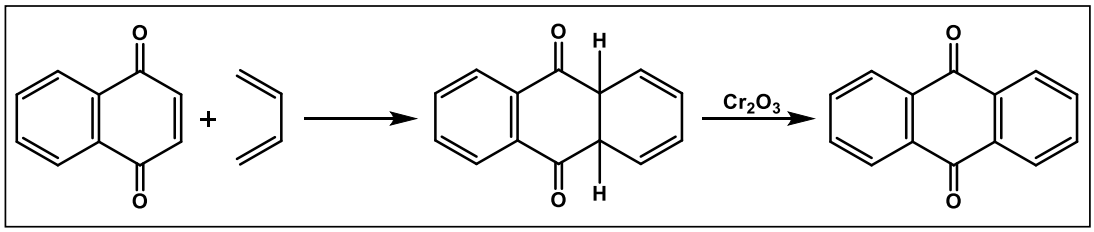
Antrakinon sentezindeki diğer bir yöntem; ftalik anhidrit ve benzen, o-benzoilbenzoik asit vermek üzere susuz alüminyum klorür varlığında yoğunlaştırılmasıdır. Daha sonra sülfirik asit ile muamele edilmesi sonucunda yüksek verim ve saflıkta antrakinona dönüşmektedir. İyi bir verim elde etmek için her bir mol ftalik anhidrit için iki mol susuz alüminyum klorür kullanılmaktadır [42, 43].



Şekil 2.19: Friedel-Crafts reaksiyonuyla antrakinon sentezi.

2.2.2.1.3. Diels-Alder Reaksiyonu ile

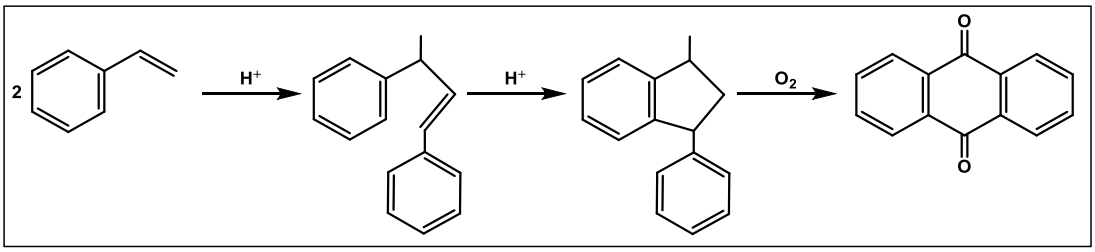
1928'de Diels ve Alder, 1,3-doymamış organik bileşiklerin, kısmen hidrojenlenmiş siklik bileşikler verecek şekilde kinoid sistemler ile reaksiyona girdiğini keşfetmiştir. 1,4-naftakinon ile 1,3-bütadienin reaksiyonundan oluşan 1,4,4a,9a-tetrahidro-antrakinonun krom (III) oksit ile yükseltgenmesi sonucu antrakinon elde edilir [42, 55].



Şekil 2.20: Diels-Alder reaksiyonuyla antrakinon sentezi.

2.2.2.1.4. Stiren Prosesi ile

Bu proses BASF tarafından geliştirilmiştir. Stiren, sülfürik asit, borik asit veya fosforik asit gibi asit katalizörlerinin varlığında dimerleşerek 1,3-difenil-2-büten oluşur ve aynı katalizör üzerinden 1-metil-3-fenil-indana dönüştürülür. Bu aşamada elde edilen verim %85-90'dır. 1-Metil-3-fenil-indan havadaki oksijenin yükseltgemesiyle antrakinona dönüştürülür. Oksidasyon aşamasında yaklaşık %77'lik bir verim elde edilir [43].



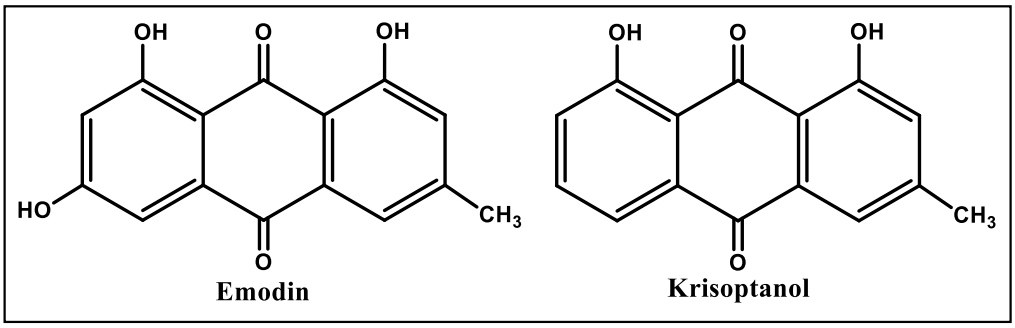
Şekil 2.21: Stiren prosesiyle antrakinon sentezi.

2.2.3. Yarı Sentetik Antrakinonlar

Doğal olarak bulunan antrakinon türevleri, pek çok bitkiden izole edilebilmekte ve yeni sentezler için başlangıç materyali olarak kullanılmaktadır [56, 57].

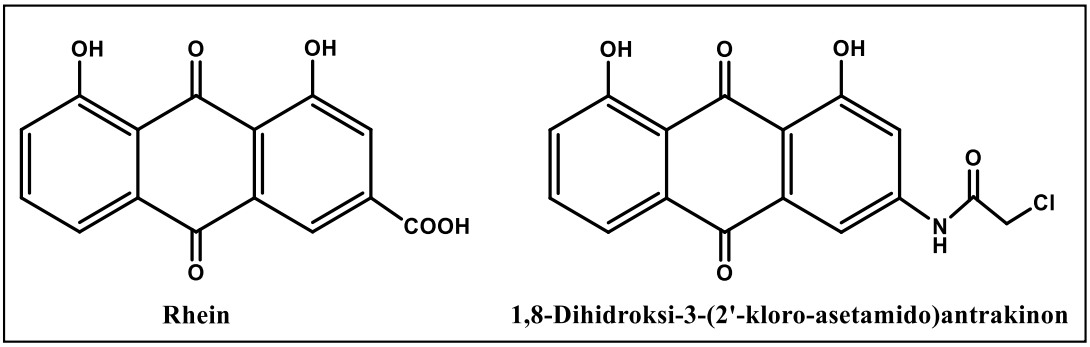
Ham ravent (rhubarb) ekstraktından izole edilen Emodin ve Krisoptanol (Şekil 2.22), başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlenen C-metil-modifiyeli yeni antrakinon türevi bileşikler, fare lösemi L1210 ve insan lösemi HL-60 hücrelerine karşı antikanser aktivitesinin yapı-aktivite ilişkisini incelemek için çalışmalar yapılmıştır. Yapısal aromatik özellikleri, bu bileşiklerin ve bunların türevlerinin (özellikle pozitif yüklü olanlar), DNA'nın çift sarmalına karışabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, bir amino fonksiyonu taşıyan antrakinonların DNA ile etkileşime girdiği de bildirilmiştir. Spektrofotometrik olarak incelenen bileşiklerin DNA-afinite verileri ile

sitotoksik etkileri arasında doğrudan bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur. Sentezlenen antrakinon türevleri tarafından üretilen sitotoksisitenin zamana bağlı olduğu ve DNA replikasyonunun ilk inhibisyonunun doğrudan bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır [56].



Şekil 2.22: Emodin ve Krisoptanol yapısı.

Rhein, bir antrakinon iskeletine sahip olan ravent (Rheum palmatum) ‘dan izole edilen doğal bir üründür. 3- pozisyonundan modifikasyon ile iki dizi rhein türevleri sentezlenen çalışmada, bileşiklerin, HeLa (insan rahim ağzı kanseri) ve MOLT4 (insan akut T lenfoblastik lösemi) hücre hatlarına karşı sitotoksisiteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasından özellikle 1,8-dihidroksi-3-(2’-kloro-asetamido)-antrakinonun (Şekil 2.23), HeLa ve MOLT4 hücre hatlarına karşı önemli ölçüde yüksek sitotoksisite gösterdiği bulunmuştur [57].

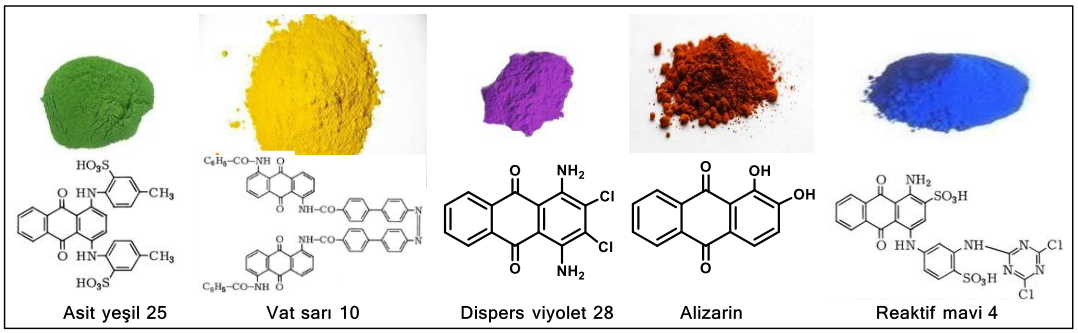


Şekil 2.23: Rhein ve 1,8-Dihidroksi-3-(2’-kloro-asetamido)antrakinon yapısı.

2.2.4. Antrakinon Türevlerinin Potansiyel Uygulama Alanları

Antrakinonlar (9,10-dioksoantrasen), geniş bir uygulama yelpazesi ile önemli bir doğal ve sentetik bileşik sınıfını oluştururlar ve değişik konumlarından bağlı grupların özelliklerine göre farklı alanlarda kullanılabilmektedirler [52]. Örneğin; amino ve hidroksi türevleri boya ve ilaç endüstrisinde çok yaygın kullanıma sahiptir [58].

Antrakinon türevleri boya ve tekstil endüstrisinde; çok sayıda asit ve baz boya, vat boya, dispers boya ve reaktif boya üretimi için temel teşkil eder (Şekil 2.24) [43, 59]. Ayrıca doğal kaynaklardan elde edilen karminik asit, alizarin, arpink kırmızısı gibi boyalar gıda endüstrisinde kullanılmaktadırlar [41, 60].

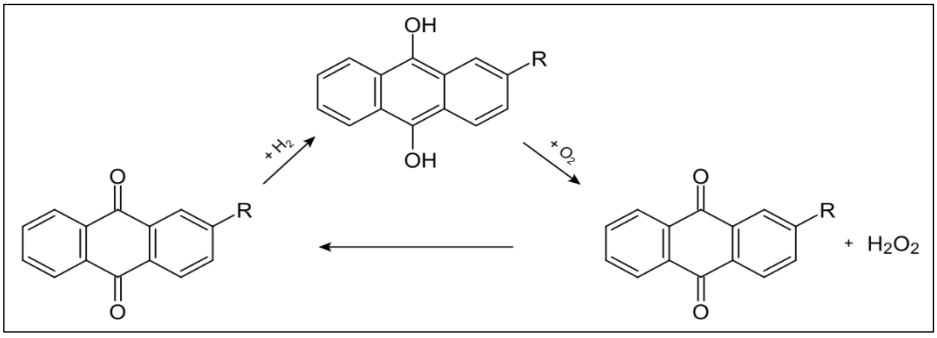


Şekil 2.24: Bazı antrakinon temelli boyalar.

Antrakinonlar kâğıt endüstrisinde, kâğıt hamurunun üretiminde yükseltgeyici katalizör olarak ve katkı maddesi olarak kullanılmaktadır [61]. Pişirme kimyasallarından biri olarak kullanılan bu bileşiğin, işlem verimini arttırmanın yanı sıra koku ve AOX (adsorbe edilebilir organik halojenli bileşikler) emisyonlarını azalttığı bildirilmiştir [62].

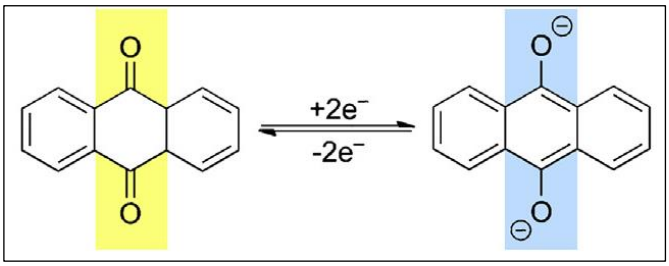
Bir biyopestisit olarak, antrakinonlar ve türevleri, tarım mahsullerinin korunmasında gerekli etkinlik kriterlerini karşılamaktadır; pek çok yabani kuş, memeli, böcek ve balıkta kimyasal kovucu, böcek ilacı ve beslenme engelleyici olarak tanımlanmıştır [63].

Antrakinonların endüstriyel uygulamalarından biri de hidrojen peroksit üretiminde kullanılmasıdır. Antrakinonun, 2-etil-9,10-antrakinon alkil türevi bu proseste yer alır (Şekil 2.25) [64].



Şekil 2.25: Alkil antrakinon prosesi ile hidrojen peroksit üretimi.

Poli (antrakinonil sülfit), şarj edilebilir lityum piller için yeni bir organik katod materyali olarak umut verici bir enerji depolama sistemi olabileceği bildirilmiştir [65]. Ayrıca Alüminyum (Al) piller temel olarak gelecek vaat eden bir Lityum-sonrası pil teknolojisi olmakla beraber, Al metal anot-antrakinon katod hücresi (Şekil 2.26) olarak kullanılan pilin, en son teknolojiye sahip Al-grafit bataryalara göre neredeyse iki katı enerji yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir [66].



Şekil 2.26: Antrakinonun elektrokimyasal mekanizması.

Antrakinonlar bitkisel yağların izomerizasyonu için katalizör ve nikel elektrokaplamada hızlandırıcı olarak görev yapar [42]. Uydu balonlarında süblimleşme özelliğinden dolayı gaz jenaratörü olarak kullanılmaktadır [67].

Antrakinonlar ve çeşitli analogları biyolojik aktivite uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. Mitoksantron ve doksorubisin gibi birçok güçlü antrakinon türevi bileşikler antikanser ilaçlar olarak tıbbi kullanımları bulunmaktadır [57]. Ayrıca müshil [68], antimikrobiyal [69], antifungal [70], antiviral [71], antidiyabetik [72], antioksidan [73], antitümör [74], antienflamatuar [75] gibi geniş bir biyolojik akivite özellikleri gösterirler.

2.3. Kanser

“Kanser” terimi, anormal hücrelerin yayılmasını ve kontrolsüz bir şekilde büyümesini içeren 200’den fazla hastalık grubunu ifade eder. Bu hastalıkların hepsinin ortak özellikleri vardır: Kanser, bir hücre kötü huylu değişikliklere maruz kaldığında başlar ve artık dış büyüme uyarımına bağlı olmayan ve dolayısıyla bir hücre kütlesi olarak düzenlenmeyen bir hücre haline gelir. Normal bir hücre bölünür, hasar görmüş veya eski hücreleri değiştirir ve düzenleyici bir sistem tarafından kontrol edilen apoptoz geçirir. Yaklaşık 50 mitozdan sonra, sağlıklı bir hücre, her DNA replikasyonundan sonra kromozomların doğrusal uçları kısalması nedeniyle ölür. Bu apoptotik yollara direnç, kanser hücrelerinin temel özelliklerinden biridir. Kontrolsüz kanser hücrelerinin yayılmasından dolayı sağlıklı hücrelerin baskılanması, yıkıma uğraması ve tahribatı vücudun işlevlerini azaltmaktadır [76].

Kanserin nedenleri tam olarak anlaşılmamasına rağmen, çeşitli değişkenler (örneğin, tütün kullanımı ve aşırı vücut ağırlığı), kalıtsal olmayan genetik mutasyonlar ve bağışıklık koşulları da dahil olmak üzere pek çok faktörün hastalığın oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Bu risk faktörleri, kanser gelişimini başlatmak ve / veya teşvik etmek için aynı anda veya sırayla hareket edebilir [77].

Günümüzde pek çok kanser tedavisi çeşitleri vardır. Bu tedaviler kanser türüne ve kanserin hangi aşamada olduğuna göre belirlenmektedir. Ameliyat, radyasyon terapisi, kemoterapi, immünoterapi, hedefli terapi tedavi, hormon terapisi ve kök hücre nakli gibi tedavi yöntemleri kanser tedavilerinde kullanılmaktadır [78].

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından ortaya konulan kanser insidansı ve mortalite tahminlerini kullanarak GLOBOCAN 2018 tahminlerini kullanarak dünya çapında küresel kanser yüküne ilişkin sunulan raporda; 2018’de tahmini 18.1 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 17.0 milyon) ve 9.6 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9.5 milyon) ortaya çıkacağını öngörmüştür. Her iki cinsiyette de en sık teşhis edilen kanser (toplam vakaların %11.6’sı) ve kanser ölümünün önde gelen nedeni (toplam kanser ölümlerinin %18.4’ü) akciğer kanseridir. Bunu yakın olarak takip eden hastalık oranı olarak kadın meme kanseri (%11.6), prostat kanseri (%7,1) ve kolorektal(kolon&rektum) kanseri (%6,1); mortalite için kolorektal(kolon&rektum) kanseri (% 9,2), mide kanseri (% 8,2) ve karaciğer kanseri (% 8,2)’dir [1].

2.3.1. Meme Kanseri

Dünya çapında 2018'de yaklaşık 2.1 milyon yeni teşhis edilmiş kadın meme kanseri vakası olacağı ve kadınlar arasında, neredeyse dört kanser vakasının birini oluşturacağı ön görülmüştür. Hastalık, ülkelerin büyük çoğunluğunda en sık görülen kanserdir (185 ülkenin 154'ünde) ve aynı zamanda 100'den fazla ülkede kanser ölümünün önde gelen nedenidir [1]. Meme kanserinin oluşumuna neden olan en önemli faktörler yaş, aile öyküsü, üreme ve yaşam tarzıdır. Türkiye de dahil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı ve ölüm oranları coğrafik, sosyoekonomik faktörlerden dolayı artış göstermektedir. Türkiye'de meme kanseri görülme sıklığı son iki yılda neredeyse iki kat artış göstermiştir [79, 80].

Tedavi olarak ameliyat, radyasyon terapisi, kemoterapi, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi yöntemler meme kanserinin durumuna göre sıklıkla kullanılan tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleriyle birçok meme kanseri türünde başarılı sonuçlar elde edilse de bazı metastatik kanser türlerinde yeterli olmadığı görülmüştür. Bu durumda yeni ve etkili tedavi yollarının araştırılması önemlidir [81].

2.3.2. Kolon Kanseri

2018 Yılında 1.8 milyondan fazla yeni kolorektal (kolon&rektum) kanser vakası ve 881.000 ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Kolon kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem kadınlarda en yüksek görülme sıklığı bakımından üçüncü, ölüm oranında ise ikinci sırada kanser türüdür [1]. GLOBOCAN 2018 Türkiye verilerine bakıldığında her iki cinsiyette de görülen 210.537 yeni kanser vakası görülme oranı olarak 11.286'i (%5.4); mortalite için toplam 116.710 ölümün 7.971'i (%6.8) kolon kanserine aittir [82]. Hastalığın risk faktörlerinden yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, aile öyküsü, inflamatuar bağırsak hastalıkları, obezite, çevresel ve genetik faktörler en öne çıkanlardır [83].

Ameliyat, yayılmayan kolorektal kanser için en yaygın tedavi yöntemidir. Bazı kolon kanseri ameliyatlarından önce veya sonrasında, tek başına veya radyasyonla kombinasyon halinde kemoterapi uygulanmaktadır. Vücudun diğer kısımlarına yayılmış olan kolorektal kanser için (metastatik kolorektal kanser), tedaviler tipik olarak kemoterapi ve hedefli tedaviyi içermektedir. İmmünoterapi bazı gelişmiş kanserler için daha yeni bir seçenektir [77].

3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

3.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in Reaksiyonları

N,N'-dimetil-1,3-propan-diamin sübstitüe monospiro ve dispiro hekzaklorosiklotrifosfazen türevi bileşikleri ilk defa 2013 yılında Yenilmez Çiftçi ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır. Yapılan çalışmada, N,N'-dimetil-1,3-propan-diamin, 1,3-propandiamin ve 2,2-dimetil-1,3-propandiol gruplarını içeren bir dizi monospiro-dispiro hekzaklorosiklotrifosfazen türevleri ile dörtlü ve dispiroansa-köprülü spermin bileşikleri sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonundan sonra anti-tümör özelliklerini araştırmak için HT-29 (insan kolon adenokarsinomu) ve Hep2 (insan epidermoid larenks karsinomu) hücre hatları kullanılarak in vitro sitotoksik aktivite testi (MTT testi) yapılmıştır. N,N'-dimetil-1,3-propan-diamin grubu içeren monospiro hekzaklorosiklotrifosfazen türevi bileşik, her iki hücre hattı üzerinde de sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur [32].

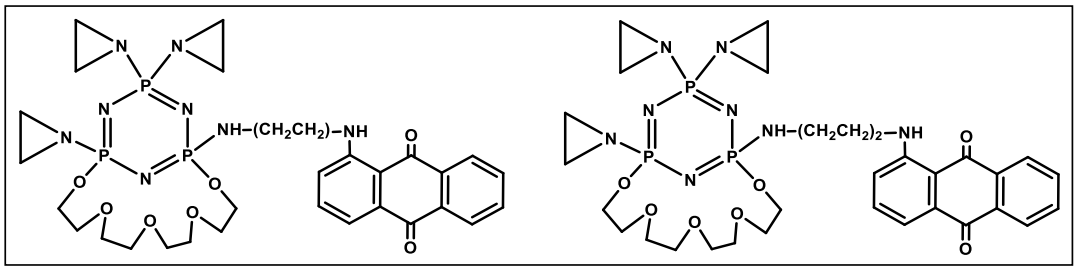
Yenilmez Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, dispirobino ve dispiroansa spermin türevlerinin, sırasıyla; anilin, 1,3-propandiamin ve 2,2-dimetil,1,3-propandiol ile reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve yeni siklotrifosfazen türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak karakterize edilmiştir. Dispiroansa spermin türevlerinin kristal yapıları bu çalışmada ilk kez incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, potansiyel biyolojik aktif bileşikler olabileceği bildirilmiştir [84].

Akbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 9-etil-3-karbazolil ilave koluna sahip monospiro (N/N) türevi siklotrifosfazenler ve diaminler (N-metiletilendiamin, N-etiletilendiamin ve N-metil-1,3-propandiamin) arasındaki nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir ve spektroskopik yöntemlerle bileşikler karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin yüksek termal stabilite gösterdiği ve bu inorganik yapıların termal olarak kararlı malzemelerin hazırlanması için iyi adaylar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, karbazol içeren siklotrifosfazenlerin, OLED'lerde ana materyal olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Çalışmada elde edilen kısmi sübstitüe edilmiş bileşiklerin, birçok farklı fosfazen türevinin sentezi için başlangıç bileşikleri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [85].

3.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen ile Antrakinonların Reaksiyonları

Literatür çalışmalarına bakıldığında siklotrifosfazenlerin ve antrakinonların biyolojik aktivite üzerine ayrı ayrı çalışmaları bulunmasına rağmen antrakinon bağlı siklotrifosfazen çalışmaları çok az sayıdadır.

Porwolik-Czomperlik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aziridinil (etilen imin) birimlerini ve sübstitüentler olarak 2-naftil ve antrakinon gruplarını taşıyan bir seri siklofosfazen eter türevi sentezlenmiş ve bunların in vitro çalışmaları yapılmıştır. Bu bağlamda sekiz kanser hücresi hattına karşı sitostatik aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının MOLT4, HL60, L1210 ve P388 lösemi hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ayrıca, antrakinon gruplarının varlığının kanser hücrelerine karşı sitostatik aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir (Şekil 3.1) [86].



Şekil 3.1: Antrakinon birimi içeren aziridin ve taç eter türevi siklotrifosfazen bileşikleri.

Siwy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2-kloroetilamin, salisilaldehit (2-hidroksibenzaldehit), Schiff bazı (2-kloroetilamin ile yoğunlaştırıldıktan sonra) birimleri içeren ve ayrıca sübstitüent olarak 2-naftil, antrakinon gruplarına sahip yeni bir seri 1,3-(oksiltetilenoksi) siklotripfosfazen türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının, test için seçilen MOLT4, L1210, HL-60 ve P388 lösemi hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivite sergilediği bildirilmiştir [87].

Siwy ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 2-kloroetilamin ve antrakinon grupları ile ortak sübstitüentler olarak yoğunlaştırıldıktan sonra aziridin veya salisilaldehit (2-hidroksibenzaldehit) ve bunun Schiff baz birimlerini içeren 1,3-(oksetetetilenoksi) siklotrifosfazen türevleri serisi sentezlenmiştir. HL-60 (lösemi), A549 (insan akciğer) ve HCV29T (mesane) kanser hücre hatlarına karşı *in vitro* sitostatik aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin bazılarının, test edilen hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği bildirilmiştir [88].

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Kullanılan Kimyasallar

Tez kapsamında yapılan deneyler sonucu elde edilen bileşiklerin, sentezlenmesi ve saflaştırılması işlemlerinde kullanılan kimyasal maddeler Tablo 4.1'de verilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılan kimyasal maddeler ise Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Tez kapsamındaki deneyler için kullanılan kimyasal maddeler.

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özellik (Saflık%)
Fosfonitrilik klorür(trimer)	Sigma-Aldrich	230286	Sentez için, 98.0
N,N'-dimetil-1,3-propan-diamin	Alfa Aesar	111-33-1	Sentez için, 97.0
2-Hidroksiantrakinon	TCI	605-32-3	Sentez için, > 97.0
2-Aminoantrakinon	Sigma-Aldrich	165549	Teknik derece
2-(Hidroksimetil) antrakinon	Sigma-Aldrich	226521	Sentez için, 97.0
Sodyum hidrür	Merck Ltd.	814552	Sentez için, 60.0
Sezyum karbonat	Sigma-Aldrich	202126	Sentez için, 99.9
Ninhidrin	Fluka Ltd.	33437	Analiz için, 99.0
Asetik asit	Merck Ltd.	100056	Ekstra saf, 100
2-Propanol	Merck	101040	HPLC, ≥99.9
Dötero kloroform	Merck Ltd.	134200	NMR analizi, 99.0
Tetrahidrofuran	Sigma-Aldrich	87368	Sentez için, ≥99.9
Aseton	Sigma-Aldrich	32201	Sentez için, ≥99.5
Diklorometan	Merck	106049	Ekstra saf, ≥ 99.0
Kloroform	Merck	102445	Sentez için, ≥99.9
n-Hekzan	Merck	104368	Ekstra saf, ≥ 95.0
Metanol	ISOLAB	67-56-1	Sentez için, 99.8
Sodyum Sülfat	Merck	106643	Ekstra saf, > 99.0
Silikajel	Merck	109385	0.040-0.063 mm

Tablo 4.2: Hücre çalışmalarında kullanılan kimyasallar.

Adı	Üretici Firma	Katalog No
MCF-7	ATCC®	HTB22™
MCF-12A	ATCC®	CRL-10782™
DLD-1	ATCC®	CCL-221™
Na_2CO_3	Sigma Aldrich	S8875
FBS	Sigma Aldrich	10270106
Horse serum	Sigma	H1270
İnsülin	Sigma	I0516
EGF	Sigma	62253638
L-glutamin	Thermo SCIENTIFIC	25030081
Penisilin/Streptomisin	Thermo SCIENTIFIC	15140122
RPMI-1640 (+L-glutamine)	Gibco	21875034
PBS	Thermo SCIENTIFIC	14190250
1X Tripsin-EDTA	Thermo SCIENTIFIC	25300054
DMEM F-12	Sigma Aldrich	D8900
EMEM	Sigma Aldrich	M4655
Sodyum Pirüvat	Sigma Aldrich	P2256
MTT	Sigma Aldrich	M2128
DMSO	Sigma Aldrich	D2650

4.2. Kullanılan Cihazlar

Tez kapsamında yapılan deneyler sonucu elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması ve özelliklerinin incelenmesi için kullanılan cihazlar Tablo 4.3'te verilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan cihazlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Bileşiklerin sentez ve karakterizasyonunda 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
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart	GTÜ

Tablo 4.4: Hücre çalışmalarında kullanılan cihazlar.

