

KİMYA DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Doç.Dr. Zafer Ömer ÖZDEMİR

yaz
yayınları

Kimya Değerlendirmeleri

Editör

Doç.Dr. Zafer Ömer ÖZDEMİR

yaz
yayınları

2025

Kimya Değerlendirmeleri

Editör: Doç.Dr. Zafer Ömer ÖZDEMİR

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5838-65-0

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Biyoinorganik Kimyada Nadir Toprak Elementlerinin Rolü.....	1
<i>Serkan GÜNEY</i>	
Moleküler Baskılanmış Polimer Temelli Potansiyometrik Sensörler	27
<i>Nurşen DERE</i>	
Innovation In Food Studies: Artificial Intelligence.....	38
<i>Sema ÖZDEMİR, Büşra YUSUFOĞLU</i>	
Investigation of the Interaction Between Fda-Approved Antiviral Drugs and Sars-Cov-2 Protein Using Molecular Docking Method	75
<i>Tolga Acar YEŞİL</i>	
Piroliz Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (Py-Gc/Ms) Cihazında Mikro-Nanoplastik Analizinde Kör (Blank) Numunelerin Önemi	91
<i>Büşra ŞENSOY GÜN</i>	
Machine Learning Algorithms and Spectroscopic Applications.....	104
<i>Fatih Mehmet AVCU</i>	
3,5-Dinitrobenzoksi Substitüe Triazol Türevlerinin Sentezi ve Antioksidan Etkileri	134
<i>Sevilay DEMİRCİ, Haydar YÜKSEK</i>	
A Literature Review on the Determination of 5-Fluorouracil Using Electrochemical Sensors.....	152
<i>Merve GENÇOĞLU</i>	
Antimalarial Properties of 1, 2, 3 and 1, 2, 4-Triazoles	167
<i>Ergün GÜLTEKİN</i>	

2,5-Di(2-Tiyenil)-1h-Pirrol Türevlerinin Sentez Yöntemleri ve Uygulamaları	184
<i>Fatma ÇOBAN</i>	
Plazma Lipidlerinin Görevleri, Serumda Artması ya da Azalması Durumları.....	205
<i>Burhan BUDAK</i>	
Stimuli-Responsive Liquid Crystals: From Molecular Design to Smart Applications.....	216
<i>Barış SEZGİN</i>	
2, 4, 4, 6, 6-Pentakloro-2-(2-Piridilokso) Siklo-2λ⁵, 4λ⁵, 6λ⁵-Trifosfazatrien'in 2-Merkaptopirimidin ile Reaksiyonu	239
<i>Saliha BEGEÇ</i>	
Antibiyotiklerin Farmasötik ve Analitik Kimya Açısından Değerlendirilmesi	255
<i>Yücel KADIOĞLU, Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU, Hilal KADIOĞLU KALKANDELEN</i>	
DFT Yöntemi Kullanarak İşlevsel İyonik Sıvı Tasarımı...	273
<i>Murat YILDIZ</i>	
Important Mycotoxin 'Aflatoxin (Af)'	295
<i>Ebru COTELI, Belgin ERDEM</i>	
Characterization and Analytical Applications of Schiff Base Metal Complexes	305
<i>Mustafa Umut KONANÇ</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

BİYOİNORGANİK KİMYADA NADİR TOPRAK ELEMENTLERİNİN ROLÜ

Serkan GÜNEY¹

1. GİRİŞ

Biyoinorganik kimya, inorganik kimya ve biyoloji gibi daha klasik alanların kesiştiği noktada yer alan bir disiplindir. Biyoloji genellikle organik kimya ile ilişkilendirilse de, inorganik elementler de yaşam süreçleri için olmazsa olmazdır. Biyoinorganik kimyacılar, özellikle canlı organizmalarda nasıl işlev gördüklerine odaklanarak, bu inorganik türleri incelerler (Lippard ve Berg, 1994). Bu alan, özellikle metal iyonlarının enzim katalizörlüğü, oksidoredüksiyon reaksiyonları, yapısal stabilite sağlama, sinyal iletimi ve moleküler tanıma gibi temel biyolojik süreçlerde oynadığı rolleri anlamaya yönelik çalışmaları kapsar (Bertini ve ark., 2007). Biyoinorganik kimya, biyolojik olarak temel geçiş metalleri üzerine odaklanmıştır. Ancak, nadir toprak elementlerinin (NTE'ler) kimyasal özellikleri ve biyolojik sistemlerle etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, bu elementlerin de biyolojik öneme sahip olabileceğini ortaya konmuştur.

NTE'ler atom numarası 57 olan La ile atom numarası 71 olan Lu arasında yer alan lantanit grubu 15 elementi ve ek olarak benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olan Sc ve Y'ü kapsayan element grubudur. NTE'lerin mekanik, termal, elektriksel, korozyon direnci, optik ve manyetik gibi birçok fiziksel özelliği iyileştirme potansiyelinin anlaşılmasından

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, serkanguney@odu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6270-5458.

itibaren bu elementler, modern yaşamın pek çok alanında vazgeçilmez hale gelmiştir. Günümüzde cep telefonları, televizyonlar, bilgisayarlar, elektrikli araçlar, rüzgâr enerjisi türbinleri, askeri sistemler, tarım teknolojileri ve hatta kanser tedavisi gibi çok çeşitli uygulamalarda yaygın biçimde kullanılmaktadır (Jha, 2014; Bade, 2010). NTE'ler; metalurji, kimya, makine mühendisliği, otomotiv sanayi (özellikle batarya ve elektrik motoru üretimi), savunma sanayi, enerji teknolojileri, sağlık hizmetleri, elektrik-optik sistemler ve manyetik malzemeler gibi birçok sektörde stratejik öneme sahiptir (İpek ve Ayhan, 2021). Özellikle enerji üretimi ve ileri teknoloji malzemelerinin geliştirilmesinde bu elementlerin kullanımında son yarım yüzyılda dikkate değer bir artış yaşanmıştır (Dushyantha ve ark., 2020). Ancak, bu elementlerin temininde karşılaşılan arz riskleri nedeniyle, NTE'lere alternatif malzemelerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar da halen sürmektedir (Pavel ve ark., 2016).

NTE'lerin biyolojideki kesin rolleri bilinmemekle birlikte, lantan (Ln), seryum (Ce), praseodim (Pr) ve neodim (Nd) gibi bir NTE grubu olan bazı lantanitlerin çeşitli metabolik süreçleri etkilediği gösterilmiştir (Pol ve ark., 2014). Lantanitler tarımda gübre olarak kullanılır ve olumlu etkileri ribuloz-1,5-bisfosfat karboksilaz/oksijenaz (Liu ve ark., 2011) ve fotosentetik sistemle etkileşimlerine atfedilmiştir, ancak altta yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır (Tyler, 2004).

Biyolojik sistemlerde NTE'lerin doğal varlığı genellikle iz miktarlarda olsa da, bazı bakterilerin NTE'lere özgü metalloenzimlere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, metanol dehidrojenaz (MDH) enziminin bazı metilotrofik bakterilerde lantanit bağımlı formları tanımlanmıştır (Pol ve ark., 2014). Bu bulgular, NTE'lerin sadece endüstriyel veya teknolojik açıdan değil, aynı zamanda evrimsel ve biyolojik anlamda da önem taşıyabileceğini göstermektedir.

NTE'lerin biyoinorganik kimya açısından ilgi çekici hale gelmesinin önemli nedenlerinden biri de tıpta kullanım potansiyelleridir. Gadolinyum (Gd^{3+}) içeren kompleksler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinde kontrast madde olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Runge, 2000). Europiyum (Eu^{3+}) ve terbiyum (Tb^{3+}) içeren kompleksler ise floresans tabanlı biyoanalitik uygulamalarda, özellikle biyosensör tasarımlarında değerlendirilmektedir (Bünzli, 2006a). Lantanid komplekslerinin luminesans, paramanyetizma ve koordinasyon kimyasındaki avantajları, biyomimetik sistemlerde ve ilaç geliştirme süreçlerinde yenilikçi uygulamalara kapı aralamaktadır.

Bu bölümde, NTE'lerin biyoinorganik kimyadaki kimyasal, biyolojik ve teknolojik rolleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Özellikle bu elementlerin biyolojik sistemlerdeki etkileşimleri, yapay enzim sistemlerindeki kullanımları, tıbbi görüntüleme ve tedavi uygulamalarındaki potansiyelleri ve olası toksikolojik etkileri değerlendirilecektir. Ayrıca geleceğe yönelik araştırma eğilimleri ve biyoteknolojik perspektifler de tartışmaya açılacaktır.

2. NTE'LERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

NTE'ler, periyodik tablonun 15 lantanoid (La–Lu) elementiyle birlikte itriyum (Y) ve skandiyumu (Sc) içeren toplam 17 elementten oluşan bir gruptur (U.S. Geological Survey). Bu elementlerin kimyasal özelliklerini anlamada elektron konfigürasyonları ve iyonik yarıçapları temel belirleyici faktörlerdir.

2.1. Elektronik Yapı

Lantanitlerin genel elektron konfigürasyonu $[Xe]4f^n6s^2$ şeklindedir. NTE'lerin elektron konfigürasyonları aşağıda görülmektedir (Pecharsky ve Gschneidner, 2025).

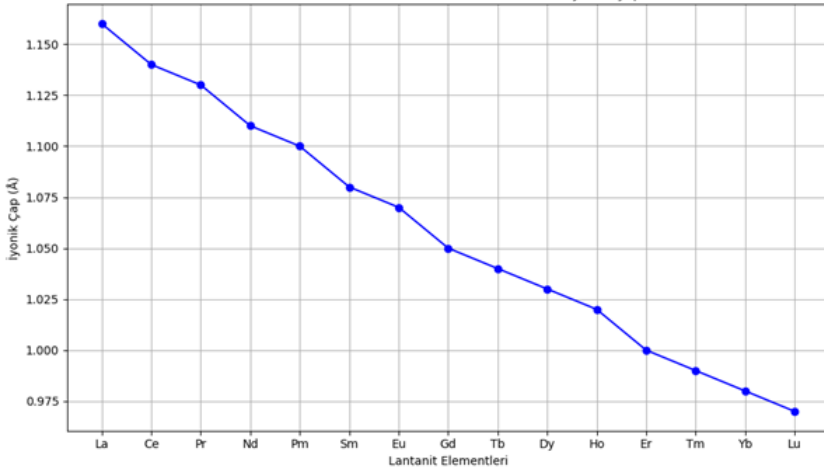
Sembol	Element	Elektron Konfigürasyonu
Sc	Scandium	[Ar] 3d ¹ 4s ²
Y	Yttrium	[Kr] 4d ¹ 5s ²
La	Lanthanum	[Xe] 5d ¹ 6s ²
Ce	Cerium	[Xe] 4f ¹ 5d ¹ 6s ²
Pr	Praseodymium	[Xe] 4f ³ 6s ²
Nd	Neodymium	[Xe] 4f ⁴ 6s ²
Pm	Promethium	[Xe] 4f ⁵ 6s ²
Sm	Samarium	[Xe] 4f ⁶ 6s ²
Eu	Europium	[Xe] 4f ⁷ 6s ²
Gd	Gadolinium	[Xe] 4f ⁷ 5d ¹ 6s ²
Tb	Terbium	[Xe] 4f ⁹ 6s ²
Dy	Dysprosium	[Xe] 4f ¹⁰ 6s ²
Ho	Holmium	[Xe] 4f ¹¹ 6s ²
Er	Erbium	[Xe] 4f ¹² 6s ²
Tm	Thulium	[Xe] 4f ¹³ 6s ²
Yb	Ytterbium	[Xe] 4f ¹⁴ 6s ²
Lu	Lutetium	[Xe] 4f ¹⁴ 5d ¹ 6s ²

2.2. Oksidasyon Durumları ve İyonik Çap

NTE'lerin baskın oksidasyon durumu genellikle +3'tür. Bu durum, lantanitlerin kimyasal olarak birbirine benzer olmasına neden olur. Ancak bazı elementler, özellikle Ce, Eu ve Tb gibi, farklı oksidasyon durumları da gösterebilir (Ce: +3 ve +4; Eu: +2 ve +3; Tb: +3 ve +4). Bu farklılıklar, bu elementlerin redoks özelliklerini etkiler ve özellikle katalizörler ve manyetik malzemeler gibi uygulamalarda önem kazanır (Yaroshevsky, 2006).

Lantanit atomlarında, en dış kabuğun değerlik elektronlarının konfigürasyonu tüm elementlerde aynıdır, buna karşılık atom numarası arttıkça 4f orbitalleri kademeli olarak

dolmaktadır. 4f orbitallerinin zayıf şekilde taranması, bu elementlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin son derece benzer olmasına neden olur. Bu durumun bir başka sonucu ise "lantanit büzülmesi" (lanthanide contraction) olarak adlandırılır; bu olguda iyonik yarıçap, La^{3+} (1.06 Å) iyonundan Lu^{3+} (0.85 Å) iyonuna doğru kademeli olarak azalır (Balaram, 2019). Şekil 1'de bu azalış görülmektedir.



Şekil 1. Lantanit Büzülmesi (Atom numarasına göre yarıçap)
(Henderson, 1984)

Bu çap farkı, NTE'lerin minerallerdeki ayrışma davranışlarını ve iyon değişim süreçlerini etkiler (Yaroshevsky, 2006).

Bu özellikler, NTE'lerin jeolojik ortamlardaki dağılımını, ekstraksiyon süreçlerini ve teknolojik uygulamalardaki performanslarını belirlemede kritik rol oynar.

2.3. Koordinasyon Kimyası ve Ligand Tercihleri

NTE'lerin, özellikle lantanitlerin koordinasyon kimyası ve ligand tercihleri hem temel kimya hem de endüstriyel uygulamalar açısından büyük önem taşır. Bu elementlerin

benzer kimyasal özellikleri, özellikle ayrıştırma süreçlerinde zorluk yaratırken, koordinasyon davranışlarındaki ince farklar bu süreçlerin optimize edilmesinde kritik rol oynar.

Lantanitler genellikle yüksek koordinasyon sayıları gösterir (çoğunlukla 8-10), çünkü büyük iyonik çapları daha fazla ligandın merkez metale bağlanmasına olanak tanır. Koordinasyon geometrileri genellikle kübik, dodekahedral veya trikapped trigonal prizma gibi simetrik yapılardır (Li ve ark., 2024)

Cambridge Structural Database (CSD) verilerine dayanan kapsamlı bir analizde, 49.000'den fazla lantanit kompleksinin yapısı incelenmiş ve şu eğilimler gözlemlenmiştir:

- Koordinasyon sayısı, atom numarası arttıkça hafifçe azalır.
- İlk koordinasyon küresindeki bağ uzunlukları, lantanit daralması nedeniyle sistematik olarak kısalır.
- Ligand türleri, genellikle oksijen ve azot içeren donör gruplarına sahip bileşiklerdir. (Li ve ark., 2024)

Lantanitler, özellikle oksijen donörlü ligandlara (karboksilatlar, fosfonatlar, β -diketonatlar) yüksek afinite gösterir. Bunun nedeni, bu iyonların yüksek elektrostatik yük yoğunluğu ve düşük polarize edilebilirliğidir. Bu durum, sert-asit/sert-baz (HSAB) teorisi ile uyumludur:

- Sert Lewis asit olan Ln^{3+} iyonları, sert Lewis bazları olan O-donör ligandları tercih eder.

- Azot donörlü ligandlar (örneğin 1,10-fenantrolin) de sıklıkla kullanılır, özellikle komplekslerin çözünürlüğünü ve seçiciliğini artırmak için. (Li ve ark., 2024)

Bu ligand tercihleri, NTE'lerin solvent ekstraksiyonu gibi ayırma tekniklerinde seçici kompleksasyon için kullanılır. Örneğin, 1,10-fenantrolin türevleri, lantanitler arasında seçicilik sağlamak için yaygın olarak kullanılır.

2.4. Spektroskopik ve Manyetik Özellikler

Lantanidlerin f-f geçişleri doğası gereği yasak geçişlerdir, bu nedenle emisyon şiddeti düşüktür; ancak koordinasyon ortamına bağlı olarak belirgin ve keskin floresans sinyalleri elde edilebilir (Bünzli, 2006a). Bu özellik özellikle biyobelirteç ve sensör uygulamalarında kullanışlıdır. Örneğin, Eu^{3+} karakteristik kırmızı, Tb^{3+} ise yeşil emisyon yapar.

Ayrıca bazı lantanidler (örneğin Gd^{3+} , Dy^{3+}) yüksek manyetik momentlere sahiptir. Gd^{3+} 'ın 7 eşleşmemiş elektronu olması nedeniyle, paramanyetik özellikleri tıbbi görüntülemede kontrast artırıcı madde olarak kullanımına olanak sağlar (Runge, 2000).

3. BİYOLOJİK SİSTEMLERDE NTE'LERİN DOĞAL VARLIĞI

NTE'lerin biyolojik sistemlerdeki varlığı uzun yıllar boyunca ihmal edilmiş ya da önemsiz görülmüştür. Bunun temel nedeni, bu elementlerin doğada düşük konsantrasyonlarda bulunmaları ve klasik biyokimyasal süreçlerde doğrudan rol aldıklarının düşünülmemesidir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, bazı mikroorganizmaların bu elementleri aktif olarak kullandığını ve bazı biyolojik süreçlerin NTE'lere bağımlı

olabileceğini ortaya koymuştur (Pol ve ark., 2014; Daumann, 2019).

3.1. Metilotrofik Batterilerde Lantanid Bağımlı Enzimler

Metilotrofik bakteriler, metanol gibi bir karbonlu bileşikleri enerji kaynağı olarak kullanan mikroorganizmalardır. Bu organizmalarda bulunan metanol dehidrojenaz (MDH) enziminin klasik versiyonu kalsiyum (Ca^{2+}) bağımlıdır. Ancak bazı bakterilerde, özellikle *Methylophilum fumariolicum* gibi ekstremofilik türlerde, MDH enziminin aktif merkezinde Ca^{2+} yerine La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} veya Nd^{3+} gibi lantanid iyonlarının yer aldığı gösterilmiştir (Pol ve atk., 2014). Bu buluş, NTE'lerin sadece biyoteknolojik uygulamalarda değil, doğrudan biyolojik işlevlerde de rol alabileceğini göstermiştir.

3.2. Lantanid Alım ve Taşıma Mekanizmaları

Lantanidlerin metilotrofik bakteriler tarafından alımı ve taşınması, son yıllarda yapılan araştırmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu süreçler, özellikle XoxF tipi metanol dehidrojenaz (MDH) enzimlerinin keşfiyle birlikte önem kazanmıştır.

3.2.1. XoxF Enzime Bağımlılık

Lantanid iyonları, XoxF tipi MDH enzimlerinin aktif merkezinde yer alır. Bu enzimler, klasik Ca^{2+} bağımlı MDH'lere göre daha yüksek katalitik verimlilik gösterir. Bu nedenle, bazı metilotrofik bakteriler, çevrede lantanid bulunduğunda XoxF enzimini tercihi olarak üretir (Chistoserdova, 2016).

3.2.2. Taşıma Sistemleri

Lantanidlerin hücre içine alınması için özel taşıma sistemleri mevcuttur. Bu sistemler henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bazı bakterilerde ABC taşıyıcıları,

TonB-bağımlı reseptörler ve siderofor benzeri moleküller aracılığıyla lantanidlerin taşındığı düşünülmektedir (Chistoserdova, 2016).

3.2.3. Genetik Düzenleme

Lantanid varlığı, XoxF enzimini kodlayan genlerin ekspresyonunu artırırken, klasik MxaFI tipi MDH genlerinin baskılanmasına neden olur. Bu durum, bakterilerin çevresel metal iyonlarına göre metabolik yollarını yeniden düzenleyebildiğini gösterir (Chistoserdova, 2016).

3.2.4. Biyolojik Seçicilik

Bakteriler, farklı lantanid iyonları arasında seçim yapabilir. Örneğin, La^{3+} ve Ce^{3+} gibi daha büyük iyonlar genellikle daha etkili enzim aktivasyonu sağlar. Bu seçicilik, iyonik çap ve koordinasyon kimyası ile ilişkilidir.

3.3. Bitkilerde ve Diğer Organizmalarla Etkileşim

Bitkilerde NTE'lerin varlığına dair çok az sayıda sistematik çalışma bulunmakla birlikte, bazı çalışmalar bu elementlerin köklerde biriktiğini ve büyüme süreçlerinde etkili olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle NTE'lerin bazı tarımsal ürünlerde büyümeyi teşvik edici etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak bu etkilerin doğrudan biyolojik mekanizmalardan mı, yoksa toprak kimyası üzerindeki dolaylı etkilerden mi kaynaklandığı henüz net değildir (Tyler, 2004).

3.4. Biyolojik Matrikslerde NTE Düzeyleri

Çizelge 1'de bazı NTE'lerin farklı biyolojik örneklerde (bitki, bakteri, insan dokusu) gözlenen tipik konsantrasyon düzeyleri verilmiştir:

Tablo 1. Bazı NTE'lerin Farklı Biyolojik Örneklerdeki Tipik Konsantrasyon Düzeyleri

Element	Organizma / Materyal	Konsantrasyon Aralığı	Referans
La ³⁺	M. fumariolicum (bakteri)	~1–10 µM (enzim kofaktörü)	Pol ve ark., 2014
Ce ³⁺	Tarım bitkileri (kök dokusu)	0.1–1.5 µg/g kuru ağırlık	Tyler, 2004
Gd ³⁺	İnsan (MRG sonrası plazma)	0.01–0.5 µg/mL	Runge, 2000
Eu ³⁺	M. extorquens (kültür ortamı)	0.5–5 µM	Daumann, 2019

4. BİYOTEKNOLOJİK VE TIBBİ UYGULAMALARDA NTE

NTE'ler, özgün kimyasal ve fiziksel özellikleri sayesinde biyoteknoloji ve tıp alanlarında çığır açan uygulamalara sahiptir. Özellikle yüksek manyetik momentleri, keskin emisyon spektrumları ve biyolojik ligandlara yüksek afinite göstermeleri, onları çok sayıda tanı, tedavi ve izleme teknolojisinin merkezine yerleştirmiştir (Bünzli, 2006b).

4.1. Görüntüleme Tekniklerinde Kullanımı

4.1.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Gadolinium (Gd³⁺) içeren kompleksler, klinik MRG uygulamalarında kontrast madde olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Gd³⁺ paramanyetiktir ve protonların relaksasyon sürelerini kısaltarak görüntü kontrastını artırır. Bu özellik, özellikle tümör gibi yapısal anomalilerin detaylı görüntülenmesinde oldukça değerlidir (Runge, 2000). Ancak serbest Gd³⁺ iyonlarının toksik olabileceği bilindiğinden, genellikle DTPA (dietilentriaminpentaasetik asit) gibi şelatörlerle kompleks hâlinde verilir (Geraldès ve Laurent, 2009).

4.1.2. Optik Biyogörüntüleme

NTE'ler, özellikle lantanitler, optik biyogörüntüleme alanında giderek artan bir öneme sahiptir. Bu elementlerin benzersiz optik özellikleri, onları geleneksel floresan boyalara göre daha üstün kılar. NTE'lerin optik biyogörüntüleme kullanım özellikleri şöyledir:

4.1.2.1. Yukarı Dönüşüm (Upconversion) ve Aşağı Dönüşüm (Downconversion)

NTE'ler, geniş bir spektral aralıkta (300–3000 nm) yukarı ve aşağı dönüşümlü lüminesans sergiler. Özellikle Er^{3+} , Nd^{3+} ve Yb^{3+} gibi iyonlar, ikinci yakın kızılötesi (NIR-II, 1000–1700 nm) pencerede görüntüleme için kullanılır. Bu pencere, düşük doku saçılması ve otofloresans sayesinde daha derin ve net görüntüleme sağlar (Zhong, ve Dai, 2020).

4.1.2.2. NIR-II Görüntüleme Avantajları

NIR-IIb (1500–1700 nm) aralığında çalışan Er^{3+} bazlı nanoparçacıklar, geleneksel organik boyalara göre daha yüksek çözünürlük ve daha derin doku penetrasyonu sunar. Nd^{3+} iyonları, 1050 ve 1330 nm dalga boylarında emisyon yaparak damar ve moleküler görüntüleme için uygundur (Zhong, ve Dai, 2020).

4.1.2.3. Uzun Ömürlü Lüminesans

NTE'ler milisaniyeye kadar uzanan lüminesans ömürleri sayesinde, zaman çözünürlüklü görüntüleme tekniklerinde arka plan gürültüsünü azaltarak daha net sinyal elde edilmesini sağlar (Tan ve Chen, 2020).

4.1.2.4. Yüzey Fonksiyonelleştirme

NTE bazlı nanoparçacıklar, biyoyumlu hale getirilerek hedefe yönelik görüntüleme için modifiye edilebilir. Bu, klinik uygulamalara geçişte önemli bir adımdır (Zhong, ve Dai, 2020).

4.2. Radyoterapi ve Kanser Tedavisinde Kullanımı

NTE'ler, radyoterapi ve kanser tedavisinde özellikle nanoteknoloji ve görüntüleme alanlarında önemli roller üstlenmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu elementlerin biyouyumlu ve fizikokimyasal özellikleri sayesinde kanser hücrelerinin hedeflenmesinde ve tedavi etkinliğinin artırılmasında kullanılabileceğini göstermektedir. Bazı kullanım alanları şöyledir:

4.2.1. Radyosensitizasyon (Işın Duyarlılığını Artırma)

Lantanid içeren nanoparçacıklar, radyoterapi sırasında tümör hücrelerinin ışına karşı duyarlılığını artırabilir. Bu etki, özellikle gadolinyum (Gd^{3+}) gibi yüksek atom numarasına sahip elementlerin X-ışını absorpsiyon kapasitesi sayesinde gerçekleşir (Mostafavi ve ark., 2025).

4.2.2. Görüntüleme ve Tanı

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için yaygın olarak kullanılır. Bu maddeler, tümörlerin daha net görüntülenmesini sağlar ve tedavi planlamasında kritik rol oynar (Bazhukova ve ark., 2020).

4.2.3. Lantanit Dopingli Luminisan Nanomalzemeler

Lantanid iyonları ile dople edilmiş nanomalzemeler, uzun ömürlü ve yüksek çözünürlüklü ışıltama özellikleri sayesinde hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılabilir. Bu malzemeler, özellikle anti-Stokes ışıltama özellikleriyle derin doku görüntülemeye avantaj sağlar (Bazhukova ve ark., 2020).

4.2.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Lantanid içeren nanoparçacıklar, tümör hücrelerine özgü biyomoleküllerle kaplanarak doğrudan kanserli dokulara

yönlendirilebilir. Bu sayede sağlıklı dokulara zarar vermeden tedavi uygulanabilir (Mostafavi ve ark., 2025).

4.3. Biyosensör ve Tanı Kitlerinde Kullanımı

NTE'lere dayalı "lanthanide chelate" sistemleri, immünolojik tanı kitlerinde (örneğin ELISA benzeri sistemlerde) floresans prob olarak kullanılır. Bu sistemler, geleneksel enzimatik veya radyometrik sistemlere kıyasla daha uzun ömürlü ve daha yüksek sinyal-gürültü oranı sağlar (Selvin, 1995).

4.4. Nanoteknoloji Tabanlı Taşıyıcı Sistemler

Son yıllarda, NTE'ler içeren nanoparçacıklar özellikle hedefli ilaç taşıma ve tanı-tedavi bütünleşik sistemlerinde ("theranostics") ön plana çıkmaktadır. Örneğin, lantanid-dopantlı up-conversion nanoparçacıklar (UCNP'ler), düşük enerjili kızılötesi ışığı yüksek enerjili görünür ışığa dönüştürerek derin doku görüntüleme ve fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılmaktadır (Zhou ve ark., 2015).

5. NTE'LERİN TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ VE BİYOGÜVENLİK

NTE'ler biyolojik uygulamalardaki artan kullanımı, bu elementlerin potansiyel toksisite ve biyogüvenlik profillerinin detaylı şekilde araştırılmasını zorunlu kılmıştır. NTE'lerin toksik etkileri, büyük oranda elementin kimyasal formuna, doza, maruz kalma süresine ve biyolojik sistemin türüne bağlıdır. Özellikle nanoparçacık formundaki NTE bileşiklerinin hücre zarından geçişi, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve DNA hasarına neden olabilmesi, ciddi biyogüvenlik tartışmalarını beraberinde getirmiştir (Pagano ve ark., 2015).

5.1. Hücresel Toksisite Mekanizmaları

Çeşitli NTE'lerin hücrelerde oksidatif stres oluşturduğu, mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu ve apoptoz sürecini tetiklediği gösterilmiştir. Özellikle CeO₂ nanoparçacıkları, belirli koşullarda antioksidan özellik gösterirken, bazı hücre tiplerinde tam tersi şekilde ROS üretimini artırarak sitotoksik etki yaratabilir (Xia ve ark., 2008). Bu çift yönlü davranış, "redox paradox" olarak tanımlanmıştır.

5.2. Organ ve Sistem Bazlı Etkiler

Hayvan deneylerinde yüksek dozlarda gadolinyum, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmekte, hematolojik parametrelerde değişikliklere yol açabilmektedir (Coimbra ve ark., 2025). İnsanlarda MRG için kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerin bir kısmı, özellikle böbrek yetmezliği olan bireylerde nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) ile ilişkilendirilmiştir (Grobner, 2006). Bu nedenle, kontrast maddelerin şelatlı formda verilmesi ve farmakokinetik özelliklerinin detaylı incelenmesi büyük önem taşır.

5.3. Ekotoksisite ve Biyoakümülyasyon

NTE'ler çevredeki canlılar üzerinde de çeşitli toksik etkilere yol açabilir. Toprakta ve suda biriken NTE bileşikleri, bitkiler, mikroorganizmalar ve omurgasızlar üzerinde birikerek trofik zincir boyunca taşınabilir. Özellikle lantan ve seryum gibi elementlerin alg gelişimini engelleyebileceği ve fotosentez üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği gösterilmiştir (Gonzalez ve ark., 2014).

5.4. Biyogüvenlik Standartları ve Yasal Düzenlemeler

NTE'ler ile ilgili biyogüvenlik standartları ve yasal düzenlemeler, bu elementlerin çevresel etkileri, insan sağlığı

üzerindeki potansiyel riskleri ve sürdürülebilir üretim süreçleri bağlamında ele alınmaktadır. Özellikle artan teknolojik kullanım alanları nedeniyle bu düzenlemeler giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

5.4.1. Biyogüvenlik Standartları

NTE'lerin çıkarılması ve işlenmesi sırasında ortaya çıkan radyoaktif yan ürünler (özellikle toriyum içeren cevherlerde) nedeniyle çevresel ve sağlık riskleri söz konusudur. Bu durum, madencilik faaliyetlerinde özel atık yönetimi ve işçi sağlığı önlemlerini zorunlu kılar (Goodenough ve ark., 2017).

İnhalasyon ve dermal maruziyet yoluyla bazı NTE bileşiklerinin toksik etkileri gözlemlenmiştir. Bu nedenle, iş sağlığı ve güvenliği standartları kapsamında kişisel koruyucu ekipman (PPE) kullanımı ve havalandırma sistemleri zorunlu hale getirilmiştir (Hamzat ve ark., 2025).

5.4.2. Yasal Düzenlemeler

Avrupa Birliği, NTE'leri kritik hammaddeler listesine alarak, bu elementlerin sürdürülebilir ve etik kaynaklardan temin edilmesini teşvik etmektedir. Bu kapsamda REACH ve RoHS gibi düzenlemeler, NTE içeren ürünlerin çevreye zarar vermeyecek şekilde tasarlanmasını zorunlu kılar (Hamzat ve ark., 2025).

Çin, NTE üretiminde dünya lideri olmasına rağmen, çevresel etkileri azaltmak amacıyla ihracat kotaları, çevre izinleri ve üretim lisansları gibi sıkı düzenlemeler uygulamaktadır (Goodenough ve ark., 2017).

ABD ve diğer ülkeler, stratejik rezervler oluşturmakta ve geri dönüşüm teknolojilerini teşvik ederek dışa bağımlılığı azaltmaya çalışmaktadır (Hamzat ve ark., 2025).

6. GELECEKTE NTE'LERİNİN BİYOİNORGANİK ALANDAKİ POTANSİYELİ

NTE'ler, klasik biyoinorganik kimyanın sınırlarını zorlayacak şekilde giderek daha fazla araştırma odağı hâline gelmektedir. Bu elementlerin sahip olduğu benzersiz kimyasal, manyetik ve optik özellikler hem temel biyolojik süreçlerin anlaşılmasında hem de yeni nesil biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamaların geliştirilmesinde büyük potansiyel taşımaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu potansiyelin hem teorik hem de uygulamalı yönleriyle daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

6.1. Yeni Biyolojik Kofaktörler ve Enzimatik Sistemler

Metilotrofik bakterilerde lantanid bağımlı enzimlerin keşfi, NTE'lerin biyolojik kofaktör olarak kullanılabileceğine dair ilk doğrudan kanıtları sağlamıştır. Bu durum, doğada hâlâ keşfedilmemiş, NTE'lere özgü çok sayıda enzimatik sistemin var olabileceği ihtimalini doğurmuştur (Cotruvo, 2019). Gelecekte metagenomik ve protein mühendisliği teknikleriyle, lantanidlere özel bağlanma bölgelerine sahip enzimlerin tasarlanması ve biyoteknolojik amaçlarla kullanılması mümkündür.

6.2. Yapay Biyosistemlerde Kullanım

Sentetik biyoloji alanında, NTE'lerin özgün bağlanma geometrileri ve yüksek koordinasyon sayıları, yapay metalloprotein tasarımı için cazip bir seçenek hâline gelmektedir. Özellikle florasan ve manyetik özelliklerin biyolojik sistemlere entegre edilmesiyle, hücre içi sensör sistemleri veya kontrollü ilaç salınımına yönelik moleküler cihazlar geliştirilebilir (Bünzli ve Piguet, 2005).

6.3. Theranostik Uygulamalar

NTE'ler, özellikle lantanit bazlı nanoparçacıklar, theranostik (tedavi + tanı) uygulamalarda biyoinorganik kimya açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Bu uygulamalar hem hastalıkların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini hem de hedefe yönelik tedaviyi aynı anda mümkün kılar. Theranostik uygulamalarda NTE'lerin rolü şöyledir:

6.3.1. Görüntüleme (Tanı) Fonksiyonu

NTE bazlı nanoparçacıklar (RENPs), özellikle yukarı dönüşüm (upconversion) ve aşağı dönüşüm (downconversion) luminesans özellikleri sayesinde NIR-II (1000–1700 nm) aralığında yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar. Bu özellik, özellikle beyin hastalıklarının non-invaziv görüntülenmesinde kullanılır. RNP'ler, kan-beyin bariyerini geçebilecek şekilde yüzey fonksiyonelleştirilerek hedefe yönlendirilebilir (Wei ve ark., 2023).

6.3.2. Tedavi Fonksiyonu

RNP'ler, fotodinamik terapi (PDT), gaz terapisi, sonodinamik terapi gibi yeni nesil tedavi yöntemlerinde ışıkla aktive edilerek tümör hücrelerini hedef alabilir. Özellikle glioblastoma gibi agresif beyin tümörlerinde, RNP'lerin taşıyıcı sistem olarak kullanılması, hem görüntüleme hem de ilaç salımı açısından etkili sonuçlar vermektedir (Wei ve ark., 2023).

6.3.3. Yüzey Fonksiyonelleştirme ve Hedefleme

RNP'ler, biyouyumlu polimerler veya peptitlerle kaplanarak spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilir. Bu sayede hem görüntüleme hem de tedavi ajanları aynı platformda taşınabilir, bu da theranostik yaklaşımın temelini oluşturur.

6.4. Biyosensör ve Akıllı Malzeme Geliştirme

Lantanid iyonlarının uzun ömürlü ve yüksek seçiciliğe sahip floresans özellikleri, akıllı sensör sistemlerinin geliştirilmesinde değerlendirilmektedir. pH, sıcaklık, metal iyonları veya biyomolekül konsantrasyonuna duyarlı değişken sinyal veren moleküller sayesinde, hücre içi metabolik olayların anlık olarak takip edilmesi mümkün olacaktır (Eliseeva ve Bünzli, 2011).

6.5. Sürdürülebilir ve Yeşil Kimya Açısından Rolü

NTE'lerin biyoinorganik kimyada sürdürülebilirlik ve yeşil kimya açısından gelecekteki potansiyeli, çevresel etkilerin azaltılması, geri dönüşüm teknolojileri ve çevre dostu sentez yaklaşımlarıyla şekillenmektedir. Bu alan hem çevre bilinci hem de ileri teknolojilerle entegre çözümler üretmeyi hedefler.

6.5.1. Yeşil Sentez Yöntemleri

NTE içeren nanomalzemelerin biyoyumlu ve çevre dostu yöntemlerle sentezlenmesi, toksik çözücüler yerine su bazlı sistemlerin kullanılmasıyla mümkündür. Özellikle bitki özleri, mikroorganizmalar veya biyopolimerler kullanılarak yapılan biyojenik sentez yöntemleri, yeşil kimya ilkeleriyle uyumludur (Dang ve ark., 2021).

6.5.2. Geri Dönüşüm ve Döngüsel Ekonomi

Elektronik atıklardan (e-atık), kömür külü ve boksit kalıntılarından NTE geri kazanımı, hem ekonomik hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından önemlidir. Bu süreçler, geleneksel madencilığe kıyasla daha düşük karbon ayak izi bırakır ve döngüsel ekonomi ilkeleriyle uyumludur (Dang ve ark., 2021).

6.5.3. Çevresel Uygulamalar

NTE'ler, çevre temizliği ve sürdürülebilir tarımda da kullanılmaktadır. Örneğin, lantanit bazlı malzemeler, ağır metal iyonlarının sudan uzaklaştırılmasında etkili adsorbanlar olarak kullanılabilir. Ayrıca, bazı NTE bileşikleri, fotosentezi artırıcı etkileri nedeniyle bitki büyümesini teşvik edici ajanlar olarak araştırılmaktadır (Dang ve ark., 2021).

6.5.4. Ekotoksikolojik Değerlendirme ve Regülasyon

NTE'lerin çevresel etkileri hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle, sürdürülebilir kullanım için ekotoksikolojik çalışmalar ve biyogüvenlik düzenlemeleri büyük önem taşır. Gelecekte, NTE içeren ürünlerin yaşam döngüsü analizleri (LCA) ve çevresel etki değerlendirmeleri (EIA) zorunlu hale gelebilir (Dang ve ark., 2021).

7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

NTE'ler, biyoinorganik kimya alanında sadece laboratuvar ortamlarında incelenen özel elementler olmaktan çıkıp; tıp, biyoteknoloji, çevre bilimi ve malzeme mühendisliği gibi çok sayıda disiplini kesen stratejik öneme sahip bileşenlere dönüşmüştür. Özellikle lantanidlerin yüksek koordinasyon yetenekleri, paramanyetik ve floresan özellikleri, bu elementlerin hem temel biyolojik sistemlerde hem de ileri düzey uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Son yıllarda metilotrofik mikroorganizmalarda NTE bağımlı metaloenzimlerin keşfi, bu elementlerin biyolojik sistemlerde daha önce öngörülme-yen roller üstlenebileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, biyolojik evrimde NTE'lerin daha aktif bir rol oynamış olabileceği yönündeki hipotezleri güçlendirmiştir. Aynı zamanda bu bulgular, protein mühendisliği ve sentetik biyoloji gibi alanlarda NTE'lerin

bilinçli tasarımla entegre edilebileceği yeni biyosistemlerin önünü açmıştır.

Bununla birlikte, NTE'lerin biyolojik kullanımlarında karşılaşılan en büyük zorluklardan biri toksikolojik etkileridir. Özellikle serbest iyonlar veya nanoparçacık formundaki NTE bileşiklerinin hücresel stres, DNA hasarı ve organ disfonksiyonu gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle biyogüvenlik, dozaj sınırları ve çevresel etkiler mutlaka dikkate alınmalı; bu elementlerin kullanımı, sürdürülebilir ve güvenli sistemler çerçevesinde yürütülmelidir.

Gelecekte NTE'lerin biyoinorganik kimyadaki rolünün daha da artacağı öngörülmektedir. Akıllı biyosensörler, theranostik ajanlar, lantanid-temelli yapay enzimler ve çevre dostu materyaller gibi alanlarda NTE'lere dayalı çok sayıda yenilikçi yaklaşım geliştirilecektir. Ancak bu teknolojik ilerlemelerin etik, çevresel ve sağlık temelli değerlendirmelerle birlikte yürütülmesi, bilimsel sorumluluğun bir gereğidir.

Sonuç olarak, NTE'ler biyoinorganik kimyanın geleceğinde çok önemli bir yere sahiptir. Bu alanda yapılacak disiplinler arası çalışmalar hem temel biyolojik anlayışımızı derinleştirecek hem de insan sağlığına yönelik çığır açıcı uygulamaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Bade, R. (2010). Rare Earths Review—Is the Hype Justified. *Londo: Libertas Corporate Finance Limited.*
- Balaram, V. (2019). Rare earth elements: A review of applications, occurrence, exploration, analysis and recycling. *Journal of the Geological Society of India*, 93(3), 323–331.
- Bazhukova, I.N., Pustovarov, V. A., Myshkina, A.V. ve Ulitko, M.V. (2020). Luminescent nanomaterials doped with rare earth ions and prospects for their biomedical applications (a review). *Optics and Spectroscopy*, 128(12), 2050-2068. <https://doi.org/10.1134/S0030400X20120875>
- Bertini, I., Gray, H.B., Lippard, S.J. ve Valentine, J.S. (2007). *Biological inorganic chemistry: Structure and reactivity.* University Science Books.
- Bünzli, J.C.G. (2006a). Benefiting from the unique properties of lanthanide ions. *Accounts of Chemical Research*, 39(1), 53-61.
- Bünzli, J.C.G. (2006b). Lanthanide luminescence for biomedical analyses and imaging. *Chemical Reviews*, 106(9), 3839–3856. <https://doi.org/10.1021/cr050267h>
- Bünzli, J.C.G. ve Piguet, C. (2005). Taking advantage of luminescent lanthanide ions. *Chemical Society Reviews*, 34(12), 1048–1077. <https://doi.org/10.1039/B406082M>
- Cotruvo, J.A. (2019). The chemistry of lanthanides in biology: Recent discoveries, emerging principles, and technological applications. *ACS Central Science*, 5(9), 1496–1506. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00407>

- Chistoserdova, L. (2016). Lanthanides: New life metals? *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32, 138. <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2088-2>
- Coimbra, S., Rocha, S., Viana, S.D., Rebelo, R., Rocha-Pereira, P., Lousa, I., Valente, M.J., Catarino, C., Belo, L., Bronze-da-Rocha, E., Reis, F. ve Santos-Silva, A. (2025). Gadoteric Acid and Gadolinium: Exploring Short- and Long-Term Effects on Healthy Animals. *Journal of Xenobiotics*, 15(2), 34. <https://doi.org/10.3390/jox15020034>
- Dang, D.H., Thompson, K.A., Ma, L., Nguyen, H.Q., Luu, S.T., Duong, M.T.N. ve Kernaghan, A. (2021). Toward the circular economy of Rare Earth Elements: a review of abundance, extraction, applications, and environmental impacts. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 81(4), 521-530.
- Daumann, L.J. (2019). Essential and ubiquitous: The emergence of lanthanide metallobiochemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(37), 12795–12802. <https://doi.org/10.1002/anie.201904090>
- Dushyantha, N., Batapola, N., Ilankoon, I. M. S. K., Rohitha, S., Premasiri, R., Abeysinghe, B., Ratnayake, N., Dissanayake, K. (2020). The story of rare earth elements (REEs): Occurrences, global distribution, genesis, geology, mineralogy and global production. *Ore Geology Reviews*, 122, 103521.
- Eliseeva, S.V. ve Bünzli, J.C.G. (2011). Lanthanide luminescence for functional materials and bio-sciences. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 189–227. <https://doi.org/10.1039/B905604C>

- Geraldes, C.F.G.C. ve Laurent, S. (2009). Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 4(1), 1–23. <https://doi.org/10.1002/cmmi.265>
- Gonzalez, V., Vignati, D.A.L., Leyval, C. ve Giamberini, L. (2014). Environmental fate and ecotoxicity of lanthanides: Are they a uniform group beyond chemistry? *Environment International*, 71, 148–157.
- Goodenough, K. M., Wall, F. ve Merriman, D. (2018). The rare earth elements: demand, global resources, and challenges for resourcing future generations. *Natural Resources Research*, 27(2), 201-216.
- Grobner, T. (2006). Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(4), 1104–1108.
- Hamzat, A.K., Murad, M.S., Subeshan, B., Asmatulu, R. Ve Asmatulu, E. (2025). Rare earth element recycling: a review on sustainable solutions and impacts on semiconductor and chip industries. *Journal of Material Cycles and Waste Management*, 1-24.
- Henderson, P. (Ed.). (2013). *Rare earth element geochemistry* (Vol. 2). Elsevier
- İpek, Y. ve Ayhan, N.K. (2021). Rare earth element doped ZnO thin films and applications. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 7(2), 305-313.
- Jha, A.R. (2014). *Rare earth materials: properties and applications*. CRC Press.
- Li, S., Jansone-Popova, S.ve Jiang, D.E. (2024). Insights into coordination and ligand trends of lanthanide complexes from the Cambridge Structural Database. *Scientific Reports*, 14(1), 11301. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62074-3>

- Lippard, S.J., ve Berg, J.M. (1994). *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books. ISBN: 9780935702729
- Liu, C., Hong, F.S., Tao, Y., Liu, T., Xie, Y.N., Xu, J.H. ve Li, Z.R. (2011). The mechanism of the molecular interaction between cerium (III) and ribulose-1, 5-bisphosphate carboxylase/oxygenase (Rubisco). *Biological Trace Element Research*, 143(2), 1110-1120.
- Mostafavi, M., Ghazi, F., Mehrabifard, M., Alivirdiloo, V., Hajiabbasi, M., Rahimi, F., Mobed, A., Taheripak, G., Farani, M.R., Huh, Y.S., Bakhtiyari, S. ve Alipourfard, I. (2025). State-of-the-art application of nanoparticles in radiotherapy: a platform for synergistic effects in cancer treatment. *Strahlentherapie und Onkologie*, 201(6), 577-588. <https://doi.org/10.1007/s00066-024-02301-y>
- Pagano, G., Aliberti, F., Guida, M., Oral, R., Siciliano, A. ve Trifuoggi, M. (2015). Rare earth elements in human and animal health: State of art and research priorities. *Environmental Research*, 142, 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.039>
- Pavel, C.C., Marmier, A., Tzimas, E., Schleicher, T., Schöler, D., Buchert, M. ve Blagoeva, D. (2016). Critical raw materials in lighting applications: Substitution opportunities and implication on their demand. *Physica Status Solidi (a)*, 213(11), 2937-2946.
- Pecharsky, V.K. ve Gschneidner, K.A.Jr. (2025). *Rare-earth element: Electronic structure and ionic radius*. *Encyclopædia Britannica*. 23 Temmuz 2025 tarihinde <https://www.britannica.com/science/rare-earth-element/Electronic-structure-and-ionic-radius> adresinden alındı.

- Pol, A., Barends, T.R., Dietl, A., Khadem, A.F., Eygensteyn, J., Jetten, M.S. ve Op den Camp, H.J. (2014). Rare earth metals are essential for methanotrophic life in volcanic mudpots. *Environmental Microbiology*, 16(1), 255-264. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12249>
- Runge, V.M. (2000). Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 12(2), 205–213. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200008\)12:2<205::AID-JMRI9>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200008)12:2<205::AID-JMRI9>3.0.CO;2-T)
- Selvin, P.R. (1995). Fluorescence resonance energy transfer. *Methods in Enzymology*, 246, 300–334. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(95\)46015-2](https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)46015-2)
- Tan, M. ve Chen, G. (2020). Rare earth-doped nanoparticles for advanced in vivo near infrared imaging. In *Near Infrared-Emitting Nanoparticles for Biomedical Applications* (pp. 63-81). Cham: Springer International Publishing.
- Tyler, G. (2004). Rare earth elements in soil and plant systems-A review. *Plant and Soil*, 267(1), 191-206. <https://doi.org/10.1007/s11104-005-4888-2>
- U.S. Geological Survey. (n.d.). *Rare-earth elements*. 24 Temmuz 2025 tarihinde <https://www.usgs.gov/centers/national-minerals-information-center/rare-earth-elements> adresinden alındı.
- Wei, Z., Liu, Y., Wang, F., Liu, K. ve Zhang, H. (2023). Rare-earth nanomaterials for potential brain disease theranostics. *Chemical Research in Chinese Universities*, 39(4), 545-556.

- Xia, T., Kovochich, M., Liong, M., Mädler, L., Gilbert, B., Shi, H., Yeh, J.I., Zink, J.I. ve Nel, A.E. (2008). Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties. *ACS Nano*, 2(10), 2121–2134. <https://doi.org/10.1021/nn800511k>
- Yaroshevsky, A.A. (2006). Abundances of chemical elements in the Earth's crust. *Geochemistry International*, 44(1), 48-55. <https://doi.org/10.1134/S001670290601006X>
- Zhong, Y. ve Dai, H. (2020). A mini-review on rare-earth down-conversion nanoparticles for NIR-II imaging of biological systems. *Nano Research*, 13(5), 1281-1294.
- Zhou, J., Liu, Z. ve Li, F. (2015). Upconversion nanophosphors for small-animal imaging. *Chemical Society Reviews*, 44(6), 1339–1356.

MOLEKÜLER BASKILANMIŞ POLİMER TEMLİ POTANSİYOMETRİK SENSÖRLER

Nurşen DERE¹

1. GİRİŞ

Günümüzde, çözücü polimerik membran iyon seçici elektrotlar (ISE), mükemmel seçicilikleri, kolay hazırlanmaları ve yüksek güvenilirlikleri nedeniyle klinik tanı, çevresel izleme ve gıda analizi dahil olmak üzere çeşitli alanlarda önemli bir rol oynamaktadır (Eric & Yu, 2006) (Zdrachek & Bakker, 2019). Her yıl ISE'lerle küresel olarak yalnızca klinik laboratuvarlarda bir milyardan fazla ölçüm yapıldığı tahmin edilmektedir (Hu, Stein, & Bühlmann, 2016). Bu elektrotların prensibi, hedef iyonun aktivitesini bir potansiyele dönüştürmeye ve ardından iyon aktivitesini Nernst denklemine göre ölçmeye dayanmaktadır. İyonoforlar, seçici iyon-ligand etkileşimi yoluyla hedef iyonlarla kararlı kompleksler oluşturabilen ISE'lerin duyarlılığı ve seçiciliği için çok önemlidir (Bühlmann, Pretsch, & Eric, 1998) (Bakker, 2016) Geçtiğimiz yıllarda, çok sayıda iyonofor sentezlendi ve hatta ticari olarak mevcut hale getirildi. Ancak, bu iyonoforların çoğunlukla inorganik iyonların (örneğin, elektrolit iyonları ve ağır metal iyonları) belirlenmesi için kullanıldığını unutmayın. Şimdiye kadar, organik ve biyolojik türlerin seçici tanınması için sentetik reseptörler hala oldukça nadirdir.

Moleküler olarak baskılanmış polimerler (MIP), 1990'ların sonlarından bu yana biyo-/kemo-sensörlerde algılama

¹ Öğr. Gör. Dr., Giresun Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB), nursen.dere@giresun.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7964-7445.

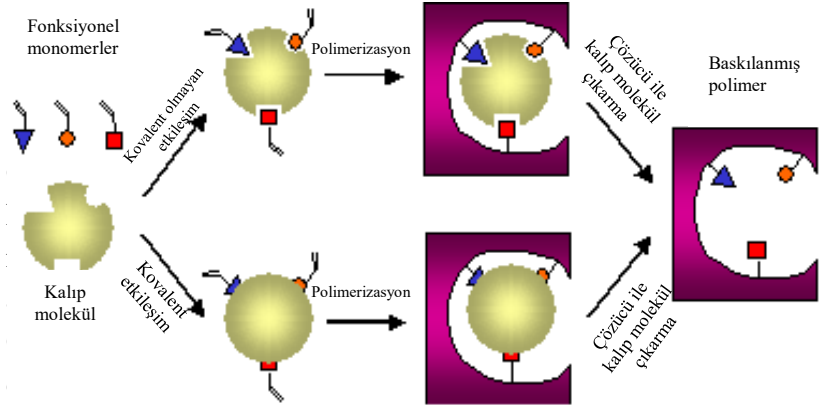
elemanları olarak sürekli bir gelişme göstermiştir (Ye & Haupt, 2004), (Hayden, Lieberzeit, Blaas, & Dickert, 2006), (Hayden, One binder to bind them all, 2016), (Uzun & Turner, 2016), (Dickert, 2018), (Lowdon, ve diğerleri, 2020). Organik ve biyolojik türler için oldukça uygun reseptörler olarak, moleküler baskılanmış polimerler (MBP), antikorlar ve enzimler gibi doğal reseptörlerle benzer yakınlıklara ve seçiciliklere sahip oldukları için kimyasal sensörlerde önemli ilgi görmüştür (BelBruno, 2019) (Gui, Jin, Guo, & Wang, 2018). Özellikle, MBP biyolojik muadillerine kıyasla kararlı, daha az maliyetli ve üretilmesi daha kolaydır (Ahmad, Bedwell, Esen, Garcia-Cruz, & Piletsky, 2019)

Genel olarak, bu polimerler, kovalent veya kovalent olmayan yöntemlerle gözenekli çözücülerde işlevsel monomerlerin, şablon moleküllerinin ve çapraz bağlayıcı ajanların kopolimerizasyonu ile sentezlenir. İşlevsel monomerler, şablon tanıma için işlevsel grupları taşır ve çapraz bağlayıcı ajanlar, bağlanma yerlerini istenen yapılarda sıkıca sabitler. Çözücüler tarafından hedef molekülün çıkarılmasından sonra, hedef moleküllerine şekil ve boyutta tamamlayıcı olan tanıma boşlukları oluşur ve bunlar hedef molekülleri seçici olarak yeniden bağlayabilir.

2. MOLEKÜLER BASKILAMA TEKNİĞİNİN PRENSİPLERİ

Moleküler baskılama tekniği, fonksiyonel bir monomerin ve çapraz bağlayıcının uygun bir kalıp etrafında polimerleşmesinden meydana gelmektedir (Şekil 1). Oluşturulan baskılanmış yapının literatürde anahtar-kilit gibi bir etkileşime benzetilmektedir. İlk aşamada, fonksiyonel monomerler, kovalent veya kovalent olmayan etkileşimle kalıp molekülün etrafında birleştirilir. Her iki yöntem için işlem; kalıp molekülün

polimerden çıkarılabilmesi, ancak kaviteye yeniden bağlanma yeteneğine sahip olması için tersine çevrilebilir olmalıdır. Fonksiyonel monomerler, kalıp molekülle oluşturabilecekleri bağların sayısına göre seçilir.



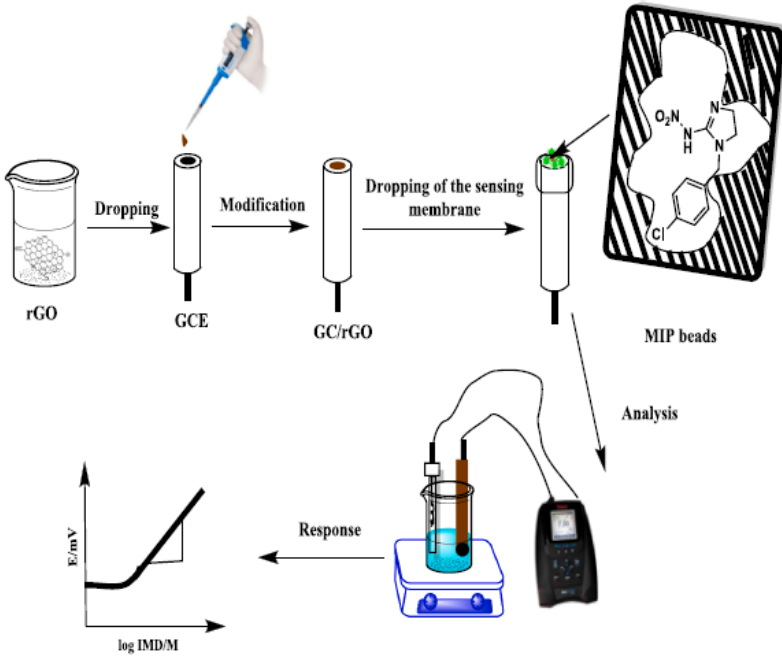
Şekil 1. Moleküler baskılama tekniğinin şematik gösterimi
(Kindschy & Alocilja, 2004)

Ön polimerizasyon aşamasının ardından, monomer-kalıp kompleksi, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve genellikle porojenik çözücü ile birleştirilir. Porojenik çözücünün rolü, bitmiş polimerde analitin baskılı bağlanma bölgelerine erişmesine izin verecek gözenekler veya küçük delikler oluşturmaktır. Polimerizasyondan önce, serbest radikallerin oluşumuyla etkileşimi nedeniyle ya vakumla uzaklaştırılarak ya da azot gibi inert bir gazla değiştirilerek, reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırılmalıdır.

Polimerizasyon tamamlandıktan sonra kalıp molekül kovalent olmayan baskılama için organik bir çözücü ile yıkama aşamalarıyla veya kovalent baskılama yöntemi kullanılmışsa polimerden kimyasal yarma yoluyla çıkarılır. Polimer sentezinde küreleri elde etmek için birçok prosedürde kullanılan genellikle yığın polimerizasyon yöntemleri kullanılır. Kalıp molekülün çıkarılmasından sonra, baskılanmış polimerde kalıp molekülün

kimyasal hafızasına sahip olan boşluklar elde (Kindschy & Alocilja, 2004).

Kamel ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada, herbisit imidaklopridi (IMD) gözlemlemek için ilk kez katı temaslı imidakloprid MIP membran tabanlı potansiyometrik sensör yapılmıştır. Algılama ortamı olarak moleküler olarak baskılanmış (MIP/IMD) boncuklar kullanılmıştır. Boncuklar bir PVC membran üzerine yayılmış ve işlenmiş camı karbonla kaplanmıştır. Potansiyometri ve kronopotansiyometri kullanılarak tanıma sensörünün elektrokimyasal özellikleri belirlenmişlerdir. Sensörün $56,2 \pm 0,4$ mV eğim değeri ile doğrusal çalışma aralığının $5,0 \times 10^{-7}$ - $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L olarak belirlemişlerdir. Sensörün tayin limitinin $2,0 \times 10^{-7}$ mol/L ve cevap zamanının <6 s olarak tespit etmişlerdir (Kamel & Abd-Rabboh, 2024).

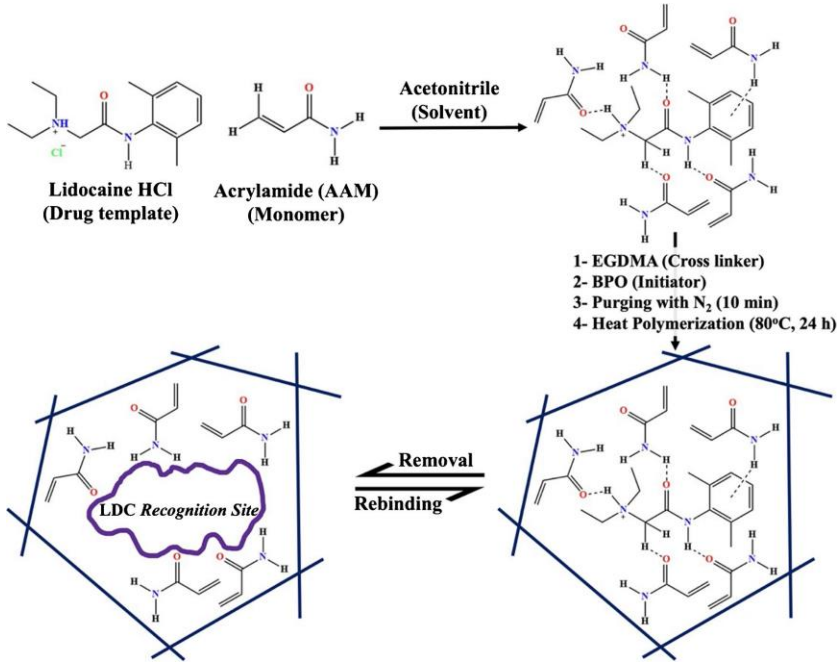


Şekil 2. Önerilen IMD sensörünün üretim aşamalarını gösteren temsili bir diyagram (Kamel & Abd-Rabboh, 2024)

Fares ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptıkları bir çalışmada; MIP'in güçlü ayırım yeteneğine güvenerek, carvedilol (CAR) ve ivabradine (IVA) için ilk kez birleşik tabletlerinde, sivri plazmalarında ve oksidatif bozunma ürünlerinin varlığında karmaşık olmayan ve uzun ömürlü bir potansiyometrik yöntemle belirlemişlerdir. Bu zorlu potansiyometrik yaklaşım, aynı anda karşılaştırılabilir pozitif yüklere sahip iki lipofilik bileşiği tespit edebilir. Grafit ve çok duvarlı karbon nanotüplerden (MWCNT'ler) oluşan katı bir temas macunu kullanılarak, her ilaç için iki MIP/karbon macun elektrodu (CPE'ler) oluşturmuşlardır. Seçicilik sorununu aşmak için CAR ve IVA'nın MBP'lerini bağımsız olarak oluşturmak için çökeltme polimerizasyonu kullanmışlardır. Daha sonra baskılama ve hedef molekül ilaç giderimini değerlendirmek için tam karakterizasyon gerçekleştirmişlerdir. Karvedilol MIP tabanlı sensör 55,30 mV/onluk Nernstian eğimi gösterirken, ivabradin için karşılık gelen eğim değeri 55,50 mV olarak belirlemişlerdir. Tayin limitleri $7,0 \times 10^{-8}$ mol/L ve $6,0 \times 10^{-7}$ mol/L idi. Farmasötik formülasyonun yardımcı maddelerinden, yaygın plazma iyonlarından ve olası oksidasyon yan ürünlerinden kaynaklanan girişim farkedilmemiştir. Geliştirilen sensörleri karvedilol ve ivabradinin tablet çözeltiğinde ve insan plazmasında doğrudan ve eş zamanlı tayininde kullanmışlardır. (Fares, ve diğerleri, 2025).

Hassan ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada, lidokain (LDC) tayini için yeni bir minyatür katı temas potansiyometrik serigrafî elektrot geliştirmişlerdir. Elektrot, hem katı temas malzemesi olarak tek duvarlı karbon nanotüpleri (SWCNT) hem de lidokaine özgü bir duysal malzeme olarak LDC-MIP'yi içerir. Bu malzemelerin entegrasyonu, gelişmiş hassasiyet, hızlı tepki süreleri, yüksek potansiyel kararlılığı ve LDC için olağanüstü seçicilik dahil olmak üzere birkaç önemli avantaj sağlar. Dahası, minyatür

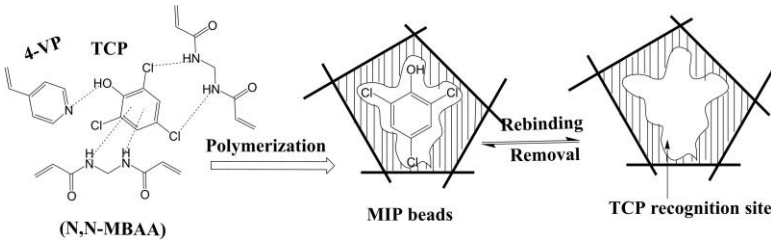
tasarım, elektrotun taşınabilir, bakım noktasındaki teşhis cihazlarına kolayca dahil edilmesini sağlar ve klinik ve adli uygulamalar için oldukça pratik bir çözüm haline getirir. Elektrodun bazı potansiyometrik özelliklerini araştırmışlardır. Elektrodun $58,92 \pm 0,98$ mV eğimle $4,53 \times 10^{-7}$ - $6,18 \times 10^{-3}$ mol/L doğrusal çalışma aralığına sahip olduğunu tespit etmişler. Elektrodun cevap zamanının < 6 s olduğunu ve tayin limitinin $7,75 \times 10^{-8}$ mol/L olarak belirlemişlerdir. Elektrodu ilaç numunelerinde ve insanda idrar örneğinde lidokain tayinininde başarıyla kullanmışlardır (Hassan & Fathy, 2024).



Şekil 3. Fonksiyonel matris monomeri olarak akrilamid (AAM) bazı LDC ilacının moleküler olarak baskılanmış polimerizasyon sürecinde yer alan adımların şematik gösterimi
(Hassan & Fathy, 2024)

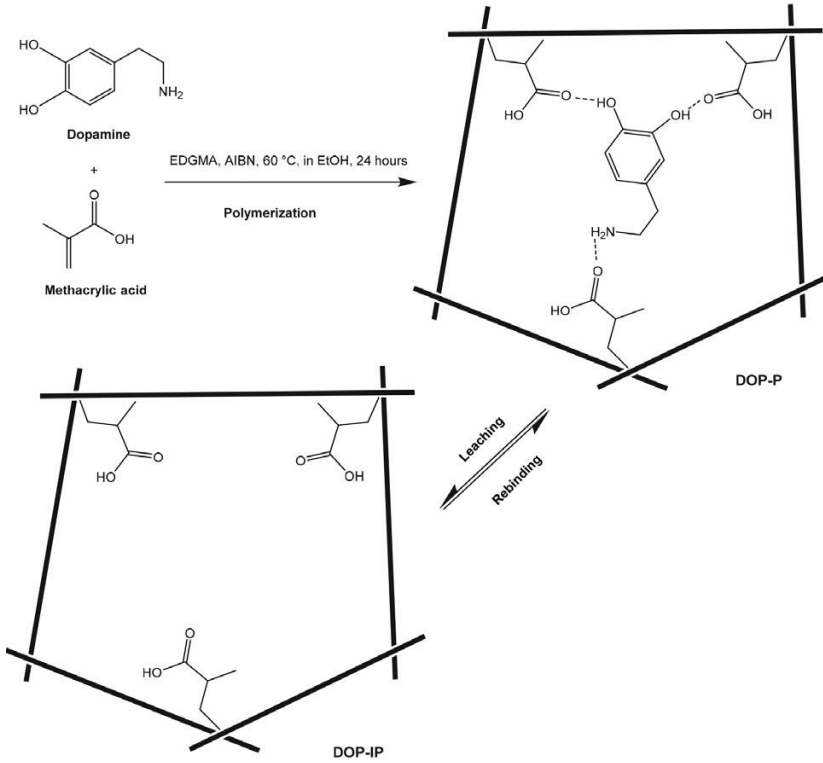
Shanaah ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2,4,6-triklorofenolün (TCP) hassas tespiti için bir tanıma elemanı olarak MIP tabanlı yeni bir potansiyometrik

sensör geliştirmişlerdir. Duyusal bir bileşen olarak kullanılan MIP sentezinde, TCP ve 4-vinil piridin (4-VP) sırasıyla baskılanmak istenen molekül ve monomer olarak işlev görür. Sensörler, iyon-elektron dönüştürücü bir madde olarak çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT'ler) kullanılarak geliştirmişlerdir. Sensörün $55,4 \pm 2,1$ mV eğimle $8,0 \times 10^{-6}$ - $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L doğrusal çalışma aralığına sahip olduğunu tespit etmişler. Elektrodun cevap zamanının <10 s olduğunu ve tayin limitinin $5,0 \times 10^{-7}$ mol/L olarak belirlemişlerdir. Verilen sensörlerin potansiyel kararlılığı ve çift katmanlı kapasitansı, kronopotansiyometrik teknikler kullanılarak araştırmışlardır. Sonuçlar, bu yöntemin atık su örneklerinde TCP'yi tespit etmek için kullanılabileceğini ve hassas ve seçici olduklarını göstermişlerdir (Shanaah, ve diğerleri, 2023).



Şekil 4. TCP/MIP'nin baskılama sürecinin şematik diyagramı
(Shanaah, ve diğerleri, 2023).

2021 yılında Dere ve arkadaşlarının çalışmasında; dopaminin tayini için membran yapısında iyonofor olarak dopamin baskılı polimer kullanarak katı hal polivinilklorür (PVC) membran potansiyometrik dopamin seçici mikrosensör geliştirmişlerdir. Bazı potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlar ve sensörü ilaç örneklerinde dopaminin tayininde başarıyla kullanmışlardır. Mikrosensörün tayin sınırı $3,71 \times 10^{-7}$ mol/L olarak belirlendi. Mikrosensör, 10^{-6} - 10^{-1} mol/L konsantrasyon aralığında dopamin için süper-Nernstian cevabı gösterdi, kısa bir cevap süresi (<15 s) ve eğim değerinin $60,3 \pm 1,3$ mV olarak belirlemişlerdir (Dere, Yolcu, & Yolcu, 2022).



Şekil 5. DOP-IP hazırlama sürecinin şematik gösterimi
(Dere, Yolcu, & Yolcu, 2022)

3. SONUÇ

MIP temelli potansiyometrik sensörler, düşük maliyetleri, kullanım kolaylığı, mükemmel seçicilikleri ve yüksek stabiliteleri nedeniyle çevresel kirleticilerin, tehlikeli maddelerin ve biyoanalitlerin tespiti için umut verici ve kullanışlı bir teknolojidir. Son yıllarda MIP temelli potansiyometrik sensörlerde kayda değer artışlar gözlemlendi. Bu önemli başarılar, potansiyometrik sensörlerin geleneksel olarak kullanılmadığı yeni uygulamaları kolaylaştırdı. Bu tür sensörlerin geliştirilmesi, potansiyometrik algılama için yeni ufuklar açabilir ve alanı daha da genişletebilir.

