



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**AROMATİK İÇERİKLİ HALKALI FOSFOR KÜKÜRT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU**

TUBA ERKAN

YÜKSEK LİSANS

Danışman: Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

İkinci Danışman: Prof. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM

OCAK – 2024

YOZGAT

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

AROMATİK İÇERİKLİ HALKALI FOSFOR KÜKÜRT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

TUBA ERKAN

YÜKSEK LİSANS

Danışman: Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

İkinci Danışman: Prof. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM

Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
(BAP) Koordinasyon Birimi FYL-2022-1036 kodu ile desteklenmiştir.

OCAK – 2024

YOZGAT



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans öğrencisi Tuba ERKAN'nın hazırladığı “**Aromatik İçerikli Halkalı Fosfor Kükürt Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonu**” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 17/01/2024 Çarşamba günü saat 10:30'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Aytuğ OKUMUŞ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

(Danışman)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM

(II. Danışman)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İrfan KOCA

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Gamze ELMAS

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hasan Güner BERKANT

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tuba ERKAN

17/01/2024

ÖN SÖZ

Bu teze, FYL-2022-1036 nolu nolu projesiyle destek sağlayan **Yozgat Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi**'ne teşekkürlerimi arz ederim.

Tezimdeki çalışmalarına proje yazışmalarında destek veren Yozgat Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına; projeye ilgili raporları değerlendiren bilim insanlarına da teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince bilgilerini, tecrübelerini, deneyimlerini ve desteklerini esirgemeyen danışman hocalarım, Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI ve Prof. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerinden dolayı ve laboratuvar çalışmalarında bana yapmış olduğu rehberlik için sevgili Dr. Elif BULAT'a;

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıklarıyla güç veren babam Hasan CELEP ve annem Bedriye CELEP'e;

Hayatımın her anında koşulsuz şartsız yanımda olan ve en büyük desteği sağlayan sevgili eşim Anıl ERKAN'a en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Tuba ERKAN

17/01/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

AROMATİK İÇERİKLİ HALKALI FOSFOR KÜKÜRT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

TUBA ERKAN

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUSTAFA SAÇMACI
İKİNCİ DANIŞMAN: PROF. DR. ERTUĞRUL Gazi SAĞLAM

Bu tezde, bir adet Ferrosenil Lawesson Reaktifi (FcLR), iki adet ferrosenil ditiyofosfonik asit ($[FcLn]$ ($n=1,2$) $n = 1$; 4-tert-butilsiklohegzil-, $n=2$; 2-fenil-1-propil-) ve iki adet amonyum tuzları (Fc-DTPOA) sentezlendi. Daha önceden sentezlenmiş bu ligandların etil alkol ortamındaki reaksiyonundan dört koordinasyonlu iki adet yeni Ni(II) kompleksi ($[Ni(FcLn)_2]$) ve çift metal merkezli Cd(II) ($[Cd_2(\mu-FcLn)_2(FcLn)_2]$) kompleksi sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları element analizi, kütle spektrometresi (ESI), FT-IR, NMR (1H , ^{13}C , ^{31}P) spektroskopisi ile karakterize edildi. Ayrıca, tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin *in vitro* sitotoksik aktivite çalışması da yapılmıştır.

2024, xii + 57 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Ferrosenil lawesson reaktifi, Ferrosenil ditiyofosfonik asit, Ferrosenil ditiyofosfonato kompleksleri.

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AROMATIC CONTAINING CYCLIC PHOSPHORUS SULFUR COMPOUNDS

TUBA ERKAN

**YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**SUPERVISOR: PROF. DR. MUSTAFA SAÇMACI
CO-SUPERVISOR: PROF. DR. ERTUĞRUL GAZİ SAĞLAM**

In this thesis, one Ferrocenyl Lawesson Reagent (FcLR), two ferrocenyl dithiophosphonic acids ([FcLn] (n=1,2) n=1; 4-tert-butylcyclohexyl-, n=2; 2-phenyl-1-propyl-) and two ammonium salts (Fc-DTPOA) was resynthesized according to the method in the literature. From the reaction of the synthesized ligands with ethanol, two new Ni(II) ([Ni(FcLn)₂]) and two new double metal-centered Cd(II) ([Cd₂(μ-FcLn)₂(FcLn)₂]) complexes with four coordination were synthesized.

The structures of the synthesized complexes were characterized by elemental analysis, mass spectrometry (ESI), FT-IR, NMR (¹H-, ¹³C-, ³¹P-) spectroscopy.

2024, xii + 57 Pages

Keywords: Ferrocenyl lawesson reagent, Ferrocenyl dithiophosphonic acid, Ferrocenyl dithiophosphonato complexes.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
TEZ BEYANI.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pertiyofosfonik Asit Anhidritleri.....	2
2.2. Organo-ditiyofosfor Bileşikler.....	4
2.2.1. Ditiyofosforik Asit.....	4
2.2.2. Ditiyofosfinik Asitler.....	5
2.2.3. Amidoditiyofosfonik Asit.....	5
2.2.4. Ditiyofosfonik Asit.....	5
2.2.4.1. Friedel–Crafts Reaksiyonuyla DTPOA Sentezi.....	5
2.2.4.2. Grignard Reaktifi ile DTPOA sentezi.....	6
2.2.4.3. PTFA’lerin alkollerle reaksiyonuyla DTPOA sentezi.....	6
2.2.5. Ditiyofosfonik Asit Komplekslerinin Sentezi.....	6
2.2.6. Ditiyofosfonik Asitlerin Kullanıldığı Yerler.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3.1. Materyal.....	8
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	8
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	9

3.2. Yöntem.....	10
3.2.1. Fc-DTFOA ve Türevlerinin Sentezi.....	10
3.2.2. Fc-DTPOA'lerden Yeni Ni (II) Komplekslerinin Sentezi:	
[Ni (FcLn) ₂].....	10
3.2.3. Fc-DTPOA'lerin Yeni Cd (II) Komplekslerinin Sentezi:	
[Cd ₂ (μFcLn) ₂ (FcLn) ₂].....	11
3.3. İn Vitro Sitotoksik Çalışmalar.....	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	14
5.1. Yapıların Aydınlatılması.....	14
5.1.1. FT-IR Spektrum Verilerinin Değerlendirilmesi.....	14
5.1.2. Komplekslerin Kütle Spektrumu.....	25
5.1.3. Nikel ve Kadmiyum Komplekslerinin NMR Spektrumları.....	30
5.1.4. ¹ H-NMR Değerlendirilmesi.....	31
5.1.5. ¹³ C-NMR Değerlendirilmesi.....	36
5.1.6. ³¹ P-NMR Değerlendirilmesi.....	42
5.1.7. Bileşiklerin in vitro sitotoksik aktivite çalışmaları.....	47
5.2. Sonuçlar.....	49
6. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 5.1. Bileşiklere ait IR spektrum verileri.....	15
Tablo 5.2. Komplekslere ait ^1H NMR spektrum verileri.....	31
Tablo 5.3. Komplekslere ait ^{13}C NMR spektrum verileri.....	37
Tablo 5.4. Komplekslere ait ^{31}P NMR spektrum verileri.....	42
Tablo 5.5. Hücre hatlarına karşı bileşikler için IC50 sonuçları.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin yapıları ve kodları.....	1
Şekil 2.1. PTFA önerilen yapısı.....	2
Şekil 2.2. PTFA'lerin sentez yöntemi.....	3
Şekil 2.3. Ferrosenil-Lawesson Reaktifinin(FcLR) sentez reaksiyonu.....	4
Şekil 2.4. Farklı türdeki Organo-ditiofosfor bileşiklerinin yapıları.....	4
Şekil 2.5. Fridel-Crafts Reaksiyonu ile DTPOA'lerin sentezi.....	5
Şekil 2.6. DTPOA ve Amonyum tuzunun sentezi.....	6
Şekil 2.7. Çeşitli koordinasyon sayılarındaki DTPOA Metal komplekslerinin sentez ve yapıları.....	7
Şekil 3.1. Ferrosenil ditiyofosfonik asit ve amonyum ferrosenil ditiyofosfonat sentez reaksiyonu.....	10
Şekil 3.2. Fc-DTPO'le Ni(II) sentez reaksiyonu.....	11
Şekil 3.3. $[Cd_2(\mu-FcLn)_2(FcLn)_2]$ kompleksinin sentez reaksiyonu.....	12
Şekil 5.1a. $[Ni(FcL1)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($4000-400cm^{-1}$).....	17
Şekil 5.1b. $[Ni(FcL1)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400-200cm^{-1}$).....	18
Şekil 5.2a. $[Ni(FcL2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($4000-400cm^{-1}$).....	19
Şekil 5.2b. $[Ni(FcL2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400-200cm^{-1}$).....	20
Şekil 5.3a. $[Cd_2(\mu-FcL1)_2(FcL1)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($4000-400cm^{-1}$).....	21
Şekil 5.3b. $[Cd_2(\mu-FcL1)_2(FcL1)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400-200cm^{-1}$).....	22
Şekil 5.4a. $[Cd_2(\mu-FcL2)_2(FcL2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($4000-400cm^{-1}$).....	23
Şekil 5.4b. $[Cd_2(\mu-FcL2)_2(FcL2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400-200cm^{-1}$).....	24
Şekil 5.5. $[Ni(FcL1)_2]$ kompleksinin MS spektrumu.....	26
Şekil 5.6. $[Ni(FcL2)_2]$ kompleksinin MS spektrumu.....	27

Şekil 5.7. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksinin MS spektrumu.....	28
Şekil 5.8. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksinin MS spektrumu.....	29
Şekil 5.9. Komplekslerin numaralandırılması.....	30
Şekil 5.10. $[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^1H NMR spektrumu.....	32
Şekil 5.11. $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^1H NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.12. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^1H NMR spektrumu.....	34
Şekil 5.13. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^1H NMR spektrumu.....	35
Şekil 5.14. $[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	38
Şekil 5.15. $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.16. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	40
Şekil 5.17. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	41
Şekil 5.18. $[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.....	43
Şekil 5.19. $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.....	44
Şekil 5.20. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.....	45
Şekil 5.21. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.....	46
Şekil 5.22. Komplekslerin konsantrasyonlarına göre HepG2 hücre canlılık oranı.....	48
Şekil 5.23. Komplekslerin konsantrasyonlarına göre L929 hücre canlılık oranı.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
LR	: Lawesson Reaktifi
DTPOA	: Ditiyofosfonik Asit
Fc-DTPOA	: Ferrosenil Ditiyofosfonik Asit
DTFA	: Ditiyofosfinik Asit
Py	: Piridin
Fc	: Ferrosen
Fc-LR	: Ferrosen Lawesson Reaktifi
E.N.	: Erime Noktası
Ph	: Fenil
FcL1	: Amonyum O-3-fenilpropil(4-metoksifenil) ditiyofosfonat
FcL2	: Amonyum O-1-fenilpropil(4-metoksifenil) ditiyofosfonat
PTFA	: Pertiyofosfonik Asit Anhidritleri
s	: Tekli
m	: Çoklu
d	: İkili
dd	: İkilinin İkilisi

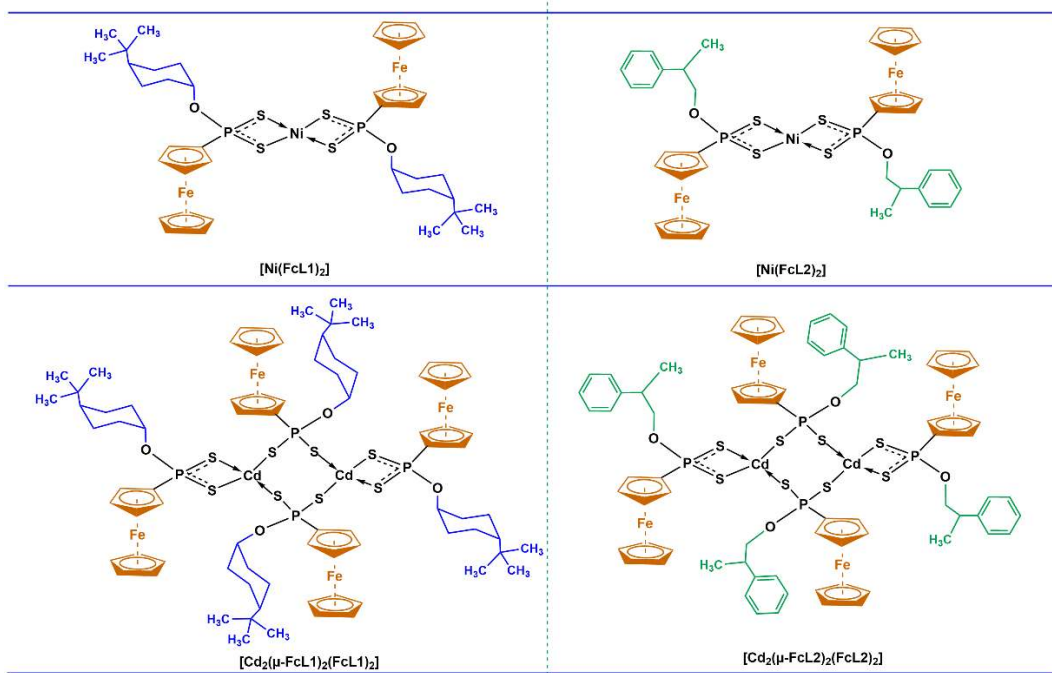
1. GİRİŞ

Sentezlendiği günden beri araştırmaları devam eden pertiyofosfonik asit anhidritleri (Newallis, P.E. vd., 1962; Thomsen, I. Vd., 1984; Sağlam, E. G. Vd., 2022; Bulat, E., vd., 2022; Sağlam, E. G. Vd., 2023) arasında yer alan Ferrosenil Lawesson Reaktifi (FcLR) (Van Zyl vd., 2000), organometalik içerikli (ferrosen (Kavaklı, C., 2005)) veya *bis*(siklopentadienil)demir ditiyofosfor bileşiklerinin sentezinde son 30 yıldır kullanılmaya devam etmektedir.

Organo-ditiyofosfor bileşikleri sadece bilimsel araştırmalarda değil, endüstriyel alanlarda (Van Zyl vd., 2013) da yaygın bir kullanıma sahiptir. Petrol endüstrisi (D. Klamann, 1984), tarım (P. Patnaik, 2007; T.B. Gaines, 1969), madencilik (L. Bromberg, ve I. Lewin, A., 1993) bunlardan bazılarıdır. Bu bileşikler ayrıca tıpta kemoterapötik çalışmalarda kayda değer araştırmaları bilinmektedir (Gray, I. P. vd., 2004; Sağlam, E. G. Vd., 2021).

Bu tez çalışmasında, önceden bilinen iki adet amonyum ferrosenil ditiyofosfonat tuzu (Fc-DTPOA) yeniden sentezlenerek (E.G. Sağlam, vd., 2022), Ni (II) ve Cd(II) metalleri ile dört koordinasyonlu yeni kompleksleri sentezlenmiştir.

Ele geçen bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR, kütle, ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Şekil 1.1’de tez kapsamında sentezlenen kompleksler için kullanılan kodlar ve yapılar verilmiştir.



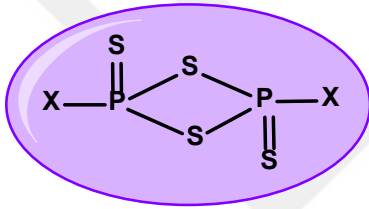
Şekil 1.1. Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin yapıları ve kodları.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pertiyofosfonik Asit Anhidritleri

Organo-ditiyofosfor bileşiklerinin sentezinde, bu bileşiklerin türlerine ait çeşitli metotlar vardır (Kinnear ve Perren 1952; Rouhut vd., 1961). Bu metotlardan sentezde ve kolaylık bakımından en pratik yöntem pertiyofosfonik asit anhidritlerinin Grignard veya alkol gibi nükleofillerle verdiği katılma reaksiyonlarıdır (Diemert ve Kuchen, 1977; Karakuş vd., 2005).

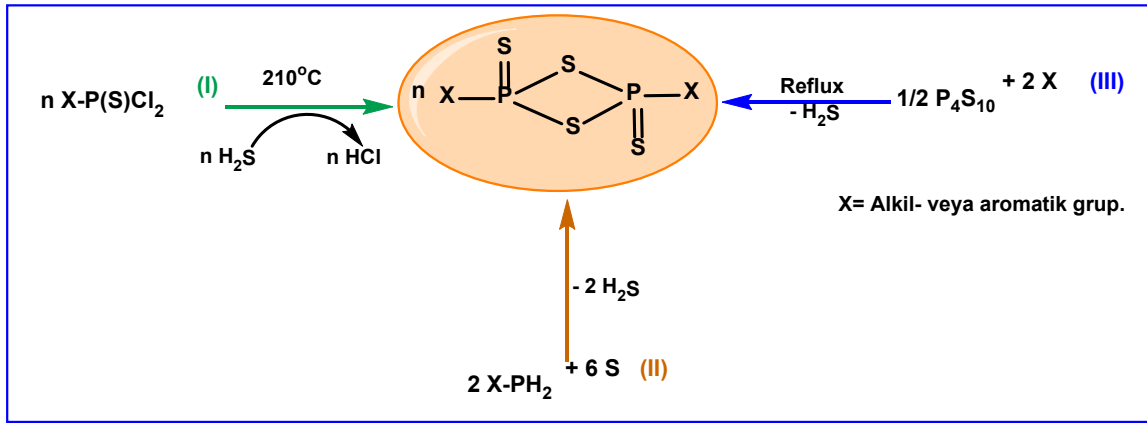
Pertiyofosfonik asit anhidritleri (PTFA, organo 2,4-diorganil-1,3,2,4-ditiyadifosfetan-2,4-disülfidler) halkalı fosfor-kükürt bileşikleridir (Şekil 2.1). PS-halkalı bileşikleriyle ilk çalışmalar, 19.yy başlarında başlar.



2,4-diorganil-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfide
X= Alkil- veya aromatik grup.

Şekil 2.1. PTFA önerilen yapısı.

İlk olarak PTFA -naftalin türeviyle başlayan çalışma J.Mai'nin, P_4S_{10} ve naftalin sentezinden ele geçmiştir. Mai, $P_4S_3 + P_4S_7$ karışımını; naftalin, kükürtle muamale etmiştir: her defasında P_4S_{10} 'ü elde etmiştir. Aslında reaksiyon şartlarında ürün olarak P_4S_{10} elde etmesi beklenen bir durumdur (J. Mai, 1911). Uzun zaman sonra, 1930'da sentezlenen o yıllarda “organik-tiyo-fosforik naftalin bileşiği” olarak isimlendirilen PTFA'nın naftalin türevi ilk olarak sentezlenmiştir. Bu maddenin sentezi önemlidir; çünkü maden cevherlerin yüzdürülmesinde katkı maddesi olarak iyi bir alternatif kabul edilmiştir (Ira H Derby, 1930). PTFA sentezine ait ilk bilimsel çalışmalar 1952 yılında Fay ve Lankelma tarafından başlatılmıştır (Fay ve Lankelma 1952). Takip eden yıllarda farklı yöntemler veya çeşitli reaktifler kullanılarak PTFA'lar sentezlenmiştir (Newallis vd. 1962; Diemert ve Kuchen 1977; Keck ve Kuchen 1978; Yousif vd., 1984; Beckman vd. 1994; Kozlov vd. 1995; Foreman vd. 1996; 1999; Nizamov vd. 2002; 2016; Kaleta vd. 2006; Sağlam vd. 2020; 2023; Bulat vd. 2022). PTFA sentezinde en iyi bilinen 3 yöntem vardır (Şekil 2.2);



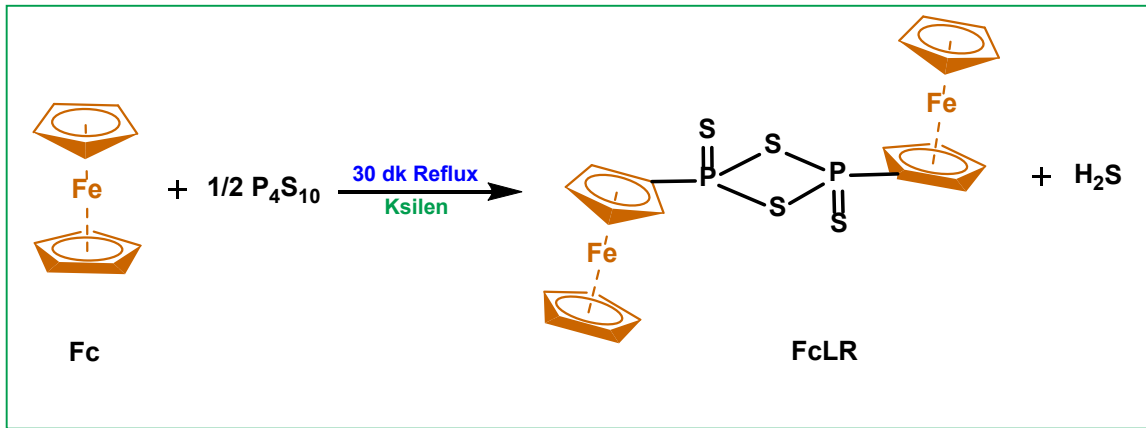
Şekil 2.2. PTFA'lerin sentez yöntemi.

Yöntem I; Alüminyumklorür katalizörlüğünde tiyofosfindiklorürlerin hidrojen-sülfür gazı ortamındaki reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 2.2.I). Başlangıç maddelerinin teminindeki zorluklar, reaksiyon şartlarının uygun olmaması, HCl gazının tehlikeli ve korozyif etkileri gibi sebeplerden dolayı pek fazla tercih edilen bir yöntem olmamıştır (Newallis vd. 1962).

Yöntem II'de, difosfinlerin kükürtle reaksiyonundan PTFA'ler elde edilmiştir (Maier 1963). Bu yöntem; reaksiyon sırasında oluşan yan ürün çeşitliliği ve ana ürünün saflaştırılmasındaki zorluklar sebebiyle kullanılmamıştır (Şekil 2.2.II).

Yöntem III'de ise P_4S_{10} 'ün anisol, ferrosen veya siklohegzil gibi reaktiflerle reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (Fay ve Lankelma 1952). İnert ortamda gerçekleşen bu yöntem (Şekil 2.2.III) diğer yöntemlere göre reaksiyon esnasında minimum yan ürün maksimum ana ürün elde edilmesi, başlangıç maddelerinin havanın oksijeninden, ortamın neminden çok fazla etkilenmemesi ve kimyasalların temin edilmesindeki kolaylıklardan dolayı araştırmacılar tarafından daha çok tercih edilmiştir.

