ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N_2,O_2,S_2-DONÖR ATOMLARINI İÇEREN Dİ- VE TRİNÜKLEER BOR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ, BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİ VE DNA'YA ETKİLERİ

Ebru AYDINER

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2019

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

EBRU AYDINER tarafından hazırlanan "**N_2,O_2,S_2-DONÖR ATOMLARINI İÇEREN Dİ- VE TRİNÜKLEER BOR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ, BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİ VE DNA'YA ETKİLERİ**" adlı tez çalışması 27/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Serkan YAVUZ
Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdür Vekili

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynaklara atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

10/06/2019



Ebru AYDINER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

N_2,O_2,S_2-DONÖR ATOMLARINI İÇEREN Dİ- VE TRİNÜKLEER BOR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ, BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİ VE DNA'YA ETKİLERİ

Ebru AYDINER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Tez kapsamında, 1 adet SalenH_2 tipi disülfit bağı (S−S) içeren sistamin Schiff bazı (**1**) ve 6 adet orijinal bor kompleksi (**2a**−**2c** ve **3a**−**3c**) sentezlendi. Öncelikle salisilaldehitin EtOH'de sistamin dihidroklorür ile tepkimesinden sistamin Schiff bazı (**1**) elde edildi. Arilboronik asitler (fenilboronik asit ve 4-hidroksifenilboronik asit) ve sistamin Schiff bazı (**1**), boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip dinükleer bor komplekslerini (**2a** ve **2b**) elde etmek için toluende 2:1 sitokiyometride kondenzasyon tepkimesine sokuldu. Boroksin grubuna [(B-O-B)-(O2BPh)] sahip olan ve iki adet dört-koordineli ve bir adet üç koordineli bor atomu içeren trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**), borik asit/aril boronik asit (fenilboronik asit ve 4-hidroksifenilboronik asit) ve sistamin Schiff bazı (**1**)'in toluende etkileştirilmesi ile sentezlendi. Dinükleer bor kompleksi (**2c**) ve trinükleer metaborik asit esteri (**3c**), CH_3CN'de sistamin Schiff bazı (**1**)'in 1 ekivalenti ile borik asitin sırası ile 2 ve 3 ekivalentinden hazırlandı. Bu tezde sentezlenen bor kompleksleri, iki bor atomunu birbirine bağlayan oksijen atomlu merkezi 11-üyeli bir heterohalka içermektedir ve diastereoizomerlerin (*mezo* ve *rasemat*) oluşumuna götüren iki stereojenik bor atomuna sahiptir. Yapılar; element analizi, FTIR, MS, 1D ^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR ve 2D HSQC yöntemleri ile aydınlatıldı. Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin antimikrobiyel aktivitesi, beş bakteriye karşı incelendi. Dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) bor komplekslerinin bakteriler üzerinde antimikrobiyel etkiye sahip olduğu ve sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2a** ve **2c**) ve trinükleer (**3a** ve **3c**) bor komplekslerinin test edilen suşlara karşı zayıf antimikrobiyel aktivite gösterdiği görüldü. Bununla birlikte, bu tezde sentezlenen bor komplekslerinin pBR322 plasmid DNA, calf thymus DNA ve somon sperm dsDNA ile etkileşimi, agaroz jel elektroforez ile ve spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçlar, sistamin Schiff bazı (**1**) ve dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin dsDNA ile etkileştiğini gösterdi. Sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**) bor komplekslerinin dsDNA ile interkelasyon yaparak ve trinükleer bor kompleksleri (**3b** ve **3c**)'nin dsDNA ile hem oluk hem de interkalasyon yolu ile etkileştiği bulundu.

Haziran 2019, 147 sayfa

Anahtar Kelimeler: Disülfit bağı, dinükleer bor kompleksi, trinükleer bor kompleksi, antibakteriyel aktivite, DNA

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESES OF DI- AND TRINUCLEAR BORON COMPLEXES CONTAINING N_2,O_2,S_2-DONOR ATOMS, THEIR SPECTROSCOPIC PROPERTIES, BIOLOGICAL ACTIVITIES AND EFFECTS AGAINST TO DNA

Ebru AYDINER

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the contex of this thesis, 1 SalenH_2 type ligand with disulphide bond (S−S), cystamine Schiff base (**1**), and 6 original boron complexes (**2a**−**2c** and **3a**−**3c**) were synthesized. Firstly, cystamine Schiff base (**1**) was obtained from the reaction of salicylaldehyde with cystamine dihydrochloride in EtOH. Arylboronic acids (phenylboronic acid and 4-hydroxyphenylboronic acid) and cystamine Schiff base (**1**) were brought to condensation reactions in a 2:1 stoichiometry in toluene to obtain dinuclear boron complexes with a boraxane group (RB-O-BR) (**2a** and **2b**). Trinuclear boron complexes (**3a** and **3b**) with a boroxine group (B-O-B)-(O2BPh), two four-coordinate and one three-coordinate boron atoms were synthesized through the combination of boric acid/arylboronic acid (phenylboronic acid and 4-hydroxyphenylboronic acid) and cystamine Schiff base (**1**) in toluene. Dinuclear boron complex (**2c**) and trinuclear metaboric acid ester (**3c**) were prepared from 1 equiv of cystamine Schiff base (**1**) and 2 equiv and 3 equiv of boric acid, respectively, in CH_3CN. All of the boron complexes synthesized in this thesis contain a central 11-membered heterocycle with an oxygen atom bridging two boron atoms, and possess two equivalent stereogenic boron centers giving rise to diastreoisomers (*meso* and *racemate*). The structures were characterized by elemental analysis, FTIR, MS, ^{1}D ^{1}H, ^{13}C and ^{11}B NMR, and 2D HSQC techniques. Dinuclear and trinuclear boron complexes were subjected to antimicrobial activity against five bacteria. It was observed that dinuclear (**2b**) ve trinuclear (**3b**) boron complexes showed antimicrobial effect on all the tested bacteria, and that cystamine Schiff base (**1**), dinuclear (**2a** and **2c**) and trinucleer (**3a** and **3c**) boron complexes exhibited weak antimicrobial activity against test strains. In addition, the interactions of all of the boron complexes synthesized in this thesis with pBR322 plasmid DNA, calf thymus DNA and salmon sperm dsDNA were investigated using agaros gel electrophoresis and spectrophometrically. The results displayed that cystamine Schiff base (**1**), and dinuclear (**2a**−**2c**) and trinuclear (**3a**−**3c**) boron complexes interacted with dsDNA. It was found that cystamine Schiff base (**1**), and dinuclear (**2a**−**2c**) and trinuclear (**3a**) boron complexes interacted with DNA by intercalation, while trinuclear boron complexes (**3b** and **3c**) both by intercalation and by groove binding.

June 2019, 147 pages

Key Words: Disulfide bond, dinuclear boron complex, trinuclear boron complex, antibacterial activity, DNA

TEŞEKKÜR

Bu konuyu Yüksek Lisans tezi olarak öneren ve çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, çalışmayı, öğrenmeyi ve üretmeyi öğreten Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK (Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Ali Hakan GÖKER'e, bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesindeki katkılarından dolayı Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Öğretim Görevlisi Sayın Şinasi AŞKAR'a, bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sayın Burak ÇOBAN'a ve Arş. Gör. Dr. Sayın Ufuk YILDIZ'a ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sayın İsmail Murat PALABIYIK'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez araştırmalarıma büyük ölçüde maddi destek sağlayan (Proje no: 15L0430008) Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans çalışmalarım süresince her zaman desteklerini gördüğüm sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ebru AYDINER

Ankara, Haziran 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ **7**
2.1 Schiff Bazları **7**
2.2 Disülfit Bağı İçeren Bileşikler ve Biyolojik Aktivitesi **8**
2.3 Bronik Asitler, Türevleri ve Uygulama Alanları **14**
2.4 Bor Kompleskleri **17**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **23**
3.1 Materyal **23**
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler **23**
3.1.2 Kullanılan cihazlar **24**
3.2 Yöntem **25**
3.2.1 Sistamin Schiff bazı (1)'in sentez yöntemi **25**
3.2.2 Dinükleer bor kompleksleri (2a, 2b ve 2c)'nin sentez yöntemi **25**
3.2.3 Trinükleer bor kompleksleri (3a, 3b ve 3c)' nin sentez yöntemi **26**
3.3 Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi **26**
3.3.1 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan disk difüzyon yöntemi **27**
3.3.2 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan minimum inhibitor konsantrasyon testi (MİK) **27**
3.4 Bileşiklerin DNA İle Etkileşiminin İncelenmesi **28**
3.4.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi (bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi) **28**
3.4.2 UV titrasyon yöntemi (bileşiklerin calf thymus DNA ile etkileşimi) **30**
3.4.3 UV titrasyon yöntemi (bileşiklerin somon sperm dsDNA ile etkileşimi) **31**

4. DENEYSEL BÖLÜM **32**
4.1 Sistamin Schiff Bazı (1)'in Sentezi **32**
4.2 Dinükleer Bor Kompleksleri (2a, 2b ve 2c)'nin Sentezi **32**
4.2.1 Kompleks (2a) **32**
4.2.2 Kompleks (2b) **32**
4.2.3 Kompleks (2c) **33**
4.3 Trinükleer Bor Kompleksleri (3a, 3b ve 3c)'nin Sentezi **33**
4.3.1 Kompleks (3a) **33**
4.3.2 Kompleks (3b) **33**
4.3.3 Kompleks (3c) **34**
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA **35**
5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar **35**
5.2 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Element Analizi Sonuçları **42**
5.3 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Kütle Spektrumu ile İlgili Yorumlar **43**
5.4 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin IR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **44**
5.5 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{11}B NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **45**
5.6 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{13}C NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **46**
5.7 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{1}H NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **48**
5.8 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Antibakteriyel Aktivitesi **51**
5.8.1 Disk Difüzyon Test Bulguları **51**
5.8.2 Minimum inhibitor Konsantrasyon (MİK) Test Bulguları **51**
5.9 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin DNA İle Etkileşimi **53**
5.9.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi **53**
5.9.2 UV titrasyon yöntemi (calf thymus DNA ile etkileşim) **55**
5.9.3 UV titrasyon yöntemi (somon sperm dsDNA ile etkileşim) **61**
6. SONUÇLAR **67**
KAYNAKLAR **70**
EKLER **101**
ÖZGEÇMİŞ **155**

KISALTMALAR DİZİNİ

e.n.	Erime Noktası
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Kimyasal Kayma Korelasyonu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı 4

Şekil 2.1 Sarımsaktaki disülfit bağı içeren bileşikler 11

Şekil 2.2 (a) SalenH_2 ligandlarının ve (b) SalenH_2 ligandlarının 13. grup elementleri ile verdiği bimetalik komplekslerin yapısı 18

Şekil 2.3 SalenH_2 ligandlarının borik, boronik ve borinik asit ile verdiği dinükleer (I ve II), trinükleer (III) ve tetranükleer (IV) bor komplekslerinin yapısı 20

Şekil 2.4 İmino alkollerin fenilboronik asit türevleri ile kondenzasyon tepkimesi ile elde edilen boronik asit makrohalkalarının yapısı 21

Şekil 2.5 Schiff bazları ile arilboronik asitlerin ve borik asitin tepkimesinden sentezlenen bileşikler 22

Şekil 5.1 Dinükleer (2a−2c) ve trinükleer (3a−3c) bor komplekslerinin zwitter iyon yapısı 35

Şekil 5.2 Dinükleer bor kompleksleri (2a ve 2b)'nin *cis*-izomerleri 37

Şekil 5.3 Dinükleer bor kompleksleri (2a ve 2b)'nin *trans*-izomerleri 38

Şekil 5.4 Dinükleer bor kompleksleri (2a ve 2b) için stereoizomerik formlar 39

Şekil 5.5 Trinükleer bor kompleksleri (3a ve 3b)'nin *cis*-izomerleri 40

Şekil 5.6 Trinükleer bor kompleksleri (3a ve 3b)'nin *trans*-izomerleri 41

Şekil 5.7 Trinükleer bor kompleksleri (3a ve 3b) için stereoizomerik formlar 42

Şekil 5.8 Sistamin Schiff bazı (1), dinükleer (2a−2c) ve trinükleer (3a−3c) bor komplekslerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar 54

Şekil 5.9 DNA'nın Form I, Form II ve Form III yapısı 55

Şekil 5.10 Sistamin Schiff bazı (**1**)'in UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 56

Şekil 5.11 Sistamin Schiff bazı (1)'in UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 56

Şekil 5.12 Dinükleer bor kompleksi (2b)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 57

Şekil 5.13 Trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 57

Şekil 5.14 Dinükleer bor kompleksi (**2c**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 57

Şekil 5.15 Trinükleer bor kompleksi (**3c**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 58

Şekil 5.16 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 58

Şekil 5.17 Trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 59

Şekil 5.18 Dinükleer bor kompleksi (**2c**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 60
Şekil 5.19 Trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 61
Şekil 5.20 (1) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 63
Şekil 5.21 (2a) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 64
Şekil 5.22 (2b) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 64
Şekil 5.23 (2c) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 65
Şekil 5.24 (3a) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 65
Şekil 5.25 (3b) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 66
Şekil 5.26 (3c) karışımlarının DMSO'daki spektrumu 66

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı.....5

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler 23

Çizelge 3.2 Kullanılan Cihazlar 24

Çizelge 5.1 Bor komplekslerinin element analizi sonuçları [hesaplanan (analiz)] 43

Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin karakteristik IR spektrumu verileri (ν cm^{-1}).....44

Çizelge 5.3 Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin ^{11}B NMR verileri (δ ppm, d_6-DMSO) 45

Çizelge 5.4 Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (δ ppm, d_6-DMSO) 47

Çizelge 5.5 Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç: çoklu, y: yayvan pik), *hesaplanamadı 50

Çizelge 5.6 Disk difüzyon yöntemine göre bileşiklerin oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm) 52

Çizelge 5.7 Bileşiklerin broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon değerleri.....52

1. GİRİŞ

Bor koordinasyon bileşiklerinde bor atomu ve/veya atomlarının koordinasyon sayısı üç ya da dört olmakla birlikte bor atomunun koordinasyon sayısı nadiren dördü aşmaktadır. Bor atomları oksijen atomları ile kovalent bağlar ve azot atomları ile koordine kovalent bağlar yapmaktadır (Vargas vd. 2004). Bu durum, bor atomu ve/veya atomlarının çok karmaşık kompleksler oluşturmasına, bu komplekslerin değişik kimyasal özelliklere sahip olmasına ve supramoleküler kimya (Desiraju 1995 vd, Davis vd. 2001), makrosiklik kimya (Barba vd 2004, Christinat vd. 2004), floresanslı materyal (Liu vd. 2004), elektrooptik ve lineer olmayan optik materyaller (Entwistle vd 2002, Reyes vd 2002), ilaç sanayii, tarım, biyokimya ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda kullanılmasına neden olmaktadır. Bu tez çalışmaları kapsamında koordinasyon bileşikleri elde etmek için çıkış bileşikleri olarak arilboronik asit bileşikleri ve borik asit kullanıldı. Özellikle boronik asitlerin diol grubuna sahip bileşiklere karşı ilgisinden dolayı makrosiklik (Farfan vd. 1999), supramoleküler (SeehaLekshi vd. 2006, Zhang vd. 2007) ve organik (Giles vd. 2003, Coghlan vd. 2005, Amold vd. 2006) kimyada önemi artmaktadır. Boronik asitlerin sensörler [floresan sensörleri (Yoon vd. 1992, James vd 1995, Eggert vd. 1999, Appleton vd. 2000, Arimori vd. 2001, Karnati vd. 2002,Cao vd. 2002, Rusin vd. 2004), renk sensörleri (Yoon vd.1992, James vd. 1995, Norrild vd. 1995, Norrild vd. 1996, Shinkai vd. 1996, Eggert vd. 1999, Wang vd. 1999, Cabell vd. 1999, Lavigne vd.1999, Yang vd. 2001, Wiskur vd. 2001, Gao vd. 2001, Yang vd 2002, Wang vd. 2002), sakkarit sensörleri (Nakazawa vd. 2000, Hall vd. 2005) ve yüzey karbonhidrat biyobelirteçlerine dayanan hücre tanıma sensörleri] olarak geliştirilmesine dayanan çok sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Boronik asitlerin bir diğer özelliği ise membranlar aracılığı ile sakkaritleri taşıyabilmesidir (Westmark vd. 1996). Bu şekilde çok sayıda önemli bileşik (karbonhidratlar (Karpa vd. 1997) katekolaminler (Eriksson vd. 1991, Eriksson vd. 1992), ribonükleosidler (Ivanov vd. 2005), proteinler (Frantzen vd. 1995) ve stero1ler (Gamoh vd. 1989, Gildengorn vd. 1996) analiz edilmekte ve saflaştırılmaktadır. Boronik asit bileşikleri hücreler ile ve özellikle hücre yüzeyinde glikoproteinlerin diolleri ve poliolleri ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle boronat malzemeleri hücreler ile güçlü bir şekilde etkileşen yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler alanındaki

araştırmalar, biyoduyarlı malzemelerin geliştirilmesi üzerine ve özellikle kan şekerleri veya katekoller gibi biyoanalitlerin varlığına cevap vermede ilacı serbest bırakabilen taşıyıcı sistemler üzerine odaklanmaktadır (Ganta vd. 2008).

Diğer taraftan, 4-formilfenilboronik asit gibi birçok boronik asit bileşiği, Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT) ile beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Soloway vd. 1998). Özellikle son yıllarda bor kompleksleri, BNCT için anti-kanser ajanlar ve tıpta biyoaktif materyaller olarak uygulama alanlarına sahip olmalarından dolayı dikkat çekmektedir (Perks vd. 1988, Soloway vd. 1998, Hawthorne vd. 2003). Bazı bor kompleksleri, sitotoksik aktivite göstermektedir (Csuk vd.1982, Csuk vd. 1984, Csuk vd. 1985). ^{10}B izotopunun nükleer radyasyona karşı bir tabaka olarak nükleer reaktörlerin kontrolünde kullanılması, bu kompleksleri daha da cazip kılmaktadır (Rivera vd. 2011).

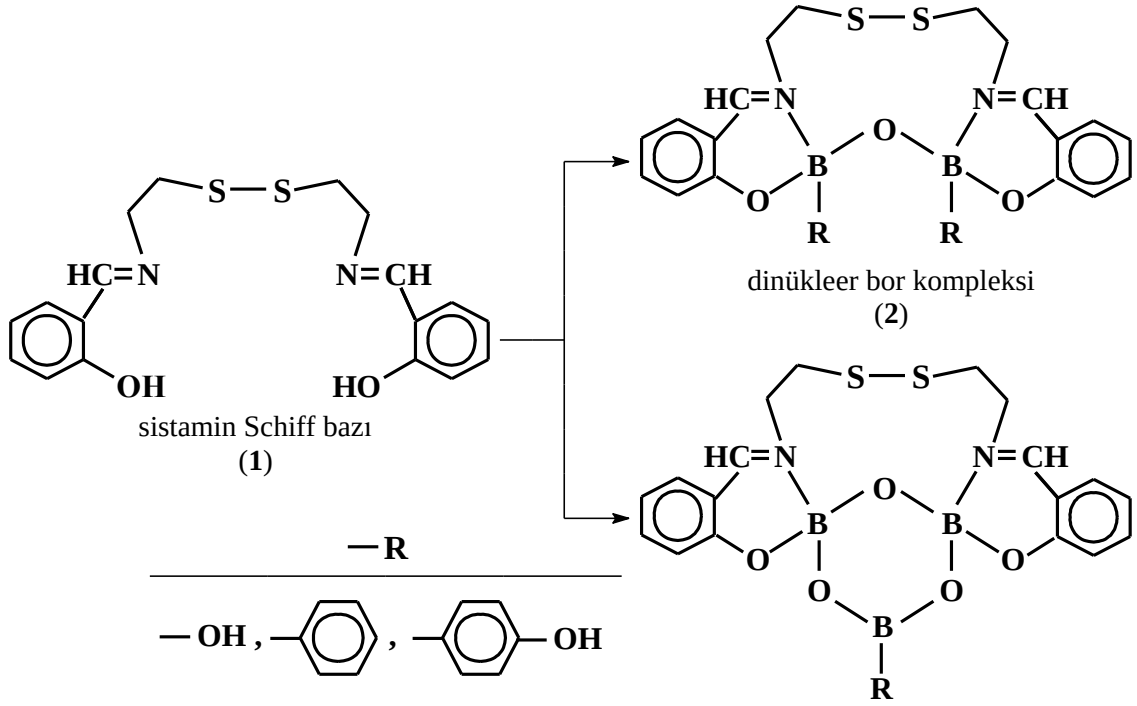
İki tiyol grubunun etkileşmesi ile iki kükürt atomunun kovalent bağ ile birbirine bağlanması sonucu oluşan bileşiklere disülfitler ve bu bileşiklerdeki S-S bağına disülfit bağı denir. Disülfit bağlarına sahip bileşikler, yaşayan organizmalarda hayati bir rol oynamaktadır. Disülfitler ve tiyoller arasındaki dönüşüm, organosülfür kimyasında temel bir dönüşümdür ve bu tip bir dönüşüm biyolojik sistemlerde bazı amino asitleri tiyol gruplarının varlığından dolayı önemli kılmaktadır. Disülfit köprülü bileşikler, yüksek kükürt içerikleri (Lindquist vd. 1990), anti-kanser aktiviteleri (Popov vd. 2002) ve antibakteriyel özellikleri ile önemli bileşikler olarak yer almaktadırlar. Bu tez çalışmasında sentezlenen disülfit köprüsü bulunan orijinal birleşikler de bu özellikleri bakımından incelenmiştir.

Aril boronik asitlerin ve disülfit bağı içeren bileşiklerin gösterdiği biyolojik aktiviteler, tez çalışması kapsamında sistamin Schiff bazı (**1**) ve arilboronik asitler ve borik asitten sentezlenen bor komplekslerinin de biyolojik aktif bileşikler olabileceğini düşündürmüştür. Bu bakımdan dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR ve trinükleeer boroksin grubuna (B-O-B)-(O_2BPh) sahip bor komplekslerinin elde edilmesi, spektroskopik, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ortaya konulması ve antibakteriyel aktivitelerinin ve DNA üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Fenoller membran aktif ajanlardır. Mikrobiyal hücre membranları sitoplazma ve hücrenin dış kabuğu arasında seçici geçirgen bariyere sahiptir. Ayrıca sitoplazma dışında ve sitoplazma içinde çözünmüş maddelerin akışını sağlamaktadırlar (Al-Adham vd. 1998). Fenoller hücre membranına hasar vererek hücre içi bileşenlerin salınmasına neden olmaktadır. Ayrıca fenoller sitoplazmik bileşenlerin hücre içi pıhtılaşmasına neden olarak hücre ölümü veya hücre büyümesinin azalmasına sebep olmaktadır (Russell ve Chopra 1996). Benzoik asit gibi lipofilik asitlerin *E. Coli* ve *B. Subtilis*'de bazı amino ve okso asitlerin aktif alımını inhibe ettiği bilinmektedir (Russell ve Chopra 1996). Hidrofilik yapı ve difüzlenme gücü inhibisyon bölgesinin büyümesine neden olmaktadır. Bu özelliğe sahip yapılar, antimikrobiyel aktif bileşikler olarak kabul edilmektedir (Park vd. 2001). Fenolik asit türevlerinin antimikrobiyel etkisi, genel olarak alkil zincir uzunluğu ile artmaktadır. Fenolik asitlerin bütil esterleri etkili bir şekilde bakterileri inhibe etmektedir. Ayrıca antimirobiyel aktivitede monofenoller polifenoller kadar etkin değildir. Benzen halkasına *orto* veya *para* konumunda ikinci bir hidroksil veya metoksi grubunun bağlı olması, antimikrobiyel etkinliği arttırmaktadır. Bir yapının lipofilik özelliği ise mikroorganizmaların lipofilik yapıda olan hücre duvarlarına erişmede oldukça önemlidir (Merkl vd. 2010). Bu nedenle tez çalışması kapsamında fenil halkasında *para* konumunda OH grubu içeren dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) bor komplekslerinin antibakteriyel özelliklerinin araştırılması ve OH grubu içermeyen dinükleer (**2a**) ve trinükleer (**3a**) türevlerin antibakteriyel özellikleri ile karşılaştırılması da amaçlanmıştır.

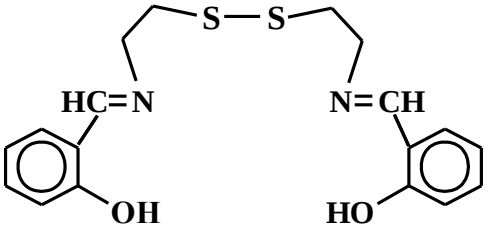
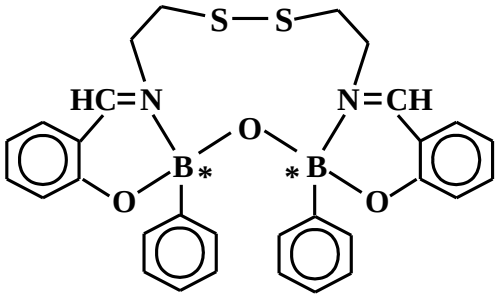
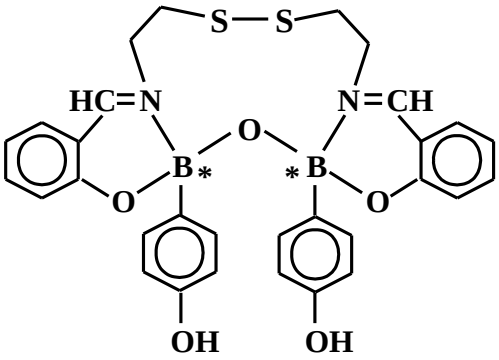
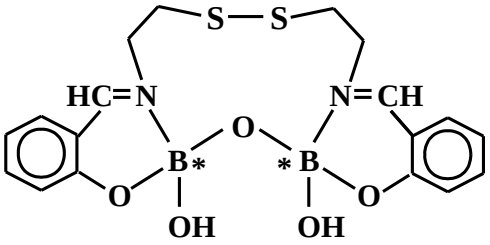
Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı Şekil 1.1'de sunuldu. Bileşiklerin açık yapısı ise Çizelge 1.1'de verildi. Buna göre 6'sı orijinal (**2a**, **2b**, **2c**, **3a**, **3b** ve **3c**) olmak üzere toplam 7 bileşik [1-adet sistamin Schiff bazı (**1**), 3-adet dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR) sahip bor kompleksi (**2a−2c**) ve 3-adet trinükleeer boroksin grubuna (B-O-B)-(O_2BPh) sahip bor kompleksi (**3a−3c**)] sentezlendi. Sistamin Schiff bazı (**1**), salisilaldehitin sistamin dihidroklorür ile etanol ortamındaki kondenzasyon tepkimesinden hazırlandı. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in fenilboronik asit ve 4-hidroksifenilboronik asit ile toluendeki tepkimesinden dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR) sahip bor kompleksleri (**2a** ve **2b**) sentezlendi. Sistamin Schiff bazı (**1**)' in borik asit-fenilboronik asit ve borik asit-4-hidroksifenilboronik asit

ile toluendeki kondenzasyon tepkimesinden trinükleeer boroksin grubuna (B-O-B)-(O_2BPh) sahip bor kompleksleri (**3a** ve **3b**) elde edildi. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in CH_3CN'de 2 mol ve 3 mol borik asit ile tepkimesinden dinükleer (**2c**) ve trinükleer (**3c**) bor kompleksleri hazırlandı. Sentezlenen bor komplekslerinin yapısı, element analizi, MS, IR, bir boyutlu (1D) ^{11}B, ^{13}C, ^{1}H NMR ve iki boyutlu (2D) heteronükleer kimyasal kayma korelasyonu (heteronuclear single quantum correlation, HSQC) yöntemleri ile karakterize edildi. Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin bakteri suşlarına karşı antibakteriyel özellikleri araştırıldı. Elde edilen bor komplekslerinin pBR322 plasmid DNA, calf thymus DNA ve somon Sperm dsDNA ile etkileşimleri incelendi.

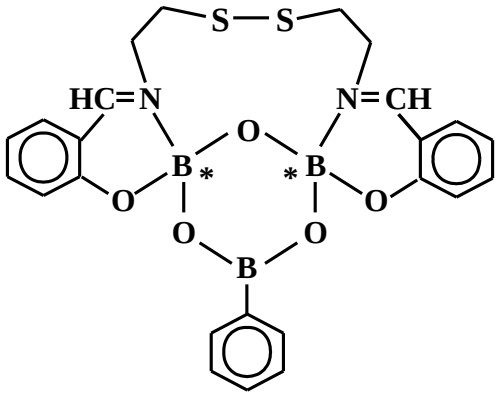
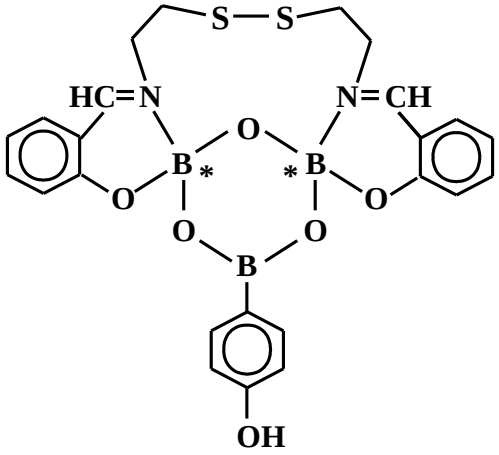
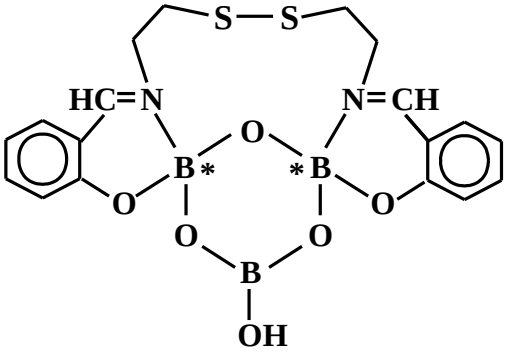


Şekil.1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı

Bileşik No	Yapı
(**1**)	
(**2a**)	
(**2b**)	
(**2c**)	

Çizelge 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısı (devam)

(**3a**)	
(**3b**)	
(**3c**)	

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Schiff Bazları

Schiff bazları, aldehit veya ketonların primer amin grupları ile kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan bileşiklerdir. Tepkime sonucunda karbon ve azot atomları arasında oluşan çift bağ (C=N), azometin veya imin bağı olarak adlandırılmaktadır. İlk Schiff bazı, 1860 yılında Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir (Schiff 1869). Schiff bazlarının ligand olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar ise Pfeiffer tarafından 1930'larda gerçekleştirilmiştir (Pfeiffer 1932). Schiff bazlarının ligand olarak kullanıldığı koordinasyon bileşikleri üzerine oldukça fazla çalışma yapılmış ve yapılmaktadır.

Schiff bazları ve metal komplekslerinin radyoaktif maddeleri zenginleştirmede, boya endüstrisinde, ilaç ve plastik sanayinde kullanımı, biyolojik aktivite göstermesi ve sıvı kristal teknolojisinde kullanılması, Schiff bazları konusundaki çalışmaların önemini daha da arttırmıştır (Marck 1980). Schiff bazları kolayca hidroliz olabildiğinden sentezleri sırasında susuz ortamda çalışılmalıdır. Tepkimede açığa çıkan su, ortamdan uzaklaştırılmalıdır (Hasanoğlu 2009).

Aldehitler primer aminler ile kolay Schiff bazı tepkimesi vermektedir. Aromatik aldehitler ise düşük sıcaklıklarda uygun bir çözücü kullanılarak primer aminler ile yüksek verimlerde tepkimeler vermektedir. Aromatik aminlerin aromatik aldehitler ile kondenzasyon tepkimelerinde, elektron çekici grubun amin grubuna ve aldehit grubuna göre *para* konumunda olması tepkime hızını sırası ile azaltmakta ve arttrmaktadır (Obalı 2010). En iyi ligand özelliği gösteren Schiff bazları, fenil halkası üzerinde *orto* konumunda OH, NH_2, SH ve OCH_3 gibi gruplar içerenlerdir (Koç 2006). Schiff bazlarının kompleks oluşturma özelliği; N, S ve O gibi donor atomları içermesine, donor atomlarının sayısına, Schiff bazının tepkimeye girdiği metal tuzuna, tepkimeye giren ligand ve metal tuzunun molar oranına bağlı olarak değişmektedir (Şahin 2007).

2.2 Disülfit Bağı İçeren Bileşikler ve Biyolojik Aktivitesi

İki tiyol grubunun etkileşmesi ile iki kükürt atomunun kovalent bağ ile birbirine bağlanması sonucu oluşan bileşiklere disülfitler ve bu bileşiklerdeki S-S bağına disülfit bağı denir. Disülfit bağlarına sahip bileşikler, yaşayan organizmalarda hayati bir rol oynamaktadır. Disülfitler ve tiyoller arasındaki dönüşüm, organosülfür kimyasında temel bir dönüşümdür ve bu tip bir dönüşüm biyolojik sistemlerde bazı amino asitleri tiyol gruplarının varlığından dolayı önemli kılmaktadır (Parry 1983, Kosower vd. 1989). Disülfit bağına sahip çok sayıda bileşik, farklı bitki ve hayvanlardan izole edilebilmektedir. Bunların arasında polikarpin dimerik disülfitler, köprüleri ile birbirine bağlanan aminoimidazol halkalarına sahip deniz ascidianlarından (urochordatlardan) ilginç biyoaktif sekonder metabolitler olarak izole edilmiştir (Davidson 1993, Abas vd. 1996).

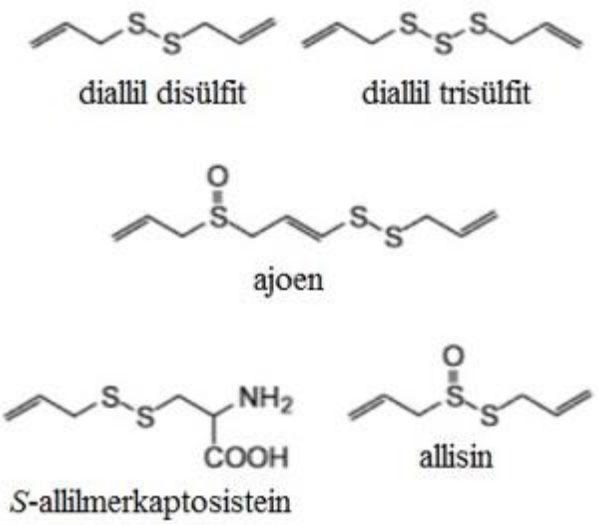
Disülfit bağı içeren bileşikler, yüksek kükürt içerikleri (Lindquist vd. 1990) ve anti-kanser aktiviteleri (Popov vd. 2002), raus sarcoma ve avian myeloblastoma virüslerinin inhibisyonu ve fare beyni Na^+-, K^+-ATPaz acitiviteleri (Radechenko vd. 1997) nedeni ile büyük ilgiye sahiptir. Bunların bir kısmının inosin monofosfat dehidrojenazı inhibe ettiği (Weber 1983, Weber 1990) ve JB6 hücrelerinde apoptoza neden olduğu (Sergy vd. 2004) bulunmuştur.

Disülfit bağı (S-S) içeren doğal ve sentetik bileşiklerin antimikrobiyel aktivitesi bilinmektedir. Doğal bir antibiyotik olan sarımsak (*Allium sativum* L.), çok sayıda organosülfür bileşiği, vitamin ve minarel içermektedir (Block 1985) ve eski çağlardan bu yana Mısır, Yunanistan, Çin ve Hindistan'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Sarımsağın antitrombotik, antidiabetik, hipokolesterolemik, hipolipidemik ve kanser önleyici etkileri bilinmektedir (Sumiyoshi vd. 1990, Kawakishi vd. 1994, Oi vd. 1995, Milner 2001). Sarımsak, ABD'de klinik olarak kullanılmış ve Rus penisilini olarak adlandırılmıştır (Bolton vd. 1982). Diallil disülfit, diallil trisülfit, ajoen, *S*-allilmerkaptosistein ve allisin gibi disülfit bağı içeren bileşikler (Şekil 2.1), taze ezilmiş sarımsakta bulunmaktadır. Sarımsağın içindeki aktif bileşiklerin belirlenmesi ve insanlarda ve hayvanlardaki biyolojik etkisine neden olan mekanizmaların keşfi için çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır (Rahman 2007). Bu alandaki incelemeler,

sulu sarımsak ekstraktları ve bireysel bileşikleri üzerinedir. Sulu sarımsak ekstraktlarının G- ve G+ bakterilere karşı yüksek etkinliğe sahip olduğu bulunmuş (Palombo 2011) ve şu anda kullanımda olan ‘’cholorohexidine’’ antibiyotiğine yakın bir aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Chavah vd. 2010). Sulu sarımsak ekstraktlarının G-*Aeromonas hydrophila*’ya karşı etkinliği de belirtilmiştir (Nya vd. 2009). Etilalkol sarımsak ekstraktının tüberküloz mikobakterilerine karşı yüksek etkinliği ifade edilmiştir (Hannan vd. 2011). Sulu sarımsak ekstraktının ‘’streptomycin’’ antibiyotiğine dirençli olan *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli’*ye karşı etkili olduğu görülmüştür (Palaksha vd. 2010). Sarımsak yağının özellikle sebzelerin depolamasındaki antimikrobiyel etkinliği de bildirilmiştir (Goncagul vd.2010).

Sarımsak, ana kükürtlü bileşiği olarak alliin [(+)-*S*-allil-L-sistein sülfoksit] içermektedir. Çiğ sarımsak dişine zarar verildiğinde, alliin alliinaz ile sülfenat, pirüvat ve amonyağa hidroliz olmaktadır. Sülfenatın 2 molünün kondenzasyonu, temel bir kükürt içeren bir ara ürün olan allisini (diallil tiyosülfinat) vermektedir. İlk olarak 1940’larda izole edilen allisin, antibakteriyel bileşik olarak tanımlanmıştır (Cavallito vd. 1944). Antitümör etkisi rapor edilmiş (DiPaolo vd. 1960, Weisberger vd. 1957) ve allisinin sarımsağın gösterdiği tıbbi özellikler için önemli bir bileşik olduğu bildirilmiştir. Çok sayıda bakteriye karşı gösterdiği aktivitenin (Uchida vd. 1975, Gimenez vd. 1988, Gonzales-Fandos vd.1994, Cellini vd. 1996) yanında antifungal (Davis vd. 1994, Yamada vd. 1997, Borjihan vd. 2009, Borjihan vd. 2010), anthelmintik (Velkers vd.2011), antisıtma (Coppi vd. 2006), antiviral (Tsai vd.1985, Tatarintsev vd. 1992) ve antiparaziter (Mirelman vd. 1987, Ankri vd. 1997) aktivitesi gözlenmiştir. Allisin’in güçlü antifungal ilaç ‘’flukonazol’’ ile karşılaştırılabilecek düzeyde aktiviteye sahip olduğu ve *Candida albicans*’ın gelişmesini inhibe ettiği görülmüştür (Khodavandi vd. 2011). Allisin’in antiadenoviral aktivitesi de belirlenmiştir (Chen vd.2011). Allisin ve sarımsak ekstraktlarının streptolisin O’nun hemolitik aktivitesi üzerine etkisini anlatan makale oldukça büyük ilgi görmüştür (Dini vd. 2011). Elde edilen veriler, steptococci enfeksiyonlarının tedavisi için allisinin potansiyel bir ilaç olduğunu göstermiştir. Son yıllarda yayımlanan çalışmalar, allisinin ve sarımsak ekstraktlarının direçli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı aktivitesini kanıtlamıştır (Gupta vd.2010, Dini vd. 2011) . Şu anda kullanımda olan ilaçlara karşı dirençli olan bakteriyal

suşların gelişmesini etkili bir şekilde inhibe edebilme özelliği, sarımsak ekstraktlarının önemli bir özelliğini ortaya koymaktadır (Gull vd. 2012). Sarımsak ve soğanın (1:1), sarımsak ve zencefilin (1:1) ve misket limonu, sarımsak ve zencefilin (1:1:1) sulu ekstraktlarının karışımları, çeşitli *Escherichia coli* suşlarına karşı yüksek aktivite göstermektedir (Rahman vd. 2011). Diş enfeksiyonlarının tedavisi için sarımsak ekstraktlarına dayanan antibakteriyel kompozisyonların geliştirilmesi üzerine bir patent vardır (anonim US Patent No: 20120189710). Sarımsağın içerisindeki komponentler bireysel olarak potansiyel antibakteriyel ilaçlar olarak ele alındığında, pratik uygulamaları termal ve kimyasal kararsızlıkları nedeni ile yapılamamaktadır. Özellikle en etkili sarımsak tiyosülfinat olan allisin, oda sıcaklığında birkaç dakika içerisinde ve sulu çözeltide bozunmaktadır (4 gün içinde %50 bozunma) (Calvey vd.1997). Allisin yaklaşık 80 ^{o}C sıcaklıkta ise 25 dakika içinde tamamen bozunmaktadır (Ilic vd. 2010) Sarımsaktaki disülfit bileşikleri diğer sarımsak bileşikleri ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha kararlıdır. Sarımsak disülfitlerinin aktivitesinin (Culter 2004) ve fosfolipit membranların içinden geçme yeteneklerinin (Miron vd. 2000) çeşitli enzimlerin tiyol grupları ile etkileşmelerinden kaynaklandığı düşünüldüğünde, disülfit bağının antimikrobiyel aktivite için önemli olduğu anlaşılmaktadır. Diallil disülfit ve diallil trisülfitin ‘’methicillin’’e dirençli olan *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlere karşı *in vitro* ve *in vivo* inhibitör etkinliği çalışılmıştır (Tsao vd. 2001, Tsao vd. 2003). Hayvan çalışmaları, sarımsak ekstraktı ve sarımsaktaki diallil sülfit ve diallil disülfitin şeker hastası olmayan farelerde kanda ve organlarda *Staphylococcus aureus* yaşamını etkili bir şekilde azalttığını ve fibronektin ve interlökinin plazma düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (Tsao vd. 2003). Bu bileşiklerin şeker hastası farelerde hastane patojeni olan *Staphylococcus aureus* enfeksiyonuna karşı etkili olduğu görülmüştür (Tsao vd. 2007). Diallil sülfit ve triallil sülfitin ‘’clarithromycin’’ ve ‘’metronidazol’’ dirençli *Helicobacter pylori*’nin gelişmesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Chung vd. 1998, O`Gara vd. 2000).



Şekil.2.1 Sarımsaktaki disülfit bağı içeren bileşikler

Allium stipitattum'dan disülfit fonksiyonel grubuna sahip N-oksit alkoloitleri izole edilmiş ve bu bileşiklerin birçok ilaça dirençli olan üç *Staphylococcus aureus* suşuna [*S. aureus* (SA-1199B), *S. aureus* (XU212) ve *S. aureus* (EMRSA-15)] karşı oldukça aktif olduğu belirlenmiştir. Disülfit köprüsündeki kükürt atomlarına bağlı olan piridin, piridin-N-oksit, pirimidin ve kinolin gibi elektron çekici grupların antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı, fenil ve tiyofen gibi zayıf elektron çekici grupların antimikrobiyel aktiviteyi azalttığı gözlenmiştir. İzole edilen iki bileşiğin *Mycobacterium boVis* BCG ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı aktif olduğu görülmüş ve disülfit bileşiklerindeki S-S bağının tedavideki moleküler etkisi araştırılmıştır (O`Donnell vd. 2009). Sarımsağın içerisindeki bileşiklerin ayrı ayrı antimikrobiyel özelliklerinin araştırılması için sarımsak ekstraktları süperkritik karbon dioksit ekstraksiyonu ile elde edilmiş ve preperatif yüksek performanslı sıvı ve gaz kromatografisi ile ayrılmıştır. İzole edilen bileşiklerin *Candida utilis*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aurantiaca* ve *Echerichia coli* ye karşı antimikrobiyel aktivitesi test edilmiştir. Simetrik olmayan allil disülfitlerin yüksek antimikrobiyel aktivite gösterdiği hatta sarımsaktaki bileşiklerden daha yüksek etkinlik gösterdiği görülmüştür. Elde edilen sonuçların klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan ''floxacin'' serisi antibiyotiklerinin etkinlikleri ile karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiş ve allil disülfitler antibakteriyel bileşikler olarak önerilmiştir (Zalepugin vd. 2015). Sarımsağın içerisinde bulunan ve allisin'in bir türevi olan ajoen [(*E*,*Z*)-4,5,9-tritiyadodeka-1,6,11-trien-9-oksit], geniş spektrumlu antibiyotik

özelliği göstermektedir. Ajoen'in *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* (Yoshida vd. 1987) ve *Paracoccidioides brasiliensis* (San-Blas vd. 1989, San-Blas vd. 1993)'e karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu, *Typanosoma cruzi* (Urbina vd.1993) ve *Plasmodium berghei* (Perez vd.1994)'ye karşı antiprotozoal aktiviteye sahip olduğu ve antiviral aktivite gösterdiği (Tatarintsev vd.1992, Weber vd. 1992) rapor edilmiştir. *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Streptomyces griseus* gibi G(+) bakterilerin gelişmesi, 5μg.mL^{-1} konsantrasyonunda ajoen tarafından önlenebilmektedir (Naganava vd. 1996). Ajoen, *Staphylococcus aureus* ve *Lactobacillus plantarum* için 20 μg.mL^{-1} konsantrasyonunun altında etkilidir. *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Xanthomonas maltophilia* gibi G(-) bakteriler için MIC değerleri 100-160 μg.mL^{-1} dir. Ajoen 20 μg.mL^{-1} konsantrasyonunun altında maya gelişmesini de önlemektedir (Naganava vd. 1996) . *Bacillus cereus* ve *Saccharomyces cerevisiane* yetiştirildikten 24 saat sonra 30 μg.mL^{-1} konsantrasyonda ajoen tarafından öldürülmektedir (Naganava vd. 1996). Disülfit bağları ile tepkimeye giren sistein ile indirgeme, ajoenin antimikrobiyel aktivitesini ortadan kaldırdığı için ajoendeki disülfit bağı, ajoenin antimikrobiyel aktivitesi için oldukça önemlidir.

G(+) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve bir glikopeptit antibiyotiği olan vankomisin'in dirençli mikroorganizmalara karşı aktivitesini arttırmak için vankomisine kimyasal modifikasyonlar yapılmış ve disülfit bağı taşıyan lipitleştirilmiş vankomisin analogları sentezlenmiştir. Vankomisin'in alkil bağlantılı grupları üzerinden yapılan lipofilik modifikasyonlarından elde edilen türevler; yüksek oranda dokuda birikme ve uzun eliminasyon yarı ömrü gibi istenmeyen emilme, dağılım, metabolizma ve boşaltım özelliği göstermiştir. Disülfit bağı taşıyan vankomisin türevlerinin istenmeyen özellikleri yok ettiği, böbrek ve karaciğer gibi dokularda düşük oranda biriktiği ve vankomisine dirençli olan organizmalara karşı hızlı antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür (Mu vd. 2004). Düşük mol kütleli ve yapısal olarak doğal trisülfit ve polisülfit antibiyotiklerine (Heldreth vd. 2005) benzeyen *S,S'*-bis(alkoksi)disülfit, *S,S'*-bis(organotiyo)disülfit, *S,S'*-bis(alkilamino)disülfit ve *S,S'*-bis(fenilamino)disülfitlerin *Staphylococcus aureus* ve *Francisella tularensis* gibi patojenik bakteriler için oldukça etkili yeni antibakteriyeller olduğu bildirilmiştir (Ramaraju vd. 2012). Piridin karboksaldehit ve bis-amino-fenil disülfit arasındaki

kondenzasyon tepkimesinden elde edilen *o,o'*-(*N,N'*-dipikolinilden)diazadifenil disülfit bileşiğinin ve Cu(II) kompleksinin *Klebsiella pneumonia* bakterisine ve radikallerine karşı aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bileşik ve kompleksinin DNA'ya bağlandığı ve DNA'yı etkili bir şekilde singlet oksijen oksidatif yolunu izleyerek parçaladığı bulunmuş ve kanser ilaçlarının geliştirilmesinde kullanılabileceği açıklanmıştır. DNA ile etkileşimde disülfit S-S bağlarının çok önemli olduğu ifade edilmiştir (Moosun vd. 2015). Aril-alkil disülfit bileşiklerinin *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus anthracis* bakterilerinin gelişmesini kontrol ettiği ve güçlü *in vitro* biyoaktivite gösterdiği görülmüştür. İncelenen 12 farklı aril sübstitüenti arasından nitrofenil türevlerinin en güçlü antibiyotik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Turos vd.2008). *2,2'*-Ditiyobis[2-hidroksifenil]benzamid bileşiğinin ve Ru(II) komplekslerinin G+ *Staphylococcus aureus* ve G(-) *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* ve *Escherichia coli*'ye karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Bhowon vd. 2001). Oldukça kompakt moleküler bir iskelete ve disülfit köprülü bir halkaya sahip olan ditiyolopirolonlarların geniş spektrumlu antibiyotik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Li vd. 2014). Disülfit bağı içeren makrosiklik taç eterlerin *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginos*'a karşı etkinliği bulunmuştur (Eshghi vd. 2011). 2-Amino-4-fenil-5-tiyazolil] disülfitlerin *Bacillus cereus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı dikkate değer bir aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Siddiqui vd. 2007). Disülfit köprüsü içeren bir diamin ve 2-hidroksi, 2-kloro ve 2-nitrobenzaldehit ile etkileşmesinden elde edilen Schiff bazlarının G+ ve G- bakterilere (*Bacillus subtilus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus vulgaris*) karşı antimikrobiyel aktivitesi çalışılmıştır. Kükürt ve azot atomlarını içeren bu bileşiklerin sadece kükürt ve karboksilik asit grubu içeren tiyosalisilik asit ve ditiyosalisilik asit ile karşılaştırıldığında bakterilere karşı daha toksik olduğu görülmüştür. İmin grubunun (HC=N), test edilen G(+) ve G(-) bakteri suşları için biyolojik aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur (Bhowon vd. 2007). Fakat, karboksilat içeren bileşiklerin *P. vulgaris* hariç test edilen diğer suşlara karşı aktivitesi gözlenmemiştir. Benzen halkasında NO_2 gibi elektron çekici bir grubun varlığının bileşiklerin bakteriyal etkisini önemli ölçüde azalttığı fakat benzen halkasına OH ve Cl grupları bağlı olduğunda antibakteriyel aktivitede benzerlik gözlenmiştir.

2.3 Bronik Asitler, Türevleri ve Uygulama Alanları

Boronik asitler, organobor bileşiklerinin bir sınıfını oluşturmaktadır ve $[(HO)_2BR]$ genel formülü ile ifade edilen, karbon bor bağına sahip ve bor atomuna alkil, alkenil, alkinil veya aril gibi bir R grubunun ve iki hidroksil grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir (Hall vd. 2005). R'nin aril grubu olduğu boronik asitler, arilboronik asitler olarak adlandırılmaktadır. Etilboronik asitin ilk olarak sentezi 1860 yılında Frankland tarafından rapor edilmiştir (Frankland vd. 1860, Frankland vd. 1860, Frankland vd. 1862). Bundan yirmi yıl sonra hidrolizi ile fenilboronik asiti veren diklorofenil boran Michaelis ve Becker tarafından bildirilmiştir (Michaelis vd. 1880, Michaelis vd. 1882). Daha sonra Grignard reaktifleri, bugün klasik sentezlerde kullanılan boronik asitlerin hazırlanması için trialkil boratlar ile birlikte kullanılmıştır (Khotinsky vd. 1909). Boronik asitlerin yapısında bulunan bor atomunun sp^2 hibritleşmesi yapması ve boş bir p orbitaline sahip olması, boronik asitlere yumuşak Lewis asidi özelliği kazandırmaktadır. Boronik asitlerin Lewis asidi özelliğinden dolayı sentetik ara ürünler sınıfında yer alması ve 1964 yılında Torssell tarafından boronik asit kimyası üzerine yapılan bir derleme makalenin yayımlanması (Torssell vd. 1964) ile birlikte boronik asitlerin kimyadaki önemi artmaya başlamıştır. Özellikle boronik asitlerin yer aldığı tersinir etkileşimler; moleküler kendiliğinden düzenlenme (self-assembly) (Fujita vd. 2008), algılama (sensing) (James vd.1996, Granda-Valdes vd. 2000, Wang vd. 2002, James vd. 2002, Striegler vd. 2003, Phillips vd. 2004, Cao vd.2004, Fang vd.2004, Moschou vd. 2004, Shinkai vd. 2004, Shinkai vd. 2005, Davis vd. 2005, James vd.2005, James vd. 2007, James vd. 2007, Kelly vd. 2008, Perez-Fuertes vd. 2008, Scrafton vd. 2008, Bromba vd. 2009, Elfeky vd. 2009, Fossey vd.2009, Katif vd. 2009, Ma vd. 2009, Elfeky vd. 2010, Fossey vd. 2011) ve ayırma bilimi (seperation science) (Davis vd. 1979, Singhal vd. 1992, Psotova vd. 1995, Liu vd. 2000, Zhang vd. 2007, Li vd. 2008, Wimmer vd. 2009) gibi uygulamalarda boronik asitlerin kullanımında önemli bir artışa neden olmuştur (Nishiyabu vd. 2011). Boronik asitlerin bir diğer önemli özelliği; yapıdaki bor atomlarının, azot ve oksijen atomları ile tersinir olarak etkileşmesi ve alkoller ve polioller ile tepkimeleri sonrasında boronik esterlerin oluşabilmesidir (Lorand vd. 1959, Yoon vd. 1992, James vd. 1995, Appleton vd. 2000, Arimori vd. 2001, Arimori vd. 2002, Karnati vd. 2002, Springsteen vd. 2002, Gray vd. 2002, Vargas

vd. 2004, Cao vd. 2004, Yan vd. 2004). Bu özelliğinden dolayı boronik asitler, çok sayıda hidroksil grubuna sahip olan sakkaritler ile de kompleksler oluşturabilmektedir (James 1996). Özellikle boronik asitlerin diol grubuna sahip bileşiklere karşı ilgisinden dolayı makrosiklik (Fafan vd. 1999), supramoleküler (SeethaLekshimi vd. 2006, Zhang vd. 2007) ve organik (Giles vd. 2003, Cohlan vd. 2005, Amold vd. 2006) kimyada önemi artmaktadır. Boronik asitlerin sensörler [floresan sensörleri (Yoon vd. 1992, James vd. 1995, Eggert vd. 1999, Appleton vd. 2000, Arimori vd. 2001, Kamati vd. 2002, Cao vd. 2002, Rusin vd. 2004), renk sensörleri (Yoon vd. 1992, James vd. 1995, Norrild vd. 1995, Shinkai vd. 1996, Eggert vd. 1999, Wang vd. 1999, Cabel vd. 1999, Lavigne vd. 1999, Norrild vd. 1996, Gao vd. 2001, Yang vd. 2001, Wiskur vd.2001, Wang vd. 2002, Yang vd. 2002), sakkarit sensörleri (Hall vd. 2005, Nakazawa vd. 2000) ve yüzey karbonhidrat biyobelirteçlerine dayanan hücre tanıma sensörleri (Karnati vd. 2002)] olarak geliştirilmesine dayanan çok sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Birçok boronik asit bileşiği, proteazlar gibi hidrolitik enzimler üzerindeki inhibitör etkileri nedeni ile çalışılmaktadır (Matteson 1989, Ohe vd. 1993, Wood vd. 1994, James vd. 2002, Yang vd. 2003, Bassil vd. 2004, Jourdan vd. 2005, Hall vd. 2005, James 2007, Molander vd. 2007, Balucani vd. 2010 Candeias vd. 2010). Enzim inhibitörleri olarak boronik asit bileşiklerinin seçilmesinin nedeni, bu bileşiklerde sp^2 hibritleşmesi yapan nötral düzlem üçgen bor atomunun sp^3 hibritleşmesi yapan anyonik tetrahedral bor atomuna hızlı bir şekilde dönüşmesidir ve bu özellik boronik asitleri hidrolitik enzimlerin inhibisyonu için geçiş durumu analogları olarak uygun yapmaktadır (Coutts vd. 1996, Georgiou vd. 2009). Boronik asitlerin bir diğer özelliği ise membranlar aracılığı ile sakkaritleri taşıyabilmesidir. Westmark ve arkadaşları, fenilboronik ait ile fonksiyonlandırılmış bileşiklerin bir lipid çift tabakalı katman aracılığı ile ribonükleosidlerin taşınmasında (Westmark vd. 1996) ve lipozomların içine veya dışına monosakkaritlerin taşınmasında (Westmark vd. 1996) kullanılabileceğini göstermiştir. Boronik asit türevlerinin şekerlerin ve ribonükleosidlerin diol parçaları ile tersinir kompleksler oluşturabilme özelliğinden (Karpa vd. 1997) yararlanılarak, boronik asitin hidrofilik diol bileşiğine bağlanması ile bir lipofilik kovalent kompleks elde edilmiş, sıvı organik membran içine alınmış ve bu membran aracılığı ile farklı monosakkaritlerin taşınması sağlanmıştır (Westmark vd. 1996). Bu şekilde çok sayıda önemli bileşik [karbonhidratlar (Karpa vd. 1997), katekolaminler (Eriksson vd.1991,

Erikson vd. 1992), ribonükleosidler (Ivanov vd. 2005), proteinler (Frantzen vd. 1995) ve steroidler (Gamoh vd 1989, Gildengorn 1996)] analiz edilmekte ve saflaştırılmaktadır. Boronik asit bileşikleri hücreler ile ve özellikle hücre yüzeyinde glikoproteinlerin diolleri ve poliolleri ile etkileşebilmektedir. Bu nedenle boronat malzemeleri hücreler ile güçlü bir şekilde etkileşen yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler alanındaki araştırmalar, biyoduyarlı malzemelerin geliştirilmesi üzerine ve özellikle kan şekerleri veya katekoller gibi biyoanalitlerin varlığına cevap vermede ilacı serbest bırakabilen taşıyıcı sistemler üzerine odaklanmaktadır (Ganta vd. 2008). Boronik asit/boronik asit-diol bileşiği kompleksi dengesi; sıcaklık, pH, ışık, iyonik güç ve diolün konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiğinden veya boronik asit içeren malzemeler özünde biyoduyarlı olduğundan boronik asitler bu tip sistemlerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Yang vd. 2003). Örneğin, birçok çalışma, artan kan şekeri konsantrasyonuna cevap vermek için insülin salgılayan hidrojel içeren bir boronik asit elde etmek için gerçekleştirilmektedir (Shiino vd. 1994, Shiino vd.1995, Kataoka vd.1998, Matsumoto vd. 2003, Matsumoto vd. 2004, Hoare vd. 2007, Zhang vd. 2008). Bunun yanı sıra boronik asitler, kromatografik malzemelerin geliştirilmesi için de kullanılmaktadır (Wulff vd. 1978, Wulff vd. 1986, Soundararajan vd. 1989, Psotova vd. 1995).

Boronik asitlerin en popüler tipi olan arilboronik asitler (R=aril), Miyaura Yamada ve Suzuki tarafından yayımlanan 1979 yılındaki makalenin ardından C-C bağlarının oluşumu ile biaril sistemlerini elde etmek için organik sentezlerde çok değerli bileşikler olarak kabul edilmiştir (Miyaura vd. 1979, Miyaura vd. 1981, Kotha vd. 2002). Prof. A. Suzuki'nin 2010 yılında Nobel ödülüne layık görülmesine neden olan ve Pd katalizörü eşliğinde C-C bağının oluşmasını sağlayan Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi, birçok doğal ürünün yapıtaşı olan biarillerin ve dolayısı ile ilaçlar ve polimerler de dahil olmak üzere birçok organik materyalin sentezinde oldukça önemlidir (Takimoto vd. 2008). Velcade® ismi ile ilk boronik asit içeren anti-kanser ilacın ticarileşmesi ve klinik çalışmalarda diğer kemoterapi ilaçları ile birlikte kullanılması, boronik asitlerin tedavi amaçlı kullanımını kanıtlamaktadır (Rettig vd. 1977). Kemoterapi ilacı Velcade®'ın aktif bileşiği olan bortezomib, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak

ilk tedavi edici proteazom inhibitörü olarak kabul edilmiştir (Adam vd. 1999, Adam 2001, Elliott vd. 2001). Diğer taraftan, 4-formilfenilboronik asit gibi birçok boronik asit bileşiği, Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT) ile beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Soloway vd. 1998).

