

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**FERROSENİL DİTİYOFOSFONAT BİLEŞİKLERİNİN BAZI
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Evin KILINÇ

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

Biyokimya Bilim Dalı

OCAK 2023

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**FERROSENİL DİTİYOFOSFONAT BİLEŞİKLERİNİN BAZI
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Tez Yazarı
Evin KILINÇ

Danışman
Prof. Dr. Mustafa KARATEPE

OCAK 2023
ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Başlığı: Ferrosenil Ditiyofosfonat Bileşiklerinin Bazı Biyolojik Özellikleri
Yazarı: Evin KILINÇ
İlk Teslim Tarihi: 27.12.2022
Savunma Tarihi: 26.01.2023

TEZ ONAYI

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırlanan bu tez aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından değerlendirilmiş ve akademik dinleyicilere açık yapılan savunma sonucunda OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Danışman:	Prof. Dr. Mustafa KARATEPE Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	<i>İmza</i> Onayladım
Başkan:	Doç.Dr. Serhat KESER Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	Onayladım
Üye:	Prof.Dr.İlknur ÖZDEMİR İnönü Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi	Onayladım

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

İmza

Prof. Dr. Burhan ERGEN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım “ Ferrosenil Ditiyofosfonat Bileşiklerinin Bazı Biyolojik Özellikleri ” Başlıklı Yüksek Lisans Tezimin içindeki bütün bilgilerin doğru olduğunu, bilgilerin üretilmesi ve sunulmasında bilimsel etik kurallarına uygun davrandığımı, kullandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi, maddi ve manevi desteği olan tüm kurum/kuruluş ve kişileri belirttiğimi, burada sunduğum veri ve bilgileri unvan almak amacıyla daha önce hiçbir şekilde kullanmadığımı beyan ederim.

26.01.2023

Evin KILINÇ



ÖNSÖZ

İnsan sağlığı için her gün yeni çalışmalar yapılmaktadır. Çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılmak üzere yeni ilaçlar bulmak için sentez ve diğer yollar önem taşımaktadır. İlacın kullanımından öncesinde, sırasında ve sonrasında kapasitelerini, becerilerini ve faaliyetlerini netleştirmek için biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada ferrosenil ditiyofosfonat türevi metal komplekslerinin aktivitelerini değerlendirmek için antimikrobiyal, antikanser gibi çeşitli testler yapılmış ve değerlendirilmiştir. Bu türevler etkili bir bileşik olabilme umudu taşımaktadır.

Bu çalışmada maddi ve manevi desteği olan saygıdeğer hocam Prof.Dr.Mustafa KARATEPE'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.Merve GÜL başta olmak üzere bana yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Evin KILINÇ
ELAZIĞ, 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ferrosen	3
2.2. Ditiyofosfor Bileşikleri	5
2.3. Tiyolama Reaktifleri	6
2.4. Lawesson Reaktifinin Reaksiyonları	7
2.5. Ferrosenil Lawesson Reaktif Sentezi	7
2.6. Ferrosenil Ditiyofosfonatın Geçiş Metal Kompleksleri	8
2.7. Kükürt-Kükürt Eşleşmesi	9
2.8. Ferrosen Türevli Ditiyofosfonat Alkolle Verdiği Reaksiyonlar	9
2.9. Paladyumlu Ditiyofosfonatlar	11
2.10. Ferrosenil Ditiyofosfonat Bileşiklerin Uygulamaları	14
2.10.1. Katalitik Uygulamalar	15
2.10.2. Biyolojik Uygulamalar	15
2.10.3. Kanser İlaçları	16
2.10.4. Ferrosenil Ditiyofosfonatların Antitümör Etkisi	19
3. MATERYAL METOD	21
3.1. Enstrümental analiz	21
3.1.1. Uygulamalarda Kullanılan Bileşikler	24
3.2. Numune hazırlama	24
3.2.1. Kullanılan Malzemeler	24
3.2.2. Antimikrobiyal Analizlerin Yapılışı	24
3.2.3. Antiradikaller ve Prosedürler	26
3.2.4. Test Maddelerinin <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> Hücrelerindeki MDA ve Antioksidan Vitamin Düzeylerine Etkisi	29
3.2.5. Antikanser ve sitotoksosite analizi	30
3.2.6. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	31
4.1. Antimikrobiyal Aktivite	31
4.2. Antiradikal Aktivite	32
4.3. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Örneklerindeki MDA ve Vitamin Düzeyleri	33
4.4. Antikanser Aktivitesi	33
5. SONUÇ	38
ÖNERİLER	39

KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ	



ÖZET

Ferrosenil Ditiyofosfonat Bileşiklerinin Bazı Biyolojik Özellikleri

Evin KILINÇ

Yüksek Lisans Tezi

FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı
Ocak 2023, Sayfa: xiii + 48

Bu çalışmada sentezlenmiş olan ferrosenil ditiyofosfonat bileşiği türevi metal komplekslerinin çoklu biyolojik özellikleri araştırılmış ve değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal (bakteri ve mantar için), antioksidan ve antikanser gibi, sağlığa zarar veren faktörlere karşı bir ajan olarak yeteneğini bilmek için çoklu testler yapılmıştır. Antimikrobiyal testler için agar disk difüzyon yöntemi kullanılmış, antioksidan aktivite için DPPH[•], ABTS^{•+}, HO radikal süpürücü yöntemleri kullanılmış ve iki hücre dizisi üzerinde (MCF-7 ve Hep-G2) için sitotoksik aktivite ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, L1 bileşiğinin etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte bileşikler ılımlı bir antioksidan aktiviteye sahiptir ve her iki kanser hücresi için antitümör ajan olarak kullanılamaz.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal, Antioksidan, Antioksidan aktivite, Biyolojik Aktivitesi, Ferrosenil ditiyofosfonat

ABSTRACT

Title of Thesis Start with Capital of each Word then Continue with Small Letters

Evin KILINÇ

Master's Thesis

FIRAT UNIVERSITY
Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemical Engineering
January 2023, Pages: xiii + 48

In this study, multiple biological properties of the synthesized ferrocenyl dithiophosphate compound derivative metal complexes were investigated and evaluated. Multiple tests have been done to know its ability as an agent against health-damaging factors such as antimicrobial (for bacteria and fungi), antioxidant and anticancer. Agar disc diffusion method was used in antioxidant assays using antimicrobial tests, DPPH[•], ABTS^{•+}, HO radical scavenging activity methods, and cytotoxic activity was measured for two cell lines, MCF-7 and Hep-G2. The results of this study show a positive role of compound L1 as antimicrobial tests. However, the compounds have moderate antioxidant activity and could not be used as an agent to reduce both cancer cell lines.

Keywords: Antimicrobial, Antioxidant, Antioxidant activity, Biological activity, ferrocenyl dithiophosphate

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Ferrosen yapısı	3
Şekil 2.2. Ditiyofosfat kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.3. Ferrosen'den Ferrosenil Lawesson reaktifi eldesi	8
Şekil 2.4. Ferrosenil ditiyofosfat reaksiyonu	8
Şekil 2.5. Çinko dialkilditiyofosfat kimyasal yapısı.....	9
Şekil 2.6. Ferrosenil Paladyumlu ditiyofosfonatlar	13
Şekil 3.1. pH ölçüm cihazı	21
Şekil 3.2. HPLC cihazı	22
Şekil 3.3. UV cihazı	22
Şekil 3.4. McFarland Densitometre Cihazı.....	23
Şekil 3.5. Santrifüj cihazı	23
Şekil 3.6. Hassas terazi	23
Şekil 3.7. Bu çalışmada kullanılan sentezlenmiş ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşikler[139-140]	24
Şekil 3.8. Sentezlenmiş ditiyofosfonat bileşik türlerinin bakteri suşları.....	25
Şekil 3.9. Sentezlenmiş ditiyofosfonat bileşiklerinin mantar türü	26
Şekil 3.10. DPPH radikali, sentezlenen bileşik ile antioksidan ajanı olarak tepkimeye girdikten sonra . Soldan sağa tüpler 100 µL, 250 µL, 500 µL bileşik	27
Şekil 3.11. Hem ABTS hem de K ₂ S ₂ O ₈ çözeltisi, bir süre saklandıktan sonra etanol ile seyreltilmiştir	28
Şekil 3.12. Çözelti rengi, üzerlerine sırasıyla soldan sağa farklı miktarda sentezlenen ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşiği eklendikten sonra renksiz olarak değişir, 100 µL, 250 µL, 500 µL	28
Şekil 3.13. Hidroksil radikal tahliye etkinliğinin prosedürü	29
Şekil 4.1 Örnek bileşik ile 24 saat inkübe edildikten sonra bakteri suşları, petri kutularındaki 1 numara test örneğidir. A, <i>E. coli</i> ; B, <i>B. megaterium</i> ; C, <i>K. pneumoniae</i> ; D, <i>S. aureus</i>	31
Şekil 4.2. Numune bileşiği ile 72 saat inkübe edildikten sonra mantar suşu, petri kaplarındaki 1 numara, <i>C. albicans</i> için test numunesidir.	32
Şekil 4.3. Karaciğer kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L1 bileşiği etkisi	34
Şekil 4.4. Karaciğer kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L2 bileşiği etkisi	34
Şekil 4.5. Göğüs kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L1 bileşiği etkisi	35
Şekil 4.6. Göğüs kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L2 bileşiği etkisi	35
Şekil 4.7. HepG 2 hücre hattı üzerine A. 625 µM konsantrasyon B. 1250 µM konsantrasyon C. 2500 µM konsantrasyon D. 5000 µM konsantrasyonlarda ki L1 kodlu bileşiğin sitotoksik etkisi.....	36
Şekil 4.8. HepG 2 hücre hattı üzerine A. 625 µM konsantrasyon B. 1250 µM konsantrasyon C. 2500 µM konsantrasyon D. 5000 µM konsantrasyonlarda ki L2 kodlu bileşiğin sitotoksik etkisi.....	37

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Test bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktivite sonuçları	32
Tablo 4.2. Radikal türlerin süpürme aktivitesi (%)	33
Tablo 4.3. Maya hücreesindeki vitaminler ve MDA değerleri	33



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

W : Ağırlık

Kısaltmalar

ABTS : 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)

ABTS ^{•+} : 2,2'-azinobis-(3-etil-benzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu

AOA : Antioksidan aktivite

Ag⁺ : Gümüş katyonu

AgNO₃ : Gümüş nitrat

AlCl₃ : Alüminyum klorür

Au : Altın

Cd(II) : Kadmiyum(II)

Cu(I) : Bakır(I)

Cu(II) : Bakır(II)

Co⁺² : Kobalt (II)

Cr(III) : Krom(III)

DMSO : Dimetil sülfoksit

DPPH : 2,2'-difenilpikrilhidrazil

DPPH [•] : 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil radikali

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

H₂S : Hidrojen sülfür

Hg(II) : Civa(II)

HO : Hidroksil

HO [•] : Hidroksil Radikali

HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

IR : İnfrared Spektroskopisi

FAD : Flavin adenin dinükleotit

Fe(II) : Demir(II)

Fe(III) : Demir(III)

FT-IR : Fourier Dönüşümü Kızılötesi spektroskopis

K₂PdCl₂ : Potasyumdiklorpaladyum(II)

K₂S₂O₈ : Potasyum persülfat

LMMCT : Ligandan metale yük transferi

MDA	: Malondialdehit
MS-ESI	: Elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
N	: Azot
NH ₃	: Amonyak
NH ₄ ⁺	: Amonyum
N NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
O	: Oksijen
O ₂ ^{•-}	: Süperoksit anyonu
P	: Fosfor
P ₄ S ₁₀	: Tetrafosfor dekasülfür
Pd	: Paladyum
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ

Organoditiofosfor bileşikleri hem temel araştırmalarda hem de tarım ve tıp gibi çeşitli teknolojik alanlarda kullanılmaktadır. Bu ligand türleri, neredeyse temel grupların çoğu ve geçiş metalleri ile koordine olabilir. Organoditiofosfor bileşikleri Ditiyofosfat, Ditiyofosfat ve Ditiyofosfonat olarak 3 temel grupta sınıflandırılır. Bunlar arasında, S-P-S içeren geçiş metali komplekslerinin yapısal karakterizasyonunda çok faydalı oldukları için ditiyofosfatlar en çok çalışılan grup olmuştur [1]. Bu bileşikler, iki dişli ligand özellikleri nedeniyle koordinasyon kimyasında yeni bileşiklerin tasarımında büyük önem taşımaktadır. Organoditiofosfor bileşikleri, fosfor atomuna bağlı kükürt atomlarının sayısına göre monotiyofosfonik asit, ditiyofosfonik asit ve tritiyofosfonik asit olarak adlandırılır. Ditiyofosfonik asitler kapalı formülleri $[RP(S)(SH)(OR')]$ olan bileşiklerdir. Kapalı formülde $R'=H$, $R=Alkil$ veya aril grupları olabilir. Organoditiofosfor bileşiklerinden biri olan feniltiyofosfonik asit $[PhP(S)(OH)_2]$, ilk olarak 1877 yılında Köhler tarafından sentezlenmiştir [2]. Bu bileşikler genellikle sıvı, yağlı ve düşük bir erime noktasına sahiptir [3]. Yapılarında kükürt atomları içeren organoditiofosfor bileşikleri çok kötü kokar ve 1950'lere kadar bu bileşiklere pek ilgi yoktu. İlerleyen yıllarda bileşiklerin tarımda, sanayide ve tıpta kullanılmasıyla bu konuya ilgi artmıştır [4]. Maletasta ve Pizzotti, sırasıyla 1940'larda P_4S_{10} ve çeşitli Grignard reaktiflerini etkileştirdi; Etil ditiyofosfonik asit $[EtP(OH)SSH]$, izopropil ditiyofosfonik asit $[iPrP(OH)SSH]$, fenil ditiyofosfonik asit $[PhP(OH)SSH]$ bileşiklerini sentezleyerek Ni^{+2} ve NH_4^+ tuzlarını hazırladı [5]. Ditiyofosfonatlar, ditiyofosforik asit ve metal kompleksleri birçok endüstriyel ve tarımsal uygulamada, yağlayıcılar için katkı maddelerinde, metal çözeltilerinden malzemelerin geri kazanılması için yüzdürme reaktiflerinde, böcek öldürücülerde ve kimyasal savaş aracı olarak kullanılmıştır. Daha sonraki zamanlarda, ditiyofosfonatların metal kompleksleri biyoloji ve tıpta yaygın olarak kullanılmıştır. Örneğin, difenilditiyofosfinato kompleksleri, bazı lösemi hücrelerine karşı anti-proliferatif özellikler gösterir [6]. Organoditiofosfor bileşikleri arasında sentez koşullarının zorluğu nedeniyle ditiyofosfonat türevleri en az çalışılan grup olmuştur. Bu gelişmelerden sonra yapılan çalışmalar sonucunda ditiyofosfonat bileşiklerinin antioksidan özellikler gösterdiği anlaşılmıştır [7]. Ferrosenin fosfor türevleri ilk olarak 1962'de Sollott ve diğerleri tarafından keşfedilmiştir. Havaya duyarlı ferrosenilfenilfosfinler, susuz $AlCl_3$ varlığında fosfin klorürler ve ferrosen fenilfosforun etkileşimi ile oluşturulmuştur [8]. Elektron bakımından zengin ferrosen halkasının P_4S_{10} ile etkileşime girmesiyle 2,4-diferrosenil1,3-ditiafosfetan disülfid sentezlendi [9].

Ferrosenil ditiadifosfetan disülfidin katekol ile etkileşimi sonucunda ditiyofosfonik asit ve dioksofosfetan-2sülfid türevleri elde edilmiştir [1]. Ferrosen, tiyolat bazlı alkanların altın elektrot üzerine elektron transferi ile bağlanması önemli bir role sahiptir. Bu özelliği sayesinde ferrosenilditiyofosfonatlar, polimerizasyon ve biyosensörler gibi çeşitli alanlarda çalışılmaktadır.

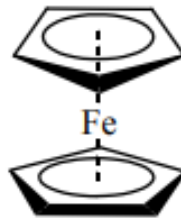
Ferrosen içeren koordinasyon sistemleri, metal iyonunun koordinasyon sayısındaki çeşitlilik ve ferrosenin esnek konformasyonunun yanı sıra aktif redoks merkezi sayesinde farklı yapıların elde edilmesini sağlar [10]. Birçok alanda kullanılmasına rağmen literatürde ferrosenditiyofosfonatlar ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Zincirin sonunda ferrosen içeren yeni oligonükleotid varyantları, nükleik asitlerin elektronik tespiti için problemler olarak hizmet eder.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ferrosen

1950'lerin başlarında ferrosenin keşfi ve yapısal olarak aydınlatılması, metalosenler olarak bilinen organometalik kimyanın bir dalını açtı. Çeşitli geçiş metalleri için belirlenmiş benzersiz sandviç tipi yapılarla karakterize edildiler [1,2]. Disiklopentadienil Fe(II) (ferrosen) ve bunların türevleri, uzun yıllardır incelenmektedir [3], büyük ölçüde kataliz, malzeme bilimi ve biyoorganometalik kimyadaki başarılı uygulamalarıyla teşvik edici olmuştur. Ferrosen türevleri artık yeni organometalik komplekslerin ve fonksiyonel materyallerin, verimli katalizör bileşenlerinin ve ayrıca biyomoleküllere redoks-aktif değiştiricilerin hazırlanması için faydalı başlangıç materyalleri olarak kabul edilmiştir [4]. Koordinasyon bileşiklerinde, ferrosen parçası, esas olarak ferrosenin sağladığı spesifik, benzersiz geometriler ve elektronik (redoks) özelliklerinden dolayı yardımcı ligandlarda omurga veya yan grup olarak çok önemli bir rol oynamıştır; ferrosen omurgası, metal merkezindeki reaktivite kontrolüne potansiyel erişim sağlar. Ferrosenlerin çeşitli donör heteroatomları ile türevlendirilmesi yoluyla oluşturulan çok çeşitli ligandlar, yaygın uygulama alanı bulmuştur [5,6]. Ferrosen kararlılığını e₂g ve a₁g bağlanmayan moleküler orbitallerin 18 elektron konfigürasyonlu dolgusuna borçludur [3]. Bir dehidro-anülenin daha güçlü lokalizasyonu yoluyla benzenden daha aromatik olduğu gösterilmiştir [7]. Ferrosen (Şekil 2.1.), Fe(II)/Fe(III) redoks çiftinin elektrokimyasal özelliklerini kullanarak alıcı yapıların metal iyonları ve diğer substratlar ile etkileşimlerini araştırmak için büyük ölçüde kullanılmıştır [8].



Şekil 2.1. Ferrosen yapısı[8]

Ferrosen, yüksek elektron yoğunluğu, aromatiklik ve redoks tersinirliği gibi önemli özellikler gösterir. Bu özellikler, donör atom olarak O, N, S, P, vb. içeren çok çeşitli organik parçalara sahip mono- ve süstitüe ferrosen türevlerinin hazırlanma kolaylığı ile birleştiğinde, ferroseni ideal bir yapı taşı yapar [9]. Ferrosen, asimetrik sentezde monomerik ve dendritik tip

katalizörler, optik olmayan özelliklere sahip malzemeler, optik olarak aktif dendrimerler ve redoks aktif polimerler olarak büyüleyici bir uygulama göstermiştir. Ferrosen ayrıca çeşitli ilginç sıvı kristal yapılar gösterir [10] ve çeşitli durumlarda monotropik ve enantiyotropik davranış sergileyen sıvı kristaller yapmak için kullanılır. Bu kristaller Ferrosen içermeyen kristallerin mezomorfik davranışına kıyasla önemli değişiklikler gösterir [11]. Ferrosen grubunu supramoleküler koordinasyon sistemlerine dâhil ederek, sadece aktif bir redoks merkezi içermekle kalmaz, aynı zamanda ferrosen biriminin konformasyonel esnekliği ve metal iyonunun koordinasyon sayısındaki değişiklik nedeniyle ilginç birleştirilmiş yapılar sağlar [9]. Zincirin her bir ucunda bir ferrosen içeren yeni modifiye oligonükleotid türleri, nükleik asitlerin elektronik tespiti için bir prob olarak kullanılabilir [12]. Değiştirilmiş nükleotidler yalnızca başarılı terapötik ajanlar olmakla kalmaz, aynı zamanda hücre metabolizmasındaki önemli süreçlerin incelenmesinde de bütünleyici bir rol oynar.

Ferrosen varyasyonları, çok çeşitli türevleri, stabilitesi ve redoks ayarlama kolaylığı nedeniyle elektrokimyasal olarak aktif etiketler olarak sıklıkla kullanılır [13]. Redoks tepkisi nedeniyle, ferrosenler ayrıca elektrokimyasal algılama özelliklerine sahip anyon reseptörleri oluşturmak için amid, üre ve guanidin türevlerine dâhil edilmiştir [14]. Bilinen bir antimalaryal ilaç olan klorokin (ferroklorokin) içine ferrosenin eklenmesi, izolatların %95'inin klorokine dirençli olduğu izolatlara karşı kullanılan yaygın ilaçlardan (klorokin, kinin amodiakin ve primakin) daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir [15]. Ferrosene 3, 5, 5 - trimetilheanoil (TMH) eklenmesi, sıçanlara ve birincil sıçan hepatositlerine etkili demir iletimi gösteren bir ürün oluşturur [3]. Kovjazin ferrosenin farelerin lenfositlerinin ve makrofajlarının *in vitro* ve *in vivo* aktivasyonunu indüklediğini göstermiştir. Anti-tümör aktivitesinin, ferrosenin bağışıklık uyarıcı özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir [16].

Ferrosen ayrıca yeni malzemelerde ve nanoteknolojide kullanılmıştır. Tek tabakaların yüzey çalışmalarında, ferrosenin, altın elektrotlar üzerinde tiyolat bazlı alkanlara bağlandığında elektron transfer hızında rol oynadığı ve bu alkanlara gömülü ferrosenler, yüzeyde yayılanlardan daha yavaş bir redoks değişimi oranı gösterdiği bulunmuştur [17]. Ferrosen ayrıca, ara yüzey kaplaması [18] gösteren, kendiliğinden oluşan karışık tek tabakaların oluşumunda da yer alırken, 4-ferrosen tiyofenol ile kaplanmış altın nanoparçacıklar, tam karbon mono tabakalarının %15 yüzey kaplaması ile ± 2.5 nm'lik iyi izole edilmiş nanoparçacıklar gösterir [19]. Katcho ve ark. nispeten yüksek sıcaklıkta (900°C) ferrosenin doğrudan klorlanmasıyla elde edilen olağandışı içi boş karbon nanotüpler bildirmiştir. Bunlar 50 – 150 nm çapında ve duvarları 12 – 25 nm kalınlığındaydı [20]. Bu tür nanotüp sistemleri, sonunda yeni biyokimyasal sensör cihazları olarak işlevselleştirilebilir.

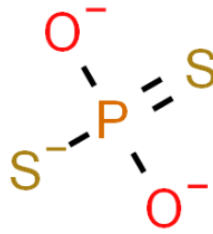
2.2. Ditiyofosfor Bileşikleri

Tiyo-organofosfor bileşikleri, fosfor atomuna bağlı kükürt atomlarının sayısına ve diğer bağlı gruplara göre sınıflandırılır. Öte yandan, alkil/aril-ditiofosfonat bileşikleri, alkil/aril grubu hariç, fosfor atomuna bağlı iki kükürt atomuna sahiptir. Ditiyofosfonat bileşikleri, ditiadifosfetandisülfidlerin çeşitli alkoller ve aminlerle katılma reaksiyonu sonucu elde edilir. Tiyo-organofosfor bileşikleri üzerine çalışmalar ilk olarak 1870'lerde yapılmıştır. İlk sentezi Köhler (1877) tarafından sentezlenen fenilmonotiyofosfonik asit [PhP(S)(OH)_2]'dir [2]. Daha sonra 1885 yılında Michaelis etanol ortamında difenilditiyofosfonik asidin [$\text{Ph}_2\text{P(S)OPh}$] fenil esterini ve 1899 yılında Guichard izo-amil tiyofosfinik asidi sentezlemiştir [21], 1940'larda Maletasta ve Pizzotti, sırasıyla P_4S_{10} ve çeşitli Grignard reaktifleri ile etkileşime girdi; Etil ditiyofosfonik asit [EtP(OH)SSH], izopropil ditiyofosfonik asit [iPrP(OH)SSH], fenil ditiyofosfonik asit [PhP(OH)SSH] bileşiklerini sentezleyerek bunların Ni ve NH_4^+ tuzlarını hazırlamış ve gelişimine büyük katkı sağlamıştır. Uzun bir süre bu sınıfa ait bileşiklerin çok kötü kokularından dolayı bu konuya ilgi yoktu. 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde bu bileşiklerin uygulama alanı bulması ile bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Ditiyofosfonat bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri incelendiğinde önemli bileşikler oldukları görülmüştür. Ayrıca bu bileşiklerin antioksidan özellikleri de fark edilmiştir [22], Ditiyofosfonatların genel formülleri $[(\text{R}'\text{O})(\text{R})\text{P(S)SH}]$ 'dir (R ve R': alkil, aril). Örneğin, O-benzil ve O-alil ditiyofosfonat bileşikleri, insektisitler ve nematositler olarak kullanılmıştır. Ayrıca metal komplekslerinin madeni yağlarda katkı maddesi olarak etkin bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir [23]. Ditiyofosfonik asitler, kısmen kötü kokulu kokulara sahip bileşiklerdir. Tarımda insektisit olarak kullanılmaktadırlar [24]. Ayrıca bazı ditiyofosfonat bileşiklerinin tıp alanında antitümör aktivite gösterdiği çalışmalarda bildirilmiştir [1]. Metal fosfonat bileşikleri elektrokimya, mikroelektronik, kataliz, iyon değişimi, sensörler, fotofizik ve malzemelerde potansiyel uygulamalar ile birlikte son yıllarda ditiyofosfor bileşikleri üzerine çalışmalar gelişmiştir. Genellikle sıvı, yağlı veya düşük erime noktalı bileşiklerdir. Ancak amido türevleri çoğunlukla katı halde bulunur [25]. Yapılan araştırmalarda ditiyofosfat, ditiyofosfinat ve ditiyofosfonat komplekslerinin kuvveti metal-kükürt bağlarının kuvveti ile açıklanmıştır. Ditiyofosfonik asitler, 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetan-2,4-disülfid (Lawesson reaktifi) ve benzeri ferrosenilditiadifosfoetan alkol ve silanollerin uygun koşullarda reaksiyonu sonucu oluşur. Daha sonra bu asitler aminlerle etkileşerek amonyum tuzlarına dönüştürülmüştür [26]. Ditiyofosfat [$\text{S}_2\text{P(OR)}_2$], ditiyofosfinat [S_2PR_2] ve ditiyofosfonatlar [$\text{S}'\text{PR(OR)'}-$] içeren fosfor-1,1-ditiolat tipi ligandlar, geniş koordinasyon seçiciliklerinden dolayı uzun zamandır dikkat çekmiştir [27]. O-alkil, 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetan-2,4-disülfidin (Lawesson reaktifi) çeşitli hidroksi bileşikleri (ROH) ile etkileşimi sonucu elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler uygun metal tuzları ile etkileştirilerek farklı geometrilere sahip Cr^{+3} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Pd^{+2} ve Ag^+ kompleksleri hazırlanmıştır. Bileşiklerin yapıları element analizi, FT-IR, ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -NMR

ve MS-ESI spektroskopi teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin mutlak yapısı, x-ışını kırınım yöntemiyle aydınlatılmaktadır.

Sülfür içeren metal kompleksleri katalizör olarak kullanıldıkları için önemlidir. Çalışmalarda organik dönüşümlerde katalizör olarak amidoditiyofosfolanların koordinasyon kimyasını ve potansiyel uygulamalarını araştırmışlardır [28,29]. Metal kompleksleri, elektron transfer ajanları olarak malzeme bilimi, kristal mühendisliği, supramoleküler ağlarda önemli bir rol oynar. Ancak metal kompleks oluşumunda ditiyofosfonat ligandı ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Bu bileşikler arasında en çok çalışılan grup ditiyofosfatlardır (Şekil 2.2.). Ditiyofosfatlar içeren organofosfor bileşikleri daha az çalışılmıştır. Ditiyofosfonat bileşiklerinin biyolojik olarak önemli özelliklere sahip olduğu ve hidrokarbon oksidasyonunu engellediği bilinmektedir. Bu organofosfor bileşiklerinin antioksidan özellikleri, uygun koşullar altında hidrokarbonların oksidasyonu çalışılarak elde edilmiştir [30]. O-Benzil ve O-Alil ditiyofosfonatlar genellikle insektisit olarak kullanılırken, genel formülü $[ArO(R)PS(SH)]$, $[ArO(\text{fenolik grup inhibitörü})]$, $R(\text{amino, alkiltio})$ ve bunların tuzları] olan ditiyofosfonatlar, plastiklerde ve yağlayıcılarda antioksidanlarda bulunur [23]. Haiduc , ditiyofosfonatların diol içeren S-S türevlerinin karakterizasyonunu inceledi [31]. Gray ve ark. S-S köprü yapılarının çoğunun hem simetrik hem de asimetrik özellikler gösterdiğini araştırmıştır [6].



Şekil 2.2. Ditiyofosfat kimyasal yapısı[31]

2.3. Tiyolama Reaktifleri

Tiyollama reaksiyonları; Organik sentezde yaygın olarak kullanılır. Fosfor pentasülfid; karbonil gruplarını tiyo gruplarına dönüştürmek için kullanılır.

Bu reaksiyonlar toluen, ksilen veya piridin ortamında gerçekleştirilir. Fosfor pentasülfidin sikloheksan ile reaksiyonundan bir tiyole edici reaktif, sikloheksenil ditiyofosfetandil sülfürü sentezlenmiştir. 1956'da Lecher, çeşitli aril tiyono sülfürlerin sentezini başardı. 1967'de Hofman ve Schuhmacher, benzofenon, tiyobenzofenon, 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetan-2,4-disülfid dönüşümünü bildirdi [32]. 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetan-2,4-disülfid (Lawesson reaktifi) bileşiği, anizol ve fosfor pentasülfidin etkileşimi sonucunda elde edilmiştir.

Lawesson'un reaktifi, çözeltilerde daha reaktif ditiyofosfendir. Karbonil grupları içeren bileşikler, Lawesson reaktifi (LR) ile tiyollenir, tioketonlara dönüşür.

Tiyolasyon aşamasında fosfor atomunun koordinasyon sayısı 4'ten 5'e çıkar. Bir diğer önemli faktör de nihai ürünün termodinamik kararlılığıdır. P-O bağları P-S bağlarından daha kararlı olduğu için ketonlarda oksijenin yerini kükürt alır [32].

2.4. Lawesson Reaktifinin Reaksiyonları

2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetan-2,4-disülfid (LR) birçok karbonil grubu ile etkileşime girer. Bu etkileşim, yukarıdaki örnekte olduğu gibi, C=O grubunun P atomuna koordinasyonu yoluyla ilerler. Sonuç olarak, LR'deki kükürttten birinin yerini oksijen olarak tio türevini oluşturur.

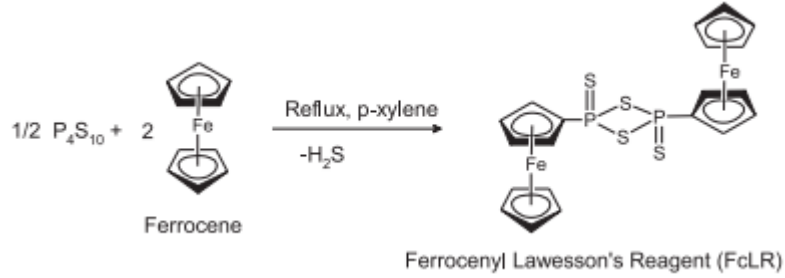
2.5. Ferrosenil Lawesson Reaktif Sentezi

Ferrosen yan gruplarına sahip polimerler, potansiyel elektrot araçları ve elektronik cihazlara dâhil edilme malzemeleri olarak önemli derecede ilgi çekicidir [33,34]. Antrasenin bir omurga olarak kullanılması, iyi tanımlanmış katı yapılara sahip mükemmel bir konjuge polimer sağlayacaktır [35]. Antrasen içeren malzemeler, potansiyel elektrolüminesan özelliklerinden dolayı özellikle ilgi çekicidir [36]. Bu çalışma, ferrosenilantrasenin kimya alanında uzun süredir devam eden ilgiyi artırma niteliğindedir [37]. Polimerizasyon deneyleri için başlangıç malzemeleri antrakinin, 2-ferrosenilantrakinin ve 2,6- diferrosenilantrakindir. 1-ferrosenilantrakinin sentezi ilk olarak Roberts [38] tarafından 1990 yılında ticari olarak temin edilebilen 1-diazoniumantrakinin (Aldrich Fast Red AL Tuzu) ve ferrosenin reaksiyonundan rapor edilmiştir. 2-ferrosenilantrakinin ve 2,6-diferrosenilantrakinin karışımının tek kap sentezi Coudret ve Launay [39] tarafından yakın zamanda rapor edilmiştir, ancak bu bileşikler izole edilmemiş veya karakterize edilmemiştir.

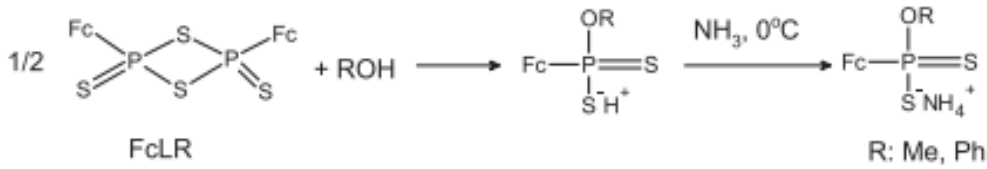
Bu reaktifin antrakinin [40] gibi diketonları polimerize ettiği iyi bilinmektedir, çünkü oksijeni kükürtle değiştiren bir oksijen tutucudur. Ketonlar, amidler, esterler ve ikameli tiyoesterler için uygun bir tiyasyon reaktifidir [41]. Antrakinin durumunda, tioketonun kararsız olduğu ve bu nedenle persülfid köprüleri olan bir polimer oluşturduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu polimer, antrasen polidisülfidin, aynı zamanda, antrasen omurgaları ile konjuge asetilen polimerleri vermek üzere 9,10-dietinilantrasen ile reaksiyonda bir monomer olarak kullanılan antrasen 9,10-ditiol vermek üzere sodyum borohidrit ile indirgendiği rapor edilmiştir [42].

Ditiofosfonik asit ve türevleri, 2,4-Diaril ve 2,4-diferrosenil-1,3-ditiafosfetan disülfid dimerlerinin alkoller ve hidroksi bileşikleriyle reaksiyonundan sentezlenebilir. Ferrosenil ditiyofosfonatın katekol ile reaksiyonu sonucunda ditiyofosfonik asit ve dioksofosfoetan-2-kükürt

türevleri elde edilir (Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.). Bu tuzlar, iyot gibi oksidasyon reaktifleri ile kolayca oksitlenir. Tuz ve eşdeğer iyot metanol içinde çözülür ve yeni bir bileşik hazırlanır.



Şekil 2.3. Ferrosen'den Ferrosenil Lawesson reaktifi eldesi[43]



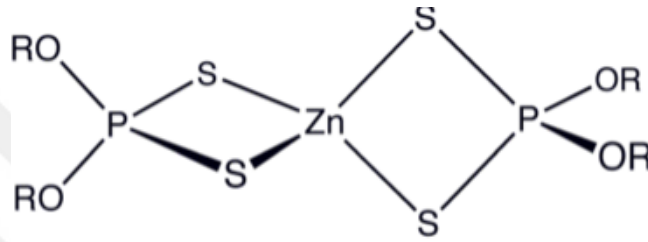
Şekil 2.4. Ferrosenil ditiyofosfat reaksiyonu[43]

2.6. Ferrosenil Ditiyofosfonatın Geçiş Metal Kompleksleri

Organofosfor-1,1-ditiolat ligandları iki veya daha fazla metal atomu ile koordine olabilir. Bu durumda ligand, dimerik veya trimerik yönler yapabilir. Örneğin, $H[S_2P(4-C_6H_4OEt)(OMe)]$ ve $[(Ph_3P)_2CuNO_3]$ 'ün nitrobenzen içinde reaksiyonu sonucu mononükleer tetrahedral bakır(I) kompleksi, tetranükleer $[Cu_2(\mu_4-ArPS_3)]$ ile elde edilir. $[(PPh_3)_2] CuOtBu$ ve PPh_3 arasındaki reaksiyon sonucunda 2 kompleksi LR elde edilir [44].

Barranco ve Ark. Ferrocenil Lawesson reaktifinin altın ve paladyum komplekslerini sentezlemiş [45]. Altın kompleksi, güçlü hidrojen bağları oluşturabilen bir hidroksi grubuna sahipken, bir tetradentat fosfonoditiolat türevi olan yeni bir paladyum kompleksi sentezlediler. $PPN[AuCl_2]$ ile sentezlenen altın kompleksinin kristal yapısı X-Ray yöntemi ile aydınlatıldı. Yapı, iki $FcP(OH)S_2^-$ ligandının PS_2 birimlerinden ve iki altın atomlu 8 üyeli bir halkadan oluşur. S-Au-S açısının 167.94 \AA , Au-Au açısının 3.05 \AA olduğunu ve yapıyı aydınlattıklarını belirtirler [45]. Metanol ve etanolik ferrosen içeren dimerik paladyum yapılarının oluşumu Gray ve arkadaşları tarafından incelenmiştir [46]. Bu çalışmada, (metoksi)ferrosenilfosfinoditiolata sodyum tuzunun metanol ortamında K_2PdCl_2 ile reaksiyona sokulmasıyla Bis [(metoksi)ferrosenilfosfinoditiolat] Pd kompleksi elde edilmiştir. Paladyum ditiyofosfonat komplekslerinin sentezi son derece az çalışılmıştır [6]. Fackler ve ark. çeşitli paladyum fosfinoditiolatları, Fenil halkası ve etanol içeren dimerik paladyum kompleksleri çerçevesinde araştırmıştır [47].

Ditiyofosfonatların çinko kompleksleri dört koordinasyonludur. Metallerden biri SP-S şelatı oluştururken diğeri S atomları arasında köprü durumundadır (Şekil 2.5.). P-S bağ uzunluğunun şelat ligandı için 2.00 ve 2.02 Å, Zn-S bağ uzunluğunun ise 2.32 ve 2.43 Å arasında çeşitlilik gösterdiği, köprü ligandları için ise Zn-S bağ uzunluğunun 2.31-2.36 Å civarında olduğu belirtilmiştir. Kadmiyum kompleksleri dinükleer çinko(II) komplekslerine benzerlik gösterir. Fakat, atom büyüklüğünün daha geniş olması sebebiyle daha fazla koordinasyon sayısına uyum sağlayabilir [44]. Tert-butilamonyum O-Borneil-ditiyofosfonat ile AgNO₃'ün aseton ortamında reaksiyona girmesi sonucu dinükleer Ag(I)-(-)-O-Borneil-(4-Metoksifenil) ditiyofosfonat kompleksi sentezlenmiştir [48].



Şekil 2.5. Çinko dialkilditiyofosfat kimyasal yapısı[49]

2.7. Kükürt-Kükürt Eşleşmesi

Protein ve enzim yapılarında yaygın olarak disülfür köprüleri meydana geldiğinden, kükürt-kükürt bağları biyolojik işlemlerde önemli olmuştur. Bu bağların kimyasal olarak kırılması ve oluşmasındaki göreceli kolaylık nedeniyle, kükürt-kükürt bağlarının kesilmesiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır [50,51]. Kükürt-kükürt bağı, çift çekirdekli sülfürde 1.89 Å'den sodyum ditiyonitte 2.39 Å'ye kadar değişen bağ uzunluklarındaki büyük değişiklik nedeniyle diğer bağlardan ayırt edilebilir. Bu değerler atipik kükürt-kükürt bağları için olmasına rağmen, bağlar genellikle 1,97 – 2,2 Å arasında değişir. Kükürt-kükürt bağı ne kadar kısa olursa, sudaki yer değiştirme reaksiyonlarının aktivasyon enerjisi o kadar yüksek olur. Davis ve diğerleri tarafından yapılan hesaplamalar kükürt-kükürt bağı ne kadar kısa ve stabilse, antikör alıcı orbitalinin kararsızlığının o kadar büyük olduğunu göstermiştir [52]. Difenil ditellürid ile tiyol oksidasyonu olumlu bir reaksiyon olmuştur ve düzenleyici veya sinyal yollarındaki değişiklikten sorumlu olabilir. Bu Hassan ve diğerleri tarafından yetişkin erkek wistar sıçanları üzerinde yaptıkları son çalışmada test edilmiştir [53].

2.8. Ferrosen Türevli Ditiyofosfonat Alkole Verdiği Reaksiyonlar

Çoğunlukla ökaryotik kökenli olan ve birincil alkol işlevleri içeren steroidler, dört kaynaşmış, düzlemsel olmayan halkadan oluşan bir bileşik olan siklopentano-perhidrofenantren

türevleridir. Hayvanlarda en bol bulunan steroid olan kolesterol, amfifilik karakterinden sorumlu polar OH grubu ile hayvan plazma zarlarının önemli bir bileşenidir ve kaynaşmış halkalar diğer zar lipidlerinden daha fazla sertlik sağlar [53]. Kolesterol aynı zamanda çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen substratlar olan steroid hormonların metabolik öncüsüdür. Steroid hormonlar, uyandırdıkları fizyolojik tepkilere göre sınıflandırılabilir. Androjenler ve östrojenler, en önemli kadın seks hormonları olan östradiol ve östron içeren cinsel gelişimi ve işlevi etkiler [53]. Düz zincirli polihidroksi alkollerin monosakkaritler (şekerler), aldehit veya keton türevleri, en az üç karbon atomu içerir. Karbonil gruplarının kimyasal yapısına ve karbon atomlarının sayısına göre sınıflandırılmışlardır. Glikoz bir heksoz olarak sınıflandırılabilirken, riboz altı ve beş karbonlarından dolayı bir pentoz olarak sınıflandırılmıştır [53]. Metal klorürlerle daha fazla reaksiyona tabi tutulan ferrosen türevli ditiyofosfonat tuzlarını oluşturmak için bir dizi doğal steroid ve karbonhidrat kullanılmıştır.

Ditiyofosfonatlar: 2,4-diaril-1,3-ditiadifosfetan disülfür dimerlerinin $(RP(S)S)_2$ ($R = Ph$) yüksek sıcaklıklarda iki stokeometrik alkol $[R'OH]$ ile reaksiyona girdiği gösterilmiştir. (60 – 80°C), dimerin simetrik bölünmesi yoluyla ditiyofosfonik asitler, $[HSP(S)R(OR')]$ oluşturmak için. Bununla birlikte, $PhP(S)Cl_2$ 'nin 210°C'nin üzerinde tanıtılan H_2S gazı ile reaksiyonu yoluyla dimer oluşumu, çok ekzotermik bir reaksiyonla sonuçlanır. Böylece oluşumun hantal ve tehlikeli olduğu kanıtlandı [54]. Alternatif, daha az tehlikeli bir yol, Lawesson reaktifi olarak bilinen, P_4S_{10} ve anisolden kolayca hazırlanan ilgili dimer $[RP(S)S)_2$ ($R = 4-C_6H_4-OMe$) oluşturmak olmuştur. Yaygın olarak bir tionsasyon reaktifi olarak kullanılan Lawesson reaktifi [55], potansiyel bir ditiyofosfonik kompleks oluşturuca madde olarak ancak son zamanlarda kullanılmıştır. McCulloch ve ark. analogları elektronca zengin olan ferrosenil dimer $[FcP(S)S)_2$ yapılarını bildirilmiştir [56]. Lawesson reaktifinin alkollerle reaksiyonunun aynı zamanda fosfonoditioat bileşikleri verdiğinin keşfi, bu ligandların koordinasyon özelliklerine yönelik araştırmaların önünü açmıştır [57].

Ditiyofosfonat komplekslerinin biyolojik olarak önemli özelliklere sahip olduğu ve ditiyofosfonat bileşiklerinin hidrokarbon oksidasyonunu da engelleyebildiği uzun zamandır bilinmektedir. Bu organofosfor bileşiklerinin antioksidatif özellikleri, hidrokarbonların sıvı faz oksidasyonunun model koşulları altında incelenmiştir [58]. Genel formül $[ArO(R)P(S)SH]$, ArO (engellenmiş fenolik grup), R (alkoksi, amino, alkiltiy) olan ditiyofosfonatlar iken, O -Benzil ve O -allil ditiyofosfonatlar, insektisitler ve nematositler olarak yaygın bir kullanım bulmuştur ve bunların tuzlarının, yağlayıcılar ve plastiklerde antioksidanlar olarak yararlı olduğu gösterilmiştir [59]. Ditiyofosfonik asitler ve bunlara karşılık gelen tuzlar, sınırlı bir ölçüde incelenmiştir. Bugüne kadar sadece birkaç varyasyon bilinmektedir. Harnández-Galindo ve arkadaşları [60], hidrojen ile koordinasyon gösteren bir benzil türevli ditiyofosfonat tuzunu rapor ederken, Holiday ve arkadaşları Sodyum etanemonotiyofosfonatların di-(2-kloroetil)sülfide (hardal gazı) karşı zayıf bir koruyucu etki gösterdiğini tespit etmişlerdir [61]. Ditiyofosfonatlara bağlı halkaların

konformasyonel kararsızlık gösterdiği bildirilmiştir [62]. Her iki fosfor atomunda da (S)_p konfigürasyonlu (S ve R ile ilgili, p konfigüre eden atomu gösterir) saf disülfidlere yol açan olağandışı bir stereoselektiflik vakası rapor edilmiştir. Lopusinski ve ark. (S)_p(S)_p konfigürasyonu ile diastereomerik olarak saf [R(R'O)P(S)(SCI)] bileşiklerinin (R = L-mentoksi; R' = etil) oluşumunu rapor etmiştir [63]. Asimetrik kataliz için tridentat fosfinlerin üretiminde kullanım için çeşitli enantiyomerik olarak saf disülfidlerin sentezi, Perlikowska ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir [64]. Antioksidanlar olarak faydalı olan diğer ilginç ditiyofosfonat asitler, Kirpichnikov ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir [30]. Anizol ile ditiyofosfonat tuzları içeren çeşitli diol ve bunların S-S türevlendirilmiş bileşikleri. Hem simetrik hem de asimetrik çok sayıda S-S köprülü yapı Gray ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.[6] Bileşiklerinin tümü, büyük ölçüde ditiyofosfonatlarda bulunan gruplara bağlı olarak S-S bağ uzunluklarında büyük farklılıklar göstermektedir [65]. Metal ditiyofosfonat kimyasındaki bir dezavantaj ve belki de kimya literatüründe az bulunmasının bir nedeni, (fosfonatların aksine) ligandların kolaylıkla temin edilememesi gerçeğine bağlanabilir [63]. Fosfor-1,1-ditiolato tipi ligandlar (monoanyonik ditiyofosfatlar [S₂P(OR)₂ -], ditiyofosfinatlar [S₂PR₂ -] ve ditiyofosfonatlar [S₂PR(OR')-] dahil olmak üzere) aşınma önleyici ve antioksidan olarak önemli olduğundan, ilgi çekicidir. Petrol ve petrol endüstrisindeki katkı maddeleri [63] tarımsal böcek ilacı türevleri ve metal cevheri ekstraksiyon reaktifleri [65,66] olarak kükürt ligandları ile geçiş metali kompleksleri, çeşitli bağlanma olasılıkları ve homojen katalizdeki rolleri nedeniyle önemli olmuştur. Rutenyumun tiyolat ve ditiyofosfonik asitlerle çok sayıda organometalik [67] ve klasik koordinasyon [68] kompleksleri [R₂NCS₂ -], [ROCS₂ -], [RCS₂ -], [R₂PS₂ -], [(RO)₂PS₂ -] [36], ligandları ile tanımlanmıştır. Cu(II) ve Cr(III) ditiyofosfonat kompleksleri Haiduc ve arkadaşları [69] tarafından araştırılmış, ditiyofosfonat nikel kompleksleri ise Cavell ve arkadaşları [70], Vorobyev ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [71].Haiduc ve arkadaşları nikel kompleksleri ile araştırmalar yapmıştır [72] . Ni(II) Kompleksleri , Cd(II) ve Zn(II) ile p-metoksifenil-ditiyofosfonik asit Oalkil esterleri, Karakuş ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir[73], geometriler Ni(II) için kare düzlemsel ve Cd II ve ZN (II) için dörtüzlü olarak gösterilmiştir [73].Metal-ligand çalışmaları oldukça fazladır[74].

2.9. Paladyumlu Ditiyofosfonatlar

İki veya daha fazla metal atomunu koordine eden organofosfor-1,1-ditiolato liganları, supramoleküler ilişkilere yol açabilir. Bu gibi durumlarda, ligand birincil bağ oluşumuna katılırken, ek etkileşimler (d₁₀ sistemlerindeki metal-metal etkileşimleri gibi) dimerik, trimerik veya supramoleküler birleşmeye yol açabilir [75]. Au(I) komplekslerinde metal-metal etkileşimlerinin mevcudiyeti, aurofilik metal-metal bağlanması yoluyla rapor edilmiştir. Ditiolat, ditiyokarbamat ve difosfin ligandları ile homo-köprülenmiş ve hetero-köprülenmiş Au(I) dimerleri de bildirilmiştir

[76]. Bu komplekslerin fotofiziksel özellikleri, metal-ligand bağlarının büyük polarize edilebilirliği ve birçok d10 kapalı kabuklu komplekslerde görünür lüminesans özelliklerinin gözlemlenmesi nedeni ile çekici olmuştur [77]. Haiduc ve ark. (O-alkil)-p-etoksifenilditiofosfonato ligandlarının Cu(I), Ag(I) ve Au(I) trifenilfosfin ile kompleksleşmesini göstermiştir. Cu(I)'nin monomerik dört koordinatlı tetrahedral konfigürasyona, Ag(I)'in dimerik sekiz koordinatlı trigonal düzlemsel konfigürasyona ve Au(I)'nin monomerik dik koordinatlı lineer konfigürasyona sahip olduğu bildirilmiştir [77]. Altın(I) tiyolat kompleksleri [78], fotoğrafik emülsiyonlar için ışığa duyarlılaştırıcılar ve lüminesans bazlı kimyasal sensörler gibi modern teknolojideki çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Auranofin, Solganol ve Myochrysine gibi tıpta potansiyel uygulama alanı olan çeşitli altın(I) tiolat ve fosfin tiolat kompleksleri, insanlarda romatoid artrit yanısıra kedi ve köpeklerde cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır [79]. Kapalı kabuklu d10 altın(I) atomları arasındaki zayıf moleküller arası ve moleküller arası bağ etkileşimlerinin (21 – 41 kJ/mol) incelenmesi için sağlanan etkili çerçeve nedeniyle, çift çekirdekli altın(I) kompleksleri son yıllarda önemli çalışmalar almıştır [80,81], kökeni rölativistik ve korelasyon etkileriyle tanımlanabilen 'aurofilite' olarak adlandırılan bir fenomene dayanmaktadır [82].

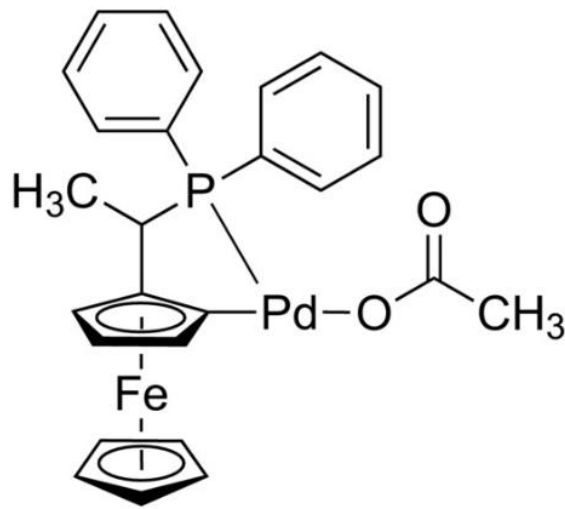
Bu uygulamalara rağmen, bu ligandların çift çekirdekli altın(I) kompleksleri oluşturmak için kullanımı hala yeterince araştırılmamıştır. Bu ligandları kullanan herhangi bir sistematik çalışmanın yokluğu, yalnızca elemental analizle (ozmometrik belirlemeler iki çekirdekliliği önermiştir) [77] veya esasen tekrarlanamayan bir şekilde bir bozunma ürünü olarak elde edilen komplekslerden açıkça görülebilir [83].

Ligandın asimetrik doğası, $[AuS_2PR(OR')]_2$ tipi komplekslerde altın(I) için iki izomerin (cis ve trans) oluşumuna izin verir, simetrik ditiyofosfinatlar için mümkün olmayan bir özellik, $[S_2PR_2]$ - ve ditiyofosfatlar, $[S_2P(OR)_2]$ - . Çeşitli ditiyofosfonat tuzları ve bunlara karşılık gelen Au(I) kompleksleri rapor edilmiştir [51]. İncelenen ditiyofosfonat tuzları sadece alkoller değil, aynı zamanda silanoller ve trialkilsilanoller de içerir [53,56]. Diğer altın kompleksleri Maspero ve diğerleri tarafından sentezlenmiştir [84].

Bu bileşiğin (yani önceden tuz oluşumu olmadan) metal kompleksleri ile doğrudan reaksiyonu, platin, altın ve diğer metaller için daha önce bildirilenden farklı bir reaksiyon yolunda meydana gelir ve nadir tritiyofosfonat komplekslerine yol açar [85]. Altın kompleksi, $[Au_2(S_2P(OH)Fc)_2]$, bir $[N(PPh_3)_2]Cl$ molekülü ile kristalleşir ve klorür atomuna karşı anyon reseptörü olarak hareket ederek, kloro-ligand ile kloro-ligand arasında güçlü hidrojen bağları oluşturur. Tuzun Pd(II) ile reaksiyonu ilginç köprülü yapılar oluşturdu [85]. Bu çalışmada, bir dizi yeni altın(I) ditiyofosfonat kompleksi bulunmuştur.

Sadece az sayıda paladyum ditiyofosfonat kompleksi (Şekil 2.6.) sentezlenmiştir. Gray metanol ve etanol ile ferrosen içeren dimetrik bir Pd yapısının oluşumunu bildirmiştir [86]. Diğer kompleksler Fackler ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir [47]. Etanol ve bir fenil halkası içeren

dimerik paladyum türleri için izomerizasyon hızı reaksiyonları çalışıldığında, ve Ni(II)'nin paladyum(II)'den çok daha hızlı ve platin(II)'den daha hızlı izomerleştiği sonucuna varıldı [47]. Aragoni ve ark. Gray'inkine benzer, ancak karbon eki olarak anizol içeren yapılar bildirmiştir. Bildirilen tüm yapılar, başlangıç alkolü olarak ya tek bir alkol ya da metanol içerir [87]. Bununla birlikte, paladyum fosfinoditioatlar, metalin kare düzlemler, dört koordinatlı geometriyi koruma eğiliminden dolayı ilginç yapılar sergiler. Sadece iki paladyum kare düzlemsel fosforoditioat araştırılmıştır, $\text{Pd}[\text{S}_2\text{P}(\text{OPti})_2]$ ve $\text{Pd}[\text{S}_2\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_3\text{Me})_2]$. Her iki bileşikte de ligandlar eş dişli ve 103° ve 105° 'lik S—P—S bağ açıları, dört üyeli şelat halkasında [47] küçük bir gerilim olduğunu gösteriyor. Bununla birlikte, $\text{Pd}(\text{S}_2\text{PPh}_2)_2 \cdot 2\text{PET}_3$ sahip bir bileşik, hem şelatlayıcı hem de anyonik difenilfosfinoditioato grupları içerir ve $[\text{Pd}(\text{S}_2\text{PPh}_2)(\text{Pet}_3)_2] + [\text{S}_2\text{PPh}_2]$ şeklinde daha iyi formüle edilir. Yapı, şelat halkasında 1.996 ve 1.966 Å P-S mesafeleri ile bir miktar asimetri gösterdi. Şaşırtıcı bir şekilde, anyondaki P-S bağ uzunlukları farklıydı (1.991 ve 1.932 Å), bu da tek ve çift P-S bağ formülasyonunu haklı çıkardı. Anyonda 117.9° ve şelat halkasında 106.1° olmak üzere S—P—S bağ açıları da farklıydı, bu da dört üyeli halkanın oluşumunun dayattığı kısıtlamaların, metal 2. sıra geçiş metallerindendir [47]. Bileşik $\text{Pd}(\text{S}_2\text{PPh}_2)_2(\text{PPh}_3)$, beklendiği gibi beş koordinatlı değildi, daha çok bir anizobidentat şelatlama ve bir monodentat ligandı olan dört koordinatlı, kare düzlemler bir kompleksti. Şelatlayıcı liganddaki P—S bağları, kükürt ve fosforun farklı trans etkilerinin bir sonucu olarak biraz farklıdır [P—S 1.986 ve P—S 2.01 Å]. Tek dişli liganda tahmin edilen tek ve çift bağlar [P—S 2.047 Å ve P—S 1.965 Å] bulunurken, şelat halkasındaki S—P—S bağ açısı [S—P—S 105.7°] gösterildi. Tek dişli ligandın, sarkan ligandınkinden önemli ölçüde daha küçük olması [S—P—S 116.3°] gösterildi [47].



Şekil 2.6. Ferrosenil Paladyumlu ditiyofosfonatlar[43]

2.10. Ferrosenil Ditiyofosfanat Bileşiklerin Uygulamaları

Metalosenler, özellikle ferrosen türevleri, organometalik bileşiklerin önemli bir grubunu oluşturur [88]. Şu anda, ferrosen, sentetik alanlarda olduğu kadar tıbbi alanlarda da yararlı olan çeşitli fonksiyonel türevlerin sentezi için yaygın olarak uygulanabilir bir organometalik yapı iskelesi olarak kabul edilmektedir [89,90]. Ferrosenin silikon üzerindeki daha yüksek kimyasal kararlılığı, aşağıdaki radyasyon fotoemiyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Ferrosenlerin Ag(100) ve Si(111) yüzeyleri üzerindeki adsorpsiyon davranışı sergiler [91-93]. 1951'deki keşfinden bu yana ferrosen, kısmen demir(II)'nin zengin kimyasından dolayı [94] çok ilgi gören bir molekül olarak kaldı. Çok çeşitli türevlere erişim ve aynı zamanda kolay demir oksidasyonundan geçme yeteneği, onları elektrokimya, biyokimya, protein redoks reaksiyonlarının ilaç tasarımı araçları, [95] elektrokimyadaki dahili standartlar [96,97] gibi birçok alanda büyüleyici hedefler haline getirmiştir ve organik sentezlerde, [98] siklopentadienil ligandlarının işlevselleştirilmesinde olduğu gibi çok spesifik olabilir [99]. Ferrosen türevlerinin kimyasal reaktivitesini ve kimyasal davranışı, ferrosen yapı birimlerinin olağanüstü hava, ısı ve fotokimyasal kararlılıkla ilişkilidir [100]. Biyoaktif bir bileşikte benzenin bir ferrosen çekirdeği ile ikamesi, çözünürlük, hidrofobiklik ve lipofiliklik gibi moleküler özelliklerde önemli değişiklikler üretir [101]. Kimyasal ve fiziksel özelliklerin uygun bir kombinasyonu nedeniyle, ferrosen türevleri elektronik malzemeler, metalik kaplamalar, motor yakıtına yüksek oktanlı katkı maddeleri ve hematopoitik maddeler olarak kullanılır. Ferrosen bazlı polimerler, biyoalgılama, [102] biyomedikal mühendisliği, [103] biyofizik ve yüzey bilimi gibi çeşitli uygulamalar nedeniyle de dikkat çekmiştir. Ferrosen türevleri, analjezik, antineoplastik, antikonvülsan, anti-HIV, antitümör, antimalaryal, antioksidan, antimikrobiyal ve DNA parçalama aktiviteleri gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi ile ilişkilidir ve bunlar arasında ferrosen türevlerinin antitümör ve antimalaryal aktiviteleri büyük ilgi görmüştür. Ferrosen türevleri, esas olarak kanser hastalığı için umut verici hedeflerdir ve biyolojik uygulamaları kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir. Birçok ilaç, mükemmel antikanser ve antimalaryal ajanlar olan ferrocifen, tamoksifen [104] ve ferroquine gibi yapılarında ferrosen parçaları içerir. Ferrosifenler, hem hormona bağımlı hem de hormondan bağımsız meme kanseri hücrelerine karşı aktif olduğu gösterilen ilk moleküllerdir [105]. Ferrosen türevlerinin elektronik davranışları, çevreye zarar vermeyen özellikleriyle birleştiğinde onları bu hale getirmiştir Ferrosen türevleri elektronik ortamın etkisine duyarlıdır ve katalizör olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bir dizi elektron veren ve elektron çeken grupları, ferrosenlerin oksidasyon potansiyelleri üzerindeki etkisinin ölçülmesiyle oluşturulmuştur [106]. Ferrosen türevleri ve polimerlerinin sentezi, uygulamaları ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili yayınların sayısında son 25 yılda üstel bir artış görülmüştür. 1986–2011 döneminde yayınlanan önceki incelemeler, iletken özellikler alanlarını

kapsayan ferrosen kimyasına, [107] 2013-2015 döneminde, ferrosen ile modifiye edilmiş ince filmler ve biyosensörler olarak nanopartiküller [108] gibi elektrokimyasal yönleri [109] ve glikoz algılamada ferrosen bazlı redoks polimerinin sentezi ve uygulamalarını kapsayan daha özel incelemeler ortaya çıktı [110]. Mevcut gözden geçirme, temel olarak, tıbbi ve malzeme yönlerine özel vurgu yaparak, ferrosen türevleri için son sentetik metodolojilere ve bunların tarımsal, endüstriyel, katalitik ve iletken uygulamalar gibi çeşitli uygulamalarına odaklanmaktadır.

2.10.1. Katalitik Uygulamalar

Ferrosenil grubu gibi redoks aktif fragmanları kataliz alanında kullanılmaktadır [111,112]. Elektrokatalizör olarak polivinilferrosen bazlı modifiye elektrotlar kullanılırken [113], kantitatif tespit için bir ferrosen kısmı ile fonksiyonelleştirilmiş tiyofen veya tertiyofen kullanılmıştır. Tiyofen veya tertiyofen, bir ferrosen kısmı ile işlevselleştirilmiştir. Bu sayede redoks parça, ferrosen, kovalent olarak bağlıdır [114]. Ferrosen, Fenton tipi reaksiyonlarda katalizör görevi görebilir. Ferrosenil fosfat-karbon ligandları, geçiş metal komplekslerini kullanan asimetric kataliz, kiral bileşiklerin elde edilmesi için iyi bir stratejidir. Soradova ve diğerleri [115] α,β -doymamış laktona Grignard reaktiflerinin konjuge eklenmesini ve ardından alken ile enolat yakalamayı içeren 'domino' reaksiyonlarını katalize etmek için formüle edilmiş ferrosenil fosfat-karbon ligandlarını incelemiştir.

2.10.2. Biyolojik Uygulamalar

DNA-ilaç etkileşimleri son zamanlarda büyük ilgi görmüştür ve ferrosen türevleri, etkileşim kimyasının dinamik alanına geniş erişim sağlar [116]. Son zamanlarda DNA biyosensörlerinin gelişimi, adli tıp uygulamalarının yanı sıra teşhis ve biyotıpta önemli bir rol oynamıştır. İlaç-DNA etkileşimlerini tahmin etmek için elektrokimyasal DNA biyosensörleri kullanılır [117]. Elektrokimyasal yöntem, DNA ve ilaçlar arasındaki etkileşimi incelemek için hızlı, yüksek verimli ve düşük maliyetli bir tekniktir. Elektrokimyasal yaklaşım, ilaç tarama sürecini hızlandırmak için çok katkıda bulunabilir. Etkileşim mekanizmasına, oluşan kompleksin doğasına, [118] bağlanma sabitine, bağlanma bölgesi boyutuna ve etkileşim sırasında üretilen serbest radikallerin rolüne ilişkin kanıtlar, DNA-ilaç etkileşimleriyle ilgili bir elektrokimyasal sinyal ile sağlanabilir. DNA'lı antikanser ilaçların elektrokimyasal araştırmalarına çok dikkat edilmiştir [117,119–121]. Elektrokimyasal ve biyolojik reaksiyonlar, bir elektrotta ve vücutta meydana gelen oksidasyon reaksiyonları benzer davranış gösterdiğinden benzerlik gösterir. Son birkaç on yılda, küçük moleküllerin DNA ile bağlanması üzerine çalışmalar yapılmıştır [107,108]. Ayrıca, DNA'nın yapısal özelliklerini, bazı hastalıkların kökenini, genlerin mutasyonunu ve bazılarının etki mekanizmasını anlamak gerekir. Antivirüs , antitümör ve genetik hastalıklarla başa çıkmak için yeni ve daha verimli DNA hedefli ilaçlar tasarlamak gereklidir. İlaç-DNA mikrodizileri, gen

ekspresyon paternleri sırasında genomdaki değişiklikleri ve bunların fenotipik değişikliklerle ilişkisini tahmin etmek için kullanılabilir [118–120]. DNA, genetik bilgiyi taşıdığı ve enzimlerin biyolojik sentezine talimat verdiği için yaşam sürecinde ve canlı hücrelerde genetik bilginin replikasyonu ve transkripsiyon süreci yoluyla proteinler önemli bir rol oynar. DNA'nın iki ana işlevi vardır: transkripsiyon ve translasyon. Transkripsiyon sürecinde RNA, DNA'dan bilgi alır ve vücutta birçok süreçte yer alan ve örneğin hormonlar, enzimler, taşıyıcılar, yapısal proteinler, reseptörler, düzenleyiciler vb. dahil olmak üzere birçok rol oynayan proteinler üretmek için kullanılır. Translasyon sürecinde, DNA kendini kopyalar. Antikanser ilaçları DNA ile birçok farklı şekilde etkileşime girer. Bunlar, kovalent olmayan oluk bağlama, interkalasyon, kovalent bağlama/çapraz bağlama, DNA yarma ve nükleozid analogu dâhil etmeyi içerir [121]. DNA ile ilaç arasında meydana gelen kompleks oluşumu sonucunda DNA'nın termodinamik stabilitesi ve fonksiyonel özellikleri değişir [122].

2.10.3. Kanser İlaçları

Tümör modeli, ferrosen fragmanlarının anyonun bir parçası olduğu sodyum (diferrosenil)ditiyofosfinat $\text{Na}^+(\text{Fc}_2\text{PS}_2)$ 'nin antikanser aktiviteye sahip olmadığını göstermiştir [103]. Aynı zamanda, [^3H]timidin testi ile DNA sentez süreçlerinin yoğunluğunun incelenmesi sarkom 37, MH22a hepatoma ve P388 lösemi üzerinde bu bileşiğin tiaminlerle olan konjugatlarının DNA sentezini aktive ettiği tespit edilmiştir [103]. Böylece ferrosen bileşiklerinin DNA sentez prosesleri üzerindeki etkisi tespit edilmiştir. Katyonik ferrosenyum tuzları ve nötr ferrosenilalkil heterosiklleri, DNA sentezini inhibe eder ve tersine, anyonların bir parçası olarak ferrosen gruplarını içeren bileşikler bu işlemleri aktive eder.

Sonuç olarak;

- 1) IV-VIB ve VIIIB Grubu merkezi metal atomuna sahip metalosenler, hem katı (yoğun) hem de asitli (sıvı) tümörlere karşı antikanser aktivite sergiler; nötr bileşikler, katı tümörlere karşı seçici ve iyonik bileşikler asitli tümörlere karşı seçicidir;
- 2) İn vivo antikanser aktivitesi, tümör büyümesinin inhibisyonu, tümör greftlerinin greftlenmesi, hayvanların ortalama yaşam süresinde ve tümör indüksiyon süresindeki artışta ve in vivo antikanser aktivitesi, DNA'daki azalmada kendini gösterebilir.
- 3) Nötr ferrosen türevlerinden okside (ferrosenyum) formlarına geçiş antikanser aktivitede her zaman iyi sonuçlanmaz, ancak genellikle akut toksisitedeki artış eşlik eder;
- 4) antikanser aktivitesi ile ferrosenil fragmanındaki sübstitüentlerin elektronik özellikleri arasındaki doğrudan bağımlılıklar açık bir şekilde belirlenemez; heterosiklik ferrosen türevleri genellikle siklik olmayan analoglarından daha aktiftir;

- 5) metalosen türevleri iki gruba ayrılabilir: orta ve düşük toksisiteli türevler, heterosiklik ferrosen türevleri geleneksel sitostatik ajanlardan daha az toksiktir;
- 6) ferrosen türevleri ağırlıklı olarak hücre çekirdeği ve lipid yapılarında lokalizedir.

Bu nedenle, eldeki veriler, tedavi ve muhtemelen onkolojik hastalıkların önlenmesi için ferrosen türevlerine (özellikle heterosiklik olanlar) dayalı yeni bir düşük toksisiteli antikanser ilaç sınıfı tasarlanmasının prensipte mümkün olduğunu göstermektedir. Ferrosen türevlerinin antikanser aktivitesine adanmış çok sayıda çalışma arasında, bunlardan sadece birkaçı bu bileşiklerin olası biyolojik etki mekanizmalarını olduğunu göstermektedir.

Muhtemel mekanizmalardan biri olan antikanser ajanlar, bazı ferrosen türevlerinin redoks özelliklerinden kaynaklanan sitostatik etkisiyle ilgilidir. Bu mekanizma, ferrosen içeren süperoksit iyonları tarafından DNA şeker fosfat omurgasının bölünmesiyle birlikte DNA'nın oksidatif yıkımından oluşur. ferrosen formunda indirgeyici ajanlar ve ferrosenyum formunda oksitleyici ajanlar olan türevler. Bazı ferrosen türevlerinin geleneksel alkilleyici maddeler (siklofosamid, meklor tamin ve nitrozometilüre) olarak etkisi, DNA'nın alkilasyonundan oluşur. Bu mekanizmalar, sistemik toksisiteye sahip bileşikler durumunda gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda, belirgin bir antikanser aktivitesi sergileyen düşük veya orta derecede toksisiteye sahip oldukça sayıda ferrosen türevi keşfedilmiştir [23,102,123]. Bu tür bileşiklerin kansere karşı etkisinin olası mekanizmalarından biri olan tümör hücrelerinin onarım (iyileşme) mekanizmalarındaki değişim, kemokarsinogenez süreçlerinin DNA'nın bazı kilit bölgelerinin etkili onarımını indüklediği varsayılmaktadır. Sonuç olarak, tümör hücreleri yalnızca karsinojenlerin etkisinden sonra hayatta kalmakla kalmaz, aynı zamanda popülasyon düzeyinde "ölümsüz" hale gelen üreme ölüm sınırının (Hayflick sınırı) üstesinden gelebilir. Modern terimlerle, bu kavram, telomerlerin terminal bölgelerinin homolog rekombinasyonuna dayanan telomer onarımının ALT (alternatif telomer uzatma) mekanizmasına en yakın olanıdır. Tüm tümör hücrelerinin telomer bağımlı olmadığı bilinmektedir. Bazıları (%5-10) ALT mekanizması ile bir telomeri onarır (uzunluğunu eski haline getirir).

Rekombinasyon yeniden eşleme sisteminin işleyişi, aynı zamanda mobil genetik elemanların göçünü de uyarır ve genom istikrarsızlığını önemli ölçüde artırır, bu da popülasyon heterojenliğinin ortaya çıkmasını destekler; bu modele göre, apoptoz mekanizmasının "kapatılması" ile birlikte, tümör hücrelerinin bir başka önemli işaretidir. Bu modele göre, hücre davranışının normalleşmesi, terminal kromozomal bölgelerinin onarım aktivitelerinin inhibisyonunu gerektirir. Yapısal gerekçelerle, bu işlevin telomer bölünme bölgelerinde DNA'ya bağlanabilen ve böylece hareketli DNA elemanlarının entegrasyonunu önleyen ve bloke edebilen moleküller tarafından yerine getirilebileceği varsayılabilir.

Bu yapısal gereklilikler, ferrosenlerin bazı fonksiyonel türevlerinin, özellikle yukarıda tartışılan ferrosenilalkil azollerin molekülleri tarafından iyi bir şekilde karşılanır. Gerçekten de,

ferrosenin hacimli çekirdeği, diğer yapılarla koordinasyonu önlemek için DNA tek sarmalına hafif, ancak yeterince güçlü bir şekilde uyum sağlayabilir. Ayrıca, ferrosenilalkil azollerin DNA'ya bağlanma olasılıkları vardır. Birincisi, DNA'daki en yakın nükleo baz çifti arasındaki mesafe ile karşılaştırılabilir olan Cp halkaları (~3.4 Å) arasındaki düzlemler arası mesafe ile ferrosen çekirdeğinin tam interkalasyonu vardır. Eksik interkalasyon nedeniyle, ferrosen çekirdeği, ferrosenyum formu durumunda istifleme etkileşimleri veya elektrostatik etkiler yoluyla nükleik bazlara da bağlanabilir. İkinci olarak, nükleik bazların düzlemler arası boşluğuna heterosiklin eklenmesi mümkündür. Üçüncüsü, DNA şeker fosfat omurgası ile (ferrosenyum formunda) iyonik bağ olabilir. Ferrosenyum formunun oluşumu, bir ferrosen türevinin nükleobazlar üzerine elektron transferi yoluyla çekirdeğe taşınması sırasında veya üçüncü bir ortağın dahil edilmesi sırasında meydana gelebilir. Dördüncüsü, heterosikl ile nükleobazların fonksiyonel grupları (N—H...N, N—H...O=C, vb.) arasında hidrojen bağı olabilir. Bu nedenle, heterosiklik ferrosen türevleri için olası nihai hedeflerden biri, örneğin guanineguanineguanin (GGG) gibi nükleotit üçlüsü olabilir. Ferrosen çekirdek oksitlenmiş durumda (ferrosenyum formunda) olduğunda, bu tür temas, ferrosenyumun DNA fosfat grupları ile iyonik etkileşimi yoluyla güçlendirilebilir. Bu tür bir alım, onarım sürecine dahil olan DNA polimerazların ve telomerazların bağlanması için bir bariyer olabilir veya tersine, onları endonükleazların saldırılarından koruyabilir. Farmasötik açıdan, polisiklik aromatik hidrokarbonların belirli bir dereceye kadar yapısal analogları olan ferrosen çekirdeklerinin, ısı şoku proteinlerini (hsp90) aktive eden Ah reseptörlerine bağlanabileceğine dikkat edilmelidir. Böylece, lipofilik ferrosen çekirdek, sadece bir difüzyon modunda lipid engellerini aşmakla kalmaz, aynı zamanda bu çekirdeği çekirdeğe taşıyan hazır bir vektör kullanabilir.

Ferrosen türevleri ile sitoplazmik zar arasındaki etkileşimin bir modelini ele alalım. Literatürde, ferrosen türevlerinin bu tür antikanser aktivite mekanizması tartışılmamıştır. Ferrosenin membran Ah reseptörleri ile spesifik etkileşiminin yanı sıra, spesifik olmayan etkileşimler de mümkündür. Ferrosenler lipitlerde çok çözünürler ve electron doymuş sistem nedeniyle, kolesterol ile hücre zarının entegre parçası olan yük transfer kompleksleri oluşturabilirler [124]. Bu nedenle, ferrosen türevleri sadece zar yapılarından kolayca geçmekle kalmaz, aynı zamanda burada da kalabilir, bu da örneğin zar ötesi iyon aktarımı üzerinde etki gibi belirli biyokimyasal sonuçlara yol açabilir. Özellikle, membran akışkanlığı artabilir ve bu da, örneğin doğal öldürücüler veya NK hücreleri gibi tümör hücrelerinin lizisine özel olarak ayarlanmış fagositlerin, yani nötrofillerin ve makrofajların spesifik olmayan aktivasyonuna neden olabilir. Ferrosenlerin bir başka spesifik olmayan etkisi, nötr ve katyonik (ferrosenyum) formlarda olabileme yetenekleriyle ilgilidir. Hem membran derinliğinde hem de faz arayüzünde yer alan bu tür ferroseneferrocenyum sistemi, birleştirilmiş bir transmembran elektron aktarımı sağlayabilir. Normal sitoplazmik membran polarize olduğundan, elektron taşınması membran depolarizasyonu

ile sonuçlanacaktır. Bu, hücre enerji arzında bozulmaya ve metabolik aktivitesinde bir azalmaya yol açacaktır. Agresif tümör hücreleri metabolik olarak normal hücrelerden daha aktif olduğundan, büyüyen bir enerji eksikliği büyümelerinin inhibisyonu ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, benzer depresyon sağlıklı hücreleri de etkileyeceğinden, bu etkinin özgüllüğü düşük olacaktır. Bu hipotezi kontrol etmek için, zar potansiyelinden emin olunmalıdır. Yine bir başka spesifik olmayan etkiye eikosatetraenoik asit metabolitleri, yani prostaglandinler ve lökotrienler aracılık edebilir. Bu “doku” hormonları, örneğin prostaglandin E3 (PGE3), doğal öldürücülerin aktivitesini inhibe ederek tümör ilerlemesini uyarır. Bununla birlikte, ferrosen türevleri, PGE3'ün sentezinden sorumlu olan siklooksijenazın aktivitesini inhibe edebilir. Bunun nedeni, siklooksijenazın, ferrosen türevlerinin kolayca reaksiyona girdiği, hem içeren sitokrom P450'ye benzer bir prostetik grup içermesidir. Bu nedenle, ferrosen türevlerinin antikanser aktiviteleri, karşılık gelen prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonundan kaynaklanabilir.

Antikanser aktivitenin bir mekanizması literatürde tartışılmamıştır; bununla birlikte, ferrosen ve mitokondri arasındaki reaksiyon oldukça olası görünmektedir[101]. Normal hücrelerin mitokondrieleri, aromatik halkalara sahip katyonik lipofilik bileşikler tutabilir. Daha da büyük bir dereceye kadar, bu yetenek, bu tür molekülleri mitokondriye "pompalayan" tümör hücrelerine özgüdür. Bu, bu tür pompalama için membran depolarizasyonu katyonik antibiyotiklerin kullanıldığı kemoterapötik yaklaşımın temelini oluşturur. Bu, iç zarların tahrip olmasına, mitokondrinin ölümüne ve apoptozun başlamasına yol açabilir. Ferrosenyum katyonik aromatik bir bileşik olduğundan, ferrosenyum tuzlarının antikanser aktivite mekanizmalarından birinin bu gerçeğe ilişkili olduğu varsayılabilir.

2.10.4. Ferrosenil Ditiyofosfonatların Antitümör Etkisi

Sisplatinin çeşitli neoplazi tiplerinin klinik tedavisindeki yaygın başarısı, kansere karşı mücadelede metal bazlı ilaçların koordinasyon kimyasını ön saflara yerleştirmiştir [125,126]. Çeşitli kanserlerin tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen, sisplatin ile tedavi hala birkaç yan etki [127] ve kalıtsal veya edinilmiş direnç fenomenleri [128] ile sınırlıdır, ancak daha yakın zamanda keşfedilen karboplatin ve oksaliplatin [129] kullanımıyla yalnızca kısmen değiştirilmiştir [130, 131]. Bu klinik dezavantajlar, gelişmiş farmakolojik özelliklere sahip diğer sitotoksik metal bazlı ajanlar için kapsamlı bir araştırmayı teşvik etmiştir [132]. 11. grup metallerin kompleksleri cesaret verici bakış açıları gösterdi. Örneğin, aromatik üçüncül fosfinler ve difosfinler içeren bir dizi bakır(I) [133-134], gümüş(I) [135] ve altın(I) [136] kompleksleri, tümör öldürücü özellikleri açısından araştırılmıştır [137]. Bu araştırma çok çeşitli difosfin ligandları ve metal kompleksleri için bir yapı-aktivite ilişkisinin değerlendirilmesini mümkün kılar. Genel olarak, sitotoksik aktivitenin Au(I)'den Ag(I) ve Cu(I) türlerine kadar devam eden şekilde korunduğu bulundu, ancak fosfin üzerindeki fenil ikame edicileri diğerleriyle değiştirildiğinde genellikle azaldı veya tamamen

kayboldu. Bakır(I) difosfin komplekslerinden $[\text{Cu}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ (dppe= 1,2-bis(difenilfosfino)etan, $(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)$), $[\text{Cu}(\text{dppey})_2]\text{Cl}$ (dppey= cis-1,2-bis (difenilfosfino)eten, $(\text{cisPh}_2\text{PCH}=\text{CHPPh}_2)$), $[\text{Cu}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ (dppp= 1,3-bis(difenilfosfino)propan, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$) ve $[(\text{CuCl})_2(\text{dppe})_3]$ farelerde sitotoksik gösterdi [138]. Üç tümör modelinde altın(I) kompleksi $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ ile aktivite gösterilenle karşılaştırılabilir. $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ ve ilgili altın(I) bileşiklerinin sitotoksitesinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da, tümör hücrelerinin mitokondrileri bu büyük lipofilik katyonlar için olası hedeflerdir.

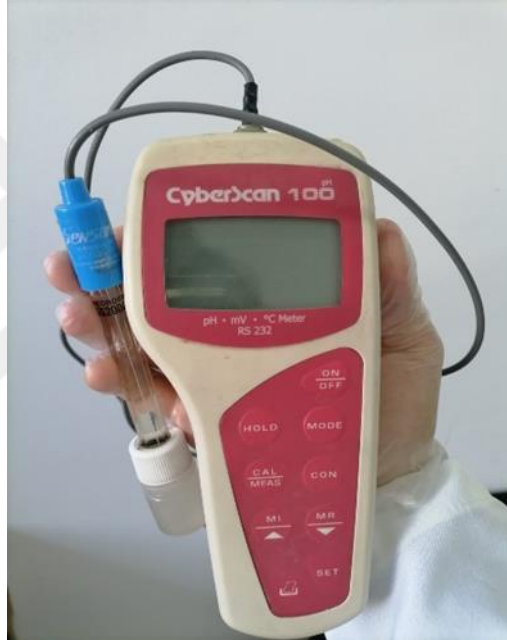


3. MATERYAL METOD

Bu çalışmanın nasıl yapıldığını açıklamak için uygulanan tüm süreçler, analiz teknikleri, cihazlar, analiz prosedürü çok sayıda resimlerle birlikte tez içinde gösterilmiştir.

3.1. Enstrümental analiz

Bu çalışmada, biyolojik aktivite değerlendirmesi için çok sayıda cihaz (antimikrobiyal aktivite, AOA, A, C, E vitamini belirleme, MDA, anti-kanser etkinliği) kullanılmıştır. Başlıca cihazlar, (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5, Şekil 3.6'de gösterilmiştir).



Şekil 3.1. pH ölçüm cihazı



Şekil 3.2. HPLC cihazı



Şekil 3.3. UV cihazı



Şekil 3.4. McFarland Densitometre Cihazı



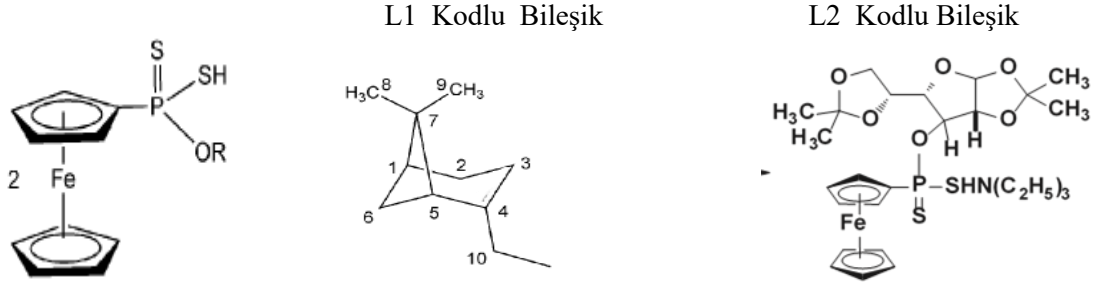
Şekil 3.5. Santrifüj cihazı



Şekil 3.6. Hassas terazi

3.1.1. Uygulamalarda Kullanılan Bileşikler

Karakuş ve ark. tarafından sentezlenmiş ve karakterize edilmiş olan [139,140], ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşiklerin yapısı aşağıdaki gibidir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Bu çalışmada kullanılan sentezlenmiş ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşikleri[139-140]

3.2. Numune hazırlama

Ditiyofosfonat türevi bileşiklerin 5000 µmolar konsantrasyonlu çözeltileri çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılarak hazırlanmıştır.

3.2.1. Kullanılan Malzemeler

Yöntemlerin toplam prosedüründe kullanılan birçok kimyasal, reaktif ve bunların özellikle her tahlile göre kullanımı aşağıda açıklanmaktadır:

Antimikrobiyal aktivite; Bakteri ve mantar için sırasıyla Müeller Hinton Agar ve Sabouraud dekstroz agar uygulanmıştır,

DPPH radikal aktivite; DPPH, Metanol

ABTS ^{•+} aktivite; ABTS, K₂S₂O₄, Etanol

HO radikal aktivite; Deoksiriboz, Fosfat tamponu (NaH₂PO₄), Demir klorür, H₂O₂, Etilendiamintetraasetik asit, Askorbik asit, Triklorasetik asit, Tiyobarbitürik asit

C vitamini; *Saccharomyces cerevisiae*, HClO₄, damıtılmış su, mobil faz

E Vitamini; *Saccharomyces cerevisiae*, (H₂SO₄, Etanol) solüsyonu, saf su, n-hekzan, Azot gazı, (metanol, asetonitril, kloroform)

Antitumor aktivitesi; MCF-7 ve HEP-G2 hücre hatları, MTT reaktif, DMSO

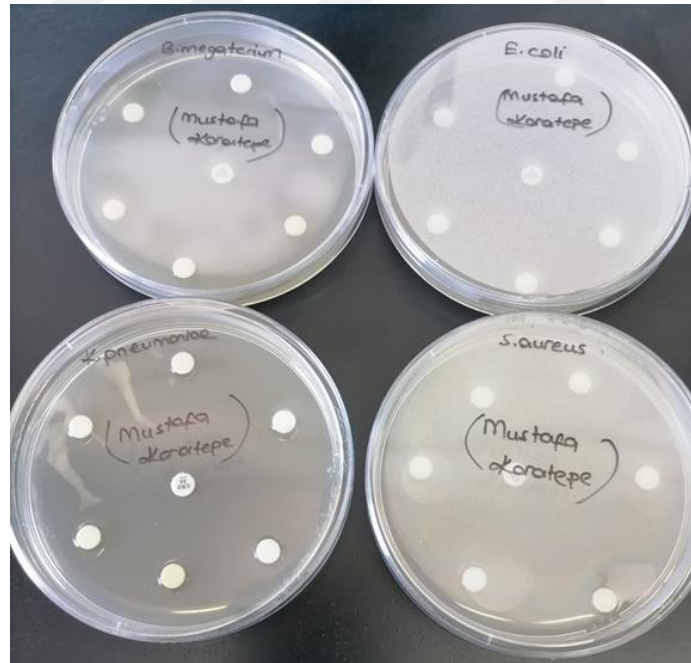
3.2.2. Antimikrobiyal Analizlerin Yapılışı

Bu çalışmada, sentezlenmiş bir bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi agar disk difüzyon yöntemine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'nda mikroorganizmalar (bakteri ve mantar) bu araştırmalar için hazırlanmıştır.

Sentezlenmiş bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi için, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603, *Escherichia coli* ATCC25322, *Bacillus megaterium* DSM32 ve *Candida albicans* FMC17 suşları kullanılmıştır.

Bu çalışmadaki mikroorganizmalar (*Bacillus megaterium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), (NB, Difco) besi yerinde yetiştirilmiş ve Fırat Üniversitesi Biyoloji (Mikrobiyoloji) laboratuvarında $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra McFarland dansitometre cihazı ile %1 (10^6 bakteri/mL) oranında bakteri konsantrasyonu ölçülmüş ve Müeller Hinton Agar içine inoküle edilmiştir. İyice çalkalandıktan sonra çapı 9 cm olan 4 adet steril Petri kabı hazırlanmış ve içine 25 mL mikroorganizma dökülmüş ve ortamdaki homojen bir şekilde dağıtılmıştır. Ayrıca, birkaç 6 mm çaplı diskle ortama aktarılan kimyasallar Petri kabına yerleştirilmiştir. Daha sonra, 4°C 'de yaklaşık 1.5 saat boyunca tutulmuştur (şekil 3.8). Sürecin sonunda 24 saat boyunca $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de inoküle edilmiş Petri hücre kültürü tabakları inkübe edilmiştir. Bakteri suşları için kontrol bileşiği olarak Streptomisin sülfat $10\ \mu\text{g/disk}$ kullanılmış ve bu çalışmada negatif kontrol dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. İnhibisyon alanı, bileşiğin aktivitesi nedeniyle diskin etrafındaki bakteriyel Petri plakalarında meydana gelmiş ve ölçüm için aktivite milimetre (mm) olarak değerlendirilmiştir.



şekil 3.8. Sentezlenmiş ditiyofosfonat bileşiğ türlerinin bakteri suşları

Antimantar aktivite için test maddeleri *Candida albümlerine* karşı değerlendirildi. Malt Ekstrakt ortamında (Difco) yetişmiş (aşılanmış) maya suşu, $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ kuluçkada 48 saat boyunca

bekletildi. Daha sonra Sabouraud dekstroz agar, besi yerindeki kültür mayası %1 oranında (10^4 maya/mL) hazır hale getirildi. Çalkalandıktan sonra hazırlanan agar mayadan 25 mL steril bir petri kabına dökülerek 9 cm çapındaki hücre kültür kabı içerisine homojen bir şekilde dağıtıldı. Daha sonra numune diskleri daldırıldı ve 2 saat süreyle 4°C 'de bekletildi (Şekil 3.9). Daha sonra, $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 72 saat boyunca, maya aşılınmış petri kabında tutuldu. Nistatin $30 \mu\text{g}/\text{disk}$, kontrol olarak ve DMSO negatif kontrol için kullanıldı. İnkübasyon süresinin sonunda, inhibisyon bölgeleri besiyerinde mm olarak değerlendirildi [141].

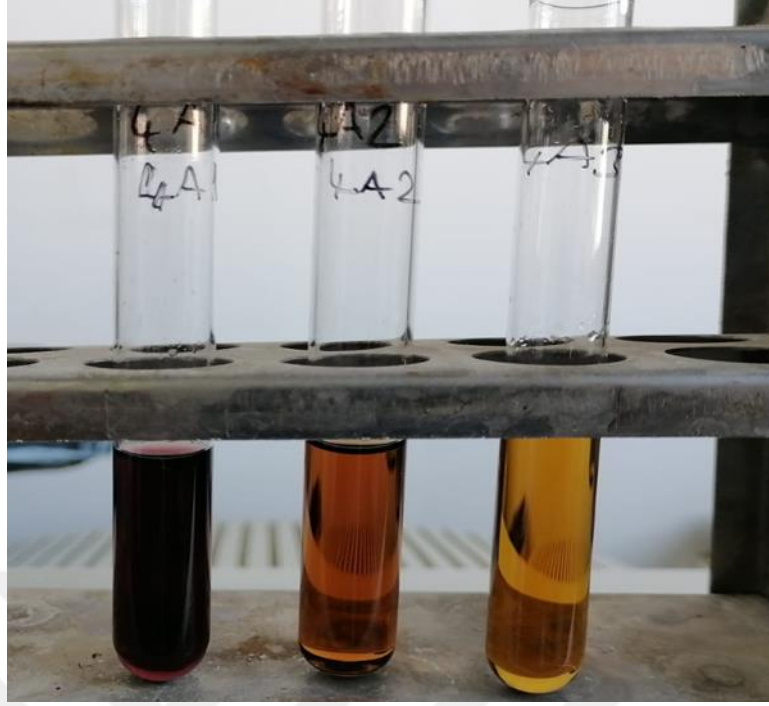


Şekil 3.9. Sentezlenmiş ditiyofosfonat bileşilşerinin mantar türü

3.2.3. Antiradikaller ve Prosedürler

Antiradikal Aktivitelerin Belirlenmesi: Standart antioksidan ve sentezlenen bileşikler, DMSO'da $5000 \mu\text{M}$ konsantrasyonda çözüldü.

DPPH'nin için deney tüplerine maddelerin çeşitli derişimleri aktarıldı ve toplam hacimleri 4 mL olacak şekilde DPPH'nin metanolik çözeltilisine eklendi. Daha sonra her bir numune tüpüne stok DPPH• çözeltilisinden 1 mL ilave edildi. 30 dakika boyunca karanlıkta, oda sıcaklığında bekletilip iyice çalkalandı. Şekil 3.10'da görüldüğü gibi, karışımın rengi koyu mordan sarı renge değişmiştir. 517 nm 'de karışımın absorbanısı bir spektrofotometre aracılığıyla ölçülmüştür ve etkinliğini belirlemek için metanol da kör olarak kullanılmıştır [142].



Şekil 3.10. DPPH radikali, sentezlenen bileşik ile antioksidan ajanı olarak tepkimeye girdikten sonra . Soldan sağa tüpler 100 μ L, 250 μ L, 500 μ L bileşik

ABTS (ABTS^{•+}) metodunda, K₂S₂O₈, 2 mM ABTS ile reaksiyona sokularak, ABTS^{•+} radikali oluşumu için karışım oda sıcaklığında 16 saat boyunca karanlık bir yerde tutuldu. Gerekli süreyi geçtikten sonra, solüsyonun rengi maviden-yeşile dönmektedir. ABTS ^{•+} solüsyonu 734 nm'de 1.520 ± 0.025 absorbans elde edilene kadar etanol ile seyreltildi (Şekil 3.11). Test maddeleri ilave edilerek karışımların renk durumu denetlendi (Şekil 3.12). Ardından, numunelerin absorbans değeri 734 nm'de fosfat tamponuna karşı okundu [140].

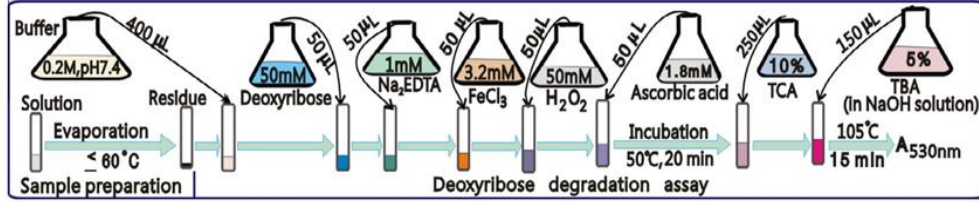


Şekil 3.11. Hem ABTS hem de $K_2S_2O_8$ çözeltisi, bir süre saklandıktan sonra etanol ile seyreltilmiştir



Şekil 3.12. Çözelti rengi, üzerlerine sırasıyla soldan sağa farklı miktarda sentezlenen ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşiği eklendikten sonra renksiz olarak değişir, 100 μ L, 250 μ L, 500 μ L

Hidroksil radikali (OH•) yok etme aktiviteleri için madde çözeltileri, 500 µL 3.6 mM deoksiriboz, 200 µL 100 µM FeCl₃, 200 µL 104 mM EDTA, 100 µL 1 mM H₂O₂ ve 100 µL 1 mM askorbik asit çözeltilerinden oluşturularak ve vortekste numune çözeltisi güçlü bir şekilde karıştırıldı. 37 °C'deki etüvde 1 saat boyunca inkübe edilen örneklere 1 mL % 2.8 TCA ve 1 mL %1.0 TBA eklendikten sonra sıcak su banyosunda 50 °C'de 30 dk bekletilen örnekler bütanol fazına alınarak 532 nm dalga boyunda UV'de absorbanları kaydedildi (Şekil 3.13) [143].



Şekil 3.13. Hidroksil radikal tahliye etkinliğinin prosedürü [144]

3.2.4. Test Maddelerinin *Saccharomyces Cerevisiae* Hücrelerindeki MDA ve Antioksidan Vitamin Düzeylerine Etkisi

Bu yöntem için *Saccharomyces cerevisiae* hücreleri adı verilen bir tür maya kullanıldı. Bu çalışmada maya araştırmaları için, Malt extract broth'da aşıl原因an *Saccharomyces cerevisiae* etüvde 25 °C'de 2 gün inkübe ettikten edildikten sonra eksponensiyel kısımdan 10⁶ hücre/mL alınarak deneysel çalışmalar gerçekleştirildi. Maddelerin son derişimleri 50 µM ve 100 µM olacak şekilde ilave edilen tüplerdeki DMSO miktarı eşitlendi ve kontrol grubu için aynı hacimde DMSO ilave edilen tüplerle birlikte 24 saat beklendi.

C vitamini ve MDA düzeyleri HPLC cihazı ile belirlenmiş ve bunun için 250 nm'de ölçülmüştür. İlk adım olarak, tüplere 2 mL maya eklendi ve test maddelerinin derişimi 50 µM olacak şekilde ilave edildi. DMSO negatif kontrol olarak kontrol tüplerine ilave edildi ve süre sonunda analiz anına kadar -80 °C'de saklandı. İkinci adım da, oda sıcaklığındaki tüplere 2 mL perklorik asit (0.5 M) ve 0.5 mL saf su eklenerek karıştırıldı. Üçüncü adımda, 6000 dev/dak'da 10 dakika boyunca santrifüjlendi. Elde edilen süpernatanın 20 µL'si, HPLC cihazında analizlendi [145].

Maya hücresinde yağda çözünen A ve E vitaminleri analizleri için, birinci aşamada hücre örneklerinin üzerine %1'lik H₂SO₄ içeren etil alkolden 0.3 mL ilave edilerek karışım 2500 devirde 5 dakika vortekslenip sonra santrifüjlendi. İkinci aşamada n-hekzan (300 µL) ilave edilerek vortekslenildi ve santrifüj edildikten sonra n-hekzan ve lipofilik vitaminlerden oluşan üst tabaka başka bir tüpe alındı. Azot gazı yoluyla, n-hekzan buhar haline getirildi ve kalıntı 100 µL mobil faz ile çözülüp A vitamini için 326 nm ve E vitamini için 296 nm dalga boyunda HPLC ile analizlendi [146].

3.2.5. Antikanser ve sitotoksosite analizi

Hücre kültürü çalışması, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Çalışmada insan meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 ve karaciğer hepatosellüler Karsinom (HEP-G2) hücrelerinde gerçekleştirildi. Hücreler DMEM'de (%1 L-Glutamin ve Penisilin-Streptomisin, %10 FBS (Fetal Sığır Serumu)) %5 CO₂ atmosferi altında 25cm²lik şişelerde 37°C'de geliştirilmiştir.

Bileşiğin hem sitotoksosite hem de hücre proliferasyonu (antikanser) karakterlerini araştırmak için kullanılan 3-(4,5-Dimetiazol-2-yl)-2,5-difeniltrazolium bromide (MTT) yöntemi kullanıldı.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

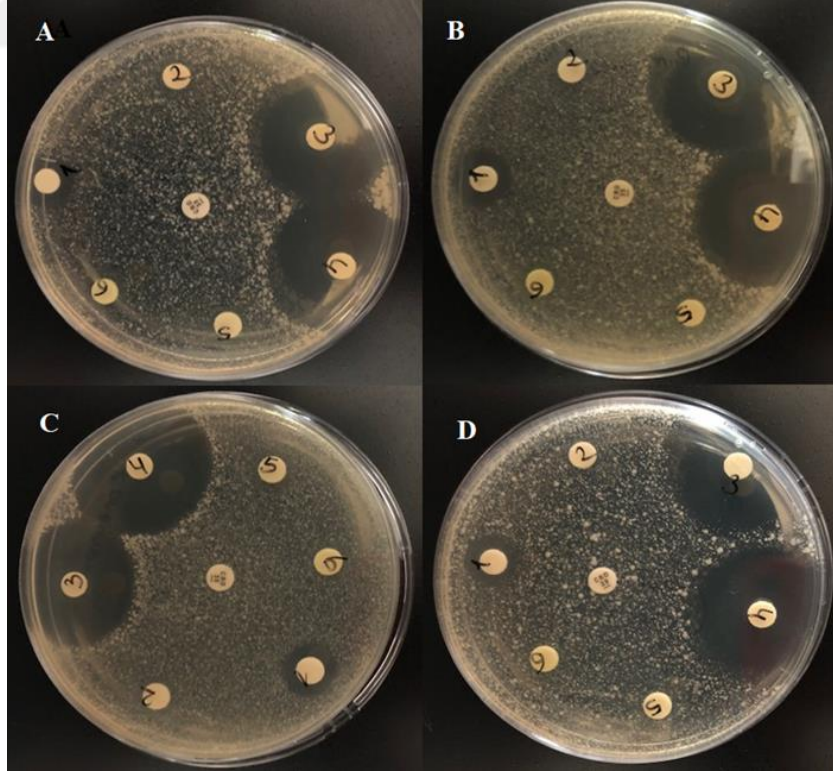
İstatistiksel analizlerde SPSS (Amerika, New York, IBM) versiyon 22 kullanıldı. Kontrol grubu ve diğer grupların ikili karşılaştırılması independent sample t-test analizi ile yapıldı. P değeri 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

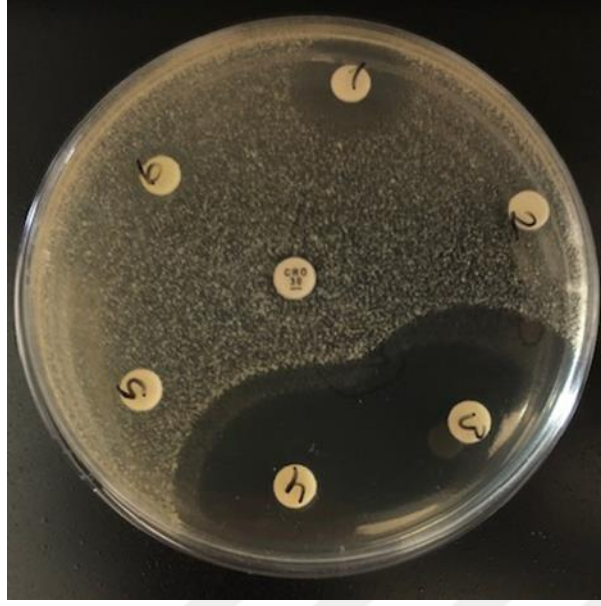
Bu çalışmada gözlemlenen sonuçlara göre, ferrosenil ditiyofosfonat türevlerinin beceri ve gücü hakkında, özellikle de kullanılan sentezlenmiş bileşik ile ilgili birkaç pozitif bilgi veya sonuç elde edilmiştir.

4.1. Antimikrobiyal Aktivite

Disk difüzyon yöntemine göre beş farklı organizmadan elde edilen antimikrobiyal sonuçlar, Petri kutuları üzerinde çeşitli inhibisyon bölgeleri gözlenirken, üç bakteri değeri cetvelle ölçtükten sonra benzer değere sahip olduğu görülmüştür. Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 bakteri türlerinin ve mantarların inhibisyon alanlarını göstermektedir. Mantar (*C. albicans*) alanında kullanılan bileşiğin potansiyeli diğer organizmalar veya bakteri türleri ile karşılaştırıldığında en düşüktür. Ancak *E. coli*, *B. megaterium*, *K. Pneumoniae*'nin inhibisyonu eşit ve *S.aureus*, *Calbicans*'dan da fazladır. Ayrıca, hangi faktörlerin mikroplara karşı bileşik yeteneğini daha fazla etkilediğinin bilinmesi son derece önemlidir. Faktörler mikroorganizma türleri arasında değişiklik gösterdiği için elde edilen bilgilerle sonuçları ve nedenleri hakkında daha dikkatli tahminler yapılmaya çalışılmıştır.



Şekil 4.1 Örnek bileşik ile 24 saat inkübe edildikten sonra bakteri suşları, petri kutularındaki 1 numara test örneğidir. A, *E. coli*; B, *B. megaterium*; C, *K. pneumoniae*; D, *S. aureus*



Şekil 4.2. Numune bileşiği ile 72 saat inkübe edildikten sonra mantar suşu, petri kaplarındaki 1 numara, *C. albicans* için test numunesidir.

Tablo 4.1. Test bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktivite sonuçları

	<i>E. coli</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
L1	30	30	30	28	26
L2	-	-	-	-	-
Control	19	20	25	19	24

Elde edilen sonuçlarda L2 olan numunenin *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkilerinin olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda L1 olan numunenin *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkilerinin sırasıyla 30mm, 30mm, 30mm, 28mm ve 26mm olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçların kontrollerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Numunenin iyi bir antimikrobiyal ajan olabileceği söylenebilir.

4.2. Antiradikal Aktivite

Antiradikal süreçten elde edilen sonuçlar, radikal türleri söndürmek için büyük bir kapasite sergilemektedir.

Tüm radikal aktivite yöntemlerinin radikal türlerin temizleme yüzdesi, farklı değerlerdeki numune bileşikleri, Tablo 4.2.'de açıklanmıştır. Ve bütül hidroksitil toluen (BHT), standart antioksidan olarak bu deneyde kullanılmıştır. L1 bileşiği kontrol olan değerlerine daha yakın oranda

olduğu gözlemlenmiştir.L1 bileşiğinin antiradikal etkisinin L2 bileşiğine oranla daha iyi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. Radikal türlerin süpürme aktivitesi (%)

Örnekler	ABTS ⁺ Süpürme(%)	OH [•] Süpürme (%)	DPPH [•] Süpürme (%)
L1 Bileşiği	85.25	77.36	18.34
L2 Bileşiği	72.02	77.88	6.54
BHA	97.85	95.12	96.73

4.3. *Saccharomyces cerevisiae* Örneklerindeki MDA ve Vitamin Düzeyleri

Test maddeleriyle muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerinin belirli MDA, Vitamin A, E, C düzeylerine ait sonuçlar Tablo 4.3 'de verilmiştir.

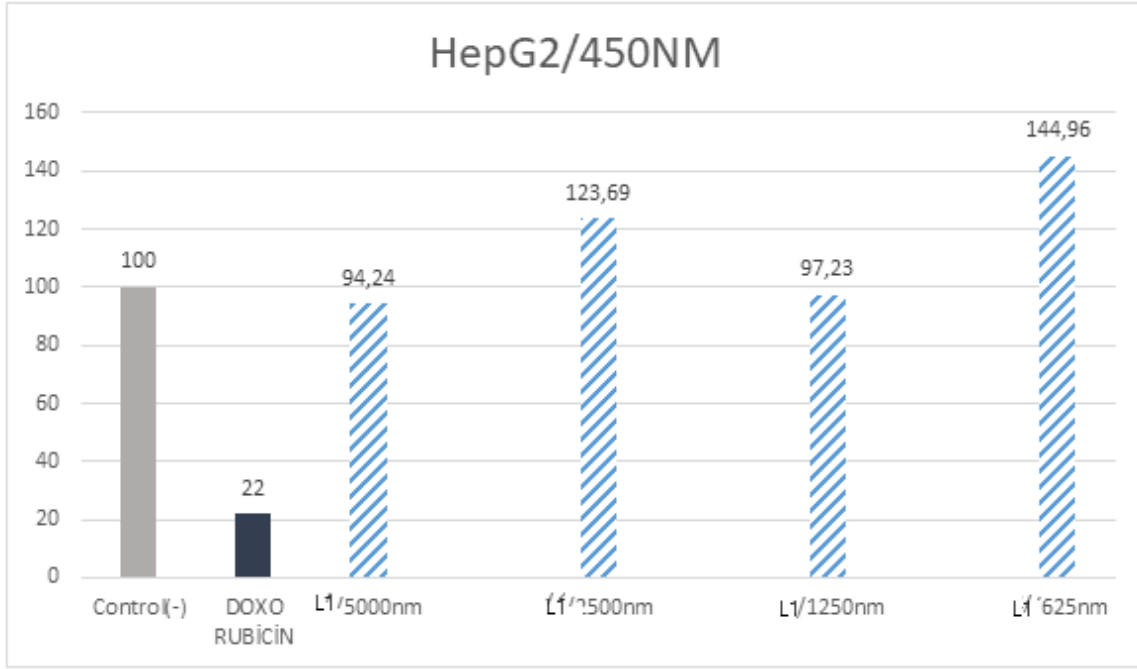
Tablo 4.3. Maya hücresindeki vitaminler ve MDA değerleri

Grup	Vitamin A(ppm)	Vitamin E/(ppm)	Vitamin C/(ppm)	MDA/(ppm)
Kontrol	0.08±0.009	0.79±0.06	0.82±0.02	23.12±0.26
L1 50	0.08±0.023	0.86±0.04	0.89±0.05	21.58±0.81
L1 100	0.08±0.009	0.91±0.08	0.92±0.09	21.39±0.98
L2 50	0.06±0.035	0.80±0.06	0.86±0.06	22.48±0.81
L2 100	0.08±0.007	0.87±0.06	0.91±0.05	21.89±0.74

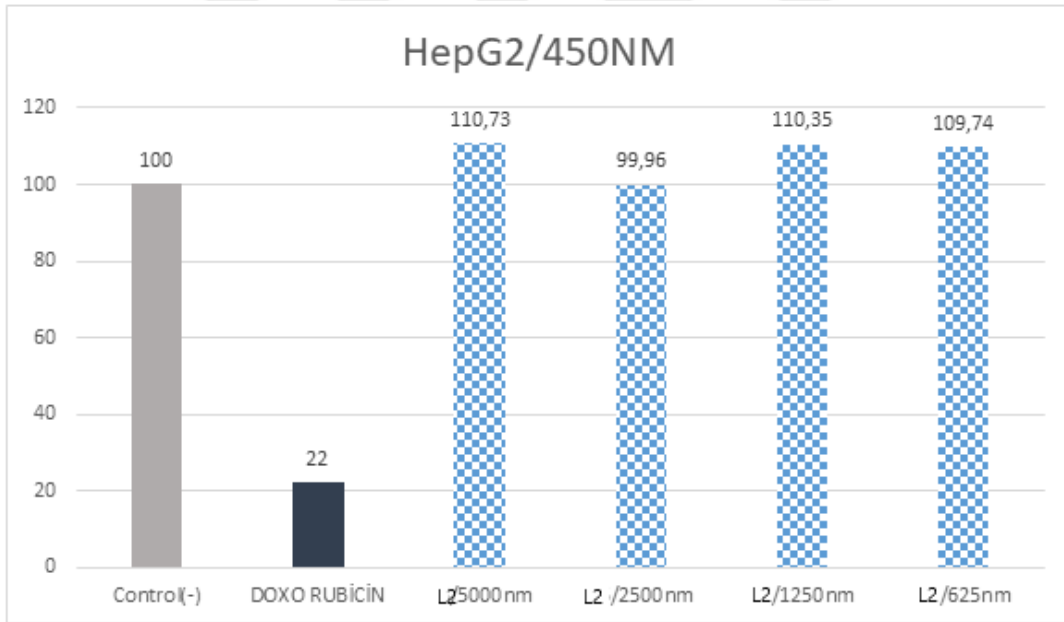
* p <0.05; **p < 0.01;

4.4. Antikanser Aktivitesi

Bileşiklerin farklı konsantrasyonlardaki (5000 µM, 2500 µM, 1250 µM, 625 µM) miktarları karaciğer kanseri hücre hattında (Hep-G2) sitotoksosite ölçümleri için MTT yöntemine kullanılarak *in vitro* olarak çalışıldı. Sonuçlarda, hücre canlılığı azalmak yerine artmıştır, yani ferrosenil ditiyofosfonat türevi bileşikler (L1-L2) Hep-G2 hücre hattını için sitotoksisiteye sahip değildir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4.). Bir konsantrasyondan diğerine sonuçlar farklılık gösterebilir, fakat ortalama olarak bir antitümör aktivite yoktur.

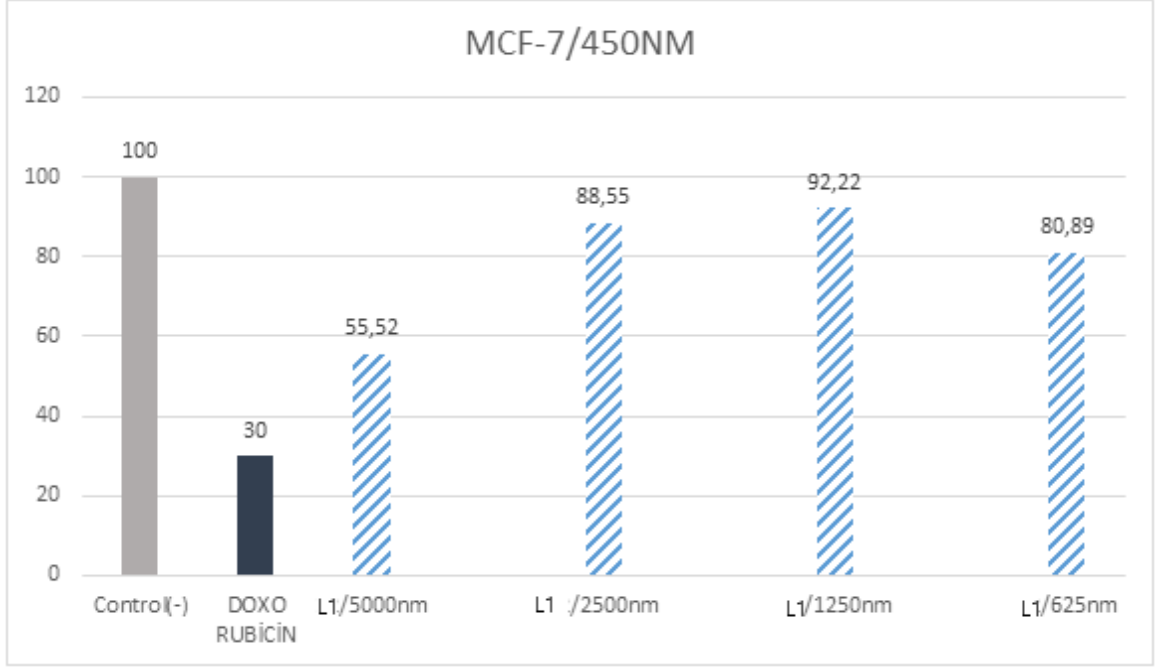


Şekil 4.3. Karaciğır kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L1 bileşigi etkisi

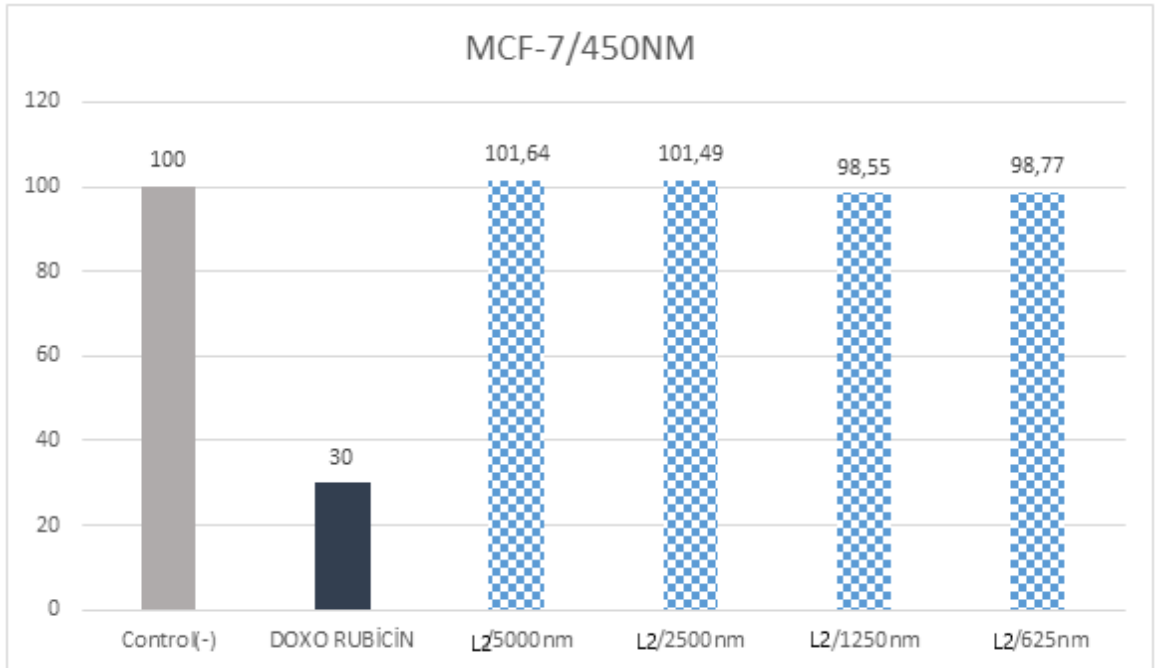


Şekil 4.4. Karaciğır kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L2 bileşigi etkisi

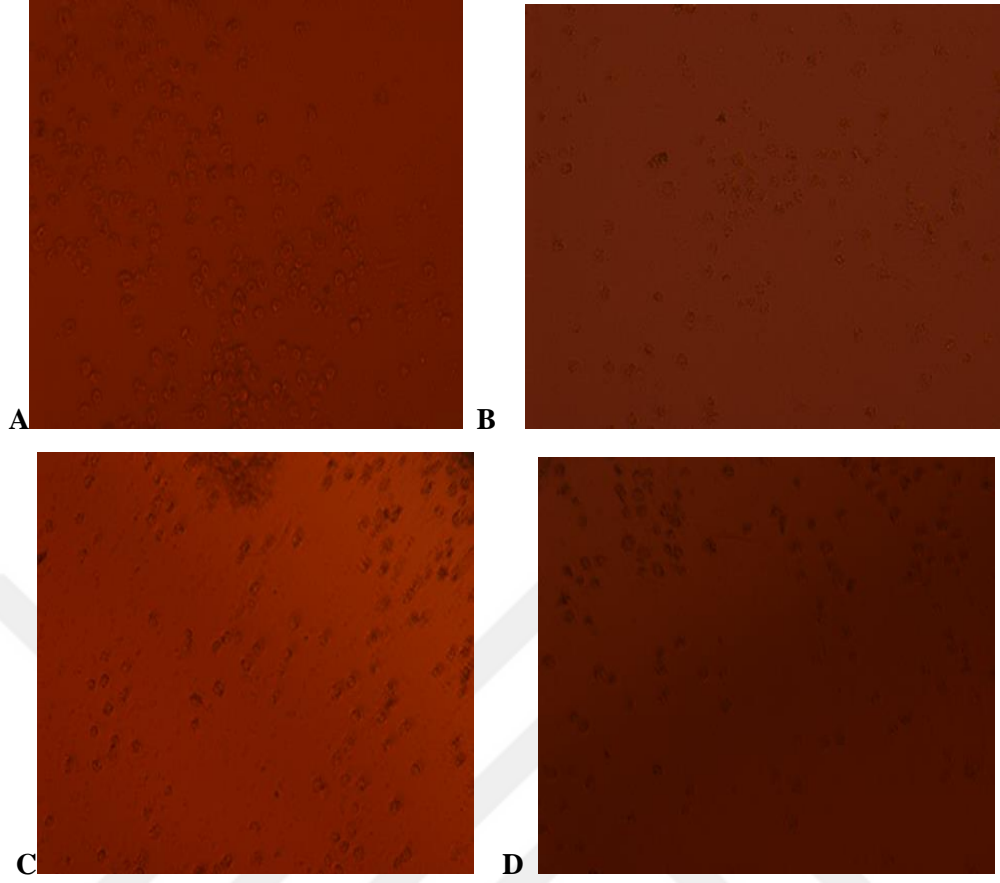
MTT analizi, MCF-7 hücre hattı içinde çeşitli konsantrasyonlarda (5000 μ M, 2500 μ M, 1250 μ M, 625 μ M) sitotoksosite ölçümü için kullanıldı (Şekil 4.7, 4.8). Elde edilen sonuçlarda, MCF-7'de hücre hattında L1 kodlu bileşigin en yüksek konsantrasyonda ılımlı bir sitotoksik potansiyeli olduğu görülmekle birlikte L2 bileşigi yine istenilen bir aktiviteye sahip değildir (Şekil 4.5, 4.6).



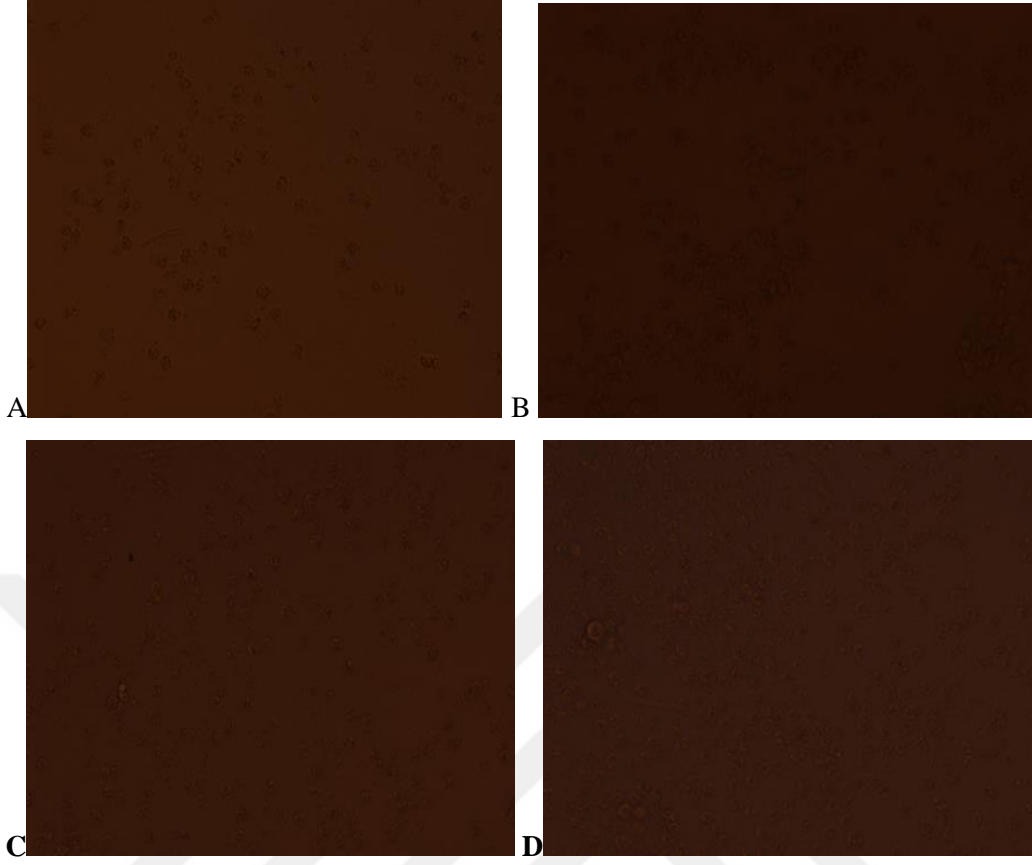
Şekil 4.5. Göğüs kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L1 bileşiği etkisi



Şekil 4.6. Göğüs kanseri hücre hattına karşı farklı konsantrasyonlarda L2 bileşiği etkisi



Şekil 4.7. HepG 2 hücre hattı üzerine A. 625 μM konsantrasyon B. 1250 μM konsantrasyon C. 2500 μM konsantrasyon D. 5000 μM konsantrasyonlarda ki L1 kodlu bileşimin sitotoksik etkisi



Şekil 4.8. HepG 2 hücre hattı üzerine A. 625 μ M konsantrasyon B. 1250 μ M konsantrasyon C. 2500 μ M konsantrasyon D. 5000 μ M konsantrasyonlarda ki L2 kodlu bileşğin sitotoksik etkisi

5. SONUÇ

Bu çalışmada ferrosenil ditiyofosfonat türevlerinin, çeşitli *in vitro* testler ile biyolojik özellikleri incelenmeye çalışıldı. Elde edilen sonuçlara göre L1 bileşiğinin etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. L1 ve L2 bileşikleri DPPH radikali süpürme yönünden zayıf bir aktiviteye sahip iken diğer yöntemlerde ılımlı bir etkiye sahiptir. Yine buna paralel olarak test maddeleriyle muamele edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerine ait antioksidan vitamin ve MDA düzeylerinde istatistiksel bir farklanma gözlenmemiştir. Bununla birlikte, antitümör aktivitede bileşikler her iki hücre hattına karşı önemli bir sitotoksositeye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır.



ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen bileşimin biyolojik bilgilerini bilmek ve elde etmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Daha önce kullanılmayan antiviral, farklı yöntem ve tekniklerin araştırılması ve vücudun içindeki yeteneğin belirlenmesi için in vivo tahlillerin yapılması önerilir.



KAYNAKLAR

- [1] Van Zyl, W. E. (1998). Low-nuclearity complexes of gold, copper, and iron with organophosphor-1, 1-dithiolato-type ligands: Synthesis, structure, reactivity, and luminescence properties. Texas A&M University.
- [2] Kosolapoff, G. M. (1950). A new synthesis of phosphinic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 72(9), 4292-4293.
- [3] Ewald, B. D. (2002). *Numerical methods for stochastic differential equations in the geosciences*. Indiana University.
- [4] Shejwalkar, P., Rath, N. P., & Bauer, E. B. (2011). New iron (II) α -iminopyridine complexes and their catalytic activity in the oxidation of activated methylene groups and secondary alcohols to ketones. *Dalton Transactions*, 40(29), 7617-7631.
- [5] Aydin, J., Kumar, K. S., Sayah, M. J., Wallner, O. A., & Szabó, K. J. (2007). Synthesis and Catalytic Application of Chiral 1, 1'-Bi-2-naphthol-and Biphenanthrol-Based Pincer Complexes: Selective Allylation of Sulfonimines with Allyl Stannane and Allyl Trifluoroborate. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(13), 4689-4697.
- [6] Gray, I. P., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (2004). Synthesis and Structure of [Fc (EtO) PS₂]-Complexes. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 630(12), 1851-1857.
- [7] Pieterse, C. M., Leon-Reyes, A., Van der Ent, S., & Van Wees, S. C. (2009). Networking by small-molecule hormones in plant immunity. *Nature chemical biology*, 5(5), 308-316.
- [8] Atkinson, R. C., & Long, N. J. (2008). *Monodentate ferrocene donor ligands* (pp. 3-32). Wiley: New York, NY, USA.
- [9] Foreman, M. R. S. J., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (1996). 2, 4-Diferrocenyl-1, 3-dithiadiphosphetane 2, 4-disulfide; structure and reactions with catechols and [PtCl₂ (PR₃)₂](R= Et or Bun).
- [10] Sangroniz Agudo, L., Cavallo, D., & Müller Sánchez, A. J. (2020). Self-nucleation Effects on Polymer Crystallization.
- [11] Mineral Commodity Summaries 2015; U.S. Department of the Interior: Washington, DC, USA, 2015; pp. 156–157.
- [12] Housecroft, C.E.; Sharpe, A.G. *Anorganische Chemie*, 2nd ed.; Pearson Studium: Cambridge, UK, 2006.
- [13] Cataldo, F. A study on the structure and properties of polymeric sulfur. *Angew. Makromol. Chem.* 1997, 249, 137–149. [CrossRef]
- [14] Woollins, J.D. Sulfur: Inorganic Chemistry. *Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem.* 2011, 1–36.
- [15] Meyer, B. Elemental sulfur. *Chem. Rev.* 1976, 76, 367–388. [CrossRef]
- [16] Keune, H. *Chimica-Ein Wissensspeicher*. Band I; Deutscher Verlag Grundstoffindustrie: Leipzig, Germany, 1972.
- [17] Rauchfuss, T. Under sulfur's spell. *Nat. Chem.* 2011, 3, 648. [CrossRef] [PubMed]
- [18] Chung, W.J.; Griebel, J.J.; Kim, E.T.; Yoon, H.; Simmonds, A.G.; Ji, H.J.; Dirlam, P.T.; Glass, R.S.; Wie, J.J.; Nguyen, N.A.; et al. The use of elemental sulfur as an alternative feedstock for polymeric materials. *Nat. Chem.* 2013, 5, 518–524. [CrossRef] [PubMed]
- [19] Gray, I. P., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (2007). Synthesis and characterisation of disulfides and esters derived from their sodium organodithiophosphonate salts. *New Journal of Chemistry*, 28(11), 1383-1389.

- [20] Van Zyl, W. E. (2010). Dithiophosphonates and related P/S-type ligands of group 11 metals. *Comments on Inorganic Chemistry*, 31(1-2), 13-45.
- [21] Guichard, F. (1899). Ueber die Chlorphosphine der aliphatischen Reihe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 32(2), 1572-1581.
- [22] Sweeney, E. C., Tonevitsky, A. G., Palmer, R. A., Niwa, H., Pfueller, U., Eck, J., ... & Kirpichnikov, M. P. (1998). Mistletoe lectin I forms a double trefoil structure. *FEBS letters*, 431(3), 367-370.
- [23] Klamann, D. (1984). *Lubricants and Related Products*, Verlag Chemie.
- [24] Alberti, S., Soler-Illia, G. J., & Azzaroni, O. (2015). Gated supramolecular chemistry in hybrid mesoporous silica nanoarchitectures: controlled delivery and molecular transport in response to chemical, physical and biological stimuli. *Chemical Communications*, 51(28), 6050-6075.
- [25] Thomas, A. C., Dacheux, N., Le Coustumer, P., Brandel, V., & Genet, M. (2001). Kinetic and thermodynamic studies of the dissolution of thorium–uranium (IV) phosphate–diphosphate solid solutions. *Journal of Nuclear Materials*, 295(2-3), 249-264.
- [26] Sato, M., Kono, H., Shiga, M., Motoyama, I., & Hata, K. (1968). A simple modification of vilsmeier method for the preparation of formylferrocene. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41(1), 252-252.
- [27] Haiduc, I., Sowerby, D. B., & Lu, S. F. (1995). Stereochemical aspects of phosphor-1, 1-dithiolato metal complexes (dithiophosphates, dithiophosphinates): Coordination patterns, molecular structures and supramolecular associations—I. *Polyhedron*, 14(23-24), 3389-3472.
- [28] Keser Karaoğlan, G. (2005). 1, 10-fenantrolin içeren çok diğli ligandların sentezi, metal komplekslerinin incelenmesi.
- [29] Shejwalkar, P., Sedinkin, S. L., & Bauer, E. B. (2011). New amino-dithiophospholanes and phosphoramidodithioites and their rhodium and iridium complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 366(1), 209-218.
- [30] Kirpichnikov, P. A., Mukmenyeva, N. A., Cherezova, E. N., 1999: "Synthesis and antioxidative properties of organophosphorus compounds", *Chemistry and Computational Simulation; Butlerov.Comm.*, Vol.1 , pp. 83-91
- [31] Haiduc, I., Sowerby, D. B., & Lu, S. F. (1995). Stereochemical aspects of phosphor-1, 1-dithiolato metal complexes (dithiophosphates, dithiophosphinates): Coordination patterns, molecular structures and supramolecular associations—I. *Polyhedron*, 14(23-24), 3389-3472.
- [32] Jesberger, M., Davis, T. P., & Barner, L. (2003). Applications of Lawesson's reagent in organic and organometallic syntheses. *Synthesis*, 2003(13), 1929-1958.
- [33] Kotyński, A., Kudzin, Z. H., & Ciesielski, W. (2004). Analysis of Organophosphorus Compounds. 1. Application of Iodine-Azide Reaction for Detection of Thiophosphoorganic Compounds in Thin-Layer Chromatography.
- [34] Fild, M., Krüger, O., Silaghi-Dumitrescu, I., Thöne, C., & Weinkauff, A. (2008). Synthesis and Properties of Organogermanium and Organotin Dithiophosphonate Complexes; Crystal Structures of (C₆H₅)₂Sn (Cl)[(p-MeOC₆H₄)(EtO) PS₂- S, S'], Me₂Sn [(p-MeOC₆H₄)(MeO) PS₂-S] 2, Me₂Sn [(p-MeOC₆H₄)(i PrO) PS₂-S] 2, and Me₂Ge {[(C₆H₅)₃SiO](p-MeOC₆H₄) PS₂-S} 2. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 182(10), 2283-2310.
- [35] Sađlam, E. G., Erden, S., Tutsak, Ö., Bayraktepe, D. E., Durmuş, Z. Y., Dal, H., & Ebiñç, A. (2017). Syntheses, characterization of and studies on the electrochemical behaviour of ferrocenyl dithiophosphonates and 4-methoxyphenyl dithiophosphonates. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192(3), 322-329.

- [36] del Carmen Hernandez-Galindo, M., Moya-Cabrera, M., Jancik, V., Toscano, R. A., & Cea-Olivares, R. (2016). Synthesis and structural characterization of organotin (IV) complexes with ferrocenyldithiophosphonate ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 813, 55-60.
- [37] Cekirdek, P., Solak, A. O., Karakuş, M., Aydin, A., & Yılmaz, H. (2006). Investigation of electrochemical behavior of some dithiophosphonates in acetonitrile on the platinum and gold electrodes. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 18(23), 2314-2323.
- [38] Haupt, E. T., Kopf, J., Petrova, J., Arabadzhiev, V., & Momchilova, S. (2006). Complexes of esters of ethylenediphosphonic acid with lanthanide nitrates—synthesis and structure. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 17(1), 36-46.
- [39] Lumetta, G. J., Sinkov, S. I., Krause, J. A., & Sweet, L. E. (2016). Neodymium (III) Complexes of dialkylphosphoric and dialkylphosphonic acids relevant to liquid–liquid extraction systems. *Inorganic Chemistry*, 55(4), 1633-1641.
- [40] Klementyeva, S. V., Gritsan, N. P., Khusniyarov, M. M., Witt, A., Dmitriev, A. A., Suturina, E. A., ... & Konchenko, S. N. (2017). The First Lanthanide Complexes with a Redox-Active Sulfur Diimide Ligand: Synthesis and Characterization of $[LnCp^*_2(RN=)_2S]$, Ln= Sm, Eu, Yb; R= SiMe₃. *Chemistry—A European Journal*, 23(6), 1278-1290.
- [41] Emirik, M., Karaoğlu, K., Serbest, K., Mentеше, E., & Yılmaz, I. (2016). Ferrocenyl-substituted dinuclear Cu (II) complex: Synthesis, spectroscopy, electrochemistry, DFT calculations and catecholase activity. *Journal of Molecular Structure*, 1106, 331-342.
- [42] Van Zyl, W. E., & Fackler, J. P. (2000). A general and convenient route to dithiophosphonate salt derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 167(1), 117-132.
- [43] Öcal, Ş. (2013). *Fosfor-1, 1-ditiyolato bileşikleri ve bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi* (Master's thesis).
- [44] Warner, M. C., & Backvall, J. E. (2013). Mechanistic aspects on cyclopentadienylruthenium complexes in catalytic racemization of alcohols. *Accounts of chemical research*, 46(11), 2545-2555.
- [45] Barranco, E. M., Crespo, O., Concepción Gimeno, M., Laguna, A., Jones, P. G., & Ahrens, B. (2000). Gold and silver complexes with the ferrocenyl phosphine FcCH₂PPh₂ [Fc=(η⁵-C₅H₅)Fe(η⁵-C₅H₄)]. *Inorganic Chemistry*, 39(4), 680-687.
- [46] Gray, I. P., Milton, H. L., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (2003). Synthesis and structure of [Fc(RO)PS₂]- complexes. *Dalton Transactions*, (17), 3450-3457
- [47] Fackler, K., Klein, L., & Hiltner, A. (1981). Polarizing light microscopy of intestine and its relationship to mechanical behaviour. *Journal of microscopy*, 124(3), 305-311.
- [48] Aydin, A. (2008). Bazı Ditiyofosfonat-O-Alkil Esterlerinin Paramagnetik Praseodimyum (III) Komplekslerinin Spektroskopik İncelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 3(2), 205-210.
- [49] Ouyang, C., Wang, S., Zhang, Y., & Zhang, Y. (2006). Improving the aging resistance of asphalt by addition of Zinc dialkyldithiophosphate. *Fuel*, 85(7-8), 1060-1066.
- [50] Aydemir, T. B. (2011). Role of zinc and zinc transporters in liver regeneration (Doctoral dissertation, University of Florida).
- [51] Parker, L. (1968). Particle creation in expanding universes. *Physical Review Letters*, 21(8), 562.
- [52] Davis, R. E., Cohen, A., & Louis, J. A. (1963). A Novel Correlation of Activation Energy with Sulfur-Sulfur Bond Distance. *Journal of the American Chemical Society*, 85(19), 3050-3051.

- [53] Hassan, W., Ibrahim, M., Nogueira, C. W., Braga, A. L., Deobald, A. M., ullah MohammadZai, I., & Rocha, J. B. T. (2009). Influence of pH on the reactivity of diphenyl ditelluride with thiols and anti-oxidant potential in rat brain. *Chemico-biological interactions*, 180(1), 47-53.
- [54] Berend, K., Van Der Voet, G., & Boer, W. H. (2001). Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney international*, 59(2), 746-753.
- [55] Van Zyl, W. E. (2002). Lopez-de-Luzuriaga JM, Mohamed AA et al. *Inorg. Chem.*, 41(17), 4579.
- [56] McCulloch, B., Ward, D. L., Woollins, J. D., & Brubaker Jr, C. H. (1985). Ferrocenyl sulfides. Preparation and reactivity as bidentate chelating ligands. *Organometallics*, 4(8), 1425-1432.
- [57] Foreman, M. S. J., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (1999). The preparation of a solubilized form of Lawessons reagent and its thionation reactions. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 10(7), 651-657.
- [58] Van Zyl, W. E., Staples, R. J., & Fackler Jr, J. P. (1998). Dinuclear gold (I) dithiophosphonate complexes: formation, structure and reactivity. *Inorganic Chemistry Communications*, 1(2), 51-54.
- [59] Pieterse, H. (2010). Ferrocene-derivatized dithiophosphonate salts and their gold (I) and Palladium (II) complexes. University of Johannesburg (South Africa).
- [60] Hernández-Galindo, M. D. C., Jancik, V., Moya-Cabrera, M. M., Toscano, R. A., & Cea-Olivares, R. (2007). 2D hydrogen bond networks in the crystals of $[(\text{NH}_4 \cdot \text{H}_2\text{O})_2][(\text{RO})(\text{Fc})\text{P}(\text{S})_2]_2$ (R= 3-(BzO)-Bz, 4-(n-Bu)-Bz, Bz= benzyl). *Journal of Organometallic Chemistry*, 692(23), 5295-5302.
- [61] Holiday, E. R., Philpot, J. S. L., & Stocken, L. A. (1950). Sodium ethanemonothiophosphonate. A weak antidote to mustard gas. *Biochemical Journal*, 47(5), 637.
- [62] Ishmaeva, E. A., Cherkasov, R. A., Ovchinnikov, V. V., & Pudovik, A. N. (1971). Dipole moments of cyclic thio-and dithiophosphonates. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 20(6), 1220-1221.
- [63] Lopusiński, A., Luczak, L., & Brzezińska, E. (1987). Reaction Of Bis-[Dialkoxyphosphoryl]-And Bis-[Dialkoxythiophosphoryl]-Disulfides With Trialkylsilylcyanides New Route To Dialkylphosphoro-And Dialkylthiophosphoro Thiocyanidates And O, O, O, O-Tetraalkylpyrophos-Phorotrithioates. *Phosphorus And Sulfur And The Related Elements*, 31(1-2), 101-108.
- [64] Perlikowska, W., Gouygou, M., Mikolajczyk, M., & Daran, J. C. (2004). Enantiomerically pure disulfides: key compounds in the kinetic resolution of chiral PIII-derivatives with stereogenic phosphorus. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(22), 3519-3529.
- [65] Murray, R. W. (1980). Chemically modified electrodes. *Accounts of Chemical Research*, 13(5), 135-141.
- [66] Cheng, S., Peng, G. Z., & Clearfield, A. (1984). Decomposition of alcohols over zirconium and titanium phosphates. *Industrial & engineering chemistry product research and development*, 23(2), 219-225.
- [67] Abe, M., Kataoka, T., & Suzuki, T. (Eds.). (1991). *New Developments in Ion Exchange: Materials, Fundamentals, and Applications: Proceedings of the International Conference on Ion Exchange, ICIE'91, Tokyo, Japan, October 2-4, 1991*. Kodansha.
- [68] Alberti, G., Casciola, M., & Palombari, R. (1993). Amperometric sensor for carbon monoxide based on solid state protonic conduction. *Solid State Ionics*, 61(1-3), 241-244.
- [69] Haiduc, I., Mezei, G., Micu-Semeniuc, R., Edelmann, F. T., & Fischer, A. (2006). Differing Coordination Modes of (O-Alkyl)-p-Ethoxyphenyldithiophosphonate Ligands in Copper (I),

- Silver (I) and Gold (I) Triphenylphosphine Complexes. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 632(2), 295-300.
- [70] Cavell, R. G., Creed, B., Gelmini, L., Law, D. J., McDonald, R., Sanger, A. R., & Somogyvari, A. (1998). Design, syntheses and application of new phosphine and dithiophosphinate complexes of nickel: Catalyst precursors for the oligomerization of ethylene. *Inorganic Chemistry*, 37(4), 757-763.
- [71] Vorobyev, D. Y., Plyusnin, V. F., Ivanov, Y. V., Grivin, V. P., Larionov, S. V., & Lemmetyinen, H. (2003). Spectroscopy and kinetics of dithiophosphinate radicals coordinated with dithiophosphinate Ni (II) complex. *Chemical physics*, 289(2-3), 359-369.
- [72] Haiduc, I., & Sowerby, D. B. (1996). Stereochemical aspects of phosphor-1, 1-dithiolato metal complexes: Coordination patterns, molecular structures and supramolecular associations in dithiophosphinates and related compounds. *Polyhedron*, 15(15), 2469-2521.
- [73] Karakus, M., Yilmaz, H., & Bulak, E. (2005). Synthesis and characterization of Zn (II) and Cd (II) complexes with bisdithiophosphonates. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 31, 316-321.
- [74] Miyake, Y. (1989). Department of Material Chemistry and Technology Kyoto Institute of Technology, Kyoto, Japan. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 10, 145.
- [75] Laguna, A. (Ed.). (2008). *Modern supramolecular gold chemistry: gold-metal interactions and applications*. John Wiley & Sons.
- [76] Kuchen, W., & Mayatepek, H. (1968). Metallkomplexe der Phosphinsäuren, V. Über Dithiophosphinatokomplexe von Kupfer, Silber, Gold und Thallium. *Chemische Berichte*, 101(10), 3454-3466.
- [77] Haiduc, I., Mezei, G., Micu-Semeniuc, R., Edelmann, F. T., & Fischer, A. (2006). Differing Coordination Modes of (O-Alkyl)-p-Ethoxyphenyldithiophosphonato Ligands in Copper (I), Silver (I) and Gold (I) Triphenylphosphine Complexes. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 632(2), 295-300.
- [78] Deaton, J. C., & Luss, H. R. (1999). Gold (I) coordination compounds with mesoionic thiolate ligands and the crystal and molecular structure of bis (1, 4, 5-trimethyl-1, 2, 4-triazolium-3-thiolate) gold (I) tetrafluoroborate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (18), 3163-3167.
- [79] Hastings, H. M., Davidsen, J., & Leung, H. (2017). Challenges in the analysis of complex systems: introduction and overview. *The European Physical Journal Special Topics*, 226(15), 3185-3197.
- [80] Schmidbaur, H. (1990). The fascinating implications of new results in gold chemistry. *Gold Bulletin*, 23(1), 11-21.
- [81] Schmidbaur, H. (1995). Ludwig Mond lecture. High-carat gold compounds. *Chemical Society Reviews*, 24(6), 391-400.
- [82] Pyykkö, P. (2001). Spectroscopic nuclear quadrupole moments. *Molecular Physics*, 99(19), 1617-1629.
- [83] Siasios, G., & Tiekink, E. R. T. (1995). Crystal structure of catena-bis [μ -(diphenyldithiophosphinato)-digold](Au-Au), C₁₂H₁₀AuPS₂. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 210(9), 698-698.
- [84] Maspero, A., Kani, I., Mohamed, A. A., Omary, M. A., Staples, R. J., & Fackler, J. P. (2003). Syntheses and structures of dinuclear gold (I) dithiophosphonate complexes and the reaction of the dithiophosphonate complexes with phosphines: Diverse coordination types. *Inorganic chemistry*, 42(17), 5311-5319.

- [85] Barranco, E. M., Crespo, O., Gimeno, M. C., Jones, P. G., & Laguna, A. (2008). Unprecedented formation of novel phosphonodithioate ligands from diferrocenyldithiadiphosphetane disulfide. *Inorganic chemistry*, 47(15), 6913-6918.
- [86] Gray, I. P., Milton, H. L., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (2003). Synthesis and structure of [Fc (RO) PS 2]⁻ complexes. *Dalton Transactions*, (17), 3450-3457.
- [87] Pieterse, H. (2010). *Ferrocene-derivatized dithiophosphonate salts and their gold (I) and Palladium (II) complexes*. University of Johannesburg (South Africa).
- [88] Togni, A. (1996). Planar-chiral ferrocenes: synthetic methods and applications. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(13-14), 1475-1477.
- [89] Stepnicka, P. (Ed.). (2008). *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*. John Wiley & Sons.
- [90] Tsukazaki, M., Tinkl, M., Roglans, A., Chapell, B. J., Taylor, N. J., & Snieckus, V. (1996). Direct and highly enantioselective synthesis of ferrocenes with planar chirality by (-)-sparteine-mediated lithiation. *Journal of the American Chemical Society*, 118(3), 685-686.
- [91] Nishibayashi, Y., Arikawa, Y., Ohe, K., & Uemura, S. (1996). Enantioselective ortho-lithiation of substituted ferrocenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(3), 1172-1174.
- [92] Welipitiya, D., Dowben, P. A., Zhang, J., Pai, W. W., & Wendelken, J. F. (1996). The adsorption and desorption of ferrocene on Ag (100). *Surface science*, 367(1), 20-32.
- [93] Welipitiya, D., Green, A., Woods, J. P., Dowben, P. A., Robertson, B. W., Byun, D., & Zhang, J. (1996). Ultraviolet and electron radiation induced fragmentation of adsorbed ferrocene. *Journal of applied physics*, 79(11), 8730-8734.
- [94] Zaroni, R., & Piancastelli, M. N. (1993). Synchrotron Radiation Induced Surface Reactions: A New Method for Metal Film Deposition on Semiconductors. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*, 307.
- [95] Ibrahim, M. S. (2001). Voltammetric studies of the interaction of nogalamycin antitumor drug with DNA. *Analytica Chimica Acta*, 443(1), 63-72.
- [96] Jaouen, G. (Ed.). (2006). *Bioorganometallics: biomolecules, labeling, medicine*. John Wiley & Sons.
- [97] Carney, M. J., Lesniak, J. S., Likar, M. D., & Pladziewicz, J. R. (1984). Ferrocene derivatives as metalloprotein redox probes: electron-transfer reactions of ferrocene and ferricenium ion derivatives with cytochrome c. *Journal of the American Chemical Society*, 106(9), 2565-2569.
- [98] Fuertes, M. A., Alonso, C., & Pérez, J. M. (2003). Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical reviews*, 103(3), 645-662.
- [99] Goel, A., Savage, D., Alley, S. R., Kelly, P. N., O'Sullivan, D., Mueller-Bunz, H., & Kenny, P. T. (2007). The synthesis and structural characterization of novel N-meta-ferrocenyl benzoyl dipeptide esters: The X-ray crystal structure and in vitro anti-cancer activity of N-{meta-ferrocenyl benzoyl}-l-alanine-glycine ethyl ester. *Journal of organometallic chemistry*, 692(6), 1292-1299.
- [100] Neuse, E. W., Woodhouse, J. R., Montaudo, G., & Puglisi, C. (1988). An iron-organic polymeric smoke suppressant for poly (vinyl chloride). *Applied organometallic chemistry*, 2(1), 53-57.
- [101] Caruso, F., & Rossi, M. (2004). Antitumor titanium compounds. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 4(1), 49-60.
- [102] Top, S., & Tang, J. (1996). A. Vessi res, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen. *Chem. Commun*, 955.
- [103] Li, D., Song, S., & Fan, C. (2010). Target-responsive structural switching for nucleic acid-based sensors. *Accounts of Chemical Research*, 43(5), 631-641.
- [104] Cheng, H. N., & Gross, R. A. (2005). *Polymer biocatalysis and biomaterials*.

- [105] Top, S., Vessières, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., ... & Jaouen, G. (2003). Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines. *Chemistry—A European Journal*, 9(21), 5223-5236.
- [106] Yu, H., Wang, L., Huo, J., Ding, J., & Tan, Q. (2008). Synthesis and curing behavior of a novel ferrocene-based epoxy compound. *Journal of applied polymer science*, 110(3), 1594-1599.
- [107] Frantz, R., Durand, J. O., & Lanneau, G. F. (2004). Substituent effects of phosphonate groups electronic repartition of π -conjugated ferrocene analogues of stilbene. *Journal of organometallic chemistry*, 689(11), 1867-1871.
- [108] Getty, S. A., Engtrakul, C., Wang, L., Liu, R., Ke, S. H., Baranger, H. U., ... & Sita, L. R. (2005). Near-perfect conduction through a ferrocene-based molecular wire. *Physical Review B*, 71(24), 241401.
- [109] Saleem, M., Yu, H., & Wang, L. (2015). A. Zain ul, H. Khalid, M. Akram, NM Abbasi and J. Huang. *Anal. Chim. Acta*, 876(9).
- [110] Chen, S., Li, L., Zhao, H., & Li, B. (2013). Ce (OTf) 3-catalyzed multicomponent domino cyclization–aromatization of ferrocenylacetylene, aldehydes, and amines: a straightforward synthesis of ferrocene-containing quinolines. *Tetrahedron*, 69(30), 6223-6229.
- [111] Podolan, G., Hettmanczyk, L., Hommes, P., Sarkar, B., & Reissig, H. U. (2015). Synthesis and (Spectro) electrochemistry of Ferrocenyl-Substituted Pyridine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(33), 7317-7323.
- [112] Karagollu, O., Gorur, M., Gode, F., Sennik, B., & Yilmaz, F. (2014). Phosphate ion sensors based on triazole connected ferrocene moieties. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 193, 788-798.
- [113] Maragani, R., Jadhav, T., Mobin, S. M., & Misra, R. (2012). Synthesis, structure, photophysical, and electrochemical properties of donor–acceptor ferrocenyl derivatives. *Tetrahedron*, 68(36), 7302-7308.
- [114] Chen, J., Burrell, A. K., Collis, G. E., Officer, D. L., Swiegers, G. F., Too, C. O., & Wallace, G. G. (2002). Preparation, characterisation and biosensor application of conducting polymers based on ferrocene substituted thiophene and terthiophene. *Electrochimica Acta*, 47(17), 2715-2724.
- [115] Soradova, Z., Mazikova, J., Mečiarová, M., & Šebesta, R. (2015). Stereoselective domino conjugate addition of Grignard reagents to lactones followed by reaction with activated alkenes catalyzed by ferrocenyl carbene ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(5-6), 271-275.
- [116] Erdem, A., & Ozsoz, M. (2002). Electrochemical DNA biosensors based on DNA-drug interactions. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 14(14), 965-974.
- [117] Brett, A. O. (1996). SHP Serrano, TA Macedo, D. Raimundo, MH Marques, MA La-Scalea. *Electroanalysis*, 7, 992.
- [118] Suzen, S., & Buyukbingol, E. (2003). Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications. *Current medicinal chemistry*, 10(15), 1329-1352.
- [119] Kihara, C., Tsunoda, T., Tanaka, T., Yamana, H., Furukawa, Y., Ono, K., ... & Nakamura, Y. (2001). Prediction of sensitivity of esophageal tumors to adjuvant chemotherapy by cDNA microarray analysis of gene-expression profiles. *Cancer research*, 61(17), 6474-6479.
- [120] Thieblemont, C., Nasser, V., Felman, P., Leroy, K., Gazzo, S., Callet-Bauchu, E., ... & Houlgatte, R. (2004). Small lymphocytic lymphoma, marginal zone B-cell lymphoma, and mantle cell lymphoma exhibit distinct gene-expression profiles allowing molecular diagnosis. *Blood*, 103(7), 2727-2737.

- [121] Blackburn, G. M., Gait, M. J., Loakes, D., Williams, D. M., Flavell, A., Egli, M., ... & Neidle, S. (2006). *Nucleic acids in chemistry and biology*. Royal Society of Chemistry.
- [122] Graves, D. E., & Velea, L. M. (2000). Intercalative binding of small molecules to nucleic acids. *Current Organic Chemistry*, 4(9), 915-929.
- [123] Yang, P., Lin, Z., Alfaro-Espinoza, G., Ullrich, M. S., Raț, C. I., Silvestru, C., & Kortz, U. (2016). 19-tungstodiarsenate (III) functionalized by organoantimony (III) groups: tuning the structure–bioactivity relationship. *Inorganic Chemistry*, 55(1), 251-258.
- [124] Babin, V. N., Belousov, Y. A., Borisov, V. I., Gumenyuk, V. V., Nekrasov, Y. S., Ostrovskaya, L. A., ... & Snegur, L. V. (2014). Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses. *Russian chemical bulletin*, 63(11), 2405-2422.
- [125] Oral, N. (2016). *Bakır (II) metal-karışık ligand kompleksinin [Cu (5-nitro-1-10-fenantrolin)(L-asparajin)] ClO4 n sitotoksik ve DNA hasar etkilerinin çeşitli hücre hatlarında in vitro belirlenmesi* (Doctoral dissertation, Bursa Uludağ University (Turkey))
- [126] Arnesano, F., & Natile, G. (2009). Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(15-16), 2070-2081.
- [127] Zhang, C. X., & Lippard, S. J. (2003). New metal complexes as potential therapeutics. *Current opinion in chemical biology*, 7(4), 481-489.
- [128] Kelland, L. R. (2000). Preclinical perspectives on platinum resistance. *Drugs*, 59(4), 1-8.
- [129] Boulikas, T., Pantos, A., Bellis, E., & Christofis, P. (2007). Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Ther*, 5, 537-583.
- [130] Bruijninx, P. C., & Sadler, P. J. (2008). New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current opinion in chemical biology*, 12(2), 197-206.
- [131] Tisato, F., Marzano, C., Porchia, M., Pellei, M., & Santini, C. (2010). Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. *Medicinal research reviews*, 30(4), 708-749.
- [132] Marzano, C., Pellei, M., Alidori, S., Brossa, A., Lobbia, G. G., Tisato, F., & Santini, C. (2006). New copper (I) phosphane complexes of dihydridobis (3-nitro-1, 2, 4-triazolyl) borate ligand showing cytotoxic activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 100(2), 299-304..
- [133] Berners-Price, S. J., Johnson, R. K., Giovenella, A. J., Faucette, L. F., Mirabelli, C. K., & Sadler, P. J. (1988). Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver (I) complexes: comparison with copper and gold. *Journal of inorganic biochemistry*, 33(4), 285-295.
- [134] Nobili, S., Mini, E., Landini, I., Gabbiani, C., Casini, A., & Messori, L. (2010). Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology, and preclinical studies. *Medicinal research reviews*, 30(3), 550-580.
- [135] Tiekink, E. R. T. (2008). Anti-cancer potential of gold complexes. *Inflammopharmacology*, 16(3), 138-142.
- [136] Berners-Price, S. J. (1986). CK; Mirabelli, RK Johnson, MR Mattern, FL McCabe, LF Faucette, C.-M. Sung, P. J. Sadler, ST Crooke. *Cancer Res*, 46, 5486-5493.
- [137] Berners-Price, S. J., & Sadler, P. J. (1988). Phosphines and metal phosphine complexes: relationship of chemistry to anticancer and other biological activity. In *Bioinorganic Chemistry* (pp. 27-102). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [138] Rackham, O., Nichols, S. J., Leedman, P. J., Berners-Price, S. J., & Filipovska, A. (2007). A gold (I) phosphine complex selectively induces apoptosis in breast cancer cells: implications for anticancer therapeutics targeted to mitochondria. *biochemical pharmacology*, 74(7), 992-1002.

- [139] Ayranci, R., Ak, M., Ocal, S., & Karakus, M. (2016). Synthesis of new ferrocenyldithiophosphate derivatives: electrochemical, electrochromic, and optical properties. *Designed Monomers and Polymers*, 19(5), 429-436.
- [140] Karakus, M., Ikiz, Y., Kaya, H. I., & Simsek, O. (2014). Synthesis, characterization, electrospinning and antibacterial studies on triphenylphosphine-dithiophosphonates Copper (I) and Silver (I) complexes. *Chemistry Central Journal*, 8, 1-8.
- [141] Sönmez, P.E., Kirbağ, S., and Şule, İ. (2019). Antifungal and antibacterial effect of dodder (*Cuscuta campestris*) used for hepatitis treatment of mothers and newborn infants in province Mardin in Turkey, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, Vol. 29 (4), pp: 722-730.
- [142] Bibi Sadeer, N., Montesano, D., Albrizio, S., Zengin, G., and Mahomoodally, M.F. (2020). The versatility of antioxidant assays in food science and safety—Chemistry, applications, strengths, and limitations, *Antioxidants*, Vol. 9 (8), pp: 709.
- [143] Zengin, G., Sarikurkcu, C., Uyar, P., Aktumsek, A., Uysal, S., Kocak, M.S., and Ceylan, R. (2015). *Crepis foetida* L. subsp. *rheoadifolia* (Bieb.) Celak. as a source of multifunctional agents: Cytotoxic and phytochemical evaluation, *Journal of Functional Foods*, Vol. 17 698-708.
- [144] Li, X. (2013). Solvent effects and improvements in the deoxyribose degradation assay for hydroxyl radical-scavenging. *Food chemistry*, 141(3), 2083-2088.
- [145] Karatepe, M. (2004). Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC-UV. *LC-GC North America*, 22(6), S104-S104.
- [146] Catignani, G. L., & Bieri, J. G. (1983). Simultaneous determination of retinol and alpha-tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. *Clinical chemistry*, 29(4), 708-712.