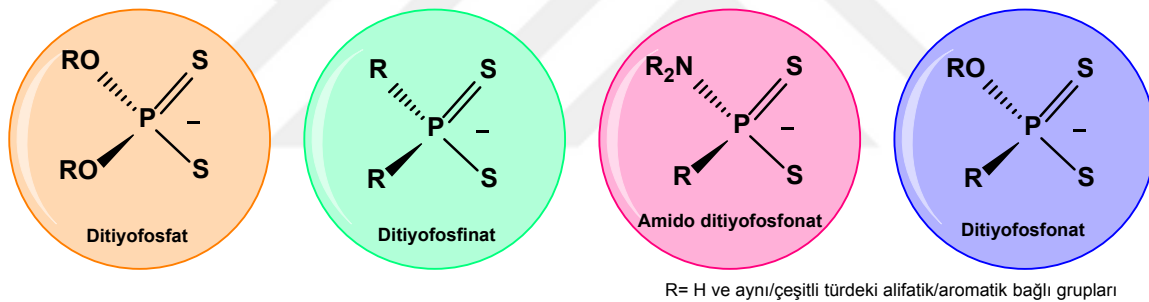
Bu bileşikler ticari olarak da temin edilebilmektedir. Bilinen en yaygın ticari olarak temin edilebilen PTFA; Lawesson reaktifidir (LR, 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyodifosfetan-2,4-disülfür). Bu reaktifin benzer analogu laboratuvar ortamında elde edilebilen Ferrosenil Lawesson reaktifidir (FcLR, 2,4-bis(ferrosenil)-1,3,2,4-ditiyodifosfetan-2,4-disülfür) (Foreman vd. 1996). FcLR, argon atmosferinde, ksilenin kaynama sıcaklığında; süper aromatik olarak bilinen ferrosenin (Taşkın Çetinkaya, Ocak 2012), fosforpentasülfürle yarım saat reflüks edilmesi sonucu sentezlenir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Ferrosenil-Lawesson reaktifinin (FcLr) sentez seaksiyonu.

2.2. Organo-ditiyofosfor Bileşikler

Organo-ditiyofosfor Bileşikleri; ditiyofosfat (Kumar vd. 2014), ditiyofosfinat (Dimert ve Kuchen 1971), amido ditiyofosfonat (Aydemir vd. 2015) ve ditiyosfonat (Karakuş vd. 2004) olarak çeşitli gruplara ayrılırlar (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Farklı türdeki Organo-ditiyofosfor bileşiklerinin yapıları.

Bu bileşiklerden araştırmalarda sentez kolaylığı ve başlangıç maddelerinin temin edilmesindeki kolaylıkları bakımından araştırmacılar tarafından en çok çalışılan türevi Ditiyofosfonik Asitler'dir (DTPOA). Sentez kolaylığı ve verimin yüksek olması sebebiyle araştırmalar DTPOA'ler üzerine yoğunlaşmıştır (I. Haiduc vd. 2004).

2.2.1. Ditiyofosforik Asitler

Organo-ditiyofosfor bileşiklerinden biri olan ditiyofosforik asitler; fosfor pentasülfürün doğrudan alkollerle reaksiyona girmesi sonucu elde edilmiştir (Kumar vd. 2014).

2.2.2. Ditiyofosfinik Asitler

Ditiyofosfinik asitlerin elde edilmesinde çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan biri benzenin P_4S_{10} ile Friedel-Craft reaksiyonuyla sentezlenir (Higgins vd. 1955). Diğer bir yöntem ise üç aşamada gerçekleşen sekonder fosfinlerin kükürtle reaksiyonudur (Petters 1962). En pratik yöntem ise PTFA ile Grignard reaktifinin reaksiyonu sonucu elde edilen ditiyofosfinik asitlerdir (Dimert ve Kuchen 1977).

2.2.3. Amidoditiyofosfonik Asitler

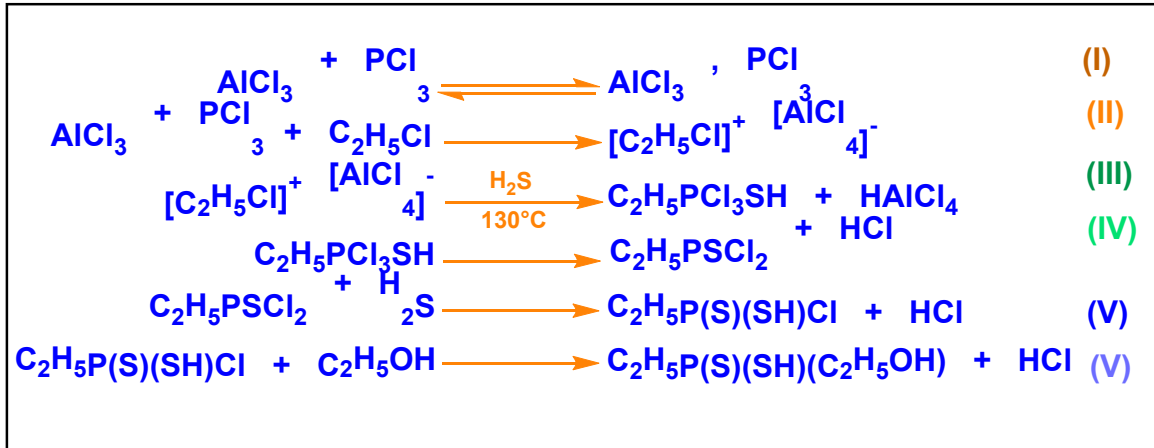
PTFA'lerin amidlerle reaksiyona girmesi sonucu elde edilir (Aydemir vd. 2015).

2.2.4. Ditiyofosfonik Asitler

Fosfor atomuna; alkil/aril grubu, iki kükürt atomu ve bir alkoksi grubunun bağlanmasıyla ditiyofosfonik asitler oluşur. Ditiyofosfonik asitlerin sentezlenmesi için çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

2.2.4.1. Friedel–Crafts Reaksiyonuyla DTPOA Sentezi

Fosfor triklorür bileşiğinin etil klorürle reaksiyonundan sentezlenen ürünün tekrardan H_2S gazıyla reaksiyona girmesi yöntemiyle elde edilir (Şekil 2.5). Ancak 6 basamaklı kademeli olarak devam etmesi yöntemin dezavantajıdır (Kinnear ve Perren 1952).



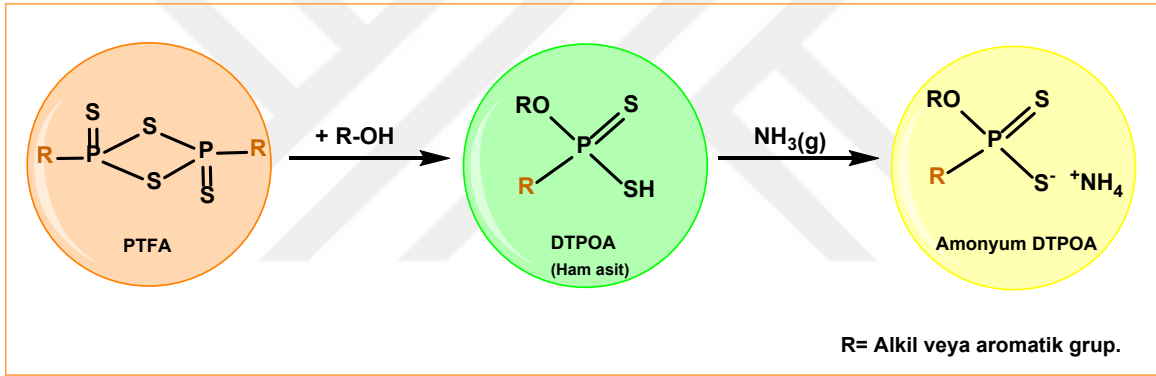
Şekil 2.5. Friedel–Crafts reaksiyonu ile DTPOA'lerin sentezi.

2.2.4.2. Grignard Reaktifi ile DTPOA Sentezi

Grignard reaktifi ve P_4S_{10} reaksiyona girmesi ile sentezlenir (Cowley 1964; Malatesta ve Pizzott 1964). Reaksiyon için kullanılacak başlangıç maddelerinin saf olması gerekir. Aksi takdirde DTPOA yerine farklı tür organo-ditiyofosfor bileşiği veya istenmeyen yan ürünler oluşur. Bu da ana ürünümüzün veriminin düşmesine ve beklenen saflıkta olmamasına sebep olur.

2.2.4.3. PTFA'lerin Alkollerle Reaksiyonuyla DTPOA Sentezi

DTPOA'ler; PTFA'ların alifatik veya aromatik bir alkolle reaksiyona girmesiyle sentezlenir (Karakuş ve Yılmaz 2006). Diğer bahsedilen yöntemlere göre daha pratik ve yüksek verim elde edilir bundan dolayı araştırmacılar tarafından tercih edilir. Sentezlenen ham asit kötü kokulu olmasından dolayı tuzuna (ligandlarına, ditiyofosfonatları) ya da metal iyonları ile komplekslerine (metal-ditiyofosfonato) dönüştürülür.



Şekil 2.6. DTPOA ve amonyum tuzunun sentezi.

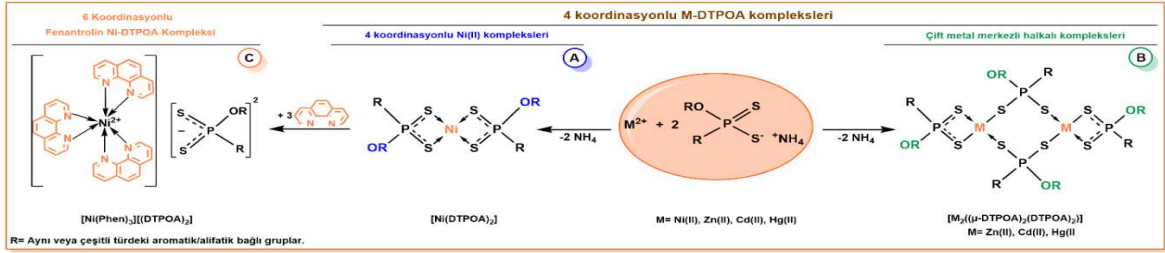
2.2.5. Ditiyofosfonik Asit Komplekslerinin Sentezi

DTPOA'ler yapılarında kükürt atomlarının şelat ligandı özelliği sebebiyle periyodik sistemde hemen hemen tüm metallerle değişik koordinasyonda kompleks yaparlar. Metal-DTPOA kompleksleri DTPOA'lerinin amonyum tuzlarıyla metal iyonlarının reaksiyonundan sentezlenir.

DTPOA'lerin Zn(II), Cd(II) ve Hg(II) kompleksleri, nikel-DTPOA kadar fazla olmasa da sentezlenmiştir (Van Zyl vd. 2000; 2010; 2013). Metal tuzunun ditiyofosfonat ligandıyla reaksiyonundan elde edilir. Metal-DTPOA kompleksleri farklı koordinasyon yapısında olabilir. 10.Grup metallerinden dörtlü koordinasyondaki Ni(II)-DTPOA komplekslerinde 4 sülfür atomu metal atomuna doğrudan bağlanır (Şekil 2.7.A) (Gray vd. 2003). Zn(II), Cd(II) ve Hg(II) metalleri DTPOA komplekslerinin yapısında 4 kükürt atomlarının ikisi metale

doğrudan bağlı iken; diğer iki kükürt atomu iki metal atomuna köprülü olarak bağlanır (Şekil 2.7.B).

12.Grup metalleri halkalı çift çekirdekli ve tetrahedral yapıdadırlar (Karakuş vd. 2005). Kare düzlem yapıdaki Nikel-DTPOA komplekslerinin koordinasyon sayısı bakımından doymamış bir komplekstir ve fenantrolin gibi Lewis bazlarıyla koordinasyon sayıları artırma eğilimi gösterebilir (Şekil 2.7.C), (Yusuf vd. 2020; Sağlam vd. 2021).



Şekil 2.7. Çeşitli koordinasyon sayılarındaki DTPOA metal komplekslerinin sentez ve yapıları.

2.2.6. Ditiyofosfonik Asitlerin Kullanıldığı Yerler

DTFOA'lerin kendisi, türev ve kompleksleri endüstride, ziraatte, farmakolojide ve tıpta katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Endüstride, metallerin özütlenerek birbirlerinden ayrılmasında (Heres vd. 2013), nükleer atıklardaki radyoaktif elementlerin birbirinden ayrılmasında (Jarvinen vd. 1995), anti-oksidant (Colclough vd. 1991) ve korozyon önleyici malzeme olarak (Zetlmeisl vd. 2017), krom içerikli atık suların zararlarının azaltılmasında (Monzyk vd. 2017); ziraatte, yararlı bitki koruyucularında (Ziemer vd. 2015) ve zararlı haşerelerin yok edilmesinde (Kruger vd. 1985) katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, biyokimyada DTFOA'lerin bazı türevleri antimikrobiyal ve antibakteriyal aktiviteye sahip olmalarının yanı sıra (Cherkasov vd. 2013; Aydemir vd. 2015) bazı türevlerinin de antifungisid etkisi de vardır (Michalski vd. 1983). Tıpta ve farmakolojide Cephalosporin (CEPHEM) türündeki antibiyotiklerin ara maddesi olarak kullanılmaktadır (Durckheimer vd. 1998). HIV-Inhibitörü olarak AIDS hastalığına karşı kullanılmış ve ümitlendirici sonuçlar ele geçmiştir (Mckenna vd. 1993). Bu tür maddelerin uygulama alanlarına yönelik çalışmalar günümüzde yoğunlaşmış ve birçok patent çalışmalarının yapıldığı görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Ferrosenil Lawesson Reaktifi (FcLR): Literatürdeki yönteme göre laboratuvar ortamında sentezlendi. (Foreman vd. 1996). Ferrosenin ksilendeki çözeltisine P_4S_{10} ilave edilir. Karışım 30 dk. geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon iyi havalandırmaya sahip bir çeker ocak içerisinde yapılmalıdır. Reaksiyon süresince açığa çıkan H_2S gazı, sodyum hipoklorit içerisinden geçirilerek bertaraf edilir. Karışım soğutulduktan sonra portakal renkli katı süzülür; toluende yıkanır ve vakum desikatöründe kurutulur.

Metanol: Merck Firması'na ait olup üreticiden alındığı gibi kullanıldı ($d=0.792 \text{ gr/cm}^3$, % 99).

2-fenil-1-propanol: Sigma-Aldrich Firması'na ait olup ($d=0.994 \text{ gr/cm}^3$) % 97 saflıktadır.

Ferrosen: Merck firmasına ait olup %98 saflıktadır. Ticari ambalajında kullanıldı.

Fosfor penta sülfür: Merck firmasına ait olup %98 saflıktadır. Ticari ambalajında kullanıldı.

Kloroform (Merck): Ticari ambalajında kullanıldı ($d=1.49 \text{ gr/cm}^3$, % 99).

Toluen (Sigma-Aldrich): Ticari ambalajında kullanıldı ($d=0.87 \text{ gr/cm}^3$, % 99).

Ksilen(Sigma-Aldrich): Ticari ambalajında kullanıldı ($d=0.87 \text{ gr/cm}^3$, % 98).

n-hekzan (Sigma-Aldrich): Ticari ambalajında kullanıldı ($d=0.66 \text{ gr/cm}^3$, % 98).

Benzen: Merck Firması'na ait olup reaksiyonlarda, üreticiden alındığı gibi kullanıldı ($d=0.88 \text{ gr/cm}^3$, % 99).

Dietileter: İsolab marka olup reaksiyonlarda Na teli çekilip kurutulduktan sonra kullanıldı ($d=0.71 \text{ gr/cm}^3$, % 99).

Etil Alkol: Merck Firması'na ait olup ($d=0.79 \text{ gr/mL}$) % 99 saflığındadır.

$NiCl_2 \cdot 6H_2O$: Merck Firmasına ait olup saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

$CdCl_2 \cdot H_2O$: Merck Firmasına ait olup saflaştırma işlemi yapılmadan kompleks sentezinde kullanıldı.

1,10-Fenantrolin: Merck Firması'na ait olup, ticari ambalajından saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

Amonyak gazı: Progass Firmasından alınmış olup % 99,9 saflığındadır.

Argon gazı: Progass Firmasından alınmış olup % 99,9 saflığındadır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Erime noktası (E.N.) cihazı: Bileşiklerin erime noktalarını belirlemek için Üniversitemizin Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Electrothermal 9200 cihazında kapiler bir tüp kullanılarak yapıldı.

İnfrared spektrofotometresi: FTIR ölçümleri; Üniversitemizin Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda bulunan Perkin Elmer marka Spectrum Two FTIR model ATR modüllü cihazında ($200-4000\text{ cm}^{-1}$) alındı.

Element analizi cihazı: Üniversitemizin Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Lab.'nda LECO 932 CHNS-O Elementel Analiz cihazında alınmıştır.

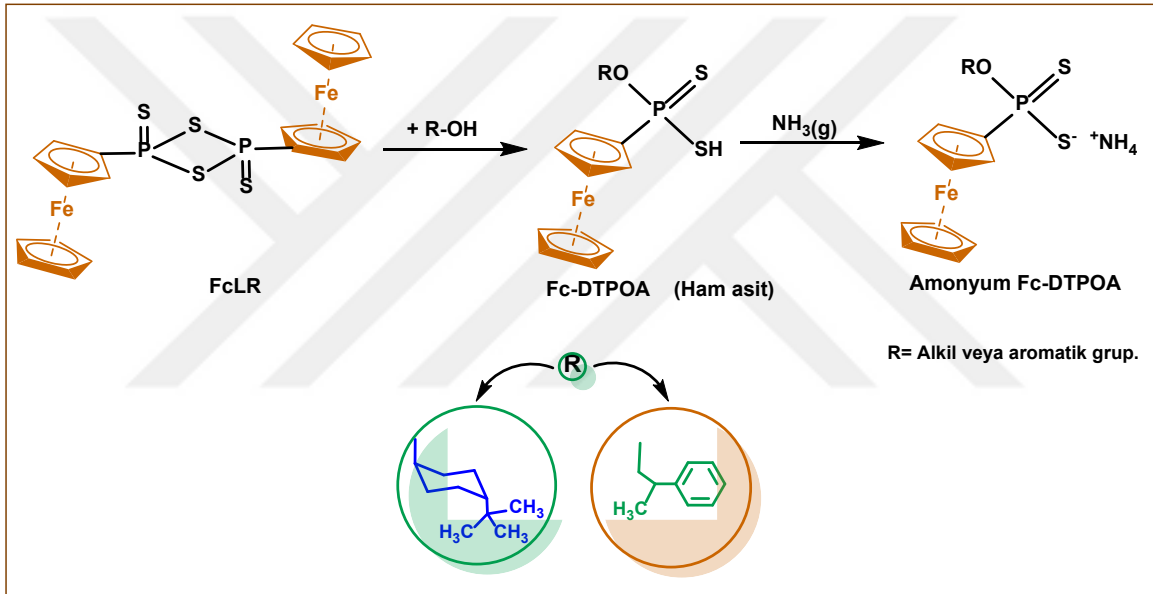
NMR spektrometresi: ^1H -, ^{13}C -NMR, ^{31}P -NMR spektrumları Çankırı Karatekin Üniversitesi Araştırma Merkezinde AGILENT 600 MHz NMR cihazında yapıldı.

Kütle spektrometresi: Kütle Analizi; Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, C-18 HPLC kolonu ve bir ESI iyonlaştırıcısına bağlı Waters Micromass ZQ ile Waters markalı LC/MS sistemini içeren bir aletle yapıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Fc-DTFOA ve Türevlerinin Sentezi

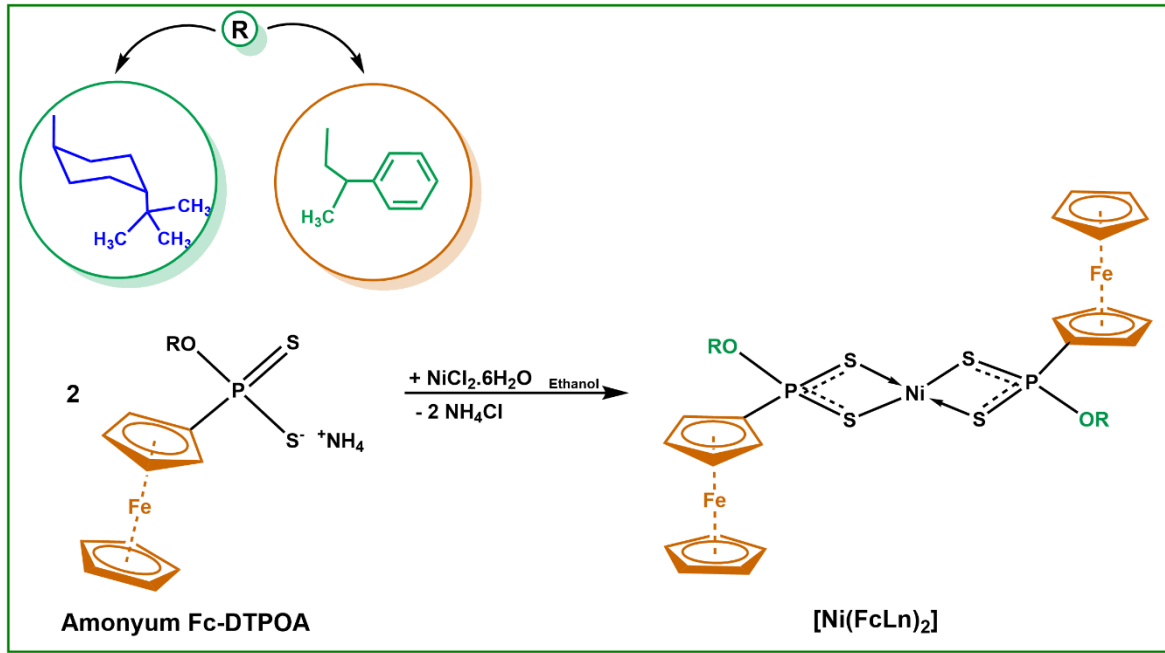
Komplekslerin sentezi için gerekli olan ligandlar; tez süresince belirli aralıklarla sentezlenmiştir. Daha önceden bilinen (Sağlam vd. 2022) ligandların sentez çalışmalarında, öncelikle FcLR ile alkollerin reaksiyonundan aromatik ve alifatik içerikli Ferrosenil Ditiyofosfonik Asit (Fc-DTFOA) elde edilmiştir. Reaksiyonlarda alkollerden; 2-fenil-1-propanol ve 4-tert-bütil-sikloheksanol kullanılmıştır. Literatürdeki bilinen yöntemle göre ele geçen asitler (Sağlam vd. 2022), amonyak gazı ile amonyum tuzuna dönüştürülmüştür. Ligandlara ait sentez reaksiyonları aşağıda verilmiştir (Şekil 3.1):



Şekil 3.1. Ferrosenil ditiyofosfonik asit ve amonyum ferrosenil ditiyofosfonat sentez reaksiyonu.

