

Kumarin İçeren Metal Kompleksleri ve Uygulamaları

Mert Olgun Karataş¹

Özet

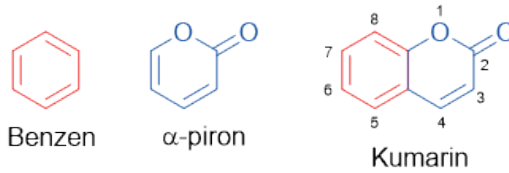
Kumarin, benzen ve α -piran halkalarının birleşmesinden oluşmuş oksijen içeren heterosiklik bir bileşiktir. İlk olarak 1820 yılında izole edilen kumarin, günümüzde başta anti-koagulan, anti-kanser, enzim inhibisyonu, anti-HIV olmak üzere çeşitli biyolojik özellikleri ve foto-fiziksel özellikleri nedeniyle 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

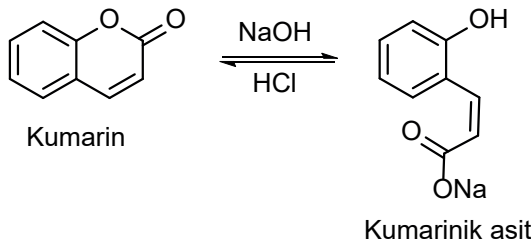
1.1. Kumarinin Yapısı

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, α -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 α -piron halkası nedeniyle bazik ortamda hidrolize uğrayarak kumarinik asit türevlerini verirler [5].

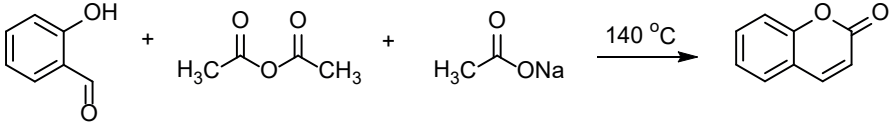


Şekil 2. Kumarin bileşiğinin bazik hidrolizi.

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.

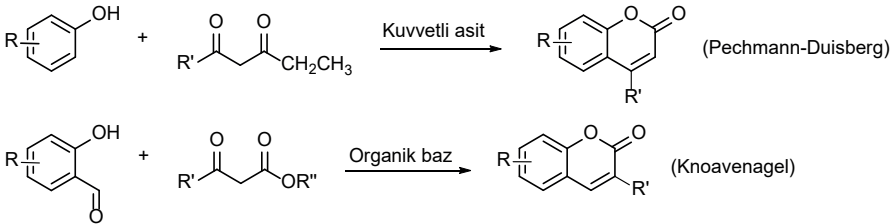
1.2. Kumarin Türevlerinin Sentezi

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.

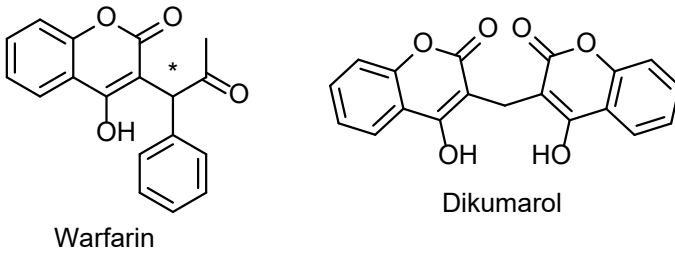
Günümüzde kumarin sentezi için onlarca farklı yöntemin yanı sıra geçiş metallerinin katalizör olarak kullanıldığı birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak, en fazla kullanılan iki yöntem Pechmann-Duisberg ve Knoevenagel yöntemleridir. Pechmann-Duisberg tepkimesinde fenoller ve β -ketonik esterler kuvvetli 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.

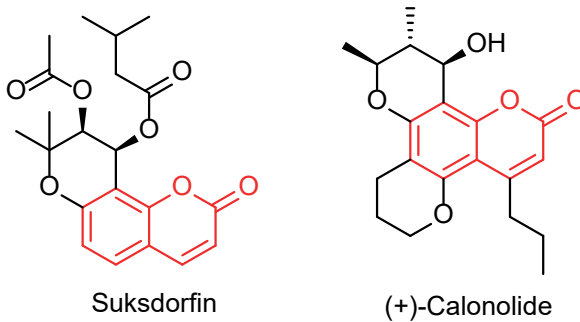
1.3. Kumarin Türevlerinin Biyolojik Özellikleri

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].



