



# Journal of Ata-Chem Ata-Kimya Dergisi

*Official Journal of Atatürk University Faculty of Science*

Volume/Cilt 4. Issue/Sayı 1. May/Mayıs 2024



EISSN 2822-3926  
[dergipark.org.tr/en/pub/atakim](http://dergipark.org.tr/en/pub/atakim)

# Journal Of Ata-Chem

## EDITOR / EDİTÖR

**Elif ŞENKUYTU** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

## ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

**Ömer İrfan KÜFREVOĞLU** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

## TECHNICAL EDITOR / TEKNİK EDİTÖR

**Esra TANRIVERDİ EÇİK** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

## LANGUAGE EDITOR / DİL EDİTÖRÜ

**Süreyya Oğuz TÜMAY** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

## EDITORIAL and ADVISORY BOARD / YAYIN ve DANIŞMA KURULU

**Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ** 

Department of Chemistry, Gebze Technical  
University Kocaeli, Türkiye  
*Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kocaeli,  
Türkiye*

**Derya DAVARCI** 

Department of Chemistry, Gebze Technical  
University Kocaeli, Türkiye  
*Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kocaeli,  
Türkiye*

**Tuba YILDIRIM** 

Department of Biology, Amasya University,  
Amasya, Türkiye  
*Amasya Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Amasya,  
Türkiye*

**Murat BİNGÜL** 


Department of Basic Pharmaceutical Sciences,  
Dicle University, Diyarbakır, Türkiye  
*Dicle Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü,  
Diyarbakır, Türkiye*

**Erdiñç DOĞANCI** 

Department of Chemistry and Chemical Processing  
Technologies, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye  
*Kocaeli Üniversitesi, Kimya ve Kimyasal İşleme  
Teknolojileri Bölümü, Kocaeli, Türkiye*

**Gamze ELMAS** 

Department of Chemistry, Ankara University,  
Ankara, Türkiye  
*Ankara Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara, Türkiye*

**Aytuğ OKUMUŞ** 

Department of Chemistry, Ankara University,  
Ankara, Türkiye  
*Ankara Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara, Türkiye*

**Kenan KORAN** 

Department of Food Technology, Fırat University, D  
Elazığ, Türkiye *Fırat Üniversitesi, Gıda Teknolojisi  
Bölümü, Elazığ, Türkiye*

**Mehmet PİŞKİN** 

Food Processing, Çanakkale Onsekiz Mart  
University, Çanakkale, Türkiye  
*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Gıda İşleme,  
Çanakkale, Türkiye*

**Semra KARACA** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

**Haydar KILIÇ** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

**Nurhan KISHALI** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

**Deryanur KILIÇ** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

**Melike SEVİM** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*

**Tuba ÖZNÜLÜER** 

Department of Chemistry,  
Atatürk University, Erzurum, Turkey  
*Atatürk Üniversitesi-Kimya Bölümü, Erzurum,  
Türkiye*



# Journal Of Ata-Chem

## AIMS AND SCOPE

Journal of Ata-Chem aims to publish studies of the highest scientific and clinical value in all areas of chemistry. Journal of Ata-Chem publishes research articles, reviews, letters to the editors, and short articles that will contribute to the literature on chemistry. The main purpose of the journal is to disseminate the scientific knowledge produced in the field of analytical chemistry, biochemistry, biotechnology, inorganic chemistry, organic chemistry, physical chemistry, chemical engineering, food chemistry, materials science, polymer chemistry, environmental chemistry, energy technologies, pharmaceutical chemistry, plant science, medicinal chemistry, forensic chemistry, theoretical chemistry, nanotechnology, agricultural chemistry and geochemistry to a wide platform. In doing so, the journal aims to bring together researchers, educational practitioners and policy makers at a common intersection. The target audience of the journal includes academicians, clinical researchers, medical/health professionals, students, and related professional and academic bodies and institutions. To guarantee that all papers published in the journal are maintained and permanently accessible, articles are stored in Dergipark which serves as a national archival web site and at the same time permits LOCKSS to collect, preserve, and serve the content.

## Disclaimer

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

## Open Access Statement

Journal of Ata-Chem is an open access publication. Starting on 2024, all content published in the journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC) 4.0 International License which allows third parties to use the content for non-commercial purposes as long as they give credit to the original work. This license allows for the content to be shared and adapted for non-commercial purposes, promoting the dissemination and use of the research published in the journal. The content published before 2024 was licensed under a traditional copyright, but the archive is still available for free access. All published content is available online, free of charge at <https://dergipark.org.tr/en/pub/atakim>.

## AMAÇ VE KAPSAM

*Ata-Kimya Dergisi, kimyanın tüm alanlarında bilimsel ve klinik değeri en yüksek çalışmaları yayınlamayı amaçlamaktadır. Ata-Kimya Dergisi, kimya ilgili literatüre katkı sunacak, özellikle araştırma makaleleri, derlemeler, editöre mektuplar ve kısa makaleler yayınlamaktadır. Derginin temel amacı, analitik kimya, biyokimya, biyoteknoloji, anorganik kimya, organik kimya, fizikokimya, kimya mühendisliği, gıda kimyası, malzeme bilimi, polimer kimyası, çevre kimyası, enerji teknolojileri, ilaç kimyası, bitki bilimi, tıbbi kimya, adli kimya, teorik kimya, nanoteknoloji, zirai kimya ve jeokimya alanında üretilen bilimsel bilgiyi geniş bir platforma yaymaktır. Dergi bunu yaparken araştırmacıları, eğitim uygulayıcılarını ve politika yapımcılarını ortak bir kesişim noktasında buluşturmayı hedeflemektedir.*

*Derginin hedef kitleleri akademisyenler, klinik araştırmacılar, tıp/sağlık profesyonelleri, öğrenciler ve ilgili mesleki ve akademik kurum ve kuruluşlardan oluşmaktadır.*

*Dergide yayınlanan tüm yazıların korunmasını ve kalıcı olarak erişilebilir olmasını sağlamak için makaleler, ulusal bir arşiv sitesi olarak hizmet veren ve aynı zamanda LOCKSS'in içeriği toplamasına, korumasına ve sunmasına izin veren Dergipark'ta saklanmaktadır.*

## Sorumluluk Reddi

*Dergide yayınlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini değil, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtır; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir. Daha önce yayınlanmış içeriği, figürleri, tabloları veya diğer herhangi bir materyali basılı veya elektronik formatta kullanırken yazarlar, telif hakkı sahibinden izin almakla sorumludur. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluklar yazar(lara) aittir.*

## Açık Erişim Bildirimi

*Ata-Kimya Dergisi açık erişimli bir yayındır. 2024 yılından itibaren dergide yayınlanacak tüm içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC) 4.0 International License lisansı ile yayınlanmaktadır. Bu lisans, içeriğin ticari olmayan amaçlarla paylaşılmasını ve adapte edilmesini sağlayarak dergide yayınlanan araştırmaların yayılmasını ve kullanılmasını teşvik eder. 2024'den önce yayınlanan içerikler geleneksel telif hakkı kapsamında lisanslanmıştır, ancak arşiv ücretsiz erişime açıktır. Tüm yayımlanan içerikler <https://dergipark.org.tr/tr/pub/atakim> adresinden çevrimiçi olarak ücretsiz olarak erişilebilir.*



## Contact (Editor in Chief) / İletişim (Baş Editör)

Elif ŞENKUYTU

Atatürk University, Department of Chemistry, Erzurum, Turkey  
Atatürk Üniversitesi, Kimya Bölümü, Erzurum, Türkiye

✉ [elif.senkuytu@atauni.edu.tr](mailto:elif.senkuytu@atauni.edu.tr)

✉ [jof.atachem@atauni.edu.tr](mailto:jof.atachem@atauni.edu.tr)

🌐 <https://dergipark.org.tr/tr/pub/atakim>

☎ +90 442 231 4114

## Contact (Publisher) / İletişim (Yayıncı)

Atatürk University

Atatürk University, Erzurum, Turkey

Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü 25240 Erzurum, Türkiye

✉ [ataunijournals@atauni.edu.tr](mailto:ataunijournals@atauni.edu.tr)

🌐 <https://bilimseldergiler.atauni.edu.tr>

☎ +90 442 231 15 16

# Journal Of Ata-Chem

## CONTENTS / İÇİNDEKİLER

### Research Articles/Araştırma Makalesi

- 1**  **$\alpha,\beta$ -Doymamış Karbonil Bileşiklerin Ve Gerilimli Alkenlerin Ilıman Şartlarda İndirgenmesi**  
*Reduction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds and Strained Alkenes Under Mild Conditions*  
Ali YAVARI, Çetin BAYRAK, Abdullah MENZEK
- 12** **Yeni Palladyum Ditiyofosfinato Kompleksi Sentezi ve Yapısının Aydınlatılması**  
*Synthesis and Structure Characterization of a New Palladium Dithiophosphinato Complex*  
Ahsen ALBAŞ, Elif BULAT, Ertuğrul Gazi SAĞLAM
- 20** **Yeni Fenantrolin İçerikli Ditiyofosfonato Nikel Kompleksinin Sentezi ve Karakterizasyonu**  
*Synthesis and Characterization of a New Phenanthroline-Containing Dithiophosphonato Nickel Complex*  
Ayşe Zeynep VARLI, Elif BULAT, Ertuğrul Gazi SAĞLAM
- 26** **Giresun Karayolu Tozuna Maruz Kalan Kara Lahana Bitkisindeki Ağır Metal Kirliliği ve Sağlık Risk Değerlendirmesi**  
*Heavy Metal Pollution and Health Risk Assessment in Black Cabbage Plant Exposed to Giresun Road Dust*  
Elif APAYDIN

### Review/Derleme

- 35** **Ön İlaçların Tasarımı ve Kanser Tedavisindeki Fonksiyonları**  
*Design of Prodrugs and Their Functions in Cancer Treatment*  
Esra KARAGÜL, Özge SOYKU-ETER



# $\alpha,\beta$ -Doymamış Karbonil Bileşiklerin ve Gerilimli Alkenlerin Ilıman Şartlarda İndirgenmesi

## Reduction Of $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds And Strained Alkenes Under Mild Conditions

Ali YAVARI<sup>1</sup>

Çetin BAYRAK<sup>2</sup>

Abdullah MENZEK<sup>3</sup>



<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölünü, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksek Okulu, Ağrı, Türkiye

<sup>3</sup>Ardahan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Açık Yardım ve Afet Bölümü, Ardahan, Türkiye

### Öz

$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri olan iki asit, bir ester ve bir kalkan bileşikleri farklı şartlarda Birch indirgemeleri incelendi. Ayrıca, gerilimli izole çift bağlar içeren norbornadien ve benzonorbornadien bileşiklerinin de farklı şartlarda Birch indirgemeleri incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Birch indirgenmesi, gaz amonyak,  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri, gerilimli bileşikler, Lityum

### ABSTRACT

Birch reductions of two acids, an ester and a chalcone compounds, which are  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, were investigated under different conditions. Birch reductions of norbornadiene and benzonorbornadiene compounds containing strained isolated double bonds were also investigated under different conditions.

**Keywords:** Birch reduction, lithium, gas ammonium,  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds, strained



## GİRİŞ

Organik kimyada indirgenme tepkimeleri için farklı yöntemler kullanılmaktadır ve bu tepkimeler özellikle doymuş bileşiklerin elde edilmesi için çok önemlidirler. Bu yöntemlerden birisi de uygun şartlarda olefinlerin indirgenme tepkimeleridir. Olefinler; onlara bağlı olan farklı gruplara göre farklı özellikler kazanırlar. Bunlara kısaca  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri, izole çift bağlar ve aromatik bileşikleri örnek olarak verebiliriz. Organik kimyada bu çift bağları indirgemek için bazı yöntemler verilmiştir. Bunlardan bir tanesi katalitik hidrojenasyon yöntemi ve

diğeri ise metal varlığında yapılan indirgenmelerdir. Birch indirgenmesinde genellikle metal (Na veya Li) varlığında tepkimeler yapılır. Birch indirgenmesi yaygın olarak aromatik bileşiklerin indirgenmesinde kullanılan bir yöntemdir.<sup>1-6</sup>

İndirgenme tepkimeleri ekzotermik tepkimeler olduğundan dolayı, reaksiyon ortamında sıcaklığın kontrol edilmesi önem arz etmektedir. Yüksek sıcaklıkta (60–145 °C)<sup>7</sup> gerçekleştirilen naftalinin 1,4-dihidronaftaline indirgenmesi grubumuz tarafından oda sıcaklığında gerçekleştirildi.<sup>8</sup> Düşük sıcaklıklarda (-33 ≥ °C) [4] gerçekleştirilen benzen ve türevlerinin indirgenmeleri de benzer şekilde oda sıcaklığında da gerçekleştirildi.<sup>9,10</sup>

Geliş Tarihi/Received 27.09.2023  
Kabul Tarihi/Accepted 05.12.2023  
Yayın Tarihi/Publication 22.05.2024  
Date

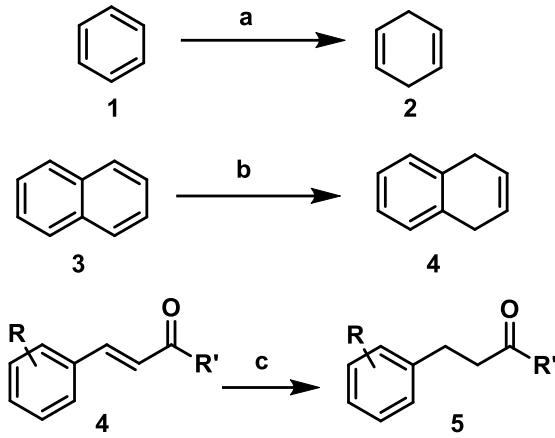
Sorumlu Yazar/Corresponding author:  
Abdullah MENZEK,

E-mail: [abmenzek@ardahan.edu.tr](mailto:abmenzek@ardahan.edu.tr)

Cite this article: Yavari A., Bayrak Ç., Menzek A. Reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds and strained alkenes under mild conditions. *J Ata-Chem.* 2024;4(1):1-11.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.



**Şema 1:** a) Li/*t*-BuOH, gaz NH<sub>3</sub>/THF. b) Li/ *t*-BuOH, THF. c) Ni<sub>30</sub>Pd<sub>70</sub>/C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> veya Ni<sub>50</sub>Pd<sub>50</sub>/C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (R = H, Me, OMe) (R' = Ph, OR', NPh)/NH<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O-MeOH, OS. (R'' = H, Me)

$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri, hem çift bağ hem de karbonil grubu gibi farklı fonksiyonel gruplara sahiptirler. Bu fonksiyonel gruplarından biri veya her ikisi de tepkimede ortamında indirgenebilirler. Karbonil grubunun benzilik konumunda olan kalkon yapısındaki bileşiklerde hem çift bağ hem de karbonil grubu, katalitik hidrojenasyonla indirgenerek alkan yapısına dönüşürler.<sup>11</sup> Farklı nanopartiküllü katalizörlerin (Ni<sub>30</sub>Pd<sub>70</sub>/C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> veya Ni<sub>50</sub>Pd<sub>50</sub>/C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>) varlığında amonyak boran (NH<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>) ile yapılan indirgenme tepkimelerinde kalkon yapısında ki bileşikler<sup>12</sup> ve  $\alpha,\beta$ -doymamış asit, ester ve amit türevleri<sup>13</sup> seçici olarak yüksek verimle çift bağlar indirgenmiştir (Şema 1).

ılıman şartlarda tepkimeler, sadece sıcaklık parametresini geliştirmek için tepkimeleri oda sıcaklığında yapmayı kapsamaz. Aynı zamanda bu tepkimelerin daha güvenli olması ve ürünlerin daha kolay ayrılmasını da kapsar.<sup>8-10</sup> İzole çift bağlar Birch indirgenme yöntemiyle indirgenmezler. Norbornadien ve benzonorbornadien yapısındaki bu bağlar piramitleşmeden dolayı gerilimli yapıdır ve normal çift bağlardan farklı olup, tepkimeye de girerler.<sup>14-18</sup>  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleri ve gerilimli alkenlerin ılıman şartlarda indirgenme tepkimelerinin incelenmesi amaçlandı ve bu amaç doğrultusunda tepkimeler incelendi.

## YÖNTEMLER

### Genel Metotlar

Başlangıç bileşikleri ve çözücüler ticari kaynaklardan sağlandı. Tetrahidrofur (THF) Na üzerinden kurutulduktan sonra destillenerek kullanıldı.

Tersiyer butanol (*t*-BuOH) Na üzerinden kurutulmuş kullanıldı. Tepkimeler ince tabaka kromatografi (İTK) ile kontrol edildi. Tepkime ürünlerin teşhisinde NMR (400 Hz varian ve Bruker) spektroskopisi kullanıldı. Amonyak (NH<sub>3</sub>) gazının atmosferinde tepkimeler yapıldığından, tepkime balonuna balon monte edilerek ortamdaki amonyak miktarı ve basıncı kalitatif olarak kontrol edildi.

### Sinnamik asidin (6) indirgenmesi

Sinnamik asit (6) (1.0 g, 6.75mmol), 250 mL lik bir balonda THF (25-30 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra karışmakta olan bu çözeltiye, küçük Na parçacıkları (4.0 ekv., 0.620 g, 27 mmol) ilave edildikten hemen sonra üzerine *t*-BuOH (4.0 ekv., 2.0 g, 27. mmol) ün THF (10 mL) içerisindeki çözeltisi tepkime karışımına yavaşça ilave edildi ve karışım 8 saat reflux edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra tepkimeye girmeyen Na ve çözücü (THF) sırayla (THF için evaporatörden) uzaklaştırıldıktan sonra su (20 mL) eklendi. Karışım, seyreltik HCl ilave edilerek asitlendirildikten sonra EtOAc (25 mL) eklendi ve karıştırıldı. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu fazı EtOAc (2 × 15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra ürün **10** (798 mg, beyaz katı, %78) elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32 – 7.19 (m, 5H), 2.96 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.70, 153.41, 151.67, 129.67, 116.58, 111.69, 111.15, 55.73, 55.68, 33.99, 25.99.

### 2,5-Dimetoksi sinnamik asidin (7) indirgenmesi

2,5-Dimetoksi sinnamik asit (7), 1.2. deki sinnamik asidin indirgenmesi gibi yapıldı. Tepkimede 7 (2.0 g, 9.6 mmol), Na (442 mg, 19.2 mmol) ve *t*-BuOH (14.24 g, 19.2 mmol) kullanıldı ve indirgenme ürünü **11** (1762 mg, %87.2) elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.77 – 6.68 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, AB sisteminin A kısmı), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, AB sisteminin B kısmı). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.70, 153.41, 151.67, 129.67, 116.58, 111.69, 111.15, 55.73, 55.68, 33.99, 25.99.

### Metil (*E*)-3-(3-bromo-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilatın (8) indirgenmesi

Bu **8** bileşiği literatüre göre sentezlendi [19]. Tepkimede **8** (1.6 g) Na (765 mg, 3.32 mmol) ve *t*-BuOH (2.46 g, 3.32 mmol) kullanıldı ve indirgenmesi yapıldıktan sonra **12** (791 mg, 76%) elde edildi.

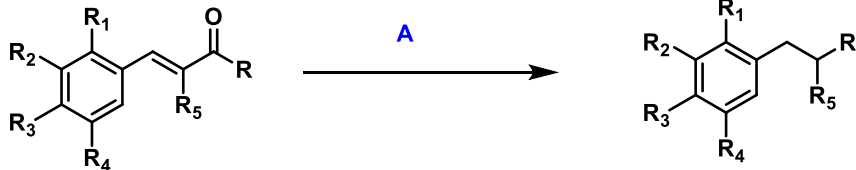
### (E)-3-(4-Metoksifenil)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-onun (9) indirgenmesi

Sentezlenen **9** (1.60 g, 6.35 mmol) ile THF (50 mL) 100 mL lik bir balondaki karışımına, küçük parçacıklı Li (4 ekv, 179 mg, 25.4 mmol) ilave edildi ve bunu takiben *t*-BuOH (1.45 g, 25.4 mmol) eklendi. Tepkime kabı 0°C ye soğutuldu ve NH<sub>3</sub> gazı atmosferinde dışarıdan soğutmaksızın oda sıcaklığına (OS) getirildi. Banyo uzaklaştırıldıktan sonra 2 gün daha karıştırıldı. Tepkime ortamındaki tepkimeye girmeyen fazla metalik lityumları ayırdıktan sonrada, çözünmüş Li' ları alkol ve su ile sönmüldürüldü (quenç edildi). Kalıntı döner buharlaştırıcı (rotari) ile uzaklaştırıldı. Sulu HCl (%10) ile karışım asitlendirilerek (pH = 2) EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildi. Çözelti Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan (3:1) ile kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Bileşik **13** (1.18 g, beyaz katı, %73) elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.12-7.06 (m, 6H), 6.84-6.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.31 (s, CH<sub>3</sub>), 1.95-1.85 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 157.78, 139.29, 135.05, 134.42, 129.39, 129.06, 128.41, 113.78, 55.29, 35.01, 34.58, 33.39, 21.09.

### Norbornadienin (14) indirgenme denemeleri

Şema 3'den de görüleceği gibi, farklı tepkime şartlarında denemeler yapıldı.

Yol a; Oda sıcaklığında (OS) karışmakta olan norbornadienin (500 mg, 5.4 mmol) bir balondaki (50 mL lik) THF (20 mL) li çözeltisine Li (küçük parçalar halinde, 226 mg, 6.0 ekv.) gaz NH<sub>3</sub> atmosferinde eklendi ve 10 saat süreyle karıştırıldı. Tepkime karışımı 1.2 de olduğu gibi work-up yapılarak sonuç kontrol edildiğinde tepkimenin olmadığı gözlemlendi.



**6** R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub> = H, R = OH

**7** R<sub>1</sub>,R<sub>4</sub> = OMe, R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>5</sub> = H, R = OH

**8** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>5</sub> = Me, R<sub>4</sub>, R = OMe

**9** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe, R = (*p*-Me)fenil

**10** R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub> = H, R' = COOH

**11** R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> = OMe, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H, R' = COOH

**12** R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = OMe, R<sub>5</sub> = Me, R' = CH<sub>2</sub>OH

**13** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe, R' = (*p*-Me)benzil

Yol b; Yol a daki karışıma *t*-BuOH (Li ile aynı ekvalentte) eklenerek tepkime yapıldı. Tepkime sonunda yapılan kontrolde norbornenin (**15**) ana ürün olduğu norbornan (**16**) ve diğer ürünlerin karışımı elde edildi.

Yol c ve d; Yol c de Na/THF ve Yol d de Na/THF/NH<sub>3</sub>(g) karışımlarının bulunduğu ortamlardaki denemelerde indirgemelerin gerçekleşmediği gözlemlendi.

Yol e; Yol d deki karışıma *t*-BuOH (Na ile aynı ekvalentte) eklenerek tepkime yapıldı. Yol b deki tepkime karışımının oluştuğu gözlemlendi.

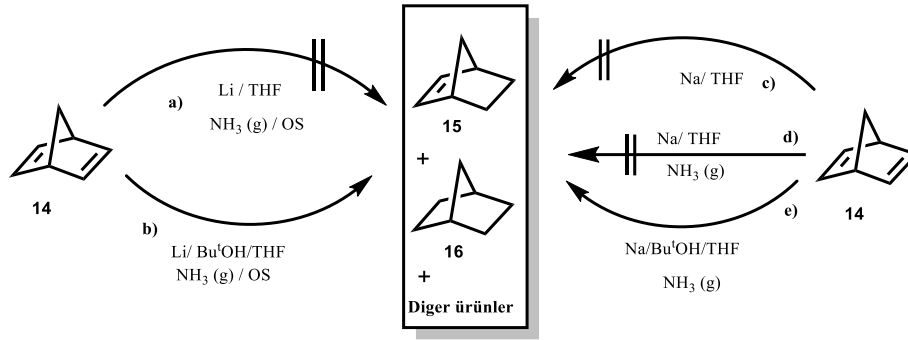
### Benzonorbornadienin (17) indirgenmesi

Benzonorbornadienin (**17**) indirgeme tepkimeleri a-c yolları ile yapıldı. Norbornadienin indirgenmesinde uygulanan yol a ve d şartlar, benzonorbornadiene uygulanan yol a ve b ile aynıdır (çok benzerdir). Bu iki yolda izole çift bağın indirgenmediği benzonorbornen elde edildi. Yol c de alkali metal olarak Li ve sıcaklık olarak yaklaşık -5 °C (tuz buz karışımı banyoyla) de yapıldığında, indirgenme bileşiği ile aromatik halkanın da indirgenmediği ürünleri karışım halinde elde edildiler.

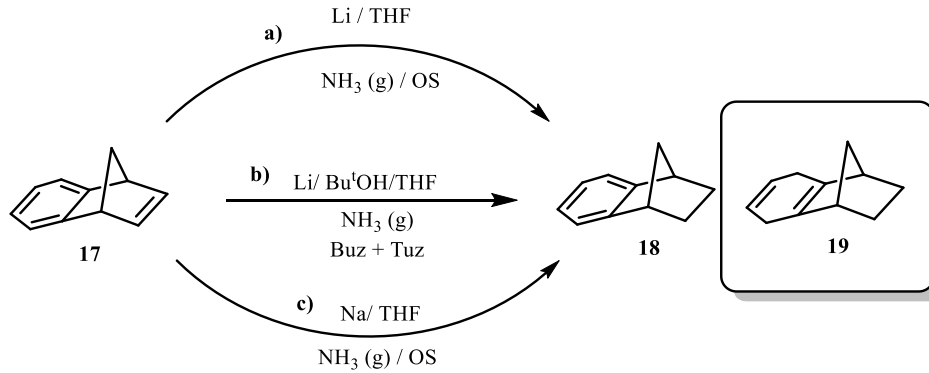
### TARTIŞMA

Şema 2 gösterilen α,β-doymamış karbonil bileşiklerinden **6** ve **7** birer asit, **8** bir ester ve **9** da bir keton veya bir kalkondur. α,β-Doymamış asit bileşiklerinin her biri **6** ve **7** destile THF deki çözeltileri, metalik Na, *t*-BuOH, ortamında reflüks edildi ve tepkimeler sonucunda doymuş asit bileşikleri elde edildi. Bu bileşiklerin indirgenmediğini gösteren en iyi kanıtlardan biri onların <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarındaki çift bağ bölgelerindeki çift bağlara ait AB sistemi veren hidrojenlere ait piklerinin kaybolup, alifatik bölgedeki iki farklı yerlerdeki triplet görünümlü piklerin gözlenmesidir.

**Şema 2:** A (Na, *t*-BuOH, THF ve **6** ve **7** için reflüks), (Na, *t*-BuOH, THF, **8** için reflüks [19]) ve (Li, *t*-BuOH, NH<sub>3</sub> gazı atmosferinde ve **9** için 0°C – OS da).



**Şema 3:** Norbornadienin (**14**) değişik ılıman şartlarda indirgenme denemeleri.



**Şema 4:** Benzonorbornadienin (**17**) değişik ılıman şartlarda indirgenmeleri.

$\alpha,\beta$ -Doymamış ester bileşiği **8**'in destile THF deki çözeltisinin metalik Na ve tersiyer bütanol varlığında tepkimesinden indirgenme ürünü alkol elde edildi.<sup>19</sup> İlıman şartlarda indirgemeyi amaçladığımız  $\alpha,\beta$ -doymamış keton bileşiği **9** sentezlendikten sonra  $\text{NH}_3$  gazı atmosferinde metalik Li ve tersiyer bütanol varlığında indirgenmesi gerçekleştirildi. Bu bileşiğin indirgenmesinde hem çift bağ hem de karbonil grubu indirgenmiştir. Benzilik konumdaki karbonil grupları ılıman şartlarda Birch indirgenmesiyle<sup>10</sup> hem de katalitik hidrojenasyonla indirgenir.<sup>11</sup> Karbonil grubunun  $\text{CH}_2$  ye dönüştüğü indirgenme ürünü **13**'ün NMR spektrumlarında açıkça görülebilir.

