

**AMİNOFOSFİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİ İLE ENZİM (ASETİLKOLİNESTERAZ,
BUTİLKOLİNESTERAZ, TİROZİNAZ) İNHİBİSYON
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

CELAL BİTKİN

TEMMUZ 2023

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMİNOFOSFİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİ İLE ENZİM (ASETİLKOLİNESTERAZ,
BUTİLKOLİNESTERAZ, TİROZİNAZ) İNHİBİSYON
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

CELAL BİTKİN

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

TEMMUZ 2023

DİYARBAKIR

**AMİNOFOSFİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİ İLE ENZİM (ASETİLKOLİNESTERAZ,
BUTİLKOLİNESTERAZ, TİROZİNAZ) İNHİBİSYON
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

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

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

Prof. Dr. Nermin BİRİCİK
Danışman, **Kimya Bölümü,**
Dicle Üniversitesi

Sınav Jürisi:

Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ(*)
Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Nermin BİRİCİK(**)
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Doç.Dr. Mehmet BOĞA
Eczacılık Fakültesi, Dicle Üniversitesi



Savunma Tarihi: 31/07 /2023

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

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



Anneme...



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

Ad, Soyad: Celal BİTKİN

İmza:

TEŞEKKÜR

Çalışmanın daha fikir aşamasından, örnekleme, deney setlerini oluşturma, analizlerin yorumlanması ve tez taslağındaki düzeltmeler konularına kadar gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Nermin BİRİCİK'e teşekkür ederim.

Tezimin antioksidan aktivite ve enzim inhibisyon çalışmalarında yardımını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet BOĞA' ya, sonsuz teşekkür ederim.

Jüri üyelerime de bu tezin daha nitelikli bir hale gelmesi için yaptıkları eleştiri ve önerileri için teşekkür ederim.

Tez çalışması için sağladıkları finansal destekten dolayı (Proje No: DÜBAP-FEN.19.003) Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (DÜBAP), teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
EKLER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	4
2.1 Fosfin Bazlı Ligandlar.....	4
2.1.1 Karışık iki dişli fosfin ligandları	10
2.2 Aminofosfin Ligandlarının Tarihsel Geçmişi	12
2.2.1 Aminofosfin kimyası.....	16
2.2.2 Fosfor-31 NMR spektroskopisi.....	22
2.2.3 Bis(fosfino)aminler	29
2.2.4 Bis(difenilfosfino)aminlerin koordinasyon kimyası	32
2.2.5 Aminofosfinlerin P-N bağının kırılma reaksiyonları	38
2.2.6 Bis(fosfino)aminlerin aldehitlerle reaksiyonları	40
2.2.7 Metanoliz reaksiyonları.....	43
2.2.8 Bisfosfinoamin bileşiklerinin uygulamaları	45
2.2.9 Aminophosphinlerin DFT hesaplamaları	51
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	53
3.1 Materyal	53
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	53

3.1.2	Kullanılan cihazlar	53
3.1.3	Deneysel veriler	54
3.2	Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	54
3.2.1	4-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂ (1a).....	54
3.2.2	[4-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂]PdCl ₂ (1b).	55
3.2.3	[4-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂]PtCl ₂ (1c).....	55
3.2.4	[4-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂] ₂ RuCl ₂ (1d).....	56
3.2.5	[Ru(η ⁶ -p-simen)4-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂ Cl ₂] (1e)	56
3.2.6	4-Amino-N-N-dietil anilin-N(Ph ₂ P) ₂ (2a).....	57
3.2.7	PdCl ₂ [4-Amino-N-N-dietil aniline-N(Ph ₂ P) ₂] (2b).....	58
3.2.8	PtCl ₂ [4-Amino-N-N-dietil aniline-N(Ph ₂ P) ₂] (2c).....	58
3.2.9	2,6-dietil anilin -N(Ph ₂ P) ₂ (3a).....	59
3.2.10	PdCl ₂ [2,6-dietil anilin -N(Ph ₂ P) ₂] (3b).	59
3.2.11	PtCl ₂ [2,6-dietil anilin -N(Ph ₂ P) ₂] (3c).....	60
3.2.12	2-picolyl-N(Ph ₂ P) ₂ (4a).....	60
3.2.13	PdCl ₂ [2-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂] (4b).	61
3.2.14	PtCl ₂ [2-pikolil-N(Ph ₂ P) ₂] (4c).	61
3.2.15	Benzil-N(Ph ₂ P) ₂ (5a).....	61
3.2.16	PdCl ₂ [benzil-N(Ph ₂ P) ₂] (5b).	62
3.2.17	PtCl ₂ [benzil-N(Ph ₂ P) ₂] (5c).....	62
3.3	Biyolojik Aktivite.....	63
3.2.18	Antioksidan tayin yöntemleri	63
3.2.19	Enzim inhibisyon aktivite tayin yöntemi	63
3.4	İstatistik hesaplamalar	63
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	64
4.1	Sentez	64
4.2	Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	69

4.2.1	DPPH serbest radikal giderim aktivitesi	70
4.2.2	ABTS katyon radikali giderim aktivitesi	70
4.2.3	CUPRAC bakır (II) indirgeme antioksidan kapasitesi.....	70
4.3	Enzim İnhibisyon Aktivite Yöntemleri.....	71
4.3.1	Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi	71
4.3.2	Tirozinaz inhibisyon aktivitesi	71
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
	EKLER.....	82
	ÖZGEÇMİŞ	90

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Fosforun allotropları	2
Şekil 2.1 Tolman koni açısını ölçmek için Ni-PR ₃ modeli	7
Şekil 2.2 Wilkinson kompleksinin top çubuk modeli	9
Şekil 2.3 İlaç olarak kullanılan organofosfor bileşikleri	10
Şekil 2.4 Karışık iki dişli fosfor ligandları	10
Şekil 2.5 Seçilmiş fosfin-aminofosfinler	11
Şekil 2.6 Fosfin-aminofosfin 21 ligandının sentezi	11
Şekil 2.7 Fosfin-fosfinit sentezi	11
Şekil 2.8 Fosfin-fosfinitler	12
Şekil 2.9 Fosfin-fosfonitlerin Reetz ve Gosberg tarafından sentezi	12
Şekil 2.10 Heksaklorosiklotrifosfazatrien bileşiği	13
Şekil 2.11 Fosfonitrilik klorür	13
Şekil 2.12 Uzun zincirli fosfin-amin iskeleti	14
Şekil 2.13 Mono-, bis-ve tris(amino)fosfinler	14
Şekil 2.14 Fosfor-azot bağı bileşikleri	16
Şekil 2.15 Bis(aminofosfin)lerin sentezi	17
Şekil 2.16 Aminofosfinlerin n-bütillityum kullanılarak sentezi	18
Şekil 2.17 Diiminofosfin eldesi	19
Şekil 2.18 Diaminopiridin türevli aminofosfinlerin sentezi	19
Şekil 2.19 Protonasyon/deprotonasyon yoluyla iminofosfin/aminofosfin arasındaki dönüşüm	20
Şekil 2.20 Anilin türevli iminofosfin	20
Şekil 2.21 Aminofosfin kalkojen bileşiklerinde polarite	21
Şekil 2.22 Çeşitli fosfor bileşikleri için ³¹ P kimyasal kayma aralığı	24
Şekil 2.23 Bir dizi fosfit ve tiyofosfitin ³¹ P kimyasal kaymaları	26
Şekil 2.24 Monofosfino aminlerin ³¹ P NMR değerleri	26
Şekil 2.25 Bir Amino Grubu ile N-İşlevselleştirilmiş DPPA-tipi Ligandlar	27
Şekil 2.26 Difosfinoaminlerde konformasyonel izomerizm	28
Şekil 2.27 DPPA, DPPM ve N-süsstitüe DPPA-Me, DPPA ve DPPM'in proton uzaklaştırılmış formları, N-süsstitüe-DPPA ligandlarının olası koordinasyon formları	30

Şekil 2.28 İki dişli bis(difenilfosfino)aminlerin koordinasyon bileşiklerinin sentezi (E:O,S,Se M:Pt,Pd)	33
Şekil 2.29 Bis(difenilfosfino)aminlerin Pt ve Pd komplekslerinin top ve çubuk gösterimi.....	33
Şekil 2.30 2,6-diaminopiridin ligandının (24)' ün metal öncülere karşı reaktivitesi..	34
Şekil 2.31 2,6-diaminopiridin aminofosfin ligandının altın kompleksinin sentezi....	35
Şekil 2.32 Tetra altın aminofosfin kompleksinin parçalanması sırasında oluşan ürünler	35
Şekil 2.33 Difosfinoamin dinitrojen molibden kompleksinin sentezi.....	37
Şekil 2.34 trans-[MoCl ₂ (LR) ₂] (R = Ph, Xy) kompleksinin eldesi	37
Şekil 2.35 1 ve 2 komplekslerinin eldesi	37
Şekil 2.36 Bis(fosfino)aminlerin Ru(II) komplekslerinin sentezi.....	38
Şekil 2.37 Asit yada baz katalizli P-N bağının hidrolizi.....	39
Şekil 2.38 Eser miktarda nem varlığında R ₂ PCl'ün aminler ile reaksiyonlarında P-N bağı kırılması.....	40
Şekil 2.39 HCl ile aminofosfinlerin tepkimesi.....	40
Şekil 2.40 1,2- ve 1,3-C ₆ H ₄ {NHPPH ₂ } ₂ bileşiklerinin paraformaldehitte etkileştirilmeleri ve oluşan ürünler.....	41
Şekil 2.41 N-difenilfosfinoanilin bileşiğinin ketonlarla reaksiyonu ve oluşan ürünler	42
Şekil 2.42 P-N bağına aldehit-keton katılması reaksiyonu için önerilen mekanizma	42
Şekil 2.43 Bis(fosfino)metoksi anilinlerin aldehit ketonlarla katılma tepkimelerinde P-N bağ kırılması: i) Toluen, 16 saat, riflaks, a) Benzaldehit, b) 4-metoksibenzaldehit, c) Asetaldehit, d) Benzaldehit, e) 4-klorobenzaldehit.....	43
Şekil 2.44 Bis(fosfino)aminlerin aldehitlerle reaksiyonundada kırılma ürününün oluşması.....	43
Şekil 2.45 Ester türevli bis(fosfino)aminlerin kare düzlem (M=Pt,Pt) komplekslerinin metanoliz tepkimesi	44
Şekil 2.46 Bis(fosfino)aminlerin kare düzlem platin komplekslerinin metanoliz tepkimesi	44
Şekil 2.47 N-tioeter ile işlevselleştirilmiş DPPA tipi ligandların metal kompleksleri ile kısmen altın kaplı silis mikrokürelerin sabitlenmesi.....	46

Şekil 2.48 Laboratuvarımızda sentezlenmiş Suzuki-Heck reaksiyonları için kullanılan Pd(II) (Biricik vd, 2010; Biricik vd, 2008)	47
Şekil 2.49 Aminofosfin ligandları ve Yarım sandwich Ru (II) komplekslerinin sentezi.....	49
Şekil 2.50 Fosfor ve kükürt temelli antikanser aktivite gösteren Au(I) kompleksleri	50
Şekil 2.51 Aminofosfin Au(I) kompleksleri	51
Şekil 3.1 Ligand 1a'nın sentezi.....	54
Şekil 3.2 1b kompleksinin sentezi.....	55
Şekil 3.3 1c kompleksinin sentezi.....	55
Şekil 3.4 1d kompleksinin sentezi.....	56
Şekil 3.5 1e kompleksinin sentezi.....	56
Şekil 3.6 Ligand 2a'nın sentezi	57
Şekil 3.7 2b kompleksinin sentezi.....	58
Şekil 3.8 2c kompleksinin sentezi.....	58
Şekil 3.9 Ligand 3a sentezi	59
Şekil 3.10 Kompleksinin 3b'nin sentezi	59
Şekil 3.11 3c kompleksinin sentezi.....	60
Şekil 3.12 <i>N, N</i> -Bis(difenilfosfino)-2-pikoyil anilin Ligandının Sentezi	60
Şekil 3.13 4b kompleksinin sentezi.....	61
Şekil 3.14 4c kompleksinin sentezi.....	61
Şekil 3.15 Ligand 5a'nın sentezi.....	61
Şekil 3.16 5b kompleksinin sentezi.....	62
Şekil 3.17 5c kompleksinin sentezi	62
Şekil 4.1 Fosforilasyon yöntemi ile <i>N,N</i> -bis(difenilfosfino)-4-pikolil anilin'in sentezi	65
Şekil 4.2 Rutenyum aminofosfin komplekslerinin sentezi	66
Şekil 4.3 2a-c bileşiklerinin sentezi	67
Şekil 4.4 3a-c bileşiklerinin sentezi	68
Şekil 4.5 Ligand (4a -5a) ve komplekslerinin (4b-4c, 5b-5c) sentezi.....	68

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Fosfor ligandlarının elektronik parametresi χ (chi)'nin tipik değerleri	
Fosfor ligandlarının elektronik parametresi χ (chi)'nin tipik değerleri	6
Tablo 2.2 P(III) bileşiklerinin en çok bilinen örnekleri	8
Tablo 2.3 Alkil sübstitüentlerinin fosfor kimyasal kayma değerlerine etkisi	25
Tablo 2.4 1–8 Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin 9–12 ^{31}P NMR Verileri.....	27
Tablo 4.1 Antioksidan Aktivite sonuçları	69
Tablo 4.2 Enzim İnhibisyon Aktivite sonuçları	72



EKLER LİSTESİ

Ek 1: 1a ligandının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	83
Ek 2: 1b kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	83
Ek 3: 1c kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu	84
Ek 4: 1d kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	84
Ek 5: 1e kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu	85
Ek 6: 2a ligandının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	85
Ek 7: 3a ligandının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	86
Ek 8: 3b kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	86
Ek 9: 3c kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu	87
Ek 10: 4a ligandının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	87
Ek 11: 5a ligandının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	88
Ek 12: 5b kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu.....	88
Ek 13: 5c kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu	89

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simge	Açıklama
δ	Kimyasal Kayma
$\delta(P)$	Fosforun Kimyasal Kayması
ν	Frekans (cm^{-1})
Δ	Isı
Kısaltma	Açıklama
AMP	Aminofosfin
BAMP	Bisaminofosfin
BHA	Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	Bütillenmiş hidroksi toluen
COD	1,5-siklooktadien
dk	Dakika
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	1-difenil-2-pikrilhidrazil
Et_3N	Trietilamin
Et_2O	Dietileter
IR	Infrared
J	Ayrışma sabiti
Me	Metil
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Nbd	Norbornadien
Ph_2PCl	Monoklorodifenilfosfin
PhPCl_2	Diklorofenilfosfin
ppm	Part Per Million (milyonda bir)
Py	Piridin
R	Alkil veya Aril
s	Saat
THF	Tetrahidrofuran

ÖZET

AMİNOFOSFİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ İLE ENZİM (ASETİLKOLİNESTERAZ, BUTİLKOLİNESTERAZ, TİROZİNAZ) İNHİBİSYON AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bitkin, Celal

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Danışman: Prof. Dr. Nermin Biricik

Temmuz 2023, 108 sayfa

Fosfor kimyası da hem temel hem de uygulamalı araştırma alanlarında da belirgin bir şekilde sürekli bir ilgi çekmektedir. Fosforun bileşikleri çok çeşitli minerallerde, bitkilerde veya hayvanlarda bulunur ve aynı derecede çok çeşitli yapay bileşikler evsel ve endüstriyel ölçekte günlük hayatta uygulanır ve hızla genişleyen fosfor kimyası, şimdi kimyanın önemli dallarından birini oluşturur. Tersiyer fosfinlerin koordinasyon kimyası, farklı yükseltgenme basamağındaki geçiş metalleri ile kararlı bileşikler oluşturabilmelerinden dolayı araştırılmaktadır. P-N-P üniteli iki dişli nötral aminofosfinler son zamanlarda ekonomik, uygulaması kolay öncüler olarak ortaya çıkmıştır. Ancak aminofosfin bileşiklerinin hazırlanması, araştırmacılar için hem kolay hemde zorlu bir alandır. Kimya ve endüstri alanında aminofosfin kimyasının araştırılmasını gerektiren çok sayıda örnek vardır. P-N bağı içeren aminofosfin bileşiklerinin geçiş metal kompleksleri yüksek katalitik ve biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Aminofosfin-palladyum kompleksleri endüstri ve akademide yaygın olarak kullanılmaktadır. İlave donör gruplar ile işlevselleştirilmiş aromatik aminlerden hazırlanan aminofosfinler, moleküllerin özelliklerini önemli ölçüde değiştirebildiklerinden ve bu nedenle önemli bir rol oynadıkları için özellikle ilgi çekicidir. Ancak, P-N bağının zayıflığıyla ilişkili problemler nedeniyle, aminofosfinlerin ve komplekslerinin uygulanması, geleneksel kimyaya kıyasla hala nispeten keşfedilmemiş olduğundan yeni aminofosfin bileşiklerinin geliştirilmesi önemlidir. Bu yüzden tez kapsamında birinci aşamada, fosforilasyon yöntemi kullanılarak yeni aminofosfin bileşiği, 4-pikolil-N(Ph₂P)₂ anilin (1a) ve onun geçiş metal kompleksleri ([4-pikolil-N(Ph₂P)₂]MCl₂, M = Pd, Pt, Ru ve ([4-pikolil-N(Ph₂P)₂]₂MCl₂ M=Ru)(1b-1d) sentezlenerek yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P-{¹H} NMR, IR gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır (**Şekil 1**). Bilimsel veri tabanları incelendiği zaman aminofosfin bileşiklerinin biyolojik aktivite araştırmalarına dair çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle tez kapsamında çalışmanın ikinci aşamasında tarafımızdan yeni sentezlenmiş **1a-1c**, daha önce sentezlenmiş ancak yayınlamamış olan (**2a-2c,3a-3-c**) ve sentezi ve katalitik aktiviteleri yayınlanmış aminofosfin bileşikleri (**4a-4c,5a-5c**) yeniden hazırlanarak biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aminofosfin (AMP), bis(fosfino)amin, Rutenyum, Palladyum, Biyolojik aktivite

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF AMINOPHOSPHINE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF ENZYME (ACETYLCHOLINESTERASE, BUTYLCHOLINESTERASE, TYROSINASE) INHIBITION ACTIVITIES

Bitkin, Celal

Master of Science in Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Nermin Biricik

July 2023, 108 pages

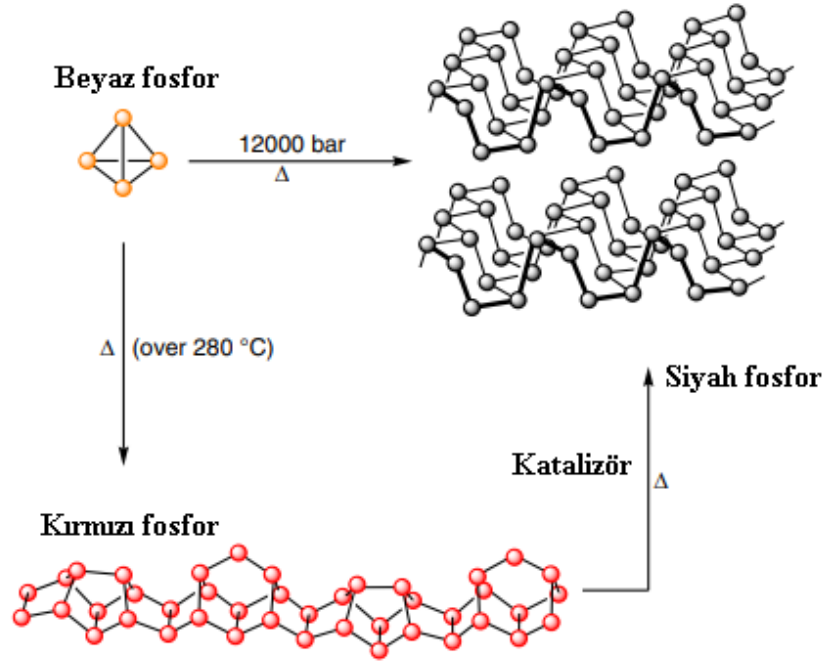
Phosphorus chemistry is also receiving a distinctly sustained interest in both fundamental and applied research areas. The compounds of phosphorus are found in a wide variety of minerals, plants or animals, and an equally wide variety of artificial compounds are applied in daily life on a domestic and industrial scale, and the rapidly expanding chemistry of phosphorus now forms one of the important branches of chemistry. The coordination chemistry of tertiary phosphines has been investigated because of their ability to form stable compounds with transition metals of different oxidation states. Bidentate neutral aminophosphines with P-N-P units have recently emerged as economical, easy-to-apply precursors. However, the preparation of aminophosphine compounds is both an easy and challenging area for researcher. There are numerous examples of aminophosphine chemistry in chemistry and industry that require investigation. Transition metal complexes of aminophosphine compounds containing P-N bonds have become the focus of attention of researchers in recent years due to their high catalytic and biological activity. Aminophosphine-palladium complexes are widely used in industry and academia. Aminophosphines prepared from aromatic amines functionalized with additional donor groups are of particular interest as they can significantly alter the properties of molecules and therefore play an important role. However, due to the problems associated with the weakness of the P-N bond, the development of new aminophosphine compounds is important as the application of aminophosphines and their complexes is still relatively unexplored compared to conventional chemistry. Therefore, in the first step of the thesis, the new aminophosphine compound, 4-picolyl-N(Ph₂P)₂ aniline (1a) and its transition metal complexes ([4-picolyl-N(Ph₂P)₂]MCl₂, M = Pd, Pt, Ru and ([4-picolyl-N(Ph₂P)₂]₂MCl₂ M=Ru) (1b-1d) were synthesized and their structures were elucidated by spectroscopic methods such as ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P-¹H NMR, IR (Figure 1). Therefore, within the scope of the thesis, in the second stage of the study, newly synthesized 1a-1c, previously synthesized but not published (2a-2c, 3a-3c) and the synthesis and catalytic activities of which have been published, aminophosphine compounds (4a-4c, 5a-5c) were re-prepared and biological activities were investigated.

Keywords: Aminophosphine (AMP), bis(phosphino)amine, Ruthenium, Palladium, Biological activity.

1. GİRİŞ

Karbon veya kükürt gibi diğer ana grup elementlerinin aksine, fosforun oksijenle aşırı reaktivitesi nedeniyle doğada element formu yoktur. Fosfor elementi adını Yunanca "ışık getiren" kelimesinden almıştır, elementel formda bulunmaz çünkü bu form oldukça reaktiftir. Bu yüzden de keşfedilmesi uzun zaman aldı. İlk kaydedilen fosfor izolasyonu, 1669'da simyacı Hennig Brand tarafından yapıldı. Brand çok miktarda üreyi damıtarak beyaz fosforu elde etmiştir (Hirsch, 2010). Çoğu elementi doğadan mineraller şeklinde alırız. Doğada fosfor, fosfat formunda bulunur. Fosfat içeren kayalar floroapatit, kloroapatit ve hidroksiapatittir. Fosfor (periyodik tablodaki element 15) insan toplumu ve yaşam için gereklidir (Corbridge ve Emsley, 2013) Canlı sistemlerdeki yaşamın devamı için için büyük miktarlarda ihtiyaç duyulan altı “biyogenik element”ten biridir. İnorganik ve organik fosfor içeren moleküller, canlı organizmalarda ve doğada her yerde bulunur. Bununla birlikte, sentetik malzemeler için fosforun endüstriyel kullanımı bir yüzyıldan fazla bir süredir başarılı olmuştur. Çok sayıda fosfor bileşiği endüstri tarafından üretilir ve tarım, kimya ve farmasötiklerde önemli ticari uygulamalara sahiptir (Elvers ve Fritz, 2011).

Elementel fosforun yaşam için temel ve endüstriyel önemi, yapısal özellikleri ve reaktivitesi hakkında kapsamlı çalışmalara ilham verdi. Bir dizi farklı fosfor allotropu bilinmektedir, bunlardan en yaygın üçü beyaz, kırmızı ve siyah fosfordur (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Fosforun allotropları

Beyaz fosfor, en reaktif allotroptur ve şüphesiz, endüstriyel olarak en uygun elemental fosfor biçimidir (Corbridge, 2013). Yapısı, P-P tek bağları içeren ayrı tetrahedral P₄ moleküllerinden oluşur. Ticari olarak, silika ve başta kok olmak üzere uygun indirgeyici ajanların varlığında bir elektrikli fırında fosfat kayasının ısıtılmasıyla üretilir. Genel olarak organofosfor bileşiklerinin üretimi başlangıç malzemesi olarak beyaz allotropa dayanır. Fosfor" kelimesi, "ışık getiren" anlamına gelen Yunanca adından gelir, bu nedenle bu malzemenin benzersiz optik özellikler göstermesi şaşırtıcı değildir. Fosfor, endüstri için önemli bir malzemedir. Fosforun en yaygın kullanım alanı kimyasal gübreler, kibrit çöpleri, porselen, cam, havai fişekler ve napalm bombasında kullanılmaktadır.

Siyah fosfor, 1914'te keşfedilmesine rağmen, kararsızlığı ve güçlü toksisitesi nedeniyle fizikçiler ve kimyagerler tarafından geçen yüzyılda özel bir ilgi görmedi (Bridgman, 1914). Son yıllarda çeşitli yüksek performanslı cihazların geliştirilmesine yönelik çalışmalar, elektronik bant aralığı ve taşıyıcı hareketliliği gibi temel özelliklerinde daha geniş bir çalışma aralığı sağlayan ek katmanlı materyallerin geliştirilmesini gerektirmiştir (Qu vd., 2022). Yakın zamanda keşfedilen iki boyutlu siyah fosforun (2D BP), yani fosforenin düşük toksisite ve biyolojik olarak

parçalanabilirlik dahil olmak üzere üstün biyolojik özelliği, onu özellikle hastalık teşhisi için biyosensörler gibi olağanüstü kılmaktadır (Qu vd., 2017). İki boyutlu siyah fosfor, istiflenmiş katmanlı bir yapıya ve zayıf van der Waals ara katman etkileşimlerine sahip olduğu için son yıllarda 2B katmanlı malzeme ailesinin yeni bir üyesi olmuştur. 2D BP siyah fosfor beyaz, kırmızı ve mor fosforun da bulunduğu grup içinde en kararlı allotroptur.

Fosforun önemli olan özel özelliklerinden biri, 8 bağ elektronunun olağan tamamlayıcısından daha fazlasını kabul etmesi, böylece 10 elektronlu 5 koordinatlı veya 12 elektronlu 6 koordinatlı karakter kazanmasıdır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1 Fosfin Bazlı Ligandlar

Trimetilfosfin ilk olarak 1847'de Thénard tarafından metil klorürün saf olmayan kalsiyum fosfit ile 180-300°C'de reaksiyonundan sentezlendi. Bu çalışmanın ardından Berle, 1855'te etil iyodür ve saf olmayan sodyum fosfitin reaksiyonundan trietilfosfin sentezledi. Alifatik aminlerin ve bunların fosfinlerle olan ilişkilerinin keşfi, fosfin (III) kimyasına olan ilginin yeniden canlanmasına neden oldu. 1857-1871 döneminde, Hofmann ve Cahours yapmış olduğu çalışmalarla, organofosfor kimyasının hızlı bir şekilde gelişimine yol açmışlardır. Tersiyer fosfinlerin sentezlerinde yangın ve patlama risklerinin yanı sıra bu reaksiyon karışımlarında arzu edilen ürünü ayırmada çok büyük sorun vardı.

Aromatik fosfinlerin gelişimi on dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde meydana geldi ve bu çalışmanın çoğu Michaelis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. Benzen ve triklorofosfin buharlarının bir karışımını kızgın porselen bir tüpten geçirerek diklorofenilfosfin sentezledi. Bu çalışmadan fenilfosfin, difenilfosfin ve trifenilfosfin sentezlendi. Alifatik fosfor kimyasının gelişimi, zor sentezleri nedeniyle aromatik fosfinlerinkinden önemli ölçüde daha yavaştı.

Tersiyer fosfinlerin sentezini hızla metal komplekslerinin sentezi izledi ve Hofmann tarafından günümüzde $[PtCl_2(PMe_3)_2]$ ve $[PtCl_2(PEt_3)_2]$ olarak bilinen platin (II) kompleksleri sentezlendi. Fosfin kompleksleriyle ilgili ciddi araştırmalar, 1870'lerde Cahours ve Gai'nin, trietilfosfin ile kaynayan bir platin (IV) klorür çözeltisinin reaksiyonundan $[PtCl_2(PEt_3)_2]$ bileşiğinin iki farklı fosfin formu elde etmesiyle başladı. Cahours ve Gai'nin dışında başka araştırmacılar da altın, bakır ve palladyum fosfin kompleksleri hazırladılar, ancak izomerik platin türleri dışında bunlara çok az ilgi gösterildi. Geçiş metallerinin fosfin kimyası 1930'lardan sonra Mann ve Jensen'in çalışmalarıyla ilgi gördü. Organofosfin komplekslerinin kimyasına ilişkin bu kapsamlı çalışmaların bir sonucu olarak, tersiyer fosfin ligandları içeren bilinen komplekslerin sayısı önemli ölçüde arttı. Geçiş metali fosfin komplekslerinin

koordinasyon kimyasının geliştirilmesindeki diğer önemli figürler Dwyer, Chatt ve Nyholm idi (Chatt ve Mann, 1938).

Organik fosfor bileşiklerinin organik sentezde incelenmesi ve uygulanması, Orta Çağ'a kadar uzanan uzun bir geçmişe sahiptir. Bu tür bileşiklere yönelik bilimsel araştırmalar, özellikle sentetik bir bakış açısıyla, organofosfor bileşiklerinin zengin kimyasını ortaya çıkarmıştır. Bu alanda, Michaelis ve Arbusov ve diğer kimyagerler, bugün fosfor kimyası olarak bildiğimiz alanın temellerini atan öncülerdi.

Fosfin bazlı ligandlar, yalnızca organometalik kimya araştırmalarında değil, aynı zamanda homojen katalizin endüstriyel uygulamalarında da yaygın uygulama bulmuştur. Tersiyer fosfinler, özellikle Pt, Pd, Ni, Rh ve Ru gibi geç geçiş metalleri ile geçiş metali katalizörlerinin tasarımında ve sentezinde uzun süredir kullanılmaktadır (Pereira, 2013). Katalizör performansı, σ -verici ve π -alıcı özelliklerinin yanı sıra fosfin ligandı tarafından metale uygulanan sterik etkiden güçlü bir şekilde etkilenir (Surry ve Buchwald, 2011; Hartwig, 1998). Bu, katalitik aktiviteyi ve seçiciliği etkileyen ligand parametrelerini anlamamızı ilerletme nihai amacı ile bu ligand etkilerini tanımlamaya ve ölçmeye yönelik birçok girişimi teşvik etti.

Fosfor bazlı ligandların genel elektronik özellikleri, Tolman paramesi, Drago'n model, fosfonyum tuzlarının brønsted asitliği aracılığıyla σ -donör ve Giering ve Poe tarafından tanımlanan kantitatif analizi içeren çeşitli yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Fosforlu ligandların elektronik etkilerini değerlendirmenin en yaygın yöntemi (Tolman tarafından da kullanılır), geçiş metallerinin karbonil komplekslerinin ligandlarının gerilme frekanslarının ölçülmesidir (Jover ve Cirera, 2019). En yaygın kullanılan iki kompleks, $NiL(CO)_3$ ve $CrL(CO)_5$ 'tir (burada L, fosfor bazlı bir ligandır). Yöntem, bağlanmış fosfor ligandlarının σ -bazlılığı ve π -asitliğine göre koordineli karbon monoksitin esneme frekanslarına dayanır. Genel olarak, güçlü sigma donör ligandlar, metal merkezi etrafındaki elektron yoğunluğunu

arttırır, sonuç olarak, CO ligandlarına geri bağışı arttırır ve net etki, azalan IR frekanslarıdır. Güçlü π -alıcı ligandlar, elektron desteği için CO ligandları ile rekabet edecek ve sonuç olarak, CO gerilme frekanslarını arttıracak veya etkilemeyecektir. Yöntem, bağlı fosfor ligandlarının σ -bazlığı ve π -asitliğinin koordine karbon monoksitin gerilme frekanslarını etkilemesine dayanır. Genel olarak, güçlü sigma donör ligandlar, metal merkezi etrafındaki elektron yoğunluğunu arttırır, sonuç olarak, CO ligandlarına geri bağışı arttırır ve net etki, azalan IR frekanslarıdır. Güçlü π -alıcı ligandlar, elektron desteği için CO ligandları ile rekabet edecek ve sonuç olarak, CO gerilme frekanslarını arttıracak veya etkilemeyecektir.

1977'de Tolman, fosfor ligandlarının elektronik özelliklerinin bir ölçüsü olarak $[\text{NiL}(\text{CO})_3]$ komplekslerinin titreşim spektrumlarına dayanan bir elektronik parametre bildirdi (Tolman, 1970). Elektron bakımından zengin $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ ligandını referans olarak kullandı, daha sonra diğer fosfor ligandları için elektronik parametre χ (chi)'yi basitçe iki kompleksin simetrik uzantılarının IR frekanslarındaki farkı olarak tanımladı. Tablo 1'de gösterildiği gibi elektronik özelliklere dayalı olarak bu sistem kullanılarak çeşitli fosfor ligandları ayırt edildi.

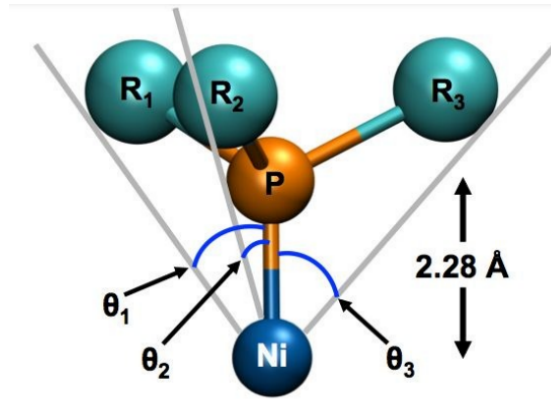
Tablo 2.1 Fosfor ligandlarının elektronik parametresi χ (chi)'nin tipik değerleri Fosfor ligandlarının elektronik parametresi χ (chi)'nin tipik değerleri

Ligand R_3P , R =	χ -value	IR frequency (A_1) of $[\text{NiL}(\text{CO})_3]$ (in cm^{-1})
t-Bu	0	2056
i-Bu	4	2060
4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$	5	2061
Ph	13	2069
4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	16	2072
CH_3O	20	2076
PhO	29	2085
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$	39	2095
Cl	41	2097
$(\text{CF}_3)_2\text{CHO}$	54	2110
F	55	2111
CF_3	59	2115

En fazla elektron kabul eden ligand (PCF_3) en büyük χ (chi) değerine sahiptir ve sonuç olarak Ni merkezi etrafındaki elektron yoğunluğunu azaltır. Net sonuç azaltılmış pi-backbonding, dolayısıyla $\text{L} = \text{PCF}_3$ olduğunda gözlemlenen $[\text{NiL}(\text{CO})_3]$

için yüksek ν_{CO} 'dur. Bunun tersi, tBu gibi güçlü sigma veren ligandlar için geçerlidir.