Adı	Firma ve Modeli	Bulunduğu Yer
Mikroplaka okuyucu Spektrofotometre	Thermo, Multiskan GO	Amasya Üniversitesi
İnkübatör	Memmert, INC-153med	Amasya Üniversitesi
Santrifüj	Hermle Labortechnik, Z216 MK	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	Hırayama, HV-110L	Amasya Üniversitesi
UV kabin	UVP, UV2 PCR cabinet	Amasya Üniversitesi
Thermal cycle block	Thermo, 5020	Amasya Üniversitesi

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1. Genel İşlemler

Bütün tepkimeler, kimyasalların havadaki oksijen, nem ve istenmeyen maddelerle etkileşimini önlemek amacı ile kuru argon verilerek inert atmosfer ortamında yürütüldü. Bileşiklerin sentezleri sırasında ve sonrasında reaksiyonlar, ince tabaka kromotografisi (TLC) ile takip edildi. Bileşikleri ayırma ve saflaştırma işlemleri, kolon kromatografisi, ekstraksiyon ve preparatif ince tabaka kromatografisi ayırma yöntemleri ile yapıldı. Ekstraksiyon işlemlerinden sonra bileşikler, sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu.

Sentezlenen bütün bileşiklerin ^{1}H ve ^{31}P NMR analizlerinde çözücü olarak $CDCl_3$ kullanıldı.

5.1.1. Trimer (Hekzaklorosiklotrifosfazen)'in Saflaştırılması

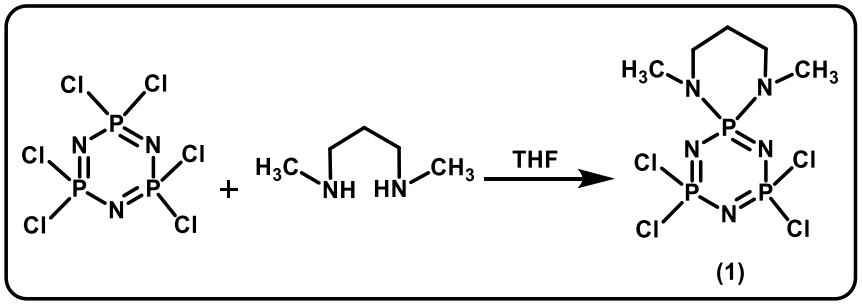
Trimer (hekzaklorosiklotrifosfazen)'in saflaştırılması, *n*-hekzanda çözülüp fraksiyonlu kristallendirme yöntemiyle kristallendirilerek yapıldı.

5.1.2. Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması

İnce tabaka kromatografisi analizlerinde kullanılmak üzere, 2-propanol (190 mL) ve asetik asitten (10 mL) oluşan çözücü karışımına ninhidrin (0.6 g) eklenerek, oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda sarı renkli çözelti elde edilene kadar karıştırılarak ninhidrin çözeltisi hazırlandı.

5.2. Deneyler

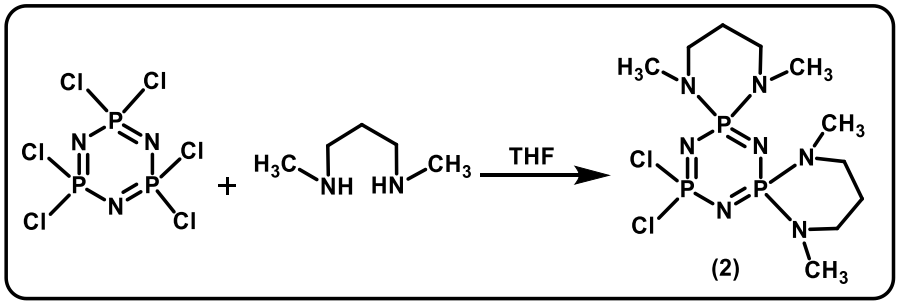
5.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:2) Reaksiyonu



Şekil 5.1: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (3.5 g, 10 mmol), 90 mL kuru tetrahidrofuranda (THF), argon atmosferinde 250 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda çözüldü. Reaksiyon ortamına 40 mL kuru THF içindeki N,N'-dimetil-1,3-propandiamin (2.5mL, 20 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2.5 saat boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı THF: *n*-hekzan (1:5) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm) ürün (1 Bileşiği) (Rf=0.5), beyaz renkli katı olarak ele edildi. *n*-hekzan:DCM (4:1) çözücü sisteminde kristallendirildi (3.05 g, %87, E.N:113°C) [32].

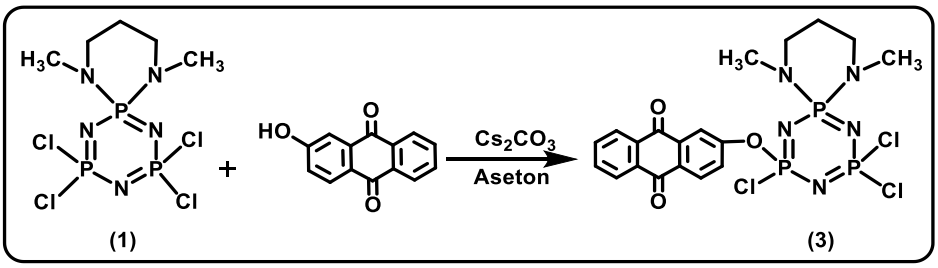
5.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin'in (1:4) Reaksiyonu



Şekil 5.2: Trimer ile N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (3.5 g, 10 mmol), 50 mL kuru tetrahidrofuranda (THF), argon atmosferinde 250 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli 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. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı THF: *n*-Hekzan (1:3) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanılmasıyla, silikajel (200-400 mesh, 110 g.) dolgulu kolonda (3.0, 75 cm) ürün (2 Bileşiği) (Rf=0.26), beyaz renkli katı olarak elde edildi. *n*-hekzan:DCM (4:1) çözücü sisteminde kristallendirildi (2.76 g, %79, E.N:127°C) [32].

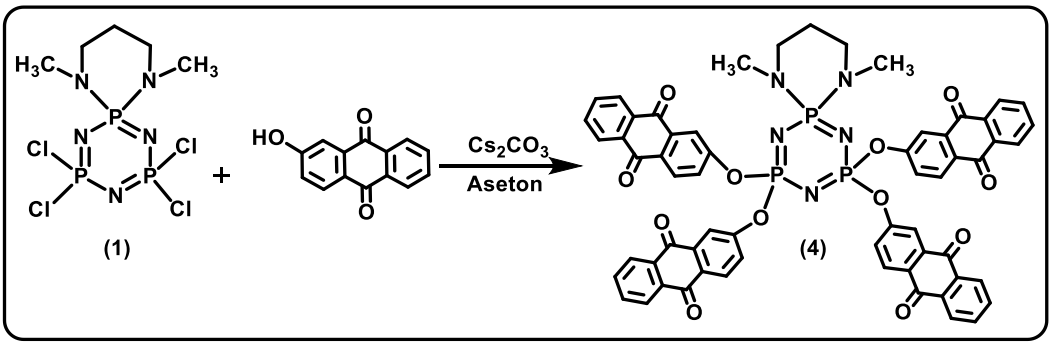
5.2.3. Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:0.5) Reaksiyonu



Şekil 5.3: Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu.

2-Hidroksiantrakinon (0.06 g, 0.26 mmol) 100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda 10 mL kuru asetonla çözüldü. Ortama Cs_2CO_3 (0.086 g, 0.26 mmol) ilave edildi. 10 mL kuru asetonda çözülen 1 bileşiği (0.2 g, 0.53 mmol) reaksiyon ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 4 gün boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (aseton), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı THF:*n*-Hekzan (1:2) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografi yöntemiyle saflaştırılarak sarı renkli yağımsı bileşik 3 (Rf=0.63) (0.11 g, %55) elde edildi.

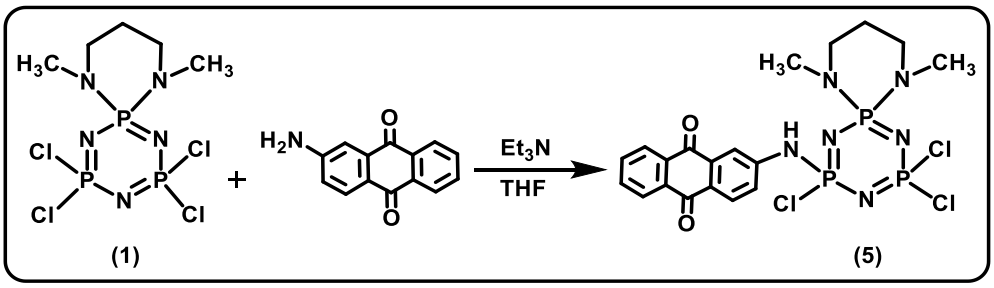
5.2.4. Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:4) Reaksiyonu



Şekil 5.4: Bileşik 1 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:4) reaksiyonu.

2-Hidroksiantrakinon (0.54 g, 2.4 mmol) 100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda 10 mL kuru asetonla çözüldü. Ortama Cs_2CO_3 (0.78 g, 2.4 mmol) ilave edildi. 15 mL kuru asetonda çözülen 1 bileşiği (0.2 g, 0.53 mmol) reaksiyon ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 7 gün boyunca geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (aseton), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Tuzlarına ve süzüntü kısmına THF-*n*-Hekzan (1:2) çözücü sisteminde TLC bakıldı. Ürünün tuzlarında kaldığı anlaşıldı. Mor renkli tuz kısmına su-diklorometan (DCM) çözücü sisteminde ekstraksiyon yapıldı. Diklorometan fazına geçen ürün için, döner buharlaştırıcı yardımıyla çözücüsü uzaklaştırıldı. Açık sarı renkli yağımsı bileşik 4 (Rf=0.16) (55 mg, %27.5) elde edildi.

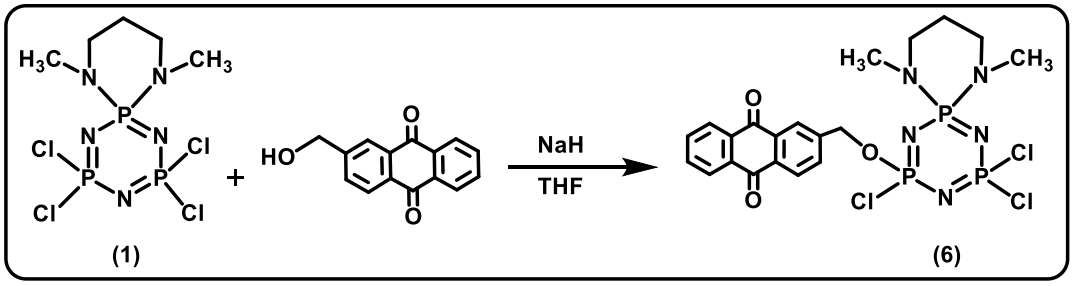
5.2.5. Bileşik 1 ile 2-Aminoantrakinon'un (1:4) Reaksiyonu



Şekil 5.5: Bileşik 1 ile 2-Aminoantrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu.

2-Aminoantrakinon (0.47 g, 2.1 mmol) 100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda 10 mL kuru THF ile çözüldü. Ortama Et_3N (0.29 mL, 2.1 mmol) ilave edildi. 2 mL kuru THF'te çözülen 1 bileşiği (0.2 g, 0.53 mmol) reaksiyon ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 34 gün boyunca geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı metanol ile yıkanıp dekante edildi. Dekante edilen kısımdan metanol uzaklaştırıldıktan sonra THF:*n*-hekzan (1:2) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografi yöntemiyle ürün saflaştırıldı. Kırmızı renkli yağımsı bileşik 5 (Rf=0.66) (17 mg, % 8.5) elde edildi.

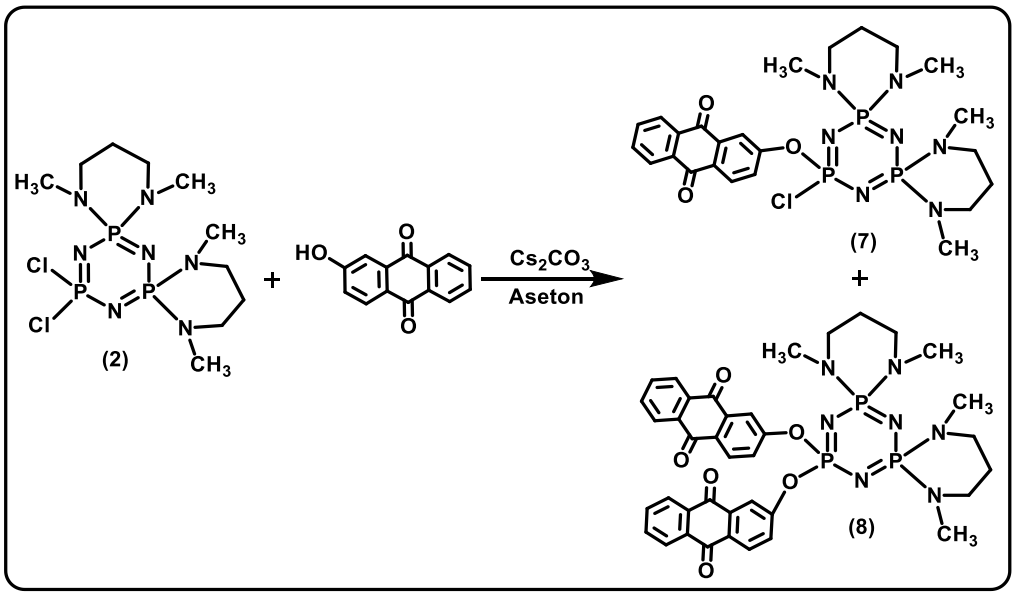
5.2.6. Bileşik 1 ile 2-(Hidroksimetil)antrakinon'un (1:6) Reaksiyonu



Şekil 5.6: Bileşik 1 ile 2-(Hidroksimetil)antrakinon'un (1:0.5) reaksiyonu.

2-(Hidroksimetil)antrakinon(0.61 g, 2.5 mmol) 100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda 10 mL kuru THF ile çözüldü. Reaksiyon ortamı -5°C' ye kadar buz banyosu yardımı ile soğutulup 5 mL kuru THF içindeki NaH (0.1 g, 2.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon dengeye geldikten sonra, geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Bir gün sonra 5 mL kuru THF içine çözülen 1 bileşiği (0.16 g, 0.42 mmol) reaksiyon ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 15 gün boyunca geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırılmaya devam edildi. 15 günün sonunda reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (aseton), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı *n*-hekzan ile yıkanarak dekante edildi. Dekante edilen kısımdan *n*-hekzan uzaklaştırıldıktan sonra THF:*n*-hekzan (1:2) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografi yöntemiyle ürün saflaştırıldı. Sarı renkli yağımsı bileşik 6 (Rf=0.67) (10 mg, % 6.25) elde edildi.

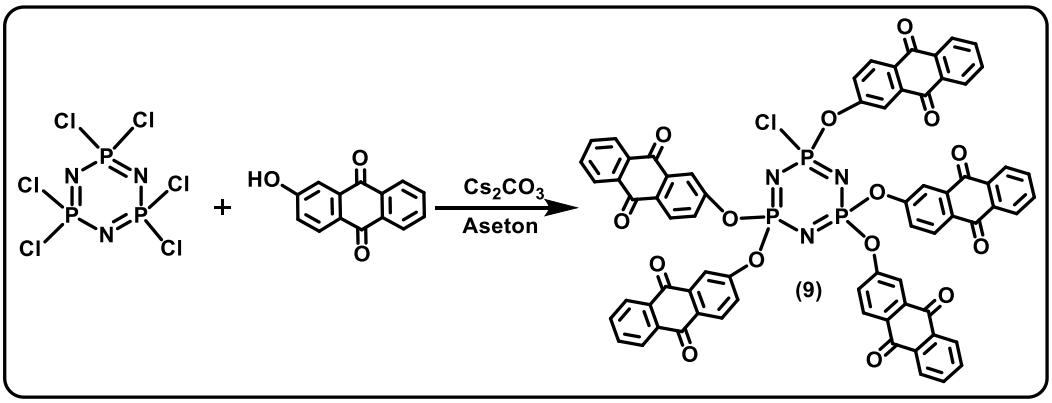
5.2.7. Bileşik 2 ile 2-Hidroksiantrakinon'un (1:2.5) Reaksiyonu



Şekil 5.7: Bileşik 2 ile 2-Hidroksiantrakinon'un reaksiyonu.

2-Hidroksiantrakinon (0.84 g, 1.2mmol) 100 mL'lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonunda 10 mL kuru asetonla çözüldü. Ortama Cs_2CO_3 (1.2 g, 1.2 mmol) ilave edildi. 15 mL kuru asetonda çözülen 2 bileşiği (0.6 g, 0.50mmol) reaksiyon ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilerek 25 gün boyunca geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzülerek tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (aseton), kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Yapılan TLC çalışmalarında iki spot gözlendi. Reaksiyon karışımı THF:*n*-Hekzan (2:3) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografi yöntemiyle saflaştırılarak sarı renkli iki ayrı yağımsı 7 bileşiği (Rf=0.48) (0.059 g, %9.8) ve 8 bileşiği (Rf=0.55) (0.058 g, %9.7) elde edildi.

5.2.8. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile 2-Hidroksiantrakinon ’un (1:6) Reaksiyonu

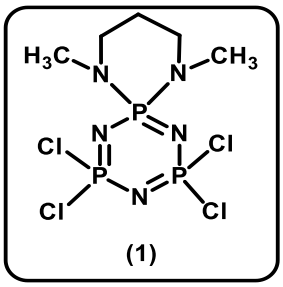


Şekil 5.8: Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile 2-Hidroksiantrakinon’un reaksiyonu.

250 mL’lik üç boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna 2-Hidroksiantrakinon (0.4 g 1.9 mmol) 20 mL kuru aseton içerisinde manyetik karıştırıcıda oda şartlarında karıştırılarak çözüldü. 20 mL kuru aseton içindeki hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) (0.1 g, 0.3 mmol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) yardımıyla THF: *n*-hekzan (2:3) çözücü sisteminde kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı G4 filtreden süzüldü. Tuzuna ve süzüntüye TLC bakıldı. Ürünün tuzlarında kaldığı anlaşıldı. G4 filtresinde kalan mor renkli tuzuna su-kloroform ($CHCl_3$) ekstraksiyonu yapıldı. Kloroform fazına geçen ürün için kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcı yardımıyla çözücüsü uzaklaştırıldı. THF:*n*-hekzan (1:3) çözücü sisteminde TLC bakıldı. Yeşil renkli yağımsı 9 bileşiği (Rf=0.30) (35 mg, %35) elde edildi.

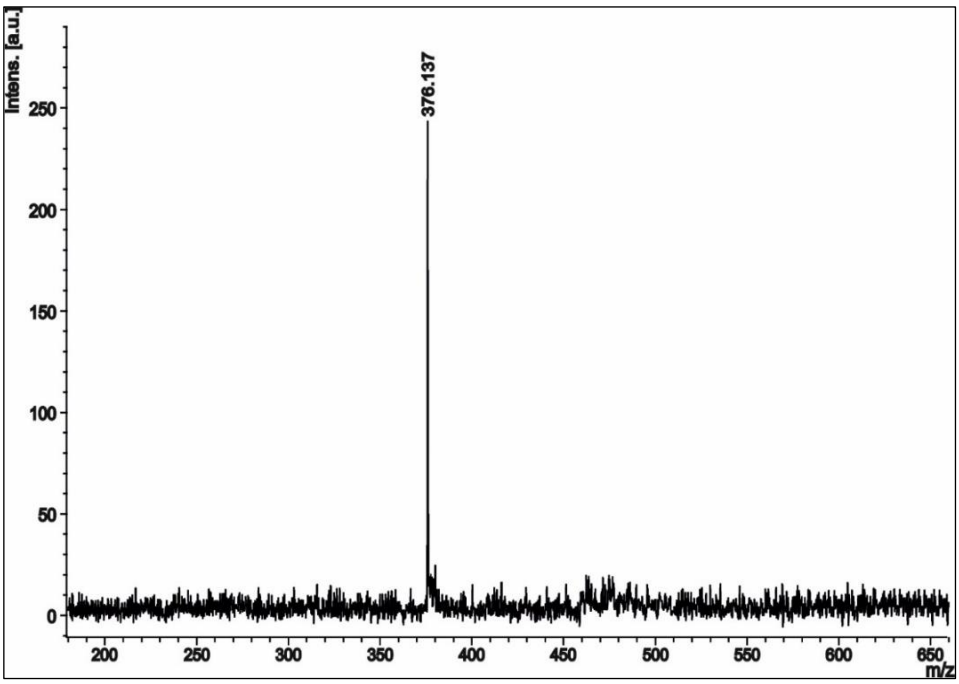
6. DENEYSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

6.1. Bileşik 1'e Ait Yapı Analizi



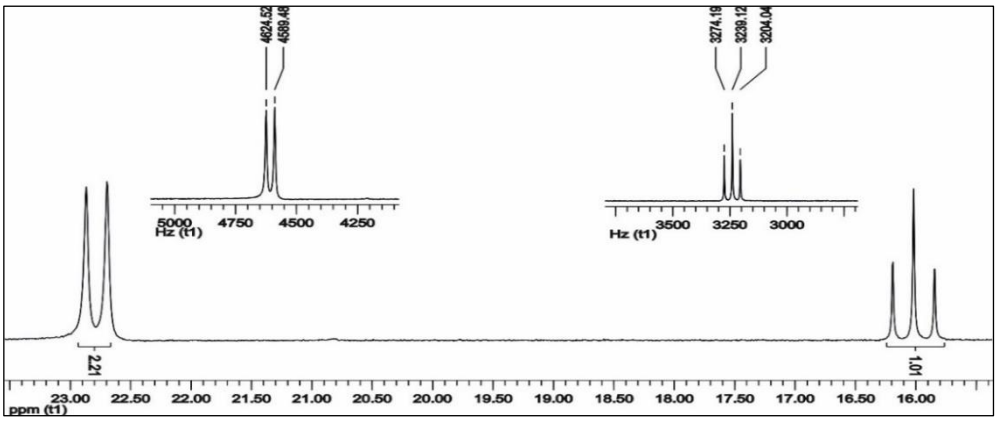
Şekil 6.1: Bileşik 1'in yapısı.

1 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 376.137 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (376.91 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.2).



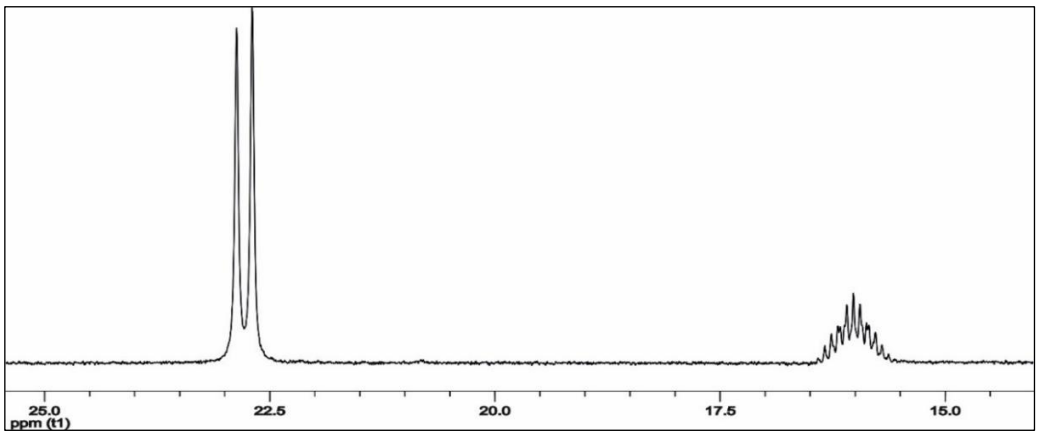
Şekil 6.2: 1 Bileşiğinin kütle spektrumu.

1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) A_2X spin sistemindedir. δ=22.8 ppm' de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] gruplarındaki fosfor atomlarına ait ikili pik görülmektedir ve bu pik [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{AX}$ =35.04 Hz) yarılmıştır. δ=16.0 ppm' de görülen üçlü pik ise [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PCl_2] gruplarında bulunan fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{XA}$=35.07 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 2.21:1.01 olup 2:1 fosfora karşılık gelmektedir (Şekil 6.3).



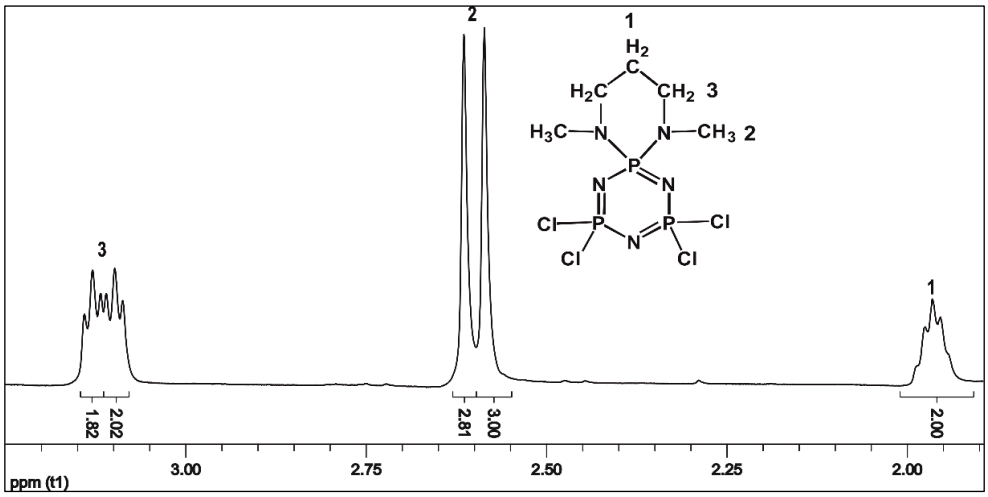
Şekil 6.3: 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

1 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu A_2X spin sistemindedir. δ=22.8 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. δ = 16.0 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmıştır (Şekil 6.4).



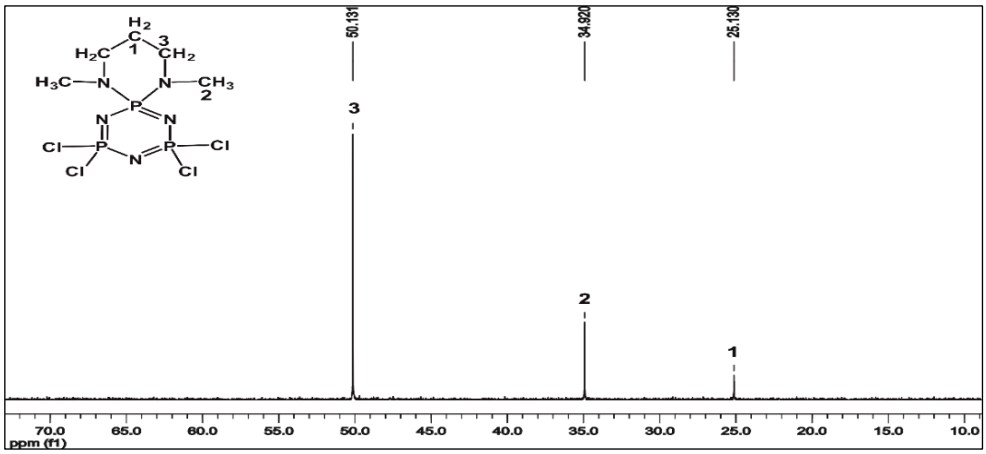
Şekil 6.4: 1 Bileşiğinin Proton ile Eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

1 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.91-2.00 ppm aralığındaki çoklu pik 1 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı yarılmış olarak görülmektedir. δ=2.58 ve δ=2.61 ppm'deki tekli pikler 2 No.lu -CH_3 protonlarına ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=3.10 ve δ=3.13 ppm' deki pikler 3 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu piklere yarılmış olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. İntegral değerleri sırasıyla 2:3:2.81:2.02:1.82 olup 2:3:3:2:2 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.5).