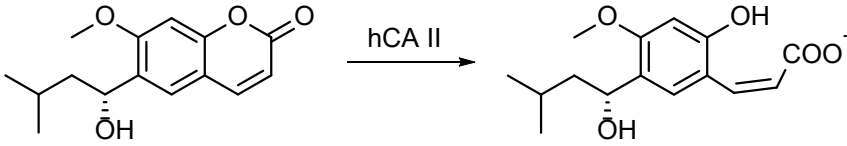
Şekil 5. Antikoagülan kumarin türevleri.

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].



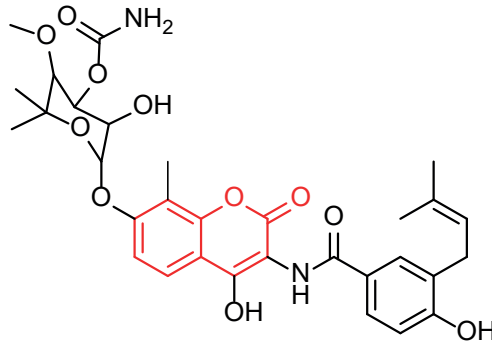
Şekil 6. Anti-HIV kumarin türevleri.

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].

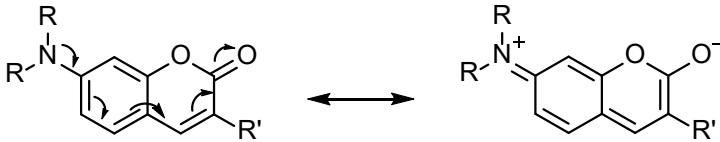


Şekil 8. *Novobiosin* bileşiğinin yapısı.

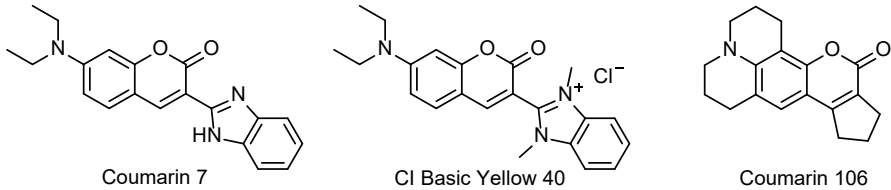
Günümüzde çok sayıda kumarin bileşiğinin yukarıda bahsedilen özelliklerine ek olarak anti-konvülsant [11], anti-virüs [12], anti-inflammatör [13], anti-oksidant [14], anti-Alzheimer [15], anti-depresan [16] ve yağ düşürücü [17] etkileri de yoğun olarak araştırılmaktadır.

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 α -piron halkasında bulunan α,β -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].



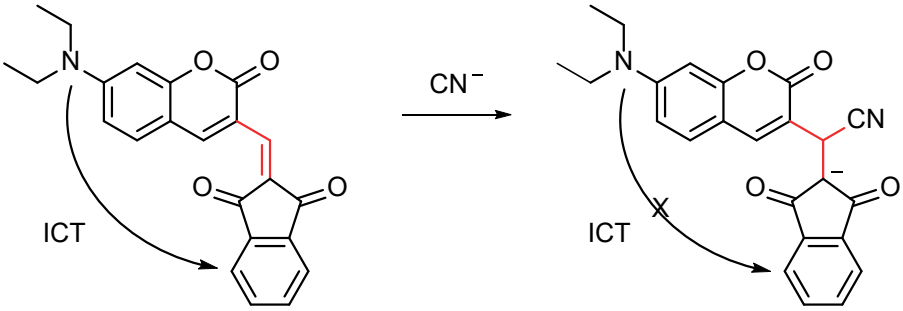
Şekil 9. Süstitüye kumarin bileşiğinin rezonans yapısı.



