KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

BAZI HETEROSİKLİK ORGANOBOR BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MERYEM PİR

KOCAELİ 2017

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

BAZI HETEROSİKLİK ORGANOBOR BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MERYEM PİR

Prof.Dr. Hikmet AĞIRBAŞ Danışman,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Altan ERARSLAN Jüri Üyesi,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Osman BOZDAĞ Jüri Üyesi,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU Jüri Üyesi,	Sakarya Üniv.	.....
Doç.Dr. Mehmet NEBİOĞLU Jüri Üyesi,	Sakarya Üniv.	.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 20.06.2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bor içeren heterosiklik bileşikler ve türevleri, biyolojik aktivite gösteren yapılardır. Bu çalışmada hedef moleküller olarak seçilen 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilerek hetero halkada bulunan C=N, B-N ve B-O gruplarına ait IR spektrumundaki titreşim dalga sayılarına, N-H grubuna ait ^{1}H NMR spektrumundaki ve C=N grubuna ait ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kaymaya sübstitüent etkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bileşiklerdeki sübstitüentler değiştirilerek belirli atom ve gruplara ait spektroskopik verilerde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak incelenip bilgisayar ortamında teorik olarak hesaplanan değerlerle karşılaştırılmıştır. ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kaymaya sübstitüentin etkisi konusunda uzun zamandır çalışmalar yapılmakta olup, IR spektrumlarındaki dalga sayılarına sübstitüentin etkisi henüz 2000'li yıllarda literatürde yer almaya başlamıştır ve güncelliğini halen devam ettirmektedir. Ayrıca, bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak test edilip çeşitli parametreler kullanarak kantitatif-yapı aktivite ilişkileri (QSAR) değerlendirilerek aktiviteye sübstitüentin etkisi incelenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-p) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilerek antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak test edilip çeşitli parametreler kullanarak kantitatif-yapı aktivite ilişkileri (QSAR) değerlendirilerek aktiviteye sübstitüentin etkisi incelenmiştir.

Bazı Heterosiklik Organobor Bileşiklerinin Sentezi ve Yapısal Özelliklerinin İncelenmesi konusundaki Doktora tezi çalışmamın fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar ki süreçte deneyimini, değerli vaktini ve her türlü destek ve ilgisini esirgemeyen çok değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hikmet AĞIRBAŞ'a en derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma BUDAK'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Araştırma Görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine, Araştırma Görevlilerine ve tüm Bölüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Doktora öğrenimim boyunca 2211/A Genel Yurt içi Doktora Burs Programı ile eğitimimi destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, bana hep güç veren sevgili anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Haziran − 2017 Meryem PİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER i
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xi
ÖZET xiii
ABSTRACT xiv
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 3
1.1. Oksadiazaborol Bileşikleri 3
1.2. Dioksaborepin Bileşikleri 5
1.3. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri (QSAR) 6
1.4. Antimikrobiyal Aktivite İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri 9
1.4.1. *Enterococcus faecalis* 9
1.4.2. *Pseudomonas aeruginosa* 10
1.4.3. *Escherichia coli* 10
1.4.4. *Staphylococcus aureus* 11
1.4.5. *Streptococcus mutans* 11
1.4.6. *Candida albicans* 11
1.5. Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri 12
1.6. Kullanılan Spektroskopik Yöntemler 14
1.6.1. IR spektroskopisi 14
1.6.2. ^{13}C NMR ve ^{1}H NMR spektroskopisi 14
2. MALZEME VE YÖNTEM 16
2.1. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasallar ve Çözücüler 16
2.2. Kullanılan Cihazlar 16
2.3. Sentezlenen Maddelerin İncelenmesinde Kullanılan Kromatografik Analiz Yöntemi 17
2.4. Flaş Kolon Kromatografisi Yöntemi (Hızlı Kuru-Kolon Kromatografisi) 18
2.5. Klorlama Yöntemi 19
2.6. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler 20
2.6.1. Besiyerleri ve kimyasal maddeler 20
2.6.2. Standart antibiyotik maddeler 20
2.6.3. Mikroorganizmalar 21
2.7. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri 21
2.7.1. Standart suşların hazırlanması 22
2.7.1.1. Standart bakteri suşlarının hazırlanması 22
2.7.1.2. Standart mantar suşunun hazırlanması 22
2.7.2. Antimikrobiyal aktivite tayin yöntemi 23

2.7.3. Antifungal aktivite tayin yöntemi 23
2.7.4. Sonuçların değerlendirilmesi 24
3. DENEYSEL ÇALIŞMA 25
3.1. Benzamidoksim Eldesi (1) 25
3.2. 3,5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol Bileşiklerinin Eldesi (2a-s) 26
3.2.1. 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a) 26
3.2.2. 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b) 26
3.2.3. 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c) 27
3.2.4. 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d) 28
3.2.5. 5-(3-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e) 29
3.2.6. 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f) 29
3.2.7. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) 30
3.2.8. 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h) 31
3.2.9. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) 32
3.2.10. 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j) 32
3.2.11. 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k) 33
3.2.12. 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l) 34
3.2.13. 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m) 34
3.2.14. 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n) 35
3.2.15. 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o) 36
3.2.16. 5-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p) 37
3.2.17. 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r) 37
3.2.18. 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s) 38
3.3. *p*-Klorobenzaldehitoksim Eldesi (4) 39
3.4. 3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol Eldesi (5) 39
3.5. 6-(Sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol Bileşiklerinin Eldesi (6a-p) 40
3.5.1. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a) 40
3.5.2. 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6b) 41
3.5.3. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c) 42

3.5.4. 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6d) 42
3.5.5. 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6e) 43
3.5.6. 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f) 44
3.5.7. 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g) 45
3.5.8. 3,6-Bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6h) 45
3.5.9. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i) 46
3.5.10. 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j) 47
3.5.11. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) 48
3.5.12. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)benzonitril (6l) 48
3.5.13. 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)benzonitril (6m) 49
3.5.14. 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n) 50
3.5.15. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o) 51
3.5.16. 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6p) 51
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 53
4.1. 3,5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) Bileşikleri 53
4.2. 6-(Sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-p) Bileşikleri 92
KAYNAKLAR 106
EKLER 111
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 172
ÖZGEÇMİŞ 174

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Asetamidoksim (I) ve fenil boronik asidin (II) reaksiyonu sonucunda 3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiğinin sentezi 3
Şekil 1.2. N-sübstitüe amidoksim türevleri (I) ile fenil boronik asidin (II) toluen içerisindeki reaksiyonu sonucunda 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiklerinin sentezi 4
Şekil 1.3. Oksadiazaborolün olası kanonik yapıları 4
Şekil 1.4. Sübstitüe benzamid oksim (I) ile fenil boronik asidin (II) toluen içerisinde reaksiyonu sonucunda 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiklerinin sentezi 5
Şekil 1.5. (*S*)-4-fenildinaftol[2,1-*d*:1′,2′-*f*]-[1,3,2]dioksaborepinin yapısı 5
Şekil 1.6. 2-allil-1,3,2-dinafto(α,β)[*d*,*f*]dioksaborepin bileşiğinin yapısı 6
Şekil 2.1. Flaş kolon kromatografisi düzeneği 18
Şekil 2.2. Klorlama işleminde kullanılan düzenek 20
Şekil 4.1. Benzamidoksim (1) ve 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinin yapısı ve elde ediliş şeması 53
Şekil 4.2. Benzonitril ve hidroksilamin hidroklorür varlığında benzamidoksim (1) oluşum mekanizması 54
Şekil 4.3. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması 55
Şekil 4.4. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu 56
Şekil 4.5. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu 56
Şekil 4.6. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğinin moleküler yapısı 57
Şekil 4.7. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin deneysel IR spektrumu 60
Şekil 4.8. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan teorik IR spektrumu 60
Şekil 4.9. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik IR titreşim dalga sayıları ile deneysel IR titreşim dalga sayıları arasındaki korelasyon grafiği 62
Şekil 4.10. Sübsitüent üzerindeki polarlaşma ile oluşan dipolün C=N bağının polarizasyonuna etkisi (normal indüktif etki) (I) ve sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu C=N π bağının polarizasyonuna etkisi (II) 65
Şekil 4.11. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 66

Şekil 4.12. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 67
Şekil 4.13. Sübsitüentin indüktif yolla elektron çekmesi sonucu B-N ve B-O bağlarında oluşan polarlaşma 68
Şekil 4.14. Sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu B-N ve B-O bağlarında oluşan polarlaşma 68
Şekil 4.15. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_m sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 69
Şekil 4.16. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 70
Şekil 4.17. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-O gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 71
Şekil 4.18. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-O gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 72
Şekil 4.19. Sübsitüent dipolünün N-H bağının polarizasyonuna etkisi 74
Şekil 4.20. Sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu B-N bağındaki π karakterinin azalması 75
Şekil 4.21. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin N-H protonuna ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 76
Şekil 4.22. Sübsitüent dipolünün C=N bağının polarizasyonuna etkisi..... 77
Şekil 4.23. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği 78
Şekil 4.24. 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin yapısı 79
Şekil 4.25. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) bakteriler için grafiksel gösterimi..... 83
Şekil 4.26. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) mantar için grafiksel gösterimi..... 83
Şekil 4.27. *p*-klorobenzaldehitoksim (4), 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis (hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) ve 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6a-p) bileşiklerinin yapısı ve elde ediliş şeması..... 92
Şekil 4.28. *p*-Klorobenzaldehitten yola çıkarak hidroksilamin hidroklorür varlığında *p*-klorobenzaldehitoksim (4) elde etme mekanizması 93
Şekil 4.29. 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) eldesi..... 94
Şekil 4.30. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması 95

Şekil 4.31. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-311G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu 95
Şekil 4.32. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğinin moleküler yapısı 96
Şekil 4.33. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) bakteriler için grafiksel gösterimi..... 100
Şekil 4.34. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) mantar için grafiksel gösterimi..... 101

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Yapı-aktivite ilişkileri araştırmalarındaki gelişimi gösteren tarihsel çizelge 8
Tablo 1.2. Yapı-aktivite çalışmalarında kullanılan fizikokimyasal parametreler 9
Tablo 2.1. Flaş kolon için huni seçiminde kullanılan ölçüler 18
Tablo 4.1. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik olarak hesaplanan bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) 56
Tablo 4.2. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğine ait kristalografik veriler 58
Tablo 4.3. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğine ait deneysel ve teorik olarak hesaplanan seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) 58
Tablo 4.4. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik ve deneysel IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) 61
Tablo 4.5. Bazı sübstitüentlere ait σ, F, R ve R^- değerleri 63
Tablo 4.6. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O gruplarına ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) 64
Tablo 4.7. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O gruplarına ait deneysel IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) teorik IR titreşim dalga sayıları (cm-^{1}) ile korelasyon sonuçları 64
Tablo 4.8. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ ve σ_p ile korelasyon sonuçları ((2a) hariç) (SSP analizi) 66
Tablo 4.9. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi ((2a) hariç) 67
Tablo 4.10. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_m ((2k) hariç) ve σ_p ile korelasyon sonuçları (SSP analizi) 69
Tablo 4.11. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi 70
Tablo 4.12. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ ((2b) ve (2f) hariç) ve σ_p ile korelasyon sonuçları (SSP analizi) 71

Tablo 4.13. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi 71
Tablo 4.14. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H grubuna ait deneysel ve teorik ^{1}H NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve C=N grubuna ait deneysel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) 73
Tablo 4.15. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H grubuna ait deneysel ^{1}H NMR kimyasal kaymaları ile teorik ^{1}H NMR kimyasal kaymalarının (ppm) ve C=N grubuna ait deneysel ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile teorik ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının (ppm) korelasyon sonuçları 74
Tablo 4.16. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H protonlarına ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ ile korelasyon sonucu (SSP analizi) 75
Tablo 4.17. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde ^{1}H NMR kimyasal kaymaları (ppm) için DSP analizi 76
Tablo 4.18. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N karbonlarına ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ ile korelasyon sonucu (SSP analizi) 77
Tablo 4.19. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) için DSP analizi 78
Tablo 4.20. 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin molekül ağırlıkları ve elementel analiz sonuçları 80
Tablo 4.21. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları 81
Tablo 4.22. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşikler için model denklemlerde kullanılan diskriptörler (tanımlayıcılar) 85
Tablo 4.23. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşikler için model denklemlerde kullanılan formül ile hesaplanan parametre değerleri 86
Tablo 4.24. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerine ait elde edilen anlamlı QSAR denklemleri 87
Tablo 4.25. Korelasyon matrisi 88
Tablo 4.26. QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-18, Tablo 4.24) 89
Tablo 4.27. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğine ait kristalografik veriler 97
Tablo 4.28. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğine ait deneysel ve teorik olarak hesaplanan seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) 98
Tablo 4.29. (6a-n) nolu bileşiklerin (6c hariç) *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları 99
Tablo 4.30. (6a-n) nolu (6c hariç) bileşikler için model denklemlerde kullanılan diskriptörler (tanımlayıcılar) 101

Tablo 4.31. (6a-n) nolu bileşiklerin (6c hariç) antimikrobiyal aktivitelerine ait elde edilen anlamlı 2D-QSAR denklemleri 102
Tablo 4.32. Korelasyon matrisi 103
Tablo 4.33. 2D-QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-7, Tablo 4.31) 104

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Å	: Angstrom, (10^{-10} m)
^{0}C	: Santigrat Derece
B	: Bor
n-Bu	: *n*-Bütil
$CDCl_3$	: Dötero kloroform
d	: Dublet
DMSO-d_6	: Dötero dimetilsülfoksit
Et_3N	: Trietilamin
F	: Fischer testi
F	: Swain-Lupton alan sabiti
J	: Etkileşme (Jiromanyetik) sabiti
m-	: Meta sübstitüe
m	: Multiplet
n	: Veri sayısı
O	: Ovalite
P	: Olasılık değeri (Probability value)
p-	: Para sübstitüe
ppm	: Parts per million (Milyonda bir kısım)
R/R$^-$	: Swain-Lupton rezonans sabiti
r	: Korelasyon katsayısı
r^2	: Regresyon uyum katsayı değeri
r^2 adj	: Çapraz validasyon katsayı değeri
R_f	: Retention factor
q	: Kesim noktası
s	: Singlet
s	: Standart sapma
t	: Triplet
μ	: Dipol moment
η	: Kimyasal sertlik (Hardness)
η^{-1}	: Kimyasal yumuşaklık (Softness)
ρ	: Korelasyon eğimi
ω	: Elektrofilisite
χ	: Elektronegativite
δ	: Kimyasal kayma, (ppm)
υ	: Dalga sayısı, (cm^{-1})
σ	: Hammett sübstitüent sabiti
π	: Sübstitüent lipofilite sabiti
2D	: İki boyutlu uzay

Kısaltmalar

ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)
ATR	: Attenuated Total Reflectance (Azaltılmış Toplam Yansıma)
B3LYP	: LYP Korelasyon Enerjili Üç Parametreli Becke Karma Modeli
CADD	: Computer-Aided Drug Design (Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı)
CFU	: Colony Forming Unit (Koloni Oluşum Ünitesi)
clogP	: Oktanol−Su Dağılım Katsayısının Logaritması
CLSI	: Clinical and Laboratory Standard Institute (Klinik ve Laboratuvar Standart Enstitüsü)
ddw	: Double Distilled Water (Double Destile Su)
DFT	: Density Functional Theory (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi)
DSP	: Dual Substituent Parameter (İkili Sübstitüent Parametresi)
GIAO	: Gauge Including Atomic Orbital (Ayar İçeren Atomik Orbital)
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital (En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital)
Hz	: Hertz
IR	: Infrared (Kızılötesi)
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital)
MBK	: Minimum Bakterisid Konsantrasyon
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
MHz	: MegaHertz
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MOPS	: [3-(N-morfolino)propano sülfonik asit]
MR	: Molar Refraktivite
MV	: Molecular Volume (Moleküler Hacim)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
QSAR	: Quantitative Structure-Activity Relationships (Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri)
SAA	: Surface Area-Approx (Yüzey Alanı-Approx)
SD	: Standart Sapma
SDA	: Sabouraud Dekstroz Agar
SSP	: Single Substituent Parameter (Tekli Sübstitüent Parametresi)
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviolet

BAZI HETEROSİKLİK ORGANOBOR BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Benzonitrilin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu benzamidoksimi verdi. Benzamidoksimin benzen içerisinde boronik asit türevleri ile reaksiyonu sonucunda 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşikleri elde edildi.

p-Klorobenzaldehitin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu *p*-klorobenzaldehitoksimi verdi. *p*-Klorobenzaldehitoksimin klorlandırılmasının ardından *p*-klorobenzhidroksamikasit klorür elde edildi. Ele geçen madde cis-2-buten-1,4-diol ile tepkimeye sokularak 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol elde edildi. 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol sübstitüe fenilboronik asitle reaksiyona sokularak ise 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol bileşikleri elde edildi.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, elementel analiz ve X-ray yöntemleri ile aydınlatıldı. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol, 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol ve 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon bileşiğinin moleküler yapısı ile ilgili ayrıntılı teorik hesaplamalar yapıldı. Bu bileşiklerin hetero halkasındaki bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihadral açıları hesaplandı. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşiğinin deneysel ve teorik IR titreşim dalga sayıları ayrıntılı olarak belirlenip korelasyonları incelendi. Tüm bileşikler için teorik hesaplamalar DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile minimum enerjili konformasyonu esas alınarak yapıldı. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşiklerinde bulunan C=N, B-N ve B-O bağlarının IR titreşim dalga sayılarına, C=N bağına ait ^{13}C NMR ve N-H bağına ait ^{1}H NMR kimyasal kaymalarına sübstitüentin etkisi Hammett sübstitüent sabitleri (σ, σ_m ve σ_p) kullanılarak incelendi. Teorik IR titreşim dalga sayıları ve NMR kimyasal kaymaları DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplandı ve deneysel değerlerle karşılaştırıldı. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri test edildi. Oksadiazaborol bileşikleri dioksaborepin bileşiklerinden daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdi. Elde edilen MİK değerleri ve hesaplanan çeşitli parametreler kullanılarak kantitatif-yapı aktivite ilişkileri değerlendirilip biyolojik aktiviteye sübstitüentin etkisi belirlendi. Anlamlı QSAR denklemleri elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Aktivite, Dioksaborepin, Infrared ve Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopileri, Oksadiazaborol, QSAR.

SYNTHESIS OF SOME HETEROCYCLIC ORGANOBORON COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR STRUCTURAL PROPERTIES

ABSTRACT

The reaction of benzonitrile with hydroxylamine hydrochloride gave benzamidoxime. Benzamidoxime was reacted with boronic acid derivatives in benzene to yield the corresponding 3,5-disubstituted-4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaboroles.

The reaction of *p*-chlorobenzaldehyde with hydroxlamine hydrochloride gave *p*-chlorobenzaldehyde oxime. *p*-Chlorobenzhydroxamicacide chloride was obtained after the chlorination of *p*-chlorobenzaldehyde oxime. The residue was reacted with *cis*-2-butene-1,4-diol to give 3-(*p*-chlorophenyl)-cis-4,5-bis(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazole. Then, 3-(*p*-chlorophenyl)-cis-4,5-bis(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazole was reacted with substituted phenylboronic acid to yield corresponding 6-(substitutedphenyl)-3-(4-chlorophenyl)-3a,4,8,8a-tetrahydro-[1,3,2]dioxaborepino[5,6-*d*]isoxazole compounds.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, elemental analysis and X-ray methods. Detailed theoretical calculations were made about the molecular structure of the 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaborol, 5-(4-bromophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaborol and 1-(4-(3-(4-chlorophenyl)-3a,4,8,8a-tetrahydro-[1,3,2]dioxaborepin[5,6-*d*]isoxazol-6-yl)phenyl)ethanone. The bond lengths, ligand angles and dihedral angles of the hetero ring of these compounds were calculated. The experimental and theoretical IR vibration wavenumbers of the 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaborol compound were determined in detail and their correlations were examined. Theoretical calculations for all compounds were made based on minimum energy conformation by DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) method. The substituent effects on IR vibration wavenumbers of C=N, B-N, B-O bonds, ^{13}C NMR chemical shifts of C=N and ^{1}H NMR of N-H bonds in 3-phenyl-5-(substitutedphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaborol compounds were investigated using Hammett substituent constants (σ, σ_m and σ_p). Theoretical IR vibration wavenumbers and NMR chemical shifts were calculated by DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) method and compared with experimental values. Antimicrobial activities of the synthesized compounds were assessed. Oxadiazaborole compounds showed better antimicrobial activity than dioxaborepine compounds. Using the obtained MIC values and various calculated parameters, the quantitative-structure activity relationships were evaluated and the effect of the substituent on the biological activity was determined. Meaningful QSAR equations were obtained.

Keywords: Antimicrobial Activity, Dioxaborepine, Infrared and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopies, Oxadiazaborole, QSAR.

GİRİŞ

Organobor bileşikleri organik sentezde, doğal ürün sentezinde ve özellikle ilaç etken madde sentezinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Karbon-bor (C-B) bağı içeren bileşikler organobor bileşikleri olarak adlandırılırlar. Bor içeren ve tedavi edici özellik gösteren pek çok organobor bileşiği bulunmaktadır [1]. Bor elementi, medisinal kimyada henüz yeni kullanılmaktadır ve ilaç keşfinde önemli bir potansiyel oluşturmaktadır.

Bor doğada serbest olarak değil, daha çok borik asit şeklinde bulunmakta olup karbon atomu ile kovalent yapıdaki C-B bağını yapabilmekte ve sahip olduğu boş *p*-orbitali üzerinden reaksiyona girmektedir [2].

B-N ve B-O bağı içeren bor sistemlerinin biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle oksadiazaborol bileşikleri de biyolojik araştırmalar için ilgi çekici moleküller olmuştur. Bu önemli biyolojik aktiviteler arasında antitüberküloz, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antiinflamatuar ajanlar ve HCV NS3 proteaz inhibitörleri olmaları gibi önemli özellikler sayılabilir [1-8]. Dioksaborepin bileşikleri de B-O bağı içerdiği için aktivite gösterecek önemli moleküller olarak görülmüştür. Ancak, literatürde dioksaborepin bileşiklerinin biyolojik aktivite çalışmaları bulunmamaktadır.

Biyolojik aktivite-yapı ilişkisi veya birçok araştırmada kullanılan kantitatif yapı-aktivite ilişkileri yani QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships), kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal/fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle tanımlama işlemidir [9].

QSAR'ın amacı, ilaç etken maddesi olarak tasarlanan bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkileri değerlendirerek ideal ilaç etken maddesi olabilecek yeni molekülleri tasarlamaktır. Bir seri bileşik üzerinden geliştirilen yapı-aktivite ilişkileri, analiz denklemi kullanılarak henüz sentezi

yapılmamış ve etkisi saptanmamış bir bileşiğin etki değerini tahmin etmek ve böylece daha iyi etki gösterebilecek yeni bir bileşiği tasarlamak amacı ile kullanılabilir. Ancak, QSAR analizleri daha çok var olan bir bileşiğin toksisitesini azaltmak, seçilen bir bariyeri (örneğin kan-beyin bariyeri veya diğerleri) geçmek için optimum lipofilik özelliğe sahip yapıyı optimize etmek gibi amaçlar için yararlı olmuştur. QSAR çalışmalarında her çeşit biyolojik yanıt veri olarak kullanılabilir. Bunlar; afinite verileri, hız sabitleri, assosiyasyon, disosiyasyon, inhibisyon sabitleri, farmakokinetik parametreler, *in vitro* biyolojik aktivite verileri, *in vivo* biyolojik aktivite verileri, ilaçların farmakodinamik verileri (ilaç-reseptör etkileşimi) ve toksik etki parametreleridir.

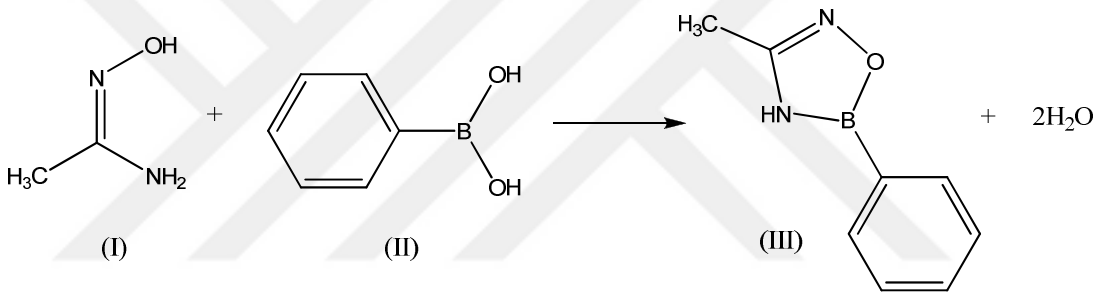
Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri analiz çalışmalarında kullanılan parametreler, ilaç reseptör etkileşimini sağlayan intramoleküler güçleri ve ilacın taşınma, dağılım gibi faaliyetlerini nicel olarak tanımlamak için kullanılan sabitlerdir. Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, molekülün değişik fizikokimyasal özelliklerini tanımlayan sabitler bağımsız değişken parametreler olarak kullanılmaktadır. Bunlar; hidrofobik parametreler, elektronik parametreler, kuantum mekanik parametreler ve sterik parametrelerdir [9].

Biz de çalışmamızda 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol ve 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşiklerinin sentezini gerçekleştirdik ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri tarafımızdan test edilerek aktiviteye sübstitüentin etkisi QSAR çalışmasıyla belirlenmiştir. Ayrıca, 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol bileşiklerindeki hetero halkada bulunan belirli bağların IR gerilme titreşim dalga sayılarına ve NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkisi hem teorik hem de deneysel olarak incelendi.

1. GENEL BİLGİLER

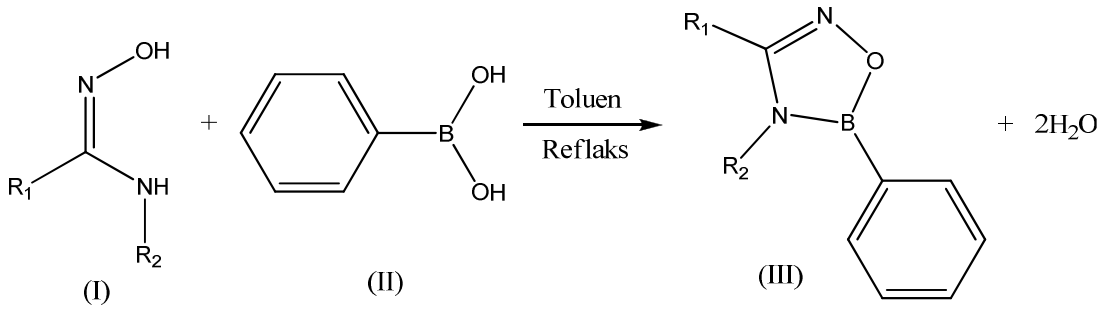
1.1. Oksadiazaborol Bileşikleri

Amidoksimler ile boronik asidin toluen ya da ksilen içerisindeki dehidrasyon reaksiyonu sonucunda 1,2,4,5-oksadiazaborol bileşikleri oluşur. 1978 yılında Eric S. Raper tarafından oksadiazaborol bileşiklerinin kristal ve moleküler yapısı ile ilgili ilk çalışma yapılmıştır [10]. Raper, bu çalışmasında asetamidoksim (I) ve fenil boronik asidin (II) reaksiyonu sonucunda 3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiğinin sentezini bildirmiştir (Şekil 1.1).



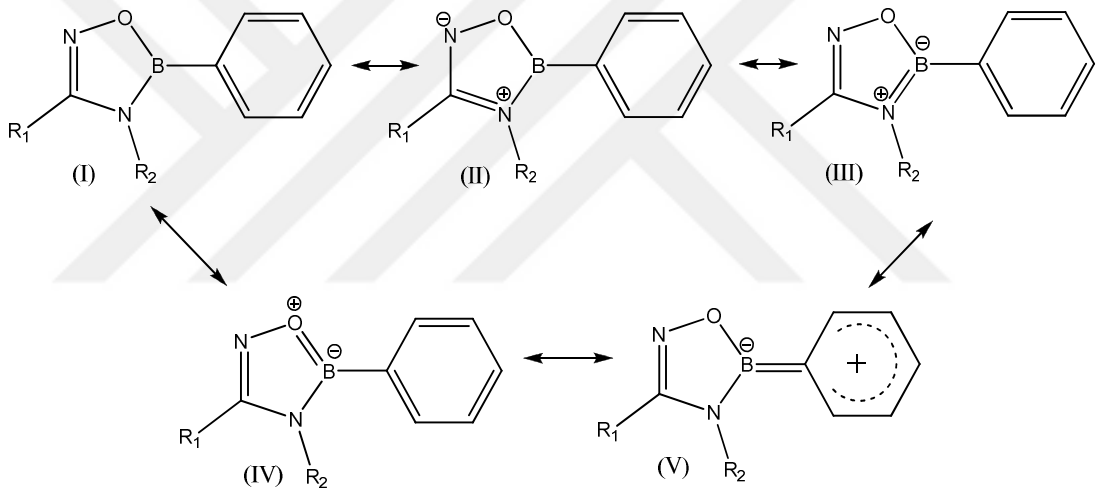
Şekil 1.1. Asetamidoksim (I) ve fenil boronik asidin (II) reaksiyonu sonucunda 3-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiğinin sentezi [10]

Bir diğer araştırmada ise Dürüst ve arkadaşları 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiklerini, N-sübstitüe amidoksim türevleri (I) ve fenil boronik asidi (II) toluen içerisinde reaksiyona sokarak sentezlediklerini bildirmiştir (Şekil 1.2) [11].



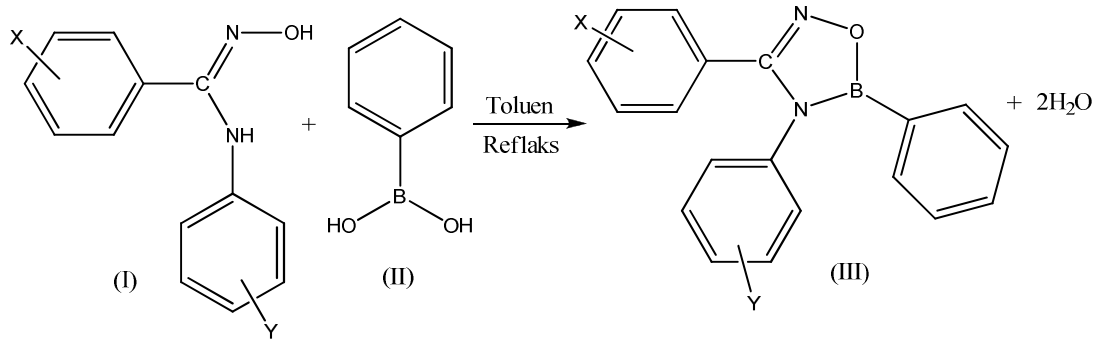
Şekil 1.2. N-sübstitüe amidoksim türevleri (I) ile fenil boronik asidin (II) toluen içerisindeki reaksiyonu sonucunda 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiklerinin sentezi [11]

Oksadiazaborol bileşiği genelde Şekil 1.3'de görülen (I) yapısında bulunmayı tercih eder ancak π elektronlarının büyük çaplı delokalizasyonundan dolayı heterosiklik halkada farklı rezonans yapılarının (II-V) oluştuğu düşünülebilir [12].