Elektronik parametrelerin gelişimini tamamlayıcı olarak, bize ligand hacmi hakkında bir fikir vermek için kullanılan birkaç sterik parametre vardır. Tek dişli fosfin ligandlarının sterik hacmini ölçmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, yine Tolman tarafından tanıtilen bir koni açısı (θ) dır. Üç koordinasyonlu fosfin ligandlarının elektronik özelliklerini incelemek için Tolman elektronik parametresi aslında geliştirilmiştir (Tolman, 1977). Metal karbonil bileşikler ligand atomları ile bağ yaptığı zaman metal karbonil kompleksinde metal atomunun elektron yoğunluğu etkilendiğinden karbonil gruplarına ait IR titreşim frekansı da değişir. Ligand atomunun bağlanması sonucunda metal atomu üzerinde elektron yoğunluğu artar. Metal üzerindeki yük yoğunluğundan kurtulmak için elektronlarını geri bağlanma ile karbonil grubuna transfer eder. Bu durumda metal karbon bağı güçlenirken karbon oksijen bağı zayıflar. Metalin üzerinde elektron fazlalığı yoksa geri bağlanma olmaz ve karbon-oksijen bağı güçlenir. Karbonil gruplarının titreşim frekanslarındaki en ufak bir değişiklik IR spektroskopisi ile belirlenebilir.



Şekil 2.1 Tolman koni açısını ölçmek için Ni-PR₃ modeli

Monofosfinlerin sterik hacmini ölçmenin bir başka yaygın yöntemi, White ve arkadaşları tarafından ortaya atılan katı (Ω) açılarının hesaplanmasına dayanır. P-C bağları dışında, fosfor genellikle azo-, okso-, amino- ve kararlı üç değerlikli

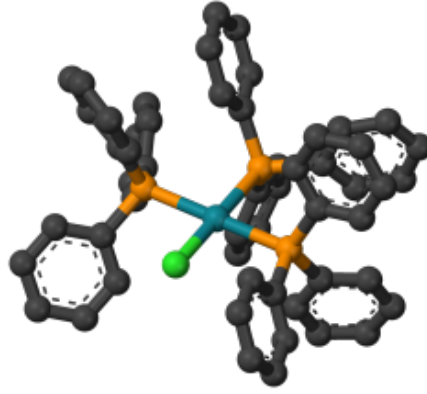
piramidal bileşiklere yol açan diğer türevleri oluşturmak için diğer ametallere bağlanır.

Tablo 2.2 P(III) bileşiklerinin en çok bilinen örnekleri

Bileşik	İsim
PH_3	Fosfin/Fosfan
PR_3	Fosfin
$\text{P}(\text{NRR}')_3$	Aminofosfin
$\text{R}_2\text{P-PR}_2$	Bifosfin
$\text{P}(\text{OR})_3$	Fosfit
$\text{P}(\text{SR})_3$	Triofosfit
PX_3	Fosfor trikorür

X=halojen; R, R'=alkil ve/veya aril grupları

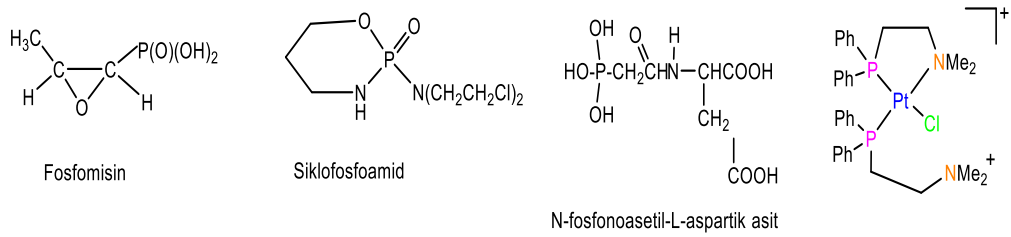
Pirimer, sekonder ve tersiyer fosfinler PH_3 ailesinin fosfor kimyasındaki en zengin P(III) türevleri sınıfını oluştururlar. Fosfin ligandları çeşitli nedenler ve uygulamalar için sentezlenmiş olsalarda, 'organometalik kimyanın' geliştirilmesine, anlaşılmasına ve kullanılmasına katkıları sonderece önemlidir. "Yumuşak", güçlü σ -donörleri ve zayıf π -alıcıları olarak kabul edilen fosfinler, süstitüentlerinin doğasına bağlı olarak verici-alıcı özelliklerini değiştirir. Fosfinlerin muazzam yapısal değişkenliği, literatürde bildirilen çok sayıda alifatik, aromatik, kısaç, kiral, hacimli, mono-, bi- ve polidentat ligandlarla gösterilmiştir. Ayarlanabilir verici-alıcı özellikleri nedeniyle, fosfinler geçiş metali kimyası için "klasik ligand sistemleri" olarak tanınmalarını sağladı. Oynadıkları kilit rol Wilkinson katalizörü, Vaska kompleksi, Kagan fosfini, suda çözünür $[\text{RhH}(\text{CO})\{(\text{m-SO}_3\text{NaPh})_3\text{P}\}_2]$ gibi literatürde bildirilen bazı iyi bilinen organometalik bileşiklerde gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Wilkinson kompleksinin top çubuk modeli

Ayrıca, fosfin grupları, homojen enantiyoselektif hidrojenasyon katalizleri için kullanılan rutenosen ve ferrosen tipi sistemlere bağlanmıştır. Aynı zamanda fosfin işlevli polimerler hazırlanmış ve organik sentezde kullanılmıştır. Hem biyomedikal hem de katalitik uygulamalara sahip suda çözünür fosfinler de rapor edilmiştir. Genel olarak, fosfin ligandlarının yapısal değişkenliği, sentonlar, ligandlar veya alev geciktiriciler gibi çok yönlü uygulama olasılıklarında şüphesiz çok önemli bir rol oynar. Fosfin kimyasında devam eden araştırmalar, esas olarak gelişmiş katalitik ve biyolojik aktiviteye sahip metal kompleksleri üretecek olan fosfin ligand tasarımı üzerine odaklanmıştır.

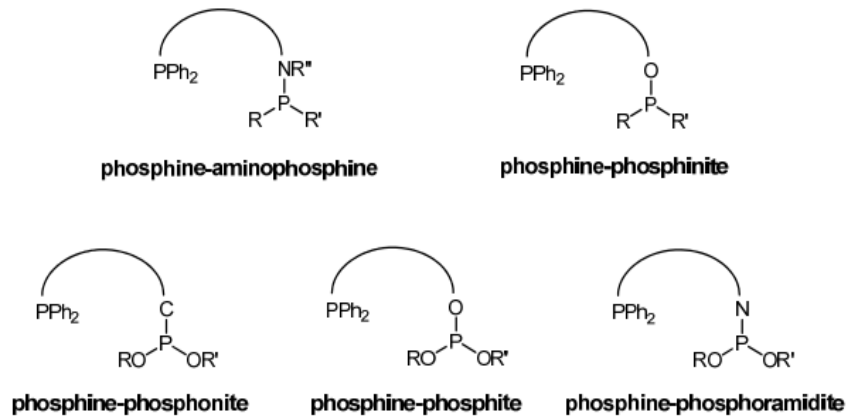
Doğal C-P bağlı bileşikler ilk defa 1969'da tanımlandı (Hendlin, 1969). Fosfomycin adı verilen antibakteriyel antiyobitik yeni fosforik asit bileşiği, "*Streptomyces fradiae*" bakterisi ile et suyunun fermantasyonu sonucu oluşan ürünlerin izolasyonundan elde edildi (Şekil 2.3). Bu bileşiğin keşfi fosfor kimyasında son derece önemlidir. Fosmycin, bakterilere (gram pozitif ve gram negatif) karşı aktif bir ilaçtır. İleri düzeyde antikanser aktiviteye sahip birçok fosfor bileşiği ve araştırmalar vardır. Bir antikanser ilacı olan siklofosfoamid 1958'den günümüze kadar kullanılmakta olup, ilk organofosfor kemoterapi ilacı olarak kabul edilmektedir (Arnold ve Bourseaux, 1958; Quin, 2000).



Şekil 2.3 İlaç olarak kullanılan organofosfor bileşikleri

2.1.1 Karışık iki dişli fosfin ligandları

Karma iki dişli fosfin ligandları, artan sayıda uygulama için tercih edilen ligandlardır. Birçok durumda hazırlanmaları bisfosfinlerden daha kolaydır ve oldukça modüler sentetik yollarla elde edilebilirler. İki farklı fosfor donör atomu taşıyan karma fosfinler, katalitik olarak aktif metal atomu üzerinde elektronik asimetri üretebilir ve genellikle yüksek enantioseçiciliğe neden olur (Börner, 2008).



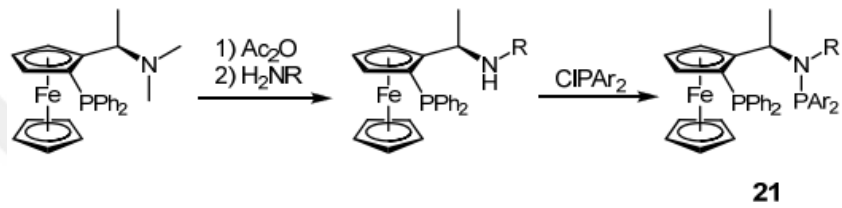
Şekil 2.4 Karışık iki dişli fosfor ligandları.

Fosfin-aminofosfinler asimetrik katalizde oldukça az kullanılmışlardır. Literatürde bildirilen ilk fosfin-aminofosfin ligandı paladyum ile kompleks oluşturan bir prolin türevidir **(20)** ve katalitik özelliği katalizde incelenmemiştir. 2002'de Boaz ve arkadaşları, düzlemsel ve kiral merkez içeren ligandı **(21)** N,N-1dimetilaminoetil(2difenilfosfino)ferrosenden iki aşamalı bir reaksiyon ile

sentezledir ve C=C bağlarının Rh katalizli asimetrik hidrojenasyonunda başarıyla kullanıldılar. (Boaz vd., 2002; Boaz vd., 2005).

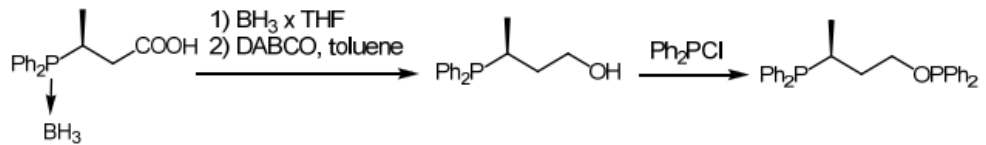


Şekil 2.5 Seçilmiş fosfin-aminofosfinler



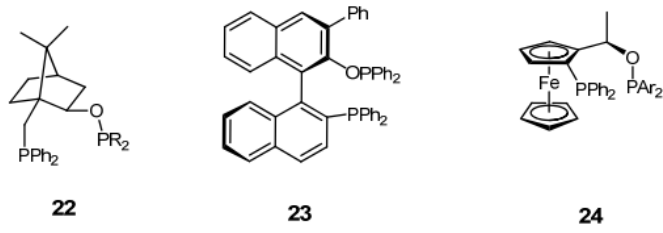
Şekil 2.6 Fosfin-aminofosfin 21 ligandının sentezi

Fosfin-fosfinitler, bir P-O ve iki P-C bağına sahip heterofosforlu bir kısma sahiptir. Tipik olarak, şekil 2.6 'de gösterildiği gibi bir baz varlığında bir hidroksi-fosfin ara ürününün bir klorodiarilfosfin ile bağlanmasıyla sentezlenirler.



Şekil 2.7 Fosfin-fosfinit sentezi

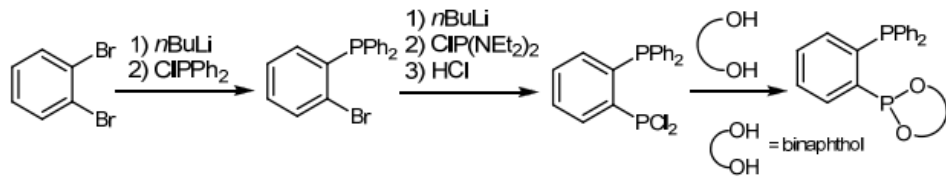
Hidroksi grupları içeren kiral bileşikler genellikle bu tür sentezler için kolaylıkla erişilebilir yapı taşları olarak kullanılır. Bisiklik bir kısım içeren ilk fosfin-fosfinit bileşiği (**22**), Brunner tarafından elde edildi (Brunner ve Pieronczyk 1980). Daha sonra bu çalışmaları binaphthyl (**23**) veya ferrosenyl (**24**) omurgalarına dayalı bileşiklerin sentezi izledi (Nozaki vd., 1996; Jia vd., 2004).



Şekil 2.8 Fosfin-fosfinitler

Katalizde fosfin-fosfinitlerin benzer bir şekilde sentezlenen karşılık gelen fosfit türlerinin uygulamalarına kıyasla çok daha az başarılı uygulamaları vardır. En iyi sonuçların binaftil ve ferrosen bazlı fosfin-fosfinitler tarafından elde edildiği, seçilen substratların klasik hidrojenasyon ve hidroformilasyon reaksiyonlarının yanı sıra, yalnızca düşük enantioseçiciliğe sahip alilik sübstitüsyon reaksiyonlarındaki testler rapor edilmiştir.

Fosfin-fosfonit ligandları, bir P-C ve iki P-O bağına sahip bir heterofosfor parçası içerir. Sentezleriyle ilgili bazı yayınların dışında, asimetrik katalizde kullanımlarını da içeren yalnızca bir makale vardır. Reetz ve Gosberg, o-dibenzil bromürden üç aşamalı bir sentez içinde bir dizi yapı üretti (Şekil 2.9)

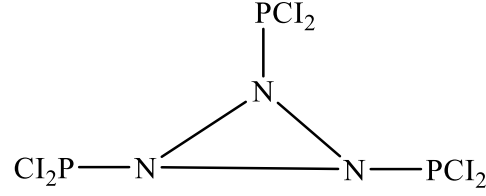


Şekil 2.9 Fosfin-fosfonitlerin Reetz ve Gosberg tarafından sentezi

2.2 Aminofosfin Ligandlarının Tarihsel Geçmişi

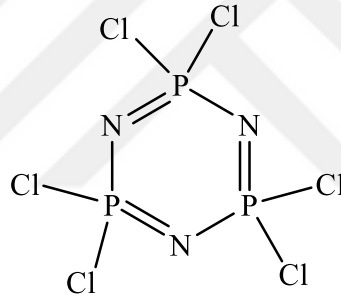
İnorganik fosforun kimyası, 18. yüzyılın sonlarına uzanacak kadar eskidir. Şaşırtıcı bir şekilde, ilk incelenen bağlar arasında fosfor pentaklorürün aminlere karşı son derece reaktif olması nedeniyle azot bağlı fosforlu bileşikler yer alır. 1834'te amonyak ve fosfor pentaklorür arasındaki reaksiyonun sonuçları Rose, Liebig ve Wohler tarafından yayınlandı. Ana ürün $(PN_2H)_x$ genel formülüne sahip polimerik bir malzeme ve bunun yanında yanında Wohler'e göre genel formülü $P_3N_2Cl_5$ olan az miktarda kararlı kristalin bir katı elde edildi. Bununla birlikte doğru empirik formül $PNCl_2$ buhar fazı ölçümlerden yola çıkılarak Laurent ve Gerhardt tarafından yapıldı.

Daha sonra Holmes, Glasstone ve Wichelhaus tarafından moleküler formülü $P_3N_3Cl_6$ olan yapı önerildi (Lane, 1964)



Şekil 2.10 Heksaklorosiklotrifosfazatrien bileşiği

Belki de bu alandaki en büyük ilerleme, 19. yüzyılın sonunda $P_3N_3Cl_6$ bileşiğinin homolog $(PNCl_2)_x$ $X= 3, 4, 5, 6, 7$ serisini izole eden Stokes tarafından yapılmıştır. Stokes ayrıca heksaklorosiklotrifosfazatrien bileşiğinin değişen fosfor – azot bağlı düzlemsel bir halkadan oluştuğunu önerdi. Daha sonra Kekule" yapılarına yol açan alternatif çift bağlar, rezonans kavramı ile ifade edildi.



Şekil 2.11 Fosfonitrilik klorür

Şekil 2.10 de ki bileşik için ilk olarak Fosfonitrilik klorür orijinal isimi Stokes tarafından önerildi ve o zamandan beri sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu bileşiklerin isimlendirilmesi için bir temel olarak Shaw tarafından önerilen fosfa (III)azan adı yaygın olarak kabul görmemiş bunun yerine fosfin ya da amin adı kullanılmıştır. Hem fosfor hem de azot atomu içeren bileşikler tam yapılarına bakılmaksızın genellikle aminofosfinler olarak adlandırılır. Bazıları için diğer isimler daha uygundur, iminofosfinler, fosfinoamidler, fosfazanlar, vb. Basitlik için, daha sert N içeren donör grubu ve daha yumuşak P içeren donör işlevselliği içeren tüm bileşikler aminofosfinler olarak adlandırılmaktadır (Stepanova ve Smoliakova, 2012).

Örnek



Dimethylaminodimethylphosphine

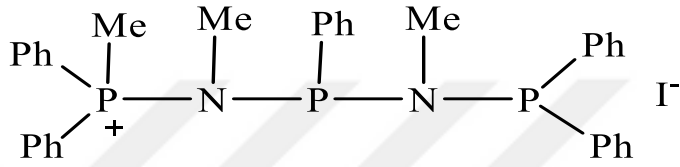
Dimethylphosphinodimethylamine



Ethylamino bis diphenylphosphine

Bis (diphenylphosphino)ethylamin

Özellikle uzun zincirli simetrik olmayan şekilde sübstitüe edilmiş moleküller söz konusu olduğunda, fosfin-amin sisteminin de sınırlamaları vardır (Şekil 2.12)



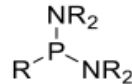
Şekil 2.12 Uzun zincirli fosfin-amin iskeleti.

Bazı türevlerini tanımlamak için kullanılan isimlendirme biraz daha karmaşıktır ve P, N sistemleri için genel kabul görmüş bir isimlendirmenin olmaması, bu bileşiklerin açık bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırır ve zaman zaman literatür de bir karışıklığa yol açmıştır.

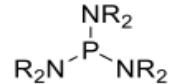
Aminofosfin terimi ilk olarak 1903'te Michaelis adlı bir kimyager tarafından önerilmiş ve Michaelis, kimyasal olarak üç koordinasyonlu fosfor (III) bileşiklerini aminofosfinler olarak tanımlamıştır (Gopalakrishnan, 2009).



Mono(amino)phosphine



Bis(amino)phosphine



Tris(amino)phosphine

Şekil 2.13 Mono-, bis-ve tris(amino)fosfinler

Aminofosfonlar, fosfinoaminler, fosfinoamitler, fosforamitler, fosfonözamitler, fosfazenler ve amidofosforlar (III), P(III)-N bileşikleri için literatür de kullanılan

farklı isimlerdir. Goldwhite'ın düşüncesine göre aynı tür bileşik sınıfı için çok sayıda isimler var olduğu için fosfor bileşiklerinin adlandırılması karmaşıktır. Multidentat ligandlar söz konusu olduğunda, $R'N(PR_2)_2$ ve $R_2P-N(R')-X-N(R')-PR_2$ olmak üzere iki çeşit aminofosfin türü mevcuttur. $R'N(PR_2)_2$ tipi ligandlar için bis(fosfino)amin ya da aminobis(fosfin) (Priya vd., 2003), (Priya vd., 2005). $R_2P-N(R')-X-N(R')-PR_2$ tipi ligandların adlandırılmasında ise bis(fosfinoamin) ve bis(aminofosfin) genel adı kullanılır (Dolinsky vd., 2006).

Klasik fosfor kimyasına P-O ve P-C bağları içeren bileşikler hakim olsa da (neredeyse tüm doğal olarak oluşan fosfor bileşikleri P-O bağları içerir), günümüzde ise bu bileşiklerin yerini P-N bağlı olanlar almaya başlamıştır. Fosfor, azot bileşikleri muazzam yapısal çeşitlilik sergilerler. Tarihsel bir perspektiften bakıldığında, P-N tek bağı çok eski olmasına rağmen ancak günümüzde iyi bir şekilde açıklanmıştır. Buna karşılık, $P=N$ ve $P\equiv N$ bağı içeren bileşiklerin kimyasının gelişimi biraz 'egzotik' olarak kabul edilmiştir (Fei ve Dyson, 2005).

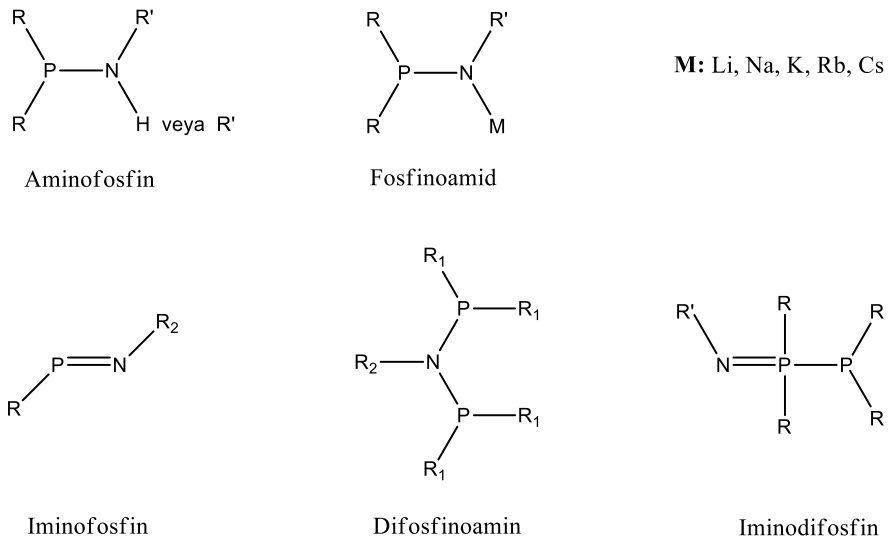
Artık günümüzde P, N tekli ve çoklu bağların kimyası hızlı bir şekilde artmakta ve gelişmektedir. Aminofosfinler yaptıkları bağ türüne göre sınıflandırılır. Fosfazan veya aminofosfin adı P-N tekli bağ içeren bileşikler için kullanılır. $P=N$ çift bağları içeren fosfor bileşikleri iminofosfin veya fosfazen ve $P\equiv N$ üçlü bağ içeren fosfor bileşikleri ise fosfazinler veya fosfor nitrürler olarak adlandırılır.

Fosfin temelli ligandların sentezi, organik ve inorganik kimyacılar için önemlidir. Bu ligandlar, çeşitli organik dönüşümler, hidrojenasyon, oksidasyon, homojen kataliz gibi kimyasal reaksiyonlar için etkin katalizörler sağlar. Fosfor içeren ligandlar katalitik reaksiyonların seçiciliği, aktivitesi ve verimini etkiler sahiptir. Bu nedenlerden dolayı, organik sentezden inorganik kimyaya, katalizden malzeme bilimine kadar geniş bir alanda önemli bir role sahiptir ve Suzuki-Miyaura çapraz eşleştirme ve Heck reaksiyonu gibi birçok ilgi çekici kimyasal reaksiyonun gerçekleştirilmesinde kullanılır.

2.2.1 Aminofosfin kimyası

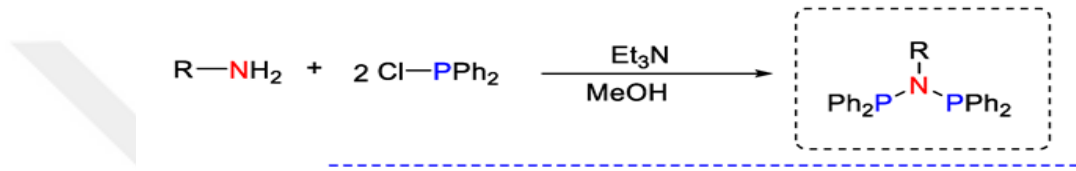
Fosfinler, fosfitler ve fosfinitler gibi fosfor (III) ligandları oldukça önemli bir ligand sınıfıdır. Geçiş metal komplekslerinin homojen kataliz ve ilaç kimyasındaki uygulamalarından dolayı aminofosfinler geniş fosfin ligand ailesi içerisinde önemli bir gruba oluşturur. (Pereira vd., 2013; van Leeuwen ve Kamer, 2012). Geçiş metali kompleksleri arasında platin grubu türevleri (platin, paladyum, rodyum ve rutenyum gibi) diğer metallere kıyasla özel özellikler gösterir. Katalitik bakış açısından, platin, paladyum ve rodyum kompleksleri en önemlileridir. Bu türlerin endüstriyel olarak ilgili örnekleri arasında Wilkinson katalizörü ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) veya tetrakis(trifenilfosfin)-paladyum(0) yer alır (Burgess vd., 2006; van Leeuwen, 2004). Rutenyum kompleksleri, ayrı bir araştırma konusu olarak değerlendirilebilecek benzersiz koordinasyon ve tıbbi özellikler gösterir. Biyolojik olarak aktif Ru türevlerinin yanı sıra, Pt kompleksleri de antikanser ajanları olarak kullanılabilir.

Fosfor-azot kimyası ağırlıklı olarak fosfor-azot tek bağı üzerinden gelişmiştir. Fosfor-azot ikili ve üçlü bağları bulunduran fosfor bileşikleri daha kararsız olduklarından çok fazla ilgi görmemiştir. Fosfor-azot üçlü bağı içeren bileşikler fosfo nitriller veya fosfazinler, fosfor-azot ikili bağı içeren bileşiklere iminofosfinler veya fosfazenler, P-N tek bağı içeren bileşikler aminofosfin ya da fosfazan olarak adlandırılır. (Katti vd., 1997).



Şekil 2.14 Fosfor-azot bağı bileşikleri

Aminofosfinlerin sentezi, $(R_2P)_2N-R'$ genel tipi iki dişli aminofosfin lignatlarının sentezi için kullanılan yaygın yöntem kondenzasyon ve transaminasyon reaksiyonlarıdır. Bu yöntemde göre bir klorofosfin ile aminin reaksiyonundan aminofosfin bileşikleri hazırlanır. Reaksiyon esnasında oluşan HCl gazını uzaklaştırmak için reaksiyonlarda genellikle Et_3N kullanılır. Sentez tepkimsinde amin yerine aminosilan kullanılırsa HCl gaz çıkışı olmayacağından baz kullanılmasına gerek yoktur. (Fei ve Dyson, 2005). Ancak bu yöntem silan bileşiklerinin pahalı ve verimin düşük oluşundan dolayı bu yöntem pek uygulama bulamamıştır.



Şekil 2.15 Bis(amino fosfin)lerin sentezi

Bilinen aminofosfinlerin çoğu fosfor üzerindeki grubun hacmine bağlı olarak renksiz sıvı veya katılardır. Diklorometan, toluen, benzen ve hekzan gibi yaygın organik çözücülerde iyi derecede çözünürler. Çoğu aminofosfin termal olarak karardır ancak hava ve neme karşı duyarlıdır. O yüzden kuru ve inert ortamlarda çalışılmalı ve saklanmalıdır. Aminofosfinlerle çalışmak için Standart Schlenk teknikleri, inert atmosfer uygulamaları, vakum line teknikleri kullanılmalı, çözücüler kurutulmalı ve saflaştırılmalıdır.

Çoğu zaman az miktardaki bir amin hidroklorürün varlığı hedef ürünün saflaştırılması ve izolasyonunu zorlaştırır. Amin hidroklorür kontaminasyonundan kurtulmak için fosfinin iyi çözüldüğü benzen ve hekzan gibi çözücüler kullanılarak, filtrasyon yoluyla amin hidroklorür tuzu uzaklaştırılır. Bu sorun alternatif olarak organometalik baz kullanılarak aşılabılır, ancak $n-BuM$ ($M = Li, Na, K$) gibi böylesi organometalik bazlar hava ve neme karşı son derece duyarlı olduklarından bunlarla çalışmak zordur. Organometalik bazların bir diğer avantajları da hem yanıcı hem de pahalı olmalarıdır.

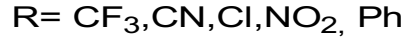
Aminofosfinlerin n-bütil lityum kullanılarak sentezi, n-BuLi, genellikle laboratuvarlarda kullanılan yaygın bir bazdır ve ticari olarak kolayca temin edilebilir ve aynı zamanda güçlü bir bazdır ve birçok deprotonasyon reaksiyonunu gerçekleştirebilir. Bu nedenle, aminofosfin sentezi gibi süreçlerde kullanımı uygun ve pratiktir. n-BuLi aminofosfinlerin sentezindeki ilk adımlardan biri olarak hidrojen atomlarını deprotonize etmek için yaygın olarak kullanılan bir bazdır. Bu aminin negatif yükünü oluşturur ve aminofosfinin sentezinin devam etmesini sağlar Ancak, kullanımı dikkat gerektiren bir reaktiftir çünkü hava, nem ve diğer reaktiflerle reaksiyona girebilir Bu tepkimede metal bağlamış amit ara ürünleri (M[RNH], R: alkil veya aril, M: Li, Na ve K) oluşur. Metal amitlerin güçlü baz olması hızlı bir şekilde P-N bağının oluşmasını sağlar. Bu metod özellikle hacimli süstituent taşıyan aminler için uygundur (Fei vd. 2014).



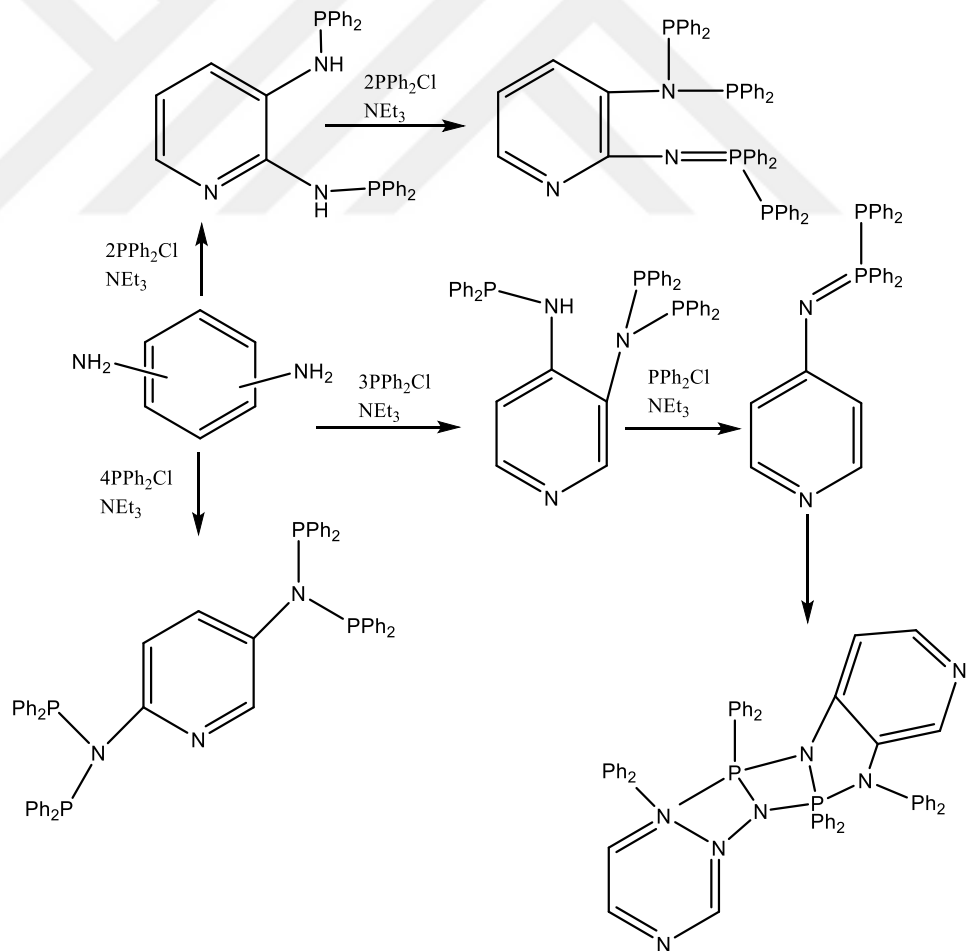
Şekil 2.16 Aminofosfinlerin n-bütil lityum kullanılarak sentezi

Aminofosfin kimyası artık uzun yıllardır bilinmesine ve iyice yerleşmiş olmasına rağmen, çeşitli alanlardaki geniş uygulaması nedeniyle kimyagerlerin büyük ilgisini çekmeye devam etmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki genellikle halkalı aminofosfinler düz zincirli aminofosfinlere göre daha kararlıdır. Bununla beraber aminofosfin $\text{Ph}_2\text{P}(\text{NHR})$, Ph_2PCl ile muamele edildiğinde R süstitüentın doğasına bağlı olarak P-N-P iskeleti içeren bis (fosfino)amin yada P-P-N iskeletine sahip fosfinoimin bileşikleri elde edilir.

Ayrıca amin grubuna bağlı fenil halkası üzerindeki elektron çekici grupların (CF_3 , CN , Cl ve NO_2) oluşan ürünlerin doğasını etkilediğini göstermiştir. Bu durumda amaçlanan aminofosfininin elde edilmesi sentezi çok zordur ve oluşan ürün ise diiminofosfindir.

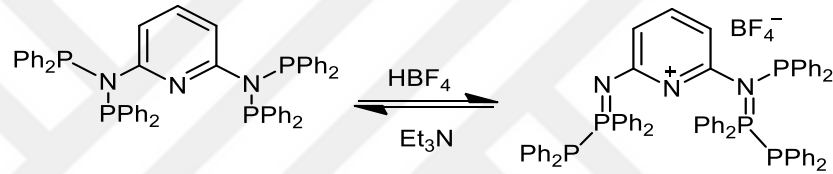


Dyson ve meslektaşları 2,3-, 3,4- ve 2,5-diaminopiridinler ile PPh_2Cl fosforilasyonunu incelediler. Klorodifenil fosfin ve 3,4 diaminopiridin arasındaki 3:1 oranındaki reaksiyon, karşılık gelen 3-bis (difenilfosfino)amin-4-(aminofosfin)piridin ara maddesi 29'u verdi; bu, PPh_2Cl 'nin başka bir eşdeğeri ile reaksiyona girerek, muhtemelen dengesiz bir karışık 3-bis(difenilfosfino)-amin-4-{imino(bisfosfin)}piridin ara maddesi aracılığıyla bileşik 30'u verdi. Buna karşılık, 3 diaminopiridin, bisaminofosfin ara ürünü 31 izole edilebilmiştir.



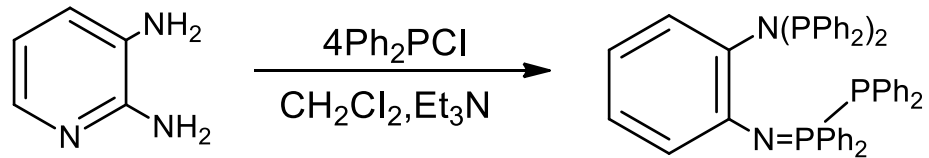
19

2,6-diaminopiridin ile Ph_2PCl 'in 1:4 mol oranında reaksiyonundan 2,6- $[(\text{Ph}_2\text{P})_2\text{N}]_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ bileşiği yüksek bir verimle elde edildi. Daha ileri çalışmalarda, Dyson ve meslektaşları, 2,6- $[(\text{Ph}_2\text{P})_2\text{N}]_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ ligandında olduğu gibi, orto-pozisyonlarında piridin'e bağlı DPPA tipi ligandların protonlanmasının, karşılık gelen imino(bisfosfin) türlerini kantitatif olarak oluşturduğunu belirlediler. Reaksiyonun ^{31}P NMR spektroskopisi ile izlenmesi ligand 24 ile HBF_4 'ün 1 eşdeğeri arasındaki reaksiyon sonucu ligandın 59,0 ppm'deki başlangıç sinyalinin kaybolması ve yerine 24· HBF_4 'ün imino(bisfosfin) yapısının göstergesi olan, $^1\text{J}_{\text{P,P}}$ değeri 227 Hz olan, 17,2 ve -20 ppm'de iki sinyali vermiştir. Piridinyum tuzu 24· HBF_4 'ün deprotonasyonu, başlangıçtaki DPPA tipi yapıyı kantitatif olarak yeniden oluşturdu. (Fei vd., 2004).



Şekil 2.19 Protonasyon/deprotonasyon yoluyla iminofosfin/aminofosfin arasındaki dönüşüm

Anilin türevli iminofosfinler oldukça kararsız olmakla birlikte ^{31}P NMR' da büyük bir $^1J(\text{P-P})=260-270$ değerine sahip çift dablet gösterirler (Seidel ve Alexiev 1978). 2,3-diaminopridin ile dört mol difenilklorofosfin'in diklorometan ortamında reaksiyonundan elde edilen ürünün ^{31}P NMR spektrumunda kapling sabiti $^1J(\text{P-P})$ of 266 Hz olan, $\text{N}=\text{P-P}$ ünitesine ait iki dablet $\delta = 19 - 17$ ve P-N-P ünitesine 63 ppm'de bir singlet gözlenmiştir (Fei ve ark. 2014).



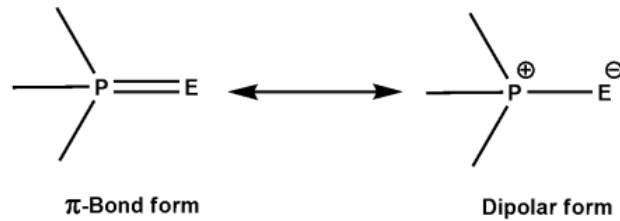
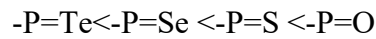
Şekil 2.20 Anilin türevli iminofosfin

- Aminofosfinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, azot atomu üzerinde küçük alifatik gruplar taşıyan aminofosfinler çok kötü kokarlar. Aminofosfin bileşiklerindeki ilginç bir durumda fosfora bitişik azot atomu fosfinin bazlığını etkilemesidir. Aminofosfinler, N atomu donörünün varlığı nedeniyle doğası gereği

bazıdır ve nitrojen atomu üzerindeki π -elektronlarının yanında fosfor merkezinde bulunan iki yalnız elektron çiftinden dolayıda nükleofilik özelliğe sahiptirler.

Aminofosfinler üzerinde metil iyodür ile yapılan kinetik çalışmalar göstermiştir ki aminofosfinlerin nükleofilliği, komşu azot atomu üzerindeki π -elektronlarına nazaran fosfor üzerindeki serbest elektron çiftinin kolay bir şekilde verilebilmesinden kaynaklanır (Thorstenson ve Songstad, 1976).

Aminofosfinler oldukça reaktif bileşiklerdir ve kalkojenlerle muamele edildiği zaman oksidatif katılma reaksiyonu verir. Kalkojenler, oksijen (O), kükürt (S) ve selenyum (Se) gibi VI. grup elementlerini içeren bileşiklerdir. Elementel kalkojenitler (O, S, Se ve Te) ticari olarak temin edilebilir. Oksijen gazı kaynakları hava, oksijen gazı tüpleri, hidrojen peroksit, dialkil peroksitler ve aktifleştirilmiş manganez dioksit olabilir. Kalkojen moleküllerinde, oksijen veya kükürt atomları elektron çekme yetenekleri yüksek oldukları için negatif karaktere sahip olurlar. Bu nedenle, kalkojen molekülleri polar olma eğilimindedir. Kalkojenler 4 koordinasyonlu tetrahedral $P5^+$ bileşiklerini oluşturmak için normalde üç koordinasyonlu molekülün P^{3+} atomları ile reaksiyona girer. Bu yöntem ile elde edilen aminofosfin kalkojen bileşiklerinin kararlılık sıralaması aşağıdaki gibidir:



Şekil 2.21 Aminofosfin kalkojen bileşiklerinde polarite

Araştırmalar, fosforun sübstitüentlerle π -bağı vermek için d orbitallerini kullanıldığını ve P-Se bağ sisteminin dipolar olduğunu göstermektedir. Bu, π -bağına neden olur formu $E = O$ içeren bileşikler için daha önemli olacak ve dipol momenti $E = S$ ve Se içeren bileşikler için önemlidir. Bu aynı zamanda polaritenin atom

boyutunda bir artışla arttığını açıklar, bu da polarite sırasının $P = O < P = S < P = Se$ olduğunu gösterir.

2.2.2 Fosfor-31 NMR spektroskopisi

^{31}P NMR spektroskopisi, fosfor içeren kimyasal bileşikleri incelemek için nükleer manyetik rezonans kullanan bir analitik kimya tekniğidir. Fosfor atomu, çoğu bileşiğin kimyasında çoğunlukla önemli bir rol oynar. ^{31}P NMR spektroskopisi olmadan önce kimyasal bileşiklerin yapısındaki değişiklikleri tespit etmek çok kolay değildi (Koraghiosoff vd., 1977; Quin vd., 1987). Bazı metallerin koordinasyon bileşikleri için ^{31}P nükleer manyetik rezonansdaki kimyasal kaymaları Knight tarafından keşfedildi (Knight, 1949). Daha sonra, özellikle Gutowsky ve çalışma arkadaşları⁴ tarafından yapılan ölçümler, NMR spektroskopisinin fosfor bileşiklerini içeren kimyasal araştırmalar için değerli bir araç haline gelebileceğini göstermiştir. Bugün bu teknik, her fosfor bileşiği farklı sinyallere sahip olduğu için reaksiyon ortamının takibi veya ürünlerin saflığını belirlemek için de kullanılmaktadır.

Fosfor NMR sayesinde kimyasal bir tepkimede ara ürünlerin sinyallerinden yola çıkarak konformasyonel analizi ve reaksiyon mekanizmaları incelenebilmektedir. ^{31}P NMR'nın geniş kullanımı, kütle numarası 31'e sahip tek bir doğal izotopun varlığından kaynaklanmaktadır, bu nedenle az miktarda bileşik ile güçlü sinyaller elde edilebilir, bu da fosfor NMR spektrumlarının alınmasını kolaylaştırır (Quin vd., 1987).

Fosfor 31 kimyasal kaymaları 1000 ppm aşan bir aralıkta gözlenir. Fosfor 31 kimyasal kaymaları geniş bir aralıkta gözlemlenmesine rağmen fosfor bileşiklerinin büyük çoğunluğu -200 + 300 ppm bölgesinde gözlemlenir. Kimyasal kaymaları etkileyen birçok faktör vardır. ^{31}P -NMR tekniği organofosfor bileşiklerinin yapı aydınlatılmasında çok önemli bir tekniktir (Gorenstein., 1984). Fosfor NMR spektrumundaki kimyasal kaymalar, fosfor atomunun elektronik ortamının bir ölçüsüdür ve fosfor içeren bileşiğin doğası hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Kimyasal kayma, fosfor atomunun hibritleşmesi ve elektronegatifliğine bağlıdır. Fosfin'e bağlı alkil ve diğer grupların ^{31}P kimyasal kayma değerini nasıl etkilediğine dair birçok deneysel ve teorik çalışmalar yapılmıştır (Gutowsky vd., 1954), (Muller vd., 1956), (Van Wazer vd., 1956), (Groenweghe vd., 1962), (Grim ve McFarne, 1965). Fosfora bağlı diğer grupların kimyasal kayma değeri üzerinde etkisi son derece büyük olmakla beraber kaymanın derecesini tahmin etmek zordur. Fosfor kimyasal kayma değerleri büyük oranda fosfor atomunun bağ açısına, fosfor üzerindeki süstitüentlerin π -bag etkisine, elektronegativite, sterik özellikler ve elektron yoğunluğuna bağlıdır.

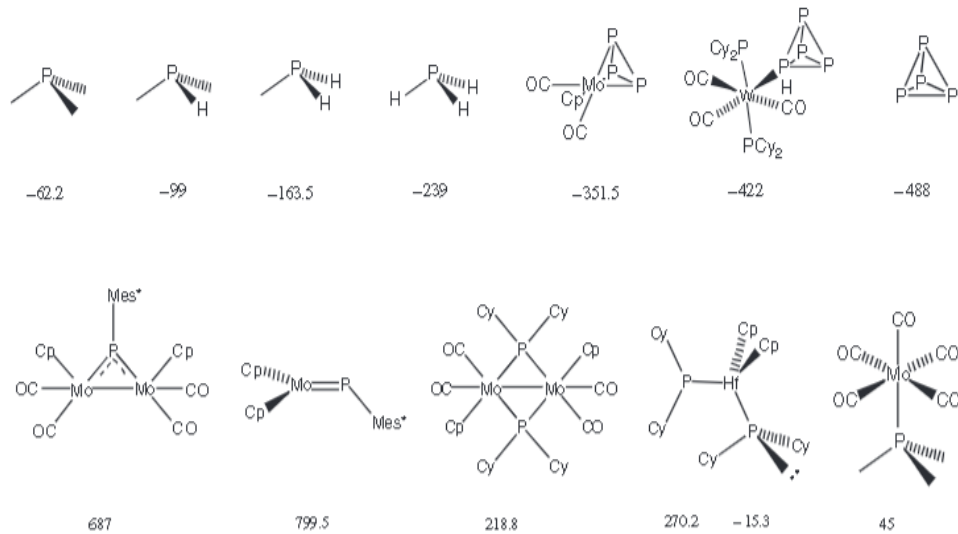
2.2.2.1 Kimyasal kaymalar

Diamanyetik bileşiklerde ^{31}P kimyasal kayma aralığı 2000 ppm civarındadır. 1000 ppm'i aşan bir aralıkta ^{31}P kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, birçok fosfor bileşiği türü, bu aralığın oldukça küçük kısımlarında sinyal verir. ^{31}P -NMR spektroskopisindeki kimyasal kayma aralığının yukarı alan ucu, örneğin çözücü ve su içeriğine bağlı olarak $\delta_{\text{P}} = -527$ ila -488 ppm aralığında beyaz fosfor P_4 ile tanımlanır. Son yıllarda aralığın aşağı alan ucu, $[\{\text{Cr}(\text{CO})_5\}_2(\text{n-PBu}^t)]$ bileşiğinin $\delta_{\text{P}} = 1362$ ppm'deki ^{31}P sinyaline göre temel alınmıştır. Beyaz fosfor P_4 örneğinin gösterdiği gibi, ^{31}P kimyasal kaymaları solvent, safsızlık, basınç ve sıcaklığa duyarlıdır.

Bugün, ^{31}P -NMR spektroskopisi için kabul edilen referans standardı %85 H_3PO_4 (harici)'dir, yani D_2O ile doldurulmuş bir NMR tüpüne batırılmış %85 sulu H_3PO_4 içeren sızdırmaz bir ampul ölçülür ve referans olarak NMR spektrometrenin sabit sürücüsünde saklanır. Fosfor NMR, döteryumlu solventlerin kullanılmasını gerektirmez, ancak günümüzün NMR spektrometreleri, kilitleme sinyali için birkaç damla döteryumlu solvente ihtiyaç duyar. NMR ölçümleri kilitsiz yapılabilse de, ortalama bir kullanıcı için bu tavsiye edilmez (Bir motosikletin park etmiş 24 otobüsün üzerinden uçması mümkündür. Ancak, çoğu akıllı insan bu girişimden kaçınır).

1960'larda, fosfor rezonansının bağ açısı, süstitüentlerin elektronegatifliği ve süstitüentlerin π -bağ karakterinden etkilendiği ortaya konuldu. Bu üç faktör şu şekilde açıklanabilir: fosforun oluşturduğu bağlardaki s-orbital karakter derecesi (bağ açısı), fosfor üzerindeki elektron yoğunluğu (elektronegatiflik) ve doymamış sistemlerin koruyucu konileri. Koruyucu koniler, ^1H -NMR spektroskopisinde iyi bilinen bir olgudur ve ^1H - ve ^{31}P -NMR'de uygulanabilir. Bir adım daha ileri giderek, bir fosfor çoklu bağının kimyasal kayma üzerindeki etkisi ^{13}C -NMR'daki, olefin, alkan ve asetilenin rezonans davranışına benzetilebilir. Bu, diyamanyetik anizotropi ile açıklanır ve P-C, P=C, and P $\equiv$ C bağlarının davranışı benzer olmalıdır.

Şekil 2.21'te fosfor kimyasal kayma aralığı boyunca trendi takip edebiliriz. Yukarı alan ucunda, beyaz fosfor P₄, $\delta_P = -488$ ppm'de rezonansa girer. Bu, 60°'lik P-P-P açılara sahip elektron açısından zengin bir küme yapısı ile kolayca açıklanabilir. Beyaz fosfor bir geçiş metaline koordine olduğunda, bir donör bağı oluşturmak için P₄ yalnız bir çift elektron kullandığından, fosfor üzerindeki elektron yoğunluğunun azalmasına neden olur. Elektronca zengin fosfor atomlarından "daha fakir" geçiş metaline aktarılır. Benzer şekilde, bir fosfor atomunun izolobal bir geçiş metali parçası ile ikame edilmesi, elektron yoğunluğu elektronca zengin fosfor atomlarından "daha fakir" geçiş metaline transfer edildiğinden, bir aşağı alan kaymasına neden olur.



Şekil 2.22 Çeşitli fosfor bileşikleri için ^{31}P kimyasal kayma aralığı

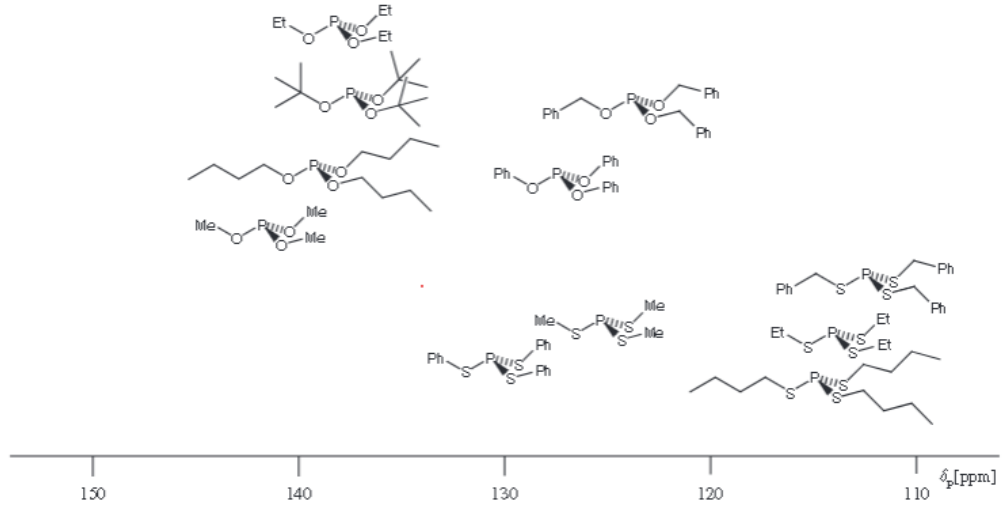
P₄ kümesi ile bir fosfan arasındaki kimyasal kayma farkı, $\Delta\delta = 249$ ppm'lik bir aşağı alan kayması olan monofosfan PH₃'e geçişte kendini gösterir. Bu geçişte sadece elektronik değişimleri değil, P₄ kümesi bozuldukça bağ açısı değişimlerini de görüyoruz. Fosfanlardaki daha elektronegatif karbon yerine hidrojenin geçmesi, elektronegatifliğin değişmesine paralel olarak beklenen alan aşağı kaymasına neden olur.

¹³C– ve ¹H–NMR spektroskopisinden, fenil halkaları üzerinde alkil gruplarının yer almasıyla, C–H rezonanslarının yukarı yönlü kaymasıyla sonuçlandığını biliyoruz. Fosfor kimyasal kaymaları farklı davranır. Alkil sübstitüentlerinin fosfor üzerinde – I etkisi vardır. Fosfor rezonansı, fosfor üzerindeki alkil grubunun etkisi ile aşağı alana kayar (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Alkil sübstitüentlerinin fosfor kimyasal kayma değerlerine etkisi

Molecule	δ_P [ppm]	Molecule	δ_P [ppm]	Molecule	δ_P [ppm]
PMe ₃	-62.2	PBu ₃ ⁺	63	PPh ₃	-6
PMe ₂ Cl	92	PBu ₂ ⁺ Cl	145	PPh ₂ Cl	81.5
PMeCl ₂	191.2	PBu ⁺ Cl ₂	198.6	PPhCl ₂	165
PCl ₃	218				

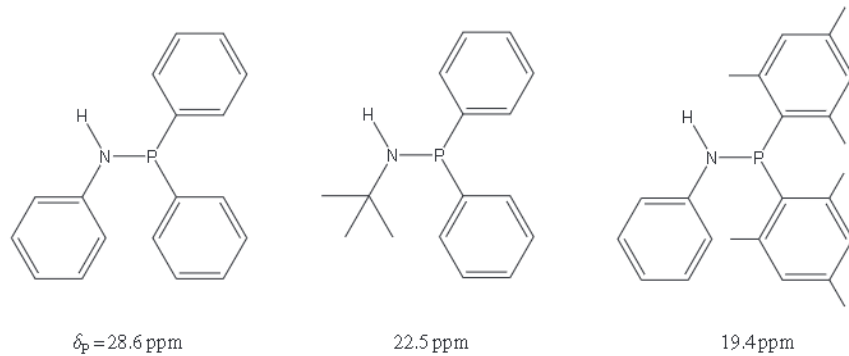
Fosfor bileşiklerinde fenil grupları, alkil gruplarına kıyasla yukarı alan kaymasına neden olur. PPh₃, $\delta_P = -6$ ppm'lik bir kimyasal kaymaya sahipken, PCy₃'ün $\delta_P = 9$ ppm'lik bir kimyasal kayması vardır. Ayrıca, fosfor kimyasal kaymaları Tolman koni açısındaki değişikliklerden etkilenir.



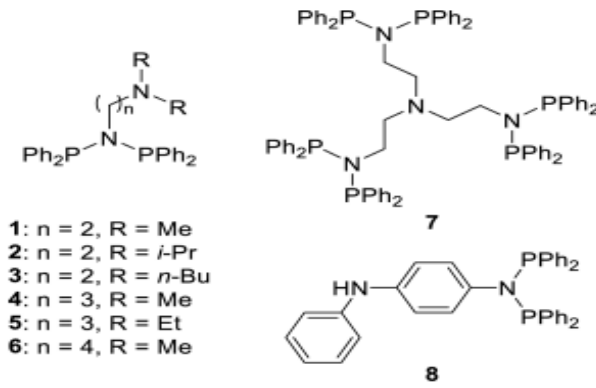
Şekil 2.23 Bir dizi fosfit ve tiyofosfitin ^{31}P kimyasal kaymaları

Şekil.2-23' de alkil ligandlarının aksine alkoksi gruplarının fosfor bileşiklerinin ^{31}P NMR sinyallerinde aşağı alan kaymalarına yol açtığını görüyoruz

Tersiyer fosfan bileşiğinin bir karbon grubunu bir amino grubuyla değiştirirsek, azot karbondan daha elektronegatif olduğu için bir alan aşağı kayması bekleriz. Şekil 2.23'de, değişik aminofosfin bileşiklerinin $\delta_{\text{P}} = 19.4$ ppm'den $\delta_{\text{P}} = 28.6$ ppm'e kadar fosfor kimyasal kaymalarını görüyoruz. Şekil 2.23 'de gösterilen üç aminofosfin bileşiğinin hepsi bir NH işlevsel grubuna sahiptir. NH grubundaki H atomunun deprotonasyonu ^{31}P nmr sinyalinin yukarı alana kayacağı öngörülmektedir.



Şekil 2.24 Monofosfino aminlerin ^{31}P NMR değerleri



Şekil 2.25 Bir Amino Grubu ile N-İşlevselleştirilmiş DPPA-tipi Ligandlar

Bir aminofosfin bileşiğinin tipik bir ^{31}P NMR spektrumunda, fosfor atomunun kimyasal kayması, molekülün genel geometrisinin yanı sıra nitrojen ve fosfor atomları üzerindeki sübstitüentlerin doğasından etkilenir. Örneğin, nitrojen veya fosfor atomları üzerinde hacimli sübstitüentlerin varlığı, ^{31}P NMR sinyalinin aşağı alan kaymasına neden olurken, fosfor atomu üzerindeki elektron çeken gruplar da aşağı alan kaymasına neden olabilir.

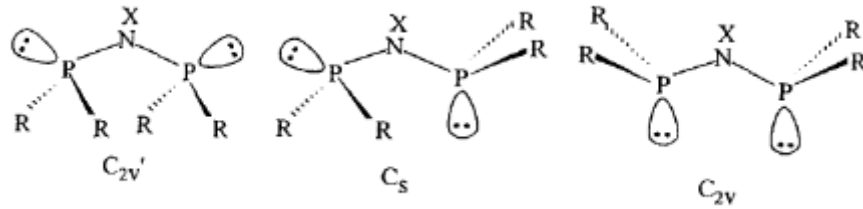
Tablo 2.4 1–8 Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin 9–12 ^{31}P NMR Verileri

ligand	δ , ppm (mult)	ref	complex	M	δ , ppm (mult)	$^1J_{\text{P-P}}$ Hz
1	63.7 (s) ^a	22	9	Pd	30.7 (s) ^b	
2	61.9 (s) ^a	22	10	Pt	16.9 (s) ^b	3400
3	63.2 (s) ^a	22	11	Pd	35.9 (s) ^a	
4	63.0 (s) ^a	22	12	Pt	21.2 (s) ^a	3336
5	62.9 (s) ^a	22				
6	62.5 (s) ^a	22				
7	62.0 (s) ^a	24				
8	69.3 (s) ^a	26				

^aIn CDCl_3 . ^bIn $\text{DMSO}-d_6$.

Örneğin, fosfor atomuna bağlı alkil veya aril grupları gibi elektron veren grupların varlığı, ^{31}P NMR spektrumunda bir kalkın kaldırma etkisine işaret eden bir aşağı alan kaymasına yol açabilir. Öte yandan, karbonil veya nitro grupları gibi elektron çeken gruplar, spektrumda bir kalkın etkisine işaret eden bir yukarı alan kaymasına yol açabilir.

^{31}P NMR spektrumunda gözlemlenen piklerin sayısı, aminofosfin molekülünün simetrisi hakkında da bilgi sağlayabilir. Simetrik yapıya sahip aminofosfinler tipik olarak spektrumda tek bir tepe noktası gösterirken, asimetrik aminofosfinler fosfor atomu etrafındaki farklı elektronik ortamlar nedeniyle birden fazla tepe noktası gösterebilir. Ayrıca, geçiş metali merkezi gibi fosfor atomunun yakınındaki koordinasyon bölgelerinin varlığı da ^{31}P NMR sinyalinin kimyasal kaymasını etkileyebilir. Difosfinoaminlerin NMR spektral parametreleri geniş çapta araştırılmıştır. Düşük sıcaklık ^{31}P NMR ve çoklu rezonans deneyleri, serbest moleküller için $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ 'nin büyüklük ve işaretinin Şekil 2.20'deki konformerlerin oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Buradaki simetriler, X ve R gruplarıyla değil, PNP iskeletiyle ilgilidir. Nitrojen atomu, fosfor atomları üzerindekiyle ortogonal olan yalnız çifti ile trigonal düzlemseldir. Sterik etkileşimler, C_{2v} simetrisinin konformerlerinin konformasyonel dengeye katılmasını önemli ölçüde engeller. Cs konformer, düşük (negatif) $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ değerlerle ilişkilendirilirken, C_{2v} konformer, büyük pozitif $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ değerlerine yol açar. Simetrik $\text{R}_2\text{PN}(\text{X})\text{PR}_2$ molekülleri için (R = H veya alkil; X = Ph, Cl, F veya NMe₂), $^2J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ değerleri -23 Hz ($\text{Ph}_2\text{PN}(\text{Pr}^i)\text{PPh}_2$ bileşiği için) ve +731,9 Hz ($\text{F}_2\text{PN}(\text{Bu}^t)\text{PF}_2$ için) olur. $^1\text{H}-\{^{31}\text{P}\}$ NMR deneyleri, fosfor atomlarındaki hacimli sübstitüentlerin $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ büyüklüğünü arttırdığını, buna karşılık nitrojen sübstitüentlerinin boyutunun artmasıyla zıt etkinin gözlemlendiğini göstermektedir. Muhtemelen bu, X ve R grupları arasındaki sterik etkileşimler nedeniyle bir konformasyonun diğerine üstünlüğünün bir sonucudur. X-ışını kırınım çalışmaları, düşük sıcaklıklarda çözeltide tercih edilen moleküler konformasyonun katı halde bulunana yakın olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 2.26 Difosfinoaminlerde konformasyonel izomerizm

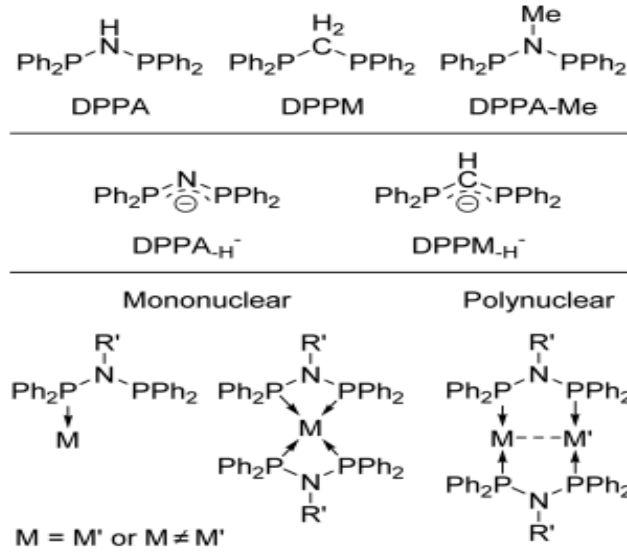
Difosfinoaminlerin oksidasyonu, $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ kapling sabitlerinde azalmaya yol açar. Ayrıca, $^2j(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ kaplingsabiti sübstitüentlerin elektronegatifliğine ve ilaveten oksitlenmiş molekülün tercih ettiği konformasyonun sterik etkisine de duyarlıdır.

Difosfinoaminlerin kapling sabitini etkileyen bir diğ er faktörde difosfinoamine metal atomunun koordinasyonudur. Metal atomunun bisaminofosfinlerle  elasyonu aminofosfin molekülünü C_{2v} konformasyonuna kilitler ve metalin koordinasyon sonucu kimysal kayma d    k frekansa kayar.

VI grubu ($M = Cr, Mo$ veya W) metal karbonil bileşiklerinin ($[M(CO)_n(dppa)]$) sırası ile yüksek frekansa kimyasal kayma değ erleri 4.1, 27.5 ve 3.6 ppm lik incelendiği zaman, bu durumun bütün bisaminofosfin komplekslerine genellenemeyeceğini göstermektedir.

2.2.3 Bis(fosfino)aminler

Hiç   p e yok ki fosfor ligandları, koordinasyon kimyası alanında en çok tercih edilen önemli bir bileşik sınıfıdır. Tek di li, iki di li ve çok di li fosfor ligandlarının çeşitli metal kompleksleri akademik ve endüstriyel önemi olan geniş kapsamlı dönüşümler için katalizör ve ilaç kimyası büyük ilgi duyulmaktadır. Bu, ligand omurga yapılarında bir (veya daha fazla) nitrojen donör bölgesini kapsayan fosfin ligandları için de geçerlidir. Bis(difenilfosfino)metan(DPPM) ve Bis(difenilfosfino)amin (DPPA) gibi kısa ısırma açısına sahip aminofosfin ligandları metallerle çok farklı şekilde (tek di li, köprü veya şelatlama) koordinasyona girebildikleri için moleküler kimyada çok fazla ilgi çekmeye devam etmektedir (Fliedel vd., 2016).



Şekil 2.27 DPPA, DPPM ve N –sübstitiüe DPPA-Me, DPPA ve DPPM’in proton uzaklaştırılmış formları, N-sübstitiüe-DPPA ligandlarının olası koordinasyon formları

P–N–P ligandlarındaki işlevsel –NH– omurgası, H-bağı için iyi bir donördür ve çeşitli çözücülere (örn. dioksan, MeOH, aseton) ve anyonlara (örn. PF₆⁻) H-bağı yapabildiği gösterilmiştir (Hsu vd., 2020; Yan vd., 2020; Böttcher ve Heinemann, 2020). Ayrıca, dppm gibi, -NH⁻ protonunu metal merkezlerine de koordine olabilen karşılık gelen difenilfosfinamido anyonunu vermek üzere protonsuzlaştırmak mümkündür.

Bis(fosfino)aminlerin katalizdeki en göze çarpan başarılarından biri, Cr katalizli etilen tetramerizasyonu yoluyla 1-okten oluşumu PNP ligandları üzerine kapsamlı çalışmalara odaklanılmasına neden olmuştur (Bollmann vd., 2004). Bis(fosfino)aminler, genellikle iki fosfin grubu ve bir amin grubu içeren bir yapıya sahip difosfin ligandlarının ilk örneğidir. İlk difosfin bileşiği olan 1,2-bis(difenilfosfino)etan 'in sentezi, 1951 yılında Hermann Schmidbaur tarafından rapor edilmiştir. En çok rapor edilen bidentat fosfor ligandlarından ikisi, Ph₂PCH₂CH₂PPh₂ [bis(difenilfosfino)etan, dppe] ve Ph₂PCH₂PPh₂ [bis(difenilfosfino)metan, dppm]'dir. Bu ligandlar, fosfor atomlarındaki serbest elektron çifti aracılığıyla metal merkezlerine kolayca koordinasyon yapmaları ve monodentat, şelatlama ve köprüleme gibi çeşitli koordinasyon modlarına sahip olmaları nedeniyle çok araştırılmıştır. Bis(difenilfosfino)etan ve

bis(difenilfosfino)metan 'ın sentezinin ardından bis(fosfino)aminlerle ilgili daha çok araştırma yapılmıştır. Çünkü fosfin ve amin grupları, elektronik etkileriyle metalin reaktivitesini ve katalitik aktivitesini etkileyebilir. Diğer önemli bir neden ise bis(difenilfosfino)aminlerin ile bis(difenilfosfino)metan izoelektronik olmasıdır (Appleby ve Woollins, 2002).

Bis(fosfino)aminlerdeki P-N bağı farklı yapısal modifikasyonlara neden olduğu için P-N-P iskeletine sahip olan bis(fosfino)aminler P-C-P iskeleti içeren difosfinler ile karşılaştırıldıklarında daha zengin ligandlar oldukları için bu ligand ailesi organik sentezde önemli bir yer tutar. Fosfor atomu üzerindeki substitüentler, hem elektronik hem de sterik etkileri nedeniyle P-N-P açısını ve fosfor atomu çevresindeki konformasyonu değiştirir. Bu etkiler, ligandın reaktivitesi, koordinasyon yeteneği ve kimyasal davranışı üzerinde önemli bir rol oynayabilir. Fosfor atomuna bağlı hacimli grupların bulunması bis(fosfino)aminlerin daha kararlı bir yapıda olmalarına neden olur. Bis(difenilfosfino)anilin bileşikleri fosfor atomuna bağlı hacimli fenil gruplarını içerdiklerinden genellikle kararlıdır ve bunun yanında sentezlerinin daha kolay olması gibi bir avantajları da olduğundan araştırmalarda çok kullanılmaktadır. Bu nedenle daha çok ucuz ve temini kolay benzen amin bileşiklerinden birçok bis(difenilfosfino)anilin türevi sentezlenmiş ve reaktivlikleri araştırılmıştır (Biricik vd., 2003). Oluşacak ürünün özellikleri anilin üzerindeki substitüentlere son derece bağlıdır. Aromatik amin halkası üzerinde alkil gibi elektron salıcı gruplar bulunduğu sadece [P(III)-N-P(III)] tipi bis(fosfino)amin bileşikleri oluşurken elektron çekici gruplar (nitril yada triflorometil) olması halinde iminobifosfin [P(III)-P(V)=N] bileşikleri meydana gelmektedir (Fei vd., 2003).

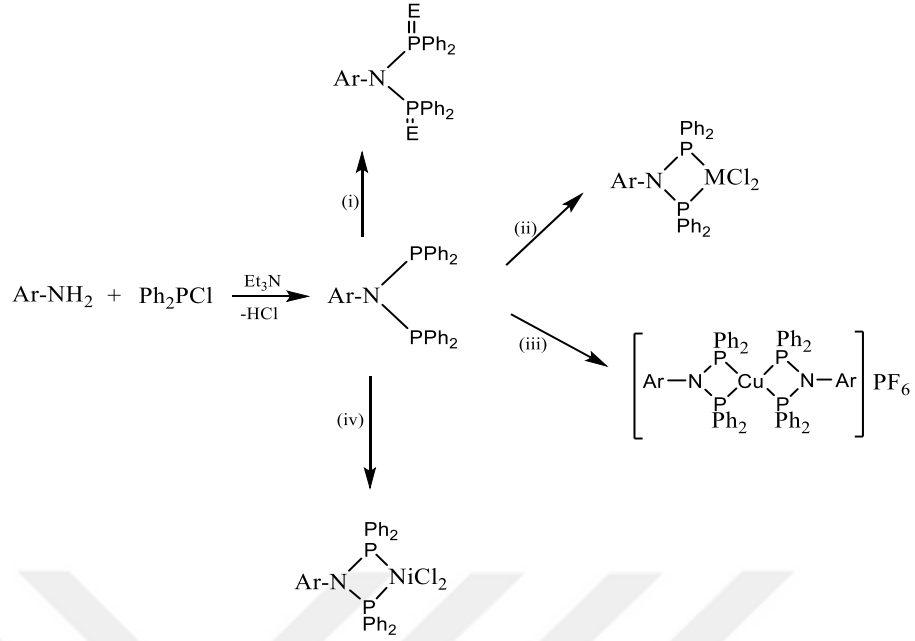
Kalkojenler, periyodik tabloda 16. grupta bulunan elementleri ifade eden bir terimdir. Kalkojenler oksijen (O), kükürt (S), selenyum (Se), tellür (Te) ve polonyum (Po) elementlerini içerir. Bis(fosfino)aminlerin kalkojen türevleri $RN(P(E)R_2)_2$ (E = O, S yada Se)' dir ve küçük üyeli halka sistemlerinin sentezinde kullanılan önemli bileşiklerdir (Biricik vd., 2003). Bis(fosfino)aminlerin kararlı oluşlarından dolayı bu liganların kalkojen türevlerini sentezlemek için reaksiyonu için yüksek sıcaklıklar da

yapmak gerekirken aminofosfinlerin kalkojen türevlerinin sentezi için oda sıcaklığı yeterli olmaktadır (Fei vd., 2000; Fei vd., 2003).

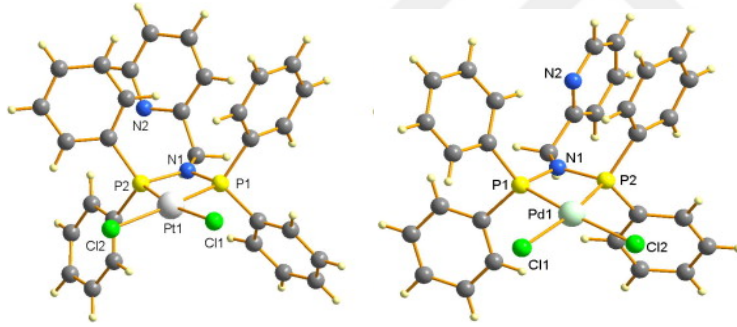
Bis(fosfino)aminler ve aminofosfinler arasında kararlılık açısından farklılıklar bulunmaktadır. Genel olarak, bis(fosfino)aminler, aminofosfinlere göre daha karardır, ancak uygulama ve koşullar bağı olarak her iki ligand da farklı avantajlar sunabilir. Bis(fosfino)aminlerin serbest hidrojeni bulunmadığı için daha karardır. Prototropizm, bir molekülün yapısında meydana gelen geçici bir izomerizm türüdür. Prototropizm, aminofosfinlerde çeşitli faktörlere bağı olarak ortaya çıkabilir. Z. Fei ve grubu tarafından yapılan araştırmada (Fei vd., 2003) aminofosfinlerin üzerlerinde serbest hidrojen bulunması aminofosfinlerin, iminofosfinlere dönüşmesine (prototropizme: azottan fosfora hidrojen göçü) neden olduğunu ortaya koymuştur. Oluşan İminofosfinlerin de kararlı olmadıklarını ve hemen bozunmaya uğradığını göstermişlerdir.

2.2.4 Bis(difenilfosfino)aminlerin koordinasyon kimyası

Bis(difenilfosfino)aminler hem sert (N) hem de yumuşak (P) donör atamlara sahip olduğundan Pd, Pt, Ru, Au ve Ni gibi geçiş metalleri ile kolay bir şekilde koordinasyon bileşiği oluşturur. Yapılan çalışmalar bis(difenilfosfino)aminlerin geçiş metallerine sadece fosfor atomu üzerinden koordine olduğunu göstermiştir. Azot atomunun p orbitalleri ile fosfor atomunun d orbitalleri arasında π etkileşimi nedeniyle azot atomunun bazlığı çok az kaldığından azot üzerinden metale bağlanma meydana gelmez (Biricik vd., 2007). (Biricik vd., 2003). Bu özellik, sayesinde P-N-P tipi iki dişli aminofosfinler Pd, Pt, Mo, Cu, Ni ve Ru gibi geçiş metalleri ile dörtlü halka sistemleri halka sistemleri oluştururlar (Şekil 2.28).



Şekil 2.28 İki dişli bis(difenilfosfino)aminlerin koordinasyon bileşiklerinin sentezi (E:O,S,Se M:Pt,Pd)

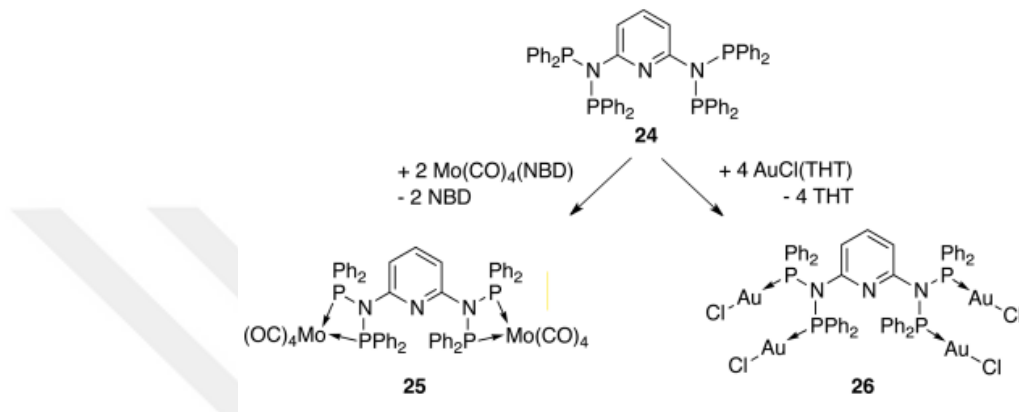


Şekil 2.29 Bis(difenilfosfino)aminlerin Pt ve Pd komplekslerinin top ve çubuk gösterimi

Bis(fosfino)aminlerin metal ile bağlanma şekli, spesifik ligandın yapısına, metalin koordinasyon sayısına ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak değişebilir. Ligandlar metal atomunu tek çekirdek üzerlerinden bağlayabildiği gibi ligandın iki metal arasında köprü oluşturarak meydana getirdiği iki çekirdekli kompleksler de verebilir (Appleby ve Woollins, 2002).

2003 yılında Dyson ve arkadaşları, 2,6-diaminopiridin'in klasik aminoliz reaksiyonu ile ligand 24 sentezini gerçekleştirdiler. Ligand 24, 2 ve 6 pozisyonlarında süstitüe edilmiş bir piridin aracılığıyla bağlanan iki DPPA tipi birimin birleşmesine dayanan potansiyel olarak kuyruklu pentadentat bir ligandır. Çok sayıda verici grubun varlığı

nedeniyle, bu tür ligandlar, polinükleer metal komplekslerinin ve makrosiklik halka sistemlerinin sentezine izin verir. Ligand 24 ün, 2 eşdeğer $[\text{Mo}-(\text{CO})_4(\text{NBD})]$ ve 4 eşdeğer $[\text{AuCl}(\text{THT})]$ ile reaksiyonundan sırasıyla dinükleer ve tetranükleer nötr kompleksler 25 ve 26'yı elde edildi (Şekil 2-29). Moleküler metal kompleksi 25'in yapısı katı halde XRD ile belirlendi ve her iki metal merkezinin de oktahedral bir koordinasyon geometrisi benimsediğini gösterdi (Biricik vd., 2003)

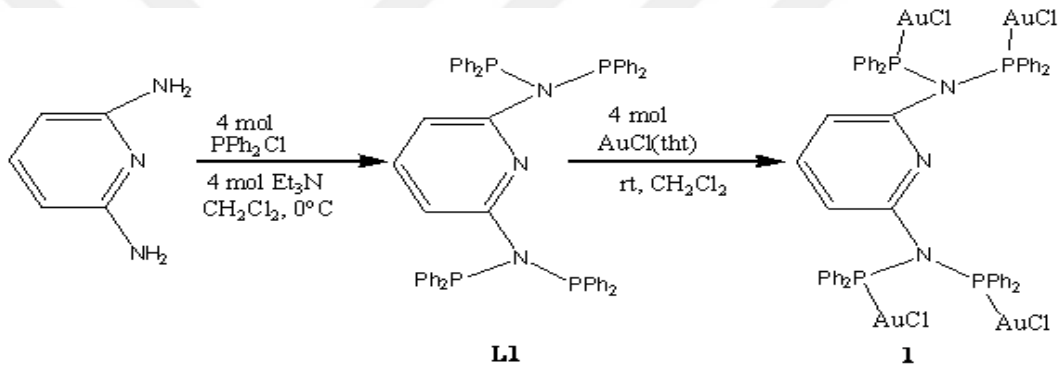


Şekil 2.30 2,6-diaminopiridin ligandının (24)' ün metal öncülere karşı reaktivitesi

Altının kimyasal davranışı, diğer metallerden farklılık gösterir. Tüm metaller arasında en yüksek elektron ilgisi ve en yüksek oksidasyon potansiyeline sahiptir. Altın'ın 5d ve 6s orbitalleri arasındaki enerji aralığının küçük olması kare düzlem, lineer Au^{I} ve kare düzlem ya da oktahedral Au^{III} ve Au^{V} komplekslerinin oluşumuna izin veren hibrit orbitallerin oluşumuna yol açar. Altın komplekslerini ilginç kılan bir diğer özellik $\text{Au}(\text{I})$ merkezleri arasındaki etkileşimlerdir. Bu çekim kuvvetleri aurufilik etkileşimler olarak bilinir.

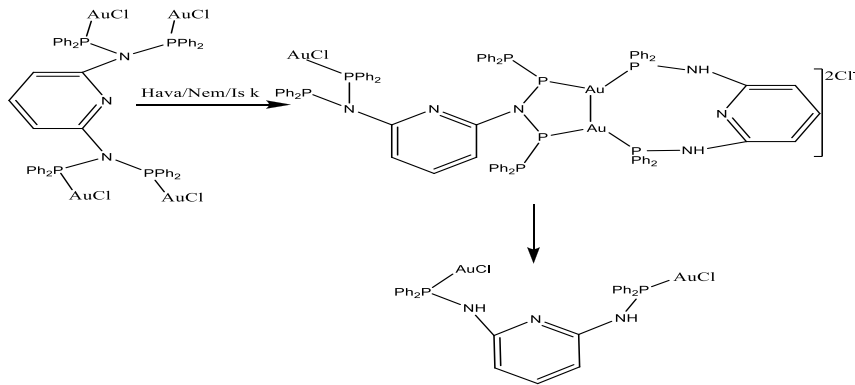
Altın fosfan kompleksleri, Alman kimyager Profesör Helmut Schmidbaur tarafından keşfedilmiştir. Schmidbaur, 1960'ların başında altın kimyasına odaklanmış ve altın komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu konusunda önemli çalışmalar yapmıştır (Schmidbaur, 1999). Bu kompleksler, birçok organik sentez reaksiyonunda kullanılan yüksek seçicilik ve katalitik aktivite gösterirler. Ayrıca, altın fosfan kompleksleri, ilaç keşfi, yarı iletkenler, nano-teknoloji ve manyetik malzemeler gibi birçok alanda potansiyel uygulamalara sahiptir (Gimeno ve Laguna, 1997; Shaw, 1999; Thompson, 1999; Teles vd. 1998; Mizushima vd., 2002).

Lineer Au(I) bileşiklerinde, altın atomları arasında zayıf Au-Au etkileşimlerine çok sık rastlanmaktadır, Au(I) komplekslerindeki bu etkileşimin türünü ifade etmek için 1989’ den beri “aurophilicity” terimi kullanılmaktadır (Jones, 1981; Pathaneni ve Desiraju, 1993). Aurophilicity, altın kimyasında önemli bir role sahiptir. Bu etkileşimler, altın komplekslerinin yapısal özelliklerini ve kimyasal reaktivitelerini etkiler. Ayrıca, altın yüzeylerindeki bu etkileşimler, altın nanopartiküllerinin büyüme ve aglomerasyon davranışlarını etkiler. Bu tür etkileşimler çözelti ortamında daha baskındır. P-N-P bağı içeren aminofosfinlerdeki P-N ve onların bazı altın komplekslerindeki P-Au bağının kararsızlığından dolayı bu bileşikler ışıık/hava ve neme karşı duyarlıdır. P.J Dyson ve gurubu difosfanil amin ligandı ile Au(tht)Cl ‘ün reaksiyonunu incelemiş sürpriz sonuçlar elde etmiştir.



Şekil 2.31 2,6-diaminopiridin aminofosfin ligandının altın kompleksinin sentezi

Elde edilen aminofosfin altın kompleksi hava /ışık / nem’e karşı duyarlı olup kolayca bozunabilmektedir. Bozunma ürünleri kolaylıkla ³¹P NMR ile kolaylıkla takip edilebilmiş ve X-ışınları yöntemi ile yapıları aydınlatılabilmektedir.



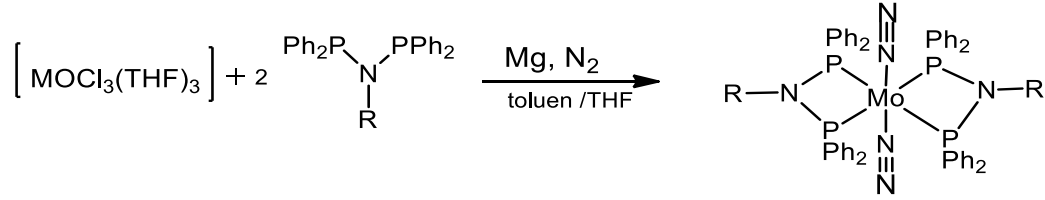
Şekil 2.32 Tetra altın aminofosfin kompleksinin parçalanması sırasında oluşan ürünler

Yukardaki bileşik iki farklı ligant ve üç altın atomu içermekte olup, iki altın atomu arasında Au-Au etkileşimi olan bir yapıya sahiptir (Şekil 2.32).

Dinitrojenin amonyak ve eşdeğerlerine indirgenmesi kimyada zorlu bir süreçtir. Son zamanlarda, hafif reaksiyon koşulları altında nitrojen fiksasyonu yapabilen homojen moleküler katalizin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir. Haber-Bosch yöntemi yüksek basınç altında, Fe/Ru katalizörlüğünde azotu amonyağa (NH₃) indirger. Bu işlem fosil yakıtlarından dihidrojen üretmek için büyük miktarda enerji gerektirir. Dinitrojen fiksasyon sistemlerinin geliştirilmesi kimyasal araştırmaların en önemli konularından birisidir. İlk geçiş metal dinitrojen kompleksi 1965 de Senoff ve Allen tarafından kaydedilen [Ru(N₂)(NH₃)₅]₂⁺ bileşiğidir. 1969’ da Hida ve çalışma arkadaşları trans-[Mo(N₂)₂(dppe)₂] (dppe = 1,1’- bis(difenilfosfino)etan) kompleksini sentezlediler. Nitrojenaz enziminin aktif merkezinde bulunan molibden atomu, diazot fiksasyon işlemlerinde önemli bir işleve sahiptir. Molibden aminofosfin bileşikleri, biyolojik araştırmalarda enzimlerin yapısını ve reaksiyonlarını incelemek için kullanılır. Özellikle molibden içeren enzimlerin katalitik mekanizmalarını anlamak için bu bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu önemlidir. Molibden, canlı organizmalarda birçok enzimde aktif bir metal merkezi olarak bulunur. Aminofosfin ligandları, molibdenin biyolojik sistemlerdeki işlevlerini taklit edebilen yapılara sahip olduğu için, bu kompleksler biyolojik araştırmalarda enzim modelleri ve biyokatalizörler olarak kullanılabilir.

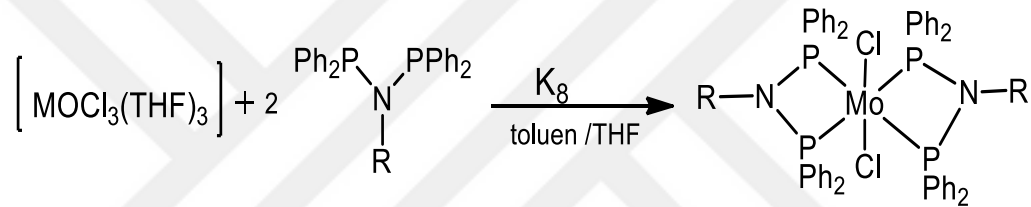
2003 yılında Schrock ve Yandulov, bir ligand olarak triamidoamin taşıyan bir molibden-dinitrojen kompleksi kullandıklarında molibdenin doğrudan dinitrojeni amonyağa dönüşümünü katalize ettiğini belirlediler (Yandulov ve Schrock, 2003). Pincer Aminofosfinlerin dinitrojen komplekslerinin ilginç bir uygulaması katalizdir. Örneğin, bu komplekslerin, gübre üretimi için önemli bir süreç olan dinitrojenin amonyağa indirgenmesi için etkili katalizörler olduğu gösterilmiştir. Bis(difenilfosfin) amin ligandlarının dört üyeli şelat halkası içeren molibden (0)-diazot kompleksleri, Masuda tarafından sentezlenen organometalik bileşiklerdir (Masuda vd., 2013). Bu kompleksler, diazot gazı (N₂) ve molibden(0) tuzlarından elde edilir ve difenilfosfin amin ligandları ile kompleksleştirilir. Bu bileşiklerin çözünürlüğü çok düşük olup bu kompleksleri karakterize etmek zordur (Masuda vd.,

2013) difosfinoamin dinitrojen molibden komplekslerini amonyak eldesinde kullanmaya çalıştılar ancak başarı elde edemediler.



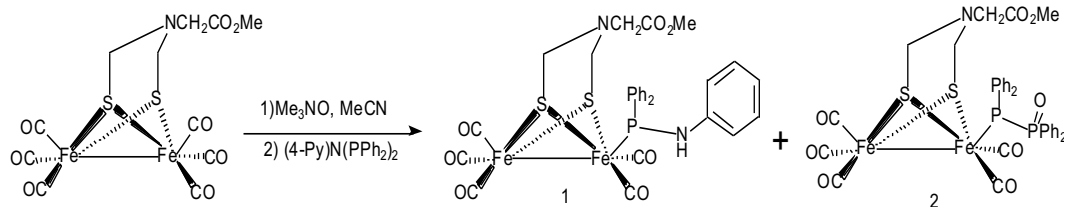
Şekil 2.33 Difosfinoamin dinitrojen molibden kompleksinin sentezi

Molibden atomu bis(difenilfosfino)amin ligandına oktahedral bir şekilde koordine olup, klor atomları da trans bir şekilde bağlanmıştır (Şekil 2.34)



Şekil 2.34 trans-[MoCl₂(LR)₂] (R = Ph, Xy) kompleksinin eldesi

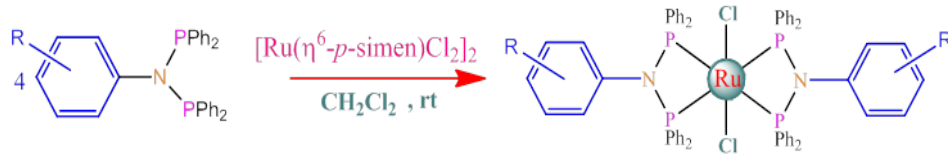
Fe-Fe hidrojenaz enzimi, iki demir demir sülfür (Fe-S) kofaktörü içeren bir proteindir. Bu kofaktörler, hidrojen moleküllerini hidrojene dönüştürebilen bir katalizör görevi görürler.) Fe-Fe hidrojenaz enziminin yola çıkarak (Xu-Feng-Lui 2011), 4-pyN(Ph)₂ ile didemir azaditiyolat kompleksinin karbonil grupları arasındaki reaksiyonu incelemiştir ve ele geçen ürünlerin yapısını aydınlatmıştır. Bisfosfin ligandı 4-PyN(PPh₂)₂ ve [(1-SCH₂)₂NCH₂CO₂Me]Fe₂(CO)₆ bileşiğinin dekarbonilasyon reaktifi Me₃NO.2H₂O ile tepkimesinden hedeflenen ürünler elde edilememiş, onun yerine 1 ve 2 bileşiğini elde etmiştir (Şekil 2.35).



Şekil 2.35 1 ve 2 komplekslerinin eldesi

Bis(fosfinlerin) altı koordinasyonlu Ru(II) kompleksleri oldukça çok çalışılmıştır ancak anoloğları bis(fosfino)aminler daha az çalışılmıştır. Bis(fosfino)aminlerin cis-

rutenyum kompleksleri, organometalik kimyada önemli bir rol oynayan komplekslerdir. Balakrishna ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada, bis(fosfino)amin ligandları ile kompleksleştirilmiş cis ve trans izomerleri içeren rutenyum komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve reaktivitesi incelenmiştir (Balakrishna vd., 2003).



Şekil 2.36 Bis(fosfino)aminlerin Ru(II) komplekslerinin sentezi

Bis(fosfino)aminlerin rutenyum kompleksleri tipik olarak $[RuCl_2(p\text{-simen})]$ gibi bir rutenyum öncüsünün aminofosfin ligandı ile 1:2 mol oranındaki tepkimesinden mononükleer trans-oktahedral kompleksler elde edilir. Bu kompleksler, hidrojenasyon, dehidrojenasyon ve C-H aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmıştır. Örneğin, bis(difenilfosfino)etilaminin rutenyum kompleksi, iminlerin ve ketonların hidrojenasyonu ve alkollerin dehidrojenasyonu için bir katalizör olarak kullanılmıştır. Bu kompleksler genelde sarı yada portakal renkli, havada kararlı ancak çözelti ortamında kararsızdırlar. Çözelti ortamında zamanla bozunmaya uğrayarak yeşil renkli çözünmeyen ve dolayısıyla karakterize edilemeyen ürünlere dönüşöşlerdir. Elde edilen trans-Ru(II) kompleksleri simetrik yapılarından dolayı δ :70-80 ppm aralığında keskin tek bir pik verirler.

2.2.5 Aminofosfinlerin P-N bağının kırılma reaksiyonları

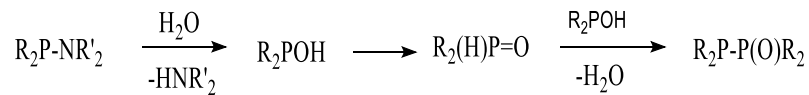
Aminofosfinlerdeki P-N bağ kırılması, aminofosfin molekülündeki P-N bağının kırıldığı ve bir fosfin oksit ve bir amin oluşumuyla sonuçlanan bir kimyasal reaksiyona karşılık gelir. Bu reaksiyon, asitler, bazlar veya oksidanlar gibi çeşitli reaktifler tarafından indüklenebilir ve organik sentez ve katalizde önemli uygulamaları vardır.

Aminofosfinlerdeki P-N bağ genellikle fosfinlerdeki P-H bağından daha güçlüdür, bu da P-N bölünmesini daha zorlu bir reaksiyon haline getirir. Bununla birlikte, P-N

bağı, uygun reaktifler kullanılarak hafif koşullar altında bölünebilir. Örneğin, aminofosfinlerin HCl veya HBF_4 gibi asitlerle işlenmesi, P-N bölünmesini indükleyebilir ve karşılık gelen fosfin oksit ve amin oluşumuyla sonuçlanabilir. Benzer şekilde, aminofosfinlerin sodyum hidrit veya lityum diizopropilamid gibi güçlü bazlarla işlenmesi de P-N bölünmesini indükleyebilir.

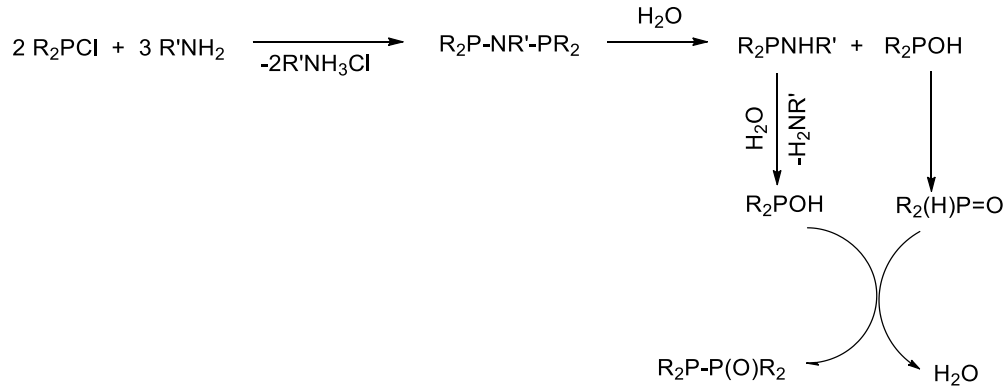
Aminofosfinlerin PN bölünmesi, katalizde önemli uygulamalara sahiptir. Örneğin, aminofosfinlerin P-N bölünmesi, hidrojenasyon, hidroformilasyon ve Suzuki-Miyaura eşleşmesi gibi birçok geçiş metali katalizli reaksiyonun mekanizmasında önemli bir adımdır. Bu reaksiyonlarda, aminofosfin ligandı P atomu aracılığıyla metal merkeze koordinatlanır ve aminofosfin ligandının P-N bölünmesi genellikle katalitik döngüde önemli bir adımdır.

Genel olarak, aminofosfinlerin PN bölünmesi, organik sentez ve katalizde önemli bir reaksiyondur. Bu reaksiyon aminofosfin moleküllerindeki P-N bağını kırarak değerli ürünlerin oluşumuna yol açabilir ve birçok katalitik reaksiyonun mekanizmasında çok önemli bir rol oynayabilir. Katalitik miktarda asit yada bazın varlığı fosfor-azot bağının hidrolize uğramasına neden olur. Hidroliz sonucu fosfor-azot bağı P(V) oksit oluşturmak üzere kırılır. Kırılma sonucu ikincil amin ayrılır (Biricik vd., 2007).



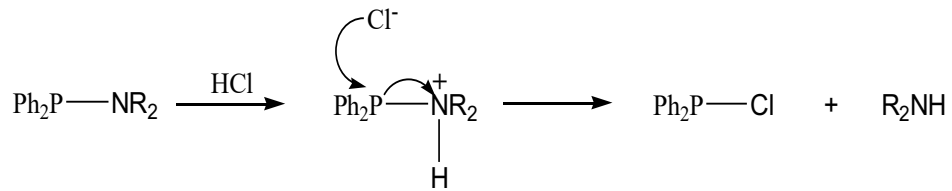
Şekil 2.37 Asit yada baz katalizli P-N bağının hidrolizi

Aynı şekilde R_2PCl 'ün aminler ile reaksiyonlarında eser miktarda nemin varlığı fosfor-azot bağ kırılmasına yol açar ve ürün olarak difosfinmonoksit bileşiği oluşur (Şekil 2.38) (Priya vd., 2003).



Şekil 2.38 Eser miktarda nem varlığında R_2PCI 'ün aminler ile reaksiyonlarında P-N bağı kırılması

Aminofosfinler, HCl (hidroklorik asit) gibi asitlerle reaksiyona girerek asit-baz tepkimelerine tabi tutulabilir. HCl (hidroklorik asit) genellikle aminofosfinlerde P-N (fosfor-azot) bağının kırılmasına yol açmaz. HCl, genellikle aminofosfinlerle asit-baz tepkimesi gerçekleştirerek aminofosfin tuzlarını oluşturur, yani azot atomundaki serbest elektron çiftlerini protonlar. Ancak, bazı özel koşullar altında veya uygun reaksiyon şartlarıyla HCl, P-N bağının kırılmasına neden olabilir. Örneğin, yüksek sıcaklık, katalizörler veya başka reaktiflerin varlığı gibi faktörler, HCl'nin aminofosfin molekülünde P-N bağını etkileyebileceği reaksiyon koşullarını oluşturabilir. Bu nedenle, genel olarak, HCl aminofosfinlerde P-N bağının kırılmasına yol açmaz ve asit-baz tepkimesiyle aminofosfin tuzları oluşumu gerçekleştirir. Ancak, özel reaksiyon koşulları altında veya uygun katalizörlerin varlığında, P-N bağının kırılması veya fosfin grubunun aminofosfin molekülünden ayrılması mümkün olabilir (Appleby ve Woollins, 2002).



Şekil 2.39 HCl ile aminofosfinlerin tepkimesi

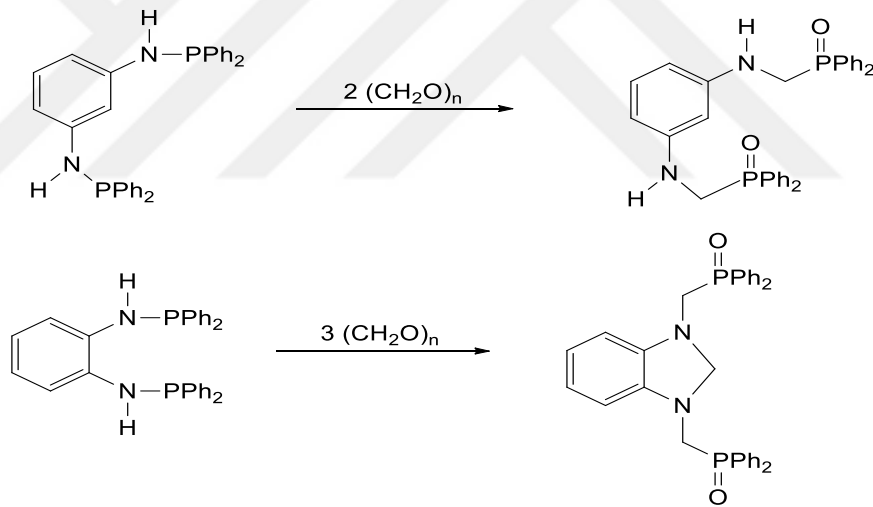
2.2.6 Bis(fosfino)aminlerin aldehitlerle reaksiyonları

M. S. Balakrisna ve grubu yapmış oldukları araştırmalarda (Priya, vd., 2003), aminofosfinlerin N-aryl ve N-alisiklik türevlerinin paraformaldehit ile reaksiyona girdiğinde, P-N bağına metilen katılması sonucunda fosforun P(III) durumundan

P(V) durumuna oksidasyonun gerçekleştiğini gösterdiler. Aromatik aminofosfinle aldehitlerle katılma ürünü verirken alifatik aminofosfinle kırılma ürünü oluşturmuştur.

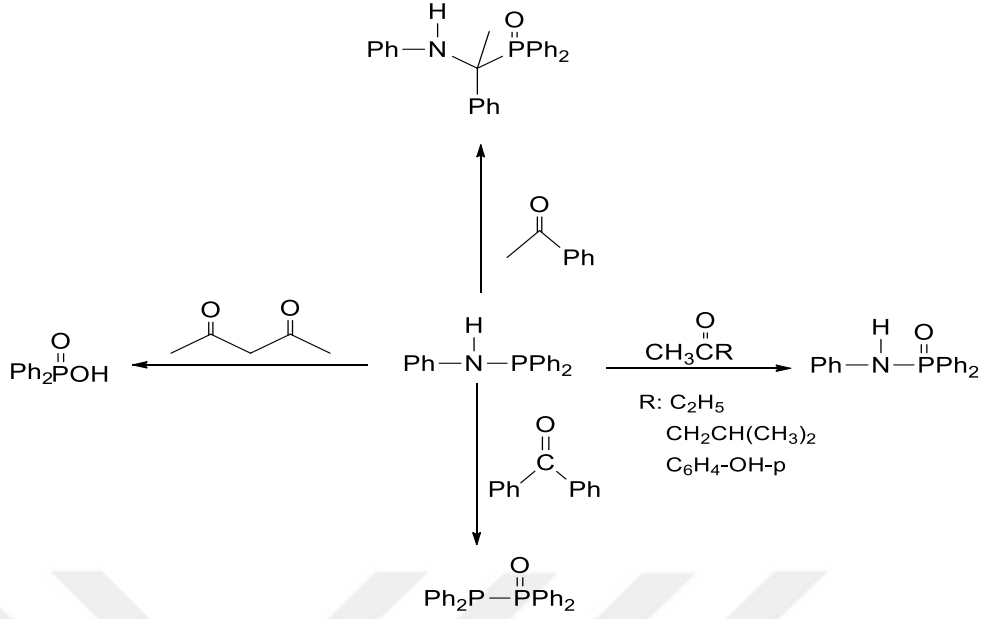
Aminofosfinler ve aminobis(fosfinler) ile aldehitlerin reaksiyonu, P(III)-N bağlarına karbon parçalarının katılması veya P(III)-N bağının kopmasıyla α -hidroksifosfin oksitlerinin oluşumuna yol açar (Priya vd., 2005).

1,3-C₆H₄(NHPPH₂)₂ bileşiğinin paraformaldehit ile reaksiyonu 1,3-C₆H₄-(NHCH₂P(O)Ph₂)₂ katılma ürünü oluştururken, 1,2-C₆H₄-(NHPPH₂)₂ bileşiğinin paraformaldehit ile reaksiyonu 1,2-C₆H₄{Ph₂P(O)CH₂N(μ -CH₂)NCH₂P(O)Ph₂}₂ bisiklik ürünü meydana getirdiği bildirildi.



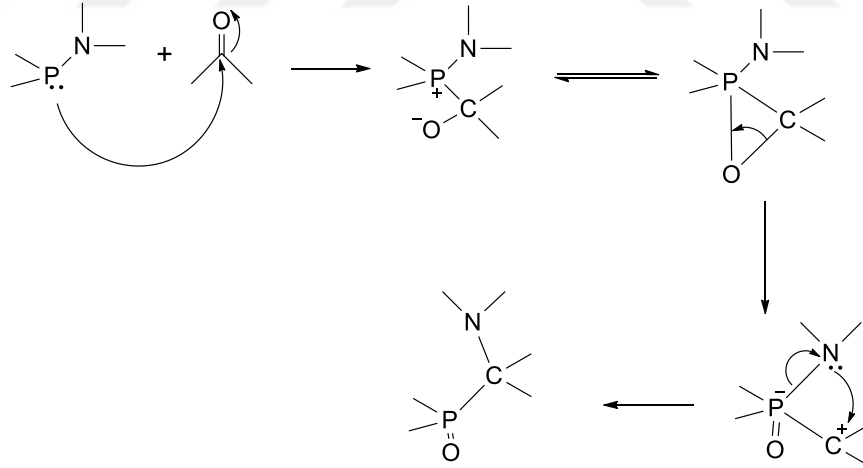
Şekil 2.40 1,2- ve 1,3-C₆H₄{NHPPH₂}₂ bileşiklerinin paraformaldehit ile etkileştirilmeleri ve oluşan ürünler

Asetofenon hariç, Ph₂PN(H)Ph'nin 2-bütonon, 4-metil-2-pentanon ve 4-hidroksi asetofenon gibi alifatik ketonlarla olan tepkimeleri sadece kırılma ürünü fosfin oksiti, Ph₂P(O)N(H)Ph'yi vermiştir.



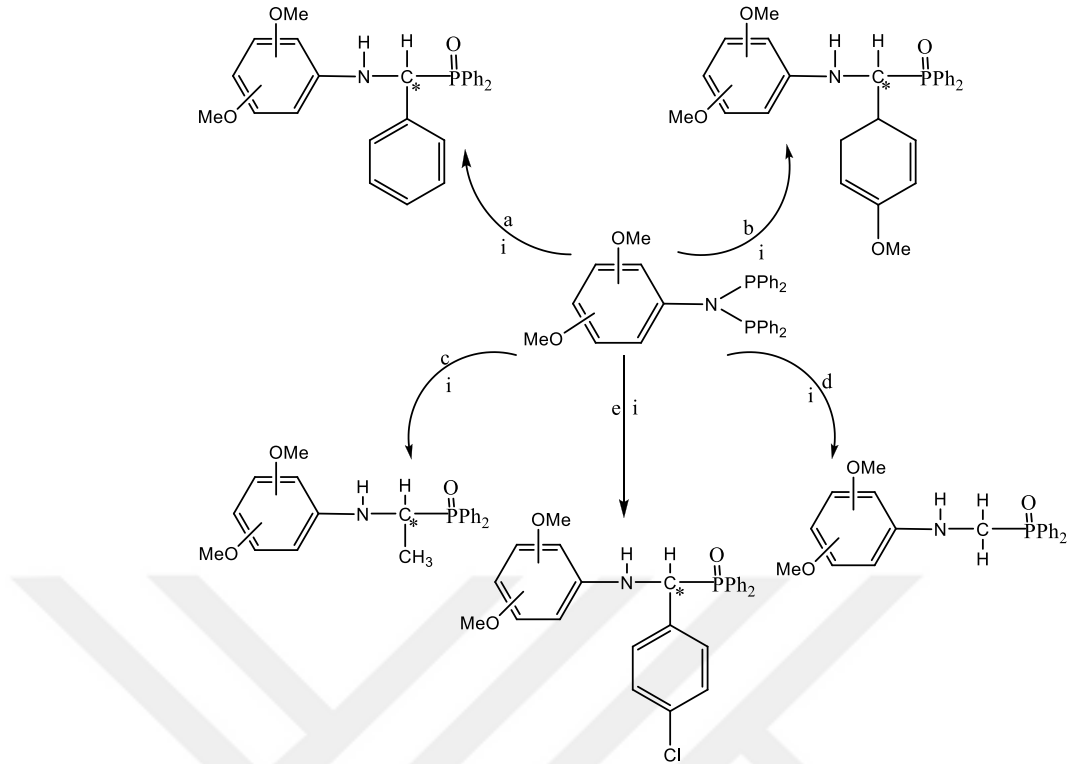
Şekil 2.41 *N*-difenilfosfinoanilinin bileşiğinin ketonlarla reaksiyonu ve oluşan ürünler

Bu tepkimeler, daha önce bildirildiği gibi azottaki asidik protona bağlı değil, fosfor atomunun oksidasyon durumuna bağlıdır. Katılma reaksiyonlarının itici gücünün termodinamik olarak kararlı olan P=O bağının oluşması olduğu düşünülerek öngörülen mekanizma (Şekil 2.42) (Priya ve ark. 2005).



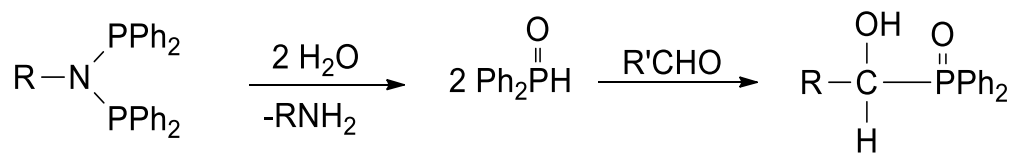
Şekil 2.42 P-N bağına aldehit-keton katılması reaksiyonu için önerilen mekanizma

Tersiyer amin işlevselleştirilmiş fosfinlerin aromatik ve alifatik aldehitlerle reaksiyonu, karbon fragmanlarının P(III)-N bağlarına eklenmesine veya P(III)-N bağ kırılmasına yol açar. Biricik ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında eter türevli *N*-Aromatik(bisfosfino) aminlerin aldehit ile reaksiyonunda P-N-P bağına metilen katılması sonucunda P-N bağ kırılması ile sonuçlanan ürünler elde ettiler.



Şekil 2.43 Bis(fosfino)metoksi anilinlerin aldehit ketonlarla katılma tepkimelerinde P-N bağ kırılması: i) Toluen, 16 saat, reflaks, a) Benzaldehit, b) 4-metoksibenzaldehit, c) Asetaldehit, d) Benzaldehit, e) 4-klorobenzaldehit

M. S. Balakrisna ve grubu Bis(fosfino)aminlerden kırılma ürünlerinin oluşması reaksiyonlarında önce birincil aminin ayrılmasıyla $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ oluştuğunu, sonra bu bileşiğin aldehit ile reaksiyona girerek $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ oluştuğunu ileri sürdüler.

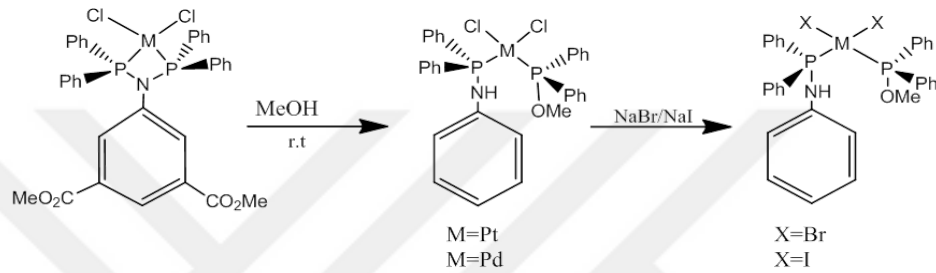


Şekil 2.44 Bis(fosfino)aminlerin aldehitlerle reaksiyonundada kırılma ürününün oluşması

2.2.7 Metanoliz reaksiyonları

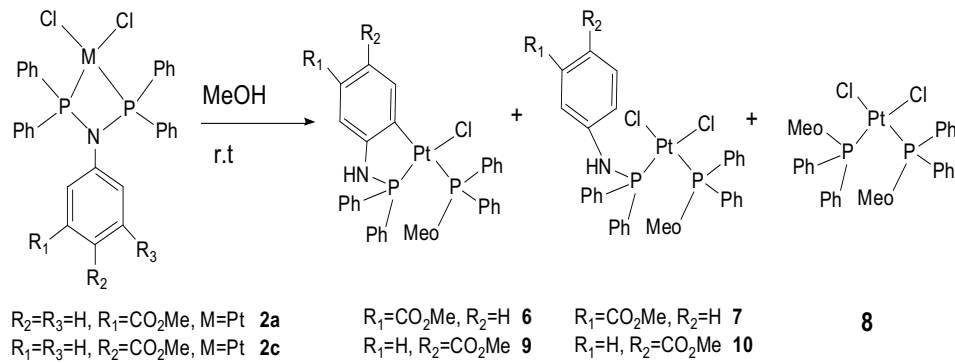
Düşük molekül ağırlıklı bir alkol ya da bir baz vasıtası ile fosfin bileşiklerindeki P-C bağı kırılabilir. Aynı şekilde metanol ortamında P-N bağı kırılması serbest bis(fosfino)aminler ve onların kompleksleri içinde gözlenmiştir. Ester fonksiyonlu bis(fosfino)aminlerin kare düzlem platin ve palladyum kompleksleri için P-N bağının metanoliz tepkimesi ile kırılması sonucunda oluşan ürünlerin izole

edilebildiğini Martin B. Smith ve grubu yapmış oldukları çalışmada göstermişlerdir(Şekil 44). Metanoliz tepkimesiyle bis(fosfino)amin platin kompleksindeki P-N bağının kırılması sonucu oluşan yeni ürün temiz ve seçici şekilde izole edilebilmiştir. Yeni ürünün $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu farklı iki fosfor çevresi nedeniyle her biri ^{195}Pt uydu sinyalleri ile birlikte iki dablet göstermiştir. $\delta(\text{P})$ 81.1 ppm deki sinyal Ph_2POMe grubunu ve $\delta(\text{P})$ 30.0 ppm'deki sinyal ise monodentat fosfino(amin) $\text{Ph}_2\text{PNH}\{\text{R}\}$ [$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_3(3,5\text{-CO}_2\text{Me})_2$] grubunun sinyallerine karşılık gelmektedir.



Şekil 2.45 Ester türevli bis(fosfino)aminlerin kare düzlem ($\text{M}=\text{Pt}, \text{Pt}$) komplekslerinin metanoliz tepkimesi

2a ve 2c bileşikleri için aynı işlem uygulandığında için uygulandığında üç farklı bileşik elde edilmiştir. Reaksiyon ortamından sadece 6 nolu bileşik kristallendirme ile izole edilmiş ve X-ışınları yoluyla yapısı aydınlatılmıştır.



Şekil 2.46 Bis(fosfino)aminlerin kare düzlem platin komplekslerinin metanoliz tepkimesi

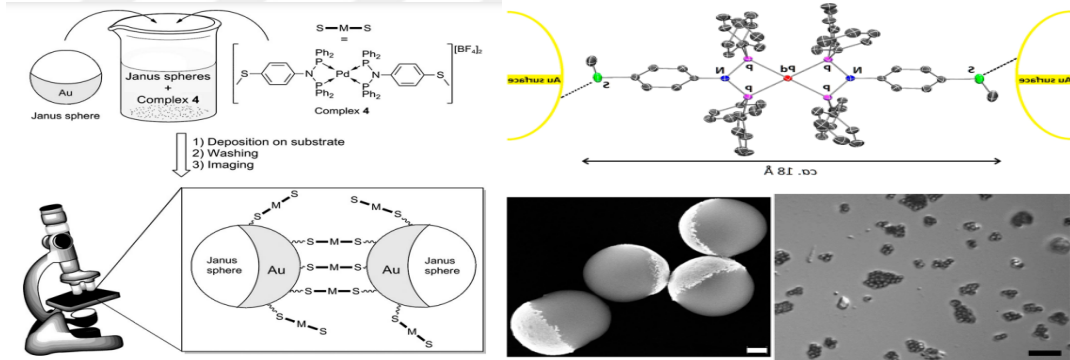
Bileşik 6'nın $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu farklı iki fosfor çevresi nedeniyle $\delta(\text{P})$ 117.3 ppm ($^1\text{JPtP}$: 2292 Hz) ve $\delta(\text{P})$ 71.7 ppm ($^1\text{JPtP}$: 4421 Hz) olmak üzere iki sinyal vermiştir. Bileşik 6 beşli halka yapısından dolayı $\delta(\text{P})$ 71.7 ppm' de sinyal vermiş ve kapling sabitinin büyüklüğünde halkadaki fosfor atomunun klor atomuna trans olduğunu göstermektedir. 2c'nin 16 saat boyunca ısıtılması sonucunda 9,10 ve çok az miktarda 8 bileşiği elde edildirmiştir.

2.2.8 Bisfosfinoamin bileşiklerinin uygulamaları

Bis(difenilfosfino)aminler hem sert (N) hem de yumuşak (P) donör atamlara sahip olduğundan Pd, Pt, Ru, Au ve Ni gibi geçiş metalleri ile kolay bir şekilde koordinasyon bileşiği oluşturduğu için homojen/heterojen kataliz, yüksek teknoloji malzemelerinin veya terapötik moleküllerin geliştirilmesi ve fotofiziksel kimya dahil olmak üzere kimyanın birçok alanında lider konumdadır. Bu nedenle son yirmi yılda klasik fosfin ligandlarına nazaran aminofosfin ligandlarına karşı büyük bir vardır. Sentetik olarak bu ligandlara erişimin kolay ve ucuz olması onları önemli kılmaktadır. Fosfinle stabilize edilmiş türler de dahil olmak üzere Grup 10 metal kompleksleri, çoklu uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Palladyum kompleksleri, katalizdeki, özellikle çapraz bağlanma reaksiyonlarındaki (Loxq vd., 2016) (Miyarua ve Suziki, 1995) (Stille, 1986) ve doğrudan C-H işlevselleştirme/arilasyondaki istisnai performansları nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Lyons, 2010) ve bu dönüşümler için yeni verimli katalizörler geliştirmeye yönelik sürekli çabalar sarf edilmektedir. Bisfosfinoaminlerin palladyum kompleksleri C-C kapling reaksiyonlarında üstün katalitik aktivite göstermişlerdir. Ayrıca, paladyum ve nikel kompleksleri içeren fosfin, olefin oligo/polimerizasyonu ve CO ile kopolimerizasyonu alanında bir uygulama bulmuştur (Fliedel vd., 2016). Platin kompleksleri, benzersiz lüminesans özellikleri nedeniyle fotofizik ve fotokimya alanlarında iyi bir şekilde yerleşmiştir (Yam ve Wong, 2011) Aminofosfin temelli tarafından desteklenen platin katalizörler, hidrojenasyon, çapraz bağlanma reaksiyonları ve C-H aktivasyonu gibi çeşitli organik dönüşümlerde umut verici sonuçlar göstermiştir. Aminofosfin ligandları, platin katalizörün katalitik aktivitesini ve seçiciliğini artırabilen sterik ve elektronik etkiler sağlar (Labinger, 2017). Özellikle, fonksiyonilize aminofsofinler geçiş-metal kompleksinin özelliklerini önemli ölçüde değiştirirler ve böylece katalitik sistemlerin aktivitesini geliştirmede etkin rol oynarlar.

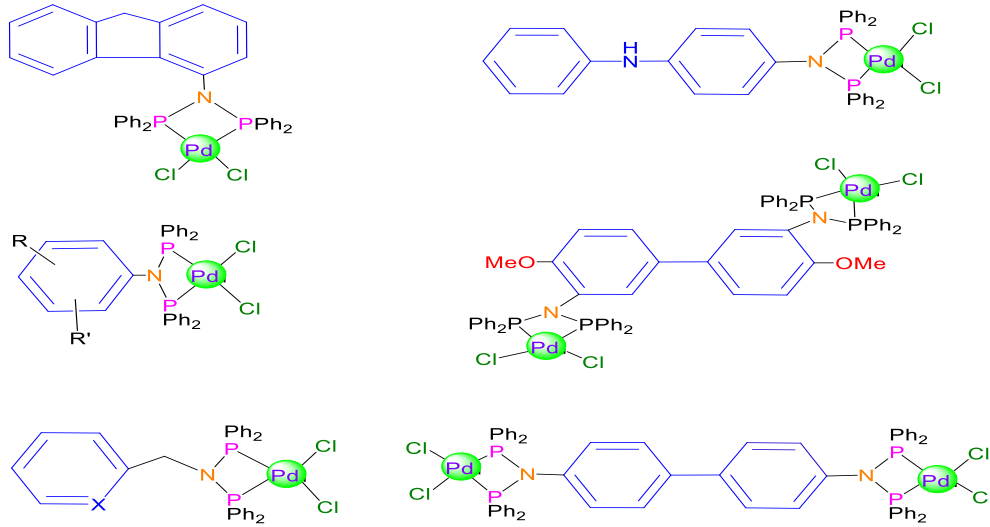
Janus, Roma mitolojisindeki çift yüzlü bir tanrıdır. İki yüzü, biri ileriye ve diğeri geriye bakacak şekilde konumlanmıştır. Aminofosfinlerin "Janus" adını almalarının nedeni, moleküler yapılarında benzer bir çift yüzlülüğe sahip olmalarıdır. Molekülün bir tarafı, fosfor atomu ile azot atomu arasındaki bağı içerirken, diğeri ise amin ve fosfin oksit fonksiyonel gruplarını içerir. Bu iki farklı işlevsel grup, farklı

kimyasal reaksiyonlara ve etkileşimlere olanak sağlar. Janus parçacıkları olarak adlandırılan aminofosfinler, bu çift yüzlü yapıları sayesinde çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler. Bu parçacıklar, zıt yönleri bakan iki yüzü olan Roma tanrısı Janus'un adını almıştır. Janus mikroküreler, kimyasal sentez veya mikroakışkan teknikleri gibi çeşitli yöntemlerle hazırlanabilir. Janus mikro kürelerinin bisfosfino aminlerle birleştirilmesi, katalizdeki potansiyel uygulamalar için incelenmiştir. Örneğin, bir yarım küresi bisfosfino amin ligandları ile kaplı diğer yarım küresi farklı bir ligand ile kaplı Janus mikroküreleri, çeşitli reaksiyonlarda heterojen katalizörler olarak kullanılabilir. İki yarım küre üzerindeki farklı ligandlar, farklı katalitik özellikler sağlayabilir ve Janus mikroküre katalizörünün katalitik aktivitesini ve seçiciliğini artırabilir. Genel olarak, Janus mikroküreleri ve bisfosfino aminlerin kombinasyonu, çeşitli alanlarda katalitik uygulamalar için yeni olanaklar açarak, iyileştirilmiş özelliklere sahip yeni katalizörlerin geliştirilmesine yol açabilir. Son yıllarda, N-tioeter ile işlevselleştirilmiş DPPA tipi ligandların metal kompleksleri etilenin katalitik oligomerizasyonu, Suzuki-Heck ve kısmen altın kaplı Janus tipi mikro küreleri sabitlemek için kullanılmıştır (Fliedel vd., 2014) (Şekil.2-46).



Şekil 2.47 N-tioeter ile işlevselleştirilmiş DPPA tipi ligandların metal kompleksleri ile kısmen altın kaplı silis mikrokürelerin sabitlenmesi

Heck reaksiyonu disüstitüe olefinleri hazırlamak için yaygınca kullanılan bir yöntemdir. Biricik ve ark. eter türevli aminofosfinlerin palladyum komplekslerini Suzuki-Heck reaksiyonlarında kullandılar (Şekil. 2 48) (Biricik vd, 2010).



Şekil 2.48 Laboratuvarımızda sentezlenmiş Suzuki-Heck reaksiyonları için kullanılan Pd(II) (Biricik vd, 2010; Biricik vd, 2008)

Bu çalışmalar bis(difenilfosfino)amin palladyum(II) komplekslerinin Suzuki-Heck reaksiyonlarında kullanımı açısından oldukça önemlidir. Bu kompleksler, çözeltide aktif palladyum(0) türlerine dönüşebilen ligandlar olarak işlev görürler. Palladyum(0), aril veya alkenil halojenürlerin veya triflatların geçiş metal kompleksiyle reaksiyona girmesini sağlayarak çapraz bağ oluşumunu kolaylaştırır. Hidroformülasyon reaksiyonlarında başlıca dört geçiş elementi Rh, Co, Pt ve Ru katalizör olarak rol oynar. Pt ve Ru elementi akademik çalışma düzeyinde kullanılırken Rh ve Co endüstriyel işlemlerde yıllardır kullanılmaktadır. $[PtCl_2(RN(Ph_2P)_2)]$ (R = benzil, 2-pikolil ve n Pr) tipi aminofosfin Pt kompleksleri (Kistamurthy vd., 2010) 1-okten'in hidroformilasyon reaksiyonunda kullanılmış ancak düşük verimler elde edilmiştir. Ancak aynı şartlar altında $[PtCl_2(dppp)]$ katalizör olarak kullanıldığında aldehit dönüşümünde yüksek sonuçlar elde edilmiştir.

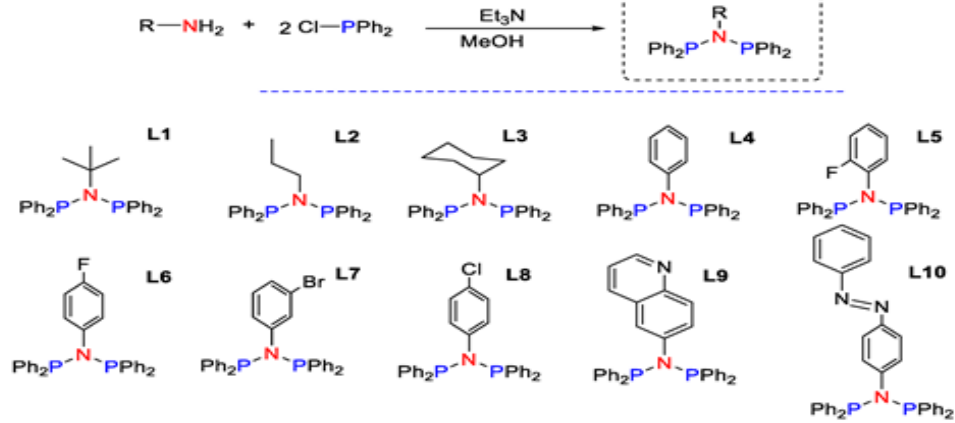
Etilenin oligomerizasyonu α -olefinlerin üretimi için temel endüstriyel işlemlerden biridir. Bu elde edilen oligomerler, etilenin polimerleşmesinde, plastiklerde ve sentetik yağlayıcılarda komonomerler olarak kullanılır. Bis(difenilfosfin)aminlerin krom kompleksleride etilenin trimerleşmesi ve tetramerleşmesi reaksiyonlarında hayli seçici katalizörlerdir. Aynı şekilde (Song vd., 2009) etileninin oligomerleşmesi

tepkimelerinde bis(difenilfosfin)aminlerin nikel komplekslerinin kullandılar ve oldukça yüksek verimler elde ettiler.

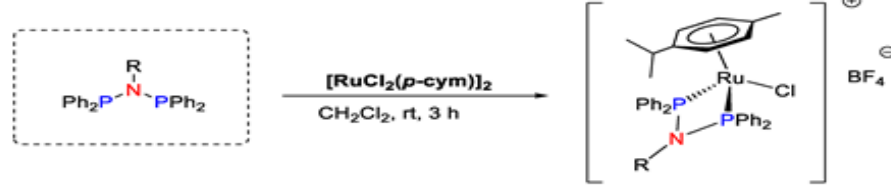
Geniş kapsamlı kullanımlarından dolayı Ru(II) komplekslerinin kimyası önem kazanmıştır. Özellikle fosfin ligandı içeren Ru(II) kompleksleri, homojen kataliz, C-C, C-H ve C-S bağlarının aktivasyonunda, olefinlerin epoksidasyonunda, alkollerin yükseltgenmesinde, C-H bağlarının yükseltgen katılmasında ve indirgen ayrılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kanser dünyadaki en yıkıcı hastalıklardan biridir ve özellikle meme kanseri kadınlarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (Bray vd., 2018). Bu hastalık için klasik tedaviler arasında kemoterapi, hormonoterapi ve anti-HER2 tedavileri gibi hedefe yönelik ajanlar yer alır. Bununla birlikte, birçok hastanın bu ilaçlara doğal bir direnç göstermesi ve yanıt verenlerde bile belirli bir süre sonra progresyonun sıklaşması küresel bir endişe kaynağıdır uzun vadeli yan etkiler ve bazı sınırlamalara rağmen, platin bileşikleri birçok katı tümörün tedavisi için anahtar terapötik bileşenlerdir. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek ve aynı etkinliği korumak için organometalik rutenyum(II) bileşikleri, daha uygun bir toksisite profiline sahip oldukları ve hem yüksek verimli hem de rasyonel ilaç tasarımı için ideal bir şablonu temsil ettikleri için platin ajanlara uygun bir alternatif olarak önerilmiştir. Bu bağlamda, platin dışındaki ilaç bazlı metallerin hızlı gelişimi, organometalik rutenyum (II) komplekslerini son on yılda birçok ilaç tasarımcısının ilgi odağı haline getirmiştir (Sanchez vd., 2019). Aminofosfinlerin rutenyum kompleksleri, kanser tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu bileşikler, sağlıklı hücreleri korurken kanser hücrelerini seçici olarak hedefleme yetenekleriyle bilinir ve geleneksel kemoterapiye kıyasla daha az yan etkiye neden olur.

Ligandların sentezi



Rutenyum komplekslerinin sentezi



Şekil 2.49 Aminofosfin ligandları ve Yarım sandwich Ru (II) komplekslerinin sentezi

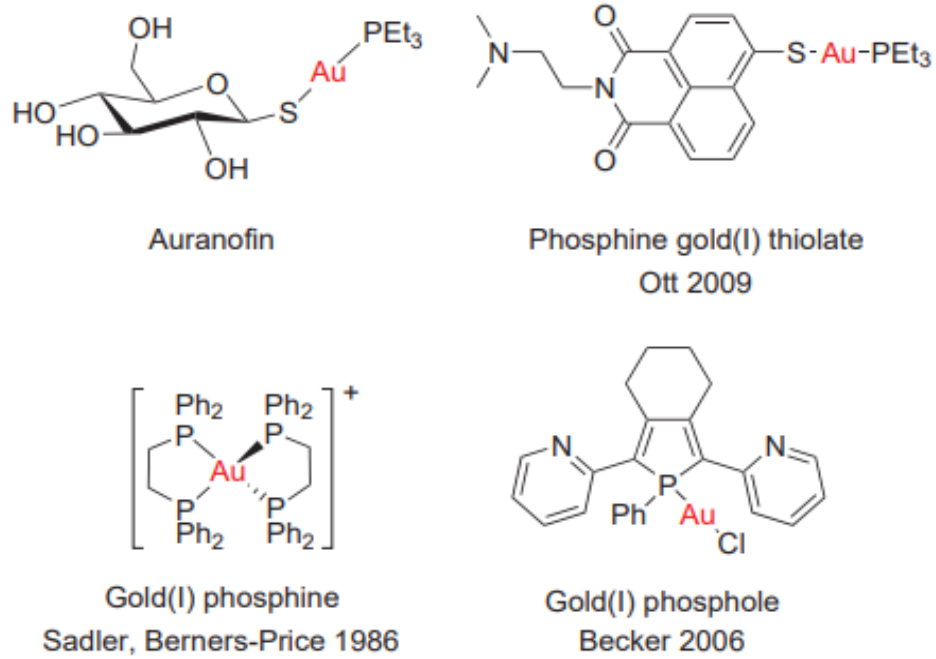
Altın bileşiklerinin ilaç değeri, en eski uygarlıklardan bu yana araştırılmıştır. Altın, Çin, Hindistan, Mısır gibi ülkelerde ve daha sonra Avrupa'da farklı hastalıklar için tıbbi müstahzarlar veya iksirler şeklinde kullanılmıştır. Altın bileşiklerinin en erken terapötik uygulaması, MÖ 2500'den kalmadır. Çin'de, altının fraktür, çiçek hastalığı veya cilt ülserlerini tedavi etmek ve aynı zamanda ömrü uzatmak için bir ilaç olarak için kullanıldığı bilinmektedir (Huaizhi ve Yuantao, 2001).

Her ne kadar altının tıp alanında kullanılması çok eskilere kadar gitsede bilimsel olarak kullanılması, altın bileşiği $K[Au(CN)_2]$ 'nin in vitro bakteriyostatik etkisi için klinik olarak test edildiği 1920'lerin başına dayanır. Robert Koch, $K[Au(CN)_2]$, bileşiğini tüberküloza neden olan mikobakterileri öldürmek için kullandı. $K[Au(CN)_2]$ ' in tüberküloz tedavisinde toksisite göstermesi üzerine, altın(I) tiyolat komplekslerinin de bu amaçla kullanılmasını sağlamıştır (Orvig ve Abrams, 1999).

1930'ların başında, Jacques Forestier, tüberküloz için kullanılan tiolat komplekslerini romatoid artrit tedavisi için de kullanabileceğini gösterdi. Bu bileşikler, romatoid artrit

tedavisinde tercih edilen ilaç olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlar da istenmeyen yan etkiler, özellikle nefrotoksisite, daha az toksik altın bileşikleri arayışına yol açmıştır. Böylece, ağızdan alınabilen ikinci nesil altın ilacı Auranofin geliştirilmiştir

Auranofin, 1985 yılında romatoid artrit tedavisi için tasarlanmış ve onaylanmıştır.



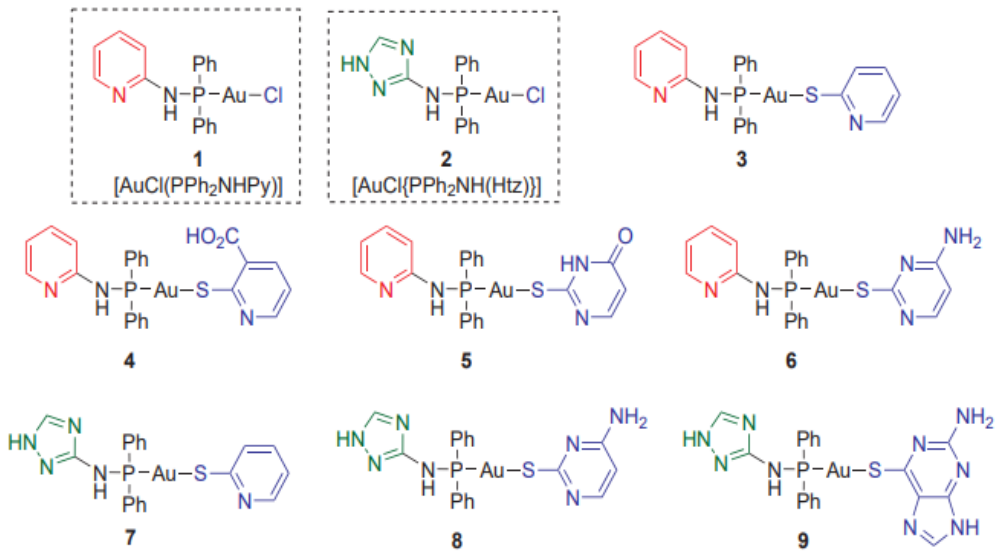
Şekil 2.50 Fosfor ve kükürt temelli antikanser aktivite gösteren Au(I) kompleksleri

1960'larda Rosenberg ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen araştırma, kanser tedavisi için kemoterapötik ilaç olarak cis-platinin aktivitesinin keşfedilmesine yol açtı (Wang ve Guo, 2013).

Bu keşif, potansiyel antikanser ilaçları olarak metal bileşikleri için yeni bir fırsatlar dünyası açtı. Bu gerçek, bazı antitümör ilaçların ürettiği immünodepresif ve antienflamatuar etkilerle birlikte, auranofin ve diğer ilgili altın komplekslerinin antitümör aktivitesine yönelik araştırmaları tetikledi. Günümüzde, altın kompleksleri birkaç tümör hücre hattında mükemmel antiproliferatif aktivite sergilemiştir (Ott,

2009; Nobili vd., ark 2010; Che ve Sun, 2011). Auranofinin kendisi, lösemi kanseri için klinik düzeyde denemededir (Zhang ve Che, 2015; Bertrand ve Casini, 2104).

Yapılan çalışmlardan altına bağılı ligandların önemli olduğunu ortaya koymuştur. Çünkü liganlar biyolojik ortamda gerekli stabiliteyi sağlayabilirler ve komplekslerin nihai özelliklerine katkıda bulunabilirler. Bu anlamda aminofosfinler, metale erişim sağlamak için uygun özelliklere sahip bir ligand ailesidir. Aminofosfin metal kompleksleri, farklı araştırma alanlarında büyük bir ilgi görmeye başlamıştır. Tıpta biyoinorganik metallo ilaçlar için yapısal model oluşturmalarından dolayı biyoinorganik kimyadaki uygulamaları da artmaktadır (Fernández-Moreira vd., 2019).



Şekil 2.51 Aminofosfin Au(I) kompleksleri

2.2.9 Aminophosfinlerin DFT hesaplamaları

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları, aminofosfin bileşiklerinin elektronik yapısını ve özelliklerini incelemek için güçlü bir araçtır (Köseoglu vd., 2009). DFT hesaplamaları, aminofosfinlerin moleküler yapısı, elektronik özellikleri ve reaktivitesi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. DFT hesaplamaları, bu bileşiklerin elektronik yapısını modelleyerek, özelliklerini ve farklı koşullar altındaki davranışlarını tahmin edebilir. Örneğin, aminofosfinlerin katalitik özelliklerini

anlamak için önemli olan metal yüzeylere veya diğer moleküllere bağlanma enerjilerini araştırmak için DFT hesaplamaları kullanılabilir.

Ogawa ve grubu bis(difenilfosfino)amin türevi ligandlarla hazırlanan ve 4 üyeli bir P-N-P şelat halkası oluşturan dinitrojen molybden komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve reaktivitesi incelemiştir. Çalışmada, bu komplekslerin çeşitli reaksiyonları araştırılmış ve bazı önemli sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle, P-N-P şelat halkası oluşturan $\text{Mo}(\text{N}_2)_2$ komplekslerinin hidrojenasyon, aminasyon ve diğer reaksiyonları incelenmiş ve bu komplekslerin bir dizi reaksiyon için iyi katalizörler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, DFT hesaplamaları ile yapılan teorik çalışmalarda elde edilen deneysel sonuçları desteklemektedir (Ogawa vd., 2013).

Bis(fosfino)aminlerin DFT çalışmaları etilenin oligomerizasyon tepkimelerine uygulanmıştır. Etilen oligomerizasyon katalizinde PNP stabilitesi ile polietilen oluşumu arasında güçlü bir ters ilişki gözlemlenmiştir. Bu yöntem, sentetik yolları zor olan ve beklenen katalitik performansı düşük olan adayları elemek suretiyle yeni PNP ligand adaylarını taramak için kullanılmıştır ve önemli zaman tasarrufu sağlanmıştır. DFT hesaplamaları, bu bileşiklerin en kararlı yapılarını tahmin ederek, daha etkili aminofosfin bazlı katalizörlerin tasarımı için rehberlik sağlamıştır. DFT hesaplamaları, aminofosfinler çalışmasında değerli bir araçtır (Lin vd., 2021).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Kullanılan kimyasallar Merck ya da Aldrich'ten alınmış olup, saflaştırılmaksızın kullanılmışlardır. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart yöntemler takip edilerek kurutulmuş ve saflaştırılmıştır. Ayrıca aksi belirtilmedikçe tüm reaksiyonlar inert atmosfer altında (N₂) gerçekleştirilmiştir.

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Monoklorodifenil fosfin (C₁₂H₁₀PCl), Trietilamin (C₆H₁₅N), Potasyum tetrakloroplatinat (K₂PtCl₄), 2,6-Dietilanilin, Hidroklorik asit (HCl), Etanol, Glasiyel asetik asit, Döterokloroform (CDCl₃), Diklorometan (CH₂Cl₂), n-Hekzan (C₆H₁₄), Dietileter (C₄H₁₀O), 1,5-Siklooktadien (C₈H₁₂), Palladyum(II) klorür (PdCl₂), Dikloro(p-simen)rutenyum (II), K₂CO₃, CsCO₃, 1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), 2,6-di-*t*-bütil-1-hidroksitoluen (BHT), bütillenmiş hidroksi anisol (BHA), DTNB (5,5-ditiyobis-(2-nitro benzoik asit), asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz, α-tokoferol, potasyum peroksi disülfat (K₂S₂O₈), ABTS, bakır (II) klorür Sigma firmasından (St. Louis); metanol, etanol, galantamin hidrobromür, neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin), asetiltiyokolin iyodür, Folin-Ciocalteu reaktifi, butiriltiyokolin iyodür (Fluka), sodyum hidrojen fosfat ve sodyum dihidrojen fosfat.

3.1.2 Kullanılan cihazlar

1. ¹H NMR (400.1 MHz), ¹³C NMR (100.6 MHz) ve ³¹P NMR (162 MHz)
2. FT-IR Spektrometer (Mattson 1000 ATI UNICAM)
3. NMR (Bruker AV400)
4. Erime Noktası Cihazı (Gallenkamp MPD 350 BM 2.5)
5. UV Spektrofotometresi (Shimadzu UV-1601, Japonya)
6. Otomatik pipetler (20-200 µL, 100-1000 µL, 500-5000 µL) (Eppendorf, Almanya)
7. Hassas terazi (Scaltec SBA 31)
8. pH-metre (Thermo, Amerika Birleşik Devletleri)

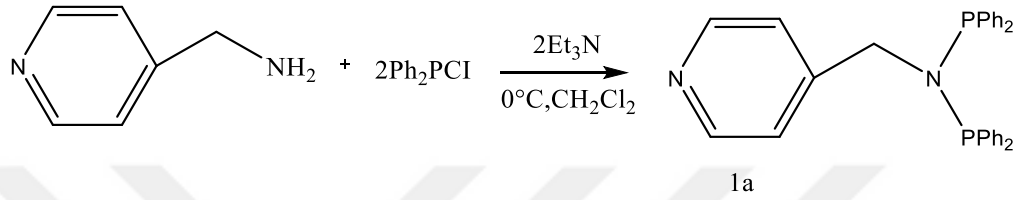
9. BioTek Power Wave XS (Amerika Birleşik Devletleri)

10. Elma S15 ultrasonik banyo (Almanya)

3.1.3 Deneysel veriler

3.2 Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi

3.2.1 4-pikolil-N(Ph₂P)₂ (1a).



Şekil 3.1 Ligand 1a'nın sentezi

Ph₂PCl (4.10 g, 18.5 mmol) yavaşça CH₂Cl₂ (30 mL)₂ ortamında çözünmüş olan 4-pikolilamin (1.00 g, 9.25 mmol) ve Et₃N (1.867 g, 18.5 mmol) çözeltisi üzerine 0 °C'de eklendi. Oluşan beyaz süspansiyon 1 saat boyunca karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ele geçen beyaz katı, deiyonize suyla (3 x 10 mL) yıkanarak havada kurutuldu (verim: 4.30 g, %98) .

Element Analizi C₃₂H₂₉NP₂ için hesaplanan; C 78,51; H 5,97; N 2,86; bulunan; C 78,66; H 5,75; N 3,01%.

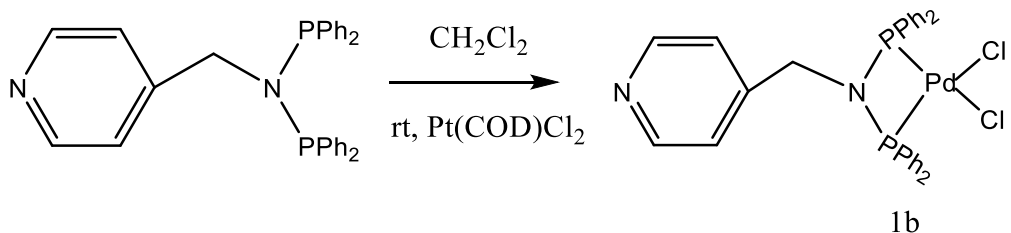
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,65-8.28 (m, 24 H Ar- H); 4.53 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{Arm}, 149.2; 138.9; 132,2;129.09; 128,8; 128,1; 123,2), (CCH₂ , 55.47)

³¹P-{¹ H} NMR (CDCl₃) s (ppm): 65.45 (s)

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹) (P-N-P): 857

3.2.2 [4-pikolil-N(Ph₂P)₂]PdCl₂ (1b).



Şekil 3.2 1b kompleksinin sentezi

1a (0.083 g, 0.175 mmol) ve [PdCl₂(cod)] (0.050 g, 0.175 mmol) CH₂Cl₂ (10 mL) içinde çözülerek ve 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında yaklaşık olarak 1-2 mL'ye konsantre edildi ve buna diethyl eter (20 mL) eklendi. Ele geçen sarı çökelek süzüldü ve vakum altında kurutularak (verim: 0.082 g, %75) elde edildi.

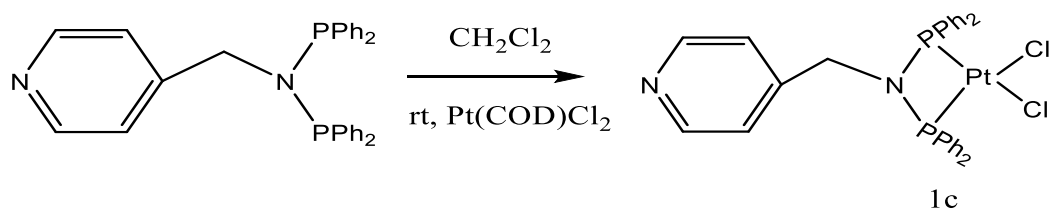
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,94 -8.11 (m, 24 H Ar- H); 4.23 (s, 2H, CH₂).

³¹P-¹H} NMR (CDCl₃) δ (ppm): 35.80 Hz.

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹)(P-N-P): 809

Element Analizi C₃₂H₂₉NP₂ için hesaplanan; C 78,51; H 5,97; N 2,86; bulunan; C 78,66; H 5,75; N 3,01%.

3.2.3 [4-pikolil-N(Ph₂P)₂]PtCl₂ (1c).



Şekil 3.3 1c kompleksinin sentezi

1a (0.042 g, 0.0861 mmol) ve [PtCl₂(cod)] (0.033 g, 0.0861 mmol) ve CH₂Cl₂ (10 mL) içinde çözülerek oda sıcaklığında 1.5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında yaklaşık olarak 1-2 mL'ye konsantre edildi ve buna dietil eter (20 mL) eklendi. Ele geçen beyaz bir çökelek süzüldü ve vakum altında kurutuldu (verim: 0.053 g, %83).

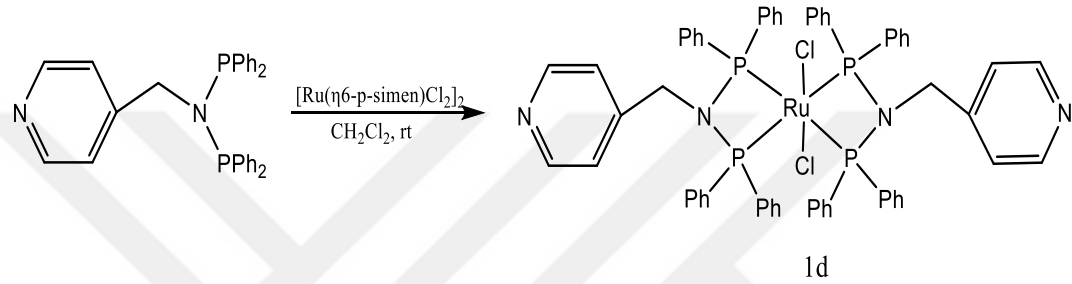
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,94 -8.11 (m, 24 H Ar- H); 4.23 (s, 2H, CH₂).

³¹P-¹H} NMR (CDCl₃) δ (ppm): 20.4, J(PtP): 3314,5 Hz.

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹)(P-N-P): 805

Teorik C₃₀H₂₆N₂P₂PtCl₂: C, 48.53; H, 3.53; N, 3.77. Deneysel: C, 48.45; H, 3.67; N, 3.88%.

3.2.4 [4-pikolil-N(Ph₂P)₂]₂RuCl₂ (1d)



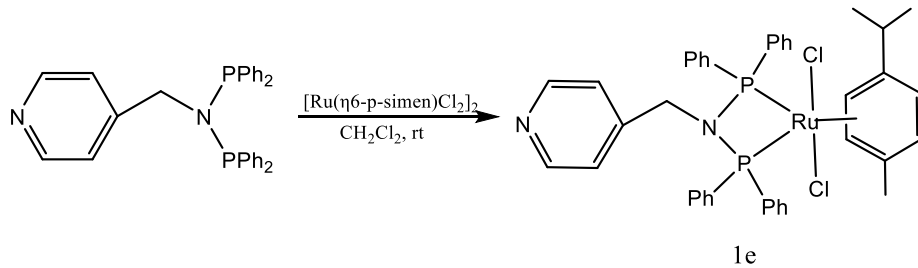
Şekil 3.4 1d kompleksinin sentezi

[Ru(η⁶-*p*-simen)Cl₂]₂ (0.063 g, 0.10 mmol), C₈H₉-NP₂(Ph₂)₂, **1a** (0.2 g, 0.41 mmol) 10 ml diklorometanda çözüldü ve inert atmosferde oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Sonra çözücüsü 1–2 ml kalıncaya kadar çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve üzerine 15 ml dietil eter eklendi. Çöken katı madde vakumda süzülerek ayrıldı ve vakum altında kurutuldu. CH₂Cl₂ de kristallendirilerek kırmızı-kahverengi renkli katı elde edildi. Verim 0.15 g (%), E.n: 316 °C

³¹P-¹H}- NMR (δ ppm, CDCl₃): 76.85 (s)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.79-7.40 (m, H, ArH), 4.67 (2, 2H, CH₂,)

3.2.5 [Ru(η6-*p*-simen)4-pikolil-N(Ph₂P)₂Cl₂] (1e)



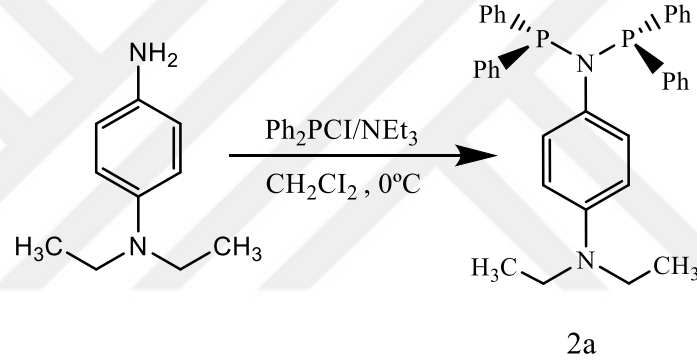
Şekil 3.5 1e kompleksinin sentezi

[Ru(η^6 -*p*-simen)Cl₂]₂ (0.063 g, 0.10 mmol), **1a** (0.1 g, 0.20 mmol) 10 ml diklorometanda çözüldü ve inert atmosferde oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Sonra çözücüsü 1–2 ml kalıncaya kadar çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve üzerine 15 ml dietil eter eklendi. Çöken katı madde vakumda süzülerek ayrıldı ve vakum altında kurutuldu. CH₂Cl₂ de kristallendirilerek kahverengi katı elde edildi Verim 0.15 g (%), E.n: 316 °C

³¹P-{¹H}- NMR (δ ppm, CDCl₃): 75.25 (s)

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.79-7.40 (m, H, ArH), 4.49 (s, 2H, CH₂) , 1.35 (d, 6H, CH₃), 1.90 (s , 3H, CH₃), 2.35(septet, 1H, CH) .

3.2.6 4-Amino-N-N-dietil anilin-N(Ph₂P)₂ (**2a**).



Şekil 3.6 Ligand 2a'nın sentezi

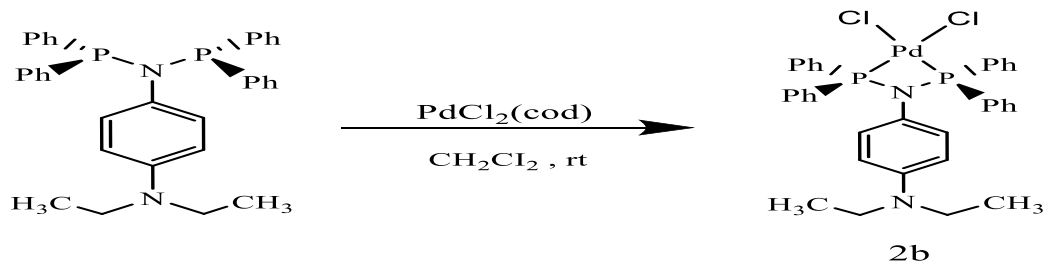
³¹P-{¹H}- NMR (δ ppm, CDCl₃): 70.00 (s).

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.28-7.38 (m, 25H, Ar H); 3.23-3.21 (q , 4H, CH₂); 1.06 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 139.89; 133.5; 130.27; 129.02; 127.87), (C_{CH2}, 44.58), (C_{CH3}, 12.34).

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹): 1510 (P-Ph), 880 (P-N-P)

3.2.7 PdCl₂[4-Amino-N-N-diethyl aniline-N(Ph₂P)₂] (2b).



Şekil 3.7 2b kompleksinin sentezi

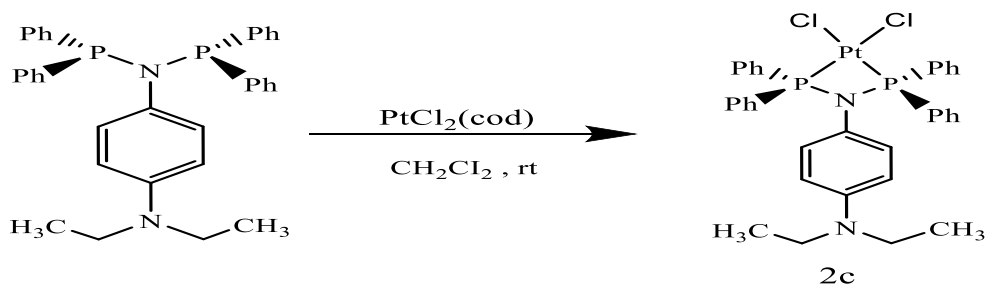
³¹P-{¹H}-NMR (δ ppm, CDCl₃): 36.44 (s).

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.12-7.93 (m, 25H, Ar H); 3.47 -3.52 (q, 4H, CH₂); 1.08-1.11 (t, 6H, CH₃).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 136.20; 134.44; 129.60; 116.94; 113.90), (C_{CH2}, 31.66), (C_{CH3}, 13.3).

IR, ν (KBr tablet, cm⁻¹): 1514 (P-Ph), 893 (P-N-P)

3.2.8 PtCl₂[4-Amino-N-N-diethyl aniline-N(Ph₂P)₂] (2c).



Şekil 3.8 2c kompleksinin sentezi

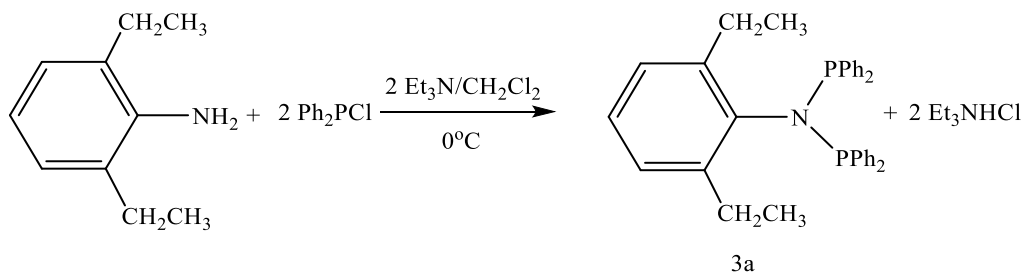
³¹P-{¹H}-NMR (δ ppm, CDCl₃): 21.52 (s). *J*_(PtP):3334 Hz

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 5.61-7.87 (m, 25H, Ar H); 3.25-3.23 (m, 4H, CH₂); 1.06 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 133.97; 132.93; 129.41; 111.08; 103.11), (C_{CH2}, 44.21), (C_{CH3}, 12.36). *J*_(PtP): 3334 Hz

IR, ν (KBr tablet, cm⁻¹): 1512 (P-Ph), 887 (P-N-P)

3.2.9 2,6-dietil anilin -N(Ph₂P)₂ (3a).



Şekil 3.9 Ligand 3a sentezi

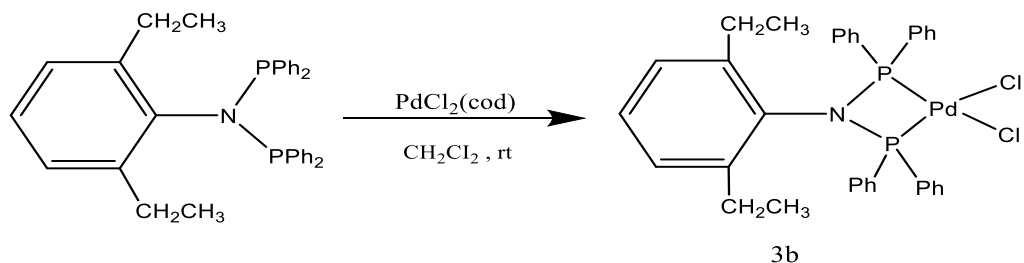
³¹P-{¹H}-NMR (δ ppm, CDCl₃): 56.18 (s).

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.99-7.50 (m, 25H, Ar H); 1.85-1.89 (q, 4H, CH₂, *J*=5.3 Hz); 0.67-0.71 (t, 6H, CH₃, *J*=8.0 Hz).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 126.45; 126.57; 127.83; 127.91; 129.27; 134.32; 134.60; 139.02; 139.20; 143.92), (C_{CH2}, 25.09), (C_{CH3}, 14.90).

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹): 1431 (P-Ph), 875 (P-N-P)

3.2.10 PdCl₂ [2,6-dietil anilin -N(Ph₂P)₂] (3b).



Şekil 3.10 Kompleksinin 3b'nin sentezi

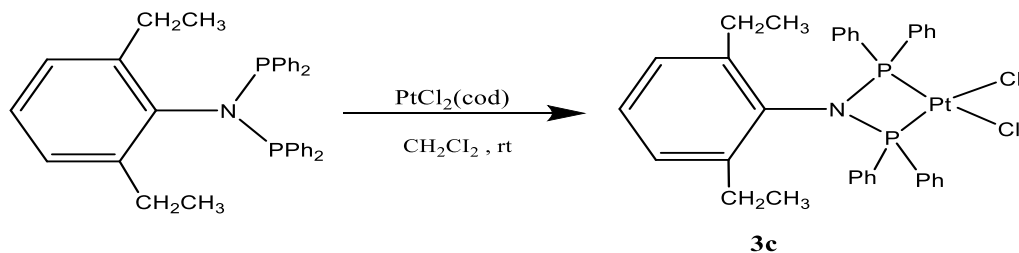
³¹P-{¹H}- NMR (δ ppm, CDCl₃): 37.06 (s).

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.00-8.05 (m, 25H, Ar H); 1.44-1.49 (q, 4H, CH₂, *J*=6.6 Hz); 0.88-0.89 (t, 6H, CH₃, *J*=2.0 Hz).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 127.13; 127.80; 128.36; 128.99; 129.11; 129.50; 133.19; 134.77; 134.91; 143.61), (C_{CH2}, 25.30), (C_{CH3}, 13.35).

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹): 1435 (P-Ph), 879 (P-N-P)

3.2.11 PtCl₂ [2,6-dietil anilin -N(Ph₂P)₂] (3c).



Şekil 3.11 3c kompleksinin sentezi

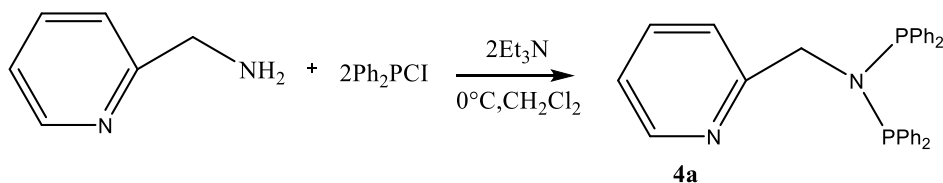
³¹P-{¹H}- NMR (δ ppm, CDCl₃): 22.00 (s). ¹J_{Pt-P}: 3356.01 Hz

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 6.93-8.02 (m, 25H, Ar H); 3.47-3.53 (q, 4H, CH₂, *J* = 8.0 Hz); 1.42-1.51 (t, 6H, CH₃, *J* = 18.0 Hz).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{arm}, 127.06; 127.91; 128.24; 128.57; 128.81; 129.27; 132.97; 134.68; 137.45; 143.84), (C_{CH2}, 25.17), (C_{CH3}, 13.31).

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹): 1435 (P-Ph), 870 (P-N-P)

3.2.12 2-picolyl-N(Ph₂P)₂ (4a).



Şekil 3.12 *N, N*-Bis(difenilfosfino)2-pikoyil anilin Ligandının Sentezi

Element Analizi C₃₂H₂₉NP₂ için hesaplanan; C 78,51; H 5,97; N 2,86; bulunan; C 78,66; H 5,75; N 3,01.

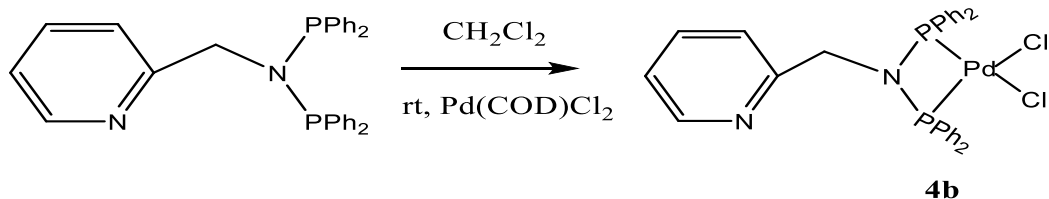
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,66-8.41 (m, 24 H Ar- H); 4.69 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{Arm}, 159.8; 148.6; 139,2; 135,6; 132,8; 128,8; 128,1; 121,5) 127,7; 125,2), (CCH₂, 57.9)

³¹P-{¹H} NMR (CDCl₃) δ d (ppm): 62.6 (s)

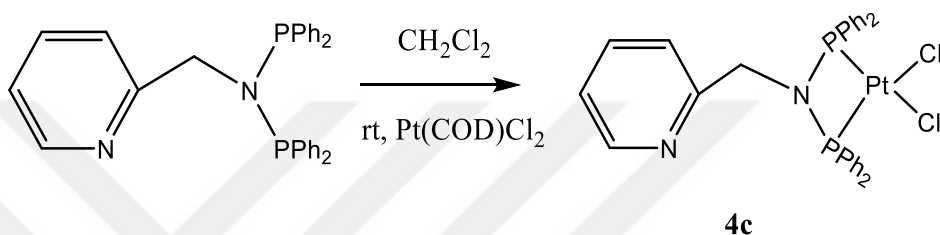
IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹)(P-N-P): 855

3.2.13 PdCl₂ [2-pikolil-N(Ph₂P)₂] (4b).



Şekil 3.13 4b kompleksinin sentezi

3.2.14 PtCl₂ [2-pikolil-N(Ph₂P)₂] (4c).



Şekil 3.14 4c kompleksinin sentezi

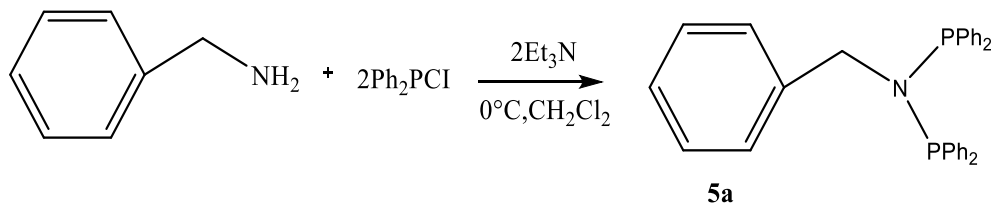
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,94 -8.11 (m, 24 H Ar- H); 4.23 (s, 2H, CH₂).

³¹P-{¹H} NMR (CDCl₃) *v* (ppm): 20.2, J(PtP): 3308 Hz.

IR, *v* (KBr tablet, cm⁻¹) (P-N-P): 810

Teorik C₃₀H₂₆N₂P₂PtCl₂: C, 48.53; H, 3.53; N, 3.77. Deneysel: C, 48.45; H, 3.67; N, 3.88%. S

3.2.15 Benzil-N(Ph₂P)₂ (5a).



Şekil 3.15 Ligand 5a'nın sentezi

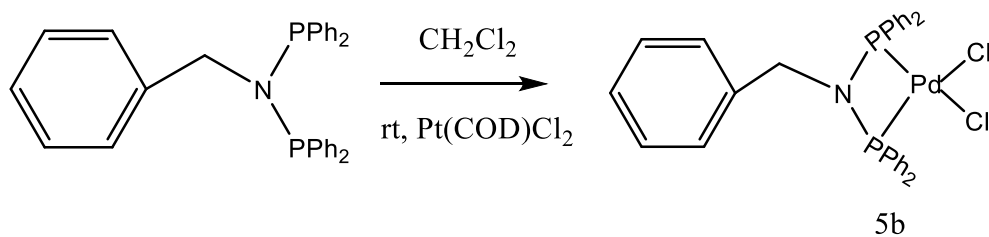
¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,66-8.41 (m, 24 H Ar- H); 4.69 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (δ ppm, CDCl₃): (C_{Arm}, 159.8; 148.6; 139,2; 135,6; 132,8; 128,8; 128,1; 121,5) 127,7; 125,2), (CCH₂, 57.9)

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3) δ (ppm): 62.6 (s)

IR, ν (KBr tablet, cm^{-1}) ν (P-N-P): 855

3.2.16 $\text{PdCl}_2[\text{benzil-N}(\text{Ph}_2\text{P})_2]$ (5b).



Şekil 3.16 5b kompleksinin sentezi

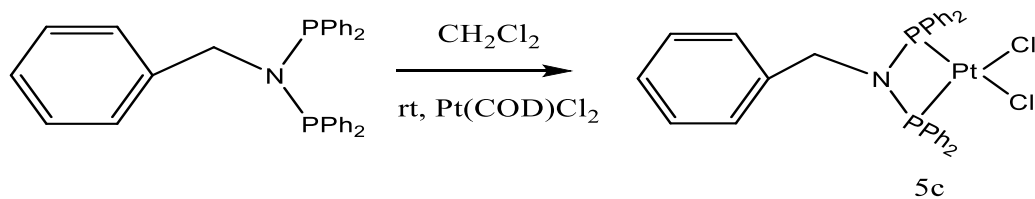
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 6,50–7,85 (m, 25 H, ArH); 4.24 (s, 2H, CH_2);

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3) δ (ppm): 34.3 (s).

IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 803 (P–N–P).

Teorik: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NP}_2\text{PdCl}_2$ için: C, 57.03; H, 4.17; N, 2.15. Deneysel: C, 57.37; H, 4.28; N, 2.00%

3.2.17 $\text{PtCl}_2[\text{benzil-N}(\text{Ph}_2\text{P})_2]$ (5c).



Şekil 3.17 5c kompleksinin sentezi

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 6,51–0,83 (m, 25H, ArH); 4.15 (s, 2H, CH_2);

$^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3) δ (ppm): 20.3, J(PtP):3303 Hz.

IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 803 (P–N–P)

3.3 Biyolojik Aktivite

3.2.18 Antioksidan tayin yöntemleri

Antioksidan aktivite tayini için maddelerin DPPH serbest radikal giderim (Blois, 1958), ABTS katyon radikal giderim (Re vd., 1999) ve CUPRAC (Apak vd., 2004) yöntemleri ile aktiviteleri tayin edildi.

3.2.19 Enzim inhibisyon aktivite tayin yöntemi

Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonları, asetilkolinin AChE tarafından tiyokoline parçalandıktan sonra, tiyokolinin sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunu vermek üzere 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile reaksiyon verdiği kolorimetrik bir yöntem olan Ellman metodu, 96 kuyucuklu mikrolakalarda gerçekleştirildi (Ellman vd., 1961). Tirozinaz inhibisyon aktivitesi için enzim olarak tirozinaz enzimi, substrat olarak ise L-DOPA kullanıldı (Masamoto ve Kubo, 1980).

3.4 İstatistik hesaplamalar

Antioksidan ve antikolinesteraz aktivite sonuçlarında elde edilen veriler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verildi. Sonuçlar Student's *t*-testine göre %95 güven sınırları içinde bulundu. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. En küçük kareler yönteminin kullanıldığı doğrusal regresyon analizi eğim, intersept ve korelasyon katsayılarının değerlendirilmesiyle yapıldı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

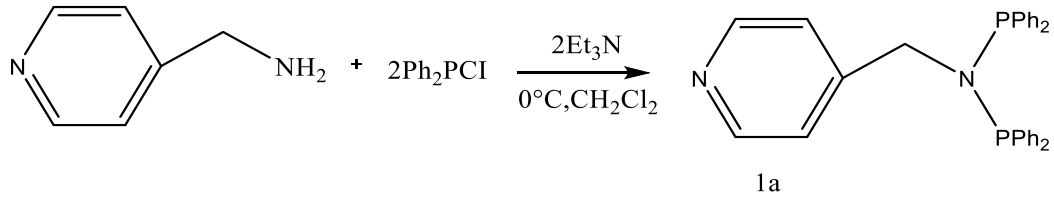
4.1 Sentez

Aminofosfin bileşiklerinin sentezine duyulan büyük ilgi katalitik ve biyolojik aktivite göstermelerinden dolayıdır. Son yıllarda fosfor üzerine yapılan çalışmalar daha çok P-N bağlı bileşikler üzerine yoğunlaşmıştır. Aminofosfin bileşiklerinin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntem aminoliz ya da fosforilasyondur. Bu yöntemle göre bir kloro difenil fosfin ile aminin CH_2Cl_2 ortamında reaksiyonundan aminofosfin bileşikler hazırlanır. Diklorometan, renksiz, tatlımsı kokulu ve kaynama noktası oldukça düşük bir sıvıdır. Diklorometan havada yanıcı olmadığından, düşük kaynama noktasına sahip tek yanıcı olmayan ticari çözücüdür (Rossberg vd.,2011). Uçucu ve birçok organik bileşiği çözebilme özelliği diklorometanı birçok kimyasal işlem için tercih edilen bir çözücü haline getirmiştir. Bu nedenle aminofosfin bileşiklerinin sentezinde çözücü olarak tercih sebebidir. Aminofosfinlerin sentezi esnasında HCl gazı oluşur. Açığa çıkan HCl'in tutulması için bu tepkimeler çoğunlukla trietilamin gibi bir organik bazın eşliğinde yapılır. Reaksiyona giren tepkenler ve reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin tümü diklorometanda çözüldüğü için reaksiyon ^{31}P NMR tekniği ile kolay bir şekilde izlenebilmektedir.

Bu çalışmada birinci aşamada, fosforilasyon yöntemi kullanılarak literatürde var olmayan dört yeni aminofosfin bileşiği, N,N-bis(difenilfosfino)4-pikolililanilin ligandı ve geçiş metal kompleksleri sentezlenerek yapıları sentezlenerek yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR, IR gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

Yeni bidentat aminofosfin bileşiği **1a**, N,N-bis(difenilfosfino)-4-pikolil anilin, oldukça ucuz ticari aromatik amin 4-pikolil anilin ile kloro difenil fosfinin CH_2Cl_2 ortamında, 0°C de reaksiyonu ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR spektroskopisine göre ana ürün olarak **1a'yı** verdi(Şekil 1). Reaksiyon ortamının ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR incelemeleri fosforilasyon tepkimesinin bir saat içerisinde bittiğini ve tasarlanan **1a** ligandının oluştuğunu göstermiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uçurularak

beyaz renkli katı ürün elde edildi. Katı önce saf su sonra eter ile yıkanarak saflaştırıldı ve vakum altında kurutuldu.



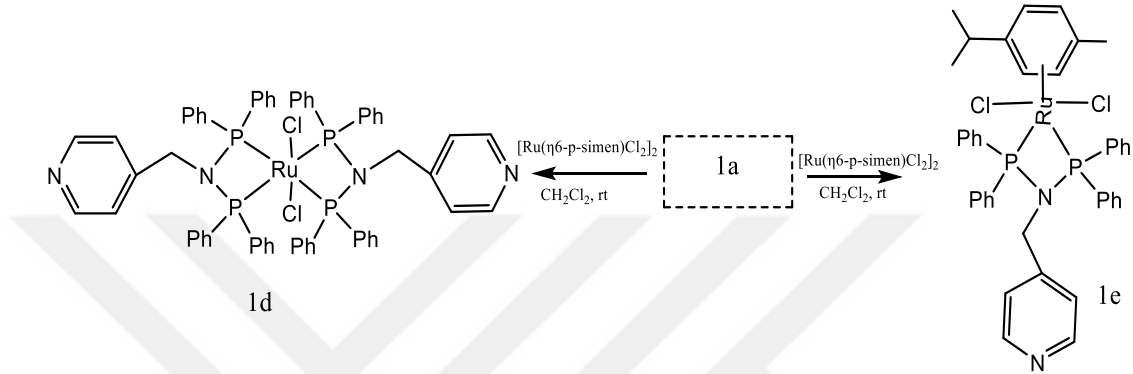
Şekil 4.1 Fosforilasyon yöntemi ile N,N-bis(difenilfosfino)-4-pikolil anilin'in sentezi

Anilin halkası üzerindeki N atomunun varlığından dolayı 1a ligandının fosfor nmr piki 4a ve 5a ligandına nazaran daha aşağı alana kaymış $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu δ 65 ppm'de tek sinyal olarak gözlenmiştir.

$(\text{Ph}_2\text{P})_2\text{P}-\text{N}-\text{R}$ genel formülüne sahip difosfinoaminlerin geçiş metalleri ile kompleks oluşumunda bidentat ligand olarak davrandıkları x-ray analizleri ile kanıtlanmıştır (Biricik vd., 2008). Aminofosfin ligantlarının kararlılığı ile metal komplekslerin kararlılığı için genel bir karşılaştırma yapıldığı zaman metal komplekslerinin daha kararlı olduğu gözlenmiştir. P-N-P üniteli yeni aminofosfin ligandı **1a**'nın Pd ve Pt kompleksleri ($\text{M}(\text{COD})_2\text{Cl}_2$, COD: 1,5-cyclooctadiene) ile **1a**'nın 1:1 mol oranında, CH_2Cl_2 ortamında tepkimesinden sentezlendi (Şekil 2). Kompleks **1b** ve **1c** tamamen spektroskopik ve analitik yöntemlerle karakterize edilen saf bileşikler olarak elde edildi. Fosfor atomunun Palladyum ve Platin atomları ile koordinasyonu serbest ligandın 65 ppm'deki $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ sinyalinin kaybolarak yerine aşağı alanda Pd (II) kompleksi için 35.8 ve Pt(II) kompleksi için 21.0 ppm'de yeni piklerin oluşmasına neden oldu. **1c** kompleksinin $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ spektrumunda görülen uydu sinyalinin $^1\text{J}_{\text{P-Pt}}$ değeri 3356 Hz de olan kapling sabiti **1c** bileşiğinin cis geometriye karşılık geldiğini doğrulamaktadır.

Rutenyum elementi kullanılan liganların cinsine ve mol oranına bağlı olarak değişik geometrilerde kompleksler verebilir. Rutenyum komplekslerinin geometrisi, rutenyum iyonunun çevresinde yer alan ligandlar ve bunların konumlarına bağlı

olarak değişebilir. Bundan yola çıkarak oktahedral ve yarım sandviç tipinde iki yeni rutenyum kompleksi tarafımızdan sentezlendi. $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ ile **1a** ligandının 1:4 ve 1:2 mol oranında tepkimesiyle diklorometan ortamında , oda sıcaklığında oktahedral kompleks **1d** ve yarım sandviç **1e** bileşiği %98 verimle ve tek ürün olarak elde edildiler (Şekil 4.2). Elde edilen rutenyum aminofosfin komplekslerinin rengi, soluk sarı ve kırmızı kahve rengine sahipler.

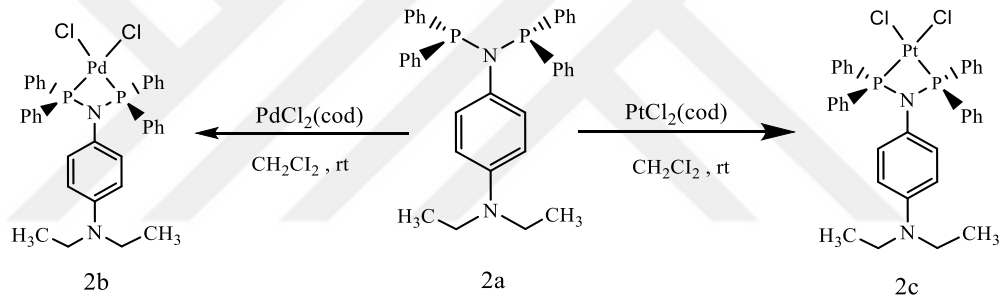


Şekil 4.2 Rutenyum aminofosfin komplekslerinin sentezi

Her iki kompleks için $^{31}\text{P}\text{-}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumları, serbest liganda ($\delta = 64.5$ ppm) göre yukarı alana kaymış (75.85 ppm) tek bir rezonans piki vermektedir. Reaksiyon çözeltisinin 20 dakika sonraki $^{31}\text{P}\text{-}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumu kompleks **1d** için 75.85 ppm’ de singlet bir rezonans göstermiştir. Reaksiyon ortamının $^{31}\text{P}\text{-}\{^1\text{H}\}$ -NMR incelemesinde δ 75.85 ppm’de tek pik her iki fosfor atomunun eşdeğer olduğunu göstermektedir Bu bulgu, dört P atomlarının hepsinin çözeltide aynı olduğunu ve ürünlerin oluşumunun asıl olarak kantitatif olduğunu göstermektedir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücünün büyük bir kısmı vakum altında uzaklaştırıldı ve ortama eter ilave edilerek oluşan ürünün çökmesi sağlandı. Çöken katı kısım ayrıldı ve tekrar eter ile yıkanarak **1d** bileşiği mükemmel bir verimle (% 97- %98) izole edildi. $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-simen})\text{Cl}_2]_2$ ile **1a** ligandının 1:2 mol oranında ile diklorometan ortamında , oda sıcaklığında tepkimesiyle yarım sandviç **1e** bileşiği %98 verimle ve tek ürün olarak elde edildi (Şekil 4.2). Reaksiyon ortamının $^{31}\text{P}\text{-}\{^1\text{H}\}$ NMR incelemesinde δ 75.25 ppm’de tek pik her iki fosfor atomunun eşdeğer olduğunu göstermektedir.

2a ligandı aminoliz metoduna göre klorodifenilfosfin ile 4-Amino-N,N-dietilami'nin trietilamin varlığında (1:2:2 molar oran) diklorometan çözücü ortamında, 0°C de reaksiyonundan sentezlendi (Biricik ve Özgen 2014). 2a bileşiğine ait ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR sinyali δ 70.00 ppm'de tek pik olarak gözlemlendi. 2a ligandının P-N-P ve P-Ph bağlarına ait IR pikleri sırasıyla ν : 880 cm^{-1} ve ν : 1510 cm^{-1} de gözlemlendi.

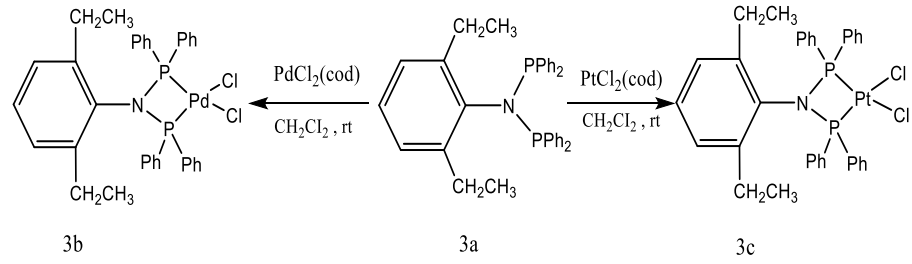
Bu ligandın 1:1 mol oranıyla $[\text{MCl}_2(\text{cod})]$ (M = Pd, Pt; cod: siklookta-1,5-dien) ile reaksiyonu platin(II) ve palladyum(II) komplekslerini yüksek verimlerle oluşturdu. Platin **2b** ve paladyum **2c** komplekslerinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumlarında sırasıyla δ 21.52 ve δ 36.44 ppm'lerde pikler gözlemlendi. Platin komplekslerinin spektrumlarında görülen ve $^1\text{J}_{\text{P-Pt}}$ değeri 3334 Hz de olan yarılma cis geometriye karşılık gelmektedir.



Şekil 4.3 2a-c bileşiklerinin sentezi

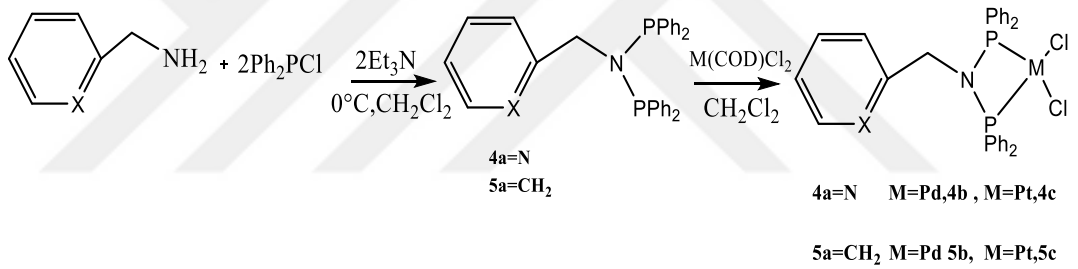
3a ligandı klorodifenilfosfin ile 2,6-dietilanilin'in trietilamin varlığında (1:2:2 molar oran) diklorometan çözücü ortamında, 0°C de reaksiyonundan oldukça yüksek bir %98 verimle sentezlendi (Biricik ve Özgen 2014).

Bu ligandın $[\text{MCl}_2(\text{cod})]$ ile reaksiyonundan palladyum (II) ve platin(II) kompleksleri yüksek verimlerle sentezlendi. Platin kompleksinin δ 22.00 ve paladyum kompleksinin δ 37.06 ppm'deki ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR pikleri her iki fosfor atomunu eşdeğer olduğunu göstermektedir. 3c kompleksinin ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumunda görülen ve $^1\text{J}_{\text{P-Pt}}$ değeri 3356 Hz de olan yarılma cis geometriye karşılık gelmektedir. Bu bulgu daha önceki çalışmalar ile uyumludur.



Şekil 4.4 3a-c bileşiklerinin sentezi

Daha önce tarafımızdan sentezlenmiş olan **4a** ve **5a** aminofosfin bileşiklerinin palladyum kompleksinin karbon-karbon kapling reaksiyonlarında oldukça yüksek katalitik atktivite gösterdiği saptanmıştır (Biricik vd., 2008). Bu ligandların ve geçiş metal komplekslerinin biyolojik aktivite çalışmalarına dair literaürde çalışmalar mevcut olmadığından bu tez kapsamında çalışmalarında test edilmek için yeniden sentezlenmiştir.



Şekil 4.5 Ligand (4a -5a) ve komplekslerinin (4b-4c, 5b-5c) sentezi

Bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumlarında **4a** ligandı için 62.6 ppm de pik gözlenirken, **5a** ligandı için daha yüksek alan 60,2 ppm de tek pik gözlemlendi. Her iki ligand hava, neme karşı dayanıklı olduğu için normal oda koşullarında inert atmosfer gerektirmeden uzun yıllar bozunmadan kalabilmektedir. Aminofosfinlerin ^1H NMR spektrumunda, aromatik H atomları 6.70–8.10 ppm bölgesinde overlopdan dolayı çoklu pik verirken, CH_2 grubuna ait ^1H NMR piki sırasıyla **4a** ligandı için 4.69 ppm ve **5a** ligandı içinse 4,51 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

4a ve **5a** aminofosfin ligandlarının palladyum(II) ve platin(II) kompleksleri açık havada uzun süre kararlılıklarını koruyabilmektedir. Palladyum kompleksleri sarı renkli iken platin kompleksleri kirli beyaz renge sahiptir. **4a** ligandındaki aromatik

halka üzerindeki azot atomunun metal atomları (M=Pt ve Pd) ile koordinasyona girmedığı tespit edilmiştir.

4.2 Antioksidan Aktivite Sonuçları

DPPH serbest radikal giderim aktivitesi, ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ve metal kelat yöntemlerinde sonuçlar %50 inhibisyon gösteren konsantrasyon (IC₅₀) olarak verilmiş olup düşük değerdeki sonuçlar iyi aktiviteye sahiptirler. CUPRAC aktivite yönteminde ise sonuçlar 0.5 absorbans veren konsantrasyon değeri olarak verilmiş olup düşük değerdeki sonuçlar iyi aktiviteye sahiptirler. Metal kelatlama yönteminde çalışılan bileşiklerin hiçbirisi aktivite göstermediği için sonuçlarından bahsedilmemiştir.

Tablo 4.1 Antioksidan Aktivite sonuçları

	IC ₅₀ values (μM)		A _{0.5} values (μM)
Samples	DPPH Free Radical	ABTS Cation Radical	CUPRAC
1a	329.90±0.38	140.79±0.82	99.38±0.40
1b	176.73±0.86	700.35±0.10	292.57±0.36
1c	>1000	>1000	>1000
2a	89.92±0.95	9.40±0.07	18.98±0.08
2b	19.37±0.68	18.25±0.16	31.06±0.82
2c	40.92±0.09	24.81±0.54	31.35±0.45
3a	>1000	464.15±0.16	55.32±0.18
3b	37.44±0.95	679.31±0.07	161.78±0.22
3c	>1000	>1000	313.15±1.56
4a	318.53±0.65	76.43±0.16	43.14±0.69
4b	>1000	519.29±0.09	563.71±1.92
4c	>1000	>1000	>1000
5a	567.04±0.64	>1000	63.83±0.98
5b	191.80±0.54	>1000	141.71±0.28
5c	>1000	>1000	663.83±2.74
BHA	7.88±0.20	17.59±0.10	26.35±0.14
α-TOC	16.30±0.79	9.74±0.42	42.25±0.32
BHT	58.86±0.50	13.25±0.27	25.87±0.35

^a Değerler IC₅₀ olarak verilmiştir

Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir, n = 3

4.2.1 DPPH serbest radikal giderim aktivitesi

Bu yöntemde aktivitesi yapılan ligandlar ve metal kompleks bileşiklerinden en iyi aktiviteyi $IC_{50}:19.37\pm0.68 \mu M$ değeriyle **2b** kompleksi göstermiştir. Standart olarak kullanılan BHT bileşiğinden bile daha aktif olduğu belirlenmiştir. **2a** ligandı ve metal komplekslerinin DPPH serbest radikal giderim aktivitesinde genel olarak iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Ligand ve metal komplekslerini karşılaştırdığımızda **4a** ligandı hariç diğer bileşiklerde ligandlar, Pd komplekslerinden düşük, Pt komplekslerinden ise daha yüksek aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Ligandlara Pd bağlandığında yapıların DPPH serbest radikal giderim aktivitelerinin arttığı gözlemlendi (Tablo 4.2).

4.2.2 ABTS katyon radikali giderim aktivitesi

ABTS katyon radikali giderim aktivitesi yönteminde ligandlar, metal kompleksleri ve standart olarak kullanılan bileşikler arasından en iyi aktiviteyi $IC_{50}:9.40\pm0.07 \mu M$ değeriyle **2a** bileşiği göstermiştir. **2a** ligandı ve kompleksleri ABTS katyon radikali giderim yönteminde çok iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Ligandlar ve kompleksler karşılaştırıldığında, ligandlar komplekslere göre daha iyi aktiviteye sahip olup, metal komplekslerinde aktivitelerin azaldığı gözlemlenmiştir. Pd komplekslerinin Pt komplekslerine göre daha iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Pt komplekslerinin aktivitelerinin yok denecek kadar düşük oldukları tespit edildi (Tablo 4.2).

4.2.3 CUPRAC bakır (II) indirgeme antioksidan kapasitesi

CUPRAC yönteminde ligandlar, metal kompleksleri ve standart olarak kullanılan bileşikler arasından en iyi aktiviteyi $A_{0.5}: 18.98\pm0.08 \mu M$ değeriyle **2a** bileşiği göstermiştir. **2a** ligandı ve kompleksleri CUPRAC yönteminde çok iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Ayrıca **2a** ligandının Pd ve Pt kompleksleri standart olarak kullanılan α - tokoferol bileşiğinden bile daha aktif bulunmuştur. Ligandlar ve kompleksler karşılaştırıldığında, ligandlar komplekslere göre daha iyi aktiviteye sahip olup, metal komplekslerinde aktivitelerin azaldığı gözlemlenmiştir. Pd komplekslerinin Pt komplekslerine göre daha iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi (Tablo 4.2).

4.3 Enzim İnhibisyon Aktivite Yöntemleri

Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivite yöntemleri Ellman metoduna göre yapıldı ve standart olarak galantamin kullanıldı. Tirozinaz inhibisyon aktivitesi ise Masamoto ve Kubo' ya göre yapıldı ve standart olarak kojik asit kullanıldı. Tüm enzim inhibisyon aktivite yöntemleri 200 µM konsantrasyonda çalışılmış olup sonuçlar % inhibisyon cinsinden verildi.

4.3.1 Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi

Asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi yönteminde de ligandlar, metal kompleksleri ve standart olarak kullanılan bileşikler arasından %98,87±1,33 inhibisyon değeriyle **1c** kompleksi en iyi aktiviteye sahiptir. Bu yöntemde ligandlar düşük aktivite göstermekte veya aktif olmayıp oluşturulan Pd ve Pt kompleksleri genel olarak oldukça iyi aktiviteye sahip oldukları belirlendi. Buna ilaveten Pt komplekslerinin Pd komplekslerinden daha iyi aktiviteye sahip oldukları tespit edildi. **4c** kompleksi hariç tüm Pt kompleksleri standart olarak kullanılan galantaminden daha iyi asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite göstermişleridir. **1b**, **5b** ve **2b** komplekslerinin asetilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri de galantaminden daha iyi aktiviteye sahiptirler (Tablo 4.3).

Asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite yönteminde olduğu gibi bütirilkolinesteraz inhibisyonaktivite yönteminde de Pt komplekslerinin Pd komplekslerinden daha iyi aktiviteye sahip oldukları tespit edildi. **4c** kompleksi hariç tüm Pt kompleksleri standart olarak kullanılan galantaminden daha iyi bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivite göstermişlerdir. **1b** ve **5b** komplekslerinin bütirilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri de galantaminden daha iyi aktiviteye sahiptirler (Tablo 4.3).

4.3.2 Tirozinaz inhibisyon aktivitesi

Tirozinaz inhibisyon aktivitesi yönteminde ligandlar, metal kompleksleri ve standart olarak kullanılan bileşikler arasından %73,39±1,50 inhibisyon değeriyle **2b** kompleksi en iyi aktiviteye sahiptir. **4a** ligandı hariç diğer ligandların tirozinaz

inhibisyon aktiviteleri Pd komplekslerinden daha düşük olduğu tespit edildi. Ligandlar arasında en iyi aktiviteyi %66,58±0,63 inhibisyon değeriyle 2a bileşiği gösterdi. 4a ligand ve kompleksi hariç bu yöntemde Pd kompleksleri hem Pt komplekslerinden hem de ligandlardan daha iyi aktivite gösterdikleri belirlendi.

Tablo 4.2 Enzim İnhibisyon Aktivite sonuçları

Örnekler	AChE	BChE	Tirozinaz
1a	AD	AD	45.69±0.47
1b	88.66±1.42	78.64±1.04	49.10±0.97
1c	98.87±1.33	94.66±1.30	19.55±0.25
2a	30.01±0.37	8.52±0.06	66.58±0.63
2b	91.19±1.80	68.79±1.52	73.39±1.50
2c	96.61±1.98	87.27±1.18	43.27±0.92
3a	47.35±1.33	7.16±0.09	AD
3b	70.76±1.59	56.44±0.67	32.54±0.44
3c	94.85±1.39	80.91±0.32	16.61±0.84
4a	AD	AD	30.38±0.50
4b	23.99±0.52	2.56±0.03	9.33±0.24
4c	53.90±0.81	58.03±0.39	18.62±0.44
5a	29.60±0.71	AD	13.36±0.29
5b	92.62±0.35	84.66±1.77	46.98±0.58
5c	98.24±0.62	92.27±1.57	14.90±0.56
Galantamin ^a	82.02±0.85	72.58±0.21	-
Kojik asit ^b	-	-	69.38±0.80

*Bütün enzim inhibisyon aktiviteleri 200 µM konsantrasyonda % inhibisyon olarak verilmiştir

^a AChE ve BChE enzimleri için standart bileşik

^b Tirozinaz enzimi için standart bileşik

AD Aktif değil

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın birinci aşamasında, kısa ısıırma çısına sahip iki dişli P-N-P iskeletine sahip 1a ligandı yüksek bir verimle sentezlenerek yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. 1a ligandı çift dişli bir ligand olduğu için sentezlenen bis(difenilfosfino)amin platin ve palladyum komplekslerinin cis- ML_2Cl_2 genel formülüne sahip ve kare düzlem yapıda oldukları tespit edilmiştir. Rutenyum komplekslerinin geometrisi ise reaksiyonda kullanılan bisaminofosfin ligandının mol oranına bağlı olarak oktahedral ve yarı sandiviç geometrisindedir.

Araştırmamızın üçüncü uçaşamasında ise hem yeni sentezlenen aminofosfin bileşikleri hemde daha önce tarafımızdan sentezlemiş olan aminofosfin bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Ayrıca;

- i) Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan aminofosfin Palladyum komplekslerinin katalitik sistemlerdeki aktiviteleri incelenecektir.
- ii) Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenecektir.
- iii) Sentezlenen Rutenyum kompleksleri transfer hidrojenasyon reaksiyonlarındaki katalitik ve antikanser aktiviteleri incelenecektir.
- iv) Elde edilen bileşiklerin aoutodocking çalışmaları yapılacaktır.

KAYNAKLAR

- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S.E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7970-81. doi:10.1021/jf048741x
- Appleby, T., Woollins, J. D., 2002. Inorganic backbone phosphines. *Coordination Chemistry Reviews*, 235, 121-140. doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00182-0
- Arbusow, B. (1964). A. Michaelis-Arbusow- Und Perkow-Reaktionen. *Pure and Applied Chemistry*, 9, 307– 336, doi:10.1351/pac196409020307
- Arnold, H., Bourseaux, F., 1958. Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-(β -chloräthyl)-amins. *Angewandte Chemie.*, 70, 539-544. doi.org/10.1002/ange.19580701705
- Balakrishna, M.S., Panda, R., Mague, J.T. (2003). Synthesis, structures, spectroscopic and electrochemical studies of Ru(II) complexes containing bis(phosphino)amine ligands. *Polyhedron*. 22: 587-593. doi: 10.1016/s0277-5387(02)01422-5
- Bertrand, B.B., Casini. A. (2014). A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. *Dalton Transactions*, 43, 4209-4219. doi.org/10.1039/C3DT52524D
- Biricik, N., Durap, F., Gümgüm, B., Fei, Z., Scopelliti, R. (2007). Synthesis and reactivity of N,N-bis(diphenylphosphino)dimethylaniline compounds. *Transition Metal Chemistry*, 32(7) ,877-883. doi:10.1007/s11243-007-0231-5
- Biricik, N., Kayan, C., Gümgüm, B., Fei, Z., Scopelliti, R., Dyson, P.J., Gürbüz, N. (2010) Synthesis and characterization of ether-derivatized aminophosphines and their application in C–C coupling reactions. *Inorganica Chimica Acta*, 363 (5), 1039-1047. doi:10.1016/j.ica.2009.12.020
- Blois, M.S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181: 1199-200. doi.org/10.1038/1811199a0
- Boaz, N.W., Debenham, S.D., Mackenzie, E.B., Large, S.E. (2002). Phosphinoferrocenylaminophosphines as novel and practical ligands for asymmetric catalysis. *Organic Letters*, 4, 2421-2424. doi:10.1021/ol0261736
- Boaz, N.W., Mackenzie, E.B., Debenham, S.D., Large, S.E., Ponasik, J.A. (2005). Synthesis and application of phosphinoferrocenylaminophosphine ligands for asymmetric catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 70, 1872-1880. doi.org/10.1021/jo048312y
- Bollmann, A., Blann, K., Dixon, J.T., Hess, F.M., Killian, E., Maumela, H., McGuinness, D.S., Morgan, D.H., Neveling, A., Otto, S., Overett, M., Slawin,

- A.M. Z., Wasserscheid, P., Kuhlmann, S. (2004). Ethylene tetramerization: a new route to produce 1-octene in exceptionally high selectivities. *Journal of American Chemical Society*, 126, 14712– 14713. doi.org/10.1021/ja045602n
- Börner, A. (2008). *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH
- Böttcher, H.C., Heinemann, J. (2020). Synthesis and molecular structure of $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{10}(\mu\text{-dppa})]$ (dppa = $\text{Ph}_2\text{PN}(\text{H})\text{PPh}_2$) provided by its dioxane solvate. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, 646, 1787–1789. doi:10.1002/zaac.202000359
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: *A Cancer Journal of Clinicians*, 68 (6), 394–424. doi.org/10.3322/caac.21492
- Bridgman, P.M. (1914). Two new modifications of phosphorus. *Journal of American Chemical Society*, 36, 1344-1363. doi:10.1021/JA02184A002
- Brunner, H., Pieronczyk, W. (1980). Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes. *J. Chem. Res. Synop.* 74.
- Burgess, K., van der Donk, W. A., Jun, C.-H., Park, Y. J. (2006). *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd.
- Cahours, A., Hofmann, A. W., *Annalen*, 1857,104,1; Cahours, A. Gal, H., *Acad. Sci. Paris*, 1870, 70, 897; *Jahresber.*, 1870, 808.
- Chatt, J., Mann, F. G. (1938). The constitution of complex metallic salts. Part VIII. The bridged thio-derivatives of palladous halides with tertiary phosphines. *Journal of the Chemical Society*, 1949-1954. doi.org/10.1039/JR9380001949
- Che, C.-M., Sun, R.W.-Y. (2011). Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment. *Chemical Communications*, 47, 9554.-9560. doi.org/10.1039/C1CC10860C
- Corbridge D.E.C., (2013). *Phosphorus: chemistry, biochemistry and technology*. London, England, CRC press
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7:88-95. doi: 10.1016/0006-2952(61)90145-9
- Elvers. B., Fritz U. (2011). *Phosphorus compounds, inorganic to plastics, additives*, Weinheim, Germany, Wiley-VCH.
- Fei, Z., Biricik, N., Scopelliti, R., Dongbin, Z., Dyson, P.J. (2004). Transformation between diphosphinoamines and iminobiphosphines: a reversible $\text{PNP} \leftrightarrow \text{NP-P}$ rearrangement triggered by protonation/deprotonation. *Inorganic Chemistry*, 43(7), 2228-2230. doi.org/10.1021/ic049850w

- Fei, Z., Dyson, P.J., 2005. The chemistry of phosphinoamides and related compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 249, 2056-2074. doi.org/10.1016/j.ccr.2005.03.014
- Fei, Z., Lu, Y., Freytag, M., Jones, P.G., Schmutzler, R.Z. (2000). Symmetrical bis-phosphorus compounds and macrocycles with two 1,3,2-benzodiazaphosphorinone units – oxidation and X-Ray structure analysis of selected compounds. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, 626, 969-974. doi.org/10.1002/(SICI)1521-3749(200004)626:4<969::AID-ZAAC969>3.0.CO;2-W
- Fei, Z., Scopelliti, R., Dyson, P.J. (2003). Influence of the functional group on the synthesis of aminophosphines, diphosphinoamines and iminobiphosphines. *Dalton Trans.* 13, 2772-2279. doi.org/10.1039/B303645F
- Fernández-Moreira, V., Herrera, R. P., Gimeno, M. C. (2019). Anticancer properties of gold complexes with biologically relevant ligands. *Pure and Applied Chemistry*, 91(2), 247-269. doi.org/10.1515/pac-2018-0901
- Fliedel, C., Ghisolfi, A., Braunstein, P. (2016). Functional short-bite ligands: synthesis, coordination chemistry, and applications of n-functionalized bis(diaryl/dialkylphosphino)amine-type ligands. *Chemical Reviews*, 116, 9237–9304. doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00153
- Fliedel, C., Faramarzi, V., Rosa, V., Doudin, B., Braunstein, P. (2014). Janus microspheres for visual assessment of molecular interconnects. *Chemistry A European Journal*, 20, 1263–1266. doi:10.1002/chem.201303626
- Gimeno, M.C., Laguna, A. (1997). Three- and four-coordinate gold(I) complexes. *Chemical Reviews*, 97, 511-522. doi.org/10.1021/cr960361q
- Gorenstein, D.G. (1984). Phosphorus-31 NMR: principles and applications. Orlando, FL, Academic Press.
- Gutowsky, H.S., McCall, D.W. (1954). Electron distribution in molecules. IV. phosphorus magnetic resonance shifts. *The Journal of Chemical Physics*, 22, 162-164. doi.org/10.1063/1.1740024
- Hartwig, J.F. (1998). Transition metal catalyzed synthesis of arylamines and aryl ethers from aryl halides and triflates: scope and mechanism. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 37, 2046–2067. doi: 10.1002/(SICI)1521-3773(19980817)37:15<2046::AID-ANIE2046>3.0.CO;2-L
- Hearing, V.J., Jimenez, M. (1987). Mammalian tyrosinase—the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *International Journal of Biochemistry*, 19(12), 1141–1147. doi.org/10.1016/0020-711X(87)90095-4
- Hendlin, D., Stapley, E.O., Jackson, M., Wallick, H., Miller, A.K., Wolf, F.J., Miller, T.W., Chalet, L., Kahan, F.M., Foltz, E.L., Woodruff, H.B., Mata, J.M., Hernandez, S., Mochales, S. (1969). Phosphonomycin, a new antibiotic

- produced by strains of streptomyces. *Science*, 166, 122-23. doi: 10.1126/science.166.3901.122
- Hirsch, A. (2010) The era of carbon allotropes. *Nature Materials*, 9, 868–871. doi: 10.1038/nmat2885.
- Hsu, C.-W., Rathnayaka, S.C., Islam, S.M., MacMillan, S.N., Mankad, N.P. (2020). Probing the electronic and mechanistic roles of the μ_4 -sulfur atom in a synthetic CuZ model system. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 59(2), 627–631. 28. doi.org/10.1002/anie.201906327
- Huaizhi, Z., Yuantao, N. (2001). China's ancient gold drugs. *Gold Bulletin*, 34, 24-29. doi.org/10.1007/BF03214805
- Jia, X., Li, X.S., Lam, W.S., Kok, S.H.L., Xu, L.J., Lu, G., Yeung, C.H., Chan, A.S.C. (2004). The synthesis of new chiral phosphine–phosphinites, phosphine–phosphoramidite, and phosphine–phosphite ligands and their applications in asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 2273-2278. doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.05.046
- Johnson, B.J., Lindeman, S.V., Mankad, N.P. (2014). Assembly, structure, and reactivity of Cu_4S and Cu_3S models for the nitrous oxide reductase active site, CuZ. *Inorganic Chemistry*, 53, 10611–10619. doi: 10.1021/ic501720h
- Johnson, B.F.G. (2003). Nanoparticles in Catalysis. *Topic in Catalysis*, 24 147-159. doi.org/10.1023/B:TOCA.0000003086.83434.b6
- Jones. P.G. (1981). X-ray structural investigations of gold compounds. *Gold Bulletin*, 14, 102-118. doi.org/10.1007/BF03216739
- Jover, J., Cirera, J. (2019). Computational assessment on the Tolman cone angles for P-ligands. *Dalton Transactions*, 48, 15036-15048. doi.org/10.1039/C9DT02876E
- Kayan, C. (2008). Yeni Bis(difenilfosfino) Aminlerin Sentezi, Aldehit ve Ketonlarla Olan Reaksiyonlarının İncelenmesi ve Türevlerinin Hazırlanması. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır
- Kistamurthy, D., Otto, S., Moss, J.R. Smith, G.S., (2010). Synthesis and characterization of $[\text{MCl}_2(\text{n Pr-N}(\text{Ph}_2\text{P})_2)]$ (M 5 Pt, Pd) complexes and hydroformylation of 1-octene using $[\text{PtCl}_2(\text{R-N}(\text{Ph}_2\text{P})_2)]$ (R 5 benzyl, 2-picolyl, n Pr) complexes. *Transition Metal Chemistry*, 35:633–637. DOI 10.1007/s11243-010-9374-x
- Koraghiosoff, K. Grant, D. M., Harris, R. K., eds., (1997). Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance. New York, USA, John Wiley & Sons, Inc.,
- Koseoğlu, A., Kraka, E., Serindağ, O. (2009). Comparison of Ni, Pd, Pt complexes of N,N-bis(dialkylphosphinomethyl)aminomethane: A DFT study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 896, 49–53. doi:10.1016/j.theochem.2008.11.001

- Knight, W.D. (1949). Nuclear magnetic resonance shift in metals. *Physical Reviews*, 76, 1259-1260. doi.org/10.1103/PhysRev.76.1259.2
- Labinger, J.A. (2017). Platinum-catalyzed C–H functionalization. *Chemical Reviews*, 117, 8483–8496. doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00583
- Lane, A.P. (1964). The Nature of aminophosphines. Master thesis University of Glasgow, Glasgow
- Lin, S., Fromer, J.C., Ghosh, Y., Hanna, B., Elanany, M., Xu, W. (2021). Computer-assisted catalyst development via automated modelling of conformationally complex molecules: application to diphosphinoamine ligands *Nature*, 11, 4534-4544. doi.org/10.1038/s41598-021-82816-x
- Loxq, P., Manoury, E., Poli, R., Deydier, E., Labande, A. (2016). Synthesis of axially chiral biaryl compounds by asymmetric catalytic reactions with transition metals. *Coordination Chemistry Reviews*, 308, 131–190. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.07.006
- Lyons, T.W., Sanford, M.S. (2010). Palladium-catalyzed ligand-directed C–H functionalization reactions. *Chemical Reviews*, 110, 1147–1169. doi:10.1021/cr900184e
- Michaelis, A., Ber., 1873,6, 601 \ Annalen, 1876,181, 265; Michaelis, A. Gleichman, L., Ber., 1882,15, 801.
- Miyaura, N., Suzuki, A. (1995). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, 95, 2457–2483. doi.org/10.1021/cr00039a007
- Mizushima, E., Sato, K., Hayashi, T., Tanaka, M. (2002). Highly efficient AuI-catalyzed hydration of alkynes. 2002. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 41, 4563-4565. doi:10.1002/1521-3773(20021202)41:23<4563::AID-ANIE4563>3.0.CO;2-U
- Nobili, S., Mini, E., Landini, I., Gabbiani, C., Casini, A., Messori, L. (2010). Gold compounds as anticanceragents: chemistry, cellular pharmacology, and preclinical studies. *Medicinal Research Reviews*, 30, 550-580. doi.org/10.1002/med.20168
- Nozaki, K., Li, W.-G., Horichiri, T., Takaya, H., Saito, T., Yoshida, A., Matsumura, K., Kato, Y., Imai, T., Miura, T., Kumobayashi, H. (1996). A new stereocontrolled approach to 1 β -methylcarbapenem: asymmetric hydroformylation of 4-vinyl β -lactams catalyzed by Rh(I) complexes of chiral phosphine–phosphites and phosphine–phosphinites. *The Journal of Organic Chemistry*, 61, 7658-7659. doi.org/10.1021/jo961689m
- Ogawa, T., Kajita, Y., Wasada-Tsutsui, Y., Wasada, H., Masuda, H. (2013). Preparation, characterization, and reactivity of dinitrogen molybdenum complexes with bis(diphenylphosphino)amine derivative ligands that form a

- unique 4-membered P-N-P chelate ring. *Inorganic Chemistry*, 52, 182–195. DOI: 10.1021/ic301577a
- Orvig, C., Abrams, M.J. (1999). Medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews*, 99, 2201-2204. doi.org/10.1021/cr980419w
- Ott, I. (2009). On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 1670-1681. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.02.019
- Pathaneni, S.S, Desiraju. G.R., (1993). Database analysis of Au ... Au interactions. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 319-322. doi.org/10.1039/DT9930000319
- Pereira, M.M., Calvete, M.J.F., Carrilho, R.M.B., Abreu, A.R. (2013). Synthesis of binaphthyl based phosphine and phosphite ligands. *Chemical Society Reviews*, 42, 6990–7020. doi.org/10.1039/C3CS60116A
- Priya, S., Balakrishna, M. S., Mague, J.T., Mobin, S. M. (2003). Insertion of carbon fragments into P(III)-N bonds in aminophosphines and aminobis(phosphines): synthesis, reactivity, and coordination chemistry of resulting phosphine oxide derivatives. crystal and molecular structures of (Ph₂P(O)CH₂)₂NR (R = Me, ⁿPr, ⁿBu, Ph₂P(O)CH(OH)ⁿPr, and cis-[MoO₂Cl₂((Ph₂P(O)CH₂)₂NEt-κO,κO)]. *Inorganic Chemistry*, 42, 1272-1281. doi.org/10.1021/ic026118t
- Qu, G., Liu, W., Zhao, Y., Gao, J., Xia, T., Shi, J., Hu, L., Zhou, W., Gao, J., Wang, H., Luo, Q., Zhou, Q., Liu, S., Yu, X.-F., Jiang, G. (2017). Improved biocompatibility of black phosphorus nanosheets by chemical modification. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 56, 14488–14493. doi.org/10.1002/anie.201706228
- Qu, G., Xia, T., Zhou, W., Zhang, X., Zhang, H., Hu, L., Shi, J., Yu, X-F., Jiang, G., (2022). Surface and interface control of black phosphorus. *Chem*, 8, 632-662. https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.11.022
- Quin, L. D.; Verkade, J. G. Et all (1987). Phosphorus-³¹NMR spectral properties in compound characterization and structural analysis. New York, USA, VCH Publishers, Inc.
- Quin, L. D., 2000. A guide to otganophosphorus chemistry. New York, USA, John Wiley & Sons, Inc.
- Re, R., Pellegrini, N., Proleggente, A., Pannala, A., Yang, Mand Rice-Evans C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26: 1231-1237. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3
- Rosberg, M., Wlendl, M., Pfeleiderer, G., Tögel, A., Torkelson, T.R., Beutel, K. K. (2011). Chloromethanes, vol.9 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley.

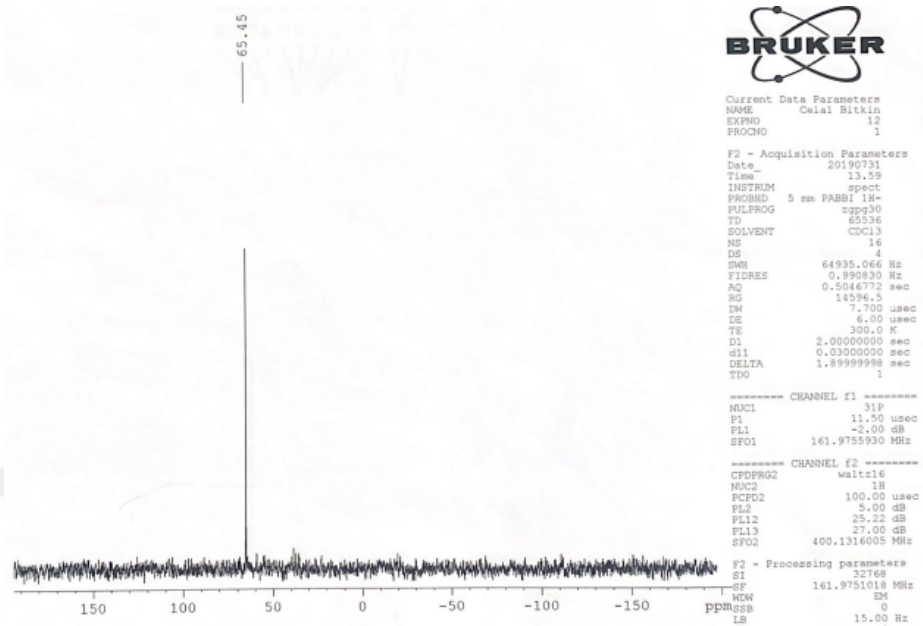
- Sánchez, V.C., Nieto-Jiménez, C., Castro-Osma, J.A., Andrés, F., Pacheco-Liñán, P.J., Bravo, I., Fariñas, N.R., Niza, E., Domínguez-Jurado, E., Lara-Sánchez, A., Ríos, Á., Juárez, M.G., Pandiella, A., Shafir, A., Alonso-Moreno, C., Ocaña, A., (2019). Screening and preliminary biochemical and biological studies of [RuCl(p-cymene)(N,N-bis(diphenylphosphino)-isopropylamine)][BF₄] in breast cancer models. *ACS Omega*, 4(8), 13005–13014. doi.org/10.1021/acsomega.9b00296
- Shaw. C.F., (1999). Gold-based therapeutic agents. *Chemical Reviews*, 99, 2589-2600. doi.org/10.1021/cr980431o
- Stepanova, V.A., Smoliakova, I.P. (2012). Synthesis of aminophosphines and their applications in catalysis. *Current Organic Chemistry*, 16, 2893-2920. 10.2174/138527212804546723
- Stille, J.K. (1986). The palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles [new synthetic methods]. *Angewandte Chemie International Edition*, 25, 508–524. doi.org/10.1002/anie.198605081
- Surry, D.S., Buchwald, S.L. (2011). Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chemical Science*, 2, 27–50. doi.org/10.1039/C0SC00331J
- Teles. J.H., Brode, S., Chabanas, M. (1998). Cationic gold(I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 1415-1418. doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980605)37:10<1415::AID-ANIE1415>3.0.CO;2-N
- Thorstenson, T., Songstad, J., (1976). Alkylation reactions of tris(dialkylamino)phosphines. A kinetic study. *Acta Chemica Scandinavica A*, 30, 781-786. doi: 10.3891/acta.chem.scand.30a-0781
- Thompson, D. (1999). New advances in gold catalysis Part II. *Gold Bulletin*, 32, 12-19. doi.org/10.1007/BF03214784
- Tolman, C.A. (1970). Phosphorus ligand exchange equilibria on zerovalent nickel. Dominant role for steric effects. *Journal of American Chemical Society*, 92, 2956-2959. doi.org/10.1021/ja00713a007
- Yam, V.W.-W., Wong, K.M.-C. (2011). Luminescent metal complexes of d⁶, d⁸ and d¹⁰ transition metal centres. *Chemical Communications*, 47 11579–11592. https://doi.org/10.1039/C1CC13767K,
- Yan, L.-L., Yao, L.-Y., Yam, V.W.-W. (2020). Concentration- and solvation-induced reversible structural transformation and assembly of polynuclear gold(I) sulfido complexes. *J Journal of American Chemical Society*, 142, 11560–11568. doi.org/10.1021/jacs.0c04677
- Yandulov, D.V., Schrock, R.R. (2003). Catalytic reduction of dinitrogen to ammonia at a single molybdenum center. *Science*, 301(5629), 76-78. doi:10.1126/science.1085326

- Zhang, J.-J., Che. C.M. (2015). Chemical biology of anticancer gold (III) and gold (I) complexes. *Chemical Society Reviews*, 44, 8786-8801. doi.org/10.1039/C5CS00132C
- Gopalakrishnan, J. (2009). Aminophosphines: their chemistry and role as ligands and synthons. *Applied Organometallic Chemistry*, 23, 291-318. doi.org/10.1002/aoc.1515
- Wang, X., Guo. Z. (2013). Targeting and delivery of platinum-based anticancer drugs. *Chemical Society Reviews*, 42, 202-224. doi.org/10.1039/C2CS35259A
- Van Leeuwen, P. W. N. M., Kamer, P. C. J., (2012). Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis, Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd.
- Van Leeuwen, P. W. N. M., (2004). Homogeneous Catalysis, Netherlands, Dordrecht, Springer

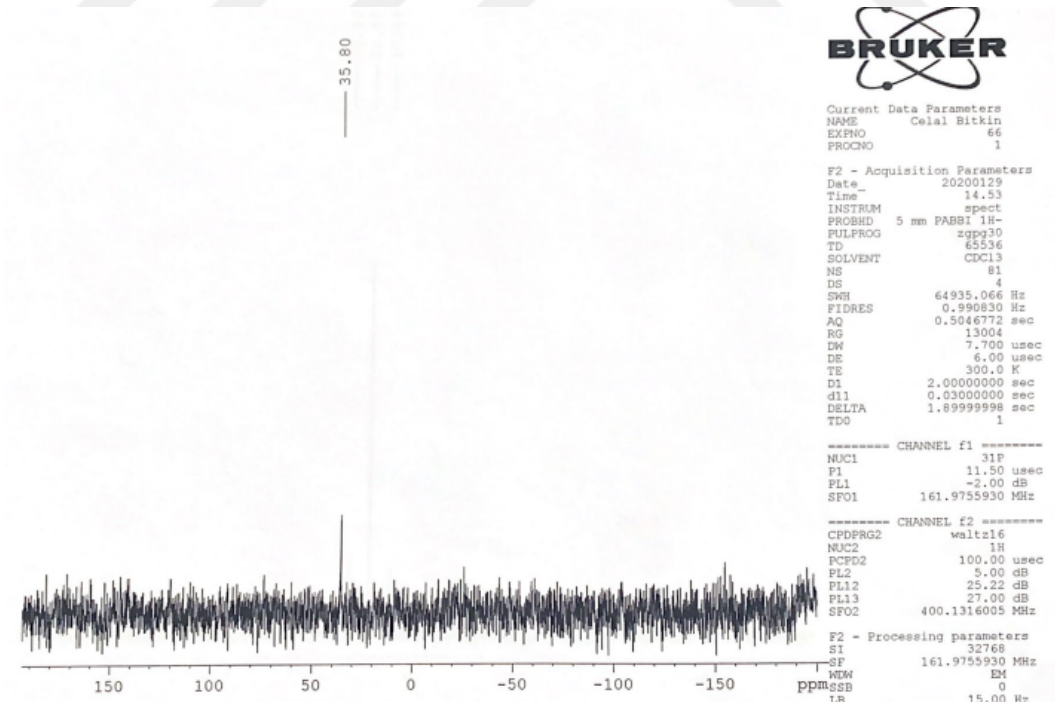


EKLER

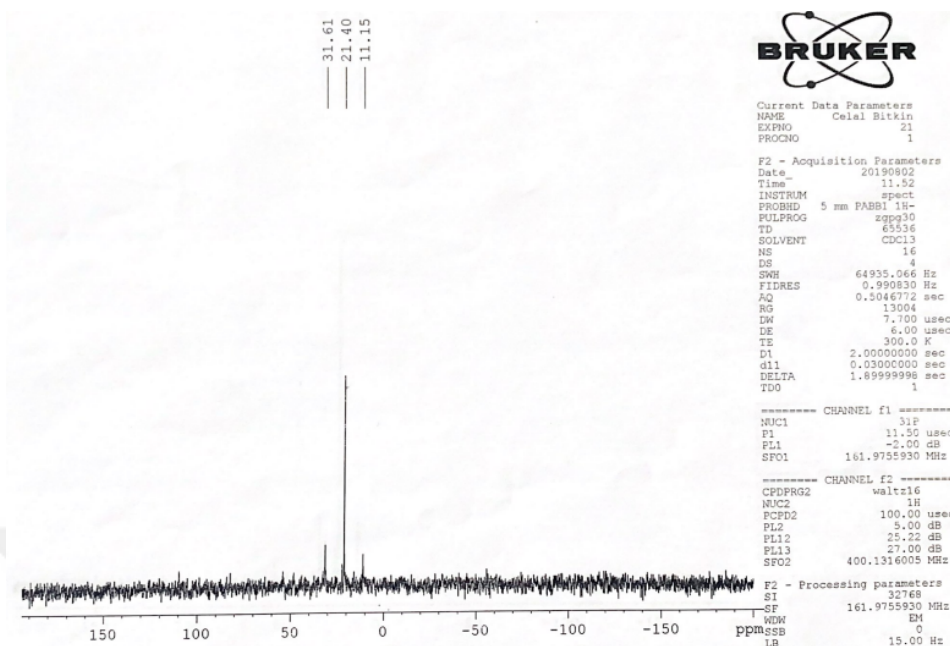
Ek 1: 1a ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



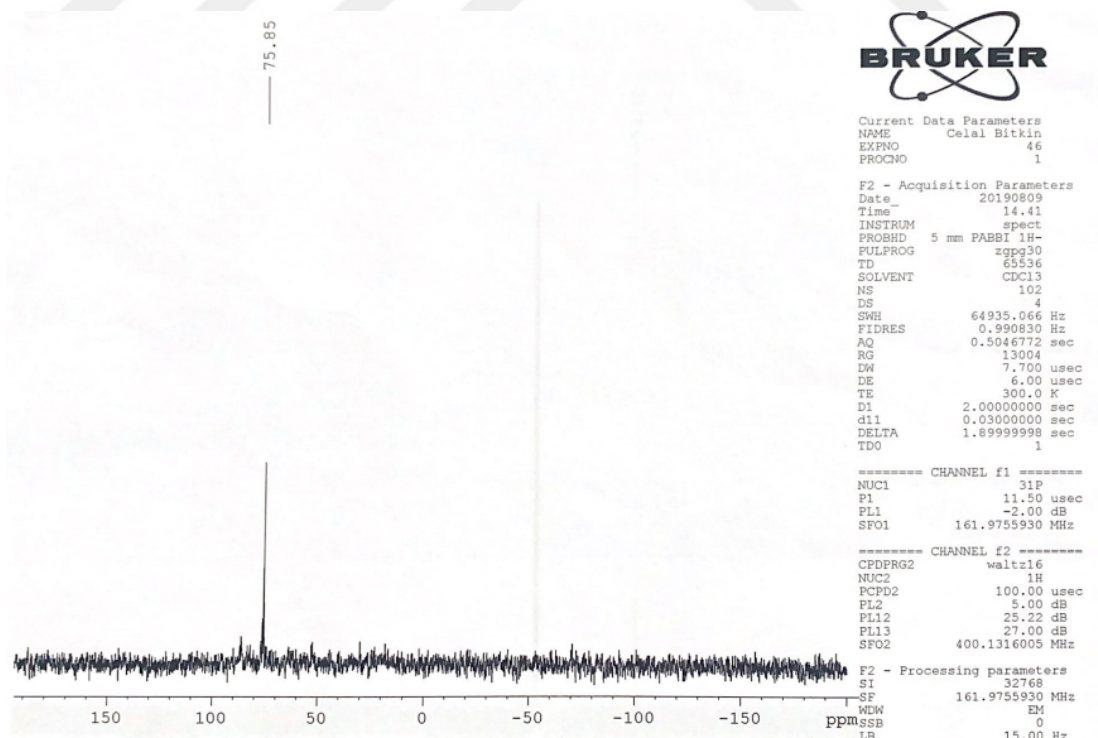
Ek 2: 1b kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



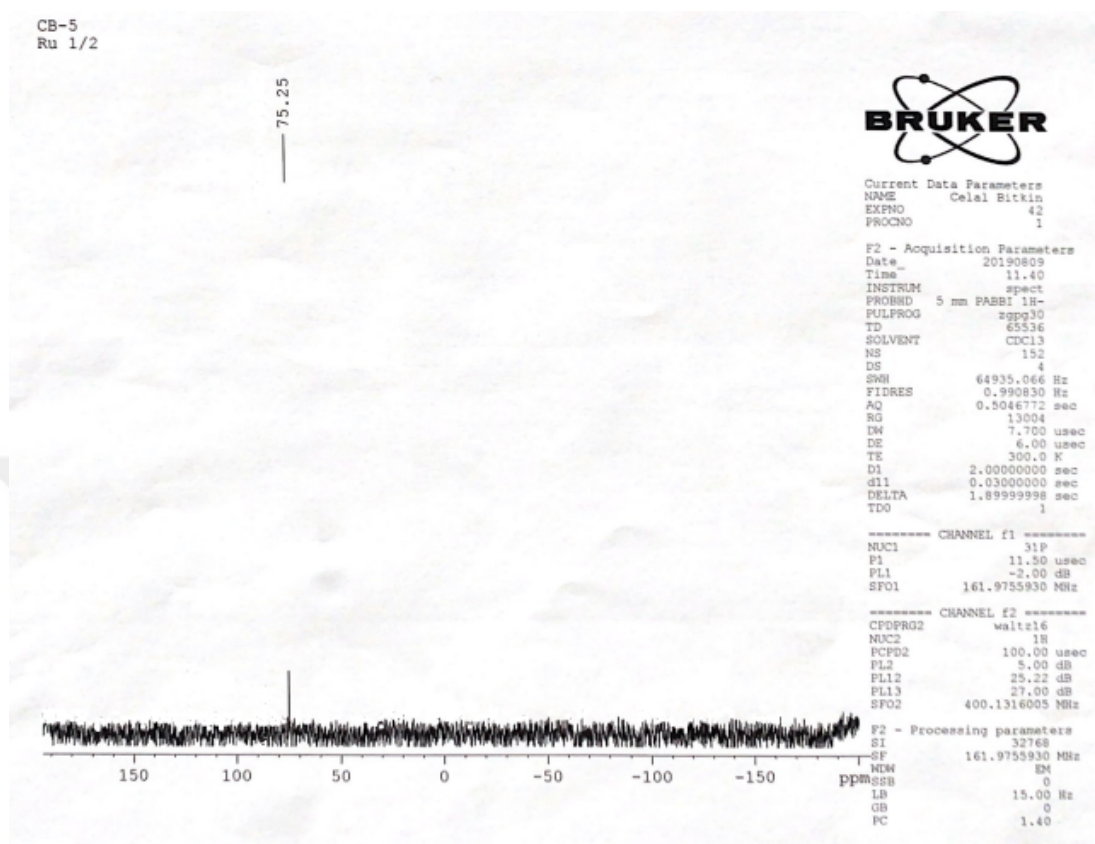
Ek 3: 1c kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



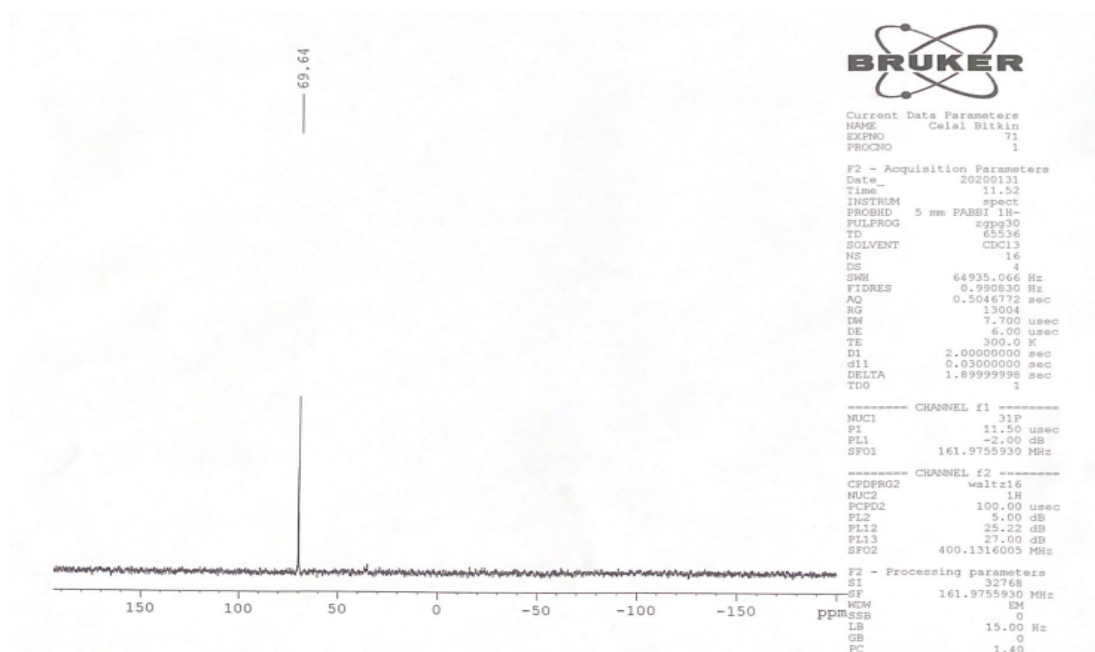
Ek 4: 1d kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



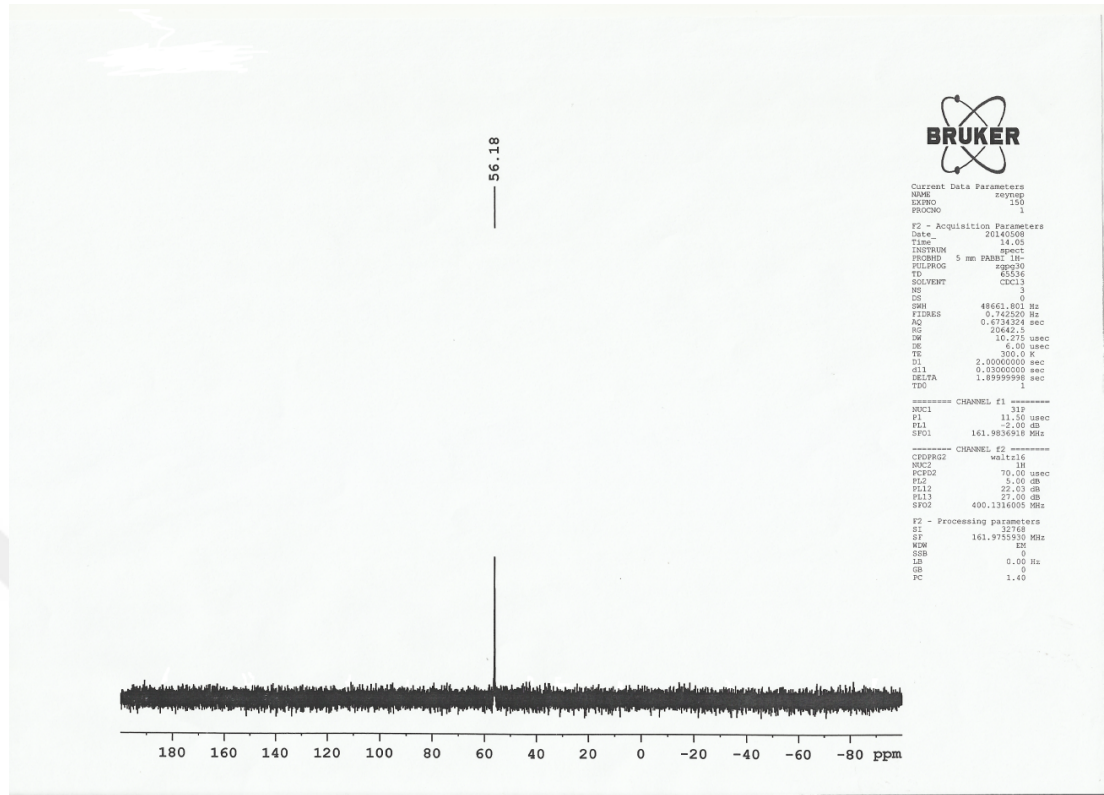
Ek 5: 1e kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



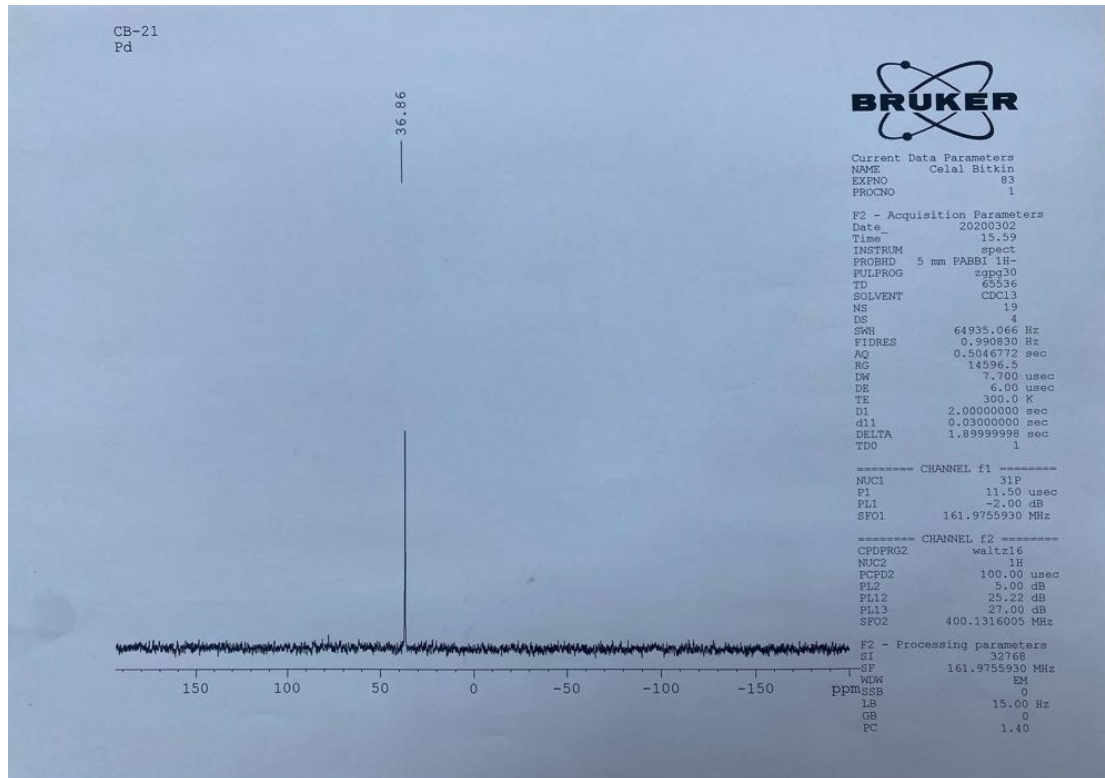
Ek 6: 2a ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



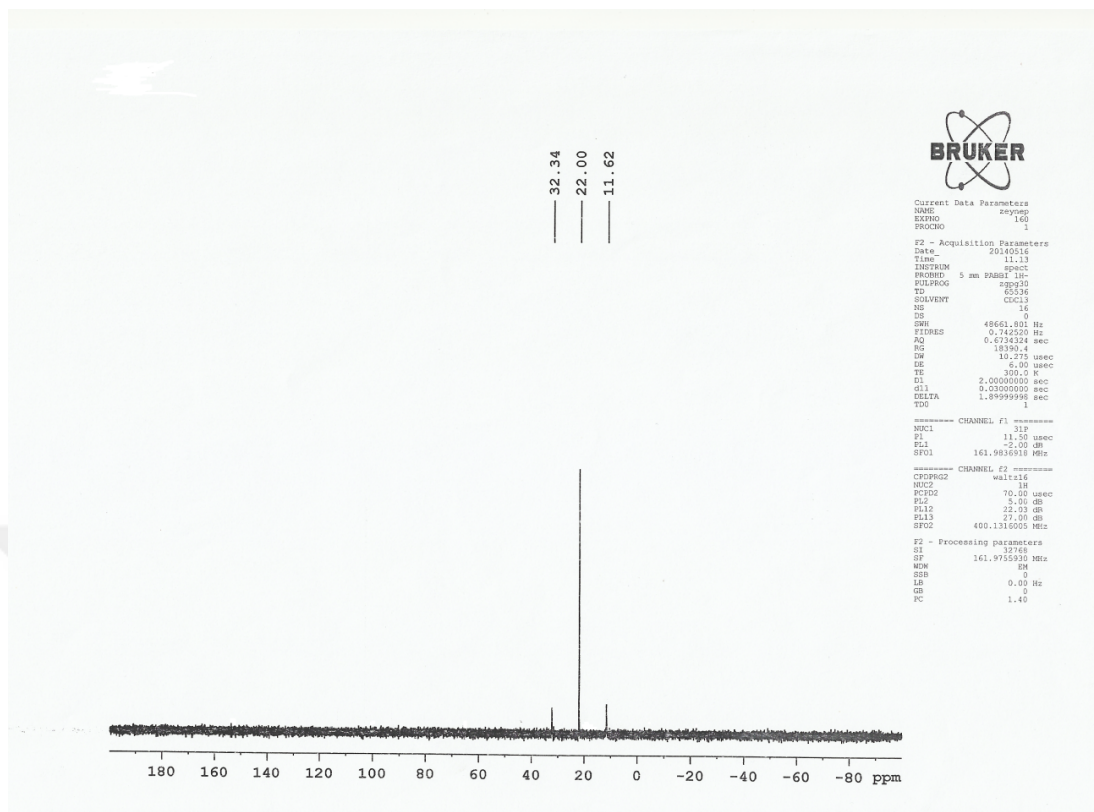
Ek 7: 3a ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



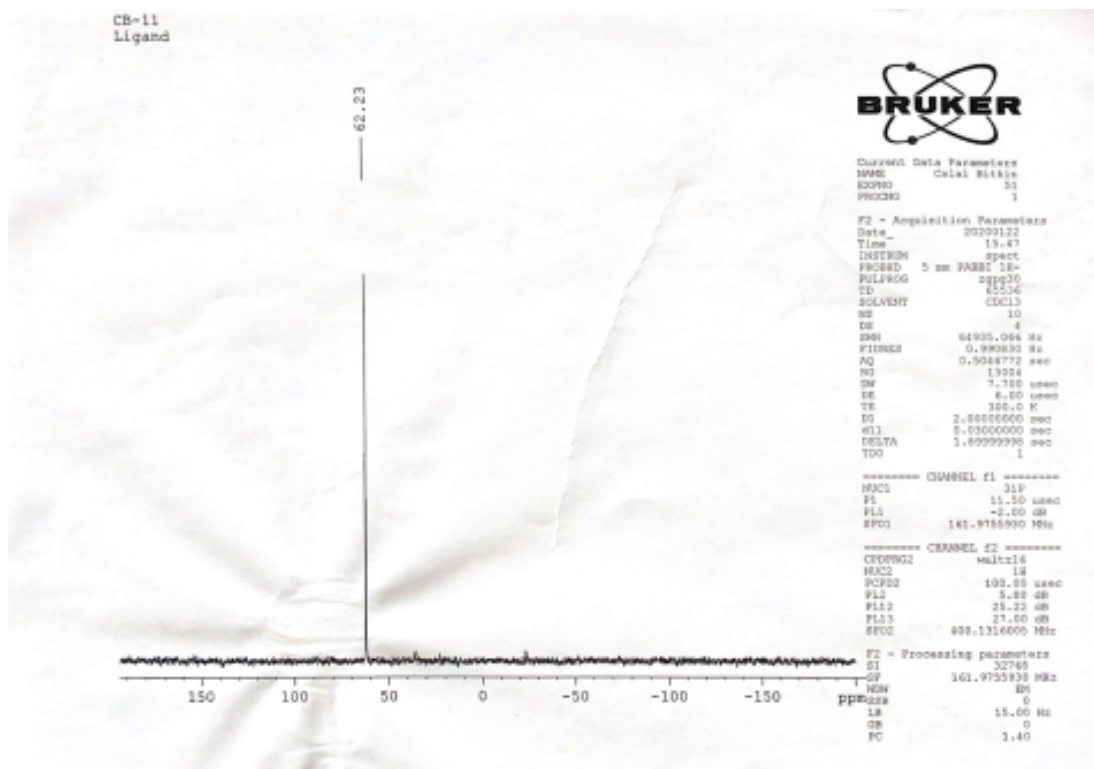
Ek 8: 3b kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



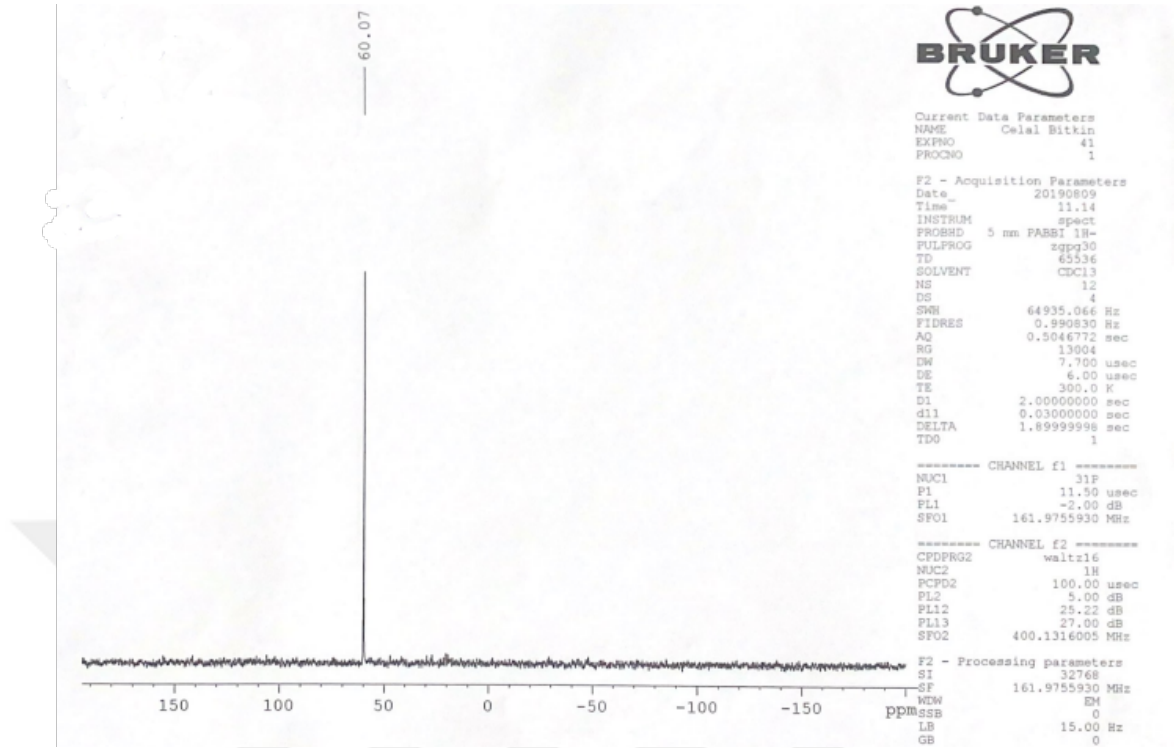
Ek 9: 3c kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



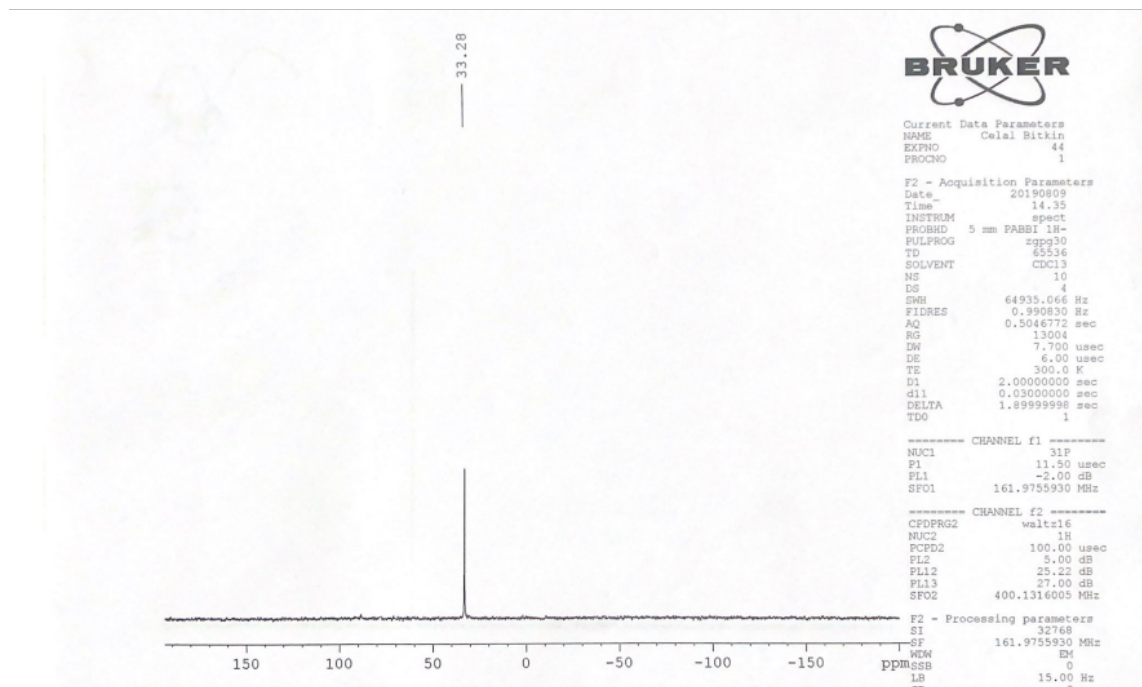
Ek 10: 4a ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



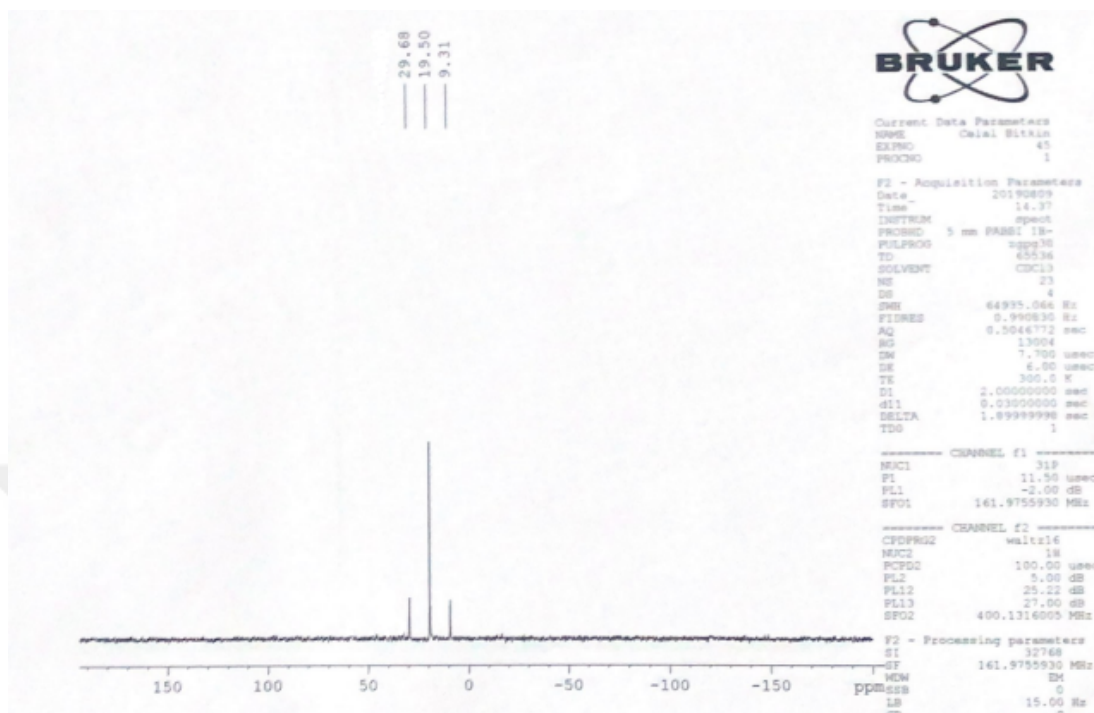
Ek 11: 5a ligandının $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



Ek 12: 5b kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



Ek 13: 5c kompleksinin $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyad, Ad

Bitkin, Celal

Web sayfası

(Research Gate, Academia, vs.)

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	D.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü-Kimya Anabilim Dalı	
Lisans	D.Ü.Fen Fakültesi Kimya Bölümü	2006
Lise	Açıköğretim Lisesi	2001

İş Deneyimi

Dönem (Yıl)	Şirket, Kurum	Görev
2018-2022	MEB, Silvan Mesleki ve Teknik Abadolu Lisesi	Öğretmen
2023-	MEB, Karaçalı Anadolu Lisesi	Öğretmen

Yabancı Dil İngilizce

Yayınlar

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Özel İlgiler

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Celal Bitkin
Öğrenci No	17803003
Ana Bilim Dalı	Kimya
Program Türü	Proje ☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	Prof. Dr. Nermin Biricik
Tez Başlığı	Aminofosfin Bileşiklerinin Sentezi ve Antioksidan Özellikleri ile Enzim (Asetilkolinesteraz, Butilkolinesteraz, Tirozinaz) İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi
RAPOR BİLGİLERİ	
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası
Sayfa Sayısı	108
Raporlama Tarihi	13/06/2023
Benzerlik Oranı (%)	15 (kaynaklar hariç)

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 108 sayfalık kısmına ilişkin, 13/6/2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

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

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

Öğrencinin Adı, Soyadı: Celal Bitkin

Tarih:31.07.2023

İmza:

Danışman Adı, Soyadı: Prof. Dr. Nermin Biricik

İmza:

Tarih:

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

İmza:

Tarih: