

**İYONİK SIVI TEMELLİ FOSFİNİT LİGANDLARIN VE METAL
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU;
TRANSFER HİDROJENLEME REAKSİYONLARINDA
KATALİTİK DÖNÜŞÜMLERİNİN VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UĞUR IŞIK

TEMMUZ 2022

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İYONİK SIVI TEMELLİ FOSFİNİT LİGANDLARIN VE METAL
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU;
TRANSFER HİDROJENLEME REAKSİYONLARINDA
KATALİTİK DÖNÜŞÜMLERİNİN VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UĞUR IŞIK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM-ÖĞRETİM VE SINAV
YÖNETMELİĞİNİN BİR PARÇASI OLARAK
KİMYA ANA BİLİM DALINDA
DOKTORA TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

TEMMUZ 2022

DİYARBAKIR

**İYONİK SIVI TEMELLİ FOSFİNİT LİGANDLARIN VE METAL
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU;
TRANSFER HİDROJENLEME REAKSİYONLARINDA KATALİTİK
DÖNÜŞÜMLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uğur IŞIK tarafından Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin bir parçası olarak hazırlanan bu çalışma, aşağıda bilgileri yazılı jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Kimya Ana Bilim Dalı'nda Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Neslihan DALKILIÇ
Müdür, **Fen Bilimleri Enstitüsü**

Prof. Dr. Murat AYDEMİR
Danışman, **Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi**

Sınav Jürisi:

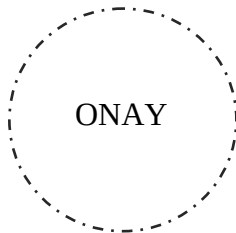
Prof. Dr. Akın BAYSAL*
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Murat AYDEMİR**
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Veysi OKUMUŞ
Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Siirt Üniversitesi

Prof. Dr. Feyyaz DURAP
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Sedat YAŞAR
Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi



Tarih: 19/07/2022

(*) Sınav Jürisi kısmının birinci satırına Jüri Başkanının bilgilerini yazınız.

(**) Sınav Jürisi kısmının ikinci satırına Tez Danışmanının bilgilerini yazınız.

Sevgili Annem ve Babama...

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tez çalışmasında yer alan tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bahse konu bu kural ve ilkelerin gerektirdiği üzere, bu çalışmada özgün olmayan tüm bilimsel içerikleri kurallara uygun biçimde alıntılıyıp kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Beyanımınla çelişen herhangi bir delil bulunduğu takdirde tüm sorumluluğu üstleneceğimi kabul ederim.

Ad, Soyad: Uğur IŞIK

İmza:

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana tecrübeleriyle yol gösteren, sabır ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, maddi-manevi her türlü desteği sunan danışman hocam Prof. Dr. Murat Aydemir'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez izleme komitemde yer alan, değerli görüşleri ve önerileriyle araştırmama önemli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Akın Baysal ve Prof. Dr. Veysi Okumuş'a,

Doktora öğrenimim sırasında bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Feyyaz Durap'a,

Araştırma sürecinde her zaman tecrübelerini paylaşan, tez çalışmalarına yol gösteren ve ihtiyaç duyduğum her konuda bana destek olan Doç. Dr. Nermin Meriç'e ve NMR analizlerinin yapılmasında ve spektrumların yorumlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Cezmi Kayan'a,

Akademik yaşama yönelmemde bana öncülük eden, her zaman maddi manevi yanımda olan, bana karşı hep hoşgörülü yaklaşan ve bu günlere gelmemde büyük destekleri olan Doç. Dr. Duygu Elma Karakaş'a ve eşi Dr. Öğr. Üyesi Abdülkadir Karakaş'a,

Bileşiklerin TGA ölçümlerinin alınmasında çok büyük katkıları bulunan Doç. Dr. Orhan Baytar'a,

Ayrıca, laboratuvarıda beraber çalıştığımız değerli arkadaşlarım Dr. Halil İbrahim Önal'a ve Dr. Ahmet İsmail Özkan'a,

Bu tez çalışmasına FEN20.001 no'lu proje ile finansal destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP)'a

TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı'na teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini gördüğüm sevgili anneme, babama ve bu ana kadar sabır gösteren sevgili eşim Nurtaç Işık'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
EKLER LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xvi
ÖZET.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
1. GİRİŞ	1
1.1 İyonik Sıvılar.....	2
1.1.1 İyonik sıvıların avantajları ve özellikleri	4
1.1.2 Farklı nesil iyonik sıvılar	5
1.1.3 İyonik sıvıların uygulama alanları	7
1.1.4 Termal bozulma	8
1.2 Fosfor Temelli Ligandlar	11
1.2.1 Fosfinitler	13
1.2.2 Homojen kataliz ve rasyonel katalizör tasarımında fosfor ligand etkileri	15
1.2.3 Fosfor ligandlarının özellikleri.....	19
1.2.4 Isırma açısı etkileri	22
1.3 Hidrojenasyon	27
1.3.1 Transfer hidrojenasyon.....	27
1.3.2 Transfer hidrojenasyon reaksiyonları üzerine önerilen bir mekanizma	30
1.4 Antimikrobiyal Aktivite	31
1.4.1 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin hücre yapıları	33
1.4.2 Mevcut ilaçların etki mekanizmaları.....	34
1.4.3 Antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları.....	36

1.4.4 Metal temelli antimikrobiyal ajanlar	37
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	45
3. MATERYAL VE METOT	63
3.1 Materyal	63
3.1.1 Kullanılan materyal.....	63
3.1.2 Kullanılan kimyasallar	63
3.1.3 Kullanılan araç ve cihazlar.....	64
3.1.4 GC Cihazında transfer hidrojenasyon reaksiyonları için kullanılan kolon ve yöntemi.....	65
3.2 Metot	65
3.2.1 İyonik sıvıların sentezi ve karakterizasyonu	66
3.2.2 İyonik sıvı temelli fosfinit ligandların sentezi ve karakterizasyonu	68
3.2.3 Fosfinit türü ligandların Ru (II), Ir (III), Rh(I) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu	71
3.2.4 Ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonları.....	82
3.2.5 Komplekslerin biyolojik aktivite çalışmaları	93
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	97
4.1 Element Analizi Sonuçları ile İlgili Yorumlar	98
4.2 IR Spektrumları ile İlgili Yorumlar.....	99
4.3 ^{31}P , ^1H ve ^{13}C -NMR Spektrumları ile İlgili Yorumlar	101
4.3.1 ^{31}P -NMR Spektrumları ile ilgili yorumlar.....	101
4.3.2 ^1H ve ^{13}C -NMR Spektrumları ile ilgili yorumlar	102
4.4 Termal (Isıl) Analiz Çalışmaları ile İlgili Yorumlar	107
4.5 Transfer Hidrojenasyon Çalışmaları ile İlgili Yorumlar	108
4.6 Komplekslerin Biyolojik Aktivite Sonuçları ile İlgili Yorumlar	113
4.6.1 DPPH radikal süpürme aktivitesi	113
4.6.2 Metal şelatlama	114

4.6.3 Geçiş metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi	115
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	117
KAYNAKLAR	119
EKLER.....	141
ÖZGEÇMİŞ	152



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 İyonik sıvıların sentezinde yaygın olarak kullanılan katyonlar ve anyonlar	3
Şekil 1.2 Birinci nesil iyonik sıvılar.....	6
Şekil 1.3 İkinci nesil iyonik sıvılar	6
Şekil 1.4 Üçüncü nesil iyonik sıvılar	7
Şekil 1.5 IL'lerin endüstriyel alanlardaki uygulamaları	8
Şekil 1.6 (a) NTf ₂ anyonunun önerilen ayrışması ve ardından (b) [C ₂ mim][NTf ₂]'deki [C ₂ mim] katyonuna olası saldırı mekanizmaları ve (c) [C ₄ mim][Cl] ve [C ₄ mim][PF ₆] için olası ayrışma yolları	10
Şekil 1.7 P(III) ligandlarının seçimi.....	12
Şekil 1.8 S _N 2 mekanizmasıyla fosfinit oluşumu.	13
Şekil 1.9 Yeni katalizör tasarlamak ve mevcut katalizörleri optimize etmek için kullanılan parametrelerin şematik gösterimi	16
Şekil 1.10 Bidentat fosfin ligandlarının dppe, SHOP ve DIOP yapıları.....	18
Şekil 1.11 Fenil-β-GLUP, DuPhos ve Josiphos'un yapıları.....	18
Şekil 1.12 Metal-fosfor bağı oluşumunun basit olarak MO gösterilişi: σ-etkileşimi ve π-etkileşimi.....	20
Şekil 1.13 Tolman'ın koni açısı tanımı, White'ın katı açısı tanımı.....	22
Şekil 1.14 Ağırlıklı olarak σ-verici bidentat ligand içeren platin komplekslerinde elektronik ısıma açısı etkisi.....	25
Şekil 1.15 Sterik ısıma açısı etkisi. θ, Barron vd. tarafından tanımlandığı gibi cep açısını temsil etmektedir	26
Şekil 1.16 H-donörü olan DH ₂ 'den A substratına hidrür transferi, DH ₂ : Hidrojen vericisi; A: Hidrojen alıcısı	28
Şekil 1.17 HCOOH-Et ₃ N azetropik karışımının hidrojen kaynağı olarak kullanımı.....	29
Şekil 1.18 İzopropanolün hidrojen kaynağı olarak kullanımı.....	29
Şekil 1.19 Transfer hidrojenasyon üzerine önerilen bir mekanizma.....	31
Şekil 1.20 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarlarının karşılaştırılması	34
Şekil 1.21 Hali hazırda kullanılan antibiyotiklerin etki mekanizması	35

Şekil 1.22 Birkaç metal/yarımetal temelli tedavi edici ajanların kimyasal yapıları. (a-c) Salvarsan; d) cisplatin; e) NAMI-A; f) KP1019	38
Şekil 1.23 Mononükleer polipiridilrutenyum (II) komplekslerinin örnekleri.....	42
Şekil 2.1 Fosfinit ligandları ile Ru(II) komplekslerinin sentezi.....	45
Şekil 2.2 Hidrojen transfer reaksiyonlarında çözücü olarak kullanılan iyonik sıvıların yapısı.	46
Şekil 2.3 Enantiosaf amino asitlerden yola çıkarak kiral iyonik sıvıların (CIL'ler) sentezi.....	47
Şekil 2.4 İmidazolyum fosfin ligandından hazırlanan Ru(III) kompleksinin sentezi.	49
Şekil 2.5 dpim ligandından yola çıkarak Ru(aren) komplekslerinin sentezi.	51
Şekil 2.6 Pirazol-fosfit ve pirazol-fosfinit ligandları ve rutenyum (II) komplekslerinin sentezi.....	52
Şekil 2.7 Kiral iyonik sıvı temelli fosfinit bileşiğinden yola çıkarak geçiş metal komplekslerinin sentezi.....	55
Şekil 2.8 İmidazolyum ve Pridinyum temelli iyonik sıvılar.	56
Şekil 2.9 Farklı alkil zincir uzunluklarına sahip iyonik sıvıların sentezi.....	57
Şekil 2.10 İmidazol türevi iyonik sıvıların sentezi.	58
Şekil 2.11 Polipiridil-rutenyum(II) ve polipiridil-iridyum(III) kompleksleri sentezi.	60
Şekil 2.12 Benzimidazol türevi ligandlar.	61
Şekil 2.13 Ligand olarak seçilen merkaptotiazolin bileşikleri.	62
Şekil 3.1 3-(3-Kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi. ..	66
Şekil 3.2 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi. ...	67
Şekil 3.3 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.....	68
Şekil 3.4 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.....	69
Şekil 3.5 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.....	70
Şekil 3.6 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.....	71
Şekil 3.7 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -p-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.....	72

Şekil 3.8 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenil fosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	73
Şekil 3.9 3-{3-kloro-2-([kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil}oksi) propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	74
Şekil 3.10 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	75
Şekil 3.11 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -p-simen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	76
Şekil 3.12 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	78
Şekil 3.13 3-{3-kloro-2-([kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum]difenilfosfanil}oksi) propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	79
Şekil 3.14 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -p-simen)rutenyum]disikloheksilfosfanil}oksi) propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	80
Şekil 3.15 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]disikloheksilfosfanil}oksi) propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.	81
Şekil 3.16 Ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu ile ikincil alkollere indirgenmesi.	82
Şekil 4.1 Fosfinit ligandları ve metal komplekslerinin sentezi.	98
Şekil 4.2 3-{3-kloro-2-([kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil}oksi) propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3d) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumları.	106
Şekil 4.3 Bileşik 1 'in termal bozunma kinetiği.	107
Şekil 4.4 Bileşik 4c 'in termal bozunma kinetiği.	108

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 İyonik sıvı içerisindeki 4-sübstitüe asetofenonların asimetrik transfer hidrojenasyonu sonuçları.	47
Tablo 2.2 Kiral iyonik sıvıların varlığında asetofenonun ATH sonuçları	48
Tablo 2.3 İyonik sıvıda ([BMIM][PF ₆]) formik asit-trietilamin azeotropik karışımı kullanılarak asetofenonun ATH reaksiyonunda katalizörler 13 ve 14-Ru'nun yeniden kullanımı.	49
Tablo 2.4 Katalizör 15 ile farklı ketonların transfer hidrojenasyonu.....	50
Tablo 2.5 Farklı Ru katalizörleri tarafından katalize edilen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	50
Tablo 2.6 Katalizör olarak Ru(II) kompleksleri kullanılarak asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	53
Tablo 2.7 Farklı hidrojen kaynağı kullanarak asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	54
Tablo 2.8 Ligandlar ve Ru(II) komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi	62
Tablo 3.1. Asetofenonun transfer hidrojenasyonu için optimizasyon çalışmaları. ...	83
Tablo 3.2. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3a) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	84
Tablo 3.3. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -p-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3b) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	85
Tablo 3.4. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁵ -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3c) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.....	86
Tablo 3.5. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4a) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	87
Tablo 3.6. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -p-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4b) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	88

Tablo 3.7. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4c) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.....	89
Tablo 3.8. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 - <i>p</i> -simen)ruteyum]disikloheksilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5b) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.	90
Tablo 3.9. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]disikloheksilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5c) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.....	91
Tablo 3.10. 3a-5c kompleksleri ile katalizlenen süstitüe asetofenonların transfer hidrojenasyonu ^[a]	92
Tablo 4.1 Bileşiklerin Element Analiz Sonuçları	99
Tablo 4.2 IL bileşiklerinin FT-IR spektral verileri	100
Tablo 4.3. Metal-P-IL bileşiklerinin FT-IR spektral verileri	100
Tablo 4.4 Bileşiklere ait δ POR gruplarının kayma ve eşleşme enerji değerleri	102
Tablo 4.5 Vinil imidazolyum içerikli test bileşiklerinin DPPH serbest radikal % inhibisyon grafiği.	113
Tablo 4.6 Bütül imidazolyum içerikli test bileşiklerinin DPPH serbest radikal % inhibisyon grafiği.	113
Tablo 4.7 Test bileşiklerinin (20 μ g/disk) 24 saatlik inkübasyon sonrası antibakteriyel aktivite değerleri.....	115

EKLER LİSTESİ

Ek 1. GC Kromatogramları	142
Ek 1.A Katalizör 3a'nın asetofenonun TH reaksiyonlarında kullanılmasıyla elde edilen GC kromatogramı.....	142
Ek 1.B Katalizör 3a'nın 4-Floro sübstitüe asetofenonun TH reaksiyonlarında kullanılmasıyla elde edilen GC kromatogramı.	142
Ek 2. NMR Spektrumları	143
Ek 2.A 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (1) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	143
Ek 2.B 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (1) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	143
Ek 2.C 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (2) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	144
Ek 2.D 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (2) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	144
Ek 2.E 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) ligandının ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.....	145
Ek 2.F 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (4) ligandının ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.....	145
Ek 2.G 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5) ligandının ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.....	146
Ek 2.H 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3a) kompleksinin ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.	146
Ek 2.İ 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁶ -p-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3b) kompleksinin ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.	147
Ek 2.J 3-{3-kloro-2-([dikloro(η ⁵ -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3c) kompleksinin ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.....	147
Ek 2.K 3-{3-kloro-2-([kloro(η ⁴ -1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3d) kompleksinin ³¹ P-{H}-NMR spektrumu.....	148

Ek 2.L 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür (4a) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.	148
Ek 2.M 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 - <i>p</i> -simen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür (4b) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.	149
Ek 2.N 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür (4c) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.....	149
Ek 2.O 3-{3-kloro-2-([kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür (4d) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.	150
Ek 2.P 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 - <i>p</i> -simen)ruteyum]disikloheksilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5b) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.	150
Ek 2.Q 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]disikloheksilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5c) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.....	151

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simge	Açıklama
mg	Miligram
M	Molar
mM	Milimolar
δ	Kimyasal Kayma
ν	Frekans (cm^{-1})
J	Kapling Sabiti
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
%	Yüzde

Kısaltma	Açıklama
IL	İyonik Sıvı
TH	Transfer Hidrojenasyon
GC	Gaz Kromatografisi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HETCOR	Heteronükleer Korrelasyon (^{13}C - ^1H)
$\text{DMSO-}d_6$	Döterodimetisülfoksit
CDCl_3	Döterokloroform
$n\text{-BüLi}$	n -Bütillityum
PCy_2Cl	Monoklorodisikloheksilfosfin
PPh_2Cl	Monoklorodifenilfosfin
DPPH	2,2-difenil-1-pikril hidrazil
Dön.	Dönüşüm
Dak.	Dakika
Sa	Saat
ppm	Parts Per Million (milyonda bir)
Cod	1,5-Siklooktadien
R	Alkil

ÖZET

İYONİK SIVI TEMELLİ FOSFİNİT LİGANDLARIN VE METAL KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU; TRANSFER HİDROJENLEME REAKSİYONLARINDA KATALİTİK DÖNÜŞÜMLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Işık, Uğur

Doktora, Kimya Bölümü

Danışman: Prof. Dr. Murat AYDEMİR

Temmuz 2022, 175 sayfa

İyonik bir sıvıyı (IL) tanımlayan ilk çalışma 1914 yılında, etilamonyum nitratin ([EtNH₃][NO₃]; mp 13–14 °C) belirli fiziksel özelliklerini gözlemleyen Paul Walden tarafından yapılmıştır. Yeni bir malzeme sınıfının keşfi, o zamanlar fazla ilgi çekmese de bugün bu çalışma genellikle iyonik sıvılar alanının başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. İyonik sıvılar çevreye zarar vermeyen kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olmaları ve özellikle yapısal ayarlanabilirliklerinden dolayı organik sentezde katalizör veya reaksiyon ortamı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, iyonik sıvı bileşikleri olan 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorid (**1**) ve 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütill-1H-imidazol-3-ium klorid (**2**) literatüre uygun şekilde sentezlendi. Sentezlenen imidazol türevi iyonik sıvılar Schlenk-line tekniği kullanılarak -78 °C’de PPh₂Cl veya PCy₂Cl ile tepkimeye sokularak fosfinit ligandları **3**, **4** ve **5** sentezlendi. Ligandlar kararsız olduğundan karakterizasyon işlemleri yapılamadı. Daha sonra bu fosfinit ligandlarının Ru (II) Ir (III) ve Rh(I) kompleksleri (**3a-5c**) sentezlendi ve karakterizasyonları yapıldı. İyonik sıvılar **1** ve **2** yaklaşık %87, Metal-P-IL kompleksler ise **3a-3c** % 85, **4a-4c** % 90 ve **5b-5c** % 89 verimle sentezlendi. Termal analiz sonuçları incelendiğinde **3a-4c** komplekslerinin 138 °C ile 194 °C aralığında bozunmadan güvenli bir şekilde kullanılabileceği görüldü. **3a** ve **3b** Ru (II) komplekslerinin asetofenonun TH’daki katalitik aktivitesi incelendiğinde, reflaks sıcaklığında, **3a** için 388 sa⁻¹ ve **3b** için 64 sa⁻¹ TOF değeri elde edildi. Bu sonuçlar, Ru-benzen kompleksinin Ru-*p*-simen kompleksine göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Ir (III) komplekslerinin TH sonuçları ise **3c** için 45 dak. %98 dön. ve 131 sa⁻¹ TOF değeri elde edilirken, **4c** için 5 saatte %93 dön. ve 19 sa⁻¹ TOF değeri elde edildi. Tüm komplekslerinin TH reaksiyonları incelendiğinde Ru-aren komplekslerinin daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. **3a** kompleksi için süstitüe asetofenonun TH reaksiyonları incelendiğinde, 4-F asetofenon için 10 dak. %99 dönüşüm elde edilirken, 2-MeO asetofenon için 90 dak. %93 dönüşüm elde edildi.

Geçiş metali içeren birçok kompleks, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser gibi biyolojik aktivitelerdeki etkinliği nedeniyle ilgi çekmiştir. Birçok durumda metal kompleksi serbest ligandan daha iyi bir aktivite göstermiştir. % DPPH inhibisyon sonuçları incelendiğinde **4b** nolu Ru (II) kompleksi 25 mg L⁻¹, de % 24.19 radikal süpürme aktivite gösterirken, 200 mg L⁻¹’de % 72.27 radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. Ayrıca, **4b** nolu test bileşiği diğer test bileşiklerine göre tüm konsantrasyonlarda en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Test bileşiklerinin tümü kayda değer şelatlama aktivitesi göstermemiştir. Test bileşiklerinin tümü çalışmada kullanılan beş bakteri (*E. coli* (ATCC 10536), *P. aeruginosa* (ATCC 9027),

S.aureus (ATCC 6538), *E. hirea* (ATCC 10541), *B. cereus*) üzerine değişen düzeylerde antibakteriyel etki göstermiştir. Sentezlenen imidazol içeren türevler **(1-4c)** içerisinde en yüksek antibakteriyel aktiviteyi Ir (III) geçiş metali içeren **4c** bileşiği gösterirken (13 mm), vinil grubu içeren iyonik sıvı **(1)** hiç bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: İyonik sıvı, Fosfinit, Geçiş metal kompleksi, Transfer hidrojenlenme, Antimikrobiyal aktivite.



ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF IONIC LIQUID BASED PHOSPHINITE LIGANDS AND METAL COMPLEXES; INVESTIGATION OF THEIR CATALYTIC CONVERSIONS IN TRANSFER HYDROGENATION REACTIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Işık, Uğur

Doctor of Philosophy in Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Murat AYDEMİR

July 2022, 175 pages

The first study on an ionic liquid (IL) was carried out in 1914 by Paul Walden, who observed certain physical properties of ethylammonium nitrate ([EtNH₃][NO₃]; mp 13–14 °C). The discovery of a new class of materials did not receive much attention at the time, but today this work is generally accepted as the starting point for the field of ionic liquids. Ionic liquids are widely used as catalysts or reaction media in organic synthesis due to their environmentally friendly chemical and physical properties and especially their structural adjustability. In the present study, two ionic liquids 3-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-1-vinyl-1H-imidazole-3-ium chloride (**1**) and 3-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-1-butyl-1H-imidazole-3-ium chloride (**2**) was synthesized according to the literature. Phosphinite ligands **3**, **4**, and **5** were synthesized by reacting the imidazole derivative ionic liquids with PPh₂Cl or PCy₂Cl at -78 °C using the Schlenk-line technique. Since the ligands are unstable, they could not be characterized. Nevertheless, Ru (II), Ir (III) and Rh(I) complexes (**3a-5c**) of the phosphinite ligands were synthesized and characterized. Ionic liquids **1** and **2** were synthesized in approximately 87 % yield, while Metal-P-IL complexes were synthesized in 85% yields for **3a-3c**, 90% for **4a-4c**, and 89% for **5b-5c**. When the thermal analysis results were considered, it was observed that the **3a-4c** complexes could be safely used without decomposition between 138 °C and 194 °C. When the catalytic activity of Ru (II) complexes **3a** and **3b** was investigated in TH of acetophenone, TOF value of 388 h⁻¹ and 64 h⁻¹ were obtained for **3a** and **3b**, respectively, at reflux temperature, indicating that Ru-benzene complex was more efficient than Ru-*p*-cymene complex. When the TH results of Ir (III) complexes were examined, 98% conversion was obtained for **3c** in 45 min, while 93% conversion was obtained for **4c** in 5 h. When the TH reactions of all complexes were considered, it was observed that Ru-arene complexes gave better results. When the TH reactions of substituted acetophenone for the **3a** complex were investigated, it was seen that 99% conversion was obtained for 4-F acetophenone in 10 min, while 93% conversion was obtained for 2-MeO acetophenone in 90 min.

Many complexes containing transition metals have attracted attention due to their effectiveness in biological activities such as antimicrobial, antioxidant, and anticancer. In many cases the metal complex showed better activity than the free ligand. When the % DPPH inhibition results were taken into account, it was observed that Ru (II) complex **4b** showed 24.19% radical scavenging activity at 25 mg L⁻¹, while it showed 72.27% radical scavenging activity at 200 mg L⁻¹. Test compound **4b** showed the highest activity at all concentrations compared to other test compounds. All test compounds showed no significant chelating activity. All of the test compounds showed varying levels of antibacterial activity on the five bacteria used in the study (*E. coli* (ATCC 10536), *P. aeruginosa* (ATCC 9027),

S. aureus (ATCC 6538), *E. hirea* (ATCC 10541), *B. cereus*). Among the synthesized imidazole containing derivatives (**1-4c**), compound **4c** containing Ir (III) transition metal exhibited the highest antibacterial activity (13 mm), while ionic liquid including vinyl group (**1**) showed no antibacterial activity.

Keywords: Ionic liquid, Phosphinite, Transition metal complex, Transfer hydrogenation, Antimicrobial activity.



1. GİRİŞ

İyonik bir sıvıyı (IL) tanımlayan ilk çalışma 1914 yılında, etilamonyum nitratın ($[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$; mp 13–14 °C) belirli fiziksel özelliklerini gözlemleyen Paul Walden tarafından yapılmıştır (Walden, 1914). Yeni bir malzeme sınıfının keşfi, o zamanlar fazla ilgi çekmese de bugün bu çalışma genellikle iyonik sıvılar alanının başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. İyonik sıvıların termal kararlılık, düşük buhar basıncı, yanmazlık, geniş sıvı aralığı, geniş çözünürlük aralığı ve karışabilirlik gibi yeşil özelliklerinden dolayı hem laboratuvar hem de endüstriyel ölçekte organik çözücülerin potansiyel yer değiştiricileridir (Chauvin ve Olivier-Bourbigou, 1995; Welton, 1999). İyonik sıvılar kolayca geri dönüştürülebilirler, reaksiyonların aktivitesi ve seçiciliği üzerinde derin bir etkiye sahiptirler ve bazı durumlarda ürünlerin izolasyonunu kolaylaştırırlar (Xiao ve Malhotra, 2005). İyonik sıvıların diğer bir özelliği ise uygun anyon-kasyon kombinasyonlarının seçilmesiyle kimyasal ve fiziksel özelliklerinin ayarlanabilmesidir (Nockemann vd., 2010).

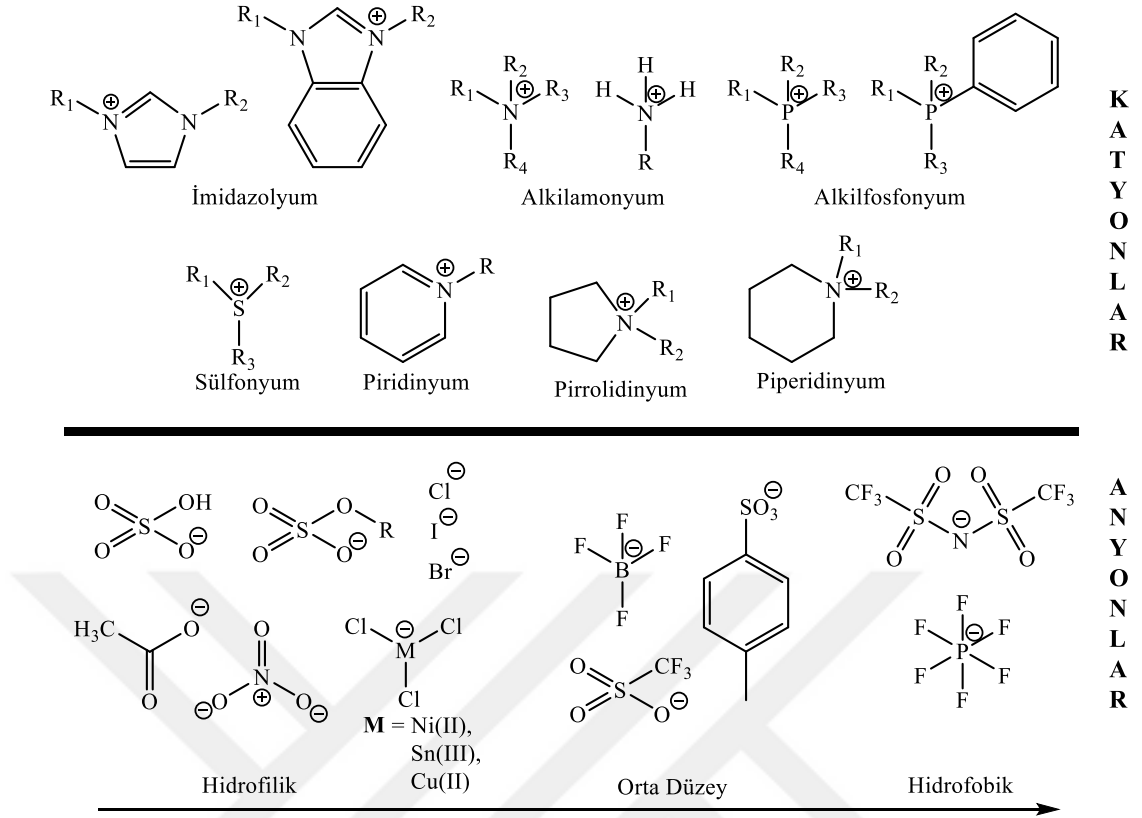
Modifiye edilmiş P-bazlı birçok ligandın organometalik kimya ve katalizde önemli uygulamaları vardır. Ayrıca, bu ligandlar hidroformilasyon, hidrosililasyon ve özellikle transfer hidrojenasyon için seçici katalizör sağlarlar (Agbossou vd., 1998; Agbossou-Niedercorn ve Suisse, 2003; Kreuzfeld ve Döbler, 1998). Bu katalizörlerin özelliklerinin ayarlanmasında kullanılan yöntemlerden biri, katalizörlerde P-donör ligandların sterik ve elektronik özelliklerini değiştirmektir (Cagle vd., 2018). Fosfin, fosfinit ve aminofosfin gibi P-donör ligandları, katalizde araştırılan en yaygın ligandlardır ve yüksek aktiviteyi elde etmek için metal-ligand bağlanmasından yararlanırlar (Alshakova vd., 2018; Aydemir vd., 2012; Durap vd., 2014). Fosfinitler fosfinlere kıyasla farklı kimyasal, elektronik ve yapısal özellikler sağlarlar (Aydemir vd., 2012). Örneğin, Tolman koni açısı ile hesaplanan χ parametresi ve sterik engel açısından ölçülen elektronik özellik, fosfin ve fosfinit ligandları arasındaki farkı göstermektedir (Tolman, 1970, 1977). Ayrıca, fosfinitlerin elektron çekici özelliğinin olmasından dolayı metal-ligand bağının kuvvetli olması da diğer bir avantajdır (Ak vd., 2015; Aydemir vd., 2014; Karakaş vd., 2016). Bu özelliklerden ötürü fosfinitler, çeşitli metal katalizli asimetrik transfer hidrojenasyonunda katalizör olarak kullanılmaktadır (Meric vd., 2017). Ayrıca fosfinitler fosfinlere göre daha kolay hazırlandığından ve daha ucuz olduklarından dolayı da tercih edilmektedir (Wang

vd., 2017). Bu tür ligandlar, katalitik döngü esnasında, metal iyonlarını çeşitli geometri ve yükseltgenme basamaklarında kararlı kılabilirler (Espinete ve Soullantica, 1999). Bu karakter, özellikle katalizör olarak kullanılmak istenen komplekslerde tercih edilen bir özelliktir.

Organik bileşiklerin faydalı ürünlere dönüştürülmesinde çoğu zaman uygun bir katalizör gerektirmektedir. Koordine edici ligandların elektronik ve sterik özelliklerin ayarlanması ile oluşturulan organoçeşit metal kompleksleri, homojen katalizde özellikle de C=C, C=O ve C=N bağlarının indirgenmesinde katalizör olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Homojen katalitik hidrojenasyon reaksiyonlarında rutenyum komplekslerinin kullanımı altmış yıldır bilinmektedir (Halpern vd., 1966). Rutenyum katalizörlerinin organik bileşiklerdeki doymamış bağların indirgenmesine yönelik hem aktivitelerinde hem de seçiciliğinde çok verimli oldukları kanıtlanmıştır (Noyori ve Takaya, 1990). Hidrojenasyon katalizinde rodyum ve iridyum gibi diğer metaller arasından rutenyumun tercih edilmesi, göreceli olarak daha ucuz maliyeti, seçicilik ve aktivite açısından üstün performanslarından kaynaklanmaktadır (Shimizu vd., 2005).

1.1 İyonik Sıvılar

Yapılan uzun araştırmalar ve tartışmaları iyonik sıvıların (IL'ler), benzersiz fizikokimyasal özelliklere sahip en umut verici sentetik kimyasallardan biri olarak tanınmasını sağlamıştır. Tanım olarak, IL'ler, Şekil 1.1'de gösterildiği gibi çok çeşitli katyonların (piridinyum, pirrolidinyum, piperidinyum, imidazolyum, alkilamonyum, alkilfosfonyum ve guanidinyum), inorganik (halojenürler, mineral asit anyonları, poliatomik anyon, polioksometalatlar) veya organik (hidrofilik veya hidrofobik) anyonların kombinasyonundan oluşan sıvı haldeki organik tuzlardır (Yuan ve Antonietti, 2011).



Şekil 1.1 İyonik sıvıların sentezinde yaygın olarak kullanılan katyonlar ve anyonlar (Yuan ve Antonietti, 2011)

İyonik sıvıların yapısı tuzun yapısına benzemektedir, ancak katyon ve anyon arasındaki güçlü bağ nedeniyle (boyut, yük ve doğa açısından anyon ve katyon arasındaki yüksek benzerlik) tuz yapısı güçlü bir kristal yapıya sahiptir ve 800°C'lerde erimektedir. İyonik sıvılar ise katyon ve anyondan oluşan, erime noktaları 100 °C'nin altında olan tuzlar olarak tanımlanırlar. (Mutelet vd., 2005). Ayrıca, IL'ler termal ve su kararlılığı, ihmal edilebilir buhar basıncı, güçlü polarizasyon ve çözünürlük etkileri, yüksek iletkenlik, düşük viskozite ve yanmazlık ile bir sıvı gibi davranmaktadır (Sajid, 2019; Singh ve Savoy, 2020). IL'lerin bu benzersiz özellikleri ve sıvı hal karakterleri, karşı iyonlarla zayıf koordinasyon, düşük moleküller arası etkileşimler ve simetrik yapılar (katyonlara bağlı alkil grupları farklı olmalıdır) ile sonuçlanabilecek fonksiyonel grupların düzenlenmesine bağlıdır (Ratti, 2014). Bundan dolayı, araştırmacılar katyon-anyon çiftleri aracılığıyla iyonik sıvıların fizikokimyasal özelliklerinde aşağıdaki ayırt edici önlemleri göz önünde bulundurarak düzenleme yapmalıdırlar (Mohamed vd., 2022):

- ✓ Katyon-anyon çiftlerinin türleri, boyutu veya uzunlukları
- ✓ Katyona bağlı fonksiyonel grupların veya omurga yapılarının türleri
- ✓ Hidrofiliklik ve hidrofobiklik
- ✓ Polarite
- ✓ Tepkime ve mekanizma yolu
- ✓ Moleküller arası ve molekül içi etkileşimler
- ✓ Yapı kararlılığı
- ✓ Çözünürlük ve karışabilirlik
- ✓ Maliyet
- ✓ İstenilen uygulamalar.

İyonik sıvıların fiziksel ve kimyasal özellikleri, safsızlıkların varlığı ile değişebilmektedir. Bu nedenle iyonik sıvıların saflaştırılması önemlidir. En önemli iyonik sıvı kirlenmeleri arasında, genellikle reaksiyona girmemiş maddelerden (sonuna kadar değişmeden kalan iyonik sıvı sentezi öncüleri) gelen halojenürler veya organik ve su bazlı substratlardır (Kianfar ve Mafi, 2021). İyonik sıvıların nemi tutmak için güçlü bir eğilimi vardır, bu nedenle hidrofilik iyonik sıvılar aynı zamanda nem çekicidir. Genelde iyonik sıvılar vakum altında ısıtılarak kurutulmaktadır, ancak güçlü hidrojen bağı nedeniyle suyu tamamen uzaklaştırmak zordur. Suyun varlığı, yoğunluk ile viskoziteyi düşürmekte ve kimyasal özellikleri değiştirmektedir (Mutelet vd., 2005).

1.1.1 İyonik sıvıların avantajları ve özellikleri

İyonik bağlar ve her iyonun bireysel özellikleri nedeniyle iyonik sıvılar düşük buharlaşma, düşük alev alma, yüksek termal kararlılık ve yüksek malzeme çözme yetenekleri gibi bazı faydalı özelliklere sahiptir (Petkovic vd., 2011). Bu dikkate değer özelliklerden bazıları, doğrudan atmosferik kirlilik ve inhalasyon (solunum) toksisitesine neden olmadıkları için insanların veya hayvanların güvenliği ile ilişkilidir. Bu nedenle, IL'ler üzerine yapılan araştırmaların ilk aşamalarından itibaren, solunum ve tiroid fonksiyon değişiklikleri gibi insanlarda ciddi sağlık sorunlarına neden olan geleneksel uçucu organik kimyasalların yerini alacak alternatifler olarak vurgulanmıştır (Holbrey ve Seddon, 1999). Organik uçucu çözücüler, kimya ve ilaç sektöründe en önemli çevre kirliliği kaynağıdır (Chiappe ve

Pieraccini, 2005; Huddleston vd., 1998; Kabo vd., 2004). Yeşil kimyasalların bir parçası olan bu bileşikler, çözücüler gibi tehlikeli, toksik ve çevreye zararlı maddelerin kullanımının azaltılmasında çok önemli bir role sahiptir (Brennecke ve Maginn, 2001; Dupont, 2004; Fannin Jr vd., 1984; Renner, 2001). İyonik sıvıların yeşil olmasının yanı sıra çok çeşitli organik, inorganik, metal-organik bileşikleri, hayati molekülleri ve metal iyonlarını çözebilmektedir. İyonik yapıları nedeniyle oldukça polardırlar ve bu nedenle birçok organik çözücü ile uyumsuzdur (organik çözücüler genellikle polar değildir veya düşük polariteye sahiptir ve genellikle sulu faz ile karıştırılmaz). Katyona bağlı alkil zincirinin uzunluğunun artırılması ile suda çözünmeyen iyonik sıvılar yapılabilir ve bu iyonik sıvılar organik fazlar olarak kullanılabilirler (Kianfar ve Mafi, 2021).

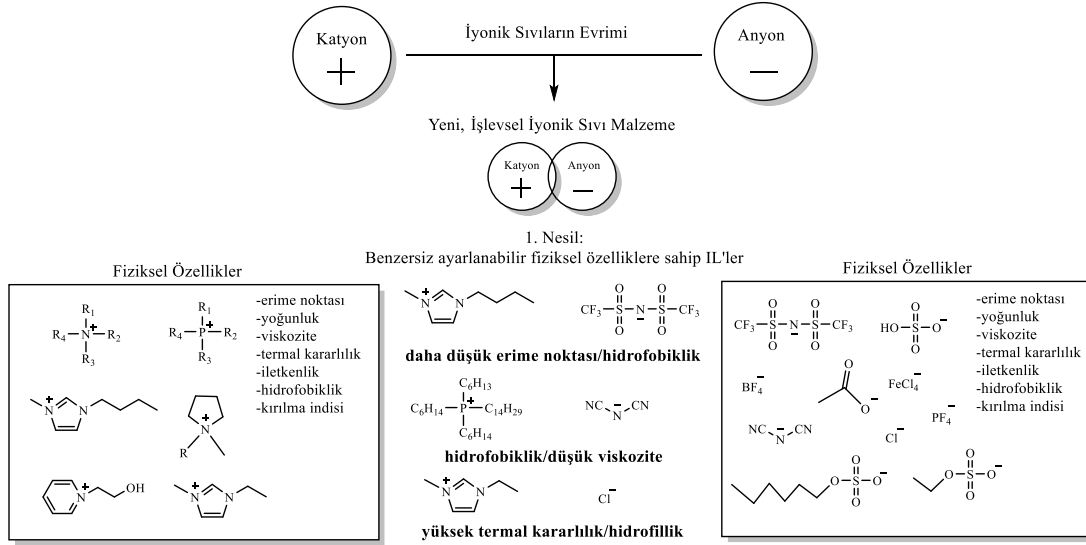
İyonik sıvıların en önemli avantajları arasında aşağıda verilen özellikler yer almaktadır (Kölle ve Dronskowski, 2004; Mutelet vd., 2005);

- i. Son derece polardırlar.
- ii. Düşük buhar basıncına sahiptirler ve uçucu değildirler.
- iii. Genellikle kararlıdırlar ve 300 °C'ye kadar ısıya dayanıklıdırlar.
- iv. 200 °C'ye kadar geniş bir sıcaklık aralığında sıvı haldedirler.
- v. Bu bileşiklerin elektriksel iletkenlikleri çok yüksektir.
- vi. Bu bileşikler, birçok yaygın organik çözücü ile uyumlu değildir.

1.1.2 Farklı nesil iyonik sıvılar

1.1.2.1 Birinci nesil iyonik sıvılar

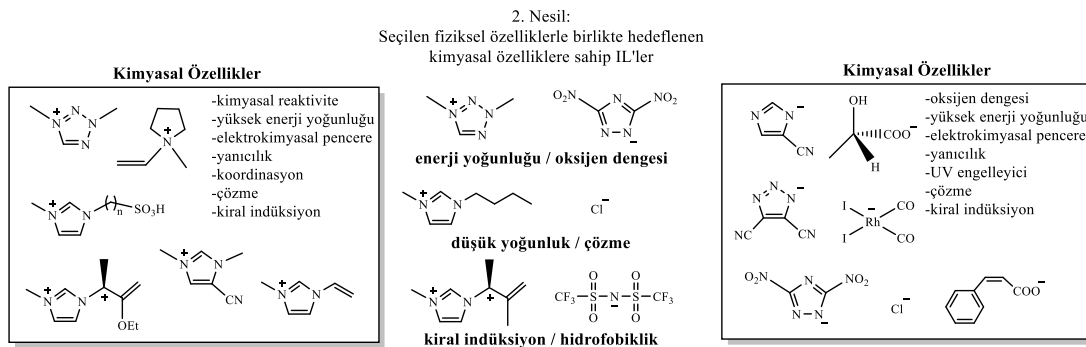
Birinci nesil iyonik sıvılar, çözücü olarak yaygın kullanılan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin katyonlarını veya anyonlarını değiştirerek geliştirilebilecek benzersiz fiziksel özelliklere sahip birçok bileşik oluşturulmuştur. Şekil 1.2'de, bu iyonik sıvı grubu birinci nesil olarak tanıtılmaktadır.



Şekil 1.2 Birinci nesil iyonik sıvılar (Kianfar ve Mafi, 2021).

1.1.2.2 İkinci nesil iyonik sıvılar

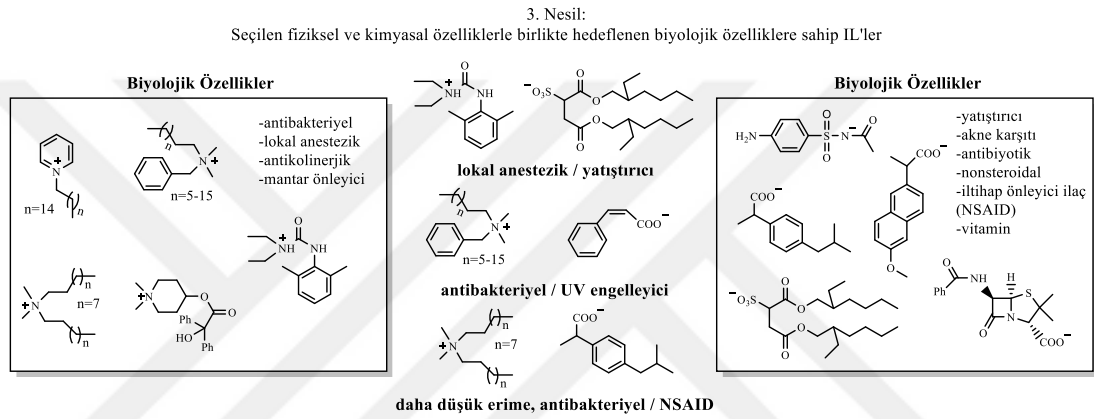
İkinci nesil iyonik bileşiklerin gelişmesiyle, özel kimyasal kullanımı olan bir grup iyonik sıvı tasarlanmıştır. Bu bileşikler, kasyon üzerinde etkileşime girebilen ve belirli bir kimyasal rol oynayabilen bir veya daha fazla spesifik fonksiyonel gruba sahiptirler. Örneğin, bunlar yağlayıcılar ve kompleks ligandlar olarak kullanılırlar. Bu bileşikler yukarıda bahsedilen fiziksel özelliklere ek olarak kimyasal etkinliğe de sahiptir (Mutelet vd., 2005). Şekil 1.3'te bu iyonik sıvılar ikinci nesil olarak tanıtılmaktadır.



Şekil 1.3 İkinci nesil iyonik sıvılar (Kianfar ve Mafi, 2021).

1.1.2.3 Üçüncü nesil iyonik sıvılar

Bazı aktif farmasötik bileşikler, klasik iyonik birimlere ve biyolojik olarak aktif olan yapılara sahiptir. Üçüncü nesil olarak adlandırılan bu bileşiklerin daha çok toksisiteyi araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda bu bileşiklerin çok düşük toksisiteye sahip olduğu ve ek olarak birinci nesil iyonik sıvıların fiziksel özelliklerine sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu durum üçüncü nesil iyonik sıvıların ilaç olarak kullanılabileceği anlamına gelmektedir. Şekil 1.4'te bu iyonik sıvılar tanıtılmaktadır.



Şekil 1.4 Üçüncü nesil iyonik sıvılar (Kianfar ve Mafi, 2021).

1.1.3 İyonik sıvıların uygulama alanları

İyonik sıvılar özellikle yapısal ayarlanabilirlikleri nedeniyle birçok endüstriyel alanda kullanılmış ve uygulanabilirlikleri genişlemiştir. IL'lerin tipik uygulamaları arasında sıvı-sıvı ayırma, ekstraksiyon, yağlayıcılar, yakıt hücreleri ve temel malzemelerin (jeller ve membranlar gibi) üretimi bulunmaktadır (Şekil 1.5). Bu uygulamalarda, uçucu olmayan özellikleri nedeniyle IL'ler biyoyumlu çözücüler olarak kabul edilmiş ve bu da toksik olmadıkları inancına yol açmıştır (Cho vd., 2021). Bununla birlikte, toksikolojik çalışmalar bu sonucun yanlış olduğunu göstermiştir. İyonik sıvı bileşiklerinde yeşil IL'lerin gerçekte nasıl olduğu hakkında soruları gündeme getirmiştir ve birçok araştırmacı, çeşitli deneysel koşullar altında su ve toprak ortamlarındaki etkilerinin yanı sıra enzimler, fitoplankton, bitkiler, bakteriler ve memeli hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarla IL'lerin çevreci olduğunu kanıtlamaya çalışmıştır. Genel olarak sonuçlar, IL'lerin fungisidal, bakterisidal veya herbisidal aktivitelere sahip olduğunu ve çevreye salındıklarında

toksik maddeler olarak hareket edebildikleri ortaya çıkmıştır. Toksik etkiler, IL'nin yapısına, toksisite testi yapılan organizmalara ve ortam koşullarına bağlı olarak değişmektedir. Bu bulgular ışığında araştırmacılar, hangi IL'lerin daha yeşil olarak kabul edilebileceğini sorgulamaya başlamış ve cevapları bulmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. IL'lerin çevresel etkileri sürekli olarak rapor edildiğinden, birçok araştırmacı bunları çeşitli bakış açılarına dayalı olarak inceleme makalelerinde özetlemeye çalışmıştır. Böylece, IL'lerin çevresel etkileri yıllık olarak özetlenmektedir. Ayrıca, iyonik sıvılar çevreye zarar vermeyen kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip oldukları için, organik sentezlerde katalizör veya reaksiyon ortamı (Baudoux vd., 2005; Van Buu vd., 2009) olarak yaygın bir şekilde de kullanılmaktadır (Hallett ve Welton, 2011; Pârvulescu ve Hardacre, 2007).

<u>Biyolojik Kullanımları</u> ✓ Biyosit / Pestisit ✓ Biyokütle çözünürlüğü ✓ Mumyalama	<u>Elektrokimya</u> ✓ Elektro-Optik ✓ Güneş panelleri ✓ Metal kaplama ✓ Elektrolit	<u>Performans Katkı Maddeleri</u> ✓ Plastikleştiriciler ✓ Dispersiyon ajanları ✓ Yağlayıcılar ✓ Çözünürleştirici
<u>Çözücüler</u> ✓ Kataliz/Sentez ✓ Mikrodalga ✓ Ekstraksiyonlar ✓ Ayırma/Safılaştırma	<u>Analitik Kimya</u> ✓ Elüsyon maddesi ✓ GC ve HPLC'de sabit fazlar ✓ MS matrisi ✓ GC-head space çözücüler ✓ Termometre sıvıları	<u>Eczacılık</u> ✓ Anti kanser ajanı ✓ Anti virüs ajanı ✓ Terapötik ajan
<u>Malzemeler</u> ✓ Jel/Polimer ✓ Sıvı kristal ✓ Hipergolik akışkanlar ✓ Supramoleküller	<u>Çevre</u> ✓ Ağır metallerin giderilmesi ✓ Atık su arıtımı	<u>Fizikokimya</u> ✓ Isı Transferi ✓ Termodinamik

Şekil 1.5 IL'lerin endüstriyel alanlardaki uygulamaları (Cho vd., 2021).

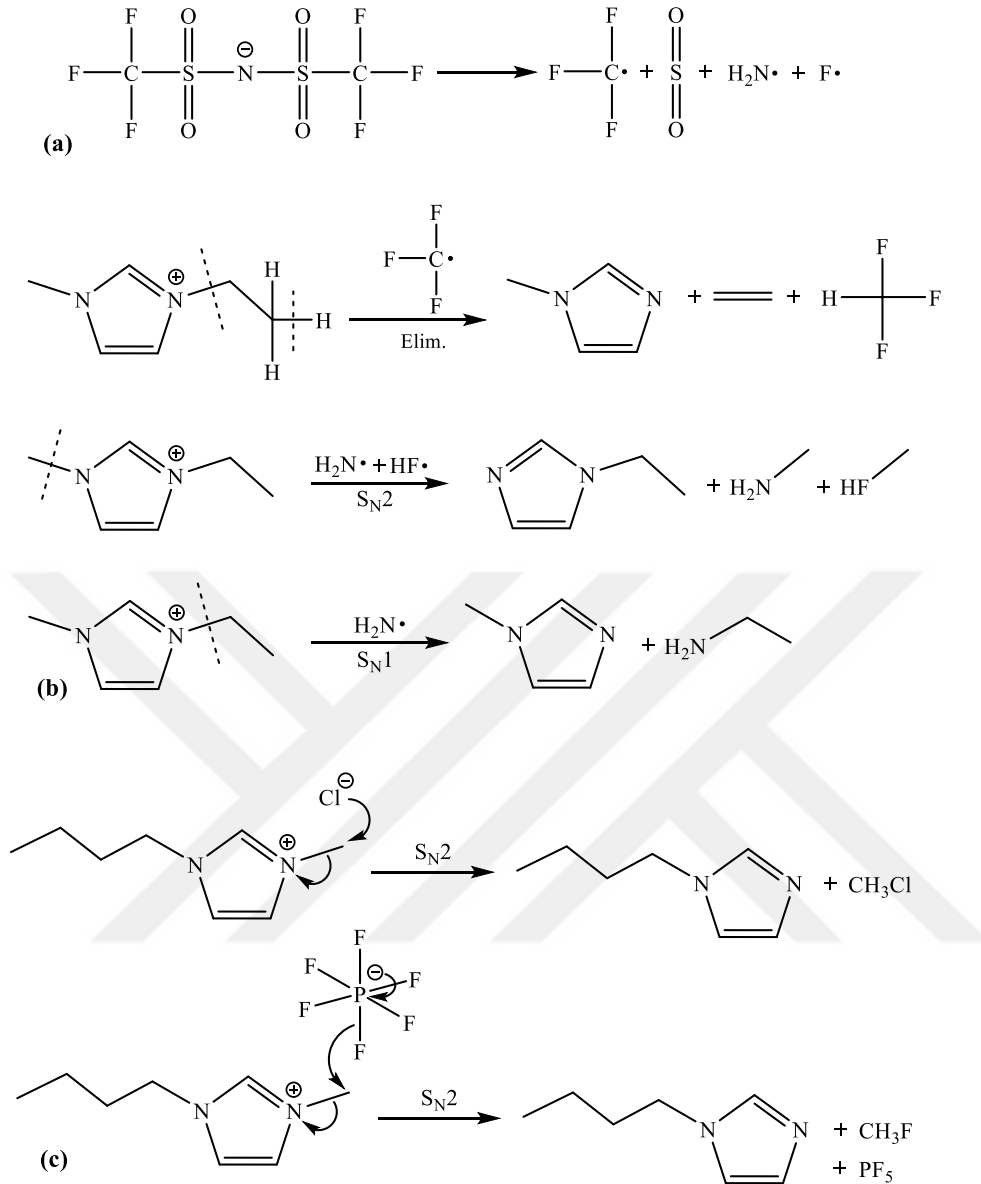
1.1.4 Termal bozulma

İyonik sıvının bozunma sıcaklığı hakkında doğru bilgiye sahip olmak, onun yüksek sıcaklık uygulamalarındaki uygunluğunu değerlendirmek açısından önemlidir. İyonik sıvının termal kararlılığını değerlendirmenin en yaygın yolu, artan sıcaklık koşulları altında (normalde 10 °C min⁻¹'de) termal gravimetrik analizdir. Termal gravimetrik analiz farklı IL'lerin termal kararlılığının ilk karşılaştırılması için hızlı ve kullanışlı bir yöntemdir. Böyle bir analizin en önemli sonuçlarından biri, bozulmanın ihmal

edilebilir olarak kabul edilebileceği iyonik sıvı için maksimum çalışma sıcaklığını belirlemektir. Şu ana kadar yapılan termal analiz çalışmalarda bazı genel eğilimler ortaya çıkarılmıştır:

- Katyon üzerindeki alkil zincirinin uzunluğunun artırılması, IL'nin kararlılığını biraz azaltmaktadır.
- Alkil zincirindeki dallanmanın etkisi kullanılan anyona bağlıdır, çünkü bu anyonlar bozunma mekanizmasını değiştirebilir (örn. S_N1 veya S_N2) (Kroon vd., 2007).
- Katyon kararlılığındaki genel eğilim fosfonyumlar>pirolidinyumlar>imidazolyumlar>tetralkilamonyumlar>sülfonyumlar şeklindedir.
- Hem azot bazlı hem de fosfonyum bazlı dikatyonik IL'ler mono-katyonik türlerden baskın olarak daha yüksek termal kararlılığa sahiptir (Anderson vd., 2005; Breitbach ve Armstrong, 2008).
- Asidik protonu uzaklaştırmak için 2 konumunda imidazolyum halkasının metilasyonu termal kararlılığı artırır. Bununla birlikte, bu pozisyonda daha uzun alkil zincirlerinin kullanılmasının etkisi çok az veya hiç yoktur (Ngo vd., 2000).
- Daha az nükleofilik anyonlar kararlılık için avantajlıdır (katyona saldırma eğilimlerini azalttığından), bu nedenle genel kararlılık eğilimi $[NTf_2]^- > [BF_4]^- \approx [PF_6]^- > \text{halojenürler}$ şeklindedir. Örneğin, $[C_2mim]$ IL'lerde, anyonlu kararlılık eğilimi $[NTf_2]^- > [BF_4]^- > [CF_3SO_3]^- > [CH_3SO_3]^- > [CH_3CO_2]^- > [CF_3CO_2]^-$ olarak rapor edilmiştir (Kroon vd., 2007).

IL'lerin termal bozunma mekanizmasında katyonun ve anyonun doğası, substrat, atmosfer, safsızlıkların varlığı gibi birden fazla değişken olması nedeniyle karmaşıktır. Ayrıca, IL'lerin endotermik veya ekzotermik (Mutelet vd., 2005) olarak ayrışabileceğine dikkat edilmesi ayrışma mekanizması (Kroon vd., 2007) hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır.



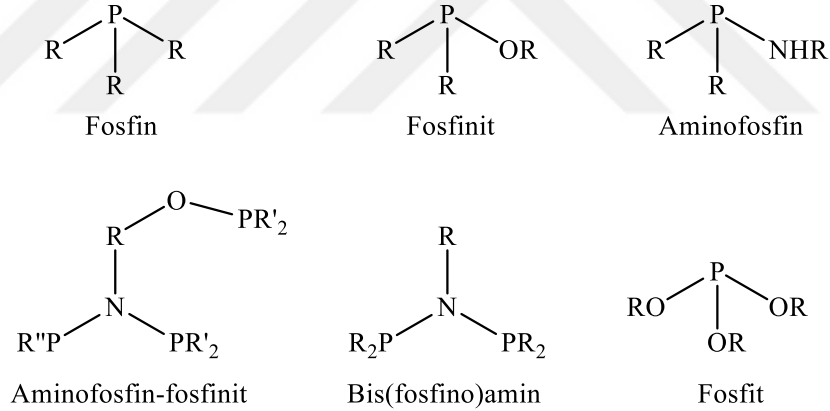
Şekil 1.6 (a) NTf_2 anyonunun önerilen ayrışması ve ardından (b) $[\text{C}_2\text{mim}][\text{NTf}_2]$ 'deki $[\text{C}_2\text{mim}]$ katyonuna olası saldırı mekanizmaları ve (c) $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Cl}]$ ve $[\text{C}_4\text{mim}][\text{PF}_6]$ için olası ayrışma yolları (Kroon vd., 2007).

$\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonunun en düşük enerji bariyerine sahip olmasından dolayı (Kroon vd., 2007), $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Cl}]$, $[\text{C}_4\text{mim}][\text{PF}_6]$ ve $[\text{C}_4\text{mim}][\text{BF}_4]$ ayrışmasında en baskın mekanizma olduğu bulunmuştur (Şekil 1.6c). Bu durumun suyun yokluğunda olduğuna dikkat edilmelidir; suyun varlığında ise $[\text{PF}_6]^-$ ve $[\text{BF}_4]^-$ anyonlarının hidroliz olması ve HF üretmesi muhtemeldir. Deneysel ve hesaplamalı çalışmalar ayrıca $[\text{C}_2\text{mim}][\text{OAc}]$ 'nin ayrışmasının ağırlıklı olarak bir $\text{S}_{\text{N}}2$ mekanizması (imidazolyum halkasının metil süstituentindeki asetat grubunun saldırısıyla) yoluyla olduğunu göstermektedir (Clough vd., 2013).

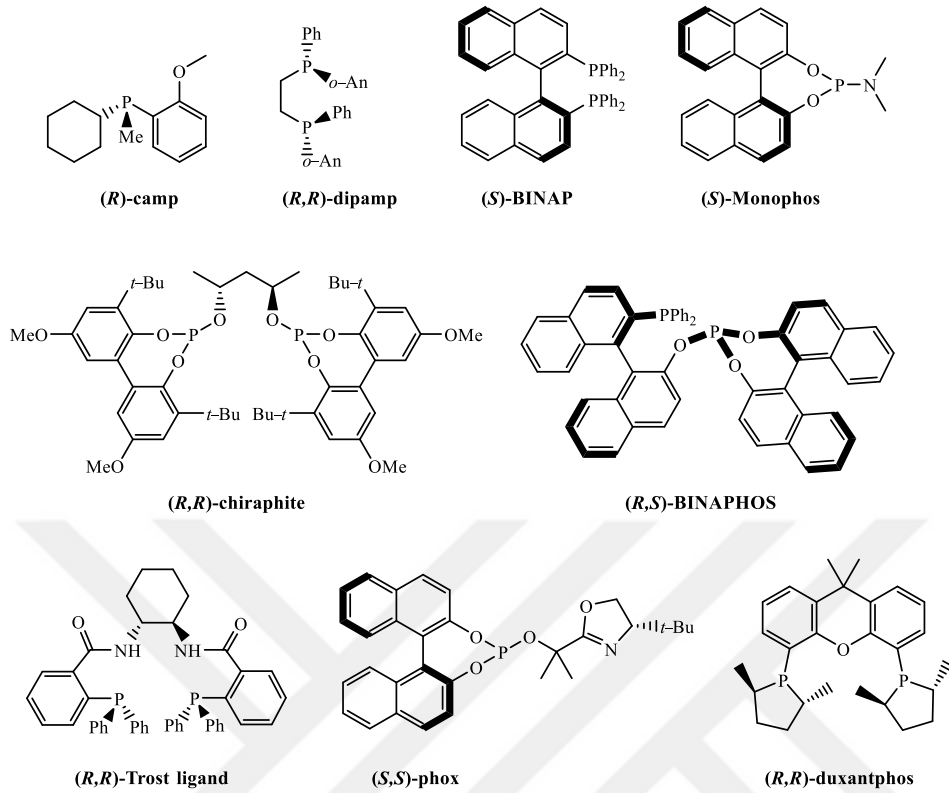
1.2 Fosfor Temelli Ligandlar

P (III) atomu içeren ligandların sentezi, organik ve inorganik kimyada büyük bir ilgi çekmektedir. P(III) türü ligandlarla ilgili çalışmalar, özellikle hidroformilasyon, hidrosililasyon ve hidrojenasyon gibi çok sayıdaki katalitik reaksiyonu içeren endüstriyel işlemlerde kullanımları nedeniyle son kırk yılda artma eğilimi göstermiştir.

Literatürde birçok çeşitlilikte fosfor ligand türleri ve yapıları bilinmektedir. Fosfor atomuna iki R grubu bir OR grubunun bağlanması fosfinit, üç R grubunun bağlanması fosfin, iki R grubu ve bir NHR grubunun bağlanması aminofosfin, iki fosfor atomundan birine azot diğerine oksijen atomunun bağlanması aminofosfin-fosfinit, iki fosfor atomunun bir azot atomu üzerinden bağlanması bis(fosfino)amin ve üç OR grubunun bağlanması ise fosfit olarak bilinmektedir (R: Alkil veya Aril olabilir) (Meriç, 2012).



Organometalik kimyadaki hızlı gelişmelerin sonucu olarak bu kapsamlı ligand kütüphanesi, geçiş metali komplekslerinde kullanılan çok çeşitli ligand yapılarına da yol açmıştır. Bunlar temel olarak mono-, bi- ve polidentatlar, tek donör atomlara (fosfor veya nitrojen gibi) veya çoklu donör atomlara (P-N veya P-O gibi) dayalı ligandlar, akiral veya kiral ligandlar ve elektronik kısıtlamalara sahip ligandları kapsamaktadır. Ayrıca, katalitik performans gibi geçiş metal kompleksi özelliklerini optimize etme isteği de ligand kütüphanesinin büyümesini tetiklemiştir. Başarılı ligand yapılarının sistematik varyasyonu ve kombinasyonu sonucunda ligand performansları çoğu zaman optimize edilmiştir (Gillespie vd., 2012).



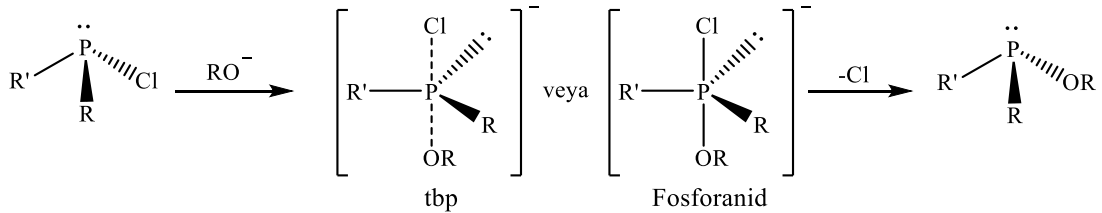
Şekil 1.7 P(III) ligandlarının seçimi.

Şekil 1.7’de, yapılarında inanılmaz derecede büyük bir çeşitlilik sergileyen ve çeşitli katalitik reaksiyonlarda başarılı olan fosfor donör ligandlarının küçük bir örneğini temsil etmektedir. Dikkat çekici bir özellik, çok farklı yapılara sahip ligandların aynı katalitik reaksiyonda benzer şekilde yüksek verim sağlarken, çok benzer yapılara sahip ligandların ise çok farklı davranabilmesidir. Şekil 1.7’deki ilk sıra, asimetrik hidrojenasyonda başarılı olan ligandları göstermektedir. Tek dişli ligand R-camp, dehidro amino asitlerin asimetrik hidrojenasyonunda iyi enantioseçicilik sağlamıştır (Knowles vd., 1972), ancak Knowles vd., dipamp gibi iki dişli ligandların tek dişlilere kıyasla daha üstün performans gösterdiğini kanıtlamışlardır (Knowles vd., 1975). Beklenmedik bir şekilde, Feringa ve de Vries yirmi yıl sonra S-monophos gibi tek dişli ligandların iki dişli ligandlardan daha iyi performans gösterebildiğini tespit etmişlerdir (van den Berg vd., 2000). İkinci sıradaki ligandlar ise yapısal olarak oldukça farklıdır ve hidrido rodyum karbonil komplekslerinde farklı koordinasyon şekilleri göstermiştir; R,R-chiraphite, trigonal bipiramidal rodyum kompleksinde (Babin ve Whiteker, 1993; Buisman vd., 1997) bisekvatoryal şekilde koordine

olurken, binaphos bir tepe ve bir ekvator bölgesini işgal etmektedir (Sakai vd., 1993). Yine de her iki ligand stirenin asimetrik hidroformilasyonunda iyi katalitik performans göstermiştir. Üçüncü sıradaki ligandların farklı tipte kiralite ve/veya donör atom tipine sahip olmasına rağmen, palladyum katalizli asimetrik allilik yer değiştirmede iyi performans göstermiştir (Dierkes vd., 1998; Prétôt ve Pfaltz, 1998; Ramdeehul vd., 1998; Trost ve Van Vranken, 1992). Son olarak, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) gibi ligandlar bazı katalitik reaksiyonlarda (Noyori, 2002) mükemmel performans göstermiştir.

1.2.1 Fosfinitler

Dialkil fosfinoklorürler ve aril türevlerinin her iki halofosfinleri için benzer yer değiştirme reaksiyonları bilinmektedir. Bu yer değiştirme mekanizması iki şekilde düşünülebilir. Olması beklenen durumlardan birinde nükleofil ortaklanmamış elektron çifti, ürün oluşumuna giderken dört farklı grubu içeren üçgen bipiramit geçiş halini (tbp) oluşturur. Bu reaksiyon S_N2 mekanizmasına göre meydana gelir ve fosfor bileşiğinde konfigürasyon devrilmesine yol açar. Geçiş hali ile ilgili diğer görüş ise fosforanid denilen bir başka ara ürün oluştuğu şeklindedir (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 S_N2 mekanizmasıyla fosfinit oluşumu.

Halofosfinler büyük bir sterik hacime sahip olmadığı sürece, yer değiştirme reaksiyonları oldukça hızlı ve ekzotermik olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle bu tür reaksiyonlar kontrol altında yapılmalıdır. Et_3N , $n-BuLi$ ve pridin gibi bazlar reaksiyon esnasında oluşan HCl 'in nötralizasyonu için kullanılmaktadır (Meriç, 2012).

P-O-C türü ligandlar halen hem akademik çalışmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda önemini korumaya devam etmektedir. Bu ligandlar P-O bağı içermeleri nedeniyle farklı yapısal özelliklere sahip yeni bileşiklerin elde edilmesine

olanak sağlarlar. Modifiye edilmiş çok sayıda fosfinit ve aminofosfin-fosfinit türü ligandlar organometalik kimyada ve kataliz işlemlerinde (asimetrik transfer hidrojenasyon, hidrosilasyon, hidroformilasyon, v.b) oldukça sık kullanılmaktadır (Agbossou vd., 1998; Agbossou-Niedercorn ve Suisse, 2003; Zubiri ve Woollins, 2003). Fosfinitlerdeki M-P bağı, fosfinlerdeki bağ ile karşılaştırıldığında elektron çekici P-OR grubundan dolayı daha güçlüdür. Ayrıca fosfinitlerdeki (P(OR)R₂) boş σ^* -orbitalinin varlığı, fosfiniti daha iyi bir alıcı konumuna getirerek kararlı kılmaktadır (Galka ve Kraatz, 2003). P(III)-temelli ligandlar içindeki fosfinitlerin en büyük avantajı hazırlanmalarındaki kolaylıktır (Yang vd., 1995). Bu açıdan bile bakıldığında homojen ve heterojen kataliz için son derece etkili P-O-C ligandlarının geliştirilmesine olan ilgi daha iyi kavranmış olur.

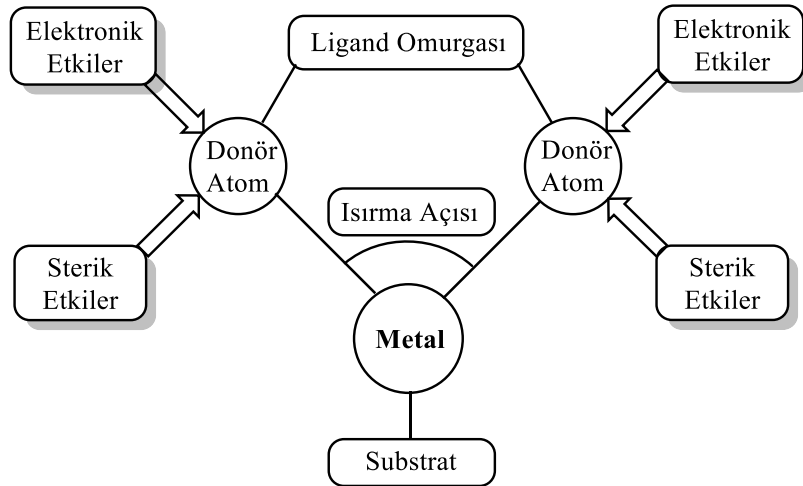
Fosfinit ligandlarının, fosfinlerle karşılaştırıldığında daha güçlü trans etki göstermeleri de dikkate alındığında modüler dizayn edilmiş fosfinit temelli komplekslerin katalitik reaksiyonlarda daha aktif olacağı aşikârdır (Keim ve Maas, 1996). Örneğin, Tolman koni açısı ile hesaplanan χ parametresi ve sterik engel açısından ölçülen elektronik özellik, fosfin ve fosfinit arasında ki farkı göstermektedir (Tolman, 1970, 1977). Buna ilaveten, fosfinit bağının katalitik reaksiyonlarda daha esnek davranarak ara ürünleri daha da kararlı hale getirmesi analoglarına göre diğer bir avantajı olarak literatüre geçmiştir (Galka ve Kraatz, 2003). Bu avantajlarına rağmen, P-temelli fosfin, aminofosfin, aminofosfin-fosfinit ve fosfit ligandların geçiş metal kompleksleri ketonların hidrojenasyonunda başarılı bir şekilde kullanılmışlarsa da fosfinitler literatürde ancak sınırlı sayıda yer almıştır (Hauptman vd., 1998).

Fosfinit ligandları ile modifiye edilmiş geçiş metal katalizörlerinin aktivitesini ve seçiciliğini kontrol eden iki faktör vardır. Bunlar; sterik ve elektronik etkilerdir. Son zamanlarda hidrojenasyon, hidroformilasyon gibi reaksiyonlarda enantiyoseçici katalizörlerin performansları araştırılmış ve bu işlemlerde oldukça etkin oldukları bulunmuştur. Özellikle Rodyum difosfinit katalizli asimetrik hidrojenasyondaki (Chen vd., 1999; Hobuß vd., 2011) elektronik ve sterik etkiler araştırılmıştır (Gergely vd., 2003).

1.2.2 Homojen kataliz ve rasyonel katalizör tasarımında fosfor ligand etkileri

Son 60 yılda, geçiş metali kimyasındaki bilginin artması hem akademik ve endüstriyel alanlarda hem de temel bir araç olarak homojen katalizde büyük bir ilerleme ile sonuçlanmıştır. Geçiş metali katalizinin sürekli artan önemi, 2001, 2005 ve 2010 yıllarında kimya alanına verilen son üç Nobel Ödülü ile iyi bir şekilde gösterilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, fosfor (III) donör ligandları katalitik reaksiyonların birçoğunda önemli bir rol oynamıştır (Knowles, 2002; Grubbs, 2006; Negishi, 2011; Noyori, 2002; Suzuki, 2011). Fosfin ligandlarının geçiş metalinin homojen katalizindeki olumlu etkileri, kimyasalların endüstriyel üretiminde ve organik sentezde vazgeçilmez bir araç haline gelmesine büyük ölçüde katkıda bulunmuştur.

Yeni bir katalizör tasarlarken, doğal olarak metal seçimi son derece önemlidir. Bu seçim genellikle öngörülen katalitik reaksiyon tarafından belirlenmekte ve önceden var olan bilgilere veya deneme yanılma yoluyla taramaya dayanmaktadır. Çoğu geçiş metali, bir katalitik döngü sırasında oluşturulan tüm temel adımları kolaylaştırma yeteneğine sahiptir. Örneğin önemli birkaç katalitik reaksiyonda, allilik yer değiştirmeler için palladyum ve alkenlerin hidroformilasyonu için rodyum gibi spesifik metaller hakimdir. Genel olarak sonraki adım ise, donör ligandları ekleyerek metalin reaktivitesini ayarlamaktır. Donör atomun doğasının metalin reaktivitesini etkilemede çok önemli olması şaşırtıcı değildir. Metale uygulanan sterik yoğunluk kadar σ -verici ve π -alıcı özellikler de katalizör performansını güçlü bir şekilde etkilemektedir. İki dişli ligandlar söz konusu olduğunda, metale uygulanan ısırma açısının yanı sıra metalin sterik ve elektronik özellikleri üzerinde derin bir etkiye sahiptir (Şekil 1.9) (Gillespie vd., 2012). Şekil 1.9'da yeni iki dişli katalizörler tasarlanırken hangi varyasyon noktalarının dikkate alınabileceğini göstermektedir.



Şekil 1.9 Yeni katalizör tasarlamak ve mevcut katalizörleri optimize etmek için kullanılan parametrelerin şematik gösterimi (Gillespie vd., 2012).

Fosfin ligandlarının katalizör performansı üzerindeki etkisinin ilk örneklerinden biri, alkinler, alkoller ve karbon monoksitten akrilik esterler oluşturmak için 'Reppe' kimyasında rapor edilmiştir (Reppe ve Schweckendiek, 1948). Homojen bir trifenilfosfin nikel iyodür kompleksi, asetilen, karbon monoksit ve su tepkimesi sonucunda akrilik asit üretiminden sorumlu katalizördür. Aynı dönemde, kobalt karbonil komplekslerinin yüksek CO ve H₂ basınçları uygulayarak alkenleri değerli aldehitlere dönüştürebildiğini tesadüfen Otto Roelen tarafından keşfedilmiştir (Roelen, 1938). Bu tepkime, homojen kataliz alanında önemli bir dönüm noktasıdır. Bu süreçlerin ticarileştirilmesi yıllar sonra başarılmış olsa da bu keşifler homojen katalizörün potansiyel gücünü ortaya çıkarmıştır ve hem akademi hem de endüstride başarılı bir araştırma alanının gelişimini başlatmıştır.

Du Pont tarafından geliştirilen ve uygulanan bütadienin nikel katalizli hidrosiyantasyonu, ligand parametrelerinin çok önemli olduğu kanıtlanan endüstriyel uygulamanın mükemmel bir örneğidir (Brown, 1974). Katalitik reaksiyonda, bütadien ve hidrojen siyanürden adiponitrilin sentezi için aril fosfit ligandları tarafından modifiye edilmiş bir nikel katalizörü kullanmıştır. Geçiş metali katalizinin bu ufuk açıcı uygulaması, metal merkezi aktivitesinin ve seçiciliğinin ince ayarlanmasında elde edilebilecek gelişmişlik seviyesini açıkça göstermiştir. Bu sürecin gelişiminin anahtarı, organometalik kompleksler kullanılarak homojen

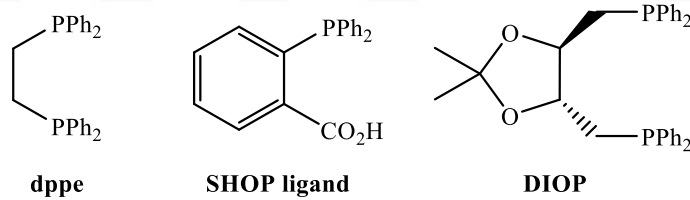
kataliz alanında ligand özelliklerinin ilk sistematik tanımına yol açan Tolman tarafından 'ligand etkilerinin' sistematik çalışmasıdır (Tolman, 1977).

Tolman sterik ve elektronik parametrelerin özelliklerini, birinci koordinasyon küresi ligandlarının geçiş metali kompleksi üzerindeki etkisinin nicel ve nitel olarak anlaşılması için güçlü araçlar olduğunu kanıtlamıştır. Bu ligand parametrelerinin metal-ligand ve ligand-substrat etkileşimleri üzerindeki etkileri, katalizör geliştirmede rasyonel bir tasarım yaklaşımının temelini oluşturmaktadır. Fosfor (III) ligandlarının M-P bağlanmasına ve reaktivitesine sterik ve elektronik katkılarının miktarının belirlenmesi, yeni fosfin geçiş metal komplekslerinin katalitik aktivitesinin keşfedilmesine ve geliştirilmesine büyük ölçüde katkı sağlamıştır.

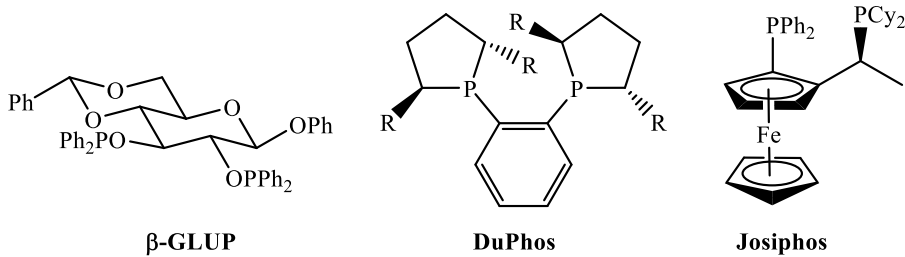
Homojen katalizde fosfor donör ligandlarının uygulanmasında önemli bir yükseliş, 1960'ların ortalarında Wilkinson vd. tarafından alken hidrojenasyonu için katalizör olarak $RhCl(PPh_3)_3$ 'ün kullanımının keşfedilmesiyle tetiklenmiştir (Young vd., 1965). Elektronik ve sterik ligand etkileri üzerine yapılan çalışmalar, katalitik döngünün temel reaksiyon adımlarının ayrıntılı olarak anlaşılmasına yol açmıştır. Fosfor atomuna bağlı aromatik halkalara verici sübstitüentler ekleyerek fosfin ligandlarının donör kapasitesinin artırılması, daha yüksek reaksiyon oranları ile sonuçlanmıştır (O'Connor ve Wilkinson, 1969). Bu çalışmayı Rh ve Ir ile oksidatif hidrojen ilavesinin katalitik döngünün önemli temel adımlarından biri olduğunu gösteren Vaska'nın ilk çalışması takip etmiştir (Vaska ve Rhodes, 1965). Union Carbide Corporation'daki çalışanlar fosfitlerin de bu reaksiyon için çok etkili ligandlar olduğunu ve katalizör performansının güçlü bir şekilde fosfit tipine bağlı olduğunu tespit etmişlerdir (Pruett ve Smith, 1969).

İki dişli ligandlar, metal merkezinde güçlü bir etkiye sahip olan şelat etkisinden dolayı organometalik komplekslerin kararlı halinin artmasına neden olmaktadır. Thorn ve Hoffmann'ın (1978) teorik çalışması, dppe gibi şelatlayıcı ligandlar içeren komplekslerde göç reaksiyonlarının yavaş olduğunu doğrulamıştır. Göç işlemi sırasında, komşu fosfin ligandının, ligandın kısıtlı C_2 köprüsü tarafından önlenen P-M-P ısıрма açısını büyütme eğilimine sahip olduğu gösterilmiştir.

Asimetrik hidrojenasyon, iki dişli fosfin ligandlarının kullanımını gösteren tartışmasız en bilindik alanlardan biridir. 1971'de Kagan, N-asetilfenilalanin'in rodyum difosfin-katalizli hidrojenasyonu için DIOP kullanımını bildirmiştir (Kagan ve Dang, 2002; Poulin vd., 1975). İki dişli ligandların gelişmiş performans göstergesinden kısa süre sonra, iki dişli P-kiral difosfin DIPAMP'ın tek dişli CAMP ve PAMP ile karşılaştırıldığında mükemmel enantioseçiciliklere yol açtığına ilişkin raporu takip etmiştir (Knowles vd., 1972; Knowles vd., 1975). Bu keşif, Monsanto tarafından rodyum katalizli asimetrik hidrojenasyon yoluyla L-DOPA üretiminde iki dişli fosfinlerin ilk endüstriyel uygulamasına yol açmıştır. Alman şirketi VEB-Isis tarafından uzun yıllardır uygulanan aynı işlem için Selke tarafından şeker bazlı bisfosfonit Fenil- β -GLUP'u (Şekil 1.11) geliştirilmiştir (Selke ve Pracejus, 1986). O zamandan beri, diğer birçok kiral difosfin, asimetrik hidrojenasyon alanında geniş uygulanabilirlik göstermiştir. Tanıtılan önemli yeni ligandlar (Şekil 1.7 ve 1.11), Noyori (1980)'nin BINAP, Burk (1991)'in DuPhos, Takaya (1993)'nın BINAPHOS ve Togni (1996) tarafından tanıtılan C₁-simetrik ferrosen temelli ligandları ('Josiphos') içermektedir.



Şekil 1.10 Bidentat fosfin ligandlarının dppe, SHOP ve DIOP yapıları.



Şekil 1.11 Fenil- β -GLUP, DuPhos ve Josiphos'un yapıları.

Trost ligandının asimetrik alilik alkilasyondaki etkinliği, başlangıçta iki dişli ligandın "kuşatıcı" etkisi ile açıklanmıştır (Trost ve Murphy, 1985). Basitçe daha büyük ısıрма açılarının daha verimli katalizörlere yol açacağını düşünerek, geniş ısıрма

açısı ligandı Duxantphos (Şekil 1.7) başarılı bir şekilde tasarlanmış ve uygulanmıştır (Dierkes vd., 1998; Ramdeehul vd., 1998). Lloyd-Jones tarafından yapılan ayrıntılı mekanik çalışmalarda, amit N-H ligandının ayrılan grubun karbonil grubuna hidrojen bağı ile bağlandığını ve bunun sonucunda reaksiyonun seçiciliği için çok önemli olan allilik esteri aktive ettiğini göstermiştir (Butts vd., 2009). Bu eksik veya kusurlu bir mekanik temel üzerine kurulduğunda bile başarılı ligand tasarımının elde edilebileceğini açıkça göstermektedir.

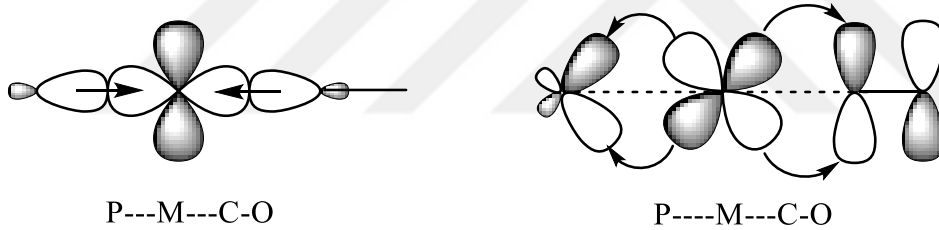
1.2.3 Fosfor ligandlarının özellikleri

Fosfor (III) ligandlarının geçiş metal katalizindeki rolü, fosfor donör ligandlarının geçiş metallerine bağlanmasını ve komplekslerin reaktivitesini etkileyen faktörleri ölçmek için birçok girişime yol açmıştır. Tek dişli fosfin ligandları için metal-ligand bağı ligandın hem elektronik hem de sterik özelliklerinden etkilenmektedir. Geçiş metali-fosfin komplekslerinin reaktivitesini rasyonalize etmek için birkaç kantitatif ligand parametresi geliştirilmiştir. Bu ligand parametrelerinin nicel ve nitel olarak anlaşılması, metal-ligand ve ligand-substrat etkileşimleri üzerindeki etkilerini geriye dönük olarak ele alan rasyonel bir tasarım metodolojisinin merkezinde yer almaktadır. Ayrıca, bu parametreler, yeni fosfin geçiş metali komplekslerinin fiziksel özelliklerini ve katalitik aktivitesini tahmin etmek amacıyla doğrusal serbest enerji ilişkilerinde kullanılmıştır. (Gillespie vd., 2012).

1.2.3.1 Elektronik ligand parametreleri

Fosfor (III) ligandlarının genel elektronik özellikleri çeşitli yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Yöntemlerden biri, karışık ligand kompleksleri kullanarak diğer ligandların, fosfin ligandının neden olduğu metal merkezindeki elektronik değişiklikler üzerindeki tepkisini değerlendirmektir. Strohmeier, metal komplekslerinin IR karbonil frekanslarının, ligandların elektronik özelliklerinin bir ölçüsü olduğunu daha önce göstermiştir (Strohmeier ve Müller, 1967). Geçiş metal komplekslerindeki koordineli karbonil ligandlarının gerilme frekanslarının ölçülmesi, fosfor ligandlarının elektronik etkilerini değerlendirmenin en yaygın yolu haline gelmiştir (Roodt vd., 2003; Tolman, 1970). Tolman, referans ligand olarak $P(t-Bu)_3$ 'ü kullanarak, $NiL(CO)_3$ komplekslerinin IR spektrumlarına dayalı fosfor ligandları için bir elektronik parametre (χ) tanımlamıştır (Tolman, 1970). Farklı süstitüe edilmiş

fosfor ligandlarının χ parametresi, LNi(CO)_3 ve $\text{P(t-Bu)}_3\text{Ni(CO)}_3$ 'ün A^1 gerilme frekansları arasındaki cm^{-1} cinsinden fark olarak tanımlanmaktadır. Tolman, sübstitüentlerin bireysel katkılarının genellikle toplamsal bir değer olduğunu göstermiştir (yani bir ligandın genel χ değeri, tek tek sübstitüentlerin χ^i - değerlerinin toplamı olarak alınabilir). Bu yaklaşım, fosfinin genel elektron-verme yeteneğinin bir ölçüsüne yol açmaktadır. Ancak, çoğu zaman fosfinlerin elektronik özelliklerinin σ -verici ve π -asitlikten kaynaklandığını düşünmek gerekir. σ -verici, fosfor üzerindeki yalın elektron çiftinin boş metal orbitallerine etkin bağışıdır, π -asitlik ise dolu metal orbitallerinden boş ligand orbitallerine elektron yoğunluğunun kabulünü (geri bağlanma) ifade etmektedir (Şekil 1.12). Geri bağlanmada hangi boş ligand orbitallerinin yer aldığı hala tartışma konusudur, ancak mevcut hâkim görüş, geri bağlanmanın metal d-orbitallerinden fosfor ligandının σ^* -orbitallerine gerçekleştiği yönündedir (Marynick, 1984; Orpen ve Connolly, 1990; Tossell vd., 1985; Xiao vd., 1983).



Şekil 1.12 Metal-fosfor bağı oluşumunun basit olarak MO gösterilişi: σ -etkileşimi (solda) ve π -etkileşimi (sağda).

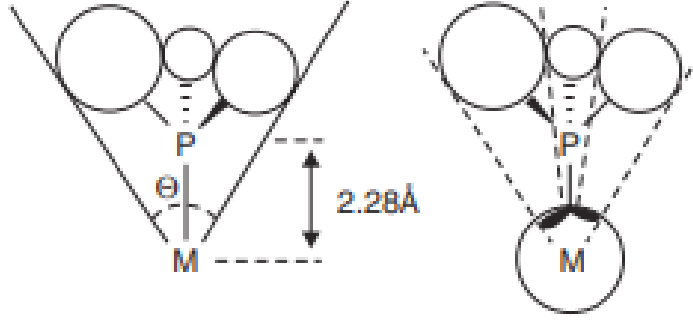
Bu iki iç içe geçen elektronik parametrenin ayrılması önemsiz değildir ve buna yönelik birçok çalışma yapılmıştır. σ -verici özelliği ölçmenin bir yolu, fosforun elektron verme potansiyelinin pKa değerleri ile tahmin edilebileceği için fosfonyum tuzlarının Brønsted asitliği aracılığıylaadır. Fosfor ligandı ile sert asit H^+ arasındaki etkileşim, fosfor ligandı ve bir yumuşak geçiş metal kompleksi arasındaki etkileşimden çok farklıdır. Bazı organometalik reaksiyonlar fosfor ligandlarının pKa değerleri ile reaksiyonun log k 'si arasında doğrusal bir ilişki göstermektedir. Fosfor bazlarının pKa değerlerinin solvasyon enerjilerine aşırı duyarlılığı göz önüne alındığında, bu korrelasyonlar dikkat çekicidir (Gillespie vd., 2012).

Hesaplamalı yöntemler, bireysel komplekslerde ve bazı katalitik reaksiyonlarda metal-fosfor bağındaki elektronik etkileri incelemek için mükemmel bir platform sunmaktadır (Gleich ve Hutter, 2004; Tobisch ve Ziegler, 2002). Geçiş metal komplekslerinde σ -verici ve π -alıcı etkileri, metal-fosfor bağında yer alan orbitallerin simetrisine göre ayırt edilebilir. Pacchioni vd., bazı palladyum komplekslerinde metal- PR_3 etkileşimini incelediler ve PR_3 ligandlarının σ -verici kuvvetinde sadece küçük değişiklikler bulunurken, π -asitliğinde büyük farklılıklar gözlemlemişlerdir (Pacchioni ve Bagus, 1992). Branchadell vd., tarafından yapılan hesaplamalı çalışmalar, $\text{Fe}(\text{CO})_4\text{PR}_3$ komplekslerinde benzer davranışı ortaya çıkarmıştır (González-Blanco ve Branchadell, 1997). Bu sonuçlara dayanarak, ligandları saf σ -verici ligandlar ve σ -verici- π -alıcı ligandlar olarak bölmeyi önerdiler. Landis vd., rodyum-fosfin komplekslerindeki bağ ayrışma enerjilerini incelediler ve metal-fosfor bağındaki σ -verici ve π -alıcı göreceli öneminin, metale koordineli diğer ligandlara büyük ölçüde bağımlı olduğunu gösterdiler (Landis vd., 2000). Landis, bu $\sigma - \pi$ sinerjisinin metal merkezinde çok ince etkilere yol açtığını ve bunun da ligand etkilerinin önceden tahmin edilmesini zorlaştırdığını ileri sürmüştür.

1.2.3.2 Sterik ligand parametreleri

Güvenilir elektronik parametrelerin geliştirilmesini tamamlayıcı olarak bazı sterik parametreler tanıtılmıştır. Monofosfinlerin sterik kütesini ölçmek için en yaygın olarak uygulanan kavramlardan biri, Tolman (1977) tarafından tanıtılan koni açısıdır (θ). Ligandın fosfor atomundan (tipik bir Ni-P bağ mesafesi) 2.28 Å uzaklıkta bulunan bir metal merkezden, CPK modellerine dayalı olarak liganddaki tüm atomları kapsayan bir koni oluşturulur (Şekil 1.13). Elde edilen koni açısı θ , bir ligandın sterik kütesinin bir ölçüsüdür. Ne yazık ki, ligandlar nadiren mükemmel bir koni oluştururlar ve bir metal merkeze koordine edilmiş çoklu ligandlar birbirine geçerek metalin etrafında bireysel koni açılarının toplamına bağlı olarak beklenenden daha az sterik hacim oluşturur. Birçok kare-düzlem komplekste, bireysel koni açılarının toplamı, mevcut 360°'den çok daha fazla olduğu bulunmuştur. Hesaplamalı yöntemlerin kullanımının artmasıyla, bu eksiklikleri gidermek için daha ayrıntılı bazı çalışmalar yapılmıştır (Brown ve Lee, 1993). White vd., katı açılar kavramını ortaya koydular (White vd., 1995). Kristal yapılara veya hesaplanmış yapılara dayanarak, ligand atomlarının van der Waals yarıçapları, metal merkezin van der Waals yüzeyi

üzerine yansıtılır (Şekil 1.13). Üç boyutlu açı tarafından verilen kapsama miktarı, metalin etrafındaki sterik kütlelerin bir ölçüsüdür.



Şekil 1.13 Tolman'ın koni açısı tanımı (solda), White'ın katı açı tanımı (sağda).

Barron vd., iki dişli ligandların sterik özelliklerini tanımlamak için başka bir yarı niceliksel yaklaşım geliştirmişlerdir. 'Cep açısı' kavramı, palladyum (II)-difosfin komplekslerinin X-ışını kristal yapı verilerine dayanmaktadır ve iki dişli ligandın iç koni açısını hesaplayarak palladyumdaki aktif merkezin boyutunu tahmin etmektedir (Koide vd., 1996).

1.2.4 Isırma açısı etkileri

Bidentat fosfin ligandları, kararlılıktaki ve sıklıkla katalizör sisteminin bölgesel ve stereo seçiciliğindeki artışa yol açabildikleri için katalitik reaksiyonlarda geniş uygulama alanı bulmuştur. İki dişli ligandların şelatlama etkisi, katalitik döngü sırasında ligand ayrışma eğilimini azaltır ve katalitik koşullar altında daha iyi tanımlanmış katalitik türlerle sonuçlanmaktadır. Tolman'ın elektronik ve sterik parametrelerinin kullanımı ile iki dişli ligandların sınıflandırılmasının zor olduğu kanıtlanmıştır. Monodentat ligandlarda fosfor merkezindeki sübstitüentlerin neden olduğu geleneksel sterik ve elektronik etkilerin yanında, ligand omurgası tarafından indüklenen iki dişli ligandlarda fosfor-fosfor mesafesinin önemli bir ligand parametresi olduğu kanıtlanmıştır (Dierkes ve van Leeuwen, 1999; van Leeuwen vd., 2000).

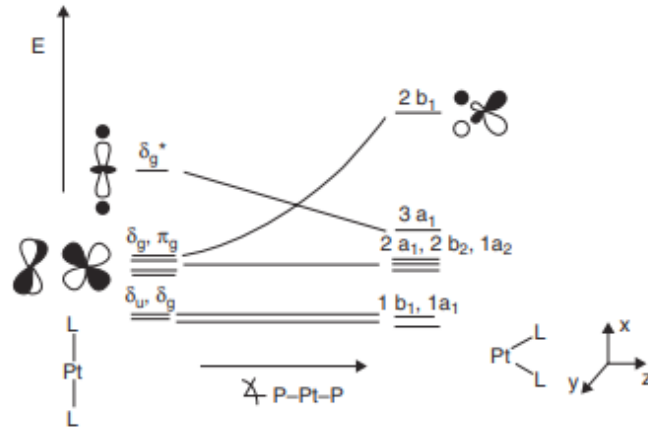
İki dişli fosfin ligandları tarafından uygulanan zorlamanın etkisini ölçebilmek için Casey vd., doğal ısırma açısı kavramını geliştirdiler (Casey ve Whiteker, 1990). Bu ligand parametresi, basit moleküler mekanik simülasyonlara dayanmaktadır. Tolman koni açısı kavramına benzer şekilde, her iki fosfor verici atoma 2.315 Å mesafede koordine olan sahte bir metal atomu eklenir. Bu sahte metalin işlevi, yalnızca verici atomların uygun yönlendirmesine sahip olduğu ligand geometrilerine izin vererek iki dişli koordinasyonunun korunmasını sağlamaktır. Metalin P–M–P açısına katkısını hariç tutmak(dışlamak) için, geometri optimizasyonu sırasında P–M–P kuvvet sabiti sıfıra ayarlanır. Sonuç, farklı iki dişli ligandları karşılaştırmak için kullanılabilen tamamen ligand kaynaklı bir P–M–P açısıdır. Bu hesaplamalar, M–P gerilmesini, M–P–X eğilmesini, iki düzlemlili eğilmeyi ve burulma deformasyonlarını açıklayan kuvvet sabitleri dahil olmak üzere metal kompleksinde kalan kuvvet sabitleri hakkında önceden bilgi sahibi olmayı gerektirmektedir. Genellikle bu etkiler göz ardı edilmekte ve bu parametrelerdeki değişiklikler hesaplanan doğal ısırma açılarında büyük farklılıklara neden olabilmektedir. Buna rağmen, doğal ısırma açısı parametresi rodyum katalizli hidroformilasyon, nikel katalizli hidrosiyanasyon ve palladyum katalizli alkoksi ve hidroksikarbonilasyon gibi endüstriyel açıdan önemli prosesler dahil olmak üzere, geçiş metal komplekslerini içeren bir dizi reaksiyonda ısırma açısı etkileri ile başarılı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Gillespie vd., 2012).

Difosfin ligandının ısırma açısı, metal kompleksinin özelliklerini temelde iki farklı şekilde etkilemektedir. Bunlardan biri metal kompleksi üzerindeki elektronik bir etki iken, diğeri ligand tarafından indüklenen sterik hacim yoluyla etkilemesidir (Dierkes ve van Leeuwen, 1999; Freixa ve Van Leeuwen, 2003). Reaksiyonlarda elektronik etki baskın görünürken, iki dişli ligandın olduğu reaksiyonlarda sterik kütle genel ısırma açısı etkisini belirlemektedir. Bununla birlikte, birçok reaksiyonda gözlemlenen genel ısırma açısı etkisinin fiziksel kaynağı belirsizliğini korumaktadır. Özellikle katalitik döngüdeki birden fazla reaksiyon adımı iki dişli ligandların ısırma açısından etkilendiğinden, gözlemlenen (genel) etkinin rasyonelleştirilmesi zor olabilir. Katalitik reaksiyonlarda elektronik ve sterik ısırma açısı etkilerinin ayrılması, geçiş metal katalizli reaksiyonları anlamamızı artıracak ve yeni katalizör sistemlerinin rasyonel tasarımına izin verecektir (Kamer ve van Leeuwen, 2012).

1.2.4.1 Elektronik ısırma açısı etkisi

Elektronik ısırma açısı etkisi terimi, iki dişli ligandın doğal ısırma açısına bağlı olarak metal merkezde gerçekleşen elektronik değişiklikleri ifade etmektedir. Dierkes vd., metal tarafından tercih edilen ısırma açısı kavramını tanıttılar (Dierkes ve van Leeuwen, 1999). Metal tarafından tercih edilen ısırma açısı, sterik etkilerin olmadığı durumda metal kompleksinin en düşük enerjili P–M–P açısı olarak tanımlanmaktadır. Ligandın doğal ısırma açısı metal tarafından tercih edilen bu açıyla ne kadar iyi eşleşirse, ligand metal kompleksini o kadar iyi kararlı hale getirebilir. Kaba bir yaklaşımda, yaklaşık 90°'lik doğal bir ısırma açısı sergileyen ligandlar kare-düzlem ve oktahedral kompleksleri kararlı bir duruma getirir, yaklaşık 109°'lik doğal bir ısırma açısı sergileyen ligandlar tetrahedral kompleksleri kararlı bir duruma getirir ve 120° civarında doğal ısırma açıları sergileyen ligandlar ise trigonal bipiramidal kompleksleri kararlı bir duruma getirmektedir. Bununla birlikte, metale koordine edilen diğer ligandlar, metal tarafından tercih edilen ısırma açısını etkilemektedir. Model kompleksleri üzerinde ab initio- ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamalarından daha doğru metal tercihli ısırma açıları elde edilebilir, bu da geçiş durumlarının metal tarafından tercih edilen ısırma açılarının belirlenmesine olanak tanımaktadır.

İki dişli bir ligand tarafından indüklenen bir kompleksin metal tarafından tercih edilen ısırma açısındaki sapmalar, metal kompleksinin elektronik olarak kararsızlaşmasına ve bundan dolayı da reaktivitenin değişmesine yol açar. Özellikle reaksiyon sırasında metal merkezindeki geometrinin değiştiği reaksiyonlarda, reaksiyon ara ürünlerinin reaktivitesinde ve bağlı termodinamik kararlı hal durumunda büyük farklılıklar gözlenmiştir. Şekil 1.14'de PtL_2 parçasındaki L–Pt–L açısının değişimi ile ilişkili orbital değişikliklerini göstermektedir (Otsuka, 1980). Pt(0) için, metal merkezdeki tüm d-orbitaleri doldurulur ve 180°'lik bir L–Pt–L açısı için optimal orbital kararlılığı elde edilmiştir. Pt (II) için sadece dört d-orbital doldurulur, bu da boş bir $\delta g^*/2b_1$ orbitaliyle sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak, Pt(II) merkezi için optimal kararlılık 90°'lik bir L–Pt–L açısı için elde edilmiştir.

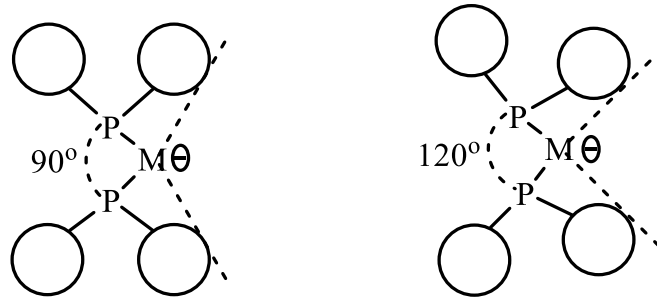


Şekil 1.14 Ağırlıklı olarak σ -verici bidentat ligand içeren platin komplekslerinde elektronik ısıрма açısı etkisi (Otsuka, 1980).

Çeşitli geçiş metali aracılığıyla gerçekleşen reaksiyonlarda, elektronik ısıрма açısı etkilerini araştırmak için teorik yöntemler kullanılmıştır. Thorn ve Hoffman, platin koordineli bir alkene hidrür göçü sırasında yardımcı difosfin ligandının ısıрма açısının, reaksiyona giren maddede 95° iken, geçiş hali durumunda 110° 'ye yükseldiğini göstermek için genişletilmiş Hückel hesaplamalarını kullanmışlardır (Thorn ve Hoffmann, 1978). Yaklaşık 110° 'lik doğal bir ısıрма açısına sahip ligandların, temel hali kararsızlaştırdığını, geçiş halini kararlı bir duruma getirdiğini ve sonuç olarak reaksiyonu hızlandırdığını savunmaktadırlar. Gerçekten de katı halde yaklaşık 105° 'lik bir P–M–P açısı gösteren PtH(eten)(dppp-Bu) için bir alken-hidrür ile bir alkil yapısı arasında bir β -agostik ara ürün gözlemlenmiştir.

1.2.4.2 Sterik ısıрма açısı etkisi

Sterik ısıрма açısı etkisi donör atomlarda sübstituentleri sabit tutarken, iki dişli ligandın omurgası değiştirildiğinde metal kompleksi etrafındaki sterik etkileşimlerdeki değişime dayanmaktadır. Ligand-ligand ve ligand-substrat etkileşimleri, kararlı ara maddelerin nispi enerjilerini ve katalitik döngünün geçiş durumlarını etkilediğinden, ısıрма açısındaki değişiklik katalizör sisteminin aktivitesi ve bölgesel seçiciliği üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15 Sterik ısıрма açısı etkisi. θ , Barron vd. tarafından tanımlandığı gibi cep açısını temsil etmektedir (Koide vd., 1996).

Katalizde tamamen sterik ısıрма açısı etkileri yaygın değildir. Yakın zamanda, Freixa ve van Leeuwen alkenlerin rodyum-difosfin katalizli hidroformilasyonunun bölgesel seçiciliği üzerinde gözlemlenen ısıрма açısı etkisinin ve CO-etilen kopolimerizasyonundaki ürün seçiciliğinin büyük ölçüde sterik kaynaklı olduğunu savunmuşlardır (Freixa ve Van Leeuwen, 2003). Alilik alkilasyon reaksiyonunda, reaksiyonun hem bölgesel (van Haaren vd., 1999) hem de stereoseçiciliği (Trost vd., 1992; Trost ve Murphy, 1985) iki dişli ligandların sterik özelliklerinden etkilenmiştir. Her iki etkinin kaynağı, geniş ısıрма açılı ligandlar tarafından metal sarılmasının artmasına atfedilmiştir. Ayrıca bu reaksiyonda, önemli elektronik etkilerin gözlemlendiğine de dikkat edilmelidir.

1.2.4.3 Sterik ve elektronik ısıрма açısı etkileri

Rasyonel katalizör tasarımı, bir katalitik döngü sırasındaki bireysel adımların doğru şekilde anlaşılmasına dayanır. Bununla birlikte, her adım doğrudan gözlemlenemeyen ilişkili bir geçiş halini içereceğinden, bu süreç karmaşık olabilmektedir. Bu nedenle, geçiş halindeki sterik ve elektronik katkıların araştırılmasına genellikle hesaplamalı olarak yaklaşılr. Bickelhaupt vd. (2009), DFT hesaplamaları yaparak, genel yapısı $\text{PH}_2(\text{CH}_2)_n\text{PH}_2$ (burada $n=1-6$)'nin bir dizi köprülü primer difosfin ligandları ile $\text{CH}_3\text{-X}$ (burada $\text{X} = \text{H}, \text{CH}_3$ ve Cl) 'in paladyum komplekslerine oksidatif katılması üzerindeki sterik ve elektronik ısıрма açısı etkileri arasında ayırım yapmaya çalışmışlardır. Karşılaştırma için, difosfin kompleksi $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ çalışmaya dahil edilmiştir. Koordinasyon ve oksidatif katılma üzerine hem katalizör hem de substrat tarafından deneyimlenen deformasyonun gerinim enerjilerini, substrat-katalizör etkileşim enerjisini ve geçiş halindeki ısıрма ve

bükülme açılarını incelemişlerdir. Bickelhaupt vd., dar ısırma açılarını zorlayan ligandların sterik etkileşimleri hafifletebileceğini ve aktivasyon bariyerini düşürebileceğini, böylece temel olarak metal kompleksini oksidatif katılmaya karşı aktive ettiğini öne sürmüşlerdir (yani ısırma açısı etkisi doğası gereği steriktir) (van Zeist vd., 2009). Bununla birlikte, van Leeuwen vd. tarafından stirenin nikel katalizli hidrosiyantasyonunun aktivitesi üzerinde yapılan deneysel çalışmalar hem sterik hem de elektronik etkileri ortaya çıkarmıştır (Boele vd., 1998; Paul ve van Leeuwen, 1995). Bu ligandlar, katalizörü indirgeyici eliminasyona (oksidatif katılmanın tersi) maruz kalacak şekilde aktive etmek üzere tasarlanmıştır. Bickelhaupt'ın iddiasına göre, daha büyük bir ısırma açısının indirgeyici eliminasyon için daha yüksek bir aktivite vereceğini tahmin etmektedir. Yapılan çalışmalarda sistemin ligand ısırma açısı 105° - 106° olduğunda optimum aktiviteye sahip olduğu ve ısırma açısı 109° 'ye yükseltildiğinde aktivitede bir kayıp olduğu gözlenmiştir (Boele vd., 1998).

1.3 Hidrojenasyon

Hidrojenasyon reaksiyonları Modern Kimya'da hem endüstriyel hem de laboratuvar ölçeklerinde değerli ve temel bir araçtır (Blaser, 2009). Moleküler hidrojenasyon, geçiş metalleri ile homojen veya heterojen kataliz (de Vries ve Elsevier, 2007) tepkimesi tarafından ve daha yakın zamanda Lewis çiftleri (Hounjet ve Stephan, 2014) tarafından dihidrojen molekülünün doğrudan aktivasyonu yoluyla yapılmaktadır. Diğer yaklaşım ise, hidrojen kaynağının H_2 'den farklı olduğu ve bir organometalik kompleksin katalizör görevi yaptığı transfer hidrojenasyon (TH) yoluyla (Hintermair vd., 2014; Ok vd., 2014). Bu metodoloji hem ekonomik hidrojen kaynakları hem de düşük basınç ve ılıman sıcaklık koşulları altında gerçekleştirilmektedir (Campos vd., 2014). Sonuç olarak, TH reaksiyonu Yeşil Kimya'da iyi bir seçim olarak kabul edilmiştir (Wang ve Astruc, 2015).

1.3.1 Transfer hidrojenasyon

Kökeni Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) indirgemesinden gelen ve daha sonra asimetrik versiyonuda geliştirilen ketonların transfer hidrojenasyonu, özel kaplara ve yüksek basınçlara ihtiyaç duyulmaması, operasyonel olarak daha basit ve önemli ölçüde daha güvenli olmasından dolayı moleküler hidrojenasyona alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Maytum vd., 2007; Palmer ve Wills, 1999). Katalizör eşliğinde bir

hidrojen sağlayıcısı yardımıyla çoklu bağların indirgenmesi hidrojen transfer reaksiyonu veya transfer hidrojenasyon olarak bilinir. Bu hidrojenasyon işlemi, katalizör varlığında bir hidrojen sunucusundan hidrojenin ayrılarak substratın doymamış fonksiyonel grubuna bağlanması şeklinde yürümektedir (Gladioli ve Alberico, 2006; Özdemir vd., 2005). Transfer Hidrojenasyon (TH) endüstride ve organik sentezlerde kolaylıkla uygulanmaktadır. TH ve asimetrik transfer hidrojenasyon (ATH) reaksiyonları, doğal ürünlerin, biyolojik olarak aktif moleküllerin ve farmasötiklerin sentezi dahil olmak üzere birçok özel kimyasalın hazırlanmasında güçlü bir sentetik araç haline gelmiştir (de Vries ve Elsevier, 2007; Noyori ve Hashiguchi, 1997). Ayrıca, TH yönteminin çevreye zarar vermemesi, basit olması ve reaksiyon koşullarının oldukça ılımlı ve kolay uygulanabilir olmasından dolayı önemlidir (Faller ve Lavoie, 2001). Çoklu bağların indirgenmesinde hidrojen gazı yerine hidrojen donörü kullanıldığı için ekonomik ve çevre dostudur (Özcan, 2009). Aşağıda Şekil 1.16'de transfer hidrojenasyonun genel reaksiyonu verilmiştir.

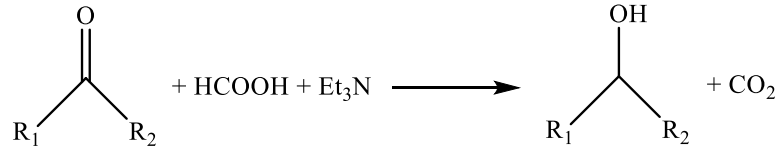


Şekil 1.16 H-donörü olan DH₂'den A substratına hidrür transferi, DH₂: Hidrojen vericisi; A: Hidrojen alıcısı

Ketonların indirgenmesinde ağırlıklı olarak moleküler hidrojen kullanılmaktadır. Bu yöntemde basınç kaplarının kullanılması gerektiğinden moleküler hidrojene alternatif olarak çok önemli transfer hidrojenasyon sistemi ortaya çıkmıştır. Bu indirgeme sisteminde *i*-PrOH/baz (hidroksit veya alkoksit) veya formik asit/trietilamin (5:2 azeotrop) hidrojen vericileri ve çözücüler olarak yaygın kullanılmaktadır.

