

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FENOL PİRAZOL TÜREVİ SİKLOTRİFOSFAZEN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ESMA MUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: DOÇ. DR. CEYLAN MUTLU BALCI

ŞUBAT 2026

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FENOL PİRAZOL TÜREVİ SİKLOTRİFOSFAZEN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ESMA MUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: DOÇ. DR. CEYLAN MUTLU BALCI

ŞUBAT 2026

T.C.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

**SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL
ACTIVITY PROPERTIES OF PHENOL PYRAZOLE
DERIVATIVE CYCLOTRIPHOSHAZENE**

ESMA MUTLU

A THESIS OF MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

ADVISOR: ASSOC. PROF. DR. CEYLAN MUTLU BALCI

FEBRUARY 2026

YÜKSEKLİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 27/01/2026 tarih ve 2026/07 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13/02/2026 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Esma MUTLU'nun tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. Ceylan MUTLU BALCI

ÜYE

: Prof. Dr. Elif Damla ARISAN

ÜYE

: Prof. Dr. Elif ŞENKUYTU

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

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

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Bu tez çalışmasında, heksaklorosiklotrifosfazen, trimer, (1) ile pirazol türevleri 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (2a) ve 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (2b)'ün nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları incelenmiştir. Baz etkisinin ürün çeşitliliği ve reaksiyon verimi üzerindeki etkisini karşılaştırmak amacıyla, hem zayıf bir baz olan trietilamin (Et_3N) varlığında hem de daha kuvvetli bir baz olan sodyum hidrür (NaH) kullanılarak aynı reaksiyon koşullarında reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların ilerleyişi ve ürün dağılımı, reaksiyon karışımlarına ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumları yardımıyla detaylı olarak değerlendirilmiştir. Bileşik 1 ile 2a'nın her iki baz varlığında da gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda monospiro (3a), *trans* dispiro (4a-I), *cis* dispiro (4a-II), *trans-trans-cis* trispiro (5a-I) ve *cis-cis-cis* trispiro (5a-II) siklotrifosfazen türevlerinin oluştuğu belirlenmiştir. Klor atomu içeren ve içermeyen pirazol türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin biyolojik özelliklerinin incelemek amacıyla 1 ile 2b'nin reaksiyonları literatüre göre gerçekleştirilmiştir. Bileşik 1 ile 2b'nin NaH bazı varlığında ki reaksiyonları sonucu pirazol grubunun N^1 atomu üzerinden bağlanması ile N^1 ucundan mono sübstitüe siklotrifosfazen türevleri, pirazol grubunda ki N^2 atomu üzerinden bağlanması ile ise spiro siklotrifosfazen bileşiklerinin oluştuğu bilinmektedir. Et_3N bazı varlığında reaksiyonları incelendiğinde ise sadece N^2 atomu üzerinden siklotrifosfazen halkasına bağlanması nedeniyle monospiro (3b), *trans* dispiro (4b-I), *trans-trans-cis* trispiro (5b-I) bileşikleri izole edilmiştir. 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol iskeletinin siklotrifosfazen halkasına farklı bağlanma modellerini içeren türevlerini elde etmek amacıyla, dispiro 2,2'-bifenoksi grupları içeren bileşik 6 ile 2a ve 2b'nin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş; N^1 -bis geminal (7a ve 7b) ile N^2 -monospiro (8a ve 8b) siklotrifosfazen türevleri sentezlenmiştir. İzole edilen bileşiklerin (3a, 3b, 4a-I, 4b-I, 5a-I, 5b-I, 6, 7a, 7b, 8a ve 8b) yapıları elementel analiz, MALDI-TOF kütle spektrometrisi, ^1H ve ^{31}P NMR spektroskopileri ile karakterize edilmiş; uygun kristallere sahip olan ve ilk kez sentezlenen bileşiklerin (3a, 4a-I, 5a-I, 7a ve 8a) yapıları tek kristal X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin termal kararlılıkları termogravimetrik analiz (TGA) ile incelenmiştir. Sentezlenen inorganik-organik hibrit moleküllerin, antimikrobiyal özellikleri ve pankreas kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bileşik 3a'nın, PANC-1 ($\text{IC}_{50}=24.57 \mu\text{g/mL}$) ve MIA PaCa-2 ($\text{IC}_{50}=23.30 \mu\text{g/mL}$) hücrelerine karşı potansiyel antikanser aktivite sergilediği belirlenmiştir. Antimikrobiyal özellikleri incelendiğinde ise disk difüzyonu testi sonucunda 4b-I'in *E.coli* üzerinde antimikrobiyal etkinliği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Siklotrifosfazen, Pirazol, Kristal Yapı, Termal Özellik, Sitotoksik Etki, Antimikrobiyal Özellik.

ABSTRACT

In this thesis study, the nucleophilic substitution reactions of hexachlorocyclotriphosphazene (1) with the pyrazole derivatives 4-chloro-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenol (2a) and 2-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenol (2b) were investigated. In order to compare the effect of the base on product diversity and reaction yield, the reactions were carried out under identical conditions in the presence of both a weak base, triethylamine (Et₃N), and a stronger base, sodium hydride (NaH). The progress of the reactions and product distributions were evaluated in detail by means of ³¹P{¹H} NMR spectroscopy of the reaction mixtures. As a result of the reactions of compound 1 with 2a in the presence of both bases, monospiro (3a), *trans*-dispiro (4a-I), *cis*-dispiro (4a-II), *trans-trans-cis* trispiro (5a-I), and *cis-cis-cis* trispiro (5a-II) cyclotriphosphazene derivatives were formed. In order to investigate the biological properties of cyclotriphosphazene compounds containing and not containing a chloro substituent on the pyrazole ring, the reactions of 1 with 2b were carried out according to the literature procedure. It is known that, in the presence of NaH, the reactions of 1 with 2b afford *N*¹-end monosubstituted cyclotriphosphazene derivatives via coordination through the *N*¹ atom of the pyrazole group, whereas coordination through the *N*² atom leads to the formation of spiro cyclotriphosphazene compounds. When the reactions were examined in the presence of Et₃N, only coordination through the *N*² atom to the cyclotriphosphazene ring was observed, and the monospiro (3b), *trans* dispiro (4b-I), and *trans-trans-cis* trispiro (5b-I) compounds were isolated. In order to obtain derivatives of the 4-chloro-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenol framework featuring different binding modes to the cyclotriphosphazene ring, nucleophilic substitution reactions of dispiro 2,2'-biphenoxy-containing compound 6 with 2a and 2b were performed. As a result, *N*¹-bis-geminal (7a and 7b) and *N*²-monospiro (8a and 8b) cyclotriphosphazene derivatives were synthesized. The structures of the isolated compounds (3a, 3b, 4a-I, 4b-I, 5a-I, 5b-I, 6, 7a, 7b, 8a, and 8b) were characterized by elemental analysis, MALDI-TOF mass spectrometry, and ¹H and ³¹P NMR spectroscopy. Furthermore, the molecular structures of the newly synthesized compounds suitable for crystallization (3a, 4a-I, 5a-I, 7a, and 8a) were elucidated by single-crystal X-ray diffraction analysis. In addition, the thermal stabilities of the compounds were investigated by thermogravimetric analysis (TGA). The antimicrobial properties and cytotoxic effects of the synthesized inorganic-organic hybrid molecules against pancreatic cancer cell lines were also evaluated. Compound 3a exhibited potential anticancer activity against PANC-1 (IC₅₀ = 24.57 μg/mL) and MIA PaCa-2 (IC₅₀ = 23.30 μg/mL) cell lines. In terms of antimicrobial activity, disk diffusion test results revealed that compound 4b-I showed antimicrobial activity against *E. coli*.

Keywords: Cyclotriphosphazene, Pyrazole, Crystal structure, Thermal Properties, Cytotoxic Effect, Antimicrobial Activity.

TEŞEKKÜR

Tez konusunu öneren ve bu çalışmayı yürütebilmem için gerekli tüm desteği sağlayan; sabrı, bilgi ve tecrübelerini esirgemeksizin her aşamada bana rehberlik eden, ilgi, anlayış ve desteğini daima hissettiren çok sevgili ve değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Ceylan MUTLU BALCI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Serap BEŞLİ'ye desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübesiyle hem bir hoca hem de bir arkadaş olarak desteğini ve yardımını her zaman hissettiğim Arş. Gör. Dr. Duygu PALABIYIK'a içtenlikle teşekkür ederim. Biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesinde verdikleri destek ve gösterdikleri ilgiden dolayı sayın Prof. Dr. Elif Damla ARISAN hocama ve Öğr. Gör. Dr. Başak DALBAYRAK DEMİR'e teşekkür ederim. Çalışmalarım boyunca desteklerini gördüğüm GTÜ Kimya Bölümü öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve öğretim görevlilerine teşekkür ederim.

Tez çalışmalarına başladıktan sonra çalışma saatlerimi düzenleyerek her türlü kolaylığı ve imkânı sağlayan Emniyet Genel Müdürlüğü KOM Başkanlığına ve yoğun çalışma temposu içerisinde desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, çalışmalarım süresince maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim; başta sevgili annem ve babam olmak üzere tüm aile fertlerime, gösterdikleri sabır ve anlayış için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, tez çalışması kapsamında maddi destek sağlayan GTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 2023-A-105-17) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL İLKELER VE LİTERATÜR ÖZETİ	3
2.1. Fosfazenler	3
2.2. Fosfazen Bileşiklerinin Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları	4
2.2.1. Siklofosfazenin Di Fonksiyonlu Reaktif ile Reaksiyonları	6
2.3. <i>N</i> -Heterosiklik Bileşikler	10
2.3.1. Beş Üyeli <i>N</i> -Heterosiklik Bileşikler	11
2.3.2. Pirazol Temelli Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri	12
2.4. Siklotrifosfazen Temelli Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri	15
2.4.1. Pirazol-Siklotrifosfazen Temelli Bileşikler	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	26
3.1. Laboratuvar İşlemlerinde Kullanılan Kimyasallar	26
3.2. Analiz İşlerinde Kullanılan Cihazlar	27
4. DENEYSEL KISIM	28
4.1. Genel İşlemler	28
4.1.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)'in Saflaştırılması	28
4.1.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması	28
4.2. Reaksiyonlar ve Sentez Çalışmaları	29
4.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:1.2 mol Oranında Reaksiyonu	29
4.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:2.2 mol Oranında Reaksiyonu	30
4.2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:3.2 mol Oranında Reaksiyonu	31
4.2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2a) Et ₃ N Bazı Varlığında ki Reaksiyonlarını İçeren Genel Poresdür	32
4.2.5. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2b) Reaksiyonları Sonucu Elde Edilen 3b, 4b-I ve 5b-I Bileşiklerinin Sentezi	33
4.2.6. Bileşik 6'nın Sentezi	35
4.2.7. Dispiro Siklotrifosfazen (6) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2a) Reaksiyonu	36

4.2.8. Dispiro Siklotrifosfazen (6) ile 2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol'ün (2b) Reaksiyonu	37
5. ANALİZ SONUÇLARI	39
5.1. Bileşik 3a'nın Yapı Analizi	39
5.2. Bileşik 4a-I'in Yapı Analizi	41
5.3. Bileşik 5a-I'in Yapı Analizi	44
5.4. Bileşik 3b'nin Yapı Analizi	47
5.5. Bileşik 4b-I'in Yapı Analizi	50
5.6. Bileşik 5b-I'in Yapı Analizi	52
5.7. Bileşik 6'nın Yapı Analizi	54
5.8. Bileşik 7a'nın Yapı Analizi	56
5.9. Bileşik 8a'nın Yapı Analizi	59
5.10. Bileşik 7b'nin Yapı Analizi	61
5.11. Bileşik 8b'nin Yapı Analizi	64
5.12. Sentezi Gerçekleştirilen Bileşiklerin Elementel Analiz Verileri	66
6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TERMAL KARARILIKLARININ İNCELENMESİ	67
6.1. Bileşik 3a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi	67
6.2. Bileşik 4a-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi	67
6.3. Bileşik 5a-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi	68
6.4. Bileşik 3b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi	69
6.5. Bileşik 4b-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi	69
6.6. Bileşik 5b-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi	70
6.7. Bileşik 7a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi	71
6.8. Bileşik 8a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi	71
6.9. Bileşik 7b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi	72
6.10. Bileşik 8b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi	73
7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	74
7.1. Hücresel Deneyler	74
7.1.1. Hücre Canlılığı Testi	74
7.1.2. Florasan Boyama İşlemleri	75
7.1.3. Antimikrobiyal Etkiler	75
7.2. Sentezlenen Bileşiklerin Pankreas Kanseri Hücrelerinde Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması	76
7.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	79
8. SONUÇLAR	82
8.1. Baz Farklılığının Oluşan Ürün Çeşitliliği ve Verimi Üzerine Etkisi	82
8.2. Sentezlenen Bileşiklerin Termal Kararlılıklarının Karşılaştırılması	86
8.3. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	88
8.4. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı-Biyolojik Aktivite Bağlantısı, Gelecek Perspektifler	89
KAYNAKLAR	94
ÖZGEÇMİŞ	106
TEZ METNİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR	107
EKLER	108

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Å	: Ångström
°C	: Celcius Cinsinden Sıcaklık Birimi
¹³ C	: Karbon Atomunun 13 Kütle Numaralı İzotopu
cm	: Santimetre
e.n	: Erime Noktası
¹ H	: Hidrojen Atomunun 1 Kütle Numaralı İzotopu
Hz	: Hertz
gem	: Geminal
g/mol	: Mol Başına Düşen Kütle Birimi
J	: Eşleşme Sabiti
m/z	: Numunedeki İyonların Kütleye Göre Dağılımı
mg/mL	: Miligram/Mililitre
mL	: Mililitre
M _w	: Molekül Ağırlığı
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
non-gem	: Non-geminal
³¹ P	: Fosfor Atomunun 31 Kütle Numaralı İzotopu
ppm	: Milyonda bir kısım
s, sa	: Saat
δ	: Kimyasal Kayma
Ar	: Argon
ATCC	: Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
atm	: Atmosfer
C	: Karbon
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
CO ₂	: Karbondioksit
DAPI	: 4',6-diamidino-2-fenilindol
DCM	: Diklorometan
DHB	: 2,2-Dihidroksibenzoik Asit
DIT	: Ditranol
DiOC ₆	: 3,3'-Diheksiloksakarbosiyanin İyodür
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DMEM	: Hücre Kültürü Besiyeri
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
Et ₃ N	: Trietilamin
FBS	: Fetal Sığır Serumı
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
GTÜ	: Gebze Teknik Üniversitesi
H	: Hidrojen
H ₂ -DCFDA	: 2',7'-Diklorodihidroflüoresin Diasetat
IC ₅₀	: %50 İnhibitör Konsantrasyonu
K	: Kelvin Cinsinden Sıcaklık Birimi
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat
LB	: Lizojenik Besi Ortamı

MALDI-TOF	: Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon / İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MTT	: (3-[4,5-Dimetiltiazol-2-Yl]-2,5 Difenil Tetrazolyum Bromür)
MS	: Kütle Spektroskopisi
N	: Azot
NaH	: Sodyumhidrür
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
PI	: Propidyum İyodür
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviole



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1: X = Cl veya F olmak üzere, öncül olarak en yaygın kullanılan fosfazenlerin kimyasal yapıları.	3
Şekil 2.2: Fosfazen Bileşiklerinin S _N 2 reaksiyon mekanizması.	4
Şekil 2.3: Fosfazen Bileşiklerinin S _N 1 reaksiyon mekanizması.	5
Şekil 2.4: a) Geminal yer değiştirme b) Nongeminal yer değiştirme.	5
Şekil 2.5: Hekzaklorosiklotrifosfazenin dioller ile olan reaksiyonları sonucu oluşması muhtemel ürün çeşitliliği.	7
Şekil 2.6: Siklotrifosfazenin dioller ile reaksiyonu sonucu oluşan ürün çeşitliliği.	8
Şekil 2.7: Siklotrifosfazen ile diamin türevlerinin reaksiyonları.	9
Şekil 2.8: Farklı zincir uzunluğuna sahip aminalkol türevi içeren spiro siklotrifosfazenler.	10
Şekil 2.9: Azol yapıları.	11
Şekil 2.10: Pirazol iskeletindeki prototropik tautomerizm.	12
Şekil 2.11: Pirazol temelli klinin ilaçlar.	12
Şekil 2.12: Pirazol- tiyohidantoin türevleri.	13
Şekil 2.13: Pirazol ile işaretlenmiş benzotiyazol-β-naftol hibritleri.	14
Şekil 2.14: Pirazol-tiyazol hibrit molekülleri.	14
Şekil 2.15: En aktif pirazol konjugatının KDM5B inhibitör aktivitesi.	15
Şekil 2.16: 3-Hidroksiflavon ile süstitüe edilmiş siklotrifosfazen türevleri.	16
Şekil 2.17: Sesamol türevi siklofosfazenler ve ölçülen MIC değerleri.	17
Şekil 2.18: N,N spiro siklotrifosfazen türevleri.	18
Şekil 2.19: Yeni metallofosfazenlerin sentezi.	19
Şekil 2.20: Antimikrobiyal aktivite gösteren oksim siklotrifosfazen türevi.	19
Şekil 2.21: 7-hidroksiflavon süstitüe monospirosiklotrifosfazen bileşikleri	20
Şekil 2.22: Pirazol-siklotrifosfazen bileşiklerinin Pd(II) metal kompleksleri.	21
Şekil 2.23: Pirazol siklotrifosfazen türevlerinin metal karboniller ile olan kompleks reaksiyonları.	22
Şekil 2.24: Tetra süstitüe 3,5-dimetilpirazol grubu içeren siklotrifosfazen bileşikleri ve Co(II) metal kompleksi	22
Şekil 2.25: 4-hidroksi-4'-vinil bifenil içeren siklotrifosfazenler	23
Şekil 2.26: Pirazol temelli tris spiro siklotrifosfazen bileşikleri ve Cu(II) kompleksleri.	23
Şekil 2.27: Pirazol molekülünün farklı tautomerlerinin siklotrifosfazen üzerine bağlanma şekilleri.	24
Şekil 2.28: Fenol-pirazol süstitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin X-Ray ile belirlenen yapıları ve ESIPT mekanizması.	25
Şekil 4.1: Monospiro (3a) ve <i>trans</i> -dispiro (4a-I) siklotrifosfazen türevleri.	29
Şekil 4.2: Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il) fenol'ün (2a) 1:2.2 mol oranındaki reaksiyonu.	30
Şekil 4.3: Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il) fenol'ün (2a) 1:3.2 mol oranında ki reaksiyonu.	31
Şekil 4.4: Monospiro (3b), <i>trans</i> dispiro (4b-I), <i>trans-trans-cis</i> trispiro (5b-I) fenol pirazol bağlı siklotrifosfazen bileşikleri.	33
Şekil 4.5: Bileşik 6'nın sentez şeması.	35
Şekil 4.6: 7a ve 8a bileşiklerinin sentez şeması.	36
Şekil 4.7: 7b ve 8b bileşiklerinin sentez şeması.	37

Şekil 5.1: 3a bileşiğinin yapısı.	39
Şekil 5.2: 3a bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	39
Şekil 5.3: 3a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	40
Şekil 5.4: 3a bileşiğinin kütle spektrumu.	40
Şekil 5.5: 3a bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.	41
Şekil 5.6: 4a-I bileşiğinin yapısı.	41
Şekil 5.7: 4a-I bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	42
Şekil 5.8: 4a-I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	43
Şekil 5.9: 4a-I bileşiğinin kütle spektrumu.	43
Şekil 5.10: 4a-I bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.	44
Şekil 5.11: 5a-I bileşiğinin yapısı.	44
Şekil 5.12: 5a-I bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	45
Şekil 5.13: 5a-I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	46
Şekil 5.14: 5a-I bileşiğinin kütle spektrumu.	46
Şekil 5.15: 5a-I bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.	47
Şekil 5.16: 3b bileşiğinin yapısı.	47
Şekil 5.17: 3b bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	48
Şekil 5.18: 3b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	49
Şekil 5.19: 3b bileşiğinin kütle spektrumu.	49
Şekil 5.20: 4b-I bileşiğinin yapısı.	50
Şekil 5.21: 4b-I bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	50
Şekil 5.22: 4b-I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	51
Şekil 5.23: 4b-I bileşiğinin kütle spektrumu.	51
Şekil 5.24: 5b-I bileşiğinin yapısı.	52
Şekil 5.25: 5b-I bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	52
Şekil 5.26: 5b-I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	53
Şekil 5.27: 5b-I bileşiğinin kütle spektrumu.	53
Şekil 5.28: 6 bileşiğinin yapısı.	54
Şekil 5.29: 6 bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	54
Şekil 5.30: 6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	55
Şekil 5.31: 6 bileşiğinin kütle spektrumu.	55
Şekil 5.32: 7a bileşiğinin yapısı.	56
Şekil 5.33: 7a bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	56
Şekil 5.34: 7a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	57
Şekil 5.35: 7a bileşiğinin kütle spektrumu.	58
Şekil 5.36: 7a bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.	58
Şekil 5.37: 8a bileşiğinin yapısı.	59
Şekil 5.38: 8a bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	59
Şekil 5.39: 8a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	60
Şekil 5.40: 8a bileşiğinin kütle spektrumu.	60
Şekil 5.41: 8a bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.	61
Şekil 5.42: 7b bileşiğinin yapısı.	61
Şekil 5.43: 7b bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.	62
Şekil 5.44: 7b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	63
Şekil 5.45: 7b bileşiğinin kütle spektrumu.	63

Şekil 5.46: 8b bileşiğinin yapısı.	64
Şekil 5.47: 8b bileşiğinin ^{31}P { ^1H } NMR spektrumu.	64
Şekil 5.48: 8b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	65
Şekil 5.49: 8b bileşiğinin kütle spektrumu.	65
Şekil 6.1: Bileşik 3a'ya ait TGA termogramı.	67
Şekil 6.2: Bileşik 4a-I'e ait TGA termogramı.	68
Şekil 6.3: Bileşik 5a-I'e a ait TGA termogramı.	68
Şekil 6.4: Bileşik 3b'ye ait TGA termogramı.	69
Şekil 6.5: Bileşik 4b-I'e ait TGA termogramı.	70
Şekil 6.6: Bileşik 5b-I'e ait TGA termogramı.	70
Şekil 6.7: Bileşik 7a'ya ait TGA termogramı.	71
Şekil 6.8: Bileşik 8a'ya ait TGA termogramı.	72
Şekil 6.9: Bileşik 7b'ye ait TGA termogramı.	72
Şekil 6.10: Bileşik 8b'ye ait TGA termogramı.	73
Şekil 7.1: a) MTT testi b) MTT testinden hesaplanan IC_{50} değerleri. c) PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücrelerinde, bileşik 3a ile 24 saatlik muamele sonrasında gerçekleştirilen koloni oluşum testi.	77
Şekil 7.2: Bileşik 3a ile 24 saatlik muamele sonrasında PANC-1 hücrelerinin floresan mikroskopi görüntüleri.	78
Şekil 7.3: Bileşik 3a ile 24 saatlik muamele sonrasında MIA PaCa-2 hücrelerinin floresan mikroskopi görüntüleri.	79
Şekil 7.4: Sentezlenen bileşiklerin <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> (kırmızı) ve <i>S. aureus</i> üzerindeki disk difüzyon test sonuçları.	80
Şekil 8.1: Siklotrifosfazen (1) bileşiğinin 4-kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol (2a) ile farklı mol oranlarında ki reaksiyonları sonucu oluşan ürünler.	83
Şekil 8.2: Bileşik 1 ile 2a'nın THF çözeltisinde 1:1.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait ^{31}P { ^1H } NMR spektrumu.	83
Şekil 8.3: Bileşik 1 ile 2a'nın THF çözeltisinde 1:2.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait ^{31}P { ^1H } NMR spektrumu.	84
Şekil 8.4: Bileşik 1 ile 2a'nın THF çözeltisinde 1:3.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait ^{31}P { ^1H } NMR spektrumu.	85
Şekil 8.5: Bileşiklerin TGA eğrileri: a) 3a, 4a-I ve 5a-I; b) 3b, 4b-I ve 5b-I.	87
Şekil 8.6: Bileşiklerin TGA eğrileri: a) 7a and 8a b) 7b ve 8b.	87

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: Sentez, ayırma ve saflaştırma kısımlarında kullanılan kimyasal maddeler.	26
Tablo 3.2: Saflaştırma ve yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar ve özellikleri.	27
Tablo 4.1: Et ₃ N bazı varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlara ilişkin veriler.	33
Tablo 4.2: 3b, 4b-I ve 5b-I bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan reaktif miktarları, oluşan ürünlerin verimleri.	34
Tablo 5.1: Sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait element analiz verileri.	66
Tablo 7.1: MIC analizi sonrası bileşiklerin gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkili konsantrasyonları.	81
Tablo 8.1: Farklı Kanser Hücre Hatlarında İncelenen Moleküllerin Sitotoksik Aktivite (IC ₅₀) Değerleri	90
Tablo A.1: 3a, 4a-I ve 5a-I bileşiklerine ait kristalografik veriler.	108
Tablo A.2: 7a ve 8a bileşiklerine ait kristalografik veriler.	109
Tablo A.3: Bileşik 3a, 4a-I ve 5a-I 'e ait bazı bağ ve konformasyonel parametreler.	110
Tablo A.4: Bileşik 7a ve 8a 'ya ait bazı bağ ve konformasyonel parametreler.	111
Tablo B.1: Senteztezi gerçekleştirilerek yapısı aydınlatılan bileşikler.	112

1. GİRİŞ

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması sonucu ortaya çıkan ve milyonlarca insanın ölümüne neden olan karmaşık bir hastalıktır. Küresel ölçekte, 2018 yılında 18,1 milyon kişiye kanser tanısı konmuş olup, bu sayının 2040 yılına kadar 29,4 milyona yükselmesi öngörülmektedir [1, 2]. Raporlara göre pankreas kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olup en ölümcül tümör türleri arasında yer almaktadır [3-5]. Bu nedenle pankreas kanserinin tedavisine yönelik yeni terapötik ilaçlara acil ihtiyaç duyulmaktadır [5, 6].

Heterosiklik yapılar, biyolojik olarak birçok aktif molekülde yer almaları nedeniyle oldukça ilgi görmektedir [7-21]. Azot içeren heterosiklik yapıların, antikanser, antienflamatuar, antimikrobiyal ve antiviral özellikler sergileyen çok sayıda farmakoforda bulunmaları nedeniyle ilaç keşfinde ayrıcalıklı iskeletler olduğu iyi bilinmektedir [16-21]. Özellikle pirazol türevleri, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler yoluyla çeşitli biyolojik hedeflerle etkileşime girebilmelerini sağlayan beş üyeli halka yapıları ile dikkat çekmektedir [22-29]. Bu yapısal çok yönlülük, pirazol türevlerinin klinik olarak onaylanmış birçok ilacın yapısında yer almasına yol açmıştır. Pirazol bazlı bileşiklerin güçlü antibakteriyel, antifungal ve antitümör aktiviteler sergilediği literatürde rapor edilmiştir [26-29].

Benzer şekilde, siklotrifosfazen temelli moleküller, fosfor-azot atomlarının ardı sıra tekrarlama ve taşıdıkları halojen atomları sayesinde çeşitli organik grupların sisteme dahil edilmesine olanak tanımakta ve bu durum kararlı ve çok yönlü inorganik-organik hibrit sistemlerin elde edilmesini sağlamaktadır [30-38]. Son yıllarda, siklotrifosfazen bileşikleri; biyomedikal uygulamalardan optoelektronik sistemlere, alev geciktirici malzemelerden katalizör tasarımına kadar uzanan geniş bir yelpazede önemli uygulama alanları bulmuştur [39-48].

Ayrıca, pirazol ve fosfazen yapılarını bir araya getiren hibrit sistemler; artmış biyolojik aktivite, gelişmiş kimyasal kararlılık ve fonksiyonlandırma potansiyeli gibi farmakolojik avantajların birleşmesi nedeniyle terapötik moleküller geliştirme açısından büyük umut vaat etmektedir [24, 49-51]. Bu nedenle, yeni siklotrifosfazen-pirazol hibritlerinin rasyonel tasarımı ve biyolojik değerlendirilmesi, tıbbi kimyada

güncel ve gelişmekte olan önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Tüm bu yaklaşımlardan dolayı bu tez çalışmasında pirazol-siklotrifosfazen hibrit moleküllerinin sentezi, antimikrobiyal ve pankreas kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

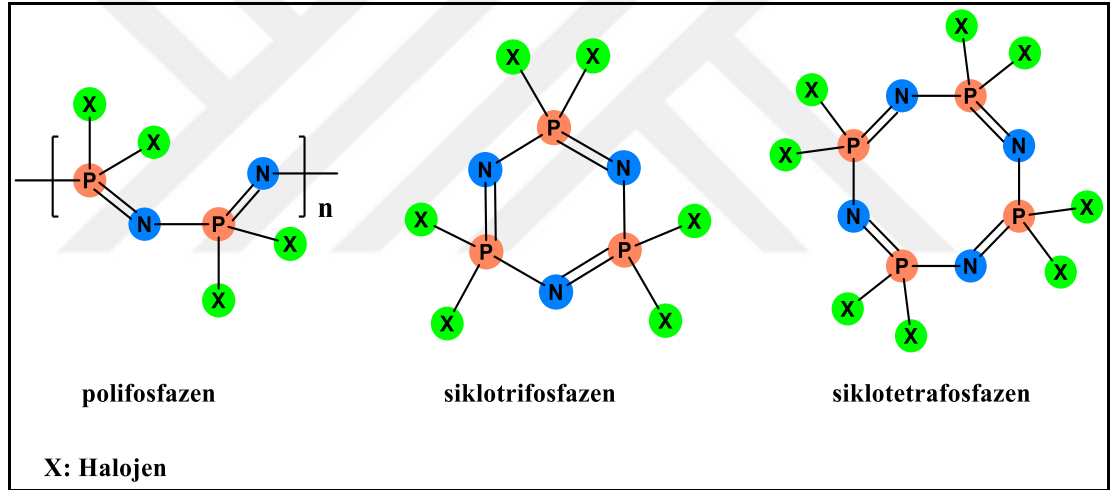
Tez çalışmasında, ilk olarak 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (**2a**) ile heksaklorosiklotrifosfazen (**1**) arasında ki reaksiyonlar, farklı mol oranlarında ve NaH bazı varlığında gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda; pirazol iskeleti, üzerinde ki N^2 atomu üzerinden siklotrifosfazen halkasına bağlanarak spiro siklotrifosfazen yapılarının oluşumunu sağlamıştır. Ürün çeşitliliği ve oluşan ürün verimlerini karşılaştırmak amacıyla reaksiyonlar, Et_3N bazı varlığında da tekrarlanmış ve spiro siklotrifosfazen türevleri **3a**, **4a-I** ve **5a-I** izole edilmiştir. Sentezlenen kloro fenol pirazol siklotrifosfazen türevleri ile literatürde yer alan ve 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (**2b**) ile heksaklorosiklotrifosfazen (**1**) arasındaki reaksiyonlar sonucunda elde edilen fenol pirazol siklotrifosfazen bileşikler (**3b**, **4b-I** ve **5b-I**) yeniden sentezlenmiştir. Pirazol iskeletinin sahip olduğu tautomeriden dolayı siklotrifosfazen halkası üzerine N^1 atomu üzerinden ve N^2 atomu üzerinden bağlanma özelliğine sahip olduğundan, (N^1 -mono süstitüe, N^2 -spiro) N^1 -süstitüe siklotrifosfazen türevlerini elde edebilmek ve bu bağlanma yolunun biyolojik aktivite sonuçlarını etkileyip etkilemediğini incelemek için **6** bileşiği ile **2a** ve **2b** pirazol türevlerinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiş; N^1 -bis geminal (**7a** ve **7b**) ve N^2 -spiro (**8a** ve **8b**) siklotrifosfazen bileşikler elde edilmiştir.

Elde edilen tüm bileşiklerin (**3a**, **4a-I**, **5a-I**, **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7a**, **8a**, **7b** ve **8b**) yapıları ^{31}P ve ^1H NMR spektroskopisi, kütle spektrometresi ve elemental analiz yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Tez kapsamında ilk kez sentezlenen **3a**, **4a-I**, **5a-I**, **7a** ve **8a** bileşiklerinin yapıları ayrıca tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile de doğrulanmıştır. Ayrıca tüm bileşiklerin termal kararlılıkları termogravimetrik analiz (TGA) yöntemiyle incelenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücre hatlarında MTT [3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür] testi ve koloni oluşum testleri ile floresan görüntüleme teknikleri kullanılarak biyolojik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin (**3a**, **3b**, **4a-I**, **4b-I**, **5b-I**, **7a**, **8a**, **7b** ve **8b**) antimikrobiyal aktiviteleri Gram-pozitif (*S. aureus*) ve Gram-negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*) bakterilerine karşı incelenmiştir.

2. KURAMSAL İLKELER VE LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Fosfazenler

Fosfazenler, fosfor (P) ve azot (N) atomlarının ardışık dizilimiyle oluşan, genel yapısı $-(P=N)-$ olan inorganik bileşikler sınıfını temsil eder. Fosfazen bileşikleri, halojenlerle çevrelenmiş fosfor-azot iskeletinden oluşan halkalı (siklofosfazenler) veya doğrusal zincirli (polifosfazenler) yapılar şeklinde olabilir. (Şema 2.1) (X = halojen) [52-57]. Halojen atomlarının yerine çok çeşitli inorganik ve organik fonksiyonel grupların nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri yoluyla kolayca bağlanabilmesi nedeniyle, fosfazenler yaklaşık 50 yıldır önemli ölçüde ilgi çekmektedir [58].



Şekil 2.1: X = Cl veya F olmak üzere, öncül olarak en yaygın kullanılan fosfazenlerin kimyasal yapıları.

Özellikle klorosiklofosfazenlerde, fosfor-azot halkası büyük bir kararlılığa sahiptir ve P-N halkasının stabilitesi, P-Cl bağlarının aktifliği siklofosfazenlerin kolaylıkla nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu vermesine olanak sağlamaktadır [52-57]. OR, NHR ve NR₂ gibi sübstitüent gruplar aynı fosfazen halkasına kolaylıkla bağlanabilir ve farklı R grupları, doğalarına bağlı olarak farklı özelliklerin ortaya çıkmasına neden olabilir [52-57]. Altı üyeli özgün bir halkaya sahip olan heksaklorosiklotrifosfazen (N₃P₃Cl₆), tek bir çekirdekde üzerinde altı adet yan kol (P-Cl bağları) bulunduran rijit bir platform gibi davranır.

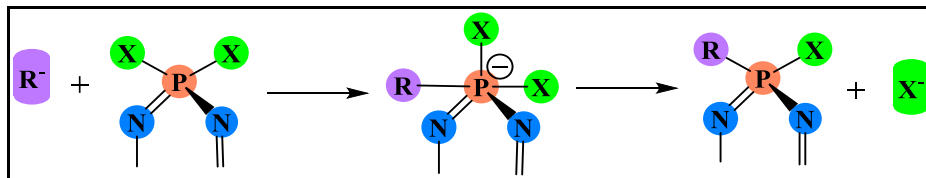
Bu nedenle, çoklu reaktifler, koordinasyon polimerleri ve süpermoleküler bileşikler için çok fonksiyonlu malzemeler açısından önemli bir öncü bileşiktir [32].

Daha yüksek homologu olan sekiz kollu siklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$), değişken konformasyonlara sahip bükülebilen halka yapısı sayesinde ilgi çekicidir. Ancak, zor sentetik yollar, zahmetli saflaştırma işlemleri ve konformasyonel karmaşıklıklar göz önüne alındığında, siklotetrafosfazen bileşiği ile yapılan çalışmalar daha sınırlı sayıdadır [59-64].

2.2. Fosfazen Bileşiklerinin Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

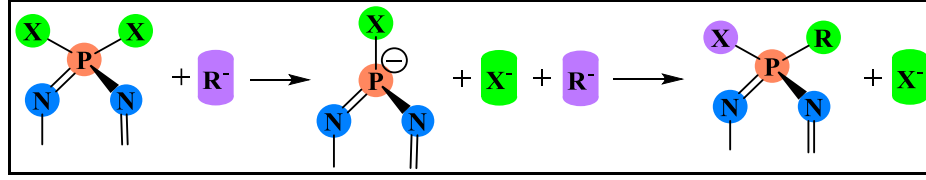
Organik gruplar içeren siklo- ve polifosfazenlerin büyük bölümü, fosfazenlerdeki halojen atomlarının organik gruplarla nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları yoluyla hazırlanmıştır. Bu reaksiyonlara siklik trimerler, daha yüksek dereceli siklik oligomerler ve yüksek molekül ağırlıklı polihalofosfazenler dahildir [31].

Fosfazenlerin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları, hidroliz ve aminoliz süreçleri de dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar üzerinden yürümektedir. Bu mekanizmalar; alkoksitler ve ariloksitlerle sübstitüsyon, metatez (çift yer değiştirme) reaksiyonları ve organometalik reaktiflerle sübstitüsyon gibi tepkimeleri kapsamaktadır. Tüm bu reaksiyonlar, bir nükleofil (R^-)'in, fosfazen iskeletindeki fosfor atomuna saldırması ve bunun sonucunda halojenlerden birinin yer değiştirmesi şeklinde ilerlemektedir (Şekil 2.2). Eğer bu yer değiştirme klasik bir S_N2 mekanizmasını izliyorsa, pentakoordine bir geçiş durumu oluşacak ya da eş zamanlı iki moleküllü bir yol izlenecektir. Bu durumda, fosfor merkezinde konfigürasyon inversiyonu beklenir.



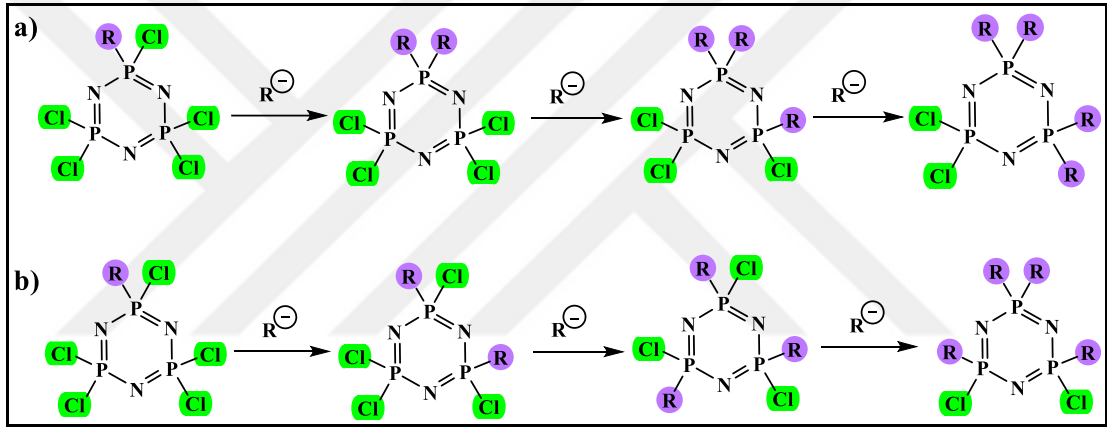
Şekil 2.2: Fosfazen Bileşiklerinin S_N2 reaksiyon mekanizması.

Buna karşılık, reaksiyon koşulları fosfordan X^- grubunun iyonlaşarak ayrılmasının sübstitüsyondan önce gerçekleşmesine izin veriyorsa, bu durumda reaksiyonun konfigürasyonel karışma (rasemizasyon) - S_N1 reaksiyon mekanizması üzerinden ilerlemesi beklenir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Fosfazen Bileşiklerinin S_N1 reaksiyon mekanizması.

Mekanizmada ki bu çeşitliliğe ek olarak, özellikle yer değiştirme (süstitüsyon) reaksiyonlarında hali hazırda mevcut olan süstitüent grupların, saldıran grubu, aynı fosfor atomuna yönlendirmesi (geminal süstitüsyon) ya da farklı bir fosfor atomuna yönlendirilmesi (non-geminal yer değiştirme) üzerinde etkisi vardır (Şema 2.4). Non-geminal olarak süstitüe edilmiş türevlerde *cis* ve *trans* izomerler oluşabilir (Şema 2.4) [31].



Şekil 2.4: a) Geminal yer değiştirme b) Non-geminal yer değiştirme.

Siklotrifosfazen bileşiklerinde ki geminal ve/veya non-geminal ürün çeşitliliği reaksiyona giren nükleofilin türüne göre değişiklik gösterebilmektedir. Siklotrifosfazenin trifloroetoksit veya butoksit iyonları ile yer değiştirme düzeni non-geminal ürünler sergiler, ayrıca fenoksi veya p-bromofenoksi gruplarının da non-geminal olarak bağlandığı görülmüştür [32].

Oluşan ürünler, bu tür süstitüsyon reaksiyonlarında, RO^- iyonlarının fosfora nükleofilik saldırısının S_N2 tipi reaksiyon mekanizması üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir.

Siklotrifosfazenlerin aminoliz reaksiyonları ise kullanılan aminin türüne göre, (primer veya sekonder amin) aynı zamanda nükleofilin elektronik ve sterik etkisine, kullanılan çözücüye bağlı olarak S_N1 veya S_N2 reaksiyon mekanizmaları üzerinden ilerleyebilir.

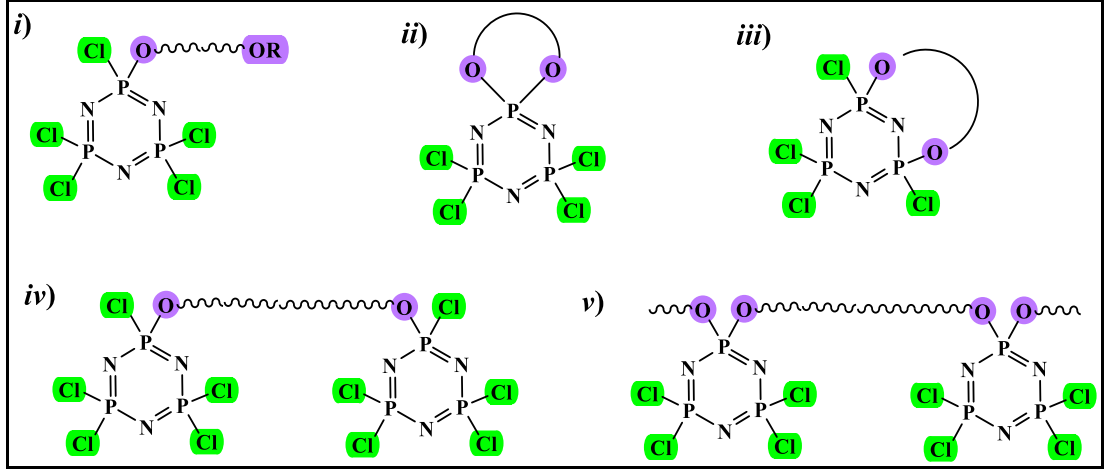
Siklotrifosfazenin primer aminler ile olan nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları, aminin sterik ve elektronik özelliklerine bağlı olarak, hem geminal hem de non-geminal ürün oluşumuna sebebiyet verirken, sekonder aminler (aziridin dışında) ile olan reaksiyonları ise genellikle non-geminal yer değiştirme yolunu tercih eder [65, 66].

2.2.1. Siklotrifosfazenin Di Fonksiyonlu Reaktif İle Reaksiyonları

Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları sayesinde siklofosfazen bileşikleri, yer değiştiren nükleofilin doğasına bağlı olarak farklı özellikler kazanır. Bu nedenle, nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları, siklofosfazen kimyasında araştırmaların odak noktasıdır. Bu reaksiyonlar, geniş bir regio- ve stereo kimyasal izomer yelpazesinin oluşmasına yol açar.