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

Kumarin türevleri floresans özellikleri sayesinde kemosensör olarak da araştırılmaktadır. Kumarin temelli bileşikler ile CN^- , F^- , PO_4^{3-} gibi anyonların yanı sıra $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$, Hg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, Na^+ , K^+ , Zn^{2+} , $\text{Pd}^{2+}/\text{Pd}^0$, As^{3+} , Au^{3+} , Mg^{2+} , Cd^{2+} , Ga^{3+} , Ni^{2+} ve 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 SO_4^{2-} , SCN^- , Cl^- , Br^- , I^- , F^- , AcO^- , N_3^- , H_2PO_4^- , NO_3^- , OH^- ve S^{2-} gibi anyonların varlığında CN^- ile etkileştiğinde 609 nm'de verdiği emisyon bandının ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu durum diğer anyonlar ile gözlenmemiştir. Bunun nedeni 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 CN^- için seçici bir kemosensör geliştirilmiştir [19].

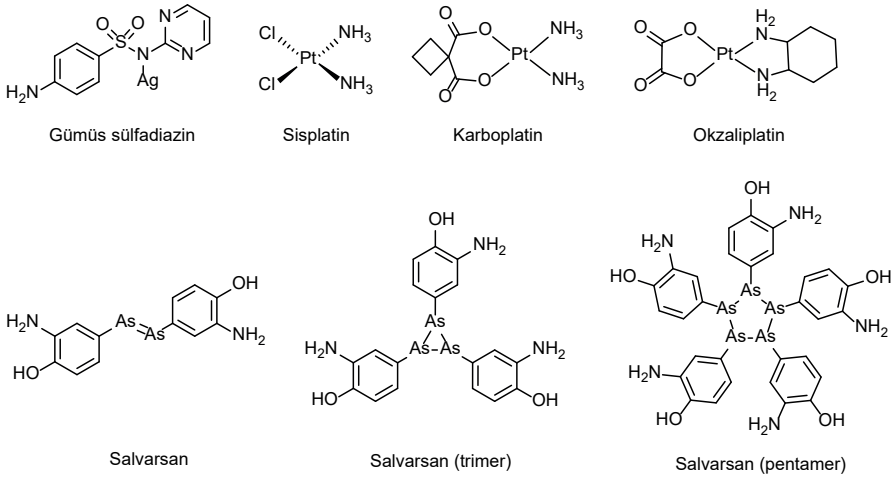


Şekil 11. Kumarin temelli bir CN^- kemosensörünün yapısı.

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.

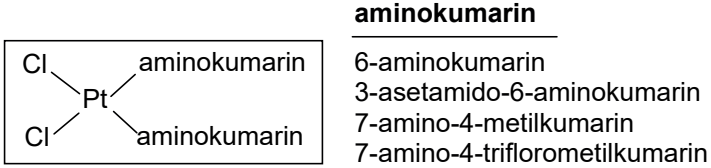
Metal-organik ve organometalik bileşiklerin tıpta başarıyla kullanılması bu tip bileşiklerin daha yoğun araştırılması sonucunu doğurmuştur. Bu kapsamda çok çeşitli organik bileşikler ile metal kompleksleri hazırlanmış ve başta biyolojik özellikleri olmak üzere çeşitli özellikleri araştırılmıştır. Kumarin 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.

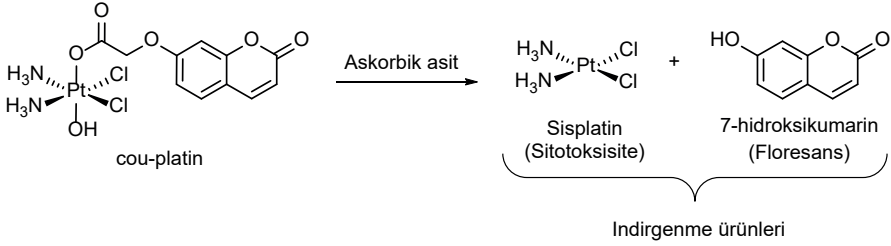
Kumarin içeren ilk metal kompleksi 1997 yılında Kokotos ve ark. tarafından sentezlenmiştir. Bu çalışmada 6 veya 7 konumunda amino grubu içeren kumarin bileşikleri potasyum tetrakloroplatinat ile etkileştirilerek kumarin grubu içeren *Sisplatin* türevleri hazırlanmıştır. Elde edilen komplekslerin insan kalın bağırsak kanseri hücrelerine karşı (Caco-2T) sitotoksik etkileri araştırılmış ve 10-100 µg/mL aralığında IC₅₀ 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.

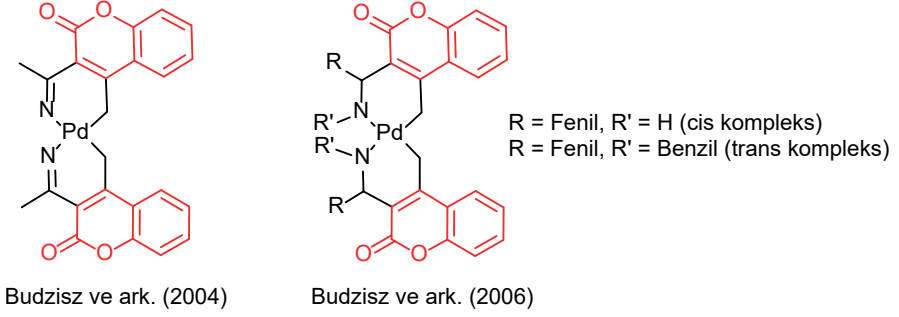
Kumarin içeren platin komplekslerine yönelik çalışmalarda 2018 yılına kadar bir ilerleme kaydedilmemiştir. 2018 Yılında Hua ve ark. kumarin grubu içeren Pt(IV) kompleksi sentezlemiş ve cou-platin olarak adlandırmışlardır. Bu çalışmada Pt(IV) komplekslerinin indirgenme ürünü olarak Pt(II) komplekslerini 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].



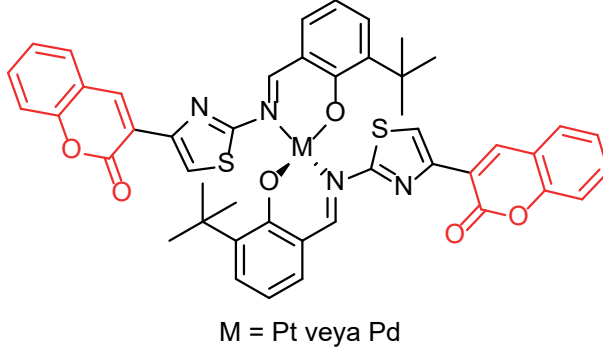
Şekil 14. Cou-platin kompleksinin yapısı ve indirgenme ürünleri.

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 süstituentleri 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 süstituentlerin aktiviteye etkileri araştırılmış ve yapı-aktivite ilişkisi hakkında şu bilgiler verilmiştir: (i) azot atomu üzerindeki süstituentlerin hacminin artışı kompleksin trans konfigürasyonu tercih etmesine neden olmaktadır; (ii) süstituent 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.

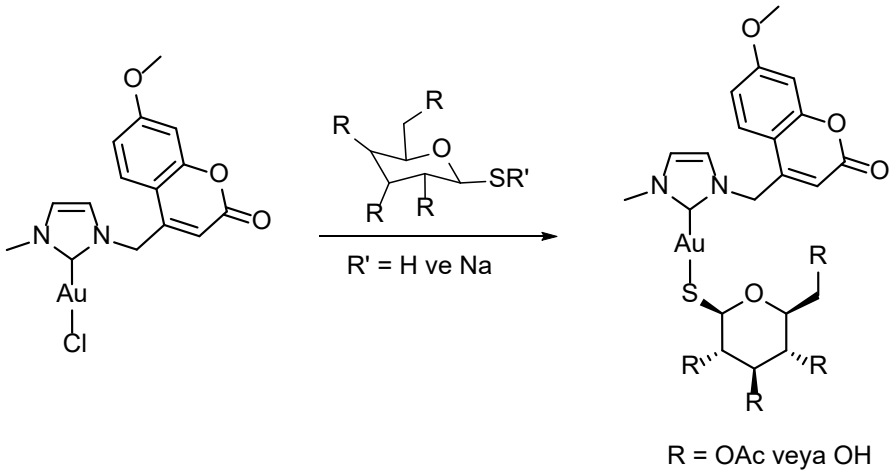
2020 Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kumarin ve tiyazol gruplarını içeren bir imin ligandı sentezlenmiş ve bu ligandın platin ve palladyum metalleri ile kompleksleri hazırlanmıştır. Sentezlenen komplekslerin *Alzheimer hastalığında* aktivitesi önemli bir role sahip olan asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz 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.

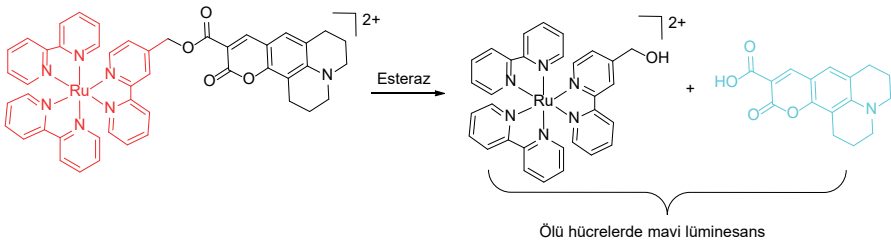
Tıbbi özellikleri, özellikle antikanser özellikleri platin metali ile birlikte en çok incelenen metal altındır. Kumarin grubu içeren ilk altın kompleksleri 2014 yılında Bertrand ve ark. tarafından kumarin grubu içeren bir N-heterosiklik karben (NHC) ligandı kullanılarak hazırlanmış ve bu komplekslerin 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].



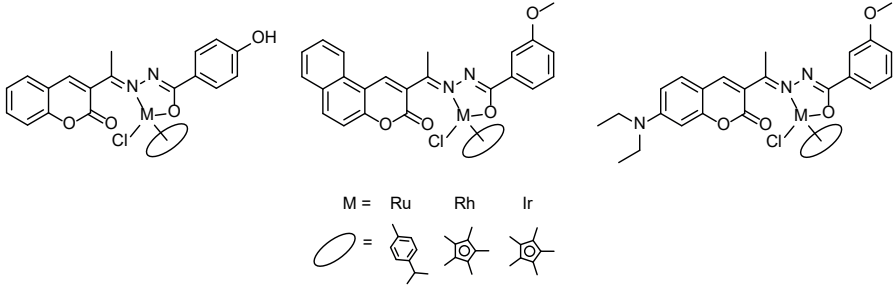
Şekil 17. Kumarin grubu içeren ilk Au(I) kompleksleri.

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].

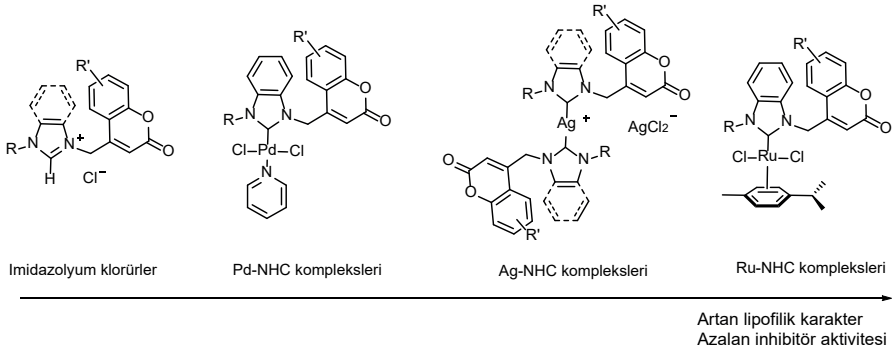


Şekil 19. Kumarin grubu içeren Ru(II), Rh(III) ve Ir(III) kompleksleri.

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].

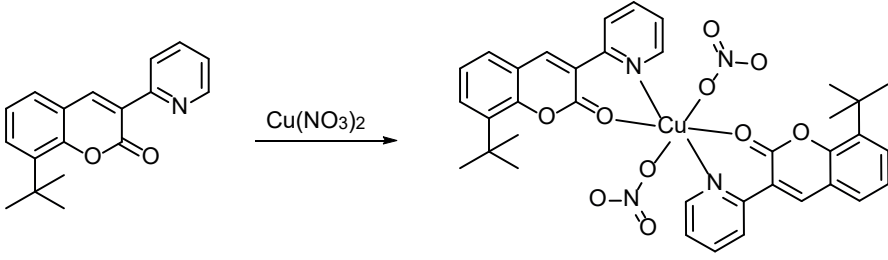
Aynı araştırma grubu 2019 yılında kumarin içeren bir seri benzimidazolium tuzu ve bu ligantların gümüş, pallyum ve rutenyum komplekslerini sentezlemiştir. Komplekslerin insan paraoksonaz I (PONI) enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. PONI enziminin vücuttaki substratı tam olarak henüz bilinmemekle 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].



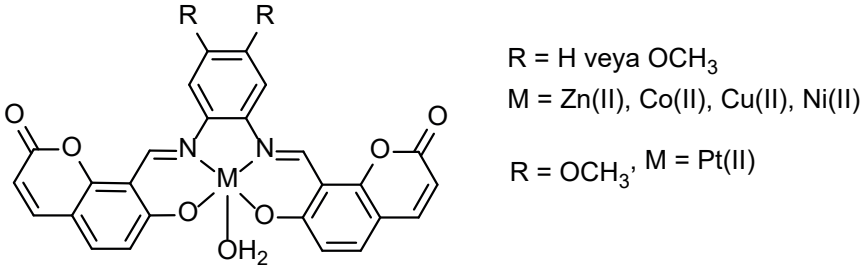
Şekil 20. Kumarin grubu içeren imidazolyum tuzları, Pd-, Ag- ve Ru-NHC kompleksleri.

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].



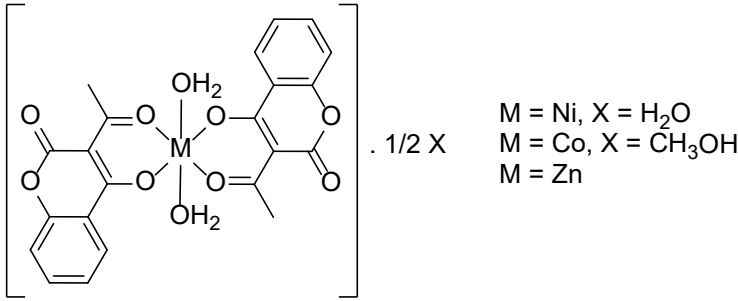
Şekil 21. Kumarin grubu içeren bir Cu(II) kompleksinin yapısı.

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].



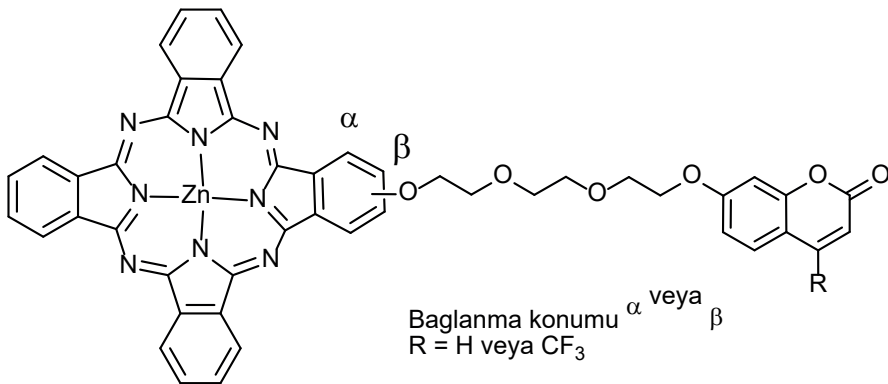
Şekil 22. Kumarin içeren antikanser etkili Zn(II), Co(II), Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri.

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.