1) Genellikle 60 ± 20 °C'de HCOOH ve Et₃N'in azeotropik 5:2 karışımı indirgen madde olarak sıklıkla kullanılır. 60 ± 20 °C'de bu karışım birçok çözücü ile karışabilir, yüksek substrat konsantrasyonların kullanılmasına olanak sağlar, tersinir değildir bu da geri reaksiyon ve rasemizasyon olmadan yüksek dönüşümlerin elde edilmesini sağlar. Ancak, bazı kompleksler HCOOH'in varlığında hızlı bir şekilde bozunduğundan katalitik aktivitelerini tamamen kaybetmektedirler. Çünkü, baz tarafından desteklenen aktivasyon süreci adımlarından biri formik asit tarafından

inhibe edilmektedir (Fujii vd., 1996; Matteoli vd., 1981). Bu indirgeme reaksiyonu sonucunda CO₂ çıkışı olduğundan, prosesin açık bir sistemde yürütülmesi gerekmektedir.

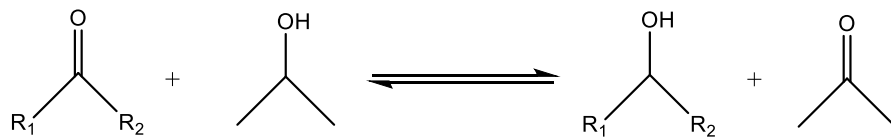


Şekil 1.17 HCOOH-Et₃N azetropik karışımının hidrojen kaynağı olarak kullanımı.

2) Güçlü bir baz varlığında TH tepkimelerinde hem çözücü hem de hidrojen kaynağı olarak izopropanol kullanılmaktadır. Ayrıca; izopropanolün,

- i. Ucuz ve kolay bulunur olması,
- ii. Çevreci olması,
- iii. Organik çözücülerde iyi çözünmesi,
- iv. Toksik etkiye sahip olmaması,
- v. Çözücülerin pH 'ını değiştirmemesi

gibi avantajları bulunmaktadır. İzopropanol çözeltisindeki birçok metal katalizörünün ömrü reflaks sıcaklığında (82 °C'de) bile yeterince uzun olduğundan reaksiyonların birçoğu yüksek dönüşümlerle sonuçlanır (Venkatachalam ve Ramesh, 2005; Yiğit vd., 2006). İzopropanol çevre dostu ve kolay bulunmasına rağmen reaksiyonun tersinirliği hidrojen transferinde büyük bir dezavantajdır. Bu nedenle reaksiyon, genellikle substrat içinde 0.1 M olmak üzere seyreltik olarak gerçekleştirilir. Reaksiyon sırasında açığa çıkan asetonun sürekli destillenmesi veya seyreltik çözeltilerde çalışılması ile bu sınırlamanın üstesinden gelinebilir (Gao vd., 1996).

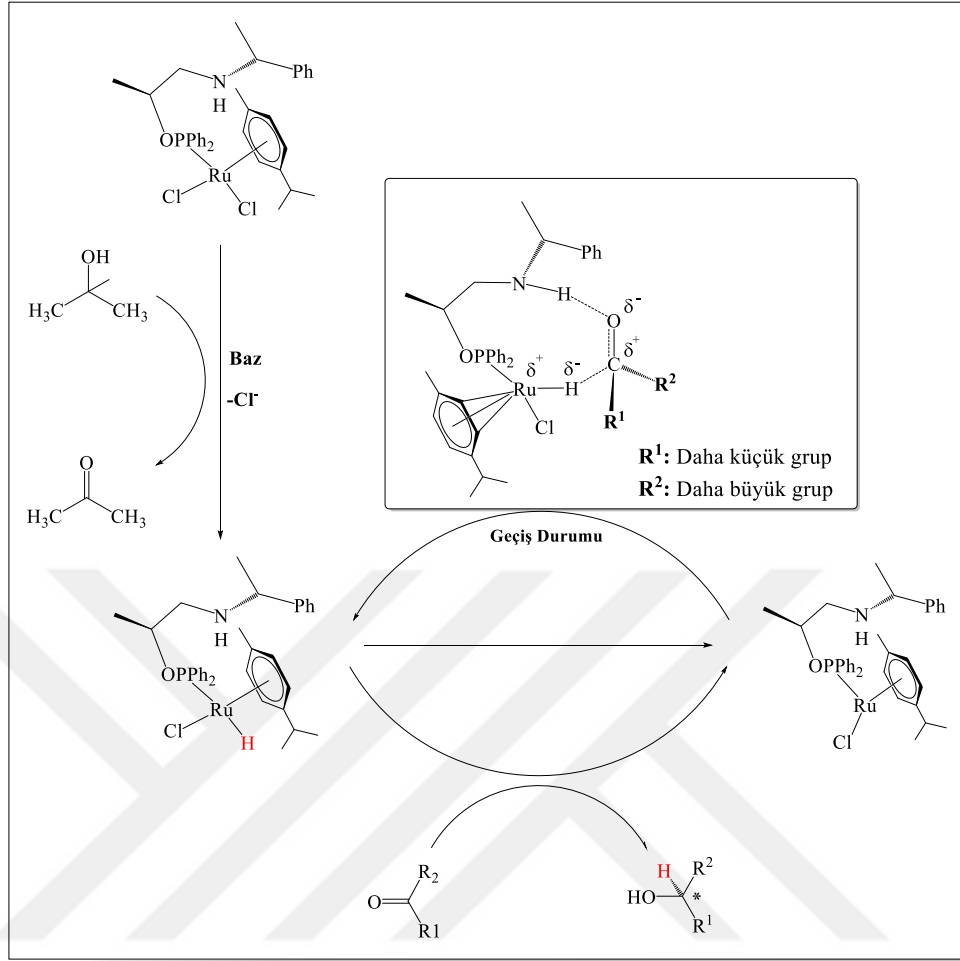


Şekil 1.18 İzopropanolün hidrojen kaynağı olarak kullanımı.

1.3.2 Transfer hidrojenasyon reaksiyonları üzerine önerilen bir mekanizma

Geçiş metal katalizli hidrojen transferlerinin temel ara ürünler olarak metal hidrürleri içerdiği varsayılmaktadır. Tüm rutenyum kompleksleri, büyük olasılıkla bir metal alkoksit ara ürünü ve β -eliminasyon yoluyla iyi kurulmuş mekanizmayı takip etmektedir (Zassinovich vd., 1992). Klorürlerin, alkoksit yer değiştirme/ β -hidrür eliminasyon dizisine sahip bir hidrür ile kolayca değiştirilebileceği iyi bilinmektedir. (Chaudret vd., 1977; Vaska ve DiLuzio, 1962). Literatüre göre, Ru (II)-arenler katalitik transfer hidrojenasyon prosesleri için iyi öncülerdir (Blaser vd., 2003). Yakın zamanda geliştirilmiş verimli geçiş metali katalizörleri arasında, ligandtaki bir NH parçasının keton substratına hidrojen bağı yoluyla döngüsel bir geçiş durumunu destekleyebileceğini öne süren Noyori vd. (Haack vd., 1997) tarafından geliştirilen Ru(II)-TsDPEN sistemi yer almaktadır (Noyori ve Hashiguchi, 1997). Bu nedenle, bir metal-ligand bifonksiyonel katalizörün oluşumunun, katalizörün aktif bölgesine olan substrat afinitesini büyük ölçüde artırabileceği ve yüksek enantioseçiciliğe neden olabileceği görülmektedir. Meriç vd., yeni komplekslerinin Noyori, Backvall, Morris, vd. tarafından önerilen mekanizmaya benzer bir döngüsel geçiş durumu oluşturmasını ve basit ketonların yüksek oranda enantiyoseçici transfer hidrojenasyonun gerçekleştirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (Meriç vd., 2017).

Önerilen mekanizma incelendiğinde (Şekil 1.19); kompleks polar çözücülerde klorür iyonunu verir. Sonrasında baz, izopropanolün bir protonunu kopararak izopropoksit iyonunu oluşturur. Bu izopropoksit iyonu metale bağlanarak katalizde aktif tür olan *izopropoksit* kompleksi meydana gelir. Daha sonra kompleks β -eliminasyona uğrayarak bir M-H indirgeyici türü ve aseton oluşmaktadır. Kiral bir organik yardımcı maddenin metale bağlanmasıyla asimetrik indirgenme meydana gelmektedir.



Şekil 1.19 Transfer hidrojenasyon üzerine önerilen bir mekanizma (Meric vd., 2017)

1.4 Antimikrobiyal Aktivite

Çoklu ilaç direnci (MDR) olgusu, yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesi konusunda acil bir durum oluşturmuştur. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için klinik olarak geliştirilmekte olan ilaçların çoğu, şu anda kullanılan antibiyotiklerin organik türevleridir ve bu moleküllerin bakteriyel direnç mekanizmalarına karşı duyarlı olduğunu düşündürmektedir (Frei vd., 2020).

Ciddi enfeksiyonların tedavisine yönelik yeni antibiyotikler bulunmuş olmasına rağmen bizmut ve gümüş bazlı antimikrobiyallerin kullanımı, klinik olarak sınırlı kalmış ve koordinasyon kimyası alanı antibakteriyel ilaç geliştirme için büyük ölçüde hala yeterince araştırılmamıştır. Örneğin bizmut bileşikler, *H. pylori* enfeksiyonları, ishalin tedavisi ve yara pansumanlarında kullanılırken (Keogan ve Griffith, 2014), gümüş bileşikler yara iyileştirme uygulamaları ve bölgesel

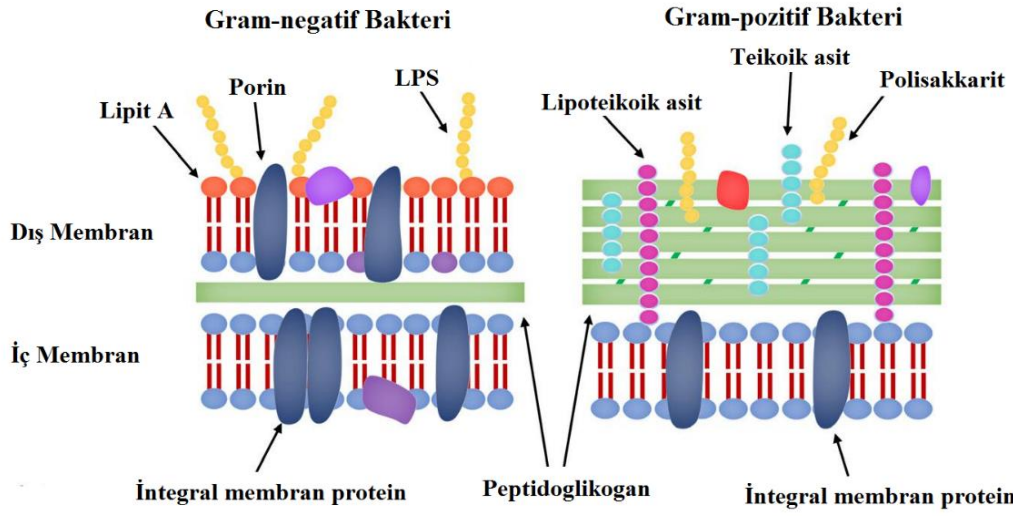
enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Silver, 2003). Mevcut araştırmaların odak noktası metal bazlı nanoparçacıkların (NP'ler) geliştirilmesine yönelik olup, 2016 yılında ABD pazarına girişlerinin ardından AgNP'lere daha çok ilgi gösterilmiştir (Sánchez-López vd., 2020). Oysa metal komplekslerine daha az ilgi gösterilmesi talihsiz bir durumdur. Metal bazlı bileşiklerin, metal iyonlarının, ligandların ve olası geometrilerin çeşitliliği nedeniyle üç boyutlu (3D) yapıların geniş bir çeşitlilik sunduğuna dikkat edilmelidir. (Frei vd., 2020; Hung vd., 2011; Sánchez-López vd., 2020). Organik yapıların çoğu doğrusal (1D) veya düzlemsel (2D) şekillere sahiptir. Oysa biyomoleküller tarafından moleküler tanıma ve hücre içi hedeflerle optimal etkileşim için, daha karmaşık 3D yapılar istenilmektedir (Morrison vd., 2020). Ayrıca, moleküllerin 3D kimyasal topolojisinin artırılması, daha geniş bir aktivite spektrumu ile ilişkilendirilmiştir (Galloway vd., 2010; Hung vd., 2011). Bu nedenle, metal kompleksleri, yeterince keşfedilmemiş olan üç boyutlu kimyasal alana erişmek ve gelecekteki ilaç keşif arayışları için ideal adaylardır (Morrison vd., 2020). Ayrıca, metal kompleksleri, redoks aktivasyonu, ligand değişimi, organik bileşikler için bulunmayan ROS üretimi ve hayati hücresel süreçlerde yer alan substratların tükenmesi gibi benzersiz etki mekanizmalarına sahiptir (Anthony vd., 2020; Frei, 2020; Frei vd., 2020). Organik moleküllerle karşılaştırıldığında, yalnızca metal bazlı bileşiklerin kritik antibiyotiğe dirençli patojenlere karşı daha yüksek bir etki oranı gösterdiği bulunmuştur (Frei vd., 2020).

Son yirmi yılda kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve sıtma tedavisi için yapılan klinik çalışmalarda farklı aşamalara ulaşan platin, rutenyum, bakır, demir ve galyum bazlı ilaçlar sayesinde metal komplekslerinin potansiyelleri kabul edilmiştir (Clausen vd., 2020; Munteanu vd., 2020). Çeşitli rutenyum (Ru) kompleksleri, NAMI-A (Rademaker-Lakhai vd., 2004; Leijen vd., 2015), KP1019 (Hartinger vd., 2008; Lentz vd., 2009) ve suda çözünür sodyum tuzu IT-139 (eski adıyla KP1339) (Trondl vd., 2014) ve daha yakın zamanda TLD1433 (Monro vd., 2018), kanser tedavisine yönelik klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yeni antikanser bileşiklerin geliştirilmesine yönelik yapılan araştırmalardan elde edilen kimyasal özellikleri ve biyolojik davranışlarıyla ilgili temel bilgiler sayesinde rutenyum komplekslerinin antimikrobiyal ajanlar olarak uyarlanmasına neden olmuştur (Li vd., 2015). Ayrıca, antimikrobiyal aktivite için 906 metal içeren bileşiğin tarandığı yakın tarihli bir

çalışmada, ökaryotik hücreler için toksik olmayan aktif bileşiklerde bulunan en yaygın elementin rutenyum ve ardından gümüş, palladyum ve iridyum olduğunu belirlenmiştir (Frei vd., 2020).

1.4.1 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin hücre yapıları

Hücre zarını kaplayan sert hücre duvarı, ortamdaki fiziksel, kimyasal ve mekanik stres faktörlerinden korunmak için hayati öneme sahiptir. Bakteri hücre yapısı, hayatta kalmaları gereken aşırı koşulların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Gram boyama işlemine göre bakteriler Gram-pozitif ve Gram-negatif olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (Li vd., 2015). Gram-pozitif bakteriler, hücre duvarlarında teikoik asit adı verilen negatif yüklü glikopolimerlerle yoğun bir şekilde gömülü olan kalın bir peptidoglikan tabakasına sahip olmalarından dolayı kristal viyole lekesini korurlar (Şekil 1.20). Gözenekli hücre duvarı yapısı genellikle eksojen moleküllerin bakteri hücrelerine geçişine izin vermektedir (Silhavy vd., 2010). Bununla birlikte, Gram-negatif bakteriler daha karmaşık hücre duvarı yapılarına sahiptir (Şekil 1.20). Gömülmüş teikoik asit moleküllerinin olmaması nedeniyle, peptidoglikan tabakaları incedir, ancak lipopolisakkaritler (LPS'ler) ile kaplanmış bir dış zara bağlıdır. LPS'ler, O antijeni ile iç ve dış çekirdekleri içeren bir polisakarite kovalent olarak bağlı bir hidrofobik lipidik alandan (lipit A) oluşan amfifillerdir; bu negatif yüklü (fosfat ve asit gruplarının varlığından dolayı) makromoleküller, kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerlikli katyonlar tarafından kararlı bir hale getirilmektedir. LPS'ler, bakterilerin antibiyotiklere karşı geçirgenliğini büyük ölçüde azaltır ve birçok patojenik Gram-negatif bakteri için direnç mekanizmalarının geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (Li vd., 2015; Silhavy vd., 2010). Bazı bakterilerin (örneğin, *S. pneumoniae*) hücre yüzeyinde ki bir mukus tabakası veya bir kapsül, konakçı hücreler tarafından kurutma veya fagositoza karşı ek koruma sağlayabilir. Flagella, fimbria ve pili, hareket organelleri olarak görev yapan, bir yüzeye veya genetik değişime bakteriyel tutunma ve yapışmaya yardımcı olan dış ipliksi uzantılardır (Li vd., 2015; Pizarro-Cerdá ve Cossart, 2006).



Şekil 1.20 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarlarının karşılaştırılması (Huan vd., 2020).

Fizyolojik pH'da, yüksek zwitteriyonik fosfatidilkolin içeriği ökaryotik hücre zarlarına genel bir nötr yük verir. Ayrıca, bakteri dış hücre duvarları ve zarları, negatif yüklü bileşenlerin (fosfolipitler, teikoik asitler ve lipopolisakkaritler) varlığından dolayı da genellikle negatif yüklüdür (Li vd., 2015; Uivarosi vd., 2019). Bu nedenle, seçiciliği artırmak için yeni antibakteriyel ilaçlar (rutenyum, iridyum kompleksleri dâhil) genellikle katyonik bir bileşene sahip olacak şekilde tasarlanmaktadır.

1.4.2 Mevcut ilaçların etki mekanizmaları

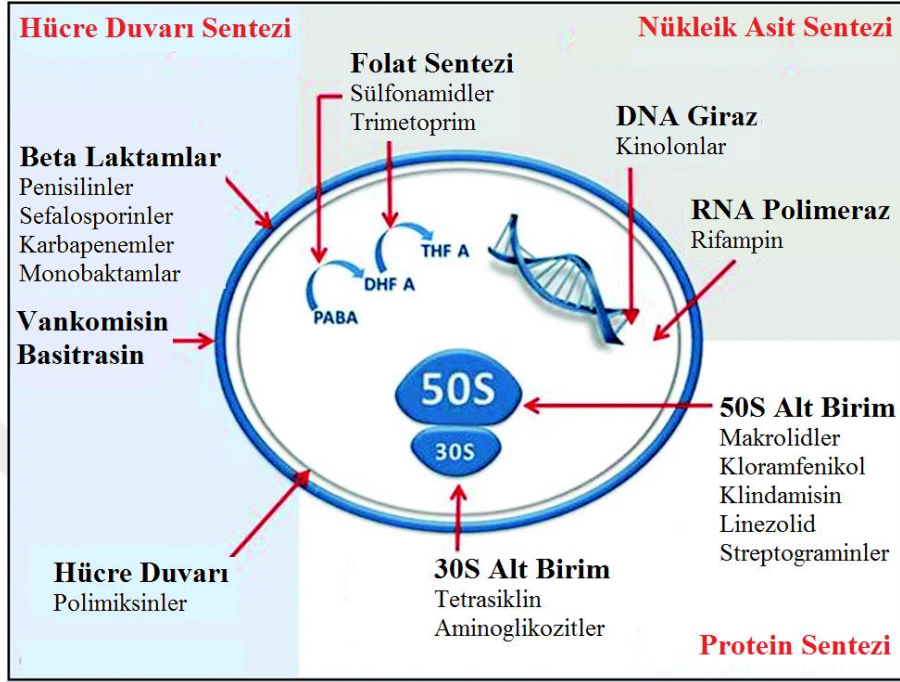
Antibiyotikler, hücre içi hedeflerine ve etki mekanizmalarına göre dört ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 1.21):

1) bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu (penisilin ve türevleri, sefalosporinler, karbapenemler ve glikopeptidler- bu ilaçlar Gram-pozitif bakterilere karşı daha aktiftir);

2) bakteri zarlarının bozulması (polimiksinler- bunlar Gram-negatif bakterilere karşı aktiftir ve Gram-negatif "superbugs (antibiyotiklerle tedavi edilemeyen bir hastalığa neden olan bir bakteri türü)" karşı son basamak tedavi olarak kabul edilir);

3) nükleik asit sentezinin inhibisyonu (kinolonlar, rifampisin ve sülfonamidler- bunlar geniş spektrumlu sentetik antibiyotiklerdir);

4) protein sentezinin inhibisyonu (tetrasiklin, aminoglikozitler, kloramfenikol ve makrolidler - bunlar ribozomların RNA açısından zengin yüzeylerini hedefleyerek protein sentezini engeller) (Li vd., 2015).



Şekil 1.21 Hali hazırda kullanılan antibiyotiklerin etki mekanizması (Li vd., 2015)

Son yirmi yılda birkaç yeni antibiyotik sınıfı keşfedilmiştir. Örneğin, Gepotidasin, triazaasenaftilen adı verilen yeni bir kimyasal antibiyotik sınıfına aittir. Bu ilaç komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu ve ürogenital gonore hastalarında yapılan faz III klinik çalışmasında halen araştırılmakta olan bir topoiosomera inhibitörüdür (Provenzani vd., 2020). Diğer güncel stratejiler arasında fajların (belirli bakteri suşlarını öldüren virüsler), çeşitli tasarlanmış nanopartikül türleri (Kim vd., 2019) ve katyonik polipeptitler, polimerler, kopolimerler ve dendrimerler (Alfei ve Schito, 2020) dâhil olmak üzere katyonik materyallerin kullanımı yer almaktadır. Ayrıca, antimikrobiyal dirence karşı mücadelede teixobactin gibi çeşitli doğal ürünler öncü bileşikler olarak tanımlanmıştır (Guo vd., 2018).

1.4.3 Antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç, içsel veya kazanılmış antibiyotiğe dirençli mekanizmalardan kaynaklanabilir. *P. aeruginosa* ve diğer Gram-negatif patojenler, dış zarlarının geçirgenliğinin azalması nedeniyle antibiyotiklere doğal olarak daha dirençlidir. Bu bakteri suşları, alışılmadık derecede düşük geçirgenliğe sahip gözeneklere sahiptir ve mikobakterilerin dış zarları, florokinolonlar gibi hidrofobik ilaçların hücreye girmesine izin veren ancak hidrofilik ilaçların girişini sınırlayan yüksek bir lipid içeriğine sahiptir (Munteanu ve Uivarosi, 2021).

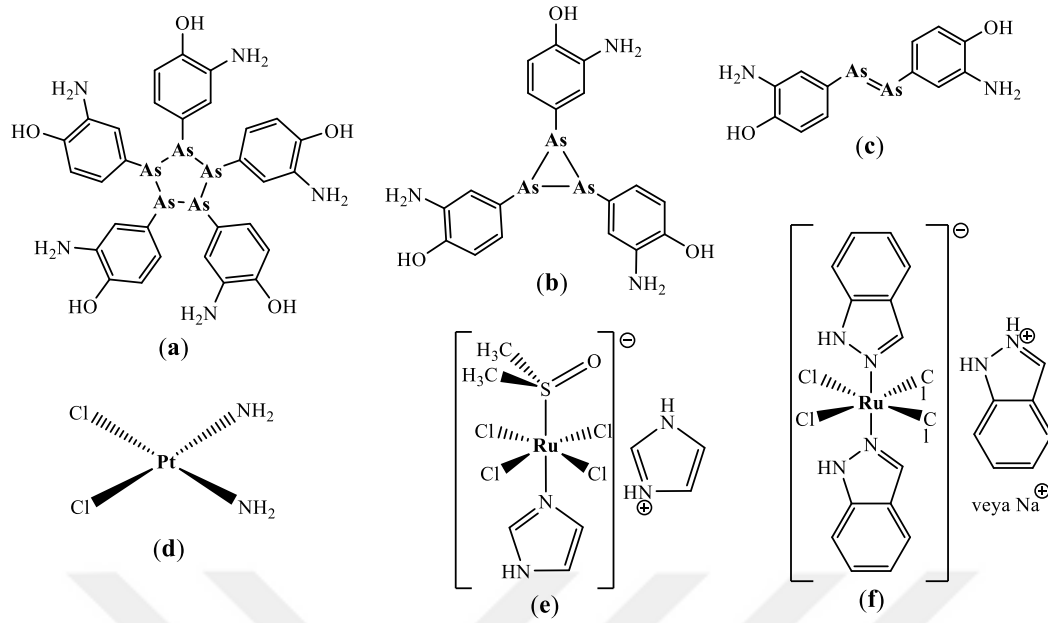
Kazanılmış bakteri direnci, ilaç inaktivasyonuna veya terapötik etkinliğin azalmasına neden olan mikroorganizmalardaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Yanlış reçeteleme ve antibiyotiklerin aşırı kullanımı, büyüyen mikrobiyal direnç sorununa katkıda bulunan faktörlerdir. Tüm bu faktörler enfeksiyonların tedavisini giderek daha zor ve hatta imkânsız hale getirmektedir (Reygaert, 2018).

Bakteriyel direnç, ilaç alımının azalması, belirli bir bakteriyel hedefin modifikasyonu, ilacın enzimatik inaktivasyonu ve bakteriyel akış sistemlerindeki modifikasyonlar dâhil olmak üzere çeşitli biyokimyasal mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Li vd., 2015; Reygaert, 2018). Örneğin, bakteriyel membran geçirgenliğinin değişmesi ortak bir direnç mekanizmasıdır ve bu, bir antibiyotiğin sınırlı alımına neden olmaktadır. İlaç hedefinin modifikasyonu, DNA giraz ve topoizomera IV'teki mutasyonları veya penisilin bağlayıcı proteinlerin yapısında ve/veya sayısındaki değişiklikleri içerebilir (Sánchez-López vd., 2020). İlaç inaktivasyonu, β -laktamazlar, asetiltransferazlar, adenililtransferazlar ve aminoglikozid-30-fosfotransferaz gibi anahtar enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar yoluyla gerçekleşmektedir. Bu mutasyonlar ya bakteriyel kromozomal DNA'nın içinde ya da yabancı genetik materyal ediniminin bir sonucu olarak meydana gelebilir. Direnç sağlayan genetik materyalin elde edilmesi ya plazmitler ya da bakteriyofajların aracılık ettiği yatay gen transferi yoluyla mümkündür (Reygaert, 2018).

Birçok patojen tarafından kullanılan diğer bir yaygın direnç mekanizması ise, biyofilm adı verilen matrislerde birden fazla bakteri hücrelerinin birleşmesini içerir. Biyofilm içindeki bakteri hücreleri, yavaş bir metabolizma hızına ve yavaş hücre bölünmesine sahiptir. Bu nedenle, büyüyen ve bölünen bakteri hücrelerini hedef alan antimikrobiyaller etkisiz hale getirilir. Ayrıca, kalın biyofilm hücre dışı matrisi, antimikrobiyal ajanın bakterilere erişimini engelleyen bakteriyel polisakkaritler, proteinler ve DNA'dan oluşur. Bakteri hücrelerinin yakınlığının yatay gen transferini kolaylaştırması da muhtemeldir. Bu nedenle, antimikrobiyal direnç genleri, biyofilmi oluşturan hücreler arasında paylaşılabılır (Raafat vd., 2019; Reygaert, 2018; Stewart, 2002).

1.4.4 Metal temelli antimikrobiyal ajanlar

Metal ve yarımetal bazlı ilaçlar, tıbbi kimya tarihinde önemli bir rol oynamaktadır. Paul Ehrlich vd., tarafından frengi tedavisi için 1900'lerde geliştirilen organoarsenik bir bileşik olan Salvarsan (Şekil 1.22 a-c), kemoterapide yarımetal komplekslerinin ilk başarılı uygulamasıdır (Aminov, 2010). 1964 yılında Rosenberg'in (Rosenberg vd., 1965) platin komplekslerinin (cisplatin, Şekil 1.22 d) hücre bölünmesini inhibe ettiğini keşfetmesinden sonra cisplatinin etkili bir kimyasal olduğu doğrulanmıştır (Wong ve Giandomenico, 1999). Cisplatinin aktivitesinin keşfinden sonra yeni metal ilaçların sentezi ve değerlendirilmesine yönelik ilgi artmıştır (Medici vd., 2015; Yu vd., 2016). Günümüzde platin kompleksleri sadece tarihsel olarak bilinen antikanser özelliklerinden dolayı değil, aynı zamanda sahip oldukları antibakteriyel özelliklerinden dolayı da yaygın olarak araştırılmaktadır (Ajibade ve Idemudia, 2013; Manzano vd., 2018; Rubino vd., 2017; Shahabadi vd., 2018).



Şekil 1.22 Birkaç metal/yarımetal temelli tedavi edici ajanların kimyasal yapıları. (a-c) Salvarsan; d) cisplatin; e) NAMI-A; f) KP1019

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda platin bileşiklerinin anti-sıtma ve antiviral maddeler olarak da aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Macedo vd., 2017; Margiotta vd., 2004). Ayrıca, geçiş metallerinin zengin koordinasyon kimyası, bakteri ve mantarlara karşı yenilikçi bileşiklerin sentezlenmesini mümkün kılmaktadır. Geçiş metal komplekslerinin canlı organizmalardaki etki mekanizması ametallerden farklıdır. Biyolojik etkinlik sadece metal iyonu ya da aktif ligandın açığa çıkmasına değil aynı zamanda metal iyonunun bağlandığı yeni bileşiğin doğasına ve yapısına da bağlıdır (Marques vd., 2007; Mondelli vd., 2013). Birçok durumda metal kompleksi serbest liganddan daha iyi bir aktivite gösterir (Kremer vd., 2006; Mondelli vd., 2008).

Farklı metal merkezleri (esas olarak geçiş metali elementleri) ve farklı yapılarıdaki ligandlara sahip çeşitli metal kompleksleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Geçiş metali içeren birçok kompleks, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser gibi biyolojik aktivitelerdeki etkinliği nedeniyle oldukça ilgi çekmiştir (Mu vd., 2018; Yi vd., 2019; Wang vd., 2019). Koordinasyon geometrilerinin çeşitliliği nedeniyle, metal kompleksleri organik moleküllerde mümkün olandan daha fazla stereokimyasal değişkenlik sağlamakta ve genellikle biyolojik moleküllerin tanıma ve etkileşimi için önemli olabilecek yeni kiralite unsurları sunmaktadır. Metal

kompleksleri ayrıca yüksek oranda pozitif yüklü olabilmektedir: DNA ve RNA, çeşitli fosfolipid türleri ve bazı protein bölgeleri gibi birçok biyolojik yapı negatif yüklü olduğundan, elektrostatik nedenlerle metal komplekslerinin pozitif yükü hücre içi hedeflerle bağlanmaya yardımcı olabilir (Li vd., 2015). Metal komplekslerine ait istenilen kimyasal ve biyolojik aktiviteler, ligandların ve metal merkezlerinin kolayca değiştirilmesi ile sağlanabilir (Tripathy vd., 2015). Bir dizi geçiş metali kompleksinin (Ru, Rh, Ir, Ag, Au, Pt, Cu, Fe, Ti vb. dahil) DNA ve RNA'yı nispeten yüksek bir afinite ile bağladığı ve birçoğunun antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, gümüş nitrat ve gümüş(I) sülfazın, sırasıyla oftalmi neonatorum ve ciddi yanık enfeksiyonlarının tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır (Rafique vd., 2010) ve oksijen donör ligandları ile gümüş kompleksleri, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Bobbarala, 2012). Altın(I) kompleksinin anti-artritik ilacın *Pseudomonas putida*'ya karşı inhibisyon sergilediği gösterilmiştir (Rhodes vd., 1992); Richards vd., bir demir üçlü sarmal kompleksinin bakteriyel kromozomal DNA'yı bağladığını ve orta düzeyde bir minimum inhibitör konsantrasyonla (MIC) *E. coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı bakterisidal olduğunu bulmuşlardır (Richards vd., 2009).

Ng vd., bazı bakır (II) ve platin (II) bazlı metalointerkalatör komplekslerinin *S. aureus*'a karşı iyi antimikrobiyal aktivite sergileyebileceğini göstermiştir (Ng vd., 2013). İlginç bir şekilde, bazı bakır kompleksleri bakteri zarını büyük ölçüde geçirgen hale getirirken, diğer komplekslerin etkisi çok daha azdır (Ng vd., 2013). Schiff bazı ligandları içeren bir dizi metal kompleksi (Mn, Fe, Co, Ni, Cu ve Zn), bakteri ve mantarlara karşı orta derecede etkili antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Neelakantan vd., 2010). Ligand olarak mevcut antibakteriyelleri içeren bir grup metal kompleksi de bulunmaktadır (Ming, 2003; Sekhon, 2010). Ana organik antibakteriyelleriyle karşılaştırıldığında, metaloantibakteriyel bileşikler, özellikle ilaca dirençli bakteri suşlarına karşı gelişmiş bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Metzler-Nolte, 2010; Ming, 2003; Sekhon, 2010).

1.4.4.1 Ru(II) ve Ir(III) komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri

Geçiş metali kompleksleri arasında, rutenyum bazlı kompleksler yoğun olarak çalışılmıştır ve komplekslerden bazıları önemli biyolojik aktivite göstermiştir (Nordén vd., 1996; Allardyce ve Dyson, 2001; Metcalfe ve Thomas, 2003). Bunun nedeni olarak nükleik asitleri ve proteinleri güçlü bir şekilde bağlama yeteneklerinin olması, platin eşdeğerlerine benzer ligand değişim kinetiklerine sahip olması, iki ana yükseltgenme basamağının (II ve III) yaygınlığı ve biyolojik moleküllere bağlandıklarında demiri taklit etme özelliğinden kaynaklanabilir (Gill ve Thomas, 2012; Keene vd., 2009; Zeglis vd., 2007). Rutenyumun yaygın olarak erişilebilir yükseltgenme basamaklarının ikisi de oktahedraldir ve nispeten inerttir. Sentetik kimyası çok iyi kurulmuştur (stereokimyasal kontrol dahil) ve birçok rutenyum (II) kompleksinin foto fiziksel özellikleri ve hücresel akış sitometri çalışmalarını kolaylaştırmaktadır (Gill ve Thomas, 2012; Keene vd., 2009). Son on yılda rutenyum komplekslerinin antikanser ve antimikrobiyal ajanlar olarak terapötik potansiyelleri kanıtlanmıştır (Bolhuis vd., 2011; Matson vd., 2011; Puckett ve Barton, 2008; Shulman ve Dwyer, 1964).

Ru kompleksleri kararlı, nispeten inert bileşikler ve ön ilaçlar olarak sınıflandırılır. Metal kompleksinin ligand yapısı biyolojik ortamda değişmeden kaldığında etkisizdir. Bileşiklerdeki rutenyum iyonu sadece biyoaktif ligandları hedeflerine taşıyan merkezi bir yapı iskeleti görevi görürken, koordine olan ligandlar antibakteriyel aktivite için gereklidir (Southam vd., 2017). Bununla birlikte, rutenyum iyonunun varlığı, molekülün bakterilerin negatif yüklü hücre duvarı yapılarına bağlanmasına yardımcı olan pozitif bir yük sağlamaktadır. Ru komplekslerin antibakteriyel aktivitesi, lipofililiklerine ve yüklerine de bağlıdır (Munteanu ve Uivarosi, 2021).

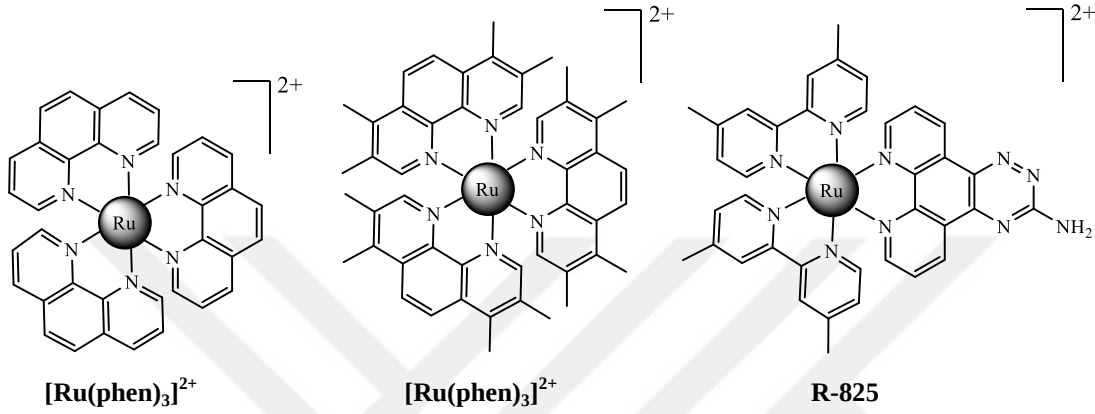
Ön ilaçlar, çözücülere ve/veya ortamlara maruz kaldıklarında ligand/ları serbest bırakan ve çeşitli biyolojik hedeflere veya fotoaktif edilmiş ilaçlara bağlanabilen türler üreten kararsız komplekslerdir. Fotoaktif edilmiş ilaçlar ışık ışıması üzerine aktif hale gelir ve ışığa duyarlı hale getiriciler olarak hareket ederler. Bu davranış, geleneksel tıbbi kimya anlamında "ön ilaç" teriminin genel olarak anlaşılması için biraz alışılmadık olduğundan, "ön ilaç benzeri moleküller" bu tip metal kompleksini

tanımlamak için daha uygun görünmektedir. Kararsız kompleksler söz konusu olduğunda, biyolojik ortamdaki kısmi veya toplam ligand değişiminin bir sonucu olarak aktif türler salınır (Munteanu ve Uivarosi, 2021). Bu aktif türler ya ortam ileşenleri ile ligand değişiminden kaynaklanan rutenyum türleri ya da salınan ligandlardır. İkinci durumda, rutenyum bileşiklerine 'taşıyıcı' kompleksler denilmektedir; böyle bir örnek, Ru (II) şelat–klorokin kompleksi $[RuCl_2(CQ)]_2$ 'dir, burada CQ = klorokindir.

Nükleik asitlerin genellikle birçok metal bazlı ilaç için bir hedef olduğuna inanılmaktadır (Pizarro ve Sadler, 2009). Rutenyum komplekslerinin DNA ve RNA ile etkileşimleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır (Brabec ve Nováková, 2006; Gill ve Thomas, 2012; Liu ve Sadler, 2011; Moucheron, 2009; Zeglis vd., 2007). Ekstra işlevsellik (örneğin, genişletilmiş aren halkaları) eklenmesiyle, bu koordinasyon kompleksleri hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimler yoluyla da DNA'yı bağlayabilir (Pizarro ve Sadler, 2009). Kinetik olarak inert olan rutenyum kompleksleri ise {ör. polipiridil ligandları içeren tris(bidentat) türleri} ya majör ya da minör oluktaki birleşme veya interkalasyon yoluyla DNA ve RNA'ya geri dönüşümlü olarak bağlanabilir (Keene vd., 2009; Liu ve Sadler, 2011; Metcalfe ve Thomas, 2003). İnert polipiridil rutenyum kompleksleri ve rutenyum-aren komplekslerinin asetilkolinesteraz ve protein kinazlar gibi enzimleri bağladığı ve engellediği gösterilmiştir (Maksimovska vd., 2008; Singh ve Pandey, 2014). Genelde ikili yapıların bağlanmasına ek olarak, mismatch, bulge sites, hairpin ve quadruplex'ler gibi ikili olmayan yapılara spesifik olarak bağlanan inert rutenyum kompleksleri tasarlanmıştır (Gill ve Thomas, 2012). Rutenyum komplekslerinin spesifik nükleik asit dizilerine ve yapılarına göre uyarlanması, standart olmayan yapıların ise biyolojik önemi belirlendikçe değerli hale gelecektir.

Dwyer vd., kinetik olarak inert olan Ru (II) komplekslerinin geliştirilmesine ve bunların in vitro ve in vivo antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesine yönelik ilk adımları atmışlardır. Fenantrolin ligandlarına metil gruplarının eklenmesinin lipofiliteyi arttırdığı ve $[Ru(fen)_3]_2^+$ ile karşılaştırıldığında $[Ru(Me_4phen)_3]_2^+$ (Şekil 1.23)'ün Gram-pozitif bakterilere karşı aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (Shulman ve Dwyer, 1964). Lipofilikliğin artmasının kompleksin hücreye girmesini

kolaylaştırarak kompleksin biyolojik aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (Imran vd., 2019). Ancak genel anlamda hidrofilik karakter ile lipofilik karakter arasında belirli bir dengenin olması gerektiği sonucuna varılmıştır (Dominelli vd., 2018). Bazı durumlarda, ligandın elektron yoğunluğunun azalmasıyla kompleksin sitotoksitesinin arttığı görülmüştür (Lima vd., 2020).



Şekil 1.23 Mononükleer polipiridilrutenyum (II) komplekslerinin örnekleri

Hastane enfeksiyonları veya hastane kaynaklı enfeksiyonlar dünya çapında büyüyen bir tehdittir ve genellikle çoklu ilaca dirençli bakterilerden kaynaklanır. İlginç bir şekilde, ESKAPE patojenleri olarak bilinen küçük bir mikroorganizma grubu, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların çoğundan sorumludur. Bu patojenler şunları içermektedir: Doğuştan dirence sahip olan veya birden fazla antibiyotiğe karşı direnç kazanabilen *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter spp.* (Gholizadeh vd., 2020). Li vd., yaptığı çalışmalarda (Li vd., 2011; Li vd., 2012), komplekslerin antibiyotiğe dirençli çeşitli ESKAPE patojenlerine karşı çok daha az aktif olduğunu göstermiştir. Ru komplekslerinin farelere enjekte edildiklerinde ciddi nörotoksik etkilere neden oldukları için in vivo aktivitelerinin tatmin edici olmadığı kanıtlanmıştır (Bolhuis vd., 2011).

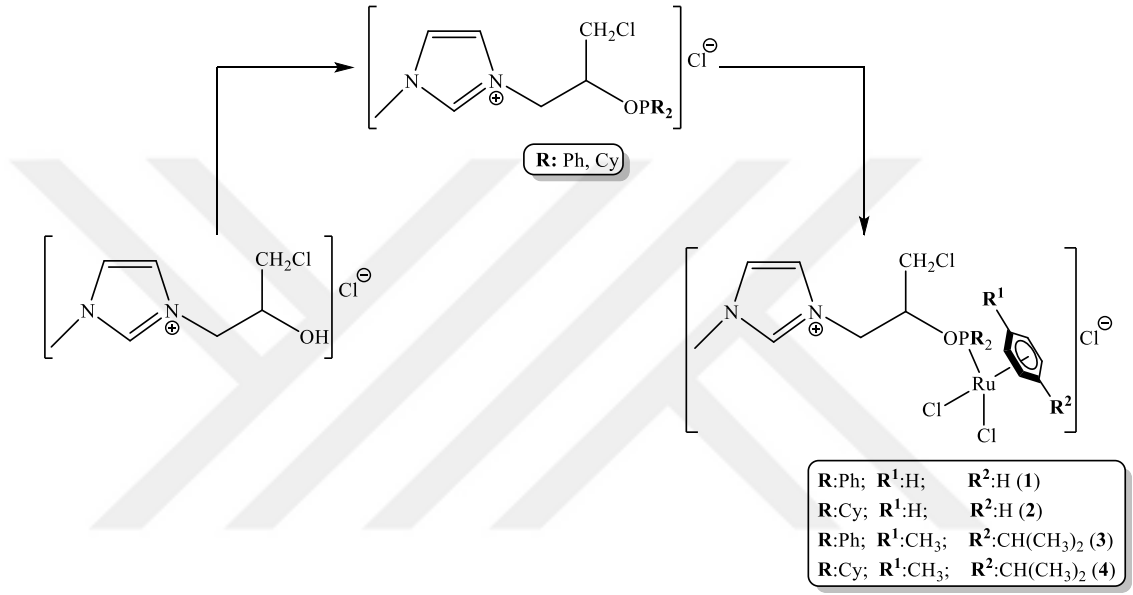
Sağlık alanında yaygın olarak kullanılan platin komplekslerinin yan etkilerinin yüksek olması ve zamanla vücudun platine karşı direnç geliştirmesi gibi dezavantajları bulunduğundan (Naveen vd., 2018) platine alternatif olarak farklı metallerin kullanılabilirliği araştırılmış ve rutenyum, renyum, iridyum, rodyum, osmiyum, altın ve demir gibi diğer geçiş metal komplekslerinin platin temelli

komplekslerden daha az toksik olduğu ve daha az yan etki gösterdiği bulunmuştur (Sohrabi vd., 2021). Bu metaller arasında rutenyum öne çıksa da (Lapasam vd., 2020), uzun bir süre kimyasal olarak inert kabul edilen iridyum ve rodyum kompleksleri de alternatif olmaya başlamıştır. Çünkü iridyum ve rodyumun uygun bir yardımcı ligand seçilerek biyolojik olarak aktif hale geleceği bildirilmiştir (Leung vd., 2013). Rodyum bileşiklerinin biyoloji ve sağlık alanındaki uygulamalarıyla ilgili yapılan çalışmaların sayısı nispeten az olsa da rodyum komplekslerinin biyolojik ortamlardaki kullanımlarını teşvik eden bazı özellikleri vardır. Örneğin, rodyum komplekslerinin oksofilisiteleri düşük olduğundan geniş bir fonksiyonel grup aralığına karşı toleranslı olup sudaki kararlılıkları yüksektir. Ayrıca, rodyum(III) komplekslerinin oktahedral yapısı klasik küçük moleküller tarafından erişilemeyen bir geometrik alan oluşturarak biyolojik hedefle daha iyi bir etkileşim sağlar (Ohata ve Ball, 2018).



2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Aydemir vd. (2014), *n*-BüLi varlığında iyonik sıvı 1-kloro-3-(3-metilimidazolidin-1-il)propan-2-ol klorür bileşiği ile PR_2Cl tepkimesinden iki yeni fosfinit ligandlarını sentezlediler. Daha sonra bu iki ligandın Ru(aren) dimerleri ile reaksiyonları sonucunda Ru(II) komplekslerini hazırlayıp, spektroskopik yöntemlerle yapılarını aydınlattılar.



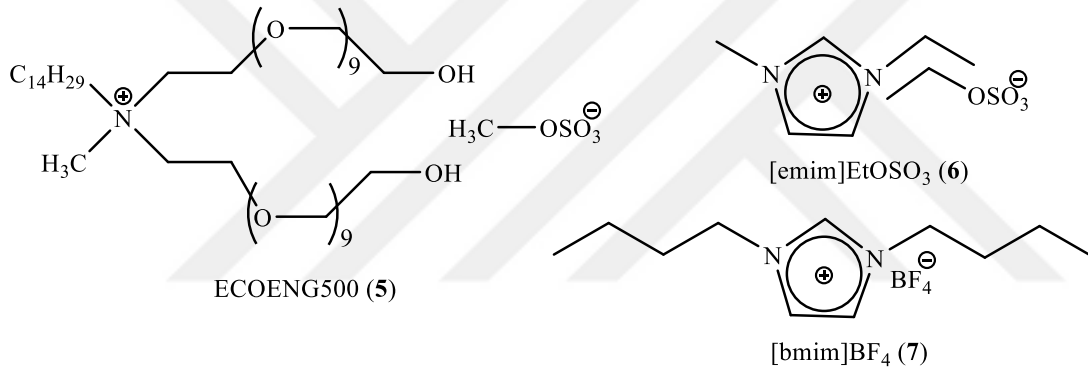
Şekil 2.1 Fosfinit ligandları ile Ru(II) komplekslerinin sentezi

Sentezlenen komplekslerinin aromatik ve alifatik ketonların transfer hidrojenasyon (TH) reaksiyonundaki katalitik aktivitesini araştırdılar. Ayrıca aromatik ketonların katalitik TH’nda fosfor atomu üzerindeki aren halkalarının etkilerini de incelediler. Fosfora bağlı sikloheksil grubu içeren metal komplekslerin, transfer hidrojenasyonda 10 dakikada %99'a varan dönüşümlerle etkili olduğunu bildirdiler. Katalitik aktivitelerin fosfor atomundaki gruplara (fenil ve sikloheksil) bağlı olduğunu, ancak metal merkezine bağlı aren kısımlarından bağımsız olduklarını bildirdiler.

Çalışmanın devamında Meriç vd. (2019 (b)), daha önce sentezlenmiş Ru(II) bileşiklerinin DPPH radikal süpürme, demir indirgeyici güç aktivitesi, antibakteriyel aktivite, DNA bağlama ve DNA kırma gibi biyolojik aktivitelerini incelediler. 200 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyondaki 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikalleri (DPPH) süpürme

aktivitesinde (%78,9) ve indirgeme gücü aktivitesinde sikloheksil grubu taşıyan $[\text{Ru}((\text{Cy}_2\text{PO})-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl})(\eta^6-p\text{-simen})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (**4**) kompleksinin en etkili olduğunu tespit ettiler. Tüm Ru(II) komplekslerinin antibakteriyel aktivitesini üç Gram-pozitif ve üç Gram-negatif bakteriye karşı test ettiler ve komplekslerin Gram-pozitif bakterilere karşı daha etkili olduklarını bildirdiler. **3** ve **4** bileşiklerinin mükemmel DNA-bağlanma ve DNA-kırma aktiviteleri göstermesinden dolayı kanser tedavisinde bir tür ilaç olarak düşünülebileceğini ileri sürdüler.

Hut'ka ve Toma (2008) süstitüe asetofenonların ve bazı diğer ketonların hidrojen transfer reaksiyonlarındaki etkinliğini araştırmak için katalizör olarak $[\text{RuCl}(\text{TsDPEN})]_2$ kompleksini ve çözücü olarak ise iyonik sıvıları kullandılar.



Şekil 2.2 Hidrojen transfer reaksiyonlarında çözücü olarak kullanılan iyonik sıvıların yapısı.

Çözücü olarak iyonik sıvıların kullanıldığı reaksiyonların yaygın olarak kullanılan çözücülerden daha iyi ve daha hızlı ilerlediğini bildirdiler. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında aril-alkil ketonların kullanıldığı durumlarda karşılık gelen alkollerin yüksek ee'lere sahip olduğunu, ancak dialkil veya doymamış ketonlar kullanıldığında orta düzeyde ee'lere ulaşıldığını bildirdiler. Ayrıca, reaksiyon sıcaklığının yükselmesi durumunda ürünün ee'si üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığını gözlemlediler.

Tablo 2.1 İyonik sıvı içerisindeki 4-sübstitüe asetofenonların asimetrik transfer hidrojenasyonu sonuçları.

$$\text{4-substituted acetophenone} \xrightarrow[\text{5 ekv. H-kaynağı, çözücü}]{[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2 / \text{TsDPEN} \text{ (0.5 mol / 1.2 mol)}} \text{4-substituted 1-phenylethanol}$$

Giriş	R	Çözücü	H-Kaynağı	Süre(sa)	Ürün(%)	ee(%)
1	OMe	[emim]EtOSO ₃	HCOONa	24	5	-
2	OMe	[emim]EtOSO ₃	HCOOH/Et ₃ N	24	0	-
3	OMe	[emim]EtOSO ₃	iPrONa/iPrOH	24	0	-
4	OMe	[emim]EtOSO ₃	HCOONa/H ₂ O	24	50 ^a	87
5	H	[emim]EtOSO ₃	HCOONa/H ₂ O	1.5	80	90
6	H	[emim]EtOSO ₃	HCOONa/H ₂ O	1.5	86 ^c	90
7	H	[bbim]BF ₄	HCOONa/H ₂ O	1.5	85	91
8	Br	[emim]EtOSO ₃	HCOONa/H ₂ O	1.5	96	90
9	Br	[emim]EtOSO ₃	HCOONa/H ₂ O	3	96 ^b	84
10	Br	ECOENG500	HCOONa/H ₂ O	1.5	94	88

Reaksiyon koşulları:

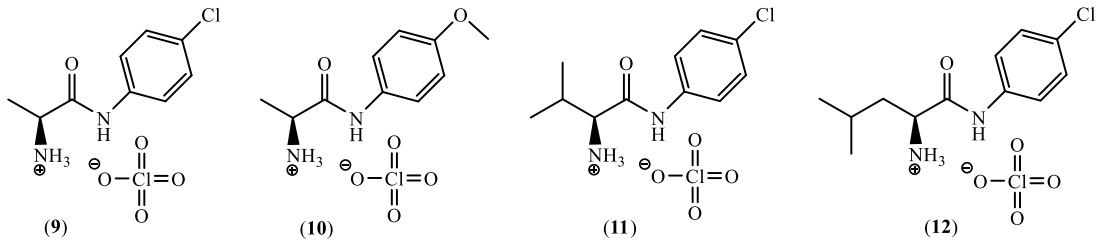
Reaksiyon, 1 ekv. substrat, 5 ekv. H-kaynağı, %0,5 mol katalizör ve %1,2 mol TsDPEN içeren 2 ml çözücü içinde 50 °C'de 2-24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir.

[a] [RuCl(p-simen)(TsDPEN)] kompleksi CH₂Cl₂ içinde elde edildi, reaksiyon 50 °C'de 7 saat sürdürüldü ve 5 mmol HCOONa'nın 0,4 ml su içindeki çözeltisi ilave edildi.

[b] İki faz -iyonik sıvı/toluen deneyi.

[c] 90 °C'de gerçekleştirilen reaksiyon.

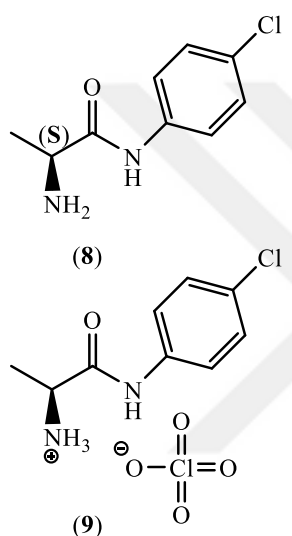
Javle ve Kinage (2018) ticari olarak temin edilebilen enantiosaf amino asitlerden yola çıkarak amino asit amidlerinin kiral iyonik sıvılarını (CIL'ler) sentezlediler ve organokatalizör olarak ATH reaksiyonundaki etkinliğini araştırdılar.



Şekil 2.3 Enantiosaf amino asitlerden yola çıkarak kiral iyonik sıvıların (CIL'ler) sentezi.

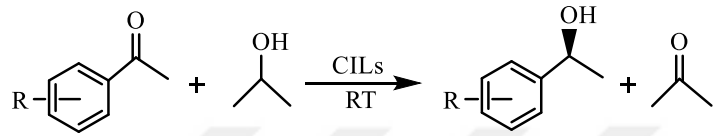
Sentezlenen amino asit amidlerinin CIL'leri baz olmaksızın ATH reaksiyonlarında kullandıklarında reaksiyonun gerçekleşmediğini bildirdiler. CIL'ler baz birlikte kullandığında ise oda sıcaklığında asetofenonun ATH reaksiyonunda mükemmel enantioseçicilik (%97) ve yüksek verim (%88) sağladığını belirttiler. Ayrıca bu çalışmanın amino asit amidinin CIL'lerinin metal içermeyen katalizör olarak ATH reaksiyonunda kullanımının ilk örneği olduğunu vurguladılar.