Şekil 1.3. Oksadiazaborolün olası kanonik yapıları

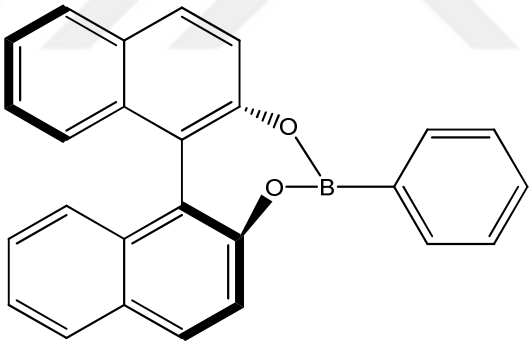
2011 yılında M. İlter'in tezinde yer alan çalışmada ise sübstitüe benzamid oksim ya da *N*-(*m*-tolil)-sübstitüe benzamidoksim (I) ile fenil boronik asidin (II) toluen içerisinde reaksiyonu sonucunda 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 1.4) [13].



Şekil 1.4. Sübstitüe benzamid oksim (I) ile fenil boronik asidin (II) toluen içerisinde reaksiyonu sonucunda 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (III) bileşiklerinin sentezi

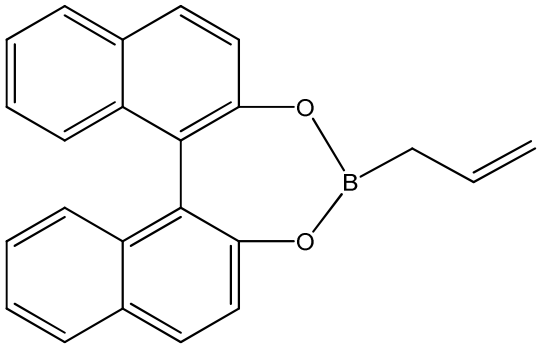
1.2. Dioksaborepin Bileşikleri

Dioksaborepin bileşiklerinin sentezi ilk defa 1994 yılında Umemoto Teruo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [14]. Sentez azot atmosferinde yapılmış olup, diklorofenilboran ile (*S*)-(−)-1,1′-bi-2-naftol bileşiği diklorometan içerisinde reaksiyona sokulup (*S*)-4-fenildinaftol[2,1-*d*:1′,2′-*f*]-[1,3,2]dioksaborepin elde edilmiştir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. (*S*)-4-fenildinaftol[2,1-*d*:1′,2′-*f*]-[1,3,2]dioksaborepinin yapısı

2003 yılında De-jun Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise (*S*)- ya da (*R*)-1,1′-bi-2-naftol ile triallilboranın THF içinde oda sıcaklığında reaksiyonu sonucunda yedi üyeli, siklik ve kiral (*S*)- ya da (*R*)-2-allil-1,3,2-dinafto(α,β)[*d,f*]dioksaborepin bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.6) [15].



Şekil 1.6. 2-allil-1,3,2-dinafto(α,β)[*d*,*f*]dioksaborepin bileşiğinin yapısı

1.3. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri (QSAR)

QSAR terimi "Quantitative Structure Activity Relationships" tanımının kısaltmasıdır. QSAR analizleri, bileşiklerin molekül özellikleri (fizikokimyasal/yapısal) ile gözlenen biyolojik etkileri (farmakolojik, toksikolojik) arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır. Bu yöntemlerle, yeni öncü bileşikler tasarlanabilir veya geliştirilmesine katkı sağlayacak öngörüler elde edilebilir.

QSAR metodlarının bir amacı moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek, bir diğer amacı ise biyolojik aktivite gösteren bir molekülün reseptör ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bunun için moleküllerin konformasyonlarının aktivite üzerindeki etkileri incelenmelidir. Bir başka deyişle; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. Biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri ya da reaktiviteleri QSAR modelleri ile belirlenebilir. Böylece, QSAR analizleri için bilgisayarlar vazgeçilmez bir araç haline gelmiş ve bu teknolojinin sağladığı destekten yararlanılarak yürütülen çalışmalar Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı (Computer-Aided Drug Design, CADD) olarak tanımlanmıştır [16].

Bilgisayar destekli ilaç tasarımındaki temel amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arasındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR modelleme

yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikleri ortaya çıkarmaktır [17]. Molekülün yapısı ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışarak genellikle aynı sınıfa ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere nasıl bağlı olduğunu açıklar [18].

QSAR'da karşılaşılan temel problemlerden birisi de moleküler özellikleri karakterize edebilen uygun parametreleri kullanarak moleküler bilginin elde edilmesi ve matematiksel ilişki kurmak için bu parametrelere uygulanacak olan istatistiksel metodun seçilmesidir. Son yıllarda fiziksel ve kimyasal özellikleri belirten çok sayıda farklı moleküler parametreler tanımlanmıştır [19, 20]. Moleküllerin yapısal ve fizikokimyasal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilişkilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller oluşturmak için birçok parametre seçim metodu vardır. QSAR çalışmalarında parametre seçimi için temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [21], kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [22], sinir ağları (networks, NNs) [23] ve genetik algoritma (GA) [24] yöntemi sıklıkla kullanılan yöntemlerden birkaçıdır.

1937'de Louis Hammett, benzoik asit ile çeşitli *meta/para* sübstitüentli türevlerin ayrışmasını incelemiş, organik asitlerin elektronik özellikleri ile denge sabitleri ve hız sabitleri arasında serbest enerji ilişkileri kurmuş, σ sübstitüent sabitlerini hesaplamış ve ilk elektronik parametreyi geliştirerek QSAR'ın gelişimine büyük katkı sağlamıştır. Hammett'in ürettiği matematiksel bağıntılar Eşitlik (1.1) ve Eşitlik (1.2)'de verilmektedir.

$$\rho\sigma = \log K_X - \log K_H \quad (1.1)$$

$$\rho\sigma = \log k_X - \log k_H \quad (1.2)$$

Burada ρ: tepkime sabiti, σ: Hammett sabiti (sübstitüentlerin elektron verici özelliklerine bağlı bir parametre), K: denge sabiti ve k: tepkime hız sabitidir.

1937 yılında Hammett'in *meta/para* aromatik sübstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma (σ) sübstitüent sabiti ile 1956 yılında Taft'ın sübstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitinin oluşturulmasından sonra birçok parametre geliştirilmiştir [16].

19. yüzyılın ikinci yarısından başlayarak 20. yüzyılın başlarına kadar (Tablo 1.1) yapı-aktivite ilişkileri araştırmalarında ilerlemeler olmuştur. 1960'ların başında Hansch'ın tanımladığı analiz metodunun ortaya çıkışından sonra yapı ile etki arasındaki nicel ilişkilerin çözümlenmesini sağlayan değişik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu analiz metodlarının birbirinden farklılığı analizlerde kullanılan parametrizasyonun veya matematiksel işlemlerin değişiklik göstermesidir [9].

Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri analiz çalışmalarında kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde molekülün değişik fizikokimyasal özelliklerini tanımlayan çeşitli sabitler bağımsız değişken parametreler olarak kullanılmaktadır. Yapı-aktivite çalışmalarında kullanılan parametreler Tablo 1.2'de yer almaktadır [25].