KAYNAKLAR

- Ahmad, O. S., Bedwell, T. S., Esen, C., Garcia-Cruz, A., & Piletsky, S. A. (2019). Molecularly Imprinted Polymers in Electrochemical and Optical Sensors. *Trends Biotechnology*, 294-309.
- Bakker, E. (2016). Electroanalysis with Membrane Electrodes and Liquid-Liquid Interfaces. *Analytical Chemistry*, 395-413.
- BelBruno, J. J. (2019). Molecularly Imprinted Polymers. *Chemical Reviews*, 94-119.
- Bühlmann, P., Pretsch, E., & Eric, B. (1998). Carrier-Based Ion-Selective Electrodes and Bulk Optodes. 2. Ionophores for Potentiometric and Optical Sensors. *Chemical Reviews*, 1593-1688.
- Dere, N., Yolcu, Z., & Yolcu, M. (2022). Novel Solid-State PVC-Membrane Potentiometric Dopamine-Selective Sensor Based on Molecular Imprinted Polymer. *Acta Chimica Slovenica*, 108-115.
- Dickert, F. (2018). Molecular imprinting and functional polymers for all transducers and applications. *Sensors*, 327.
- Eric, B., & Yu, Q. (2006). Electrochemical sensors. *Analytical Chemistry*, 3965-3984.
- Fares, N. V., El Fiky, H. A., Ahmed, D. A., F, A. E., Badawey, A. M., & Tantawy, M. A. (2025). Molecular imprinted polymer-based potentiometric approach for the determination of carvedilol and ivabradine hydrochloride in dosage form, spiked human plasma and in presence of their oxidative degradates. *BMC Chemistry*, 12 s.

- Gui, R., Jin, H., Guo, H., & Wang, Z. (2018). Recent advances and future prospects in molecularly imprinted polymers-based electrochemical biosensors. *Biosensors and Bioelectronics* , 56-70.
- Hassan, S. S., & Fathy, M. A. (2024). A novel miniaturized potentiometric electrode based on carbon nanotubes and molecularly imprinted polymer for the determination of lidocaine. *Microchimica Acta*, 12 s.
- Hayden, O. (2016). One binder to bind them all. *Sensors*, 1665.
- Hayden, O., Lieberzeit, P., Blaas, D., & Dickert, F. (2006). Artificial antibodies for bioanalyte detection—Sensing viruses and proteins. *Adv. Funct. Mater.*, 1269-1278.
- Hu, J., Stein, A., & Bühlmann, P. (2016). A Disposable Planar Paper-Based Potentiometric Ion-Sensing Platform. *Angewandte Chemie* , 7544-7547.
- Kamel, A. H., & Abd-Rabboh, H. S. (2024). Imprinted polymer/reduced graphene oxide-modified glassy carbon electrode-based highly sensitive potentiometric sensing module for imidacloprid detection. *Microchemical Journal*, 9 s.
- Kindschy, L. M., & Alocilja, E. (2004). A Review Of Molecularly Imprinted Polymers For Biosensor Development For Food And Agricultural Applications. *American Society of Agricultural Engineers*, 1375–1382.
- Lowdon, J., Diliën, H., Singla, P., Peeters, M., Cleij, T. J., van Grinsven, B., & Eersels, K. (2020). MIPs for commercial application in low-cost sensors and assays—An overview of the current status quo. *Sens. Actuators B Chem.*, 325.

- Shanaah, H. H., Ameen, Z., Jaafar, K., Hefnawy, A., Abd-Rabboh, H. S., & Kamel, A. H. (2023). Solid-Contact Sensor Based on Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) for Direct Potentiometric Assessment of 2,4,6-Trichlorophenol as a Persistent Organic Pollutant. *ChemElectroChem*, 8 s.
- Uzun, L., & Turner, A. P. (2016). Molecularly-imprinted polymer sensors: Realising their potential. *Biosens. Bioelectron.*, 131-144.
- Ye, L., & Haupt, K. (2004). Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery. *Anal. Bioanal. Chem.*, 1887-1897.
- Zdrachek, E., & Bakker, E. (2019). Potentiometric Sensing. *Analytical Chemistry*, 2-26.

INNOVATION IN FOOD STUDIES: ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Sema ÖZDEMİR¹

Büşra YUSUFOĞLU²

1. INTRODUCTION

Artificial intelligence (AI) is considered a developing and continuing technology revolution. They are machines developed with human intelligence abilities such as acquiring information, perceiving, learning, thinking, and decision-making by examining the mental functions of human intelligence with computer models and integrating them into different systems (Terzi et al., 2019). AI was first coined at Dartmouth Conferences in 1956 by a group of computer scientists led by John McCarthy and Marvin Minsky. However, this work has continued despite limited resources, and although it made slow progress, it has come to the present day. Today, with the rapid and robust developments in computing technologies, the increasing investments of large companies have paved the way for AI studies. AI has become an indispensable part of daily life in many areas, such as voice assistants, personalized recommendations, and autonomous vehicles (Yan et al., 2022). The ever-evolving, globalized world we inhabit, driven by advancing technology, has brought about profound changes in human needs. Rapid technological progress has permeated

¹ Master's Student Yıldız Technical University, Faculty of Science and Letters, Department of Chemistry, ozdemirsema90@gmail.com, ORCID: 0009-0002-5677-9669.

² Assistant Professor, Istanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Department of Chemistry, yusufoglu@itu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9158-9732.

nearly every industry, including the food sector. The phenomenon of variable demand has increased not only the quantity of products but also their diversity. These technological and market changes have necessitated companies to develop more competitive strategies. It is therefore crucial to understand that learning-based algorithms, such as AI, offer significantly faster results than traditional methods do (Villegas et al., 2018).

The technology that enables the development of models that can automatically learn from the patterns in the dataset with the help of algorithms instead of coding the information into the computer without human intervention is known as machine learning (ML) (Yeşil, 2023). Importantly, while algorithms perform heavy lifting, human intervention is crucial in guiding and fine-tuning the process. Obtaining high-performance results from datasets directly relates to machine learning methods, which are listed under three main headings: supervised, unsupervised, and reinforcement. Suppose that the input (labeled dependent and independent variables) and output data, which are generally based on classification and regression, are available. In that case, the solution to a problem is predicted via the supervised learning method. The method that contributes to the identification of unknown patterns in the dataset by processing unlabeled data, mostly with clustering algorithms, is known as the unsupervised method. In the reinforcement method, which follows a different path from supervised and unsupervised methods, a goal and a reward for this goal are defined for the state in which the system is located.

Experiencing the process alone by making inferences from errors through trial and error methods allows one to achieve the goal (Janiesch et al., 2021). Deep learning, a subgroup of ML, is the cornerstone of AI applications. Its usage areas are expanding rapidly, driven by advancing technology.

This method is designed to emulate human-specific abilities, such as supervised or unsupervised feature extraction, transformation, observation, learning, and decision-making. In the pursuit of solutions to various AI problems, deep learning methods have been applied, bringing us closer to technology that mirrors our own abilities (Akın & Şahin, 2024). Convolutional neural networks (CNNs) are artificial neural networks that use many hidden layers to classify images and group similar objects or objects. The recurrent neural network (RNN) model uses information sequentially and sends the hidden layer output back to the same layer as the input. Long short-term memory (LSTM) networks, which are a derivative of the RNN model, have memory blocks called cells in the hidden layer and have a data flow mechanism that allows data to proceed unchanged by transferring cell states to the next cell by using AI-supported deep learning and ML methods such as restricted Boltzmann machines (RBMs), which can learn probability distributions on the input dataset and form the basis of deep learning networks, and deep autoencoders, also known as Diablo in the literature, and denoising autoencoders (DAEs), which copy the data in the input layer to the output layer. Critical studies have been carried out on food chemistry and safety, and successful results have been achieved by processing many food components and databases of these components (LeCun et al., 2015; Gavcar & Metin, 2021; Er & Işık, 2021; Hinton, 2012; Lu et al., 2013).

The field of food chemistry, which investigates the safe production of food, its composition, structure, and properties, and its relationship with health, has experienced a surge in interest in recent years. This interest has led to a wealth of innovative studies. One notable outcome of these studies is the development of therapeutic diets, which have shown promise in the treatment of obesity and various food-related diseases. These

diets are not just theoretical concepts but are supported by real-world results achieved through the careful control of specific nutrients or the application of unique nutritional methods (Tseng et al., 2023).

AI applications in the food industry, a field that has been evolving for years, are expanding in various areas, such as parameter estimation, food classification, food quality, and food safety. Techniques such as fuzzy logic, adaptive neuro-fuzzy inference systems, expert systems, artificial neural networks, and ML are widely used in this field. These practices aim to increase people's awareness of food, obtain results related to food production, and positively affect human health. The conscious use of AI in food and other fields has resulted in a multitude of benefits, significantly enhancing our daily lives. With the advancement of food chemistry, the interaction between food and health has become more pronounced, and it has been revealed that food products can be a contributing factor to some metabolic diseases.

Traditional research methods, while valuable, often struggle to capture the complex interactions and dynamics involved in these diseases. This limitation has spurred the development and implementation of various AI-supported innovations (Mavani et al., 2022). This study underscores the pivotal role of AI technology, which is driving innovations in food chemistry, and its potential to revolutionize the field.

Figure 1 systematically illustrates the subfields of the AI ecosystem and the relationships between these fields (Kirk et al., 2022; Yeşil, 2023). Robotics, a key branch of AI, focuses on the development of technologies that can perform autonomous movements and tasks, such as automation systems, legged robots, uncrewed aerial vehicles (UAVs), and uncrewed ground vehicles (UGVs). ML is a subfield that provides data-driven

learning capabilities and includes three basic approaches: supervised, unsupervised, and reinforcement learning. In supervised learning, a model makes predictions from labeled data sets; in unsupervised learning, patterns and clusters are identified in unlabeled data; in reinforcement learning, an agent develops optimal decisions according to the reward-cost balance by interacting with the environment. Computer vision encompasses the processes of perception, processing, and interpretation of image and video data by computers; In this context, techniques such as object recognition, matching, image processing, segmentation, and reconstruction are used. DL, a subset of ML, uses multilayer artificial neural networks (ANNs) to obtain meaningful representations from complex, high-dimensional data. Common DL architectures include CNNs, ANNs, RNN, deep neural networks (DNN), LSTM, and gated recurrent unit (GRU). The deep learning process follows the steps of defining the problem, selecting the appropriate dataset, determining the algorithm, training the model with the data, and then testing and evaluating its performance. This diagram presents the hierarchical structure, theoretical foundations, and application examples of the field of artificial intelligence from a holistic perspective.

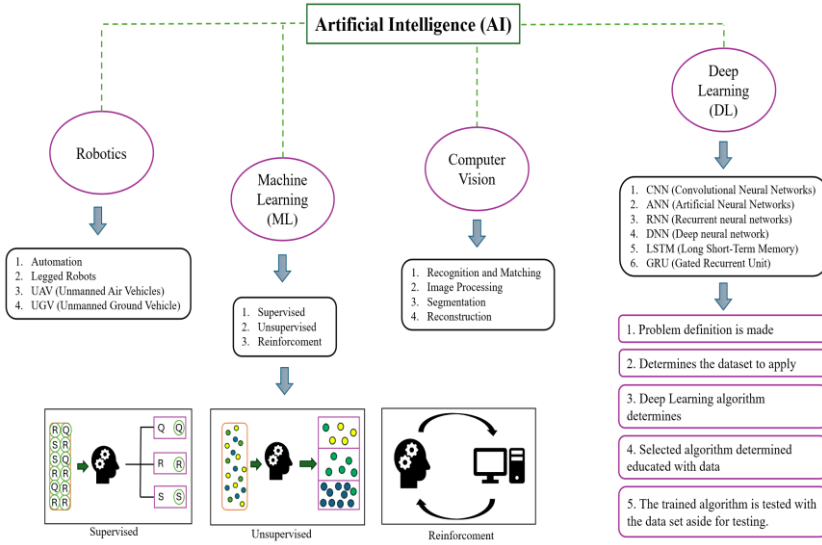


Figure 1. Subgroups of AI and application techniques
(Kirk et al., 2022; Yeşil, 2023).

2. ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGY AND SUBUNITS

Thanks to its human-like learning and decision-making capabilities, AI is widely used in many areas such as quality control, food waste prevention, and production automation in the food industry (Terzi et al., 2019). ML, a subset of AI technology, offers effective results in data-based processes such as shelf life analysis, spoilage prediction, and consumer preference modeling (Yeşil, 2023). DL, on the other hand, can perform high-accuracy classification in visual-centric applications such as spoiled product detection, packaging inspection, and food image analysis (Akın & Şahin, 2024). In this context, CNNs are particularly preferred in quality control processes such as foreign matter detection and fruit and vegetable classification (LeCun et al., 2015). On the other hand, LSTM and RNN applications stand out in time series analyses

such as shelf life prediction and monitoring of sensor data related to the production process (Gavcar & Metin, 2021; Er & Işık, 2021). Additionally, models such as RBM and DAEs are frequently used in data preprocessing, such as cleaning noisy data and extracting meaningful features from sensor data (Hinton, 2012; Vincent et al., 2010). All these AI techniques are unlocking the potential to optimize production processes, distribution logistics, and food safety, leading to exciting efficiency improvements (Tseng et al., 2023).

Table 1 summarizes the basic components of artificial intelligence technology, their functions, and application examples in the food field. AI is defined as systems that mimic human intelligence capabilities such as learning, perception, and decision-making, and its conceptual foundation was laid at the 1956 Dartmouth Conference (Terzi et al., 2019; Blass et al., 2006; Yan et al., 2022). This technology is widely used in daily life applications such as autonomous vehicles and voice assistants and is divided into subfields such as ML and DL. ML encompasses three main approaches (supervised, unsupervised, and reinforcement learning) that can learn from data without human intervention and perform tasks such as regression, classification, and clustering (Yeşil, 2023; Janiesch et al., 2021). DL, a sub-branch of ML, performs feature extraction, observation, and decision-making processes through multi-layered structures. CNNs include different architectures such as LSTM, RBM, RNN, and DAEs (Akın & Şahin, 2024). CNNs are particularly used in visual data analysis and object recognition applications (LeCun et al., 2015; Hu et al., 2015), while RNN exhibit strong performance on sequential data such as time series and text (Gavcar & Metin, 2021). LSTM architecture improves prediction accuracy by improving the capacity of RNN to manage LSTM dependencies through memory cells (Er & Işık, 2021; Laghrissi et al., 2021). RBMs are two-layer structures that learn probability distributions

and form the basis of DL networks (Hinton, 2012; Upadhyya & Sastry, 2019). DAEs, on the other hand, reduces noise while copying the input to the output, and is used in feature extraction and data cleaning tasks, particularly in unsupervised learning (Lu et al., 2013; Vincent et al., 2010).

In the context of food-related AI applications, approaches such as genetic algorithms, expert systems, fuzzy logic, artificial neural networks, and ant colony optimization are particularly prominent. These techniques provide practical and applicable solutions for ensuring food safety, maintaining quality control, and conducting nutritional assessments (Terzi et al., 2019; Tseng et al., 2023).

Table 1. Artificial intelligence technology and subunits

Section / Subunit	Definition & Purpose	Key Features / Applications	References
AI	Systems that mimic human intelligence abilities such as learning, perception, and decision-making.	- Concept introduced at the 1956 Dartmouth Conference. - Used in daily life (voice assistants, autonomous vehicles). - Subunits: ML and DL.	Terzi et al., 2019; Blass et al., 2006; Yan et al., 2022
ML	Models that learn automatically from data with minimal human intervention.	- 3 types: Supervised, Unsupervised, Reinforcement. - Suitable for classification and regression. - Can perform clustering and trial-and-error learning.	Yeşil, 2023; Janiesch et al., 2021
DL	A subfield of ML; multi-layered structures that imitate human-like features.	- Feature extraction, observation, decision-making. - Includes CNNs, RNN, LSTM, RBM, DAEs models.	Akın & Şahin, 2024
CNNs	Multi-layer neural networks used for visual data and object classification.	- Image classification, object recognition. - Includes many hidden layers.	LeCun et al., 2015; Hu et al., 2015

Section / Subunit	Definition & Purpose	Key Features / Applications	References
RNN	Neural networks suitable for sequential/time series data analysis.	- Feeds output back to the input. - Used for text, speech, and sensor data.	Gavcar & Metin, 2021
LSTM	A derivative of RNN that handles long/short-term dependencies via memory cells.	- Transfers cell states to next layers. - Strong in sequential data and time series prediction.	Er & Işık, 2021; Laghriissi et al., 2021
RBM	A two-layer neural network learning probability distributions.	- Consists of visible and hidden layers. - Forms the foundation of DL networks.	Hinton, 2012; Upadhyia & Sastry, 2019
DAEs	Neural network that copies input to output while reducing noise.	- Mainly used in unsupervised learning. - Performs feature extraction and data cleaning.	Lu et al., 2013; Vincent et al., 2010
AI Technique s in Food	Applications of AI in the food field.	- Fuzzy logic, ANN, Genetic Algorithms, Expert Systems, Ant Algorithms. - Used for food safety, quality control, and nutrient analysis.	Terzi et al., 2019; Tseng et al., 2023
AI: artificial intelligence; ANNs: artificial neural networks; CNNs: convolutional neural networks; DAE: denoising autoencoder; DL: deep learning; LSTM: long short-term memory; ML: machine learning; RBM: restricted boltzmann machine; RNN: recurrent neural networks			

2.1. Artificial Intelligence (AI)

Artificial intelligence is considered one of the developing and continuing technology revolutions. AI machines are developed with human intelligence abilities such as acquiring information, perceiving, learning, thinking, and decision-making. Computer models examine the mental functions of human intelligence and apply them to different systems (Terzi et al., 2019; Blass et al., 2006). AI was first coined at Dartmouth Conferences in 1956 by a group of computer scientists led by John McCarthy and Marvin Minsky. However,

this work has continued despite limited resources, and although it has made slow progress, it has come to the present day. Today, with the rapid and robust developments in computing technologies, the increasing investments of large companies have paved the way for AI studies and have become an indispensable part of daily life in many areas (Yan et al., 2022).

2.2. Machine Learning (ML)

The technology that enables the development of models that can automatically learn from the patterns in the dataset with the help of algorithms instead of coding the information into the computer without human intervention is known as machine learning (Yeşil, 2023). Obtaining high-performance results from datasets directly relates to ML methods, which are listed under three main headings: supervised, unsupervised, and reinforcement. Suppose that the input (labeled dependent and independent variables) and output data are generally based on classification and regression and that the output data are available. In that case, the solution to a problem is predicted via the supervised learning method. The method that contributes to the identification of unknown patterns in the dataset by processing unlabeled data, mainly with clustering algorithms, is known as the unsupervised method. In the reinforcement method, which follows a different path from supervised and unsupervised methods, a goal and a reward for this goal are defined for the state in which the system is located. Experiencing the process alone by making inferences from errors through trial and error methods allows one to achieve the goal (Janiesch et al., 2021).

2.3. Deep Learning (DL)

Deep learning, a subgroup of ML, forms the basis of AI applications produced with recently increasing usage areas and advancing technology. The method aims to imitate human-specific abilities such as supervised or unsupervised feature

extraction, transformation, observation, learning, and decision-making. Deep learning models in food applications is shown in Table 2. While searching for solutions to many problems with AI, DL methods have been applied and have led to various approaches (Akın & Şahin, 2024).

Table 2. Deep learning models in food applications

Model	Application Areas	Features/ Advantages	Challenges/ Limitations	References
CNNs	Food recognition, multi-ingredient detection, quality and safety control.	High accuracy in image-based classification, defect/fraud detection, integration with spectroscopy and HSI systems.	Requires large labeled datasets, high computational cost in real-time use, limited interpretability.	Ding et al., 2025; Liu et al., 2025
RNN	Food safety risk prediction, time-series analysis (logistics, temperature/humidity tracking).	Captures temporal dependencies; useful in IoT+ blockchain integrated systems.	Difficulty in learning long-term dependencies (improved with LSTM); inefficient in limited hardware.	Wu et al., 2025; Guo & Zhang, 2025
LSTM	Foodborne outbreak prediction, storage monitoring, safety alert systems.	Solves long-term dependency problem; effective in sequential food environment data.	High resource requirements; interpretability still an issue.	Wu et al., 2025; Guo & Zhang, 2025
RBM	Ingredient profile learning, flavor mapping (limited examples).	Strong in unsupervised feature learning; potential for complex data representation.	Sparse usage in food-related studies (2024–2025); mainly theoretical discussions	Singh & Verma, 2025
DAEs	Noise reduction in food sensor data, anomaly detection.	Effective in denoising, dimensionality reduction, suitable for IoT-based food systems.	Few direct food-specific case studies; mostly found in general anomaly detection.	Yang & Zhang, 2025; Tan et al., 2025
CNNs: convolutional neural network; DAEs: denoising autoencoders; LSTM: long short-term memory; RBM: restricted boltzmann machines; RNN: recurrent neural network				

According to Table 2, when examining the applications of DL models in the food field, it is seen that CNNs and LSTM-based models are the most frequently used and highly effective. In this context, they provide strong results in processes such as food safety risk estimation, time series analysis, and storage monitoring. At the same time, CNNs-based models stand out with their high accuracy rates in processes such as quality control, portioning, and especially image-based classification. The increasing and significant importance of DL applications in the food field in general is emphasized, and they play a critical role, particularly in the processing of image and time series data. In addition, integration of deep learning models with spectroscopy, microbial detection, and PCR in food applications is given in Table 3.

Table 3. Integration of deep learning models with spectroscopy, microbial detection, and PCR in food applications

Model	Food–Spectroscopy & PCR Integration	Microbial /PCR Applications	Features/ Advantages	Challenges/ Limitations	References
CNNs	Recognition of chemical components via spectral data (NIR, Raman, HSI); food fraud detection.	Alternative to PCR-based serotyping for rapid visual/spectral microbial identification.	High accuracy in spectral classification; suitable for NIR+CNNs, Raman+CNNs applications.	Requires large datasets, limited interpretability.	Lun et al., 2025; Rahman et al., 2024
RNN/ LSTM	Analysis of spectral time-series data (e.g., fermentation, storage conditions).	Time-dependent pathogen prediction and classification.	Captures temporal dependencies in sensor-based microbial environments.	High resource demand; struggles with long dependencies (improved by LSTM).	Lun et al., 2025; Quan et al., 2024
RBM	Feature extraction from	Theoretical use in microbial	Strong in unsupervised learning	Limited practical studies in	Singh & Verma, 2025; Li et

Model	Food–Spectroscopy & PCR Integration	Microbial /PCR Applications	Features/ Advantages	Challenges/ Limitations	References
	flavor/spectral profiles (unsupervised learning).	profile modeling.	and representation of complex data.	food applications.	al., 2024
DAEs	Denoising spectral sensor signals (HSI, Raman, IoT systems).	Filtering microbial sensor signals and anomaly detection.	Efficient in denoising, dimensionality reduction, preprocessing in food AI systems.	Few food-specific case studies; more common in general anomaly detection.	Yang & Zhang, 2025; Tan et al., 2025
<i>CNNs: convolutional neural network; DAEs: denoising autoencoders; LSTM: long short-term memory; RBM: restricted boltzmann machines; RNN: recurrent neural network</i>					

When the DL models presented in Table 3 are examined, it is seen that each structure has the potential to be integrated with analytical methods in the food sector at different levels. CNNs applications, in particular, are known to be applied with high accuracy in the food field in integration with spectroscopic methods such as Raman and Near-Infrared (NIR), in quality control and fraud detection components, as well as in classification (Lun et al., 2025; Rahman et al., 2024). Time-series-based networks such as LSTM and RNN models can be used in the analysis of environmental factors such as temperature, microbial load, and humidity, and pathogen prediction, in addition to Polymerase Chain Reaction (PCR) based approaches (Quan et al., 2024). DAEs and RBMs, on the other hand, are used as auxiliary tools in spectral data preprocessing processes due to their capacity to reduce data noise and unsupervised learning capabilities (Yang & Zhang, 2025; Singh & Verma, 2025). Furthermore, it is noteworthy that some applications have limited application in food and are represented mainly by theoretical studies. As a result, deep

learning models contribute to the development of decision support systems by enhancing data interpretation through collaboration with traditional methods in quality assessment and food safety processes.

3. ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNIQUES APPLIED IN THE FOOD FIELD

In recent years, food science and technology have been reshaped by the integration of AI methods. Across the entire chain from production through to consumption, these methods serve as valuable tools for addressing key challenges, including improving quality control, streamlining production processes, estimating product shelf life, safeguarding food safety, and enhancing the efficiency of supply chain operations. Depending on the nature of the data, the complexity of the problem, and the desired outcomes, various AI algorithms can be tailored to deliver specialized solutions. Notably, techniques such as expert systems, artificial neural networks, genetic algorithms, fuzzy logic, and ant colony optimization have gained prominence for their broad application in both industry and academic studies. These approaches play a key role in guiding well-informed decisions within the food sector, bridging scientific research with practical, real-world processes.

Table 4 below compiles the primary AI techniques used in the food field, their definitions and principles, their basic operating characteristics, and sample application areas. This allows researchers and industry professionals to more clearly assess which AI approach is most suitable for a given problem. Fuzzy logic is prominent in modeling uncertain and imprecise data; This method is particularly used in modeling food quality parameters with variable and uncertain data, shelf-life prediction, and sensory evaluation studies (Memmedova, 2012;

Nabiyev, 2016). Artificial neural networks play an active role in food quality prediction, content and flavor analysis, and optimization of production processes thanks to their ability to learn complex relationships between a large number of input and output data (Krenker et al., 2011; Özmerkez, 2006; Yılmaz, 2017).

Genetic algorithms, as search and optimization techniques inspired by the principles of natural selection, are applied in the development of food formulations, supply chain optimization, and storage strategy improvement (Özbilen, 2015; Yılmaz, 2017). Expert systems are knowledge-based decision support systems that mimic human expert knowledge and are a critical tool in the detection of contamination risks and the management of food safety protocols (Terzi et al., 2019). Ant algorithms (ant colony optimization) provide practical solutions in logistics processes and especially in the distribution planning of perishable foods (Çakar, 2021).

Table 4. AI techniques applied in the food field

Technique	Definition/ Principle	Key Features/ Operation	Applications in Food Field	References
Fuzzy Logic	Models uncertain and imprecise data using fuzzy set theory.	- Mimics human-like reasoning. - Converts imprecise inputs to actionable outputs. - Based on membership functions and inference rules.	- Modeling food quality parameters with uncertain data. - Shelf-life estimation and sensory evaluation.	Memmedova, 2012; Nabiyeu, 2016
ANNs	Networks with interconnected nodes (neurons) processing numerical data.	- Components: inputs, outputs, weights, activation & transfer functions. - Learns patterns and predicts unseen cases.	- Food quality prediction. - Ingredient and flavor analysis. - Process optimization in production.	Krenker et al., 2011; Özmerkez, 2006; Yılmaz, 2017
GA	Search and optimization algorithms inspired by natural selection.	- Uses crossover, mutation, and selection. - Iteratively finds optimal solutions.	- Optimizing food formulations. - Improving supply chain and storage strategies.	Özbilen, 2015; Yılmaz, 2017
Expert Systems	Programs imitating human expert decision-making.	- Requires detailed expert <knowledge base. - Uses inference engines for reasoning.	- Diagnosing contamination risks. - Decision support in food safety protocols.	Terzi et al., 2019
Ant Algorithms (Ant Colony Optimization)	Optimization based on ant foraging behavior and pheromone trails.	- Steps: Initialize pheromone Move ants → Evaluate paths → Update pheromones → Iterate. - Finds shortest or optimal paths.	- Optimizing logistics in food distribution. - Dynamic routing for perishable goods.	Çakar, 2021
ANNs: artificial neural networks; GA: genetic algorithms				

Recent developments in food fields highlight the importance of food ingredients for healthy living. These developments have attracted significant attention, and studies have established a meaningful connection between food ingredients and human health (Delgado et al., 2021). Basic information such as nutrition, food data sources, food ingredients, and even bioactive compounds are collected from various databases, making a significant contribution to epidemiological research and the development of new products and nutritional ingredients in the food industry. The contents of these comprehensive large food databases vary widely, and the data obtained are not just collected but are actively used to meet information needs and support research in food chemistry (Chiang & Castillo, 2017). AI technology, which imitates human thinking ability and is improving daily, is used to analyze the nutritional compositions, chemical properties, and flavor molecules of different types of foods via DL, ML, and food databases (Tseng et al., 2023).

The ever-changing, globalizing world and the relentless march of technology have significantly altered human needs. This technological revolution has left no industry untouched, including the food sector. The emergence of variable demand has increased not only the quantity of products but also their diversity. These technological and market shifts have compelled companies to devise more competitive strategies. Learning-based algorithms, such as AI, deliver results much faster than traditional methods do (Villegas et al., 2018). Figure 2 illustrates five fundamental techniques used in artificial intelligence in the food industry.

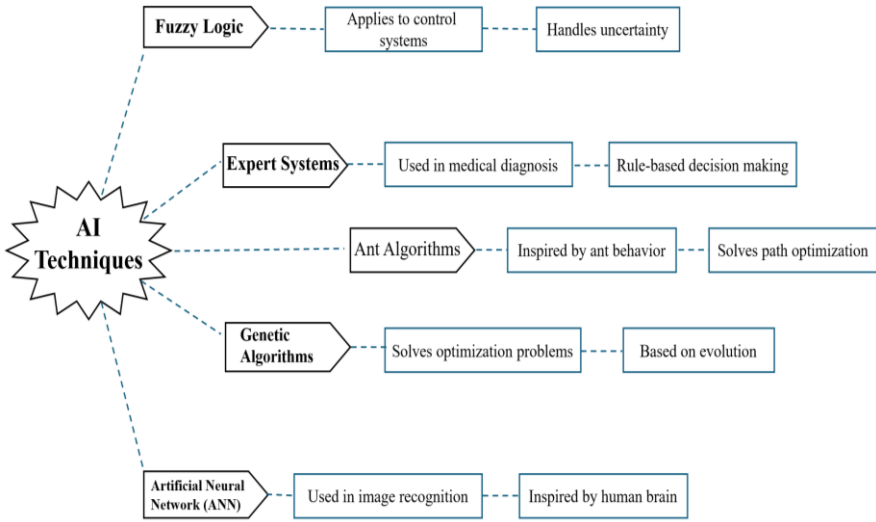


Figure 2. AI techniques in the food field (Terzi et al., 2019).

These include Fuzzy Logic, used in managing uncertainty and control systems; ANNs, inspired by the human brain and frequently encountered in fields such as image recognition and natural language processing; GA, which provide highly effective results in solving complex optimization problems based on evolutionary principles; Expert Systems, which accelerate decision-making processes by transforming expert knowledge into rules; and Ant Algorithms, inspired by ant behavior in nature and effectively used in tasks such as route finding and path optimization. These techniques are presented in a conceptual framework, presenting their fundamental structures and sample applications. These AI techniques are used in various fields, including the food industry, and are becoming increasingly common. Table 5 summarizes AI-based intelligent system techniques in food applications.

Table 5. AI-based intelligent system techniques in food applications

Technique	Application Areas in Food Domain	Advantages	Limitations	Key	References
Fuzzy Logic	Cooking optimization, ingredient control, flavor profiling, supply chain planning.	Handles uncertainty and imprecision well; interpretable rule-based reasoning.	Requires expert-defined rules; may struggle with highly dynamic inputs.	Best for situations with linguistic/qualitative variables like “slightly cooked”.	Doğan, 2024; RSC, 2025
ANNs	Yield prediction (e.g., pomegranate oil), process modeling, quality prediction.	Learns complex patterns; highly accurate when trained properly	Needs large training data; low interpretability (“black-box”)	Excellent for image, chemical, or sensory data-based modeling	Wang, 2025
GAs	Optimization of food processes (e.g., extraction, fermentation), used in hybrid AI systems	Global search capability; avoids local minima; flexible with fitness functions	Performance depends on parameter tuning; computation-heavy	Powerful in multi-objective optimization problems	Wang, 2025
Expert Systems	Decision support in food safety, ingredient substitution, bibliometric mapping	Transparent logic and decision trail; no need for large datasets	Hard to scale or adapt to new domains without manual updates	Works well when domain expert knowledge is available	Pennells, 2025
ACO	Logistics optimization, supply chain route finding, production scheduling	Efficient path finding; adaptive and decentralized	Few practical implementations in food so far; mostly theoretical	Best suited for distribution, route or scheduling problems	Şenaras et al., 2025
ACO: ant algorithms; ANNs: artificial neural networks; GAs: genetic algorithms					

When the information in Table 5 is examined, fuzzy logic offers flexible decision support systems in processes dominated by uncertain and linguistic variables, particularly in areas such as cooking optimization and flavor profiling. ANNs stand out due to their ability to model complex relationships with high accuracy in food composition, quality, and yield prediction. GAs, thanks to their ability to optimize multiple objective functions, are effectively used to improve process parameters such as extraction efficiency. Expert systems, particularly in areas such as food safety, ingredient alternatives, and research mapping, provide user guidance by providing explainable decisions based on human expertise. ACO, on the other hand, provide practical solutions to problems in logistics and supply chain planning, particularly route and schedule optimization. The common denominator among all these techniques is that they offer innovative approaches to improve both efficiency and quality by adapting to the complex and multivariate nature of the food industry.

4. ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLICATIONS IN FOOD SAFETY

Food safety, which is extremely important for human health and quality of life, has come together with various technology applications to protect food from food-borne diseases and the loss of reputation of producing companies, and significant developments have been made in the food industry (Liu et al., 2023). It is frequently observed in the food industry, as robots have a sterile, noninfected environment. In this way, it is considered an essential factor in minimizing the number of diseases caused by food products. Strict and hygienic rules that apply to all businesses have been prepared by the Food Safety Modernization Act (FSMA). The most critical factor in determining these rules is that studies have been carried out to

increase the safety of grains, legumes, and spices, which are most prone to contamination, and foods that do not need to be stored in refrigerator conditions. While it was possible to keep such foods free from contamination in ancient times, AI-based systems that are simple and easy to maintain have been created for these problems (Fedorova et al., 2020; Misra et al., 2020).

It is expected that there will be revolutionary new inventions using AI technologies in food safety studies that will be integrated into our lives very quickly. Recently, with changes in eating habits, there has been a significant increase in processed food consumption, which has led to various metabolic diseases. Various developments in terms of food safety are known to reduce food-borne diseases.

4.1. Next-Generation Sequencing (NGS) and Electric Noses (ENs)

Next-generation sequencing (NGS) and electric noses (ENs), considered the most influential innovations in the field of food, are among the AI-based techniques. NGS quickly and accurately detects factors that threaten the safety and quality of food products. It is an effective method that replaces traditional methods in food analysis laboratories with DNA methods and completes the process positively and fastest (Khan, 2022). ENs were developed as an alternative method in which the human nose can easily detect many odors during the production of food products or in analysis laboratories. Sensors that recognize these various odors have been developed, and these sensors can detect only odors in the environment. The detected data are transferred to the data center, and a signal is sent to the production units according to the results of the machine learning-based system (Yu et al., 2020).

4.2. Food Waste Management

Research has shown that AI technology can effectively reduce and prevent food waste by 2030. These estimates show that people cannot effectively utilize existing resources. Therefore, data are collected through different sensors via AI-supported methods instead of traditional methods. Thus, supported by machine learning algorithms, appropriate solution methods are offered for the problem (Filimonau et al., 2020). Some suggestions for preventing food waste with artificial intelligence are shown in Table 6 (Kumar et al., 2021).

- Food producers can reduce soil analysis costs via AI technology, which requires significant capital.
- Owing to this method, food supply chains can prevent food waste by using image processing technology to monitor every step and manage this situation.
- Owing to AI-supported tracking systems, food can be offered for sale before it spoils. This allows producers to reach more customers and prevents food waste.

Table 6. AI-based strategies to prevent food waste

AI-Based Strategy	Benefit	References
Use of AI to reduce soil analysis costs for producers.	Minimizes agricultural input waste by optimizing resource usage.	Kumar et al., 2021
Use of image processing to monitor food throughout the supply chain.	Detects inefficiencies and spoilage early, allowing corrective action before waste occurs.	Kumar et al., 2021
AI-powered tracking systems to ensure timely sales of food before spoilage.	Prevents expiration-related waste and increases sales efficiency.	Kumar et al., 2021

5. ARTIFICIAL INTELLIGENCE-SUPPORTED FOOD STUDIES MENTIONED IN THE LITERATURE

Recently, various studies and ideas have emerged regarding global food production and the supply-demand balance that influences it. This has raised significant concerns about humanity's current ability to meet the nutritional needs of a rapidly growing global population and ensure the sustainability of agricultural production (Kakani et al., 2020). At the global level, many factors have been identified, including population growth, increasing prosperity in developing countries, climate crises, and human-induced environmental degradation (Anukwonke et al., 2022). In light of these variables, agricultural production must be expanded in terms of scale and efficiency to meet the growing food demand (Hemathilake et al., 2022). However, this expansion will only be possible through sustainable methods that minimize environmental impacts; otherwise, the pressure on natural resources will increase.

This research by Yang et al. (2025) comprehensively examines the emerging applications of AI technology in the food industry. It provides a comprehensive assessment of the impact of AI-driven solutions on the industry in critical areas such as quality control systems, industrial process automation, food safety protocols, customer preference analysis, and supply chain optimization. They also provide examples of the industry's use of AI methodologies such as DL and ML and examine the ethical, technological, and legal challenges faced in integrating these technologies.

In another study, a bibliometric analysis conducted by Azizi and Jabbari (2025) examined a total of 497 scientific publications published in the field of AI and food security

between 2009 and 2025. Using the VOS viewer software tool as a bibliometric analysis tool, it was determined that India, the United States, and China produced the most publications in this field. The key words highlighted in the analysis included "artificial intelligence," "machine learning," and "food security." AI technologies have been reported to be significantly effective in various areas, such as optimizing supply chains, increasing agricultural productivity, and promoting the sustainable use of natural resources. However, climate change, infrastructure deficiencies, and technical inadequacies were highlighted as factors hindering the large-scale adoption of AI applications. Bibliometric findings serve as a strategic roadmap by revealing international research collaborations, publication trends, and potential future research areas in this field.

In a separate study, Menichetti and colleagues (2023) created a machine learning model that can predict the extent of food processing on the basis of nutrient composition data. The study classified commonly consumed foods into four processing classes: natural/minimally processed, processed culinary ingredients, processed foods, and ultra-processed meals. A labeled dataset was created via the NOVA classification method. This dataset was evaluated across multiple dietary categories. The developed approach was excellent at accurately identifying ultra-processed meals. The results demonstrate that nutrient-focused predictions can improve individual dietary choices and strengthen nutrition policy via the use of digital tools.

6. FUTURE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE FIELD OF FOOD

AI, which has been applied in various fields, has also been used in critical studies in food chemistry. Successful results have been achieved by processing many food ingredients and databases of these food ingredients and using methods such

as DL and ML (Tseng et al., 2023). Considering the studies in recent years, it is predicted that AI applications are efficient in food chemistry and will continue to increase in popularity in the coming years. The interest in AI technology in food, as in every field in almost every region of the world, has increased recently. AI technology adds dimensions to this field, showing a significant interaction between nutrition and food science through various applied models. In line with the combination of these fields, essential studies have been carried out on the relationship between food science and health. Research has shown that the effects of dietary components on the intestinal microbiota, food safety, diet evaluation, and the development of food components with immune modulatory properties can be successfully measured (Miyazawa et al., 2022).

This study aims to lay solid foundations for the next generation by using AI and ML models to detect various metabolic diseases, such as obesity, diabetes, and chronic kidney diseases caused by food, by changing eating habits, consuming multimolecular foods, and applying the correct treatment methods. Scientists continue to work on common ground with food chemistry, nutrition, food analysis methods, and AI technology, and their work on reliable analysis techniques in the future continues rapidly. To determine the safety and quality of food products, many applications, such as AI techniques, ANNs, expert systems, and fuzzy logic, are practical today, and the necessary studies for their place in the future are rapidly continuing. AI techniques used in food chemistry: The main aim is to develop necessary interventions with fast and accurate results, without human intervention, by minimizing long-term analysis. In addition to these methods, excellent infrastructure for future food studies has been created with computer vision systems, a combination of ANNs and fuzzy logic with mathematical shapes, an electronic nose, efficiency calculations,

and system accuracy, as well as the formation of AI-based advanced models and control systems (Ali et al., 2021).

7. FUTURE CHALLENGES

Food, which is indispensable in meeting people's most basic needs, meets the most critical needs of human life and ranks first among the most consumed compared with other units. With the pollution of natural resources, deterioration of the ecological balance, and changes in eating habits in recent years, it has become necessary to manage food production worldwide in a more reliable, higher-quality, and more sustainable way. In line with these needs and concerns, AI, which is considered a revolutionary feature of food in many fields, brings hope by contributing to the development of more sustainable food production methods. By optimizing production processes and minimizing food waste, AI ensures that resources are used efficiently, thus reducing environmental impacts and maximizing economic efficiency. In this context, AI offers highly effective solutions in the areas of food safety and quality. AI plays a vital role in carefully monitoring food, detecting possible dangers in advance, and making the necessary interventions without wasting time. Thus, human health is protected best by ensuring high-quality and reliable food production (İlter, 2022). Today, various AI methods are being developed in nutrition and food science, offering significant advantages to the food industry (Zatsu et al., 2024). Importantly, the potential of ML and AI, which are frequently applied in the food industry, is not a replacement for traditional food science but rather a powerful tool that enhances our capabilities. Together, these findings provide valuable results for the development of food ingredients with immunomodulatory effects, nutritional evaluation, food safety, and determination of the effects of food ingredients on the intestinal microbiota. Ongoing research to develop AI models to predict the adverse

effects of multimolecular foods on human health, as determined by the International Life Sciences Institute (Thakkar et al., 2023), highlights the necessity of continuous research and development to create reliable knowledge bases in the future. This collaborative effort between food chemistry, food analytical methods, nutrition, and AI will continue to inspire and contribute to the development of innovative technology in the following fields (Miyazawa et al., 2022).

ANNs, fuzzy logic, electronic noses, and expert systems have various AI applications and are known to be frequently used techniques in food science (Sun et al., 2019). The primary purpose of these technologies, each of which has its own characteristics and capabilities, is to reduce human labor and intervention. In food quality evaluation, computer vision systems determine quality parameters by processing images of foods to follow them moment by moment, an electronic nose that analyzes the smell of foods, and spectroscopic methods that evaluate the quality by examining the chemical composition of foods, nondestructive and hybrid models known as measurements made without damaging the physical structure of foods (Hassoun et al., 2023). Is used. Although these models are known as promising resources in various food fields, it has been found that it is not easy to integrate these models into existing systems. While ANNs modeling stems from neural network mathematical theories that need to be compatible with nonlinear dynamic systems, it stems from a lack of theoretical knowledge in fuzzy logic and optimization for expert systems. Considering all these reasons, much more research needs to be done on modeling that can be integrated into applications to detect problems in the field of food with the development of data. It makes significant contributions to scientific research in the future with the powerful algorithms and prediction capabilities created by AI-centered systems (Ali et al., 2021).

REFERENCES

- Akbaş, M., & Yıldırım, F. (2025). A novel deep learning approach for Turkish cuisine classification using CNNs and transfer learning. *Journal of Food Science and Technology*, 62(3), 465–475.
<https://doi.org/10.1007/s13197-024-05923-5>
- Akın, E., & Şahin, M. E. (2024). Derin öğrenme ve yapay sinir ağı modelleri üzerine bir inceleme. *EMO Bilimsel Dergi*, 14(1), 27–38.
- Ali, M. M., Hashim, N., Abd Aziz, S., & Lasekan, O. (2021). Quality inspection of food and agricultural products using artificial intelligence. *Advances in Agricultural and Food Research Journal*, 2(2).
<https://doi.org/10.36877/aafjr.a0000237>
- Anukwonke, C. C., Tambe, E. B., Nwafor, D. C., & Malik, K. T. (2022). Climate change and interconnected risks to sustainable development. In *Climate change: The social and scientific construct* (pp. 71–86). Cham: Springer International Publishing.
- Azizi, J., & Jabbari, A. (2025). Artificial intelligence and food security: A bibliometric analysis (2009–2025). *Preprints*.
<https://doi.org/10.20944/preprints202502.1507.v1>
- Blass, A., & Gurevich, Y. (2006). Algorithms: A quest for absolute definitions. *Church's Thesis After*, 70, 24–57.
- Chaurasia, S., Kumar, V., Fatima, S., & Gupta, A. (2025). Applications of fuzzy logic as a smart tool for food quality management.
<https://doi.org/10.1039/9781837679119-00101>

- Chiang, L., Lu, B., & Castillo, I. (2017). Big data analytics in chemical engineering. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 8(1), 63–85. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101555>
- Çakar, S. G. (2021). Kapasite kısıtlı yerleştirme rotalama probleminin bir melez karınca kolonisi algoritması ile çözümü (Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi).
- Delgado, A., Issaoui, M., Vieira, M. C., Saraiva de Carvalho, I., & Fardet, A. (2021). Food composition databases: Does it matter to human health? *Nutrients*, 13(8), 2816. <https://doi.org/10.3390/nu13082816>
- Ding, X., Wang, S., Xu, B., & Li, L. (2025). A comprehensive review of deep learning applications in food image recognition: Models, datasets, and future directions. *Foods*, 14(2), 247. <https://doi.org/10.3390/foods14020247>
- Doğan, M. (2024, May 25–27). Fuzzy logic in Gastronomy 4.0: Applications in food and beverage industry [Conference presentation]. 8th International West Asian Congress of Tourism Research, Şırnak, Turkey.
- Er, M. B., & Işık, İ. (2021). LSTM tabanlı derin ağlar kullanılarak diyabet hastalığı tahmini. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10(1), 68–74. <https://doi.org/10.46810/tdfd.818528>
- Fedorova, E., Darbasov, V., & Okhlopkov, M. (2020). The role of agricultural economists in study on problems related to regional food safety. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 176, p. 05011). EDP Sciences. <https://doi.org/10.1051/e3sconf>

- Filimonau, V., Todorova, E., Mzembe, A., Sauer, L., & Yankholmes, A. (2020). A comparative study of food waste management in full service restaurants of the United Kingdom and the Netherlands. *Journal of Cleaner Production*, 258, 120775. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120775>
- Gavcar, E., & Metin, H. M. (2021). Hisse senedi değerlerinin makine öğrenimi (derin öğrenme) ile tahmini. *Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi*, 10(2), 1–11.
- Guo, Y., & Zhang, T. (2025). Federated learning and CNN-RNN integration for decentralized food safety prediction. *Trends in Food Science & Technology*, 139, 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.12.010>
- Hassoun, A., Jagtap, S., Garcia-Garcia, G., Trollman, H., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., & Câmara, J. S. (2023). Food quality 4.0: From traditional approaches to digitalized automated analysis. *Journal of Food Engineering*, 337, 111216.
- Hemathilake, D. M. K. S., & Gunathilake, D. M. C. C. (2022). Agricultural productivity and food supply to meet increased demands. In *Future foods* (pp. 539–553). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91001-9.00016-5>
- Hinton, G. E. (2012). A practical guide to training restricted Boltzmann machines. In *Neural networks: Tricks of the trade: Second edition* (pp. 599–619). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hu, W., Huang, Y., Wei, L., Zhang, F., & Li, H. (2015). Deep convolutional neural networks for hyperspectral image classification. *Journal of Sensors*, 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/258619>

- Janiesch, C., Zschech, P., & Heinrich, K. (2021). Machine learning and deep learning. *Electronic Markets*, 31(3), 685–695. <https://doi.org/10.1007/s12525-021-00475-2>
- Kakani, V., Nguyen, V. H., Kumar, B. P., Kim, H., & Pasupuleti, V. R. (2020). A critical review on computer vision and artificial intelligence in food industry. *Journal of Agriculture and Food Research*, 2, 100033. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2020.100033>
- Khan, R. (2022). Artificial intelligence and machine learning in food industries: A study. *Journal of Food Chemistry and Nanotechnology*, 7(3), 60–67. <https://doi.org/10.17756/jfcn.2021-114>
- Kirk, D., Kok, E., Tufano, M., Tekinerdogan, B., Feskens, E. J., & Camps, G. (2022). Machine learning in nutrition research. *Advances in Nutrition*, 13(6), 2573–2589. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac103>
- Krenker, A., Bešter, J., & Kos, A. (2011). Introduction to the artificial neural networks. In *Artificial neural networks: Methodological advances and biomedical applications* (pp. 1–18). InTech.
- Kumar, I., Rawat, J., Mohd, N., & Husain, S. (2021). Opportunities of artificial intelligence and machine learning in the food industry. *Journal of Food Quality*, 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/4535567>
- Laghrissi, F., Douzi, S., Douzi, K., & Hssina, B. (2021). Intrusion detection systems using long short-term memory (LSTM). *Journal of Big Data*, 8(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s40537>
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>

- Li, J., Wang, Q., & Zhou, Y. (2024). Restricted Boltzmann machines in computational food chemistry: Potentials and pitfalls. *Food AI Research*, 2(1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s12393-022-09322-2>
- Liu, W., Wang, Q., Zhang, Y., & Zhao, L. (2025). Res-VMamba: A vision Mamba-based architecture for fine-grained food classification. *arXiv Preprint arXiv:2402.15761*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2402.15761>
- Liu, Z., Wang, S., Zhang, Y., Feng, Y., Liu, J., & Zhu, H. (2023). Artificial intelligence in food safety: A decade review and bibliometric analysis. *Foods*, 12, 1242. <https://doi.org/10.3390/foods12061242>
- Lu, X., Tsao, Y., Matsuda, S., & Hori, C. (2013). Speech enhancement based on deep denoising autoencoder. In *Interspeech* (Vol. 2013, pp. 436–440).
- Lun, H., Yan, R., Wu, Y., & Zhao, Y. (2025). Deep learning for food spectral analysis: A review of current applications and future potential. *Frontiers in Nutrition*, 12, Article 12248972. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.12248972>
- Mavani, N. R., Ali, J. M., Othman, S., Hussain, M. A., Hashim, H., & Rahman, N. A. (2022). Application of artificial intelligence in food industry: A guideline. *Food Engineering Reviews*, 14(1), 134–175. <https://doi.org/10.1007/s12393-021-09290-z>
- Memmedova, N. (2012). Süt sığırlarında mastitisin bazı yapay zeka yöntemleri kullanılarak erken dönemde tespiti.
- Menichetti, G., Ravandi, B., Mozaffarian, D., & Barabási, A. L. (2023). Machine learning prediction of the degree of food processing. *Nature Communications*, 14(1), 2312. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37457-1>

- Misra, N. N., Dixit, Y., Al-Mallahi, A., Bhullar, M. S., Upadhyay, R., & Martynenko, A. (2020). IoT, big data, and artificial intelligence in agriculture and food industry. *IEEE Internet of Things Journal*, 9(9), 6305–6324. <https://doi.org/10.1109/JIOT.2020.2998584>
- Miyazawa, T., Hiratsuka, Y., Toda, M., Hatakeyama, N., Ozawa, H., Abe, C., & Miyazawa, T. (2022). Artificial intelligence in food science and nutrition: A narrative review. *Nutrition Reviews*, 80(12), 2288–2300. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac033>
- Nabiyev, V. V. (2016). *Yapay zekâ: Stratejili oyunlar – örüntü tanıma – doğal dil işleme* (5. bs.). Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Naushad, S. M., Ramaiah, M. J., Pavithrakumari, M., Jayapriya, J., Hussain, T., Alrokayan, S. A., & Kutala, V. K. (2016). Artificial neural network-based exploration of gene-nutrient interactions in folate and xenobiotic metabolic pathways that modulate susceptibility to breast cancer. *Gene*, 580(2), 159–168. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.023>
- Özbilen, A. (2006). Genetik algoritma ile iletişim ağlarında yönlendirme optimizasyonu (Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara).
- Öztemel, E. (2006). *Yapay sinir ağları* (2. baskı, ss. 29–57). İstanbul: Papatya Yayıncılık.
- Pennells, J., Watkins, P., Bowler, A. L., Watson, N. J., & Knoerzer, K. (2025). Mapping the AI landscape in food science and engineering: A bibliometric analysis enhanced with interactive digital tools and company case studies. *Food Engineering Reviews*, 1–25. <https://doi.org/10.1007/s12393-025-09413-w>

- Quan, J., Liu, Z., & Fang, H. (2024). Predicting food spoilage under cold storage using LSTM networks and environmental sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 435, 139922. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2023.139922>
- Rahman, M. M., Hasan, M. K., & Roy, N. (2024). Food adulteration detection using Raman spectroscopy and deep learning techniques. *Chemosensors*, 12(7), 140. <https://doi.org/10.3390/chemosensors12070140>
- Sahni, V., Srivastava, S., & Khan, R. (2021). Modelling techniques to improve the quality of food using artificial intelligence. *Journal of Food Quality*, 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/2140010>
- Singh, R., & Verma, A. (2025). Unsupervised learning approaches for flavor mapping in complex food matrices. *Journal of Food Analysis and AI*, 3(2), 101–110.
- Singh, R., & Verma, P. (2025). Current and emerging applications of restricted Boltzmann machines in biochemical data analysis: A perspective. *Journal of Computational Biology and Chemistry*, 109, 108061. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108061>
- Sun, Q., Zhang, M., & Mujumdar, A. S. (2019). Recent developments of artificial intelligence in drying of fresh food: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(14), 2258–2275. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1446900>
- Şenaras, O. M., İnanç, Ş., Eren Şenaras, A., & Öngen Bilir, B. (2025). Comparing the use of ant colony optimization and genetic algorithms to organize kitting systems within green supply chain management practices. *Sustainability*, 17(5), 2001. <https://doi.org/10.3390/su17052001>

- Tan, S., Xu, H., & Lee, Y. (2025). Sensor anomaly detection using autoencoder-based models in intelligent food logistics. *ACM Transactions on Sensor Networks*, 21(2), Article 15. <https://doi.org/10.1145/3691338>
- Tan, Y., Zhang, M., & Guo, S. (2025). Applications of denoising autoencoders in intelligent food systems: A review. *Journal of Food Engineering and AI*, 1(1), 19–27.
- Terzi, İ., Özgüven, M. M., Altaş, Z., & Uygun, T. (2019). Tarımda yapay zeka kullanımı.
- Thakkar, S., Slikker Jr, W., Yiannas, F., Silva, P., Blais, B., Chng, K. R., & Tong, W. (2023). Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety: A regulatory science perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 140, 105388. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105388>
- Tseng, Y. J., Chuang, P. J., & Appell, M. (2023). When machine learning and deep learning come to the big data in food chemistry. *ACS Omega*, 8(18), 15854–15864. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07722>
- Upadhyay, V., & Sastry, P. S. (2019). An overview of restricted Boltzmann machines. *Journal of the Indian Institute of Science*, 99, 225–236. <https://doi.org/10.1007/s41745-019-0102-z>
- Villegas, M. A., Pedregal, D. J., & Trapero, J. R. (2018). A support vector machine for model selection in demand forecasting applications. *Computers & Industrial Engineering*, 121, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2018.04.042>

- Vincent, P., Larochelle, H., Lajoie, I., Bengio, Y., Manzagol, P. A., & Bottou, L. (2010). Stacked denoising autoencoders: Learning useful representations in a deep network with a local denoising criterion. *Journal of Machine Learning Research*, 11, 3371–3408.
- Wang, Y. (2025). Predicting the yield of pomegranate oil from supercritical extraction using artificial neural networks and an adaptive-network-based fuzzy inference system. *Applied Science and Food Processing*, 3(1), 32–41. <https://www.icck.org/article/abs/asfp.2025.552607>
- Wu, Y., Li, J., & Chen, R. (2025). Machine learning-based prediction models for foodborne illness outbreaks: Integrating LSTM and time-series data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 22(4), 362. <https://doi.org/10.3390/ijerph22040362>
- Yan, Z., Liu, Y., & Shao, H. (2022). The application of AI technology in GPU scheduling algorithm optimization. *Wireless Communications and Mobile Computing*, 2022, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/4713698>
- Yang, H., & Zhang, L. (2025). Autoencoder-based anomaly detection in IoT-enabled food monitoring systems. *Foods*, 14(13), 2350. <https://doi.org/10.3390/foods14132350>
- Yang, H., Jiao, W., Zouyi, L., Diao, H., & Xia, S. (2025). Artificial intelligence in the food industry: Innovations and applications. *Discover Artificial Intelligence*, 5(1), 60. <https://doi.org/10.1007/s44163-025-00296-8>
- Yang, Z., & Zhang, H. (2025). Application of denoising autoencoders in noisy sensor data preprocessing for smart food safety systems. *Food Chemistry: X*, 20, 100287. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.100287>

- Yılmaz, A. (2017). *Yapay zekâ*. İstanbul: Kodlab.
- Yu, X., Lin, Y., & Wu, H. (2020). Targeted next-generation sequencing identifies separate causes of hearing loss in one deaf family and variable clinical manifestations for the p. R161C mutation in SOX10. *Neural Plasticity*, 2020, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/8860837>
- Zatsu, V., Shine, A. E., Tharakan, J. M., Peter, D., Ranganathan, T. V., Alotaibi, S. S., & Nayik, G. A. (2024). Revolutionizing the food industry: The transformative power of artificial intelligence – A review. *Food Chemistry: X*, 101867. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101867>
- Zhang, Y., Liu, H., & Cheng, M. (2025). Deep learning approaches for real-time food portion estimation using CNN and MobileNet models. *arXiv Preprint arXiv:2405.16478*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2405.16478>

INVESTIGATION OF THE INTERACTION BETWEEN FDA-APPROVED ANTIVIRAL DRUGS AND SARS-COV-2 PROTEIN USING MOLECULAR DOCKING METHOD

Tolga Acar YEŞİL¹

1. INTRODUCTION

1.1. The COVID-19 Pandemic and Antiviral Therapeutics

First identified in Wuhan, China, at the end of 2019, COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, swiftly evolved into a global pandemic, resulting in millions of deaths and placing extreme strain on healthcare systems worldwide [1]. SARS-CoV-2 is a positive-sense, single-stranded RNA virus that depends on its RdRp enzyme to replicate its genome. As a pivotal component in the viral life cycle, RdRp has emerged as a prominent molecular target for the development of antiviral therapeutics [2,3].

While vaccination efforts have significantly mitigated the spread of the virus, the demand for effective antiviral drugs remains pressing, especially in areas with limited access to vaccines or among individuals with compromised immune systems [4]. In this regard, assessing the therapeutic potential of pre-approved antiviral medications against SARS-CoV-2 stands at the heart of drug repurposing initiatives. This strategy facilitates the expedited and economical application of existing pharmaceuticals to address emerging infectious diseases.

¹ Dr., Sinop University, Türkeli Vocational School, tyasil@sinop.edu.tr, <http://orcid.org/0000-0001-5983-8447>

1.2. Selected Antiviral Drugs and Their Characteristics

Within the scope of this study, ten FDA-approved antiviral drugs effective against various viruses were selected. These drugs belong to different classes and exhibit a broad spectrum of antiviral activity. Each of them is briefly introduced below:

Letermovir: It is a drug used for the prevention of cytomegalovirus (CMV) infections. It inhibits the packaging of viral DNA by binding to the viral DNA terminase complex [5].

Peramivir: An intravenously administered neuraminidase inhibitor used against Influenza A and B viruses. It prevents the release and spread of the virus from infected cells [6].

Zanamivir: A neuraminidase inhibitor administered via the respiratory tract for the treatment of influenza [7].

Sofosbuvir: A nucleotide analog inhibitor used against chronic Hepatitis C virus. Sofosbuvir directly targets viral RNA synthesis [8].

Entecavir: A guanosine analog effective against the Hepatitis B virus. It inhibits viral DNA polymerase. Its nucleoside-like structure makes it suitable for investigation in RNA polymerase-targeted novel applications [9].

Acyclovir: This compound is a nucleoside analog derived from purine, functioning primarily as an inhibitor of viral DNA polymerase. It is commonly used in the treatment of infections caused by Herpes simplex virus and Varicella-Zoster virüs [10].

Oseltamivir: An orally administered neuraminidase inhibitor widely used against influenza viruses [11]. Its structural flexibility and low molecular weight may enhance its binding affinity to RdRp.

Famciclovir: Famciclovir is a prodrug administered against herpesvirus infections. Upon metabolism in the body, it is converted into penciclovir, which acts by inhibiting the replication of viral DNA [12].

Fostemsavir: An entry inhibitor used in HIV-1 infections. It binds to the gp120 glycoprotein, preventing viral entry into host cell [13].

Lenacapavir: Known as an HIV-1 capsid inhibitor, administered as a long-acting injectable formulation [14]. Although it targets capsid-protein interactions, its extensive aromatic system may enable alternative binding sites.

Despite targeting various viral components, the molecular-level interactions of these drugs with the 6M71 protein should be assessed using computational (*in silico*) techniques. Such analyses facilitate the discovery of clinically approved compounds that might be effectively repurposed as treatments against SARS-CoV-2.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Obtaining Optimized Geometries of Compounds for Molecular Docking Studies

A total of 10 antiviral compounds evaluated in this study were selected from FDA-approved drugs utilized in the treatment of various viral infections. The two-dimensional (2D) structures of these compounds were drawn using ChemDraw Ultra software, followed by three-dimensional (3D) geometry optimizations performed with Avogadro software [15]. All ligands were saved in .mol2 format based on their low-energy conformations. Detailed structural information of the drugs is presented in Table 1.

Table 1. Structural Information of the 10 Selected Antiviral Drugs in the Study

Drugs	Molecule Formula	Molecular Weight (g/mol)	Structural Source
Letermovir	$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$	572.6	PubChem
Peramivir	$C_{15}H_{28}N_4O_4$	328.4	PubChem
Zanamivir	$C_{12}H_{20}N_4O_7$	332.3	PubChem
Sofosbuvir	$C_{22}H_{29}FN_3O_9P$	529.5	PubChem
Entacavir	$C_{12}H_{15}N_5O_3$	277.3	PubChem
Acyclovir	$C_8H_{11}N_5O_3$	225.2	PubChem
Oseltamivir	$C_{16}H_{28}N_2O_4$	312.4	PubChem
Famciclovir	$C_{14}H_{19}N_5O_4$	321.3	PubChem
Fostemsavir	$C_{23}H_{33}N_6O_9P$	572.5	PubChem
Lenacapavir	$C_{39}H_{32}ClF_2N_7O_5S$	784.2	PubChem

2.2. Preparation of Protein (6M71)

This research utilized the crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzyme, a critical component in the replication process of the SARS-CoV-2 virus, as the molecular target. The three-dimensional structure of RdRp was obtained from the Protein Data Bank (PDB) under the accession code 6M71. Subsequent structural analysis was conducted employing BIOVIA Discovery Studio Visualizer software [16].

During the protein preparation stage, co-crystallized ligands, ions, and water molecules were systematically removed from the structure. Subsequently, missing hydrogen atoms were incorporated to complete the molecular framework. The protein was then refined and optimized to ensure suitability for molecular docking simulations.

2.3. Molecular Docking Study

Docking analyses were conducted utilizing AutoDock Vina 1.1.2 to investigate the binding affinities between the

compounds and the selected target proteins [17]. The binding pocket was defined based on the spatial coordinates of the ligand present in the co-crystal structure. The center of the grid box surrounding the active site was determined using the POCASA 1.1 web server [18], enabling accurate positioning of a $40 \times 40 \times 40$ Å grid box for docking simulations at coordinates X: 117.2, Y: 113.3, and Z: 131.1. The resulting docking poses were visualized in 2D and 3D using BIOVIA Discovery Studio Visualizer, allowing detailed analysis of ligand-protein interactions.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

Throughout the COVID-19 outbreak, extensive efforts have been made to assess the therapeutic potential of various antiviral agents targeting SARS-CoV-2 at the molecular level. In this context, the current study employed molecular docking techniques to examine the interactions of ten selected drug molecules (1-10) with the RdRp enzyme of SARS-CoV-2, whose three-dimensional structure is available under PDB ID 6M71. Favipiravir, an antiviral drug granted emergency approval and commonly used in the clinical management of COVID-19, was incorporated as a reference ligand for comparative evaluation. (Table 2).

Table 2. Docking Scores of 10 Antiviral Drugs with SARS-CoV-2 6M71 Protein and Comparison with Favipiravir

Proteins (PDB IDs)	Docking scores (kcal/mol)					
	Ligands					Standard
	1	2	3	4	5	Favipiravir
6M71	-8.1	-6.0	-6.9	-7.3	-7.1	-5.6
	Ligands					
	6	7	8	9	10	
	-5.6	-5.5	-5.8	-8.5	-9.6	

The binding energy of Favipiravir with the 6M71 target protein was calculated as -5.6 kcal/mol. The docking scores of the compounds ranged from -5.5 to -9.6 kcal/mol, with compounds 10 (-9.6 kcal/mol), 9 (-8.5 kcal/mol), and 1 (-8.1 kcal/mol) exhibiting significantly higher binding affinities. These binding energies indicate that the respective compounds may bind more strongly to the target protein compared to Favipiravir. Among the total of 10 compounds, seven demonstrated binding energies lower than -6.0 kcal/mol, thus exhibiting stronger affinities than Favipiravir. In particular, the notably lower binding energy of compound 10 suggests a high affinity of this molecule for the enzyme.

Table 3. Observed Bonds and Bond Lengths in Ligand-Protein Interactions

Protein-Ligand complex	Bond	Aminoacid	Interaction atom of comp.	Distance (Å)
6M71-1	Conventional Hydrogen	CYS622	O atom of C=O group	4.03
		LYS621		4.95
		ASP623	H atom of OH group	2.99
	Carbon-Hydrogen Bond	ASP760	Fluorine atom of benzene ring	4.94
		LYS798	H atoms of CH ₃ group	4.56
		PRO620	Carbon atom of CF ₃ group	3.93
	Halogen	TYR619	Fluorine atom of CF ₃ group	6.61
		ASP618		5.12
	Pi-anion	ASP761	Benzene ring	5.54
		TRP800	CH ₃ group	5.51
6M71-2	Conventional Hydrogen	TRP617	H atom of OH group	6.14
	Pi-alkyl	TRP800	C atom of CH ₂ group	7.03
6M71-3	Conventional Hydrogen	ASP760	H atom of OH group	4.15
		TRP617		5.86
		ASP761		4.80
	Carbon-Hydrogen	TRP800	O atom of carbonyl group	4.77

Protein-Ligand complex	Bond	Aminoacid	Interaction atom of comp.	Distance (Å)
	Bond			
6M71-4	Conventional Hydrogen	ASP761	H atom of NH group	4.67
		TRP617		5.92
		LYS621	O atom of P group	4.04
	Halogen	ASP760	F atom of carbon group	4.37
	Pi-cation	ASP623	P group	6.06
	Pi-alkyl	ARG624	Benzene ring	6.07
6M71-5	Conventional Hydrogen	ASP761	H atom of OH group	4.58
		TRP617	H atom of NH group	5.38
		ASP760		4.21
	Carbon-Hydrogen Bond	PHE812	O atom of OH group	5.03
6M71-6	Conventional Hydrogen	GLN444	H atom of OH group	4.06
		ASP445		4.05
		ASN447	H atom of NH group	3.43
		ALA554	N atom of purin ring	4.76
	Carbon-Hydrogen Bond	SER451	O atom of carbonyl group	3.84
	Pi-alkyl	ALA448	Benzene ring	4.36
6M71-7	Conventional Hydrogen	ALA554	O atom of C=O group	4.06
		GLN444		5.20
		SER451	H atom of NH group	4.34
		ASN447		3.92
		ASP445		4.18
	Carbon-Hydrogen Bond	TYR455	CH ₂ group of ester	5.68
		ARG553	O atom of C=O group	6.49
6M71-8	Conventional Hydrogen	ASP445	H atom of NH ₂ group	4.74
		ASN447		3.43
		GLN34	O atom of C=O group	4.12
		ASN552	O atom of ester group	5.16
		ALA554	N atom of purin ring	4.13
	Carbon-Hydrogen	SER451	Purin ring	4.25
		ALA448		3.39

Protein-Ligand complex	Bond	Aminoacid	Interaction atom of comp.	Distance (Å)
	Bond			
6M71-9	Conventional Hydrogen	ARG553	O atom of P group	5.83
		THR556		4.11
	Carbon-Hydrogen Bond	ASP618	O atom of carbonyl group	4.36
	Pi-cation	ASP623	Benzene ring	5.47
	Pi-anion	ARG624	Triazole ring	5.34
6M71-10	Conventional Hydrogen	ARG555	F atom of CF ₃ group	5.22
		ARG553		6.08
		ASN691		5.47
		CYS622	O atom of carbonyl group	4.42
		LYS621		4.96
		ASP623	H atom of NH group	3.71
		LYS798	O atom of P group	5.14
		LYS551	F atom of CF ₃ group	5.38
		SER814	O atom of P group	3.66
	Halogen	ASP760	F atom of CF ₃ group	6.13

The molecular docking analyses revealed a range of interaction types and bond distances within the complexes formed between the synthesized compounds and the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (PDB ID: 6M71), as detailed in Table 3. These intermolecular interactions are critical in determining both the binding affinity and the specificity of each compound toward the target protein. In this context, the compounds docked to 6M71 primarily interact with the target protein through conventional hydrogen bonds, carbon–hydrogen bonds, halogen bonds, and non-covalent interactions such as Pi–alkyl and Pi–cation interactions (Table 4).