Birch indirgenme tepkimelerinde konjuge olmayan diğer bir deyimle izole çift bağlar indirgenmezler. Şema 3'ten de görüleceği gibi, Norbornadien (**14**) ılıman şartlarda değişik tepkenlerle indirgenmeleri incelendi. Bu tepkimelerde norbornadienin her iki çift bağının indirgenerek norbornanın (**16**) oluştuğu gözlemlendi. Bu tepkimelerde, tepkime süresi ve tepkenlerin miktarlarının ayarlandığı takdirde norbornan (**15**) saf veya karışım halinde de elde edilebilir.

Şema 4'den görüleceği gibi oda sıcaklığında (OS) ve daha düşük sıcaklıklarda  $\text{NH}_3$  atmosferinde metalik Li ile hem *t*-BuOH varlığında ve hem de yokluğunda benzonorbornadienin indirgendiği belirlenmiştir. Hatta, metalik Na ile *t*-BuOH'un yokluğunda bile indirgenmenin olduğu belirlendi. Alkol yokluğunda proton kaynağı  $\text{NH}_3$  olmalıdır. Ayrıca, tepkenlerin miktarına ve tepkimenin süresine bağlı olarak izole çift bağın yanı sıra aromatik halkanın da indirgendiği ürün karışımının oluştuğu gözlemlendi.

## SONUÇ

$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikler olarak asitler **6** ve **7**, ester **8** ile keton **9** bileşikler sentezlendikten sonra onların ılıman şartlarda indirgenmeleri gerçekleştirildi. Ürünler saflaştırılarak yapıları belirlendi. Gerilimli ve izole çift bağlar içeren norbornadien (**14**) ve benzonorbornadienin (**17**) farklı şartlarda Birch indirgenmeleri incelendi. Ürün ve ürün karışımları yorumlandı.



**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** (A.Yavari): Veri Toplanması ve/veya İşlemesi ve Analiz ve/ veya Yorum; (Ç.Bayrak): Denetleme; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi; Analiz ve/ veya Yorum-; Literatür Taraması; Yazıyı Yazan; (A. Menzek) Fikir, Tasarlama, Denetleme, Kaynaklar; Analiz ve/ veya Yorum; Literatür Taraması; Eleştirel İnceleme.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Yazarlar, çalışmaya Bilimsel Araştırma Projesi (Proje No: FDK-2018-6671) kapsamında finansal ve lojistik açıdan destek sağlayan kurumlara, desteklerinden dolayı teşekkür ederler.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** (A. Yavari): Data Collection and/or Processing, Analysis and/or Interpretation; (Ç. Bayrak): Supervision; Resources; Data Collection and/or Processing; Analysis and/or Interpretation; Literature Search; Writing; (A. Menzek) Concept, Design, Supervision, Resources, Analysis and/or Interpretation, Literature Search, Writing Manuscript; Critical Review.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** This study was carried out at Erzurum Atatürk University, Faculty of Science, Department of Chemistry. The authors would like to thank the institutions that provided financial and logistical support to the study within the scope of the Scientific Research Project (Project No: FDK-2018-6671).

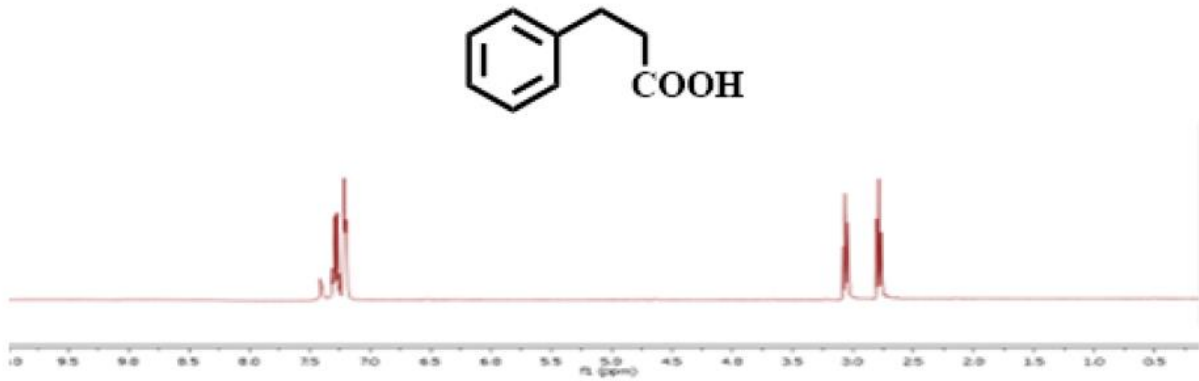
## Kaynaklar

- House HO. Modern synthetic reactions. 2nd ed. CA Los Angeles, 1972:1-227.
- Wooster CB, Kenneth L, Godfrey KL. Mechanism of the reduction of unsaturated compounds with alkali metals and water. *J Am Chem Soc.* 1937;59:1615-1619.
- Yavari MA.  $\alpha,\beta$ - doymamış karbonil bileşiklerinin ılıman şartlarda Birch indirgenmesi ve norbornen türevi bileşiklerin 1,3-dipolar siklokatalması. Atatürk üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü;2020.
- Birch AJ. Reduction by dissolving metals. part I. *J Chem Soc.* 1944:430-436.
- Menzek A. A new approach to understanding oxidation-reduction of compounds in organic chemistry. *J Chem Educ.* 2022;79:700-702.
- Balcı N, Kelebekli L, Göksu S, et al. Synthesis and characterisation of 2,3a,5,6,7a-pentaacetoxy-octahydro-1H-indene from indan-2-ol. *J Chem Res.* 2009:248-251.
- Cook ES, Hill AJ. Local anesthetics derived from tetrahydronaphthalene. I. Esters of 2-dialkylamino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *J Am Chem Soc.* 1940;62:1995-1998
- Menzek A, Altundaş A, Gültekin D. A new, safe and convenient procedure for reduction of naphthalene and anthracene: Synthesis of tetraline by one-pot reaction. *J Chem Res.* 2003:752-753
- Altundaş A, Menzek A, Gültekin D, et al. Excellent and convenient procedures for reduction of benzene and its derivatives. *Turk J Chem.* 2005;29:513-518.
- Menzek A, Karakaya MG, Kaya AA. Reductions of benzene derivatives whose benzylic positions bear oxygen atoms under mild conditions. *Helv Chim Acta.* 2008;91:2299-230.
- Artunç T, Çetinkaya Y, Göçer H, et al. Synthesis of 4-[2-(3,4-dimethoxybenzyl)cyclopentyl]-1,2-dimethoxybenzene derivatives and evaluations of their carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects. *Chem Biol Drug Des.* 2016;87:594–607.
- Bayrak C, Menzek A, Sevim M. Monodisperse NiPd alloy nanoparticles decorated on mesoporous graphitic carbon nitride as a catalyst for the highly efficient chemoselective reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone compounds. *New J Chem.* 2020;40:13606.
- Sevim M, Bayrak C, Menzek A. Chemoselective reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds in the presence of CuPd alloy nanoparticles decorated on mesoporous graphitic carbon nitride as highly efficient catalyst. *Journal of Organometallic Chemistry* 2022;958:122181.
- Borden WT. Pyramidalized alkenes. *Chem Rev.* 1989;89(5):1095–1109.
- Paquette LA, Shen CC. Isodicyclopentadienes and related molecules. 49. Synthesis, static structure, and kinetic stability of a syn-sesquinorbornatriene. *J Chem Soc.* 1990;112:1159-1164.
- Menzek A, Kelebekli L, Altundaş A, et al. Cycloaddition reaction of 1,4-dihydronaphthalene 1,4-epoxide with cyclooctatetraene: Cope rearrangement in an adduct. *Helv Chim Acta.* 2008;91:2367-2378.

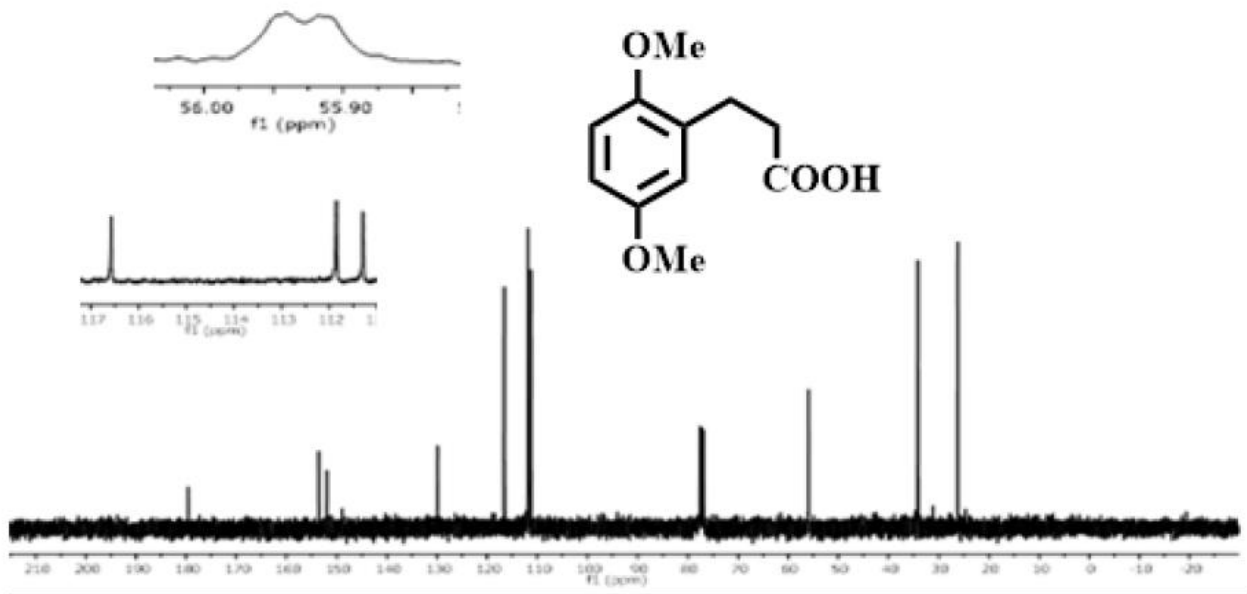
17. Yavari MA, Adiloğlu Y, Sağlamtaş R, et al. Synthesis and some enzyme inhibition effects of isoxazoline and pyrazoline derivatives including benzonorbornene uni. *J Biochem Mol Toxicol.* 2022;36:e22952.
18. Menzek A, Saraçoğlu N, Kraweic M, et al. Synthesis of a new system containing pyramidalized double bond: *cis*-dicarbomethoxy-dihydroheptalene and its reaction with benzyne. *J Org Chem.* 1995;60: 829-832.
19. Bayrak C, Menzek A. The first synthesis of phenylpropanoid derivative bromophenols including natural products: Formation of an indene derivative compound. *Tetrahedron.* 2020;76: 131016.

## EK MATERYAL (SUPPLEMENTARY MATERIAL)

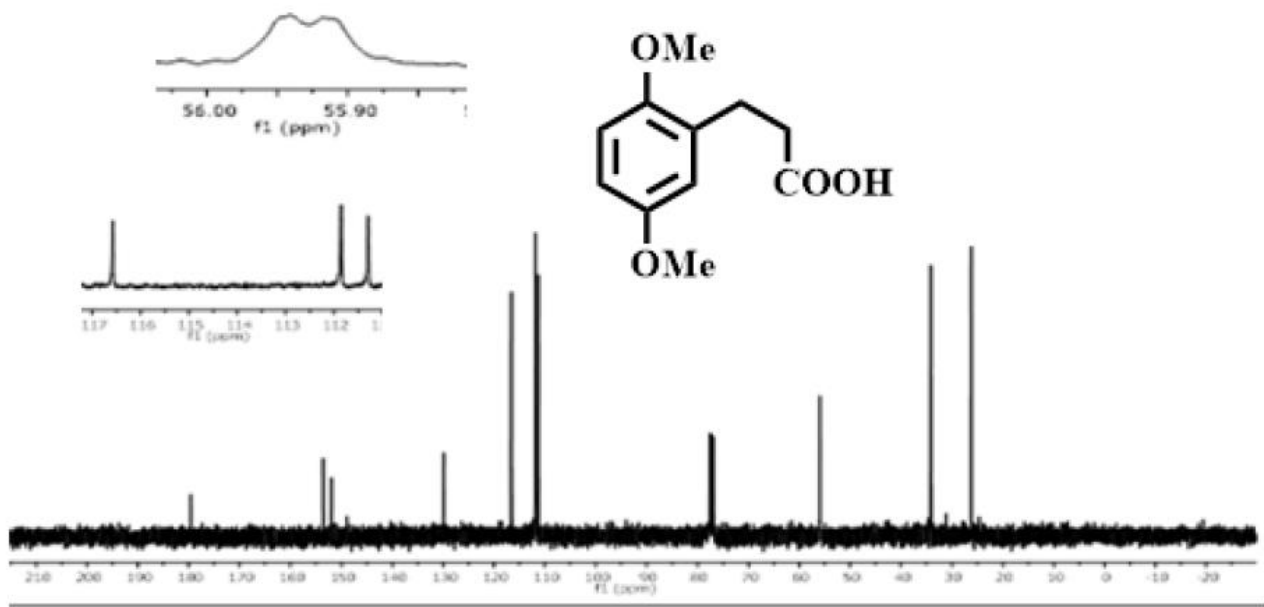
### *Bazı bileşiklerin NMR spektrumları*



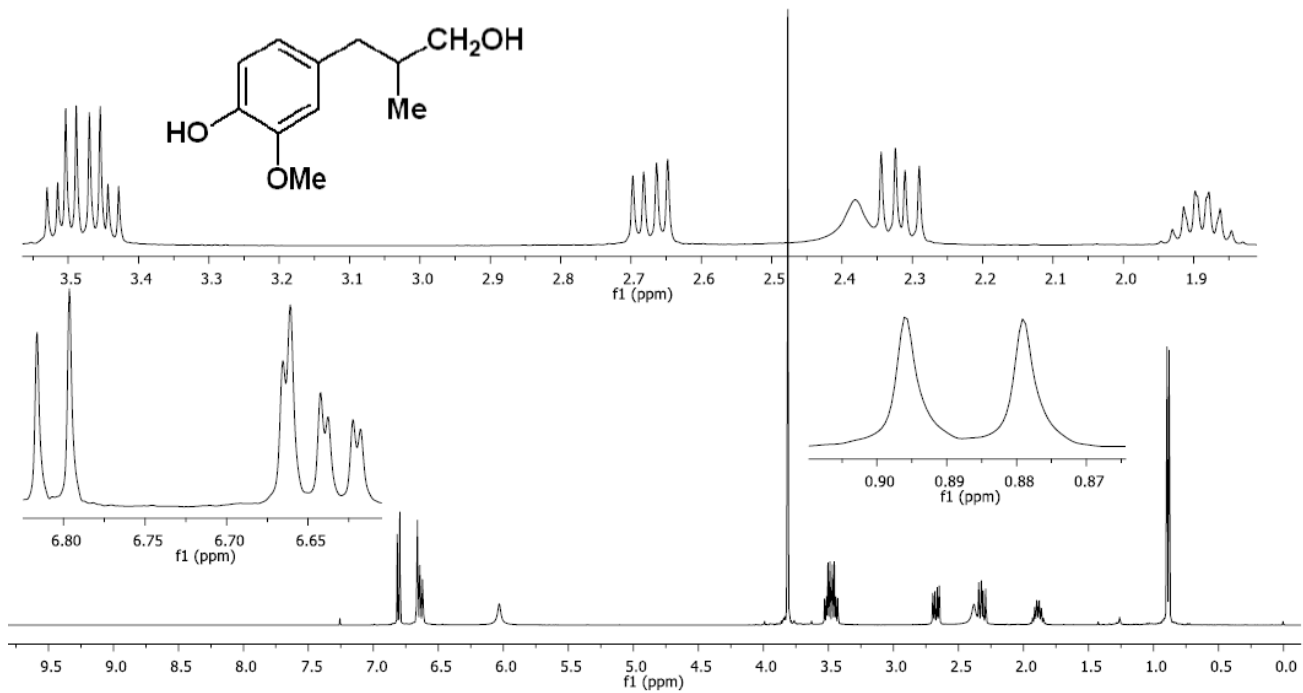
Asit 8'in <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



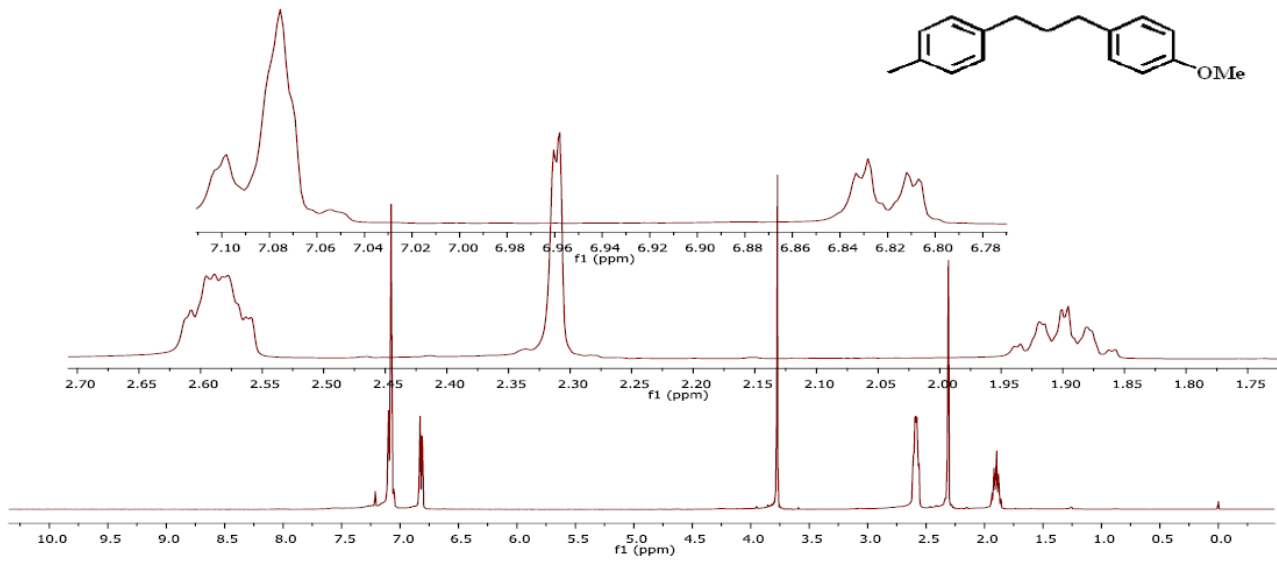
Asit 11'in <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



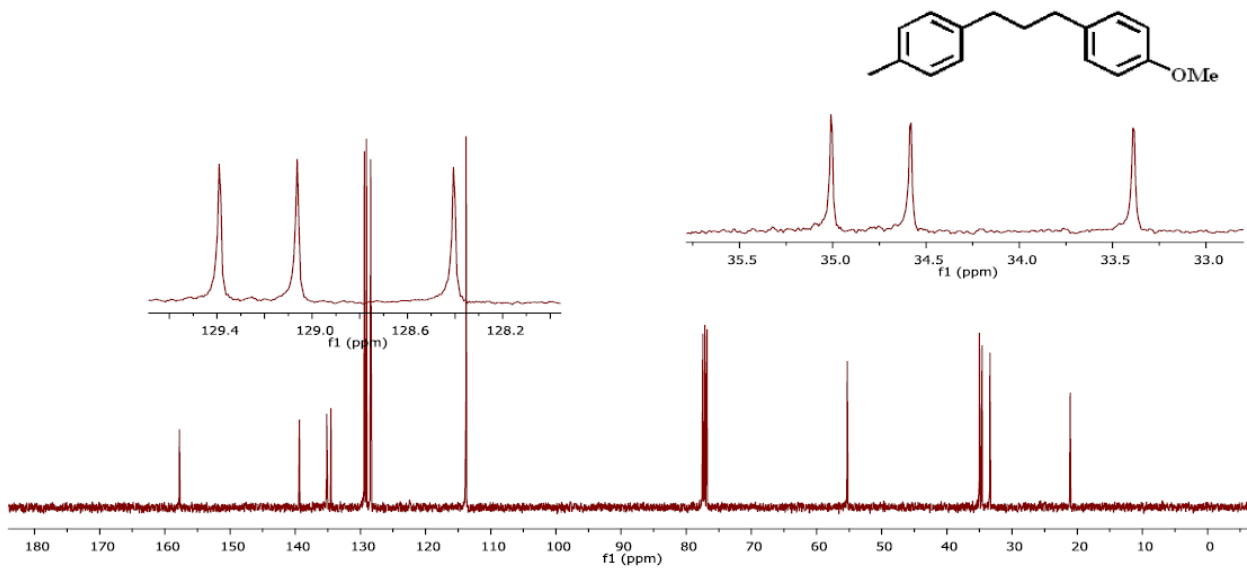
Asit **11**'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



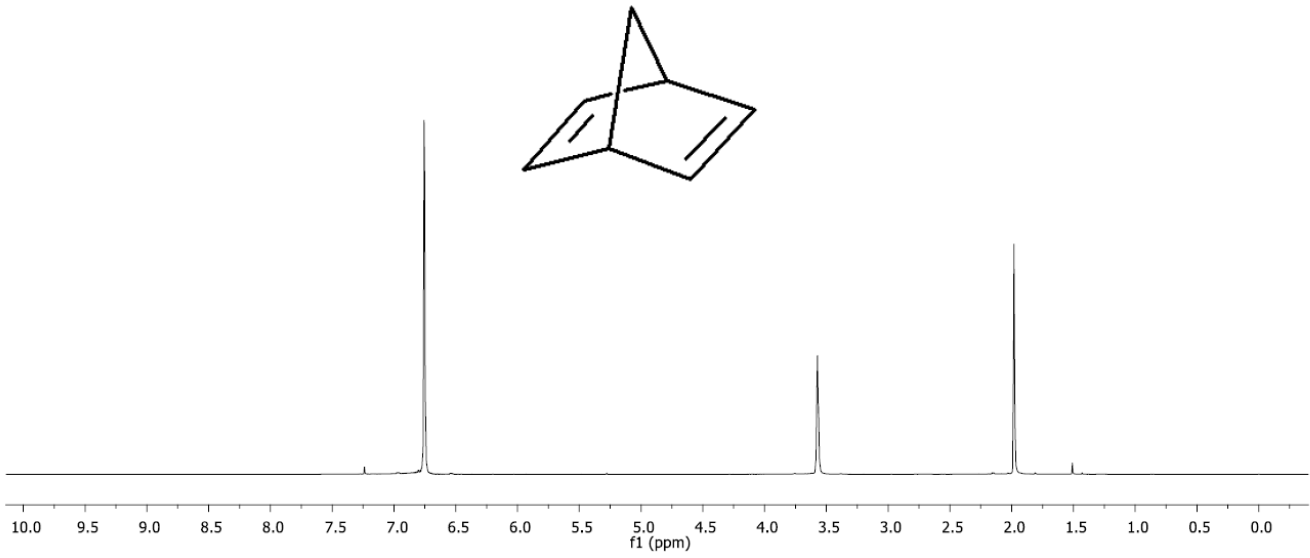
Bileşik **12**'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



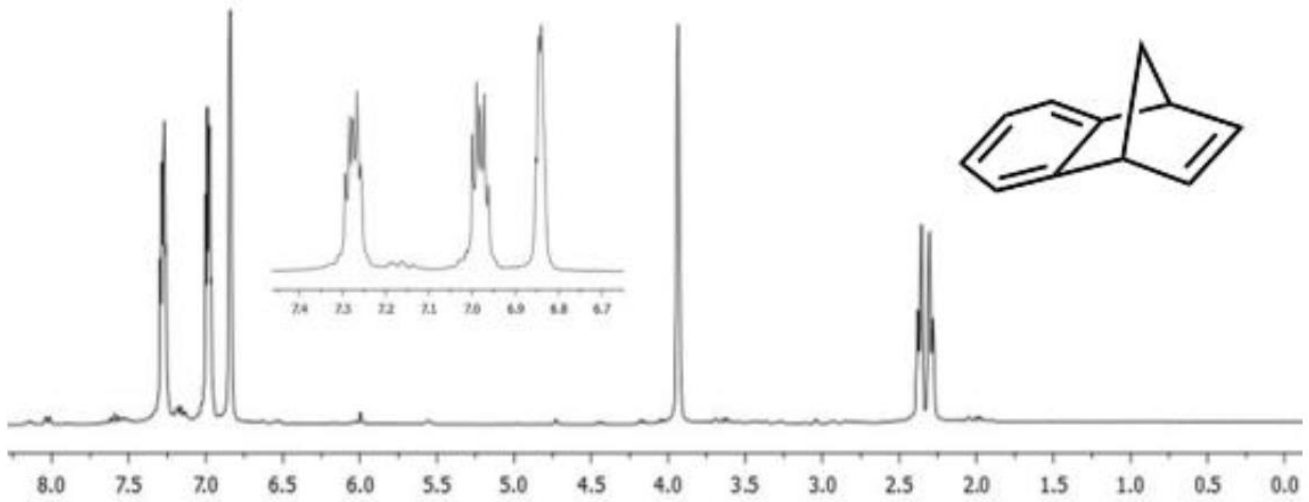
Bileşik **13**'ün  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



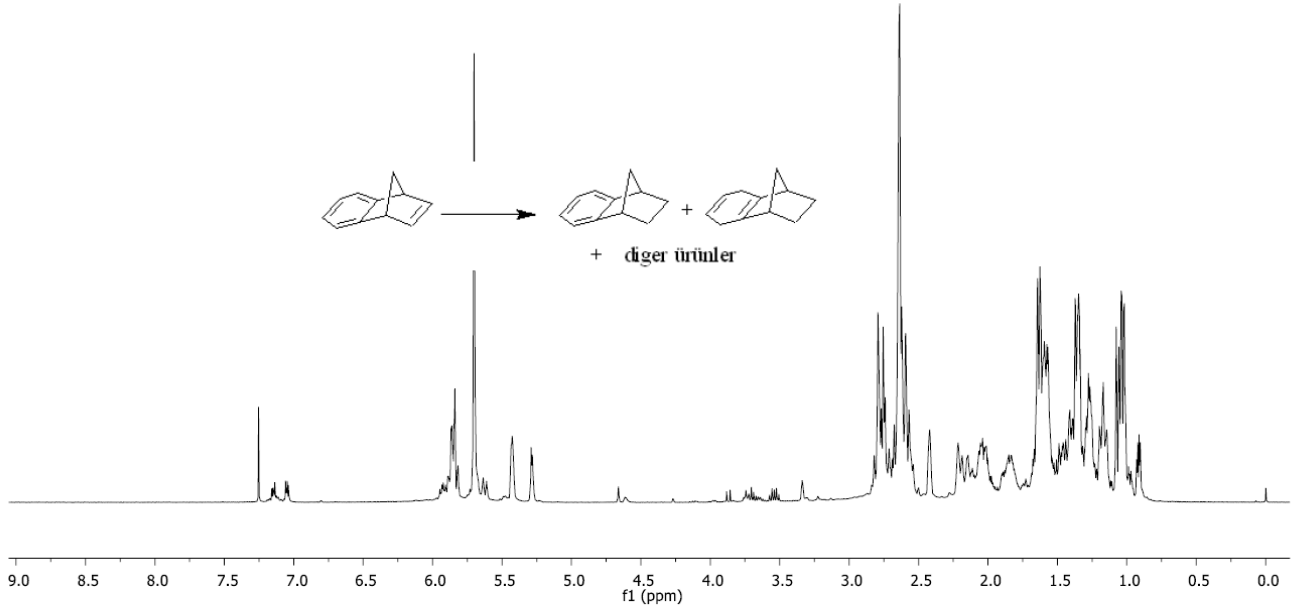
Bileşik **13**'ün  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



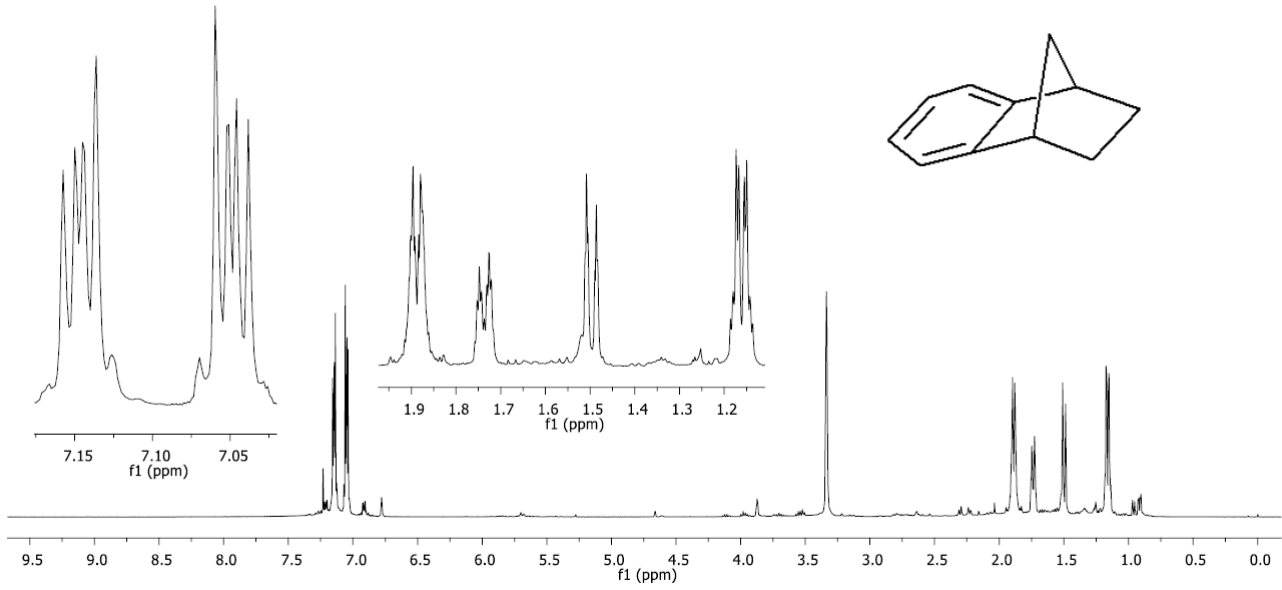
Bileşik 14'ün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Bileşik 17'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Bileşik 17'nin belirli bir durumunda indirgenme ürünlerinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Bileşik 18'in <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

# Yeni Palladyum Ditiyofosfinato Kompleksi Sentezi ve Yapısının Aydınlatılması

## Synthesis and Structure Characterization of a New Palladium Dithiophosphinato Complex

Ahsen ALBAŞ<sup>1</sup>

Elif BULAT<sup>1</sup>

Ertuğrul Gazi SAĞLAM<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi,  
Kimya Bölümü İstanbul, Türkiye

### Öz

Bilinen amonyum *sek*-bütil(4-metoksifenil) ditiyofosfinat ligandından, yeni Pd(II) ditiyofosfinato kompleksi sentezlendi. Sentezlenen Pd(II) ditiyofosfinato kompleksinin yapısı kütle spektrometrisi (ESI), FTIR spektroskopisi, NMR (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- ve <sup>31</sup>P-) ile karakterize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ditiyofosfinik Asitler, Ditiyofosfinatlar, Palladyum kompleksleri

### ABSTRACT

A new Pd(II) dithiophosphinato complex was synthesised the ammonium *sec*-butyl (4-methoxyphenyl) dithiophosphinate ligand previously known. New Pd(II) dithiophosphinato complex' structure was elucidated by mass spectrometry (ESI), FTIR spectroscopy, NMR (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- and <sup>31</sup>P-).

**Keywords:** Dithiophosphinic Acids, Dithiophosphinates, Palladium complexes



## GİRİŞ

Koordinasyon Kimyası'nda araştırmacılar tarafından tercih edilen birçok ligand sınıfı vardır.<sup>1-6</sup> Bunlardan biri olan Organoditiyofosfor bileşikler diğer ligand sınıflarına göre daha az tercih edilmektedir. Bu bileşikler; sentezlenmesindeki zorluklar, başlangıç maddelerinin teminindeki güçlükler ve pis kokularından dolayı uzun yıllar çalışılmamıştır. Bu sınıf bileşiklerin anyonları ditiyofosfat, ditiyofosfonat ve ditiyofosfinatlardır (Şekil 1). Ditiyofosfinat ve türevleri (ditiyofosfinik asitler, DTPA); 1945 yılına kadar kötü kokulu olmasından dolayı araştırmalarda fazla ilgi görmemiştir. Ancak endüstriyel ve zirai alanlarında önemleri anlaşıldıkça, araştırmaların odağı haline gelmiştir.<sup>7,8</sup> Motor yağları<sup>9</sup>, nükleer atıklardaki radyoaktif metallerin özütlemeyele birbiriyle ayrılması<sup>10,11</sup>, tarımda böcek ilaçları<sup>12</sup> ve kauçuk endüstrisinde kauçuğun vulkanizasyonu<sup>13</sup> DTPA ve türevlerinin kullanımına örnek olarak verilebilir.

Sn- ve Sb-DTPA türevlerinin bazı tümörlerin kemoterapisinde potansiyel olarak etkili olduğu keşfedilmiştir.<sup>14</sup> Piyasada bulunan bir DTPA türevi olan CYNEX-301 (bis-(2,4,4-trimetilpentil)ditiyofosfinik asit), nükleer atıklardan<sup>15,16</sup> ve atık sulardan<sup>17</sup> lantanitlerin ve aktinitlerin giderilmesinde önemli bir kullanım alanı bulmuştur.

Geliş Tarihi/Received 17.11.2023  
Kabul Tarihi/Accepted 31.01.2024  
Yayın Tarihi/Publication Date 23.05.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:  
Ertuğrul Gazi SAĞLAM,

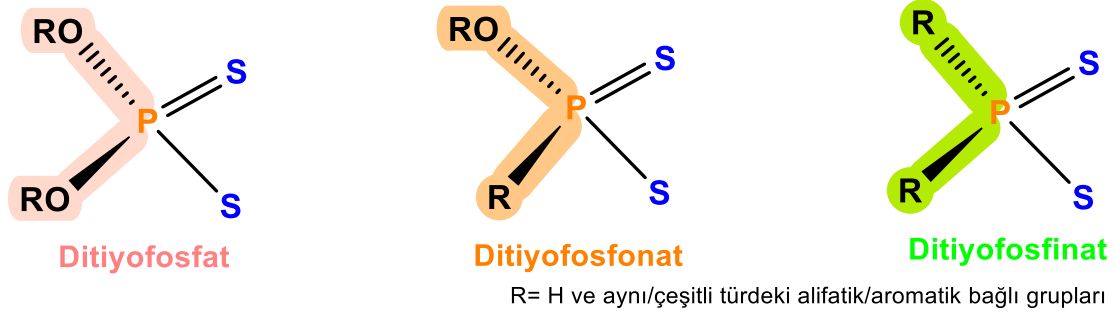
E-mail: [saglameg@gmail.com](mailto:saglameg@gmail.com)

Cite this article: Albaş A., Bulat E., Sağlam E.G. Synthesis and Structure Characterization of a New Palladium Dithiophosphinato Complex. *J Ata-Chem.* 2024;4(1): 12-19.

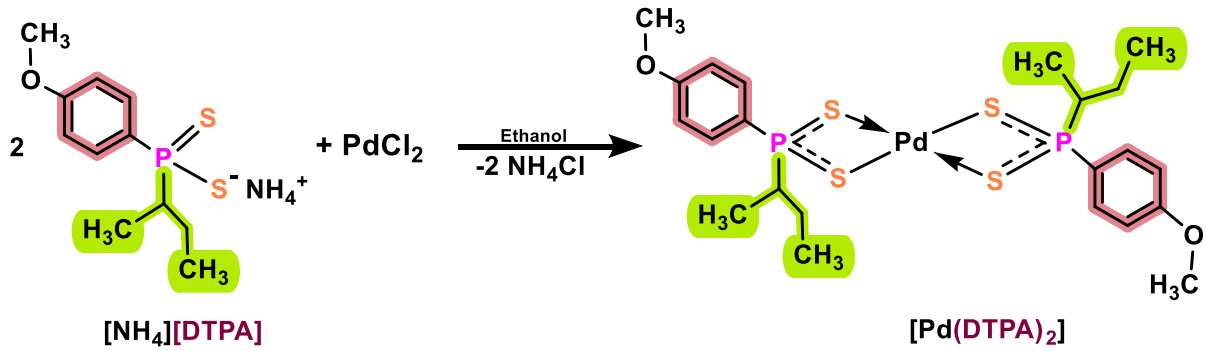


Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.





Şekil 1. Bazı organoditiyofosfor bileşiklerinin yapıları.



Şekil 2.  $[Pd(4-CH_3OC_6H_4-(sek-C_4H_9)PS_2)_2]$  kompleksinin sentez reaksiyonu.

DTPA'lerin farklı sentez yöntemleri vardır.<sup>8,18</sup> Bilinen en iyi yöntem Lawesson reaktifi (LR, 2,4-bis (4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyadifosfetan-2,4-disülfür) gibi bir pertiyofosfonik asit anhidritinin inert atmosferde genellikle Grignard bileşiği gibi bir karbo anyonla, nükleofilik katılma reaksiyonundan sentezlenmesidir. Reaksiyonda oluşan magnezyum-ditiyofosfinat tuzunun asidik veya bazik ortamdaki hidroliziyle DTPA oluşur. Ham DTPA'in benzendeki çözeltisine kuru amonyak gazı verilmesiyle amonyum ditiyofosfinat tuzu ( $[NH_4][DTPA]$ ) oluşturulur.<sup>19</sup> DTPA'lerin sentezindeki süreçte, nükleofilin hazırlanmasında ve reaksiyonların nemsiz ortamda gerçekleştirilmesindeki hassasiyet ve zorlukları bakımından; diğer organoditiyofosfor bileşikleri (ditiyofosfonik veya ditiyofosforik asitler) kadar DTPA ve türevleri üzerinde çok fazla araştırma yapılamamıştır. Bu sebeple ditiyofosfinat metal kompleksleri, diğer ditiyofosfato veya ditiyofosfonato metal komplekslerine göre daha az çalışılmıştır.

Özellikle Pd ve Pt ditiyofosfinat metal kompleksleri oldukça az çalışılmıştır.

Ditiyofosfinik asitlerin amonyum tuzları asit

formunda daha karardır ve metal katyonları için güçlü şelat oluşturan ligandlardır.

Kompleksleri genellikle dört veya altı koordineli bir geometri sergiler.<sup>20-23</sup> Çinko ve kadmiyum katyonlarının dimerik DTPA kompleksleri oluşturduğu bilinmektedir.<sup>24</sup> Bu dimerik komplekslerin koordinasyon geometrileri genellikle sandalye konformasyonundadır, ancak bazı çinko komplekslerinin kayık konformasyonu sergilediği bilinmektedir.<sup>25</sup> DTPA'ların bazı kobalt(II) ve mangan(II) komplekslerinin de dimerik yapılar sergilediği bilinmektedir.<sup>26,27</sup>

Bu çalışmada; bilinen bir amonyum *sek*-bütil(4-metoksifenil) ditiyofosfinat ( $[NH_4][4-CH_3OC_6H_4-(sek-C_4H_9)PS_2]$ ) ligandından<sup>28</sup>, yeni *sek*-bütil(4-metoksifenil) ditiyofosfinato Pd(II) kompleksi  $[Pd(4-CH_3OC_6H_4-(sek-C_4H_9)PS_2)_2]$  sentezlenmiştir (Şekil 2).

## YÖNTEMLER

### Kimyasallar ve Cihazlar

Palladyum (II) klorür Sigma Aldrich, etanol, kloroform Merck firmasından temin edilmiştir.

Ditiofosfinik asit literatürdeki yöntemle sentezlendi.<sup>7</sup>

Bileşiklerin erime noktaları (EN) Electrothermal 9200 cihazında; element analizi LECO 932 CHNS-O Elementel Analiz cihazında, kütle ölçümleri LC/MS sistemi bir C-18 HPLC kolonu ve bir ESI iyonlaştırıcısına bağlı bir Waters Micromass ZQ ile Waters tarafından sağlanan cihazında; IR ölçümleri Perkin Elmer marka Spectrum Two FT-IR model ATR modüllü (4000-200  $\text{cm}^{-1}$ ) marka cihazında alındı. NMR spektrumları ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ -) Varian Mercury (Agilent) 400 MHz marka cihazında ölçüldü.

### Pd (II) Kompleksinin Sentezi

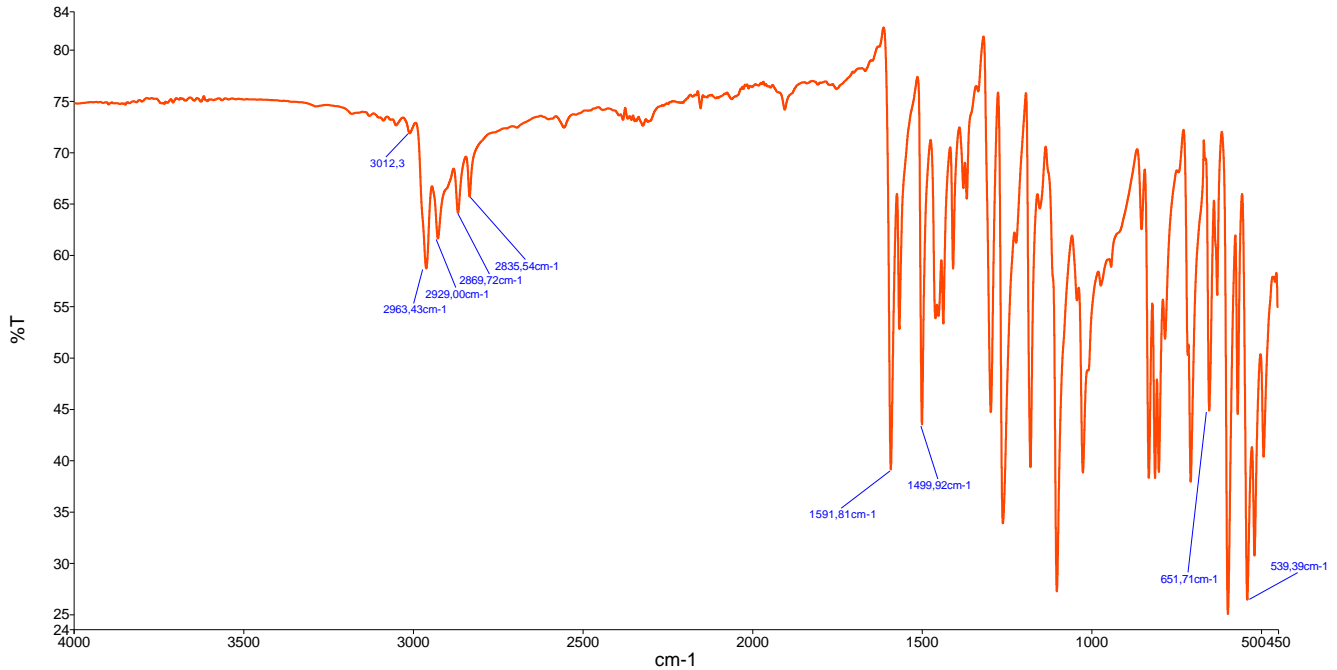
2.26 mmol (0.63 g)  $[\text{NH}_4][4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-(sek-C}_4\text{H}_9\text{)PS}_2]$  ligandı etil alkolde soğukta çözüldü. Literatüre göre hazırlanan  $\text{PdCl}_2$  metal tuzu<sup>29</sup> da stokiyometrik miktarda (1.13 mmol, 0.4 g) etil alkol ortamında çözüldü. Metal çözeltisi, soğukta damla damla ligandın üzerine eklendi; 45 dk soğukta magnetik karıştırıcıda karıştırıldı ve bekletildi. Çöken kahverengi kompleks süzüldü ve kurutuldu.

**$[\text{Pd}(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-(sek-C}_4\text{H}_9\text{)PS}_2)_2]$** : Verim: 0.52 g (%73). Kahverenkli. EN: 118-120°C. Teorik:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{PdO}_2\text{P}_2\text{S}_4$  (625.12  $\text{g mol}^{-1}$ ): C, 42.27; H, 5.16; S, 20.52; Deneysel: C, 42.20; H, 5.11; S, 20.47%. LC/MS: 609.65;  $[\text{M-CH}_3]^+$ ; %100.

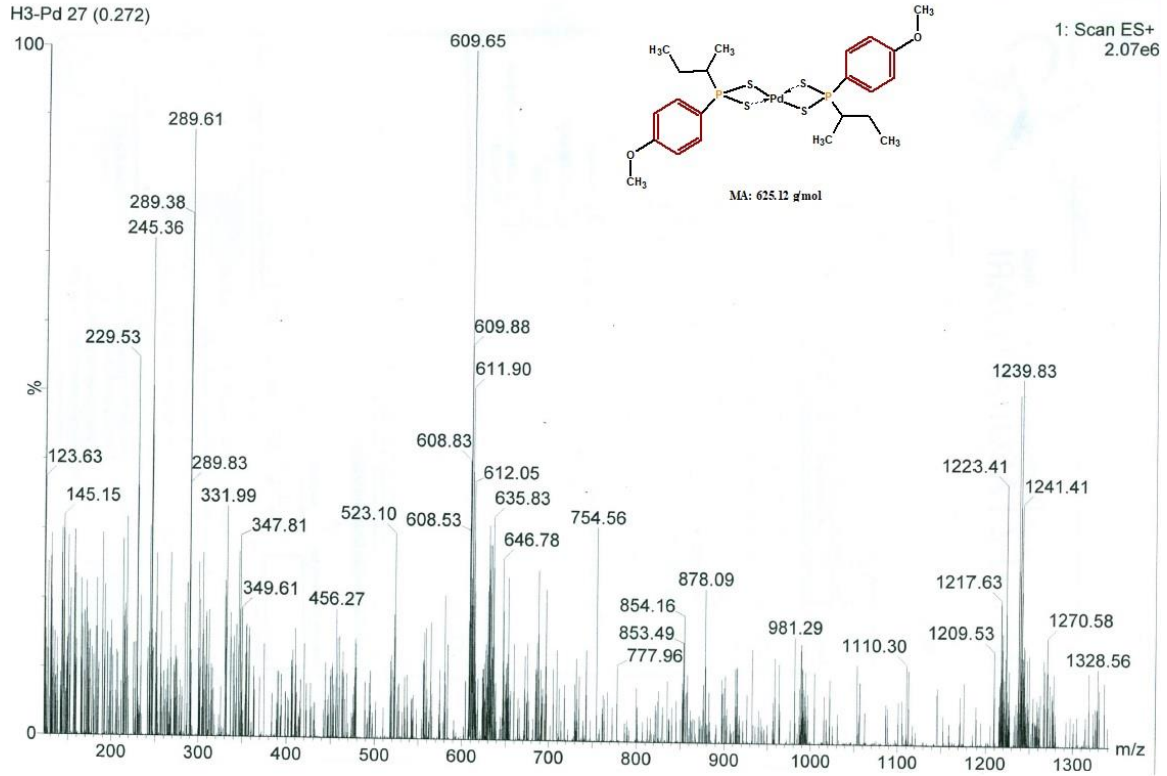
### SONUÇLAR VE TARTIŞMA

FT-IR spektrumunda; PS simetrik ve asimetrik gerilme titreşim bandlarına ( $\nu(\text{PS})_{\text{sym}}$  ve  $\nu(\text{PS})_{\text{asym}}$ ) ait değerler sırasıyla 539  $\text{cm}^{-1}$  ve 651  $\text{cm}^{-1}$  arasında çıkmıştır. Amonyum tuzundaki 3163  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen  $\nu(\text{N-H})$  gerilme titreşim bandına ait pik<sup>19</sup> kompleksin spektrumunda gözlemlenmemiştir. Bu, metalin kükürt atomlarıyla koordine olduğunu gösterir.  $\nu(\text{C}=\text{C})$  titreşim bandları 1499  $\text{cm}^{-1}$ , 1591  $\text{cm}^{-1}$  aralığında;  $\nu(\text{C-H})_{\text{aliph}}$  titreşim bandları 2963, 2929, 2869, 2835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$  gerilme titreşim bandları 3012  $\text{cm}^{-1}$  aralığında çıkmıştır. Komplekse ait spektrum Şekil 3'de veriler ise Tablo 1'de verilmiştir. Spektruma ait bulunan veriler literatürle uyum içerisindedir.<sup>28</sup>

Kompleksin kütle spektrumunda temel pik molekülden bir  $-\text{CH}_3$  parçasının ayrılması ile oluşmuştur. Molekül iyon piki fark edilebilir bağlı bollukta spektrumda görülmektedir. Molekül iyon pikine çözüldüden gelen (buffer solution) 1 mol sodyum atomu tutunmuştur (Şekil 4). Kütle spektrumu verileri benzer yapılarıdaki ayrılmalarla uyum içerisindedir [28,30]. (LC/MS:  $m/z$  609.7 ( $[\text{M-CH}_3]^+$ , 100%); 289.6 ( $[(\text{M}/2)(\text{MeOH})\text{-H}]^+$ , 88%); 646.8 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 25%)).



Şekil 3.  $[\text{Pd}(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-(sek-C}_4\text{H}_9\text{)PS}_2)_2]$  kompleksine ait FT-IR spektrumu.



Şekil 4. [Pd(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(*sek*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine ait MS spektrumu.

Tablo 1. [Pd(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(*sek*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine ait FTIR verileri.

Kompleks	$\nu(\text{PS})_{\text{sym}}$	$\nu(\text{PS})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{aliph.}}$	$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{arom}}$
cm <sup>-1</sup>	539	651	1499;1591	2963;2929; 2869;2835	3012

#### [Pd(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(*sek*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksinin NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiğe ait NMR analizinde çözücü olarak CDCl<sub>3</sub> kullanıldı. <sup>13</sup>C-NMR ve <sup>31</sup>P-NMR analizleri proton etkileşimsiz olarak yapıldı. Spektrumlarda kimyasal kayma " $\delta$ " ppm olarak; yarımlama sabiti " $J$ " değerleri ise Hz biriminde verildi.

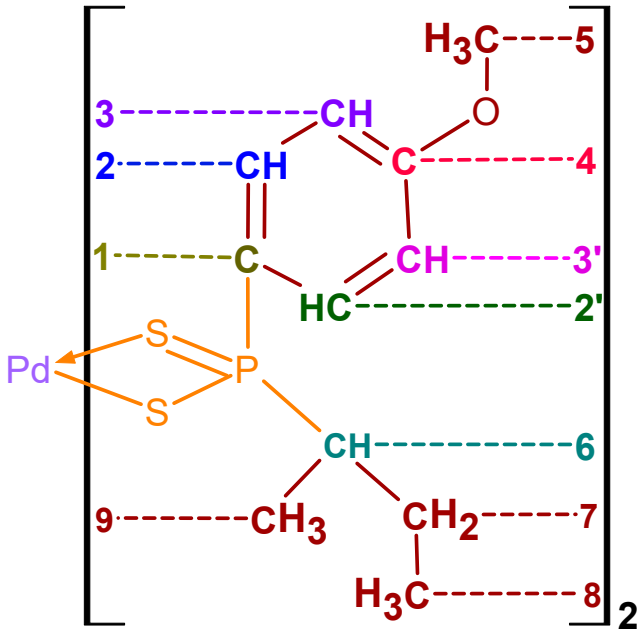
Kompleksin ölçülen <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, ve <sup>31</sup>P- NMR değerleri, benzer yapılarla uyum içerisindedir.<sup>28,30</sup> NMR sinyallerinin yorumlarında kullanılan numaralandırma sistemi Şekil 5'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda; 7.66 ppm'deki ikinin ikilisi pik; aromatik halkadaki C<sub>2</sub>H ve C<sub>2</sub>'H protonları önce fosfor tarafından 3 bağ öteden 12.2 Hz ile sonrada komşu protonları tarafından 8.1 Hz ile ikiye yarımlaması sonucu çıkmıştır. Benzer şekilde 6.95 ppm aromatik C<sub>3</sub>H ve C<sub>3</sub>'H

protonları fosfor tarafından dört bağ öteden 2.2 Hz ile komşu protonları tarafından ise 8.8 Hz ile yarılmıştır.

Metoksi protonunun kimyasal kayma değeri  $\delta$ = 3.82 ppm'dir. Komplekse ait spektrum Şekil 6'da verilmiştir.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda; fosfor tarafından bir bağ öteden yarılan aromatik halkadaki ipso karbon C1 atomu 67.7 Hz ( $\delta$  =126.4 ppm), bir bağ öteden alifatik C6 atomu ise 42.9 Hz değerinde ( $\delta$ =45.0 ppm) yarılmıştır. Aromatik halkadaki; C2 ve C2' atomları fosfor tarafından 2 bağ öteden 12.6 Hz ( $\delta$  =131.3 ppm); C3 ve C3' atomları ise 3 bağ öteden 13.8 Hz ( $\delta$  =113.9 ppm) yarıldığı gözlemlenmiştir. Alifatik bölgedeki C7 atomu fosfor tarafından 2 bağ öteden 6.7 Hz ( $\delta$  =11.2 ppm); C8 atomu 3 bağ öteden 2.3 Hz ( $\delta$  =21.8 ppm) ve C9 atomu ise 3 bağ öteden 16.6 Hz ( $\delta$  =12.1 ppm) ile yarılmıştır. Komplekse ait spektrum Şekil 7'de verilmiştir.

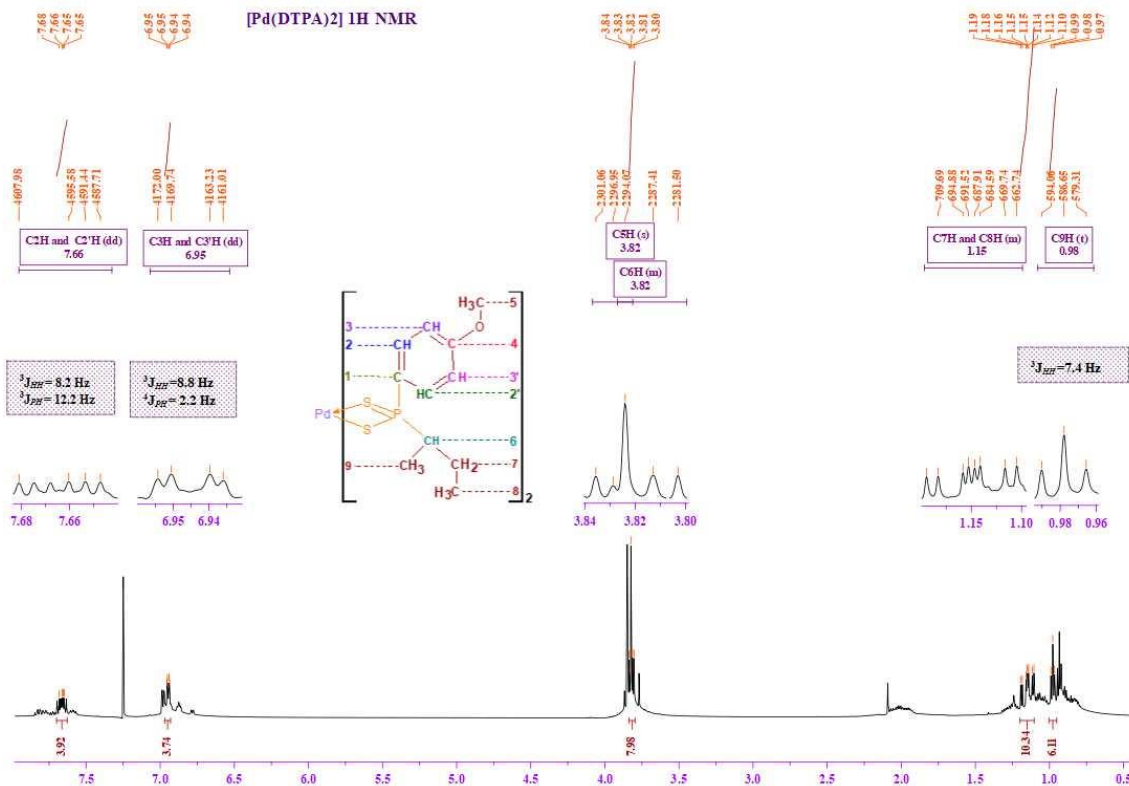


Şekil 5. Komplekse ait atomların numaralandırılmış yapısı.