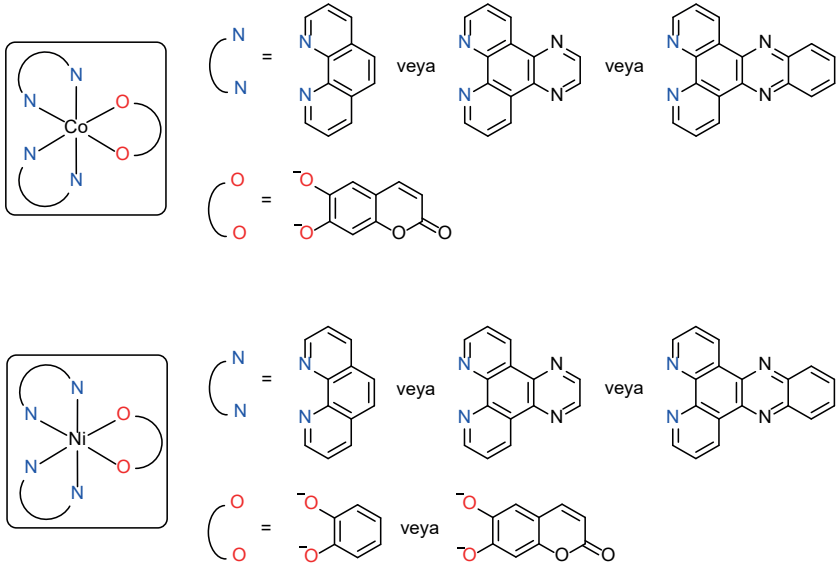
Kumarin bileşiklerinin araştırıldığı diğer bir alan da fotodinamik terapi (photodynamic therapy, PDT). Bu alanda, fotosensitizör olarak adlandırılan metal komplekslerinin belirli dalga boylarındaki ışığa altında singlet oksijen veya farklı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine dayanarak düşük ROS bulunduran 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 β -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 kullanılabilceğini 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].

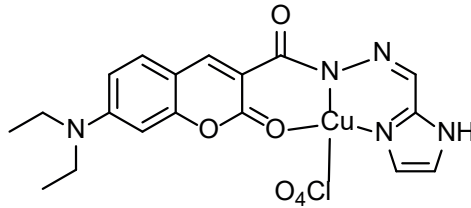


Şekil 25. Kumarin içeren foto-aktif antikanser Co(III) ve antibakteriyel Ni(II) kompleksleri.

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.

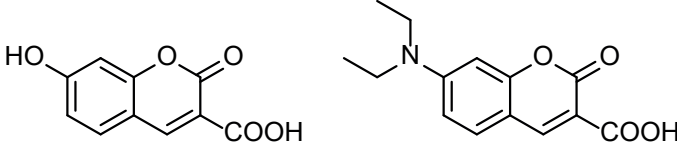
Glutasyon (GSH) molekülünün hücre için seviyesinin değişmesi kanser, AIDS, kalp ve damar hastalıkları ve sinir sistemi hastalıkları için bir gösterge olabileceği için bu molekülün fizyolojik şartlarda yüksek duyarlılıkla belirlenmesi oldukça önemlidir. 2019 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin-imidazol 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 μM 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.

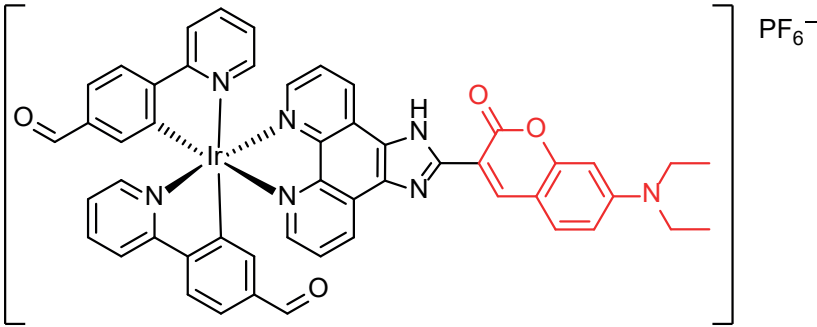
Organik çözücülerin içinde bulunan su moleküllerinin belirlenmesi birçok zaman kullanılmadan önce büyük önem arz etmektedir. 2019 Yılında yapılan bir çalışmada 3-konumunda karboksilik asit ve 7-konumunda hidroksi veya amino gibi gruplar içeren kumarinler ve Cu(II) iyonları ile *in situ* olarak hazırlanan 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.

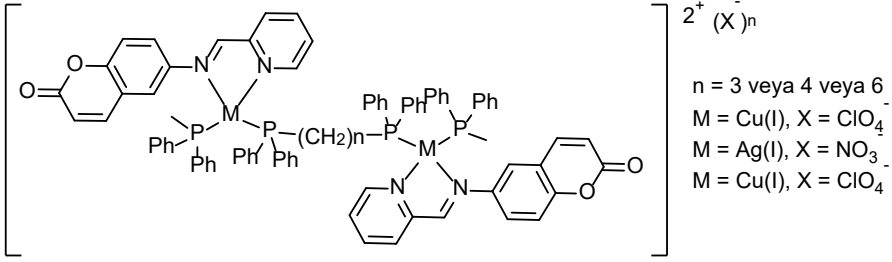
2020 Yılında yayınlanan bir çalışmada ise kumarin içeren siklometalik yapıda bir iridyum kompleksi sentezlenmiş ve foto-fiziksel özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen kompleksin kalp ve damar hastalıklarında teşhisi hayati önem taşıyan trombin enzimi için seçici floresans sensör olarak kullanılabilceği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



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

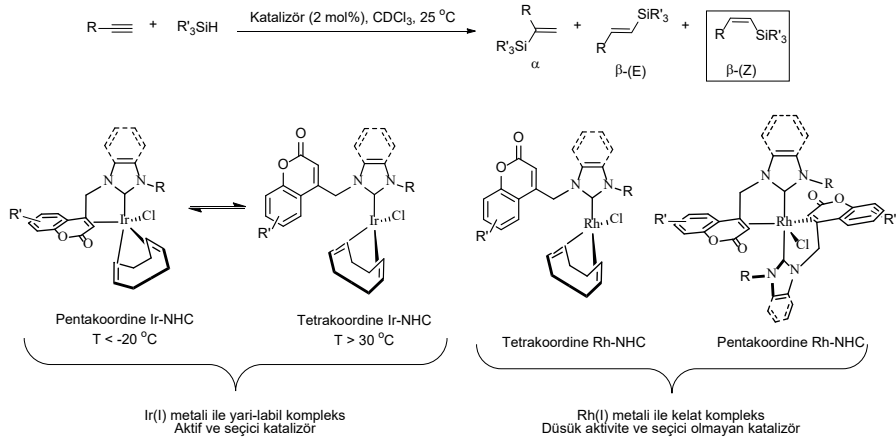
2015 Yılında yapılan bir çalışmada floresans ve fosforesans özelliğe sahip kumarin içeren rutenyum kompleksleri sentezlenmiştir. Moleküler oksijenin bu komplekslerin fosforesans özelliğini ortadan kaldırırken floresans özelliğine etki etmediği tespit edilmiştir. Kompleksin bu yapısından faydalanarak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

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



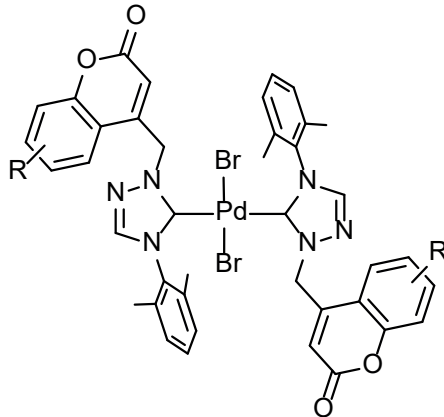
Şekil 31. Kumarin içeren Cu(I) ve Ag(I) yarı iletken koordinasyon polimerleri.

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 α -piron halkasında bulunan çift bağ ile de metale koordine olduğu kristalografik çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca bu komplekslerin farklı sıcaklıklarda ölçülen ^1H 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 β -(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.