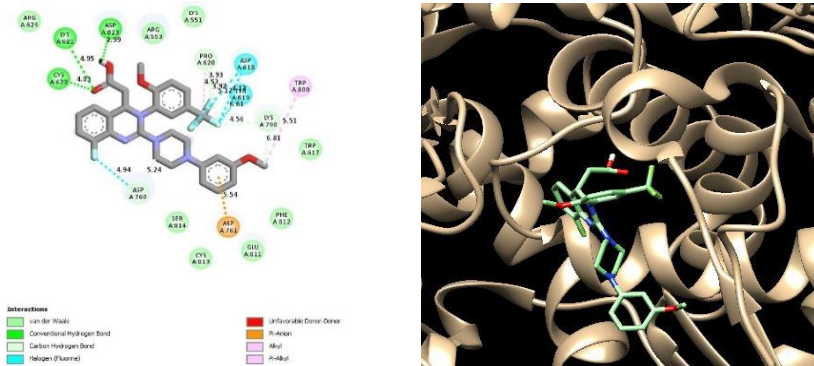
Among the analyzed complexes, it was observed that almost all compounds formed multiple conventional hydrogen bonds, with bond distances ranging between 3.3 and 4.9 Å.

These hydrogen bonds predominantly involve polar amino acid residues such as ASP, TRP, LYS, and SER, indicating strong anchoring of the ligands to the binding site. In addition to conventional hydrogen bonds, the presence of carbon–hydrogen bonds as well as hydrophilic and hydrophobic interactions like Pi–alkyl and Pi–cation further contributes significantly to binding stability. For instance, the halogen bond and Pi–cation interaction observed in the 6M71-4 complex support specific binding to the target protein. These interactions mostly occur within a distance range of 4.0–6.0 Å. Moreover, in some complexes (e.g., 6M71-9 and 6M71-10), Pi–cation and Pi–alkyl interactions with TRP and ARG residues are notably prominent; these interactions generally facilitate the accommodation of aromatic-ring-containing compounds in the binding pocket.

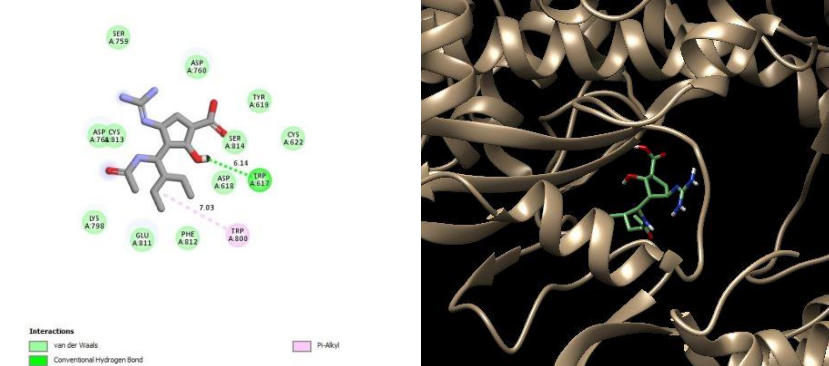
Regarding bond lengths, the average interaction distances were mostly found between 3.5 and 4.5 Å, which are within ideal ranges for hydrogen bonds and van der Waals forces. However, some interactions, such as Pi–alkyl bonds in complexes 6M71-2 and 6M71-8, exceeded 6.0 Å; while these long-distance interactions contribute less energetically to binding, they may play a complementary role in enhancing binding stability.

Taken together, these data indicate that the compounds exhibit rich and diverse binding profiles not only in terms of binding energies but also through the multiplicity and variety of bond types formed with the target protein. This supports the consideration of these compounds as potential inhibitor candidates. Nevertheless, it should be noted that, alongside the number and types of bonds, the positions of the interacting amino acids and their functional roles within the target protein are critical. Interactions involving amino acids directly related to the active site are especially important for inhibitor efficacy.

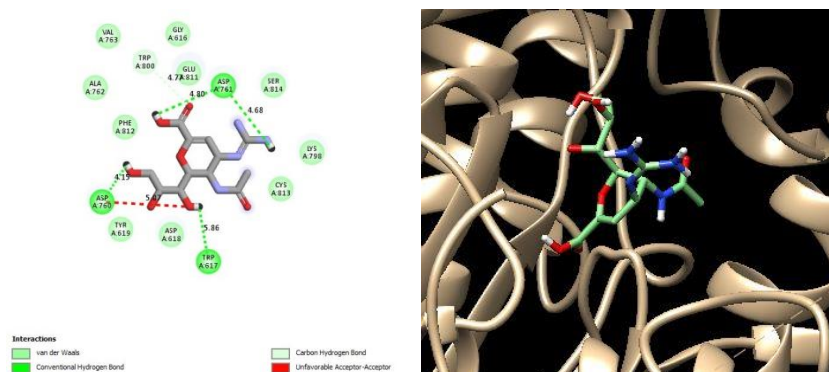
Table 4. 2D and 3D Visualizations of Ligand-Protein Complexes



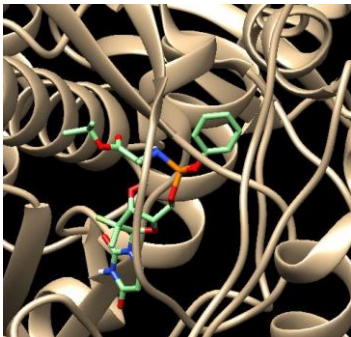
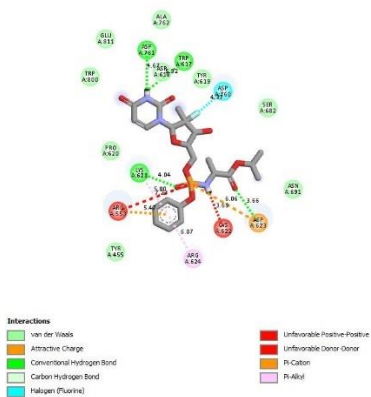
6M71-1



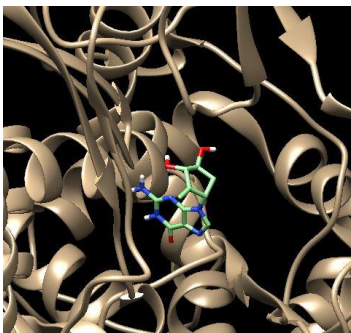
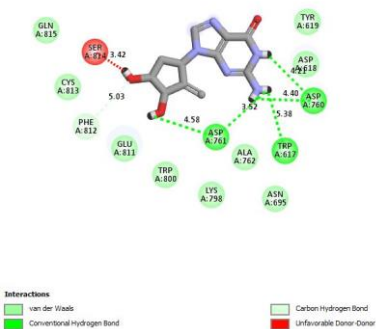
6M71-2



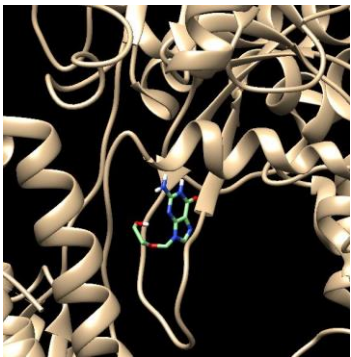
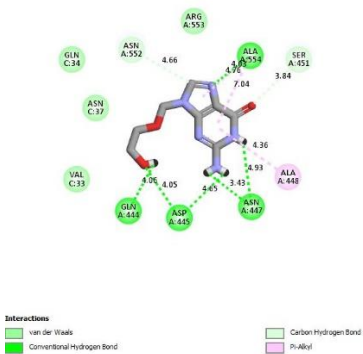
6M71-3



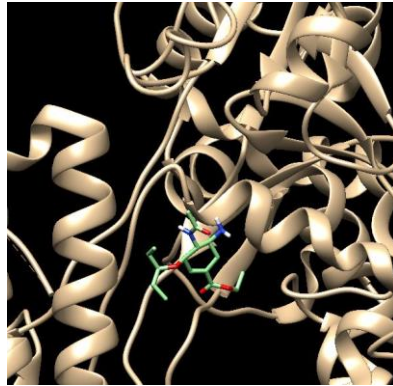
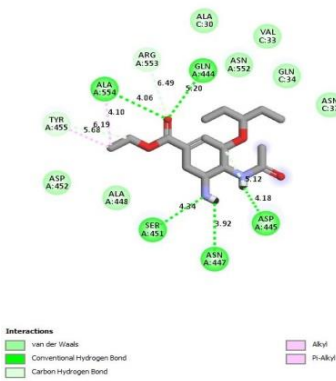
6M71-4



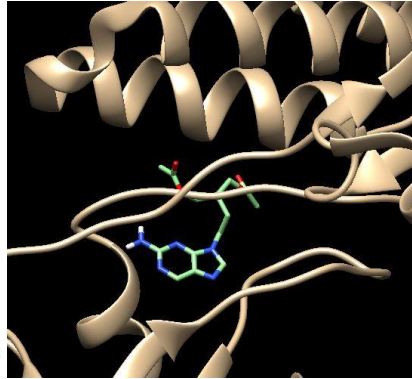
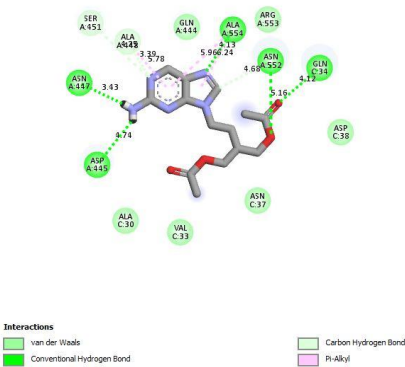
6M71-5



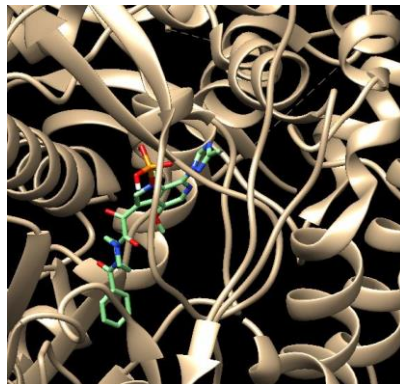
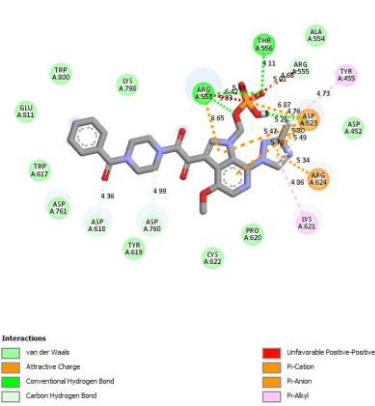
6M71-6



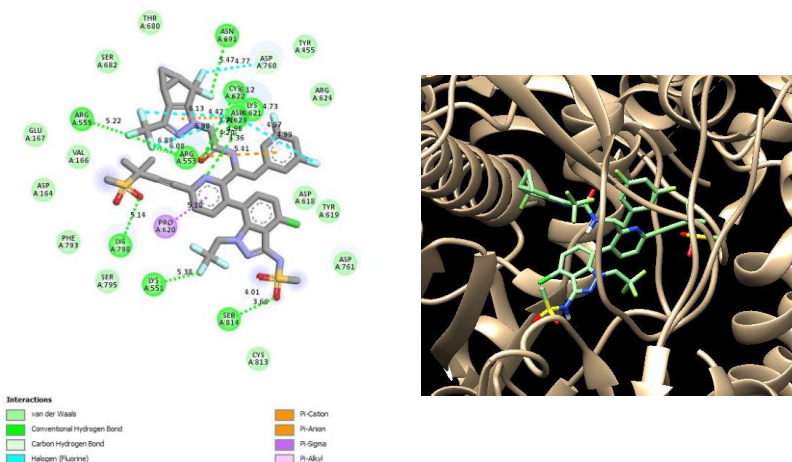
6M71-7



6M71-8



6M71-9



6M71-10

4. CONCLUSION

In this study, the interaction potentials of ten FDA-approved antiviral drugs with the SARS-CoV-2 RdRp target protein (PDB ID: 6M71) were evaluated using molecular docking methods. The obtained docking scores were compared with those of the reference drug Favipiravir, revealing that several drugs exhibited higher binding affinities. Among the evaluated compounds, Sofosbuvir, Lenacapavir, Fostemsavir, and Letemovir exhibited pronounced binding interactions with the 6M71 protein, indicating their potential as promising inhibitors of SARS-CoV-2. These results underscore the relevance of drug repurposing as a strategic approach, offering new therapeutic opportunities by redirecting existing antiviral agents for COVID-19 treatment. Corroboration of these computational findings through experimental and clinical research could play a pivotal role in advancing novel treatment options. Accordingly, comprehensive in vitro and in vivo investigations are warranted to confirm the antiviral potential of these candidate molecules.

REFERENCES

- [1] Sannathimmappa, M. B. & Nambiar, V. (2020). COVID-19: An Insight into SARS-CoV2 Pandemic Originated at Wuhan City in Hubei Province of China, *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology* 6.
- [2] Fehr, A. R. & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis, in: 2015: pp. 1–23.
- [3] Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *J Adv Res* 24, 91–98.
- [4] Yılmaz, F. (2024). Pandemi Tarihi, COVID-19 Pandemisi, Küresel ve Ulusal Mücadele Süreçleri, İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayinevi.
- [5] Rahman, A., Lee, C., Rahman, S., Baranowska, J., Moeller, C.M., Valledor, A.F., Rubenstein, G., Oren, D., Alnatour, A.T., LaBarre, B., Oh, K.T., Bae, D., Raikhelkar, J., Lotan, D., DeFilippis, E.M., Yunis, A.A., Fried, J., Latif, F., Yuzefpolskaya, M., Colombo, P.C., Lin, E., Majure, D.T., Clerkin, K.J., Choe, J., Sayer, G. & Uriel, N. (2025). Efficacy of Letemovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Heart Transplant Recipients with Moderate to High-Risk CMV Serostatus, *J Card Fail*.
- [6] Mei, C., Cai, X., Li, P., Chen, J., Lu, W., Pi, P., Shi, J., Li, W., Cai, X. (2025). Preparation and comprehensive preclinical study of Peramivir inhalation solution: Achieving accurate drug delivery, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 186, 118029.

- [7] Euzen, V., Xhaard, A., Berreira-Ibraim, S., Deville, L., Quentin, A., De Lima Prata, P.H., Gournay, V., Prot, M., Rahou, Y., Barbet, M., Mercier-Delarue, S., Peffault De La Tour, R., Simon-Loriere, E., Legoff, J. (2024). Zanamivir and baloxavir combination to cure persistent influenza and coronavirus infections after hematopoietic stem cell transplant, *Int J Antimicrob Agents* 64, 107281.
- [8] Gonzalez-Peralta, R.P., Wen, J.W., Hardikar, W., Karnsakul, W.W., Whitworth, S., Lin, C.-H., Indolfi, G., Rosenthal, P., Balistreri, W., Schwarz, K.B., Honegger, J.R., Zhang, X., Svarovskaia, E.C., Suri, V., Kersey, K., Leung, D.H. (2025). Long-term efficacy and safety of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens in paediatric patients with hepatitis C virus infection: an international registry study, *Lancet Child Adolesc Health* 9: 248–254.
- [9] Fontana, R.J. (2009). Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B #, *Hepatology* 49: S185–S195.
- [10] Aboelezz, A., Kharouba, M. & Mahmoud, S.H. (2025). Acyclovir dosing strategies in herpes encephalitis: A retrospective charts review, *Journal of Clinical Neuroscience* 136, 111230.
- [11] Zhang, J., Jia, R., Jia, H., Li, P., Jiang, Y., Bonomini, A., Bertagnin, C., Xu, Q., Tan, Z., Ma, X., Loregian, A., Huang, B., Liu, X., Zhan, P. (2024). Elaborate Structural Modifications Yielding Novel Boron-Containing N-Substituted Oseltamivir Derivatives as Potent Neuraminidase Inhibitors with Significantly Improved Broad-Spectrum Antiresistance Profiles, *J Med Chem* 67, 22191–22217.

- [12] Oka, T., Hishizawa, M., Yamashita, K., Shiraki, K., Takaori-Kondo, A. (2021). Successful treatment with famciclovir for varicella zoster virus infection resistant to acyclovir, *Journal of Infection and Chemotherapy* 27, 755–758.
- [13] Weiss, S., Alvarez, R.A., Goff, M., Li, H., Acosta, E., Chen, P., Seedhom, H.M., Swartz, T.H., Gartland, M., Clark, A., Aberg, J.A. & Chen, B.K. (2025). High HIV-1 viremia and low anti-Env antibody responses are associated with delayed treatment response to fostemsavir in highly treatment-experienced individuals, *Antiviral Res* 235, 106096.
- [14] van Zyl, G., Prochazka, M., Schmidt, H.-M.A., Orrell, C., Schapiro, J.M., McCluskey, S.M., Vitoria, M., Kantor, R., Parikh, U.M., Rodolph, M., Jordan, M.R. & Shafer, R.W., (2025). Lenacapavir-associated drug resistance: implications for scaling up long-acting HIV pre-exposure prophylaxis, *Lancet HIV*.
- [15] Hanwell, M.D., Curtis, D.E., Lonie, D.C., Vandermeersch, T., Zurek, E. & Hutchison, G.R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform, *J Cheminform* 4, 17.
- [16] BIOVIA. (2021). Discovery Studio Visualizer, Version 21.1.0.20298. (San Diego, CA: Dassault Systemes).
- [17] Trott, O. & Olson, A.J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem*.
- [18] Yu, J., Zhou, Y., Tanaka, I., Yao, M. (2010). Roll: a new algorithm for the detection of protein pockets and cavities with a rolling probe sphere., *Bioinformatics* 26, 4.

PİROLİZ GAZ KROMATOĞRAFİSİ KÜTLE SPEKTROMETRESİ (PY-GC/MS) CİHAZINDA MİKRO-NANOPLASTİK ANALİZİNDE KÖR (BLANK) NUMUNELERİN ÖNEMİ

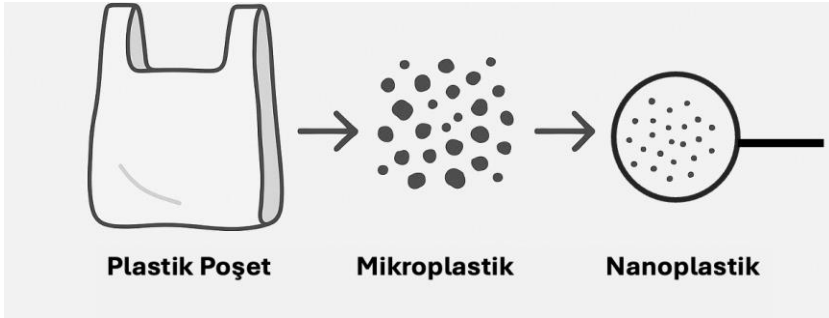
Büşra ŞENSOY GÜN¹

1. GİRİŞ

Plastikler, yüksek dayanıklılıkları, hafif yapıları, esneklikleri ve düşük üretim maliyetleri sayesinde günümüzde ambalaj, tekstil, inşaat, otomotiv, tıp ve elektronik gibi birçok endüstride vazgeçilmez malzemeler haline gelmiştir. Özellikle tek kullanımlık ürünlerde sağladıkları kolaylık, plastiklerin hızla yaygınlaşmasına katkı sağlamaktadır. Ancak bu avantajların beraberinde önemli sorunlar da ortaya çıkmaktadır. Kullanım ömrü tamamlanan plastik ürünlerin büyük bir kısmı geri dönüştürülmeden doğrudan çevreye bırakılmakta ve biyolojik olarak kolayca parçalanmadıkları için uzun yıllar doğada kalabilmektedir. Bu durum, sadece görsel kirlilik yaratmakla kalmaz; aynı zamanda ekosistemlerde birikerek toprak, su ve hava kalitesini olumsuz etkiler. Denize ve tatlı su kaynaklarına ulaşan plastikler, zamanla mikroplastik ve nanoplastik parçacıklara dönüşerek besin zincirine dahil olmakta ve hem ekolojik denge hem de insan sağlığı açısından ciddi riskler oluşturmaktadır. Dolayısıyla plastiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, günümüzde karşı karşıya olduğumuz en önemli çevresel sorunlardan biri olarak değerlendirilmektedir. (Kibria

¹ Öğr. Gör. Dr. Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi, busra.sensoygun@bilecik.edu.tr, ORCID:0000-0001-5190-9490.

vd., 2023; Pilapitiya ve Ratnayake, 2024). Plastiklerin çevrede fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçler sonucu parçalanmasıyla Şekil 1'deki gibi mikroplastikler (5 mm'den küçük parçacıklar) ve daha küçük boyuttaki nanoplastikler (1 μ m'den küçük parçacıklar) oluşmaktadır (Koelmans vd., 2015; Al-Thawadi, 2020; Yee vd., 2021).



Şekil 1. Mikro ve nanoplastikler

Mikro ve nanoplastikler; ambalaj atıkları, tekstil ürünleri, otomotiv, kozmetik, tarım ve endüstriyel faaliyetler gibi çok farklı kaynaklardan çevreye yayılabilmektedir. Özellikle denizler, nehirler, toprak ve hatta atmosferde tespit edilen bu parçacıklar, ekosistemlerin sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir. Canlılar bu plastikleri solunum, besin zinciri ya da doğrudan temas yoluyla alabilmektedir (Khanna vd., 2024; Kochanek vd., 2025).

Çevresel boyutta mikro ve nanoplastikler; sucul yaşamı olumsuz etkilemekte, biyoçeşitliliği azaltmakta ve ekosistem dengesini bozmaktadır (Hu vd., 2019). İnsan sağlığı açısından ise bu parçacıkların sindirim, dolaşım ve solunum sistemine ulaşabildiği, hücresel düzeyde oksidatif stres, inflamasyon ve toksik etkilere yol açabileceği bildirilmektedir (Chartres vd., 2024; Kochanek vd., 2025). Günümüzde yapılan araştırmalar, mikro ve nanoplastiklerin yalnızca çevresel değil, aynı zamanda

ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (Winiarska vd., 2024).

Mikroplastikler yalnızca fiziksel boyutlarıyla değil, aynı zamanda taşıdıkları kimyasal katkı maddeleri ile de risk oluşturmaktadır. Üretim sürecinde plastiğe esneklik, dayanıklılık veya ısıya direnç kazandırmak için eklenen ftalatlar, bisfenol A (BPA) ve organofosforlu bileşikler gibi maddeler, çevrede çözünerek veya parçacıklardan ayrılarak canlılara geçebilmektedir (Godswill ve Godspel, 2019; Karamchand vd., 2025). Bu kimyasallar endokrin bozucu özellikleri nedeniyle özellikle hormonal sistem üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmekte; üreme sağlığı sorunları, gelişimsel bozukluklar ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Ullah vd., 2023). Ayrıca BPA ve ftalatların kanser oluşum riskini artırabileceği, organofosforlu bileşiklerin ise sinir sistemi üzerinde toksik etki gösterebileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Godswill ve Godspel, 2019; Costa ve Cairrao, 2024). Dolayısıyla mikroplastiklerin çevre ve insan sağlığına olan zararları, sadece fiziksel bir kirletici olmalarından değil, aynı zamanda bu zararlı kimyasal bileşiklerin taşıyıcısı olmalarından da kaynaklanmaktadır.

Mikro ve nanoplastiklerin çevrede ve biyolojik örneklerde varlığının belirlenmesi, boyutlarının küçüklüğü ve karmaşık matrislerde bulunmaları nedeniyle oldukça zorlu bir süreçtir. Bu nedenle çeşitli analitik teknikler kullanılmaktadır. Ön işleme yöntemleri arasında filtrasyon, yoğunluk ayırma ve kimyasal sindirim yer almakta olup, daha sonra parçacıkların kimyasal yapısı ve boyutları farklı cihazlarla incelenmektedir (Mahapatra vd., 2024). Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ve Raman spektroskopisi, polimer türlerinin tanımlanmasında en sık kullanılan yöntemlerdir (Prata vd., 2019; Sullivan vd., 2020). Daha küçük boyutlu parçacıkların incelenmesinde Raman öne çıkarken, Gaz

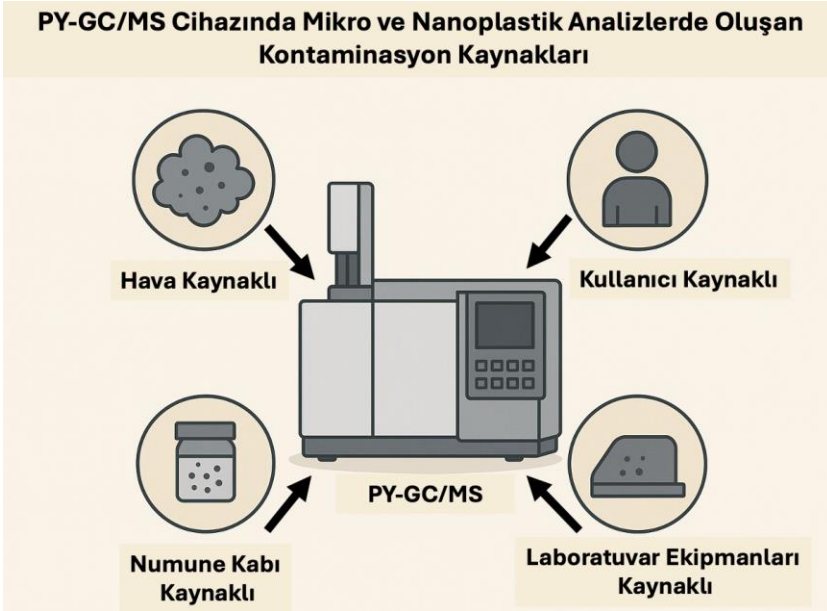
Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC/MS) plastiklerin bozunma ürünlerini ve katkı maddelerini analiz etmede kullanılmaktadır (Zhang vd., 2021). Ayrıca Py-GC/MS gibi termal ayırma teknikleri, polimer bileşimini detaylı şekilde ortaya koymaktadır (Silva vd., 2018). Elektron mikroskopisi (SEM, TEM) parçacıkların morfolojisini ve yüzey özelliklerini belirlemeye yardımcı olurken, nanopartikül izleme analizi (NTA) ve akış sitometrisi gibi yöntemler özellikle nanoplastiklerin boyut dağılımı ve yoğunluğu hakkında bilgi sağlamaktadır (Fu vd., 2020; Caputo vd., 2021).

Mikro ve nanoplastiklerin analizinde kullanılan yöntemlerin güvenilirliği açısından kör (blank) numuneler büyük önem taşımaktadır. Laboratuvar ortamında kullanılan plastik malzemelerden, havadan veya kimyasal reaktiflerden kaynaklanabilecek kontaminasyon, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle her analizde blank kontrollerin uygulanması, elde edilen sonuçların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini artırmaktadır. Blank numuneler, hem çevresel hem de biyolojik örneklerin incelenmesinde arka plan kirliliğini ayırt etmeye ve gerçek mikro ya da nanoplastik varlığını güvenle tespit etmeye olanak tanımaktadır (Shruti ve Kutralam-Muniasamy, 2023). Bu yüzden mikro ve nanoplastiklerin çevresel ve biyolojik etkilerinin yanı sıra, kullanılan analiz tekniklerinde blank numunelerin rolü ve önemi de vurgulanmalıdır.

2. MİKRO VE NANOPLASTİKLERİN PY-GC/MS ANALİZİNDE BLANK NUMUNELER İLE KONTAMİNASYONUN ÖNLENMESİ

Mikro ve nanoplastiklerin tespitinde sıklıkla kullanılan Py-GC/MS tekniği, polimerlerin termal bozunma ürünlerini analiz ederek plastik türlerinin belirlenmesine olanak

tanımlanmaktadır (Ma vd., 2015). Ancak bu yöntemde, özellikle laboratuvar ortamından, kullanıcıdan ve numune kaplarından kaynaklanan arka plan kontaminasyonu sonuçların doğruluğunu ciddi şekilde etkileyebilmektedir (**Şekil 2**). Çözelti hazırlama aşamalarında kullanılan reaktifler, cam veya plastik laboratuvar ekipmanları ve hatta ortam havası bile piroliz sırasında sinyal oluşturabilecek bileşikler içerebilmektedir (Bhat vd., 2024).



Şekil 2. PY-GC/MS cihazında mikro ve nanoplastik analizlerinde oluşan kontaminasyon kaynakları

Py-GC/MS analizlerinde blank numunelerin kullanılması kritik bir kontrol basamağıdır. Blanklar, herhangi bir plastik içermeyen ancak numune ile aynı ön işlem ve analiz adımlarına tabi tutulan örneklerdir. Böylece sistemden, kullanılan kimyasallardan veya laboratuvar koşullarından kaynaklanan sinyallerin ayırt edilmesi sağlanmaktadır. Blank numuneler sayesinde yanlış pozitif sonuçların önüne geçilerek, gerçek mikro ve nanoplastik varlığının güvenilir biçimde ortaya konması mümkün olmaktadır (Okoffo ve Thomas, 2024).

Analiz sürecinde yalnızca cihazdan değil, laboratuvarın farklı aşamalarından da kontaminasyon kaynakları ortaya çıkabilmektedir. Öncelikle, çevresel faktörler önemli bir risk oluşturur. Laboratuvar havasında taşınan tozlar, havalandırma sisteminden gelen partiküller veya ortamdaki sentetik lifler numunelere bulaşarak analizde plastik sinyallerine yol açabilir (Paiva vd., 2022; Jones vd., 2024). Bunun yanı sıra, kullanılan kimyasal reaktifler, çözücüler ve laboratuvar malzemeleri de kontaminasyonun başlıca kaynaklarıdır. Cam malzemelerin yanında özellikle plastik esaslı pipet uçları, filtreler, tüpler ve kapaklar piroliz sırasında bozularak kromatogramda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (Cheng ve Yu, 2020; Bogdanowicz vd., 2021; Jones vd., 2024).

Buna ek olarak, numune hazırlama sürecinde kullanılan ekipmanlar da kritik bir kontaminasyon kaynağıdır. Numune tutucular, stoperler, şırıngalar, contalar veya bağlantı elemanları polimer içerikli olduğunda, piroliz sırasında bozunma ürünleri sinyal verebilir (Jones vd., 2024). Hatta analizde görevli personelden kaynaklanan kirlilikler bile dikkate alınmalıdır. Örneğin, laboratuvar çalışanlarının kıyafetlerinden dökülen sentetik tekstil lifleri, eldivenlerden kopan parçalar veya kişisel eşyalar numunelere plastik bulaştırabilir (Bogdanowicz vd., 2021).

Bu nedenle Py-GC/MS analizlerinde kullanılan blank numuneler, numune ile aynı işlem basamaklarından geçirilip plastik içermeyen kontrol örnekleridir. Böylece cihazdan, malzemelerden, ortamdan veya kullanıcıdan kaynaklanan sinyaller belirlenebilir ve gerçek mikroplastik varlığı güvenle ayırt edilebilir. Sonuç olarak, blank numuneler yalnızca yanlış pozitifleri önlemekle kalmaz; aynı zamanda analizlerin tekrarlanabilirliğini, doğruluğunu ve uluslararası düzeyde karşılaştırılabilirliğini garanti altına alır. Ayrıca, Py-GC/MS ile yapılan çalışmalarda blankların düzenli şekilde analize dahil

edilmesi, yöntemin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini artırmakta, elde edilen verilerin uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir olmasına katkı sunmaktadır. Bu nedenle, mikro ve nanoplastik araştırmalarında Py-GC/MS metodolojisinin ayrılmaz bir parçası olarak blank numunelerin kullanımı önerilmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Py-GC/MS analizlerinde kontaminasyon kaynakları ve blank numunelerin rolü

Kontaminasyon Kaynağı	Açıklama	Blank Numunenin Rolü
Cihaz (PY-GC/MS)	Piroliz odası, bağlantı elemanları, contalar ve enjeksiyon sisteminden kaynaklanan polimer bozunma ürünleri	Cihazdan gelen sinyallerin ayırt edilmesini sağlar
Laboratuvar Ortamı (Çevresel Faktörler)	Havada taşınan toz, havalandırma sisteminden gelen partiküller, sentetik lifler	Ortamdan kaynaklanan plastik sinyallerini belirler
Kimyasal Reaktifler ve Çözücüler	Çözücülerde veya reaktiflerde bulunan iz safsızlıklar	Kullanılan kimyasallardan gelen olası sinyalleri gösterir
Laboratuvar Malzemeleri	Pipet uçları, filtreler, tüpler, kapaklar (özellikle plastik esaslı malzemeler)	Plastik esaslı malzemelerden oluşan sinyalleri ayırt eder
Numune Kapları ve Hazırlama Ekipmanları	Numune tutucular, şırıngalar, stoperler, contalar	Numune hazırlığında kullanılan malzemelerden gelen sinyalleri gösterir
Kullanıcı Kaynaklı	Kıyafetlerden dökülen sentetik lifler, eldiven parçaları, kişisel eşyalar	Kullanıcıdan bulaşan kontaminasyonları ortaya çıkarır

Mikroplastik analizlerinde henüz uluslararası düzeyde tam standartlaşmış metodolojiler bulunmamaktadır. Ancak farklı kuruluşlar kalite güvencesi ve kalite kontrol (QA/QC) uygulamalarını vurgulayan kılavuzlar geliştirmektedir. Örneğin,

ISO/TR 21960:2020 plastiklerin çevresel bozulmasını ve parçalanmasını ele alırken, mikroplastik karakterizasyonuna yönelik çerçeve sunmaktadır (ISO, 2020). Ayrıca ASTM D8333-20 standardı, su ortamlarında mikroplastiklerin tanımlanmasına yönelik terminoloji ve test yöntemlerini tanımlamaktadır (ASTM International, 2020). Bu girişimler, özellikle Py-GC/MS gibi yüksek duyarlılıklı yöntemlerde blank numunelerin düzenli kullanımını ve raporlanmasını teşvik eden QA/QC protokollerinin ön hazırlığını oluşturmaktadır. Henüz kesin standartlar olmasa da, bu kılavuzlar blank ölçümlerinin gelecekte zorunlu hale getirileceğine işaret etmektedir.

3. SONUÇ

Sonuç olarak, mikroplastik analizlerinde Py-GC/MS yöntemi güçlü bir analitik araç olsa da, elde edilen verilerin güvenilirliği büyük ölçüde blank numunelerle yapılan kalite kontrolüne bağlıdır. Blank kontroller, cihaz, laboratuvar ortamı, kullanılan malzemeler ve personel kaynaklı kontaminasyonun tespit edilmesini sağlayarak yanlış pozitif sonuçların önüne geçer. Literatürdeki deneysel örnekler, blank numune kullanılmadan yapılan yorumların bilimsel açıdan tartışmalı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, Py-GC/MS analiz protokollerinde blank ölçümleri yalnızca önerilen değil, standart bir uygulama haline getirilmelidir. Gelecekte ISO, ASTM ve AB kılavuzlarının harmonizasyon çalışmaları ile blank numuneler mikroplastik araştırmalarında zorunlu QA/QC adımı olarak yerleşecek, böylece farklı laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilir ve güvenilir veri üretimi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Al-Thawadi, S. (2020). Microplastics and nanoplastics in aquatic environments: challenges and threats to aquatic organisms. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(6), 4419-4440.
- ASTM International. (2020). ASTM D8333-20 – Standard practice for preparation of water samples with high, medium, or low suspended solids for identification and quantification of microplastic particles and fibers using Raman spectroscopy, IR spectroscopy, or pyrolysis-GC/MS. <https://www.astm.org/Standards/D8333.htm>
- Bhat, M. A., Gaga, E. O., & Gedik, K. (2024). How can contamination be prevented during laboratory analysis of atmospheric samples for microplastics?. *Environmental Monitoring and Assessment*, 196(2), 159.
- Bogdanowicz, A., Zubrowska-Sudol, M., Krasinski, A., & Sudol, M. (2021). Cross-contamination as a problem in collection and analysis of environmental samples containing microplastics—a review. *Sustainability*, 13(21), 12123.
- Caputo, F., Vogel, R., Savage, J., Vella, G., Law, A., Della Camera, G., & Calzolari, L. (2021). Measuring particle size distribution and mass concentration of nanoplastics and microplastics: addressing some analytical challenges in the sub-micron size range. *Journal of colloid and interface science*, 588, 401-417.
- Chartres, N., Cooper, C. B., Bland, G., Pelch, K. E., Gandhi, S. A., BakenRa, A., & Woodruff, T. J. (2024). Effects of microplastic exposure on human digestive, reproductive, and respiratory health: a rapid systematic review. *Environmental Science & Technology*, 58(52), 22843-22864.

- Cheng, Y. Y., & Yu, J. Z. (2020). Minimizing contamination from plastic labware in the quantification of C16 and C18 fatty acids in filter samples of atmospheric particulate matter and their utility in apportioning cooking source contribution to urban PM_{2.5}. *Atmosphere*, 11(10), 1120.
- Costa, H. E., & Cairrao, E. (2024). Effect of bisphenol A on the neurological system: a review update. *Archives of toxicology*, 98(1), 1-73.
- Fu, W., Min, J., Jiang, W., Li, Y., & Zhang, W. (2020). Separation, characterization and identification of microplastics and nanoplastics in the environment. *Science of the total environment*, 721, 137561.
- Godswill, A. C., & Godspel, A. C. (2019). Physiological effects of plastic wastes on the endocrine system (Bisphenol A, Phthalates, Bisphenol S, PBDEs, TBBPA). *International Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 4(2), 11-29.
- Hu, D., Shen, M., Zhang, Y., Li, H., & Zeng, G. (2019). Microplastics and nanoplastics: would they affect global biodiversity change?. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(19), 19997-20002.
- ISO. (2020). ISO/TR 21960:2020 Plastics Environmental aspects State of knowledge and methodologies (ISO Standard No. 72300). ISO.
- Jones, N. R., de Jersey, A. M., Lavers, J. L., Rodemann, T., & Rivers-Auty, J. (2024). Identifying laboratory sources of microplastic and nanoplastic contamination from the air, water, and consumables. *Journal of hazardous materials*, 465, 133276.

- Karamchand, K. S., Coronado, K. V. C., Munhoz, A. N. R., & Mammadova, S. S. (2025). Microplastic pollution-A major health problem-An update. *International Journal of Science and Research Archive* 14(3):1551-1561
- Khanna, R., Chandra, A., Sen, S., Konyukhov, Y., Fuentes, E., Burmistrov, I., & Kravchenko, M. (2024). Microplastics and nanoplastics as environmental contaminants of emerging concern: potential hazards for human health. *Sustainability*, 16(19), 8704.
- Kibria, M. G., Masuk, N. I., Safayet, R., Nguyen, H. Q., & Mourshed, M. (2023). Plastic waste: challenges and opportunities to mitigate pollution and effective management. *International Journal of Environmental Research*, 17(1), 20.
- Kochanek, A., Graż, K., Potok, H., Gronba-Chyła, A., Kwaśny, J., Wiewiórska, I., & Łapiński, J. (2025). Micro-and nanoplastics in the environment: current state of research, sources of origin, health risks, and regulations a comprehensive review. *Toxics*, 13(7), 564.
- Koelmans, A. A., Besseling, E., & Shim, W. J. (2015). Nanoplastics in the aquatic environment. Critical review. *Marine anthropogenic litter*, 325-340.
- Ma, J., Zhao, S., He, K., Tian, L., Zhong, G., Jones, K. C., & Zhang, G. (2025). Quantification of micro-and nanoplastics in atmospheric fine particles by pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry with chromatographic peak reconstruction. *Journal of Hazardous Materials*, 488, 137292.
- Mahapatra, S., Maity, J. P., Singha, S., Mishra, T., Dey, G., Samal, A. C., & Bhattacharya, P. (2024). Microplastics and nanoplastics in environment: Sampling, characterization and analytical methods. *Groundwater for Sustainable Development*, 26, 101267.

- Okoffo, E. D., & Thomas, K. V. (2024). Quantitative analysis of nanoplastics in environmental and potable waters by pyrolysis-gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of hazardous materials*, 464, 133013.
- Paiva, B. O., Souza, A. K. M. D., Soares, P. L., Palma, A. R. T., & Vendel, A. L. (2022). How to control the airborne contamination in laboratory analyses of microplastics?. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 65, e22210399.
- Pilapitiya, P. N. T., & Ratnayake, A. S. (2024). The world of plastic waste: A review. *Cleaner Materials*, 11, 100220.
- Prata, J. C., Da Costa, J. P., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2019). Methods for sampling and detection of microplastics in water and sediment: A critical review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 110, 150-159.
- Shruti, V. C., & Kuttralam-Muniasamy, G. (2023). Blanks and bias in microplastic research: Implications for future quality assurance. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 38, e00203.
- Silva, A. B., Bastos, A. S., Justino, C. I., da Costa, J. P., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. A. (2018). Microplastics in the environment: Challenges in analytical chemistry-a review. *Analytica chimica acta*, 1017, 1-19.
- Sullivan, G. L., Gallardo, J. D., Jones, E. W., Hollliman, P. J., Watson, T. M., & Sarp, S. (2020). Detection of trace sub-micron (nano) plastics in water samples using pyrolysis-gas chromatography time of flight mass spectrometry (PY-GCToF). *Chemosphere*, 249, 126179.
- Ullah, S., Ahmad, S., Guo, X., Ullah, S., Ullah, S., Nabi, G., & Wanghe, K. (2023). A review of the endocrine disrupting effects of micro and nano plastic and their associated chemicals in mammals. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1084236.

- Winiarska, E., Jutel, M., & Zemelka-Wiacek, M. (2024). The potential impact of nano-and microplastics on human health: Understanding human health risks. *Environmental Research*, 251, 118535.
- Yee, M. S. L., Hii, L. W., Looi, C. K., Lim, W. M., Wong, S. F., Kok, Y. Y., & Leong, C. O. (2021). Impact of microplastics and nanoplastics on human health. *Nanomaterials*, 11(2), 496.
- Zhang, Y., Peng, Y., Peng, C., Wang, P., Lu, Y., He, X., & Wang, L. (2021). Comparison of detection methods of microplastics in landfill mineralized refuse and selection of degradation degree indexes. *Environmental Science & Technology*, 55(20), 13802-13811.

MACHINE LEARNING ALGORITHMS AND SPECTROSCOPIC APPLICATIONS

Fatih Mehmet AVCU¹

1. INTRODUCTION

Spectroscopy is a broad and dynamic scientific field encompassing various techniques such as ultraviolet-visible (UV-Vis), infrared (IR), Raman, nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry (MS), atomic absorption/emission spectroscopy, and X-ray fluorescence (XRF). Each technique provides unique chemical and structural information by illuminating different properties of matter. It has become an indispensable tool in many disciplines, including chemistry, physics, biology, medicine, environmental sciences, materials science, food science, and forensic science. Traditionally, the analysis of spectroscopic data has been performed using chemometric methods (e.g., partial least squares regression - PLS or multiple linear regression - MLR) that require expert knowledge and manual interpretation. However, with the development of modern spectrometers, the rapid production of large amounts of high-resolution, high-dimensional, and complex data has begun to push the limits of these traditional methods. In this era of "big data," manual analysis and interpretation processes can be both time-consuming and subjective, limiting analytical efficiency and accuracy.

Over the past decade, rapid advances in machine learning (ML) and artificial intelligence (AI) have begun to

¹ PhD., Inonu University, Department of Informatics, fatih.avcu@inonu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1973-7745.

overcome these challenges by providing powerful and automated tools for analyzing spectroscopic data. ML algorithms have the capacity to discover hidden patterns, correlations, and trends in complex datasets, bringing new solutions to challenging problems in spectroscopy such as qualitative and quantitative analysis, classification, regression, anomaly detection, and even spectrum prediction. Meza Ramirez and colleagues (2020) have thoroughly examined the fundamental principles and practical benefits of ML applications in spectroscopic data. Debus and colleagues (2019) have emphasized the rise of deep learning in analytical chemistry, highlighting its superiority in processing high-dimensional and complex spectral data.

This integration accelerates scientific discovery and increases efficiency in industrial applications by providing automation, speed, and accuracy in spectroscopic analysis. Han et al. (2022) demonstrated how far this field has advanced by presenting a comprehensive review of chemometrics and machine learning in vibrational spectroscopy. In areas such as food quality assessment, deep learning-supported spectroscopic technologies offer unique advantages in terms of speed, accuracy, and non-invasiveness (Lun et al., 2025). Across a wide range of applications, from environmental monitoring to nuclear diagnostics, ML-based approaches offer higher accuracy and more robust models compared to traditional methods (Rao et al., 2023). Furthermore, practical guides on how to apply machine learning methods for analyzing spectroscopic and diffraction data are available (Vizoso, D., & Dingreville, R., 2025), facilitating the adoption of these technologies by a wider audience. End-to-end machine learning methods provide significant advantages in "big data" problems such as the classification of spectral data (Sun et al., 2021). This article comprehensively addresses the integration

of machine learning in spectroscopic applications, its fundamental algorithms, practical applications, and future directions.

2. CHARACTERISTICS OF SPECTROSCOPIC DATA AND THE CONTRIBUTION OF ML

Spectroscopic data is inherently high-dimensional, with a single spectrum potentially consisting of hundreds or even thousands of data points, i.e., signal intensities at different wavelengths, mass-to-charge ratios, or energy levels. This high dimensionality is a major factor complicating the visualization and analysis of the data using traditional statistical methods. Furthermore, instrumental noise, environmental factors, and matrix-related interference signals can degrade the quality of spectral data, negatively impacting analytical accuracy. Particularly in biological samples or complex mixtures, effects such as baseline shifts, fluorescence, or light scattering can mask true analyte signals and further complicate interpretation. Since matter-light interactions and chemical processes often exhibit nonlinear behavior, the relationships between spectra may also have a nonlinear structure; this leads to the inadequacy of traditional linear calibration or classification models. Furthermore, a spectrum often contains overlapping signals from multiple chemical components, making the separation and quantitative determination of individual components a highly challenging task. Dealing with such complex, noisy, and multi-component data has long been a challenge for analytical chemists (Workman Jr., 2023).

Machine learning algorithms offer various powerful strategies to overcome these inherent difficulties and extract maximum information from spectroscopic data. First, ML reduces noise and significantly increases computational

efficiency by reducing high-dimensional data to a more manageable dimension. These dimension reduction techniques eliminate unnecessary or redundant information while preserving the fundamental variance structure in the data. Second, ML algorithms have the ability to automatically learn meaningful features from raw spectra that correspond to relevant chemical information. This feature extraction process reduces the need for manual feature engineering required by human expertise and enables the discovery of deeper, hidden correlations. Third, they can reliably classify samples or predict their specific properties with high accuracy by recognizing complex spectral patterns. This pattern recognition capability is particularly critical in applications such as quality control, disease diagnosis, and counterfeit detection. Finally, ML models trained on known references serve as powerful calibration and regression tools to accurately predict the properties of unknown samples, such as concentration, purity, or other quality parameters. These multifaceted approaches fully unlock the potential of spectroscopic data, automating analytical processes and enabling previously unattainable analytical goals (Zehtabvar et al., 2025).

2.1. Data Preprocessing

The success of machine learning models is directly related to the quality of the data used; therefore, a comprehensive preprocessing process is vital to make spectroscopic data suitable for analysis. Raw spectroscopic data often contains unwanted signals such as instrumental errors (), environmental noise, artifacts from the sample matrix, and variations in experimental conditions. Such distortions can significantly reduce the performance of machine learning algorithms and lead to incorrect results (Rinnan et al., 2009). In this context, data preprocessing is a critical step that enables ML models to make more accurate

and reliable predictions by cleaning, standardizing, and transforming the raw data.

To evaluate the spectroscopic data, we first need to create synthetic data. Figure 1 and 2 show the parameters and spectrum of the synthetic data created.

```
x = np.linspace(500, 3500, 2000)
peaks = [(800, 50, 30), (1200, 80, 40), (1600, 120, 50),
         (2200, 70, 60), (2800, 90, 40)]
baseline = (3, 50)
raw_spectrum, true_spectrum, true_baseline =
create_synthetic_raman_spectrum(x, peaks, baseline,
noise_level=0.3)
```

Figure 1. Code Snippet Used to Generate Synthetic Data

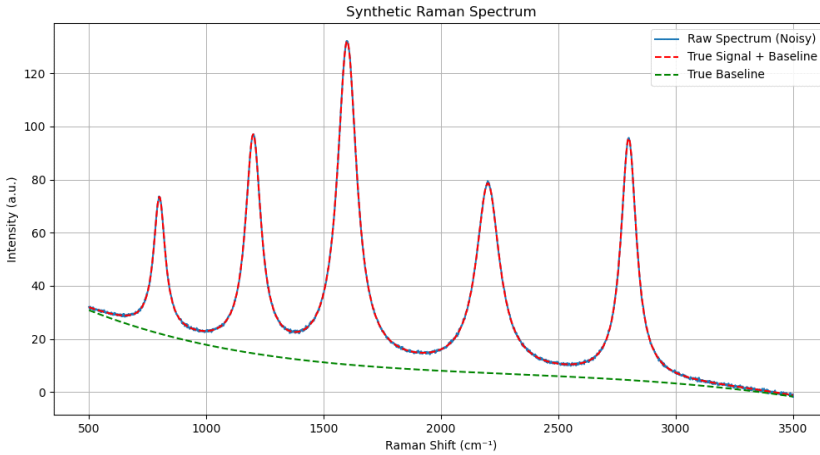


Figure 2. Generated Synthetic Raman Spectroscopy

2.1.1. Noise Reduction Techniques

Applied to remove random noise from the spectrum. Noise can mask analytical information, especially in spectra with low signal-to-noise ratios, and cause the model to learn

incorrect correlations. Various methods such as Savitzky-Golay filtering, moving average, and wavelet transform are used to solve this problem. The Savitzky-Golay filter effectively suppresses noise while preserving the fundamental shape of spectral signals by fitting a low-degree polynomial to the data points within a window and replacing the point at the center of the window with the value of this polynomial. The moving average filter, on the other hand, simply averages the points within a window to provide correction. Wavelet transform separates the signal into different frequency components, allowing noise to be filtered out from these components. These approaches improve the signal-to-noise ratio by making analytical peaks more visible and allowing the machine learning model to focus on relevant features. The full spectrum is shown in Figure 3, while the shift at 1600 (cm^{-1}) in the spectrum is shown in close-up in Figure 4. The code snippet is also shown in Figure 5.

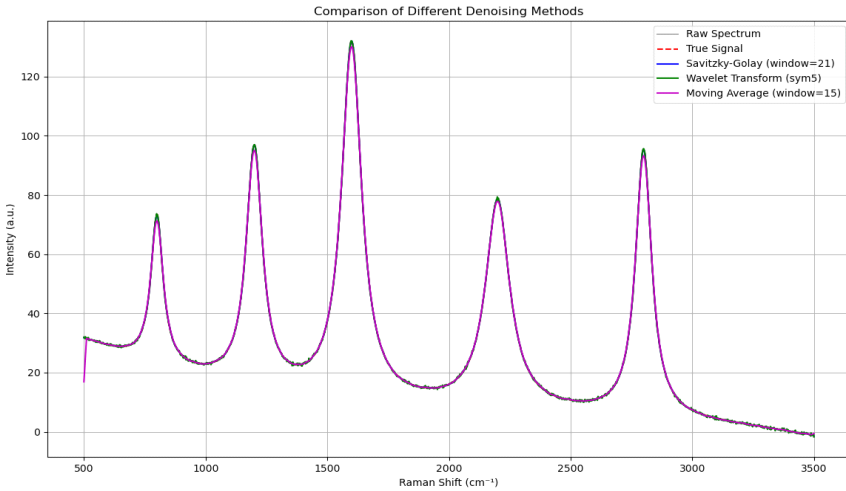


Figure 3. Noise Reduction Algorithms

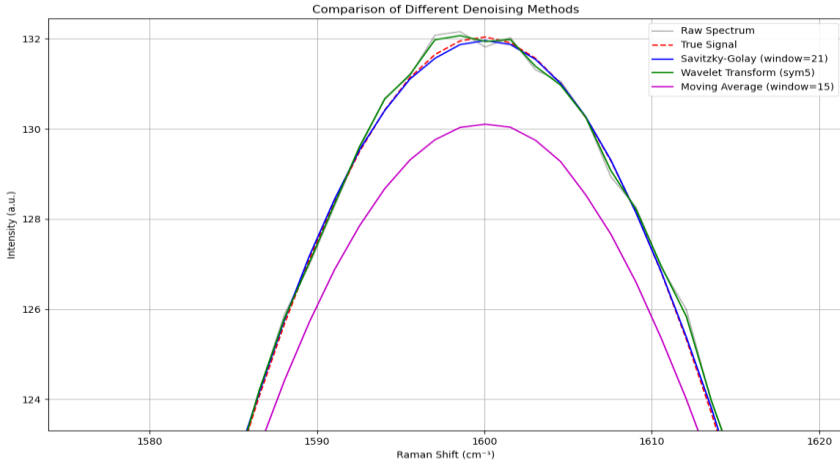


Figure 4. Noise Reduction Algorithm Comparison

```
def denoise_spectrum(spectrum, method='savgol', **kwargs):
    if method == 'savgol':
        # Savitzky-Golay filter
        window = kwargs.get('window', 21)
        polyorder = kwargs.get('polyorder', 3)
        return savgol_filter(spectrum, window, polyorder)
    elif method == 'wavelet':
        import pywt
        coeffs = pywt.wavedec(spectrum, 'sym5', level=3)
        coeffs[1:] = [pywt.threshold(c, value=0.1*np.max(c))
        for c in coeffs[1:]]
        return pywt.waverec(coeffs, 'sym5')
    elif method == 'moving_avg':
        window = kwargs.get('window', 15)
        return np.convolve(spectrum, np.ones(window)/window,
        mode='same')
    else:
        return spectrum
denoised_savgol = denoise_spectrum(raw_spectrum, 'savgol',
window=21, polyorder=3)
denoised_wavelet = denoise_spectrum(raw_spectrum, 'wavelet')
denoised_avg = denoise_spectrum(raw_spectrum, 'moving_avg',
window=15)
```

Figure 5. Noise Reduction Code Snippet

2.1.2. Baseline Correction

This is necessary to eliminate baseline shifts and slopes caused by fluorescence or other scattering effects, especially in Raman spectroscopy. These baseline deviations can distort the true intensities and positions of analytical peaks, leading to errors in quantitative and qualitative analysis. For example, a fluorescence signal can overlap with Raman peaks, making it impossible to detect weak Raman signals. Various methods are used to solve this problem, such as polynomial fitting, asymmetric least squares (AsLS), or advanced iterative algorithms. These methods estimate the shape of the baseline in the spectrum and then subtract this estimated baseline from the raw spectrum, leaving only the signals belonging to the analyte and ensuring that analytical information is extracted correctly (Xu et al., 2020).

The results of the baseline correction processes are shown in Figure 6, and Figure 7 shows the code using the 'polyfit', 'asls', and 'rubberband' operators.

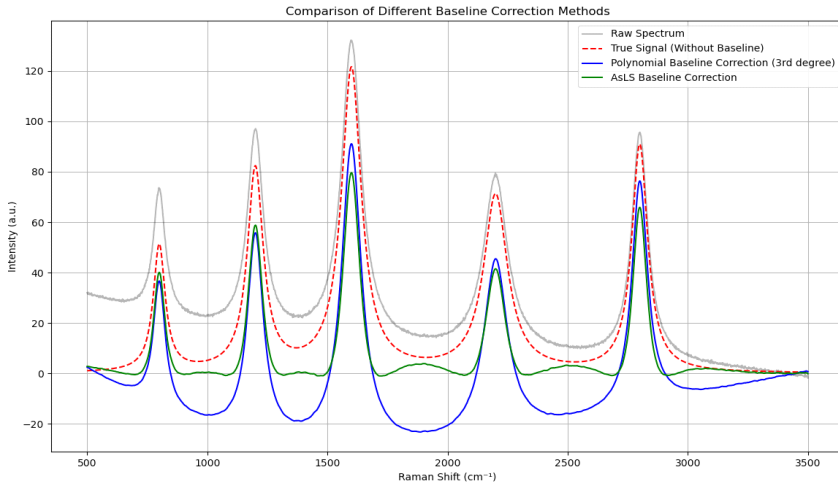


Figure 6. Baseline Correction

```
corrected_poly = baseline_correction(denoised_savgol,  
'polyfit', degree=3)  
  
corrected_asls = baseline_correction(denoised_savgol, 'asls',  
lam=1e5, p=0.01)  
  
corrected_rubber = baseline_correction(denoised_savgol,  
'rubberband')
```

Figure 7. Baseline Correction Code Snippet

2.1.3. Normalization

Applied to eliminate signal intensity differences arising from concentration differences between different samples, variations in optical path length, or changes in instrument response. These variations can cause spectra from different samples with the same chemical composition to have different amplitudes, which can lead machine learning models to confuse such "physical" differences with "chemical" differences. Techniques such as total area normalization (scaling the sum of all signals in the spectrum to a specific value), normalization relative to the maximum intensity of a specific peak, or standard normal variant (SNV) transformation bring spectra to a comparable scale, enabling ML models to focus on the true chemical differences between samples (pyOpenM, 2025). Multiplicative Signal Correction (MSC) is also a normalization method widely used in NIR spectroscopy, especially where scattering effects are present. This step increases the model's generalizability, particularly in quantitative analysis and classification tasks. The effect of normalization on the spectra is visualized in the graph of normalized spectra in the Python code.

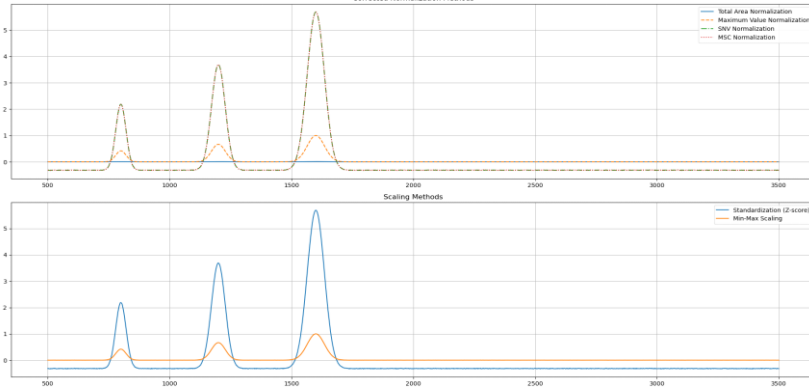


Figure 8. Illustration of Normalization

```
norm_area = normalize_spectrum(spectrum, 'area')
norm_max = normalize_spectrum(spectrum, 'max')
norm_snv = normalize_spectrum(spectrum, 'snv')
norm_msc = normalize_spectrum(spectrum, 'msc')
scaler_std = StandardScaler()
scaler_minmax = MinMaxScaler()
scaled_std = scaler_std.fit_transform(spectrum.reshape(-1,
1)).flatten()
scaled_minmax = scaler_minmax.fit_transform(spectrum.reshape(-
1, 1)).flatten()
```

Figure 9. Normalization Code Snippet

Normalization operations were performed as total area, maximum value, SNV, and MSC normalization and are presented in Figure 8. The parameters are shown in Figure 9.

It is particularly critical for distance-based machine learning algorithms (e.g., Principal Component Analysis, Support Vector Machines, or K-Means Clustering). These algorithms can be disproportionately affected by features of different scales; that is, features with larger numerical values may carry more weight in the model's decision-making process. Centering the data (bringing the mean to zero) and scaling it to a specific range (e.g., standardization or min-max scaling) ensures that all features contribute equally to the analysis and increases

the model's convergence speed. Standardization (also known as z-score normalization) transforms the data so that its mean is zero and its standard deviation is one, while min-max scaling compresses the data into a specific range (usually between 0 and 1). These processes help the model learn more stably and efficiently (Dataforest, 2025).

2.2. Feature Selection and Dimension Reduction

Feature extraction steps are used to solve the problem of computational complexity caused by high dimensionality and to optimize the model's performance. High-dimensional data sets increase both computational costs and the risk of the model overfitting the training data. Feature selection eliminates unnecessary or noisy data by identifying the most informative wavelengths or variables. This reduces complexity by allowing the model to focus only on the most relevant information. Feature extraction transforms the original feature set into a new, lower-dimensional feature set that preserves most of the data's variance.

Principal Component Analysis (PCA) is a widely used technique in this field; it reveals the fundamental structure of the data by transforming correlated variables in the spectrum into fewer independent components. Other techniques, such as Independent Component Analysis (ICA), can also be used to separate independent source signals in the spectrum (e.g., the spectra of different components). These steps prevent model overfitting, reduce computational cost, and in some cases increase the interpretability of the model, as the new features often provide a more compact and meaningful representation of the original data (MathWorks, 2025). All these preprocessing steps significantly increase the reliability and performance of machine learning models by enabling the extraction of

maximum analytical information from spectroscopic data (Number Analytics, 2025).

The code snippet used with dimension reduction, variance, possible peaks, and PCA components of the generated synthetic data is shown in Figures 10 and 11.

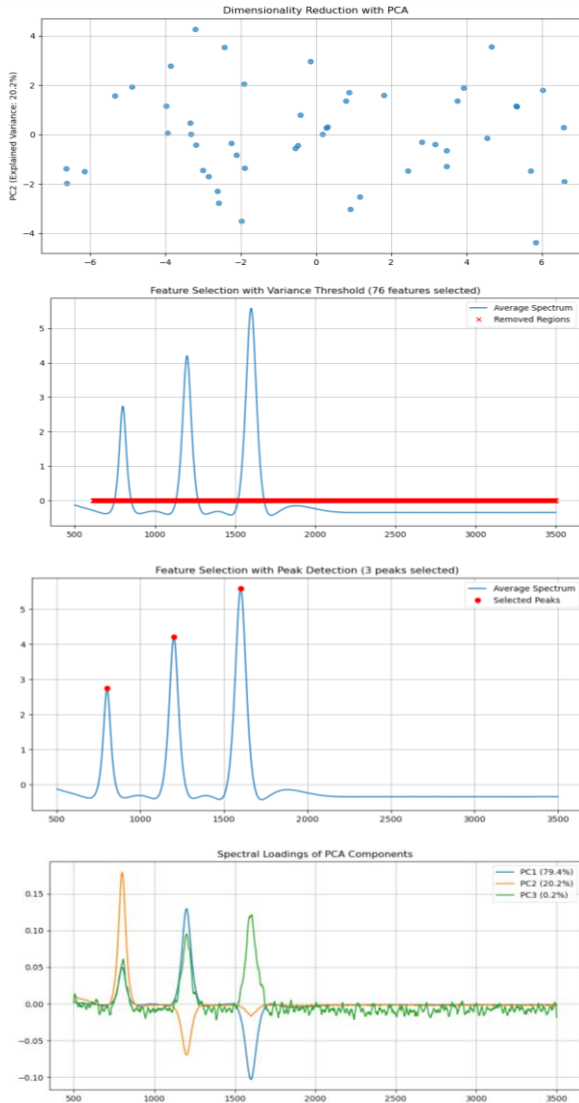


Figure 10: PCA and Feature Selection Display

```
processed_spectra = np.array  
([baseline_correction(denoise_spectrum(s, 'savgol'), 'asls')  
for s in spectra])  
  
processed_spectra = np.array([normalize_spectrum(s, 'snv') for  
s in processed_spectra])  
  
pca_features, pca_model =  
feature_selection_extraction(processed_spectra, 'pca', 3)  
  
variance_features, _ =  
feature_selection_extraction(processed_spectra, 'variance')  
  
peaks_features, peak_indices =  
feature_selection_extraction(processed_spectra.mean(axis=0).res  
hape(1, -1), 'peaks')
```

Figure 11. Feature Selection Code Snippet

3. BASIC MACHINE LEARNING ALGORITHMS AND SPECTROSCOPIC APPLICATIONS

Machine learning encompasses a wide variety of algorithms used in the analysis of spectroscopic data. These algorithms can be divided into two main categories: supervised learning (learning from labeled data sets) and unsupervised learning (discovering patterns in unlabeled data). Each algorithm has unique principles and application areas that respond to the specific challenges of spectroscopic data and enable different analytical goals to be achieved. Below, some basic machine learning algorithms frequently used in spectroscopic applications are detailed.

3.1. Principal Component Analysis (PCA)

Principal Component Analysis (PCA) is an unsupervised learning algorithm and a powerful dimension reduction technique. It converts high-dimensional spectroscopic data sets (e.g., spectra consisting of thousands of wavelength points) into a lower-dimensional representation that retains most of the variance of the original data (Jolliffe & Cadima, 2016). The basic principle of PCA is to find orthogonal (perpendicular

to each other) "principal components" that explain the greatest variance in the data. The first principal component explains the most variance in the data, while the second principal component explains the remaining variance, and so on.

In spectroscopic data, PCA is used primarily to reduce noise, eliminate redundancy between highly correlated wavelengths, and visualize the data. For example, it is possible to visualize the subtle differences between different samples in a two- or three-dimensional space to observe clusters or separations. Furthermore, as a preprocessing step for other machine learning algorithms, it increases computational efficiency through dimension reduction and reduces the risk of overfitting. The greatest advantage of PCA is its ability to uncover hidden patterns by revealing the fundamental structure of the data; however, interpreting each principal component chemically may not always be straightforward, which can be considered a disadvantage.

The synthetically generated three-class data was again classified using PCA, and the results are shown in Figure 12. The code that generated this data and Figure 12 is provided in Figure 13.

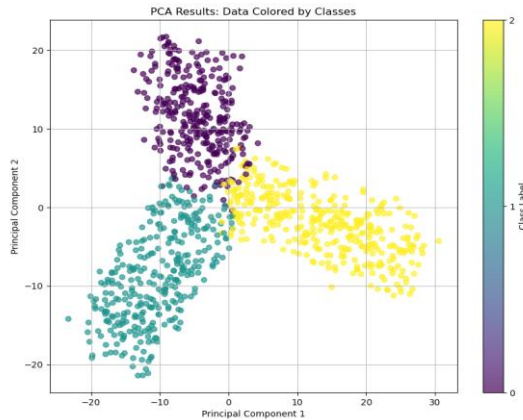


Figure 12. PCA

```
wavelengths = np.linspace(400, 700, n_features)
mu1, sigma1 = 450, 10
s1 = np.exp(-((wavelengths - mu1)**2) / (2 * sigma1**2))
mu2, sigma2 = 550, 15
s2 = np.exp(-((wavelengths - mu2)**2) / (2 * sigma2**2))
mu3, sigma3 = 650, 20
s3 = np.exp(-((wavelengths - mu3)**2) / (2 * sigma3**2))
X_synth = np.zeros((n_samples, n_features))
classes = np.random.randint(0, 3, size=n_samples)
np.random.seed(42)
for i in range(n_samples):
    if classes[i] == 0:
        c1, c2, c3 = np.random.rand() * 0.8 + 0.2,
np.random.rand() * 0.3, np.random.rand() * 0.3
    elif classes[i] == 1:
        c1, c2, c3 = np.random.rand() * 0.3, np.random.rand() *
0.8 + 0.2, np.random.rand() * 0.3
    else:
        c1, c2, c3 = np.random.rand() * 0.3, np.random.rand() *
0.3, np.random.rand() * 0.8 + 0.2

    X_synth[i, :] = c1 * s1 + c2 * s2 + c3 * s3
    noise = np.random.normal(0, 0.05, n_features)
    X_synth[i, :] += noise
print(f"Size of the generated dataset:{X_synth.shape}")

scaler = StandardScaler()
X_scaled = scaler.fit_transform(X_synth)
pca = PCA(n_components=2)
X_pca = pca.fit_transform(X_scaled)
```

Figure 13. PCA Code Snippet

3.2. Support Vector Machines (SVM)

Support Vector Machines (SVM) are a supervised learning algorithm that is effective for both classification and regression problems. The main goal of SVM is to find a "hyperplane" that best separates data points belonging to different classes. This hyperplane maximizes the margin (boundary) between classes, providing better generalizability to new, unknown data. In spectroscopic applications, SVMs are

widely used for sample classification (e.g., separating different types of polymers, drugs, or food products) and quantitative analysis (e.g., estimating the concentration of a compound) (Vapnik, 1998). SVMs can handle even linearly inseparable data thanks to the "kernel trick"; this trick allows finding a linear separation by mapping the data to a higher-dimensional space. This is a major advantage for modeling nonlinear relationships in spectroscopic data. Their effectiveness with high-dimensional data and good generalizability are among their advantages. However, selecting the appropriate kernel function and hyperparameters can be critical, and training times can be long for very large datasets. The randomly generated 3-class data was again classified using SVA, and the result is shown in Figure 14. The hyperparameters used are given in Figure 15.

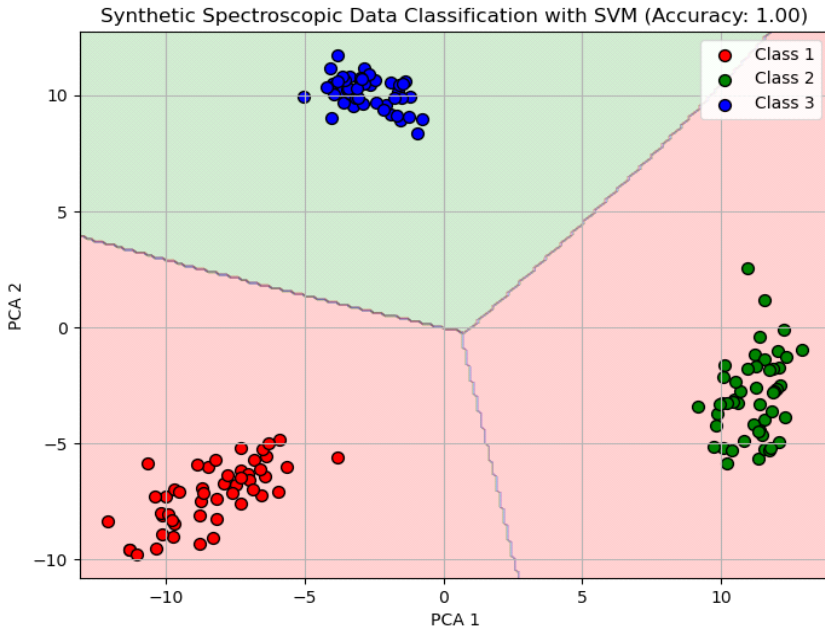


Figure 14. Support Vector Machines

```
svm = SVC(kernel='rbf', gamma='scale')
svm.fit(spectra_scaled, labels)
predictions = svm.predict(spectra_scaled)

accuracy = accuracy_score(labels, predictions)
print(f"SVM Accuracy: {accuracy:.2f}")

plt.figure(figsize=(8,6))
colors = ['red', 'green', 'blue']

x_min,      x_max      =      spectra_pca[:,0].min()      -      1,
spectra_pca[:,0].max() + 1
y_min,      y_max      =      spectra_pca[:,1].min()      -      1,
spectra_pca[:,1].max() + 1
xx, yy = np.meshgrid(np.linspace(x_min, x_max, 200),
                     np.linspace(y_min, y_max, 200))

grid_points = np.c_[xx.ravel(), yy.ravel()]
grid_original = pca.inverse_transform(grid_points)
Z = svm.predict(grid_original)
Z = Z.reshape(xx.shape)
```

Figure 15. Support Vector Machines Code Snippet

3.3. Artificial Neural Networks (ANN)

Artificial Neural Networks (ANN) are supervised learning algorithms developed by drawing inspiration from the structure and functioning of the human brain. They consist of interconnected layers of neurons and are successful in many applications such as classification, regression, and pattern recognition of spectroscopic data thanks to their ability to model complex, non-linear relationships through these layers (McCulloch & Pitts, 1943). Deep learning architectures (e.g., Convolutional Neural Networks - CNNs and Recurrent Neural Networks - RNNs), which have gained popularity in recent years, are particularly effective at automatically learning the spatial (e.g., pixel-to-pixel relationships) or temporal (e.g., sequential data points) features of spectra. While CNNs excel at identifying local patterns in spectral data (e.g., peak shapes or band positions), RNNs are effective at capturing sequential dependencies in time-series spectroscopic data (e.g., reaction kinetics tracking). The greatest advantage of ANNs is their

ability to model highly complex and nonlinear relationships and learn deep features from large datasets. However, their disadvantages include being "black box" models (i.e., it is difficult to interpret the reasons for their decisions) and typically requiring large amounts of labeled data and high computational power to be trained effectively. The resulting 3-class data was again classified using artificial neural networks, and the result is shown in Figure 15. The artificial neural network parameters are provided in Figure 16.

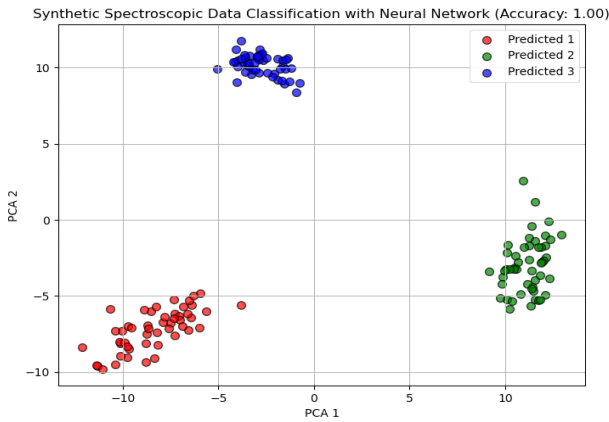


Figure 16. Artificial Neural Networks

```
y_train_cat = to_categorical(y_train, num_classes=n_classes)
y_test_cat = to_categorical(y_test, num_classes=n_classes)
model = Sequential([
    Dense(64, activation='relu', input_shape=(n_features,)),
    Dense(32, activation='relu'),
    Dense(n_classes, activation='softmax')
])
model.compile(optimizer='adam',
loss='categorical_crossentropy', metrics=['accuracy'])
history = model.fit(X_train, y_train_cat, epochs=30,
batch_size=16, validation_split=0.2, verbose=0)
test_loss, test_acc = model.evaluate(X_test, y_test_cat,
verbose=0)
print(f" Accuracy: {test_acc:.2f}")
```

Figure 17. Artificial Neural Networks Code Snippet

3.4. Random Forest

Random Forest is a supervised algorithm based on ensemble learning, which is a collection of decision trees. It provides high accuracy and generalizability in classification and regression tasks (Breiman, 2001). The algorithm works by taking random subsamples from the training dataset and creating independent decision trees on each subsample. Each tree makes its own prediction, and the final prediction is determined by averaging all the trees' predictions (for regression) or by majority vote (for classification). This "forest" approach reduces the overfitting tendency of a single decision tree and makes the model more robust. In spectroscopic data, Random Forest is particularly useful for sample classification, quantitative predictions, and identifying important wavelengths (through feature importance analysis). Their resistance to overfitting and high accuracy are significant advantages. They may also be more interpretable than some other complex models. Among their disadvantages are that they can be computationally slow when trained with a large number of trees and that their interpretation can sometimes be difficult. The created 3-class data was classified using the random forest algorithm for spectroscopic data, and the result is shown in Figure 17. The data, first reduced to 2 dimensions using PCA, was then subjected to the classification process. The created figure, PCA operations, and classification process are shown in Figure 18.

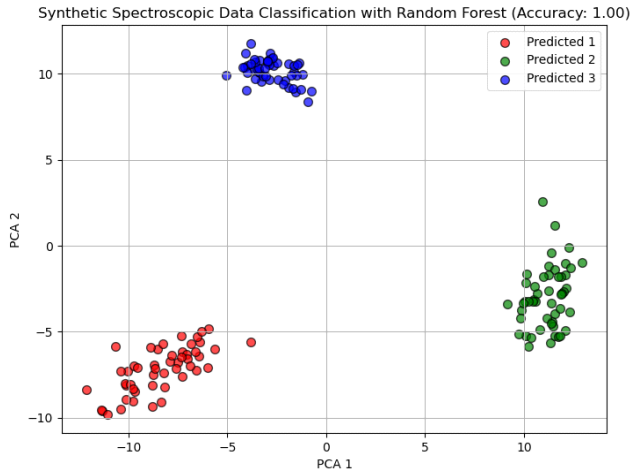


Figure 18. Random Forest Algorithm

```
rf = RandomForestClassifier(n_estimators=100, random_state=42)
rf.fit(X_train, y_train)
y_pred = rf.predict(X_test)
accuracy = accuracy_score(y_test, y_pred)
print(f"RF Accuracy: {accuracy:.2f}")
pca = PCA(n_components=2)
X_pca = pca.fit_transform(scaled_spectra)
y_pred_all = rf.predict(scaled_spectra)
plt.figure(figsize=(8, 6))
colors = ['red', 'green', 'blue']
for class_idx in range(n_classes):
    plt.scatter(X_pca[y_pred_all==class_idx,0],

               c=colors[class_idx],
               label=f"Prediction {class_idx+1}",
               edgecolor='k', s=50, alpha=0.7)
plt.xlabel("PCA 1")
plt.ylabel("PCA 2")
plt.title(f"Synthetic Spectroscopic Data Classification
Accuracy with Random Forest: {accuracy:.2f}")
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()
```

Figure 19. Random Forest Algorithm Code Snippet

3.5. K-Means Clustering

K-Means Clustering is an unsupervised learning algorithm used to group data points into clusters based on similar characteristics. The algorithm starts with a predefined number of clusters K and creates clusters by assigning data points to the nearest cluster center (centroid). It then calculates the new center of each cluster and repeats this process until the cluster assignments remain unchanged or a specified number of iterations is reached (MacQueen, 1967). In spectroscopic data, K-Means can be used for the automatic grouping of unknown samples, the discovery of hidden structures or subpopulations within spectra, and anomaly detection (samples falling into unexpected groups). For example, spectra taken from a production line can be grouped using K-Means to automatically detect different production batches or samples with quality issues. The advantages of the algorithm are its simplicity, speed, and applicability to large data sets. However, the requirement to pre-determine the number of K and the assumption that cluster shapes are global can limit its performance on data with non-linear or complex cluster shapes. The synthetic data created was finally subjected to clustering, and the results are shown in Figure 20.

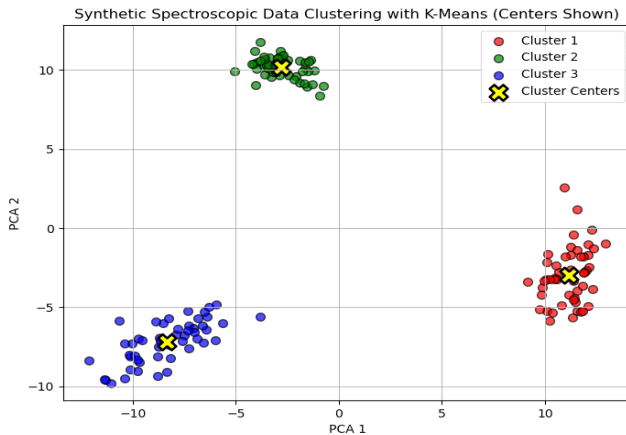


Figure 20. K-Means Clustering

To visualize the multidimensional data, it was first reduced to two dimensions using PCA. The clustering hyperparameters are shown in Figure 21.

```
kmeans = KMeans(n_clusters=n_classes, random_state=42,
n_init=10)
clusters = kmeans.fit_predict(scaled_spectra)
pca = PCA(n_components=2)
X_pca = pca.fit_transform(spectra_scaled)
centers_pca = pca.transform(kmeans.cluster_centers_)
plt.figure(figsize=(8,6))
colors = ['red', 'green', 'blue']
for cluster_idx in range(n_classes):
    plt.scatter(X_pca[clusters==cluster_idx, 0],
                X_pca[clusters==cluster_idx, 1],
                c=colors[cluster_idx],
                label=f"Cluster {cluster_idx+1}",
                edgecolor='k', s=50, alpha=0.7)

plt.scatter(centers_pca[:,0], centers_pca[:,1],
            c='yellow', marker='X', s=200, edgecolor='k', linewidth=2,
            label='Cluster Centers')
plt.xlabel("PCA 1")
plt.ylabel("PCA 2")
plt.title("Synthetic Spectroscopic Data Clustering with K-Means
(Centers Shown)")
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()
```

Figure 21. K-Means Clustering Algorithm Code Snippet

The working principles of the algorithms used in the study, along with their advantages and disadvantages, and how they can be used in spectroscopy are shown in Table 1.

Table 1. Advantages/Disadvantages of the Algorithms Used

Algorithm Name	Type	Basic Principle	Spectroscopic Applications	Advantages	Disadvantages
Principal Component Analysis (PCA)	Unsupervised	Data dimension reduction, variance preservation	Noise reduction, data visualization, feature extraction	Dimension reduction, correlation reduction	Loss of interpretability, a linear method
Support Vector Machines (SVM)	Supervised	Finding the best hyperplane that separates data classes	Classification (sample type), regression (concentration)	Effective in high-dimensional data, generalizability	Kernel function selection, slow on large datasets
Artificial Neural Networks (ANN)	Supervised	Learning complex relationships through neural layers	Classification, regression, pattern recognition, spectrum estimation	Modeling non-linear relationships, powerful learning	Black box model, requires large amounts of data and computational power
Random Forest	Supervised	A collection of multiple decision trees	Classification, regression, feature importance determination	Resistant to overfitting, high accuracy	Slow with many trees, may be difficult to interpret
K-Means Clustering	Unsupervised	Grouping data points based on similarity	Grouping unknown samples, anomaly detection	Simple, fast, applicable to large data sets	Assumes spherical clusters, requires K number selection

4. EXAMPLES OF MACHINE LEARNING IN SPECTROSCOPIC APPLICATIONS

Machine learning has a wide range of applications in various types of spectroscopy:

4.1. Quality Control and Counterfeit Detection

Counterfeiting in food, pharmaceuticals, and industrial products creates serious economic and health problems. Fingerprint spectra obtained by NIR, IR, or Raman spectroscopy reflect the chemical composition of the product. Machine learning algorithms (e.g., SVM or ANN) can learn from the spectra of known original products and classify unknown samples with high accuracy to determine whether they are

counterfeit or whether their quality meets standards. For example, there are successful applications in determining the geographical origin of olive oil or the purity of honey.

4.2. Disease Diagnosis and Biomedical Applications

Spectroscopic analysis of biological samples (blood, urine, saliva, tissue biopsies) is a promising approach for the early diagnosis of diseases and monitoring their progression. For example, Raman spectroscopy can track biomolecular changes in cells, while NMR metabolomics studies can reveal disease-related metabolite profiles. ML algorithms can learn the subtle but diagnostic differences between the spectra of healthy and sick individuals to develop automated diagnostic models for diseases such as cancer, diabetes, and Alzheimer's.

4.3. Environmental Monitoring and Pollution Detection

Monitoring air, water, and soil pollution is critical for environmental health. UV-Vis or IR spectroscopy can be used for the detection and quantitative analysis of heavy metals in water, gaseous pollutants in air, or pesticides in soil. Machine learning models can analyze this spectral data to predict the type and concentration of pollutants, thereby contributing to environmental risk assessments and the development of pollution control strategies.

4.4. Chemical Process Control and Optimization

In industrial chemical processes, it is crucial to monitor reaction progress, product yield, and quality in real time. Within the scope of process analytical technologies (PAT), in-situ spectroscopic measurements (e.g., NIR or Raman) are frequently used. Machine learning algorithms can analyze this real-time spectral data to predict reaction kinetics, monitor

product purity, and even provide feedback to optimize process parameters. This increases production efficiency and reduces waste.

5. CHALLENGES

Although machine learning has great potential in spectroscopic applications, there are significant challenges and areas for future development in this field. Overcoming these challenges and capitalizing on new opportunities is critical to realizing the full potential of machine learning in spectroscopic analysis. Despite the success of machine learning models in spectroscopy, a number of practical and theoretical challenges remain:

5.1. Data Quality and Quantity

Machine learning models, especially deep learning algorithms, typically require large, diverse, and high-quality labeled datasets for high performance. In spectroscopy, collecting such datasets can be time-consuming, costly, and complex. Heterogeneity and inter-instrument variations between data obtained from different instruments, laboratories, or experimental conditions can negatively affect the generalizability and transferability of models. Furthermore, it can be difficult to find sufficient labeled data for rare events (e.g., very low concentrations of a specific contaminant) or anomaly detection.

5.2. Model Interpretability (Explainable AI - XAI)

Complex machine learning models, such as deep neural networks, are often referred to as "black boxes." This means it is difficult to understand why the model made a particular decision or which spectral features most influenced a prediction. In chemical and biological systems, understanding the scientific

reasons behind a model's decisions is critical not only for reliable applications but also for new scientific discoveries. For example, in diagnosing a disease or controlling a chemical reaction, the interpretability of the model's decisions increases user confidence and allows for error correction. Therefore, the development and implementation of XAI techniques erinin and are vital for the wider acceptance of spectroscopic ML models (Sperling, 2025).

5.3. Overfitting

Complex machine learning models trained on small or noisy datasets may exhibit a tendency to overfit by memorizing noise or specific patterns in the training data. This results in the model performing well on the training data but having poor generalization ability on new and unknown data. To prevent overfitting, strategies such as cross-validation, regularization techniques (e.g., L1/L2 regularization, dropout), and collecting more data should be applied.

Inter-Instrument Variability and Model Transferability: Small but significant spectral differences may occur between different spectrometer models, different laboratories, or even calibrations of the same instrument at different times. This inter-instrument variability can prevent a machine learning model trained on one instrument from being directly applied to another instrument or cause it to perform poorly. To solve this problem, techniques such as data standardization, transfer learning, or domain adaptation must be developed and applied.

6. CONCLUSION

Machine learning algorithms have revolutionized the analysis and interpretation of spectroscopic data. Thanks to their

ability to extract meaningful information from high-dimensional, noisy, and complex spectral data, they offer new and effective solutions across a wide range of applications, from quality control to disease diagnosis, environmental monitoring to chemical process control. Despite the challenges encountered, continuous developments in areas such as deep learning, AutoML, and data fusion further enhance the future potential of machine learning-supported spectroscopy. This interdisciplinary approach will continue to accelerate scientific discoveries and offer practical applications in various industrial and scientific fields.

REFERENCES

- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Dataforest. (2025). *Spectral normalization*. <https://dataforest.ai/glossary/spectral-normalization>
- Debus, B., Parastar, H., Harrington, P., & Kirsanov, D. (2021). Deep learning in analytical chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 145, 116459. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116459>
- Han, R., Ketkaew, R., & Lubner, S. (2022). A concise review on recent developments of machine learning for the prediction of vibrational spectra. *The Journal of Physical Chemistry A*, 126(6), 801–812. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c10417>
- Jolliffe, I. T., & Cadima, J. (2016). Principal component analysis: A review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2065), 20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- Lun, Z., Wu, X., Dong, J., & Wu, B. (2025). Deep learning-enhanced spectroscopic technologies for food quality assessment: Convergence and emerging frontiers. *Foods*, 14(13), 2350. <https://doi.org/10.3390/foods14132350>
- MacQueen, J. (1967). Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In L. M. Le Cam & J. Neyman (Eds.), *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability* (Vol. 1, pp. 281–297). University of California Press.

- MathWorks. (2025). *Feature extraction explained*. MATLAB & Simulink.
<https://www.mathworks.com/discovery/feature-extraction.html>
- McCulloch, W. S., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5(4), 115–133.
<https://doi.org/10.1007/BF02478259>
- Meza Ramirez, C. A., Greenop, M., Ashton, L., & Rehman, I. (Eds.). (2020). Applications of machine learning in spectroscopy. *Applied Spectroscopy Reviews*, 56(8–10), 733–763.
<https://doi.org/10.1080/05704928.2020.1859525>
- Number Analytics. (2025). *Chemometrics in spectroscopy guide*.
<https://www.numberanalytics.com/blog/chemometrics-in-spectroscopy-guide>
- pyOpenMS Documentation. (2025). *Spectrum normalization*. Read the Docs.
https://pyopenms.readthedocs.io/en/latest/user_guide/spectrum_normalization.html
- Rao, A. P., Jenkins, P. R., Pinson, R. E., Auxier, J. D., II, Shattan, M. B., & Patnaik, A. K. (2023). Machine learning in analytical spectroscopy for nuclear diagnostics [Invited]. *Applied Optics*, 62(7), A83–A109.
<https://doi.org/10.1364/AO.478401>
- Rinnan, Å., van den Berg, F., & Engelsen, S. B. (2009). Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(10), 1201–1222.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.07.007>

- Sperling, M. (2025). The role of artificial intelligence (AI) in analytical chemistry. *EVISA's News - Speciation.net*.
- Sun, Y., Brockhauser, S., & Hegedüs, P. (2021). Comparing end-to-end machine learning methods for spectra classification. *Applied Sciences*, 11(23), 11520. <https://doi.org/10.3390/app112311520>
- Vapnik, V. N. (1998). *Statistical learning theory*. Wiley.
- Vizoso, D., & Dingreville, R. (2025). Decoding diffraction and spectroscopy data with machine learning: A tutorial. *Journal of Applied Physics*, 137(13), 131101. <https://doi.org/10.1063/5.0255593>
- Workman Jr., J. (2023). Exploring artificial intelligence in analytical chemistry. *LCGC International*.
- Xu, Y., Du, P., Senger, R., Robertson, J., & Pirkle, J. L. (2020). ISREA: An efficient peak-preserving baseline correction algorithm for Raman spectra. *Applied Spectroscopy*, 75(1), 34–45. <https://doi.org/10.1177/0003702820955245>
- Zehtabvar, M., Taghandiki, K., Madani, N., Sardari, D., & Bashiri, B. (2024). A review on the application of machine learning in gamma spectroscopy: Challenges and opportunities. *Spectroscopy Journal*, 2(3), 123–144. <https://doi.org/10.3390/spectroscj2030008>.

3,5-DİNİTROBENZOKSİ SUBSTİTÜE TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİ*

Sevilay DEMİRCİ¹

Haydar YÜKSEK²

1. GİRİŞ

Triazoller, özellikle kimyada ve tarımda yaygın olarak kullanılan bir heterosiklik bileşik grubudur. Hem endüstriyel hem de biyolojik uygulamalarda özellikle antifungal özellikleri nedeniyle önemli yer tutarlar. Triazol halkası, üç azot ve iki karbon atomundan oluşan beş üyeli bir halkadır. Triazoller, iki ana izomerik formda bulunurlar:

1,2,3-Triazoller: Azot atomları ardışık olarak sıralanmıştır, click chemistry uygulamalarında yaygındır.

1,2,4-Triazoller: Azotlar 1,2 ve 4 pozisyonlarında yer alır, fungusit özellikleri nedeniyle ilaç yapımında sıkça kullanılır.

1,2,4-triazol halkasını içeren çoğu heterosiklik bileşiğin antifungal [1-3], antimikrobiyal [4-6], anti HIV [7], antiviral [7,8], antidepresan [9], antitüberküloz [10] ve anti-inflamatuar [11,12] gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.

* Bu çalışma Sevilay Demirci'nin 294878 nolu doktora tezinden üretilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas University, Faculty of Engineering and Architecture, Department of Chemical Engineering, Turkey, incesevilay@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4028-5699.

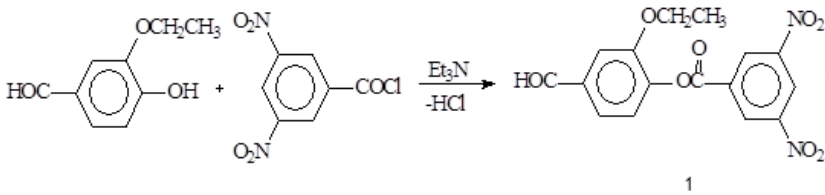
² Prof. Dr., Kafkas University, Faculty of Science and Literature, Department of Chemistry, Turkey, haydaryuksekk@kafkas.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1289-1800.

Bu çalışmada 1,2,4-triazol halkasını içeren bazı schiff bazı türevleri olan (3a-g) ve bunların N-asetil türevleri (4a-g) bileşikler sentezlenmiş, yapısal karakterizasyonları yapılmıştır. Devamında bu bileşiklerin antioksidan özellikleri araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

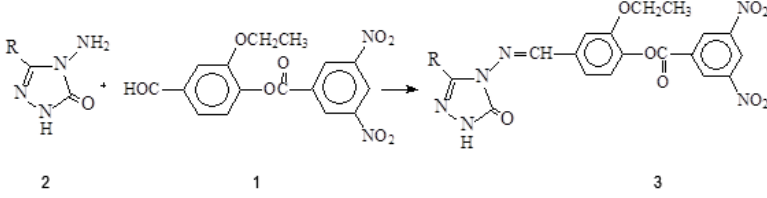
2.1. Sentez

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehidin (1,66 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetattaki çözeltisine 3,5-dinitrobenzoil klorür (2,31 g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırarak ilave edildi. Bu çözeltiye karıştırarak trietilaminin (1,42 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetattaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü evaporatörde buharlaştırıldı, kalıntı su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve DMSO-sudan kristallendirildi.

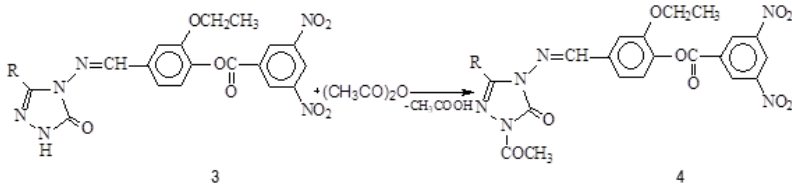


Yuvarlak tabanlı bir şişede 2a-g'lık bileşikler, 20 mL asetik asit içindeki 3-etoksi-4-(3-nitrobenzoiloksi)benzaldehyd (1) (3,60 g, 0,01mol) çözeltisiyle 1 saat boyunca geri akış altında kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözelti, damıtılmış su eklenerek çöktürüldü. Çökelen ham ürün süzüldü, soğuk suyla

yıkandı, bir desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi.



2-4	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
d	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (p-)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(p-)
g	C ₆ H ₅



Sentezin son aşamasında 3 tipi yedi bileşik, 20 mL asetik anhidrit ile bir CaCl₂ tüpünde 30 dakika boyunca geri akışta kaynatıldı, etanol eklendi ve tekrar kaynatıldı. 4 tip bileşik elde edildi.

2.2. Antioksidan Aktivite

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri üç farklı yöntemle (indirgeyici güç, serbest radikal temizleme ve metal şelatlama aktivitesi) analiz edildi. İndirgeyici Güç Aktivitesi için Oyaizu [11] tarafından verilen yöntem kullanıldı. Örnekler (50-250 µg/mL) DMSO'da (1 mL) fosfat tamponu (2,5 mL, 0,2 M, pH = 6,6) ve potasyum ferrisiyanür (2,5 mL, %1) eklendi. Karışım 50 °C'de 20 dakika inkübe edildi ve trikloroasetik asit (%10, 2,5 mL) eklenerek karışım 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Çözeltilerin üst tabakası (2,5 mL), damıtılmış su (2,5 mL) ve FeCl₃ (0,5 mL, %0,1) ile seyreltildi ve ardından 700 nm'de bir spektrofotometrede absorbans ölçüldü. Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi için Blois [12] tarafından verilen yöntem kullanıldı. Etanolde (1 mL) 0,1 mM DPPH çözeltisi, DMSO'da (3 mL) örnek çözeltilerine (50-250 µg/mL) eklendi. Ardından, absorbans bir spektrofotometrede 517 nm'de ölçüldü. Reaksiyon karışımının daha düşük absorbansı, daha yüksek serbest radikal temizleme aktivitesini gösterdi. Reaksiyon ortamındaki DPPH konsantrasyonu (mM), aşağıdaki kalibrasyon eğrisinden hesaplandı ve doğrusal regresyon (R:0,997) ile belirlendi:

$$\text{Absorbans} = 0.0003 \times \text{DPPH} - 0.0174$$

DPPH radikalini temizleme kapasitesi aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{DPPH. Temizleme etkisi (\%)} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

Burada A₀, kontrol reaksiyonunun absorbansı ve A₁, numunelerin veya standartların varlığındaki absorbanstır.

Metal Şelatlama Aktivitesi analizi için Dinis [13] tarafından verilen yöntem kullanıldı. Örnekler 2 mM FeCl₂ · 4H₂O (0,05 mL) çözeltisi eklendi (30–60 µg/mL). Bu çözeltiye 5 mM ferrozin (0,2 mL) eklendi ve ardından karışım şiddetle

çalkalandı. Çözeltilinin absorbansı bir spektrofotometrede 562 nm'de ölçüldü. Ferrozin-Fe²⁺ kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi şu formülle verildi: % inhibisyon = (A0-A1/A0)×100, burada A0 kontrolün absorbansıdır ve A1 örneklerin veya standartların varlığında absorbanstır.

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

3.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu çalışmada, iyi verimlerle (yaklaşık %77-97) on beş yeni bileşik sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopisi kullanılarak karakterize edildi.

3a-g ve 4a-g bileşiklerinin FTIR spektrumlarına ait veriler Tablo 1'de verilmiştir. 3a-g bileşiğinin N-H gerilme bantları 3256-3154 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Beklendiği gibi, 3a-g bileşiklerinde iki C=O gerilme bandı ve 4a-g bileşiklerinde üç C=O gerilme bandı görülmüştür. İmin grubunun (CH=N) gerilme bantları 1600 cm⁻¹ civarında gözlenmiştir. Nitro grubunun (NO₂) gerilme bantları ise 1340 ve 1540 cm⁻¹ civarında görülmüştür. Bu bantlar karakteristik bantlardır ve yapılarla uyumludur.

3a-g ve 4a-g bileşiklerinin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarına ait veriler Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. 3a-g bileşiklerinin N-H protonlarının pikleri δ 12,42 – 11,85 ppm'de bir singlet olarak görülmüştür. Beklendiği gibi bu pikler 4a-g bileşiklerinin spektrumlarında görülmemiştir. N=CH protonlarının pikleri δ 9,75 – 9,55 ppm'de bir singlet olarak görülmüştür. O-CH₂CH₃ ve O-CH₂CH₃ protonlarının pikleri sırasıyla δ 4.11 ppm civarında bir dörtlü ve δ 1.20 ppm'de bir üçlü olarak görülmüştür. Ayrıca, 4a-g bileşiklerinin asetil

grubunun (N-COCH₃) protonları δ 2.60 - 2.50 ppm'de bir singlet olarak oluşmuştur. ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, ester karbonil (C=O) karbonlarının pikleri δ 164.0 ppm civarında gözlenmiştir. 4 tipi bileşikler için asetil karbonil (N-COCH₃) pikleri δ 161.00 - 160.00 ppm civarında görülmüştür. Triazol C-5 karbonlarının pikleri δ 152.0 ppm'nin üzerinde ve N=C ve C-3 karbonlarının pikleri δ 150.0 ppm civarında görülmüştür. Son olarak, O-CH₂ ve O-CH₂CH₃ karbonlarının pikleri sırasıyla δ 64.0 ve δ 14.0 ppm civarında gözlenmiştir.

Tablo 1. IR Spectrum Data of Types 3 and 4 Compounds (KBr, cm⁻¹)

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{NO_2}	ν_{COO}	$\nu_{1,4}$ -disubstitue aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
3a	3168	1755, 1697	1627, 1597	1539 ve 1345	1261	-	-
3b	3170	1757, 1699	1628, 1594	1541 ve 1345	1263	-	-
3c	3197	1750, 1703	1626, 1592	1543 ve 1347	1273	-	-
3d	3170	1745, 1713	1626, 1596	1543 ve 1348	1259	-	759 ve 703
3e	3179	1750, 1704	1627, 1594	1543 ve 1347	1266	816	-
3f	3256	1749, 1712	1628, 1599	1545 ve 1346	1271	848	-

Kimya Değerlendirmeleri

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{NO_2}	ν_{COO}	$\nu_{1,4}$ - disubstitue aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
3g	3154	1754, 1709	1629, 1598	1542 ve 1344	1265	-	768 ve 693
4a	-	1774, 1745, 1720	1623, 1597	1544 ve 1348	1259	-	-
4b	-	1765, 1730	1628, 1582	1547 ve 1344	1265	-	-
4c	-	1752, 1735	1624, 1590	1543 ve 1345	1259	-	-
4d	-	1778, 1740	1629, 1610	1544 ve 1345	1264	-	755 ve 709
4e	-	1774, 1742	1604, 1580	1548 ve 1347	1268	805	-
4f	-	1767, 1735	1627, 1590	1546 ve 1346	1264	803	-
4g	-	1758, 1734	1629, 1594	1544 ve 1345	1261	-	756 ve 689

**Tablo 2. ¹H-NMR Spectrum Data of Types 3 and 4 Compounds
(DMSO-d₆, δ/ppm)**

Bileşik No	CH ₃	CH ₃	CH ₂	COCH ₃	CH ₂	OCH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
3a	1,25 (t, J=6,8 4Hz)	2,31 (s)	-	-	-	4,17 (q, J=6,82Hz)	7,49-7,57 (m, 2H); 7,67 (s, 1H); 9,03-9,13 (m, 3H)	9,75 (s)	11,8 5 (s)
3b	a	a	2,71 (q, J=7,4 2Hz)	-	-	4,12 (q, J=6,25Hz)	7,35-7,79 (m, 3H); 8,77-9,13 (m, 3H)	9,75 (s)	11,8 8 (s)
3c	0,98 (t, J=7,4 2Hz)	1,25 (t, J=7,0 3Hz)	1,71 (sext, J=7,4 2Hz)	-	2,67 (t, J=7,4 2Hz)	4,17 (q, 2H,J=6,25 Hz)	7,59-7,69 (m, 3H); 9,08-9,13 (m, 3H)	9,73 (s)	11,9 0 (s)
3d	1,27 (t, J=6,6 4Hz)	-	-	-	4,09 (s)	4,14 (q, J=6,64Hz)	7,33-7,69 (m, 8H); 9,08-9,12 (m, 3H)	9,71 (s)	12,0 4 (s)
3e	1,31 (t)	2,24 (s)	-	-	4,02 (s)	4,14 (q, J=7,03Hz)	7,09-7,24 (m, 4H); 7,47-7,69 (m, 3H); 9,07-9,13 (m, 3H)	9,69 (s)	12,0 2 (s)
3f	1,26 (t, J=6,6 4Hz)	-	-	-	b	b	7,34-7,68 (m, 7H); 9,07-9,12 (m, 3H)	9,70 (s)	12,0 6 (s)
3g	1,24 (t, J=6,8 6Hz)	-	-	-	-	4,15 (q, J=6,89Hz)	7,52-7,69 (m, 6H); 7,92-7,97 (m, 2H); 9,08-9,16 (m, 3H)	9,71 (s)	12,4 2 (s)

Kimya Değerlendirmeleri

Bileşik No	CH ₃	CH ₃	CH ₂	COCH ₃	CH ₂	OCH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
4a	1,25 (t, J=6,6 4Hz)	2,36 (s)	-	2,50 (s)	-	4,17 (q)	7,54-7,70 (m, 3H); 9,07-9,14 (m, 3H)	9,63 (s)	-
4b	1,27 (t, J=7,4 2Hz)	1,25 (t, J=7,0 3Hz)	2,79 (q, J=7,4 2Hz)	2,50 (s)	-	4,17 (q, 2H, J=7,03 Hz)	7,50-7,72 (m, 3H); 9,07-9,12 (m, 3H)	9,62 (s)	-
4c	1,01 (t, J=7,4 2Hz)	1,26 (t, J=7,0 3Hz)	1,74 (sext, J=7,4 2Hz)	2,51 (s)	2,74 (t, J=7,4 2Hz)	4,16 (q, 2H, J=7,03 Hz)	7,3-7,55 (m, 2H); 7,67 (s, 1H); 9,07-9,13 (m, 3H)	9,61 (s)	-
4d	1,27 (t, J=7,0 3Hz)	-	-	2,51 (s)	4,18 (s)	4,17 (q, 2H, J=7,03 Hz)	7,28-7,59 (m, 8H); 9,07-9,13 (m, 3H)	9,60 (s)	-
4e	1,27 (t, J=6,6 4Hz)	2,25 (s)	-	2,52 (s)	4,12 (s)	4,00-4,20 (m)	7,11-7,29 (m, 4H); 7,50-7,58 (m, 3H); 9,07-9,12 (m, 3H)	9,58 (s)	-
4f	1,30 (t)	-	-	2,60 (s)	c	c	7,20-7,40 (m, 7H); 9,25-9,35 (m, 3H)	9,70 (s)	-
4g	1,24 (t)	-	-	2,58 (s)	-	4,11 (q)	7,49-7,60 (m, 6H); 7,93-7,97 (m, 2H); 9,06-9,11 (m, 3H)	9,55 (s)	-

a: δ 1,20-1,29 (m, 6H, CH₂CH₃ + OCH₂CH₃)

b: δ 4,03-4,20 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃) c: δ 4,05-4,20 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃)

**Tablo 3. ^{13}C -NMR Spectrum Data of Types 3 and 4 Compounds
(DMSO- d_6 , δ/ppm)**

Bileşi k No	C=O	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
3a	-	161,19	153,10	151,66	149,09	150,66; 148,10; 144,79; 144,64; 141,78; 133,67; 131,82; 130,26; 129,77; 123,79; 120,88; 113,13	64,85 (OCH ₂ CH ₃); 14,87 (OCH ₂ CH ₃); 11,56 (CH ₃)
3b	-	160,40	151,19	150,40	148,47	150,05; 148,17; 143,59; 141,11; 135,51; 131,20; 131,04; 129,23; 123,52; 123,25; 113,03; 112,47	64,80 (OCH ₂ CH ₃); 18,96 (CH ₂ CH ₃); 14,79 (OCH ₂ CH ₃); 10,47 (CH ₂ CH ₃)
3c	-	160,41	151,80	150,34	148,48	148,48; 136,20; 135,51; 133,11; 131,04(2C); 129,23(2C); 123,52; 123,25(2C); 113,03	64,36 (OCH ₂ CH ₃); 26,57 (CH ₂ CH ₂ C H ₃); 14,21 (OCH ₂ CH ₃); 13,83 (CH ₂ CH ₂ C H ₃); 9,80 (CH ₂ CH ₂ C H ₃)
3d	-	160,48	152,06	151,91	148,77	150,38; 146,49; 141,50; 135,61; 133,64; 132,78; 129,91(2C); 128,85; 128,73(2C); 128,52(2C); 126,91; 123,01; 122,75; 121,43; 111,09	64,48 (OCH ₂ CH ₃); 31,96 (CH ₂ Ph); 14,58 (OCH ₂ CH ₃)

Bileşi k No	C=O	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
3e	-	160,59	151,82	151,07	148,45	149,99; 146,24; 141,16; 139,75; 135,67; 135,51; 133,06; 132,64; 131,19; 129,18(2C); 128,90(2C); 128,47(2C); 123,52; 123,24; 111,57	64,16 (OCH ₂ CH ₃); 30,70 (CH ₂ Ph); 20,49 (PhCH ₃); 14,27 (OCH ₂ CH ₃)
3f	-	160,57	151,06	150,34	148,44	150,00; 145,73; 143,57; 141,19; 135,49; 134,75; 132,99; 131,29; 131,20; 131,06; 130,50; 129,21(2C); 128,27(2C); 123,52; 123,24; 112,99	64,38 (OCH ₂ CH ₃); 30,60 (CH ₂ Ph); 14,27 (OCH ₂ CH ₃)
3g	-	161,20	155,58	151,76	149,07	150,65; 149,08; 145,02; 141,96; 133,52; 131,77; 130,65; 129,78(2C); 128,98(2C); 128,47(2C); 127,03(2C); 123,78; 121,24; 112,98	64,74 (OCH ₂ CH ₃); 14,83 (OCH ₂ CH ₃)

Bileşi k No	C=O	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
4a	164,10	160,62	153,10	150,11	148,47	148,47; 141,40; 133,70; 131,19; 130,30; 129,20(2C); 129,06; 127,20; 123,21; 120,66; 113,20	64,05 (OCH ₂ CH ₃); 23,39 (COCH ₃); 14,31 (OCH ₂ CH ₃); 9,29 (CH ₃)
4c	166,20	160,53	152,70	150,08	148,95	148,45; 147,86; 141,48; 132,53(2C); 131,14(2C); 12918(2C); 123,31; 120,50; 112,69	64,23 (OCH ₂ CH ₃); 26,54 (CH ₂ CH ₂ C H ₃); 23,38 (COCH ₃); 18,40 (CH ₂ CH ₂ C H ₃); 14,24 (OCH ₂ CH ₃); 13,39 (CH ₂ CH ₂ C H ₃)
4f	166,25	160,41	154,46	148,59	148,41	150,64; 148,88; 142,21; 133,43; 133,87; 132,77; 132,61; 130,18(2C); 129,97(2C); 128,96; 128,84(2C); 123,02; 122,98; 121,86; 111,46	64,65 (OCH ₂ CH ₃); 31,49 (CH ₂ Ph); 23,63 (COCH ₃); 14,60 (OCH ₂ CH ₃)

3.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yeni bileşikler, antioksidan aktiviteleri açısından üç farklı yöntemle (indirgeyici güç, serbest radikal süpürücü ve metal şelatlayıcı aktivite) analiz edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler, indirgeyici güç analizi için 700 nm'de yapılan ölçümlerde düşük konsantrasyonlarda standartlara yakın absorbans göstermiştir. Anlamlı bir sonuç elde edilemese de, bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda orta düzeyde indirgeyici özelliklere sahip olduğu söylenebilir.

Serbest radikal süpürücü aktivite analizinde, bileşiklerin serbest radikal süpürücü aktiviteleri, 517 nm'de farklı konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde % inhibisyon olarak ölçülmüştür. Bu bileşiklerin standart antioksidanlardan daha yüksek absorbans, kontrolden ise daha düşük absorbans değerleri göstermesi, çok iyi olmasa da serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.

Şekil 1 ve 2'de 3 ve 4 tipi bileşiklerin grafikleri verilmiştir. Bu bileşikler arasında 3d bileşiği anlamlı olarak standart antioksidanlardan daha iyi, 4c ve 4f bileşikleri ise yakın değerde şelatörlük göstermektedir.

Tablo 4. 3 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
3a	0,374	0,375	0,378
3b	0,384	0,373	0,373
3c	0,384	0,369	0,374
3d	0,389	0,386	0,406
3e	0,376	0,383	0,390
3f	0,390	0,389	0,415
3g	0,377	0,359	0,369
BHT	0,654	1,293	2,102
BHA	0,967	1,804	2,729
α-Tokoferol	0,748	1,185	1,871

Tablo 5. 4 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
4a	0,388	0,368	0,376
4b	0,401	0,397	0,388
4c	0,375	0,372	0,373
4d	0,394	0,377	0,373
4e	0,377	0,376	0,382
4f	0,381	0,376	0,371
4g	0,375	0,393	0,381
BHT	0,654	1,293	2,102
BHA	0,967	1,804	2,729
α-Tokoferol	0,748	1,185	1,871

Tablo 6. 3 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktivlikleri

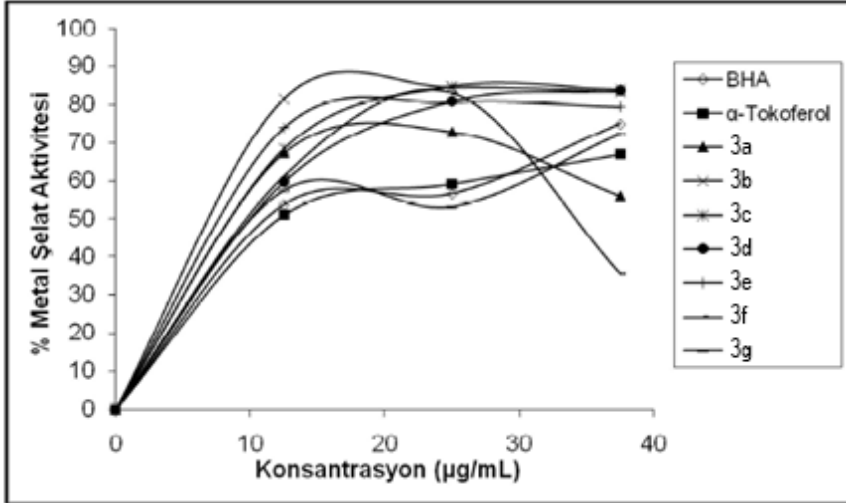
Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
3a	0,145	14,2	0,146	13,6	0,148	12,4
3b	0,147	13,0	0,146	13,6	0,139	17,8
3c	0,144	14,8	0,143	15,4	0,142	16,0
3d	0,140	17,2	0,138	18,3	0,136	19,5
3e	0,143	15,4	0,144	14,8	0,133	21,3
3f	0,140	17,2	0,143	15,4	0,142	16,0
3g	0,146	13,6	0,152	10,1	0,145	14,2
BHT	0,100	40,8	0,086	49,1	0,075	55,6
BHA	0,072	57,4	0,063	62,7	0,052	69,2
α-Tokoferol	0,050	70,4	0,050	70,4	0,049	71,0

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,169'dur.

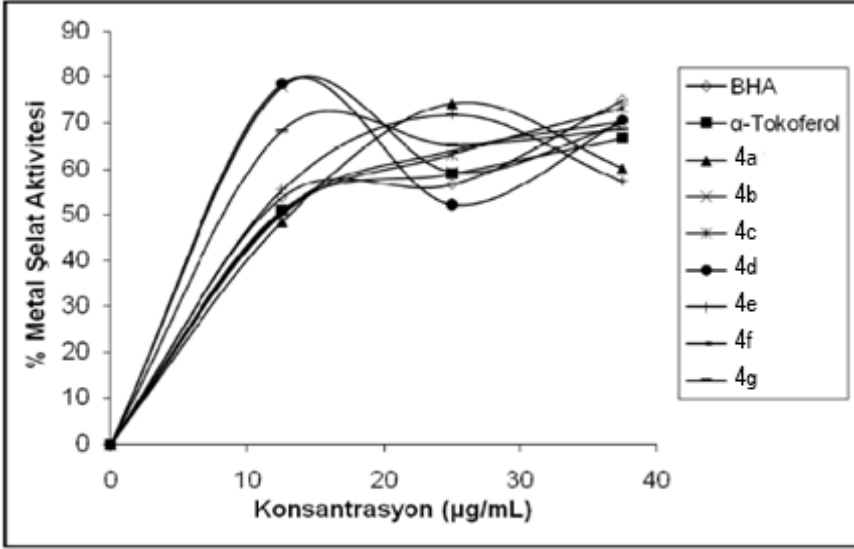
Tablo 7. 4 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktivlikleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
4a	0,143	15,4	0,146	13,6	0,146	13,6
4b	0,149	11,8	0,147	13,0	0,145	14,2
4c	0,153	9,5	0,151	10,7	0,150	11,2
4d	0,144	14,8	0,141	16,6	0,148	12,4
4e	0,143	15,4	0,207	NEGATİF	0,194	NEGATİF
4f	0,179	NEGATİF	0,147	13,0	0,145	14,2
4g	0,146	13,6	0,145	14,2	0,146	13,6
BHT	0,10	40,8	0,086	49,1	0,075	55,6
BHA	0,072	57,4	0,063	62,7	0,052	69,2
α -Tokoferol	0,050	70,4	0,050	70,4	0,049	71,0

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,169'dur.



Şekil 1. 3 Tipi Bileşiklerin Derişime Karşı % Metal Şelat Aktivlikleri



Şekil 2. 4 Tipi Bileşiklerin Derişime Karşı % Metal Şelat Aktivlikleri

NOT: Bu çalışma 108T984 nolu proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pouli, N., Marakos, P. & Chytyroglou-Ladas, A. (2002). "Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole", *Il Farmaco*, 57 (12): 973-977.
- [2] Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V. & Mulnar, D. G. (2001). "Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles", *Molecules*, 6(10): 815-824.
- [3] Ikizler, A. A., Uçar, F., Yuksek, H., Aytin, A., Yasa, I. & Gezer, T. (1997). "Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds", *Acta Pol. Pharm.*, 54(2): 135-140.
- [4] Bektaş, H. (2010). 1,2,4-Triazol-3-on halkası içeren poliheterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi [Doktora Tezi], KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [5] Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N. & Karaoglu, S. A. (2010). "Synthesis of some new biheterocyclic triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity", *Turkish Journal of Chemistry*, 34(2): 165-180.
- [6] Ulusoy, N., Gursay, A. & Otuk, G. (2001). "Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercapto acetic acid derivatives", *Il Farmaco*, 56(12): 947-952.

- [7] Kucukguzel, I., Tatar, E., Kucukguzel, S. G., Rollas, S. & De Clercq, E. (2007). "Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy) methyl] - 4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 1-12.
- [8] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A. & Abou-Elmalgd, W. S. I. (2007). "Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 42(7): 934-939.
- [9] Ergenç, N., Günay, N. S. & Demirdamar, R. (1998). "Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives", *Eur. J. of Med. Chem.*, 33: 143-148.
- [10] Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Oruc, E., Unsalan, S., Kandemirci, F., Shvets, N., Rollas, S. & Anatholy, D. (2006). "Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure, antituberculosis activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 41: 1253-1261.
- [11] Murthy, M. S., Rao, G. K., Pai, P. N. S. & Nargund, L. V. G. (2005). "Synthesis and anti-inflammatory activity of 3-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-substituted phenyl 4-thiazolidinones", *Asian J. Chem.*, 17: 2052-2054.
- [12] Salgın-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., Koysal, Y., Kilic, E., Isik, S., Aktay, G. & Ozalp, M. (2007). "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5 (4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities", *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (17): 5738-5751.

A LITERATURE REVIEW ON THE DETERMINATION OF 5-FLUOROURACIL USING ELECTROCHEMICAL SENSORS

Merve GENÇOĞLU¹

1. INTRODUCTION

5-Fluorouracil (5-fluoro- 1H-pyrimidin- 2,4-dione, $C_4H_3FN_2O_2$, also known as 5-FU), whose molecular conformation is illustrated in Figure 1, is an anticancer medication. Its molecular weight is 130.08 g/mol.

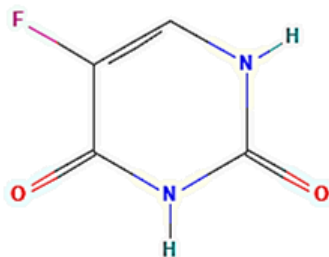


Figure 1. Molecular formula of 5-FU

5-FU is among the active compounds of the drug and functions as an antimetabolite. After it inhibits thymidylate synthase, it prevents thymidylate production for DNA synthesis (Wigmore et al., 2010).

The mechanism of action of 5-FU, along-established anticancer drug, has been the subject of numerous studies over the past two decades. The strategies are improved to increase the

¹ RA. Merve GENÇOĞLU, Kütahya Dumlupınar University, Science and Art Faculty, Department of Chemistry, merve.gencoglu@dpu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6472-5356.

drug's activity. Although significant progress has been made, the therapeutic use of 5-FU in clinical practice is still restricted by resistance phenomena. The appearance of DNA microarray profiling offers the capability of explaining potential new genes for effective resistance to this drug. This is proof of manifesting a 5-FU-dependent predictive biomarker (Longley et al., 2003).

Antimetabolite drugs work by preventing biosynthetic processes or damaging normal function by interacting with macromolecules such as DNA and RNA (Longley, Paul Harkin, and Johnston, 2003). The cytotoxicity mechanism of 5-FU causes the wrong match of DNA and RNA's fluoronucleotides, and it results in inhibition of enzymes that are beneficial to produce nucleotide synthesis, such as thymidylate synthase (Longley et al., 2003).

5-FU is an antimetabolite that interacts with DNA and RNA, which prevents daily cell activities and biosynthetic processes. It is utilized in the management of diverse cancer types, most notably breast and colorectal carcinomas. Synergistic effects have been observed when the drug is combined with other chemotherapeutic agents, leading to superior clinical outcomes in the treatment of head, breast, and neck malignancies. The best treatment is for colorectal cancer, among other cancer types (Lima et al., 2018; Longley et al., 2003; Rahimi-Nasrabadi et al., 2020).

Among the different analytical methods available e.g. capillary electrophoresis (Forough et al., 2017), chromatography (Déporte et al., 2006; Jacobs et al., 2016), spectrophotometry (Selvaraj & Alagar, 2007), and microbiological analysis, the electrochemical quantification of 5-FU has been insufficiently explored in the literature.

2. THE PREVIOUS ELECTROCHEMICAL STUDIES OF 5-FU

Mirčeski et al. investigated the determination of 5-FU by square wave voltammetry (SWV) on a hanging drop mercury electrode (HDME). In this study, where the redox reaction scheme was $L^{2-}_{(aq)} \rightarrow L^{2-}_{(ads)} + Hg_{(l)} \rightarrow HgL_{(s)} + 2e^-$. It was found that 5-FU was chemisorbed onto the electrode surface and formed a complex compound with low solubility with the electrode material. The electrode mechanism was theoretically investigated, and it was observed that the results calculated by SWV measurements were consistent with the experimental data. The impact of Cu(II) ions on the adsorptive SWV response of 5-FU was also investigated. The researchers carried out the determination of 5-FU under a nanomolar concentration level by SWV in the existence of Cu(II) ions. When 5-FU reacted with Cu(II), a stable complex was formed, which was effectively adsorbed on the electrode surface, and the 5-FU response on the electrode surface was increased. A linear calibration plot was constructed with a correlation coefficient of $R^2=0.992$ at $1-9 \times 10^{-11} \text{ mol L}^{-1}$, and a detection limit of $7.7 \times 10^{-12} \text{ mol L}^{-1}$ was obtained (Mirčeski et al., 2000).

Zhan et al. first studied with an ionic liquid carbon paste electrode (IL-CPE) to investigate the electrochemical oxidation of 5-FU. 1-butylpyridinium hexafluorophosphate (BPPF6) was used to prepare modified IL-CPE. The quantitative analysis of 5-FU is made by Britton-Robinson (B-R buffer) solution (pH 7). There are two linear ranges ($5 \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ and $2 \times 10^{-6} - 8 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) in DPV measurements, and the limit of detection is $1.3 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. The electrode was stored at room temperature, and the storage stability of IL-CPE is found to be 95.9%. There is no interference effect in the presence of other electroactive species. The commercial injection samples of 5-FU

were measured by DPV, and the recovery value was 97.2–102.1% (Zhan et al., 2011).

Stable silica-molecularly imprinted polymer (MIP) composite fibers were fabricated by Prasad et al. using carboxylated multi-walled carbon nanotubes by a non-hydrolytic sol-gel method. The modified MIP-composite fibers were used as an electrochemical sensor with ultra-trace-level selectivity and sensitivity for the analysis of 5-FU and uracil in plasma and pharmaceutical samples. These modified electrodes were used in field studies and clinical studies (detection limit (3σ , aqueous solution): 1.30 ng mL^{-1} of 5-FU and 0.56 ng mL^{-1} of uracil) without the effect of matrix and cross-reactivity. These fabricated sensors are inexpensive, reproducible, disposable, and reliable for clinical studies. The 5-FU selectivity of the MIP composite fiber electrode was investigated for purine and pyrimidine bases such as adenine, guanine, thymine, cytosine, and important biological molecules such as barbituric acid, hypoxanthine, caffeine, uric acid, ascorbic acid, dopamine, urea, glucose, and creatinine. It was found that the signals observed for other electroactive species, except 5-FU and uracil, were insignificant (Prasad et al., 2012).

The electrochemical activity of 5-FU on a glassy carbon electrode modified with bromothymol blue (BTB) and multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) was reported by Hua et al. Quantitative analysis of 5-FU in 0.2 mol L^{-1} PBS (pH 6.8) with CV was $2.67 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ with the limit of detection (LOD) obtained in the logarithmic $8 \times 10^{-7} - 5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ concentration range; the graph obtained is linear. Using this method for the determination of 5-FU in pharmaceutical formulations, 2.8% relative standard deviation (RSD) and 96.8% recovery results were obtained (Hua et al., 2013).

A modified GC electrode with Au NP-coated MWCNT composite, an electrochemical sensor that rapidly and easily

determines 5-FU at the ppb level within 25 seconds, was developed by Satyanarayana et al. MWCNT and Au NP-modified electrodes were synthesized in the presence of chitosan (Chit), which is a natural polymer. The electrochemical capacity of the AuNPs-MWCNTs-Chit/GCE produced for the determination of 5-FU was investigated by CV, electrochemical impedance spectroscopy (EIS), and DPV. Linearity was observed in the DPV peak current in the concentration range of 0.03–10 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Recovery values from 97.6% to 101.4% were obtained. Information was provided about the storage stability and reusability of the developed electrode. 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ DPV measurements of 5-FU were recorded by storing the data from the AuNPs-MWCNTs-Chit/GC electrode for seven days under appropriate laboratory conditions. Only a 3.8% decrease in the DPV peak current recorded in 25 measurements was observed. The determination of 5-FU in urine and pharmaceutical formulations was shown to have good recovery limits, confirming that this sensor can be used in the biomedical field (Satyanarayana et al., 2015).

The determination of 5-FU was investigated by Pattar and Nandibewoor using GCE (ladder voltammetry), SCV, and SWV methods modified with chemically reduced graphene oxide chitosan composite (CRGO/CS) film. The CRGO/CS/GCE sensor (1.24 nmol L^{-1} for SCV and 4.93 nmol L^{-1} for SWV) showed a low detection limit, and the determination of 5-FU was successfully applied in real samples. This analytical method was enhanced and standardized for assessing 5-FU in pharmaceutical preparations. 5-FU was determined by the SCV method using the Florac Injection® (50 mg mL^{-1}) standard addition method. The application of CRGO/CS/GCE was confirmed by analyzing urine samples. High recovery values (97.3–100.7%) and RSD values (0.79–1.15%) were reported. Precision and accuracy values of the proposed method were revealed (Pattar & Nandibewoor, 2015).

Abbar, Shetti, and Nandibewoor investigated the voltammetric oxidation of 5-FU with MWCNTs-paraffin oil paste electrode using CV and DPV methods. Controlled diffusion was observed over the working pH range (pH 3.0–11.2). Linearity was observed between the

measured currents and concentrations in the DPV method, with a detection limit of $3.94 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ and a concentration range of $10^{-7} - 5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ 5-FU. The proposed method was validated by DPV measurements using standard addition to pharmaceutically formulated Aduracil® tablets, and the results were shown to be consistent with the label content. The recovery of 5-FU was found between 97.15% and 101.82% for various samples, and the value of relative standard deviation (RSD) was 2.09% (Abbar et al., 2016).

The electrochemical properties of methylene blue (MB) as a water-soluble cationic dye are well known. The electrochemical activity of 5-FU was characterized by CV and DPV with a methylene blue-modified GC electrode by Bukkitgar and Shetti. The sensitivity of the sensor for 5-FU determination was improved with the modified material. The peak currents of 5-FU measured by DPV were found to be linear in the working range of $10^{-7} - 4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ with a low detection limit of 2.04 nmol L^{-1} . Under the optimum experimental conditions, the effect of the voltammetric response of 0.1 mmol L^{-1} 5-FU on potential interferences was investigated. It was shown that 5-FU did not affect the voltammetric signal when used 100 times more than citric acid, gum acacia, oxalic acid, uric acid, urea, sucrose, and xanthine. A significant change in the peak potential was observed with the application of caffeine and ascorbic acid to 5-FU (Bukkitgar & Shetti, 2016).

Shojaei et al., CPE modified with 1,3-dipropylimidazolium bromide ionic liquid (carbon paste electrode) prepared with ZnFe_2O_4 magnetic nanoparticles ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{MNPs}$) was applied for the analysis of 5-FU. The electrochemical activity of 5-FU was investigated using linear scanning voltammetry (LSV), SWV, CA, and EIS. After optimizing the experimental conditions, it was found that the electro-oxidation peak currents at pH 7 varied linearly with pH. Comparison of $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{MNPs}/\text{IL}/\text{CPE}$ with conventional carbon paste electrodes for the determination of 5-FU found that the modified electrode has low surface resistance and high electron transport capacity. In the measurements performed with the SWV method using the $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{MNPs}$ ionic liquid carbon paste electrode

(ZnFe₂O₄/MNP/IL/CPE), linearity was observed in the 5-FU concentration range of 0.1–1400 mol L⁻¹. This modified electrode was shown to have the advantages of high sensitivity, good observability, and reproducibility in trace analyses. 5-FU analysis was successfully applied to pharmaceutical and urine samples (Dodevska et al., 2023; Fallah Shojaei et al., 2016; Ghalkhani et al., 2022).

A modified carbon paste electrode with AuNPs (CPE/AuNPs-PFR) was developed by Lima et al. for the first time using porphyran (PFR), a sulfated polysaccharide extracted from red seaweed, and an effective electrochemical sensor was fabricated for the determination of 5-FU. The porphyran-coated AuNPs composite exhibits high conductivity and a large surface area. From DPV measurements, the designed electrochemical platform was found to have a detection limit of 0.66 µmol L⁻¹ and a lower detection limit of 2.22 µmol L⁻¹ in the concentration range of 29.9–234.4 µmol L⁻¹. In pharmaceutical injection samples, the determination of 5-FU with DPV achieved successful results with 96.6–104.2% recovery and 2.80% RSD in the determination of 5-FU (Dodevska et al., 2023; Lima et al., 2018).

Zahed et al. studied an electrochemical sensor based on a silver nanoparticle/polyaniline nanotube (AgNP@PANINT) nanocomposite-modified pencil electrode. The Taguchi chemometric method was used to provide optimum experimental conditions and minimize material consumption. In this study, the electrochemical determination of 5-FU was performed for the first time using a pencil electrode. In the electrochemical measurements made with DPV methods, a linear graph was obtained in the concentration range of 1.0–300.0 µmol L⁻¹ with a detection limit of 0.06 µmol L⁻¹. The recovery values in serum samples were found to be 95.085–101.83% (Zahed et al., 2018).

Fouladgar fabricated a 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate/copper (II) oxide-single-walled carbon nanotubes/carbon paste electrode (EMITFB/CuO-SWCNTs/CPE) by applying the combination of carbon nanotubes, copper (II) oxide nanoparticles, and ionic liquid onto CPE for the analysis of two anticancer drugs (Fouladgar, 2018; Fouladgar, 2020). Doxorubicin

and 5-FU can be oxidized on the EMITFB/CuO-SWCNTs/CPE surface at potentials of approximately 0.68 V and 0.97 V (vs. Ag/AgCl), and it was shown that the simultaneous determination of these drugs can be done by SWV (Fouladgar, 2018). The linearity of doxorubicin was $160\text{--}760\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$, and the limit of detection was found to be 6.0 nmol L^{-1} . Otherwise, the linearity of 5-FU is found $20\text{--}180\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$, and the limit of detection was $0.4\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$. The modified electrode reacted to doxorubicin the same way whether 5-FU was present or not, and the oxidation of doxorubicin and 5-FU did not affect each other. Simultaneous determination of the two compounds was applied. Positive results were obtained from the application of EMITFB/CuO-SWCNTs/CPE in real samples (serum and commercial pharmaceutical samples) for the quantitative analysis of doxorubicin and 5-FU (Fouladgar, 2018).

Roushani et al. prepared a modified GC electrode with 1-methyl-3-octimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid copper nanoparticles/multiwalled carbon nanotubes/ionic liquid/chitosan (CuNPs/MWCNTs/IL/Chit). This nanocomposite film enhanced the catalytic activity for the electrochemical oxidation of 5-FU by 5-fold. The improvement in the electrode sensitivity was attributed to the elevated the catalytic activity of the surface. High current sensitivity ($1\text{--}110\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$), durability, detection limit ($0.15\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$), and good reproducibility proved the potential detection property for the experiments of this drug. The long-term durability of the modified electrode was demonstrated by 95% stability after the first two weeks of storage and 93% stability after one month (Dodevska et al., 2023; Roushani et al., n.d.).

FEAUs modified Babassu Mesocarp (BM) and chemically modified babassu mesocarp phthalic anhydride (BMPA) were developed by Teixeira et al. for the determination of 5-FU (flexible gold electrode). The modified electrodes achieved high sensitivity ($8.8\text{ }\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$) and a low detection limit ($0.34\text{ }\mu\text{mol L}^{-1}$) in acidic medium. When the plain and modified electrodes were compared, an improvement in 5-FU determination was observed. These improved electrodes were found to be simple, fast, and effective alternatives for

the imaging applications of 5-FU in pharmaceutical formulations (Teixeira et al., 2019).

A new type of button-like temperature-controlled 5-FU electrochemical sensor was developed by Mutharani et al., which consists of conductive and temperature-responsive polymer microgel N-isopropylacrylamide (NIPAM) and PEDOT. The resulting conductive Microgel was thermo-recycled by controlling the internal temperature of the expanded PNIPAM at 20-40°C due to the contraction and expansion. A thermo-switch-controlled 5-FU sensor was used for the first time. By adjusting the solution temperature, the electrochemical process was effectively changed, and sensitive quantitative detection of 5-FU was achieved. Good results were obtained for selectivity and reproducibility in the determination of 5-FU with the help of PNIPAM-PEDOT/GCE. With this developed sensor, accurate results were achieved for the detection of 5-FU in real human blood serum samples (Mutharani et al., 2020).

Emamian, Ebrahimi, and Karimi-Maleh fabricated a carbon paste electrode (GQD/BPBr/CPE) by combining graphene quantum dots (GQD) with ionic liquid 1-butylpyridinium bromide (BPBr). The applicability of GQD/BPBr/CPE for 5-FU was evaluated by voltammetric analysis. In SWV analysis, GQD/BPBr/CPE showed high selectivity and sensitivity and linearity for 5-FU over a wide concentration range from 0.001 to 400 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Due to the synergistic effect of GQD and BPBr (S/N=3), a low detection limit (0.5 nmol L^{-1}) was obtained. The modified electrode proved to have good stability, with the oxidation current of 5-FU in GQD/BPBr/CPE showing 92.3% of its original signal after fourteen days. The amount of 5-FU in pharmaceutical samples was successfully measured, and acceptable results were obtained (Emamian et al., 2020).

Nanostructures of lanthanides (or f-block metallic elements) have interesting electrocatalytic properties and can be used as modification materials in sensors (Dodevska, Hadzhiev, and Shterev, 2023). A novel voltammetric sensor, Pr:Er nanoparticles-modified CPE, was developed by Rahimi-Nasrabadi et al. for the determination of 5-FU. The pH and the amount of modified material to be used for this electrode were optimized. An irreversible 5-FU oxidation peak

was recorded at 1.0 V (vs. Ag/AgCl) in 0.01 mol L⁻¹ PBS (pH 7). A linear calibration range (0.01–50 μmol L⁻¹) and LOD of 0.98 nmol L⁻¹ were obtained using SWV. This method can be used for trace amounts of analyte analysis. It has been proven to be a good electrochemical sensor with its low detection limit, good sensitivity, reproducibility, short response time, easy production, electrode modification, and surface renewability. Recovery in pharmaceutical formulations was found to be 96–102%. The practical applicability of the developed Pr: Er/CPE was tested in urine and plasma samples, and the results obtained were consistent with the high-performance liquid chromatography (HPLC) results, proving the reliability of the electrochemical method (Rahimi-Nasrabadi et al., 2020).

Vishnu et al. reported a category of reductant-free chitosan-based hybrid semipermeable nanogel catalysts by synthesizing AuNPs in a chitosan-poly(methacrylic acid) (CS-PMAA) polymer network (Au@CS-PMAA). The semi-IPN (semipermeable) with covalently cross-linked polymethacrylic acid (PMAA) in chitosan (CS) chains was proved to be applicable for a 5-FU electrochemical sensor platform with superior colloidal stability and enhanced catalytic activity. Under appropriate conditions, the developed Au@CSPMAA/GC electrode was shown to have good performance in the determination of 5-FU with a wide linear range of 0.1–497 μmol L⁻¹ and a detection limit of 0.03 μmol L⁻¹. After thirty days of storage, the initial peak current value of this modified electrode was found to be 92.5%, demonstrating long-term storage stability. Practicable appropriateness of the sensor was demonstrated in DPV measurements of diluted human serum (Dodevska et al., 2023; Vishnu S. K et al., 2020).

3. CONCLUSIONS

There are several electrochemical studies in the literature about 5-FU. This review shows different modified materials, including conducting polymers, metal nanoparticles, and carbon materials, by employing disparate sorts of electrodes, such as PGE, GCE, and CPE.