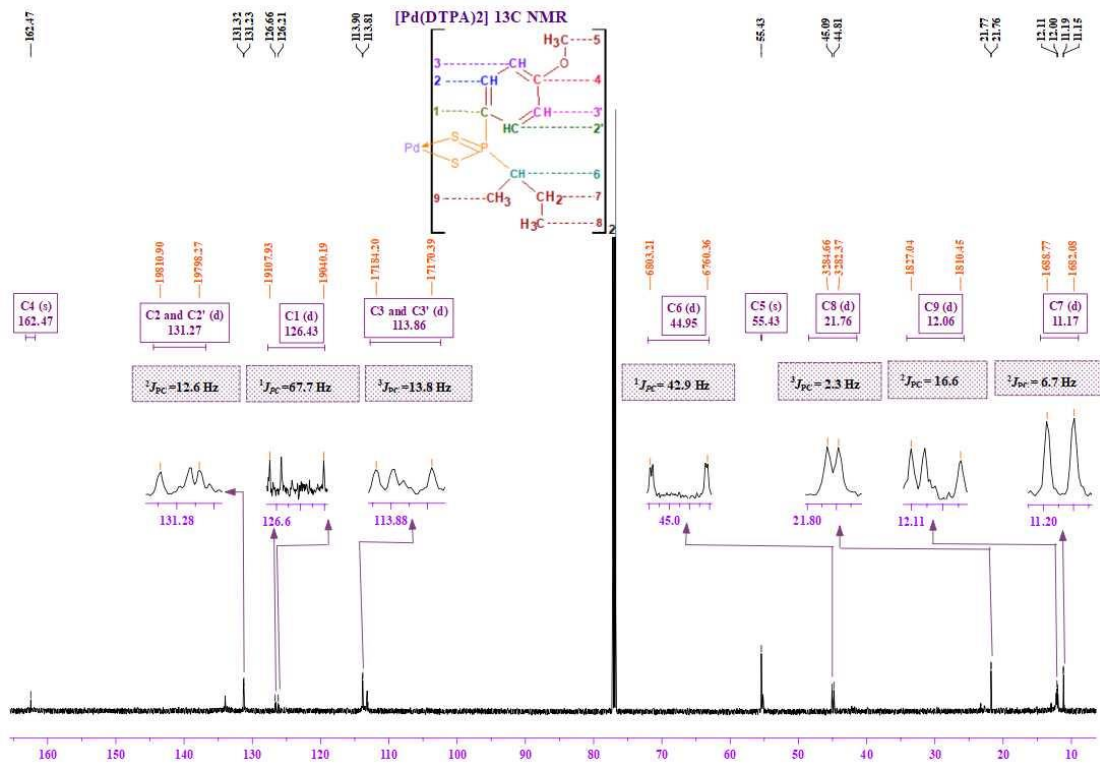
$^{31}\text{P}$  NMR spektrumunda; kare düzlem metal-DTPA komplekslerinin NMR spektrumlarında, yapıdaki fosfor atomlarının kimyasal çevresinin eşdeğer olup olmaması,

beklenen ideal yapıdan farklılık gösterebilmektedir. Bu durum  $^{31}\text{P}$  NMR sinyallerinden anlaşılabilir.<sup>19,28,30</sup> Bu çalışmada; proton ve karbon etkileşimsiz yapılan  $[\text{Pd}(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-(sek-C}_4\text{H}_9\text{)PS}_2)_2]$  kompleksinin  $^{31}\text{P}$  NMR analizinde  $\delta=114.2$  ppm ve  $\delta=113.9$  ppm'de görülen fosfor ikili pik, her iki fosfor atomunun kimyasal çevrelerinin eşdeğer olmadığını; dolayısıyla yapının ideal kare düzlem yapıdan sapsmış olabileceğini göstermektedir.  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrum Şekil 8'de verilmiştir.

Bu çalışmada daha önceden sentezlenmiş amonyum sek-bütül (4-metoksifenil) ditiyofosfinat ligandının Pd(II) iyonuyla reaksiyonundan yeni Pd(II)ditiyofosfinat kompleksi sentezlenmiştir. Yapısı FTIR, MS, NMR ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - ve  $^{31}\text{P}$ -) spektroskopik yöntemleri ile karakterize edilmiştir.  $\nu(\text{N-H})$  gerilme titreşim bandının kompleksin IR spektrumunda görülmemesi, merkez atomunun kükürt atomlarına bağlandığını göstermektedir. Ayrıca  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında aromatik ve alifatik bölgelere ait eşleşme sabitleri ve kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca kompleksin  $^{31}\text{P}$ -NMR'ında görülen fosfor atomuna ait iki pik; simetrik kare düzlem nikel komplekslerinin aksine<sup>19</sup> tam simetrik olmadığını göstermektedir.

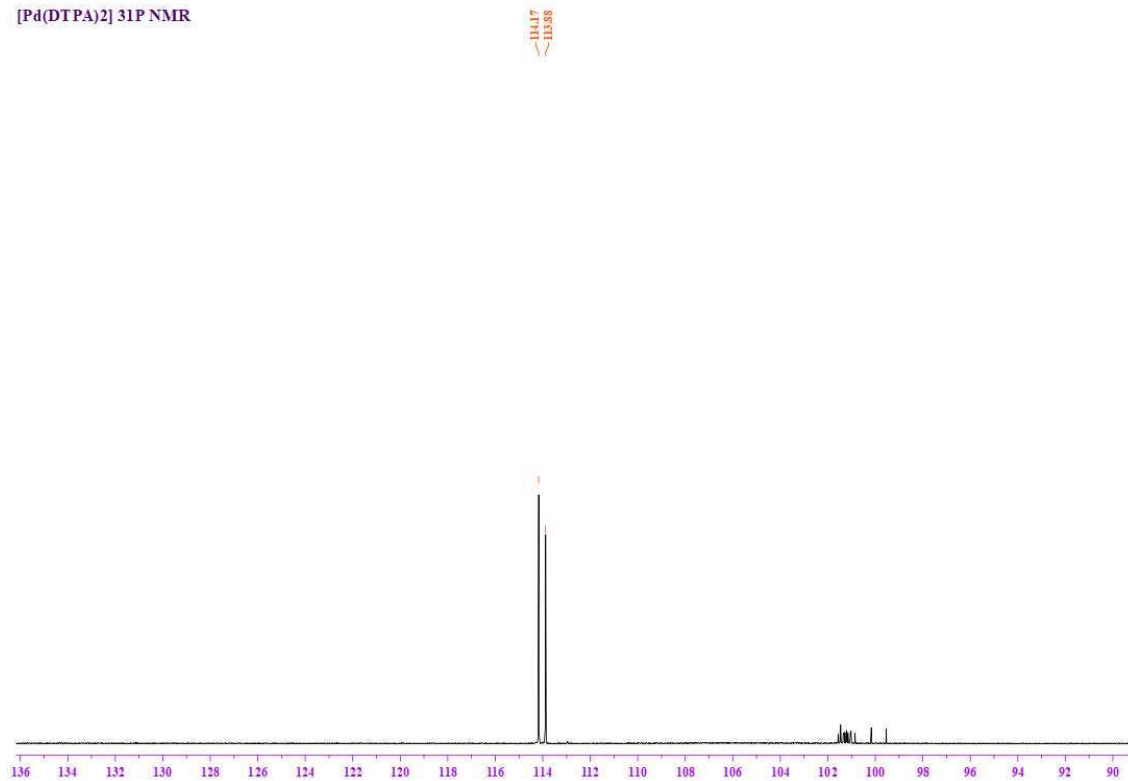


Şekil 6.  $[\text{Pd}(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-(sek-C}_4\text{H}_9\text{)PS}_2)_2]$  kompleksine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 7. [Pd(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(*sek*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

[Pd(DTPA)]<sup>2-</sup> <sup>31</sup>P NMR



Şekil 8. [Pd(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(*sek*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] kompleksine ait <sup>31</sup>P NMR spektrumu

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Ahsen Albaş: Araştırma, Sentezleme, Doğrulama, Yazma, Finansman sağlama. Elif Bulat, Kavramsallaştırma, Görselleştirme, Hazırlık, Metodoloji, Biçimsel Analiz, Araştırma, Yazma-Orijinal. Ertuğrul Gazi Sağlam, Kavramsallaştırma, Doğrulama, Hazırlık, Biçimsel analiz, Araştırma, Kaynaklar, Denetleme, Yazma-Orijinal, Yazma-İnceleme ve Düzenleme, Görselleştirme, Finansman sağlama.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmaya "Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı" kapsamında finansal destekte bulunan, "TÜBİTAK 2209-A" projesine teşekkür ederler.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Ahsen Albaş, Investigation, Synthesizing, Verification, Writing-Original, Funding. Elif Bulat, Conceptualization, Visualization, Preparation, Methodology Formal Analysis, Investigation, Writing-Original. Ertuğrul Gazi Sağlam, Conceptualization, Verification, Preparation, Formal analysis, Investigation, Sources, Auditing, Writing-Original, Writing-Review and Editing, Visualization, Funding.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors would like to thank the "TUBİTAK 2209-A" project, which provided financial support for this study within the scope of the "University Students Research Projects Support Program".

## Kaynaklar

- Salavati-Niasari M. Host (nanocavity of zeolite-Y)-guest (tetraaza [14] annulene copper (II) complexes) nanocomposite materials: Synthesis, characterization and liquid phase oxidation of benzyl alcohol. *J Mol Cat A: Chem.* 2006;245:192-199.
- Salavati-Niasari M. Zeolite-encapsulated nickel (II) complexes with 14-membered hexaaza macrocycle: synthesis and characterization. *Inorg Chem Comm.* 2004;7:963-966.
- Salavati-Niasari M. Salimi Z, Bazarganipour M, et al. Synthesis, characterization and catalytic oxidation of cyclohexane using a novel host (zeolite-Y)/guest (binuclear transition metal complexes) nanocomposite materials. *Inorg Chim Acta.* 2009;362:3715-3724.
- Salavati-Niasari M. Ship-in-a-bottle synthesis, characterization and catalytic oxidation of styrene by host (nanopores of zeolite-Y)/ guest ([bis (2-hydroxyanil) acetylacetonato manganese (III)]) nanocomposite materials (HGNM). *Microporous Mesoporous Mater.* 2006;95:248-256.
- Salavati-Niasari M. Nanoscale microreactor-encapsulation 14-membered nickel(II) hexamethyl tetraaza: synthesis, characterization and catalytic activity. *J Mol Cat A: Chem.* 2005;229:159-164.
- Zinatloo-Ajabshir S, Salavati-Niasari M, Hamadianian M. Praseodymium oxide nanostructures: novel solvent-less preparation, characterization and investigation of their optical and photocatalytic properties. *RSC Adv.* 2015; 43: 33792-33800.
- Sağlam EG. Syntheses and structural studies on some new dithiophosphinato complexes of nickel(II), cobalt(II) and mixed pyridino complexes thereof. *Inorg Chim Acta.* 2015;434:188-197.
- Diemert K, Kuchen W. Zur Kenntnis Der Organophosphorverbindungen, XVII<sup>1</sup> Dithiophosphinsäuren RR'P(S)SH, Ihre Synthese, Derivate und Metallkomplexe. *Phosphorus Sulfur Relat Elem.* 1977;3:131-136.
- Arrowsmith S, Irving MD. US 8,709,988, B2:2014.
- Chen J, Wang S, Xu C, et al. Separation of Americium from Lanthanides by Purified Cyanex 301 Countercurrent Extraction in Miniature Centrifugal Contactors. *Procedia Chem.* 2012;7:172-177.
- Chen J, Wei M, Liu X, et al. Back-end of nuclear fuel cycle in China. *Prog Nuclear Energy.* 2012;54:46-48.
- Artem'ev AV, Malysheva SF, Gusarova NK, et al. Novel quinine, lupinine, and anabasine derivatives containing dithiophosphinate groups. *Chem Heterocyclic Comp.* 2012;48:448-452.
- McCleverty JA, Kowalski RSZ, Bailey NA, et al. Aspects of the inorganic chemistry of rubber vulcanisation. Part 4. Dialkyl- and diaryl-dithiophosphate and -dithiophosphinate complexes of zinc: phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectral studies and structures of [NMe<sub>4</sub>][Zn{S<sub>2</sub>P(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-*p*)<sub>2</sub>}<sub>3</sub>] and [NEt<sub>4</sub>][Zn(S<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]. *J Chem Soc Dalton Trans.* 1983;4:627-634.
- Bara A, Socaciu C, Silvestru C, et al. Antitumor organometallics. I. Activity of some diphenyltin(IV) and diphenylantimony(III) derivatives on in vitro and in vivo Ehrlich ascites tumor. *Anticancer Res.* 1991;11(4):1651-1655.
- Chen J, Wang S, Xu C, et al. Separation of Americium from Lanthanides by Purified Cyanex 301 Countercurrent Extraction in Miniature Centrifugal Contactors. *Procedia Chem.* 2012;7:172-177.

16. Chen J, Wei M, Liu X, et al. Back-end of nuclear fuel cycle in China. *Prog Nuclear Energy*. 2012;54:46-48.
17. Ghoreishi SM, Ansari K, Ghaziaskar HS. Supercritical extraction of toxic heavy metals from aqueous waste via Cyanex 301 as chelating agent. *J Supercrit Fluids*. 2012; 72: 288-297.
18. Rouhut MM, Currier AH, Wystrach VP. The Preparation of Dithiophosphinates from Secondary Phosphines and Sulfur under Alkaline Conditions. *J Org Chem*. 1961; 26: 5133-5135.
19. Sağlam EG, Çelik Ö, Yılmaz H, et al. Synthesis, spectroscopic characterization and X-ray single crystal structures of trans-bis [4-methoxyphenyl (3-methylbutyl) dithiophosphinato] nickel(II) and bis [4-methoxyphenyl (3-methylbutyl) dithiophosphinato]cobalt(II) complexes. *Transit Met Chem*. 2010;35:399-405.
20. Cavell RG, Byers W, Day ED, et al. Metal complexes of substituted dithiophosphinic acids. IV. Complexes of divalent nickel, palladium, and platinum. *Inorg Chem*. 1972;11:1598-1606.
21. Cavell RG, Day ED, Byers W, et al. Metal complexes of substituted dithiophosphinic acids. V. Complexes of manganese, iron, and cobalt. *Inorg Chem*. 1972; 11: 1759-1772.
22. Haiduc I. Supramolecular associations, secondary bonds, quasi-cyclic structures and heterogeometrism in metal derivatives of phosphorus- and arsenic-based thioacids and oxo analogs. *Coord Chem Rev*. 1997;158:325-358.
23. Pinkerton AA, Ahlers FP, Greiwing HF, et al. Dithiophosphinate complexes of the  $UO_2^{2+}$  ion containing a coordinated water molecule-solid state structures and stereochemical rigidity in solution. *Inorg Chim Acta*. 1997;257:77-81.
24. Casas JS, García-Tasende MS, Sánchez A, et al. Synthesis, crystal structure and spectroscopic properties of bis(diphenyldithiophosphinato) cadmium (II). *Inorg Chim Acta*. 1994;219:115-119.
25. Byrom C, Malik MA, O'Brien P, et al. Synthesis and X-ray single crystal structures of bis (diisobutyldithiophosphinato) cadmium(II) or zinc(II): Potential single-source precursors for II/VI materials. *Polyhedron*. 2000;19:211-215.
26. Calligaris M, Nardin G, Ripamonti A. Crystal and molecular structure of zinc(II) and cobalt(II) diethyldithiophosphinates. *J Chem Soc A: Inorg, Phys, Theor*. 1970; 714-722.
27. Keck H, Kuchen W. Massenspektrometrische Untersuchungen An Organophosphorverbindungen IV. Über den massenspektrometrischen Zerfall von Dithiophosphinsäuren. *Phosphorus Sulfur Relat Elem*. 1983;14:225-228.
28. Sağlam EG, Yılmaz H, Dal H, et al. Synthesis and Spectroscopic Characterizations of Novel Ni(II) and Co(II) Dithiophosphinate Complexes, and X-Ray Studies on the Ni(II) Complex. *Phosphorus Sulfur Relat Elem*. 2012;187:213-224.
29. Nimairatan A, Saha N. Synthesis and spectroscopic characterization of palladium (II) and platinum (II) complexes with substituted pyrazoles. *Asian J Chem*. 2008;20:521-529.
30. Karakus M, Yılmaz H. Synthesis and characterization of Ni(II), Zn(II), and Cd(II) complexes with dithiophosphonate derivatives. *Russ J Coord Chem*. 2006;32:437-444.

# Yeni Fenantrolin İçerikli Ditiyofosfonato Nikel Kompleksinin Sentezi ve Karakterizasyonu

## Synthesis and Characterization of a New Phenanthroline-Containing Dithiophosphonato Nickel Complex

Ayşe Zeynep VARLI<sup>1</sup>

Elif BULAT<sup>1</sup>

Ertuğrul Gazi SAĞLAM<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi,  
Kimya Bölümü İstanbul, Türkiye



### Öz

Bu çalışmada, bilinen Ni(II) ditiyofosfonato kompleksinden Lewis bazı içerikli yeni fenantrolin Ni(II)ditiyofosfonato kompleksi sentezlendi. İyonik yapıda kompleks paramanyetik özelliğe sahiptir. Sentezlenen koordinasyon bileşiğinin yapısı elemental analiz, manyetik duyarlılık ölçümleriyle beraber, FT-IR ve kütle spektroskopisi ölçümleriyle de aydınlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ditiyofosfonato Ni(II) kompleksi, Ditiyofosfonato Nikel Fenantrolin kompleksleri, Fenantrolin

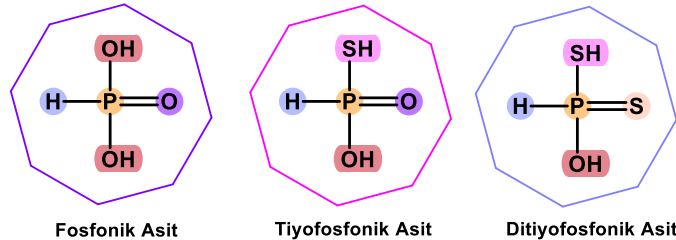
### ABSTRACT

In this study, a new Lewis base-containing phenanthroline Ni(II) dithiophosphonato complex was synthesized from Ni(II)dithiophosphonato complex which is previously known. The complex has ionic structure and paramagnetic properties. The structure of the synthesized coordination compound was elucidated by elemental analysis, magnetic susceptibility measurements, FT-IR and mass spectroscopy measurements

**Keywords:** Dithiophosphonato Ni(II) complex, Dithiophosphonato Nickel Phenanthroline complexes, Phenanthroline

## GİRİŞ

Organo-tiyofosfor bileşiklerinin bir üyesi ditiyofosfonik asitler (DTPOA) ve türevleri (ditiyofosfonat tuzları, ditiyofosfonato-koordinasyon bileşikleri), uzun yıllar akademik araştırmalarda tercih edilmelerinin yanı sıra<sup>1</sup> bu bileşikler ayrıca; endüstride<sup>2,3</sup>, tarımda<sup>4</sup>, biyokimyada<sup>5</sup> ve metalürjide<sup>6</sup> yaygın katkı maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Bu bileşikler merkezdeki fosfor atomuna bağlı kükürt atomlarının sayısına göre sınıflandırılırlar (Şekil 1).



Şekil 1. Organo-tiyofosfonik Asitlerin Yapıları

Geliş Tarihi/Received 15.01.2024  
Kabul Tarihi/Accepted 19.03.2024  
Yayın Tarihi/Publication Date 22.05.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:  
Ertuğrul Gazi SAĞLAM,

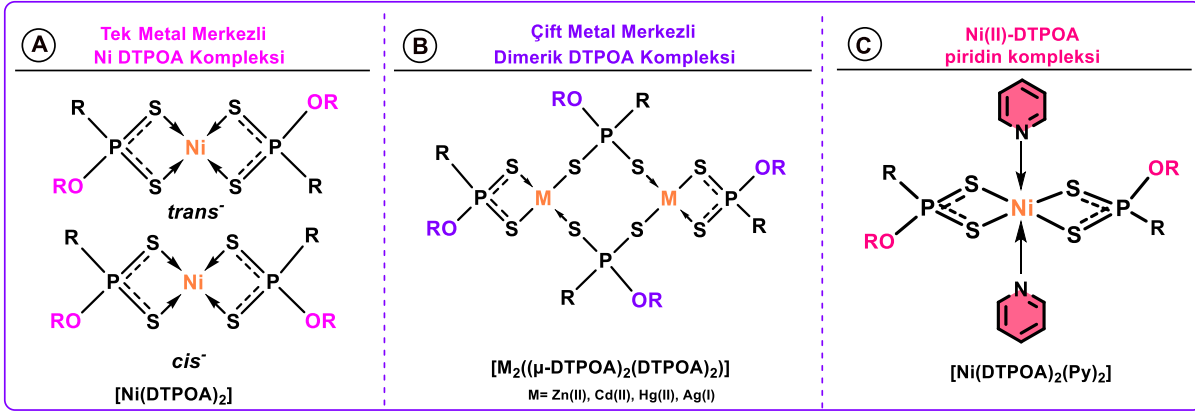
E-mail: [saqlameg@gmail.com](mailto:saqlameg@gmail.com)

Cite this article: Varlı A.Z., Bulat E., Sağlam E.G. Synthesis and Characterization of a New Phenanthroline-Containing Dithiophosphonato Nickel Complex. *J Ata-Chem.* 2024;4(1):20-25.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.





**Şekil 2.** DTPOA'lerin tek-çift metal merkezli kompleksleri.

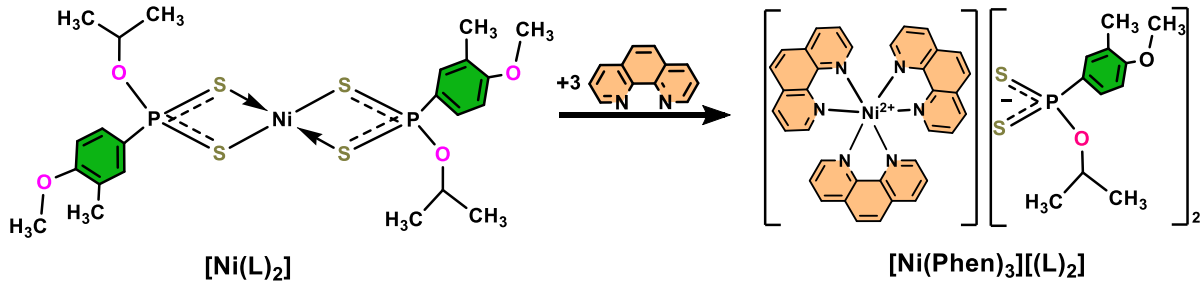
DTPOA'ler fosfora bağlı aromatik veya alifatik grubun büyüklüğüne göre katı veya yağ kıvamında ve kükürt atomlarından dolayı kötü kokulu maddelerdir. DTPOA tuzlarına (ditiyofosfonat) veya komplekslerine (metal-ditiyofosfonato) dönüştürülerek kokusuz ve kararlı formlarına dönüştürülürler.<sup>7</sup> Bileşiklerin yapısındaki iki kükürt atomu ayrıca; periyodik sistemdeki geçiş metalleri ile çeşitli yapıda koordinasyon bileşikleri oluşturmasına neden olur. Ditiyofosfonato-koordinasyon bileşiklerinde kükürt atomları, metal atomuna köprülü veya doğrudan bağlanmasıyla tek metal merkezli (mononükleer) veya iki metal merkezli (dinükleer) yapılar oluşur. Her iki yapıda koordinasyon bileşiği yüksüzdür ve metal atomu dört koordinasyonludur.<sup>8</sup> Ancak metalin türüne göre koordinasyon bileşiğinin yapısı farklıdır. Şöyleki, 10. Grup metalleriyle ( $[M(DTPOA)_2]$ , M= Ni(II), Pd(II) ve Pt(II)) kare düzlem yapıda, tek metal merkezli ditiyofosfonato koordinasyon bileşiklerini oluşturur (Şekil 2A). Diğer taraftan, 11. Grup (Ag (I)) ve 12. Grup ( $[M_2(\mu-DTPOA)_2(DTPOA)_2]$ , M= Zn(II), Cd(II), Hg(II) ve Ag(I)) metalleriyle düzgün dört yüzlü yapıda, çift metal merkezli, (halkalı, dimerik) koordinasyon bileşiklerini oluşturur (Şekil 2B) oluştururlar.<sup>9-11</sup>

Kare düzlem yapıdaki  $[Ni(DTPOA)_2]$  bilenen en iyi koordinasyon bileşikleridir.<sup>12</sup> Bu kompleksler koordinasyon sayısı bakımından doymamış olarak kabul edilir ve piridin gibi tek dişli ligandlarla ( $[Ni(DTPOA)_2(Py)_2]$ ) veya fenantrolin gibi çift dişli ligandlarla ile koordinasyon sayılarını altıya çıkarabilirler (Şekil 2C). Kare düzlem veya düzgün dört yüzlü yapıdaki kompleksler diamanyetik özellik gösterirken, altı koordinasyonlu düzgün sekiz yüzlü yapıdaki Ni(II) kompleksleri paramanyetik özellik gösterir.<sup>13-15</sup>

Nikel veya diğer geçiş metal katyonlarının DTPOA koordinasyon bileşikleri; çift dişli-nötr organik bir ligand

özelliği gösteren fenantrolinle kararlı koordinasyon bileşikleri oluştururlar.<sup>16</sup> Son 20 yıl içinde, yapısında fenantrolin ve Organo-ditiyofosfor ligandlarını bir arada bulunduran Ni(II)- DTPOA kompleksleri sentez çalışmaları, nadiren de olsa devam etmektedir ( $[Ni(Phen)_m][(DTPOA)_n]$ ). Bu çalışmalarda sentezlenen komplekslerde merkez atomu Ni(II) iyonuna, ditiyofosfonat ve fenantrolin ligandları koordine kovalent bağla bağlanabildiği gibi ( $[Ni(Phen)_m][(DTPOA)_n]$ , m=1, n=2; m=2, n=1); nikel-fenantrolin katyonuyla ( $[Ni(Phen)_3]^{2+}$ ) ve ditiyofosfonat anyonları iyonik olarak bağlanabilmektedir ( $[Ni(Phen)_m][(DTPOA)_n]$ , m=3, n=2). Her iki bağlanma türünde de nikelin koordinasyon sayısı altıdır ve koordinasyon bileşiği paramanyetik özellik gösterir.<sup>16-19</sup>

$[Ni(Phen)_m][(DTPOA)_n]$  koordinasyon bileşikleriyle ilgili araştırmalar, diğer metal-DTPOA koordinasyon bileşikleri araştırmalarına göre daha azdır. Bu çalışmada; bilinen bir dört koordinasyonlu  $[Ni(L)_2]$  kompleksinden (Ligand, L=O-2-propil-(3-metoksitolil)ditiyofosfonat)<sup>20</sup>, iyonik yapıda yeni fenantrolin Ni(II) ditiyofosfonato kompleksi ( $[Ni(Phen)_3][L_2]$ ) sentezlendi (Şekil 3).  $[NiL_2]$  için gerekli ligand, son yıllarda sentezlenen ve araştırmaları halen devam eden 2,4-bis-(3-metoksitolil)-1,3-ditiya-2,4-difosfetan 2,4-disülfür (SAV-B1), bileşiğinin bir alkolle (izo-propil alkol) reaksiyonundan yeniden sentezlendi.  $[Ni(Phen)_3][L_2]$  koordinasyon bileşiğinin yapısı element analiziyle beraber kütle spektrometrisi (ESI) ve FTIR spektroskopileri ve manyetik duyarlılık ölçümleri aydınlatılmıştır.