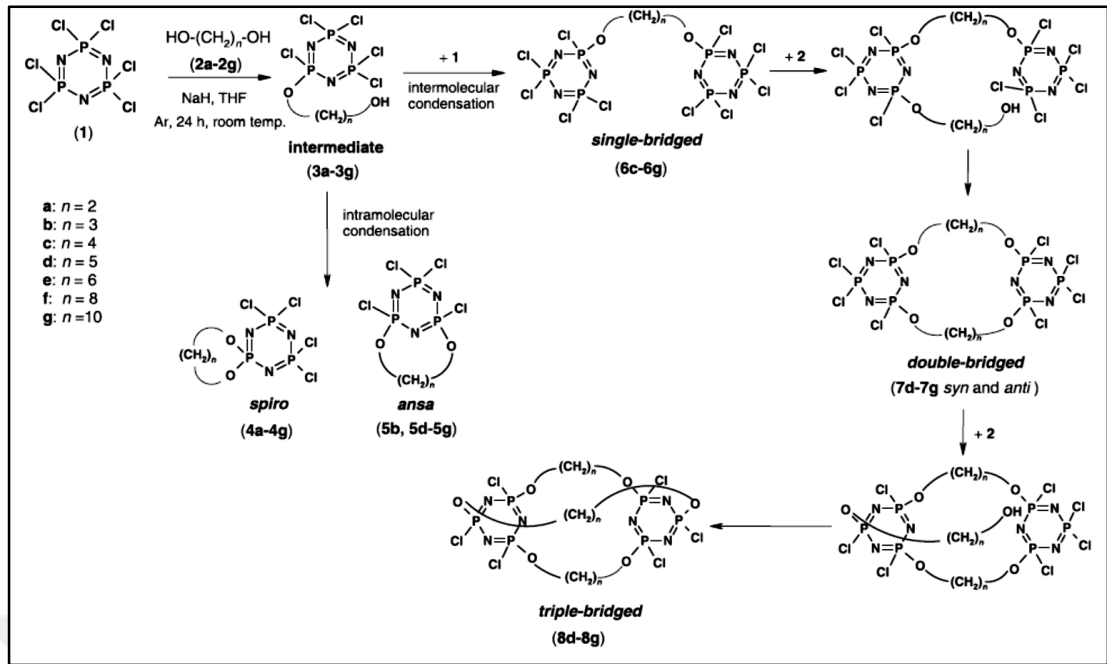
Hekzaklorosiklotrifosfazenin difonksiyonlu reaktiflerle olan yer değiştirme reaksiyonları sonucunda beş farklı ürün tipi oluşabilmektedir:

- i) İki fonksiyonel gruptan yalnızca biri siklotrifosfazen ile reaksiyona girerek açık zincir (O-sübstitüe/N-sübstitüe) siklotrifosfazen türevlerini oluşturabilir,
- ii) Difonksiyonlu reaktif, aynı fosfor atomuna bağlı iki geminal klor atomu ile reaksiyona girerse spiro bileşikleri oluşabilir,
- iii) Difonksiyonlu reaktifin her iki fonksiyonel grubu, aynı siklofosfazen halkasındaki farklı fosfor atomlarına bağlı iki non-geminal klor atomunun yerini alarak ansa bileşiklerini oluşturabilir,
- iv) Difonksiyonlu reaktif, iki farklı siklofosfazen halkasındaki iki klor atomunun yerini alarak köprülü bileşikler oluşturabilir,
- v) Difonksiyonlu reaktif, farklı siklofosfazen halkalarındaki iki klor atomunun yerini alarak oligomerik veya polimerik yapılar meydana getirebilir (Şema 2.5) [67-77].



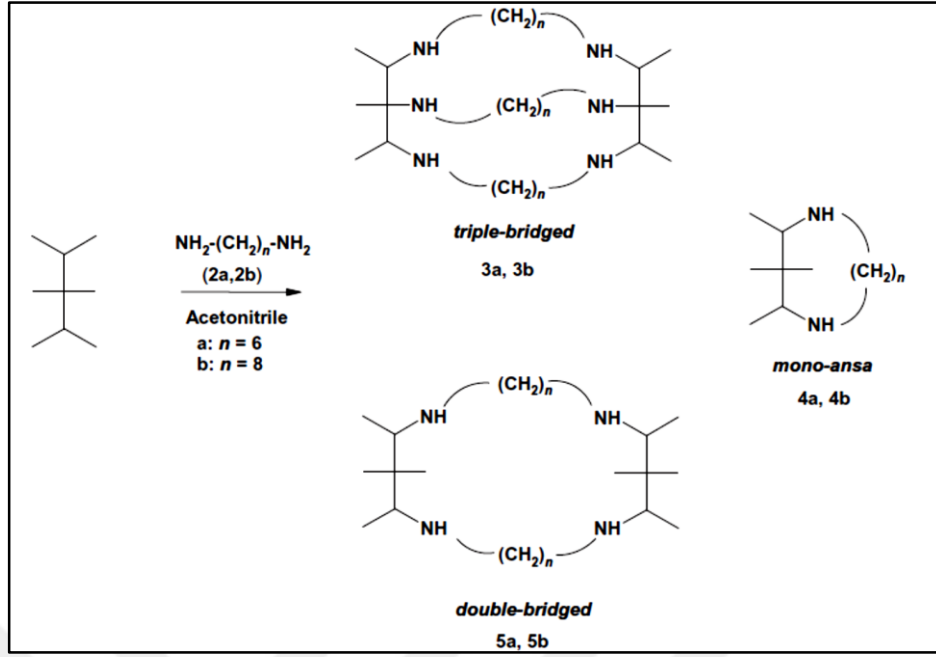
Şekil 2.5: Hekzaklorosiklotrifosfazenin dioller ile olan reaksiyonları sonucu oluşması muhtemel ürün çeşitliliği.

Beşli ve arkadaşlarının, zincir uzunluğunun reaksiyon ürünlerinin oluşumu üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapmış olduğu bir çalışma; siklotrifosfazen, $N_3P_3Cl_6$, bileşiğinin yedi farklı diolün sodyum türevleri ile 1:1.2 stokiyometrik oranda ve oda sıcaklığında THF çözeltisi içinde reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İncelenen dioller; etan-, 1,3-propan-, 1,4-bütan-, 1,5-pentan-, 1,6-hekzan-, 1,8-oktan- ve 1,10-dekan diol olarak sıralanmaktadır. Dioller ile siklotrifosfazen bileşiği arasında gerçekleşen reaksiyonlarda, literatürde farklı bazlar ve çözücü koşulları kullanılarak bildirilen ürünlere kıyasla yeni bir ürün oluşumu gözlenmemiştir. Buna karşılık, 1,5-pentan- 1,6-hekzan-, 1,8-oktan- ile 1,10-dekandioller ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda, spiro, ansa, bir köprülü, iki köprülü ve üç köprülü bileşikler elde edilmiştir (**Şekil 2.6**). Elde edilen sonuçlara göre, diol zincir uzunluğu arttıkça, intramoleküler (molekül içi) düzenlenme ile oluşan ürünlerin (spiro ve ansa türevleri) miktarında azalma gözlenirken, buna karşılık intermoleküler (moleküller arası) düzenlenme sonucunda oluşan ürünlerin (tek, çift ve üçlü köprülü türevler) miktarında belirgin bir artış meydana gelmiştir [78].



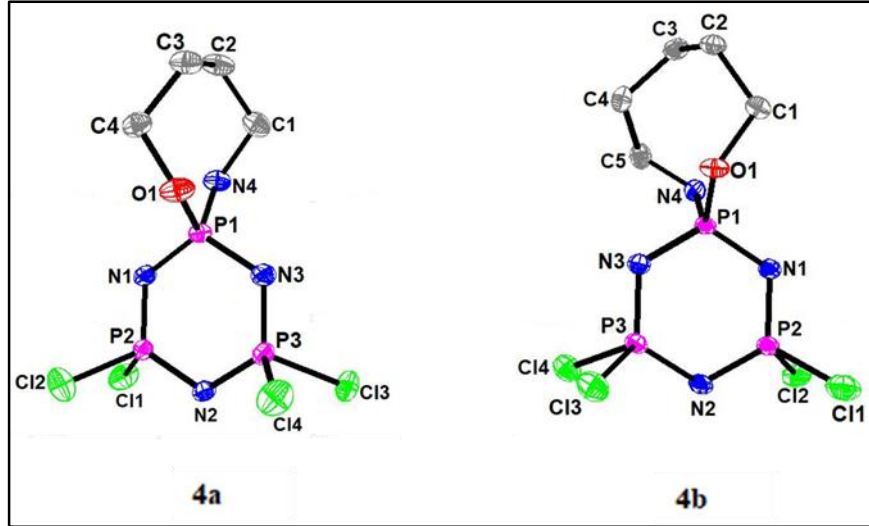
Şekil 2.6: Siklotrifosfazenin dioller ile reaksiyonu sonucu oluşan ürün çeşitliliği.

Yapılan başka bir çalışmada [79], heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$) bileşiğinin, uzun alifatik zincire sahip 1,6-diaminoheksan ve 1,8-diaminooktan ile asetonitril ortamında gerçekleştirilmiş reaksiyonları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürünlerin yapıları elementel analiz, kütle spektrometrisi, ^1H NMR ve ^{31}P NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Söz konusu reaksiyonlar neticesinde üç farklı tipte fosfazen türevi olduğu belirlenmiştir. Bunlar; üç köprülü bileşikler $[N_3P_3Cl_3(NH(CH_2)_nNH)_3N_3P_3Cl_3]$; $n = 6$ (a serisi), $n = 8$ (b serisi)], mono-ansa bileşikleri $[N_3P_3Cl_4(NH(CH_2)_nNH)]$ ve çift köprülü bileşikler $[N_3P_3Cl_4(NH(CH_2)_nNH)_2N_3P_3Cl_4]$ olarak sınıflandırılmıştır [Şekil 2.7].



Şekil 2.7: Siklotrifosfazen ile diamin türevlerinin reaksiyonları.

2021 yılında yapılan bir çalışmada [80], heksaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin, 4-amino-1-bütanol ve 5-amino-1-pentanol ile gerçekleştirdiği nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları, ürün çeşitliliğini ve oluşum miktarlarını optimize etmek amacıyla üç farklı baz kullanılarak ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Bu kapsamda, yeni amino alkol temelli açık zincir ve spiro siklotrifosfazen türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları standart spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Monospiro ürünlerin yapıları tek kristal X-ışını tekniği ile de aydınlatılmıştır (Şekil 2.8). Amino alkolün zincir uzunluğunun ve kullanılan baz türünün, ürün çeşitliliği ve oluşum miktarları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Daha uzun zincirli amino alkoller kullanılmış olmasına rağmen, ansa veya köprülü ürünlerin oluşmadığı, açık zincir ve spiro ürünlerin oluştuğu belirlenmiştir.



Şekil 2.8: Farklı zincir uzunluğuna sahip amino alkol türevi içeren spiro siklotrifosfazenler.

2.3. N- Heterosiklik Bileşikler

Azot esaslı heterosiklik kimya, organik kimyanın uygulamalı dalları arasında önemli ve özgün bir sınıfı temsil etmekte olup, yeni moleküllerin ve kompozitlerin geliştirilmesine yönelik çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu moleküller son yirmi yıl içinde artan bir ilgi görmüş; çok sayıda organik sentezin geliştirilmesine katkı sağlamış ve kimya biliminin birçok alanında geniş uygulama alanı bulmuştur [81–86].

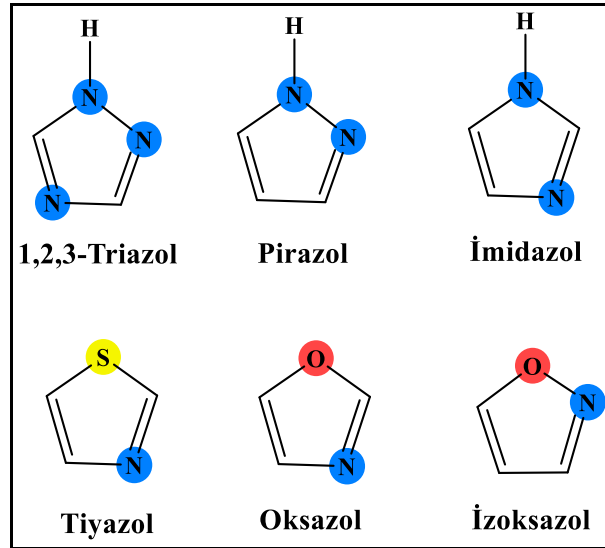
Doğada yaygın olarak bulunan birçok N-heterosiklik bileşik, fizyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olup; biyolojik açıdan önemli çok sayıda molekülün yapısında yer almaktadır. Bunlar arasında vitamin, nükleik asit, farmasötik madde, antibiyotik, boya ve tarım kimyasalı bulunmaktadır [87–91]. Ayrıca bu bileşikler, farmakolojik olarak aktif moleküllerin önemli bir yapısal parçasını oluşturmaktadır. DNA ve RNA'nın baz çiftleri olan guanin, sitozin, adenin ve timin de purinler ve pirimidinler gibi N-heterosiklik bileşiklerden oluşmaktadır. Kendine özgü özellikleri ve geniş uygulama alanları sayesinde, azot içeren heterosiklik moleküller, hızla gelişen organik kimya ile ilaç endüstrisinde giderek daha fazla önem kazanmıştır [92–95]. Bunun yanı sıra, elektronca zengin azot heterosiklikleri yalnızca proton alıp verebilme yeteneğine sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli zayıf etkileşimleri kolaylıkla oluşturabilir. Hidrojen bağı oluşumu, dipol–dipol etkileşimleri, van der Waals kuvvetleri ve π – π istiflenme etkileşimleri gibi moleküller arası kuvvetler,

azot içeren bileşiklerin ilaç kimyasındaki önemini artırmakta ve geliştirilmiş çözünürlükleri sayesinde biyolojik hedeflerdeki enzim ve reseptörlere yüksek afinite ile bağlanmalarına olanak tanımaktadır.

Geniş biyolojik aktivite sergilemeleri nedeniyle oldukça avantajlıdırlar. FDA (Food and Drug Administration; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) veritabanına göz atıldığında, ilaç tasarımı ve farmasötik mühendisliğinde azot esaslı heterosikliklerin yapısal önemi açıkça görülmektedir. Benzersiz küçük molekül ilaçların yaklaşık %75'i azot heterosiklik bir yapı içermektedir. Azot içeren heterosiklik bileşiklerin çok büyük bir kısmının; antikansere yönelik, anti-HIV, antitüberküloz, antimikrobiyal ve antidiyabetik aktiviteler dâhil olmak üzere geniş bir farmakolojik etki yelpazesi sergilediği bilinmektedir [96–102].

2.3.1. Beş Üyeli N-Heterosiklik Bileşikler

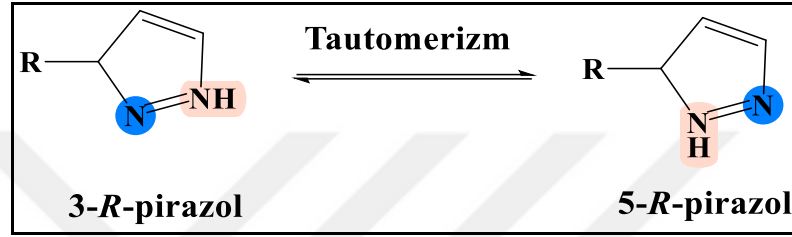
Beş üyeli heterosiklik bileşikler; 1,2,3-triazoller, imidazoller, pirazoller, oksazoller, izoksazoller ve tiyazoller (Şekil 2.9) olarak bilinmektedir. Bu bileşikler, geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilemeleri nedeniyle ilaç kimyasında önemli farmakoforlar arasında yer almaktadır [95, 103, 104].



Şekil 2.9: Azol yapıları.

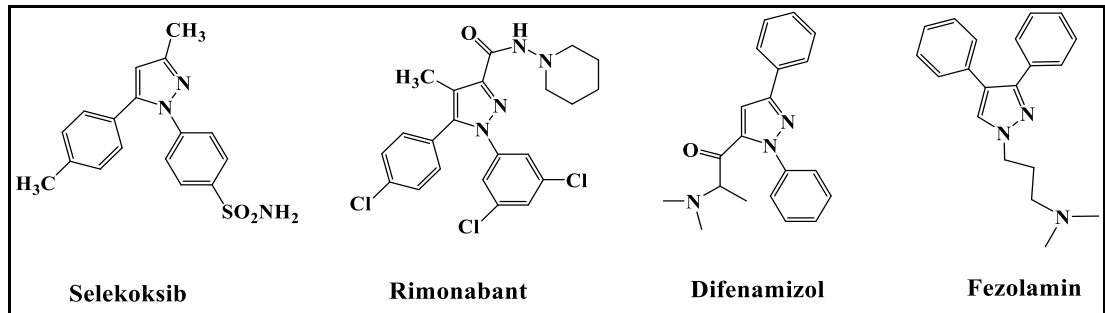
2.3.2. Pirazol Temelli Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri

Pirazol ve pirazol türevleri, potansiyel tıbbi iskeletler olup geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir [105-108]. Aynı zamanda, sahip oldukları *N*-donör atomu aracılığıyla pirazol bazlı reaktifler, çeşitli metal iyonları ile koordinasyon kompleksleri de oluşturabilmektedir [108-109]. Pirazolün bu özellikleri, kendine özgü kimyasal karakteristiklerinden kaynaklanmaktadır. Pirazolün en önemli yapısal özelliği prototropik tautomerizmidir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Pirazol iskeletindeki prototropik tautomerizm.

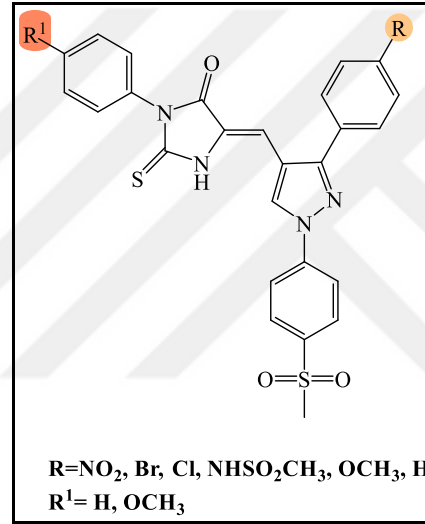
Pirazol, iyi bilinen beş üyeli, azot esaslı bir heterosiklik bileşik olup, sentetik ve biyolojik uygulamalar açısından önemli bir yere sahiptir. Selekoksib, rimonabant, difenamizol ve fezolamin gibi pirazol temelli birçok ilaç, üstün anti-inflamatuvar, anti-obezite, analjezik ve/veya antidepresan aktiviteleri nedeniyle geliştirilmiş olup, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 2.11) [95, 110–113].



Şekil 2.11: Pirazol temelli klinik ilaçlar.

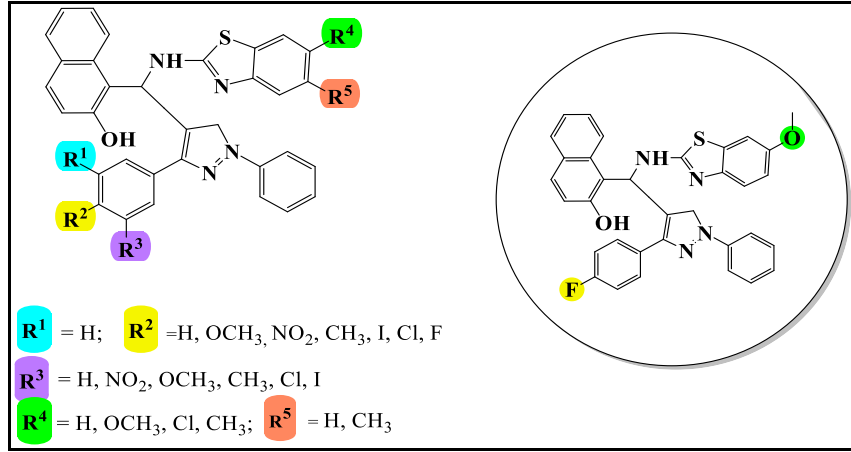
Pirazol bağlı tiyohidantoin türevleri (Şekil 2.12), anti-kanser ve anti-inflamatuvar aktiviteleri açısından sentezlenmiş ve test edilmiştir [114]. Bunlar arasında nitro sübstitüe edilmiş bileşik, COX-2 enzimine karşı yüksek anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir ($IC_{50} = 0,65 \mu M$);

bu değer, selekoksib ile karşılaştırıldığında ($IC_{50} = 0,84 \mu M$) daha etkili olduğu görülmüştür (Şekil 2.12). NO_2 süstitüe bileşik, referans ilaç olarak kullanılan ve non-ülserojenik kabul edilen selekoksibe (ülser indeksi = 2,99) kıyasla belirgin derecede daha düşük ülserojenik aktivite sergilemiştir (ülser indeksi = 3,21). Buna ek olarak, bir dizi bileşik; akciğer karsinomu (A-549), kolon (HCT-116) ve meme (MCF-7) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. NO_2 süstitüe bileşik insan kolon (HCT-116) kanser hücre hattına karşı en güçlü sitotoksik aktiviteyi göstermiştir ($IC_{50} = 3,73 \mu M$). Metoksi süstitüe edilmiş türevlerin, ilgili süstitüe edilmemiş türevlere göre daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.12: Pirazol–tiyohidantoin türevleri.

Pirazol ile işaretlenmiş benzotiyazol- β -naftol hibritleri (Şekil 2.13), dört farklı insan kanser hücre hattına (A549, MCF-7, HeLa ve HEK-293) karşı *in vitro* antiproliferatif aktiviteleri için sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir [115]. Bunlar arasında, fenil halkasının para-konumunda flor atomu taşıyan bileşik, insan epitelyal serviks (HeLa) kanser hücre hattına karşı en belirgin antiproliferatif aktiviteyi göstermiştir ($IC_{50} = 4,63 \mu M$) (Şekil 2.13). Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları, elektron çekici gruplar içeren bileşiklerin, elektron verici gruplar içerenlere kıyasla daha yüksek aktivite sergilediğini ortaya koymuştur.



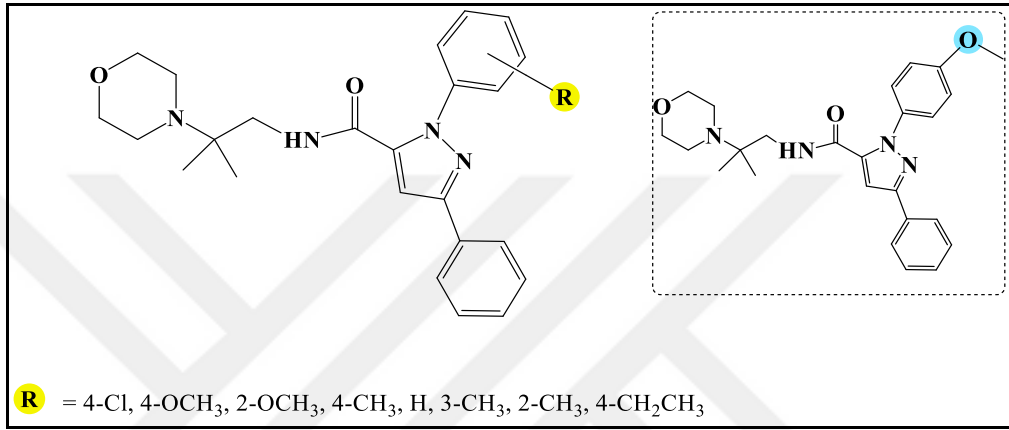
Şekil 2.13: Pirazol ile işaretlenmiş benzotriazol-β-naftol hibritleri.

Pirazol ile bağlanmış tiyazol hibritleri (**Şekil 2.14**), dormant (canlı ama uyku halinde, aktif çoğalmayan mikroorganizma) *M. tuberculosis* H37Ra (D-MTB) ve *M. bovis* BCG (D-BCG) suşlarına karşı antimikobakteriyel aktiviteleri açısından sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir [116]. Bu hibritler arasında, fenil halkasında meta-kloro süstitüsüyonu taşıyan bileşik, *M. tuberculosis*'e karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir; MIC değerleri D-MTB için 1,16 μ M ve D-BCG için 0,72 μ M olarak belirlenmiştir (**Şekil 2.14**). Ayrıca, aktif bileşik, insan HeLa, PANC-1 ve A549 kanser hücrelerine karşı düşük sitotoksiste sergilemiştir. Bu hibrit bileşikler, antitüberküloz ajanların geliştirilmesi açısından potansiyel adaylar olarak değerlendirilmektedir. Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları, fenil halkasında dikloro ve bromo gruplarıyla süstitüe edilmiş türevlerin inaktif olduğunu ortaya koymuştur.

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ex vivo (D-MTB) MIC ^a	In vitro (D-MTB) MIC ^c	In vitro (D-BCG) MIC ^c
6a	H	H	Br	H	> 30	> 30	> 30
6b	H	H	Cl	H	> 30	> 30	> 30
6c	H	H	Me	H	7.43(17.14)	14.13(32.69)	7.01(16.17)
6d	Cl	H	Cl	H	> 30	> 30	> 30
6e	H	Me	Cl	H	3.54(7.56)	23.24(49.66)	3.21(6.85)
6f	H	Me	Cl	Me	> 30	> 30	> 30
7a	H	H	Br	H	1.51(2.95)	2.96(5.79)	0.20(0.39)
7b	H	H	Cl	H	0.7(1.50)	1.16(2.48)	0.72(1.54)
7c	H	H	Me	H	14.95(33.41)	20.76(46.38)	28.25(63.12)
7d	Cl	H	Cl	H	nd ^b	nd	nd
7e	H	Me	Cl	H	4.14(8.59)	4.65(9.65)	2.3(4.77)
7f	H	Me	Cl	Me	0.61(1.23)	2.5(5.04)	2.26(4.55)
8c	H	H	Me	H	0.53(1.23)	2.54(5.89)	0.51(1.18)
8e	H	Me	Cl	H	1.37(2.94)	1.72(3.69)	1.33(2.85)
RP ^d						0.75(0.91)	0.81(0.98)

Şekil 2.14: Pirazol-tiyazol hibrit molekülleri.

Yapılan başka bir çalışmada bir seri pirazol türevi, potansiyel mide kanseri ajanları olarak KDM5B (Lizin Demetilaz 5B) inhibitör aktiviteleri açısından sentezlenmiştir [117]. Test edilen türevler arasında, 4-metoksibenzil sübstüenti taşıyan bileşik, 24.4 nM IC₅₀ değeri ile KDM5B'ye karşı belirgin derecede artmış bir etkinlik sergilemiştir (Şekil 2.15). Elektron verici özellikteki 2-metoksibenzil grubunun varlığı, 4-metoksi türevine kıyasla aktivitenin azalmasına neden olmuştur. Para-sübstitüe türevlerin, orto-sübstitüe türevlere göre daha yüksek etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.



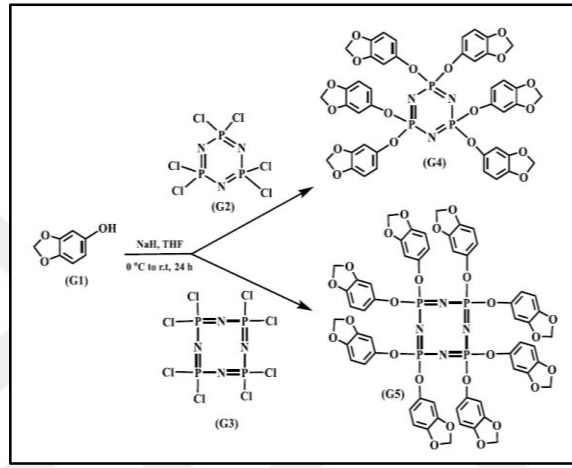
Şekil 2.15: En aktif pirazol konjugatının KDM5B inhibitör aktivitesi.

2.4. Siklotrifosfazen Temelli Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri

Son 20 yıl içerisinde, trimerik veya polimerik yapıdaki çok çeşitli yeni fosfazen sistemleri, farklı uygulamalar göz önünde bulundurularak biyomalzeme olarak geliştirilmiştir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılacak malzemelerin biyouyumlu olması, başka bir deyişle hem kendilerinin hem de bozunma ürünlerinin toksik olmaması gerekmektedir. Ayrıca, hem malzemenin kendisi hem de bozunma ürünleri inflamatuvar veya alerjik bir yanıt oluşturmamalıdır [51]. Son yıllarda, siklotrifosfazen temelli bileşiklerin biyolojik özelliklerini inceleyen çalışmalardan örnekler aşağıda verilmiştir.

Yenilmez ve arkadaşları, 3-hidroksiflavon ile sübstitüe edilmiş spiro, ansa-1,3-propanedioksi ve 2,2-dimetil-1,3-propanedioksi grupları içeren bir dizi siklotrifosfazen türevlerini sentezlemiş (Şekil 2.16) ve bileşiklerin yapılarını çeşitli spektroskopik teknikler kullanarak aydınlatmışlardır.

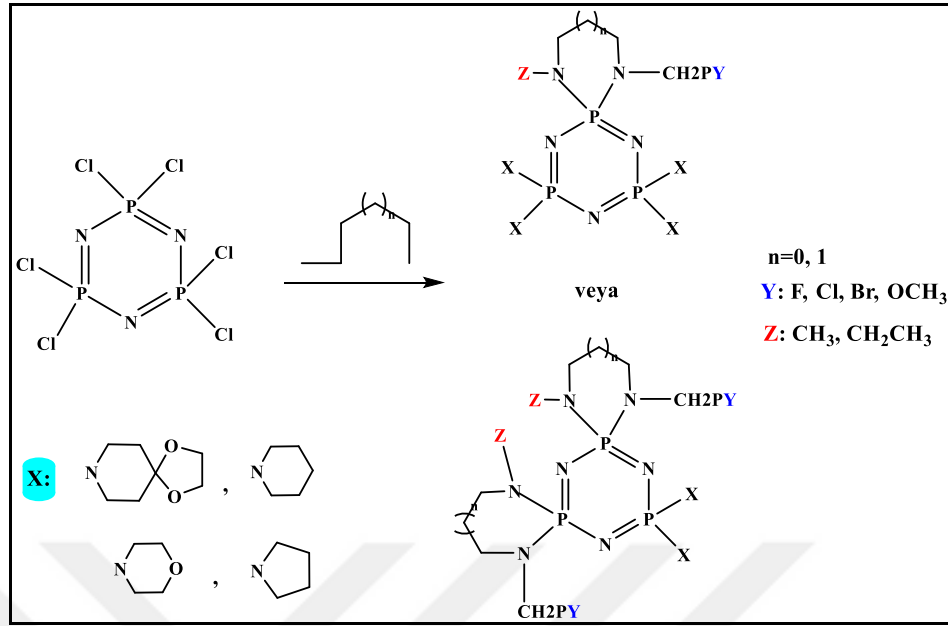
Bileşiklerin antioksidan potansiyelleri, öncelikle DPPH serbest radikal süpürme testi kullanılarak değerlendirilmiştir. DNA parçalanma (DNA cleavage) deneyleri, her üç bileşiğin de test edilen tüm konsantrasyonlarda tam DNA fragmentasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra, G1, G4 ve G5 bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri, mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm bileşikler, *Legionella pneumophila*'ya karşı yüksek antimikrobiyal aktiviteyi göstermiş olup, minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri sırasıyla 64, 32 ve 32 mg/L olarak belirlenmiştir [118].



		MIC(mg/L)				
Microorganisms		G1	G4	G5	Fluconazole	Ampicillin
Gram(+)	<i>S. aureus</i>	128	256	128	-	1
	<i>B. spizizenii</i>	128	256	64	-	1
	<i>E. faecalis</i>	128	128	32	-	0.5
	<i>E. coli</i>	128	128	64	-	0.5
Gram(-)	<i>P. aeruginosa</i>	64	128	64	-	0.5
	<i>L. pneumophila</i>	64	32	32	-	0.5
	<i>C. albicans</i>	128	256	256	1	-
Microfungus	<i>C. glabrata</i>	128	256	256	1	-

Şekil 2.17: Sesamol türevi siklofosfazenler ve ölçülen MIC değerleri.

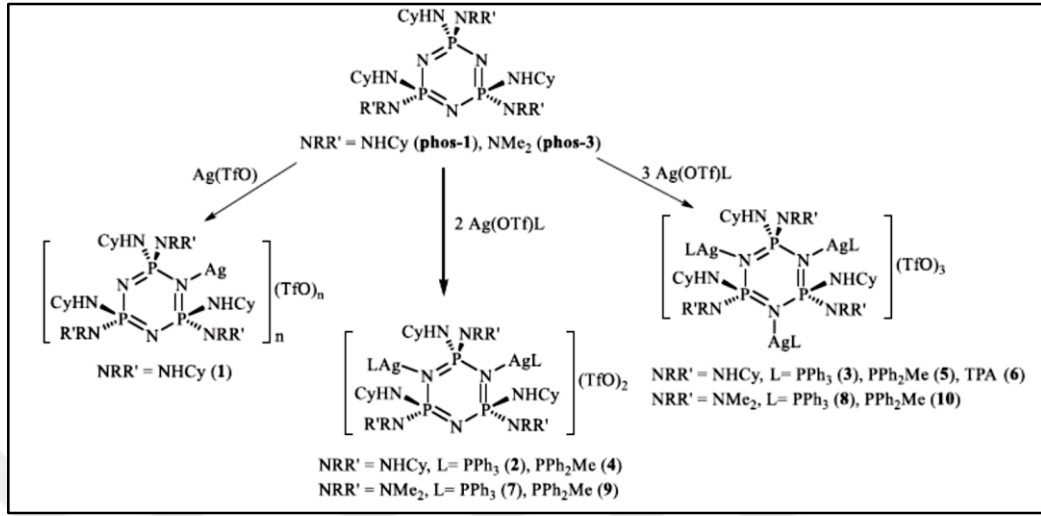
Siklotrifosfazen yapısındaki klor atomlarının *N*-monodentat ve *N-N* bidentat gruplarla yer değiştirilmesi, Gram-pozitif ve Gram-negatif patojen bakteriler ile mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilen bir dizi fosfazen sisteminin oluşumunu sağlamıştır. **Şekil 2.18**'de verilen tetrapirolidino türevlerinin, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa*, *B. cereus* ve *P. vulgaris* bakterilerini, kontrol antibiyotikleriyle karşılaştırılabilir düzeyde inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca bu bileşiklerin, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı ketokonazoldan (geniş spektrumlu bir antifungal - mantar karşıtı ilaçtır) daha aktif olduğu ve PCl_2 -türevli analoglarına kıyasla daha yüksek aktivite sergilediği bulunmuştur [119-120].



Şekil 2.18: N,N spiro siklotrifosfazen türevleri.

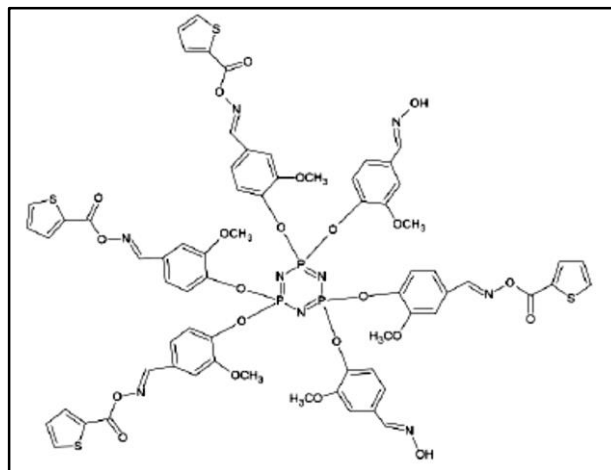
Yapılan başka bir çalışmada çok merkezli (amino) siklotrifosfazen türevlerinden $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NHCy})_6]$ ve $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NHCy})_3(\text{NMe}_2)_3]$, gümüş(I) metallofosfazen kompleksleri sentezlenmiştir. Phos-1 veya phos-3'ün, diklorometan içinde ve 1:2 ya da 1:3 gibi farklı molar oranlarda, gümüş kompleksleri $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{L}]$ ($\text{OTf} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$; $\text{L} = \text{PPh}_3$, PPh_2Me veya TPA , $\text{TPA} = 1,3,5\text{-triaz-7-fosfaadamantan}$) ile reaksiyonu sonucunda iki seri katyonik metallofosfazen elde edilmiştir (**Şekil 2.19**). Bu bileşiklerin tamamında AgL gümüş grupları, fosfazen halkasının azot atomlarına koordine olmuş durumdadır. 2–6, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, iki insan tümör hücre hattına karşı incelenmiştir: MCF7 (meme adenokarsinomu) ve HepG2 (hepatoselüler karsinom). IC_{50} değerleri MCF7 için 1.6–5.5 μM , HepG2 için ise 0.9–2.8 μM aralığında olup, bu metal komplekslerinin öncüllerine kıyasla ve cisplatine göre çok daha yüksek, gümüş kompleksleri arasında bildirilen en düşük IC_{50} değerlerine sahip, mükemmel bir sitotoksik aktivite sergilediğini göstermiştir. Fosfazen halkasına bağlı gümüş atomu sayısının artmasıyla aktivitede belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Aynı kompleksler ayrıca Gram-negatif suşlar *E. coli* ve *P. aeruginosa*, Gram-pozitif suş *S. aureus* ile iki MTBC suşu olan *M. tuberculosis H37Rv* ve *M. bovis BCG Pasteur*'a karşı da test edilmiştir. MIC değerleri 0.12–15.6 μM aralığında olup (bazıları gümüş kompleksleri için bildirilen en düşük değerler

arasındadır), bu sonuçlar tüm bileşiklerin kullanılan tüm bakteri suşlarına karşı mükemmel antibakteriyel aktivite gösterdiğini doğrulamaktadır [121].



Şekil 2.19: Yeni metallofosfazenlerin sentezi.

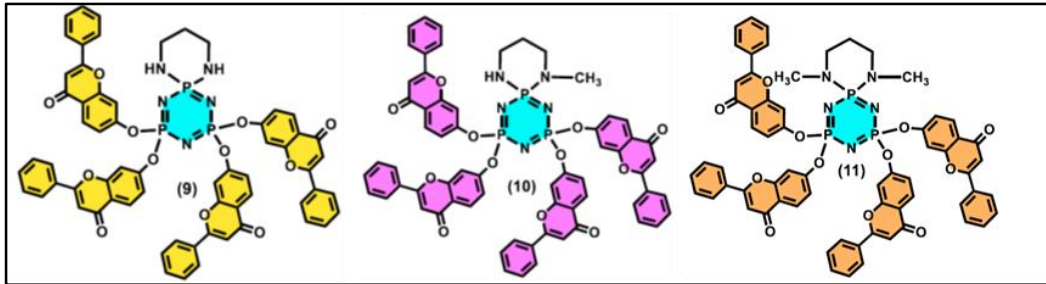
Yapılan başka bir çalışmada oksim gruplarını süstitüent olarak taşıyan bir dizi siklofosfazenin, Gram-pozitif (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve Gram-negatif (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) mikroorganizmalara karşı önemli antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir [122]. Özellikle, Şekil 2.20’de verilen ve dört adet tiyofen-2-karbonil türevi taşıyan siklotrifosfazen bileşiği, ayrıca antifungal aktivite de göstermiştir (*A. niger* ve *C. albicans*’a karşı).



Şekil 2.20: Antimikrobiyal aktivite gösteren oksim siklotrifosfazen türevi.

2026 yılında yayınlanan bir çalışmada ise yeni 7-hidroksiflavon süsbtitüe monospiro siklotrifosfazen bileşikleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Şekil 2.21).

Bileşiklerin antioksidan potansiyeli, BHA, BHT ve Trolox gibi iyi bilinen standartlarla karşılaştırmalı olarak DPPH radikal süpürme testleri ile değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında spiro propandiamin içeren 7-hidroksiflavon süsbtitüe bileşiğin, %94,51 DPPH süpürme oranı ile en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiş; bunu %92,15 ile spiro *N*-CH₃ propandiamin içeren 7-hidroksiflavon süsbtitüe bileşiği ve %88,96 ile spiro *di*-CH₃ propandiamin içeren 7-hidroksiflavon süsbtitüe bileşiği izlemiştir. Bu sonuçlar, bileşiklerin belirgin ve seçici antioksidan özelliklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. MCF-7 (insan meme kanseri) hücrelerinde MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilen sırasıyla 3 bileşiğin sitotoksosite sonuçları, %58,28, %41,34 ve %41,88 hücre canlılığı değerleri (IC₅₀: 5,288; 10,170 ve 10,870) göstermiş olup, sitotoksik aktiviteler açısından anlamlı ve etkili veriler sunmaktadır. MCF-12A normal meme epitel hücreleri üzerinde ise bileşiklerin düşük toksisite gösterdiği tespit edilmiştir. Genel olarak bu bulgular, sentezlenen flavon temelli monospiro siklotrifosfazen bileşiklerinin umut verici antioksidan ve antikanser özelliklere sahip olduğunu ve sağlıklı hücreleri koruyan seçici antikanser ajanlar olarak daha ileri çalışmalara aday olduklarını göstermektedir [123].

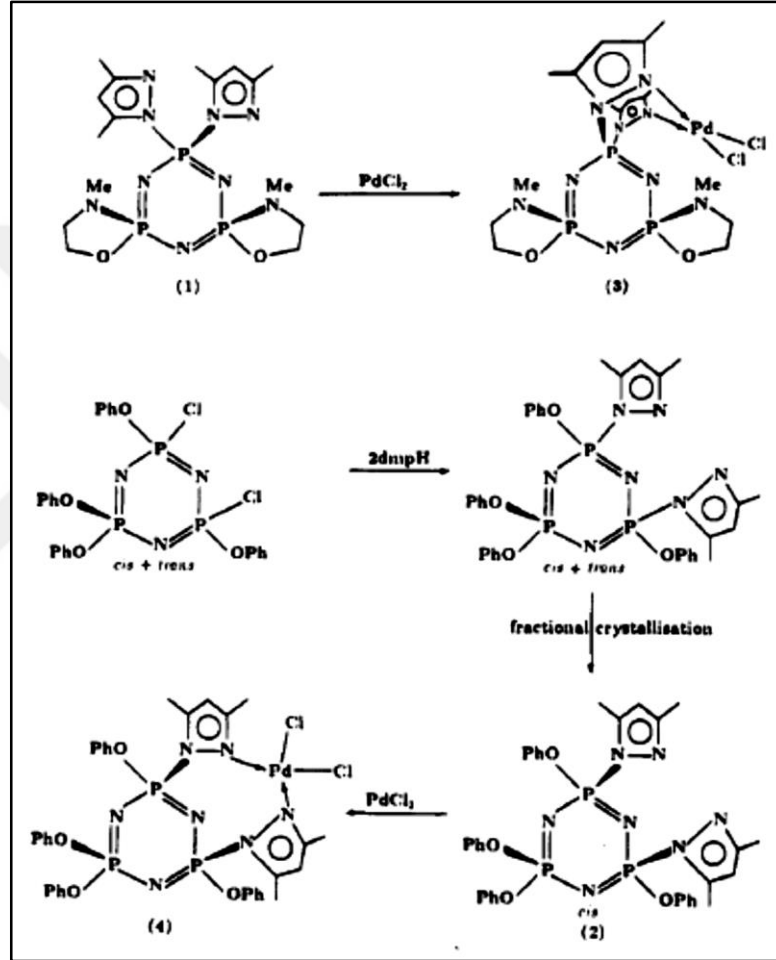


Şekil 2.21: 7-hidroksiflavon süsbtitüe monospirosiklotrifosfazen bileşikleri

2.4.1. Pirazol-Siklotrifosfazen Temelli Bileşikler

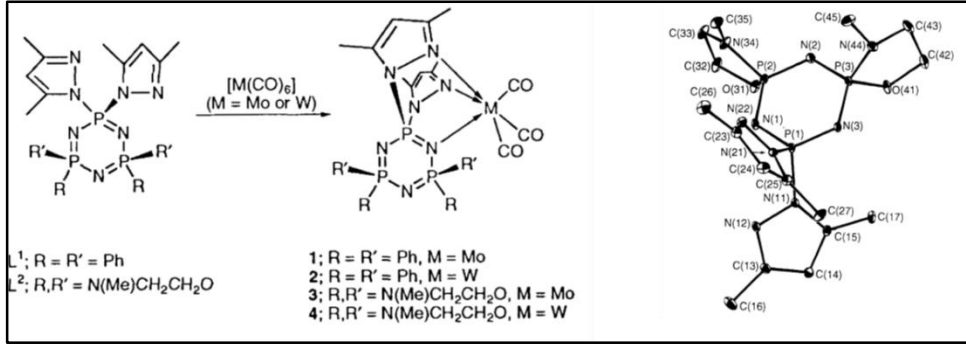
Organik kimyada önemli bir yer tutan beş üyeli heterohalkalı bileşiklerden pirazol, inorganik hetero halkalı sistemlerin önemli bir sınıfı olan siklofosfazen kimyasında 1980’li yılların başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Pirazolil siklofosfazenlerin geçiş metali kimyasında reaktif olarak kullanımı ilk kez Paddock ve

çalışma arkadaşları tarafından incelenmiştir [124]. Chandrasekaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada geminal ve non-geminal bis dimetil pirazol grubu siklotrifosfazen bileşiklerinin, pirazol halkalarındaki piridin benzeri azot atomları üzerinden paladyum ve platin klorürlere karşı iki dişli (bidentat) ligandlar olarak davrandıkları bulunmuştur (Şekil 2.22). Bu kompleksler de iki adet pirazolil grubuna ait piridin benzeri azot atomu koordinasyona katılmaktadır [125].