Tablo 1.1. Yapı-aktivite ilişkileri araştırmalarındaki gelişimi gösteren tarihsel çizelge [9]

Tarih	Araştırıcı	Belirlenen İşlem
1863	CROS	Bazı alkollerin sudaki çözünürlükleri ve toksisiteleri arasındaki ilişkiler
1868	CRUM-BROWN, FRASER	Fizyolojik etkinin bileşik yapısına bağlı olduğunun belirtilmesi
1872	BERTHOLD, JUNGFLEISH	İyot ve bromun farklı iki sıvıdaki çözünürlüklerinin ölçümü
1891	NERNST	Kimyasal bileşiklere ait dağılma ve partisyonla ilgili çözünürlük kavramları
1893	RICHET	Bazı alkol, eter ve ketonların sudaki çözünürlükleri ile toksik etkileri arasındaki ilişkiler
1899	OVERTON, MEYER	Bazı narkotik bileşiklerin partisyon değerleri ile etki arasındaki ilişkinin tespiti
1937	HAMMETT	Aromatik sübstitüentlere ait sigma (σ) elektronik sabiti ve iyonizasyonla ilgili doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkileri denklemlerinin belirlenmesi
1939	FERGUSON	Narkotik potensin ortaya çıkışında rol oynayan biyolojik fazlar arası ilişkinin tespiti

Tablo 1.1. (Devam) Yapı-aktivite ilişkileri araştırmalarındaki gelişimi gösteren tarihsel çizelge [9]

1939	ALBERT	Antibakteriyel etkili aminoakridin ve hetero aromatik bazların yapı-aktivite ilişkilerinin analizi
1942	BELL, ROBLIN	Sülfonamidlerin antibakteriyel etkileri ile pK_a değerleri arasındaki bifazik kantitatif ilişkinin tespiti
1952-56	TAFT, LEWIS	İlk sterik sübstitüent etkisi (E_s) ile indüktif (σ_I) ve rezonans (σ_R) etkilerle alifatik sübstitüentlerin polar etkilerini gösteren σ* değerlerinin belirlenmesi
1962-64	HANSCH	Hansch analiz denklemlerinin ortaya çıkışı ve multiparametrik sistemin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri analizlerinde kullanılmaya başlanması

Tablo 1.2. Yapı-aktivite çalışmalarında kullanılan fizikokimyasal parametreler [25]

Parametre Sınıfı	Parametre İsimleri
Termodinamik Parametreler	Titreşim, öteleme ve dönme entalpisi, titreşim, öteleme ve dönme entropisi, eigenvalues, mutlak sıfır noktası enerjisi (ZPE), gibss enerjisi, temel titreşim frekansı, solvatasyon enerjisi, oluşum enerjisi, log P
Kuantum Kimyasal Parametreler	HOMO ve LUMO enerjisi, LUMO-HOMO farkı, Fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi, Fukui atomik elektrofilik reaktivite indeksi, bağ derecesi, yumuşaklık, sertlik, elektronegativite, kimyasal potansiyel
Elektrostatik Parametreler	Mulliken ve elektrostatik yükler, atomik valens, minimum ve maksimum kısmi atomic yükler, polarlanabilirlik parametreleri, dipol moment, moleküler polarlanabilirlik (alfa), ilk hiperpolarlanabilirlik (beta), ikinci hiperpolarlanabilirlik (gama)
Geometrik Parametreler	Moleküler yüzey alanı ve hacim, ovalite, açı, torsiyon açısı, yüzey-doğru açısı, atomlar arası mesafe

1.4. Antimikrobiyal Aktivite İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri

1.4.1. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus cinsi mikroaerofolik, gram pozitif, hareketsiz, yuvarlak ve zincir veya çift halinde bulunan bakterilerdir. Üst ve alt idrar yolu enfeksiyonlarına, intraabdominal enfeksiyonlarına, hemoliz ve hastane enfeksiyonları sonrası enfeksiyonlarına sebep olurlar. Enterokoklar sadece anormal veya prostetik kalp kapaklarını enfekte ederler ve tedavi edilmezlerse ölümcül olmaktadırlar. Tedavilerinde vankomisin ile birlikte aminoglikozid kullanılmalıdır. VRE (enterokok ve vankomisine dirençli enterokoklar) için henüz geliştirilmiş tedavi yoktur [26, 27].

1.4.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Gram negatif, sporsuz, basil şeklinde, aerob, hareketli, kapsülsüz çomakçıklardır. *Pseudomonas* cinsinden olan bu bakteriler besiyerlerinde kolaylıkla 30-37 °C'lerde ve hafif alkali ortamda kolayca üremektedirler. Ürettikleri beta laktamaz enzimi sayesinde özellikle ampisilin ve sefalosporinlerin bazı türevlerine karşı yüksek direnç gösterirler. Metisilinin düşük miktardaki dozu beta laktamaz enzimini inhibe ettiği için bu antibiyotik, benzilpenisilin ve sefalosporinlerle sinerjik etki göstermektedir. Proteolitik enzimler, ekzotoksin A ve enterotoksinler gibi hücre dışı toksik salgılarla etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu bakteriye su, toprak, insan ve hayvan derisi ile bağırsaklarında rastlanabildiği gibi bu bakteriler yara ve yanıklarda lokal, mavi renkte bir irin oluşmasına sebep olurlar. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, menenjit, bronşit, bronkopnömoni, septisemi gibi hastalıklara da neden olmaktadırlar. Önemli bir hastane mikrobu olan bu bakteri ile mücadele edebilmek için hastane ortamında temizliğe son derece uyulması gerekmektedir. *P. aeruginosa'*nın tedavisinde en çok gentamisin (özellikle idrar yolları enfeksiyonları), karbenisilin, mezlosilin, azlosilin, piperasilin, tikarsilin, tobramisin ve polimiksin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır [26, 28, 29].

1.4.3. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyasından olan *E. coli*, bugüne kadar üzerinde en çok çalışılmış bakteri türü olup, gram negatif, fakültatif, kapsüllü, basil şeklinde olan ve az hareket eden bir mikrooganizmadır. Optimum üreme sıcaklığı 37 ºC'dir. Bakteriosin salgılamaktadırlar. Su kaynaklarında, besinlerde ve sıcakkanlı hayvanlarda bağırsak sonu florasında bulunurlar. *Salmonella* ya da *Shigella* cinsi bakterilerin sebep olmadığı diyare salgınlarında *E. coli*'den şüphelenilir. *E. coli* normal bağırsak florasında bulunur ve burada diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge halinde kaldığı sürece hastalık yapmaz. Bu denge bozulduğunda ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar; peritonit, sistit, piyelit, pyelonefrit, appedisit, septisemi, endokardit, yaşlılarda ve çocuklarda epidemik diyaredir. Koli basilinin oluşturduğu hastalıklarda ampisilin, tetrasiklinler, kloramfenikol, sefalosporin ve aminoglikozitler kullanılmaktadır [26, 27].

1.4.4. *Staphylococcus aureus*

Micrococaceae familyasından kok şeklinde olan, gram pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüz bir bakteridir. Stafilokoklar oksijenli ya da oksijensiz ortamda 37 ºC'de ve pH 7,4'de büyüyen, sıcaklığa, kimyasal maddelere ve kuruluğa dirençli oldukça dayanıklı mikroorganizmalardır. Büyümeleri için biyotine ihtiyaçları yoktur ve birçoğu penisiline karşı dirençlidir. Koagülaz enzimine sahiptirler ve kanın hemoliz olmasına sebep olurlar. Doğada oldukça yaygın olarak eşya üzerinde, tozda, toprakta, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks floralarında bulunur. *S. aureus*'un neden olduğu hastalıkların bazıları; besin zehirlenmesi, abseler, fronkül, kan çıbanı, prostatit, sikozis, panaris, hidroadenit, göz kapağı iltihabı, arpacık, peritonsiller abse, osteomyelit, sepsis, endokardit, perikardit, otitis media, plevra ampiyemi, farenjitler, periostit, septik artrit, bursit tromboflebit, menenjit, sinuzit ve perinefritik absedir. Tedavisinde yüksek dozda penisilin ve ofloksazin kullanılmaktadır [26, 27, 29].

1.4.5. *Streptococcus mutans*

S. mutans gram pozitif, kok şeklinde, fakültatif anaerob, neşter şeklinde, çiftler veya zincirler halinde görülen bakteridir. Katalaz negatiftirler, kanlı agarda alfa (α) hemolotiktirler. Kanlı agarda, anaerobik şartlarda, 48 saatte beyaz veya gri renkte, bazen oldukça sert ve besiyeri üzerinde yapışık koloniler oluştururlar. Optimum üreme sıcaklığı 37 ºC'dir. Diş çürüğü lezyonlarında yaygın olarak bulunan ve çürük oluşumunda etiyolojik faktör olarak kabul edilen *S. mutans* asidojenik ve aside karşı toleranslıdır. Çürük gelişiminde önemli bir etken olan sukrozdan, biyofilm matris içerisinde çözünmeyen glukanlar üretme özelliğine de sahiptir. *S. mutans*, alınan diyet ürünlerinde bulunan sukrozdan laktik asit üreterek, hidroksiapatit çözünmesiyle yüzeylerden kalsiyumun uzaklaşmasına ve diş yapısının zayıflamasına neden olmaktadır. *S. mutans*, bebeklerde diş sürmesinden önce ağız ortamında ya geçici olarak bulunmakta ya da hiç bulunmamaktadır. Çünkü bu bakterilerin kolonize olması için diş yüzeyi gibi sert alanların olması gerekmektedir [30].

1.4.6. *Candida albicans*

C. albicans mayaya benzeyen, oval şekilde, tomurcuklanma gösteren, ağız mukozası, bağırsaklar, vajina ve deride doğal olarak bulunan bir mikroorganizmadır.

Yenidoğanlarda ve hastane yenidoğan servislerinde görülebilen *C. albicans*'ın doğum sırasında anneden bebeğe geçtiği düşünülmektedir. Antibiyotik tedavisi uygulanan bir hastada normal bakteri florası etkilenip bozulursa, *C. albicans* hastalık etkeni olarak kadın genital organlarında vulvovajinit, ağızda pamukçuk, deride kızarıklık, sulanma ve kesecikler, ellerde şişlikler, tırnaklarda kalınlaşmalar ve oluklar meydana getirir. Tedavi için amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, ağızdaki pamukçuklar için %1'lik jansiyan moru, vajinit için *p*-hidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyum propiyonat kullanılmaktadır [28, 29].

1.5. Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Maddelerin antimikrobiyal etkinliklerini belirlemek için çeşitli *in vitro* (canlı hücre dışında) yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle maddenin antimikrobiyal aktiviteye sahip olup olmadığı, aktivitesi varsa üremeyi engelleyen en düşük madde konsantrayonu olan MİK değeri (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu, µg/mL) ve mikroorganizma spektrumu belirlenir. Fungus ve bakteri üremelerini durduran veya inaktive eden madde konsantrasyonları belirlendikten sonra daha ileri çalışmalara devam edilir.

Yeni maddelerin denendiği testlerde aktifliği bilinen bir referans maddenin denenmesi önemlidir. Referans maddenin etkinliği bilinmeli ve çalışan suşlara inaktif olmamalıdır. Bir seri madde ile çalışılırken, maddelerin tümü aynı yöntemle test edilmeli ve mikroorganizmalar kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır.

Antifungal ve antimikrobiyal aktivite yöntemleri teknik olarak aynıdır. Yalnızca kullanılan besiyerleri, inkübasyon koşulları farklılık gösterir [31]. Genel olarak aşağıdaki yöntemler kullanılır:

A) Dilüsyon Yöntemi

a) Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi

-Makrodilüsyon Yöntemi

-Mikrodilüsyon Yöntemi

b) Agar Dilüsyon Yöntemi

B) Disk Difüzyon Yöntemi

A) Dilüsyon Yöntemi: Dilüsyon yöntemlerinde, mikroorganizmaların üremesini engelleyen (MİK) veya öldüren (Minimum Bakterisid Konsantrasyon-MBK) bileşik konsantrasyonu belirlenir. Bu yöntemde bileşiğin iki kat artan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlanarak mikroorganizmanın üremesini engellediği en düşük konsantrasyon (MİK) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak (µg/mL), kategorik olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir. Katı veya sıvı besiyeri kullanılabilen bu yöntem, buna göre tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki çeşittir.

a) Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi: Dilüsyon yapmakta kullanılan besiyeri miktarı ve yerine göre ikiye ayrılır:

Makrodilüsyon Yöntemi: 13-100 mm'lik deney tüplerinde ≥1,0 mL hacimde yapılan testlerdir. İyi standardize edilebilir ve güvenilirdir. Ancak işlemlerin zahmetli olması ve daha uygun başka yöntemler bulunmasından dolayı fazla tercih edilmez.

Mikrodilüsyon Yöntemi: Mikrotitrasyon plakları kullanılarak 0,05-0,1 mL hacimde yapılan testlerdir. Birçok mikroorganizmanın kullanılmasına uygun olan bu yöntemin uygulama kolaylığı ve materyal kullanım seçeneğinin fazlalığı gibi avantajları vardır.

b) Agar Dilüsyon Yöntemi: Bu yöntem diğer yöntemlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda çeşitli mikroorganizmalarla çalışılabilmesi ve mikrobiyal kontaminasyonun diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilmesi de yöntemin avantajlarındandır. Hazırlıklarının zor olması ve uzun sürmesi de dezavantajlarındandır.

B) Disk Difüzyon Yöntemi: Mikroorganizma ekimi yapılmış olan besiyerine, aktivitesi incelenecek olan bileşiğin difüzyonu esasına dayanan bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine tatbik edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonucu, mikroorganizma üremesini engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Difüzyon testi, ancak hızlı üreyen bakterilerin rest edilmesinde güvenilir olarak kullanılır.

Antimikrobiyal maddeler mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar [32].

Bakteriyostatik olanlar: Bakteri ve hücresinin gelişmesini ve üremesini önlerler, bakteriyi direkt olarak öldürmezler. Gelişme ve üremeleri bozulan bakteriler vücudun hücresel savunma mekanizmaları tarafından yok edilirler.

Bakterisid olanlar: Bakteri hücresini dolaysız olarak direkt etkileyerek öldürürler.

1.6. Kullanılan Spektroskopik Yöntemler

1.6.1. IR spektroskopisi

İnfrared spektroskopisi, organik moleküllerde bulunan farklı fonksiyonel grupların belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. IR'de enerjinin soğurulmasıyla titreşim meydana gelmesi için molekülün dipol momentinde değişiklik olması yani bileşiğin dipol momentinin sıfırdan farklı olması gerekir [33].

Organik bileşiklerde her bir fonksiyonel grubun belirli alanlarda gelen titreşim frekansları vardır. Elektronik etkilerden olan indüktif ve rezonans etkiler, bu titreşim frekanslarının değişmesine neden olarak IR soğurma bantlarının yerlerini belirlerler. Ortaklaşmamış elektron çiftlerinin ve çifte bağların etkisi rezonans etkiyi (M), atomların σ bağı boyunca elektron çekici veya salıcı özellikleri de indüktif etkiyi (I) oluşturur [34]. Örneğin; C=O (karbonil) bağına elektron salıcı gruplar (+I, +M) bağlandığında bağın dipol karakteri artarken çift bağ karakteri azalmaktadır. Sonuçta kuvvet sabitinin değeri azalır ve soğurma düşük frekansa kayar. C=O bağına elektron çekici gruplar bağlandığında bağın dipol karakteri azalırken çift bağ karakteri artmaktadır. Sonuç olarak, kuvvet sabitinin değeri artar ve soğurma yüksek frekansa kayar [35].

1.6.2. ^{13}C NMR ve ^{1}H NMR spektroskopisi

Karbon, organik bileşiklerin en önemli yapı taşıdır. ^{13}C NMR spektroskopisi de organik bir molekülün yapısının aydınlatılmasında, yani karbon çevresinin ve sayısının belirlenmesinde kullanılan yöntemdir. ^{13}C NMR'da çekirdek etrafındaki elektronlar tarafından oluşturulan manyetik alanın şiddeti, elektron yoğunluğuna

bağlıdır. Elektronlar yüklü cisimler oldukları için manyetik alanda çekirdek etrafında dönme hareketleri oluştururlar ve sonuçta ikincil bir manyetik alan meydana getirirler. Çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar fazla ise ikincil manyetik alan şiddeti o kadar fazla olur ve perdeleme o oranda artar. Sonuçta karbon kimyasal kayma değeri yukarı alana (düşük ppm'e) kayar. Elektron yoğunluğu azaldığında ise kimyasal kayma aşağı alana (yüksek ppm'e) kayar [36]. ^{13}C çekirdekleri sadece kendi manyetik alanlarının etkisi altında değil çevrelerinde bulunan çekirdeklerin ve farklı fonksiyonel grupların da etkisi altındadır. Fonksiyonel grupların elektron salıcı ya da çekici olması karbon rezonanslarında değişime neden olur. Elektronegatif sübstitüent olan halojenlerin kimyasal kaymaya etkisi incelendiğinde I hariç F, Cl ve Br'da düşük alana kayma gözlenmektedir [36]. Aromatik karbonlardaki kimyasal kayma değerleri de elektron yoğunluğu ile doğrudan ilişkilidir. Genellikle kimyasal kayma, bileşiğin taşıdığı grupların rezonans ve indüktif etkileri hesaba katılarak belirlenir. Aynı zamanda orto konumunda bir sübstitüent varsa sterik etki de göz önünde bulundurulmalıdır [37].