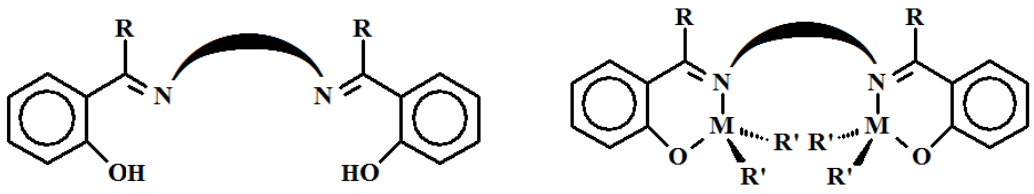
2.4 Bor Kompleskleri

Son yıllarda bor kompleksleri, BNCT için anti-kanser ajanlar ve tıpta biyoaktif materyaller olarak uygulama alanlarına sahip olmalarından dolayı dikkat çekmektedir (Perks vd. 1988, Soloway vd. 1998,Hawthorne vd. 2003,). Bazı bor kompleksleri, sitotoksik aktivite göstermektedir (Csuk vd. 1982, Csuk vd.1984, Csuk vd.1985). ^{10}B izotopunun nükleer radyasyona karşı bir tabaka olarak nükleer reaktörlerin kontrolünde kullanılması, bu kompleksleri daha da cazip kılmaktadır (Rivera vd. 2011)

Bor atomlarının oksijen atomları ile kuvvetli kovalent bağlar ve azot atomları ile koordine kovalent bağlar oluşturması, bor atomu ve/veya atomlarının çok karmaşık kompleksler vermesine, bu komplekslerin değişik kimyasal özelliklere sahip olmasına ve supramoleküler kimya (Desiraju vd.1995, Davis vd. 2001,D`Souza vd. 2004), makrosiklik kimya (Barba vd. 2004, Christinat vd. 2004), floresanslı materyal (Liu vd. 2004), elektrooptik ve lineer olmayan optik materyaller (Entwistle vd. 2002, Reyes vd. 2002) ve ilaç sanayii, tarım, biyokimya ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda (Yumatov vd. 2003) kullanılmasına neden olmaktadır.

SalenH_2 ligandlarının [OHArCH=N-R-N=CHArOH, R=$(CH_2)_n$, n=2,3,4] iki kovalent ve iki koordine kovalent bölgeye sahip olması, onları spesifik metal polihedrasının oluşumu için ideal ligandlar yapmaktadır (Şekil 2.2a). SalenH_2 ligandlarının geçiş metalleri ile kompleksleri yaygın olarak çalışılmasına (Holm vd. 1966, Hobday vd.1972) rağmen, ana grup elementleri ile kompleksleri konusundaki çalışmalar nispeten azdır. SalenH_2 ligandlarının geçiş metalleri ile verdiği kompleksler, katalitik aktif türler olarak asimetrik sentezleri içeren bir seri kimyasal tepkimede [olefin epoksidasyonu (Srinivasan vd. 1986, Jogensen 1989, Jacobsen vd. 1993, Katsuki 1995, Vander vd.1995, Pospisil vd. 1996), siklopropanasyon (Fakuda vd. 1997), aziridinayon (Noshikori vd. 1996, Du Bois vd. 1997), sülfür oksidasyonu (Sasaki vd. 1991, Palucki

vd 1992, Bolm vd. 1995, Fakuda vd. 1997), katalitik oksidasyon (Zhang vd. 1990, Jacobsen vd. 1991, Konsler vd. 1998), C-H aktivasyonu (Hollis vd.1933, Schaus vd. 1998), Diels-Alder (Kaufman vd. 1993, Larrow vd. 1994, Hamachi vd. 1996) ve epoksitlerin asimetrik halka-açılması (Martinez vd. 1995, Leighton vd. 1996, Jacobsen vd. 1997, Tokunaga vd. 1997) kullanılmaktadır. Genel olarak SalenH_2 ligandlarının geçiş metalleri ile verdiği kompleksler mononükleerdir ve 13. grup elementleri ile verdiği kompleksler di-, tri- veya tetranükleer olabilmektedir (Hohaus vd. 1983, Ghose vd. 1986, Kliegel vd. 1994, Atwood vd.1996, Wei vd. 1997, Wei vd. 1999, Woodgate vd. 2000, Kunkely vd. 2001, Keizer vd. 2002, Sanchez vd. 2002). Grup 13 elementlerinden bor, alüminyum, galyum ve indiyum, SalenH_2 ligandları ile bimetalik kompleksler oluşturma özelliğine sahiptir. (Keizer vd. 1864, Hohaus vd. 1983, Ghose vd. 1986, Atwood vd. 1996, Wei vd. 1997, Chong vd. 1977, Atwood vd. 1997, Hill 1998, Van Aelstyn vd. 2000, Atwood vd. 2001). Alüminyum (Chong vd. 1977, Gurian vd. 1991, Rutherford vd. 1996, Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Munoz-Hernandez vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, , Munoz-Hernandez 2000), galyum,(Chong vd. 1977, Chong vd. 1981, Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Hill vd. 1998, Shen vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, Atwood 2001) ve indiyumun (Chong vd. 1977, Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Van Aelstyn vd. 2000) SalenH_2 ligandları ile monometalik kompleksler oluşturduğu da görülmektedir. SalenH_2 ligandlarının 13. Grup elementleri ile bimetalik kompleksler (Şekil 2.2b) oluşturma yeteneği, Lewis asid katalizörlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu komplekslerdeki bor atomlarının türevlendirilmesi ile asimetrik bor atomlarına sahip kompleksler de elde edilebilmektedir. Özellikle ametal olmasına rağmen borun verdiği koordinasyon bileşikleri, genel itibari ile geçiş metali komplekslerinden farklı özellikler göstermemektedir (Kunkely vd. 2001).



(a) (b)

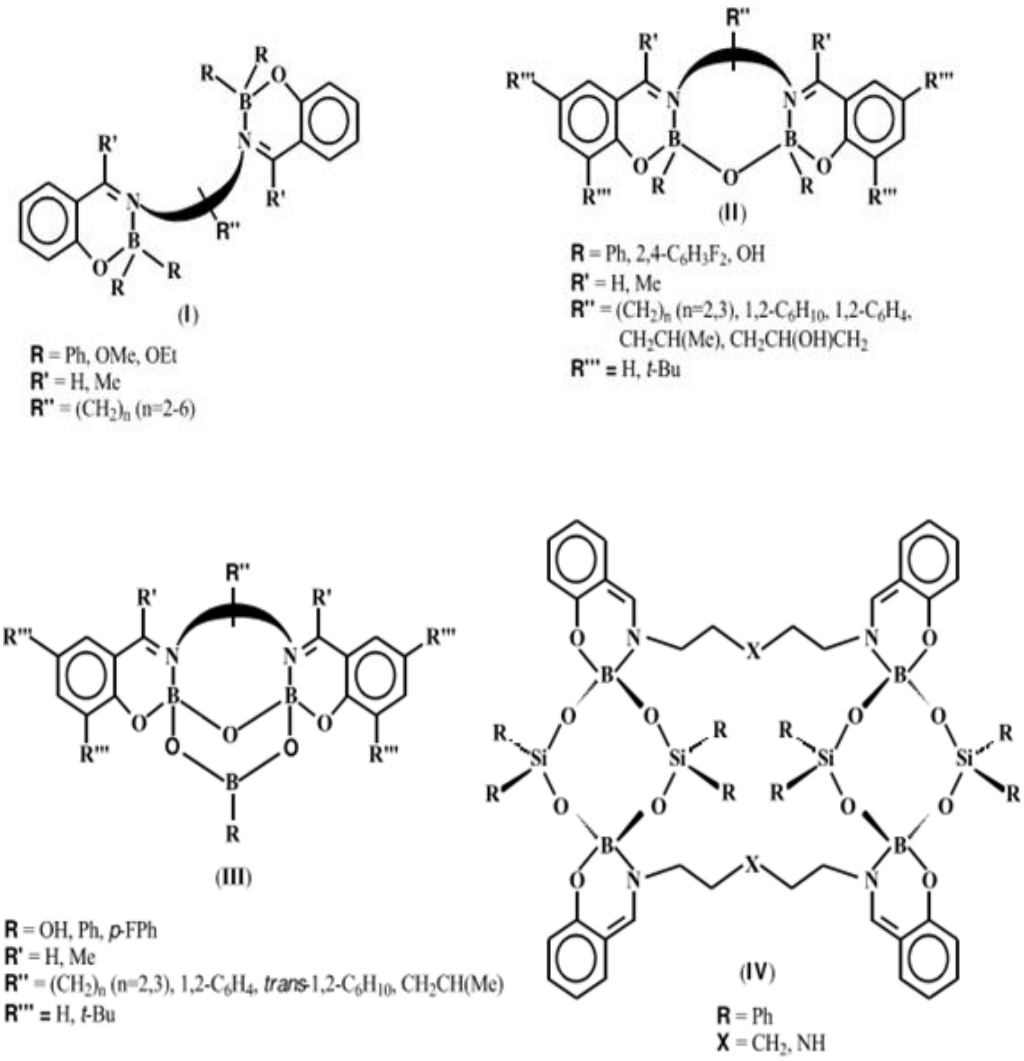
M = B, Al, Ga, Al/Ga, In
R = H, Me
R´= Alkyl, OR, Hal/Alkyl, $OSiPh_3$

Şekil.2.2 (a) SalenH_2 ligandlarının ve (b) SalenH_2 ligandlarının 13. grup elementleri ile verdiği bimetalik komplekslerin yapısı

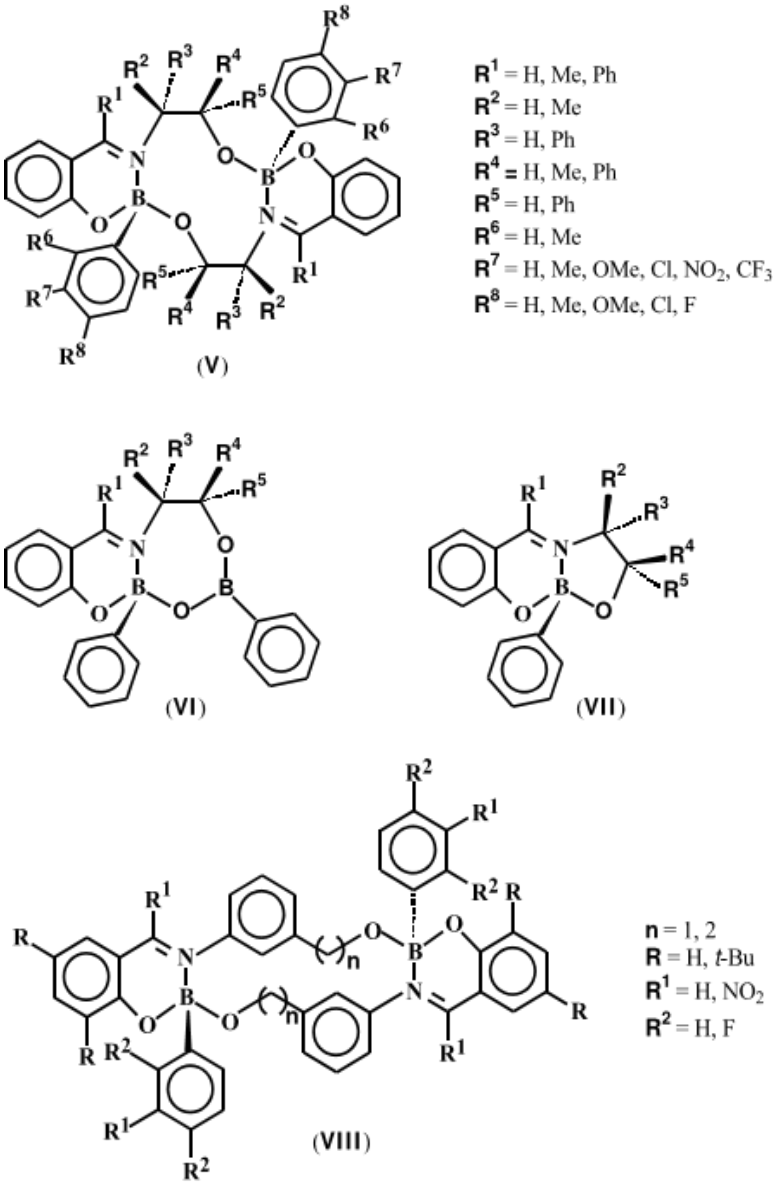
Diğer taraftan bazı Schiff bazlı bor komplekslerinin biyolojik aktivitesi mevcuttur. Organobor (III) komplekslerinin erkek farelerin üreme sistemlerine, kan ve kolestrol gibi bazı fiziksel parametrelere etki ettiği gözlenmiştir. Kısırlık etkisinin yanı sıra bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (Çelik vd. 2002). Schiff bazı-bor komplekslerinin fotolüminesans ve elektrolüminesans özellik göstermesi, bu komplekslerin organik ışık yayıcı malzeme olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Bor bileşikleri üzerine oldukça fazla araştırma yapılmasına karşın Schiff bazları veya imin bileşiklerinden yola çıkılarak elde edilen bor kompleksleri üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı kalmış ancak, son yıllarda literatürde artan sayıda bor kompleksleri üzerine yapılmış çalışmalara rastlanmıştır. Literatürde şu ana kadar dört farklı tipte [**I** (Hohaus vd. 1983, Ghose vd. 1986, Kliegel vd. 1994, Atwood vd. 1996, Woodgete vd. 2000, Kunkely vd. 2001, Keizer vd. 2002), **II** (Ssnchez vd. 2001, Sanchez vd. 2002), **III** (Sanchez vd. 2001, Vargas vd. 2004) ve **IV** (Wei 1999)] bor-SalenH_2 kompleksi görülmektedir (Şekil 2.3). Şu ana kadar literatürde mevcut olan ve Schiff bazlarının arilboronik asitler ile tepkimelerinden sentezlenen bor komplekslerinin yapısı (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5)'te görülmektedir. Salisilaldehit ve etanolaminlerin tepkimesinden elde edilen ve yapısında sadece bir imin bağı (HC=N) içeren Schiff bazı ligandlarının fenilboronik asit ile farklı koşullardaki tepkimelerinden yüksek verimlerde dimerik (**V**) ve monomerik (**VI** ve **VII**) boronatlar sentezlenmiştir (Şekil 2.4). (Sanchez vd. 2002, Rivera vd. 2011). Boronat birimleri, bileşiklerin hidrolitik kararlılığından sorumlu olan iki B-O ve koordine kovalent N-B bağları ile bağlanmıştır (Mancilla vd. 1986, Mancilla vd. 1997). Çalışmalar, monomerik sistemlerdeki bor atomlarının tetrahedral geometriden dolayı çok gergin olduğu için dimerik bileşiklerin oluşumunun tercih edildiğini göstermiştir. Bu boronatların, katalizörler olarak asimetrik sentezde kullanılabileceği ifade edilmiştir (Corey vd. 2002). Forfan, Hopfl ve Barba tarafından bor ve azot etkileşimi ile boronik asit ve dioller arasındaki kondenzasyon tepkimelerinden bir seri makrosiklik bor bileşiği sentezlenmiştir. 2-Salisilidenaminoetanol türevlerinin fenilboronik asit türevleri ile [2+2] kondenzasyon tepkimelerinden boronik asit makrohalkaları (**V** ve **VIII**) (Şekil 2.4) elde edilmiştir

(Hopfl vd. 1997, Hopfl vd. 1998, Farfan vd. 1999, Barba vd. 2000, Barba vd. 2001, Sanchez vd. 2002, Hopfl 2002, Barba vd. 2006).



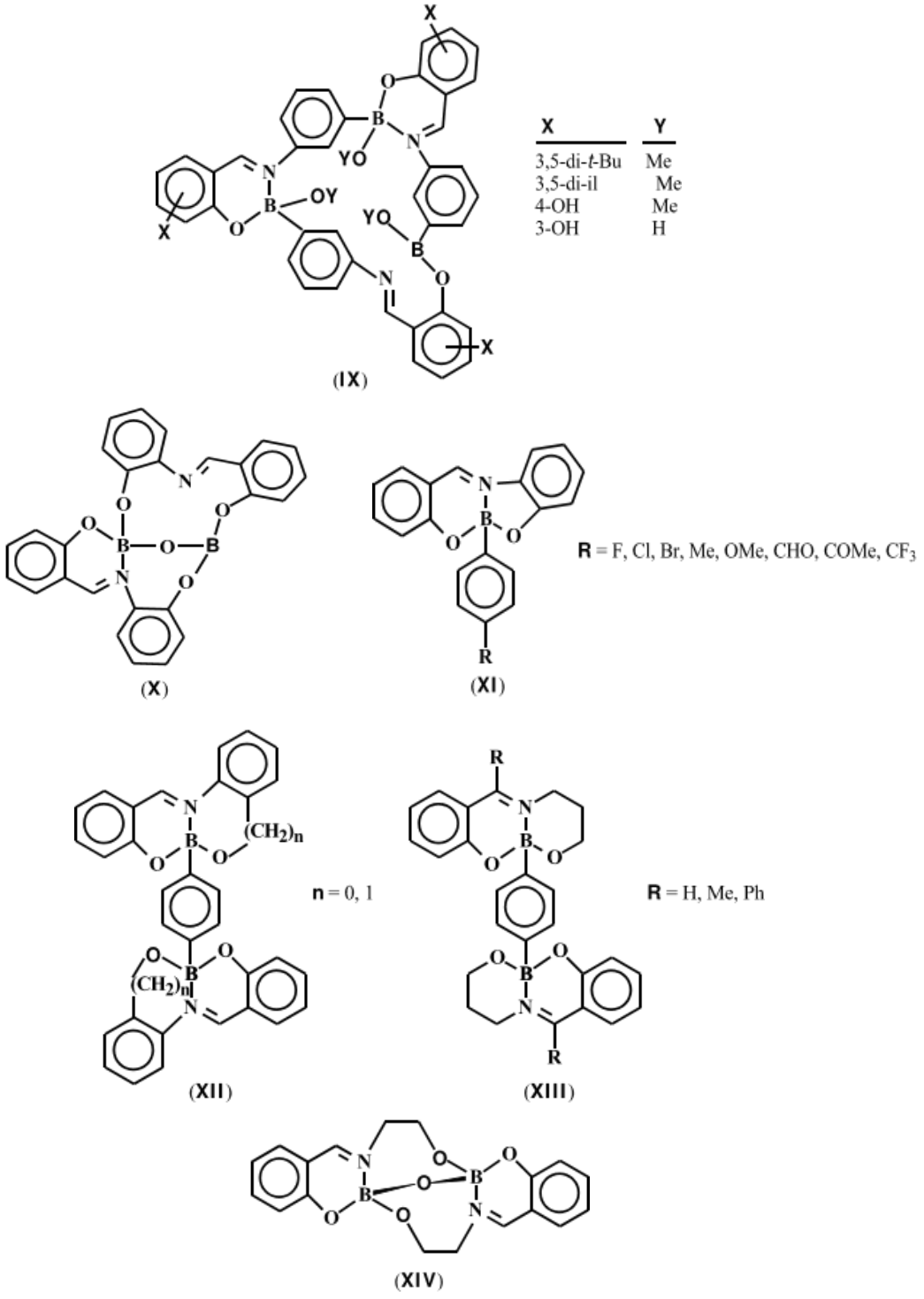
Şekil.2.3 SalenH_2 ligandlarının borik, boronik ve borinik asit ile verdiği dinükleer (**I** ve **II**), trinükleer (**III**) ve tetranükleer (**IV**) bor komplekslerinin yapısı



Şekil.2.4 İmino alkollerin fenilboronik asit türevleri ile kondenzasyon tepkimesi ile elde edilen boronik asit makrohalkalarının yapısı

3-Aminofenilboronik asit ve salisilaldehit türevlerinin etkileştirilmesinden trimerik makrosiklik bileşikler (**IX**) (Şekil 2.5) sentezlenmiş ve X-ışınları kristallografisi ile bu bileşiklerin makrohalkasının kaliks tipi bir yapıya sahip olduğu ve makrohalka boşluğunda küçük organik molekülleri hapsettiği belirlenmiştir (Barba vd. 2001). N-2-hidroksifenil salisilaldimin'in borik asit ile tepkimesinden sentezlenen dinükleer kompleks (**X**) (Yalçın vd. 2001), salisilaldehit ve 2-aminofenolün tepkimesinden hazırlanan Schiff bazının arilborik asitler ile tepkimesinden elde edilen mononükleer kompleks (**XI**) (Barba vd. 2005), üç dişli Schiff bazı ligandları ile 4-benzendiboronik

asit tepkimesinden elde edilen diboranat kompleksleri (**XII** ve **XIII**) (Sanchez vd. 2004) ve dimerik μ-okso köprülü borat bileşiği (**XIV**) (Barba vd 2000), Schiff bazları ile arilboronik asitlerden oluşan kompleksler için değişik tipteki örneklerdir (Şekil 2.5).



Şekil.2.5 Schiff bazları ile arilboronik asitlerin ve borik asitin tepkimesinden sentezlenen bileşikler

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Sentezlerde kullanılan kimyasal madde ve çözücüler için üretici firma bilgileri Çizelge 3.1'de verilmiştir. Tepkimeler, tepkime verimliliğini arttırmak ve bor bileşiklerinin hava oksijeni ve nemden etkilenmesini önlemek amacı ile argon atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler, ince tabaka kromotografisi ile takip edilmiştir.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

ADI	**FİRMA**
Sistamin Dihidroklorür	Merck [802834]
Salisilaldehit	Merck [800640]
Fenilboronik Asit	Merck [820131]
4-Hidroksifenilboronik Asit	Merck [843854]
Borik Asit	Merck [100165]
TLC Silika Jel 60 F_{254}	Merck [105554]
Toluen	Merck [108323]
Asetonitril	Merck [100003]
Etil Alkol	Merck [100983]
Potasyum Hidroksit	Merck [105033]
Dimetilsülfoksit	Merck [102952]

3.1.2 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması amacı ile kullanılan cihazlar Çizelge 3.2'de verilmiştir.

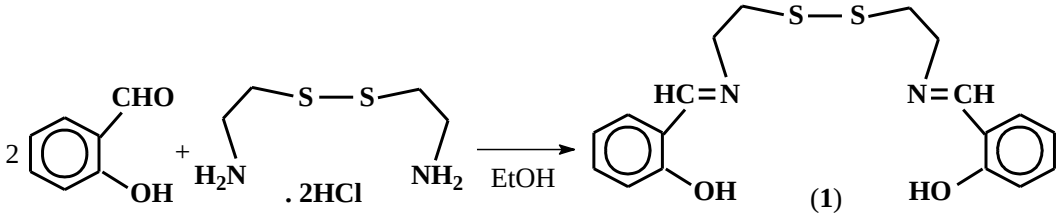
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu Yer**
Erime Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	Ankara Üniversitesi, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
Element Analizi	Leco CHNS-932	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
Kütle Spektrumu Kayıt Cihazı	ESI-MS Agilent 1100 MSD	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
^{1}H NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
^{13}C NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
HSQC spektrumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
^{11}B NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent 600 MHz Premium COMPACT NMR spektormetresi	Çankırı Karatekin Üniversitesi NMR Laboratuvarı
IR spekturumu Kayıt Cihazı	Shimadzu Infinity	Ankara Üniversitesi, Analitik Kimya Araştırma Laboratuvarı

3.2 Yöntem

3.2.1 Sistamin Schiff bazı (1)'in sentez yöntemi

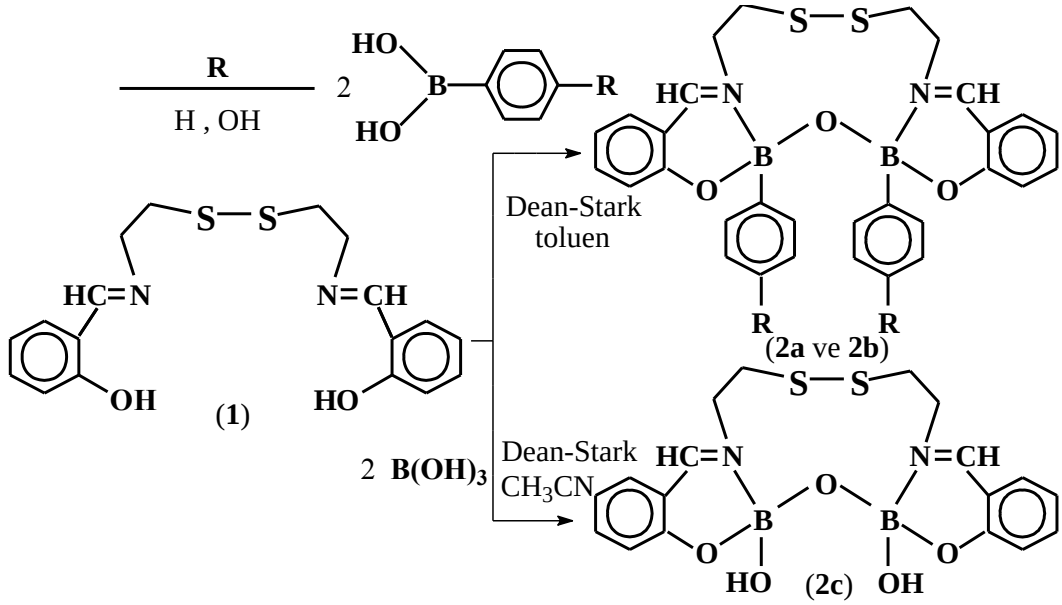
Sistamin Schiff bazı (**1**) [2,2'-di(2-hidroksibenzaliminometil) disülfit], literatür yöntemine göre (Beloglazkina vd. 2007) sistamin dihidroklorür EtOH ortamında KOH ile etkileştirildi. İzole edilmeden ortama salisilaldehit eklendi, kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi (Tepkime 3.1).



(3.1)

3.2.2 Dinükleer bor kompleksleri (2a, 2b ve 2c)'nin sentez yöntemi

Dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**), sistamin Schiff bazı (**1**)'in Dean-Stark tuzağı kullanılarak toluende sırası ile fenilboronik asit ve 4-hidroksifenilboronik asit ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.2). Dinükleer bor kompleksi (**2c**), sistamin Schiff bazı (**1**)'in Dean-Stark tuzağı kullanılarak asetonitrilde 2 mol borik asit ile tepkimesinden sentezlendi (Tepkime 3.3).

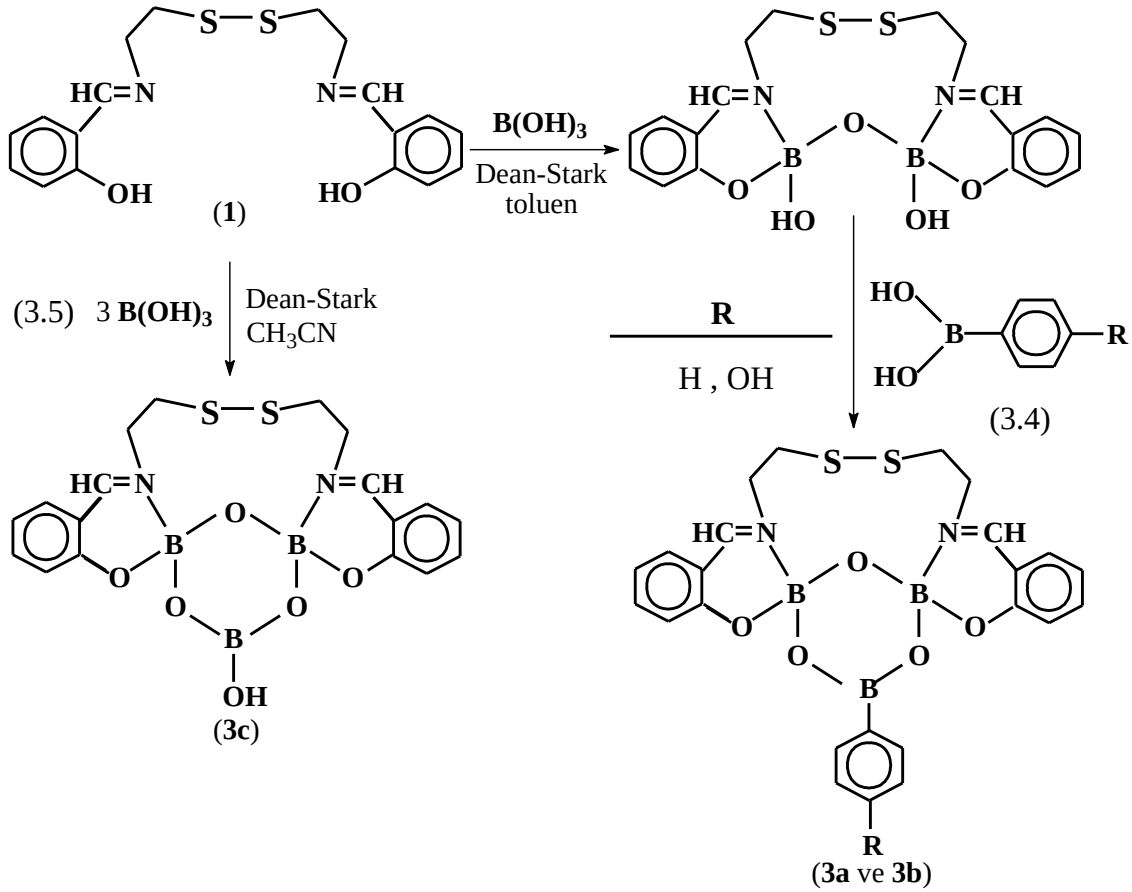


(3.2)

(3.3)

3.2.3 Trinükleer bor kompleksleri (3a, 3b ve 3c)' nin sentez yöntemi

Trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**), sistamin Schiff bazı (**1**)'in Dean-Stark tuzağı kullanılarak CH_3CN'de borik asit [$(B(OH)_3$] ile etkileştirilmesinden elde edilen dinükleer bor komplekslerinin izole edilmeden sırası ile fenilboronik asit ve 4-hidroksifenil boronik asit ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.4). Trinükleer bor kompleksi (**3c**) ise sistamin Schiff bazı (**1**)'in Dean-Stark tuzağı kullanılarak asetonitrilde borik asit ile tepkimesinden sentezlendi (Tepkime 3.5).



3.3 Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyel aktivitesi, nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden olan gram negatif Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ile gram pozitif bakterilerden

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Klinik izolat) ve *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212)'e karşı incelendi. Bakteriler antibakteriyel aktivite testlerine başlamadan önce nutrient brothda (Merck) 37 ^{o}C'de 24 saat inkube edildikten sonra nutrient agara (Merck) ekildi ve 37 ^{o}C'de 24 saat inkube edildi.

3.3.1 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan disk difüzyon yöntemi

Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla Klinik ve Laboratuvar Standartları Ensititüsü'nün bildirdiği disk difüzyon testi **(**CLSI-2012a**)** kullanıldı. Nutrient agarda üremiş bakteri kolonilerinden öze ile alınarak, Mueller- Hinton broth (Merck) içerisinde bulanıklığı McFarland 0.5 (~1.5x10^{8} kob/ml)'e ayarlanmış bakteri süspansiyonları elde edildi. Bu bakteri süspansiyonları steril eküvyonlar yardımıyla yaklaşık 0.1 mL miktarında Mueller-Hinton Agar (MHA-Merck) yüzeyine yayıldı. Takiben daha önce dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek 20 mg/mL olacak şekilde hazırlanan ve filtreden geçirilerek steril edilen kimyasal maddelerin her birinden 40 µL (0.8 mg/disk) boş disklere emdirildi ve 30 ^{o}C'de kurutuldu. Daha sonra diskler steril pens yardımıyla bakteri ekimi yapılmış Mueller-Hinton agar yüzeyine yerleştirildi. Araştırmada Cephalothin (KF) (30µg/disk, Bioanalyse), Vancomycin (Va) (30µg/disk, Bioanalyse), Trimethoprim/sulfamethoxacole (SXT) (30µg/disk, Bioanalyse), Tetracycline (TE) (30µg/disk, Bioanalyse), Gentamicin (CN) (10µg/disk, Bioanalyse), Methicillin (Me) 5µg/disk, Bioanalyse), Enrofloxacin (E) (5µg/disk, Bioanalyse) diskleri referans antibiyotik olarak kullanıldı. Besiyerleri 37 ^{o}C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı, süre sonunda 7 mm'den daha büyük olan inhibisyon zonları kaydedildi. Analizler üç tekrarlı yapıldı.

3.3.2 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan minimum inhibitor konsantrasyon testi (MİK)

Kimyasal maddelerin bakteriler üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu belirlemek ve disk diffüzyon test sonuçlarını doğrulamak amacıyla, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün bildirdiği broth mikrodilüsyon yöntemi (CLSI-2012b) kullanıldı. Etken maddeler 5 mg/mL olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO)'de çözündü, filtreden geçirilerek steril edildi ve mikropleytlerde 2.5 mg/mL ile 0.78

mg/mL aralığında iki katlı seri sulandırılması yapıldı. Her kuyucuğa son konsantrasyonu ~$1x10^5$ kob olacak şekilde bakteri ekimi yapıldı. Çalışmada 0.1 mg/mL konsantrasyonunda Gentamisin (Sigma) referans antibiyotik olarak kullanıldı. Her bakteri için etken madde içermeyen bir kuyucuk üreme kontrolü amacıyla, Mueller-Hinton broth ve etken madde içeren birer kuyucuk da sterilite kontrolü amacıyla kullanıldı. Ayrıca üreme kontrol kuyucuklarından 1:1000 sulandırma yapılarak 0.1 mL nutrient agara ekim yapılarak kuyucuklardaki bakteri sayısı kontrol edildi. Mikropleytler 37 °C'de 20-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bulanıklığın olmadığı son dilüsyon kuyucukları minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Analizler üç paralelli yapıldı.

3.4 Bileşiklerin DNA İle Etkileşiminin İncelenmesi

3.4.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi (bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi)

DNA-bileşik etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi, yüklü moleküllerin bir elektriksel alan uygulandığında sıvı içeren bir ortamda hareket hızlarının ölçüldüğü kromotografik bir yöntem olan elektroforezdir (Coban vd. 2016, Shahabadi vd. 2009, Dehghan vd. 2011). Jel elektroforezi, DNA moleküllerini değişik büyüklük, yük ve esnekliğine göre ayırabilmekte ve DNA, taşıdığı negatif yük sayesinde uygulanan elektrik akımı ile anoda doğru hareket edebilmektedir. Büyük moleküller daha yavaş sürüklenirken küçük moleküller daha hızlı ilerleyebilmektedir. Sürüklenme hızlarındaki bu fark, bu yöntemin DNA-bileşik etkileşimlerinde etkin olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. DNA ile etkileşen moleküller, DNA'nın yapısında birtakım değişikliklere yol açmaktadır. Örneğin DNA ile interkalasyon yapan bileşikler, süper sarmal yapıda bulunan DNA'nın açılarak şeklinin değişmesine ve boyunda uzamalara neden olmaktadır (Shahabadi vd. 2011). Bu değişimden yararlanılarak, süper sarmal DNA'nın elektroforetik davranışlarında oluşan farklılıklar ve bağlanmanın doğası hakkında yorum yapılabilmektedir. Jel elektroforez çalışmalarında kullanılan DNA türü, plazmid DNA'lardır. Plazmid DNA, bakterilerin çoğunda bulunan genomik DNA'dan farklı kendi kendini eşleyebilen halkasal bir DNA çeşididir. Elektroforez çalışmaları için pBR322 plazmid

DNA kullanıldı ve bileşikler DMSO'da çözüldü. DMSO, sudaki çözünürlüğü düşük olan bileşiklerin DNA ile etkileşim çalışmalarında yüksek konsantrasyonda stok çözeltilerin hazırlanabilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır (Jiang vd. 2013, Kashanian ve Dolatabadi 2009, Wein vd. 2011). Birçok çalışmada, stok çözelti hazırlamakta kullanılan minimum miktarda DMSO'nun nükleik asitler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Baldini vd. 2003, Zhou ve Yang 2006). Jel elektroforezi, plasmid DNA'nın artan oranlarda bileşiğin eklenmesi ile yapısındaki açılma oranının değişimini görüntülemek için kullanılmaktadır. Bunun için 20 µg/mL super-sarmal plasmid DNA (pBR322) içeren stok çözelti, 50 mM pH'sı 7.50 olan tampon çözelti ile çıkış bileşiği olan sistamin Schiff bazı (**1**) ve bu tez kapsamında sentezlenen dinükleer (**2**a−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin çözeltisi DMSO çözücüsü içerisinde hazırlandı. Karışımlar, buz üzerinde ve [Bileşik]/[DNA]=R oranı 0.1, 1, 2 ve 4 olacak şekilde hazırlandı. Jele yüklenecek çözeltiler, 10 µL DNA (pBR322, 20 µg/mL) ve 10 µL bileşiğin çözeltileri karıştırılarak hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 µL bileşiğin çözeltisi yerine 10 µL tampon eklendi. Etüvde 24 saat 38 ^{o}C'de bekletilen çözeltiler üzerine 5 µL boya (% 0.25 bromofenol mavisi % 40'lık sukroz çözeltisinde) eklendi. Bu işlemden sonra bileşik-DNA karışımlarının numunelerinden alınan 10 µL'lik örnekler, 1.5 g agarozun 150 mL tampon içinde çözünene kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edilen %1 agaroz jel üzerindeki oyuklara doldurulduldu ve tris asetat tamponu (TAE) altında Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midicell Primo yatay elektroforez sistemi ile 5 saat 35 V'luk gerilime tabi tutularak elektoforez işlemi uygulandı. Daha sonra bu jel, 10 mg/mL etidyum bromür'ün 15 µL'sinin 500 mL suya eklenmesi ile hazırlanan etidyum bromür çözeltisi ile 45 dakika boyandı, ardından 45 dakika saf su ile yıkandı. Bileşiklerin plasmid DNA'nın elektroforez ile sürüklenmesini ne kadar etkilediğini tespit etmek için DNA sürüklenmesi, bir transillüminatör kullanılarak UV ışığı altında görüntülendi, DNr MiniBIS 16 mm Pro Bio-Imaging System kullanılarak fotoğraflandırıldı. TPEG dosyası olarak kaydedildi. Deneyler üç kez tekrarlandı.

3.4.2 UV titrasyon yöntemi (bileşiklerin calf thymus DNA ile etkileşimi)

UV absorbsiyon spektroskopisi, DNA etkileşimlerinin belirlenmesinde kullanılan en yaygın ve geçerli yöntemlerden birisidir (Coban vd. 2016, Kumar vd. 2011). DNA'daki ve bileşiklerdeki π-elektron sistemleri, birbirini etkileyerek bileşiğin ve DNA'nın UV absorbansında değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler, bileşik ile DNA arasındaki etkileşimin türü hakkında bilgi vermektedir. UV titrasyon yöntemi, DNA'nın veya bileşiğin miktarının sabit tutularak diğerinin miktarının belirli oranlarda arttırılarak absorbans ölçümü esasına dayanmaktadır. Genel olarak, bileşik miktarı sabit tutularak bileşik üzerine düzenli miktarlarda DNA eklenmektedir. Her bir eklemeden sonra ölçüm yapılarak bileşiğe ait dalga boyu ve absorbanstaki değişimler ve absorbsiyon piklerinin görüldüğü dalga boyundaki değişimler incelenmektedir. Bu incelemelerden elde edilen sonuçlar, etkileşim türü hakkında bilgiler vermektedir. Bileşiğin DNA'ya karşı interkalasyon etkisi varsa genellikle absorbansta azalma (hipokromik etki) gözlenmektedir. Bileşiğin DNA ile etkileşimi elektrostatik veya kısmi interkalasyon şeklinde ise absorbansta artış (hiperkromik etki) görülmektedir. Ayrıca maksimum absorpsiyonların daha büyük dalga boyunda görülmesi [kırmızıya kayması (batokromizm)], HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkın azaldığını ve bileşiğin DNA ile etkileştiğini göstermektedir. Titrasyon sonucu elde edilen değerler kullanılarak bağlanma sabiti (bileşiğin DNA'ya hangi kuvvetle bağlandığını gösteren değer) hesaplanabilmektedir. Bu sabitin hesaplanabilmesi için aşağıdaki formülden yararlanılmaktadır (Sastri vd. 2003). [DNA]/(ε_A-ε_f) karşı [DNA] değerlerinin grafiğe geçirilmesi ile K_b bulunmaktadır. [DNA]/(ε_A-ε_f) = [DNA]/(ε_B-ε_f) + 1/K_b (ε_B-ε_f) ε_A: Ölçülen konsantrosyandaki sönüm katsayısı, ε_B; DNA'ya tüm bileşiklerin bağlanması sonrasındaki sönüm katsayısı, ε_f: Serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı. UV absorbsiyon spektroskopisi ile DNA etkileşimlerini incelemek için sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3c** ve **3b**) komplekslerinin DMSO'da derişik çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiler, 50 mM amonyum asetat tamponu içerisinde seyreltilerek 2.5 mL 20-40 μM' lık bileşik çözeltisi 50 mM amonyum asetat tamponu içerisinde hazırlandı ve bu çözeltilerin UV-*vis* spektrumu kaydedildi. Üzerine 10 μL'lik porsiyonlar halinde 2 mM calf thymus DNA (ct-DNA) çözeltisinden eklendi.

Her eklemeden sonra karışım iyice karıştırıldı ve 5 dakika beklenerek spektrum kaydedildi.

3.4.3 UV titrasyon yöntemi (bileşiklerin somon sperm dsDNA ile etkileşimi)

Bileşiklerin 200 $\mu g.mL^{-1}$ olacak şekilde DMSO içerisindeki stok çözeltileri hazırlandı. Bileşiklerin çift sarmal DNA ile etkileşimlerinin araştırılması için 10 mg somon sperm dsDNA'sı tartılıp 100 mL balon joje içerisinde distile su ile çözülüp 100 $\mu g.mL^{-1}$ konsantrasyonunda bir stok çözelti elde edildi. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin çözeltilerinden konsantrasyonu 20 $\mu g.mL^{-1}$ olacak şekilde uygun miktarlarda 7 deney tüpüne alındı. Bu deney tüplerinden ilki kör çözeltisi olarak kullanıldı ve diğer 6 deney tüpü üzerine sırası ile konsantrasyonu 1, 5, 10, 15, 20 ve 25 $\mu g.mL^{-1}$ olacak şekilde çift sarmal DNA stok çözeltisinden uygun miktarlarda konuldu. Bu deney tüpleri içerisindeki karışım, 5 mL'ye DMSO ile tamamlandıktan sonra bir vortex cihazında 3000 rpm de 1 dakika süre ile karıştırıldı ve tüpler oda sıcaklığında bekletildi. Çözeltilerin, çift ışın yollu spektrofotometrede 1 cm'lik kuartz küvetlerde spektrumları görüntülendi ve çalışmalarda slit aralığı 2 nm'de sabit tutuldu.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 Sistamin Schiff Bazı (1)'in Sentezi

250 mL'lik üç ağızlı bir balona sistamin dihidroklorür (1.17 g, 9.60 mmol)'ün 20 mL EtOH'deki çözeltisi konuldu. Çözelti geri soğutucu altında çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile KOH (0.65 g, 11.58 mmol)'in 20 mL EtOH'deki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 150 ^{o}C de 30 dk boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu ve süzüldü. Süzüntü buz banyosunda soğutulan 250 mL'lik üç ağızlı bir balona konuldu. Salisilaldehit (1.14 g, 9.38 mmol)'in 60 mL EtOH'deki çözeltisi, damlatma hunisi ile ilave edildi. Buz banyosunda 5 saat karıştırılan çözeltiden elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, verim: %63 (1.00 g), e.n. 68 ^{o}C.

4.2 Dinükleer Bor Kompleksleri (2a, 2b ve 2c)'nin Sentezi

4.2.1 Kompleks (2a)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona fenilboronik asit (0.25 g, 2.05 mmol)'in 70 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Dean-Stark tuzağı kullanılarak çözelti geri soğutucu altında fenilboronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile sistamin Schiff bazı (**1**) (0.367 g, 1.02 mmol)'in 20 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 250 ^{o}C'de 5 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltiden elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak toluen ile yıkandı, verim: %89 (0.50 g), e.n. 250 ^{o}C.

4.2.2 Kompleks (2b)

250 mL' lik üç ağızlı bir balona 4-hidroksifenil boronik asit (0.25 g, 1.80 mmol)'in 75 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Dean-Stark tuzağı kullanılarak çözelti geri soğutucu altında 4- hidroksifenil boronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile sistamin Schiff bazı (**1**) (0.324 g, 0.90 mmol)'in

25 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 200 ^{o}C'de 16 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltiden elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak toluen ile yıkandı, verim: %95 (0.50 g), e.n. 260 ^{o}C.

4.2.3 Kompleks (2c)

2c: 250 mL' lik üç ağızlı bir balona sistamin Schiff bazı (**1**) (0.30 g, 0.80 mmol)'in 15 mL CH_3CN' deki çözeltisi konuldu. Dean-Stark tuzağı kullanılarak çözelti geri soğutucu altında Sistamin Schiff bazı (**1**) çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, borik asit (0.10 g, 0.16 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. İlave etme işlemi bittikten sonra çözelti 150 ^{o}C'de 9 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltiden elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak CH_3CN ile yıkandı, verim: %73 (0.25 g), e.n. 226 ^{o}C.

4.3 Trinükleer Bor Kompleksleri (3a, 3b ve 3c)'nin Sentezi

4.3.1 Kompleks (3a)

250 mL' lik üç ağızlı bir balona sistamin Schiff bazı (**1**) (0.73 g, 2.05 mmol) ve borik asit (0.25 g, 4.10 mmol)'ün 25 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile fenilboronik asit (0.25 g, 2.05 mmol)'in 10 mL toluen'deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 ^{o}C'de 14 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltinin soğuması ile elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak CH_3CN ile yıkandı, verim: %38 (0.40 g), e.n. 200 ^{o}C.

4.3.2 Kompleks (3b)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona sistamin Schiff bazı (**1**) (0.65 g, 1.81 mmol) ve borik asit (0.22 g, 3.62 mmol)'ün 20 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinden argon gazı geçirilen

çözeltiye, damlatma hunisi ile 4-hidroksifenilboronik asit (0.25 g, 1.82 mmol)' in 10 mL toluen'deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 ^{o}C'de 13 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltinin soğuması ile elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak CH_3CN ile yıkandı, verim: %84 (0.80 g), e.n. 264 ^{o}C.

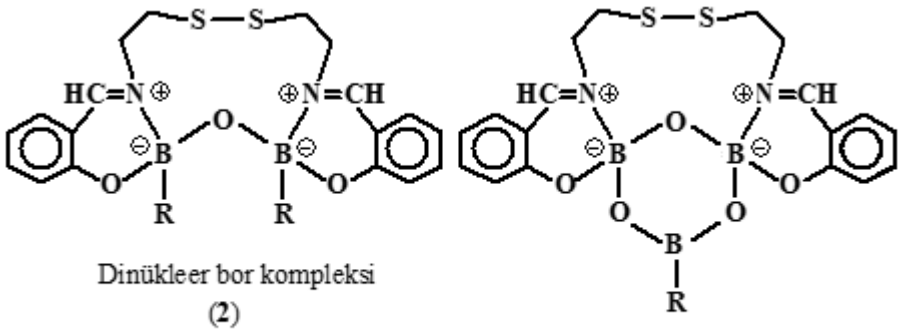
4.3.3 Kompleks (3c)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona sistamin Schiff bazı (**1**) (0.30 g, 0.80 mmol)' in 20 mL CH_3CN'deki çözeltisi konuldu. Dean-Stark tuzağı kullanılarak çözelti geri soğutucu altında Sistamin Schiff bazı (**1**) çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, borik asit (0.15 g, 2.40 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. İlave etme işlemi bittikten sonra çözelti 150 ^{o}C'de 19 saat boyunca karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Steark tuzağı ile alındı. Çözeltiden elde edilen sarı renkli katılar süzüldü, sıcak CH_3CN ile yıkandı, verim: %63 (0.23 g), e.n. 240 ^{o}C.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar

Dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor kompleksleri, organik çözücülerde çözünmemekte, DMSO'da az çözünmektedir. Havada kararlı ve yüksek erime noktalı kompleksler, zwitter iyon yapısına sahiptir (Şekil 5.1). Bor kompleksleri çözeltide kararlı görünmekle birlikte NMR spektrumlarında küçük miktarlarda bozulma ürünleri görülmektedir.

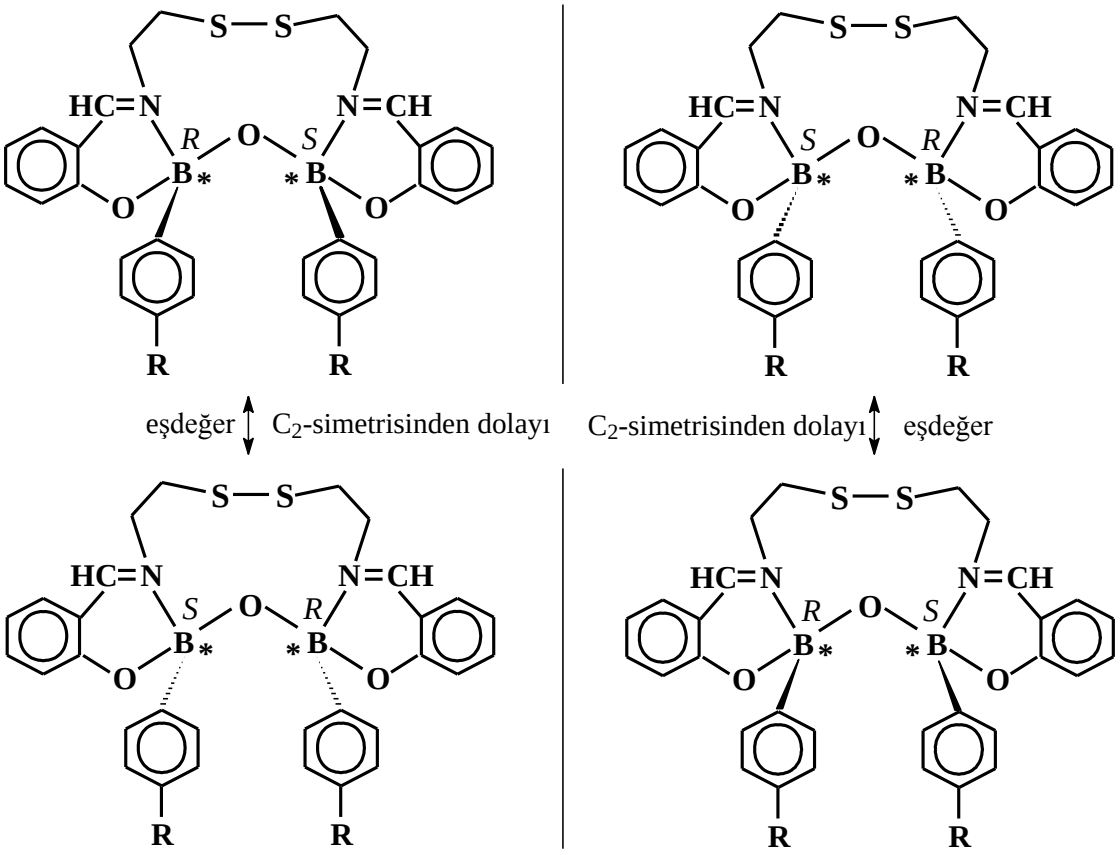


Şekil 5.1 Dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin zwitter iyon yapısı

Sentezlenen dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerini önemli kılan özellik, bileşiklerin yapısında diastereomerlerin (*mezo* ve *rasemik*) oluşumuna götüren iki stereojenik bor atomunun bulunmasıdır. Aril boronik asitler (fenilboronik asit ve 4-hidroksifenilboronik asit) ve $B(OH)_3$/aril boronik asitler ve $B(OH)_3$ ile yapısında iki imin grubu içeren sistamin Schiff bazı (**1**) ligandı arasındaki kondenzasyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olan ve dolayısı ile stereojenik merkez olan iki bor atomunun oluşumunu sağladığından oldukça önemlidir. Tepkime sonucunda elde edilen dinükleer ve trinükleer bor kompleksleri iki eşdeğer stereojenik bor atomu içerdiğinden, bileşiklerin *RS*/*SR* (*mezo*) ve *RR*/*SS* (*rasemik*) konfigürasyonuna sahip iki diastereomer çifti olarak var olabileceği söylenebilir. Dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**) için sistamin Schiff bazı (**1**)'in arilboronik asitler ile kondenzasyon tepkimesinden oluşması muhtemel izomerler ve diastereomerik karışımlar Şekiller 5.2, 5.3 ve 5.4'te ve

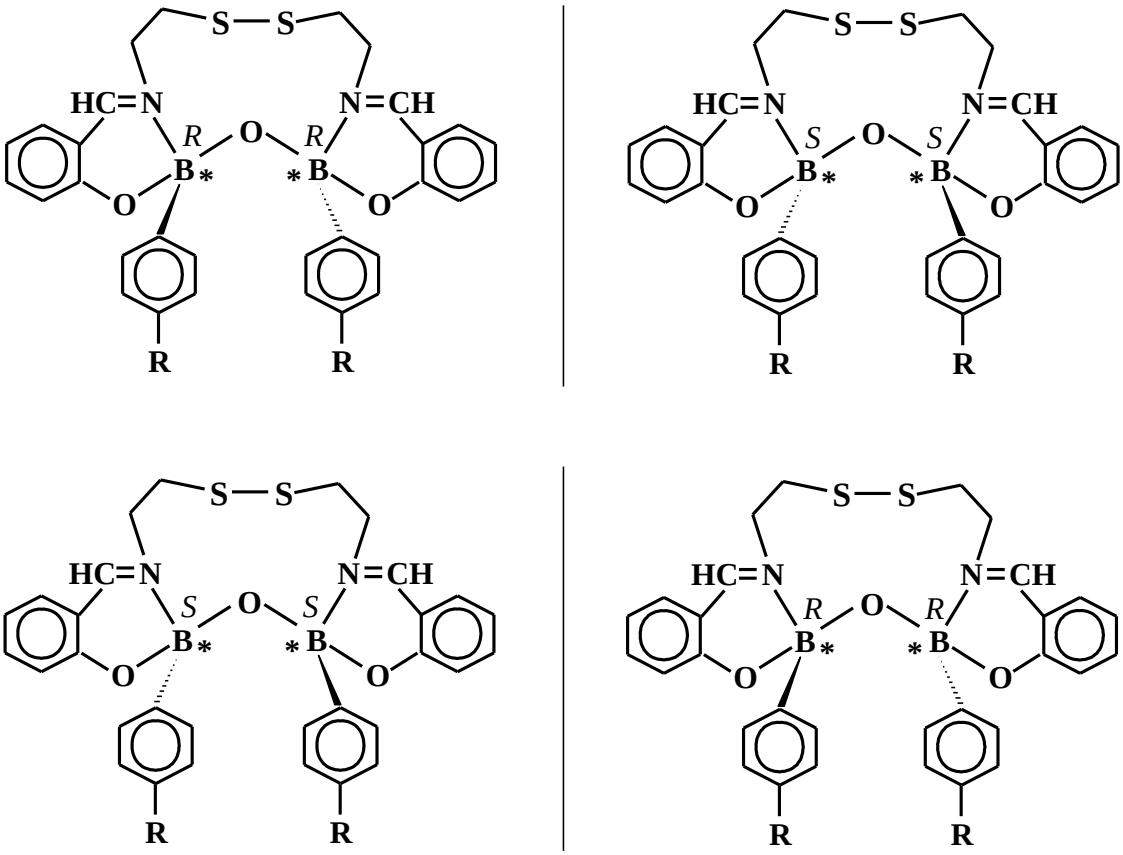
trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**) için sistamin Schiff bazı (**1**)'in $B(OH)_3$/aril boronik asit ile kondenzasyon tepkimesinden oluşması muhtemel izomerler ve diastereomerik karışımlar Şekiller 5.5, 5.4 ve 5.5'te verildi. Benzer izomerler ve diasteroizomerik formlar, dinükleer (**2c**) ve trinükleer (**3c**) için de gözlenebilir. Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerindeki stereojenik bor atomlarının mutlak konfigürasyonu, Cahn-Ingold-Prelog (CIP) kuralından (Cahn 1976) yararlanılarak [OPh > N=CH > Ph] bulunabilir. Bilindiği gibi *RR* ve *SS rasem* formu, *RS*=*SR mezo* formu ve *mezo* ve *rasem* formları (*RR*-*SS*/*SR* veya *RR*-SS/*RS*) birbirlerinin diastereomerleridir. Tez kapsamında gerçekleştirilen tepkimeler dikkate alındığında, ^{13}C ve ^{1}H NMR spektrumunlarında tek bir sinyal setinin gözlenmesi, bor komplekslerin diastereomerlerden birisini (*mezo* veya *rasem*) içerdiğini ve dolayısı ile bor komplekslerinin diastereoseçimli olarak sentezlenebileceğini gösterdi. Dinükleer kompleksler (**2a** ve **2b**) için B-fenil grubuna ve trinükleer kompleksler (**3a** ve **3b**) için B-O bağlarına göre *trans* konfigürasyonlu *SS*/*RR* enantiyomerik çift C_2 simetrisine sahipken (Şekiller 5.3 ve 5.6), *cis* konfigürasyonlu *RS*/*SR mezomerik* form bir molekül düzlemine sahiptir (Şekiller 5.2 ve 5.5). Bu nedenle diastereoizomerlerden hangisinin oluştuğunu söylemek başlangıçta zor olsa da bor kompleksleri için *mezo* yapısının oluşması daha muhtemel görünmektedir. Bileşikler için tek bir diastereomerin gözlenmesi, disülfit köprüsü içeren 11-üyeli halkanın büyüklüğü ve konformasyonundan kaynaklanabilir.