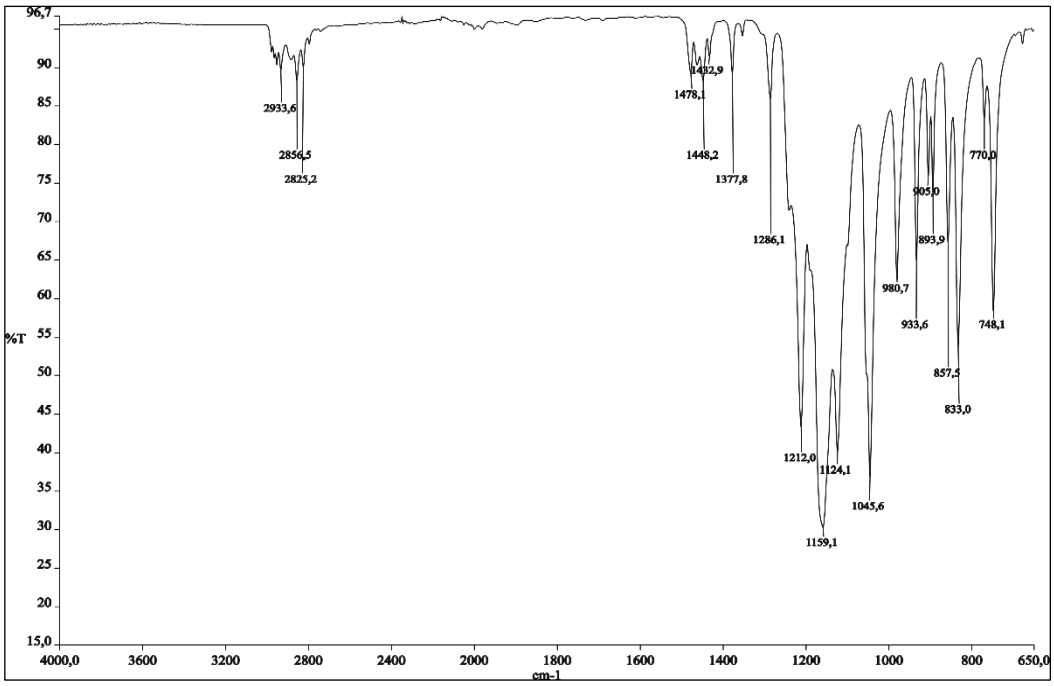
Şekil 6.5: 1 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

1 Bileşiğinin ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda δ=25.13 ppm' deki pik 1 No.lu karbon atomuna aittir. δ=34.92 ppm' deki pik 2 No.lu karbon atomuna aittir. δ = 50.13 ppm' deki pik 3 No.lu karbon atomuna aittir (Şekil 6.6).



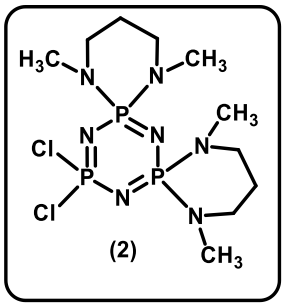
Şekil 6.6: 1 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 2933.6 cm^{-1}, 2856.5 cm^{-1}, 2825.2 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi; 1478.1 cm^{-}1,1432.9 cm^{-1}, 1448.2 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 6.7).



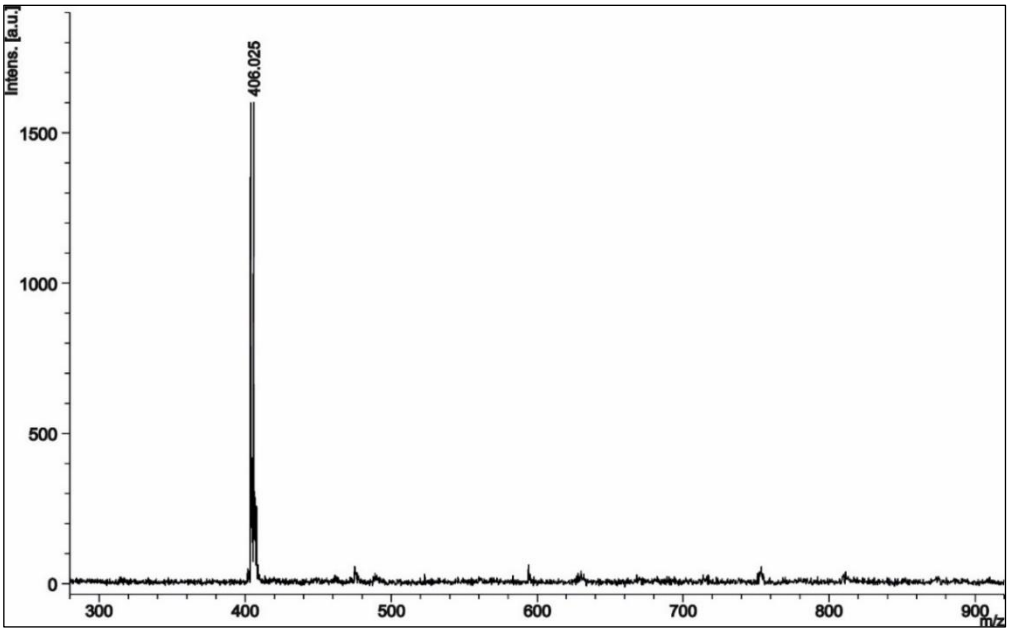
Şekil 6.7: 1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.2. Bileşik 2'e Ait Yapı Analizi



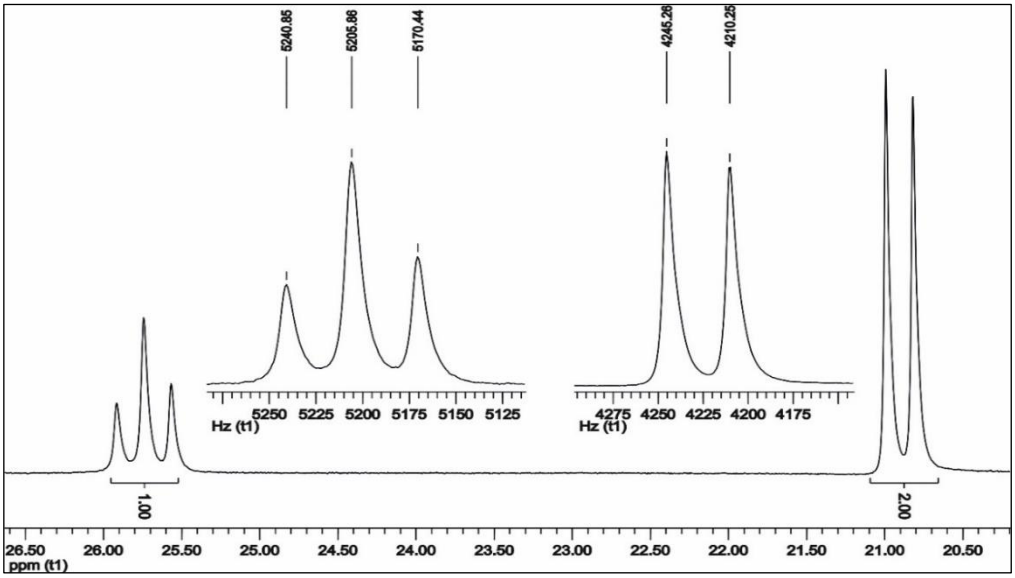
Şekil 6.8: Bileşik 2'nin yapısı.

2 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 406.025 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (406.17) uyum göstermektedir (Şekil 6.9).



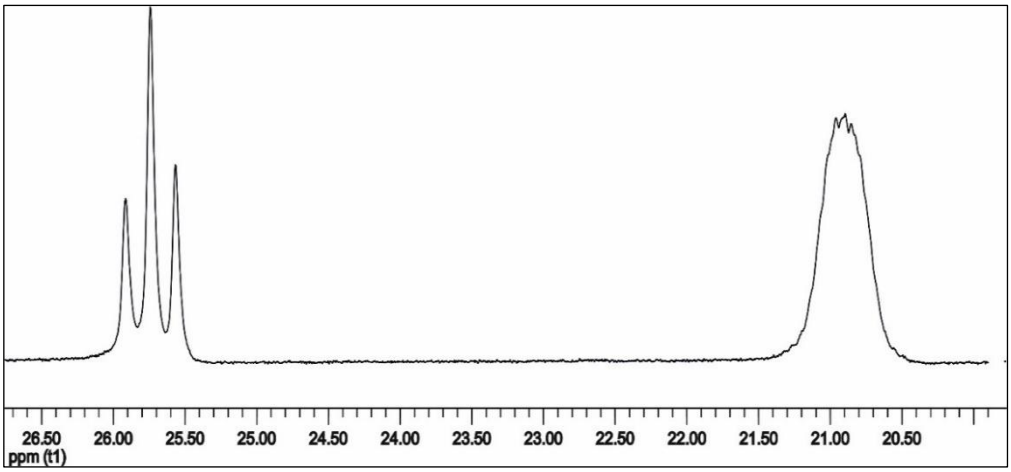
Şekil 6.9: 2 Bileşiğinin kütle spektrumu.

2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AX_2 spin sistemindedir. δ=25.7 ppm' de $[PCl_2]$ grubundaki fosfor atomuna ait üçlü pik görülmektedir ve bu pik [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{AX}$=35.21 Hz) yarılmıştır. δ=20.9 ppm' de görülen ikili pik ise [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarına ait olup $[PCl_2]$ grubunda bulunan fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{XA}$=35.02 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 2:1 olup 2:1 fosfora karşılık gelmektedir (Şekil 6.10).



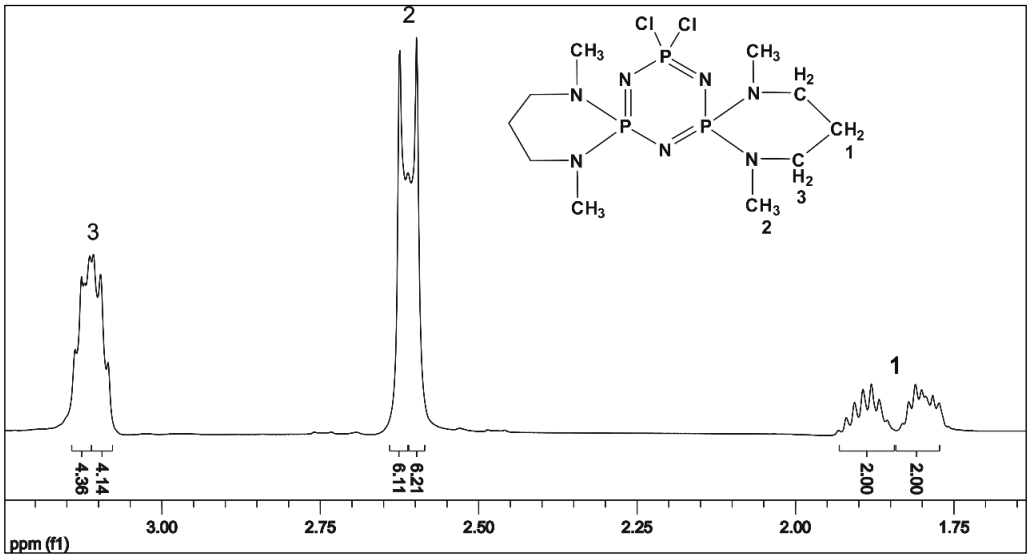
Şekil 6.10: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

2 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu AX_2 spin sistemindedir. δ=25.7 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] grubundaki fosfor atomuna ait pik, eşleşebileceği proton atomunun olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. δ=20.55-21.26 ppm aralığında rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarına ait olup üç bağ ötesindeki protonlardan dolayı yarılmıştır (Şekil 6.11).



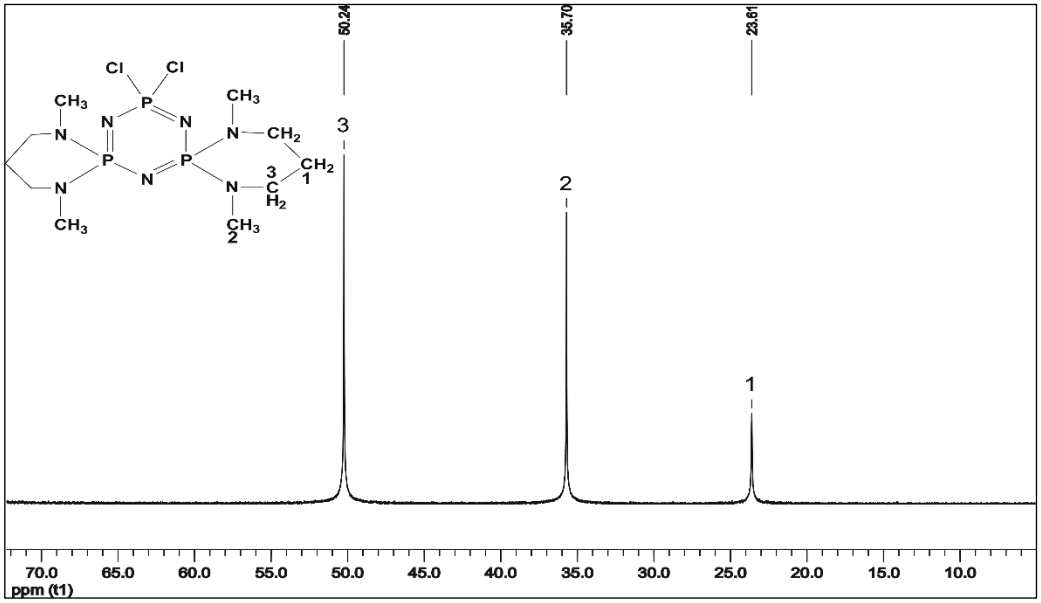
Şekil 6.11: 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

2 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.76-1.84 ppm ve δ=1.84-1.94 ppm aralığındaki çoklu pikler 1 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı yarılmış olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=2.60 ve δ=2.62 ppm'deki tekli pikler 2 No.lu -CH_3 protonlarına ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=3.07-3.11 ppm ve δ=3.11-3.15 ppm aralığındaki pikler 3 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. İntegral değerleri sırasıyla 2:2:6.21:6.11:4.14:4.36 olup 2:2:6:6.4:4 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.12).



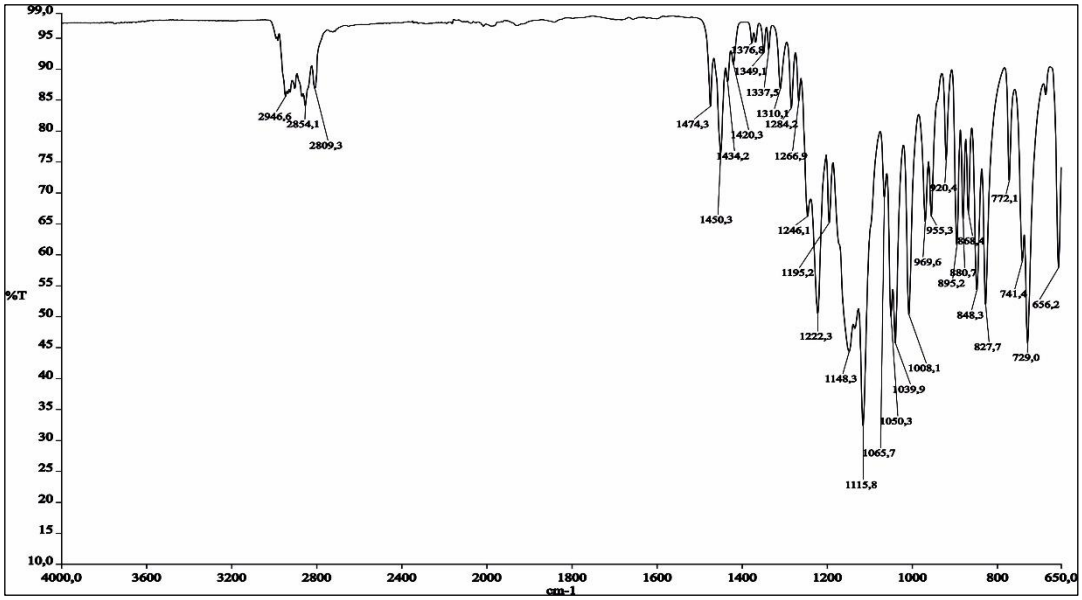
Şekil 6.12: 2 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

2 Bileşiğinin ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d1) spektrumunda δ=25.13 ppm' deki pik 1 No.lu karbon atomuna aittir. δ=34.92 ppm' deki pik 2 No.lu karbon atomuna aittir. δ = 50.13 ppm' deki pik 3 No.lu karbon atomuna aittir (Şekil 6.13).



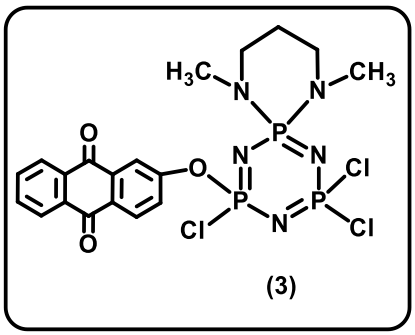
Şekil 6.13: 2 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

2 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 6.14).



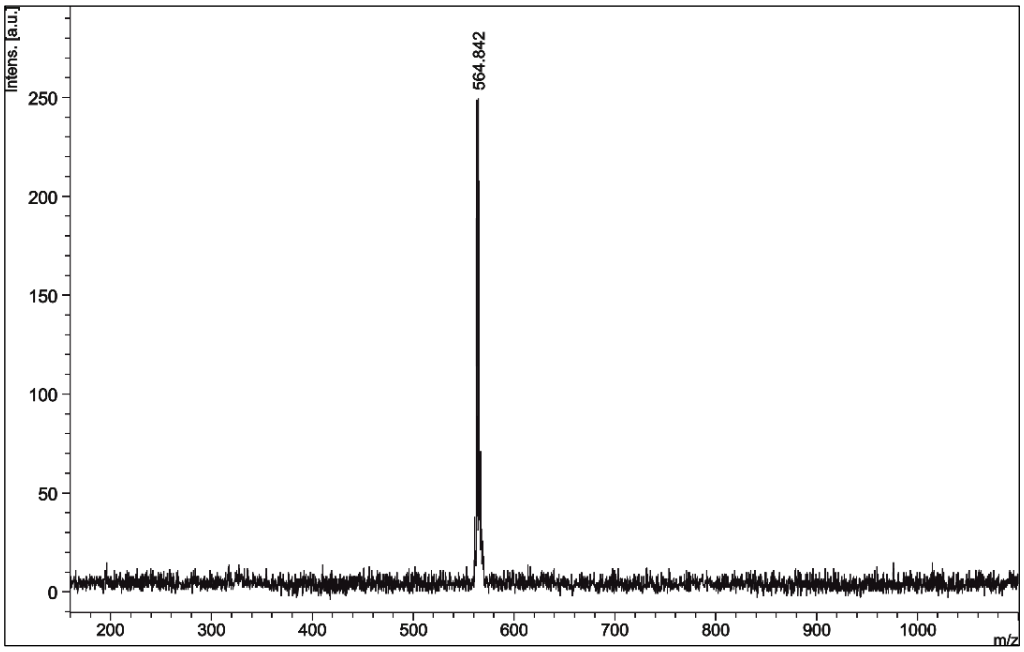
Şekil 6.14: 2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.3. Bileşik 3'e Ait Yapı Analizi



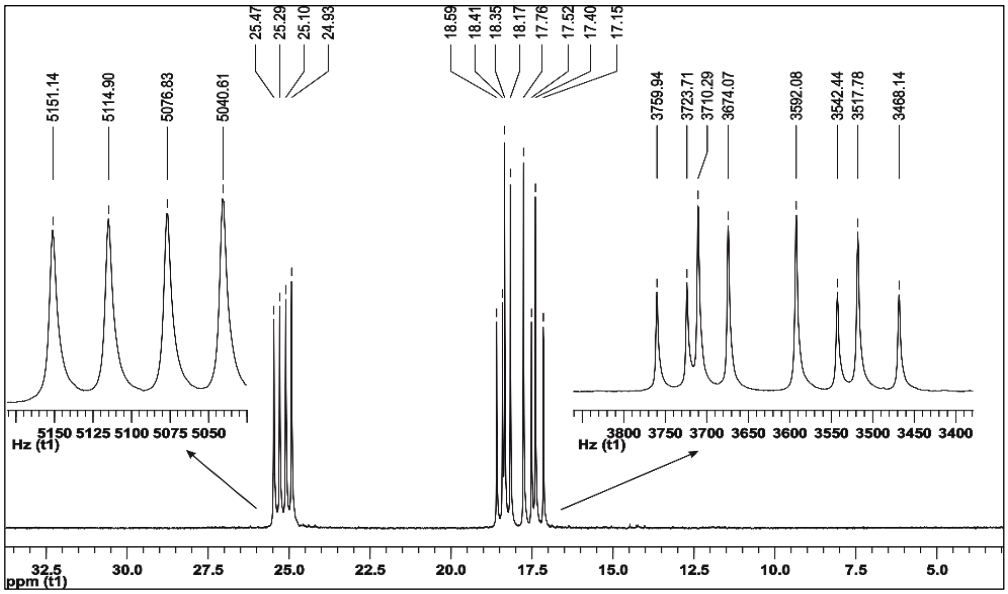
Şekil 6.15: Bileşik 3'ün yapısı.

3 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 564.84 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (564.66 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.16).



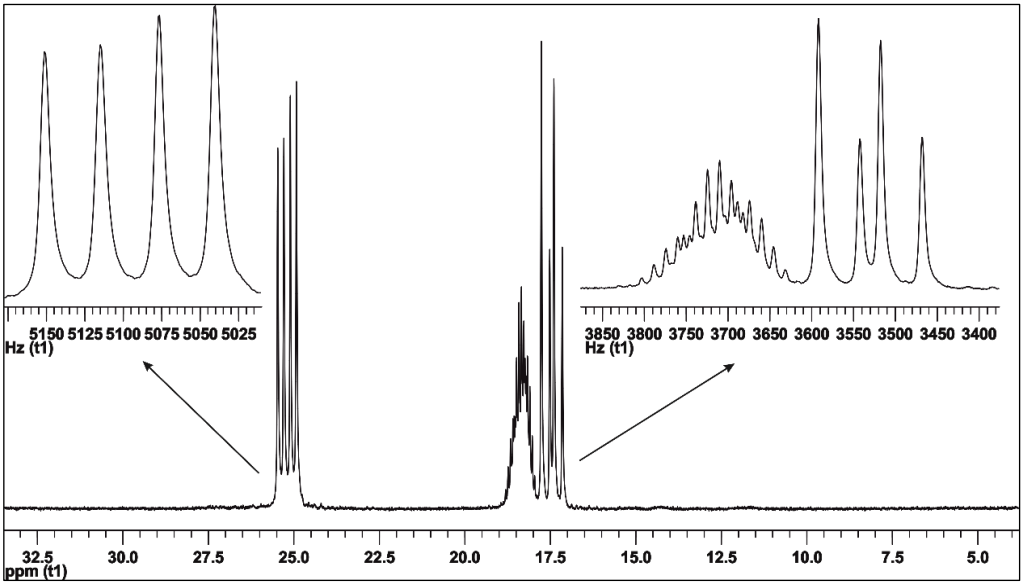
Şekil 6.16: 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.

3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm' de rezonansa gelmiş olan pikler [PCl_2] grubundaki fosfor atomuna ait olup, [PN(Spiro)] ($^2J_{AM}$=36.22 Hz) ve [PClR] (R=2-(oksimetil)antrakinon) ($^2J_{AX}$=74.30 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikinin ikilisi şeklinde yarılmış pikler olarak görülmektedir. δ=18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan pikler [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PCl_2] ($^2J_{MA}$=36.22 Hz) ve [PClR] ($^2J_{MX}$=49.64 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikinin ikilisi şeklinde yarılmış pikler olarak görülmektedir. δ=17.5 ppm' de rezonansa gelmiş olan pikler [PClR] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] ($^2J_{XM}$=49.64 Hz) ve [PCl_2] ($^2J_{XA}$=74.30 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikilinin ikilisi şeklinde yarılmışlardır (Şekil 6.17).



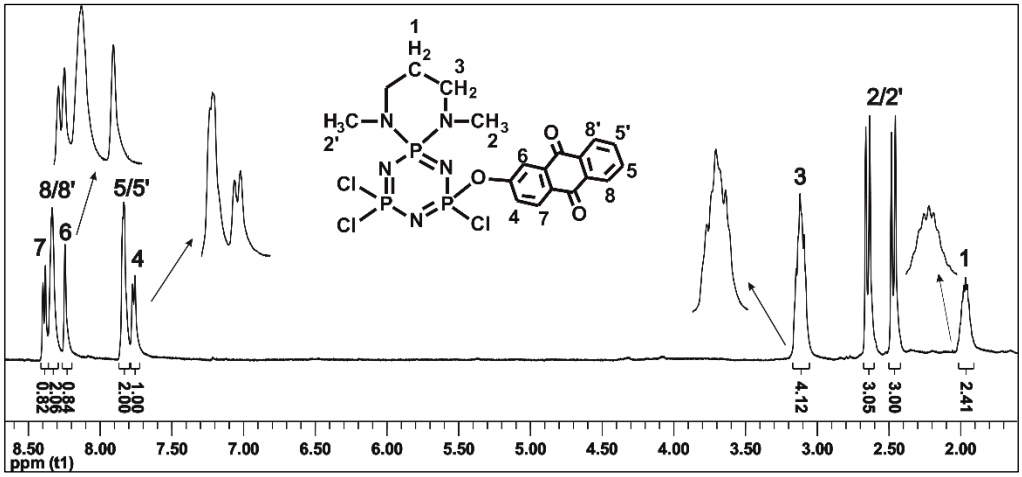
Şekil 6.17: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

3 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] grubundaki fosfor atomlarına ait ikilinin ikilisi olan pikler, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. δ = 18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmıştır. δ = 17.5 ppm'de rezonansa gelmiş olan ikilinin ikilisi pikler, değişmeden kaldığı görülmektedir (Şekil 6.18).