Tablo 2.2 Kiral iyonik sıvıların varlığında asetofenonun ATH sonuçları



(8)

(9)



Giriş	R	CILs	Ürün(%)	ee(%)
1 ^a	H	8	-	-
2 ^b	H	9	-	-
3	H	9	88.5	97.6
4	H	10	85.2	95.9
5	H	11	82.4	97.3
6	H	12	80.8	85.5
7	-Cl	9	84.2	89.2
8	-F	9	79.4	88.4

Reaksiyon koşulları:

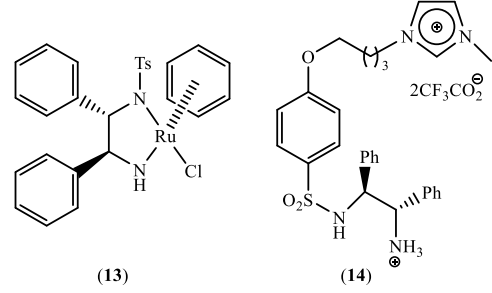
[a] Sadece kiral aminoasit (8) ve baz ilave edildiğinde.

[b] Baz kullanmaksızın.

Kawasaki vd. (2005), bir imidazolyum katyonu parçasına sahip yeni bir iyonik ligand sentezlediler. Sentezlenen iyonik ligandın [BMIM][PF₆] ve [BMIM][BF₄] içinde bir formik asit-trietilamin azeotropik karışımı ile asetofenon türevlerinin ATH reaksiyonlarındaki katalitik yeteneğini ve geri dönüştürülebilirliğini incelediler. [RuCl₂(benzen)]₂ varlığında iyonik sıvıdan sentezlenen iyonik katalizör (14) ile TsDPEN koordineli Ru(II) kompleksinin (13) ATH reaksiyonlarındaki etkinliklerini karşılaştırdılar.

Tablo 2.3 İyonik sıvıda ([BMIM][PF₆]) formik asit-trietilamin azeotropik karışımı kullanılarak asetofenonun ATH reaksiyonunda katalizörler 13 ve 14-Ru'nun yeniden kullanımı.

Çevrim	Katalizör 13		Katalizör 14-Ru ^a	
	Dön.(%) ^b	ee(%) ^b	Dön.(%) ^b	ee(%) ^b
1	96	93	98	92
2	99	92	99	93
3	95	92	99	93
4	88	92	92	93
5	63	93	75	90



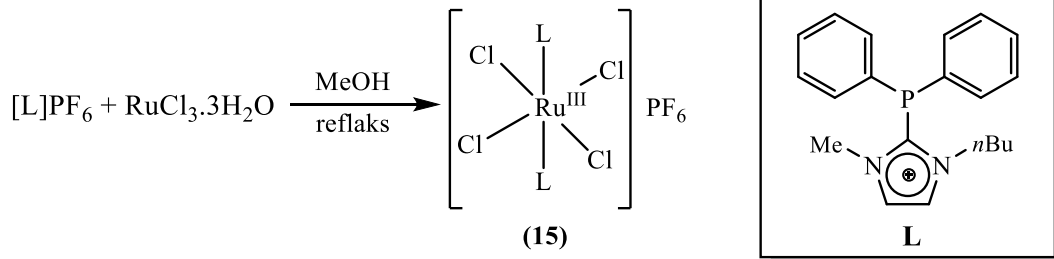
Reaksiyon koşulları: oda sıcaklığı, 24 saat ve S/C=100:1

[a] [RuCl₂(benzen)]₂ ve iyonik sıvı **14** kullanıldı.

[b] Kiral bir Cyclodex-B kolonu kullanılarak kapiler GLC analizi ile belirlendi.

TsDPEN koordineli Ru(II) katalizörü **13**'ün dördüncü döngüye kadar iyi bir dönüşüm (%88) ve ee (%92) gösterirken, beşinci döngüde etkinliğinin kademeli olarak azaldığını bildirdiler. Yeni iyonik katalizör **14**'ün ise katalizör **13**'ten biraz daha iyi ee gösterdiğini (%93) ve bunun nedeninin imidazolyum parçasının muhtemelen IL fazında hareketsizleştirilmesinden kaynaklandığını ileri sürdüler. Katalizör **14**'in enantiyoseçiciliğinin, katalizör **13** ile karşılaştırıldığında iyi değerler göstermesinin dikkat çekici olduğunu vurguladılar.

Zhou vd. (2012), yeni bir iyonik kompleks olan bis[1-bütül-2-(difenilfosfanil)-3-metilimidazolyum]tetrakloridorutenyum(III) hekzaflorofosfat (**15**) bileşimini sentezlendiler ve yapısını aydınlatılar. X-ışını kırınım analizi ile **kompleks 15**'in bir Ru kompleks katyonu ve PF₆⁻ anyonundan oluştuğunu ve simetrik bir Ru merkezli oktahedron geometrisine sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.4 İmidazolyum fosfin ligandından hazırlanan Ru(III) kompleksinin sentezi.

Farklı ketonların transfer hidrojenasyonunda hidrojen donörü olarak 2-propanol kullanıldığında **Kat. 15**'in çok iyi katalitik performans sergilediğini bildirdiler. Ayrıca, yüksek polaritesi, termal kararlılığının iyi olması ve neme veya oksijene karşı duyarsızlığı nedeniyle **katalizör 15**'in herhangi bir belirgin aktivite kaybı olmaksızın ATH'nunda altı kez katalitik döngüde kullanılabildiğini belirttiler.

Tablo 2.4 Katalizör 15 ile farklı ketonların transfer hidrojenasyonu^[a].

Giriş	Keton	H-kaynağı	Dön. (%) ^[b]	TOF (h ⁻¹)
1	asetofenon	2-propanol	87	29
2	benzofenon	2-propanol	91	31
3	sikloheksanon	2-propanol	99	33
4	1-metilpirolidin-2-on	2-propanol	-	-
5	heptan-4-on	2-propanol	70	23
6	oktan-2-on	2-propanol	91	31

Reaksiyon koşulları: [a] Kat. 15 (%1.5 mol), keton (5 mmol), alkol (3 ml), tBuOK (%10 mol), sıcaklık 100°C, süre 2 saat; [b] GC veya GCMS analizi ile belirlendi.

Asetofenonun transfer hidrojenasyonunda karşılaştırma yapmak için [Ru^{II}Cl₂(PPh₃)₃] ve RuCl₃·3H₂O bileşikleri de katalizör olarak kullanılmıştır. Tablo 2.5'te gösterildiği gibi Ru iyonunun +3 veya +2 değerlik durumunda olmasına bakılmaksızın TH reaksiyonlarını gerçekleştirdiğini bildirdiler. Ancak, fosfin bağlanması yokluğunda yani RuCl₃·3H₂O ile transfer hidrojenasyonunun gerçekleşmediğini vurguladılar.

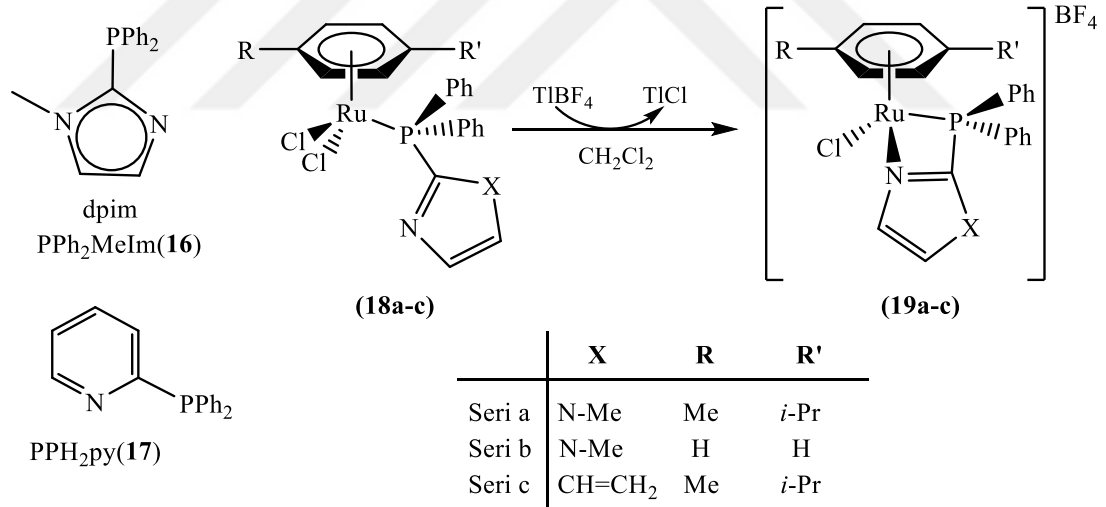
Tablo 2.5 Farklı Ru katalizörleri tarafından katalize edilen asetofenonun transfer hidrojenasyonu^[a].

Giriş	Katalizör	Süre(sa)	Dön. (%) ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1	2	1	47	31
2	2	2	87	29
3	RuCl ₃ ·3H ₂ O	2	-	-
4	[Ru ^{II} Cl ₂ (PPh ₃) ₃]	2	86	29

Reaksiyon koşulları: [a] Katalizör (%1.5 mol), asetofenon (5 mmol), 2-propanol (3 ml), t-BuOK (%10 mol), reaksiyon sıcaklığı 100°C, süre 2 saat. [b] GC analizi ile belirlendi. [c] TOF=Birim zamandaki çevrim sayısı.

Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının sonunda elde edilen IL'lerin doğrudan ortam sıcaklığında ^{31}P -NMR spektroskopisi ile analizi sonucunda **kompleks 15'e** veya Ligand'a ($\delta = -28.5$ ppm) ait olmayan ve tanımlanamayan bir sinyal ($\delta=16$ ppm) gözlenmiştir. Asetofenonun 1-feniletanole katalitik dönüşümünden $\delta = 16$ ppm'deki kimyasal kaymaya sahip türün sorumlu olduğunu önerdiler. Reaksiyonda *t*-BuOK kullanılmadığında, $\delta = 16$ ppm'deki kimyasal kaymaya sahip türün oluşmadığını ve asetofenonun indirgenmesinin gerçekleşmediği buldular. Bu gözlemlere dayanarak, $\delta = 16$ ppm'deki sinyale sahip türün **kompleks 15'**den türetilen Ru^{II} -P tabanlı katalitik türlere veya $\text{HP}(\text{O})\text{Ph}_2$ gibi serbest bir fosfan türevine atfedilebileceğini bildirdiler.

Caballero vd. (2004), dpim (**16**) ligandından yola çıkarak yeni $\text{Ru}(\text{aren})$ **18a** ve **18b** komplekslerini sentezlediler ve spektroskopik yöntemlerle yapılarını aydınlattılar. Sentezlenen bu komplekslerden yola çıkarak CH_2Cl_2 içinde BF_4^- tuzları reaksiyonları sonucunda katyonik **19a** ve **19b** komplekslerini elde ettiler.

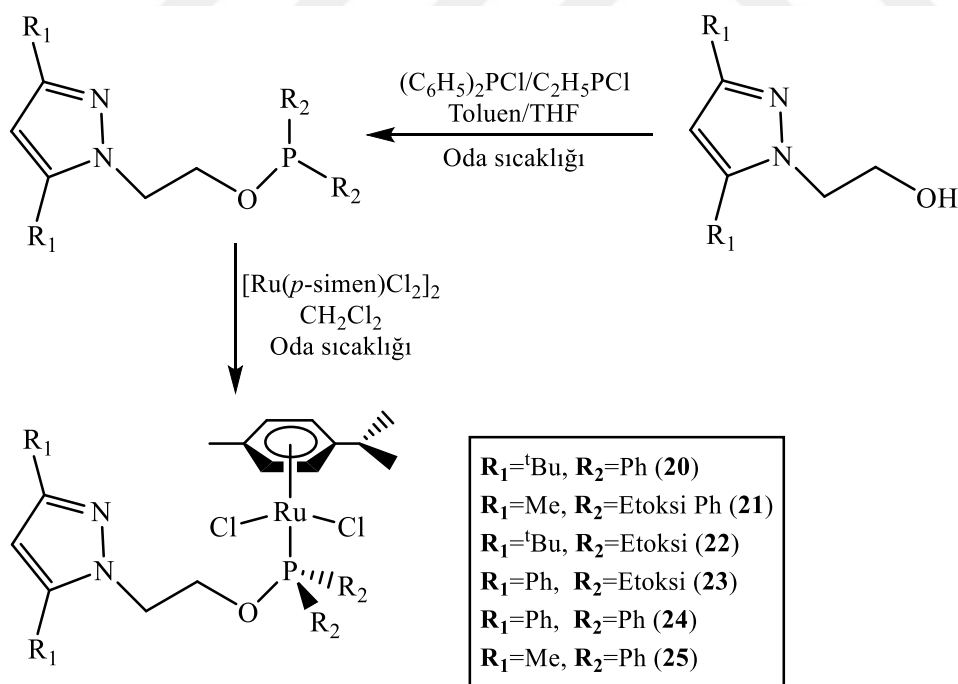


Şekil 2.5 dpim ligandından yola çıkarak $\text{Ru}(\text{aren})$ komplekslerinin sentezi.

Bir Cs simetrisine sahip ve $\text{ML}_2\text{L}'$ yapısı içeren **18a** kompleksinin hem ^1H -NMR hem de ^{13}C -NMR spektrumlarında iki farklı aromatik CH grubu ve sadece bir tip izopropilik metil grubu gözlenmiştir. Buna karşın Ru merkezinin kiralitesinin bir sonucu olarak **19a** kompleksi $\text{MLL}'\text{L}''$ üç bacaklı yapısının asimetrisinden (C1) dolayı dört farklı CH grubu ve diyastreotopik izopropilik metil grupları göstermiştir. Bu durum aren ligandının kısıtlı bir dönüşe sahip olacağını bildirdiler. İlgili benzen

türevi **18b** ve **19b** kompleksleri incelendiğinde daha küçük bir J_{H-P} eşleşmesinin (0.7-1 Hz) gözlenmesi serbest aren dönüşünü desteklemektedir. Çalışmanın devamında ise sentezlenen komplekslerin sikloheksanonun transfer hidrojenasyonundaki etkinliğini araştırdılar. İlk olarak **18a**'nın baz yokluğunda ve hidrojen donörü olarak 2-propanol kullanıldığında sikloheksanonun TH'da aktif olduğunu (TOF=182 sa⁻¹) buldular. Ancak bu gözleme **19a** kompleksinde rastlanmadığını bildirdiler. Katalizör **18a** ve **19a** arasındaki bu farkın muhtemelen fosfinin koordinasyon modu veya **18a**'daki serbest imidazolil azotunun kabul edilen mekanizmada baz rolünü oynadığını ileri sürdüler. Beklenildiği gibi TH'de harici bir baz varlığında her iki katalizörün de aktif olduğunu (**Kat. 18a** için TOF=418 sa⁻¹, **Kat. 19a** için TOF=54 sa⁻¹) bildirdiler.

Amenuvor vd. (2016), yeni pirazol-fosfit ve pirazol-fosfinit ligandları ile bu ligandların rutenyum (II) komplekslerini sentezlediler. Sentezlenen bileşiklerin yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlattılar.



Şekil 2.6 Pirazol-fosfit ve pirazol-fosfinit ligandları ve rutenyum (II) komplekslerinin sentezi

Sentezlenen katalizörlerin hem transfer hidrojenasyonda hem de moleküler hidrojenasyondaki etkinliklerini incelediler. TH reaksiyonlarında düşük katalizör

yüklemesi (%0,2 kadar) olduğu bazı durumlarda etkili olduklarını buldular. Moleküler hidrojenasyondaki etkinliklerinin, transfer hidrojenasyondaki etkinliklerine kıyasla daha verimli olduklarını bildirdiler. Katalitik işlem sırasında 2-propanolün deprotonasyonunu ve oluşan HCl'in nötralizasyonunu kolaylaştıran baz etkisini de incelediler. K₂CO₃ gibi zayıf bir baz kullanıldığında dönüştürme %69'dan %31'e düştüğünü gözlemlediler. Baz olmaksızın asetofenonun 1-feniletanole dönüştürme hem transfer hidrojenasyonlarında hem de moleküler hidrojenasyonlarında gerçekleşmediğini bildirdiler.

Tablo 2.6 Katalizör olarak Ru(II) kompleksleri kullanılarak asetofenonun transfer hidrojenasyonu.

Giriş	Kat.	Dön. (%)	TOF(h ⁻¹) ^c
1	20	69	7
2	21	42	4
3	22	61	6
4	23	68	7
5	24	61	6
6	25	87	9
7	[Ru(p-simen)Cl₂]₂	21	2
8 ^a	20	65	7
9 ^b	20	31	3
10	Katalizör kullanmaksızın	7	-
11	Baz kullanmaksızın	9	1

Reaksiyon koşulları

Katalizör 0.02 mmol (%1 mol), asetofenon (2 mmol), 2-propanol (10 ml), KOH 1 mmol, reaksiyon sıcaklığı 80°C, süre 10 saat. [a] ^tBuOK (1 mmol), [b] K₂CO₃ (1 mmol). Dönüşümler GC analizi ile belirlendi. [c] TOF=Birim zamandaki çevrim sayısı (mol ürün/(mol katalizör x zaman)).

Katalizör **21**'in, **25** ve diğerlerine kıyasla düşük katalitik aktive göstermesi çeşitli sübstituentlerin kombinasyonunun fosfor atomu ve pirazol halkası üzerindeki etkisine bağlanmıştır. Örneğin **25**'in fosfor üzerindeki fenil sübstituentlerinin **21** üzerindeki etoksi sübstituentinden farklı olması katalizörü katalitik olarak daha aktif

hale getirmektedir. Bunun nedeninin fosfor atomu üzerindeki iki farklı ikame edicinin neden olduğu farklı elektronik etki derecelerinden kaynaklı olduğunu önerdiler. Fenil gruplarının elektronik açıdan daha zengin olmasından dolayı fenil gruplarının fosfor merkezini etoksi gruplarından daha fazla kararlı hale getirir.

Strádi vd. (2015), reaksiyon ortamı olarak γ -valerolakton (GVL) bazlı IL'lerin çeşitli geçiş metal katalizörleri kullanarak TH reaksiyonlarındaki kullanımlarını rapor ettiler. GVL bazlı iyonik sıvı serisini genişletmek için yeni tetraetilamonyum-4-hidroksivalerat ([TEA][HV]), tetrapropilamonyum-4-hidroksivalerat ([TPrA][HV]), ve tetrapentilamonyum-4-hidroksivalerat ([TEA][HV]) türlerini sentezlediler. Rh temelli öncü katalizörler kullanıldığında en yüksek aktivitenin $[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+[\text{BF}_4]^-$ katyonik kompleksi kullanıldığında elde edildiğini ifade ettiler ve çalışmalarını bu öncü katalizör üzerinden devam ettirdiler. Reaksiyon sıcaklığını optimize etmek için yaptıkları çalışmalarda en yüksek dönüşümün ve optimum çalışma sıcaklığının 80°C'de gerçekleştiğini buldular. $[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+[\text{BF}_4]^-$ 'ün katalitik performans etkisini farklı hidrojen kaynakları kullanılarak araştırdılar. Formik asit ve sodyum format varlığında >%99 dönüşüm elde edilirken 2-propanol kullanıldığında herhangi bir dönüşümün gerçekleşmediğini bildirdiler.

Tablo 2.7 Farklı hidrojen kaynağı kullanarak asetofenonun transfer hidrojenasyonu.

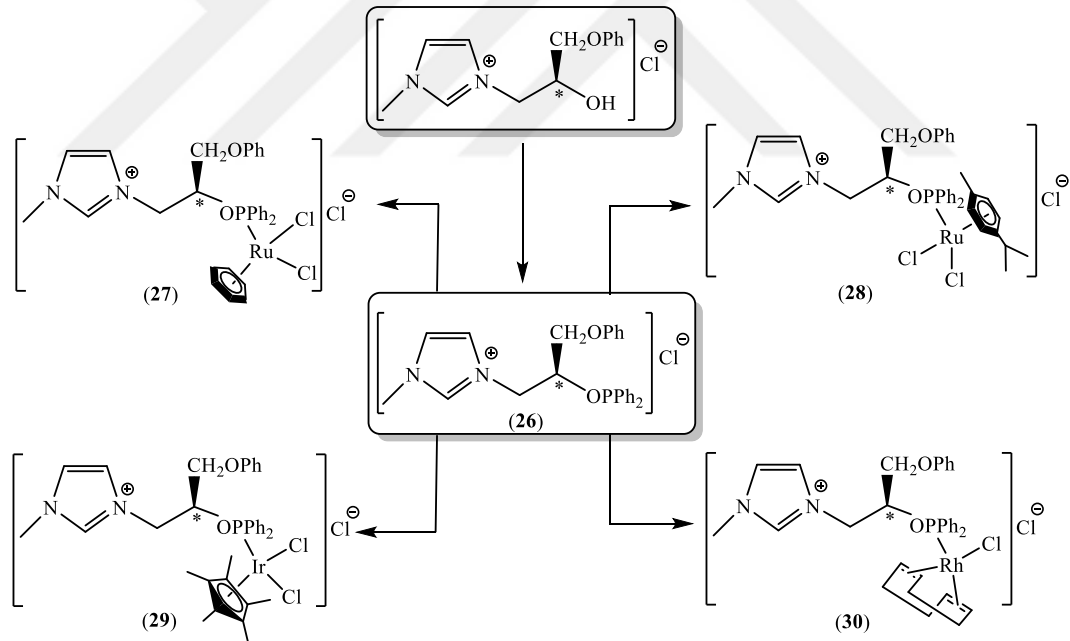
Giriş	Hidrojen Kaynağı	Dön. (%)	TOF(h ⁻¹)
1	HCOOH	>99	20.0
2	HCOONa	>99	20.0
3	HCOOK	89	17.8
4	HCOONH ₄	0	0
5	<i>i</i> -PrOH	0	0

Reaksiyon koşulları

$[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+[\text{BF}_4]^-$ 0.005 mmol, asetofenon 0.3 mmol, 1.6 mmol H-veriisi, 0.5 mL tetrabutilamonyum-4-hidroksivalerat ([TBA][HV]), reaksiyon sıcaklığı 80°C, süre 3 saat.

Çalışmalarının devamında tetrabütilamonyum-4-hidroksivalerat ([TBA][HV]) iyonik sıvısının reaksiyon ortamı olarak kullanıldığında sübstitüe asetofenon türevlerinin ATH tepkimelerindeki etkinliklerini araştırdılar. Fenil halkasına flor, brom gibi elektron çekici grupların bağlandığı durumlarda daha yüksek dönüşüm oranına yol açarken, metil veya metoksi gibi elektron veren grupların bağlanması durumunda düşük dönüşüm elde ettiklerini bildirdiler. Hem transfer hidrojenasyon hem de asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında benzer gözlemler daha önce de rapor edilmiştir.

Meriç vd. (2019(a)), [3-[(2S)-2-[(difenilfosfanil)oksi]-3-fenoksipropil]-1-metil-1H-imidazol-3-ium klorür] (26) fosfinit ligandı ile $[Ru(\eta^6\text{-aren})(\mu\text{-Cl})Cl]_2$, $Ir(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\mu\text{-Cl})Cl]_2$ veya $[Rh(\mu\text{-Cl})(cod)]_2$ metal dimerlerinin reaksiyonu sonucunda yeni kiral iyonik sıvı temelli metal komplekslerini sentezlediler.



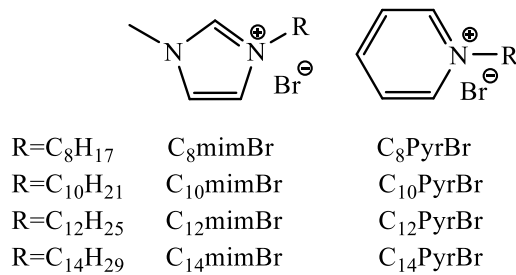
Şekil 2.7 Kiral iyonik sıvı temelli fosfinit bileşiğinden yola çıkarak geçiş metal komplekslerinin sentezi.

Sentezlenen kompleksler (yalnızca %0,5 mol katalizör kullanıldığında) KOH/*i*-PrOH varlığında alkil ve aril ketonların ATH reaksiyonlarına uygulandığında, yüksek dönüşüm ve enantiyoseçicilik gösterdiğini bildirdiler. Ayrıca Rh kompleksinin ATH’unda diğer benzer komplekslerden çok daha aktif olduğunu ve 30 dakikada

%99 dönüşüm ($\text{TOF} \leq 396 \text{ sa}^{-1}$) ve yüksek enantioseçicilik (%92 ee) ile (R)-1-fenil etanolü elde ettiklerini ve bu bileşiklerin mükemmel katalizörler olduğunu bildirdiler.

Çalışmanın devamında Rafikova vd. (2020), karakterizasyonu yapılmış dört metal kompleksinin (DPPH) radikal süpürme ve indirgenme güç aktivitesi gibi in vitro antioksidan aktivitelerini değerlendirdiklerini bildirdiler. IL-OPPh₂-Ru-*p*-simen maksimum süpürme aktivitesi (%71,43) gösterirken, IL-OPPh₂-Rh-COD en yüksek indirgeme güç aktivitesi göstermiştir. Komplekslerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelediler. IL-OPPh₂-Ru-*p*-simen kompleksinin tüm bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği ve test edilen tüm komplekslerin *S. aureus* ve *B. cereus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirdiler. Komplekslerin DNA'ya bağlanması değerlendirildiğinde ise her iki Ru(II) kompleksinin iyi bir DNA-bağlama aktivitesi sergilediği ancak, diğer komplekslerin herhangi bir DNA-bağlama aktivitesine sahip olmadığını bildirdiler. Ayrıca, komplekslerin kimyasal davranışlarını daha iyi anlamak için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak dört kompleksin ab initio kuantum hesaplamaları da yapılmış ve önerilen kompleks yapılarının geçerli ve kararlı olduğu gösterilmiştir. Komplekslerin indirgeyici güç aktivitelerinin moleküllerin elektronegatiflikleri ile ilgili olduğunu ileri sürdüler.

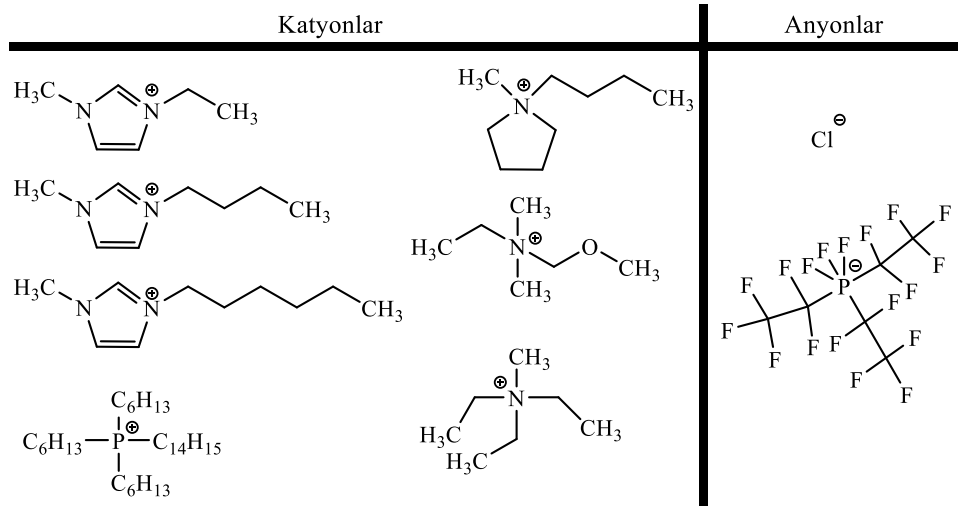
Cornellas vd. (2011), iki seri uzun zincirli imidazolyum ve piridinyum bazlı iyonik sıvıları (1-alkil-3-metilimidazolyum ve 1-alkilpiridinyum bromürler) sentezlendiler. Alkil zincir uzunluğunun ve kationik baş grubu etkisinin iyonik sıvıların (IL'ler) miselizasyonu ve antimikrobiyal aktivitesi üzerindeki etkisini araştırdılar.



Şekil 2.8 İmidazolyum ve Pridinyum temelli iyonik sıvılar.

Araştırılan IL'lerin yüzey aktivitesinin ve yüzey aktif maddelerin miselizasyon işleminin karakteristik zincir uzunluğu bağımlı olduğunu gösterdiler. Hidrofobik özelliklerin bakteri yüzeyleri üzerinde tutunma olasılığını arttırdığını ileri sürdüler. Alkil zincirde sekizden fazla karbon atomu içeren IL'lerin antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirdiler. Kısa alkil ikameli bileşikler bakteri ve mantarlara karşı aktif değilken, alkil zincirinde 10, 12 ve 14 karbon atomu içeren IL'lerin önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ve IL'lerin etkinliklerinin alkil zincirinin uzunluğuna bağlı olduğu buldular.

Weyhing-Zerrer vd. (2018), tarafından yapılan bir çalışmada ters yan zincir etkisini araştırdılar. Bu çalışmada, yazarlar farklı alkil zincir uzunluklarına sahip katyonlar (yani imidazolyum, fosfonyum, amonyum ve pirolidinyum) ve anyonlar ((C₂F₅)₃PF₃ ve Cl) içeren IL'ler hazırladılar ve bunların antimikrobiyal etkilerini test ettiler. Mikrobiyal etki altı Gram-pozitif bakteri ve bir Gram-negatif bakteri (*A. Fischeri*) üzerinde test edildiğinde imidazolyum bazlı katyonun alkil zincirinin uzunluğundaki bir artışta, toksisitede bir azalma olduğunu gösterdiğini buldular. Bu duruma 'ters yan zincir etkisi' adını verdiler.



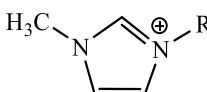
Şekil 2.9 Farklı alkil zincir uzunluklarına sahip iyonik sıvıların sentezi.

Pernak vd. (1979), bir piridinyum çekirdek katyonu kullanarak birkaç IL sentezlediler ve antimikrobiyal aktivitelerini 24 ve 48 saat süreyle inkübe edilen koklar, çubuklar, mantarlar ve basiller gibi çeşitli mikroplar üzerinde test ettiler.

Çalışmalarında test edilen IL'lerin katyonik kısımda çoğunlukla alkiltiyometil zinciri (yani dodesiltiyometil ve oktiltiyometil) gibi hidrofobik gruplar ve piridinyum halkasının farklı pozisyonlarında bağlı bazı süstitüentler yer almıştır. Cl içeren alkiltiyometilpiridinyum bazlı IL'lerin MIC'leri, koklar, *Bacillus subtilis* ve mantarlar üzerinde güçlü antimikrobiyal etkiler gösterirken, çubuk şeklindeki bakteriler üzerinde zayıf etkiler göstermiştir. Referans bileşikler olan setilpiridinyum Br ve setiltrimetilamonyum Br ile karşılaştırıldığında, bir alkiltiyometil zinciri içeren IL'ler daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirdiler.

Egorova vd. (2017), farmasötik ve tıptaki uygulamalarına vurgu yaparak IL'lerin biyolojik aktivitelerini ve çevresel etkilerini gözden geçirdiler. Yazarlar, IL'lerin biyolojik aktivitelerinin, hedefledikleri mikroorganizmaların türüne güçlü bir şekilde bağlı olduğundan kısaca bahsettiler ve IL'leri antibakteriyel veya antikanser ajanlar olarak uygulamanın avantaj ve dezavantajlarını açıkladılar. Farklı alkil zincir uzunluğuna ve fonksiyonel gruplara sahip tipik imidazolyum, piridinyum, pirolidinyum ve morfolinyum gibi IL katyonlarının biyolojik bozunma potansiyelini gözden geçirdiler ve toksikolojik etkilerini tartıştılar.

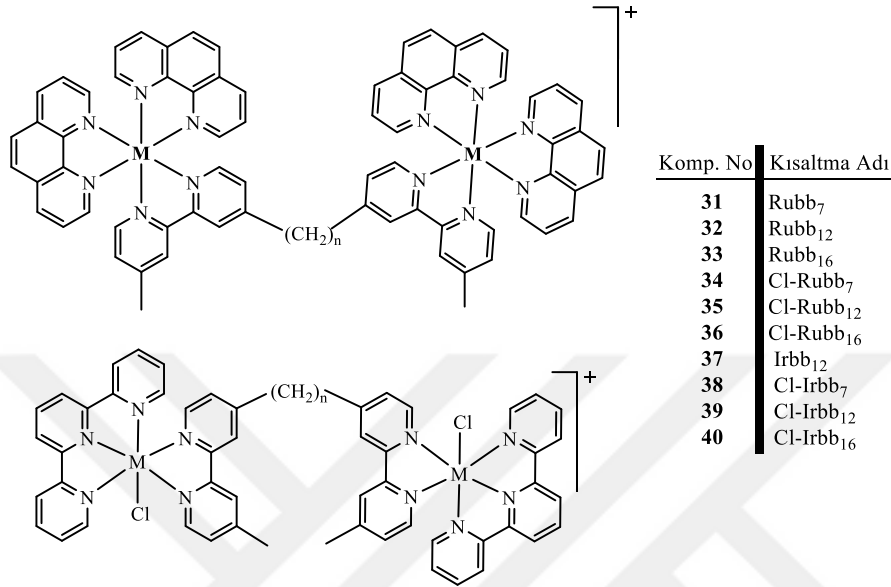
Łuczak vd. (2010), etil'den oktadesil'e kadar karbon zincirine sahip imidazolyum katyonik kısımları ve yedi anyondan hazırlanmış IL'lerin antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini bildirdiler.

Katyon		Anyon	
		X [⊖]	
[EMIM]	1-Etil-3-metilimidazolyum	[Cl]	Klorid
[BMIM]	1-Bütil-3-metilimidazolyum	[BF ₄]	Tetrafloroborat
[HMIM]	1-Hekzil-3-metilimidazolyum	[MeOSO ₄]	Metil sülfat
[OMIM]	1-Metil-3-oktilimidazolyum	[OctOSO ₄]	Oktil sülfat
[DMIM]	1-Desil-3-metilimidazolyum	[Tf ₂ N]	Bis(triflorometilsülfonil)imid
[TDMIM]	1-Metil-3-tetradesilimidazolyum	[TFMS]	Triflorometansülfonat
[HDMIM]	1-Hekzadesil-3-metilimidazolyum	[pTs]	p-Toluensülfonat
[ODMIM]	1-Metil-3-oktadesilimidazolyum		

Şekil 2.10 İmidazol türevi iyonik sıvıların sentezi.

İyonik sıvıların biyolojik aktivitesini analiz eden çoğu çalışma katyonun etkisini araştırırken, anyonun etkisine ilişkin bilgi sınırlıdır. Bu yüzden yazarların araştırma odakları, katyonların alkil zincir uzunluğunun ve anyon türüne ait özelliklerin biyolojik aktivite üzerindeki etkisine ilişkin çalışmaları içermektedir. Sentezlenen imidazolyum temelli iyonik sıvıların bakteri ve mantarlar üzerindeki etkisinin, yüzey aktivitesi ve biyolojik etkisi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Antimikrobiyal aktivitenin zincir uzunluğuna ve az da olsa anyon tipine bağlı olduğunu buldular. Bu durumun IL'nin biyosidal aktivitesinin esas olarak katyondaki alkil zincir uzunluğu tarafından yönlendirildiğini bildirdiler. Katyon üzerindeki daha kısa sübstitüentler düşük biyostatik aktivitelerle sonuçlanırken alkil sübstitüentlerin uzaması antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığını bildirdiler. Muhtemelen uzun yan zincirli IL yapıları düşük çözünürlüğe sahiptir ve düşük konsantrasyonlarda agregalar oluşturabilir, böylece hücre zarının geçirgenliğini azaltır. Antifungal ve antibakteriyel aktivitelerin zincir uzunluğu ile arttığı ancak, imidazolyum katyonu ve [Cl] anyonu için 16 veya 18 karbon zincir uzunluklarında bir kesme etkisi sergilediği buldular. Kesme etkisinin açıklamasında yüzey aktif maddelerin miselizasyon işleminin etkisi olduğunu önerdiler. Kendi kendine bir araya gelme eğiliminin hücre yüzeyine olan difüzyon hızının sınırlandığı ve bunun da etki alanındaki bileşik konsantrasyonunun yanı sıra nüfuz etme kabiliyetinde bir azalma ile sonuçlandığı varsayılmıştır.

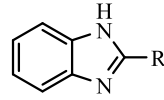
Pandrala vd. (2013), labil klorido ligandları içeren bir dizi polipiridil-rutenyum(II) ve polipiridil-iridyum(III) kompleksleri sentezlediler ve antimikrobiyal ajanlar olarak etkilerini incelediler.



Şekil 2.11 Polipiridil-rutenyum(II) ve polipiridil-iridyum(III) kompleksleri sentezi.

Gram-pozitif *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve Gram-negatif *E. coli* ve *P. aeruginosa* olmak üzere dört bakteri türüne karşı metal kompleksler serisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) ve minimum bakterisidal konsantrasyonlarını (MBC) belirlediler. Tüm rutenyum kompleksleri oldukça aktif ve bakterisidal etki göstermiştir. Özellikle Cl-Rubb₁₂ (**35**) kompleksi Gram-pozitif bakterilere karşı 1 µg/mL ve *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı sırasıyla 2 µg/mL ve 8 µg/mL MIC değerleri ile tüm bakterilere karşı mükemmel bir aktivite sağlamıştır. İlgili iridyum(III) kompleksi (**39**) MIC değerleri (16 ila 32 µg/mL arasında) açısından önemli bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir; bununla birlikte iridyum komplekslerinin bakteri öldürücü olmaktan çok bakteriyostatik olduğunu buldular. Cl-Irbb_n komplekslerinin aktivitesi alkil zincir uzunluğu ile artmış ve Irbb₁₆ kompleksi (**40**) MİK açısından mükemmel aktivite göstermiştir.

Roopashree vd. (2012), benzimidazol temelli ligandlardan yola çıkarak çeşitli binükleer Ru(III) komplekslerini sentezlediler ve element analizi, IR, MS gibi analitik ve spektral çalışmalar ile karakterize ettiler.

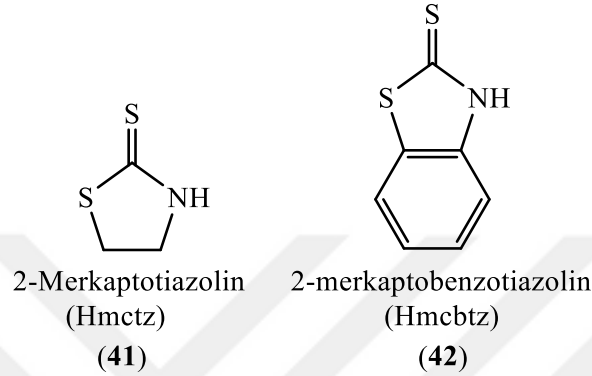


R	Ligand
	L ¹ =2-(2'-aminofenil benzimidazol)
	L ² =2-(3'-aminofenil benzimidazol)
	L ³ =2-[(3'-N-salisilidinfenil) benzimidazol]
	L ⁴ =2-(3'-pidil benzimidazol)
	L ⁵ =2-(4'-pidil benzimidazol)

Şekil 2.12 Benzimidazol türevi ligandlar.

Daha sonra agar difüzyon yöntemi ile serbest ligandlar, bunların metal kompleksleri, metal tuzları, negatif kontrol (DMSO) ve standart ilaçlar olan ampisilin ve flukonazol parametrelerini bakteriler *S. aureus*, *B. aureus*, *E. coli* ve *S. typhi* ve mantarlar *C. albicans* ve *A. niger*'e karşı mikrobiyal etkinliklerini araştırdılar. Ligandlar ve bu ligandların kompleksleri, bakteri suşlarına karşı değişken bir inhibitör etkileri göstermiştir. Komplekslerin Gram-pozitif bakteriler (*S. aureus* ve *B. Aureus*)'e karşı duyarlı değilken, Gram-negatif bakteriler *E. coli* ve *S. typhi* 'ye karşı aktif olduğunu gözlemlediler. Genel olarak metal komplekslerinin ilgili serbest ligandlardan daha iyi aktivite gösterdiğini bildirdiler. Aktivitenin kompleksleşme ile artmasının şelasyon teorisi ve/veya Overtone kavramı ile açıklanabileceğini bildirdiler. Kompleks [RuCl₃L²] *E. coli* 'ye karşı en yüksek aktivite gösterirken, [RuBr₃L²] en düşük aktivite göstermiştir. Genel olarak klor içeren bileşiklerin daha iyi olduğunu ve antimikrobiyal aktivitede rol aldığını ileri sürdüler. Test çözeltisinin konsantrasyonunun artmasıyla antibakteriyel aktivite artmıştır. Ligandların ve komplekslerin aktivitesi standart olarak kullanılan ampisilin'den daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Appelt vd. (2015), merkaptotiazolinat ligandları içeren iki yeni rutenyum bazlı bileşik sentezlendiler. Disk difüzyon yöntemi kullanılarak kompleksler **43** ve **44** ve pro-ligandlar olan 2-merkaptotiazolin (**41**) ve 2-merkaptobenzotiazolin (**42**) antibakteriyel aktivitesi Gram-negatif *E. coli* (ATCC 10536) ve Gram-pozitif *B. subtilis* (ATCC 23858) iki bakteri suşuna karşı değerlendirdiler.



Şekil 2.13 Ligand olarak seçilen merkaptotiazolin bileşikleri.

Tablo 2.8 Ligandlar ve Ru(II) komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi

Bileşikler	<i>E. coli</i>		<i>B. subtilis</i>	
	% 0.5	% 2.0	% 0.5	% 2.0
[Ru(mctz) ₂ (PPh ₃) ₂] (43)	11±1	15±0	15±1	21±2
[Ru(mcbtz) ₂ (PPh ₃) ₂] (44)	7±0	9±0.9	7±0.5	11±0
Hmctz (41)	-	-	-	-
Hmcbtz (42)	-	9±1.1	11±2	15±2
PPh ₃	-	-	-	-
DMSO	-	-	-	-
Gentamisin	17±1	17±1	35±2	35±2

Kompleks **43**'ün %0,5'lik bir konsantrasyonunda her iki bakteri kolonisinin büyümesini inhibe ettiği ve *B. subtilis*'in (15 mm) büyümesini inhibe etmede *E. coli*'den (11 mm) daha etkili olduğunu bildirdiler. Test bileşiğinin konsantrasyonu arttığında mikrobiyal büyümeyi daha büyük ölçüde inhibe etmiştir. Tüm bileşikler pozitif kontrol olarak kullanılan Gentamisin'den daha düşük bir mikrobiyal aktivite göstermiştir.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1 Materyal

Kullanılan kimyasallar Fluka, Merck ya da Aldrich'ten alınmış olup, saflaştırılmaksızın kullanılmışlardır.

3.1.1 Kullanılan materyal

Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart yöntemler takip edilerek kurutulmuş ve saflaştırılmıştır. Ayrıca aksi belirtilmedikçe tüm reaksiyonlar inert atmosfer altında (Ar veya N₂) gerçekleştirilmiştir.

3.1.2 Kullanılan kimyasallar

- | | |
|---|--|
| 1. 1-Bütülimidazol (C ₇ H ₁₂ N ₂) | 17. Asetofenon |
| 2. 1-Vinilimidazol (C ₅ H ₆ N ₂) | 18. Sodyumhidroksit |
| 3. (±) Epiklorohidrin (C ₃ H ₅ ClO) | 19. Ultra Saf Su (H ₂ O) |
| 4. Hidroklorik Asit (HCl) | 20. 2-Propanol |
| 5. Etil Alkol (C ₂ H ₅ OH) | 21. 4-Floroasetofenon |
| 6. Metil Alkol (CH ₃ OH) | 22. 4-Kloroasetofenon |
| 7. Etil Asetat (CH ₃ COOC ₂ H ₅) | 23. 4-Bromoasetofenon |
| 8. Diklorometan (CH ₂ Cl ₂) | 24. 2-Metoksiasetofenon |
| 9. Dimetil sülfoksit (DMSO) | 25. 4-Metoksiasetofenon |
| 10. n-Bütillityum solüsyon (C ₄ H ₉ Li;
1,6M hekzan içerisinde, n-BüLi) | 26. 1-Feniletanol |
| 11. Monoklorodifenilfosfin
((C ₆ H ₅) ₂ PCL) | 27. Benzofenon |
| 12. Monoklorodisikloheksilfosfin
((C ₆ H ₁₁) ₂ PCL) | 28. Metalik Sodyum |
| 13. Benzenrutenyum(II) klorür dimer,
[Ru(benzen)Cl ₂] ₂ | 29. di-fosforpentaoksit (P ₂ O ₅) |
| 14. Dikloro(<i>p</i> -simen)rutenyum(II)
dimer, [Ru(<i>p</i> -simen)Cl ₂] ₂ | 30. Kalsiyum Hidrür (CaH ₂) |
| 15. Pentametilsiklopentadienil
iridium(III) klorür dimer, [Ir(C ₅ Me ₅)Cl ₂] ₂ | 31. 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH) |
| 16. Kloro(1,5-siklooktadien) rodyum(I)
dimer, [Rh(cod)Cl] ₂ | 32. Trolox |
| | 33. Amikacin AK30 |
| | 34. Ferrozin |
| | 35. Demir Klorür (FeCl ₂) |
| | 36. Etilendiamin tetraasetik asit
(EDTA) |
| | 37. Nutrient Broath |
| | 38. Nutrient Agar |

3.1.3 Kullanılan araç ve cihazlar

Bu çalışmada hazırlanan iyonik sıvı temelli fosfinit ligandların ve bu ligandlara ait komplekslerinin karakterizasyonu amacıyla kullanılan cihazlar şunlardır;

1. FT-IR Analizi, Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi;
- Agilent Technologies Cary 630 FT-IR,
2. ^1H NMR (400.1 MHz), ^{13}C NMR (100.6 MHz) ve ^{31}P NMR (162 MHz) analizleri,
Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi;
- Bruker AV400 High Performance Digital FT-NMR spektrometre,
3. Element analizleri, Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜBTAM);
- Thermo Scientific Fisons EA-1108 CHNS-O Cihazı,
4. GC Analizi, Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi, Anorganik Araştırma Laboratuvarı;
- Shimadzu GC 2010 Plus Cihazı,
5. Termogravimetrik Analizleri, Siirt Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Enstrümantal Analiz Laboratuvarı Laboratuvarı;
- Seiko Exstar 6000 TG/DTA 6300 Cihazı,

Analizin Gerçekleştiği Şartlar

Referans	Platin
Isıtma	10 °C/dak
Kroze	Platin Kroze
Atmosfer	İnert Azot Atmosfer
Gaz Akış Hızı	100 ml/dak
Numune Miktarı	10-15 mg aralığı
Sıcaklık Aralığı	35-900°C

6. UV Analizleri, Siirt Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Araştırma Laboratuvarı;
- Shimadzu Uv Mini-1240 Cihazı.
7. Erime Noktası Analizleri, Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi, Anorganik Araştırma Lab. ve Siirt Üniversitesi, Fen Fakültesi, Anorganik Araştırma Laboratuvarı;
- Gallen Kamp Erime Noktası Tayin Cihazı,
- Stuart SMP40 Erime Noktası Tayin Cihazı,

3.1.4 GC Cihazında transfer hidrojenasyon reaksiyonları için kullanılan kolon ve yöntemi

GC analizleri Rt[®]-bDEXm (Restek) kapiler kolon (%14 siyanopropilfenil, %86 dimetil polisiloksan) (30 m x 0.32 mm I.D x 0.25 µm film kalınlığı) takılı Shimadzu GC 2010 Plus model Gaz Kromatografi cihazında yapıldı. Asetofenonun ve Sübstitüe asetofenonların TH için kullanılan GC parametreleri aşağıdaki gibidir:

Asetofenon için uygulanan GC yöntemi:

- **I. Program:** Başlangıç Sıcaklığı: 50°C; Bekleme süresi 1 dak.; Başlangıç süresi 1 dak.; Çözücü alıkonması 4.48 dak.; Sıcaklık artışı 15°C/dak.; Son sıcaklık 270°C;
- **II. Program:** Bekleme süresi 5 dak.; Son Süre 20.67 dak.
- Enjektör Giriş Sıcaklığı 200°C; Dedektör sıcaklığı 200°C; Enjeksiyon hacmi 2.0µL.

Sübstitüe asetofenonlar için uygulanan GC yöntemi:

- **I. Program:** Başlangıç Sıcaklığı: 50°C; Başlangıç süresi 1.1 dak.; Çözücü alıkonması 4.46 dak.; Sıcaklık artışı 1.3°C/dak.; Son sıcaklık 150°C;
- **II. Program:** Başlangıç süresi 2.1 dak.; Sıcaklık artışı 2.2°C/dak.; Son sıcaklık 250°C;
- **III. Program:** Başlangıç süresi 3.3 dak.; Sıcaklık artışı 2.2°C/dak.; Son sıcaklık 250°C; Son Süre 44.3 dak.
- Enjektör Giriş Sıcaklığı 200°C; Dedektör sıcaklığı 200°C; Enjeksiyon hacmi 1.0µL.

3.2 Metot

Yapılan çalışmaları genel olarak beş ana başlıkta toplamak mümkündür.

- i. İyonik Sıvıların Sentezi ve Karakterizasyonu,
- ii. İyonik Sıvı Temelli Fosfinit Ligandların Sentezi,
- iii. Fosfinit Türü Ligandların Ru (II), Ir (III), Rh(I) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu,
- iv. Sentezlenen Komplekslerin Transfer Hidrojenasyon Reaksiyonlarındaki Etkinliklerinin Araştırılması,
- v. Sentezlenen Komplekslerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.

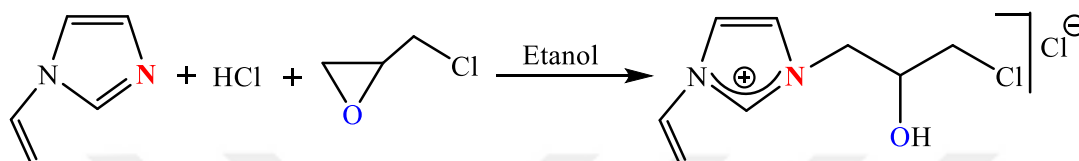
3.2.1 İyonik sıvıların sentezi ve karakterizasyonu

Ticari olarak satın alınan 1-bütilimidazol ve 1-vinylimidazol, ($\pm$) epiklorohidrin ile literatürdeki yöntemle göre tepkimeye sokularak ilgili iyonik sıvılar sentezlenmiştir (Chen, 2010; Holbrey vd., 2003).

3.2.1.1 3-(3-Kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium

klorür

bileşiğinin sentezi (1)



Şekil 3.1 3-(3-Kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

50 mL'lik üç boyunlu bir balondan Ar gazı geçirilmek suretiyle ilgili deney düzeneği hazırlandı. Bu balona (0,0125 mol, 1,18 g) 1-vinylimidazol ve 10 mL kuru etanol konuldu ve karıştırmaya başlandı. Karışım 0°C' ye kadar soğutulduktan sonra damlatma hunisi ile karışıma derişik HCl (0,0128 mol, 1,05 mL) damla damla ilave edildi. (**Dikkat:** Bu tepkime ekzotermik olduğu için çok dikkatli olunmalıdır.) Asit ilavesinden sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve karışıma yavaş yavaş ($\pm$) epiklorohidrin (0,0128 mol, 1,01 mL) ilave edildi. Reaksiyon kabı daha sonra kapatıldı ve oda sıcaklığında yaklaşık 30 saat karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan viskoz ürün, 0°C'de etil asetat ile kristallendirildi. Çöken ürün süzüldü ve sarımtırak katı ürün vakumda kurutuldu (verim: 2,45 g, %88, e.n. 99-101 °C).

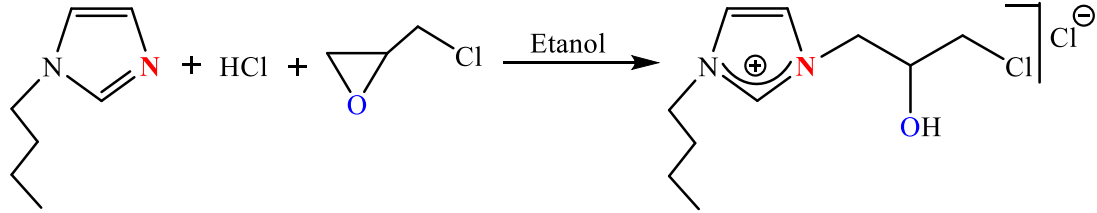
¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ : 9.46 (s, 1H, -NCHN⁺-), 8.19 ve 7.85 (2xs, 2H, -NCHCHN-), 7.35-7.29 (m, 1H -CH=CH₂), 6.05 (bs, 1H, -CHOH), 5.98-5.94 (m, 1H, -CH=CH₂ (a)), 5.44-5.40 (m, 1H, -CH=CH₂ (b)), 4.42-4.39 (m, 1H, -N⁺CH₂ (a)), 4.20-4.15 (m, 1H, -N⁺CH₂ (b)), 4.10 (br, 1H -CHOH), 3.45 (m, 2H, -CH₂Cl);

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 136.43 (-NCHN⁺-), 129.22 (-NCH=CH₂), 124.46, 119.20 (-NCHCHN⁺-), 109.21 (-NCH=CH₂), 68.86 (-CHOH), 52.99 (-N⁺CH₂CH(OH)), 46.91 (-CH₂Cl).

IR (cm⁻¹): ν (O-H): 3369; ν (aromatik C-H): 3116, 3041, ν (alifatik C-H): 2989, 2888; ν (C=N): 1575; ν (C-N): 1162.

Element Analizi $C_8H_{12}Cl_2N_2O$ (223.10 g/mol) için hesaplanan; C 43.07; H 5.42; N 12.56; bulunan, C 42.91; H 5.40; N 12.49 %.

3.2.1.2 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür bileşiğinin sentezi (2)



Şekil 3.2 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

50 mL'lik üç boyunlu bir balondan Ar gazı geçirilmek suretiyle ilgili deney düzeneği hazırlandı. Bu balona (0,0125 mol, 1,56 g) 1-bütilimidazol ve 10 mL kuru etanol konuldu ve karıştırılmaya başlandı. Karışım 0°C' ye kadar soğutulduktan sonra damlatma hunisi ile karışıma derişik HCl (0,0128 mol, 1,05mL) damla damla ilave edildi. (**Dikkat:** Bu tepkime ekzotermik olduğu için çok dikkatli olunmalıdır.) Asit ilavesinden sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve karışıma yavaş yavaş (±)-epiklorohidrin (0,0128 mol, 1,01 mL) ilave edildi. Reaksiyon kabı daha sonra kapatıldı ve oda sıcaklığında yaklaşık 30 saat karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan viskoz ürün vakumda kurutuldu (verim: 2,72 g, %86).

1H -NMR (400.1 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 9.33 (s, 1H, $-N\text{CHN}^+$), 7.84 ve 7.80 (2xs, 2H, $-N\text{CHCHN}^+$), 6.23 (bs, 1H, $-\text{CHOH}$), 4.50-4.39 (m, 1H, $-N^+\text{CH}_2$ (a)), 4.22-4.18 (m, 3H, $-N^+\text{CH}_2$ (b) + $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08-4.01 (m, 1H $-\text{CHOH}$), 3.65 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.81-1.74 (m, 2H, $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30-1.21 (m, 2H, $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 137.23 ($-N\text{CHN}^+$), 123.65, 122.57 ($-N\text{CHCHN}^+$), 69.02 ($-\text{CHOH}$), 52.34 ($-N^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 48.95 ($-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.93 ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), 31.80 ($-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.23 ($-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.77 ($-N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

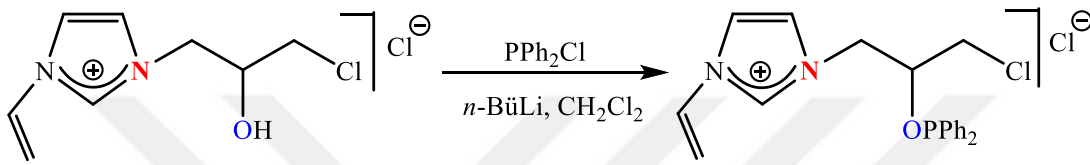
IR (cm^{-1}): ν (O-H): 3372; ν (aromatik C-H): 3134, 3067; ν (alifatik C-H), 2959, 2870 $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1561; $\nu(\text{C}-\text{N})$: 1162.

Element Analizi $C_{10}H_{18}Cl_2N_2O$ (253.17 g/mol) için hesaplanan; C 47.44; H 7.17; N 11.07; bulunan; C 47.36; H 7.14; N 10.98 %.

3.2.2 İyonik sıvı temelli fosfinit ligandların sentezi ve karakterizasyonu

Bu bölümdeki bileşikler ilgili literatürlerdeki yöntemle göre sentezlenmiştir. (Baysal vd., 2007; Meriç vd., 2019 (b))

3.2.2.1 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür bileşiğinin sentezi (3)

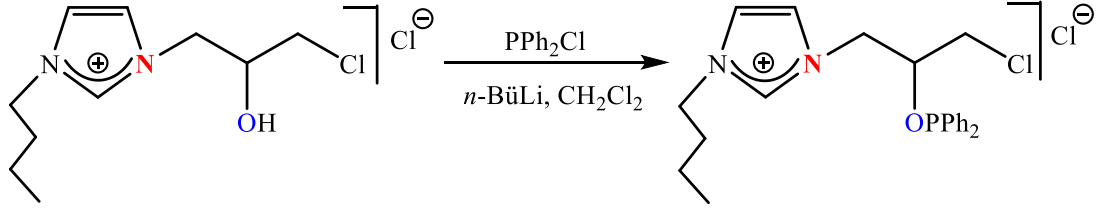


Şekil 3.3 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

250 mL'lik bir Schlenk balonuna argon atmosferi altında 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (56 mg 0,25 mmol) ve 20 mL CH_2Cl_2 ilave edildi. Çözelti daha sonra $-78^\circ C$ 'ye soğutulup üzerine damla damla n -BuLi (17 mg 0,25 mmol) eklenerek 1 saat kadar karışması sağlandı. Daha sonra çözelti tekrar $-78^\circ C$ 'ye soğutulup argon atmosferinde damla damla $ClPPh_2$ (56 mg 0,25 mmol) ilave edildi ve reaksiyonun 45 dakika karışması sağlandı. Bu sürenin sonucunda ortamda $ClPPh_2$ 'nin tamamen tükenip, istenen ürünün oluştuğu ^{31}P - $\{^1H\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntünün çözücüsü CH_2Cl_2 'in vakum altında uzaklaştırılmasıyla beyaz renkli viskoz ürün elde edildi.

^{31}P - $\{^1H\}$ NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 119.19 ppm

3.2.2.2 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür bileşiğinin sentezi (4)

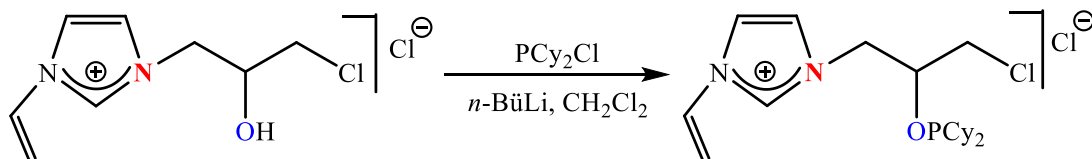


Şekil 3.4 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

250 mL'lik bir Schlenk balonuna argon atmosferi altında 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (63 mg 0,25 mmol) ve 20 mL CH₂Cl₂ ilave edildi. Çözelti daha sonra -78 °C'ye soğutulup üzerine damla damla *n*-BüLi (17 mg 0,25 mmol) eklenerek 1 saat kadar karışması sağlandı. Daha sonra çözelti tekrar -78°C'ye soğutulup argon atmosferinde damla damla ClPPh₂ (56 mg 0,25 mmol) ilave edildi ve reaksiyonun 45 dakika karışması sağlandı. Bu sürenin sonucunda ortamda ClPPh₂'nin tamamen tükenip, istenen ürünün oluştuğu ³¹P-{¹H}-NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntünün çözücüsü CH₂Cl₂'in vakum altında uzaklaştırılmasıyla renksiz viskoz ürün elde edildi.

³¹P-{¹H} NMR (δ ppm, CDCl₃): 118.02 ppm

3.2.2.3 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür bileşiğinin sentezi (5)



Şekil 3.5 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

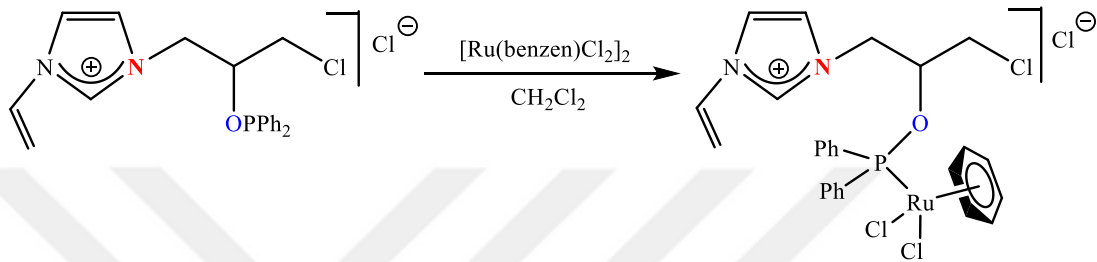
250 mL'lik bir Schlenk balonuna argon atmosferi altında 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (56 mg 0,25 mmol) ve 20 mL CH_2Cl_2 ilave edildi. Çözelti daha sonra -78°C 'ye soğutulup üzerine damla damla $n\text{-BuLi}$ (17 mg 0,25 mmol) eklenerek 1 saat kadar karışması sağlandı. Daha sonra çözelti tekrar -78°C 'ye soğutulup argon atmosferinde damla damla ClPCy_2 (58 mg 0,25 mmol) ilave edildi ve reaksiyonun 45 dakika karışması sağlandı. Bu sürenin sonucunda ortamda ClPCy_2 'nin tamamen tükenip, istenen ürünün oluştuğu $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntünün çözücüsü CH_2Cl_2 'in vakum altında uzaklaştırılmasıyla beyaz renkli viskoz ürün elde edildi.

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR (δ ppm, CDCl_3): 148.99 ppm

3.2.3 Fosfinit türü ligandların Ru (II), Ir (III), Rh(I) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu

Bu bölümdeki kompleksler ilgili literatürlerdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir (Aydemir vd., 2014; Karakaş vd., 2016; Maj vd., 1999).

3.2.3.1 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3a) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.6 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) (0.16 g, 0.40 mmol) ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine $[\text{Ru}(\text{benzen})\text{Cl}_2]_2$ (0.1 g, 0.20 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek açık kırmızı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.23 g, %88; e.n. 135-136°C bozunma).

^1H -NMR (400.1 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 9.97 (br, 1H, $-\text{NCHN}^+-$), 8.00 - 7.53 (m, 13H, $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 + -\text{NCHCHN}^+ + -\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.93 (br, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ (a)), 5.49 (s, 6H benzenin aromatik protonları), 5.36 (br, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ (b)), 5.13 (br, 1H, $-\text{CHOP}$), 4.62 (br, 2H, $-\text{N}^+\text{CH}_2$), 3.49 (br, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$);

^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 139.48 ($-\text{NCHN}^+-$), 137.23 (d, $J_{\text{P-C}}=52.2$ Hz, i - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 133.78 (d, $J_{\text{P-C}}=20.1$ Hz, o - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 131.45 ($-\text{NCH}=\text{CH}_2$), 128.88 (d, $J_{\text{P-C}}=3.2$ Hz, p - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 128.75 (d, $J_{\text{P-C}}=9.2$ Hz, m - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 123.97, 122.63 ($-\text{NCHCHN}^+-$),

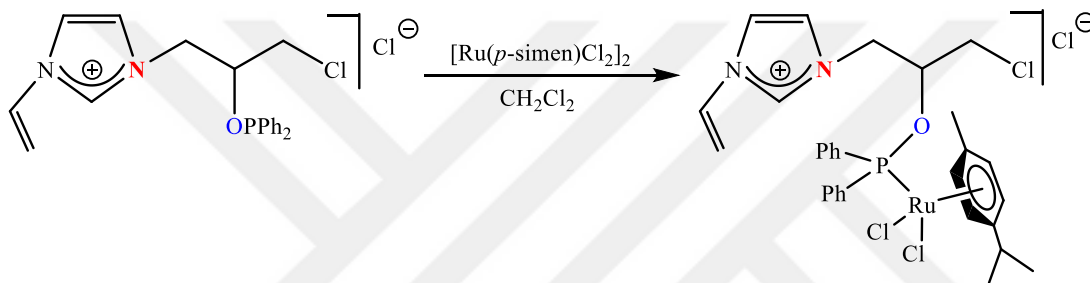
109.98 ($-\text{NCH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 90.40 (benzenin aromatik karbonları), 73.84 ($-\underline{\text{C}}\text{HOP}$), 53.56 ($-\text{N}^+\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{OP})$), 44.81 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$);

$^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ NMR (δ ppm, CDCl_3): 123.91 (s, OPPh_2).

IR (cm^{-1}): ν (aromatik C-H): 3052; ν (alifatik C-H): 2959, 2872; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1043; ν (Ru-P): 529.

Element Analizi $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (657,36 g/mol) için hesaplanan; C 47.51; H 4.14; N 4.26; **Bulunan**, C 47.41; H 4.11; N 4.16 %.

3.2.3.2 3-{3-kloro-2-({[dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3b) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.7 3-{3-kloro-2-({[dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) (0.12 g, 0.30 mmol) ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-simen})\text{Cl}_2]_2$ (0.092 g, 0.15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek açık kırmızı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.19 g, %87; e.n. 136-138 °C).

^1H -NMR (400.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ : 10.63 (s, 1H, $-\text{NCHN}^+-$), 7.97-7.52 (m, 13H, $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 + -\text{NCHCHN}^+ + -\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.89 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (a)), 5.52 (dd, 2H, $J=13.6$ Hz, $J=6.4$ Hz, *p*-simenin aromatik protonu), 5.37 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (b)), 5.19 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, *p*-simenin aromatik protonu), 4.94 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, *p*-

simenin aromatik protonu), 4.82-4.67 (m, 3H, $-\text{N}^+\text{CH}_2 + -\text{CHOP}$), 3.47-3.39 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.50 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *p*-simen); 1.92 (s, 3H, CH_3Ph *p*-simen), 1.07 (d, 3H, $J=6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH Ph}$ *p*-simen), 0.74 (d, 3H, $J=6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH Ph}$ *p*-simen);

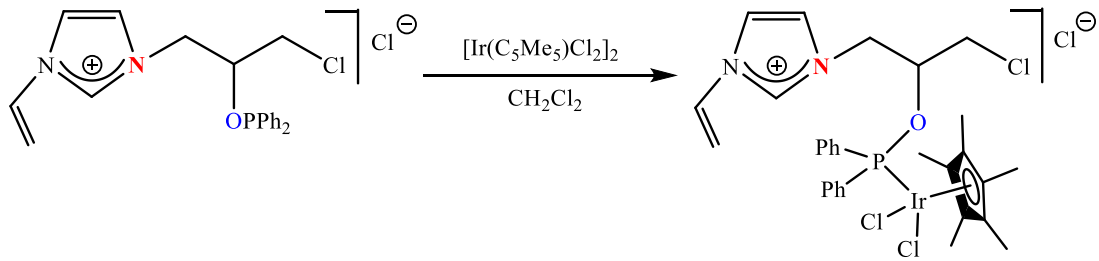
^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 138.08 ($-\text{NCHN}^+-$), 137.54 (d, $J_{P-C}=52.3$ Hz, *i*-P(C_6H_5)₂), 134.41 (d, $J_{P-C}=12.3$ Hz, *o*-P(C_6H_5)₂), 133.41 (d, $J_{P-C}=6.2$ Hz, *p*-P(C_6H_5)₂), 131.63 (d, $J_{P-C}=10.2$ Hz, *m*-P(C_6H_5)₂), 128.80 ($-\text{NCH=CH}_2$), 128.39, 124.63 ($-\text{NCHCHN}^+-$), 109.59 ($-\text{NCH=CH}_2$), 110.60, 96.54 (*p*-simenin kuarternen karbonu), 94.11 (d, $J_{P-C}=7.0$ Hz, *p*-simenin aromatik karbonu), 89.77 (d, $J_{P-C}=9.1$ Hz, *p*-simenin aromatik karbonu) 88.55 (s, *p*-simenin aromatik karbonu), 85.68 (s, *p*-simenin aromatik karbonu), 74.29 (d, $J_{P-C}=9.1$ Hz, $(-\text{CH}(\text{OP}))$), 53.47 ($-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OP})$), 43.68 ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), 30.06 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)$ *p*-simen), 22.32, 22.49 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *p*-simen), 17.27 ($-\text{CH}_3$ *p*-simen);

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR (δ ppm, CDCl_3): 126.20 (s, OPPh_2).

IR (cm^{-1}); ν (aromatik C-H): 3049; ν (alifatik C-H) 2955, 2866; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1043; ν (Ru-P): 533.

Element Analizi $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (713.47 g/mol) için hesaplanan; C 50.50; H 4.94; N 3.93; Bulunan, C 50.38; H 4.92; N 3.82 %.

3.2.3.3 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenil fosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3c) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.8 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) (0.098 g, 0.24 mmol) ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştirildikten sonra üzerine $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ (0.095 g, 0.12 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek

uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek turuncu renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.16 g, %81; e.n. 158-160 °C).

¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ: 9.40 (s, 1H, -NCHN⁺-), 7.82-7.31 (m, 13H, -P(C₆H₅)₂ + -NCHCHN⁺- + -CH=CH₂), 5.96 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CH=CH₂ (a)), 5.35 (d, 1H, *J* = 6 Hz, CH=CH₂ (b)), 4.77-4.63 (m, 3H, -N⁺CH₂ + -CHOP), 3.34 (br, 2H, -CH₂Cl), 1.25 (s, 15H, C₅Me₅);

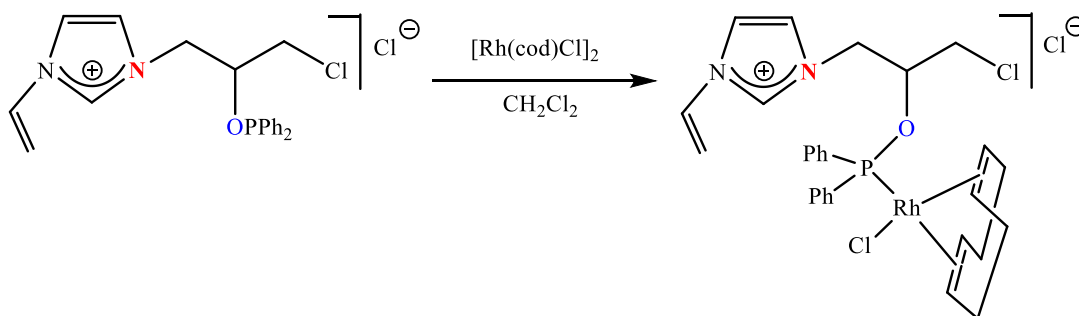
¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ: 136.91 (-NCHN⁺-), 135.47 (s, *i*-P(C₆H₅)₂), 134.78 (d, *J*_{P-C}=12.1 Hz, *o*-P(C₆H₅)₂), 133.17 (d, *J*_{P-C}=3.7 Hz, *p*-P(C₆H₅)₂), 131.97 (d, *J*_{P-C}=9.2 Hz, *m*-P(C₆H₅)₂), 128.56 (-NCH=CH₂), 124.49, 124.10 (-NCHCHN⁺-), 109.66 (-NCH=CH₂), 94.24 (s, C₅Me₅), 74.36 (-CHOP), 51.08 (-N⁺CH₂CH(OP)), 43.54 (-CH₂Cl), 8.20 (C₅Me₅);

³¹P-{¹H} NMR (δ ppm, CDCl₃): 96.54 (s, OPPh₂).

IR (cm⁻¹): ν (aromatik C-H): 3052; ν (alifatik C-H): 2947, 2915; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1043.

Element Analizi C₃₀H₃₆Cl₄N₂OPIr (805,62 g/mol) için hesaplanan; C 44.73; H 4.50; N 3.48; **Bulunan,** C 44.61; H 4.47; N 4.35 %.

3.2.3.4 3-{3-kloro-2-([kloro(η⁴-1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3d) bileşiğinin sentezi



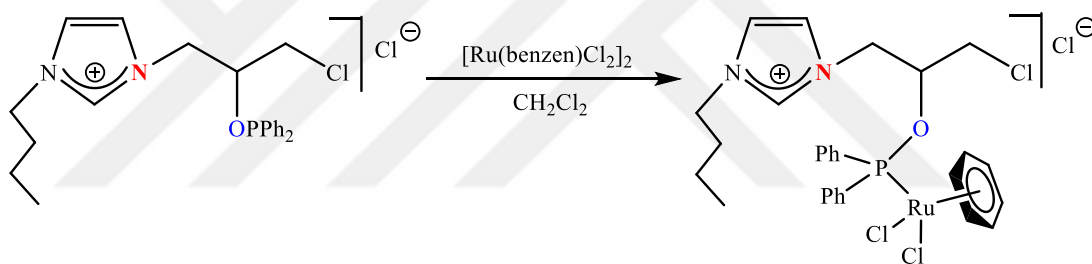
Şekil 3.9 3-{3-kloro-2-([kloro(η⁴-1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH₂Cl₂ içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) (0.12 g, 0.30 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine [Rh(μ-Cl)(cod)]₂ (0.074 g, 0.15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda

ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu çözücü ortamında ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edildiğinde rodyuma ait karakteristik ikili pik (d, $J^{103}_{\text{Rh-}^{31}\text{P}}=176,6 \text{ Hz}$) olduğu görüldü. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek sarı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Katı kompleksin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR'ı alındığında bozulma piklerinin olduğu görülmüştür. Bu yüzden Rh(I) kompleksinin karakterizasyonu yapılamamıştır.

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR (δ ppm, CDCl_3): 123.86 (d, $J^{103}_{\text{Rh-}^{31}\text{P}}=176,6 \text{ Hz}$, OPPh_2).

3.2.3.5 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4a) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.10 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4) (0.175 g, 0.40 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine $[\text{Ru}(\text{benzen})\text{Cl}_2]_2$ (0.1 g, 0.20 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek açık kırmızı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.25 g, %93; e.n. 124-126 °C).

^1H -NMR (400.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ : 9.10 (s, 1H, $-\text{NCHN}^+-$), 7.88-7.22 (m, 12H, $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 + -\text{NCHCHN}^+-$), 5.56 (s, 6H, benzenin aromatik protonları), 5.11 (br, 1H, $-\text{NCHN}^+-$).

CHOP) 4.40 (m, 2H, $-N^+CH_2CH$), 4.15 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.37 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, $-CH_2Cl$), 1.79-1.74 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.29-1.23 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.91 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$);

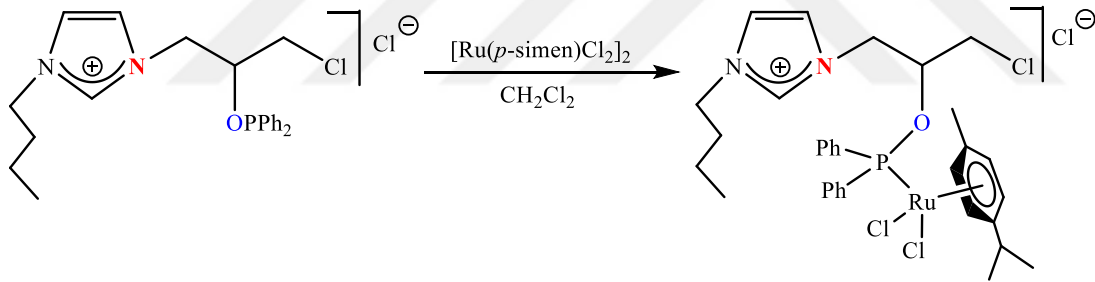
^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ : 138.51 (i -P(C_6H_5) $_2$), 137.29 ($-NCHN^+$), 133.67 (d, $J_{P-C}=12.1$ Hz, o -P(C_6H_5) $_2$), 131.77 (br, p -P(C_6H_5) $_2$), 128.82 (d, $J_{P-C}=8.0$ Hz, m -P(C_6H_5) $_2$), 123.69, 122.78 ($-NCHCHN^+$), 90.59 (benzenin aromatik karbonları), 74.91 ($-CHOP$), 50.93 ($-N^+CH_2CH(OP)$), 48.99 ($-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 44.89 ($-CH_2Cl$), 31.80 ($-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 19.27 ($-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 13.78 ($-NCH_2CH_2CH_2CH_3$);

^{31}P - $\{^1H\}$ NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 122.57 (s, $OPPh_2$).

IR (cm^{-1}): ν (aromatik C-H): 3056; ν (alifatik C-H): 2959, 2870; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1043; ν (Ru-P): 529.

Element Analizi $C_{28}H_{33}Cl_4N_2OPRu$ (687.43 g/mol) için hesaplanan; C 48.92; H 4.84; N 4.08; **Bulunan,** C 48.79; H 4.81; N 3.98 %.

3.2.3.6 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 - p -simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4b) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.11 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 - p -simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4) (0.131 g, 0.30 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştirildikten sonra üzerine $[Ru(\eta^6$ - p -simen) $Cl_2]_2$ (0.092 g, 0.15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1H\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken $LiCl$ tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek açık kırmızı renkli katı ürün elde

edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.19 g, %86; e.n. 125-127 °C).

¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ: 10.14 (s, 1H, -NCHN⁺-), 8.02-7.13 (m, 12H, -P(C₆H₅)₂ + -NCHCHN⁺-), 5.51 (m, 2H, *p*-simenin aromatik protonu), 5.23 (d, 1H, *J*=4.0 Hz, *p*-simenin aromatik protonu), 5.02 (d, 1H, *J*=5.2 Hz, *p*-simenin aromatik protonu), 4.91 (br, -CHOP) 4.64 (br, 2H, -N⁺CH₂CH), 4.25 (br, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.45 (br, 2H, -CH₂Cl), 2.52 (m, 1H, CH(CH₃)₂ *p*-simen), 1.93 (m, 5H, CH₃Ph *p*-simen + -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44-1.35 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.09 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, (CH₃)₂CH Ph *p*-simen), 0.97 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.82 (d, 3H, *J*=7.2 Hz, (CH₃)₂CH Ph *p*-simen);

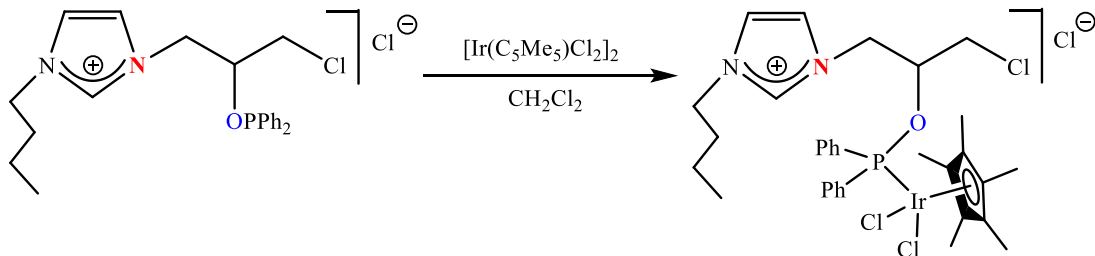
¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ: 138.15, 137.61 (-NCHN⁺- + *i*-P(C₆H₅)₂), 134.15 (d, *J*_{P-C}=12.1 Hz, *o*-P(C₆H₅)₂), 131.51 (d, *J*_{P-C}=11.1 Hz, *p*-P(C₆H₅)₂), 128.74 (d, *J*_{P-C}=10.1 Hz, *m*-P(C₆H₅)₂), 124.89, 122.56 (-NCHCHN⁺-), 110.84, 96.92 (*p*-simenin kuartern karbonu), 93.63 (d, *J*_{P-C}=5.0 Hz, *p*-simenin aromatik karbonu), 89.57 (d, *J*_{P-C}=7.0 Hz, *p*-simenin aromatik karbonu), 88.85 (s, *p*-simenin aromatik karbonu), 86.14 (br, *p*-simenin aromatik karbonu), 74.64 (d, *J*_{P-C}=8.0 Hz, (-CHOP), 52.27, 51.55 (-NCH₂CH₂CH₂CH₃ + -N⁺CH₂CH(OP)), 44.75 (-CH₂Cl), 32.34 (-NCH₂CH₂CH₂CH₃), 30.07 (-CH(CH₃)₂ *p*-simen), 22.41, 22.28 (-CH(CH₃)₂ *p*-simen + (-NCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.65 (-CH(CH₃)₂ *p*-simen), 17.39 (-CH₃ *p*-simen), 13.57 (-NCH₂CH₂CH₂CH₃);

³¹P-{¹H} NMR (δ ppm, CDCl₃): 124.87 (s, OPPh₂).

IR (cm⁻¹): ν (aromatik C-H): 3056; ν (alifatik C-H): 2959, 2870; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1047; ν (Ru-P): 536.

Element Analizi C₃₂H₄₁Cl₄N₂OPRu (743.53 g/mol) için hesaplanan; C 51.69; H 5.56; N 3.77; **Bulunan,** C 51.58; H 5.53; N 3.82 %.

3.2.3.7 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenil fosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4c) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.12 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4**) (0.105 g, 0.24 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştirildikten sonra üzerine $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ (0.095 g, 0.12 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek sarı-turuncu renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.18 g, %90; e.n. 130-132°C).

^1H -NMR (400.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ : 10.10 (s, 1H, $-\text{NCHN}^+$), 7.91-7.46 (m, 12H, $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 + -\text{NCHCHN}^+$), 5.27 (br, 1H, $-\text{CHOP}$), 4.75-4.70 (m, 1H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}$ (a)), 4.61-4.58 (m, 1H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}$ (b)), 4.33 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.33 (br, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.88-1.84 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (m, 17H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{Cp}^*$ 'nin protonları (C_5Me_5), 0.95 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

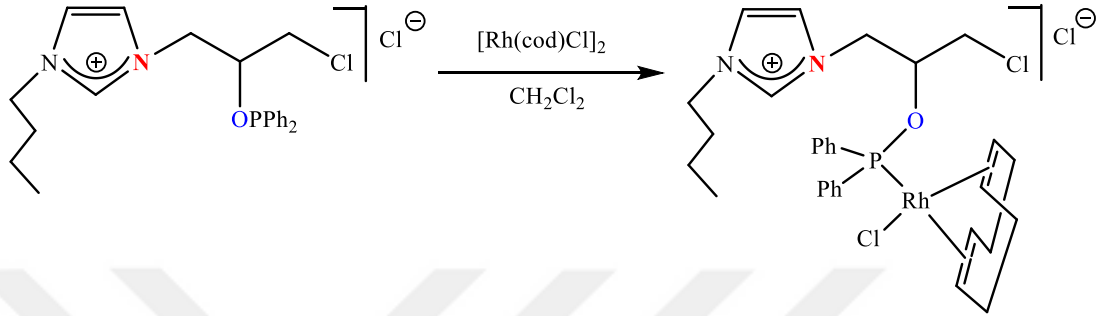
^{13}C -NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ : 137.94 ($-\text{NCHN}^+$), (i - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ gözlenemedi), 132.35 (d, $J_{\text{P-C}}=13.1$ Hz, o - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 131.92 (p - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 128.53 (d, $J_{\text{P-C}}=10.1$ Hz, m - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 123.58, 121.62 ($-\text{NCHCHN}^+$), 94.20 (s, C_5Me_5), 74.54 ($-\text{CHOP}$), 50.72, 49.97 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + -\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OP})$) 44.61 ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), 32.11 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.49 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 17.47 ($-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 8.19 (C_5Me_5);

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR (δ ppm, CDCl_3): 96.15 (s, OPPh_2).

IR (cm^{-1}): ν (aromatik C-H): 3052; ν (alifatik C-H): 2959, 2866; ν (P-Ph): 1435; ν (O-P): 1042.

Element Analizi C₃₂H₄₂Cl₄N₂OPIr (835.69 g/mol) için hesaplanan; C 45.99; H 5.07; N 3.35; **Bulunan**, C 45.92; H 5.04; N 3.27 %.

3.2.3.8 3-{3-kloro-2-([kloro(η⁴-1,5-siklooktadien)rodyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4d) bileşiğinin sentezi

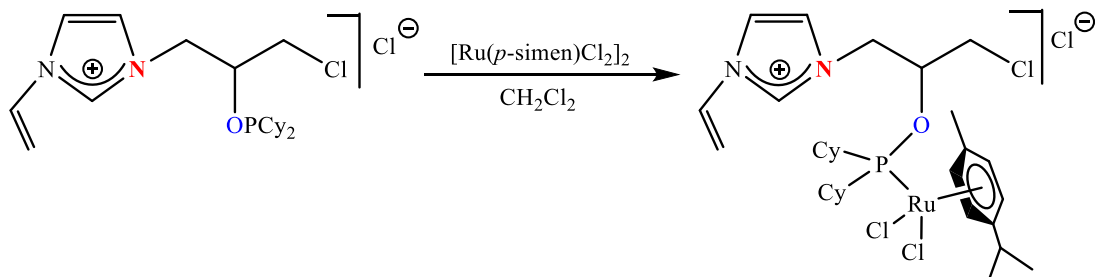


Şekil 3.13 3-{3-kloro-2-([kloro(η⁴-1,5-siklooktadien)rodyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH₂Cl₂ içinde 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4) (0.131 g, 0.30 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine [Rh(μ-Cl)(cod)]₂ (0.074 g, 0.15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu çözücü ortamında ³¹P-{¹H}-NMR ile kontrol edildiğinde rodyuma ait karakteristik ikili pik (d, $J_{Rh-^{31}P}^{103} = 176,6$ Hz) olduğu görüldü. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek sarı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu. Katı kompleksin ³¹P-{¹H}-NMR'ı alındığında bozulma piklerinin olduğu görülmüştür. Bu yüzden Rh(I) kompleksinin karakterizasyonu yapılamamıştır.

³¹P-{¹H} NMR (δ ppm, CDCl₃): 123.70 (d, $J_{Rh-^{31}P}^{103} = 176,6$ Hz, OPPh₂).

3.2.3.9 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)ruteyum]disikloheksilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5b) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.14 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)ruteyum]disikloheksilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH_2Cl_2 içinde 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5) (0.131 g, 0.30 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ (0.092 g, 0.15 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek açık kırmızı renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.19 g, %90; e.n. 113-115 °C).

^1H -NMR (400.1 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ : 9.59 (s, 1H, $-\text{NCHN}^+$), 8.25, 7.91 (2xs, 2H, $-\text{NCHCHN}^+$), 7.40-7.34 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.99 (br, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (a)), 5.82-5.79 (m, 4H, *p*-simenin aromatik protonları), 5.43 (br, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (b)), 5.41 (br, 1H, $-\text{CHOP}$), 4.43 (d, 1H, $J=13.2$ Hz, $-\text{N}^+\text{CH}_2$ (a)), 4.19 (d, 1H, $J=13.6$ Hz, $-\text{N}^+\text{CH}_2$ (b)), 3.69 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.84-2.81 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *p*-simen), 2.46 (m, 2H, $(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2)$ 'nin $-\text{CH}$), 2.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3\text{Ph}$ *p*-simen), 1.78 + 1.23-1.18 (m, 26H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH Ph}$ *p*-simen + $(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2)$ 'nin $-\text{CH}_2$);

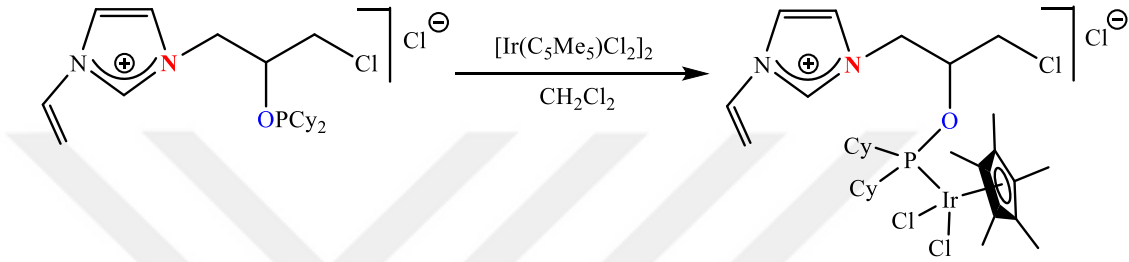
^{13}C -NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ : 136.63 ($-\text{NCHN}^+$), 129.35 ($-\text{NCH}=\text{CH}_2$), 119.20, 124.54 ($-\text{NCHCHN}^+$), 109.10 ($-\text{NCH}=\text{CH}_2$), 106.80, 100.53 (*p*-simenin kuarterner karbonları), 86.83, 85.98 (s, *p*-simenin aromatik karbonları), 73.25 (d, $J_{\text{P-C}}=6.0$ Hz, $-\text{CHOP}$), 53.01 ($-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OP})$), 46.91 ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ 'in $-\text{CH}$ 'ı için 46.08-45.44 arasında pek çok tekli pik, 30.43 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *p*-simen), $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ 'in $-\text{CH}_2$ 'si için 28.31-26.11 arasında pek çok tekli pik, 21.96 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ *p*-simen), 18.33 ($-\text{CH}_3\text{Ph}$ *p*-simen);

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR (162.0 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 156.01 (s, OPCy_2).

IR (cm⁻¹); ν (aromatik C-H): 3041; ν (alifatik C-H): 2922, 2851; ν (P-Cy): 1446; ν (O-P): 1054; ν (Ru-P): 533.

Element Analizi C₃₀H₄₇Cl₄N₂OPRu (725.56 g/mol) için hesaplanan; C 49.66, H 6.53, N 3.86; **Bulunan**, C 49.56; H 6.51; N 3.75 %.

3.2.3.10 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]disiklohekzilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5c) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.15 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]disiklohekzilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür sentezi.

Argon atmosferi altında 25 mL CH₂Cl₂ içinde 3-{3-kloro-2-[(disiklohekzilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5) (0.101 g, 0.24 mmol), ligand sentezi (Bkz. Bölüm 3.2.2) gerçekleştikten sonra üzerine [Ir(C₅Me₅)Cl₂]₂ (0.095 g, 0.12 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonucunda ortamda ligandın tamamen tükenip, kompleksin oluştuğu ³¹P-{¹H}NMR ile kontrol edilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken LiCl tuzu, inert atmosfer altında süzülerek uzaklaştırıldı. Daha sonra çözeltinin hacmi vakumda 2-3 mL'ye kadar azaltıldı ve üzerine 10 mL petrol eteri ilave edilerek turuncu renkli katı ürün elde edildi. Ürün vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu (Verim 0.175 g, %89; e.n. 124-126 °C).

¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ : 9.53 (s, 1H, -NCHN⁺-), 8.31, 7.76 (2xs, 2H, -NCHCHN⁺-), 7.39 (br, 1H, -CH=CH₂), 6.02 (br, 1H, -CH=CH₂(a)), 5.58 (br, 1H, -CHOP), 5.41 (br, 1H, -CH=CH₂(b)), 3.87 (m, 1H, -N⁺CH₂(a)), 3.78 (m, 1H, -N⁺CH₂(b)), 4.49 (br, 2H, -CH₂Cl), 1.53 (s, 15H C₅Me₅), 1.98-1.23 (m, 22H, P(C₆H₁₁)₂'in protonları) ;

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ : 136.6 (-NCHN⁺-), 129.35 (-NCH=CH₂), 124.06, 119.63 (-NCHCHN⁺-), 109.19 (-NCH=CH₂), 93.92 (s, C₅Me₅), 73.99 (d, J_{P-C} =6.0 Hz, -CHOP), 50.02 (-N⁺CH₂CH(OP)), 45.70 (-CH₂Cl), P(C₆H₁₁)₂'nin -CH'ı için 44.28-

43.73 arasında pekçok tekli pik, $P(C_6H_{11})_2$ 'in $-CH_2-$ 'si için 28.76-25.54 arasında pekçok tekli pik, 9.45 (C_5Me_5);

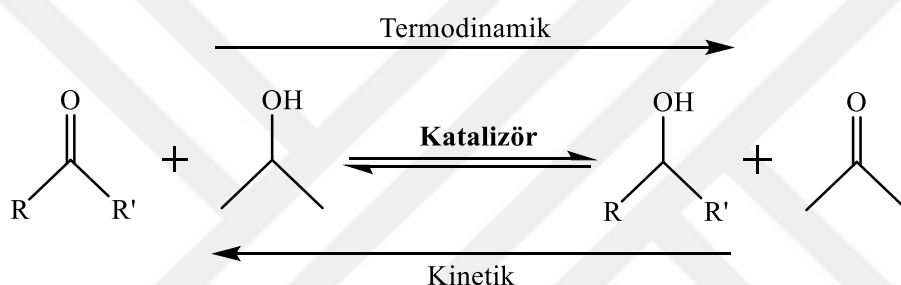
$^{31}P\{-^1H\}$ NMR (162.0 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 122.92 (s, $OPCy_2$).

IR (cm^{-1}); ν (aromatik C-H): 3097; ν (alifatik C-H): 2922, 2847; ν (P-Cy): 1446; ν (O-P): 1058.

Element Analizi $C_{30}H_{48}Cl_4N_2OPIr$ (817,72 g/mol) için hesaplanan; C 44.07; H 5.92; N 3.43; Bulunan, C 43.97; H 5.88; N 3.32 %.

3.2.4 Ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonları

3.2.4.1 Genel yöntem

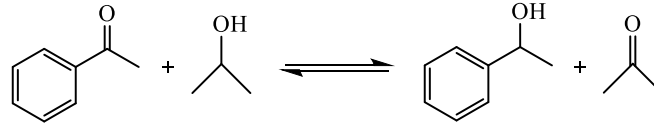


Şekil 3.16 Ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu ile ikincil alkollere indirgenmesi.

Sentezlenen iyonik sıvı temelli fosfinit ligandlarının metal kompleksleri (**3a-3c**, **4a-4c** ve **5b-5c**) (0.005 mmol), CaH_2 ile kurutulmuş 2-propanol içindeki çözeltisine (5 mL), KOH (0.025 mmol) ve keton/süstitüe keton (0.5 mmol) ilave edildi ve reaksiyon bitene kadar reflaks edildi. Belirli aralıklarla reaksiyon ortamından örnek alınarak aseton ile birlikte silika kolonundan geçirildi ve GC'de dönüşümü izlendi. Dönüşüm oranı reaksiyona girmeyen metil aril keton üzerinden hesaplanmıştır. Asetofenonun TH'u için yapılan optimizasyon çalışmaları **Tablo 3.1-3.9**'de özetlendi. Süstitüe asetofenon türevleri (4-F, 4-Br, 4-Cl, 2-MeO, 4-MeO) için TH reaksiyonları gerçekleştirildi ve bulunan sonuçlar **Tablo 3.10**'da verildi.

3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3a**) katalizörünün, 2-propanol ve KOH varlığında asetofenon ve süstitüe asetofenonun TH'da kullanılmasıyla elde edilen GC kromatogramları Ek 1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Asetofenonun transfer hidrojenasyonu için optimizasyon çalışmaları.



Sıra	Katalizör	S/K/Baz	H-Kaynağı	Baz	Süre(sa)	Dön.(%) ^[e]	TOF(sa ⁻¹) ^[f]
1	3a ^[a]	100:1:5	2-Propanol	K ₂ CO ₃	1 (24)	<3 (67)	3 (3)
2	3a ^[a]	100:1:5	2-Propanol	NaOH	1/4	91	364
3	3a ^[a]	100:1:5	2-Propanol	KOH	1/4	98	392
4	3a ^[b]	100:1:3	2-Propanol	KOH	1/4	93	372
5	3a ^[b]	100:1:5	2-Propanol	KOH	1/4	97	388
6	3a ^[b]	100:1:7	2-Propanol	KOH	1/4	91	364
7	3a ^[b]	100:1:9	2-Propanol	KOH	1/4	87	348
8	1 ^[c]	100:1:5	2-Propanol	KOH	1 (24)	<7 (76)	7 (3)
9	2 ^[c]	100:1:5	2-Propanol	KOH	1 (24)	<5 (71)	5 (3)
10	3a ^[d]	100:1	HCOOH/Et ₃ N		24		
11	3b ^[d]	100:1	HCOOH/Et ₃ N		24		
12	3c ^[d]	100:1	HCOOH/Et ₃ N		24		

Reaksiyon koşulları:

[a] Baz değişim çalışması, 82 °C; Keton/Kat. 3a/Baz, 100:1:5.

[b] Baz oranı çalışması, 82 °C; Keton/Kat. 3a/KOH, 100:1.

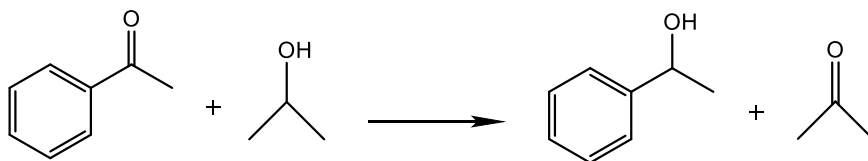
[c] 82 °C; Keton/İyonik sıvı/Baz ilave edildiğinde, 100:1:5.

[d] 40 °C, HCOOH/Et₃N (5:2); Keton/Kat., 100:1.

[e] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[f] TOF = (mol ürün/mol Kat.) x sa⁻¹.

Tablo 3.2. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3a**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	3a ^[a]	100:1:5	1	<10	
2	3a ^[b]	100:1:5	1/6 (1/4)	70 (97)	420 (388)
3	3a ^[c]	100:1	1		
4	3a ^[d]	500:1:5	1	98	490
5	3a ^[e]	1000:1:5	2	97	485

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton/Kat. **3a**/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton/Kat. **3a**/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton/Kat. **3a** 100:1, baz kullanmaksızın.

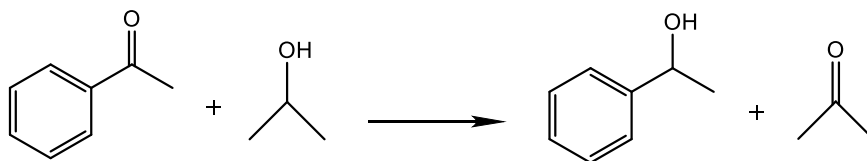
[d] 82 °C; Keton/Kat. **3a**/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton/Kat. **3a**/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. **3a**) x sa⁻¹.

Tablo 3.3. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3b**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	3b ^[a]	100:1:5	1	<5	
2	3b ^[b]	100:1:5	1 (3/2)	73 (96)	73 (64)
3	3b ^[c]	100:1	1		
4	3b ^[d]	500:1:5	5	92	92
5	3b ^[e]	1000:1:5	11	98	89

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton/Kat. 3b/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton/Kat. 3b/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton/Kat. 3b 100:1, baz kullanmaksızın.

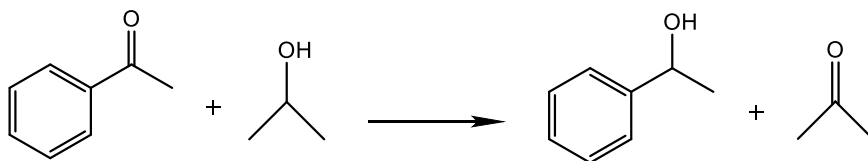
[d] 82 °C; Keton/Kat. 3b/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton/Kat. 3b/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. 3b) x sa⁻¹.

Tablo 3.4. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3c**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	3c ^[a]	100:1:5	1	<7	
2	3c ^[b]	100:1:5	1/2 (3/4)	84 (98)	168 (131)
3	3c ^[c]	100:1	1		
4	3c ^[d]	500:1:5	5/2	96	192
5	3c ^[e]	1000:1:5	11/2	94	171

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. 3c/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. 3c/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. 3c 100:1, baz kullanmaksızın.

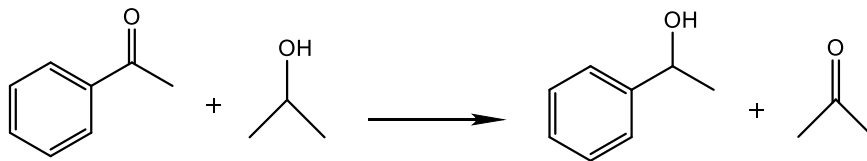
[d] 82 °C; Keton /Kat. 3c/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. 3c/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. 3c) x sa⁻¹.

Tablo 3.5. 3-{3-kloro-2-({[dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4a**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	4a ^[a]	100:1:5	1	<8	
2	4a ^[b]	100:1:5	1/4 (1/2)	56 (95)	224 (190)
3	4a ^[c]	100:1	1		
4	4a ^[d]	500:1:5	2	99	248
5	4a ^[e]	1000:1:5	4	97	243

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. **4a**/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. **4a**/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. **4a** 100:1, baz kullanmaksızın.

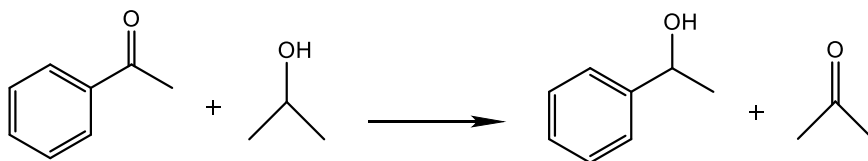
[d] 82 °C; Keton /Kat. **4a**/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. **4a**/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. **4a**) x sa⁻¹.

Tablo 3.6. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4b**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	4b ^[a]	100:1:5	1	<3	
2	4b ^[b]	100:1:5	1 (3)	37 (94)	37 (31)
3	4b ^[c]	100:1	1		
4	4b ^[d]	500:1:5	10	93	47
5	4b ^[e]	1000:1:5	21	92	44

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. **4b**/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. **4b**/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. **4b** 100:1, baz kullanmaksızın.

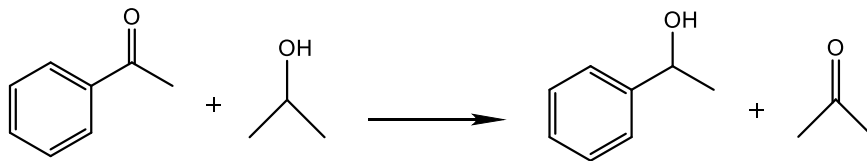
[d] 82 °C; Keton /Kat. **4b**/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. **4b**/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. **4b**) x sa⁻¹.

Tablo 3.7. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4c**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	4c ^[a]	100:1:5	1	<3	
2	4c ^[b]	100:1:5	3 (5)	65 (93)	21 (19)
3	4c ^[c]	100:1	1		
4	4c ^[d]	500:1:5	17	96	28
5	4c ^[e]	1000:1:5	35	97	28

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. **4c**/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. **4c**/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. **4c** 100:1, baz kullanmaksızın.

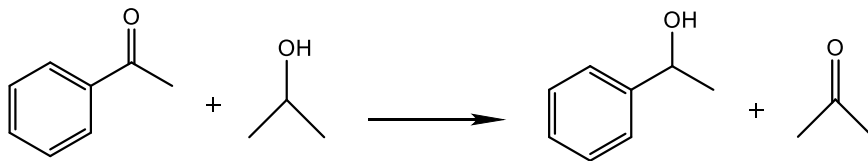
[d] 82 °C; Keton /Kat. **4c**/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. **4c**/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. **4c**) x sa⁻¹.

Tablo 3.8. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)ruteyum]disikloheksilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5b**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	5b ^[a]	100:1:5	1	<8	
2	5b ^[b]	100:1:5	1/2 (3/4)	67 (91)	134 (121)
3	5b ^[c]	100:1	1		
4	5b ^[d]	500:1:5	5/2	95	190
5	5b ^[e]	1000:1:5	6	98	163

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. 5b/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. 5b/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. 5b 100:1, baz kullanmaksızın.

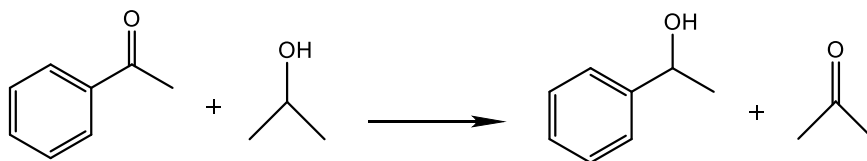
[d] 82 °C; Keton /Kat. 5b/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. 5b/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. 5b) x sa⁻¹.

Tablo 3.9. 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametsiklopentadienil)iridyum]disikloheksilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5c**) ile katalizlenen asetofenonun transfer hidrojenasyonu.



Sıra	Katalizör	S/K/KOH	Süre(sa)	Dön.(%) ^[f]	TOF(sa ⁻¹) ^[g]
1	5c ^[a]	100:1:5	1	<6	
2	5c ^[b]	100:1:5	1 (2)	58 (98)	58 (49)
3	5c ^[c]	100:1	1		
4	5c ^[d]	500:1:5	7	96	69
5	5c ^[e]	1000:1:5	16	97	60

Reaksiyon koşulları:

[a] 25 °C; Keton /Kat. **5c**/KOH, 100:1:5.

[b] 82 °C; Keton /Kat. **5c**/KOH, 100:1:5.

[c] 82 °C; Keton /Kat. **5c** 100:1, baz kullanmaksızın.

[d] 82 °C; Keton /Kat. **5c**/KOH, 500:1:5.

[e] 82 °C; Keton /Kat. **5c**/KOH, 1000:1:5.

[f] GC ile belirlendi (Üç bağımsız katalitik deney).

[g] TOF = (mol ürün/mol Kat. **5c**) x sa⁻¹.

Tablo 3.10. **3a-5c** kompleksleri ile katalizlenen sübstitüe asetofenonların transfer hidrojenasyonu^[a].

Sıra	Katalizör	Substrat	Ürün	Süre(sa)	Dön.(%) ^[b]	TOF(sa ⁻¹) ^[c]
1	3a			1/12	99	1188
2	3b			3/4	98	131
3	3c			1/4	99	396
4	4a			1/4	98	392
5	4b			1	97	97
6	4c			2	93	47
7	5b			1/4	98	392
8	5c			1	99	99
9	3a			1/6	98	588
10	3b			1	98	98
11	3c			1/2	98	196
12	4a			1/3	99	297
13	4b			2	98	49
14	4c			3	92	31
15	5b			1/2	97	194
16	5c			3/2	99	66
17	3a			1/4	96	384
18	3b			3/2	97	65
19	3c			3/4	99	132
20	4a			1/2	98	196
21	4b			3	99	33
22	4c			5	97	20
23	5b			3/4	98	131
24	5c			2	98	49
25	3a			3/2	93	62
26	3b			9	94	10
27	3c			4	96	24
28	4a			3	98	33
29	4b			19	99	5
30	4c			28	96	3
31	5b			4	95	24
32	5c			10	93	9
33	3a			1	95	95
34	3b			6	96	16
35	3c			3	97	32
36	4a			2	96	48
37	4b			12	97	8
38	4c			18	95	5
39	5b			3	97	32
40	5c			8	96	12

Reaksiyon koşulları:

[a] Katalizör (0.005 mmol), 2-propanol (5 mL), KOH (% 0.025 mmol), Keton (0.5 mmol), 82 °C, Keton türevlerinin konsantrasyonu 0.1 M.

[b] Bileşiklerin saflığı ¹H-NMR ve GC ile kontrol edilmiştir (üç bağımsız katalitik deney). % dönüşümler reaksiyona girmeyen metil aril ketonlara göre hesaplanmıştır.

[c] TOF = (mol ürün/mol Kat.) x sa⁻¹.

3.2.5 Komplekslerin biyolojik aktivite çalışmaları

3.2.5.1 Geçiş metal komplekslerinin antioksidan aktivite tayin yöntemleri

Antioksidan aktivite tayininde DPPH radikal süpürme ve metal şelatlama metotları kullanılmıştır.

DPPH radikal süpürme

Sentezlenen komplekslerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde DPPH radikal süpürme yöntemi kullanılmıştır (Blois, 1958; Rafikova vd., 2020). DPPH kararlı bir radikaldir ve tek bir elektron varlığı nedeniyle 517 nm’de güçlü absorpsiyon bandı gösterir. Bu absorpsiyon, radikal süpürücülerin hidrojen atomu veya elektron verebilme yatkınlıkları etkisiyle DPPH’nın metanoldeki çözeltisinin mor renginin açılmasıyla azalır. 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH)’in metanolde %0,004 olacak şekilde çözülmesi sağlandı. Daha önce hazırlanan test bileşiklerinin seri konsantrasyonlarından (25, 50, 100, 150, 200 ppm) ayrı ayrı 500 µl alınarak tüplere eklendi. Test bileşiklerinin üzerine 2 mL %0,004’lük DPPH eklendikten sonra 1 dakika karıştırılıp oda sıcaklığında 45 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Negatif kontrol grubu için 500 µl DMSO ve 2 mL DPPH eklendi. Pozitif kontrol olarak Trolox kullanıldı. Test bileşiklerinin ve kontrol grubunun absorbans değerleri spektrofotometre yardımıyla 517 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri aşağıdaki formül kullanılarak süpürülen DPPH’nın yüzdesi belirlendi.

$$\text{DPPH Giderim Aktivitesi (\% İnhibisyon)} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100 \quad (3.1)$$

Burada;

" A_{Kontrol} " kontrolün absorbası; " $A_{\text{Örnek}}$ " örneğin absorbasıdır.

Metal şelatlama

Demir iyonlarının indikatörü olan ferrozin demir iyonlarıyla kompleks oluşturarak solüsyonun magenta rengini almasına sebep olmaktadır. Renk değişimi 562 nm’de maksimum absorbans vermekte olup, metal şelatlamanın belirteci olarak kullanılmaktadır (Dinis vd., 1994). Test bileşiklerinin metal şelatlama deneyleri Gümüş vd. (2018), literatürde belirtilen yöntemleri kullanılarak yapıldı. Daha önce

hazırlanan test bileşiklerinin seri konsantrasyonlarından (25, 50, 100, 150, 200 ppm) 500 µl alınarak üzerlerine 1850 µl metanol eklenerek bir süre çalkalandı. Daha sonra çözelti üzerlerine 2mM'lık 50 µl demir klorür (FeCl₂) ve 5mM'lık 100 µl ferrozin eklenerek bir süre daha çalkalandıktan sonra oda sıcaklığında 10 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Negatif kontrol grubu için 2350 µl metanol, 50 µl 2mM'lık demir klorür (FeCl₂) ve 5mM'lık 100 µl ferrozin eklendi. Pozitif kontrol olarak EDTA standart maddesi kullanıldı. Test bileşiği çözeltileri ve kontrol grubu inkübasyondan sonra spektrofotometre de 562 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirildi. Metal bağlama aktivitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Metal Bağlama Aktivitesi} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100 \quad (3.2)$$

Burada;

" A_{Kontrol} " kontrolün absorbansı; " $A_{\text{Örnek}}$ " örneğin absorbansıdır.

3.2.5.2 Geçiş metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi

Kullanılan besiyerlerinin hazırlanması

Sıvı besiyeri hazırlamak için 1 litre saf suya 8 g Nutrient Broth (NB) eklenerek çözünmesi sağlandı. Besiyerleri hazırlandıktan sonra sterilizasyon için kapaklı cam şişelere konularak 121 °C'de 20 dakika boyunca otoklav ile steril edildi. Otoklavdan çıkarıldıktan sonra steril kabinde istenilen hacimlere bölündü.

Katı besiyerleri için 1 litre saf suya 20 g Nutrient Agar (NA) eklenerek çözünmesi sağlandı. Besiyerleri hazırlandıktan sonra sterilizasyon için kapaklı cam şişelere konularak 121 °C'de 20 dakika boyunca otoklava konuldu. Otoklavdan çıkarıldıktan bir süre sonra steril kabinde 90 mm'lik steril plastik petri kaplarına döküldü. Katılaştıran Nutrient Agar (NA) besiyerleri kullanılacakları zamana kadar buzdolabında +4 °C'de saklandı.

Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması

Taze kültürlerden steril öze yardımıyla alınan mikroorganizmalar Nutrient Broth (NB) besi yerinde 0.5 Mc Farland (1×10^8 Kob/mL) turbidite oluşana kadar 37 °C’de inükübe edilmiştir. Türbidite kontrolü spektrofotometrede 625 nm dalga boyunda absorbansları 0.08-0.10 olacak şekilde gerçekleştirildi. Kültürü hazırlanan test mikroorganizmalarından 150 µL alınarak Nutrient Agar (NA) besiyerine yayma ekim yapıldı.

Standart olarak kullanılan antibiyotik

Bakteriler için Amikacin AK30 (Thermo Scientific™ Oxoid™) kontrol antibiyotik olarak kullanıldı.

Suşlar

Çalışmada Gram-negatif olarak *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), Gram-pozitif olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus cereus* ve *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) suşları kullanıldı.

Disk difüzyon yöntemi

Antibakteriyel aktivite çalışması, disk difüzyon yöntemiyle yapıldı (Khan ve Asiri, 2012). Antibakteriyel aktivite çalışmasında kullanılan test bileşikleri DMSO içerisinde (1000 µg/ml) çözülerek stok çözeltisi hazırlandı. Gram (+) ve Gram (-) bakteriler için mikroorganizma süspansiyonlarından 150 µL alınarak homojen bir şekilde Nutrient Agar besi yerlerine dağıtıldı. Daha sonra boş blank disklerle (6 mm çapında), stok solüsyondan 20 µL (20 µg/disk) alınarak emdirildi ve daha önce belirlenen yerlerine steril pens yardımıyla uygun bir şekilde yerleştirildi. Hazırlanan petri kapları 24 saat boyunca 37 °C’de etüvde inkübe edildi. Amikacin antibiyotik diski pozitif kontrol ve çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı. Bakteri plakları 37 °C’ de 18-24 saat inkübasyondan sonra disklerin çevresinde oluşan şeffaf zonların çapları bir cetvel yardımıyla ölçülerek antibakteriyel aktivite belirlendi. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır.

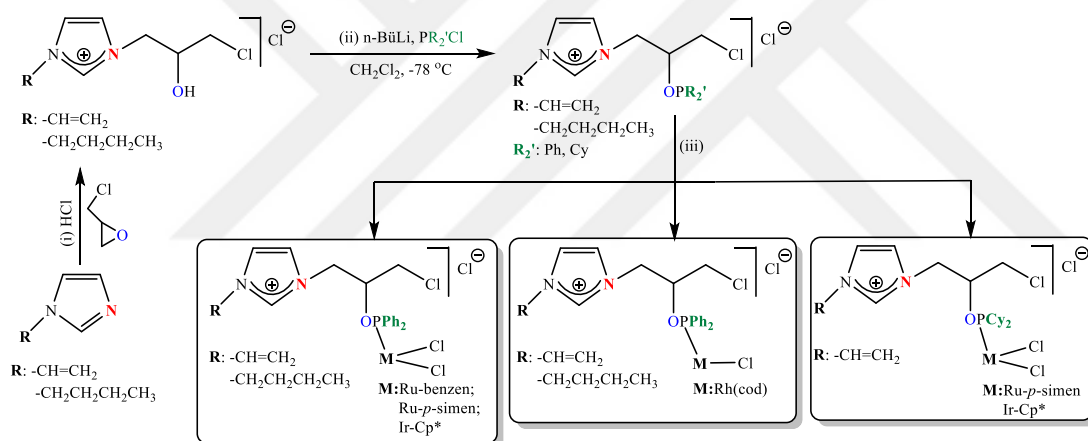


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Son birkaç yılda 1,3-dialkilimidazolyum katyonlarından ve karşı iyonlarından oluşan oda sıcaklığındaki iyonik sıvılara olan ilgi artmıştır (Freemantle, 2000; Welton, 1999). Bu iyonik sıvılar, termal kararlılık, düşük buhar basıncı, yanmazlık, geniş sıvı aralığı, geniş çözünürlük ve karışabilirlik aralığı gibi yeşil özelliklerinden dolayı hem laboratuvar hem de endüstriyel ölçekte kullanılmaktadırlar (Zhao vd., 2005). İyonik sıvılar kolayca geri dönüştürülebilirler; reaksiyonlarda aktivite ve seçicilik üzerinde derin bir etkiye sahiptir ve bazı durumlarda ürünlerin izolasyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle, iyonik sıvılar, uçucu organik çözücüler için uygun yer değiştiriciler olarak kabul edilir (Xiao ve Malhotra, 2005). İyonik sıvıların alışılmadık bir özelliği ise, uygun anyon-kasyon kombinasyonlarının seçilmesiyle kimyasal ve fiziksel özelliklerinin ayarlanabilmesidir (Nockemann vd., 2010). Metal içeren iyonik sıvılar, eklenen metal iyonuna bağlı olarak ek içsel manyetik, spektroskopik veya katalitik özellikleri ile iyonik sıvıların özelliklerini birleştiren umut verici yeni malzemeler olarak kabul edilmektedir (Chiappe vd., 2012).

Modifiye edilmiş birçok P-bazlı ligandın organometalik kimya ve katalizde önemli uygulamaları vardır ve hidroformilasyon, hidrosililasyon ve transfer hidrojenasyon için seçici katalizörler sağlarlar (Agbossou vd., 1998; Agbossou-Niedercorn ve Suisse, 2003; Aydemir vd., 2011(a); Kreuzfeld ve Döbler, 1998). Fosfin ligandları, geçiş metali katalizli dönüşümlerde yaygın bir şekilde kullanılmıştır (Crabtree, 2009; Kagan ve Sasaki, 1998). Fosfinitler, fosfinlere kıyasla farklı kimyasal, elektronik ve yapısal özellikler sağlar. Metal-fosfor bağı, elektron çeken P-OR grubunun varlığından dolayı ilgili fosfin ile karşılaştırıldığında fosfinitler için genellikle daha güçlüdür. Ek olarak, fosfinit $P(OR)R_2$ 'nin boş σ^* -orbitalini kararlı hale getirerek fosfiniti daha iyi bir alıcı yapar (Galka ve Kraatz, 2003). Bazı fosfinit ligandları ve türevleri, ketonların transfer hidrojenasyonunda ligandlar olarak başarılı bir şekilde kullanılmış olmasına rağmen (Aydemir vd., 2009; Aydemir vd., 2010; Aydemir vd., 2011(b)), iyonik sıvı temelli fosfinitlerin katalitik aktivitelerinin ve biyolojik aktivitelerinin taranması literatürde yaygın değildir.

İyonik sıvı ve fosfinitlerin bu özelliklerinden dolayı öncelikle çıkış maddesi 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**1**) ve 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (**2**) olan yeni iki iyonik sıvı bileşikleri literatüre uygun olarak sentezlendi (Holbrey vd., 2003; Chen, 2010). Fosfinitlerin sentezlerinde yaygın olarak hidroliz yöntemi kullanılmaktadır (Balakrishna vd., 2005; Baysal vd., 2007) Sentezlenen iyonik sıvılar CH₂Cl₂ çözücüsü içinde *n*-BüLi varlığında PPh₂Cl veya PCy₂Cl ile hidroliz reaksiyonları gerçekleştirilerek yeni üç iyonik sıvı temelli fosfinit ligandları hazırlandı. Ligand karakterizasyonları yapılamadı. Son aşamada ise bu ligandlara ait Ru (II), Ir (III) ve Rh (I) kompleksleri sentezlendi (**Bkz.** Şekil 4.1). Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonları ¹H ve ¹³C-NMR, IR ve element analizi gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıldı.



Şekil 4.1 Fosfinit ligandları ve metal komplekslerinin sentezi.

Çıkış maddeleri olan iyonik sıvılardan, oda şartlarında **1** nolu çıkış maddesi katı ve **2** nolu çıkış maddesi ise viskoz olarak elde edildi. İyonik sıvılar **1** ve **2** yaklaşık %87, Metal-P-IL kompleksler ise **3a-3c** % 85, **4a-4c** % 90 ve **5b-5c** % 89 verimle sentezlendi.

4.1 Element Analizi Sonuçları ile İlgili Yorumlar

Bileşiklerin (**1-5c**) element analizleri oda şartlarında Thermo Scientific Fisons EA-1108 CHNS-O cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.1'de teorik olarak hesaplanan ve deneysel olarak elde edilen analiz sonuçları verilmiştir. İyonik sıvıların oldukça higroskopik oldukları bilinmektedir. Tüm spektroskopik analiz

verileri göz önünde alındığında içerdikleri çözücü, su veya safsızlıkların da bulunması nedeniyle deneysel olarak elde edilen element analiz değerlerinin hesaplanan değerlerle uyumlu olduğu bulundu.

Tablo 4.1 Bileşiklerin Element Analiz Sonuçları

Bileşik No	Mol Kütlesi (g/mol)	Deneysel Elementel Analizi (Teorik)		
		% C	% H	% N
C ₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O (1)	223.10	42,91 (43,07)	5,40 (5,42)	12,49 (12,56)
C ₁₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O (2)	253.17	47,36 (47,44)	7,14 (7,17)	10,98 (11,07)
C ₂₆ H ₂₇ Cl ₄ N ₂ OPRu (3a)	657.36	47,41 (47,51)	4,11 (4,14)	4,16 (4,26)
C ₃₀ H ₃₅ Cl ₄ N ₂ OPRu (3b)	713.47	50,38 (50,50)	4,92 (4,94)	3,82 (3,93)
C ₃₀ H ₃₆ Cl ₄ N ₂ OPIr (3c)	805.62	44,61 (44,73)	4,47 (4,50)	3,35 (3,48)
C ₂₈ H ₃₃ Cl ₄ N ₂ OPRu (4a)	687.43	48,79 (48,92)	4,81 (4,84)	3,98 (4,08)
C ₃₂ H ₄₁ Cl ₄ N ₂ OPRu (4b)	743.53	51,58 (51,69)	5,53 (5,56)	3,82 (3,77)
C ₃₂ H ₄₂ Cl ₄ N ₂ OPIr (4c)	835.69	45,92 (45,99)	5,04 (5,07)	3,27 (3,35)
C ₃₀ H ₄₇ Cl ₄ N ₂ OPRu (5b)	725.56	49,56 (49,66)	6,51 (6,53)	3,75 (3,86)
C ₃₀ H ₃₆ Cl ₄ N ₂ OPIr (5c)	817,72	43,97 (44,07)	5,88 (5,92)	3,32 (3,43)

4.2 IR Spektrumları ile İlgili Yorumlar

İyonik sıvı (IL) bileşiklerine ait FT-IR absorpsiyon spektrum değerleri incelendiğinde, her iki bileşikte olması beklenen imidazol halka sistemine ait C=N titreşim bandları, 1 ve 2 bileşiklerinde sırasıyla, 1575 cm⁻¹ ve 1561 cm⁻¹ değerlerinde görülmüştür. Ayrıca, FT-IR spektrumlarında 3134-3041 cm⁻¹ aralıklarında aromatik C-H simetrik ve asimetrik gerilme, 2989-2870 cm⁻¹ aralıklarında ise alifatik C-H gerilme titreşim frekansları görülmüştür. Tablo 4.2’de sunulan FT-IR verileri önerilen IL bileşiklerine ait yapıları destekler niteliktedir (Meriç vd., 2019 (b); Arslan, 2020).

Tablo 4.2 IL bileşiklerinin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	O-H	Aromatik CH	Alifatik CH	C=N	C-N
$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (1)	3369	3116, 3041	2989, 2888	1575	1162
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (2)	3372	3134, 3067	2959, 2870	1561	1162

3a-5c bileşiklerindeki belirleyici gruplara ait pikler tespit edilerek beklenen yapılar doğrulanmaya çalışılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde başlangıç maddesi olan iyonik sıvılardaki $\sim 3370 \text{ cm}^{-1}$ civarında OH pikinin kaybolduğu ve $\sim 1045 \text{ cm}^{-1}$ civarında P-O-C bandının ortaya çıktığı gözlenmiştir. Literatürdeki IL-O-P bileşiklerinde de benzer bir durum gözlenmiştir (Aydemir vd., 2014; Arslan, 2020). Tablo 4.3'e bakıldığında $3097\text{-}3041 \text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik C-H simetrik ve asimetrik gerilme, $2959\text{-}2922 \text{ cm}^{-1}$ ve $2915\text{-}2847 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında ise alifatik C-H gerilme titreşim frekansları görülmüştür. Bu pikler mevcut kompleks yapılar için beklenen bir durumdur (Chen, 2010; Meriç vd., 2019 (b)). Ayrıca komplekslerde bulunan P-Ph gruplarındaki P-C gerilmelerine ait pikler 1435 cm^{-1} frekansında görülmüştür ki bu da, metal komplekslerinde fosfor atomunun varlığını göstermektedir. Rutenyum metal tuzlarının fosfor atomuna bağlandığına dair en önemli bilgi; IR spektrumlarında $529\text{-}536 \text{ cm}^{-1}$ aralığında Ru-P gerilme titreşimlerinin bulunmasıdır. Rutenyum komplekslerine ait bu pikler belirgin bir şekilde gözlenmiştir.

Tablo 4.3. Metal-P-IL bileşiklerinin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

Bileşik No	Arom. C-H	Alif. C-H	P-Ph	P-Cy	O-P	Ru-P
$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (3a)	3052	2959, 2872	1435	-----	1043	529
$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (3b)	3049	2955, 2866	1435	-----	1043	533
$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPIr}$ (3c)	3052	2947, 2915	1435	-----	1043	-----
$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (4a)	3056	2959, 2870	1435	-----	1043	529
$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (4b)	3056	2959, 2870	1435	-----	1047	536
$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPIr}$ (4c)	3052	2959, 2866	1435	-----	1042	-----
$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPRu}$ (5b)	3041	2922, 2851	-----	1446	1054	533
$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OPIr}$ (5c)	3097	2922, 2847	-----	1446	1058	-----

4.3 ³¹P, ¹H ve ¹³C-NMR Spektrumları ile İlgili Yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin, NMR spektrumları DMSO-*d*₆ ve CDCl₃'da alınmıştır. Kaydedilen ¹H-NMR spektrumlarında çözücü olarak kullanılan DMSO-*d*₆'dan ileri gelen CH₃ pikleri spektrumda 2.45-2.56 ppm aralığında, aynı çözücü içindeki su pikleri 3.20-3.58 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. ¹³C-NMR spektrumlarında DMSO-*d*₆'dan ileri gelen karbon pikleri 37-45 ppm aralığında, CDCl₃'den gelen karbon pikleri ise 70-77 ppm aralığında gözlenmiştir. Kaydedilen ¹H-NMR spektrumlarında Tetrametilsilan (TMS), ³¹P-{¹H}-NMR spektrumlarında ise %85 H₃PO₄ standart sıfır noktası olarak esas alınmıştır.

Sentezlenen fosfinitler (ROPR'₂; R'=Ph, Cy) ana ürün olarak elde edilirken giriş maddelerinin doğasına, oranına, reaksiyon süresine ve çözücü seçimine bağlı olarak bis(difenilfosfino)monoksit, [Ph₂PP(O)Ph₂] (Fei vd., 2003), bis(difenil)fosfin, [PPh₂PPh₂] (Fei vd., 2004), [-OP(O)Cy₂] (Meriç, 2012) ve bis(disikloheksilfosfino)monoksit, [Cy₂PP(O)Cy₂] (Meriç, 2012) gibi yan ürünler de oluşabilmektedir.

4.3.1 ³¹P-NMR Spektrumları ile ilgili yorumlar

Fosfinit ligandların (3-5) ve bu ligandlardan elde edilen kompleks bileşiklerin (3a-5c) δ P(OR) gruplarına ait kayma ve eşleşme enerji değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Genellikle aynı grupların bağlı olduğu fosfor atomları eşdeğerdir ve aynı kimyasal kayma değerinde sinyaller verdiği bilinmektedir. Sentezlenen tüm bileşiklerin ³¹P-{¹H}-NMR spektrumlarında beklendiği gibi P(OR) fosforuna ait bir tekli (singlet) pik gözlenmiştir. Rh(I) komplekslerine (3d ve 4d) ait eşleşme sabitleri literatür bilgileri ile uyumlu ortalama *J*_{Rh-P}=176.6 Hz olarak tespit edilmiştir. Tüm yapıların ³¹P-{¹H}-NMR spektrumları ise EK 2'de sunulmaktadır.

Tablo 4.4 Bileşiklere ait δ POR gruplarının kayma ve eşleşme enerji değerleri

Bileşik No	δ P(OR)	J	Bileşik No	δ P(OR)	J
C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ OP (3)	119.19	----	C ₂₈ H ₃₃ Cl ₄ N ₂ OPRu (4a)	122.57	----
C ₂₂ H ₃₃ Cl ₄ N ₂ OP (4)	118.02	----	C ₃₂ H ₄₁ Cl ₄ N ₂ OPRu (4b)	124.87	----
C ₂₀ H ₃₃ Cl ₂ N ₂ OP (5)	148.99	----	C ₃₂ H ₄₂ Cl ₄ N ₂ OPIr (4c)	96.15	----
C ₂₆ H ₂₇ Cl ₄ N ₂ OPRu (3a)	123.91	----	C ₃₀ H ₃₉ Cl ₃ N ₂ OPRh (4d)	123.70	176.6
C ₃₀ H ₃₅ Cl ₄ N ₂ OPRu (3b)	126.20	----	C ₃₀ H ₄₇ Cl ₄ N ₂ OPRu (5b)	156.01	----
C ₃₀ H ₃₆ Cl ₄ N ₂ OPIr (3c)	96.54	----	C ₃₀ H ₃₆ Cl ₄ N ₂ OPIr (5c)	122.92	----
C ₂₈ H ₃₉ Cl ₃ N ₂ OPRh (3d)	123.86	176.6			

Kimyasal Kayma (δ): ppm, J değeri: Hz

4.3.2 ¹H ve ¹³C-NMR Spektrumları ile ilgili yorumlar

İmidazol halkasının 2-pozisyonunda ($-N\text{CHN}-$) yer alan protonu, aromatik bölge protonları içerisinde en aşağı alanda bir singlet pik olarak yaklaşık 7.30-7.60 ppm aralığında yer almaktadır. Bu durum, literatürde de bildirildiği gibi imidazol halkasındaki iki azot atomu arasında kalan protonun azot atomları tarafından daha asidik hale getirmesi ile uyumlu bir davranıştır (Milcent ve Redeuilh, 1979). ¹H-NMR spektrumunda, başlangıç maddesi 1-vinylimidazol ve 1-bütilimidazol'un epoksit açılması reaksiyonu sonucunda iyonik sıvıların oluşumu nedeniyle imidazolyum katyonunun 2-pozisyonundaki asidik proton ($-N\text{CHN}^+-$) sinyali daha aşağı alana sırasıyla δ 9.46 ppm (1) ve δ 9.33 ppm'e (2) kaydığı görülmüştür. Yine imidazol halkasının 4- ve 5- pozisyonunda ($-N\text{CHCHN}^+-$) yer alan protonlar ise birer singlet pik olarak 7.80-8.20 ppm aralığında ortaya çıkmıştır (Holbrey vd., 2003). Çıkış bileşikleri olan 1 ve 2'deki $-OH$ protonunun yaklaşık δ 6.05 ppm'de yayvan (broad) bir pik olarak gözlemlenmesi imidazol halkalarının ($\pm$)-epiklorohidrin ile alkilasyonunun gerçekleştiğine dair önemli bir kanıttır. ¹³C-NMR spektrumlarında imidazol halkası karbonlarının tanımlanması kolaylıkla yapılabilir. İmidazol halkası 2-pozisyonundaki halka karbonu ($-N\text{CHN}^+-$) muhtemelen daha asidik karakterde oluşunun sonucu olarak aşağı alanda yaklaşık olarak 137.00 ppm'de ortaya çıkarken, 4- ve 5-pozisyonundaki karbonlar ($-N\text{CHCHN}^+-$) yaklaşık 124.00-119.00 ppm'de ortaya çıkmıştır. 2 nolu iyonik sıvının imidazol halkasına bağlı bütil zincirindeki $-N\text{CH}_2$ grubu karbonu 48.95 ppm'de yer alırken; epoksit zincirinin imidazol halkasına doğrudan bağlı $-N^+\text{CH}_2$ grubu karbonu 52.34 ppm'de gözlenmiştir (Meriç vd., 2019(a)). Ek olarak Tablo 4.2'de sunulan FT-IR verileri önerilen IL bileşiklerine ait yapıları destekler niteliktedir.

Sentezlenen imidazol türevi iyonik sıvılar Schlenk-line tekniği kullanılarak argon atmosferinde *n*-BüLi varlığında -78 °C'de PPh₂Cl veya PCy₂Cl ile tepkimeye sokuldu. Alkollerin PPh₂Cl ve PCy₂Cl ile *n*-BüLi varlığındaki reaksiyonu (S_N2 mekanizması üzerinden) hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Reaksiyonun ilerlemesi ³¹P-{¹H}-NMR spektroskopisi ile takip edildi. Başlangıç maddelerinin sinyalleri, δ 81.0 ppm'deki PPh₂Cl veya δ 127.32 ppm'deki PCy₂Cl pikleri kayboldu ve oluşan fosfinit ligandları nedeniyle yeni singlet'ler ortaya çıktı. Serbest ligandların ³¹P-{¹H}-NMR spektrumlarında her ligand için bir singlet (**Ligand 3**: δ 119.19 ppm; **Ligand 4**: δ 118.02 ppm; **Ligand 5**: δ 148.99 ppm) olarak görüldü. Bu durum daha önce sentezlenen benzer bileşiklerin değerleriyle uyumludur (Aydemir vd., 2014; Balakrishna ve McDonald, 2002; Cerón-Camacho vd., 2006; Meriç vd., 2019(a)). Ancak, inert atmosferde CDCl₃'de hazırlanan ligandların çözeltileri kararsız olup ligandların oksitlerine (³¹P-{¹H}-NMR spektrumunda; **Ligand 3** için δ 28.3 ppm ve **Ligand 4** için 49.7 ppm) ve hidroliz ürünlerine bozunmaktadır (Fei vd., 2003). ³¹P-{¹H}-NMR spektrumunda δ -15.6 ppm'de singlet (PPh₂PPh₂), δ 35.4 ve δ -21.6 ppm'de dubletlere (¹J_{pp}=224 Hz, PPh₂P(O)Ph₂)) rastlanırken **Ligand 5**'in ³¹P-{¹H}-NMR spektrumunda δ 61.5 ve δ -18.5 ppm'de dubletlere (¹J_{pp}=285 Hz, PCy₂P(O)Cy₂)) rastlanıldı. Ligandların kararsız olduğu görüldüğünden diğer karakterizasyon işlemleri yapılamamıştır.

Reaksiyon ortamında sentezlenen iyonik sıvı temelli fosfinit ligandları (**3** ve **4**) oda sıcaklığında inert atmosfer altında ½ eşdeğer [Ru(η⁶-benzen)Cl₂]₂ dimeri ile etkileştirildi ve havaya karşı kararlı açık kırmızı renkli **3a** ve **4a** kompleksleri sentezlendi. Ligandlar ile komplekslerin ³¹P-{¹H}-NMR spektrumları karşılaştırıldığında fosfor atomunun metal atoma bağlanması nedeniyle yaklaşık δ 3-4 ppm kadar daha düşük alana kayarak bir singlet verdiği görüldü. Komplekslerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde benzen grubundaki aromatik protonlara ait pikin yaklaşık δ 5.50 ppm'de singlet olması yapıya Ru-benzenin kısmının bağlandığını göstermiştir. Ayrıca, ¹H-NMR spektrumunda δ 9-10 ppm civarındaki imidazolün asidik protonuna ait pikin olduğu, fosfora bağlı fenil guruplarına ait piklerin ise δ 7-8 ppm arasında olduğu da görülmüştür. Bu komplekslere ait ¹³C-NMR sonuçları incelendiğinde, Ru-benzen halkasının karbon rezonansları sırasıyla **kompleks 3a** ve **4a** için δ 90.40 (s) ve δ 90.59 (s) ppm'de gözlenmiştir. Ek olarak,

fosfora bağı fenil halkasının karbonlarının karakteristik J_{P-C} bağlanma sabitleri (*i*-, *o*-, *m*-, *p*- karbonları dahil), literatür değerleriyle tutarlıdır (**Bkz. Bölüm 3.2.3**) (De La Encarnación vd., 2005). Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca komplekslerinin yapısı FT-IR ve element analizi ile de desteklenmiştir.

İyonik sıvı temelli fosfinit ligandları (**3** ve **4**) inert atmosfer altında $\frac{1}{2}$ eşdeğer $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-simen})Cl_2]_2$ dimeri ile reaksiyonu sonucunda hava ortamında kararlı kırmızı renkli **3b** ve **4b** kompleksleri sentezlendi. Ru komplekslerinin 1H -NMR spektrumları incelendiğinde, yaklaşık δ 5.51 ppm'de (m, 2H), δ 5.20 ppm'de (d, 1H) ve δ 5.02 ppm'de (d, 1H) karakteristik *p*-simenin aromatik protonlarına ait sinyaller gözlemlenmiştir. Diğer yandan yapıdaki fosfor atomuna bağlı fenil halkasına ilişkin aromatik proton piklerinin beklendiği şekilde 7.1-8.2 ppm aralığında çoklu pikler (multiplet) halinde rezonans oluşturdıkları görülmüştür. **3b** ve **4b**'nin 1H -NMR spektrumlarında yaklaşık δ 1.08 ppm'de (d, 3H, $J=6.8$ Hz) ve δ 0.78 ppm'de (d, 3H, $J=6.5$ Hz) *p*-simene ait izopropil metil gruplarının sinyalleri görülmüştür. Ayrıca, 1H -NMR spektral verilerinde; imidazol halka sistemindeki grupların proton içeriği ile veriler uyumludur. **3b** ve **4b**'nin ^{13}C -NMR spektrumlarında *p*-simen grubunun aromatik karbonlarına ait yaklaşık δ 94.11, 89.77, 88.55, 85.68 ppm'deki sinyallerin yanı sıra δ 22.40, 22.30 ve 17.30 ppm'de *p*-simen'deki $-CH_3$ 'a ait sinyallerin olması beklenen yapıları doğrulamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumlarında, literatür değerleriyle tutarlı olan fenil halkalarına ait karbonların J_{P-C} eşleşme sabitleri gözlenmiştir. (**Bkz. Bölüm 3.2.3**) (Le Gendre vd., 1998; Q. Zhang vd., 2003 (b)). Literatürde yapılan çalışmalara dayanarak komplekslerin (**3b** ve **4b**) iki rutenyum merkezi etrafındaki geometrisinin psödo-tetrahedral olduğu ve üç bacaklı piyano yapısında olduğu söylenebilir. Çünkü rutenyuma bir difenilfosfino grubu, iki klor iyonu ve üç koordinasyon merkezini dolduran *p*-simen ligandı bağlanarak piyano yapısı olduğu bilinmektedir (Cerón-Camacho vd., 2006; Haquette vd., 2008).

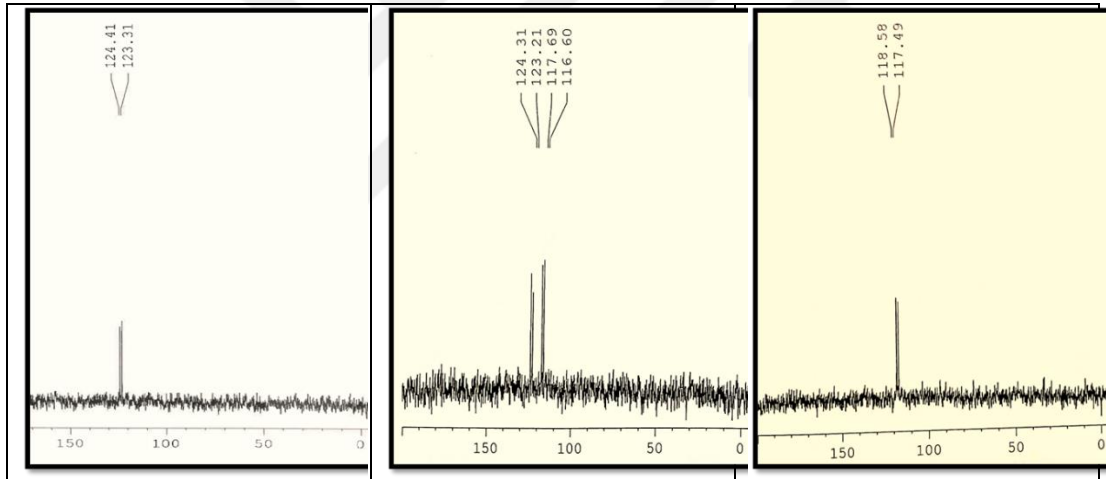
İyonik sıvı temelli fosfinit ligandları (**3** ve **4**) inert atmosfer altında $\frac{1}{2}$ eşdeğer $[Ir(C_5Me_5)Cl_2]_2$ dimeri ile etkileştirildi ve turuncu renkli **3c** ve **4c** kompleksleri sentezlendi. Ir(III) komplekslerine ait 1H -NMR spektrumları incelendiğinde, imidazol yapısına ait asidik protonun δ 9-10 ppm'de civarında singlet olarak

gözlenirken, imidazol birimi üzerinde yer alan $-N\text{CHCHN}^+$ - protonları ile fosfora bağlı fenil guruplarına ait protonlar çakışarak δ 7-8 ppm arasında çoklu pikler (multiplet) vermiştir. Komplekslerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, Cp^* 'nin metil karbonlarına atfedilen δ 8.20 ppm'de singlet ve Cp^* halkasının karbonlarına ait δ 94.20'deki singlet sinyallerin olması beklenen yapıyı doğrulamaktadır. Ek olarak fosfora bağlı fenil halkasına ait karbonların karakteristik $J_{\text{P-C}}$ bağlanma sabitleri (*i*-, *o*-, *m*-, *p*- karbonları dahil), literatür değerleriyle uyumludur (**Bkz. Bölüm 3.2.3**) (De La Encarnación vd., 2005).

3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5**) bileşiği inert atmosfer altında $\frac{1}{2}$ eşdeğer $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ ve $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ dimerleri ile etkileştirilerek ve kararlı kırmızı renkli **5b** ve turuncu renkli **5c** kompleksleri elde edildi. **5b** kompleksinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, *p*-simen aromatik protonlarına ait δ 5.82-5.79 ppm'de (m, 4H), sinyali gözlenmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda *p*-simen kısmının aromatik CH protonlarının genellikle iki sinyal verdiği bilinmektedir. *p*-simen protonlarının aromatik CH' sine bağlı bir (geniş) veya iki sinyalin varlığı, komplekslerin bir *Cs* simetrisi ve *p*-simen ligandının serbest dönüşü ile tutarlı olduğu çok iyi bilinmektedir (De La Encarnación vd., 2005; Moldes vd., 1998). ^1H -NMR spektrumlarında imidazol birimine ait piklerinin δ 9.59 ppm'de (s, 1H) ve δ 8.25, 7.91 ppm'de (2xs, 2H) olduğu görülmüştür. Kompleks **5b**'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde *p*-simen grubu aromatik karbonlara ait δ 86.83, 85.98 ppm'de sinyallerin olmasının yanı sıra δ 21.96 ve 18.33 ppm'de *p*-simen'deki $-\text{CH}_3$ 'e ait sinyaller ile sikloheksil grubunun $-\text{CH}_2$ 'sine atfedilen 28.76-25.54 arasında pek çok tekli piklerin varlığı yapıyı doğrulamaktadır. **5c** kompleksine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, bu bileşiğin diyamanyetik olduğu ve fosfora bağlı sikloheksil grubuna ait sinyalin 1.98-1.23 ppm'de (m, 22H) olduğu görülmüştür. 1.34 ppm singletten oluşan bir sinyalin Cp^* grubundaki metil protonlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ^1H -NMR spektrumlarında imidazola ait piklerin δ 9.53 ppm'de (s, 1H) olduğu görülmüştür. Komplekse ait ^{13}C -NMR spektrumunda, Cp^* 'nin metil karbonlarına atfedilen δ 9.45 ppm'de tekli ve Cp^* halkasının karbonlarının δ 93.92 ppm'de singlet olarak görülmesi ve sikloheksil grubunun $-\text{CH}_2$ 'sine atfedilen 28.31-26.11 arasında

pek çok tekli piklerin varlığı beklenen yapıyı doğrulamaktadır. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyallerinin sayısı yapıyla uyumludur (**Bkz. Bölüm 3.2.3**).

İyonik sıvı temelli fosfinit ligandları (**3** ve **4**) inert atmosfer altında $\frac{1}{2}$ eşdeğer $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ dimeri ile etkileştirildi ve sarı renkli **3d** ve **4d** kompleksleri sentezlendi. Reaksiyon ortamında alınan $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumlarında ilk olarak δ 123.86 ppm'de bir dublet olarak oluştuğu daha sonra ara geçiş durumunda iki ayrı dubletin oluştuğu en son basamakta ise δ 118.04 ppm'de bir dubletin oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.2). $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumlarındaki eşleşme sabitlerinin literatür bilgileri ile uyumlu ortalama $J_{\text{Rh-P}}=176.6$ Hz olan Rh (I) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Ancak komplekslerin açık havada kararsız olmasından dolayı karakterizasyonları yapılamamıştır.



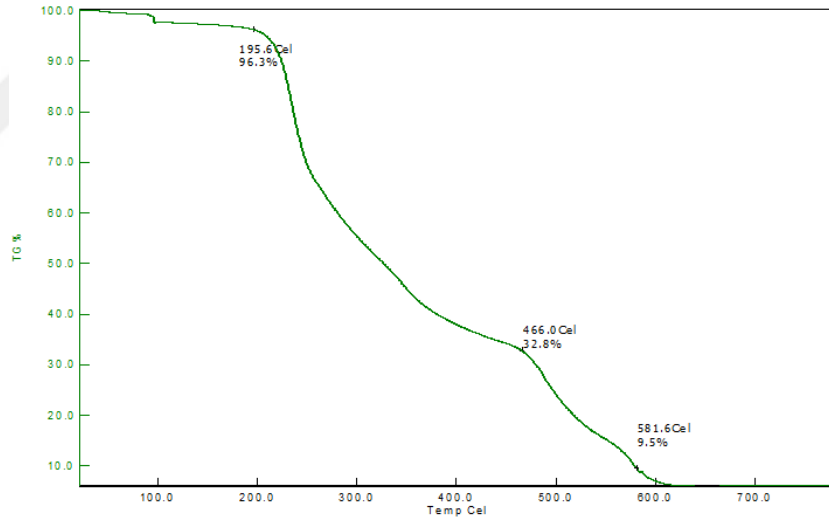
Şekil 4.2 3-{3-kloro-2-({[kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3d**) kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumları.

Tüm komplekslerin yapıları ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumlarının yanında DEPT, ^1H - ^{13}C HETCOR ve ^1H - ^1H COSY gibi tekniklerle de desteklenmiştir. Ayrıca element analiz sonuçlarına göre bulunan değerler ile teorik olarak hesaplanan değerler uyum içersindedir.

4.4 Termal (Isıl) Analiz Çalışmaları ile İlgili Yorumlar

Bir numunenin ağırlık, enerji, iletkenlik, boyut, manyetik özellik gibi fiziksel özelliklerindeki değişimlerin sıcaklığın ya da zamana bağlı olarak kaydedildiği tekniklerin genel adına “termik analiz” (TGA) denir. Bu teknikte numune daha önce belirlenmiş bir program dahilinde kontrollü bir şekilde ısıtılır ya da soğutulur.

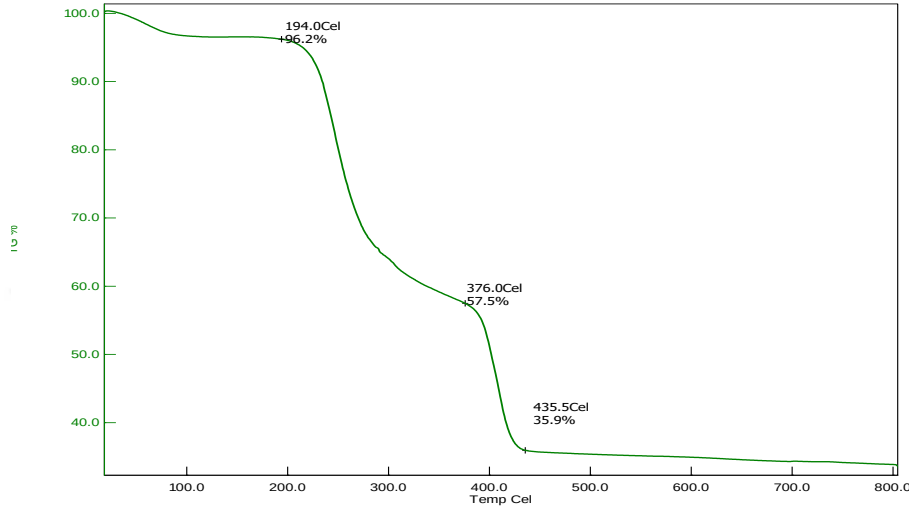
Termik analiz ölçümleri termik analiz cihazı kullanılarak azot atmosferinde, 10 °C/dk ısıtma hızında, referans olarak platin ve her bir numuneden 10-15 mg kullanılarak, 35-900 °C aralığı taranarak, platin kapsül içerisinde yapılmıştır. Çıkış maddeleri olan (1 ve 2) iyonik sıvılarının termik analiz sonuçları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. İyonik sıvılardaki toplam kütle kaybının benzer olduğu görülmüştür. İyonik sıvıların oldukça higroskopik oldukları dikkate alındığında yaklaşık 100 °C’de su uzaklaşırken, ikinci basamakta yapıdan anyonun kopması ve devamında alkil-aromatik kısımların ayrıştığı tahmin edilmektedir.



Şekil 4.3 Bileşik 1’in termal bozunma kinetiği.

İmidazol içeren kompleks bileşiklerinde, kütledeki azalma miktarına bakarak hangi sıcaklıkta yapıdan hangi ligandın uzaklaştığı ve ligandın parçalanmasına ait sıcaklık aralığı incelenebilir. **3a-4c** komplekslerinin termik analiz sonuçları incelendiğinde, sentezlenen komplekslerin 138 °C ile 194 °C aralığında bozunmadan güvenli bir şekilde kullanılabileceği görülmektedir. **4c** bileşiğine ait termik analizi incelendiğinde termal bozunma sıcaklığının 194 °C’de başladığı ve 435°C’de de

bozunma sıcaklığının sonlandığı görülmektedir. 435 °C civarlarına kadar yaklaşık %54 kütle kaybı gerçekleşmiştir. TGA eğrisinden ilk basamakta anyonun koptuğu daha sonra organik kısımların parçalandığı ve en son kalan kalıntının ise metal oksit olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4.4 Bileşik 4c'in termal bozunma kinetiği.

4.5 Transfer Hidrojenasyon Çalışmaları ile İlgili Yorumlar

Ketonlar, organik sentezde kullanılan en yaygın doymamış substratlardır. Özellikle hidrojenasyon yoluyla ikincil alkollere indirgenmeleri için çok kapsamlı çabalar sarf edilmiştir (Turcry vd., 2003). Ketonların indirgenmesi sonucu elde edilen ikincil alkoller ticari açıdan önemli birçok farmasötik, zirai ilaç, parfüm, tatlandırıcı ve özel materyaller için anahtar konumundaki maddelerdir (Léauté vd., 2003). Kararlı bir hidrojen donörü yardımıyla katalitik transfer hidrojenasyon (TH), ketonların indirgenmesi için yararlı bir alternatif işlemdir (Johnstone vd., 1985; Yiğit vd., 2006). Transfer hidrojenasyonunda, hidrojen kaynağı olarak ikincil alkoller (Noyori ve Takaya, 1990) veya formik asit ve tuzları (Fujii vd., 1996; Nishibayashi vd., 1997) gibi organik moleküller kullanılmıştır. Bir hidrojen donörünün kullanılması, hidrojen gazı ile ilgili risklerin ve kısıtlamaların yanı sıra basınçlı kaplar ve diğer ekipmanlara duyulan ihtiyacı ortadan kaldırdığı için moleküler hidrojen kullanımına göre bazı avantajlara sahiptir. Hidrojenasyon da hidrojen kaynağı olarak genellikle izopropanol kullanılır ve bu durumda, süreç termodinamik kontrol altında gerçekleşir: izopropanol hidrojen verdiğinde, aseton oluşur ve bu bir hidrojen alıcısı

gibi davranabilir, böylece denge oluşturulur. 2-propanol maliyetinin düşük olması, çalışma kolaylığı (k.n. 82 °C), toksik özelliğinin nispeten daha az olması ve çevreci olması gibi avantajları nedeniyle hidrojen kaynağı olarak tercih edilmektedir (Zassinovich vd., 1992).

Çeşitli geçiş metali komplekslerinin bir alkolden ketona hidrojen transferini katalize ettiği bilinmektedir (Pàmies ve Bäckvall, 2001). Geçiş metal temelli katalizör arasında, Ru (II) katalitik sistemleri, ketonların transfer hidrojenasyonunda en yüksek katalitik aktivite gösteren sistemler arasındadır (Maj vd., 1999; Venkatachalam ve Ramesh, 2005). Fosfin ve fosfinit ligandlarının kompleksleri, geçiş metal katalizli asimetrik dönüşümlerde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Fosfinit ligandlarının, fosfinlere göre daha güçlü trans etki göstermeleri göz önüne alındığında, fosfinit temelli komplekslerin katalitik reaksiyonlarda daha aktif olacağı beklendiğinden (Keim ve Maas, 1996) çalışmamızda fosfinit ligandların Ru(II) ve Ir(III) kompleksleri sentezlendi ve bu komplekslerin transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının performansına sıcaklık, bazın türü ve Substrat:Katalizör:Baz oranının etki ettiği bilinmektedir. Bu nedenle ilk olarak katalizör varlığında asetofenonun 1-feniletanole dönüşümü için optimum reaksiyon şartları tespit edilmiştir. **3a** türü Ru (II) kompleksinin asetofenonun transfer hidrojenasyonundaki çeşitli bazların katalitik aktiviteye etkisi incelendiğinde en iyi dönüşümün KOH bazı kullanıldığında (%98 dön. 392 sa⁻¹ TOF) elde edildiği görüldü. Baz miktarının katalizi nasıl etkilediği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda baz oranının artması (S/C/KOH: 100:1:3'ten 100:1:9'a yükseldikçe) sonucunda % dönüşüm önce arttığı daha sonra ise azaldığı görüldü (**Bkz. Tablo 3.1**). Bu nedenle sentezlenen katalizörlerin aktivitesi incelendiğinde en yüksek dönüşüm elde edildiği Substrat: Katalizör: Baz oranı (100:1:5) seçildi. Sentezlenen iyonik sıvıların (**1** ve **2**) katalitik etkisi incelendiğinde reflaks sıcaklığında sırasıyla **1** için 24 saatte %76 dönüşüm ile 3 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri elde edilirken, **2** için 24 saatte %71 dönüşüm ile 3 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri elde edildi. Hidrojen kaynağı olarak 2-propanol yerine HCOOH/Et₃N (5:2) seçildiğinde 24 saatte herhangi bir dönüşümün gerçekleşmediği görüldü.

3a ve **3b** türü Ru (II) komplekslerinin asetofenonun transfer hidrojenasyonundaki katalitik etkisi incelendiğinde reflaks sıcaklığında katalizör **3a** için 15 dakikada 388 sa⁻¹ ve **3b** için 90 dakikada 64 sa⁻¹ TOF değeri elde edildi. Bu da sırasıyla %97 ve %96 dönüşüme karşılık gelmektedir. Bu sonuçlar, Ru-benzen kompleksinin Ru-*p*-simen kompleksine göre katalitik etkinliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu durum, Rutenyum metaline bağlı benzen veya *p*-simen gruplarının transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. **3a** ve **3b** komplekslerinin kataliz çalışmalarında baz (KOH) kullanılmadığında dönüşümün gerçekleşmediği görüldü. Çünkü başlangıç kompleksinin katalitik aktivasyonu için genellikle bir baz gereklidir (izopropanol hidrojen vericisi olarak kullanıldığında) (Venkatachalam ve Ramesh, 2005; Yiğit vd., 2006). Baz, alkolün protonunu kopararak alkoksit oluşumunu kolaylaştırır ve ardından alkoksit, bu reaksiyonda aktif bir tür olan metal hidrürü vermek üzere β -eliminasyonuna uğrar. Bu mekanizma, metal hidrür ara ürünleri (Guo vd., 2018; H. Zhang vd., 2003 (a)) ile geçiş metali katalizli transfer hidrojenasyon reaksiyonu çalışmaları üzerine çalışan bazı araştırmacılar tarafından önerilen bir mekanizmadır. Substrat miktarının katalizi nasıl etkilediği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda substrat oranının artmasının (S/C/KOH: 500/1/5 veya 1000/1/5) sonucunda % dönüşüm üzerinde etki yapmadığı ancak, hidrojenasyon sürelerinin uzamasına ve buna bağlı olarak TOF değerlerinde bir azalmaya neden olduğu görülmüştür.

4a ve **4b** komplekslerinin 82 °C'deki transfer hidrojenasyonunda sırasıyla **4a** için 30 dakikada %95 dönüşüm ile 190 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri ve **4b** için 3 saatte %94 dönüşüm ile 31 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri verdiği görüldü. Bu sonuçlar yukarıda belirtildiği gibi, Ru-benzen kompleksinin Ru-*p*-simen kompleksine göre katalitik etkinliğinin daha iyi olduğunu göstermiştir. Yine baz (KOH) kullanılmadığında dönüşümün gerçekleşmediği görüldü. Kataliz ile ilgili yapılan diğer çalışmalar **Bölüm 3.2.4**'te yer almaktadır.

Ir (III) komplekslerinin (**3c** ve **4c**) transfer hidrojenasyonunda sırasıyla **3c** için 45 dakikada %98 dönüşüm ile 131 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri elde edilirken, **4c** için 5 saatte %93 dönüşüm ile 19 sa⁻¹ 'lik bir TOF değeri elde edildi. Benzer transfer hidrojenasyon sonuçları vinil grubu taşıyan kompleksler (**3a** ve **3b**) ile bütül grubu

taşıyan kompleksler (**4a** ve **4b**) arasında da gözlenmiştir. Komplekslerin yapısal farklılıkları göz önüne alındığında **3c** kompleksindeki imidazol halkasına bağlı vinil grubunun transfer hidrojenasyon üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, **3a-5c** komplekslerinin transfer hidrojenasyon reaksiyonları incelendiğinde Ru-aren komplekslerinin daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu durum literatürde şöyle açıklanmaktadır (Muetteterties vd., 1982):

- (i) Aren ligandları, bir oktahedral koordinasyon ortamında rutenyum merkezinin bitişik üç koordinasyon bölgesini otomatik olarak işgal eder ve diğer işlevler için üç yüz bölgesi bırakır,
- (ii) Nispeten zayıf elektron donörleri olan aren ligandları, metalik merkez üzerinde benzersiz bir reaktivite sağlayabilir ve
- (iii) Halka üzerindeki yer değiştirme modeli esnektir.

Çalışmanın devamında P(III) atomuna fenil ya da sikloheksil grubu bağlandığında katalitik aktivitenin nasıl etkilendiği incelendi. Bunun için daha önceki çalışmalarda vinil grubundaki sonuçların daha iyi olması göz önüne alınarak fosfora bağlı sikloheksil grubu taşıyan **5b** ve **5c** kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen **5b** ve **5c** komplekslerinin asetofenonun transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında **5b** için 45 dakikada %91 dönüşüm ile 121 sa⁻¹'lik bir TOF değeri elde edilirken, **5c** için 2 saatte %98 dönüşüm ile 49 sa⁻¹'lik bir TOF değeri elde edildi. Bu sonuçlar diğer komplekslerle karşılaştırıldığında sonuçlar arasında uyum olmadığı görülmüştür. Fosfora bağlı sikloheksil grubu ile fenil grubu taşıyan ve farklı metal içeren komplekslerin asetofenonun dönüştürülmesindeki süreler birbirinden farklıdır (Ru-*p*-simen komplekslerinde; **5b** için 45 dakikada %91; **3b** için 90 dakikada %96 dönüşüm; Ir-Cp* komplekslerinde; **5c** için 120 dakikada %98; **3c** için 45 dakikada %98 dönüşüm). Burada fosfora bağlı sikloheksil grubunun, fenil grubuna göre daha hacimli olmasından kaynaklanan sterik etkinin metal-substrat etkileşimini zayıflattığı ve böylece reaksiyonun süresinin değişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Genel olarak tüm komplekslerde substrat oranının artmasında dönüşüm %'sinin değişmediği ancak dönüşüm sürelerinde bir artışın olduğu görülmüştür.

Amenuvor vd. (2016) ligand ilave etmeden yalnız $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ dimerini kullanarak yaptıkları TH çalışmalarında 10 saatte sadece % 21 dönüşüm elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yapılan transfer hidrojenasyon çalışmaları sonucunda ligandların transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

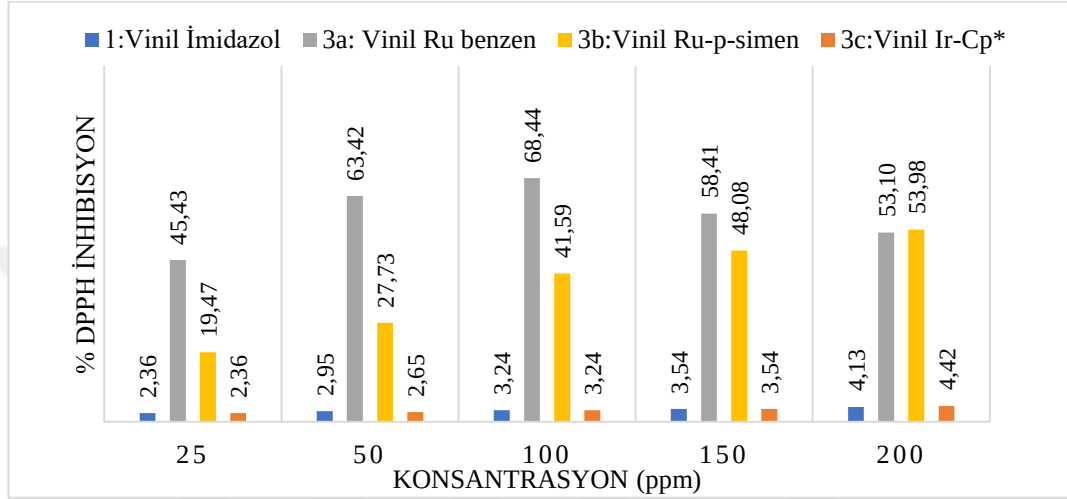
Sekiz kompleksin **3a-5c** substitüe asetofenonların transfer hidrojenasyonunda kullanılmasıyla elde edilen sonuçlar **Tablo 3.10**'da özetlenmiştir. **3a** kompleksi için substitüe asetofenonun transfer hidrojenasyon reaksiyonları incelendiğinde, 4-floroasetofenon için 10 dakikada %99 dönüşüm ile 1188 sa^{-1} 'lik bir TOF değeri elde edilirken, 2-Metoksiasetofenon için 90 dakikada %93 dönüşüm ile 62 sa^{-1} 'lik bir TOF değeri elde edildi. TH elde edilen sonuçlara göre, asetofenonun fenil grubuna bağlı substitüentlerin konumu ve elektronik özellikleri katalitik aktivite önemli rol oynamaktadır. Asetofenonun fenil grubuna 4-F, 4-Cl, 4-Br gibi elektron çekici grupların bağlanması halinde karbonil üzerindeki elektron yoğunluğunu azaldığı bu nedenle hidrojenasyonun daha kolay gerçekleştiği ve dönüşüm süresinin kısaldığı görülmüştür. Elektron verici 2-OCH₃ ve 4-OCH₃ gruplarının bağlanması halinde karbonil üzerindeki elektron yoğunluğunun artmasından dolayı dönüşüm süresinin arttığı görülmektedir. Ayrıca, 4-OCH₃ grubu taşıyan ketonun, 2-OCH₃ grubu taşıyan ketona göre daha kısa sürede dönüşüm verdiği görülmüştür.

4.6 Komplekslerin Biyolojik Aktivite Sonuçları ile İlgili Yorumlar

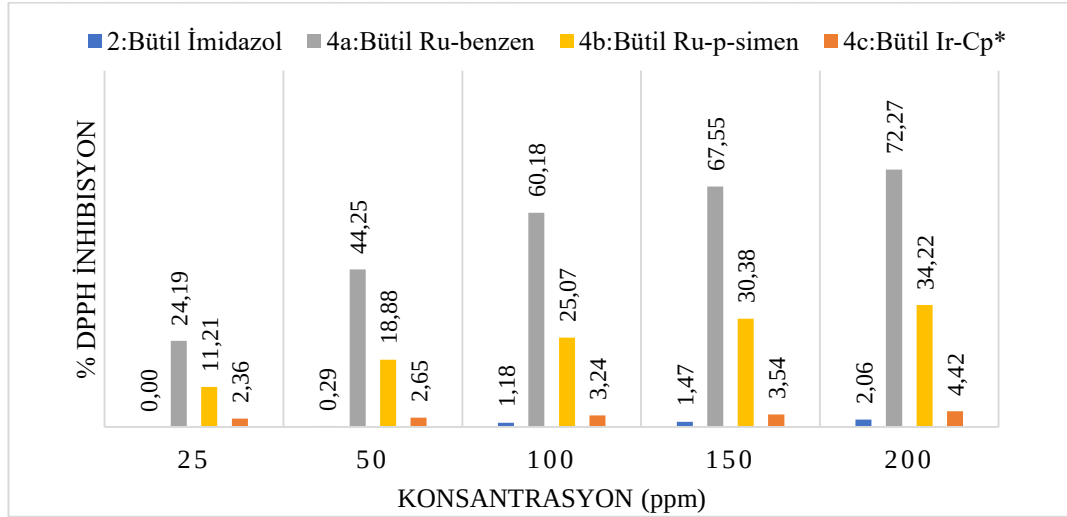
4.6.1 DPPH radikal süpürme aktivitesi

Farklı konsantrasyonlardaki komplekslerin DPPH radikal süpürme etkinliği yüzde inhibisyon olarak Tablo 4.5 ve Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.5 Vinil imidazolyum içerikli test bileşiklerinin DPPH serbest radikal % inhibisyon grafiği.



Tablo 4.6 Bütil imidazolyum içerikli test bileşiklerinin DPPH serbest radikal % inhibisyon grafiği.



Her iki grafik dikkate alınarak yapılan değerlendirmelerde sentezlenen iyonik sıvıların (**1 ve 2**) ve bunlara ait fosfinit temelli Ir-Cp* kompleksleri (**3c ve 4c**) DPPH serbest radikaline karşı süpürme aktivitesi göstermemiştir. Komplekslerin sahip olduğu protonların, DPPH serbest radikalini inhibe ederek inhibisyon yüzdesini arttıracak kadar yeterli olmadığı düşünülmektedir. Ancak, sentezlenen fosfinit

temelli iyonik sıvıların Ru (II) kompleksleri (**3a**, **3b**, **4a** ve **4b**) DPPH serbest radikale karşı süpürme aktivitesi göstermiştir. % DPPH inhibisyon sonuçları incelendiğinde **4b** nolu Ru (II) kompleksi 25.0 mg L^{-1} de % 24.19 radikal süpürme aktivite gösterirken, 200.0 mg L^{-1} de % 72.27 radikal süpürme aktivitesi göstermiştir.

3a nolu test bileşiği diğer test bileşiklerine göre 200.0 mg L^{-1} de % 68.44 radikal süpürme aktivitesi ile en yüksek aktivite göstermiştir. İmidazol içeren iyonik heterosikliklerin, iyonik olmayanlardan daha yüksek bir DPPH aktivitesi sergiledikleri gösterilmiştir, çünkü imidazolün rezonans yapıları, pozitif yükün iki halkalı azot atomu üzerinde dağılımına neden olur. DPPH tahlili, imidazoldeki basit ve kısa alkil zincirlerine sahip hedef bileşikler için önemli antioksidan aktivite gösterirken, zincir uzunluğunun artırılması, yakın zamanda Sharhan vd., tarafından gösterildiği gibi aktiviteyi azaltmıştır (Sharhan vd., 2018). Ancak, Tablo 4.5’de **3a** test bileşiğinin 25.0 mg L^{-1} den 100.0 mg L^{-1} e doğru yükseldikçe yüzde radikal süpürme aktivitesinin arttığı daha sonraki konsantrasyonlarda aktivasyonun azaldığı görülmüştür. Buna neden olarak, test tüpündeki madde miktarındaki artışı nedeniyle absorbansın arttığı bu nedenle % inhibisyonun düştüğü görülmüştür. 200.0 mg L^{-1} de **2** nolu iyonik sıvı en düşük radikal süpürme aktivitesi göstermiştir.

Pozitif kontrol olarak kullanılan Trolox, tüm test bileşiklerine göre yüksek aktivite göstermiştir. İyonik sıvı temelli fosfinit komplekslerinin (**3a**, **3b**, **3c**, **4a**, **4b** ve **4c**) konsantrasyonu 25.0 mg L^{-1} den 200.0 mg L^{-1} e doğru yükseldikçe yüzde radikal süpürme aktivitesi de konsantrasyona bağlı olarak artmıştır.

4.6.2 Metal şelatlama

Fe^{2+} oksidatif ve lipid peroksidasyon üretimini indükler; böylece konsantrasyonunun azaltılması oksidatif hasarı önler (Gümüş vd., 2018). Test bileşiklerinin tümü (**1-4c**) pozitif kontrol olarak kullanılan EDTA ile kıyaslandığında kayda değer bir şelatlama aktivitesi göstermemiştir.

4.6.3 Geçiş metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi

Metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitesini etkileyen faktörler arasında, metal iyonları ve ligandlar arasındaki şelat etkisi ve metal iyonlarının hücre süreci üzerindeki etkisi ile doğrudan ilişkilidir. Şelat etkisi, esas olarak pozitif yükün donör gruplarla kısmi paylaşımı ve tüm şelat halkaları üzerinde olası π -elektron delokalizasyonu yoluyla metal iyonlarının polaritesini azaltır ve komplekslerin lipofilliğini artırır. Bu artan lipofiliklik, hücrelerin geçirgenlik bariyerinin bozulmasına ve dolayısıyla normal hücre süreçlerini bloke etmesine neden olabilir (Wang vd., 2019). Bu nedenle, şelatlı metal bileşikleri önemli bir antimikrobiyal etki gösterir.

Test bileşiklerinin disk difüzyon yöntemine göre iki Gram-pozitif ve üç Gram-negatif test mikroorganizmaları üzerinde in vitro olarak denenen antibakteriyel aktivite sonuçları **Tablo 4.7**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Test bileşiklerinin (20 μ g/disk) 24 saatlik inkübasyon sonrası antibakteriyel aktivite değerleri

Bakteri	1	3a	3b	3c	2	4a	4b	4c	Amikacin	[Ru(p-simen)Cl ₂] ₂ (Klaimanee vd.,2021)
<i>S. aureus</i>	-	7	7	10	-	-	10	12	18	-
<i>B. cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	12	21	X
<i>E. hirae</i>	-	-	10	9	11	12	11	13	21	X
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	8	20	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	9	7	-	-	10	11	21	-

-: Antimikrobiyal aktivite saptanamadı; X: Literatür bilgisi mevcut değildir.

Yeni sentezlenmiş olan tüm bileşikler çalışmada kullanılan 5 bakteri (*E. coli* ATCC 10536, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC 6538, *E. hirea* ATCC 10541, *B. cereus*) üzerine değişen düzeylerde düşük antibakteriyel etki göstermiştir. Sentezlenen imidazol içeren türevler (**1-4c**) içerisinde en yüksek antibakteriyel aktiviteyi Ir (III) geçiş metali ve bütıl grubu içeren **4c** bileşiği gösterirken (13 mm), vinil grubu içeren iyonik sıvı (**1**) hiç antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Bütıl imidazol grubu içeren metal komplekslerin (**4a-4c**) ise araştırılan literatürlere göre

orta düzeyde bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görölmüştür. Klaimanee vd. (2021) yalnız $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ dimerini kullanarak çeşitli bakteriler üzerinde yaptıkları çalışmalarında metal dimerin hiçbir antimikrobiyal aktivite göstermediğini bildirmişlerdir. İyonik sıvıların fiziksel ve kimyasal özellikleri, anyon ve katyonlarındaki alkil zincir uzunluğuna bağlı olarak değişim göstermektedir. Antimikrobiyal aktivite göz önüne alındığında anyonun kimliğinin antimikrobiyal aktiviteye önemli bir etkisinin olmadığı; antimikrobiyal aktivitenin molekül zincir uzunluğuyla doğru orantılı olarak arttığı düşünülmektedir (Carson vd., 2009). Literatürde 10, 12 veya 14 tane karbon atomu içeren alkil grubu taşıyan iyonik sıvıların en iyi antibakteriyel etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Test bileşiğı 4c *E. coli* ve *B. cereus* üzerine etki yaparken diğer maddeler etki göstermemiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında öncelikle çıkış bileşikleri 3-(3-Kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**1**) ve 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (**2**) olan yeni iki iyonik sıvı bileşikleri sentezlendi. Daha sonra bu bileşiklerden yola çıkarak "P-O-R" iskeletine sahip fosfinit türü 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3**), 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütıl-1H-imidazol-3-ium klorür (**4**), 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5**) ligandları sentezlendi. Sentezlenen fosfinit temelli **3-5** ligandları havaya ve neme karşı çok duyarlı olduklarından sadece reaksiyon ortamındaki ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumları alınmıştır. Diğer karakterizasyon çalışmaları yapılamadı. Sentezlenen "P-OR" türü ligandlar $[\text{Ru}(\text{aren})\text{Cl}_2]_2$, ve $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ dimerleri ile etkileştirildiğinde metal dimerleri kırıldı ve metaller ligandlara mononükleer bağlanarak $[\text{MLCl}_2]$ formülüne sahip nötral kompleksler (**3a-5c**) elde edildi. Elde edilen tüm komplekslerin yapıları NMR, FT-IR gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi. Sentezlenen **3** ve **4** ligandlarının $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ dimeri ile reaksiyonunda kompleksin reaksiyon ortamında oluştuğu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumlarından görülmesine rağmen, atmosfer ortamında oksit piklerine rastlandığından Rh (I) komplekslerinin karakterizasyonu yapılamamıştır.

Transfer Hidrojenasyon (TH) ilaç sanayi başta olmak üzere kimya, ziraat ve farmakoloji gibi birçok bilim dalında ihtiyaç duyulan ikincil alkoller sentezlemek için kullanılan en etkin yöntemlerden biridir. Bu amaçla hazırlanan iyonik sıvı temelli Ru (II) ve Ir (III) komplekslerinin TH reaksiyonlarındaki katalitik etkinlikleri incelendi. Elektron çekici P-OR grubunun varlığı nedeniyle fosfinit komplekslerinin TH reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri yüksektir. Çünkü fosfinitlerdeki $\text{P}(\text{OR})\text{R}_2$ boş σ^* orbitalinin varlığı, fosfiniti iyi bir alıcı konumuna getirerek kararlı duruma getirebilmektedir. Yine fosfinitlerdeki P-OR grubunun varlığı metal-fosfor bağı fosfinlere göre daha güçlü kılmakta ve katalitik reaksiyonlarda esnek davranarak ara ürünlerin daha da kararlı hale gelmesini sağlamaktadır (Galka ve Kraatz, 2003). Sübstitüe asetofenonlar üzerinde yapılan transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında **3a** kompleksinin 4-floroasetofenonunun TH'nunda 5 dakikada %99 dönüşüm ve 1188 sa^{-1} TOF değeri ile en iyi sonuç verdiği görülmüştür. Asetofenona F, Cl ve Br gibi

elektron çekici gruplar bağlandığında karbonil üzerindeki elektron yoğunluğunun azalmasına neden olduğu dolayısıyla hidrojenasyonun daha kolay gerçekleşmesini ve dönüşüm süresinin kısılmasını sağlarken, elektron verici 2-metoksi ve 4-metoksi grupları bağlandığında ise dönüşüm süresinin arttığı görülmüştür. Sonuç olarak gerçekleştirilen TH reaksiyonlarında katalizörlerin orta ile iyi arasında değişen katalitik aktivite verdiği görülmüştür.

% DPPH inhibisyon sonuçları incelendiğinde **4b** nolu Ru (II) kompleksi 25.0 mg L^{-1} de % 24.19 radikal süpürme aktivite gösterirken, 200.0 mg L^{-1} de % 72.27 radikal süpürme aktivitesi ile en yüksek aktiviteye sahiptir. İyonik sıvı temelli fosfinit komplekslerinin (**3a**, **3b**, **3c**, **4a**, **4b** ve **4c**) konsantrasyonu 25.0 mg L^{-1} den 200.0 mg L^{-1} e doğru yükseldikçe yüzde radikal süpürme aktivitesinin arttığı görülmüştür. Test bileşiklerinin tümü şelatlama aktivitesi göstermemiştir. Sentezlenen imidazol içeren bileşikler (**1-4c**) içerisinde en yüksek antibakteriyel aktiviteyi bütül grubu ve Ir (III) geçiş metali içeren **4c** bileşiği gösterirken (13 mm), vinil grubu içeren iyonik sıvı (**1**) hiç bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

İyonik sıvı temelli fosfinit ligandlarının TH reaksiyonlarında ve biyolojik aktivitelerindeki araştırmaların olumlu etkilerinden dolayı bu çalışmanın devamında aşağıda belirtilen çalışmaların gerçekleştirilmesi düşünülmektedir:

1. Sentezlenen bileşiklerin yapılarında imidazol halkasının 2-pozisyonunda yer alan karbona ait asidik proton ($-\text{NCHN}^+-$) bulunmaktadır. Literatür bilgileri incelendiğinde bu asidik proton üzerinden gerçekleştirilebilecek yeni reaksiyonlar mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında sentezlenen her bir bileşik yeni sentezlenebilir bileşiklere ara ürün özelliği taşımaktadır. Bu özelliklerinden dolayı sentezlenen bileşikler yeni proje çalışmaları için öncü bileşiklerdir.
2. Elde edilen ligandların (**3-5**) farklı geçiş metal komplekslerinin sentezlenmesi ve bu komplekslerin farklı katalitik reaksiyonlardaki etkilerinin araştırılması,
3. Kiral kaynağın fosforun kendisinde veya fosforun bağlı olduğu oksijene komşu karbon atomunda olan yeni kiral fosfinit bileşikleri hazırlanarak enantioseçicilik etkilerinin araştırılması,
4. Sentezlenecek metal komplekslerin antimikrobiyal aktivitelerine bakılarak sağlık alanındaki kullanımının araştırılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Agbossou, F., vd., (1998). The aminophosphine-phosphinites and related ligands: synthesis, coordination chemistry and enantioselective catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 178, 1615-1645.
- Agbossou-Niedercorn, F. ve Suisse, I. (2003). Chiral aminophosphine phosphinite ligands and related auxiliaries: Recent advances in their design, coordination chemistry, and use in enantioselective catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 242(1-2), 145-158.
- Ajibade, P. A. ve Idemudia, O. G. (2013). Synthesis, characterization, and antibacterial studies of Pd (II) and Pt (II) complexes of some diaminopyrimidine derivatives. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2013.
- Ak, B., vd., (2015). The first application of C2-symmetric ferrocenyl phosphinite ligands for rhodium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of various ketones. *Inorganica Chimica Acta*, 438, 42-51.
- Alfei, S. ve Schito, A. M. (2020). Positively charged polymers as promising devices against multidrug resistant gram-negative bacteria: A Review. *Polymers*, 12(5), 1195.
- Allardyce, C. S. ve Dyson, P. J. (2001). Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Reviews*, 45(ARTICLE), 62.
- Alshakova, I. D., vd., (2018). Ru-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles, Aromatics, Olefins, Alkynes and Esters. *ChemCatChem*, 10(21), 4860-4869.
- Amenuvor, G., vd., (2016). Novel pyrazolylphosphite–and pyrazolylphosphinite–ruthenium (ii) complexes as catalysts for hydrogenation of acetophenone. *Dalton transactions*, 45(34), 13514-13524.
- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in microbiology*, 1, 134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/pdf/fmicb-01-00134.pdf>
- Anderson, J. L., vd., (2005). Structure and properties of high stability geminal dicationic ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 127(2), 593-604.
- Anthony, E. J., vd., (2020). Metallodrugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chemical science*, 11(48), 12888-12917.
- Appelt, P., vd., (2015). Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolines as ligands and evaluation of their antimicrobial activity. *Inorganica Chimica Acta*, 436, 152-158.

- Arslan, N. (2020). Enantioselective transfer hydrogenation of pro-chiral ketones catalyzed by novel ruthenium and iridium complexes of well-designed phosphinite ligand. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195(8), 628-637.
- Aydemir, M., vd., (2012). A modular design of metal catalysts for the transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Applied Organometallic Chemistry*, 26(1), 1-8.
- Aydemir, M., vd., (2009). New active ruthenium (II) complexes based N₃,N_{3'}-bis(diphenylphosphino)-2,2'-bipyridine-3,3'-diamine and P,P'-diphenylphosphinous acid-P,P'-[2,2'-bipyridine]-3,3'-diyl ester ligands for transfer hydrogenation of aromatic ketones by propan-2-ol. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(16), 2488-2492.
- Aydemir, M., vd., (2011(a)). trans-and cis-Ru (II) aminophosphine complexes: Syntheses, X-ray structures and catalytic activity in transfer hydrogenation of acetophenone derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 367(1), 166-172.
- Aydemir, M., vd., (2010). Novel neutral phosphinite bridged dinuclear ruthenium (II) arene complexes and their catalytic use in transfer hydrogenation of aromatic ketones: X-ray structure of a new Schiff base, N₃,N_{3'}-di-2-hydroxybenzylidene-[2,2']bipyridinyl-3,3'-diamine. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 326(1-2), 75-81.
- Aydemir, M., vd., (2011(b)). Asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone derivatives with novel chiral phosphinite based η^6 -p-cymene/ruthenium (II) catalysts. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(8), 1541-1546.
- Aydemir, M., vd., (2014). Ionic liquid based Ru (II)-phosphinite compounds and their catalytic use in transfer hydrogenation: X-ray structure of an ionic compound 1-chloro-3-(3-methylimidazolidin-1-yl) propan-2-ol. *Polyhedron*, 81, 245-255.
- Babin, J. ve Whiteker, G. (1993). WO 93/03839, 1993. Chem. Abstr,
- Balakrishna, M. S. ve McDonald, R. (2002). Synthesis, spectroscopic study and X-ray crystal structure of unsymmetrical bis (phosphine)-platinum complex, [PtCl₂{ η^2 -Ph₂POCH₂CH₂N(CH₃)PPh₂}. *Inorganic Chemistry Communications*, 5(10), 782-786.
- Balakrishna, M. S., vd., (2005). A new diphosphinite derived from cyclohexane-1,4-diol: oxidation reactions, metal complexes, P-O bond cleavage and X-ray crystal structures of Ph₂P(E)O(C₆H₁₀)OP(E)Ph₂ (E=S, Se). *Polyhedron*, 24(4), 475-480.
- Baudoux, J., vd., (2005). Design and synthesis of novel ionic liquid/liquid crystals (IL₂Cs) with axial chirality. *Tetrahedron Letters*, 46(7), 1137-1140.
- Baysal, A., vd., (2007). Synthesis and characterizations of 3,3'-bis(diphenyl phosphinoamine)-2,2'-bipyridine and 3,3'-bis(diphenylphosphinite)-2,2'-bipyridine and their chalcogenides. *Polyhedron*, 26(13), 3373-3378.

- Blaser, H. U., vd., (2003). Selective hydrogenation for fine chemicals: Recent trends and new developments. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345(1-2), 103-151.
- Blaser, H.-U. (2009). Application of iridium catalysts in the fine chemicals industry. *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, 1-14. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany,.
- Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Bobbarala, V. (2012). *A search for antibacterial agents*. BoD–Books on Demand.
- Boele, M. K., vd., (1998). Electronic effects in the nickel-catalysed hydrocyanation of styrene applying chelating phosphorus ligands with large bite angles. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (18), 2981-2988.
- Bolhuis, A., vd., (2011). Antimicrobial activity of ruthenium-based intercalators. *European journal of pharmaceutical sciences*, 42(4), 313-317.
- Brabec, V. ve Nováková, O. (2006). DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resistance Updates*, 9(3), 111-122.
- Breitbach, Z. S. ve Armstrong, D. W. (2008). Characterization of phosphonium ionic liquids through a linear solvation energy relationship and their use as GLC stationary phases. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 390(6), 1605-1617.
- Brennecke, J. F. ve Maginn, E. J. (2001). Ionic liquids: innovative fluids for chemical processing. *American Institute of Chemical Engineers. AIChE Journal*, 47(11), 2384.
- Brown, E. (1974). In *Aspects Of Homogeneous Catalysis* (R. Ugo, ed.), Vol. 2. In: Reidel.
- Brown, T. L. ve Lee, K. J. (1993). Ligand steric properties. *Coordination Chemistry Reviews*, 128(1-2), 89-116.
- Buisman, G. J., vd., (1997). Chiral cooperativity in diastereomeric diphosphite ligands: effects on the rhodium-catalyzed enantioselective hydroformylation of styrene. *Organometallics*, 16(13), 2929-2939.
- Burk, M. J. (1991). C₂-symmetric bis (phospholanes) and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 113(22), 8518-8519.
- Butts, C. P., vd., (2009). Structure-based rationale for selectivity in the asymmetric allylic alkylation of cycloalkenyl esters employing the trost 'standard ligand'(TSL): isolation, analysis and alkylation of the monomeric form of the cationic η^3 -cyclohexenyl complex $[(\eta^3\text{-C}_6\text{H}_9)\text{Pd}(\text{TSL})]^+$. *Journal of the American Chemical Society*, 131(29), 9945-9957.

- Caballero, A., vd., (2004). Ruthenium Arene Derivatives with PN Hemilabile Ligands. P–C Cleavage and Phosphine to Phosphinite Transformation. *Organometallics*, 23(24), 5694-5706.
- Cagle, E. C., vd., (2018). A ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR Spectroscopic Study of Phosphorus-Donor Ligands and Their Transition Metal Complexes. *Journal of Chemical Education*, 95(6), 1054-1059.
- Campos, J., vd., (2014). Catalyst activation by loss of cyclopentadienyl ligands in hydrogen transfer catalysis with Cp^*Ir III complexes. *ACS Catalysis*, 4(3), 973-985.
- Carson, L., vd., (2009). Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. *Green Chemistry*, 11(4), 492-497.
- Casey, C. P. ve Whiteker, G. T. (1990). The natural bite angle of chelating diphosphines. *Israel Journal of Chemistry*, 30(4), 299-304.
- Cerón-Camacho, R., vd., (2006). Ketone transfer hydrogenation reactions catalyzed by a phosphinite ruthenium PCP complex: The X-ray crystal structure of $[\text{C}_6\text{H}_4\text{-1,3-(OPPh}_2\{\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Cl}_2\})_2]$. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 247(1-2), 124-129.
- Chaudret, B. N., vd., (1977). The reactions of chlorohydrido-and dichloro-tris (triphenylphosphine) ruthenium (II) with alkali hydroxides and alkoxides. Hydridohydroxobis (triphenylphosphine) ruthenium (II) monosolvates, their reactions and related compounds. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (16), 1546-1557.
- Chauvin, Y. ve Olivier-Bourbigou, H. (1995). Nonaqueous ionic liquids as reaction solvents. *Chemtech*, 25(9), 26-30.
- Chen, C. (2010). A functionalised ionic liquid: 1-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-3-methyl imidazolium chloride. *Physics and Chemistry of Liquids*, 48(3), 298-306.
- Chen, Y., vd., (1999). A highly effective phosphinite ligand derived from D-mannitol for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron Letters*, 40(5), 957-960.
- Chiappe, C. ve Pieraccini, D. (2005). Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 18(4), 275-297.
- Chiappe, C., vd., (2012). Interface properties of ionic liquids containing metal ions: features and potentialities. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(15), 5045-5051.
- Cho, C.-W., vd., (2021). Review of the toxic effects of ionic liquids. *Science of The Total Environment*, 786, 147309.
- Claudel, M., vd., (2020). New antimicrobial strategies based on metal complexes. *Chemistry*, 2(4), 849-899.

- Clough, M. T., vd., (2013). Thermal decomposition of carboxylate ionic liquids: trends and mechanisms. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(47), 20480-20495.
- Cornellas, A., vd., (2011). Self-aggregation and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium based ionic liquids in aqueous solution. *Journal of colloid and interface science*, 355(1), 164-171.
- Crabtree, R. H. (2009). *The organometallic chemistry of the transition metals*. John Wiley & Sons.
- De La Encarnación, E., vd., (2005). Stereochemical structure determination of p-cymene Ru (II) complexes containing the PPh₂Py ligand with 2-D NOESY and HMQC NMR experiments. *Inorganica Chimica Acta*, 358(11), 3272-3276.
- de Vries, J.G., Elsevier, C.J. *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2006.
- Dierkes, P. ve van Leeuwen, P. W. (1999). The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (10), 1519-1530.
- Dierkes, P., vd., (1998). Versatile Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Angewandte Chemie International Edition*, 37(22), 3116-3118.
- Dinis, T. C., vd., (1994). Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers. *Archives of biochemistry and biophysics*, 315(1), 161-169.
- Dominelli, B., vd., (2018). Medicinal applications of gold (I/III)-based complexes bearing N-heterocyclic carbene and phosphine ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 866, 153-164.
- Dupont, J. (2004). On the solid, liquid and solution structural organization of imidazolium ionic liquids. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 15, 341-350.
- Durap, F., vd., (2014). A new efficient bis (phosphinite)-ruthenium (II) catalyst system for the asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Inorganica Chimica Acta*, 411, 77-82.
- Egorova, K. S., vd., (2017). Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine. *Chemical reviews*, 117(10), 7132-7189.
- Espinet, P. ve Soulantica, K. (1999). Phosphine-pyridyl and related ligands in synthesis and catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 193, 499-556.
- Faller, J. ve Lavoie, A. R. (2001). Catalysts for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones derived from L-prolinamide and (p-cymeneRuCl₂)₂ or (Cp* RhCl₂)₂. *Organometallics*, 20(24), 5245-5247.

- Fannin Jr, A. A., vd., (1984). Properties of 1, 3-dialkylimidazolium chloride-aluminum chloride ionic liquids. 2. Phase transitions, densities, electrical conductivities, and viscosities. *The Journal of Physical Chemistry*, 88(12), 2614-2621.
- Fei, Z., vd., (2003). Understanding structure does not always explain reactivity: a phosphinoamide anion reacts as an iminophosphide anion. *Inorganic Chemistry*, 42(6), 2125-2130.
- Fei, Z., vd., (2004). On the Reactivity of the Iminodiphosphane $C_6H_4(o-CN)N=PPh_2-PPh_2$: Fragmentation Versus Isomerisation. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2004(3), 530-537.
- Freemantle, M. (2000). Eyes on ionic liquids. *Chemical & Engineering News*, 78(20), 37-37.
- Frei, A. (2020). Metal complexes, an untapped source of antibiotic potential? *Antibiotics*, 9(2), 90.
- Frei, A., vd., (2020). Metal complexes as a promising source for new antibiotics. *Chemical science*, 11(10), 2627-2639.
- Freixa, Z. ve Van Leeuwen, P. W. (2003). Bite angle effects in diphosphine metal catalysts: steric or electronic? *Dalton transactions* (10), 1890-1901.
- Fujii, A., vd., (1996). Ruthenium (II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones using a formic acid– triethylamine mixture. *Journal of the American Chemical Society*, 118(10), 2521-2522.
- Galka, P. W. ve Kraatz, H.-B. (2003). Synthesis and study of amino acid based phosphinite ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 674(1-2), 24-31.
- Galloway, W. R., vd., (2010). Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nature communications*, 1(1), 1-13.
- Gao, J.-X., vd., (1996). A ruthenium (II) complex with a C_2 -symmetric diphosphine/diamine tetradentate ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Organometallics*, 15(4), 1087-1089.
- Gergely, I., vd., (2003). Electronic and steric effects of ligands as control elements for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron Letters*, 44(50), 9025-9028.
- Gholizadeh, P., vd., (2020). How CRISPR-Cas system could be used to combat antimicrobial resistance. *Infection and drug resistance*, 13, 1111.
- Gill, M. R. ve Thomas, J. A. (2012). Ruthenium (II) polypyridyl complexes and DNA-from structural probes to cellular imaging and therapeutics. *Chemical Society Reviews*, 41(8), 3179-3192.

- Gillespie, J. A., vd., (2012). Phosphorus ligand effects in homogeneous catalysis and rational catalyst design. *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, 1-26.
- Gladiali, S. ve Alberico, E. (2006). Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chemical Society Reviews*, 35(3), 226-236.
- Gleich, D. ve Hutter, J. (2004). Computational Approaches to Activity in Rhodium-Catalysed Hydroformylation. *Chemistry–A European Journal*, 10(10), 2435-2444.
- González-Blanco, Ò. ve Branchadell, V. (1997). Metal– Phosphorus Bonding in $\text{Fe}(\text{CO})_4\text{PR}_3$ Complexes. A Density Functional Study. *Organometallics*, 16(25), 5556-5562.
- Grubbs, R. H. (2006). Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 45(23), 3760-3765.
- Guo, C., Mandalapu, vd., (2018). Chemistry and biology of teixobactin. *Chemistry–A European Journal*, 24(21), 5406-5422.
- Gümüş, A., vd., (2018). Synthesis of 2-substituted 8-propargyloxyquinoline derivatives and determination of their antioxidant, antibacterial, and DNA binding activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 42(5), 1358-1369.
- Gümüş, A., vd., (2020). Synthesis, biological evaluation of antioxidant-antibacterial activities and computational studies of novel anthracene-and pyrene-based Schiff base derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 44(4), 1200-1215.
- Haack, K. J., vd., (1997). The Catalyst Precursor, Catalyst, and Intermediate in the RuII-Promoted Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Ketones. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(3), 285-288.
- Hallett, J. P. ve Welton, T. (2011). Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chemical reviews*, 111(5), 3508-3576.
- Halpern, J., vd., (1966). Homogeneous Catalysis of the Hydrogenation of Olefinic Compounds by Ruthenium (II) Chloride1. *Journal of the American Chemical Society*, 88(22), 5150-5155.
- Haquette, P., vd., (2008). Functionalized cationic (η^6 -arene) ruthenium (II) complexes for site-specific and covalent anchoring to papain from papaya latex. Synthesis, X-ray structures and reactivity studies. *Tetrahedron Letters*, 49(31), 4670-4673.
- Hartinger, C. G., vd., (2008). KP1019, a new redox-active anticancer agent– Preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. *Chemistry & biodiversity*, 5(10), 2140-2155.

- Hauptman, E., vd., (1998). Synthesis of chiral Bis (phosphinite) ligands with a tetrahydrothiophene backbone: use in asymmetric hydrogenation. *Organometallics*, 17(23), 4976-4982.
- Hintermair, U., vd., (2014). Hydrogen-transfer catalysis with Cp*Ir(III) complexes: the influence of the ancillary ligands. *ACS Catalysis*, 4(1), 99-108.
- Hobuß, D., vd., (2011). Novel α -pinene-derived mono-and bisphosphinite ligands: Synthesis and application in catalytic hydrogenation. *Inorganica Chimica Acta*, 374(1), 94-103.
- Holbrey, J. D. ve Seddon, K. (1999). Ionic liquids. *Clean products and processes*, 1(4), 223-236.
- Holbrey, J. D., vd., (2003). New ionic liquids containing an appended hydroxyl functionality from the atom-efficient, one-pot reaction of 1-methylimidazole and acid with propylene oxide. *Green Chemistry*, 5(6), 731-736.
- Hounjet, L. J. ve Stephan, D. W. (2014). Hydrogenation by frustrated Lewis pairs: main group alternatives to transition metal catalysts? *Organic Process Research & Development*, 18(3), 385-391.
- Huan, Y., vd., (2020). Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in microbiology*, 2559.
- Huddleston, J. G., vd., (1998). Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction. *Chemical communications* (16), 1765-1766.
- Hung, A. W., vd., (2011). Route to three-dimensional fragments using diversity-oriented synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(17), 6799-6804.
- Hut'ka, M. ve Toma, Š. (2008). Hydrogen transfer reduction of different ketones in ionic liquids. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 139(7), 793-798.
- Imran, M., vd., (2019). New ternary platinum (II) dithiocarbamates: Synthesis, characterization, anticancer, DNA binding and DNA denaturing studies. *Inorganic Chemistry Communications*, 103, 12-20.
- Javle, B. R. ve Kinage, A. K. (2018). Chiral Amino-Acid-Amide Based Ionic Liquids as a Stereoselective Organocatalyst in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Acetophenone at Room-Temperature. *ChemistrySelect*, 3(9), 2623-2625.
- Johnstone, R. A., vd., (1985). Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds. *Chemical reviews*, 85(2), 129-170.
- Kabo, G. J., vd., (2004). Thermodynamic properties of 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate in the condensed state. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 49(3), 453-461.

- Kagan, H. B. ve Dang, T.-P. (2002). Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic system of rhodium (I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new chiral diphosphine. *Journal of the American Chemical Society*, 94(18), 6429-6433.
- Kagan, H. ve Sasaki, M. (1998). Transition metals for organic synthesis. Wiley-VCH: Weinheim.
- Kamer, P. C. ve van Leeuwen, P. W. (2012). *Phosphorus (III) ligands in homogeneous catalysis: design and synthesis*. John Wiley & Sons.
- Karakaş, D. E., vd., (2016). Transfer hydrogenation reaction using novel ionic liquid based Rh (I) and Ir (III)-phosphinite complexes as catalyst. *Journal of Organometallic Chemistry*, 824, 25-32.
- Kawasaki, I., vd., (2005). A recyclable catalyst for asymmetric transfer hydrogenation with a formic acid-triethylamine mixture in ionic liquid. *Chemical communications* (16), 2134-2136.
- Keene, F. R., vd., (2009). Metal complexes as structure-selective binding agents for nucleic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(15-16), 2021-2035.
- Keim, W. ve Maas, H. (1996). Copolymerization of ethylene and carbon monoxide by phosphinite-modified palladium catalysts. *Journal of Organometallic Chemistry*, 514(1-2), 271-276.
- Keogan, D. M. ve Griffith, D. M. (2014). Current and potential applications of bismuth-based drugs. *Molecules*, 19(9), 15258-15297.
- Khan, S. A. ve Asiri, A. M. (2012). Synthesis and In Vitro Antibacterial Activity of Novel Steroidal (6R)-Spiro-1,3,4-thiadiazoline Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49(6), 1452-1457.
- Kianfar, E. ve Mafi, S. (2021). Ionic liquids: properties, application, and synthesis. *Fine Chemical Engineering*, 22-31.
- Kim, B.-o., vd., (2019). Phage-derived antibacterials: harnessing the simplicity, plasticity, and diversity of phages. *Viruses*, 11(3), 268.
- Klaimanee, E., vd., (2021). Half-sandwich ruthenium (II) p-cymene complexes based on organophosphorus ligands: structure determination, computational investigation, in vitro antiproliferative effect in breast cancer cells and antimicrobial activity. *Polyhedron*, 204, 115244.
- Knowles, W. S. (2002). Asymmetric hydrogenations (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 1998-2007.
- Knowles, W. S., vd., (1972). Catalytic asymmetric hydrogenation. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (1), 10-11.

- Knowles, W., vd., (1975). Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *Journal of the American Chemical Society*, 97(9), 2567-2568.
- Koide, Y., vd., (1996). Alumoxanes as Cocatalysts in the Palladium-Catalyzed Copolymerization of Carbon Monoxide and Ethylene: Genesis of a Structure–Activity Relationship. *Organometallics*, 15(9), 2213-2226.
- Kölle, P. ve Dronskowski, R. (2004). Synthesis, crystal structures and electrical conductivities of the ionic liquid compounds butyldimethylimidazolium tetrafluoroborate, hexafluorophosphate and hexafluoroantimonate. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2004(11), 2313-2320.
- Kremer, E., vd., (2006). Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(7), 1167-1175.
- Kreuzfeld, H.-J. ve Döbler, C. (1998). Asymmetric hydrogenation catalyzed by CARAPHOS-rhodium. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 136(2), 105-110.
- Kroon, M. C., vd., (2007). Quantum chemical aided prediction of the thermal decomposition mechanisms and temperatures of ionic liquids. *Thermochimica Acta*, 465(1-2), 40-47.
- Landis, C. R., vd., (2000). Computational Assessment of the Effect of σ - π Bonding Synergy and Reorganization Energies on Experimental Trends in Rhodium–Phosphine Bond Enthalpies. *Organometallics*, 19(23), 4878-4886.
- Lapasam, A., vd., (2020). Half-sandwich arene ruthenium, rhodium and iridium thiosemicarbazone complexes: Synthesis, characterization and biological evaluation. *Journal of Chemical Sciences*, 132(1), 1-10.
- Le Gendre, P., vd., (1998). New optically active amido-phosphinite ligand and ruthenium complexes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(13), 2279-2284.
- Léautey, M., vd., (2003). Synthesis and Evaluation of a Broad Range of New Chiral (Aminoalkyl) phosphane Ligands for Asymmetric Hydrogen-Transfer Reduction of Prochiral Ketones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(19), 3761-3768.
- Leijen, S., vd., (2015). Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. *Investigational new drugs*, 33(1), 201-214.
- Lentz, F., vd., (2009). Pharmacokinetics of a novel anticancer ruthenium complex (KP1019, FFC14A) in a phase I dose-escalation study. *Anti-cancer drugs*, 20(2), 97-103.
- Leung, C.-H., vd., (2013). Bioactive iridium and rhodium complexes as therapeutic agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(11-12), 1764-1776.

- Li, F., vd., (2015). Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chemical Society Reviews*, 44(8), 2529-2542.
- Li, F., vd., (2012). In vitro susceptibility and cellular uptake for a new class of antimicrobial agents: dinuclear ruthenium (II) complexes. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(11), 2686-2695.
- Li, F., vd., (2011). The antimicrobial activity of inert oligonuclear polypyridylruthenium (II) complexes against pathogenic bacteria, including MRSA. *Dalton transactions*, 40(18), 5032-5038.
- Lima, M. A., vd., (2020). Palladium (II) complexes bearing thiosemicarbazone and phosphines as inhibitors of DNA-Topoisomerase II enzyme: Synthesis, characterizations and biological studies. *Inorganic Chemistry Communications*, 112, 107708.
- Liu, H.-K. ve Sadler, P. J. (2011). Metal complexes as DNA intercalators. *Accounts of Chemical Research*, 44(5), 349-359.
- Łuczak, J., vd., (2010). Antimicrobial and surface activity of 1-alkyl-3-methylimidazolium derivatives. *Green Chemistry*, 12(4), 593-601.
- Macedo, T. S., vd., (2017). Platinum (ii)–chloroquine complexes are antimalarial agents against blood and liver stages by impairing mitochondrial function. *Metallomics*, 9(11), 1548-1561.
- Maj, A. M., vd., (1999). Chiral β -aminophosphine oxides as ligands for ruthenium assisted enantioselective transfer hydrogenation of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 10(5), 831-835.
- Maksimowska, J., vd., (2008). Targeting large kinase active site with rigid, bulky octahedral ruthenium complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 130(47), 15764-15765.
- Manzano, C. M., vd., (2018). Pt (II) and Pd (II) complexes with ibuprofen hydrazide: Characterization, theoretical calculations, antibacterial and antitumor assays and studies of interaction with CT-DNA. *Journal of Molecular Structure*, 1154, 469-479.
- Margiotta, N., vd., (2004). Antiviral properties and cytotoxic activity of platinum (II) complexes with 1, 10-phenanthrolines and acyclovir or penciclovir. *Journal of inorganic biochemistry*, 98(8), 1385-1390.
- Marques, L. L., vd., (2007). New gold (I) and silver (I) complexes of sulfamethoxazole: Synthesis, X-ray structural characterization and microbiological activities of triphenylphosphine (sulfamethoxazolato-N2) gold (I) and (sulfamethoxazolato) silver (I). *Inorganic Chemistry Communications*, 10(9), 1083-1087.
- Marynick, D. S. (1984). π -Accepting abilities of phosphines in transition-metal complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4064-4065.

- Matson, M., vd., (2011). Correlation between cellular localization and binding preference to RNA, DNA, and phospholipid membrane for luminescent ruthenium (II) complexes. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(7), 1706-1711.
- Matteoli, U., vd., (1981). Asymmetric homogeneous catalysis by ruthenium complexes. *Journal of Molecular Catalysis*, 12(3), 265-319.
- Maytum, H. C., vd., (2007). Reduction of aldehydes and ketones by transfer hydrogenation with 1,4-butanediol. *Organic letters*, 9(21), 4387-4389.
- Medici, S., vd., (2015). Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, 284, 329-350.
- Meriç, N., 2012. “Heterodonör Ligand Sentezi ve Katalitik Uygulamalarının Araştırılması”, Doktora tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye.
- Meric, N., vd., (2017). New functional chiral P-based ligands and application in ruthenium-catalyzed enantioselective transfer hydrogenation of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28(12), 1739-1749.
- Meriç, N., vd., (2019(a)). Catalysts for the asymmetric transfer hydrogenation of various ketones from [3-[(2S)-2-[(diphenylphosphanyl)oxy]-3-phenoxypropyl]-1-methyl-1H-imidazol-3-ium chloride] and [Ru (η^6 -arene)(μ -Cl)Cl]₂, Ir(η^5 -C₅Me₅)(μ -Cl)Cl]₂ or [Rh(μ -Cl)(cod)]₂. *Inorganica Chimica Acta*, 492, 108-118.
- Meriç, N., vd., (2019(b)). Synthesis of ionic liquid-based Ru (II)–phosphinite complexes and evaluation of their antioxidant, antibacterial, DNA-binding, and DNA cleavage activities. *Chemical Papers*, 73(5), 1199-1208.
- Metcalfe, C. ve Thomas, J. A. (2003). Kinetically inert transition metal complexes that reversibly bind to DNA. *Chemical Society Reviews*, 32(4), 215-224.
- Metzler-Nolte, N. (2010). Biomedical applications of organometal–peptide conjugates. *Medicinal organometallic chemistry*, 195-217.
- Milcent, R. ve Redeuilh, C. (1979). Synthèse d'amino-4 aryl-3 triazol-1,2,4 ones-5. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16(2), 403-407.
- Ming, L. J. (2003). Structure and function of “metalloantibiotics”. *Medicinal research reviews*, 23(6), 697-762.
- Miyashita, a. A., vd., (1980). Synthesis of 2,2'-bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis (triaryl) phosphine, and its use in the rhodium (I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of. α -(acylamino) acrylic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 102(27), 7932-7934.
- Mohamed, A. H., vd., (2022). Synthesis of imidazolium-based poly (ionic liquids) with diverse substituents and their applications in dispersive solid-phase extraction. *Microchemical Journal*, 107363.

- Moldes, I., vd., (1998). Ruthenium (II) complexes containing both arene and functionalized phosphines. Synthesis and catalytic activity for the hydrogenation of styrene and phenylacetylene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 566(1-2), 165-174.
- Mondelli, M., vd., (2008). New Ni (II)-sulfonamide complexes: Synthesis, structural characterization and antibacterial properties. X-ray diffraction of $[\text{Ni}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ni}(\text{sulfapyridine})_2]$. *Journal of inorganic biochemistry*, 102(2), 285-292.
- Mondelli, M., vd., (2013). Study of a series of cobalt (II) sulfonamide complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, and microbiological evaluation against M. tuberculosis. Crystal structure of $[\text{Co}(\text{sulfamethoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$. *Journal of Molecular Structure*, 1036, 180-187.
- Monro, S., vd., (2018). Transition metal complexes and photodynamic therapy from a tumor-centered approach: challenges, opportunities, and highlights from the development of TLD1433. *Chemical reviews*, 119(2), 797-828.
- Morrison, C. N., vd., (2020). Expanding medicinal chemistry into 3D space: Metallofragments as 3D scaffolds for fragment-based drug discovery. *Chemical science*, 11(5), 1216-1225.
- Moucheron, C. (2009). From cisplatin to photoreactive Ru complexes: targeting DNA for biomedical applications. *New journal of chemistry*, 33(2), 235-245.
- Mu, C., vd., (2018). Activation by oxidation: ferrocene-functionalized Ru (II)-arene complexes with anticancer, antibacterial, and antioxidant properties. *Inorganic Chemistry*, 57(24), 15247-15261.
- Muetterties, E., vd., (1982). Structural, stereochemical, and electronic features of arene-metal complexes. *Chemical reviews*, 82(5), 499-525.
- Munteanu, A.-C. ve Uivarosi, V. (2021). Ruthenium Complexes in the Fight against Pathogenic Microorganisms. An Extensive Review. *Pharmaceutics*, 13(6), 874.
- Munteanu, A.-C., vd., (2020). Synthesis, characterization, cytotoxic activity, and metabolic studies of ruthenium (II) polypyridyl complexes containing flavonoid ligands. *Inorganic Chemistry*, 59(7), 4424-4434.
- Mutelet, F., vd., (2005). Application of inverse gas chromatography and regular solution theory for characterization of ionic liquids. *Industrial & engineering chemistry research*, 44(11), 4120-4127.
- Naveen, P., vd., (2018). New Ru (II) complexes containing tris (2-pyridylmethyl) amine. Synthesis, structural, CT-DNA/albumin interaction, anti-oxidant and cytotoxicity studies. *Inorganica Chimica Acta*, 471, 724-734.
- Neelakantan, M., vd., (2010). Synthesis, characterization and biocidal activities of some schiff base metal complexes. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(2), 216.

- Negishi, E. i. (2011). Magical power of transition metals: past, present, and future (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 50(30), 6738-6764.
- Ng, N. S., vd., (2013). The antimicrobial properties of some copper (II) and platinum (II) 1, 10-phenanthroline complexes. *Dalton transactions*, 42(9), 3196-3209.
- Ngo, H. L., vd., (2000). Thermal properties of imidazolium ionic liquids. *Thermochimica Acta*, 357, 97-102.
- Nishibayashi, Y., vd., (1997). Rhodium (I)-, iridium (I)-, and ruthenium (II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones using diferrocenyl dichalcogenides as chiral ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 531(1-2), 13-18.
- Nockemann, P., vd., (2010). Cobalt (II) complexes of nitrile-functionalized ionic liquids. *Chemistry—A European Journal*, 16(6), 1849-1858.
- Nordén, B., vd., (1996). DNA Interactions with Substitution-Inert. *Metal Ions in Biological Systems: Volume 33: Probing of Nucleic Acids by Metal Ion Complexes of Small Molecules*, 33, 177.
- Noyori, R. (2002). Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008-2022.
- Noyori, R., ve Hashiguchi, S. (1997). Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Accounts of Chemical Research*, 30(2), 97-102.
- Noyori, R. ve Takaya, H. (1990). BINAP: an efficient chiral element for asymmetric catalysis. *Accounts of Chemical Research*, 23(10), 345-350.
- O'Connor, C. ve Wilkinson, G. (1969). Non-selectivity in the homogeneous hydrogenation of alkenes using chlorobis(triarylphosphine) rhodium (I) catalysts. *Tetrahedron Letters*, 10(18), 1375-1377.
- Ohata, J. ve Ball, Z. T. (2018). Rhodium at the chemistry–biology interface. *Dalton transactions*, 47(42), 14855-14860.
- Ok, F., vd., (2014). Novel half-sandwich η^5 -Cp*–rhodium (III) and η^5 -Cp*–ruthenium (II) complexes bearing bis (phosphino) amine ligands and their use in the transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Applied Organometallic Chemistry*, 28(1), 38-43.
- Orpen, A. G. ve Connelly, N. G. (1990). Structural systematics: the role of PA. sigma.* orbitals in metal-phosphorus. pi.-bonding in redox-related pairs of M-PA3 complexes (A= R, Ar, OR; R= alkyl). *Organometallics*, 9(4), 1206-1210.
- Otsuka, S. (1980). Chemistry of platinum and palladium compounds of bulky phosphines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 200(1), 191-205.

- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese journal of nutrition and dietetics*, 44(6), 307-315.
- Özdemir, I., vd., (2005). Ruthenium (II) N-heterocyclic carbene complexes in the transfer hydrogenation of ketones. *Transition metal chemistry*, 30(7), 831-835.
- Özcan, E. Ö. (2009). *Karben katalizörlüğünde ketonların indirgenmesi* [Inönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Pacchioni, G. ve Bagus, P. S. (1992). Metal-phosphine bonding revisited.. sigma.-Basicity,. pi.-acidity, and the role of phosphorus d orbitals in zerovalent metal-phospine complexes. *Inorganic Chemistry*, 31(21), 4391-4398.
- Palmer, M. J. ve Wills, M. (1999). Asymmetric transfer hydrogenation of CO and CN bonds. *Tetrahedron: Asymmetry*, 11(10), 2045-2061.
- Pàmies, O. ve Bäckvall, J. E. (2001). Studies on the Mechanism of Metal-Catalyzed Hydrogen Transfer from Alcohols to Ketones. *Chemistry—A European Journal*, 7(23), 5052-5058.
- Pandrala, M., vd., (2013). Chlorido-containing ruthenium (II) and iridium (III) complexes as antimicrobial agents. *Dalton transactions*, 42(13), 4686-4694.
- Pârvulescu, V. I. ve Hardacre, C. (2007). Catalysis in ionic liquids. *Chemical reviews*, 107(6), 2615-2665.
- Paul, C. ve ávan Leeuwen, P. W. (1995). Effect of the bite angle of diphosphine ligands on activity and selectivity in the nickel-catalysed hydrocyanation of styrene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (21), 2177-2178.
- Pernak, J., vd., (1979). Synthesis and bactericidal properties of some pyridinium chlorides with alkylthiomethyl hydrophobic groups. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 56(9), 830-833.
- Petkovic, M., vd., (2011). Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability. *Chemical Society Reviews*, 40(3), 1383-1403.
- Pizarro, A. M. ve Sadler, P. J. (2009). Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. *Biochimie*, 91(10), 1198-1211.
- Pizarro-Cerdá, J. ve Cossart, P. (2006). Bacterial adhesion and entry into host cells. *Cell*, 124(4), 715-727.
- Poulin, J.-C., vd., (1975). Hydrogenation catalytique homogene a l'aide de complexes rhodium—diphosphines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 84(1), 87-92.
- Prétôt, R. ve Pfaltz, A. (1998). New ligands for regio-and enantiocontrol in Pd-catalyzed allylic alkylations. *Angewandte Chemie International Edition*, 37(3), 323-325.

- Provenzani, A., vd., (2020). Multidrug-resistant gram-negative organisms: a review of recently approved antibiotics and novel pipeline agents. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 42(4), 1016-1025.
- Pruett, R. L. ve Smith, J. A. (1969). Low-pressure system for producing normal aldehydes by hydroformylation of. α -olefins. *The Journal of Organic Chemistry*, 34(2), 327-330.
- Puckett, C. A. ve Barton, J. K. (2008). Mechanism of cellular uptake of a ruthenium polypyridyl complex. *Biochemistry*, 47(45), 11711-11716.
- Raafat, D., vd., (2019). Fighting Staphylococcus aureus biofilms with monoclonal antibodies. *Trends in microbiology*, 27(4), 303-322.
- Rademaker-Lakhai, J. M., vd., (2004). A phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. *Clinical Cancer Research*, 10(11), 3717-3727.
- Rafikova, K., vd., (2020). Biological assays and theoretical density functional theory calculations of Rh (I), Ir (III), and Ru (II) complexes of chiral phosphinite ligand. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(7), e5658.
- Rafique, S., vd., (2010). Transition metal complexes as potential therapeutic agents. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 5(2), 38-45.
- Ramdeehul, S., vd., (1998). Mechanistic Implications of the Observation of Kinetic Resolution in a Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation. *Angewandte Chemie International Edition*, 37(22), 3118-3121.
- Ratti, R. (2014). Ionic liquids: synthesis and applications in catalysis. *Adv. Chem*, 2014(3), 1-16.
- Renner, R. (2001). Ionic liquids: an industrial cleanup solution. *Environmental Science & Technology*, 35(19), 410A-413A.
- Reppe, W. ve Schweckendiek, W. J. (1948). * Cyclisierende Polymerisation Von Acetylen. 3. Benzol, Benzolderivate Und Hydroaromatische Verbindungen. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig*, 560(1-2), 104-116.
- Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 4(3), 482.
- Rhodes, M. D., vd., (1992). Effects of gold (I) antiarthritic drugs and related compounds on Pseudomonas putida. *Journal of inorganic biochemistry*, 46(2), 129-142.
- Richards, A. D., vd., (2009). Antimicrobial activity of an iron triple helicate. *International journal of antimicrobial agents*, 33(5), 469-472.
- Roelen, O. (1938). Chemische Verwertungsgesellschaft Oberhausen mbH. *German Patent DE*, 849548, 1952.

- Roodt, A., vd., (2003). Structure and solution behaviour of rhodium (I) Vaska-type complexes for correlation of steric and electronic properties of tertiary phosphine ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 245(1-2), 121-137.
- Roopashree, B., vd., (2012). Syntheses, characterizations, and antimicrobial activities of binuclear ruthenium (III) complexes containing 2-substituted benzimidazole derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, 65(22), 4023-4040.
- Rubino, S., vd., (2017). Synthesis, properties, antitumor and antibacterial activity of new Pt (II) and Pd (II) complexes with 2,2'-dithiobis (benzothiazole) ligand. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(8), 2378-2386.
- Sajid, M. (2019). Magnetic ionic liquids in analytical sample preparation: A literature review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 113, 210-223.
- Sakai, N., vd., (1993). Highly enantioselective hydroformylation of olefins catalyzed by new phosphine phosphite-rhodium (I) complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 115(15), 7033-7034.
- Sánchez-López, E., vd., (2020). Metal-based nanoparticles as antimicrobial agents: an overview. *Nanomaterials*, 10(2), 292.
- Sekhon, B. S. (2010). Matrix metalloproteinases-an overview. *Res Rep Biol*, 1, 1-20.
- Selke, R. ve Pracejus, H. (1986). Phosphinites of carbohydrates as chiral ligands for asymmetric synthesis catalysed by complexes: Part II. Superiority of phenyl 4,6-O-(R)-benzylidene-2,3-O-bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranoside for rhodium (I)-catalysed hydrogenation of amino acid precursors. *Journal of Molecular Catalysis*, 37(2-3), 213-225.
- Shahabadi, N., vd., (2018). Synthesis, characterization, HSA interaction, and antibacterial activity of a new water-soluble Pt (II) complex containing the drug cephalexin. *Journal of Coordination Chemistry*, 71(22), 3708-3730.
- Sharhan, O., vd., (2018). Synthesis and biological study of acridine-based imidazolium salts. *RSC Advances*, 8(68), 38995-39004.
- Shimizu, H., vd., (2005). Recent advances in biaryl-type bisphosphine ligands. *Tetrahedron*, 23(61), 5405-5432.
- Shulman, A. ve Dwyer, F. (1964). Metal chelates in biological systems. *Chelating agents and metal chelates*, 383-439.
- Shulman, A. ve Dwyer, F.P. Metal Chelates in Biological Systems. In *Chelating Agents and Metal Chelates*; Dwyer, F.P., Mellor, D.P., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 1964; ISBN 978-0-12-395499-2.
- Silhavy, T. J., vd., (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(5), a000414.
- Silver, S. (2003). Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS microbiology reviews*, 27(2-3), 341-353.

- Singh, S. K. ve Pandey, D. S. (2014). Multifaceted half-sandwich arene–ruthenium complexes: interactions with biomolecules, photoactivation, and multinuclearity approach. *RSC Advances*, 4(4), 1819-1840.
- Singh, S. K. ve Savoy, A. W. (2020). Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *Journal of Molecular Liquids*, 297, 112038.
- Sohrabi, M., vd., (2021). Recent advances in biological activities of rhodium complexes: Their applications in drug discovery research. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113308.
- Southam, H. M., vd., (2017). The microbiology of ruthenium complexes. *Advances in Microbial Physiology*, 71, 1-96.
- Stewart, P. S. (2002). Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *International journal of medical microbiology*, 292(2), 107-113.
- Strádi, A., vd., (2015). Catalytic transfer hydrogenation in γ -valerolactone-based ionic liquids. *RSC Advances*, 5(89), 72529-72535.
- Strohmeier, W. ve Müller, F. J. (1967). Klassifizierung phosphorhaltiger Liganden in Metallcarbonyl-Derivaten nach der π -Acceptorstärke. *Chemische Berichte*, 100(9), 2812-2821.
- Suzuki, A. (2011). Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C=C bonds (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 50(30), 6722-6737.
- Thorn, D. L. ve Hoffmann, R. (1978). The olefin insertion reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 100(7), 2079-2090.
- Tobisch, S. ve Ziegler, T. (2002). [Ni0L]-Catalyzed cyclodimerization of 1,3-butadiene: A density functional investigation of the influence of electronic and steric factors on the regulation of the selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 124(44), 13290-13301.
- Togni, A. (1996). Planar-chirale Ferrocene: Synthesemethoden und Anwendungen. *Angewandte Chemie*, 108(13-14), 1581-1583.
- Tolman, C. A. (1970). Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity. *Journal of the American Chemical Society*, 92(10), 2953-2956.
- Tolman, C. A. (1977). Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chemical reviews*, 77(3), 313-348.
- Tossell, J., vd., (1985). Energies of π -acceptor orbitals in silane, phosphine, hydrogen sulfide, and hydrogen chloride and their permethylated derivatives. *Inorganic Chemistry*, 24(7), 1100-1103.
- Tripathy, S. K., vd., (2015). Synthesis, characterisation and antibacterial activity of $[(p\text{-cym})\text{RuX}(\text{L})]^{+2+}$ (X= Cl, H₂O; L= bpmo, bpms) complexes. *Dalton transactions*, 44(11), 5114-5124.

- Trondl, R., vd., (2014). NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. *Chemical science*, 5(8), 2925-2932.
- Trost, B. M. ve Murphy, D. J. (1985). A model for metal-templated catalytic asymmetric induction via. pi-allyl fragments. *Organometallics*, 4(6), 1143-1145.
- Trost, B. M. ve Van Vranken, D. L. (1992). Asymmetric Ligands for Transition-Metal-Catalyzed Reactions: 2-Diphenylphosphinobenzoyl Derivatives of C2-Symmetric Diols and Diamines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 31(2), 228-230.
- Trost, B. M., vd., (1992). A modular approach for ligand design for asymmetric allylic alkylations via enantioselective palladium-catalyzed ionizations. *Journal of the American Chemical Society*, 114(24), 9327-9343.
- Turcry, V., vd., (2003). Aminophosphine phosphinite (AMPP) and enantioselective hydrogenation of ketones: further developments. *Comptes Rendus Chimie*, 6(2), 179-184.
- Uivarosi, V., vd., (2019). An Overview of Synthetic and Semisynthetic Flavonoid Derivatives and Analogues: Perspectives in Drug Discovery. *Studies in Natural Products Chemistry*, 60, 29-84.
- Van Buu, O. N., vd., (2009). Synthesis of novel chiral imidazolium-based ionic liquids derived from isosorbide and their applications in asymmetric aza Diels–Alder reaction. *Tetrahedron*, 65(11), 2260-2265.
- van den Berg, M., vd., (2000). Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation with monodentate ligands. *Journal of the American Chemical Society*, 122(46), 11539-11540.
- van Haaren, R. J., vd., (1999). On the Influence of the Bite Angle of Bidentate Phosphane Ligands on the Regioselectivity in Allylic Alkylation. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1999(8), 1237-1241.
- van Leeuwen, P. W., vd., (2000). Ligand bite angle effects in metal-catalyzed C–C bond formation. *Chemical reviews*, 100(8), 2741-2770.
- van Zeist, W. J., vd., (2009). The steric nature of the bite angle. *Chemistry–A European Journal*, 15(25), 6112-6115.
- Vaska, L. ve DiLuzio, J. W. (1962). On the origin of hydrogen in metal hydride complexes formed by reaction with alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 84(24), 4989-4990.
- Vaska, L. ve Rhodes, R. (1965). Homogeneous catalytic hydrogenation of ethylene and acetylene with four-coordinated iridium and rhodium complexes. Reversible catalyst-substrate adducts1. *Journal of the American Chemical Society*, 87(21), 4970-4971.

