



**SİKLOTRİFOSFAZEN TEMELLİ YENİ  
MOLEKÜLER SİSTEMLER  
(NEW MOLECULAR SYSTEMS BASED ON  
CYCLOTRIPHOSPHAZENE**

**Buse KÖSE**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Ana Bilim Dalı**

**Danışman: prof. Dr.Esra TANRIVERDİ EÇİK**

**Erzurum 2024**

**Her Hakkı Saklıdır**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANA BİLİM DALI

**SİKLOTRİFOSFAZEN TEMELLİ YENİ MOLEKÜLER SİSTEMLER  
(NEW MOLECULAR SYSTEMS BASED ON CYCLOTRIPHOSPHAZENE)**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Buse KÖSE

Danışman: Prof. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK

Erzurum  
Ağustos, 2024

**T.C.**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

**TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI**

**SİKLOTRİFOSFAZEN TEMELLİ YENİ MOLEKÜLER SİSTEMLER**

Prof.Dr.Esra TANRIVERDİ EÇİK danışmanlığında, Buse KÖSE tarafından hazırlanan bu çalışma, 15/08/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Anorganik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof.Dr.Elif OKUTAN <i>Gebze Teknik Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Danışman:	Prof.Dr.Esra TANRIVERDİ EÇİK <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç.Dr.Elif ŞENKUYTU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim  
Kurulunun .../.../.... Tarih  
ve .....sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

**Prof.Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN**

**Enstitü Müdürü**

**Aslı ıslak imzalıdır**

Bu çalışma TUBİTAK 1001 projesi kapsamında desteklenmiştir.  
Proje No:121Z228



**T.C.**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

**ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU**

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof.Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK danışmanlığında sunulan “Siklotrifosfazen Temelli Yeni Moleküler Sistemler” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	2	30
Kuramsal Temeller	4	30
Materyal ve Metot	5	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	13	20
Sonuçlar	7	20
Tezin Geneli	5	25

**Not:** Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

<b>Tez Yazarı (Öğrenci)</b>	<b>Tez Danışmanı</b>
<b>Buse KÖSE</b>	<b>Prof.Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK</b>
<b>19.8.2024</b>	<b>19.8.2024</b>
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

\* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun ....../....../.... tarih ve..... sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun ....../....../.... tarih ve.....sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK 121Z228 nolu 1001 projesi kapsamında desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.

Başta bilimsel çalışmalarım süresince yardım ve desteğini benden hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans çalışma hayatım boyunca laboratuvara girdiğim günden beri beni hiç yalnız bırakmayan sevgi ve şefkatini hep hissettiren gerek bir öğretmen gerekse bir abla gibi yanımda olan maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Elif YILDIZ GÜL'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez bitirime jürisi hocalarım Prof. Dr. Elif OKUTAN'a ve Doç. Dr. Elif ŞENKUYTU'ya bilimsel katkılardan dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışma hayatım boyunca iyi günde kötü günde benim hep yanımda olan beni hep destekleyen arkadaşlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

NMR spektrumlarının alınmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Dr. Barış ANIL'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden hiç esirgemeyen sabırla hep bana destek olan başta babam Sayın Hüseyin KÖSE ve annem Nuray KÖSE olmak üzere, ayrıca çalışma sırasında dertlerime ortak olan arkadaş gibi sürekli beni dinleyen ve yardımcı olan ablalarım Yeşim KÖSE AKSOY ve Aleyna KÖSE BIÇAKCI'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu tez çalışmasını 121Z228 nolu 1001 projesi kapsamında destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

**ÖZET**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**SİKLOTRİFOSFAZEN TEMELLİ YENİ MOLEKÜLER SİSTEMLER**  
**BUSE KÖSE**  
**Danışman:Prof.Dr.Esra TANRIVERDİ EÇİK**

**Amaç:** Doğal moleküllerden ya da ilaç aktif bileşiklerin benzerlerinden yola çıkarak sentetik ilaç adayı bileşikler geliştirmek mümkündür. Bu çalışmada, birçok farmasötik özelliği bilinen siklotrifosfazen çekirdeğinden yola çıkarak biyolojik etkilerini araştırmak üzere siklotrifosfazen temelli yeni moleküler sistemlerin hazırlanması ve kimyasal yapı analizlerinin gerçekleştirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Fosfor ve azot atomlarının sıralı bir şekilde bağlanmasıyla oluşan siklotrifosfazen çekirdeği, üzerinde aktif fosfor-klor noktaları taşımaktadır. Bu noktalara uygun grupların eklenmesiyle yeni formları hazırlanabilir. Tez çalışmasında, kimyasal olarak kararlı ve taşıyıcı/yönlendirici bir yapıya sahip olmasının yanında, antikanser aktivitesi de bilinen siklotrifosfazen halkası ana iskelet olarak seçildi. Ana çekirdek trietilenglikol zincirleri ile fonksiyonlandırılarak hidrofilik karaktere sahip başlangıç bileşiği hazırlandı. Gerek farmasötik özellikleri gerekse hücre yolaklarını hedefleme potansiyellerinden dolayı morfolin, tiyomorfolin ve triazol türevleri ana iskelete substitüe edilecek yan birimler olarak belirlendi. Hedef moleküler nükleofilik yer değiştirme ve klik reaksiyonları kullanılarak sentezlendi.

**Bulgular:** Hekzaklorosiklotrifosfazen'in trietilen glikol monometil eter ile reaksiyonundan başlangıç bileşiği (1) hazırlandı. 1 Bileşiğinin, morfolin ve tiyomorfolin ve 4-morfolin 4-fenol ile reaksiyonlarından sırasıyla 2, 3 ve 4 nolu bileşikler elde edildi. 1 Bileşiğinin 2-azido etanol (5) ile reaksiyonundan 6 bileşiği sentezlendi. 6 Bileşiğinin propargil fonksiyonel grup bulunduran morfolin ve tiyomorfolin türevleri (7 ve 8) ile klik reaksiyonlarından triazol halkası taşıyıcılı siklotrifosfazen türevleri (9 ve 10) elde edildi. Sentezlenen ve saflaştırılan bileşiklerin moleküler yapıları kütle, <sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR analizleri ile karakterize edildi.

**Sonuç:** Kimyasal olarak kararlı morfolin, tiyomorfolin ve triazol grubu taşıyıcılı yeni siklotrifosfazen türevleri sentezlendi, saflaştırıldı ve kimyasal yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi. Tez kapsamında hazırlanan bileşikler güvenli ilaç adayı bileşik sınıfı olarak sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Siklotrifosfazen, Morfolin, Tiyomorfolin, Yapı Analizi

**Ağustos 2024, 47 sayfa**

**ABSTRACT  
MASTER THESIS**

**NEW MOLECULAR SYSTEMS BASED ON CYCLOTRIPHOSPHAZENE**

**BUSE KÖSE**

**Supervisor: Prof. Dr. Esra TANRIVERDİ EÇİK**

**Purpose:** It is possible to develop synthetic drug candidate compounds based on natural molecules or similar ones of drug active compounds. In this study, it was aimed to prepare new cyclotriphosphazene-based molecular systems and perform chemical structure analyzes to investigate the biological effects of the cyclotriphosphazene core, which is known to have many pharmaceutical properties.

**Method:** Cyclotriphosphazene, formed by sequential bonding of phosphorus and nitrogen atoms, carries active phosphorus-chlorine points on its core. New forms can be prepared by adding appropriate groups to these points. In the thesis study, the cyclotriphosphazene ring, which is known to have anticancer activity as well as having a chemically stable and carrier/guiding structure, was chosen as the main skeleton. The starting compound with hydrophilic character was prepared by functionalizing the main core with triethyleneglycol chains. Morpholine, thiomorpholine and triazole derivatives were determined as subunits to be substituted into the main skeleton due to both their pharmaceutical properties and their potential to target pathways. The target molecular was synthesized using nucleophilic substitution and click reactions.

**Results:** The starting compound (**1**) was prepared from the reaction of hexachlorocyclotriphosphazene with triethylene glycol monomethyl ether. Compounds **2**, **3** and **4** were obtained from the reactions of Compound **1** with morpholine and thiomorpholine and 4-morpholine with 4-phenol, respectively. Compound **6** was synthesized from the reaction of compound **1** with 2-azido ethanol (**5**). Cyclotriphosphazene derivatives (**9** and **10**) with triazole ring carriers were obtained from the click reactions of compound **6** with morpholine and thiomorpholine derivatives (**7** and **8**) containing propargyl functional group. The molecular structures of the synthesized and purified compounds were characterized by mass,  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR analyses.

**Result:** New cyclotriphosphazene derivatives with chemically stable morpholine, thiomorpholine and triazole group carriers were synthesized, purified and their chemical structures were characterized by appropriate spectroscopic methods. The compounds prepared within the scope of the thesis were presented as a safe drug candidate compound class.

**Keywords:** Cyclotriphosphazene, Morpholine, Thiomorpholine, Structure Analysis

**August 2024, 47 pages**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL BİLGİLER.....	2
Fosfazenler.....	2
Siklotrifosfazenler ve Genel Özellikleri .....	4
Siklotrifosfazenlerin Reaksiyonları .....	6
Siklotrifosfazenlerin Biyolojik Uygulamaları .....	9
Morfolin Halkası ve Genel Özellikler .....	11
Triazol Halkası ve Genel Özellikler .....	12
MATERYAL ve METOT .....	13
Tez Kapsamında Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	13
Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar.....	14
Genel İşlemler.....	15
Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması .....	15
Siklotrifosfazen Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	15
ARAŞTIRMA BULGULARI.....	16
Morfolin ve Tiyomorfolin Türevi Siklotrifosfazenlerin Sentezi ve Yapı Analizleri.....	17
1 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi .....	17
2 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	20
3 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	23
4 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	26

Triazol-Morfolin/Tiyomorfolin Türevi Siklotrifosfazenlerin Sentezi ve Yapı Analizleri.....	29
5 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	29
6 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi .....	31
7 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	33
8 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	35
9 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	37
10 Bileşğinin Sentezi ve Yapı Analizi.....	40
SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	43
KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fosfazen iskeletinin genel sentez prosedürü .....	2
Şekil 2. Genel fosfazen iskeletleri (I) düz zincirli, (II) polimerik, (II) halkalı siklotrifosfazen ve (IV) Halkalı siklotetrafosfazen.....	2
Şekil 3. Polimerik fosfazenlerin sentez yolu .....	3
Şekil 4. Trimerin bağ uzunlukları .....	4
Şekil 5. Hekzaklorosiklotrifosfazenin olası rezonans yapıları .....	5
Şekil 6. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile aminlerin $S_N^1$ tipi reaksiyon mekanizması.....	6
Şekil 7. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile aminlerin $S_N^1$ tipi reaksiyon mekanizması.....	7
Şekil 8. Siklofosfazenlerde <i>i</i> ) geminal süstitüsyon <i>ii</i> ) geminal olmayan süstitüsyon.....	7
Şekil 9. Siklotrifosfazen üzerindeki klor atomlarının mono fonksiyonlu alkoller ile yerdeğiştirmesi sonucu oluşan ürünlerin muhtemel yapıları .....	8
Şekil 10. Antimikrobiyal özellik gösteren siklotrifosfazenlerin genel şeması .....	9
Şekil 11. Antikanser özellik gösteren siklotrifosfazen türevi.....	10
Şekil 12. Floresan karakterli siklotrifosfazenlerin genel görünümü.....	10
Şekil 13. Fotodinamik terapide kullanılmak üzere geliştirilen siklotrifosfazen türevleri.....	10
Şekil 14. Morfolin bileşiğinin sentezi.....	11
Şekil 15. Morfolin ve tiyomorfolinin yapısı.....	11
Şekil 16. Triazol halkasının yapısı .....	12
Şekil 17. Morfolin ve tiyomorfolin süstitüe siklotrifosfazen türevlerinin sentez yöntemi .....	16
Şekil 18. Hekzaklorosiklotrifosfazen'nin trietilenglikol monometil eter ile reaksiyonu.....	17
Şekil 19. 1 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	18
Şekil 20. 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş $^{31}P$ NMR spektrumu .....	18
Şekil 21. 1 Bileşiğinin $^1H$ NMR spektrumu.....	19
Şekil 22. 1 Bileşiğinin $^{13}C$ NMR spektrumu.....	19
Şekil 23. 1 Bileşiği ile morfolinin Reaksiyonu.....	20
Şekil 24. 2 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	21
Şekil 25. 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş $^{31}P$ NMR spektrumu .....	21
Şekil 26. 2 Bileşiğinin $^1H$ NMR spektrumu.....	22
Şekil 27. 2 Bileşiğinin $^{13}C$ NMR spektrumu.....	22
Şekil 28. 1 Bileşiği ile 4- morfolin-4-fenolün Reaksiyonu.....	23
Şekil 29. 3 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	24
Şekil 30. 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş $^{31}P$ NMR spektrumu .....	24

Şekil 31. 3 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	25
Şekil 32. 3 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	25
Şekil 33. 1 Bileşiği ile tiyomorfolinin reaksiyonu.....	26
Şekil 34. 4 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	27
Şekil 35. 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup> P NMR spektrumu .....	27
Şekil 36. 4 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	28
Şekil 37. 4 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	28
Şekil 38. 2-Bromoetanol ile sodyum azotürün Reaksiyonu .....	29
Şekil 39. 5 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	30
Şekil 40. 5 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	30
Şekil 41. 1 Bileşiği ile 5 bileşiğinin reaksiyonu .....	31
Şekil 42. 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup> P NMR spektrumu .....	32
Şekil 43. 6 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	32
Şekil 44. 6 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	33
Şekil 45. Morfolin ile propargil bromürün reaksiyonu.....	33
Şekil 46. 7 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	34
Şekil 47. 7 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	34
Şekil 48. Tiyomorfolin ile propargil bromürün Reaksiyonu .....	35
Şekil 49. 8 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	36
Şekil 50. 8 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	36
Şekil 51. 6 Bileşiği ile 7 bileşiğinin reaksiyonu .....	37
Şekil 52. 9 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	38
Şekil 53. 9 Bileşiğinin <sup>31</sup> P NMR spektrumu .....	38
Şekil 54. 9 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	39
Şekil 55. 9 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	39
Şekil 56. 6 Bileşiği ile 8 bileşiğinin reaksiyonu .....	40
Şekil 57. 10 Bileşiğinin kütle spektrumu.....	41
Şekil 58. 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup> P NMR spektrumu .....	41
Şekil 59. 10 Bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	42
Şekil 60. 10 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	42

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MALDI-TOF	Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma
TLC	İnce tabaka kromatografisi
$\text{CDCl}_3$	Döterokloroform
NMR	Nükleer manyetik rezonans
MALDI	Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma
DCM	Diklorometan
$\text{NH}_4\text{Cl}$	Amonyum klorür
$\text{PCl}_5$	Fosfor penta klorür
NaH	Sodyum hidrür
$\text{Et}_3\text{N}$	Trietilamin
$\text{NaN}_3$	Sodyum azitür
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Potasyum karbonat
$\text{CH}_3\text{CN}$	Asetonitril
CuI	Bakır iyodür
$^\circ\text{C}$	santigrat
g	gram
mL	mililitre
mmol	milimol
mg	miligram
$\mu\text{L}$	mikrolitre
$\mu\text{mol}$	mikromol

## GİRİŞ

Günümüzde in siliko (bilgisayar yardımıyla hesaplamalı modellemeler kullanılarak) yaklaşımla hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaç adayı yeni moleküllerin keşfi mümkün olsa da kimyasal sentez yeni ilaç keşfinin halen merkezinde yer almaktadır. Mevcut doğal ya da sentetik bileşiklerin benzerlerinden yola çıkarak yeni biyolojik aktif moleküller tasarlanması ve sentezlenmesi, yeni ilaç stratejilerinin geliştirilmesinde oldukça önemli bir adımdır.

Siklotrifosfazenler, fosfor ve azot atomlarının sıralı bir şekilde bağlanmasıyla oluşan altı üyeli anorganik halka sistemleridir (Chaplin *et al.* 2005). Yapısındaki üç fosfor atomuna bağlı klor atomlarının farklı fonksiyonel gruplarla yer değiştirmesi sonucu yeni formları hazırlanabilir. Siklotrifosfazen halkasının taşıdığı fonksiyonel grubun sayısına, türüne ve özelliğine bağlı olarak da işlevsel malzemelere dönüşür (Caminade *et al.* 2016; Kağıt *et al.* 2014; Sarıkaya *et al.* 2018; Çiftçi *et al.* 2017; Caminade ve Majarol, 2019). Siklotrifosfazen ailesine ait en çok dikkat çeken araştırma alanlarından biri de onların biyolojik uygulamalarıdır (Wang *et al.* 2018; Gül *et al.* 2023).

Bu çalışmada, biyolojik etkilerini araştırmak üzere siklotrifosfazen temelli yeni moleküler sistemlerin hazırlanması ve kimyasal yapı analizlerinin gerçekleştirilmesi amaçlandı. Bu kapsamda siklotrifosfazen halkası biyoyumlu olması ve üzerinde taşıdığı grupların özelliklerini koruyabilmesinden dolayı ana iskelet olarak kullanıldı (Wang *et al.* 2018). Azot, oksijen ve kükürt atomu ihtiva eden heterosiklik motiflerin (morfolin, triazol, tiyofen) farklı kanser türlerine karşı yüksek sitotoksik etkileri, gen hedeflemede kullanılmaları ve son yıllarda sirkadiyen ritim üzerine olumlu etkilerinin belirlenmesi sebebiyle; siklotrifosfazen çekirdeğine substitüe edilecek biyo-aktif grup olarak morfolin, tiyomorfolin ve triazol halkaları seçildi (Rahman *et al.* 2020; Malik *et al.* 2020; Battula *et al.* 2017). Morfolin ve tiyomorfolin halkaları siklotrifosfazen üzerine nükleofilik substitüsyon reaksiyonları ile bağlanırken, triazol halkaları klik reaksiyonu sonucu oluşturuldu. Sentezlenen ve saflaştırılan bileşiklerin moleküler yapıları spektroskopik yöntemlerle (kütle,  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR) karakterize edildi. Hazırlanan bileşiklerin sistematik hücre çalışmaları ortak araştırma grubumuz tarafından değerlendirildi. Tez kapsamında hazırlanan bileşikler güvenli ilaç adayı bileşikler olarak sunuldu.

## KURAMSAL TEMELLER

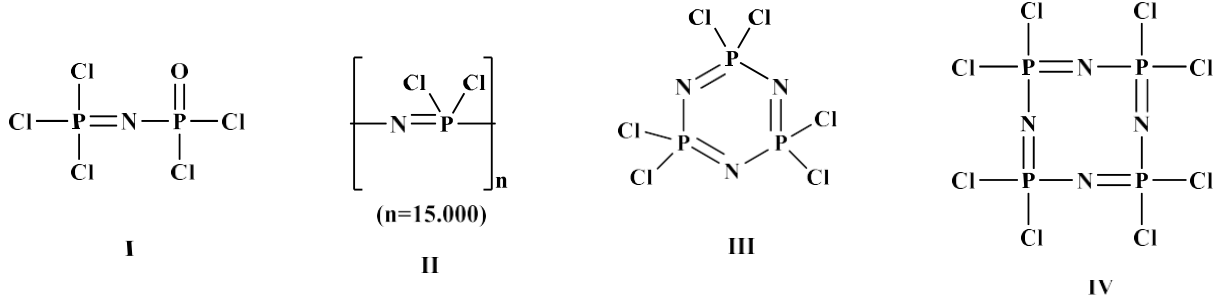
### Fosfazenler

Fosfazenler,  $(-N=PX_2-)_n$  ( $X=$  halojen,  $n=3,4,5\dots$ ) genel iskelet yapısına sahip, fosfor ve azot atomlarının tekli ve çiftli bağlarla sıralı bir şekilde dizilmesiyle oluşan anorganik bileşik sınıfıdır (Chaplin *el al.* 2005). Fosfazenlerin türevleri halkalı, düz zincir ya da polimerik yapıda olabilirler (Allcock, 1972). Halkalı yapıda olan fosfazenler siklo ön eki alırken, polimerik formlarda polimerleşme düzeyine göre tri, tetra, penta ön ekleri alırlar. Fosfazen kimyasının keşfi 1800'lü yılların başlarına dayanır ve sentezlenen ilk fosfazen bileşiği heksaklorosiklotrifosfazendir ( $N_3P_3Cl_6$ ), (Liebig, 1834). Fosforpentaklorürün, amonyumklorür ile reaksiyonundan hazırlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Fosfazen iskeletinin genel sentez prosedürü

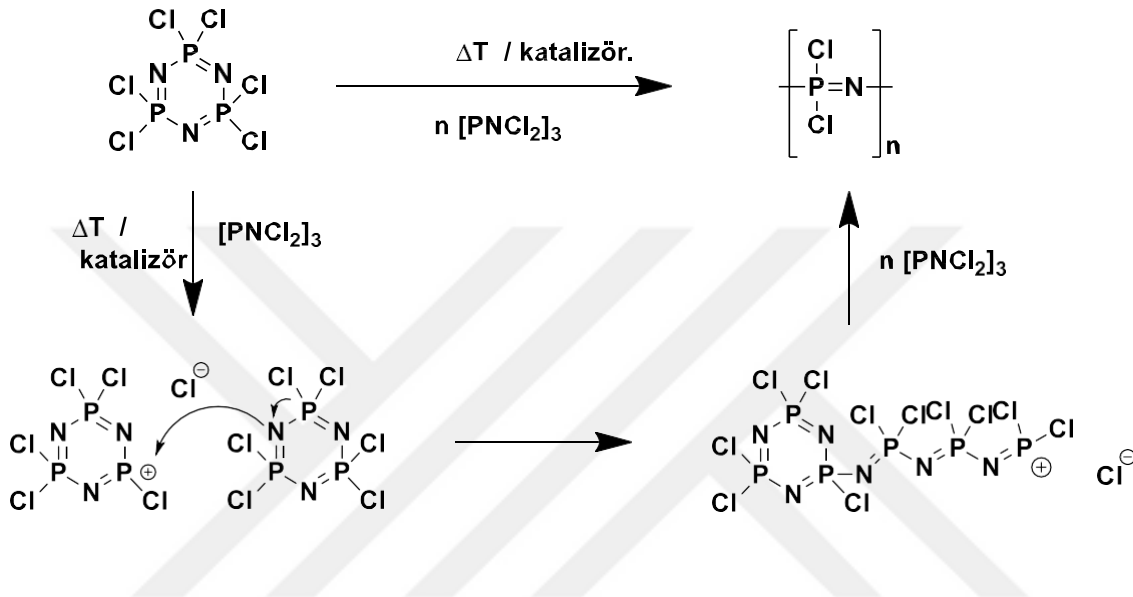
Fosfazen iskeletinin temel yapı taşı olan  $-P=N-$  birimlerinin sayısına ve bağlanma yönüne bağlı olarak halkalı, düz zincir ya da polimerik formda fosfazenler elde edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Genel fosfazen iskeletleri (I) düz zincirli, (II) polimerik, (III) halkalı siklotrifosfazenden ve (IV) Halkalı siklotetrafosfazenden

Düz zincirli fosfazenler kısa zincirli ve doğrusal yapıdadırlar. Fosfiniminler veya fosfoanilinler olarak da adlandırılan düz zincirli fosfazenlerin sentezi ve saflaştırılması zordur. Ayrıca hava ortamında kimyasal yapılarının kararsız olması nedeniyle çalışılması oldukça zordur (Allen 1994). Polimerik fosfazenler çok sayıda  $-P=N-$  biriminin tekrarlanmasıyla oluşur ve her fosfor atomuna organik ya da inorganik sübstitüent bağlanabilir (Allcock, 2003; Rothmund ve Teasdale, 2016; Dagdag ve Kim, 2024). Polifosfazenler, fosforpentaklorür ile

amonyumklorürün kondenzasyon reaksiyonundan ya da havasız ortamda ve 250-300 °C'de gerçekleşen fosfazen halka açılma reaksiyonlarından hazırlanır (Şekil 3). Kondenzasyon prosedürü uygulandığında siklofosfazen türevlerinin baskın ürün olarak oluşmasından dolayı polimerizasyon verimi oldukça düşük olduğu için genellikle halka açılma yöntemi tercih edilir (Rothemund ve Teasdale, 2016). Polimerik fosfazenlerin moleküler ağırlıkları oldukça yüksek olup, 15.000 ya da daha fazla tekrar eden -P=N- biriminden oluşurlar.

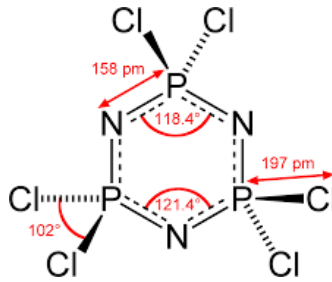


Şekil 3. Polimerik fosfazenlerin sentez yolu

Halkalı fosfazenler, -P=N- biriminin üç veya daha fazla tekrar edilmesiyle oluşan, kısmen delokalizasyona sahip, kimyasal olarak kararlı heterosiklik yapılardır (Allen, 1994). Halkalı fosfazenlerin yapısında bulunan fosfor-azot bağları (yaklaşık 1.58 Å) halkalı olmayan formların fosfor-azot tek bağlarına (yaklaşık 1.77 Å) göre daha kısadır (Chandrasekhar *et al.* 2007). Halkalı fosfazenlerin en yaygın çalışılan türevleri altı üyeli heksaklorosiklotrifosfazen (trimer) ve sekiz üyeli oktaklorosiklotetrafosfazen (tetramer) bileşikleridir. -P=N- biriminin beş, altı ya da yedi kere tekrar etmesiyle oluşan kapalı halkalı yapılar mevcut olsa da molekülün büyük, esnek ve daha kararsız olmasından dolayı daha az bilinmektedir. Halkalı fosfazenlerde her bir fosfor atomuna iki tane halojen atomu bağlıdır. Bu noktalar halkalı fosfazenlerin türevlendirilmesine imkân sağlar (Allen, 1991). Halka üzerinde bir ya da daha fazla aynı ya da farklı özelliklere sahip grupları taşıyabilmesine olanak sunar (Wang *et al.* 2018). Halkalı fosfazenlerin kararlılıkları halkanın büyüklüğüne bağlı olarak farklılık gösterse de genel olarak farklı reaksiyon şartlarına, havaya, ısıya ve ışığa karşı dayanıklıdır (Allen, 1991).

## Siklotrifosfazenler ve Genel Özellikleri

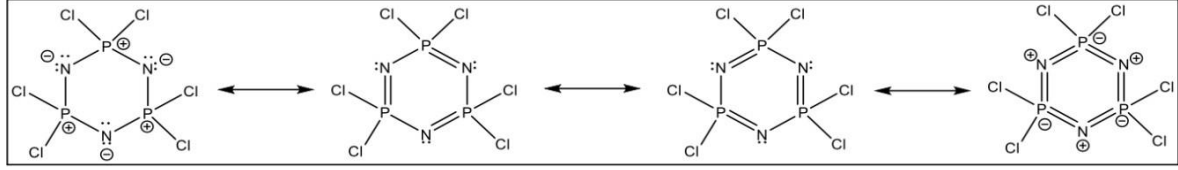
Üç fosfor ve üç azot atomunun sıralı bir şekilde bağlanmasıyla oluşan ve altı adet aktif fosfor-klor bağı içeren fosfazen türevi heksaklorosiklotrifosfazen (trimer,  $P_3N_3Cl_6$ ) olarak adlandırılmaktadır. Beyaz kristal yapıda olan heksaklorosiklotrifosfazen, oda sıcaklığında kararlı, atmosfer oksijenine karşı dirençli, organik çözücülerde iyi çözünen ve nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı istekli bir moleküldür (Şekil 4). Petrol eteri veya *n*-hekzan gibi çözücülerde kristallenmeye yatkındır ve kristal yapısı rombiktir. Molekülün erime noktası  $114.6^{\circ}C$ , kaynama noktası  $256^{\circ}C$  ve yoğunluğu  $1.98 \text{ g/cm}^3$  tür. Sübstitüe siklotrifosfazen bileşikler yan grupların bağlanma şekline göre hem yapısal farklılık gösterir hem de farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sergiler (Caminade ve Majarol, 2019). Siklotrifosfazen türevlerinin yapı aydınlatma çalışmaları IR, NMR ve kütle gibi çeşitli spektroskopik tekniklerle yapılabilmektedir (Kagıt *et al.* 2014; Çiftçi *et al.* 2017). IR spektrumunda heksaklorosiklotrifosfazen halkasındaki P=N gerilme titreşim frekansı  $\nu_{P=N} = 1200 \text{ cm}^{-1}$  olup, bu değer fosfor atomuna bağlanan grubun elektronegatifliğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Siklotrifosfazen türevlerinin yapı analizlerinde  $^{31}P$  NMR tekniği sıklıkla kullanılmaktadır ve halka üzerindeki fosfor atomları yaklaşık  $19.3 \text{ ppm}$ 'de tek pik olarak rezonansa gelmektedir. Klor atomları ile yer değiştiren substitüentlerin kimyasal yapılarına bağlı olarak da kimyasal kayma değerleri, pik sayıları ve eşleşme sabitleri farklılık gösterir.



Şekil 4. Trimerin bağ uzunlukları

Hekzaklorosiklotrifosfazen halkasındaki fosfor atomları dört koordinasyonlu ve beş değerlikli, azot atomu ise iki koordinasyonlu ve üç değerliklidir. Siklotrifosfazen halkasında bulunan dört koordinasyonlu fosfor atomlarına farklı gruplar bağlandığında optikçe aktif olurlar ve bileşik kiral özellik taşır (Uslu ve Yeşilot, 2015). Hekzaklorosiklotrifosfazen halkasında bulunan P=N bağ uzunlukları ( $1.581 \text{ Å}$ ) birbirine eşit olup N-P-N ve P-N-P bağ açıları ise sırasıyla  $118.40^{\circ}$  ve  $121.40^{\circ}$  dır. Halkanın dışında kalan (Cl-P-Cl) atomların bağ açısı  $101.40^{\circ}$ 'tır. Sübstitüe

grupların halka etrafında simetrik ya da simetrik olmayan konumlanmasına bağlı olarak, bağ uzunlukları, bağ açıları, halka konformasyonu önemli derecede etkilenir (Allen, 1991). Siklotrifosfazen çekirdeğinin düz zincirli fosfazen moleküllerine kıyasla daha kararlı olmasının sebebi halka içi elektron delokalizasyonudur (Dewar *et al.* 1960). Siklotrifosfazen çekirdeği için dört farklı rezonans yapı yazılabilmektedir (Şekil 5).

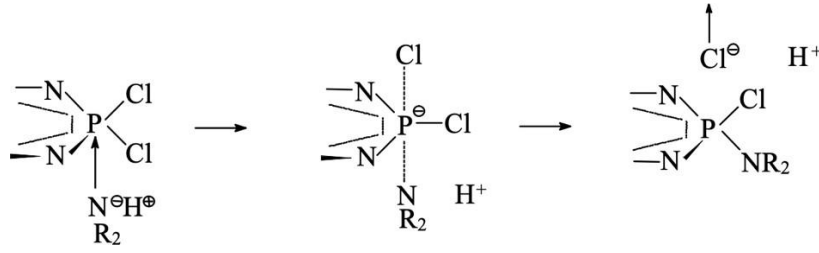


**Şekil 5.** Hekzaklorosiklotrifosfazenin olası rezonans yapıları

Siklotrifosfazen halkasının elektronik yapısını aydınlatmak için bugüne kadar 4s veya 4p modeli, zwitter-iyonik modeli,  $d\pi-p\pi$  modeli, ada modeli ve en son negatif hiperkonjugasyon yapı modelleri önerilmiştir (Dewar *et al.* 1960; Chaplin *et al.* 2005). Literatürde rapor edilen tüm yapı modellerinde fosfor atomları  $sp^3$ , azot atomları ise  $sp^2$  hibritleşmesi yapmaktadır.  $d\pi-p\pi$  modeline göre, fosfor atomlarının hibrit orbitallerinde bulunan dört elektron ve azot atomlarının hibrit orbitallerinde bulunan iki elektron  $\sigma$  bağı için kullanılır. Fosfor atomlarının kullanılmayan bir elektronu 3d orbitalinde, azot atomuna ait iki elektron  $sp^2$  hibrit orbitalinde ve bir elektron  $p_z$  orbitalinde bulunur. Azot atomunun  $p_z$  orbitalinde bulunan elektron ile fosfor atomunun 3d orbitalinde bulunan elektron  $\pi$ -bağını oluşturur.  $d\pi-p\pi$  Modeline göre, halka kapanma aşamasında son azot atomunun p orbitalinin (+) lobu ile baştaki fosfor atomunun d orbitalinin (-) lobu negatif örtüşme yaptığı için halkadaki elektron delokalizasyonu kısıtlanır.  $d\pi-p\pi$  Modeline göre siklotrifosfazen halkasının aromatik olmadığı uzun yıllar kabul görse de, 2005 yılında yapılan bir çalışmada siklotrifosfazen halkasının ilk kez aromatik karakterinden bahsedildi. Teorik ölçümlere dayalı bu çalışmada, fosfor atomuna ait d orbitallerinin P-N bağı oluşumuna katkısının düşünüldüğünden az olduğu, P-N bağı oluşumuna negatif hiperkonjugasyonun önemli derecede katkı sağladığı ve halkada kısmi delokalizasyonun olduğu belirtildi (Chaplin *et al.* 2005).

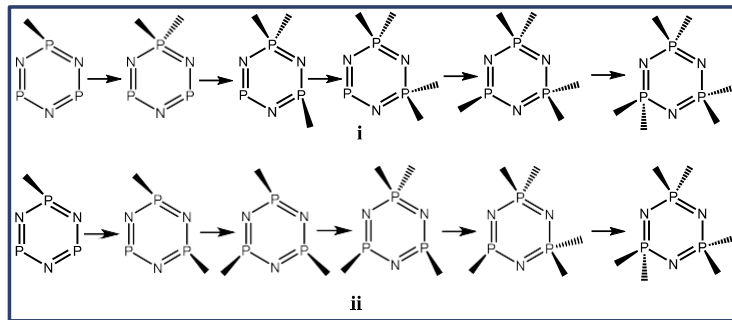


Reaksiyon  $S_N^2$  üzerinden ilerliyorsa önce nükleofil fosfor atomuna saldırır ve üçgen çiftpiramit ara ürün oluşur ve akabinde klor atomu fosfordan ayrılır (Şekil 7).



**Şekil 7.** Hekzaklorosiklotrifosfazen ile aminlerin  $S_N^1$  tipi reaksiyon mekanizması

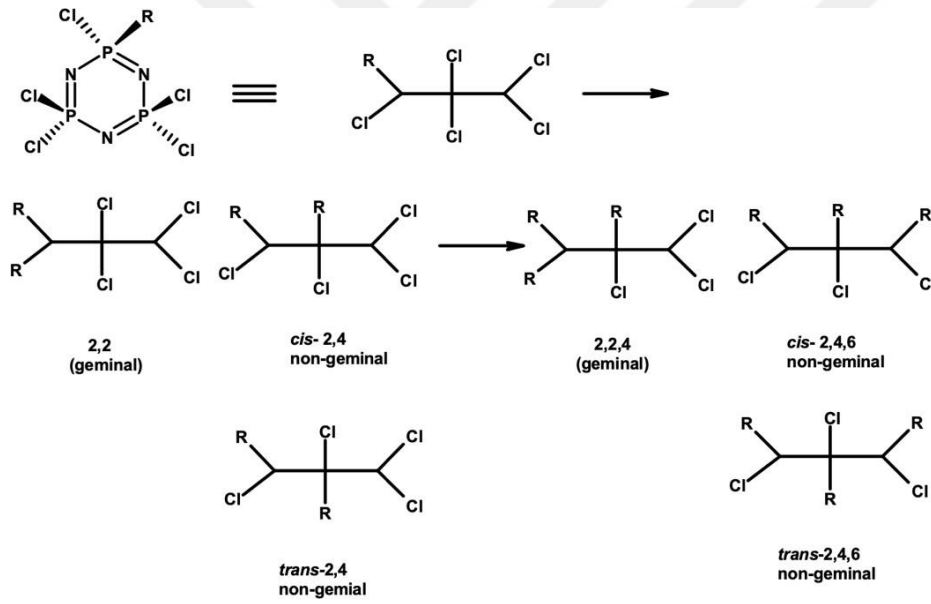
Ürün çeşitliliğine sebep olan önemli nokta, kaç klor atomunun nükleofilik yer değiştirmeye maruz kaldığıdır. Bağlanan nükleofillerin sayısı ve aynı olup olmaması da farklı yapılarla ve izomer karışımlarına neden olur (Uslu ve Yeşilot, 2015). Siklotrifosfazen halkasına bir grup bağlandığında izomerlik görünmezken, iki grubun geminal olmayan bağlanma tercih etmesinde *cis*- ve *trans*- izomerlerlik görünür. Siklotrifosfazen halkasının hacimli aminlerle ya da kuvvetli elektron salıcı aminlerle reaksiyonlarında geminal olmayan ürün oluşumu baskınken, daha küçük ya da zayıf amin grupları ile reaksiyonlarında geminal ürün oluşumu baskındır (Şekil 8), (Allen 1991). Yine aminlerle olan reaksiyonlarda, geminal olmayan di ya da tetra süstitüe ürün oluşumu gerçekleştiğinde *cis*- ve *trans*- izomerlerlikler oluşur. İzomer türü çözücü ve kullanılan baza bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ancak tam bir sistematığın olduğunu söylemek mümkün değildir.



**Şekil 8.** Siklotrifosfazenlerde *i*) geminal süstitüsyon *ii*) geminal olmayan süstitüsyon

Siklotrifosfazen halkasındaki klor atomları tıpkı amin gruplarında olduğu gibi mono fonksiyonlu alkoksi grupları ile de nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları verirler ancak reaksiyon mekanizmaları amino reaksiyonlarına göre çok daha karmaşıktır (Carter *et al.* 2009). Reaksiyonlar genellikle yarışmalı  $S_N^1$  ve  $S_N^2$  mekanizmaları üzerinden ilerler. Ancak halka üzerinde hazır bulunan gruplardan kaynaklı  $S_N^i$  yani konfigürasyonda alıkonma, halka açılması

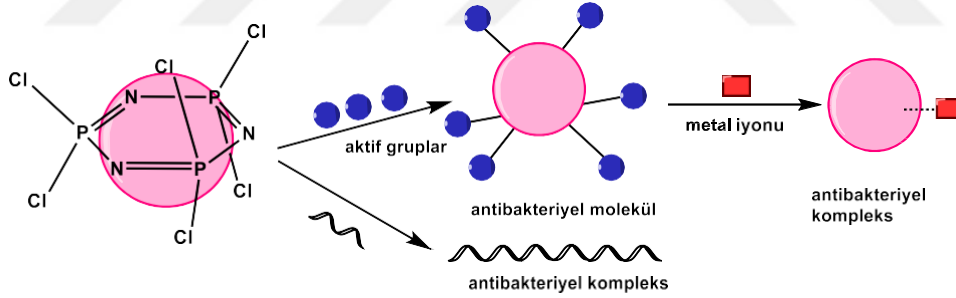
ve yeniden düzenlenme mekanizmaları da olası mekanizmalardır (Beşli *et al.* 2007; Beşli *et al.* 2012). Siklotrifosfazen halkasının alkoksi grupları ile yer değiştirme reaksiyonlarında sıcaklık, baz ve çözücünün polaritesi hem ürün verimini hem de izomer oluşumunu önemli derecede etkilemektedir (Kumara-Swamy ve Krishnamurthy, 1986; Eçik *et al.* 2012). İki ya da daha fazla alkoksi grup ile yer değiştirme reaksiyonlarında baskın ürün non-geminal ürünlerdir. Oluşan non-geminal ürünün *cis*-/*trans*- izomer oluşma oranı reaksiyon ortamına bağlı olarak değişiklik gösterse de düşük sıcaklıklar genellikle *cis*- ürün oluşumunu destekler (Şekil 9). Siklotrifosfazen halkası üzerinde hacimli bir grubun (-NPPH<sub>3</sub>) varlığı, alkoksi grubunun S<sub>N</sub><sup>2</sup> atağının gecikmesine neden olur ve geminal olmayan ürün oluşumu desteklenir. Elektron salıcı sübstitüentin fosfor-klor bağında iyonizasyona sebep olması, S<sub>N</sub><sup>1</sup> mekanizmasını destekler ve izomer oluşum oranı bu iki mekanizma arasındaki yarışa bağlı olarak değişkenlik gösterir (Allen, 1991).



**Şekil 9.** Siklotrifosfazen üzerindeki klor atomlarının mono fonksiyonlu alkoller ile yerdeğiştirmesi sonucu oluşan ürünlerin muhtemel yapıları

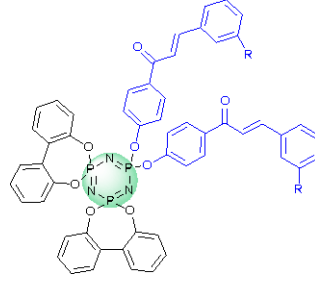
## Siklotrifosfazenlerin Biyolojik Uygulamaları

1834 yılında keşfedilen siklotrifosfazen halkası fosfor kimyasının önemli bir üyesi ve günümüze kadar çok sayıda siklotrifosfazen türevi sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış, reaksiyon mekanizmaları ve ürün çeşitliliği çalışılmıştır (Allen, 1991; Chandrasekhar *et al.* 2007; Beşli *et al.* 2011; Eçik *et al.* 2012; Uslu ve Yeşilot, 2015, Rao *et al.* 2010). Bu çalışmalara paralel olarak birçok siklotrifosfazen temelli malzeme geliştirilmiş ve farklı uygulama alanları gösterilmiştir (Caminade *et al.* 2016; Kağıt *et al.* 2014; Sarıkaya *et al.* 2018; Çiftçi *et al.* 2017; Caminade ve Majorol, 2019; Wang *et al.* 2024). Siklotrifosfazen iskeletinin en çok ilgi gören uygulama alanlarından biri de farmasötik ve biyomedikal uygulamalarıdır (Wang *et al.* 2018). Bu kapsamda küçük molekül yapıları siklotrifosfazenler, siklotrifosfazen bazlı dendrimerler ve nanotaşıyıcı olarak siklotrifosfazenler yapıları dizayn edilip hazırlanmıştır. En çok odaklanılan farmasötik uygulamaları antibakteriyel, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerinin belirlenmesidir (Asmafiliz *et al.* 2009; Pektaş *et al.* 2018; Yıldırım *et al.* 2012; Siwy *et al.* 2006; Şenkuytu *et al.* 2020; Çiftçi *et al.* 2017; Yıldız-Gül *et al.* 2023). Naftalimid, benzimidazol gibi biyolojik aktif gruplarla süstitüe siklotrifosfazen türevlerinin antibakteriyel özellikleri başarıyla gösterilmiştir (Şekil 10) (Şenkuytu *et al.* 2020; İbisoğlu *et al.* 2020; Su *et al.* 2020).



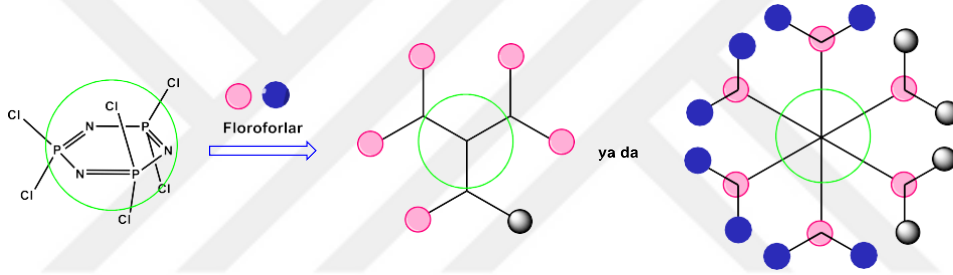
**Şekil 10.** Antimikrobiyal özellik gösteren siklotrifosfazenlerin genel şeması

Siklotrifosfazenlerin en önemli biyolojik uygulamalarından biri anti kanser özelliklerinin incelenmesidir (Wang *et al.* 2018). Siklotrifosfazen halkası, biyolojik olarak aktif grupları bir araya getiren iyi bir platformdur (Şekil 11). Yapılan çalışmalarda özellikle amino grubu taşıyan siklotrifosfazen bileşiklerinin hem tek başına hem de ferrosenin, antrokinon, kalkon gibi gruplarla kombine formlarının ve metal komplekslerinin kanser hücreleri üzerine iyileştirici etki gösterdikleri ve bazı türevler için DNA'ya bağlanabildikleri bildirildi (Yıldırım *et al.* 2012; Asmafiliz *et al.* 2009; Çiftçi *et al.* 2020; Song *et al.* 2003).



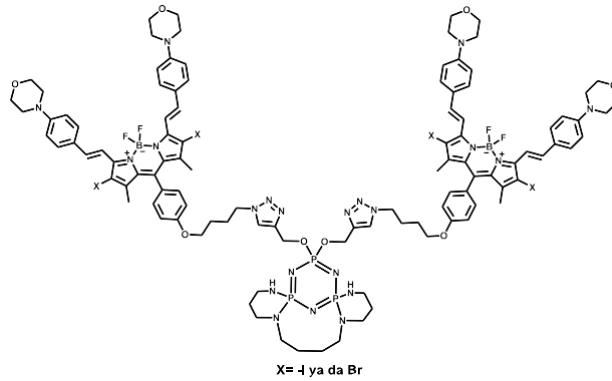
**Şekil 11.** Antikanser özellik gösteren siklotrifosfazen türevi

BODIPY, perilen, ftalosiyanın gibi floresan gruplarla dekore edilmiş ve floresan karaktere sahip siklotrifosfazen türevlerinin hücre görüntüleme ajanı olarak kullanılabilirliği de biyomedikal uygulama alanları arasında yer almaktadır (Şekil 12), (Liu *et al.* 2021). Siklotrifosfazen temelli dendrimerik yapıların ilaç dağıtım sistemi olarak da kullanılabilirlikleri bildirilmiştir (Wang *et al.* 2018).



**Şekil 12.** Floresan karakterli siklotrifosfazenlerin genel görünümü

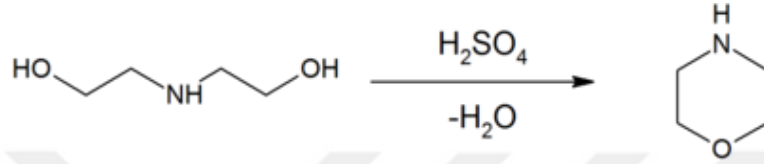
Kanser tedavisi için alternatif bir teknik olan fotodinamik terapide fotoduyarlaştırıcı yani ışık aktif ilaç kullanılır. Son yıllarda Gül ve Eçik tarafından yapılan çalışmalarda boya taşıyıcılı siklotrifosfazen temelli fotoduyarlaştırıcılar geliştirildi (Şekil 13). Siklotrifosfazen temelli bu moleküller *in vitro* ortamda fotodinamik terapide başarıyla uygulandı (Gül *et al.* 2023; Gül *et al.* 2024).



**Şekil 13.** Fotodinamik terapide kullanılmak üzere geliştirilen siklotrifosfazen türevleri

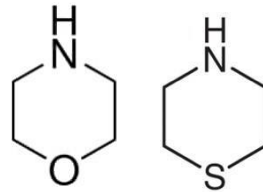
## Morfolin Halkası ve Genel Özellikleri

Morfolin, yapısında oksijen ve azot atomu içeren heterosiklik bir halka olup, medikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilen biyo-aktif bir moleküldür (Can *et al.* 2017; Kourounakis *et al.* 2019; Tzara *et al.* 2020; Kumari ve Singh, 2020). Bu heterosiklik yapı hem amin hem de eter fonksiyonel grupları içerir. Morfolin halkası bazik özellik gösterir. Yoğunluğu sudan düşüktür ve suda çözünür. Morfolin, endüstriyel olarak dietanolaminin sülfirik asit ile dehidrasyonu ile üretilir (Şekil 14).



Şekil 14. Morfolin bileşiğinin sentezi

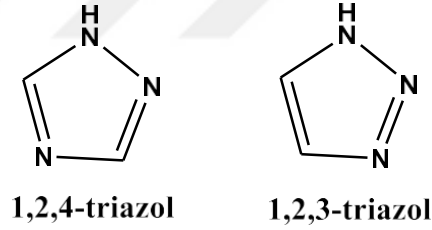
Bağlandığı moleküllerin farmakokinetik profiline katkı sağladığı bilinen morfolin, yapısındaki oksijenden dolayı hidrojen bağları oluşturabilmekte ve nispeten elektronca eksik halka yapısıyla da hidrofobik etkileşimlere girmektedir (Rekka *et al.* 2010). Morfolin türevlerinin antibiyotik ve antimikrobiyal profillerinin yanı sıra antikanser, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi birçok farmakolojik etkileri de bilinmektedir (Tzara *et al.* 2020). Ayrıca bazı morfolin türevi siklotrifosfazen bileşiklerinin DNA'ya bağlanabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Asmafiliz *et al.* 2016). Morfoline benzer heterosiklik yapısıyla bilinen tiyomorfolin gruplarının da antikanser özelliklerinden, anti-mikrobiyal özelliklerine kadar oldukça geniş uygulama alanları mevcuttur (Şekil 15), (Battula *et al.* 2016; Battula *et al.* 2017; Diao *et al.* 2017).



Şekil 15. Morfolin ve tiyomorfolinin yapısı

## Triazol Halkası ve Genel Özellikleri

Azot içeren hetero halka sistemleri, etkili tıbbi bileşiklerin tasarımı ve sentezi için oldukça önemlidir. Bu bileşikler arasında triazol halkası da oldukça dikkat çekmektedir. Triazol halkası üç azot ve iki karbon atomundan oluşan beş üyeli bir yapıdır. Halka içindeki azot atomlarının konumuna bağlı olarak 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere iki izomerik söz konusudur (Şekil 16). Yapısal özellikleri nedeniyle hem 1,2,3- hem de 1,2,4-triazol halkası etrafına çok çeşitli ikame ediciler (elektrofiller ve nükleofiller) yerleştirebilmekte ve yeni moleküllerin inşası mümkün olabilmektedir. 1,2,4-Triazol halkasının elektron açısından zengin yapısı, çeşitli biyolojik hedeflere ve enzimlere bağlanmasına yardımcı olur. Triazol türevlerinin sahip olduğu farmakolojik özellikleri ve terapötik uygulamaları nedeniyle farmasötik endüstrisinde büyük ilgi görmektedir. 1,2,4-Triazol türevlerinin antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antiviral ve antiinflamatuvar dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteleri bilinmektedir (Malik *et al.* 2020). Sahip olduğu bu farmasötik etkileri çeşitli hastalıklara yönelik yeni ilaçların ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde triazol türevlerini değerli kılmaktadır.



Şekil 16. Triazol halkasının yapısı

## MATERYAL ve METOT

### Tez Kapsamında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bileşiklerin sentez, saflaştırma ve yapı analizlerinde kullanılan kimyasal maddeler **Tablo 3.1**'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Tez kapsamında kullanılan kimyasallar

<b>Kimyasal Adı</b>	<b>Üretici Firma</b>
Hekzaklorosiklotrifosfazen	Bostonchem
Tetrahidrofuran	Honeywell
Sodyum hidrür	Sigma-Aldrich
<i>n</i> -Hekzan	Isolab
Trietilen glikol	Sigma-Aldrich
Trietilamin	Merck
Morfolin	Carl Roth
Sodyum iyodür	Sigma-Aldrich
2- morfolinoetilamin	Apollo Scientific
4-morfolin-4-fenol	Apollo Scientific
Tiyomorfolin	Apollo Scientific
4-(-2-aminoetil) tiomorfolin 1,1-dioksit	Abcr
2-bromoetanol	Apollo Scientific
Sodyum azitür	Merck
Diklorometan	Honeywell
Dietileter	Isolab
Asetonitril	Isolab
Propargil bromür	Sigma-Aldrich
Potasyum karbonat	Isolab
[18]-Taç-6	Merck
Bakır iyodür	Zag Kimya

Diizopropiletilamin (DIPEA)	Carl Roth
Bakır sülfat $\geq 98,0\%$	Sigma-Aldrich
Sodyum L-askorbat $\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Sezyum karbonat	Fluorochem
Sodyum sülfat 99,0-100,5%	Sigma-Aldrich
Ninhidrin 99%	AFG- Bioscience
Selit	Fluka
İyot	Sigma-Aldrich
Silikajel	Merck
Dötoro kloroform ( $CDCl_3$ )	Sigma-Aldrich
Metanol	Emboy
Etil asetat	Honeywell

### Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar

Tez kapsamında hazırlanan bileşiklerin moleküler yapılarının aydınlatılmasında, kullanılan cihazlar **Tablo 3.2**'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Tez kapsamında kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Marka Model	Bulunduğu Yer
Kütle Spektroskopisi	Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi Atatürk Üniversitesi
NMR Spektroskopisi	Varian 400 MHz	
Döner Buharlaştırıcı	Heidolph	Atatürk Üniversitesi
Etüv	Binder ED- 56	Atatürk Üniversitesi
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Heidolph MR Hei- Standart	Atatürk Üniversitesi

## Genel İşlemler

Tez kapsamında kullanılan tüm kimyasallar ticari firmalardan satın alındı. Tüm reaksiyonlarda reaksiyon ilerleyişi ticari olarak temin edilen silika dolgulu tabakalar kullanılarak (Silica gel 60 F<sub>254</sub>) takip edildi. Reaksiyon ürünlerinin saflaştırma işlemleri silika dolgulu kolonlar kullanılarak gerçekleştirildi. Varian 400 MHz NMR cihazı kullanılarak <sup>1</sup>H NMR, <sup>31</sup>P NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları alındı. Çözücü olarak CDCl<sub>3</sub> çözücüsü kullanıldı. Spektrumlarda eşleşme sabitleri (*J*) Hz ve kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm olarak verildi. Kütle analizleri, Bruker MALDI-TOF (Matriks Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

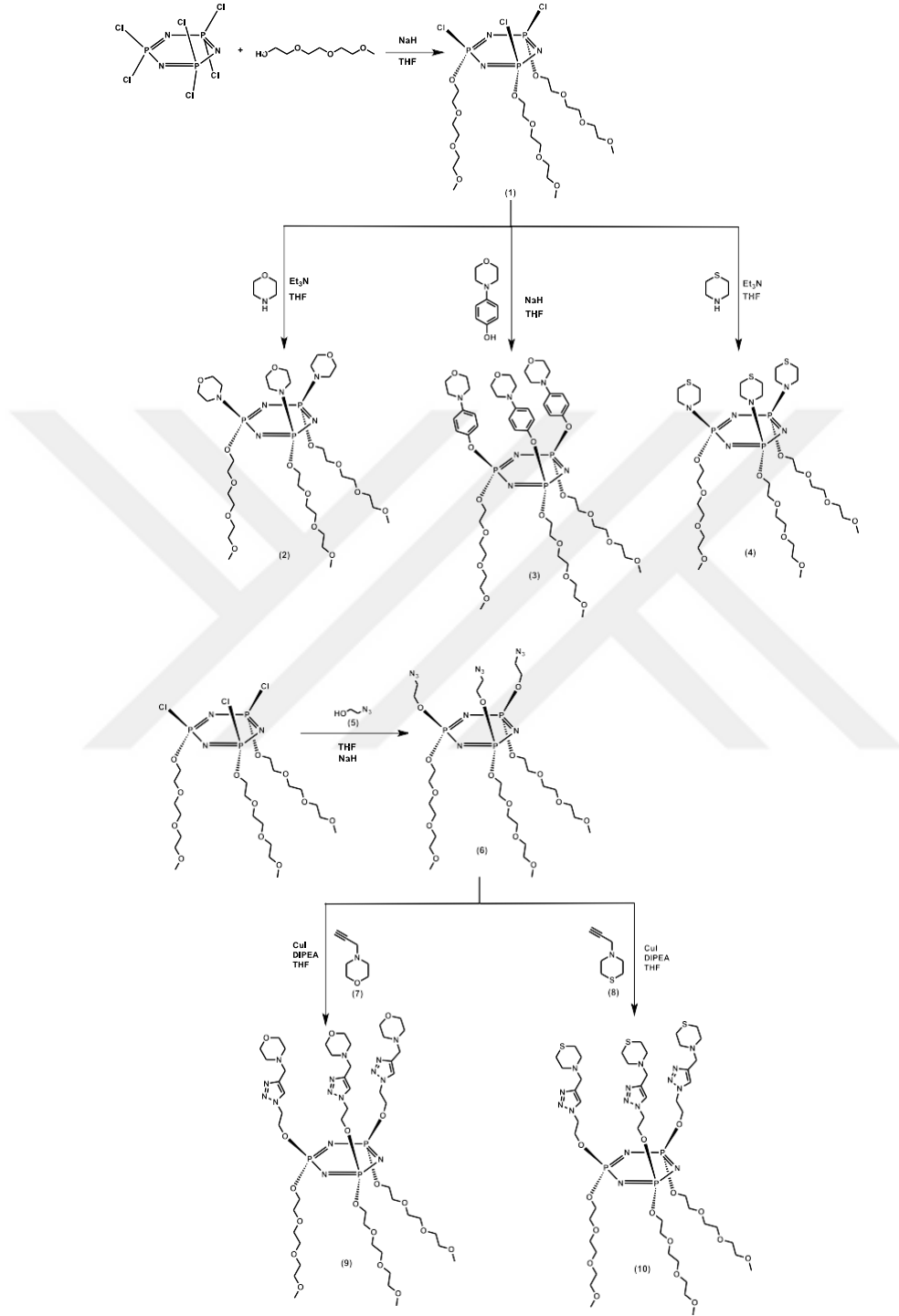
## Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması

Aminli bileşiklerin TLC (ince tabaka kromatografisi) ile izlenmesinde ninhidrin çözeltisi kullanıldı. Ninhidrin (0.60 g), 2-propanol (190.0 mL) ve asetik asit (10.0 mL) içerisinde çözünerek çözeltisi hazırlandı.

## Siklotrifosfazen Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Hekzaklorosiklotrifosfazen'in (trimer) alkoksi ve amino grupları ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları, ligandın yapısına, sterik faktörlere, çözücü ve ortamdaki baza bağlı olarak geminal veya *non*-geminal mekanizma üzerinden gerçekleşir (Allen, 1991). Kısmi substitüe ürünlerde *cis*- ve *trans*- izomerlik görülebilir. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien bileşiğinin mono fonksiyonlu alkoksi grupları ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında sezyum karbonat ya da sodyum hidrür baz olarak kullanılır. Reaksiyon ortamında çözünürlüğün daha iyi olması için genellikle polar ortam tercih edilir ve çözücü olarak tetrahidrofuran kullanılır (Eçik *et al.* 2012; Çiftçi *et al.* 2017). Hekzaklorosiklotrifosfazatrien bileşiğinin amino grubu taşıyan reaktiflerle nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında ise baz olarak reaktifin kendisi kullanılabildiği gibi tersiyer bir amin olan trietilamin de sıklıkla tercih edilir. (Yıldırım *et al.* 2012; Uslu *et al.* 2016; Asmafiliz *et al.* 2016; Pektaş *et al.* 2018;). Tez kapsamında moleküler tasarımları yapılan alkoksi türevi siklotrifosfazenlerin (**1**, **3** ve **6**) sentezi için; tetrahidrofuranın çözücü ve sodyum hidrürün baz olarak kullanıldığı reaksiyon şartları belirlendi. Amino türevi siklotrifosfazenlerin (**2** ve **4**) sentezi tetrahidrofuran içerisinde ve baz olarak trietilamin kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 17). Triazol halkalı bileşiklerin (**9** ve **10**) sentezi klik reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Reaksiyonlar bakır sülfat ve sodyum askorbatın katalizör olarak kullanıldığı tetrahidrofuran:metanol karışımı içerisinde tamamlandı (Gül *et al.* 2023).

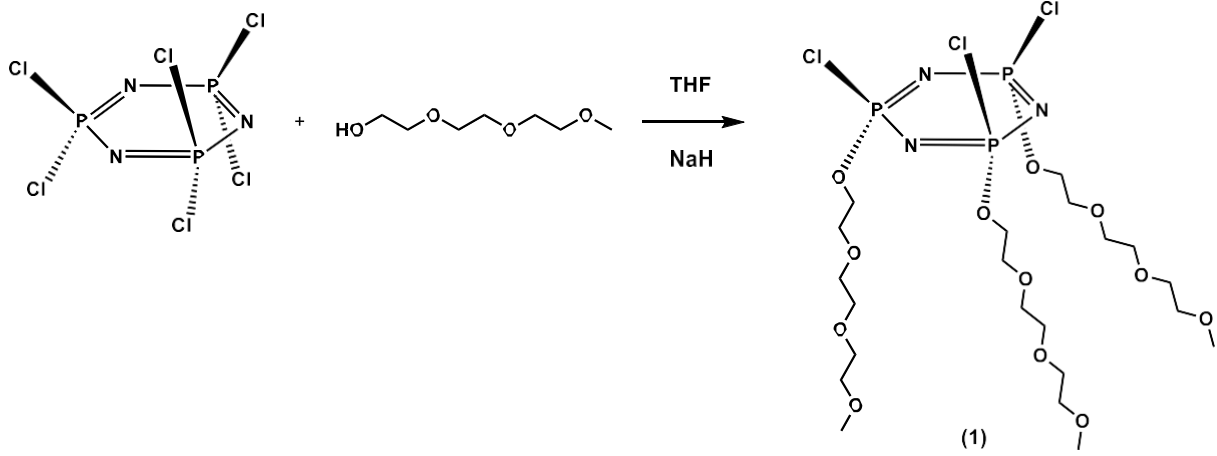
## ARAŞTIRMA BULGULARI



Şekil 17. Morfolin ve tiyomorfolin süstitüe siklotrifosfazen türevlerinin sentez yöntemi

## Morfolin ve Tiyomorfolin Türevi Siklotrifosfazelerin Sentezi ve Yapı Analizleri

### 1 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



**Şekil 18.** Hekzaklorosiklotrifosfazen'nin trietilenglikol monometil eter ile reaksiyonu

Hekzaklorosiklotrifosfazen (6.0 g; 17.3 mmol), 15 mL tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Buz banyosu ile reaksiyon ortamı dışarıdan soğutuldu. Sodyum hidrür (2.4 g; 58.7 mmol, %60'lık) *n*-hekzan ile yıkandı ve 15 mL tetrahidrofuran içerisine alınarak reaksiyon ortamına eklendi. Trietilenglikol monometil eter (8.7 mL; 55.2 mmol) 15 mL tetrahidrofuran içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi (Şekil 18). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 5 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak *n*-hekzan: diklorometan: tetrahidrofuran (1:1:1; v:v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı silika jel dolgulu kolondan geçirildi ve **1** bileşiği saf olarak izole edildi (1.6 g; 13 %, şeffaf yağimsı) (Uslu ve Güvenaltın, 2010).

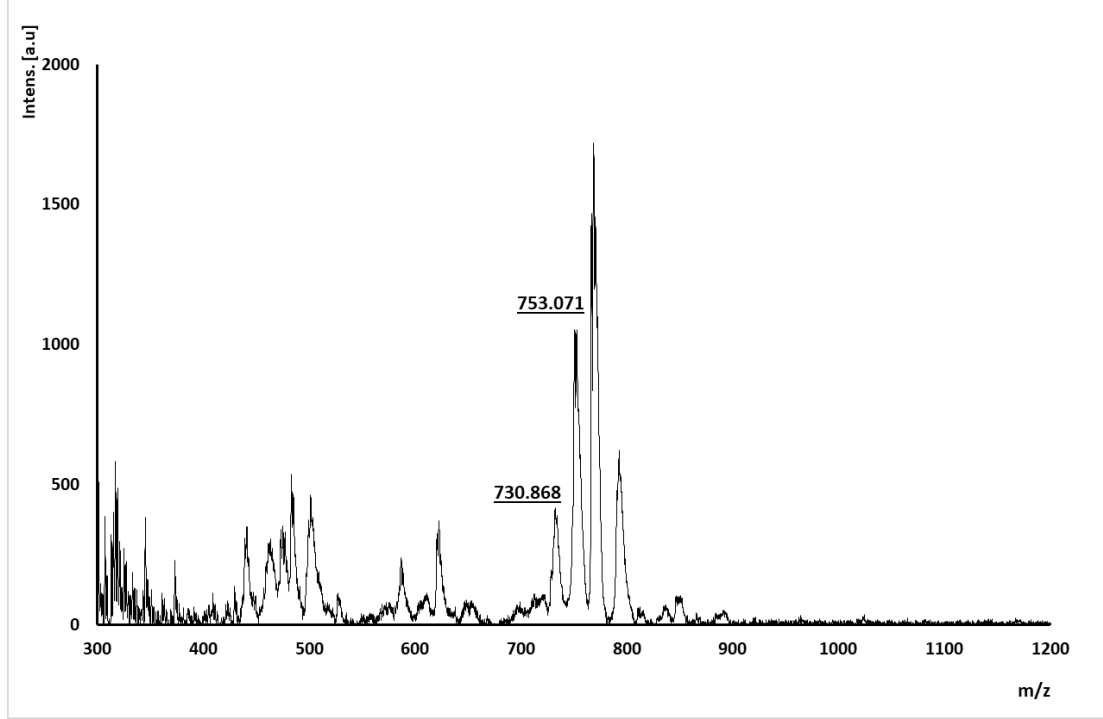
**1** Bileşiğine ait kütle,  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

**1** Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınmış kütle spektrumu incelendiğinde,  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki 730.868 m/z (% 100) ve  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  iyon piki 753.071 görüldü ve beklenen değerle (730.871,  $\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_{12}\text{P}_3$ ) uyumludur (Şekil 19).

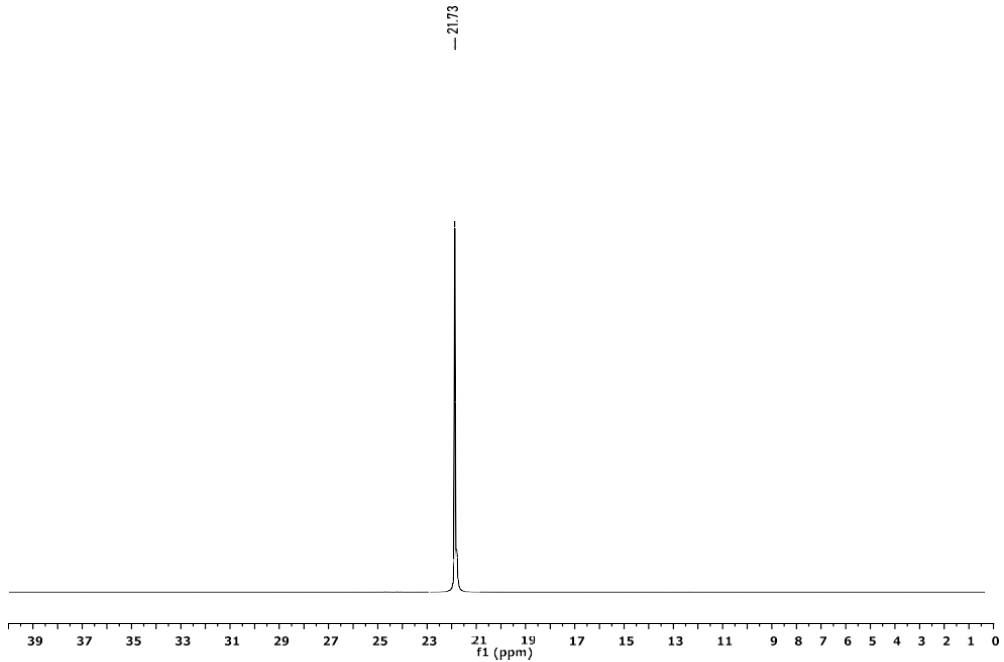
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  21.73 (s) ppm (Şekil 20).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.25 (m, 6H,  $-\text{POCH}_2$ ), 3.74 (m, 6H,  $-\text{OCH}_2$ ), 3.67 (m, 6H,  $-\text{OCH}_2$ ), 3.63 (m, 12H,  $-\text{OCH}_2$ ), 3.53 (m, 6H,  $-\text{OCH}_2$ ), 3.36 (s, 9H,  $-\text{OCH}_3$ ) ppm (Şekil 21).

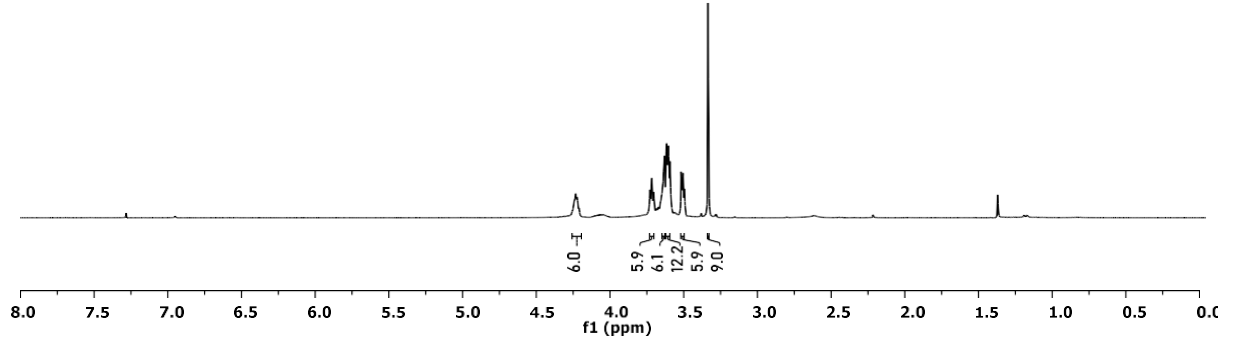
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  71.87, 70.75, 70.64, 70.54, 69.33, 67.33, 59.01 ppm (Şekil 22).



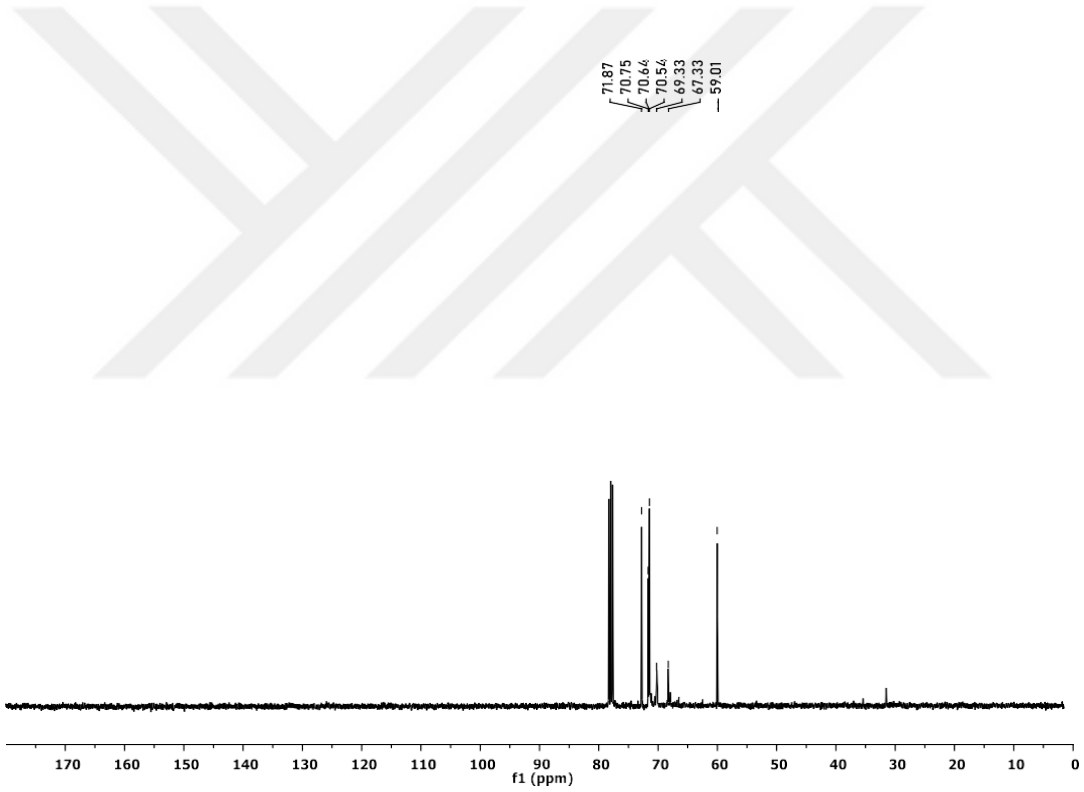
Şekil 19. 1 Bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 20. 1 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumu

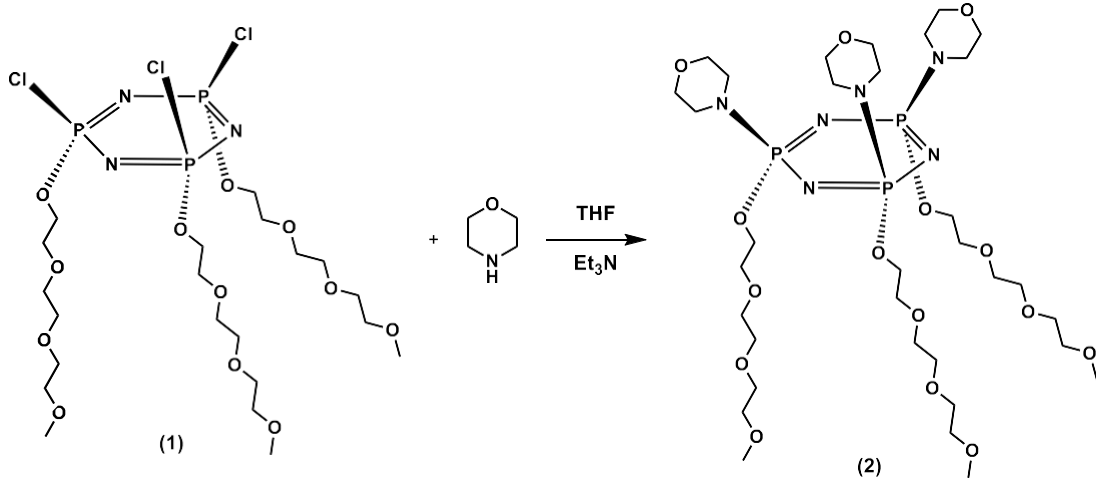


Şekil 21. 1 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 22. 1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 2 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 23. 1 Bileşiği ile morfolinin reaksiyonu

Morfolin (107  $\mu$ L; 1.23 mmol) 10 mL tetrahidrofuran içinde çözüldü. Reaksiyon ortamına sırasıyla trietilamin (328  $\mu$ L; 2.35 mmol) ve 10 mL tetrahidrofuran içerisindeki **1** bileşiği (300 mg; 0.41 mmol) ilave edildi (Şekil 23). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgululu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek geri soğutucu altında, 55 °C’de, 4 gün magnetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak tetrahidrofuran’ın kullanıldığı, silika jel dolgululu kolondan geçirildi ve **2** bileşiği saf olarak izole edildi (158 mg; 44 %, açık sarı yağmsı).

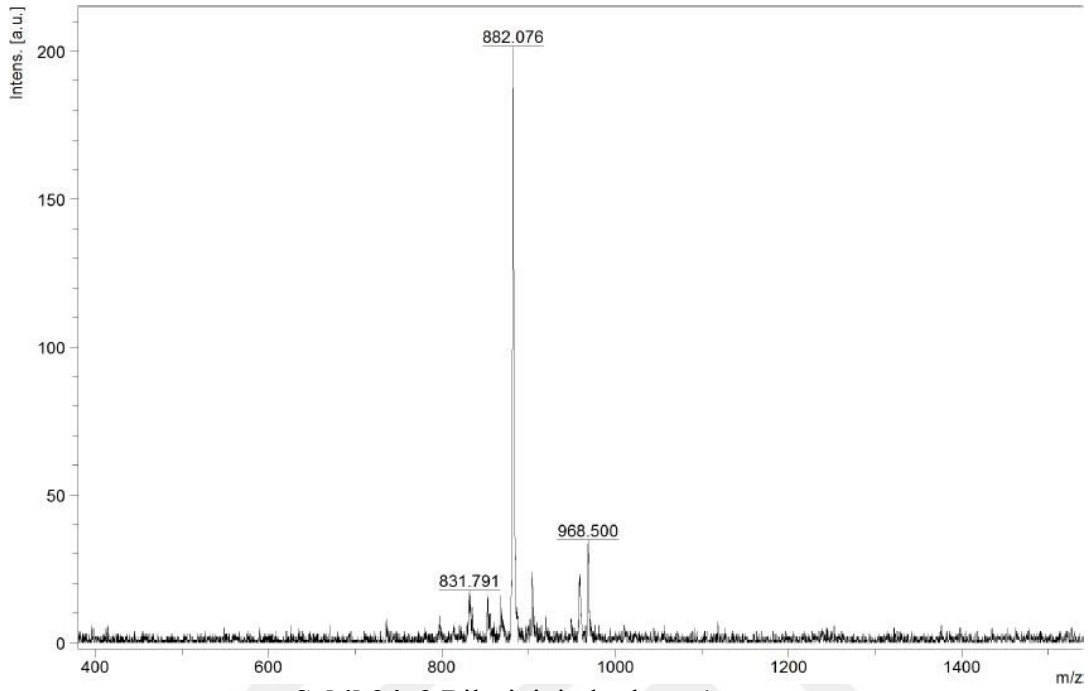
**2** Bileşiğine ait kütle,  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

**2** Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınan kütle spektrumu incelendiğinde,  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki 882.076 m/z (%100) olarak görüldü ve beklenen değerle (882.403,  $\text{C}_{33}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{15}\text{P}_3$ ) uyumludur (Şekil 24).

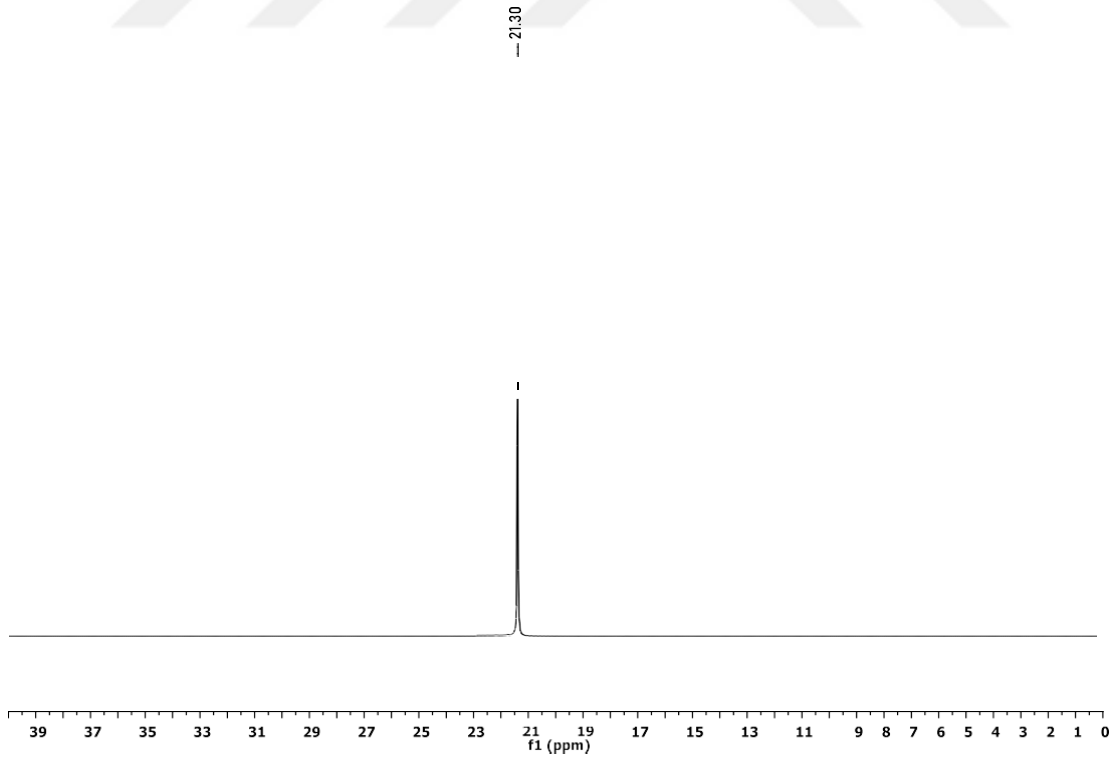
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  21.30 (s) ppm (Şekil 25).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.91 (m, 6H, - $\text{POCH}_2$ ), 3.59 (m, 32H, - $\text{OCH}_2$  glikol zinciri+ morfolin halkası), 3.48 (m, 6H, - $\text{OCH}_2$ ), 3.32 (s, 9H, - $\text{OCH}_3$ ), 3.02 (m, 12H, - $\text{NCH}_2$ ) ppm (Şekil 26).

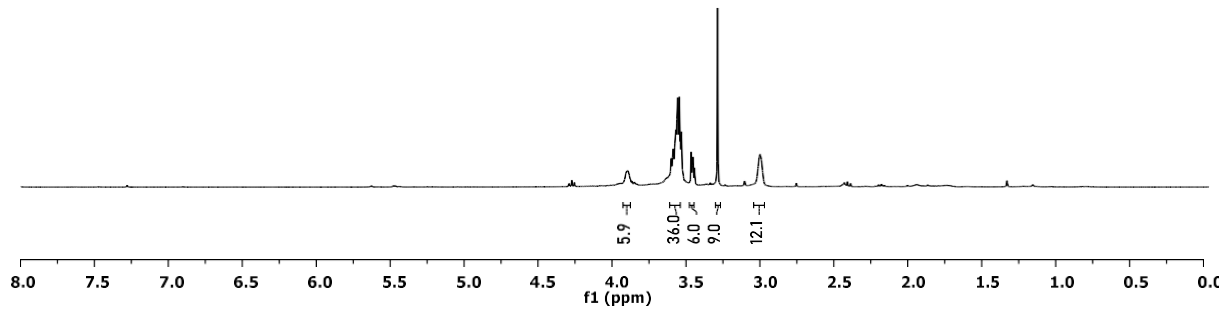
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  71.83, 70.53, 70.52, 70.43, 70.17, 66.83, 64.09, 58.94, 44.45 ppm (Şekil 27).



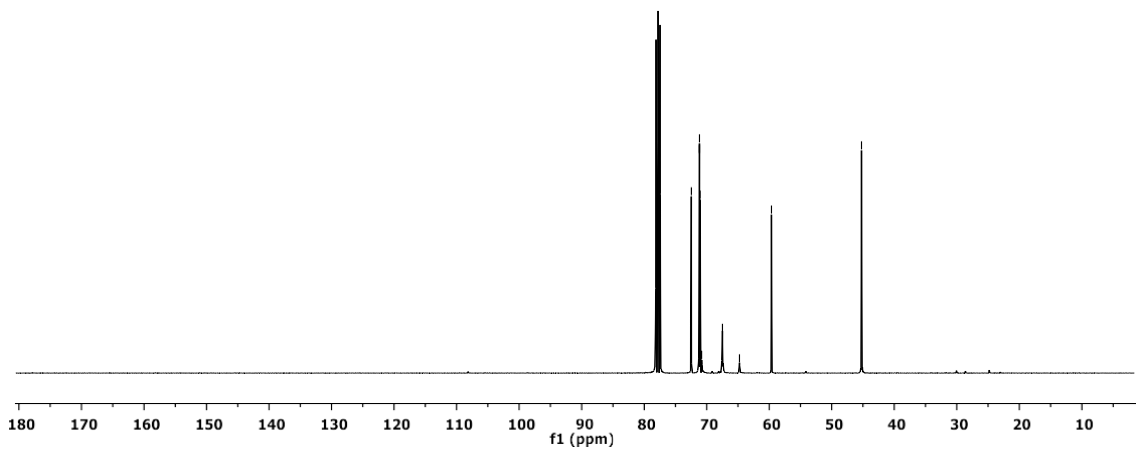
Şekil 24. 2 Bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 25. 2 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumu

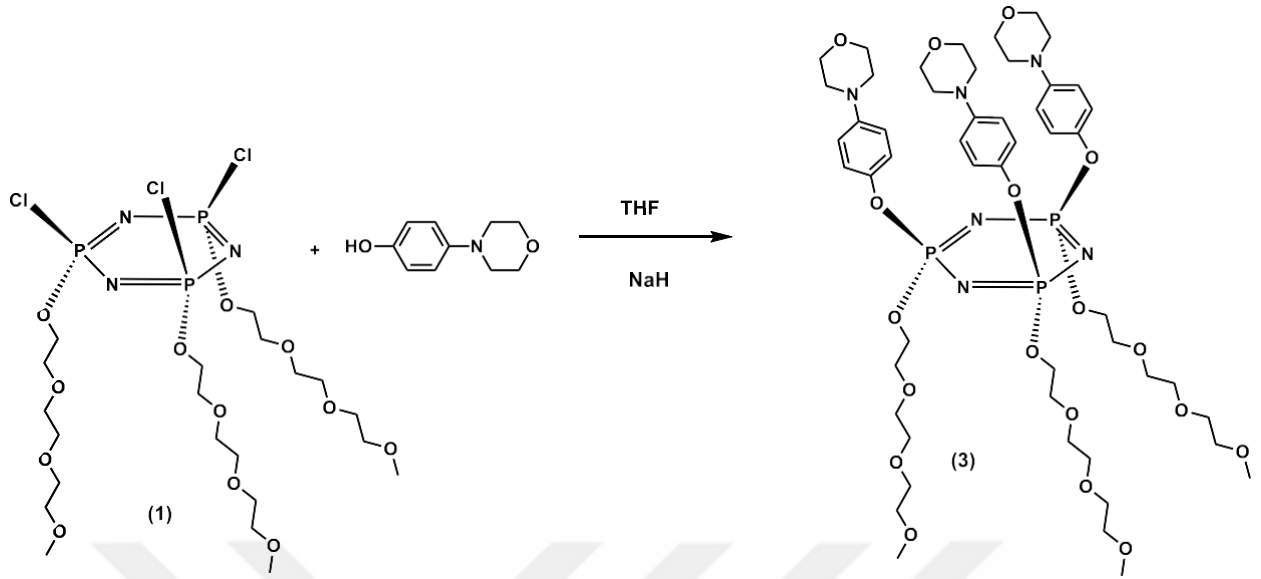


Şekil 26. 2 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 27. 2 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 28. 1 Bileşiği ile 4- morfolin-4-fenolün reaksiyonu

4- Morfolin-4-fenol (235 mg; 1.31 mmol) 5 mL tetrahidrofuran içerisinde çözüldü. Sodyum hidrür (52 mg; 1.31 mmol, % 60) *n*-hekzan ile yıkandı ve 10 mL tetrahidrofuran içerisine alınarak reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 1 Bileşiği (300 mg; 0.41 mmol) 15 mL tetrahidrofuran içinde çözünerek reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi (Şekil 28). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek geri soğutucu altında, 60 °C’de, 3 gün magnetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak *n*-hekzan:tetrahidrofuran (1:4; v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı, silika jel dolgulu kolondan geçirildi ve 3 bileşiği saf olarak izole edildi (100 mg; 21 %, açık sarı yağmsı).

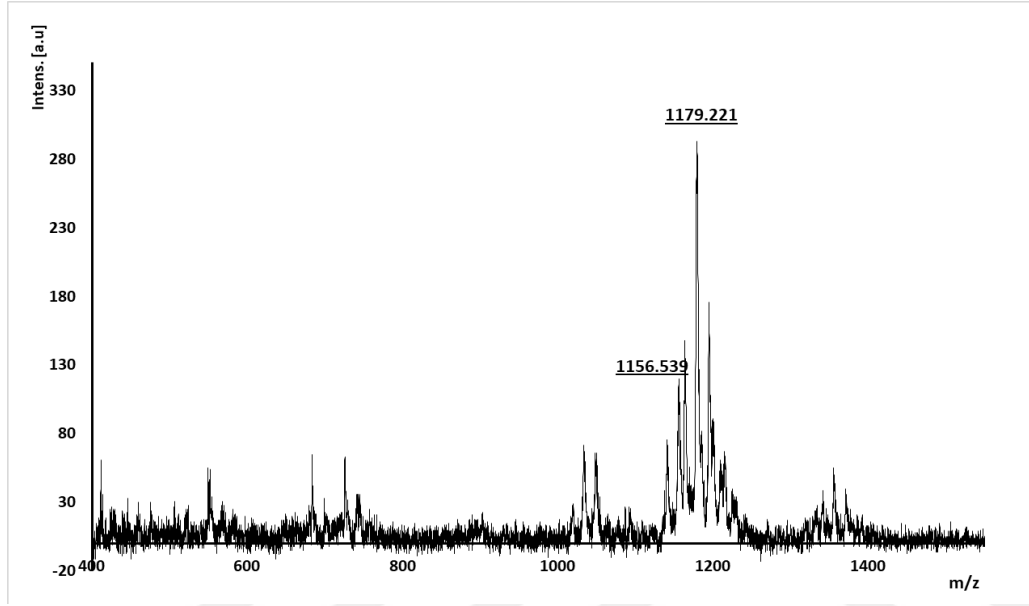
3 Bileşiğine ait kütle,  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

3 Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınan kütle spektrumunda,  $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^+$  iyon piki 1179.22 m/z ve  $[\text{M}-2\text{H}]^+$  iyon piki 1156.539 m/z görüldü ve beklenen değerle (1158.482,  $\text{C}_{51}\text{H}_{81}\text{N}_6\text{O}_{18}\text{P}_3$ ) uyumludur (Şekil 29).

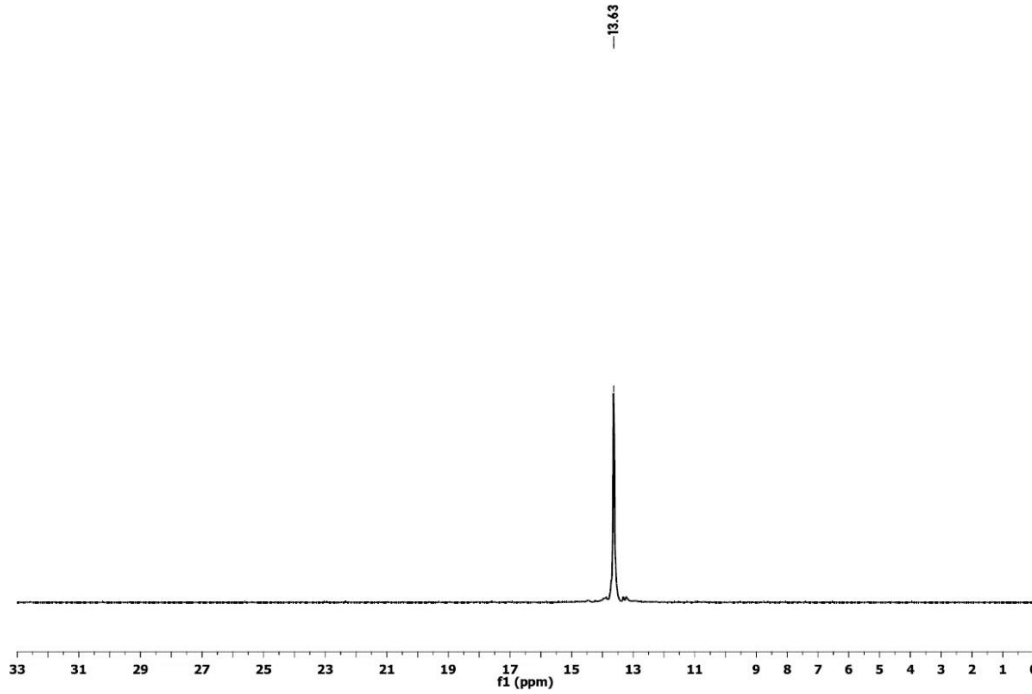
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  13.63 (s) ppm (Şekil 30).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5.50 (m, 2H, Ar-CH), 5.44 (m, 2H, Ar-CH), 5.33 (m, 8H, Ar-CH), 3.72 (m, 36H, -POCH<sub>2</sub> + -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.53 (m, 12H, -OCH<sub>2</sub>, morfolin halkası), 3.43 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 1.72 (m, 12H, -NCH<sub>2</sub>, morfolin halkası) ppm (Şekil 31).

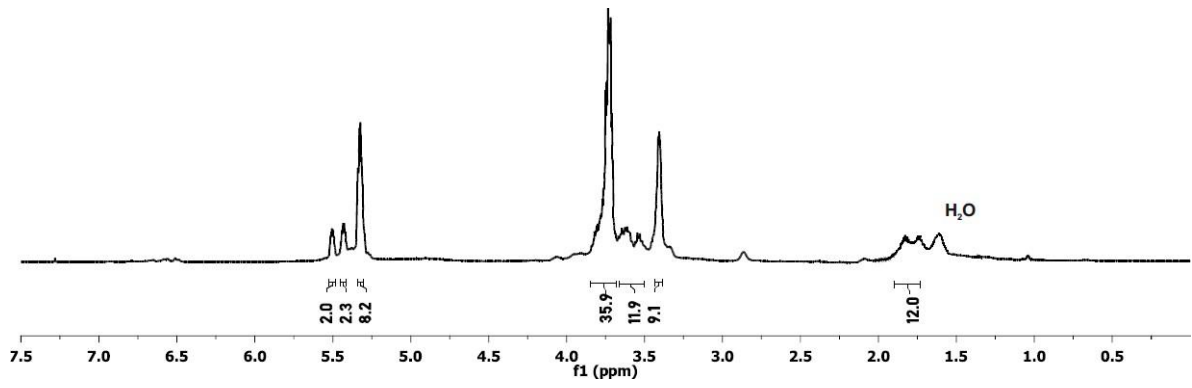
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 107.56, 107.19, 106.69, 100.80, 100.69, 97.93, 71.60, 70.21, 70.10, 68.83, 67.57, 67.35, 66.98, 61.79, 59.88, 58.64, 49.89 ppm (Şekil 32).



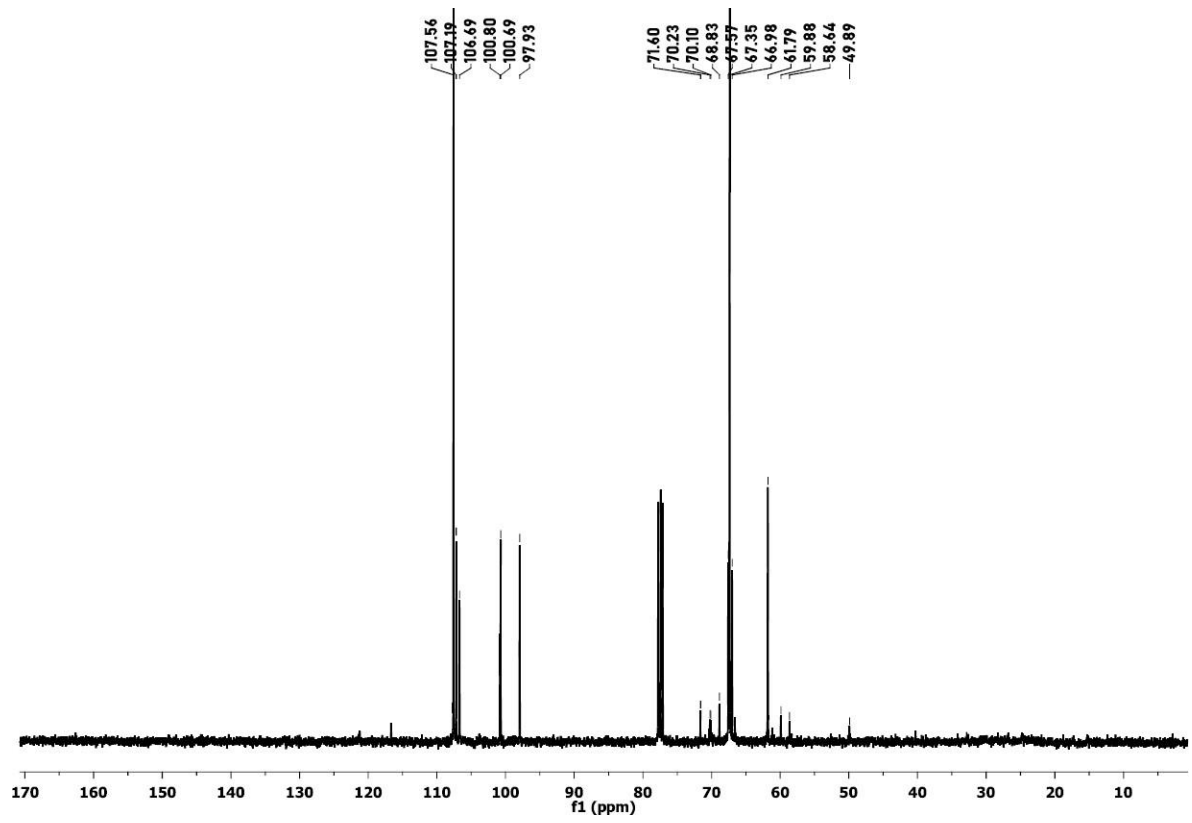
Şekil 29. 3 Bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 30. 3 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup>P NMR spektrumu

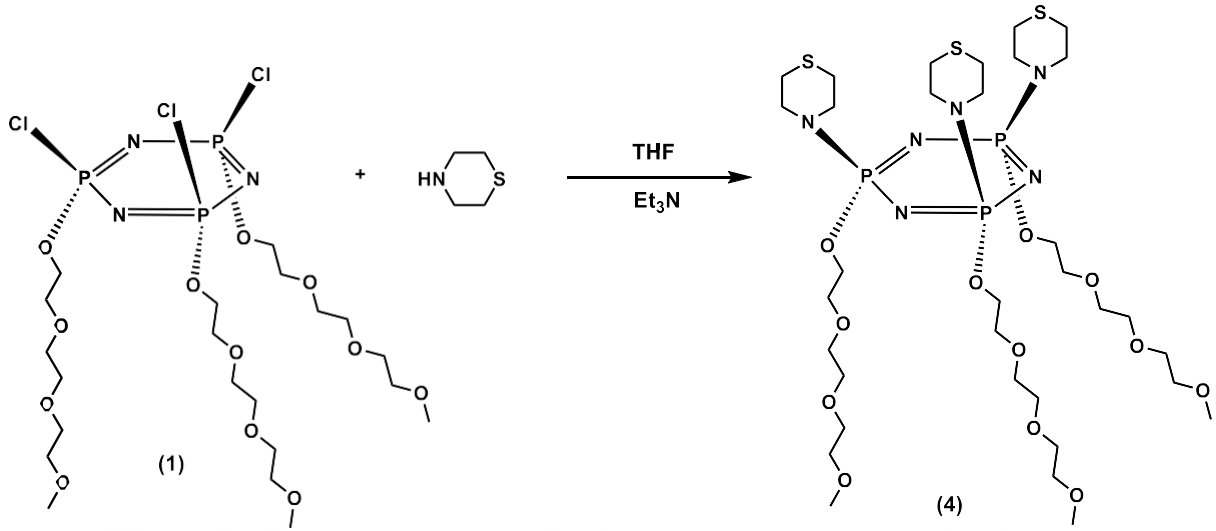


Şekil 31. 3 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 32. 3 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

#### 4 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 33. 1 Bileşiği ile tiyomorfolinin reaksiyonu

Tiyomorfolin (123 µL; 1.23 mmol) 10 mL tetrahidrofuran içinde çözüldü. Reaksiyon ortamına sırasıyla trietilamin (200 µL; 1.44 mmol) ve 10 mL tetrahidrofuran içinde çözünmüş olarak bulunan **1** bileşiği (300 mg; 0.410 mmol) ilave edildi (Şekil 33). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 5 gün argon atmosferinde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan reaksiyon karışımı, yürütücü faz olarak diklorometan:tetrahidrofuran (1:1; v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı silika jel dolgulu kolondan geçirildi ve **4** bileşiği saf olarak izole edildi (25.6 mg; 7 %, kahverengi yağimsı).

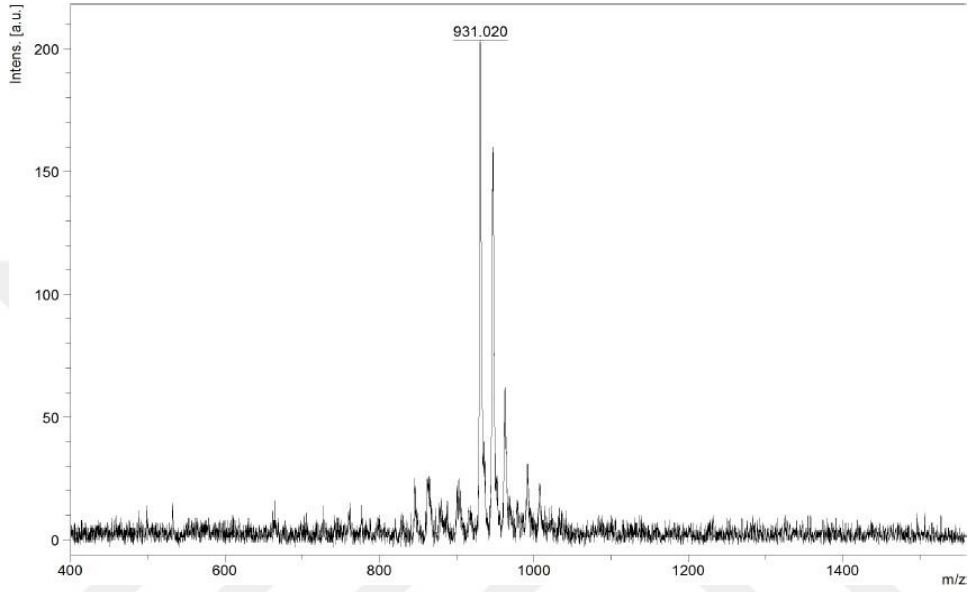
**4** Bileşiğine ait kütle,  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

**4** Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınan kütle spektrumunda,  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki 931.020 m/z (% 100) olarak görüldü ve beklenen değerle (931.046,  $\text{C}_{33}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{P}_3\text{S}_3$ ) uyumludur (Şekil 34).

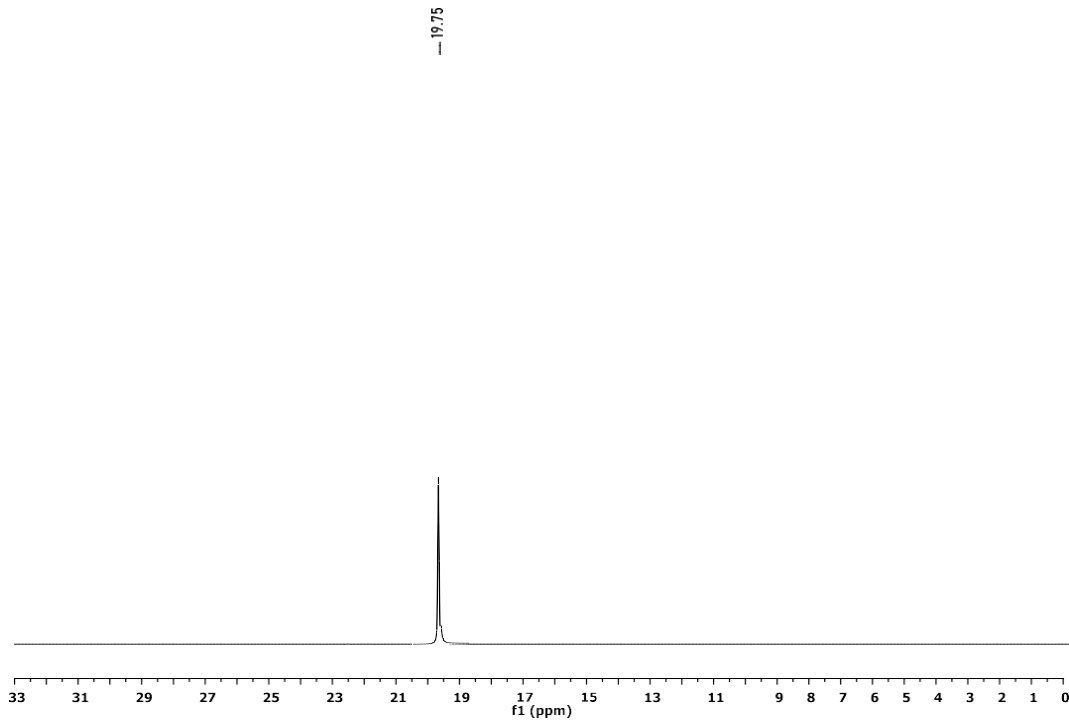
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  19.75 (s) ppm (Şekil 35).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.57 (m, 30H, -POCH<sub>2</sub> + -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.48 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.31 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 2.84 (m, 12H, -SCH<sub>2</sub>), 2.72 (m, 12H, -NCH<sub>2</sub>) ppm (Şekil 36).

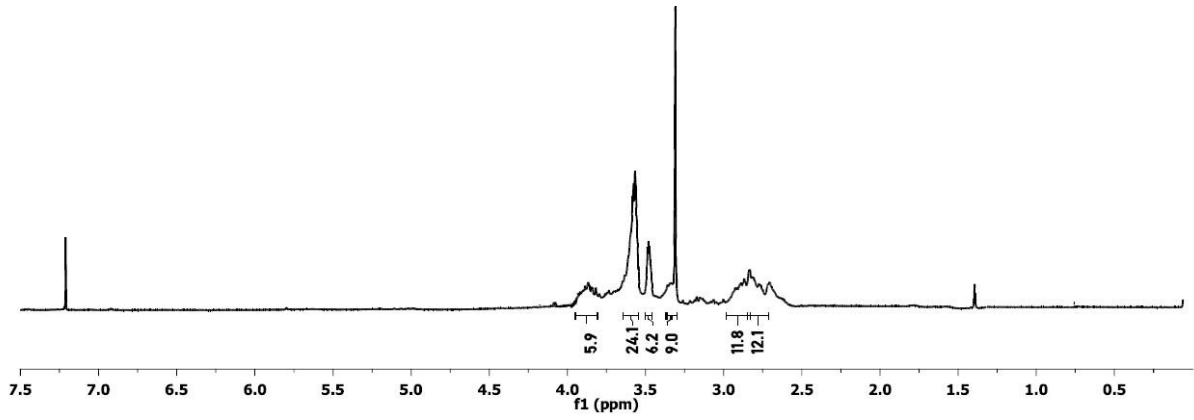
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 72.12, 70.83, 70.76, 66.93, 66.36, 59.23, 54.37, 53.04, 46.53 ppm (Şekil 37).



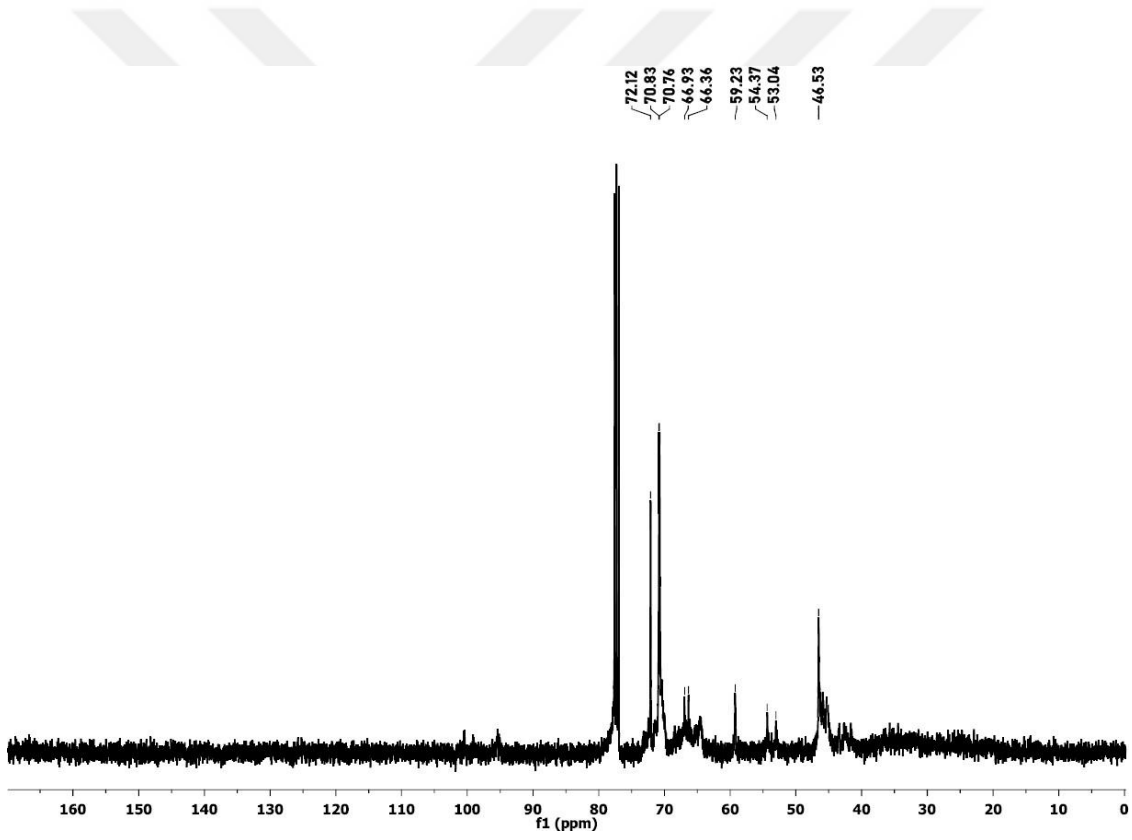
Şekil 34. 4 Bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 35. 4 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup>P NMR spektrumu



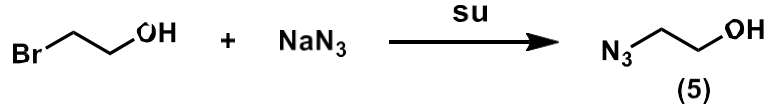
Şekil 36. 4 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 37. 4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## Triazol-Morfolin/Tiyomorfolin Türevi Siklotrifosfazenlerin Sentezi ve Yapı Analizleri

### 5 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



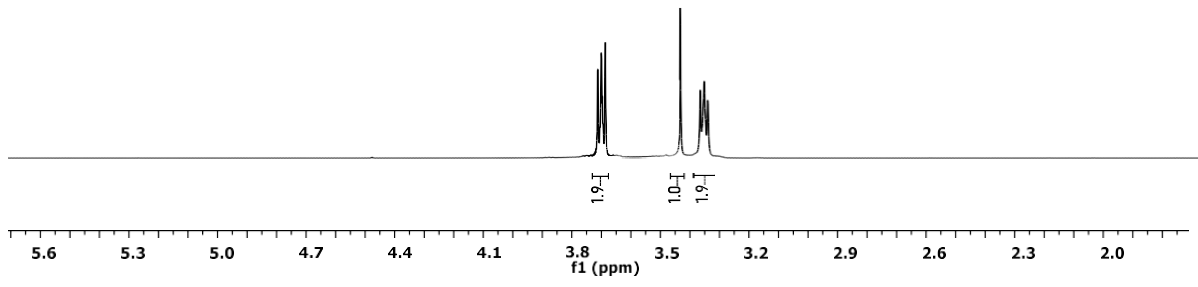
Şekil 38. 2-Bromoetanol ile sodyum azotürün reaksiyonu

2-Bromoetanol (1.7 mL; 24 mmol) 10 mL su içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına küçük porsiyonlar halinde sodyum azotür (3.1 g; 48 mmol) ilave edildi (Şekil 38). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 18 saat geri soğutucu altında 55-60 °C’de manyetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilen karışım, su:dietil eter çözücü sistemine ekstrakte edildi. Toplanan dietil eter sodyum sülfat üzerinden süzüldü ve ortamdaki su uzaklaştırıldı. TLC çalışmasında sadece ürüne ait spot gözlemlendi. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve **5** bileşiği saf olarak izole edildi (1.8 g; 86 %, beyaz katı), (Nagao *et al.* 2016).

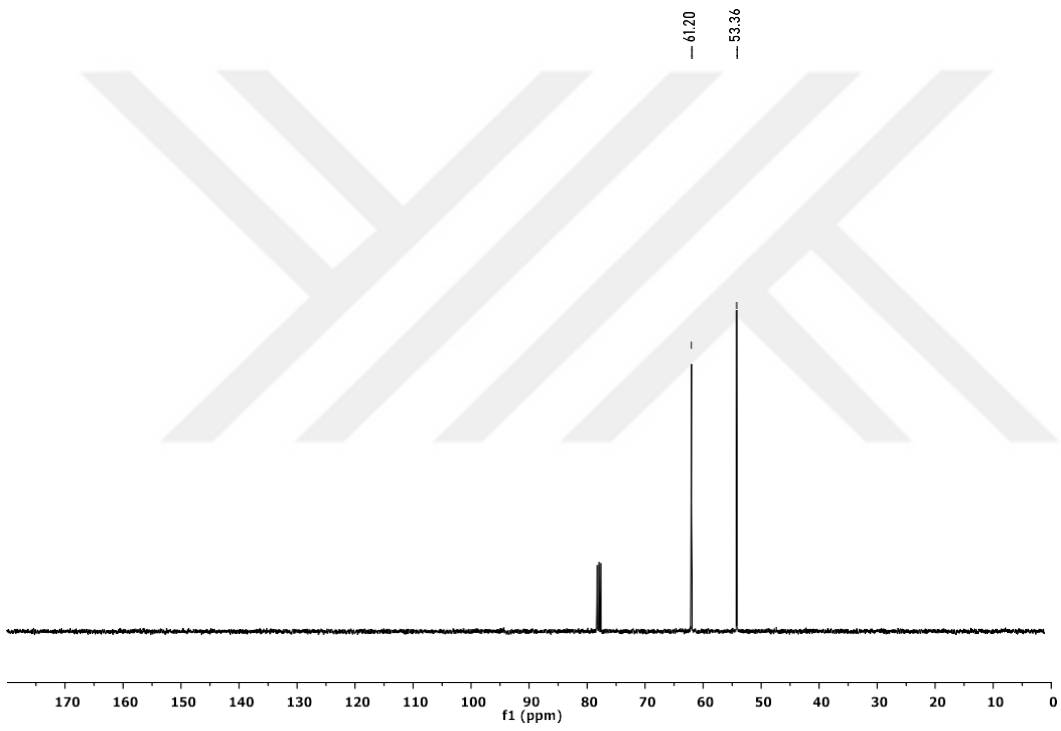
**5** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.72 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 1H, -OH), 3.37 (m, 2H, -CH<sub>2</sub> N<sub>3</sub>) ppm (Şekil 39).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 61.20, 53.36 ppm (Şekil 40).

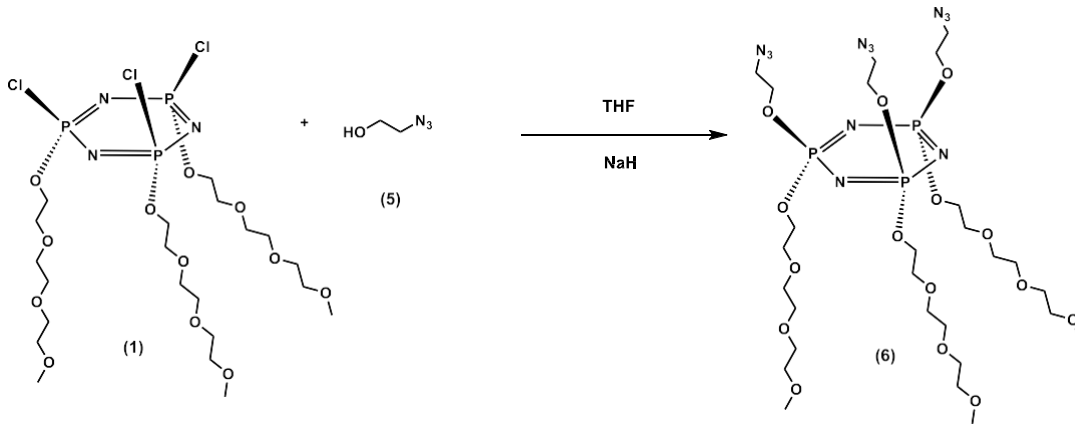


Şekil 39. 5 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 40. 5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 6 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 41. 1 Bileşiği ile 5 bileşiğinin reaksiyonu

1 Bileşiği (490 mg; 0.67 mmol), 10 mL tetrahidrofuran içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamı buz banyosu ile dışarıdan soğutuldu. Sodyum hidrür (72 mg; 3.02 mmol, % 60) *n*-hekzan ile yıkandı ve 5 mL tetrahidrofuran içerisine alınarak reaksiyon ortamına eklendi. 2-Azido etanol (5) (270 mg mL; 3.1 mmol) 5 mL tetrahidrofuran içerisine alındı ve reaksiyon ortamına ilave edildi (Şekil 41). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 60 °C'de, 4 gün magnetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak *n*-hekzan:tetrahidrofuran:diklorometan (1:2:1; v:v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı, silika jel dolgulu kolondan geçirildi ve 6 bileşiği saf olarak izole edildi (100 mg; 17 %, şeffaf yağimsı), (Tümay *et al.* 2018).

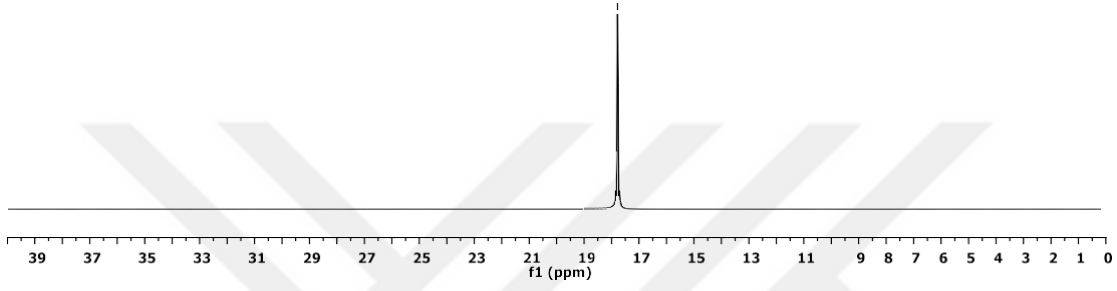
6 Bileşiğine ait  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  17.69 (s) ppm (Şekil 42).

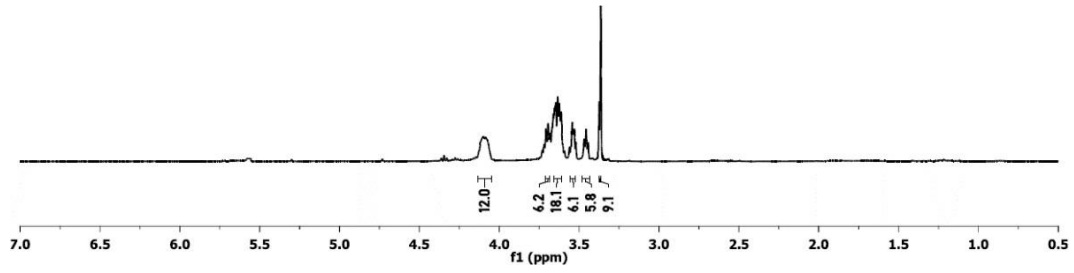
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.12 (m, 12H, -POCH<sub>2</sub>), 3.70 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.63 (m, 18H, -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.54 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>, glikol zinciri), 3.47 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.37 (m, 9H, -OCH<sub>3</sub>) ppm (Şekil 43).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  72.50, 71.89, 70.57, 70.50, 67.61, 65.35, 64.84, 61.68, 59.01 ppm (Şekil 44).

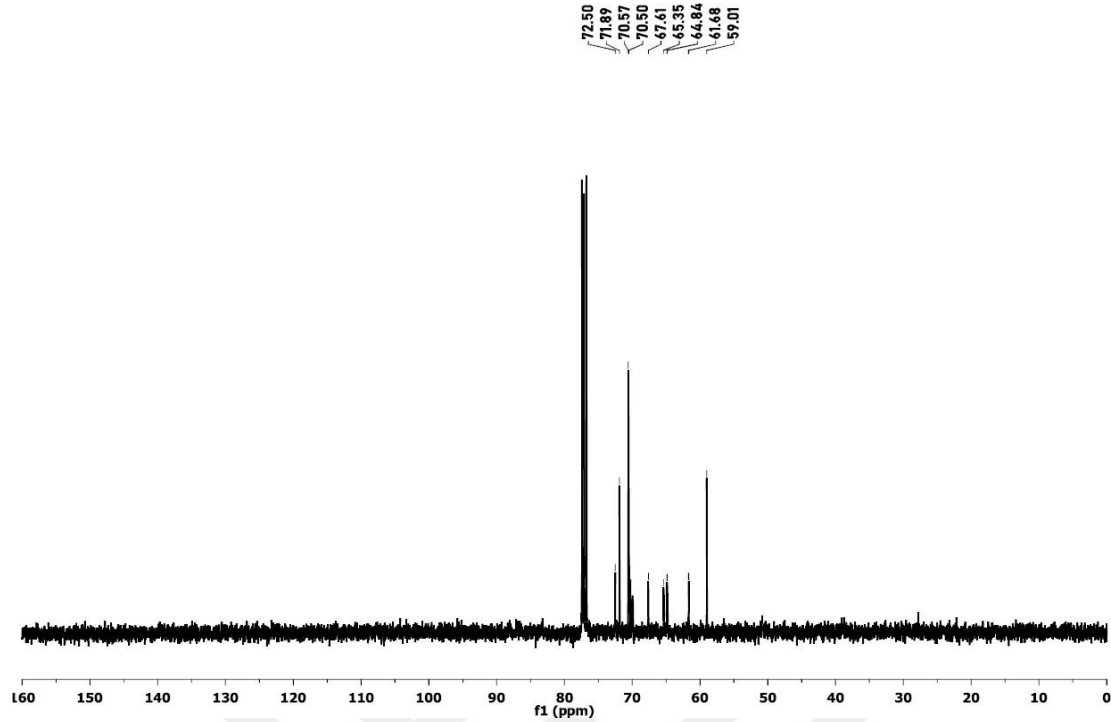
--17.69



Şekil 42. 6 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumu

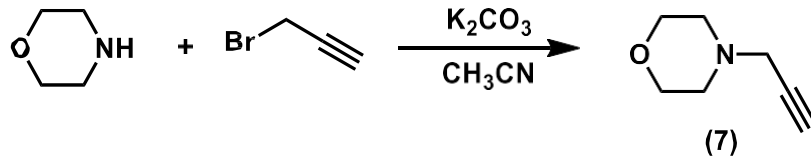


Şekil 43. 6 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 44. 6 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

### 7 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



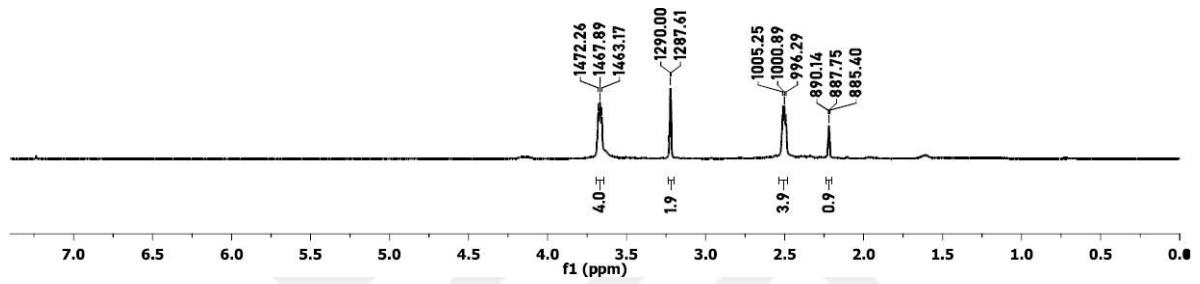
Şekil 45. Morfolin ile propargil bromürün reaksiyonu

Morfolin (2 mL; 22.96 mmol) 80 mL asetonitril içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına sırasıyla propargil bromür (2.8 mL; 25.26 mmol) ve potasyum karbonat (4.8 g; 34.44 mmol) eklendi (Şekil 45). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgululu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 55 °C’de, 4 gün magnetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak *n*-hekzan:etil asetat (1:3; v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı, silika jel dolgululu kolondan geçirildi ve 7 bileşiği saf olarak izole edildi (1.0 g; 35 %, turuncu yağimsı), (Bouchet *et al.* 2020).

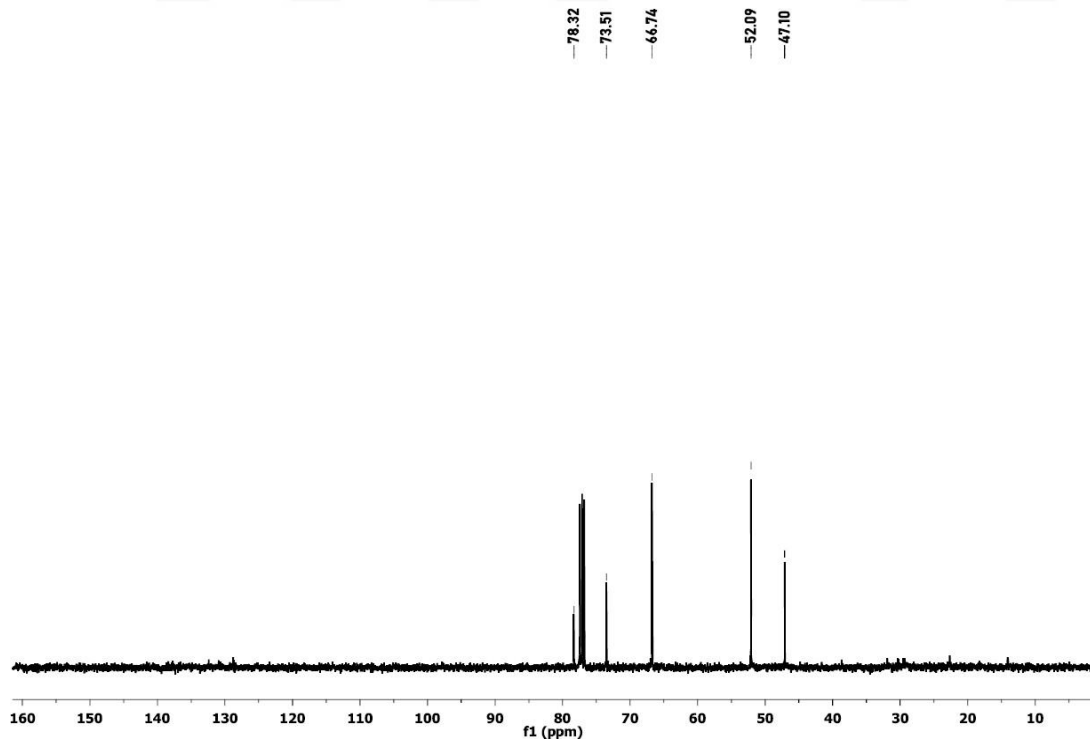
7 Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.67 (m, 4H,  $-\text{OCH}_2$ ), 3.22 (d,  $J= 2.4$  Hz, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 2.50 (m, 4H,  $-\text{NCH}_2$ , morfolin halkası), 2.22 (t,  $J= 2.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ) ppm (Şekil 46).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  78.33, 73.51, 66.74, 52.09, 47.10 ppm (Şekil 47).

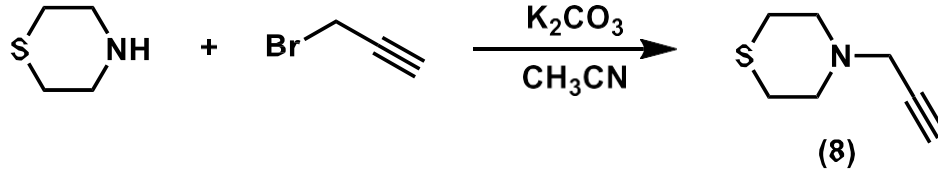


Şekil 46. 7 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 47. 7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 8 Bileşiminin Sentezi ve Yapı Analizi



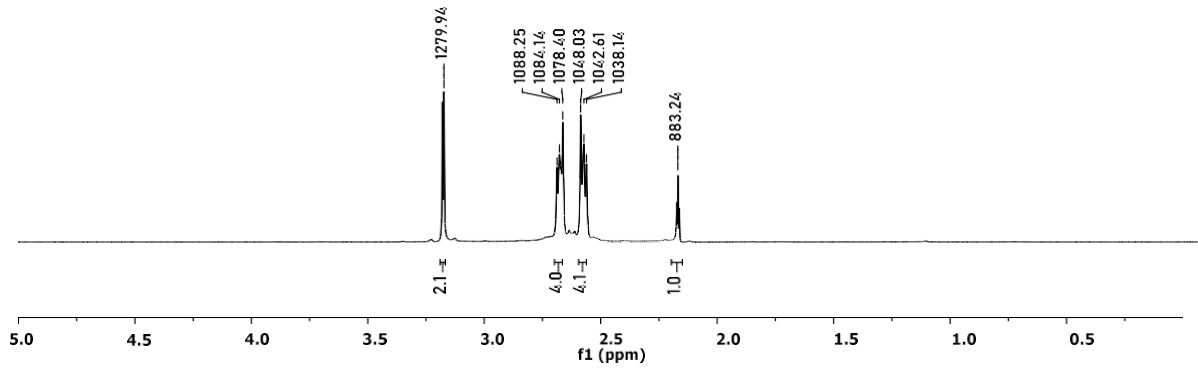
Şekil 48. Tiyomorfolin ile propargil bromürün reaksiyonu

Tiyomorfolin (244 µL; 2.42 mmol) 20 mL asetonitril içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına sırasıyla propargil bromür (296 µL; 2.67 mmol) ve potasyum karbonat (503 mg; 3.63 mmol) eklendi (Şekil 48). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 55 °C’de, 2 gün magnetik ısıtıcı yardımıyla ısıtılarak karıştırıldı. Ham karışım, sinterli filtreden (G4) geçirilerek, ortamdaki çözünmeyen safsızlıklar ve tuzlar ayrıldı. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı yürütücü faz olarak diklorometan:etil asetat (4:1; v:v) çözücü sisteminin kullanıldığı, silika jel dolgulu kolondan geçirildi ve **8** bileşiği saf olarak izole edildi (160 mg; 47 %, kahverengi yağimsı), (Battula *et al.* 2016).

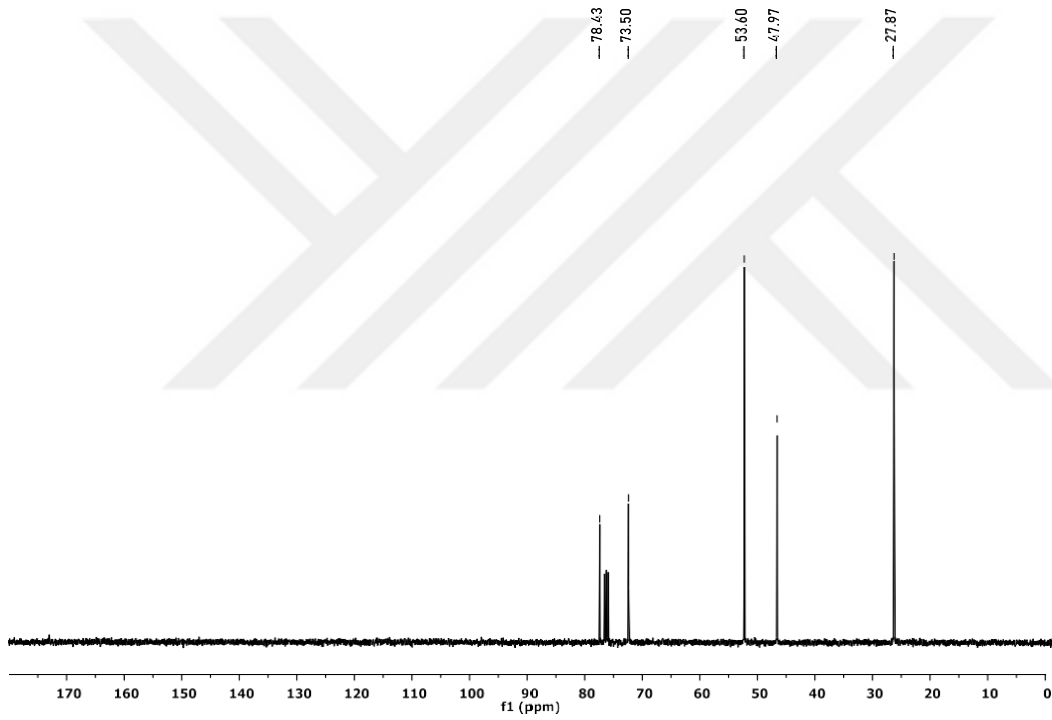
**8** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.20 (d, *J*= 2.4 Hz, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 2.72 (m, 4H, -NCH<sub>2</sub>), 2.57 (m, 4H, -SCH<sub>2</sub>), 2.21 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H, -C≡CH) ppm (Şekil 49).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 78.33, 73.51, 66.74, 52.09, 47.10 ppm (Şekil 50).

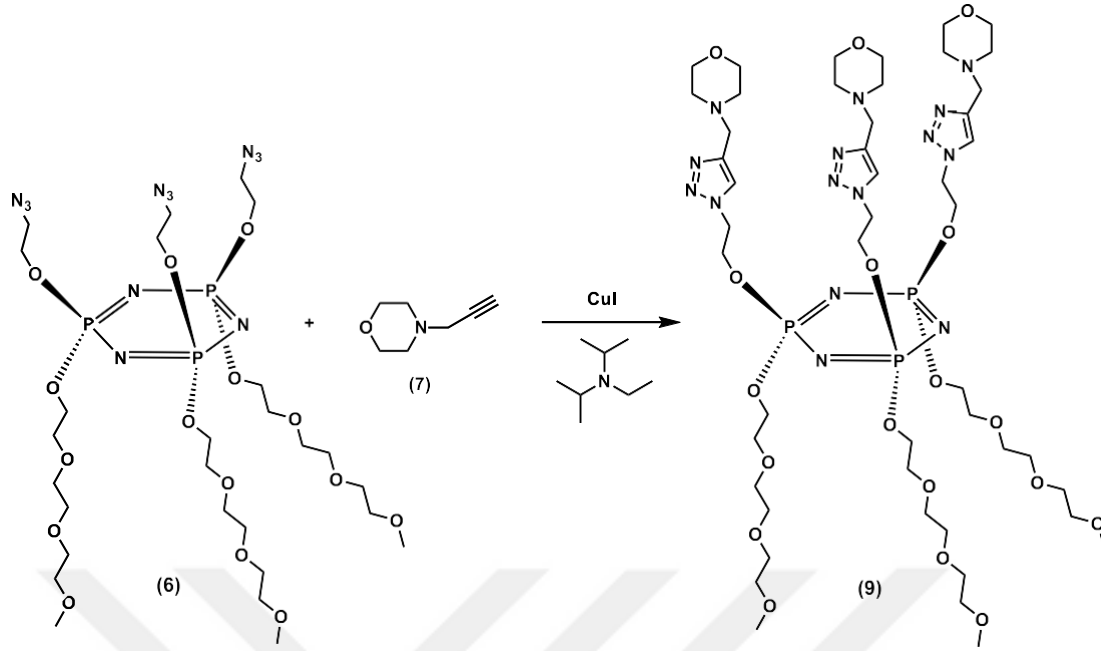


Şekil 49. 8 Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 50. 8 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 9 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 51. 6 Bileşiği ile 7 bileşiğinin reaksiyonu

6 Bileşiği (80 mg; 90.63  $\mu\text{mol}$ ) 2 mL tetrahidrofuran içinde çözüldü. Reaksiyon ortamına sırasıyla 7 bileşiği (32.9 mg; 266.8  $\mu\text{mol}$ ), CuI (43.3 mg; 335.3  $\mu\text{mol}$ ) ve diizopropiletilamin (86.1  $\mu\text{L}$  335.3  $\mu\text{mol}$ ) eklendi (Şekil 51). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgululu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 4 gün magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Ham karışım süzgeç kâğıdı üzerinden süzüldü. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı diklorometanda çözüldü ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :su çözücü sisteminde ekstrakte edilerek organik faz toplandı. Toplanan organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. TLC çalışmasında sadece ürüne ait spot gözlemlendi. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı ve 9 bileşiği saf olarak izole edildi (90 mg; 78 %, koyu kahverengi yağimsı).

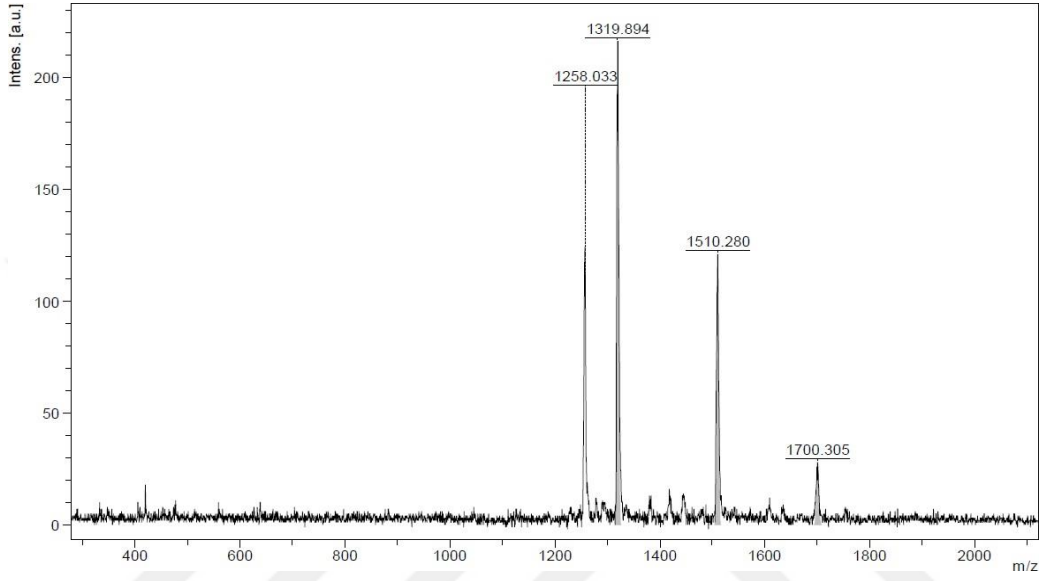
9 Bileşiğine ait kütle ve  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

9 Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınan kütle spektrumunda,  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki 1258.033 m/z (% 100) olarak görüldü ve beklenen değerle (1258.256,  $\text{C}_{48}\text{H}_{90}\text{N}_{15}\text{O}_{18}\text{P}_3$ ) uyumludur (Şekil 52).

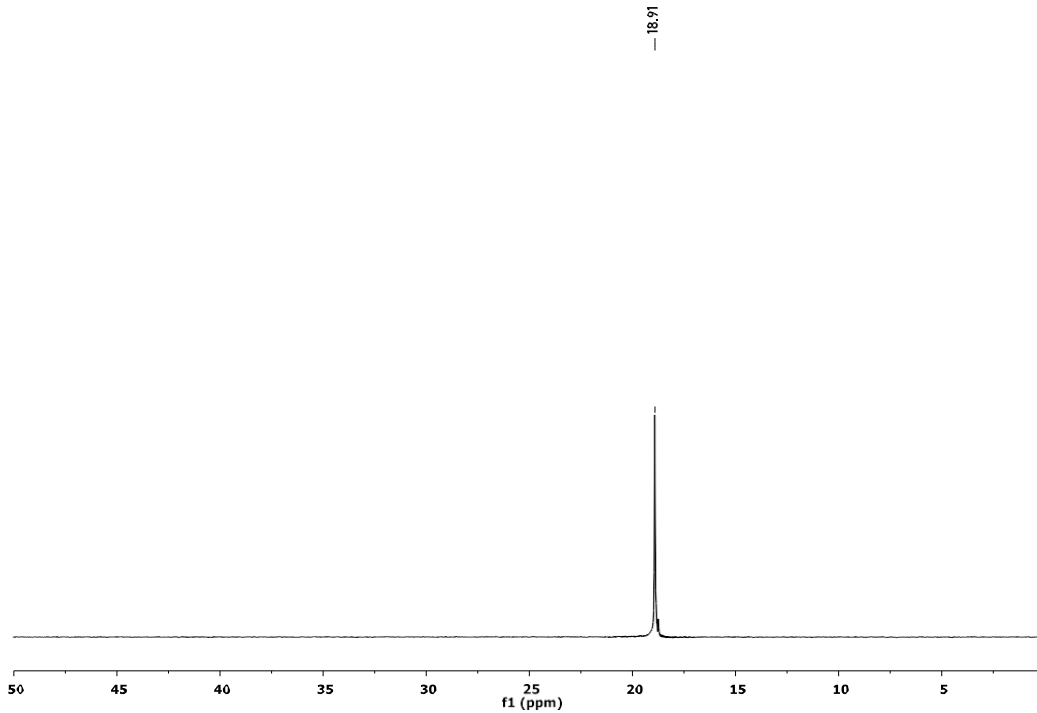
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  18.91 (s) ppm (Şekil 53).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.65 (s, 3H, triazol-NCH), 4.29 (m, 6H, - $\text{POCH}_2$ ), 4.15 (m, 6H, - $\text{POCH}_2$ ), 4.04 (m, 6H, - $\text{OCH}_2$ ), 3.61 (m, 24H, - $\text{OCH}_2$ ), 3.48 (m, 12H, - $\text{NCH}_2$ ), 3.31 (s, 9H, - $\text{OCH}_3$ ), 2.51 (m, 12H, - $\text{OCH}_2$ ), 2.43 (m, 12H, - $\text{NCH}_2$ ) ppm (Şekil 54).

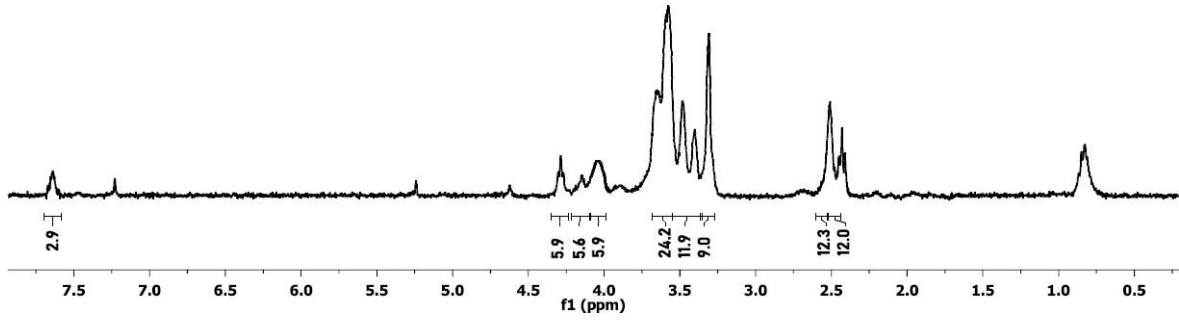
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  176.81, 176.79, 71.49, 70.83, 69.54, 69.42, 69.25, 68.85, 65.75, 60.63, 57.97, 51.09, 46.73, 28.65 ppm (Şekil 55).



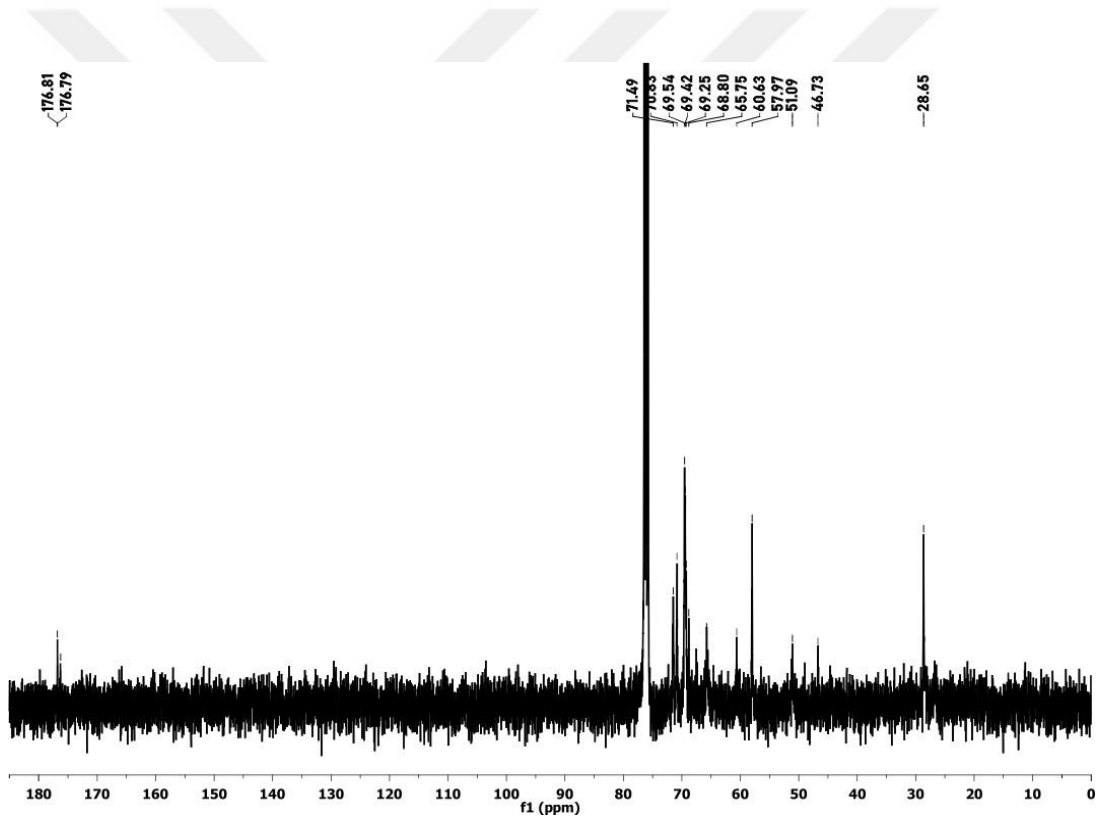
Şekil 52. 9 Bileşiminin kütle spektrumu



Şekil 53. 9 Bileşiminin  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumu

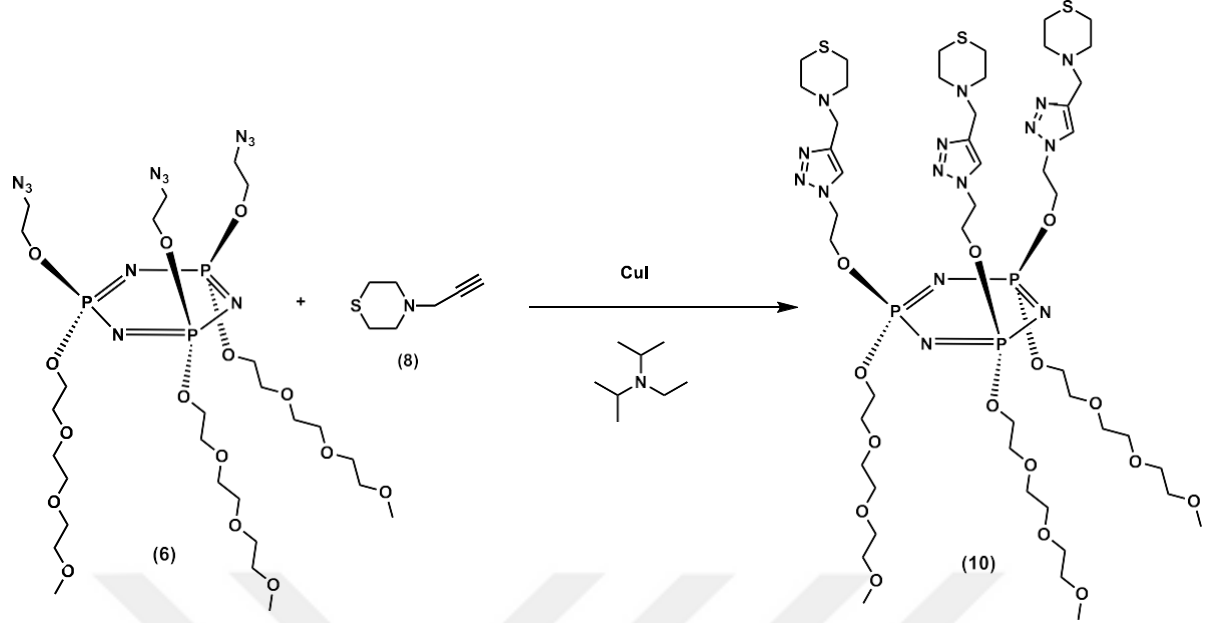


Şekil 54. 9 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 55. 9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 10 Bileşiğinin Sentezi ve Yapı Analizi



Şekil 56. 6 Bileşiği ile 8 bileşiğinin reaksiyonu

6 Bileşiği (55 mg; 62.3  $\mu\text{mol}$ ) 2 mL tetrahidrofuran içinde çözüldü. Reaksiyon ortamına sırasıyla 8 bileşiği (28.2 mg; 199.4  $\mu\text{mol}$ ), CuI (41.5 mg; 218.1  $\mu\text{mol}$ ) ve diizopropiletilamin (38  $\mu\text{L}$  218.1  $\mu\text{mol}$ ) eklendi (Şekil 56). Reaksiyonun ilerleyişi silika dolgulu ince tabaka kromatografisi ile izlenerek 24 saat magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Ham karışım süzgeç kâğıdı üzerinden süzüldü. Süzülen çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı diklorometanda çözüldü ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :su çözücü sisteminde ekstrakte edildi. Toplanan organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. TLC çalışmasında sadece ürüne ait spot gözlemlendi. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı ve 10 bileşiği saf olarak izole edildi (35 mg; 43 %, koyu kahverengi yağimsı).

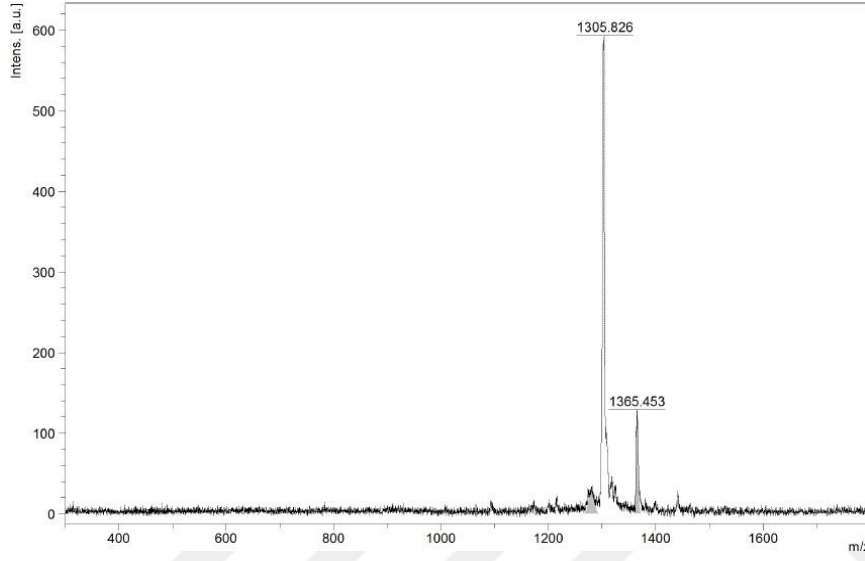
10 Bileşiğine ait kütle ve  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümünden elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verildi.

10 Bileşiğinin MALDI tekniği ile alınan kütle spektrumuna bakıldığında,  $[\text{M}]^+$  moleküler iyon piki 1305.826 m/z (%100) olarak görüldü ve beklenen değerle (1305.512) uyumludur (Şekil 57).

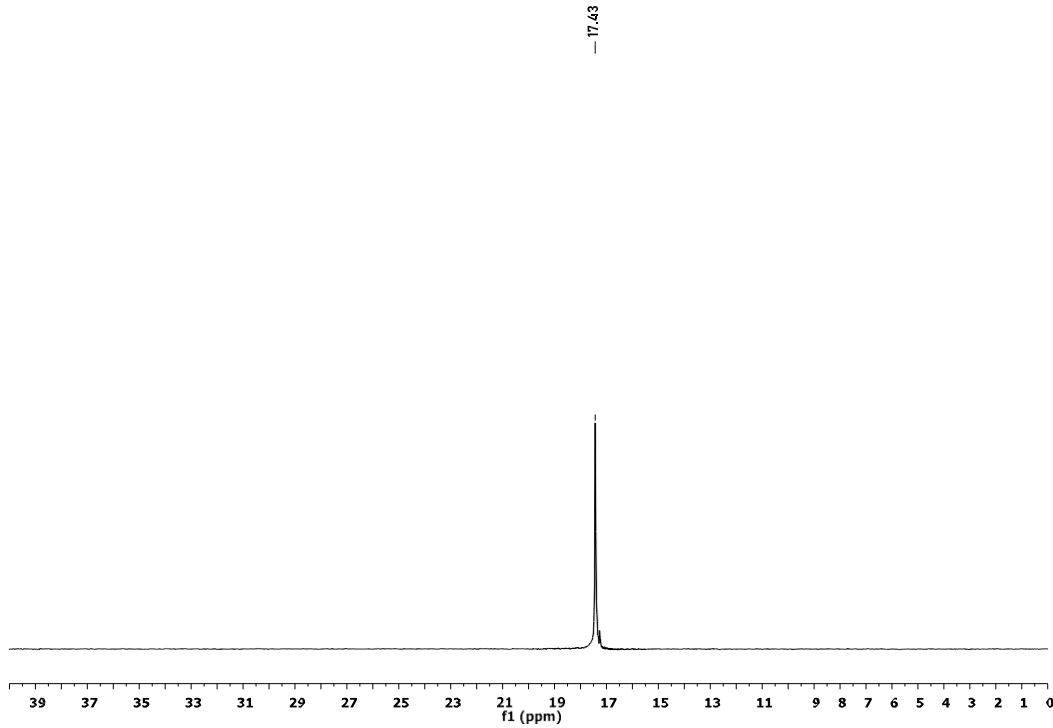
$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{P}}$  17.43 (s) ppm (Şekil 58).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.67 (s, 3H, triazol-NCH), 4.54 (m, 6H, -POCH<sub>2</sub>), 4.13(m, 6H, -POCH<sub>2</sub>), 3.89 (m, 6H, -NCH<sub>2</sub>), 3.66 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>), 3.55 (m, 18H, -OCH<sub>2</sub>), 3.47 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>), 3.31 (s, 6H, -NCH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 9H, -OCH<sub>3</sub>), 2.72 (m, 12H, -NCH<sub>2</sub>), 2.64 (m, 12H, -SCH<sub>2</sub>) ppm (Şekil 59).

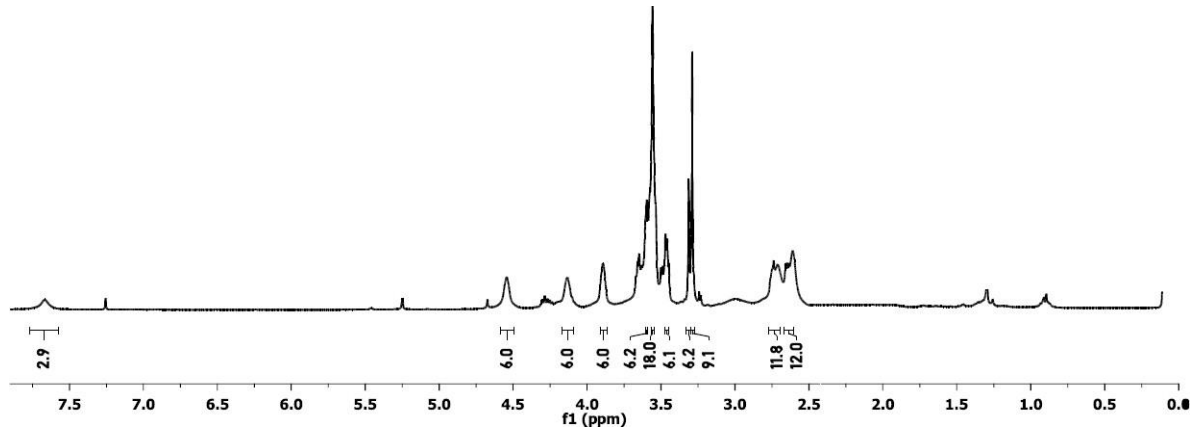
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 177.81, 177.76, 72.54, 71.83, 70.50, 70.43, 70.23, 68.51, 61.59, 58.95, 53.66, 48.01, 27.77, 22.14 ppm (Şekil 60).



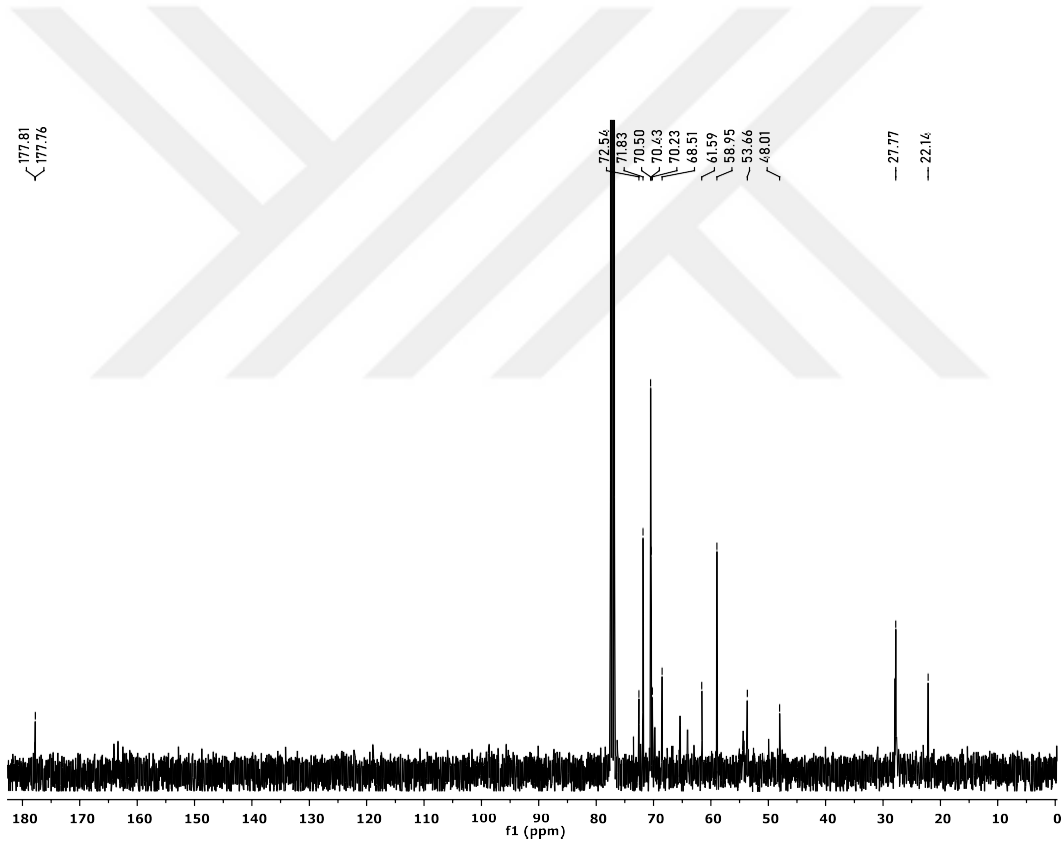
Şekil 57. 10 Bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 58. 10 Bileşiğinin proton ile eşleşmemiş <sup>31</sup>P NMR spektrumu



Şekil 59. 10 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 60. 10 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Günümüzde birçok sağlık sorununa yönelik ilaç adayı molekül geliştirmede, in silico yaklaşımlar kullanılabilse de kimyasal sentez yöntemi ilaç keşfinin merkezinde yer almaktadır. Doğal olarak bulunan küçük moleküllerden ya da ilaç aktif bileşiklerin benzerlerinden yola çıkarak sentetik ilaç adayı bileşikler geliştirmek mümkündür. Bu çalışmada, biyolojik etkilerini araştırmak üzere siklotrifosfazen temelli yeni moleküler sistemlerin hazırlanması ve kimyasal yapı analizlerinin gerçekleştirilmesi amaçlandı. Bu kapsamda kimyasal olarak kararlı ve taşıyıcı/ yönlendirici bir yapıya sahip ve biyouyumlu olduğu bilinen siklotrifosfazen halkası ana iskelet olarak seçildi. Ana çekirdek trietilenglikol zincirleri ile fonksiyonlandırılarak hidrofilik karaktere sahip başlangıç bileşiği hazırlandı. Gerek farmasötik özellikleri gerekse yolakları hedefleme potansiyellerinden dolayı morfolin, tiyomorfolin ve triazol türevleri ana iskelete substitüe edilecek yan birimler olarak belirlendi. Sentez aşaması, heksaklorosiklotrifosfazen'in trietilen glikol monometil eter ile reaksiyonu ile başladı ve hidrofilik birimler içeren **1** nolu bileşik hazırlandı. Akabinde, **1** bileşiğinin, morfolin ve tiyomorfolin ile THF içerisinde ve trietilamin varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından sırasıyla **2** ve **4** nolu bileşikler, **1** bileşiğinin 4-morfolin 4-fenol ile THF içerisinde ve NaH varlığında gerçekleştirilen reaksiyonundan **3** nolu bileşik elde edildi. Sentez aşamasının ikinci kısmında, 2-bromoetanol ile sodyum azitür etkileştirilerek **5** bileşiği hazırlandı. 2-Azido etanol (**5**) ile **1** bileşiğinin NaH varlığında ve THF içerisinde gerçekleşen reaksiyonunda ikinci serinin başlangıç bileşiği olan **6** bileşiği elde edildi. Daha sonra propargil fonksiyonel grup bulunduran morfolin ve tiyomorfolin türevleri (**7** ve **8**) sentezlendi. **6** Bileşiğinin, propargil fonksiyonel grup taşıyan morfolin türevi (**7**) ve tiyomorfolin türevinin (**8**) ile THF içerisinde, CuI ve diizopropiletilamin varlığında ayrı ayrı gerçekleştirilen klik reaksiyonlarından triazol halkası taşıyıcılı morfolin ve tiyomorfolin substitüe siklotrifosfazen türevleri (**9** ve **10**) elde edildi. Elde edilen tüm bileşikler saflaştırıldıktan sonra, yapıları spektroskopik yöntemlerle (kütle, <sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR) karakterize edildi. Bileşiklerin sistematik olarak biyolojik aktiviteleri (hücrel toksisite değerleri, popülasyon katlanma tayin deneyleri, koloni oluşturma formasyonları, hücrel farklılaşmaya etkileri ve sirkadiyen ritim üzerine etkileri) ortak çalışma grubumuz tarafından değerlendirildi. Siklotrifosfazen temelli bazı bileşiklerin hücrel farklılaşmayı uyardıkları ve sirkadiyen saate olumsuz etkilerinin olmadıkları tespit edildi. Tez kapsamında hazırlanan bileşikler güvenli ilaç adayı bileşik sınıfı olarak sunuldu.

## KAYNAKLAR

- Allcock, H. R., 1972. Recent Advances in Phosphazene (Phosponitrilic) Chemistry, *Chemical Reviews*, 72 (4), 315-336.
- Allcock, H. R., 2003. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley, Hoboken, USA.
- Allen, C.W., 1991. Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes. *Chemical Reviews*, 91, 119-135.
- Allen, C.W., 1994. Linear, cyclic and polymeric phosphazenes, *Coordination Chemistry Review*, 130, 137-173.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L.Y., Açık, L., Kısa, Ö., Albay, A., Üstündağ, Z., Solak, A. O., 2009. Phosphorus-Nitrogen Compounds. 18. Syntheses, Stereogenic Properties, Structural and Electrochemical Investigations, Biological Activities, and DNA Interactions of New Spirocyclic Mono- and Bisferrocenylphosphazene Derivatives, *Inorganic Chemistry*, 48 (21), 10102-10116.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Civan, M., Avcı, O., Gönder, L.Y., Açık, L., Aydın, B., Türk, M., Hökelek, T., 2016. Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 36. Syntheses, Langmuir-Blodgett Thin Films and Biological Activities of Spiro-Bino-Spiro Trimeric Phosphazenes, *New Journal of Chemistry*, 40, 9609-9626.
- Batula, K.S., Narsimha, S., Nagavelli, V.R., BolloPELLI, P., Rao, M.S., 2016. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel thiomorpholine derived 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, *Journal of Serbian Chemical Society*, 81 (3), 233-242.
- Battula, K.S., Narsimha, S., Thatipamula, R.K., Reddy, Y.N., Nagavelli, V.R., 2017. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiomorpholine 1,1-Dioxide Derived 1,2,3-Triazole Hybrids as Potential Anticancer Agents, *ChemistrySelect*, 2, 4001-4005.
- Beşli, S., Coles, S.J. Davies, D.B., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., 2007. A spiro to ansa rearrangement in cyclotriphosphazene derivatives *Dalton Transactions*, 2792-2801.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., 2011. Bridged cyclophosphazenes resulting from deprotonation reactions of cyclotriphosphazenes bearing a P–NH group, *Dalton Transactions*, 40, 5307-5315.
- Beşli, S. Yuksel, F., Davies, D.B., Kılıç, A., 2012. Conversion of a Cyclotriphosphazene to a Cyclohexaphosphazene by Ring Expansion. *Inorganic Chemistry*, 51, 6434–6436.
- Caminade, A.M., Hameuaand, A., Majorala, J.P., 2016. The specific functionalization of cyclotriphosphazene for the synthesis of smart dendrimers, *Dalton Transactions*, 45,1810-1822.
- Caminade, A.M., Majorol, J.P., 2019. Phosphorus dendrimers functionalised with nitrogen ligands, for catalysis and biology, *Dalton Transactions*, 48, 7483-7493.
- Can, N.Ö., Çevik, U.A., Sağlık, B.N., Ozkay, Y., Atlı, Ö., Baysal, M., Özkay, Ü.D., Can, Ö.D., 2017. Pharmacological and Toxicological Screening of Novel Benzimidazole-Morpholine Derivatives as Dual-Acting Inhibitors, *Molecules*, 22, 1374.
- Carter, K. R., Calichman, M., Allen, C.W. 2009. Stereodirective Effects in Mixed Substituent Vinyloxycyclotriphosphazenes *Inorganic Chemistry*, 48, 7476-7481.
- Chandrasekhar, V, Thilagar, P., Pandian, B. M., 2007. Cyclophosphazene-based multi-site coordination ligands, *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 1045-1074.
- Chaplin, A.B., Harrison, J.A., Dyson, P.J., 2005. Revisiting the Electronic Structure of Phosphazenes, *Inorganic Chemistry*, 44, 8407–8417.

- Çiftçi, G.Y., Şenkuytu, E., İncir, E.S., Eçik, E.T., Zorlu, Y., Ölçer, Z., Uludağ, Y., 2017. Characterization of paraben substituted cyclotriphosphazenes, and a DNA interaction study with a real-time electrochemical profiling based biosensor, *Microchimica Acta*, 184:2307-2315.
- Çiftçi, G.Y., Bayık, N., Tanrıverdi Eçik, E., Şenkuytu, E., Aksahin, M., Yıldırım, T., 2020. Synthesis of the first 2-hydroxyanthraquinone substituted cyclotriphosphazenes and their cytotoxic properties. *New Journal of Chemistry*, 2020, 44, 16733.
- Dagdag, O., Kim, H., 2024. Progress in the Field of Cyclophosphazenes: Preparation, Properties, and Applications. *Polymers*, 16, 122. h
- Dewar, M.J.S., Lucken, E.A.C., Whitehead, M.A., 1960. The structure of the phosphonitric halides, *Journal of The Chemical Society*, 2423-2429.
- Diao, P.C., Li, Q., Hu M.J., Ma, Y.F., You, W., Hong, K.H., Zhao, P.L., 2017. Synthesis and biological evaluation of novel indole-pyrimidine hybrids bearing morpholine and thiomorpholine moieties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 134, 110-118.
- Eçik, E.T., Beşil, S., Çiftçi, G.Y., Davies, D.B., Kılıç, A., Yuksel, F., 2012. Stereo-selectivity in a cyclotriphosphazene derivative bearing an exocyclic P-O moiety, *Dalton Transactions*, 41, 6715-6725.
- Gül, E.Y., Erdem, M., Kazan, H.H., Eçik, E.T., 2023. Thiophene BODIPY-substituted cyclotriphosphazene-derived photosensitizers for photodynamic therapy applications, *New Journal of Chemistry*, 47, 17469-17480.
- Gül, E.Y., Karataş, E. A., Doğan, H. A., Çiftçi, G.Y., Eçik, E. T., 2024. BODIPY precursors and their cyclotriphosphazene Derivatives: Synthesis, photochemical properties and their application in PDT. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 311 (2024) 124006.
- İbişoğlu, H., Erdemir, E., Atilla, D., Ün, Ş.Ş., Topçu, S., Şeker, M.G., 2020. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of cyclotriphosphazenes bearing benzimidazolyl rings. *Inorganica Chimica Acta*, 509 (1), 119679.
- Kagit, R., Yildirim, M., Ozay, O., Yesilot, S., Ozay, H., 2014. Phosphazene Based Multicentered Naked-Eye Fluorescent Sensor with High Selectivity for Fe<sup>3+</sup> Ions, *Inorganic Chemistry*, 53, 4, 2144-2151.
- Kourounakis, A.P., Xanthopoulos, D., Tzara, A., 2019. Morpholine as a Privileged Structure: A Review on the Medicinal Chemistry and Pharmacological Activity of Morpholine Containing Bioactive Molecules, *Medicinal Research Reviews*, 1-44.
- Kumara-Swamy, K.C., Krishnamurthy, S.S., 1986. Studies of phosphazenes. 28. Reactions of pentachloro- and pentafluoro(triphenylphosphazeny)cyclotriphosphazenes with sodium methoxide. Mechanistic aspects and their implications for nucleophilic displacement at a tetrahedral phosphorus(V) center. *Inorganic Chemistry*, 25 (7), 920-928
- Kumari, A., Singh, R.K., 2020. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR), *Bioorganic Chemistry*, 96, 103578.
- Liebig, J., 1834. Nachtrag der Redaction, *Annalen der Chemie*, 11, 139-150.
- Liu, P., Wang, L., Yang, Y., Qu, Y., 2021. Ming L.J. Recent advances of cyclotriphosphazene derivatives as fluorescent dyes. *Dyes and Pigments*, 188, 109214.
- Malik, M.S., Ahmed, S.A., Althagafi, I., Ansari, M.A., Kamal, A., 2020. Application of triazoles as bioisosteres and linkers in the development of microtubule targeting agents, *RSC Medicinal Chemistry*, 11, 327-348.
- Nagao, M., Kurebayashi, Y., Seto, H., Takahashi, T., Suzuki, T., Hoshino, Y., Miura, Y., 2016. Polyacrylamide backbones for polyvalent bioconjugates using “post-click” chemistry, *Polymer Chemistry*, 7, 5920–5924.

- Pektaş, S., Koçak, S.B., Başterzi, N.S., Kılıç, Z., Zeyrek, C.T., Çoban, B., Yıldız, U., Çelik, Ö., 2018. Spiro-Cyclotriphosphazenes containing 4-hydroxyphenylethyl pendant arm: Syntheses, structural characterization and DNA interaction study, *Inorganica Chimica Acta*, 474, 51-65.
- Rahman, S., Wittine, K., Sedic, M., Car, M., 2020. Small Molecules Targeting Biological Clock; A Novel Prospective for Anti-Cancer Drugs, *Molecules*, 25, 4937.
- Rao, M. R., Bolligarla, R., Butcher, R.J., Ravikanth, M., 2010. Hexa Boron-Dipyrromethene Cyclotriphosphazenes: Synthesis, Crystal Structure, and Photophysical Properties, *Inorganic Chemistry*, 40, 10606-10616.
- Rekka, E. A., 2010. Kourounakis P. N., Medicinal Chemistry of 2,2,4-Substituted Morpholines, *Current Medicinal Chemistry*, 17(29), 3422-3430.
- Rothmund, S., Teasdale, L., 2016. Preparation of polyphosphazenes: a tutorial review *Chemical Society Reviews*, 2016, 45, 5200.
- Sarikaya, S.Y., Yeşilot, S., Kılıç, A., Okutan, E., 2018. Novel BODIPY-Cyclotriphosphazene-Fullerene triads: Synthesis, characterization and singlet oxygen generation efficiency, *Dyes and Pigments* 153, 26-34.
- Siwy, M., Sek, D., Kaczmarczyk, B., Jaroszewicz, I., Nasulewicz, A., Pelczynska, M., Nevozhay, D., Opolski, A. A., 2006. Synthesis and in Vitro Antileukemic Activity of Some New 1,3-(Oxytetraethylenoxy)cyclotriphosphazene Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(2), 806-810.
- Song, S.C., Lee, S.B., Lee, B.H., Ha, H.W., Lee, K.T., Sohn, Y.S., 2003. Synthesis and antitumor activity of novel thermosensitive platinum (II)-cyclotriphosphazene conjugates. *Journal of Controlled Release*, 90 (3) 303-311.
- Su, X., Whang, L., Xie, J. H., Liu, X.H., Tomas, H., 2020. Cyclotriphosphazene-based Derivatives for Antibacterial Applications: An Update on Recent Advances. *Current Organic Chemistry*, 24, 1-14.
- Şenkuytu, E., Öztürk, E., Aydınoglu, F., Eçik, E.T., Okutan, E., 2020. Cyclotriphosphazene cored naphthalimide-BODIPY dendrimeric systems: Synthesis, photophysical and antimicrobial properties, *Inorganica Chimica Acta*, 502, 119386.
- Tzara, A., Kourounakis, A.P., Xanthopoulos, D., 2020. Morpholine As a Scaffold in Medicinal Chemistry: An Update on Synthetic Strategies, *ChemMedChem*, 15, 392-403.
- Uslu, A., Güvenaltın, S., 2010. The investigation of structural and thermosensitive properties of new phosphazene derivatives bearing glycol and amino acid, *Dalton Transactions*, 39, 10685-10691.
- Uslu, A., Yeşilot, S., 2015. Chiral configurations in cyclophosphazene chemistry, *Coordination Chemistry Reviews*, 291, 28-67.
- Uslu, A., Özcan, E., Dural, S., Yuksel, F., 2016. Synthesis and characterization of cyclotriphosphazene derivatives bearing azole groups., *Polyhedron*, 117, 394-403.
- Wang, L., Yang, Y. X., Shi, X., Mignani, S., Caminade, A. M., Majoral, J. P., 2018. Cyclotriphosphazene core-based dendrimers in biomedical applications: An update on recent advances. *Journal of Materials Chemistry B*, 6, 884-895.
- Wang, D., Xu, X., Qui, Y., Wang, J., Meng, L., 2024. Cyclotriphosphazene based materials: Structure, functionalization and applications, *Progress in Materials Science*, 142, 101232.
- Yıldırım, T., Bilgin, K., Yenilmez Çiftçi, G., Tanrıverdi Eçik, E., Senkuytu, E., Uludag, Y., Tomak, L., Kılıç, A., 2012. "Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anti-cancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 213-22