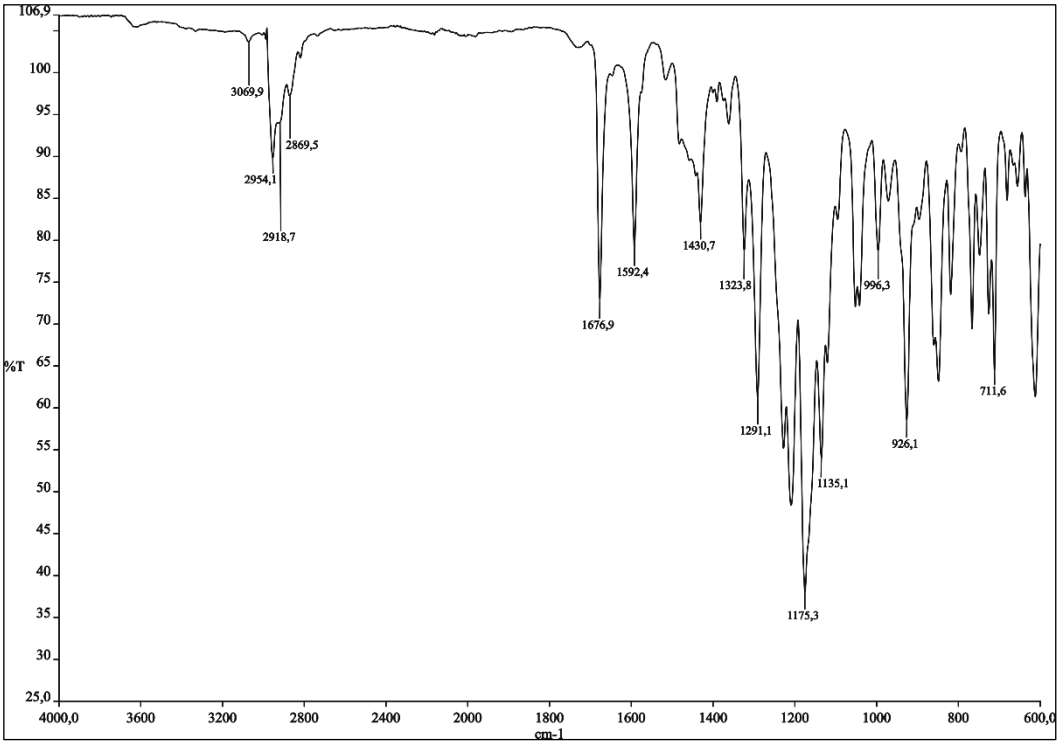
Şekil 6.18: 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

3 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.91-2.02 ppm aralığındaki çoklu pik 1 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=2.47 ve δ=2.65 ppm'deki ikili pikler 2/2' No.lu -CH_3 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olmasından dolayı farklılaşmıştır. δ=3.05-3.17 ppm' deki çoklu pik 3/3' No.lu -CH_2 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı çoklu pik şeklinde görülmektedir. δ=7.75 ppm'deki ikili pik 4 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. δ=7.79-7.87 ppm aralığındaki uçları üçe yarılmış pik 5/5' No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı üçe yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.24 ppm'deki tekli pik 6 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonunda proton bulunmadığından dolayı yarılma gözlenmemektedir. δ=8.29-8.36 ppm aralığındaki geniş pik 8/8' No.lu -CH protona ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan ve gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı geniş pik olarak görülmektedir. δ=8.39 ppm'deki ikili pik 7 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.41: 3.0:3.05:4.12:2.1:2:0.84:2.06:0.82 olup 2:3:3:4:1:2:1:2:1 protonlarına karşılık gelmektedir (Şekil 6.19).



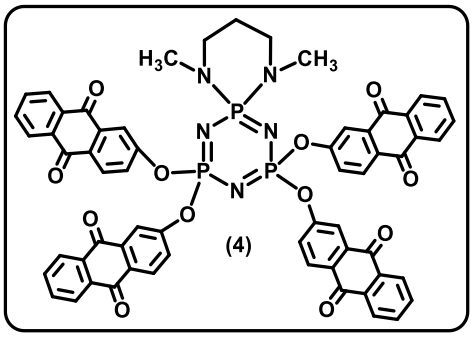
Şekil 6.19: 3 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3069.9 Aromatik C-H gerilmesi, 2954.1-2918.7-2869.5 Alifatik C-H gerilmesi, 1676.9 C=O gerilmesi, 1592.4 Aromatik C=C gerilmesi, 1430.7-1323.8 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1291.1 Aromatik C-O gerilmesi, 1175.3-1135.1-996.3 P=N gerilmesi, 926.1 P-O-C gerilmesi, 711.6 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.20).



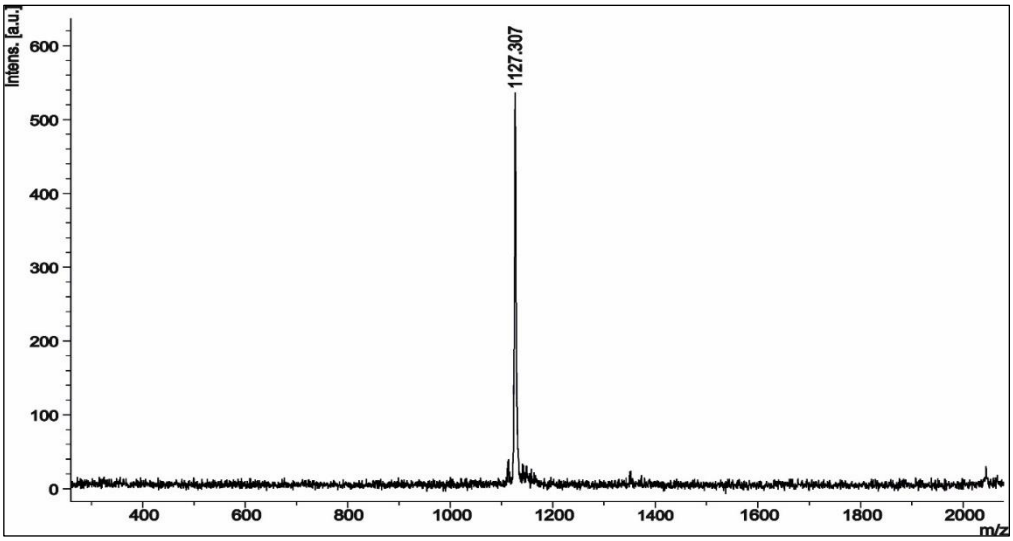
Şekil 6.20: 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.4. Bileşik 4'e Ait Yapı Analizi



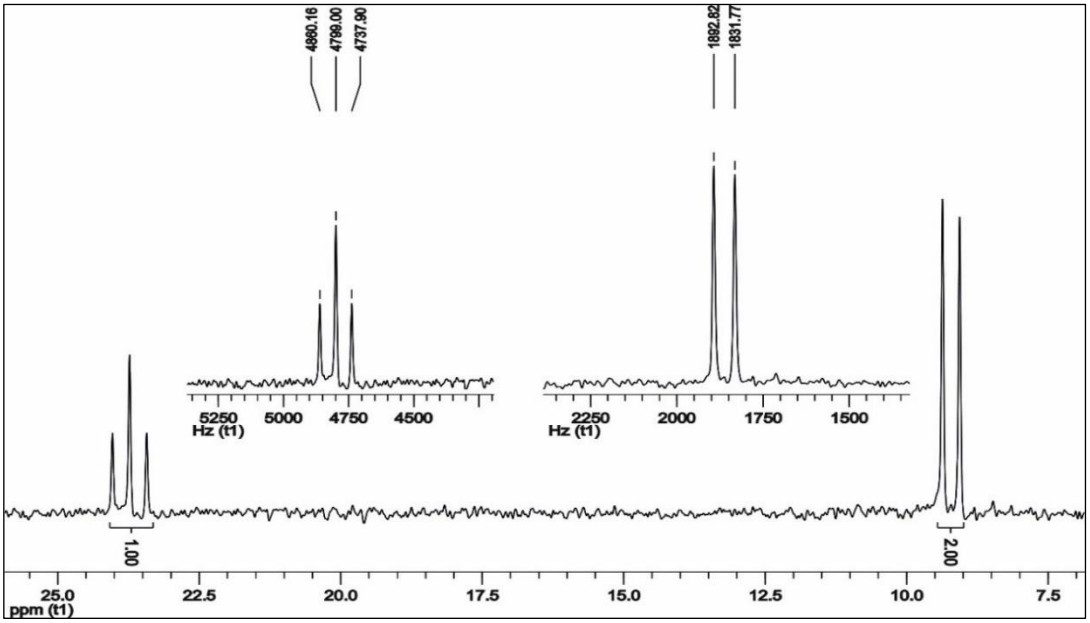
Şekil 6.21: Bileşik 4'ün yapısı.

4 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 1127.307 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (1127.94 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.22).



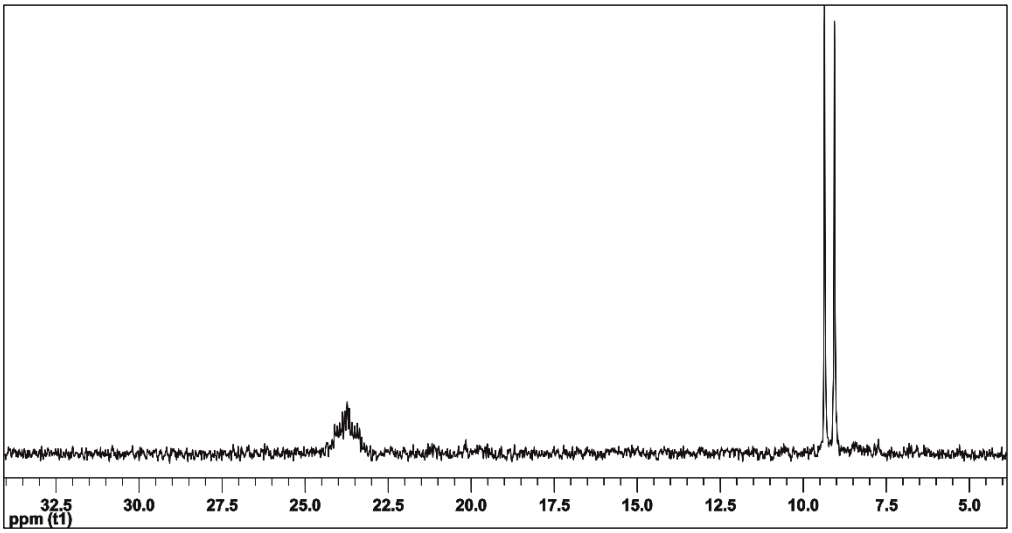
Şekil 6.22: 4 Bileşiğinin kütle spektrumu.

4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AX_2 spin sistemindedir. δ=23.7 ppm' de PN(Spiro) grubundaki fosfor atomuna ait üçlü pik görülmektedir ve bu pik $[PR_2]$ (R=2-oksiantrakinon) grubundaki fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{AX}$ =61.12 Hz) yarılmıştır. δ=9.2 ppm' de görülen ikili pik ise $[PR_2]$ (R=2-oksiantrakinon) gruplarındaki fosfor atomlarına ait olup [PN(Spiro)] grubundaki bulunan fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{XA}$=61.06 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 2:1 olup 2:1 fosfora karşılık gelmektedir (Şekil 6.23).



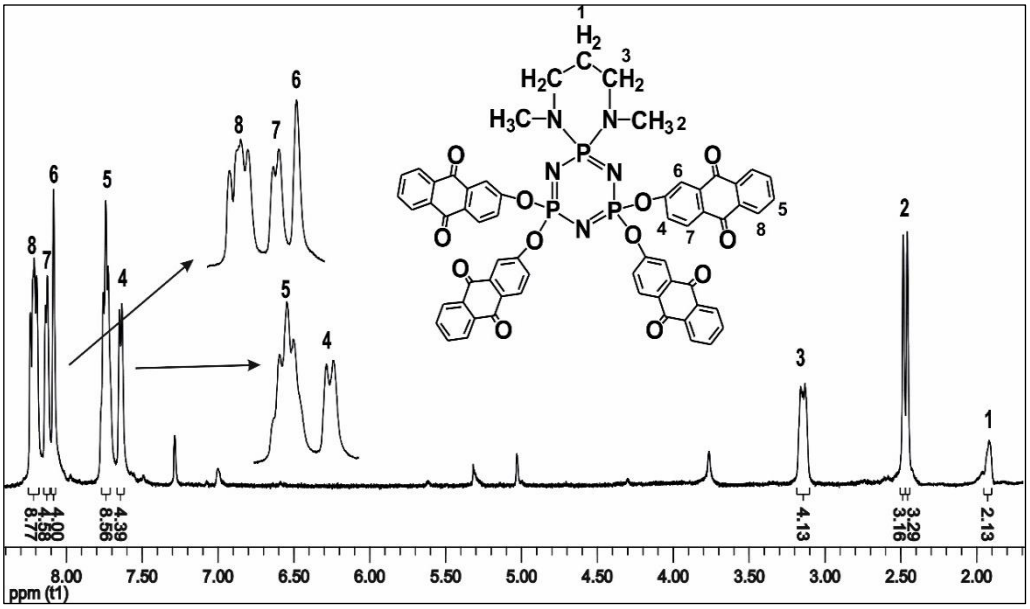
Şekil 6.23: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

4 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu AX_2 spin sistemindedir. δ=23.7 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmış olduğu görülmektedir. δ=9.2 ppm'de rezonansa gelmiş olan ikili pik, [PR_2] (R=2-oksiantrakinon) gruplarındaki fosfor atomlarına ait pik, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır (Şekil 6.24).



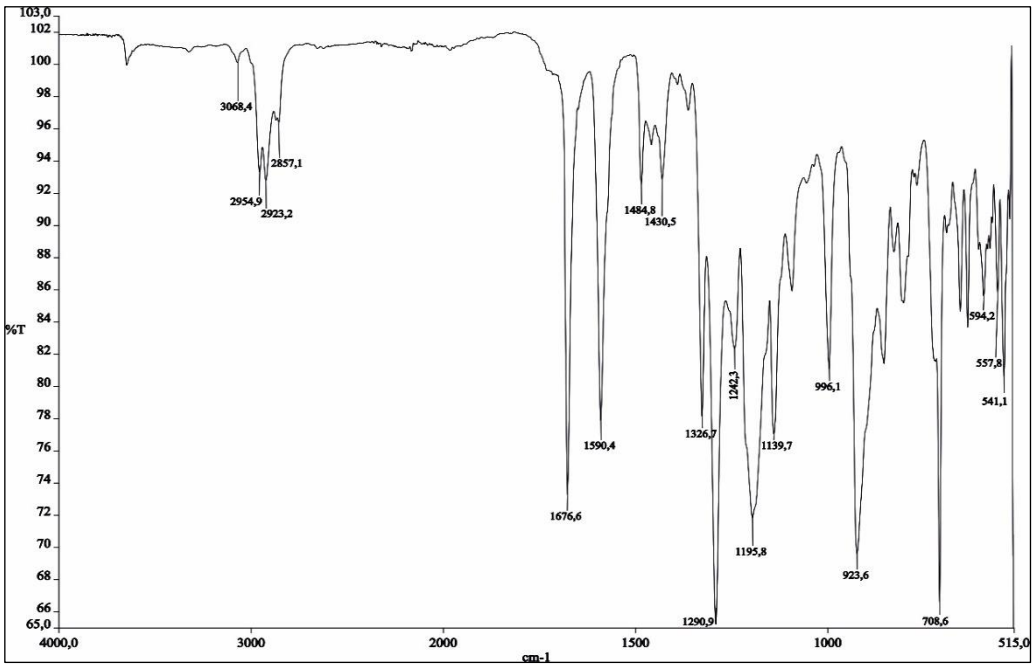
Şekil 6.24: 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

4 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.89-2.02 ppm aralığındaki geniş pikler 1 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=2.46 ve δ=2.49 ppm'deki tekli pikler 2 No.lu -CH_3 protonlarına ait olup bulunduğu çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=3.10-3.17 ppm' deki pikler 3 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=7.62-7.67 ppm aralığındaki ikili pik 4 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. δ=7.71-7.77 ppm aralığındaki üçlü pik 5 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı üçe yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.06-8.10 ppm aralığındaki tekli pik 6 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında proton bulunmadığı için yarılma gözlenmemiştir. δ=8.10-8.15 ppm aralığındaki ikil pik 7 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonunda bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.17-8.25 ppm aralığındaki çoklu pik 8 No.lu -CH protona ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı yarılmış olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.13: 3.29:3.16:4.13:4.39:8.06:4.00:4.58:8.77 olup 2:3:3:4:4:8:4:4:8 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.25).



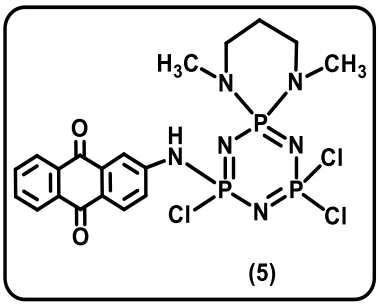
Şekil 6.25: 4 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3068.4 Aromatik C-H gerilmesi, 2954.9-2923.2-2857.1 Alifatik C-H gerilmesi, 1676.6 C=O gerilmesi, 1590.4 Aromatik C=C gerilmesi, 1484.8-1430.5-1326.7 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1290.9 Aromatik C-O gerilmesi, 1195.8-1139.7-996.1 P=N gerilmesi, 923.6 P-O-C gerilmesi, 708.6 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.26).



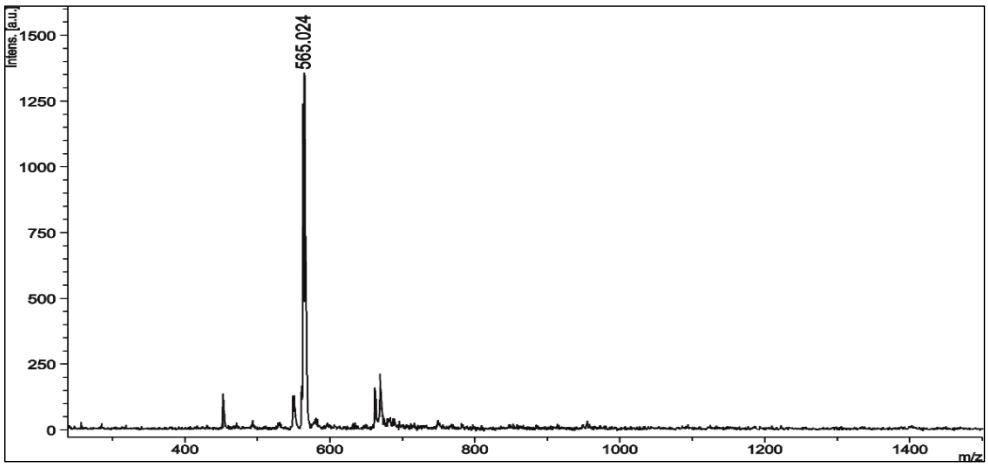
Şekil 6.26: 4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.5. Bileşik 5'e Ait Yapı Analizi



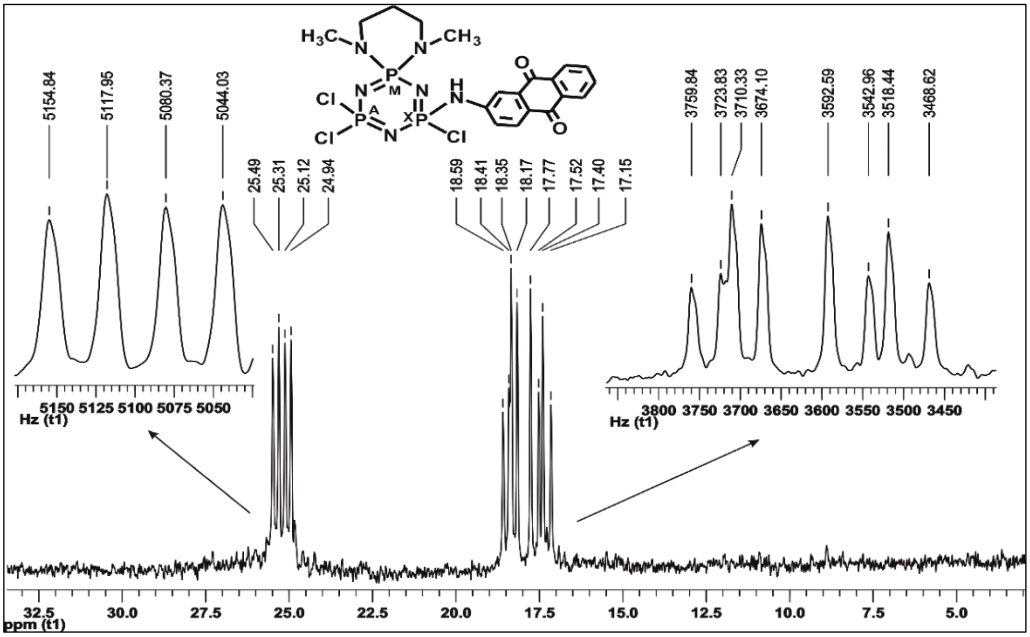
Şekil 6.27: Bileşik 5'in yapısı.

5 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, $[M+2H]^+$ iyon piki, 565.02 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (563.68 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.28).



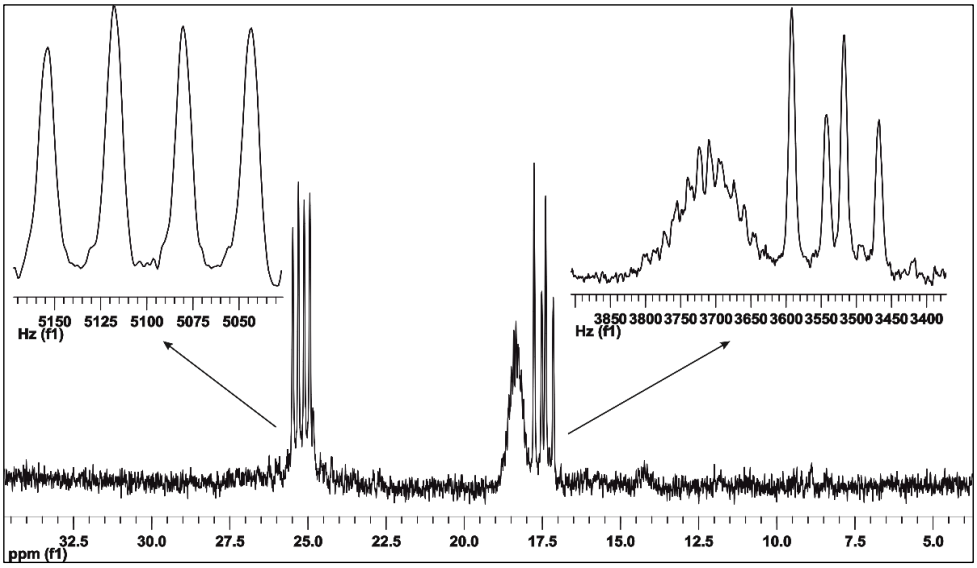
Şekil 6.28: 5 Bileşiğinin kütle spektrumu.

5 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm' de rezonansa gelmiş olan pikler [PCl_2] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] ($^2J_{AM}$=36.37 Hz) ve [PClR] (R=2-(oksimetil)antrakinon) ($^2J_{AX}$=74.22 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikinin ikilisi pikler olarak görülmektedir. δ=18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan pikler [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PCl_2] ($^2J_{MA}$=36.37 Hz) ve [PClR] ($^2J_{MX}$=49.68 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikinin ikilisi pikler olarak görülmektedir. δ=17.46 ppm' de rezonansa gelmiş olan pikler [PClR] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] ($^2J_{XM}$=49.68 Hz) ve [PCl_2] ($^2J_{XA}$=74.22 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikilinin ikilisi pikler olduğu görülmektedir (Şekil 6.29).



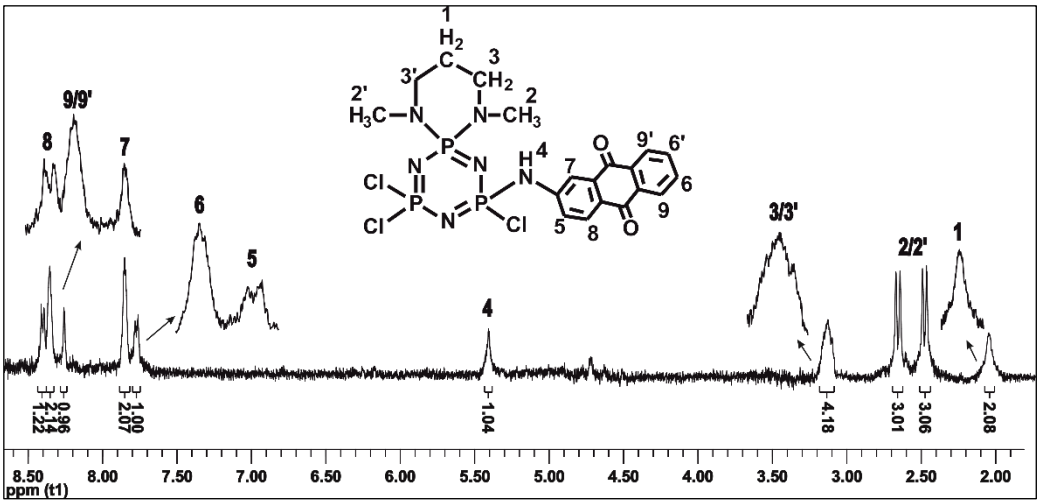
Şekil 6.29: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

5 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] grubundaki fosfor atomlarına ait ikilinin ikilisi olan pikler, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. δ=18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmıştır. δ=17.46 ppm'de rezonansa gelmiş olan ikilinin ikilisi pikler, [PClR] grubundaki fosfor atomuna aittir (Şekil 6.30).



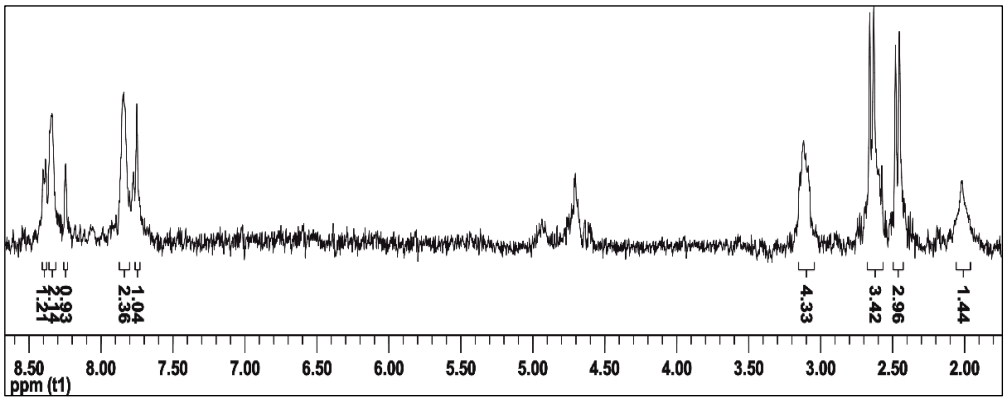
Şekil 6.30: 5 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

5 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.98-2.07 ppm aralığındaki çoklu pik 1 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=2.48 ve δ=2.66 ppm'deki ikili pikler 2/2' No.lu -CH_3 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olmasından dolayı farklılaşmıştır. δ=3.08-3.18 ppm' deki çoklu pikler 3/3' No.lu -CH_2 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı çoklu pik şeklinde görülmektedir. δ=5.41 ppm'deki pik 4 No.lu -NH protonuna aittir. δ=7.77 ppm'deki ikili pik 5 No.lu -CH protonuna ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. δ=7.82-7.88 ppm aralığındaki uçları üçe yarılmış pik 6/6' No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı üçe yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.25 ppm'deki tekli pik 7 No.lu -CH protonlarına aittir. δ=8.32-8.37 ppm aralığındaki geniş pik 9/9' No.lu -CH protona ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan ve gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı geniş pik olarak görülmektedir. δ=8.40 ppm'deki ikili pik 8 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.08:3.06:3.01:4.18:1.04:1:2.07:0.96:2.14:1.22 olup 2:3:3:4:1:1:2:1:2:1 protonlarına karşılık gelmektedir (Şekil 6.31).