Şekil 3.  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$  kompleksinin sentez reaksiyonu

## YÖNTEMLER

### Kimyasallar ve Cihazlar

1,10 Fenantrolin, ethanol, methanol ve kloroform Merck firmasından temin edilmiştir. Ligand ve Ni(II) kompleksi literatürdeki yöntemlere göre sentezlendi.<sup>20</sup>

Bileşiklerin erime noktaları (EN) Electrothermal 9200 cihazında; element analizi LECO 932 CHNS-O Elementel Analiz cihazında, kütle ölçümleri LC/MS sistemi bir C-18 HPLC kolonu ve bir ESI iyonlaştırıcısına bağlı bir Waters Micromass ZQ ile Waters tarafından sağlanan cihazında; IR ölçümleri Perkin Elmer marka Spectrum Two FT-IR model ATR modüllü cihazında ( $4000-200 \text{ cm}^{-1}$ ) marka cihazında alındı. Manyetik duyarlılıklar, oda sıcaklığında ( $25^\circ\text{C}$ ) Sherwood Scientific manyetik duyarlılık dengesi (Model MK1) üzerinde ölçüldü.

### Tris (1,10-fenantrolin) nikel(II)-O-2-propil-(3-metoksitolil) ditiyofosfonat koordinasyon bileşiğinin Sentezi, $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$

0,60 g (1 mmol)  $[\text{NiL}_2]$  kompleksinin metil alkoldeki çözeltisine, etil alkolde çözülmüş fenantrolin (3 mmol, 0,55 g) çözeltisi damla damla ilave edilir. Geri soğutucu altında 30 dk kaynatılır. Kavuniçi renkli çözelti süzülür; iki gece oda sıcaklığında bekletilir. Oluşan kavuniçi renkli katı kompleks süzülür ve vakum desikatöründe kurutulur.

**$[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$ :** Verim: 0,82 g (%71). Kavuniçi. EN  $210^\circ\text{C}$ . Teorik:  $\text{C}_{58}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{NiO}_4\text{P}_2\text{S}_4$  ( $1150.00 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ): C, 60.58; H, 4.91; N, 7.31; S, 11.15; Deneysel: C, 60.50; H, 4.84; N, 7.26; S, 11.09%.  $\mu_{\text{eff}}^{\text{deneysel}} = 2.53 \text{ BM}$ .

## SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Şekil 4-5'de görülen  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$  kompleksinin FT-IR spektromunda; ditiyofosfonik asitin anyon kısmına ait

fosfor ve kükürt bağlarını titreşim frekansları simetrik ( $\nu(\text{PS})_{\text{sym}}$ ) ve asimetrik ( $\nu(\text{PS})_{\text{asym}}$ ) olarak sırasıyla  $543 \text{ cm}^{-1}$  ve  $643 \text{ cm}^{-1}$  arasında çıkmıştır. Kompleksin katyon kısmına ait nikel-azot bağı gerilme titreşim bandı ( $\nu(\text{Ni-N})$ ), spektrumun parmak izi bölgesinde  $297 \text{ cm}^{-1}$  de gözlemlenmiştir. Bileşiğin IR verileri benzer yapılarıdaki verilerle uyum içerisindedir.<sup>20,21</sup>

Kompleksin kütle spektromunda (Şekil 6);  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$  komplekse ait bazı piklerin, beklenen değerden farklı çıkması atomlara (fosfor, kükürt veya nikel) ait izotopların, izotop bolluklarından kaynaklanmaktadır. İyonizasyon sürecinde kullanılan çözeltideki (buffer solution) sodyum veya diğer çözücü molekülleri (MeOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ), molekül iyon pikine veya farklı türlere tutunabilmektedir.

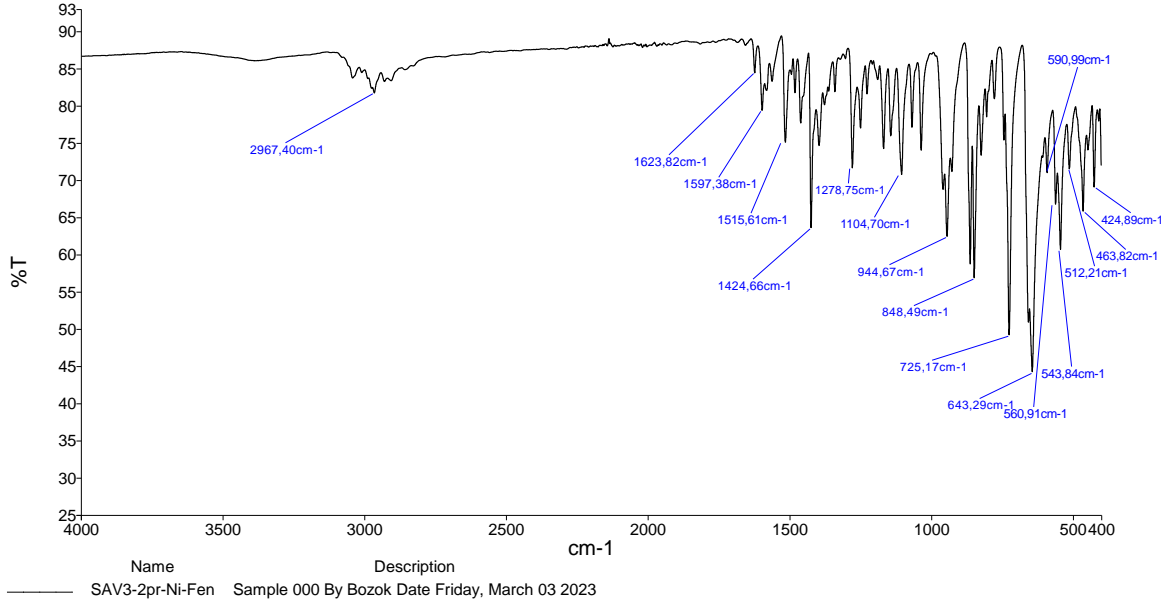
Komplekse ait molekül iyon piki çok azda olsa spektromda görülmektedir ( $[(\text{M}+\text{Na})+2\text{H}]^+$ , 1%). Spektromda temel pik, moleküldeki  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3]^{2+}$  iyonudur. Spektromda oluşan diğer türler, molekül iyon pikinden ayrılan grupların (fenantrolin) veya çözücü moleküllerinin (EtOH); bu türlere tutunmasıyla oluştuğu görülmektedir. (MS (ESI) m/z (%): 299.9 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_3]^{2+}$ , 100%), 209.4 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_2]^{2+}$ , 21%), 250.0 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_2(\text{EtOH})_2]^{2+}$ , 17%), 463.8 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_2(\text{EtOH})-2\text{H}]^+$ , 3%), 513.6 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_2(\text{EtOH})_2-2\text{H}]^+$ , 23%), 693.8 ( $[\text{Ni}(\text{Phen})_3(\text{EtOH})_2-2\text{H}]^+$ , 36%), 1174,3 ( $[(\text{M}+\text{Na})+2\text{H}]^+$ , 1%).

Sentezlenen kompleksin manyetik duyarlılık ölçümü de yapılmıştır. Fenantrolinin nikel atomuna altı koordinasyonla bağlanarak oluşturduğu iyonik  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][(\text{DTPOA})_2]$  kompleksinde nikel atomunun yüksek spin türünde  $d^8$  elektron konfigürasyonuna sahip olduğunu, deneysel ölçüm değerleri doğrulamaktadır. (Deneysel  $\mu_{\text{eff}}^{\text{deneysel}} = 2.53 \text{ BM}$ ; hesaplanan  $\mu_{\text{eff}} = 2.83 \text{ BM}$ ) (Tablo 1).

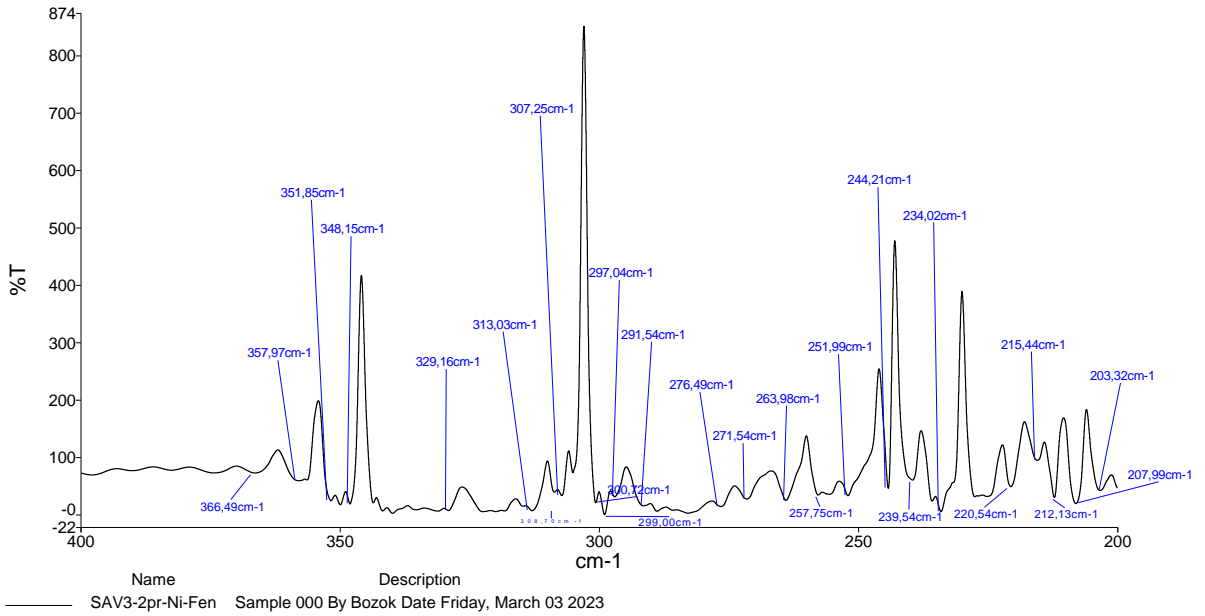
Bu çalışmada literatürde az rastlanılan fenantrolin içerikli nikel(II) ditiyofosfonato koordinasyon bileşiği

sentezlenmiştir  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$ . Kompleksin yapısı FTIR ve MS spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. IR spektrumundaki değerler, P-S asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri ile parmak izi bölgesinde metalin Lewis bazıyla koordinasyonuna ait titreşim frekans değerleri beklenildiği gibi çıkmıştır.<sup>21</sup> Kütle spektrumundaki molekül

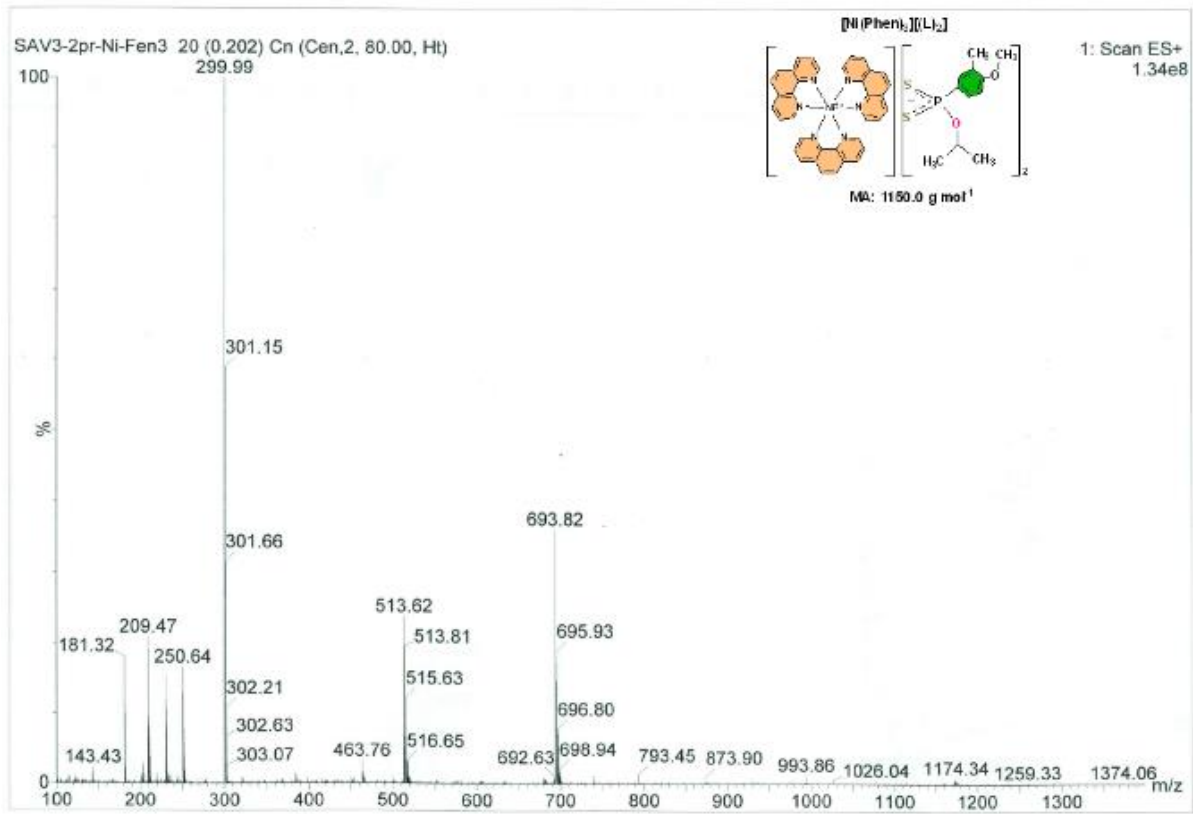
iyon piki ve temel pik, kompleksin öngörülen yapısını desteklemektedir. Ayrıca deneysel olarak bulunan manyetik alınganlık değerinin ( $d^8$  elektron konfigürasyonu için  $\mu_{\text{eff}}^{\text{deneysel}} = 2.53 \text{ BM}$ ) bu tür yapılarda beklenen teorik değere yakın olduğu görülmüştür ( $d^8$  elektron konfigürasyonu için  $\mu_{\text{eff}}^{\text{teorik}} = 2.83 \text{ BM}$ ).



Şekil 4.  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$  kompleksine ait IR spektrumu ( $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ ).



Şekil 5.  $[\text{Ni}(\text{Phen})_3][\text{L}_2]$  kompleksine ait IR spektrumu ( $400\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$ ).



Şekil 6. [Ni(Phen)<sub>3</sub>][L<sub>2</sub>] kompleksine ait MS spektrumu.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Ayşe Zeynep Varlı: Araştırma, Sentezleme, Doğrulama, Yazma, Finansman sağlama. Elif Bulat, Kavramsallaştırma, Görselleştirme, Hazırlık, Metodoloji, Biçimsel Analiz, Araştırma, Yazma-Orijinal. Ertuğrul Gazi Sağlam, Kavramsallaştırma, Doğrulama, Hazırlık, Biçimsel analiz, Araştırma, Kaynaklar, Denetleme, Yazma-Orijinal, Yazma-İnceleme ve Düzenleme, Görselleştirme, Finansman sağlama.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmaya "Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı" kapsamında finansal destekte bulunan, "TÜBİTAK 2209-A" projesine teşekkür ederler.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Ayşe Zeynep Varlı, Investigation, Synthesizing, Verification, Writing-Original, Funding. Elif Bulat, Conceptualization, Visualization, Preparation, Methodology, Formal Analysis, Investigation, Writing-Original. Ertuğrul Gazi Sağlam, Conceptualization, Verification, Preparation, Formal analysis, Investigation, Sources, Auditing, Writing-Original, Writing-Review and Editing, Visualization, Funding.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors would like to thank the "TUBITAK 2209-A" project, which provided financial support for this study within the scope of the "University Students Research Projects Support Program".

## Kaynaklar

1. Van-Zyl WE, Fackler JP. A General and Convenient Route to Dithiophosphonate Salt Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2000; 167: 117-132.
2. Ziyatdinova GK, Budnikov GK, Samigullin AL, et al. Electrochemical determination of synthetic antioxidants of bisdithiophosphonic acids. *J Anal Chem.* 2010; 65: 1273-1279.
3. Mc.Cleverty JA, Rick SZ, Kowalski N, et al. Aspects of the inorganic chemistry of rubber vulcanisation. Part 4. Dialkyl- and diaryl-dithiophosphate and -dithiophosphinate complexes of zinc: phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectral studies and structures of [NMe<sub>4</sub>][Zn{S<sub>2</sub>P(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-p)<sub>2</sub>}<sub>3</sub>] and [NEt<sub>4</sub>][Zn(S<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]. *J Chem Soc Dalton Trans.* 1983; 4: 627-634.
4. Kabra V, Mitharwal S, Singh S. Synthesis and Insecticidal Activity of Novel Dithiophosphonates. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2009; 184(9): 2431-2442.
5. Banaei A, Saadat A, McArdle P, et al. Crystal structure, antibacterial activity and nanoparticles of Cd(II) complex derived from dithiophosphonate ligand. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2018; 193(6): 369-367.
6. Xihong H, Guoxin T, Jing C, et al. Characterization of

- the extracted complexes of trivalent lanthanides with purified cyanex 301 in comparison with trivalent actinide complexes. *J Chem Soc Dalton Trans.* 2014; 43: 17352-17357.
7. Haiduc I, Sowerby DB. Stereochemical aspects of phosphor-1,1-dithiolato metal complexes (dithiophosphates, dithiophosphinates): Coordination patterns, molecular structures and supramolecular associations-I. *Polyhedron.* 1995: 14; 3389-3472.
  8. Haiduc I. Thiophosphorus and related ligands in coordination, organometallic and supramolecular chemistry. A personal account. *J Organomet Chem.* 2001: 623(1-2); 29-42.
  9. Sağlam EG, Ebiñç A. Syntheses and Spectroscopic Characterization on New [O-3-phenyl-1-propyl-(4-methoxyphenyl) dithiophosphonato] Ni(II), Cd(II) and Hg(II) Complexes. *J Turkish Chem Soc A.* 2018: 5 (3); 1239-1248.
  10. Karakus M, Lönnecke P, Hildebrand M, et al. Chiral Heterobimetallic Gold(I) Ferrocenyl dithiophosphonato Complexes. *Z Anorg Allg Chem.* 2011: 637(7-8); 983-987.
  11. Sağlam EG, Akkoç S, Acar N, et al. New heterobimetallic ferrocenyl dithiophosphonato Cd(II) and Hg(II) Complexes: DNA Interactions, Antimicrobial and Anticancer Activity Studies of the Cd(II) Complexes. *ChemistrySelect.* 2021: 6(44); 12496.
  12. Sağlam EG, Bulat E, Zeyrek CT, et al. 2,4- Bis (2,4-dimethoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane 2,4-disulfide and its derivatives: Syntheses, structural characterizations, anticancer activities, and theoretical studies on some dithiophosphonato Ni(II) complex. *J Mol Struct.* 2023: 1272; 134197.
  13. Sağlam EG, Akkoç S, Zeyrek CT, et al. New heterobimetallic nickel(II) ferrocenyl dithiophosphonato complexes: Syntheses, characterization, antiproliferative activity and X-ray, DFT, molecular docking studies on trans-bis-[O-3-methyl-1-butyl-(ferrocenyl) dithiophosphonato] nickel(II). *Inorg Chim Acta.* 2021: 514; 119991.
  14. Kokina TE, Glinskaya LA, Sankova EA, et al. Crystal and molecular structure and properties of [Ni(4-NH<sub>2</sub>Py)<sub>2</sub>(iso-Bu<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] and [Co(4-NH<sub>2</sub>Py)(iso-Bu<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]. *J Struct Chem.* 2005: 46; 1031-1038.
  15. Aragoni MC, Arca M, Champness NR, et al. Designed Assembly of Low-dimensional Molecular Units: Novel Neutral Coordination Polymers Based on (Phosphonodithioato)Ni(II) Complexes. *Eur J Inorg Chem.* 2004: 2004(10); 2008-2012.
  16. Klevtsova RF, Glinskaya LA, Kokina TE, et al. Crystal Structures of [Ni(Phen)(i-Bu<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] and [Ni(Phen)<sub>3</sub>(i-Bu<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] Complexes and Interaction between Coordinated 1,10-Phenanthroline Molecules. *J Struct Chem.* 2003: 44; 256-267.
  17. Karakus M, Yilmaz H. Synthesis and characterization of Ni(II), Zn(II), and Cd(II) complexes with dithiophosphonate derivatives. *Russ J Coord Chem.* 2006: 32(6); 437-443.
  18. Chakravarty M, Pailloux S, Ouizem S, et al. Synthesis and metal coordination chemistry of (phenyl)(pyridin-2-ylmethyl)phosphinodithioic acid, [2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]CH<sub>2</sub>P(S)(SH)(Ph). *Polyhedron.* 2012: 33; 327-335.
  19. Batsanov AS, Bilton C, Deng RMK, et al. Saccharinate-metal complexes with 1,10-phenanthroline (phen) or 2,2'-bipyridine (bipy) as co-ligands; the synthesis, crystal and molecular structures of five new compounds of divalent metals. *Inorg Chim Acta.* 2011: 365; 225-231.
  20. Sağlam EG, Bulat E, Yilmaz H, The Syntheses and Characterization of New Dithiophosphonates derived from Novel 2,4-Bis(methoxytolyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane 2,4- disulfides and Their Ni(II) Complexes. *JOTCSA.* 2020: 7; 789-800.
  21. Sağlam EG, Akkoç S, Zorlu Y, et al. New phenanthroline nickel(II) organodithio-phosphorus complexes: Syntheses, structural characterizations and in vitro cytotoxic activity studies. *Polyhedron.* 2020: 199; 115097.

# Giresun Karayolu Tozuna Maruz Kalan Kara Lahana Bitkisindeki Ağır Metal Kirliliği ve Sağlık Risk Değerlendirmesi

Elif APAYDIN<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi, Merkezi Araştırma  
Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Giresun, Türkiye

## Heavy Metal Pollution and Health Risk Assessment in Black Cabbage Plant Exposed to Giresun Road Dust

### Öz

Karadeniz Bölgesi'nin coğrafik konumu sebebiyle şehirleri birbirine bağlayan otoyollar Karadeniz sahili boyunca devam etmekte olup, yerleşim yerleri denizden uzaklaşarak dağlara, tepelere, yükseltilere kuruludur ve Giresun da bu şehirlerden biridir. Düz araziler çok azdır bu sebeple Giresun halkı en küçük düz araziye değerlendirmektedir ve çeşitli tarımsal faaliyetlerde kullanmaktadır. Karadeniz Bölgesi ve Giresun' da hemen her sofrada yer alan, çeşitli şekillerde yemeği yapılan ve mineral kaynağı olan kara lahana (*Brassica oleracea*) bitkisi halk tarafından çeşitli yapılarıdaki toprağa ekilip, yetiştirilmektedir. Bu çalışmada; trafik yoğunluğu fazla olan karayolu kıyısında yetişen, yol tozunun ve taşıtların neden olduğu egzoz gazı gibi birçok kirliliğe maruz kalan kara lahana bitkisinin, trafikten 10 km uzak yerde yetişen örneklerine oranla Krom (Cr), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Arsenik (As), Selenyum (Se), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb) ağır metal birikimlerini kantitatif olarak ifade etmek amaçlandı. Tüm numuneler arasında en fazla ağır metal birikimi, % 85.94 fark ile Zn'da gözlemlendi. Ağır metallerin sağlık açısından risk analizleri (THQ, EDI, EWI) yapıldı, THQ değeri < 1 olduğu için insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu ifade edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır metal, kara lahana, Giresun, ICP-MS

### ABSTRACT

Due to the geographical location of the Black Sea Region, highways connecting the cities continue along the Black Sea coast and settlements are built on mountains, hills and elevations away from the sea, and Giresun is one of these cities. There is very little flat land, so the people of Giresun utilize the smallest flat land and use it for various agricultural activities. The black cabbage (*Brassica oleracea*) plant, which is found on almost every meal in the Black Sea Region and Giresun, which is cooked in various types and is a source of minerals, is planted and grown in all types of soil by the people. In this study, it was aimed to quantitatively determine the heavy metal accumulations of Chromium (Cr), Manganese (Mn), Iron (Fe), Cobalt (Co), Nickel (Ni), Copper (Cu), Zinc (Zn), Arsenic (As), Selenium (Se), Cadmium (Cd), Lead (Pb) in cabbage plants grown along the highways with high traffic density and exposed to many pollutants such as road dust and exhaust gas caused by vehicles compared to the samples grown 10 km away from the traffic. The highest heavy metal accumulation among all samples was observed in Zn with a difference of 85.94 %. Health risk analyses (THQ, EDI, EWI) of heavy metals were performed and it was stated that the negative impact on human health was insignificant since the THQ value was less than 1.