Simetrisiz *RS/SR-cis*-isomerler

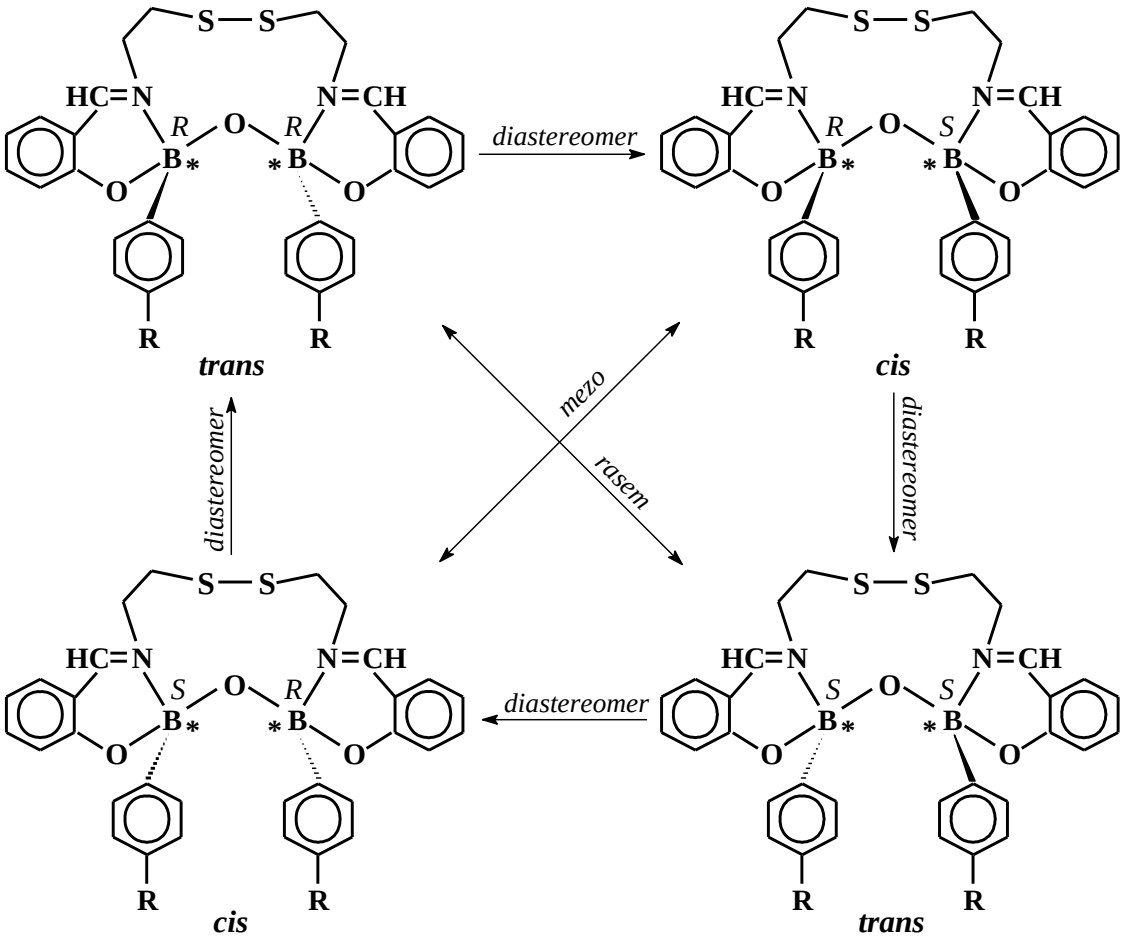


Şekil 5.2 Dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**)'nin *cis*-izomerleri

C_2-simetrili *RR/SS-trans*-isomerler

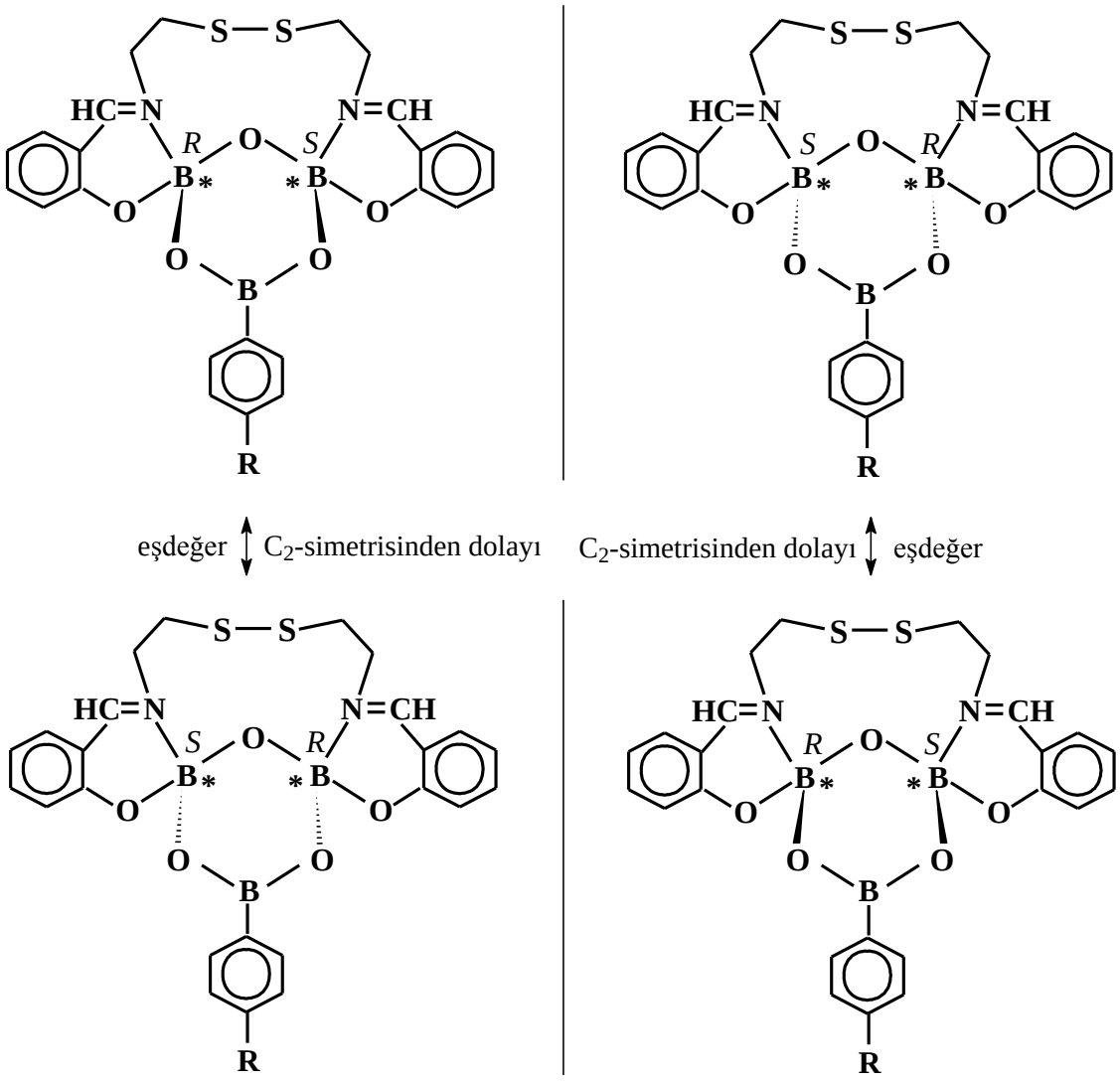


Şekil 5.3 Dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**)'nin *trans*-izomerleri



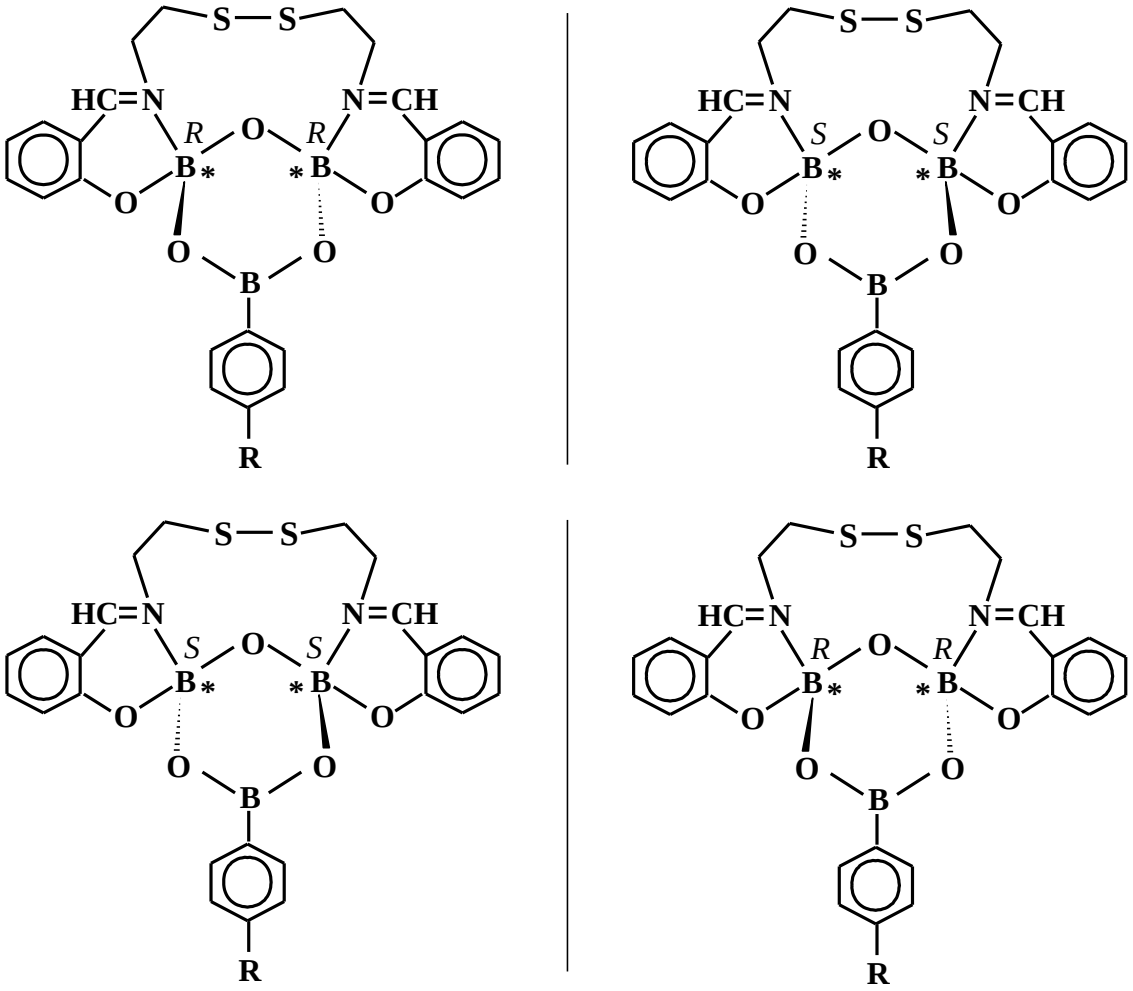
Şekil 5.4 Dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**) için stereoizomerik formlar

Simetrisiz *RS/SR-cis*-isomerler

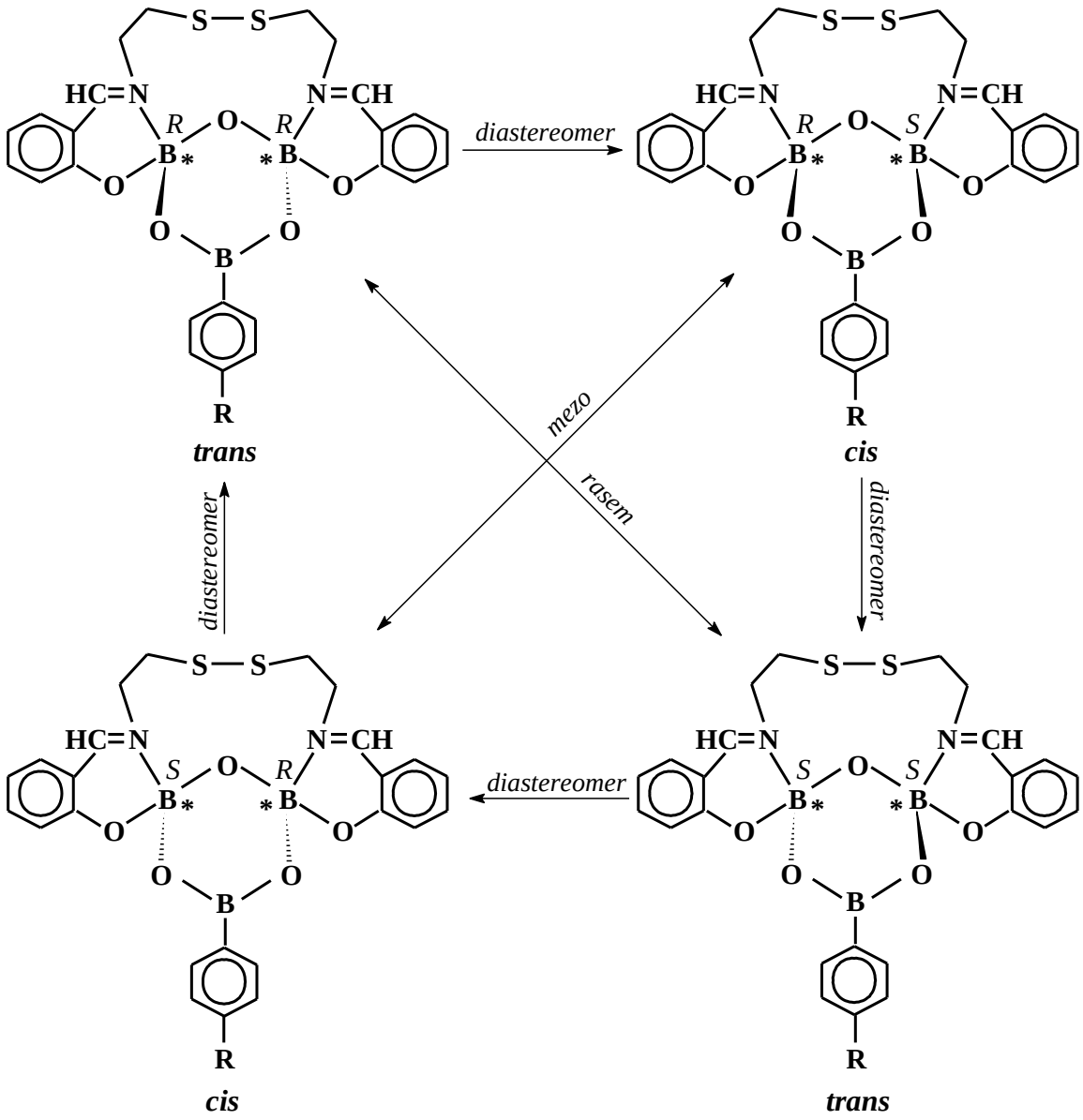


Şekil 5.5 Trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**)'nin *cis*-izomerleri

C_2-simetrili *RR/SS-trans*-izomerler



Şekil 5.6 Trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**)'nin *trans*-izomerleri



Şekil 5.7 Trinükleer bor kompleksleri (**3a** ve **3b**) için stereoizomerik formlar

5.2 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Element Analizi Sonuçları

Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin element analizi sonuçları Çizelge 5.1'de verildi. Bileşiklerin element analizi sonuçları ile hesaplanan değerler arasında büyük bir yakınlık vardır. Bu durum, sentezlenen bileşikler için önerilen yapıları doğrulamaktadır.

Çizelge 5.1 Bor komplekslerinin element analizi sonuçları [hesaplanan (analiz)]

Bileşik No	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi ($g.mol^{-1}$)	Hesaplanan (Bulunan) (%)			
			C	H	N	S
(**2a**)	$C_{30}H_{28}N_2S_2O_3B_2$	550.307	65.48 (63.69)	5.13 (4.89)	5.09 (5.95)	11.65 (11.55)
(**2b**)	$C_{30}H_{28}N_2S_2O_5B_2$	582.306	61.88 (61.77)	4.85 (4.80)	4.81 (4.79)	11.01 (11.00)
(**2c**)	$C_{18}H_{20}N_2S_2O_5B_2$	430.114	50.26 (50.20)	4.69 (4.60)	6.51 (6.50)	14.91 (14.75)
(**3a**)	$C_{24}H_{23}N_2S_2O_5B_3$	516.013	55.86 (56.04)	4.49 (4.47)	5.43 (5.40)	12.43 (12.11)
(**3b**)	$C_{24}H_{23}N_2S_2O_6B_3$	532.013	54.18 (54.34)	4.36 (4.35)	5.27 (5.25)	12.05 (12.00)
(**3c**)	$C_{18}H_{29}N_2S_2O_6B_3$	455.916	47.42 (47.40)	4.20 (4.18)	6.14 (6.10)	14.07 (13.88)

5.3 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Kütle Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin elektrospray iyonization yöntemine (ESI-MS) göre kaydedilmiş kütle spektrumları EK-1'de verildi. Dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki $[M]^+$ gözlenmedi ancak, sistamin Schiff bazı (**1**)'e karşılık gelen [OHArCH=N-CH_2-CH_2-S-S-CH_2-CH_2-N=CHArOH*H*]$^+$ iyon piki tüm komplekslerin kütle spektrumunda 361'de görüldü. Bu iyon pikinin gözlenmesi, dinükleer ve trinükleer bor komplekslerindeki parçalanmanın başlangıçta O─B ve N→B bağlarının kopması şeklinde gerçekleştiğini göstermektedir. Kompleks **2c** hariç diğer komplekslerin kütle spektrumunda bu iyon piki %100 bağıl bollukta gözlendi. Dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) türevlerinin kütle spektrumlarında sırası ile %92, %100, %83, %41 ve %80 bağıl bollukta ve 181'de gözlenen iyon piki [OHArCH=N-CH_2-CH_2-S*H*]$^+$, daha sonraki etapta sistamin Schiff bazına ait iyon pikinin S-S bağı üzerinden parçalandığına işaret etmektedir.

5.4 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin IR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Sentezlenen bor komplekslerinin IR spektrumu verileri Çizelge 5.2'de ve IR spektrumları EK-2'de verildi. Sentezlenen tüm bileşikler, aromatik halka içermektedir ve bu nedenle IR spektrumlarında 1611–1576 cm^{-1} de aromatik C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. Boraksan grubuna (RB-OBR) sahip dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**) ve boroksin grubuna [(B-O-B)-(O_2BPh)] sahip trinükleer bor kompleksleri (**3a−3c**), 1649-1636 cm^{-1} aralığında C=N bağlarına ait gerilme titreşimleri göstermektedir. Bu titreşimler sistamin Schiff bazı (**1**)'in $\nu_{C=N}$ titreşimi ile karşılaştırıldığında, 6-19 cm^{-1} daha yüksek dalga sayısına kaymaktadır. Dinükleer ve trinükleer kompleksler için daha yüksek dalga sayısına kayma, yapıdaki molekül içi N→B koordinasyonu ile azometin (HC=N) bağındaki elektron yoğunluğunun, 6-üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasına atfedilebilir. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in IR spektrumunda görülmeyip dinükleer (**2a−2c**) ve trinükleer (**3a−3c**) bor komplekslerinin IR spektrumunda N→B ve O─B bağlarına ait gerilme titreşimlerinin sırası ile ~1560 cm^{-1} ve 1312-1300 cm^{-1}'de gözlenmesi, sistamin Schiff bazı (**1**)'in arilboronik asitler (fenilboronik asit ve 4-hidroksifenil boronik asit), borik asit/aril boronik asit ve borik asit ile tepkimelerinin gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca karşılaştırma yapılması için fenilboronik asit, 4-hidroksifenilboronik asit ve borik asitin IR spektrumu da EK-2'de sunulmuştur.

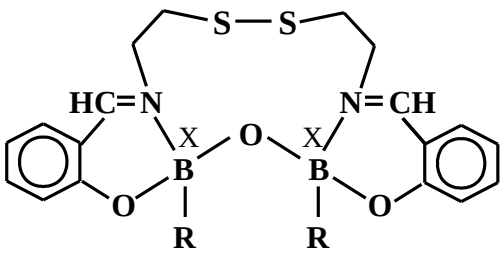
Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin karakteristik IR spektrumu verileri (ν cm^{-1})

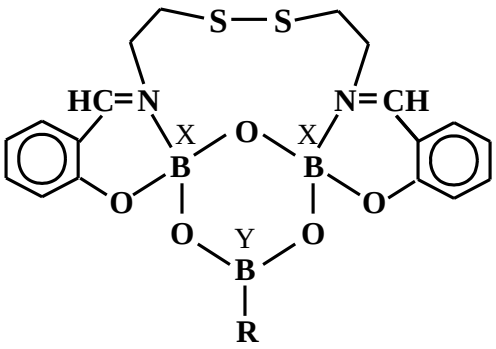
Bileşik No	$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=C}$	$\nu_{N\rightarrow B}$	ν_{O-B}
(**1**)	1630	1576	–	–
(**2a**)	1649	1607	1560	1312
(**2b**)	1636	1599	1559	1308
(**2b**)	1641	1609	1560	1308
(**3a**)	1641	1610	1559	1300
(**3b**)	1641	1605	1560	1304
(**3c**)	1641	1611	1560	1306

5.5 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{11}B NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin ^{11}B NMR spektrumu verileri Çizelge 5.3'te ve ^{11}B NMR spektrumları EK-3'te verildi. Dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**) kimyasal çevresi aynı olan iki adet tetra-koordineli bor atomu (X) içerirken, trinükleer bor kompleksleri (**3a−3c**) iki adet tetra-koordineli (X) ve bir adet tri-koordineli (Y) bor atomu olmak üzere kimyasal çevresi farklı iki bor atomu içermektedir. Bu nedenle ^{11}B NMR spektrumunda dinükleer kompleksler için tek ve trinükleer bor kompleksleri için iki sinyalin gözlenmesi beklenmektedir. Dinükleer türevler (**2a−2c**) için, tetra-koordineli bor atomlarına (X) ait sinyaller ^{11}B NMR spektrumunda δ=1.51−3.32 ppm'de görülmektedir. Trinükleer kompleksler (**3a−3c**) için tetra-koordineli bor atomlarına (X) ait sinyaller çok az daha yüksek alana (δ=1.41−1.52 ppm) kayarken, tri-koordineli bor atomlarına (Y) ait sinyaller tipik olarak daha az yoğunluklu bir sinyalle δ=19.76−19.94 ppm'de görülmektedir.

Çizelge 5.3 Dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin 11B NMR verileri (δ ppm, d_6-DMSO)



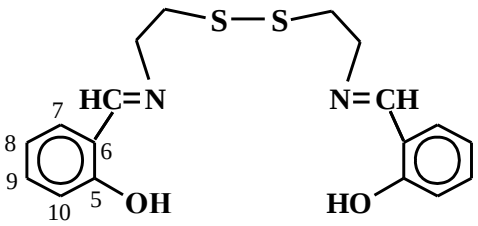


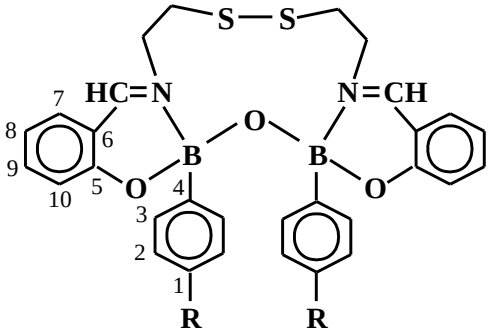
Bileşik no	δ_{BX}	Bileşik no	δ_{BX}	δ_{BY}
(**2a**)	1.60	(**3a**)	1.44	19.78
(**2b**)	3.32	(**3b**)	1.41	19.94
(**2c**)	1.51	(**3c**)	1.52	19.76

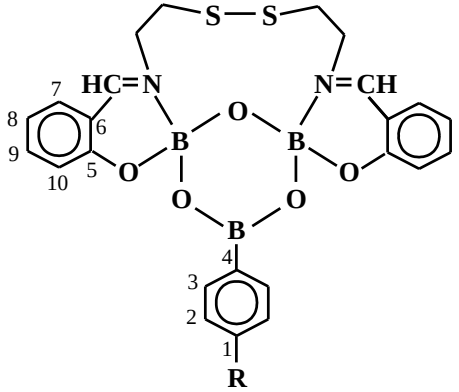
5.6 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{13}C NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumu verileri Çizelge 5.4'te ve ^{13}C NMR spektrumları EK4'te verildi. Bileşiklerdeki karbon atomlarının yeri, EK-4'te verilen spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarından çözeltide simetrik yapıda oldukları anlaşıldığından, değerlendirmeler bileşiklerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Özellikle dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor kompleksleri için kaydedilen HSQC spektrumları (EK-5), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında, aynı görünüşe sahip iki sinyal setinin gözlenmemesi, bu bileşiklerin diastereomer karşımını (*mezo*+*rasem*) içermediğini yani bileşikler için sadece bir diastereomerin (*mezo*) oluştuğunu gösterdi. Sentezlenen (**2b**, **3a**, **3b**) bor komplekleri için *ipso* karbonu olması nedeni ile aromatik $\boldsymbol{C}_4$ karbonlarının ^{13}C NMR spektrumundaki yeri görülemedi. Bununla birlikte çözünürlük problemi olan dinükleer türev (**2a**) için karbon sinyalleri, gürültü sinyalleri ile karıştığından tam olarak belirlenemedi. Bu kompleksin HSQC spektrumu da kaydedilemediğinden karbon atomlarına ait sinyallerin yeri tespit edilemedi. Dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor kompleksleri ile yalın haldeki yani kompleksleşmeye girmemiş serbest ligand sistamin Schiff bazı (**1**)'in sinyalleri arasındaki en önemli fark, azometin (H***C***=N) karbonlarına ait sinyallerde görüldü. ^{13}C NMR verilerine göre, dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin H***C***=N karbonlarına ait sinyaller (δ=164.7−163.6 ppm), sistamin Schiff bazı (**1**)'in H***C***=N karbonlarına ait sinyal (δ=166.8 ppm) ile karşılaştırıldığında daha düşük kimyasal kayma değerinde gözlendi. Bu kayma, N→B bağlarının oluşumu ile HC=N bağındaki elektron yoğunluğunun, altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasına atfedilebilir.

Çizelge 5.4 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (δ ppm, d_6-DMSO)







		(**1**)	(**2b**)	(**2c**)	(**3a**)	(**3b**)	(**3c**)
$NCH_2\boldsymbol{C}H_2$		38.4	38.3	37.4	37.4	37.4	37.0
$N\boldsymbol{C}H_2$		56.7	52.5	52.1	51.9	52.0	52.6
$H\boldsymbol{C}$=N		166.8	163.6	164.2	164.5	164.1	164.7
Ar***C***	$\boldsymbol{C}_1$	–	133.4	–	127.2	135.8	–
	$\boldsymbol{C}_2$	–	131.7	–	126.8	131.6	–
	$\boldsymbol{C}_3$	–	132.4	–	134.1	136.4	–
	$\boldsymbol{C}_4$	–	*	–	*	*	–
	$\boldsymbol{C}_5$	160.4	160.5	160.5	159.7	159.6	161.0
	$\boldsymbol{C}_6$	116.4	114.3	116.1	116.0	116.0	116.6
	$\boldsymbol{C}_7$	131.6	132.0	131.7	131.9	131.7	132.9
	$\boldsymbol{C}_8$	118.5	116.4	116.4	116.4	116.3	116.9
	$\boldsymbol{C}_9$	132.3	136.7	136.6	136.7	136.5	137.1
	$\boldsymbol{C}_{10}$	118.5	118.5	118.6	118.4	118.3	118.8

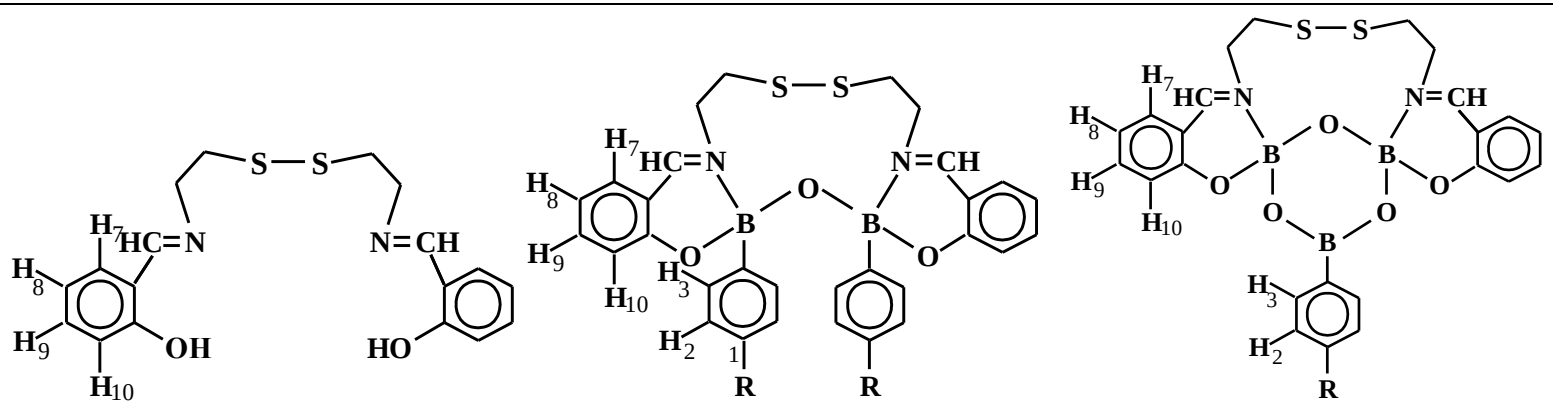
*Gözlenmedi.

5.7 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{1}H NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumu verileri Çizelge 5.5'te ve ^{1}H NMR spektrumları EK-6'da verildi. Komplekslerdeki protonların yeri ve yarılmaları EK-6'da verilen spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Komplekslerin ^{1}H NMR spektrumlarından çözeltide simetrik yapıda oldukları anlaşıldığından, değerlendirmeler komplekslerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Ayrıca, moleküllerin yarı parçasındaki proton sayısının ^{1}H NMR spektrumundaki integrasyon toplamı ile uyum halinde olduğu görüldü. Sentezlenen dinükleer ve trinükleer bor komplekslerine ait ^{1}H NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerlerinin moleküldeki hangi protonlara ait olduğu, bileşik sınıfları için ayrı ayrı değerlendirildi. Özellikle dinükleer ve trinükleer bor kompleksleri için kaydedilen HSQC spektrumları (EK-5), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik protonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Dinükleer (**2a**–**2c**) ve trinükleer (**3a**–**3c**) bor komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumunda, tek bir sinyal setinin ortaya çıkması, bileşiklerin diastereomer karışımını (*mezo* + *rasem*) içermediğini bir kez daha doğruladı. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in ^{1}H NMR spektrumunda δ=13.3 ppm'de Ar-O***H*** protonları için gözlenen tekli sinyal, dinükleer (**2a**–**2c**) ve trinükleer (**3a**–**3c**) türevlerin ^{1}H NMR spektrumunda görünmemektedir. Bu durum O→B koordinasyonu ile dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte sistamin Schiff bazı (**1**) için karakteristik olan ve δ=8.55 ppm'de tekli pik olarak gözlenen azometin (***H***C=N) protonları, dinükleer (**2a** ve **2b**) ve trinükleer (**3a** ve **3b**) bor komplekslerinin ***H***C=N protonları ile karşılaştırıldığında, kimyasal kayma değerlerinde belirgin bir kayma görülmemektedir. Normalde sistamin Schiff bazı (**1**) ile karşılaştırıldığında, dinükleer (**2a**) ve trinükleer (**3a**) bor komplekslerinin $\delta_{HC=N}$ kimyasal kayma değerlerinin N→B koordinasyonu ile HC=N bağındaki elektron yoğunluğunun altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasından dolayı daha yüksek alanda yani daha düşük kimyasal kayma değerlerinde gözlenmesi gerekirdi. Diğer taraftan dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) bor kompleksleri için fenil halkasına bağlı olan OH grubunun varlığı nedeni ile altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonunun OH grubuna doğru kayması ile HC=N bağının elektron yoğunluğunun azalması nedeni ile $\delta_{\boldsymbol{H}C=N}$ kimyasal kayma değerlerinde

bir artış beklenirdi. Özellikle arilboronik asitin fenil kısmına para konumunda bağlı olan OH grubunun HC=N bağını elektronik olarak etkilemesi ve azot-bor atomları arasındaki koordinasyonun HC=N bağını polarize ederek ***H***C=N protonunun kimyasal kayma değerini değiştirmesi gerekirdi. Bor atomlarına direkt olarak OH gruplarının bağlı olduğu dinükleer (**2c**) ve trinükleer (**3c**) türevlerine ait ***H***C=N protonlarının kimyasal kayma değeri ise sistamin Schiff bazı (**1**)'in ***H***C=N protonları ile karşılaştırıldığında beklenildiği gibi artış göstermektedir.

Çizelge 5.5 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç: çoklu, y: yayvan pik), *hesaplanamadı



		(**1a**)	(**2a**)	(**2b**)	(**2c**)	(**3a**)	(**3b**)	(**3c**)
NCH$_2$C***H***$_2$		3.06 (ü,4H) $^{3}J_{HH}$=6.4	3.07 (ü,4H) $^{3}J_{HH}$=6.0	3.34 (ç,4H)	3.34 (ç,4H)	2.23 (ç,4H)	3.29 (ç,4H)	3.22 (ç,4H)
NC***H***$_2$		3.86 (ü,4H) $^{3}J_{HH}$=6.4	3.87 (ü,4H) $^{3}J_{HH}$=6.0	3.63 (ç,4H)	4.01 (ç,4H)	3.97 (ç,4H)	3.99 (ç,4H)	4.02 (ç,4H)
HC=N		8.55 (t,2H)	8.56 (t,2H)	8.54 (t,2H)	8.62 (t,2H)	8.56 (t,2H)	8.59 (t,2H)	8.61 (t,2H)
ArO***H***		13.3 (t,2H)	–	–	–	–	–	–
Ar***H***	***H***$_1$	–	7.13 (i,2H)	–	–	7.30 (y,1H)	–	–
	H$_2$	–	7.14 (ü,4H)	7.43 (i,4H)	–	7.20 (y,2H)	7.42 (i,2H)	–
	H$_3$	–	7.15 (i,4H)	7.19 (i,4H)	–	7.68 (y,2H)	7.61 (i,2H)	–
	H$_7$	7.41 (i,2H)	7.22 (i,2H)	7.48 (i,2H)	7.46-7.55	7.51 (y,2H)	7.52 (i,2H)	7.51 (i,2H)
	H$_8$	6.87 (ü,2H)	6.87 (ü,2H)	6.88 (ü,2H)	6.87 (ü,2H)	6.86 (ü,2H)	6.86 (ü,2H)	6.87 (ü,2H)
	H$_9$	7.31 (ü,2H)	7.23 (ü,2H)	7.44 (ü,2H)	7.46-7.55	7.48 (y,2H)	7.51 (ü,2H)	7.47 (ü,2H)
	H$_{10}$	6.86 (i,2H)	6.86 (i,2H)	6.87 (i,2H)	6.88 (i,2H)	6.89 (i,2H)	6.87 (i,2H)	6.88 (i,2H)
	$^{3}J_{1-2}$	–	7.6	–	—	*	—	—
	$^{3}J_{2-3}$	–	7.6	7.2	—	*	8.4	—
	$^{3}J_{7-8}$	7.8	6.8	7.2	*	*	7.6	7.2
	$^{3}J_{8-9}$	7.6	7.4	8.4	8.4	7.2	7.6	8.0
	$^{3}J_{9-10}$	8.0	7.8	8.4	8.4	7.6	7.6	8.4

5.8 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin Antibakteriyel Aktivitesi

5.8.1 Disk difüzyon test bulguları

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla disk difüzyon testi yapıldı. Elde edilen üreme inhibisyon zon çapı değerleri ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları, Çizelge 5.6'da verildi. Bu verilere göre; 0.8 mg/disk dozunda dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) bor komplekslerinin tüm bakterilere karşı etkili olduğu ve sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2a** ve **2c**) ve trinükleer (**3a** ve **3c**) bor komplekslerinin test edilen suşlara karşı zayıf antimikrobiyel aktivite gösterdiği görüldü. Elde edilen verilere göre, her bakteriye karşı 0.8 mg/disk dozunda sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkisi karşılaştırıldığında *K.pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin ve *S.aureus*'a karşı trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin en yüksek zon çapını oluşturduğu belirlendi.

5.8.2 Minimum inhibitor konsantrasyon (MİK) test bulguları

Disk difüzyon testinde tüm bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi belirlenen bileşiklerin bakteriler üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu tespit etmek amacıyla broth mikrodilüsyon testi yapıldı. Elde edilen sonuçlar, Çizelge 5.7'de verildi. Bu sonuçlara göre, bor kompleksleri (**2b** ve **3b**)'nin 0.625 mg/mL ve 0.312 mg/mL MİK değerlerine sahip olduğu belirlendi. Elde edilen verilere göre, *S.aureus*'a ve *E.faecalis*'e karşı bor kompleksleri (**2b** ve **3b**)'nin en düşük MİK değerine sahip olduğu belirlendi.

Çizelge 5.6 Disk difüzyon yöntemine göre bileşiklerin oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm)

Bileşik	**Antibakteriyel aktivite zon çapları (mm)**				
(800 µg/disk)	***E.coli***	****S.aureus***	***K.pneumoniae***	***P. aeruginosa***	***E.faecalis***
(**1**)	8	8	9	13	R
(**2a**)	R	9	8	9	R
(**2b**)	21	35	27	25	25
(**2c**)	8	8	10	17	R
(**3a**)	8	9	14	17	R
(**3b**)	19	36	23	19	22
(**3c**)	R	R	12	14	R
Cephalothin (**KF**) 30µg	19	40	R	R	19
Vancomycin (Va) 30µg	10	22	R	R	20
Trimethoprim/ sulfamethoxacole (**SXT**) 30µg	R	R	15	R	30
Tetracycline TE 30µg	33	31	22	15	12
Gentamicin CN 10**µg**	19	18	19	20	13
Methicillin Me 5µg	R	14	R	R	R
Enrofloxacin E 5µg	35	34	40	29	26

*Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, **Metisilin dirençli, R: Dirençli

Çizelge 5.7 Bileşiklerin broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon değerleri

Bileşik (5 mg/mL)	**Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri (mg/mL)**				
	E.coli	****S.aureus***	***K.pneumoniae***	***P. aeruginosa***	***E.faecalis***
(**2b**)	0.625	0.312	0.625	0.625	0.312
(**3b**)	0.625	0.312	0.625	0.625	0.312
Gentamisin (0.1 mg/mL)	0.003	0.003	0.003	0.006	0.006

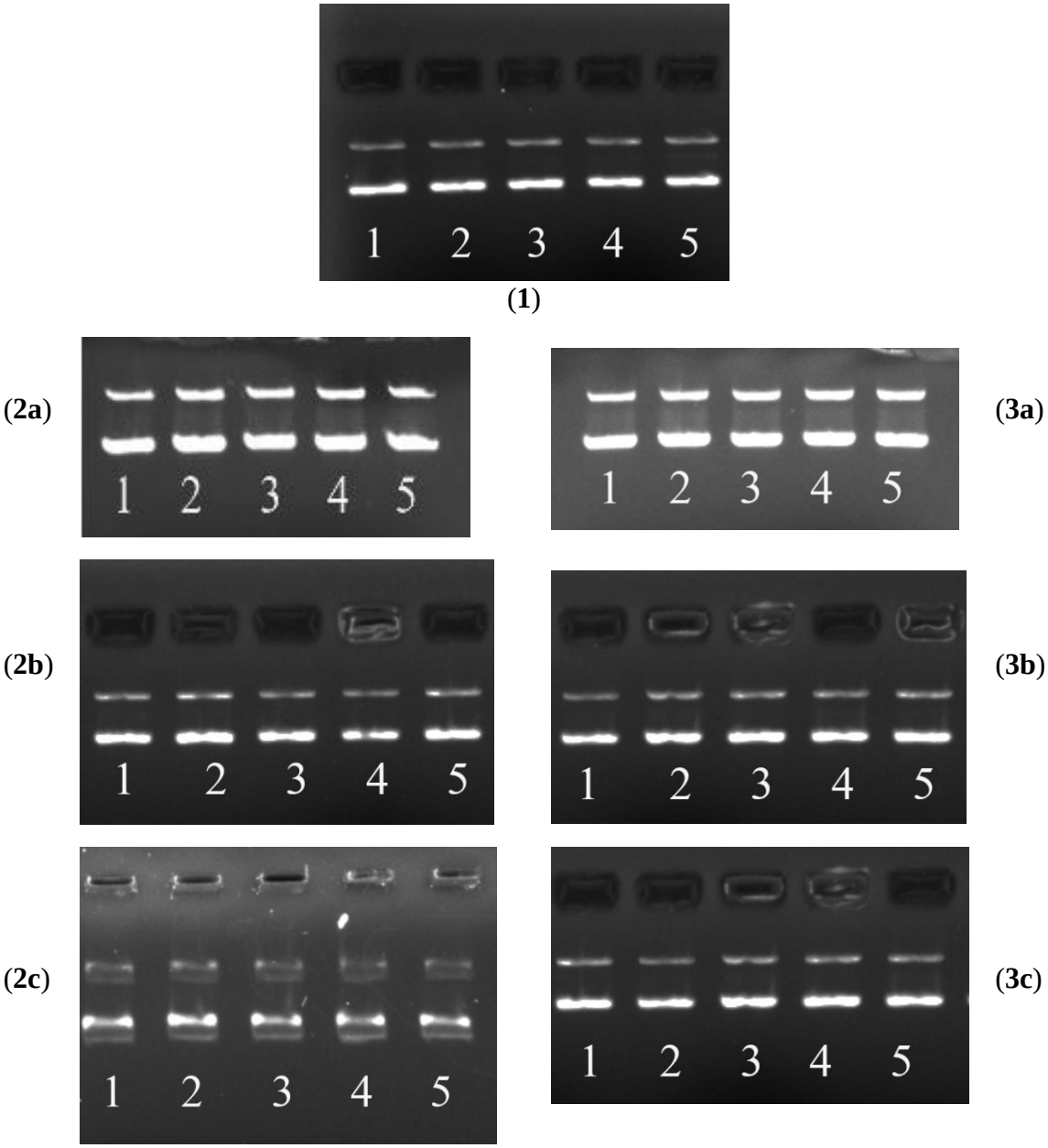
* Genişlemiş Spektrumlu Beta laktamaz, ** Metisilin dirençli.

5.9 Dinükleer ve Trinükleer Bor Komplekslerinin DNA İle Etkileşimi

5.9.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi

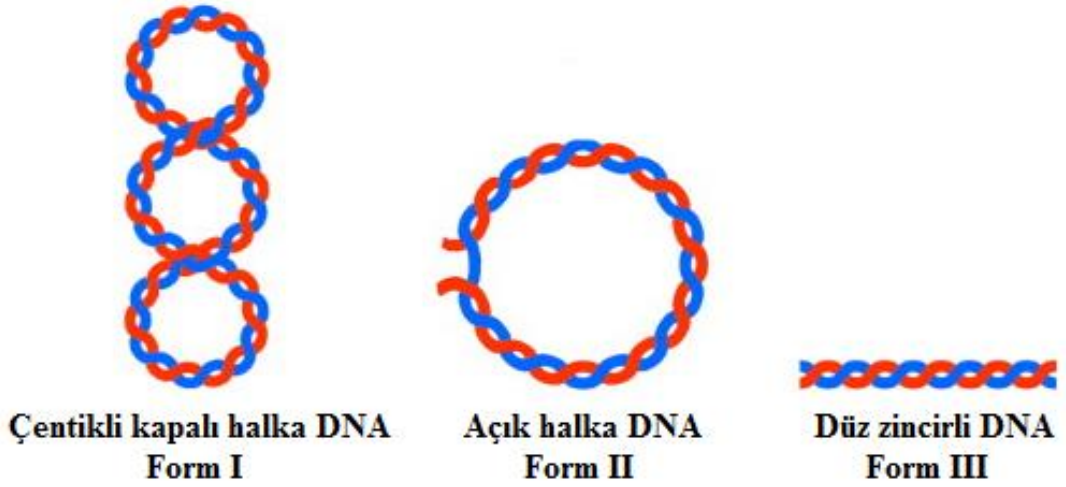
Sentezlenen bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelendi. pBR322 gösterimindeki B ve R harfleri, Brown ve Rodrigez adındaki iki araştırmacının adının baş harfini, p plazmid'i ve 322 bu araştırmacıların bulduğu 322 numaralı plazmid'i göstermektedir. İnsan DNA'sı, kendisinin kopyalarını yapabilmektedir. İnsan DNA'sına benzemesi bakımından pBR322 plazmid DNA, bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin araştırılmasında bilimsel amaçlı kullanılan en popüler DNA'dır ve gen klonlamalarında yeni bir canlıya DNA aktarımında en çok kullanılan plazmid'dir. pBR322 plazmid DNA'nın üzerinde restriksiyon enzimleri ile kesilebilecek yerler bulunmaktadır. pBR322 plazmid DNA, bakteriden saflaştırılmış bir DNA'dır ancak, 3 farklı plazmid'in birbirine katılarak birleştirlemesinden elde edilmektedir.

Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**) ve trinükleer bor kompleksleri (**3a**−**3c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar, Şekil 5.8'de verildi. Elektroferotogramlarda 1 ile işaretlenen hat, bileşiğin ilave edilmediği yani kontrol olarak kullanılan pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. 1 Hattında görülen iki banttan altta olanı çentikli kapalı halka DNA (süpersarmal yapı, supercoiled DNA) (Form I)'i, üstte olanı açık halka DNA (nicked DNA) (Form II)'yi göstermektedir. Bileşikler pBR322 plazmid DNA ile etkileştiğinde, konformasyonel değişimden dolayı DNA'da hasar gerçekleşmekte ve bu hasar jel elektroforez ile belirlenebilmektedir. pBR322 plazmit DNA'ya elektroforez uygulandığında; DNA'nın bir zincirinde kopma gerçekleşirse Form I gevşeyerek kendisinden daha yavaş hareket eden Form II'ye dönüşmektedir (Şekil 5.9). İki zincirde kopma gerçekleştiğinde, Form I ve Form II arasında düz zincirli DNA (linear DNA) (Form III)'ü gösteren bir bant oluşmaktadır (Şekil 5.19). İki zincirin çeşitli yerlerinden kopma gerçekleştiğinde, Form I'den daha hızlı hareket eden küçük DNA parçaları oluşmaktadır (Pektaş vd. 2018). Şekil 5.8'deki Hat 1, 10 µL 20 µg/mL pBR322 + 10 µL 50 mM amonyum asetat tamponunu ve Hatlar 2-5, bor kompleksleri ile inkübe edilmiş pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir.



Şekil 5.8 Sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2a**−**2c**) ve trinükleer (**3a**−**3c**) bor komplekslerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar (Hat 1; 10 µL 20 µg/mL pBR322, Hat 2-5 sırası ile [Bileşik]/[DNA]=R 0.1, 1, 2, 4)

pBR322 plazmit DNA artan konsantrasyonlarda kompleksler ile 24 saat inkübe edildikten sonra elektroforez metodu ile agaroz jel üzerinde yürütüldü. Elde edilen sonuçlara göre dinükleer ve trinükleer bor komplekslerin hiçbirinin DNA'ya etki etmediği görüldü. Bor komplekslerinin yüksek konsantrasyonlarda dahi DNA'ya hasar vermediği belirlendi.

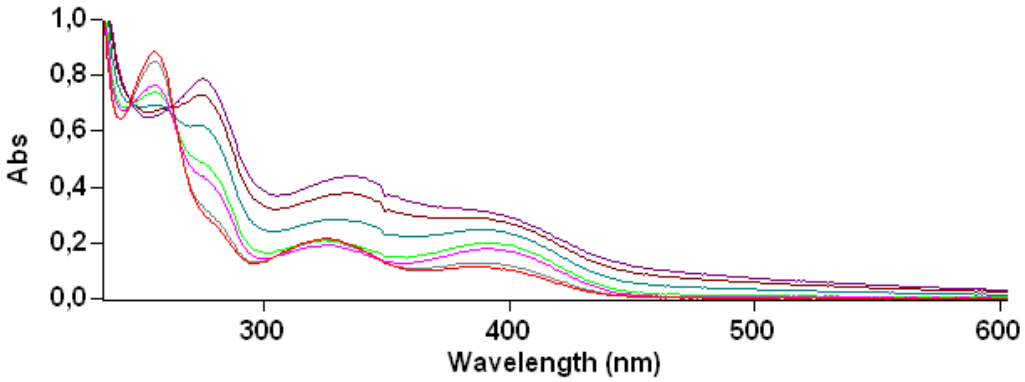


Şekil 5.9 DNA'nın Form I, Form II ve Form III yapısı

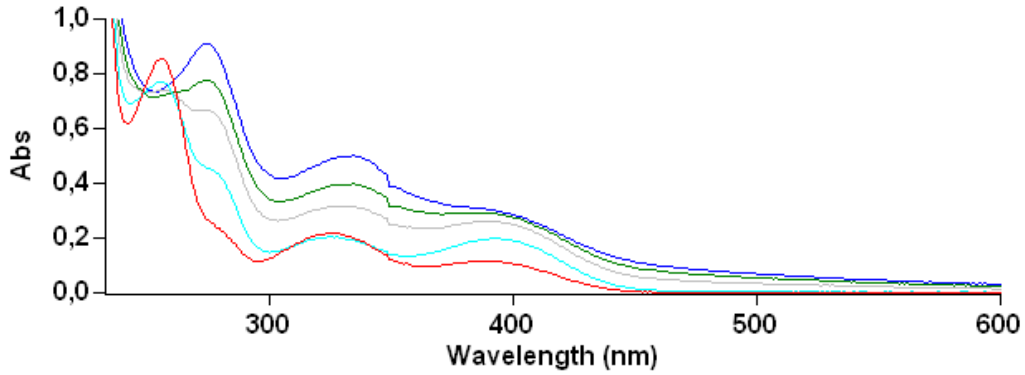
5.9.2 UV titrasyon yöntemi (calf thymus DNA ile etkileşim)

Sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**) ve trinükleer bor kompleksleri (**3a**−**3c**)'nin UV titrasyon çalışması gerçekleştirildi. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in DNA ile titrasyonu ve kararlılık çalışmasına ilişkin UV spektrumu, sırası ile Şekil 5.10 ve Şekil 5.11'de {[Ligand]=60 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=1.25 mM, 0 → 10 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)} verildi. Bor kompleksleri üzerine DNA eklenmesi ile {[Kompleks **2b**]=60 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=1.25 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar); [Kompleks **3b**]=40 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=1.25 mM, 0→30 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar); [Kompleks **2c**]= 30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar); [Kompleks **3c**]= 30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→32 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)} UV spektrumunda gerçekleşen değişiklikler sırası ile Şekiller 5.12-5.15'te ve 60 µM 2.5 mL bor komplekslerinin UV titrasyonu ile 5 dakika ara ile kaydedilen ve komplekslerin kararlılığını gösteren UV spektrumları sırası ile Şekiller 5.16-5.19'da sunuldu. Dinükleer bor kompleksi (**2b**) üzerine DNA'nın eklenmesi ile 330 ve 400 nm'de hipokromizm gözlendi (Şekil 5.12) ve bu kompleksin kararlılığını gösteren UV spektrumunda 330 ve 400 nm'de görülen hipokromizmin (Şekil 5.16a) kompleksin bozunmasına ait olabileceği düşünülmektedir. Bozunma tamamlandıktan sonra DNA'nın eklemesi ile dikkate değer bir değişim görülmedi. Trinükleer bor kompleksi (**3b**) üzerine DNA'nın eklenmesi ile 330 ve 400 nm'de hipokromizm gözlendi (Şekil 5.13). 330 ve 400 nm'de görülen hipokromizm (Şekil

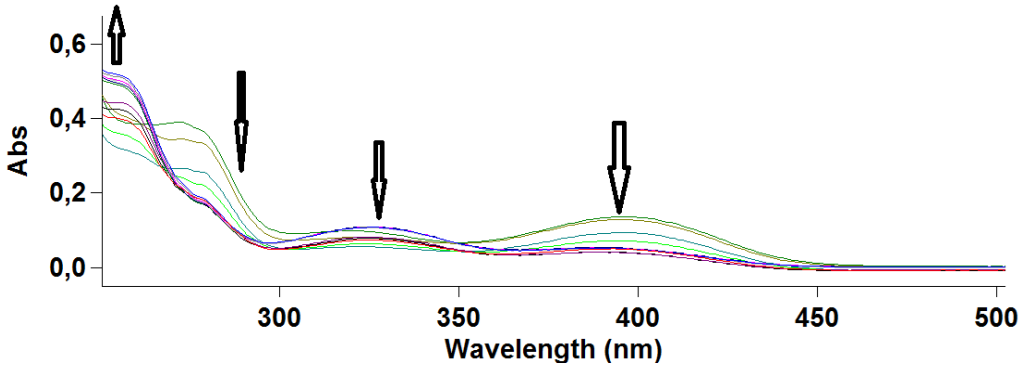
5.17a) dinükleer kompleks (**2b**)'de olduğu gibi trinükleer kompleks (**3b**)'nin bozunmasına ait olabilir. Bozunma tamamlandıktan sonra DNA'nın eklemesi ile dikkate değer bir değişim görülmedi. Trinükleer kompleks (**3c**)'nin UV spektrumunda 400 nm'de üçüncüden sonra artma gözlendi (Şekil 5.19). Yapılan zamana karşı UV spektrumu çalışmalarına göre nötral pH ortamında sistamin Schiff bazı (**1**), dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3b** ve **3c**) bor komplekslerinin UV spektrumları yaklaşık bir saat içerisinde bozunma gösterdi. Bozunma değişimi; DNA bağlanma profiline benzer şekildedir. Sistamin Schiff bazı (**1**)'in parçalandığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3b** ve **3c**) bor komplekslerinin DNA'ya bağlanamadan parçalandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak bor komplekslerinin DNA ile etkileşiminin UV titrasyon metodu ile belirlenemediği söylenebilir.



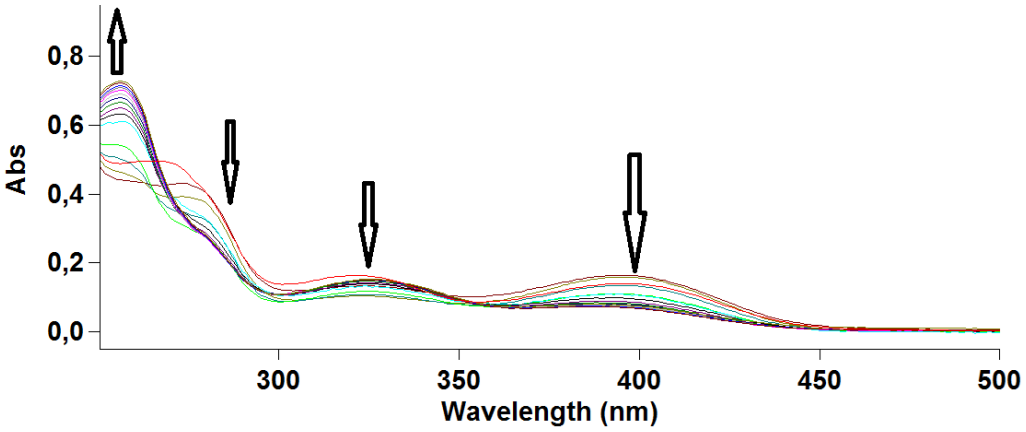
Şekil 5.10 Sistamin Schiff bazı (**1**)'in UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu {[Ligand]= 60 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]= 1.25 mM, 0 →10 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}



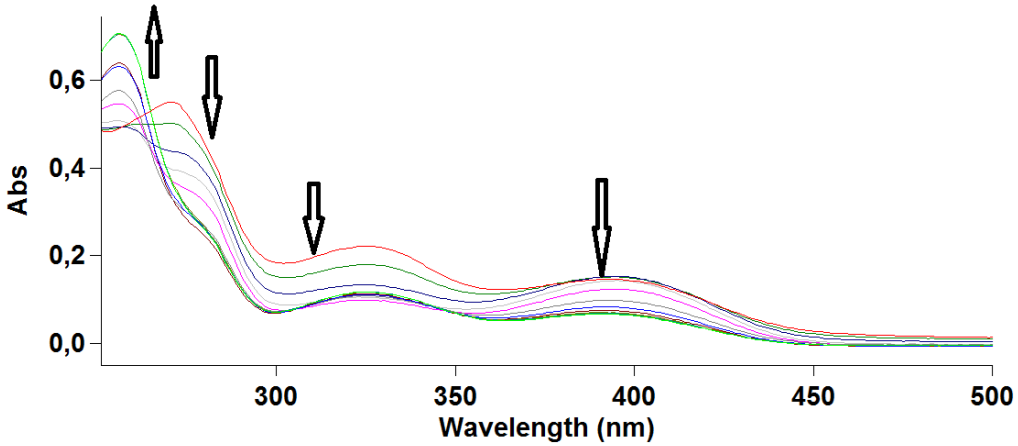
Şekil 5.11 Sistamin Schiff bazı (**1**)'in UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması



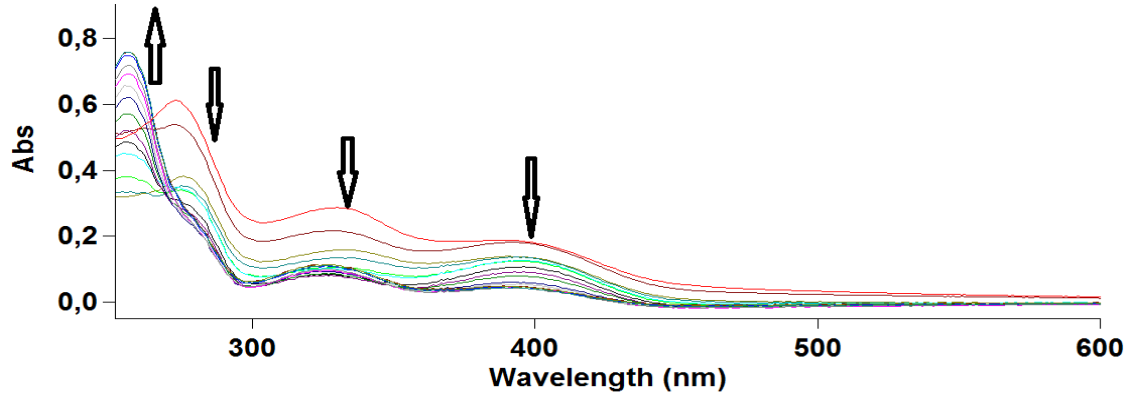
Şekil 5.12 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu {[**2b**]= 60 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]= 1.25 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}



Şekil 5.13 Trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu {[**3b**]= 40 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]= 1.25 mM, 0→30 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

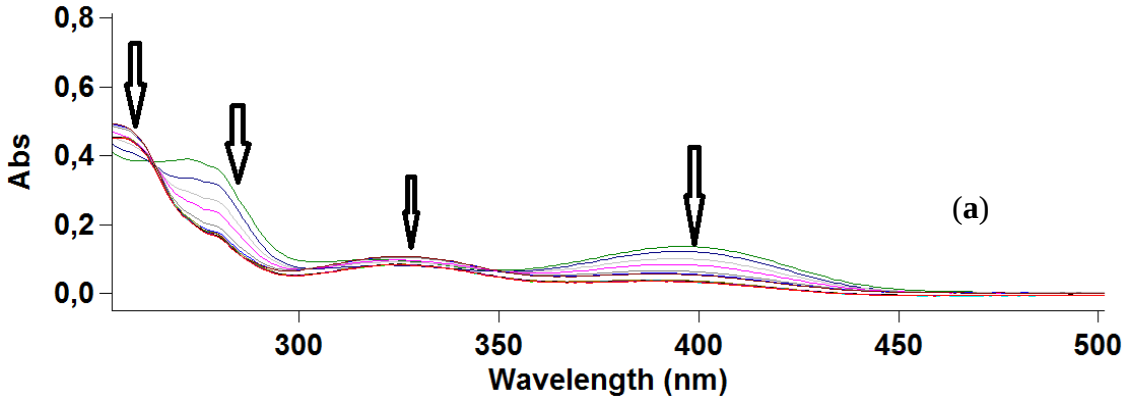


Şekil 5.14 Dinükleer bor kompleksi (**2c**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu {[**2c**]=30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

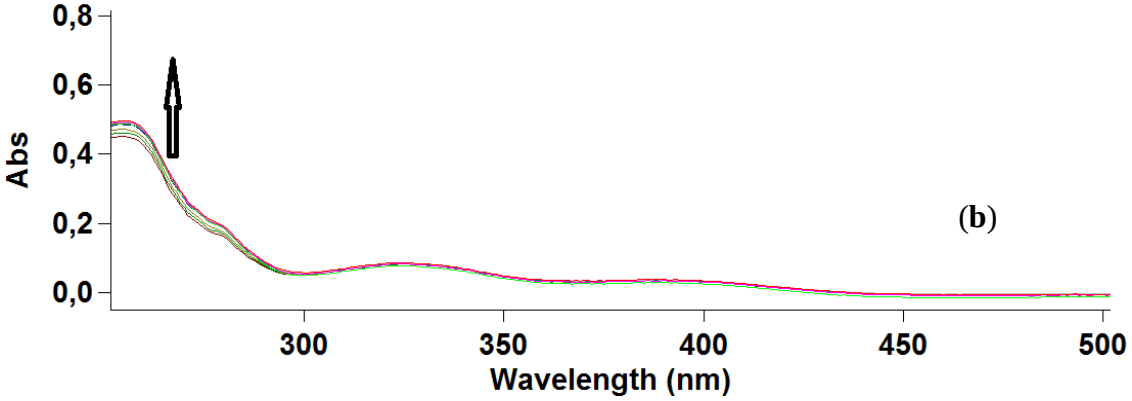


Şekil 5.15 Trinükleer bor kompleksi (**3c**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu {[**3c**]=30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→32 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

KARARLILIK

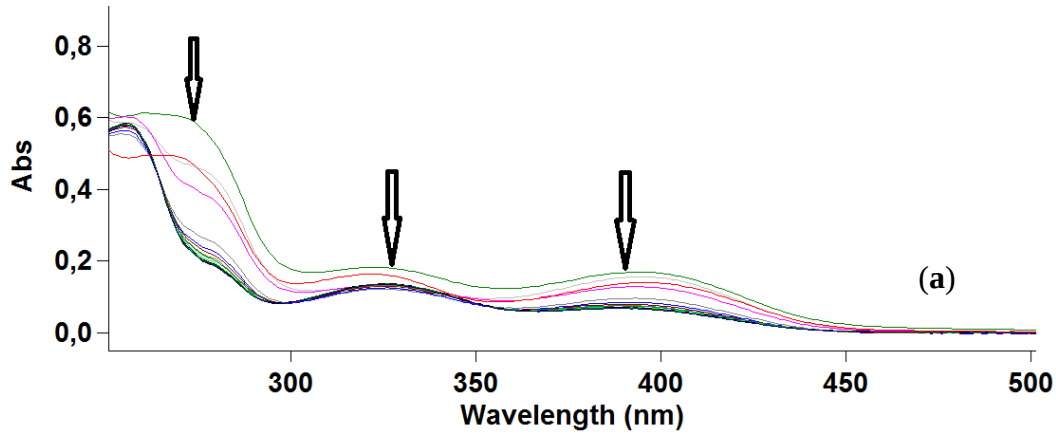


KARARLILIK+DNA

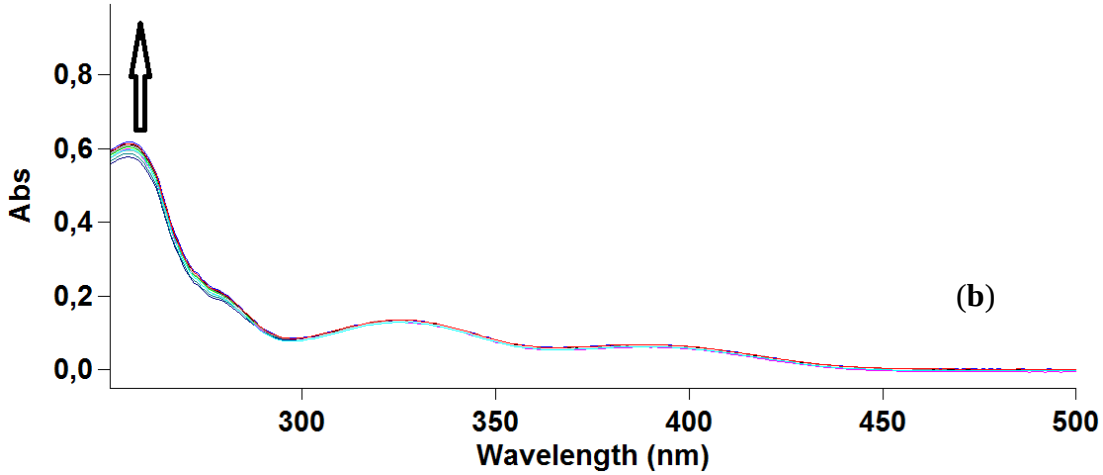


Şekil 5.16 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması {[**2b**]=60 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]= 1.25 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

KARARLILIK

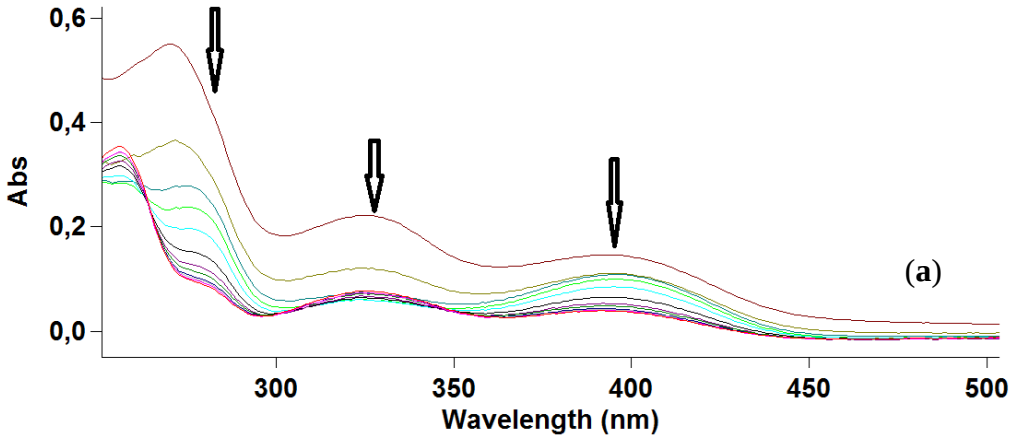


KARARLILIK+DNA

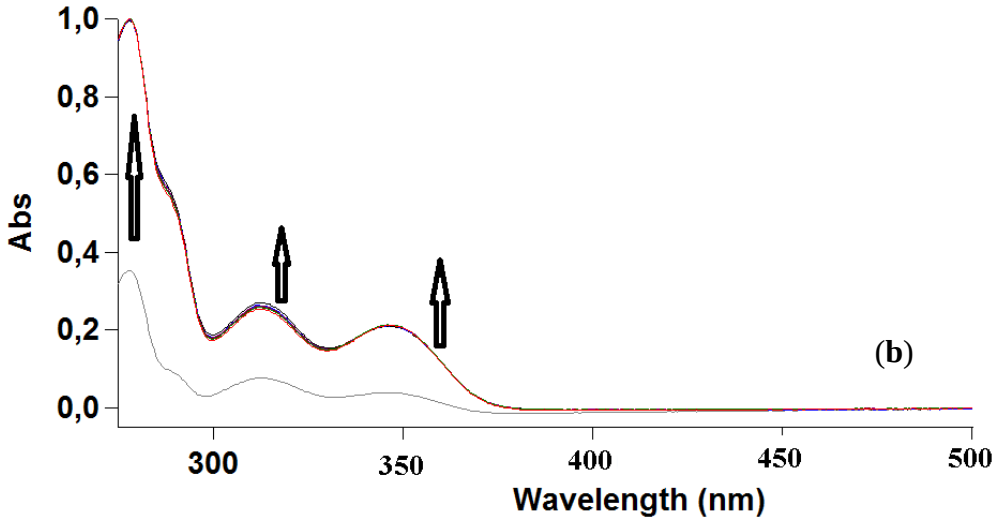


Şekil 5.17 Trinükleer bor kompleksi (**3b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması {[**3b**]=40 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=1.25 mM, 0→10 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

KARARLILIK

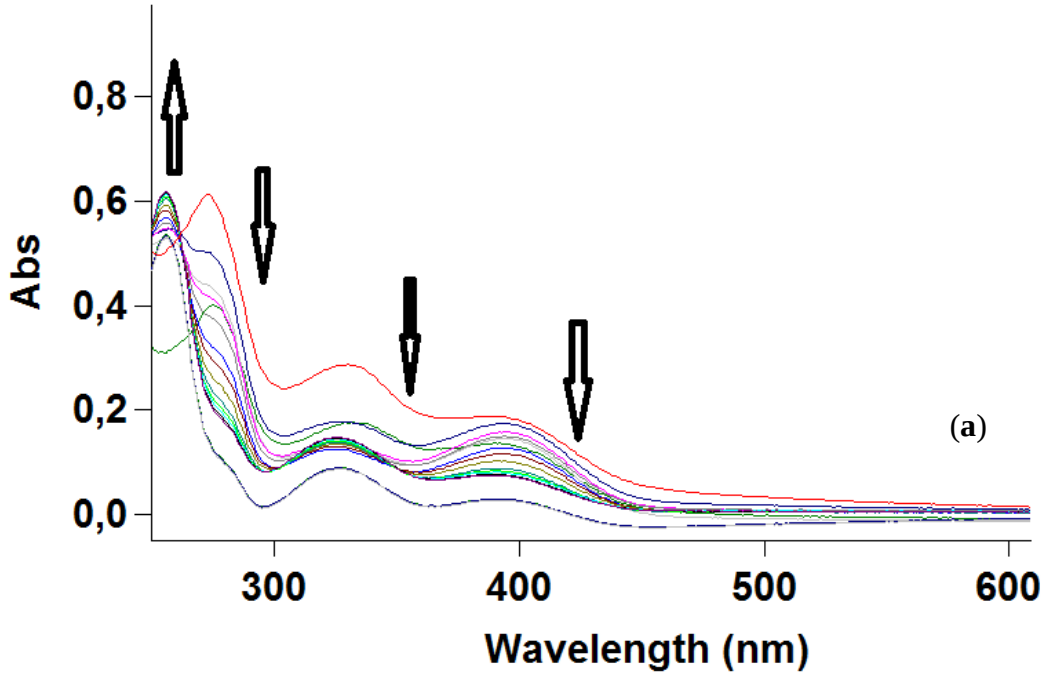


KARARLILIK+DNA

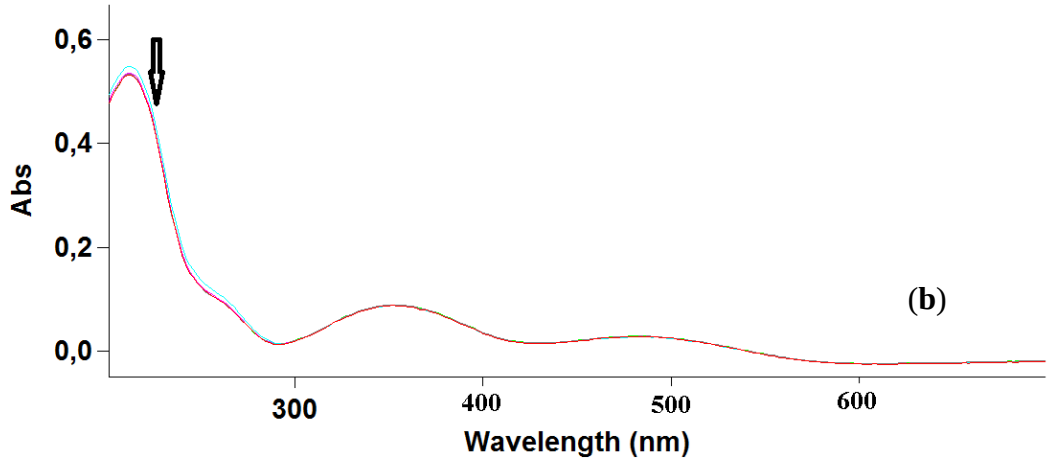


Şekil 5.18 Dinükleer bor kompleksi (**2c**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması {[**2c**]=30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→24 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

KARARLILIK



KARARLILIK+DNA



Şekil 5.19 Trinükleer bor kompleksi (**3c**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması {[**3c**]=30 µM, 2.5 mL; [ct-DNA]=3.2 mM, 0→32 µL ct-DNA (2 µL porsiyonlar)}

5.9.3 UV titrasyon yöntemi (somon sperm dsDNA ile etkileşim)

Tez kapsamında sentezlenen sistamin schiff bazı (**1**) ve dinükleer (**2a**–**2c**) ve trinükleer (**3a**–**3b**) bor kompleksleri ile çift sarmal DNA (dsDNA) arasındaki etkileşimler,

spektrofotometrik olarak incelendi ve elde edilen spektrumlar Şekiller 5.20-5.26'da verildi. Şekil 5.20'den görüleceği üzere sistamin Schiff bazı (**1**) çözeltisi üzerine artan konsatrasyonlarda dsDNA ilave edildiğinde, absorbanslarda azalma ve spektrumlarda daha uzun dalga boylarına doğru bir kayma ile birlikte yaklaşık 300 nm civarında spektumlar arasında çakışma ve biçim değişimi gözlenmektedir. Bu gözlemler, sistamin schiff bazı (**1**) ile dsDNA arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Bu etkileşimin interkalasyon yolu ile gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Sistamin schiff bazı (**1**)'in düzlemsel bir yapıya sahip olması, bu bulguyu güçlendirmektedir (Janjua vd. 2009, Shahabadi vd. 2011). Benzer değişimler, dinükleer (**2a**–**2c**) (Şekiller 5.21-5.23) ve trinükleer (**3a**) (Şekil 5.24) bor kompleksleri için de gözlendi. Bu bulgular ışığında, bor kompleksleri (**2a**–**2c** ve **3a**)'nın çift sarmal DNA arasındaki bağ çiftleri arasına girerek kompleks oluşturduğu düşünülmektedir.

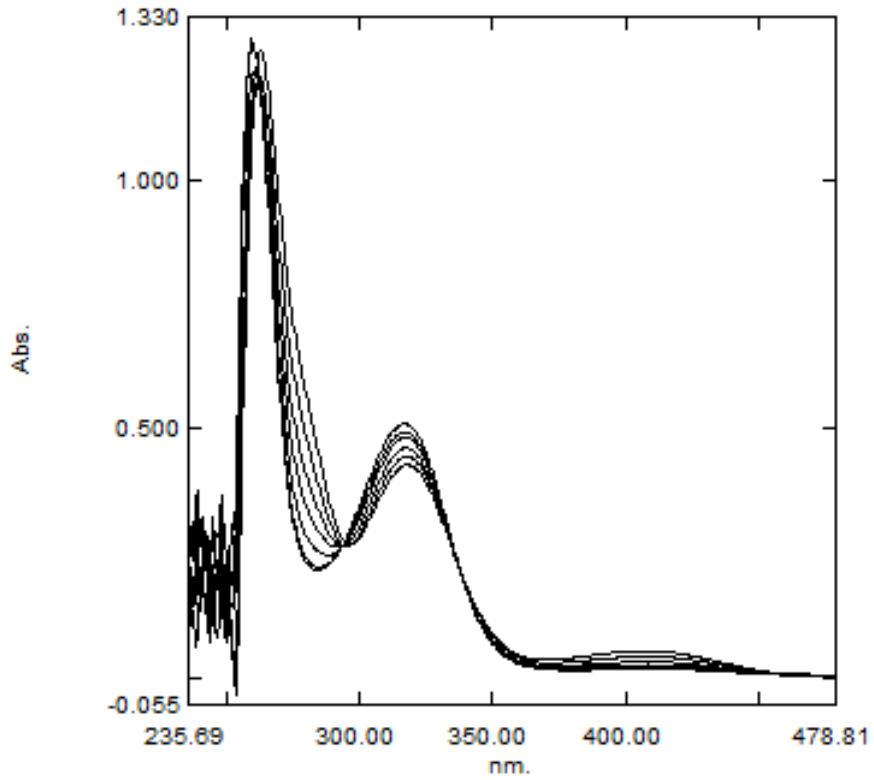
Trinükleer bor kompleksleri (**3b** ve **3c**) (sırası ile Şekiller 5.25 ve 5.26) için dalga boylarında herhangi bir kayma görülmezken absorbans değerlerinde belirli dalga boylarında artış belirli dalga boylarında ise azalma gözlendi. Bu durum trinükleer bor kompleksleri (**3b** ve **3c**)'nin çift sarmal DNA'ya hem oluk hem de interkalasyon yolu ile bağlanabileceğini düşündürmektedir. Guanin–sitozin olukları adenin–timin oluklarına göre daha büyük (Sirajuddin vd 2013) olduğundan, bu bileşiklerin büyük moleküller olmasına dayanarak oluk bağlanmada çift sarmal DNA üzerindeki guanin ve sitozince zengin bölgeden bağlanabileceği öngörülebilir. Diğer taraftan bor komplekslerinin sentezlenmesinde çıkış bileşiği olarak kullanılan sistamin (H_2N-CH_2-CH_2-S-S-CH_2-CH_2-NH_2)'in DNA ile etkileştiği bilinmektedir (Sirajuddin vd. 2013). Dolayısı ile dsDNA ile etkileşimde disülfit bağının önemli olduğu söylenebilir.

dsDNA ile bileşikler arasındaki bağlanma sabitinin (Kf) hesabı için Benesi-Hildebrand eşitliği kullanılmaktadır.

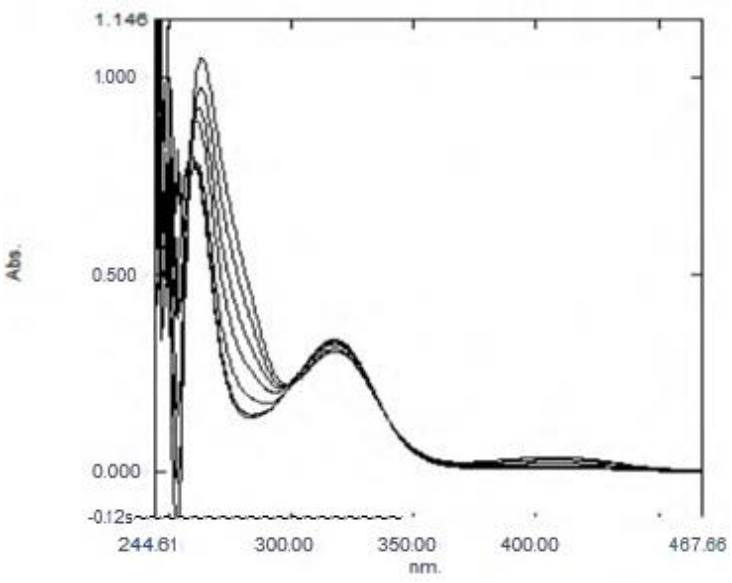
$$\frac{A_0}{A-A_0} = \frac{\varepsilon_G}{\varepsilon_{H-G}-\varepsilon_G} + \frac{\varepsilon_G}{\varepsilon_{H-G}-\varepsilon_G}\ \frac{1}{K_F[DNA]}$$

Bu eşitlikte A_0 serbest bileşiğin absorbansını A ise dsDNA'ya bağlanmış bileşiğin absorbansını göstermektedir. ε_G ve ε_{H-G} ise sırasıyla serbest bileşiğin ve bileşiğin dsDNA ile oluşturduğu kompleksin molar ekstinksiyon katsayısıdır. Tezde sentezlenen

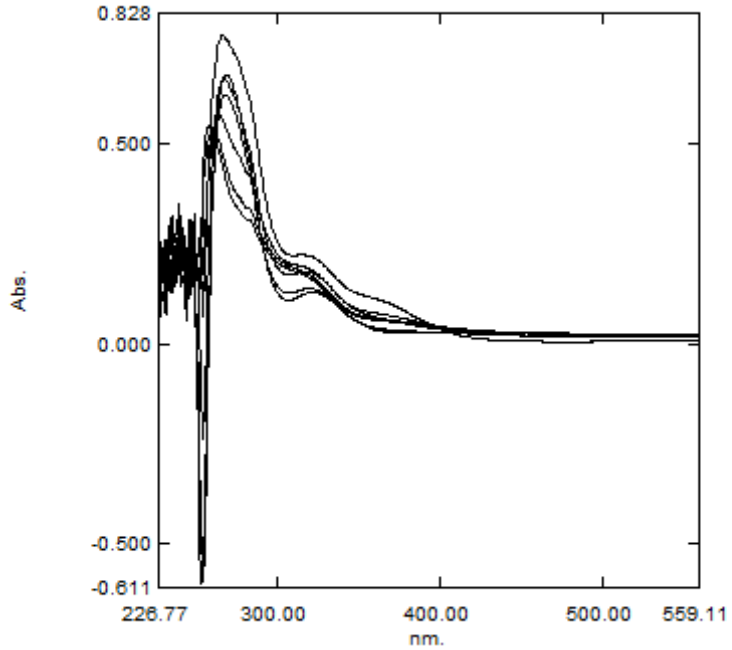
bileşikler için $\frac{A_0}{A-A_0}$ değerleri $\frac{1}{[DNA]}$ 'ya karşı grafiğe geçirildiğinde, bir doğru yerine logaritmik bir eğri elde edildi. Bu durum eklenen belli konsantrasyondaki DNA ile bileşiklerin bağlanmasının doygunluğa ulaştığını göstermektedir. Bu nedenle logaritmik eğrilerden bağlanma sabitleri hesaplanamadı.



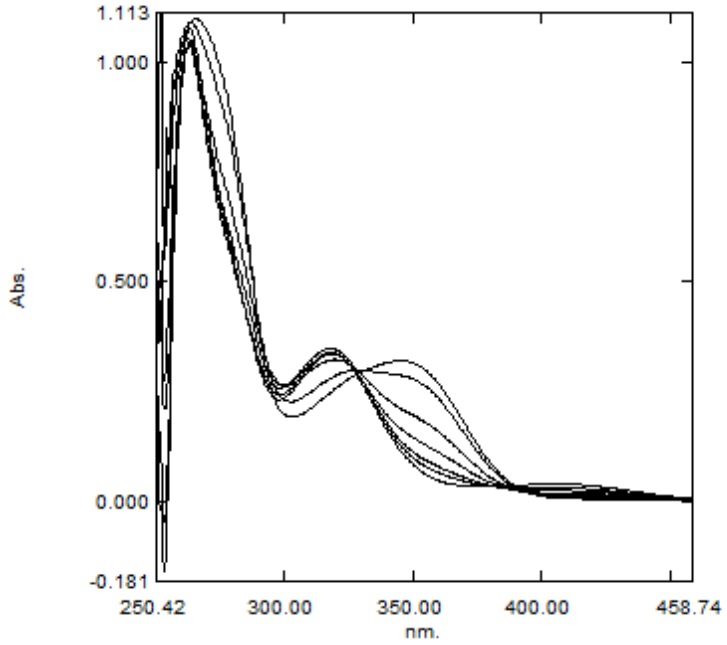
Şekil 5.20 a) 20 µg.mL^{-1} (**1**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**1**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**1**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(1)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**1**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**1**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**1**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



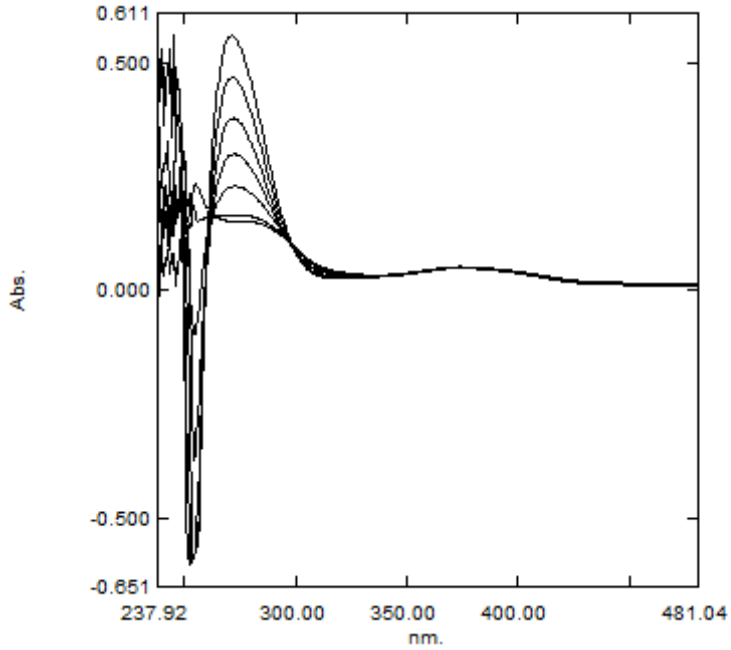
Şekil 5.21 a) 20 µg.m^{L-1} (**2a**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2a**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2a**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(2a)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2a**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2a**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2a**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



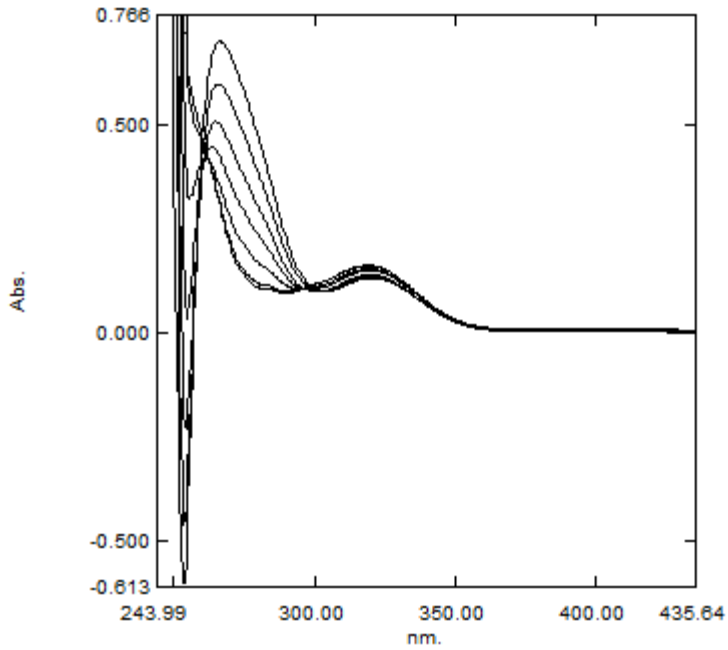
Şekil 5.22 a) 20 µg.m^{L-1} (**2b**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2b**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2b**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(2b)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2b**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2b**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2b**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



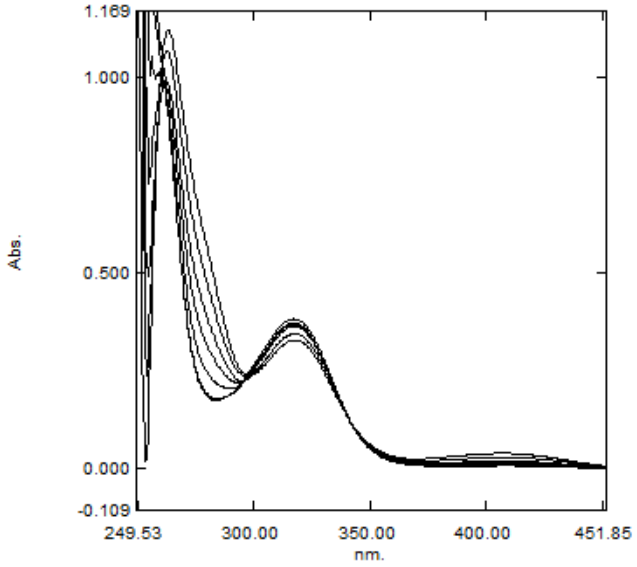
Şekil 5.23 a) 20 µg.m^{L-1} (**2c**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2c**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2c**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(2c)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2c**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2c**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**2c**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



Şekil 5.24 a) 20 µg.m^{L-1} (**3a**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3a**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3a**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(3a)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3a**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3a**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3a**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



Şekil 5.25 a) 20 µg.m^{L-1} (**3b**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3b**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3b**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(3b)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3b**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3b**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3b**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu



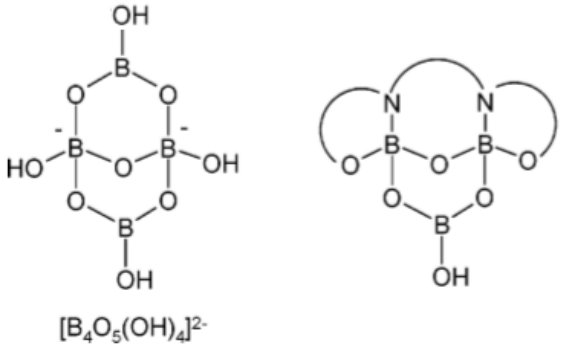
Şekil 5.26 a) 20 µg.m^{L-1} (**3c**), b) 1 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3c**), c) 5 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3c**), d) 10 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} **(3c)**, e) 15 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3c**), f) 20 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3c**), g) 25 µg.mL^{-1} dsDNA + 20 µg.mL^{-1} (**3c**) karışımlarının DMSO'daki spektrumu

6. SONUÇLAR

Borlu bileşiklerin hem organik hem de inorganik kimyada üzerinde oldukça fazla araştırma yapılmasının yanında değişik özellikleri ilgi çekmeye devam etmektedir. Borlu bileşikler, sentez ve klinik kimyada geniş uygulama alanı bulunmaktadır ve özellikle kimya sanayiinde bulduğu geniş uygulama alanı ile kimya endüstrisinin vazgeçilmezleri arasındadır. Türkiye açısından önemi dikkate alındığında, değişik bor bileşiklerinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve çeşitli özelliklerinin ortaya konulması, kimya endüstrisine ve literatürüne büyük katkılar sağlayacaktır. Bu tez kapsamında sentezlenen bor komplekslerinin daha ilginç özelliklere sahip olabileceği ve bor kimyasında yeni bir çalışma alanı oluşturacağı düşünülmektedir. Bu bakımdan, dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR) ve trinükleeer boroksin grubuna (B-O-B)-(O_2BPh) sahip bor komplekslerinin elde edilmesi, spektroskopik, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ortaya konulması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, hem bilim hem de endüstri açısından önemli olacaktır.

Bu tez çalışmaları kapsamında koordinasyon bileşikleri elde etmek için ligand olarak sistamin Schiff bazı (**1**) ve çıkış bileşikleri olarak arilboronik asit bileşikleri ve borik asit kullanıldı. Sentezlen sistamin Schiff bazı (**1**), bor atomunun oksijen atomları ile kovalent bağlar ve azot atomları ile koordine kovalent bağlar oluşturmasından dolayı aril boronik asitler (fenilboronik asit ve 4-hidroksifenil boronik asit) ile boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip dinükleer bor kompleksleri (**2a** ve **2b**)'nin, $B(OH)_3$/arilboronik asitler ile boroksin (B-O-B)-(O_2BPh) grubuna sahip trinükleer bor kompleksleri (**3a ve 3b**)'nin ve $B(OH)_3$ ile dinükleer (**2c**) ve trinükleer (**3c**) bor komplekslerinin sentezlenmesi için uygun bir liganddır. Gerçekleştirilen kondenzasyon tepkimeleri, dört farklı gruba bağlı olmasından dolayı diastereoizomerlerin (*mezo* ve *rasem*) oluşumuna götüren iki eşdeğer stereojenik bor atomuna sahip bileşiklerin elde edilmesine neden olduğu için oldukça önemlidir. ^{13}C ve ^{1}H NMR spektrumlarında tek bir sinyal setinin ortaya çıkması, ister dinükleer isterse trinükleer bor kompleksi olsun bu komplekslerin yapısında iki diastereomerden sadece birisinin (*mezo* veya *rasemik*) oluşabileceğini gösterdi. Sentezlenen dinükleer türevler (**2a−2c**)'deki iki bor atomu dört-koordineli iken, homotrinükleer türevler (**3a−3c**) dört-koordineli iki bor atomuna ilave olarak üç-koordineli bir bor atomu içermektedir. Bu nedenle boroksin grubuna (B-

O-B)-(O_2BPh) sahip olan trinükleer bor komplekslerinin bu komplekslerdeki bor atomlarının üç koordinasyonlu olmasından dolayı Lewis asidi olarak davranabileceği düşünülmektedir. Bu davranış, bu bileşikleri katalitik uygulamalar (örneğin asimetrik sentezlerde) için ilginç katalizörler yapabilir. Dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR) ve trinükleer boroksin grubuna (B-O-B)-(O_2BPh) sahip olan bor kompleksindeki iki tetra-koordineli bor atomunun stereojenik olması ve sistamin Schiff bazı (**1**) ligandına borlu grupların dahil edilmesi ile kiral bor komplekslerinin elde edilmesinin kolay olması, asimetrik sentezler için bu kompleksleri ilginç hale getirebilir. Diğer taraftan, trinükleer metaborik asit esteri (**3c**), boraksta bulunan tetraborat dianyonunun $[B_4O_5(OH)_4]^{2-}$ nötral bir türevi olarak düşünülebilir.



$[B_4O_5(OH)_4]^{2-}$

Sentezlenen ligand ve bor komplekslerin bazı bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi incelendi. Dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) türevler için tespit edilen MİK değerleri, genel olarak antibakteriyel etkinliğin gözlendiği ilaç konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında antibakteriyel etkinliğe rastlanıldığı söylenebilir. Bu durum, antibakteriyel aktivitede dinükleer ve trinükleer iskelet yapısının yanında bor atomuna bağlı olan fenil halkasının *para* konumundaki OH grubunun önemli olduğunu gösterdi. Bu bileşiklerin antibakteriyel lif olarak kullanımı ile ilgili araştırmalar sürmektedir. Yeni antibakteriyel bileşiklerin keşfi, bakterilerin çeşitli ilaçlara karşı direnci arttığından tıbbi açıdan aciliyet arz etmektedir. Örneğin bu tez çalışmasında kullanılan ve bir hastane patojeni olan *Staphylococcus aureus*, hastanede yatan hastaların hastalanmasına ve ölümüne neden olmaktadır ve birçok antibiyotiğe karşı dirençlidir. Bu nedenle çok sayıda antibiyotiğe karşı dirence sahip tehditlerin üstesinden gelmek için yeni sınıf antibakteriyellere acil ihtiyaç vardır. Sarımsaktaki aktif bileşiklerin

kararsız olması, bu bileşiklere dayalı ilaçların geliştirilmesinde engelleyici bir unsurdur. Antibakteriyel bileşiklerdeki yapısal gerekliliklerden birisi, sarımsağın içerisindeki bileşiklerin bir parçasını taşıyan ancak farklı sübstitüentlerin bağlanması olabilir. Bu amaç doğrultusunda bu tezde antibakteriyel aktivitede önemli olduğu bilinen disülfit bağına (S-S bağına) sahip bileşikler sentezlendi.

Yapısal olarak bor atomuna bağlı olan grup (Ph, 4-OHPh veya OH) ne olursa olsun dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)'nin ve trinükleer bor kompleksi (**3a**)'nın çift sarmal DNA ile bağ çiftleri arasına girerek kompleks oluşturduğu belirlendi. Trinükleer bor kompleksleri (**3b** ve **3c**)'nin çift sarmal DNA ile hem oluk hem de interkalasyon aracılığı ile etkileştiği görüldü. Bu durum, trinükleer kompleks yapısı için çift sarmal DNA ile etkileşimde serbest veya fenil halkasına bağlı olan OH grubunun önemli olduğunu gösterdi. Herbir bileşik için doğru yerine logaritmik bir eğrinin elde edilmesinden dolayı bileşiklerin DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanamadı. Bileşiklerin DNA ile etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar, yaşam bilimleri, kimya ve klinik tıp kapsamındaki bazı araştırmaların öncelikli hedefi olmuştur. DNA ile etkileşebilen bileşiklerin aynı zamanda anti-tümör, antivirüs ve antibakteriyel özelliklerinin olabileceği ve bu nedenle tedavi edici ilaçlar olarak kullanılabileceği bilinmektedir. Tez kapsamında sentezlenen dinükleer ve trinükleer bor komplekslerinin DNA ile etkileşmesi, bu komplekslerin daha sonraki çalışmalarda kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılıp kullanılamayacaklarının araştırılmasına yönelik bir araştırmanın gerçekleştirilme potansiyelinin olabileceğini düşündürmektedir.

Tez çalışmaları kapsamında elde edilen bor komplekslerinin orijinal olmaları ve bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında özellikle çok güncel NMR tekniklerinin (HSQC) kullanılması, önerilen çalışmanın değerini bir kat daha arttırmaktadır.

Disülfit bağına sahip olan bileşiklerin altın nanopartiküllere olan ilgisi bilinmektedir. Dolayısı ile tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin altın nanopartiküllere bağlanarak DNA ile etkileşimlerinin ve biyosensör özelliklerinin araştırılmasına yönelik bir çalışmanın planlanma potansiyeli bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Abas, S.A., Hossain, M.B., Van Der Helm, D., Schmitz, F.J., Laney, M., Cabuslay, R. and Schatzman, R.C. 1996. "Alkaloids from the tunicate Polycarpa aurata from Chuuk Atoll", J. Org. Chem., 61, 2709-2712.

Adam, J. 2001, "Proteasome inhibition in cancer: Development of PS-341", Semin. Oncol., 28, 613-619.

Adam, J., Palombella, V.J., Sausville, E.A., Johnson, J., Destree, A., Lazarus, D.D., Maas, J., Pien, C.S., Prakash, S. and Elliott, P.J. 1999. "Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents", Cancer Res., 59, 2615-2622.

Al-Adham, I., Dinning, A.J., Eastwood, I., Austin, P. and Collier, P.J. 1998. "Cell membrane effects of some common biocides", J. Ind. Microbiol. Biotechnol., 21(1), 6-10.

Amold, K., Davies, B., Giles, R.L., Grosjean, C., Smith, G.E. and Whiting, A. 2006. "To catalyze or not to catalyze? Insight into direct amide bond formation from amines and carboxylic acids under thermal and catalyzed conditions", Adv. Synth. Catal., 348, 813-820.

Ankri, S., Miron, T., Rabinkov, A., Wilchek, M. and Mirelman, D. 1997. "Allicin from garlic strongly inhibits cysteine proteinases and cytopathic effects of *Entamoeba histolytica*", Antimicrob. Agents Chemother, 10, 2286-2288.

Anonim, Antibacterial composition. US Patent No. 20120189710.

Appleton, B. and Gibson, T.D. 2000. "Detection of total sugar consantration using photoinduced electron tarnsfer materials: Development of operationally stable, reusable optical sensors" Sens. Actuator. B-Chem., 65, 302-304.

Arimori, S., Bell, M.L., Oh, C.S., Frimat, K.A., James, T.D. 2002. "Modular fluorescence sensors for saccharides", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 803-808.

Arimori, S., Bosch, L.I., Ward, C.J. and James, T.D. 2001. "Fluorescent internal charge transfer (ICT) saccharide sensor", Tetrahedron Lett. 42(27), 4553-4555.

Arzanlou, M. and Bohlooli, S. 2010. "Inhibition of streptolysin O by allicin - an active component of garlic", J. Med. Microbiol.,59, 1044-1059.

Atwood, D.A. and Harvey, M.J. 2001. "Group 13 compounds incorporating Salen ligands", Chem. Rev., 101, 37-52.

Atwood, D.A., Jegier, J.A., Remington, M.J. and Rutherford, D. 1996. "Tetradentate (N_2O_2) chelate complexes of the Group 13 elements having a ligand-metal stoichiometry of 1:2", J. Chem., 49, 1333-1338.

Atwood, D.A., Jegier, J.A. and Rutherford, D. 1997. "The first structurally characterized Salen–indium complexes", Bull. Chem.. Soc. Jpn., 70, 2093-2100.

Baldini, M., Belicchi–Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Pinelli, S. and Tarasconi P. 2003. "Cu(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: The case of 5-formyluracil. Synthesis, characterization, x-ray structures, DNA interaction studies, and biological activity", Inorg. Chem., 42(6), 2049-2055.

Balucani, N., Zhang, F. And Kaiser, R.I. 2010. "Elementary reactions of boron atoms with hydrocarbons-Toward the formation of organo-boron compounds", Chem. Rev., 110, 5107-5127.

Barba, V., Höpfl, H., Farfán, N., Santillan, R., Beltrán, H.I. and Zamudio-Rivera, L.S. 2004. "Boron–nitrogen macrocycles: a new generation of calix[3]arenes", Chem. Commun. 2834-2835.

Barba, V., Gallegos, E., Santillan and R., Farfan, N.J. 2001. "New boron macrocycles based on self-assembly of Schiff bases", Organomet. Chem., 622, 259-264.

Barba, V., Höpfl, H., Farfán, N., Santillan, R., Beltrán, H.I., Zamudio-Rivera, L.S. 2004. "Boron–nitrogen macrocycles: a new generation of calix [3] arenes" Chem. Commun., 2834-2835.

Barba, V., Luna, R., Castillo, D., Santillan, R. and Farfán, N. 2000. "Synthesis and molecular structures of dimeric boron compounds", Organomet. Chem., 604, 273-282.

Barba, V., Santillan, R. and Farfán N. 2005. “Dimeric boronates derived from the reaction of schiff bases and boronic acids”, J. Braz. Chem. Soc., 16, 449-455.

Barba, V., Vargas, G., Gomez, E. and Farfán N. 2000. "A new oxo-bridged borate derived from dimeric boron complexes", Inorg. Chim. Acta, 311, 133-137.

Barba, V., Villamil, R., Luna, R., Godoy-Alcantar, C., Hopfl, H., Beltran, H.I., Zamudio-Rivera, L.S., Santillan, R. and Farfán, N. 2006. "Boron macrocycles having a calix-like shape. Synthesis, characterization, X-ray analysis, and inclusion properties", Inorg. Chem., 45, 2553-2561.

Bassil, E., Hu, H.N. and Brown, P.H. 2004. "Use of phenylboronic acids to investigate boron function in plants. Possible role of boron in transvacuolar cytoplasmic strands and cell-to-wall adhesion", Plant Physiol.,136, 3383-3395.

Beloglazkina, E.K., Majouga, A.G., Chernysheva, A.N., Rakhimov, R.D. and Zyk, N.V. 2007. "N,S,O-containing organic ligands based on salicylaldehyde and 2-thiosubstituted ethylamines and their complexes with CoII, NiII, and CuII" Russ. Chem. B+, International Edition, 56(7), 1374-1379.

Bhowon, M.G., Jhaumeer-Laulloo, S., Soukhee, N., Allibacus, A. And Shiboo, V.J. 2007. "Synthesis, catalytic and antibacterial activity of 2-aminophenyldisulphide", Coord. Chem., 60(12), 1335-1343.

Bhowon, M.G., Laulloo, S.J. and Ramnial, T. 2001. "Antibacterial properties of ruthenium(II) benzamide complexes", Transit. Metal Chem., 26, 329-332.

Bolm, C. and Bienewald, F. 1995. "Asymmetric Sulfide Oxidation with Vanadium Catalysts and H_2O_2", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, 2640-2642.

Bolton, S.G., Null, G. and Troetel, W.M. 1982. " The medical uses of. garlic-fact and fiction", J. Am. Pharm. Assoc., 22, 40-43.

Borjihan, H., Ogita, A., Fujita, K., Doe, M. and Tanaka, T. 2010. "The cyclic organosulfur compound zwiebelane A from onion (Allium cepa) functions as an enhancer of polymyxin B in fungal vacuole disruption", Planta Med.,76; 1-3.

Borjihan, H., Ogita, A., Fujita, K., Hirasawa, T. and Tanaka, T. 2009. "The Vacuole-targeting fungicidal activity of amphotericin B against the pathogenic fungus Candida albicans and its enhancement by allicin ", J. Antibiot., 62, 691-697.

Bromba, C., Carrie, P., Chui, J.K.W. and Fyles, T.M. 2009. "Phenylboronic acid complexes of diols and hydroxyacids", Supramol. Chem., 21, 81-88.

Cabell, L.A., Monahan, M.-K. and Anslyn, E.V. 1999. "A competition assay for determining glucose-6-phosphate concentration with a tris-boronic acid receptor", Tetrahedron Lett., 40, 7753-7756.

Cahn, R.S., Ingold, C.K., Prelog, V. 1976. "Rules for the nomenclature oforganic chemistry: Section E, stereochemistry", Pure Appl. Chem., 45; 11-30.

Calvey, E.M., Matusik, J.E., White, K.D., DeOrazio, R., Sha, D. and Block, E. 1997. "Allium chemistry: Supercritical fluid extraction and LC−APCI−MS of thiosulfinates and related compounds from homogenates of garlic, onion, and ramp. Identification in garlic and ramp and synthesis of 1-propanesulfinothioic acid S-allyl ester", J. Agric. Food Chem., 45, 4406-4413.

Candeias, N.R., Montalbano, F., Cal, P.M.S.D. and Gois, P.M.P. 2010. "Boronic acids and esters in the petasis-borono Mannich multicomponent reaction", Chem. Rev., 110, 6169-6193.

Cao, H.S. and Heagy, M.D. 2004. "Fluorescent chemosensors for carbohydrates: A decade's worth of bright spies for saccharides in review", J. Fluoresc., 14, 569-584.

Cao, H., Diaz, D.I., DiCesare, D., Lakowicz, J.R. and Heagy, M.D. 2002. "Monoboronic acid sensor that displays anomalous fluorescence sensitivity to glucose", Org. Lett., 4, 1503-1505.

Cavallito, C.J., Buck, J.S. and Suter, C.M. 1950. "Allicin, the antibacterial principle of allium sativum. II. Determination of the chemical structure", J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1950-1951.

Cellini, L., Campli, E., Masulli, M., Di Bartolomeo, S. and Allocati, N. 1996. "Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*)", FEMS Immunol. Med. Microbiol., 13, 273-277.

Chavah, S.D., Shetty, N.L. and Kanuri, M. 2010. "Comparative evaluation of garlic extract mouthwash and chlorhexidine mouthwash on salivary Streptococcus mutans count - an in vitro study", Oral. Health Rev. Dent., 8, 369-374.

Chen, C.-H., Chou, T.-W., Cheng, L.-H. and Ho, C.W. 2011. "*In vitro* anti-adenoviral activity of five *Allium*plants", J. Taiwan Inst. Chem. Eng., 42, 228-232.

Chong, K.S., Rettig, S.J., Storr, A. and Trotter, J. 1981. "Allylic derivatives of nickel and palladium", Can. J. Chem., 59, 996-1006.

Chong, K.S., Rettig, S.J., Storr, A. and Trotter, J. 1977. "N,N-Ethylenebis(salicylideneimine) derivatives of gallium trimethyl: crystal and molecular structure of N,N-ethylenebis(salicylideneiminato) bis(dimethylgallium)", Can. J. Chem., 55, 2540-2546.

Christinat, N., Scopelliti, R. and Severin, K. 2004. "A new method for the synthesis of boronate macrocycles", Chem. Commun., 1158-1159.

Chung, J.G., Chen, G.W., Wu, L.T., Chang, H.L., Lin, J.G., Yeh, C.C., Wang and T.F. 1998. "Effects of garlic compounds diallyl sulfide and diallyl disulfide on arylamine N-acetyltransferase activity in strains of Helicobacter pylori from peptic ulcer patients", Am. J. Chin. Med., 26, 353-364.

CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute 2006 (CLSI) Supplement M7–A7—Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition.

CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012 a. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard—Ninth Ed. CLSI document M07-A9; Wayne, PA

Coban, B., Tekin, I.O., Sengul, A, Yildiz, U, Kocak, I and Sevinc, N. 2016. "DNA studies of newly synthesized heteroleptic platinum(II) complexes $[Pt(bpy)(iip)]^{2+}$ and $[Pt(bpy)(miip)]^{2+}$", J. Biol. Inorg. Chem., 21, 163-175.

Coghlan, S.W., Giles, R..L., Howard, J.A.K., Patrick, L.G.F., Probert, M.R., Smith, G.E. and Whiting, A. 2005. "Synthesis and structure of potential Lewis acid–Lewis base bifunctional catalysts: 2-N,N-diisopropylaminophenylboronate derivatives", J. Organomet. Chem., 690; 4784-4793.

Coppi, A., Cabinian, M., Mirelman, D. and Sinnis, P. 2006. "Antimalarial activity of allicin, a biologically active compound from garlic cloves", Vet. Antimicrob. Agents Chemother., 1731-1737.

Corey, E.J., Shibata, T., Lee and T.W.J. 2002. "Asymmetric Diels-Alder reactions catalyzed by a triflic acid activated chiral oxazaborolidine", Am. Chem. Soc., 124, 3808-3809.

Coutts, S.J., Kelly, T., Snow, R.J., Kennedy, C.A., Barton, R.W., Adams, J., Krolikowski, D.A. Freeman, D.M., Campbell, S.J., Ksiazek, J.F. and Bachovchin, W.W. 1996. "Structure-activity relationships of boronic acid Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. 1. Variation of the P2 Position of Xaa-boroPro Dipeptides", J. Med. Chem., 39, 2087-2094.

Csuk, R., Hönig, H. and Romanin, C. 1982. "Stabilitätsuntersuchungen an Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen mittels ^{11}B-NMR-spektroskopie", Monatsh. Chem., 113, 1025-1035.

Csuk, R., Hönig, H., Weidmann, H. and Zimmerman, H.K. 1984. "Aminoalkoholester von Hydroxyboranen,10.Tetracyclin-bor-Mannich-basen als potentielle Antitumorwirkstoffe", Arch. Pharm., 317, 336-339.

Csuk, R., Muller, N. and Sterk, H.Z. 1985. "^{15}N- und ^{11}B-NMR-untersuchungen an 8-gliedrigen Bor-Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclen", Naturforsch. B., 40, 987-989.

Cutler, R.R. and Wilson, P. 2004. "Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillan-resistant Staphylococcus aureus", Brit. J. Biomed. Sci., 61,71-74.

Çelik, C., Tümer, M. and Serin, S. 2002. "Complexes of tetradentate Schiff base ligands with divalent transition metals", Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 32(10), 1839-1854.

D'Souza, D., Smith, P.M., Zandler, M.E., McCarty, A.L., Itou, M., Araki, Y. and Ito, O. 2004. "Energy transfer followed by electron transfer in a supramolecular triad composed of boron dipyrrin, zinc porphyrin, and fullerene: A Model for the photosynthetic antenna-reaction center complex", J. Am. Chem. Soc., 126, 7898-7907.

Davidson, B.S. 1993. "Ascidians: Producers of amino acid-derived metabolites", Chem. Rev., 93, 1771-1791

Davis, A.P. and James, T.D., ed. Schrader, T. and Hamilton, A.D. 2005. "in Functional Synthetic Receptors", Wiley-VCH, Weinheim, 45–110.

Davis, C.J., Lewis, P.T., Billodeaux, D.R., Fronczek, F.R., Escobedo, J.O., Strongin and R.M. 2001. "Hydrogen bonding of a monoester of a phenylboronic acid has recently been observed in a molecular network", Org. Lett., 3, 2443-2445.

Davis, C.W. and Daly, J.W. 1979. "A simple direct assay of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase activity based on the use of polyacrylamide-bononate affinity gel chromatography", J. Cyclic Nucleotide Res., 5, 65-74.

Davis, I.E., Shen, J. and Royer, R.E. 1994. "In vitro synergism of concentrated Allium sativum extract and amphotericin B against Cryptococcus neoformans", Planta Med., 60,546-549.

Dehghan, G., Dolatabadi, J.E.N., Jouyban, A, Zeynali, K.A., Ahmadi, S.M. and Kashanian, S. 2011. "Spectroscopic studies on the interaction of quercetin-terbium(III) complex with calf thymus DNA", DNA Cell Biol., 30, 195-201.

Desiraju, G.R. 1995. "Supramolecular synthons in crystal engineering-A new organic synthesis", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, 2311-2327.

Dini, C., Fabbri, A. and Geraci, A. 2011. "The potential role of garlic (Allium sativum) against the multi-drug resistant tuberculosis pandemic: A review", Ann. Ist. Super. Sanita, 47, 465-473.

DiPaolo, J.A. and Carruthers, C. 1960. "The effect of allicin from garlic on tumor growth", Cancer Res.,20, 431-434.

Du Bois, J., Tomooka, C.S., Hong, J. and Carreira, E.M. 1997. "Nitridomanganese(V) complexes: Design, preparation, and use as nitrogen atom-transfer reagents", Acc. Chem. Res., 30, 364-372.

Eggert, H., Frederiksen, J., Morin, C. and Norrild, J.C. 1999. "A new glucose-selective fluorescent bisboronic acid. first report of strong α-furanose complexation in aqueous solution at physiological pH1", J. Org. Chem., 64, 3846-3852.

Elfeky, S.A., D'Hooge, F., Poncel, L. Chen, W.B., Perera, S.P., van den Elsen, J.M.H., James, T.D., Jenkins, A.T.A., Cameron, P.J. and Fossey, J.S. 2009. "A surface plasmon enhanced fluorescence sensor platform", New J. Chem., 33, 1466-1469.

Elfeky, S.A., Flower, S.E., Masumoto, N., D'Hooge, F., Labarthe, L., Chen, W., Len, C., James, T.D. and Fossey, J.S., 2010. "Diol appended quenchers for fluorescein boronic acid", Chem. Asian J., 5, 581-588.

Elliott, P.J. and Ross, J.S. 2001. "The proteasome: a new target for novel drug therapies", Am. J. Clin. Pathol.,116, 637-546.

Entwistle, C.D. and Marder, T.B. 2002. "Boron chemistry lights the way: Optical properties of molecular and polymeric systems", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 41, 2927-2931.

Eriksson, B.M. and Wikstrom, M. 1991. "Determination of vanillylmandelic acid in urine by coupled-column liquid chromatography combining affinity to boronate and separation by anion exchange", J. Chromatogr. Biomed., 567, 1-9.

Eriksson, B.M. and Wikström, M. 1992. "Determination of catecholamines in urine by liquid chromatography and electrochemical detection after online sample purification on immobilized boronic acid", J. Chromatogr., 593, 185-190.

Eshghi, H., Rahimizadeh, M., Zokaei, M., Eshghi, S., Eshghi, S., Faghihi, Z., Tabasi, E. and Kihanyan, M. 2011. "Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bis-sulphonamide and disulphides", Eur. J. Chem., 2(1), 47-50.

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST Document E.DEF 7.2: Method for the determination of broth dilution of antifungal agents for fermentative yeasts; revised March, 2012.

Fakuda, T. and Katsuki, L. 1997. "Highly enantioselective cyclopropanation of styrene derivatives using Co(III)-salen complex as a catalyst", Tetrahedron, 53, 7201-7208.

Fakuda, T. and Katsuki, T. 1997. "Highly enantioselective cyclopropanation of styrene derivatives using Co(III)-salen complex as a catalyst", Tetrahedron, 53, 7201-7208.

Fang, H., Kaur, G. and Wang, B. 2004. "Progress in boronic acid-based fluorescent glucose sensors", J. Fluoresc., 14, 481-489.

Farfán, N., Hopfl, H., Barba, V., Ochoa, M.E., Santillan, R., G6mez, E. and Gutierrez, A. 1999. "New perspectives for boronic esters in macrocyclic chemistry", J. Organomet. Chem., 581, 70-81.

Fossey J.S. and James, T.D. 2011. In Supramolecular Chemistry, ed. Gale, P.A and Steed, J.W., Wiley, 1124-1150.

Fossey, J.S. and James, T.D. 2009. "In Reviews in Fluorescence, ed. Geddes, C.D. and Lakowicz, J. R., Springer, 103-118.

Frankland, E. 1862. "XLVI.-On a new series of organic compounds containing boron", J. Chem. Soc.,15, 363-381.

Frankland, E. and Duppa, B.F. 1860. "Vorläufige Notiz über Boräthyl", Justus Liebigs Ann. Chem., 115, 319-322.

Frankland, E. and Duppa, B.F. 1860. "I. On boric ethide", Proc. Royal Soc. (London), 10, 568.

Frantzen, F., Grimsrud, K., Heggli, D.E. and Sundrehagen, E. 1995. "Protein-boronic acid conjugates and their binding to low-molecular-mass cis-diols and glycated hemoglobin", J. Chromatogr. B, 670, 37-45.

Fujita, N., Shinkai, S. and James, T.D. 2008. "Boronic acids in molecular self-assembly", Chem. Asian J., 3, 1076-1091.

Gamoh, K. and Takatsuto, S. 1989. "A boronic acid derivative as a highly sensitive fluorescence derivatization reagent for brassinosteroids in liquid chromatography", Anal. Chim. Acta, 222, 201-204.

Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwala, A., Amiji, M. 2008. "A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery", J. Control. Release, 126, 187-204.

Gao, S., Wang, W. and Wang, B. 2001. "Building fluorescent sensors for carbohydrates using template-directed polymerizations", Bioorg. Chem., 29, 308-320.

Georgiou, I., Ilyashenko, G. and Whiting, A. 2009. "Synthesis of aminoboronic acids and their applications in bifunctional catalysis", Accounts Chem. Res., 42, 756-768.

Ghose, B.N. 1986. "Schiff base complexes of boron: Reaction of boron acetate with dibasic quadridentate Schiff bases", Synth. React. Inorg. Met.-Org Chem., 16, 1383-1393.

Gildengorn, V.D. 1996. "Reversed-phase affinity chromatography of ecdysteroids with boronic acid-containing eluents", J. Chromatogr. A, 730, 147-152.

Giles, R.L., Howard, J.A.K., Patrick, L.G.F., Probert, M.R., Smith, G.E., Whiting, A. 2003. "Synthesis and structure of potential Lewis acid–Lewis base bifunctional catalysts: 1-*N*,*N*-dimethylamino-8-bororonaphthalene derivatives", J. Organomet. Chem., 680, 257-262.

Gimenez, M.A., Solanes, R.E. and Gimenez, D.F. 1988. "Growth of *Clostridium Botolinumin* media with garlic", Rev. Argent. Microbiol., 2, 17-24 .

Goncagul, G and Ayaz, E. 2010. "Antimicrobial effect of garlic (allium sativum)", Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov., 5, 91-93.

Gonzales-Fandos, E., Garcia-Lopez, M.L., Sierrra, M.L. and Otera, A. 1994. "Staphylococcal growth and enterotoxins (A-D) and thermonuclease synthesis in the presence of dehydrated garlic", J. Appl. Bacteriol., 77, 549-552.

Granda-Valdes, M., Badia, R., Pina-Luis, G. and Diaz-Garcia, M.E. 2000. "Photoinduced electron transfer systems and their analytical application in chemical sensing", Quimica Analitica (Barcelona), 19, 38-53.

Gray Jr., C.W. and Houston, T.A. 2002. "Boronic acid receptors for α-hydroxycarboxylates: High affinity of Shinkai's glucose receptor for tartrate", J. Org. Chem., 67, 5426-5428.

Gull, I., Saeed, M., Shaukat, H., Aslam, S.M., Samra, Z. and Athar, A. 2012. "Inhibitory effect of Allium sativum and Zingiber officinale extracts on clinically important drug resistant pathogenic bacteria", Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., 11(8), 1-6.

Gupta, R., Thakur, B., Singh, P., Singh, H.B., Sharma, V.D., Katoch, V.M. and Chauhan, S.V. 2010. "Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates", Ind. J. Med. Res., 131, 809-813.

Gurian, P.L., Cheatham, L.K., Ziller, J.W. and Barron, A.R. 1991. "Aluminium complexes of N,N′-ethylenebis (salicylideneimine)(H_2salen). X-Ray crystal structures of [{Al (salen)}$_2$(μ-O)]· MeCN and [Al ($OC_6H_2Me_3$-2,4,6)(salen)]", J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1449-1456.

Hall, D.G. 2005. "Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany,; 2-35

Hamachi, K., Irie, R. and Katsuki, L. 1996. "Asymmetric benzylic oxidation using a Mn-Salen complex as catalyst", Tetrahedron Lett., 37, 4979-4982.

Hannan, A., Ikram, U.M., Usman, M, Hussian, S., Absar, M. and Javed, K. 2011. "Antimycobacterial activity of garlic (Allium sativum) against multi-drug resistant and non-multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis", Pak. J. Pharm. Sci., 24, 81-85.

Hawthorne, M.F. and Lee, M.W.A 2003. "Critical Assessment of boron target compounds for boron neutron capture therapy", J. Neuro-Oncol., 62, 33-45.

Heldreth, B. and Turos, E. 2005. "Microbiological properties and modes of action of organosulfur-based anti-infectives", Curr. Med. Chem. Anti-Infect. Agents, 4, 295-315.

Hill, M.S. and Atwood, D.A. 1998. "Formation and reactivity of five-coordinate gallium supported by Salen ligands", Eur. J. Inorg. Chem., 67-72.

Hill, M.S. and Atwood, D.A. 1998. "Synthesis and reactivity of five-coordinate indium halides and alkyls", Main Group Chem., 2, 191-202.

Hill, M.S., Wei, P. and Atwood, D.A. 1998. "Bimetallic mixed-metal complexes of the salen(^{t}Bu) ligands", Polyhedron, 17, 811-819.

Hoare, T. and Pelton, R. 2007. "*N,N′*-ethylenebis(salicylideneiminato) transition metal ion chelates", Macromolecules, 40, 670-678.

Hobday, M.D. and Smith, T.D. 1972. "N,N′-ethylenebis(salicylideneiminato) transition metal ion chelates", Coord. Chem. Rev., 9, 311-337.

Hohaus, E. and Fresenius Z. 1983. "Boron chelates and boron-metal chelates", Anal. Chem., 315, 696-699.

Hollis, T.K., Oldenkirk, W., Robinson, N.P., Whelan, J. and Bosnich, B. 1993. "Homogeneous catalysis. transition metal based lewis acid catalysts", Tetrahedron, 49, 5415-5430.

Hopfl, H. 2002. "Structure and bonding in boron-containing macrocycles and cages-comparison to related structures with other elements including organic molecules", Struct. Bonding, 103, 1-56.

Hopfl, H. and Farfan, N. 1997. "New macrocyclic oligoboronates", J. Organomet. Chem., 547, 71-77.

Hopfl, H., Sanchez, M., Barba, V., Farfan, N., Rojas, S. and Santillan, R. 1998. "Synthesis and study of monomeric and dimeric boronates by spectroscopic methods and X-ray crystallography", Inorg. Chem., 37, 1679-1692.

Ilic, D.P., Nikolic, V.D., Nikolic, L.B., Stankovic, M.Z. and Stanojevic, L.P. 2010. "Antioksidativna i antimikrobna aktivnost sintetisanog alicina i alicina inkorporiranog u gel", Hem. Ind., 64, 85-91.

Ivanov, A.E., Galaev, I.Y. and Mattiasson, B. 2005. "Binding of adenosine to pendant phenylboronate groups of thermoresponsive copolymer: A quantitative study", Macromol Biosci., 5, 795-800.

Ivanov, A.E., Panahi, H.A., Kuzimenkova, M.V., Nilsson, L., Bergenstahl, B., Waqif, H.S., Jahanshahi, M., Galaev, I.Y. and Mattiasson, B. 2006. "Affinity adhesion of carbohydrate particles and yeast cells to boronate-containing polymer brushes grafted onto siliceous supports", Chem. Eur. J., 12, 7204-7214.

Jacobsen, E.N. 1993. "Asymmetric, catalytic epoxidation of unfunctionalized olefins, in: Ojima, I. (Ed.), Catalytic Asymmetric Synthesis" , VCH Publishers, New York, 159-202.

Jacobsen, E.N., Kakiuchi, F., Konsler, R.G., Larrow, J.F. and Tokunaga, M. 1997. "Enantioselective catalytic ring opening of epoxides with carboxylic acids", Tetrahedron Lett., 38, 773-776.

Jacobsen, E.N., Zhang, W., Muci, A.R., Ecker, J.R. and Deng, L. 1991. "Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane", J. Am. Chem. Soc., 113, 7063-7064.

James, T. D. 2005. In Boronic Acids in Organic Synthesis and Chemical Biology, ed. D. G. Hall, Wiley-VCH, Weinheim, 441-480.

James, T. D. 2007. "Saccharide-selective boronic acid based photoinduced electron transfer (PET) fluorescent sensors", Top. Curr. Chem., 277, 107-152.

James, T.D., Linnane, P. and Shinkai, S. 1996. "Fluorescent saccharide receptors: A sweet solution to the design, assembly and evaluation of boronic acid derived PET sensors", Chem. Commun., 281-288.

James, T.D., Sandanayake, K.A.R.S. and Shinkai, S. 1996. "Saccharide sensing with molecular receptors based on boronic acid", Angew. Chem. Int. Ed., 35, 1910-1922.

James, T.D., Sandanayake, K.R.A.S., Iguchi, R. and Shinkai, S. 1995. "Novel saccharide-photoinduced electron transfer sensors based on the interaction of boronic acid and amine", J. Am. Chem. Soc., 117, 8982-8987.

James, T.D., Sandanayake, K.R.A.S., Shinkai, S. 1995. "Chiral discrimination of monosaccharides using a fluorescent molecular sensor", Nature (London), 374, 345-347.

James, T.D. and Shinkai, S. 2002. "Artificial receptors as chemosensors for carbohydrates", Top. Curr. Chem., 218, 159-200.

Janjua, N.K., Siddiqa, A., Yaqub, A., Sabahat, S., Qureshi, R. and ul Haque, S. 2009. " Spectrophotometric analysis of flavonoid–DNA binding interactions at physiological conditions", Spect. Chim. Acta A, 74(5), 1135-1137.

Jiang, G.-B., Xie, Y.-Y., Lin, G.-J., Huang, H.-L., Liang, Z.-H. and Liu Y.J., 2013. "Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity studies of ruthenium(II) polypyridyl complexes", J. Photoch. Photobio. B, 129, 48-56.

Jogensen, A.K. 1989. "Transition-metal-catalyzed epoxidations", Chem Rev., 89, 431-458.

Jourdan, H., Gouhier, G., Van Hijfte, L., Angibaud, P., Piettre, S.R. 2005. "On the use of boronates in the Petasis reaction", Tetrahedron Lett., 46, 8027-8031.

Karnati, V.V., Gao, X., Gao, S., Yang, W., Ni, W., Sankar, S. and Wang, B.A 2002. "Glucose-selective fluorescence sensor based on boronicacid-diol recognition", Bioorg. Med. Chem. Lett., 12(23), 3373-3377.

Karpa, M.J., Duggan, P.J., Griffin, G.J. and Freudigmann, S.J. 1997. "Competitive transport of reducing sugars through a lipophilic membrane facilitated by aryl boron acids", Tetrahedron, 53, 3669-3678.

Kashanian, S. and Dolatabadi, J.E.N. 2009. "In vitro study of calf thymus DNA interaction with butylated hydroxyanisole", DNA Cell Biol., 28(10), 535-540.

Kataoka, K., Miyazaki, H., Bunya, M., Okano, T. and Sakurai, Y. 1998. "Totally synthetic polymer gels responding to external glucose concentration: Their preparation and application to on−off regulation of insulin release", J. Am. Chem. Soc., 120, 12694-12695.

Katif, N., Harries, R.A., Kelly, A.M., Fossey, J.S., James, T.D. and Marken, F.J. 2009. "Boronic acid-facilitated α-hydroxy-carboxylate anion transfer at liquid/liquid electrode systems: the EICrev mechanism Solid State Electrochem", 13, 1475-1482

Katsuki, T. 1995. "Catalytic asymmetric oxidations using optically active (salen)manganese(III) complexes as catalysts", Coord. Chem. Rev., 140, 189-214.

Kaufman, M.D., Greico, P.A. and Bougie, D.W. 1993. "Functionalization of unactivated carbon-hydrogen bonds in steroids via (salen)manganese(III) complexes", J. Am. Chem. Soc., 115, 11648-11649.

Kawakishi, S. and Morimitsu, Y. 1994. "Sulfur chemistry of onion and inhibitory factors of the arachidonic acid cascade. In Food Phytochemicals for Cancer Prevention I" ACS Symposium Series, American Chemical Society, 546, 120-127.

Keizer, T.S., DePue, L.J., Parkin, S. and Atwood, D.A. 2002. "Catalytic dealkylation of phosphates with binuclear boron compounds", J. Am. Chem. Soc., 124, 1864-1865.

Kelly, A.M., Pérez-Fuertes, Y., Fossey, J.S., Yeste, S.L., Bull, S.D. and James, T.D. 2008. "Simple protocols for NMR analysis of the enantiomeric purity of chiral diols", Nat. Protoc., 3, 215-219.

Khodavandi, A., Hormal, N.S, Alizadeh, F., Scully, O.J., Sidik, S.M., Othman, F., Sekawi, Z., Ng, K.P. and Chong, P.P. 2011. "Comparison between allicin and fluconazole in *Candida albicans* biofilm inhibition and in suppression of *HWP1* gene expression", Phytomedicine, 19, 56-63.

Khotinsky, E., Melamed, M. 1909. "Die Wirkung der magnesiumorganischen Verbindungen auf die Borsäureester", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 42, 3090-3096.

Kliegel, W., Amt, H., Becker, H., Lauterbach, U., Lubkowitz, G., Rettig, S.J. and Trotter, J. 1994. "Structural studies of organoboron compounds LXII. Synthesis and structure of various *N*-alkylated 1,3-dioxa-4-aza-2-boracyclohexanes", Can. J. Chem., 72, 2118-2130.

Konsler, R.G., Karl, J. and Jacobsen, E.N. 1998. "Cooperative asymmetric catalysis with dimeric Salen complexes", J. Am. Chem. Soc., 120, 10780-10781.

Kosower, E.M. 1989. "Glutathione", Part A, ed. by Dolphin, D., Poulson, R. and Avvamovic, O., Jhon Wiley, 115-120; New York.

Kotha, S., Lahiri, K. and Kashinath, D. 2002. "Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis", Tetrahedron, 58, 9633-9695.

Kumar, K.A, Reddy, K.L. and Satyanarayana, S. 2011. "Synthesis, DNA binding, DNA photocleavage and antimicrobial activity of $[Co(bpy)_2DMHBT]^{3+}$, $[Co(dmb)_2DMHBT]^{3+}$ and $[Co(phen)_2DMHBT]^{3+}$ complexes", Spectrosc. Lett., 44, 27-37.

Kunkely, H. and Vogler, A. 2001. "Optical properties of boron, gallium and gold complexes with Salen ligands. Emission from intraligand excited states under ambient conditions", Inorg. Chim. Acta, 321, 171-174.

Larrow, J.F. and Jacobsen, E.N. 1994. "Kinetic resolution of 1,2-dihydronaphthalene oxide and related epoxides via asymmetric C-H hydroxylation", J. Am. Chem. Soc., 116, 12129-12130.

Lavigne, J.J. and Anslyn, E.V. 1999. "Teaching old indicators new tricks: A colorimetric chemosensing ensemble for tartrate/malate in beverages", Chem. Int. Ed., 38, 3666-3669.

Leighton, J.L. and Jacobsen, E.N. 1996. "Efficient synthesis of (*R*)-4-((trimethylsilyl)oxy)-2-cyclopentenone by enantioselective catalytic epoxide ring opening", J. Org. Chem., 61, 389 -390.

Li, B., Wever, W.J., Walsh, C.T. and Bowers, A.A. 2014. "Dithiolopyrrolones: Biosynthesis, synthesis, and activity of a unique class of disulfide-containing antibiotics", Nat. Prod. Rep., 31, 905-923.

Lindquist, N. and Fenical, W. 1990. "Polycarpamines A-E, antifungal disulfides from the marine ascidian *polycarpa auzata*", Tetrahedron Lett., 3, 2389-2392.

Liu, X.-C. and Scouten, W.H. 2000. "Boronate Affinity Chromatography" in Affinity Chromatography, Humana Press, 119-128.

Liu, Z. Q., Fang, Q., Cao, D. X., Wang, D. and Xu, G.B. 2004. "Triaryl boron-based A-π-A vs triaryl nitrogen-based D-π-D quadrupolar compounds for single-and two-photon excited fluorescence", Org. Lett., 6, 2933-2936.

Lorand, J.P. and Edwards, J.O. 1959. "Polyol complexes and structure of the benzeneboronate ion", J. Org. Chem., 24, 769-774.

Ma, W.M.J., Pereira Morais, M.P., D'Hooge, F., van den Elsen, J.M.H., Cox, J.P.L., James, T.D. and Fossey, J.S. 2009. "Dye displacement assay for saccharide detection with boronate hydrogels", Chem. Commun., 532-534.

Mancilla, T., Contreras, R. and Wrackmeyer, B. 1986. "New bicyclic organylboronic esters derived from iminodiacetic acids", J. Organomet. Chem., 307, 1-6.

Mancilla, T., Höpfl, H., Bravo, G. and Carrillo, L. 1997. "Crystal and molecular structure of (N→B) phenyl [N-methyliminodiacetate-O, O', N] borane", Main Group Met. Chem., 20, 31-36.

Martinez, L.E., Leighton, J.L., Carsten, D.H. and Jacobsen, E.N. 1995. "Highly enantioselective ring opening of epoxides catalyzed by (Salen)Cr(III) complexes", J. Am. Chem. Soc., 117, 5897-5898.

Matsumoto, A., Ikeda, S., Harada, A. and Kataoka, K. 2003. "Glucose-responsive polymer bearing a novel phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at physiological pH conditions", Biomacromolecules, 4, 1410-1416.

Matsumoto, A., Yoshida, R. and Kataoka, K. 2004. "Glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at the physiological pH", Biomacromolecules, 5, 1038-1045.

Matteson, D.S. 1989. "Boronic esters in stereodirected synthesis", Tetrahedron, 45, 1859-1885.

Merkl, R., HRádková, I., Filip, V. and Šmidrkal, J. 2010. "Antimicrobial and antioxidant properties of phenolic acids alkyl esters", Czech J. Food Sci., 28(4), 275-279.

Michaelis, A. and Becker, P. 1880. "Ueber monophenylborchlorid und die valenz des ors", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1, 58-61.

Michaelis, A. and Becker, P. 1882. "Ueber monophenylborchlorid und einige derivate desselben", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 15, 180-185.

Milner, J.A.A. 2001. "Historical perspective on garlic and cancer", J. Nutr., 131, 1027S-1031S.

Mirelman, D., Monheit, D. and Varon, S. 1987. "Inhibition of growth of *Entamoeba histolytica* by allicin, the active principle of garlic extract (*Allium sativum*)", J. Infect. Dis. 156, 243-244.

Miron, T., Rabinkov, A., Mirelman, D., Wilchek, M. and Weiner, L. 2000. "The mode of action of allicin: its ready permeability through phospholipid membranes may contribute to its biological activity", Biochim. Biophys. Acta, 1463, 20-30.

Miyaura, K., Yamada, A., Suzuki, A. 1979. "Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 866-867.

Miyaura, N. and Suzuki, A. 1981. " The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases", Synth. Commun., 11, 513-519.

Molander, G.A. and Ellis, N. 2007. "Organotrifluoroborates: Protected boronic acids that expand the versatility of the Suzuki coupling reaction", Accounts Chem. Res., 40, 275-286.

Moosun, S.B., Jhaumeer-Laulloo, S., Hosten, E.C., Betz, R. and Bhowon, M.G. 2015. "Crystal structures of *o,o′*-(*N,N′*-dipicolinyldene)diazadiphenyl disulfide and its copper (II) complex: Antioxidant, antibacterial and DNA-binding properties", Inorg. Chim. Acta, 430, 8-16.

Moschou, E.A., Sharma, B.V., Deo, S.K. and Daunert, S. 2004. "Fluorescence glucose detection: Advances toward the ideal *in vivo* biosensor", J. Fluoresc., 14, 535-547

Mu, Y., Nodwell, M., Pace, J.L., Shaw, J.-P and Judice, J.K. 2004. "Vancomycin disulfide derivatives as antibacterial agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 735-738.

Muñoz-Hernández, M.A., Keizer, T.S., Parkin, S., Patrick, B. and Atwood, D.A. 2000. "Group 13 cation formation with a potentially tridentate ligand", Organometallics, 19, 4416-4421.

Muñoz-Hernández, M.-A., Sannigrahi, B. and Atwood, D.A. 1999. "Five-coordinate, solvent-free aluminum cations", J. Am. Chem. Soc., 121, 6747-6748.

Naganawa, R., Iwata, N., Ishıkawa, K., Fukuda, H., Fujino, T. and Suzuki, A. 1996. "Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic", Appl. Environ. Microbiol., 62(11), 4238-4242.

Nakazawa, I., Suda, S., Masuda, M., Asai, M. and Shimizu, T. 2000. "Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic", Chem. Commun., 881-882.

Nishiyabu, R., Kubo, Y., James, T.D. and Fossey, J.S. 2011. "Boronic acid building blocks: tools for sensing and separation", Chem. Commun., 47, 1106-1123.

Nishiyabu, R., Kubo, Y., James, T.D. and Fossey, J.S. 2011. "Boronic acid building blocks: Tools for self assembly", Chem. Commun., 47, 1124-1150.

Norrild, J.C. and Eggert, H. 1996. "Boronic acids as fructose sensors. Structure determination of the complexes involved using $^{1}J_{CC}$ coupling constants", J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 2583-2588.

Norrild, J.C. and Eggert, H. 1995. "Evidence for mono- and bisdentate boronate complexes of glucose in the furanose form. Application of $^{1}J_{C\text{-}C}$ coupling constants as a structural probe", J. Am. Chem. Soc., 117, 1479-1484.

Noshikori, H. and Katsuki, T. 1996. "Catalytic and highly enantioselective aziridination of styrene derivatives", Tetrahedron Lett., 37, 9245-9248.

Nya, E.J. and Austin, B. 2009. "Use of garlic, *Allium sativum*, to control *Aeromonas hydrophila* infection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum)", J. Fish Dis., 32, 963-970.

Obalı, A. 2010, Değişik Uçlu Schıff Bazların Salen/Saloph Metal KomplekslerininSentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

O'Donnell, G., Poeschl, R., Zimhony, O., Gunaratnam, M., Moreira, J.B.C., Neidle, S., Evangelopoulos, D., Bhakta, S., Malkinson, J.P., Boshoff, H.I., Lenaerts, A. and Gibbons, S.J. 2009. "Bioactive pyridine-*N*-oxide disulfides from *Allium stipitatum*", Nat. Prod., 72, 360-365.

O'Gara, E.A., Hill, D.J. and Maslin, D. 2000. "Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*", J. Appl. Environ. Microbiol., 66, 2269-2273.

Ohe, T., Miyaura, N., Suzuki, A. 1993. "Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds with organic triflates", J. Org. Chem., 58, 2201-2208.

Oi, Y., Kawada, T., Kitamura, K., Oyama, F., Nitta, M., Kominato, Y., Nishimura, S., and Iwai, K.J. 1995. "Garlic supplementation enhances norepinephrine secretion,

growth of brown adipose tissue, and triglyceride catabolism in rats", Nutr. Biochem., 6, 250-255.

Palaksha, M.N., Ahmed, M. and Das, S. 2010. "Antibacterial activity of garlic extract on streptomycin resistant Staphylococcus aureus and Esherichia coli solely and in synergism with streptomycin", J. Nat. Sci. Biol. Med., 1, 12-15.

Palombo, E.A. 2011. "Traditional medicinal plant extract and natural products with activity against oral bacteria: Potantial application in the prevention and treatment of oral diseases", Altern. Med., 2011 (680354), 1-15.

Palucki, M., Hanson, P. and Jacobsen, E.N. 1992. "Asymmetric oxidation of sulfides with H_2O_2catalyzed by (salen)Mn(III) complexes", Tetrahedron Lett., 33, 7111-7114.

Park, E.S., Moon, W.S., Song, M.J., Kim, M.N., Chung, K.H. and Yoon, J.S. 2001. "Antimicrobial activity of phenol and benzoic acid derivatives", Int. Biodeter. Biodegr., 47(4), 209-214.

Parry, R.J. 1983. "Biosynthesis of some sulfur-containing natural products investigations of the mechanism of carbon-sulfur bond formation", Tetrahedron, 39, 1215-1238.

Pektaş, S., Bilge Koçak, S., Başterzi, N.S., Kılıç, Z., Zeyrek, C.T., Coban, B., Yildiz, U, Çelik, Ö. 2018. "*spiro*-Cylotriphosphazenes containing 4-hydroxyphenylethyl pendant arm: Syntheses, structural characterization and DNA interaction study", Inorg. Chim. Acta. 474, 51-65.

Perez, H.A., de la Rosa, M. and Apitz, R. 1994. "In vivo activity of ajoene against Rodent Malaria", Antimicrob. Agents Chemother., 38, 337-339.

Pérez-Fuertes, Y., Kelly, A.M., Fossey, J.S., Powell, M.E., Bull, S.D. and James, T.D. 2008. "Simple protocols for NMR analysis of the enantiomeric purity of chiral primary amines", Nat. Protoc., 3, 210-214.

Perks, C.A., Mill, A.J., Constantine, G., Harrison, K.G. and Gibson, J.A.B. 1988. "A review of boron neutron capture therapy (BNCT) and the design and dosimetry of a high-intensity, 24 keV, neutron beam for BNCT research", J. Radiol., 61, 1115-1126.

Phillips, M.D. and James, T.D. 2004. "Boronic acid based modular fluorescent sensors for glucose", J. Fluoresc., 14, 549-559.

Popov, A.M., Novikov, V.L., Radchenko, O.S. and Elyakov, G.B. 2002. "The cytotoxic and antitumor activities of the imidazole alkaloid polycarpin from the ascidian *Polycarpa aurata* and its synthetic analogues", Doklady Biochem. Biophys., 385, 213-218.

Pospisil, P.J., Carsten, D.H. and Jacobsen, E.N. 1996. "X-ray structural studies of highly enantioselective Mn(Salen) epoxidation", Catalysts Chem. Eur. J., 2, 974-980.

Psotova, J. and Janiczek, O. 1995. "Boronate affinity-chromatography and the applications", Chem. Listy., 89, 641-648.

Radechenko, O.S., Novikov, V.L., Willis, R.H., Murphy, P.T. and Elyakov, G.B. 1997. "Synthesis of polycarpine, a cytotoxic sulfur-containing alkaloid from the ascidian *Polycarpa aurata*, and related compounds", Tetrahedron Lett., 38, 3581-3584.

Rahman, M.S. 2007. "Allicin and other functional active components in garlic: Health benefits and bioavailability", Int. J. Food Properties, 10, 245-268.

Rahman, S., Parves, A.K., Islam, R. and Khan, M.H. 2011. "Antibacterial activity of natural spices on multiple drug resistant *Escherichia coli* isolated from drinking water, Bangladesh", Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.,10(10), 1-4.

Ramaraju, P., Gergeres, D., Turos, E., Dickey, S., Lim, D. V., Thomas, J. and Anderson, B. 2012. "Synthesis and antimicrobial activities of structurally novel *S*,*S*′-bis(heterosubstituted) disulfides", Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 3623-3631.

Rettig, S.J. and Trotter, J. 1977. "Crystal and molecular structure of phenylboronic acid, $C_6H_5B(OH)$", Can. J. Chem., 55, 3071-3075.

Reyes, H., Muñoz, B.M., Farfán, N., Santillan, R., Rojas-Lima, S., Lacroix, P.G. and Nakatani, K.J. 2002. "Synthesis, crystal structures, and quadratic nonlinear optical properties in a series of push–pull boronatederivatives", Mater. Chem., 12, 2898-2903.

Rivera, J.M., Rincón, S., Farfán, N. and Santillán, R. 2011. "Synthesis, characterization and X-ray studies of new chiral five-six-membered ring, [4.3.0] heterobicyclic system of monomeric boronates", J. Organomet. Chem., 696, 2420-2428.

Rusin, O., Alpturk, O., He, M., Escobedo, J.O., Jiang, S., Dawan, F., Lian, K., McCarroll, M.E., Warner, I.M., Strongin, R.M. 2004. "Macrocycle-derived functional xanthenes and progress towards concurrent detection of glucose and fructose", J. Fluoresc., 14, 611-615.

Russell, A.D. and Chopra, I., 1996. Understanding Antibacterial Action and Resistance, 2nd Edition, Ellis Horwood, London.

Rutherford, D. and Atwood, D.A. 1996. "Five-coordinate aluminum amides", Organometallics, 15, 4417-4422.

San-Blas, G., Marino, L., San-Blas, F. and Apitz-Castro, R. 1993. "Effect of ajoene on dimorphism of paracoccidioides brasiliensis", J. Med. Vet. Mycol., 31, 133-141.

San-Blas, G., San-Blas, F., Gil, F., Marino, L. and Apitz-Castro, R. 1989. "Inhibition of growth of the dimorphic fungus paracoccidioides brasiliensis by ajoene", Antimicrob. Agents Chemother., 33, 1641-1644.

Sánchez, M., Hopfl, H., Ochoa, M.E., Farfan, N., Santillan, R., RojasLima, S. 2002. "Facile preparation of [4.4]metacyclophane- and [5.5]paracyclophane-type macrocycles from arylboronic acids and salicylideneaminoaryl alcohols", Chem. -Eur. J., 8, 612-621.

Sánchez, M., Höpfl, H., Ochoa, M.-E., Farfán, N., Santillan, R. and Rojas, S. 2001. "Preparation of seven- and eight-membered boron heterocycles from different Salen ligands and arylboronic acids", Inorg. Chem., 40, 6405-6412.

Sánchez, M., Keizer, T.S., Parkin, S., Höpfl, H. and Atwood, D.A. 2002. Salen-supported dinuclear and trinuclear boron compounds", J. Organomet. Chem., 654, 36-43.

Sanchéz, M., Sanchéz, O., Höpfl, H., Ochoa, M.E., Doleres, C., Farfán, N. and Lima, S.R. 2004. "New boronates prepared from 2,4-pentanedione derived ligands of the NO_2 and N_2O_2 type-comparison to the complexes obtained from the corresponding salicylaldehyde derivatives", J. Organomet. Chem., 689, 811-822.

Sasaki, C., Nakajima, K., Kojima, M. and Fujita, J. 1991. "Preparation and characterization of optically active quadridentate Schiff base-titanium(IV) complexes and the catalytic properties of these complexes on asymmetric oxidation of methyl phenyl sulfide with organic hydroperoxides", J. Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 1318-1324.

Sastri. C.V, Eswaramoorthy, D., Giribabu, L. and Maiya, B.G. 2003. "DNA interactions of new mixed-ligand complexes of cobalt(III) and nickel(II) that incorporate modified phenanthroline ligands", J. Inorg. Biochem., 94, 138-145.

Schaus, S.E., Branalt, J. and Jacobsen, E.N. 1998. "Asymmetric hetero-Diels−Alder reactions catalyzed by chiral (Salen)chromium(III) complexes", J. Org. Chem., 63, 403-405.

Scrafton, D.K., Taylor, J.E., Mahon, M.F., Fossey, J.S. and James, T.D. 2008. "Click-fluors": Modular fluorescent saccharide sensors based on a 1,2,3-triazole ring", J. Org. Chem., 73, 2871-2874.

SeethaLekshmi, N. and Pedireddi, V.R. 2006. "First study of metal hybrids of boronic acids: Second-sphere coordination networks in the structures of 4-carboxyphenylboronic acid with some transition metals", Inorg. Chem., 45, 2400-2402.

Sergy, N., Fedorov, A., Bode, M., Stonik, V.A., Gorshkova, I.A., Schmid, P.C., Radchenko, O.S., Berdyshev, E.V., Dong, Z. 2004. "Alkaloid polycarpine and its synthetic derivative dimethylpolycarpine induce apoptosis in JB6 cells through p53- and caspase 3-dependent pathways", Pharmaceut. Res., 21, 2307-2319.

Shahabadi, N., Kashanian, S. and Ahmadipour, Z. 2011. "DNA binding and gel electrophoresis studies of a new silver(I) complex containing 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline ligands", DNA Cell Biol., 30, 187-194

Shahabadi, N., Kashanian, S., Shalmashi, K. and Roshanfekr, H. 2009. DNA interaction with $PtCl_2(LL)$ (LL=chelating diamine ligand: N,N-dimethyltrimethylendiamine) complex", Appl. Biochem. Biotech., 158, 1-10.

Shahabadi, N., Mohammadi, S. and Alizadeh, R. 2011. "DNA interaction studies of a new platinum(II) complex containing different aromatic dinitrogen ligands", Bioinorg. Chem. Appl., 1-8.

Shen, Y.-Z., Pan, Y., Wang, L.-Y., Dong, G., Jin, X.-P., Huang, X.-Y., Hu, H. 1999. "Synthesis and characterisation of alkyl-*N*,*N*′-bis(salicylidene)ethylenediamino- and alkyl-*N*,*N*′-bis(salicylidene)-1,2-phenylenediaminogallium or indium complexes: crystal structure of methyl-*N*,*N*′-bis(salicylidene)-1,2-phenylenediaminoindium", J. Organomet. Chem., 590, 242-247.

Shiino, D., Murata, Y., Kataoka, K., Koyama, Y., Yokoyama, M., Okano, T. and Sakurai, Y. 1994. "Preparation and characterization of a glucose-responsive insulin-releasing polymer device", Biomaterials, 15, 121-128.

Shiino, D., Murata, Y., Kubo, A., Kim, Y.J., Kataoka, K., Koyama, Y., Kikuchi, A., Yokoyama, M., Sakurai, Y. and Okano, T. 1995. "Amine containing phenylboronic acid gel for glucose-responsive insulin release under physiological pH", J. Control. Release, 37, 269-276.

Shinkai, S. and Takeuchi, M. 2004. "Molecular design of synthetic receptors with dynamic, imprinting, and allosteric functions", Biosens. Bioelectron., 20, 1250-1259.

Shinkai, S. and Takeuchi, M. 2005. "Molecular design of synthetic receptors with dynamic, imprinting, and allosteric functions", Bull. Chem. Soc. Jpn., 78, 40-51.

Shinkai, S. and Takeuchi, M. 1996. "Molecular design of artificial sugar sensing system" Trend in Anal. Chem., 15, 188-194.

Siddiqui, H.L., Zia-Ur-Rehman, M., Ahmad, N., Weaver, G.W. and Lucas, P.D. 2007. Synthesis and antibacterial activity of bis[2-amino-4-phenyl-5-thiazolyl] disulfides", Chem. Pharm. Bull., 55(7), 1014-1017.

Singhal, R.P. and Desilva, S.S.M. 1992. "Boronate affinity chromatography", Adv. Chromatogr. (Boca Raton, FL, U.S.), 31, 293-335.

Sirajuddin, M., Ali, S. and Badshah, A. 2013. "Drug–DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry", J. Photochem. Photobiol. B, 124, 1-19.

Soloway, A H., Tjarks, W., Barnum, B.A., Rong, F.-G., Barth, R.F., Codogni, I.M. and Wilson, J.G. 1998. "The chemistry of neutron capture therapy", Chem. Rev., 98, 1515-1562.

Soundararajan, S., Badawi, M., Kohlrust, C.M. and Hageman, J.H. 1989. "Boronic acids for affinity chromatography: Spectral methods for determinations of ionization and diol-binding constants", Anal. Biochem., 178(1), 125-134.

Springsteen, G. and Wang, B. 2002. "A detailed examination of boronic acid–diol complexation", Tetrahedron, 58, 5291-5300.

Srinivasan, K., Michand, P. and Kochi, J.K. 1986. "Epoxidation of olefins with cationic (salen)manganese(III) complexes. The modulation of catalytic activity by substituents", J. Am. Chem. Soc., 108, 2309-2320.

Striegler, S. 2003. "Selective carbohydrate recognition by synthetic receptors in aqueous solution", Curr. Org. Chem., 7, 81-102.

Sumiyoshi, H. and Wargovich, M.J. 1990. "Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulfur compounds", Cancer Res., 50, 5084-5087.

Takimoto, C.H. and Calvo, E. Chapter 3: Principles of Oncologic Pharmacotherapy in Pazdur, R., Wagman, L.D., Camphausen, K.A. and Hoskins, W.J. (Eds) Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 11th ed., 2008.

Tatarintsev, A.V., Vrizheshch, P.V., Schegolev, A.A., Yershov, D.E., Turgiev, A.S., Varfolomeyev, S.D., Kornilayeva, G.V., Makarova, T.V. and Karamov, E.V. 1992. "Ajoene antagonizes integrn dependent processes in HIV-infected T-lymphoblasts", AIDS, 6, 1215-1217.

Tatarintsev, A.V., Vrzhets, P.V., Ershow, D.E., Turgiev, A.S., Karamov, E.V., Kornilaveva, G.V., Makarova, T.V., Federov, N.A. and Varfolomeev, S.D. 1992. "The ajoene blockade of integrin-dependent processes in an HIV-infected cell system", Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.,11, 6-10.

Tokunaga, M., Larrow, J.F., Kakiuchi, F. and Jacobsen, E.V. 1997. "Asymmetric catalysis with water: Efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis", Science, 277, 936-938.

Torssell, K. 1964 In Progress in Boron Chemistry, Steinberg, H., McCloskey A. L. (Eds), Pergamon, 1, 369-415, New York.

Tsai, Y., Cole, I.I., Dav Lockwood, S.J., Simmons, V. and Wild, G.C. 1985. "Antiviral properties of garlic: In vitro effects on influenza B, herpes simplex and coxsackie viruses", Planta Med. 5, 460-461.

Tsao, S.M., Hsu, C.C. and Yin, M.C. 2003. "Garlic extract and two diallyl sulphides inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*infection in BALB/cA mice", J. Antimicrob. Chemother., 52, 974-980.

Tsao, S.M., Liu, W.H. and Yin, M.C. 2007. "Two diallyl sulphides derived from garlic inhibit meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*infection in diabetic mice", J. Med. Microbiol., 56, 803-808.

Tsao, S.M., Yin, M.C. 2001. "*In vitro* activity of garlic oil and four diallyl sulphides against antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*", J. Antimicrob. Chemother., 47, 665-670.

Turos, E., Revell, K.D., Ramaraju, P., Gergeres, D.A., Greenhalgh, K., Young, A., Sathyanarayan, N., Dickey, S., Lim, D., Alhamadsheh, M.M. and Reynolds, K. 2008. "Unsymmetric aryl-alkyl disulfide growth inhibitors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Bacillus anthracis*", Bioorg. Med. Chem., 16, 6501-6508.

Uchida, Y., Takahashi, T. and Sato, N. 1975. "The characteristics of the antibacterial activity of garlic", Jpn. J. Antibiot., 28, 638-642.

Urbina, J.A., Marchan, E., Lazardi, K., Visbal, G., Apitz-Castro, R., Gil, F., Aguirre, T. and Piras, M.M. 1993. "Inhibition of phosphatidylcholine biosynthesis and cell proliferation in *trypanosomacruzi* by ajoene, an antiplatelet compound isolated from garlic", Biochem. Pharmacol., 45, 2381-2387.

Van Aelstyn, M.A., Keizer, T.S., Klopotek, D.L., Liu, S., Muñoz-Hernández, M.-A., Wei, P. and Atwood, D.A. 2000. "Bimetallic aluminum and gallium chelates with N_2O_2 ligands", Organometallics, 19, 1796-1801.

Vander-Velde, S.L. and Jacobsen, E.N. 1995. "Kinetic resolution of racemic chromenes via asymmetric epoxidation: Synthesis of (+)-teretifolione B", J. Org. Chem., 60, 5380-5381.

Vargas, G., Hernández, I., Höpfl, H., Ochoa, M.E., Castillo, D., Farfán, N., Santillan, R. and Gómez, E. 2004. "Preparation and structural characterization of three types of homo- and heterotrinuclear boron complexes: Salen{[B−O−B][O_2BOH]}, Salen{[B−O−B][O_2BPh]}, and Salen{[B−O−B][O_2P(O)Ph]}", Inorg.Chem., 43, 8490-8500.

Velkers, F.C., Dieho, K., Pecher, F.W., Vernooij, J.C., van Eck, J.K. and Landman, W.J. 2011. "Efficacy of allicin from garlic against*Ascaridia galli* infection in chickens", Poultry Science, 90(2), 364-368.

Wang, W., Gao, X. and Wang, B. 2002. "Boronic acid-based sensors", Curr. Org. Chem., 6, 1285-1317.

Weber, G. 1983. "Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy", G.H.A. Clowes Memorial Lecture1 Cancer Res., 43, 3466-3492.

Weber, G. 1990. "Metabolic strategies in cancer chemotherapy", Bioscience Soc. Trans., 18, 74-78.

Weber, N.D., Andersen, D.O., North, J.A., Murray, B.K., Lowson, L.D. and Hughes, B.G. 1992. "*In vitro* virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds", Planta Med., 58, 417-423.

Wei, P. and Atwood, D.A. 1997. "Bimetallic borate derivatives of the Salen ligands", Inorg. Chem., 36, 4060-4065.

Wei, P. and Atwood, D.A. 1997. " An unusual imine (N=C) alkylalumination reaction", Chem. Commun., 1427-1428.

Wei, P., Keizer, T. and Atwood, D.A. 1999. "Synthesis and structures of Salen-supported borates containing siloxides", Inorg. Chem., 38, 3914-3918.

Wein, A.N., Stockhausen, A.T., Hardcastle, K.I., Saadein, M.R., Peng, S., Wang, D., Shin, D.M., Chen, Z. and Eichler J.F. 2011. "Tumor cytotoxicity of 5,6–dimethyl–1,10–phenanthroline and its corresponding gold(III) complex", J. Inorg. Biochem., 105(5), 663-668.

Weisberger, A.S. and Pensky, J. 1957. "Tumor-inhibiting effects derived from an active principle of garlic (Allium Sativum)", Science, 126, 1112-1114.

Westmark, P.R., Gardiner, S.J. and Smith, B.D. 1996. "Selective monosaccharide transport through lipid bilayers using boronic acid carriers", J. Am. Chem. Soc., 118, 11093-11100.

Westmark, P.R. and Smith, B.D. 1996. "Boronic acids facilitate the transport of ribonucleosides through lipid bilayers", J. Pharm. Sci., 85, 266-269.

Wimmer, M.A., Lochnit, G., Bassil, E., Muhling, K.H. and Goldbach, H.E. 2009. "Membrane-associated, boron-interacting proteins isolated by boronate affinity chromatography", Plant Cell Physiol., 50, 1292-1304.

Wiskur, S.L., Lavigne, J.L., Ait-Haddou, H., Lynch, V., Chiu, Y.H., Canary, J.W. and Anslyn, E.V. 2001. "pK_a values and geometries of secondary and tertiary amines complexed to boronic acids-implications for sensor design", Org. Lett., 3, 1311-1314.

Woodgate, P.D., Horner, G.M., Maynard, N.P. and Rickard, C.E.F. 2000. "Synthesis of dioxazaborocines from *N,N′*-alkylbridged-bis(bis(2-hydroxybenzyl) aminomethyl) amines", J. Organomet. Chem., 595, 215-223.

Woods, W.G. 1994. "An introduction to boron: History, sources, uses, and chemistry", Environ. Health Perspect., 102; 5-11.

Wulff, G. 1986. "Molecular recognition in polymers prepared by imprinting with templates", In Polymeric Reagents and Catalysis, ed.; Ford, W.T., ACS: Washington, D.C.,186-230.

Wulff, G. and Vesper, W. 1978. "Preparation of chromatographic sorbents with chiral cavities for racemic resolution", J. Chromatography, 167, 171-186.

Yalçın, N., Kenar, A., Arıcı, C., Atakol, O. and Taştekin, M. 2001. "The crystal structure of a dimeric complex formed between boric acid and N-2-hydroxyphenylsalicylaldimin", Main Group Met. Chem., 24(4), 247-248.

Yamada, Y. and Azuma, K. 1997. "Evaluation of the in vitro antifungal activity of allicin", Antimicrob. Agents Chemother., 11, 743-749.

Yan, J., Springsteen, G., Deeter, S. and Wang, B. 2004. "The relationship among pK_a, pH, and binding constants in the interactions between boronic acids and diols-it is not as simple as it appears", Tetrahedron, 49, 11205-11209.

Yang, W.Q., Gao, X.M. and Wang, B.H. 2003. "Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents", Med. Res. Rev., 23, 346-368.

Yang, W., Gao, S., Gao, X., Karnati, V.R., Ni, W., Wang, B., Hooks, W.B., Carson, J. and Weston, B., 2002. "Diboronic acids as fluorescent probes for cells expressing sialyl lewis X", Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 2175-2177.

Yang, W., He, H. and Drueckhammer, D.G. Angew. 2001. "Computer-guided design in molecular recognition: Design and synthesis of glucopyranose receptor", Chem. Int. Ed., 40, 1714-1718.

Yoon, J. and Czarnik, A.W. 1992. "Fluorescent chemosensors of carbohydrates. A means of chemically communicating the binding of polyols in water based on chelation-enhanced quenching", J. Am. Chem. Soc., 114, 5874-5875.

Yoshida, S., Kasuga, S. Hayashi, N., Ushiroguchi, T., Matsuura, H. and Nakagawa, S. 1987. "Antifungal activity of ajoene derived from garlic", Appl. Environ. Microbiol., 53, 615-617.

Yumatov, V.D., Il'inchik, E.A. and Volkov V.V. 2003. "X-ray spectra and electronic structure of boron compounds", Russ. Chem. Rev. 72(12), 1011-1034.

Zalepugin, D.Y., Tilkunova, N.A., Chernyshova, I.V., Vlasov, M.I. and Mulyukin, A.L. 2015. "Components of supercritical extracts of garlic and synthetic nonsymmetrical allyl disulfides as potential antimicrobial preparations", Russ. J. Phys. Chem. B, 9(7), 1059-1064.

EKLER

EK-1 Kütle Spektrumları

EK-2 FTIR Spektrumları

EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları

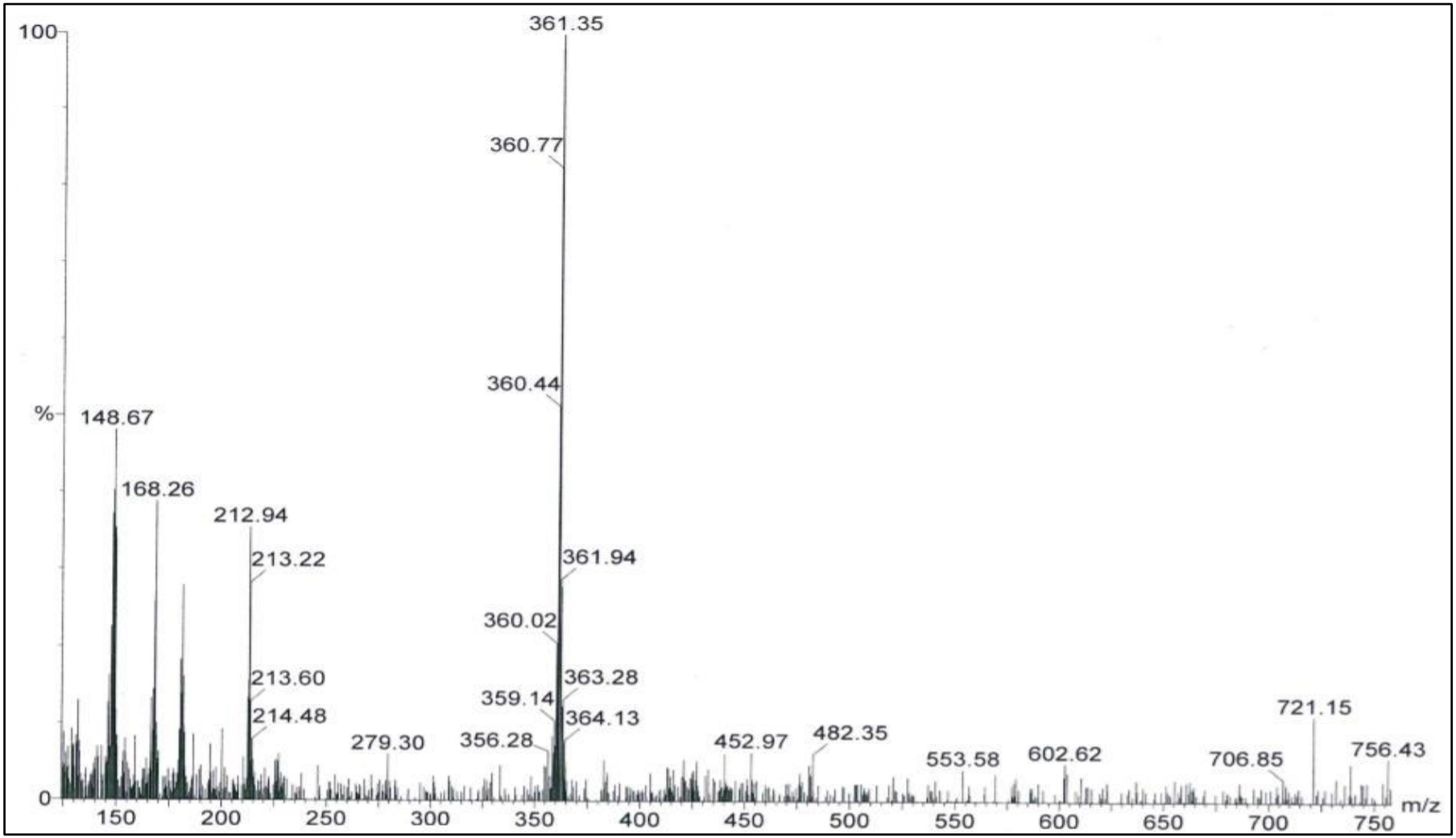
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları

EK-5 HSQC Spektrumları

EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları

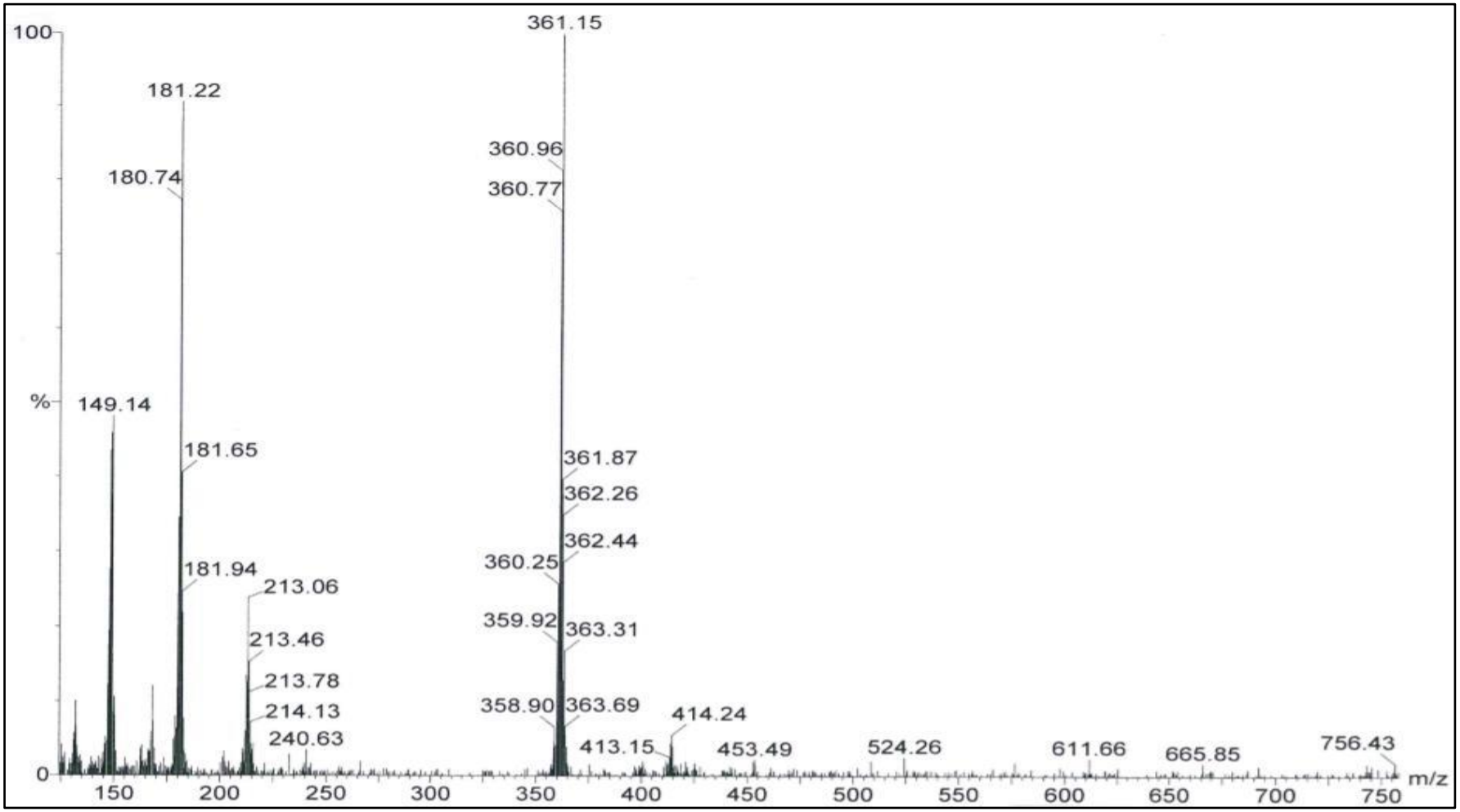
EK 1 Kütle Spektrumları

Bor Kompleksi (**2a**)'nın Kütle Spektrumu



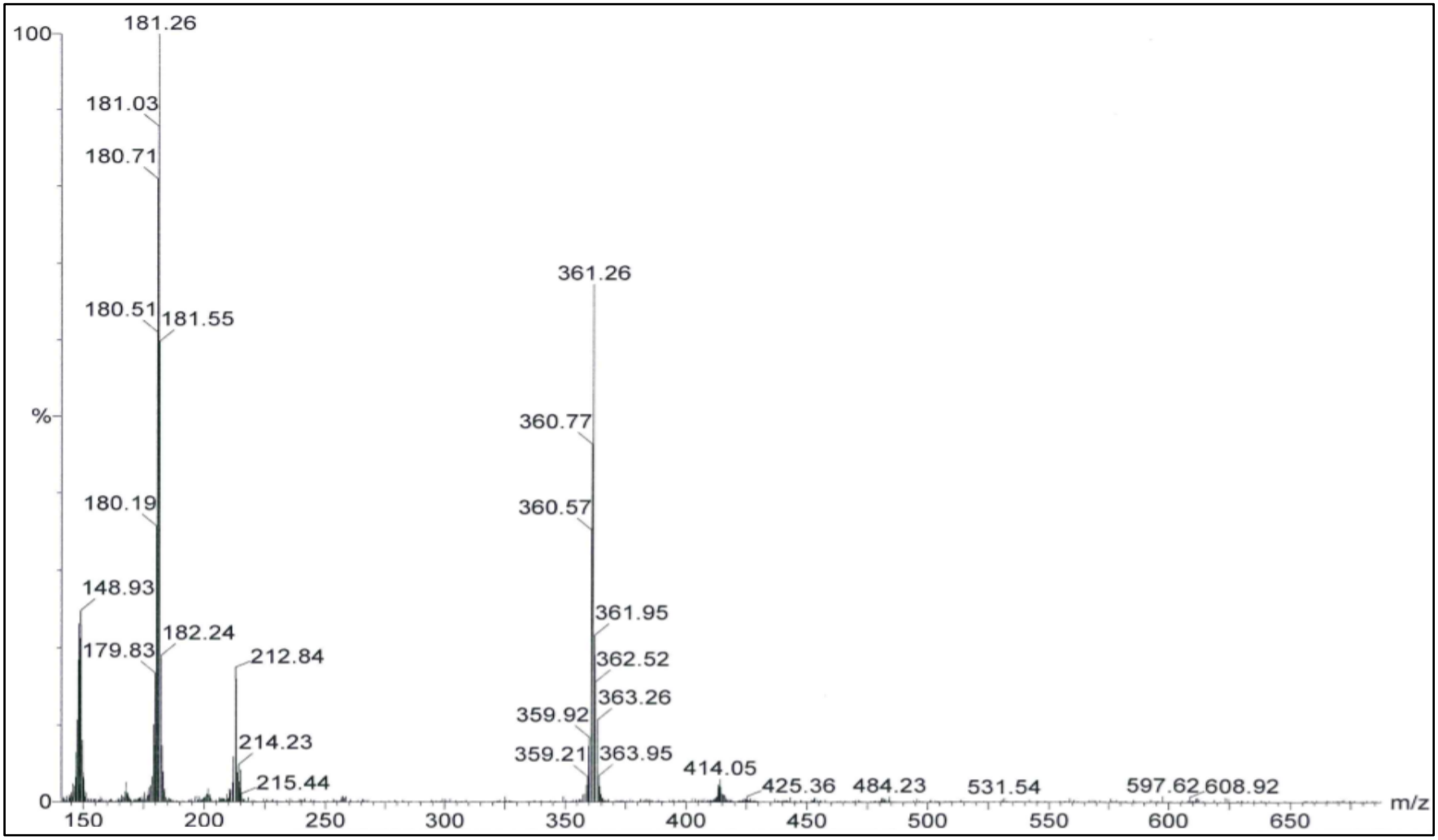
EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin Kütle Spektrumu



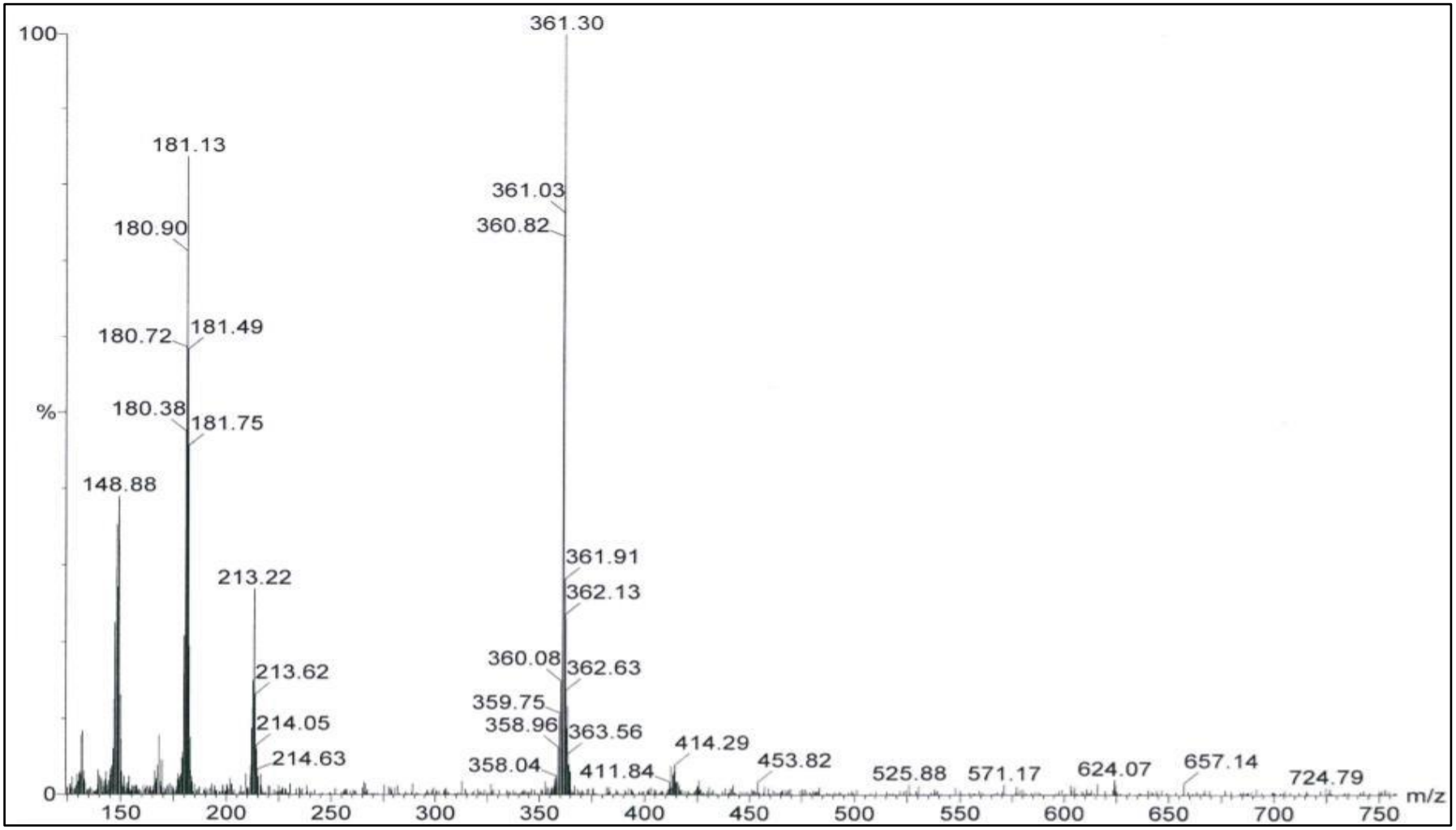
EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin Kütle Spektrumu



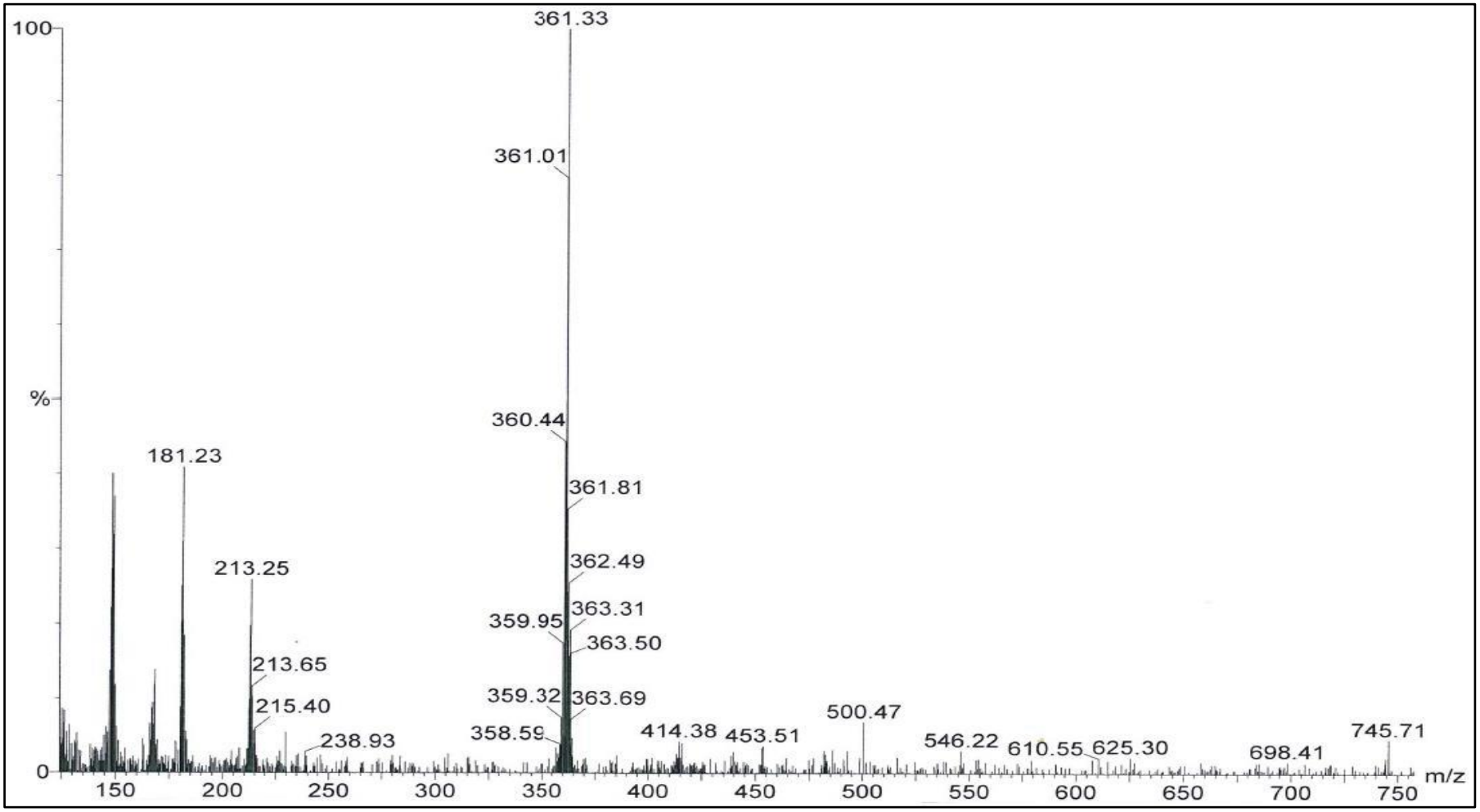
EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın Kütle Spektrumu



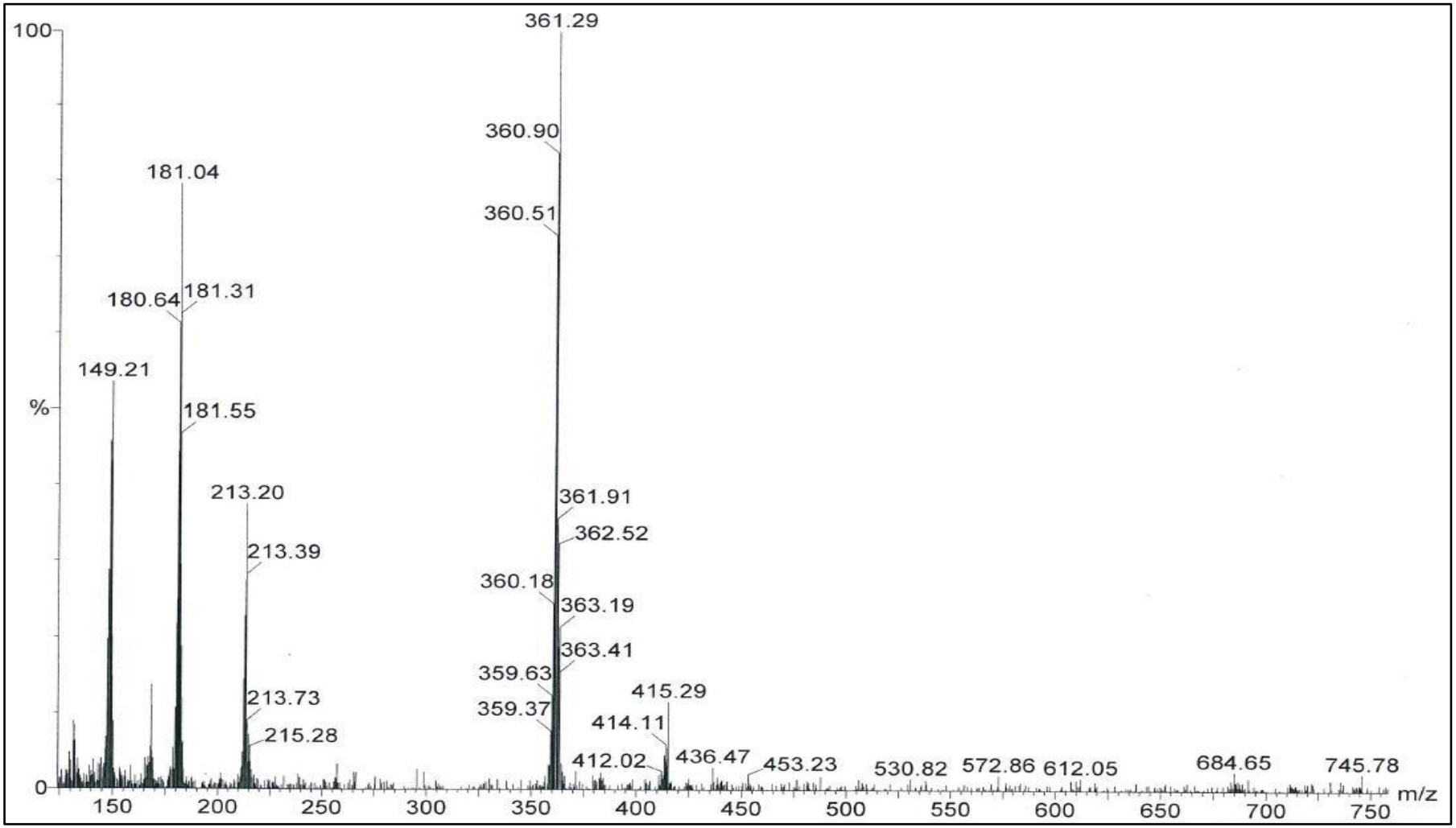
EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin Kütle Spektrumu



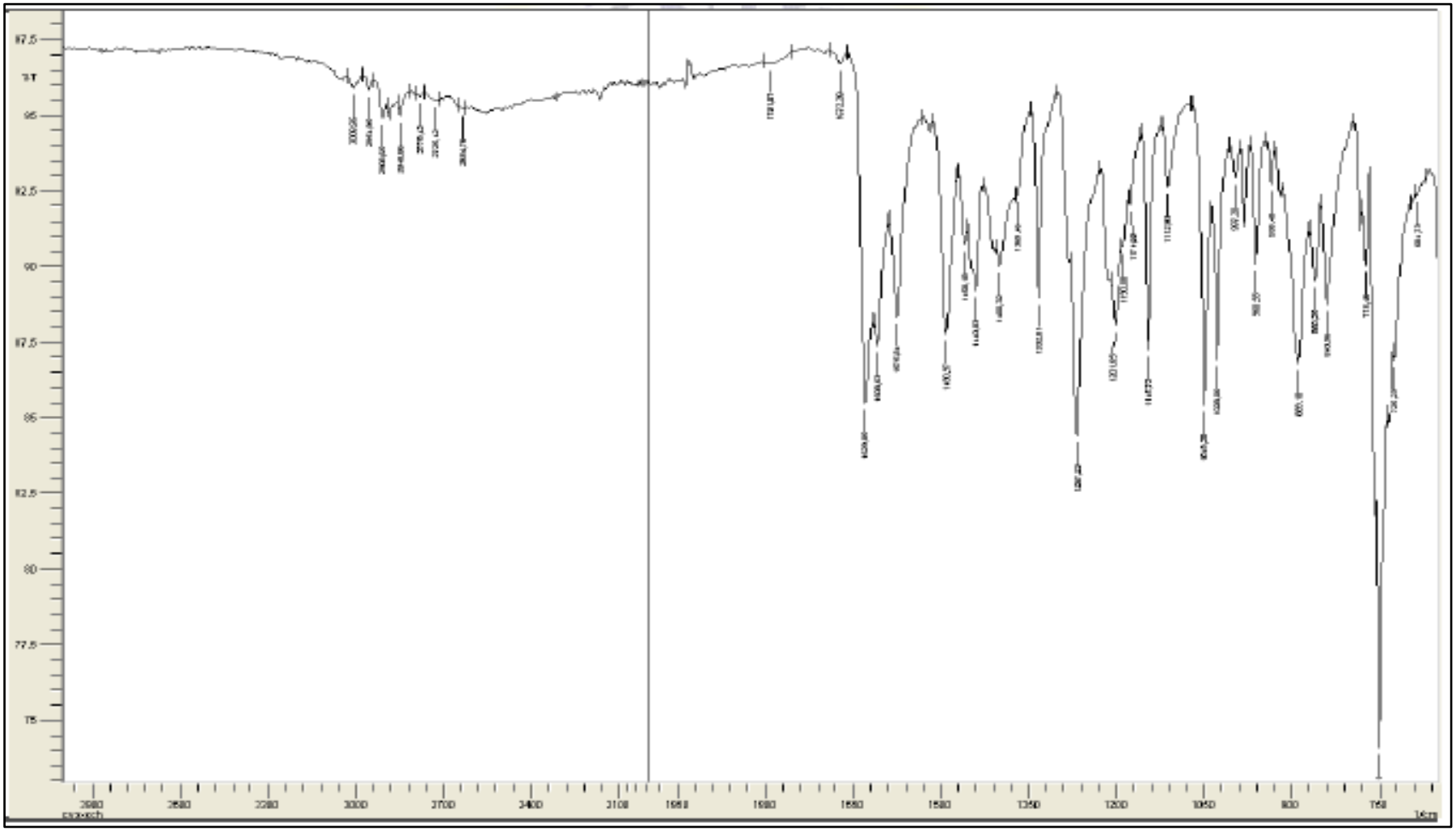
EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin Kütle Spektrumu

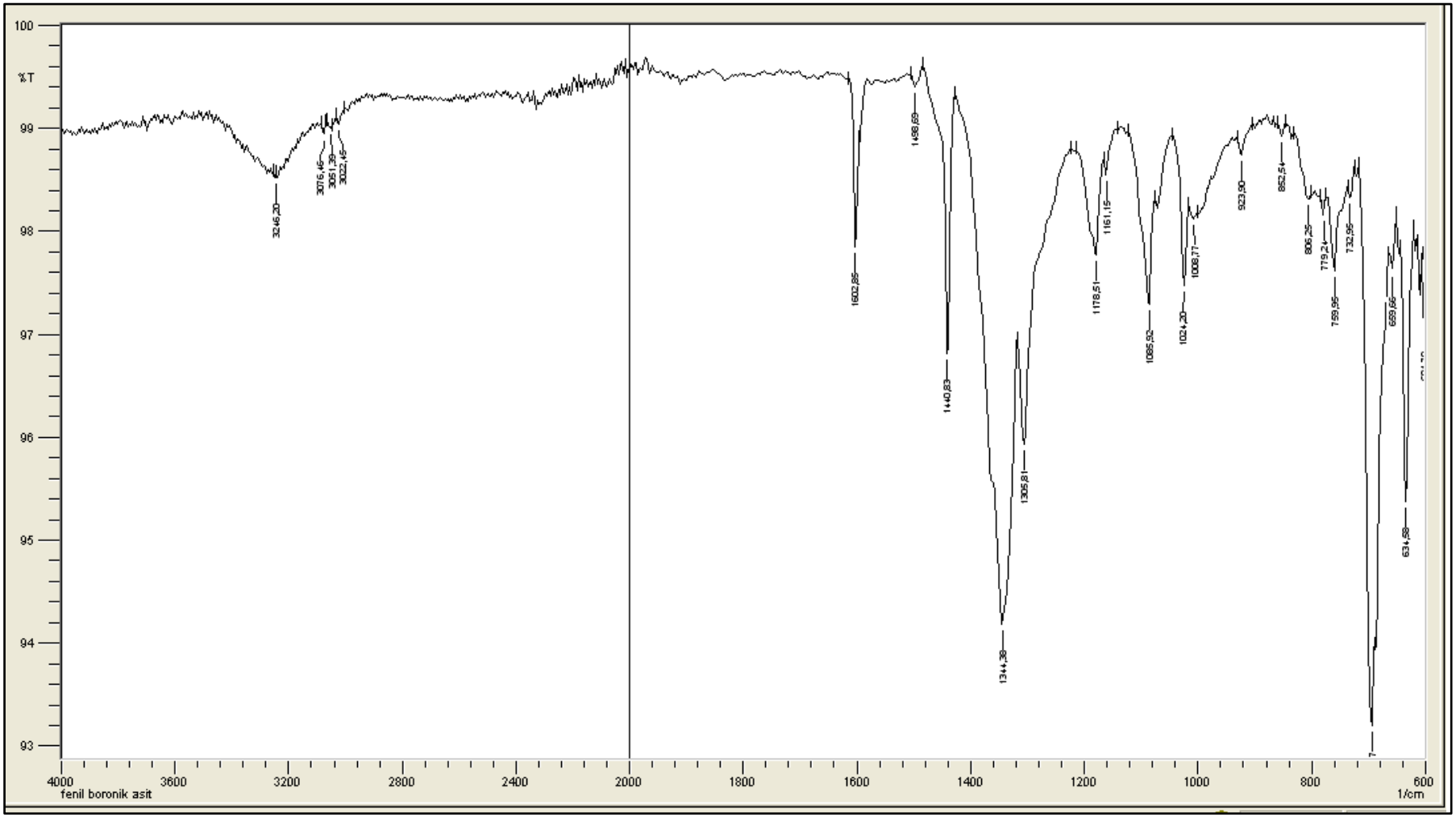


EK-2 IR Spektrumları

Sistamin Schiff bazı (**1**)'in IR Spektrumu

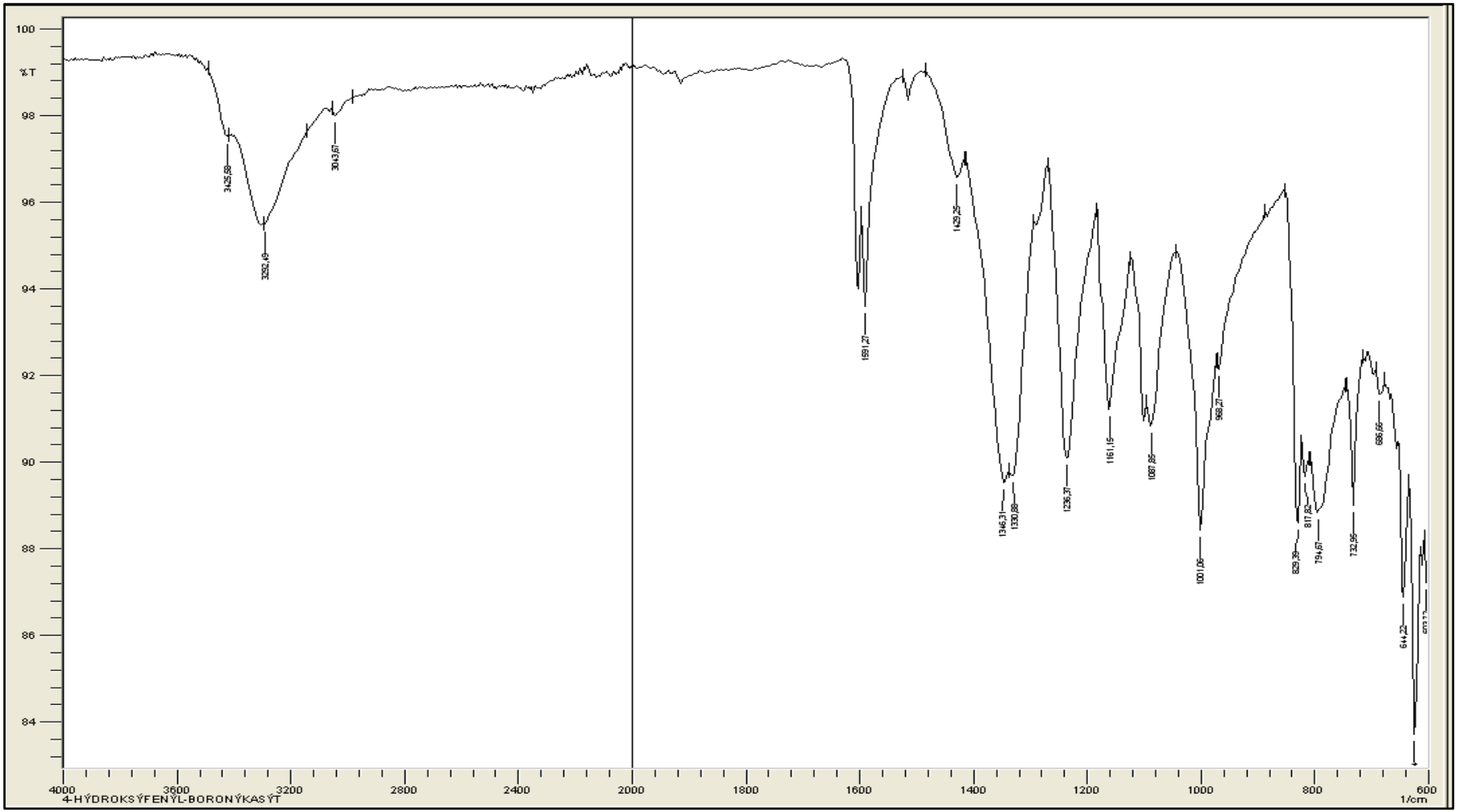


EK-2 IR Spektrumları (Devam)
Fenilboronik asit'in IR Spektrumu



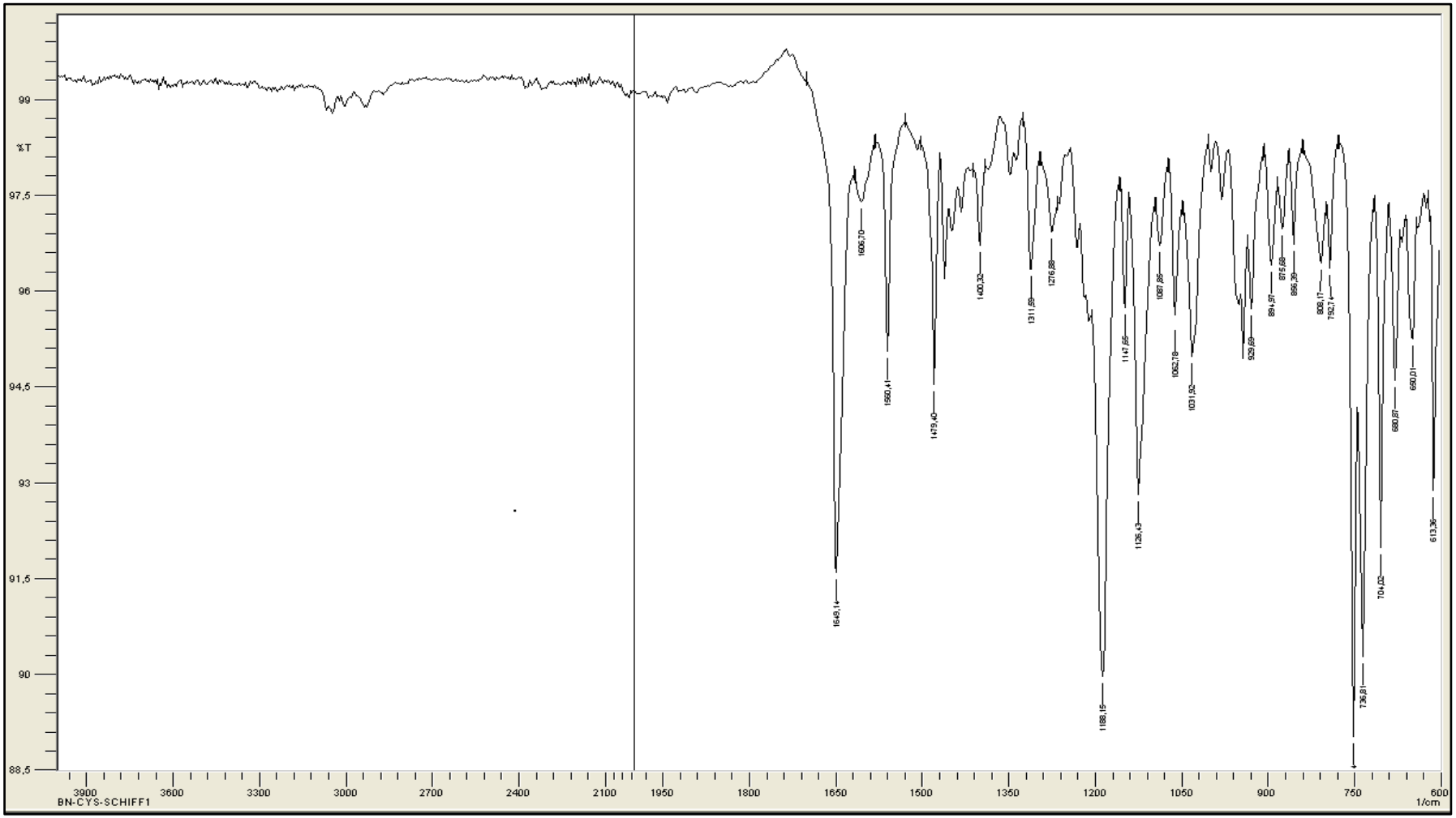
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

4-Hidroksifenilboronik asit'in IR Spektrumu



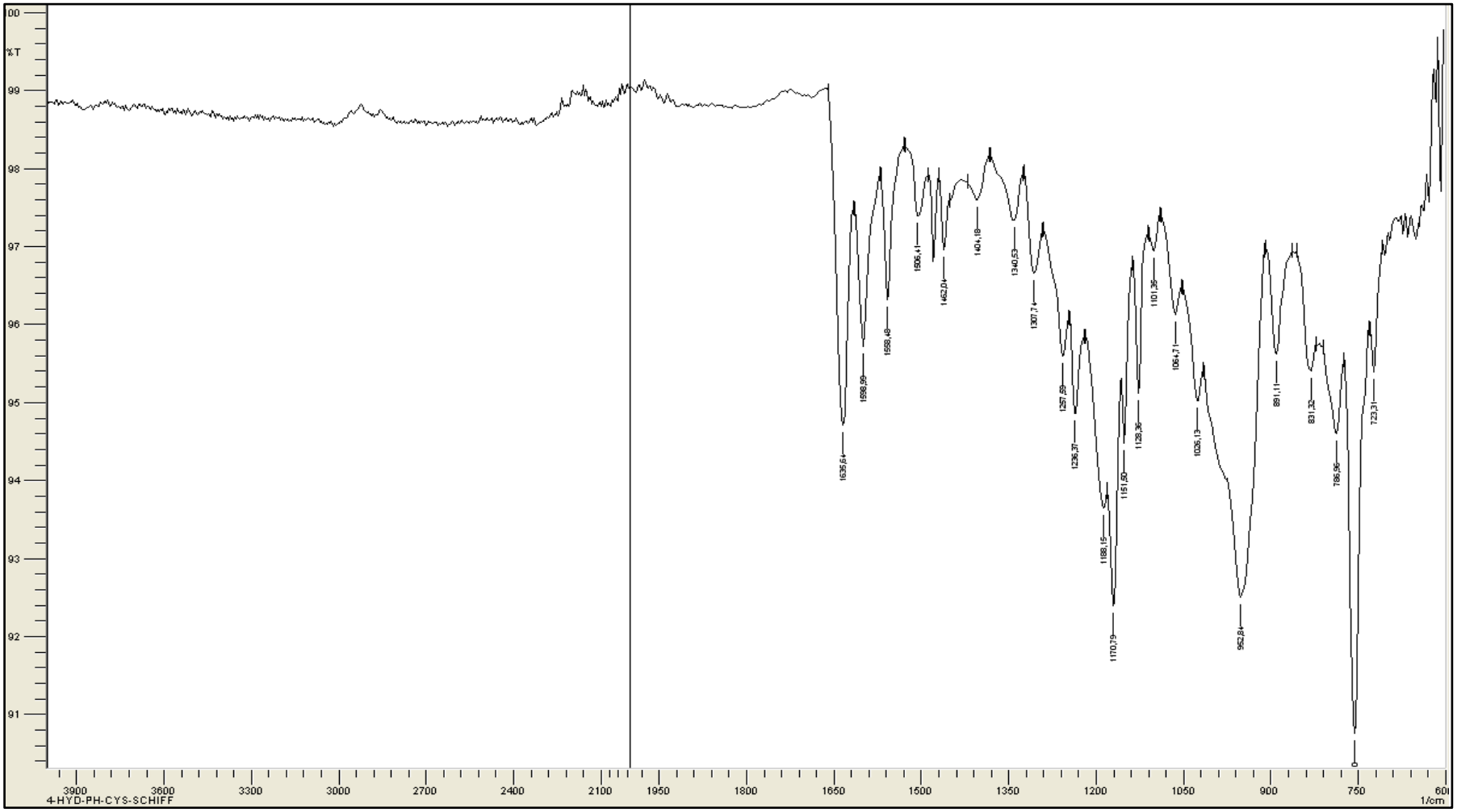
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2a**)'nın IR Spektrumu



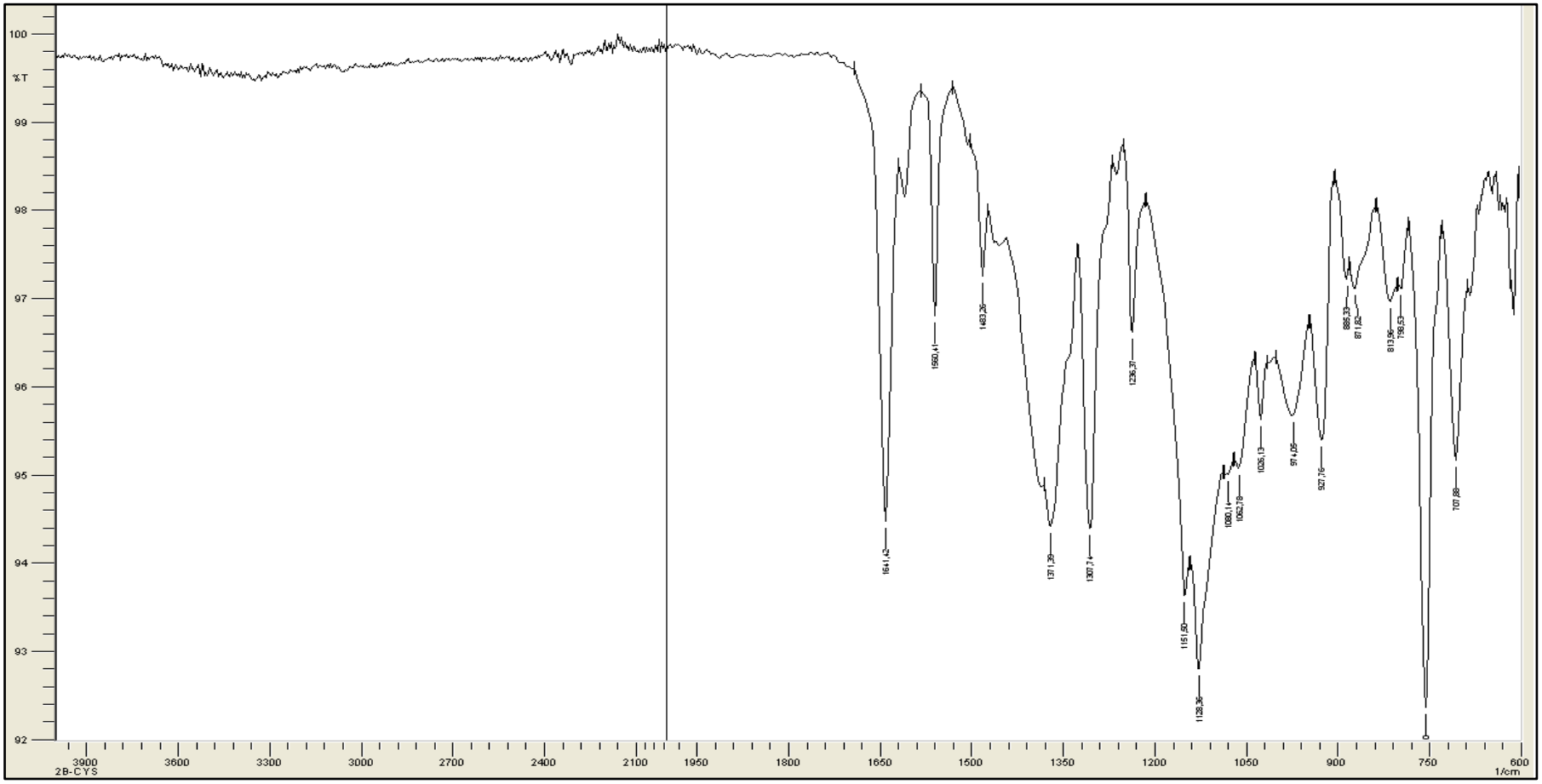
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin IR Spektrumu



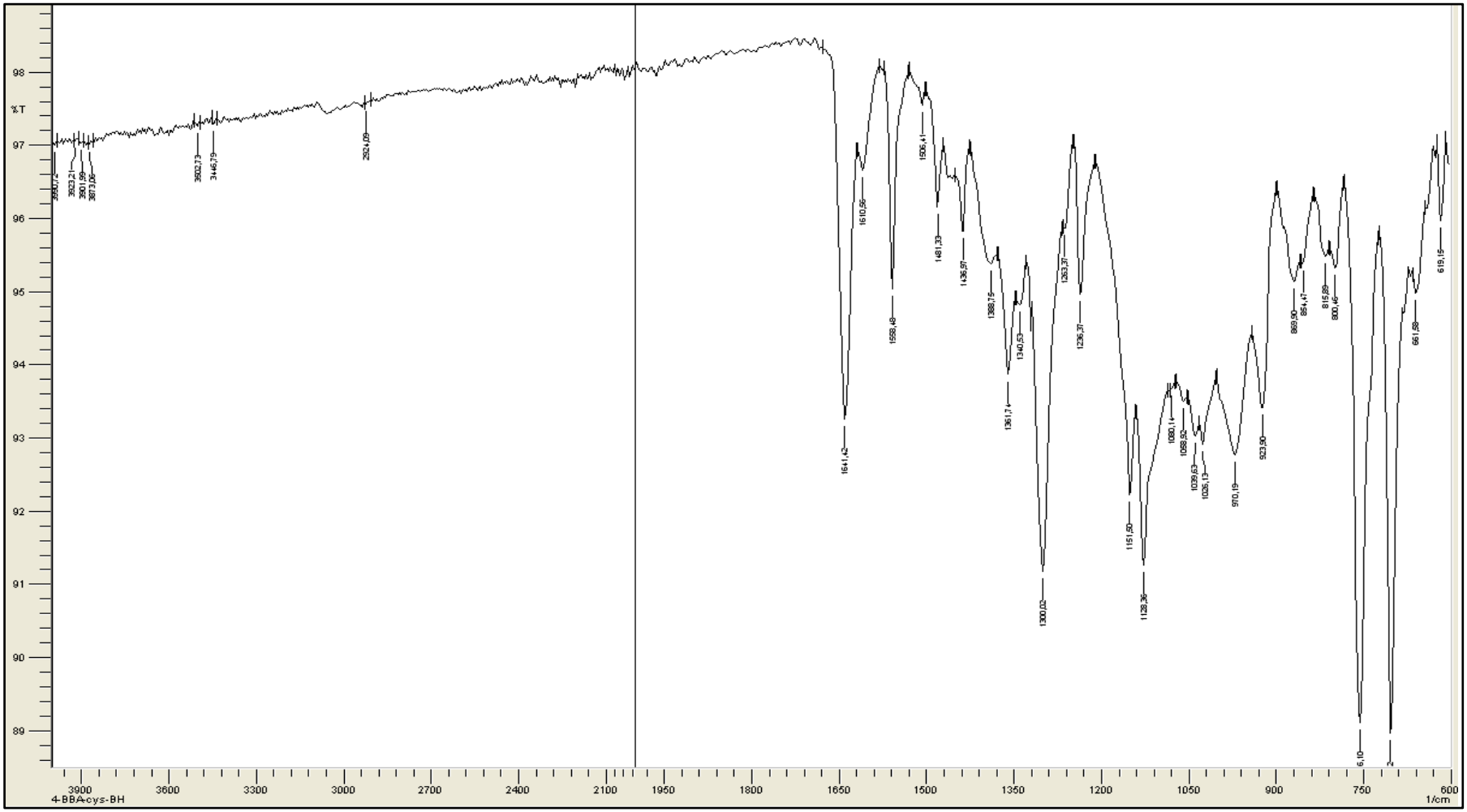
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin IR Spektrumu



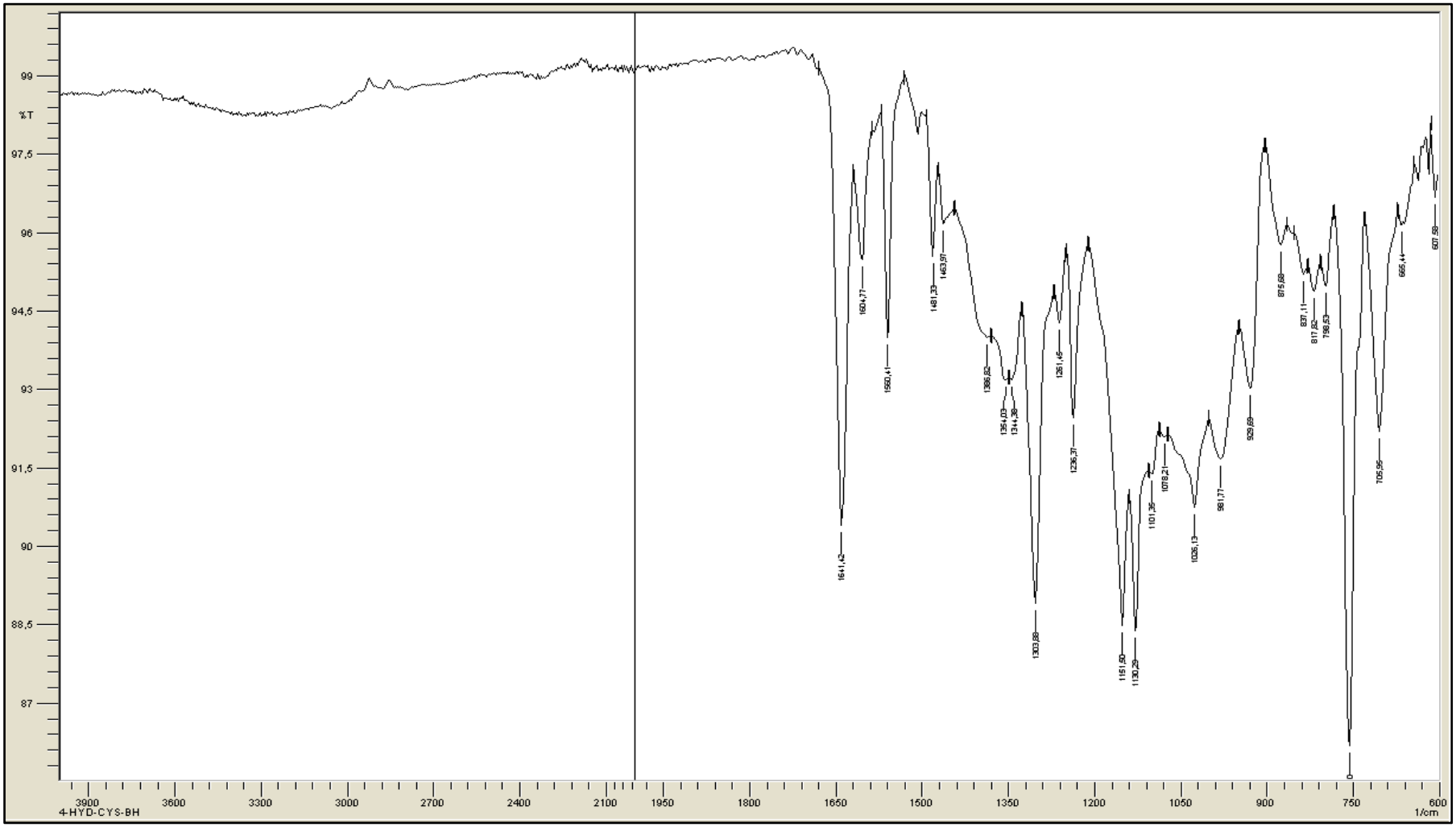
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın IR Spektrumu



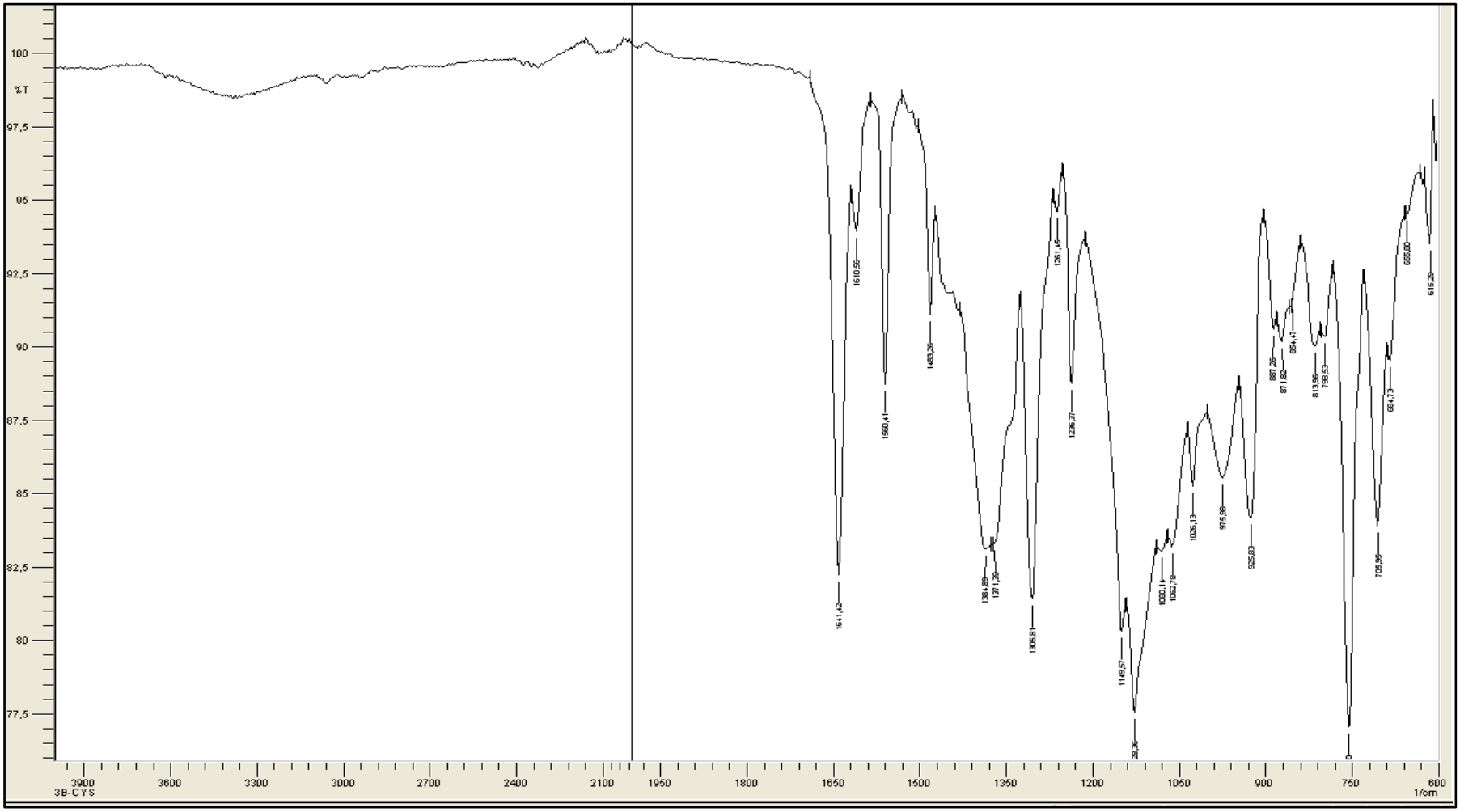
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin IR Spektrumu



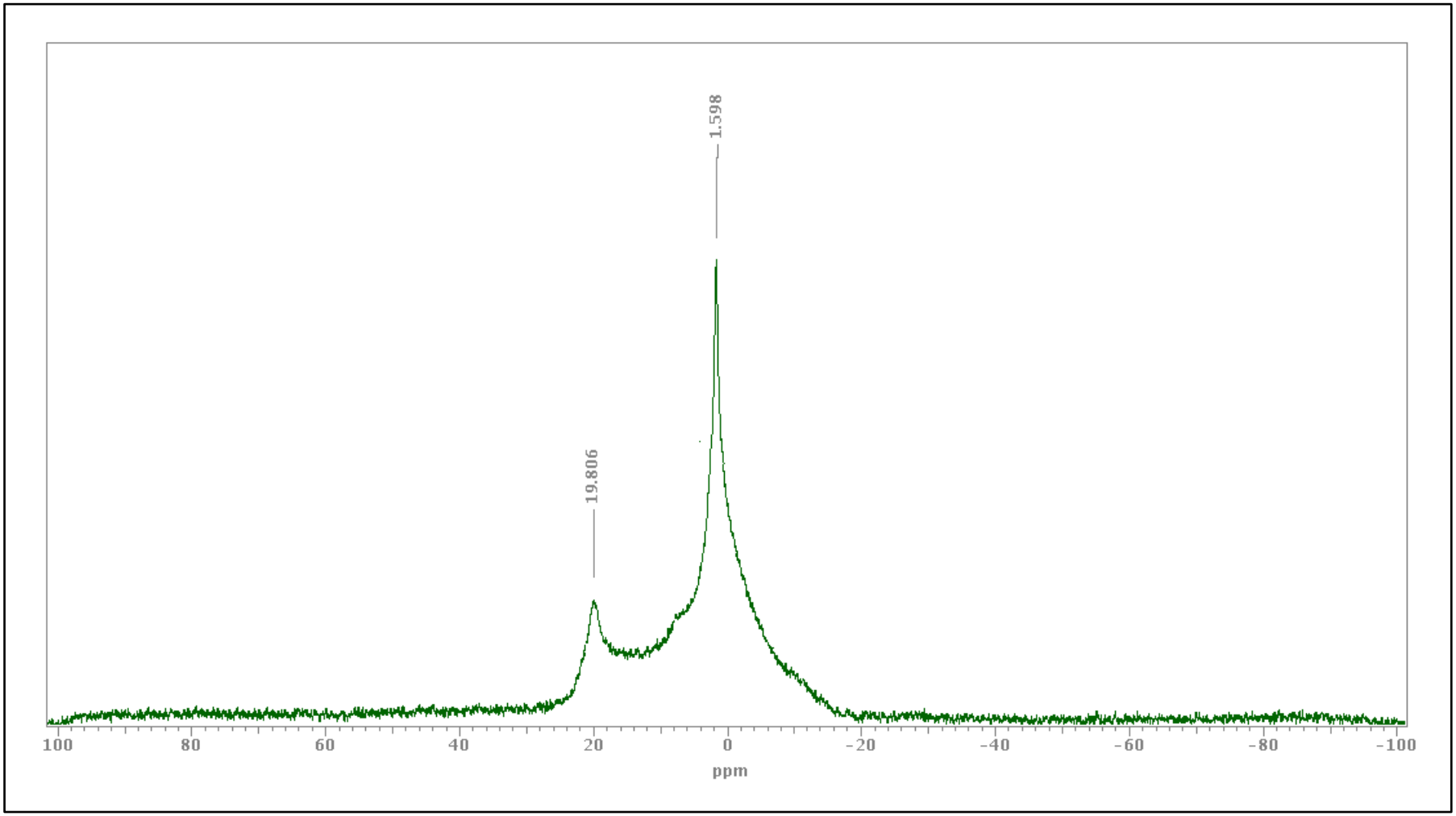
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin IR Spektrumu



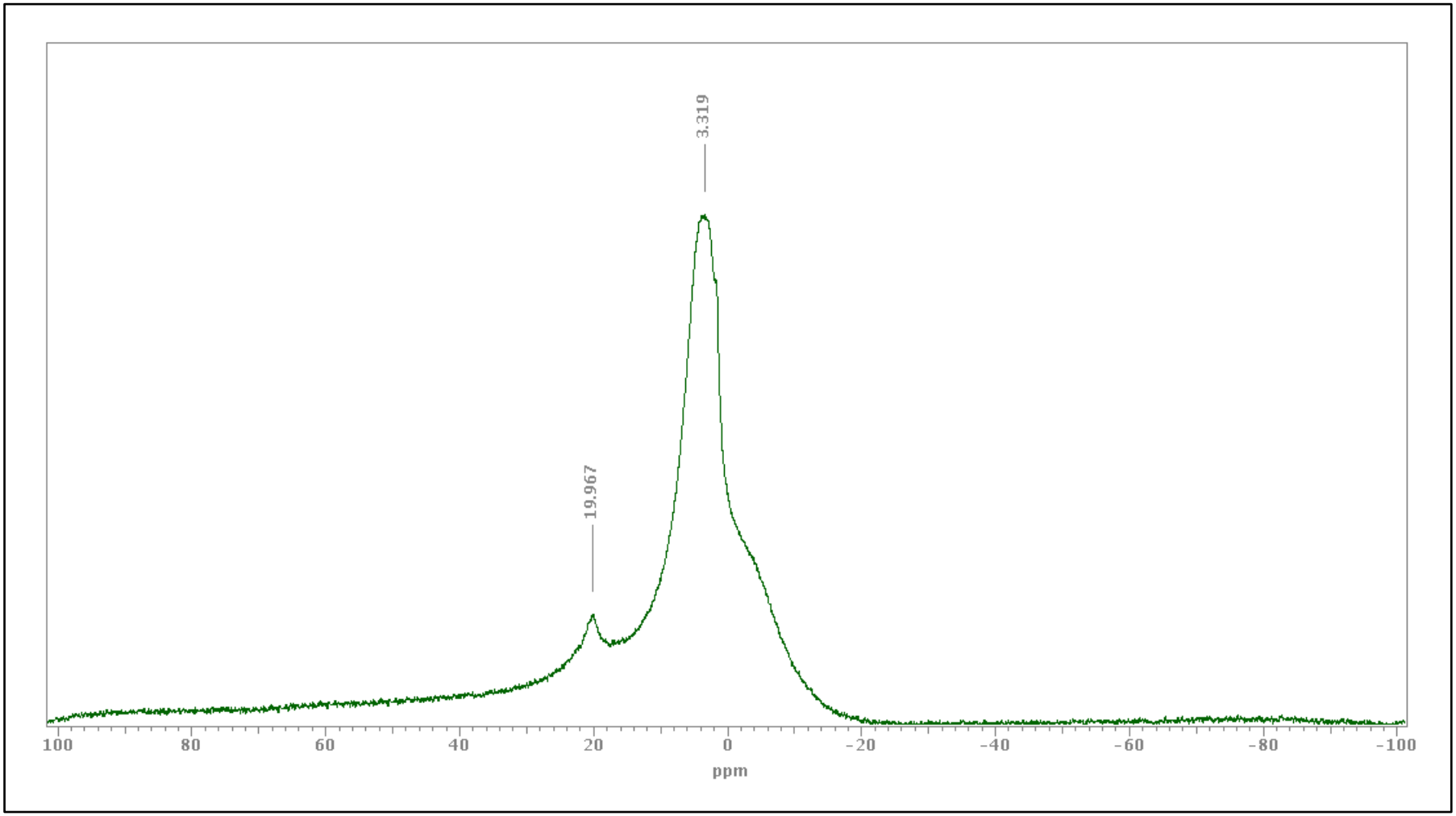
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları

Bor Kompleksi (**2a**)'nın ^{11}B NMR Spektrumu



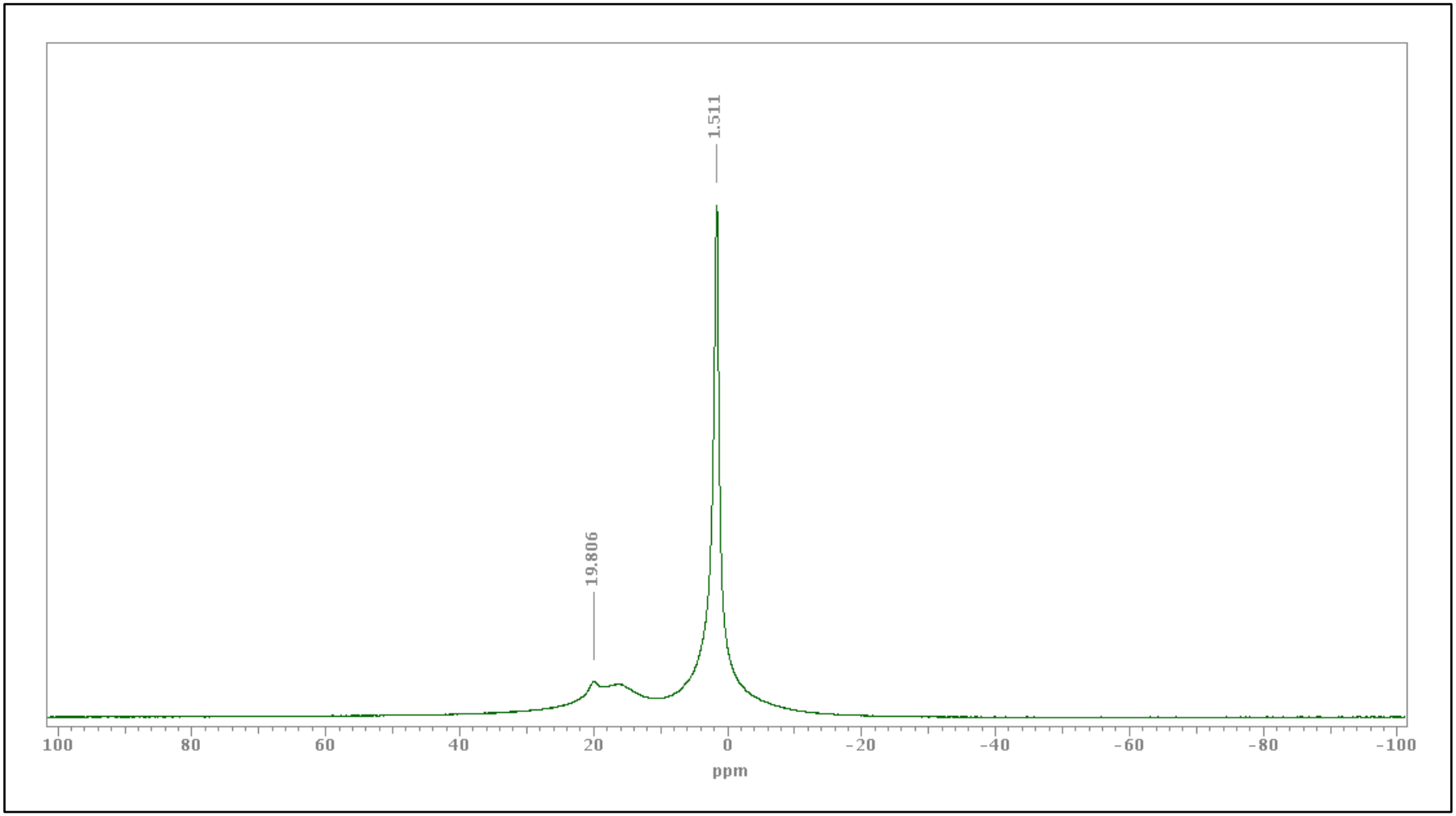
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin ^{11}B NMR Spektrumu



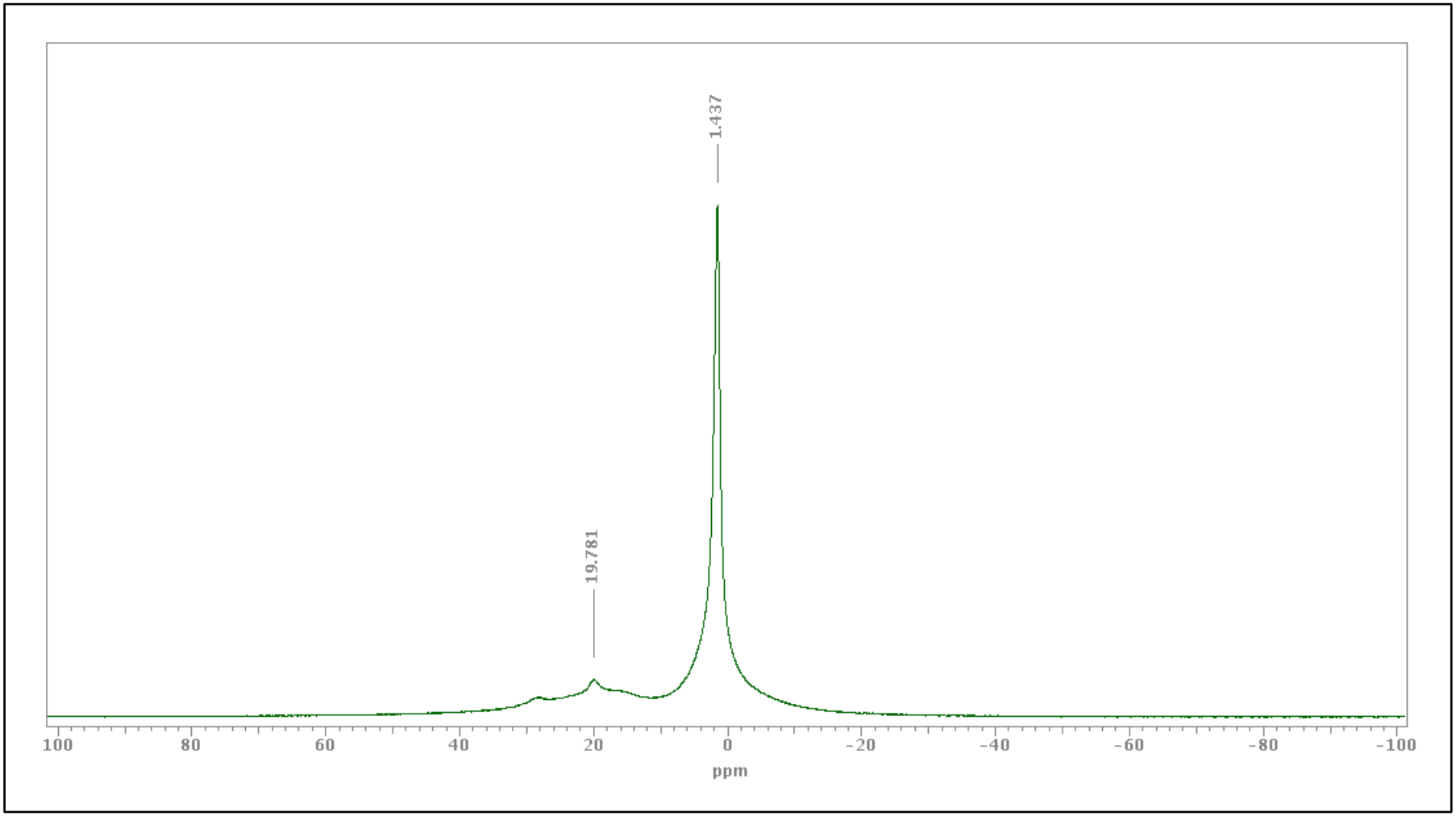
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin ^{11}B NMR Spektrumu



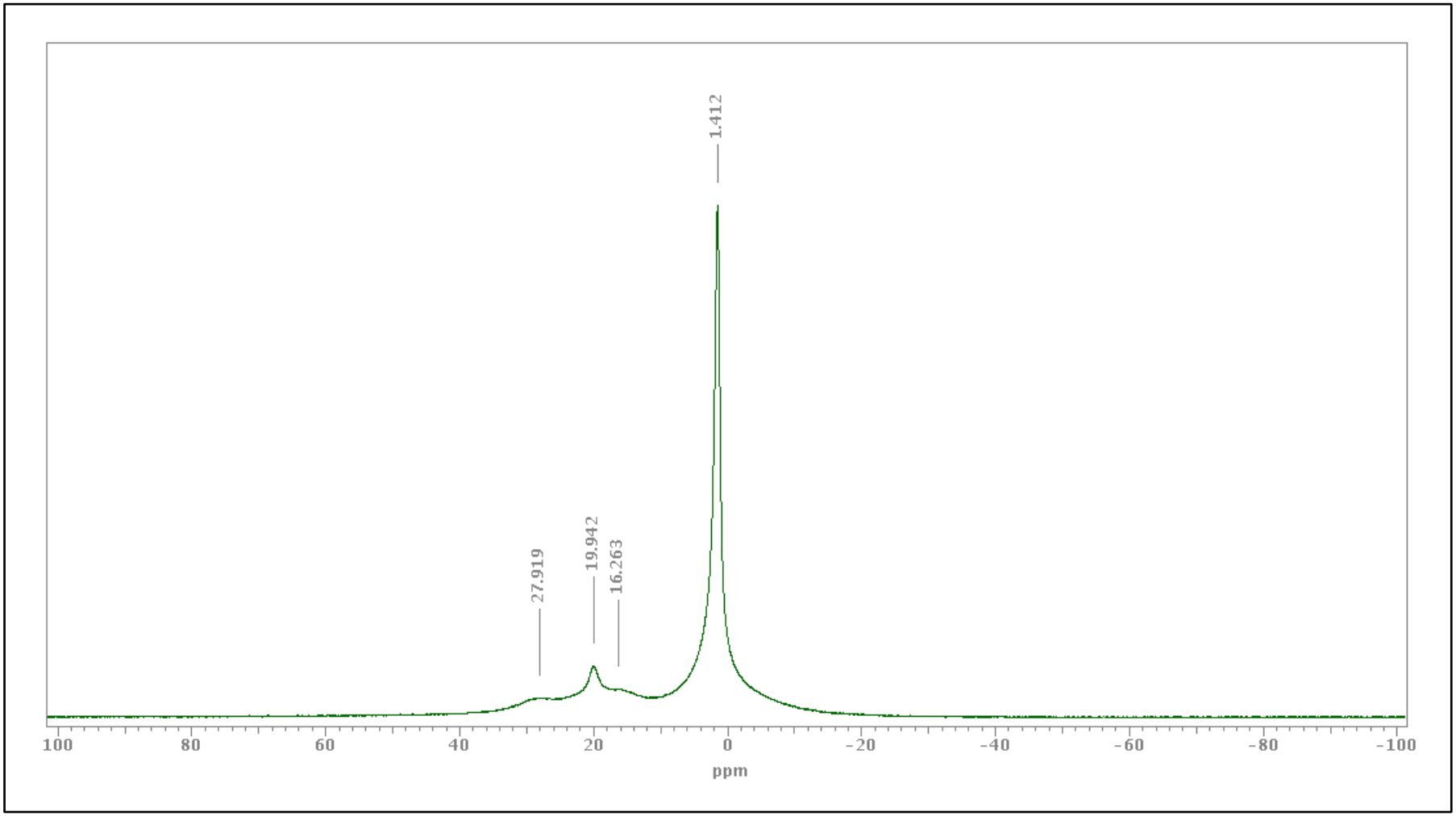
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın ^{11}B NMR Spektrumu



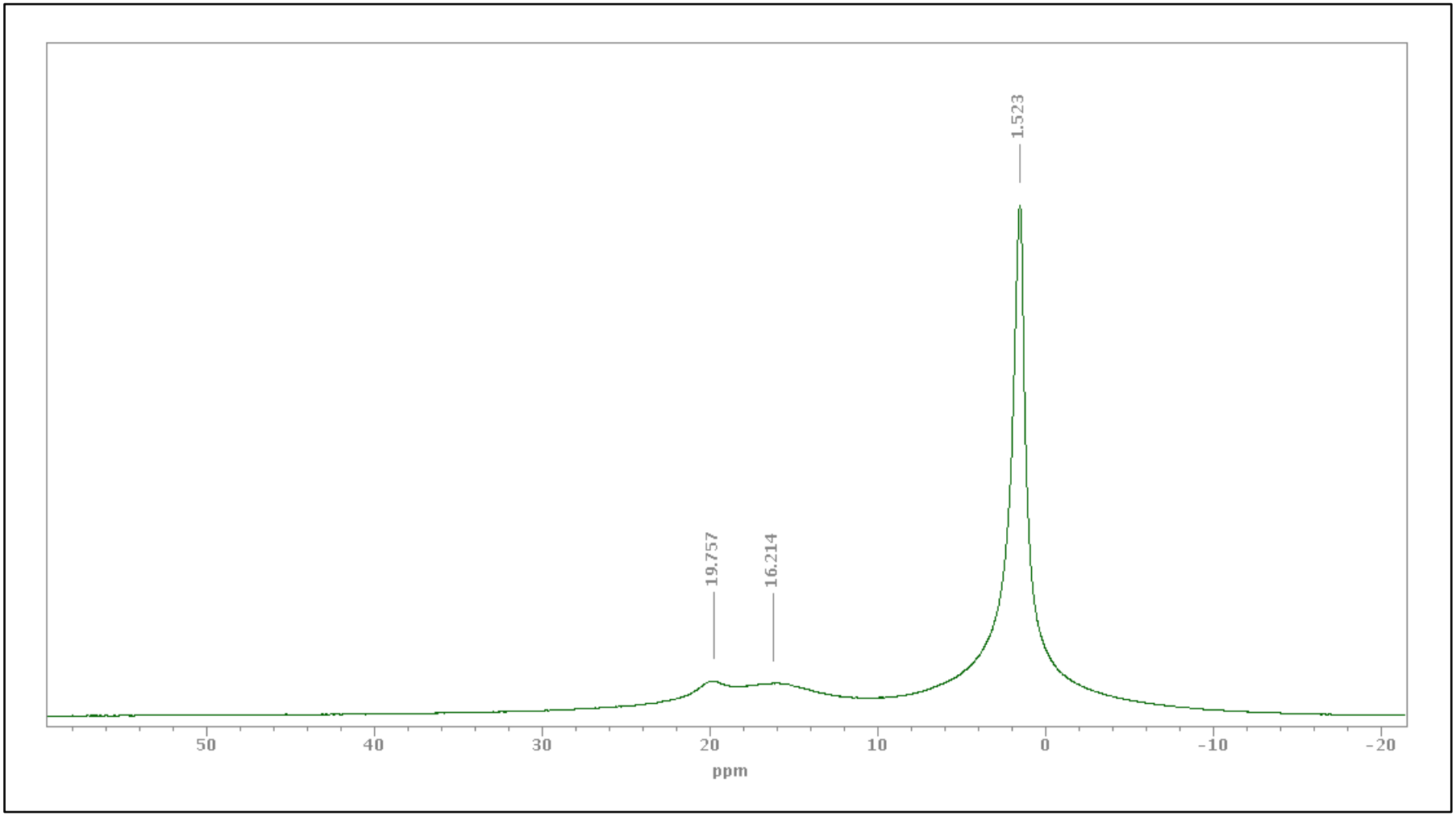
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin ^{11}B NMR Spektrumu



