

# Kimya Alanında Güncel Araştırmalar

Editör: Doç. Dr. Nazan Kaloğlu



 ÖZGÜR  
YAYINLARI

# Kimya Alanında Güncel Araştırmalar

**Editör:**

Doç. Dr. Nazan Kaloğlu



Published by

**Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.**

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgur yayinlari.com

✉ info@ozgur yayinlari.com

---

## Kimya Alanında Güncel Araştırmalar

Editor: Doç. Dr. Nazan Kaloğlu

---

Language: Turkish-English

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

**ISBN (PDF):** 978-625-5958-53-2

**DOI:** <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub687>

---



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>  
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

---

Suggested citation:

Kaloğlu, N. (ed) (2025). *Kimya Alanında Güncel Araştırmalar*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub687>. License: CC-BY-NC 4.0

---

*The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgur yayinlari.com/>*

---



## Ön Söz

Kimya Alanında Güncel Araştırmalar başlıklı kitabın hazırlanmasındaki temel amaç kimya alanına ait güncel bilgileri ve araştırma bulgularını bir araya getirmektir. Kitap özgün kaynaklardan alınan bilgiler ve referanslar ışığında oluşturulmuştur. Kitabın içindeki konular detaylı araştırılmış ve gelecekteki yeni araştırmalar için önemli referans noktaları oluşturulmuştur. Bu kitap akademisyenlerin ve araştırmacıların çalışmalarına önemli katkılar sağlayacaktır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm bölüm yazarlarına ve kitabı okuyucuları ile buluşturma fırsatı sunan Özgür Yayınları'na teşekkür ederim.



# İçindekiler

Ön Söz iii

## Bölüm 1

---

Süstitüye Teofilinlerin Metal Kompleksleri ve Uygulamaları 1  
*Serpil Demir Düşünceli*

## Bölüm 2

---

İyonik Sıvılar: Çevre Dostu Yeşil Çözücüler 23  
*Murat Kaloğlu*

## Bölüm 3

---

Kumarin İçeren Metal Kompleksleri ve Uygulamaları 43  
*Mert Olgun Karataş*

## Bölüm 4

---

Kinoksalin Türevlerinin Medikal Uygulamalarındaki Son Gelişmeler 67  
*Nazan Kaloğlu*



# Süstitüye Teofilinlerin Metal Kompleksleri ve Uygulamaları

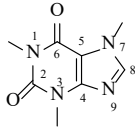
Serpil Demir Düşünceli<sup>1</sup>

## Özet

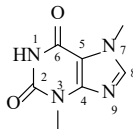
1,3-Dimetilksantin olarak da bilinen teofilin,  $C_7H_8N_4O_2$  moleküler formülüne sahip doğal bir alkaloiddir. Bu molekül, ksantin ailesinin bir üyesi olup kafein ve teobromin ile yakından ilişkilidir. Bu üç bileşik metilksantinler olarak bilinir. Ksantinler, pürinin pirimidin halkasına iki karbonil grubu eklenerek pirimidin dion halkası oluşturulur. Kafein, teofilin ve teobrominin biyolojik olarak önemli olmasının sebebi de budur. Çünkü yapısal olarak nükleik asitlerle ilişkilidir. Süstitüyent olarak çoğunlukla aromatik ve heteroaromatik gruplar içeren ksantinler anti-Alzheimer, anti-Parkinson, antikanser, antiastmatik, antidiyabetik, antidepresan ve anksiyolitik, diüretik gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Ayrıca bu bileşiklerin N(7)/N(9) ile C(8) konumlarından metale bağlı bileşikleri hem biyolojik hem de katalizör özellik göstermektedir.

## 1. GİRİŞ

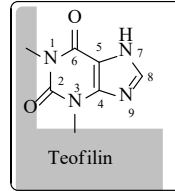
Metilksantinler, özellikle heterosiklik yapılarında azot atomları bulundurduğundan pürin alkaloidleridir. En yaygın metilksantin türleri; kafein (1,3,7- trimetilksantin), teobromin (3,7-dimetil ksantin) ve teofilin (1,3 dimetilksantin)'dir.



Kafein



Teobromin



Teofilin

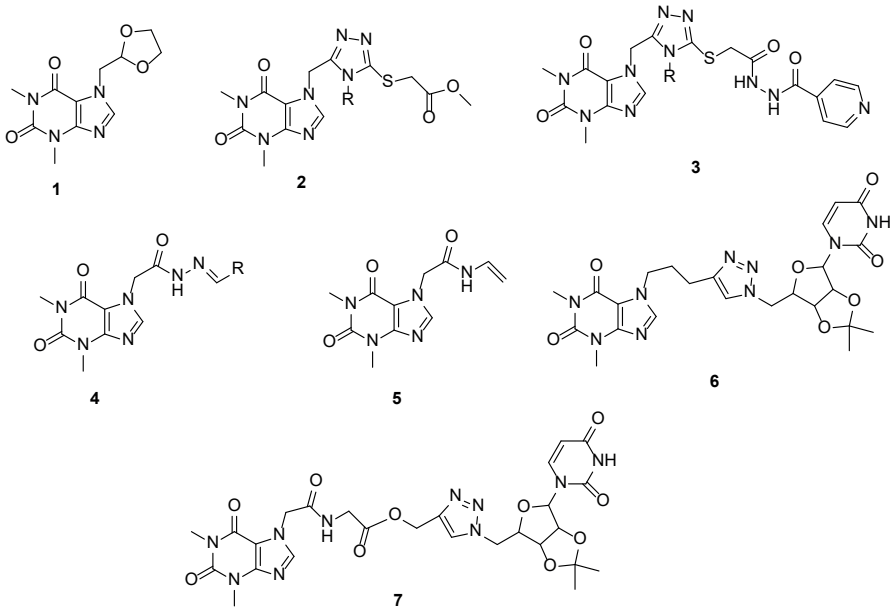
**ŞEKİL 1. Metilksantinlerin yapısal gösterimi**

1 Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Malatya-TÜRKİYE  
serpil.demir@inonu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8765-4039



Ksantinlerde imidazol halkasının varlığı klasik imidazol-2-ilidenlerdeki iskelet dizaynıyla benzeştiğinden ötürü ilgi çekici NHC öncülleri arasında yer alır [1]. Ksantinlerden türemiş NHC ler Youngs ve grubu [2], Casini ve grubu [3], Willans ve grubu [4] ve diğer araştırmacılar [5,6] tarafından belirtildiği gibi antimikrobiyal ve tiproliferatif ajanlar olarak medikal kimyada önemli rol oynar. Kafein ve teofilin gibi ksantinler, yaygın olarak bol ve ucuz doğal ürünlerdir. Bunlar arasında Teofilin in en önemli özelliği NHC öncülü olarak azot atomlarından birinin kolaylıkla süstitüsyon yoluyla deprotone olabilemesidir. Azot atomları deprotone olabilecek yapıda olan teobromin ve teofilin karşılık gelen azolyum tuzlarının hazırlanmasından önce fonksiyonize olabilirler ve bu yapılarıyla medikal ve katalitik uygulamalarda oldukça aktif sistemler oluştururlar.

Ksantin ailesinin bir üyesi olan teofilin yapısal olarak nükleik asitlerle ilişkili olduğundan biyolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Çeşitli marka isimleri altında astım ve kronik obstrüktif bronşit tedavisinde ve bir antikanser ilacı olarak kullanılabilir. Bunlar çoğunlukla azot atomları üzerinde süstitüyant olarak aromatik ve heteroaromatik gruplar içeren süstitüye teofilinlerdir. Özellikle anti-Alzheimer ve anti-Parkinson [7], antikanser [8], antiastmatik [9], antidiyabetik [10], antidepresan ve anksiyolitik [11], analjezik ve antiinflamatuvar [12], diüretik [13] gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu iskelete sahip yaygın olarak kullanılan aktif ilaçlardan bazıları Şekil 2'de verilmiştir.

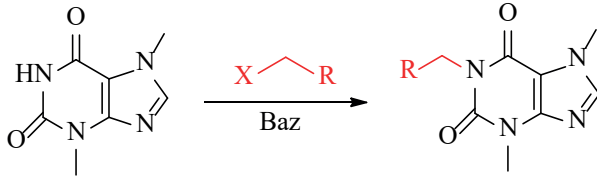


ŞEKİL 2. Aktif farmasötikler olarak kullanılan bazı N(7) süstitüye teofilinler

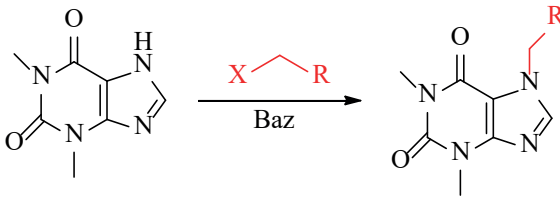
Doksofilin (**1**), astım gibi kronik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan N(7) süstitüe bir teofilindir[14,15]. Gotsulya ve arkadaşları bir dizi (N<sup>7</sup>-(2-((5-((teofilin-7-il)-metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetil)-izonikotinohidrazid) türevi (**2,3**) bileşiğin sentezini belirtmiş olup bunları standart ilaç izoniazid ile karşılaştırmalı olarak anti-tüberküloz aktivite açısından değerlendirmişlerdir [16]. Gopinatha ve arkadaşları bir dizi teofilin-7-asetohidazid (**4**) sentezlemiş ve bileşikler ve standart ilaçlar Mycobacterium tuberculosis H37Rv suşuna karşı özelliklerini araştırmışlardır [17]. Ruddarraju ve arkadaşları asetilen ve 1,2,3-triazol içeren bir dizi yeni teofilin bildirmiş ve sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini belirtmişlerdir [18]. Referans ilaç siprofloksasin ile karşılaştırıldığında, 5-7 numaralı bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aureoginosa*, *B. cereus*'a karşı en güçlü bileşikler olduğu görülmüştür.

### 1.1. N(7) Süstitüye Ksantin Bileşikleri

Süstitüye teobromin ve teofilin türevleri bir baz varlığında alkil halojenür kullanılarak elde edilmiştir (Şema 1).



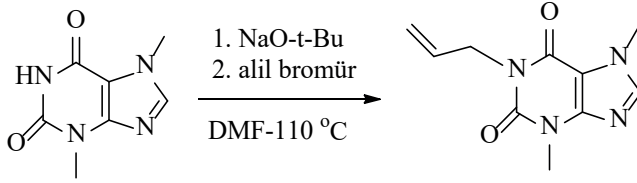
Teobromin



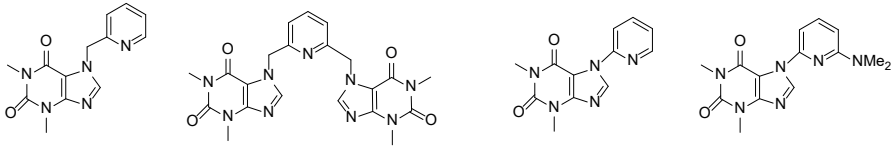
Teofilin

ŞEMA 1. Fonksiyonize teobromin ve teofilin sentezi

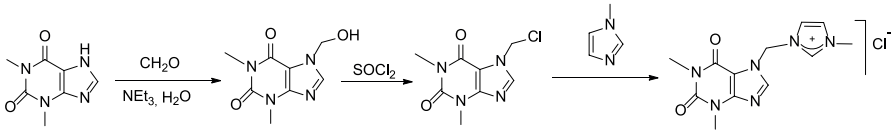
2012 Yılında, Luo ve Lo stiren yapısı içeren süstitüye teobromin azolyum tuzlarının sentezini göstermişlerdir [19].



2022 Yılında Biffis ve grubu iki ya da üç dişli süstitüye teofilin sentezini belirtmişlerdir [20].

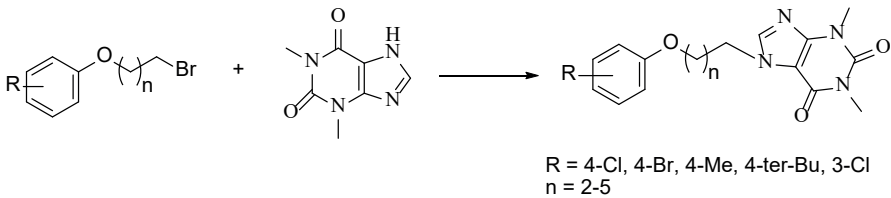


2019 Yılında Hahn ve grubu 7-klorometil teofilin sentezini gerçekleştirip bu bileşikle *N*-metil imidazolün tepkimesinden imidazolylum azol tuzunu sentezlemişlerdir [21].

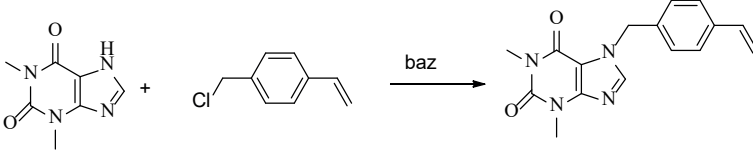


Ksantin türevleri arasında N7-alkilteofilinler düşük toksisite ve yan etkileri ile uygun biyoaktif bileşikleridir. Bu bileşikler normal olarak farklı alkil halojenürlerle teofilin tepkimesinden elde edilir. N7 türevleri adenosin reseptörüne karşı daha fazla seçicilik göstermesi bakımından da önemlidir [22].

2022 Yılında Khabnadideh ve grubu antimikrobiyal özelliklerini araştırmak üzere bir seri ariloksialkil teofilin türevlerinin sentezini belirtmişlerdir [23].

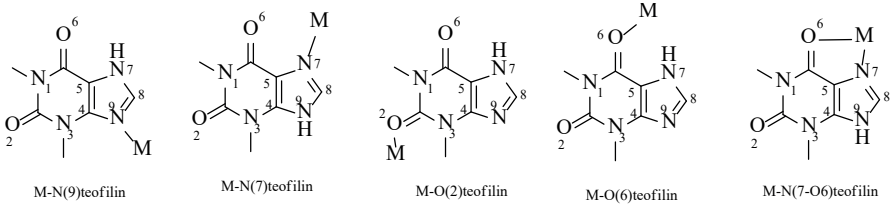


Guterman ve Yuan 2017 yılında yeni katyonik polielektrot hazırlamak için stiren monomerli süstitüye teofilin sentezini belirtmişlerdir [24].



## 1.2. Sübstitüye Teofilinlerin Metal Kompleksleri

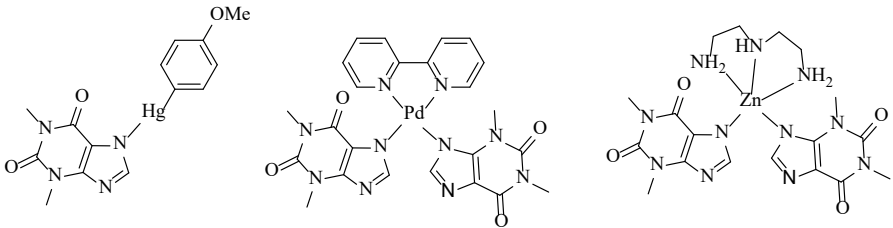
Sübstitüye teofilinlerin metal kompleksleri sentezlenirken farklı bağlanma şekilleri görülmektedir. Teofilin nötral durumda monodentat ligant olarak davranır ve N(7) atomundan metal iyonu koordine olur. N(7) azotu bir sübstitüyent ile bloke olduğu zaman metal iyonlarının koordine olabilmesi için N9 azotuna bağlanması gerekmektedir [25,26]. Bazı durumlarda, bidentat kelat ligant N(7)/O(6) ya da N(7)/O(6) ile köprü ligant olarak ve eş zamanlı N(9) koordinasyonu yapar [27,28] (Şekil 3).



ŞEKİL 3. Teofilin Metal Komplekslerinde Bağlanma

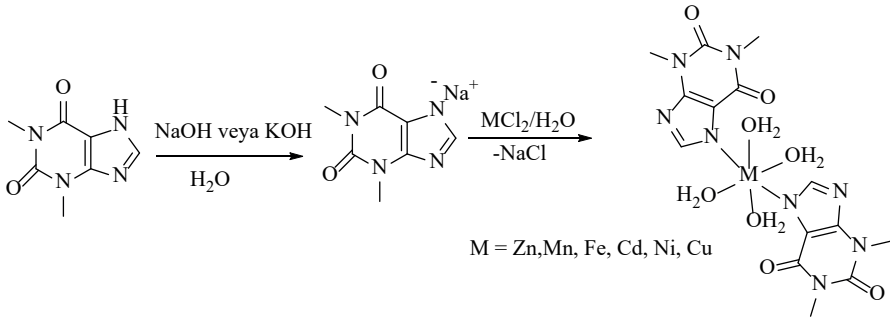
Civa içeren N(7) koordine teofilin kompleksi de Sodhi ve grubu tarafından tanımlanmıştır [29].

2010 yılında Forizs ve grubu 2,2'-bipridin ligantını da içeren N(7) koordine teofilin palladyum (II) kompleksinin sentezini belirtmişlerdir [30]. Trigonalbipiramidal geometriye sahip ve ligant olarak dietilentriamin ve teofilin molekülünü içeren beş koordinasyonlu Zn(II) kompleksi sentezi 2009 yılında belirtilmiştir [31].

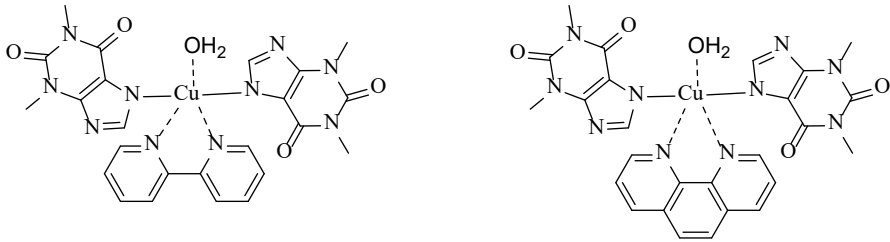


Teofilin ligantının N(7) azotu üzerinden koordine olan metal komplekslerinden Zn(II), Mn(II) ve Fe(II) kompleksleri 2020 yılında Rheima

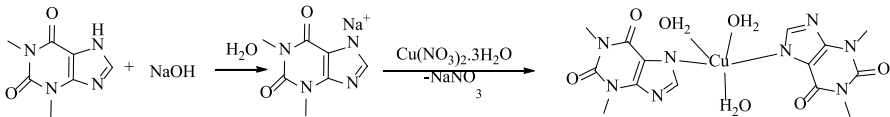
ve grubu tarafından sentezlenerek antibakteriyal özelliklerini incelenmiştir [32]. Yine aynı sentez yöntemi kullanılarak Cd, Ni, Cu kompleksleri Hamdani ve grubu tarafından sentezlenip yapısal karakterizasyonları belirtilmiş olup antikanser aktiviteleri belirtilmiştir [33]. Gacki ve grubu da metal tuzu olarak  $MCl_2$  yerine  $M(CH_3COO)_2$  ( $M = Mn, Co, Ni$ ) kullanarak  $M(\text{teofilin})_2(H_2O)_4$  yapısındaki kompleksleri sentezleyerek biyolojik özelliklerini araştırmışlardır [34].



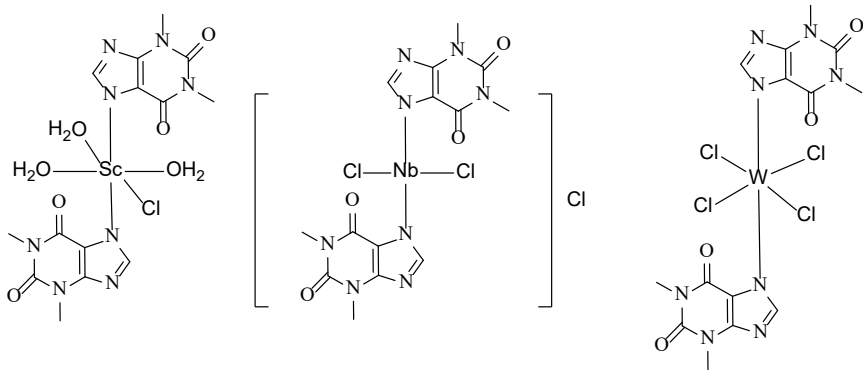
Bakır metalinin teofilin ligantı ile birlikte bipyridin ve fenantrolin ligantlarını içeren karışık ligantlı kompleksleri Harmse ve grubu tarafından sentezlenerek antikanser aktiviteleri belirtilmiştir [35].



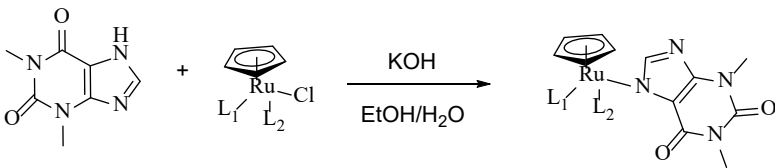
Yine son yıllarda Daryanavard ve grubu tarafından teofilin ligantı içeren bakır kompleksinin  $[Cu(\text{teofilin})_2(H_2O)_3]2H_2O$  sentezi yapılmış olup antikanser aktivitesi araştırılmıştır [36].



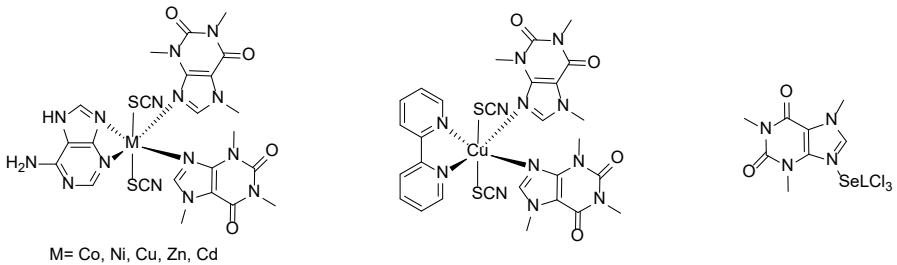
Teofilin ligantının  $ScCl_3$ ,  $NbCl_5$  ve  $WCl_6$  ile metanol çözeltisinde etkileşiminden karşılık gelen metal kompleksleri Refat ve grubu tarafından sentezlenip antimikrobiyal ve antikanser çalışmalarındaki aktiviteleri belirtilmiştir [37].



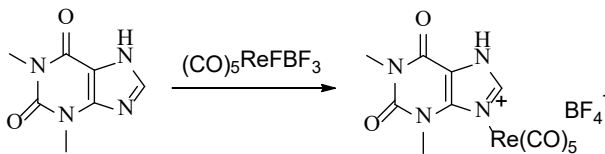
[RuClCp(PTA)(L)] (L = PTA, PPh<sub>3</sub>) kompleksinin teofilin ligandı ile bazık ortamda etkileşiminden N(7) azotundan rutenyum koordine olan kompleks eldesi Romerosa ve grubu tarafından gerçekleştirilmiş olup yapısal olarak karakterize edilmiştir [38].



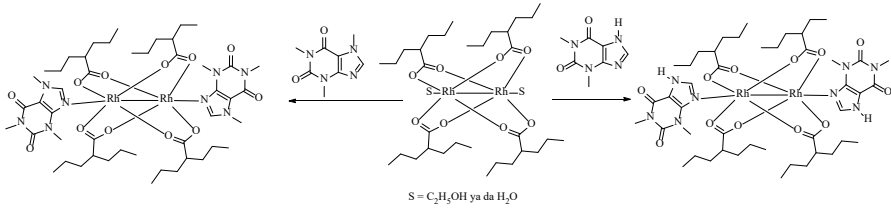
L<sub>1</sub>=L<sub>2</sub>= PTA      PTA= 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane  
L<sub>1</sub>= PTA, L<sub>2</sub> = PPh<sub>3</sub>



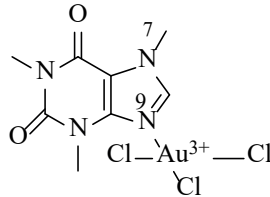
Ksantin türevlerinin N(9) konumundan renyum metaline koordine olduğu kompleksler ise Beck ve grubu tarafından 2017 yılında belirtilmiştir [39].



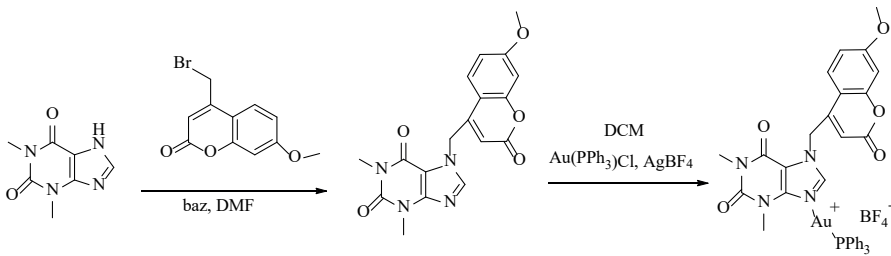
Dirodyum tetravalproate  $Rh_2(valp)_4$  ile kafein ve teofelinin tepkimesinden N9 konumundan rodyum metalinin koordine olduğu kompleks bileşikler Abuhijleh ve grubu tarafından 2009 yılında belirtilmiştir [40].



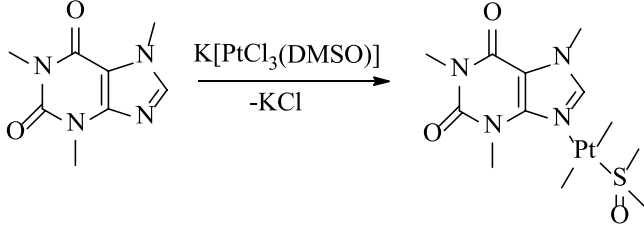
Ivanova, 2007 yılında kafeinin altın kompleksinin sentezini belirtmiştir. Metal:ligant molar oranı 1:1 şeklinde olup monodentat kafein molekülünün N-9 atomu ile metalin koordinasyonunu göstermiştir [41].



Son yıllarda antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliği incelemek amacıyla kumarin süstitüyeli teofilin sentezi gerçekleştirilmiş olup bunların altın kompleksleri elde edilmiştir [42,43].



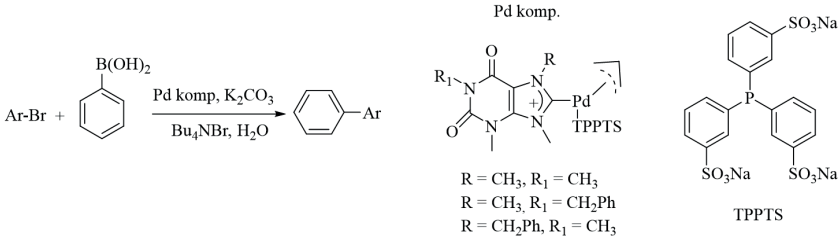
2019 yılında Gamez ve grubu sitotoksik özelliğini araştırmak üzere kafein ligantının N(9) konumundan platin metaline bağlı kompleksin sentezini belirtmişlerdir [44].



### 1.3. Sübstitüye Teofilinlerin NHC Öncülü Olarak Kullanımı

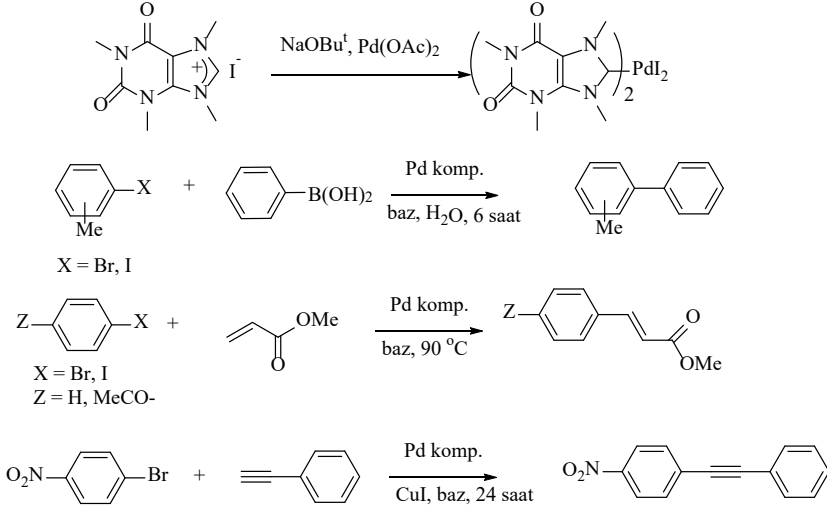
Sübstitüye teofilinlerin alkil ya da aril halojenürlerle etkileştirilerek karşılık gelen azolyum tuzları potansiyel NHC öncülü olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllardaki çalışmalar NHC ligandı üzerinde modifikasyona dikkat çekmektedir. Kafein ve teofilin gibi ksantinler, yaygın olarak bol ve ucuz doğal ürünlerdir. Bu nedenle belirtilen yapıları içeren NHC öncüllerinin farklı metal kompleksleri hazırlanarak gerek biyolojik gerekse katalizör özellikleri araştırılmıştır. Bunlar arasında özetle verecek olursak özellikle palladyum, iridyum, nikel kompleksleri eşleşme tepkimelerinde katalizör olarak kullanılmıştır.

Canovese ve Paganelli 2017 yılında farklı alkillenmiş ksantinlerden türeyen karben ve suda çözünen sodyum 3,3',3"-phosphinetriyltribenzenesulfonate, (TPPTS) içeren palladyum alil komplekslerinin sentezini belirtmiş olup organik çözücü olmaksızın su içerisinde Suzuki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktivitelerini araştırmışlardır [45].

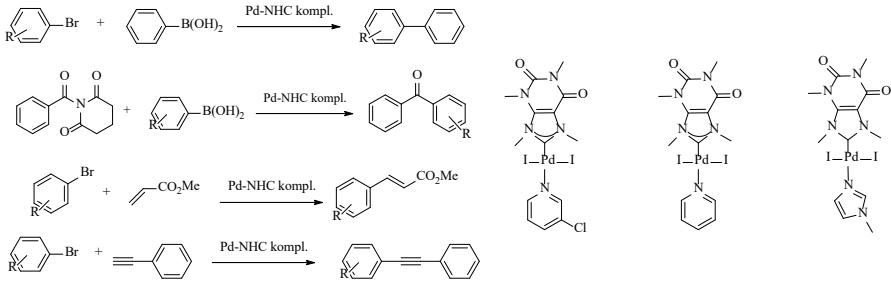


Luo ve grubu 2011 yılında kafeinden türeyen bis-NHC palladyum katalizörünü sentezlemişlerdir. Sulu ortamda Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck ve Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini araştırmışlardır [46].

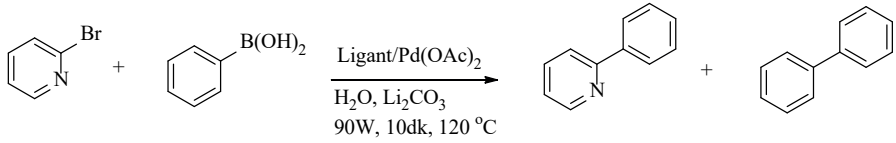
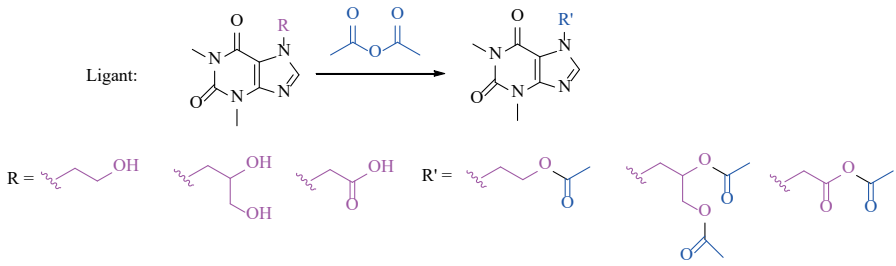




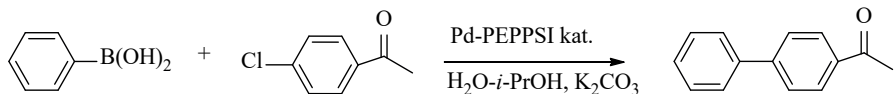
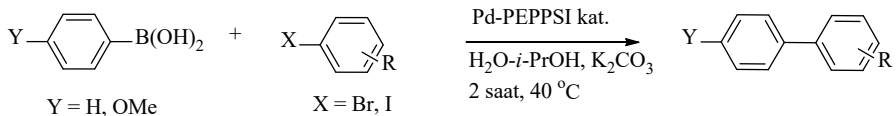
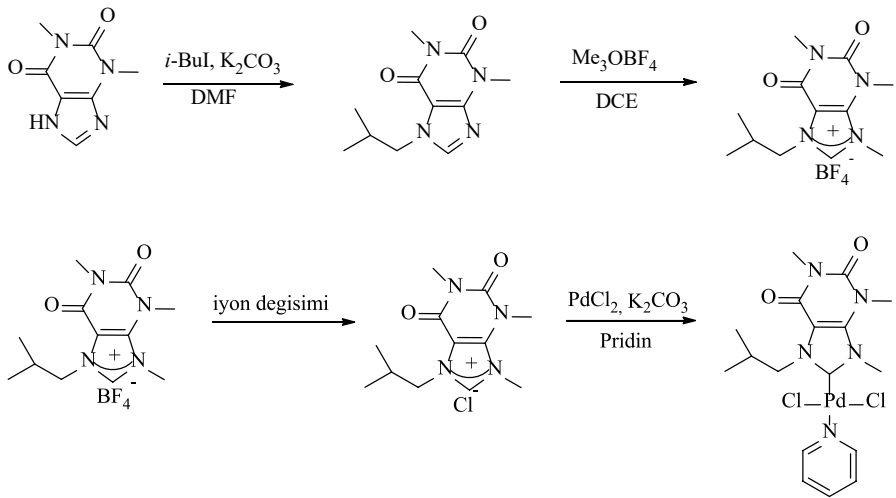
Szostak ve grubu 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada ilk kez bol ve yenilenebilir doğal ürün olan kafeinden türetilen NHC'nin palladyum PEPSI tipi komplekslerinin sentezini belirtmişlerdir. Sentezledikleri bu yeni komplekslerin aril bromürlerin Suzuki çapraz eşleşme, amitlerin Suzuki çapraz eşleşme, Heck çapraz eşleşme ve Sonogashira çapraz eşleşme tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini araştırmışlardır [47].



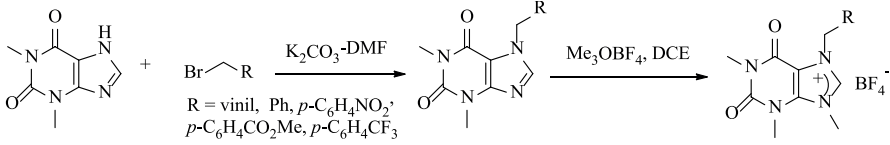
Morales ve grubu 2014 yılında bir seri hidrofilik süstitüyant içeren teofilerin sentezini yaparak  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  nin varlığında *in situ* (tepkime ortamında oluşturulan katalitik sistemin) olarak suda halopridinlerin Suzuki eşleşmesindeki katalizör özelliklerini araştırmışlardır [48].



Delaude ve grubu 2022 yılında kafein ve teofelinden türeyen ksantinyum tuzlarını sentezleyerek Pd-PEPPSI tipi kompleksler elde etmişlerdir. 7-isobütil, 1,3,9-trimetilksantinyum tetrafloroborat tuzunun ve bunun palladyum kompleksinin sentezi aşağıda verilmiştir [49].



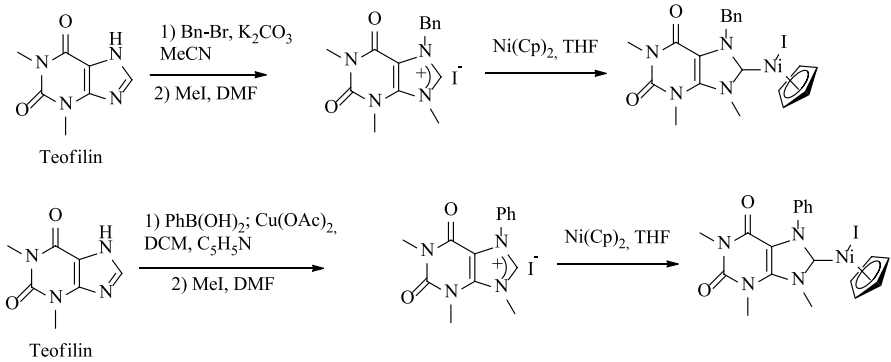
Gümüş transfer yöntemiyle teofilin temelli Au-NHC komplekslerinin sentezi 2014 yılında Picquet ve Casini tarafından belirtilerek antikanser özelliklerini araştırmışlardır [3].



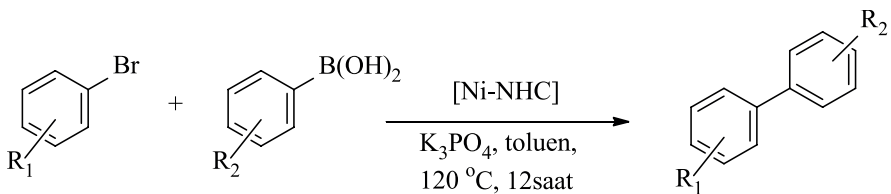
Altın kompleksinin eldesinde gümüş transfer yöntemi kullanılmıştır.



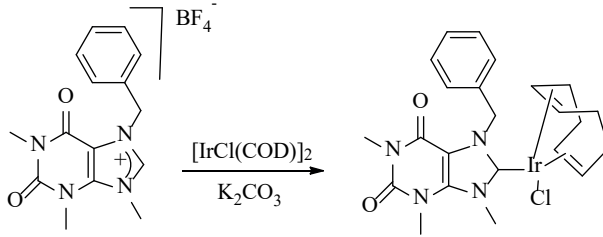
Szostak ve grubu NHC öncülü olarak N-7 pozisyonunda farklı sterik ve elektronik özellikler gösteren teofilin tuzlarını sentezlemişlerdir. NiCp<sub>2</sub> ile bu bileşiklerin etkileşimi sonucu yarım-sandviç siklopentadienil [CpNi(NHC)I] komplekslerini sentezleyerek katalitik özelliklerini araştırmışlardır [50].



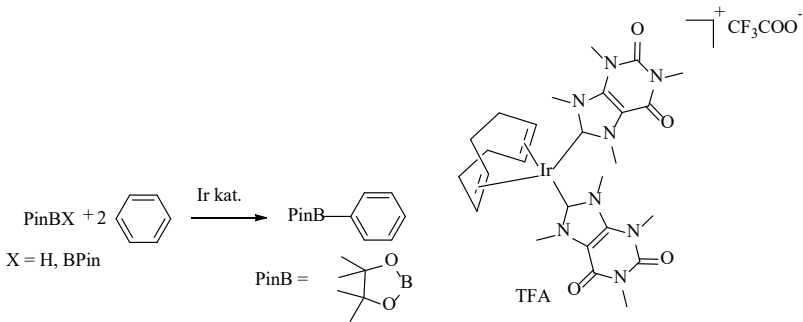
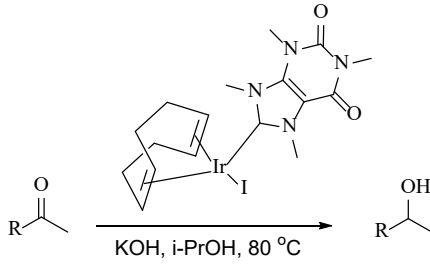
Sentezlenen Nikel komplekslerinin Suzuki-Miyaura eşleme tepkimesindeki katalitik özelliklerini belirtmişlerdir.



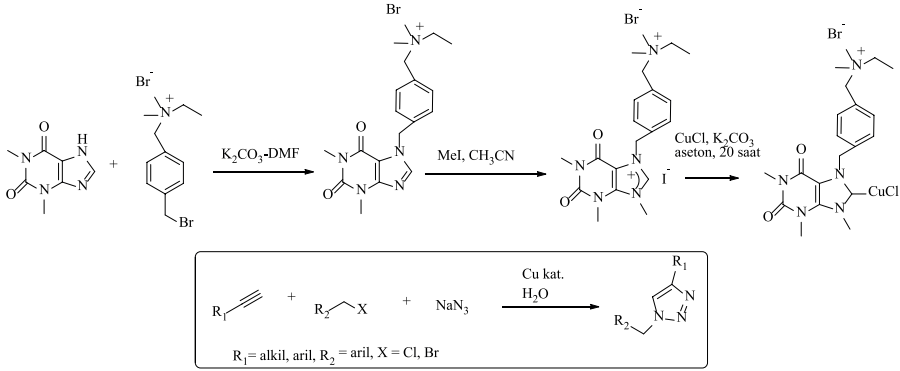
Morales ve grubu İridyum kompleksini sentezleyip biyolojik özelliklerini araştırmışlardır [51].



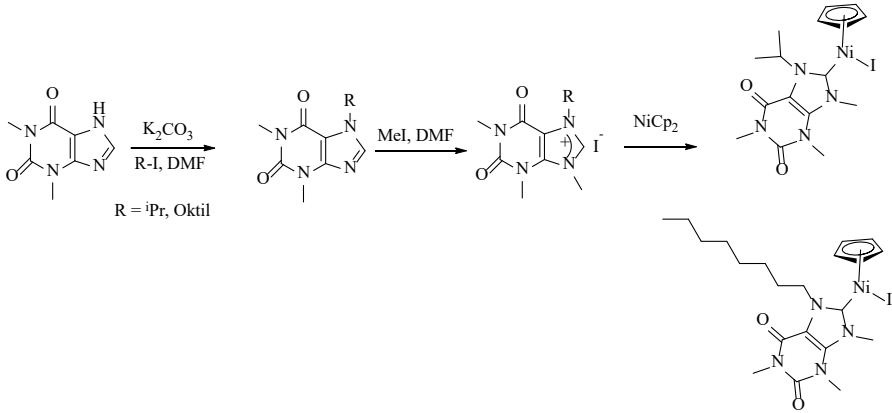
İridyum metali içeren kafein iskeletine sahip NHC kompleksinin mikrodalgada benzenin C-H borilasyonunda ve H-transfer tepkimesindeki katalitik aktivitesi Herrmann ve grubu tarafından belirtilmiştir [52,53].



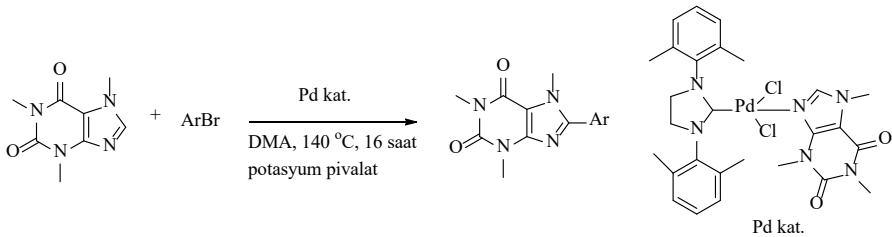
Szadkowska ve grubu alkin-azit-siklokatalizör tepkimesinde katalizör olarak aktivite gösteren suda çözünen teofilin türevli bakır kompleksinin sentezini belirtmişlerdir [54].



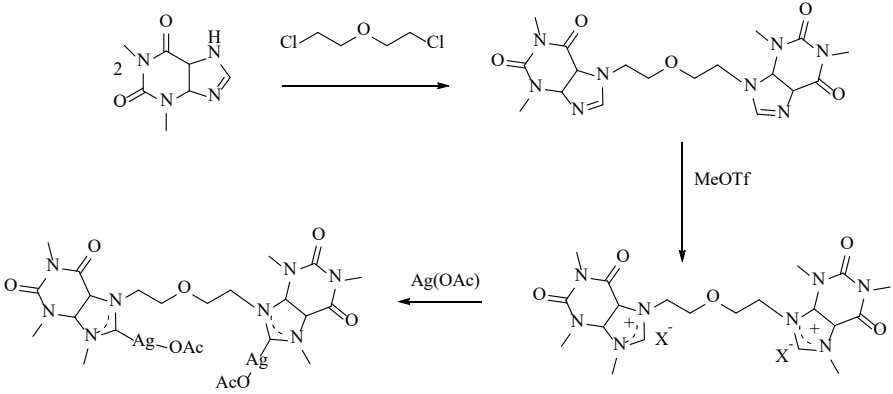
2021 yılında Petronilho ve grubu N7-süstitüye (i-propil ve oktil) teofilin sentezini yapıp metil iyodürle etkileştirerek ksantinyum tuzlarını sentezlemişlerdir. Bu bileşikleri nikelosenle etkileştirerek direk metalasyon yöntemiyle ksantin temelli NHC'lerin nikel komplekslerini elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin antifungal özelliklerini belirtmişlerdir [55].



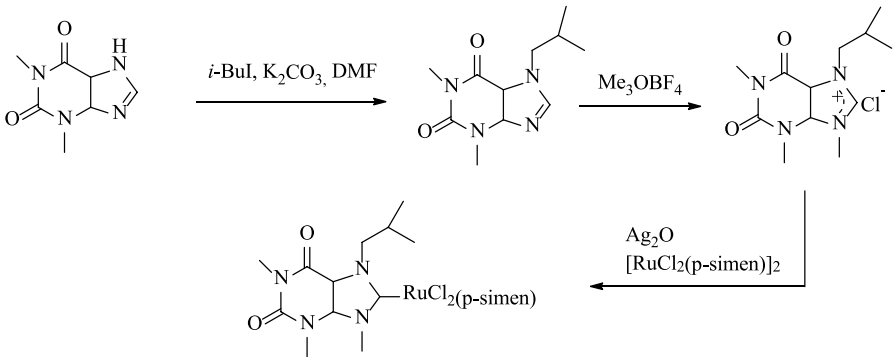
Palladyum katalizli C-H bağ aktivasyonu ile C8-heteroarilksantinlerin elde edilmesinde katalizör olarak Pd-PEPPSI tipi NHC komplekslerinde pridin ligandı yerine kafein içeren Pd-NHC komplekslerinin kullanımı 2022 yılında Yaşar ve grubu tarafından belirtilmiştir [56].



Miguel ve grubu iki teofilin halkasını  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2$  eter grubu ile köprü oluşturacak şekilde etkileştirilmesinden elde edilen bis[2-(7-teofenilil)etil]eter bileşiğini elde ederek metiltriflat (MeOTf) ile etkileşiminden iki pürin bazının N(9) konumundan metil grubunun alkilasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu bileşiğin Ag(OAc) ile diklormetan içerisinde etkileşiminden C(8) pozisyonlarının metalasyonunu belirtmişlerdir [57].



Delaude ve grubu 2023 yılında teofilinün önce N(7) azotuna daha sonra ise N(9) azotuna sübtitüeyent bağlayarak 7-izobütül-1,3,9-trimetilksantinyum tetrafloroborat tuzunu elde etmiştir. Bu bileşiği NHC öncülü olarak diklormetan içerisinde  $\text{Ag}_2\text{O}$  ve  $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$  ile etkileştirerek gümüş transfer yöntemi ile Ru-NHC komplekslerini elde etmişlerdir. Bu kompleksin H-transfer tepkimesinde, stirenin oksidasyon tepkimesinde ve benzoik asit ve 1-hekzinden vinil esterlerin elde edilmesindeki katalitik tepkimelerde katalizör olarak kullanmışlardır [58].



## Kaynaklar

- [1] Landaeta, V. R., Rodriguez-Lugo, R. E., Rodriguez-Arias, E. N., Coll- Gomez, D. S., Gonzalez, T. 2010. "Studies on the coordination chemistry of methylated xanthenes and their imidazolium salts. Part 1: benzyl derivatives", *Transition Met. Chem.*, 35, 165.
- [2] Knapp, A.R., Panzner, M. J., Medvetz, D. A., Wright, B. D., Tessier, C. A., Youngs, W. J. 2010. "Synthesis and antimicrobial studies of silver *N*-heterocyclic carbene complexes bearing a methyl benzoate substituent", *Inorg. Chim. Acta*, 364, 125.
- [3] Bertrand, B., Stefan, L., Pirrotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Gendre, P. L., Warmerdam, E., de Jager, M. H., Groothuis, G. M. M., Picquet, M., Casini, A. 2014. "Caffeine-Based Gold(I) *N*-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties", *Inorg. Chem.*, 53, 2296.
- [4] Mohamed, H. A.; Lake, B. R. M.; Laing, T.; Phillips, R. M.; Willans, C. W. 2015. "Synthesis and anticancer activity of silver(I)–*N*-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine", *Dalton Trans.*, 44, 7563.
- [5] Scattolin, T., Caligiuri, I., Canovese, L., Demitri, N., Gambari, R., Lampronti, I., Rizzolio, F., Santo, C., Visentin, E. 2018. "Synthesis of new allyl palladium complexes bearing purine-based NHC ligands with antiproliferative and proapoptotic activities on human ovarian cancer cell lines", *Dalton Trans.*, 47, 13616.
- [6] Skander, M., Retailleau, P., Bourrie, B., Schio, L., Mailliet, P., Marinetti, A. 2010. "*N*-Heterocyclic Carbene-Amine Pt(II) Complexes, a New Chemical Space for the Development of Platinum-Based Anticancer Drugs", *J. Med. Chem.*, 53, 2146.
- [7] Mitkov, J., Angelova, A.K., Burdina, M.K., Tzankova, V., Tzankova, D., Georgieva, M., Zlatkov, A. 2020. "Design, Synthesis and Evaluation of 8-Thiosubstituted 1,3,7-Trimethylxanthine Hydrazones with *In-vitro* Neuroprotective and MAO-B Inhibitory Activities", *Med. Chem.*, 16(3), 326.
- [8] Pretze, M., Neuber, C., Kinski, E., Belter, B., Köckerling, M., Cafilisch, A., Steinbach, J., Pietzsch, J., Mamat, C. 2020. "Synthesis, radiolabelling and initial biological characterisation of <sup>18</sup>F-labelled xanthine derivatives for PET imaging of Eph receptors", *Org. Biomol. Chem.* 18(16), 3104.
- [9] Mahemutihui, G., Zhang, H., Li, J., Tielwaerdi, N., Ren, L. 2018. "Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and meta-analysis", *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 99.

- [10] Ruddarrajua, R.R., Kiran, G., Murugullaa, A.C., Marojuc, R., Prasad, D.K., Kumar, B.H., Bakshi, V., Reddy, N.S. 2019. "Design, synthesis and biological evaluation of theophylline containing variant acetylene derivatives as  $\alpha$ -amylase inhibitors", *Bioorg. Chem.* 92, 103120.
- [11] Khaliullin, F. A., Mamatov, Z. K., Timirkhanova, G. A., Samorodov, A. V., Bashirova, L. L. 2020. "Synthesis, antiaggregant, and antioxidant activity of 2-([1-iso-butyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthin8-yl]thio)acetic acid salts", *Pharm. Chem. J.* 54, 891.
- [12] Constantin, S. M., Buron, F., Routier, S., Vasincu, I. M., Apotrosoaci, M., Lupaşcu, F., Confederat, L., Tuchilus, C., Constantin, M.T., Sava, A., Profire, L. 2019. "Formulation and Characterization of New Polymeric Systems Based on Chitosan and Xanthine Derivatives with Thiazolidin-4-One Scaffold", *Materials*, 12(4), 558.
- [13] Flores, S., Culichia, C.N., Villarreal, E.G., Savorgnan, F., Checchia, P.A., Loomba, R. S., 2020. "Xanthine Derivatives for Kidney Protection in the Critically Ill Pediatric Population: A Systematic Review", *J. Pediatr. Intensive Care*, 9(3), 155.
- [14] Talmon, M., Massara, E., Brunini, C., Fresu, L.G. 2019 "Comparison of anti-inflammatory mechanisms between doxofylline and theophylline in human monocytes", *Pulm. Pharmacol. Ther.* 59, 101851.
- [15] Calzetta, L., Matera, M. G., Goldstein, M. F., Fairweather, W. R., Howard, W. W., Cazzola, M., Rogliani, P. 2020. "A long-term clinical trial on the efficacy and safety profile of doxofylline in Asthma: The LESDA study", *Pulm. Pharmacol. Ther.* 60, 101883.
- [16] Gotsulia, A.S., Zazharskiy, V. V., Davidenko, P. O.2018. "Synthesis and antituberculosis activity of N<sup>3</sup>-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides", *Zaporo. Med.*, 20(4), 578.
- [17] Gopinatha, V. K., Mantelingu, D. K., Rangappa, K. S. 2020. "Synthesis and biological evaluation of theophylline acetohydrazide hydrazone derivatives as antituberculosis agents", *J. Chin.Chem. Soc.*, 67(8), 1453.
- [18] Ruddaraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Tirumalasetty, M. C. B., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., Maraju, R., Baburao, K., Parasa, L. S. 2016. "Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 123, 379.
- [19] Lo, H.-K., Luo, F.T.2012. "Synthesis of PS-supported NHC-Pd Catalyst Derived from Theobromine and its Applications in Suzuki-Miyaura Reaction", *J. Chin. Chem. Soc.*, 59, 394.



- [20] Bevilacqua, M., Giuso, V., Rancan, M. Armelao, L., Graiff, C., Baratta, W., Di Marco, V., Biffis, A. 2022. "Coordination Chemistry of Ir with Chelating Ligands Containing a Xanthine-Derived, Protic N-Heterocyclic Carbene (NHC) Moiety", *Eur. J. Inorg. Chem.*, e202200484.
- [21] Tan, T. T. Y., Hahn, F. E. 2019. "Synthesis of Iridium (III) and Rhodium (III) Complexes Bearing C8-Metalated Theophylline Ligands by Directed C–H Activation", *Organometallics*, 38, 2250.
- [22] Baraldi, P.G., Tabrizi, M.A., Gessi, S., Borea, P. A. 2008. "Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility", *Chem. Rev.*, 108, 238.
- [23] Faghieh, Z., Emami, L., Zomoridian, K., Sabet, R., Bargebid, R.2022. "Aryloxy Alkyl Theophylline Derivatives as Antifungal Agents: Design, Synthesis, Biological Evaluation and Computational Studies", *ChemistrySelect*, 7, e202201618.
- [24] Guterman, R., Antonietti, M., Yuan, J. 2017. "Plants to Polyelectrolytes: Theophylline Polymers and Their Microsphere Synthesis", *Macromol. Rapid Commun.*, 38, 1600748.
- [25] Ismail, A. H., Al-Bairmani, H. K., Abbas, Z. S., Rheima, A. M. 2020. "Nanoscale synthesis of metal (II) theophylline complexes and assessment of their biological activity", *Nano Biomed. Eng.*, 12(2): 139.
- [26] Kistenmacher, T. J., Szalda, D. J., Marzilli, L. G.1975. "Intercalative stacking interactions and interligand hydrogen bonding in metal purine complexes. Crystal and molecular structure of (Nsalicylidene-N'-methyleneethylenediamine) (theophyllinato)copper (II) monohydrate", *Inorg. Chem.*, 14: 1686.
- [27] Hamdani, E. H., Amane, E., Duhayon, C. 2017. "Crystal structure of tetraaquabis (1,3-dimethyl-2,6-dioxo-7H-purin-7-ido-κN7) cobalt (II)", *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 73(9): 1302.
- [28] Aoki, K., Salam, M. A., Hu, N. -H., Murayama, K. 2022. "Crystal structure of  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OAc})_2(\mu\text{-HNOCCF}_3)_2(\text{theophylline})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Metal bonding to theophylline at the unexpected N(9) site due to the crystal packing effect and a review on intra-molecular interligand interactions affecting metal bonding properties of theophylline", *Journal of Molecular Structure*, 1258, 132292.
- [29] Marwaha, S.S., Kaur, J., Sodhi, G.S.1995. "Structure Determination and Anti-inflammatory Activity of Some Purine Complexes", *Metal Based Drugs*, Vol. 2, No. 1.
- [30] Forizs, E., Debreczeni, A., Patrut, A., Kun, A.-Z., Cozar, I.B., David, L., Silaghi-Dumitrescu, I. 2010. "Synthesis, Structure and DFT Calculations

- on Complexes of Palladium (II) with Theophylline”, *Rev. Roum. Chim.*, **55(10)**, 697.
- [31] Mihaly, B., Forizs, E., Kun, A.-Z., Silaghi-Dumitrescu, I. 2009. “(Diethylenetriamine)bis(theophyllinato)-zinc (II) dihydrate”, *Acta Cryst. E* **65**, m579.
- [32] Ismail, A. H., Al-Bairmani, H. K., Abbas, Z. S., Rheima, A. M. 2020. “Synthesis, Characterization, Spectroscopic and Biological Studies of Zn(II), Mn(II) and Fe(II) Theophylline Complexes in Nanoscale” *Nano Biomed. Eng.* **12(3)**, 253.
- [33] El Hamdani, H., El Amane, M., Ba Mohammed, B., Yamni, K. 2019. “Synthesis, structural, spectral, and anticancer activity by computational molecular docking studies of the complexes  $[M(II)(Th)_2(H_2O)_4]$  M(II) = Cd(II), Ni(II), Mn(II) and Cu(II); Th: Theophyllinate”, *J. Mol. Struct.* **1181**, 627.
- [34] Gacki, M., Kafarska, K., Pietrzak, A., Korona-Glowniak, I., Wolf, W.M. 2019. “Synthesis, characterisation, crystal structure and biological activity of metal(II) complexes with theophylline”, *J. Saudi Chem. Soc.*, **23**, 346.
- [35] Gordon, A.T., Abosede, O.O., Ntsimango, S., Hosten, E.C., Myeza, N., van Eyk, A., Harmse, L., Ogunlaja, A.S. 2022. “Synthesis and anticancer evaluation of copper(II) and manganese(II) theophylline mixed ligand complexes”, *Polyhedron*, **214**, 115649.
- [36] Sahlabadi, M., Daryanavard, M., Hadadzadeh, H., Amirghofran, Z. 2018. “A nanocomplex against K562 cell line”, *Journal of Molecular Structure*, **1155**, 450.
- [37] El-Habeeb, A.A., Refat, M.S. 2018. “Three New Complexes of Theophylline Drug with Sc(III), Nb(V), and W(VI) Ions: Spectroscopic, Thermal Stability, and Antimicrobial Studies”, *Russ. J. Gen. Chem.*, **88(10)**, 2170.
- [38] Hajji, L., Saraiba-Bello, C., Segovia-Torrente, G., Scalambra, F., Romerosa, A. 2019. “CpRu Complexes Containing Water Soluble Phosphane PTA and Natural Purines Adenine, Guanine and Theophylline: Synthesis, Characterization, and Antiproliferative Properties”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4078.
- [39] Schweiger, M. J., Beck, W. 2017. “Metal Complexes of Biologically Important Ligands, Part CLXXVIII. Addition of the Pentacarbonylrhenium Cation  $[(OC)_5Re]^+$  to the Xanthine Alkaloids Caffeine, Theophylline, and Theobromine”, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **643**, 1335.
- [40] Abuhijleh, A. L., Ali, H. A., Emwas, A.-H. 2009. “Synthesis, spectral and structural characterization of dinuclear rhodium (II) complexes of the an-

- ticonvulsant drug valproate with theophylline and caffeine”, *J. Organomet. Chem.*, **694**, 3590.
- [41] Ivanova, B. 2007. “Gold(III) Complex of Caffeine: Synthesis, Isolation and Spectroscopic Characterization”, *Turk J Chem*, **31**, 97.
- [42] Trommenschlager, A., Chotard, F., Bertrand, B., Amor, S., Richard, P., Bettaieb, A., Paul, C., Connat, J.-L., Le Gendre, P., Bodio, E. 2018. “Gold(I)–Coumarin–Caffeine-Based Complexes as New Potential Anti-Inflammatory and Anticancer Trackable Agents”, *ChemMedChem*, **13**, 2408.
- [43] Mangasuli, S. N., Hosamani, K. M., Devarajegowda, H. C., Kurjogi, M. M., Joshi, S. D. 2018. “Synthesis of coumarin-theophylline hybrids as a new class of antitubercular and anti-microbial agents”, *Eur.J. Med. Chem.*, **146**, 747.
- [44] Censi, V., Caballero, A.B.,P-Hernandez,M., S.-Cerrato,V, K.-Gregorio,L., P-Tomas,R., Dell’Anna,M.M., Mastrorilli,P, Gamez,P. 2019. “DNA-binding and *in vitro* cytotoxic activity of platinum(II) complexes of curcumin and caffeine”, *J.Inorg.Biochem.*,**198**, 110749.
- [45] Scattolin, T., Canovese, L., Visentin, F., Paganelli, S., Canton, P., Demitri, N. 2018. “Synthesis of novel allyl palladium complexes bearing purine based NHC and a water soluble phosphine and their catalytic activity in the Suzuki-Miyaura coupling in water”, *Appl Organometal Chem.*, **32**:e4034.
- [46] Luo, F.-T., Lo, H.-K. 2011. “Short synthesis of bis-NHC-Pd catalyst derived from caffeine and its applications to Suzuki, Heck, and Sonogashira reactions in aqueous solution”, *J. Organomet. Chem.*, **696**, 1262.
- [47] Rahman, M. M., Zhang, J., Zhao, Q., Feliciano, J., Bisz, E., Dziuk, B., Lalancette, R., Szostak, R., Szostak, M. 2022. “Pd–PEPSI N-Heterocyclic Carbene Complexes from Caffeine: Application in Suzuki, Heck, and Sonogashira Reactions”, *Organometallics*, **41**, 2281.
- [48] Espinosa, P. C., Toscano, R. A., Morales- Morales, D. 2014. “Synthesis and characterization of hydrophilic theophylline base compounds and their use as ligands in the microwave assisted Suzuki–Miyaura couplings of halopyridines in water”, *Tetrahedron Let.*, **55**, 5841.
- [49] Mazars, F., Zaragoza, G., Delaude, L.2022. “Caffeine and theophylline as sustainable, biosourced NHC ligand precursors for efficient palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions”, *J. Organomet. Chem.* **978**, 122489.
- [50] Zhang, J., Rahman, M. M., Zhao, Q., Feliciano, J., Bisz, E., Dziuk, B., Lalancette, R., Szostak, R., Szostak, M. 2022. “N-Heterocyclic Carbene Complexes of Nickel(II) from Caffeine and Theophylline: Sustainable Alternative to Imidazol-2-ylidenes”, *Organometallics*, **41**, 1806.

- [51] Eslava-Gonzalez, I., Valdés, H., Ramírez-Apan, M. T., Hernandez-Ortega, S., Zermelo-Ortega, M. R., Avila-Sorrosa, A., Morales-Morales, D. 2020. "Synthesis of theophylline-based iridium(I) N-heterocyclic carbene complexes including fluorinated-thiophenolate ligands. Preliminary evaluation of their in vitro anticancer activity", *Inorg. Chim Acta*, 507, 119588.
- [52] Rentzsch, C. F., Tosh, E., Herrmann, W. A., Kühn, F. E. 2009. "Iridium complexes of N-heterocyclic carbenes in C–H borylation using energy efficient microwave technology: influence of structure, ligand donor strength and counter ion on catalytic activity", *Green Chem.*, 11, 1610.
- [53] Zinner, S. C., Rentzsch, C. F., Herdtweck, E., Herrmann, W. A., Kühn, F. E. 2009. "N-heterocyclic carbenes of iridium(I): ligand effects on the catalytic activity in transfer hydrogenation", *Dalton Trans.*, 7055.
- [54] Szadkowska, A., Staszko, S., Zaorska, E., Pawłowski, R. 2016. "A theophylline based copper N-heterocyclic carbene complex: synthesis and activity studies in green media, *RSC Adv.*, 6, 44248.
- [55] Francescato, G., da Silva, S. M., Leitao, M. I. P. S., Gaspar-Cordeiro, A., Giannopoulos, N., Gomes, C. S. B., Pimentel, C., Petronilho, A. 2022. "Nickel N-heterocyclic carbene complexes based on xanthines: Synthesis and antifungal activity on *Candida* sp.", *Appl Organomet Chem.*, e6687.
- [56] Bugday, N., Khan, S., Yasar, S., Bulut, F., Boulebd, H., Karabiyik, H., Karabiyik, H., Oz, E., Ur Rehman, A., Ozdemir, I. 2022. "Pd-NHC complex catalyzed C-H bond activation reactions of caffeine and 2-isobuthylthiazole", *Molecular Catal.*, 530, 112590.
- [57] Polo, A., Rodriguez, R., Macias, R., Paz, D.C., Miguel, P.J.S., in press. "Water-Mediated Chiral Resolution of Ag-NHC(Nucleobase) Complexes, *Inorg. Chem.*
- [58] Mazars, F., Delaude, L., 2023. "Greening" Ruthenium-Arene Catalyst Precursors with N-Heterocyclic Carbene Ligands Derived from Caffeine and Theophylline, *Organometallics* 42, 1589.



## İyonik Sıvılar: Çevre Dostu Yeşil Çözücüler

Murat Kaloğlu<sup>1</sup>

### Özet

Son yıllarda araştırmacılar kimyasal üretim süreçlerinde yaygın olarak kullanılan ve birçoğu toksik olan organik çözücülerin yerine, çevreci ve sürdürülebilirliği yüksek çözücülerin kullanılması ile ilgili çalışmalara odaklanmıştır. Bu bağlamda, iyonik sıvılar geleneksel organik çözücülerin yerine önemli bir alternatif sunmaktadır. İyonik sıvılar, toksik olmayan, güvenli, çevre dostu ve sürdürülebilirliği yüksek çözücülerdir. Kimya alanında sürdürülebilir ve çevre dostu çözümler arayışında, iyonik sıvıların ortaya çıkışı önemli bir dönüm noktası olmuştur. Çevre dostu yeşil çözücüler olarak bilinen iyonik sıvılar, dikkat çekici özellikler sergileyen ve çeşitli uygulamalarda çok yönlü bir potansiyel sergileyen yeni bir çözücü sınıfı olarak önem kazanmıştır. Bu özelliklerinden dolayı, iyonik sıvılar son yıllarda çevre dostu ve çok yönlü çözücüler olarak büyük bir ilgi görmektedir.

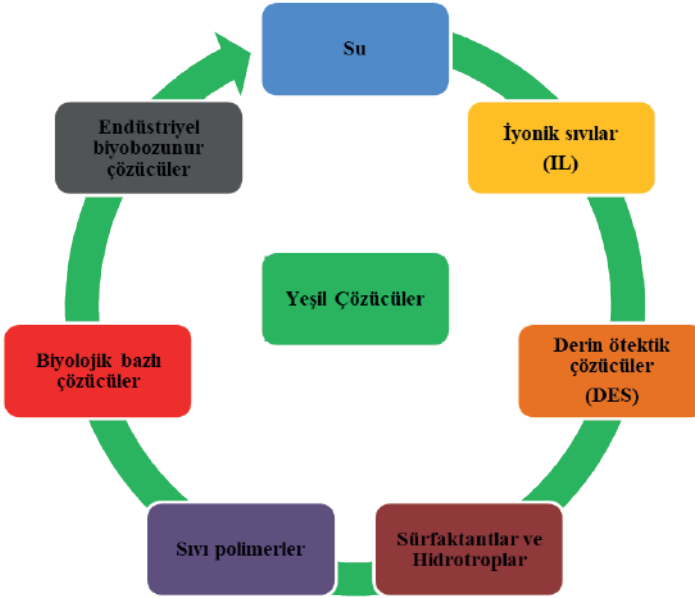
Bu bölümde, iyonik sıvıların dinamik dünyası genel bir bakış açısıyla anlatılmış ve iyonik sıvılar alanında yaşanan son gelişmeler özetlenmiştir.

### 1. Giriş

“Yeşil Kimya” tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini en aza indirecek veya ortadan kaldıracak, çevresel açıdan daha kabul edilebilir kimyasal süreçlere ve ürünlere yönelik hareketi tanımlamak için evrensel olarak kabul edilen bir terimdir. Yeşil kimya aynı zamanda “Sürdürülebilir Kimya” olarak da bilinir. Atıkların en aza indirilmesi, toksisitenin azaltılması ve kaynakların korunması gibi temel ilkeleri olan yeşil kimya, kimyasal süreçlerin çevreye karşı daha duyarlı olmasında itici bir güç olmuştur. Yeşil kimyadaki temel zorluklardan biri, verimlilikten ödün vermeden çevresel sürdürülebilirliğin zorunlu gereksinimlerini karşılayan yeşil ve çevreci çözücülerin keşfedilmesi ve geliştirilmesidir [1].

1 Doç. Dr. Murat Kaloğlu, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280, Malatya, Türkiye, E-mail: murat.kaloglu@inonu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2770-5532

Son zamanlarda, toksik veya uçucu organik çözücülerin yerine daha güvenli ve çevreye karşı daha duyarlı çözücülerin geliştirilmesi ve kullanımına odaklanılmıştır. Uçucu organik çözücülerin yerine alternatif olarak kullanılan bazı önemli yeşil çözücüler Şekil 1'de gösterilmiştir.

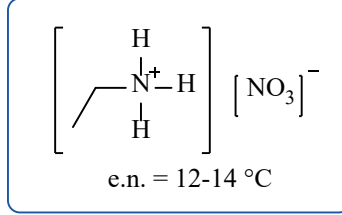


Şekil 1. Bazı önemli yeşil çözücüler.

Kimyasal süreçler için geleneksel organik çözücülerin yerine alternatif olarak kullanılan çevreci çözücüler arasında en önemlisi kuşkusuz sudur. Su toksik olmayan, güvenli, çevre dostu ve ucuz bir çözücüdür. Organik çözücülerin yerine suyun kullanımı çok sayıda avantajı da beraberinde getirmektedir. Bununla birlikte suyun çözücü olarak kullanımında çözünürlük ve kaynama noktası başta olmak üzere birtakım kısıtlamalar vardır. İyonik sıvılar benzersiz ve çok yönlü özellikleriyle suyun kullanımında gözlenen bazı kısıtlamaların üstesinden gelmek için umut verici adaylar olarak ortaya çıkan en önemli çevreci çözücülerden bir diğeridir. Bununla birlikte derin ötektik çözücüler, sümfaktantlar ve hidrotroplar, sıvı polimerler, biyolojik bazlı çözücüler ve endüstriyel biyobozunur çözücüler geleneksel organik çözücülerin yerine alternatif olarak kullanılan diğer önemli çevreci çözücülerdendir [2].

## 2. Yeşil Çözücüler Olarak İyonik Sıvılar

İyonik sıvı terimi, 100 °C'nin altında ve hatta oda sıcaklığında sıvı halde bulunan tuzlar olarak tanımlanır. İyonik sıvılar organik katyon ve anorganik anyondan oluşur [3]. Literatürde bilinen ilk iyonik sıvı Paul Walden tarafından 1914'te keşfedilen etil amonyum nitrat'dır (Şekil 2) [4].



Şekil 2. Etil amonyum nitrat'ın yapısı.

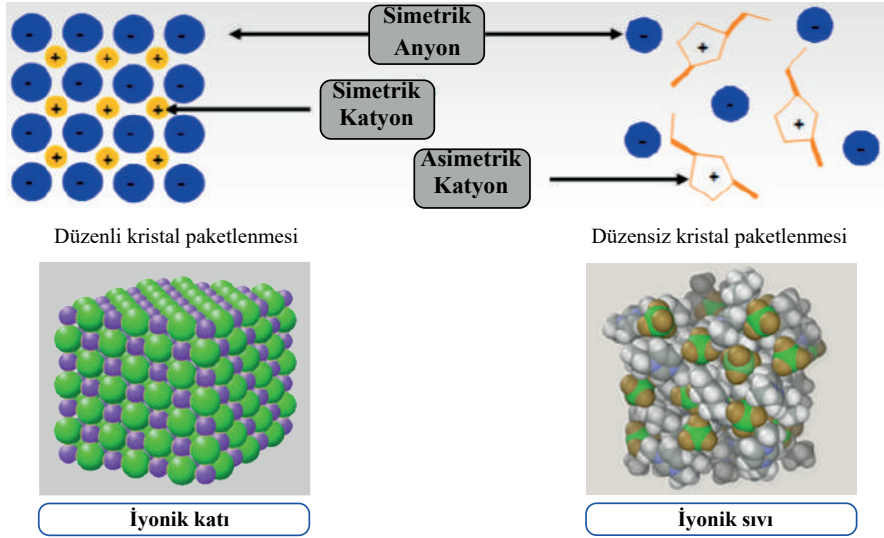
İyonik sıvılar, alüminyum(III) klorür ile *N*-alkilpiridinyum veya 1,3-dialkilimidazolyum klorür karışımlarından yapılan ikili iyonik sıvıların keşfine kadar fazla ilgi görmemiştir. 1940 yılında Teksas Rice Enstitüsü'nde çalışan Frank Hurley ve Tom Weir, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan yeni iyonik sıvıları keşfetmiştir [5]. Bu gelişmeden sonra iyonik sıvılara olan ilgi artmış ve iyonik sıvılar birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaya başlanmıştır.

Genel olarak iyonik sıvılar, iyonlardan birinin veya her ikisinin de büyük olduğu ve katyonun düşük simetri derecesine sahip olduğu bir tuzdan oluşur. Bu faktörler, tuzun kristal formunun kafes enerjisini azaltma ve dolayısıyla erime noktasını düşürme eğilimindedir. İngilizce olarak “*molten salts*” (erimiş tuzlar – sıvı tuzlar) ifadesi 300 °C ile 600 °C aralığında sıvı olarak bulunabilen inorganik tuzlar için kullanılırken, iyonik sıvılar -96 °C'ye kadarki sıcaklıklarda bile sıvı halde bulunabilen tuzlardır [6].

İyonik sıvılar yapısal olarak bir iyonik katı olan sofratuzu (NaCl) gibi bir anyon ve bir katyon çiftinden oluşmaktadır. Ancak, anyon ve katyonlar NaCl'deki gibi atomik iyonlar şeklinde değil, bunun yerine asimetrik yapıli moleküler iyonlar şeklindedir. Bu iyonlar genellikle organik katyonların (1,3-disübstitüye imidazolyum, 1-sübstitüye piridinyum, tetra-alkillenmiş amonyum, tetra-alkillenmiş fosfonyum türevleri, vb.) ve organik veya inorganik anyonların ( $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , vb.) birleşimidir. Tipik tuzların aksine, iyonik sıvılarda kristallenme olasılığının düşük olması, hacimli ve asimetrik katyonik yapılarına bağlanabilir [7]. Bunun bir sonucu olarak, iyonlar kolayca bir araya gelip kristal paketlenmesi yapamazlar,

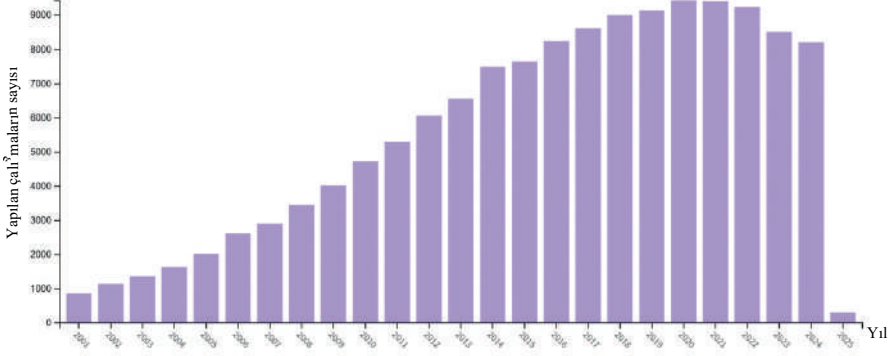


dolayısıyla iyonik sıvıların erime noktaları daha düşük sıcaklıklara kayar ve oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar. Şekil 3’de iyonik katıların ve iyonik sıvıların kristal paketlenmesi arasındaki fark gösterilmiştir.



Şekil 3. İyonik katılarda ve iyonik sıvılarda kristal paketlenmesi.

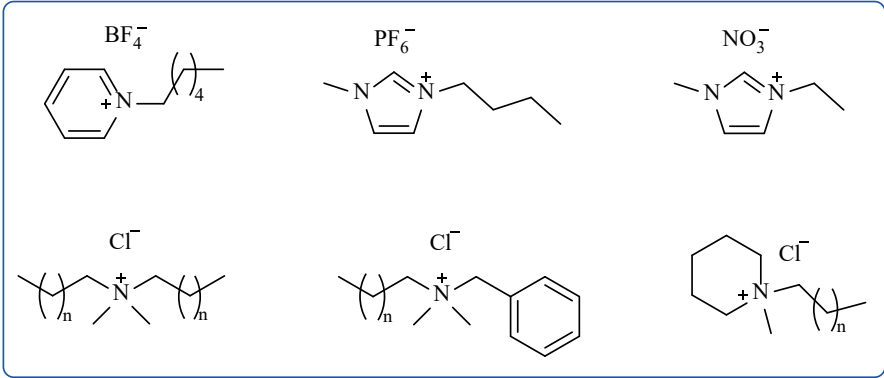
Düşük buhar basıncı, geniş sıvı kalma aralığı ve ayarlanabilir özellikleri, iyonik sıvıların farklı endüstriyel uygulamalar için cazip bir seçim haline getirmektedir. Ayrıca, ihmal edilebilir düzeydeki uçuculukları ve sürdürülebilir olmaları iyonik sıvıların çevresel sebeplerden dolayı geleneksel uçucu organik çözücülere kıyasla avantajlı yapmaktadır [8]. Belirtilen nedenlerle, son zamanlarda iyonik sıvılar alanında yapılan araştırmaların sayısı büyük bir artış göstermiştir. Her geçen gün iyonik sıvılar alanındaki temel ve uygulamalı araştırmalar katlanarak artmakta, kimya, biyoloji ve fizik gibi temel fen bilimleri alanlarındaki geniş potansiyel uygulama yelpazesine iyonik sıvıların önemi ortaya koyulmaktadır. Şekil 4’de iyonik sıvılar alanında son 25 yılda yapılan çalışmaların sayısı gösterilmiştir. (Grafik, Web of Science™ veri tabanında “*iyonik sıvılar*” konu başlığı girilerek 15.01.2025 tarihinde alınan sonuçları göstermektedir).



Şekil 4. İyonik sıvılar alanında son 25 yılda yapılan çalışmaların sayısı.

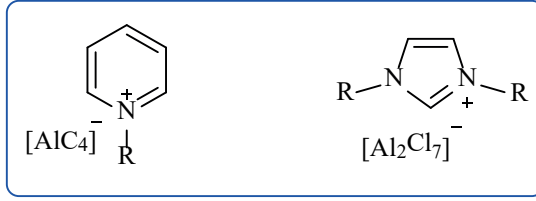
### 3. İyonik Sıvıların Yapısı

İyonik sıvılar, basit iyonik sıvılar (tek bir anyon ve katyondan oluşan) ve ikili iyonik sıvılar (bir dengenin söz konusu olduğu tuzlar) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Örneğin;  $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$  basit bir tuz yapısındadır ve bu tür tuzlar basit erime davranışı gösterirler. Basit bir tuz yapısına sahip iyonik sıvıların örnekleri Şekil 5'de gösterilmiştir [9].



Şekil 5. Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan basit iyonik sıvılar.

Alüminyum(III) klorür ve 1,3-dialkilimidazolyum klorür veya 1-alkilpiridinyum klorür karışımları birkaç farklı iyonik tür içerir ve ikili bir iyonik sıvı sistemi oluşturur. Bu yapıya sahip tuzların erime noktası gibi bazı fiziksel özellikleri, yapıdaki mevcut alüminyum(III) klorür ve katyonik organik yapının mol oranlarına bağlıdır. Basit bir tuz yapısına sahip iyonik sıvıların örnekleri Şekil 6'da gösterilmiştir [10].



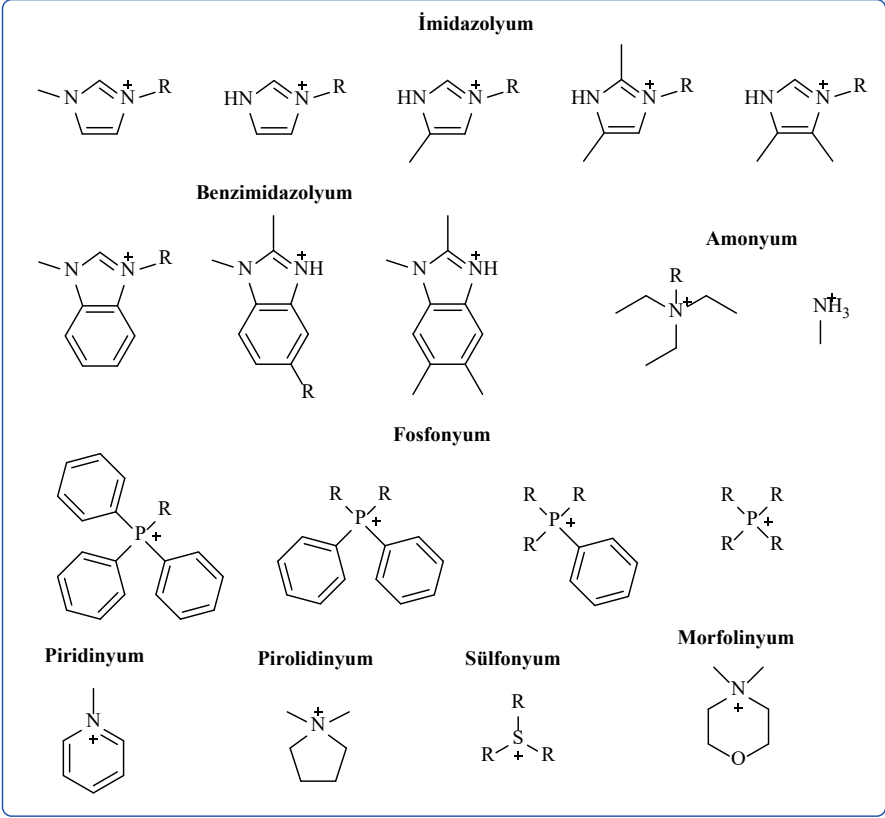
Şekil 6. Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan ikili iyonik sıvılar.

İyonik sıvılar “*Tasarımcı Çözücüler*” olarak da tanımlanabilir. Bu tanım iyonik sıvıların özelliklerinin belirli bir sürecin gereksinimlerini sağlayacak şekilde ayarlanabileceği anlamına gelmektedir. Erime noktası, viskozite, yoğunluk ve hidrofobiklik, vb. özellikler iyonların yapısındaki basit değişikliklerle ayarlanabilir. Örneğin, 1-alkil-3-metilimidazolyum tetrafloroboratların ve hekzaflorofosfatların erime noktaları 1-alkil grubunun uzunluğunun bir fonksiyonudur ve on iki karbon atomunun üzerindeki alkil zinciri uzunlukları için sıvı kristal fazlar oluşturur. Yapı ile değişen bir diğer önemli özellik ise bu tür sıvılarda suyun karışabilirliğidir. Örneğin, 1-alkil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat tuzlarında, alkil zincir uzunluğunun altıdan az olduğu durumlarda oda sıcaklığında su ile karışabilirler, ancak altı veya üzerinde alkil zincir uzunluğuna sahip tuzlar su ile karışmayıp ayrı bir faz oluştururlar. Bu davranış, iyonik fazın ve organik fazın bağlı çözünürlüklerini ayırtırmayı mümkün olduğunca kolaylaştıracak şekilde ayarlanabildiğinden, çözücü ekstraksiyonları veya ürün ayırtırmaları gerçekleştirilirken önemli bir fayda sağlamaktadır [11].

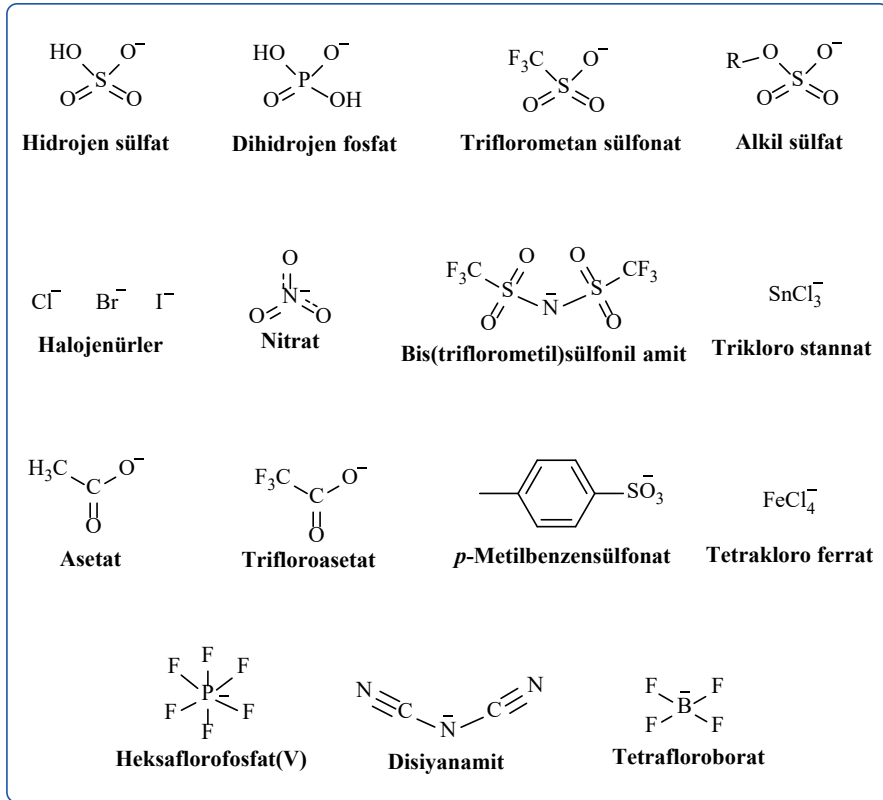
İyonik sıvılarda ayarlanabilir olan uygun katyon ve anyonların çok çeşitli potansiyel kombinasyonları, iyonik sıvıların fiziksel özelliklerinin ayarlanabilmesine olanak tanır. Anyonlar hava ve su stabilitesinin belirlenmesinde önemli bir rol oynarken, katyonlar erime sıcaklığını ve organik fazdaki çözünürlüğü etkiler. Araştırmacılar,  $[Tf_2N]^-$ ,  $PF_6^-$  veya  $PF_4^-$  gibi negatif yüklü küçük anyonları ve 1-alkilimidazolyum, 1-alkilpiridinyum, 1-alkilpirolidinyum, alkilfosfonyum veya alkilmorfolinyum gibi pozitif yüklü büyük katyonları seçerek spesifik iyonik sıvılar üretebilirler [12]. Bu özel iyonik sıvılar, belirli kimyasalların çözülmesinde veya belirli malzemelerin çözeltilerden çıkarılmasında oldukça geniş uygulama alanları bulmaktadır.

İyonik sıvılarda yaygın olarak gözlenen bazı organik kökenli katyonlar Şekil 7’de, bazı anyonlar ise Şekil 8’de gösterilmiştir. Yapılarının kolaylıkla fonksiyonelize edilmesi, belirli uygulama ihtiyaçlarını karşılamak için özel olarak tasarlanmış özelliklerin oluşturulmasını sağlar. Bilinen iyonik sıvı katyonları ve anyonları ile bunların kombinasyonları üzerine yapılan kapsamlı

çalışmaların yanı sıra, hali hazırda devam eden araştırmalar her geçen gün yeni iyonik sıvıların keşfedildiğini rapor etmektedir [13].



Şekil 7. İyonik sıvılarda yaygın olarak gözlenen bazı katyonlar.



Şekil 8. İyonik sıvılarda yaygın olarak gözlenen bazı anyonlar.

## 4. İyonik Sıvıların Özellikleri

İyonik sıvıların bazı önemli özellikleri şöyle sıralanabilir:

### 4.1. Düşük Buhar Basıncı ve Düşük Uçuculuk

İyonik sıvıların en dikkat çekici özelliklerinden biri son derece düşük buhar basıncına sahip olmalarıdır. Bu durum iyonik sıvıların düşük uçuculuk özelliğine sahip olmalarını sağlamaktadır. İyonik sıvıların bu özelliği, katyonları ve anyonları bir arada tutan güçlü elektrostatik kuvvetlere sahip iyonik yapılarının bir sonucudur. Bu özellik iyonik sıvıları geleneksel organik çözücülere kıyasla avantajlı hale getirmektedir. Birçok uçucu organik çözücünün aksine, iyonik sıvılar normal çalışma koşullarında kolayca buharlaşmazlar. Bu özellik, yeşil çözücü kimyasının önemli yönlerinden biri olan uçucu organik çözücü emisyonlarının azaltılmasına katkıda bulunur [14]. Düşük buhar basıncı, neredeyse ihmal edilebilir düzeyde hava kirliliğine neden olmakta ve endüstriyel ortamlarda daha güvenli bir çalışma

ortamı sağlamaktadır. Bunun aksine, birçok geleneksel organik çözücü atmosfere zararlı organik bileşenler salarak hava kirliliğine neden olmakta ve bu ortamlarda çalışanlar için sağlık riskleri oluşturmaktadır.

#### 4.2. Düşük Erime Noktası

İyonik sıvılar oda sıcaklığında sıvı halde olmalarının yanı sıra, genellikle düşük erime noktalarına da sahiptirler. Bu özellik, iyonik sıvıların geniş bir sıcaklık aralığında sıvı halde kalmasını sağlayarak geniş bir aralıktaki sıcaklık değişimlerine maruz kalan uygulamalarda iyonik sıvılara çok yönlülük sağlamaktadır.

#### 4.3. Yüksek Termal Kararlılık

İyonik sıvılar yüksek termal kararlılık sergilerler. Bu özellik iyonik sıvıların ayrışmaya uğramadan veya kimyasal yapılarında önemli değişiklikler olmadan yüksek sıcaklıklarda kararlı bir şekilde kalmalarını sağlar. Yüksek termal kararlılık, kataliz ve termal enerji depolama gibi yüksek sıcaklık gerektiren uygulamalar için oldukça önemlidir.

#### 4.4. Yüksek İyonik İletkenlik

İyonik sıvılar yüksek iyonik iletkenlikleriyle bilinirler. Bu özellik, iyonik sıvıların süper kapasitörlerde ve gelişmiş bataryalar için enerji depolamada oldukça önemlidir. Yüksek iyonik iletkenlik, enerji depolama cihazlarının verimliliğine ve performansına katkıda bulunmaktadır. İyonik sıvılar, iyonları etkili bir şekilde taşıma yetenekleriyle enerji depolama sistemlerinin performansını artırarak şarj ve deşarj oranlarını, enerji yoğunluğunu ve çevrim ömrünü iyileştirir. Bu durum yenilenebilir enerji kaynaklarına geçişte ve ulaşımın elektrifikasyonunda büyük önem taşıyan daha güvenli ve daha verimli enerji depolama çözümleri sağlamaktadır.

#### 4.5. Geniş Sıvı Kalma Aralığı

İyonik sıvılar geniş sıvı kalma aralığına sahiptir. İyonik sıvıların düşük sıcaklıklardan yüksek sıcaklıklara kadar olan geniş sıvı kalma aralığı, farklı sıcaklık gereksinimleri olan proseslerdeki uygulanabilirliklerini artırır. Bu benzersiz özellik, hem yüksek sıcaklık tepkimelerinde hem de kriyojenik süreçlerde çözücü olarak işlev görmelerini sağlar. İyonik sıvıların aşırı sıcaklıklara uyarlanabilirlikleri, endüstriyel uygulamalardaki çok yönlülüklerine katkıda bulunur. Örneğin, yüksek sıcaklık tepkimelerinde iyonik sıvılar sıvı hallerini koruyarak verimli ısı transferini ve gelişmiş tepkime kontrolünü kolaylaştırır. Aynı zamanda, düşük sıcaklıklarda sıvı

halde bulunmaları, iyonik sıvıları süper kritik sıvı ekstraksiyonu ve düşük sıcaklık kimyası gibi uygulamalar için oldukça avantajlı hale getirmektedir.

#### 4.6. Yanıcı ve Patlayıcı Olmama

Birçok iyonik sıvı, iyonik yapıları ve uçucu bileşen içermemeleri nedeniyle yanıcı ve patlayıcı özelliğe sahip değildir. İyonik sıvıların uçucu olmaması, onları yangın veya patlama riskinin söz konusu olduğu endüstriyel süreçler için daha güvenli bir seçim haline getirmektedir. Bu özellik, maliyeti yüksek güvenlik önlemlerine ve tedbirlerine olan ihtiyacı azaltarak genel operasyonel güvenliğe ve maliyet etkinliğine katkıda bulunur. İyonik sıvıların uçucu olmayan yapısı sadece endüstriyel süreçlerde güvenliği arttırmakla kalmadığı gibi, aynı zamanda emisyonların azaltılmasına da katkı sağlamaktadır.

#### 4.7. Su ile Karışabilirlik veya Hidrofobiklik

İyonik sıvıların suyla karışabilirliği veya hidrofobikliği, seçilen spesifik katyon ve anyonların özelliklerine bağlıdır. Bazı iyonik sıvılar yüksek oranda suyla karışabilir. Bu özellik sudaki çözünürlüğün yüksek olması gereken uygulamaları kolaylaştırırken, bazı iyonik sıvılar hidrofobik özellikte olabilir. İyonik sıvıların bu özelliği ise suyun dışlanması gereken prosesler için oldukça kullanışlıdır.

#### 4.8. Ayarlanabilir Özellikler

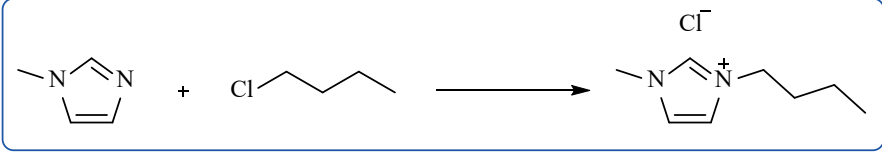
İyonik sıvıların ayarlanabilir çözme kabiliyeti, çok sayıda olası katyon ve anyon kombinasyonunun bir sonucudur. Araştırmacılar, katyon ve anyon bileşenlerini değiştirerek iyonik sıvıların özelliklerini belirli uygulamalara optimize edecek şekilde özelleştirebilirler. Örneğin, iyonik sıvının yapısının değiştirilmesi, iyonik sıvının çözme kabiliyetini, polaritesini ve diğer kritik parametrelerini etkileyebilir. Bu çok yönlülük, farklı uygulamalar için çözücülerin tasarımında oldukça önemlidir. Araştırmacılar viskozite, polarite ve çözme kapasitesi gibi özellikleri belirli bir tepkime veya ayırma işleminin ihtiyaçlarına uyacak şekilde optimize etmek için belirli iyonik sıvı kombinasyonlarını seçebilirler. Bu özelleştirilebilirlik, çeşitli yeşil kimya uygulamalarının gereksinimlerini karşılamak için iyonik sıvılar üzerinde ince ayar yapılmasına olanak tanıyarak iyonik sıvıların çok yönlülüklerini daha da arttırmaktadır [15].

### 5. İyonik Sıvıların Sentezi

İyonik sıvıların sentezi, istenen özellikleri elde etmek için belirli katyonları ve anyonları birleştirmeyi amaçlayan çeşitli yöntemleri içerir [16]. Aşağıda iyonik sıvıların bazı sentez yöntemleri özetlenmiştir:

### 5.1. Kuaternizasyon

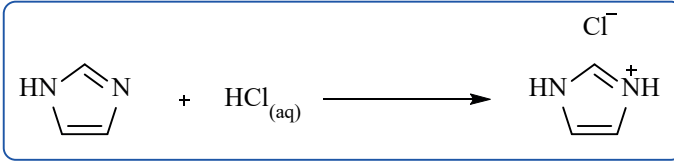
Kuaternizasyon, iyonik sıvı özelliğine sahip bir kuaterner amonyum tuzu oluşturmak için, 1-substitüyeimidazol gibi tersiyer bir azot atomu taşıyan organik bileşimin alifatik yapıdaki alkil halojenür ile tepkimesini içerir (Şekil 9). Elde edilen kuaterner amonyum tuzu daha sonra uygun bir anyon ile değiştirilebilir. Alkilenmiş azot katyonları sentezlenen iyonik sıvıların benzersiz özelliklerine katkıda bulunur.



Şekil 9. Kuaternizasyon yöntemiyle iyonik sıvıların sentezi.

### 5.2. Nötralizasyon

Bu yöntem, iyonik bir sıvı oluşturmak için bazik özelliğe sahip organik kökenli bir maddenin asidik bir muadili ile birleştirilmesini içerir. Örneğin, alkali bir organik madde olan imidazol'ün hidroklorik asit ile nötralizasyonu bir imidazolium klorür iyonik sıvısı verebilir (Şekil 10). Asit ve baz seçimi, sentezlenen iyonik sıvının özelliklerini etkileyerek ortaya çıkan katyon ve anyonu belirlemede etkilidir.

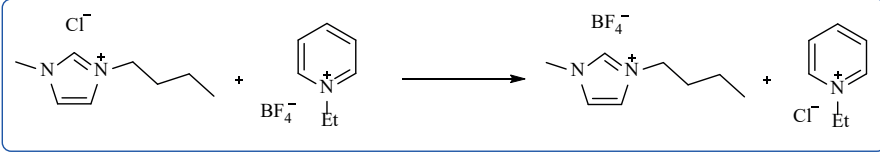


Şekil 10. Nötralizasyon yöntemiyle iyonik sıvıların sentezi.

### 5.3. Metatez

Metatez tepkimeleri, iki tuz arasındaki iyon değişimini içerir ve yeni bir iyonik sıvı oluşumunu sağlar (Şekil 11). Araştırmacılar, istenen katyon ve anyonlara sahip belirli başlangıç tuzlarını seçerek özel iyonik sıvılar oluşturabilirler. Bu yöntem, araştırmacılara benzersiz iyon kombinasyonlarına sahip iyonik sıvılar tasarlama esnekliği sağlar.

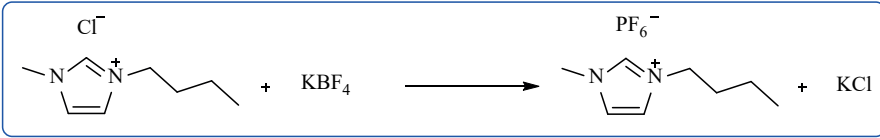




Şekil 11. Metatez yöntemiyle iyonik sıvıların sentezi.

#### 5.4. İyon Değişimi

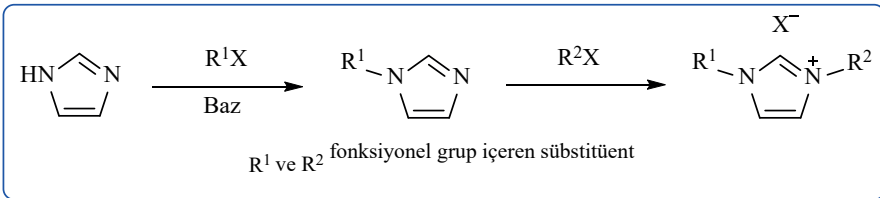
İyon değişimi, basit bir tuzdaki iyonların iyonik sıvının iyonlarıyla yer değiştirdiği ve farklı bir iyonik sıvı oluşumuyla sonuçlanan bir süreçtir (Şekil 12). Örneğin, inorganik kökenli halojenür tuzları, belirli katyon ve anyonlara sahip iyonik sıvılar oluşturmak için iyon değişimine tabii tutulabilir. Bu yöntem, öncül tuzların seçimine bağlı olarak iyonik sıvıların özelleştirilmesini sağlar.



Şekil 12. İyon değişimi yöntemiyle iyonik sıvıların sentezi.

#### 5.5. Fonksiyonizasyon

Fonksiyonizasyon yöntemleri, iskelet yapıya belirli işlevsel gruplar ekleyerek ( $R^1$  veya  $R^2$ ) mevcut iyonik sıvıların özelliklerini değiştirmeye odaklanır (Şekil 13). Araştırmacılar, kimyasal tepkimeler yoluyla iyonik sıvıların özelliklerini belirli gereksinimleri karşılayacak şekilde uyarlayabilirler. Bu yaklaşım, iyonik sıvıların sentezine sıfırdan başlamaksızın iyonik sıvı özelliklerinin fonksiyonize edilmesine olanak tanıyarak verimliliği ve esnekliği artırır.

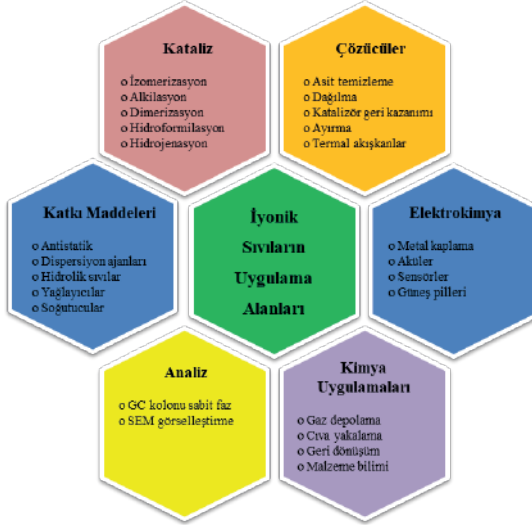


Şekil 13. Fonksiyonizasyon yoluyla iyonik sıvıların sentezi.

Yukarıda bahsedilen tüm yöntemler araştırmacılara çeşitli katyon ve anyon kombinasyonlarına sahip iyonik sıvıları tasarlamak için birtakım yöntemler bütünü sağlamaktadır. Her yöntem kendi içerisinde sentez kolaylığı, maliyet etkinliği ve ortaya çıkan iyonik sıvının yapısını kontrol etme yeteneği gibi birtakım avantajlar sunmaktadır.

## 6. İyonik Sıvıların Uygulama Alanları

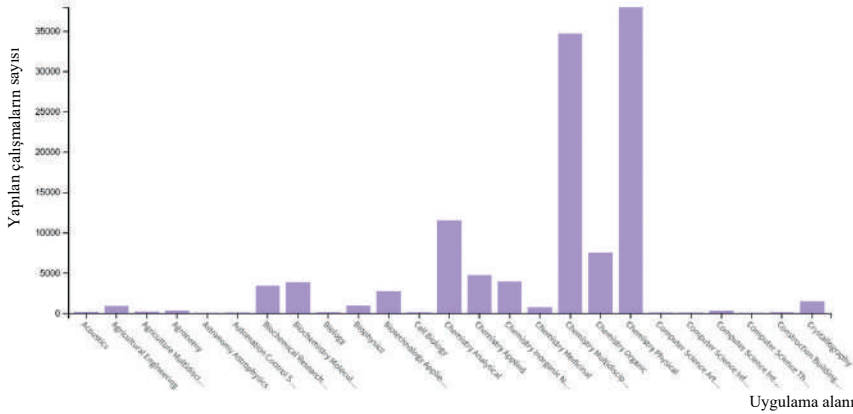
İyonik sıvılar benzersiz özellikleri nedeniyle çeşitli alanlarda geniş bir uygulama alanlarına sahiptir. İyonik sıvılar genel olarak yeşil çözücüler olarak bilinmelerine rağmen, günümüzde kataliz, elektrokimya, spektroskopi ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda uygulamalara da sahiptirler. Örneğin; enerji depolama uygulamaları, iyonik sıvıların yeni nesil pillerin geliştirilmesinde nasıl etkili olduğunu, yanıcı ve uçucu olmayan yapılarının güvenlik ve performansı nasıl arttırdığını ortaya koymaktadır. İyonik sıvılar, malzeme biliminde benzersiz özelliklere sahip gelişmiş malzemelerin üretiminde kullanılmaktadır. Şekil 14'de iyonik sıvıların bazı önemli uygulama alanları gösterilmiştir [17].



Şekil 14. İyonik sıvıların bazı uygulama alanları.

İyonik sıvıların benzersiz fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri onları yeşil kimya ve katalizden, enerji depolama ve elektrokimyaya kadar çeşitli alanlarda uygulamaları olan çok yönlü bileşikler haline getirmektedir. Araştırmacılar, çeşitli bilimsel ve endüstriyel uygulamalarda yenilikçi çözümler için bu özellikleri keşfetmeye ve kullanmaya devam etmektedir [18].

Şekil 15’de iyonik sıvılar alanında şimdye kadar yapılan çalışmaların uygulama alanlarına göre dağılımı gösterilmiştir. Grafik, Web of Science™ veri tabanına “*iyonik sıvılar*” konu başlığı girilerek 15.01.2025 tarihinde alınan sonuçları göstermektedir.



Şekil 15. İyonik sıvılar alanında yapılan çalışmaların uygulama alanlarına göre dağılımı.

Aşağıda iyonik sıvıların bazı uygulama alanları özetlenmiştir.

### 6.1. Kimyada Yeşil Çözücüler

İyonik sıvılar, geleneksel uçucu organik çözücülere alternatif olarak gösterilen çevre dostu yeşil çözücüler olarak kabul edilmektedir. İyonik sıvılar çeşitli kimyasal işlemlerde daha yeşil ve daha sürdürülebilir bir seçenek sunmaktadır [19].

### 6.2. Kataliz ve Organik Sentez

İyonik sıvılar, kataliz ve organik sentez tepkimeleri için verimli çözücüler olarak hizmet etmektedir. İyonik sıvılar, hem homojen hem de heterojen katalizde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Katalizde genellikle çözücü veya yardımcı çözücü olarak kullanılırlar ve çeşitli kimyasal dönüşümlerin seçiciliğini ve verimliliğini arttıırırlar [20]. Katalizdeki kullanımları petrokimyasal süreçlerden, farmasötik sentezlere kadar çok çeşitli alanları kapsamaktadır. Örneğin; petrokimya endüstrisinde iyonik sıvılar biyokütlenin seçici bir şekilde değerli kimyasallara dönüştürülmesini kolaylaştırarak sürdürülebilir ve yenilenebilir hammaddelerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. İyonik sıvıların benzersiz çözme özellikleri, çok çeşitli

reaktifleri çözebilmelerini ve onları aktive etmelerini sağlayarak, sürdürülebilir katalizde bu reaktifleri değerli araçlar haline getirmektedir. Ayrıca, yeniden kullanılabilirlikleri ve geri dönüştürülebilirlikleri atık oluşumunu minimize ederek katalitik süreçlerde maliyet etkinliğini artırmaktadır [21].

### 6.3. Ekstraksiyon ve Ayırma Prosesleri

İyonik sıvılar, ilaç, petrokimya ve çevre endüstrilerinde hayati önem taşıyan ayırma ve ekstraksiyon işlemlerinde oldukça etkilidir. Belirli bileşikler seçici olarak çözme yetenekleri, düşük uçuculukları ile birleştiğinde sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve gaz ayırma gibi uygulamalar için oldukça kullanışlı yöntemler sunmaktadır. Ayrıca iyonik sıvılar, cevherlerden metallerin çıkarılmasında, kimyasalların saflaştırılmasında ve karmaşık karışımların ayrılmasında kullanılarak seçicilik ve verimlilik açısından avantajlar sunarlar. İyonik sıvılar, farmasötik kimya alanında doğal kaynaklardan aktif farmasötik bileşenlerin ekstraksiyonunda kullanılmakta ve yeni ilaç formülasyonlarının geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, petrokimya endüstrisinde, iyonik sıvılar yakıtlardan sülfür ve nitrojen bileşiklerinin giderilmesinde, çevresel düzenlemelerin ele alınmasında ve yakıt kalitesinin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Çevresel uygulamalarda, iyonik sıvılar karbon yakalama işlemlerinde verimliliklerini göstererek sera gazı emisyonlarını azaltma çabalarına katkıda bulunmaktadır. Seçici ayırma süreçlerindeki rolleri, hem çevresel hem de ekonomik sürdürülebilirliğin sağlanması açısından hayati önem taşımaktadır.

### 6.4. Elektrokimyasal Uygulamalar

İyonik sıvılar, enerji depolama alanına önemli katkılar sunmaktadır. Süper kapasitörlerde ve lityum-iyon ve lityum-sülfür piller dahil olmak üzere gelişmiş pillerde elektrolit olarak kullanılmaktadırlar. Yüksek iyonik iletkenlikleri, alev almazlıkları ve geniş elektrokimyasal kararlılıkları iyonik sıvıları bu uygulamalar için oldukça ideal bir araç kılmaktadır. İyonik sıvı bazı elektrolitler, enerji depolama sistemlerinin güvenliğini, enerji yoğunluğunu ve çevrim ömrünü iyileştirerek yenilenebilir enerji ve elektrikli ulaşımdaki kritik zorlukları ele almaktadır. Ayrıca, uçucu olmayan yapıları ve geniş elektrokimyasal özellikleri, araçların elektrifikasyonunda ve yenilenebilir enerji kaynaklarının şebekeye entegrasyonunda kritik bir faktör olan enerji depolama çözümlerinin uzun ömürlülüğüne ve güvenliğine katkıda bulunurlar.

### 6.5. Gaz Emme ve Depolama

İyonik sıvılar, başta karbondioksit olmak üzere atmosfere zararlı gazları absorbe etme ve depolama yetenekleri açısından da araştırılmaktadır. Bu özellikleri, iyonik sıvıları karbon yakalama ve depolama uygulamaları için umut verici malzemeler haline getirmekte ve bu uygulamalar sera gazı emisyonlarını azaltma çabalarına katkıda bulunmaktadır.

### 6.6. Biyokataliz ve Biyoteknoloji

İyonik sıvılar, biyomoleküllerle uyumlulukları nedeniyle biyokataliz ve biyoteknolojide kullanılmaktadır. İyonik sıvılar enzim stabilitesini ve aktivitesini artırabilirler, bu da onları enzimatik tepkimelerde, protein katlama çalışmalarında ve diğer biyoteknolojik uygulamalarda değerli kılmaktadır [22].

### 6.7. Yağlayıcılar ve Yağlayıcı Katkı Maddeleri

İyonik sıvılar, düşük uçuculukları ve yüksek termal kararlılıkları nedeniyle yağlayıcılar ve yağlayıcı katkı maddeleri olarak kullanılmaktadır. Eşsiz özellikleri, makine bileşenlerinin yağlama performansını ve uzun ömürlülüğünü artırmaktadır.

### 6.8. Malzeme Bilimi Uygulamaları

Gelişmiş malzemelerin tasarımı ve sentezinde iyonik sıvıların benzersiz özelliklerinden faydalanılmıştır. İyonik sıvı tabanlı süreçler, iyonik sıvı tabanlı polimerler ve fonksiyonel nanomalzemeler de dahil olmak üzere benzersiz özelliklere sahip ileri malzemeler oluşturmak için iyonik sıvılar kullanılmaktadır. İyonik sıvılar nanopartiküllerin ve nanoyapıların sentezinde ve stabilizasyonunda da kullanılmaktadır. İyonik sıvılar nanoparçacık büyümesi ve organizasyonu için kontrollü bir ortam sağlayarak nanomalzeme ve nanoteknoloji uygulamalarına katkı sağlamaktadır. Bu malzemeler sensörler, kaplamalar ve çeşitli endüstriler için ileri malzemeler geliştirilmesi alanlarında uygulamalara sahiptir. İyonik sıvı bazlı süreçler yoluyla malzemelerin yapısını ve özelliklerini fonksiyonelize etme yeteneği, malzeme bilimi ve mühendisliği için yeni yollar açmaktadır. Örneğin, iyonik sıvı bazlı prosesler, esnek elektronikte kullanılan iletken polimerlerin üretiminde etkili olup giyilebilir teknolojide ilerlemeler sağlamaktadır. Ayrıca, iyonik sıvılar kataliz ve sensör teknolojilerinde uygulamaları olan metal nanopartiküller ve nanokompozitler gibi fonksiyonel nanomalzemelerin sentezinde de kullanılmaktadırlar.

## 6.9. İlaç Salınımı Uygulamaları

İyonik sıvıların ilaç salınım sistemlerindeki potansiyelleri henüz araştırılmaktadır. İyonik sıvıların çeşitli bileşikler çözme ve ayarlanabilir olma yeteneklerinin belirli ilaç salınım uygulamaları için uyarlanmış iyonik sıvıların tasarımına izin vererek, ilacın çözünürlüğünü ve biyoyararlılığını arttırabileceği düşünülmektedir.

## 7. Sonuç

İyonik sıvılar, son yıllarda hem akademik hem de endüstriyel alanda devrim yaratan bileşiklerdir. Bu bileşikler, atıkların azaltılması, ürün kalitesinin arttırılması ve kimyasal süreçlerin güvenli hale getirilmesi bakımından büyük avantajlar sunmaktadır. Yapılan çalışmalar, iyonik sıvıların geleneksel uçucu organik çözücülerin yerine çevre dostu alternatifler olduklarını ortaya koymaktadır. İyonik sıvıların kullanım alanları yeşil kimyanın ötesine geçerek enerji depolama, farmasötikler ve çevresel iyileştirme gibi çeşitli alanlara kadar yayılmıştır. Gerçek dünyadaki vaka çalışmaları, iyonik sıvıların acil küresel zorlukları ele alma ve daha sürdürülebilir ve verimli bir endüstriyel ortama katkıda bulunma potansiyelini göstermektedir. İyonik sıvılar yeşil ve sürdürülebilir kimya için yeni yollar açmaktadır. İyonik sıvıların dönüştürücü potansiyeli, bilim insanlarının ve endüstrinin süregelen adanmışlığı ile birleştiğinde, kimya endüstrisi için daha parlak ve çevreye duyarlı prosesler açısından bir gelecek vaat etmektedir.

İyonik sıvıların bahsedilen avantajlarına rağmen bir takım kısıtlamaları da bulunmaktadır. Yüksek üretim maliyetleri, toksisite ile ilgili endişeler ve biyolojik olarak parçalanabilirlikle ilgili sorunlar, iyonik sıvıların daha geniş bir çapta benimsenmelerinin önünde engel teşkil etmektedir [23]. Bu sınırlamaların yenilikçi sentez yaklaşımları, daha güvenli iyonik sıvı tasarımları ve biyolojik olarak parçalanabilir alternatiflerin geliştirilmesi gibi yenilikçi çözümler ile giderilebileceği kesindir. Bazı endüstriyel uygulamalar için daha iyi alternatiflerin gerekli olduğu tartışılmazdır. Bu nedenle sınırlamalar olmaksızın çok çeşitli olası uygulamalarla neredeyse sınırsız çeşitlilikte yeni iyonik sıvılar keşfedilmeye devam edilmelidir.

Bu bölümde, iyonik sıvıların çok yönlü ve dönüştürücü rolü üzerine odaklanılmıştır. İyonik sıvıların yeşil çözücü kimyasındaki ve çeşitli uygulamalardaki dikkate değer rolü araştırılmış, avantajları, kısıtlamaları ve gelecekteki beklentileri tartışılmıştır. İyonik sıvılar sadece yeşil çözücüler olarak düşünülmemelidir. İyonik sıvılar kimya endüstrisinin karşı karşıya olduğu en acil sorunlardan bazılarının çözümü durumundadır. Bu nedenle, devam eden araştırmalar ve yenilikçi yaklaşımlar iyonik sıvıların kapsamını

geliştirmeye büyük bir hızla devam etmektedir. Yakın bir gelecekte, iyonik sıvıların yeşil ve sürdürülebilir kimya ilkeleriyle uyumlu yeni çözümler sunacağından hiçbir şüphe yoktur.

## Kaynaklar

- [1] N. Topraksever. "Green Chemical Solvents". In: Research on Mathematics and Science: A. Akpınar, A. (Ed.), *Özgür Publications*, (2023).
- [2] E. Kianfar, S. Mafi. "Ionic Liquids: Properties, Application, and Synthesis". *Fine Chemical Engineering*, 2020, 2(1), 21–29.
- [3] Ö. Özeroğlu. *İyonik Sıvıda Amin ve Ester Oluşumu*. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Malatya, (2009).
- [4] P. Walden. "Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts". *Bull. Acad. Imper. Sci.* (St. Petersburg), 1914, 1800.
- [5] Q. Zhang, J.M. Shreeve. "Energetic ionic liquids as explosives and propellant fuels: a new journey of ionic liquid chemistry". *Chem. Rev.*, 2014, 114, 10527–10574.
- [6] K.R. Seddon. "Proceedings of 5<sup>th</sup> International Conference on Molten Salt Chemistry and Technology". In Molten Salt Forum: H. Wendt (Ed.), 1998, 5(6), 53–62.
- [7] J. Flieger, M. Flieger. "Ionic Liquids Toxicity–Benefits and Threats. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21(17), 6267.
- [8] S.S. Promila, P. Devi. "Ionic Liquids: Green Solvents of Sustainable Chemistry". *Int. J. Chem. Stud.*, 2017, 5(6), 1497–1503.
- [9] M.J. Earle, K.R. Seddon. "Ionic liquids. Green Solvents for the Future". *Pure Appl. Chem.*, 2000, 72(7), 1391–1398.
- [10] S. Kanawade, S. Kesarwani, D.B. Tripathy, A. Gupta, S.K. Singh, P. Chhabra. "Introduction, Types, Properties, and Applications of Switchable Solvents: A Review". *ChemistrySelect*, 2024, 9, e202401389.
- [11] O. Soleimani. "Properties and Applications of Ionic Liquids". *J. Chem. Rev.*, 2020, 2(3), 169–181.
- [12] C. Feldmann, M. Ruck. "Ionic Liquids–Designer Solvents for the Synthesis of New Compounds and Functional Materials". *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2017, 643(1), 2.
- [13] G. Kaur, H. Kumar, M. Singla. "Diverse Applications of Ionic Liquids: A Comprehensive Review.", *J. Mol. Liq.*, 2022, 351, 118556.
- [14] I. Jhanji. "The Role of Ionic Liquids in Green Solvent Chemistry: Properties and Applications". *International Research Journal of Engineering & Applied Sciences*, 2023, 11(4), 57–67.
- [15] D.D. Patel, J.-M. Lee. "Applications of Ionic Liquids". *Chem. Rec.*, 2012, 12, 329–355.
- [16] V. Sowbhagyam. "Ionic Liquids as Green Solvents: A Comprehensive Review". *Int. Res. J. Adv. Eng. Hub.*, 2024, 2(2), 220–224.



- [17] A.J. Greer, J. Jacquemin, C. Hardacre. “Industrial Applications of Ionic Liquids”. *Molecules*, **2020**, *25*, 5207-5237.
- [18] G.V. Kaliyannan, S.V. Palanisamy, E.B. Priyanka, S. Thangavel, S. Sivaraj, R. Rathanasamy. “Investigation on Sol-Gel Based Coatings Application in Energy Sector–A Review”. *Mater. Today: Proc.*, **2021**, *45(2)*, 1138–1143.
- [19] S.K. Singh, A.W. Savoy. “Ionic Liquids Synthesis and Applications: An Overview”. *J. Mol. Liq.*, **2020**, *297*, 112038.
- [20] H. Kolancılar, “Klasik Çözücülere Bir Alternatif; İyonik Sıvılar”. *Trakya Univ. J. Sci.*, **2010**, *11(2)*, 90–100.
- [21] H. Zhao, S.V. Malhotra. “Applications of Ionic Liquids in Organic Synthesis”. *Aldrichim. Acta*, **2002**, *35(3)*, 75–83.
- [22] I.M. Marrucho, L.C. Branco, L.P.N. Rebelo. “Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications”. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **2014**, *5*, 527–46.
- [23] A.A. Shamsuri. “Ionic Liquids: Preparations and Limitations”. *Makara J. Sci.*, **2010**, *14(2)*, 101–106.

## Kumarin İçeren Metal Kompleksleri ve Uygulamaları

Mert Olgun Karataş<sup>1</sup>

### Özet

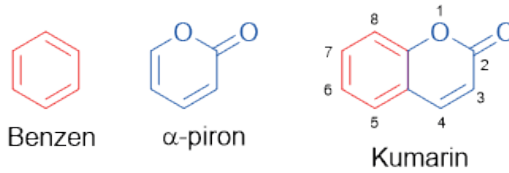
Kumarin, benzen ve  $\alpha$ -piran halkalarının birleşmesinden oluşmuş oksijen içeren heterosiklik bir bileşiktir. İlk olarak 1820 yılında izole edilen kumarin, günümüzde başta anti-koagulan, anti-kanser, enzim inhibisyonu, anti-HIV olmak üzere çeşitli biyolojik özellikleri ve foto-fiziksel özellikleri nedeniyle yoğun şekilde araştırılmaktadır. Diğer taraftan *Sisplatin* ve *Salvarsan* gibi metal komplekslerinin modern tıpta başarı ile uygulanmasının ardından son yıllarda metal komplekslerinin biyolojik uygulamalarına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Metal komplekslerini, organik ve hali hazırda kendi biyolojik ve/veya foto-fiziksel özellikleri olan ligandlar ile hazırlamak daha etkili komplekslerin hazırlanması için izlenen yeni bir stratejidir. Kumarin de bu amaçla ligand veya ligandın yapısında incelenen organik bileşiklerden birisidir. Özellikle son on yılda kumarin içeren çok sayıda metal kompleksi hazırlanmıştır. İlk hazırlanan kompleksler platin, altın, palladyum, rutenyum gibi soy metaller ile olsa da son yıllarda bakır, nikel, kobalt ve çinko gibi daha ucuz metaller ile de çok sayıda kompleks hazırlanmış ve özellikleri incelenmiştir. Kumarinin metal kompleksine dahil edilmesinin en belirgin avantajının kumarinin floresans özelliği nedeniyle kompleksin hücre içine alınımının takibine imkan sağlaması olduğu görülmektedir. Ayrıca az sayıda olsa da kumarin içeren metal komplekslerinin başarılı katalitik uygulamaları da bildirilmiştir.

1 Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, mert.karatas@inonu.edu.tr, 0000-0001-8500-2088

## 1. Kumarin Bileşiklerinin Yapısı, Sentezi ve Özellikleri Üzerine Kısa Bir Bakış

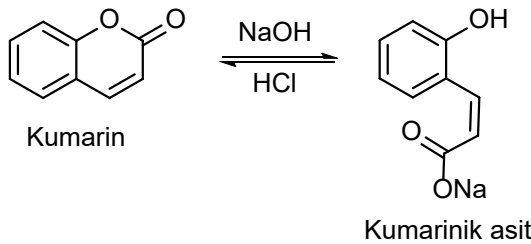
### 1.1. Kumarinin Yapısı

Kumarin ve kumarin türevleri çeşitli özellikleri nedeniyle uzun yıllardır yoğun şekilde araştırılmaktadır. Kumarin kimyasının başlangıcı bu bileşiğin ilk olarak 1820 yılında Vogel tarafından “*Coumarouna odorata*” isimli ağacın kurutulmuş tohumlarından izole edilmesine kadar uzanmaktadır [1]. Ancak kumarin bileşiğinin molekül yapısı 1867 (Strecker), 1868 (Fitting) ve 1877 (Tiemann) yıllarında yapılan çalışmalar ile doğru olarak belirlenebilmiştir [2]. Kumarin bileşiğinin kristal yapısı ilk olarak 1941 yılında Swamy tarafından belirlenmiştir [3]. Kumarin,  $\alpha$ -piron halkasının benzen halkası ile birleşmesinden oluşmaktadır. IUPAC tarafından kabul edilen isimler *2H*-kromen-2-on ve 1-benzopiran-2-on isimleridir.



*Şekil 1. Kumarin bileşiğinin yapısı.*

Kumarin bileşiği erime noktası 71 °C olan beyaz bir katıdır [1]. Hoş kokusu nedeniyle uzun yıllar gıda ve kozmetik endüstrilerinde kullanılmış olsa da kanserojen etkileri tespit edildiği için kullanımı sınırlandırılmıştır [4]. Kumarin bileşiğinin sudaki çözünürlüğü çok düşüktür. Kumarin ve kumarin türevleri, içerdikleri  $\alpha$ -piron halkası nedeniyle bazik ortamda hidrolize uğrayarak kumarinik asit türevlerini verirler [5].

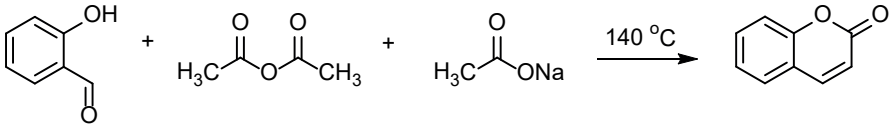


*Şekil 2. Kumarin bileşiğinin bazik hidrolizi.*

Kumarin türevleri sergiledikleri biyolojik ve foto-fiziksel özellikleri nedeniyle çeşitli alanlardaki bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Bu kumarin türevlerinin bir kısmı bitkilerden izole edilirken bir kısmı da sentetik olarak hazırlanmıştır. Bu nedenle kumarin bileşiklerinin izolasyonu veya sentezi önem kazanmıştır.

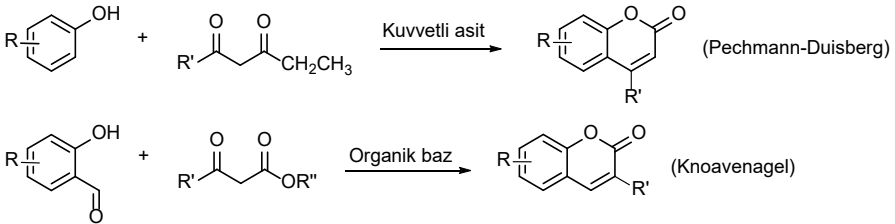
## 1.2. Kumarin Türevlerinin Sentezi

Kumarin türevlerinin sentezi ilk olarak 1868 yılında Perkin tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimede salisilaldehitin asetik anhidrit ve sodyum asetat ile 140 °C'de etkileştirilmesi ile kumarin elde edilmektedir [6]. Ancak bu sentez yöntemi kullanılan reaktifler ve zorlayıcı şartlar nedeni ile günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır.



Şekil 3. Perkin kumarin sentezi.

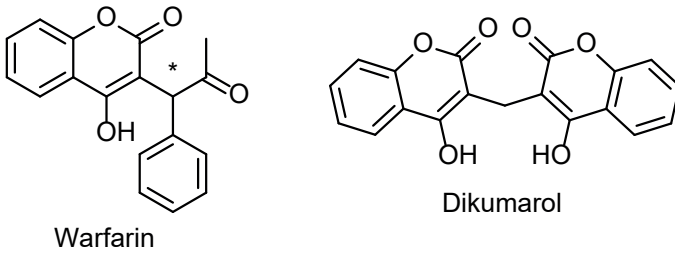
Günümüzde kumarin sentezi için onlarca farklı yöntemin yanı sıra geçiş metallerinin katalizör olarak kullanıldığı birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak, en fazla kullanılan iki yöntem Pechmann-Duisberg ve Knoevenagel yöntemleridir. Pechmann-Duisberg tepkimesinde fenoller ve  $\beta$ -ketonik esterler kuvvetli asitlerin varlığında etkileştirilerek kumarin türevleri elde edilmektedir [1]. Knoevenagel tepkimesinde ise *ortho*-hidroksi benzaldehit türevleri etilaseto asetat ve alkil malonat gibi bileşikler ile organik bazlar varlığında etkileştirilerek kumarin türevleri elde edilmektedir [1]. Hem Pechmann-Duisberg hem de Knoevenagel tepkimesi ile kumarin bileşiğinin benzen halkası üzerinde farklı sübstitüentler içeren bileşikler sentezlenirken, Pechmann-Duisberg tepkimesi ile 4-sübstitüye, Knoevenagel tepkimesi ile 3-sübstitüye kumarin türevleri elde edilmektedir.



Şekil 4. Pechmann-Duisberg ve Knoevenagel tepkimeleri ile kumarin sentezi.

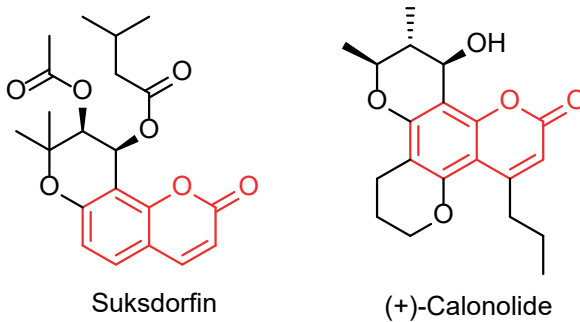
### 1.3. Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

Yukarıda belirttiğimiz gibi, kumarin türevleri çeşitli biyolojik ve fotofiziksel özellikleri nedeniyle ilgi çekmektedir. Kumarin türevlerinin en eski uygulamaya sahip olan ve en iyi bilinen özellikleri oral anti-koagülan (kanın pıhtılaşmasını önleyen maddeler) olarak davranmalarıdır. Bu bileşikler ağız yolu ile alınırken etki göstermeleri için en az 24 saat gereklidir. İlk olarak kullanılan antikoagülan kumarin türevi *Dikumarol* bileşiğidir. Ancak yan etkileri tespit edildikten sonra kullanımı durdurulmuştur. Daha sonra yine bir kumarin türevi olan *Warfarin* bileşiği antikoagülan olarak kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde de ticari olarak kullanılmaktadır. Kumarin türevlerinin antikoagülan etki göstermeleri için 4-konumunda -OH (hidroksi) grubu içermeleri gerekmektedir. Kumarin türevi antikoagülan bileşiklerin karaciğerde K vitamini epositini K vitaminine indirgeyen enzimlerin aktivitelerini durdurarak etki gösterdikleri bilinmektedir [7].



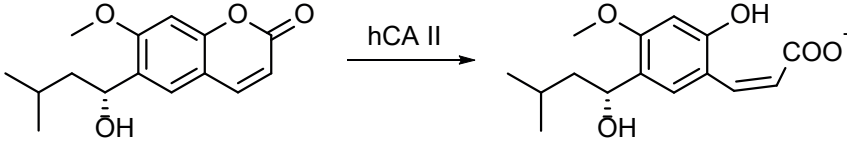
*Şekil 5. Antikoagülan kumarin türevleri.*

Kumarin türevlerinin detaylı bir şekilde araştırılan diğer bir biyolojik özelliği anti-HIV (Human Immunodeficiency Virus) etkileridir. Bazı bitkilerden izole edilen, *Suksdorfin* ve (+)-*Calonolide* bileşiklerinin AIDS hastalığı tedavisinde kullanılmasına yönelik klinik testler devam etmektedir [8].



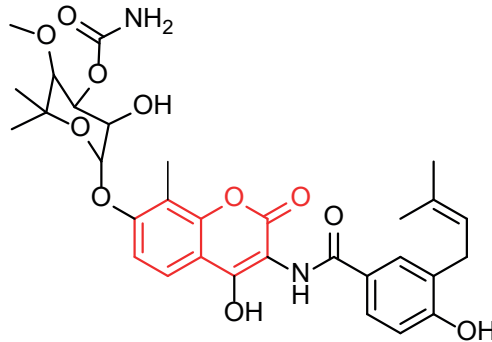
*Şekil 6. Anti-HIV kumarin türevleri.*

Kumarin türevlerinin diğer bir önemli biyolojik aktivitesi insan karbonik anhidraz (hCA) enzimini inhibe etmeleridir. Bu enzimin inhibitörleri günümüzde glukoma tedavisinde ticari olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bu bileşiklerin epilepsi tedavisinde etkili olduklarına dair çalışmalar mevcuttur. 2009 Yılında Maresca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kumarin türevlerinin karbonik anhidraz enzimini diğer inhibitörlerden farklı bir mekanizma ile inhibe ettiği belirlenmiştir. Karbonik anhidraz enzimi aktif bölgesinde çinko metali ve ona bağlı bir hidroksit bulunduran bir enzimdir. Kullanılan kumarin türevinin bu hidroksit grubu ile reaksiyona girerek hidroliz olduğu ve bu şekilde enzimin aktivitesini inhibe ettiği kristalografik çalışmalar ile belirlenmiştir [9].



Şekil 7. Karbonik anhidraz enzimi inhibitörü kumarin türevi ve hidroliz ürünü.

*Novobiosin* bir dönem dirençli Gram-pozitif bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak kullanılmış bir kumarin türevidir. Ancak, bazı yan etkileri belirlendiği için kullanımı durdurulmuştur. Günümüzde birçok *Novobiosin* türevi, bu bileşiğinin Heat Shock Protein 90 (HSP 90) inhibitörü olmasından dolayı potansiyel antikanser ilaç olarak araştırılmaktadır [10].

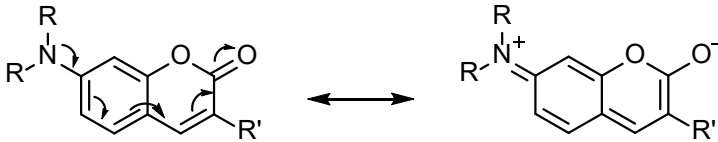


Şekil 8. *Novobiosin* bileşiğinin yapısı.

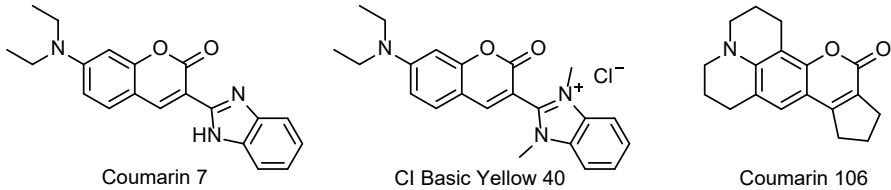
Günümüzde çok sayıda kumarin bileşiğinin yukarıda bahsedilen özelliklerine ek olarak anti-konvülsant [11], anti-virüs [12], anti-inflammatör [13], anti-oksidant [14], anti-Alzheimer [15], anti-depresan [16] ve yağ düşürücü [17] etkileri de yoğun olarak araştırılmaktadır.

#### 1.4. Kumarin Türevlerinin Foto-Fiziksel Özellikleri

Kumarin bileşiğinin kendisinin floresans özelliği yok denecek kadar azdır ancak 6 veya 7 konumlarına elektron sağlayıcı, 3 veya 4 konumlarına ise elektron çekici gruplar bağlandığı zaman floresans özellik elde edilmektedir. Benzen halkası ve  $\alpha$ -piron halkasında bulunan  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil iskeletinin konjügasyonu ile güçlü bir batokromik emisyon elde edilmektedir. Kumarin türevlerinin bu özelliklerinden dolayı çok sayıda floresan veya lazer boya geliştirilmiştir ve günümüzde de ticari olarak kullanılmaktadır [18].



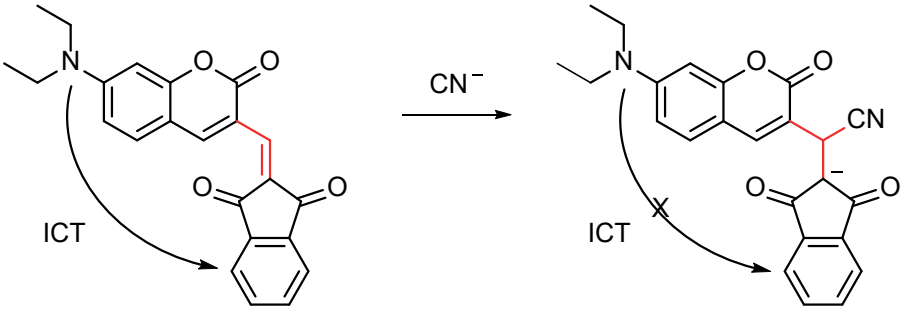
Şekil 9. Süstitüye kumarin bileşiğinin rezonans yapısı.



Şekil 10. Kumarin türevi bazı boyar maddeler ve ticari isimleri.

Kumarin türevleri floresans özellikleri sayesinde kemosensör olarak da araştırılmaktadır. Kumarin temelli bileşikler ile  $\text{CN}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  gibi anyonların yanı sıra  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}/\text{Pd}^0$ ,  $\text{As}^{3+}$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  ve  $\text{Ag}^+$  gibi metal iyonları için de kemosensörler geliştirilmiştir [18]. Tüm bu sensörler, hazırlanan kumarin türevinin incelenen anyon veya katyon ile spesifik etkileşimler yapması ve floresans özelliğinin sadece incelenen anyon ve katyon varlığında belirgin ve seçici şekilde değişmesi temeline dayanmaktadır. Bu şekilde çalışan kemosensör sistemlerini anlamak için Guo ve ark. tarafından hazırlanan kumarin-indandion temelli kemosensör sistemini incelemek oldukça faydalıdır. Hazırlanan kumarin türevi asetonitril içerisinde 609 ve 485 nm

olmak üzere iki emisyon bandı sergilemektedir. Bunun nedeni kumarin yapısından indandion yapısına molekül içi yük transferidir (Intramolecular charge transfer (ICT)). Bu bileşik  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{OH}^-$  ve  $\text{S}^{2-}$  gibi anyonların varlığında  $\text{CN}^-$  ile etkileştiğinde 609 nm'de verdiği emisyon bandının ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu durum diğer anyonlar ile gözlenmemiştir. Bunun nedeni  $\text{CN}^-$  ile etkileşim sonucu oluşan yeni molekülün molekül içi yük transferini engelleyerek 609 nm'deki bandın ortadan kalkmasını sağlamasıdır. Sonuç olarak hazırlanan kumarin-indandion kemosensörü ile farklı anyonların varlığında  $\text{CN}^-$  için seçici bir kemosensör geliştirilmiştir [19].



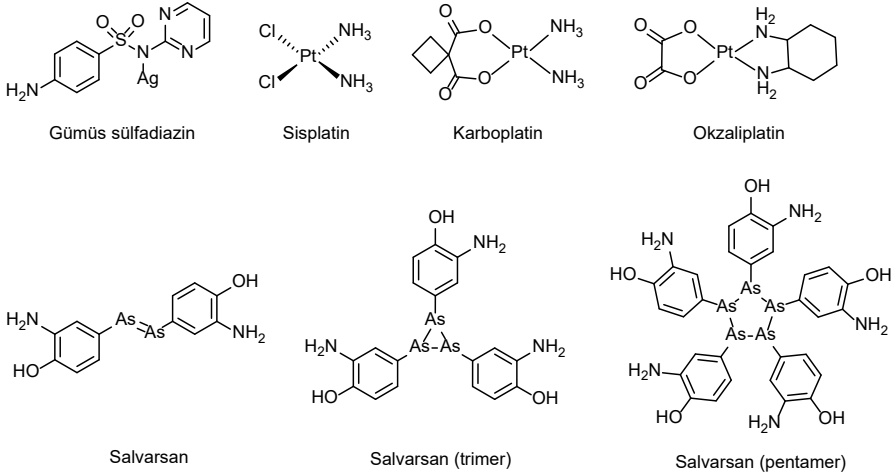
Şekil 11. Kumarin temelli bir  $\text{CN}^-$  kemosensörünün yapısı.

## 2. Kumarin İçeren Metal Kompleksleri ve Uygulamaları

Metallerin tıbbi kullanımı milattan önceye kadar uzansa da modern tıpta metallerin kullanımı son yüz yıldaki bazı önemli buluşlar ile başlamıştır. Bunlardan ilki 1965 yılında gümüş nitratın yanıkların tedavisinde kullanılmasıdır [20]. Diğer ve daha önemlisi 1969 yılında *Sisplatinin* (*cisplatin*) kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmasıdır [21]. Ancak bu iki bileşiğin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Gümüş nitrat büyük deri yanıklarının tedavisinde kullanıldığında gümüş kationunu çok hızlı salarak etkisini uzun süre sürdürememektedir. Ayrıca deride kararmaya neden olmaktadır. Gümüş nitratın bu dezavantajlarının giderilmesi için yapılan araştırmalar sonucunda 1968 yılında etkisini daha uzun süre devam ettirebilen ve deride daha az kararmaya neden olan gümüş sülfadiazin bileşiği geliştirilmiştir. Bu bileşik gümüş kationu ve sülfadiazin anyonundan oluşan bir metal-organik bileşiktir ve günümüzde *Silverdin* ismiyle krem formunda ticari olarak kullanılmaktadır [22]. Diğer taraftan *Sisplatinin* bazı yan etkileri ve kanser hücrelerin direnç geliştirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. *Sisplatinin* bu dezavantajlarının giderilmesi amacıyla yapılan çalışmalar



sonucunda *Sisplatinin* metal-organik türevleri olan *karboplatin* (1972) ve *okzaliplatin* (1976) bileşikleri geliştirilmiştir. Bu bileşikler daha az yan etki göstermektedir [23]. Bu metal-organik bileşiklere ek olarak direkt bir metal (arsenik)-karbon bağı içeren organometalik bir bileşik olan *salvarsan* 1911 yılında antibiyotik olarak kullanılmaya başlanmıştır [24]. Daha ileri yıllarda yapılan kristalografik çalışmalar salvarsanın trimer ve pentamer yapılarının karışımı halinde bulunduğunu ortaya çıkarmıştır [25].



Şekil 12. Metal içeren öncü ilaçların yapıları.

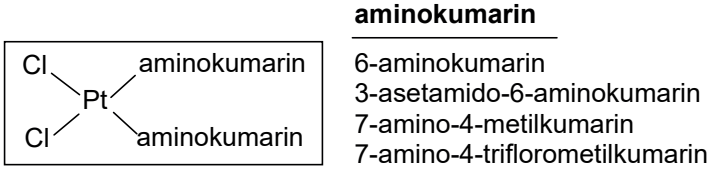
Metal-organik ve organometalik bileşiklerin tıpta başarıyla kullanılması bu tip bileşiklerin daha yoğun araştırılması sonucunu doğurmuştur. Bu kapsamda çok çeşitli organik bileşikler ile metal kompleksleri hazırlanmış ve başta biyolojik özellikleri olmak üzere çeşitli özellikleri araştırılmıştır. Kumarin bileşiği de bu bileşiklerden biridir [26]. Burada amaç biyolojik özelliklere sahip organik bileşikleri metaller ile aynı yapı içerisinde birleştirerek hem sinerjik etki ile daha yüksek aktivitelere sahip bileşikler elde etmek hem de inorganik metal bileşiklerinin yan etkileri ve toksisitelerini azaltmaktır. Son yıllarda yapılan araştırmalar kumarin türevlerinin floresans özelliği sayesinde metal komplekslerinin floresans mikroskobu ile takip edilmesinin ve etki mekanizmasının daha iyi anlaşılmasının mümkün olduğunu da ortaya koymuştur.

## 2.1. Biyolojik Uygulamalar

Kumarin içeren metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerini tartışırken bu komplekslere ait  $IC_{50}$  (aktivitenin %50'si için gerekli konsantrasyon)

veya MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) gibi değerler çalışmadan çalışmaya ve kullanılan hücre ve mikroorganizma türüne göre çok farklılık gösterdiği için sıkça kullanılmayacak, bunun yerine çalışmalarda kullanılan standart ilaca göre aktivite düzeyinden bahsedilecektir.

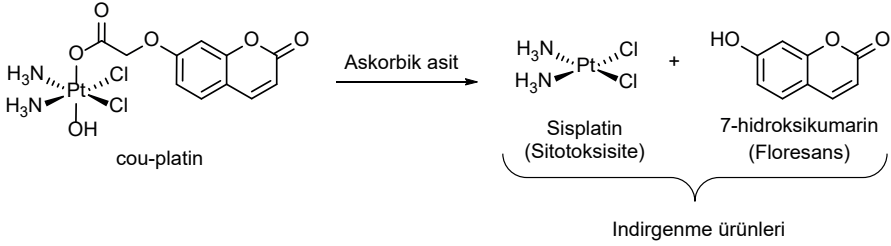
Kumarin içeren ilk metal kompleksi 1997 yılında Kokotos ve ark. tarafından sentezlenmiştir. Bu çalışmada 6 veya 7 konumunda amino grubu içeren kumarin bileşikleri potasyum tetrakloroplatinat ile etkileştirilerek kumarin grubu içeren *Sisplatin* türevleri hazırlanmıştır. Elde edilen komplekslerin insan kalın bağırsak kanseri hücrelerine karşı (Caco-2T) sitotoksik etkileri araştırılmış ve 10-100 µg/mL aralığında IC<sub>50</sub> değerleri elde edilmiştir [27]. Bu çalışmada karşılaştırma amaçlı bir standart ilaç kullanılmadığından elde edilen sonuçların karşılaştırmasını yapmak mümkün değildir.



*Şekil 13. Kumarin grubu içeren ilk metal kompleksleri.*

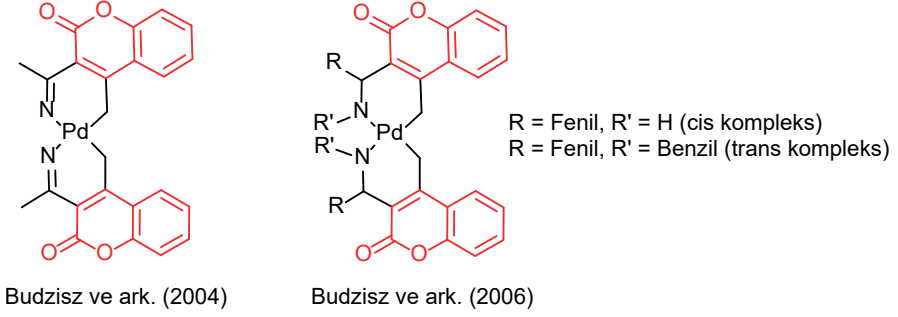
Kumarin içeren platin komplekslerine yönelik çalışmalarda 2018 yılına kadar bir ilerleme kaydedilmemiştir. 2018 Yılında Hua ve ark. kumarin grubu içeren Pt(IV) kompleksi sentezlemiş ve cou-platin olarak adlandırmışlardır. Bu çalışmada Pt(IV) komplekslerinin indirgenme ürünü olarak Pt(II) komplekslerini vermesinden yola çıkılmıştır. Araştırmacılar öncelikle hazırladıkları Pt(IV) kompleksinin askorbik asit varlığında hidroliz olarak *Sisplatin* ve 7-hidroksikumarin ürünlerini oluşturduğunu HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) ile belirlemiştir. Araştırmacılar hazırladıkları bu kompleksin insan karaciğer (HepG2), kolon (HCT116), akciğer (A549), göğüs (MCF7) ve mide (SGC7901) kanser hücrelerine karşı *Sisplatin* göre 30 kat daha yüksek sitotoksisiteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bu kompleksin HUVEC sağlıklı insan hücrelerine karşı *Sisplatin* göre 4 kat daha az sitotoksiste gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacılar ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer) ve floresans mikroskobu kullanarak platin ve 7-hidroksi kumarinin HCT116 hücresine alındığını ve hücredeki platin birikiminin *Sisplatin* göre 27 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar cou-platin kompleksinin *Sisplatin* göre daha yüksek sitotoksisiteye sahip olmasını hücre içine daha fazla alınması

ile açıklamışlardır. Ayrıca, yapılan testler 7-hidroksikumarinin kullanılan 5 hücreye karşı herhangi bir sitotoksosite göstermediğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar kumarinin buradaki rolünün lipofilik karakteri arttırarak kompleksin hücreye alınımını arttırmak ve floresans özelliği sayesinde kompleksin hücre içerisine girişinin takibini mümkün kılmak olduğunu göstermektedir [28].



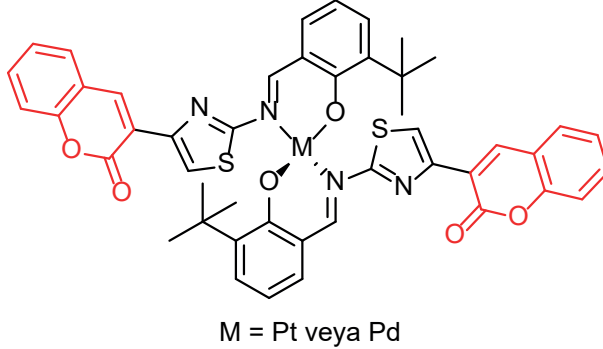
**Şekil 14.** Cou-platin kompleksinin yapısı ve indirgenme ürünleri.

Platin metale benzer koordinasyon kimyası ile metal kompleksleri oluşturan palladyum son yıllarda biyolojik özellikleri yoğun şekilde araştırılan metallere biridir. Kumarin içeren palladyum kompleksleri ilk olarak Budzisz ve ark. tarafından sentezlenmiş ve antikanser özellikleri incelenmiştir. İlk olarak 2004 yılında gerçekleştirilen çalışmada 3 konumunda imino 4 konumunda ise hidroksi süstitüentleri içeren bir Pd(II) kompleksi sentezlenmiş ve insan akciğer (A549) ve rahim ağzı (HeLa) kanserleri ve miyelojenöz lösemi hücrelerine karşı sitotoksisiteleri incelenmiştir. Sentezlenen kompleks standart ilaç olarak kullanılan *karboplatine* göre tüm hücrelere karşı çok daha yüksek sitotoksisiteler göstermiştir [29]. Aynı araştırma grubunun 2006 yılında yapılan bir çalışmada farklı süstitüentlerin aktiviteye etkileri araştırılmış ve yapı-aktivite ilişkisi hakkında şu bilgiler verilmiştir: (i) azot atomu üzerindeki süstitüentlerin hacminin artışı kompleksin trans konfigürasyonu tercih etmesine neden olmaktadır; (ii) süstitüent içermeyen *cis* kompleks *trans* komplekslere göre daha yüksek sitotoksisiteye sahiptir; (iii) *Sisplatinin* keşfinden bu tarihe kadar aktif olmadıkları düşünülen trans komplekslerin de sitotoksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir [30].



Şekil 15. Kumarin grubu içeren Pd(II) kompleksleri.

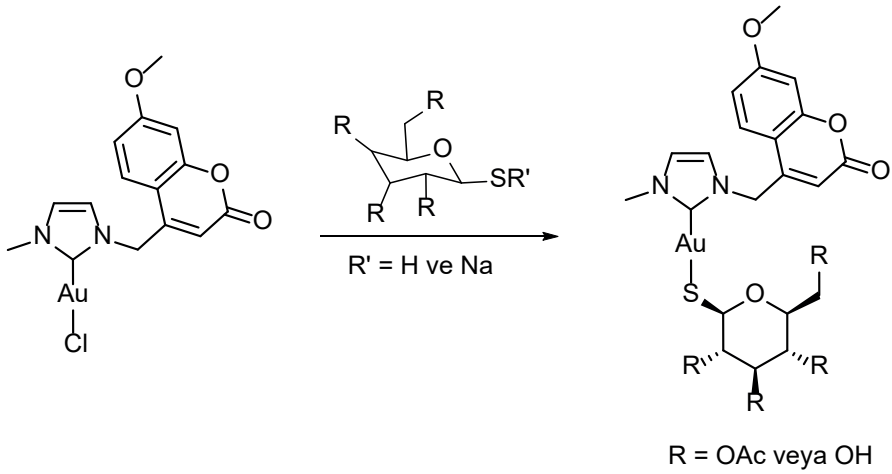
2020 Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kumarin ve tiyazol gruplarını içeren bir imin ligandı sentezlenmiş ve bu ligandın platin ve palladyum metalleri ile kompleksleri hazırlanmıştır. Sentezlenen komplekslerin *Alzheimer hastalığında* aktivitesi önemli bir role sahip olan asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. Her iki kompleks de enzimlere karşı hem liganda hem de standart ilaç olan *Piridostigmin bromüre* göre daha yüksek inhibitör aktivitesi göstermiştir [31].



Şekil 16. Kumarin ve tiyazol grupları içeren Pt(II) ve Pd(II) kompleksleri.

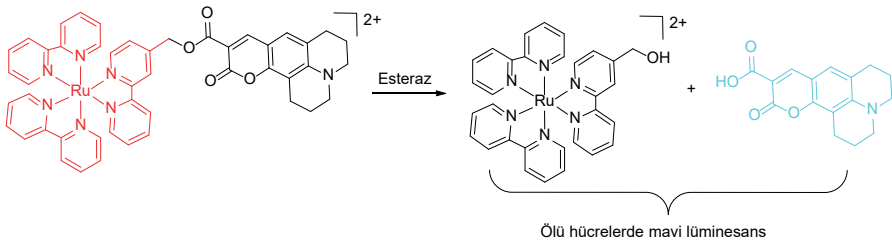
Tıbbi özellikleri, özellikle antikanser özellikleri platin metali ile birlikte en çok incelenen metal altındır. Kumarin grubu içeren ilk altın kompleksleri 2014 yılında Bertrand ve ark. tarafından kumarin grubu içeren bir N-heterosiklik karben (NHC) ligandı kullanılarak hazırlanmış ve bu komplekslerin insan yumurtalık (A2780), göğüs (MCF7) ve akciğer (A549) kanser hücrelerine karşı sitotoksiteleri incelenmiştir. Hazırlanan komplekslerden glukopiranozid yapısı içerenlerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca floresans mikroskobu ile

yapılan çalışmalarda komplekslerin hücre çekirdeğinde birikim yaptığı belirlenmiştir [32].



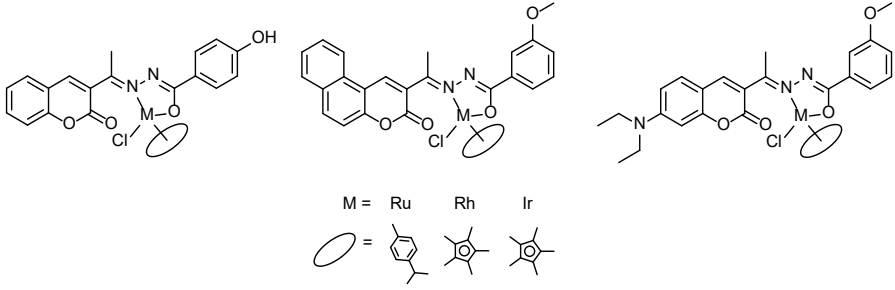
Şekil 17. Kumarin grubu içeren ilk Au(I) kompleksleri.

Kumarin grubu içeren ilk rutenyum kompleksi 2012 yılında Li arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. “Coumarin 343” boyar maddesinin bir ester bağı ile rutenyum bipyridin çekirdeğine bağlandığı bu kompleksin bazı esteraz enzimleri ile parçalandığı ve floresans özelliğinin bu nedenle değiştiği gözlenmiştir. Bu kompleksin sitotoksitesinin yüksek olmadığı belirtilmiştir. Kompleksin hücre içine tamamen alındığı ve sitoplazmada Golgi cisimciği, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi organeller ile etkileştiği belirtilmiştir. Ayrıca, floresans özelliğinin esteraz enzimleri ile hidroliz sonucunda değişmesi nedeniyle bu kompleksin ölü ve canlı hücrelerin ayrımı için görüntüleme amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir [33].



Şekil 18. Kumarin grubu içeren ilk Ru(II) kompleksi ve esteraz enzimleri ile hidrolizi.

2021 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin grubun içeren üç farklı hidroksi imin ligandı sentezlenmiş ve bu ligandlar ile rutenyum(II), rodyum(III) ve iridyum(III) kompleksleri sentezlenmiştir. Bu komplekslerin antibakteriyel özellikleri *escherichia coli*, *preudomonas aeruginosa* (Gram-negatif) ve *staphylococcus aureus* ve *bacillus thuringiensis* (Gram-pozitif) bakterilerine karşı test edilmiştir. Kumarin grubunun 7 konumunda dietilamino sübstitüenti içeren komplekslerin Gram-pozitif bakterilere karşı standart ilaç olarak kullanılan *Kanamisin*'e göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Kompleksler Gram-negatif bakterilere karşı inhibisyon etkisi göstermemiştir [34].

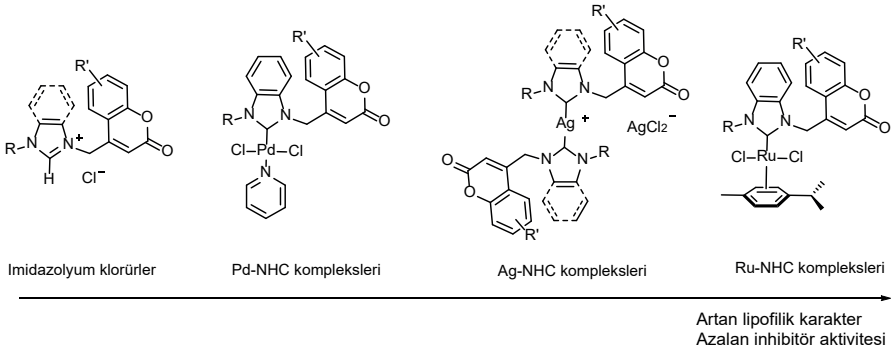


Şekil 19. Kumarin grubu içeren Ru(II), Rh(III) ve Ir(III) kompleksleri.

Yukarıda belirtildiği gibi gümüş metali özellikle antimikrobiyal özellikleri nedeniyle yoğun şekilde araştırılmaktadır. 2016 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin içeren imidazol ve benzimidazol temelli *N*-heterosiklik karben (NHC) kompleksleri sentezlenmiş ve 2 Gram-pozitif, 2 Gram-negatif ve 2 mantar olmak üzere 6 mikroorganizma üzerinde antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Sentezlenen komplekslerin standart ilaç olarak kullanılan *Ampicillin*, *Ciprofloxacin* ve *Fluconazole* bileşiklerinden çok daha düşük etki gösterdiği bildirilmiştir. Sentezlenen kompleksler arasında sadece naftalin grubu içeren kompleks orta düzeyde aktivite sergilemiştir ve bu sonucu yazarlar komplekslerin lipofilik yapılarının belirleyici olduğu şeklinde açıklamışlardır [35].

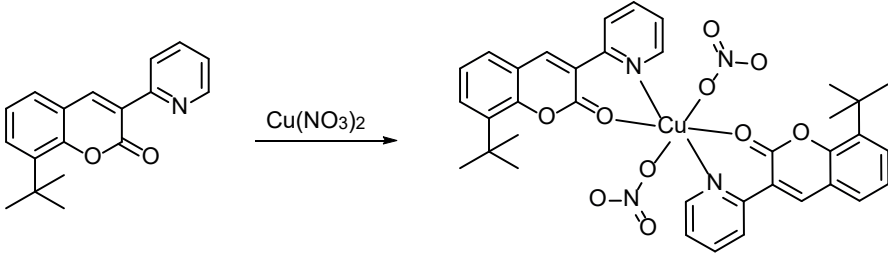
Aynı araştırma grubu 2019 yılında kumarin içeren bir seri benzimidazolium tuzu ve bu ligantların gümüş, pallyum ve rutenyum komplekslerini sentezlemiştir. Komplekslerin insan paraoksonaz I (PONI) enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. PONI enziminin vücuttaki substratı tam olarak henüz bilinmemekle birlikte aromatik esterleri, laktonları, tiyolaktonları ve organofosfatları hidroliz ettiği bilinmektedir. PONI enziminin vücuttaki en önemli rolü sinir sistemini organofosfat zehirlenmelerine karşı korumak ve damar tıkanıklığına neden olan düşük

yoğunluklu lipoproteinlerin oluşumunu engellemektir. Bu nedenle bu enzimin aktivatörlerinin ve inhibitörlerinin çok iyi karakterize edilmesi gerekmektedir. En yüksek inhibisyon etkisini benzimidazolyum tuzları, daha sonra palladyum kompleksleri ve daha sonra da gümüş ve rutenyum kompleksleri göstermiştir. Yazarlar bu sonuçları artan hidrofilik karakterin inhibitör aktivitesini arttırdığı şeklinde yorumlamıştır [36].



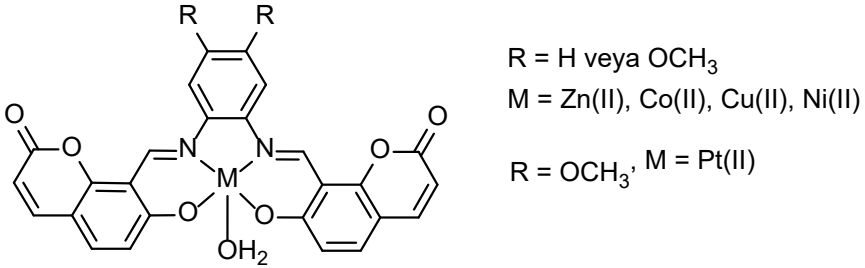
Şekil 20. Kumarin grubu içeren imidazolyum tuzları, Pd-, Ag- ve Ru-NHC kompleksleri.

Bu noktaya kadar soy metal sınıfından olduğu bilinen platin, palladyum, altın, rutenyum, rodyum, iridyum gibi metaller ve gümüş metali ile yapılan komplekslerin uygulamalarından bahsetsek de son yıllarda özellikle bakır ve kobalt gibi daha ucuz ve kolay erişilebilir metaller ile de kumarin kompleksleri hazırlanmış ve özellikleri incelenmiştir. 2020 Yılında yapılan bir çalışmada 3 konumunda 2-piridinil içeren bir kumarin ligandı ve bu ligandın bakır kompleksi sentezlenmiştir. Hem ligandın hem de kompleksin insan boyun (HeLa), akciğer (A549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücrelerine karşı sitotoksik özellikleri incelenmiştir. Her iki bileşik de standart olarak kullanılan *Doksorubisin* ve *Sisplatin*'e göre daha düşük aktive göstermiştir. Bu çalışmadaki ilginç bir nokta test edilen ligandın boyun ve karaciğer kanser hücrelerine karşı bakır kompleksinden daha yüksek antikanser etki göstermesidir [37].



Şekil 21. Kumarin grubu içeren bir Cu(II) kompleksinin yapısı.

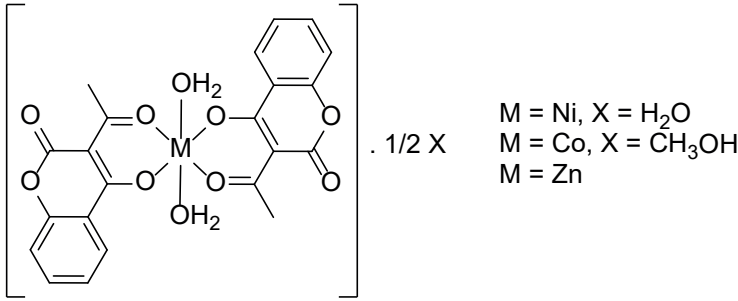
2021 Yılında yapılan bir başka çalışmada ise bis(kumarin) içeren iki farklı imin ligandı sentezlenmiş ve bu ligandların çinko, kobalt, bakır ve nikel metalleri ile kompleksleri sentezlenmiştir. Ayrıca karşılaştırma amacı ile bir tane de platin kompleksi sentezlenmiş ve tüm komplekslerin insan boyun kanserine karşı sitotoksik özellikleri incelenmiştir. Standart ilaç olarak *Sisplatin* kullanılmıştır. Tüm kompleksler arasında kobalt kompleksleri en yüksek sitotoksisiteyi göstermiştir. Ayrıca standart ilaç olan *Sisplatin* ve hazırlanan platin kompleksine göre de daha yüksek aktivite göstermiştir [38].



Şekil 22. Kumarin içeren antikanser etkili Zn(II), Co(II), Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri.

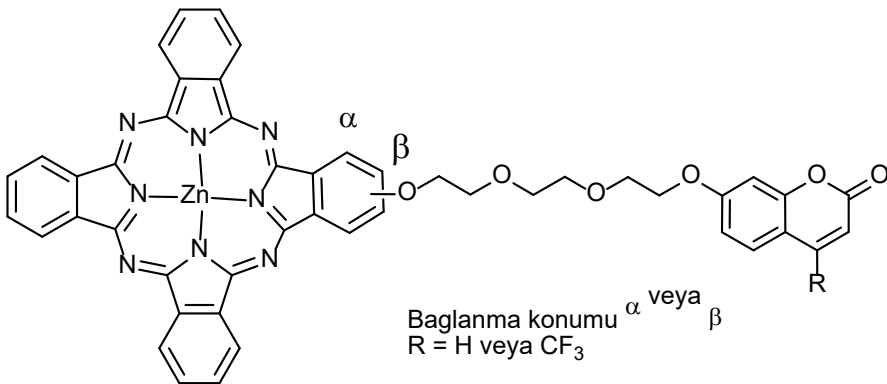
2025 Yılında yayınlanan bir çalışmada kumarin içeren nikel, kobalt ve çinko kompleksleri hazırlanmış ve insan karaciğer kanser hücrelerine (HepG2) karşı sitotoksisiteyi incelenmiştir. Sentezlenen kompleksler arasında çinko kompleksi diğer komplekslerden ve standart ilaç olan *Sisplatin*'den daha fazla antikanser etki göstermiştir [39].





Şekil 23. Kumarin içeren antikanser etkili Ni(II), Co(II) ve Zn(II) kompleksleri.

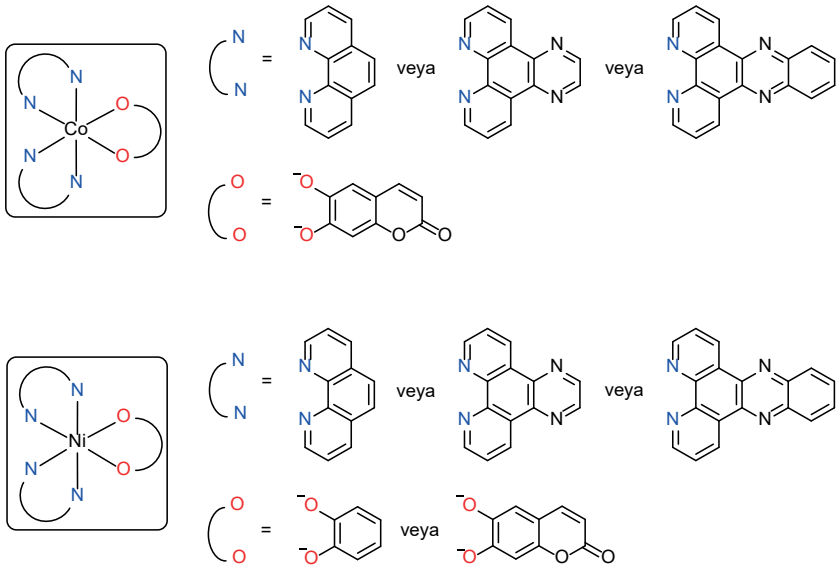
Kumarin bileşiklerinin araştırıldığı diğer bir alan da fotodinamik terapi (photodynamic therapy, PDT). Bu alanda, fotosensitizör olarak adlandırılan metal komplekslerinin belirli dalga boylarındaki ışığa altında singlet oksijen veya farklı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine dayanarak düşük ROS bulunduran kanser hücrelerinin oksidatif stres ile üremelerinin engellenmesi hedeflenmektedir. 2015 Yılında yapılan bir çalışmada trietilenglikol bağlantı kolu ile birbirine bağlanmış çinko ftalosiyanın ve kumarin içeren ftalosiyanın-kumarin hibritleri sentezlenmiş ve insan karaciğer hücrelerine karşı hem karanlık ortamda hem de 670 nm ışığa altında sitotoksik etkileri incelenmiştir. Sentezlenen tüm kompleksler 670 nm ışığa altında çok düşük  $IC_{50}$  değerleri ile çok yüksek sitotoksik etki göstermiştir. Ayrıca komplekslerden ftalosiyanine  $\beta$ -konumundan bağlanan ve kumarin iskeletinde süstitüent içermeyen kompleksin karanlık ortamda da yüksek sitotoksik etki sergilediği bildirilmiştir. Bu sonuç bu kompleksin hem kemoterapi hem de fotodinamik terapiye kullanılabileceğini ortaya koymaktadır [40].



Şekil 24. Kumarin içeren fototerapik Zn(II) ftalosiyanın kompleksleri.

2021 Yılında yapılan bir çalışmada 6,7-dihidroksikumarin (eskuletin) ve *N,N*-fenantrolin türevleri içeren kobalt kompleksleri sentezlenmiş ve insan boyun (HeLa) ve göğüs (MCF7) kanser hücrelerine karşı etkileri incelenmiştir. Kompleksler karanlık ortamda kanser hücrelerinin üremesini engelleyemezken 400-700 nm ışığa altında çok etkili şekilde kanser hücrelerinin üremesini engellemektedir. Karalık ortam ve ışığa yapılan ortamlarda elde edilen  $IC_{50}$  değerlerinin oranı 32-45 kat aralığında değişmektedir. Eskuletin ligandının katekol ile değiştirilmesi sonucunda ışığa altında elde edilen sitotoksisite düşmüştür. Reaktif oksijen türlerinin belirlenmesine yönelik yapılan testler bu komplekslerin ışığa altında singlet oksijen üretmediğini ancak süperoksit radikallerinin oluşmasını sağladığını ortaya koymuştur [41].

Kumarin içeren metal komplekslerinin fotodinamik özelliklerine yönelik son çalışmada *N,N* fenantrolin ligandı ve 6,7-hidroksikumarin (eskuletin) içeren nikel kompleksleri incelenmiştir. Bu çalışmada bildirilen kompleksler 400-700 nm ışığa ile aktive edilebilen foto-aktif komplekslerdir. Sentezlenen kompleksler *Staphylococcus aureus* (Gram-pozitif) ve *Escherichia coli* (Gram-pozitif) bakterilerinin gelişimini karanlık ortamda inhibe etmezken 400-700 nm ışığa altında etkili bir şekilde inhibe etmektedir. Yapılan testler komplekslerin ışığa altında yüksek düzeyde singlet oksijen ürettiğini ortaya koymuştur [42].

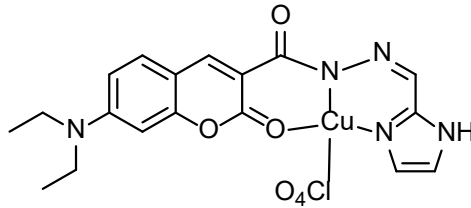


Şekil 25. Kumarin içeren foto-aktif antikanser Co(III) ve antibakteriyel Ni(II) kompleksleri.

## 2.2. Floresans Sensör Uygulamaları

Kumarin türevlerinin floresans özellikleri sayesinde sensör olarak kullanıldıklarından daha önce bahsetmiştik. Kumarin içeren metal kompleksleri de elektronca zengin yapılar oldukları için yüksek floresans özellikler göstermektedirler ve bu nedenle sensör alanında araştırılmaktadırlar.

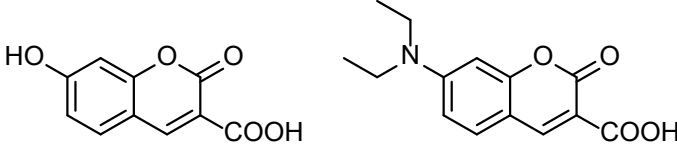
Glutasyon (GSH) molekülünün hücre için seviyesinin değişmesi kanser, AIDS, kalp ve damar hastalıkları ve sinir sistemi hastalıkları için bir gösterge olabileceği için bu molekülün fizyolojik şartlarda yüksek duyarlılıkla belirlenmesi oldukça önemlidir. 2019 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin-imidazol hibridi olan bir ligandın Cu(II) iyonu ile kompleksi GSH sensörü olarak kullanılmıştır. Bakır ile kompleks oluşturmadan önce floresans özelliği olmayan ancak kompleksleştikten sonra floresans özelliği olan bu ligand, GSH varlığında bakır iyonundan de-koordine olarak floresans özelliğini kaybetmektedir. Bu değişim çeşitli iyonlar ve biyomoleküller varlığında sadece GSH için gözlenmiştir. Bu yöntem ile 0.12  $\mu\text{M}$  konsantrasyona kadar GSH moleküllerinin analiz yapılabilmektedir. Ayrıca, floresans mikroskobu kullanılarak insan karaciğer hücrelerinde (HepG2) yapılan görüntüleme çalışmaları bu yöntem ile fizyolojik şartlarda da GSH analizi yapılabileceğini göstermiştir [43].



Şekil 26. Kumarin içeren GSH sensörü olarak araştırılan bir Cu(II) kompleksi.

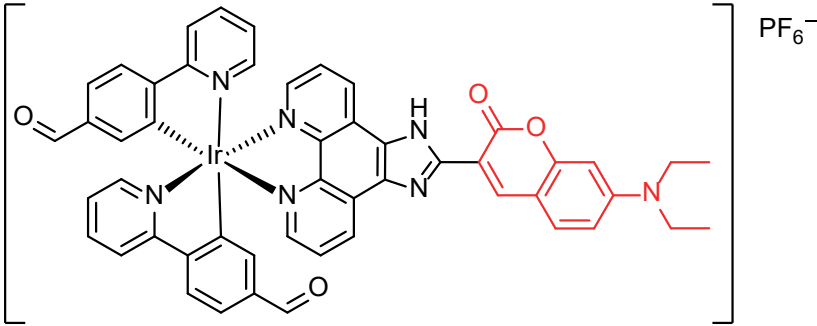
Organik çözücülerin içinde bulunan su moleküllerinin belirlenmesi birçok zaman kullanılmadan önce büyük önem arz etmektedir. 2019 Yılında yapılan bir çalışmada 3-konumunda karboksilik asit ve 7-konumunda hidroksi veya amino gibi gruplar içeren kumarinler ve Cu(II) iyonları ile *in situ* olarak hazırlanan bir sensörün organik çözücüler içinde bulunan suyun çok düşük belirlenme limitleri ile belirlenebileceğini göstermiştir. Kendileri floresans özelliğe sahip olmayan kumarinler organik çözücüler içerisinde Cu(II) iyonları ile kompleksleşerek ortamdaki su moleküllerin oluşturduğu supramoleküler yapılar ile floresans ışınım yapmaktadır. Bu yöntemde floresans ışınımın oluşan supramoleküler yapı sonucu elde edildiği kristalografik çalışmalar ile

gösterilmiştir. Bu yöntem ile metanol içerisinde bulunan su 0.0525 a/a % konsantrasyonuna kadar belirlenebilmektedir. Ayrıca bu yöntemde pH 4-12 gibi geniş bir pH aralığında çalışılabilmektedir. 7-Konumunda hidroksi veya amino gibi gruplar içermeyen kumarin bileşiği ile bu sonuçlar elde edilememiştir [44].



Şekil 27. Organik çözücülerde su varlığını belirlemek için *in situ* hazırlanan Cu(II) sensörlerinde kullanılan kumarin bileşikleri.

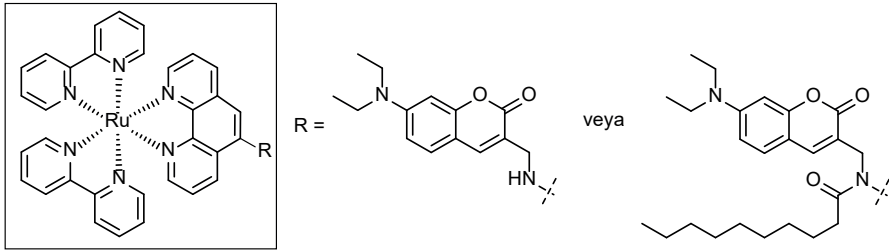
2020 Yılında yayınlanan bir çalışmada ise kumarin içeren siklometalik yapıda bir iridyum kompleksi sentezlenmiş ve foto-fiziksel özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen kompleksin kalp ve damar hastalıklarında teşhisi hayati önem taşıyan trombin enzimi için seçici floresans sensör olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Bu sensörün duyarlılık limitinin 23 fM olduğu belirtilmiştir [45].



Şekil 28. Trombin analizi için geliştirilen kumarin temelli bir Ir(III) kompleksi.

2015 Yılında yapılan bir çalışmada floresans ve fosforesans özelliğe sahip kumarin içeren rutenyum kompleksi sentezlenmiştir. Moleküler oksijenin bu komplekslerin fosforesans özelliğini ortadan kaldırırken floresans özelliğine etki etmediği tespit edilmiştir. Kompleksin bu yapısından faydalanarak fosforesans moleküler oksijen sensörü geliştirilmiştir. Daha sonra kompleksin yapısına eklenen bir alkil zinciri sayesinde kompleksin

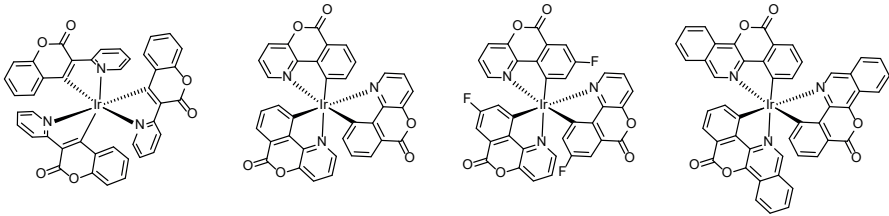
insan akciğer hücrelerine (A549) alındığı ve hücre içinde oksijen seviyesinin ölçümünün mümkün olduğu belirtilmiştir [46].



Şekil 29. Kumarin içeren moleküller oksijen sensörü fosforesans Ru(II) kompleksleri.

### 2.3. Diğer Uygulamalar

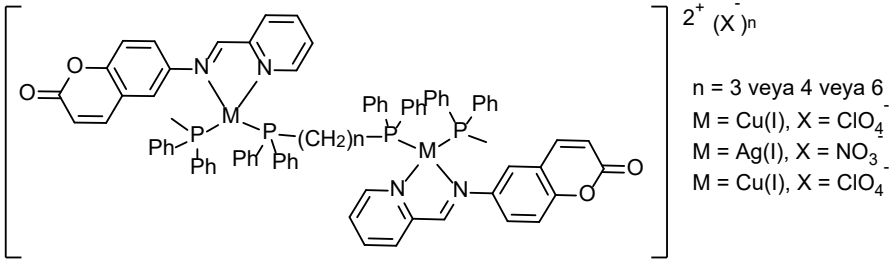
Kumarin içeren metal komplekslerinin uygulama bulduğu diğer bir alan OLED (Organic Light Emitting Diode, Organik Işık Yayan Diyot). OLED'ler LCD teknolojisine alternatif olarak geliştirilmiş bir teknolojidir. İki elektrot arasında kalan polimerik veya düşük molekül ağırlıklı organik moleküllerin ince bir film şeklinde ışık kaynağı olarak kullanıldığı bir sistemdir. Ir(III) kompleksleri de bu alanda araştırılmaktadır. 2010 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin içeren Ir(III) kompleksleri sentezlenmiş ve bu kompleksler ile hazırlanan OLED'lerin oldukça etkili ve kararlı olduğu bildirilmiştir [47].



Şekil 30. OLED yapımında başarı ile kullanılan kumarin içeren Ir(III) kompleksleri.

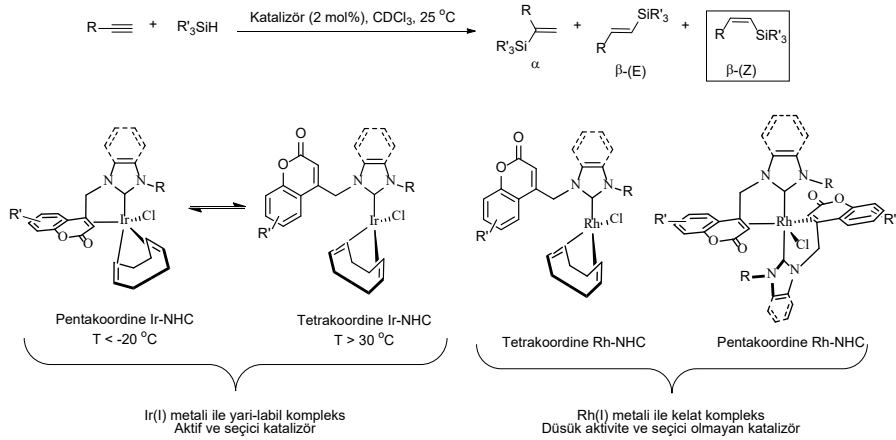
Kumarin içeren metal komplekslerinin incelendiği diğer bir alan da yarı iletkenlerin hazırlanmasıdır. Yarı iletkenler, iletken maddeler ile yalıtıcı maddeler arasında yer alan benzersiz elektrik iletme yetenekleri nedeniyle özel kullanım alanları olan maddelerdir. Hassas bir şekilde iletkenlik özellikleri kontrol edilebilen yarı iletkenler transistörler, diyotlar ve entegre devrelerin yapısında kullanılmaktadır. 2017 Yılında yapılan bir çalışmada

kumarin içeren ligantlar ile hazırlanan bakır ve gümüş komplekslerinin  $\sim 10^{-3} \text{ Sm}^{-1}$  voltaj ile yarı iletken özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir [48].



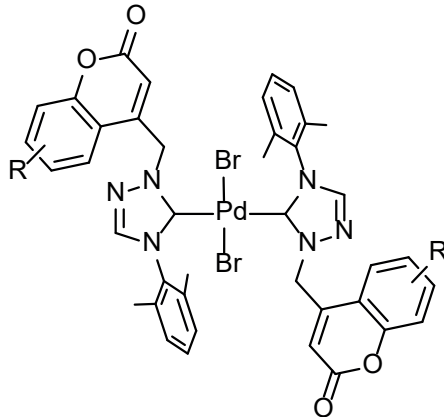
Şekil 31. Kumarin içeren Cu(I) ve Ag(I) yarı iletken koordinasyon polimerleri.

Kumarin içeren metal komplekslerinin hazırlanmasının temel nedenlerinin biyolojik ve foto-fiziksel uygulamalar olduğunu gördük. Diğer taraftan başta geçiş metalleri olmak üzere metal komplekslerinin birçok organik tepkimede etkin katalizörler olduğu bilinmektedir. Kumarin içeren metal komplekslerinin katalitik uygulamaları oldukça sınırlıdır. 2021 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin içeren NHC ligandları ile iridyum kompleksleri sentezlenmiş ve terminal alkinlerin hidrosilasyonu tepkimesinde katalizör özellikleri incelenmiştir. Hazırlanan komplekslerin karbonun yanı sıra kumarin grubuna ait  $\alpha$ -piron halkasında bulunan çift bağ ile de metale koordine olduğu kristalografik çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca bu komplekslerin farklı sıcaklıklarda ölçülen  $^1\text{H}$  NMR spektrumları ile düşük sıcaklıklarda kumarinin metale koordine olduğu oda sıcaklığının üstündeki sıcaklıklarda ise de-koordine olduğu gösterilmiştir. Bu da bu komplekslerin sıcaklığa bağlı yarı-labil karakterde olduğunu göstermiştir [49]. Komplekslerin hidrosilasyon tepkimesini etkin ve  $\beta$ -(Z) ürüne karşı seçici olarak katalizlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada aynı araştırma grubunun daha önce sentezlediği kelat yapıdaki rodyum komplekslerinin [50] hidrosilasyon tepkimesini daha az aktivite ve seçicilik ile katalizlemesi iridyum komplekslerinde gözlenen yarı-labil özellik ile açıklanmıştır.



**Şekil 32. Kumarin içeren Ir(I) ve Rh(I)-NHC kompleksleri.**

Son yıllarda hidrojen üretimi ve depolanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Kumarin içeren komplekslerin araştırıldığı diğer bir alanda asidik ortamda protonun indirgenmesi ile moleküler hidrojen üretimidir. Bu amaçla bir seri kumarin içeren palladyum-NHC kompleksi ve bu komplekslerin karbon kompozitleri hazırlanmış ve hidrojen eldesi tepkimesinde elektrokatalitik özellikleri incelenmiştir. Bu kompleksler ile hazırlanan karbon kompozitlerinin oldukça kararlı ve etkili katalizörler olduğu belirtilmiştir [51].



**Şekil 33. Asidik ortamda hidrojen molekülü üretmek için kullanılan kumarin içeren Pd(II)-NHC kompleksleri.**

## Kaynaklar

- [1] Chemical Reviews, 1945, 36, 1-62.
- [2] Berichte der Deutschen Chemischen Gassellschaft, 1872, 5, 665-666.
- [3] Current Science, 1941, 10, 197-198.
- [4] Food Chemistry, 2008, 109, 462-469.
- [5] Transactions of the Faraday Society, 1957, 53, 760-766.
- [6] Journal of Chemical Society, 1868, 53-63.
- [7] British Journal of Pharmacology, 2013, 77, 626-641.
- [8] Medicinal Research Reviews, 2003, 23, 322-345.
- [9] Journal of the American Chemical Society, 2009, 131, 3057-3062.
- [10] Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6189-6200.
- [11] Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, 16, 5377-5388.
- [12] Antiviral Research, 2015, 118, 103-109.
- [13] Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, 6400-6408.
- [14] Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63, 3516-3523.
- [15] European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 107, 219-232.
- [16] Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25, 337-341.
- [17] Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 3065-3069.
- [18] Chemical Reviews, 2019, 119, 10403-10519.
- [19] Dyes and Pigments, 2012, 95, 168-173.
- [20] Archives of Surgery, 1965, 90, 812-867.
- [21] Nature, 1969, 222, 385-386.
- [22] Archives of Surgery, 1968, 96, 184-188.
- [23] Coordination Chemistry Reviews, 2015, 284, 329-350.
- [24] Organometallics, 2012, 31, 5677-5685.
- [25] Angewandte Chemie International Edition, 2005, 44, 941-944.
- [26] Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2020, 30, 126805.
- [27] Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 2165-2168.
- [28] Journal of Inorganic Biochemistry, 2018, 186, 17-23.
- [29] European Journal of Inorganic Chemistry, 2004, 4412-4419.
- [30] Inorganic Chemistry, 2006, 45, 9688-9695.
- [31] Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2022, 40, 4460-4474.
- [32] European Journal of Inorganic Chemistry, 2014, 4532-4536.
- [33] Chemistry European Journal, 2012, 18, 8724-8730.
- [34] Inorganica Chimica Acta, 2021, 525, 120459.
- [35] Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2016, 24, 643-650.



- [36] Applied Organometallic Chemistry, 2019, 33, e5130.
- [37] Applied Organometallic Chemistry, 2020, 34, e5875.
- [38] Biometals, 2021, 34, 119-140.
- [39] Applied Organometallic Chemistry, 2025, 39, e7924.
- [40] ChemMedChem, 2015, 10, 304-311.
- [41] Inorganic Chemistry, 2021, 60, 6649-6662.
- [42] ChemBioChem, 2025, 26, e202400678.
- [43] Bioorganic Chemistry, 2019, 91, 103176.
- [44] Analytical Chemistry Journal, 2019, 91, 5817-5823.
- [45] Biosensors and Bioelectronics, 2020, 147, 111779.
- [46] Bioconjugate Chemistry, 2015, 26, 645-649.
- [47] Inorganic Chemistry, 2010, 49, 1301-1303.
- [48] Inorganica Chimica Acta, 2018, 469, 523-535.
- [49] Dalton Transactions, 2021, 50, 11206-11215.
- [50] Organometallics, 2018, 37, 191-202.
- [51] Energy Fuels, 2024, 38, 5421-5432.

## Kinoksalin Türevlerinin Medikal Uygulamalarındaki Son Gelişmeler

Nazan Kaloğlu<sup>1</sup>

### Özet

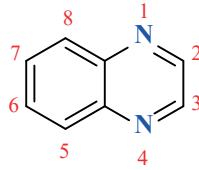
Kinoksalin türevleri, geniş bir yelpazeye sahip biyolojik özellikleri nedeniyle özellikle medikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir. Kinoksalin türevlerinin medikal uygulamaları günümüzde oldukça dikkat çeken bir çalışma alanıdır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin koordinasyon kimyası ve malzeme bilimi alanlarında çeşitli uygulamalara sahip oldukları da bilinmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar kinoksalin türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antihipertansif, antiprotozoal, böcek öldürücü, antimalaryal, antikonvülsan, antidiyabetik, antikanser, kinaz inhibitörleri, antitümör, antiproliferatif, antioksidan aktiviteye sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Bu bileşiklerin medikal uygulamalardaki önemi, araştırmacıların büyük ilgisini çekmekte ve araştırmacıları yeni ilaç adaylarının geliştirilmesi amacıyla farklı sentetik yollar tasarlamaya yöneltmektedir.

Bu bölümde, kinoksalin türevlerinin medikal uygulamaları alanında yaşanan son gelişmeler özetlenmiştir.

### 1. Kinoksalinler ve Özellikleri

Kinoksalin, benzen ve pirazin halkalarının birleşmesiyle oluşan heterosiklik bir bileşiktir (Şekil 1). Bu bileşik “1,4-benzodiazin”, “benzoparadiazin”, “fenpiazin” veya “benzopirazin” olarak da adlandırılır. Kinoksalin ve türevleri, azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur. Bu bileşikler, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ve farmakolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Bununla birlikte kinoksalin türevleri koordinasyon kimyası ve organik malzeme kimyası alanlarında da çeşitli uygulamalara sahiptir.

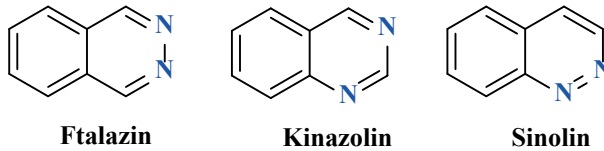
1 Doç. Dr. Nazan Kaloğlu, Adıyaman Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, 02040, Adıyaman, Türkiye,  
E-mail: nkaloglu@adiyaman.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3547-4209.



### Kinoksalin

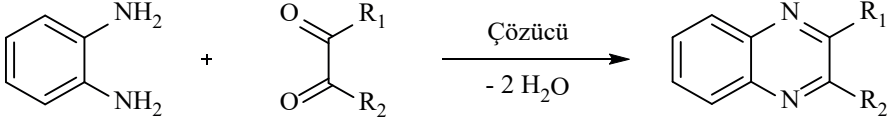
Şekil 1. Kinoksalinin yapısı.

Kinoksalin, molekül formülü  $C_8H_6N_2$  olan, beyaz renkli ve oda sıcaklığında katı halde bulunan bir bileşiktir. Kinoksalin düşük molekül ağırlığına (130.15 g/mol), düşük erime noktasına ( $29-32\text{ }^\circ\text{C}$ ) ve düşük kaynama noktasına ( $108-111\text{ }^\circ\text{C}$ ) sahiptir. Kinoksalinler suda çözünebilirler, sulu çözelti ortamında zayıf bir baz özelliği sergilerler ve asitlerle tuz oluşturabilirler. Kinoksalinin dipol momentu 0,51 Debye'dir ve foton elektron spektroskopisi ile ölçülen birinci ve ikinci iyonlaşma potansiyelleri sırasıyla 8,99 ve 10,72 eV'dir [1]. Kinoksalinler suda çözünür, dimetil sülfat ve metil *p*-toluen sülfonat gibi kuaternerleştirici maddelerle etkileştirildiğinde monokuaterner tuzlar oluştururlar. Ftalazin, kinazolin, sinolenler kinoksalin ile benzer yapılarla sahiptir (Şekil 2).



Şekil 2. Kinoksalinin diğer izomerlerinin yapısı

Kinoksalinlerin sentezi üzerine yapılan araştırmalar son yirmi yılda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Kinoksalin ve türevlerinin sentezi için çok sayıda yöntem mevcuttur [2]. Bu yöntemlerden en yaygın olanı 1,2-diaminobenzenin (*o*-fenilendiamin) 1,2-dikarbonil bileşiği ile uygun bir çözücü içinde kondenzasyonudur (Şema 1). Bu yöntem ile süstitüye kinoksalin türevlerinin sentezi mümkündür. Kinoksaline bağlı substratlarının yapısındaki değişiklikler sayesinde, bu tür bileşiklerin çeşitli alanlardaki uygulamalarının sayısı arttırılabilir.



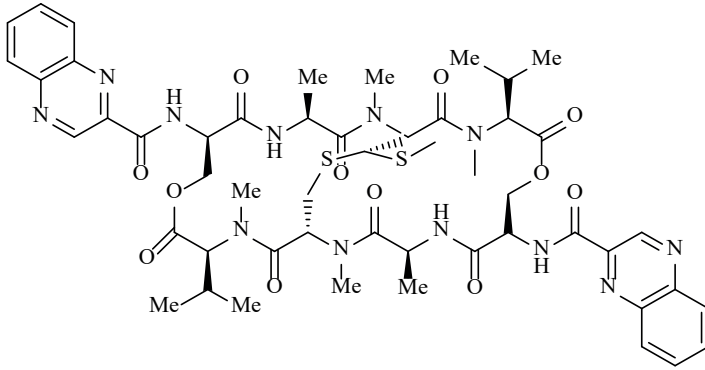
*Şema 1. Kinoksalin türevlerinin kondenzasyon yöntemiyle sentezi.*

Bu sentez yöntemi yüksek sıcaklıklar, güçlü bir asit katalizörü ve uzun tepkime süreleri gerektirir [3, 4]. Kinoksalin türevlerinin sentezi için diğer yöntemler, 1,2-diaminlerin diketonlarla yoğunlaştırılmasını [5], 1,2-diaminlerin diazenilbütenlere 1,4-katılması [6], fenasil bromürlerin siklizasyon-oksidasyonunu [7] ve epoksitlerin ene-1,2-diaminlerle oksidatif bağlanmasını [8] içerir. Ayrıca geri dönüştürülebilir katalizörler kullanma [9], tek kapta sentez [10], mikrodalga destekli sentez [11, 12] ve sulu ortamda tepkimeler [13] gibi birkaç yeşil sentetik yöntem de mevcuttur.

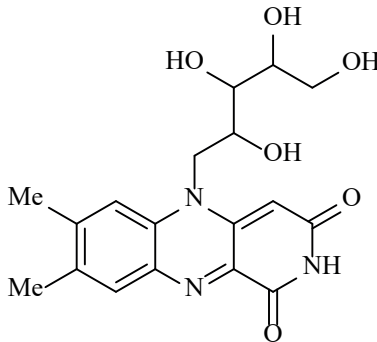
## 2. Kinoksalin Türevi İlaçlar

Son yirmi yılda, birçok küçük ilaç adayı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD-FDA) tarafından onaylandı. Bunların birçoğu (lider adaylar) klinik deneylerde veya çeşitli geliştirme aşamalarında. Aşağıda açıklanan kinoksalin türevi ilaçlar, çeşitli hedeflere karşı kabul edilen veya çok sayıda geliştirme aşamasında olan ilaçların örneklerini göstermektedir.

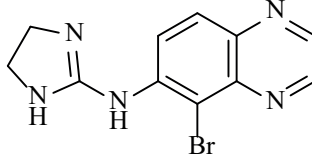
**Ekinomisin**, doğal bir antibiyotiktir, kükürt çapraz bağı içeren bir siklik oktadepsipeptide bağlı iki terminal kinoksalin-2-karboksilik asit çekirdeğine sahiptir. Ekinomisin, SW-163s ve triostin A, kinomisin ailelerinden gelen önemli sekonder metabolitlerdir. Bu ribozomal olmayan peptitler, tercihen DNA'nın sitozin-guanin (C-G) baz çiftlerinin yanına kinoksalin ünitesini yerleştirerek bisinterkalatörler olarak işlev görür. Doğada nadir oldukları için sentetik kinoksalinler, ekinomisin, levomisin ve aktinomisin gibi çeşitli antibiyotiklere dahil edilir ve bunların gram pozitif bakterilerin büyümesini engellediği ve ayrıca nakil tümörlerine karşı aktif olduğu iyi bilinmektedir [14, 15].

**Ekinomisin**

**Riboflavin (Vitamin B2)**, B vitamini ailesinin bir alt türü olup hücresel solunum veya insan sağlığı için temel bir takviyedir ve kanser hastalarında tümör büyümesini azaltmada önemli bir rol oynar. Riboflavin 50'-fosfat, suda çözünen bir vitamin olup, iki koenzim olan flavin adenin dinükleotid ve flavin mononükleotidin temel bileşenidir. FAD ve riboflavin fosfatın enzimatik hidrolizi, gıdalardaki bağırsak lümeninde serbest riboflavin üretir ve daha sonra üst ince bağırsaklarda emilir. Riboflavinin başlıca takviye kaynakları yumurta, süt, maltlanmış arpa, kalp, böbrek, karaciğer, yapraklı sebzeler ve mayadan gelen ek büyük doğal katkılarıdır. Yenidoğan sarılığı da dahil olmak üzere birçok tedavide takviyeleri reçete edilir. 30 yıldan uzun bir süredir, yenidoğan sarılığı ve kornea lektazisinin fototerapi tedavisinin bir parçası olarak riboflavin takviyeleri kullanılıyor [16]. B2 vitamini, kırmızı kan hücresi oluşumunda, tiroid hormonlarının düzenlenmesinde, sağlıklı bir cilt için ve göz rahatsızlıklarının (Katarakt) tedavisinde hayati bir rol oynar [17]. Ayrıca glutasyon redüktazdan glutasyonun aşırı salgılanmasını kontrol ederek antioksidan aktiviteyi yönetir [18].

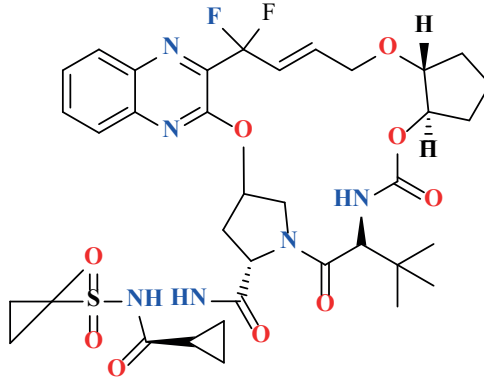
**Riboflavin (Vitamin B2)**

**Brimodin (Allergan)**, 1996 yılında icat edilen bir  $\alpha$ -adrenerjik agonistin imidazol türevidir [19]. Brimodin, klonidin veya apraklonidin gibi diğer  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistlere kıyasla  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptöre karşı daha fazla seçicilik göstermiştir [20]. Brimonidinin ilgili formu FDA tarafından Mirvaso marka adı altında kabul edilmiştir. Brimonidinin topikal formu FDA tarafından Ağustos 2013'te yetişkinlerde yüz kızarıklığı ve kalıcı yüz eritemi rosacea'nın semptomatik tedavisi için onaylanmıştır [21].



**Brimodin**

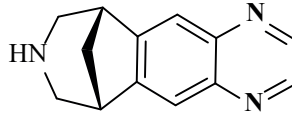
**Glecaprevir**, NS3/4A proteaz inhibitörleri aracılığıyla virüslerde RNA çoğalmasını engelleyen ve Hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu viral hastalıklardan koruyan bir antiviral ilaçtır. Glecaprevir ve Pibrentasvir'in oral kombinasyonu Mavyret marka adı altında onaylandı. Son zamanlarda, 2017'de FDA, siroz (karaciğer hastalığı) ve böbrek hastalıkları gibi ek bir hastalığı olan ve Mavyret ile tedavi edilen bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için Mavyret marka adı altında sabit dozlu kombinasyon tedavisini onaylamıştır [22].



**Glecaprevir**

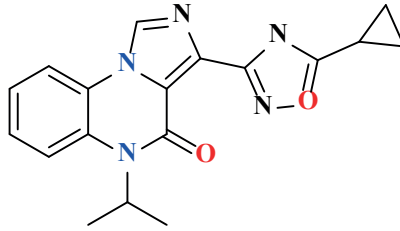
**Vareniklin**, nikotinic bağımlılığın yönetimi için önerilen oral yoldan alınabilen küçük bir ilaç adayıdır. İlaç ilk olarak ABD-FDA tarafından kabul

görmüş, daha sonra 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından da onaylanmıştır.



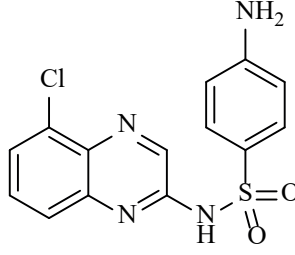
**Vareniklin**

**Panadiplon**, (önceden U-78875 olarak biliniyordu), benzodiazepin reseptörlerine yüksek afinitesi olan bir bileşik olarak bilinmektedir [23]. Kaygı bozukluklarının tedavisinde merkezi sinir sisteminde minimum depresyona neden olan eşsiz bir kaygı giderici olarak bilinmektedir. Ancak sağlıklı gönüllülerde karaciğer toksin profilinin öngörülememesi nedeniyle panadiplon ilacının klinik denemeleri durdurulmuştur. İlaç kullanımına hayvan çalışmalarında hala izin verilmektedir, çoğunlukla GABAA agonistlerine karşı başkalarını ilişkilendirmek için benzer seçici bir referans adayı olarak kullanılmaktadır. İlacın karaciğerdeki mitokondriyal bozukluğu rasyonelize ettiği ve bu bozukluğun karboksilik asit metabolitiyle ilişkilendirilebileceği önerilmiştir [24, 25].



**Panadiplon**

**Klorokinoksalin sülfonamid**, CQS veya NSC339004 olarak adlandırılmıştır. İnsan ve fare tümör hücre hatlarına karşı son derece etkilidir. Ayrıca akciğer ve kolorektal hücre hatları üzerinde büyük klinik çalışmaları (faz-II) tamamlanmıştır.

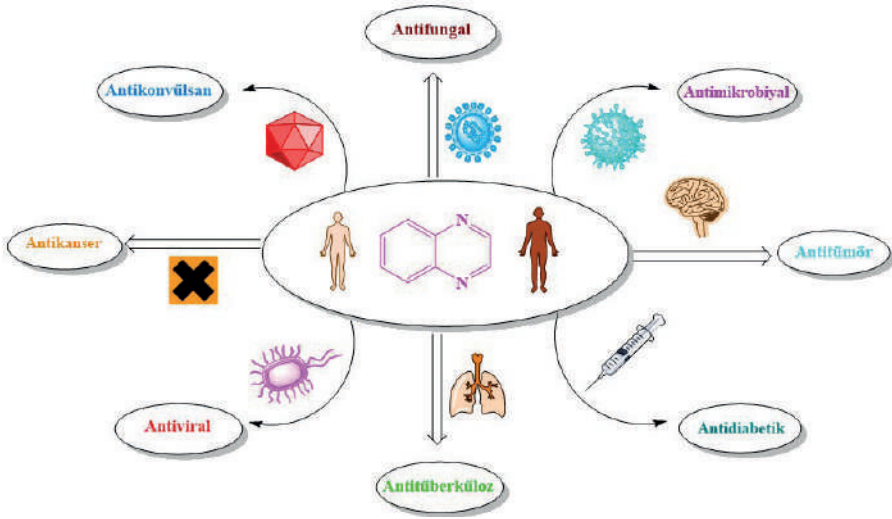


**Klorokinoksalin sülfonamid**

### 3. Kinoksalin Türevlerinin Medikal Uygulamaları

Heterosiklik bileşikler tıbbi kimyada geniş araştırma alanlarına sahiptir. Kinoksalin, benzodiazin ailesinin bir üyesidir. Kinoksalin türevleri, biyolojik, farmakolojik ve materyal bilimi gibi uygulamalarda oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Çalışmalar, birçok kinoksalin türevinin biyosidal yeteneklerinin, fizyolojik koşullar altında DNA'ya bağlanma ve onu parçalama yeteneğinden kaynaklandığını göstermiştir [26]. Aynı zamanda bu yeteneğin, kinoksalin iskeletindeki azotun DNA'ya bağlanmasının dışında mikroorganizma bazlarıyla da hidrojen bağı oluşturabilmesi sayesinde mümkün olduğu gözlenmiştir. Kinoksalin çekirdekleri içeren ilaçların, iyi farmakokinetik özellikleri nedeniyle oral kapsüller, intramüsküler solüsyonlar veya rektal fitiller olarak uygulanması nispeten kolaydır [27]. Şimdiye kadar gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, kinoksalin türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitüberküloz, antimalaryal (sıtma önleyici), antikonvülsan, antidiyabetik, antikanser, antitümör vb. özelliğe sahip olduklarını göstermiştir (Şekil 3) [28, 29, 30, 31, 32].





Şekil 3. Kinoksalin türevlerinin çeşitli biyolojik uygulamaları.

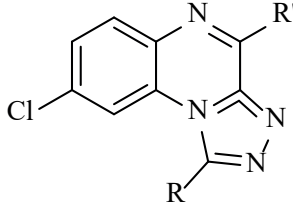
Kinoksalin türevlerinin iskelet yapılarındaki küçük bir değişiklik, farklı hastalıklara karşı çok az yan etkiyle mücadele etme konusunda dikkate değer bir farmakolojik etkiye sahip olan farklı bileşiklerin oluşmasını sağlamaktadır. Kinoksalin türevlerinin bu farmakolojik aktiviteleri, birçok araştırmacıyı yeni ilaç adayları geliştirme konusunda farklı sentetik tepkimeler ve yeni bileşikler tasarlamaya yöneltmiştir.

### 3.1. Kinoksalin Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivitesi

Antimikrobiyal direnç (AMR), antibiyotiklerin yaygın ve dikkatsiz kullanımı sonucu küresel halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [33]. Bu sebepten dolayı dirençli patojenik mikroorganizmalara karşı daha aktif ve etki süresi daha uzun olan antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu bakımdan düşünüldüğünde, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AMR'ye karşı daha kararlı ve yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip çok sayıda kinoksalin türevi geliştirilmiştir [34].

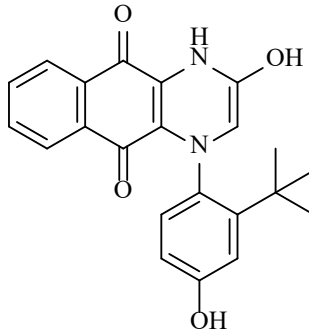


8-Kloro-1,4-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinoksalin türevlerinin bir serisi sentezlenerek, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Antibakteriyel aktivite, kloramfenikol referans ilaç olarak kullanılarak Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* ile Gram negatif *Proteus vulgaris* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı incelenmiş ve bu bakterilere karşı aktif olduğu görülmüştür.



### 8-Kloro-1,4-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinoksalin türevi

Vishnu ve arkadaşları tarafından sentezlenen 1,4-dihidrobenzokinoksalin-5,10-dion türevleri, antibakteriyel ajan olarak rapor edilmiştir (Şekil 7) [35].



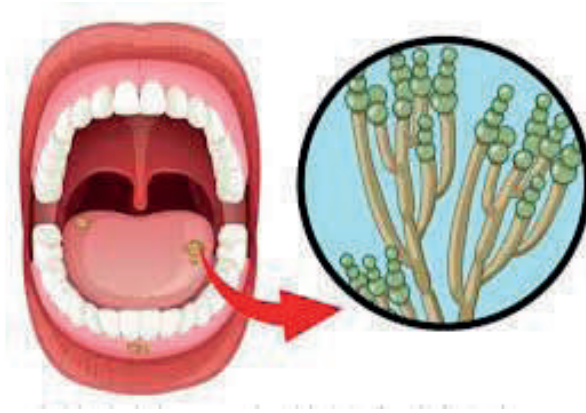
### 1,4-Dihidrobenzokinoksalin-5,10-dion türevi

### 3.2. Kinoksalin Türevlerinin Antifungal Aktivitesi

Mantar hastalıklarının yaygınlığı son 50 yılda önemli ölçüde artmıştır. Mantar hastalıkları kendilerini farklı şekilde göstermektedirler. Cilt, saç, tırnaklardaki mikozlar ya da sistemik mikozlar olarak da görülebilir. Bu da bağışıklık sistemi zayıflamış hasta popülasyonundaki artış nedeniyle büyük bir tıbbi endişe kaynağı haline gelmiştir.



En yaygın mantar enfeksiyonlarından biri, hem maya hem de filamentli hücreler olarak büyüyen diploid bir mantar olan *Candida albicans*'in neden olduğu **Candidiasis**'dir [36]. Bu mantar ayrıca piyasada mevcut olan antimikotik ilaçlara karşı direnç geliştirmiş [37] ve bu da yeni ilaçlar ve tedaviler için sürekli bir arayış içinde olunmasına sebep olmuştur.



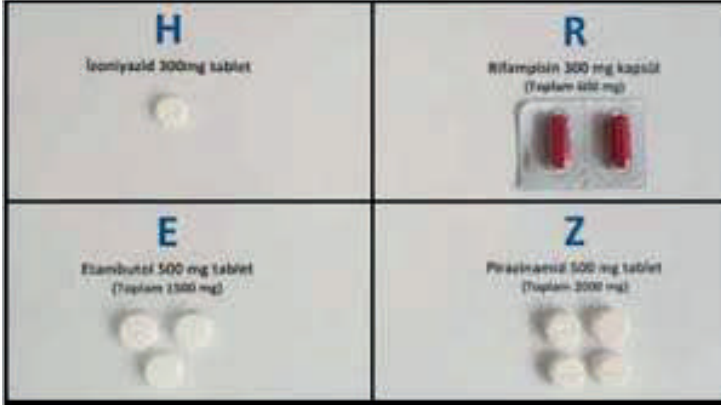
Thieno[2,3-d]pirimidinler ve pirrolo[3,4-b]kinoksalinler sentezlenmiş, *Candida albicans*'a karşı test edilmiş ve antifungal aktivite gösterdiği raporlanmıştır. Araştırmacılar ayrıca bazı 2-sülfonilkinoksalinler ve 3[(alkiltiyo)metil]kinoksalin-1-oksit türevlerini yüksek antifungal aktiviteye sahip bileşikler olarak bildirmişler [38] ve ayrıca mantar enfeksiyonlarına karşı aktif olduğu gözlemlenen pirazolokinoksalinleri de rapor etmişlerdir.

### 3.3. Kinoksalin Türevlerinin Antitüberküloz Aktivitesi

Tüberküloz, mikobakteri tüberkülozun bir enfeksiyonudur ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde bulaşıcı hastalıklar arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Her yıl yaklaşık 3 milyon kişi tüberkülozdan ölmekte ve her yıl 8 milyon yeni vaka tahmin edilmekte ve bunların %95'i gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir.

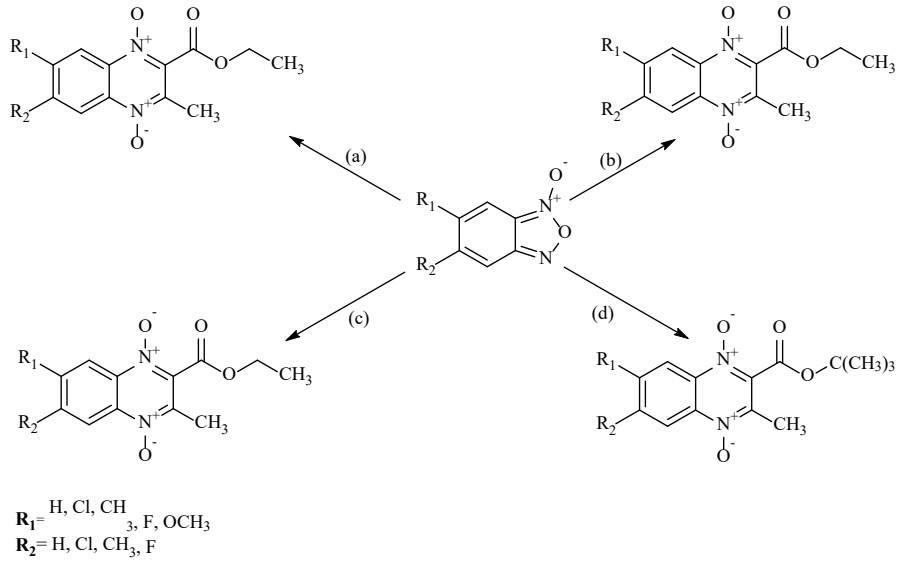


Günümüzde tüberküloz ile mücadelede kullanılan tedavi, 2 ay boyunca üç ilaçtan birinin (izoniazid, rifampin veya pirazinamid) verilmesinden ve ardından 4 ay boyunca izoniazid ve rifampin ile takip tedavisinden oluşmaktadır.



Ancak, çoklu ilaca dirençli (MDR) tüberkülozun ortaya çıkması nedeniyle, hastalığın MDR formlarını tedavi edebilen benzersiz bir mekanizmaya sahip yeni terapötik ajanların geliştirilmesini gerekli kılmıştır [39].

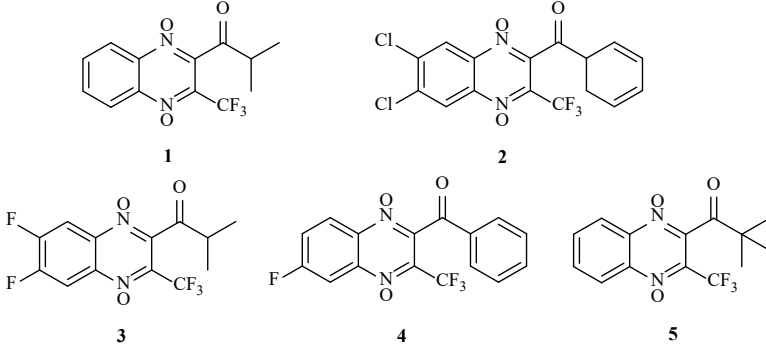
Kinoksalin-2-karboksilat 1,4-dioksit türevleri sentezlenmiş ve EC90/MIC ile *in vitro* antitüberküloz aktivitesi incelenmiş ve etkili olduğu görülmüştür (Şema 2) [40].



Şema 2. Kinoksalin-2-karboksilat 1,4-dioksit türevleri sentezi.

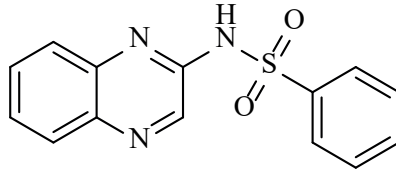
### 3.4. Kinoksalin Türevlerinin Antikanser Aktivitesi

Kinoksalin türevlerinin potansiyel kanser karşıtı aktivite göstermesi, onları kanser karşıtı ilaçlar için önemli bir temel haline getirmiştir. Antikanser ilaçlara yönelik arayış, birkaç kinoksalin-1,4-di-*N*-oksit türevinin antikanser aktivitesinde bir atılıma yol açmıştır. 2-Alkillkarbonil ve 2-benzoil-3-triflorometil kinoksalin-1,4-di-*N*-oksitin yeni bir serisinin, MCF7 (meme), NCI-H 460 (akciğer), SF-268 (CNS)'den oluşan üç hücre hattı paneline karşı *in vitro* tümör aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir [41]. Sentezlenen bileşikler (Şekil 4) 2-(3-metilbüt-1-en-2-il)-3-(triflorometil)kinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (1), 2-benzoil-6,7-dikloro-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (2), bunların diflorlu analogları 6,7-difloro-2-izobütiril-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit ve 2-benzoil-6,7-difloro-3-triflorometilkinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (3 ve 4) ve 2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-triflorometil-kinoksalin 1,4-di-*N*-oksit (5) en aktif olanlarıdır ve sırasıyla 1,02, 0,42, 0,52, 0,15 ve 0,49  $\mu\text{M}$  ortalama  $\text{GI}_{50}$  (Büyüme İnhibisyonu) değerleriyle yüksek antikanser aktivitesine sahip olduğu yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir.



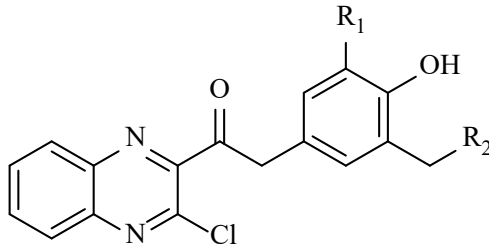
*Şekil 4. Antikanser aktiviteye sahip bazı kinoksalin türevleri.*

Trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) reseptör kinaz, Gao ve arkadaşları tarafından bildirilen kloro kinoksalin sülfonamid türevi tarafından seçici olarak inhibe edilmiştir [42]. Böylece kinoksalin türevlerinin, insan kanser hücre hatlarına karşı da inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.



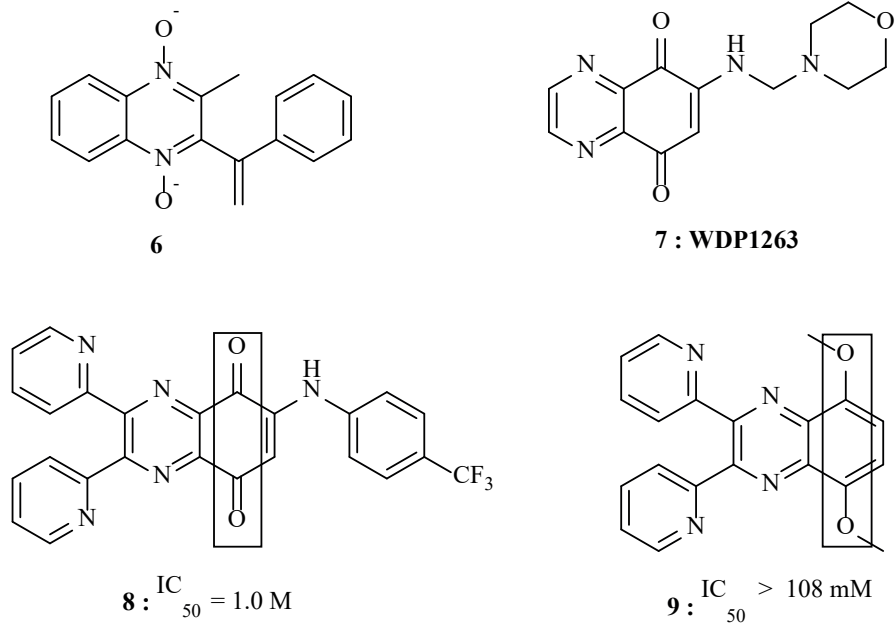
### Kloro kinoksalin sülfonamid türevi

Mahesh ve arkadaşları tarafından sentezlenen karboksamid kinoksalin türevleri, kansere bağlı bulantı ve kusmayı tedavi eden ilaç olarak bildirilmiştir [43].



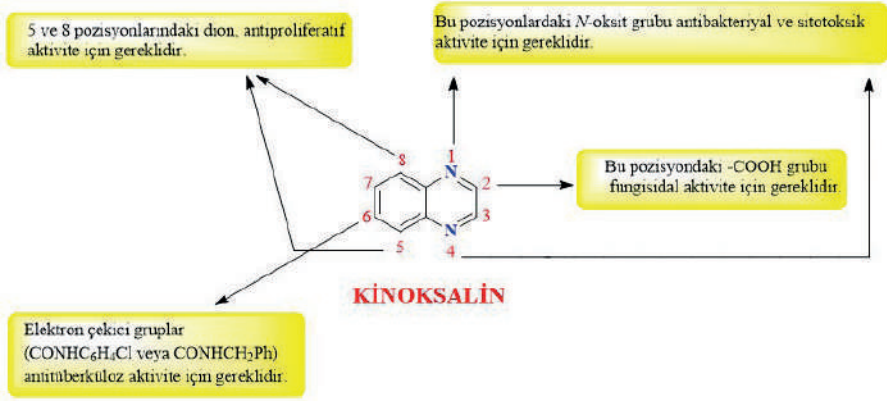
### Karboksamid kinoksalin türevi

Yapı ve aktivite ilişkisi (SAR) çalışmalarında, genel olarak 1,4-*N*-oksitin varlığının antibakteriyel (6), antitüberküloz (7) ve antikanser aktiviteler (8, 9) gibi birçok biyolojik aktiviteden sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır [44]. Antikanser aktiviteye yönelik çalışmalar, 1,4-*N*-oksitin varlığının antianjiyojenik etkiden sorumlu olduğunu ve dolayısıyla antitümör aktivite gösterdiğini göstermiştir (Şekil 5).



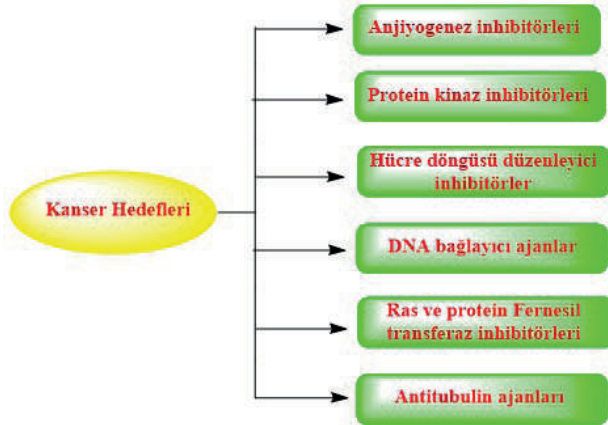
Şekil 5. Antikanser aktivite gösteren kinoksalin türevleri.

Ayrıca kinoksalin türevlerinin hedefe özgü kanser önleyici ilaçlar olarak kullanılması da düşünülmektedir (Şema 3).



Şema 3. Kinoksalin bileşiklerinin yapı aktivite ilişkisi.

Hedefe özgü kanser ilaçları, sitotoksik ilaçların birçok sorununu çözebilen nispeten yeni bir kanser ilacı yaklaşımıdır. Bunlar iki gruba ayrılır; küçük moleküller ve antikorlar. **Küçük moleküller**, hücrenin içinde bulunan kanser hedefleri için geliştirilir, çünkü bu tür bileşikler hücrelere daha kolay bir şekilde girebilmektedir. **Monoklonal antikorlar** nispeten daha büyük boyuttadır ve genellikle hücrelerin içine giremezler, bu nedenle yalnızca hücrelerin dışındaki veya hücre yüzeyindeki hedefler için kullanılırlar. Hedefli tedaviler, kanser hücreleri tarafından kullanılan hücre proteinleri veya süreçleri etkilemek için tasarlanmıştır. Bu tedavi şekli, diğer dokulara daha düşük dozda, kanser dokularına ise daha yüksek dozda ilaç verilmesine olanak tanımaktadır. Burada bazı araştırmacılar bu tedavi şeklini, etkili kinoksal türevleri ile tedavi etmeyi düşünmektedir (Şema 4) [45].



Şema 4. Kinoksalin bazlı antikanser ajanları tarafından modüle edilen çeşitli kanser hedefleri.



### 3.5. Kinoksalin Türevlerinin Antiviral Aktivitesi

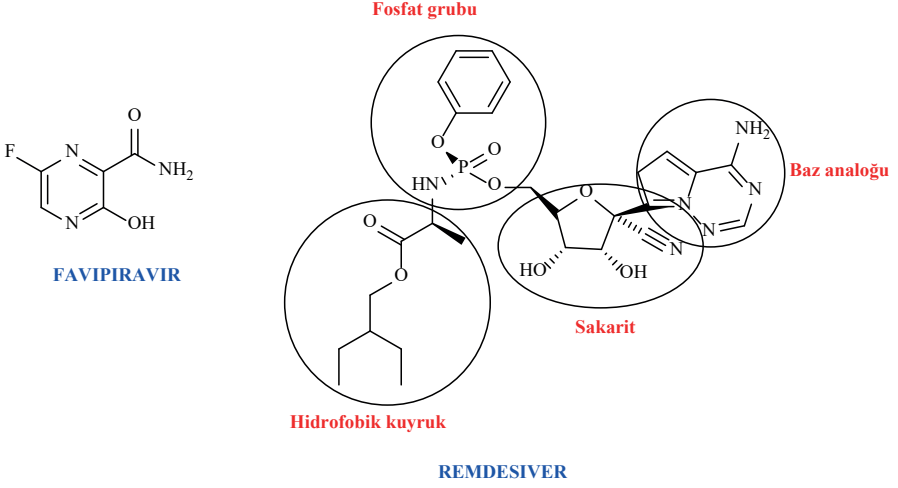
İnsanlar viral enfeksiyonlarla mücadelede karşı uzun bir geçmişe sahiptir. Bazı viral hastalıklar için aşılar ve antiviral ilaçlar enfeksiyonları önlemeyi mümkün kılmış veya enfekte olanların iyileşmesine yardımcı olmuştur. Son zamanlardaki antiviral ilaç geliştirmeleri, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ve Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarını kontrol etmek için etkili yeni tedavilerin keşfedilmesine yol açmıştır [46]. Ancak bazı virüsler hayvanlardan insanlara sıçrayarak büyük salgınlara yol açmıştır. Örneğin, Batı Afrika'da 2014-2016 yıllarında yaşanan Ebola salgınıdır.



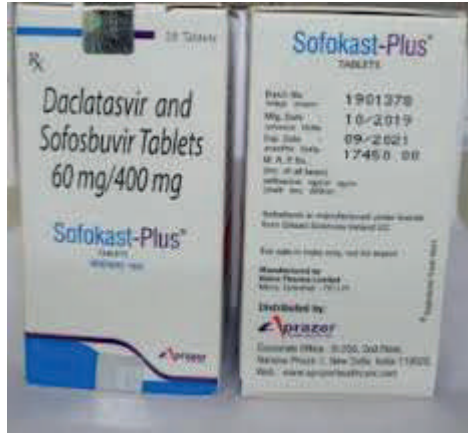
Bu salgın 28.000'den fazla enfekte hastaya ve 11.000'den fazla ölüme neden olmuş [47] ve bu da onu Ebola ailesinin en ölümcül üyesi yapmıştır.



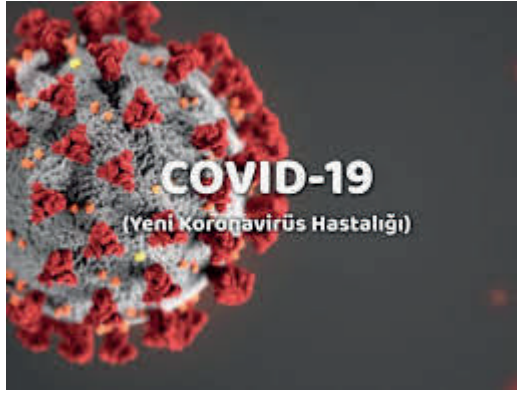
SARS-COV-2 salgını dünya çapında halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaya devam etmekte ve henüz tam keşfedilmiş bir tedavisi de bulunmamaktadır. Son on yılda yalnızca remdesivir ve favipiravir gibi birkaç yeni antiviral ilaç geliştirilmiştir. Bunlar başlangıçta sırasıyla Ebola ve influenza tedavisinde kullanılmış ve SARS-CoV-2 salgınında yeniden kullanılması için de önerilmiştir.



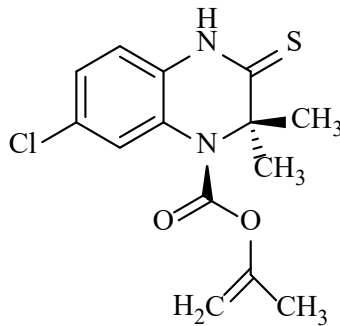
Sofosbuvir ve Daklatasvir, HCV enfeksiyonunda prognozu önemli ölçüde değiştirmiştir [48, 49].



Ancak bu benzeri görülmemiş SARS-CoV-2 krizi, ölümcül patojenle mücadele için yeni ve uygun maliyetli tedaviler geliştirmenin aciliyetini vurgulamaktadır. Pandemi, insanlarda yeni bir virüs veya bakteri türünün tespit edilmesi ve bir kişiden diğerine kolaylıkla bulaşabilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu patojenler son derece bulaşıcıdır ve zamanla mutasyona uğrayarak bu enfeksiyonla mücadele için etkili bir ilaç geliştirilmesini ve kontrol altına alınmasını zorlaştırmıştır. 2020 yılında SARS-COVID-19 adı verilen ve Çin Wuhan 'da ortaya çıkan yeni bir pandemi durumu ortaya çıkmıştır [50].



Kısa sürede küresel olarak yayılarak milyonlarca insanı etkilemiştir. Yarasa koronavirüsüne çok benzediği için ve yarasaya kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Çin'deki Wuhan kentinde, ıslak hayvan pazarlarından insanlara bulaştığı düşünülmektedir [51]. Koronavirüse karşı etkili ilaçların keşfi ve bunların hazırlanması için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı ilaçlar klinik olarak halen test aşamasında olduğundan, çok sayıdaki biyolojik özellikleri nedeniyle, kinoksalin bazlı heterosik bileşikler COVID-19 hastalarında incelenmek için büyük bir şansa sahiptir. Uygun şekilde işlevselleştirilmiş polisubstitüe edilmiş kinoksalinler çok ilginç biyolojik özellikler göstermişlerdir (antiviral [52], antikanser [53] ve antileishmanial [54]) ve bu da onlara tıbbi kimyada parlak bir gelecek sağlamıştır [55]. Kinoksalin çekirdek yapıları taşıyan birçok ilaç adayı tanımlanmıştır. Örneğin S-2720'nin HIV-1 ters transkriptazın çok güçlü bir inhibitörü olduğu bulunmuştur (Şekil 6) [56].



Şekil 6. S-2720'nin kimyasal yapısı.

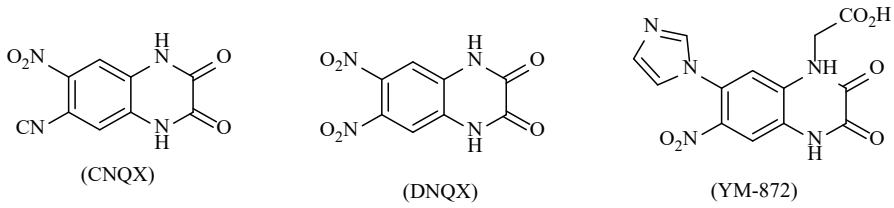
### 3.6. Kinoksalin Türevlerinin Antikonvülsan Aktivitesi

En yaygın nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsi, beklenmedik yüksek seviyeli kranial nöronalin salgı salgılanması ile ortaya çıkar [57]. Günümüzde kullanılan antikonvülsanlar nöbet kontrolünde yetersiz bir etkinliğe sahiptir ve uyuşukluk, ataksi, gastrointestinal rahatsızlık, hepatotoksisite ve megaloblastik anemi [58] gibi bazı olumsuz tepkimelere ve bazı nadir durumlarda yaşamı tehdit eden durumlara neden olmaktadır. Bu nedenle, daha güvenli ve daha etkili anti-epileptik tedaviye hayati bir ihtiyaç bulunmaktadır. Azot içeren heterosiklik bileşikler, tıbbi kimyagerler için vazgeçilmez yapısal birimlerdir. Çeşitli heterosiklik bileşikler arasında, kinoksalin antikonvülsan ajanlar olarak biyolojik olarak aktif molekül oluşturmaktadırlar [59].

Glutamat reseptörleri iki ana alt tipe ayrılır: *N*-metil-D-aspartat (NMDA) ve  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol propionat reseptörleri (AMPA-R). Aslında, NMDA-R antagonistlerinin klinik kullanımı, halüsinasyon ve ataksi gibi merkezi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır [60]. Ayrıca şizofreni benzeri semptomları, algısal değişiklikleri ve hafıza bozukluğunu tetikleyebilmektedirler. Öte yandan, AMPA-R antagonistleri daha yüksek nöroprotektif güce ve azaltılmış yan etkilere sahiptir [61]. Bu nedenle, AMPA-R inhibitörleri, klinik fayda için daha büyük bir potansiyele sahip nöroprotektif ajanlar olarak yararlı olabilmektedirler. Antikonvülsan ajanların çoğunluğu etkilerini GABA reseptörlerinin aktivasyonu veya glutamat reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla göstermektedirler. Literatüre bakıldığında, yüksek afinite ve seçicilikle karakterize edilen AMPA-R antagonistlerinin çoğunun, kinoksalin-2,3-dion iskeleti temelinde oluşturulduğu görülmüştür.

Nöbetler epilepsiyi kategorize eder, kranial nöronalin beklenmedik salgı salgılanması ile ortaya çıkar [62]. Halihazırda reçete edilen antikonvülsan ilaçlar nöbet yönetiminde yetersiz etkinliğe sahiptir ve ataksi, hepatotoksisite, uyuşukluk, megaloblastik anemi ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkiler üretmektedir.

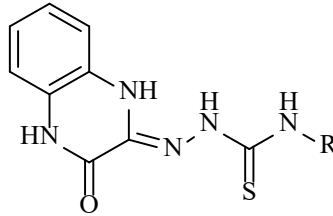
2013 yılında Elkaced ve arkadaşları benzersiz bir kinoksalin türevleri serisini sentezlemişlerdir. Yeni hazırlanan bileşikler epilepsi tedavisi için incelenmiş ve referans ilaç olarak fenobarbiton sodyum kullanılmıştır. Bu bileşiklerden bazıları önemli antikonvülsan aktivite göstermiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Antikonvülsan aktivite gösteren kinoksalin türevleri.

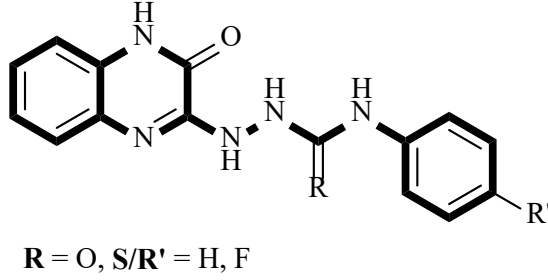
### 3.7. Kinoksalin Türevlerinin Antidiabet Aktivitesi

Diabet, glikoz seviyelerinin anormal görüldüğü ve hiperglisemiye eğilim gösterildiği glukoz homeostazının işlev bozukluğundan kaynaklanan bir hastalıktır. Tip 1 diyabet insüline bağımlıdır ve günlük deri altı insülin enjeksiyonu gerektirirken, Tip 2 diyabet insüline bağımlı değildir ve sülfonilüreler, nateglinid ve biguanidler gibi çeşitli ilaçlarla tedavi edilebilir. Ancak bu tedavilerin etkinliği ve tolere edilebilirliği sınırlıdır ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedirler. Bu bağlamda, kinoksalin-tiyosemikarbazon ligandları  $L^1H_2$  ve  $L^2H_2$ 'nin yeni geçiş metal kompleksleri hazırlanmıştır. Ligandlar diyabet oluşturulmuş Wister sıçanlarında bakır ve çinko kompleksleriyle araştırılmıştır.  $[ZnL^1(H_2O)]$  ve  $L^2H_2$  bileşikler kan glikoz seviyesinde belirgin bir azalma gösterdi ve  $[CuL^1(H_2O)]$ ,  $[ZnL^1(H_2O)]$  ve  $[CuL^2(H_2O)]$  kompleksleri oral glikoz tolerans testinde (OGTT) iyi aktivite gösterdiği ve düşük toksisite gösterdiği rapor edilmiştir [63].



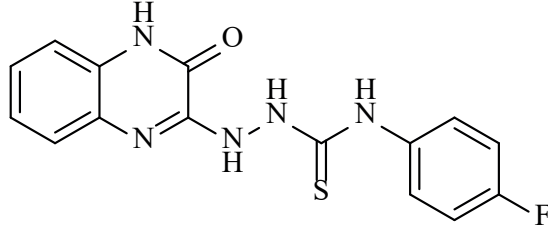
$L^1H_2$  ve  $L^2H_2$  ligantları.  $L^1H_2$ ,  $R = CH_3$  ve  $L^2H_2$ ,  $R = C_6H_5$

Ayrıca (*N*-arilkarbamoil ve *N*-aril tiyokarbamoil) hidrazinkinoksalin-2-(1*H*) ılımlı hipoglisemik ajanlar olarak bildirilmiştir (Şekil 8) [64].



*Şekil 8. N-arilkarbamoil ve N-aril tiyokarbamoil hidrazinokinoxalin-2-(1H)'nin yapısı.*

Reddy ve arkadaşları tarafından sentezlenen karbotiyoamit sübstitüye kinoksalin türevleri, yüksek şeker seviyesinin tedavisi için anti-diabetik ajan olarak bildirilmiştir (Şekil 9) [65].



*Şekil 9. Reddy ve arkadaşları tarafından bildirilen karbotiyoamit sübstitüye kinoksalin türevleri.*

## SONUÇ

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, kinoksalin türevlerinin biyolojik olarak aktif bileşikler olduğu ve bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezinin ve uygulamalarının büyük ilgi gördüğü görülmektedir. Kinoksalin türevleri, biyolojik uygulamalara ek olarak boyalarda, verimli elektron ışıldaayan malzemelerde, organik yarı iletkenlerde, kimyasal olarak kontrol edilebilir anahtarlarda, anyon reseptörlerinin sentezinde, kavitandlarda ve dehidroanülenlerde farklı uygulamalar bulmuştur. Ayrıca moleküler tanımda makrosiklik reseptörlerde yararlı katı alt birimler olarak da kullanılmaktadır. Son zamanlarda çeşitli metal katalizörleri için geliştirilen ligandların yapısında kinoksalin kısımlarının yer aldığı da görülmektedir. Ayrıca kinoksalin bileşikleri, tarım alanında fungusitler, herbisitler ve insektisitler olarak kullanılmaktadırlar. Kinoksalin türevlerinin sentezi oldukça kolay olduğundan, bu bileşikler potansiyel biyolojik, farmakolojik ve tıbbi

uygulamaları olan farklı türevlere kolaylıkla dönüştürülebilir. Kinoksalin bazlı birçok aday ilaç şu anda çeşitli klinik araştırma aşamalarında. Bunların birçoğu ileri kanser hedeflerine karşı geliştirilmektedir. Potansiyel öncü bileşikler, spesifik hayvan modellerine karşı klinik öncesi olarak daha fazla değerlendirilmektedir. Bunlardan birkaçının gelecekte klinik ilaç olarak piyasa sürüleceği öngörülmektedir. Ayrıca, çeşitli kinoksalin bazlı farmakoforlar hazırlamak için birçok etkili sentetik yöntemler geliştirilmiştir. Kinoksalinler alanında şimdiye kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, yakın bir gelecekte kinoksalin bileşiklerinin sentezi ve uygulamaları alanında heyecan verici gelişmeler yaşanacağından hiçbir şüphe yoktur.

## Kaynaklar

- [1] Chessemann, G.W.H. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyrazines, vol. 35, John Wiley & Sons, Inc., **1979**.
- [2] Kaushala, T., Srivastava, G., Sharma, A., Negi, A. S. *An insight into medicinal chemistry of anticancer quinoxalines*. Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2019**, *27*, 16-35.
- [3] Chessemann, G.W.H., Cookson, R.F. Condensed Pyrazines. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Weissberger, A., Taylor, E.C., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, **1979**, *35*, 78-111.
- [4] Pereira, J.A., Pessoa, A.M., Cordeiro, M.N.D.S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J.P., Vieira, M. Quinoxaline, its derivative and applications: A state of the art review. Eur. J. Med. Chem. **2015**, *97*, 664-672.
- [5] Brown, D.J., Ellman, J.A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Wiley: Amsterdam, The Netherlands, **2004**.
- [6] Aparicio, D., Attanasi, O.A., Filippone, P., Ignacio, R., Lillini, S., Mantellini, E., Palacios, E., De Los Santos, J.M. Straightforward access to pyrazines, piperazinones, and quinoxalines by reactions of 1,2-diaza-1,3-butadienes with 1,2-diamines under solution, solvent-free, or solid-phase conditions. J. Org. Chem. **2006**, *71*, 5897-5905.
- [7] Kunkuma, V., Bethala, L.A.P.D., Bhongiri, Y., Rachapudi, B.N.P., Potharaju, S.S.P. An efficient synthesis of quinoxalines catalyzed by monoammonium salt of 12-tungstophosphoric acid. Eur. J. Med. Chem. **2011**, *2*, 495-498.
- [8] Antoniotti, S., Dunach, E. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines. Tetrahedron Lett. **2002**, *43*, 3971-3973.
- [9] Cai, J.J., Zou, J.P., Pan, X.Q., Zhang, W. Gallium triflate catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 7386-7390.
- [10] Thakuria, H., Das, G. One-pot efficient green synthesis of 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione derivatives. J. Chem. Sci. **2006**, *118*, 425-428.
- [11] Gris, J., Glisoni, R., Fabian, L., Fernandez, B., Moglioni, A.G. Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinselberg reaction. Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 1053-1056.
- [12] Rostamizadeh, S., Jafari, S. The synthesis of quinoxalines under microwave irradiation Indian. J. Heterocycl. Chem. **2001**, *10*, 303-304.
- [13] Nageswar, Y.V.D., Reddy, K.H.V., Ramesh, K., Murthy, S.N. Recent developments in the synthesis of quinoxaline derivatives by green synthetic approaches. Org. Prep. Proc. Int. **2013**, *45*, 1-27.



- [14] Patidar, J. M., Mobiya, A., Selvam, G. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 386-392.
- [15] Khan, S.A., Saleem, J.K., Khan, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (1), 103-108.
- [16] Dubinsky, B., Vaidya, A. H., Rosenthal, D. I., Hochman, C., Crooke, J. J., DeLuca, S., DeVine, A., Cheo-Isaacs, C.T. Carter, A.R., Jordan, A.D., Reitz, A.B., Shank, R.P. 5-ethoxymethyl-7-fluoro-3-oxo-1,2,3,5-tetrahydro benzo[4,5]imidazo [1,2a]pyridine-4-N-(2-fluorophenyl) carboxamide (RWJ-51204), a new nonbenzodiazepine anxiolytic, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **2002**, *303* (2), 7770.
- [17] Christie, A.B., Mitchell, A.A.B., Walker R. S., Quinacillin, A study of a new penicillin, *Scot. Med. J.* **1966**, *11*, 176.
- [18] Barbara J. Henriques, Claudio Gomes, M. Riboflavin (vitamin B2) and mitochondrial energy. **2020**, 225-244.
- [19] Knapp, R.J., Goldenberg, R., Shuck, C., Cecil, A., Watkins, J., Miller, C., Crites, G., Malatynska, E. Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of a submissive behavior model, *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *440* (1), 27-35.
- [20] Cantor, L.B. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2 adrenergic agonist, after four years of continuous use, *Expet Opin. Pharmacother.* **2000**, *1* (4), 815-834.
- [21] Greenfield, D.S., Liebmann, J.M., Ritch, R. Brimonidine: a new  $\alpha$ 2-adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment, *J. Glaucoma.* **1997**, *4*, 250-258.
- [22] Gao, H., Yamasaki, Kenneth, E.F., Chan K., Shen, L.L., M. Robert, Snapka2 chloroquinoxaline sulfonamide (NSC 339004) is a topoisomerase IIa/b Poison1, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5937-5940.
- [23] Rollema, H., Coe, J.W., Chambers, L.K., Hurst, R.S., Stahl, S.M., Williams, K.E. Rationale, pharmacology, and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation, *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *7*, 316-325.
- [24] Steensland, P., Simms, J.A., Holgate, J., Richards, J.K., Bartlett, S.E. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104* (30), 12518-12523.
- [25] Tang, A.H., Franklin, S.R., Himes, C.S., Ho, PM. Behavioral effects of U-78875, a quinoxalinone anxiolytic with potent benzodiazepine antagonist activity, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **1991**, *259* (1), 248-254.
- [26] Dharmapandian, P., Joseph, J., Dharmaraja. Therapeutical potential of metal complexes of quinoxaline derivatives: a review. *J. Int. J. Emerg. Sci. Eng.* **2018**, *5*, 10.

- [27] Mamedov, V.A. Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure, 1st Edn, p. 1, Springer, Switzerland (2016).
- [28] Tariq, S., Somakala, K., Amir, M. Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 542-557.
- [29] Irfan, A., Sabeeh, I., Umer, M., Naqvi, A.Z., Fatima, H., Yousaf, S., Fatma, Z. A review on the therapeutic potential of quinoxaline derivatives. *World J. Pharm. Res.* **2017**, *6*, 47-68.
- [30] Husain, A., Madhesia, D. J. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. *Pharm. Res.* **2011**, *4*, 924-929.
- [31] Abu-Hashem. Am. A.A. Synthesis, Reactions and Biological Activity of Quinoxaline Derivatives, *J. Org. Chem.* **2015**, *5*, 14.
- [32] Pereira, J.A., Pessoa, A.M., Cordeiro, M.N.D.S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J.P., Vieira, M. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 664.
- [33] Ferraz, R., Prudencio, C., Vieira, M., Fernandes, R., Noronha, J.P., Petrovski, Z. Bacterial Resistance. *Biochem. Pharmacol. Open Access* (2012).
- [34] Vieira, M., Pinheiro, C., Fernandes, R., Noronha, J.P., Prudencio, C. Antimicrobial activity of quinoxaline 1,4-dioxide with 2- and 3-substituted derivatives. *Microbiol. Res.* **2014**, *169* (4), 287-293.
- [35] Vishnu, K.T., Dharmendra, B.Y., Hardesh, K.M., Ashok, K.C., Praveen, K.S. *Design, synthesis and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 6120-6126.
- [36] Ryan, K.J., Sherris, R.C. *Medical Microbiology*, 2004; Thomas J. Walsh, D.M. D., *Spectrum of mycoses*, in: S.E. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*, fourth ed., 1996.
- [37] Cowen, L. E., Malcolm, A. N., Whiteway, S., Thomas, D. Y., Tessier, D. C., Kohn, L. M., Anderson, J. B. Population genomics of drug resistance in *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99* (14), 9284-9289.
- [38] Carta, A., Nikoogar, G. P. M., Sanna, P., Sechi, L., Zanetti, S. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 355-366.
- [39] Palomino, J.C., Martin, A., Tuberculosis Clinical Trial Update and the Current Anti-Tuberculosis Drug Portfolio. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20* (30), 3785-3796.
- [40] Khatoo, H., Abdulmalek, E. Novel Synthetic Routes to Prepare Biologically Active Quinoxalines and Their Derivatives: A Synthetic Review for the Last Two Decades, *Molecules.* **2021**, *26*, 1055.

- [41] Husain, A., Madhesia, D. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 924–929.
- [42] Gao, H., Yamasaki, E.F., Chan, K.K., Shen, L.L., Snapka, R.M. *Chloroquinoxaline sulfonamide (NSC 339004) is a topoisomerase II $\alpha$ / $\beta$  poison.* *Cancer Research Journal*, **2000**, *60*, 5937-5940.
- [43] Mahesh, R., Perumal, R.V., Pandi, P.V. *Pharmacophore based synthesis of 3-chloroquinoxaline-2-carboxamides as serotonin 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist.* *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2004**, *27*, 1403-1405.
- [44] Ismail, MMF, Amin, KM., Noaman, E., Soliman, DH., Ammar, YA. New quinoxaline I, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents. *Eur J Med Chem.* **2010**, *45*, 2733–2738.
- [45] McKeage MJ. The potential of DMXAA (ASA404) in combination with docetaxel in advanced prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* **2008**, *17*, 23–29.
- [46] Blair, W., Cox, C. Current Landscape of Antiviral Drug Discovery. *F1000 Research* **2016**, *5*, F1000.
- [47] Loughran, H.M., Han, Z., Wrobel, J.E., Decker, S.E., Ruthel, G., Freedman, B.D., Harty, R.N., Reitz, A.B. Quinoxaline-based inhibitors of Ebola and Marburg VP40 egress. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3429-3435.
- [48] Elfiky, A.A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): Amolecular docking study. *Life Sci.* **2020**, *253*, 117592.
- [49] Pol, S., Corouge, M., Vallet-Pichard, A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: From the clinical trials to real life. *Hepatic Med. Evid.Res.* **2016**, *8*, 21–26.
- [50] Coltart, C.E.M.; Lindsey, B.; Ghinai, I.; Johnson, A.M.; Heymann, D.L. The Ebola outbreak, 2013–2016: Old lessons for new epidemics. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2017**, *372*, 20160297.
- [51] Perlman, S. Another decade, another coronavirus. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 760–762.
- [52] Harmenberg, J.; Akesson-Johansson, A.; Graslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B.; Akerfeldt, S.; Lundblad, L.; Cox, S. The mechanism of action of the anti-herpes virus compound 2,3-dimethyl-6(2 dimethylaminoethyl)-6H-indolo-(2,3-b)quinoxaline. *Antiviral. Res.* **1991**, *15*, 193–204.
- [53] Montana, M.; Mathias, F.; Terme, T.; Vanelle, P. Antitumoral activity of quinoxaline derivatives: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 136–147.

- [54] Cogo, J., Cantizani, J., Cotillo, I., Pereira sangi, D., Gonçalves Corrêa, A., Ueda-Nakamura, T., Prado Dias Filho, B., Martin, J.J., Vataru Nakamura, C. Quinoxaline derivatives as potential antitrypanosomal and antileishmanial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *7*, 4065–4072.
- [55] González, M., Cerecetto, H. Quinoxaline derivatives: A patent review (2006–present). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2012**, *22*, 1289–1302.
- [56] Kleim, J.P., Bender, R., Billhardt, U.M., Meichsner, C., Riess, G., Rösner, M., Winkler, I., Paessens, A. Activity of a novel quinoxaline derivative against human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and viral replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1659–1664.
- [57] Loscher, W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *342*, 1-13.
- [58] Perucca, E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *42*, 531-543.
- [59] Olayiwola, G., Obafemi, C. A., Taiwo, F. O., Synthesis and neuropharmacological activity of some quinoxalinone derivatives, *African J. of Biotechnology.* **2007**, *6* (6), 777-786.
- [60] Meldrum, B. S., Rogawski, M. A. Molecular Targets for Antiepileptic Drug Development, *Neurotherapeutics.* **2007**, *4*, 18-61.
- [61] Christoph, T., Reißmüller, E., Schiene, K., Englberger, W., Chizh, B. A. Antiallodynic effects of NMDA glycine antagonists in neuropathic pain: Possible peripheral mechanisms, *Brain Res.* **2005**, *1048*, 218-227.
- [62] Loscher, W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *342*, 1-13.
- [63] Kulkarni, N.V., Kirasur, V. K., Mallinath B.N., Hugar, H. Transition metal complexes of thiosemicarbazones with quinoxaline hub: an emphasis on antidiabetic property. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 8.
- [64] S. Reddy, C.V. Marwah, A.K. Marwah, G.S. Rao, *Synthesis and biological activity of some new N-arylcarbamoyl and arylthiocarbamoyl hydrazinoquinoxalin-2-ones.* *Indian Journal of Chemistry*, **1989**, *8B*, 885-891.



# Kimya Alanında Güncel Araştırmalar

**Editör:**

**Doç. Dr. Nazan Kaloğlu**

 **ÖZGÜR**  
YAYINLARI

ISBN 978-625-5958-53-2  
  
9 786255 958532