3.2.2. Fc-DTPOA’lerden Yeni Ni(II) Komplekslerinin Sentezi: [Ni(FcLn)₂]

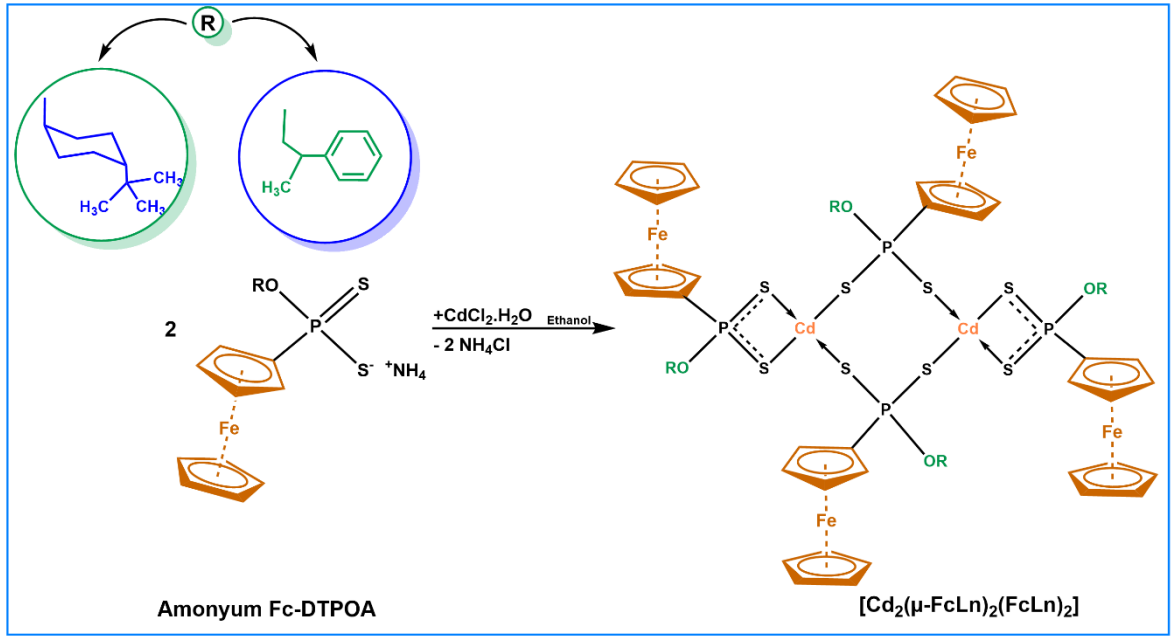
Etil alkol ortamında kaynama sıcaklığında gerçekleşen işlemde Fc-DTPOA çözeltisi üzerine NiCl₂.6H₂O tuzunun çözeltisi ilave edilmiştir; ilk başta sarı renkteki çözelti bir süre karıştıktan sonra kahverengiye dönmüştür (Şekil 3.2). Kompleksin oluşumu için 5 dakika daha reaksiyona devam edilmiştir. Elde edilen katı kompleks ([Ni(FcLn)₂]) kurutulup şişelenmiştir (Van Zyl vd. 2000).



Şekil 3.2. Fc-DTPOA'le Ni(II) sentez reaksiyonu.

3.2.3. Fc-DTPOA'lerin Yeni Cd(II) Komplekslerinin Sentezi; [Cd₂(μ-FcLn)₂(FcLn)₂]

[Cd₂(μ-FcLn)₂(FcLn)₂] kompleksleri diğer ferrosenil grup içermeyen ditiyofosfonik asit komplekslerinde olduğu gibi yapısı dimeriktir. Yapıda demir elementini bulundurması, komplekse heterobimetallik çift merkezli kompleks özelliği katar. Kompleksler, etil alkol ortamındaki ligandın ve kadmiyum tuzunun (CdCl₂.H₂O) reaksiyonundan sentezlenmiştir. Cd(II) kompleksleri bu çalışmada buz banyosu içerisinde soğutularak sentezlenmiştir ([Cd₂(μ-FcLn)₂(FcLn)₂]). Yeni Cd(II) komplekslerinin rengi sarı tonlarındadır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. $[Cd_2(\mu-FcLn)_2(FcLn)_2]$ kompleksinin sentez reaksiyonu.

3.3. *In Vitro* Sitotoksik Çalışmalar

İnsan karaciğer kanseri hücre hattı (HepG2) ve fare fibroblast hücre hattı (L929), American Type Culture Collection'dan (ATCC, ABD) satın alınmıştır.

Sitotoksik aktivite çalışmaları literatür prosedürlerine göre yapılmıştır (S. Akkoç vd. 2019). HepG2 ve L929 hücreleri, 5×10^3 hücre/göz yoğunluğunda steril 96 yuvalı plakalara ekilmiştir. 24 saat sonra hücreler, 48 saat boyunca beş farklı konsantrasyondaki (300, 150, 75, 37.5, 18.75) bileşiklere maruz bırakılmıştır. L929 hücreleri için 300, 150, 75, 37,5 konsantrasyonları kullanılmıştır. Bu süre tamamlandıktan sonra her kuyucuğa 5 mg/mL MTT stok solüsyonu ilave edilmiştir ve plakalar 2 saat süreyle inkübe edilmiştir. Absorbans değerlerinin ölçümü, 590 nm'de Promega plaka okuyucu cihazı kullanılarak yapılmıştır. IC50 değerleri GraphPad Prism yazılımı 5 kullanılarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Trans-[O-4-tert-butilsiklohegzil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] nikel(II), [Ni(FcL1)₂]

Verim: 1.43 g, (72%). E.N. 232°C. Açık kahverengi. LC/MS MS: m/z 559.7, [NiFcL1+2MeOH]⁺, 29%); 421.7, ([NiPS₂-O-(tert-C₆H₄-C(CH₃)₃)(EtOH)-2H]⁺, 100%); 930.1 ([M]⁺, 21%). Hesaplanan: C₄₀H₅₆Fe₂NiO₂P₂S₄ (929.5 g.mol⁻¹): C, 51.7; H, 6.1; S, 13.8; Deneysel: C, 51.0; H, 5.5; S, 13.2%.

Trans-[O-2-fenil-1-propil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] nikel(II), [Ni(FcL2)₂]

Verim: 1.32 g, (70%). E.N. 220°C. Sarı renkli. LC/MS MS: m/z 502.4 ([NiFcL2+MeOH]⁺, 100%), 560.8 ([M-2Fc]⁺, 32%), 735.5 ([M+MeOH-Fc]⁺, 23%), 889.5 ([M], 38%). Hesaplanan: C₃₈H₄₀Fe₂NiO₂P₂S₄ (889.3 g.mol⁻¹): C, 51.3; H, 4.5; S, 14.4; Deneysel: C, 50.8; H, 4.1; S, 13.9%.

Tetrakis-[O-4-tert-butilsiklohegzil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] kadmiyum(II), [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂]

Verim: 1.72 g, (70%). E.N. 152°C. Sarı renkli. LC/MS MS: m/z 104.9 ([Cd], 100%), 279.7 ([CdPS₃+AcCN]⁺, 94%), 786.3 ([M-(O-(tert-C₆H₄-C(CH₃)₃)]⁺, 76%), 987.1 ([M]²⁺, 32%), 1998.6 ([M+MeOH]⁺, 29%). Hesaplanan: C₈₀H₁₁₂Fe₄Cd₂O₄P₄S₈ (1966.3 g.mol⁻¹): C, 48.8; H, 5.7; S, 13.0; Deneysel: C, 48.4; H, 5.3; S, 12.8%.

Tetrakis-[O-2-fenil-1-propil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] kadmiyum(II), [Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂]

Verim: 1.67 g, (71%). E.N. 98°C. Sarı renkli. LC/MS MS: m/z 734.2 ([Cd(FcL2)₂PS₂+MeOH)-2H]⁺, 100%), 981.3 ([M/2+AcCN]⁺, 51%), 1501.1 ([M+MeOH-FcL2]⁺, 32%), 1965.7 ([M+(EtOH)+(MeOH)]⁺, 49%). Hesaplanan: C₇₆H₈₀Fe₄Cd₂O₄P₄S₈ (1886.1 g.mol⁻¹): C, 48.4; H, 4.2; S, 13.6; Deneysel: C, 48.0; H, 3.8; S, 13.1%.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında ele geçen bileşiklerin yapıları, elementel analiz yöntemiyle beraber Titreşim Spektroskopisi (FTIR), MS ve NMR (^1H , ^{13}C ve ^{31}P) spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Ayrıca tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin *in vitro* sitotoksik aktivite çalışması da yapılmıştır.

Bileşiklerin FTIR, MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR analizleriyle ele geçen bilimsel bulgulara ait tartışmalar ayrı başlıklarda “5.1. YAPILARIN AYDINLATILMASI” kısmında sunulmuştur. FTIR, kütle ve ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -NMR spektrumları, bölüm sonlarında “Tablo”lardan sonra verilmiştir. Bileşiklerin erime noktası, elementel analizi, kütle spektrum detaylarına ait analitik verileri ise “4. BULGULAR” kısmında sunulmuştur.

5.1. Yapıların Aydınlatılması

5.1.1. FT-IR Spektrum Verilerinin Değerlendirilmesi

Ligandların FTIR spektrumlarında ligandlarda görülen $\nu_{\text{N-H}}$ bağına ait gerilme titreşim bandları (Sağlam vd. 2022) komplekslerin spektrumunda görülmemektedir ($\text{NH}_4\text{Y1}$ için 2940 cm^{-1} ve $\text{NH}_4\text{Y2}$ için 2880 cm^{-1}).

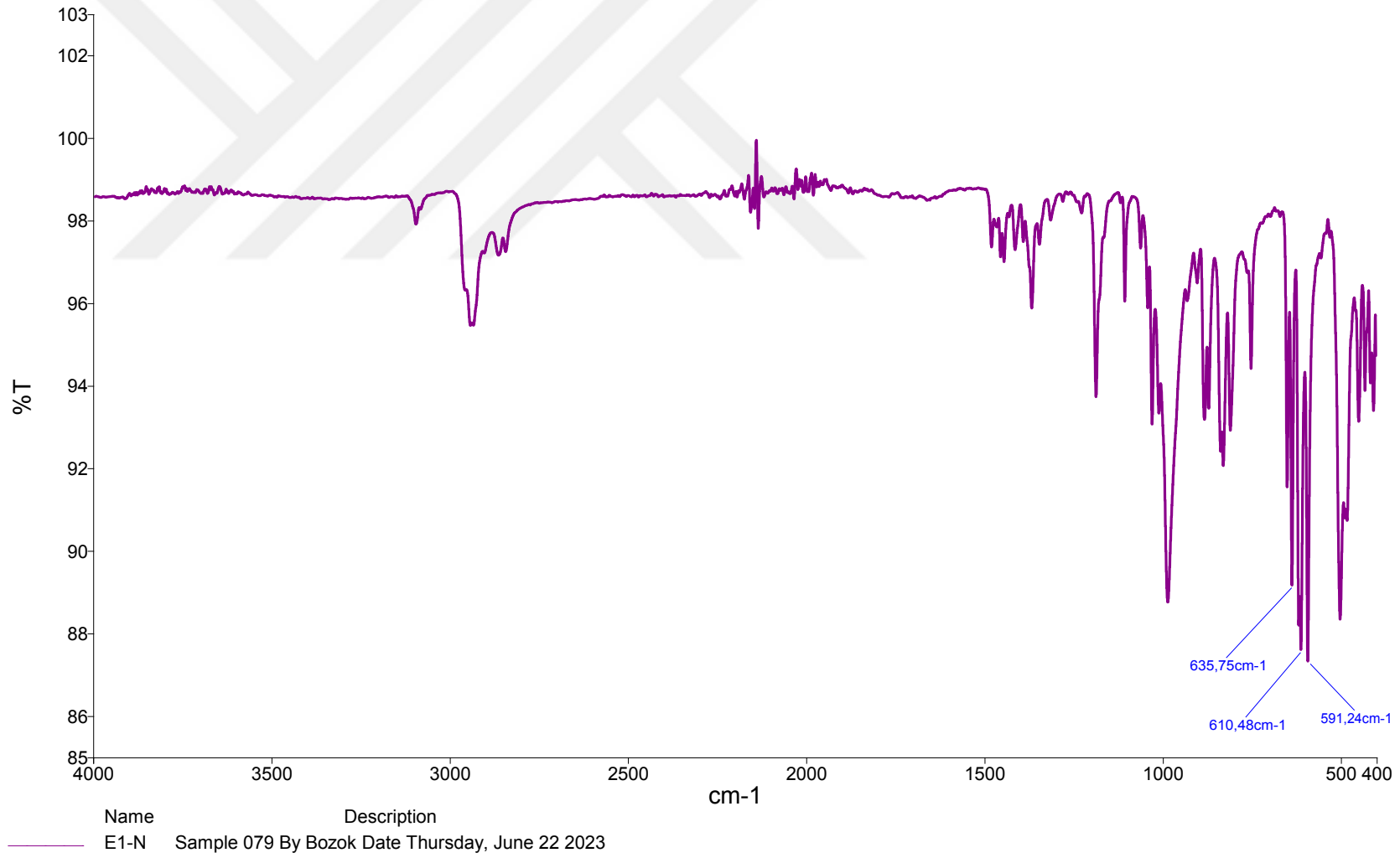
Ni(II) ve Cd(II) komplekslerinin P-S (Fosfor-Kükürt) grubuna ait simetrik ν_{sym} ve asimetrik ν_{asym} gerilme titreşim bandlarına ait değerler sırasıyla $551\text{-}591\text{ cm}^{-1}$ ve $610\text{-}635\text{ cm}^{-1}$ arasında spektrumda görülmektedir. Ligandların P-S (Fosfor-Kükürt) grubuna ait simetrik ν_{sym} ve asimetrik ν_{asym} P-S gerilme titreşim değerleri, komplekslerle karşılaştırıldıklarında ($579\text{-}583$ ve $667\text{-}669$); komplekslerdeki bu bandlar, düşük frekanslarda çıkmaktadır.

Komplekslerin parmak izi bölgesinde simetrik ($\nu(\text{M-S})_{\text{sym}}$) ve asimetrik ($\nu(\text{M-S})_{\text{asym}}$) metal-kükürt gerilme titreşim bantları, IR spektrumunda sırasıyla $293\text{-}297\text{ cm}^{-1}$ ve $337\text{-}339\text{ cm}^{-1}$ arasında görülmektedir.

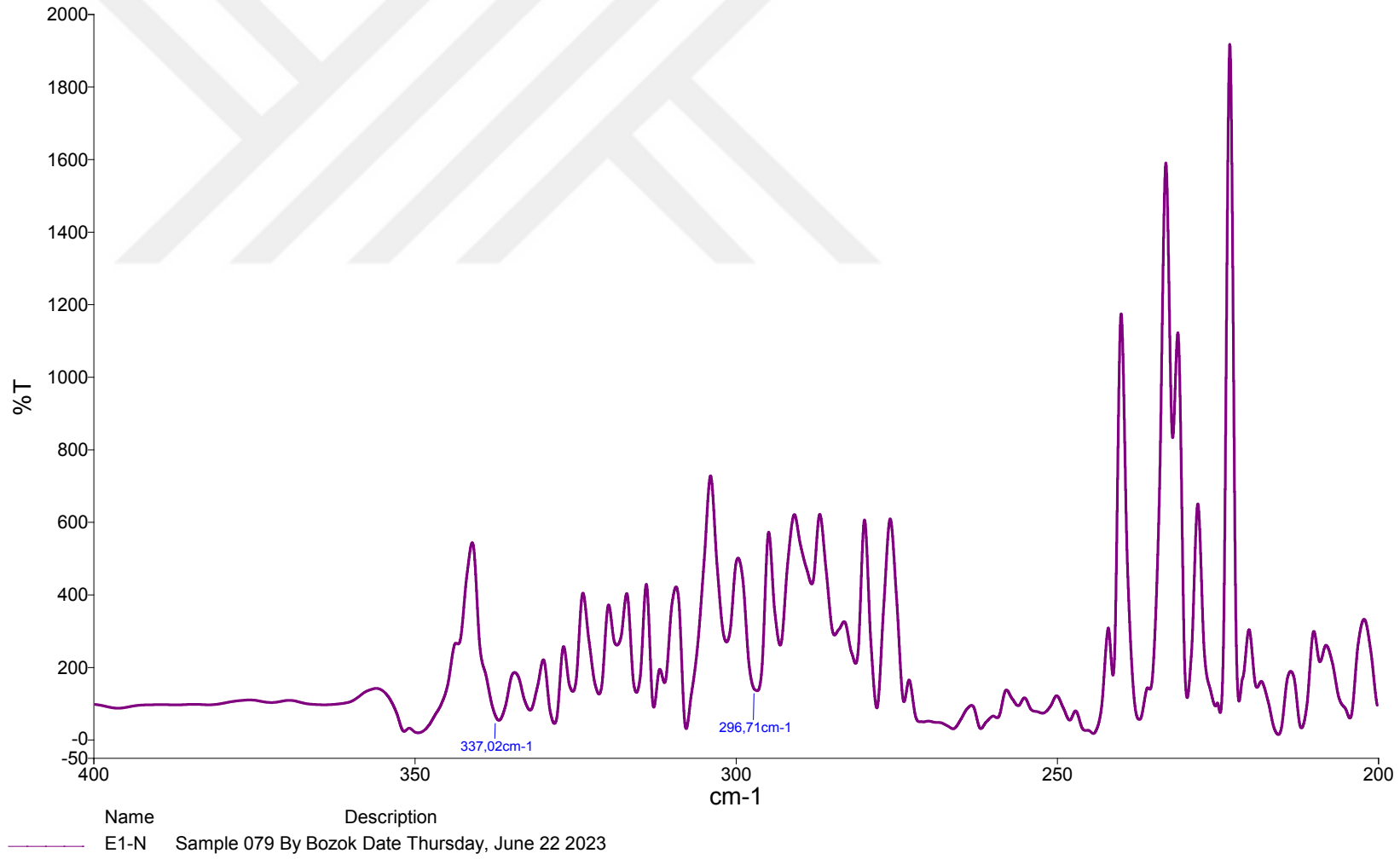
Komplekslerin IR spektrumunda çıkan bu değerler Tablo 5.1’de verilmiştir ve değerler benzer yapıdaki komplekslerle uyum sağlamaktadır (Sağlam vd. 2021) (Şekil 5.1a-5.4b).

Tablo 5.1. Bileşiklere ait IR spektrum verileri.

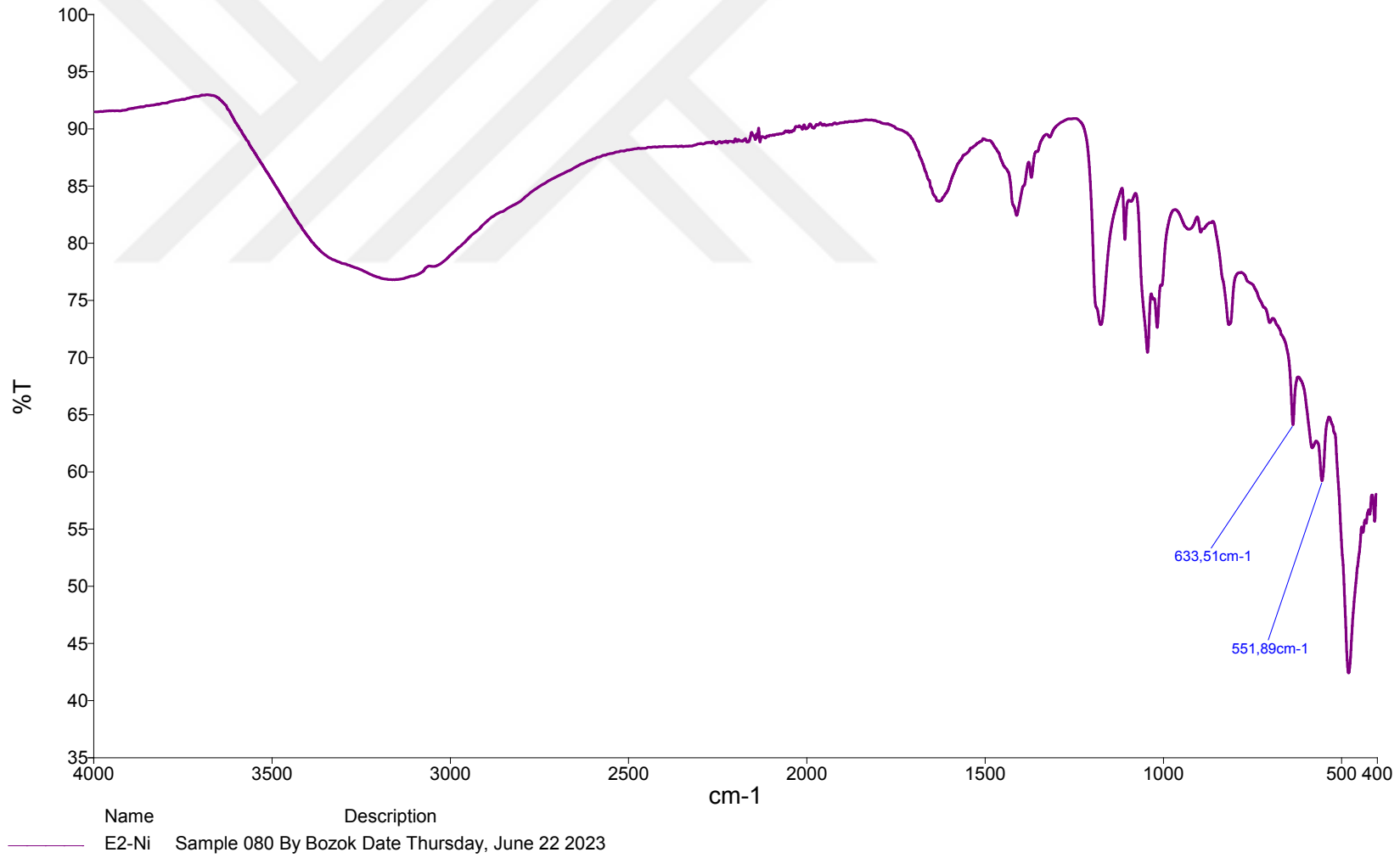
Kompleksler	$\nu(\text{Ni-S})_{\text{sym}}$	$\nu(\text{Ni-S})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{P-S})_{\text{sym}}$	$\nu(\text{P-S})_{\text{asym}}$
[Ni(FcL1) ₂]	296	337	591	610
[Ni(FcL2) ₂]	297	338	551	633
[Cd ₂ (μ -FcL1) ₂ -(FcL1) ₂]	293	339	575	635
[Cd ₂ (μ -FcL1) ₂ -(FcL1) ₂]	293	339	577	635



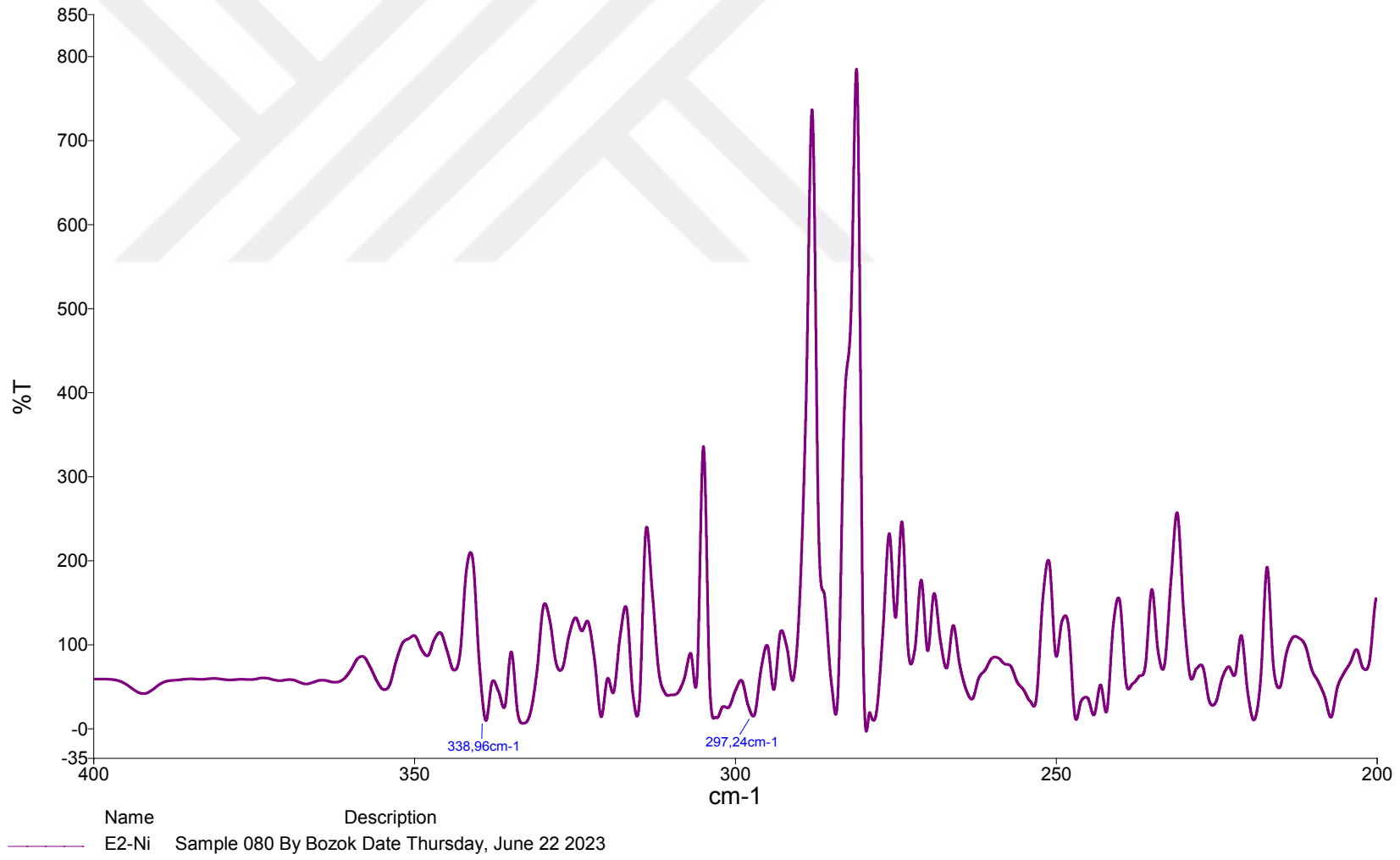
Şekil 5.1a. [Ni(FcL1)₂] kompleksinin FTIR spektrumu (4000-400 Cm⁻¹).



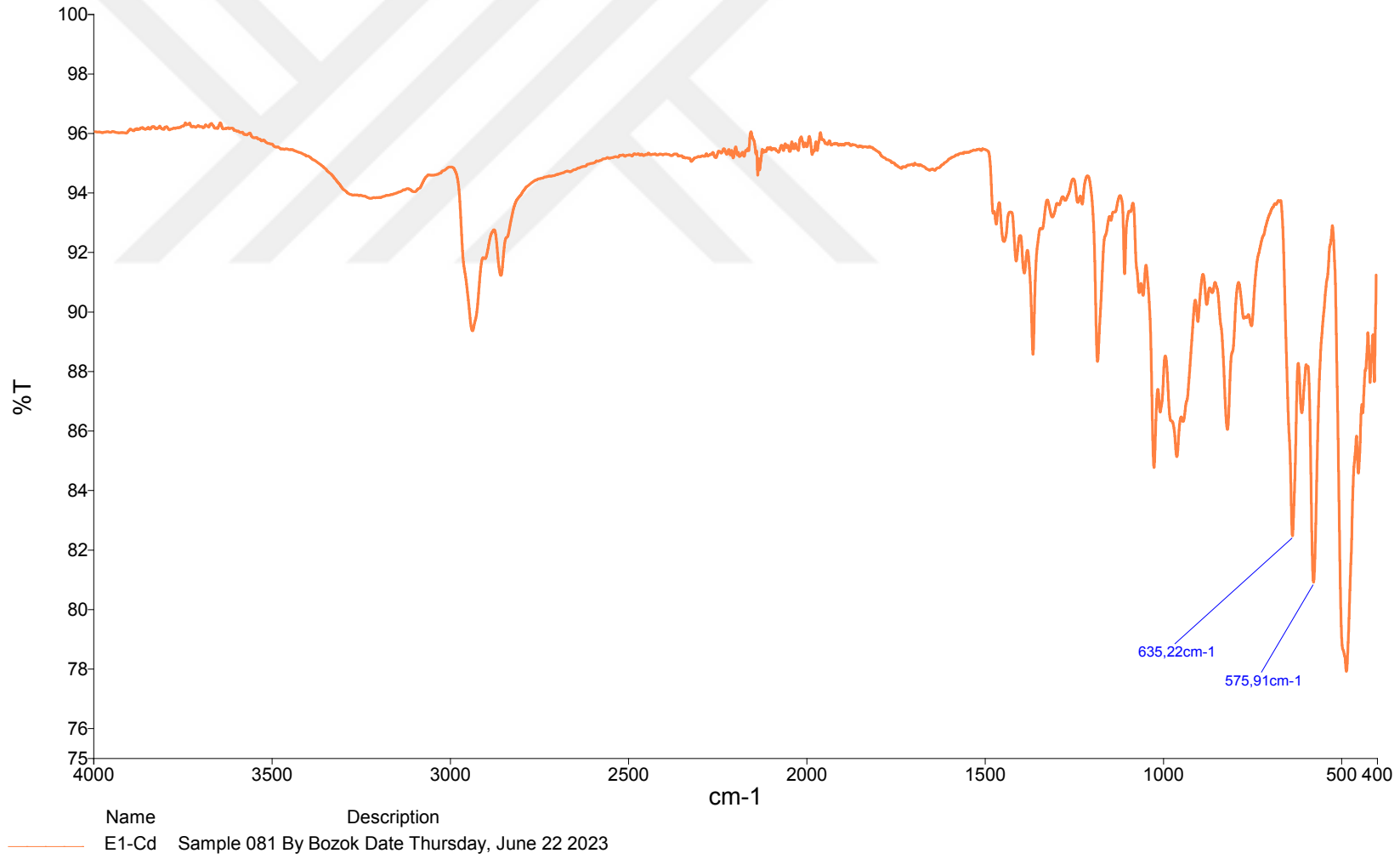
Şekil 5.1b. [Ni(FcL1)₂] kompleksinin FTIR spektrumu (400-200 cm⁻¹).



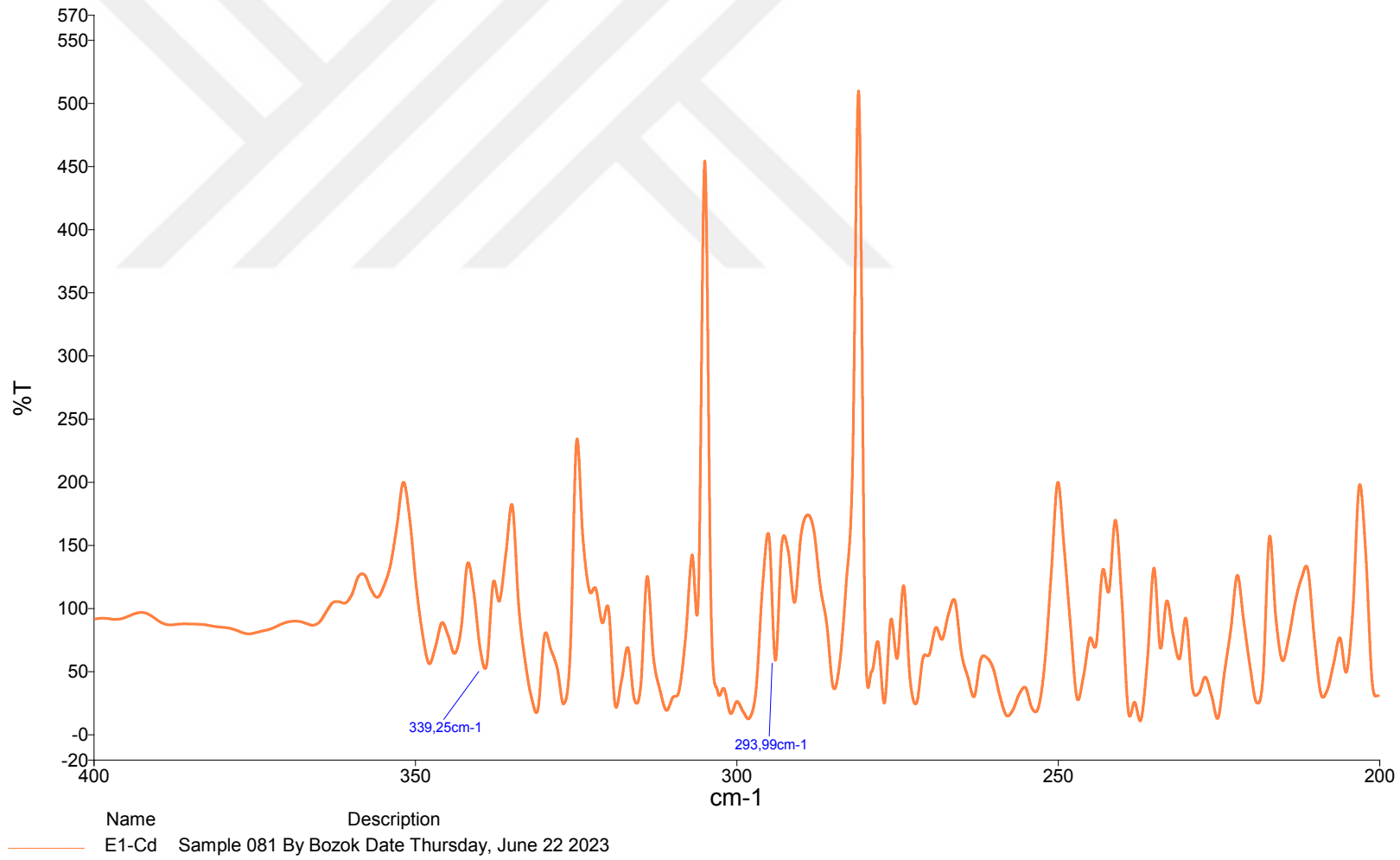
Şekil 5.2a. [Ni(FcL2)2] kompleksinin FTIR spektrumu (4000-400 Cm-1).



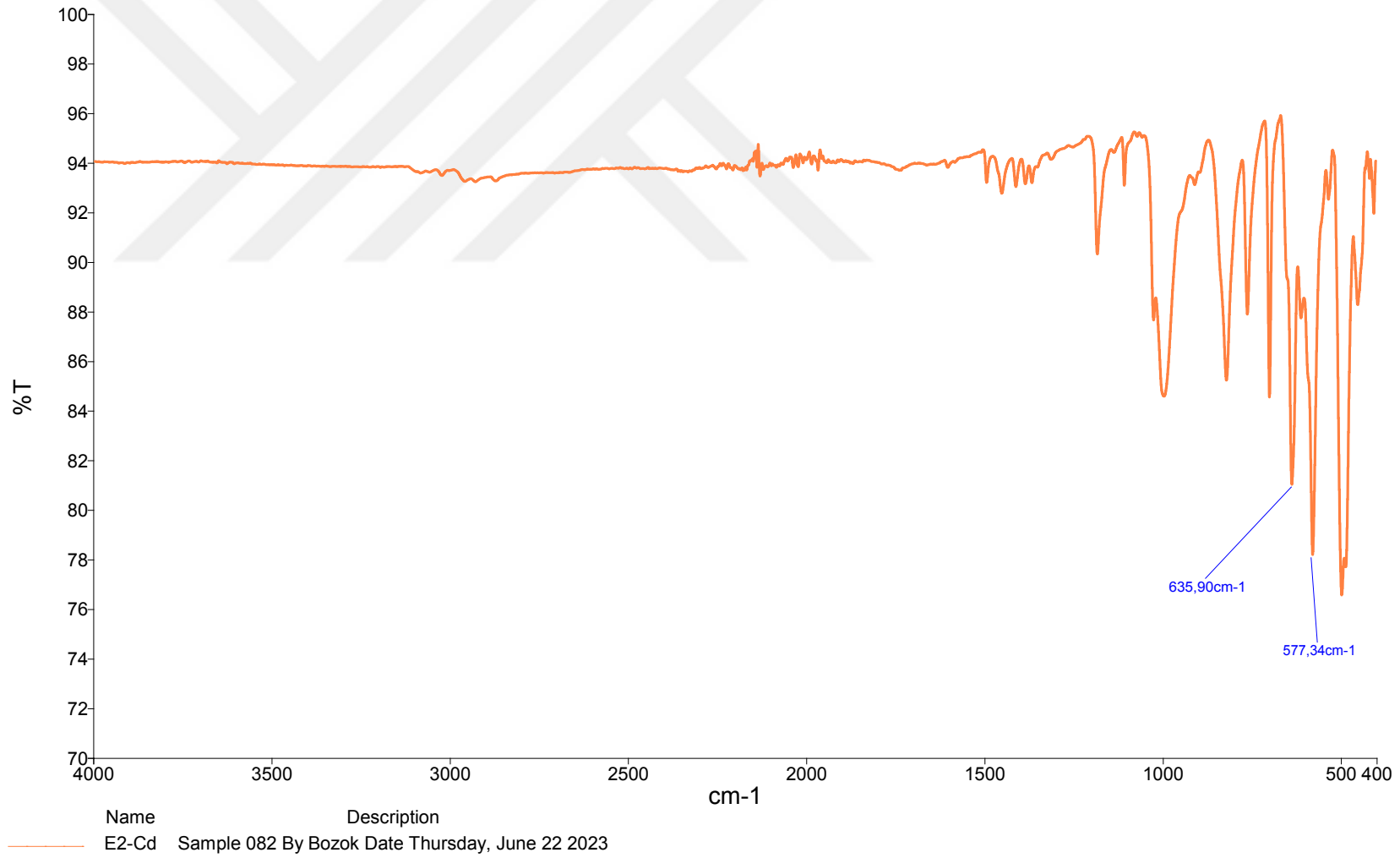
Şekil 5.2b. $[\text{Ni}(\text{FcL}_2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$).



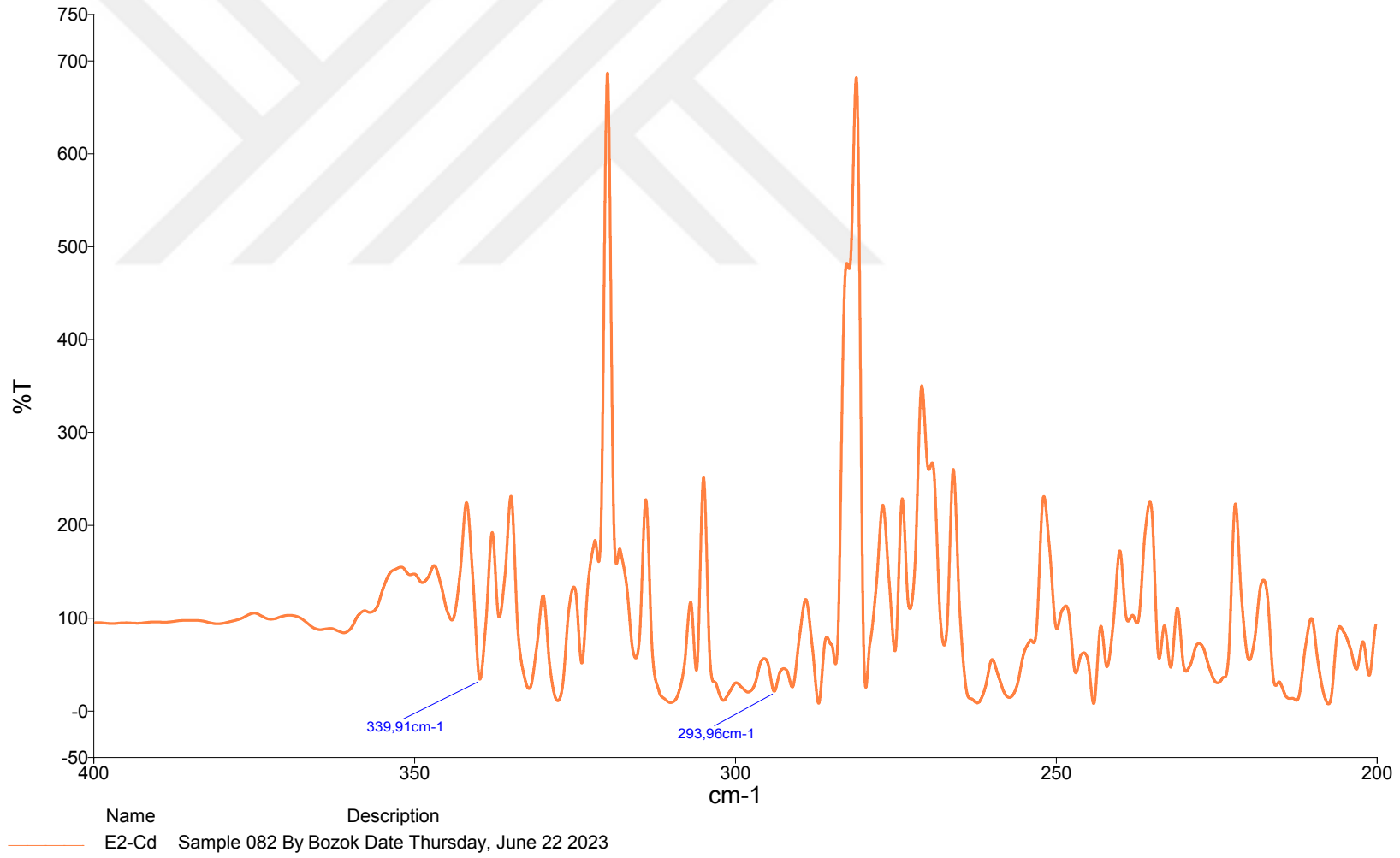
Şekil 5.3a. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu (4000-400 Cm^{-1}).



Şekil 5.3b. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksinin IR spektrumu ($400\text{-}200\text{ cm}^{-1}$).



Şekil 5.4a. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu (4000-400 Cm^{-1}).



Şekil 5.4b. $[Cd_2(\mu-FcL_2)_2(FcL_2)_2]$ kompleksinin FTIR spektrumu ($400-200\text{ }cm^{-1}$)

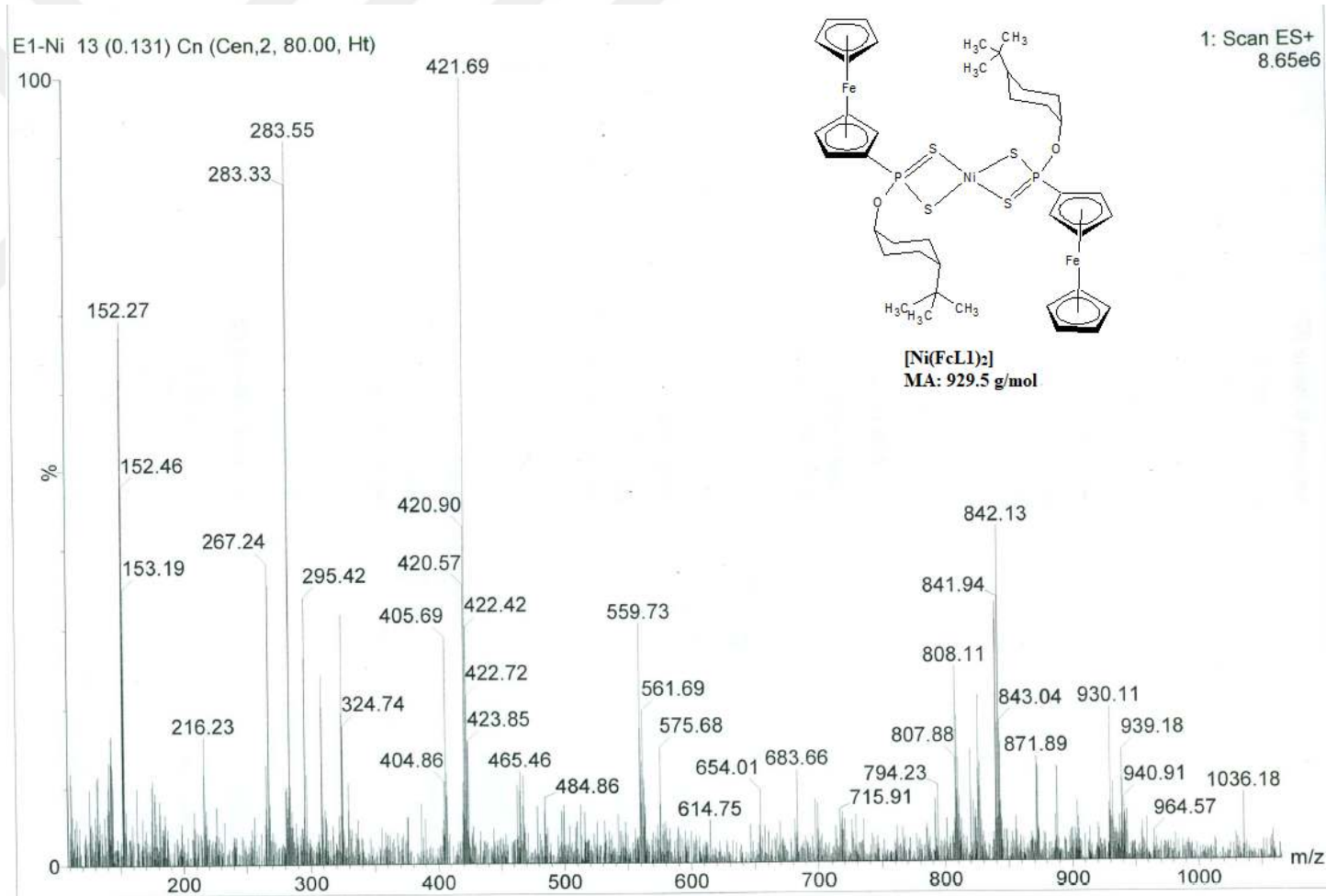
5.1.2. Komplekslerin Kütle Spektrumu

Genel olarak bir bileşiğin kütle spektrumunda bazı piklerin beklenen kütleden farklı çıkmasının sebebi bileşiği oluşturan atomlardaki izotoplardan kaynaklanmaktadır. Benzer durum yapılan bu çalışmadaki komplekslerde de görülmektedir. Yani komplekslerin beklenen kütleden farklı çıkmasının sebebini, bileşiği oluşturan fosfor, kükürt, nikel ve kadmiyum gibi elementlerin izotoplarından dolayı olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca komplekslerin iyonlaşma odasındaki iyonizasyon sürecinde, çözültiden gelen (buffer solution) sodyum, aseto nitril, sezyum vb. iyonlara tutunduğunu gözlemleyebiliriz (Karakuş M, Yılmaz H. 2006, Keck H, Kuchen W.1983).

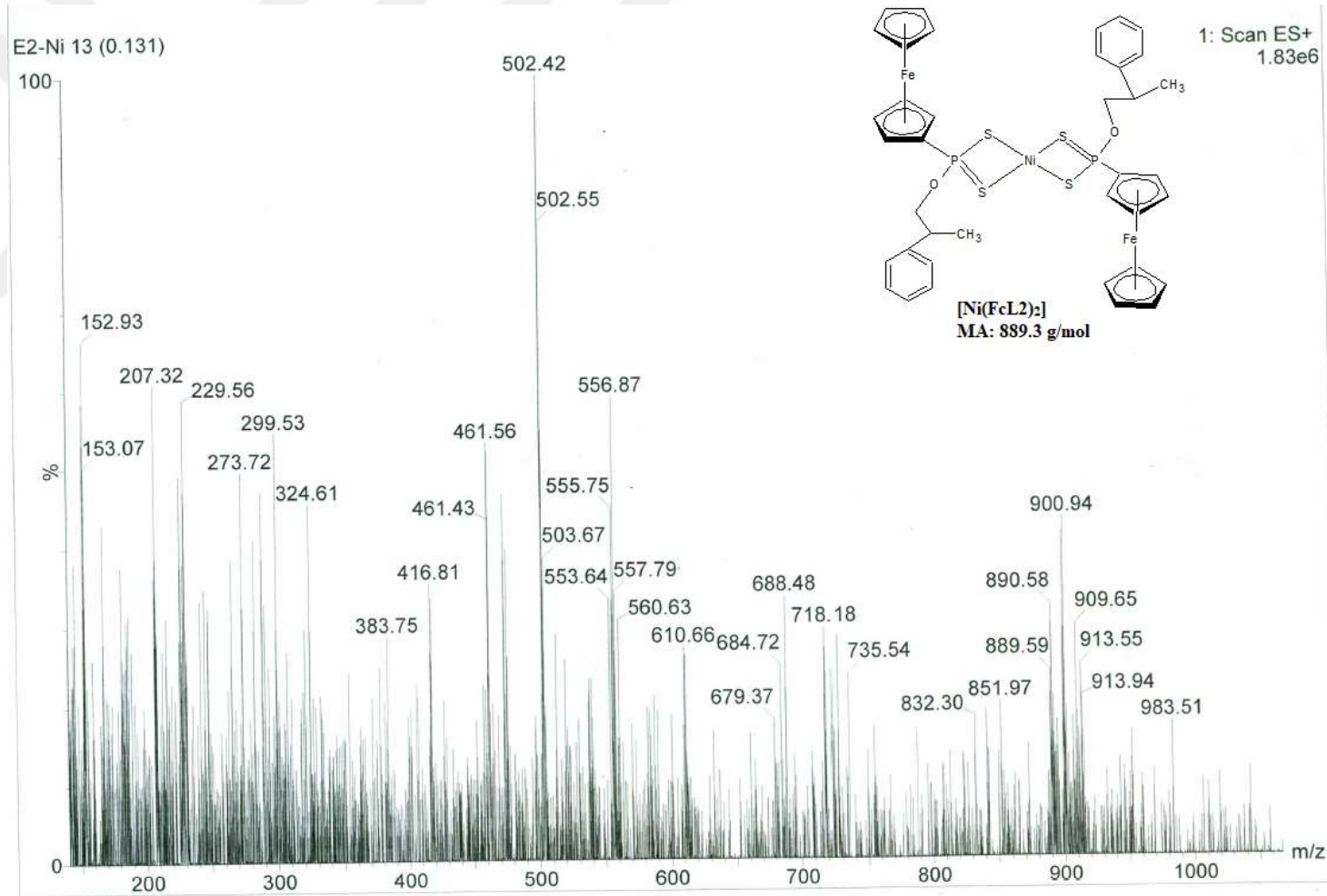
$[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ komplekslerinde molekül iyon piki spektrumda görülmektedir ($[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ için m/z: 930.11; %18 bağıl bolluğunda ve $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ için m/z: 930.11; %42 bağıl bolluğunda). Spektrumda iyonlaşma sürecinde oluşan bazı grupların ayrılması ile Ni(II) komplekslerinde serisinde temel pikler spektrumda görülmüştür. ($[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ kompleksi için $[\text{NiPS}_2\text{-O-(tert-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3)_3\text{)(EtOH)-2H}]^+$; $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ kompleksi için ise $[\text{NiFcL2+MeOH}]^+$).

Kadmiyum komplekslerinde de molekül iyon piklerine çözültiden gelen metil veya etil alkol moleküllerine ait iyonların tutunduğu görülmektedir. Spektrumda $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksine 1 mol CH_3OH tutunurken; $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ için 1 mol CH_3OH ve 1 mol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ tutunmuştur. Komplekslere ait temel pikler nikel komplekslerinde olduğu gibi molekülden ayrılan kısımlar ($[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ için m/z 734.2, $[(\text{Cd}(\text{FcL2})_2\text{PS}_2\text{+MeOH)-2H}]^+$ veya iyonlaşma odasında oluşabilen metalin izotopları ($[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ için m/z 104.9 ^{104}Cd izotopu) veya yapısı belirlenemeyen bir tür olarak spektrumda çıkmaktadır.

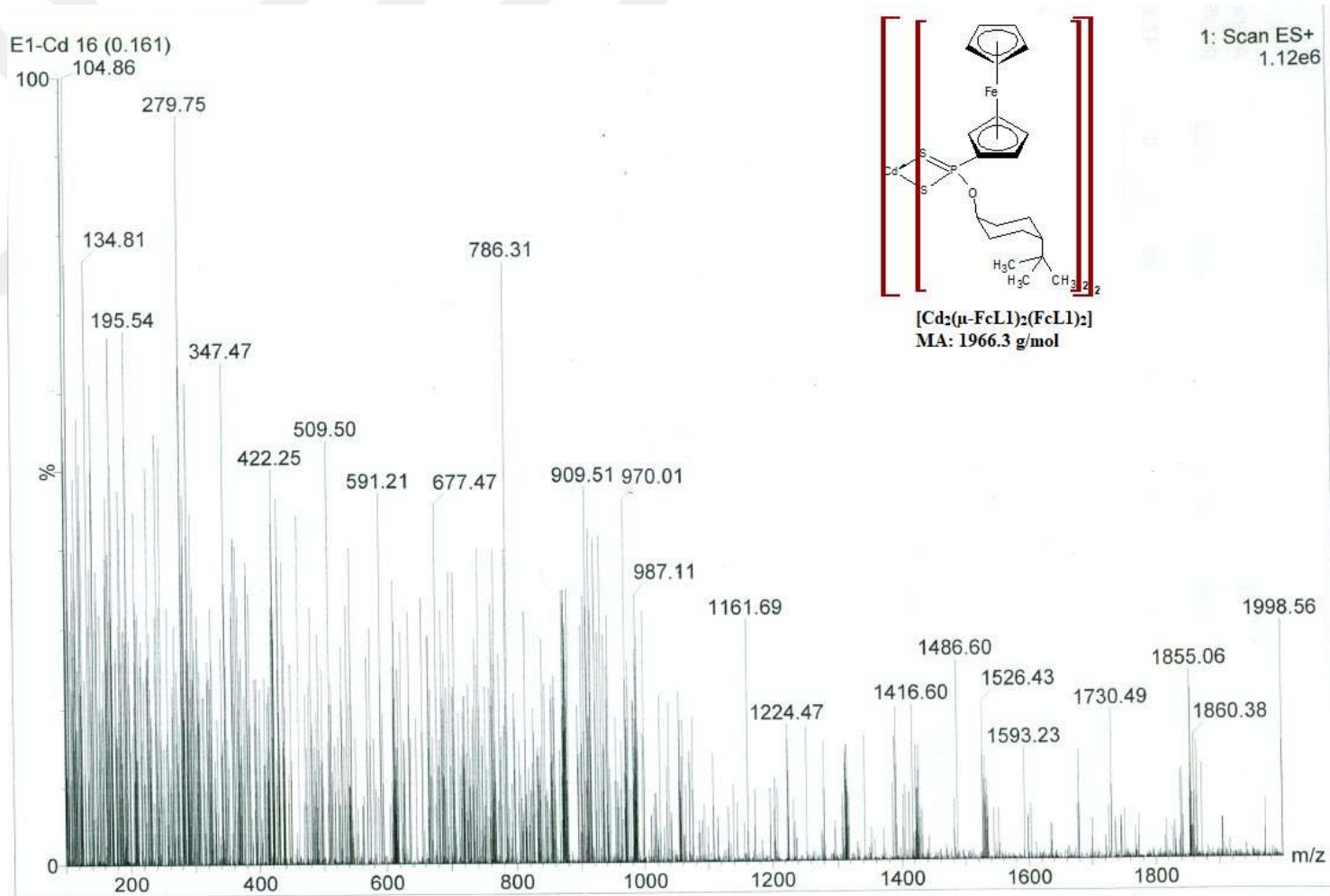
FcLn serisine ait kütle spektrumları Şekil 5.5-5.8'de verilmiştir.



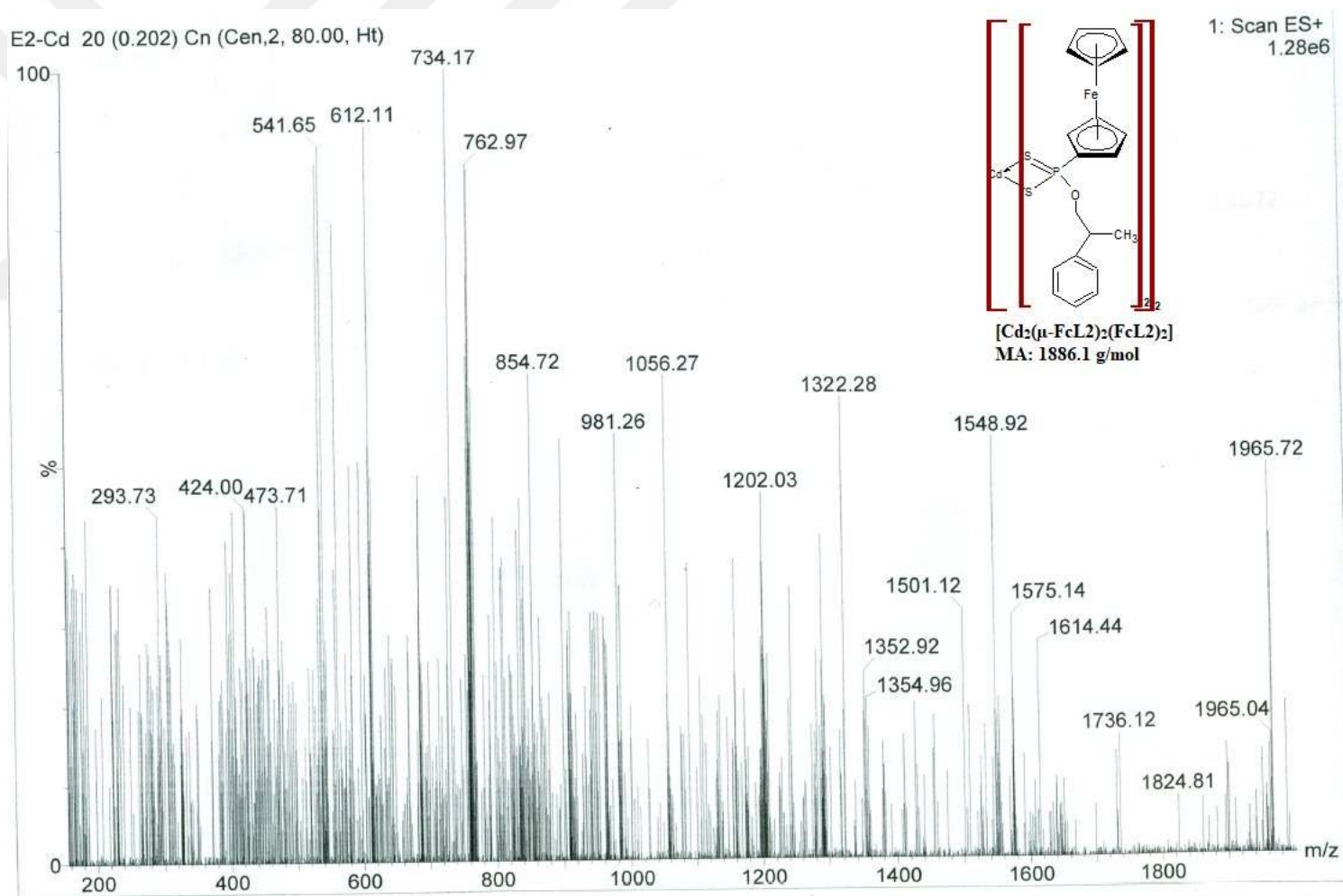
Şekil 5.5. [Ni(FcL1)₂] kompleksinin MS spektrumu.



Şekil 5.6. [Ni(FcL2)₂] kompleksinin MS spektrumu.



Şekil 5.7. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ kompleksinin MS spektrumu.

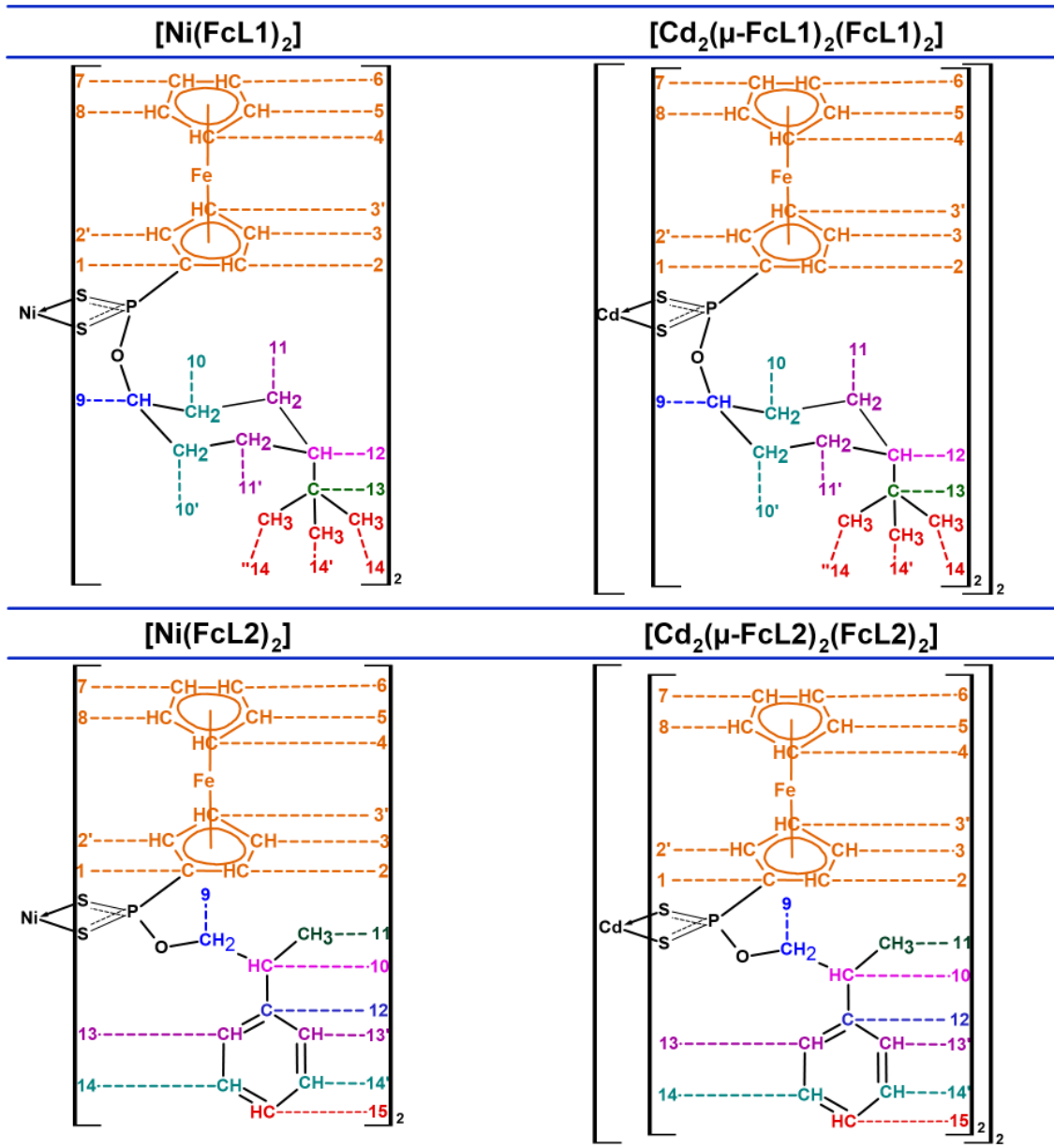


Şekil 5.8. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ kompleksinin MS spektrumu.

5.1.3. Nikel ve Kadmiyum Komplekslerinin NMR Spektrumları

NMR spektrumları ölçümlerinde, çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır. ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR ölçümleri proton etkileşimsiz olarak yapılmıştır. Ligand ve komplekslerdeki ölçülen ^1H -, ^{13}C -, ve ^{31}P -NMR değerleri, benzer yapılarla uyum içerisinde (Karakuş vd. 2004; Gray vd. 2004; Wang vd. 2010).

Komplekslere ait NMR analizinde kullanılan numaralandırma sistemi Şekil 5.9'da verilmiştir.



Şekil 5.9. Komplekslerin numaralandırılması.

5.1.4. ¹H-NMR Değerlendirilmesi

Sentezlenen komplekslerin; subs-Fc-C₂H ve -C₂'H ait protonları spektrumda görülen kimyasal kayma değerleri ~4.7 ppm'dedir.

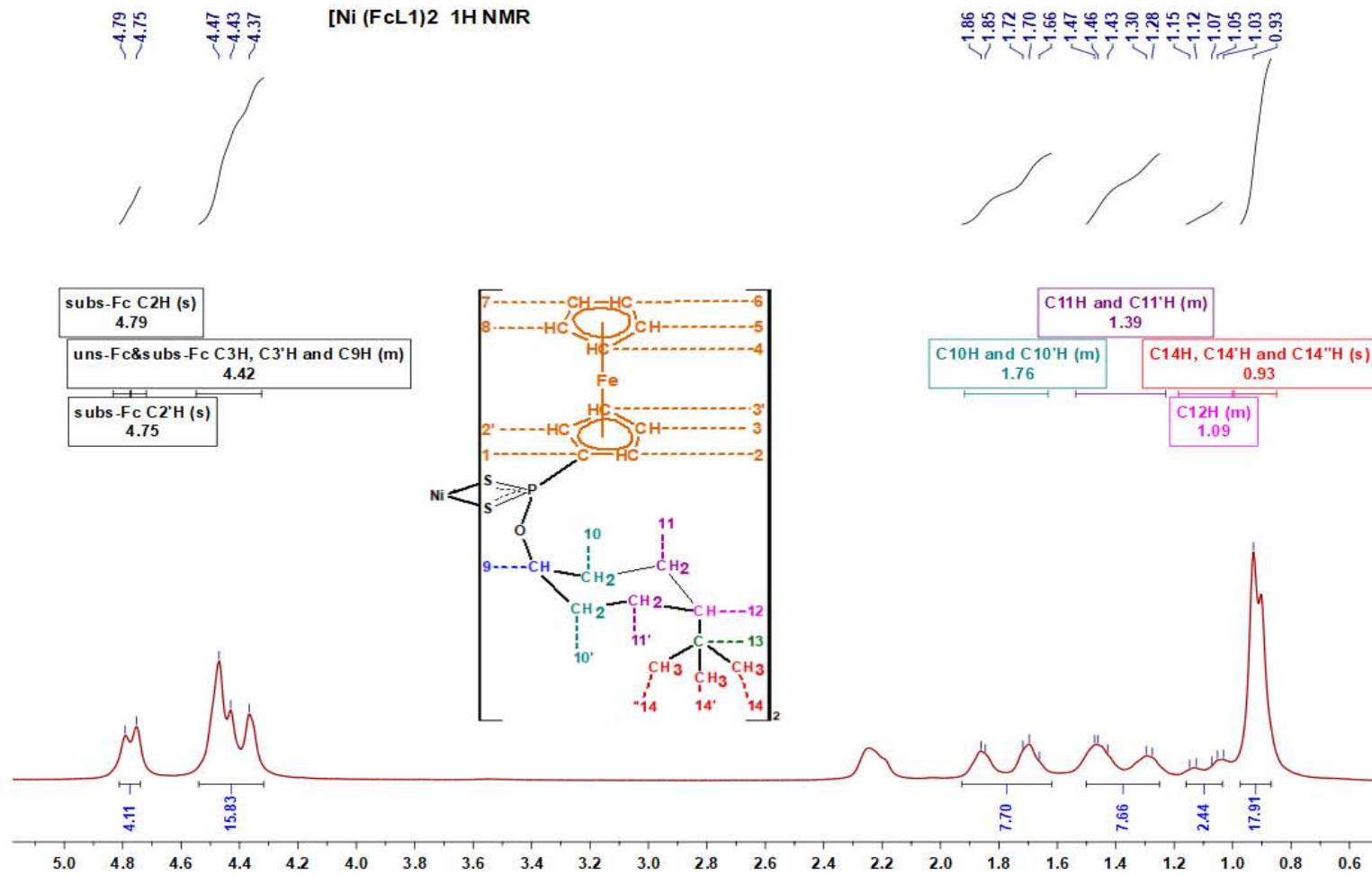
[Ni(FcLn)₂] komplekslerinde uns-Fc halkasına ait protonlar, subs-Fc-C₃H ve -C₃'H ve C₉-H protonlarının pikleri birbirleriyle örtüşmüştür (uns-Fc ve subs-Fc-C₃H, -C₃'H ve C₉-H); bu durum benzer yapılarıdaki diğer komplekslerde de görülmektedir (Sağlam vd. 2021, Sağlam vd. 2021). [Cd₂(μ-FcLn)₂(FcLn)₂] serisinde ise bu protonlara ait pikler ayrı ayrı rezonans olmuştur.

[Ni(FcL2)₂] kompleksine ait C₁₁-H protonuna ait pik komşu protonları tarafından üç bağ öteden ³J_{HH}= 6.6-6.9 Hz değeriyle yarılmışlardır.

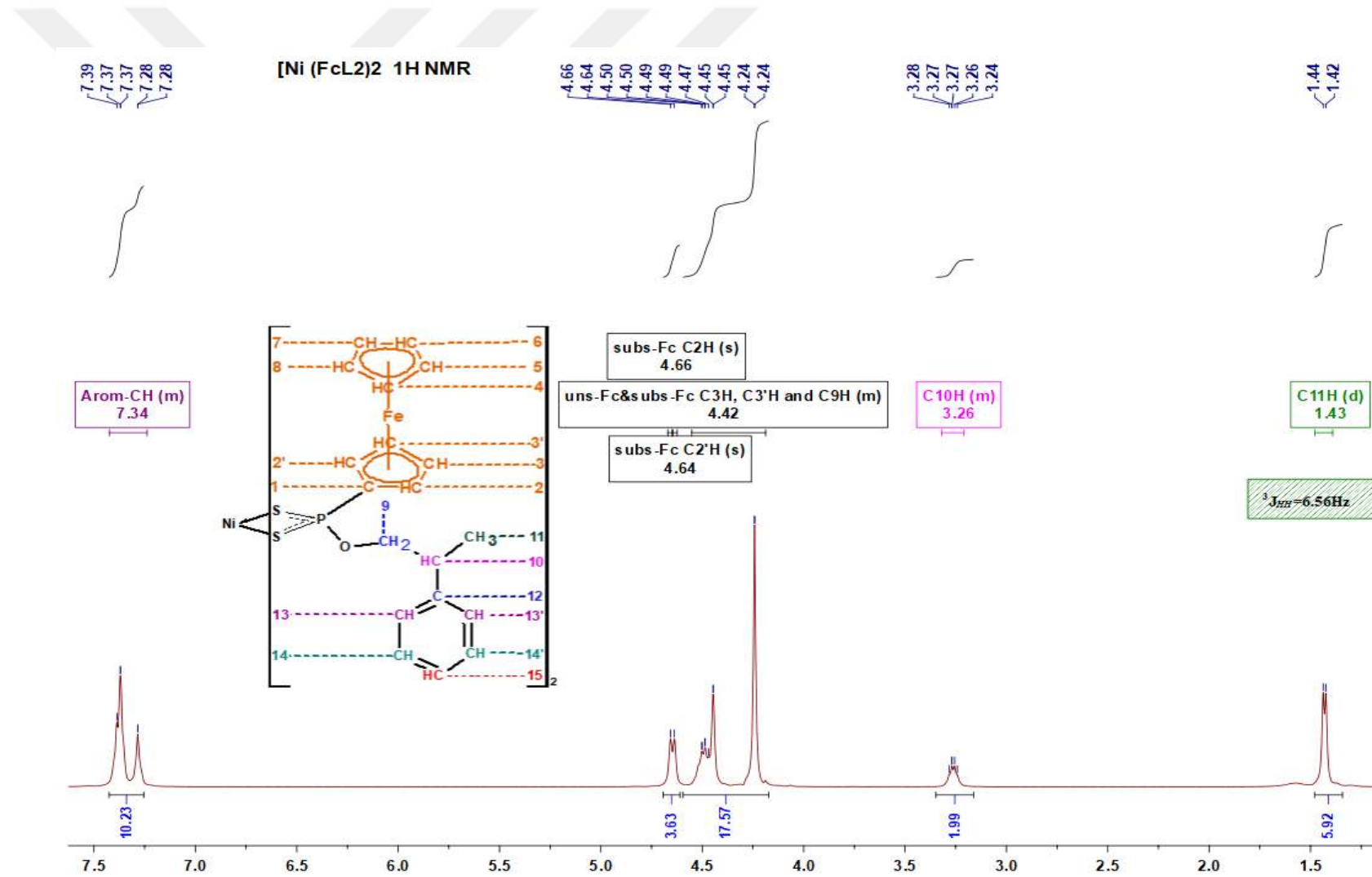
Komplekslerin ¹H NMR verileri Tablo 5.2'de; spektrumlar ise Şekil 5.10-5.13'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Komplekslere ait ¹H NMR spektrum verileri.

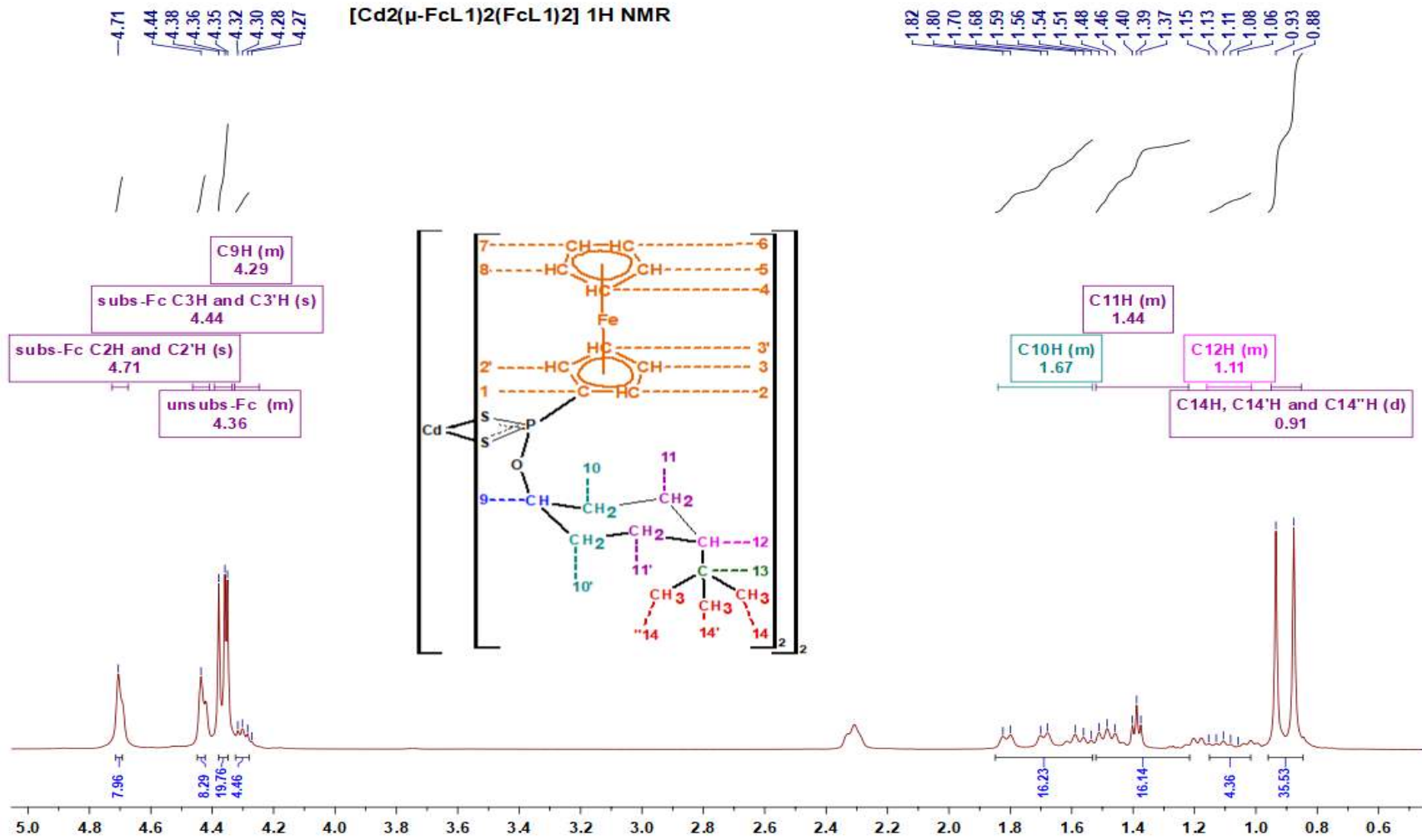
[Ni(FcL1) ₂]	[Ni(FcL2) ₂]		[Cd ₂ (μ-FcL1) ₂ -(FcL1) ₂]	[Cd ₂ (μ-FcL2) ₂ -(FcL2) ₂]
4.7 (s, 4H)	4.6 (s, 4H)	subs-Fc-C₂H ve -C₂'H	4.7 (s, 8H)	4.7 (s, 8H)
-	-	subs-Fc-C₃H ve -C₃'H	4.4 (s, 8H)	4.5 (s, 8H)
-	-	unsubs-Fc	4.4 (m, 20H)	4.4 (s, 20H)
-	-	C₉-H	4.3 (m, 4H)	4.3 (m, 12H)
1.8 (m, 8H)	3.3 (m, 2H)	C₁₀-H	1.7 (m, 16H)	
1.4 (m, 2H)	1.4 (d, 6H) ³ J _{HH} = 6.6	C₁₁-H	1.4 (m, 16H)	1.4 (t, 12H) ³ J _{HH} = 6.9
1.1 (m, 2H)	-	C₁₂-H	1.1 (m, 4H)	-
0.9 (s, 18H)	-	C₁₄-H	0.9 (s, 36H)	-
-	7.3 (m, 10H)	arom-CH	-	7.3 (m, 20H)
4.4 (m, 16H)	4.4 (m, 18H)	uns-Fc&subs-Fc-C₃H, -C₃'H ve C₉-H	-	-



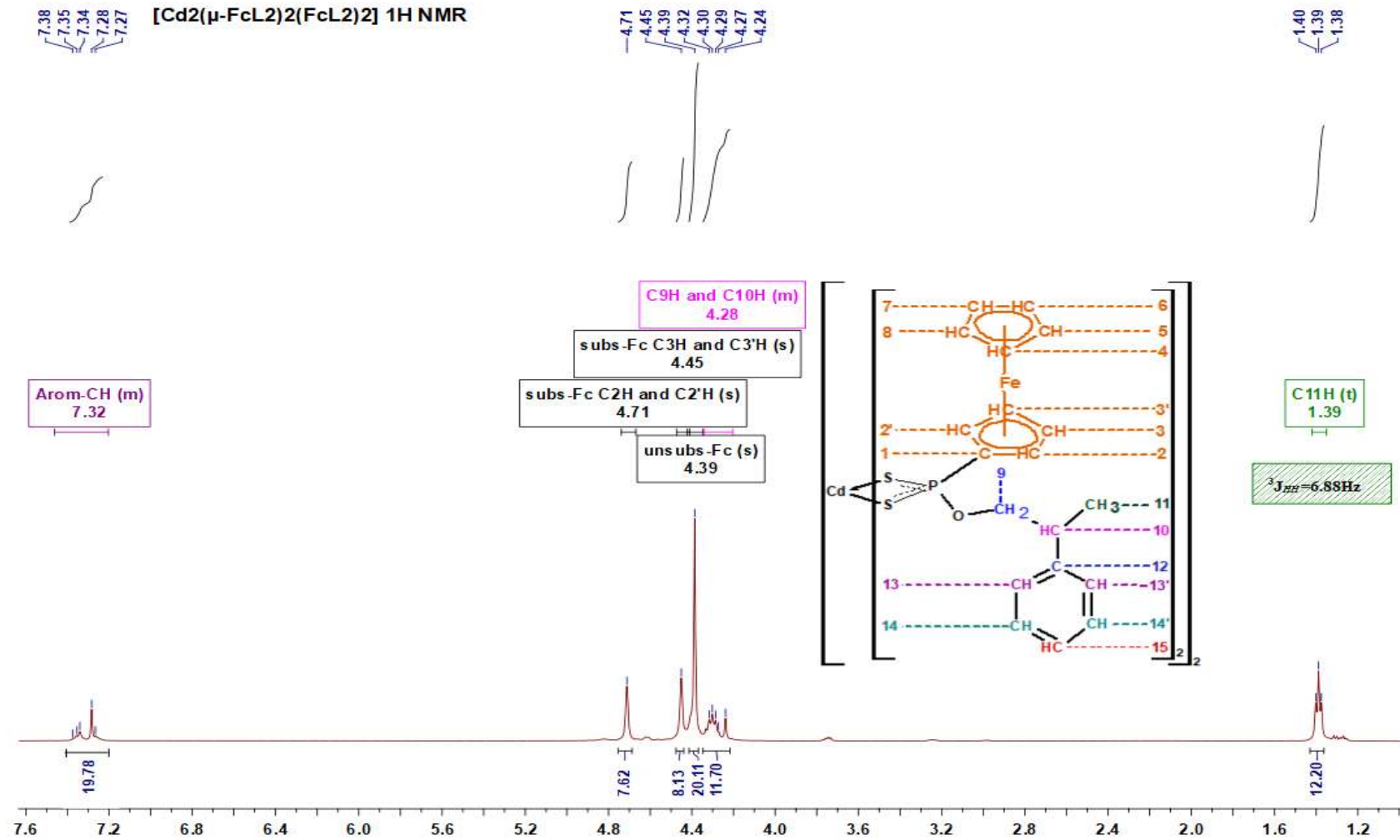
Şekil 5.10. [Ni(FcL1)₂] kompleksine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5.11. [Ni(FcL2)₂] kompleksine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5.12. [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] kompleksine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5.13. [Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂] kompleksine ait ¹H NMR spektrumu.

5.1.5. ¹³C-NMR Değerlendirilmesi

[Ni(FcL1)₂] ve [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] komplekslerinde; 1 numaralı C atomuna ait pikler çözücü pikinin altında kalmıştır. Bu sebepten spektrumunda görülmemektedir. [Ni(FcL1)₂] kompleksinde ferrosen halkasındaki subs-Fc-C₂ ve -C₂' ve subs-Fc-C₃ ve -C₃' ait karbon atomları fosfor tarafından eşleşme sabiti sırasıyla 2 ve 3 bağ öteden ²J_{PC}= 16.6, ³J_{PC}= 12.6 Hz'dir.

[Ni(FcL2)₂] kompleksinde C₁ atomu fosfor tarafından 1 bağ öteden eşleşme sabiti 124.21 Hz'dir. subs-Fc-C₂ ve -C₂' ve subs-Fc-C₃ ve -C₃' atomları yanyana ancak ayrı ayrı rezonans olmuştur. Eşleşme sabitleri; fosfor tarafından 2 bağ öteden subs-Fc-C₂ atomunun ²J_{PC}= 18.5; subs-Fc-C₂' ise ²J_{PC}= 18.1 Hz; fosfor tarafından 3 bağ öteden subs-Fc-C₃ atomun ³J_{PC}= 13.0; subs-Fc-C₃' atomunun ise ³J_{PC}= 12.7 Hz olduğu gözlemlenmiştir.

[Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] kompleksine ait ¹³C NMR spektrumunda; subs-Fc-C₂ ve -C₂' karbon atomları birbiri ile çakışık çıkmıştır. subs-Fc-C₃ ve -C₃' atomları ise ayrı ayrı rezonans olmuş, fosfor tarafından 3 bağ öteden eşleşme sabitleri sırasıyla ³J_{PC}= 12.3 ve ³J_{PC}= 12.5 Hz olduğu görülmüştür.

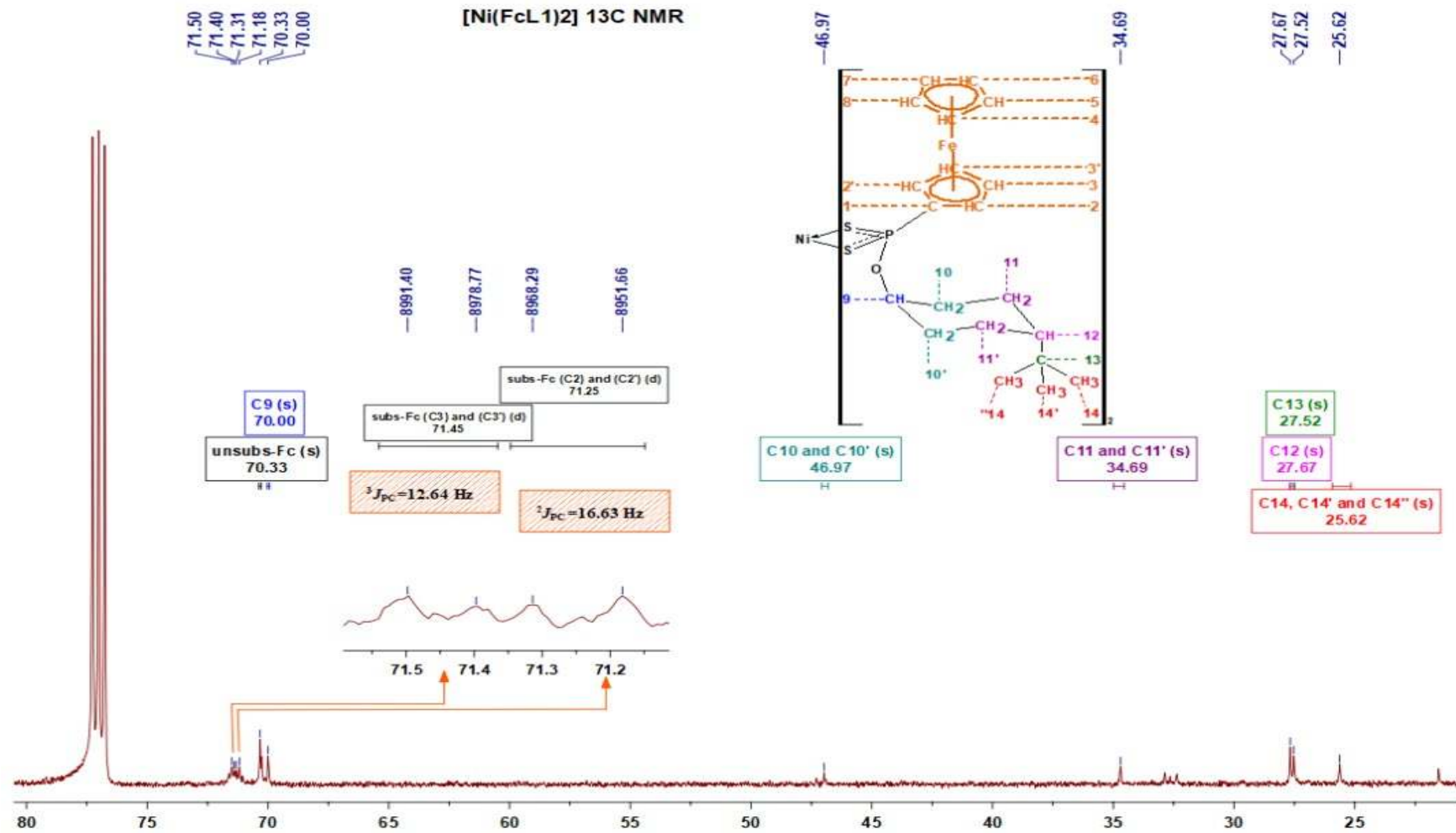
[Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂] ise; C₁ karbon atomu 1 bağ öteden fosfor tarafından yarıлма sabiti 131.12 Hz'dir. subs-Fc-C₂ ve -C₂' karbon atomları yanyana gözlemlenmiş ve 2 bağ öteden fosfor tarafından eşleşme sabiti 16.36 Hz'dir. subs-Fc-C₃ ve -C₃' karbon atomlarının ise 3 bağ öteden fosfor tarafından eşleşme sabiti ³J_{PC}= 12.8 Hz'dir.

Sentezlenen bileşiklerin hemen hemen hepsinde unsub-Fc karbonları ile C₉ numaralı karbon atomu yanyana çıkmıştır.

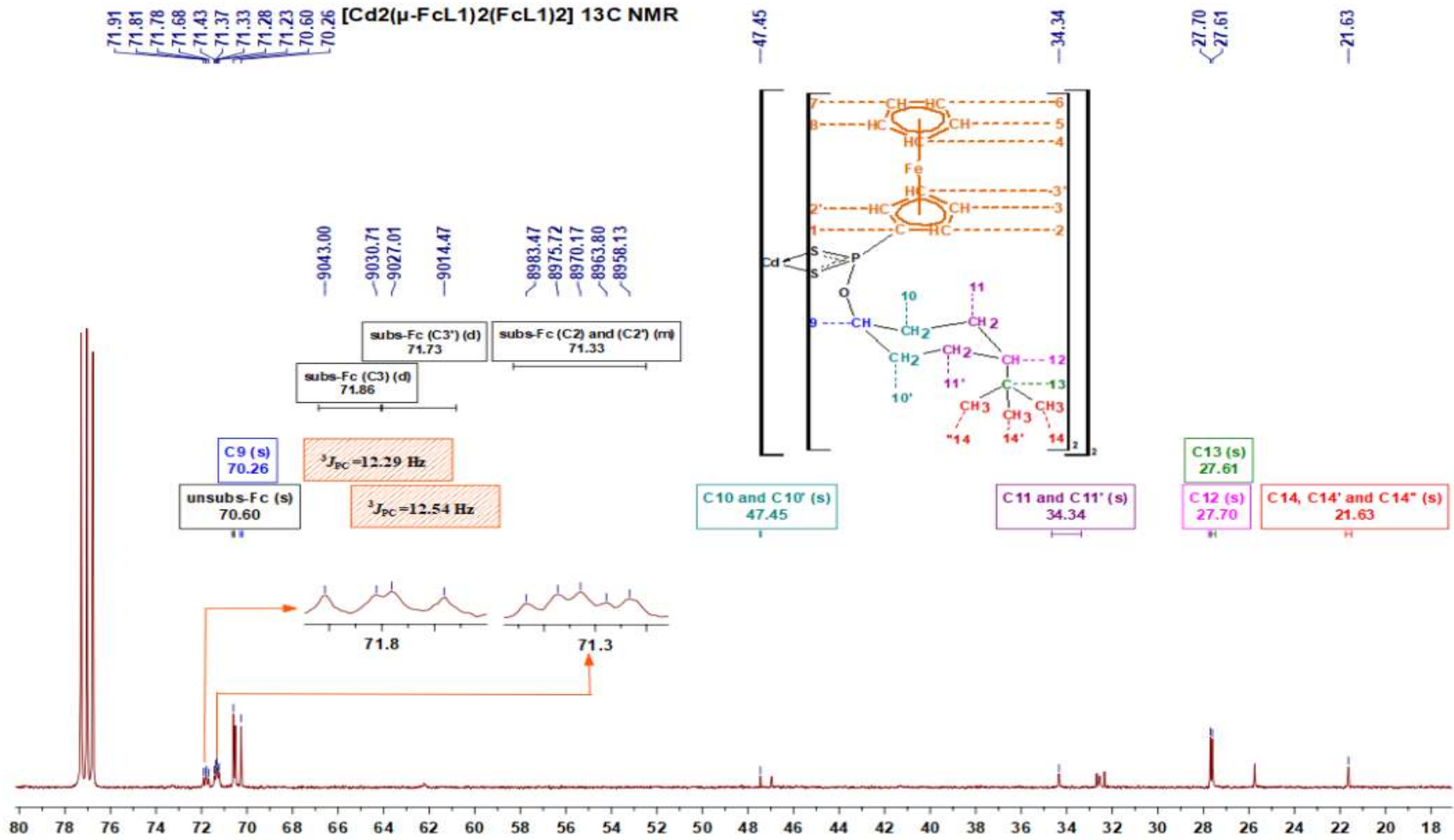
Bileşiklere ait ¹³C NMR verileri Tablo 5.3'te ve spektrumlar Şekil 5.14-5.17'de verilmiştir.

Tablo 5.3. Komplekslere ait ^{13}C NMR spektrum verileri.

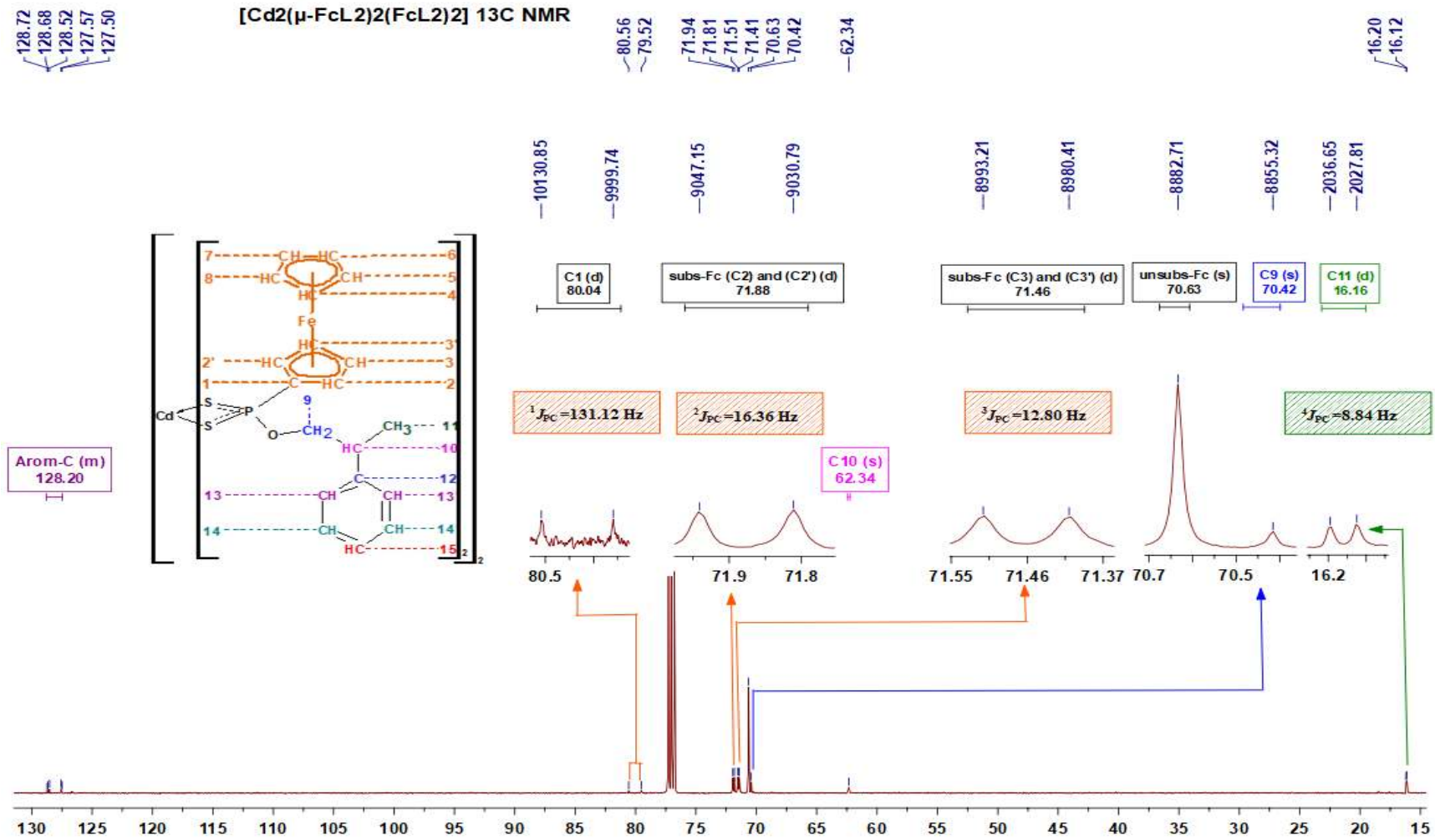
$[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$	$[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$		$[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2\text{-}(\text{FcL1})_2]$	$[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2\text{-}(\text{FcL2})_2]$
-	79.1; $^1J_{\text{PC}} = 124.2$	C₁	-	80.0; $^1J_{\text{PC}} = 131.1$
71.3; $^2J_{\text{PC}} = 16.6$	71.1; $^2J_{\text{PC}} = 18.5$ 71.1; $^2J_{\text{PC}} = 18.1$	subs-Fc-C₂ ve -C₂'	71.3	71.9; $^2J_{\text{PC}} = 16.4$
71.5; $^3J_{\text{PC}} = 12.6$	71.6; $^3J_{\text{PC}} = 13.0$ 71.6; $^3J_{\text{PC}} = 12.7$	subs-Fc-C₃ ve -C₃'	71.9; $^3J_{\text{PC}} = 12.3$ 71.7; $^3J_{\text{PC}} = 12.6$	71.5; $^3J_{\text{PC}} = 12.8$
70.3	70.1	unsubs-Fc	70.6	70.6
70.0	70.0	C₉	70.3	70.4
47.0	40.4; $^3J_{\text{PC}} = 13.0$	C₁₀	47.5	62.3
34.7	18.3	C₁₁	34.3	16.2; $^4J_{\text{PC}} = 8.8$
27.7	-	C₁₂	27.7	-
27.5	-	C₁₃	27.6	-
25.6	-	C₁₄	21.6	-
-	131.5	arom-C	-	128.2



Şekil 5.14. [Ni(FcL1)₂] kompleksine ait ¹³C NMR spektrumu.



Şekil 5.16. [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] kompleksine ait ¹³C NMR spektrumu.



Şekil 5.17. [Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂] kompleksine ait ¹³C NMR spektrumu.

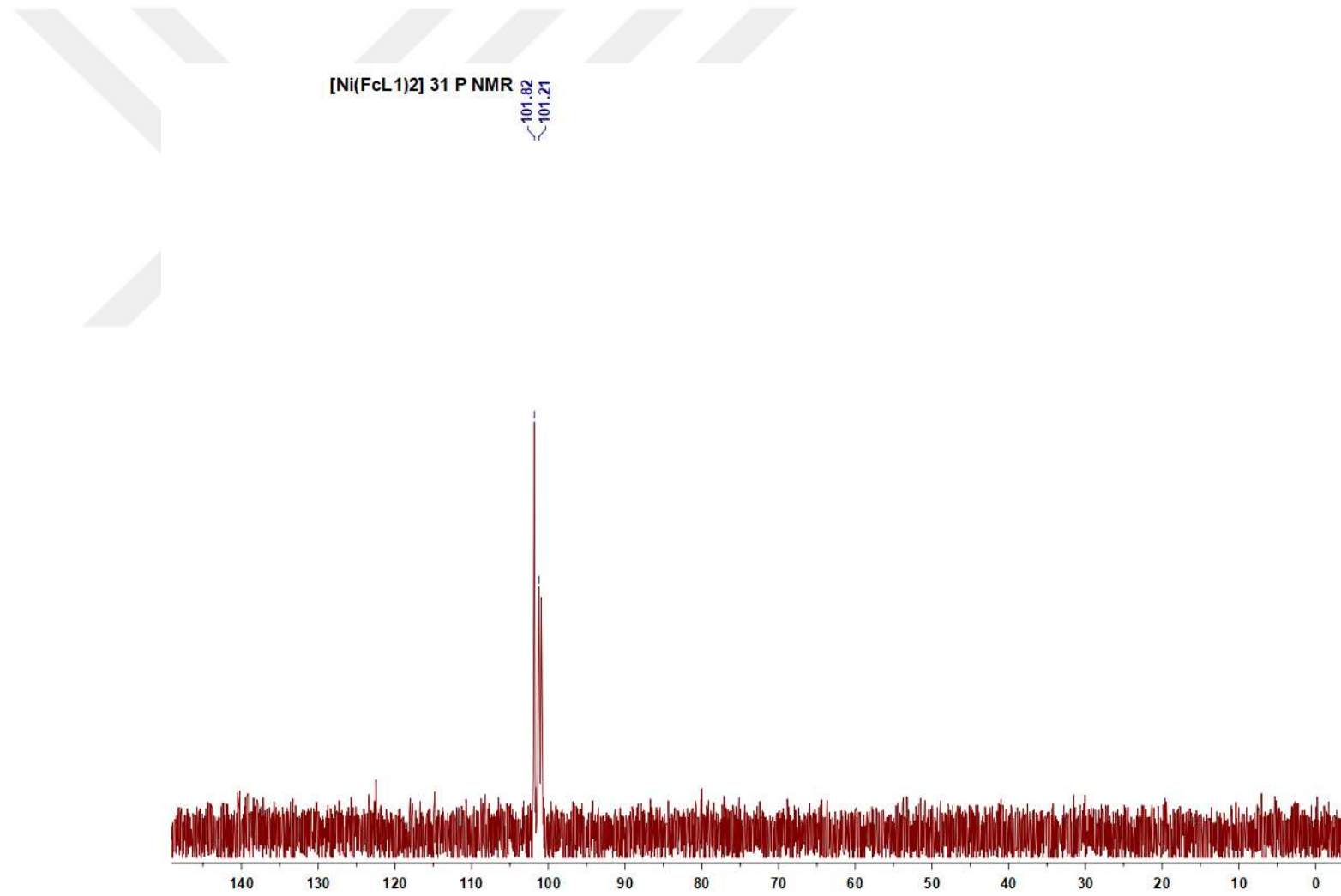
5.1.6. ^{31}P -NMR Değerlendirilmesi

Bileşiklerin yapısında tek tip fosfor atomu olduğundan, proton etkileşimsiz ^{31}P -NMR spektrumlarında FcL2 serisindeki komplekslerin ($[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ ve $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$) yapılarındaki fosfor atomları, bileşiklerin simetrik olmasında dolayı tek pik olarak çıktığı görülmektedir. Diğer komplekslerde ise ($[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ ve $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$); bileşikteki fosfor atomlarının simetrik olmadığını söyleyebiliriz.

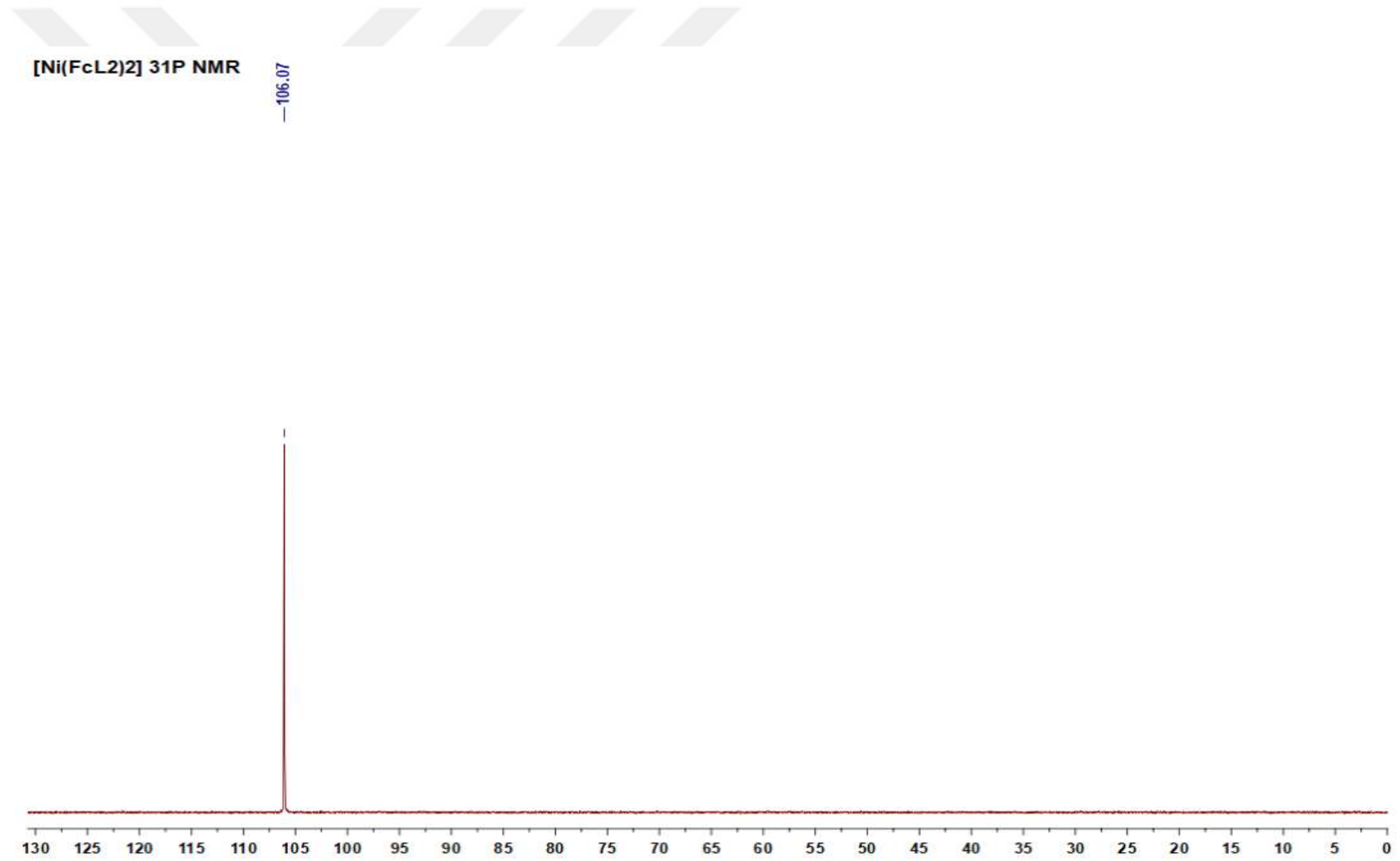
Bileşiklerin kimyasal kayma değerleri Tablo 5.4'te ve spektrumları Şekil 5.18-5.21'de verilmiştir.

Tablo 5.4. Komplekslere ait ^{31}P NMR spektrum verileri.

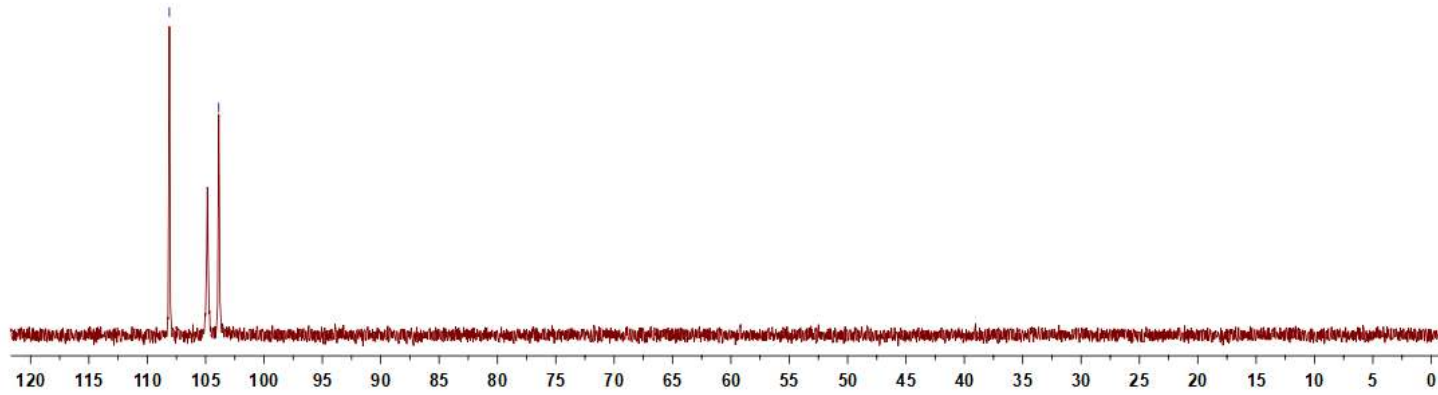
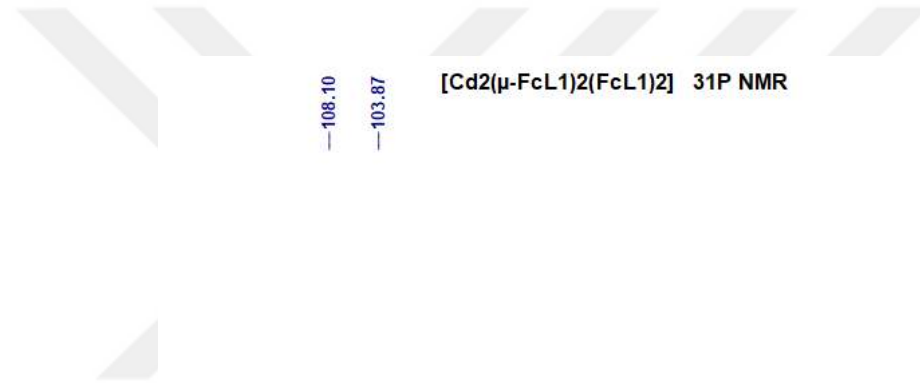
δ (ppm)			
$[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$	101.82-101.21	108.10-103.87	$[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$
$[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$	106.07	108.02	$[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$



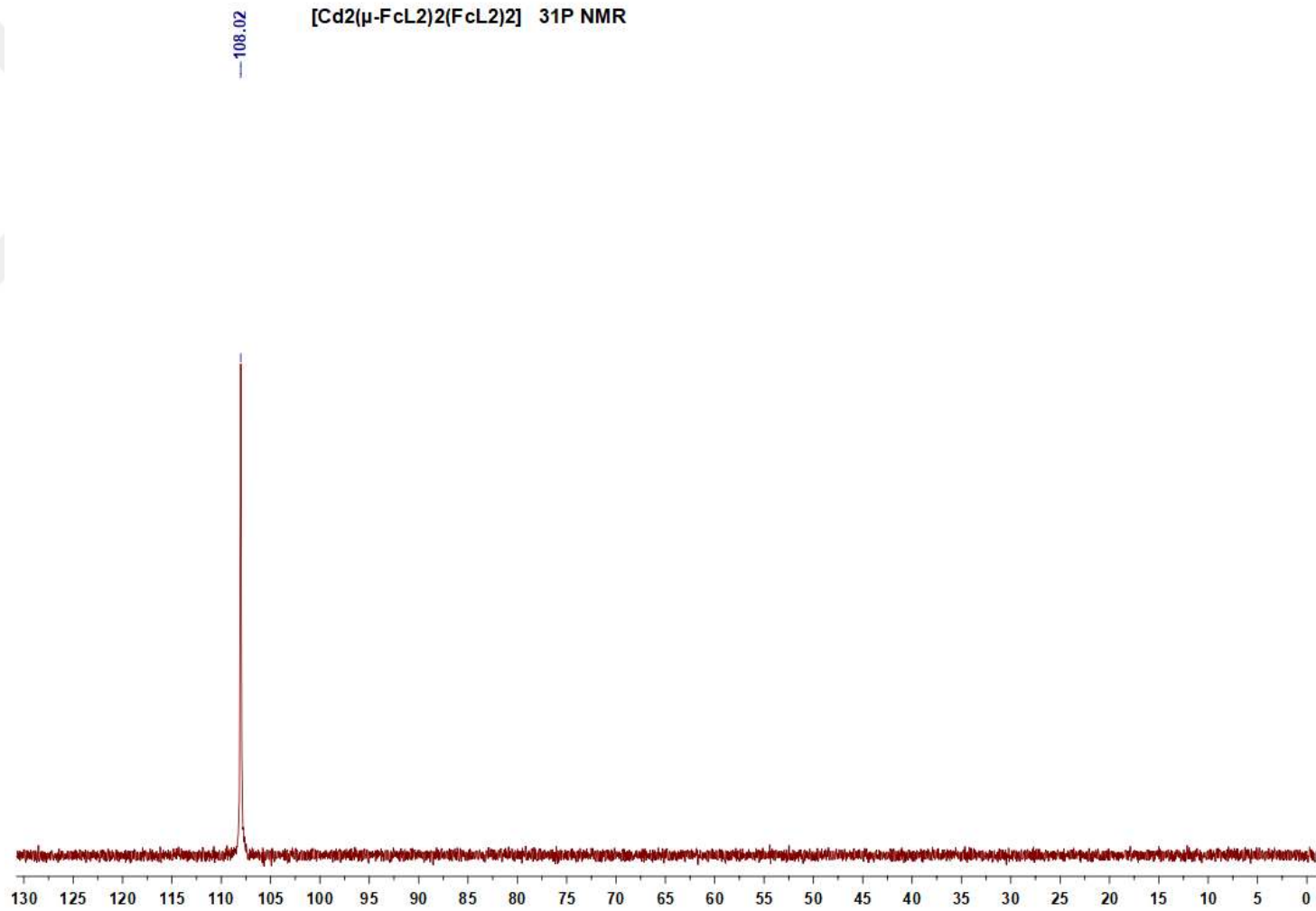
Şekil 5.18. $[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.



Şekil 5.19. $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$ Kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.



Şekil 5.20. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ Kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.



Şekil 5.21. $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$ Kompleksine ait ^{31}P NMR spektrumu.

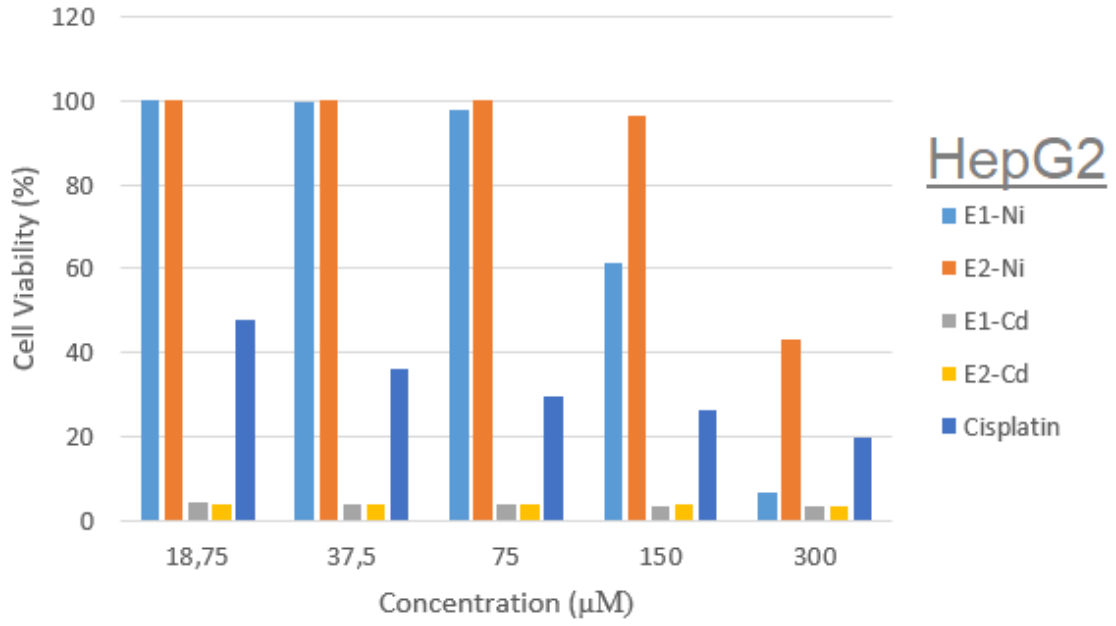
5.1.7. Bileşiklerin *in Vitro* Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Bileşiklerin antiproliferatif aktivitesi, karaciğer insan kanseri hücre dizisine (HepG2) ve sağlıklı insan hücre dizisine (L929) karşı 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda test edildi. Sonuçlar Tablo 5.5'de verilmiştir.

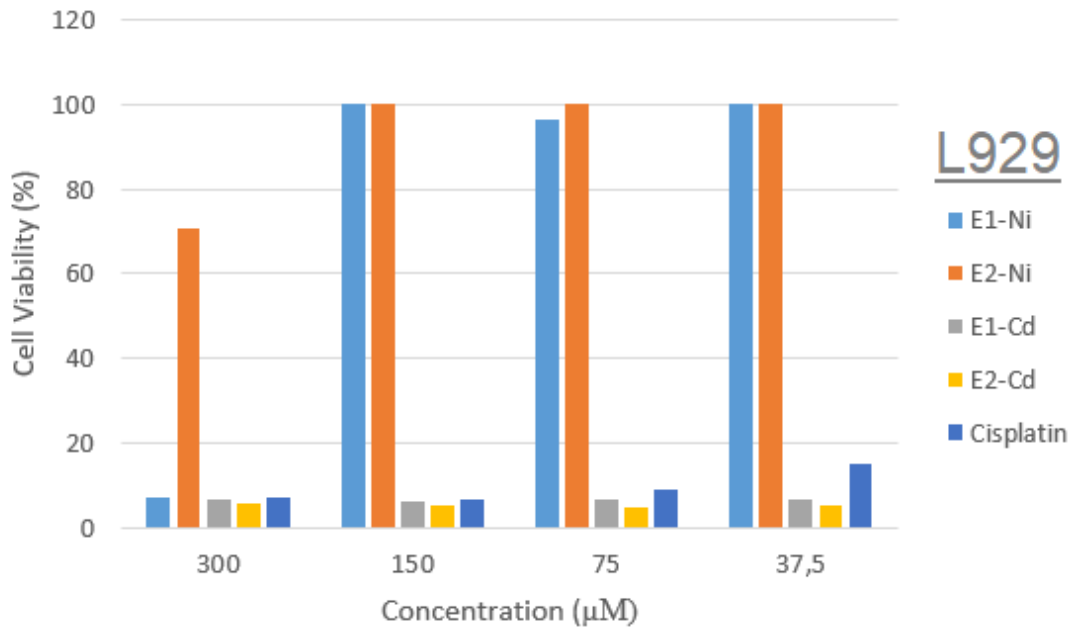
Tablo 5.5. Hücre hatlarına karşı bileşikler için IC₅₀ sonuçları.

Kompleksler	IC ₅₀ (μM)	
	HepG2	L929
[Ni(FcL1) ₂]	206.10	>300
[Ni(FcL2) ₂]	>300	>300
[Cd ₂ (μ-FcL1) ₂ (FcL1) ₂]	1.011	3.867
[Cd ₂ (μ-FcL2) ₂ (FcL2) ₂]	1.122	3.910
Cisplatin	24.88	7.413

Sentezlenen dört metal kompleksi karaciğer kanseri hücre hattında test edilmiştir. Sonuçlar, üç kompleksin ([Ni(FcL1)₂], [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] ve [Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂]) bu kanser hücre dizisi üzerinde sırasıyla 206.10, 1.011 ve 1.122 μM IC₅₀ değerleriyle sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Nikel metal kompleksleri bu kanser hücre hattına karşı herhangi bir etki göstermezken, her iki kadmiyum kompleksinin de HepG2 üzerinde çok önemli sitotoksik etkilere sahip olduğu görülmektedir. Aslında kadmiyum komplekslerinin sitotoksik etkisinin klinikte kullanılan cisplatinden neredeyse 24 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. E1-Ni ve E2-Ni sağlıklı hücrelere karşı toksik etki göstermemiştir. Kadmiyum metal kompleksleri cisplatinden daha yüksek toksik etki göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin konsantrasyona bağlı canlılık oranları aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir (Şekil 5.22-5.23).



Şekil 5.22. Komplekslerin konsantrasyonlarına göre Hepg2 hücre canlılık oranı.



Şekil 5.23. Komplekslerin konsantrasyonlarına göre L929 hücre canlılık oranı.

5.2. Sonuçlar

Ferrosenil Lawesson bileşiğiyle beraber, daha önceden bilinen *O*-4-*tert*-bütilsiklohegzil (ferrosenil) ditiyofosfonik asit, *O*-2-fenil-1-propil (ferrosenil) ditiyofosfonik asit; amonyum *O*-4-*tert*-bütilsiklohegzil (ferrosenil) ditiyofosfonat, amonyum *O*-2-fenil-1-propil (ferrosenil) ditiyofosfonat bileşikleriyle; yeni *trans*-[*O*-4-*tert*-bütilsiklohegzil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] nikel(II), *trans*-[*O*-2-fenil-1-propil- (ferrosenil) ditiyofosfonato] nikel(II), *tetakis*-[*O*-4-*tert*-bütilsiklohegzil-(ferrosenil) ditiyofosfonato] kadmiyum(II), *tetakis*-[*O*-2-fenil-1-propil-(ferrosenil)ditiyofosfonato] kadmiyum(II) kompleksleri sentezlenmiştir.

Ni(II) ([Ni(FcLn)₂]) ve Cd(II) kompleksleri ([Cd₂(μ-Ln)₂(Ln)₂]); ligandların M(II) (M=Ni(II) ve Cd(II)) tuzuyla etil alkol ortamındaki reaksiyonundan sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (¹H-, ¹³C-, ³¹P- NMR ve kütle) ile açıklanmıştır.

Ligandlara ait titreşim spektroskopisinde görülen N-H gerilme titreşim frekanslarına ait piklerin (ν_{N-H}) (Sağlam vd. 2022), Ni(II) ve Cd(II) ditiyofosfonato komplekslerinin spektrumlarında görülmemesinin sebebi metal atomlarının kükürt atomlarına (M-S) koordine olduğunu göstermektedir.

Bileşiklere ait kütle analizlerinde moleküle ait iyon pikleri farkedilir şekilde spektrumlarda görülmektedir.

Komplekslerin ¹H-NMR spektrumlarında ferrosen grubuna ait pikler nikel komplekslerinde uns-Fc ve subs-Fc-C₃H, -C₃H ve C₉-H birbirleriyle örtüşürken, kadmiyum komplekslerinde ayrı ayrı yerlerde rezonans olmuştur ([Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂] C₉H ve C₁₀H protonları örtüşmüştür).

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında FcL2 serisinde fosfor-karbon etkileşme sabiti P-C1 Ni(II) ve Cd(II) komplekslerinde görülürken (sırasıyla ¹J_{PC}= 124.21 Hz ve ¹J_{PC}= 131.12 Hz) FcL1 serisinde bu pik çözücü piklerinin altında kalmıştır. Sentezlenen bileşiklerin hemen hemen hepsinde unsubs-Fc karbonları ile C₉ numaralı karbon atomu birbirine komşu çıkmıştır.

³¹P-NMR spektrumlarında bazı komplekslerdeki ([Ni(FcL1)₂] ve [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂]) tüm fosfor atomlarının eşdeğer olmadığı görülmektedir.

Sentezlenen dört metal kompleksi karaciğer kanseri hücre hattında test edildi. Sonuçlar, üç kompleksin ([Ni(FcL1)₂], [Cd₂(μ-FcL1)₂(FcL1)₂] ve [Cd₂(μ-FcL2)₂(FcL2)₂]) bu kanser

hücre dizisi üzerinde sırasıyla 206.10, 1.011 ve 1.122 μM IC50 değerleriyle sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Nikel metal kompleksleri bu kanser hücre hattına karşı herhangi bir etki göstermezken, her iki kadmiyum kompleksinin de HepG2 üzerinde çok önemli sitotoksik etkilere sahip olduğu görülmektedir. Aslında kadmiyum komplekslerinin sitotoksik etkisinin klinikte kullanılan cisplatinden neredeyse 24 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. E1-Ni ve E2-Ni sağlıklı hücrelere karşı toksik etki göstermemiştir. Kadmiyum metal kompleksleri cisplatinden daha yüksek toksik etki göstermiştir.

Tez kapsamında 1 başlangıç maddesi (FcLR), aromatik ve alifatik alkollerden 2 adet ferrosenil ditiyofosfonik asit (HFcL1 ve HFcL2), 2 adet ($[\text{NH}_4\text{FcL1}]$ ve $[\text{NH}_4\text{FcL2}]$), 2 adet yeni nikel kompleksi ($[\text{Ni}(\text{FcL1})_2]$ ve $[\text{Ni}(\text{FcL2})_2]$) ve 2 adet yeni kadmiyum kompleksi ($[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL1})_2(\text{FcL1})_2]$ ve $[\text{Cd}_2(\mu\text{-FcL2})_2(\text{FcL2})_2]$) olmak üzere toplamda 9 adet bileşik sentezlenmiştir.

Bu tez Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi FYL-2022-1036 kodlu proje tarafından desteklenmiştir. Uluslararası EurasianBioChem2023 kongresinde sunulmuştur. Yayın çalışmaları devam etmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Akkoç, S. (2019). Derivatives of 1-(2-(Piperidin-1-yl) ethyl)-1H-benzo [d] imidazole: Synthesis, characterization, determining of electronic properties and cytotoxicity studies. *Chemistry Select*, 4(17), 4938-4943.
- Akkoç, S. (2019). Derivatives of 1-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole: synthesis, characterization, determining of electronic properties and cytotoxicity studies. *Chemistry Select*, 4(2019) 4938-4943.
- Aydemir, C., Solak, S., Acar, Doğanlı, G., Şensoy, T., Arar, D., Bozbeyoglu, Mercan Dogan, N., Lönnecke, P., Hey-Hawkins, E., Şekerci, M., & Karakuş, M. (2015). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of dithiophosphonates and amidodithiophosphonates. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, 190(3), 300–309.
- Beckmann, H., Großmann, G., & Ohms, G. (1994). New perthiophosphonic acid anhydrides and the direct indication of the dimer-monomer equilibrium. nmr and x-ray studies. *Heteroatom Chemistry*, 5, 73–83.
- Bromberg, L., Lewin, I., & Warshawsky, A. (1993). Membrane extraction of mercury (II) and silver (I) by bis (di (2-ethylhexyloxy) thiophosphoryl) disulfide. *Hydrometallurgy*, 33(1-2), 59-71.
- Bulat, E., Sağlam, E. G., Zeyrek, C. T., Akkoç, S., Zorlu, Y., & Dal, H. (2022). Ni(II) complexes with 1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide-based ligands: Structural insights, theoretical studies, and anticancer activities. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(10)e6821, 1-23.
- Cherkasov, R. A., Nizamov, I. S., Gabdullina, G. T., Almetkina, L. A., Shamilov, R .R., & Sofronov, A. V. (2013). Dithiophosphoric and dithiophosphonic acids and their derivatives on the basis of thymol: Synthesis and antimicrobial activity. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, 188(1-3), 33–35.
- Colclough, T .B., & Stanley, J. (1991). Dithiophosphonates, their preparation and use as anti-oxidants. *US* 5(64), 886.
- Cowley, H. A., (1964). The structures and reactions of the phosphorus sulfides. *J. Chem. Education*, 41(10), 530–534.
- Çetinkaya, T. (2012). *Dikarbonil diferrosenlerin ve türevlerinin sentezi*, [Basılmamış yüksek lisans tezi]. Kırıkkale Üniversitesi.

- Deutsche Chemische Gesellschaft. (1898). *Berichte der deutschen chemischen gesellschaft* (Vol. 21). Verlag Chemie.
- Diemert, K., & Kuchen, W. (1971). Synthesis of dithiophosphinic acids by nucleophilic fission of perthiophosphonic anhydrides *angew. Chem Internat Edit*, 10(7), 508–509.
- Diemert, K., & Kuchen, W. (1977). Zur kenntnis der organophosphorverbindungen xvii, dithiophosphinsäuren $rr'p(s)sh$, ihre synthese, derivate und metallkomplexe. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, 3(2), 131-136.
- Durckheimer, W., Bormann, D., Ehlers, E., Schrinner, E., & Heymes, R. (1998). *Cephem derivatives and processes for their manufacture*. US, 5(710),146.
- Fay, P., & Lankelma, H. P. (1952). Lankelma the reaction of cyclohexene with phosphorus pentasulfide. *J Am Chem Soc*, 74(19), 4933–4935.
- Foreman, M. R., St. J., Slawin, A. M. Z., & Woollins, J. D. (1996). 2,4-diferrocenyl-1,3-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide; structure and reactions with catechols and $[ptcl_2(pr_3)_2](r = et \text{ or } bun)$. *J Chem Soc Dalton Trans*, 18, 3653-3657.
- Foreman, M. St. J., Slawin, A. M. Z., & Woollins, J. D. (1999). The preparation of a solubilized form of Lawessons reagent and its thionation reactions. *Heteroatom Chemistry*, 10(7), 651-657.
- Gaines, T. B. (1969). *Toxicol. Appl Pharmacol*, 14(1969), 515.
- Gray, I. P., Milton H. L., Slawin A. M. Z., & Woollins J. D. (2003) Synthesis and structure of $[Fc(RO)PS_2]$ - complexes. *Dalton Trans*, 4(7), 3450–3457.
- Gray, I. P., Slawin, A. M. Z., & Woollins, J. D. (2004). Synthesis ve structure of $[an(ro)ps_2]$ - complexes. *Dalton Trans*, 16(24), 2477-2486.
- Haiduc, I. (2007). Chemistry publications. *Appl Organomet Chem*, 21(7), 476-482.
- Heres, X., Miguirditchian, M., Baron, P., & Chareyre, L. (2013). Grouped separation of actinides from a strongly acidic aqueous phase. *US*, 8(557),120.
- Higgins, A., Paul W. V. & Craig, W. G. (1955). Aromatic phosphinic and derivatives. 1. diphenylphosphinodithioic acid and its derivatives. *J American Chem Soc*, 77, 1864-1866.

- Ian P. Gray, Alexandra M. Z. Slawin & J. Derek Woollins (2004). Synthesis ve characterisation of disulfides ve esters derived from their sodium organodithiophosphonate salts. *New J Chem*, 28, 138–1389.
- Ira H. D., & Orin D. C., (1930). *Froth-flotation process and product for effecting same*. US1772386A.
- Jarvinen, G. D., Barans, R. E., Jr., Schroder, N. C., Wade, K. L., Jones, M. M., Smith, B. F., Mills, J. L., Howard, G., Freiser, H., & Muralidharan, S. (1995). *Selective extraction of tetravalent actinides from lanthanides with dithiophosphonic acids and tributylphosphate*. Plenum Press.
- Kaleta, Z., Makowski, B.T., Soos, T., & Dembinski, R. (2006). Thionation using fluorous lawesson's reagent. *Organic Letters*, 8(8), 1625-1628.
- Karakus, M., (2004). Heterobimetallic nickel(II) complexes of ferrocenyldithiophosphonates. molecular structures of [$\{FcP(OR)S_2\}2Ni$] [$Fc = Fe(\eta^5-C_5H_4)(\eta^5-C_5H_5)$], R-Et, Pri, Bus, Bui]. *Z Anorg Allg Chem*, 630, 1444-1450.
- Karakuş, M., & Yılmaz H. (2006). Synthesis and characterization of ni(II), zn(II), and cd(II) complexes with dithiophosphonate derivatives1. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 32(6), 437–443.
- Karakuş, M., Lönnecke P., & Hey-Hawkins E.. (2004). Zwitterionic ferrocenyldithiophosphonates: the molecular structure of [$FcP(S)S(OCH_2CH_2NH_2Me)$] [$Fc = Fe(\eta^5-C_5H_4)(\eta^5-C_5H_5)$]. *Polyhedron*, 23, 2281–2284.
- Karakuş, M., Yılmaz H., & Bulak E. (2005). Synthesis and characterization of zn(II) and cd(II) complexes with bisdithiophosphonates. *Rus J Coord Chem*, 31(5), 316–321.
- Kavaklı, C. (2005). *Synthesis ve characterization of carbonyl-tungsten (0) complexes of [n,n'-bis(ferrocenylmethylene)ethylenediamine]*, [Basılmamış yüksek lisans tezi]. Orta Doğu Teknik Üniversitesi.
- Keck, H., & Kuchen, W. (1978). Massenspektrometrische untersuchungen an organophosphorverbindungen 1 zum massenspektrometrischen fragmentierungsverhalten von dithiound thiophosphonsäureanhydriden. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*, 4(2), 173-178.

- Keck, H., & Kuchen, W., (1983). Massenspektrometrische untersuchungen an organophosphorverbindungen iv. über den massenspektrometrischen zerfall von dithiophosphinsäuren. *Phosphorus and Sulfur and The Related Elements*, 14(2), 225-228.
- Kinnear, A. M., & Perren, E. A. (1952). Formation of organo – phosphorus compounds by the reaction of alkyl chlorides with phosphorus trichloride in the presence of aluminium chloride. *J Chem Soc*, 4(8), 3437-3445.
- Klaman, D. (1984). *Lubricants and related products*. Weinheim.
- Kozlov, V. A., Churusova, S. G., Yarovenko, S. V., Negrebetskii, V., & Mel'nikov, N. N. (1995). Dithiadiphosphetidines [sic] in the synthesis of novel phosphorus-containing heterocyclic compounds, oxathia- and azathiaphosphorines. *Doklady Akademii Nauk*, 341(2), 206–208.
- Kruger, B-W., Homeyer, B., Hammann, I., & Stendel, W. (1985). Thiophosphonic acid ester pesticides. *US*, 4(548),931.
- Kumar, S., Khajuria, R., Gupta, V. K., Kant, R., & Pandey, S. K. (2014). The first nickel(II) complexes of disubstituted diphenyldithiophosphates: Synthesis, spectroscopic, electrochemical, antifungal and single crystal X-ray analysis. *Polyhedron*, 72, 140-146.
- Maier, L. (1963). Organische phosphorverbindungen vii. zur kenntnis der reaktion von phenylphosphin mit schwefell. *Helvetica Chimica Acta*, 46(5), 1812–1818.
- Malatesta, L. & Pizzotti, R. (1947). The reaction between phosphorus pentasulfide and grignard compounds. *Gazz Chim Italy*. 76, 167-181.
- Mckenna, C. E., Li, Z. M., Ju, J. Y., Pham, P. T. T., Kilkuskie, R., Loo, T. L. & Straw, J. (1993). Simple and conjugate bifunctional thiphosphonates: synthesis and potential as anti-viral agents. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 74, 469–470.
- Michalski, J., Potrzebowski, M., Lopusinski, A. (1983). Preparation of novel S-brom-dithiophosphoric, dithiophosphonic and dithiophosphinic acid derivatives. *US* 4(369), 147.
- Monzyk, B. F., Usinowicz, P. J., Heiss, D. R., Gadkari, V. V., & Stropki, J. T. (2017). Formulations and methods to reduce hexavalent chrome contamination. *US*, 9(539), 456.

- Newallis, P. E., Chupp, J. P., & Groenweghe, C. D. (1962). Thionophosphine sulfides. 1. preparation and use in the friedel-crafts reaction. *Journal of the Organic Chem* 27, 3829-3831.
- Nizamov, I. S., Nikitin, Y. N., Belov, T. G., Nizamov, I. D., Voloshina, A. D., & Cherkasov, R. A. (2016). 1,2:5,6-di-o-cyclohexylidene-d-mannitol and its bis(trimethylsilyl) ether in the dithiophosphorylation reactions. *Heteroatom Chemistry*, 27(2), 108-113.
- Nizamov, I. S., Sergeenko, G. G., Popovich, A. E., Nizamov, I. D., Batyeva, E. S., & Al'fonsov, V. A. (2002). Organic phosphorus-sulfur compounds derived from 1,3,2λ5,4λ5-dithiaphosphetane 2,4-disulfides. synthesis and properties. *Russian Journal of General Chemistry*, 72(9), 1356–1366.
- Patnaik, P. (2007). A comprehensive guide to hazardous properties of chemical substances. *John Wiley & Sons, Hoboken*.
- Peters, G. (1962). Reactions secondary phosphine sulfides. *Journal of the Organic Chem*, 27, 2198–2201.
- Rouhut, M. M., Currier A. H., & Wystrach, V. P. (1961). The preparation of Dithiophosphinates from secondary Phosphines and Sulfur under Alkaline Conditions. *Journal of the Organic Chem*, 26, 5133-5135.
- Sağlam, E. G. (2011). Synthesis ve determination of crystal ve molecular structure of {bispyridine-bis [4-methoxyphenyl (3-methylbutyl) dithiophosphinato]} nickel (II)" x-ray structure analysis. *Online*, 27, 23-24.
- Sağlam, E. G., Akkoç, S., Acar, N., Dal, H., Tutsak, Ö., Açıık, L., & Çelik, S. P., (2021). New heterobimetallic ferrocenyl dithiophosphonate Cd(II) and Hg(II) complexes: DNA interactions, antimicrobial and anticancer activity studies of the Cd(II) complexes. *Chemistry Select*, 6(44), 12496-12505.
- Sağlam, E. G., Akkoç, S., Zeyrek, C. T., Dal, H., & Tutsak, Ö. (2021). New heterobimetallic nickel(II) ferrocenyldithiophosphonate complexes: Syntheses, characterization, antiproliferative activity and X-ray, DFT, molecular docking studies on trans-bis-[O-3-methyl-1-butyl-(ferrocenyl) dithiophosphonate]nickel(II). *Inorganica Chim Acta*, 514, 119991.

- Sağlam, E. G., Akkoç, S., Zorlu, Y., Bulat, E., & Akgün, A. (2021). New phenanthroline nickel(II) organodithio-phosphorus complexes: Syntheses, structural characterizations and in vitro cytotoxic activity studies. *Polyhedron*, 199, 115097.
- Sağlam, E. G., Bulat, E., & Yıldırım, A. (2022). Synthesis and Characterization of new ferrocenyl and 3-methoxytolyl dithiophosphonates, hittite. *Journal of Science and Engineering*, 9(3) 183–191.
- Sağlam, E. G., Bulat, E., & Yılmaz, H. (2020). The syntheses and characterization of new dithiophosphonates derived from novel 2,4-bis(methoxytolyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane 2,4-disulfides and their ni(II) complexes. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 7(3): 789-800.
- Sağlam, E. G., Bulat, E., Zeyrek, C. T., Akkoç, S., Zorlu, Y., & Yılmaz, H. (2023). 2,4- Bis (2,4-dimethoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane 2,4-disulfide and its derivatives: Syntheses, structural characterizations, anticancer activities, and theoretical studies on some dithiophosphonato Ni(II) complex. *Journal of Molecular Structure* 12(72), 134197.
- Thomsen, I., Clausen, K., Scheibye, S., & Lawesson, S. O. (1984). Thiation with 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4- dithiadiphosphetane 2,4-disulfide: n methylthiopyrrolidone. *Organic Syntheses*, 62, 158.
- Van Zyl, W. E. (2010). Dithiophosphonates and related P/S-type ligands of group 11 metals. *Comments on Inorganic Chemistry*, 31(1-2), 13-45.
- Van Zyl, W. E., & Fackler, J. P. (2000). A general and convenient route to dithiophosphonate salt derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 167(1), 117-132.
- van Zyl, W. E., & Woollins, J. D. (2013). The coordination chemistry of dithiophosphonates: An emerging and versatile ligand class. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(3-4), 718-731.
- Wang, X. Y., Shi, H. T., Ma, Q., & Zhang, Q. F. (2010). Syntheses and Structures of Silver (I) and Palladium (II) Complexes with Ferrocenyl-phosphonodithiolate Ligands. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 65(1), 32-36.

- Yousif, N. M., Pedersen, U., Yde, B., & Lawesson, S. O. (1984). Studies on organophosphorus compounds XLVIII Synthesis of Dithioesters from P, S-Containing Reagents and Carboxylic Acids and Their Derivatives. *Tetrahedron*, 40(14), 2663-2669.
- Yusuf, T. L., Quadri, T. W., Tolufashe, G. F., Olasunkanmi, L. O., Ebenso, E. E., & van Zyl, W. E. (2020). Synthesis and structures of divalent Co, Ni, Zn and Cd complexes of mixed dichalcogen and dipnictogen ligands with corrosion inhibition properties: experimental and computational studies. *RSC advances*, 10(69), 41967-41982.
- Zetlmeisl, M. J., Harrell, B. G., Borgard, B. G., & Bieber, S. (2017). *U.S. Patent No. 9,719,035*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Ziemer, F., Willms, L., Rosinger, C., Auler, T., Hacker, E., & Bickers, U. (2015). *U.S. Patent No. 9,102,623*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**