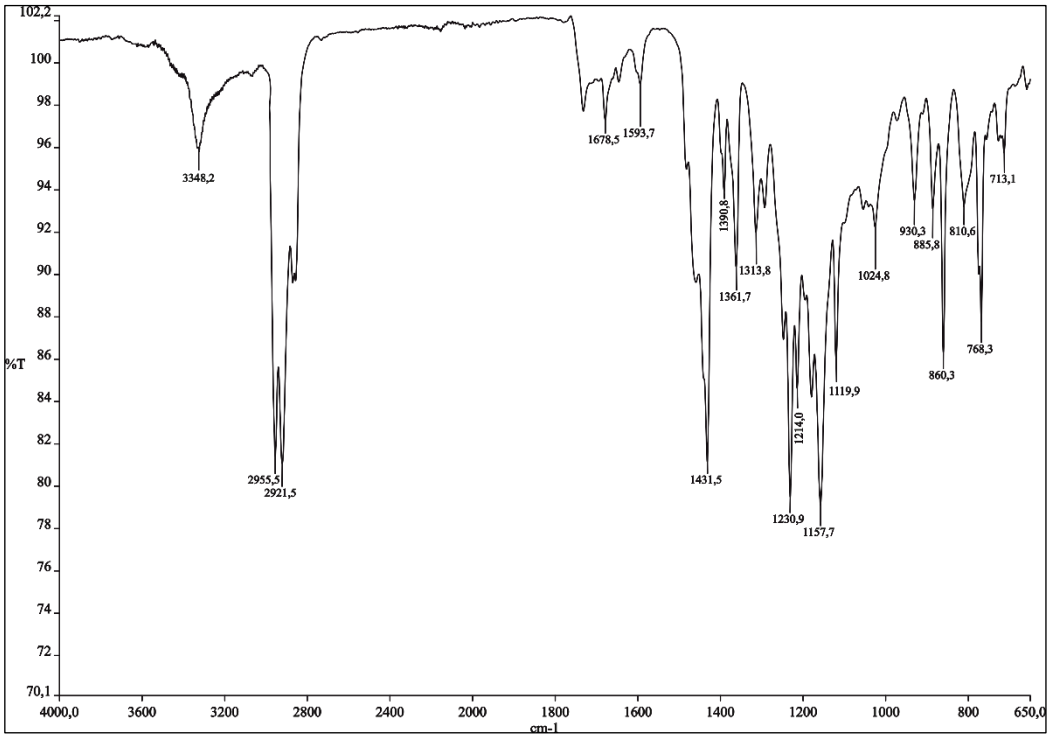
Şekil 6.31: 5 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

5 Bileşiğinin D_2O ile çalkalanması sonucunda, 5.41 ppm'de gözlenen aromatik -NH protonuna ait pikin kaybolduğu görülmüştür (Şekil 6.32).



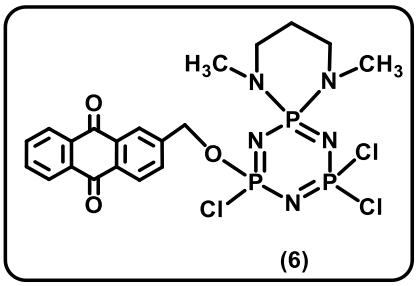
Şekil 6.32: 5 Bileşiğinin D_2O ile değişimi sonucu elde edilen ^1H NMR spektrumu.

5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3348.2 N-H gerilmesi, 2955.9-2921.8 Alifatik C-H gerilmesi, 1678.5 C=O gerilmesi, 1593.7 Aromatik C=C gerilmesi, 1431.5-1390.8-1361.7-1313.8 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1291.6 Aromatik C-O gerilmesi, 1230.9-1214.0-1157.7 P=N gerilmesi, 1119.9-1024.8 C-N gerilmesi, 930.3-885.8-860.3-810.6-768.3 N-H düzlem dışı eğilmesi, 713.1 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.33).



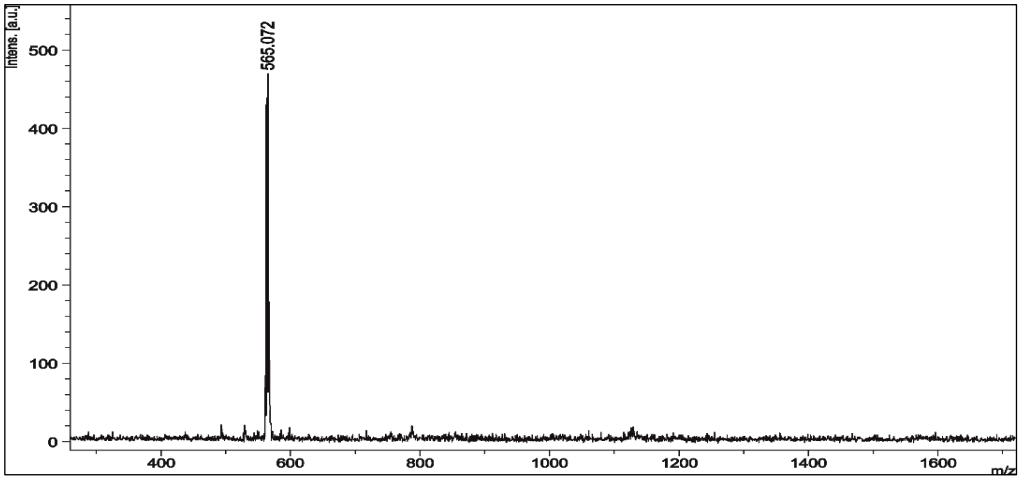
Şekil 6.33: 5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.6. Bileşik 6'ya Ait Yapı Analizi



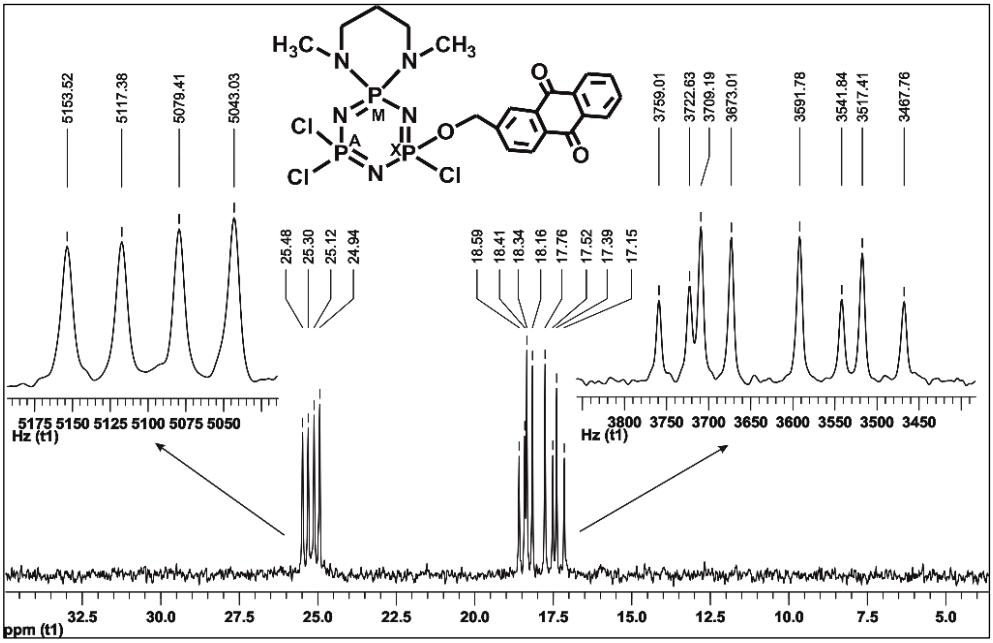
Şekil 6.34: Bileşik 6'nın yapısı.

6 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, $[M\text{-}CH_3+2H]^+$ iyon piki, 565.07 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (578.69 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.35).



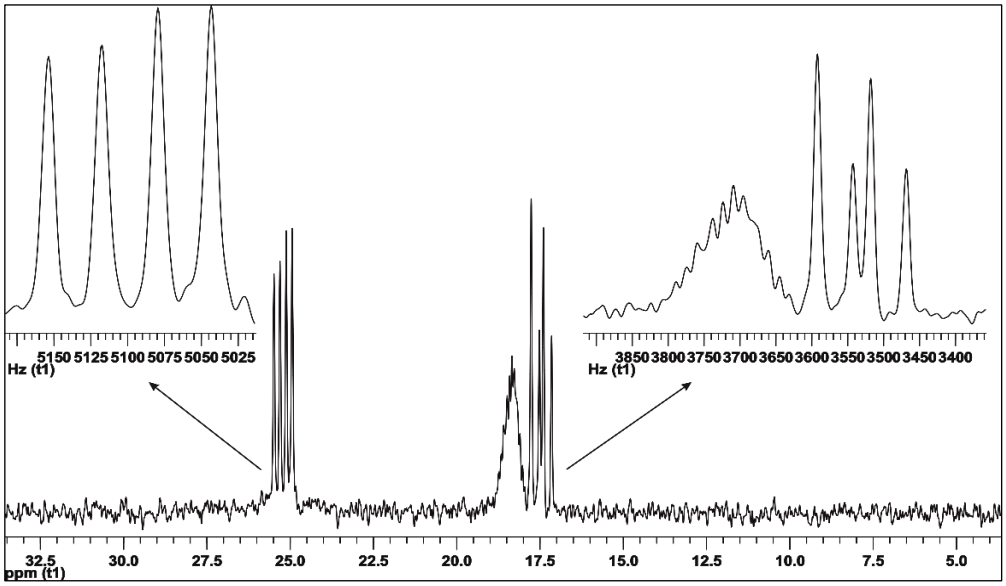
Şekil 6.35: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu.

6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm' de rezonansa gelmiş olan ikilinin ikilisi pikler [PCl_2] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] ($^2J_{AM}$=36.27 Hz) ve [PClR] (R=2-(oksimetil)antrakinon) ($^2J_{AX}$=74.22 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı yarılmışlardır. δ=18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan pikler [PN(Spiro)] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PCl_2] ($^2J_{MA}$=36.27 Hz) ve [PClR] ($^2J_{MX}$=49.75 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikinin ikilisi şeklinde yarılmış pikler olarak görülmektedir. δ=17.55 ppm' de rezonansa gelmiş olan pikler [PClR] grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] ($^2J_{XM}$=49.75 Hz) ve [PCl_2] ($^2J_{XA}$=74.22 Hz) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı ikilinin ikilisi şeklinde yarılmışlardır (Şekil 6.36).



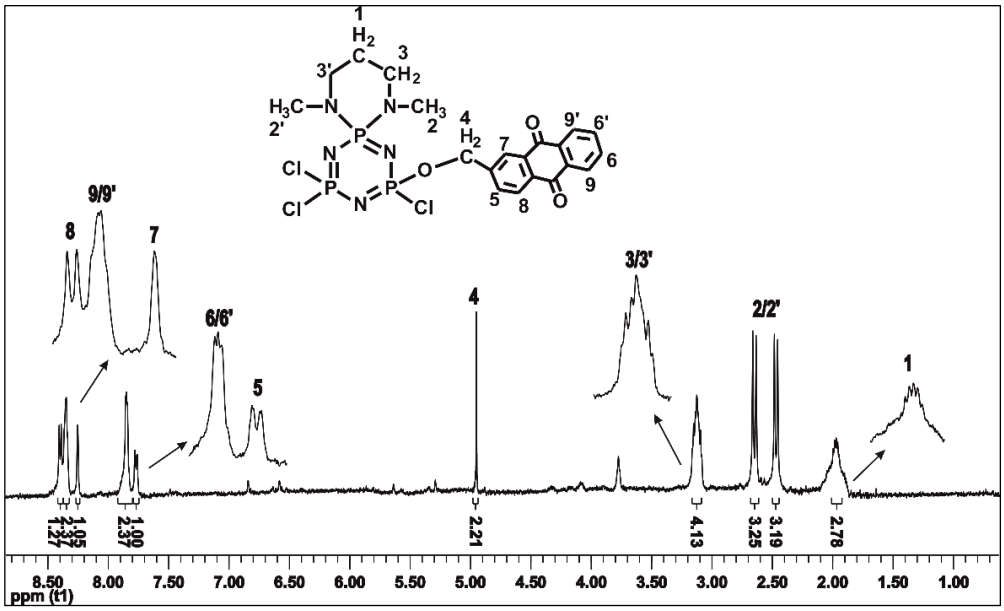
Şekil 6.36: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

6 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) (298 K) spektrumu AMX spin sistemindedir. δ=25.2 ppm'de rezonansa gelmiş olan [PCl_2] grubundaki fosfor atomlarına ait ikilinin ikilisi olan pikler, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır. δ = 18.4 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] grubuna aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmıştır. δ = 17.55 ppm'de rezonansa gelmiş olan ikilinin ikilisi pikler, değişmeden kaldığı görülmektedir (Şekil 6.37).



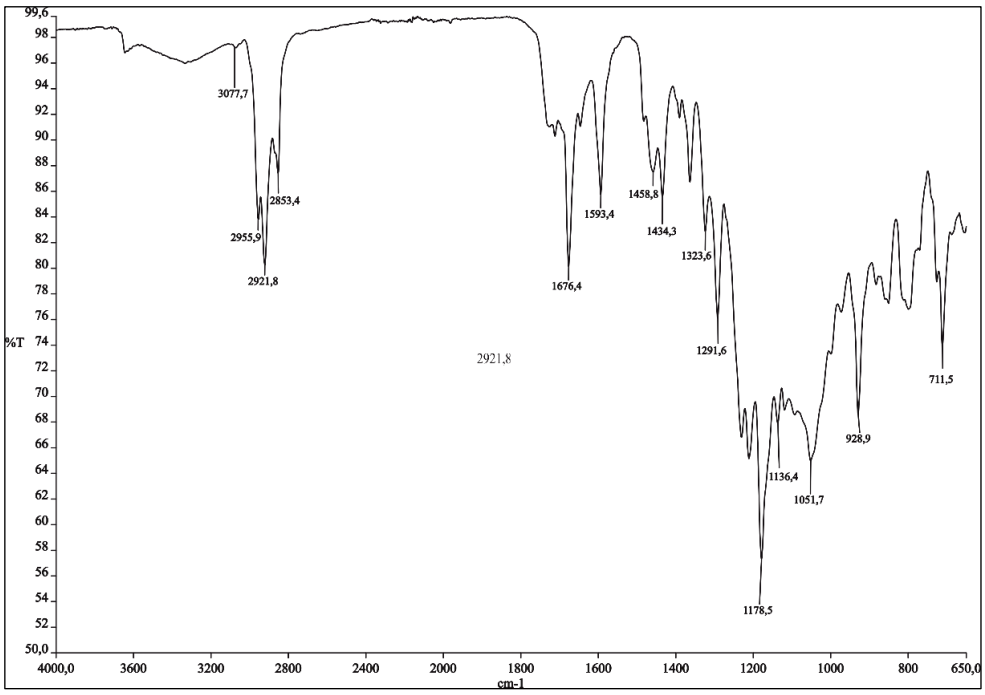
Şekil 6.37: 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

6 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.92-2.01 ppm aralığındaki çoklu pik 1 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=2.47 ve δ=2.65 ppm'deki ikili pikler 2/2' No.lu -CH_3 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olmasından dolayı farklılaşmıştır. δ=3.08-3.17 ppm' deki çoklu pikler 3/3' No.lu -CH_2 protonlarına ait olup gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı çoklu pik şeklinde görülmektedir. δ=4.95 ppm'deki tek pik 4 No.lu -CH_2 protonlarına aittir. δ=7.77 ppm'deki ikili pik 5 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. δ=7.81-7.91 ppm aralığındaki uçları üçe yarılmış pik 6/6' No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı üçe yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.25 ppm'deki tekli pik 7 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonunda proton bulunmadığından dolayı yarılma gözlenmemektedir. δ=8.32-8.37 ppm aralığındaki geniş pik 9/9' No.lu -CH protona ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan ve gördüğü çevreler farklı olduğundan dolayı geniş pik olarak görülmektedir. δ=8.40 ppm'deki ikili pik 8 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonundaki bulunan protondan dolayı ikiye yarılmış olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.78:3.19:3.25:4.13:2.21:1:2.37:1.05:2.37:1.27 olup 2:3:3:4:2:1:2:1:2:1 protonlarına karşılık gelmektedir (Şekil 6.38).



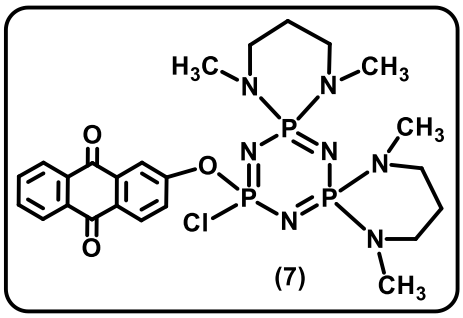
Şekil 6.38: 6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3077.7 Aromatik C-H gerilmesi, 2955.9-2921.8-2853.4 Alifatik C-H gerilmesi, 1676.4 C=O gerilmesi, 1593.4 Aromatik C=C gerilmesi, 1458.8-1434.3-1323.6 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1291.6 Aromatik C-O gerilmesi, 1178.5-1136.4-1051.7 P=N gerilmesi, 928.9 P-O-C gerilmesi, 711.5 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.39).



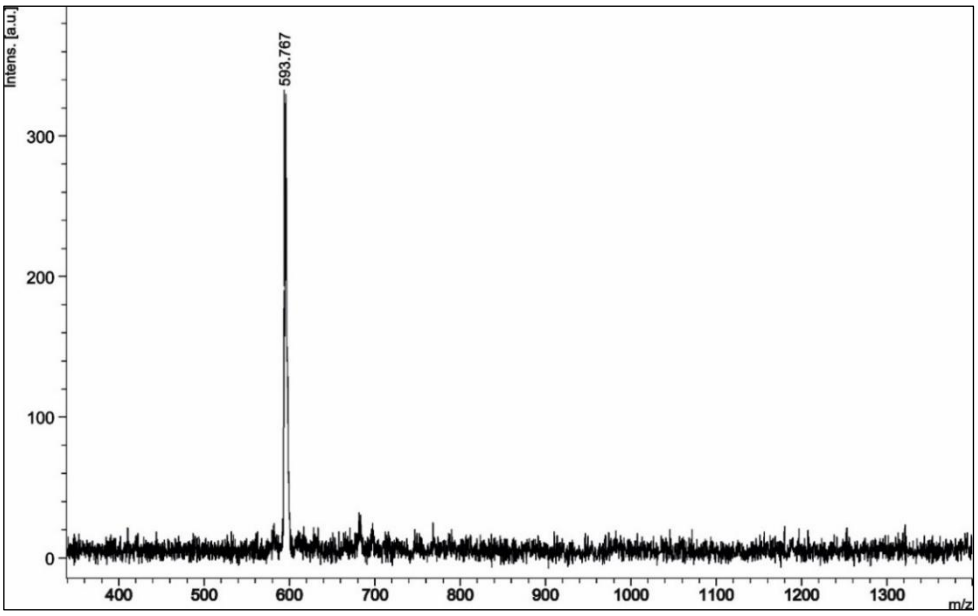
Şekil 6.39: 6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.7. Bileşik 7'e Ait Yapı Analizi



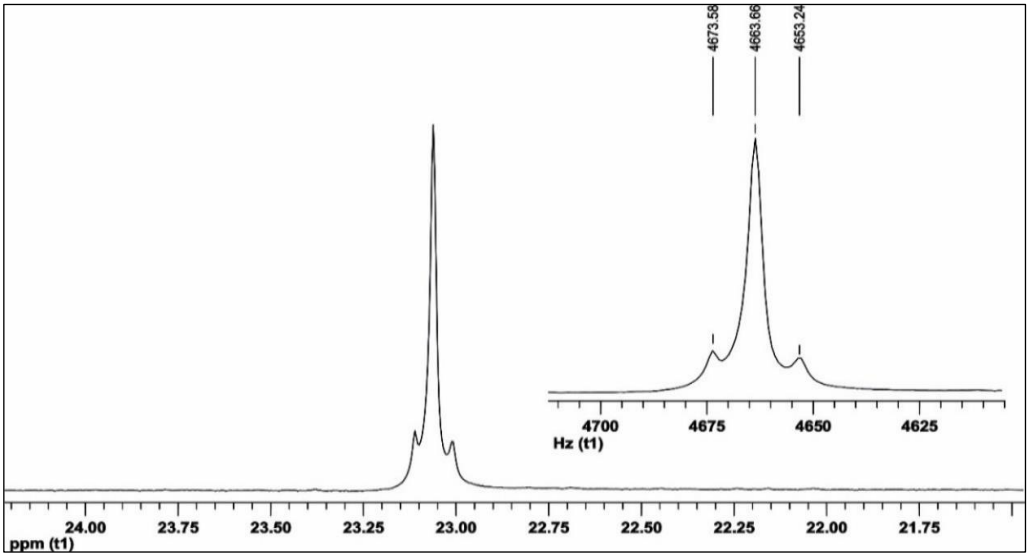
Şekil 6.40: Bileşik 7'nin yapısı.

7 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 593.767 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (593.93 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.41).



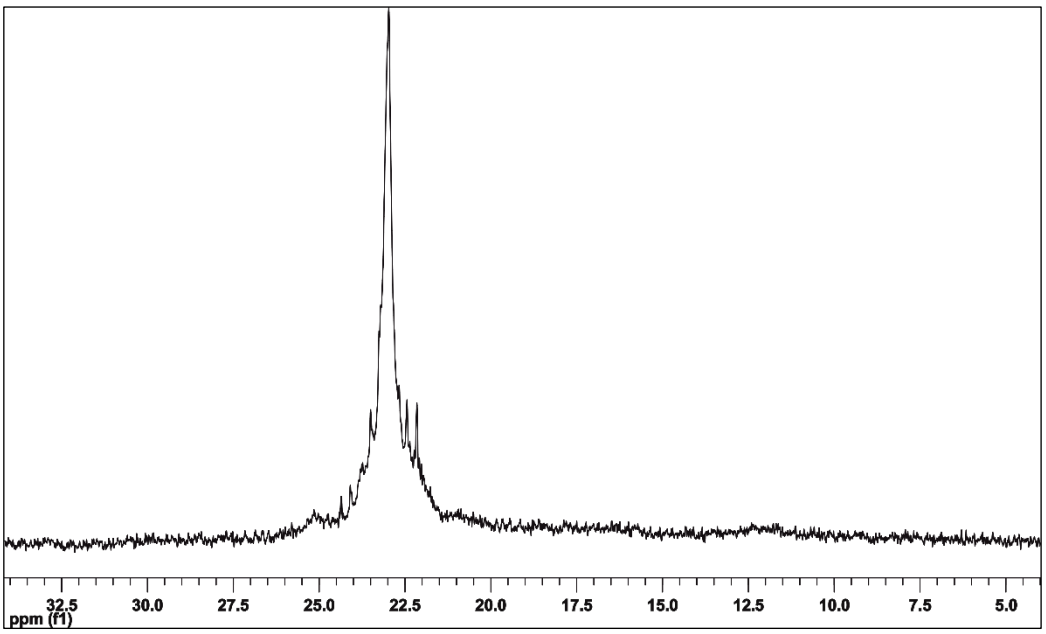
Şekil 6.41: 7 Bileşiğinin kütle spektrumu.

7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) A_3' e yaklaşmış AB_2 spin sistemindedir. δ=23.06 ppm' de üçlü bir pik, [PN(Spiro)] ve [PClR] (R=2-oksiantrakinon) fosfor atomlarının kimyasal kaymalarının çok yakın olmasından dolayı farklanmadığını göstermektedir (Şekil 6.42).



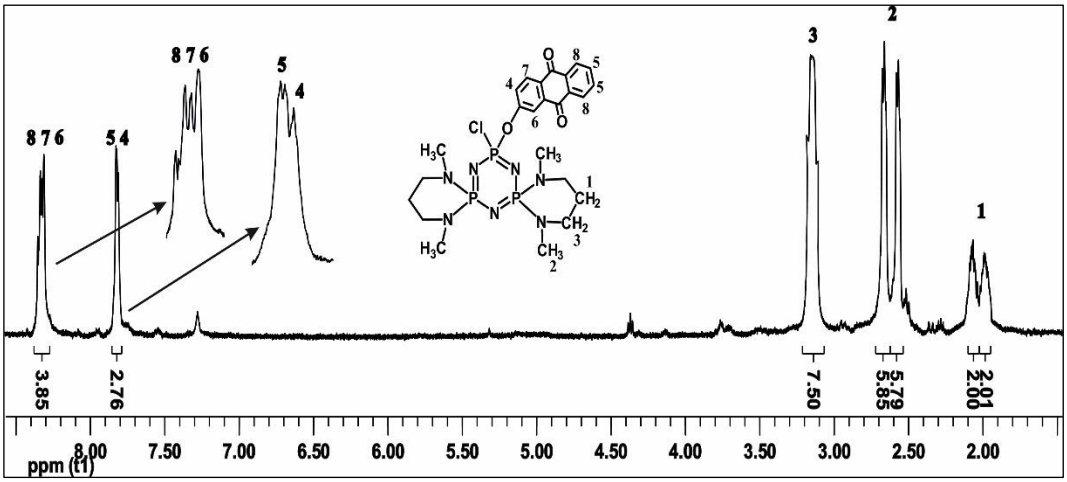
Şekil 6.42: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

7 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) A_3' e yaklaşmış AB_2 spin sistemindedir. δ=23.06 ppm' de rezonansa gelen çoklu pikin [(PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomunun, üç bağ ötesinde bulunan protonlarla eşleştiğinden dolayı yarılmalar gözlenmektedir (Şekil 6.43).



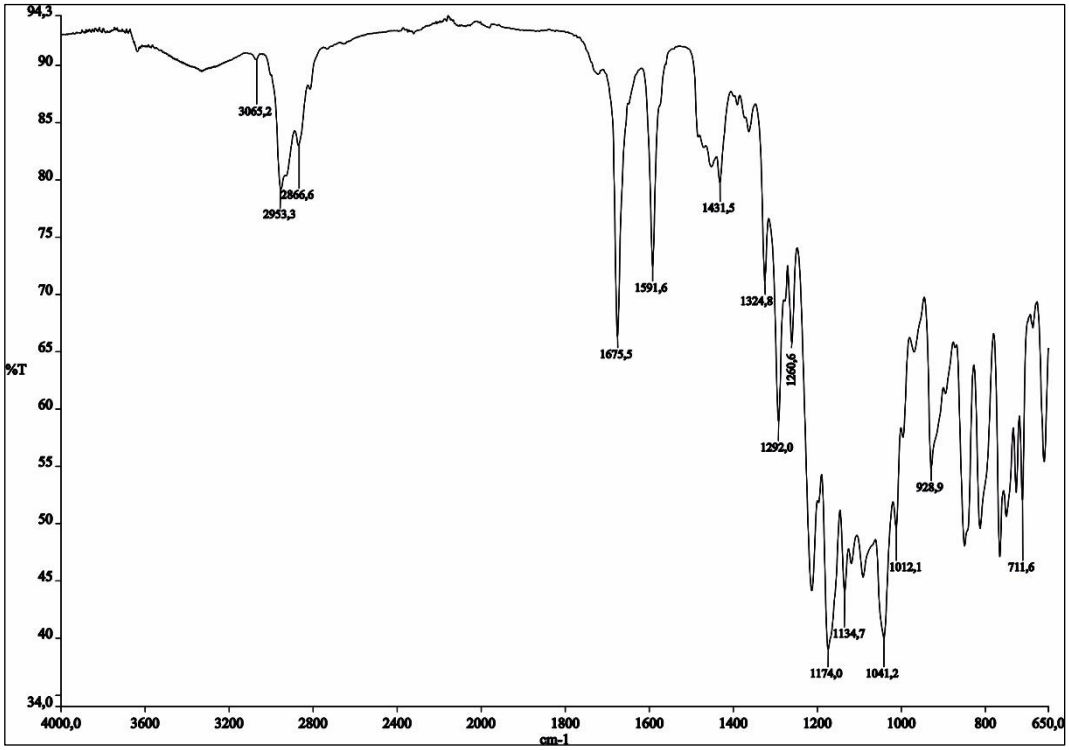
Şekil 6.43: 7 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

7 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.95-2.02 ppm aralığındaki ve δ=2.02-2.10 ppm aralığındaki çoklu pikler 1 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı yarılmış olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=2.54-2.62 ppm aralığındaki ve δ=2.62-2.72 ppm aralığındaki uçları yarılmış tekli pikler 2 No.lu -CH_3 protonlarına ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=3.10-3.20 ppm' deki pikler 3 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=7.79-7.85 ppm aralığındaki pikler 4 ve 5 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu pikler olarak görülmektedir. δ=8.27-8.37 ppm aralığındaki pikler 6, 7 ve 8 No.lu -CH protonlarına ait olup, 7 ve 8 No.lu -CH protonlarının komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu pikler olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.01:2.00:5.79:5.85:7.50:2.76:3.85 olup 2:2:6:6.8:3:4 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.44).