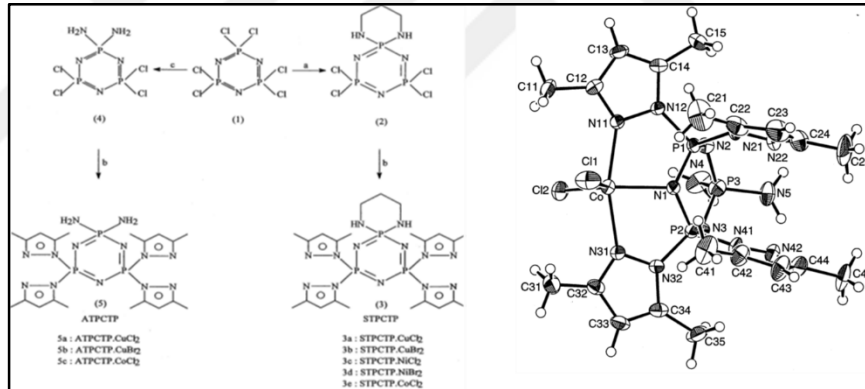
Şekil 2.22: Pirazol-siklotrifosfazen bileşiklerinin Pd(II) metal kompleksleri.

Çalışmalarının devamı olarak, geminal olarak süstitüe edilmiş bis(3,5-dimetilpirazol-1-il) siklotrifosfazenlerin, sıfır değerlikli Grup 6 metal karbonil komplekslerinin sentezi, spektroskopik ve yapısal incelemeleri de gerçekleştirilmiştir [126]. Bu kompleksler, siklotrifosfazenin halka azot atomlarından biri üzerinden bir metale koordine olduğu nadir örnekler arasındadır (Şekil 2.23).



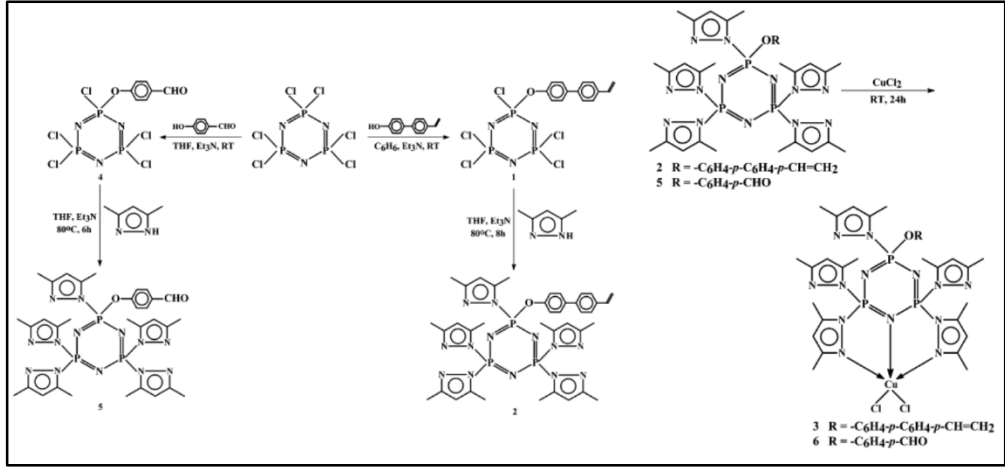
Şekil 2.23: Pirazol siklotrifosfazen türevlerinin metal karboniller ile olan kompleks reaksiyonları.

Chandrasekaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu sonra ki bir çalışmasında potansiyel olarak çoklu koordinasyon bölgelerine sahip iki yeni siklofosfazen, gem- $N_3P_3HN(CH_2)_3NH$ ve gem- $N_3P_3(NH_2)_2(3,5-Me_2Pz)_4$ sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin, Cu(II), Co(II) ve Ni(II) halojenürleri ile mononükleer kompleksler oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 2.24) [127].



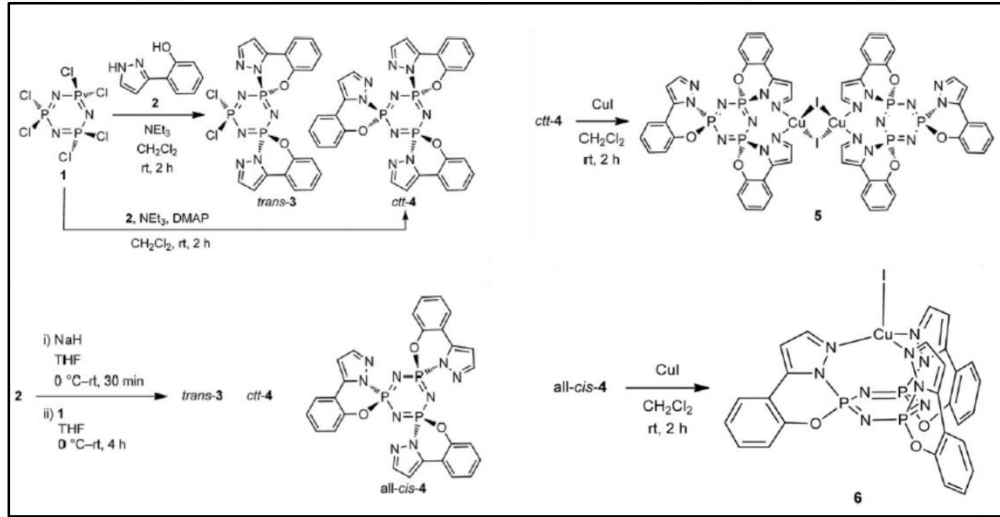
Şekil 2.24: Tetra süstitüe 3,5-dimetilpirazol grubu içeren siklotrifosfazen bileşikleri ve Co(II) metal kompleksi.

2002 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, heksaklorosiklotrifosfazen bileşiği p-hidroksi benzaldehit ve 4-hidroksi-4'-vinil bifenil ile etkileştirilip ardından her iki bileşiğin 3,5-dimetilpirazol ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca söz konusu her iki bileşiğin bakır (II) metal kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 2.25) [128].



Şekil 2.25: 4-hidroksi-4'-vinil bifenil içeren siklotrifosfazener.

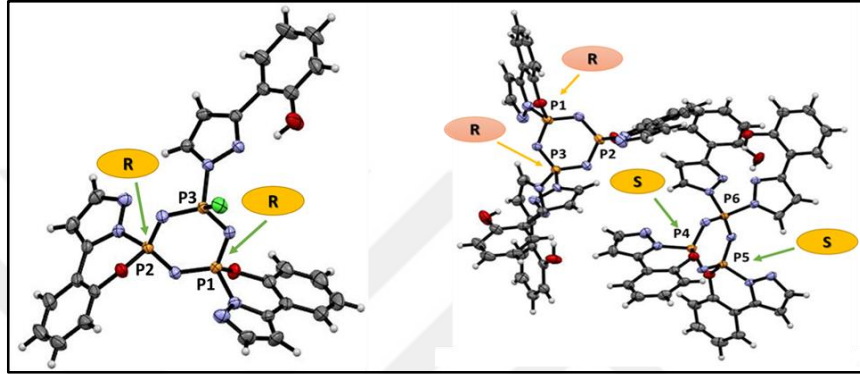
Kajiyama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada [109] *cis*, *trans*, *trans* (ctt) ve *cis*, *cis*, *cis* (ccc) N/O trispirosiklik siklotrifosfazener olan ctt-4 ve ccc-4, heksaklorosiklotrifosfazen'in, baz varlığında 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Ctt-4 ve ccc-4'ün bakır (I) iyodür ile verdikleri reaksiyonlar sonucunda sırasıyla binükleer kompleks ve mononükleer kompleks elde edilmiştir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26: Pirazol temelli tris spiro siklotrifosfazen bileşikleri ve Cu(II) kompleksleri.

2025 yılında yapılan bir çalışmada *N* ve *O* donör atomları içeren fenol-pirazol grubu {2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol}'un heksaklorosiklotrifosfazen ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve oluşan ürün çeşitliliği incelenmiştir. Reaksiyonlar sonucunda mol oranlarına bağlı olarak *N*¹-süstitüe ve *N*²-spiro bağlanma modellerinin

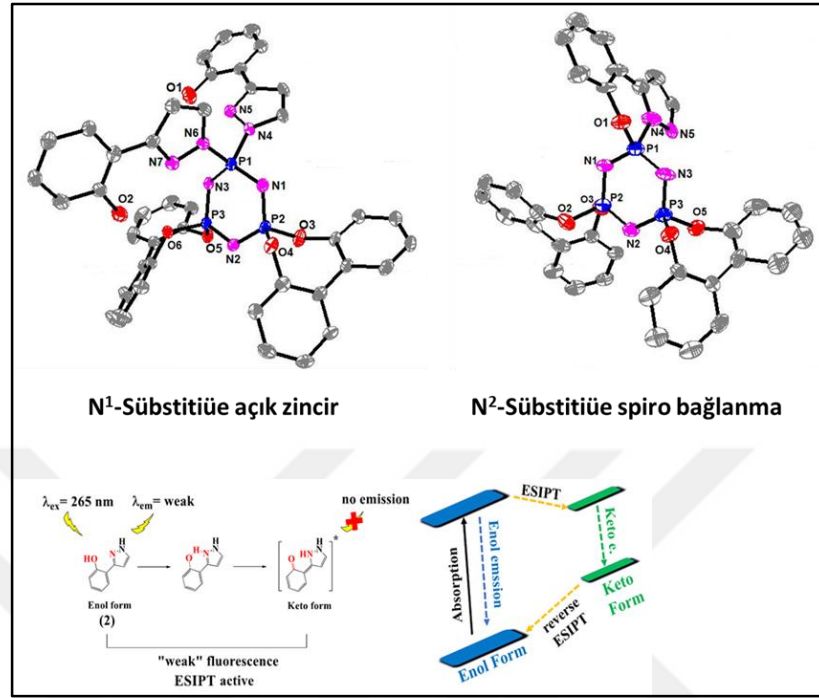
her ikisinin de bir arada bulunduran siklotrifosfazen bileşikleri ilk kez elde edilmiştir. Pirazol halkasındaki prototropik tautomerizm nedeniyle, spiro ürünler fenol-pirazol'ün N^2 atomu üzerinden siklotrifosfazen halkasına bağlanarak elde edilirken; pirazol iskeletinin, üzerinde ki N^1 atomu üzerinden siklotrifosfazen halkasına bağlanması sonucu N^1 -süstitüe yapıların oluştuğu, tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile doğrulanmıştır (**Şekil 2.27**). Aynı zamanda bu moleküllerin kiral özellikleride detaylı olarak incelenmiştir [34].



Şekil 2.27: Pirazol molekülünün farklı tautomerlerinin siklotrifosfazen üzerine bağlanma şekilleri.

Bir diğer çalışmada ise [45], siklotrifosfazen iskeleti üzerinde, farklı fotofiziksel özellikler sergileyebilecek moleküller sentezlemek amacıyla, $N_3P_3Cl_2(2,2'$ -dioksibifenil) $_2$ bileşiğinin 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Etkin bir tekli süstitüsyon reaksiyonu sonucunda bis-geminal (N^1 -süstitüe) ve mono-spiro (N^2 -süstitüe) siklotrifosfazen türevleri elde edilmiştir. Yeni siklotrifosfazen türevlerinin yapıları çeşitli spektroskopik teknikler ile aydınlatılmış ve ayrıca tek kristal X-ışını kırınımı ile de doğrulanmıştır (**Şekil 2.28**). Yapısal analizlerin ardından, bu bileşiklerin çözelti ve katı fazdaki fotofiziksel özellikleri UV-Vis absorpsiyon ve floresans spektroskopileri ile incelenmiştir. Aynı zamanda, önemli bir husus olan uyarılmış hâl molekül içi proton transferi (ESIPT) mekanizmasının işlevselliği ve kristalleşme ile artan emisyon (CEE) miktarı ile bunların siklotrifosfazen halkası üzerindeki farklı süstitüsyon modları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bileşikler N^1 -süstitüe ve N^2 -süstitüe siklotrifosfazen'in proton transfer özelliklerinin, süstitüsyon modunun değiştirilmesi yoluyla son derece verimli ESIPT ya da baskılanmış ESIPT'e sebep olduğu, yine etkin kristalleşme ile artan emisyon (CEE) yol açabildiği belirlenmiştir.

Fenol–pirazol ile modifiye edilmiş siklotrifosfazenler, ESIPT mekanizmasının hem aktif hem de inaktif olduğu ilk örnekleri temsil etmektedir.



Şekil 2. 28: Fenol-pirazol süstitiüe siklotrifosfazen bileşiklerinin X-Ray ile belirlenen yapıları ve ESIPT mekanizması.

Yukarıda bahsedilen literatürlerden de anlaşılabileceği üzere, siklotrifosfazenlerin farklı pirazol türevleriyle reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin stereokimyasal ve de fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Ayrıca pirazol grubu içeren siklotrifosfazen bileşiklerinin metal kompleksleri hazırlanmıştır. Ancak bahsi geçen yayınlarda pirazol türevlerinin süstitiüe edildiği siklotrifosfazen bileşiklerinin biyolojik aktivite özelliklerine değinilmemiştir. Pirazol ve pirazol türevi bileşiklerin biyolojik aktivite gösterme potansiyelleri oldukça yüksek olup bu özelliklerine literatür de sıklıkla yer verilmiştir. Dolayısıyla tez kapsamında sentezlenen farklı pirazol grupları içeren siklotrifosfazen bileşiklerinin sentezi ve biyolojik aktivite özelliklerinin incelenmesi söz konusu uygulama alanı ve fosfazen kimyası açısından önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Laboratuvar İşlemlerinde Kullanılan Kimyasallar

Tablo 3.1' de sentez, ayırma ve saflaştırma kısımlarında kullanılan kimyasal maddeler ve bu kimyasalların özellikleri sunulmuştur.

Tablo 3.1: Sentez, ayırma ve saflaştırma kısımlarında kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasal Madde	Marka	Katalog No	Saflık Derecesi
Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)	Sigma-Aldrich	230286	>%99.0
4-Kloro-2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol	Sigma-Aldrich	18704-67-1	%98.0
2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol	Sigma-Aldrich	34810-37-8	%97.0
Trietilamin	Sigma-Aldrich	121-44-8	≥%99.0
Asetonitril	Sigma-Aldrich	360457	≥%99.5
2,2'-Bifenol	Sigma-Aldrich	115819	%99.0
Ninhidrin	Sigma-Aldrich	485-47-2	≥ %98.0
Tetrahidrofuran	Merck	109-99-9	>%99.0
<i>n</i> -Hekzan	Merck	104391	>% 95.0
Dötoro Kloroform (CDCl ₃)	Merck	113420	%99.0
Sodyum Hidrür	Merck	7646-69-7	%60.0
Silikajel	Merck	107734	0.063-0.200 mm
Diklorometan	Merck	106049	>%99.0
2-Propanol	Merck	101040	≥ %99.9
Asetik asit	Merck	100056	%99.8
TLC Silica Gel 60 F ₂₅₄	Merck	105554	
DMSO	Merck	472301	≥ %99.9
%10 FBS (Fetal Sığır Serumı)	Gibco	A5670402	
Penisilin-Streptomisin, 10000 U/mL	PAN Biotech	P06-07021	%1 Antibiyotik
DMEM	Gibco	11965092	
3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)	Merck	298-93-1	
Metanol	Merck	67-56-1	≥ 99.9%

Tablo 3.1: Devam.

Kristal Viole	KimyaLAB	Y02901.100P	
H2-DCFDA	Thermo Fisher Scientific	D399	
<i>E. coli</i> ve <i>P. aeruginosa</i>	EN ISO	17516:2014	
<i>Staphylococcus aureus</i>	EN ISO	17516:2014	
LB Agar	Merck	110283.0500	
Siprofloksasin	Merck	85721-33-1	≥ 98%
LB Broth	Merck	102373.0500	

3.2. Analiz İşlemlerinde Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması/karakterize edilmesinde kullanılan cihazlar **Tablo 3.2**'de verilmiştir.

Tablo 3.2: Safaştırma ve yapı aydınlatma çalışmalarında kullanılan cihazlar ve özellikleri.

Cihaz Adı	Modeli	Kurum/Bölüm
NMR Spektrometresi	Varian INOVA 500 MHz	GTÜ-Kimya
NMR Spektrometresi	Bruker Ascend™ 500 MHz	GTÜ-Merkez Lab.
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	GTÜ-Kimya
Tek Kristal X-ışını Diffraktometresi	Bruker Smart Apex II Quazar	GTÜ-Kimya
Erime Noktası Tayin Cihazı	Stuart SMP 3	GTÜ-Kimya
Elektrikli Ocak	Kumtel KH 7000	GTÜ-Kimya
Isıtcılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR-Hei-Standart	GTÜ-Kimya
Döner Buharlaştırıcı	Heidolph	GTÜ-Kimya
Etüv	Memmert UNB 500	GTÜ-Kimya
Termal Gravimetrik Analiz	55 Trios Discovery Series	GTÜ-Kimya
Polarize Mikroskop	ZEISS	GTÜ-Kimya
UV lamba	CAMAG	GTÜ-Kimya
Hücre Sayım Cihazı	QuantaCell	GTÜ-Biyoteknoloji
Santrifüj	Allegra X-30	GTÜ-Biyoteknoloji
%5 CO2 İnkübatör	Nüve	GTÜ-Biyoteknoloji

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Genel İşlemler

Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar, kullanılan kimyasal ve çözücülerin havanın neminden etkilenmesini minimum seviyede tutmak amacıyla, argon atmosferi (inert ortam) altında gerçekleştirildi. Kullanılan cam malzemelerin kuru olmasına ve temizliğine dikkat edildi.

Gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu oluşan ürünler kolon ve ince tabaka kromatografisi kullanılarak saf halde izole edildi. Her bir ürün analiz öncesi mutlaka daha saf ve temiz formları elde edilmek amacıyla kristallendirme işlemine tabii tutuldu. Temiz ve saf bileşiklerin kristal formları element, kütle, NMR ve tek kristal X-ışını analizlerinde kullanıldı. Kütle analizlerini gerçekleştirmek için matriks (2,5-dihidroksibenzoik asit, DHB veya ditranol, DIT) ile desteklenmiş lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş zamanı kütle (MALDI-TOF) spektrometresi kullanıldı. ^1H ve ^{31}P NMR analizleri CDCl_3 çözücüsü içerisinde gerçekleştirildi. Tek kristal formdaki uygun kristaller parafin yağı içerisinde temizlenerek polarize mikroskop altında seçildi ve yapıları X-ışını difraktometresi ile aydınlatıldı.

4.1.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer)'in Saflaştırılması

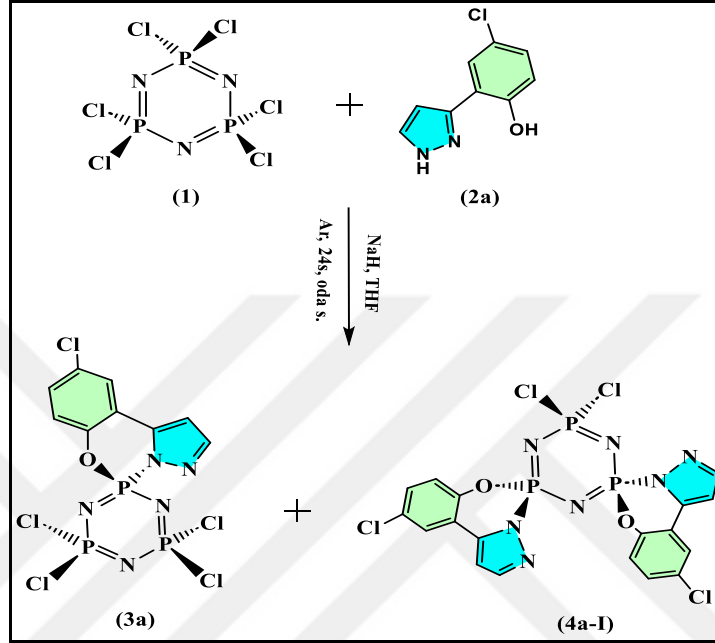
Hekzaklorosiklotrifosfazen, trimer, *n*-hekzan çözücüsü içerisinde fraksiyonlu kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldıktan sonra reaksiyonlarda kullanıldı.

4.1.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltisinin Hazırlanması

95 mL 2-propanol ve 5 mL asetik asit bir erlen içerisinde alınarak 0.3 g ninhidrin karışımın üzerine eklendi. Karışımın homojen olması için magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımındaki ürün çeşitliliğini ve maddelerin saflığını test etmek amacıyla ince tabaka kromatografisi (TLC) analizlerinde belirteç olarak kullanıldı.

4.2. Reaksiyonlar ve Sentez Çalışmaları

4.2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:1.2 Mol Oranında Reaksiyonu

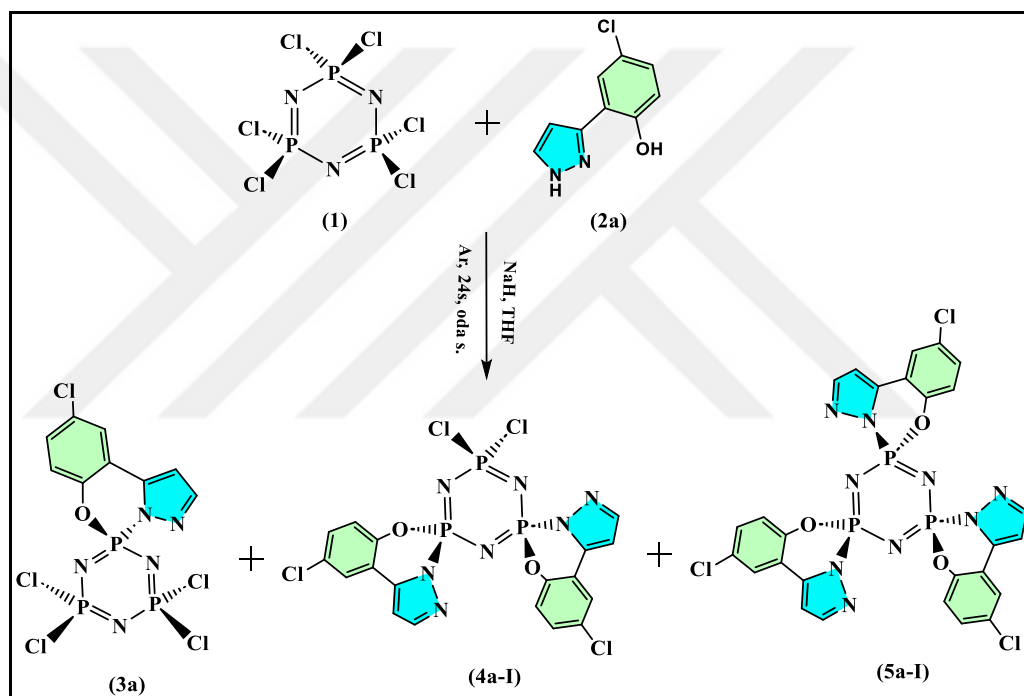


Şekil 4.1: Monospiro (3a) ve *trans*-dispiro (4a-I) siklotrifosfazen türevleri.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) (0.60 g, 1.73 mmol) bir beherde tetrahidrofuran (THF) içerisinde (10 mL) çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Daha sonra, inert argon (Ar) atmosferi altında manyetik karıştırıcı üzerinde dönen bu reaksiyon balonuna, 4-Kloro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (2a) (0.40 g, 2.08 mmol) 10 mL THF içerisinde çözümlenerek eklendi. Ortama, *n*-hekzan ile temizlenmiş NaH (0.17 g, 4.16 mmol, %60'lık yağ süspansiyonu) 10 mL THF'de çözümlenerek hızlıca ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılarak 24 saat devam etti. Reaksiyonun ilerlemesi, *n*-hekzan-diklorometan (3:1) çözücü sistemi ile ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak izlendi. Bu çözücü sistemi kullanılarak TLC bakıldığında ortamdaki başlangıç maddesi (1)'nin bittiği ve iki farklı maddenin oluştuğu görüldü. Sodyum klorürü, çözünmeyen tuzları ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 (sinterli) filtre kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Ham reaksiyon karışımındaki oluşan ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı ve *n*-hekzan-

diklorometan (3:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgulu kolona reaksiyon karışımı yüklendi. Öncelikle monospiro (**3a**; 0.60 g, %74, e. n. 234 °C) bileşiği kolondan katı olarak izole edildi, ardından *trans* dispiro (**4a-I**; 0.12 g, %12, e. n. 218 °C) bileşiği yine katı olarak elde edildi. Diklorometan-*n*-heptan (1:3) çözücü karışımı, **3a** ve **4a-I** bileşiklerini kristallendirmek için kullanıldı ve renksiz tek kristaller elde edildi (Şekil 4.1).

4.2.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:2.2 Mol Oranında Reaksiyonu

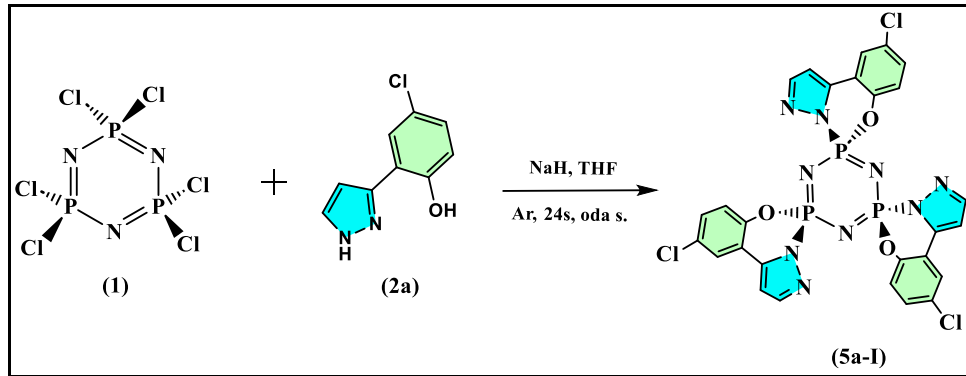


Şekil 4.2: Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) 1:2.2 mol oranındaki reaksiyonu.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) (0.16 g, 0.46 mmol) bir beherde tetrahidrofuran (THF) içerisinde (10 mL) çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Daha sonra, inert argon (Ar) atmosferi altında manyetik karıştırıcı üzerinde dönen bu reaksiyon balonuna, 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (**2a**) (0.20 g, 1.01 mmol) 10 mL THF içerisinde çözümlenerek eklendi. Ortama, *n*-hekzan ile temizlenmiş NaH (0.08 g, 2.02 mmol, %60'lık yağ süspansiyonu) 10 mL THF'de çözümlenerek hızlıca ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılarak 24 saat boyunca devam etti.

Reaksiyonun ilerlemesi, *n*-hekzan-diklorometan (2:1) çözücü sistemi ile ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak izlendi. Bu çözücü sistemi kullanılarak TLC bakıldığında ortamda monospiro (**3a**) ve *trans* dispiro (**4a-I**) siklotrifosfazen bileşikleri dışında eser miktarda farklı bir maddenin olduğu görüldü. Sodyum klorürü, çözünmeyen tuzları ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 (sinterli) filtre kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Ham reaksiyon karışımından oluşan ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı ve karışım *n*-hekzan-diklorometan (2:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgulı kolona yüklendi. Öncelikle monospiro (**3a**; 0.02 g, %10) bileşiği kolondan katı olarak izole edildi, ardından *trans* dispiro (**4a-I**; 0.16 g, %59) bileşiği yine katı olarak elde edildi. Son olarak *trans-trans-cis* trispiro (**5a-I**; 0.01 g, %3, e.n. 260 °C) bileşiği izole edildi. Diklorometan-*n*-heptan (1:3) çözücü karışımında, **5a-I** bileşiği kristallendirilerek renksiz tek kristaller elde edildi (Şekil 4.2).

4.2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) NaH Bazı Varlığında 1:3.2 Mol Oranında Reaksiyonu



Şekil 4.3: Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) 1:3.2 mol oranında ki reaksiyonu.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) (0.10 g, 0.29 mmol) bir beherde tetrahidrofuran (THF) içerisinde (5 mL) çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Daha sonra, inert argon (Ar) atmosferi altında manyetik karıştırıcı üzerinde dönen bu reaksiyon balonuna, 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (2a) (0.18 g, 0.93 mmol) 5 mL THF içerisinde çözülerek eklendi.

Ortama, *n*-hekzan ile temizlenmiş NaH (0.07 g, 1.86 mmol, %60'lık yağ süspansiyonu) 5 mL THF'de çözülerek hızlıca ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılarak 24 saat boyunca devam etti. Reaksiyonun ilerlemesi, *n*-hekzan-diklorometan (2:1) çözücü sistemi ile ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak izlendi. Bu çözücü sistemi kullanılarak TLC bakıldığında ortamda kalan fazla reaktif (**2a**) dışında tek bir ürünün (*trans-trans-cis* trispiro (**5a-I**)) oluştuğu görüldü. Sodyum klorürü, çözünmeyen tuzları ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 (sinterli) filtre kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Ham reaksiyon karışımındaki ürünü saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı ve karışım *n*-hekzan-diklorometan (2:1) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgulı kolona yüklendi. *Trans-trans-cis* trispiro (**5a-I**; 0.18 g, %85) bileşiği katı olarak izole edildi. Diklorometan-*n*-heptan (1:3) çözücü karışımında, **5a-I** bileşiği kristallendirilerek renksiz tek kristaller elde edildi (Şekil 4.3).

4.2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazen (**1**) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (**2a**) Et₃N Bazı Varlığında ki Reaksiyonlarını İçeren Genel Prosedür

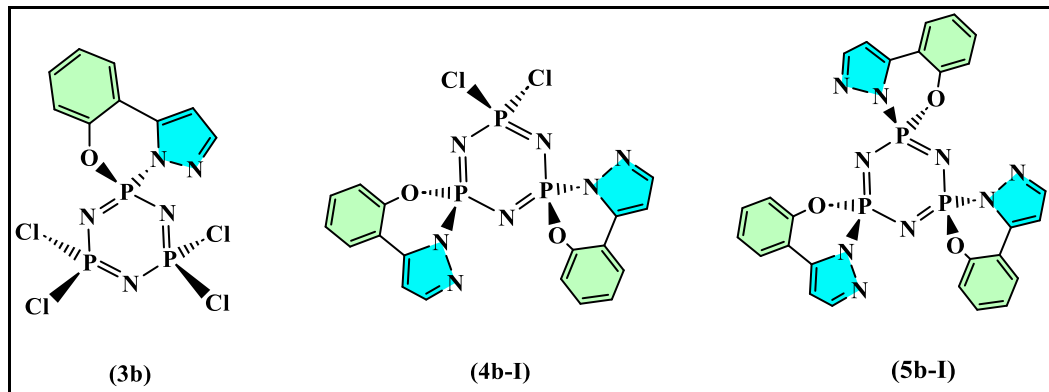
Hekzaklorosiklotrifosfazen (**1**) bir beherde THF (10 mL) kullanılarak çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Daha sonra, inert bir argon (Ar) atmosferi altında, trietilamin (Et₃N) pipet yardımıyla reaksiyon ortamına eklendi. Bu adımdan sonra, THF içerisinde çözülen (10 mL) 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (**2a**) reaksiyon balonundaki karışıma damlatma hunisi yardımıyla yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi, ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak izlendi. Trietilamonyum hidroklorür tuzları ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 filtresi kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Reaksiyon karışımında ki ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı. Reaksiyonlar, aynı reaksiyon prosedürü kullanılarak 1:1.2, 1:2.2 ve 1:3.2 mol oranlarında gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar için g ve mmol miktarları, kolon çözücü sistemi ve izole edilen bileşiklerin verimleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Et₃N bazı varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlara ilişkin veriler.

Trimer (1) (g/mmol)	4-Kloro-2- (1 <i>H</i> -pirazol-3- il)fenol (2a) (g/mmol)	Et ₃ N (g/mmol)	Kolon çözücü sistemi	İzole edilen bileşik verimleri
0.60 g, 1.73 mmol	0.40 g, 2.08 mmol	0.29 mL, 4.16 mmol	<i>n</i> -hekzan:DCM (2:1)	1 ; 0.09 g, %14 3a ; 0.62 g, %77
0.60 g, 1.73 mmol	0.74 g, 3.81 mmol	1.10 mL, 7.62 mmol	<i>n</i> -hekzan:THF (2:1)	3a ; 4 mg, %4 4a-I ; 0.57 g, %56 5a-I ; 0.03 g, %2
0.40 g, 1.15 mmol	0.72 g, 3.68 mmol	1.03 ml, 7.36 mmol	<i>n</i> -hekzan:THF (2:1)	4a-I ; 0.34 g, %50 5a-I ; 0.13 g, %16

4.2.5. Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) ile 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol'ün (2b) Reaksiyonları Sonucu Elde Edilen 3b, 4b-I ve 5b-I Bileşiklerinin Sentezi

3b, **4b-I** ve **5b-I** bileşikleri literatürde yer alıp [34, 109] aşağıda yer alan prosedüre göre sentezlendi.



Şekil 4.4: Monospiro (**3b**), *trans* dispiro (**4b-I**), *trans-trans-cis* trispiro (**5b-I**) fenol pirazol bağlı siklotrifosfazen bileşikleri.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (**1**) bir beherde THF (10 mL) kullanılarak çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Daha sonra, inert bir argon (Ar) atmosferi altında, trietilamin (Et₃N) pipet yardımıyla reaksiyon ortamına eklendi (**Şekil 4.4**). Bu adımdan sonra, THF içerisinde çözülen (10 mL) 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol (**2b**), reaksiyon balonundaki karışıma damlatma hunisi yardımıyla yavaş yavaş eklendi.

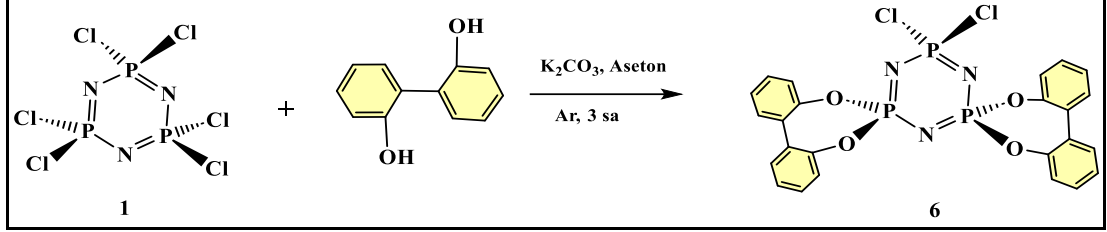
Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi, ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak izlendi. Trietilamonyum hidroklorür tuzları ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 filtresi kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Reaksiyon karışımındaki ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı. Reaksiyonlar, aynı reaksiyon prosedürü kullanılarak 1:1.2, 1:2.2 ve 1:3.2 mol oranlarında gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar için g ve mmol miktarları, kolon çözücü sistemi ve izole edilen bileşiklerin verimleri **Tablo 4.2**'de verilmiştir.

Tablo 4.2: **3b**, **4b-I** ve **5b-I** bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan reaktif miktarları, oluşan ürünlerin verimleri.

Trimer (1) (g/mmol)	2-(1H-Pirazol-3-il)fenol (2b) (g/mmol)	Et₃N (g/mmol)	Kolon çözücü sistemi	İzole edilen bileşik verimleri
0.60 g, 1.73 mmol	0.33 g, 2.07 mmol	0.58 mL, 4.14 mmol	<i>n</i> -hekzan:THF (4:1)	1 ; 0.11 g, %19 3b ; 0.39 g, %56
0.60 g, 1.73 mmol	0.61 g, 3.80 mmol	0.77 mL, 7.60 mmol	<i>n</i> -hekzan:DCM (1:2)	3b ; 0.23 g, %30 4b-I ; 0.54g, %60
0.40 g, 1.15 mmol	0.59 g, 3.68 mmol	0.75 ml, 7.36 mmol	<i>n</i> -hekzan:THF (2:1)	3b ; 0.01 g, %4 4b-I ; 0.54 g, %90 5b-I ; 0.14 g, %2
Trimer (1) (g/mmol)	2-(1H-Pirazol-3-il)fenol (2b) (g/mmol)	Et₃N/DMAP (g/mmol)	Kolon çözücü sistemi	İzole edilen bileşik verimleri
0.24 g, 0.693 mmol	0.35 g, 2.22 mmol	0.68 ml/0.08 g, 6.66 mmol/ 0.693 mmol	DCM-Dietileter (8:1)	5b-I ; 0.32 g, %77

4.2.6. Bileşik 6'nın Sentezi

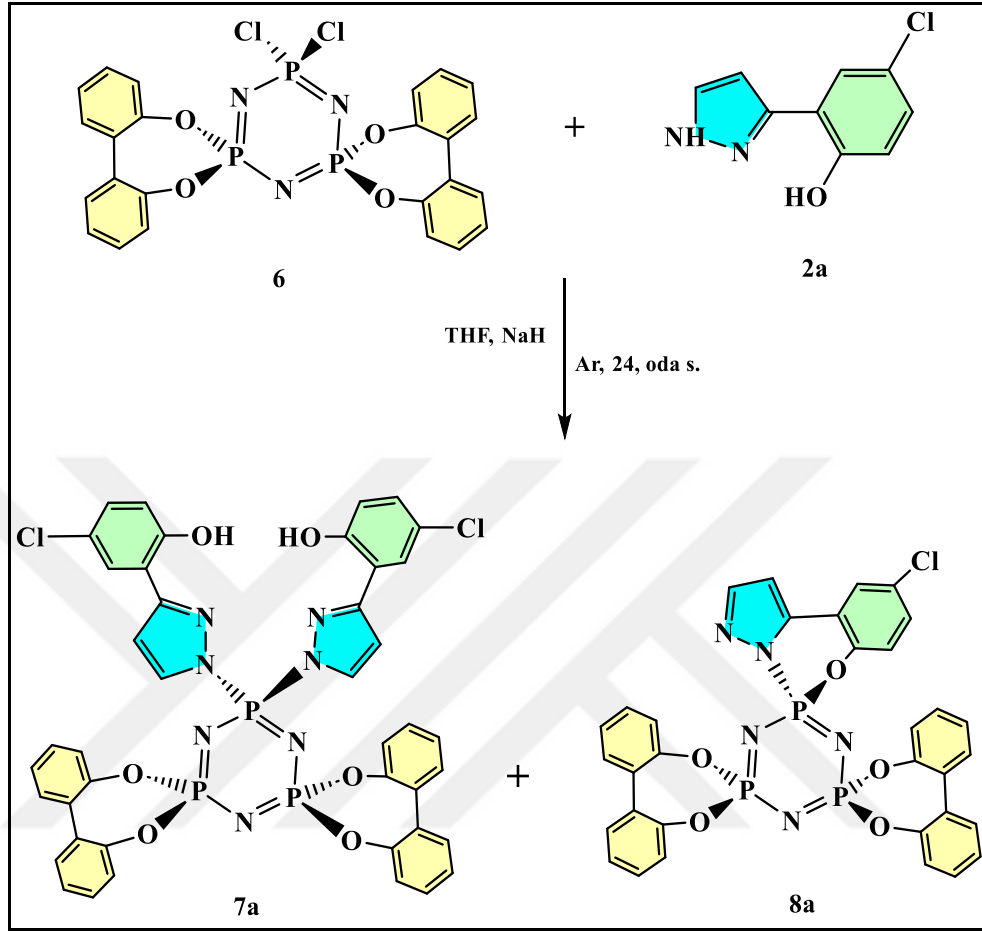
Bileşik 6 literatür verilerine göre sentezlendi [129].



Şekil 4.5: Bileşik 6'nın sentez şeması.

Hekzaklorosiklotrifosfazen (1) (2.00 g; 5.8 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli üç boyunlu reaksiyon balonuna alınarak 40 mL aseton içerisinde argon atmosferi altında çözüldü. Reaksiyon ortamına önce potasyum karbonat, K_2CO_3 , (3.18 g; 23.0 mmol) sonrasında bifenil-2,2'-diol (2.14 g; 11.5 mmol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında argon atmosferi altında manyetik karıştırıcı yardımıyla 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, oluşan KCl ve $KHCO_3$ tuzunu uzaklaştırmak için G4 filtreden süzüldü ve süzüntünün çözücüsü (aseton) kısmen vakum uygulanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM'de çözülerek, DCM/su karışımında ekstraksiyon işlemine tabii tutuldu. DCM fazı içerisindeki su sodyum sülfat, Na_2SO_4 , yardımıyla uzaklaştırıldı. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü (DCM) uçurulan reaksiyon karışımı silikajel (0.063-0.200 mm, 150 g) ile doldurulmuş kolona yüklendi (1.5 cm, 110 cm). Bileşik 6 (3.00 g, 90 %, e.n: 309 °C) *n*-hekzan-DCM (3:2) çözücü sistemi ile kolondan saf halde beyaz katı olarak izole edildi (Şekil 4.5).

4.2.7. Dispiro Siklotrifosfazen (6) ile 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol'ün (2a) Reaksiyonu



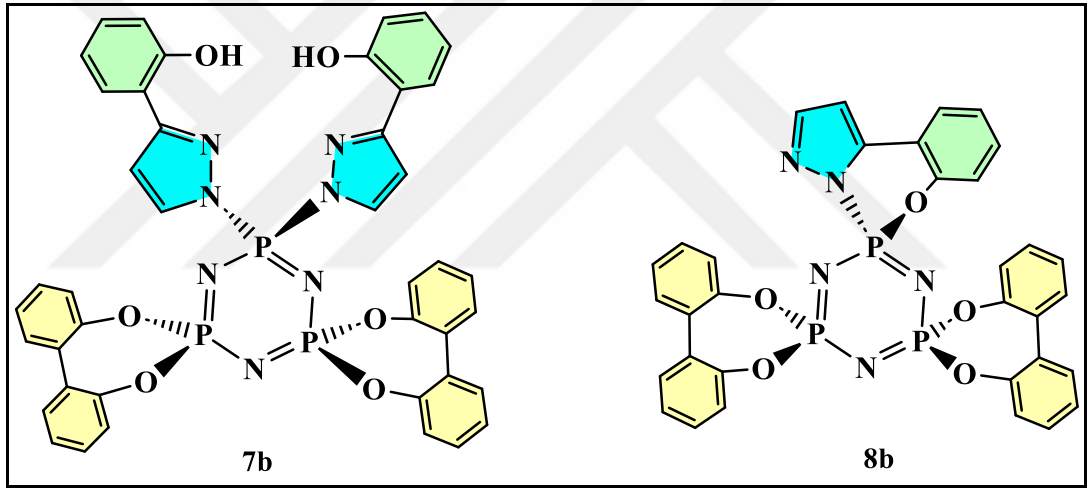
Şekil 4.6: 7a ve 8a bileşiklerinin sentez şeması.

Bileşik **6** (0.5 g, 1.13 mmol) bir beherde THF içerisinde (15 mL) çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı reaksiyon balonuna aktarıldı. İlk olarak THF'de çözülen (10 mL) 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol (**2a**) (0.22 g, 1.13 mmol) reaksiyon ortamına eklendi. Daha sonra, inert (Ar) atmosfer altında, *n*-hekzan ile temizlenmiş %60 NaH (0.10 g, 2.61 mmol), THF eklenerek (10 mL) karıştırılan çözeltiye hızla eklendi. Reaksiyon karışımı, uygun çözücü sistemi ile periyodik olarak ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve reaksiyon, ortamda başlangıç bileşiği (**6**) kalmayana kadar devam etti. Reaksiyon sonunda, *n*-hekzan–diklorometan (1:2) TLC çözücü sistemi kullanılarak iki yeni ürünün oluştuğu belirlendi. Sodyum klorürü ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon karışımı G4 (sinterli) filtre kullanılarak süzüldü. Bundan sonra çözücüyü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı.

Ham reaksiyon karışımında ki ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı ve karışım *n*-hekzan-diklorometan (1:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgu kolona yüklendi. İlk olarak kolondan *N*¹-bis geminal kloro fenol pirazol türevi (**7a**) (0.23 g, %30, e.n. 272 °C) ardından *N*²-monospiro (**8a**) (0.41 g, %68, e.n. 289 °C) bileşiği beyaz katılar halinde izole edildi. Diklorometan-*n*-heptan (1:3) çözücü karışımında, **7a** ve **8a** bileşikler kristallendirilerek renksiz tek kristaller elde edildi (Şekil 4.6).