- Venkatachalam, G. ve Ramesh, R. (2005). Ruthenium (III) Schiff base complexes of [ONNO]-type mediated transfer hydrogenation of ketones. *Inorganic Chemistry Communications*, 8(11), 1009-1013.
- Walden, P. (1914). Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Bull. Acad. Imper. Sci.(St. Petersburg)*, 1800.
- Wang, D. ve Astruc, D. (2015). The golden age of transfer hydrogenation. *Chemical reviews*, 115(13), 6621-6686.
- Wang, L., vd., (2017). Practical in situ-generation of phosphinite ligands for palladium-catalyzed carbonylation of (hetero) aryl bromides forming esters. *Chemical communications*, 53(54), 7469-7472.
- Wang, X., vd., (2019). Syntheses, crystal structures, antibacterial activities of Cu (II) and Ni (II) complexes based on terpyridine polycarboxylic acid ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1184, 503-511.
- Welton, T. (1999). Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chemical reviews*, 99(8), 2071-2084.
- Weyhing-Zerrer, N., vd., (2018). Evidence of a reverse side-chain effect of tris (pentafluoroethyl) trifluorophosphate [FAP]-based ionic liquids against pathogenic bacteria. *Ecotoxicology and environmental safety*, 148, 467-472.
- White, D., vd., (1995). Solid angles III. The role of conformers in solid angle calculations. *Journal of Organometallic Chemistry*, 495(1-2), 41-51.
- Wong, E. ve Giandomenico, C. M. (1999). Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical reviews*, 99(9), 2451-2466.
- Xiao, S., vd., (1983). Nature of the frontier orbitals in phosphine, trimethylphosphine, and trifluorophosphine. *Journal of the American Chemical Society*, 105(24), 7033-7037.
- Xiao, Y. ve Malhotra, S. V. (2005). Friedel-Crafts acylation reactions in pyridinium based ionic liquids. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(15), 3609-3613.
- Yang, H., vd., (1995). Ruthenium (II) complexes with new tridentate ligands containing P, N, O donor atoms: highly efficient catalysts for transfer hydrogenation of ketones by propan-2-ol. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (17), 1721-1722.
- Yi, Q.-Y., vd., (2019). Anticancer and antibacterial activity in vitro evaluation of iridium (III) polypyridyl complexes. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 24(2), 151-169.
- Yiğit, M., vd., (2006). Active ruthenium-(N-heterocyclic carbene) complexes for hydrogenation of ketones. *Applied Organometallic Chemistry*, 20(5), 322-327.

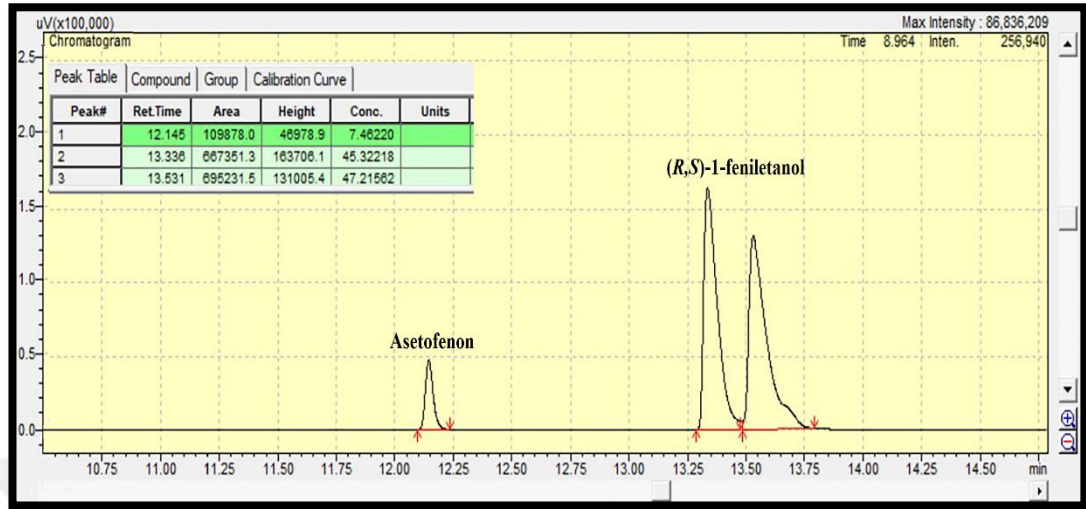
- Young, J., vd., (1965). Hydride intermediates in homogeneous hydrogenation reactions of olefins and acetylenes using rhodium catalysts. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 131.
- Yu, H., vd., (2016). Toward overcoming cisplatin resistance via sterically hindered platinum (II) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114, 141-152.
- Yuan, J. ve Antonietti, M. (2011). Poly (ionic liquid) s: Polymers expanding classical property profiles. *Polymer*, 52(7), 1469-1482.
- Zassinovich, G., vd., (1992). Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts. *Chemical reviews*, 92(5), 1051-1069.
- Zeglis, B. M., vd., (2007). Metallo-intercalators and metallo-insertors. *Chemical communications* (44), 4565-4579.
- Zhang, H., vd., (2003 (a)). Highly efficient chiral metal cluster systems derived from $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ and chiral diiminodiphosphines for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Chemical communications* (1), 142-143.
- Zhang, Q., vd., (2003 (b)). Synthesis and coordination chemistry of aminophosphine derivatives of adenine. *Dalton transactions* (16), 3250-3257.
- Zhao, H., vd., (2005). Use of ionic liquids as 'green' solvents for extractions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 80(10), 1089-1096.
- Zhou, C., vd., (2012). Synthesis of an ionic paramagnetic ruthenium (III) complex and its application as an efficient and recyclable catalyst for the transfer hydrogenation of ketones. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012(21), 3435-3440.
- Zubiri, M. R. I. ve Woollins, J. D. (2003). Synthesis and uses of phosphines containing PN bonds. *Comments on Inorganic Chemistry*, 24(5-6), 189-252.



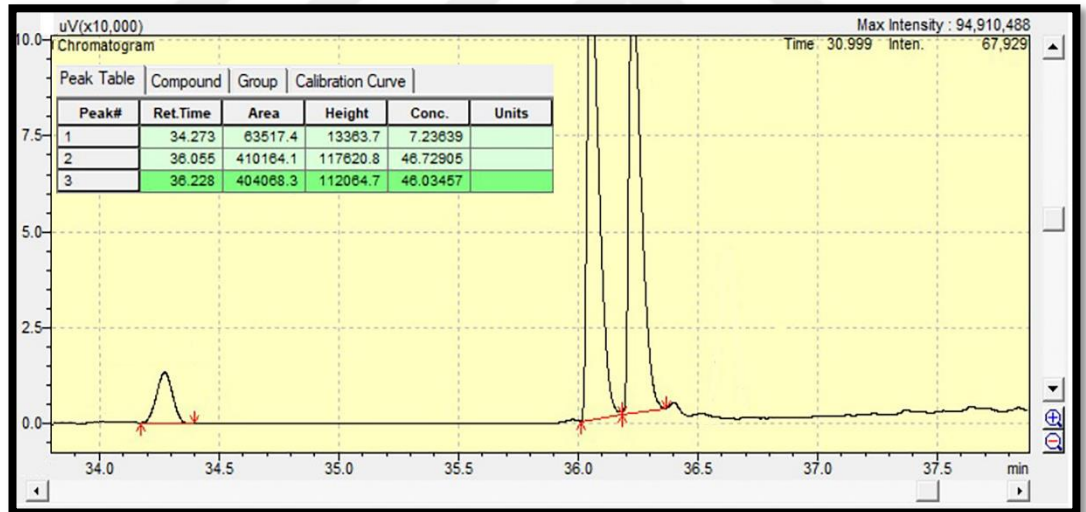
EKLER



Ek 1. GC Kromatogramları

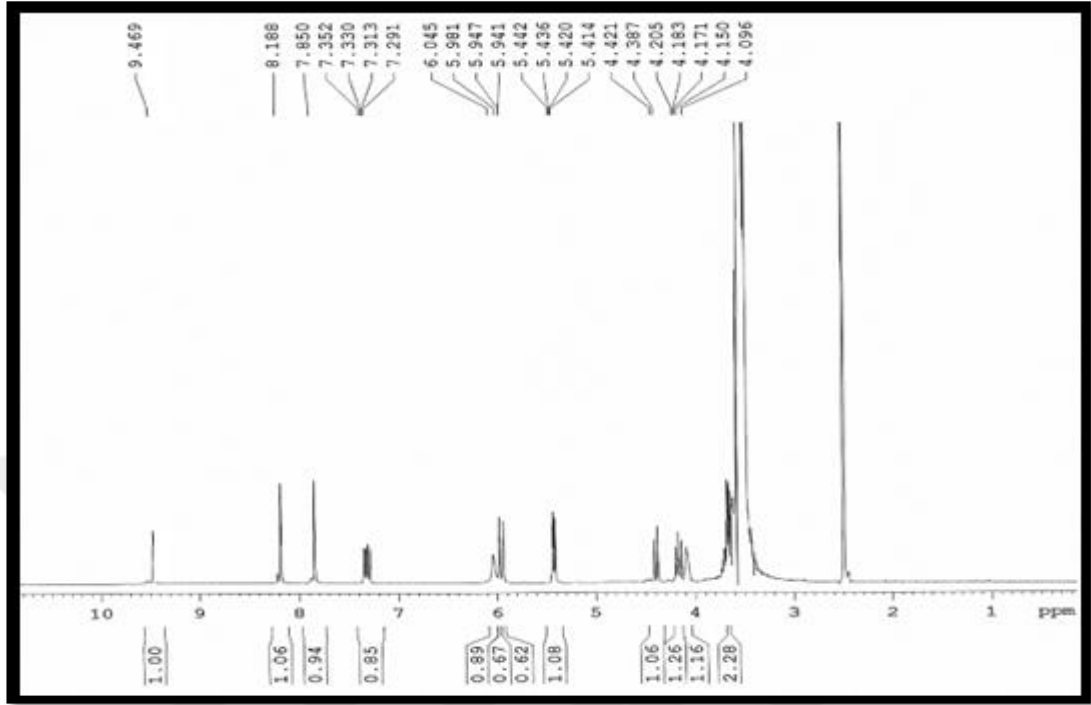


Ek 1.A Katalizör 3a'nın asetofenonun TH reaksiyonlarında kullanılmasıyla elde edilen GC kromatogramı.

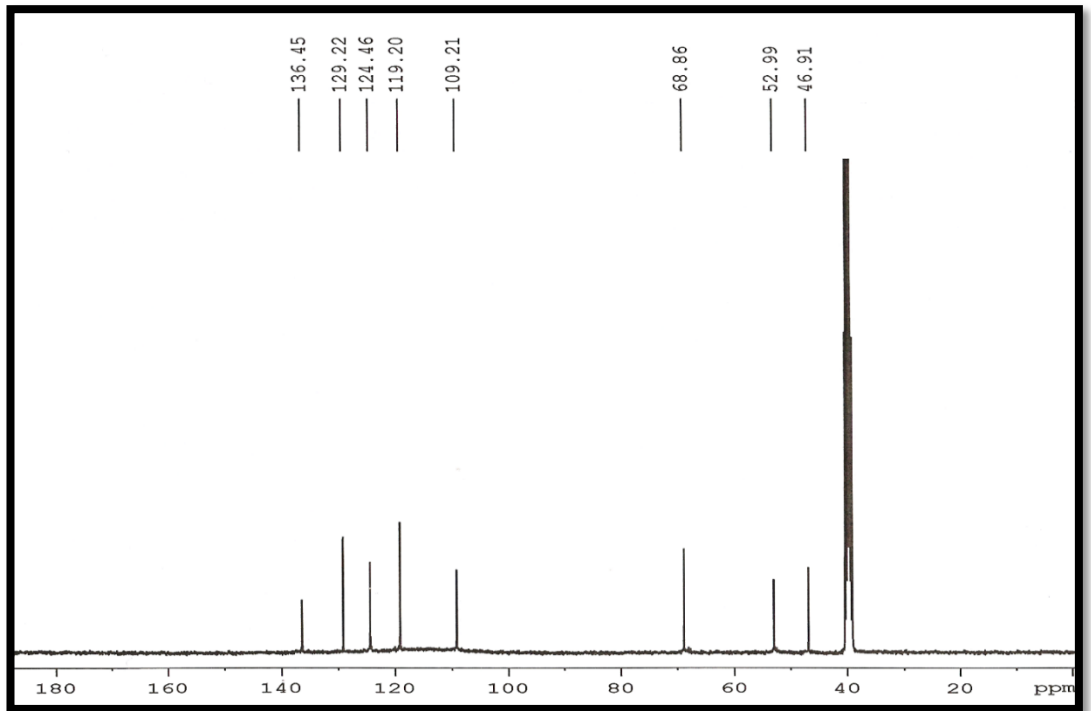


Ek 1.B Katalizör 3a'nın 4-Floro sübitüte asetofenonun TH reaksiyonlarında kullanılmasıyla elde edilen GC kromatogramı.

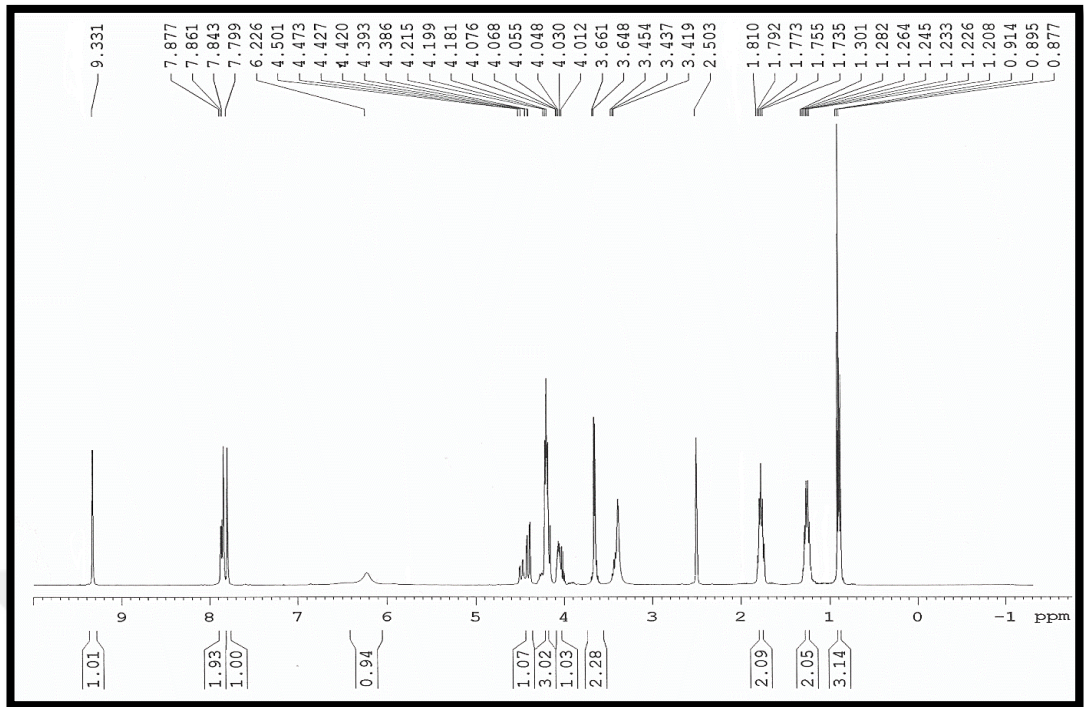
Ek 2. NMR Spektrumları



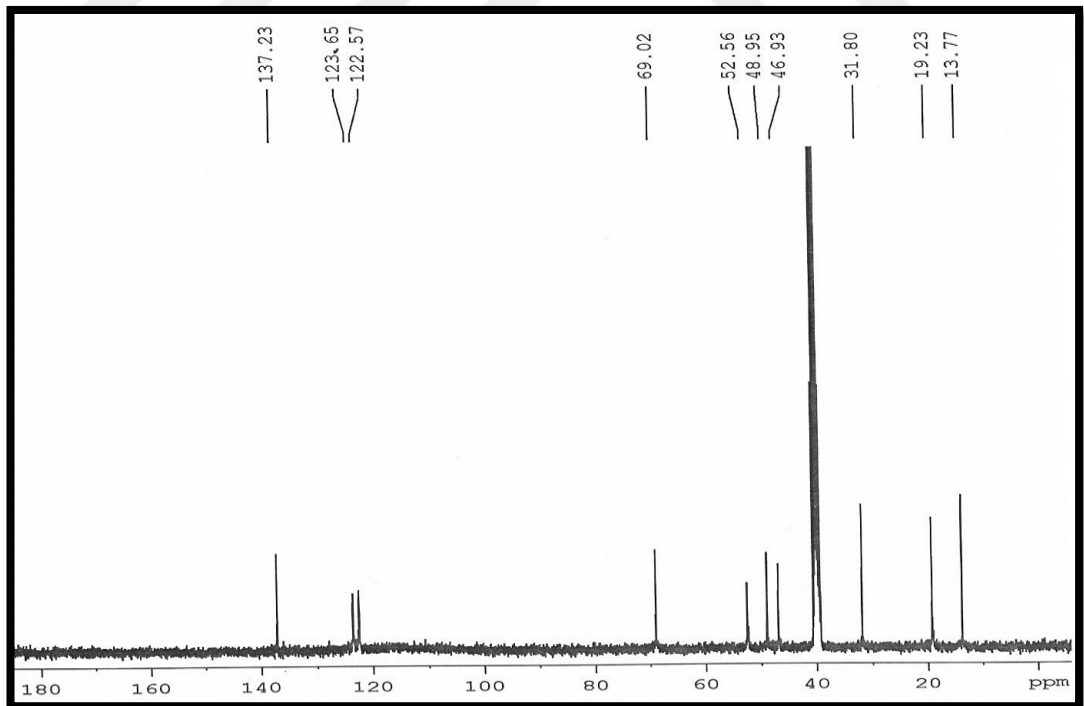
Ek 2.A 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (1) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



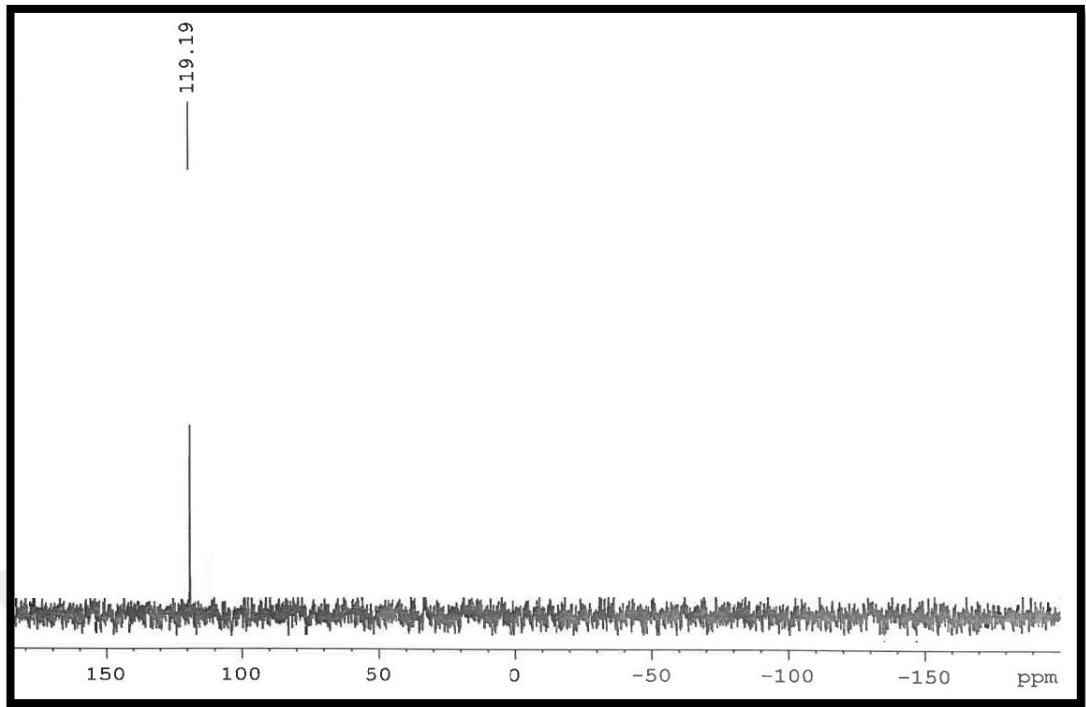
Ek 2.B 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (1) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.



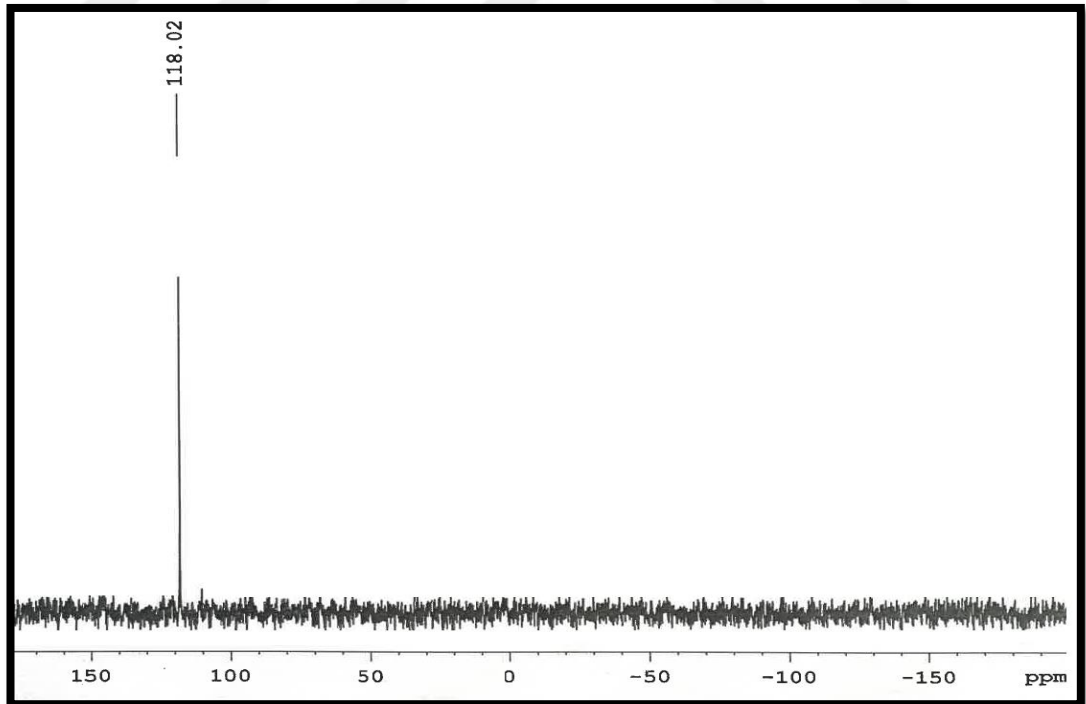
Ek 2.C 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (2) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



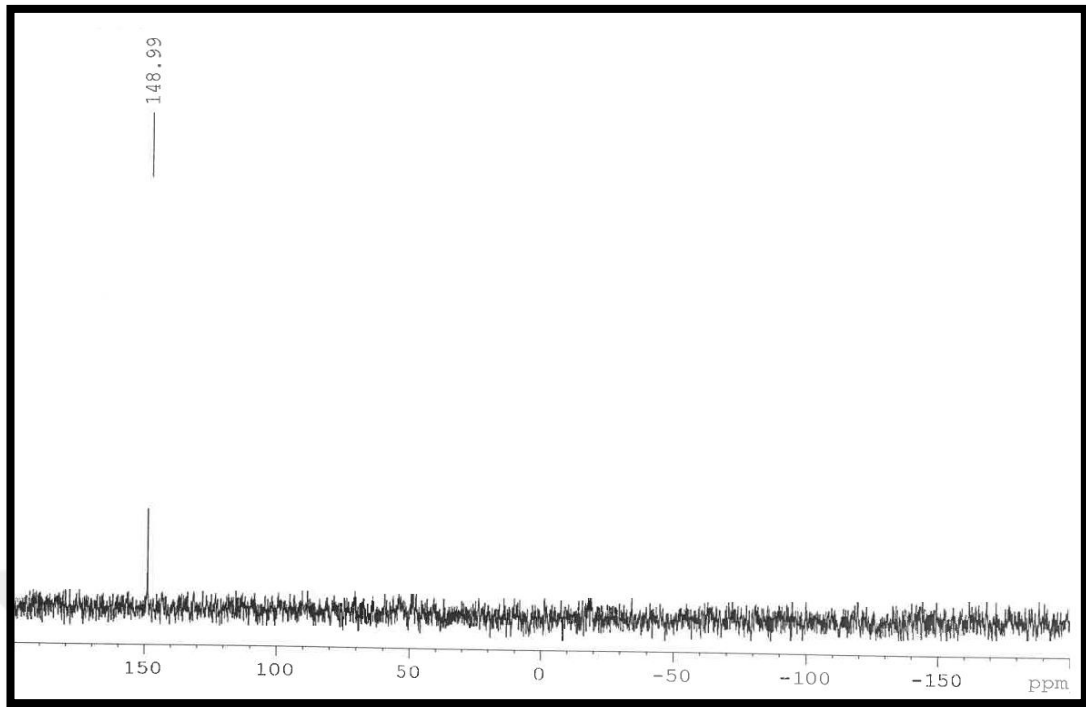
Ek 2.D 3-(3-kloro-2-hidroksipropil)-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (2) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



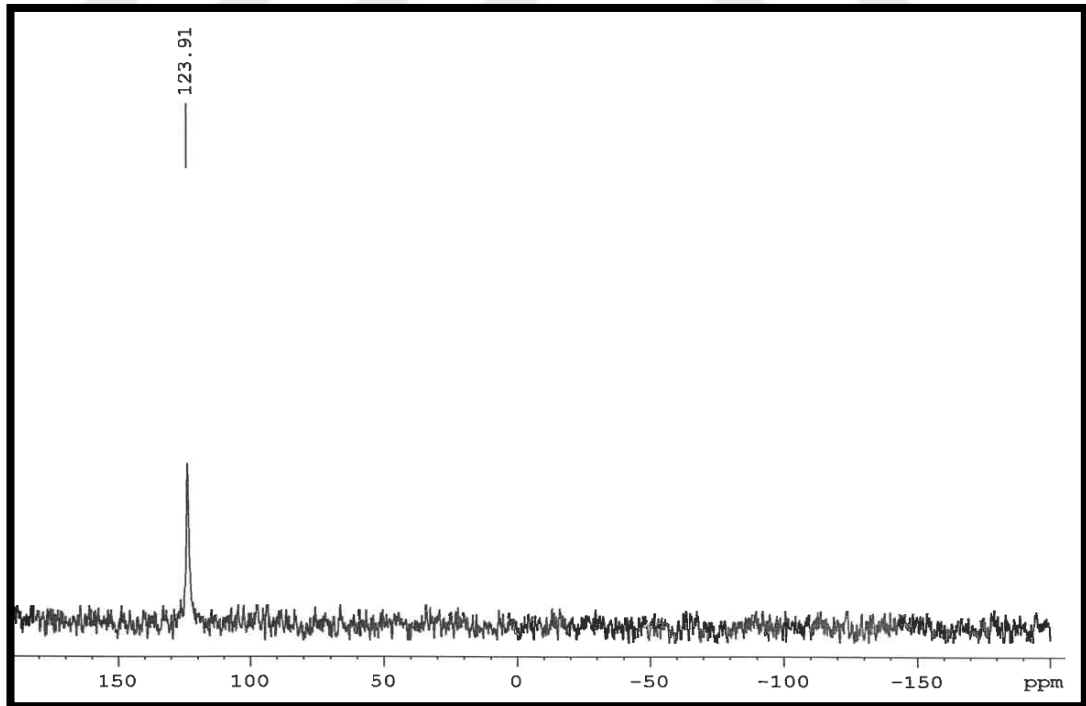
Ek 2.E 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3) ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.



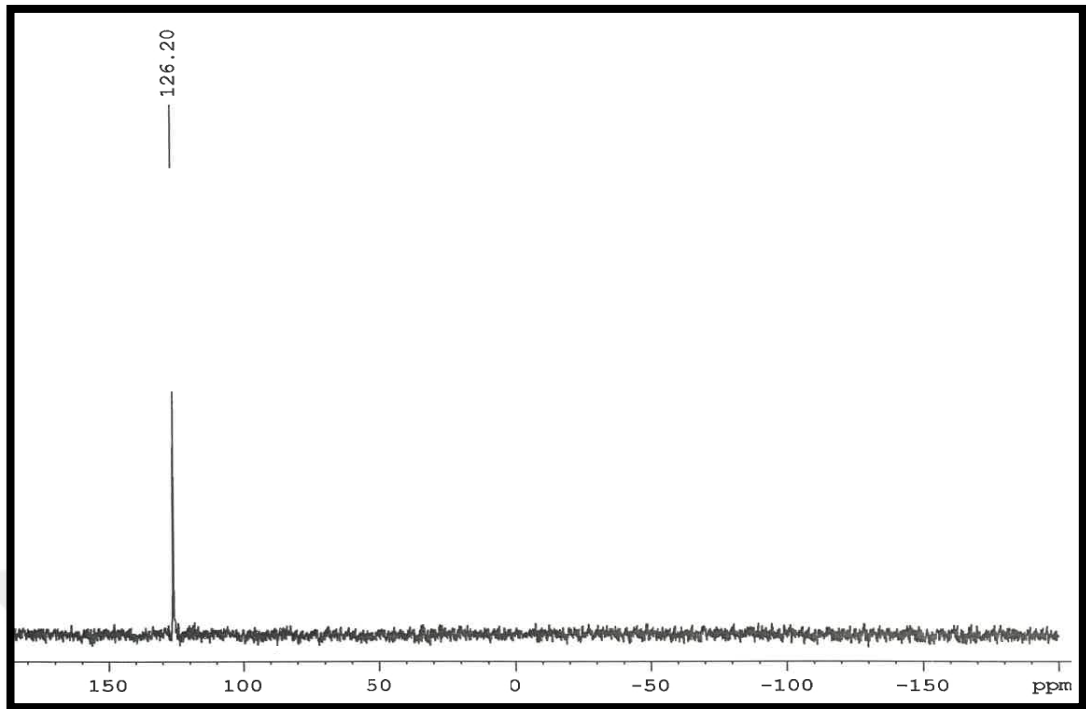
Ek 2.F 3-{3-kloro-2-[(difenilfosfanil)oksi]propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (4) ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.



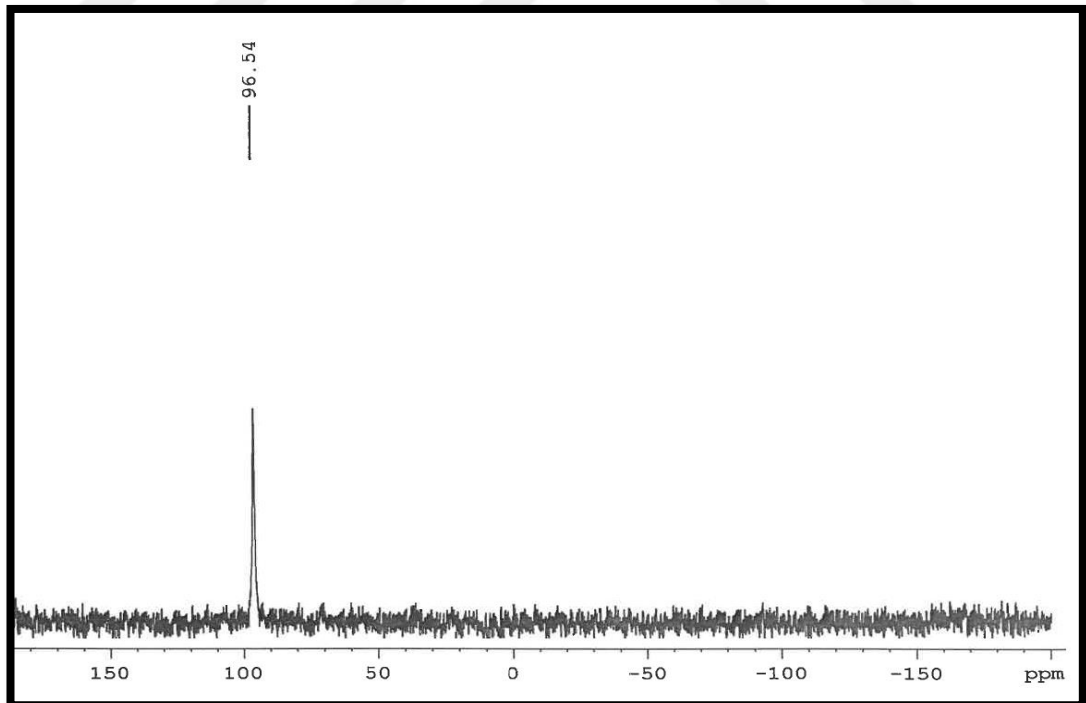
Ek 2.G 3-{3-kloro-2-[(disikloheksilfosfanil)oksi]propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (5) ligandının ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



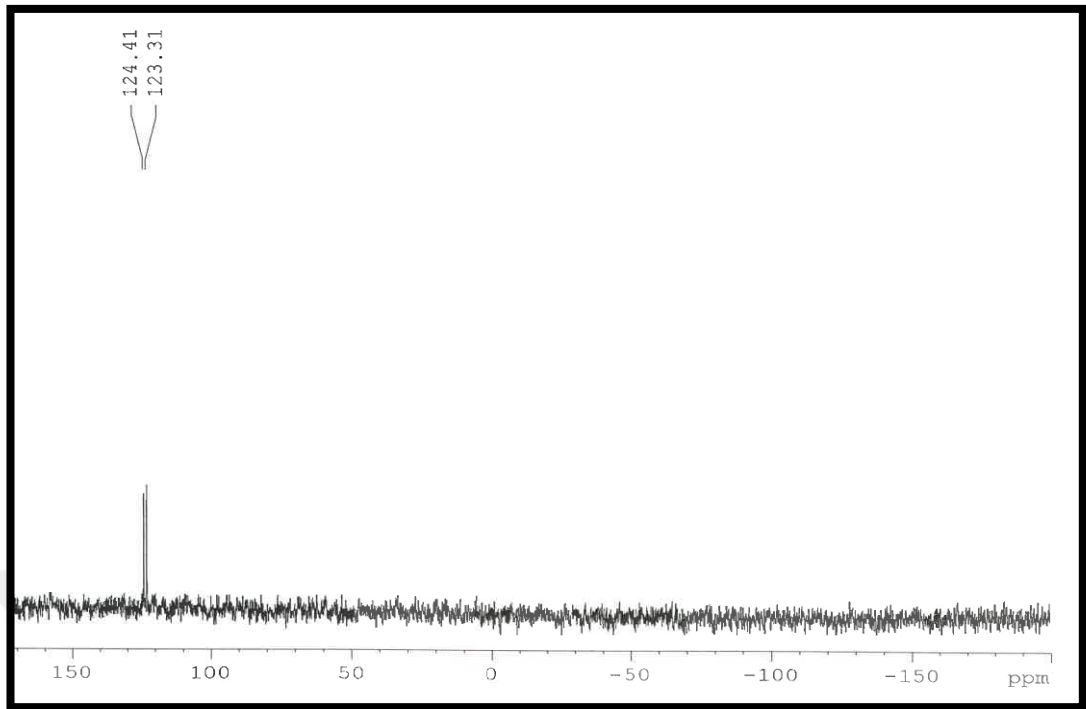
Ek 2.H 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi}propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (3a) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



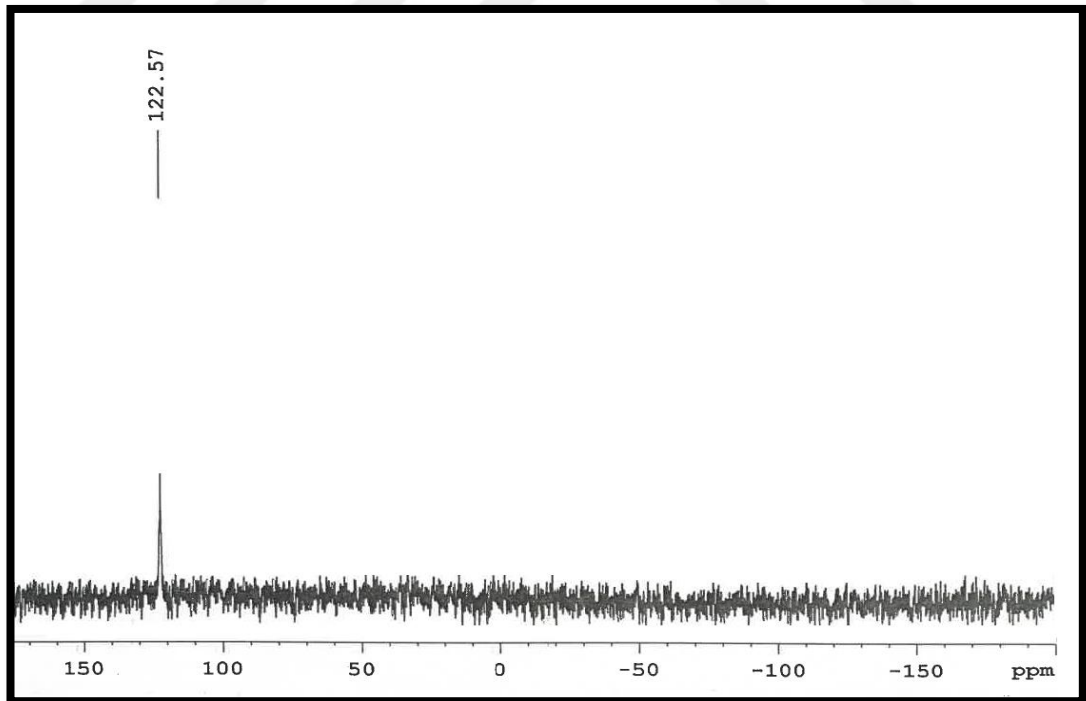
Ek 2.İ 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3b**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



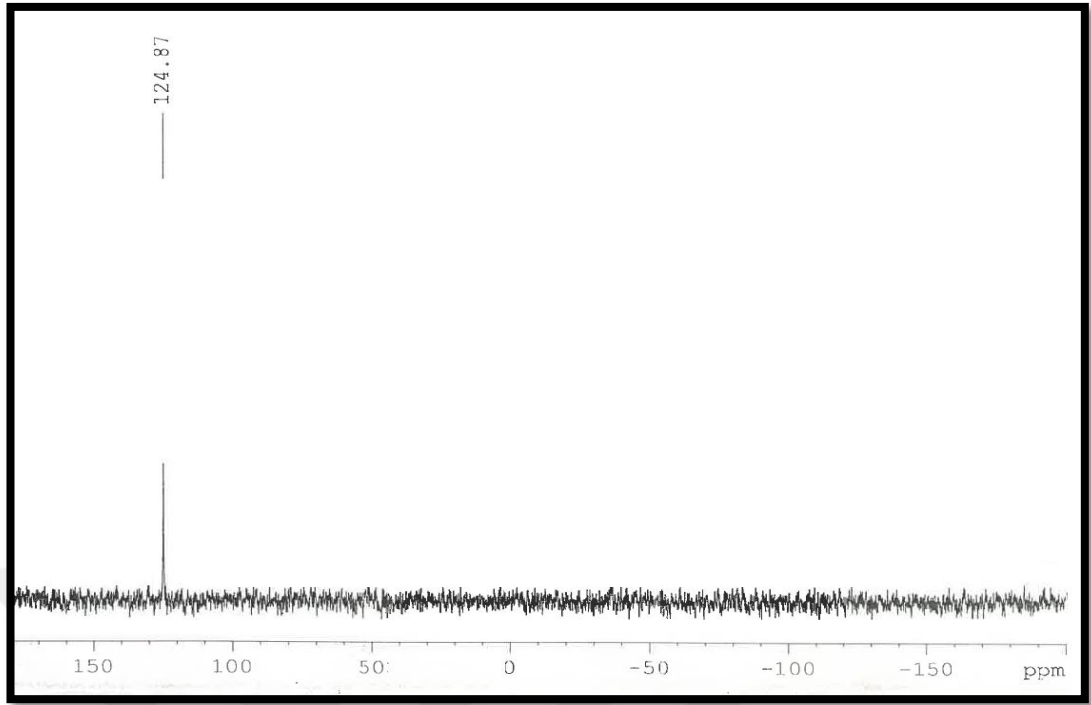
Ek 2.J 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3c**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



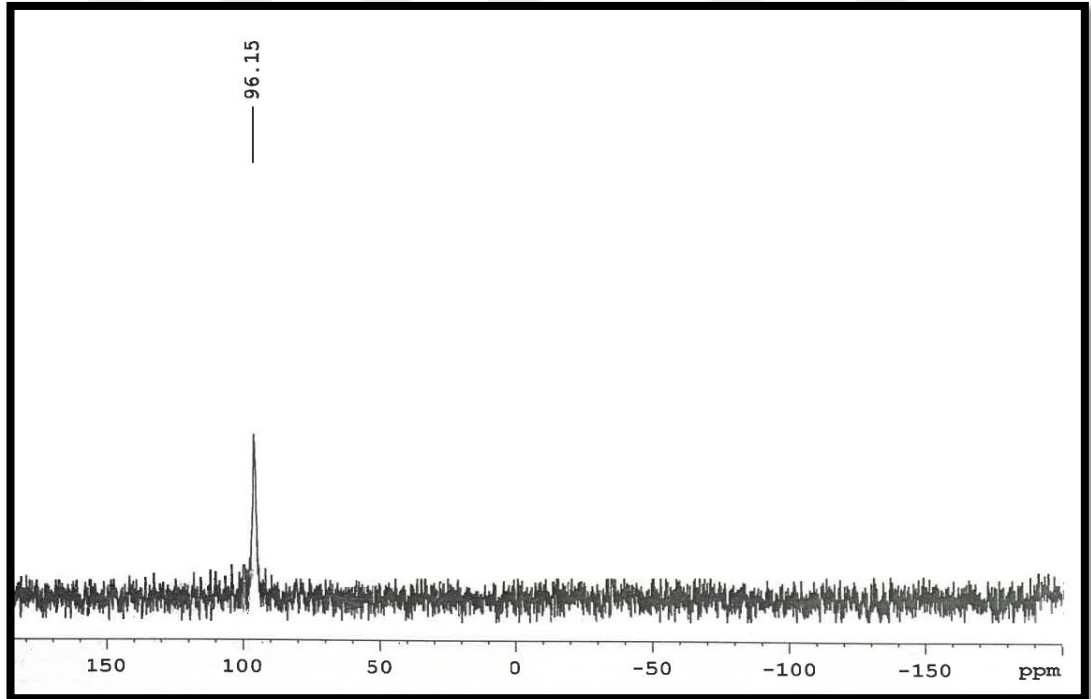
Ek 2.K 3-{3-kloro-2-({[kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum(I)]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**3d**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



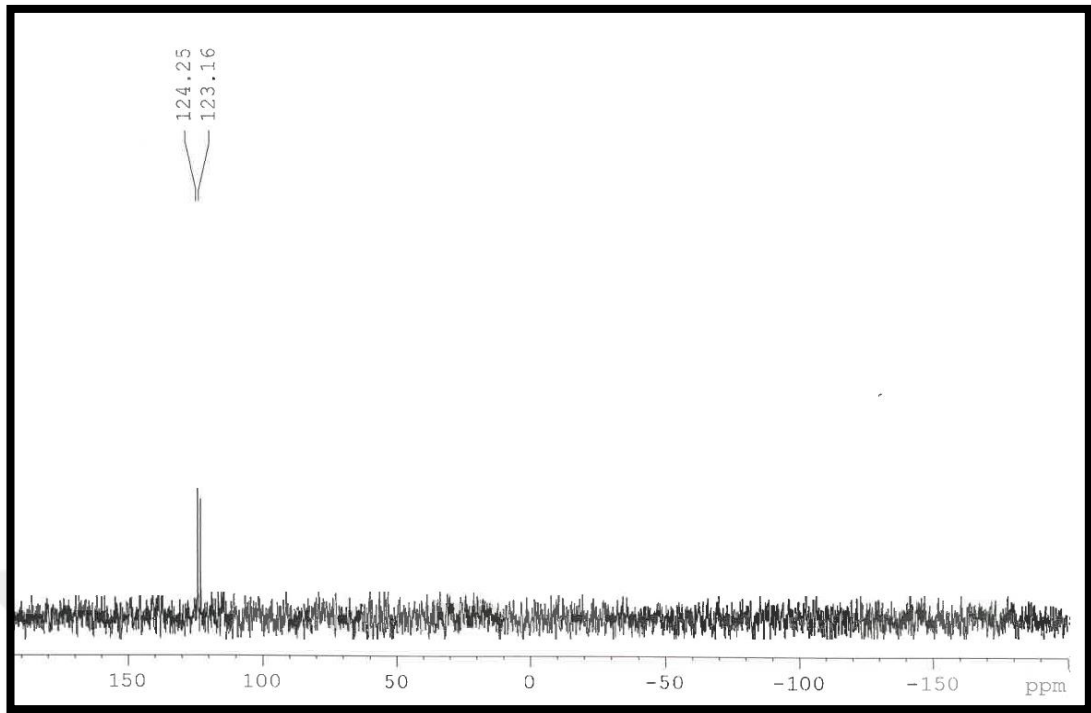
Ek 2.L 3-{3-kloro-2-({[dikloro(η^6 -benzen)rutenyum]difenilfosfanil}oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4a**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



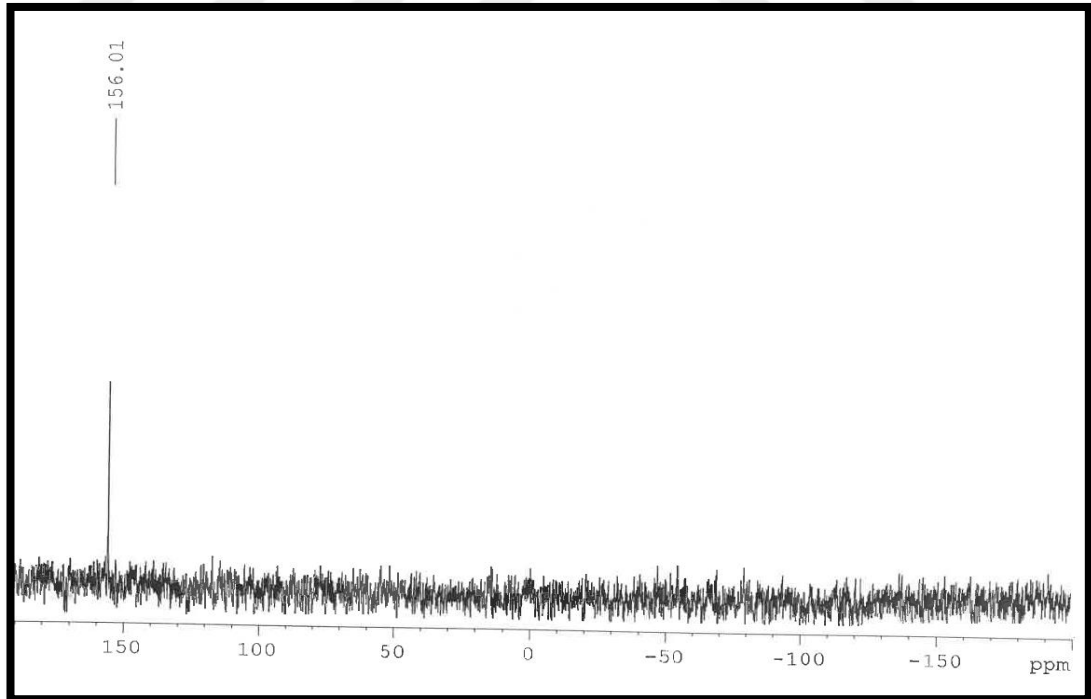
Ek 2.M 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)rutenyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4b**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



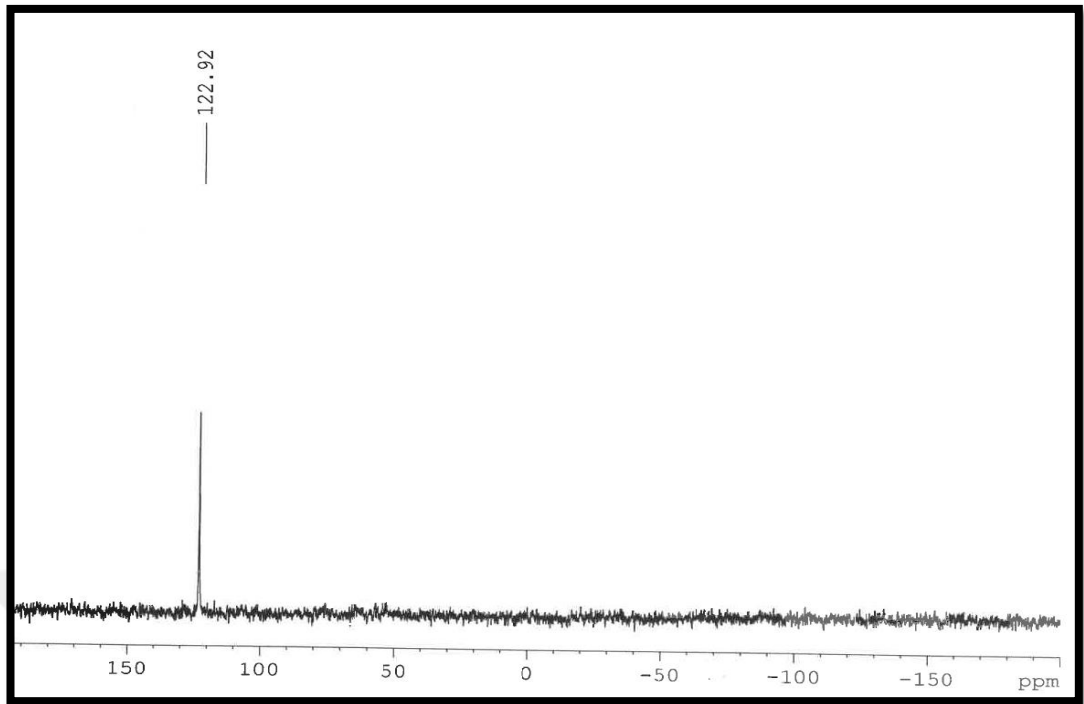
Ek 2.N 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4c**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.



Ek 2.O 3-{3-kloro-2-([kloro(η^4 -1,5-siklooktadien)rodyum]difenilfosfanil)oksi)propil}-1-bütül-1H-imidazol-3-ium klorür (**4d**) kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.



Ek 2.P 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^6 -*p*-simen)ruteyüm]disikloheksilfosfanil)oksi)propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5b**) kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.



Ek 2.Q 3-{3-kloro-2-([dikloro(η^5 -pentametsiklopentadienil)iridyum]disikloheksilfosfanil}oksi) propil}-1-vinil-1H-imidazol-3-ium klorür (**5c**) kompleksinin ^{31}P -{H}-NMR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyad, Ad

Işık, Uğur

Web sayfası

(Research Gate, Academia, vs.)

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi	2015
Lisans	Dicle Üniversitesi	2012
Lise	Erzincan Atatürk Lisesi (Y.D.A)	2005

İş Deneyimi

Dönem (Yıl)	Şirket, Kurum	Görev
2014 - 2014	Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Uzman-Analist
2015 - 2015	Persan Yapı Elem. Mad. San. Tic. A.Ş.	Kimyager
2015 - 2017	Prokom Madencilik Oto. İnş. Elektrik Elektronik Taah. İth. İhr. San. ve Tic. Ltd. Şti.	Kimyager
2017 - 2019	Delta Kozmetik San. ve Tic.- Selim Yeşil	Kimyager
2019 - 2021	Ultron Kimya Sağlık Koz. Lab. Kim. ve Cihaz. Dan. İth. İhr. San. Ve Tic. Ltd. Şti.	Kimyager
2022 -	Artvin Çoruh Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. **Işık, U.**, Aydemir, M., Meriç, N., Durap, F., Kayan, C., Temel, H., Baysal, A. 2013. Tunable Ferrocenyl-phosphinite Ligands for the Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. **Journal of Molecular Catalysis A Chemical**, 379, 225–233.
2. Ak, B., Elma, D., Meriç, N., Kayan, C., **Işık, U.**, Aydemir, M., Durap, F., Baysal, A. 2013. New Chiral Ruthenium(II)-phosphinite Complexes Containing a Ferrocenyl Group in Enantioselective Transfer Hydrogenations of Aromatic Ketones. **Tetrahedron: Asymmetry**, 24, 1257–1264.
3. Meriç, N., Aydemir, M., **Işık, U.**, Ocak, Y.S., Rafikova, K., Paşa, S., Kayan, C., Durap, F., Zazybin, A., Temel, H. 2014. "Cross-coupling reactions in water using ionic liquid-based Palladium(II)-phosphinite complexes as outstanding catalysts" **Applied Organometallic Chemistry**, 28, 818–825.
4. Rafikova, K., Binbay, N. E., Meriç, N., Kerimkulova, A., Zazybin, A., Binbay, V., Kayan, C., **Işık, U.**, Arslan N., Aydemir, M. 2020. Biological assays and theoretical density functional theory calculations of Rh (I), Ir (III), and Ru (II) complexes of chiral phosphinite ligand. **Applied Organometallic Chemistry**, 34 (7), e5658.
5. Karakaş, D. E., Rafikova, K., Baysal, A., Meriç, N., Zazybin, A., Kayan, C., **Işık, U.**, Saparbaykyzy, I. S., Durap, F., Aydemir, M. 2022. Ketone transfer hydrogenation reactions catalyzed by catalysts based on a phosphinite ligand. **Journal of Coordination Chemistry**, 1-14.
6. **Işık, U.**, Meriç, N., Aydemir M. 2022. Novel Mononuclear Metal-Phosphinite Compounds And Catalytic Performance in Transfer Hydrogenation of Ketones. **Middle East Journal of Science**, 8(1), 1-15.

Özel İlgiler

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Uğur IŞIK
Öğrenci No	18803502
Ana Bilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Program Türü	Proje ☐ Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	Prof. Dr. Murat AYDEMİR
Tez Başlığı	İyonik Sıvı Temelli Fosfinit Ligandların ve Metal Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu; Transfer Hidrojenleme Reaksiyonlarında Katalitik Dönüşümlerinin ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması
RAPOR BİLGİLERİ	
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası
Sayfa Sayısı	175
Raporlama Tarihi	26.08.2022
Benzerlik Oranı (%)	16

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 175 sayfalık kısmına ilişkin, 26/08/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %16 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☐ Başlangıç Bölümleri (Kabul ve Onay sayfası, Teşekkür sayfası, Özet/Abstract) hariç
☐ Kaynaklar hariç
☐ Alıntılar hariç/dâhil
☒ Diğer (Her şey dâhil)

Tezimin benzerlik oranı, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İntihal Raporu Uygulama Esaslarında belirtilen üst sınır benzerlik oranını aşmamaktadır. Benzerlik oranım üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu bildirir, Gereğini arz ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Uğur IŞIK

Tarih: 31.08.2022

İmza:

Danışman Adı, Soyadı: Prof. Dr. Murat AYDEMİR

Tarih: 31.08.2022

İmza:

Ana Bilim Dalı Başkanı Adı, Soyadı: Prof. Dr. Berrin ZİYADANOĞULLARI

Tarih: 31.08.2022

İmza: