

# Süstitüye Teofilinlerin Metal Kompleksleri ve Uygulamaları

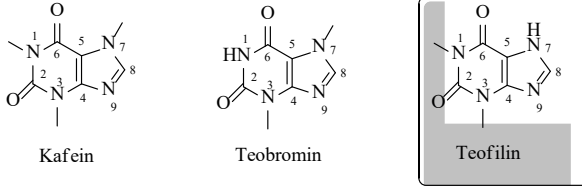
Serpil Demir Düşünceli<sup>1</sup>

## 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 bulunduğundan pürin alkaloidleridir. En yaygın metilksantin türleri; kafein (1,3,7- trimetilksantin), teobromin (3,7-dimetil ksantin) ve teofilin (1,3 dimetilksantin)'dir.

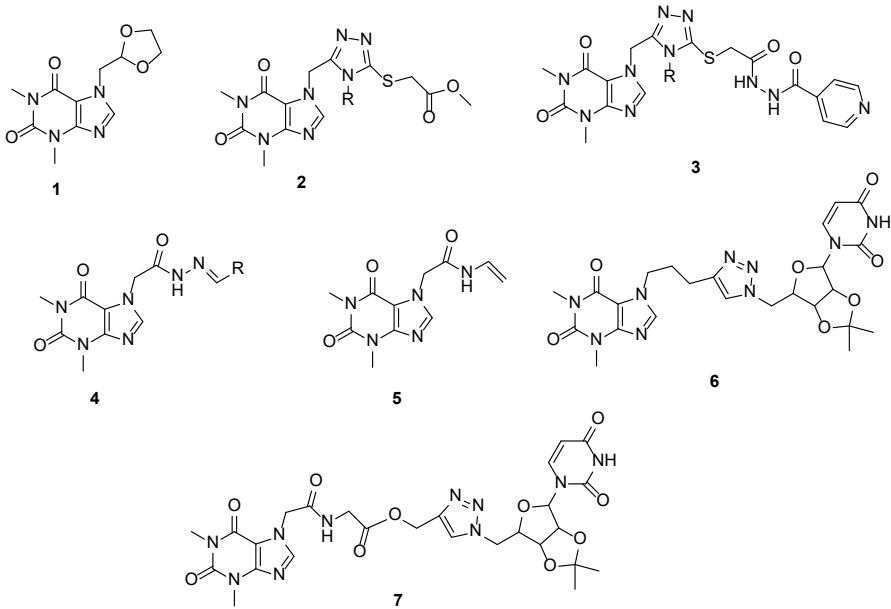


ŞEKİL 1. Metilksantinlerin yapısal gösterimi

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.

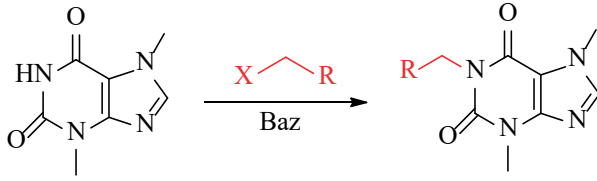


ŞEKİL 2. Aktif farmasötikler olarak kullanılan bazı N(7) süstitüye teofilinler

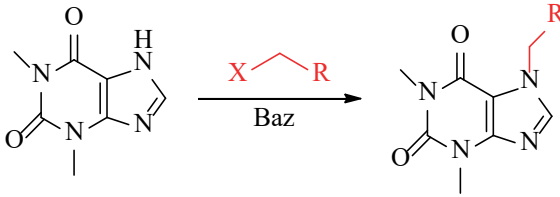
Doksofilin (**1**), astım gibi kronik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan N(7) sübstitüe bir teofilindir[14,15]. Gotsulya ve arkadaşları bir dizi (*N*<sup>7</sup>-(2-((5-((teofilin-7-il)-metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetil)-izonikotinohidrazid) türevi (**2,3**) bileşiğin sentezini 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) Sübstitüye Ksantin Bileşikleri

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



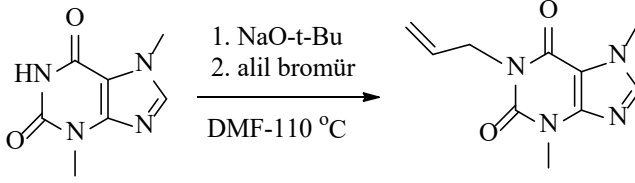
Teobromin



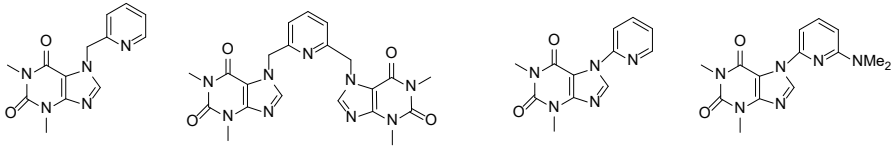
Teofilin

ŞEMA 1. Fonksiyonize teobromin ve teofilin sentezi

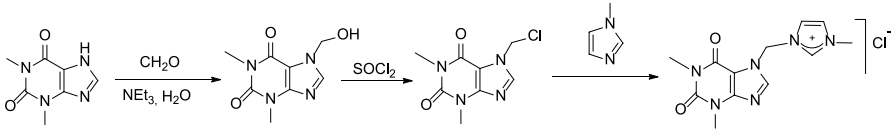
2012 Yılında, Luo ve Lo stiren yapısı içeren sübstitüye teobromin azolyum tuzlarının sentezini göstermişlerdir [19].



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

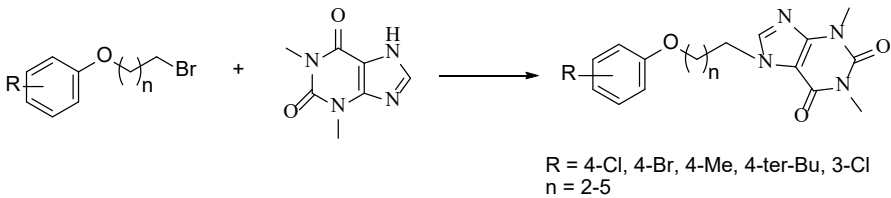


2019 Yılında Hahn ve grubu 7-klorometil teofilin sentezini gerçekleştirip bu bileşikle *N*-metil imidazolün tepkimesinden imidazolylum azol tuzunu sentezlemişlerdir [21].

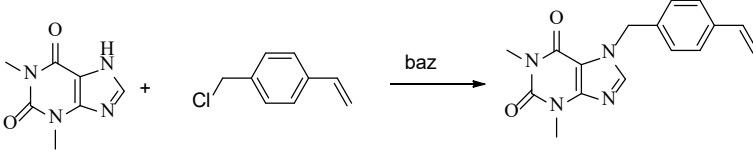


Ksantin türevleri arasında N7-alkilteofilinler düşük toksisite ve yan etkileri ile uygun biyoaktif bileşikleridir. Bu bileşikler normal olarak farklı alkil halojenürlerle teofilin tepkimesinden elde edilir. N7 türevleri adenosin reseptörüne karşı daha fazla seçicilik göstermesi bakımından da önemlidir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

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

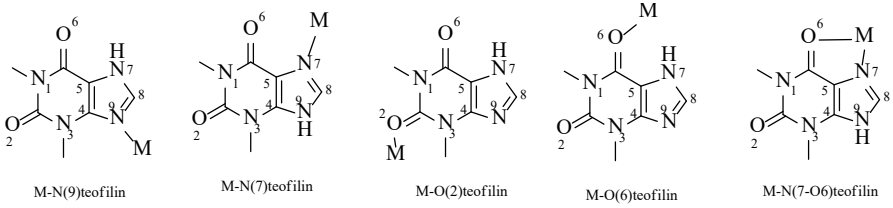


Guterman ve Yuan 2017 yılında yeni katyonik polielektrot hazırlamak için stiren monomerli süstitüye teofilin sentezini belirtmişlerdir [24].



## 1.2. Sübstitüye Teofilinlerin Metal Kompleksleri

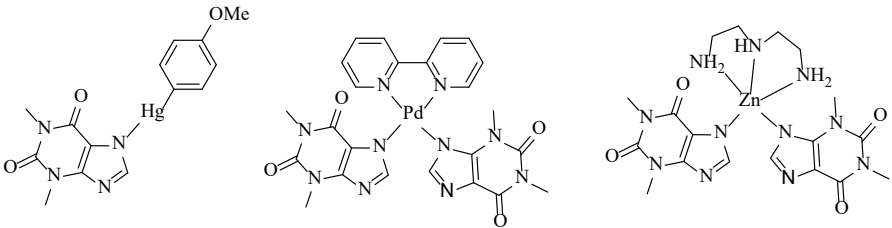
Sübstitüye teofilinlerin metal kompleksleri sentezlenirken farklı bağlanma şekilleri görülmektedir. Teofilin nötral durumda monodentat ligant olarak davranır ve N(7) atomundan metal iyonu koordine olur. N(7) azotu bir sübstitüyent ile bloke olduğu zaman metal iyonlarının koordine olabilmesi için N9 azotuna 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**

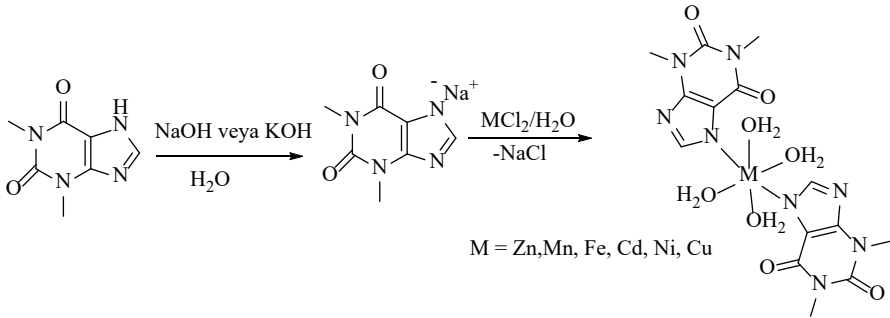
Civa içeren N(7) koordine teofilin kompleksi de Sodhi ve grubu tarafından tanımlanmıştır [29].

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].

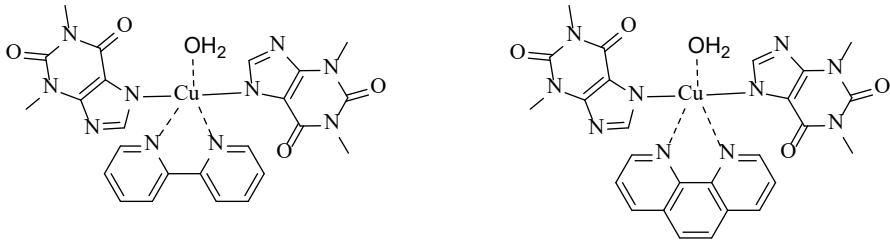


Teofilin ligantının N(7) azotu üzerinden koordine olan metal komplekslerinden Zn(II), Mn(II) ve Fe(II) kompleksleri 2020 yılında Rheima

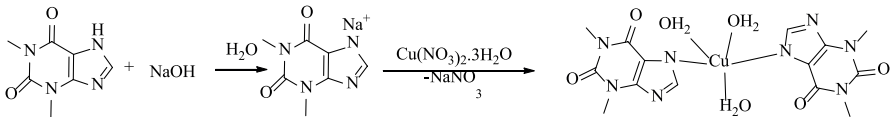
ve grubu tarafından sentezlenerek antibakteriyal özelliklerini incelenmiştir [32]. Yine aynı sentez yöntemi kullanılarak Cd, Ni, Cu kompleksleri Hamdani ve grubu tarafından sentezlenip yapısal karakterizasyonları belirtilmiş olup antikanser aktiviteleri belirtilmiştir [33]. Gacki ve grubu da metal tuzu 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].



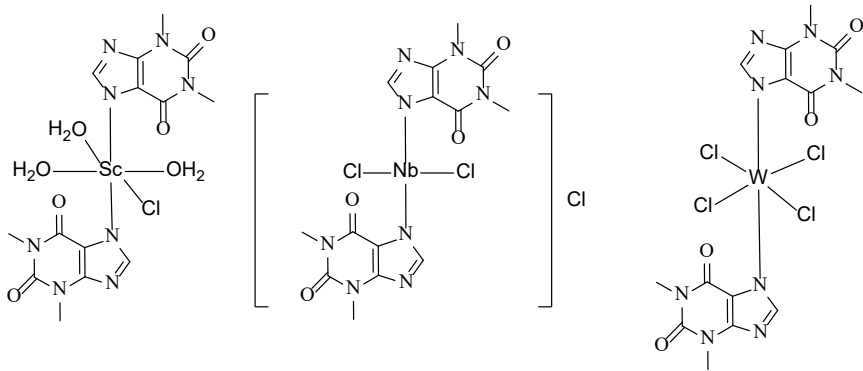
Bakır metalinin teofilin ligandı ile birlikte bipridin ve fenantrolin ligantlarını içeren karışık ligantlı kompleksleri Harmse ve grubu tarafından sentezlenerek antikanser aktiviteleri belirtilmiştir [35].



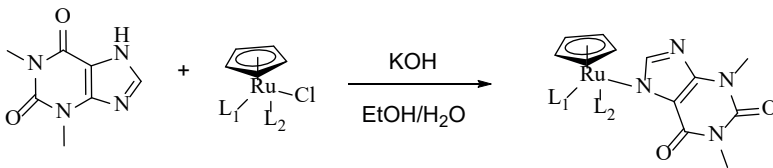
Yine son yıllarda Daryanavard ve grubu tarafından teofilin ligandı içeren bakır kompleksinin  $[Cu(\text{teofilin})_2(H_2O)_3]2H_2O$  sentezi yapılmış olup antikanser aktivitesi araştırılmıştır [36].



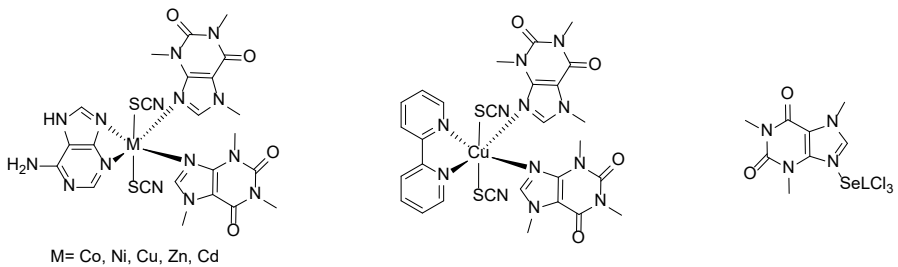
Teofilin ligantının  $ScCl_3$ ,  $NbCl_5$  ve  $WCl_6$  ile metanol çözeltisinde etkileşiminden karşılık gelen metal kompleksleri Refat ve grubu tarafından sentezlenip antimikrobiyal ve antikanser çalışmalarındaki aktiviteleri belirtilmiştir [37].



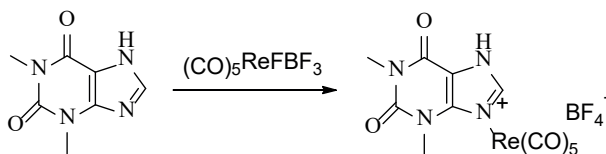
$[\text{RuClCp}(\text{PTA})(\text{L})]$  ( $\text{L} = \text{PTA}, \text{PPh}_3$ ) kompleksinin teofilin ligandı ile bazık ortamda etkileşiminden N(7) azotundan rutenyum koordine olan kompleks eldesi Romerosa ve grubu tarafından gerçekleştirilmiş olup yapısal olarak karakterize edilmiştir [38].



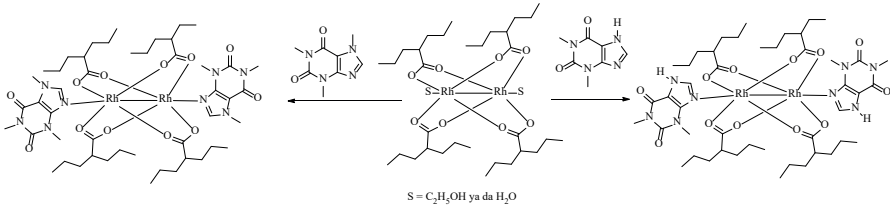
$\text{L}_1 = \text{L}_2 = \text{PTA}$        $\text{PTA} = 1,3,5\text{-triazia-7-phosphaadamantane}$   
 $\text{L}_1 = \text{PTA}, \text{L}_2 = \text{PPh}_3$



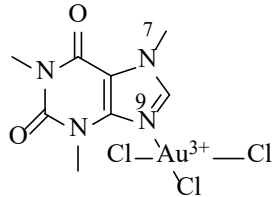
Ksantin türevlerinin N(9) konumundan renyum metaline koordine olduğu kompleksler ise Beck ve grubu tarafından 2017 yılında belirtilmiştir [39].



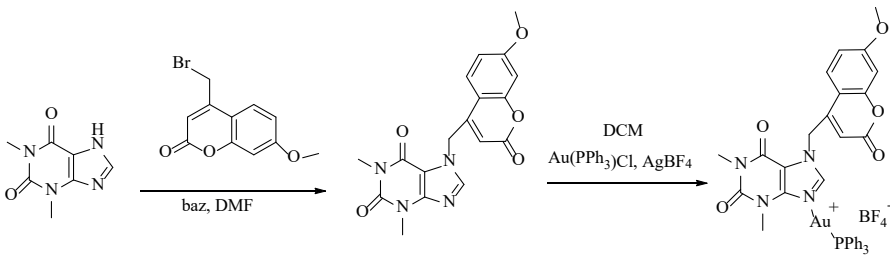
Dirodyum tetravalproate  $Rh_2(valp)_4$  ile kafein ve teofelinin tepkimesinden N9 konumundan rodyum metalinin koordine olduğu kompleks bileşikler Abuhijleh ve grubu tarafından 2009 yılında belirtilmiştir [40].



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].

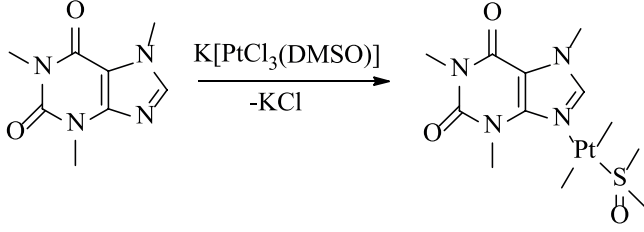


Son yıllarda antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliği incelemek amacıyla kumarin süstitüyeli teofilin sentezi gerçekleştirilmiş olup bunların altın kompleksleri elde edilmiştir [42,43].



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

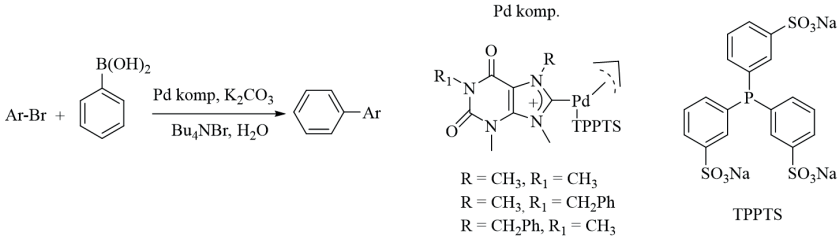




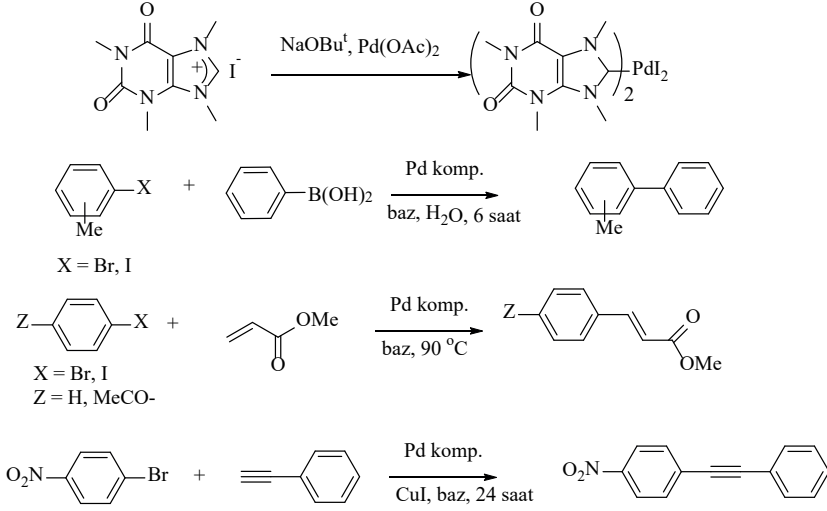
### 1.3. Sübstitüye Teofilinlerin NHC Öncülü Olarak Kullanımı

Sübstitüye teofilinlerin alkil ya da aril halojenürlerle etkileştirilerek karşılık gelen azolyum tuzları potansiyel NHC öncülü olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllardaki çalışmalar NHC ligantı 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.

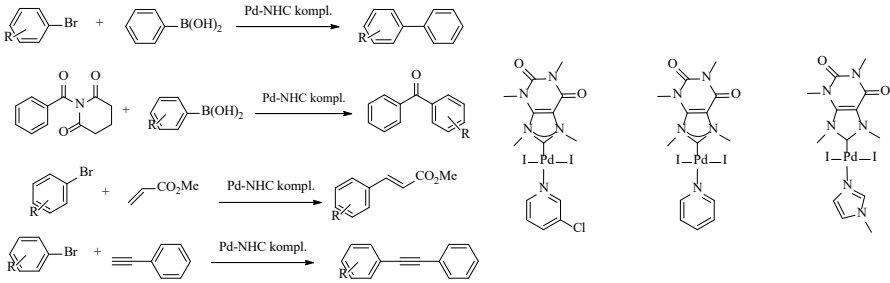
Canovese ve Paganelli 2017 yılında farklı alkillenmiş ksantinlerden türeyen karben ve suda çözünen sodyum 3,3',3"-phosphinetriyltribenzenesulfonate, (TPPTS) içeren palladyum alil komplekslerinin sentezini belirtmiş olup organik çözücü olmaksızın su içerisinde Suzuki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktivitelerini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



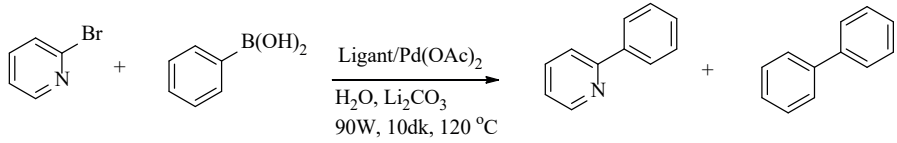
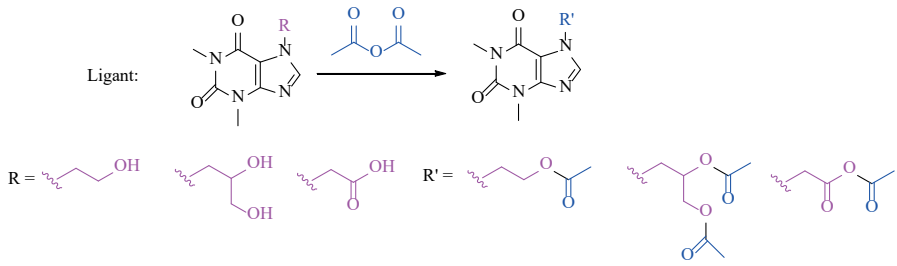
Luo ve grubu 2011 yılında kafeinden türeyen bis-NHC palladyum katalizörünü sentezlemişlerdir. Sulu ortamda Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck ve Sonogashira tepkimelerindeki katalitik aktivitelerini araştırmışlardır [46].



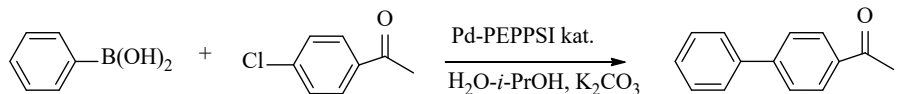
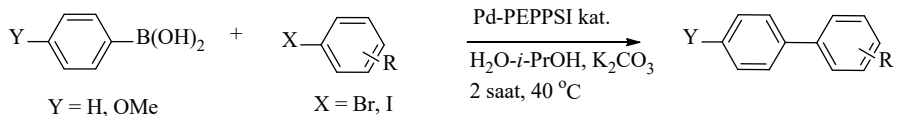
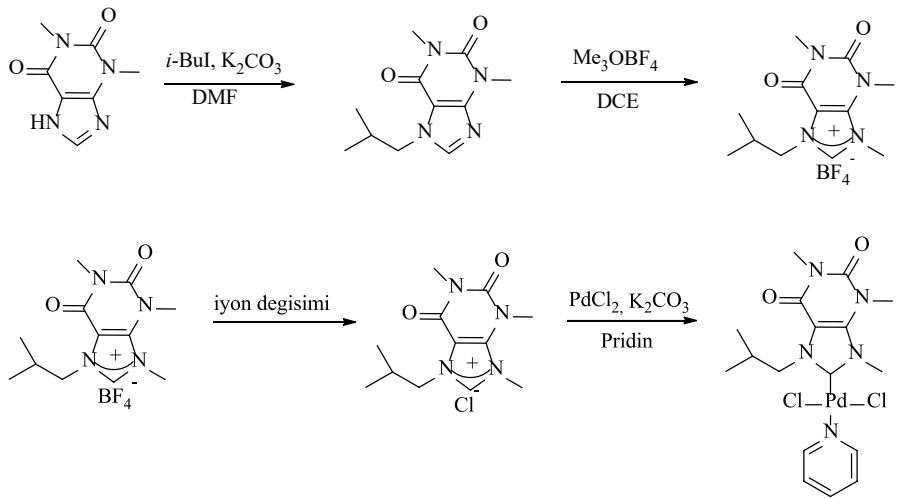
Szostak ve grubu 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada ilk kez bol ve yenilenebilir doğal ürün olan kafeinden türetilen NHC'nin palladyum PEPSI tipi komplekslerinin sentezini belirtmişlerdir. Sentezledikleri bu yeni komplekslerin aril bromürlerin Suzuki çapraz eşleşme, amitlerin Suzuki çapraz eşleşme,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



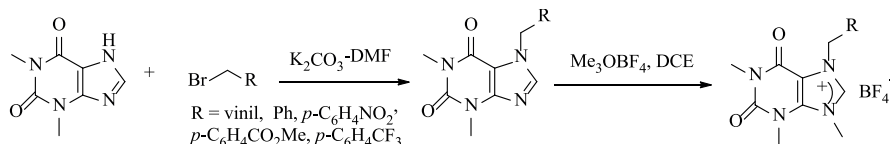
Morales ve grubu 2014 yılında bir seri hidrofilik süstitüiyent içeren teofilinlerin sentezini yaparak  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  nin varlığında *in situ* (tepkime ortamında oluşturulan katalitik sistemin) olarak suda halopridinlerin Suzuki eşleşmesindeki katalizör özelliklerini araştırmışlardır [48].



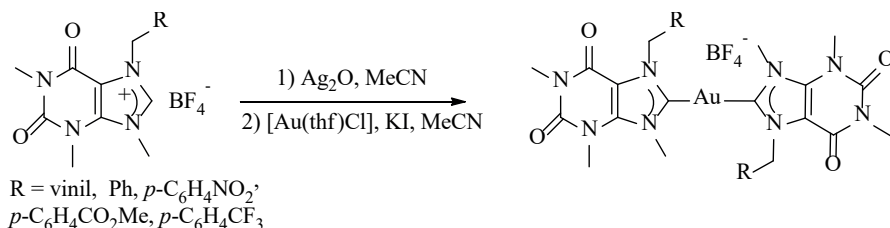
Delaude ve grubu 2022 yılında kafein ve teofelinden türeyen ksantinyum tuzlarını sentezleyerek Pd-PEPPSI tipi kompleksler elde etmişlerdir. 7-isobütil, 1,3,9-trimetilksantinyum tetrafloroborat tuzunun ve bunun palladyum kompleksinin sentezi aşağıda verilmiştir [49].



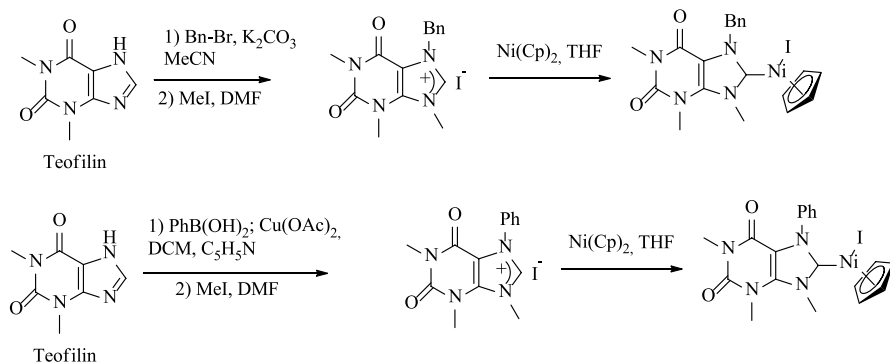
Gümüş transfer yöntemiyle teofilin temelli Au-NHC komplekslerinin sentezi 2014 yılında Picquet ve Casini tarafından belirtilerek antikanser özelliklerini araştırmışlardır [3].



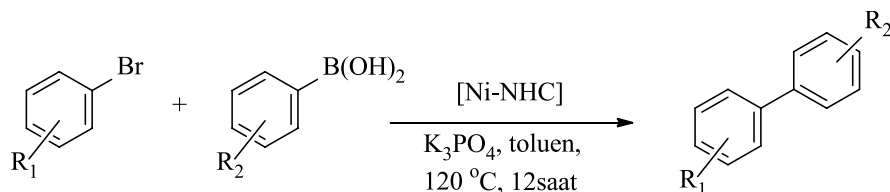
Altın kompleksinin eldesinde gümüş transfer yöntemi kullanılmıştır.



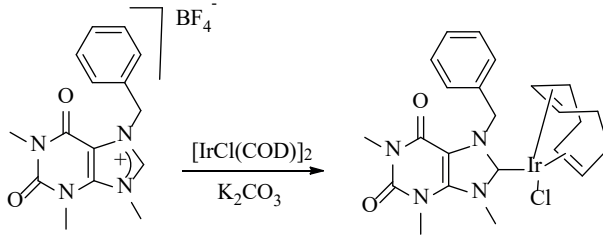
Szostak ve grubu NHC öncülü olarak N-7 pozisyonunda farklı sterik ve elektronik özellikler gösteren teofilin tuzlarını sentezlemişlerdir. NiCp<sub>2</sub> ile bu bileşiklerin etkileşimi sonucu yarım-sandviç siklopentadienil [CpNi(NHC)I] komplekslerini sentezleyerek katalitik özelliklerini araştırmışlardır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



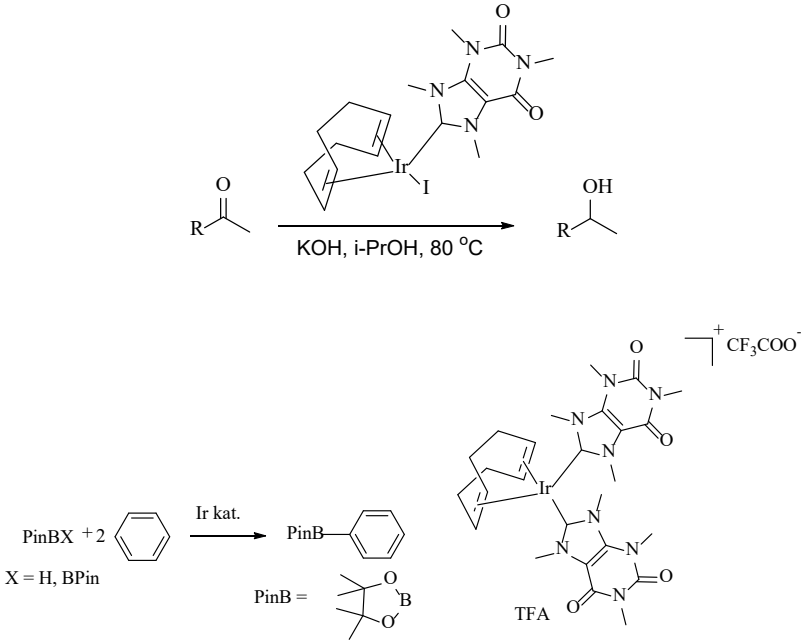
Sentezlenen Nikel komplekslerinin Suzuki-Miyaura eşleme tepkimesindeki katalitik özelliklerini belirtmişlerdir.



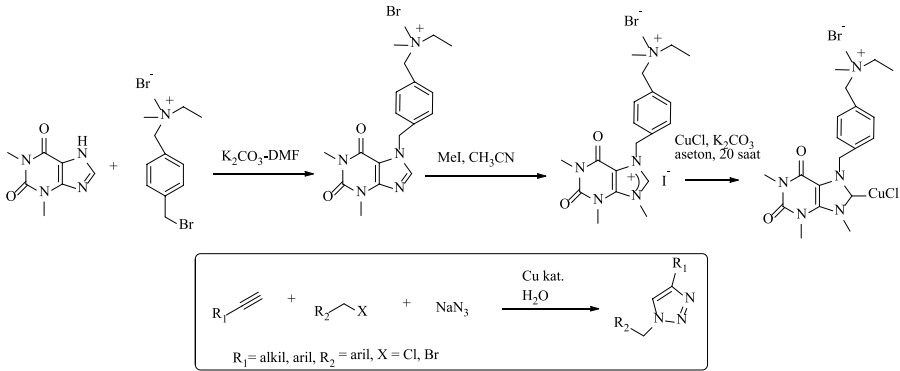
Morales ve grubu İridyum kompleksini sentezleyip biyolojik özelliklerini araştırmışlardır [51].



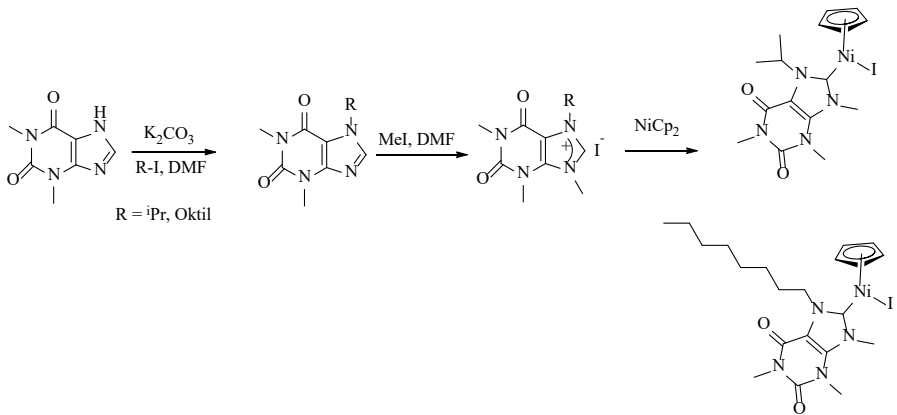
İridyum metali içeren kafein iskeletine sahip NHC kompleksinin mikrodalgada benzenin C-H borilasyonunda ve H-transfer tepkimesindeki katalitik aktivitesi Herrmann ve grubu tarafından belirtilmiştir [52,53].



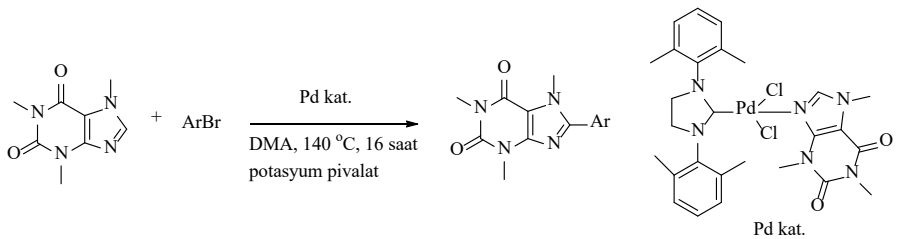
Szadkowska ve grubu alkin-azit-siklokatalizma tepkimesinde katalizör olarak aktivite gösteren suda çözünen teofilin türevli bakır kompleksinin sentezini belirtmişlerdir [54].



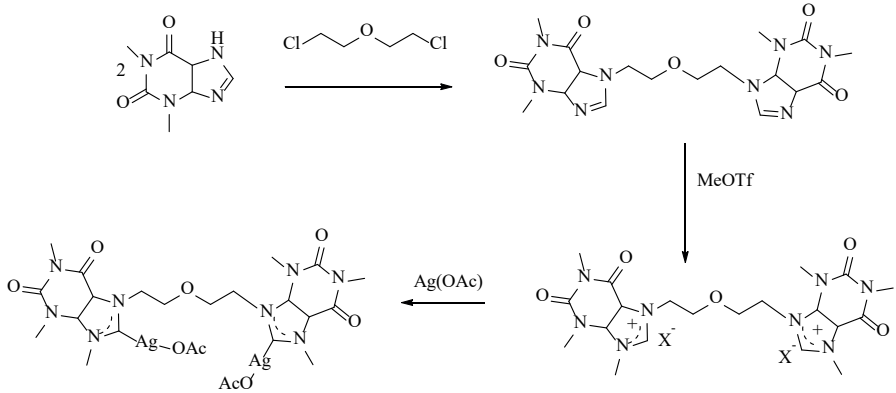
2021 yılında Petronilho ve grubu N7-süstitüye (i-propil ve oktil) teofilin sentezini yapıp metil iyodürle etkileştirerek ksantinyum tuzlarını sentezlemişlerdir. Bu bileşikleri nikelosenle etkileştirerek direk metalasyon yöntemiyle ksantin temelli NHC'lerin nikel komplekslerini elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin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



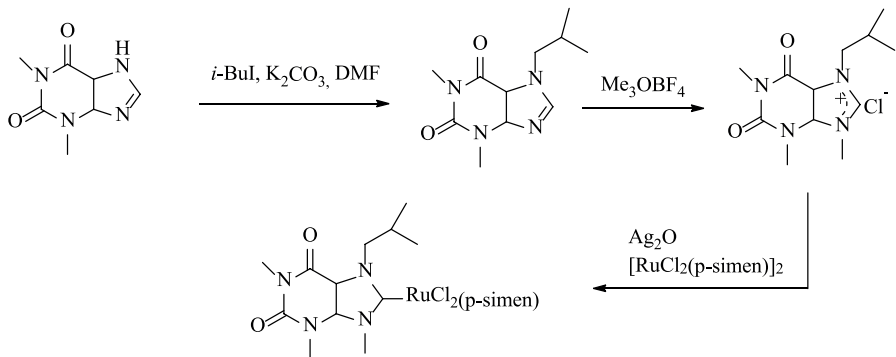
Palladyum katalizli C-H bağ aktivasyonu ile C8-heteroarilksantinlerin elde edilmesinde katalizör olarak Pd-PEPPSI tipi NHC komplekslerinde pridin ligandı yerine kafein içeren Pd-NHC komplekslerinin kullanımı 2022 yılında Yaşar ve grubu tarafından belirtilmiştir [56].



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.