4.2.8. Dispiro Siklotrifosfazen (6) ile 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol'ün (2b) Reaksiyonu

7b ve **8b** Bileşikler literatürde yer alıp [45] aşağıda yer alan prosedüre göre sentezlendi.



Şekil 4.7: **7b** ve **8b** bileşiklerinin sentez şeması.

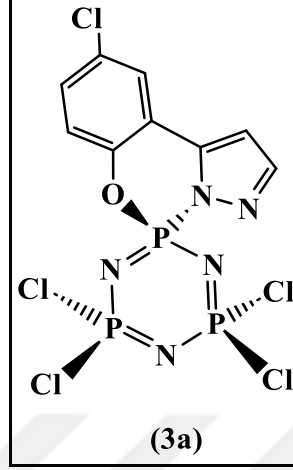
Bileşik **6** (0.5 g, 0.87 mmol) bir beherde THF içerisinde (15 mL) çözüldü ve 50 mL'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı reaksiyon balonuna aktarıldı. İlk olarak THF'de çözülen (10 mL) 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol (**2b**) (0.20 g, 1.31 mmol) reaksiyon ortamına eklendi. Daha sonra, inert (Ar) atmosfer altında, *n*-hekzan ile temizlenmiş %60 NaH (0.10 g, 2.62 mmol), THF eklenerek (10 mL) karıştırılan çözeltiye hızla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, uygun çözücü sistemi ile periyodik olarak ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve reaksiyon, ortamda başlangıç bileşiği (**6**) kalmayana kadar devam etti. Reaksiyon sonunda, *n*-hekzan–diklorometan (1:2) TLC çözücü sistemi kullanılarak iki yeni ürünün oluştuğu belirlendi.

Sodyum klorürü ve diğer kalıntıları ayırmak için reaksiyon, G4 (sinterli) filtre kullanılarak süzöldü. Daha sonra çözücüü uzaklaştırmak için yüksek vakum uygulandı. Ham reaksiyon karışımında ki ürünleri saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanıldı. Reaksiyon karışımı *n*-hekzan-diklorometan (1:2) çözücü sisteminin yürütücü faz olarak kullanıldığı silikajel dolgulu kolona yüklendi. İlk olarak kolondan *N*¹-bis geminal kloro fenol pirazol türevi (**7b**) (0.09 g, %12, e.n. 303 °C) ardından *N*²-monospiro (**8b**) (0.43 g, %75, e.n. 343 °C) bileşiği beyaz katılar halinde izole edildi (**Şekil 4.7**).



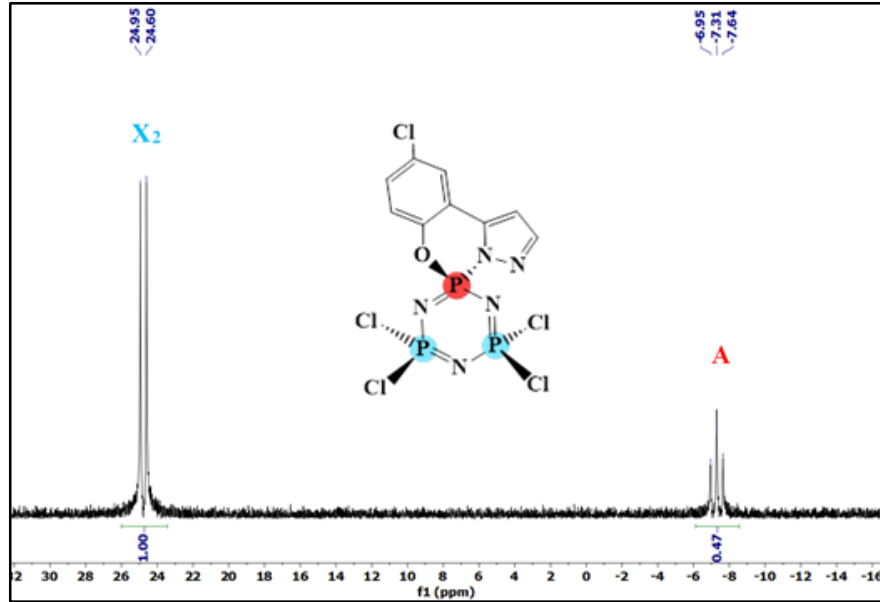
5. ANALİZ SONUÇLARI

5.1. Bileşik 3a'nın Yapı Analizi



Şekil 5.1: 3a Bileşiğinin yapısı.

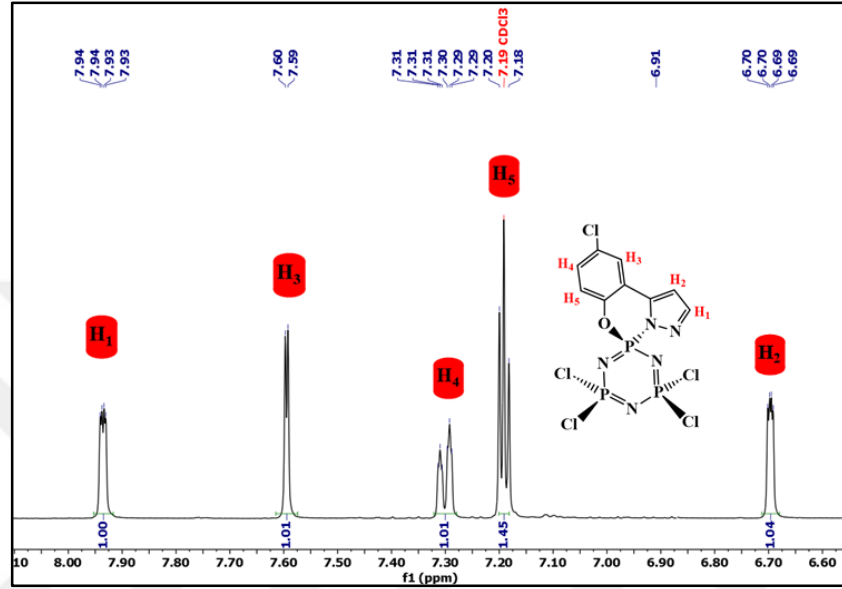
3a Bileşiğinin (Şekil 5.1) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $2\text{x}[\text{PCl}_2]$ grupları $\text{P}[(\text{ON})\text{R}]$ grubuyla eşleşerek ikiye (δ_{X} : 24.77 ppm), δ_{A} : -7.30 ppm de rezonansa gelen $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grubu ise PCl_2 fosfor atomlarıyla eşleşerek üçe yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 69.6$ Hz) (Şekil 5.2).



Şekil 5.2: 3a Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

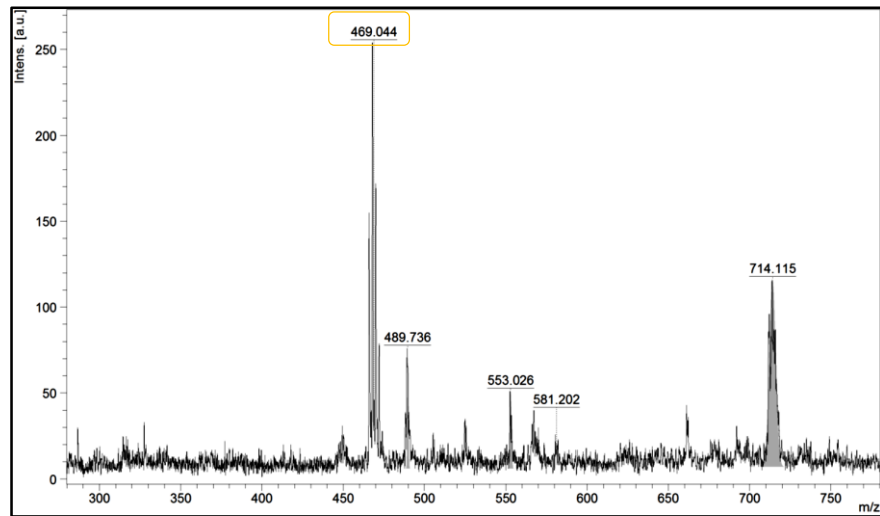
3a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol iskeleti üzerinde yer alan beş protonun varlığı integral değerleriyle uyumludur.

Pirazol halkasında yer alan H₁ ve H₂ protonları sırasıyla $\delta = 7.93$ ve $\delta = 6.70$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki H₃ protonu $\delta = 7.60$ ppm de ikili pik ($^4J_{H-H} = 2.5$ Hz), H₄ protonu $\delta = 7.30$ ppm de ikili pik ($^3J_{H-H} = 8.8$ Hz) ve son olarak H₅ protonu ise $\delta = 7.19$ ppm de ($^3J_{H-H} = 8.8$ Hz) ikili pik olarak rezonansa gelmiştir (Şekil 5.3).



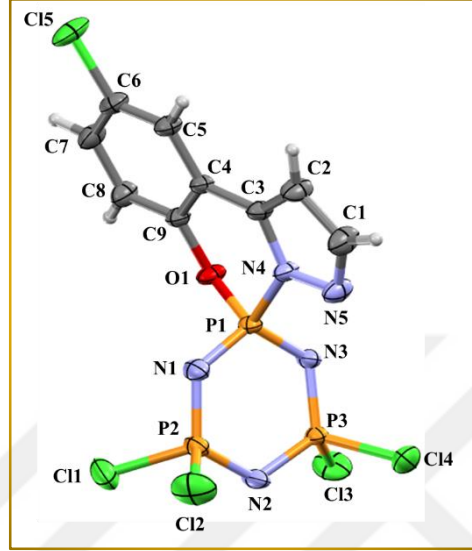
Şekil 5.3: 3a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

3a Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 469.04 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.4). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w: 469.34 g/mol) ile uyum içerisinde.



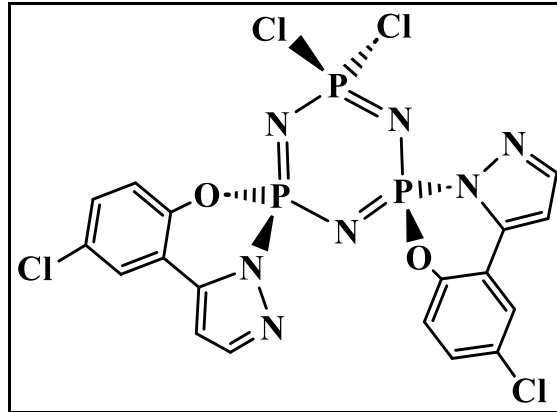
Şekil 5.4: 3a Bileşiğinin kütle spektrumu.

3a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile aydınlatılan yapısı incelendiğinde kloro fenol pirazol grubunun trimer halkasına spiro olarak bağlandığı görülmektedir. Aynı zamanda bu bağlanmanın pirazol iskeletinde N^2 üzerinden (N4 atomu) gerçekleştiği de doğrulanmıştır (Şekil 5.5).



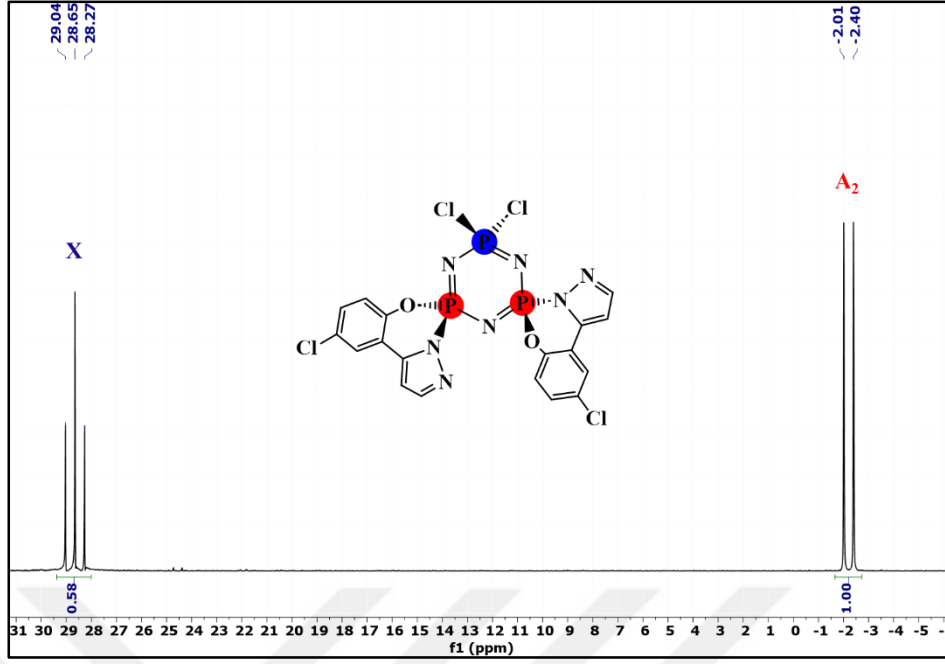
Şekil 5.5: **3a** Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.

5.2. Bileşik 4a-I'nın Yapı Analizi



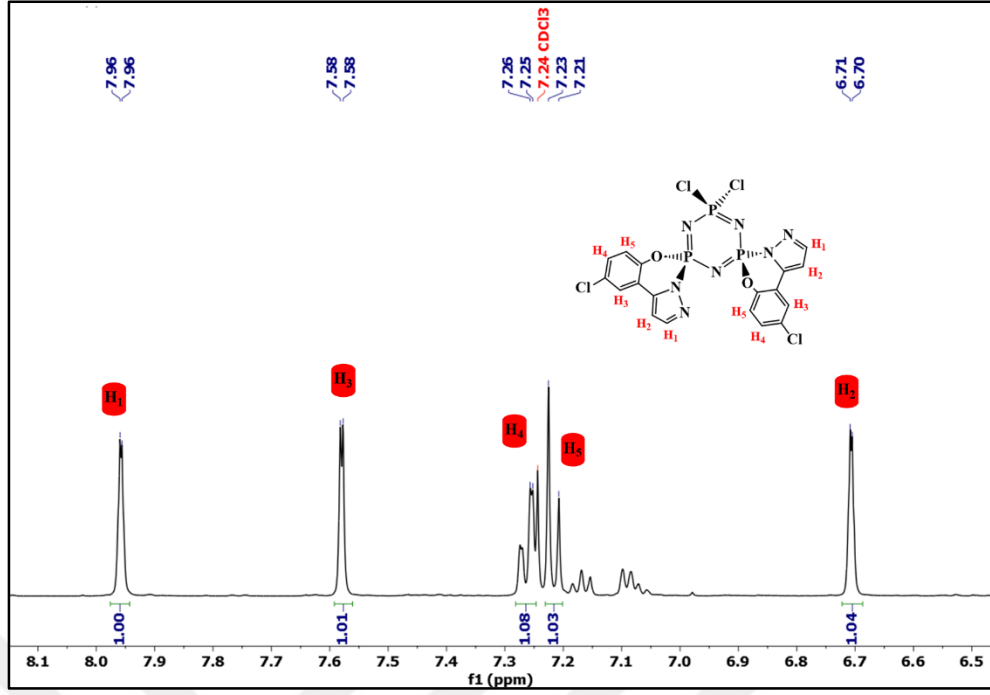
Şekil 5.6: **4a-I** Bileşiğinin yapısı.

4a-I Bileşiğinin (Şekil 5.6) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları A_2X spin sistemindedir. $[\text{PCl}_2]$ grubu 2x $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grubuyla eşleşerek üçe (δ_{X} : 28.65 ppm), δ_{A} : -2.21 ppm de rezonansa gelen 2x $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grupları ise PCl_2 fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 77.4 \text{ Hz}$) (Şekil 5.7).



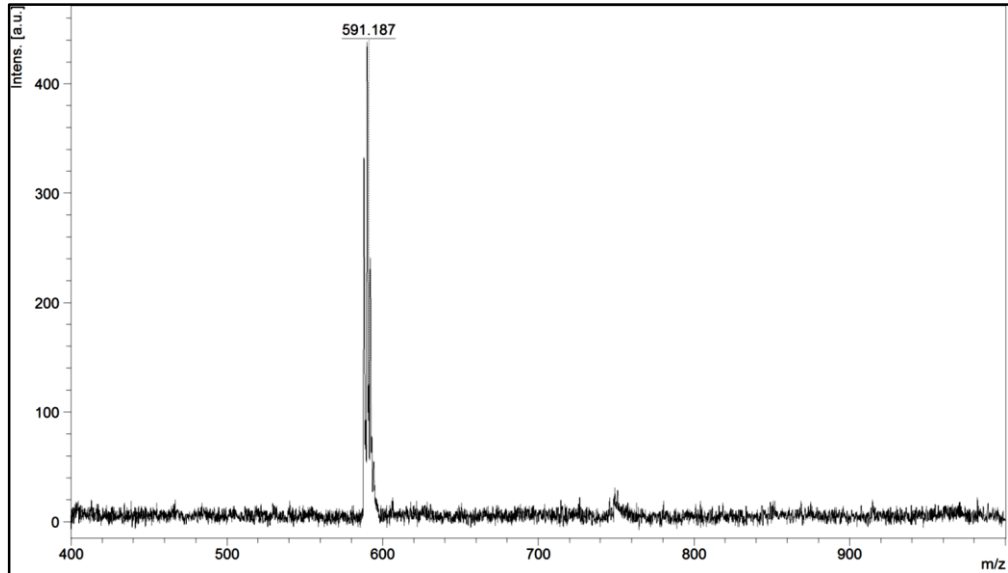
Şekil 5.7: 4a-I Bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

4a-I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol iskeletleri üzerinde yer alan toplam on protonun varlığı integral değerleriyle uyumludur. Pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 7.96$ ve $\delta = 6.71$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki H_3 protonu $\delta = 7.58$ ppm de ikili pik ($^4J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz), H_4 protonu $\delta = 7.26$ ppm de çoklu pik ve son olarak H_5 protonu ise $\delta = 7.22$ ppm de ($^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz) ikili pik şeklinde rezonansa gelmiştir (Şekil 5.8).



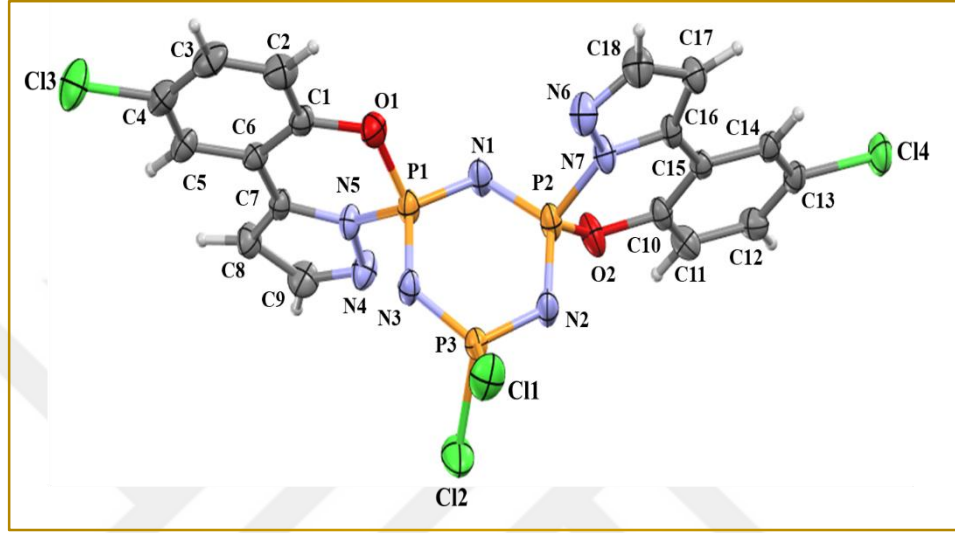
Şekil 5.8: **4a-I** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

4a-I Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matrisi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 591.19 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.9). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 591.05 g/mol) ile uyum içerisindedir.



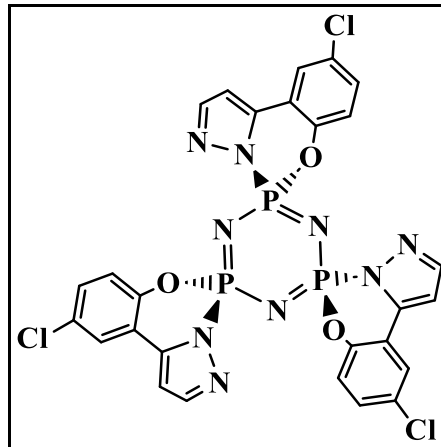
Şekil 5.9: **4a-I** Bileşiğinin kütle spektrumu.

4a-I Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile aydınlatılan yapısı incelendiğinde trimer bileşiğine (**1**) iki tane kloro fenol pirazol grubunun birbirine *trans* pozisyonda spiro olarak bağlandığı görülmektedir. Kloro pirazol fenol reaktifinin N^2 üzerinden (N5 ve N7 atomları) trimer halkasına bağlandığı X-ışını analizinden elde edilen görüntü ile kanıtlanmıştır (Şekil 5.10).



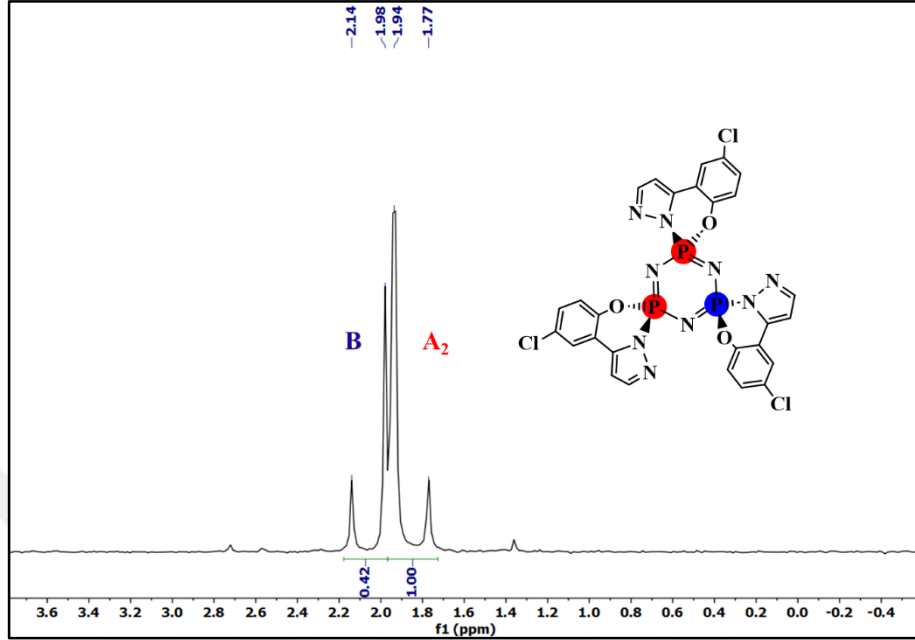
Şekil 5.10: **4a-I** Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı

5.3. Bileşik 5a-I'nın Yapı Analizi



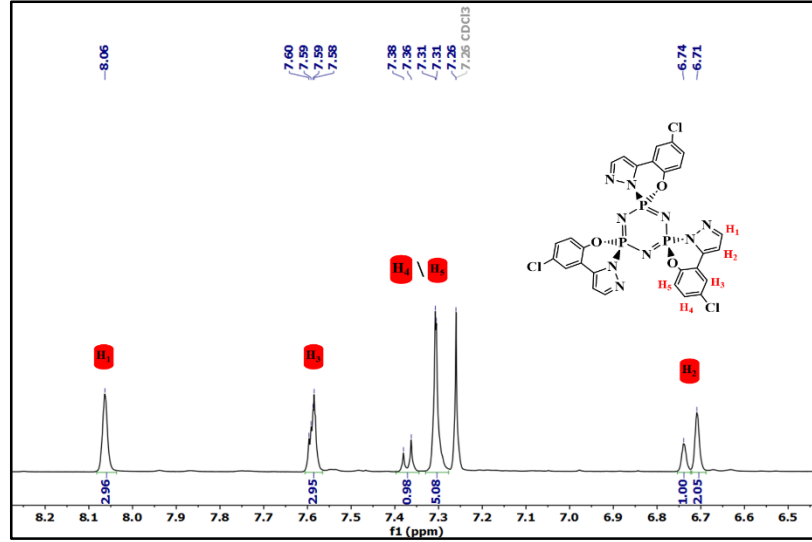
Şekil 5.11: **5a-I** Bileşiğinin yapısı.

5a-I Bileşiğinin (Şekil 5.11) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları A_2B spin sistemindedir. P[(ON-spiro)] grupları 1,77-2,14 ppm aralığında rezonansa gelmiştir (Şekil 5. 12).



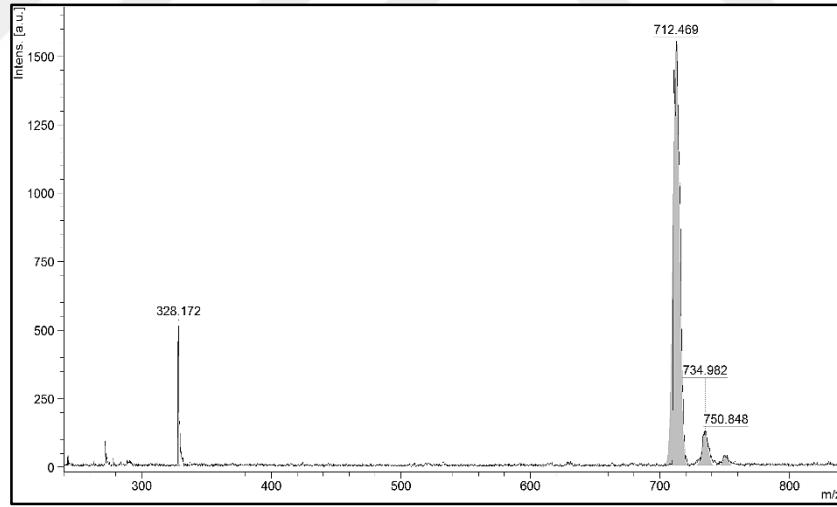
Şekil 5.12: **5a-I** Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

5a-I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol iskeleti üzerinde yer alan toplam on beş protonun varlığı integral değerleriyle uyumludur. Pirazol halkasında yer alan H_1 protonlarında üçü aynı yerde rezonansa gelerek ($\delta = 8.06$ ppm) geniş bir pik şeklinde gözlenmiştir. H_2 protonlarından ikisi aynı yerde $\delta = 6.71$ ppm’de rezonansa gelirken bir proton farklı ve $\delta = 6.74$ ppm’de rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki H_3 protonları $\delta = 7.59$ ppm de çoklu pik H_4 ve H_5 protonları da sırasıyla $\delta = 7.37$ ve $\delta = 7.31$ ppm de çoklu pikler şeklinde rezonansa gelmiştir (Şekil 5.13).



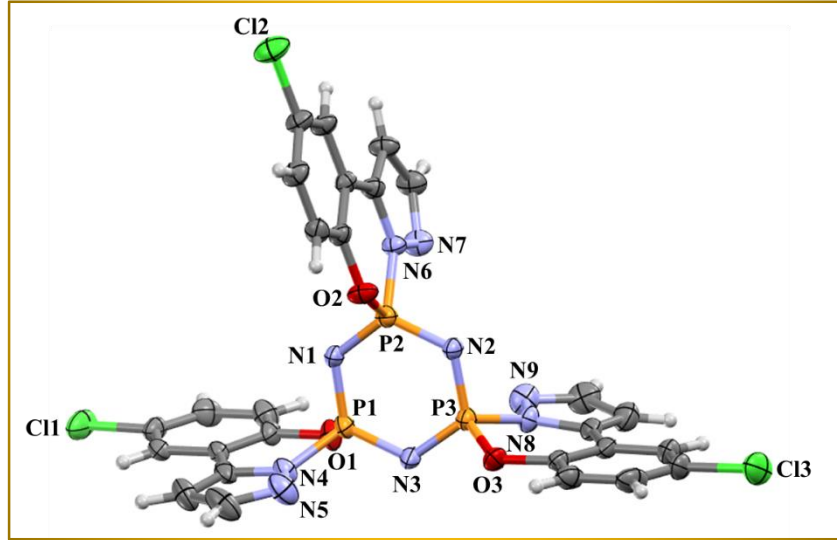
Şekil 5.13: 5a-I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

5a-I Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DHB matrisi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 712.47 m/z olduğu görülmektedir. Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 712.75 g/mol) ile uyum içerisinde (Şekil 5.14).



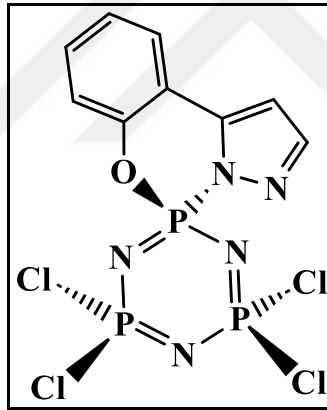
Şekil 5.14: 5a-I Bileşiğinin kütle spektrumu.

5a-I Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile aydınlatılan yapısı incelendiğinde trimer bileşiğine üç tane kloro fenol pirazol grubunun birbirine *trans-trans-cis* pozisyonlarında trispiro olarak bağlandığı ve pirazol halkasında ki N^2 üzerinden siklotrifosfazen halkasına sübstitüe olduğu görülmektedir (Şekil 5.15).



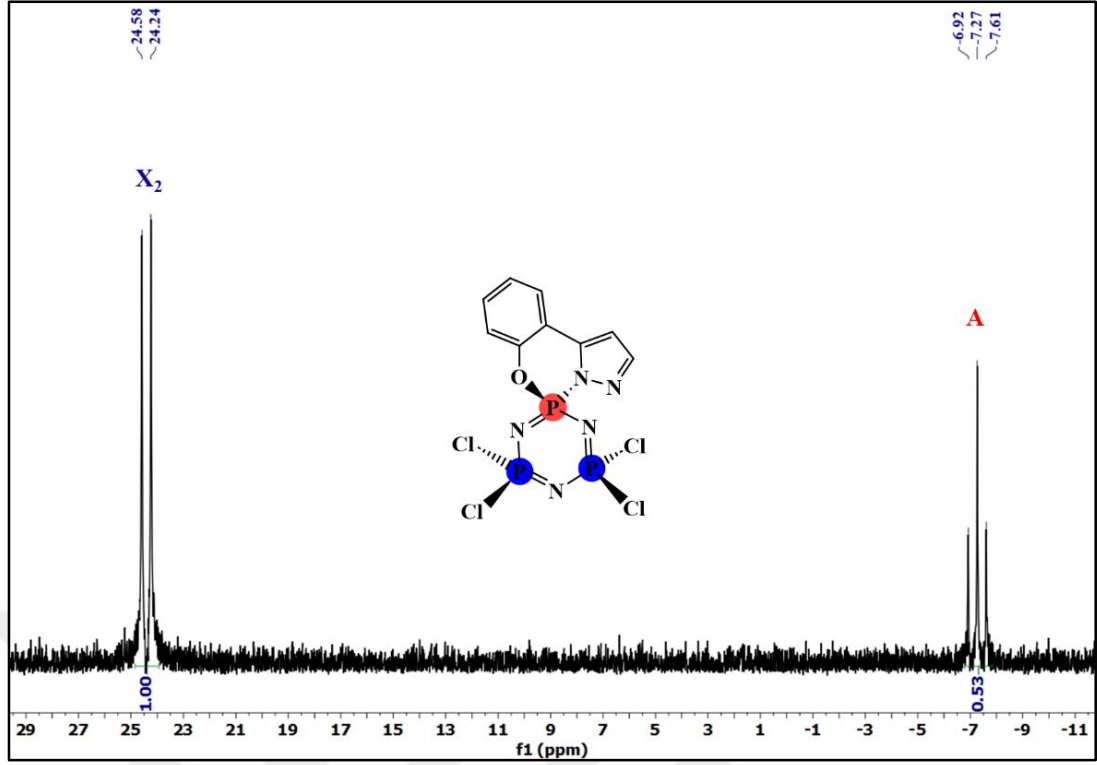
Şekil 5.15: 5a-I Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.

5.4. Bileşik 3b'nin Yapı Analizi



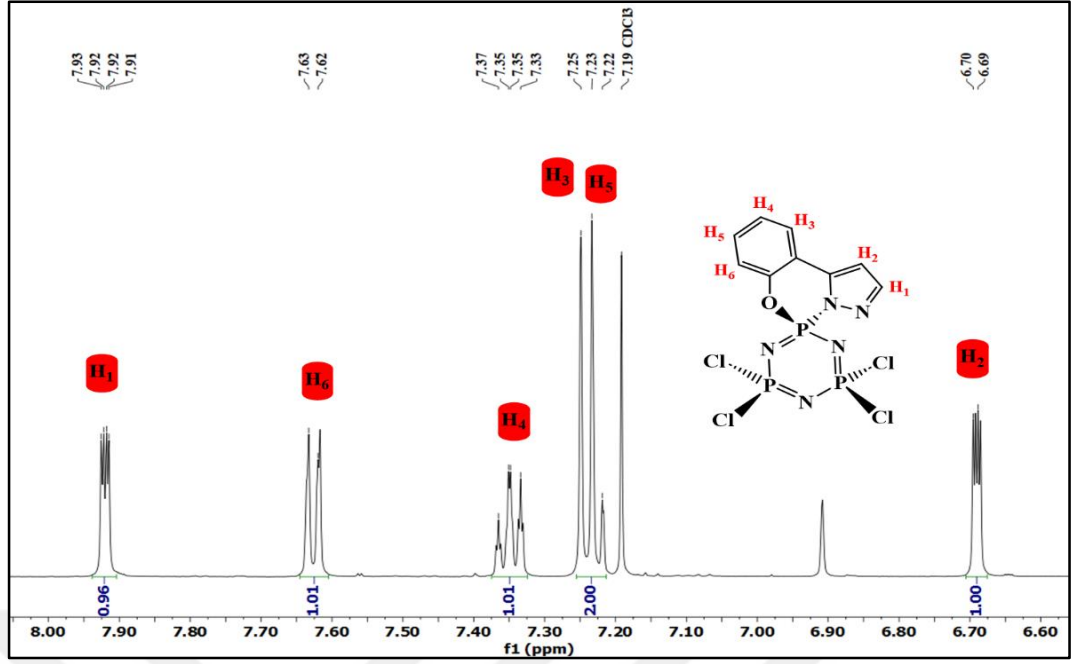
Şekil 5.16: 3b Bileşiğinin yapısı.

3b Bileşiğinin (Şekil 5.16) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $2\text{x}[\text{PCl}_2]$ grupları $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grubuyla eşleşerek ikiye (δ_{X} : 24.41 ppm), δ_{A} : -7.27 ppm de rezonansa gelen $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grubu ise PCl_2 fosfor atomlarıyla eşleşerek üçe yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 57.4$ Hz) (Şekil 5.17).



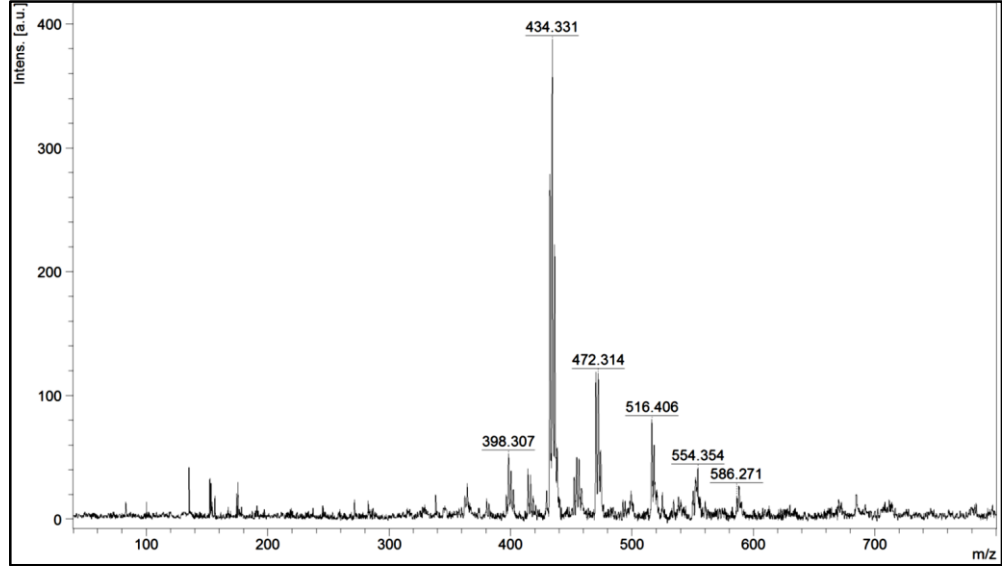
Şekil 5.17: **3b** bileşiğinin ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

3b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol iskeleti üzerinde yer alan altı protonun varlığı integral değerleriyle uyumludur. Pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 7.92$ ve $\delta = 6.70$ ppm'de çoklu yarılarak rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki H_3 ve H_5 protonları $\delta = 7.24$ ve $\delta = 7.23$ ppm'de ikili ($^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz) ve üçlü ($^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz) yarılarak iç içe geçmiş olup, H_4 protonu $\delta = 7.35$ ppm de ($^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz) H_3 ve H_5 protonları ile eşleşerek üçe, H_6 protonu H_5 protonu ile eşleşerek $\delta = 7.63$ ppm de ikili pik ($^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz) şeklinde rezonansa gelmiştir (Şekil 5.18).



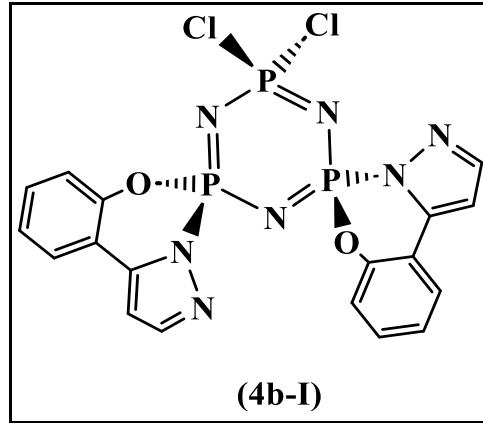
Şekil 5.18: **3b** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

3b Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DHB matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 434.33 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.19). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 434.90 g/mol) ile uyum içerisinde.



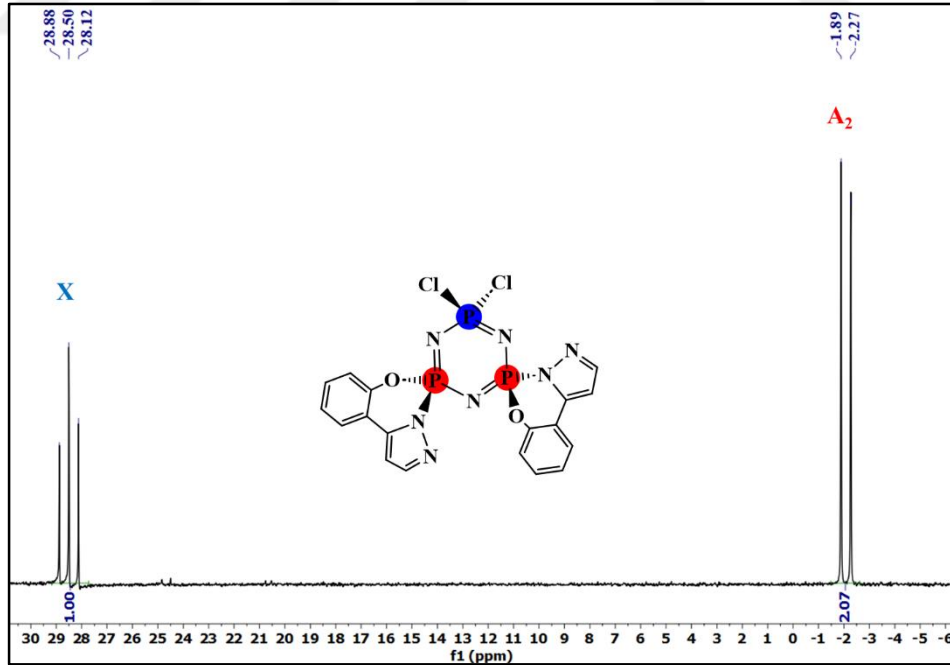
Şekil 5.19: **3b** Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.5. Bileşik 4b-I'in Yapı Analizi



Şekil 5.20: 4b-I Bileşiğinin yapısı.

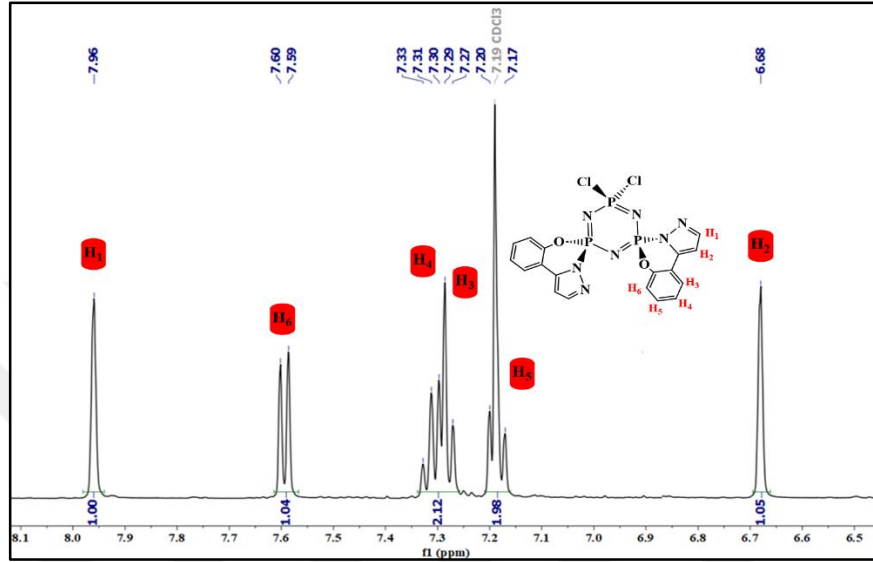
4b-I Bileşiğinin (Şekil 5.20) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları A_2X spin sistemindedir. $[\text{PCl}_2]$ grubu 2x $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_{X} : 28.75 ppm), δ_{A} : -2.08 ppm de rezonansa gelen 2x $\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grupları ise PCl_2 fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 76.6$ Hz) (Şekil 5.21).



Şekil 5.21: 4b-I Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

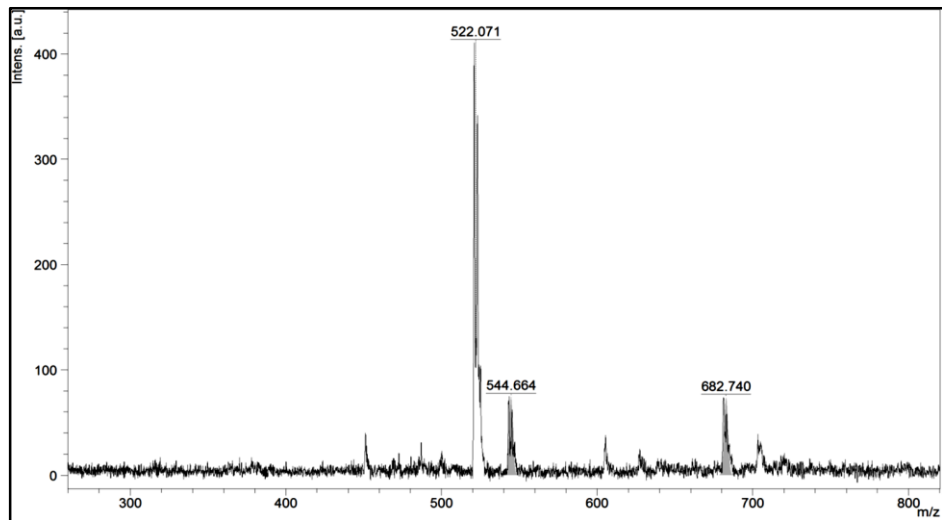
4b-I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 7.96$ ve $\delta = 6.68$ ppm'de çoklu yarılaraq rezonansa gelmiştir.

Fenol halkası üzerinde ki H₃ ve H₄ protonları $\delta = 7.30$ ve $\delta = 7.32$ ppm'de rezonansa gelerek komşu protonlardan dolayı yarılmış ikili ($^3J_{H-H} = 7.7$ Hz) ve üçlü pik şeklinde ($^3J_{H-H} = 7.5$ Hz) rezonansa gelmiştir. H₅ protonu H₆ ve H₄ protonu ile eşleşerek $\delta = 7.19$ ppm üçe yarılmış ($^3J_{H-H} = 7.6$ Hz), H₆ protonu ise H₅ protonu ile eşleşerek $\delta = 7.60$ ppm de ikili pik ($^3J_{H-H} = 7.7$ Hz) şeklinde rezonansa gelmiştir (Şekil 5.22).



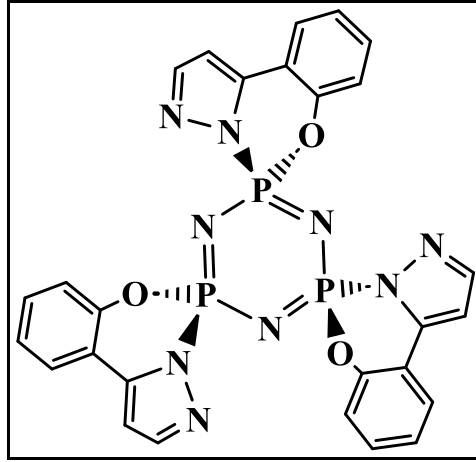
Şekil 5.22: 4b-I Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

4b-I Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DHB matrisi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 522.07 m/z olduğu görülmektedir. Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w: 522.16 g/mol) ile uyum içerisindedir (Şekil 5.23).



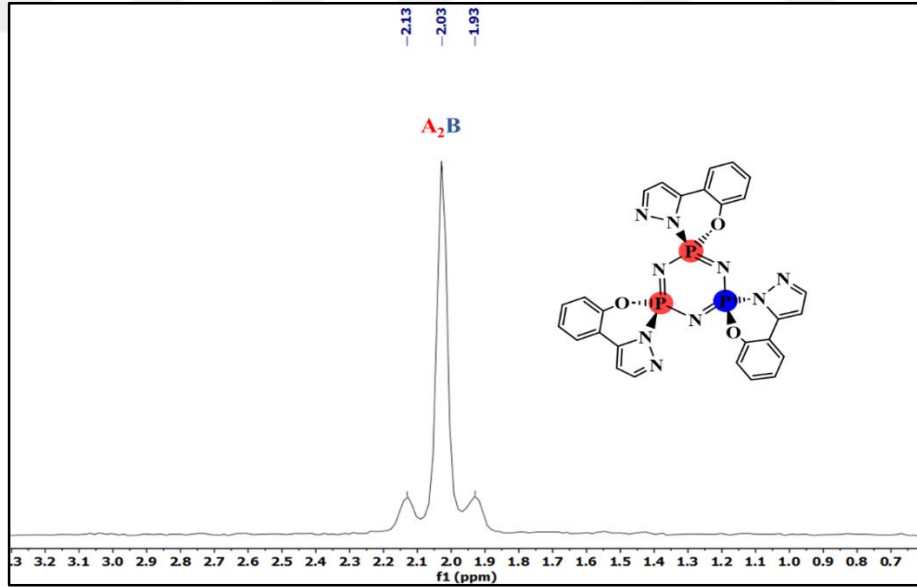
Şekil 5.23: 4b-I Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.6. Bileşik 5b-I'in Yapı Analizi



Şekil 5.24: 5b-I Bileşiğinin yapısı.

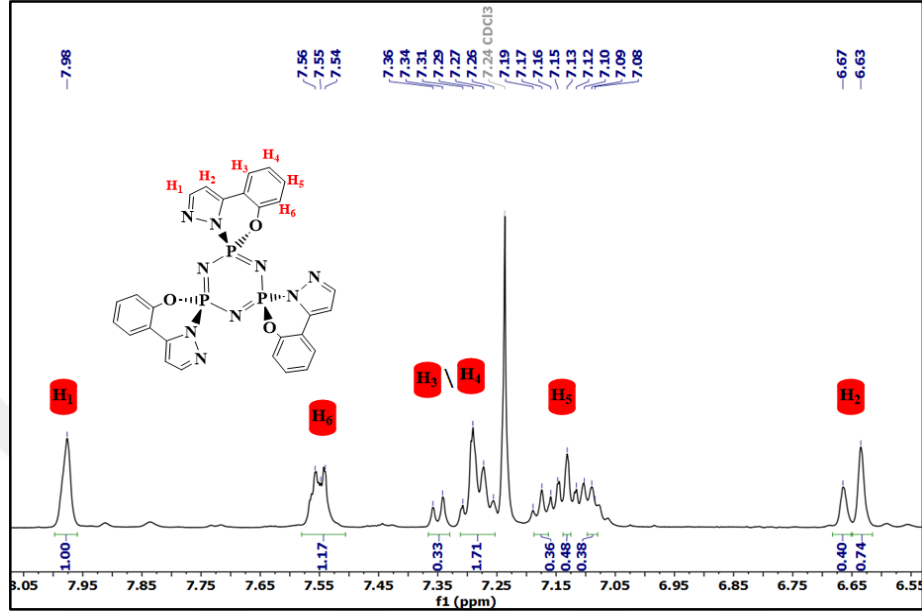
5b-I Bileşiğinin (Şekil 5.24) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları A_2B spin sistemindedir. $3x\text{P}[(\text{ON-spiro})]$ grupları *trans-trans-cis* yönelmesinden dolayı farklılaşmış ve 1.93 – 2.13 ppm aralığında rezonansa gelmiştir (Şekil 5. 25).



Şekil 5.25: 5b-I Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

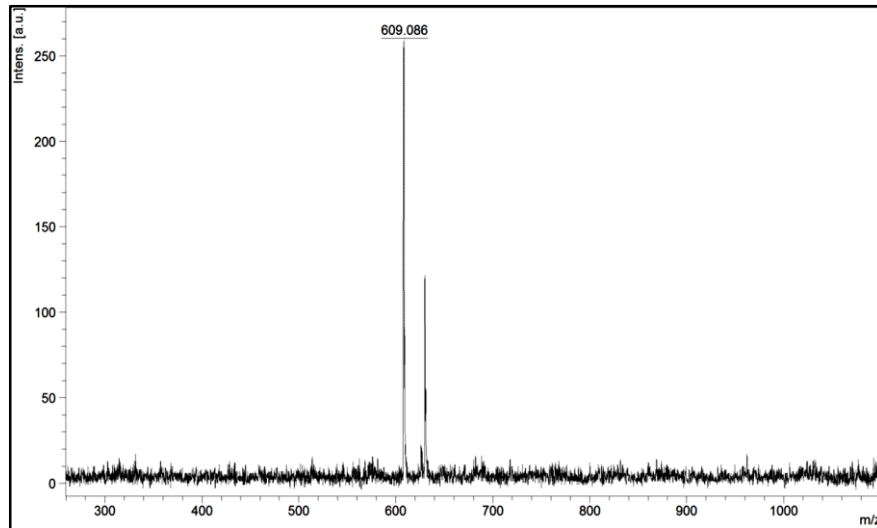
5b-I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 7.98$ ve $\delta = 6.65$ ppm'de rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki H_3 ve H_4 protonları $\delta = 7.34$ ve $\delta = 7.27$ ppm'de rezonansa gelerek komşu protonlardan dolayı yarılmış ikili (izomerlerden birinin protonu farklılaşmış) ($^3J_{\text{H-H}} =$

7.3 Hz) ve çoklu pik şeklinde rezonansa gelmiştir. H₅ protonu H₆ ve H₄ protonu ile eşleşerek $\delta = 7.13$ ppm de çoklu yarılmış, H₆ protonu ise hem fosfor atomu hem de H₅ protonu ile eşleşerek $\delta = 7.55$ ppm de çoklu pik şeklinde rezonansa gelmiştir (Şekil 5.26).



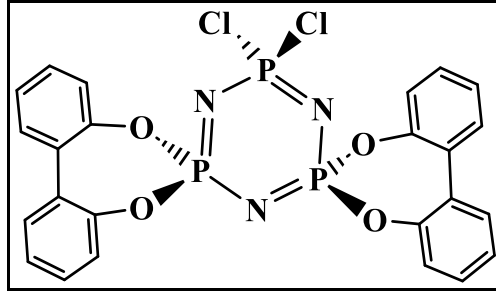
Şekil 5.26: 5b-I Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

5b-I Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 609.09 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.27). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w: 609.42 g/mol) ile uyum içerisindedir.



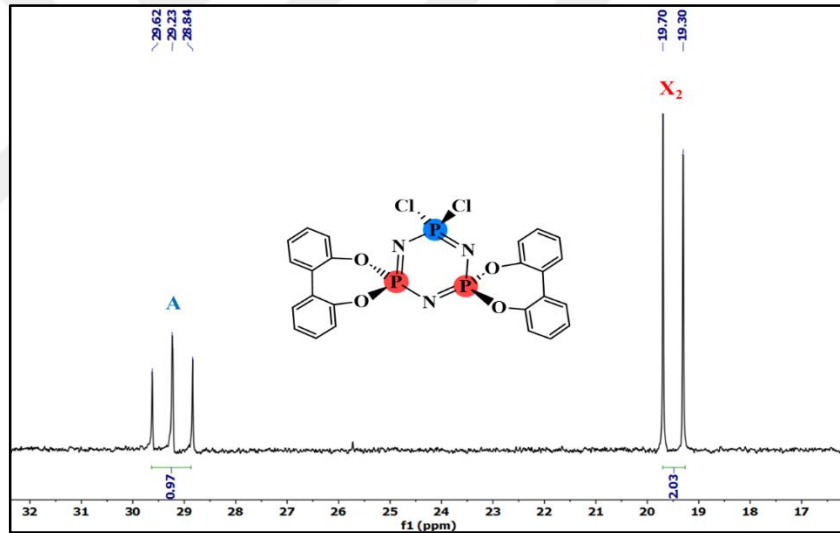
Şekil 5.27: 5b-I Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.7. Bileşik 6'nın Yapı Analizi



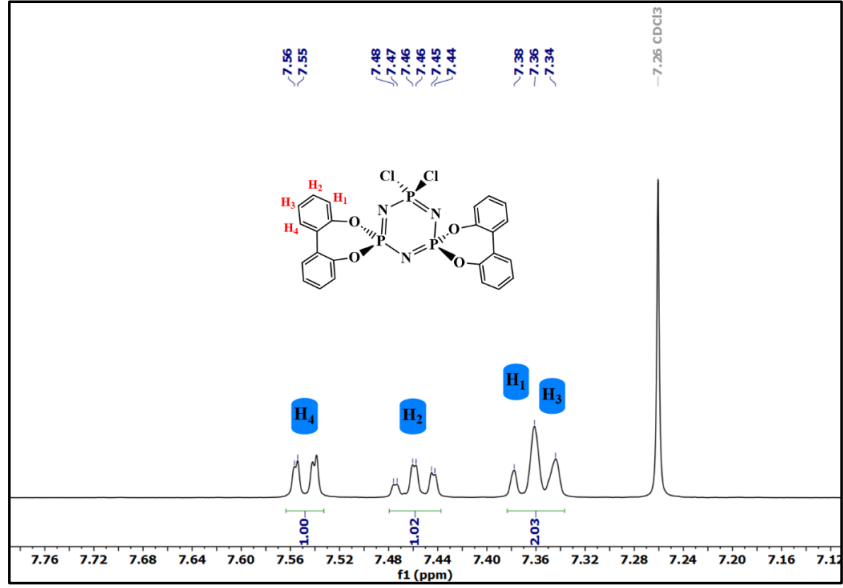
Şekil 5.28: 6 Bileşiğinin yapısı.

6 Bileşiğinin (Şekil 5.28) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $[\text{PCl}_2]$ grubu $2x$ $\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_A : 29.23 ppm), δ_X : 19.50 ppm de rezonansa gelen $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ grupları ise PCl_2 fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 79.3$ Hz) (Şekil 5.29).



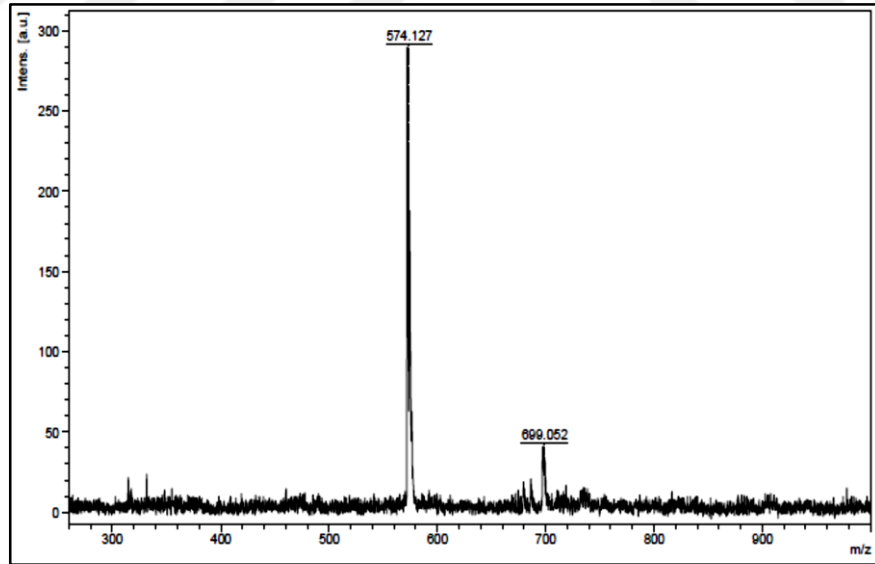
Şekil 5.29: 6 Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

6 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde dört farklı protonun üç farklı noktada rezonansa geldiği görülmektedir. H_1 protonu H_2 protonu ile eşleşerek $\delta = 7.35$ ppm'de ikiye yarılrken, H_3 protonu da H_2 ve H_4 protonları ile eşleşerek $\delta = 7.36$ ppm'de üçe yarılmıştır. H_2 protonu yine H_1 ve H_3 protonları ile eşleşerek $\delta = 7.46$ ppm'de üçlü pik şeklinde rezonansa gelmiştir. Son olarak H_4 protonu H_3 protonu ile eşleşerek $\delta = 7.55$ ppm'de ikiye yarılmıştır, İntegral değerleri de proton sayıları ile uyum içerisindedir (Şekil 5.30).



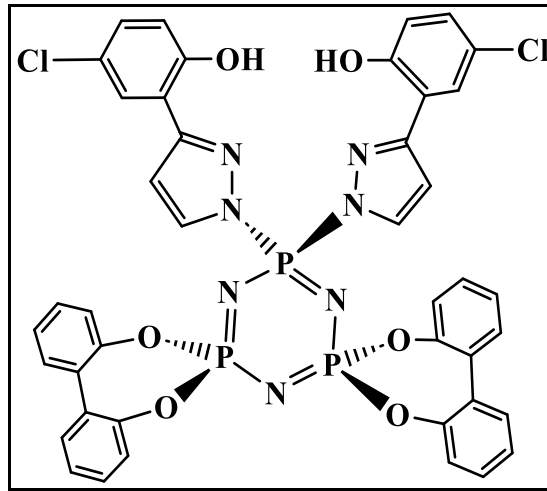
Şekil 5.30: 6 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

6 Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 574.13 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.31). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 574.23 g/mol) ile uyum içerisindedir.



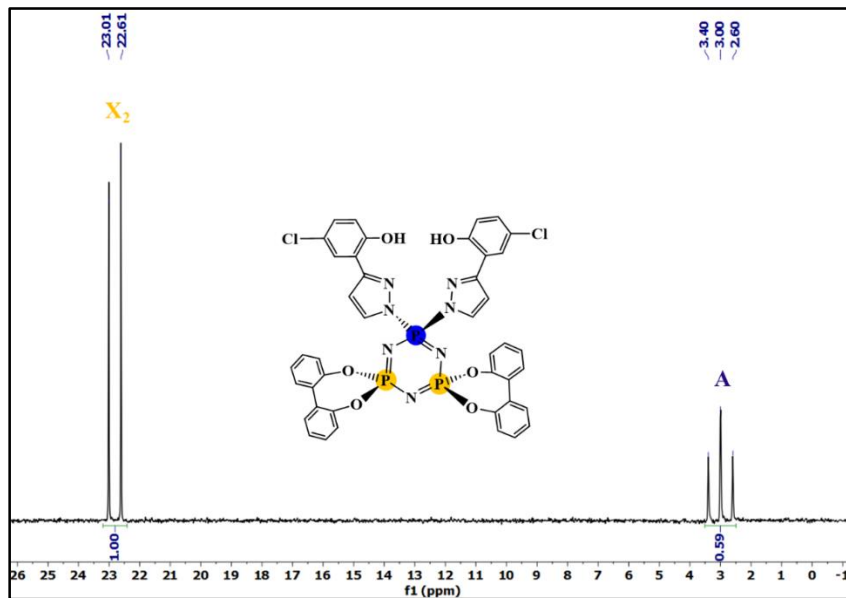
Şekil 5.31: 6 Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.8. Bileşik 7a'nın Yapı Analizi



Şekil 5.32: 7a Bileşiğinin yapısı.

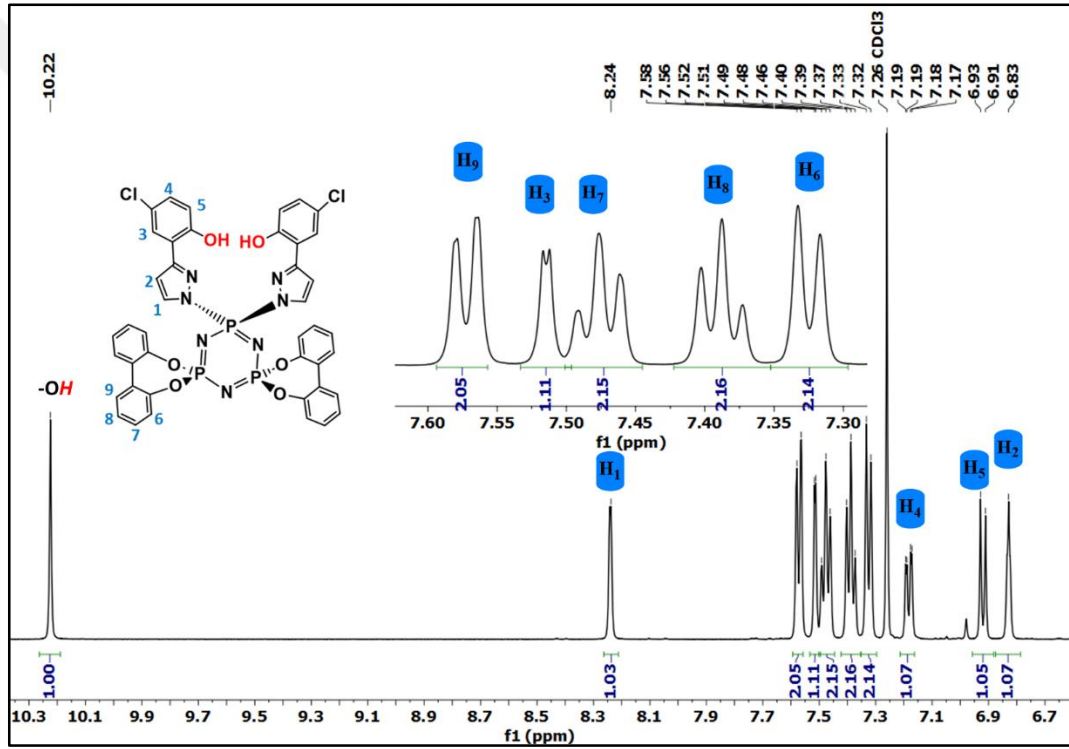
7a Bileşiğinin (Şekil 5.32) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $[\text{P}(\text{NR})_2]$ grubu $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_A : 3.00 ppm), δ_X : 22.81 ppm de rezonansa gelen $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ grupları ise $[\text{P}(\text{NR})_2]$ fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 81.0$ Hz) (Şekil 5.33).



Şekil 5.33: 7a Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

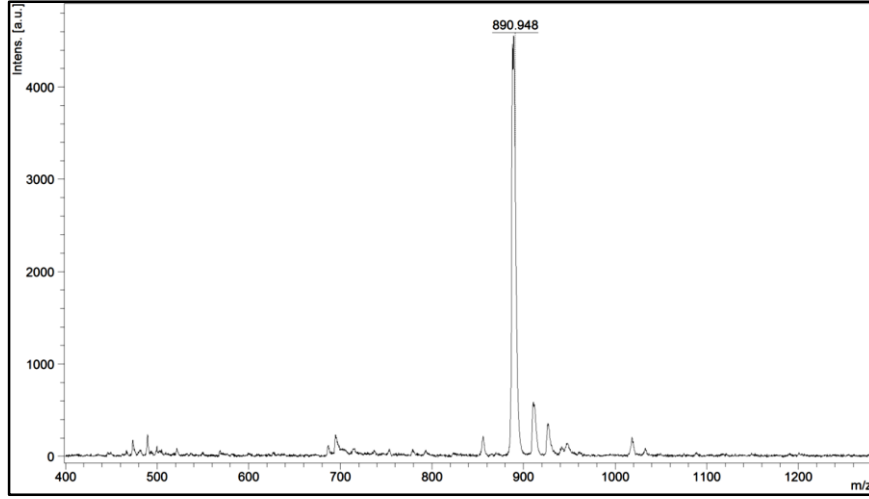
7a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 8.24$ ve $\delta = 6.83$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa

gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki OH grubu protonu $\delta = 10.22$ ppm'de rezonansa gelirken H₃ ve H₄ protonları $\delta = 7.52$ ve $\delta = 7.19$ ppm'de rezonansa gelerek dört bağ öteden $^4J_{H-H} = 2.4$ Hz ile eşleşmiştir. H₅ protonu H₄ protonu ile eşleşerek $\delta = 6.92$ ppm de rezonansa gelerek ikiye yarılmıştır ($^3J_{H-H} = 8.8$ Hz) (Şekil 4.33). 2,2'-Bifenil halkası üzerinde ki H₆ protonu $\delta = 7.32$ ppm'de ($^3J_{H-H} = 7.6$ Hz) H₉ protonu $\delta = 7.57$ ppm'de ($^3J_{H-H} = 7.5$ Hz) ikili pik şeklinde rezonansa gelmiştir. H₇ ($\delta = 7.48$ ppm'de) ve H₈ ($\delta = 7.39$ ppm'de) protonları da üç bağ öteden komşu protonlar ile eşleşerek üçlü pik şeklinde rezonansa gelmiştir ($^3J_{H-H} = 7.6$ Hz). Aynı zamanda spektrumdan elde edilen protonlara ait integral değerleri ile molekül üzerinde ki proton sayıları da uyum içerisindedir (Şekil 5.34).



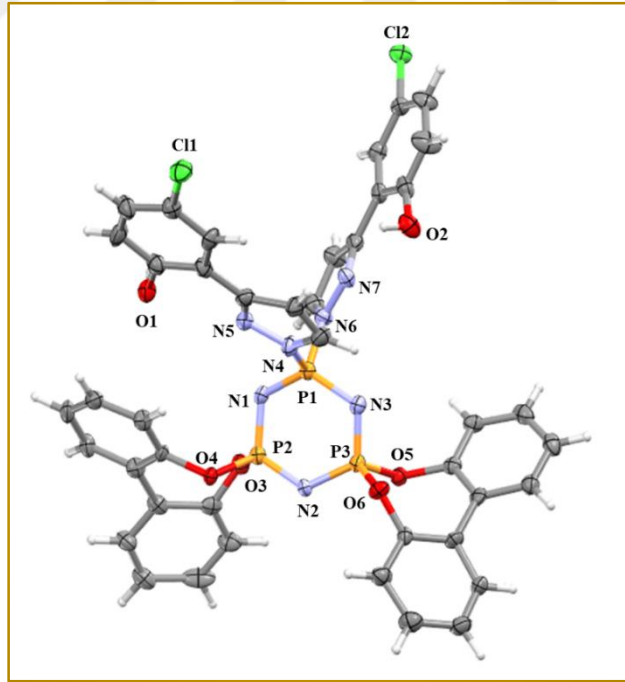
Şekil 5.34: 7a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.

7a Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 890.49 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.35). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 890.55 g/mol) ile uyum içerisindedir.



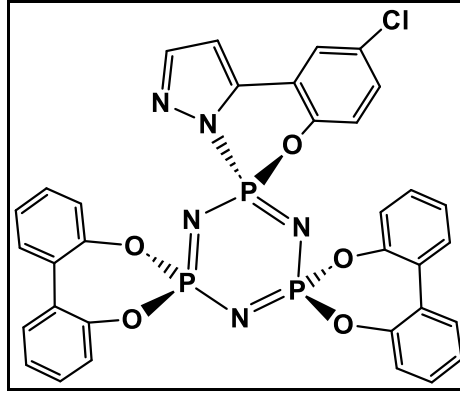
Şekil 5.35: 7a Bileşiğinin kütle spektrumu.

7a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile aydınlatılan yapısı incelendiğinde dispiro bifenoksi siklotrifosfazen bileşiğine (6) iki tane kloro fenol pirazol grubunun pirazol iskeletinde ki N4 ve N6 atomları üzerinden *N*¹-bis geminal olarak bağlandığı tek kristal X-ışını analizinden elde edilen görüntü ile kanıtlanmıştır (Şekil 5.36).



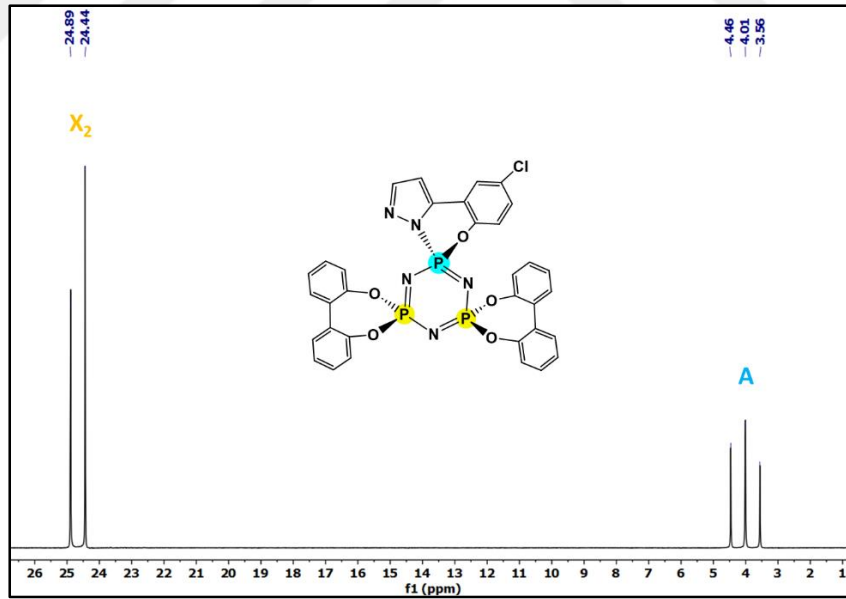
Şekil 5.36: 7a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.

5.9. Bileşik 8a'nın Yapı Analizi



Şekil 5.37: 8a Bileşiğinin yapısı.

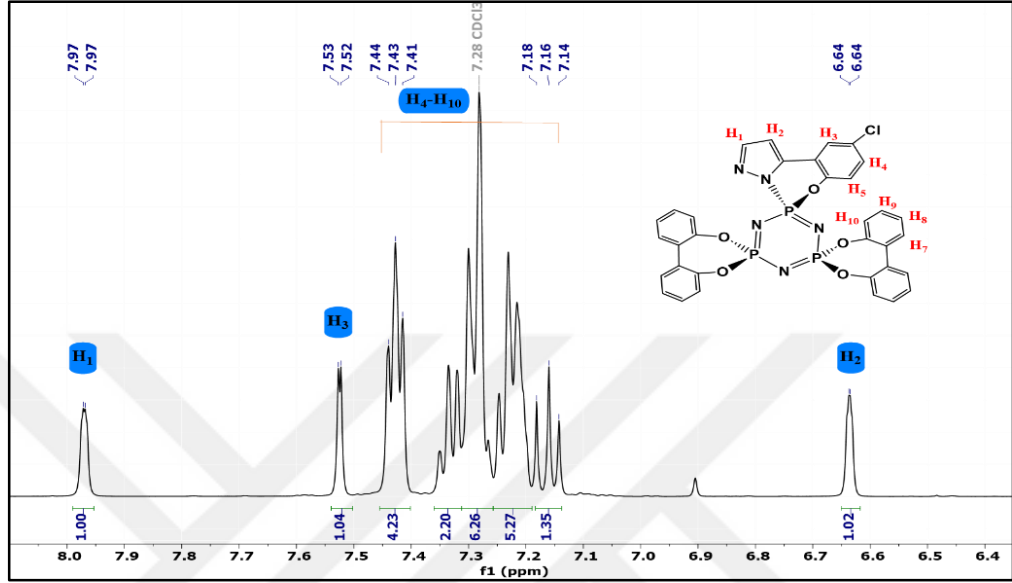
8a Bileşiğinin (Şekil 5.37) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $[\text{P}(\text{NO-spiro})]$ grubu $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_A : 4.01 ppm), δ_X : 24.67 ppm de rezonansa gelen $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ grupları ise $[\text{P}(\text{NO-spiro})]$ fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 90.9$ Hz) (Şekil 5.38).



Şekil 5.38: 8a Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

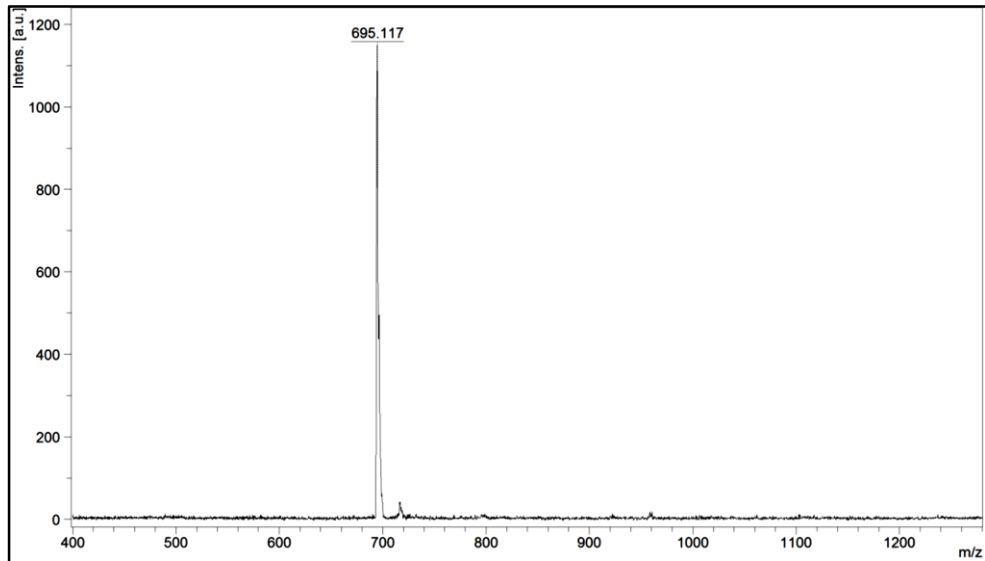
8a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 7.97$ ve $\delta = 6.64$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa gelmiştir. H_3 protonunun ise $\delta = 7.53$ ppm'de rezonansa geldiği ve H_4 protonu ile uzak eşleşme ile pik ucunun ikiye yarıldığı görülmektedir ($^4J_{\text{H-H}} = 2.3$ Hz).

8a bileşiği üzerindeki kalan 18 proton ise $\delta = 7.43$ ppm ile $\delta = 7.14$ ppm aralığında iç içe geçmiş pik grupları şeklinde rezonansa gelmiştir. Bileşik üzerinde yer alan proton sayıları ile spektrumdan elden edilen proton gruplarına ait integral değerleri birbiri ile uyum içerisindedir (Şekil 5.39).



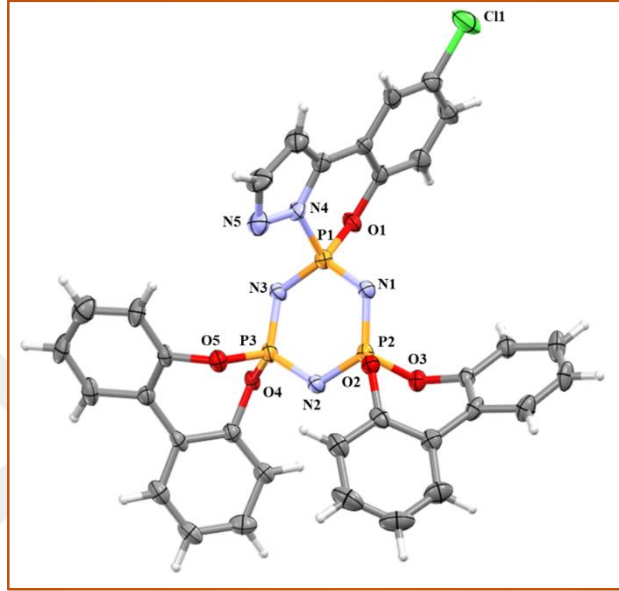
Şekil 5.39: **8a** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

8a Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 695.12 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.40). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 695.93 g/mol) ile uyum içerisindedir.



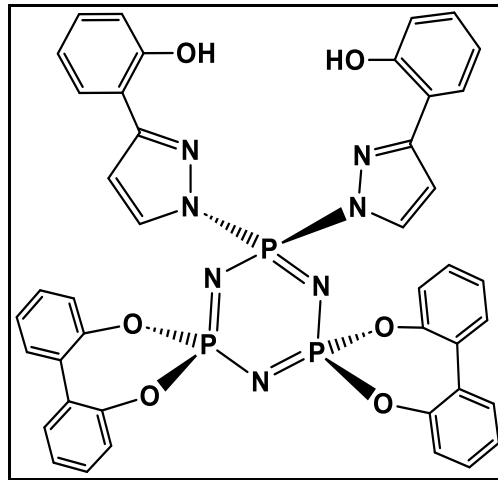
Şekil 5.40: **8a** Bileşiğinin kütle spektrumu.

8a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile aydınlatılan yapısı incelendiğinde, dispiro bifenoksi siklotrifosfazen bileşiğine (**6**) bir tane kloro fenol pirazol grubunun pirazol iskeletinde ki N^2 üzerinden (N4 atomu) yapıya bağlandığı ve monospiro yapının elde edildiği tek kristal X-ışını analizinden elde edilen görüntü ile kanıtlanmıştır (Şekil 5.41).



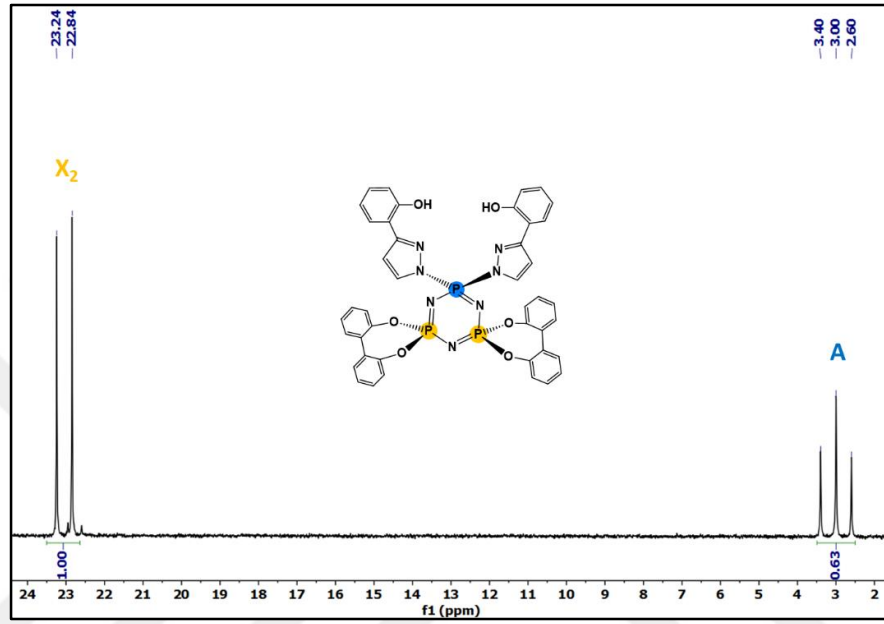
Şekil 5.41: **8a** Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı tekniği kullanılarak aydınlatılan yapısı.

5.10. Bileşik 7b'nin Yapı Analizi



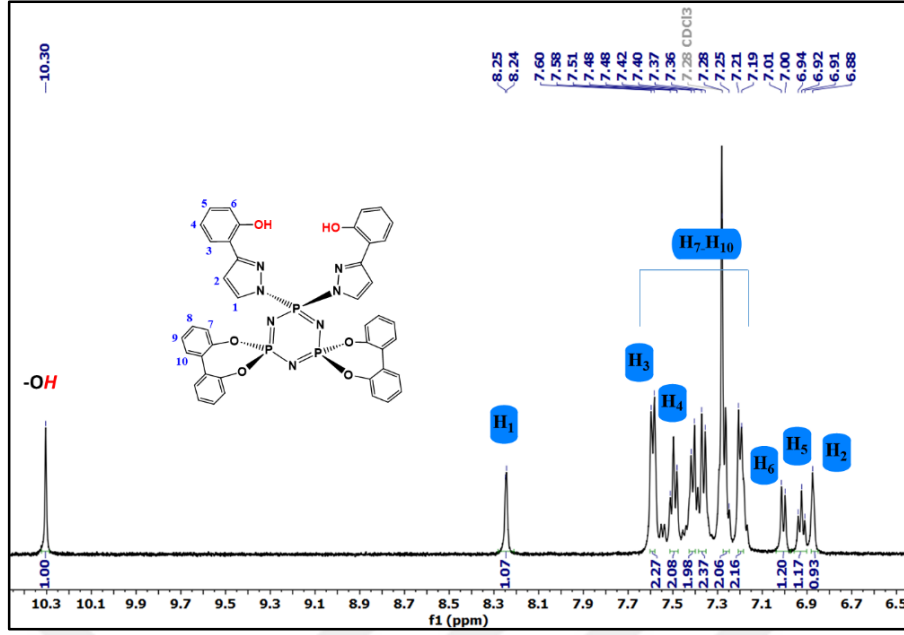
Şekil 5.42: **7b** Bileşiğinin yapısı.

7b Bileşiğinin (Şekil 5.42) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $[\text{P}(\text{NR})_2]$ grubu $2x\text{P}[(\text{OO-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_A : 3.00 ppm), δ_X : 23.04 ppm de rezonansa gelen $2x \text{P}[(\text{OO-spiro})]$ grupları ise $[\text{P}(\text{NR})_2]$ fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 81.0 \text{ Hz}$) (Şekil 5.43).



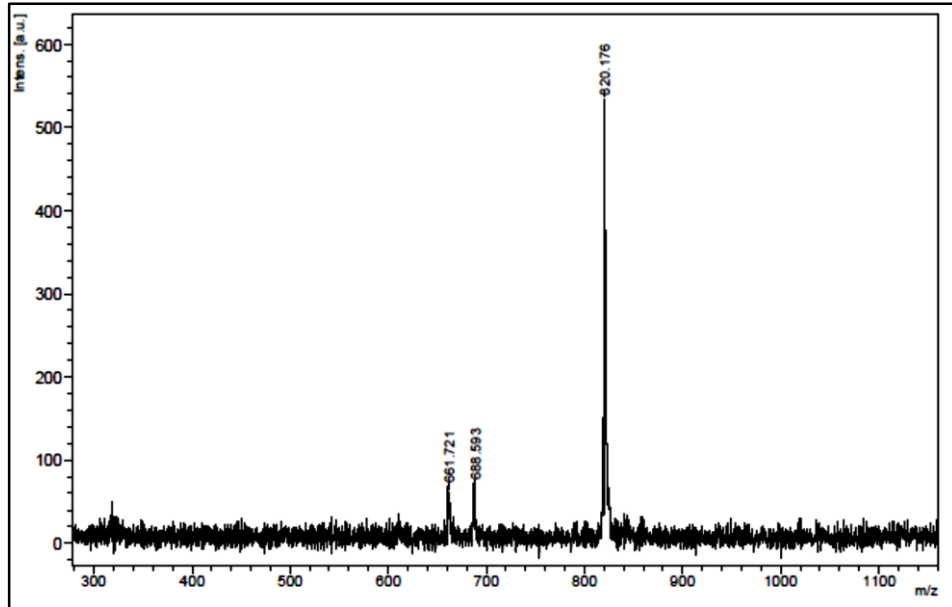
Şekil 5.43: **7b** Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

7b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 8.25$ ve $\delta = 6.88$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa gelmiştir. Fenol halkası üzerinde ki OH grubu protonu $\delta = 10.30$ ppm'de rezonansa gelirken H_3 ve H_4 protonları $\delta = 7.59$ ve $\delta = 7.50$ ppm'de birbirleriyle eşleşerek ikili ve üçlü pikler halinde rezonansa gelmiştir. H_5 protonu H_4 ve H_6 protonları ile eşleşerek $\delta = 6.91$ ppm de rezonansa gelmiş ve üçe yarılmıştır. 2,2'-Bifenil halkası üzerinde ki H_7 - H_{10} protonları ise $\delta = 7.42 - \delta = 7.19$ ppm'leri arasında rezonansa gelmiş ve çoklu pik şeklinde yarılmışlardır. Aynı zamanda spektrumdan elde edilen protonlara ait integral değerleri ile bileşik üzerinde ki proton sayıları da uyum içerisindedir (Şekil 5.44).



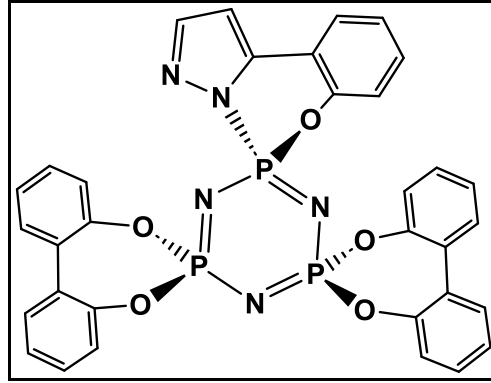
Şekil 5.44: 7b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.

7b Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 820.17 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.45). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 821.67 g/mol) ile uyum içerisinde.



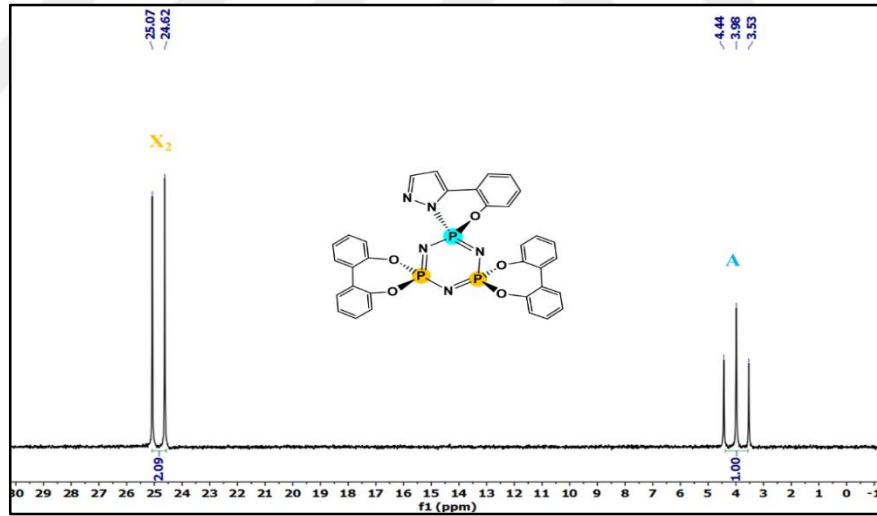
Şekil 5.45: 7b Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.11. Bileşik 8b'nin Yapı Analizi



Şekil 5.46: 8b Bileşiğinin yapısı.

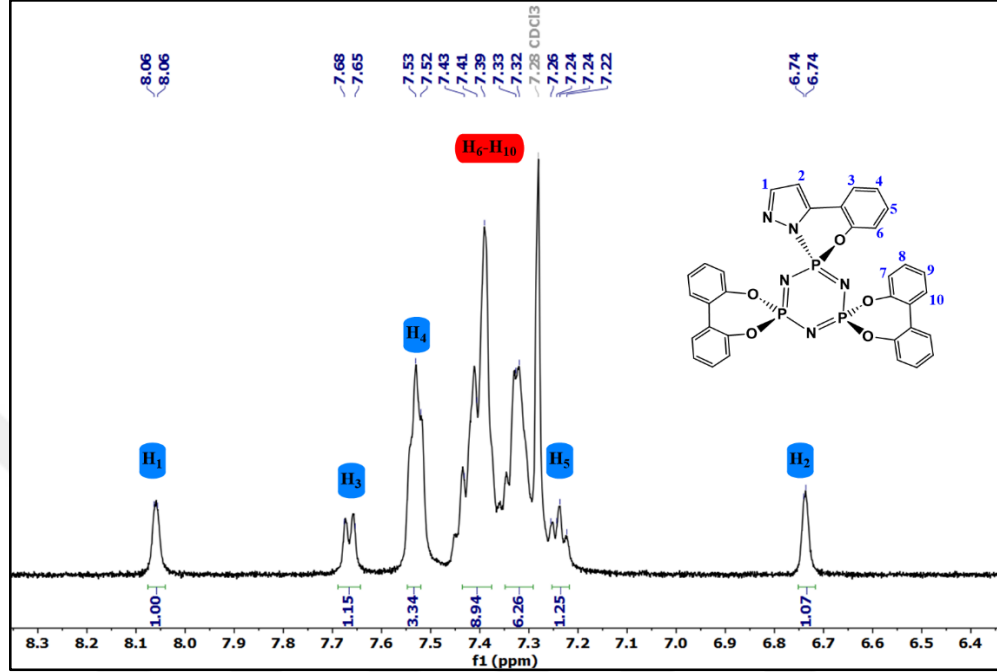
8b Bileşiğinin (Şekil 5.46) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 25 °C) spektrumunda gözlenen pik grupları AX_2 spin sistemindedir. $[\text{P}(\text{NO-spiro})]$ grubu $2x$ $[\text{P}(\text{OO-spiro})]$ gruplarıyla eşleşerek üçe (δ_A : 3.98 ppm), δ_X : 24.85 ppm de rezonansa gelen $2x[\text{P}(\text{OO-spiro})]$ grupları ise $[\text{P}(\text{NO-spiro})]$ fosfor atomuyla eşleşerek ikiye yarılmıştır ($^2J_{\text{AX}} = 91.2$ Hz) (Şekil 5.47).



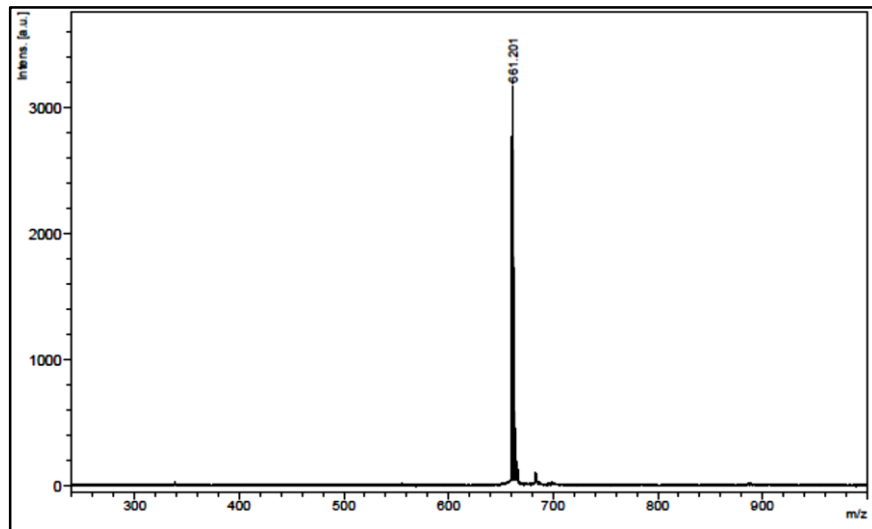
Şekil 5.47: 8b Bileşiğinin $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu.

8b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde pirazol halkasında yer alan H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta = 8.06$ ve $\delta = 6.74$ ppm'de çoklu olarak yarılarak rezonansa gelmiştir. H_3 ve H_4 protonları $\delta = 7.66$ ve $\delta = 7.53$ ppm'de birbirleriyle eşleşerek ikili ve üçlü pikler halinde rezonansa gelmiştir. H_5 protonu H_4 ve H_6 protonları ile eşleşerek $\delta = 7.23$ ppm de rezonansa gelmiş ve üçe yarılmıştır. 2,2'-Bifenil halkası üzerinde ki H_6 - H_{10} protonları ise $\delta = 7.43 - \delta = 7.26$ ppm'leri arasında rezonansa gelmiş ve çoklu

pikler şeklinde yarılmışlardır. Aynı zamanda spektrumdan elde edilen protonlara ait integral değerleri ile bileşik üzerinde ki proton sayıları da uyum içerisinde (Şekil 5.48).



8b Bileşiğine ait MALDI-TOF tekniği (DIT matriksi içerisinde) kullanılarak alınan kütle spektrumunda temel iyon pikinin 661.20 m/z olduğu görülmektedir (Şekil 5.49). Bu değer bileşiğin sahip olduğu molekül ağırlığı (M_w : 661.49 g/mol) ile uyum içerisinde.



Şekil 5.49: **8b** Bileşiğinin kütle spektrumu.

5.12. Sentezi Gerçekleştirilen Bileşiklerin Elementel Analiz Verileri

Saf bir şekilde elde edilen bileşiklere ait element analiz sonuçları **Tablo 5.1**'de sunulmuştur.

Tablo 5.1: Sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait element analiz verileri.

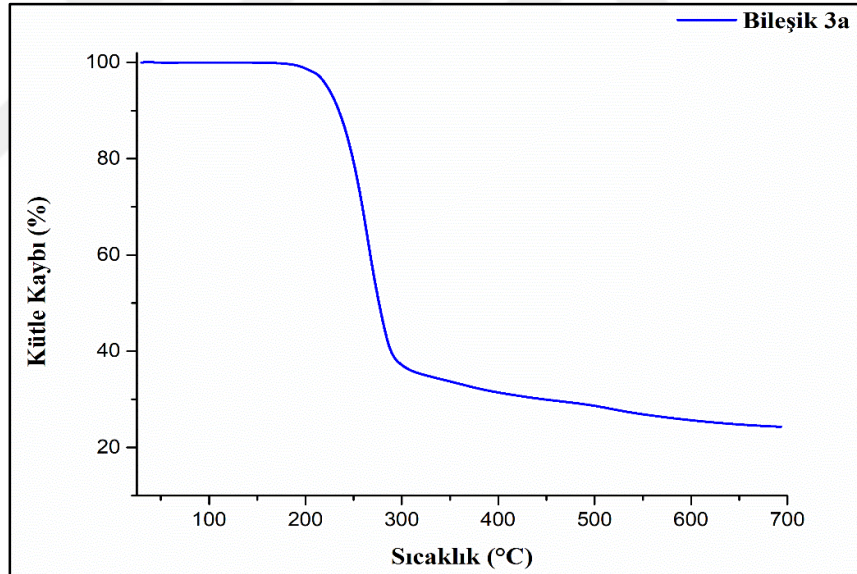
Bileşik No	Kapalı Formül	Elementel Analiz Verileri					
		Hesaplanan (%)			Bulunan (%)		
		C	H	N	C	H	N
3a	$C_9H_5Cl_5N_5OP_3$	23.03	1.07	14.92	23.75	1.28	14.65
3b	$C_9H_6Cl_4N_5OP_3$	24.86	1.39	16.10	25.12	1.57	15.93
4a-I	$C_{18}H_{10}Cl_4N_7O_2P_3$	36.58	1.71	16.59	36.91	1.99	16.39
4b-I	$C_{18}H_{12}Cl_2N_7O_2P_3$	41.40	2.32	18.78	41.70	2.61	18.53
5a-I	$C_{27}H_{15}Cl_3N_9O_3P_3$	45.50	2.12	17.69	45.87	2.49	17.41
5b-I	$C_{27}H_{18}N_9O_3P_3$	53.21	2.98	20.69	53.62	3.19	20.47
6	$C_{24}H_{16}Cl_2N_3O_4P_3$	50.20	2.81	7.32	50.42	3.01	7.13
7a	$C_{42}H_{28}Cl_2N_7O_6P_3$	56.65	3.17	11.01	56.92	3.29	10.89
7b	$C_{42}H_{30}N_7O_6P_3$	61.39	3.68	11.93	61.57	3.83	11.77
8a	$C_{33}H_{21}ClN_5O_5P_3$	56.95	3.04	10.06	57.11	3.23	9.89
8b	$C_{33}H_{22}N_5O_5P_3$	59.92	3.35	10.59	60.11	3.57	10.33

6. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN TERMAL KARARLILIKLARININ İNCELENMESİ

Sentezlenen pirazol temelli siklotrifosfazen türevlerinin (**3a**, **4a-I**, **5a-I**, **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7a**, **8a**, **7b** ve **8b**) termal kararlılıklarını ve sıcaklık artışına bağlı olarak termal değişimlerini incelemek için termogravimetrik analizleri (TGA) yapıldı. Bileşiklerin TGA analizleri azot gazı kullanılarak 25-700 °C aralığında dakikada 10 °C'lık sıcaklık artışı ile gerçekleştirildi.

6.1. Bileşik 3a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi

3a Bileşiğinin azot gazı altında 700°C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde tek basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin 234 °C'den başlayarak 292 °C'ye kadar ağırlığının %75'ini kaybettiği belirlenmiştir (**Şekil 6.1**).

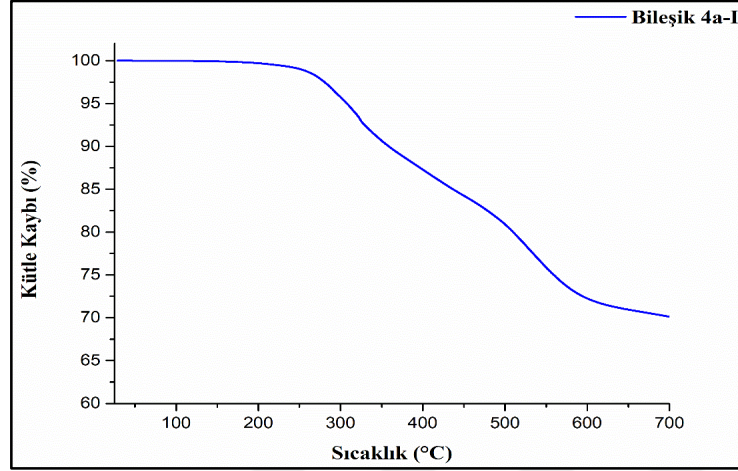


Şekil 6.1: Bileşik 3a'ya ait TGA termogramı.

6.2. Bileşik 4a-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi

4a-I Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde iki basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 268 °C'den başlayarak 342 °C'ye kadar ağırlığının %15'ini kaybettiği, ikinci basamakta ise 495 °C'den başlayarak 535 °C'ye

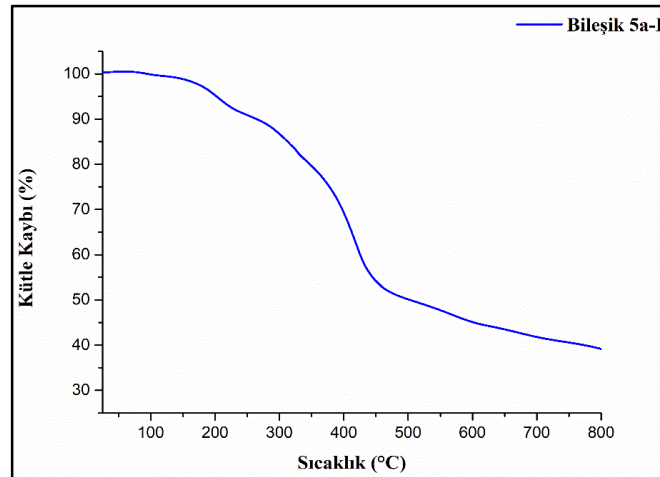
kadar kalan ağırlığının %17'sini kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda **4a-I** bileşiğinin %32 lik kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.2).



Şekil 6.2: Bileşik 4a-I'e ait TGA termogramı.

6.3. Bileşik 5a-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi

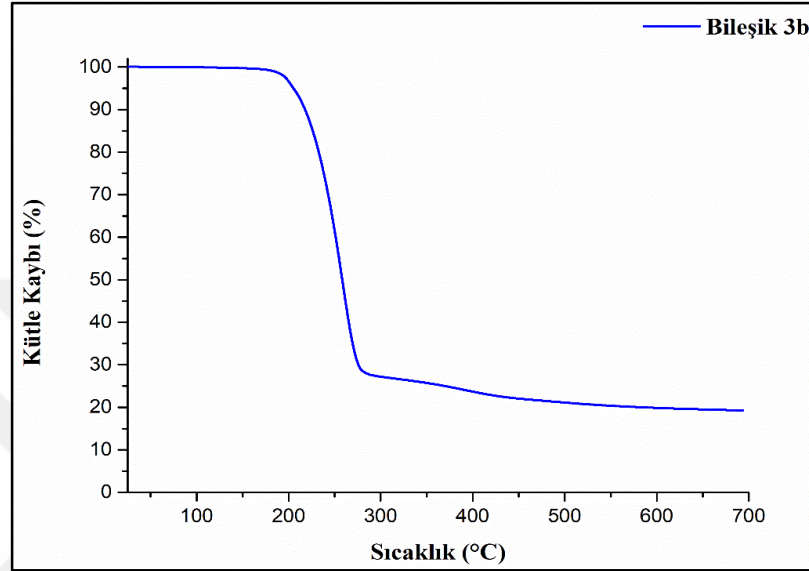
5a-I Bileşiğinin azot gazı altında 800 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde üç basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 147°C'den başlayarak 210 °C'ye kadar ağırlığının %8'sini kaybettiği, ikinci basamakta ise 368 °C'den başlayarak 423 °C'ye kadar kalan ağırlığının %6'ını kaybettiği belirlenmiş olup, son basamakta ise (423 °C'den 800 °C'ye kadar) kalan ağırlığından %50'lik bir kütle kaybı olduğu görülmüştür. toplamda **5a-I** bileşiğinin 800 °C'ye kadar %64'lük kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.3).



Şekil 6.3: Bileşik 5a-I'e ait TGA termogramı.

6.4. Bileşik 3b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi

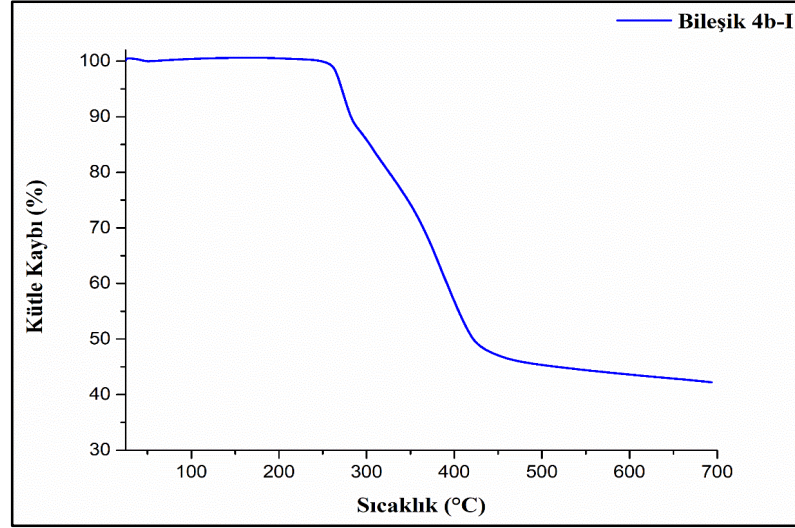
3b Bileşiğinin azot gazı altında 700°C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde tek basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin 223 °C'den başlayarak 278 °C'ye kadar ağırlığının %81'ini kaybettiği belirlenmiştir (Şekil 6.4).



Şekil 6.4: Bileşik 3b'ye ait TGA termogramı.

6.5. Bileşik 4b-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi

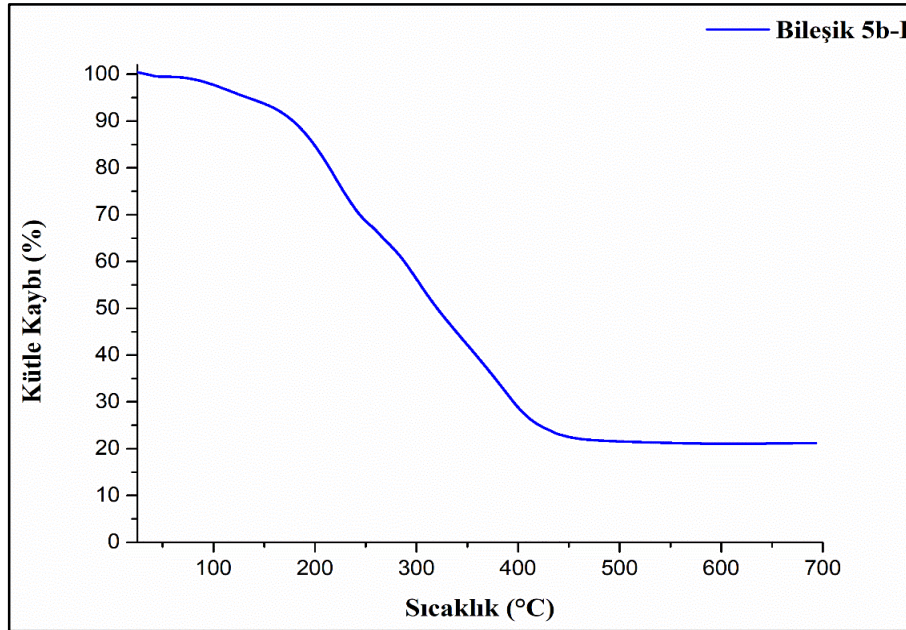
4b-I Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde iki basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 270 °C'den başlayarak 275 °C'ye kadar ağırlığının %12'ini kaybettiği, ikinci basamakta ise 359 °C'den başlayarak 427 °C'ye kadar ağırlığının %47'sini kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda **4b-I** bileşiğinin %59 luk kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.5).



Şekil 6.5: Bileşik 4b-I'e ait TGA termogramı.

6.6. Bileşik 5b-I'in Termal Kararlılığının İncelenmesi

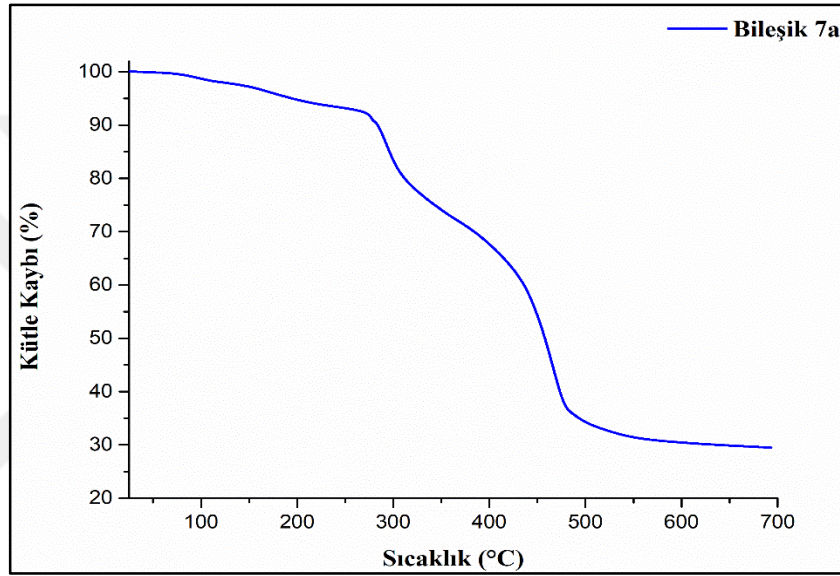
5b-I Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde iki basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 175 °C'den başlayarak 222 °C'ye kadar ağırlığının %31'ini kaybettiği, ikinci basamakta ise 290 °C'den başlayarak 413 °C'ye kadar ağırlığının %49'sini kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda **5b-I** bileşiğinin %80 lik kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.6).



Şekil 6.6: Bileşik 5b-I'e ait TGA termogramı.

6.7. Bileşik 7a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi

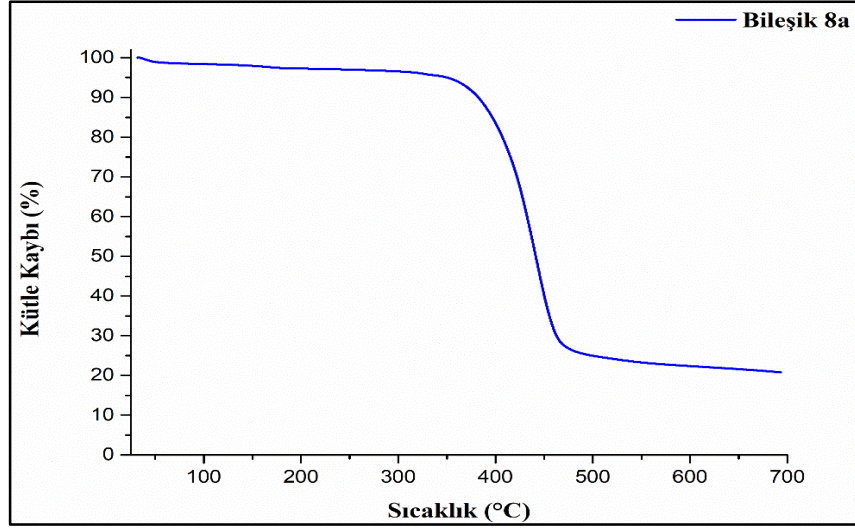
7a Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde üç basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 107 °C'den başlayarak 204°C'ye kadar ağırlığının %6'sını kaybettiği, ikinci basamakta 279 °C'den başlayarak 311°C'ye kadar ağırlığının %22'ini kaybettiği ve üçüncü basamakta 440 °C'den başlayarak 486 °C'ye kadar ağırlığının %42'ini kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda **7a** bileşiğinin %70'lik kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.7).



Şekil 6.7: Bileşik 7a'ya ait TGA termogramı.

6.8. Bileşik 8a'nın Termal Kararlılığının İncelenmesi

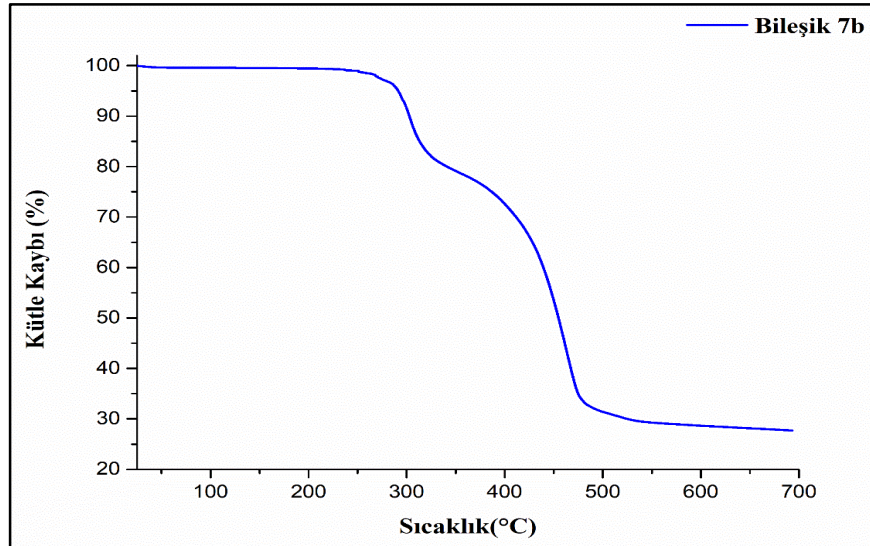
8a Bileşiğinin azot gazı altında 700°C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde tek basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin 404 °C'den başlayarak 463 °C'ye kadar ağırlığının %78'ini kaybettiği belirlenmiştir (Şekil 6.8).



Şekil 6.8: Bileşik 8a'ya ait TGA termogramı.

6.9. Bileşik 7b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi

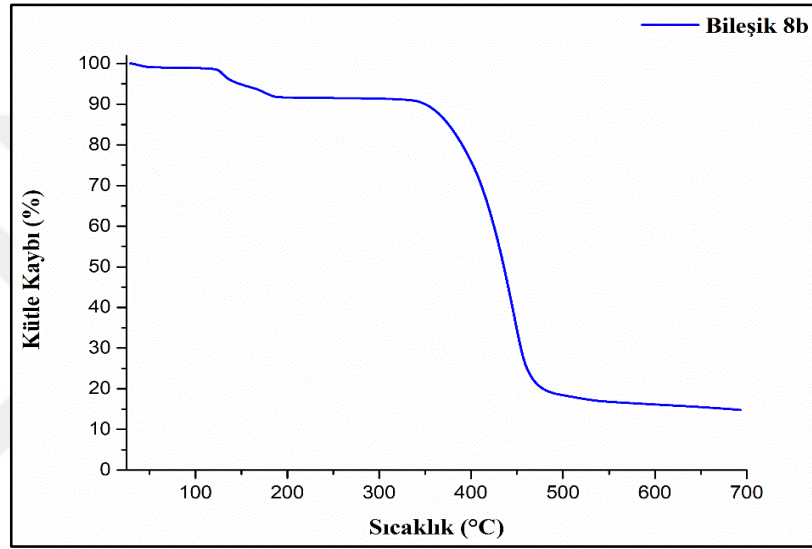
7b Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde iki basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 290 °C'den başlayarak 315 °C'ye kadar ağırlığının %22'sini kaybettiği, ikinci basamakta 432 °C'den başlayarak 480 °C'ye kadar ağırlığının %51'ünü kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda 7b bileşiğinin %73'lük kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.9).



Şekil 6.9: Bileşik 7b'ye ait TGA termogramı.

6.10. Bileşik 8b'nin Termal Kararlılığının İncelenmesi

8b Bileşiğinin azot gazı altında 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda elde edilen TGA termogramı incelendiğinde üç basamakta ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmektedir. Bileşiğin birinci basamakta 135°C'den başlayarak 144°C'ye kadar ağırlığının %5'ini kaybettiği, ikinci basamakta 169°C'den başlayarak 180°C'ye kadar ağırlığının %4'ünü kaybettiği ve üçüncü basamakta 406°C'den başlayarak 465°C'ye kadar ağırlığının %78'ini kaybettiği belirlenmiş olup, toplamda **8b** bileşiğinin %87'lik kütle kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10: Bileşik 8b'ye ait TGA termogramı.

7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Bu kısımda tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen klorlu (**3a**, **4a-I**, **5a-I**, **7a** ve **8a**) ve klorsuz (**3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7b** ve **8b**) [34, 45] fenol pirazol siklotrifosfazen türevlerinin pankreas kanser hücrelerinde ki (PANC-1 ve Mia-PaCa-2) sitotoksik etkileri ve aynı zamanda Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

7.1. Hücresel Deneyler

7.1.1. Hücre Canlılığı Testi

Sentezlenen bileşiklerin pankreas kanseri hücrelerindeki sitotoksik etkilerinin test edilebilmesi için PANC-1 ve Mia-PaCa-2 olmak üzere iki farklı hücre hattı kullanılmıştır. Hücre deneyleri öncesinde, sentezlenen bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Bileşikler, hücre ortamına uygun hale gelebilmesi için 0.45 µm'lik şırınga filtresinde ve Sınıf II Laminer akış biyolojik kabininde sterilizasyon işlemine tabii tutulmuştur. PANC-1 (CRL-1469) ve Mia-PaCa-2 (CRL-1420) hücreleri Amerikan Tıp Kültürü Koleksiyonu'ndan (ATCC) satın alınmıştır. PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücreleri, %10 fetal sıgır serum (FBS) (PAN Biotech) ve %1 penisilin/streptomisin (PAN Biotech) ile takviye edilmiş Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Eagle Besiyeri (DMEM) (Gibco) içerisinde, 37 °C sıcaklıkta, %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş inkübatörde (NUVE, Türkiye) kültüre edilmiş, yetiştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, en az 3 mg/mL stok konsantrasyonda dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülmüştür. Hücreler, 96 kuyucuklu plaklara, kuyu başına 5×10^3 hücre yoğunluğunda ekilmiş ve yüzeye tutunmaları sağlanmıştır. Hücrelerin tutunmasını takiben, hücreler 1, 5, 10, 25 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda artan dozlarda bileşiklerle 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Uygulama süresinin ardından, her bir kuyucuğa 10 µL MTT reaktifi [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür, PBS içinde 5 mg/mL; NeoFroxx] eklenmiş ve formazan kristallerinin oluşumu için plaklar 37 °C'de 4 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra oluşan formazan kristalleri, kuyucuk başına 100 µL DMSO ile çözdürülmüştür. Çözdürülmüş formazanın absorbansı, bileşik

uygulamasına bağı hücre canlılığını göstermek üzere, 570 nm dalga boyunda bir spektrofotometre (Bio-Tek, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Hücreler, koloni oluşturma potansiyellerinin değerlendirilmesi amacıyla, 6 kuyucuklu plaklara kuyucuk başına $2,5 \times 10^3$ hücre yoğunluğunda ekilmiş ve MTT testinde kullanılan konsantrasyonlarla aynı dozlarda bileşiklerle 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Uygulamanın ardından ortamdan uzaklaştırılarak yerine taze DMEM eklenmiş ve hücreler, koloni oluşumuna izin vermek amacıyla yaklaşık 10 gün süreyle inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler 1 x PBS ile yıkanmış, metanol: asetik asit (3:1) karışımı ile 15 dakika süreyle etkileştirilmiş, metanol içinde % 0,5 kristal viyole ile 15 dakika boyanmış, distile su ile yıkanmış ve analiz amacıyla görüntülenmiştir.

7.1.2. Floresan Boyama İşlemleri

PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücreleri, 24 kuyucuklu plaklara, kuyucuk başına 3×10^4 hücre yoğunluğunda ekilmiş ve MTT ve koloni oluşum testleri ile optimize edilen konsantrasyonlarda bileşiklerle 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Uygulamanın ardından hücreler 1 x PBS ile bir kez yıkanmış ve sırasıyla aşağıda ki floresan problemler ile boyanmıştır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) tespiti için 10 μ M H₂-DCFDA (Ex/Em: 495/529 nm), mitokondriyal işaretleme için 50 nM MitoSpy CMXRos (BioLegend) ve çekirdek boyaması için 5 μ g/mL DAPI (Ex/Em: 350/464 nm). Boyanan hücreler floresan mikroskopu (SOIF) kullanılarak incelenmiş; ROS üretimi, mitokondriyal fonksiyon, çekirdek morfolojisi ve hücre canlılığındaki değişiklikler, işlem uygulanmamış kontrol grupları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

7.1.3. Antimikrobiyal Etkiler

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri, ilk olarak disk difüzyon yöntemi kullanılarak mikroorganizmalar üzerinde (özellikle Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*) test edilmiştir. Steril kâğıt diskler (6 mm çapında filtre kâğıdı), DMSO içeren çözelti hâlindeki numunelerle emdirilmiştir. 100 μ L bakteri inokulumu (8×10^8 CFU/mL), Luria Broth (LB) agar plaklarının yüzeyine yayılmıştır. Her bir bileşik için, 10 μ L çözelti disklere yüklenmiş ve ardından bakterilerin yayıldığı plaklar üzerine yerleştirilmiştir. İnhibisyon zonu analizleri için pozitif kontrol olarak 2 mg/mL siprofloksasin ile emdirilmiş diskler ve çözücü kontrolü olarak DMSO ile

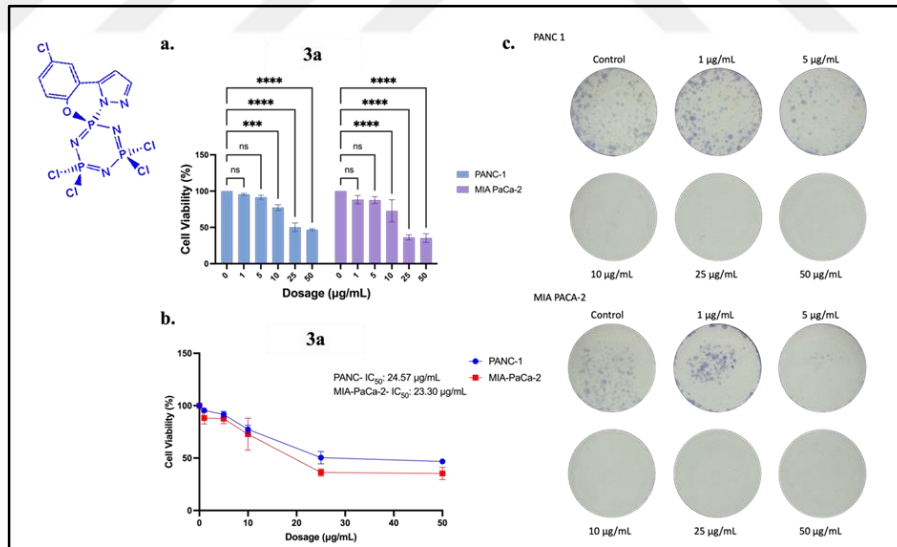
emdirilmiş diskler de kullanılmıştır. Bakteri ekilmiş ve numune içeren LB Agar plakları, 37 °C’de bir gece inkübe edilmiştir. Diskler etrafında oluşan inhibisyon zonları, DMSO’nun oluşturduğu zonlar çıkarılarak hesaplanmış ve bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri bu şekilde belirlenmiştir. Bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MIC) belirlenmesi amacıyla, Ericsson ve Sherris (1971) tarafından geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi uygulanmıştır. Bileşikler, başlangıç konsantrasyonu 3 mg/mL olacak şekilde DMSO içerisinde çözülmüş, ardından LB Broth kullanılarak seri dilüsyon tekniğiyle 8 kat seyreltilmiş ve disk difüzyon testinde kullanılan koşullarla aynı şartlarda, sabit bakteri konsantrasyonu ile inkübe edilmiştir. Bakteri içermeyen LB Broth negatif kontrol, eşit bakteri konsantrasyonu içeren LB Broth çözeltileri ise pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. MIC değerleri, bakteriyel büyümeyi inhibe eden en düşük antibakteriyel ajan konsantrasyonu olarak kaydedilmiş ve 600 nm dalga boyunda bir spektrofotometre (Shimadzu) kullanılarak okunmuştur.

7.2. Sentezlenen Bileşiklerin Pankreas Kansere Hücrelerinde Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması

Biyolojik özelliklerin değerlendirilmesi amacıyla (potansiyel pankreas kanseri hücreleri üzerinde *in vitro* çalışmaları), 4-Kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol sübstitüe siklotrifosfazen bileşikler; **3a**, **4a-I**, **5a-I**, **7a** ve **8a** ve 2-(1*H*-pirazol-3-il)fenol sübstitüe siklotrifosfazen; **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7b** ve **8b** bileşiklerinin biyolojik özellikleri, pankreas kanseri hücre hatlarında (PANC-1 ve MIA PaCa-2) ilk kez araştırıldı. Toplam 10 bileşik için yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda sadece bileşik **3a**, PANC-1 (IC₅₀ = 24.57 µg/mL) ve MIA PaCa-2 (IC₅₀ = 23.30 µg/mL) hücrelerine karşı potansiyel antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Her bir bileşik için beş farklı konsantrasyonda (1, 5, 10, 25 ve 50 µg/mL) çalışılmış ve **3a** bileşiği dışında diğer bileşiklerin (**4a-I**, **5a-I**, **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7a**, **8a**, **7b** ve **8b**) hücre canlılığı üzerindeki etkisi, PANC-1 ve MIA-PaCa-2 hücrelerinde 24 saatlik uygulama sonrasında MTT analizleri kullanılarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmediği tespit edilmiştir. Bazı bileşiklerde koloni oluşumunda kısmi azalma gözlemlendiğinden, sentezlenen bileşiklerin sitotoksik değil ama pro-oksidatif, mitokondriyi hedefleyen, hücrel stres oluşturan bir yapısı olup-olmadığını belirlemek amacıyla floresan boyama deneyleri de gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda; PANC-1 ve MIA-PaCa-2 hücrelerinin her ikisinin de, artan

konsantrasyonlarda **4a-I**, **5a-I**, **7a**, **8a**, **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7b** ve **8b** bileşikleri ile (1, 5, 10, 25 ve 50 µg/mL) 24 saat boyunca muamelesi, işlem görmemiş kontrol gruplarına kıyasla oksidatif stres, mitokondriyal bütünlük veya nükleer morfoloji açısından anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Her iki hücre hattında gerçekleştirilen floresan görüntüleme, doza bağlı anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. H₂-DCFDA (ROS göstergesi), MitoTracker (mitokondriyal kütle) ve DAPI (nükleer boyama) sinyalleri, bileşiklerin test edilen konsantrasyonları boyunca her iki hücre hattında da reaktif oksijen türleri üretimi veya mitokondriyal aktivite açısından niteliksel bir farklılık bulunmadığını ortaya koymuştur. Bundan dolayı bu kısımda sadece **3a** bileşiğine ait deneysel veriler sunulmuştur.

PANC-1 ve MIA-PaCa-2 hücrelerinde uygulanan **3a** bileşiğinin MTT ve koloni formasyonu sonuçlarında, 24 saatlik uygulamalar sonucunda doza bağlı olarak hücre sağ kalımını istatistiksel anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (**Şekil 7.1a** ve **Şekil 7.1c**). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yüzde 50 oranında hücre canlılığını azaltan dozlar (IC₅₀) PANC-1 ve MIA-PaCa-2 hücreleri için sırasıyla 24.57 µg/mL ve 23.30 µg/mL'dir (**Şekil 7.1b**).

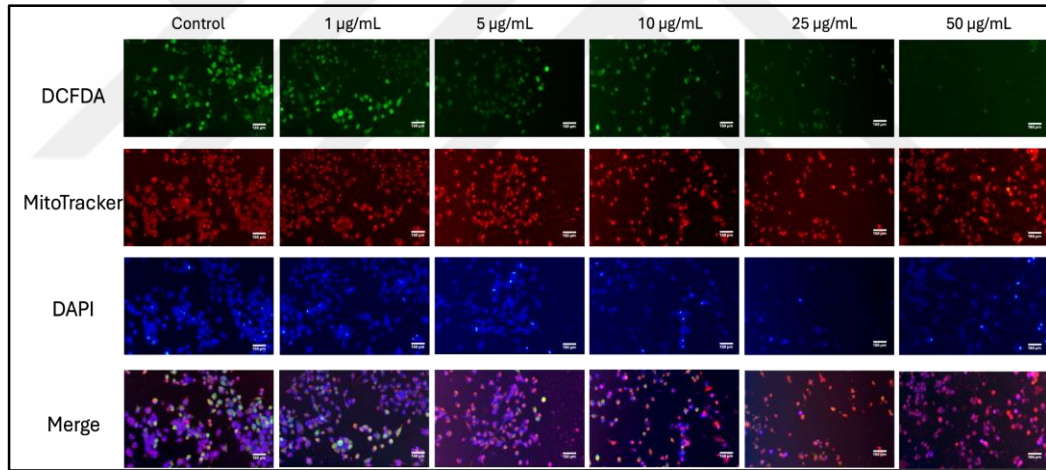


Şekil 7.1: **a)** MTT testi (veriler, dört teknik ve üç biyolojik tekrarın ortalama değerlerini temsil etmekte olup, hata çubukları standart sapmayı göstermektedir. İstatistiksel analiz, iki yönlü ANOVA ve Dunnett istatistiksel analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (**ns p > 0,5; ***p < 0,001; **p < 0,0001).

b) MTT testinden hesaplanan IC₅₀ değerleri.

c) PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücrelerinde, bileşik **3a** ile 24 saatlik muamele sonrasında gerçekleştirilen koloni oluşum testi.

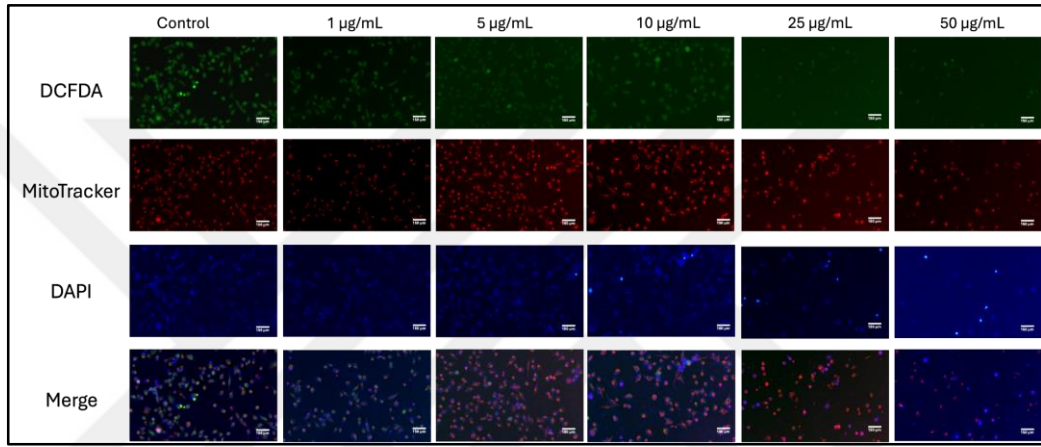
PANC-1 hücrelerinin, bileşik **3a** ile 24 saat süreyle artan konsantrasyonlarda (1, 5, 10, 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$) muamele edilmesi, floresan mikroskobu gözlemlerine göre, doza bağlı olarak hücre canlılığında ve mitokondriyal fonksiyonda azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur (**Şekil 7.2**). Kontrol grubunda, DCFDA'dan kaynaklanan güçlü yeşil floresans, daha yüksek ROS düzeylerini gösterirken; kırmızı (MitoTracker) ve mavi (DAPI) boyanmanın belirgin olması, sağlıklı mitokondriler ve çok sayıda bütün çekirdek varlığına işaret etmiştir. Bileşiğin konsantrasyonu arttıkça, yeşil floresansın kademeli olarak azalması, ROS üretiminin azalması veya canlı hücre sayısındaki azalmayı göstermiştir. Benzer şekilde, MitoTracker ve DAPI sinyallerinde gözlenen azalma, mitokondriyal bütünlüğün bozulduğunu ve yüksek dozlarda hücre sayısının azaldığını bildirmektedir. Birleştirilmiş görüntüler, özellikle 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda, toplam floresans yoğunluğunda ve sinyal örtüşmesinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuş, bu bulgular belirgin sitotoksosite ve hücrel sağlık kaybı ile uyumlu bulunmuştur.



Şekil 7.2: Bileşik **3a** ile 24 saatlik muamele sonrasında PANC-1 hücrelerinin floresan mikroskop görüntüleri; H₂-DCFDA (yeşil, ROS), MitoTracker (kırmızı, mitokondri), DAPI (mavi, çekirdek) boyamaları ve bunların birleştirilmiş görüntüsünü içermektedir. Ölçek çubuğu: 150 μm .

MIA PaCa-2 hücrelerinin, bileşik **3a** ile 24 saat süreyle artan konsantrasyonlarda (1, 5, 10, 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$) muamele edilmesi, floresan mikroskop gözlemlerine göre doza bağlı olarak hücre sağlığı ve canlılıkta azalmaya yol açmıştır (**Şekil 7.3**). Kontrol grubunda, DCFDA'dan kaynaklanan güçlü yeşil floresans, yüksek ROS düzeylerini gösterirken; kırmızı (MitoTracker) ve mavi (DAPI) sinyallerin belirginliği, sağlıklı mitokondriler ve çok sayıda bütün çekirdek varlığına işaret etmiştir.

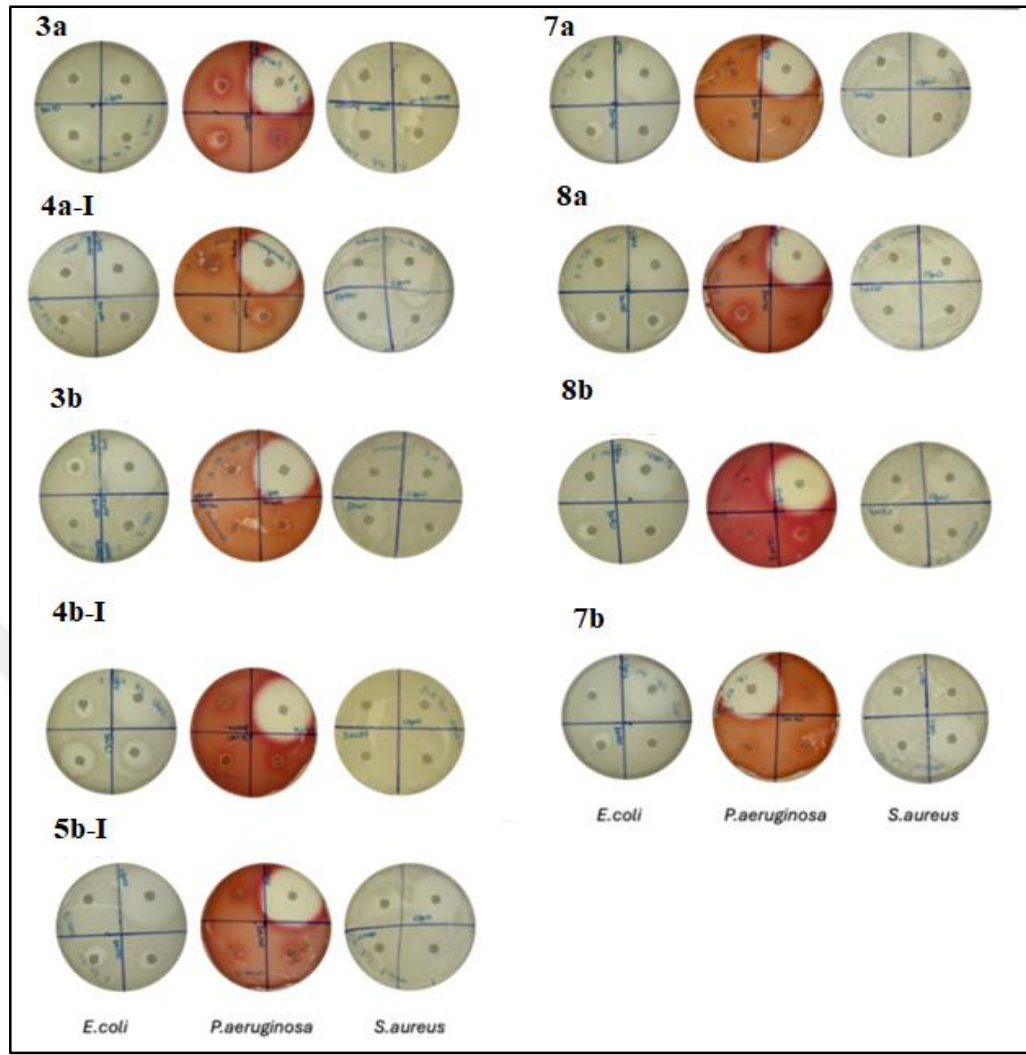
Bileşiğin konsantrasyonu arttıkça, yeşil floresan sinyalinin kademeli olarak azalması, ROS üretiminde azalma veya metabolik olarak aktif hücre sayısında azalmayı göstermiştir. Benzer şekilde, MitoTracker ve DAPI boyama yoğunluklarının azalması, yüksek dozlarda hücre sayısının azalmasına işaret etmektedir. Birleştirilmiş görüntüler, özellikle 25 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda, toplam floresans yoğunluğunda ve sinyal örtüşmesinde belirgin bir azalma ortaya koymuş; bu bulgular, yüksek konsantrasyonlarda belirgin sitotoksik etkiler ve hücresel bütünlüğün kaybı ile uyumlu bulunmuştur.



Şekil 7.3: Bileşik 3a ile 24 saatlik muamele sonrasında MIA PaCa-2 hücrelerinin floresan mikroskop görüntüleri; H₂-DCFDA (yeşil, ROS), MitoTracker (kırmızı, mitokondri), DAPI (mavi, çekirdek) boyamaları ve bunların birleştirilmiş görüntüsünü içermektedir. Ölçek çubuğu: 150 µm.

7.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen her bir bileşik için (5a-I hariç) antimikrobiyal aktivite özelliklerinin araştırılması amacıyla (gram-pozitif *S. aureus* ve gram negatif olan *E.coli* ve *P. Aeruginosa* için) disk difüzyonu ve MIC testi (Minimum İnhibitör Konsantrasyon testi) gerçekleştirilmiştir. Bileşik 5a-I, PANC-1 ve MIA-PaCa-2 hücre hatlarında sitotoksik etki göstermemesi nedeniyle hücresel çalışmalara öncelik verilerek antimikrobiyal testlere dahil edilmemiştir. Disk difüzyon testinde yalnızca 4b-I, *E. coli*'de inhibisyon zonu göstermiştir (Şekil 7.4); ancak gram pozitif *S. aureus* için test edilen tüm bileşikler üzerinde inhibisyon zonu gözlenmemiştir. Broth mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenen MIC değerleri, seçili bileşiklerin *E. coli* ve *P. aeruginosa*'a karşı ölçülebilir antibakteriyel aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (Tablo 7.1).



Şekil 7.4: Sentezlenen bileşiklerin *E. coli*, *P. aeruginosa* (kırmızı) ve *S.aureus* üzerindeki disk difüzyon test sonuçları.

Bileşik **3a**, *E. coli*'ye karşı 0,75 mg/mL ve *P. aeruginosa*'ya karşı 0,375 mg/mL MIC değerleri göstermiştir; **4a-I** ise *E. coli* ve *P. aeruginosa* için her ikisinde de 0,375 ve 0,375 mg/mL MIC değerleri sergilemiştir (**Tablo 7.1**). Bileşik **4b-I**, *E. coli* için 0,75 mg/mL ve *P. aeruginosa* için 0,375 mg/mL MIC değerleri göstermiştir. Buna karşılık, test edilen konsantrasyon aralığında **3b** ve **5b-I** için *E. coli* veya *P. aeruginosa*'ya karşı herhangi bir MIC değeri tespit edilememiştir (**Tablo 7.1**). Ayrıca, test edilen tüm bileşikler için *S. aureus*'a karşı MIC değeri saptanmamış; bu nedenle *S. aureus* için MIC verileri sunulmamıştır.

Tablo 7.1: MIC analizi sonrası bileşiklerin gram-negatif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları.

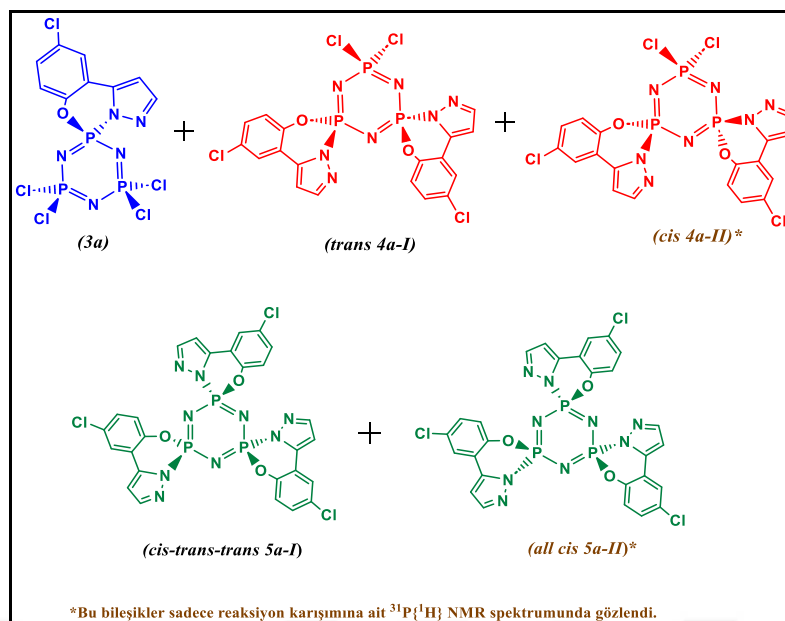
Bileşik No	Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) (mg/mL)	
	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
3a	0,75	0,375
4a-I	0,375	0,375
3b	-	-
4b-I	0,75	0,375
5b-I	-	-
7a	-	0,375
8a	-	0,012
7b	-	0,375
8b	-	-

8. SONUÇLAR

8.1. Baz Farklılığının Oluşan Ürün Çeşitliliği ve Verimi Üzerine Etkisi

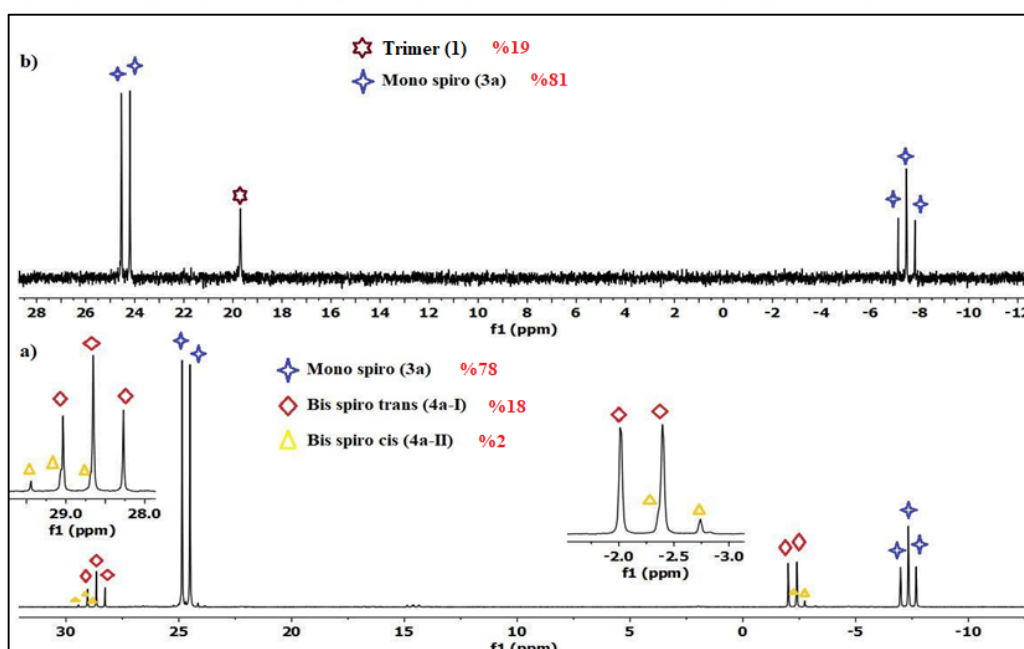
Pirazol halkası, komşu konumlarda bulunan iki azot atomu nedeniyle prototropik tautomerizm gösterir. Bu tautomerizm, protonun iki azot atomu arasında yer değiştirmesiyle gerçekleşir. Pirazol iskeleti ile heksaklorosiklotrifosfazen arasında gerçekleştirilen nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında, pirazol halkasındaki protonun konumundan kaynaklanan alternatif bağlanma modları nedeniyle fosfazen halkasına iki farklı şekilde bağlanma gerçekleşmiş ve sonuçta farklı siklofosfazen türevleri elde edilmiştir [34]. Pirazolün 1*H*-pirazol tautomerinde proton N^1 üzerinde bulunur, bu tautomerden türeyen bağlanma N^1 -mono fonksiyonlu ürün oluşumuna sebebiyet verir. Buna karşılık, 2*H*-pirazol tautomerinde proton N^2 üzerindedir ve bu proton üzerinden siklotrifosfazen ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu N^2 -spiro bileşiklerin oluştuğu görülmüştür [34]. Grubumuz tarafından siklotrifosfazen ile 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol'ün reaksiyonları NaH bazı varlığında gerçekleştirilmiş ve pirazol halkasında görülen prototropik tautomerizm nedeniyle, N^2 üzerinden bağlanma ile spiro ürünler elde edilirken, N^1 üzerinden bağlanma ile fenol pirazol grubunun mono-fonksiyonel olarak davrandığı N^1 -bis geminal siklotrifosfazen türevleri elde edilmiştir. Bu bağlanma modelleri (pirazol iskeletinde ki N^1 ve N^2 atomları üzerinden), tek kristal X-ışını kırınımı tekniği ile kesin olarak belirlenmiştir [34].

Bu tez çalışmasında da, siklotrifosfazenin 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il) ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları kademeli olarak farklı mol oranlarında pirazol grubunun prototropik tautomerizasyonu sonucu oluşabilecek çeşitli siklotrifosfazen türevlerini izole etmek ve reaksiyon verimlerini karşılaştırmak amacıyla iki farklı baz (NaH ve Et₃N) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, kloro fenol-pirazol grubunun (2a) heksaklorosiklotrifosfazen (1) üzerine mono-spiro (3a), di-spiro (*trans* 4a-I ve *cis* 4a-II) ve tri-spiro (*trans-trans-cis* 5a-I ve *cis-cis-cis* 5a-II) olarak süstitüe olduğu ürünlerin oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 8.1).



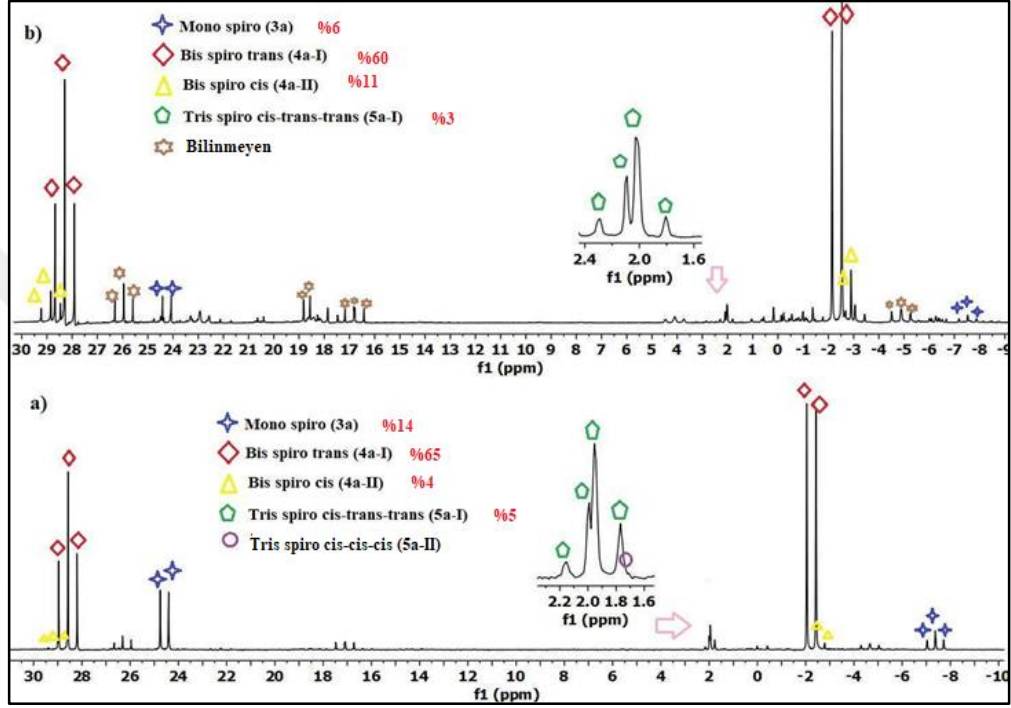
Şekil 8.1: Siklotrifosfazen (1) bileşiğinin 4-kloro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (2a) ile farklı mol oranlarında ki reaksiyonları sonucu oluşan ürünler.

Bu bileşiklerden **3a**, **4a-I** ve **5a-I** izole edilebilmiş, dispiro *cis* **4a-II** ve trispiro *cis-cis-cis* **5a-II** bileşiklerinin az/eser miktarda ki oluşumu sadece reaksiyon karışımlarına ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumlarından tespit edilebilmiştir (Şekil 8.2-8.4).

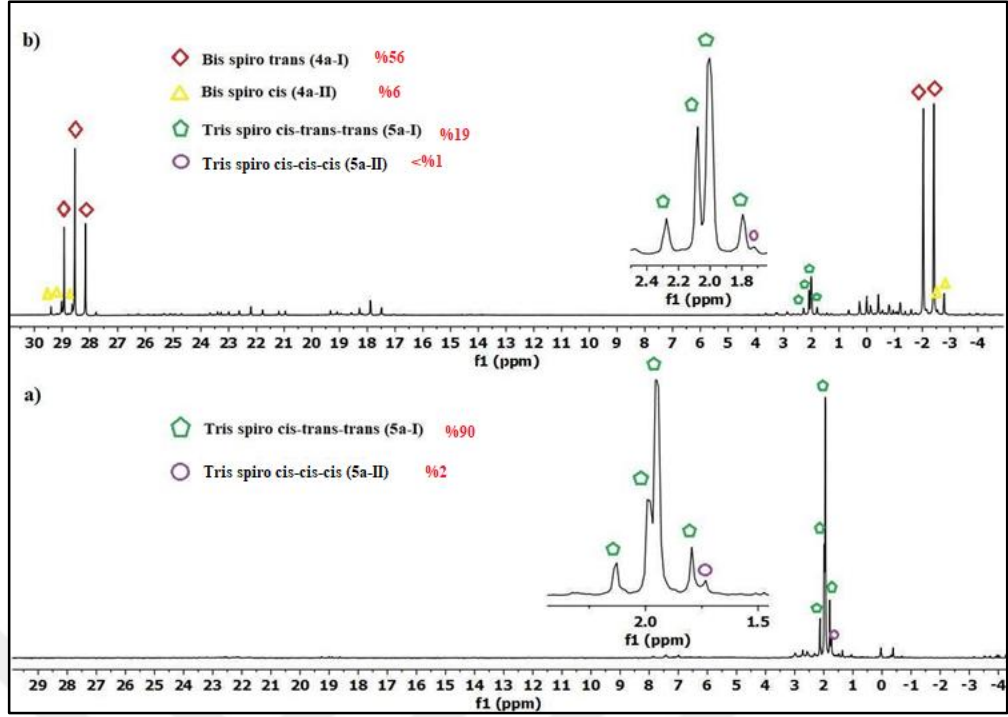


Şekil 8.2: Bileşik 1 ile 2a'nın THF çözeltisinde 1:1.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu. **a)** NaH bazı varlığında **b)** Et₃N bazı varlığında; reaksiyon karışımı süzülükten sonra çözücü uzaklaştırılmış ve numune CDCl₃ içinde çözülerek ölçüm yapılmıştır.

Sadece bazın değiştirildiği diğer tüm reaksiyon şartlarının aynı olduğu reaksiyonlar sonucunda; farklı bazlara rağmen sadece spiro ürünlerin oluştuğu belirlenmiştir. Fakat, kullanılan reaktifin mol oranı değiştiğinde ürünlerin oluşum verimlerinde değişiklikler söz konusu olmuştur. NaH, Et₃N bazına kıyasla daha güçlü bir baz olduğundan **2a** reaktifinin reaksiyona girme eğilimini arttırdığı, dolayısıyla ürün oluşum verimlerinin de mol oranı artışına paralel olarak arttığı görülmüştür.



Şekil 8.3: Bileşik **1** ile **2a**'nın THF çözeltisinde 1:2.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait ³¹P{¹H} NMR spektrumu. **a)** NaH bazı varlığında, **b)** Et₃N bazı varlığında; reaksiyon karışımı süzildükten sonra çözücü uzaklaştırılmış ve numune CDCl₃ içinde çözülerek ölçüm yapılmıştır.



Şekil 8.4: Bileşik **1** ile **2a**'nın THF çözeltisinde 1:3.2 mol oranında gerçekleştirilen reaksiyon karışımına ait $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu. **a)** NaH bazı varlığında, **b)** Et_3N bazı varlığında; reaksiyon karışımı süzildükten sonra çözücü uzaklaştırılmış ve numune CDCl_3 içinde çözülerek ölçüm yapılmıştır.

Kloro-fenol pirazol (**2a**) ile gerçekleştirilen reaksiyonlar, iki farklı baz kullanılmasına rağmen, yalnızca spiro bağlanma tipine izin veren pirazol iskeletinde ki N^2 üzerinden süstitüsyonun gerçekleşmesiyle ilerlemiştir. Pirazol esaslı reaktiflerin bağlanma davranışının, fenil halkası üzerindeki süstitüentlerin elektronik doğasından etkilendiği görülmüştür. Kloro-fenol içeren pirazol türevinde (**2a**), klor atomunun elektron çekici etkisi ile fenolik -OH grubunun birlikte oluşturduğu elektronik ortam ve elverişli intramoleküler hidrojen bağları, N^2 üzerinden bağlanmayı kararlı hale getirme ve bu nedenle N^2 üzerinden bağlanmanın gerçekleştiği düşünülmektedir. Buna karşılık, klorsuz fenil halkası içeren pirazol türevinde (**2b**) bu ek elektronik kararlılığın bulunmamasının, N^1 ve N^2 üzerindeki protonun tautomerleri arasındaki enerji farkını azalttığı, dolayısıyla siklotrifosfazen halkası üzerine N^1 üzerinden bağlanma olasılığını ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar, reaktif yapısındaki küçük elektronik değişimlerin tautomerik dengeyi ve buna bağlı olarak bağlanma modunu belirgin şekilde etkilediğini ve siklofosfazen kimyasında bağlanma düzeninin kontrollü olarak yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir [130, 131].

Yapılan çalışmada [34] NaH bazı varlığında siklotrifosfazen ile 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol'ün reaksiyonları sonucu her iki bağlanma modeli üzerinden (*N*¹-mono fonksiyonlu ve *N*²-spiro) sübstütüsyonun gerçekleştiği gözlenirken, Et₃N bazı varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda ise sadece *N*²-spiro siklotrifosfazen türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Güçlü bir baz olan NaH kullanıldığında, deprotonasyonun daha etkin gerçekleşmesi, tautomerik dengenin reaksiyon koşullarına daha duyarlı hâle gelmesine ve reaktifin bağlanma eğiliminin artmasına yol açarken, daha zayıf baz olan Et₃N de bu etkinin sınırlı kaldığı sonucuna varılmıştır.

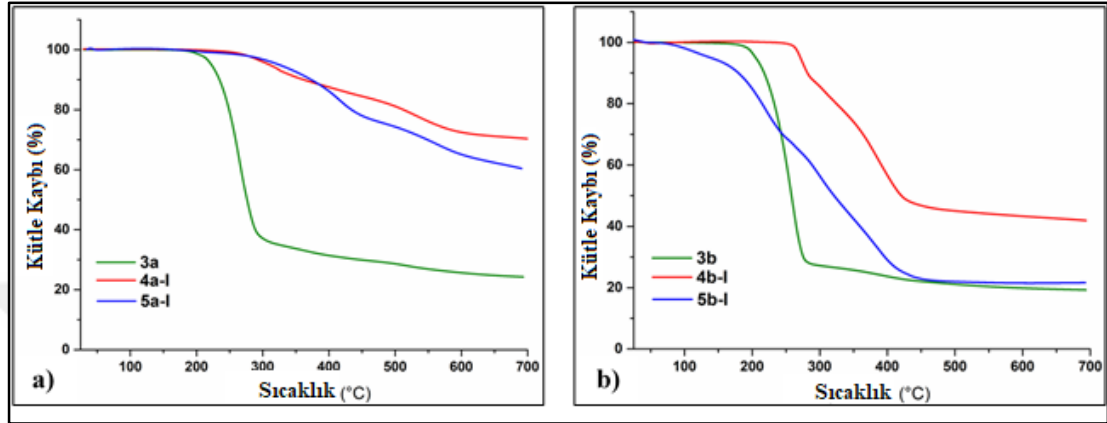
Trimer halkasına dispiro 2,2'-bifenoksi grubunun sübstitüe olduğu **6** bileşiğinin 4-kloro-2-(1*H*-pirazol-3-il) (**2a**) ile NaH bazı varlığında reaksiyonu incelendiğinde hem *N*²-spiro (**8a**; %67) hem de *N*¹-bis geminal sübstitüe (**7a**; %33) bileşiklerin oluştuğu görüldü. Bu durumun **6** bileşiği ile 2-(1*H*-Pirazol-3-il)fenol'ün (**2b**) reaksiyonu sonucu elde edilen ürün çeşitliliği ile uyum içerisinde olduğu aynı zamanda *N*¹ atomu üzerinden bağlanma veriminin kloro fenol pirazol türevinde (**7a**; %33) fenol pirazol türevine göre daha fazla olduğu (**7b**; %17) belirlendi [34]. Halka üzerinde yer alan sübstitüe grupların elektronik özellikleri, pirazol halkasının aromatikliği, iç hidrojen bağları ve moleküller arası etkileşimler üzerinden prototropik tautomer dengesini belirgin şekilde etkilemekte; belirli bir tautomerin tercih edilmesi bu faktörler arasındaki dengeye bağlı olduğu görülmektedir [132].

8.2. Sentezlenen Bileşiklerin Termal Kararlılıklarının Karşılaştırılması

Siklotrifosfazenler; dikkat çekici ısı kararlılıkları sayesinde alev geciktirici olarak birçok uygulama alanında kullanılmaktadır [32], [133]. Doğası gereği rijit ve termal olarak kararlı fosfor-azot halkasının iskeletlerinin, elektron çekici klor sübstitüentleriyle birleşmesi sonucu, yeni siklotrifosfazen türevlerinin, gelişmiş termal performans sergilemesi beklenmektedir. Bu nedenle, siklotrifosfazen esaslı bileşiklerin termal özellikleri termogravimetrik analiz (TGA) yöntemiyle incelenmiştir.

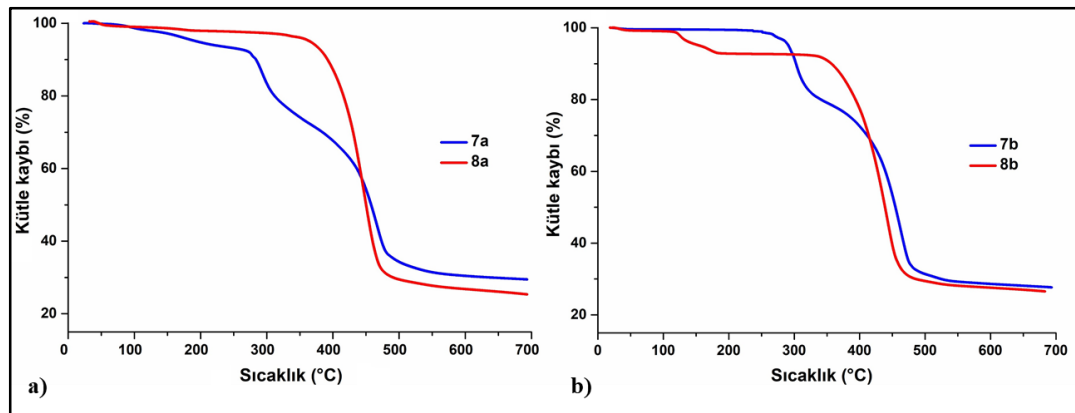
Elde edilen veriler (**3a**, **4a-I**, **5a-I**, **3b**, **4b-I**, **5b-I** için), fenol-pirazol halkasına klor sübstitüentinin eklenmesinin siklotrifosfazen bileşiklerini termal bozunmaya karşı daha dirençli hâle getirdiğini açıkça göstermiştir. Buna bağlı olarak, klor içeren bileşiklerde **3a** (%25), **4a-I** (%68) ve **5a-I** (%36) kömürleşme kalıntılarının, klor

içermeyen siklotrifosfazen türevlerine **3b** (%19), **4b-I** (%41) ve **5b-I** (%20) kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, siklotrifosfazen halkası üzerinde pirazol gruplarının artışı bu bileşiklerin bozunma yollarını da etkilemiştir; monospiro türevler olan **3a** ve **3b** tek basamaklı bir bozunma sergilerken dispiro **4a-I**, **4b-I** ve trispiro **5a-I**, **5b-I** bileşikleri iki/üç basamaklı bir bozunma göstermiştir (Şekil 8.5).



Şekil 8.5: Bileşiklerin TGA eğrileri: a) **3a**, **4a-I** ve **5a-I**; b) **3b**, **4b-I** ve **5b-I**.

2,2'-Bifenoksi grupları içeren siklotrifosfazen bileşiğine (**6**) kloro fenol pirazol grubunun (**2a**) N^1 -bis geminal (**7a**) ve N^2 - monospiro (**8a**), yine fenol pirazol grubunun (**2b**) N^1 -bis geminal (**7b**) ve N^2 -monospiro (**8b**) bağlandığı bileşiklerin termal kararlılıkları da incelenmiştir. N^1 -süstitüe yapıların, N^2 -monospiro siklotrifosfazen türevlerine göre 700 °C'ye kadar yapılan ısıtma sonucunda bozunmadan kalan madde miktarlarının (**7a**; %30, **7b**; %27, **8a**; %22, **8b**; %13) daha yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 8.6).



Şekil 8.6: Bileşiklerin TGA eğrileri: a) **7a** ve **8a** b) **7b** ve **8b**.

8.3. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen pirazol temelli siklotrifosfazen bileşiklerinin (**3a**, **4a-I**, **5a-I**, **3b**, **4b-I**, **5b-I**, **7a**, **8a**, **7b** ve **8b**) hepsi, pankreas kanseri hücre hatlarında (PANC-1 ve MIA-PaCa-2) 24 saatlik uygulama sonrasında doza bağlı sitotoksik etkilerine MTT ve koloni oluşumu testleri ile ölçülmüş ve sonuçlar floresan boya (H2-DFDA, MitoTracker, DAPI, PI, DiOC6) kullanılarak desteklenmiştir. Hücresel deneylerin sonucunda **3b** bileşiğinin PANC-1 hücrelerinde koloni oluşumunu 10 ve 50 µg/mL uygulama dozu ve MIA-PaCa-2 hücrelerinde ise 5, 10 ve 50 µg/mL uygulama dozu ile azalttığı belirlenmiştir. **4a-I** bileşiğinin PANC-1 hücrelerinde koloni oluşumunu 5, 10 ve 50 µg/mL uygulama dozları sonucunda azaltmış ve ROS aktivasyonunu özellikle 5 µg/mL dozunda arttırdığı gözlemlenmiştir. Aynı bileşiğin MIA-PaCa-2 hücrelerinde yalnızca en yüksek doz olan 50 µg/mL’de koloni oluşumunu azaltmıştır. **5a-I**, **4b-I**, **5b-I**, **7b** ve **8b** siklotrifosfazen türevleri ile yapılan hücresel deneylerde bu bileşiklerin sitotoksik etkilerinin olmadığı belirlenmiştir.

MTT testinin sonucunda monospiro **3a** dışındaki diğer bileşiklerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmezken, **3a** bileşiği sitotoksik etkisi en yüksek bileşik olarak belirlenmiştir. Hem PANC-1 hem de MIA PaCa-2 hücre hatlarında, bileşik **3a** ile 24 saatlik muamele, MTT ve koloni oluşum testleri ile doza bağlı olarak hücre canlılığını anlamlı derecede azaltmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda, PANC-1 ve MIA PaCa-2 hücreleri için IC₅₀ değerleri sırasıyla 24.57 µg/mL ve 23.30 µg/mL olarak belirlenmiştir. **3a**’nın molekül ağırlığı (469,34 g/mol) dikkate alındığında, bu değerler PANC-1 hücrelerinde yaklaşık 52.35 µM (24.57 µg/mL) ve MIA PaCa-2 hücrelerinde yaklaşık 49.64 µM (23.30 µg/mL) konsantrasyonlarına karşılık gelmektedir. Pankreas kanserinde standart bir kemoterapötik ajan olan gemcitabin, PANC-1 hücre canlılığını 24 saat sonunda 4.12 µM (1.08 µg/mL) IC₅₀ değeri ile inhibe ettiği bildirilmiştir [134]; ayrıca MIA PaCa-2 hücrelerinde 24 saat sonunda submikromolar düzeyde aktivite gösterdiği (örneğin, yaklaşık 0.76 µM; 0.20 µg/mL) rapor edilmiştir [135]. Bununla birlikte, bileşik tarama çalışmaları genellikle düşük mikromolar aralıkta (tipik olarak 1–10 µM) sabit konsantrasyonlarda gerçekleştirilmekte olup, IC₅₀ değeri yaklaşık 100 µM’nin altında olan bileşikler, potansiyel olarak ilgili *in vitro* aktivite gösteren adaylar olarak değerlendirilmekte ve erken aşama tarama çalışmalarında ileri optimizasyon için önceliklendirilmektedir [136]. Dikkat çekici olarak **3a**, bir pirazol grubunun, spiro

bağlanma ile siklotrifosfazen çekirdeği üzerine entegre edildiği hibrit inorganik–organik bir iskelet sunmakta ve bu yapı, yapısal çeşitlendirmeye uygun modüler bir platform sağlarken, aynı zamanda 24 saat içerisinde her iki pankreas kanseri modelinde de belirgin büyüme inhibisyonu göstermektedir.

Antimikrobiyal aktiviteleri araştırılan tüm bileşiklerin, gram negatif bakteriler olan *E.coli* ve *P.aeruginosa* üzerindeki etkinlikleri disk difüzyonu ve seri seyreltme yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değerleri belirlenmiştir. Disk difüzyonu testi sonucunda **4b-I**'in *E.coli* üzerinde güçlü antimikrobiyal etkinliği tespit edilmiştir.

8.4. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı-Biyolojik Aktivite Bağlantısı, Gelecek Perspektifler

Klorlu monospiro türev **3a**'nın, pankreas kanser hücre hatları olan PANC-1 ve MIA PaCa-2 üzerinde belirgin sitotoksik aktivite göstermesi, yapısal özellikleri ile biyolojik davranışı arasındaki ilişki dikkate alındığında rasyonel bir şekilde açıklanabilir.

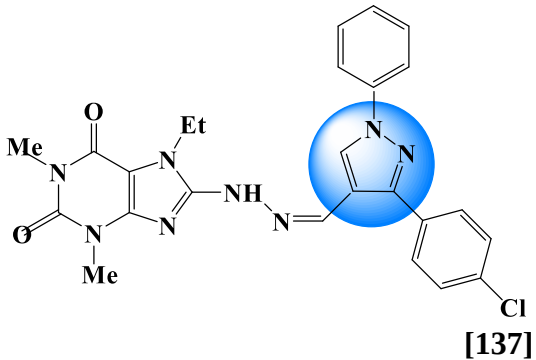
Öncelikle, molekül yapısında bulunan klor substitüenti güçlü bir elektron çekici etki göstermekte olup, fenoksi ve pirazol halkalarındaki elektronik yoğunluğu değiştirmektedir. Bu durum, siklotrifosfazen çekirdeğindeki fosfor merkezlerinin elektronik karakterini etkileyerek molekülün biyolojik hedeflerle (enzimler, protein grupları, nükleik asit bileşenleri vb.) etkileşim potansiyelini artırabilir. Ayrıca klor atomunun varlığı, molekülün lipofilitesini artırarak hücre membranından pasif difüzyon yoluyla geçişini kolaylaştırabilir. Monospiro yapının sağladığı düşük sterik hacim de sitotoksik etkinlik açısından önemli bir faktör olabilir. Dispiro ve trispiro türevlerde artan süstitüsyon derecesi, molekülün üç boyutlu hacmini büyütmektedir. Bu durum hem hücre membranından geçişi zorlaştırabilir hem de hücre içi biyolojik hedeflere erişimi sterik olarak sınırlayabilir. Buna karşın **3a** bileşiğinde tek spiro halkasının bulunması, molekülün daha kompakt ve nispeten daha esnek bir yapı sergilemesini sağlayarak biyolojik hedeflere bağlanma olasılığını artırmış olabilir.

Diğer taraftan, dispiro ve trispiro türevlerde artan sterik engel ve olası çözünürlük problemleri biyoyararlanımı azaltmış olabilir. Ayrıca yüksek süstitüsyon derecesi, siklotrifosfazen halkasındaki fosfor merkezlerinin biyolojik olarak daha az erişilebilir hale gelmesine neden olabilir. Bu faktörlerin birlikte etkisi, söz konusu türevlerin sitotoksik etkinliğinin sınırlı kalmasına yol açmış olabilir.

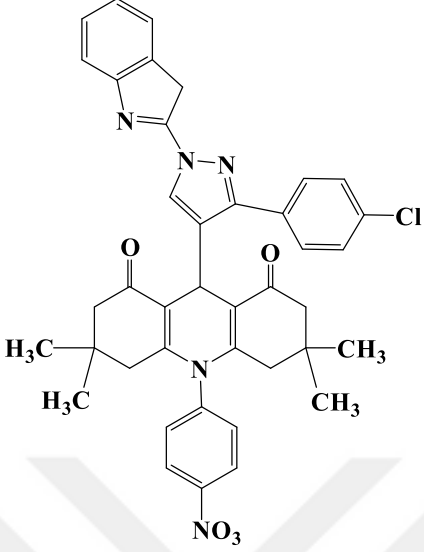
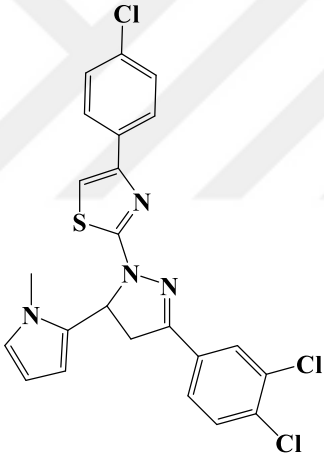
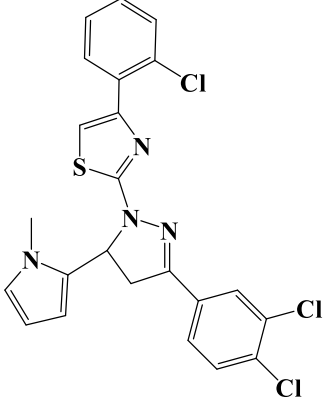
Sonuç olarak, elde edilen veriler klor grubu taşıyan monospiro yapının **3a**, optimum lipofilisite-sterik denge ve uygun elektronik özelliklerin sağlandığını; bu yapısal kombinasyonun pankreas kanser hücrelerinde artmış hücresel alım, mitokondriyal stres ve intrinsik apoptotik yol aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yapı-aktivite ilişkisi (SAR) açısından değerlendirildiğinde, düşük süstitüsyon derecesine sahip ve uygun elektronik özellikler taşıyan siklotrifosfazen türevlerinin antikanser potansiyelinin daha yüksek olabileceğini ortaya koymaktadır.

Detaylı bir literatür taramasında siklotrifosfazen-pirazol hibrit moleküllerin potansiyel *in vitro* kanser hücre hatları üzerinde ki çalışmalarına rastlanmamış olup aşağıda pirazol iskeleti üzerinde klor atomu bulunduran çeşitli grupların sitotoksik etkileri tabloda sunulmuştur (**Tablo 8.1**). **3a** monospiro bileşiği için PANC-1 ($IC_{50} = 24.57 \mu\text{g/mL}$) ve MIA PaCa-2 ($IC_{50} = 23.30 \mu\text{g/mL}$) hücre hatlarında elde edilen değerler, mono spiro türevin pankreas kanser hücrelerine karşı belirgin bir antiproliferatif etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu değerler, diğer hücre hatlarında bildirilen $>100 \mu\text{M}$ düzeyindeki IC_{50} sonuçlarına kıyasla daha güçlü bir aktiviteye işaret etmekte ve bileşiğin hücre hattına özgü seçici bir sitotoksik profil sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yapı-aktivite ilişkisi açısından **3a** klor atomu içeren monospiro süstitüsyonunun pankreas kanserine yönelik potansiyel terapötik önemini desteklemektedir.

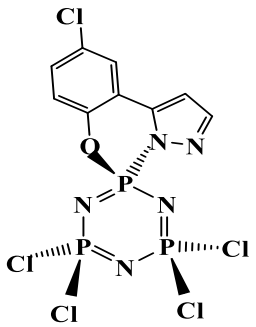
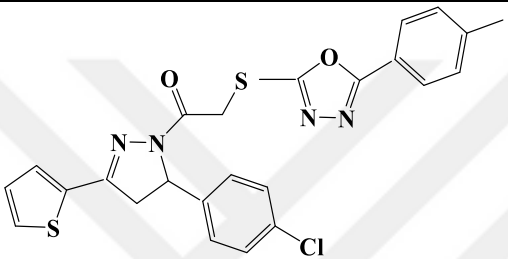
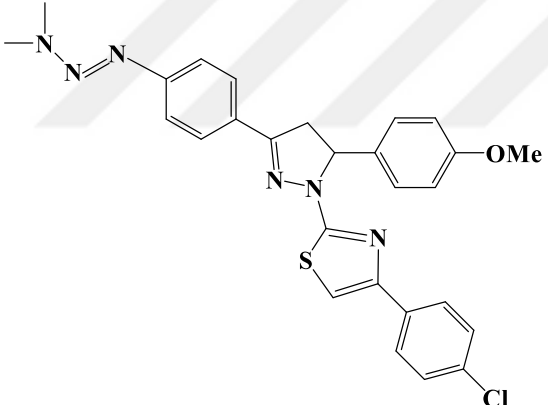
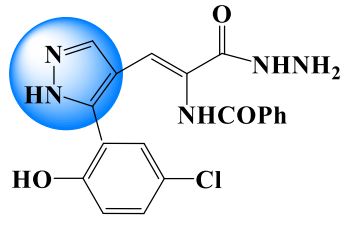
Tablo 8.1: Farklı Kanser Hücre Hatlarında İncelenen Moleküllerin Sitotoksik Aktivite (IC_{50}) Değerleri

Molekül Şekli	İncelenen Hücre Hattı	IC_{50} Değeri
 [137]	MCF-7	169.20 μM
	HepG2	244.95 μM
	Caco-2	732.26 μM
	PC3	201.01 μM

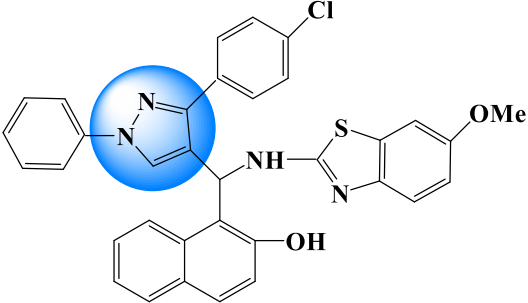
Tablo 8.1: Devam

Molekül Şekli	İncelenen Hücre Hattı	IC ₅₀ Değeri
 [138]	SKBR-3 insan meme kanser hücreleri	150 µg/mL
 [139]	(PC-3) insan prostat kanseri, (MCF-7) insan meme kanseri ve (A549) insan akciğer kanseri	-
 [139]	(PC-3) insan prostat kanseri, (MCF-7) insan meme kanseri ve (A549) insan akciğer kanseri	-

Tablo 8.1: Devam

Molekül Şekli	İncelenen Hücre Hattı	IC ₅₀ Değeri
 Tez kapsamında sentezendi (3a).	PAN-1	52.35 µM
	MiaPaCa-2	49.64 µM
 [140]	AsPC-1	16.9 µM
	U251	11.9 µM
 [140]	MCF-7	9.04 µM
	HT-29	10.65 µM
 [137]	HTC116	8.34 µM
	MCF-7	4.98 µM

Tablo 8.1: Devam

Molekül Şekli	İncelenen Hücre Hattı	IC ₅₀ Değeri
 [137]	A549, HeLa ve MCF-7	4.63-5.54 µM

Ürün geliştirme perspektifinden değerlendirildiğinde, gelecekteki çalışmaların **3a** monospiro türevinin farmasötik özelliklerinin optimize edilmesine odaklanması gerekmektedir. Özellikle çözünürlük, biyoyararlanım ve hücre seçiciliği gibi parametrelerin iyileştirilmesi amacıyla uygun formülasyon stratejilerinin ve taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi önem taşımaktadır.

In vitro ortamda elde edilen umut verici IC₅₀ değerlerinin doğrulanması amacıyla ileri *in vivo* çalışmaların gerçekleştirilmesi ve uzun dönem güvenlilik parametrelerinin değerlendirilmesi kritik bir aşama olacaktır. Bunun yanı sıra uygun pankreas kanseri hayvan modellerinde tümör hacmi azalması, sağkalım oranı ve histopatolojik değişimlerin incelenmesi, bileşiğin terapötik potansiyelini daha net ortaya koyacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Kurşun Aktar B. S., (2023). Anticancer Activities of Piperazine Ringed Chalcone Compounds and In Silico Studies. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 49, 1023-1033.
- [2] 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.
- [3] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal, A., (2020). Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70, 7–30.
- [4] Speck-Planche A., (2019). Multicellular Target QSAR Model for Simultaneous Prediction and Design of Anti-Pancreatic Cancer Agents. *ACS Omega*, 4, 2, 3122-3132.
- [5] Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V., (2019). Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World Journal of Oncology*, 10, 10–27.
- [6] Vincent A., Herman J., Schulick R., Hruban R. H., Goggins M., (2011). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 378, 607–620.
- [7] Joule J. A., Mills K., (2010), “Heterocyclic Chemistry”, 5th Edition, Wiley-Blackwell: Chichester.
- [8] Eicher, T., Hauptmann S., Speicher A., (2003), “The Chemistry of Heterocycles”, 2nd Edition, Wiley-VCH: Weinheim.
- [9] Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T., (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 10257–10274.
- [10] Sivaraj N., Sakthivel K., Kikushima K., Kostić M. D., Dohi T., Singh F. V., (2025). Recent advances in non-conventional synthesis of N-heterocyclic compounds: emerging strategies and biological perspectives. *RSC Advances*, 15, 35509-35531.
- [11] Tandon R., Singh I., Luxami V., Tandon, N., Paul K., (2019). Recent Advances and Developments of in vitro Evaluation of Heterocyclic Moieties on Cancer Cell Lines. *The Chemical Record*, 19, 362-393.
- [12] Heravi M. M, Zadsirjan V., (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Advances*, 10, 44247-44311.
- [13] Taylor R. D., MacCoss M., Lawson A. D. G., (2014) Rings in drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 5845–5859.
- [14] Kabir E., Uzzaman M., (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Result in Chemistry*, 4, 100606.

- [15] Meanwell N. A., (2011). Improving drug candidates by design: a focus on heterocyclic rings. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 2529–2591.
- [16] Reddy M. V., Shyamala P., Sharma A. K., Sahu P. N., Subramaniyam K., Harihar S., Sen A., (2025). Synthesis and evaluation of edaravone-1,3,4-oxadiazole derivatives as potential anti-cancer inhibitors. *New Journal of Chemistry*, 49, 11870-11884.
- [17] Gorbunov Y. K., Fershtat L. L., (2024). Recent chemistry and applications of 1,3,4-oxadiazoles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 143, 1-26.
- [18] Bhutani R., Pathak D. P., Kapoor G., Husain A., Iqbal Md. A., (2019). Novel hybrids of benzothiazole-1,3,4-oxadiazole-4thiazolidinone: Synthesis, in silico ADME study, molecular docking and in vivo anti-diabetic assessment. *Bioorg. Chem.*, 83, 6-19.
- [19] Demirbağ B., Yildirim M., Cimentepe M., Necip A., Unver H., Tiftik E. N., (2025). Novel vanillin-derived Schiff Bases: Synthesis, characterization, antibacterial activity, enzyme inhibition, antioxidant activity, anti-inflammatory activity on LPS-induced RAW264.7 macrophage cell line, and In Silico studie. *Journal of Molecular Structure*, 1338, 142320.
- [20] Mushtaq A., Wu P., Naseer M. M., (2024). Recent drug design strategies and identification of key heterocyclic scaffolds for promising anticancer targets. *Pharmacology & Therapeutics*, 254, 108579.
- [21] Alam M. A., (2023). Pyrazole: An Emerging Privileged Scaffold in Drug Discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 21, 2011-2023.
- [22] Ebenezer O., Shapi M., Tuszyński J. A., (2022). A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. *Biomedicine*, 10, 1124.
- [23] Kumar V., Kaur K., Gupta G. K., Sharma, A. K., (2013). Pyrazole-containing natural products: synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735–753.
- [24] Aziz H., Zahoor A.F., Ahmad A.S., (2020). Pyrazole bearing molecules as bioactive scaffolds: a review. *J. Chil. Chem. Soc.*, 65, N°1.
- [25] Vashisht K., Sethi P., Bansal A., Kumari R., Singh M., Umar A., Ibrahim A.A., Baskoutas S., (2025). Synthesis, Characterization, In Vitro Biological Evaluation, and Computational Studies of Pyrazole Derivatives as Promising Anticancer and Antibacterial Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 45, 9, 1741-1758.
- [26] Sarwar T., Mustafa G., Zafar W., Hassan A.U., Sumrra S.H., Asif A., (2025). Pyrazoles a privileged scaffold in drug discovery-synthetic strategies & exploration of pharmacological potential. *Journal of Molecular Structure*, 1348-143523.

- [27] Kumar A., Singh A. K, Singh H., Vijayan V., Kumar D., Naik J., Thareja S., Yadav J. P., Pathak P., Grishina, M., Verma A., Khalilullah H., Jaremko M., Emwas A. H., Kumar P., (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals*, 16 (2), 299.
- [28] Luo B., Zhao Y., Zhang J., Li W., Liu M., Yng M., Wei L., Liu Y., Wen B., Qu L., (2023). Design, Synthesis, and Antifungal Activities of Novel Pyrazole-4-carboxamide Derivatives Containing an Ether Group as Potential Succinate Dehydrogenase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.*, 71, 24, 9255-9265.
- [29] Rehman U. M., He F., Shu X., Guo J., Liu Z., Cao S., Long S., (2025). Antibacterial and antifungal pyrazoles based on different construction strategies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 282, 117081.
- [30] Allcock, H. R., (1972), "Phosphorus–Nitrogen Compounds: Cyclic, Linear, and High Polymeric Systems", Academic Press: New York.
- [31] Allcock H. R., (1972). Recent advances in phosphazene (phosponitrilic) chemistry. *Chemical Reviews*, 72, 315–356.
- [32] Gleria M., De Jaeger, R. (Eds.), (2004), "Phosphazenes: A Worldwide Insight", Nova Science Publishers.
- [33] Elmas G., Okumuş A., Cemaloğlu, R., Kılıç Z., Çelik S.P., Açık L., Tunalı B.Ç., Türk M., Çerçi N.A., Güzel R., Hökelek T., (2017). Phosphorus-nitrogen compounds. part 38. Syntheses, characterizations, cytotoxic, antituberculosis and antimicrobial activities and DNA interactions of spirocyclotetraphosphazenes with bis-ferrocenyl pendant arms. *Journal of Organometallic Chemistry*, 853, 93-106.
- [34] Mutlu Balcı C., Palabıyık D., Beşli S., (2025). Cyclic phosphazene derivatives combined with two different forms of the phenol-pyrazole group: synthesis, spectroscopic and crystallographic characterization and stereochemical properties. *New Journal of Chemistry*, 49, 9583-9599.
- [35] Cemaloğlu R., Asmafiliz N., Tümer Y., Hökelek T., Kılıç Z., Çelik N. N., Açık L., Güzel R., Erdal G. G., (2024). Phosphorus–Nitrogen Compounds: Part 76. Design and Syntheses of Dispiro- and Trispiro(N/N)cyclotriphosphazenes: Conformational and Structural Analyses, Chirality, Electrochemical, Dye-Sensitized Solar Cells, and Bioactivity Studies. *Inorganic Chemistry*, 63, 39, 18389-18407.
- [36] Cemaloğlu R., Uzunalioğlu N., Akbaş H., Asmafiliz N., Kılıç Z., Sabah B. N., Açık L., Hökelek T., (2025). Phosphorus–nitrogen compounds. Part 80. Design and synthesis of hybrid multiheterocyclic cyclotriphosphazene conjugates bearing unsymmetrical pendant arms: spectral and crystallographic characterization, bioactivity and structure–activity relationship (SAR) studies. *New Journal of Chemistry*, 49, 15866-15884.
- [37] Sönmez E. B., Ün Ş. Ş., Mutlu Balcı, C., Arslan N., Atilla D., Şeker M. G., İbişoğlu H., (2024). New cyclotriphosphazenes with butylated oxyanisole motif;

synthesis, characterization and biological properties. *Inorganica Chimica Acta*, 563, 121936.

[38] Yenilmez Çiftçi G., Bayık N., Turhal G., Baslılar İ. N., Demiroglu Zergeroglu A., (2022). The first mono anthraquinone substituted monospiro cyclotriphosphazene derivatives and their effects on non-small cell lung cancer cells. *Inorganica Chimica Acta*, 539, 121002.

[39] Okumuş A., Elmas G., Kılıç Z., Gönder L.Y., Açık L., (2023). Phosphorus-nitrogen compounds. Part 67. The reactions of Mono/bis(4-fluorobenzyl)spiro(N/N)cyclotriphosphazenes with sodium(3-amino-1-propanoxide):investigation of spectral properties, DNA-cleavage and antimicrobial activities. *Phosphorus, Sulfur, And Silicon And The Related Elements*, 198, 3, 272-282.

[40] Sönmez E.B., Şahin Ün Ş., Mutlu Balcı C., Atilla D., Şeker M.G., İbişoğlu H., (2025). Synthesis and characterization of novel spiro-(2,2'-dioxybiphenyl)-cyclotriphosphazene derivatives bearing butylated oxyanisole groups and their antioxidant and antimicrobial activities. *Polyhedron*, 265, 117252.

[41] Yenilmez Çiftçi G., Köksal B., Kitmür İ., Mesci S., Batı Ay E., Yıldırım T., (2024). The first synthesis and characterization of spiro and ansa-cyclotriphosphazenes with 3-Hydroxyflavone and induction of apoptosis in breast cancer (MCF-7). *Journal of Molecular Structure*, 1317, 139047.

[42] Levchik S. V., Weil E. D., (2006). A review of recent progress in phosphorus-based flame retardants. *Journal of Fire Sciences*, 24, 345–364.

[43] Allcock H. R., (2003). Recent developments in phosphazene materials. *Macromolecular Symposia*, 201, 1–10.

[44] Işcan Ö., Cemaloglu R., Asmafiliz N., Kılıç Z., Açık L., Özbeden P., Hökelek T., (2020). Synthesis and spectroscopic properties of (N/O) mono- and dispirocyclotriphosphazene derivatives with benzyl pendant arms: study of biological activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 44, 15-30.

[45] Mutlu Balcı C., Oğuz Tümay S., Beşli S., (2021). ESIPT on/off switching and crystallization-enhanced emission properties of new design phenol-pyrazole modified cyclotriphosphazenes. *Dalton Transaction*, 45,8492.

[46] Nikovskii A., Chistyakov E.M., Tupikov A.S., (2017). Phosphazene-Containing Ligands and Complexes on Their Base. *Russian Journal of General Chemistry*, 88, 3, 474-494.

[47] Dagdag O., Kim H., (2024). Progress in the field of cyclophosphazenes: Preparation, Properties and applications. *Polymers*, 16, 122.

[48] Allcock, H. R, (2013). Generation of structural diversity in polyphosphazenes. *Applied Organometallic Chemistry*, 27, 620-629.

- [49] Faisal M., Saeed A., Hussain S., Dar P., Karik F.A., (2019). Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives. *J. Chem. Sci.*, 131:70.
- [50] Kitmür İ., Mesci S., Batı Ay E., Yıldırım T., Yenilmez Çiftçi G, (2025). The first 6-hydroxyflavone and 7-hydroxyflavone decorated monospiro cyclotriphosphazene compounds: Synthesis, characterization and biological activity studies. *İnorganica Chimica Acta* 587, 122812.
- [51] Casella G., Carlotto S., Lanero F., Mozzon M., Sgarboss P., Bertani R., (2022). Cyclo- and Polyphosphazenes for Biomedical Applications. *Molecules* 27, 8117.
- [52] Allcock H.R., (1981). Controlled synthesis of organic-inorganic polymers that possess a backbone of phosphorus and nitrogen atoms. *Makromol. Chem.*, 3-14.
- [53] Allen C.W., (1994). Linear, cyclic and polymeric phosphazenes. *Coordination Chemistry Reviews*, 130, 137-173.
- [54] Allen C.W., (1991). Regio- and Stereochemical Control in Substitution Reactions of Cyclophosphazenes. *Chem. Rev.*, 91, 119-135.
- [55] Uslu A., Yeşilot S., (2015). Chiral configurations in cyclophosphazene chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 291, 28-67.
- [56] Yeşilot S., Uslu A., (2017). Stereochemical Aspects of Polyphosphazenes. *Polymer Reviews*, 57, 213-247.
- [57] Bowers D.J., Wright B.D., Scionti V., Schultz A., Panzner W.J., Twum E.B., Li L.L., Katzenmeyer B.C., Thome B.S., Rinaldi P.L., Wesdemiotis C., Youngs W.J., Tessie C.A, (2014). *İnorganic Chemistry*, 53, 8874-886.
- [58] Uslu A., Yeşilot S., (2021). Recent advances in the supramolecular assembly of cyclophosphazene derivatives. *Royal Society of Chemistry*, 50, 2324-2341.
- [59] Elias A.J., Twamley B., Shreeve J.M., (2001). Syntheses and Experimental Studies on the Relative Stabilities of Spiro, Ansa, and Bridged Derivatives of Cyclic Tetrameric Fluorophosphazene. *İnorg. Chem.*, 40, 2120-2126.
- [60] Beşli S., Mutlu Balcı C., Palabıyık D., (2020). Diols: Synthesis and Reactions Estelle Ballard (Editor). *Nova Science*, 39-77, ISBN:978-1-53617-226-3.
- [61] Brown D. E., Allen C. W., (1987). (Vinyloxy)chlorocyclotetraphosphazenes. The Use of Two-Dimensional ^{31}P NMR Spectroscopy in Phosphazene Chemistry, *İnorganic Chemistry*, 26, 934-937.
- [62] Dhathathreya K. S., Krishnamurthy S. S., Woods M., (1982). Studies of phosphazenes. Part 15. Chloro (phenoxy) cyclotetraphosphazenes, $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_{8-n}(\text{OPh})_n$. *Dalton Transactions*, 11, 2151-2157.

- [63] Beşli S., İbişoğlu H., Kılıç A., Un İ., Yuksel F., (2010). Spiro, ansa-derivatives of cyclotetraphosphazenes with a tetrafluorobutane-1,4-diol. *Polyhedron*, 29, 3220-3228.
- [64] Alkubaisi H. A., Shaw R. A., (1989). Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 61¹. The Reactions of Octachlorocyclotetra-phosphazetetrane with Ethanediol, 1,3-propanediol and 1,4-butanediol. Synthetic and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Investigations. *Phosphorus Sulfur Silicon and the Related Elements*, 45, 7-14.
- [65] Beşli S., Mutlu Balcı C., Doğan S., Allen C.W., (2018). Regiochemical Control in the Substitution Reactions of Cyclotriphosphazene Derivatives with Secondary Amines. *Inorganic Chemistry*, 57, 12066-12077.
- [66] Corbridge D.E.C., (1974), "The structural chemistry of phosphorus", Elsevier, 333-365, ISBN:0444410732 / 9780444410733.
- [67] Muralidharan K., Venugopalan P., Elias J. A., (2003). Ansa versus spiro substitution of cyclophosphazenes: Is fluorination essential for ansa to spiro transformation of cyclophosphazenes?. *Inorganic Chemistry*, 42, 3176-3182.
- [68] Muralidharan K., Elias J. A., (2003). Preparation of the first examples of ansa-spiro substituted fluorophosphazenes and their structural studies: analysis of C-H...F-P weak interactions in substituted fluorophosphazenes. *Inorganic Chemistry*, 42, 7535-7543.
- [69] Allcock H. R., Diefenbach U., Pucher S. R., (1994). New Mono- and Trispirocyclotriphosphazenes from the Reactions of (NPCl₂)₃ with Aromatic Ortho Dinucleophiles. *Inorganic Chemistry*, 33, 3091-3095.
- [70] Brandt K., Porwollik-Czomperlik I., Siwy M., Kupka T., Shaw A. R., Ture S., Clayton A., Davies B. D., Hursthouse B. M., Sykara D. G., (1999). A Regioselective Route to New Polytopic Receptors by Diaminolysis Of Chlorocyclophosphazetriene-Containing Crown Ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 64, 7299-7304.
- [71] Davies B. D., Clayton T. A., Eaton E. R., Shaw A. R., Egan A., Hursthouse B. M., Sykara D. G., Porwollik-Czomperlik I., Siwy M., Brandt K., (2000). Chiral Configurations of Cyclophosphazenes. *Journal of American Chemical Society*, 122, 12447-12457.
- [72] Beşli S., Palabıyık D., Mutlu Balcı C., Şahin Ün Ş., İbişoğlu H., (2022). Nucleophilic substitution pathways in the reactions of 3-amino-1-propanol with mono substituted cyclotriphosphazene derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 542, 121144.
- [73] Beşli S., Coles J. S., Davies B. D., Eaton J. R., Kılıç A., Shaw A. R., (2006). Competitive formation of spiro and ansa derivatives in the reactions of tetrafluorobutane-1,4-diol with hexachlorocyclotriphosphazene: A comparison with butane-1,4-diol. *Polyhedron*, 25, 963-974.
- [74] Beşli S., Coles J. S., Davarcı D., Davies B. D., Hursthouse B. M., Kılıç A., (2007). Formation of spiro and ansa derivatives in the reaction of 2,2,3,3,4,4-

hexafluoropentane-1,5-diol with cyclotriphosphazene: Comparison with 2,2,3,3-tetrafluorobutane-1,4-diol. *Polyhedron*, 26, 5283-5292.

[75] Bešli S., Coles J. S., Davies B. D., Erkovan O. A., Hursthouse B. M., Kılıç A., (2009). Single-, double- and triple-bridged derivatives of cyclotriphosphazenes with an octafluorohexane-1,6-diol. *Polyhedron*, 28, 3593-3599.

[76] Bešli S., Davies B. D., İbişoğlu H., Ün İ., Yuksel F., Kılıç A., (2013). Ansa isomer selectivity in the reactions of cyclotetraphosphazene with octafluorohexane-1,6-diol. *Polyhedron*, 50, 364-373.

[77] Bešli S., Yüksel F., Davies B.D., Kılıç A., (2012). Conversion of a Cyclotriphosphazene to a Cyclohexaphosphazene by Ring Expansion. *Inorganic Chemistry*, 51, 6434-6436.

[78] Bešli S., Coles J. S., Davarcı D., Davies B. D., Yuksel F., (2011). Effect of chain length on the formation of intramolecular and intermolecular products: Reactions of diols with cyclotriphosphazenes. *Polyhedron*, 30, 329-339.

[79] Davarcı D., Bešli S., Yüksel F., (2014). Reactions of cyclotriphosphazene with 1,6-diaminohexane and 1,8-diaminooctane: Mono-ansa, double- and triple-bridged derivatives. *Polyhedron*, 68, 10-16.

[80] Mutlu Balcı C., Palabıyık D., Bešli S., (2021). Amino alcohol based cyclotriphosphazenes: Effects of chain length and base factor on product diversity. *Inorganica Chimica Acta*, 527, 120577.

[81] Luo W., Liu Y., Qin H., Zhao Z., Wang S., He W., Tang S., Peng J., (2024). Nitrogen-containing heterocyclic drug products approved by the FDA in 2023: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 279, 116838.

[82] Li X., He L., Chen H., Wu W., Jiang H., (2013). Copper-catalyzed aerobic C(sp²)-H functionalization for C-N bond formation: Synthesis of pyrazoles and indazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 78, 3636-3646.

[83] Santos C.M.M., Freitas M., Fernandes E., (2018). A comprehensive review on xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 1460-1479.

[84] Kalaria P.N., Karad S.C., Raval D.K., (2018). A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 917-936.

[85] Kerru N., Bhaskaruni S.V.H.S., Gummidi L., Maddila S.N., Maddila S., Jonnalagadda S.B., (2019). Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives. *Synthetic Communications*, 49, 2437-2459.

- [86] Kerru N., Singh P., Koorbanally N., Raj R., Kumar V., (2017). Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 179–212.
- [87] Eftekhari-Sis B., Zirak M., Akbari A., (2013). Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. *Chemical Reviews*, 113, 2958–3043.
- [88] Kerru N., Maddila S., Jonnalagadda S.B., (2019). Design of carbon–carbon and carbon–heteroatom bond formation reactions under green conditions. *Current Organic Chemistry*, 23, 3156–3192.
- [89] Ju Y., Varma R.S., (2006). Aqueous N-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: Microwave-assisted syntheses of N-Azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives. *J. Org. Chem.* 71, 135–141.
- [90] Zarate D.Z., Aguilar R., Hernandez-Benitez R.I., Labarrios E.M., Delgado F., Tamariz J., (2015). Synthesis of α -ketols by functionalization of captodative alkenes and divergent preparation of heterocycles and natural products. *Tetrahedron*, 71, 6961–6978.
- [91] Leeson P.D., Springthorpe B., (2007). The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nature Publishing Group Drug Discovery*, 6, 881–890.
- [92] Fang W.Y., Ravindar L., Rakesh K.P., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Alharbi N.S., Qin H.L., (2019). Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 173, 117–153.
- [93] Kerru N., Singh-Pillay A., Awolade P., Singh P., (2018). Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 436–488.
- [94] Smith B. R., Eastman C. M., Njardarson J. T., (2014). Beyond C, H, O, and N! analysis of the elemental composition of U.S. FDA approved drug architectures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 9764–9773.
- [95] Kerru N., Gummidi L., Maddila S., Kumar Gangu K., Jonnalagadda S.B., (2020). *Molecules*, 25, 1909; doi:10.3390/molecules25081909.
- [96] Chaudhari K., Surana S., Jain P., Patel H.M., (2016). Mycobacterium tuberculosis (MTB) GyrB inhibitors: An attractive approach for developing novel drugs against TB. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 160–185.
- [97] Sameem B., Saeedi M., Mahdavi M., Shafiee A., (2017). A review on tacrine-based scaffolds as multi-target drugs (MTDLs) for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 332–345.

- [98] Akhtar J., Khan A.A., Ali Z., Haider R., Yar M.S., (2017). Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 143–189.
- [99] Ma X., Lv X., Zhang J., (2018). Exploiting polypharmacology for improving therapeutic outcome of kinase inhibitors (KIs): An update of recent medicinal chemistry efforts. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 449–463.
- [100] Kaur R., Dahiya L., Kumar M., (2017). Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors: A new valid approach for management of type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 473–505.
- [101] Patel R.V., Keum Y.S., Park S.W., (2015). Sketching the historical development of pyrimidones as the inhibitors of the HIV integrase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 649–663.
- [102] Martins P., Jesus J., Santos S., Raposo L.R., Roma-Rodrigues C., Baptista P.V., Fernandes A.R., (2015). Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*, 20, 16852–16891; doi:10.3390/molecules200916852.
- [103] Bozorov K., Zhao J., Aisa H.A., (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27, 3511–3531.
- [104] Zhang L., Ge Y., Wang Q. M., Zhou C. H., (2019). Identification of novel imidazole flavonoids as potent and selective inhibitors of protein tyrosine phosphatase. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102900.
- [105] Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Elshaier Y. A. M. M., Ali W. A. M., Kamel G. H., (2018). Non-acidic 1,3,4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorganic Chemistry*, 77, 568-578.
- [106] Laamari Y., Fawzi M., Hachim M. E., Bimoussa A., Oubella A., Ketatni E. M., Saadi M., Ammari L. E., Ait Itto M. Y., Morjani H., Khouili M., Auhmani A., (2024). Synthesis, characterization and cytotoxic activity of pyrazole derivatives based on thymol. *Journal of Molecular Structure*, 1297, 136864.
- [107] Kumari G., Dhillon S., Rani P., Chahal M., Kumar Aneja D., Kinger M., (2024). Development in the Synthesis of Bioactive Thiazole-Based Heterocyclic Hybrids Utilizing Phenacyl Bromide. *ACS Omega*, 9, 18709-18746.
- [108] Mukherjee R., (2000). Coordination chemistry with pyrazole-based chelating ligands: molecular structural aspects. *Coordination Chemistry Reviews*, 203, 151–218.
- [109] Kajiyama K., Iwanami J., Fukushima Y., Takahashi Y., Yuge H., (2017). Syntheses and characterisation of novel N/O trispirocyclic cyclotriphosphazenes as ligands for endotopic metal-binding complexes. *Inorganic Chemistry*, 82, 52-56.

- [110] Baumann M., Baxendale I. R., Ley S. V., Nikbin N., (2011). An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 442–495.
- [111] Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y. N., Al-Aizari F. A., Ansar M., (2018). Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: A Review. *Molecules*, 23, 13; doi:10.3390/molecules23010134.
- [112] Silva V. L. M., Elguero J., Silva A. M. S., (2018). Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 394–429.
- [113] Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman M., (2017). Review: Biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, 41, 16–41.
- [114] Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Mostofa Y.A., Zaher D.M., Omar H.A., (2019). Thiohydantoin derivatives incorporating a pyrazole core: Design, synthesis and biological evaluation as dual inhibitors of topoisomerase-I and cyclooxygenase-2 with anti-cancer and anti-inflammatory activities. *Bioorganic Chemistry*, 91, 103132.
- [115] Nagaraju B., Kovvuri J., Kumar C.G., Routhu S.R., Shareef M.A., Kadagathur M., Adiyala P.R., Alavala S., Nagesh N., Kamal A., (2019). Synthesis and biological evaluation of pyrazole linked benzothiazole- β -naphthol derivatives as topoisomerase I inhibitors with DNA binding ability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27, 708–720.
- [116] Takate S.J., Shinde A.D., Karale B.K., Akolkar H., Nawale L., Sarkar D., Mhaske P.C., (2019). Thiazolyl-pyrazole derivatives as potential antimycobacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29, 1199–1202.
- [117] Zhao B., Liang Q., Ren H., Zhang X., Wu Y., Zhang K., Ma L.Y., Zheng Y.C., Liu H.M., (2020). Discovery of pyrazole derivatives as cellular active inhibitors of histone lysine specific demethylase 5B (KDM5B/JARID1B). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 192, 112161.
- [118] İbişoğlu H., Şahin Ün Ş., Zorlu Y., Atilla D., Tollu G., Kılınç E., Özdemir S., (2026). Sesamol-functionalized cyclophosphazenes: Synthesis, structural characterization, and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1357, 145199.
- [119] Kuzey N.G., Özgür M., Cemaloğlu R., Asmafiliz N., Kılıç Z., Açık L., Aydın B., Hökelek T., (2020). Mono- and dispirocyclotriphosphazenes containing 4-bromobenzyl pendant arm(s): Synthesis, spectroscopy, crystallography and biological activity Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1220, 128658.
- [120] Asmafiliz N., Berberoğlu İ., Özgür M., Kılıç Z., Kayalak H., Açık L., Türk M., Hökelek T., (2019). Phosphorus-Nitrogen Compounds: Part 46. The Reactions of $N_3P_3Cl_6$ with bidentate and monodentate ligands: The syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of

(N/N)spirocyclotriposphazenes with 4-chlorobenzyl pendant. *Arm. Inorganica Chimica Acta*, 495, 118949.

[121] Gascon E., Maisanaba S., Otal I., Valero E., Repetto G., Jones P.G., Jimenez J., (2020). (Amino)cyclophosphazenes as Multisite Ligands for the Synthesis of Antitumoral and Antibacterial Silver(I) Complexes. *Inorganic Chemistry*, 59, 2464-2483.

[122] Koran K., Ozkaya A., Ozen F., Cil E., Arslan M., (2013). Synthesis, characterization, and biological evaluation of new oxime-phosphazenes. *Res. Chem. Intermed.*, 39, 1109-1124.

[123] Kitmür İ., Şenkuytu E., Mesci S., Yıldırım T., Çiftçi G. Y., (2026). Design and synthesis of cyclotriposphazene derivatives bearing hydroxyflavone groups:Antioxidant properties and cytotoxic effects in breast cancer cells. *Journal of Molecular Structure*, 1350, 143993.

[124] Gallicano K. D., Paddock N. L., (1982). 1-Pyrazolyl phosphazenes and their complexes with palladium(II) chloride and platinum(II) chloride. *Can. J. Chem.*, 60, 521.

[125] Chandrasekaran A., Krishnamurthy S.S., Nethaji M., (1993). Palladium (II) Chloride Complexes of Bis(pyrazolyl)cyclotriposphazenes. *Inorg. Chem.*, 32, 6102-6106.

[126] Chandrasekaran A., Krishnamurthy S. S., Nethaji M., (1994). Studies of Phosphazenes. Part 34. Group 6 metal carbonyl complexes of bis (pyrazolyl) cyclotriposphazenes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1, 63-68.

[127] Thomas K. R. J., Chandrasekhar V., Vivekanandan K., Andavan G. T. S., Nagendran S., Kingsley S., Tiekink E. R. T., (1999). Tridentate N₃ capping coordination behaviour of potentially multi-site coordinating cyclotriposphazenes: synthesis and spectroscopic studies of 2,2-spiro(1,3-propanediamino)-4,4,6,6-tetrakis(3,5-dimethylpyrazolyl)cyclotriposphazene, 2,2-diamino-4,4,6,6-tetrakis(3,5-dimethylpyrazolyl)-cyclotriposphazene and their mononuclear complexes; X-ray structure of ATPCTP·CoCl₂. *Inorganica Chimica Acta*, 286, 127-133.

[128] Chandrasekhar V., Athimoolam A.,Srivatsan S.G., Sundaram P.S.,Verma S., Steiner A., Zacchini S., Butcher R., (2001). Pyrazolylcyclotriposphazene Containing Pendant Polymers: Synthesis, Characterization, and Phosphate Ester Hydrolysis Using a Cu(II)-Metalated Cross-Linked Polymeric Catalyst. *Inorg. Chem.*, 41, 5162-5173.

[129] Carriedo G.A., Fernandez Catuxo L., Alonso F.J.G., Gomez Elipe P., Genzelez P.A., (1996). Preparation of a New Type of Phosphazene High Polymers Containing 2,2'-Dioxybiphenyl Groups. *Macromolecules*, 29, 5320-5325.

[130] Secrieru A., O'Neill P.M., Cristiano M.L.S., (2020). Revisiting the Structure and Chemistry of 3(5)-Substituted Pyrazoles. *Molecules*, 25,42.

- [131] Kusakiewicz-Dawid A., Porada M., Dziuk B., Siodłak D., (2019). Annular Tautomerism of 3(5)-Disubstituted-1H-pyrazoles with Ester and Amide Groups. *Molecules*, 24, 2632.
- [132] Wieczorkiewicz P.A., Krygowski T.M., Szatylowicz H., (2024). Substituent effects and electron delocalization in five-membered N-heterocycles. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2024, 26, 19398–19410.
- [133] Byczyński L., Dutkiewicz M., Januszewski R., (2017). Thermal behaviour and flame retardancy of polyurethane high-solid coatings modified with hexakis(2,3-epoxypropyl)cyclotriphosphazene. *Progress in Organic Coatings*, 108, 51-58.
- [134] Wang B., Shen C., Li Y., Zhang T., Huang H., Ren J., Hu Z., Xu J., Xu B., (2019). Oridonin overcomes the gemcitabine resistant PANC-1/Gem cells by regulating GST pi and LRP/1 ERK/JNK signalling. *OncoTargets and Therapy*, 12, 5751-5765.
- [135] Kornmann M., Butzer U., Blatter J., Beger H. G., Link K. H., (2000). Pre-clinical evaluation of the activity of gemcitabine as a basis for regional chemotherapy of pancreatic and colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 26, 6, 583-587.
- [136] Yıldız Gül E., Tiryaki B., Köse B., Öztürk N., Okutan E., Dedeoğlu B., Tanrıverdi E., Eçik E., (2025). Design, synthesis and in vitro evaluations of new cyclotriphosphazenes as safe drug candidates. *RSC Medicinal Chemistry*, 16, 2061-2077.
- [137] Zhang Y., Wu C., Zhang N., Fan R., Ye Y., Xu J., (2023). Recent Advances in the Development of Pyrazole Derivatives as Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 12724.
- [138] Küçükbağrıçık Y., Dastouri M., Elmusa M., Elmusa F., Yılmaz H., Kasımoğulları R., (2024). Evaluation of the Potential Anticancer Activity of Pyrazole-Acridine Derivative Synthesis on SKBR-3 Human Breast Cancer Cell Line. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(1), 76-85.
- [139] Temirak A., Soliman A.A.F., Shalaby M.B., Eshak M.G., Khalil W.K.B., Shafiq Z., Boshta N.M., (2025). Targeting apoptotic pathways in cancer: design, synthesis, and molecular docking studies of 1,3,5 trisubstituted-1H-pyrazole derivatives with Bcl-2 inhibition and DNA damage potential. *RSC Advances*, 15, 19204.
- [140] Matiadis D., Sagnou M., (2020). Pyrazoline Hybrids as Promising Anticancer Agents: An Up-to-Date Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 5507.

ÖZGEÇMİŞ

Esma MUTLU Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünü 2008 yılında başarı ile tamamladı. 2009 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen ve Mühendislik Fakültesi Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Aynı yıl Emniyet Genel Müdürlüğü sınavını kazanarak atandığından dolayı eğitimini yarıda bırakmak zorunda kaldı. Atandıktan sonra sırasıyla İstanbul, Muş ve Kocaeli’nde görev yaptı. Halen Kocaeli İl Emniyet Müdürlüğünde aktif olarak görev yapmaktadır. 2023 yılında tekrardan Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.



TEZ METNİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

[1] Mutlu Balcı C., Dalbayrak B., Mutlu E., Palabıyık D., Arısan E. D., (2026). Pyrazole-Cyclotriphosphazene Hybrids: Synthesis, Structural Insights, and Cytotoxic Effects Against Pancreatic Cancer Cells. *ACS Omega*, Minor Revizyon.

[2] Mutlu E., Palabıyık D., Mutlu Balcı C., Beşli S., (2024), “Chloro Phenol Pyrazole Appended Cyclotriphosphazene Compounds: Synthesis and Characterization”, 26st JCF Frühjahrssymposium, Germany, 13-16 March 2024.

[3] Mutlu E., Palabıyık D., Dalbayrak B., Arısan E.D., Beşli S., Mutlu Balcı C., (2024), “Kloro Pirazol Grubu İçeren Siklotrifosfazen Bileşiminin in Vitro Pankreas Kanseri Hücreleri Üzerindeki Potansiyel Etkileri”, GTÜ 8. Lisansüstü Sempozyumu, Gebze, Kocaeli, 30-31 Mayıs 2024.



EKLER

Ek-A: Tez Kapsamında Tek Kristal X-Işını kırınımı Tekniği ile Yapısı Aydınlatılan Bileşiklere Ait Kistalografik Veriler

Tablo A.1: 3a, 4a-I ve 5a-I bileşiklerine ait kristalografik veriler.

Bileşik	3a	4a-I	5a-I
Ampirik formül	C ₉ H ₅ Cl ₅ N ₅ OP ₃	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₄ N ₇ O ₂ P ₃	C ₂₇ H ₁₅ Cl ₃ N ₉ O ₃ P ₃
Formül ağırlığı	469.357	591.04	712.74
Sıcaklık /K	296.15	296.15	296.15
Kristal sistemi	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Uzay grubu	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	C2/c
a / Å	14.021(2)	7.8649(11)	24.787(8)
b / Å	15.609(3)	37.715(5)	13.745(4)
c / Å	7.9812(13)	15.924(2)	19.475(6)
α / °	90	90	90
β / °	95.963(3)	102.960(2)	102.502(4)
γ / °	90	90	90
Hücre hacmi/Å ³	1737.2(5)	4603.3(11)	6478(3)
Z	4	8	8
Hücre yoğunluğu (g/cm ³)	1.795	1.706	1.462
Absorpsiyon katsayısı (mm ⁻¹)	1.119	0.757	0.476
F (000)	932.4	2368.0	2880.0
Kristal boyutu (mm ³)	0.231 × 0.136 × 0.116	0.196 × 0.145 × 0.092	0.183 × 0.091 × 0.064
Alınan yansıma sayısı	25895	52622	26610
Bağımsız yansımalar	3968 [R _{int} = 0.0433, R _{sigma} = 0.0263]	10535 [R _{int} = 0.0532, R _{sigma} = 0.0581]	5702 [R _{int} = 0.0981, R _{sigma} = 0.0976]
Patametre sayısı	208	613	406
Son R indeksleri [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0420, wR ₂ = 0.1361	R ₁ = 0.0601, wR ₂ = 0.1128	R ₁ = 0.0592, wR ₂ = 0.1276
Son R indeksleri [tüm data]	R ₁ = 0.0536, wR ₂ = 0.1499	R ₁ = 0.1076, wR ₂ = 0.1265	R ₁ = 0.1323, wR ₂ = 0.1440
Δpmax / min (eÅ ⁻³)	0.75/-0.66	0.42/-0.42	0.22/-0.38

Tablo A.2: 7a ve 8a bileşiklerine ait kristalografik veriler.

Bileşik	7a	8a
Ampirik formül	C ₄₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₇ O ₆ P ₃	C ₃₃ H ₂₁ ClN ₅ O ₅ P ₃
Formül ağırlığı	890.52	695.91
Sıcaklık /K	296.15	296.15
Kristal sistemi	monoclinic	triclinic
Uzay grubu	P2 ₁ /n	P-1
a / Å	13.267(7)	7.958(5)
b / Å	15.819(8)	14.247(9)
c / Å	18.337(9)	15.399(10)
α / °	90	111.094(8)
β / °	90.580(9)	96.742(9)
γ / °	90	101.891(9)
Hücre hacmi/Å ³	3848(3)	1558.4(17)
Z	4	2
Hücre yoğunluğu (g/cm ³)	1.537	1.483
Absorpsiyon katsayısı (mm ⁻¹)	0.355	0.329
F (000)	1824.0	712.0
Kristal boyutu (mm ³)	0.144 × 0.095 × 0.079	0.245 × 0.056 × 0.04
Alınan yansıma sayısı	34895	19452
Bağımsız yansımalar	6699 [R _{int} = 0.1684, R _{sigma} = 0.1473]	5491 [R _{int} = 0.2171, R _{sigma} = 0.2754]
Patametre sayısı	544	425
Son R indeksleri [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.1591, wR ₂ = 0.3996	R ₁ = 0.0756, wR ₂ = 0.1549
Son R indeksleri [tüm data]	R ₁ = 0.2271, wR ₂ = 0.4261	R ₁ = 0.2498, wR ₂ = 0.1993
Δpmax / min (eÅ ⁻³)	1.00/-0.91	0.38/-0.29

Tablo A.3: Bileşik 3a, 4a-I ve 5a-I 'e ait bazı bağ ve konformasyonel parametreler.

	3a	4a-I	5a-I
P1-N1	1.572(2)	1.564(3)	1.568(3)
P1-N3	1.577(2)	1.577(3)	1.571(3)
P2-N1	1.569(2)	1.562(3)	1.571(3)
P2-N2	1.572(2)	1.570(3)	1.576(3)
P3-N2	1.571(2)	1.575(3)	1.581(3)
P3-N3	1.569(2)	1.571(3)	1.572(3)
N1-P1-N3	117.59(11)	117.73(17)	117.80(17)
N1-P2-N2	119.22(12)	117.51(17)	116.69(17)
N2-P3-N3	118.59(12)	118.18(18)	118.04(17)
P1-N1-P2	121.00(13)	122.6(2)	123.2(2)
P2-N2-P3	120.10(15)	121.5(2)	122.29(19)
P1-N3-P3	122.03(14)	120.87(19)	121.5(2)
P1-O1	1.5708(19)	1.572(3)	1.581(3)
P1-N4	1.675(2)		1.683(4)
P1-N5		1.683(3)	
P2-O2		1.568(3)	1.584(3)
P2-N7		1.674(3)	
P2-N6			1.692(3)
P3-O3			1.581(3)
P3-N8			1.671(4)
O1-P1-N4	98.82(10)		98.28(17)
O1-P1-N5		99.12(15)	
O2-P2-N6		99.84(15)	98.96(16)
O3-P3-N8			99.15(17)
Puckering amplitude, Q for	0.1285(19)	0.142(3)	Planar
Max. Deviation for P₃N₃ ring	-0.0863(10) (P2)	0.085(3) (N3)	0.047(4) (N3)

Tablo A. 4: Bileşik 7a ve 8a 'ya ait bazı bağ ve konformasyonel parametreler.

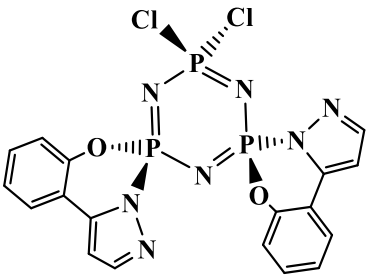
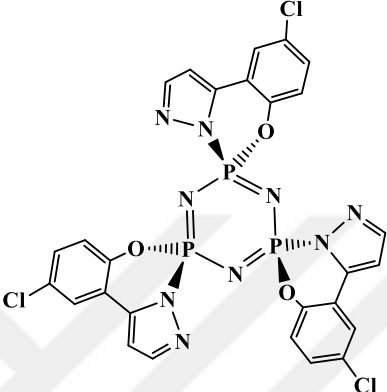
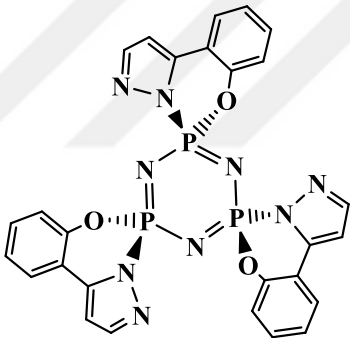
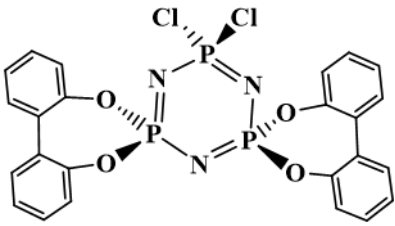
	7a	8a
P1-N1	1.562(9)	1.567(5)
P2-N2	1.525(9)	1.560(5)
P3-N3	1.542(9)	1.573(5)
N1-P2	1.574(9)	1.585(5)
N2-P3	1.610(8)	1.591(5)
N3-P1	1.611(9)	1.558(5)
P1-N4	1.682(10)	1.676(5)
P1-N6	1.683(9)	
P1-O1		1.587(5)
P2-O2		1.587(5)
P2-O3	1.587(8)	1.587(4)
P2-O4	1.582(7)	
P3-O5	1.580(8)	1.578(4)
P3-O4		1.575(4)
P3-O6	1.578(7)	
N1-P2-N2	118.7(5)	118.1(3)
N2-P3-N3	117.9(5)	117.8(3)
N3-P1-N1	119.4(5)	118.9(3)
P1-N1-P2	119.9(5)	121.4(3)
P2-N2-P3	122.5(5)	121.0(3)
P3-N3-P1	119.7(5)	120.5(3)
N3-P1-N1	119.4(5)	118.9(3)
N4-P1-N6	100.0(5)	
O4-P2-O3	103.2(4)	
O5-P3-O6	102.4(4)	
O1-P1-N4		98.1(3)
O2-P2-O3		102.7(2)
O4-P3-O5		103.1(2)
Puckering amplitude, Q for P₃N₃	0.147(7)	0.155(4)
Max. Deviation for P₃N₃ ring	0.094(9) (N1)	0.102(3) (P3)

Ek-B: Tez Kapsamında Sentezlenen ve Yapısı Aydınlatılan Bileşikler

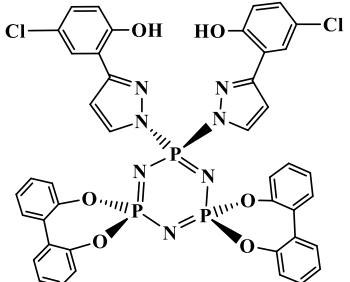
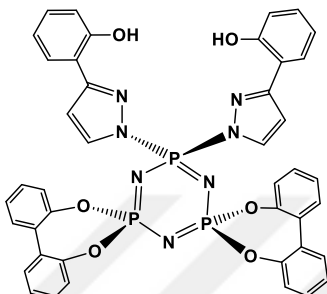
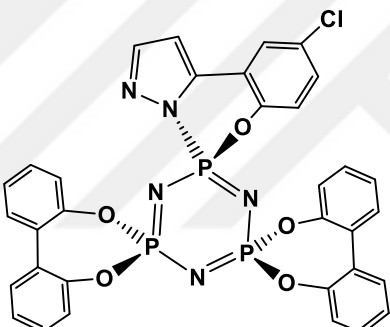
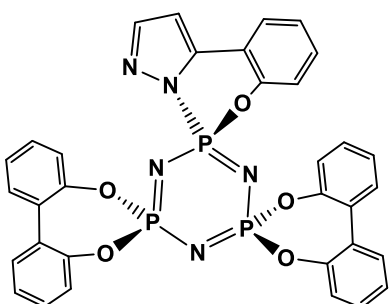
Tablo B.1: Sentezi gerçekleştirilerek yapısı aydınlatılan bileşikler.

Bileşik Kodu	Bileşiğin Yapısı	Fiziksel Özellikleri
3a		Renksiz Tek Kristal, E. N. 140 °C,
3b [34]		Renksiz Tek Kristal, E. N. 214 °C,
4a-I		Renksiz Tek Kristal, E. N. 150 °C

Tablo B.1: Devam.

4b-I [34, 109]		Renksiz Tek Kristal, E. N. 234 °C
5a-I		Renksiz Tek Kristal, E. N. 180 °C
5b-I [109]		Renksiz Tek Kristal, E. N. 248 °C
6 [129]		Beyaz katı, E. N. 309 °C

Tablo B.1: Devam.

7a		Renksiz Tek Kristal, E. N. 272 °C
7b [45]		Renksiz Tek Kristal, E. N. 303 °C,
8a		Renksiz Tek Kristal, E. N. 289 °C,
8b [45]		Renksiz Tek Kristal, E. N. 343 °C,