REFERENCES

- Abbar, J. C., Shetti, N. P., & Nandibewoor, S. T. (2016). Development of Voltammetric Method for the Determination of an Anticancer Drug, 5-Fluorouracil, at a Multiwalled Carbon Nanotubes Paste Electrode. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 46(6). <https://doi.org/10.1080/15533174.2014.989586>
- Bukkitgar, S. D., & Shetti, N. P. (2016). Electrochemical behavior of an anticancer drug 5-fluorouracil at methylene blue modified carbon paste electrode. *Materials Science and Engineering C*, 65, 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.045>
- Déporte, R., Amiand, M., Moreau, A., Charbonnel, C., & Campion, L. (2006). High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. *Journal of Chromatography B*, 834(1–2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2006.02.046>
- Dodevska, T., Hadzhiev, D., & Shterev, I. (2023). Recent advances in electrochemical determination of anticancer drug 5-fluorouracil. In *ADMET and DMPK* (Vol. 11, Issue 2). <https://doi.org/10.5599/admet.1711>
- Emamian, R., Ebrahimi, M., & Karimi-Maleh, H. (2020). A sensitive sensor for nano-molar detection of 5-fluorouracil by modifying a paste sensor with graphene quantum dots and an ionic liquid. *Journal of Nanostructures*, 10(2), 230–238. <https://doi.org/10.22052/JNS.2020.02.004>

- Fallah Shojaei, A., Tabatabaeian, K., Shakeri, S., & Karimi, F. (2016). A novel 5-fluorouracil anticancer drug sensor based on ZnFe₂O₄ magnetic nanoparticles ionic liquids carbon paste electrode. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 230, 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.02.082>
- Forough, M., Farhadi, K., Molaei, R., Khalili, H., Shakeri, R., Zamani, A., & Matin, A. A. (2017). Capillary electrophoresis with online stacking in combination with AgNPs@MCM-41 reinforced hollow fiber solid-liquid phase microextraction for quantitative analysis of Capecitabine and its main metabolite 5-Fluorouracil in plasma samples isolated from cancer patients. *Journal of Chromatography B*, 1040, 22–37. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2016.11.025>
- Fouladgar, M. (2018). CuO-CNT Nanocomposite/Ionic Liquid Modified Sensor as New Breast Anticancer Approach for Determination of Doxorubicin and 5-Fluorouracil Drugs. *Journal of The Electrochemical Society*, 165(13). <https://doi.org/10.1149/2.1001811jes>
- Ghalkhani, M., Kaya, S. I., Bakirhan, N. K., Ozkan, Y., & Ozkan, S. A. (2022). Application of Nanomaterials in Development of Electrochemical Sensors and Drug Delivery Systems for Anticancer Drugs and Cancer Biomarkers. In *Critical Reviews in Analytical Chemistry* (Vol. 52, Issue 3, pp. 481–503). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1808442>
- Hua, X., Hou, X., Gong, X., & Shen, G. (2013). Electrochemical behavior of 5-fluorouracil on a glassy carbon electrode modified with bromothymol blue and multi-walled carbon nanotubes. *Analytical Methods*, 5(10). <https://doi.org/10.1039/c3ay40149a>

- Jacobs, B. A. W., Rosing, H., de Vries, N., Meulendijks, D., Henricks, L. M., Schellens, J. H. M., & Beijnen, J. H. (2016). Development and validation of a rapid and sensitive UPLC–MS/MS method for determination of uracil and dihydrouracil in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 126, 75–82. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2016.04.039>
- Lima, D., Calaça, G. N., Viana, A. G., & Pessôa, C. A. (2018). Porphyrin-capped gold nanoparticles modified carbon paste electrode: a simple and efficient electrochemical sensor for the sensitive determination of 5-fluorouracil. *Applied Surface Science*, 427, 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.08.228>
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 3, Issue 5, pp. 330–338). <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- Mirčeski, V., Gulaboski, R., Jordanoski, B., Komorsky-Lovrić, E., & Lovrić, L. (2000). Square-wave voltammetry of 5-fluorouracil. In *Journal of Electroanalytical Chemistry* (Vol. 490). www.elsevier.nl/locate/jelechem
- Mutharani, B., Ranganathan, P., & Chen, S. M. (2020). Temperature-reversible switched antineoplastic drug 5-fluorouracil electrochemical sensor based on adaptable thermo-sensitive microgel encapsulated PEDOT. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 304. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127361>
- Pattar, V. P., & Nandibewoor, S. T. (2015). Electroanalytical method for the determination of 5-fluorouracil using a reduced graphene oxide/chitosan modified sensor. *RSC Advances*, 5(43). <https://doi.org/10.1039/c5ra04396d>

- Prasad, B. B., Kumar, D., Madhuri, R., & Tiwari, M. P. (2012). Nonhydrolytic sol-gel derived imprinted polymer-multiwalled carbon nanotubes composite fiber sensors for electrochemical sensing of uracil and 5-fluorouracil. *Electrochimica Acta*, 71, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.03.110>
- Rahimi-Nasrabadi, M., Ahmadi, F., Beigizadeh, H., Karimi, M. S., Sobhani-Nasab, A., Joseph, Y., Ehrlich, H., & Ganjali, M. R. (2020). A modified sensitive carbon paste electrode for 5-fluorouracil based using a composite of praseodymium erbium tungstate. *Microchemical Journal*, 154, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104654>
- Roushani, M., Saeidi, Z., Hemati, S., & Hosseini, M. (n.d.). Highly sensitive electrochemical determination of 5-fluorouracil using CuNPs/MWCNT/IL/Chit composite modified glassy carbon electrode. <https://doi.org/10.22126/anc.2019.11282>
- Satyanarayana, M., Goud, K. Y., Reddy, K. K., & Gobi, K. V. (2015). Biopolymer Stabilized Nanogold Particles on Carbon Nanotube Support as Sensing Platform for Electrochemical Detection of 5-Fluorouracil in-vitro. *Electrochimica Acta*, 178, 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2015.08.036>
- Selvaraj, V., & Alagar, M. (2007). Analytical detection and biological assay of antileukemic drug 5-fluorouracil using gold nanoparticles as probe. *International Journal of Pharmaceutics*, 337(1–2), 275–281. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2006.12.027>

- Teixeira, P. R. S., Teixeira, A. S. do N. M., Farias, E. A. de O., da Silva Filho, E. C., da Cunha, H. N., dos Santos Júnior, J. R., Nunes, L. C. C., Lima, H. R. S., & Eiras, C. (2019). Development of a low-cost electrochemical sensor based on babassu mesocarp (*Orbignya phalerata*) immobilized on a flexible gold electrode for applications in sensors for 5-fluorouracil chemotherapeutics. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(3). <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1480-1>
- Vishnu S. K, D., Ranganathan, P., Rwei, S. P., Pattamaprom, C., Kavitha, T., & Sarojini, P. (2020). New reductant-free synthesis of gold nanoparticles-doped chitosan-based semi-IPN nanogel: A robust nanoreactor for exclusively sensitive 5-fluorouracil sensor. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.108>
- Wigmore, P. M., Mustafa, S., El-Beltagy, M., Lyons, L., Umka, J., & Bennett, G. (2010). Effects of 5-FU. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 678. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6306-2_20
- Zahed, F. M., Hatamluyi, B., Lorestani, F., & Es'haghi, Z. (2018). Silver nanoparticles decorated polyaniline nanocomposite based electrochemical sensor for the determination of anticancer drug 5-fluorouracil. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.004>
- Zhan, T., Cao, L., Sun, W., & Hou, W. (2011). Electrochemical behavior of 5-fluoro-1H-pyrimidine-2 on an ionic liquid modified carbon paste electrode. *Analytical Methods*, 3(11). <https://doi.org/10.1039/c1ay05454f>

ANTIMALARIAL PROPERTIES OF 1,2,3 AND 1,2,4-TRIAZOLES

Ergün GÜLTEKİN²

1. INTRODUCTION

Malaria persists as a significant public health concern globally; in 2023 alone, it was associated with roughly 263 million cases and upwards of 597,000 deaths. (World Health Organisation, 2024). *P. falciparum* accounts for the most life-threatening manifestations of malaria in humans. (Chugh et al., 2020; Upadhyay et al., 2020; Rathod et al., 2022; Ravindar et al., 2023). One of the major challenges in malaria control is the increasing prevalence of drug-resistant strains of the parasite. Over the past decade, efforts to develop new therapeutic agents have intensified (Pazhayam et al., 2019) driven by the inevitable rise of drug-resistant Plasmodium clones—the parasite that causes malaria (Tse et al., 2019). To combat the disease, various classes of antimalarial drugs have been employed, including 4-amino alcohols, 8-aminoquinolines, 4-aminoquinolines, endoperoxides, antifolates, antibiotics, sulfonamides, naphthoquinones, and several other agents. However, despite the availability of these drugs, the emergence of resistance—particularly against first-line treatments such as artemisinin-based combination therapies (ACTs)—remains a serious concern, as no equally effective alternatives are currently available (Singh et al., 2018; Poonam et al., 2018). Consequently, new cost-effective and highly active antimalarial

² Öğr. Gör. Dr., Artvin Çoruh Üniversitesi, Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Bölümü, ergungultekin@artvin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8007-0567.

agents are urgently required—effective against resistant and sensitive *Plasmodium* strains alike and capable of targeting multiple life-cycle stages (Alven and Aderibigbe, 2019; Tibon et al., 2020). Considerable effort in recent years has centered on five-membered N-heterocyclic azole motifs with potential antimalarial efficacy (Kalaria et al., 2018; Queiroz et al., 2022; Ravindar et al., 2023). Among these, triazoles—nitrogen-rich heterocycles containing three nitrogen atoms—have attracted particular interest from chemists and pharmacologists due to their structural versatility, ease of synthesis, and wide spectrum of biological and pharmacological properties (Xu et al., 2018; Ali and Alimuddin, 2018; Parada et al., 2018; CS Pinheiro et al., 2019; Evangelinet al., 2019; Singh et al., 2020; Jadhav and Mali, 2022; Endait, 2022).

In this context, the present section delineates and evaluates studies investigating the antimalarial properties of 1,2,3- and 1,2,4-triazole derivatives.

2. SCOPE OF THE STUDY

2.1. Antimalarial Activity of 1,2,3-Triazoles

Given the well-established antimalarial potential of hybridized 1,2,3-triazoles (Mabasa et al., 2019; Lopes et al., 2021; da Silva Santos et al., 2021), this section explores the antimalarial properties of 1,2,3-triazole-based derivatives conjugated with different heterocyclic scaffolds -including coumarin, benzoquinone, pyrimidine, quinoline, β -lactam, and chalcone- that have been developed and evaluated by researchers against various *Plasmodium falciparum* strains.

A series of 1,2,3-triazole–quinoline hybrids described by Singh et al. in 2019 exhibited strong falcipain-2 (FP2) binding, inhibited its catalysis at micromolar concentrations, and

consequently restricted parasite growth. Structure–activity relationship (SAR) analysis revealed that variations in the electronic characteristics of the substituents on the phenyl ring of these hybrids influenced their inhibitory potency against FP2 and *Plasmodium falciparum*. Among the tested compounds, hybrids **1** and **2** inhibited FP2 with IC_{50} values of 25.64 μ M and 16.16 μ M, respectively. Furthermore, these conjugates impeded *P. falciparum* development at the trophozoite stage with EC_{50} values of 21.89 μ M and 49.88 μ M, respectively. Morphological alterations and food vacuole abnormalities similar to those induced by E-64, a well-known FP2 inhibitor, were also observed in the treated parasites (Fig. 1) (Singh et al., 2019).

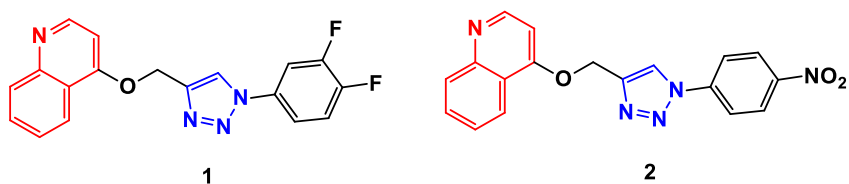


Figure 1. Quinoline containing antimalarial 1,2,3-triazole compounds.

Chan et al. synthesized a library of pyrimidine–1,2,3-triazole hybrid compounds (**3–5**) and evaluated their antimalarial potential under varying thiamine concentrations. Most of the hybrids displayed moderate inhibitory activity, exhibiting IC_{50} values greater than 60 μ M against the chloroquine-sensitive (CQS, 3D7) *Plasmodium falciparum* strain. The 4'-N-benzyl derivative **5** was the most potent (single-digit IC_{50} ; SI = 45); in HFF cells, **3–4** were non-cytotoxic, whereas **5** was cytotoxic only at the highest dose (Fig. 2) (Chan et al., 2022).

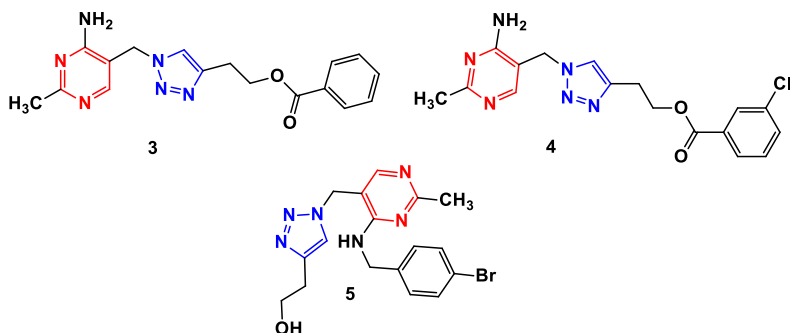


Figure 2. Pyrimidine containing antimalarial 1,2,3-triazoles.

Irfan and colleagues developed a series of novel 1,2,3-triazole-linked chalcone–indole–quinoline hybrids through a click-chemistry approach aimed at overcoming emerging drug resistance in malaria parasites. The synthesis involved reacting various alkynes with azides in a THF:H₂O (1:2) solvent system, using sodium ascorbate and CuSO₄·5H₂O as catalysts, and allowing the reaction to proceed for 20–24 hours at room temperature to yield the desired hybrids. Both **6** and **7** showed strong activity versus *P. falciparum* 3D7 and RKL-9 and minimal toxicity to HEPG2/HEK293. Docking, MST, and kinase assays converged on selective PfCDPK1 engagement and inhibition, explaining their antiparasitic effect and sparing human kinases (**Fig. 3**) (Irfan et al., 2024).

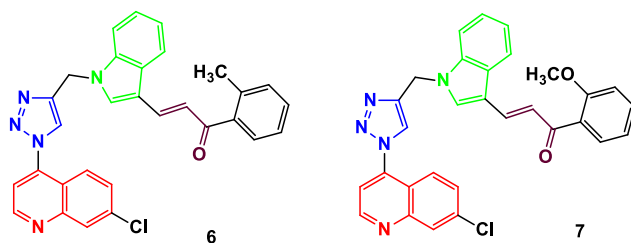


Figure 3. Chalcone–indole–quinoline linked antimalarial 1,2,3-triazoles.

A coumarin–1,2,3-triazole series (**8**) made via click chemistry showed moderate–excellent activity against *P. falciparum* 3D7 (IC_{50} = 0.763–15.40 $\mu\text{g/mL}$), with most IC_{50} values <10 $\mu\text{g/mL}$. SAR indicated ortho/para-F on the triazole-attached phenyl enhanced potency versus Cl. The most active was **8a** (R = 2,4-diOMe; IC_{50} = 0.763 $\mu\text{g/mL}$), while **8b** (R = 3,4,5-triOMe) was weaker (11.06 $\mu\text{g/mL}$). Substituting the triazole acidic proton generally reduced activity; **8e** outperformed **8d**, likely due to a para-NO₂ benzyl group. The 7-chloroquinoline hybrid **8f** was least active (10.60 $\mu\text{g/mL}$) (Fig. 4) (Andhare et al.,2022).

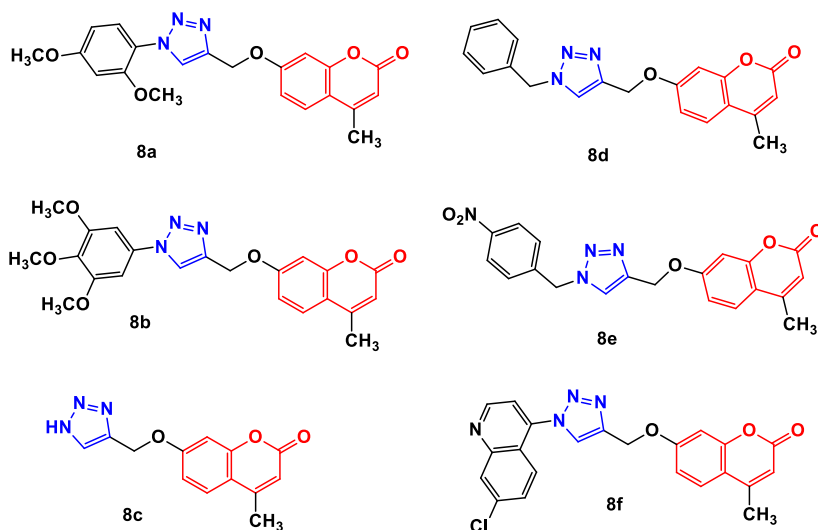


Figure 4. coumarin-linked antimalarial 1,2,3-triazole derivatives.

A concise library of benzoquinone-tethered 1,2,3-triazoles (series **9**) was synthesized by Tarawneh et al. and evaluated against *P. falciparum* D6 and W2. The hybrids exhibited meaningful activity with IC_{50} values between 0.58 and 8.36 μM . Among them, **9d**—with a fluoro substituent on the triazole-linked benzyl ring—proved superior to **9a** (Cl) and **9c** (NO₂), and was roughly twelve times more potent than the

electron-donating methyl analogue **9b** (Fig. 5) (Tarawneh et al., 2018).

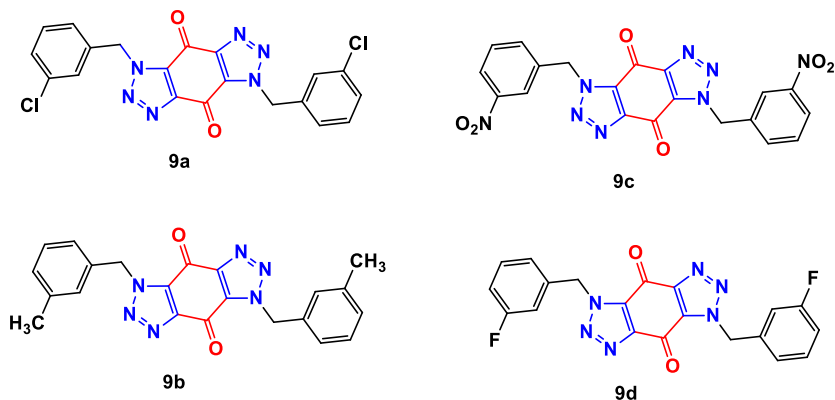


Figure 5. Benzoquinone hybrid antimalarial 1,2,3-triazoles.

To access a new family of high-potency antimalarial hybrids, Jarrahpour's team synthesized a broad library of novel 1,2,3-triazoles (**10**) featuring a β -lactam (2-azetidinone) scaffold, a hallmark of many bioactive compounds. These conjugates arose from propargyl- β -lactams and various azides in THF (rt, 24 h) under TEA/CuI catalysis. Evaluation of the synthesized analogs against the *Plasmodium falciparum* K1 strain revealed IC_{50} values ranging from 0.85 to 125 μ M, indicating strong antimalarial potential. Notably, compounds bearing a benzyl substituent on the triazole ring (**10a–d**) exhibited excellent inhibitory activity against the chloroquine-resistant (CQR) K1 strain. Among them, the most active derivative, **10a**, demonstrated potency comparable to that of the reference drug chloroquine ($IC_{50} = 0.80 \mu$ M) (Fig. 6) (Jarrahpour et al., 2018).

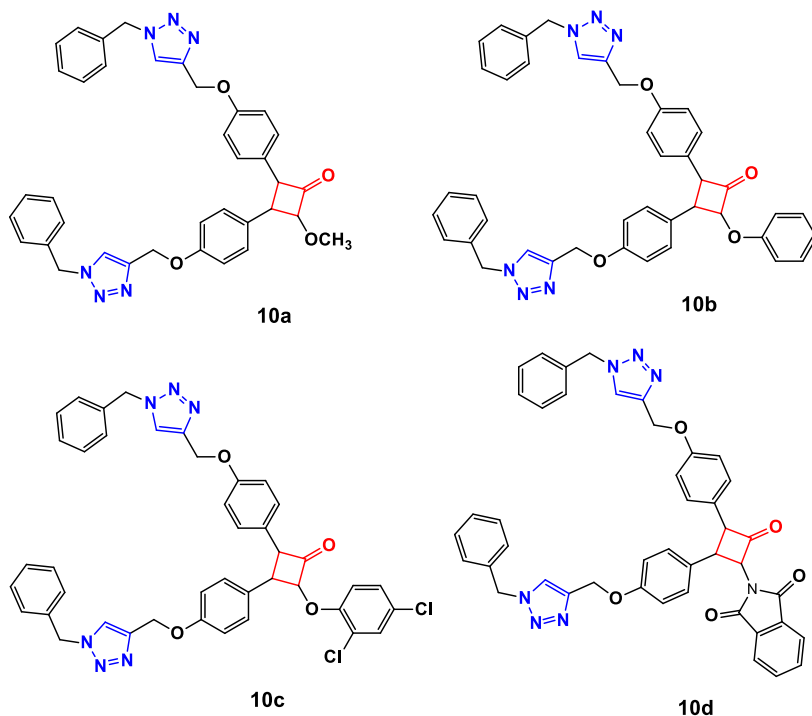


Figure 6. β -lactam core containing antimalarial 1,2,3-triazoles.

2.2. Antimalarial Activity of 1,2,4-Triazoles

Prior work has underscored the therapeutic importance of N-heterocyclic hybrid scaffolds against malaria (Patel et al., 2021). In particular, 1,2,4-triazoles exhibit notable efficacy across multiple *Plasmodium* life-cycle stages, especially when embedded within hybrid N-heterocyclic frameworks.

In 2019, de Silva et al. prepared 4-aminoquinoline–1,2,4-triazole derivatives (**11**, **12**) and assessed their antiplasmodial activity against the chloroquine-resistant *P. falciparum* W2 strain, using mefloquine ($IC_{50} = 0.019 \mu M$), amodiaquine ($IC_{50} = 0.006 \mu M$), and chloroquine ($IC_{50} = 0.25 \mu M$) as standards. *In vivo* efficacy was further examined in *P. berghei*-infected mice. The methyl-substituted triazole **11b** was the most active against

P. falciparum ($IC_{50} = 0.083 \mu M$) and produced favorable outcomes by day 5 in the *P. berghei* model; it also showed low cytotoxicity ($127 \mu M$) and a high selectivity index ($SI = 132$), highlighting its promise as a lead (Fig. 7) (da Silva et al., 2019).

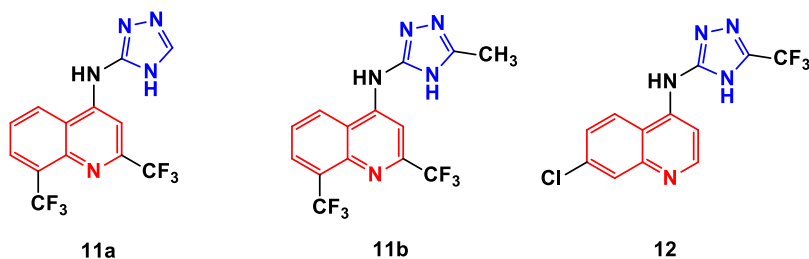


Figure 7. Quinoline containing antimalarial 1,2,4-triazoles.

Prasad et al. used microwave-assisted one-pot synthesis to generate hybrids (13,14) integrating imidazo[1,2-a]pyrimidine, pyrazole, and 1,2,4-triazole pharmacophores and evaluated them against *P. falciparum* versus chloroquine ($IC_{50} = 0.020 \mu g/mL$) and quinine ($IC_{50} = 0.268 \mu g/mL$). While none surpassed chloroquine, **14b**, **14e**, and **14g** ($IC_{50} = 0.041$ – $0.092 \mu g/mL$) outperformed quinine, with **14b** most potent ($IC_{50} = 0.041 \mu g/mL$). SAR indicated reduced potency for para electron-donating groups ($-Me$, $-OMe$) on the imidazo[1,2-a]pyrimidine-linked phenyl, whereas $-OH$ (**14e**) improved activity and N/S-heterocycles on the core (**14f**, **14g**) further enhanced antiplasmodial effects (**Fig. 8**) (Prasad et al., 2018).

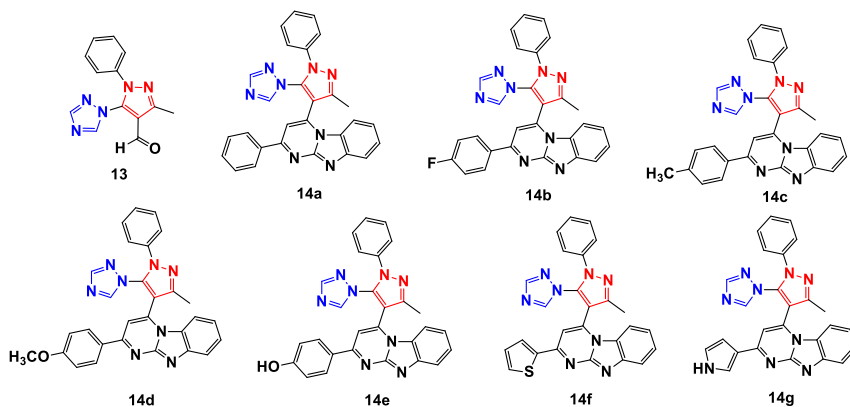


Figure 8. Imidazo[1,2-a]pyrimidine and/or pyrazole containing antimalarial 1,2,4-triazoles.

Meva and colleagues synthesized a new 1,2,4-triazole intermediate, 5-(pyridin-2-yl)-1H-[1,2,4]triazole-3-carboxylic acid ethyl ester (**15**), by condensing monoethyl oxalyl chloride with N'-aminopyridine-2-carboximidamide. Against the chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* 3D7 strain, this precursor showed moderate inhibition ($IC_{50} = 176 \mu M$), indicating baseline activity prior to further conjugation with additional pharmacophores (Fig. 9) (Eya'ane Meva et al., 2022).

Silveira et al. designed and prepared a library of twenty-one [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine hybrids (**16**, **17**) and assessed their activity against *P. falciparum*. All members were active, with IC_{50} values spanning 0.030–9.1 μM . SAR analysis highlighted the importance of substituents directly attached to the triazolopyrimidine ring (R) and at the para position of the phenyl ring on the benzene-sulfonamide core (R_1): CF_3 substitution at either site ($R = CF_3$; $R_1 = CF_3$) enhanced potency relative to unsubstituted ($R = H$; $R_1 = H$) or methyl-substituted analogues ($R = CH_3$). Incorporating a naphthalene ring into the sulfonamide core (**17a–c**) further boosted antiparasitic activity—by as much as 39-fold compared with the corresponding unsubstituted benzene analogues (**16a–c**). All

hybrids were non-cytotoxic toward HepG2 cells (IC_{50} = 46–367 μ M; Fig. 47) (Silveira et al., 2021). Moreover, the series inhibited PfDHODH in the low-micromolar to nanomolar range (IC_{50} = 0.08–1.3 μ M) while sparing the human homologue HsDHODH (0–30% inhibition at 50 μ M). (Fig. 9).

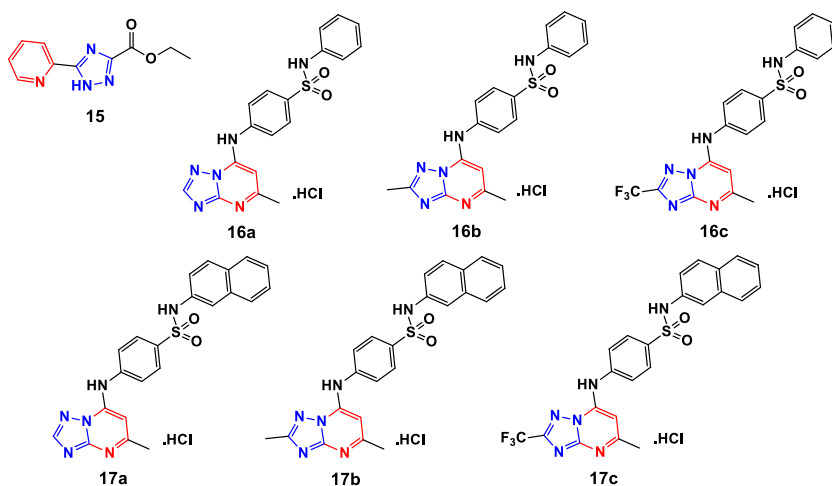


Figure 9. Pyridine or pyrimidine containing antimalarial 1,2,4-triazoles.

Mokariya and co-workers designed and synthesized a set of sixteen novel 1,2,3-triazole hybrids incorporating either benzimidazole or 1,2,4-triazolopyrimidine frameworks (18,19) and evaluated their antimalarial potential against *Plasmodium falciparum*. Most of the synthesized hybrids exhibited stronger inhibitory activity than the reference drug quinine (IC_{50} = 2.71 μ M), with IC_{50} values ranging from 0.82 to 2.24 μ M. Within the 1,2,4-triazolopyrimidine series (18a–h), compound 18c, bearing a para-trifluoromethyl substituent (R = 4-CF₃) on the benzamide group, demonstrated the highest potency (IC_{50} = 0.82 μ M). Conversely, in the benzimidazole–pyrimidine-linked triazole series (19a–h), compound 19b, featuring a para-fluoro substituent (R = 4-F) on the benzamide moiety, emerged as the

most active analogue ($IC_{50} = 0.99 \mu M$) (Fig. 10) (Mokariya et al., 2023).

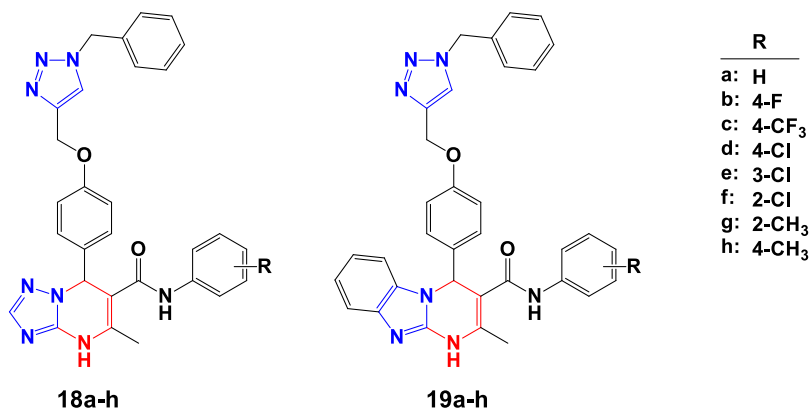


Figure 10. benzimidazole or 1,2,4-triazolopyrimidine containing antimalarial 1,2,4-triazoles.

3. CONCLUSION

This review shows that 1,2,3- and 1,2,4-triazole scaffolds are robust and versatile frameworks for antimalarial drug discovery. 1,2,3-triazole-based hybrids—when merged with quinoline, pyrimidine, chalcone, coumarin, benzoquinone, and β -lactam cores—exhibit activities against *P. falciparum* ranging from the micromolar level (e.g., $0.58\text{--}8.36 \mu M$) to strong potency, with some series (β -lactam–triazole hybrids) achieving results comparable to chloroquine. SAR findings indicate that electron-withdrawing substituents such as halogens (especially F) and trifluoromethyl ($-\text{CF}_3$), ortho/para-F placements, and bulky benzyl-like substitutions on the triazole ring can enhance activity, whereas certain substitutions at the acidic triazole proton can attenuate it. Mechanistically, inhibition of FP2, selective engagement of PfCDPK1, and suppression of

PfDHODH collectively support the multi-target potential of triazole derivatives.

For 1,2,4-triazole derivatives, sub-micromolar potencies (e.g., 0.083 μM) and favorable non-toxicity profiles have been reported against chloroquine-resistant strains. Within triazolopyrimidine libraries, $-\text{CF}_3$ substitution and enrichment of the aromatic core (e.g., naphthalene) significantly improved activity; in imidazo[1,2-a]pyrimidine–pyrazole–triazole triple hybrids, several compounds outperformed quinine. Overall, rational hybridization with appropriate heterocyclic cores, fine-tuning of electronic/hydrophobic substituent patterns, and medicinal-chemistry optimizations (lipophilicity, polar surface area, metabolic stability) position triazole-based candidates for development across blood, hepatic, and gametocyte stages of malaria.

In summary, the triazole scaffold—particularly with $-\text{CF}_3$ /halogen enrichment and judicious hybridization with N-heterocycles—offers a strong starting point for multi-target, cost-effective antimalarial candidates with high resistance barriers at a time of rising ACT resistance. The SAR trends and target profiles synthesized here provide a practical roadmap for downstream optimization and in vivo validation.

REFERENCES

- Ali, K., & Alimuddin, A. S. (2018). Short review on 1, 2, 4-Triazole with various pharmacological activity. *SD Int. J. Pharm. Sci*, 1(1), 14-22.
- Andhare, N. H., Anas, M., Rastogi, S. K., Manhas, A., Thopate, Y., Srivastava, K., ... & Sinha, A. K. (2022). Synthesis and in vitro SAR evaluation of natural vanillin-based chalcones tethered quinolines as antiplasmodial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 31(12), 2182-2194.
- Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(16), 3511-3531.
- Chan, A. H., Fathoni, I., Ho, T. C., Saliba, K. J., & Leeper, F. J. (2022). Thiamine analogues as inhibitors of pyruvate dehydrogenase and discovery of a thiamine analogue with non-thiamine related antiplasmodial activity. *RSC Medicinal Chemistry*, 13(7), 817-821.
- Chugh, A., Kumar, A., Verma, A., Kumar, S., & Kumar, P. (2020). A review of antimalarial activity of two or three nitrogen atoms containing heterocyclic compounds. *Medicinal Chemistry Research*, 29(10), 1723-1750.
- CS Pinheiro, L., M. Feitosa, L., O. Gandi, M., F. Silveira, F., & Boechat, N. (2019). The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines. *Molecules*, 24(22), 4095.
- da Silva, R. M., Gandi, M. O., Mendonça, J. S., Carvalho, A. S., Coutinho, J. P., Aguiar, A. C., ... & Boechat, N. (2019). New hybrid trifluoromethylquinolines as antiplasmodium agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(6), 1002-1008.

- da Silva Santos, L., de Carvalho, M. F., de Souza Pinto, A. C., da Fonseca, A. L., Dias Lopes, J. C., de Pilla Varotti, F., ... & Alves, R. B. (2021). Synthesis of novel 1, 2, 3-triazole derivatives of isocoumarins and 3, 4-dihydroisocoumarin with potential antiplasmodial activity in vitro. *Medicinal Chemistry*, 17(8), 820-833.
- Endait, R. S. (2022). Triazole derivatives and their biological potential: a review. *Int. J. Adv. Appl. Sci.*, 9, 176.
- Evangelin, M. P., Yanamadala Pavani, D., Kumar, P., Monica, K., Venni, D., Sukeerthika, S. U., & Anusha, A. R. (2019). An updated review on 1, 2, 4 Triazoles. *J. Pharmacogn. Phytochem*, 8(4), 292-299.
- Eya'ane Meva, F., Prior, T. J., Evans, D. J., Shah, S., Tamngwa, C. F., Belengue, H. G. L., ... & Llinás, M. (2022). Anti-inflammation and antimalarial profile of 5-pyridin-2-yl-1H-[1, 2, 4] triazole-3-carboxylic acid ethyl ester as a low molecular intermediate for hybrid drug synthesis. *Research on Chemical Intermediates*, 48(2), 885-898.
- Irfan, I., Uddin, A., Jain, R., Gupta, A., Gupta, S., Napoleon, J. V., ... & Singh, S. (2024). Biological evaluation of novel side chain containing CQTrICH-analogs as antimalarials and their development as PfCDPK1 kinase inhibitors. *Heliyon*, 10(3).
- Jadhav, P. M., & Mali, P. R. (2022). A review on the recent advancements in biological activity of triazoles and tetrazoles. *J. Emerg. Technol. Innov. Res.*, 9, b422.
- Jarrahpour, A., Aye, M., Rad, J. A., Yousefinejad, S., Sinou, V., Latour, C., ... & Turos, E. (2018). Design, synthesis, activity evaluation and QSAR studies of novel antimalarial 1, 2, 3-triazolo- β -lactam derivatives. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15(6), 1311-1326.

- Kalaria, P. N., Karad, S. C., & Raval, D. K. (2018). A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 917-936.
- Lopes, F. V., Stroppa, P. H. F., Marinho, J. A., Soares, R. R., de Azevedo Alves, L., Goliatt, P. V. Z. C., ... & da Silva, A. D. (2021). 1, 2, 3-Triazole derivatives: synthesis, docking, cytotoxicity analysis and in vivo antimalarial activity. *Chemico-Biological Interactions*, 350, 109688.
- Mabasa, T. F., Awe, B., Laming, D., & Kinfe, H. H. (2019). Design, synthesis and antiplasmodial evaluation of sulfoximine-triazole hybrids as potential antimalarial prototypes. *Medicinal Chemistry*, 15(6), 685-692.
- Mokariya, J. A., Rajani, D. P., & Patel, M. P. (2023). 1, 2, 4-Triazole and benzimidazole fused dihydropyrimidine derivatives: Design, green synthesis, antibacterial, antitubercular, and antimalarial activities. *Archiv der Pharmazie*, 356(4), 2200545.
- Parada, L. K. L., Méndez, L. Y. V., & Kouznetsov, V. V. (2018). Quinoline-substituted 1, 2, 3-triazole-based molecules, as promising conjugated hybrids in biomedical research. *Organic & Medicinal Chemistry*, 7(2), 1-10.
- Patel, N. B., Soni, H. I., Parmar, R. B., Chan-Bacab, M. J., & Rivera, G. (2021). 1, 2, 4-triazoles clubbed pyrimidine compounds with synthesis, antimicrobial, antituberculosis, antimalarial, and anti-protozoal studies. *Letters in Organic Chemistry*, 18(8), 617-624.
- Pazhayam, N. M., Chhibber-Goel, J., & Sharma, A. (2019). New leads for drug repurposing against malaria. *Drug Discovery Today*, 24(1), 263-271.

- Poonam, Gupta, Y., Gupta, N., Singh, S., Wu, L., Chhikara, B. S., ... & Rathi, B. (2018). Multistage inhibitors of the malaria parasite: Emerging hope for chemoprotection and malaria eradication. *Medicinal Research Reviews*, 38(5), 1511-1535.
- Prasad, P., Kalola, A. G., & Patel, M. P. (2018). Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo [1, 2-a] pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening. *New Journal of Chemistry*, 42(15), 12666-12676.
- Queiroz, J. E., Dias, L. D., Verde, G. M. V., Aquino, G. L., & Camargo, A. J. (2022). An update on the synthesis and pharmacological properties of pyrazoles obtained from chalcone. *Current Organic Chemistry*, 26(2), 81-90.
- Rathod, G. K., Jain, M., Sharma, K. K., Das, S., Basak, A., & Jain, R. (2022). New structural classes of antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 242, 114653.
- Ravindar, L., Hasbullah, S. A., Rakesh, K. P., & Hassan, N. I. (2023). Recent developments in antimalarial activities of 4-aminoquinoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 256, 115458.
- Silveira, F. F., de Souza, J. O., Hoelz, L. V., Campos, V. R., Jabor, V. A., Aguiar, A. C., ... & Pinheiro, L. C. (2021). Comparative study between the anti-P. falciparum activity of triazolopyrimidine, pyrazolopyrimidine and quinoline derivatives and the identification of new PfDHODH inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112941.
- Singh, A., Kalamuddin, M. D., Mohmmmed, A., Malhotra, P., & Hoda, N. (2019). Quinoline-triazole hybrids inhibit falcipain-2 and arrest the development of Plasmodium falciparum at the trophozoite stage. *RSC advances*, 9(67), 39410-39421.

- Singh, S., Sharma, N., Upadhyay, C., Kumar, S., & Rathi, B. (2018). Small molecules effective against liver and blood stage malarial infection. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(23), 2008-2021.
- Singh, V., Hada, R. S., Uddin, A., Aneja, B., Abid, M., Pandey, K. C., & Singh, S. (2020). Inhibition of hemoglobin degrading protease falcipain-2 as a mechanism for anti-malarial activity of triazole-amino acid hybrids. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(5), 377-389.
- S. Alven, B. (2019). Aderibigbe, Combination therapy strategies for the treatment of malaria, *Molecules* 24, 3601.
- Tarawneh, A. H., Al-Momani, L. A. A., León, F., Jain, S. K., Gadetskaya, A. V., Abu-Orabi, S. T., ... & Cutler, S. J. (2018). Evaluation of triazole and isoxazole derivatives as potential anti-infective agents. *Medicinal Chemistry Research*, 27(4), 1269-1275.
- Tibon, N. S., Ng, C. H., & Cheong, S. L. (2020). Current progress in antimalarial pharmacotherapy and multi-target drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 188, 111983.
- Tse, E. G., Korsik, M., & Todd, M. H. (2019). The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria journal*, 18(1), 93.
- Upadhyay, C., Chaudhary, M., De Oliveira, R. N., Borbas, A., Kempaiah, P., S, P., & Rathi, B. (2020). Fluorinated scaffolds for antimalarial drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(6), 705-718.
- World Health Organisation. (2024). World malaria report, <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>.
- Xu, J. H., Fan, Y. L., & Zhou, J. (2018). Quinolone–triazole hybrids and their biological activities. *Journal of heterocyclic chemistry*, 55(8), 1854-1862.

2,5-Dİ(2-TİYENİL)-1H-PİRROL TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ VE UYGULAMALARI

Fatma ÇOBAN¹

1. GİRİŞ

1.1. Pirrol ve Tiyofen Halkalarının Önemi

Pirrol ve tiyofen, organik kimyanın ve materyal biliminin temel taşları olan beş üyeli aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Pirrol halkası, klorofiller ve hem gibi biyolojik açıdan hayati öneme sahip moleküllerin temelini oluştururken, aynı zamanda BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza -s- indaken bileşiği, yaygın adı “Boron-Dipirromethen”) boyaları ve çeşitli organik farmasötiklerin ana yapısında yer almaktadır (Atalar, Cihaner, and Algi 2009). Tiyofen ise, konjüge polimerler ve organik yarı iletkenler alanında düşük bant aralığı ve yüksek taşıyıcı hareketliliği potansiyeli nedeniyle kritik bir rol oynamaktadır.

1.2. 2,5-Di(2-Tiyenil)-1H- Pirrol (DTP) Yapısının Özellikleri

2,5-Di(2-tiyenil)-1H-pirrol (kısa: DTP, bazen “SNS” ailesinin bir üyesi olarak anılmaktadır) heteroaromatik bir monomer olup merkezinde bir pirrol halkası ve 2-,5- pozisyonlarında (α -konumları) 2-tiyenil (tiyofen-2-yl) sübstitüentleri taşımaktadır. Bu moleküler iskelet, hem yüksek elektron donörlüğe sahip pirrol azotu (N-atomu genellikle N-alkil veya N-aril grupları ile türevlendirilir) hem de konjüge tiyofen halkaları sayesinde güçlü π -konjugasyon sağlar; bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, fatmaakkus@mehmetakif.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4266-211X.

nedenle DTP türevleri düşük oksidasyon potansiyeline, iyi elektrokimyasal polimerize edilebilirliğe ve porfirin/oligomer/polimer uygulamalarında öne çıkan optik-elektronik özelliklere sahiptir. Bu özellikler DTP'yi elektrokromik malzemeler, iletken/p tipi yarı iletken polimerler ve moleküler elektronik için cazip kılmaktadır(Zhao et al. 2023) (Belen'kii, Gromova, and Smirnov 2008), (Kart et al. 2015).

1.3. Bölümün Kapsamı

Bu bölüm, Kimya ve malzeme bilimleri alanında büyük önem taşıyan DTP türevlerinin sentezine yönelik hem temel hem de modern kimyasal stratejileri detaylıca inceleyecektir. Ana odak noktamız, ilk olarak DTP çekirdeğinin inşası için sürecidir. Bu süreçte başlangıç maddelerinin kullanılan klasik Paal-Knorr reaksiyonu ile sentez basamakları ve verimliliğinin artırılmasına yönelik çalışmalar ele alınacaktır. İkinci olarak sentezlenen DTP çekirdeği üzerinde gerçekleştirilen fonksiyonallazasyon reaksiyonları detaylandırılacaktır. Son olarak, elde edilen DTP türevlerinin yapısal ve optoelektronik potansiyellerini ortaya koymak amacıyla, bileşiklerin fiziksel, spektroskopik ve yüzey morfolojisi gibi kritik özelliklerini inceleyen karakterizasyon uygulamaları kapsamlı bir şekilde sunulacaktır. Bu analizler, DTP'lerin sensörler, boyalar veya fotokatalizörler gibi farklı uygulama alanlarındaki performanslarını anlamak için temel teşkil edecektir.

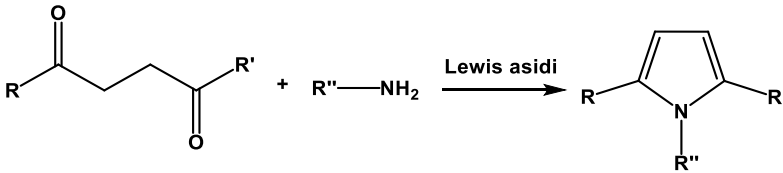
2. KLASİK SENTEZ YÖNTEMLERİ: PAAL-KNORR REAKSİYONU

2.1. Paal-Knorr Pirrol Sentezi: 1,4-Diketon Yöntemi

DTP çekirdeği sentezinde en yaygın ve etkili yol, Paal-Knorr Pirrol Sentezinin kullanılmasıdır. Paal-Knorr Pirrol sentezi, Alman kimyagerler Carl Paal ve Ludwig Knorr

tarafından, temeli 1884 yılında atılmış klasik bir reaksiyondur. Her iki kimyager de 1884 yılında, 1,4-diketonların siklizasyon yoluyla beş üyeli heterosiklik halkaları (ilk başta furanlar) oluşturabildiğini bağımsız olarak yayımlamışlardır. Carl Paal, 1,4-diketonların derişik amonyak veya amonyum asetat ile reaksiyonu sonucu pirrolleri oluşturduğunu rapor etmiştir. Ludwig Knorr ise, 1,4-diketonların birincil aminlerle reaksiyonu sonucu azota süstitüe olmuş (N-süstitüe) pirrolleri elde ettiğini rapor etmiştir (Knorr 1886). Paal-Knorr sentezi yaygın olarak kullanılmış olsa da, mekanizması 1990'larda V. Amarnath ve arkadaşları tarafından açıklanana kadar tam olarak anlaşılamamıştır (Amarnath and Amamath 1995).

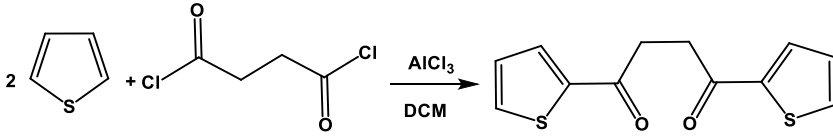
Bu nedenle, 1,4-diketonların pirrole dönüştürülmesi reaksiyonu, her iki bilim insanının katkıları nedeniyle Paal-Knorr Pirrol Sentezi olarak anılmaktadır. Bu yöntem, 1,4-diketon öncülünün bir azot kaynağı (primer amin veya amonyak) ile siklizasyonu prensibine dayanmaktadır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Paal-Knorr reaksiyonu pirrol halka kapatma sentez şeması.

2.1.1. 1,4-Di(2-tiyenil) bütan-1,4-dion Öncülünün Sentezi (Friedel-Crafts Açılamyonu)

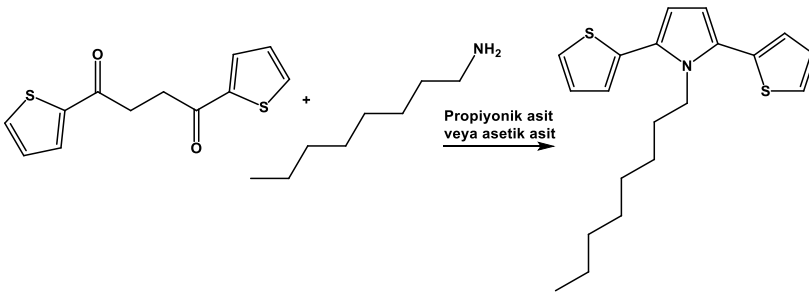
DTP sentezinin ana öncülü olan 1,4-di(2-tiyenil) bütan-1,4-dion bileşiğı, genellikle tiyofenin süksinik asit diklorür ile Friedel-Crafts açılımyonu sonucu elde edilir (**Şekil 2**). Bu diketon, pirrol halkasının inşası için gerekli olan iki karbonil grubunu ve iki terminal tiyofen halkasını içerir.



Şekil 2. 1,4-di(2-tiyenil) bütan-1,4-dion bileşiğın sentez şeması.

2.1.2. Pirrol Halka Kapatma Reaksiyonu

1,4-Di(2-tiyenil) bütan-1,4-dion, birincil aminler (örneğin metilamin, oktilamin, aril amin) veya amonyum tuzları ile asidik koşullar altında (genellikle asetik asit veya propiyonik asit varlığında) ısıtılır (Şekil 3) (Tarkuc et al. 2008), (Söyleyici et al. 2013). Reaksiyon, bir siklokondenzasyon ve takiben dehidrasyon ile pirrol halkasını oluşturur. N-sübstitüe DTP türevlerinin sentezi için en çok tercih edilen yöntemdir. Reaksiyon sırasında oluşan su, azeotropik damıtma (Dean-Stark tuzağı) ile sistemden uzaklaştırılarak verim artırılır. Bu yöntemin avantajı yüksek verimle tek adımda DTP molekülü elde edilir. N-sübstitüent (R) seçimi ile nihai bileşiğın özellikleri kolayca ayarlanabilmektedir. Dezavantajı ise başlangıç maddesi olan 1,4-diketonun hazırlanması birkaç basamak gerektirebilir.

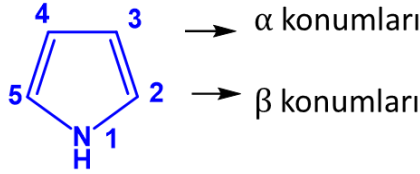


Şekil 3. 1-Oktil-2,5-Di(2-tiyenil)-1H-Pirrol bileşiğının sentezi.

2.1.3. Diğer Klasik Sentezlerin Uyarlanabilirliği

Knorr pirrol sentezi gibi diğer klasik yöntemler de teorik olarak DTP benzeri türevler (özellikle C3 veya C4 konumundan

sübstitüe) elde etmek mümkün olsa da 1,4-diketonların ticari olarak bulunabilirliği ve reaksiyonun basitliği nedeniyle Paal-Knorr metodu bu bileşik sınıfı için baskın sentez yoludur.



Şekil 4. Pirrol molekülü ve karbon atomu konumları.

C3 veya C4 konumlarından sübstitüe pirrol türevleri (örneğin 3,4-dimetilpirrol, 3,4-difenilpirrol) genellikle iletken polimer oluşturmaz, çünkü sübstitüentler π -konjugasyonu ve α bağlanma yolunu engeller (Şekil 4). Bu nedenle DTP gibi 2,5-disübstitüe türevler polimer kimyasında tercih edilmektedir.

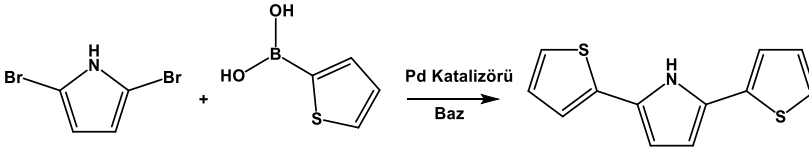
3. MODERN VE FONKSİYONALİZE SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.1. Katalitik Çapraz Bağlama Yöntemleri

Pirrol halkasının önce sentezlenip daha sonra tiyofen birimlerinin eklenmesi, alternatif bir stratejidir. Bu, özellikle halojenlenmiş pirrol öncüllerinden yararlanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemdeki temel prensip, 2,5-dihalojen pirrol çekirdeğinin sentezlenmesi ve ardından C-X bağına (X = halojen) sahip tiyofen reaktiflerinin bu halojenlere bağlanmasıdır. İlk adımda, genellikle Paal-Knorr reaksiyonu ile elde edilen N-sübstitüe pirrol, uygun halojenleme reaktifleri (örneğin N-bromo süksinimit (NBS) veya N-kloro süksinimit (NCS)) kullanılarak 2,5-dihalojenpirrole dönüştürerek halojenlenmiş pirrol öncülü elde edilmektedir.

3.1.1. Suzuki-Miyaura Çapraz Bağlama Reaksiyonu

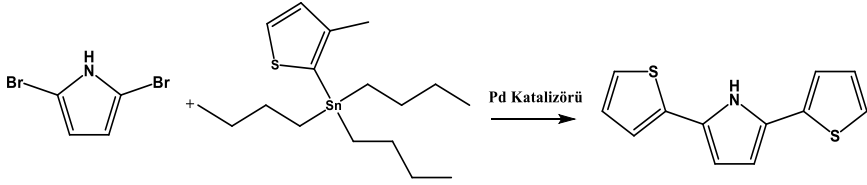
Halojenlenmiş pirrole tiyofen birimlerini eklemek için en yaygın ve güvenilir yöntemlerden biridir. 2,5-dibromopirrol ve 2-tiyenilboronik asit bileşiklerinin Pd katalizörlüğünde, 2,5-di(2-tiyenil) pirrol türevi Suzuki-Miyaura çapraz bağlama reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir (Şekil 5). Tiyenilboronik asit türevleri oldukça kararludur ve ticari olarak bulunabilir. Ayrıca reaksiyon yan ürünü (borik asit tuzu) genellikle kolayca ayrılabilir.



Şekil 5. 5-Dibromopirrol ve 2-tiyenilboronik asit bileşiklerinin Pd katalizörlüğünde, 2,5-di(2-tiyenil) pirrol türevi Suzuki-Miyaura çapraz bağlama reaksiyonu.

3.1.2. Stille Çapraz Bağlama Reaksiyonu

Suzuki-Miyaura'ya bir alternatif olan Stille reaksiyonu, kalay (tin) reaktifleri kullanır ve özellikle hassas sübstitüentler taşıyan tiyofenler için tercih edilebilir. Stille reaksiyonları genellikle yüksek verimli olup, reaksiyon koşullarına daha toleranslıdır. Dezavantajı ise kalay reaktifleri (organostannanlar) toksiktir ve yan ürünlerin uzaklaştırılması bazen zor olabilmektedir. Stille reaksiyonu pirrol öncülü olarak elektrofil (halojenlenmiş pirrol) 2,5-dibromopirrol türevi, tiyofen reaktif olarak nükleofil (organokalay bileşiği) trimetil tiyenil kalay ve katalizör olarakta Pd (0) kaynağı Pd(PPh₃)₄ (tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0)) kullanılmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. 2,5-Dibromopirrol türevinin trimetil tiyenil kalay ile reaksiyonu.

Çapraz bağlama yöntemlerinin temel özellikleri, pirrol ve tiyofen birimlerini ayrı ayrı fonksiyonalize etme esnekliğidir.

1. Pirrol tarafı: Azot (N) üzerinde istenen sübstitüent (örneğin bir polimerizasyon başlangıç grubu) kolayca sabitlenebilmektedir.
2. Tiyofen tarafı: Kullanılan tiyenil boronik asit veya tiyenil kalay reaktifleri, tiyofen halkası üzerinde farklı gruplar (örneğin daha ileri reaksiyonlar için halojenler, alkil grupları) taşıyabilir.

Böylece araştırmacılar, 2,5-di(2-tiyenil) pirrol türevlerinin elektronik ve sterik özelliklerini Paal–Knorr yöntemiyle sınırlı kalmaksızın, çok daha geniş bir tasarım esnekliği içinde optimize edebilmektedir.

3.2. Tandem ve Çok Bileşenli Reaksiyonlar

DTP çekirdeği için Paal-Knorr hala baskın olsa da metinde bahsedeceğimiz tek kap reaksiyonları (Tandem) ve Çok Bileşenli Reaksiyonlar (MCR), özellikle sürdürülebilirlik ve verimlilik açısından büyük potansiyel taşır. Son yıllarda, daha yeşil ve verimli sentez yolları arayışıyla bu reaksiyon türleri epey ilgi görmektedir. Bu yaklaşımlar, DTP yapısına benzer kaynaşık ya da halkalarla birleşmiş pirrol bileşiklerinin (fused pyrrole compounds) sentezinde başarıyla uygulanmıştır ve DTP çekirdeğinin doğrudan sentezi için de potansiyel taşımaktadır. Genellikle bu reaksiyonlarda birden fazla reaksiyon adımını

(örneğin bir halka açılması, ardından bir halka kapatılması) tek bir kapta birleştirerek ara ürün izolasyonu ihtiyacını ortadan kaldırır. Tandem ve MCR reaksiyonlar, 1,4-diketon öncülüne dolaylı olarak ulaşabilen veya 1,4-diketon eşdeğerlerini *in situ* (reaksiyon ortamında) oluşturan reaksiyonları içerir.

3.2.1. Mikrodalga Destekli Paal-Knorr Reaksiyonları

Geleneksel Paal-Knorr sentezi, genellikle uzun reaksiyon süreleri ve yüksek sıcaklıklar gerektirir. Tandem reaksiyonları daha verimli ve "yeşil" hale getiren modifikasyonları içerir. 1,4-diketon ile birincil amin, genellikle katalitik miktarda asit (örneğin p-toluen sülfonik asit veya bir Lewis asidi) varlığında, mikrodalga ışıınımı altında kısa sürede (dakikalar içinde) ısıtılarak reaksiyonun kısa sürede ve yüksek verimle siklizasyonunu sağlamaktır (Minetto et al. 2005).

3.2.2. Alkinlerden ve Alkenlerden Tek Kap Sentezi

DTP benzeri pirrol türevleri, tiyofen içeren daha basit alkin veya alken öncüllerinden yola çıkarak, ardışık reaksiyonlar zinciriyle tek kapta sentezlenebilir. Üç farklı bileşeni (örneğin aldehit, amin, alkin) bir araya getirerek, *in situ* bir dizi ara ürün oluşturmaları ve son adımda halka kapatmayı gerçekleştirmektedir. Örneğin bir tiyofen halkası taşıyan başlangıç maddesinin, bir aldehit ve bir amin ile Lewis asidi katalizörü varlığında ısıtılarak gerçekleşir ve nihayetinde bir 1,4-dikarbonil eşdeğeri oluşturarak pirrol halkasına dönüşmektedir (Korostova et al. 1992).

3.2.3. Metal Katalizli [3+2] Siklo ilaveler (MCR/Tandem)

DTP benzeri pirrol türevlerinin sentezinde kullanılan metal katalizli siklo ilave reaksiyonları (MCR/Tandem), modern sentetik kimyanın en zarif ve verimli yollarından biridir. Bu reaksiyonlar, üç atomlu bir bileşen (C3 veya C2N) ve iki atomlu

bir bileşen (C2 veya C3 iskeletini tamamlayan) ile pirrol halkasını tek adımda ve yüksek seçicilikle inşa eder. Au(I) veya Au(III) katalizörleri, terminal alkinin π -bağını aktive ederek elektrofilik karakterini artırır. Bu aktivasyon, amin grubunun veya başka bir nükleofilin terminal karbona saldırarak bir halka kapatma ve takiben izomerizasyon ile aromatik pirrol halkasını oluşturmalarını sağlar. Tiyofen sübstituentlerini içeren bir propargil amin öncülü kullanılır. Bu öncülde azot atomu ve üç karbon atomu zaten mevcuttur. Siklizasyon, bu yapının kendi içindeki reaksiyonuyla gerçekleşir (intramoleküler) veya harici bir alkin ile reaksiyon (intermoleküler) ile tamamlanmaktadır. Özetle geçiş metali katalizli propargil amin siklizasyon reaksiyonu temelini oluşturmaktadır (Dudnik and Gevorgyan 2010).

4. DTP ÇEKİRDEĞİ ÜZERİNDEKİ POST-SENTEZ FONKSİYONALİZASYON

DTP çekirdeği elde edildikten sonra, elektronik ve sterik özellikleri ayarlamak için ek kimyasal modifikasyonlar (fonksiyonallizasyon) uygulanmaktadır. DTP çekirdeğinin fonksiyonallizasyonu başlıca iki ana noktada odaklanmaktadır Azot (N) atomu ve Pirrol halkasının 3. Konumu (C₃).

4.1. N-H Pirrollerin N-Sübstitüsüyonu

Amonyak kullanılarak elde edilen N-H DTP, baz (genellikle NaH veya K₂CO₃) varlığında alkil halojenürler veya aril halojenürler ile reaksiyona sokularak N-alkilasyon veya N-arilasyon ile türevlendirilebilmektedir. Bu, özellikle N-sübstituentlerin Paal-Knorr reaksiyonu koşullarına dayanamayacağı durumlarda önemlidir. N-Alkilasyon sırasında zincir uzunluğunun ayarlanması (örneğin heksil, oktil) ile çözünürlük ve film morfolojisi kontrol edilir. N-Arilasyon ise DTP çekirdeğinin redoks potansiyelini ve elektronik yapısını

ayarlamak için kullanılır. Bu, genellikle Ullmann veya Buchwald-Hartwig çapraz bağlama reaksiyonları ile gerçekleştirilmektedir (Seifinoferest et al. 2021).

4.2. Pirrol Halkasının C3 Konumunun Fonksiyonalizasyonu

Pirrol halkası, tiyofene kıyasla daha elektronca zengin olduğu için, elektrofilik süstitüsyonlar öncelikle pirrol halkasının C₃ ve C₄ konumunda gerçekleşir. Bu, DTP türevlerini polimerizasyon veya uzun konjüge sistemler için büyötmeye yarayan en önemli fonksiyonalizasyonlardan biridir. Bu reaksiyon, Vilsmeier-Haack formölasyonunu içeren fosfor oksiklorür (POCl₃) ve dimetilformamid (DMF) kullanılarak pirrol halkasının 3. konumuna bir aldehit (-CHO) grubu eklenmektedir (Atalar et al. 2009). Elde edilen 1-R-2,5-di(2-tiyenil)-1H-pirrol-3-karbaldehit türevleri, daha sonra uzatılmış π -konjüge sistemler için önemli bir yapı taşıdır. Elde edilen aldehitler, daha sonra polimer zincirini uzatmak için malononitril veya rodamin gibi reaktiflerle Knoevenagel kondenzasyonu reaksiyonu gerçekleştirilerek, bu da bileşğin optik bant aralığını düşürölmektedir (Prabhakar et al. 2024).

5. UYGULAMALAR VE İLERİYE DÖNÜK ARAŞTIRMALAR

5.1. Fiziksel ve Spektroskopik Özellikler

5.1.1. UV-Vis ve Floresans

DTP monomerleri tipik olarak konjüge tiyofen-pirrol sistemi nedeniyle görünür-UV bölgede kuvvetli $\pi \rightarrow \pi^*$ absorpsiyon bandları gösterir; N-süstitüent ve yan zincir uzatılmasıyla $\lambda_{\max}$ değerleri kırmızıya kayar ve molar absorpsiyon katsayıları artar. Ayrıca bazı türevler zayıf-orta derecede floresans özellik

gösterir; bu özellikler elektron donör/çekici süstitüentlere göre değişmektedir (Li et al. 2025).

5.1.2. FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) / Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) /Kütle Spektroskopisi (MS)

FT-IR spektrumunda pirrol-NH (eğer serbestse) ve tiyofen C–H gerilmeleri görülmektedir; ¹H-NMR’de pirrol protonları (~6.5–7.5 ppm) ve tiyofen (7-8 ppm) protonları ayırt edilmektedir. Süstitüentlere bağılı olarak N-H kayması ve ¹³C proton spektrumları değişmektedir. Kütle spektrometrisi analizi, polimerin ölçülebilir molekül ağırlığının (Dalton cinsinden) belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir (Belen’kii et al. 2008).

5.2. Elektrokimyasal Özellikler ve Polimerleşme

5.2.1. Düşük Oksidasyon Potansiyeli

DTP monomerleri genelde nispeten düşük oksidasyon potansiyeline sahiptir; bu sayede elektrokimyasal oksidatif polimerizasyon (CV ile, galvanostatik veya potansiyostatik yöntemlerle) kolayca gerçekleşir ve iletken polimer filmleri vermektedir. Bu polimerleşme, monomerin bir-elektron oksidasyonunu takiben radikal-katyon dimerizasyonu/ oligomerizasyonu mekanizması ile ilerlemektedir. Siklik voltametri (CV) ile monomer oksidasyon potansiyeli, polimerin hole taşıyıcı davranışı ve stabilitesi ölçülmektedir (Cai et al. 2017).

5.2.2. Polimer Özellikleri

Elde edilen poli (DTP) ve DTP içeren kopolimerlerin elektriksel iletkenlik, elektrokromik davranış ve çözünabilirlik/işlenebilirlik gibi özellikleri, N- süstitüsyon stratejileriyle optimize edilebilmektedir. Ayrıca, bu polimerlerin elektriksel

iletkenlikleri ve optik geçiş özellikleri (renk değişimi) uygun doping işlemleriyle daha da geliştirilebilmektedir (Cai et al. 2017).

5.3. Optik & Elektrokromik Uygulamalar

5.3.1. Elektrokromizm

DTP tabanlı polimerler, oksidasyon-indüklenmiş renk değişimleri (örn. iletken/doped hali ile nötr hali arası) gösterir; bu yüzden elektrokromik pencereler, akıllı camlar, gösterge cihazları gibi uygulamalarda incelenmektedir (Carbas 2025) (Ayranci et al. 2015), (Coban, Ayranci, and Ak 2020). Aynı zamanda bu polimerler UV-Vis ve fotoluminesans spektroskopi yöntemleriyle, optik bant aralığı ve uyarılmış hal davranışları incelenmektedir (Kung, Cao, and Hsiao 2020),(Gumusay et al. 2017).

5.3.2. Foto-elektronik Cihazlar

D-A-D (donör-acceptor-donör) yapılarına veya çapraz-bağlı kopolimerlere entegre edildiklerinde, DTP polimerlerin fotofiziksel özellikleri iyileştirilerek güneş hücreleri, organik ışık yayan diyotlar (OLED) ve organik transistörler gibi cihazlarda katkı sağlayabilmektedir. Örneğin D- π -A- π -D yapılarında DTP odaklı donör birimi olarak kullanımı (Rybakiewicz-Sekita ve arkadaşarı tarafından raporlanmıştır. (Rybakiewicz-Sekita et al. 2022), (Akbayrak and Önal 2016).

5.4. Kristalografi, Film Oluşumu ve Morfoloji

5.4.1. Kristal Film Davranışı

DTP monomerlerinden vakum buhar çökmesi veya kontrollü soğutmayla elde edilen ince filmler yüksek derecede tane (grain) büyümesi gösterebilmektedir; bu da optik ve elektronik uygulamalarda film morfolojisini iyileştirir. Kristal film oluşumu, depolama koşulları ve substrat etkileşimlerine

bağlı olduğundan değişiklik göstermektedir (Seta ve arkadaşları 2023).

5.4.2. Amorf vs. Kristalin Polimer

Polimerleşme koşulları (elektrokimyasal vs. kimyasal), yan zincir uzunlukları ve kopolimer bileşimi, elde edilen malzemenin kristal/amorf oranını ve dolayısıyla taşıma/iletim özelliklerini belirlemektedir (Bezgin Carbas and Ergun 2022).

5.4.3. X-Işını Kırınımı (XRD) / Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) / SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)

Kimya, malzeme bilimi ve fizik alanlarında sentezlenen malzemelerin yapısal, morfolojik ve yüzey özelliklerini (kristal yapı, film morfolojisi ve yüzey topografyası karakterize etmek için temel araçlardır. İşte bu tekniklerin DTP (2,5-di(2-tiyenil) pirrol) ve benzeri organik yarı iletken malzemelerin incelenmesindeki rolleri ve temel işlevleri:

5.4.4. X-Işını Kırınımı (XRD)

Sentezlenen poli(DTP) filmlerinin veya tozlarının kristallik derecesini belirler. Yüksek kristallik, genellikle yük taşıyıcılarının daha verimli hareket etmesi anlamına gelmektedir. Polimer zincirleri arasındaki d-aralıklarını (yığılma mesafelerini) ölçerek, malzemenin katı haldeki moleküler düzenlenmesi hakkında bilgi verir. Bu, elektronik cihazlardaki performansı doğrudan etkileyen bir faktördür. Polimerin tek bir faz mı yoksa farklı kristalin fazların karışımı mı olduğunu tespit eder.

Poli (DTP) ve DTP-türevli kopolimerlerin XRD desenleri genellikle geniş ve düşük şiddetli difraksiyon pikleri göstermektedir; bu da amorf veya kısmen düzenli yapıların varlığına işaret etmektedir. Ancak N-süstitüsyon ve yan zincir

uzatılması, π - π istiflenmesini artırarak yarı kristalin düzen oluşturabilmektedir (Seta ve arkadaşları, 2023).

5.4.5. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)

AFM, nanometre ölçeğinde bir malzemenin gerçek üç boyutlu (3D) yüzey topografyası hakkında bilgi sağlamaktadır. Yüzey pürüzlülüğü (RMS), tanecik boyutu ve nano-morfolojik yapıyı inceler. AFM analizleri, polimer filmlerinin homojen, yoğun ve nanometrik taneli yüzey morfolojisine sahip olduğunu gösterir. N-süstitüsyon ve polimerizasyon koşulları yüzey pürüzlülüğünü (R_a) etkiler; genellikle 5–30 nm aralığındadır (Carbaş ve arkadaşları, 2022).

5.4.6. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM, yüksek büyütme oranlarında bir örneğin **yüzey morfolojisini** (lifli, küresel, pürüzsüz vb.) ve film homojenliğini inceler ve bileşenlerin dağılımı hakkında bilgi sağlayabilir. SEM görüntüleri, poli (DTP) filmlerinin kompakt, lifsi veya granüler yüzey yapıları sergileyebildiğini ortaya koyar. Elektrokimyasal polimerizasyon koşullarına bağlı olarak film morfolojisi değişir; bu durum iletkenlik ve optik geçiş performanslarını doğrudan etkiler (Cai et al., 20179), (Belen'kii et al., 2008).

5.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT):

DFT hesaplamaları, DTP molekülünün ve onun türevlerinin optoelektronik, geometrik ve spektroskopik özelliklerini teorik olarak HOMO/LUMO seviyelerini incelemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Kolanji and Baumgarten 2020). DFT hesaplamalarının en önemli çıktılarından biri HOMO-LUMO enerji farkı (yani bant boşluğu, E_g) değeridir, aşağıdaki gibi denklemde yer almaktadır:

$$E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

Düşük bir bant boşluğu, molekülün daha kolay uyarılabilir olduğunu ve dolayısıyla yapısal iletkenliğinin yüksek olduğunu gösterir. Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) metodu kullanılarak ise elektronik geçişler (absorpsiyon ve emisyon spektrumları) teorik olarak incelenmektedir.. Bu, molekülün UV-Vis spektrumunun analizi ve $\pi \rightarrow \pi^*$ gibi elektronik geçişlerin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

5.6. Termal ve Kimyasal Stabilité

DTP türevlerinin termal stabilitesi N-sübstitüentlere ve yan zincirlere bağlı olarak değişir; genel olarak tiyofen içeren konjuge sistemler ısıya karşı makul stabilite gösterir, ancak polimerize filmlerin termal bozunma sıcaklıkları analiz edilmelidir. Kimyasal olarak ise polimerler oksidasyona hassasiyet gösterebilirler ve de kontrollü doplama/dedoplama protokolleri uygulamak bu bileşik türevleri için önem arz etmektedir (Bezgin Carbas and Ergun 2022).

6. GÜVENLİK, DEPOLAMA VE TEMİZLİK

Tiyofen türevleri ve pirrol türevleri bazı durumlarda tahriş edici olabilir; toksikolojik özellikleri sentezlenen türeve göre değişmektedir. Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (MSDS) okunmalı, uygun eldiven/koruyucu gözlük ve çekme dolabı altında çalışma yapılmalıdır. Kuru, inert atmosfer ve +4°C civarı soğuk ve karanlık depolama, özellikle monomerlerin oksidasyondan korunması için önerilmektedir. Monomer saflaştırması kromatografi veya vakum distilasyon/rekristalizasyon ile; polimer saflaştırması için dedoplama, çöktürme ve ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır (Bezgin Carbas and Ergun 2022).

7. SONUÇ VE ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

2,5-Di(2-tiyenil)-1H-pirrol (DTP) türevlerinin sentezi, büyük ölçüde güvenilir Paal-Knorr reaksiyonu üzerine kuruludur, ancak modern katalitik yöntemler, daha karmaşık ve işlevselleştirilmiş yapılar elde etme konusunda gelecekteki potansiyeli temsil etmektedir. Bu bileşik sınıfının elektronik, optik ve elektrokimyasal özellikleri, organik elektronik alanındaki ilerlemeler için kritik öneme sahiptir. DTP çekirdeği, fonksiyonelleştirmeye açık, elektrokimyasal olarak polimerleştirilebilen ve zengin opto-elektronik özellikler sergileyen esnek bir monomer platformudur. Gelecek çalışmalar şu alanlarda verimli olabilmektedir: örneğin (i) N-yüksek işlevli sübstitüentlerin etkileri üzerine sistematik DFT deneysel çalışmalar; (ii) kontrollü ince film morfolojisi (vakum-depozisyon, spin-kaplama, elektrokimyasal polimerizasyon) ile cihaz performans ilişkisi; (iii) DTP-bazlı kopolimerlerin fotovoltaiik/elektrokromik cihazlarda uzun dönem stabilite çalışmalarıdır (Seta ve arkadaşları, 2023).

KAYNAKLAR

- Akbayrak, M. & Ahmet, M. Ö. (2016). "Synthesis and Electrochemical Polymerization of Diketopyrrolopyrrole Based Donor-Acceptor-Donor Monomers Containing 3,6 and 2,7 Linked Carbazoles." *Polymer Chemistry* 7:6110–19. doi: <https://doi.org/10.1039/C6PY01489E>
- Amarnath, V. & Kalyani, A. (1995). "Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans." *Journal of Organic Chemistry* 60(2):301–7. doi: 10.1021/jo00107a006
- Atalar, T., Atilla, C. & Fatih, A. (2009). "The Synthesis, Characterization and Energy Transfer Efficiency of a Dithienylpyrrole and BODIPY Based Donor-Acceptor System." *Turkish Journal of Chemistry* 33(3):313–19. doi: 10.3906/kim-0809-45
- Ayranci, R., Tugba S., Merve, G., Dilek Odaci D., Metin, A. & Suna, T. (2015). "Comparative Investigation of Spectroelectrochemical and Biosensor Application of Two Isomeric Thienylpyrrole Derivatives." *RSC Advances* 5(65): 52543–49. doi: 10.1039/c5ra07247f
- Belen'kii, L. I., G. P. Gromova, & V. I. Smirnov. (2008). "Reactions of 2,5-Di(2-Thienyl)Pyrroles*." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 44(9):1092–1100.
- Bezin Carbas, B. & Emine Gül C.E. (2022). "A Classified and Comparative Review of Poly (2,5-Dithienyl- N-Substituted- Pyrrole) Derivatives for Electrochromic Applications." *European Polymer Journal* 175 (June): 111363. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2022.111363

- Cai, S., Hailin W., Shuzhong W., Haijun N., Cheng W., Xiankai J., Xuduo B. & Wen W. (2017). “Electrochromic Polymers Electrochemically Polymerized from 2, 5–Dithienylpyrrole (DTP) with Different Triarylamine Units: Synthesis, Characterization and Optoelectrochemical Properties.” *Electrochimica Acta* 228:332–42. doi: 10.1016/j.electacta.2017.01.071
- Carbas, Buket B. (2025). “Disruptive Electrochromic Materials: Carbazole-Based Conjugated Polymers.” *ACS Applied Polymer Materials* 7:4051–76. doi:10.1021/acsapm.4c03585
- Coban, F., Rukiye A. & Metin A. (2020). “Synthesis and Electropolymerization of a Multifunctional Naphthalimide Clicked Carbazole Derivative.” *Polymer International* 69(3):265–73. doi: 10.1002/pi.5942
- Dudnik, Alexander S. & Vladimir G. (2010). *Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Fused Five-Membered Aromatic Heterocycles*.
- Gumusay, O., Tugba, S., Hakan, C. S., Metin, A. & Halil, C. (2017). “Electrochemistry of Secondary Amine Substituted 2,5-Di(2-Thienyl)Pyrrole Derivative and Its Copolymer.” *Journal of The Electrochemical Society* 164(7):H421–29. doi: 10.1149/2.0291707jes
- Kart, S. Ö., A. Ebru, T., Hakan, Can S., Metin A. & Hasan, H. K. (2015). “Theoretical Study of the Structure-Properties Relationship in New Class of 2,5-Di(2-Thienyl)Pyrrole Compounds.” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 137:1174–83. doi: 10.1016/j.saa.2014.08.143.

- Keiichiro, S., Shingo, M., Tomoyuki, K., Kenichi, K., Yuji, M. (2023). "Giant Grain Growth of 2,5-Di(2-thienyl)-1*H*-pyrrole Crystal Films: Kinetic Analysis of Self-Crystallization from Its Supercooled Liquid in Vacuum Deposition." *Cryst. Growth Des.* 23 (5) 3731–3739. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c00128>
- Knorr, L. (1886). "Synthese von Pyrrolderivaten." *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 17(2):1635–1942. doi: 10.1002/cber.188601902335
- Korostova, S. E., S. G. Shevchenko, E. Yu. Shmidt, I. A. Aliev, I. M. Lazarev & M. V. Sigalov (1992). "Pyrroles From Ketoximes And Acetylene 42.* Features Of The Synthesis Of New 2- Arylpyrroles." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 28:510–14. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00475246>
- Kung, Y. R., Sin, Y. C. & Sheng, H. H. (2020). "Electrosynthesis and Electrochromism of a New Crosslinked Polydithienylpyrrole with Diphenylpyrenylamine Subunits." *Polymers* 12(12): 1–18. doi: 10.3390/polym12122777
- Li, H., Xiaomeng, S., Datai, L., Xinchang, L., Xianchao, D., Shuai, L., Xiaojing, X., Xinfeng, C., Dongqin Bi & Dongfang, Q. (2025). "Facile Synthesis of Novel Conducting Copolymers Based on N-Furfuryl Pyrrole and 3,4-Ethylenedioxythiophene with Enhanced Optoelectrochemical Performances Towards Electrochromic Application." *Molecules* 30(1). doi: 10.3390/molecules30010042.

- Minetto, G., Luca, F. R., Alessandro, S. & Maurizio, T. (2005). "Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction - Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes." *European Journal of Organic Chemistry* (24):5277–88. doi: 10.1002/ejoc.200500387.
- Prabhakar, P. S., Asiful, H. S., Mohammad, R. K. & Saikat, D. (2024). "Extending the Carbon Chain Length of Carbohydrate-Derived 5-Substituted-2-Furaldehydes by Condensing with Active Methylene Compounds under Organocatalytic Conditions." *ACS Omega* 9(37):38648–57. doi: 10.1021/acsomega.4c04261.
- Rybakiewicz-Sekita, Renata, P. T., Roman, G., Jakub, D., Przemyslaw, L., Marzena, B., Lukasz, S., Anna, M., Malgorzata, Z. & Adam, P. (2022). "D-A-D Compounds Combining Dithienopyrrole Donors and Acceptors of Increasing Electron-Withdrawing Capability: Synthesis, Spectroscopy, Electropolymerization, and Electrochromism." *Journal of Physical Chemistry B* 126(22):4089–4105. doi: 10.1021/acs.jpcc.2c01772.
- Seifinoferest, B., Arezoo, T., Bagher, L. & Mohammad, M. (2021). "Ullmann-Goldberg and Buchwald-Hartwig C–N Cross Couplings: Synthetic Methods to Pharmaceutically Potential N-Heterocycles." *Asian Journal of Organic Chemistry* 10(6):1319–44. doi: 10.1002/ajoc.202100072.
- Söyleyici, H. C., Metin, A., Yüksel, Ş., Dilek, O. D. & Suna, T. (2013). "New Class of 2,5-Di(2-Thienyl)Pyrrole Compounds and Novel Optical Properties of Its Conducting Polymer." *Materials Chemistry and Physics* 142(1):303–10. doi: 10.1016/j.matchemphys.2013.07.019.

- Tarkuc, S., Metin, A., Erdal, O. & Levent, T. (2008). “Electrochromic Properties of ‘Trimeric’ Thiophene-Pyrrole-Thiophene Derivative Grown from Electrodeposited 6-(2,5-Di(Thiophen-2-Yl)-1H-Pyrrol-1-Yl) Hexan-1-Amine and Its Copolymer.” *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 45(2):164–71. doi: 10.1080/10601320701786976.
- Zhao, Q., Pengfei, N., Gangguo, Z., Chuanye, Z., Zhenlu, S. & Meichao, L. (2023). “Preparation, Characterization and Electrocatalytic Performance of a Novel Poly (2,5-Di(Thienyl)Pyrrole) Modified Electrode Bearing TEMPO.” *Journal of Electroanalytical Chemistry* 938 (December 2022): 117407. doi: 10.1016/j.jelechem.2023.117407.

PLAZMA LİPİDLERİNİN GÖREVLERİ, SERUMDA ARTMASI YA DA AZALMASI DURUMLARI

Burhan BUDAK¹

1. GİRİŞ

Lipitler yağ asitleri ile ilişkili suda çözünmeyen (hidrofobik) apolar yapıya sahip hetero bileşiklerdir. Apolar yapıya sahip olduklarından dolayı suda çözünmezken polar yapılarda (kloroform, eter, benzen, alkol ve aseton vs.) çözünebilirler. Vücut metabolizmasında bazı lipitler sentezlenirken (VLDL, IDL ve LDL) bazı lipitler ise sentezlenmez (monogliseridler, serbest yağ asitleri ve serbest kolesterol) dışarıdan diyetle alınır. Diyetle alınan lipitler karaciğerde sentezlenir ve periferik dokulara taşınır. Periferik dokulara taşınan lipitlerde enerji ihtiyacı olarak kullanılır. Lipitlerin enerji değerleri karbohidrat ve proteinlere kıyasla iki kat daha fazladır ve yaklaşık 9kcal/g'dır. Lakin vücutta yakılması durumunda karbohidratlara ve proteinlere kıyasla daha fazla oksijene ihtiyaç duyarlar.

Diyetle alınan ve vücutta sentezlenen lipitler kendi içerisinde;

- Trigliserid-yag asitleri
- Kolesterol
- Fosfolipidler
- Lipoproteinler olarak ayırım gösterirler (1).

¹ Öğr. Gör. Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, burhanbudak_DR@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-3715-5861.

1.1. Trigliserid-yağ Asitleri

Gliserolün üç tane hidroksil grubu ile yağ asitlerinin oluşturduğu esterlere trigliserid denir. Metabolizmada lipoprotein lipaz enzimi tarafında parçalanır ve elde edilen yağ asitleri enerji eldesi için kullanılır. Yağ asitleri bir ucunda metil grubu diğer ucunda karboksil grubunu bulunduran düz zincirli hidrokarbon molekülleridir. Yağ asitleri kendi içerisinde çift bağ içermeyen doymuş (satüre) ve çift bağ içeren doymamış (ansatüre) olarak ayrılır. Doymamış yağ asitleri içerisinde linoleik, linolenik ve araşidonik 18-20 karbon uzunluğuna sahip çift bağ içeren esansiyel yağ asitleri vardır. Bu esansiyel yağ asitleri vücut tarafından sentez edilmez ve dışarıdan alınması gerekmektedir. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin özellikleri ve hangi besinlerde bulunduğu Tablo 1’de gösterilmiştir (2).

Tablo 1. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin özellikleri ve bulunduğu besinler (1,2)

Yağ asitleri	Kısa gösterimi	Doymunluğu	Erime noktası (°C)	Bulunduğu kaynak
Butirik	C-4:0	Doymuş	-8	Süt yağı
Kaproik	C-6:0	Doymuş	-2	Süt yağı
Kaprilik	C-8:0	Doymuş	16	Süt-palmye yağı-hindistancevi zi yağı
Kaprik	C-10:0	Doymuş	31	Süt-palmye yağı-hindistancevi zi yağı
Laurik	C-12:0	Doymuş	44	Süt-hindistancevi zi yağı
Miristik	C-14:0	Doymuş	54	Süt-Hindistancev izi yağı

Yağ asitleri	Kısa gösterimi	Doymunluğu	Erime noktası (°C)	Bulunduğu kaynak
Palmitik	C-16:0	Doymuş	63	Hayvansal-bitkisel yağ
Stearik	C-18:0	Doymuş	70	Hayvansal-bitkisel yağ
Araşidik	C-20:0	Doymuş	76	Yer fıstığı-süt yağı
Palmitoleik	C-16:1	Doymamış	1	Balık-hayvansal yağ
Oleik	C-18:1	Doymamış	13	Hayvansal-bitkisel yağ
Linoleik*	C-18:2	Doymamış	-6	Yer fıstığı-pamuk-soy-mısır yağı
Linolenik*	C-18:3	Doymamış	-11	Keten tohumu-soya-ceviz-balık
Araşidonik*	C-20:4	Doymamış	-50	Et-balık-süt yumurta-soya-ayçiçeği yağı

C-16:1 ile C-20:4 arasındaki yağ asitleri doymamıştır ve yandaki sayılar çift bağ sayısını gösterir. Doymamış yağ asitleri vücut tarafından sentezlenebilir. Sadece yıldız (*) ile gösterilen yağ asitleri esansiyel yağ asitleridir. Vücut tarafından sentezlenemez. Sağlık açısından dışarıdan besin takviyesi ile alınması gerekir. Ayrıca doymamış yağ asitlerinin çift bağ sayısı (C:1, C:2, C:3) arttıkça erime sıcaklığı azalır.

1.2. Kolesterol

Kolesterol steroid yapıda katı bir alkol olup, 17.karbon atomuna bağlı hidrokarbon yan zincirlerinden dolayı lipit özelliği gösterir. Kolesterol dışarıdan diyetle alındığı gibi, vücutta asetil-CoA'dan da kolayca sentezlenebilir. Kolesterol safra asitleri, D vitamini ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Ayrıca

hücre zarının yapısına dahil olur. Hücre zarının kendine özgü akışkan formunda kalmasına yardımcı olur. Kolesteroleden enerji üretilmediğinden dolayı, sentezi kolay yıkımı ise zordur. Normal plazma kolesterolünün %70 yağ asitleri ile esterleşmiş (ester kolesterol), %30 da serbest kolesteroldür. Bütün yaşlar için ideal kolesterol miktarı 200 mg/dL den düşük olmalıdır. Kolesterol bazı durumlarda artabilir yada azalabilir (1,2).

Kolesterolün arttığı durumlar;

- Ateroskleroz
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidi
- Lösemi
- Eklampsi
- Böbrek hastalıkları (nefrit, nefroz)
- Karaciğer hastalıkları (sarılık, infeksiyöz hepatit)

Kolesterolün azaldığı durumlar;

- Anemi
- Enfeksiyon
- Malnutrisyon
- Hemofili
- Steatore
- Hipertiroidizm
- Karaciğer hastalıkları (terminal portal siroz) gibi durumlar kolesterolün serumdaki değerlerini etkiler (1,2).

1.3. Fosfolipidler

Fosfolipidler, hücre zarında bulunan hidrofilik bir baş grubu ve iki hidrofobik asil zincirden oluşan amfililik moleküllerdir. Hücrelerde sinirsel iletim gibi birçok önemli fonksiyonlarda rol alırlar. Fosfolipidler gliserofosfolipidler ve sfingofosfolipidler olmak üzere ikiye ayrılır. Gliserofosfolipidler ise fosfatidilkolin (PC), fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS), fosfatidik asit (PA), fosfatidilinositol (PI) ve fosfatidilgliserol (PG) olmak üzere altı gruba ayrılır. Memeli hücrelerde en bol bulunan fosfolipid fosfatidilkolindir. Ökaryotik hücrelerdeki bu lipitler zara gömülü proteinlerin fonksiyonlarına önemli etkileri vardır. Ayrıca memeli hücrelerinin farklı organellerinde farklı fosfolipid bileşimine sahiptir (3,4).

1.4. Lipoproteinler

Lipoproteinler, lipidlerin plazmada taşınma şeklidir. Lipidler suda çözünmediklerinden dolayı, plazmada proteinler tarafından taşınırlar. Hem lipitleri plazmada taşıırken çözünür halde tutmayı sağlarlar hem de yapılarındaki lipit içerikleri çeşitli dokulara aktarılması sağlanır. Lipoproteinler;

- Şilomikron,
- VLDL,
- IDL,
- LDL
- HDL olmak üzere beş ana gruba ayrılır (1,2).

Şilomikron, lipoproteinlerin en büyüğü ve yoğunluğu en az olanıdır. Bileşiminde en fazla trigliserid en az ise protein içerir. Eksojen (diyet) kaynaklı lipidlerin ince bağırsaktan diğer dokulara taşınmasını sağlarlar. VLDL, şilomikrondan daha küçük yapıya sahiptir. Karaciğerde oluşur. Endojen trigliserid bakımından oldukça zengindir. Karaciğerde sentezlenen

trigliserid ve kolesterolün ekstrahepatik dokulara taşımakta görev alır. LDL, VLDL artışı olarak damar içinde sentezlenir. Trigliserid içeriği az lakin kolesterol açısından en zengin lipoproteindir. LDL, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşımakla sorumludur bu sebeple kötü kolesterol olarak bilinir. Ayrıca, makrofajlar tarafından endositoz (klatrin) aracılığıyla katabolize edilebilir. Özellikle okside LDL tercihen kullanılır. Bu yüzden plazmada LDL arttığı durumlarda makrofaj fazla miktarda kolesterol alarak yağla dolmuş kesecik halini alırlar. Bu hücrelere köpük hücre denir. Köpük hücreleri ateroskleroza sebep olabilmektedirler. HDL, LDL'den daha küçüktürler. HDL'nin kitlece oranında % 50 protein, % 30 fosfolipid ve % 20 kolesterol içerir. HDL partikülü karaciğer ve ince bağırsaktan sentezlenirler. Başlıca fonksiyonu dokulardan karaciğere kolesterol taşımaktır. Bu sebeple iyi kolesterol olarak bilinir. HDL artması organizmanın lehine, azalması ise aleyhine bir durumdur (5,6).

Kandaki trigliserid ve kolesterol gibi lipit düzeyine lipidemi ve lipemi denir. Kan lipitlerinin normal sınırdan olmasına normolipidemi, normal sınırlarının üzerinde olmasına hiperlipidemi, normal sınırlar altında olmasına ise hipolipidemi denir. Lipit değerleri değişkendir. Bu değerler;

- Yaş,
- Genetik
- Beslenme yapısına göre değişkenlik gösterebilir.

Japonyada kolesterol değeri 165mg/dL iken batı ülkelerinde kolesterol sınırı 210 mg/dL'dir. (1,2).

2. HİPERLİPİDEMİ

Hiperlipidemi, kan serumunda trigliserit veya kolesterol yüksekliği olarak tanımlanır. Hiperlipidemi primer (genetik) veya sekonder (çevresel) faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Sekonder hiperlipidemi ise obezite, diyabet, alkolizm, anabolik

steroidler ve hipotiroidizm gibi durumlar sonucu gerçekleşebilir. Primer hiperlipidemide genetik faktörlerden kaynaklanan yüksek lipid değerleri gözlemlenir. Primer hiperlipidemi kendi içerisinde hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve karışık hiperlipidemi olarak sınıflandırılır. Primer hiperlipidemi alt grupları ve nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir. (2, 7).

Tablo 2: Primer hiperlipidemi alt grupları ve hastalık nedenleri (2)

<i>Hiperlipidemi alt grupları</i>	<i>Hastalık tanımı ve nedenleri</i>
TİP-I Hiperlipoproteinemi	Hiperşilomikron hastalığıdır. Lipoprotein lipaz yokluğuna bağlı olarak şilomikron miktarı artar. Splenomegali, hepatomegali, pankreatit ve erüptif ksantoma görülebilir.
TİP-II Hiperlipoproteinemi (ailesel hiperkolesterolemi)	LDL reseptörleri az yada hiç olmayabilir. Buna bağlı olarak LDL ve VLDL miktarlarında artış gözükür. Buna bağlı olarak elin sırt kısımlarında, dirsekte ve göz çevresinde kolesterol birikir.
TİP-III Hiperlipoproteinemi (Dis-beta lipoproteinemi)	Apo EII’nin Apo E reseptörlerine olan ilgisi düşüktür. Bu sebepten ötürü IDL’nin LDL’ye dönüşümü yetersizdir. Bu nedenle IDL artışı fazladır.
TİP-IV Ailesel Hipertrigliseridemi	
Familiyal defektif Apo B-100	Apo B-100’de bir mutasyon sonucu görülür. LDL metabolizması yetersizdir.
Wolman hastalığı	LDL’yi metabolize eden hücrelerin lizozomlarda kolesterol ester hidrolaz yetersizliği sonucu gelişir. LDL klirens hızı azaldığında hiperkolesterolemi görülür.
Hepatik lipaz hastalığı	VLDL artıklarının temizlenmesinde kusur vardır.
Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği	LCAT enzim eksikliği ters kolesterol taşınmasında yetersizliğe yol açar. Kolesterol yakalama ve esterleştirme fonksiyonunu gösteremez. Çeşitli hücrelerde serbest kolesterol birikir. Hastalığın en tipik özelliği, gözlerde balık gözü gibi buğulu bir hal almasına sebep olur.

3. HİPOLİPİDEMI

Hipolipidemi, plazma lipoprotein düzeylerinde primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) faktörlere bağlı olarak gelişen lipid düzeylerinin normal sınırlar altına olması durumuna denir. Primer hipolipidemi, sekonder hipolipidemi kıyasla daha az sıklıkta karşımıza çıkar. Primer hipolipidemi, lipid metabolizmasındaki genetik bir bozukluktan kaynaklanır. LDL ve HDL düşüklüğüne göre farklılıklar gösterir. Diyetle alınan lipitler önce lümende emülsifiye ve hidroliz olur, hidrolize yağlar enterositlere alınır ve enterositlerde yeniden sentezlenip lipoprotein olarak paketlenip sekresyon edilmesi şeklinde üç aşamada gerçekleşir. Şilomikron oluşumu esnasında Apo B8, sarlB GTBase ve mikrozomal transfer proteinlere ihtiyaç vardır. Bu proteinlerdeki eksiklikler LDL lipolipidemi oluşumuna neden olmaktadır. Sekonder hipolipidemi ise malabsorpsiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, malnutrisyon, karaciğer hastalıklar ve bazı endokrinolojik bozukluklar nedeniyle gelişebilir (8). Primer ve Sekonder hipolipidemi alt grupları ve nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Primer ve Sekonder hipolipidemi alt grupları ve hastalık nedenleri (8)

<i>Hipolipidemi alt grupları</i>	<i>Hastalık tanımı ve nedenleri</i>
Primer	
Abetalipoproteinemi	MTP geninde mutasyon sonucu meydana gelir. Yağda eriyen vitaminlerde eksiklik gözükür. Klinikte ataksi, tremor, fasiyal parazi, dismetri ve parestezi gözükabilir.
Familiyal hipobetalipoproteinemi	APOB gen defekti sonucu meydana gelir. ApoB defekti sonucu şilomikron sentez bozukluğu gelişir ve hipolipidemi gözükür. Klinikte karında şişlik ve yağlı dışkılama görülebilir.

Hipolipidemi alt grupları	Hastalık tanımı ve nedenleri
Şilomikron retansiyon hastalığı	Sarl B geninde mutasyon sonucu meydana gelir. Bu gen bozukluğu sonucu vizikül oluşumu bozulur ve şilomikronun hücre içine trafiğinde bozukluklar gelişir.
Tangier hastalığı	ABCA1 geninde mutasyon sonucu meydana gelir. Bu gen bozukluğu sonucu dokularda bulunan kolesterol HDL yapısına katılamaz. Dalak, karaciğer ve kemik iliği bazı dokularda köpük hücre oluşumu gözlemlenebilir ve nöronlarda kolesterol esterleri birikebilir.
APO A-1 eksikliği	APO A-1 gen eksikliği sonucu HDL partikülünün ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivasyonu olumsuz etkilenir. Plazmada HDL kolesterol düzeylerinde düşüş gözlemlenir. Klinikte palmar, ksantoma, ksantelazma ve koroner kalp hastalığı gelişebilir.
Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği	Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim eksikliği sonucu serbest kolesterol kolesterol esterine dönüştürülemez ve HDL yapısına katılamaz. Klinikte nefrotik sendrom, kornea bulanıklaşması, anemi ve böbrek tutulumu gözlemlenebilir.
Sekonder	
Anemiler	Anemili hastalarda çoğalan eritrositler sonucu kolesterol gereksinimi artar.
Kronik hastalıklar	Proinflamatuvar (IL-6, TNF ve IL-10) lipid metabolizması üzerinde etkileri vardır.
Hipertiroidi	LDL katabolizmasında artış gözükür ve kolesterolün safradan atılımı artar.
Enfeksiyonlar	Bakteriyel, parazitik ve viral tüm enfeksiyonlarda proinflamatuvar sitokinler lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilenir.
Malabsorpsiyon sendromları	Diyetle yetersiz alınan lipidler eksojen lipid kaynağını olumsuz etkiler. Ayrıca yağ emilim bozuklukları sonucu hipolipidemi gerçekleşebilir.

4. SONUÇ

Lipitler dışarıdan diyetle alınır ve vücutta metabolize edilerek dönüşüme uğrarlar. Lipitlerin diyetle alınma aşamasında yada metabolize edilme aşamasında serumdaki lipit miktarında değişiklikler gözlemlenebilir. Metabolize edilme aşamasında lipitlerin serumda artması durumu sonucu hiperlipidemi azalması sonucunda hipolipidemi gelişebilir. Vücuttaki lipitlerin metabolize edilmesi farklılıkları primer (genetik faktör) ve sekonder (çevresel faktör) sonucu gelişebilir.

KAYNAKLAR

- Konukoğlu, D. (2019). *Temel ve Klinik Biyokimya*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Mehmetoğlu, İ. (2019). *Klinik Biyokimya El Kitabı (Hematoloji ve Seroloji Laboratuvarları İlaveli)*, Konya: Atlas Yayınevi.
- Morita, S. ve Ikeda, Y. (2022). Regulation of membrane phospholipid biosynthesis in mammalian cells. *Biochemical Pharmacology*. 206, 115296.
- Vance, J.E. (2015). Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells. *Traffic*. 16, 1-18.
- Nelson, D. L. ve Cox, M. M. (2016). *Lehninger Biyokimyanın ilkeleri*, Ankara: Palme Yayıncılık
- Ferrier, D. R. (2019). *Lippincott Biyokimya: Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi
- Öngün Yılmaz, H. (2018). Hiperlipidemi ve Beslenme. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırma Dergisi*. 1, 2, 72-82.
- Erdur, C.B. ve Güzin, Y. (2016). Çocuklarda hipolipidemiler. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 6, 1, 1-8.

STIMULI-RESPONSIVE LIQUID CRYSTALS: FROM MOLECULAR DESIGN TO SMART APPLICATIONS

Barış SEZGİN¹

1. INTRODUCTION

Stimuli-responsive liquid crystals (LCs) combine the orientational order of crystals with the fluidity of liquids while responding reversibly to external stimuli such as temperature, light, electric or magnetic fields, and chemical environment. This dynamic self-organization and tunable anisotropy have expanded their use far beyond display technologies into photonic devices, soft actuators, sensors, and adaptive optics.

This chapter examines how diverse molecular design strategies integrate thermal, photoinduced, and supramolecular responsiveness into liquid-crystal systems, leading to tunable, reprogrammable, and reversible soft-matter functionalities. Finally, it connects these molecular principles to device-level applications such as optical data storage, soft robotics, and smart windows, offering an integrated perspective on how stimuli-responsiveness can be engineered in next-generation adaptive LC materials.

¹ Asst. Prof., Süleyman Demirel University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Chemistry, Isparta, Turkey, barissezgin@sdu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5359-4488.

2. MOLECULAR DESIGN PRINCIPLES OF STIMULI-RESPONSIVE LIQUID CRYSTALS

2.1. Calamitic, Bent-Core, Dimeric, and Side-Chain Liquid Crystals

Covalent LC architectures control responsiveness by modulating anisotropy, conformational freedom, and intermolecular forces at the molecular level. Rod-like calamitics remain central to nematic and smectic phases, where terminal polarity, lateral groups, and spacer length determine mesomorphism. Bent-core and dimeric mesogens expand this scope through spontaneous chirality, polar order, and odd-even spacer effects, stabilizing twist-bend or atypical smectics. Embedding mesogens into side- or main-chain polymers (LCPs/LCEs) connects molecular order with macroscopic actuation under heat or light, bridging small-molecule and polymer systems (Bisoyi & Li, 2022; Mandle, Gibb, & Hobbs, 2024; White & Broer, 2015). Bent-core systems often show ferroelectric or blue-phase-like textures and unusual SmA behavior, extending electro-optic possibilities beyond calamitics. Recent reports highlight how core geometry and transverse dipoles dictate mesoscopic order (Giesselmann, Kitzerow, & Zentel, 2024; Mishra, Pratap, & Roy, 2024). Dimers, linking two mesogens via flexible spacers, exhibit parity-dependent phase stability odd spacers favor bent conformations and N_{TB} phases, while even spacers suppress them (Jakli, 2022; Pardaev et al., 2016; Yu & Wilson, 2022; Yuan et al., 2024). Imine and ester linkages do more than adjust molecular dipole or flexibility; they also introduce dynamic covalent features that allow reprogramming, self-healing, and recyclability in liquid-crystal elastomer networks. Several studies have shown that imine or ester exchange reactions play a central role in stress relaxation and vitrimer-like behavior, while certain photo-active imines can couple light absorption directly

to bond-exchange events (Nada et al., 2022; Z. Wang & Cai, 2020; Wu & Greenfield, 2024). Lateral halogenation further adjusts polarizability, viscosity, and birefringence, sometimes yielding broad SmA windows or polar nematics. Systematic fluorination lowers T_{NI} and widens nematic ranges, whereas terminal halogens shift phase spans. Broader studies link halogen bonding and heavy-atom effects to directional mesogenic assembly (Devadiga & Ahipa, 2021; Gibb, Hobbs, & Mandl, 2025; Liang et al., 2024; Saccone & Catalano, 2019; Strachan, Górecka, Hobbs, & Pocięcha, 2025)

2.2. Hydrogen-Bonded and Halogen-Bonded Systems

Supramolecular liquid crystals (SMLCs) are built through reversible hydrogen and halogen bonds, which organize mesogenic units without permanent covalent links. In hydrogen-bonded systems, donor-acceptor pairs such as acid-pyridine or phenol-pyridine enable easy control of mesophase type and transition temperature by adjusting stoichiometry or substitution (Lugger et al., 2022). Because these interactions can form and break reversibly, the materials respond to temperature, solvent, or guest molecules often showing broad SmA ranges, columnar order, and sometimes chirality from achiral components (Liu et al., 2021). Halogen bonding adds σ -hole directionality and tunable strength (Cavallo et al., 2016). Complexes of iodoperfluoroaryl donors with pyridyl acceptors yield stable nematic or smectic phases, where heavy atoms and fluorinated groups enhance thermal stability and birefringence. Compared with H-bonded analogues, X-bonded LCs align more sharply and remain stable over wider ranges, occasionally giving rise to chiral superstructures (Saccone & Catalano, 2019). A hallmark of SMLCs is dynamic reversibility: H- or X-bond networks can disassemble and reassemble under mild stimuli, enabling self-healing, reprocessing, and erasable alignment. Hybrid networks combining H-bonding and coordination bonds exhibit shape

memory and self-repair (Uchida, Yoshio, & Kato, 2021). Incorporating azobenzene or other photochromophores couples photoisomerization to mesophase transitions. H-bonded azobenzene polymers display light-driven bending and phase switching (Nie, Liu, Yan, & Zhang, 2017), while halogen-bonded fluorinated azobenzene-stilbazole complexes undergo efficient LC-isotropic transitions with < 4 % cis-isomer content (Fernandez-Palacio et al., 2016). Because binding affinity and packing shift under light, multistable, light-written states can be kinetically trapped in both frameworks.

2.3. Photoactive Motifs and Multistability

Azobenzene and related chromophores are widely used in liquid-crystal design because their reversible *trans-cis* photoisomerization produces large geometric and dipolar changes. When embedded in mesogenic cores or as side chains, this transformation can induce phase transitions, alignment changes, and photomechanical motion enabling optical switching and actuation without wiring (Bisoyi & Li, 2016). Recent advances in visible-light-responsive azobenzenes overcome the limitations of UV activation and open the door to low-power, biocompatible devices (Lv, Zhang, Wang, Zhang, & Tang, 2024). Embedding azopyridine units into hydrogen-bonded supramolecular frameworks, as demonstrated by Anders et al., provides a direct route to photo-responsive nematic materials. In these systems, a benzoic acid derivative acts as a proton donor while azopyridine derivatives serve as acceptors, forming N $\cdots$ H-O hydrogen bonds that stabilize the nematic phase. Upon UV irradiation (365 nm), *trans-cis* photoisomerization of the azopyridine disrupts molecular alignment, inducing a rapid and reversible nematic-isotropic transition within seconds, which recovers spontaneously in the dark. This coupling between photoisomerization and supramolecular self-assembly enables light-controlled phase

switching without any covalent modification. The study highlights how incorporating azo units into hydrogen-bonded dimers yields self-healing, reprogrammable, and optically addressable liquid-crystalline materials, providing a blueprint for future photonic and nonlinear optical applications (Anders, Abu Bakar, Nirgude, & Alaasar, 2025).

2.4. Structure-Property-Application Correlations

Establishing reliable structure-property-application relationships is essential for translating stimuli-responsive liquid crystals (LCs) from the laboratory to functional devices. Even small changes in core geometry, linker type, or substituent pattern can cause major shifts in transition temperatures, dielectric anisotropy, rotational viscosity, and birefringence. For instance, lateral fluorination in calamitic mesogens typically lowers the nematic-isotropic transition and widens the SmA range, influencing switching thresholds and optical contrast (Bisoyi & Li, 2022). Likewise, azobenzene incorporation induces light-driven conformational changes that modulate elastic constants and trigger reversible phase transitions, directly affecting response speed and stability (Bisoyi & Li, 2016). To establish these correlations, complementary in situ techniques are required. Differential scanning calorimetry (DSC) quantifies enthalpy and entropy changes during thermal transitions, serving as a thermodynamic fingerprint of molecular order. Polarized optical microscopy (POM) visualizes texture evolution and defect dynamics, confirming mesophase identity and alignment. Dielectric spectroscopy yields field-dependent permittivity and dielectric anisotropy, while UV-Vis spectroscopy tracks photoisomerization kinetics of chromophores such as azobenzenes. Variable-temperature FT-IR probes H-bond rearrangements and cooperative interactions in supramolecular systems. Correlating these spectroscopic and morphological data enables quantitative links between molecular design, light-

induced motion, and macroscopic photomechanical output, forming the foundation for programmable LC systems (Kato, Uchida, Ichikawa, & Sakamoto, 2018; Priimagi, Barrett, & Shishido, 2014). Such multi-parameter correlations are key for device optimization. In soft actuators and LCEs, matching phase transition temperature and cross-link density to the operational range ensures large, reversible deformations. In optical data storage, materials with stable, reversible photo-birefringence and low fatigue are favored. Smart windows and adaptive coatings benefit from wide thermal ranges and low-voltage switching combined with durable alignment layers. Feeding structure-property-performance feedback into design cycles enables the creation of predictable, adaptive LC systems (Ula et al., 2018; White & Broer, 2015).

3. THERMALLY PROGRAMMABLE SMECTIC SYSTEMS

Thermally programmable smectic systems represent a promising subclass of stimuli-responsive liquid crystals, where the smectic phase exhibits a form of thermal memory or persistent structural state after heating/cooling cycles. Such behavior enables “write-once, read many” style programming, and is especially valuable for applications in reconfigurable optics, memory devices, and thermomechanical actuators.

3.1. Thermal Memory Effects in Smectic A Phases

Smectic A (SmA) phases are particularly suited for thermal memory due to their layered structure and relatively high viscosity, which hinders rapid relaxation of molecular orientation. In a notable recent work, Varshney et al., demonstrated a prolonged memory effect in the SmA phase of pure 8CB (4-octyl-4'-cyanobiphenyl), showing that molecular orientation persisted after removal of the driving stimulus

(Varshney, Prakash, & Singh, 2024). More recently, Neu et al. (2024) studied a series of novel smectic molecules with reversible molecular conformation transitions and showed light/bias-gated memory in SmA systems, attributing the effect to the stabilization of a particular conformer during cycling (Neu et al., 2024). These observations suggest that by careful molecular design selecting cores, linkages, and substituents that favor kinetic trapping in a layer structure one can program smectic states that persist under ambient conditions.

3.2. Phase Transition Control and Programming Strategies

Designing thermally programmable SmA systems requires control over transition temperature hysteresis, kinetic barriers, and conformational stability. One strategy is to use molecules that undergo conformation locking (*cis/trans*, *twist/planar*) near clearing temperatures, so that the “written” conformation relaxes slowly. Another is to choose lateral substituents (e.g. Cl, F) that increase the activation barrier for reversion, thus stabilizing the written state. Sezgin et al., for example, a new series of 3,5-dichlorinated imine-ester liquid crystal compounds were shown to produce thermally programmable SmA phases with robust memory windows (Sezgin & Şerbetcioğlu, 2026). Furthermore, in the domain of soft actuators, Kotikian et al., developed liquid crystal elastomer lattices whose deformations are thermally programmable by encoding SmA organizational states in the network (Kotikian et al., 2024).

3.3. Device-Level Implications and Challenges

From a device perspective, thermally programmable smectic systems must balance stability vs reversibility. A very strong memory may impede erasure; too weak a memory may relax prematurely. Key parameters include the hysteresis width

between write and erase temperatures, cycle durability, and mechanical stability under environmental stress. In implementations like memory shutters or smart windows, the programmed smectic orientation should survive minor thermal fluctuations. In actuators, the memory can bias motion, giving “directional memory” in thermal cycling. Embedding these materials into devices also requires attention to interface alignment layers, encapsulation effects, and strain accommodation.

4. PHOTOACTIVE AND AZOBENZENE-BASED LIQUID CRYSTALS

Light-responsive liquid crystals, particularly those incorporating azobenzene or related chromophores, have emerged as a key subclass of stimuli-responsive materials. The reversible *trans-cis* photoisomerization of azobenzene under illumination produces significant changes in molecular geometry, dipole moment, and polarizability, which can reorganize mesophases and enable optical switching, actuation, and modulation of optical properties. Recent research emphasizes shifting activation wavelengths into the visible range, improving photostability, and coupling photoisomerization to nanoscale morphologies and device-level performance (Lv et al., 2024; Meng et al., 2024)

4.1. Trans-Cis Photoisomerization and Mesophase/Morphology Behavior

Upon UV irradiation, azobenzene units in liquid-crystal matrices undergo *trans-cis* isomerization, introducing a steric kink that disrupts orientational order and can induce nematic or smectic-isotropic transitions. Thermal or visible-light back-isomerization restores the original mesophase. The isomerization kinetics, quantum yield, and thermal relaxation

rate define the responsiveness of such systems (Lv et al., 2024). Recent studies have extended this concept to hybrid and Recent studies extended this principle to hybrid and nanoparticle-LC systems. For instance, cellulose nanocrystals bearing azobenzene pendants acted as photoswitchable chiral dopants in nematic hosts: UV light modified the helical twisting power by shifting the trans-cis equilibrium, tuning the cholesteric pitch (Sezgin & Hegmann, 2022). Similarly, bent-core mesogens incorporating azobenzene within one rigid arm showed light-induced morphological reorganization coexisting helical nanofilaments (HNFs) and layered nanocylinders transformed into only HNFs upon UV exposure. Related chiral difluorinated bent-core analogues exhibited field-induced transitions from crystalline filaments to tilted smectic phases, demonstrating that both light and electric fields can direct nanoscale morphology in bent-core architectures (Sezgin et al., 2023). Design strategies also include placing azobenzene moieties as side chains, terminal groups, or bridging units, and tuning steric/electronic environments to optimize coupling between isomerization and mesophase organization. In cholesteric systems, doping with chiral bis-azobenzene dopants has enabled light-controlled pitch modulation and switching between reflective states in smart optical devices.

4.2. Visible-Light-Activated Liquid Crystal Systems

One limitation of classical azobenzene systems is their reliance on UV light, which can cause fatigue or photodegradation. Recent efforts have shifted the absorption of azobenzene derivatives into the visible region by introducing push-pull substituents, extended conjugation, or donor-acceptor motifs, enabling lower-energy, safer switching (Lv et al., 2024). Light-responsive liquid crystal elastomers (LCEs) exemplify this trend. Ceamanos et al., demonstrated a photomechanical contraction of ~7 % in azobenzene-containing LCE actuators

under physiological buffer conditions, proving feasibility in real environments (Ceamanos et al., 2023). Zhan et al., fabricated LCE coils mimicking plant tendrils: under UV they bent and twisted; under visible light (455 nm) they contracted reversibly ($\sim 120^\circ$ bending, $\sim 30\%$ contraction within seconds). Such visible-light systems extend potential applications to biomedical and wearable devices (Zhan et al., 2025).

4.3. Light-Driven Actuation and Optical Data Storage

Coupling photoisomerization to mechanical deformation or refractive-index modulation enables actuators, switches, and memory elements. In photonic cholesteric systems, embedding azobenzene in the LC matrix allows tunable reflection wavelengths, switchable transparency, or display modulation (Luu, Jo, Jeong, & Park, 2025). A light-responsive photonic cholesteric film can change its pitch under illumination, shifting reflected color bands and enabling pixel-level patterning in photonic devices. Furthermore, photoalignment techniques where surfaces are patterned by polarized light using azo dyes allow non-contact, high-resolution alignment for photonic elements and waveguides (Xi, Yan, Shen, Wang, & Cheng, 2023). These advances, together with nanoscale azobenzene incorporation strategies, point toward robust, reconfigurable optical components.

5. DEVICE-LEVEL APPLICATIONS

Stimuli-responsive liquid crystals enable contactless control, low-power switching, and programmable mechanics, which is why they're now central to soft actuators, smart windows, and reconfigurable photonics. Below, recent device advances are highlighted, with an emphasis on their implications for materials selection and design.

5.1. Soft Robotics and Actuators

Recent perspectives and reviews converge on LCEs as a leading materials platform for artificial muscles and autonomous soft machines, emphasizing multiscale programming and integration with simple stimuli. These works also chart routes to higher work densities and “physical intelligence” via anisotropic architectures and topological patterning (Jiang, Liu, Xiao, & Zhao, 2024; Zang et al., 2025). Thick, well-aligned light-responsive LCE films (≈ 0.4 -1 mm) now actuate efficiently under optical input, simplifying packaging and scaling. Recent advances show how braided LCE fiber actuators, made by weaving liquid-crystal filaments with conductive yarns, can produce fast and load-bearing motion at low voltages through localized Joule heating. Using additive or screen-printing methods, researchers have also created fully printed LCE-circuit hybrids, suggesting that soft mechatronic devices may soon be fabricated on demand. Meanwhile, azobenzene-based LCE coils and springs exhibit reversible twist-coil contractions under visible light, offering compact, bio-inspired actuation. Together, these developments signal a move beyond simple test strips toward functional, device-scale architectures capable of real mechanical work (Guillen Campos et al., 2024; X. Wang et al., 2023; Zhan et al., 2025; Zheng et al., 2024).

5.2. Smart Windows and Adaptive Coatings

Polymer-stabilized cholesteric devices have demonstrated true bistable smart windows, which is attractive for always-on building skins and e-paper-like glazing. Separately, low-voltage CLC windows achieve clear/scattering-free transmittance modulation, trimming drive electronics and energy budgets. Hybrid smectic/cholesteric stacks further deliver dual-function windows with reversible switching between privacy and clarity (Oh, Ji, Han, & Yoon, 2022; Zhou,

Zhang, Halder, Hu, & Yang, 2024). Electrically induced coloration of polymer-stabilized CLC films has reached broadband reflection suitable for thermal management (visible+NIR). These advances sit alongside updated reviews on PDLC/PSLC device physics and dopant strategies (conductive, photonic, or IR-active) for lowering thresholds and widening working Windows (Agarwal et al., 2025; Sun & Lu, 2023).

5.3. Photonics, Optical Memory, and Alignment-Patterned Elements

In recent years, azobenzene-based liquid-crystal polymers (LCPs) have been shown to enable rewritable optical data storage, in which reversible birefringence and holographic/grating writing can be induced and erased multiple times with light. These systems now display markedly improved fatigue resistance and retention, keeping non-contact, light-addressable memory relevant for micro-opto-mechanical application (Bugakov, Shibaev, & Boiko, 2024; Kinashi et al., 2025). Photoalignment methods have matured into device-class elements e.g., ultrathin, broadband micropolarizers patterned via azo-based alignment, and updated best-practice guidance for alignment design/processing in next-gen LC photonics. On the display/optics side, reflective CLC architectures are being evaluated for active-matrix reflective panels and adaptive Bragg elements (Huang, Wu, Luo, & Huang, 2024). Sunlight-driven azobenzene thin-film coatings with red-shifted absorbers (tetra-ortho-chloro-azobenzenes) enable passive, large-area optical reconfiguration and smart skins that respond under natural illumination (Das, Charlton, & Semiao, 2025).

5.4. Sensors, Electronics and Biosensing Interfaces

Beyond actuators and smart windows, stimuli-responsive liquid crystals (LCs) are increasingly applied in sensing and electronic platforms. Their anisotropic optical and dielectric

behavior makes them inherently sensitive to interfacial binding and environmental stimuli. Polymer-stabilized nematic or cholesteric films, for instance, serve as label-free ion or VOC sensors, where analyte adsorption shifts the refractive index or reflection wavelength, producing visible color changes at trace levels. LC droplets in microfluidic arrays function as biointerfaces for cell adhesion and culture, reporting local pH, temperature, or metabolite changes through distinct texture transitions. Meanwhile, hybrid LC-electrode systems exploit the LC phase as a tunable dielectric and optical transducer, enabling capacitive or impedance-based detection in flexible electronics. These examples illustrate the transition from passive optical switching to active, adaptive LC coatings capable of real-time chemical or biochemical sensing, paving the way for wearable diagnostics, environmental monitoring, and lab-on-chip technologies (Liao et al., 2012; Luan, Luan, & Luo, 2020; Oladepo, 2022; Schelski, Reyes, Pschyklenk, Kaul, & Lagerwall, 2021; Tang et al., 2024).

6. FUTURE PERSPECTIVES

Stimuli-responsive liquid crystals (LCs) are reaching a point where molecular design, supramolecular assembly, and device engineering begin to overlap. In the coming years, the focus will likely shift toward multi-responsive and hierarchical systems that combine light, heat, electric, magnetic, or chemical cues within one framework. Better alignment control and scalable manufacturing methods will help move these concepts from the lab to practical devices. At the molecular level, fatigue-resistant chromophores and dynamic covalent bonds can provide durable and tunable LC phases, while reversible supramolecular networks may support self-healing and recyclable materials consistent with green-chemistry aims. Meanwhile, integrating LC actuators and coatings into soft robotics or adaptive photonic

devices will require standardized ways to measure performance and lifetime. Looking ahead, combining computational design with in situ experiments should make it possible to predict structure-property-application trends more reliably, paving the way for truly programmable and sustainable LC technologies.

REFERENCES

- Agarwal, S., Srivastava, S., Joshi, S., Tripathi, S., Singh, B. P., Pandey, K. K., & Manohar, R. (2025). A Comprehensive Review on Polymer-Dispersed Liquid Crystals: Mechanisms, Materials, and Applications. *ACS Materials Au*, 5(1), 88-114. doi:10.1021/acsmaterialsau.4c00122
- Anders, C., Abu Bakar, M., Nirgude, T., & Alaasar, M. (2025). Nematic Phases in Photo-Responsive Hydrogen-Bonded Liquid Crystalline Dimers. *Crystals*, 15(6), 576. doi:10.3390/cryst15060576
- Bisoyi, H. K., & Li, Q. (2016). Light-Driven Liquid Crystalline Materials: From Photo-Induced Phase Transitions and Property Modulations to Applications. *Chemical Reviews*, 116(24), 15089-15166. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00415
- Bisoyi, H. K., & Li, Q. (2022). Liquid Crystals: Versatile Self-Organized Smart Soft Materials. *Chemical Reviews*, 122(5), 4887-4926. doi:10.1021/acs.chemrev.1c00761
- Bugakov, M., Shibaev, V., & Boiko, N. (2024). Azobenzene-containing liquid crystalline poly(methacrylates) with different spacer length as media for holographic grating recording. *Journal of Polymer Science*, 62(10), 2157-2165. doi:10.1002/pol.20230959
- Cavallo, G., Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G., & Terraneo, G. (2016). The Halogen Bond. *Chemical Reviews*, 116(4), 2478-2601. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00484

- Ceamanos, L., Mulder, D. J., Kahveci, Z., López-Valdeolivas, M., Schenning, A. P. H. J., & Sánchez-Somolinos, C. (2023). Photomechanical response under physiological conditions of azobenzene-containing 4D-printed liquid crystal elastomer actuators. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(18), 4083-4094. doi:10.1039/D2TB02757G
- Das, P., Charlton, L., & Semiao, A. J. C. (2025). Sunlight-driven azobenzene-based thin films for smart coating applications. *Applied Materials Today*, 45, 102852. doi:10.1016/j.apmt.2025.102852
- Devadiga, D., & Ahipa, T. N. (2021). An up-to-date review on halogen-bonded liquid crystals. *Journal of Molecular Liquids*, 333, 115961. doi:10.1016/j.molliq.2021.115961
- Fernandez-Palacio, F., Poutanen, M., Saccone, M., Siiskonen, A., Terraneo, G., Resnati, G., ... Priimagi, A. (2016). Efficient Light-Induced Phase Transitions in Halogen-Bonded Liquid Crystals. *Chemistry of Materials*, 28(22), 8314-8321. doi:10.1021/acs.chemmater.6b03460
- Gibb, C. J., Hobbs, J., & Mandle, R. J. (2025). Systematic Fluorination Is a Powerful Design Strategy toward Fluid Molecular Ferroelectrics. *Journal of the American Chemical Society*, 147(5), 4571-4577. doi:10.1021/jacs.4c16555
- Giesselmann, F., Kitzerow, H., & Zentel, R. (2024). Fifty years of liquid crystal research in the mirror of the German Liquid Crystal Conference. *Liquid Crystals Today*, 33(1), 2-9. doi:10.1080/1358314X.2024.2415787

- Guillen Campos, J., Tobin, C., Sandlass, S., Park, M., Wu, Y., Gordon, M., & Read de Alaniz, J. (2024). Photoactivation of Millimeters Thick Liquid Crystal Elastomers with Broadband Visible Light Using Donor-Acceptor Stenhouse Adducts. *Advanced Materials*, 36(35). doi:10.1002/adma.202404932
- Huang, Z., Wu, Y., Luo, S., & Huang, H. (2024). Programmable broadband ultrathin micropolarizer based on photoalignment technology. *Scientific Reports*, 14(1), 24274. doi:10.1038/s41598-024-75095-9
- Jakli, A. (2022). Odd-even effects in liquid crystals. *Liquid Crystals*, 49(7-9), 1010-1019. doi:10.1080/02678292.2021.2000054
- Jiang, Z.-C., Liu, Q., Xiao, Y.-Y., & Zhao, Y. (2024). Liquid crystal elastomers for actuation: A perspective on structure-property-function relation. *Progress in Polymer Science*, 153, 101829. doi:10.1016/j.progpolymsci.2024.101829
- Kato, T., Uchida, J., Ichikawa, T., & Sakamoto, T. (2018). Functional Liquid Crystals towards the Next Generation of Materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(16), 4355-4371. doi:10.1002/anie.201711163
- Kinashi, K., Yamazaki, I., Singh, S. K., Tsutsumi, N., Sakai, W., & Jackin, B. J. (2025). Highly efficient rewritable thin polarization holograms through paraxial recording in azo-carbazole copolymer-based composite films. *Materials Advances*, 6(7), 2269-2277. doi:10.1039/D4MA01286K

- Kotikian, A., Watkins, A. A., Bordiga, G., Spielberg, A., Davidson, Z. S., Bertoldi, K., & Lewis, J. A. (2024). Liquid Crystal Elastomer Lattices with Thermally Programmable Deformation via Multi-Material 3D Printing. *Advanced Materials*, 36(34). doi:10.1002/adma.202310743
- Liang, Y., Liu, X., Hu, X., Li, X., Liu, N., & Xiao, Y. (2024). Terminal halogen-containing rod-like liquid crystals: Synthesis, self-assembly, photophysical and mechanochromism properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 320, 124676. doi:10.1016/j.saa.2024.124676
- Liao, S., Qiao, Y., Han, W., Xie, Z., Wu, Z., Shen, G., & Yu, R. (2012). Acetylcholinesterase Liquid Crystal Biosensor Based on Modulated Growth of Gold Nanoparticles for Amplified Detection of Acetylcholine and Inhibitor. *Analytical Chemistry*, 84(1), 45-49. doi:10.1021/ac202895j
- Liu, B., Yang, T., Mu, X., Mai, Z., Li, H., Wang, Y., & Zhou, G. (2021). Smart Supramolecular Self-Assembled Nanosystem: Stimulus-Responsive Hydrogen-Bonded Liquid Crystals. *Nanomaterials*, 11(2), 448. doi:10.3390/nano11020448
- Luan, C., Luan, H., & Luo, D. (2020). Application and Technique of Liquid Crystal-Based Biosensors. *Micromachines*, 11(2), 176. doi:10.3390/mi11020176
- Lugger, S. J. D., Houben, S. J. A., Foelen, Y., Debije, M. G., Schenning, A. P. H. J., & Mulder, D. J. (2022). Hydrogen-Bonded Supramolecular Liquid Crystal Polymers: Smart Materials with Stimuli-Responsive, Self-Healing, and Recyclable Properties. *Chemical Reviews*, 122(5), 4946-4975. doi:10.1021/acs.chemrev.1c00330

- Luu, K., Jo, H.-J., Jeong, Y.-J., & Park, S.-Y. (2025). Light-responsive patternable photonic cholesteric liquid crystal elastomers containing azobenzene and disulfide linkages. *European Polymer Journal*, 226, 113744. doi:10.1016/j.eurpolymj.2025.113744
- Lv, S., Zhang, Y., Wang, W., Zhang, S., & Tang, B. (2024). Visible light-responsive azo-based smart materials: Design, performance, and applications in energy storage. *Smart Molecules*, 2(4). doi:10.1002/smo.20240058
- Mandle, R. J., Gibb, C. J., & Hobbs, J. L. (2024). Uncommon building blocks in liquid crystals. *Liquid Crystals*, 51(8-9), 1384-1409. doi:10.1080/02678292.2023.2297236
- Meng, X., Lin, S., Chen, S., Shen, X., Guo, D., & Guo, J. (2024). Recent Advances in Smart Windows Based on Photo-Responsive Liquid Crystals Featuring Phase Transition. *ChemPlusChem*. doi:10.1002/cplu.202300700
- Mishra, V. D., Pratap, G., & Roy, A. (2024). Glassy relaxation in a de Vries smectic liquid crystal consisting of bent-core molecules. *Physical Review E*, 109(2), 024703. doi:10.1103/PhysRevE.109.024703
- Nada, S., Hagar, M., Farahat, O., Hasanein, A. A., Emwas, A.-H., Sharfalddin, A. A., ... Zakaria, M. A. (2022). Three Rings Schiff Base Ester Liquid Crystals: Experimental and Computational Approaches of Mesogenic Core Orientation Effect, Heterocycle Impact. *Molecules*, 27(7), 2304. doi:10.3390/molecules27072304
- Neu, Y.-C., Lin, Y.-S., Weng, Y.-H., Chen, W.-C., Liu, C.-L., Lin, B.-H., ... Chen, W.-C. (2024). Reversible Molecular Conformation Transitions of Smectic Liquid Crystals for Light/Bias-Gated Transistor Memory. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 16(6), 7500-7511. doi:10.1021/acsami.3c16882

- Nie, J., Liu, X., Yan, Y., & Zhang, H. (2017). Supramolecular hydrogen-bonded photodriven actuators based on an azobenzene-containing main-chain liquid crystalline poly(ester-amide). *J. Mater. Chem. C*, 5(39), 10391-10398. doi:10.1039/C7TC02943H
- Oh, S.-W., Ji, S.-M., Han, C.-H., & Yoon, T.-H. (2022). A cholesteric liquid crystal smart window with a low operating voltage. *Dyes and Pigments*, 197, 109843. doi:10.1016/j.dyepig.2021.109843
- Oladejo, S. A. (2022). Development and Application of Liquid Crystals as Stimuli-Responsive Sensors. *Molecules*, 27(4), 1453. doi:10.3390/molecules27041453
- Pardaev, S. A., Shamid, S. M., Tamba, M. G., Welch, C., Mehl, G. H., Gleeson, J. T., ... Sprunt, S. (2016). Second harmonic light scattering induced by defects in the twist-bend nematic phase of liquid crystal dimers. *Soft Matter*, 12(19), 4472-4482. doi:10.1039/C6SM00585C
- Priimagi, A., Barrett, C. J., & Shishido, A. (2014). Recent twists in photoactuation and photoalignment control. *J. Mater. Chem. C*, 2(35), 7155-7162. doi:10.1039/C4TC01236D
- Saccone, M., & Catalano, L. (2019). Halogen Bonding beyond Crystals in Materials Science. *The Journal of Physical Chemistry B*, 123(44), 9281-9290. doi:10.1021/acs.jpcc.9b07035
- Schelski, K., Reyes, C. G., Pschyklenk, L., Kaul, P.-M., & Lagerwall, J. P. F. (2021). Quantitative volatile organic compound sensing with liquid crystal core fibers. *Cell Reports Physical Science*, 2(12), 100661. doi:10.1016/j.xcrp.2021.100661
- Sezgin, B., & Hegmann, T. (2022). Azobenzene-decorated cellulose nanocrystals as photo-switchable chiral solutes in nematic liquid crystals. *Journal of Materials Chemistry C*, 10(48), 18120-18126. doi:10.1039/D2TC04444G

- Sezgin, B., Liu, J., N. Gonçalves, D. P., Zhu, C., Tilki, T., Prévôt, M. E., & Hegmann, T. (2023). Controlling the Structure and Morphology of Organic Nanofilaments Using External Stimuli. *ACS Nanoscience Au*. doi:10.1021/acsnanoscienceau.3c00005
- Sezgin, B., & Şerbetcioğlu, A. (2026). Thermally programmable SmA liquid crystals based on chlorine functionalized imine-ester architectures. *Journal of Molecular Structure*, 1350, 144027. doi:10.1016/j.molstruc.2025.144027
- Strachan, G. J., Górecka, E., Hobbs, J., & Pocięcha, D. (2025). Fluorination: Simple Change but Complex Impact on Ferroelectric Nematic and Smectic Liquid Crystal Phases. *Journal of the American Chemical Society*, 147(7), 6058-6066. doi:10.1021/jacs.4c16802
- Sun, C., & Lu, J. (2023). Temperature Self-Adaptive and Color-Adjustable Smart Window Based on Templated Cholesteric Liquid Crystals. *Polymers*, 16(1), 82. doi:10.3390/polym16010082
- Tang, J., Li, Z., Xie, M., Luo, Y., Yu, J., Chen, G., & Chen, Z. (2024). Liquid Crystal Based Label-Free Optical Sensors for Biochemical Application. *Photonic Sensors*, 14(2), 240203. doi:10.1007/s13320-024-0707-3
- Uchida, J., Yoshio, M., & Kato, T. (2021). Self-healing and shape memory functions exhibited by supramolecular liquid-crystalline networks formed by combination of hydrogen bonding interactions and coordination bonding. *Chemical Science*, 12(17), 6091-6098. doi:10.1039/D0SC06676A

- Ula, S. W., Traugutt, N. A., Volpe, R. H., Patel, R. R., Yu, K., & Yakacki, C. M. (2018). Liquid crystal elastomers: an introduction and review of emerging technologies. *Liquid Crystals Reviews*, 6(1), 78-107. doi:10.1080/21680396.2018.1530155
- Varshney, D., Prakash, J., & Singh, G. (2024). Prolonged memory effect in smectic A phase of a thermotropic liquid crystal material. *Optical Materials*, 157, 116110. doi:10.1016/j.optmat.2024.116110
- Wang, X., Shao, H., Tang, J., Chen, J., Huang, Y., Pan, J., ... Chen, N. (2023). Braided Liquid Crystal Elastomer Fiber Actuator with Programmable Deformation for Artificial Muscles. *Advanced Materials Technologies*, 8(19). doi:10.1002/admt.202300814
- Wang, Z., & Cai, S. (2020). Recent progress in dynamic covalent chemistries for liquid crystal elastomers. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(31), 6610-6623. doi:10.1039/D0TB00754D
- White, T. J., & Broer, D. J. (2015). Programmable and adaptive mechanics with liquid crystal polymer networks and elastomers. *Nature Materials*, 14(11), 1087-1098. doi:10.1038/nmat4433
- Wu, J., & Greenfield, J. L. (2024). Photoswitchable Imines Drive Dynamic Covalent Systems to Nonequilibrium Steady States. *Journal of the American Chemical Society*, 146(30), 20720-20727. doi:10.1021/jacs.4c03817
- Xi, X., Yan, C., Shen, L. Z., Wang, Y., & Cheng, P. (2023). Liquid crystal photoalignment technique: Basics, developments, and flexible/stretchable device applications. *Materials Today Electronics*, 6, 100069. doi:10.1016/j.mtelec.2023.100069

- Yu, G., & Wilson, M. R. (2022). All-atom simulations of bent liquid crystal dimers: the twist-bend nematic phase and insights into conformational chirality. *Soft Matter*, 18(15), 3087-3096. doi:10.1039/D2SM00291D
- Yuan, C., Zhan, Y., Liu, H., Wang, Z., Shen, N., Liu, B., ... Zheng, Z. (2024). Room temperature stable twist-bend nematic materials without crystallization over 1 year. *Giant*, 19, 100290. doi:10.1016/j.giant.2024.100290
- Zang, T., Wang, J., Yan, G., Lu, X., Hu, J., Xia, H., & Zhao, Y. (2025). State of the Art, Insights and Perspectives for Bio-Inspired Liquid Crystal Elastomer Soft Actuators. *Advanced Materials*. doi:10.1002/adma.202508694
- Zhan, X., Ran, Z., Li, J., Zhu, J., Zhang, Z., & Yang, K.-L. (2025). Photo-Responsive Liquid Crystal Elastomer Coils Inspired by Tropism Movements of Plants. *Actuators*, 14(4), 171. doi:10.3390/act14040171
- Zheng, K., Tian, B., Guo, P., Zhan, H., Liang, J., Wu, Y., & Wu, W. (2024). Liquid crystal elastomer-based all-printed actuator and sensing array systems. *Chemical Engineering Journal*, 492, 152172. doi:10.1016/j.cej.2024.152172
- Zhou, Z., Zhang, X., Halder, S., Hu, L., & Yang, D.-K. (2024). Bistable polymer-stabilized cholesteric-liquid-crystal window based on flexoelectric and dielectric effects. *Physical Review Applied*, 21(2), 024045. doi:10.1103/PhysRevApplied.21.024045

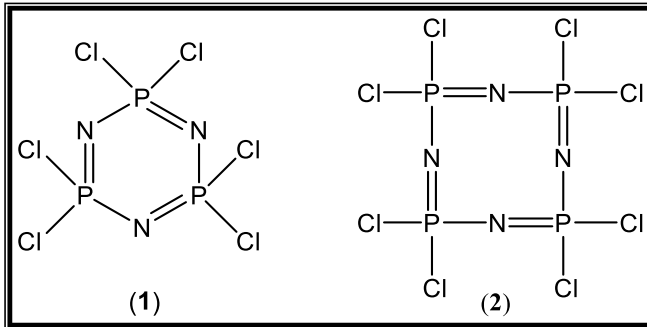
2,4,4,6,6-PENTAKLORO-2-(2-PİRİDİLOKSO) SİKLO-2 λ^5 , 4 λ^5 , 6 λ^5 -TRİFOSFAZATRIEN'İN 2-MERKAPTOPİRİMİDİN İLE REAKSİYONU

Saliha BEGEÇ¹

1. GİRİŞ

Amonyak ile fosfor pentaklorür'ün reaksiyonları sonucunda fosfor ve azot atomlarının birbirlerine ardışık olarak bağlanması $[(N=PX_2)_n]$ ($n=3, 4, 5...$) ile fosfazen olarak adlandırılan önemli inorganik bileşikler oluşur. Bu bileşikler organik çözücülerde çözündükleri için organik $P=N$ çift bağına sahip oldukları için de anorganik karakter taşırlar.

Fosfazenler düz zincirli veya halkalı yapıda olabilirler. Halkalı yapıda olan fosfazenler $[-PNX_2]-$ tekrarlayan birimi ile üç değerli azot ve beş değerli fosfor atomu içerirler. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien [1, trimer, $N_3P_3Cl_6$] ve oktaklorosiklotetrafosfazatetraen [2, tetramer, $N_4P_4Cl_8$] en önemli halkalı fosfazen türevi bileşiklerdir.



¹ Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, saliha.begec@inonu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5331-6736.

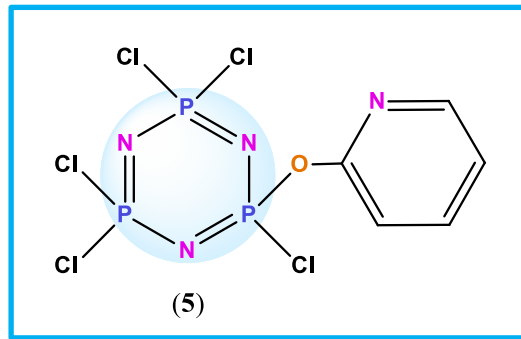
Bu bileşiklerden trimer, altı tane reaktif P-Cl bağı içeren çok çeşitli siklotrifosfazen türevinin hazırlanmasında kullanılan ve en yoğun çalışılan önemli bir başlangıç bileşiğidir.

Fosfazenlerin değişik monofonksiyonel (-OH, -NH₂, -SH gibi) nükleofilik gruplarla reaksiyonları yaygın bir şekilde çalışılmaktadır [1-11]. Bu çalışmalardan elde edilen farklı nükleofil sübstitüe fosfazen türevi bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sübstitüe grupların doğasına bağlı olarak farklılık gösterir. Fosfor atomuna bağlanan gruplar değiştikçe elde edilen yeni fosfazen türevi bileşikler, organik ışık yayan diyotlar [12, 13], lityum-iyon pilleri [14], biyomedikal uygulamalar [15], aleve dayanıklı malzemeler [16-19], iyonik sıvılar [20], sıvı kristal [21-23] ve antitumor maddeler [24, 25] gibi değişik özellikler sergilerler.

Bu nedenle farklı fonksiyonel grup içeren yeni fosfazen türevi bileşiklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması oldukça önemlidir.

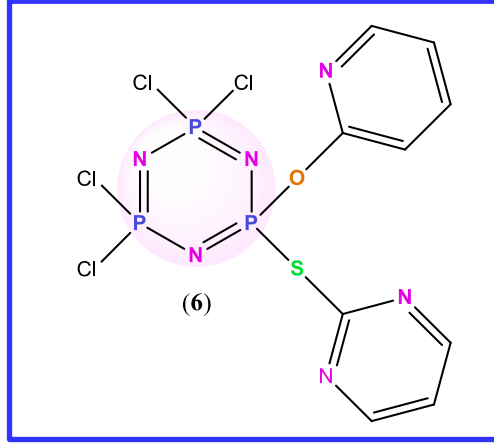
Bu çalışmada 2-hidroksi piridin (3) ve 2-merkaptopirimidin (4) sübstitüe yeni fosfazen türevi bileşiğin (6) sentezi planlandı.

Bu amaç için ilk olarak 2-piridilokso fosfazen türevi bileşik (5) sentezlendi [26].



Şekil 1. (5) Bileşiğinin yapısı

İkinci aşamada ise aynı fosfora hem 2-hidroksi piridin'in hem de 2-merkapt pirimidin'in bağlandığı fosfazen türevi bileşik **(6)** sentezlendi ve yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR spektroskopisi ve elementel analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.



Şekil 2. (6) Bileşiğinin yapısı

Elde edilen yeni fosfazen türevi bileşik **(6)** hem piridin hem de pirimidin halkası içerdiği için önemlidir. Çünkü piridin ve pirimidin türevi bileşikler değişik biyolojik aktiviteler gösterir ve farklı klinik uygulamalar sergilerler. Bu bileşikler ilaç ve vitamin üretiminde kullanılan kimyasal ara ürünler, boyalar endüstriyel çözücüler, renklendiriciler, kauçuk ürünleri ve yapıştırıcılar gibi endüstriyel maddelerde kullanılırlar. Ayrıca herbisitler, böcek ilaçları, mantar ilaçları ve bitki büyüme düzenleyicileri dahil olmak üzere tarım ürünlerinde de kullanılırlar [27].

Siklofosfazenlerin piridilokso süstitüe türevleri farklı metal komplekslerinin hazırlanması için mükemmel ligantlardır. Piridiloksofosfazenler çok merkezli koordinasyon ligantları olup son yıllarda oldukça ilgi çekmekte ve bu bileşiklerin metal kompleksleri ile ilgili çok fazla çalışma yapılmaktadır [28-34].

2. DENEYSEL

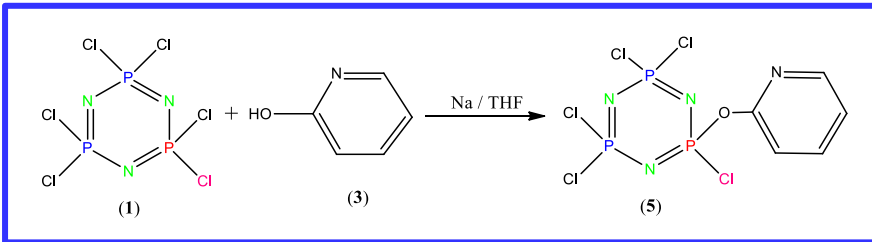
2.1. Materyal ve Metod

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ($N_3P_3Cl_6$, trimer, phosphonitrilic chloride), 2- hidroksi-piridin, 2-merkaptopirimidin, metalik sodyum, potasyum karbonat, tetrahidrofuran (THF), *n*-hekzan, aseton, dötero kloroform Merck firmasından temin edilmiştir. Trimer *n*-hekzandan kristallendirilerek saflaştırıldıktan diğer kimyasallar ise piyasadan temin edildiği şekli ile herhangi bir saflaştırma yapılmadan kullanıldı. Saf halde elde edilen ürünün karakterizasyonu için elementel analiz CHNS-932 (LECO) marka elementel analiz cihazı, 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR ölçümleri için A Bruker Avance III HD 400 MHz NMR spektrofotometresi kullanıldı. NMR ölçümleri için çözücü olarak $CDCl_3$ kullanıldı.

2.2. Sentez ve Karakterizasyon

2.2.1. (5) Bileşiğinin Sentezi

Bu çalışmada ilk olarak trimer (1) 2-hidroksi piridin (3) ile metalik sodyumun varlığında tetrahidrofuran (THF) içinde etkileştirilerek 2-piridilokso fosfazen türevi bileşik olan 2, 4, 4, 6, 6-pentakloro-2- (2-piridilokso) siklo- $2\lambda^5$, $4\lambda^5$, $6\lambda^5$ -trifosfazatrien $[N_3P_3Cl_5(OC_5H_4N-2)]$ (5) literatürden yararlanarak sentezlendi [26].



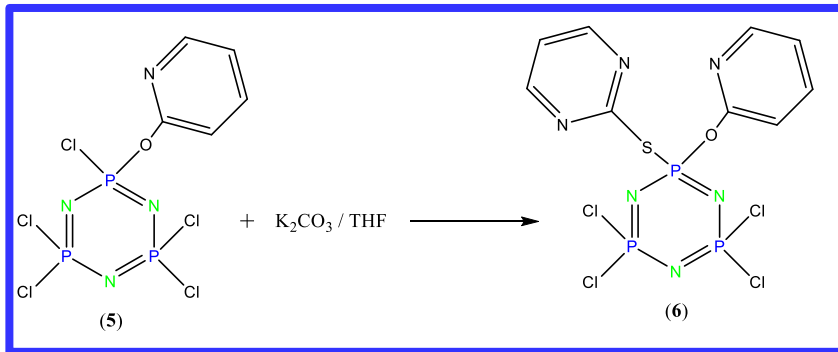
Şekil.3 (5) Bileşiğinin sentezi

2.2.2. (6) Bileşiğinin Sentezi

Bileşik (5) ile 2-merkaptopirimidin K_2CO_3 ün varlığında THF içinde etkileştirildi. 2, 4, 4, 6, 6-Pentakloro-2- (2-piridilokso) siklo-2 λ^5 , 4 λ^5 , 6 λ^5 -trifosfazatrien (5) (2g; 0.0049 mmol) 25 mL tetrahidrofuranda çözülerek üzerine K_2CO_3 (0.745 g; 5.39) bileşiği ilave edildi. Hazırlanan bu çözeltiye 20 mL THF de çözülen 2-merkaptopirimidin (4) (0.552 g; 0.0049 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra 2 saat reflux edildi. Çöken kısım filtreden süzüldü. Süzüntünün çözücüsü vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Kalıntıda kaç farklı madde olduğunu görmek ve uygun çözücü sistemini belirlemek amacı ile ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı.

Kolon kromatografisi için aseton: *n*-hekzan (1:3) karışımının uygun olduğu tespit edildi. Ham ürün silica gel dolgulu kolondan elue edildiğinde 2, 4, 4, 6, 6-Pentakloro-2- (2-piridilokso) 2- (2-merkaptoprimidinil) siklo-2 λ^5 , 4 λ^5 , 6 λ^5 -trifosfazatrien ($N_6P_3Cl_4OSC_9H_7$; MA: 482 g/mol) (6) bileşiği (R_f = 0.39; e.n: 190 °C dan siyahlaşarak bozunuyor) izole edildi. Bu reaksiyonda K_2CO_3 HCl akseptörü olarak kullanıldı. Elde edilen yeni açık sarı renkli katı bileşik (6) hava ve neme karşı dayanıklıdır.

Bu reaksiyonun sonunda başka bir ürün elde edilemedi.



Şekil.4 (6) Bileşiğinin sentezi

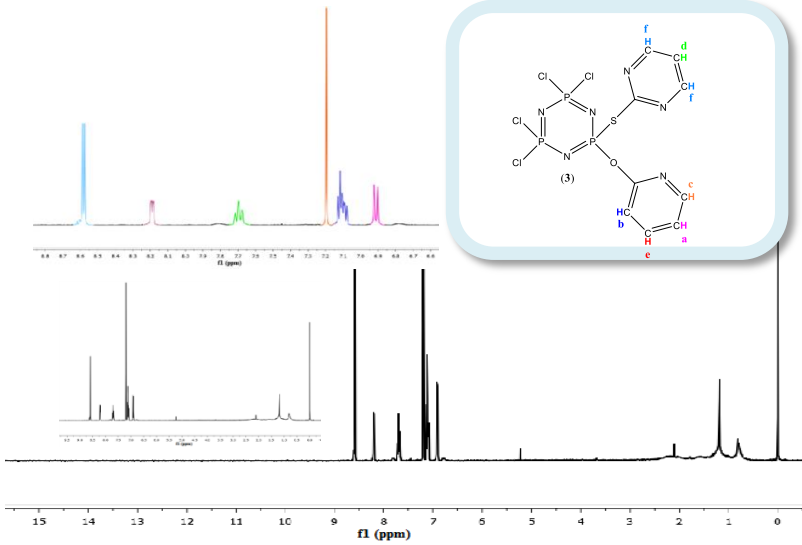
Elde edilen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları elementel analiz, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak yapıldı.

(6) Bileşiğinin elementel analiz sonucu elde edilen değerler hesaplanan değerlerle uyum göstermektedir (**Çizelge 1**).

Element	% C	% N	% H
Hesaplanan	22.41	17.43	1.45
Bulunan	22.50	17.62	1.59

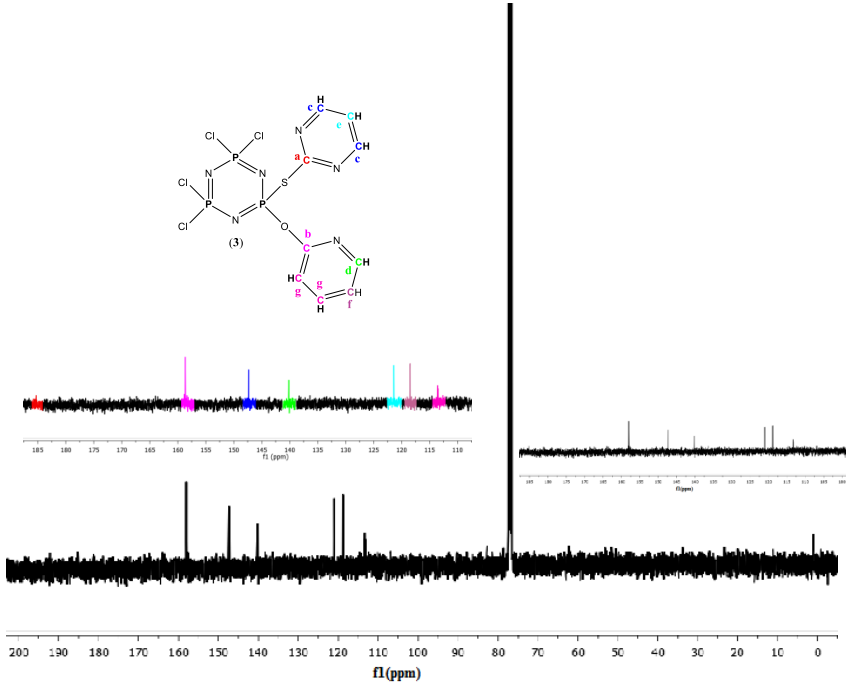
Çizelge 1. (6) Bileşiğinin element analizi sonuçları

Bileşiğin **(6)** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.91$ ppm de **H(a)** hidrojenine ait dublet (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H); bir pik, $\delta = 7.11$ ppm de **H(b)** (1H) hidrojenine ait multiplet bir pik, $\delta = 7.19$ ppm de **H(c)** hidrojenine ait singulet bir pik, $\delta = 7.70$ ppm de **H(d)** hidrojenine ait triplet (t, $J = 7.8$ Hz, 1H) bir pik; $\delta = 8.20$ ppm de **H(e)** hidrojenine ait multiplet (m, 1H) bir pik; $\delta = 8.59$ ppm de **H(f)** hidrojenine ait dublet (d, $J = 4.9$ Hz, 2H) bir pik gözlenmektedir.



Şekil 6. (6) Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

Bileşiğin (5) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde $\delta = 185.41$ ppm de pirimidin halkası C (a) karbonuna ait singulet bir pik; $\delta = 158.01$ ppm de piridin halkası C (b) karbonuna ait singulet bir pik ; $\delta = 147.33$ ppm de piridin halkası C (c) karbonlarına ait singulet bir pik; $\delta = 140.16$ ppm de piridin halkası C (d) karbonuna ait singulet bir pik; $\delta = 121.03$ ppm de pirimidin halkası C (e) karbonuna ait singulet bir pik, $\delta = 118.85$ ppm de piridin halkası C (f) karbonuna ait singulet bir pik; $\delta = 113.22$ ppm de piridin halkası C (g) karbonlarına ait singulet pikler gözlenmektedir.

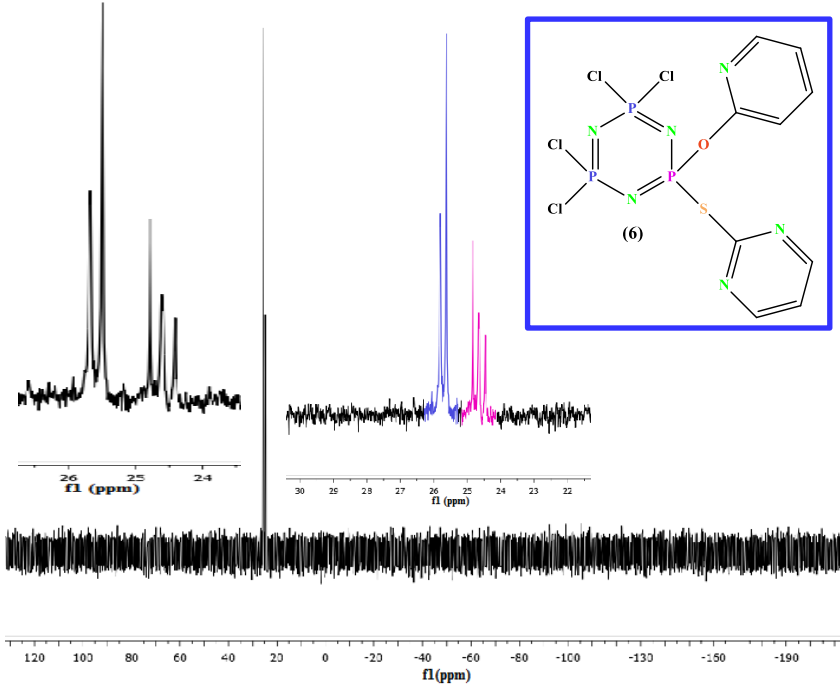


Şekil 7. (6) Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğin (5) ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde bileşiğin iki farklı çevreye sahip fosfor merkezine sahip olmasından dolayı AB_2 spin sisteminde olduğu görülmektedir.

$\delta = 24.60$ ppm de P(OS) grubuna ait triplet ($J = 28.4$ Hz) bir pik; $\delta = 25.58$ ppm de ise PCl_2 gruplarına ait dublet ($J = 28.4$ Hz) bir pik gözlenmektedir.

Bütün bu spektral veriler bileşiğin önerilen yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 8. (6) Bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda hazırlanan fosfazen türevi bileşik (6) ile ilgili elde edilebilecek sonuçları şu şekilde açıklayabiliriz:

1. Sentezlenen yeni bileşik piridin ve pirimidin halkası içerdiği için değişik biyolojik aktiviteler gösterebilir.

2. Bileşik metal iyonlarının bağlanabileceği azot ve kükürt donör atomları içermesi nedeni ile çok merkezli koordinasyon ligantı olarak davranır. Bu nedenle bu bileşiğin değişik metaller ile kompleksleri hazırlanabilir.
3. Elde edilen bileşikte dört tane P-Cl bağı bulunmaktadır. Bu nedenle bu bileşik değişik fonksiyonel grup içeren nükleofillerle etkileştirilerek yeni fosfazen türevleri hazırlanabilir. Bütün bu sebeplerden dolayı **(6)** bileşiği oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- [1] Fincham, J. K., Parkes, H.G., Shaw (née Gözen), L. S., Shaw, R. A. & Hurtshouse, M. B. (1988). "Phosphorus-nitrogen compounds. Part 54. The reactions of geminal $\text{N}_3\text{P}_3(\text{NH}_2)_2\text{Cl}_4$ and of $\text{N}_3\text{P}_3(\text{NH}_2)\text{Cl}_5$ with alkoxide ions in alcohols. The geminal $\equiv \text{P}(\text{NH}_2)_2$ to non-geminal $\equiv \text{P}(\text{NH}_2)(\text{OR})$ rearrangement. The crystal structures of trans- $\text{N}_3\text{P}_3(\text{NH}_2)_2(\text{OPr})_4$, cis- $\text{N}_3\text{P}_3(\text{NH}_2)_2(\text{OMe})_4$, and geminal $\text{N}_3\text{P}_3(\text{NH}_2)_2(\text{OMe})_4$ ", J. Chem. Soc., Dalton Trans. 5: 1169-1178.
- [2] Thomas, K. R. J., Chandrasekhar, V., Vivekanandan, K., Senthil Andavan, G. T., Nagendran, S., Kingsley, S. & Tiekink, E. R. T. (1999). "Tridentate N_3 capping coordination behaviour of potentially multi-site coordinating cyclotriphosphazenes: synthesis and spectroscopic studies of 2,2-spiro (1,3-propanediamino)-4, 4, 6, 6-tetrakis (3,5-dimethylpyrazolyl) cyclotriphosphazene, 2,2-diamino-4, 4, 6, 6-tetrakis (3,5-dimethylpyrazolyl) cyclotriphosphazene and their mononuclear complexes; raystructure of ATPCTP CoCl_2 ". Inorganica Chim. Acta. 286: 127-133.
- [3] Allcock, H. R., Al-Shali, S., Ngo, D. C., Visscher, K. B. & Parvez, M. (1996). "Small-molecule model phosphazenes with para-substituted phenoxy side groups: synthesis, crystal structures and comparisons with corresponding high polymers" J. Chem. Soc., Dalton Trans. 17: 3549-3559.

- [4] Ainscough, E.W., Brodie, A. M. & Depree, C. V. (1999). "Polymer building blocks: a CuCl_2 -bridged phosphazene dimer containing $\kappa^5\text{N}$ coordinated Cu(II) ", J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4123-4124.
- [5] Kılıç, A., Begeç, S., Çetinkaya, B., Kılıç, Z., Gündüz, N. & Yıldız, M. (1996). "Unusual Products in the Reactions of Hexachlorocyclotriphosphazatriene with Sodium Aryloxides", Heteroat. Chem, 7: 249.
- [6] Baek, H., Cho, Y., Lee, C.O. & Sohn, Y. S. (2000). "Synthesis and antitumor activity of cyclotriphosphazene-(diamine) platinum (II) conjugates". Anti-Cancer Drugs, 11: 715-725.
- [7] Moriya, K., Suzuki, T., Yano, S. & Miyajima, S. (2001). " ^{31}P and ^{13}C NMR studies of a liquide crystalline cyclotriphosphazene derivative: orientational characteristics and contrasting shielding anisotropies for inorganic and organic moieties". J. Phys. Chem. B. 105: 7920-7927.
- [8] Wu, X., Fang, C., Xiufeng Cheng, X., Cao, D. & Liu, Z. (2002). "Fluorescence phenomena of hexakis(4-aminophenoxy) cyclotriphosphazene". J. Mater. Sci. Lett. 21: 1767-1768.
- [9] Gholamrezazadeh, C., Mohammad Hakimi, M. & Dadmehr, M. (2024). "Synthesis, characterization and biological activities of nitrophenol-substituted phosphazene dendrimers". J. Mol. Struct. 1312, 138526.

- [10] Wu, F., Wang, J., Chen, K., Yang, S., Huo., S. & Wang, H. (2023). “A benzimidazolyl-substituted cyclotriphosphazene and its application in benzoxazine: Curing behaviors, thermal properties, and fire safety”, *J. Polym. Sci.* 61: 422-431.
- [11] Dagger, T., Lürenbaum, C., Schappacher, F.M. & Winter, M. (2017). “Electrochemical performance evaluations and safety Investigations of pentafluoro (phenoxy) cyclotriphosphazene as a flame retardant electrolyte additive for application in lithium ion battery systems using a newly designed apparatus for improved self-extinguishing time measurements”, *J. Power Sources.* 342: 266-272.
- [12] Bolink, H. J., Santamaria, S.G., Sudhakar, S., Zhenb, C. & Sellinger, A. (2008). “Solution processable phosphorescent dendrimers based on cyclic phosphazenes for use in organic light emitting diodes (OLEDs)”, *Chem. Commun.* 8: 618-620.
- [13] Schroögel, P., Hoping, M., Kowalsky, W., Hunze, A., Wagenblast, G., Lennartz, C. & Strohriegl, P. (2011). “Phosphazene-based host materials for the use in blue phosphorescent organic light-emitting diodes”. *Chem. Mater.* 23: 4947-4953.
- [14] Klein, R. J., Welna, D. T., Weikel, A. L. Allcock, H. R. & Runt, J. (2007). “Counterion Effects on Ion Mobility and Mobile Ion Concentration of Doped Polyphosphazene and Polyphosphazene Ionomers”, *Macromolecules.* 40: 3990-3995.

- [15] Wang, L., Yang, Y.X., Shi, X., Mignani, S., Caminade, A. M. & Majoral, J. P. (2018). "Cyclotriphosphazene Core-Based Dendrimers for Biomedical Applications: An Update on Recent Advances". *J. Mater. Chem. B*. 6: 884-895.
- [16] Huang, W.K., Yeh, J.T., Chen, K. J. & Chen, K.N. (2001). "Flame retardation improvement of aqueous-based polyurethane with aziridinyl phosphazene curing system", *J. Appl. Polym. Sci.* 79: 662-673.
- [17] Chen, Y., Xua, L., Wua, X., & Xu, B. (2019). "The influence of nano ZnO Coated by phosphazene/triazine bi-group molecular on the flame retardant property and mechanical property of intumescent flame retardant poly (lactic acid) composites". *Thermochim. Acta.* 679, 178336.
- [18] Chen, Y., Wu, X., & Qian, L. (2020). "Flame-retardant behavior and protective layer effect of phosphazene-triazine bi- group flame retardant on polycarbonate". *J. Appl. Polym. Sci.* 137: 49523.
- [19] Devaraju, S., Selvi, M. & Alagar, M. (2018). "Synthesis and characterization of thermally stable and flame retardant hexakis (4-aminophenoxy) cyclotriphosphazene- based polyimide matrices". *Int. J. Polym. Anal. Ch.* 23: 29-37.
- [20] Omotowa, B.A., Phillips, B.S., Zabinski, J.S. & Shreeve, J. M. (2004). "Phosphazene based ionic liquids synthesis temperature dependent viscosity and effect as additives in water lubrication of silicon nitride ceramics". *Inorg. Chem.* 43: 5466-5471.

- [21] Jiménez. J., Pintre, I., Gascón, E., Sánchez-Somolinos, C., Alcalá, R., Cavello, E., Serrano, J. L. & Oriol, L. (2014). "Photoresponsive liquid-crystalline dendrimers based on a cyclotriphosphazene core", *Macromol. Chem. Phys.* 215: 1551-1562.
- [22] Barberá, J., Bardají, M., Jiménez, J., Laguna, A., Martínez, M. P., Oriol, L., Serrano, J. L. & Zaragoza, I. (2005). "Columnar Mesomorphic Organizations in Cyclotriphosphazenes". *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 8994-9002.
- [23] Jiménez, J., Sanz, J.A., Serrano, J.L., Barberá, J. & Oriol, L. (2020). "Cyclotriphosphazenes as Scaffolds for the Synthesis of Metallomesogens", *Inorg. Chem.* 59: 4842-4857.
- [24] Siwy, M., Sęk, D., Kaczmarczyk, B., Jaroszewicz, I., Nasulewicz, A., Pelczyńska, M., Nevozhay, D. & Opolski, A. (2006). "Synthesis and in Vitro Antileukemic Activity of Some New 1,3-(Oxytetraethylenoxy) cyclotriphosphazene Derivatives". *J. Med. Chem.* 49: 806-810.
- [25] Song, S.C., Lee, S.B., Lee, B. H., Ha, H.W., Lee, K. T. & Sohn, Y. S. (2003). "Synthesis and antitumor activity of novel thermosensitive platinum (II)-cyclotriphosphazene conjugates". *J. Control. Release*, 90: 303- 311.
- [26] Begeç, S., Alataş, S. & Kılıç, A. (2006). "The Reactions of Hexachlorocyclotriphosphazatriene with Pyridine Derivatives", *Heteroat. Chem.* 17: 1.

- [27] Soldatenkov, A.T., Levov, A. N., Mobio, I. G., Polyakova, E. V., Kutyaikov, S.V., Le Tuan., A.I., K. B., Komarova, K.B., Polyanskii, E. I. & Andreeva, L. (2004). "Synthesis and biological activity of N- and O-acyl derivatives of 2,6- diphenyl-4-hydroxypiperidines an tetrahydropyridines". *Heterocycl comp.* 35.
- [28] V. Chandrasekhar, P. Thilagar & B.M. Pandian (2007). "Cyclophosphazene-based multi-site coordination ligands", *Coord. Chem. Rev.* 251: (9-10) 1045-1074.
- [29] V. Chandrasekhar, B.M. Pandian, & R. Azhakar (2008). "Synthesis, structure and metallation of spiro- $N_3P_3(O_2C_{12}H_8)(OC_5H_4N-2)_4$: A heptacoordinate Co(II) in the molecular structure of $N_3P_3(O_2C_{12}H_8)(OC_5H_4N-2)_4 Co(NO_3)_2$ " *Polyhedron*, 27: (1) 255-262.
- [30] Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Depree, C.V., Jameson, G.B. & Otter, C.A. (2005). "Polymer Building Blocks: Self- Assembly of Silver (I) Cyclotriphosphazene Cationic Columns", *Inorg. Chem.* 44: 7325-7327.
- [31] Chandrasekhar,V., Murugesu Pandian, B. & Azhakar, R. *Inorg. Chem.* (2006). "Di- and Trinuclear Complexes Derived From Hexakis (2-pyridyloxy) cyclotriphosphazene. Unusual P-O Bond Cleavage in the Formation of $[{(L'CuCl)_2(Co(NO_3))Cl}] [L' = N_3P_3(OC_5H_4N)_5(O)]$ ", *Inorg. Chem.* 45: (9) 3510-3518.
- [32] Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Depree, C.V., Jameson, G.B. & Otter, C.A. (2006). "Divalent cobalt, nickel and zinc halide complexes with multimodal ligands based on the cyclotriphosphazene platform: A structural study", *Polyhedron*, 25: 2341-2352.

- [33] Erdener Çıralı D. & Dayan, O. (2015). “Synthesis of tetranuclear ruthenium (II) complex of pyridyloxy-substituted 2,2- dioxybiphenyl-cyclotriphosphazene platform and its catalytic application in the transfer hydrogenation of ketones”, Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 190: 1100-1107.
- [34] Erdener Çıralı, D., Uyar, Z. Koyuncu, İ. & Hacıoğlu, N. (2015). “Synthesis, characterization and catalytic, cytotoxic and antimicrobial activities of two novel cyclotriphosphazene-based multisite ligands and their Ru(II) complexes”, Appl. Organometal. Chem., 29: 536-542.

ANTİBİYOTİKLERİN FARMASÖTİK VE ANALİTİK KİMYA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yücel KADIOĞLU¹

Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU²

Hilal KADIOĞLU KALKANDELEN³

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, mikroorganizmalar tarafından üretilen veya kimyasal olarak sentezlenen, düşük konsantrasyonlarda bakterilerin büyümesini durduran (bakteriostatik) ya da onları öldüren (bakterisidal) bileşiklerdir. “Antibiyotik” terimi ilk kez 1942 yılında Amerikalı mikrobiyolog **Selman A. Waksman** tarafından kullanılmış olup, “bir mikroorganizma tarafından üretilen ve başka mikroorganizmaların yaşamını engelleyen madde” anlamına gelmektedir. Günümüzde ise bu tanım, yalnızca doğal ürünleri değil; kimyasal olarak modifiye edilmiş yarı sentetik ve tamamen sentetik bileşikleri de kapsamaktadır (Aminov, 2010; Hutchings vd., 2019).

Antibiyotikler, modern tıbbın en önemli terapötik ajanları arasında yer almakta olup; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde devrim niteliğinde bir etki yaratmıştır. Bu

¹ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Analitik Kimya Anabilim Dalı, yucel@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6590-7306.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Analitik Kimya Anabilim Dalı, fdkayal@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5729-7181.

³ Ass. Dr., TC. Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, hilkadi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4404-1950.

bileşiklerin terapötik kullanımı, bakteriyel patojenlerin neden olduğu mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağlamıştır. Ayrıca cerrahi operasyonlar, organ transplantasyonları ve kemoterapi gibi immün sistemi baskılayan tedavilerin güvenli bir şekilde uygulanabilmesine olanak tanımıştır (Muteeb vd., 2023;

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, bakterinin hayati biyokimyasal süreçlerine müdahale edecek biçimde tasarlanmıştır (Muteeb vd., 2023; Halawa vd., 2024). Bu mekanizmalar genellikle;

- Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu (ör. β -laktam antibiyotikler),
- Protein sentezinin engellenmesi (ör. aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklinler),
- Nükleik asit sentezinin bozulması (ör. kinolonlar, rifamisinler),
- Folik asit metabolizmasının inhibisyonu (ör. sülfonamidler) şeklinde sınıflandırılabilir.

Etki mekanizması ve kimyasal yapısına bağlı olarak her antibiyotik grubunun etki spektrumu farklıdır. Bazı antibiyotikler yalnızca belirli bir bakteri türüne karşı etkiliyken (dar spektrumlu antibiyotikler), bazıları çok sayıda mikroorganizmaya karşı etkilidir (geniş spektrumlu antibiyotikler). Bu nedenle antibiyotik seçimi, enfeksiyon etkeninin doğru tanımlanması ve ilacın farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesiyle yapılmalıdır (Levison ve Levison, 2009; Muteeb vd., 2023; Gajic vd., 2025).

2. ANTİBİYOTİKLERİN KEŞFİ VE TARİHSEL GELİŞİM

Antibiyotiklerin keşfi, tıp tarihinde en önemli bilimsel dönüm noktalarından biridir. Bu süreç 19. yüzyılın sonlarında mikrobiyolojinin gelişmesiyle başlamış ve 20. yüzyılda klinik uygulamaya aktarılmıştır (Aminov, 2010; Hutchings vd., 2019).

Modern antibiyotik çağının başlangıcı olarak kabul edilen olay, **Alexander Fleming**'in 1928 yılında yaptığı gözlemdir. Fleming, *Staphylococcus aureus* bakterilerini içeren bir kültür kabında, *Penicillium notatum* isimli küf mantarının bakterilerin çoğalmasını engellediğini fark etmiştir. Bu gözlem, ilk doğal antibiyotik olan **penisilinin** keşfine yol açmıştır. Ancak penisilinin terapötik olarak kullanılabilir hâle gelmesi, 1940'lı yıllarda **Howard Florey** ve **Ernst Boris Chain** tarafından gerçekleştirilen saflaştırma ve üretim çalışmaları sayesinde mümkün olmuştur (Tan ve Tatsumura, 2015; Chhabra vd., 2024).

İkinci Dünya Savaşı sırasında penisilinin kitlesel üretimi, çok sayıda askerin bakteriyel enfeksiyonlardan kurtulmasını sağlamış ve bu başarı, antibiyotik araştırmalarına büyük ivme kazandırmıştır. 1940–1970 yılları arasındaki dönem “antibiyotiklerin altın çağı” olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde streptomisin, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin ve vankomisin gibi birçok önemli antibiyotik sınıfı keşfedilmiştir (Quinn, 2013).

3. ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIM ALANLARI

1940'lardan itibaren ise doğal kaynaklardan yeni antibiyotiklerin bulunması zorlaşmış, araştırmalar daha çok **yarı sentetik modifikasyonlar** ve **tam sentetik antibiyotiklerin** geliştirilmesine yönelmiştir. Bu sayede mevcut antibiyotiklerin

farmakolojik özellikleri iyileştirilmiş, dirençli bakterilere karşı yeni jenerasyon bileşikler üretilmiştir (Cars, 2011; Leisner, 2020).

Günümüzde antibiyotik araştırmalarında yalnızca yeni bileşiklerin sentezi değil, aynı zamanda **antibiyotik direncinin önlenmesi, biyoanalitik yöntemlerle antibiyotik kalıntılarının izlenmesi ve metabolomik yaklaşımlarla antibiyotik etki mekanizmalarının aydınlatılması** da büyük önem kazanmıştır. Antibiyotiklerin keşfinden bu yana yaklaşık bir asır geçmiş olmasına rağmen, bu bileşikler hâlen tıp, veterinerlik, gıda güvenliği ve çevre sağlığı açısından kritik öneme sahiptir (Kapoor, 2017; Halava vd., 2024).

4. ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Antibiyotikler çok çeşitli kimyasal yapılar, etki mekanizmaları ve etki spektrumlarına sahip bileşiklerdir. Bu nedenle, antibiyotikleri tek bir ölçüte göre sınıflandırmak mümkün değildir. Genellikle kimyasal yapılarına, etki mekanizmalarına, etki spektrumlarına ve kaynaklarına göre çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin sistematik biçimde sınıflandırılması, hem farmakolojik etkilerinin anlaşılması hem de yeni bileşiklerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca, analitik kimya açısından sınıflandırma; her antibiyotik grubunun **farklı fizikokimyasal özelliklere** sahip olması nedeniyle, **analiz yönteminin** (ör. HPLC, GC, UV-spektroskopi vb.) doğru seçilmesine de yardımcı olur (Dafale vd., 2016; Chawla ve Cahudhary, 2019; Joseph vd., 2021. Antibiyotikler, solunum yolu enfeksiyonlarında, üriner sistem enfeksiyonlarında, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, gastrointestinal enfeksiyonlarında, Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarında ve

diğer bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılmaktadırlar (Stephen, 2023).

5. ANTİBİYOTİKLERİN ANALİZ YÖNTEMLERİ

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratan farmasötik ajanlar olduğundan dolayı bu bileşiklerin terapötik etkinliği, farmakokinetik profilleri ve biyoyararlanım özellikleri büyük ölçüde analitik tayin yöntemlerinin doğruluğuna bağlıdır. Plazma ve serum gibi biyolojik sıvılarda antibiyotiklerin izlenmesi, terapötik ilaç izlemi (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) kapsamında hastaya özgü doz ayarlamaları için kritik öneme sahiptir. Bunun yanında, farmasötik formülasyonlarda antibiyotik miktarının doğru belirlenmesi, ilaç kalite kontrolü ve stabilite çalışmaları açısından gereklidir. Antibiyotiklerin analitik tayininde kullanılan yöntemler, ilaç formülasyonunun tipi (tablet, enjeksiyon, süspansiyon), analit konsantrasyonu, matris bileşimi ve hedeflenen doğruluk düzeyine bağlı olarak farklılık gösterir. Karmaşık biyolojik matrislerde (örneğin plazma ve serum) proteinler, lipitler ve tuzlar gibi bileşenler, analit sinyalinin zayıflatılabilir veya girişimlere neden olabilir. Bu nedenle güvenilir sonuçlar elde edebilmek için öncelikle uygun örnek hazırlama işlemi yapılmalıdır.

6. ANALİZ MATRİKSİLERİ

Matris etkileri, ayırma tekniklerinin doğruluğunu, hassasiyetini ve güvenilirliğini önemli ölçüde engelleyerek analitik süreçte zorlu bir zorluk oluşturabilir. Karmaşık matrislerde doğru ve hassas ölçümler elde etmek için matris etkilerinin ele alınması hayati önem taşır. Hedef analit, numune hazırlama protokolü, kompozisyon ve cihaz seçimi gibi

faktörlerden etkilenebilen matris etkilerinin çok yönlü yapısı, karmaşık matrisleri analiz ederken pragmatik bir yaklaşım gerektirir (Williams vd., 2023; Fu vd., 2024).

6.1. Plazma, Serum ve Farmasötik Formülasyonlar

Antibiyotiklerin analitik tayininde kullanılan matriks türü, yöntemin hassasiyetini ve doğruluğunu doğrudan etkiler. Plazma ve serum, ilaçların farmakokinetiğini yansıtan temel biyolojik sıvılardır. Bu matrisler, proteinler (%6–8), lipidler, karbonhidratlar, elektrolitler ve diğer metabolitleri içerir. Antibiyotiklerin çoğu, plazma proteinlerine farklı oranlarda bağlanır; bu nedenle, toplam ve serbest ilaç fraksiyonlarının belirlenmesi önem taşır (Dafale vd., 2016; Hu vd., 2024).

6.1.1. Plazma ve Serumda Analiz

Plazma ve serum örnekleri, genellikle antikoagülanlı tüplerden alınarak kısa süre içinde santrifüj edilir ve üst sıvı kısmı analiz için ayrılır.

Bu örneklerdeki yüksek protein ve lipid içeriği, UV-Vis spektroskopisi, HPLC veya GC yöntemleri ile analizinde sinyal bozulmalarına yol açabilir. Bu nedenle protein çöktürme veya ekstraksiyon adımları ile matriks etkisinin azaltılması gerekir. Plazmadaki antibiyotik konsantrasyonu genellikle µg/mL seviyesindedir; bu da duyarlılığı yüksek yöntemlerin (ör. HPLC-DAD, LC-MS/MS veya optimize UV yöntemleri) kullanılmasını gerektirir (Hu vd., 2024).

6.1.2. Farmasötik Formülasyonlarda Analiz

Farmasötik formülasyonlarda antibiyotik tayini, ilaç geliştirme ve kalite kontrol süreçlerinde büyük öneme sahiptir. Tablet veya kapsül formülasyonlarda tayin, çözündürme sonrası UV-Gör. Bölge Spektrofotometri, HPLC veya diğer yöntemlerle yapılabilir. Sıvı preparatlarda (şurup, süspansiyon, enjektabl çözelti) analiz doğrudan uygun seyreltilme sonrası

gerçekleştirilebilir. Analiz matriksine göre seçilecek yöntemin hem doğrusal aralığı hem de özgüllüğü dikkate alınmalıdır (Dafale vd., 2026).

7. NUMUNE HAZIRLAMA TEKNİKLERİ

Numune hazırlama aşaması, özellikle biyolojik örneklerde en kritik basamaktır. Matris bileşenlerinin etkisini en aza indirmek için ekstraksiyon veya çöktürme işlemleri uygulanır. Doğru hazırlama yöntemi, analitik hataları en aza indirir ve tayin doğruluğunu artırır. Bu teknikler (Mitra, 2003):

7.1. Protein Çöktürme (Protein Precipitation, PPT)

En sık kullanılan basit yöntemdir. Metanol, asetonitril veya triklorasetik asit (TCA) gibi çözücüler eklenerek plazmadaki proteinler çöktürülür. Çöktürme sonrası santrifüj edilen süpernatant kısım alınır ve önceden seçilen analiz yöntemiyle analizi yapılır. Bu işlem hem örnek saflaştırma hem de ön derişiklendirme etkisi sağlar. Azitromisin gibi orta polariteye sahip antibiyotikler için metanol/karbonat tampon karışımı uygun sonuçlar verir (Mitra, 2003).

7.2. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon (Liquid-Liquid Extraction, LLE)

Bu yöntemde antibiyotik etken maddesi bulunduğu ortamdan uygun bir organik çözücü ortamına alınarak plazma matriksinden ayrılması prensibine dayanır. Uygun pH seçimi ile iyonlaşma azaltılır ve ekstraksiyon verimi artırılabilir. Örnek: azitromisin için pH 9 civarında, organik faz olarak etil asetat veya kloroform kullanılabilir. Sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen geri kazanım oranı genellikle %80 ile %98 arasında değişebilmektedir (Mitra, 2003).

7.3. Katı Faz Ekstraksiyon (Solid Phase Extraction, SPE)

Katı faz ekstraksiyon yöntemi yüksek saflıkta ekstrakt elde etmeyi sağlayan modern bir tekniktir. C18, Oasis HLB gibi ters faz kartuşlar, antibiyotiklerin seçici tutulmasını sağlar. Ön yıkama, yükleme, durulama ve elüsyon aşamaları dikkatle yürütülmelidir. Katı faz ekstraksiyon yöntemiyle analitik çalışmalarda matriksen gelebilecek karıştırıcı maddelerini büyük ölçüde azaltarak daha doğru çalışma sonuçları elde edilir (Mitra, 2003).

7.4. Yeni Nesil Mikroekstraksiyon Teknikleri

Son yıllarda miniaturized teknikler (ör. DLLME - Dispersive Liquid-Liquid Microextraction, SPME- Solid Phase Microextraction) yaygınlaşmıştır. Bu yöntemler, düşük çözücü tüketimi ve çevreci yapıları nedeniyle yeşil analiz yaklaşımına uygundur. Ayrıca çok küçük örnek hacimleriyle yüksek ön yoğunlaştırma faktörü elde edilmesini sağlarlar (Zhang vd., 2024).

8. ANTİBİYOTİKLERİN ANALİZLERİNDE KULLANILAN ANALİTİK YÖNTEMLER

Antibiyotiklerin analizlerinde kullanılan yöntemler, analit yapısına, matris türüne ve hedeflenen duyarlılığa göre değişmektedir. Klasik yöntemler (titrimetrik, spektrofotometrik) basit ve ekonomik olmaları nedeniyle rutin analizlerde tercih edilirken, modern yöntemler (HPLC, LC-MS/MS, GC, GC-MS/MS ve elektroanalitik yöntemler) yüksek seçicilik gerektiren çalışmalarda kullanılır.

8.1. Spektrofotometrik Yöntemler

UV-Gör. Bölge Spektrofotometri, antibiyotik analizlerinde yaygın kullanılan bir yöntemdir. Antibiyotiklerin çoğu, aromatik halkalar veya konjuge sistemler içerdiğinden, UV bölgesinde karakteristik absorpsiyonlar gösterirler. Bu yöntem, azitromisin, amoksisilin, seftriakson, kloramfenikol gibi birçok antibiyotikğin hem farmasötik hem biyolojik örneklerde tayininde başarıyla uygulanmıştır (Alqahtani vd., 2024). UV-Gör. Bölge Spektrofotometri yöntemiyle yapılan tayinlerde doğruluk, kullanılan dalga boyu (λ_{max}), çözücü türü ve örnek hazırlama adımlarına bağlı olarak değişmektedir. Azitromisin spektrofotometre ile analiz edildiğinde $\lambda_{max} = 217$ nm dalga boyu seçilmekte ve analiz gerçekleştirilmektedir. Bu dalga boyu, antibiyotikğin makrolid halkasındaki konjuge sistemin $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelir.

Yöntemin avantajları:

- Hızlı, ekonomik ve kolay uygulanabilir olması,
- Karmaşık cihaz altyapısı gerektirmemesi,
- Çevre dostu ve düşük çözücü tüketimli olmasıdır.

Sınırlamaları ise seçiciliğin düşük olması ve matris girişimlerine duyarlılıktır. Bu nedenle özellikle plazma/serum örneklerinde uygun ekstraksiyon öncesi saflaştırma yapılmalıdır.

8.2. Kromatografik Yöntemler

HPLC yöntemi, antibiyotiklerin kantitatif analizinde altın standart olarak kabul edilir. C18 kolonlar, ters faz koşulları, tamponlu metanol/asetonitril mobil fazlar ve UV veya DAD dedektörleri kullanılır.

LC-MS/MS yönteminde özellikle plazma düzeylerinin ng/mL seviyesinde ölçümünü sağlar; MRM geçişleriyle yüksek doğruluk elde edilir. Ancak cihaz maliyeti ve uzman gereksinimi yüksektir.

8.3. Elektroanalitik ve Spektrokimyasal Yöntemleri

Voltametri, amperometri ve diferansiyel puls voltametri (DPV) teknikleri, antibiyotiklerin redoks aktif gruplarını tespit etmek için kullanılır.

Tetrasiklin, kloramfenikol, nitrofurantoin gibi redoks aktif antibiyotikler için uygundur (Bitew ve Amare, 2020).

9. YÖNTEM GELİŞTİRME VE VALİDASYON

Antibiyotiklerin analitik tayini için geliştirilen yöntemlerin güvenilirliğini sağlamak amacıyla, uluslararası kılavuzlara uygun validasyon yapılması zorunludur. Bu kapsamda **ICH Q2(R1)** kılavuzu referans alınır (ICH, 1994). Validasyon parametreleri ve kabul kriterleri Tablo 1’de verilmiştir.

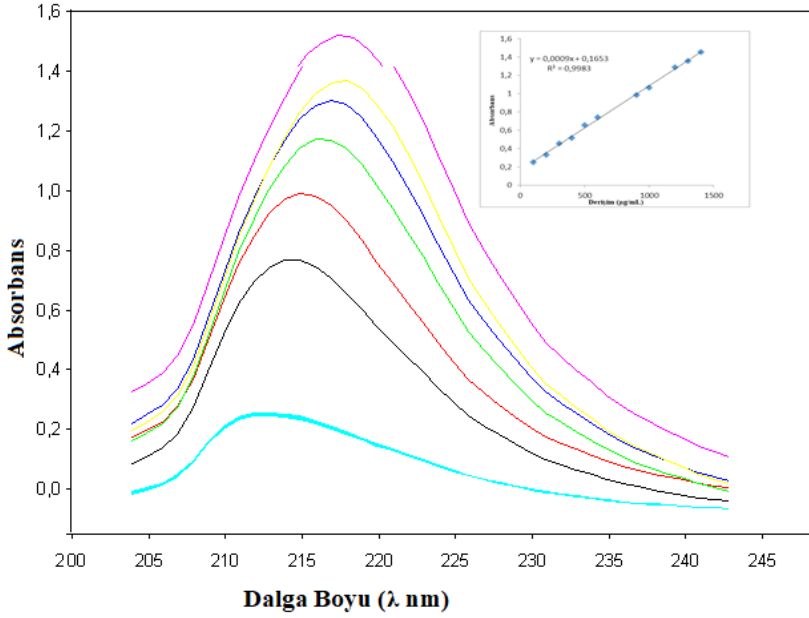
Tablo 1. Validasyon Parametreleri

Parametre	Tanım	Kabul Kriteri
Doğrusallık (Linearity)	Derişim ile sinyal arasındaki ilişki	$R^2 \geq 0.999$
Doğruluk (Accuracy)	Ölçülen değer ile gerçek değer farkı	%Recovery = 98–102
Kesinlik (Precision)	Aynı koşullarda tekrarlanabilirlik	$RSD \leq \%2$
LOD (Tespit Sınırı)	En düşük tespit edilebilir derişim	Sinyal/gürültü oranı ≥ 3
LOQ (Tayin Sınırı)	En düşük kantitatif belirlenebilir derişim	Sinyal/gürültü oranı ≥ 10
Seçicilik	Matris bileşenlerinden etkilenmeme	Spektral girişim $\leq \%2$
Dayanıklılık (Ruggedness)	Küçük değişikliklere karşı kararlılık	%Geri kazanım değişimi $\leq \pm 2$

10. UYGULAMA ÖRNEĞİ: AZİTROMİSİNİN FARMASÖTİK FORMÜLASYONLARDA UV-GÖR. BÖLGE SPEKTROFOTOMETRİ YÖNTEMİYLE MİKTAR TAYİNİ

Çözelti Hazırlanması: Azitromisin'in 100 mg/mL derişimde stok çözeltisi analitik grade metanolde hazırlandı. Bu stok çözeltiden belirli hacimlerde alınıp analitik grade metanol ile seyreltilerek 100, 200, 300 500, 600, 900, 1000, 1200, 1300 ve 1400 µg/mL derişimlerde standart çalışma çözeltileri ve üç farklı derişimde (200, 600 ve 1350 µg/mL) kalite kontrol çözeltileri hazırlandı.

Azitromisin çözeltileri 200-600 nm dalga boyu aralığında taranarak 217 nm dalga boyunda maksimum absorbans verdiği belirlendi. Azitromisin, makrolid halkasında bulunan konjuge sistem nedeniyle bu dalga boyunda karakteristik absorpsiyon vermektedir. 100, 200, 300 500, 600, 900, 1000, 1200, 1300 ve 1400 µg/mL derişimlerde hazırlanan azitromisin standart çalışma çözeltileri spektrofotometrede 217 nm dalboyunda spektrumları alındı ve absorbansları okundu. Derişime karşı absorbans değerleri geçirilerek kalibrasyon eğrisi belirlendi. Şekil 1. 'de spektrum ve kalibrasyon eğrisi verildi. Elde edilen kalibrasyon eğrisi doğrusal olup $A = 0.0009x + 0.1653$ ($R^2 = 0.9983$) eşitliği elde edildi.



Şekil 1. Azitromisin UV-Gör. Bölge Spektrometri yöntemiyle alınan spektrumu ve kalibrasyon eğrisi

Elde edilen kalibrasyon eğrisi doğrusal olup $A = 0.0009x + 0.1653$ ($R^2 = 0.9983$) eşitliği elde edildi. Denklemdaki A: Absorbans, X: Derişimi ($\mu\text{g/mL}$). Yöntemin Gözlenebilme sınırı (LOD) değeri $90 \mu\text{g/mL}$ Miktar Tayin Sınırı (LOQ) değeri ise $100 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi.

Yöntemin doğruluğu ve kesinliği gün içi ve günler arası değişkenlerle belirlendi. Gün içi ve günler arası deney sonuçları, kalibrasyon eğrisi içine düşen üç farklı derişimde (200 , 600 ve $1350 \mu\text{g/mL}$) hazırlanan azitromisin çözeltileri için elde edilen değerlerin ortalaması, standart sapması, bağıl standart sapması ve bağıl hataları belirlendi. Doğruluk % Bağıl Hata (% BH) kesinlik ise % Bağıl Standart Sapma (% BSS) ile verildi. Yöntemin gün içi ve günler arası % Bağıl Hata değeri %8.0'den ve % Bağıl Standart Sapma değeri %4.0'den küçük ve aynı zamanda standart ekleme yöntemine göre yöntemin %Analitik Geri kazanım değeri de %99-%101 arasında belirlendi.

Yöntemin gerçek numuneler uygulanması: Geliştirilip geçerlilik testleri yapılan UV-Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemin uygulaması için 250 mg azitromisin etkin maddesini içeren Azitro tableti Serbest Eczaneden temin edildi. Bu tabletten 300 µg/mL derişimde tablet çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltinin spektrumu alındı ve absorbansları altı kez okundu. Elde edilen verilerin ortalaması, standart sapması, bağıl standart sapması, yüzde geri kazanım değerleri belirlendi. % Bağıl Standart Sapma (%BSS) değeri %4.5 olarak belirlendi

Bu çalışma sonucunda farmasötik formülasyonlarda UV-Gör. Bölge Spektrofotometri yöntemiyle güvenilir bir şekilde analiz edilebilir olduğu söylenebilir.

11. SONUÇ

Antibiyotikler, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde modern tıbbın en önemli yapı taşlarından biri olmaya devam etmektedir. Ancak etkin ve güvenli bir tedavi için antibiyotiklerin farmasötik formülasyonlarda, biyolojik sıvılarda ve çevresel örneklerde doğru şekilde tayin edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda analitik kimya, antibiyotiklerin kalitatif ve kantitatif analizinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır.

Bu bölümde antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizmaları, kullanım alanları ve analitik tayinlerinde kullanılan yöntemler detaylı biçimde ele alınmıştır. Plazma, serum ve farmasötik formülasyonlarda gerçekleştirilen analizlerde uygun örnek hazırlama tekniklerinin (protein çöktürme, sıvı-sıvı ekstraksiyon, katı faz ekstraksiyon vb.) seçilmesinin sonuçların doğruluğunu doğrudan etkilediği görülmüştür.

Ayrıca, antibiyotiklerin tayininde kullanılan UV-Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi, basit, ekonomik ve çevre dostu oluşu nedeniyle hem araştırma hem de kalite kontrol laboratuvarlarında etkili bir alternatif sunmaktadır. Bu yöntemle azitromisinin 217 nm’de karakteristik absorpsiyon gösterdiği ve yüksek doğrusal ilişki ($R^2 = 0.9983$) sağladığı belirlenmiştir. Yöntemin duyarlılığı, doğruluğu ve kesinliği ICH Q2(R1) kılavuzuna uygun şekilde doğrulanmış olup, farmasötik formülasyonlarda uygulanabilirliği başarılı bir şekilde kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak, antibiyotiklerin analitik değerlendirmesi, yalnızca ilaç geliştirme süreçlerinde değil, aynı zamanda farmakovijilans, kalite güvencesi ve çevresel izleme çalışmalarında da büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, yeşil analiz yaklaşımları, mikroekstraksiyon teknikleri ve LC-MS/MS gibi yüksek duyarlılıklı sistemlerin entegrasyonu ile antibiyotik analizlerinde doğruluk, seçicilik ve sürdürülebilirlik boyutlarını daha da ileriye taşıyacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alqahtani, A., Alqahtani, T., Fatease, A. & Tolba, E.H. (2024). Rapid UV-Vis spectrophotometric method aided by firefly-PLS models for the simultaneous quantification of ciprofloxacin, lomefloxacin, and enrofloxacin in their laboratory mixture, dosage forms and water samples: greenness and blueness assessment. *BMC Chemistry*, 18, 172.
- Aminov, R. (2010). A Brief history of the antibiotic era: Lesson learned and challenges for the future. *Front Microbiol*, 1, 134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134
- Bitew, Z. & Amare, M. (2020). Recent reports on electrochemical determination of selected antibiotics in pharmaceutical formulations: A mini review. *Electrochem Commun*, 121, 106863.
- Cars, O., Hedin, A., and Heddini, A. (2011). The global need for effective antibiotics—Moving towards concerted action. *Drug Resistance Updates*, 14, 68-69.
- Chawla, G., and Cahudhary, K.Kr. (2019). A review of HPLC technique covering its pharmaceutical, environmental, forensic, clinical and other applications. *Int J Pharm Chem Anal*, 6(2), 27-39.
- Chhabra, S., Taksande, A.B., and Munjewar, P. (2024). The Penicillin Pioneer: Alexander Fleming's Journey to a Medical Breakthrough. *Cureus* 16(7), e65179. doi: 10.7759/cureus.65179. eCollection 2024 Jul
- Dafale, N.A., Semwal, U.P., Rajput, R.K., and Singh, G.N. (2016). Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotic resistance. *J Pharm Anal*, 6(4), 207-213.

- Fu, Y., Li, W. & Picard, F. (2024). Assessment of matrix effect in quantitative LC-MS bioanalysis. *Bioanalysis* 6(12), 631-634.
- Gajic, I., Tomic, N., Lukovic, B., Jovicevic, M., Kekic, D., Petrovic, M. & et al. (2025). A Comprehensive Overview of Antibacterial Agents for Combating Multidrug-Resistant Bacteria: The Current Landscape, Development, Future Opportunities, and Challenges. *Antibiotics*, 14(3), 221. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030221>
- Halawa, E.M., Fadel, M., Al-Rabia, M.W., Behairy, A., Nouh, N.A. & Abdo, M. et al. (2024). Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front Pharmacol*, 14, 1305294.
- Hu, J., Ba, Y., Pan, Z. & Li, X. (2024). Simultaneous determination of 50 antibiotic residues in plasma by HPLC–MS/MS. *Heliyon*, 10(24), e40629.
- Hutchings, M.I., Truman, A.W. & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology* 51, 72-80.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1), 1994
- Joseph, H.F., Ngulde, S.I., Amshi, K.A. & Bilbonga, G. (2021). Antibiotics: Classifications and mechanism of resistance. *Int J Applied Micro Biotech Res* 9(3), 38-50.
- Kapoor, G., Saigal, S. & Elogavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 33(3), 300-305.

- Leisner, J. (2020). The Diverse Search for Synthetic, Semisynthetic and Natural Product Antibiotics From the 1940s and Up to 1960 Exemplified by a Small Pharmaceutical Player. *Frontiers in Microbiology* 11, 976. doi: 10.3389/fmicb.2020.00976
- Levison, M. E. & Levison, J. H. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*, 23(4), 791-vii. doi:10.1016/j.idc.2009.06.008
- Ling, Y.C., Lin, L. & Chen, Y.T. (1998). Quantitative analysis of antibiotics by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 12(6), 317-327.
- Mitra, S. (Edited). (2003). Sample Preparation Techniques in Analytical Chemistry. Wiley-Interscience, A John Wiley and Sons, Inc., Publication.
- Muteeb, G., Rehman, Md T., Shahwan, M. & Aatif, M. (2023). Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*, 16(11), 1615. doi: 10.3390/ph16111615
- Seifert, R. & Schirmer, B. (2021). Problems associated with the use of the term “antibiotics”. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 394(11), 2153-2166.
- Stephen, M. (2023). Exploring the different types of antibiotics and their uses. *J Clin Microbiol Antimicrob*, 7, 151.
- Tan, S.Y. & Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*, 56(7), 366-367. doi: 10.11622/smedj.2015105
- Quinn, R. (2013). Rethinking Antibiotic Research and Development: World War II and the Penicillin Collaborative. *Am J Public Health*, 103(3), 426-434.

- Williams, M.L., Olomukoro, A.A., Emmons, R.V., Godage, N.H. & Gionfriddo, E. (2023). Matrix effects demystified: Strategies for resolving challenges in analytical separations of complex samples. *J Sep Scie*, 46(23), 2300571.
- Zhang, Y., Chen, M., Li, L., Lv, Y. & Ma, Q. (2024). Recent advances in microextraction techniques using sustainable green solvents for mass spectrometry analysis. *TrAC-Trens Anal Chem*, 170, 117412.

DFT YÖNTEMİ KULLANARAK İŞLEVSEL İYONİK SIVI TASARIMI

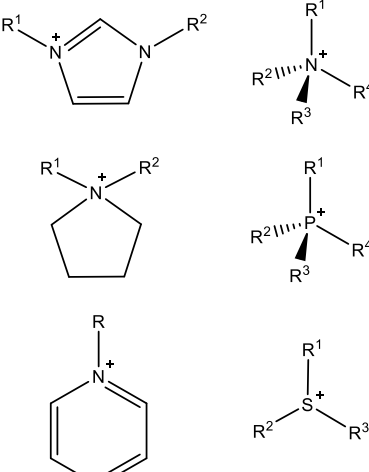
Murat YILDIZ¹

1. GİRİŞ

Günümüzde kimya endüstrilerinde yürütülen araştırmaların büyük bir kısmı ürün tasarımına, yani özel olarak belirlenmiş özelliklere sahip yeni malzemelerin keşfine odaklanmaktadır. Ancak hammadde ve süre yetersizlikleri bilim insanlarını teorik molekül tasarımlarına yönlendirmiştir. Bu noktada en ilgi çekici bileşik sınıflarının başında da geniş bir uygulama alanı olan oda sıcaklığına yakın sıcaklıklarda sıvı halde bulunan organik tuzlar olan iyonik sıvılar (ILs) gelmektedir.

İyonik sıvılar genellikle ihmal edilebilir derecede buhar basıncına sahiptir ve bu nedenle hava kirliliğine katkıda bulunmazlar (Wei vd.,2021. Ayrıca çözünürlük, difüzivite ve asidite gibi hedeflenen fiziko-kimyasal özelliklere uyacak şekilde moleküler olarak tasarlanabilmektedirler. Ancak tahminlere göre iyonik sıvı olarak kullanılabilecek 10^{14} kadar farklı katyon/anyon kombinasyonu mümkündür (Revelli vd., 2010). Dolayısıyla, bu devasa moleküler uzayı deneysel yöntemlerle gerçek anlamda tarayarak yeni bir iyonik sıvı bulmak zaman ve maliyet açısından son derece güçtür. Üstelik iyonik sıvı karışımlarının da dikkate alınması gerekmektedir ve bu durum “deneme-yanılma” yaklaşımını daha da uygulanamaz hale getirmektedir.

¹ Öğr. Gör. Dr., Uşak Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Tasarım Bölümü, murat.yildiz@usak.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9577-9840.

Kasyonlar	Anyonlar
	Cl⁻/AlCl⁻ Cl⁻, Br⁻, I⁻ NO₃⁻, SO₄²⁻, EtSO₄⁻ CF₃COO⁻, CH₃COO⁻, CF₃COO⁻ BF₄⁻, PF₆⁻ (CF₃SO₂)₂N⁻, (CN)₂N⁻,

Şekil 1. Yaygın kullanılan iyonik sıvı anyon ve kasyonlar

Şu anda bu tür bileşikler için önerilen yeni tasarımlar, genellikle daha önce kullanılan yapılara benzerlik göstermektedir. Hâlihazırda kullanılanlardan oldukça farklı yeni iyonik sıvıların keşfedilebilmesi için ise verimli bir hesaplamalı tarama prosedürüne ihtiyaç duyulmaktadır. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi ile teorik olarak molekülün uzayda en kararlı konformasyonunu, yük dağılımını, HOMO/LUMO enerjileri ve termodinamik özelliklerin hesapladığı gibi ikili molekül sistemlerinde iki farklı ya da aynı yapının etkileşim noktaları, kararlı bir şekilde moleküler arası etkileşim kurabilmelerini termodinamik olarak hesaplanabilmektedir (Cho vd., 2014).

İyonik sıvıların geniş uygulama yelpazesi ve amaca yönelik sentezlenebilirliği öngörüldüğünde öncelikle DFT yöntemi kullanarak uygulama simülasyonunun gerçekleştirilmesi hem zaman hem de hammadde israfının önüne geçilebilmektedir.

2. HESAP YÖNTEMLERİ

İyonik sıvıların tasarımında deneysel yöntemler önemli bilgiler sunsa da, bu sistemlerin karmaşık yapısı çoğu zaman yalnızca deneysel verilerle tam olarak açıklanamaz. Bu nedenle **hesaplamalı kimya yöntemleri**, özellikle de yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) tabanlı yaklaşımlar, iyonik sıvıların elektronik, yapısal ve termodinamik özelliklerini anlamada güçlü bir araç haline gelmiştir.

Bu bölümde, iyonik sıvıların tasarımında kullanılan başlıca hesaplama yöntemleri sistematik olarak ele alınacak; her bir yöntem için teorik temel, uygulama biçimleri ve sunduğu katkılar ayrı başlıklar altında incelenecektir. Böylece, iyonik sıvıların fonksiyonel özelliklerini açıklamada DFT'nin nasıl stratejik bir rol üstlendiği net bir biçimde ortaya konacaktır.

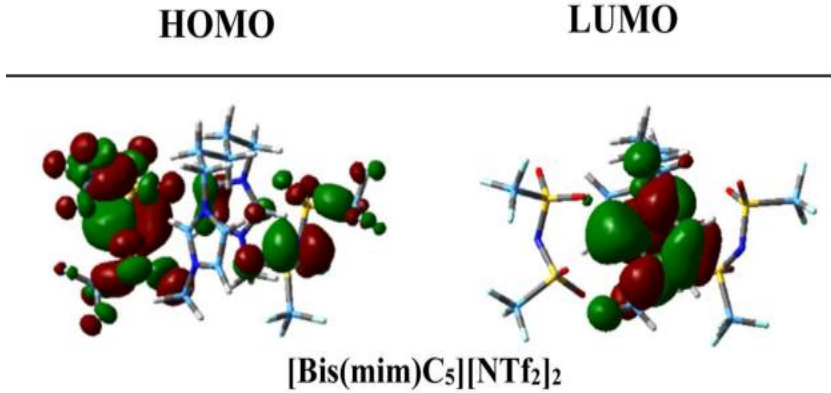
2.1. HOMO–LUMO Analizi

Moleküllerin elektronik yapısını anlamak, özellikle de ILs gibi karmaşık ve çok yönlü sistemlerde, onların kimyasal reaktivite, kararlılık ve fonksiyonel özelliklerini öngörmek açısından kritik bir adımdır. Bu bağlamda HOMO–LUMO analizi, en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Kahk vd., 2020). HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) molekülün en yüksek enerjili dolu orbitali, LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) ise en düşük enerjili boş orbitaldir. Bu iki orbital arasındaki enerji farkı, molekülün elektronik özellikleri, optik davranışı ve reaktifliği hakkında önemli bilgiler sunar (Fukui, 1982).

Kuantum kimyasında HOMO ve LUMO, molekülün ön cephe orbitalleri (frontier orbitals) olarak adlandırılır. Ön Molekül Orbital Teorisi (FMO) (Fukui vd., 1961), kimyasal tepkimelerin gerçekleşme mekanizmalarını bu orbitallerin

etkileşimleriyle açıklar. HOMO genellikle elektron bağışlayabilme kapasitesini, LUMO ise elektron kabul edebilme kapasitesini temsil eder. HOMO–LUMO enerji aralığı (ΔE), molekülün kimyasal sertliği (η) ve reaktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Küçük ΔE değerine sahip moleküller daha yüksek reaktivite gösterirken, büyük ΔE değerine sahip olanlar daha inert davranır (Miar vd., 2021).

Moleküllerin elektronik yapısının yalnızca enerji seviyeleriyle değil, aynı zamanda uzaysal dağılımlarıyla da incelenmesi gerekir. Moleküler orbitallerin görselleştirilmesi, elektron yoğunluğunun hangi atomlarda veya fonksiyonel gruplarda yoğunlaştığını ortaya koyar. Bu analiz, iyonik sıvılar (ILs) gibi çok merkezli etkileşimlere sahip sistemlerde, katyon ve anyonun hangi bölgelerden etkileşime girdiğini anlamak için büyük önem taşır (Ali vd., 2025). Görselleştirmede genellikle izoyüzey (isosurface) haritaları kullanılır. Elektron yoğunluğu dağılımı, belirli bir sınır değer seçilerek üç boyutlu olarak çizilir. Bu sayede orbitallerin hangi atomlar veya gruplar üzerinde lokalize olduğu açıkça görülebilir.



Şekil 2. [Bis(mim)C₅][NTf₂]₂ HOMO/LUMO görselleştirilmesi
(Torkzadeh ve Moosavi, 2022)

HOMO–LUMO analizi, iyonik sıvıların tasarımında sadece teorik bir parametre değil, aynı zamanda deneysel özelliklerle doğrudan korelasyonu olan güçlü bir araçtır (Fang vd., 2020). Optik, katalitik ve elektrokimyasal uygulamalarda doğru tahminler yapabilmek için HOMO–LUMO değerlerinin DFT tabanlı yöntemlerle belirlenmesi, iyonik sıvıların hedefe yönelik tasarımına olanak sağlar. Moleküler orbitallerin görselleştirilmesi, yalnızca enerji seviyelerinin değil, aynı zamanda uzaysal etkileşim bölgelerinin de anlaşılmasını sağlar. Bu yöntem sayesinde iyonik sıvıların tasarımında fonksiyonel grupların katkısı net biçimde görülebilir. Özellikle çözücü seçimi (Ali vd., 2025), kataliz tasarımı (Fang vd., 2020) ve gaz depolama (Torkzadeh ve Moosavi, 2022) uygulamaları için orbitallerin dağılımı yol gösterici bir parametre haline gelir.

2.2. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (ESP) Analizi

Moleküler elektrostatik potansiyel (ESP), molekülün etrafındaki elektrostatik yük dağılımını üç boyutlu olarak görselleştirmeye yarayan en önemli araçlardan biridir (Breneman ve Wiberg, 1990). Bu analiz sayesinde molekülün elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri, hidrojen bağı yapma potansiyeli, çözücü–çözünen etkileşimleri ve iyon–molekül etkileşimleri hakkında kapsamlı bilgi elde edilir. İyonik sıvılar gibi yüksek polariteye sahip sistemlerde, ESP analizi katyon–anyon çiftlerinin etkileşim bölgelerini doğru biçimde tahmin etmek için kritik öneme sahiptir.

Moleküler elektrostatik potansiyel, bir molekülün çevresindeki herhangi bir noktada hissedilen potansiyelin, molekülün tüm atomları ve elektron yoğunluğu tarafından oluşturulan toplam etkisidir. Matematiksel olarak ESP, Coulomb yasası temelinde hesaplanır (Scrocco ve Tomasi, 1978). Elde edilen potansiyel değerleri renk kodlarıyla görselleştirilir:

- **Kırmızı bölgeler** → Elektron yoğunluğunun fazla olduğu, elektrofilik merkezlere saldırıya uygun bölgeler.
- **Mavi bölgeler** → Elektron yoğunluğunun düşük olduğu, nükleofilik saldırılara açık bölgeler.
- **Yeşil bölgeler** → Nötr veya orta derecede yük yoğunluğu bölgeleri.

ESP analizi, iyonik sıvıların reaktif bölgelerinin haritalandırılmasında güçlü bir araçtır. Bu yöntem sayesinde, yalnızca teorik bir yük dağılımı elde edilmez, aynı zamanda iyonik sıvıların seçicilik, katalitik etkinlik ve çözücü özellikleri de öngörülebilir (Silve vd., 2020). Özellikle deneysel olarak gözlemlenmesi zor olan mikroskobik etkileşim bölgeleri, ESP haritaları sayesinde açıkça görselleştirilebilir.

2.3. Enerji ve Kararlılık Hesaplamaları

Bir molekülün veya moleküler kompleksin toplam enerjisi ve kararlılığı, onun kimyasal davranışını, çözünürlüğünü, faz özelliklerini ve etkileşim gücünü belirleyen en temel parametrelerdendir. İyonik sıvılar (ILs) katyon–anyon çiftlerinden oluştuğu için bu çiftlerin oluşum enerjileri, bağ ayrışma enerjileri ve etkileşim enerjileri doğrudan sistemin termodinamik kararlılığını etkiler (Izgorodina vd., 2009). Bu nedenle enerji hesaplamaları, iyonik sıvıların tasarımı ve uygulanabilirliği için vazgeçilmezdir. Temel kavramlar:

- **Toplam Enerji (E_t):** Molekülün tüm çekirdek ve elektronlarının potansiyel ve kinetik enerjilerinin toplamıdır.
- **Etkileşim Enerjisi (ΔE_{int}):** İki molekül veya iyonun bir araya gelerek oluşturduğu kompleksin kararlılığını ifade eder.

$$\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{Kompleks}} - (\Delta E_{\text{Anyon}} + \Delta E_{\text{Kation}})$$

- **Oluşum Serbest Enerjisi (ΔG):** İyon çiftlerinin spontane olarak oluşup oluşmadığını belirler. Negatif ΔG , süreç için termodinamik olarak elverişli olduğunu gösterir.
- **Geometri Optimizasyonu:** İlk adım, kation ve anyonun kararlı yapısının belirlenmesidir.
- **Enerji Hesaplamaları:**
 - Tek nokta enerji (single-point) hesaplamaları
 - Termokimyasal analizler (ΔH , ΔG)

Enerji ve kararlılık hesaplamaları, iyonik sıvıların moleküler düzeydeki etkileşim mekanizmalarını açıklamak için güçlü bir araçtır. Özellikle etkileşim enerjisi (ΔE_{int}) ve oluşum serbest enerjisi (ΔG) değerleri, IL tasarımında “uygun iyon çifti seçimi” açısından yol göstericidir. Böylece hem deneysel verilerle uyumlu hem de yeni tasarımları öngören sonuçlar elde edilir.

2.4. Küresel Reaktivite Parametreleri (χ , η , S , ω)

Moleküllerin reaktivitesini anlamak için sadece HOMO ve LUMO seviyeleri yeterli olmayabilir. Bu nedenle kuantum kimyasında **küresel reaktivite tanımları** geliştirilmiştir. Elektronegatiflik (χ), kimyasal sertlik (η), yumuşaklık (S) ve elektrofiliklik indeksi (ω) gibi parametreler, molekülün elektron alma-verme kapasitesini, kararlılığını ve reaksiyon eğilimini sayısal değerlerle ifade eder (Parr ve Pearson, 1983). İyonik sıvılar (ILs) gibi çok yönlü sistemlerde bu parametreler, hangi iyon çiftinin daha kararlı veya daha reaktif olduğunu öngörmek için güçlü bir araçtır. Küresel reaktivite parametreleri, genellikle HOMO ve LUMO enerji seviyelerinden türetilir.