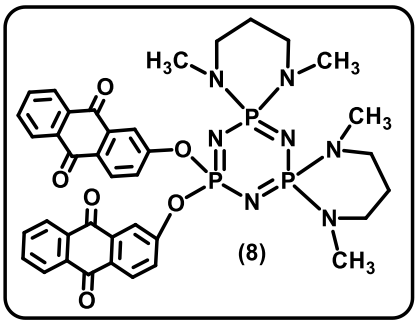
Şekil 6.44: 7 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3065.2 Aromatik C-H gerilmesi, 2953.3-2866.6 Alifatik C-H gerilmesi, 1675.5 C=O gerilmesi, 1591.6 Aromatik C=C gerilmesi, 1431.5-1324.8 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1292.0 Aromatik C-O gerilmesi, 1174.0-1134.7 P=N gerilmesi, 928.9 P-O-C gerilmesi, 711.6 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.45).



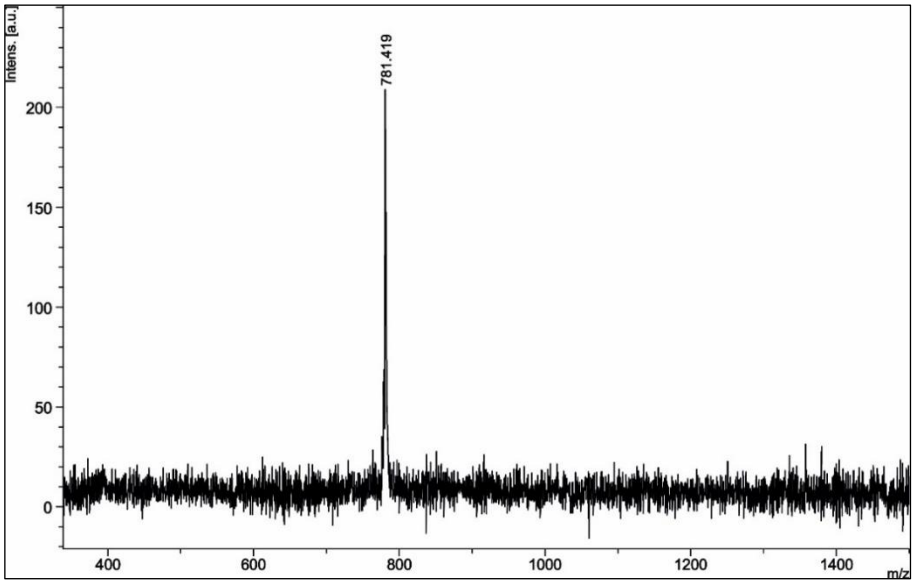
Şekil 6.45: 7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.8. Bileşik 8'e Ait Yapı Analizi



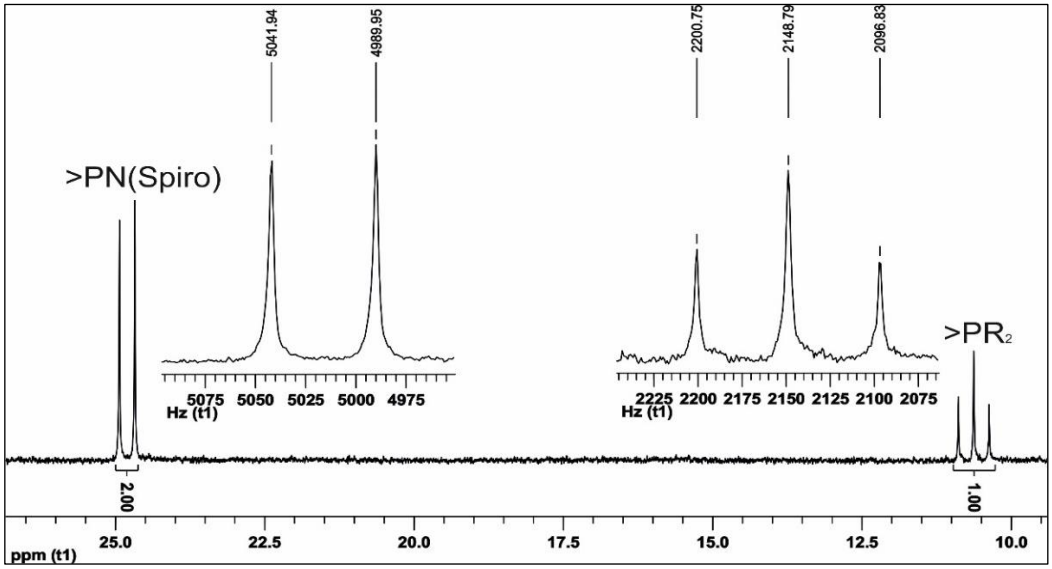
Şekil 6.46: Bileşik 8'in yapısı.

8 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 781.419 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (781.69 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.47).



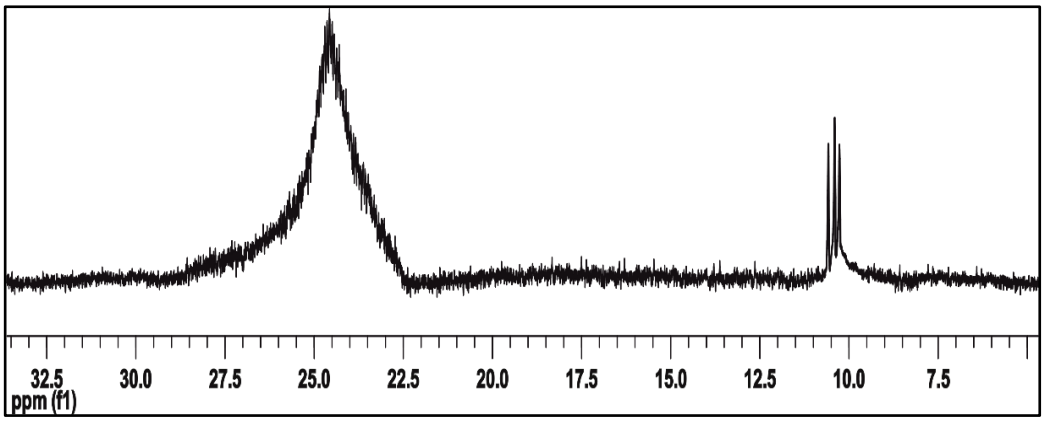
Şekil 6.47: 8 Bileşiğinin kütle spektrumu.

8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) A_2X spin sistemindedir. δ=24.8 ppm' de [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarına ait ikili pik görülmektedir ve bu pik [PR_2] (R=2-oksiantrakinon) grubundaki fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{AX}$ =51.96 Hz) yarılmıştır. δ=10.6 ppm' de görülen üçlü pik ise [PR_2] (R=2-oksiantrakinon) grubundaki fosfor atomuna ait olup [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{XA}$=51.96 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 2:1 olup 2:1 fosfora karşılık gelmektedir (Şekil 6.48).



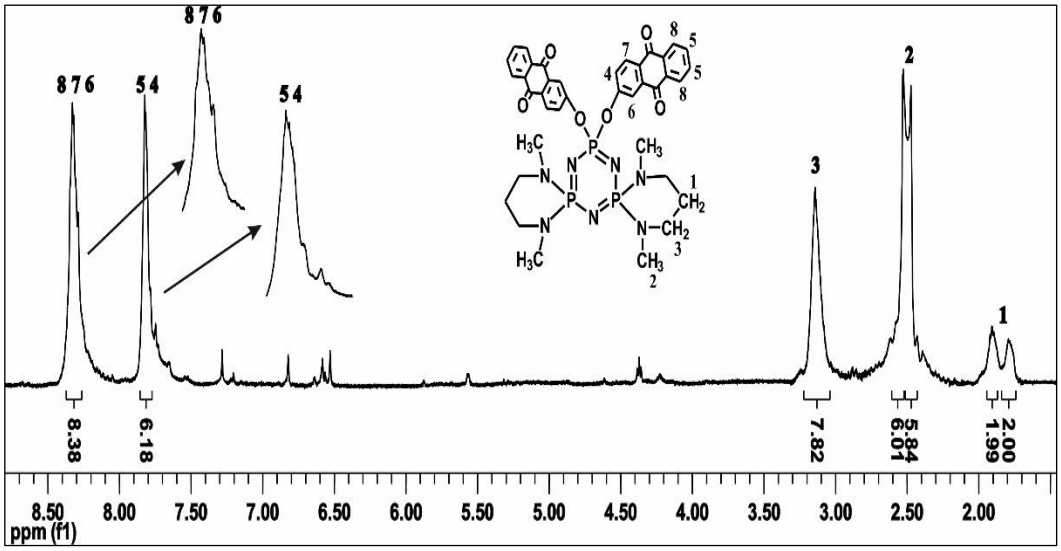
Şekil 6.48: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

8 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d1) (298 K) spektrumu A_2X spin sistemindedir. δ=24.8 ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, [PN(Spiro)] gruplarındaki fosfor atomlarına aittir ve üç bağ ötesinde bulunan protonlardan dolayı yarılmış olduğu görülmektedir. δ=10.6 ppm'de rezonansa gelmiş olan ikili pik, [PR_2] grubundaki fosfor atomuna ait olup, eşleşebileceği protonların olmaması nedeniyle değişmeden kalmıştır (Şekil 6.49).



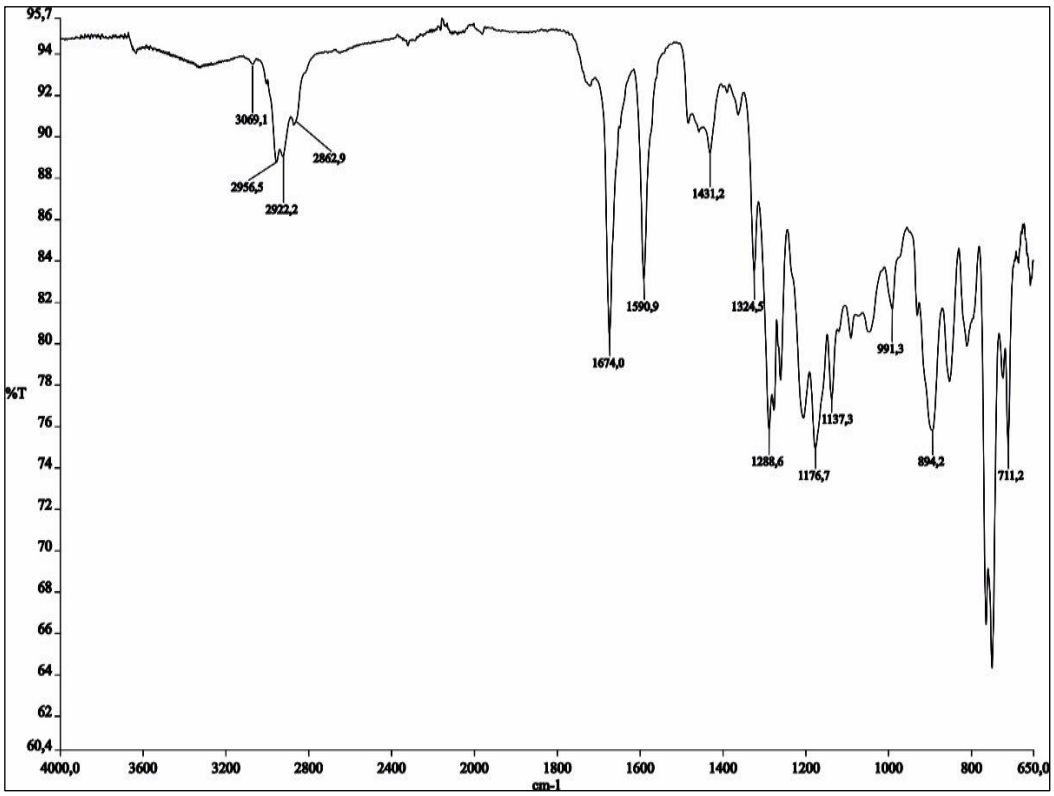
Şekil 6.49: 8 Bileşiğinin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu.

8 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=1.75-1.83 ppm aralığındaki ve δ=1.83-1.95 ppm aralığındaki çoklu pikler 1 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup komşu karbonlarda bulunan protonlardan dolayı yarılmış olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=2.40-2.66 ppm aralığındaki uçları yarılmış tekli pikler 2 No.lu -CH_3 protonlarına ait olup kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=3.03-3.23 ppm aralığındaki pikler 3 No.lu -CH_2 protonlarına ait olup, komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu pik olarak görülmektedir ve kimyasal çevrelerinden dolayı farklılaşmıştır. δ=7.68-7.88 ppm aralığındaki pikler 4 ve 5 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu pikler olarak görülmektedir. δ=8.16-8.41 ppm aralığındaki pikler 6, 7 ve 8 No.lu -CH protonlarına ait olup, 7 ve 8 No.lu -CH protonlarının komşu karbonlarında bulunan protonlardan dolayı çoklu pikler olarak görülmektedir. İntegral değerleri sırasıyla 2.00:1.99:5.84:6.01:7.82:6.18:8.38 olup 2:2:6:6.8:6:8 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.50).



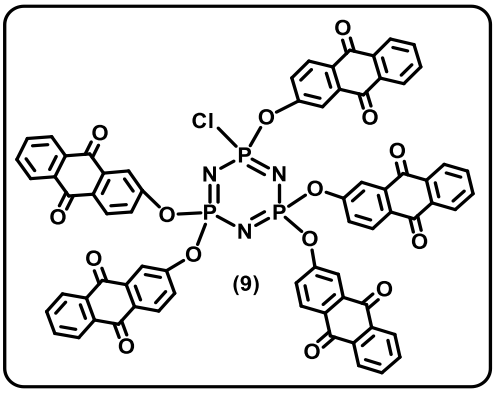
Şekil 6.50: 8 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3069.1 Aromatik C-H gerilmesi, 2956.5-2922.2-2862.9 Alifatik C-H gerilmesi, 1674.0 C=O gerilmesi, 1590.9 Aromatik C=C gerilmesi, 1431.2-1324.5 Alifatik C-H düzlem içi eğilmesi, 1288.6 Aromatik C-O gerilmesi, 1176.7-1137.3-991.3 P=N gerilmesi, 894.2 P-O-C gerilmesi, 711.2 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.51).



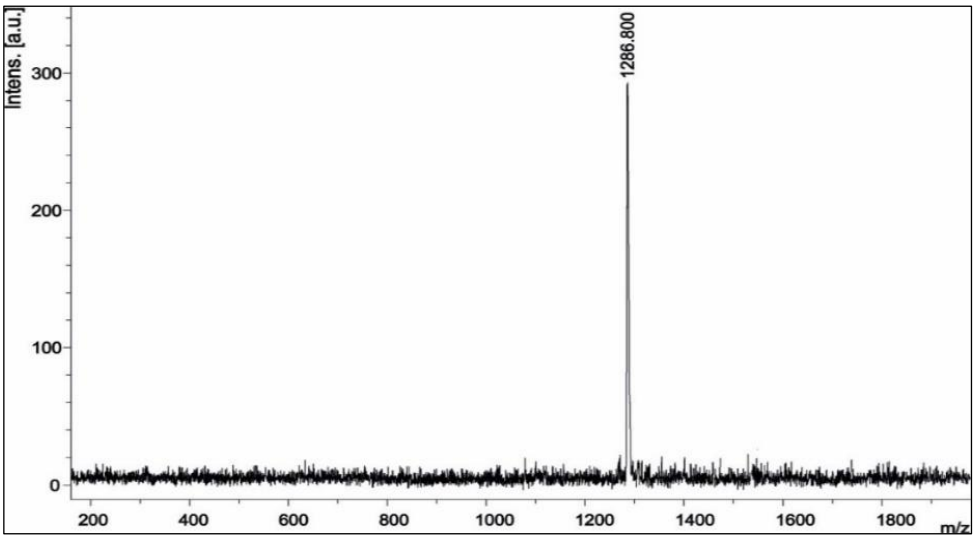
Şekil 6.51: 8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

6.9. Bileşik 9'a Ait Yapı Analizi



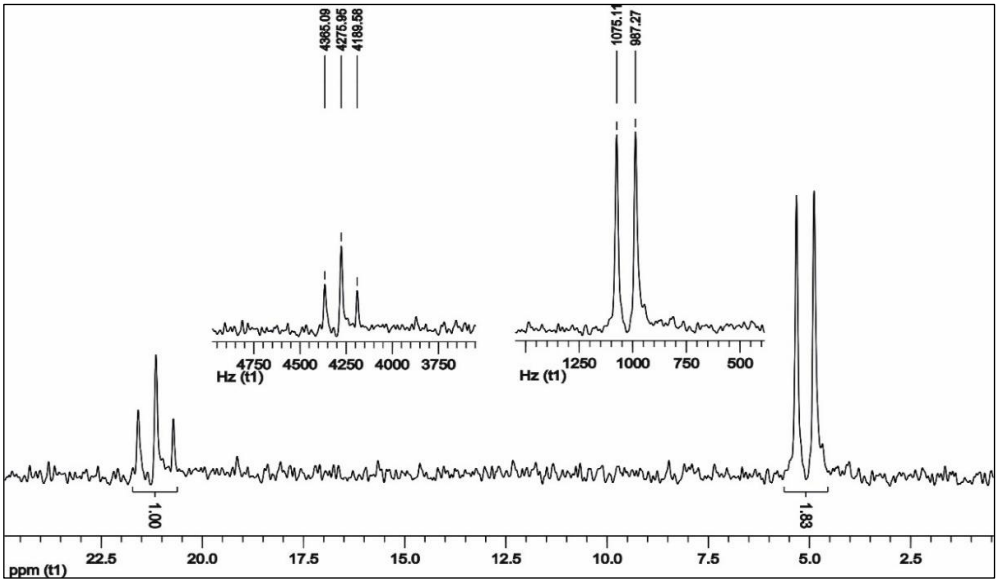
Şekil 6.52: Bileşik 9'un yapısı.

9 Bileşiğinin Matriks Yardımlı İyon Desorpsiyonu (MALDİ) tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki, $[M]^+$ 1286.80 m/z olarak görülmektedir ve beklenen değerle (1286.43 m/z) uyum göstermektedir (Şekil 6.53).



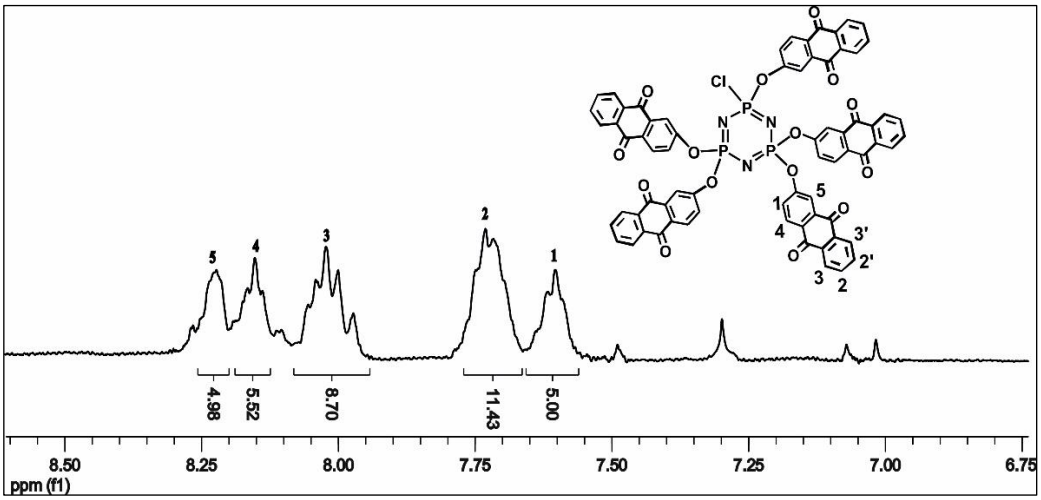
Şekil 6.53: 9 Bileşiğinin kütle spektrumu.

9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumu (298 K) AX_2 spin sistemindedir. δ=21.2 ppm' de [PClR] (R=2-oksiantrakinon) grubundaki fosfor atomuna ait üçlü pik görülmektedir ve bu pik [PR_2] (R=2-oksiantrakinon) gruplarındaki fosfor atomlarından dolayı üçe ($^2J_{AX}$ =87.76 Hz) yarılmıştır. δ=5.1 ppm' de görülen ikili pik ise [PR_2] gruplarındaki fosfor atomlarına ait olup [PClR] grubundaki bulunan fosfor atomundan dolayı ikiye ($^2J_{XA}$=87.84 Hz) yarılmıştır. Bu spektruma ait integral değerleri 1:1.83 olup 1:2 fosfora karşılık gelmektedir (Şekil 6.54).



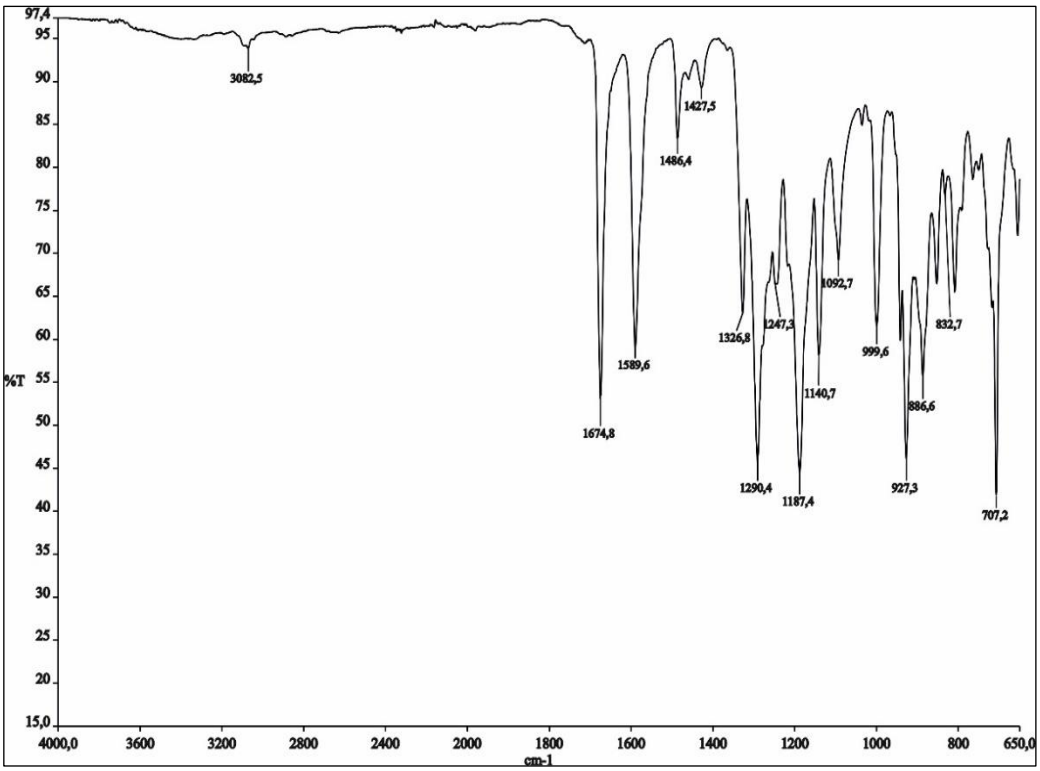
Şekil 6.54: 9 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu.

9 Bileşiğinin ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d_1) spektrumunda, δ=7.56-7.65 ppm aralığındaki çoklu pik 1 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı yarılmış olarak görülmektedir. δ=7.66-7.77 ppm aralığındaki çoklu pik 2 No.lu -CH protonlarına aittir. δ=7.94-8.08 ppm aralığındaki çoklu pik 3 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protondan dolayı çoklu yarılmıştır. δ=8.12-8.19 ppm aralığındaki çoklu pik 4 No.lu -CH protonlarına ait olup komşu karbonda bulunan protonlardan dolayı çoklu yarılmış olarak görülmektedir. δ=8.20-8.26 ppm aralığındaki geniş tekli pik 5 No.lu -CH protona aittir. İntegral değerleri sırasıyla 5.00:11.43:8.70:5.52:4.98 olup 5:10:10:5:5 protona karşılık gelmektedir (Şekil 6.55).



Şekil 6.55: 6 Bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu.

9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu (ν: cm^{-1}): 3082.5 Aromatik C-H gerilmesi, 1674.8 C=O gerilmesi, 1589.6 Aromatik C=C gerilmesi, 1290.4 Aromatik C-O gerilmesi, 1187.4-1140.7 P=N gerilmesi, 927.3 P-O-C gerilmesi, 707.2 Aromatik C-H gerilmesi (parmak izi bölgesi monosübstitüe benzen türevi) (Şekil 6.56).



Şekil 6.56: 9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu.

7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

7.1. Hücre Kültürü

DLD-1(ATCC® CCL-221) (Dukes' Type C, kolorektal adenokarsinoma), RPMI1640 (Roswell Park Memorial Institute); MCF-7 (ATCC® HTB-22) (insan meme adenokarsinoma), EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) ve MCF12A (ATCC® CRL-10782) (insan meme epiteli) için DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 0,2 g/100 mL sodyum bikarbonat, %1 sodyum pirüvat, %10 fetal sığır serumu (FBS) ve %1 penisilin/streptomisin içeren besiyeri kullanılarak 25cm^2 veya 75cm^2'lik flasklarda, %5 CO_2 ve 37ºC sıcaklıktaki etüvde 24 saat inkübasyona bırakılarak üretilmiştir. Hücreler %80 doygunluğa ulaşıncaya kadar büyütüldükten sonra fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) ile yıkama işlemi uygulanmıştır. Hücrelerin pasajlanmasında 1X Tripsin-EDTA kullanılmıştır [89, 90].

7.2. Bileşiklerin Hazırlanması

Bileşikler, DMSO içinde çözülerek stok çözelti hazırlandı ve küçük hacimlere bölünerek ışık görmeyecek şekilde karanlıkta +4°C'de saklandı. Çalışmada farklı dozlarda (2,5 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM, 40 µM) bileşikler hazırlanarak kullanıldı. Hücrelere uygulanan tüm dozların DMSO oranı %0,1'in altında olmasına dikkat edilmiştir. 25 cm^2 ve 75 cm^2'lik flasklarda büyütülen hücreler %80 oranında yoğunluğa ulaştıkları zaman, tripsin/EDTA ile flask yüzeyinden kaldırılarak tripan mavisi ile boyanmıştır. MTT testinde kullanılacak hücre sayısını belirlemek için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. 96 kuyulu hücre kültür plakasının her kuyucuğunda 100 µL'de $1x10^4$, $1x10^5$, $5x10^4$ ve $5x10^3$ hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır. Optimizasyon çalışması sonucu hücre sayısının $1x10^4$ olmasına karar verilmiştir. DLD-1 (kolon kanseri), MCF-7 (meme kanseri) ve MCF-12A (normal meme epiteli) hücre hatlarında, bileşiklerin sitotoksik dozu (2.5 µM-40 µM) ve IC_{50} değeri MTT yöntemiyle belirlenmiştir.

7.3. MTT Yöntem ve Analizi

MTT testi ile hücre canlılıklarının (sitotoksik aktivitenin) belirlenmesi MTT (3-4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid) testi için Mosmann'ın (1983) önerdiği mitokondriyal aktiviteye dayalı yöntem modifiye edilerek uygulanmıştır. MTT analizi, formazon boyalarının ya da MTT azalmasına bağlı olarak enzimatik aktivitenin inkübe edilen hücrelerde meydana gelen renk değişiminin kolorimetrik ölçümüne dayanan, hücre çoğalma miktarının tespit edildiği bir yöntemdir [91]. Bu yöntemle kullanılacak olan herhangi bir terapotik ajanın hücre üzerindeki sitotoksik ya da proliferatif etkileri belirlenebilmektedir.

Bileşiklerin, MCF-7 hücre hattı üzerindeki olası sitotoksik etkisi MTT kiti ile üretici firmanın kullanım talimatına göre uygulandı. Oluşan renk değişikliği sarı ile renklendirilmiş formazon tuzlarının aktif hücre mitokondrilerinde tetrazolyum tuzunun azalması sonucunda oluşmaktadır. Bu bileşiklerin absorbans değeri metabolik olarak aktivitelerinin belirlenebilmesi ile orantılıdır.

Bileşiklerin, DLD-1, MCF-7 ve MCF-12A hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi MTT kiti ile üretici firmanın kullanım talimatına göre uygulanmıştır. MTT yönteminin uygulamasından bir gün önce 96'lık plaka içerisine ($1x10^4$/kuyu olacak şekilde) sayımı yapılan hücre ile 100 µL RPMI1640, EMEM ve DMEM medyum hazırlandıktan sonra kuyulara ekimi yapılmıştır. Mikroplaka, 24 saat 37°C ve %5 CO_2 ayarlı inkübatörde bekletilerek hücrelerin yüzeye yapışmaları sağlanmıştır. 24 saatlik inkübasyondan sonra seri dilüsyonlar halinde (2.5 µM-40 µM) hazırlanan bileşikler kuyulara ilave edilmiştir. İnkübasyon sonrası hücrelere 100 µL MTT (5 mg/mL) çözeltisi eklenerek 2 saat bekletilmiş ve daha sonra kuyulara 100 µL DMSO (dimetil sülfoksit) eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. İnkübasyonu yapılan hücreler, mikroplaka okuyucu spektrofotometre ile 570 nm absorbans değerinde ölçümleri üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Microsoft Excel programı yardımı ile uygulanan doz ve % hücre canlılığı eğrisi belirlenerek %50 baskılayıcı konsantrasyon (IC_{50}) değeri logaritmik eğim grafiği ile hesaplanmıştır (Sitotoksite=test absorbans değeri/kontrol absorbans değer ortalamasıx100). Deneyler her bir bileşik derişimi ve çözüldüğü solusyon için üçer kez tekrarlanmıştır. Bu sonuçlara göre, bileşiklerin hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri değerlendirilmiş ve doz-cevap ilişkisi tanımlanmıştır.

8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

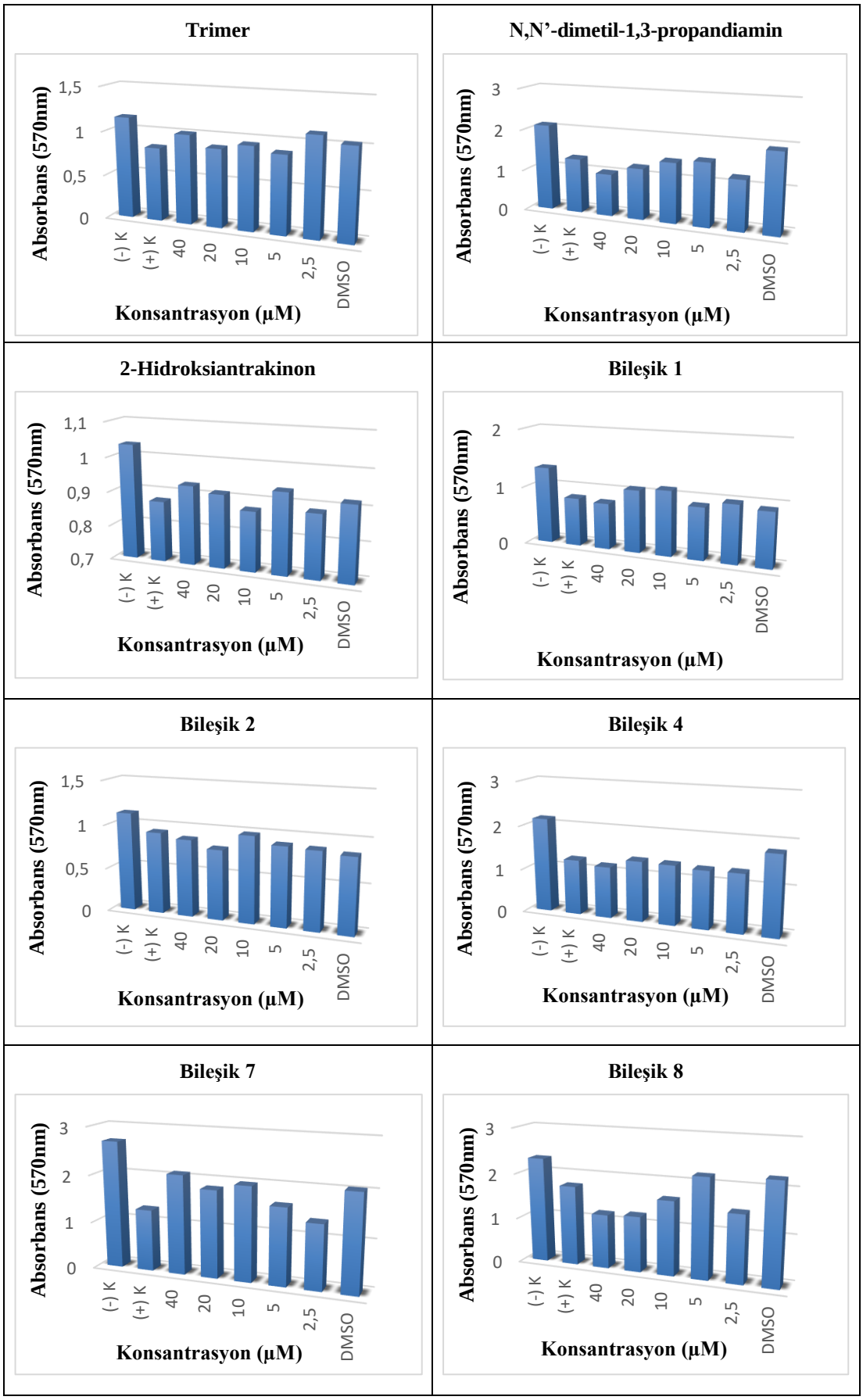
Siklotrifosfazen halkası, etkileri farklı bileşiklerin, tek başına yaptığı etkiyi arttırmak için ve özellikle biyolojik olarak aktif grupların bir araya getirilmelerini sağlayan iyi bir platformdur. Bu sayede değişik uygulama alanları oluşturma potansiyeline sahiptirler. Antrakinonlar, kinon ailesinin önemli üyeleridir ve türevlerinin, tıbbi uygulamalar için potansiyeli olan yeni biyolojik aktif ve biyouyumlu moleküller geliştirmek için araştırılan önemli bileşikler arasında yer alırlar.

Tez kapsamında, hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) ile difonksiyonlu reaktif olan N,N'-dimetil-1,3-propandiamin reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucu monospiro ve dispiro yapısındaki başlangıç bileşikleri olan, sırasıyla 1 ve 2 bileşikleri elde edildi. Monospiro (1) bileşiği ile 2-hidroksiantrakinon'un farklı mol oranlarındaki reaksiyonlarından sırasıyla 3 ve 4 bileşiği; 2-aminoantrakinon ile reaksiyonundan 5 bileşiği; 2-(hidroksimetil)antrakinon ile reaksiyonundan 6 bileşiği elde edildi. Dispiro (2) bileşiği ile 2-hidroksiantrakinon'un reaksiyonundan sırasıyla 7 ve 8 bileşikleri elde edildi. Ayrıca trimerin 2-hidroksiantrakinon ile reaksiyonundan 9 bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşikler (1-9) uygun yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra yapıları kütle (MALDI-TOF), ^{31}P ve ^{1}H NMR, FT-IR spektroskopisi teknikleri ile aydınlatıldı. Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon ve sentezlenen bileşiklerin (1,2,4,7-9) MCF-7 (insan meme adenokarsinoma), MCF-12A (insan normal meme epiteli) ve DLD-1 (Dukes' Type C, kolorektal adenokarsinoma) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi MTT (hücre canlılık) testi yöntemi ile araştırıldı.

3,5 ve 6 Bileşiklerinin biyolojik aktivite çalışmaları halen devam etmektedir.

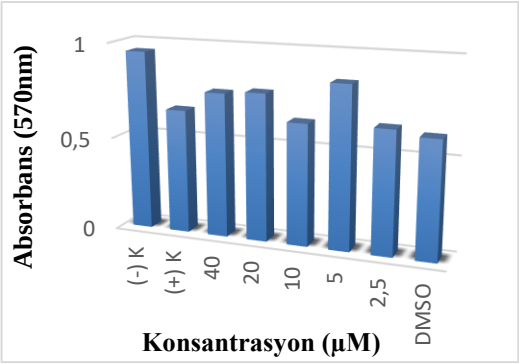
- MCF-7 (meme kanseri) hücre hattında; trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon, 1, 2, 4, 7-9 bileşiklerinin MTT yöntemine göre uygulanan farklı konsantrasyonlara (2.5-40 μM) karşı absorbans grafikleri Tablo 8.1'de verilmiştir.

Tablo 8.1: Bileşiklerin MCF-7 hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.



Tablo 8.1: Devamı.

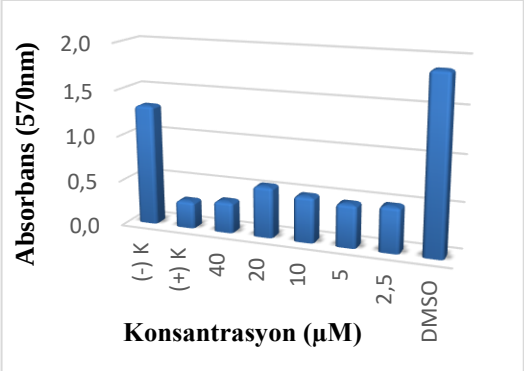
Bileşik 9



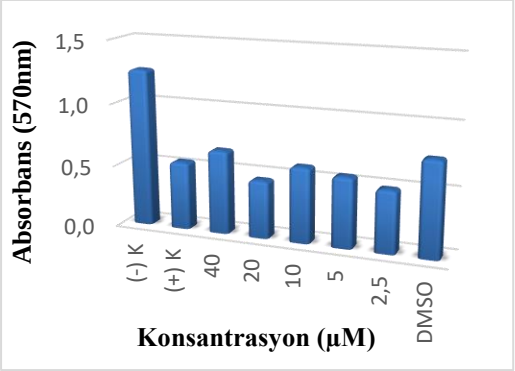
- MCF-12A (normal meme epiteli) hücre hattında; trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon, 1, 2, 4, 7-9 bileşiklerinin MTT yöntemine göre uygulanan farklı konsantrasyonlara (2.5-40 µM) karşı absorbans grafikleri Tablo 8.2'de verilmiştir.

Tablo 8.2: Bileşiklerin MCF-12A hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.

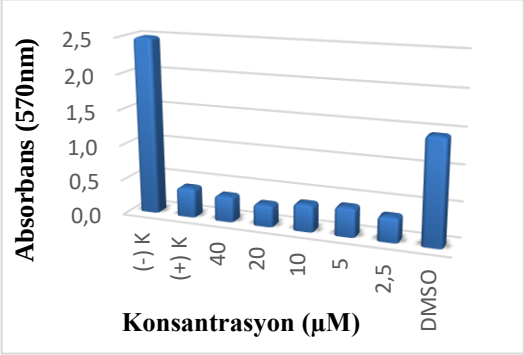
Trimer



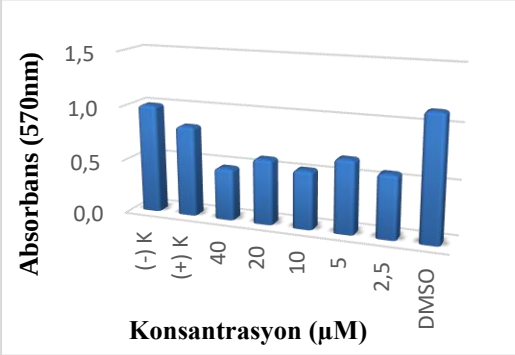
N,N'-dimetil-1,3-propandiamin



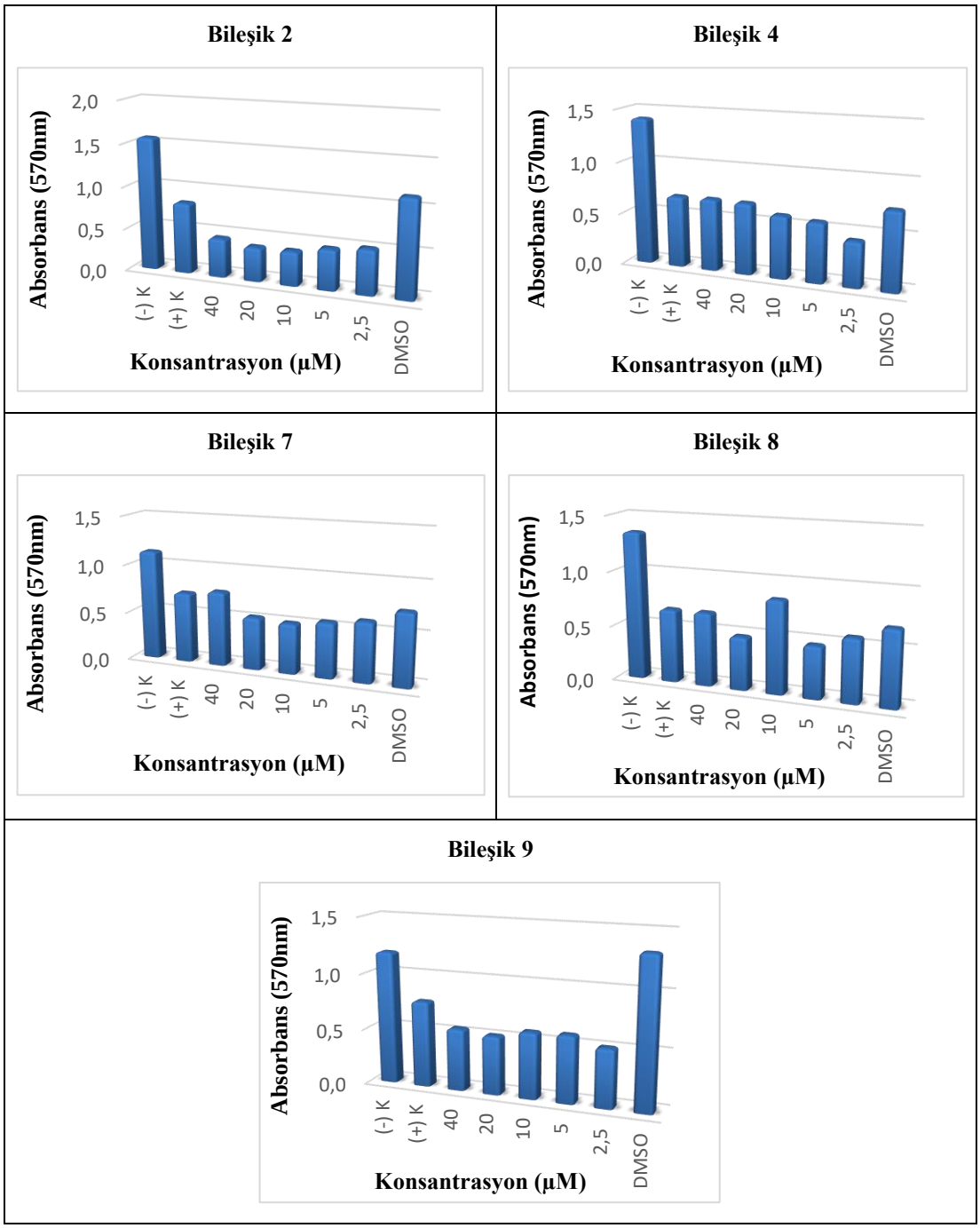
2-Hidroksiantrakinon



Bileşik 1

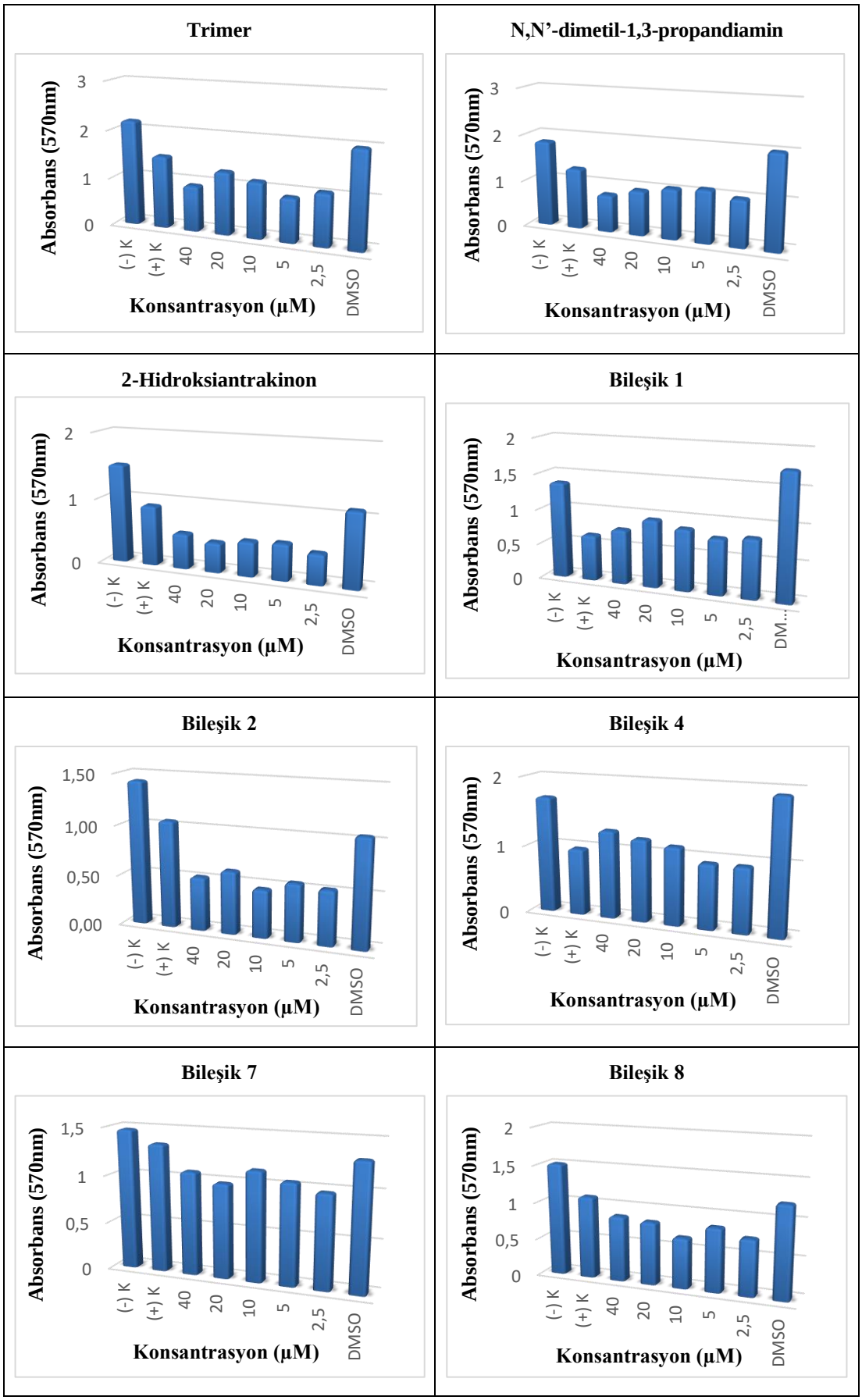


Tablo 8.2: Devamı.

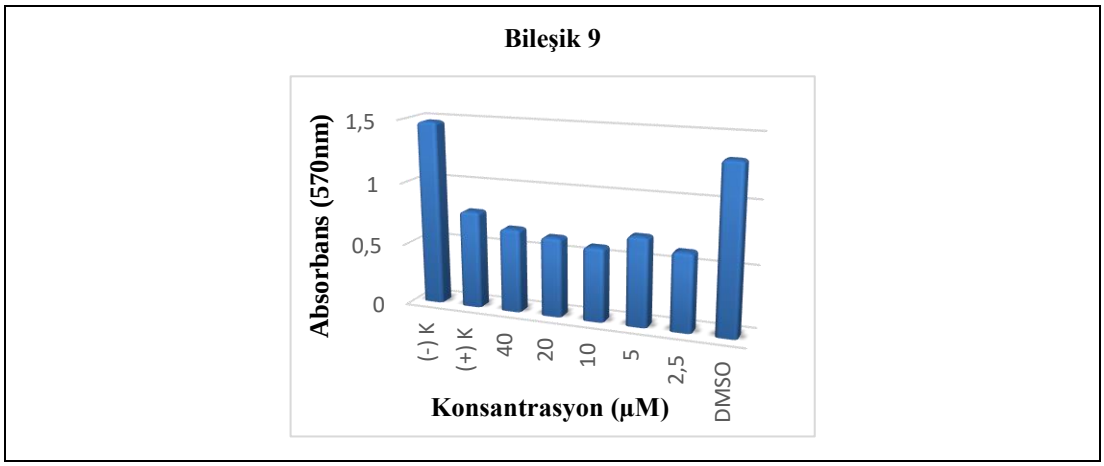


- DLD-1 (kolon kanseri) hücre hattında; trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon, 1, 2, 4, 7-9 bileşiklerinin üzerindeki MTT yöntemine göre uygulanan farklı konsantrasyonlara (2.5-40 µM) karşı absorbans grafikleri Tablo 8.3'de verilmiştir.

Tablo 8.3: Bileşiklerin DLD-1 hücre hattındaki MTT analiz grafikleri.



Tablo 8.3: Devamı.



MTT analizi sonuçları değerlendirildiğinde, belirtilen bileşikler ile 24 saat inkübasyon sonunda hücre canlılığında, kontrol grubu-hücre ile karşılaştırıldığında fark olduğu görülmüştür.

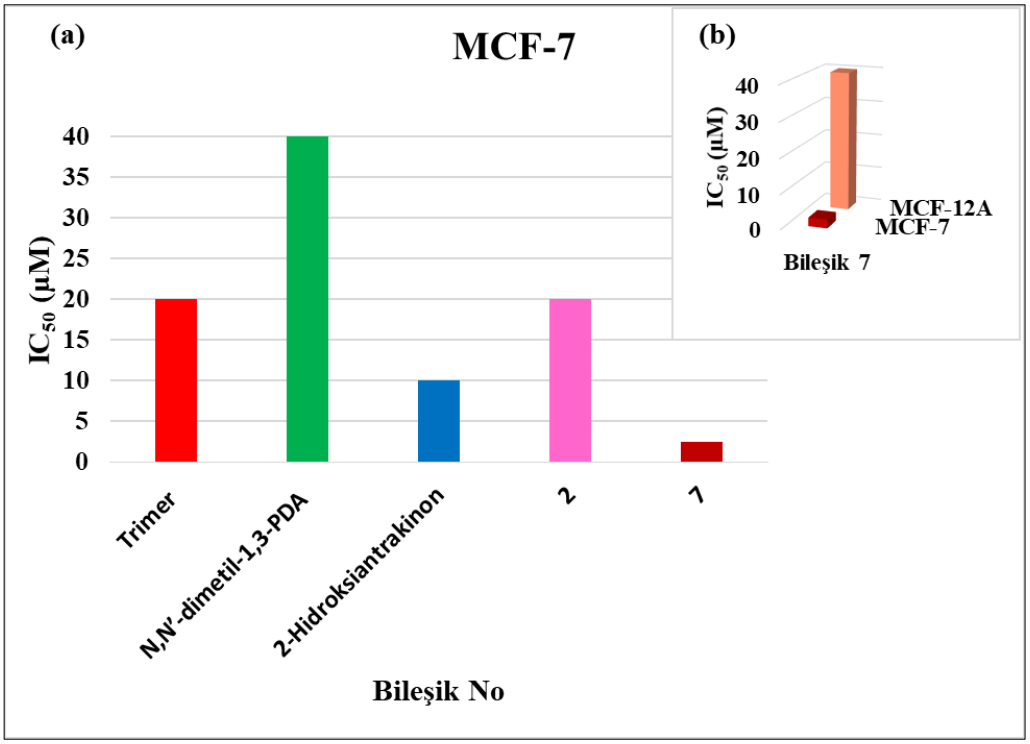
Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksiantrakinon, 1, 2, 4, 7-9 bileşiklerinin çalışılan hücre hatlarına ait IC_{50} (sitotoksik doz) değerleri Tablo 8.4'te verilmiştir.

Tablo 8.4: Hücre hatlarına ait IC_{50} değerleri.

Bileşik Adı/No	**Hücre Hattı IC_{50} (µM)**		
	MCF-7	**MCF-12A**	**DLD-1**
Trimer	20	20	40
N,N'-dimetil-1,3-propandiamin	40	40	20
2-Hidroksiantrakinon	10	5	40
1	40	10	5
2	20	2.5	20
4	40	40	5
7	2.5	40	40
8	40	10	2.5
9	10	5	10

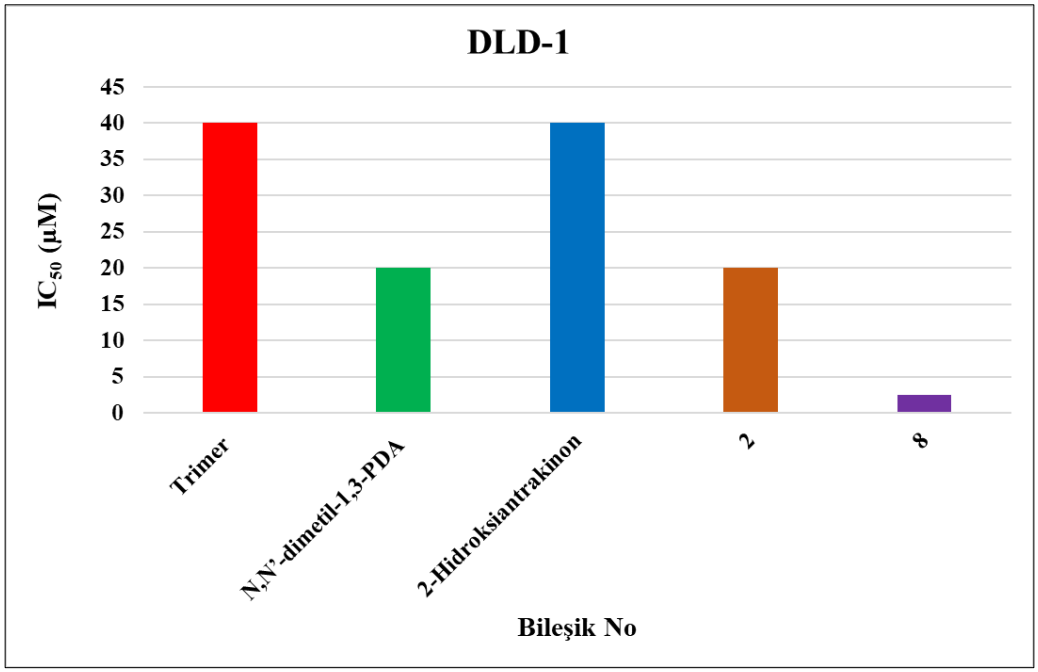
Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiş; anlamlı ve etkili sonuçlar elde edilmiştir. Aşağıda sonuçlar ayrıntılı olarak yer verilmiştir:

- Bileşiklerin MCF-7 (meme kanseri), MCF-12A (normal meme epiteli) ve DLD-1 (kolorektal adenokarsinom) hücre hatlarında antikarsinojenik etkileri araştırıldı. Bileşiklerin hücre hatlarına karşı, hücre canlılığını %50 baskılayıcı konsantrasyon (IC_{50}) değerleri MTT yöntemiyle belirlenmiştir. Bu bağlamda;
- 1 ve 2 numaralı bileşikler literatürde daha önce sentezlenmiş spiro yapılı siklotrifosfazen bileşikleri olup yapıları aydınlatılmış olmasına rağmen bileşiklerin MCF-7 ve DLD-1 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri ilk kez incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; 1 numaralı bileşik için MCF-7 hücre hattına minimum sitotoksik etki konsantrasyonu 40 µM iken, DLD-1 hücresi için daha düşük doz olan 5 µM konsantrasyonda sitotoksik etki göstermiştir.
- 4,7,8 ve 9 numaralı bileşikler bu çalışmada ilk kez sentezlenmiş, yapıları aydınlatılarak MCF-7 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir.
- 4 numaralı bileşik için MCF-7 hücre hattına karşı 40 µM konsantrasyonda sitotoksik etki gösterirken, aynı bileşiğin DLD-1 hücre hattına çok daha düşük doz olan 5 µM konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur.
- MCF-7 hücre hattına trimer bileşiği 20 µM, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin bileşiği 40 µM, 2-hidroksiantrakinon bileşiği 10 µM ve 2 numaralı bileşik 20 µM konsantrasyonda etki ederken, bu bileşiklerden elde edilen 7 numaralı bileşiğin ise 2.5 µM konsantrasyonda sitotoksik etkisi görülmüştür. Ayrıca normal meme epitel hücresi olan MCF-12A hücre hattında 7 bileşiğinin daha yüksek doz olan 40 µM konsantrasyonda ancak sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. 7 numaralı bileşik için DLD-1 hücre hattında ise daha yüksek doz olan 40 µM konsantrasyonda ancak sitotoksik etki göstermiştir.