**Keywords:** Heavy metal, black cabbage, Giresun, ICP-MS



Geliş Tarihi/Received 22.01.2024  
Kabul Tarihi/Accepted 03.04.2024  
Yayın Tarihi/Publication Date 22.05.2024

**Sorumlu Yazar/Corresponding author:**

Elif APAYDIN,

E-mail: [elif.apaydin@giresun.edu.tr](mailto:elif.apaydin@giresun.edu.tr)

Cite this article: Apaydin E Heavy metal pollution and health risk assessment in black cabbage plant exposed to Giresun road dust. *J Ata-Chem.* 2024;4(1):26-34.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Artan nüfus beraberinde daha fazla yol, taşıt ve yerleşim yeri ihtiyacı doğurmuştur. Nüfusla doğru orantılı olarak kentleşme ve endüstriyel faaliyetler değişmiş, sonucunda ise çevre ve hava kirliliğinde ciddi derecede artışlar olmuştur.<sup>1-7</sup> Kentleşmenin neden olduğu trafik, buna bağlı olarak yol tozu insan sağlığı ve ekosistem için ciddi tehdit unsurudur.<sup>7,8</sup> Dünya genelinde her 8 ölümden birisinin hava kirliliği ile ilişkili olduğu, hava kirliliğinin; yılda ortalama 3.8–4.3 milyon prematüre doğuma ve yaklaşık 7 milyon insanın ölümüne neden olduğu belirtilmektedir.<sup>10,11</sup>

Toz partiküllerinin içeriğinde var olan toksik kimyasallar, biyolojik atıklar, ağır metaller, hidrokarbonlar, patojen mikroorganizmalar gibi maddeler nedeniyle sağlık üzerine etkilerinin araştırılması oldukça önemlidir. Bu unsurlardan biri olan ağır metaller biyolojik olarak parçalanamazlar, toksiktirler ve bazı ağır metaller Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.<sup>12</sup> Yol tozu içeriğinde yer alan ağır metaller; solunum yolu, sindirim yolu ve deri yoluyla insan vücuduna girebilmektedir.<sup>13,14</sup> Farklı nedenlerle atmosfere yayılan gazlar; CO<sub>2</sub>, HF, N<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>, hidrokarbonlar gibi kirletici emisyonları içermekte olup, bu gazların fazla miktarları doğada asit yağmurlarına dönüşebilmektedir. Bu yağmurların etkisi ile toprak asitleşip, emisyonlar içerisinde bulunabilecek S, Cd, Cu, Zn, Fe gibi ağır metaller yer üstünde; toprak ve bitkide birikim oluşturabilmektedir.<sup>15</sup> Bitkiler topraktan besin iyonlarını alırken seçici olmak amaçlanabilir fakat ortamdan istenmeyen madde geçişlerine engel olunamaz. Ağır metaller, besin zincirine dahil olarak; bitkileri, bitkiler ile beslenen insan ve hayvanları toksik olarak etkileyen bir döngüde işgalci rol alırlar. Ni, Cr ve Pb'nun toprakta bulunabilme aralığı 10-100 mg/kg iken, Cd'un 1 mg/kg dan az bulunması normal kabul edilmektedir. Cr temel bir mikroelementtir fakat yüksek derişimleri memeliler ve diğer hayvanlar için toksiktir ve Ni aynı grup canlılar için kansorejen tehditi taşımaktadır.<sup>16,17</sup> Ağır metaller, su ve tarım döngüsü ile besin halkasına girebilir ve insan sağlığını doğrudan tehdit edebilirler.<sup>18</sup> Yapılan çalışmalar özellikle havadan solunum yoluyla veya besinlerle vücuda alınan ağır metallerin çok daha zararlı ve ölümcül olabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>19,20</sup> Ağır metallerin insan vücudunda etkisi araştırıldığında; vücutta tutundukları yer, vücutta kalma süreleri ve vücuda giren ve yerleşen miktarın sonuçlarda büyük rol oynadığı görülmektedir. Örneğin; Pb ve Hg ağır metali merkezi sinir sistemine, Cd böbreklere ve Ni ciğerlere etki etmektedir. Pb ağır metalinin vücuttaki semptomları; eritrosit sentezi bozulabilmektedir, anemi var olabilir, sistemik kan basıncı

artabilir, nefropati, enselepati ortaya çıkabilmekte ve hatta çocuklarda ölümlere dahi neden olabilmektedir.<sup>21</sup> Cd'un sağlığa etkileri araştırıldığında, akciğer ve prostat kanserine sebep olduğu literatüre geçerken, Cd'un aşırı birikiminde; kan basıncında artma, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve bazı organ kanserleri gibi hastalıkların ortaya çıktığı kayıt edilmiştir.<sup>22</sup> Ni'nin vücutta fazla oluşu; akciğer fibrosisi, kalp-damar ve böbrek hastalıklarına neden olduğu, kanserojen etkisi kayda geçmiştir.<sup>23</sup> Cu'nun düşük derişimleri dahi tarım ürünlerinde, sudaki organizmalarda ve insan yaşamında toksik etki oluşturmaktadır.<sup>23</sup> Zn'nin vücuttaki toksik etkisi mide krampı ve ishal şeklinde olup, hayvanlar üzerinde kanserojenik etkisi belirlenmiştir.<sup>24</sup> Bitkilerin ağır metal birikim düzeyleri analiz edilerek, toprak ve havadaki ağır metallerin çeşitleri ve değerleri hakkında yorum yapılabilmektedir.<sup>25-30</sup> Büyük ve kalabalık şehirlerdeki sokak tozlarının çevre kirliliğinde rol aldığı çalışmalarda ifade edilmektedir. Toz içeriğinde yer alan araba eksozları, ev atıkları, sanayi kaynaklı kirleticiler ve rüzgarın taşıma etkisiyle karışımında yer alan ağır metallerin kalitatif ve kantitatif miktarları canlıların yaşamları açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın temel hedefleri şunlardır: 1- Karadeniz Sahil Yolu üzerinde yer alan Giresun ilinde çok sık tüketilen kara lahana bitkisinin yol tozundan ötürü maruz kaldığı ağır metal kirliliğini tayin etmek. 2- Bu değerleri yol tozuna maruz kalmamış bitki örnekleriyle karşılaştırmak. 3- Haftalık (EWI) ve günlük (EDI) metal alımlarını yorumlamak. 4- Hedef tehlike katsayısını (THQ) kullanarak ağır metal maruziyeti içeren ve içermeyen bitki tüketiminin, bu metallerle ilişkili potansiyel sağlık risklerini değerlendirmek şeklindedir. Bu amaçla, Giresun iline bağlı farklı istasyonlardan toplanan Giresun halkı için önemli olan kara lahana (*Brassica oleracea*) bitkisinin trafik yoğunluğuna göre değişen Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Cd, Pb olmak üzere 11 adet ağır metal miktarını belirlemek istenmiştir. Analizi yapılmak istenen metaller, çevre ve insan sağlığı açısından tehlikeli olarak gruplandırıldığından ve bu nedenle ATSDR'nin öncelikli kirletici listesinde yer aldığından çalışmada yer almıştır.<sup>31,32</sup> Sonuçlar günlük ve haftalık ağır metal maruziyet miktarı (EDI ve EWI) ile ve hedef tehlike oranı olan THQ (Target Hazard Quotient) ile kontrol edilmiştir.

## YÖNTEMLER

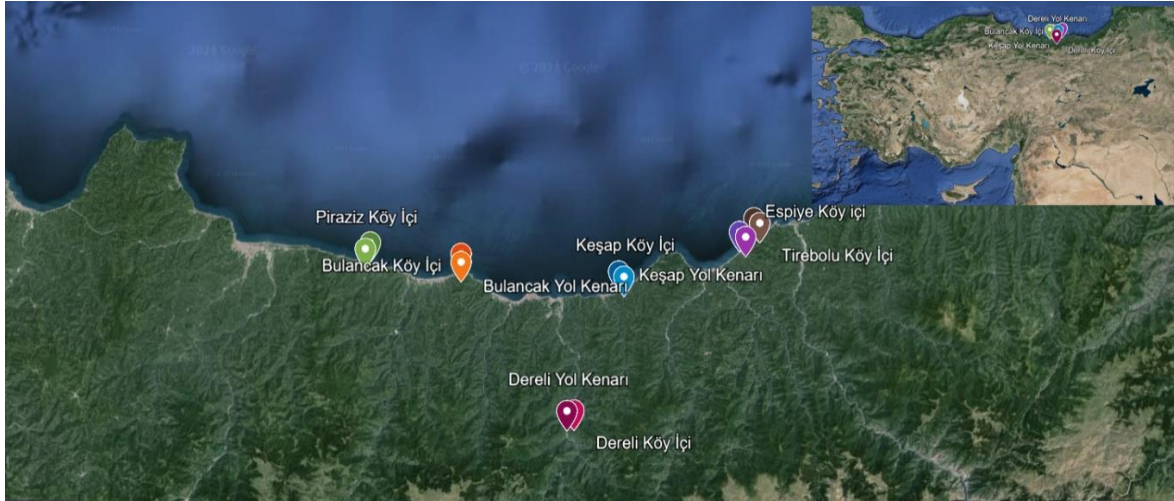
Çalışmada; Karadeniz sahil yolu boyunca yer alan Giresun ilçeleri istasyon olarak belirlenmiştir. Şehrin batısından başlayarak yer alan Piraziz, Bulancak, Keşap, Dereli, Espiye ve Tirebolu ilçelerinden trafik yoğunluğuna

maruz kalan bitki numuneleri ve aynı ilçeye bağlı trafik yoğunluğu olmayan, 10 km uzaklığındaki alanlardan numuneler toplanmıştır (Şekil 1).

### Numunelerin Analizler İçin Hazırlanması

Toplanan bitki numuneleri yıkanmadan etüvde 105 °C' de 24 saat bekletilerek, nemi uçurulmuştur. Numuneler

öğütülerek, 0.25 er gram tartıldı, HNO<sub>3</sub>+HCl (5 mL %65 konsantre HNO<sub>3</sub> ve 3 mL %70 konsantre HCl) karışımı içinde, Cem Mars 5 mikrodalga yakma ünitesinde 200 C' de yakılarak sıvılaştırıldı.<sup>33</sup> Son hacimleri 50 mL olacak şekilde deiyonize su ile tamamlandı ve analiz öncesinde numuneler 0.45 µm enjektör filtreden süzöldü.<sup>34,35</sup>



Şekil 1. Çalışma alanı ve bitki numunelerinin toplanma istasyonları

### ICP-MS Analizleri

ICP, numunedeki elementlerin atomize edildiği ve uyarıldığı, manyetik alanla desteklenen 7000-8000 °K gibi yüksek sıcaklıkta bir plazma tekniğidir. Plazma, gazlı iyon akımı olarak adlandırılır. ICP tekniğinde plazma, argon gazının hem inert hem de kolayca iyonlaşabilir olması nedeniyle radyofrekans jeneratörü tarafından oluşturulan manyetik alanla etkileşime girmesiyle oluşturulur. MS dedektör sistemi daha hassas ölçümlerde tercih edilmektedir. Bruker 820 MS/ICP-MS analiz sistemi kullanıldı.<sup>34</sup> Multi element standartları karışımı (Merck, Darmstadt, Germany) iç standart eklemeyen analiz edilmiş, kalibrasyon grafikleri çizilmiş ve gerekli seyreltmeler göz önünde tutularak hesaplamalar yapılmıştır.

Bruker ICP-MS CA270107 metot uygulamasına göre yapılan analizlerin dedeksiyon limitleri Co, Cu, Pb, Ni, Cr, Mn, Fe, Zn olarak sırasıyla; 0.2, 0.3, 0.3, 2, 3, 2, 300, 6 ng/g olarak verilmiştir.

### Risk Değerlendirme Yöntemleri

İnsan sağlığı risk değerlendirmesinde, kimyasallara maruz kalma sonucu ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarını tahmin etmek için kanserojen ve kanserojen olmayan etkilerin hesaplanması adına iki yöntem kullanılmaktadır.<sup>36-</sup>

<sup>38</sup> Kanserojen olmayan etkilerin risk değerlendirmesi; hedef tehlike oranına (THQ) göre yapılmaktadır ve THQ değerinin 1'in altında olması insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu anlamına gelirken, THQ 1'den büyük veya 1'e eşit ise, potansiyel bir sağlık riski vardır şeklinde yorumlanmaktadır.<sup>33,38</sup> THQ; Chien ve diğerleri (2002) tarafından sunulan denklem kullanılarak hesaplanmıştır<sup>36</sup>:

$$THQ = (EF \times ED \times WI \times C) / (RfD \times ATn) \times 10^{-3} \quad (1)$$

THQ hedef tehlike bölgesi; EF: maruziyet sıklığı (365 gün / yıl); ED: ömür boyu (70 yıl) maruz kalma süresi; WI: bitki alımının günlük vücut ağırlığına oranıdır (g/kg/gün); C: metal konsantrasyonu (mg/L); RfD: bir ağır metal için oral referans dozudur ve sırasıyla Cr:0.003, Mn:0.14, Ni:0.02, Zn:0.3, Cu:0.005, Co:0.0003, Pb:0.002 ve Cd:0.0005 mg/kg/gün değerlerindedir ve ATn kanserojen olmayanlar için ortalama süredir (70 yıl olduğu varsayılmıştır).<sup>39</sup> Ağır Metallerin Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı (EDI) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$EDI = (CxW) / BW \quad (2)$$

C, metalin miktarı; W, günlük ortalama tüketim miktarı (kg/gün); BW, Toplam vücut ağırlığı (kg) BW: 72.8.<sup>40</sup> Haftalık



alım miktarı EWI olarak hesaplanıp ifade edilmektedir.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin aktarımı ve anlamlılık ifadesi için Windows istatistik paket programı PASW Statistics 18 kullanılmıştır. Verilerin homojenliği için yapılan Levene's Testine göre verilerin dağılımı normaldir ( $p>0,05$ ). Örneklerin ağır metal birikimleri üzerinde istasyon değişkenliğinin fark gösterip göstermediğini belirlemek için yapılan tek yönlü ANOVA testi sonucuna göre kurşun (Pb) haricinde tüm ağır metal sonuçlarında % 95 güven seviyesinde anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

### BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada; çeşitli nedenlerle ağır metal birikimine maruz kalan bitki numunelerinin, maruz kalamayan bitki numunelerine göre ağır metal birikimi araştırılmış olup, sonuçlar sağlık risk değerlendirme yöntemleri ile hesaplanıp, değerlendirilmiştir. Bu bağlamda Tablo 1.' de görüldüğü üzere örneklerin ağır metal değerleri mg/kg olarak verilmiştir.

Yol tozuna bağlı ağır metal kirliliği YK numune sonuçlarına bakıldığında; Co:  $2.671\pm 1.25$  mg/kg Piraziz YK örneğinde; Cu:  $12.234\pm 1.16$  mg/kg Piraziz YK örneğinde; Pb:  $1.558\pm 1.35$  mg/kg Dereli YK örneğinde; Ni:  $31.769\pm 1.05$  Dereli YK örneğinde; Cr:  $18.515\pm 1.12$  Tirebolu YK örneğinde; Mn:  $85.267\pm 0.95$  Dereli YK örneğinde; Fe:  $48.978\pm 1.09$  Espiye YK örneğinde; Zn:  $156.521\pm 0.91$  Bulancak YK örneğinde en fazla birikimdedir (Şekil 2). Cd, Se, As ağır metalleri hiçbir örnekte tespit edilmemiş olup, Tablo 1' de bu metallere yer verilmemiştir. Çalışmanın amacını destekleyici olarak Tablo 1, deneysel sonuçlara bakıldığında; yol tozu kirliliğine maruz kalan ve ağır metal birikimi beklenen YK örneklerinde ağır metal birikimleri daha fazladır. Pb'nin toksik etkisi yadsınamazdır<sup>26</sup> ve Dereli YK örneklerinde ( $1.558\pm 1.35$  mg/kg) bu değer diğer ağır metal birikimlerine göre dikkat edilecek düzeydedir. Bahsedilen kirlilikler deneysel sonuçlara göre (Tablo 1).

en çok Zn'de birikim oluşturmuştur ki en fazla düzeyde tespit edilen Bulancak YK örneğinde  $156.21\pm 0.91$  mg/kg değerinde olan Zn, Kİ örneğinde  $35.12\pm 1.01$  mg/kg olarak tespit edilmiş olup % 77.52' lik kayda değer bir fark mevcuttur (Tablo 1).

İstanbul'da E-5 karayolunda, 22 farklı noktadan alınan yol tozu örneklerinde, Mn, Zn, Cu, Pb, Cd ve Ni derişimleri çalışılmış ve çalışma sonucunda, Cu, Pb ve Zn birikim miktarının, toprakta bulunması gereken azami miktardan daha fazla olduğu tespit edilmiş, bu durumun insan sağlığı açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Türkmen ve ark. bir çalışmalarında; Giresun' da yetişen kara lahanada bitkisinin ICP-MS ile ağır metal birikimlerini Krom  $0.17\pm 0.01$ , Mangan  $13.5\pm 0.60$ , Demir  $49.3\pm 5.01$ , Kobalt  $1.47\pm 0.01$ , Nikel  $5.04\pm 0.35$ , Bakır  $2.56\pm 0.15$ , Çinko  $33.0\pm 5.36$ , Kurşun  $1.97\pm 0.08$  olarak ifade etmişlerdir ve bu çalışmada yer alan köy içi (Kİ) örneklerinin ağır metal birikimleriyle benzerdir. Cr değeri çalışmada neredeyse 100 kat fazladır, bu farklılık toprak çeşitliliğine ve dönemsel büyüme şartlarına bağlanabilir.<sup>33</sup> Literatürdeki bir başka çalışmada; kırsal alandan alınan yaprak lahanadaki Cu, Mn, Ni, Zn ve Pb derişimleri sırasıyla  $4,17\pm 1,4$ ;  $8,85\pm 1,55$ ;  $2,37\pm 0,56$ ;  $83,63\pm 24,53$ ,  $3,45\pm 0,83$  mg/kg, endüstriyel alandan alınan yaprak lahanadaki Cu, Mn, Ni, Zn ve Pb derişimleri  $10,11 \pm 0,3$ ;  $15,23\pm 2,32$ ;  $5,65\pm 1,45$ ;  $293,25\pm 14,75$ ;  $5,46\pm 0,75$  mg/kg değerlerindedir ki farklı tür bitki kullanılmış olup, endüstriyel alandaki ağır metal kirliliğinin daha fazla olduğu görülmektedir.<sup>42</sup> Başka bir çalışmada, sigara içilen alanlarda sıklıkla kullanılan D. amoena, D. marginata, F. elastica, S. wallisii ve Y. massengena olmak üzere beş iç mekan süs bitkisinin Cu, Co ve Ni eser metalin konsantrasyonundaki derişimler belirlemek amaçlanmış, S. wallisii ve Y. massengena'da Ni alımı ve birikimi sigara içilen alanlarla ilişkili olarak arttığı, bununla birlikte, Co ve Cu birikim oranının çevresel emisyonlar dikkate alındığında bağımsız kaldığı görülmüştür.<sup>11</sup>

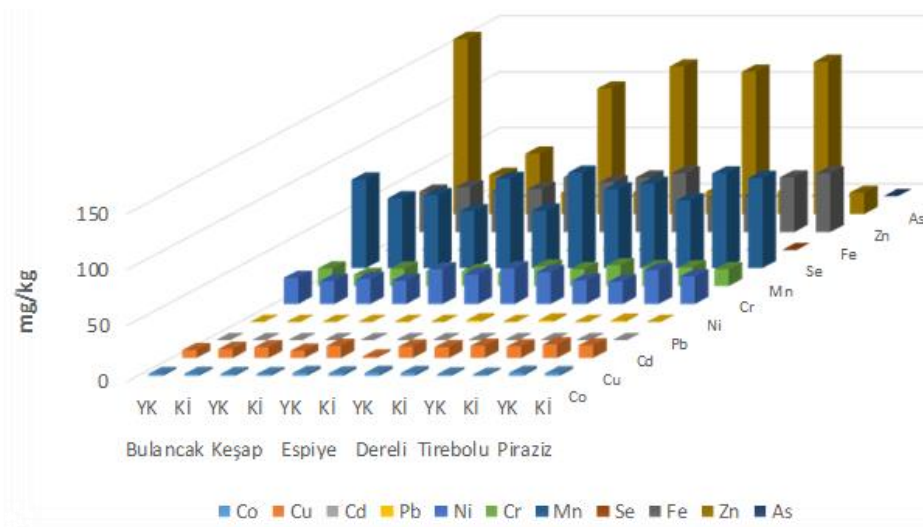
Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği' ne göre lahanalar başlığı altında ağır metal alımındaki maksimum limit (mg/kg yaş ağırlık) şöyledir: Pb: 0.30; Cd: 0.10 (Uygulama Tarihi 1: 31/12/2024 tarihinden itibaren). ABD Çevre Koruma Ajansı'nın referans dozlar olarak kullandığı 28(US-EPA IRIS 2006) çerçeve de esas alınmıştır ve hesaplanan EDI ve EWI değerlerinin uygunluğu görülmüştür (Tablo 3 ve Tablo 4).

**Tablo 1.** Karadeniz Sahil Yolu üzerinde bulunan 6 ilçenin (Balıncak, Keşap, Espiye, Dereli, Tirebolu, Piraziz) yol kenarından(YK) ve köy içlerinden (Kİ) toplanan kara lahana bitkisinin ağır metal değerleri (mg/kg)

	İst.	Co	Cu	Pb	Ni	Cr	Mn	Fe	Zn
Balıncak	YK	1.9 <sup>a</sup>	7.1 <sup>a</sup>	0.1	23.4 <sup>a</sup>	15.7 <sup>a</sup>	79.1 <sup>a</sup>	36.2 <sup>a</sup>	<b>156.2<sup>a</sup></b>
	Kİ	1.96 <sup>a</sup>	8.1 <sup>b</sup>	<LOD	20.5 <sup>b</sup>	10.0 <sup>a</sup>	62.4 <sup>ab</sup>	40.2 <sup>b</sup>	35.1 <sup>b</sup>
	% Fark	3.15	14.08	-	12.39	36.30	21.11	11.05	<b>77.52</b>
Keşap	YK	1.76 <sup>a</sup>	9.6 <sup>a</sup>	0.01	22.2 <sup>a</sup>	15.6 <sup>a</sup>	65.2 <sup>a</sup>	35.8 <sup>a</sup>	54.1 <sup>a</sup>
	Kİ	1.7 <sup>a</sup>	6.5 <sup>b</sup>	<LOD	20.9 <sup>a</sup>	13.2 <sup>a</sup>	50.9 <sup>ab</sup>	38.4 <sup>a</sup>	19.13 <sup>b</sup>
	% Fark	3.41	32.29	-	5.86	15.38	21.93	7.26	<b>64.63</b>
Espiye	YK	2.6 <sup>a</sup>	10.8 <sup>a</sup>	<LOD	30.6 <sup>a</sup>	13.3 <sup>a</sup>	79.8 <sup>a</sup>	<b>48.9<sup>a</sup></b>	112.3 <sup>a</sup>
	Kİ	2.25 <sup>a</sup>	1.32 <sup>a</sup>	<LOD	26.6 <sup>a</sup>	11.7 <sup>a</sup>	51.3 <sup>b</sup>	44.5 <sup>a</sup>	19.8 <sup>b</sup>
	% Fark	13.46	87.78	-	13.07	12.03	35.71	9.00	<b>82.37</b>
Dereli	YK	<b>2.72<sup>a</sup></b>	10.3 <sup>a</sup>	<b>1.6</b>	<b>31.8<sup>a</sup></b>	17.5 <sup>a</sup>	<b>85.3<sup>a</sup></b>	48.9 <sup>a</sup>	131.9 <sup>a</sup>
	Kİ	2.53 <sup>a</sup>	9.71 <sup>a</sup>	<LOD	28.5 <sup>a</sup>	15.1 <sup>a</sup>	70.3 <sup>a</sup>	52.5 <sup>a</sup>	19.75 <sup>b</sup>
	% Fark	6.99	5.73	-	10.38	13.71	17.58	7.36	<b>85.02</b>
Tirebolu	YK	1.35 <sup>a</sup>	11.0 <sup>b</sup>	1.52	21.1 <sup>a</sup>	<b>18.5<sup>a</sup></b>	75.4 <sup>a</sup>	30.5 <sup>a</sup>	127.3 <sup>a</sup>
	Kİ	1.08 <sup>a</sup>	10.4 <sup>a</sup>	<LOD	20.1 <sup>a</sup>	16.9 <sup>b</sup>	60.4 <sup>a</sup>	32.5 <sup>a</sup>	20.2 <sup>b</sup>
	% Fark	20	5.45	-	4.73	8.64	19.89	6.56	<b>84.13</b>
Piraziz	YK	2.67 <sup>a</sup>	<b>12.2<sup>a</sup></b>	1.14	30.3 <sup>a</sup>	16.6 <sup>a</sup>	84.6 <sup>a</sup>	48.9 <sup>a</sup>	136.1 <sup>a</sup>
	Kİ	2.4 <sup>a</sup>	11.4 <sup>a</sup>	<LOD	24.7 <sup>a</sup>	15.0 <sup>a</sup>	80.5 <sup>a</sup>	52.5 <sup>a</sup>	19.13 <sup>b</sup>
	% Fark	10.11	6.56	-	18.48	9.64	4.84	7.36	<b>85.94</b>

YK:Yol Kenarı ve Kİ:Köy içi numune kodlarıdır. Koyu renkli değerler, ağır metalin tüm örnekler arasındaki maksimum birikim değeridir. a ve b harfleri tür-istasyon farklılığını istatistiki olarak belirtmek için kullanılmıştır (p<0.05).

|% Fark|, numuneler arasındaki % mutlak farkı ifade eder.



**Şekil 2.** Numune istasyonlarına bağlı ağır metal birikimlerini gösteren sütun grafiği (mg/kg)

**Tablo 2.** 6 ilçenin (Bulancak, Keşap, Espiye, Dereli, Tirebolu, Piraziz) yol kenarından (YK) ve köy içlerinden (Kİ) alınan bitki örneklerinde ağır metallerin kanserojen olmayan risk değerlendirme THQ değerleri. (THQ değerleri % 1'in altındadır).

		Yetişkin							
		Co	Cu	Pb	Ni	Cr	Mn	Fe	Zn
THQ	YK	4.20x10 <sup>-3</sup>	1.49x10 <sup>-4</sup>	1.06x10 <sup>-4</sup>	3.12x10 <sup>-4</sup>	3.17x10 <sup>-3</sup>	3.27x10 <sup>-4</sup>	3.48x10 <sup>-5</sup>	2.34x10 <sup>-4</sup>
	Kİ	3.88x10 <sup>-3</sup>	1.16x10 <sup>-4</sup>	NA	2.76x10 <sup>-4</sup>	2.67x10 <sup>-3</sup>	2.62x10 <sup>-4</sup>	3.63x10 <sup>-5</sup>	4.33x10 <sup>-5</sup>
		Çocuk							
THQ	YK	4.8x10 <sup>-5</sup>	9.2x10 <sup>-3</sup>	1.3x10 <sup>-5</sup>	8.0x10 <sup>-3</sup>	1.0x10 <sup>-4</sup>	1.4x10 <sup>-2</sup>	1.2x10 <sup>-4</sup>	3.6x10 <sup>-1</sup>
	Kİ	4.5x10 <sup>-5</sup>	7.1x10 <sup>-3</sup>	NA	7.1x10 <sup>-3</sup>	8.8x10 <sup>-5</sup>	1.1x10 <sup>-2</sup>	1.3x10 <sup>-4</sup>	6.7x10 <sup>-2</sup>

**Tablo 3.** Tüketilen ağır metallerin hesaplanan tahmini günlük alım miktarları (EDI) mg/gün/70 kg vücut ağırlığı cinsinden tahmini günlük alım miktarı

		Yetişkin							
		Co	Cu	Pb	Ni	Cr	Mn	Fe	Zn
EDI	YK	1.3x10 <sup>-3</sup>	6.0x10 <sup>-3</sup>	1.6x10 <sup>-2</sup>	9.5x10 <sup>-3</sup>	4.6x10 <sup>-2</sup>	2.4x10 <sup>-2</sup>	3.48x10 <sup>-5</sup>	2.34x10 <sup>-4</sup>
	Kİ	1.2x10 <sup>-3</sup>	4.6x10 <sup>-3</sup>	1.4x10 <sup>-2</sup>	8.0x10 <sup>-3</sup>	3.7x10 <sup>-2</sup>	2.5x10 <sup>-2</sup>	3.63x10 <sup>-5</sup>	4.33x10 <sup>-5</sup>
		Çocuk							
EDI	YK	1.9x10 <sup>-3</sup>	9.2x10 <sup>-3</sup>	2.4x10 <sup>-2</sup>	1.5x10 <sup>-2</sup>	7.0x10 <sup>-2</sup>	3.7x10 <sup>-2</sup>	1.2x10 <sup>-4</sup>	3.6x10 <sup>-1</sup>
	Kİ	1.8x10 <sup>-3</sup>	7.1x10 <sup>-3</sup>	2.1x10 <sup>-2</sup>	1.2x10 <sup>-2</sup>	5.6x10 <sup>-2</sup>	3.9x10 <sup>-2</sup>	1.3x10 <sup>-4</sup>	6.7x10 <sup>-2</sup>

**Tablo 4.** Tüketilen ağır metallerin hesaplanan tahmini haftalık alım miktarları (EWI) mg/gün/70 kg vücut ağırlığı cinsinden tahmini haftalık alım miktarı

		Yetişkin							
		Co	Cu	Pb	Ni	Cr	Mn	Fe	Zn
EWI	YK	8.8x10 <sup>-3</sup>	4.2x10 <sup>-2</sup>	1.1x10 <sup>-1</sup>	6.6x10 <sup>-2</sup>	3.2x10 <sup>-1</sup>	1.7x10 <sup>-1</sup>	3.48x10 <sup>-5</sup>	2.34x10 <sup>-4</sup>
	Kİ	8.1x10 <sup>-3</sup>	3.2x10 <sup>-2</sup>	9.7x10 <sup>-2</sup>	5.6x10 <sup>-2</sup>	2.6x10 <sup>-1</sup>	1.8x10 <sup>-1</sup>	3.63x10 <sup>-5</sup>	4.33x10 <sup>-5</sup>
		Çocuk							
EWI	YK	1.4x10 <sup>-2</sup>	6.4x10 <sup>-2</sup>	1.7x10 <sup>-2</sup>	1.0x10 <sup>-1</sup>	4.9x10 <sup>-1</sup>	2.6x10 <sup>-1</sup>	1.2x10 <sup>-4</sup>	3.6x10 <sup>-1</sup>
	Kİ	1.3x10 <sup>-2</sup>	5.0x10 <sup>-2</sup>	1.5x10 <sup>-1</sup>	8.6x10 <sup>-2</sup>	3.9x10 <sup>-1</sup>	2.7x10 <sup>-1</sup>	1.3x10 <sup>-4</sup>	6.7x10 <sup>-2</sup>

## SONUÇLAR VE YORUM

Sonuç olarak; yol tozu kirliliklerine maruz kalan kara lahana bitkisinde, toksik olan ağır metal birikimleri

dedekte edilmiş ve sonuçların sağlık risk değerlendirme hesaplanmıştır. Yol tozu kirliliğine maruz kalan numunelerin ağır metal birikimleri daha fazladır. Co, Cu, Mn ve Fe olmak üzere dört ağır metalin iki istasyon

arasındaki farkının en çok olduğu istasyon Espiye' dir. Tablo 1' e göre bir istasyona ait yol kenarı ve köy içinden alınan numunelerin ağır metal farkları (YK-Kİ), istasyonlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir. Yani istasyonlara dair; daha fazla ya da daha az ağır metal birikimi vardır şeklinde yorum yapılamamaktadır. Cd, Se ve As hiçbir örnekte tespit edilmemiştir. Toksik etkisi fazla olan Pb ise bazı örneklerde hiç tespit edilmezken, yol tozu maruziyeti olan YK örneklerinde özellikle Dereli istasyonu YK örneğinde maksimum değerdedir. Hesaplanan THQ değeri 1' den küçük olduğundan sağlık açısından risk göstermemektedir (Tablo 2) ve hesaplanan değerler günlük-haftalık alımı aşmamaktadır (Tablo 3 ve Tablo 4). Bu araştırmanın sonucunda; yol tozuna maruz kalan kara lahana bitkisinde maruziyete bağlı ağır metal birikimlerinde artış tespit edilmiş olup, bu tarz çevresel kirliliklere maruz kalma durumu olan tarımsal ürünlerin tüketiminde dikkat edilmesi önerilmektedir. Kirliliğe bağlı ağır metal birikimindeki artışa istinaden kara lahana bitkisinin bilimsel çalışmalarında biyomonitör olarak kullanımı umut verici olacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Elif Apaydın: Kavramsallaştırma; Veri Toplama; Finansman temini; Araştırma; Metodoloji; Yazım yönetimi

**Çıkar Çatışması:** Yazar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışmaya için herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Elif Apaydın: Conceptualization; Data curation; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration.

**Conflict of Interest:** The author has no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The author received no financial support for this study.

## Kaynaklar

1. Sulhan OF, Sevik H, Işınkaralar K. Assessment of Cr and Zn deposition on *Picea pungens* Engelm in urban air of Ankara, Türkiye. *Environ Dev Sustain*. 2023;25(5):4365-4384.
2. Yücedağ C, Kaya LG. Effects of air pollutants on plants. *Techno-Science*. 2016;7(1):67-74.
3. Doğan S, Kiliçoğlu C, Akıncı H, et al. Determining the suitable settlement areas in Alanya with GIS-based site selection analyses. *ESPR*. 2023;30(11):29180-29189.
4. Çetin M. The effect of urban planning on urban formations determining bioclimatic comfort area's effect using satellitia imagines on air quality: a case study of Bursa city. *Air Quality, Atmosphere & Health* 2019;12(10):1237-1249.
5. Işınkaralar O, Işınkaralar K, Sevik H, et al. Spatial modeling the climate change risk of river basins via climate classification: a scenario-based prediction approach for Türkiye. *Natural Hazards*. 2024;120: 511-528.
6. Kaya E, Ağca M, Adıgüzel F, et al. Spatial data analysis with programming for environment. *HERA*. 2019; 25(6):1521-1530.
7. Adıgüzel F, Çetin M, Kaya E, et al. Defining suitable areas for bioclimatic comfort for landscape planning and landscape management in Hatay, Turkey. *Theoretical and Applied Climatology*. 2020;139(3):1493-1503.
8. Colbeck I, Nasir ZA, Ali Z. The state of ambient air quality in Pakistan. *ESPR*. 2010;17: 49-63.
9. Mendell MJ, Heath G. Do indoor environments in schools influence student performance? *Indoor Air*. 2005;15(1):27-32.
10. Işınkaralar K, Işınkaralar O, Koç İ, et al. Assessing the possibility of airborne bismuth accumulation and spatial distribution in an urban area by tree bark: A case study in Düzce, Türkiye. *Biomass Conversion and Biorefinery*. 2023:1-12
11. Ghoma WEO, Sevik H, Işınkaralar K. Comparison of the rate of certain trace metals accumulation in indoor plants for smoking and non-smoking areas. *ESPR*. 2023; 30(30):75768-75776.
12. Trujillo-Gonzalez JM, Torres-Mora MA, Keesstra S, et al. Heavy metal accumulation related to population density in road dust samples taken from urban sites under different land uses. *Science Total Environ*. 2016; 553:636-642.
13. Hoskins JA. Health effects due to indoor air pollution. *Indoor And Built Environment*. 2016;12:427-433.

14. Zhang J, Smith KR. Indoor air pollution: a global health concern. *Br Med Bull.* 2003;68:209-225.
15. Topbaş M, Brohi AR, Karaman MR. Çevre Kirliliği. *T.C. Çevre Bakanlığı Yayınları.* 1998;83:13-37.
16. Yıldız N. Toprak Kirlenici Bazı Ağır Metallerin (Zn, Cu, Cd, Pb, Co ve Ni) Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *AÜZFD.* 2001;32(2):207-213.
17. Apaydın E. Sağlıkta Ağır Metaller Ve Eser Elementler. *İksad Yayınevi,* 2023;13:279:287.
18. Chunhabundit R. Cadmium Exposure and Potential Health Risk from Foods in Contaminated Area, Thailand. *Toxicol Res.* 2016;32(1):65-72.
19. Key K, Kulaç Ş, Koç İ, et al. Determining the 180-year change of Cd, Fe, and Al concentrations in the air by using annual rings of *Corylus Colurna L.* *Water, Air, & Soil Pollution.* 2022;233(7):244-251.
20. Kuzmina N, Menshchikov S, Mohnachev P, et al. Change of aluminum concentrations in specific plants by species, organ, washing, and traffic density. *BioResources.* 2023;18(1):792-803.
21. Shahid M, Dumat C, Khalida S, et al. Foliar heavy metal uptake, toxicity and detoxification in plants: a comparison of foliar and root metal uptake. *J. Hazard. Mater.* 2017;325:36-58.
22. WHO/IPCS. Environmental Health Criteria Document 134. Cadmium, WHO. Genova. 1992.
23. WHO/IPCS. Principles for Evaluating Chemical Effects on the Aged Population, Environmental Health Criteria Document 144. IPCS, WHO, Genova.1993.
24. Bakar C, Baba A. Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu, 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı. 30 Ekim–1 Kasım 2009. Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Ürgüp/ Nevşehir.
25. Sevik H, Çetin M, Özel HU, et al. Determination of Pb and Mg Accumulation in Some of the Landscape Plants in Shrub Forms. *ESPR.* 2020;27(2):2423-2431.
26. Alaçouri HAA, Genç CO, Arıçak B, et al. The Possibility of Using Scots Pine Needles as Biomonitor in Determination of Heavy Metal Accumulation. *ESPR.* 2020;27(16):20273-20280.
27. İstanbullu SN, Sevik H, Işınkaralar K, et al. Spatial distribution of heavy metal contamination in road dust samples from an urban environment in Samsun, Türkiye. *Bul Environ Contam Toxicol.* 2023;110:78.
28. Kamunda C, Mathuthu M, Madhuku M. Health risk assessment of heavy metals in soils from Witwatersrand Gold Mining Basin, South Africa. *Int J. Environ. Res. Public Health.* 2016;13(7):663.
29. Zheng N, Wang Q, Zhang X, et al. Population health risk due to dietary intake of heavy metals in the industrial area of Huludao city, China. *Sci. Total Environ.* 2007;387(1-3):96-104.
30. Mutlu T. Heavy metal concentrations in the edible tissues of some commercial fishes caught along the Eastern Black Sea coast of Turkey and the health risk assessment. *Spectroscopy Letters.* 2021;54:6:437-445.
31. Mutlu T. Distribution of toxic and trace metals in fish from the Black Sea: Implications for human health risks. *Emerging Contaminants.* 2024;10(2):100295.
32. Savaş DS, Sevik H, Işınkaralar K, et al. The potential of using *Cedrus atlantica* as a biomonitor in the concentrations of Cr and Mn. *ESPR.* 2021;28(39):55446-55453.
33. Türkmen M, Akyurt İ, Duran K, et al. Giresun Yöresinden Bazı Yenilebilir Bitkilerde Metal Birikimlerinin Değerlendirilmesi. *KFBD.* 2016;6(14):99-105.
34. Alam MGM, Tanaka A, Stagnitti F, et al. Observations on the effects of caged carp culture on water and sediment metal concentrations in Lake Kasumigaura, Japan. *Ecotoxicol. and Environ. Safety.* 2001;48(1):107-115.
35. Wan D, Han Z, Liu D, et al. Risk Assessments of Heavy Metals in House Dust from a Typical Industrial Area in Central China. *Human and Ecological Risk Assessment.* 2016;22(2):489-501.
36. Chien LC, Hung TC, Choang KY, et al. Daily intake of TBT, Cu, Zn, Cd and As for fishermen in Taiwan. *Science total environ.* 2002;285(1-3):177-185.

37. Verep B, Mutlu T. Heavy Metal Concentrations and Health Risk Assessment in Sardasarda (Bloch, 1793) Caught in the Turkish Black Sea Coasts. *Acta Aquatica Turcica*. 2022;18(2):208-216.
38. Akkan T, Mutlu T. Assessment of Heavy Metal Pollution of Çoruh River (Turkey). *KFBD*. 2022;12(1):355-367.
39. US-EPA IRIS United States. Environmental protection agency, integrated risk information system. 2006. <http://www.epa.gov/iris/substS>
40. TUIK, Türkiye İstatistik Kurumu. 2018. <http://www.tuik.gov.tr/>
41. Sezgin N, Özcan HK, Demir G, et al. Determination of Heavy Metal Concentrations in Street Dusts in Istanbul E-5 Highway. *Environment International*, 2003;29:979-985.
42. Tanak AG. Samsun Çevresinde Yetişen Bazı Yeşil Bitkilerdeki Ağır Metallerin Tayini. Yüksek İhtisas Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Samsun. 2006.

# Ön İlaçların Tasarımı ve Kanser Tedavisindeki Fonksiyonları

Esra KARAGÜL<sup>1</sup>  
Özge SOYLU-ETER<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

## Design of Prodrugs and Their Functions in Cancer Treatment

### ÖZ

Ön ilaçlar, ana ilaçlardan yararlanma miktarını arttırmak için tasarlanan ve kimyasal modifikasyonlarla elde edilen inaktif ilaç formlarıdır. Bu ilaçlar, farmakolojik olarak inaktif olup *in vivo* ortamda ya da insan vücudunda aktive olabilmektedir. İlaçların farmasötik, farmakodinamik ve/veya farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek veya hedeflemeyi sağlamak amacıyla ana ilaç moleküllerinden ön ilaçlar türevlendirilmektedir. Ön ilaçların biyoaktivasyonu, türevlendirmeyi sağlayan fonksiyonel grupların enzimatik veya non-enzimatik reaksiyona uğraması ile mümkün olmaktadır. Biyoaktivasyonu sağlayan araçların hedef dokuya spesifik olmasıyla istenen dokuya hedeflendirme de sağlanabilmektedir. Antikanser ilaçların sağlıklı hücrelere sitotoksik etki göstermesi sebebiyle ön ilaç stratejisi, kanser tedavisinde de ilgi görmektedir. Tümöre özgü özellikleri hedef alan ön ilaçlar sayesinde selektif bir tedavi sağlanabilmekte ve sağlıklı hücrelerin zarar görmesi azaltılmaktadır. Bu çalışmada, ön ilaçların kavramsal çerçevesi çizilerek önemi vurgulandı, amaçları, hazırlama yöntemleri ve hedefleme teknikleri ön ilaç örnekleri ile incelendi. Ayrıca ön ilaçların kanser tedavisindeki yeri ve kullanımı güncel araştırmalar ışığında özetlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Ön ilaç, tasarım, hedefleme, kanser, selektivite

### ABSTRACT

Prodrugs are inactive drug forms that are generated chemically modifications with the intention of increasing the availability of parent drugs. These drugs can be activated *in vivo* or inside the human body, despite being pharmacologically inactive. To ensure targeting or enhance the pharmaceutical, pharmacodynamic, and/or pharmacokinetic qualities of medications, prodrugs are derived from parent drug molecules. Enzymatic or non-enzymatic reactions of functional groups that provide derivatization are the means by which prodrugs are bioactivated. Targeting to the intended tissue can also be accomplished because the instruments used to produce bioactivation are specific to the target tissue. The prodrug approach is likewise relevant to the treatment of cancer because anticancer drugs have cytotoxic effects on healthy cells. Targeted prodrugs, which focus on tumor-specific features, allow for selective treatment and reduce damage to healthy cells. The theoretical framework of prodrugs was outlined in this paper, emphasizing on their significance, objectives, preparation methods, and targeting techniques, along with examples of prodrugs, along with examples of prodrugs. Additionally, the current research provided a summary of the usage and breadth of prodrugs in cancer treatment.

**Keywords:** Prodrug, design, targeting, cancer, selectivity

Geliş Tarihi/Received 05.02.2024  
Kabul Tarihi/Accepted 24.04.2024  
Yayın Tarihi/Publication Date 22.05.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:  
Esra KARAGÜL

E-mail: [esrakra99@gmail.com](mailto:esrakra99@gmail.com)

Cite this article: Karagül S, Soylyu-Eter Ö.  
Design of prodrugs and their functions in  
cancer treatment. *J Ata-Chem.*  
2024;4(1):35-43.



Content of this journal is licensed under a Creative  
Commons Attribution-Noncommercial 4.0  
International License.

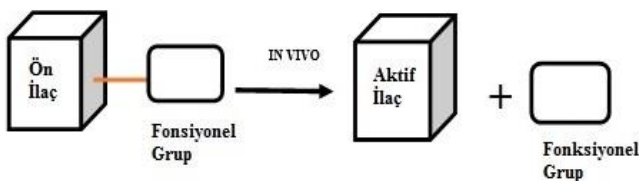


## GİRİŞ

İlaç molekülleri, hedeflenen terapötik etkinin yanında istenmeyen etkilere ve özelliklere sahiptir. İstenmeyen etkiler, ilaçların klinik etkisinin önüne geçebilmekte veya etkisini azaltabilmektedir. Sudaki düşük çözünürlük, düşük permeabilite, metabolik instabilite, yan etkiler<sup>1</sup>, yüksek düzeyde ilk geçiş etkisi, kötü tat, formülasyon zorlukları, toksisite, hedefe yönelik seçiciliğin zayıflığı, yarılanma ömrünün kısa olması gibi sebepler istenmeyen etkilere ve özelliklere örnek olarak verilebilir. İstenmeyen özelliklerin bertaraf edilmesi, birçok araştırmamanın hedefi olmakla birlikte medisinale kimya araştırmalarının da başlıca hedefleri arasında yer almaktadır. Bu amaçla, ön ilaç yaklaşımı, istenen terapötik etkiyi ortaya çıkarırken birçok istenmeyen ilaç özelliğini çözmek için yıllar önce geliştirildi.<sup>2</sup>

Prodrug, proajan veya ön ilaç terimi ilk kez 1958'de medisinale kimyacı Adrien Albert tarafından, 'Selektif Toksikite' adlı kitabında ortaya atıldı<sup>3</sup> ve terapötik aktivite sağlamak için vücutta metabolizma veya biyotransformasyona uğrayarak aktif olan bileşikler olarak tanımlandı.<sup>2</sup> İlaçların, ana ilaçlardan enzimatik saldırı ile yeniden üretildiği türevlere dönüştürülmesi konusunda çalışma yapan N. J. Harper<sup>4</sup> gibi diğer bilim insanları da bu kavramı destekledi. Ancak Harper, vücutta biyotransformasyona uğramak üzere kasıtlı olarak tasarlanmış ön ilaçları içeren ve alternatif bir terim olan ilaç latensiyonu kavramını 1959 yılında tanımladı.<sup>2</sup>

Ön ilaçlar, farmakolojik etkinlik açısından inaktif ancak *in vivo* olarak aktif forma dönüşebilen bileşiklerdir.<sup>5</sup> Bu inaktif bileşikler, vücuda alındıktan sonra tasarlanma amacı doğrultusunda emilmeden önce, emilme bölgesinde veya etki edeceği spesifik bölgede kimyasal veya enzimatik biyotransformasyona uğrayarak farmakolojik olarak aktif hale dönüşürler (Şekil 1)<sup>6,8</sup>. Bu sebeple, Ayanoğlu ön ilaç için, ilacın "saklanmış şekli" tabirini kullandı.<sup>7</sup>



Şekil 1. Ön ilaç kavramı illüstrasyonu.<sup>8</sup>

Amaca yönelik olarak geliştirilen ilk ön ilaç, Schering ilaç firması tarafından 1899 yılında çıkarılan metanamindir. Yine bu dönemde, Bayer ilaç şirketinden bilim insanı Felix Hoffman, yaygın olarak kullanılan antienflamatuvar bir ilaç olan salisilik asitten daha az mide tahrişi ve ülserasyon

özellikleri ile ortaya çıkararak aspirini (asetilsalisilik asit) buldu. Bununla birlikte, aspirinin gerçek bir ön ilaç olup olmadığı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Roche ilaç firması ise, aspirinin keşfinden 40 yıl sonra, antitüberküloz etkinliğinde bir ilaç olan izoniazidin ön ilaç aktivitesini keşfetti.<sup>9</sup>

Ön ilaçlara olan ilgi, keşfedildiği ilk zamanlardan günümüze artarak devam etmektedir. Dünya çapında pazarlanan ilaçların yaklaşık onda biri ön ilaç olarak sınıflandırılır.<sup>10</sup> 2008-2017 yılları arasında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan toplam 249 yeni ilaç bileşiğinin 31 tanesi (% 12,5) ön ilaçtır.<sup>2</sup> Ön ilaçlara dikkat çeken bir örnek olarak 2015 yılında en çok satan ikinci ilaç, hepatit C tedavisinde kullanılan antiviral ajan Harvoni'nin aktif maddesi olan sofosbuvir sayılır.<sup>11</sup> Bu veriler ön ilaçların ilaç pazarındaki konumunu önemle vurgulamaktadır.

## Ön ilaç tasarımı

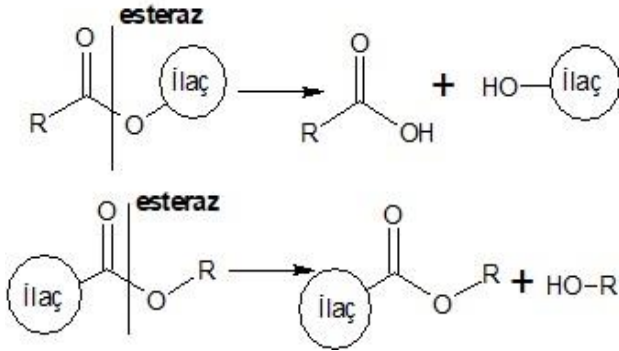
Ön ilaç tasarımı, ilacın tedavide kullanılmasına engel olan sebeplerden bir veya birkaçına sahip bir ana ilaç molekülüne, uyumlu olan fonksiyonel grubun kovalan bağ ile bağlanarak terapötik etkisinin artırılması esasına dayanmaktadır.<sup>10,12</sup> İlacın bu modifikasyonu, hedeflenen mekanizmaya uygun olarak seçilmektedir. Tasarımda dikkat edilmesi gereken ana hedeflerden biri, aktif ilacı etkili ve iyi tasarlanmış olarak serbest bırakabilen bir aktivasyon mekanizmasıdır.<sup>13</sup> Bu mekanizmalar enzimatik veya kimyasal (non-enzimatik) olabilmektedir. Tasarım stratejisinde ana ilaç molekülünün özelliklerinden sonra önemli olan husus, ilaç salımının biyolojik dönüşüm mekanizmalarıdır. İlacın biyoaktivasyonu çoğunlukla enzimatik bir süreç aracılığıyla meydana gelmektedir.

Ön ilaçların biyolojik dönüşümünde en önemli enzimler arasında amidler (örn. tripsin, kimotripsin, elastaz, karboksipeptidaz ve aminopeptidaz) ve ester bazlı (örn. karboksilesteraz, asetilkolinesteraz ve butirikolinesteraz) enzimler bulunur. Bu enzimlerin çoğu hidrolitik enzimlerdir ancak hidrolitik olmayan enzimler de (tüm sitokrom P450 enzimleri dahil) ester ve amid bazlı ön ilaçların biyolojik dönüşümünü kataliz etme yeteneğine sahiptir (Şekil 2).<sup>14</sup>

Spesifik dokuların hedeflendiği ön ilaç stratejilerine bir örnek, ön ilacı aktifleştirmek için vücuda verilen enzimleri kullanan yönlendirilmiş enzim ön ilaç tedavisidir. ADEPT (antikora yönelik enzim ön ilaç tedavisi) ve GDEPT (gene yönelik enzim ön ilaç tedavisi), genler, virüsler veya polimer yönelimli enzim ön ilaç tedavisi, *Clostridia* yönelimli enzim ön ilaç tedavisi yaklaşımları hipoksik



kanser çevresinden yararlanarak ilaçları kanserli dokularda bulunan bir bakteri aracılığıyla tümörlere hedeflemek için kullanılır.<sup>13</sup>



**Şekil 2.** Ester bazlı ön ilaçların esterazlar ile parçalanarak aktif edilmesi.<sup>11</sup>

Ön ilaçların biyoaktivasyonu, enzimatik olmayan oksidasyon-redüksiyon gibi bazı prosesler aracılığıyla da olabilir. Proton pompası inhibitörleri (PPI), bu mekanizmaya örnek olarak verilebilmektedir. PPI'lar (örn. omeprazol), mide asiditesini düşürmek için yaygın olarak kullanılan ya sübstitüe piridilmetilsülfinil benzimidazol ya da imidazopiridin türevi yapısında ön ilaçlardır. Bunların tümü, enzimin ekzoplazmik yüzeyinden erişilebilen bir veya daha fazla sistein ile disülfid bağları oluşturan reaktif tiyofillere asit aktivasyonu yoluyla asit salgılayan gastrik (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) ATPaz'ı inhibe eder. Aktivasyon sonucunda, piridin protonasyonu nedeniyle parietal hücrenin salgı kanalikülünde birikir ve daha sonra pompaya bağlanır. Asit salgılayan gastrik H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz'daki sistein grubuyla reaksiyona girer ve enzimi inhibe eder. Böylece parietal hücrelerin gastrik asit üretme yeteneği kaybolur.<sup>15</sup>

### Ön ilaç tasarım amaçları

Ön ilaçlar tipik olarak farmasötik, farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) engellerin üstesinden gelmek için geliştirilmektedir.<sup>1</sup> Ön ilaç tasarımındaki ana hedef, ilaçların klinik etkisini engelleyebilecek ya da azaltabilecek çeşitli fizikokimyasal, farmasötik, biyofarmasötik ve farmakokinetik sınırlamaları aşmaktır.<sup>16</sup>

Farmasötik faz aşamasındaki ön ilaç tasarımları, ilaç dağıtım sistemine girene kadar olan sorunları hedeflemektedir.<sup>17</sup> Örneğin;

- Tat ve kokunun maskelenmesi (örn. antibakteriyel ajan kloramfenikolün palmitik asitle esterleştirilmesi)<sup>1</sup>,
- Enjeksiyon bölgesindeki acının ve irritasyonun azaltılması (örn. propofolün fosforil oksimetil eterifospropofol)<sup>18</sup>,

- Çözünürlüğün değiştirilmesi (örn. kloramfenikol hidrojen süksinatın sodyum tuzu)<sup>18</sup>,
- Kimyasal stabilitenin artırılması (örn. ampisilin beta laktam halkasına olabilecek saldırıları önlemek için hetasilin<sup>17</sup> veya gastrointesinal hidrolizasyonu önlemek için levodopa etil esteri tasarlanması<sup>19</sup>) ön ilaç tasarım amaçları arasında sayılır.

Farmakokinetik fazın kapsadığı absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon aşamalarındaki sınırlamaları aşmayı hedefleyen ön ilaç tasarım amaçları olarak;

- Oral absorpsiyonun artırılması (örn. asiklovirin L-valil esteri olan valasiklovir)<sup>18</sup>,
- Sistemik dolaşıma katılma öncesi metabolizasyonun önlenmesi (örn. parasetamolün ön ilacı fenasetin)<sup>17</sup>,
- İlaç etkisinin uzatılması (örn. yağ asitleriyle esterleştirilmiş haloperidol dekanotat)<sup>18</sup>,
- Toksisitenin azaltılması (örn. sulindak)<sup>17</sup>,
- İlacın spesifik bölgeye ulaştırılması (örn. adrenalinin pivalik asit esteri dipivefrin) örnek olarak verilebilir.<sup>17</sup>

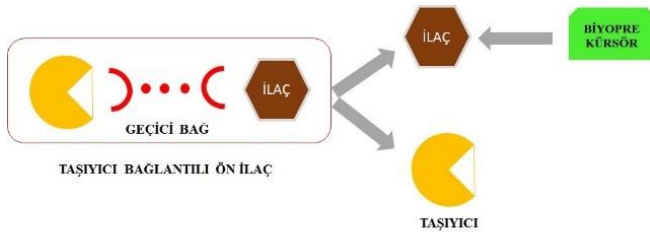
Farmakodinamik hedefler ise, azalan sistemik toksisite ile eş anlamlı olarak anlaşılabilir. Burada terapötik indeksi geliştirmek için bir reaktif ajanın maskelenmesi ve sitotoksik bir ajanın *in situ* aktivasyonu olmak üzere iki ana örnek gösterilmektedir.<sup>17</sup>

Geleneksel ön ilaçlar, tipik olarak, ilacın terapötik bakımdan etkin olan miktarını arttırmak için tasarlanır. Bu uygulamalarda, genellikle vücuttaki ilaç dağılımı dikkate alınmaz ve biyolojik dönüşümü gerçekleştirecek enzim (örn. esterazlar, fosfoesterazlar) vücutta çeşitli yerlerde dağılmış halde olabilmektedir. Örneğin, bazı durumlarda, aktivasyon için hedeflenen enzim, ağırlıklı olarak bir organda eksprese edilir ve bir ön ilacın biyolojik dönüşümü ağırlıklı olarak o organda sağlanır.<sup>11</sup>

### Ön ilaç hazırlanması

Ön ilaçlar, taşıyıcı bağlantılı veya biyoprekürsör bazlı yöntemlerle sentezlenebilir (Şekil 3). Taşıyıcı bağlantılı yaklaşım kullanıldığında, etkin madde molekülüne (API) geçici kovalent bağ ile bir taşıyıcı parça bağlanır. Taşıyıcı ön ilacın bölünmesi sonucu, geliştirilmiş biyolojik aktiviteye sahip bir molekül ve hedefleme özelliklerine sahip olabilen (örn. antikolarlar) veya farmakolojik bakımdan inert (örn. polietilen glikol = PEG) taşıyıcı özellikteki en az bir yan üründen oluşur. Taşıyıcı fonksiyonel grup aracılığıyla API'ye bağlanır. Hidroksil veya amino grupları, karboksilik asitler veya karbonil grupları tercih edilebilir. Tercih edilen

fonksiyonel gruplar, kimyasal bağlanma ve hidroliz özelliklerini değiştirebilmektedir.<sup>20</sup> Taşıyıcı, bir yağ zinciri (örn. yağ asitleri, gliseritler ve fosfolipitler), aminoasitler (örn. L-triptofan, histidin), polisakkaritler (örn. siklodekstrin, dekstran), bir polimer veya PEG, albümin ya da antikor gibi bir makromolekül olabilir.<sup>12</sup> Taşıyıcıya bağlı ön ilaçlar ayrıca iki parçalı ön ilaçlar, üç parçalı ön ilaçlar ve karşılıklı (mutual) ön ilaçlar olarak bilinen üç alt tipe bölünebilir.<sup>1</sup>



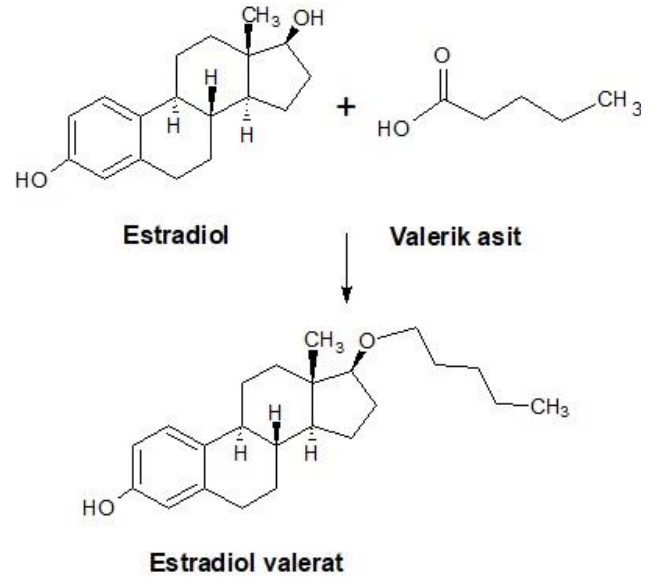
**Şekil 3.** Taşıyıcı bağlantılı veya biyoprekürsör bazlı ön ilaçlar.<sup>20</sup>

Biyoprekürsör bazlı ön ilaçlarda taşıyıcı bir grup bulunmaz. Aktivasyon bir fonksiyonel grubun metabolik reaksiyonu ile gerçekleşir. Modifikasyon sonucu oluşan metabolit aktif bileşiktir. Örneğin, aktif ilaç molekülü karboksilik asit grubu içeriyorsa, biyolojik öncü, aldehit ve sonra karboksilik aside okside olabilen bir alkol olabilmektedir. Farmakolojik olarak aktif metabolitler genellikle Faz I reaksiyonları tarafından oluşturulur. Ancak Faz II konjugasyon reaksiyonları da aktif bileşik oluşturabilmektedir.<sup>20</sup>

### Fonksiyonel gruplara dayalı ön ilaç hazırlama yaklaşımları

Lipofilik ön ilaçların türevlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılan fonksiyonel grup karboksilik asitlerdir, bu yolla karboksilik esterler elde edilir. Basit esterlerin tercih edilme sebepleri; hazırlanmalarının ucuz olması, kimyasal olarak stabil olmaları ve zararsız hidroliz ürünleri vermeleridir. Bu tür ön ilaçların tipik örnekleri; tirozin metil ester, levodopa etil ester, nipekotik asit etil ester, enalaprilat etil ester, trandolapril,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) setil ester ve metotreksat setil esterdir.<sup>19</sup>

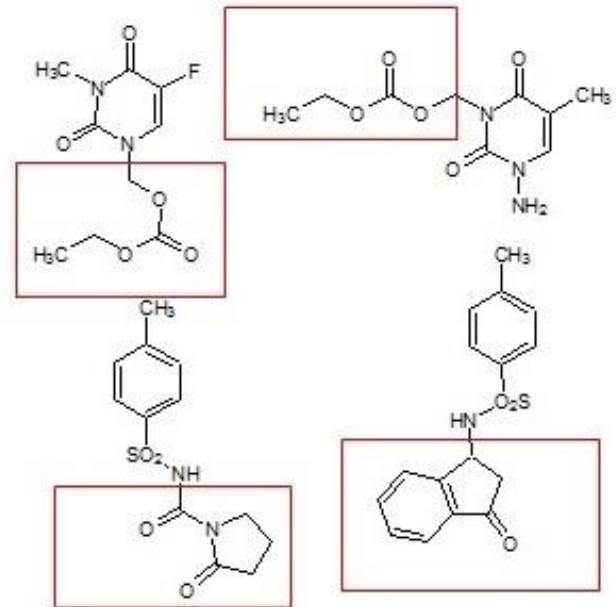
Alkol veya fenolik hidroksil grupları içeren ilaçların türevlendirilmesiyle ön ilaçlar elde edilebilmektedir. Yüksek lipofiliteli ilaçlar, hidroksilik asitlerden başlayarak lipofilik karboksilik asitlerle esterleştirme yoluyla kolayca elde edilebilir.<sup>21</sup> Estradiolün valerik asit ile esterleştirilmesiyle elde edilen estradiol valerat bu yöntemle elde edilen bir ön ilaçtır (Şekil 4).



**Şekil 4.** Estradiolün valerik asitle esterleştirilmesiyle estradiol valeratın eldesi.

Aldehitlerin ve ketonların türevlenmesiyle terapötik etkisi artmış ön ilaçlar elde edilmektedir. Örneğin sistein esterleri veya  $\beta$ -aminotiyollerle hazırlanan hidrokortizon ve hidrokortizon-21-asetatın spirotizolidinleri, gelişmiş topikal antiinflamatuvar aktivite gösterir.<sup>19</sup>

5-Florourasilin (5-FU) N-alkoksikarbonil-oksümetilasyonu ile elde edilen ön ilaç türevleri, geliştirilmiş dağıtım özelliğine sahiptir. Sülfonamidlerin yanında karboksamidler, karbamatlar ve diğer NH-asidik bileşikler, açillenebilir veya ftalidil türevlerine dönüştürülebilir (Şekil 5).<sup>19</sup>



**Şekil 5.** 5-Florourasilin (5-FU) ön ilaç türevleri

## Ön ilaçlarda hedefleme

### Dermal hedeflendirme

Cilt bariyeri, kendisini oluşturan hücrelerin arasındaki çok katmanlı çift tabakadan oluşmaktadır.<sup>22</sup> Stratum corneum (SC), doğası gereği lipofiliktir ve lipofilik ilaçların nüfuz etmesini destekler ancak SC'nin altındaki katmanların sulu yapısı, ilaçların içinden geçmesi için bazı hidrofilik özellikler içermesini gerektirir. Çoğu zaman, bir ilacın tuz oluşumu veya esterleşme gibi küçük yapısal değişiklikleri, sulu veya lipid çözünürlüğünün artırılmasını sağlayabilir.<sup>23</sup> Esterler, yüksek lipofilitelelerinden dolayı optimal deri geçirgenliği eğilimindedirler, bu nedenle ester sentezi deri geçirgenliğini arttırmanın önemli bir yoludur.<sup>22</sup> Örneğin, morfinin iki N-alkil esteri, morfin propiyonat ve morfin enantatin, transdermal uygulama için potansiyel ön ilaç olarak sentezlendi. Her iki ön ilaç da ana ilaçlardan daha fazla lipofiliktir. Bu da morfinin transdermal iletimini sırasıyla 2 ve 5 kat arttırmaktadır.<sup>23</sup>

### Oküler hedeflendirme

Göz kırpma, zayıf kornea penetrasyonu, gözyaşı döngüsü, gözdeki enzimlerin metabolizasyonu ve nazolakrimal kanaldan sistemik dolaşıma geçme gibi sınırlamalar sebebiyle oküler hedefe ulaşan ilaç miktarı azalabilmektedir. Ön ilaç tasarımı bu sınırlamaların engellenmesi ve oküler biyoyararlanımın artırılması konusunda önem taşımaktadır.<sup>19</sup> Kataraktla ilişkili ağrı ve iltihabın tedavisi için onaylanmış oküler süspanسیون örneği nepafenak (2-amino-3-benzoilbenzenasetamid), amfenak ve aril-asetik asit türevleri kullanılarak geliştirilmiş bir ön ilaçtır.<sup>21</sup>

### Lokal hedeflendirme

Hedeflendiği organda aktive olan ön ilaçlar, FDA tarafından iki sınıfa ayrıldı (Tablo 1). Ön ilaçlar beyin, karaciğer, tümör gibi organlara hedefli olabileceği gibi gastrointestinal sıvılar ya da sistemik dolaşımı da hedefleyebilmektedir.

İlacın böbrek dışı toksisitesini azaltmak ve böbrek hastalıklarında terapötik etkinliği arttırmak için böbreğin hedeflenmesi önemlidir. Proksimal tübüler hücreler en yaygın hedefdir.<sup>19</sup> Örneğin, N-asetillenmiş düşük molekül ağırlıklı kitozan ile konjuge prednizolonun, böbrekte serbest prednizolondan 13 kat daha yüksek dağılımda olduğu bulundu.<sup>19</sup>

**Tablo 1.** FDA'nın aktive olduğu bölgeye göre ön ilaç sınıflandırması.<sup>24</sup>

Sınıf	Dönüşüm bölgesi	Alt tip	Dönüşüm yeri	İlaç örneği
I	Hücre içi	IA	Terapötik hedef	Zidovudin
			Doku ve hücreler	5-Florourasil
		IB	Metabolik dokular (karaciğer, akciğer)	Kaptopril
				Siklofosamid
II	Hücre dışı	IIA	Gastrointestinal sıvılar	Loperamid oksit
				Sülfasalazin
		IIB	Sistemik dolaşım	Fosfenitoin
				Bambuterol

### Kanser tedavisinde ön ilaçlar

Kanser, büyüme özelliği bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır.<sup>25</sup> Kanser en önemli semptomu, vücudun çeşitli bölgelerinde oluşan ve diğer organlara yayılabilen anormal bölünen hücrelerin, çevresindeki dokunun veya organın fonksiyonunu yerine getirmesini engellemesidir.<sup>26</sup>

Kanser oluşumunda kritik durumu oluşturan olay, vücudun bağışıklık hücrelerinin henüz az sayıda olan ve yeni oluşan kanser hücrelerini tanıyıp yok edememesidir. Kronik stres, yaşlanma, kronik zayıflatıcı hastalık, daha önce kemoterapi kullanımı, analjezik, antibiyotik, kortikosteroid gibi ilaç gruplarının suistimali gibi herhangi bir sebeple bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde kanser riski artmaktadır.<sup>27</sup>

Kanserin sekiz ayırt edici özelliği (tümör büyümesini ve metastatik yayılımı sağlayan ayırt edici ve tamamlayıcı yetenekler) ve iki etkinleştirici özelliği, kanserin biyolojisini anlamak için sağlam bir temel hazırlamaktadır (Şekil 6).<sup>28,29</sup>

Her insanın farklı DNA'ya sahip olması, her tedavinin kendine göre avantaj ve dezavantajlarının olması sebepleriyle kanser tedavisinin standart bir kuralı yoktur. Hastaya özgü seçilen tedavide; radyoterapi, kemoterapi, cerrahi yöntemler, kemik iliği transplantasyonu, periferik kök hücre transplantasyonu, fotodinamik terapi, kriyocerrahi immünoterapi, hormon terapisi, hedeflenmiş terapiler ve gen terapisi gibi biyolojik terapiler tek başına veya kombine kullanılabilir.<sup>27,31</sup>



**Şekil 6.** Kanser ayırt edici ve etkinleştirici özellikleri.<sup>26,30</sup>

Kemoterapide kullanılan antikanser etkili ilaçlar, tercihen sistemik antiproliferatif ajanlardır. Bu sitotoksik ajanlar; antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, DNA kompleksleştirici ajanlar, mitoz inhibitörleri veya hormonlardır. Kanserli olmayan ve çoğalan hücrelere karşı önemli toksisiteye neden oldukları için seçicilikleri azdır. Ön ilaç tedavisi, antikanser etkinlikteki ilaçların daha az reaktif ve tümör dokusunda seçici aktivasyon avantajları ile daha az sitotoksik formunu tasarlamak için alternatif bir yaklaşım sağlar.<sup>32</sup>

Ön ilaçların seçici aktivasyonu, ilacın hedeflenmesi için ideal bir yoldur. Tümörde seçici aktivasyon için çok sayıda potansiyel mekanizmanın olması kanser tedavisinde ön ilaç kullanımı için avantaj oluşturmaktadır. Mekanizmaların hedefleme stratejileri, tümör dokularında yüksek sayıda bulunan enzimler, tümör çekirdeğindeki hipoksik ortam, düşük hücre dışı pH, tümörün hücre yüzeyinde eksprese edilen antijenler gibi tümöre özgü hedeflere dayanmaktadır.<sup>33</sup>

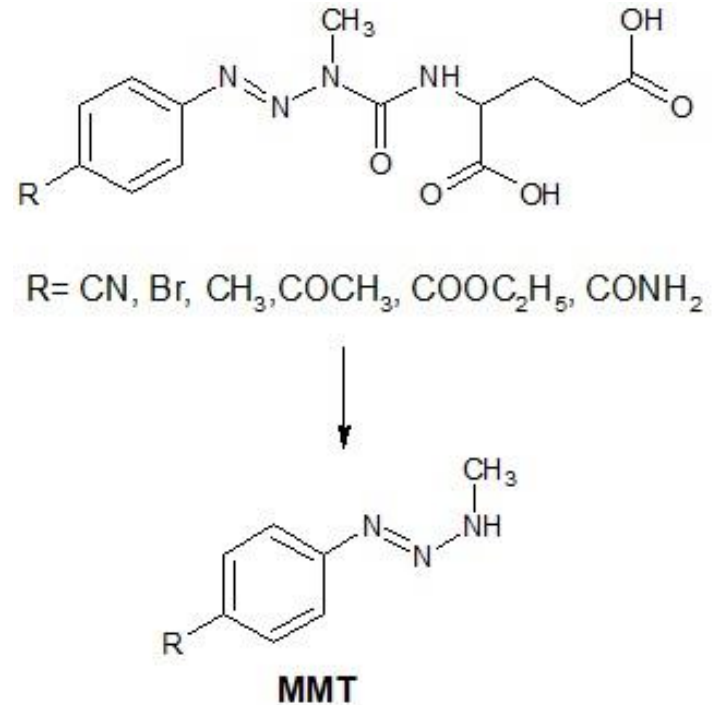
Tümör hücresine özgü olan enzimlerin aktive etmesiyle etkinlik gösteren ön ilaçlar için, (5-(aziridin-1-il)-2,4-dinitrobenzamid) örnek verilebilir. Bu bileşiğin aktif formu, CB1954'ün DT diaforaz enzimi tarafından biyolojik olarak indirgenmesiyle oluşturulan 5-(aziridin-1-il)-4-hidroksilamino-2-nitrobenzamid'dir. Bu biyoaktivasyon sonucunda bileşik çok seçici sitotoksite göstermektedir.<sup>34</sup>

Son yıllarda yapılan başka bir araştırmada, 6-diazo-5-okso-L-norlösin (DON) gibi glutamin antagonistlerin doz sınırlayıcı gastrointestinal toksisitesi nedeniyle klinik olarak geliştirilememesinden, ön ilacı DRP-104'ün, tümörlerdeki zenginleştirilmiş esteraz ve proteaz enzimleri ortamı tarafından yerinden çıkarılabilen metabolizması sayesinde, gastrointestinal sistem kanalına kıyasla

tümörde 11 kat daha yüksek DON maruziyetine yol açarak, minimum gastrointestinal toksisitesi ile güçlü antikanser aktiviteye yol açtığı raporlanmıştır.<sup>35</sup>

Hipoksiyi hedeflemeye yönelik bir yaklaşım, hipoksik dokuda enzimatik indirgeme ile aktive edilen biyoindirgeyici ön ilaçlar geliştirmeyi amaçlar.<sup>36</sup> Biyoindirgeyici alkilleyici maddeler olarak da bilinen hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar (HAP'ler) genellikle hipoksik koşullar altında, sitotoksik türler oluşturmak için bir veya iki elektron ile oksidoredüktazlar tarafından enzimatik olarak indirgenerek biyotransformasyona uğrayan deaktive edilmiş veya maskelenmiş türlerdir.<sup>37,38</sup> Nitro bileşikleri, N-oksitler, kinonlar ve metal kompleksleri dahil olmak üzere hipoksi ile aktive olan bu ön ilaçlar, genellikle bu ortak aktivasyon mekanizmasını paylaşırlar.<sup>38</sup>

Hipoksik tümörlerin, normal dokudan daha düşük hücre dışı pH göstermesi sebebiyle<sup>39</sup>, pH'a duyarlı ön ilaçlar geliştirilebilir. Doksorubisinin (Dox) (6-maleimidokaproil) hidrazon türevi olan INNO-206, aside dayanıksız bir hidrazon bağlayıcı ve bir tiyol-reaktif grup maleimid parçası içeren albümin bağlayıcı bir ön ilaçtır ve Dox'tan daha üstün antikanser etkinlik gösterir.<sup>40</sup>



**Şekil 7.** Triazen ön ilaçlarının yapıları ve ön ilaçların alkilleyici ajan MMT'ye CPG2 aracılı dönüşümü.

Antikora yönelik enzim ön ilaç tedavisinde (ADEPT) ön ilacı aktive edebilecek, insan dışı bir enzim ile ön ilaç antikora bağlı halde sisteme verilir. ADEPT, tümörlere

seçici olarak yüksek doz sitotoksik tedavi verme potansiyeline sahiptir, böylece toksisitenin normal doku üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini sınırlar.<sup>30,33</sup> CPG2'nin aktivasyonuna dayanan birkaç yeni üre triazen ön ilacı ADEPT'de uygulanmak üzere geliştirildi (Şekil 7). Yeterli lipofiliteye sahip küçük molekülü ön ilaç, antikor-enzim konjugatından CPG2 tarafından aktive edilecek kanser hücreleri boyunca serbestçe dağılacak, daha sonra alkilleyici ajanlar olarak hareket eden monometiltriazenler (MMT), malign hücrelere spesifik olarak iletmek için salınacaktır. CPG2 için iyi substratlar olarak sentezlenmiş bu ön ilaçlar, ADEPT stratejisi için yeni adaylar olabilir.<sup>40</sup>

## SONUÇ VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada ana ilaçların, biyoyararlanım ve selektivitenin artırılması amacıyla kullanılan ön ilaçların tasarlanması, geliştirilmesi, çeşitlendirilmesi hakkında yapılan bazı önemli ve güncel çalışmalar özetlenmiştir.

Farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri geliştirmek için tasarlanan ve pazarlanan ön ilaç sayısı zamanla artıyor olsa da hala absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon aşamalarında problemler ile karşılaşmaktadır. Bu zorlukları aşmak için çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Örneğin, ön ilaçlar, nanopartiküllere (NP'ler) redoks, pH ve sıcaklık gibi uyarılara yanıt veren özellikleri yerleştirerek terapötik etkileri artırır ve yan etkileri azaltır. Ön ilaca dayalı nanosistemler, *in vivo* olarak artan kimyasal stabilite, daha uzun ilaç salım süresi ve bozulma gerçekleşmeden önce düşük toksisite gibi önemli kolaylıklar sunması sebebiyle ilgiyle karşılanmaktadır.<sup>8</sup> Örneğin, Pt(IV) ön ilaç nanoterapötiklerinin, Pt(IV) ön ilaçlarını kemoterapötiklerden, ışığa duyarlılaştırıcılardan immünomodülatörler vb. kadar çeşitli terapötik ajanlarla başarılı bir şekilde birlikte sunabildiği çok sayıda literatürde bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Ön ilaçlar için seçici aktivasyon mekanizmaları araştırılmaya devam etmektedir. Redoksa duyarlı ön ilaçlar<sup>42</sup>, ısıya hassas ön ilaçlar<sup>43</sup>, radyasyon aracılığıyla aktive olan ön ilaçlar<sup>44,45</sup> gelecek için umut vaat etmektedir.

Ayrıca, ön ilaç stratejileri, sağlıklı hücrelere toksik olmaması ve spesifik olarak aşırı eksprese edilen enzimler tarafından aktive edilmesiyle ileriye dönük araştırma alanı olabilir. Bu anormal şekilde artan enzimler, istenen kanser bölgelerinde veya hücre içinde ilaç salınımını sağlamak için ön ilaçların spesifik bölünmesi için kullanılabilir. Antikor-ilaç konjugatının geliştirilmesinde, güçlü sitotoksik ilaçların kanserle ilişkili antijenlere özgü monoklonal antikorlar ile

konjugasyonu, terapötik etkiyi önemli ölçüde arttırabilir. İki antikor-ilaç konjugatı, brentuksimab vedotin ve ado-trastuzumab emtansin FDA tarafından onaylandı ve şu anda belirli kanserlerin tedavisi için piyasada bulunmaktadır.<sup>40</sup> Şu anda hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar, evofosfamid (TH-302) ve apazikuon (EO9) klinik ilerleme göstermektedir.<sup>38</sup> Evofosfamid ön ilacı, aktivasyonun büyük ölçüde hipoksik hücreler içinde meydana gelecek şekilde tasarlandı.<sup>2</sup>

Geçtiğimiz on yılda, evofosfamidin de yer aldığı, iksazomib sitrat, aldoksorubisin, abirateron asetat ve romidepsin dahil olmak üzere beş antikanser ön ilacı FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>35</sup> Ön ilaçlar alanında artan literatür bilgisi sayesinde yapılacak kapsamlı araştırmalar ile gelecekte daha fazla pazarlanabilir ön ilaç üretilmesi hedeflenmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir-E.K., Ö.S-E.; Tasarım-E.K., Ö.S-E.; Denetleme- Ö.S-E.; Kaynaklar- E.K., Ö.S-E.; Analiz ve/ veya Yorum- E.K., Ö.S-E.; Literatür Taraması- E.K., Ö.S-E.; Yazıyı Yazan- E.K., Ö.S-E.; Eleştirel İnceleme- Ö.S-E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir. Bu makale, Esra Karagül'ün İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Bitirme Projesi kapsamında gerçekleştirildi.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.K., Ö.S-E.; Design- E.K., Ö.S-E.; Supervision- Ö.S-E.; Resources- E.K., Ö.S-E.; Analysis and/or Interpretation- E.K., Ö.S-E.; Literature Search- E.K., Ö.S-E.; Writing Manuscript- E.K., Ö.S-E.; Critical Review- Ö.S-E.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support. This article was carried out within the scope of Esra Karagül's Istanbul University Faculty of Pharmacy Undergraduate Graduation Project.

## Kaynaklar

1. Di L, Kerns EH. Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization. Academic Press, 2016:1-3.
2. Choudhary D, Goykar H, Kalyane D, et al. Prodrug design for improving the biopharmaceutical properties of therapeutic drugs. *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*, Academic Press. London.2020:179-226.
3. Albert A. Selective Toxicity: The physico-chemical basis of therapy. Springer. Berlin. 1985.

4. Harper NJ. Drug Latentiation. *J Med Chem.* 1959;1(5):467-500.
5. Abelian A, Michael D, Wallach J, et al. Pharmaceutical Chemistry. Remington The Science and Practice of Pharmacy, Academic Press. Philadelphia. 2020:105-128.
6. Rautio J, Laine K, Gynther M, et al. Prodrug approaches for CNS delivery. *The AAPS Journal.* 2008;10(1):92-102.
7. Ayanoglu G. İlaç Taşınmasını Kolaylaştırma Yönünden Ön-ilaç (pro – drug) şekli. *J Pharm Sci.* 1980;5(1):7-10.
8. Alagöz Z, Adejare A. Prodrugs. *Pharm Chem.* 2021;9:169-186.
9. Huttunen KM, Raunio H, Rautio J. Prodrugs-from serendipity to rational design. *Pharmacol Rev.* 2011;63(3):750-771.
10. Karaman R. Prodrugs-Current and Future Drug Development Strategy. *IJMPCR.* 2014;1(2):58-63.
11. Walther R, Rautio J, Zelikin AN. Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:65-77.
12. Gandhi P, Chabukswar A, Jagdale S. Carriers for Prodrug Synthesis: A Review. *Indian J Pharm Sci.* 2019;81(3):406-414.
13. Markovic M, Ben-Shabat S, Dahan A. Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products. *Pharm.* 2020;12(11):1031.
14. Rita B, Akhilesh T. Prodrug: Design and Its Applications. *J Pharm Nanotechnol.* 2015;3(2):103-106.
15. Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase by Proton Pump Inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2004;126(25):7800-7811.
16. Stella V, Borchardt R, Hageman M, et al. Prodrugs: Challenges and Rewards. In V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. Tilley, Biotechnology, AAPS Press and Springer, New York.2007;1:3-36,.
17. Stella V, Charman W, Naringrekar V. Prodrugs Do They Have Advantages in Clinical Practice. *Drugs.* 1985;29: 455-473.
18. Hajnal K, Gabriel H, Aura R, et al. Prodrug Strategy in Drug Development. *Acta Marisiensis Seria Med.* 2016;62(3):356-362.
19. Choi-Sledeski Y, Wermuth C. Designing Prodrugs and Bioprecursors. The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, 2015:657-692.
20. Abet V, Filace F, Recio J, et al. Prodrug approach: An overview of recent cases. *Eur J Med Chem.* 2017;127:810-827.
21. Chauhan A, Khan T. Prodrugs - Current Development and Applications in Ocular Drug Delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;66(9):102836.
22. Ita K. Prodrugs. Transdermal Drug Delivery Concepts and Applications. 2020;7:123-141,
23. N'Da DD. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drug. *Molecules.* 2014;19(12):20780-20807.
24. Wu K. A New Classification of Prodrugs: Regulatory Perspectives. *Pharm.* 2009;2(3):77-81.
25. Yokuş B, Ülker DÜ. Kanser biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012;1(2):7-18.
26. Oylar Ö, Tekin İ. Kanserın teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. *UUJFE.* 2011;16(1):147-154.
27. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer.* 2016;53(3):441-442.
28. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
29. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
30. Sharma SK, Bagshawe KD. Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT): Trials and tribulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;118:2-7.
31. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *BAUN Sağ Bil Derg.* 2016;5(3):154-165.

32. Singh Y, Palombo M, Sinko P. Recent Trends in Targeted Anticancer Prodrug and Conjugate Design. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1802-1826.
33. Denny W. Prodrug strategies in cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 2001;36(7-8):577-595.
34. Knox R, Friedlos F, Marchbank T, et al. Bioactivation of CB 1954: reaction of the active 4-hydroxylamino derivative with thioesters to form the ultimate DNA-DNA interstrand crosslinking species. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(9):1691-1697.
35. Rais R, Lemberg KM, Tenora L, et al. Discovery of DRP-104, a tumor-targeted metabolic inhibitor prodrug. *Sci Adv*. 2022;18;8(46):eabq5925.
36. Wilson W, Hay M. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):393-410.
37. Guise C, Mowday A, Ashoorzadeh A, et al. Bioreductive prodrugs as cancer therapeutics: targeting tumor hypoxia. *Chin J Cancer*. 2014;33(2):80-86.
38. Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Med*. 2018;13:6049-6058.
39. Denny W. The Design of Selectively-Activated Prodrugs for Cancer Chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 1996;2(3):281-294.
40. Zhang X, Li X, You Q, et al. Prodrug strategy for cancer cell-specific targeting: A recent overview. *Eur J Med Chem*. 2017;139:542-563.
41. Zheng S, Li G, Shi J, et al. Emerging platinum(IV) prodrug nanotherapeutics: A new epoch for platinum-based cancer therapy. *J Control Release*. 2023;361:819-846.
42. McAdam AD, Batchelor LK, Romano-deGea J, et al. Thermoresponsive carboplatin-releasing prodrugs. *J Inorg Biochem*. 2024;254:112505.
43. Prange CJ, Sayed NYB, Feng B, et al. A redox-responsive prodrug for tumor-targeted glutamine restriction. *J Control Release*. 2024;368:251-264.
44. Sun J, Yao H, Ren X, et al. Radiation-Activated Resiquimod Prodrug Nanomaterials for Enhancing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Nano Lett*. 2024; 24(9):2921-2930.
45. Farrer NJ, Higgins GS, Kunkler IH. Radiation-induced prodrug activation: extending combined modality therapy for some solid tumours. *Br J Cancer*. 2022;126(9):1241-1243.