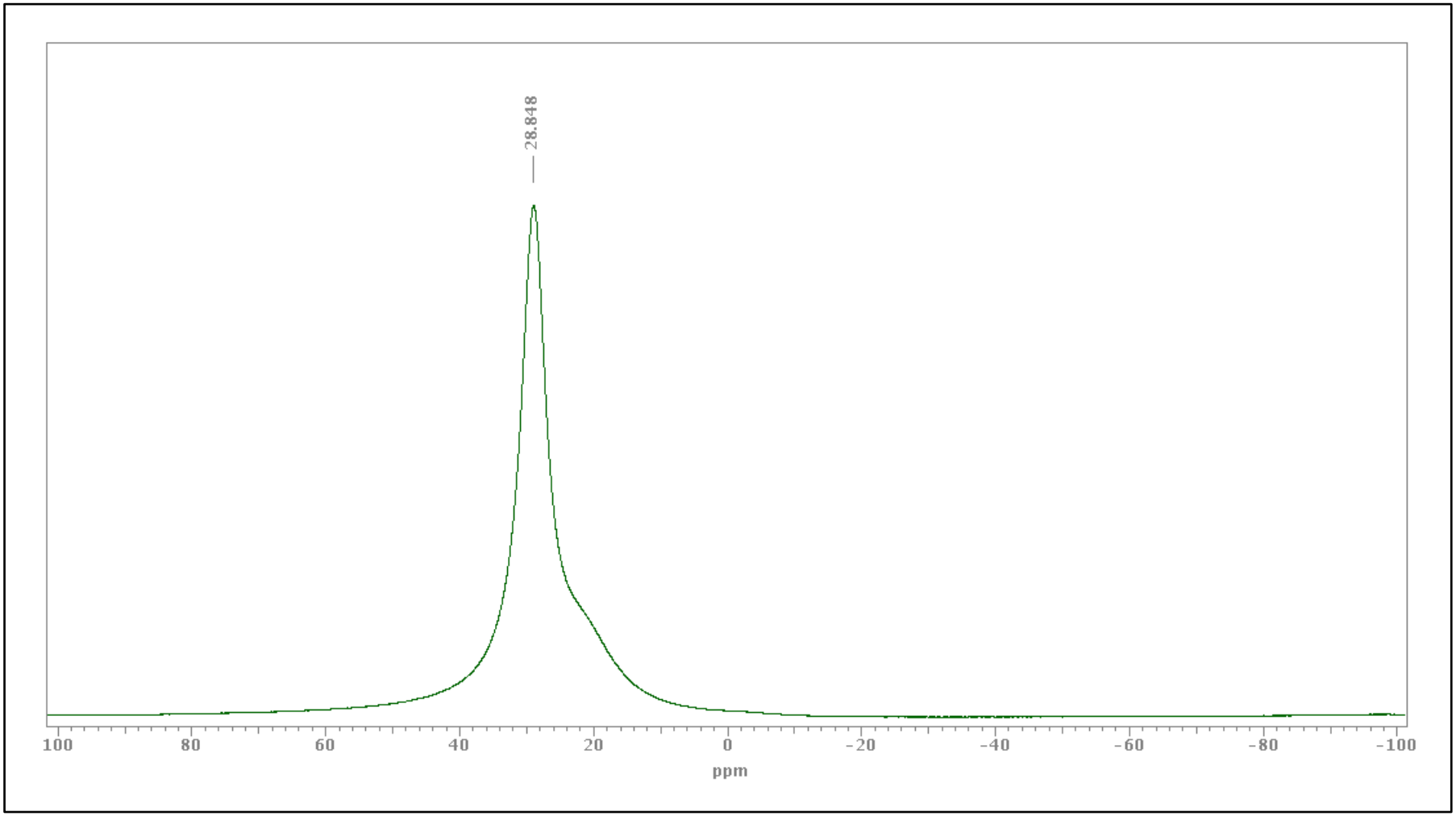
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin ^{11}B NMR Spektrumu



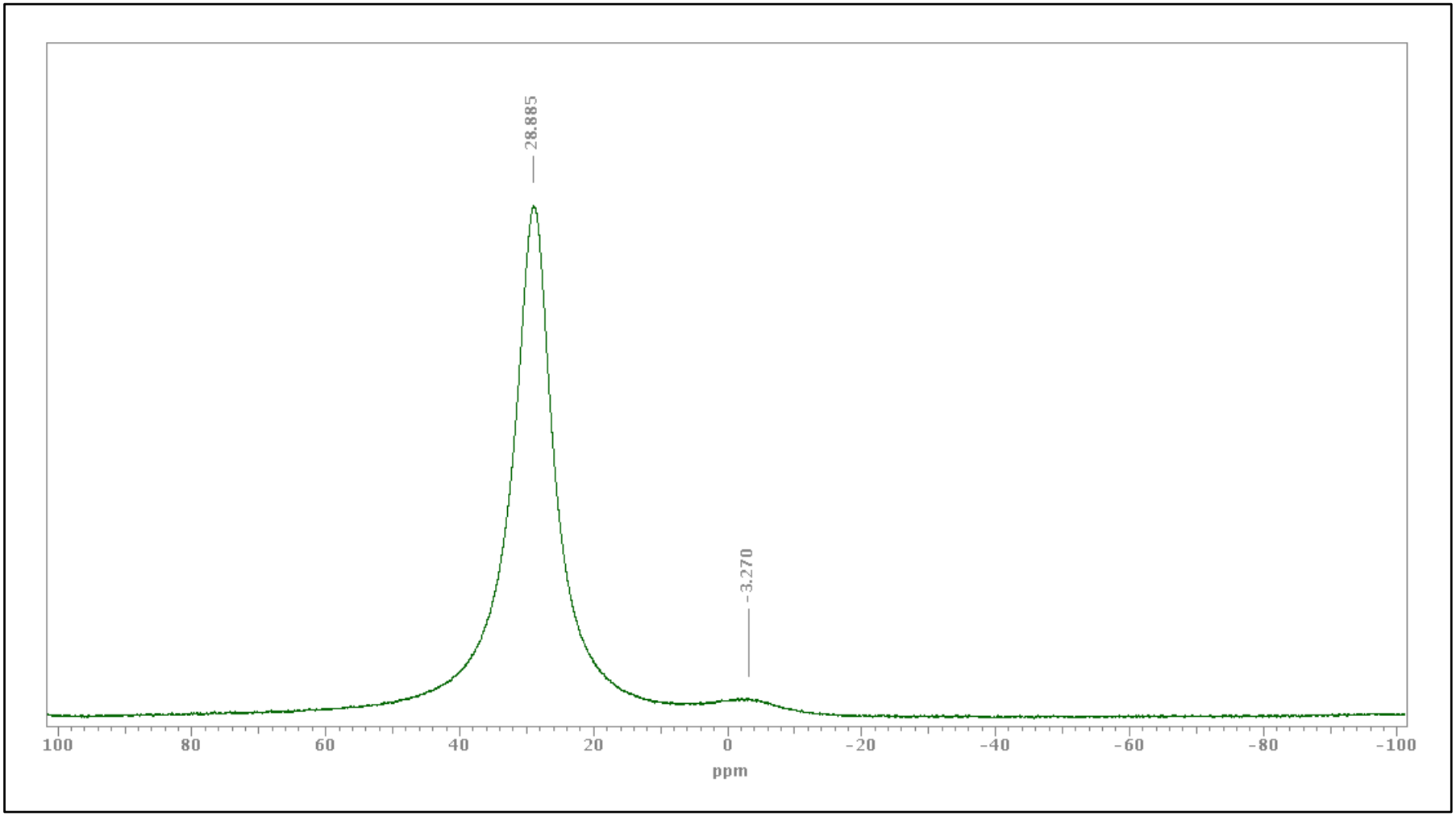
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Fenilboronik Asit'in ^{11}B NMR Spektrumu



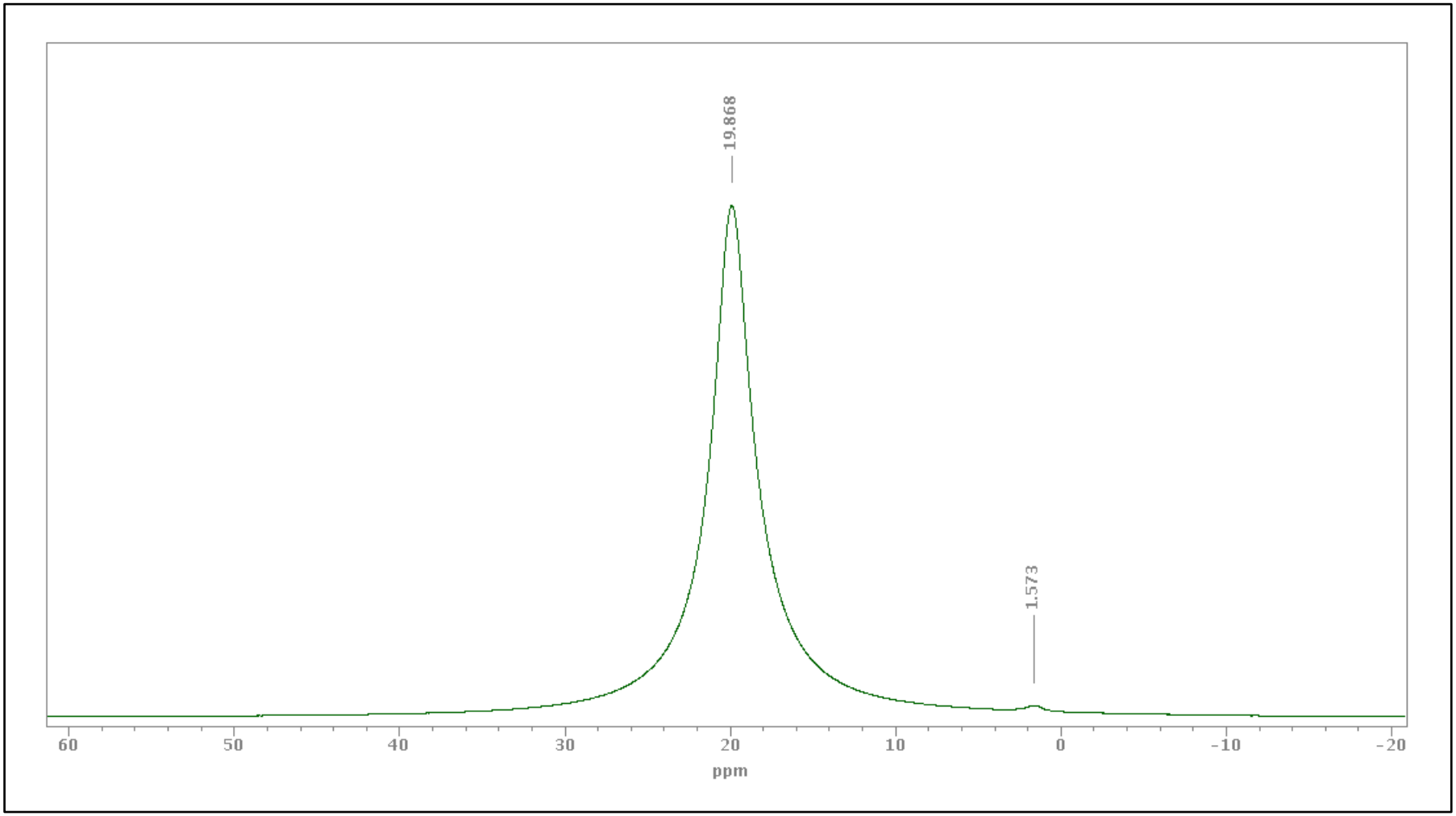
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

4-Hidroksifenilboronik Asit'in ^{11}B NMR Spektrumu



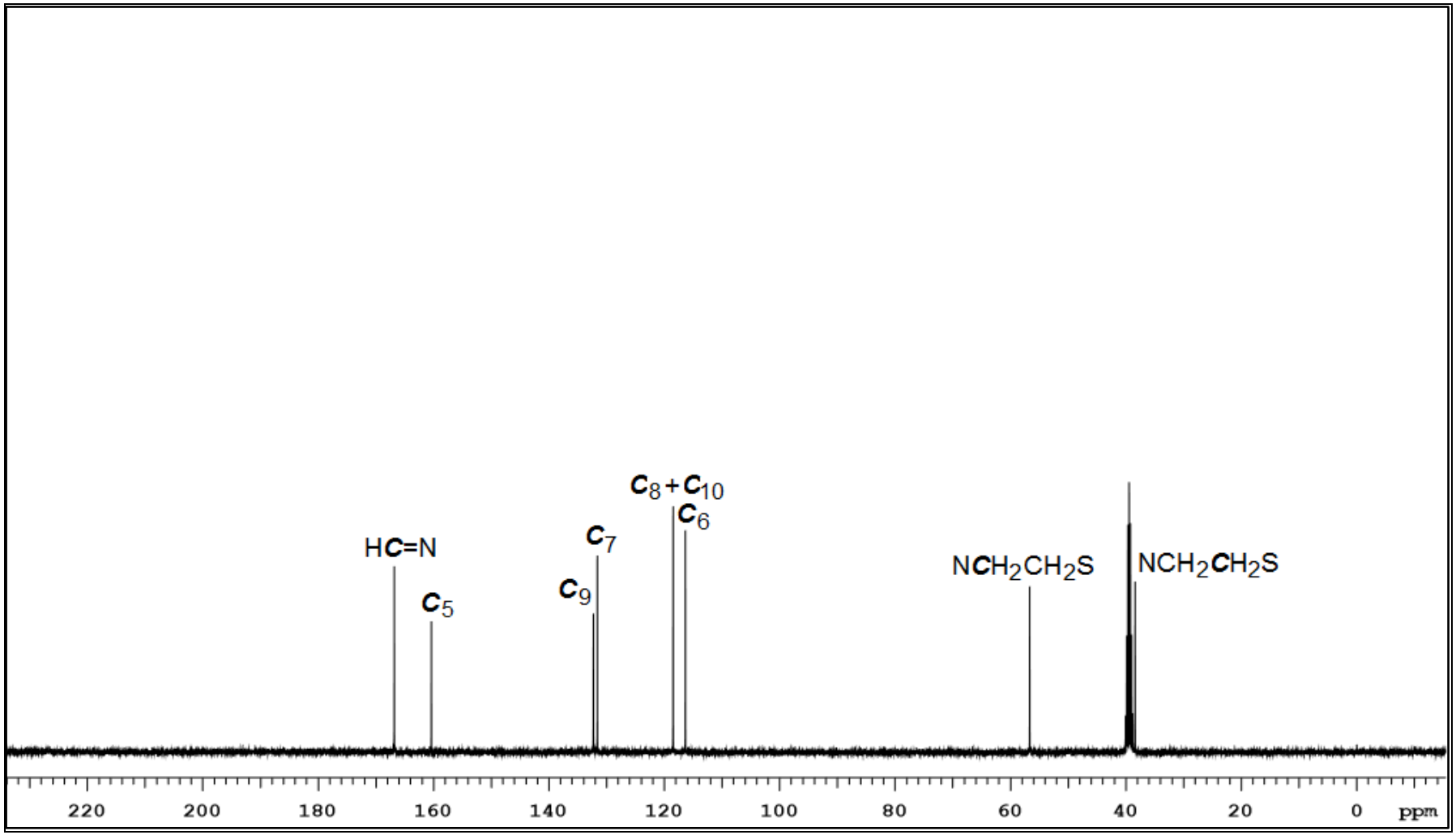
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

Borik Asit'in ^{11}B NMR Spektrumu



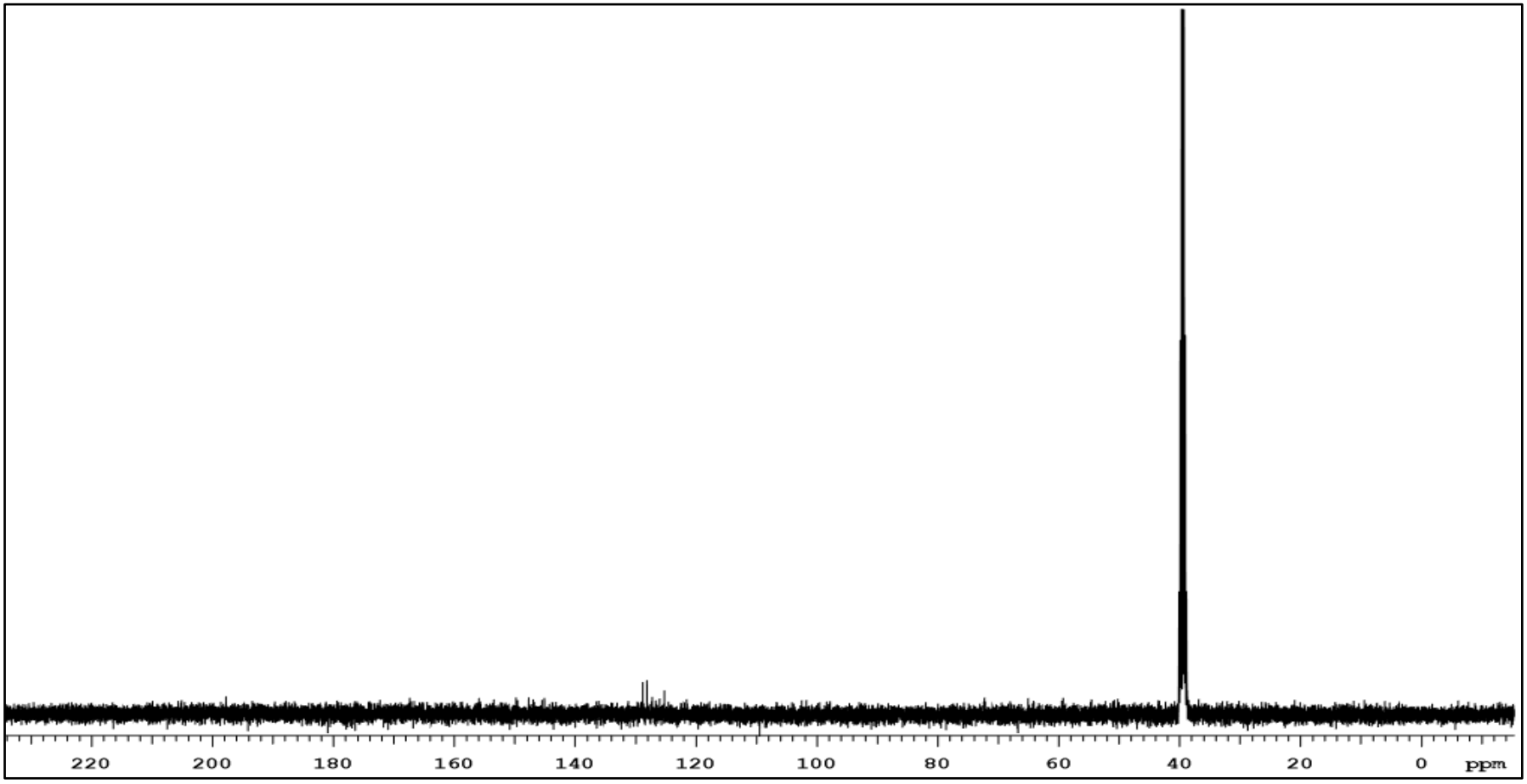
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları

Sistamin Schiff bazı (**1**)'in ^{13}C NMR Spektrumu



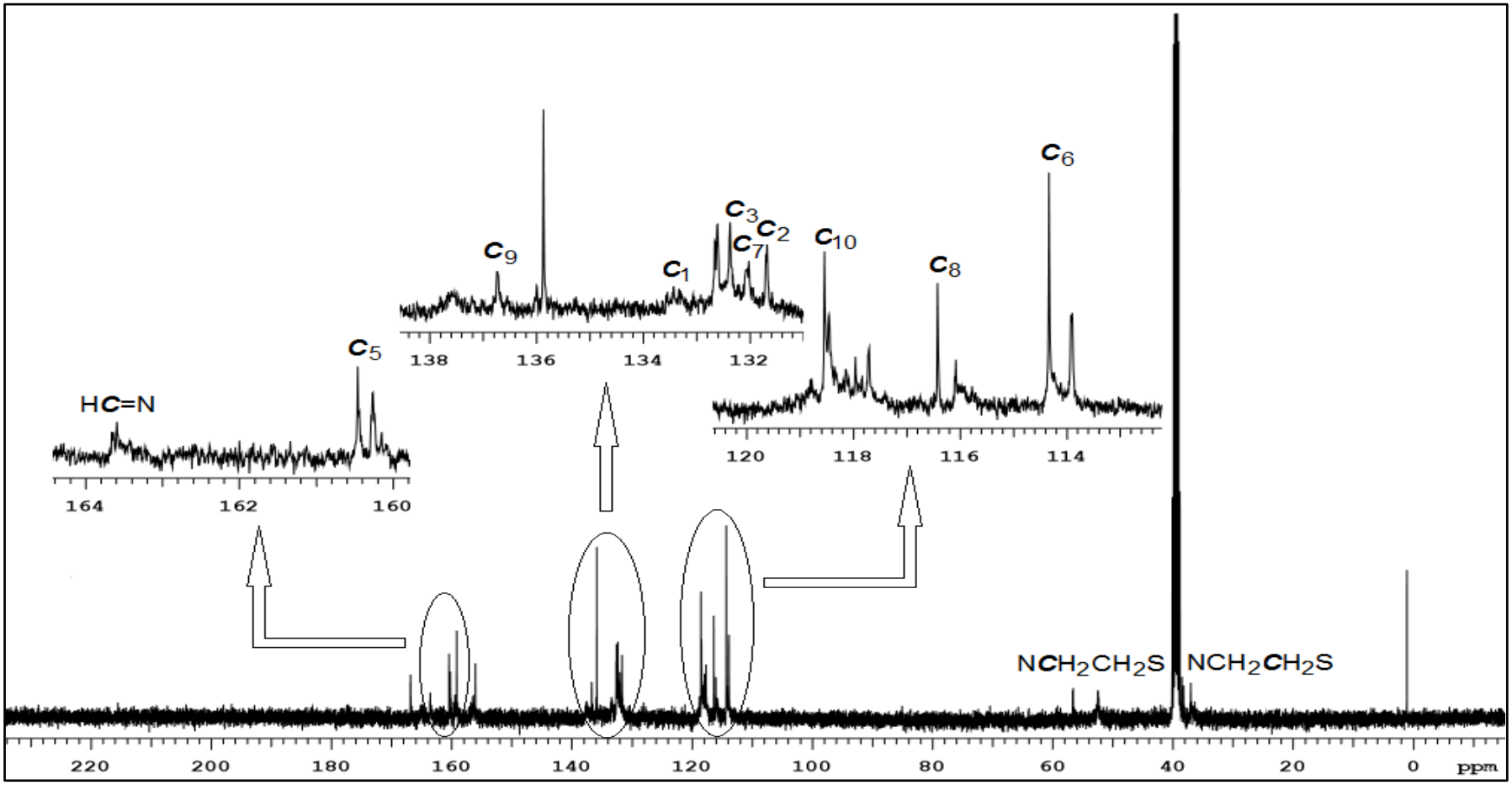
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2a**)'nın ^{13}C NMR Spektrumu



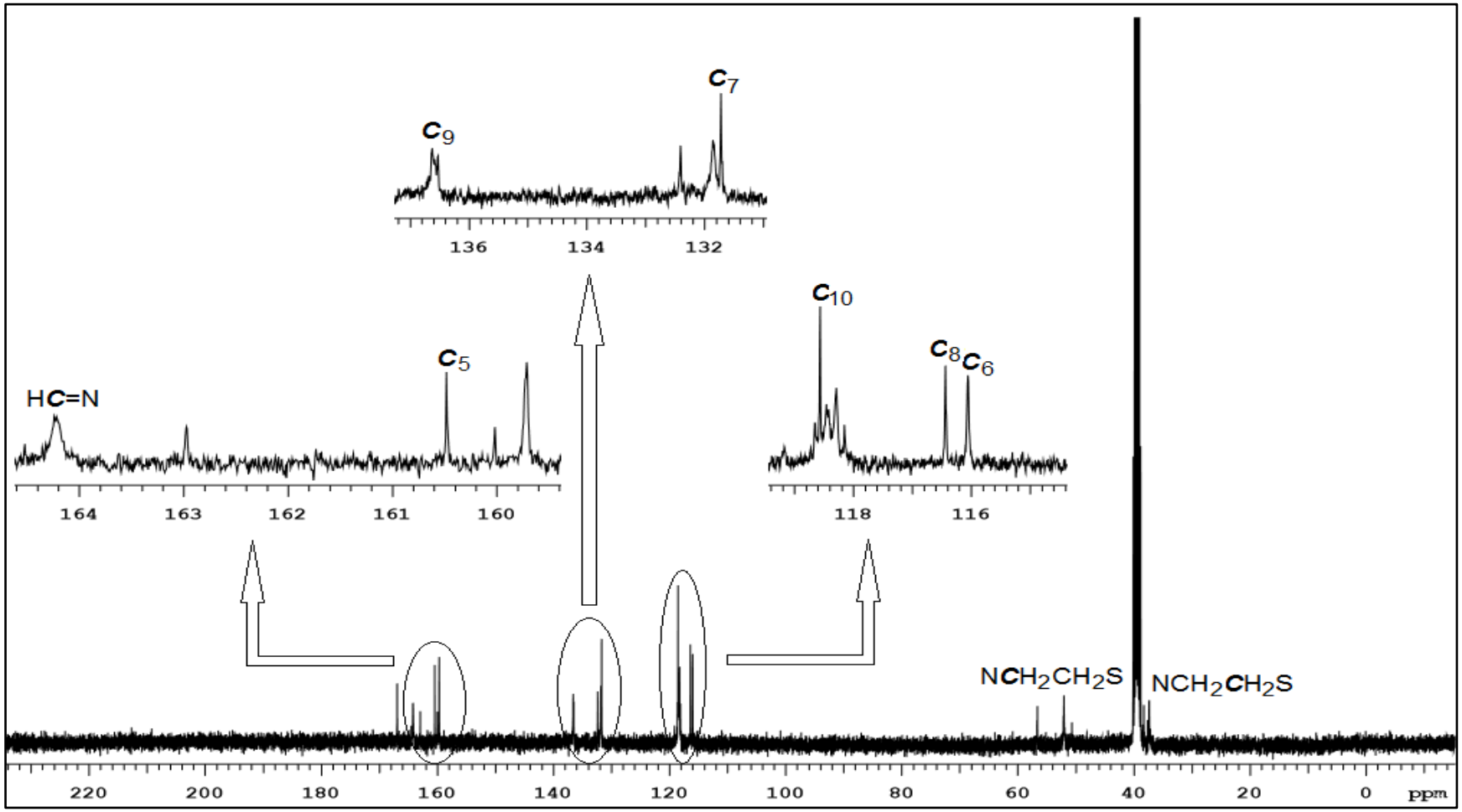
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



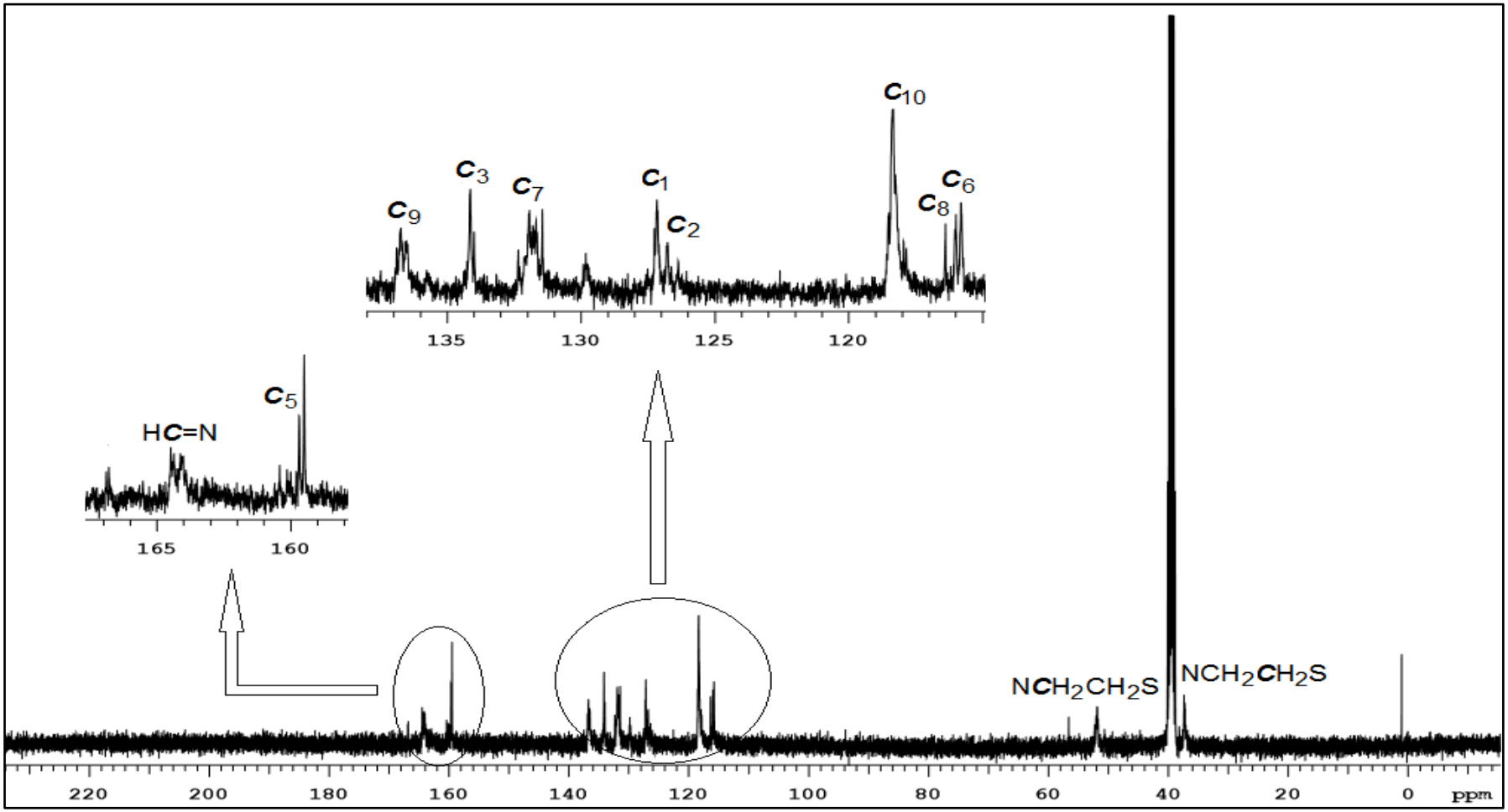
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



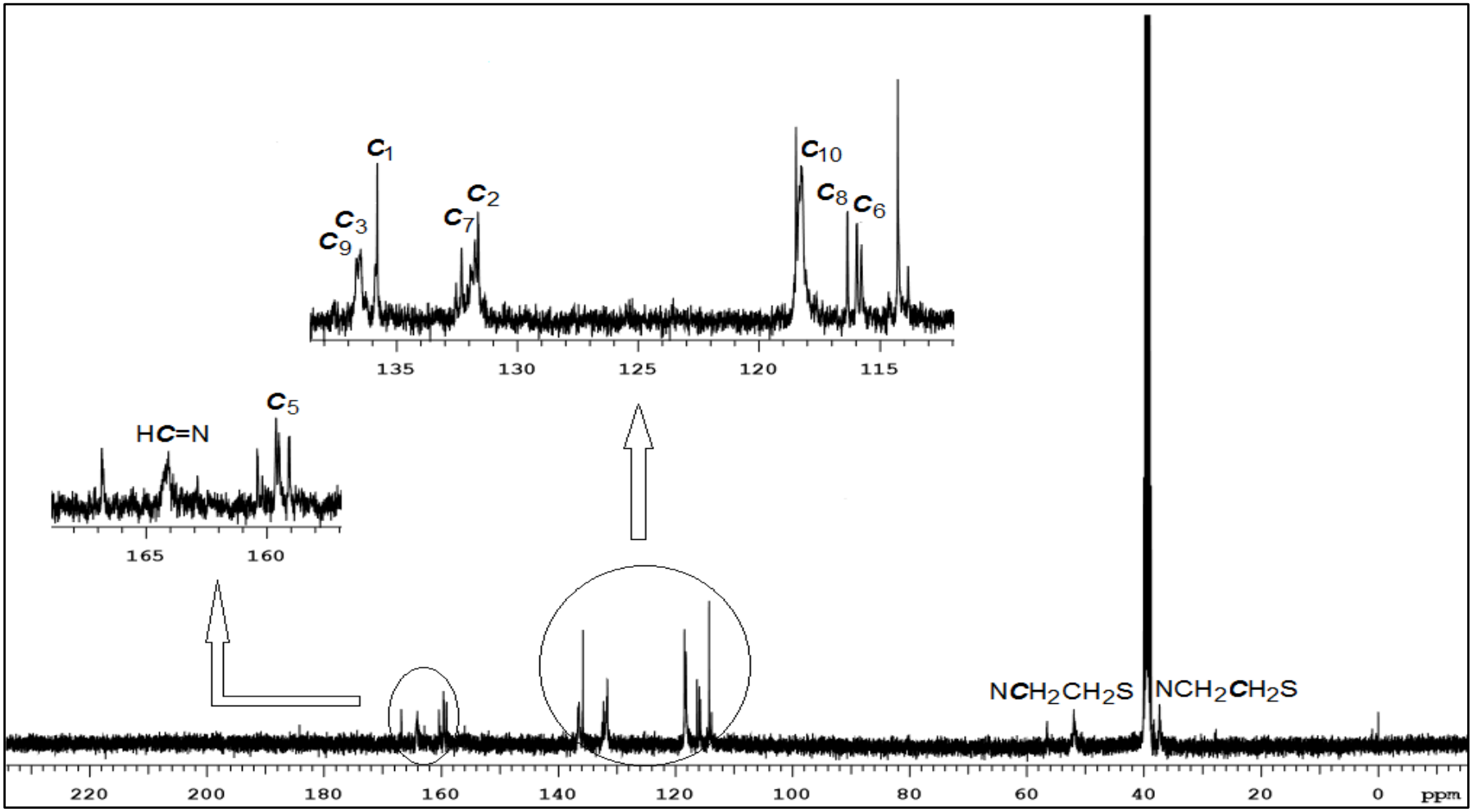
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın ^{13}C NMR Spektrumu



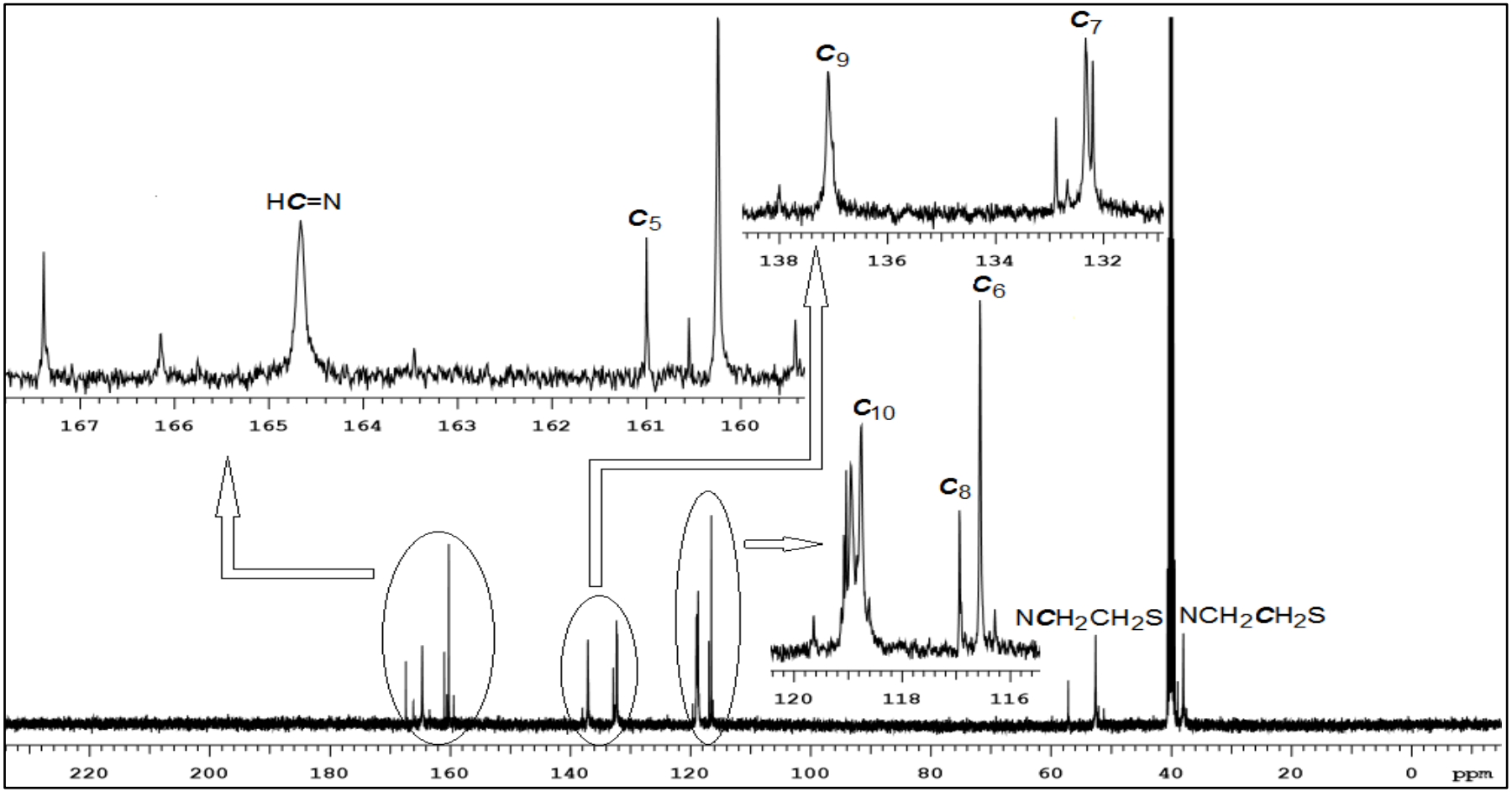
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



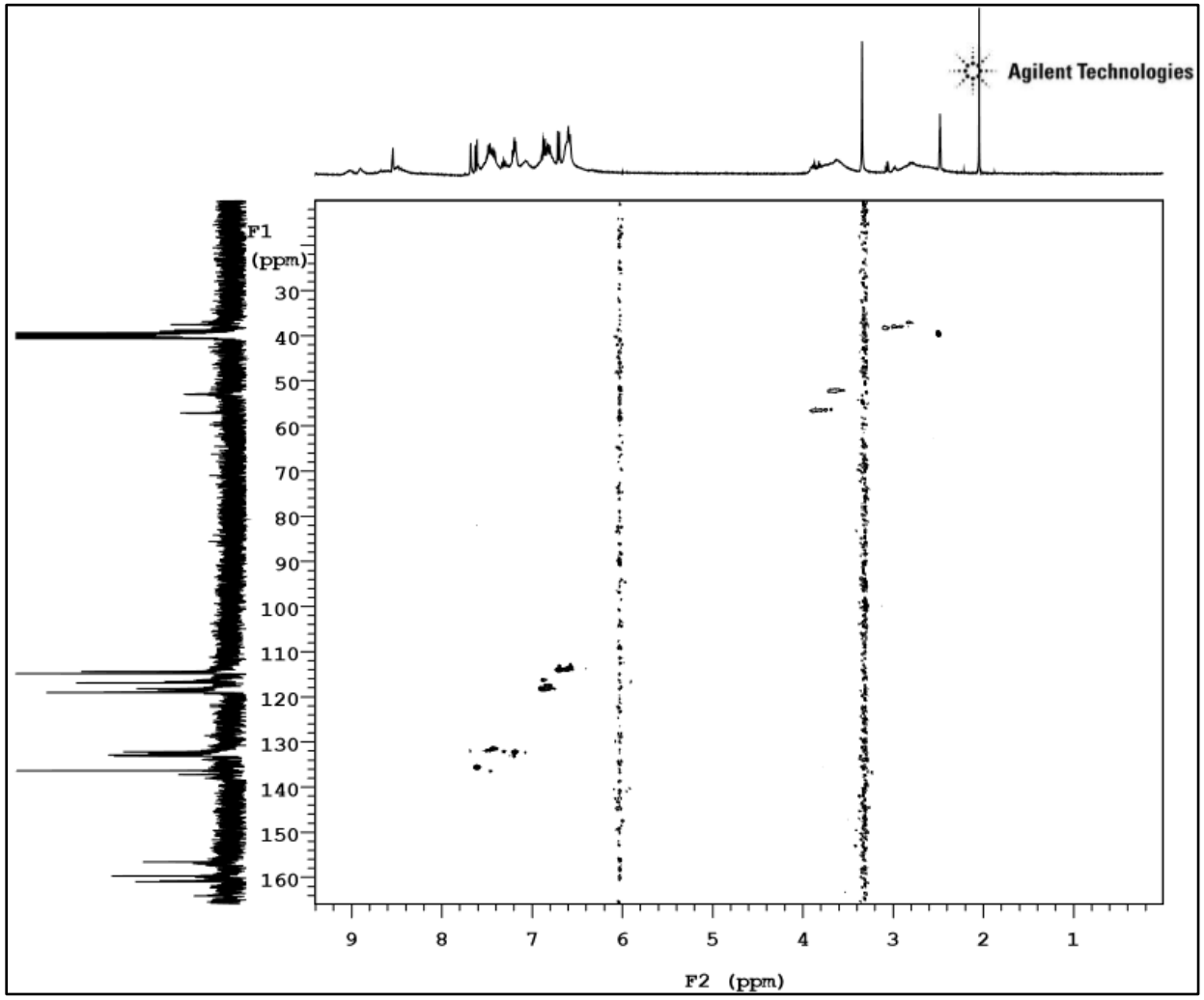
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)' nin ^{13}C NMR Spektrumu



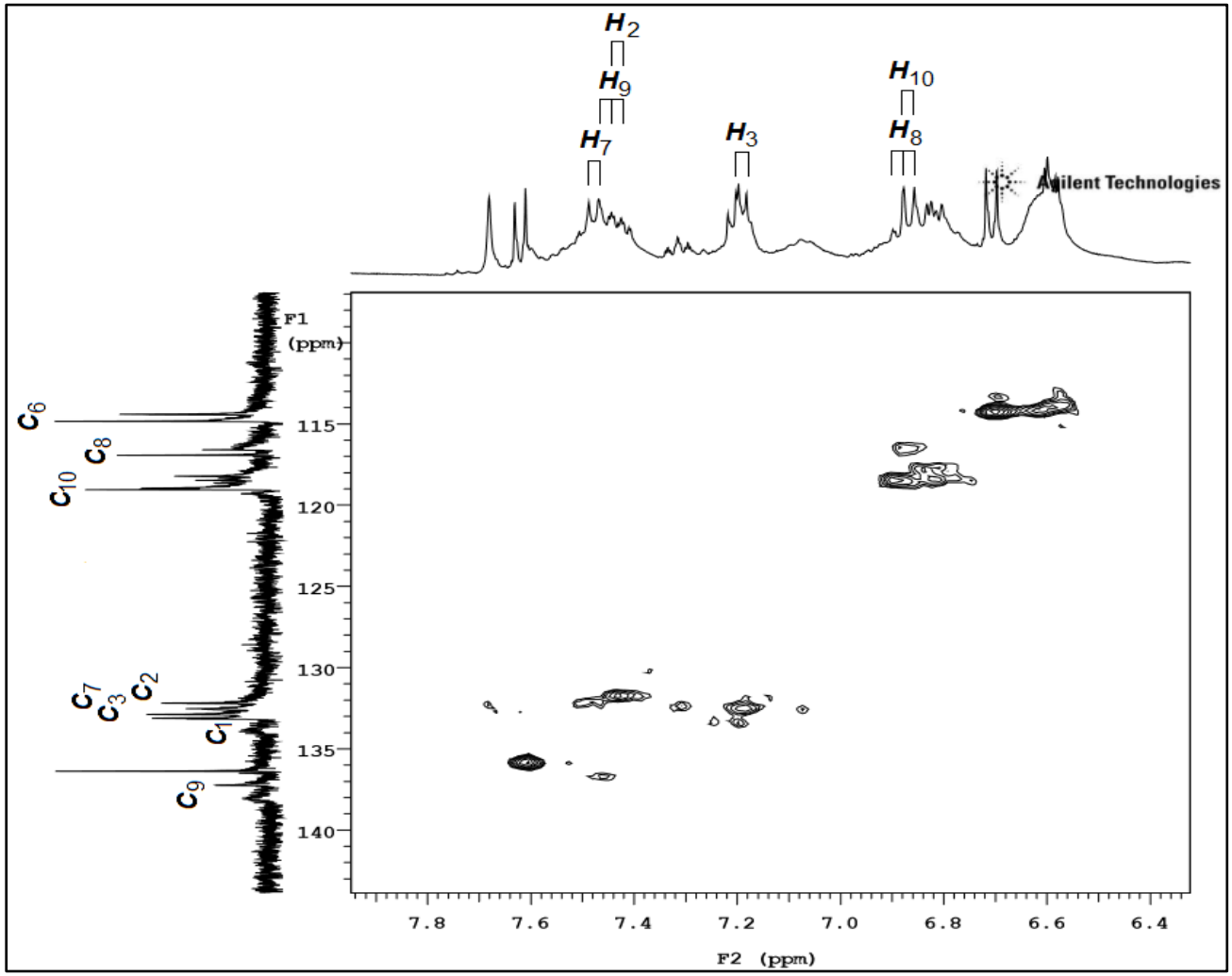
EK-5 HSQC Spektrumları

Bor Kompleksi (**2b**)'nin HSQC Spektrumu



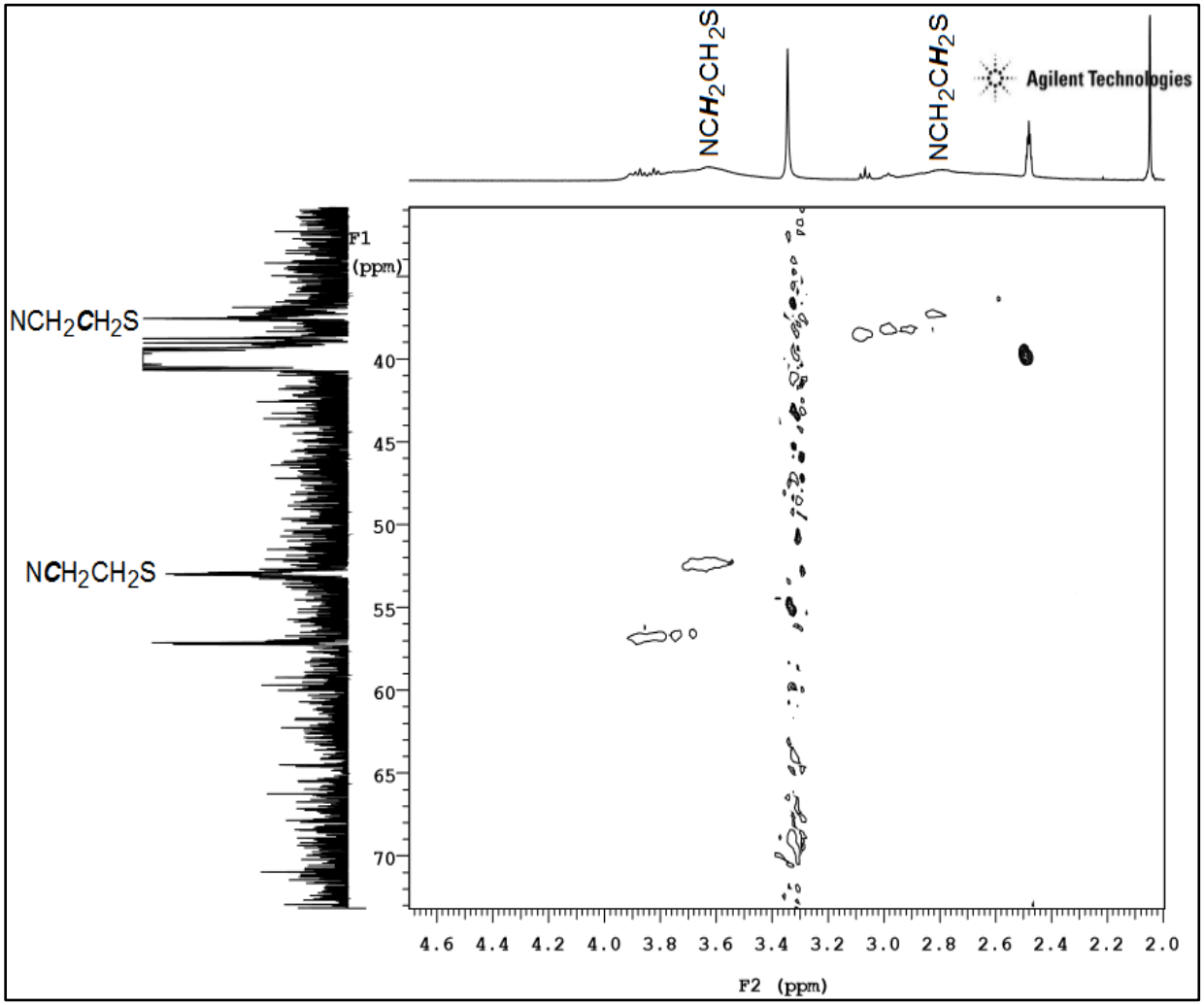
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



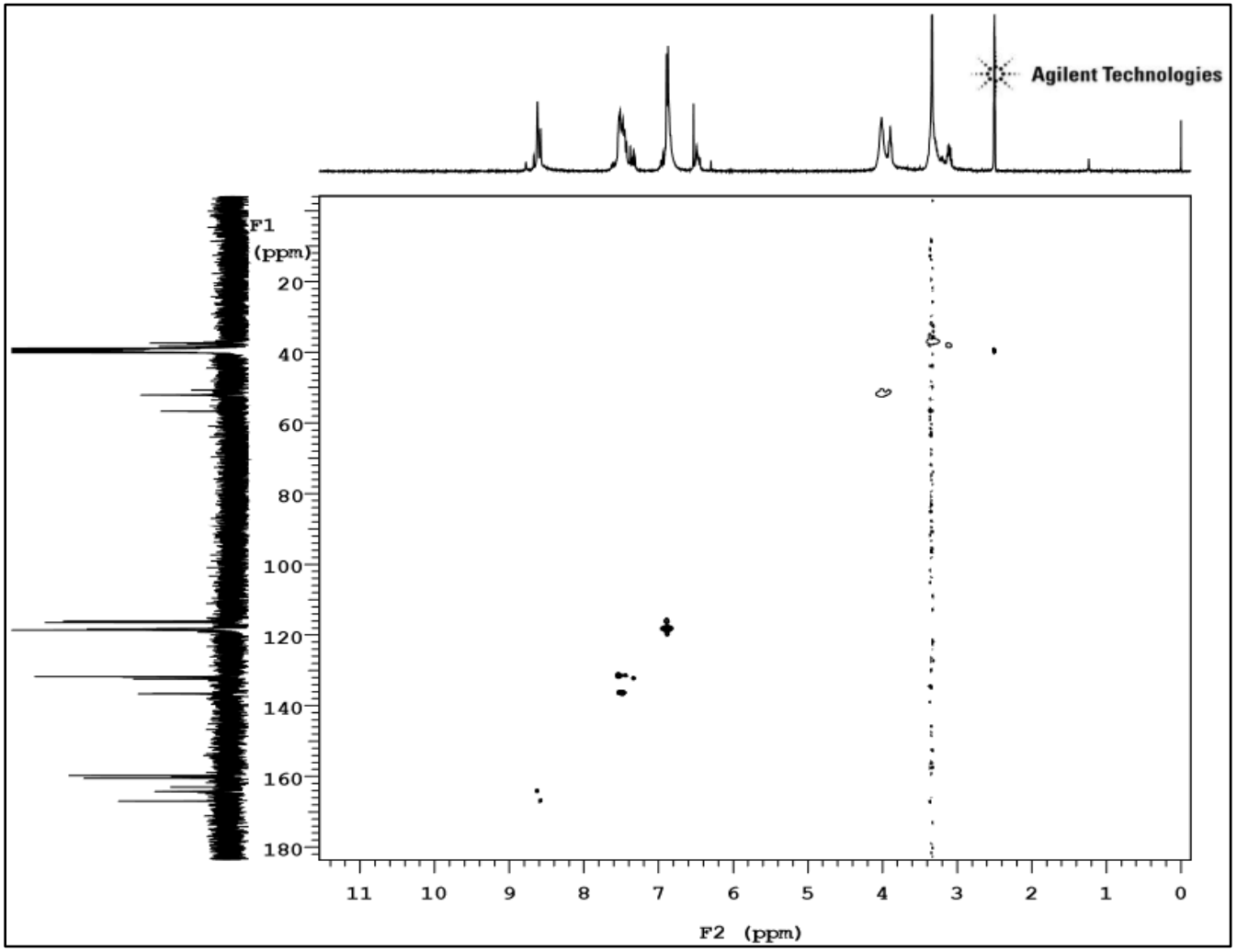
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



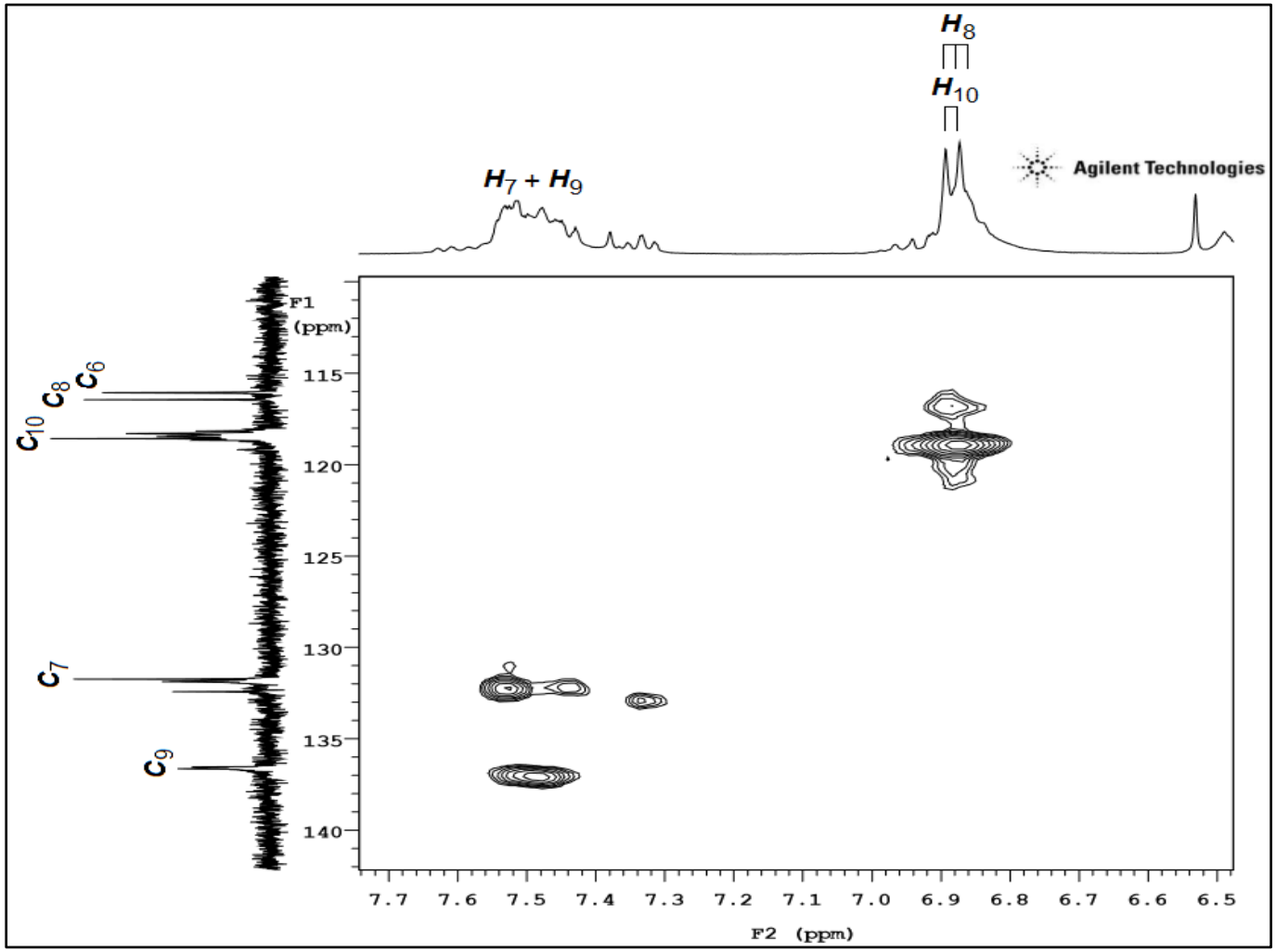
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin HSQC Spektrumu



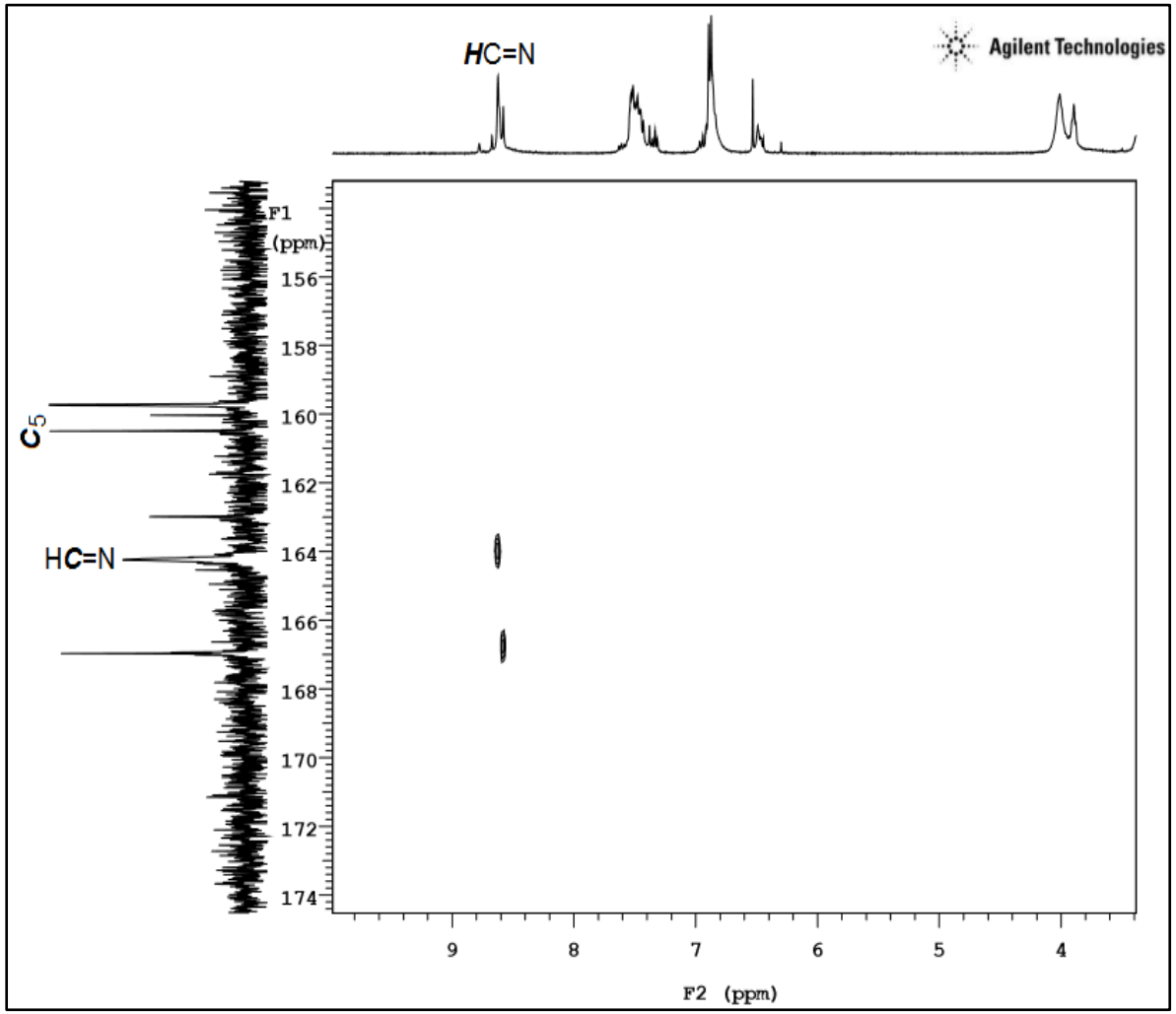
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



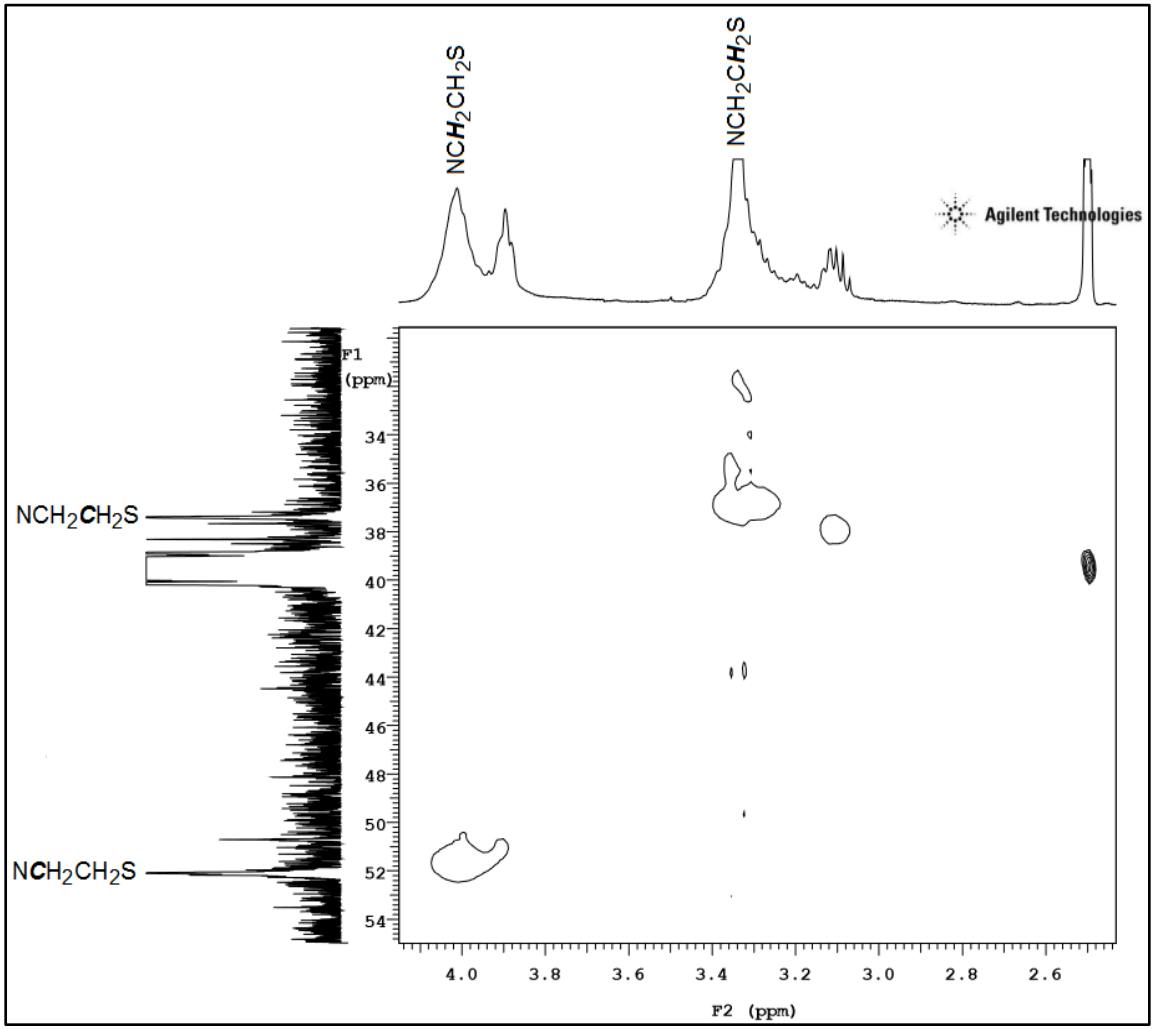
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



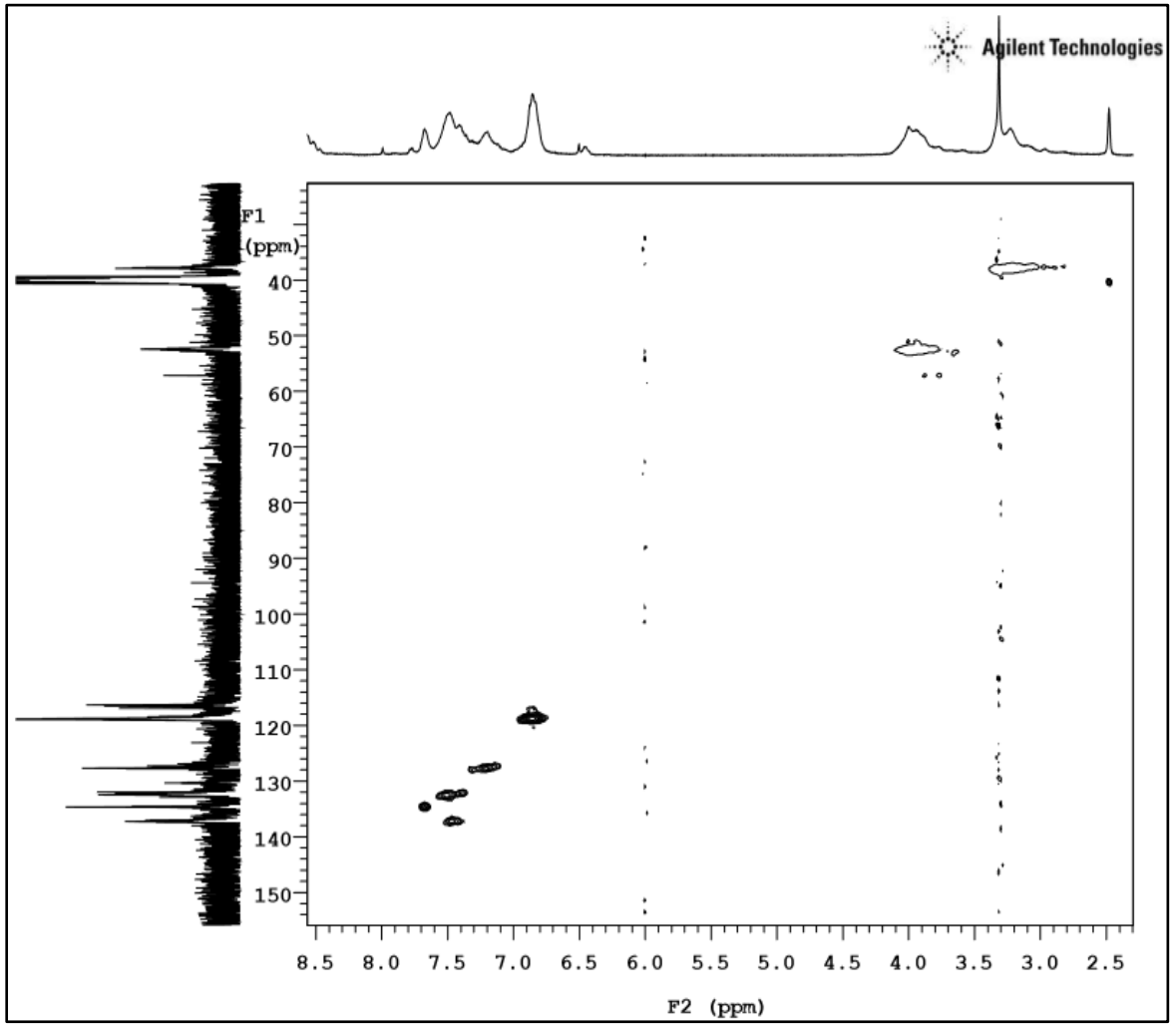
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



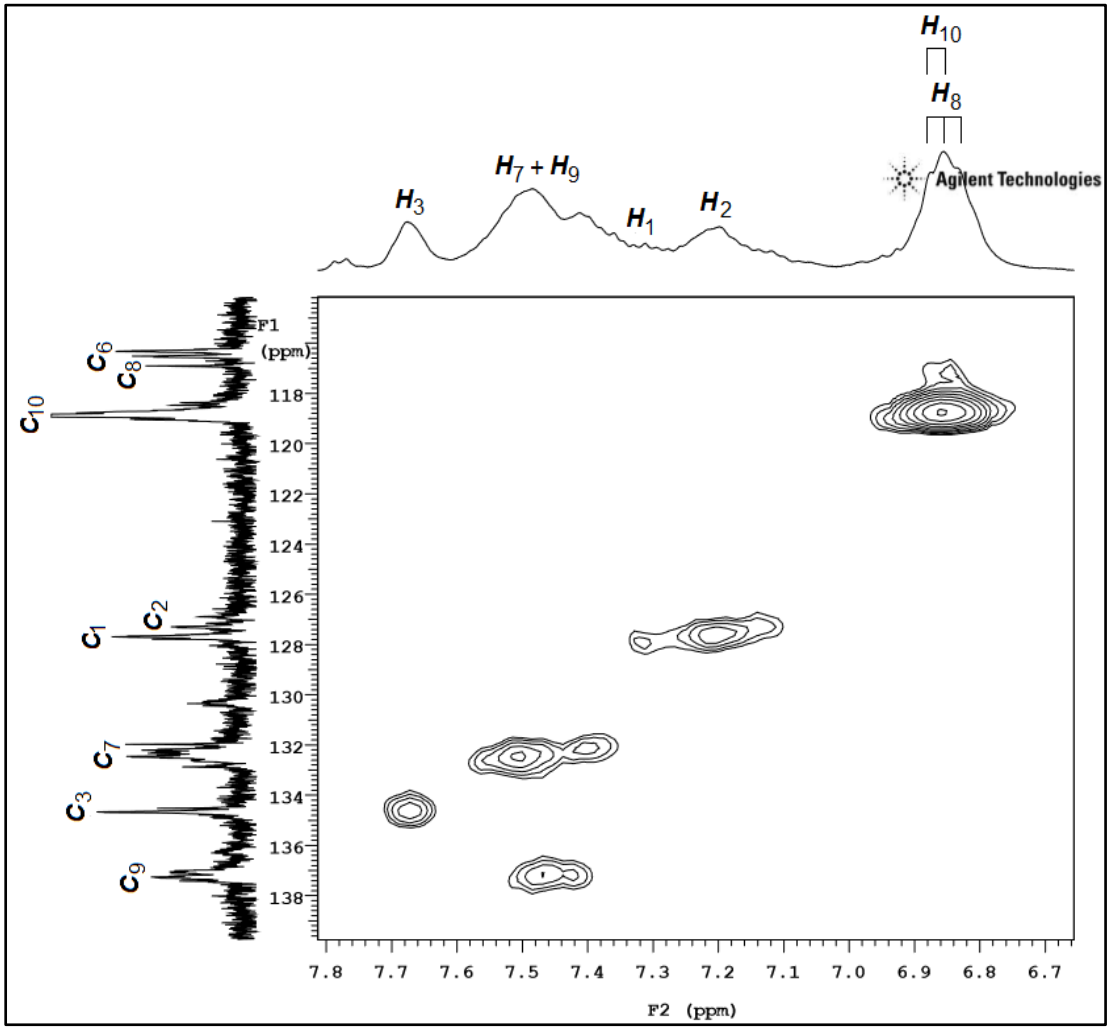
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın HSQC Spektrumu



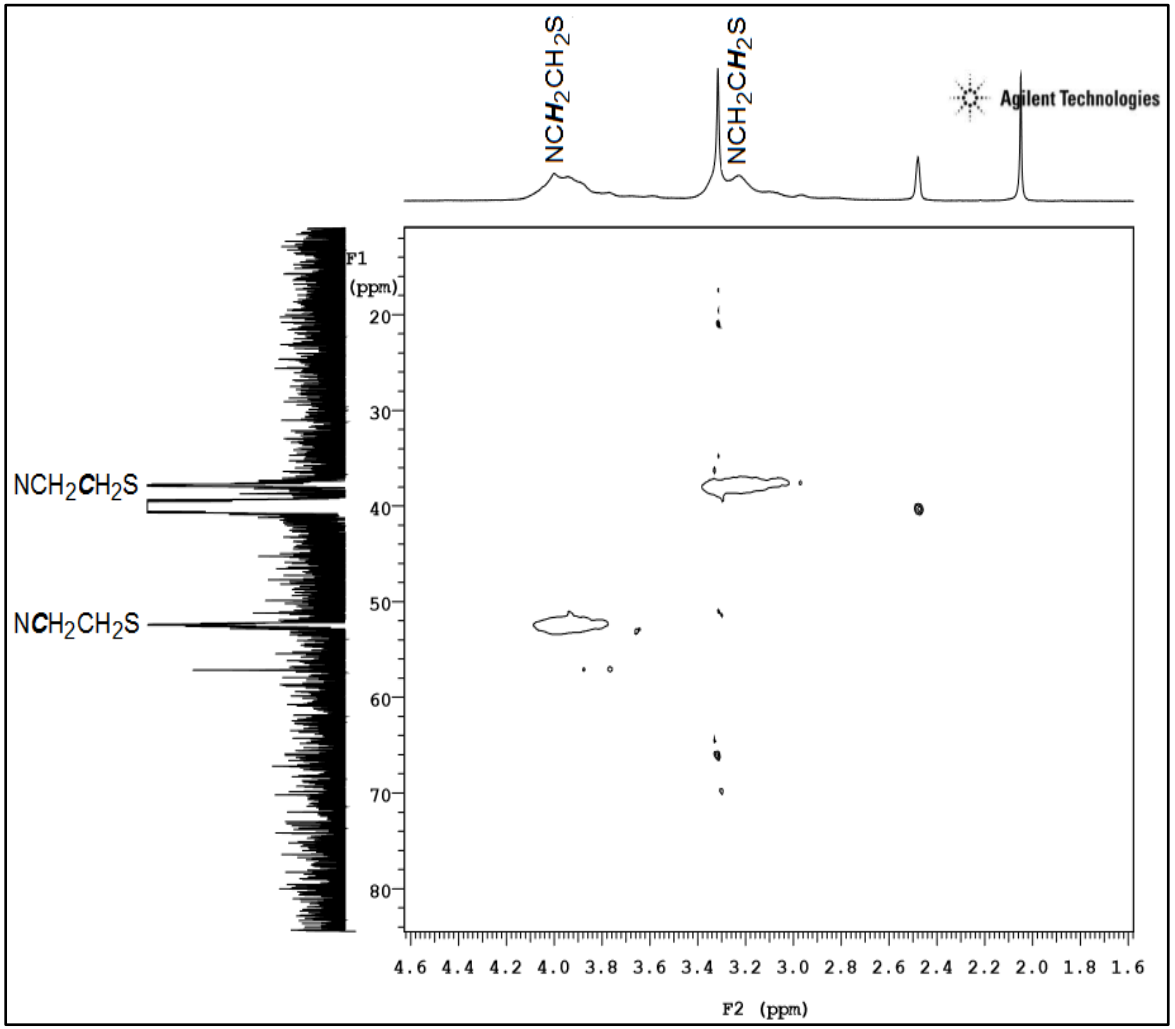
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın HSQC Spektrumu (Açılmış)



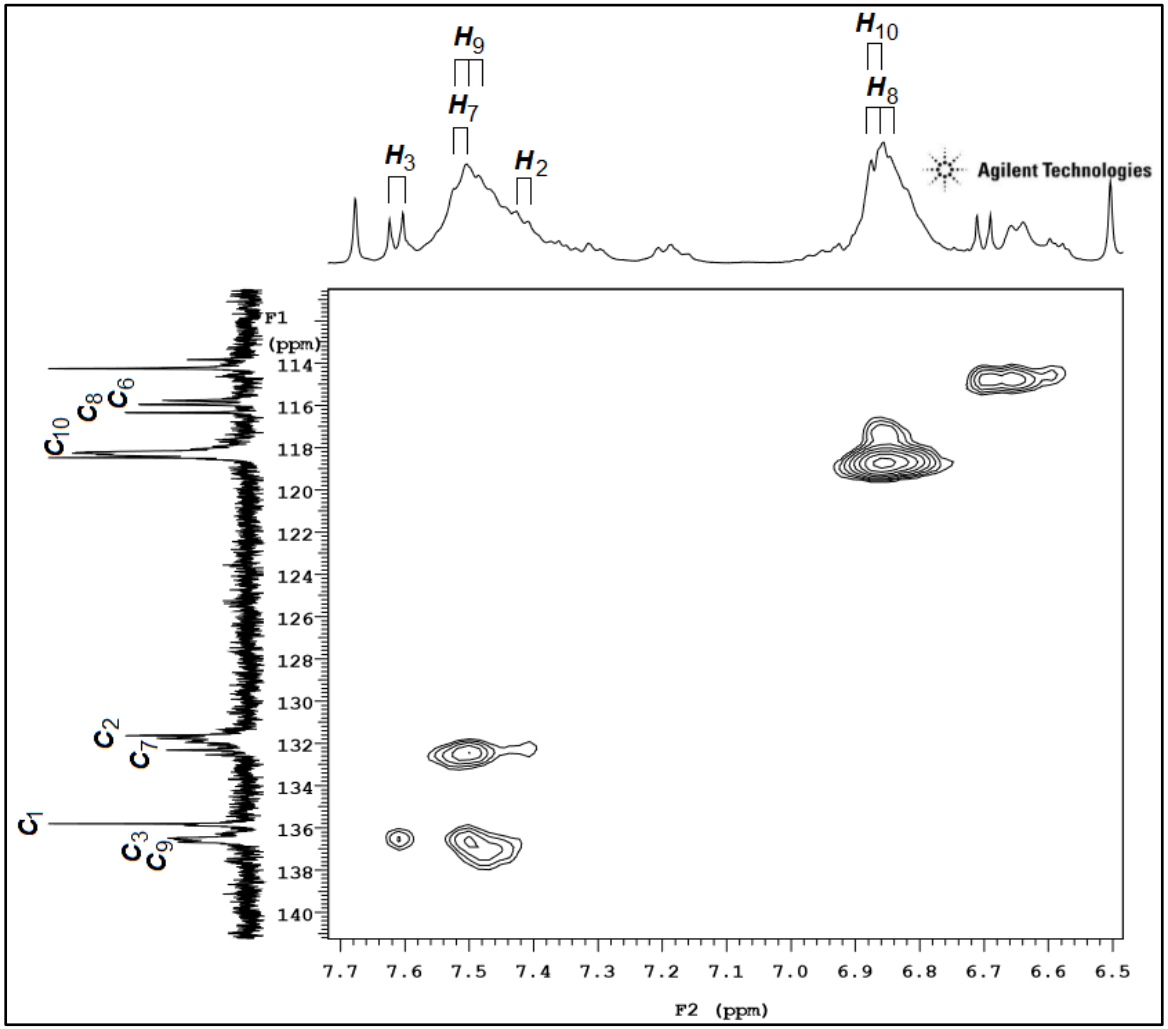
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın HSQC Spektrumu (Açılmış)



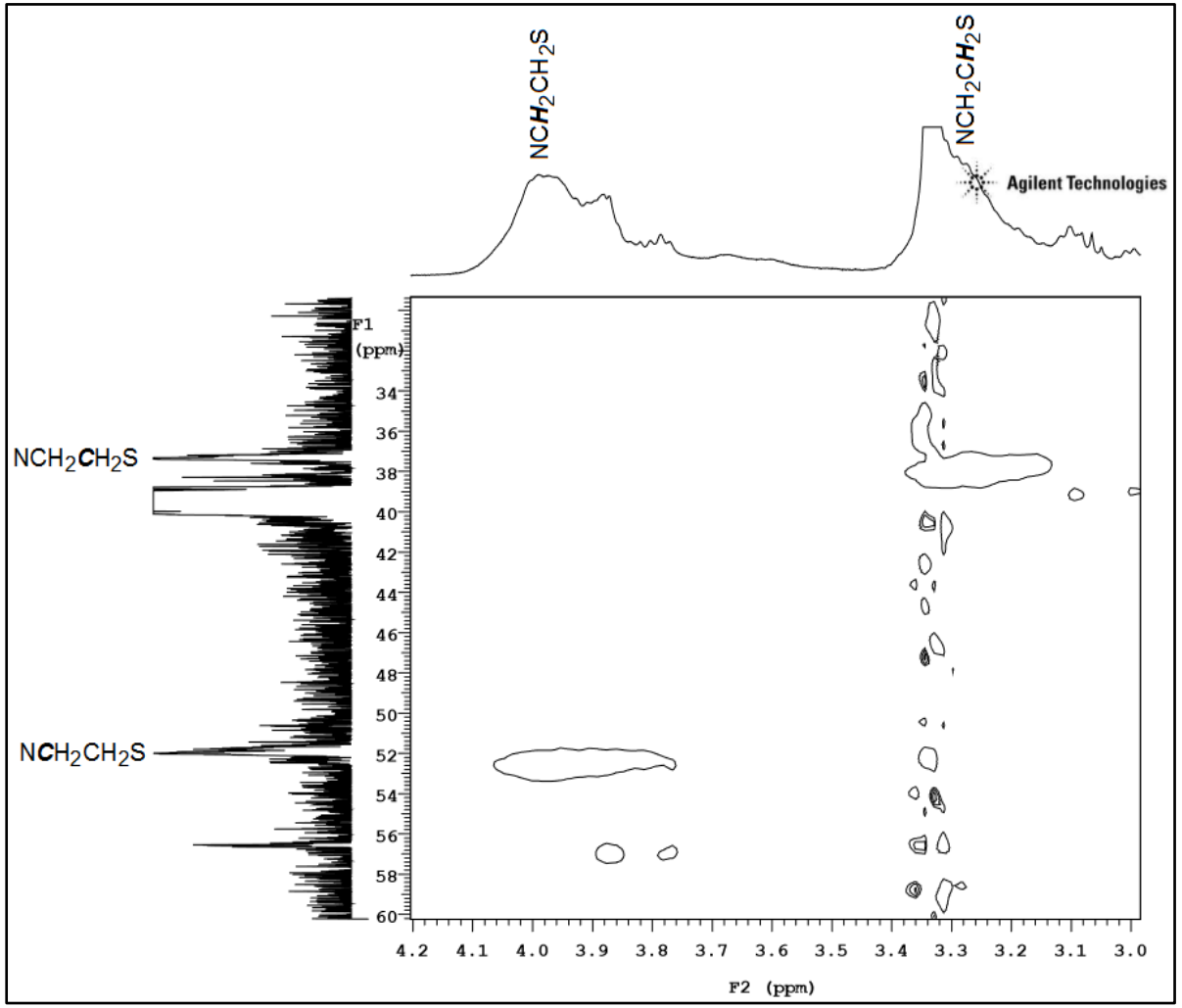
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin HSQC Spektrumu



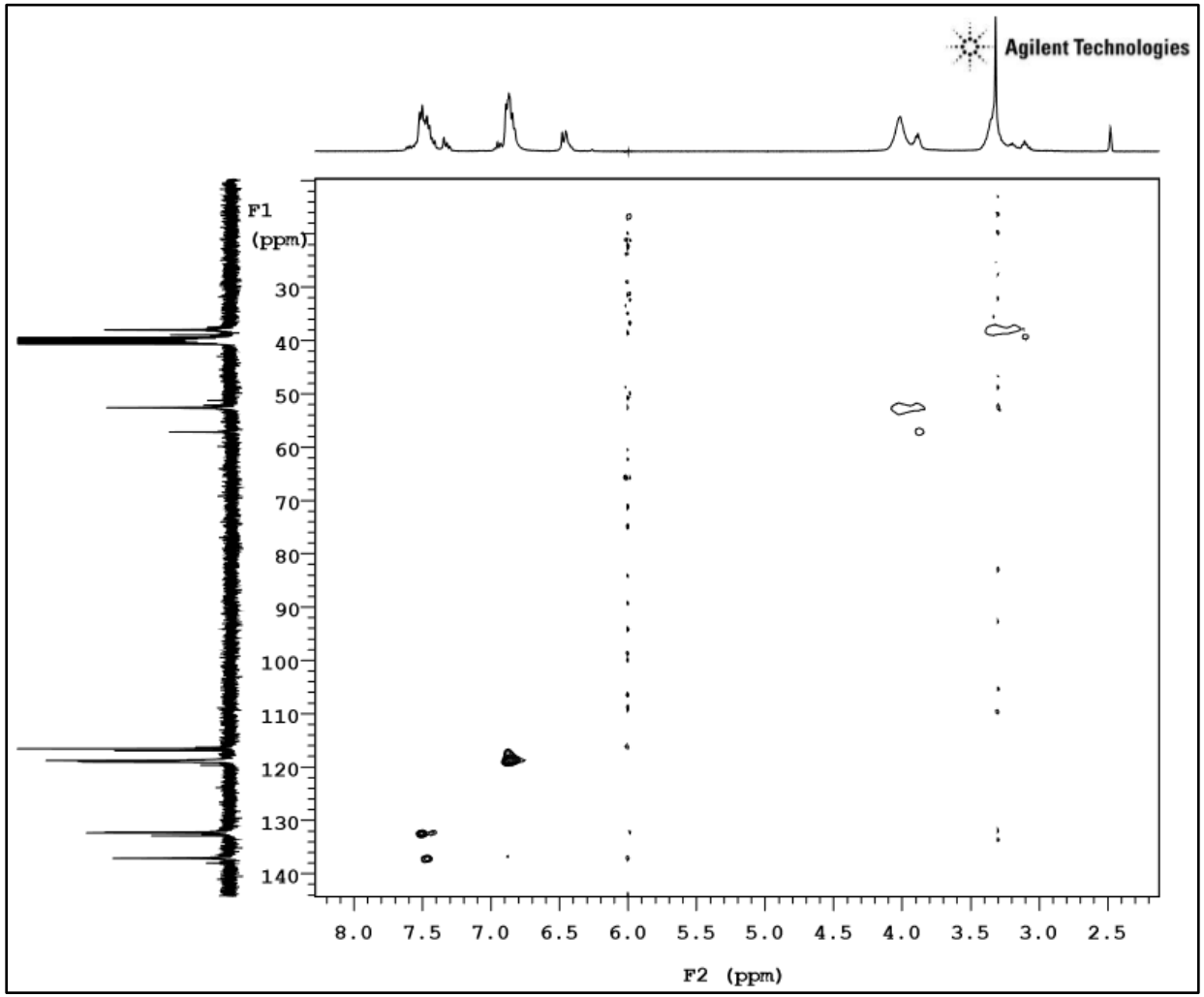
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



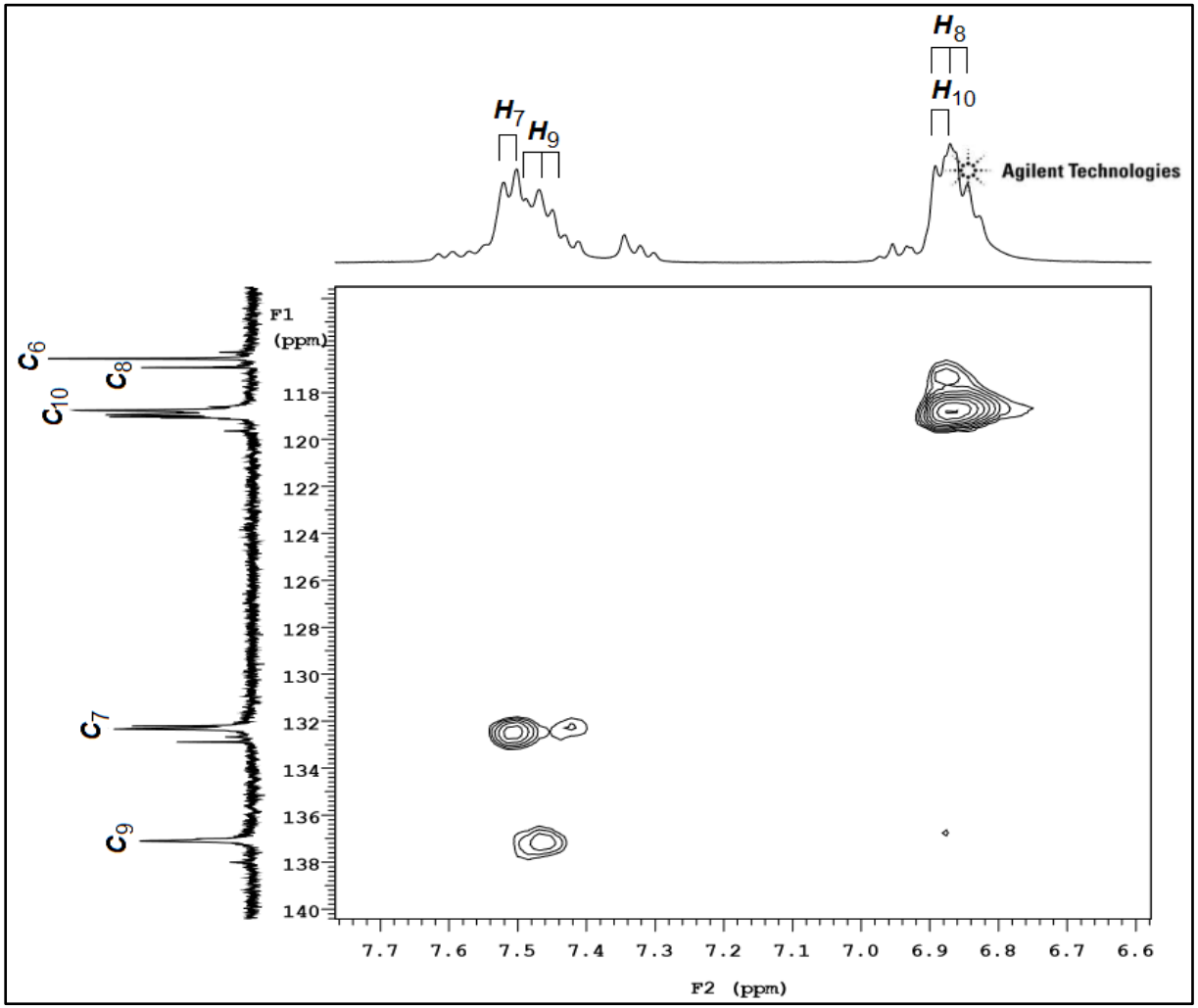
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin HSQC Spektrumu



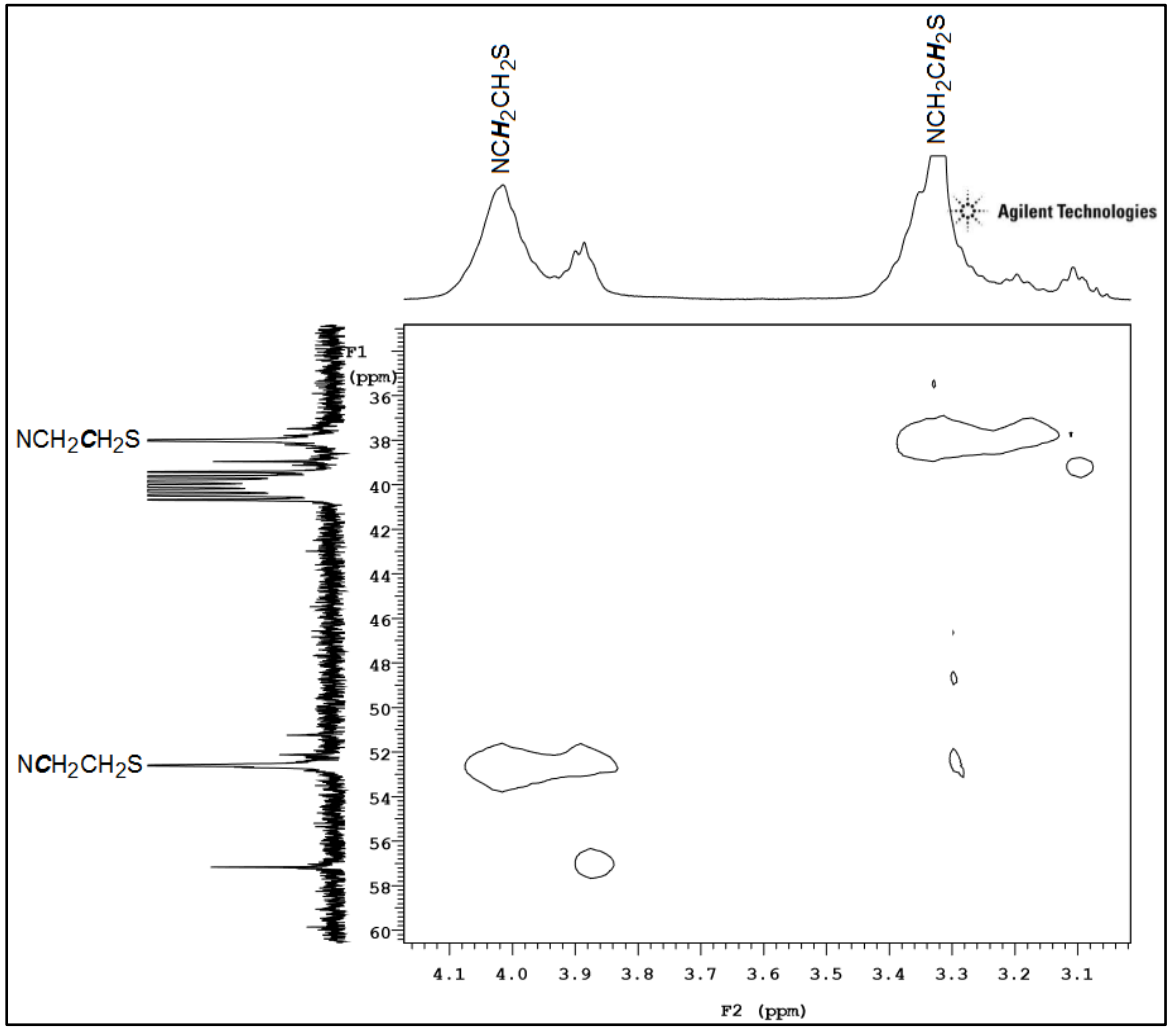
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



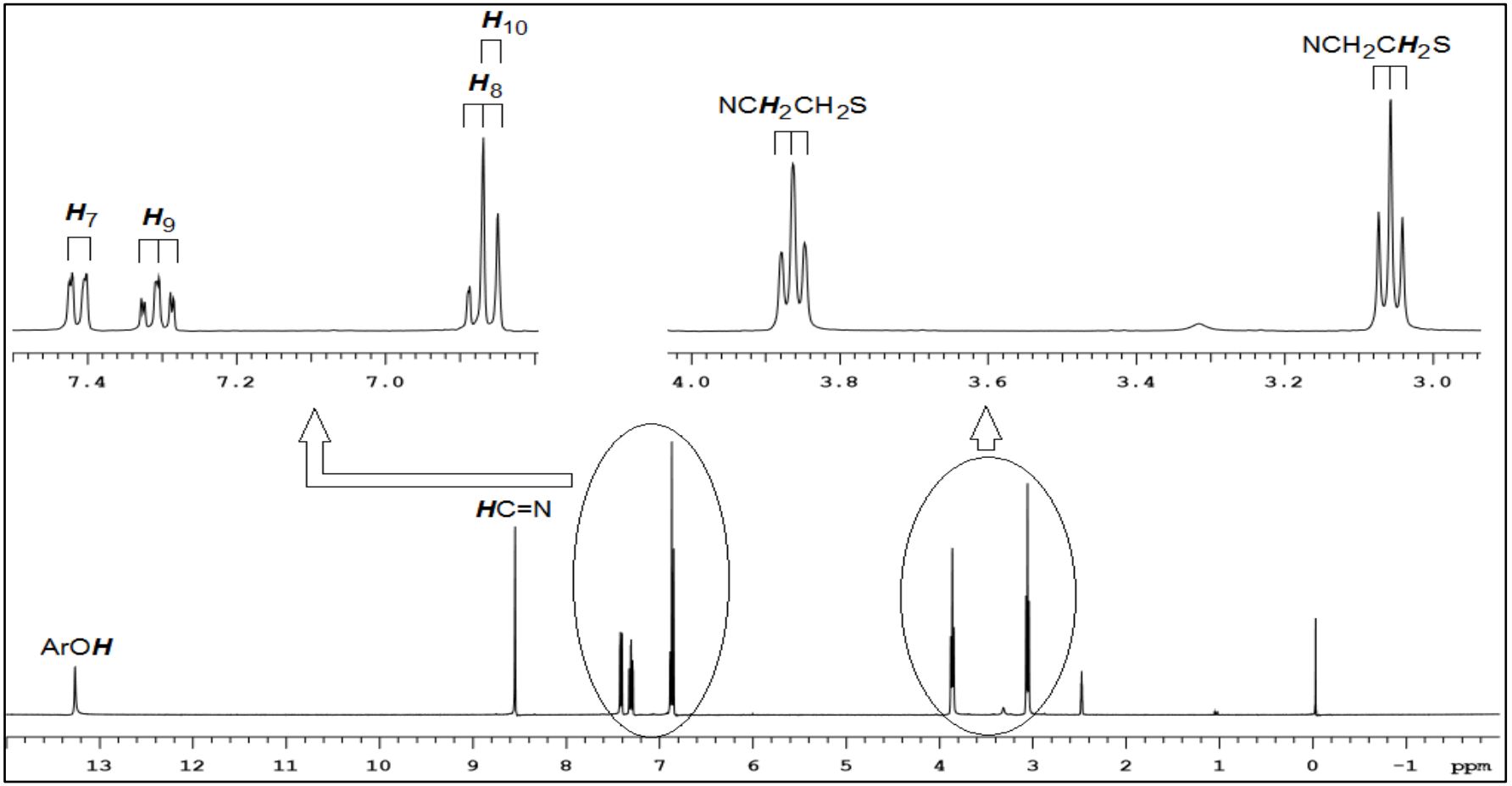
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin HSQC Spektrumu (Açılmış)



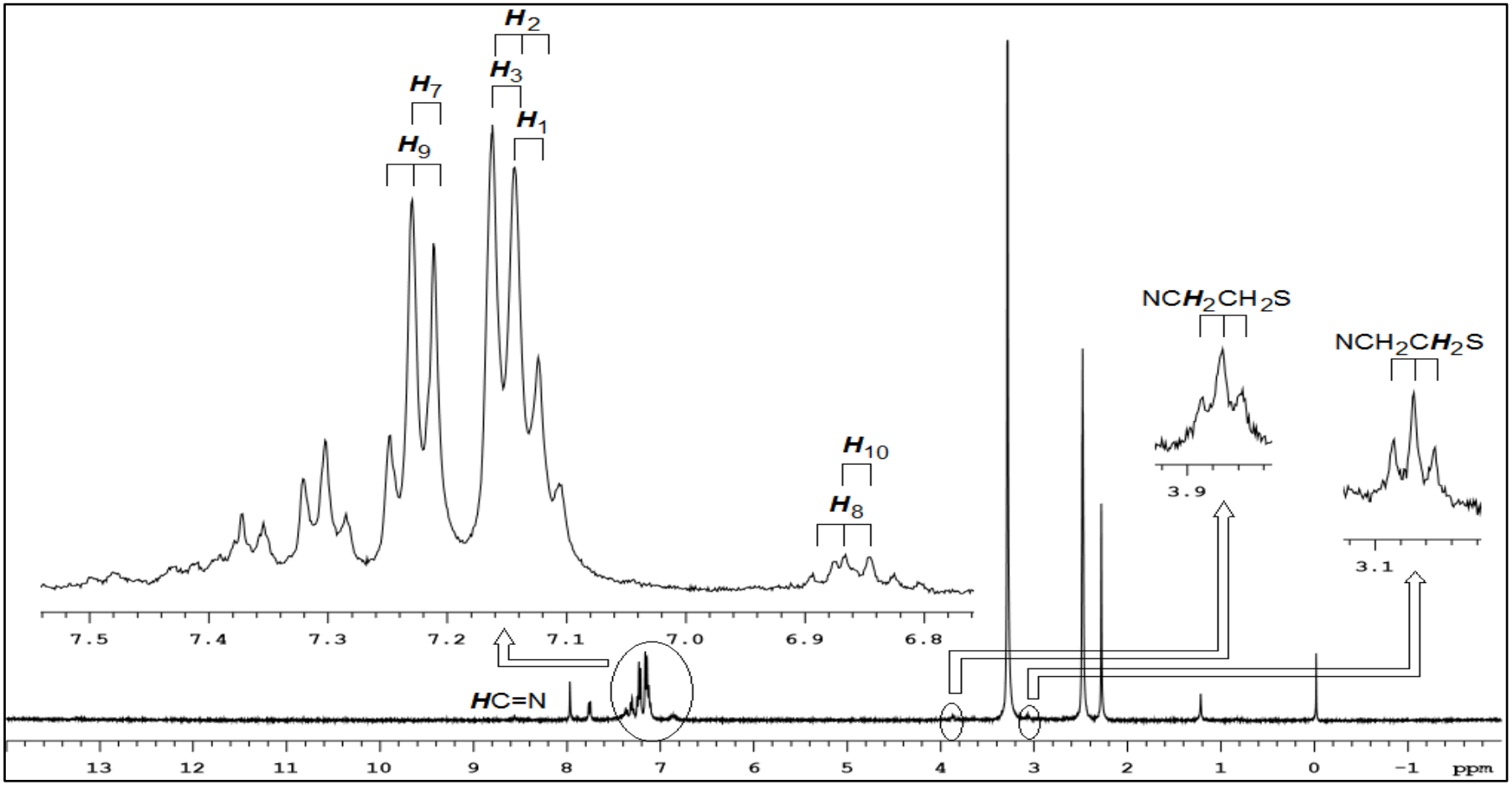
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları

Sistamin Schiff bazı (**1**)'in ^{1}H NMR Spektrumu



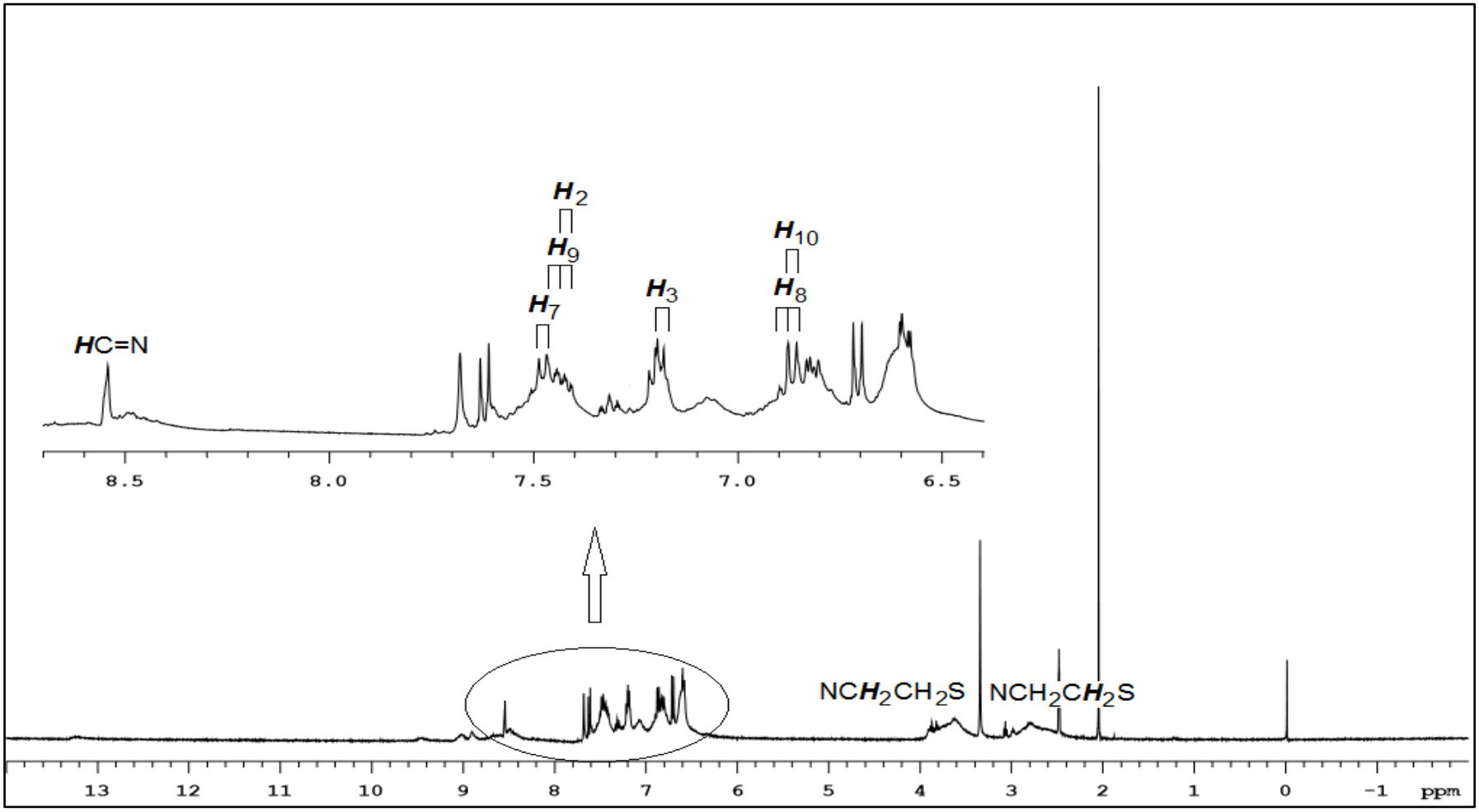
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2a**)'nın ^{1}H NMR Spektrumu



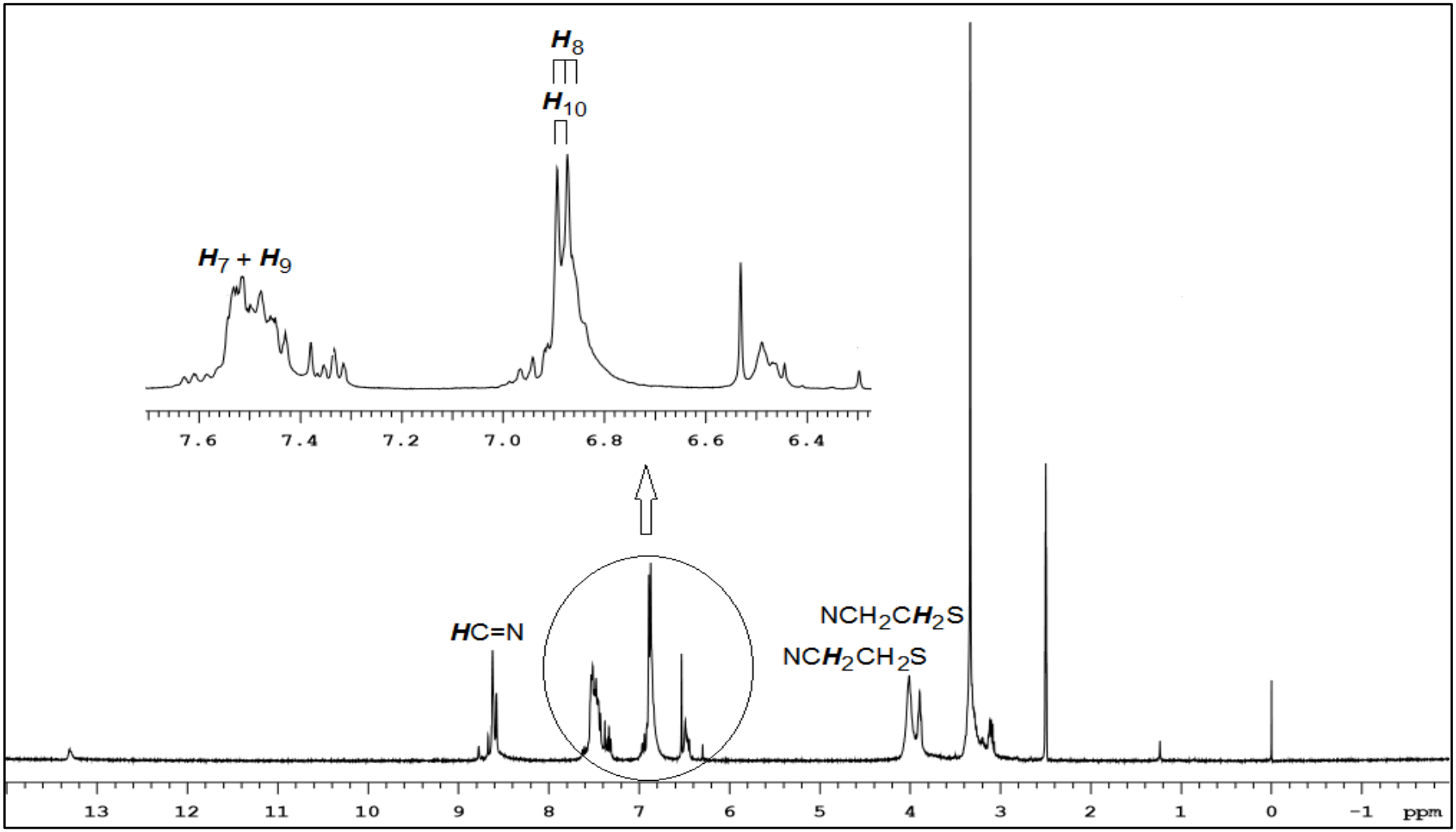
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



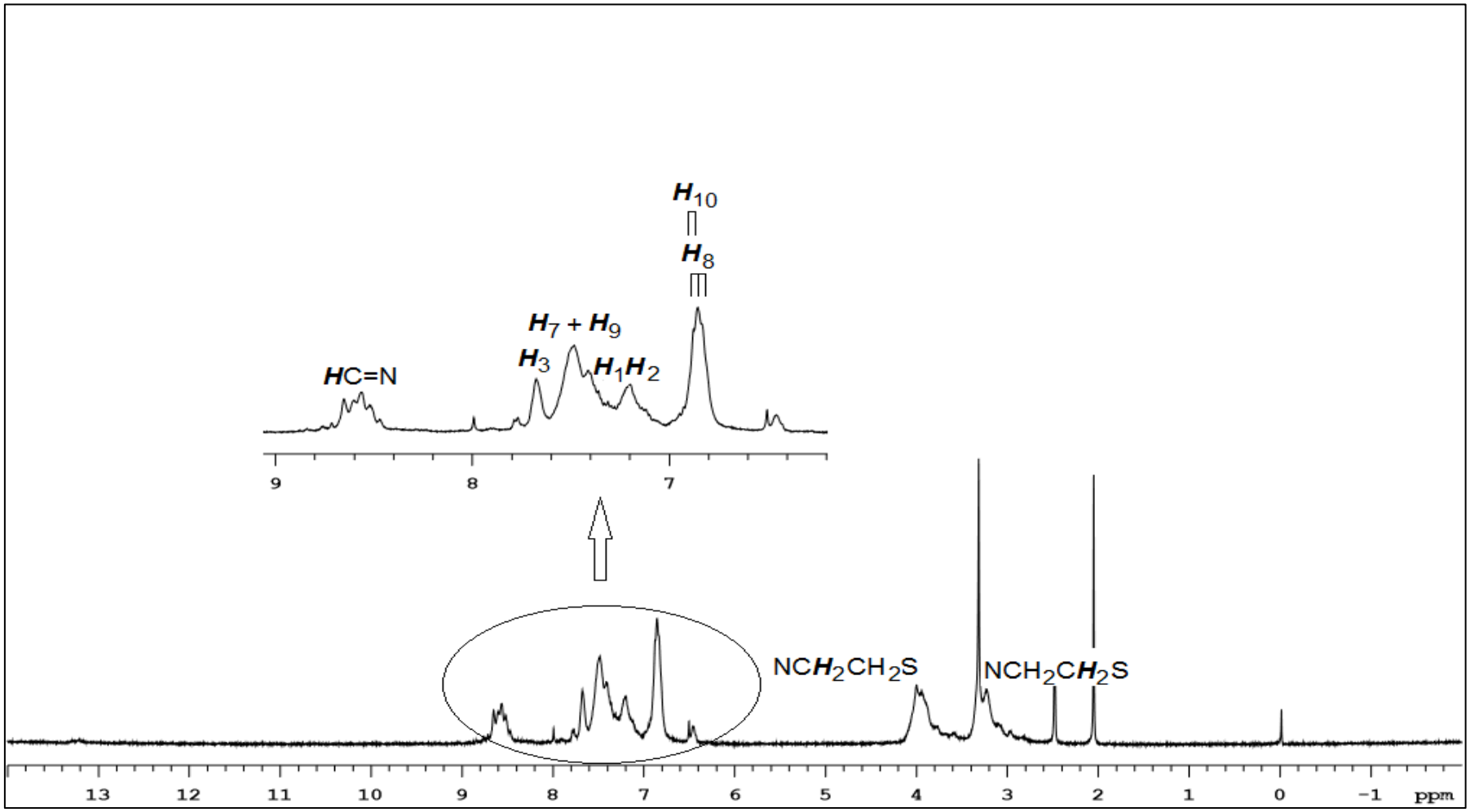
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**2c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



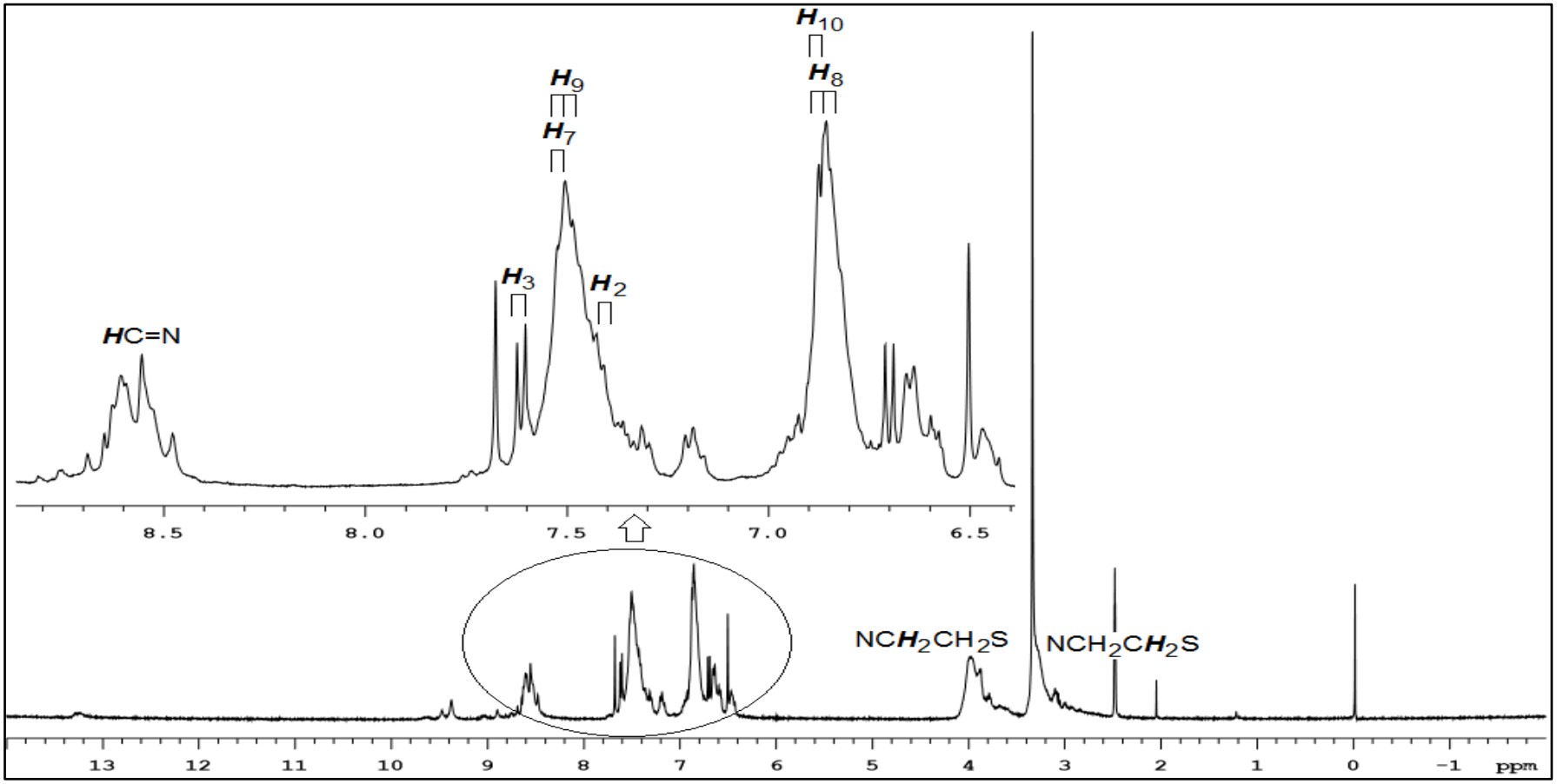
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3a**)'nın ^{1}H NMR Spektrumu



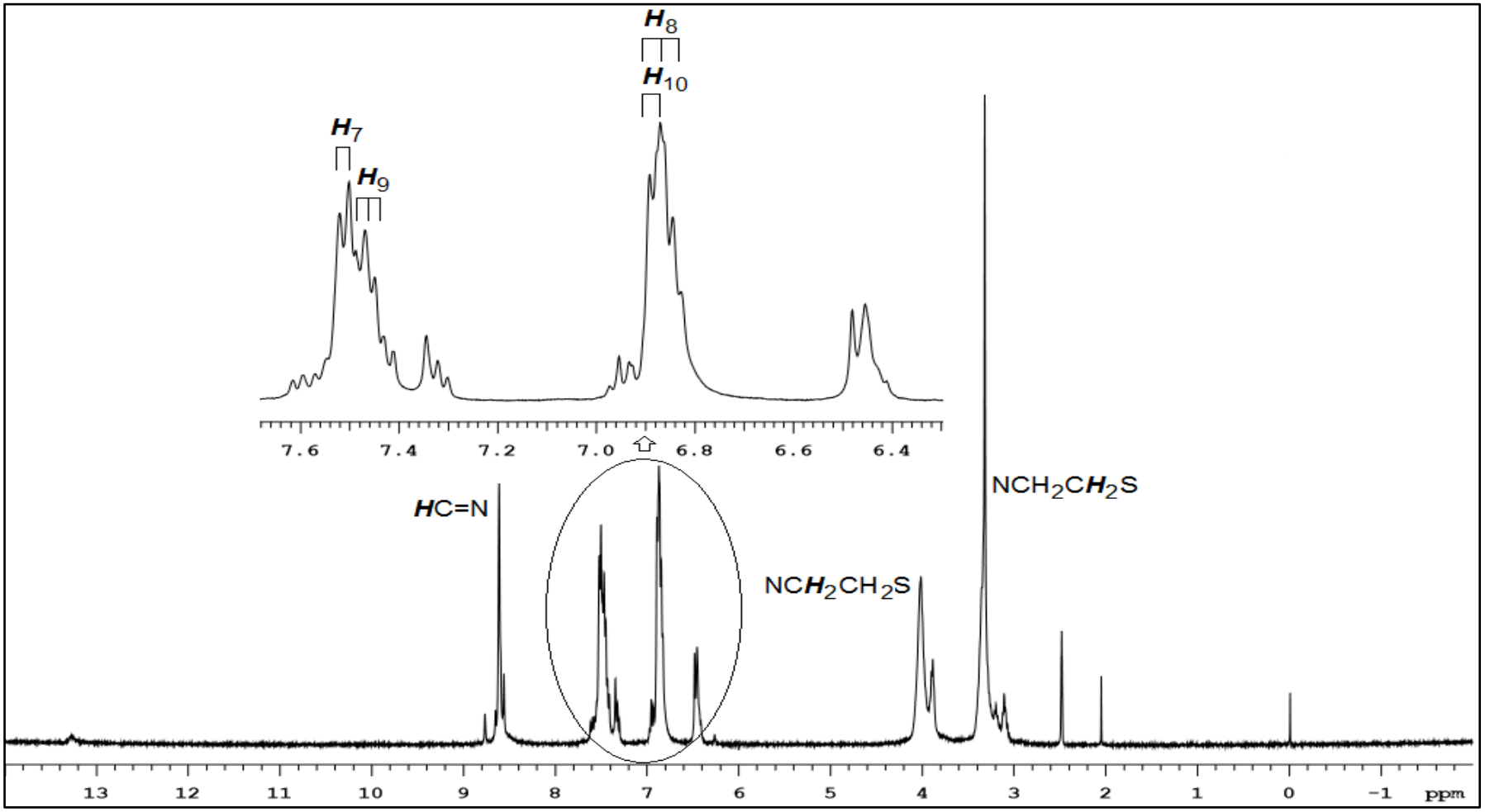
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bor Kompleksi (**3c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ebru AYDINER
Doğum Yeri : Ankara
Doğum Tarihi : 28/06/1988
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Rauf Denktaş Yabancı Dil Ağırlıklı Lise (2002-2006)
Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2009-2013)
Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Eylül 2013- Haziran 2019)

Bildirileri :

1) 4th International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies (ITWCCST) (7-10 September 2018), Kyiv, Ukraine; Selen Bilge Koçak, Ebru Aydıner, "Synthesis and Structural Characterization of Dinuclear and Trinuclear Boron Complexes", Sözlü Bildiri, Sayfa 5.