- **Elektronegatiflik (χ):** Molekülün elektron çekme eğilimini tanımlar.

$$\chi = -\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

- **Kimyasal Sertlik (η):** Elektron dağılımına karşı gösterilen dirençtir.

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$$

- **Kimyasal Yumuşaklık (S):** Sertliğin tersidir ve molekülün elektron transferine açıklığını gösterir.

$$S = \frac{1}{\eta}$$

- **Elektrofiliklik İndeksi (ω):** Bir molekülün elektron kabul etme kapasitesini ifade eder.

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta}$$

Küresel reaktivite parametreleri, iyonik sıvıların reaktivite–kararlılık dengesini kantitatif olarak tanımlayan güçlü göstergelerdir. Bu parametrelerin hesaplanmasıyla IL’lerin hangi uygulamalarda daha avantajlı olacağı (ör. kataliz, ekstraksiyon, elektrokimya) önceden öngörülebilir (Bhatia, 2024). Böylece deneysel tasarıma rehberlik eden önemli teorik araçlar elde edilir. Bu parametreler, molekülün nükleofilik–elektrofilik dengesi ve reaktivite potansiyeli hakkında net bir tablo sunar.

2.5. NBO (Doğal Bağ Orbital) Analizi

Doğal Bağ Orbital (NBO) analizi (Foster ve Weinhold, 1980), moleküllerdeki elektron yoğunluğunun dağılımını ve bağ karakterini ayrıntılı şekilde inceleyen bir yöntemdir. HOMO–LUMO analizi genel reaktivite hakkında bilgi verirken, NBO analizi elektron yoğunluğunun bağlar, lone pair (yalnız çiftler) ve yük transferleri üzerinden nasıl organize olduğunu gösterir. İyonik sıvılar (ILs) gibi yüksek etkileşimli sistemlerde, katyon–anyon arasındaki elektron transferini açıklamak için NBO analizi kritik bir araçtır.

NBO analizi, iyonik sıvıların mikroskobik etkileşimlerini anlamak için en ayrıntılı yöntemlerden biridir (Dong vd., 2016). Özellikle hidrojen bağlarının gücü, anyon–katyon yük transferi ve bağ karakterleri üzerine sunduğu kantitatif veriler, IL tasarımında vazgeçilmezdir.

2.6. UV–Vis ve IR Spektrum Simülasyonları (TD-DFT)

Spektroskopik yöntemler, moleküllerin elektronik ve titreşimsel özelliklerini anlamak için en önemli deneysel araçlardır. Ancak yalnızca deneysel ölçümler, özellikle karmaşık iyonik sıvılarda (ILs), hangi moleküler etkileşimlerin hangi bantlara karşılık geldiğini açıklamada yetersiz kalabilir. Bu nedenle yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ve zaman bağımlı DFT (TD-DFT) ile yapılan spektrum simülasyonları, deneysel verilerle karşılaştırıldığında moleküler düzeyde detaylı yorumlar yapılmasına imkân tanır (Singh vd., 2023).

UV–Vis ve IR spektrum simülasyonları, iyonik sıvıların optik ve titreşimsel özelliklerini öngörmede güçlü araçlardır. Deneysel ölçümlerle birlikte kullanıldığında:

- Elektronik geçişlerin doğası,
- Titreşim modlarının kayma nedenleri,

- Katyon–anyon etkileşimlerinin moleküler düzeyde açıklamaları ortaya konabilir.

Bu sayede IL’lerin fotokimya, kataliz ve sensör teknolojilerindeki potansiyeli daha iyi anlaşılır.

2.7. Solvent Etkisi Hesaplamaları (PCM, SMD vb.)

Moleküllerin ve iyonik sıvıların (ILs) özellikleri yalnızca vakumda değil, yoğunlukla farklı çözücü ortamlarında değerlendirilir. Çözücü etkileri, iyon çiftlerinin kararlılığını, elektron dağılımını, reaktivitesini ve spektral özelliklerini önemli ölçüde değiştirir. Bu nedenle solvatasyon modelleri, iyonik sıvıların gerçek uygulama koşullarına en yakın şekilde incelenmesini sağlar.

Solvent etkisi hesaplamaları, iyonik sıvıların gerçekçi uygulama koşullarında davranışlarını anlamak için kritik öneme sahiptir. PCM ve SMD gibi modeller, hızlı ve doğru tahminler sağlayarak mikroskobik etkileşimleri daha ayrıntılı biçimde ortaya koyar (Yijia vd., 2023). Böylece IL’lerin çözünürlük, kataliz, gaz yakalama ve elektrokimya gibi alanlardaki kullanımları daha iyi öngörülebilir.

2.7.1. PCM (Polarizable Continuum Model)

PCM, çözücüü sürekli bir dielektrik ortam olarak kabul eder (Dewar ve Thiel, 1977). Molekül, bu ortamda bir “kavite” içine yerleştirilir ve elektron yoğunluğu ile çözücü arasındaki karşılıklı polarizasyon hesaplanır. Elektrostatik etkileşim, kavitasyon enerjisi, dispersiyon katkısı ve repulsiyon katkısının toplanması ile elde edilir. İyon çiftlerinin farklı çözücülerdeki kararlılığını öngörmek, spektrum simülasyonlarında (UV–Vis, IR) çözücü kaymalarını açıklamak ve farklı dielektrik sabitine sahip çözücülerde IL davranışını karşılaştırmak için başarılı bir modeldir (Zhou vd., 2021).

2.7.2. SMD (Solvation Model Based on Density)

SMD modeli (Marenich vd., 2009), PCM'ye benzer şekilde sürekli ortam yaklaşımına dayanır ancak ek olarak kuantum kimyasal elektron yoğunluğunu kullanarak solvasyon enerjisini hesaplar. Bu sayede çözücü etkisi, molekülün elektron dağılımına daha doğru şekilde entegre edilir. Polar ve apolar çözücüler arasındaki farkların daha hassas incelenmesi, iyonik sıvıların gaz, su veya organik çözücülerle olan etkileşimlerinin modellenmesi ve reaksiyon mekanizmalarının çözücü ortamındaki serbest enerji profillerinin hesaplanması için kullanılmaktadır (Cui, 2021).

3. UYGULAMA ALANLARI

3.1. Gaz Yakalama ve Depolama (CO₂, SO₂, NH₃ vb.)

İyonik sıvılar, yüksek polariteleri ve tasarlanabilir yapıları sayesinde özellikle CO₂'nin seçici yakalanmasında umut vadeden çözücülerdir. DFT hesaplamaları, gaz molekülleri ile IL'ler arasındaki bağlanma enerjilerini ve etkileşim bölgelerini ortaya koyar. ESP haritaları ile gazların elektrofilik bölgelerinin anyon veya katyonlarla nasıl etkileşime girdiği görselleştirilir (Liu ve Turner, 2021). Ayrıca HOMO–LUMO analizleri, CO₂'nin antibonding orbitallerine hangi IL bileşenlerinin elektron transferi yapabileceğini gösterir (Torkzadeh ve Moosavi, 2022).

Ab initio MD ve QM/MM hibrit yaklaşımları ile CO₂'nin IL içinde çözünürlüğü ve difüzyon davranışı zaman ölçeğinde incelenebilir. DFT destekli IR simülasyonları da, CO₂'nin IL ile etkileşimi sonucunda karakteristik titreşim kaymalarını tahmin etmede kullanılır (Shah, 2018). Bu tür hesaplamalar, sadece CO₂ değil, aynı zamanda SO₂ (Jiang vd., 2022) ve NH₃ (Cao vd., 2024) gibi endüstriyel gazların yakalanması ve depolanmasında

da uygulanır. Böylece DFT, çevresel açıdan kritik öneme sahip gaz ayırma ve depolama teknolojilerinde iyonik sıvıların tasarımına yön veren temel bir yöntem haline gelir.

3.2. Kataliz ve Reaksiyon Mekanizmaları

İyonik sıvılar, kataliz süreçlerinde hem çözücü hem de aktif bileşen olarak kullanılabilir. DFT, bu süreçlerde IL'lerin rolünü anlamak için güçlü bir araçtır. NBO analizi ile katyon–anyon çiftleri arasındaki yük transferi ve substrat molekülüyle etkileşimleri belirlenebilir (Wang vd., 2020). Ayrıca HOMO–LUMO enerji boşluğu, IL'in katalitik aktiviteye katkısını öngörmekte kullanılır (Tian vd., 2022).

Katalizör tasarımında DFT, reaksiyon mekanizmalarının serbest enerji profillerini ortaya koyar. Geçiş durumlarının optimizasyonu ve enerji bariyerlerinin hesaplanması, IL ortamında katalizörün nasıl davrandığını gösterir. Bu sayede farklı katyon ve anyon kombinasyonlarının reaksiyon hızına ve seçiciliğe etkisi tahmin edilebilir (Bessac ve Maseras, 2008). IL'lerin katalitik süreçlerde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, DFT tabanlı mekanistik çalışmalar, deneysel kataliz tasarımlarına doğrudan rehberlik etmektedir.

3.3. Ayırma ve Ekstraksiyon Süreçleri

İyonik sıvılar, uçucu olmamaları, yüksek termal kararlılıkları ve ayarlanabilir kimyasal yapıları nedeniyle ayırma ve ekstraksiyon süreçlerinde yaygın olarak değerlendirilmektedir. DFT, bu tür uygulamalarda IL'lerin seçicilik ve verimliliğini öngörmek için güçlü bir teorik araçtır. ESP haritaları ve HOMO–LUMO analizleri, IL'lerin hedef moleküllerle hangi bölgelerden etkileşime girdiğini gösterirken, etkileşim enerjisi hesaplamaları (ΔE_{int}) seçiciliğin nicel ölçütlerini sağlar (Zheng vd., 2024).

Fenolik bileşiklerin veya ağır metal iyonlarının IL'ler kullanılarak ayrılması durumunda, DFT hesaplamaları bağlanma enerjilerinin büyüklüğünü ve hangi fonksiyonel grupların ekstraksiyona katkı sağladığını ortaya koyar. Ayrıca NBO analizi ile elektron yoğunluğunun transfer mekanizmaları incelenerek ekstraksiyon sürecindeki anahtar bağlanma noktaları belirlenebilir (Ventura vd., 2017). Bu yaklaşım sayesinde, farklı anyon ve katyon kombinasyonlarının hangi tür molekülleri daha etkin ayırabileceği önceden tahmin edilir.

3.4. Spektroskopik Uygulamalar

DFT ve özellikle TD-DFT, iyonik sıvıların spektroskopik özelliklerini anlamada önemli bir rol oynar. UV-Vis simülasyonları, katyon-anyon çiftlerinin elektronik geçişlerini ve çözücü ortamına bağlı spektral kaymaları öngörür. IR frekans hesaplamaları ise hidrojen bağlarının ve fonksiyonel gruplar arası etkileşimlerin deneysel spektrumlarda neden kaymalara yol açtığını açıklamada kullanılır (Kumar vd., 2021).

İyonik sıvılarla çalışılan spektroskopik deneyler çoğu zaman karmaşık bant yapıları sergiler. DFT hesaplamaları, bu bantların hangi titreşim modlarına veya elektronik geçişlere karşılık geldiğini belirleyerek deneysel verilerin doğru yorumlanmasını sağlar (Kumar ve Panja, 2023). Özellikle CO₂ veya organik moleküllerin IL içinde çözünmesi durumunda gözlenen spektral değişimler, DFT ile modellenerek moleküler düzeyde açıklanır (Fang vd., 2023). Böylece IL'lerin sensör, spektroskopik prob veya fotokimyasal uygulamalardaki potansiyeli netleştirilir.

3.5. Fotovoltaik ve Optoelektronik Uygulamalar

İyonik sıvılar, düşük uçuculukları, yüksek termal kararlılıkları ve iyonik iletkenlikleri sayesinde **güneş pilleri, LED'ler ve optoelektronik cihazlarda** potansiyel malzemeler

olarak değerlendirilmektedir. DFT ve TD-DFT hesaplamaları, IL'lerin bu sistemlerdeki rolünü anlamada kritik bir yere sahiptir. Dye-sensitized solar cells (boya duyarlı güneş pilleri) uygulamalarında IL'lerin iletkenlik ve ışık emme özellikleri incelenir, TD-DFT ile hesaplanan elektronik geçişler, boya molekülünün IL ortamında spektral davranışını ortaya koyar (Bousrez vd., 2021).

DFT tabanlı dipol moment ve polarizabilite analizleri, IL'lerin dielektrik sabitlerini öngörerek optik geçirgenlik ve foton Emilimini açıklamada kullanılır. Ayrıca HOMO–LUMO analizleri, IL'in elektron ve delik transfer süreçlerinde hangi fonksiyonel grupların aktif rol aldığını belirler. Bu tür teorik veriler, deneysel ölçümlerle birleştirildiğinde IL'lerin **optimum fotovoltaiik performans için nasıl tasarlanabileceğini** ortaya koyar (Parida vd., 2021).

3.6. Çevresel ve Yeşil Kimya Uygulamaları

İyonik sıvılar, geleneksel organik çözücülere kıyasla düşük uçuculukları ve ayarlanabilir yapıları sayesinde **yeşil çözücü adayları** olarak öne çıkar. DFT, bu sistemlerin çevresel faydalarını teorik olarak öngörmede kullanılır. Solvent etkisi hesaplamaları (PCM, SMD) ile IL'lerin farklı çözücülerdeki çözünürlük ve kararlılığı incelenebilir (Da Silva vd., 2021). Ayrıca elektrofiliiklik ve sertlik parametreleri (χ , η , ω) kullanılarak IL'lerin reaktivite profilleri belirlenir ve toksisiteye eğilimleri tahmin edilir (Vijayalakshmi vd., 2020).

Çevresel uygulamalarda DFT, IL'lerin geri dönüşüm süreçlerindeki kararlılıklarını ve biyolojik sistemlerle potansiyel etkileşimlerini açıklamada kullanılır. Bu sayede yalnızca “yeşil çözücü” olarak değil, aynı zamanda **çevre dostu ayırma ve geri dönüşüm teknolojilerinde** de etkin bir şekilde tasarlanabilirler (Taylor vd., 2024). Böylece DFT, yeşil kimya prensiplerine

uygun yeni nesil IL'lerin geliştirilmesinde hem teorik hem de pratik bir yol gösterici olur.

4. SONUÇ

Bu çalışmada iyonik sıvıların tasarımında yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) tabanlı yöntemlerin sunduğu olanaklar sistematik biçimde ele alınmıştır. HOMO–LUMO analizi, ESP haritaları, enerji ve kararlılık hesaplamaları, küresel reaktivite parametreleri, dipol moment ve polarizabilite tayini, NBO analizi, spektral simülasyonlar (UV–Vis, IR) ve solvent etkisi hesaplamaları gibi yöntemlerin her biri, iyonik sıvıların yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin öngörülmesinde kritik araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemler sayesinde yalnızca moleküler düzeyde kararlılık ve reaktivite değerlendirmeleri yapılmakla kalmayıp, aynı zamanda deneysel doğrulamaya ışık tutan kapsamlı öngörüler de sağlanabilmektedir

İyonik sıvıların geniş uygulama yelpazesi, DFT destekli analizlerin önemini daha da artırmaktadır. Elektrokimyasal uygulamalarda iletkenlik ve redoks özelliklerinin öngörülmesinden, CO₂ ve SO₂ gibi gazların yakalanmasına; katalizör tasarımından ayırma–ekstraksiyon süreçlerine; optoelektronik cihazlardan biyomolekül çözünürlüğüne kadar pek çok alanda DFT hesaplamaları, moleküler etkileşimlerin doğasını ortaya koyarak hedef odaklı tasarıma rehberlik etmektedir. Ayrıca metal iyon kompleksleşmesi, termal ve mekanik dayanıklılık, çevresel ve yeşil kimya uygulamaları gibi farklı alanlarda da DFT, iyonik sıvıların geleneksel çözücülere alternatif oluşturma potansiyelini teorik açıdan desteklemektedir

Sonuç olarak, iyonik sıvıların tasarımında DFT yöntemlerinin kullanımı, hem deneysel deneme-yanılma süreçlerini minimize eden hem de çevre dostu, yüksek

performanslı yeni nesil çözücülerin keşfine kapı aralayan bir yaklaşım sunmaktadır. Bu bağlamda DFT, iyonik sıvıların yalnızca temel özelliklerinin anlaşılmasında değil, aynı zamanda yeşil kimya prensiplerine uygun, sürdürülebilir ve fonksiyonel malzemelerin geliştirilmesinde stratejik bir araç haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

- Ali, D., Ali, M. A., Yousuf, A., & Xu, H. L. (2025). From charge transfer to sustainability: A multifaceted DFT approach to ionic liquid design. *FlatChem*, 100899.
- Bessac, F., & Maseras, F. (2008). DFT modeling of reactivity in an ionic liquid: How many ion pairs?. *Journal of Computational Chemistry*, 29(6), 892-899.
- Bhatia, M. (2024). An overview of conceptual-DFT based insights into global chemical reactivity of volatile sulfur compounds (VSCs). *Computational Toxicology*, 29, 100295.
- Bousrez, G., Renier, O., Adranno, B., Smetana, V., & Mudring, A. V. (2021). Ionic liquid-based dye-sensitized solar cells—insights into electrolyte and redox mediator design. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(24), 8107-8114.
- Breneman, C. M., & Wiberg, K. B. (1990). Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 11(3), 361-373.
- Cao, Y., Jiang, K., & Deng, D. (2024). Ammonia storage performance of thiocyanate-based pseudo ionic liquids: experimental study and computational chemistry analysis. *Sustainable Energy & Fuels*, 8(17), 3933-3943.
- Cho, Y., Cho, W. J., Youn, I. S., Lee, G., Singh, N. J., & Kim, K. S. (2014). Density functional theory based study of molecular interactions, recognition, engineering, and quantum transport in π molecular systems. *Accounts of Chemical Research*, 47(11), 3321-3330.

- Cui, H., Pramanik, S., Jaeger, K. E., Davari, M. D., & Schwaneberg, U. (2021). CompassR-guided recombination unlocks design principles to stabilize lipases in ILs with minimal experimental efforts. *Green Chemistry*, 23(9), 3474-3486.
- Da Silva, H. C., Paluch, A. S., Costa, L. T., & De Almeida, W. B. (2021). Thermodynamic and structural description of relative solubility of the flavonoid rutin by DFT calculations and molecular dynamics simulations. *Journal of Molecular Liquids*, 341, 117214.
- Dewar, M. J., & Thiel, W. (1977). Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *Journal of the American Chemical Society*, 99(15), 4899-4907.
- Dong, K., Zhang, S., & Wang, J. (2016). Understanding the hydrogen bonds in ionic liquids and their roles in properties and reactions. *Chemical Communications*, 52(41), 6744-6764.
- Fang, J., Zheng, W., Liu, K., Li, H., & Li, C. (2020). Molecular design and experimental study on the synergistic catalysis of cellulose into 5-hydroxymethylfurfural with Brønsted–Lewis acidic ionic liquids. *Chemical Engineering Journal*, 385, 123796.
- Fang, X., Yang, L., Dai, Z., Cong, D., Zheng, D., Yu, T., ... & Liu, C. (2023). Poly (ionic liquid)s for photo-driven CO₂ cycloaddition: electron donor–acceptor segments matter. *Advanced Science*, 10(8), 2206687.
- Foster, J. P., & Weinhold, F. (1980). Natural hybrid orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(24), 7211-7218.

- Fukui, K., Yonezawa, T., & Nagata, C. (1961). Molecular Orbital Theory of Reactivity in Non-Alternant Hydrocarbons. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 34(1), 37-40.
- Izgorodina, E. I., Bernard, U. L., & MacFarlane, D. R. (2009). Ion-pair binding energies of ionic liquids: can DFT compete with ab initio-based methods?. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(25), 7064-7072.
- Jiang, L., Mei, K., Chen, K., Dao, R., Li, H., & Wang, C. (2022). Design and prediction for highly efficient SO₂ capture from flue gas by imidazolium ionic liquids. *Green Energy & Environment*, 7(1), 130-136.
- Kahk, J. M., Kuusik, I., Kisand, V., Lovelock, K. R., & Lischner, J. (2020). Frontier orbitals and quasiparticle energy levels in ionic liquids. *npj Computational Materials*, 6(1), 148.
- Kumar, A., Kumari, K., Singh, S., Bahadur, I., & Singh, P. (2021). Noscapine anticancer drug designed with ionic liquids to enhance solubility: DFT and ADME approach. *Journal of Molecular Liquids*, 325, 115159.
- Kumar, S., & Panja, S. K. (2023). Intermolecular charge-transfer complex between solute and ionic liquid: Experimental and theoretical studies. *Theoretical Chemistry Accounts*, 142(12), 126.
- Liu, X., & Turner, C. H. (2021). Computational study of the electrostatic potential and charges of multivalent ionic liquid molecules. *Journal of Molecular Liquids*, 340, 117190.
- Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18), 6378-6396.

- Miar, M., Shiroudi, A., Pourshamsian, K., Oliaey, A. R., & Hatamjafari, F. (2021). Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo [d] thiazole-2 (3 H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects. *Journal of Chemical Research*, 45(1-2), 147-158.
- Parida, S. K., Behera, D., & Sahu, S. (2021). A computational quantum chemical and polarizability calculations of liquid crystal 4-cyano-4-pentylbiphenyl with water molecule (H₂O). *Journal of Molecular Structure*, 1227, 129568.
- Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516.
- Revelli, A. L., Mutelet, F., & Jaubert, J. N. (2010). Prediction of partition coefficients of organic compounds in ionic liquids: use of a linear solvation energy relationship with parameters calculated through a group contribution method. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 49(8), 3883-3892.
- Scrocco, E., & Tomasi, J. (1978). Electronic molecular structure, reactivity and intermolecular forces: An heuristic interpretation by means of electrostatic molecular potentials. In *Advances in Quantum Chemistry* (Vol. 11, pp. 115-193). Academic Press.
- Shah, J. K. (2018). Ab initio molecular dynamics simulations of ionic liquids. In *Annual Reports in Computational Chemistry* (Vol. 14, pp. 95-122). Elsevier.

- Silva, W., Zanatta, M., Ferreira, A. S., Corvo, M. C., & Cabrita, E. J. (2020). Revisiting ionic liquid structure-property relationship: A critical analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7745.
- Singh, M. B., Kumari, K., Aslam, M., Vishvakarma, V. K., Bahadur, I., & Singh, P. (2023). Role of alkyl chain present in the cations of ionic liquids on stabilization of silver nanoparticle: DFT and TD-DFT studies. *Journal of Molecular Liquids*, 383, 122168.
- Taylor, B. R., Kumar, N., Mishra, D. K., Simmons, B. A., Choudhary, H., & Sale, K. L. (2024). Computational Advances in Ionic Liquid Applications for Green Chemistry: A Critical Review of Lignin Processing and Machine Learning Approaches. *Molecules*, 29(21), 5073.
- Tian, X. Y., Zheng, Y. Z., & Zhang, Y. C. (2022). Molecular design of efficient SO₃H-functionalized ionic liquid to catalyse chitin into levulinic acid: NMR and DFT study. *Journal of Molecular Liquids*, 368, 120735.
- Torkzadeh, M., & Moosavi, M. (2022). DFT and COSMO-RS studies on dicationic ionic liquids (DILs) as potential candidates for CO₂ capture: the effects of alkyl side chain length and symmetry in cations. *RSC Advances*, 12(54), 35418-35435.
- Ventura, S. P., e Silva, F. A., Quental, M. V., Mondal, D., Freire, M. G., & Coutinho, J. A. (2017). Ionic-liquid-mediated extraction and separation processes for bioactive compounds: past, present, and future trends. *Chemical Reviews*, 117(10), 6984-7052.
- Vijayalakshmi, R., Anantharaj, R., & Brinda Lakshmi, A. (2020). Evaluation of Chemical Reactivity and Stability of Ionic Liquids Using Ab Initio and COSMO-RS model. *Journal of Computational Chemistry*, 41(9), 885-912.

- Wang, Y. L., Li, B., Sarman, S., Mocci, F., Lu, Z. Y., Yuan, J., ... & Fayer, M. D. (2020). Microstructural and dynamical heterogeneities in ionic liquids. *Chemical Reviews*, 120(13), 5798-5877.
- Wei, P., Pan, X., Chen, C. Y., Li, H. Y., Yan, X., Li, C., ... & Yan, B. (2021). Emerging impacts of ionic liquids on eco-environmental safety and human health. *Chemical Society Reviews*, 50(24), 13609-13627.
- Yijia, C. X., Becker, J., Welton, T., & Hunt, P. (2023). Implicit and Explicit Solvent Models for the Solubility of 1,4-Diethynylbenzene and Terephthalonitrile in Ionic Liquids. *arXiv preprint arXiv:2311.01685*.
- Zheng, D., Jiang, S., Zheng, P., Zhou, D., Qiu, J., & Gao, L. (2024). Molecular mechanism for the interaction of natural products with ionic liquids: Insights from MD and DFT study. *Journal of Molecular Liquids*, 399, 124440.
- Zhou, T., Shi, H., & Sundmacher, K. (2021). Rational Design of Ionic Liquid Phase-Change Material for Efficient Thermal Energy Storage. In *Computer Aided Chemical Engineering* (Vol. 50, pp. 191-196). Elsevier.

IMPORTANT MYCOTOXIN ‘AFLATOXIN (AF)’

Ebru COTELI¹

Belgin ERDEM²

1. INTRODUCTION

Mycotoxins are secondary metabolites of some sub-fungi that develop and reproduce depending on ecological conditions in agricultural products from field to consumption. Mycotoxins reach humans, even at residue levels, through contaminated foods and products derived from animals fed contaminated feed. In underdeveloped or developing countries, approximately 25% of foods are contaminated with mycotoxins and their metabolites [1]. These toxins are produced by some molds, such as *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Fusarium*, under certain humidity and temperature conditions [2, 3]. The most common mycotoxins we see in our environment are aflatoxin (AF), patulin, fumonisin, ochratoxin, zearanol, trichothecene, and cyclopiazonic acid [3]. Among the 400 known mycotoxins in the world, aflatoxins are the most dangerous for human health [4]. Aflatoxins, in particular, are toxic substances produced by the molds *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, and *Aspergillus nomius* [2]. Studies have shown that *A. parasiticus* produces AFB1, AFB2, AFG1, and AFG2 aflatoxins, while *A. flavus* rarely produces AFG1 and AFG2 [5]. The resulting toxins can have harmful effects ranging from acute deaths to chronic diseases [6].

¹ Assoc. Prof. Dr., Ahi Evran University, e.coteli@ahievran.edu.tr, ORCID: 0009-0005-7193-8711.

² Prof. Dr., Ahi Evran University, berdem@ahievran.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9108-5561.

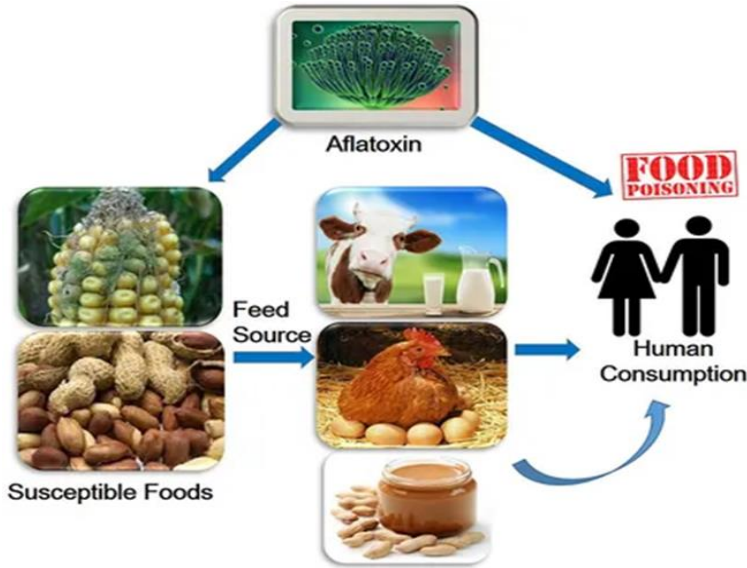


Figure 1. Aflatoxin contamination routes

2. CONDITIONS FOR THE FORMATION OF AFLATOXINS

Aflatoxins can form during the harvesting, drying, storage, and processing of produce into food and feed. They can also occur while produce is growing in the field or orchard. Relative humidity and temperature are important factors in the development of aflatoxins. For these molds to thrive, relative humidity above 70% and optimum temperatures between 24 and 35°C are required [7, 8]. Controlling temperature and water activity, in particular, can prevent aflatoxin production and mycelial development. In addition to these factors, temperature treatment, modified atmosphere packaging, and the use of preservatives also prevent aflatoxin production [9]. Aflatoxin is a contaminant commonly found in air- or sun-dried seeds such as hazelnuts, grains, peanuts, and cotton [10]. Corn plants, in

particular, are exposed to mycotoxins during cultivation, harvesting, storage, processing, and transportation processes.

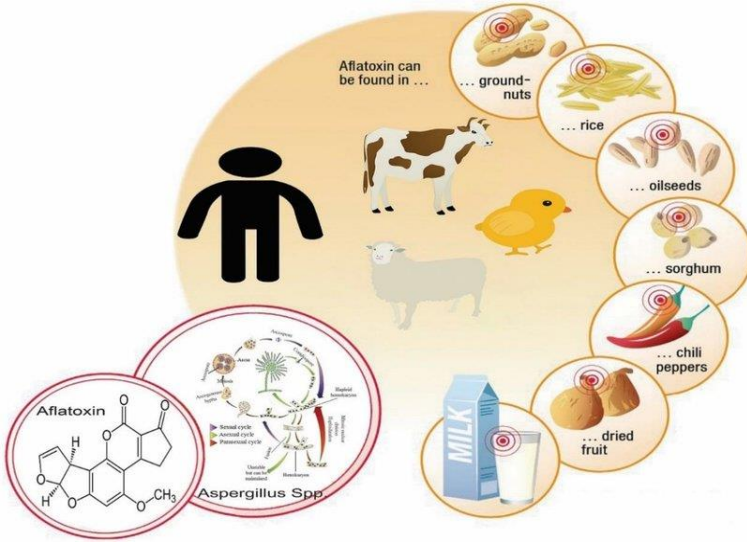


Figure 2. Life cycle of *Aspergillus* and aflatoxins in feed and food [11].

3. STRUCTURE OF AFLATOXINS

Aflatoxins are molecules with a difuranocoumarin structure that contain two chemical groups. These are the difuracoumarocyclopentanone series, which includes AFB1, AFB2, AFB2 A, AFM1, AFM2, AFM2 A and aflatoxicol, and the difuracoumarolactone series, which includes AFG1 and AFG2 [12]. Although there are twenty types of aflatoxin, the most common types are AFB1, AFB2, AFG1, and AFG2. When viewed under ultraviolet light, AFB1 and AFB2 species give blue fluorescence, while AFG1 and AFG2 species give green fluorescence [13, 14].

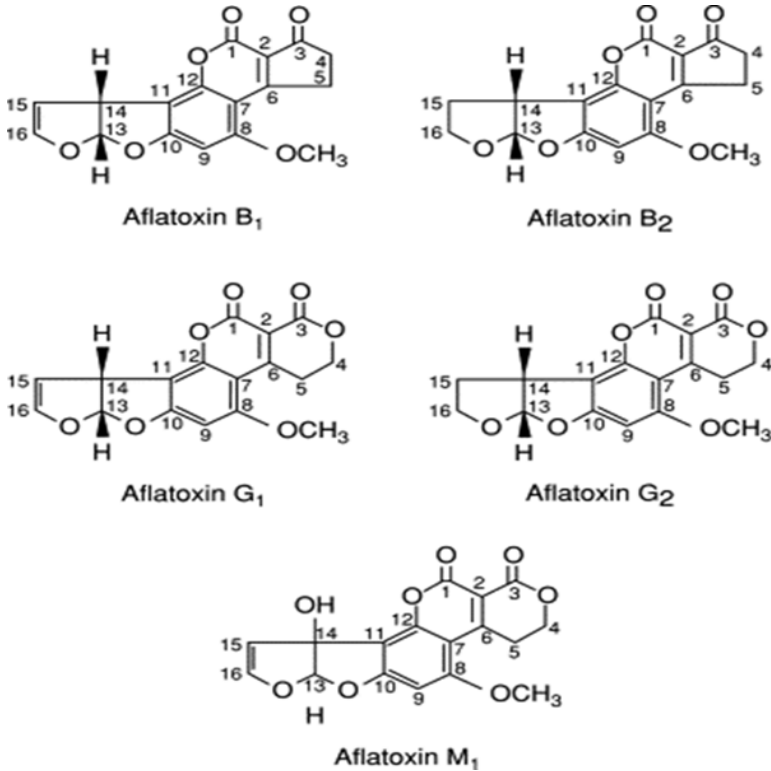


Figure 3. Aflatoxin types and structures

4. INACTIVATION OF AFLATOXINS

Inactivation or structural degradation of aflatoxins is possible with the use of chemical substances. Degradation can be achieved especially with chlorine gas, chlorine dioxide, sodium hypochlorite, organic and inorganic acids from hydrolytic agents, and alkaline substances such as potassium hydroxide, ammonium hydroxide, and sodium hydroxide [15, 16]. Some of these chemicals are used in the food industry. However, they are not suitable for use because they leave toxic residues in food and damage taste, odor, color, and nutritional content [15]. Recently, contamination of human food and animal feed has been controlled using biological, chemical, and

physical methods, as these methods aim to transform the toxin into a less mutagenic and less harmful form [17]. Today, detoxification of aflatoxin-contaminated foods is carried out by many physical and chemical methods, such as treatment with ammonia and ozone (ozonation) and microwave heating. Especially triatomic oxygen (O_3), or ozone, is used as a powerful disinfectant and oxidizing agent [18].

5. EFFECTS OF AFLATOXIN ON METABOLISM

Mycotoxins enter the body through two different routes: the first is through consumption of contaminated food, and the other is through inhalation and skin contact with toxigenic spores [19]. Literature studies show that the daily aflatoxin intake of people living in different regions varies between 0 and 30.000 ng kg⁻¹ [14]. Most people can be exposed to this toxin even in small amounts. Long-term exposure to low doses of aflatoxin without being noticed can cause very dangerous metabolic events [20, 21]. In particular, the amount of aflatoxin toxicity ingested by individuals varies depending on the individual's age, diet, and duration of exposure to aflatoxin [22]. Aflatoxins cause diseases such as chronic gastritis, cirrhosis, kidney diseases, and hepatitis in metabolism [23]. Especially in children, aflatoxins cause kwashiorkor disease. Studies have shown that aflatoxin is found in human cord blood and can easily pass to the fetus [14]. Acute and chronic mycotoxicosis caused by aflatoxins in human and animal metabolism is called aflatoxicosis [22]. In animal metabolism, these mycotoxins cause cancer, loss of productivity, decreased weight gain, and immunosuppression in animals. Thus, they poison the animals and lead to their death [21]. Studies have reported that the toxic effects of aflatoxins are AFB1 > AFG1 > AFB2 > AFG2 [12]. The most toxic aflatoxin type in human metabolism is AFB1 [23, 24]. In particular, AFB1 has been identified as a Group 1

carcinogen and AFM1 as a Group 2 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [25]. Aflatoxins, in particular, have been reported to reduce the immune system in children and increase the risk of infectious diseases [26]. These harmful effects of aflatoxins are due to lipid peroxidation and oxidative damage to DNA [27].

6. AFLATOXIN ANALYSIS METHODS

Determining the aflatoxin content of food and feed in human and animal nutrition is of vital importance. The oldest method used in aflatoxin analysis is thin-layer chromatography (TLC) [28]. Today, liquid chromatography mass spectroscopy (LCMS), HPLC (high-performance liquid chromatography), and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) are used [29-31]. Aflatoxins are generally identified based on their absorption and emission spectra. In particular, B toxin varieties show blue fluorescence at 425 nm, while G toxins show green fluorescence at 540 nm under UV irradiation. In addition to these methods, immunological assays and various biosensors have been developed to detect ultra-traces of aflatoxins.

7. CONCLUSIONS

Aflatoxins are a significant threat to human and animal life. Consumption of aflatoxin-contaminated food and feed by these organisms can lead to serious illness and death. Excessive aflatoxin levels in foods, especially in non-industrialized countries, are a major concern. Some physical, chemical, biological, and genetic engineering techniques must be used to control and manage aflatoxins in foods. The detection and elimination of foods containing aflatoxin is vital.

REFERENCES

- [1] Şener, S. (2006). Mycotoxins in terms of food safety. Turkish Clinics J Surg Med Sci, 2 (46): 135–139.
- [2] Zinedine, A., González-Osnaya, L., Soriano, J.M., Moltó, J.C., Idrissi, L., Mañes, J. (2007). Presence of aflatoxin M1 in pasteurized milk from Morocco. Int J Food Microbiol, 114 (1): 25–29.
- [3] Kumar, V., Basu, M.S., Rajendran, T.P. (2008). Mycotoxin research and mycoflora in some commercially important agricultural commodities. Crop Prot, 27 (6): 891–905.
- [4] O’Riordan, M.J., Wilkinson, M.G. (2008). A survey of the incidence and level of aflatoxin contamination in a range of imported spice preparations on the Irish retail market. Food Chem, 107 (4): 1429–1435.
- [5] Wright, M.S., Greene-McDowelle, D.M., Zeringue, H.J., Bhatnagar, D., Cleveland, T.E. (2000). Effects of volatile aldehydes from *Aspergillus*-resistant varieties of corn on *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin biosynthesis. Toxicon, 38 (9): 1215–1223.
- [6] Móricz, A.M., Fatér, Z., Otta, K.H., Tyihák, E., Mincsovcics, E. (2007). Overpressured layer chromatographic determination of aflatoxin B1 , B2 , G1 and G2 in red paprika. Microchem J, 85 (1): 140–144.
- [7] Arrus, K., Blank, G., Abramson, D., Clear, R., Holley, R.A. (2005). Aflatoxin production by *Aspergillus flavus* in Brazil nuts. J Stored Prod Res, 41 (5): 513–527.
- [8] Odoemelam, S.A., Osu, C.I. (2009). Aflatoxin B1 contamination of some edible grains marketed in Nigeria. E-J Chem, 6 (2): 308–314.

- [9] Molina, M., Giannuzzi, L. (2002). Modelling of aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* in a solid medium at different temperatures, pH and propionic acid concentrations. *Food Res Int*, 35 (6): 585–594.
- [10] Bonjar, G.H.S. (2004). Incidence of aflatoxin producing fungi in early split pistachio nuts of Kerman, Iran. *J Biol Sci*, 4 (2): 199–202.
- [11] Gholami–Shabani, M., Shams–Ghahfarokhi, M., Razzaghi–Abyaneh, M. (2017). Aflatoxins and aflatoxigenic fungi in Iran: A systematic review of the past, present, and future. *Mycologia Iranica*, 4 (2): 65 – 84.
- [12] Coppock, R.W., Christian, R.G. (2007). Aflatoxins. In: Gupta RC, ed. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. New York: Academic Press, 2007: 939–50.
- [13] Zheng, Z., Humphrey, C.W., King, R.S., Richard, J.L. (2005). Validation of an ELISA test kit for the detection of total aflatoxins in grain and grain products by comparison with HPLC. *Mycopathologia*, 159 (2): 255–263.
- [14] Verma, R.J. (2007). Aflatoxin cause DNA damage. *Int J Hum Genet*, 2004; 4 (4): 231–236.
- [15] Banu, N., Muthumary, J. (2010). Taxol as chemical detoxificant of aflatoxin produced by *Aspergillus flavus* isolated from sunflower seed. *Health*, 2 (7): 789–795.
- [16] Samarajeewa, V., Sen, A.C., Cohen, M.D., Wei, C.I. (1990). Detoxification of aflatoxins in foods and feeds by physical and chemical methods. *J Food Protect*, 53(6), 489-501.

- [17] Safara, M., Zaini, F., Hashemi, S.J., Mahmoudi, M., Khosravi, A.R., Shojai-Aliabadi, F. (2010). Aflatoxin detoxification in rice using citric acid. *Iranian J Publ Health*, 39 (2): 24–29.
- [18] Inan, F., Pala, M., Doymaz, I. (2007). Use of ozone in detoxification of aflatoxin B1 in red pepper. *J Stored Prod Res*, 43 (4): 425–429.
- [19] Salem, N.M., Ahmad, R. (2010). Mycotoxins in food from Jordan: Preliminary survey. *Food Control*, 21 (8): 1099–1103.
- [20] Papp, E., H-Otta, K., Záray, G., Mincsovcics, E. (2002). Liquid chromatographic determination of aflatoxins. *Microchem J*, 73 (1-2): 39–46.
- [21] Ozturan, K., Unsal, C., Karakaya, Y., Atasever, M., Ceylan, Z.G., Atasever, M.A. (2007). Investigation of wheat flours consumed in Erzurum for total aflatoxin, aflatoxin B1, and ochratoxin A. *Ataturk University Vet Bil Journal*, 2 (4): 172–176.
- [22] Sabuncuoğlu, S.A., Baydar, T., Giray, B., Şahin, G. (2008). Mycotoxins: Toxic effects, degradation, prevention of their formation, and reduction of their harmful effects. *Hacettepe University Faculty of Pharmacy Journal*, 28 (1): 63–92.
- [23] Koirala, P., Kumar, S., Yadav, B.K., Premarajan, K.C. (2005). Occurrence of aflatoxin in some of the food and feed in Nepal. *Indian J Med Sci*, 59 (8): 331–336.
- [24] Hussain, H.S., Brasel, J.M. (2001). Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 167 (2): 101–134.

- [25] Anonymous. (1993). Some naturally-occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon: IARC monographs, 56: 359–362.
- [26] Hendrickse, R.G. (1997). Sick turkeys, kwashiorkor, malaria, antenatal mortality, heroin addicts, and food poisoning: studies on the effect of aflatoxins on child health in the tropics. *J. Trop. Med. Parasitol*, 91: 87–93.
- [27] Verma, R.J. (2004). Aflatoxin causes DNA damage. *Int. J. Hum. Genet*, 4: 231–236.
- [28] Fallah, A.A., Rahnema, M., Jafari, T., Saei-Dehkordi, S.S. (2011). Seasonal variation of aflatoxin M1 contamination in industrial and traditional Iranian dairy products. *Food Control*, 22: 1653–1656.
- [29] Tabari, M., Karim, G., Ghavami, M., Chamani, M. (2011). Method validation for aflatoxin M1 determination in yoghurt using immunoaffinity column clean-up prior to high-performance liquid chromatography. *Toxicol. Ind. Health*, 27: 629–635.
- [30] Andrade, P.D., da Silva, J.L.G., Caldas, E.D. (2013). Simultaneous analysis of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and ochratoxin A in breast milk by high-performance liquid chromatography/fluorescence after liquid-liquid extraction with low temperature purification (LLE-LTP). *J. Chromatogr. A*, 1304: 61–68.
- [31] Sulyok, M., Beed, F., Boni, S., Abass, A., Mukunzi, A., Krska, R. (2015). Quantitation of multiple mycotoxins and cyanogenic glucosides in cassava samples from Tanzania and Rwanda by an LC-MS/MS-based multi-toxin method. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control, Expo. Risk Assess.* 32 (4): 488–502.

CHARACTERIZATION AND ANALYTICAL APPLICATIONS OF SCHIFF BASE METAL COMPLEXES

Mustafa Umut KONANÇ¹

1. INTRODUCTION

Schiff bases represent one of the most prominent classes of organic compounds, playing a crucial role in the advancement of coordination chemistry. Initially synthesized in 1869 by *Hugo Schiff*, these compounds are formed through a condensation reaction between a primary amine and a carbonyl compound. The reaction results in the formation of a characteristic carbon–nitrogen double bond (C=N), giving rise to a group of compounds known as *imines* or, more specifically, *Schiff bases*. Due to their structural versatility and ability to coordinate with various metal ions, Schiff bases have attracted considerable attention in inorganic and analytical chemistry, serving as key intermediates in the synthesis of metal complexes and functional materials.

1.1. Mechanism of Schiff base (Imine) Formation

The formation of Schiff bases involves two main steps: addition and elimination reactions. First, a primary amine reacts with a carbonyl group to form an intermediate known as a carbinolamine. This step is usually the rate-limiting step and is classified according to the type of carbonyl compound involved. If the carbonyl compound is an aldehyde, the resulting product

¹ Assoc. Prof. Dr., Artvin Coruh University, Artvin Vocational School, Chemical and Chemical Processing Department, umutkonanc@artvin.edu.tr, ORCID: 0000-00024141-3923.

is an azomethine; if it is derived from a ketone, it is an imine or ketimine [1]. In the second step, the carbinolamine intermediate undergoes dehydration to form the Schiff base. This elimination process usually occurs under basic or neutral conditions (**Fig.1**).

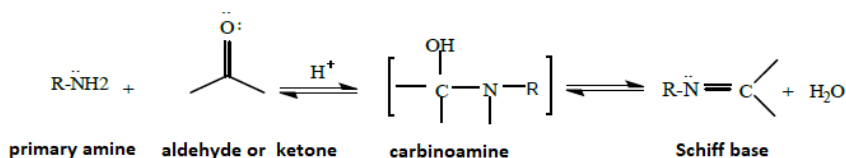


Figure 1. General Formation Mechanism of Schiff Bases

1.2. Physicochemical Properties of Schiff Base

Schiff bases are weakly basic compounds characterized by stability in alkaline media, thereby exhibiting resistance to hydrolysis. Conversely, these compounds are susceptible to hydrolysis under acidic conditions, resulting in the regeneration of the parent amine and carbonyl compounds. The electronic nature of the substituents attached to the azomethine group exerts a significant influence on this behavior: electron-donating groups enhance the electron density on the imine nitrogen, thereby increasing the basicity and stability of the Schiff base, whereas electron-withdrawing substituents such as nitro ($-\text{NO}_2$) and cyano ($-\text{CN}$) groups decrease basicity and promote acid-catalyzed hydrolysis. The relationship between electronic effects and hydrolytic stability is of considerable importance in analytical chemistry, particularly in the design and application of Schiff base ligands for metal ion complexation.

In general, Schiff bases are insoluble in water. However, it has been reported that those obtained through the condensation of ethylenediamine or triethylenediamine with acetylacetone undergo dissociation in aqueous solutions. Certain Schiff bases are easily hydrolysed, reverting to their original

amine and aldehyde precursors. The coordination structures of such compounds are often disrupted as a consequence of hydrolysis; therefore, any factor that enhances the stability of the coordinated structure decreases the tendency towards hydrolysis [2].

The presence of donor atoms in Schiff bases is essential for the formation of coordination compounds. The size and geometry of the resulting chelate rings can be finely tuned by varying the position and nature of donor atoms or functional groups within the molecular framework. Moreover, functional groups such as hydroxyl ($-\text{OH}$), thiol ($-\text{SH}$), and nitro ($-\text{NO}_2$) can serve as effective chelating sites, thereby enhancing the metal-binding efficiency of the synthesised ligand [1,3]

1.3. Spectroscopic Properties of Schiff Base

The spectroscopic behaviour of Schiff bases has attracted considerable attention due to their widespread use in analytical and biochemistry. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy are essential tools for elucidating the structural and electronic characteristics of these compounds. NMR studies of aromatic azomethines have revealed intramolecular hydrogen bonding between azomethine nitrogen and hydroxyl groups. This leads to distinctive azomethine proton chemical shifts depending on the conjugative and inductive effects of the substituents. FTIR spectra typically exhibit characteristic absorption bands corresponding to the stretching vibrations of the azomethine group ($\nu(\text{C}=\text{N})$) in the $1630\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ range (Ertürk, 2015). The O-H stretching band, observed above 3500 cm^{-1} , broadens or disappears upon complex formation due to hydrogen bonding or metal coordination. The appearance of a broad band between 2700 and 2800 cm^{-1} indicates intramolecular hydrogen bonding between the ortho-hydroxyl

proton and the azomethine nitrogen, resulting in a conjugated chelate structure.

The stability and decomposition behaviour of Schiff base metal complexes are also strongly influenced by the presence of anions in the medium. For example, ¹H NMR and UV–Vis spectroscopic studies of the uranyl complex of salophene (bis(salicylaldehyde-phenylenediimine)) revealed selective interactions with phosphate and fluoride ions. In the presence of phosphate ions, spectral changes were attributed to the breakdown of the ionophore through uranyl phosphate formation, followed by hydrolysis of the Schiff base. This anion-induced hydrolysis indicates that the equilibrium between complex formation and decomposition can be significantly altered by competing coordination processes [4.5].

2. SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF SCHIFF BASES AND THEIR DERIVATIVES

Schiff bases and their derivatives can be synthesized in a variety of dentate forms depending on the number and type of donor atoms present in the ligand framework. Among these, tetradentate and tridentate Schiff bases are the most extensively studied due to their ability to form stable and well-defined metal complexes that are of great interest in analytical chemistry and coordination studies.

Tetradentate Schiff bases are commonly synthesized by the condensation of a β -diketone or an appropriately substituted salicylaldehyde with a diamine in a 2:1 molar ratio under reflux in ethanol, methanol, or benzene. The resulting products generally precipitate in high yields (80–90 %) [3, 6,7]. For instance, Abdullah et al. [6] prepared a tetradentate Schiff base through the condensation of o-phthalaldehyde with two

equivalents of 2-aminobenzoic acid. The use of unsymmetrical diamines or mixed aldehyde/ketone systems allows the formation of unsymmetrical tetradentate ligands, although isolation may be more challenging due to the formation of oily intermediates. These products typically solidify upon washing with ether–n-hexane and can be recrystallized from dry n-hexane–ethanol mixtures. Stepwise condensation reactions, in which a mono-Schiff base intermediate is first prepared and then condensed with a second carbonyl compound, provide an effective route to asymmetric ligands [8,9].

Tridentate Schiff bases are typically synthesized by refluxing equimolar amounts of a β -diketone, salicylaldehyde (or a related carbonyl compound), and a primary amine in methanol, followed by filtration of the resulting solid [10]. Functionalized tridentate systems, such as O,N,O-donor ligands derived from nicotinoyl hydrazone and substituted salicylaldehydes, or from vanillin and aminobutyric acid, further demonstrate the structural diversity achievable through controlled condensation strategies [10,11]. The ability to manipulate the denticity, symmetry, and electronic characteristics of Schiff base ligands provides a versatile platform for tailoring their coordination behavior toward various metal ions—an essential aspect in the design of analytical reagents and metal-based sensing systems.

2.1. Schiff Base Metal Complexes

Schiff bases function as "Lewis bases" in the context of complex formation with metals, contributing lone pairs of electrons to the central atom. A distinctive feature of these compounds is the presence of the imine ($C=N-$) functional group, which exhibits a high degree of reactivity with metal ions, leading to the formation of stable complexes. The donor atoms within the molecular structure of a Schiff base have the

capacity to transfer one or more electron pairs to the central metal atom, thereby accounting for their basic character. Additional factors influencing complex stability include the size, charge, and ionic potential of the metal ion [12]. Depending on the number of available single electron pairs, Schiff bases can behave as multidentate ligands. The presence of oxygen and nitrogen donor atoms facilitates the formation of structurally stable complexes with transition metals [13]. The formation of coordination compounds occurs when a metal ion accepts electron pairs from a donor ligand. In the event of two or more donor atoms being involved in binding, the resulting structures are referred to as chelates. The nature of the ligand and the metal ion can influence the character of the chelate complexes, which may exhibit either covalent or ionic characteristics. Furthermore, their capacity to form selective, stable, and frequently coloured complexes with various metal ions represents a significant advantage, rendering Schiff base ligands widely applicable in diverse areas such as analytical chemistry, catalysis, and bioinorganic studies.

2.2. Chemical and Biological Applications of Schiff Base Metal Complexes

Schiff bases and their metal complexes are widely acknowledged as nitrogen analogues of carbonyl compounds, and they are renowned for their extensive range of chemical and analytical applications. It has been reported that Schiff base metal complexes have been shown to exhibit a variety of biological and physicochemical properties over the years. These properties include, but are not limited to, the following: antimicrobial, anti-inflammatory, antitumour and anticancer activities.[14,15]. Moreover, Schiff base complexes have demonstrated remarkable antioxidant capacity and a broad range of biological functions, including antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant activities [16]. They also exhibit

pronounced antimicrobial and anthelmintic effects and have been widely studied as efficient catalysts in various organic transformation reactions.[17].

3. SCHIFF BASES AS ANALYTICAL REAGENTS IN QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS

The quantitative determination of metal ions can be effectively achieved through a variety of analytical methods employing Schiff bases as chelating (complex-forming) agents. Most of these methods follow similar experimental procedures, in which the characteristic color change resulting from the complexation reaction between the Schiff base and the metal ion serves as the analytical basis. Schiff bases are capable of forming stable complexes with numerous metal ions under different experimental conditions, allowing simultaneous interactions with multiple ions within the same medium. This distinctive property makes them valuable and selective chelating agents, particularly in chromatographic and electrophoretic techniques applied to the quantitative analysis of metal ions.

3.1. Spectroscopic Techniques

UV–Visible spectrophotometry is considered one of the most widely utilized classical techniques for the determination of metal ions through the use of derivatizing organic reagents. In spectrophotometric analysis, Schiff bases have proven particularly useful for the quantitative determination of metal ions (**Table 1**).

Table 1. Spectroscopic Applications in the Differentiation of Schiff Base Metal Complexes

Metal Ions	Detection Technique	Schiff bases	Linear Range ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Applications	Ref.
Ni(II)	UV-Visible-Spectrophotometry	4-Hdroxy 3,5-dimethoxybenzaldehyde	0.058-0.586	9.0	Edible oils, plant materials and in alloy	[18]
		4-hydroxybenzoylhydrazone (HDMBHBH) Cinnamaldehyde 4-hydroxy benzoylhydrazone (CMHBH)	0.146-1.467	6.0		
Al(III)	UV-Visible-Spectrophotometry	2hydroxynaphthaldehydebenzylhydrazone (HNPBH)	0.01 – 2.0	1.0	CRM's, environmental waters, biological fluids, soils, & pharmaceutical	[19]
Hg(II)	UV-Visible-Spectrophotometry (First Order Derivative)	Diacetyl Monoxime Isonicotinoyl hydrazone(DMIH)	1.003 –12.03	N.M.*	Synthetic samples of alloy.	[20]
Cu(II)	UV-Visible-Spectrophotometry (C P E/ Cation Exchange)	N-salicylideneaniline	N.M.*	N.M.*	N.M.*	[21]

According to Table 1, various Schiff-base ligands have been successfully employed for the quantitative determination of transition and post-transition metal ions using UV–Visible spectrophotometric techniques. Nickel(II) was determined with Schiff bases derived from 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde and cinnamaldehyde hydrazones, both

forming 1:1 metal–ligand complexes that exhibited distinct absorption bands near 400 nm and were effectively applied to edible oils, plant materials, and alloy samples. Aluminium(III) was analyzed using 2-hydroxynaphthaldehyde benzoylhydrazone (HNPBH), producing a 2:3 Al–ligand complex with a λ_{max} at 412 nm and a high molar absorptivity of $2.21 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, suitable for diverse matrices including environmental waters, biological fluids, soils, and pharmaceuticals. Mercury(II) was quantified via first-derivative UV–Vis spectrophotometry employing diacetyl monoxime isonicotinoyl hydrazone (DMIH); the resulting 1:1 Hg–ligand complex showed maximum absorption at 351 nm and demonstrated strong selectivity toward Hg^{2+} in synthetic alloy samples. Copper(II) ions were determined using N-salicylideneaniline as the Schiff-base ligand within a cation-exchange extraction system, where a 1:2 metal-to-ligand complex was formed, enabling accurate and reliable analysis across multiple sample matrices. Collectively, these studies illustrate the analytical versatility and sensitivity of Schiff-base reagents as chromogenic ligands for spectrophotometric metal-ion determination.[18-21]

3.2. Chromatographic Techniques

The chromatographic behavior of Schiff base metal complexes is largely influenced by their lipophilic character, which governs their distribution between aqueous and organic phases. This partitioning property, frequently denoted as the octanol/water partition coefficient, is pivotal not only for evaluating the bioactivity of metal complexes but also for optimizing their separation and detection. Changes in the physicochemical characteristics of Schiff base complexes have been effectively used for the determination of metal ions by means of various chromatographic and electrophoretic

techniques. In such approaches, target metal ions are derived with Schiff base ligands to form stable, often coloured, complexes that can be introduced into chromatographic or capillary electrophoretic systems. The utilization of these methodologies confers numerous benefits, encompassing the capacity to ascertain multiple metal ions in a concurrent manner through the employment of minimal sample volumes and to undertake nondestructive speciation of metal ions across diverse oxidation states.

A wide variety of Schiff base reagents, synthesized from different aldehydes and amines, provide structural flexibility and selectivity toward specific metal ions. Furthermore, the modification of analytical parameters, including pH, solvent composition, and instrumental settings in HPLC or CE, facilitates the establishment of highly selective and efficient analytical procedures. A plethora of studies have demonstrated the efficacy of Schiff base derivatives in the determination of metal ions through liquid chromatography (LC), gas chromatography (GC), and capillary electrophoresis (CE). For instance, metal complexes involving salicylaldimines, fluorinated β -diketones, β -dithiones, and hexadentate macrocyclic Schiff bases have been separated and characterized chromatographically.

The utilization of both gas chromatography (GC) and liquid chromatography (LC) methods resulted in the effective resolution of lanthanides, transition metals and oxovanadium(IV) diastereoisomers. This finding serves to underscore the remarkable versatility of Schiff base complexes in their capacity as derivatizing agents within the domain of contemporary analytical chemistry [22].

Table 2. Chromatographic Applications in the Differentiation of Schiff Base Metal Complexes

Technique	Metal ions	Reagent	Linear ranges	LODs	Comments	Ref.
LC	V, Ni, Fe, Cu	bis(acetyl-pivalylmethane) ethylenediimine (H2APM2en)	0-10 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	1 μg	Separation and determination of four metal ions	[23]
	Cu, Ni, Fe	bis(salicylaldehyde)-dl-stilbenediimine	40 - 200 ng/injection	10 ng injection ⁻¹	Comparison of meso and dl forms of reagent for metal ions	[24]
LC	U, Fe, Ni, Cu	N,N-ethylenebis(salicylaldimine) (H2SA2en)	0-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	12-15 ng injection ⁻¹	Pharmaceuticals and ore samples	[25]
GC	Cu, Ni, Pd, V	N,N-ethylenebis(5,5-dimethyl-4-oxohexane-2-imine) (H2APM2en)	5-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	0.8-8.6 ng	Optimization of atomic emission parameters and higher sensitivity was achieved	[26]

According to Table 2, a range of chromatographic methods have been applied for the simultaneous separation and quantification of metal ions using Schiff-base ligands as derivatizing reagents. Liquid-chromatographic studies demonstrated efficient separation and determination of V, Ni, Fe, and Cu ions within the concentration range of 0–10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, with detection limits as low as 1 μg , confirming the ligand's ability to form well-defined and extractable complexes. In a comparative study, bis(salicylaldehyde)-dl-stilbenediimine was utilized for the analysis of Cu, Ni, and Fe, where both meso and dl isomers exhibited distinctive chromatographic behaviors; linear calibration was observed between 40 and 200 ng per injection, with detection limits around 10 ng per injection. Another liquid-chromatographic approach used N,N-ethylenebis(salicylaldimine) (H2SA2en) for the quantitative

determination of U, Fe, Ni, and Cu across 0–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$, achieving low detection limits of 12–15 ng per injection and successful application to pharmaceutical and ore samples. Complementarily, a gas-chromatographic method employing N,N-ethylenebis(5,5-dimethyl-4-oxohexane-2-imine) ($\text{H}_2\text{APM}_2\text{en}$) enabled the separation and detection of Cu, Ni, Pd, and V over the range 5–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Optimization of atomic-emission detection parameters substantially improved sensitivity, reducing limits of detection to the 0.8–8.6 ng range. Collectively, these investigations highlight the versatility of Schiff-base ligands in chromatographic analysis, demonstrating their capacity to form stable, selective, and analytically responsive complexes suitable for both LC and GC determination of multimetal systems [23–26]

On the other hand, ion-selective electrodes incorporating Schiff bases as ion-exchange materials have gained considerable attention because of their versatility and selectivity toward specific metal ions. These electrodes are typically fabricated by embedding Schiff base compounds into inert polymeric matrices such as polyvinyl chloride (PVC), polyethylene, or silicone rubber. The sensing mechanism is based on measuring the potential developed across the ion-selective membrane under zero-current or low-current conditions.

Two main configurations of ion-selective electrodes are commonly recognized: symmetrical and asymmetrical types. In symmetrical electrodes, the ion-selective membrane is positioned between two electrolyte solutions, functioning as a classical ion-exchange interface. In contrast, asymmetrical ion-selective electrodes have one side of the membrane in direct contact with a solid phase, while the other side interfaces with the sample solution. This structural distinction affects the electrode's response characteristics, sensitivity, and stability, making Schiff-base-modified membranes particularly useful for

selective and reliable potentiometric detection of metal ions [22].

4. RESULTS AND DISCUSSION

Schiff base ligands and their metal complexes are of central importance in contemporary analytical chemistry, due to their structural versatility, stability, and wide analytical applicability. A collective analysis of spectroscopic, chromatographic, and electrochemical studies has confirmed that Schiff bases act as efficient chelating agents. These agents have been shown to form stable, selective, and often chromogenic complexes with a wide variety of transition and post-transition metal ions.

Spectroscopic methods, most notably UV–Visible, FTIR, and NMR, have been instrumental in characterising the bonding modes, coordination geometry, and electronic transitions of Schiff base metal complexes. These techniques provide insight into structural features such as the C=N stretching frequency and metal–ligand charge-transfer bands. Furthermore, they serve as practical analytical tools for quantifying trace metals in environmental, biological, and industrial matrices.

The chromatographic and electrophoretic applications of Schiff base derivatives further demonstrate their flexibility as derivatizing reagents for simultaneous multi-element determination. The use of ligands such as bis(salicylaldehyde)-dl-stilbenediimine, N,N-ethylenebis(salicylaldehydeimine), and bis(acetylpyridylmethane)ethylenediimine has facilitated the efficient separation and detection of metal ions, including Cu, Ni, Fe, U, Pd, and V, through LC and GC techniques. This has resulted in detection limits being achieved in the nanogram range. These findings underscore the significance of optimising

ligand structure, solvent polarity, and instrumental parameters to enhance analytical sensitivity and selectivity.

With regard to the field of electrochemistry, Schiff-base-modified ion-selective electrodes offer a complementary approach for the detection of metal ions. The incorporation of these nanostructures into polymeric matrices, such as PVC or silicone rubber, results in the formation of membranes that exhibit high selectivity, rapid response times, and operational stability under a range of conditions. The following discourse aims to establish a clear distinction between symmetrical and asymmetrical electrodes.

In conclusion, Schiff base metal complexes exhibit a dual scientific importance. On one hand, they constitute valuable model systems for elucidating coordination behavior, structural geometry, and electronic properties through advanced spectroscopic and crystallographic methods. On the other hand, their versatile chemical nature enables their use as active components in diverse analytical and catalytic applications. The continuing development of functionalized Schiff base ligands, coupled with the integration of modern instrumental techniques such as high-resolution chromatographic systems and spectroelectrochemical analysis, is expected to significantly expand their potential in fields such as environmental monitoring, pharmaceutical quality control, and bioinorganic chemistry.

REFERENCES

- [1] Öztemel, F. (2011). *Pirimidin-2-tiyon halkalı Schiff bazı ve metal komplekslerinin sentezi* (Yüksek lisans tezi). Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Gaziantep.
- [2] McCarthy, P. J., & Martell, A. E. (1967). A proton magnetic resonance study of β -diketone diimine Schiff bases and some of their diamagnetic metal chelates. *Inorganic Chemistry*, 6(4), 781–787.
- [3] McCarthy, P. J., & Martell, A. E. (1967). A proton magnetic resonance study of β -diketone diimine Schiff bases and some of their diamagnetic metal chelates. *Inorganic Chemistry*, 6(4), 781–787.
- [4] Wojciechowski, K., Wroblewski, W., & Brzozka, Z. (2002). Why do uranyl salophene ionophores lose phosphate selectivity in time? The ^1H NMR and UV/Vis studies. *Polish Journal of Chemistry*, 76(5), 671–677.
- [5] Ertürk, A. (2015). *Salisilaldehitten türeyen bazı Schiff bazı ligandları ve metal komplekslerinin sentezi ve yapılarının incelenmesi* (Yüksek lisans tezi). Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Konya.
- [6] Abdallah, S. M., Zayed, M. A., & Mohamed, G. G. (2010). Synthesis and spectroscopic characterization of new tetradentate Schiff base and its coordination compounds of donor atoms and their antibacterial and antifungal activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 3, 103–113.

- [7] Trivedi, M., Pandey, D. S., & Xu, Q. (2007). Nickel and copper complexes based on tridentate nitrogen donor ligand 2,6-bis-(1-phenyliminoethyl)pyridine: Synthesis, spectral and structural characterization. *Inorganica Chimica Acta*, 360(7), 2492–2498.
- [8] Munde, A. S., Jagdale, A. N., Jadhav, S. M., & Chondhekar, T. K. (2010). Synthesis, characterization and thermal study of some transition metal complexes of an asymmetrical tetradentate Schiff base ligand. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(3), 349–359.
- [9] Nejo, A. A., Kolawole, G. A., Opoku, A. R., Muller, C., & Wolowska, J. (2009). Synthesis, characterization, and insulin-enhancing studies of unsymmetrical tetradentate Schiff base complexes of oxovanadium(IV). *Journal of Coordination Chemistry*, 62(21), 3411–3424.
- [10] Maity, D., Drew, M. G. B., Godsell, J. F., Roy, S., & Mukhopadhyay, G. (2010). Synthesis and characterization of Cu(II) complexes of tetradentate and tridentate symmetrical Schiff base ligands involving o-phenylenediamine, salicylaldehyde and diacetylmonoxime. *Transition Metal Chemistry*, 35(2), 197–204.
- [11] Nair, M. S., & Joseyphus, R. S. (2008). Synthesis and characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of tridentate Schiff base derived from vanillin and DL- α -aminobutyric acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(4), 749–753.

- [12] Özelcanat, Ç. (2008). *Yeni tip Schiff bazları ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu* (Yüksek lisans tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Adana.
- [13] Karaca, F. (2010). *Yeni tip asimetrik Schiff bazları ve geçiş metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu* (Yüksek lisans tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Adana.
- [14] Jarrahpour, A., Sheikh, J., Mounsi, I. E., Juneja, H., & Hadda, T. B. (2013). Computational evaluation and experimental *in vitro* antibacterial, antifungal and antiviral activity of bis-Schiff bases of isatin and its derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(3), 1203–1211.
- [15] Tadele, K. T., & Tsega, T. W. (2019). Schiff bases and their metal complexes as potential anticancer candidates: A review of recent works. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 19(15), 1786–1795.
- [16] Uddin, M. N., Ahmed, S. S., & Alam, S. R. (2020). Biomedical applications of Schiff base metal complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(23), 3109–3149.
- [17] Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boubli, A., ... & Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 110451.

- [18] Krishna, D. G., Devanna, N., & Chandrasekhar, K. B. (2010). Direct and derivative spectrophotometric determination of nickel(II) in presence of micellar medium in edible oil, plant materials and alloy samples using cinnamaldehyde 4-hydroxy benzoylhydrazone (CMHBH). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 1, 1–6.
- [19] Ahmed, M. J., Khan, A. S. M. S. H., & Bhattacharjee, S. C. (2010). A simple spectrophotometric method for the determination of aluminum in some environmental, biological, soil and pharmaceutical samples using 2-hydroxynaphthaldehydebenzoylhydrazone. *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, 5, 1–15.
- [20] Reddy, G. C., N., D., & Chandrasekhar, K. B. (2011). Derivative spectrophotometric determination of mercury(II) using diacetyl monoxime isonicotinoyl hydrazone (DMIH). *International Journal of Chemistry*, 3, 227–232.
- [21] Youcef, M. H., Benabdallah, T., & Ilikti, H. (2006). A study on copper(II) extraction from sulphate medium via cloud point extraction with n-salicylideneaniline ligand in presence of non-ionic surfactant. *Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy*, 51, 267–278.
- [22] Memon, Q. S., Memon, N., Mallah, A., Soomro, R. Y. (2014). Schiff bases as chelating reagents for metal ions analysis. *Current Analytical Chemistry*, 10(3), 393–417.

- [23] Khuhawar, M. Y., & Lanjwani, S. N. (1996). Simultaneous high performance liquid chromatographic determination of vanadium, nickel, iron and copper in crude petroleum oils using bis(acetylpyvalylmethane)ethylenediimine as a complexing reagent. *Talanta*, 43(5), 767–770.
- [24] Khuhawar, M. Y., Lanjwani, S. N., & Jehangir, T. M. (2004). Liquid chromatography of uranium complexes of tetradentate Schiff bases. *Analytical Sciences*, 20(8), 1193–1197.
- [25] Khuhawar, M. Y., & Lanjwani, S. N. (1996). Simultaneous solvent extraction and high-performance liquid chromatographic determination of uranium, iron, nickel and copper in mineral ore samples and phosphate rock residues using N,N'-ethylenebis(salicylaldimine) as complexing reagent. *Journal of Chromatography A*, 740(2), 296–301.
- [26] Khuhawar, M. Y., Sarafraz-Yazdi, A., Seeley, J. A., & Uden, P. C. (1998). Platinum-selective capillary gas chromatographic determination with microwave-induced plasma atomic emission detection. *Journal of Chromatography A*, 824(2), 223–229.

KİMYA DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com