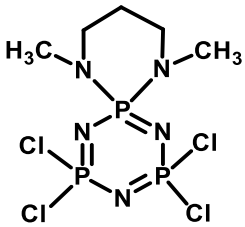
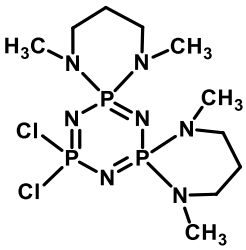
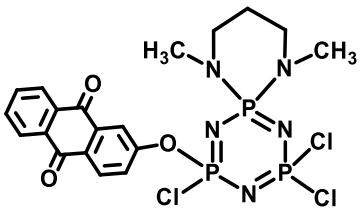
Şekil 8.1: a) Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-Hidroksiantrakinon, 2 ve 7 Bileşiklerinin MCF-7 hücre hattındaki IC_{50} değerlerine ait grafik. b) 7 Bileşiğinin MCF-7 ve MCF-12A hücre hatlarındaki IC_{50} değerlerine ait grafik.

- DLD-1 hücre hattında ise trimer bileşiği 40 µM, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin bileşiği 20 µM, 2-hidroksiantrakinon bileşiği 40 µM ve 2 numaralı bileşik 20 µM konsantrasyonda sitotoksik etkisi görülürken, bu bileşiklerden elde edilen 8 numaralı bileşiğin ise 2.5 µM konsantrasyonda sitotoksik etkisi görülmüştür. 8 numaralı bileşiğin MCF-7 hücre hattında ise daha yüksek bir doz olan 40 µM konsantrasyonda ancak sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur.
- 2 numaralı bileşik incelendiğinde ise bu bileşiğin her iki kanser hücre hattında da 20 µM konsantrasyonda sitotoksik etki göstermiştir. Ayrıca 9 numaralı bileşiğin her iki hücre hattında da 20 µM konsantrasyonda etkili olduğu görülmüştür. 7 ve 9 numaralı bileşikler MCF-7 kanser hücre hattında etkili iken; 1, 4, 8 ve 9 numaralı bileşikler DLD-1 hücre hattı için düşük konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermiştir.

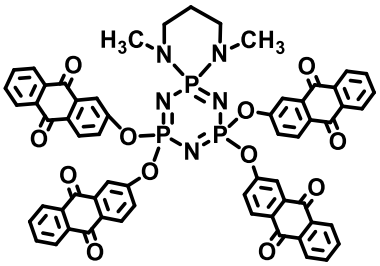
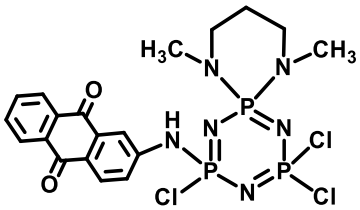
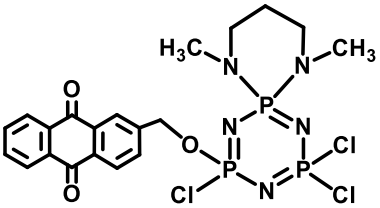
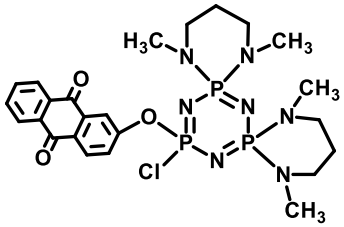
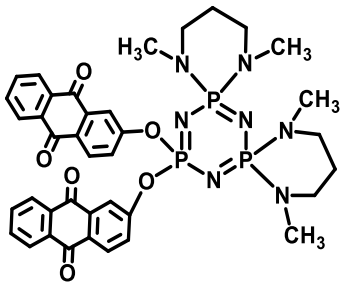
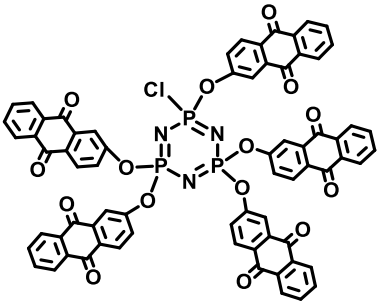


Şekil 8.2: Trimer, N,N'-dimetil-1,3-propandiamin, 2-Hidroksiantrakinon, 2 ve 8 bileşiklerinin DLD-1 hücre hattındaki IC_{50} değerlerine ait grafik.

Tablo 8.5: Tez kapsamında sentezlenen ve yapıları aydınlatılan bileşikler.

Bileşik No	**Bileşiğin Yapısı**	**Kapalı Formülü ve Molekül Ağırlığı**	**Görünüşü**
1		$C_5H_{12}Cl_4N_5P_3$ 376.91	Kristal
2		$C_{10}H_{24}Cl_2N_7P_3$ 406.17	Kristal
3		$C_{19}H_{19}Cl_3N_5O_3P_3$ 564.66	Sarı renkli yağımsı

Tablo 8.5: Devamı.

4		$C_{61}H_{40}N_5O_{12}P_3$ 1127.94	Sarı renkli yağımsı
5		$C_{19}H_{20}Cl_3N_6O_2P_3$ 563.68	Kırmızı renkli yağımsı
6		$C_{20}H_{21}Cl_3N_5O_3P_3$ 578.69	Sarı renkli yağımsı
7		$C_{24}H_{31}ClN_7O_3P_3$ 593.93	Sarı renkli yağımsı
8		$C_{38}H_{38}N_7O_6P_3$ 781.69	Sarı renkli yağımsı
9		$C_{70}H_{35}ClN_3O_{15}P_3$ 1286.43	Yeşil renkli yağımsı

KAYNAKLAR

[1] Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A., (2018), ‘‘Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries’’, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68, 394-424.

[2] Ainscough E.W., Brodie A.M., Davidson R.J., Otter C.A., (2008), ‘‘The first coordination polymer containing a chiral cyclotriphosphazene ligand’’, Inorganic Chemistry Communications, 11, 171-174.

[3] Allcock H.R., (1972), ‘‘Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry’’, Chemical Reviews, 72, 315-356.

[4] Gleria M., De Jaeger R., (2001), “Aspect of Phosphazene Research’’, Journal of İnorganic and Organometalik Polymers, 11, 1-45.

[5] Malmir M., Serrano R., Silva O., (2017) ‘‘Anthraquinones as potential antimicrobial agents’’, A review, Formatex, 55-61

[6] Chan K., Lin T., (2009), ‘‘Treatments used in complementary and alternative medicine’’, Side Effects of Drugs Annual, Elsevier, 745-756.

[7] Hacıosmanoğlu E., Ozkok F., Onsu A.K., Bektas M., Varol B., Pehlıvan S., (2018), ‘‘Synthesis of New Anthraquinone Derivatives and Anticancer Effects on Breast Cancer Cell Lines’’, The Eurasia Proceedings of Science, Technology, Engineering & Mathematics, 4, 271-276.

[8] Allcock H.R., (1972), ‘‘Phosphorus-nitrogen compounds’’, Elsevier.

[9] Shaw R.A., Fitzsimmons B., Smith B.C., (1962), ‘‘The Phosphazenes (Phosphonitrilic Compounds)’’, Chemical Reviews, 62, 247-281.

[10] Schenck R., Römer G., (1924), ‘‘Über die Phosphornitrilchloride und ihre Umsetzungen (I.)’’, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), 57, 1343-1355.

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

[12] Meyer K.H., Lotmar W., Pankow G., (1936), ‘‘Sur le chlorure de poly-phosphornitrile, caoutchouc inorganique’’, Helvetica Chimica Acta, 19, 930-948.

[13] Brockway L., Bright W.M., (1943), ‘‘The Structure of the Trimer of Phosphonitrile Chloride, P3N3Cl6’’, Journal of the American Chemical Society, 65, 1551-1554.

[14] Allen C.W. , (1991), ‘‘Regio-and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes’’, Chemical Reviews, 91, 119-135.

[15] Breza M., (2000), ‘‘The electronic structure of planar phosphazene rings’’, Polyhedron, 19, 389-397.

[16] Dewar M., Lucken E., Whitehead M., (1960), ‘‘490. The structure of the phosphonitrilic halides’’, Journal of the Chemical Society, , 2423-2429.

[17] Chaplin A.B., Harrison J.A., Dyson P.J., (2005), ‘‘Revisiting the electronic structure of phosphazenes’’, Inorganic chemistry, 44, 8407-8417.

[18] Luana V., Pendas A.M., Costales A., Carriedo G.A., García-Alonso F.J., (2001), ‘‘Topological analysis of chemical bonding in cyclophosphazenes’’, The Journal of Physical Chemistry A, 105, 5280-5291.

[19] Allcock H.R., (1963), ‘‘New Reactions of Phosphonitrilic Chloride Trimer. Substitution and Cleavage Reactions with Catechol and Triethylamine’’, Journal of the American Chemical Society, 85, 4050-4051.

[20] Ray S., Shaw R., (1961), ‘‘184. Phosphorus–nitrogen compounds. Part I. Alkylamino-and dialkylamino-derivatives of cyclotriphosphazatriene’’, Journal of the Chemical Society, 872-878.

[21] Katti K.V., Krishnamurthy S.S., (1985), ‘‘Studies of phosphazenes. Part 21. Associative and dissociative pathways in the aminolysis reactions of halogenocyclotriphosphazenees’’, Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 285-289.

[22] Eçik E.T., Şenkuytu E., İbişoğlu H., Zorlu Y., Çiftçi G.Y., (2017), ‘‘Synthesis and fluorescence properties of cyclophosphazenes containing thiazole or thiadiazole rings’’, Polyhedron, 135, 296-302.

[23] Harrup M.K., Rollins H.W., Jamison D.K., Dufek E.J., Gering K.L., Luther T.A., (2015), ‘‘Unsaturated phosphazenes as co-solvents for lithium-ion battery electrolytes’’, Journal of Power Sources, 278, 794-801.

[24] Soh M.S., Santamaria S.A.G., Williams E.L., Pérez-Morales M., Bolink H.J., Sellinger A., (2011), ‘‘ Solution processable high band gap hosts based on carbazole functionalized cyclic phosphazene cores for application in organic light-emitting diodes’’, Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 49, 531-539.

[25] Inoue K., Yamauchi T., Itoh T., Ihara E., (2007), ‘‘Ionic conductivity of cross-linked polymethacrylate derivatives/cyclophosphazenes/Li+ salt complexes’’, Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 17, 367-375.

[26] Jiménez J., Laguna A., Gascón E., Sanz J.A., Serrano J.L., Barberá J., Oriol L., (2012), ‘‘New liquid crystalline materials based on two generations of dendronised cyclophosphazenes’’, Chemistry–A European Journal, 18, 16801-16814.

[27] Cheng J., Wang J., Yang S., Zhang Q., Hu Y., Ding G., Huo S., (2020), ‘‘Aminobenzothiazole-substituted cyclotriphosphazene derivative as reactive flame retardant for epoxy resin’’, Reactive and Functional Polymers, 146.

[28] Wen P., Tai Q., Hu Y., Yuen R.K., (2016), ‘‘Cyclotriphosphazene-based intumescent flame retardant against the combustible polypropylene’’, Industrial & Engineering Chemistry Research, 55, 8018-8024.

[29] Liu W., Zhu J., Liang Y., (2005), ‘‘Effect of bridged cyclotriphosphazenes as lubricants on the tribological properties of a steel-on-steel system’’, Wear, 258, 725-729.

[30] Akbaş H., Okumuş A., Kılıç Z., Hökelek T., Süzen Y., Koç L.Y., Açık L., Çelik Z.B., (2013), ‘‘Phosphorus–nitrogen compounds part 27. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of new phosphazenes bearing secondary amino and pendant (4-fluorobenzyl) spiro groups’’, European Journal of Medicinal Chemistry, 70, 294-307.

[31] Chelike D.K., Alagumalai A., Acharya J., Kumar P., Sarkar K., Thangavelu S.A.G., Chandrasekhar V., (2020), ‘‘Functionalized iron oxide nanoparticles conjugate of multi-anchored Schiff’s base inorganic heterocyclic pendant groups: Cytotoxicity studies’’, Applied Surface Science, 501, 143963.

[32] Çiftçi G.Y., Eçik E.T., Yıldırım T., Bilgin K., Şenkuytu E., Yuksel F., Uludağ Y., Kılıç A., (2013), ‘‘Synthesis and characterization of new cyclotriphosphazene compounds’’, Tetrahedron, 69, 1454-1461.

[33] Yıldırım T., Bilgin K., Çiftçi G.Y., Eçik E.T., Şenkuytu E., Uludağ Y., Tomak L., Kılıç A., (2012), ‘‘Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anti-cancer agents’’, European journal of medicinal chemistry, 52, 213-220.

[34] Akbaş H., Okumuş A., Karadağ A., Kılıç Z., Hökelek T., Koc L.Y., Açık L., Aydın B., Türk M., (2016), ‘‘Phosphorus–nitrogen compounds’’, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 123, 1627-1641.

[35] Elmas G., Okumuş A., Kılıç Z., Gönder L.Y., Açık L., Hökelek T., (2016), ‘‘The syntheses and structural characterizations, antimicrobial activity and in vitro DNA binding of 4-fluorobenzylspiro (N/O) cyclotriphosphazenes and their phosphazenium salts’’, Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry, 3, 25-46.

[36] Tümer Y., Koç L.Y., Asmafiliz N., Kılıç Z., Hökelek T., Soltanzade H., Açık L., Yola M.L., Solak A.O., (2015), ‘‘Phosphorus–nitrogen compounds: part 30. syntheses and structural investigations, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of vanillinato-substituted NN or NO spirocyclic monoferrocenyl cyclotriphosphazenes’’, JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry, 20, 165-178.

[37] Yıldırım T., Şenkuytu E., Ergene E., Bilgin K., Uludağ Y., Çiftçi G.Y., (2018), ‘‘Biological Activity of New Cyclophosphazene Derivatives Including Fluorenylidene-Bridged Cyclophosphazenes’’, Chemistry Select, 3, 9933-9939.

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

[39] Şenkuytu E., (2018), ‘‘A high selective “Turn-Off” aminopyrene based cyclotriphosphazene fluorescent chemosensors for Fe^{3+}/Cu^{2+} ions’’, Inorganica Chimica Acta, 479, 58-65.

[40] Çetindere S., Tümay S.O., Kılıç A., Durmuş M., Yeşilot S., (2016), ‘‘Hexa-BODIPY Linked-Triazole Based on a Cyclotriphosphazene Core as a Highly Selective and Sensitive Fluorescent Sensor for Fe^{2+} Ions’’, Journal of fluorescence, 26, 1173-1181.

[41] Fouillaud M., Caro Y., Venkatachalam M., Grondin I., Dufossé L., (2018), ‘‘Anthraquinones’’, CRC Press.

[42] Cofrancesco A.J., (2000), ‘‘Anthraquinone’’, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons Inc., New York, pp 1-13.

[43] Vogel A., (2000), ‘‘Anthraquinone’’, In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

[44] Pillay A., (2008), ‘‘Synthesis and Biological Activity of Aloin Derivatives’’, Master's Thesis, University of KwaZulu-Natal.

[45] Sharma R., Tiku A., Giri A., (2017), ‘‘Pharmacological properties of emodin-anthraquinone derivatives’’, J Nat Prod Resour., 3, 97-101.

[46] Li Z.-B., Wang J.-Y., Jiang B., Zhang X.-L., An L.-J., Bao Y.-M., (2007), ‘‘Benzobijuglone, a novel cytotoxic compound from Juglans mandshurica, induced apoptosis in HeLa cervical cancer cells’’, Phytomedicine, 14, 846-852.

[47] Copp B.R., (2003), ‘‘Antimycobacterial natural products’’, Natural Product Reports, 20, 535-557.

[48] Phillips M., (1929), ‘‘The Chemistry of Anthraquinone’’, Chemical Reviews, 6, 157-174.

[49] Graebe C., Liebermann C., (1868), ‘‘Ueber alizarin und anthracen’’, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1, 49-51.

[50] Graebe C., Liebermann C., (1869), ‘‘Ueber künstliches Alizarin’’, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 2, 332-334.

[51] Fittig R., (1873), ‘‘Ueber Phenanthren und Anthracen’’, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 6, 167-169.

[52] Malik E.M., Müller C.E., (2016), ‘‘Anthraquinones as pharmacological tools and drugs’’, Medicinal Research Reviews, 36, 705-748.

[53] Wei B.-L., Wu S.-H., Chung M.-I., Won S.-J., Lin C.-N., (2000), ‘‘Synthesis and cytotoxic effect of 1, 3-dihydroxy-9, 10-anthraquinone derivatives’’, European Journal of Medicinal Chemistry, 35, 1089-1098.

[54] Niedziałkowski P., Czaczyk E., Jarosz J., Wcisło A., Białobrzeska W., Wietrzyk J., Ossowski T., (2019), ‘‘Synthesis and electrochemical, spectral, and biological evaluation of novel 9, 10-anthraquinone derivatives containing piperidine unit as potent antiproliferative agents’’, Journal of Molecular Structure, 1175, 488-495.

[55] Diels O., Alder K., (1928), ‘‘Synthesen in der hydroaromatischen Reihe’’, Justus Liebigs Annalen der Chemie, 460, 98-122.

[56] Koyama M., Takahashi K., Chou T.C., Darzynkiewicz Z., Kapuscinski J., Kelly T.R., atanabeK.A. W, (1989), ‘‘Intercalating agents with covalent bond forming capability. A novel type of potential anticancer agents. 2. Derivatives of chrysophanol and emodin’’, Journal of medicinal chemistry, 32, 1594-1599.

[57] Yang X., Sun G., Yang C., Wang B., (2011), ‘’ Novel rhein analogues as potential anticancer agents’’, ChemMedChem, 6, 2294-2301.

[58] Khan M.S., Khan Z.H., (2002), ‘‘Electronic absorption spectra of hydroxy-substituted anthraquinones and their interpretation using the ZINDO/S and AM 1 methods’’, Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy, 47, 146-156.

[59] Bien H.S., Stawitz J., Wunderlich K., (2000), ‘‘Anthraquinone dyes and intermediates’’, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,

[60] DufossL É., (2014), ‘‘Anthraquinones, the Dr Jekyll and Mr Hyde of the food pigment family’’, Food Research International, 65, 132-136.

[61] Holton H., (1977), ‘‘Soda additive softwood pulping: a major new process’’, Pulp and Pap Can.

[62] González-García S., Moreira M.T., Artal G., Maldonado L., Feijoo G., (2010), ‘‘Environmental impact assessment of non-wood based pulp production by soda-anthraquinone pulping process’’, Journal of Cleaner Production, 18, 137-145.

[63] DeLiberto S.T., Werner S.J., (2016), ‘‘Review of anthraquinone applications for pest management and agricultural crop protection’’, Pest management science, 72, 1813-1825.

[64] Goor G., Glenneberg J., Jacobi S., (2000), ‘‘Hydrogen peroxide’’, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.

[65] Song Z., Zhan H., Zhou Y., (2009), ‘‘Anthraquinone based polymer as high performance cathode material for rechargeable lithium batteries’’, Chemical Communications, 448-450.

[66] Bitenc J., Lindahl N., Vizintin A., Abdelhamid M.E., Dominko R., Johansson P., (2019), ‘‘Concept and electrochemical mechanism of an Al metal anode–organic cathode battery’’, Energy Storage Materials, 24, 379-383.

[67] Clemmons D.L., (1964), ‘‘The Echo I inflation system’’, National Aeronautics and Space Administration.

[68] Mueller S.O., Stopper H., (1999), ‘‘Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells’’, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1428, 406-414.

[69] García-Sosa K., Villarreal-Alvarez N., Lübben P., Peña-Rodríguez L.M., (2006), ‘‘Chrysophanol, an antimicrobial anthraquinone from the root extract of Colubrina greggii’’, Journal of the Mexican Chemical Society, 50, 76-78.

[70] Agarwal S., Singh S.S., Verma S., Kumar S., (2000), ‘‘Antifungal activity of anthraquinone derivatives from Rheum emodi’’, Journal of ethnopharmacology, 72, 43-46.

[71] Stringfellow D., Weed S., Underwood G., (1979), ‘‘Antiviral and interferon-inducing properties of 1, 5-diamino anthraquinones’’, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 15, 111-118.

[72] Xue J., Ding W., Liu Y., (2010), ‘‘Anti-diabetic effects of emodin involved in the activation of PPARγ on high-fat diet-fed and low dose of streptozotocin-induced diabetic mice’’, Fitoterapia, 81, 173-177.

[73] Kosalec I., Kremer D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Randić M., Končić M.Z., (2013), ‘‘Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of Rhamnus alaternus, R. fallax, R. intermedia and R. Pumila’’, Food chemistry, 136, 335-341.

[74] Huang Q., Shen H.-M., Shui G., Wenk M.R., Ong C.-N., (2006), ‘‘Emodin inhibits tumor cell adhesion through disruption of the membrane lipid Raft-associated integrin signaling pathway’’, Cancer Research, 66, 5807-5815.

[75] Sharma R., Tiku A.B., (2016), ‘‘Emodin inhibits splenocyte proliferation and inflammation by modulating cytokine responses in a mouse model system’’, Journal of İmmunotoxicology, 13, 20-26.

[76] Pardee A.B., Stein G.S., (2011), ‘‘The biology and treatment of cancer: Understanding cancer’’, John Wiley&Sons.

[77] Siegel R., Miller K., Jemal A., (2019), ‘‘Cancer Facts & Figures, 2019’’, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 69, 7-34.

[78] Web 1, (2019), https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types, (Erişim Tarihi: 11/12/2019).

[79] Ozmen V., (2008), ‘‘Breast cancer in the world and Turkey’’, J Breast Health, 4, 6-12.

[80] Özmen V., Özmen T., Doğru V., (2019), ‘‘Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer’’, European Journal of Breast Health, 15, 141.

[81] Mu Q., Wang H., Zhang M., (2017), ‘‘Nanoparticles for imaging and treatment of metastatic breast cancer’’, Expert Opinion on Drug Delivery, 14, 123-136.

[82] Web 2, (2019), https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf, (Erişim Trihi: 12/12/2019).

[83] Choi Y., Sateia H.F., Peairs K.S., Stewart R.W., (2017), ‘‘Screening for colorectal cancer’’, Seminars in oncology, Elsevier, 34-44.

[84] Çiftçi G.Y., Dal H., Eçik E.T., Hökelek T., Kılıç A., Şenkuytu E., (2010), ‘‘The new dispirobino and dispiroansa spermine derivatives of cyclotriphosphazenes’’, Polyhedron, 29, 1209-1218.

[85] Akbaş H., (2020), ‘‘Spectroscopic, crystallographic and thermal characterizations of monospiro (N/N) cyclotriphosphazenes with 9-ethyl-3-carbazolyl pendant arm’’, Journal of Molecular Structure, 1200, 127079.

[86] Porwolik-Czomperlik I., Siwy M., Sęk D., Kaczmarczyk B., Nasulewicz A., Jaroszewicz I., Pełczyńska M., Opolski A., (2004), ‘‘Synthesis and in vitro cytostatic activity of some new 1, 3-(oxytetraethylenoxy)-cyclotriphosphazatriene derivatives’’, Acta Pol. Pharm.–Drug Res, 61, 267-227.

[87] Siwy M., Sęk D., Kaczmarczyk B., Jaroszewicz I., Nasulewicz A., Pelczyñska M., Nevozhay D., Opolski A., (2006), ‘‘Synthesis and in vitro antileukemic activity of some new 1, 3-(oxytetraethylenoxy) cyclotriphosphazene derivatives’’, Journal of Medicinal Chemistry, 49, 806-810.

[88] Siwy M., Sek D., Kaczmarczyk B., Wietrzyk J., Nasulewicz A., Opolski A., (2007), ‘‘Synthesis and in vitro antiproliferative activity of new 1, 3-(oxytetraethylenoxy)-cyclotriphosphazene derivatives’’, Anticancer Research, 27, 1553-1558.

[89] Demiroğlu Zergeroğlu A., Ergene E., Ayvalı N., Kuete V., Sivas H., (2016), “Quercetin and Cisplatin combined treatment altered cell cycle and mitogen activated protein kinase expressions in malignant mesotelioma cells”, BMC Complementary and Alternative Medicine, 16 (1), 1-6.

[90] Freshney R. I., (1994), ‘‘Culture of Animal Cells, A Manual of Basic Techique’’ (3. Edition). Alan, R. Liss, Inc. New York.

[91] Mosmann T., (1983), ‘‘Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays’’. Journal of lmmunological Methods, 65, 55-63.

ÖZGEÇMİŞ

Nagihan BAYIK 1991 Yılında Kocaeli/Gebze'de doğdu. 2009 Yılında başladığı Pamukkale Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü, 2013 yılında başarıyla tamamladı. 2016 Yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ danışmanlığında Yüksek Lisans eğitimine başladı. Yüksek Lisans eğitimi boyunca TÜBİTAK 117Z163 Numaralı 1001 Projesi'nde, proje asistanı olarak çalıştı.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Bildiriler

Bayık N., (2019), ‘‘2-Metilhidroksiantrakinon Sübstitüe Siklotrifosfazen Türevinin Sentez ve Karakterizasyonu’’ (poster bildiri), 31. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, Türkiye, 10-13 Eylül.

Bayık N., (2019), ‘‘2-Hidroksiantrakinon Sübstitüe Siklotrifosfazen Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri’’ (sözlü bildiri), VII. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Çorum, Türkiye, 19-22 Haziran.

Bayık N., (2019), ‘‘Antrakinon Sübstitüe Dispiro Siklotrifosfazen Türevlerinin Sentez ve Karakterizasyonu’’, 3. İnovatif Kimya Bilim Öğrenci Kongresi, Kocaeli, Türkiye, 4 Mayıs.

Bayık N., (2019), “Anthraquinone Substituted Cyclotriphosphazene Derivatives: Synthesis, Characterization and Biological Activities”, 21st JCF Frühjahrssymposium and 2nd European Young Chemists’ Meeting, Bremen, Germany, 20-23 March.

Bayık N., (2018), ‘‘Synthesis and Characterization of Anthraquinone Substituted Monospiro Cyclotriphosphazene’’, 4. Organic Chemistry Congress, Antalya, Türkiye, 4-7 Ekim.