^{1}H NMR'da protonlar bağlı oldukları atomlara ve konumlara göre farklı bölgelerde rezonans olurlar. Protonların çevresindeki manyetik alan dış manyetik alandan farklıdır. Bu nedenle de protonlar farklı frekanslarda rezonans olurlar.

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Benzonitril, *p*-klorobenzaldehit, hidroksilamin hidroklorür, cis-2-buten-1,4-diol, etil kloroformat, trietilamin, fenilboronik asit, 4-nitrofenilboronik asit, 4-(dimetilamino)fenilboronik asit, 4-metoksifenilboronik asit, 3-nitrofenilboronik asit, 4-bromofenilboronik asit, 3-bromofenilboronik asit, 4-klorofenilboronik asit, 3-metoksifenilboronik asit, 3-(dimetilamino)fenilboronik asit, *p*-tolilboronik asit, 4-(metilsülfonil)fenilboronik asit, *m*-tolilboronik asit, 4-hidroksifenilboronik asit, 3-siyanofenilboronik asit, 4-asetilfenilboronik asit, 4-siyanofenilboronik asit, 3-klorofenilboronik asit, *n*-bütilboronik asit, K_2CO_3, susuz Na_2CO_3, susuz $CaCl_2$, $KMnO_4$, derişik HCl, moleküler elek (4 Å), silika jel 60 HF_{254} tabaka, silika jel, aseton, diklorometan, absolute etanol, etanol, etil asetat, hekzan, kloroform, ksilen, kuru benzen, petrol eteri, toluen.

2.2. Kullanılan Cihazlar

Bruker ALPHA Platinium ATR FT-IR cihazı (Kocaeli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü), sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması amacıyla IR spektrumlarının (4000-400 cm^{-1} bölgesinde) belirlenmesinde kullanıldı.

Bruker D8 QUEST Difraktometre (Sinop Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi), sentezlenen (2i) ve (6k) bileşiğine ait tek kristalin X-ışını kırınımı analizinde kullanıldı.

BUCHI Rotary Evaporatör, çözücü uzaklaştırmada kullanıldı.

CAMAG UV Lambası, sentezlenen organik bileşiklerin saflık kontrolünde kullanıldı.

COSTECH ECS 4010 CHNS-O Elementel analiz cihazı (Kocaeli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü), sentezlenen organik bileşiklerdeki hidrojen, karbon ve azot kütlece yüzde oranlarının belirlenmesinde kullanıldı. Maddelerin

deneysel ve teorik olarak bulunmuş değerleri birbiriyle karşılaştırıldı. Elde edilen değerler ile hesaplanan değerler kabul edilebilir aralıktadır.

Electrothermal 9200 Erime noktası tayin cihazı, sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının belirlenmesi ve saflıklarının kontrol edilmesi için kullanıldı.

Electrothermal Thermo manyetik karıştırıcılı ısıtıcı, ısı ve karıştırma gereken bütün reaksiyonların kurulmasında kullanıldı.

IKA MS1 Minishaker (Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü), antibakteriyel ve antifungal aktivite testlerinde solüsyonları vortekslemek amacıyla kullanıldı.

Nüve EN 500 Etüv (Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü), antibakteriyel ve antifungal aktivite testlerinde inkübasyon işleminde kullanıldı.

SCALTEC Hassas Terazi, gerekli tüm tartımların alınmasında kullanıldı.

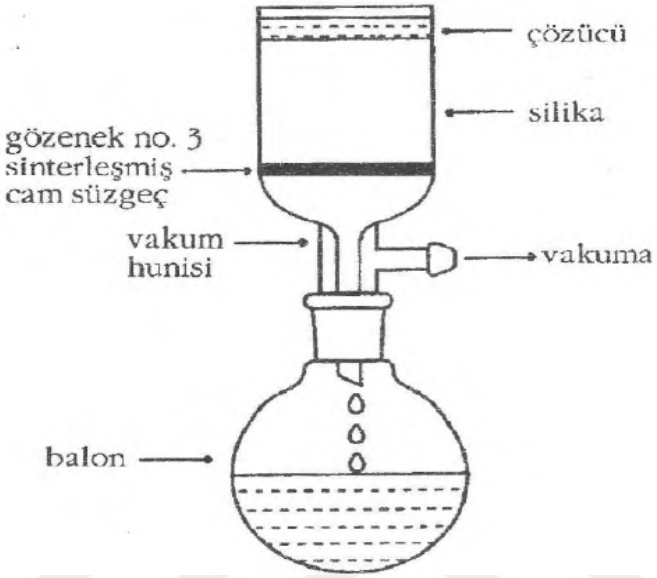
Varian marka Mercury Plus model 300 MHz'lik FT-NMR cihazı (Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü), sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması amacıyla ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarının belirlenmesinde dimetilsülfoksit-d_6 (DMSO-d_6) çözücüsü 3,5-(disübstitüe)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşikleri için ve kloroform-d ($CDCl_3$) çözücüsü 6-sübstitüefenil-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepino [5,6-*d*]izoksazol (6a-p) bileşikleri için kullanıldı. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS) kullanıldı.

2.3. Sentezlenen Maddelerin İncelenmesinde Kullanılan Kromatografik Analiz Yöntemi

Bileşikleri sentezleme sırasında İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yönteminden yararlanıldı. Bu kromatografi ile reaksiyonun ilerleyişi ve elde edilen ürünlerin saflık dereceleri saptandı. Bu amaçla silika jel 60 HF_{254} kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanıldı. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanıldı.

2.4. Flaş Kolon Kromotografisi Yöntemi (Hızlı Kuru-Kolon Kromatografisi)

Flaş kolon kromatografisi (Şekil 2.1), maddeleri ayırma ve saflaştırmada kullanılan normal kolon kromatografisine alternatif olarak Harwood tarafından geliştirilmiştir [38].



Şekil 2.1. Flaş kolon kromotografisi düzeneği [38]

Kolon olarak kullanılacak huninin boyutları Tablo 2.1'e göre seçilir. Ağzına kadar silika ile doldurulan huni su trompuna veya vakuma bağlanır. Bu arada kenarlardan başlayarak merkeze doğru silika aşağıya doğru bastırılır. Silika doldurulurken iyice bastırılması gerekmektedir ve aralarda hiç boşluk kalmamalıdır. Özellikle huninin kenarlarına kolonda çatlak olmaması için dikkatlice bastırılmalıdır. Numune ve çözücü için yeteri kadar yer açılana kadar düz ve sıkı bir yatak oluşturmaya devam edilir.

Tablo 2.1. Flaş kolon için huni seçiminde kullanılan ölçüler [38]

Sinter huni çapı / boyu (mm)	Silika miktarı (g)	Numune miktarı (mg)	Ayrım hacmi (mL)
30/45	15	15-500	10-15
40/50	30	500-2000	15-30
70/55	100	1000-5000	20-50

Kolonun ön yıkama işlemi numunenin en az polar bileşeni için R_f değeri 0,2 civarında olan bir çözücü ile yapılır. Vakumda yapılan yıkama sırasında kolonda kanallar oluşmuşsa kolon iyi doldurulmamış demektir ve böyle bir durumda kuruluğa

kadar emilip yeniden sıkıştırılmalıdır. Çözücü yatay çizgide hareket edene kadar işlem tekrarlanır. Ön yıkamada dikkat edilecek nokta, çözücü toplanmaya başlayana kadar silika yüzeyinin çözücüyle kaplı olması daha sonra kuruluğa kadar emilmesidir.

Ön yıkama çözücüsünde çözülmüş numune silika yüzeyine düzgün bir tabaka halinde yüklenir, eğer çözünmüyorsa az miktarda silika yüzeyine emdirilip hunideki silika yüzeyine serpilir.

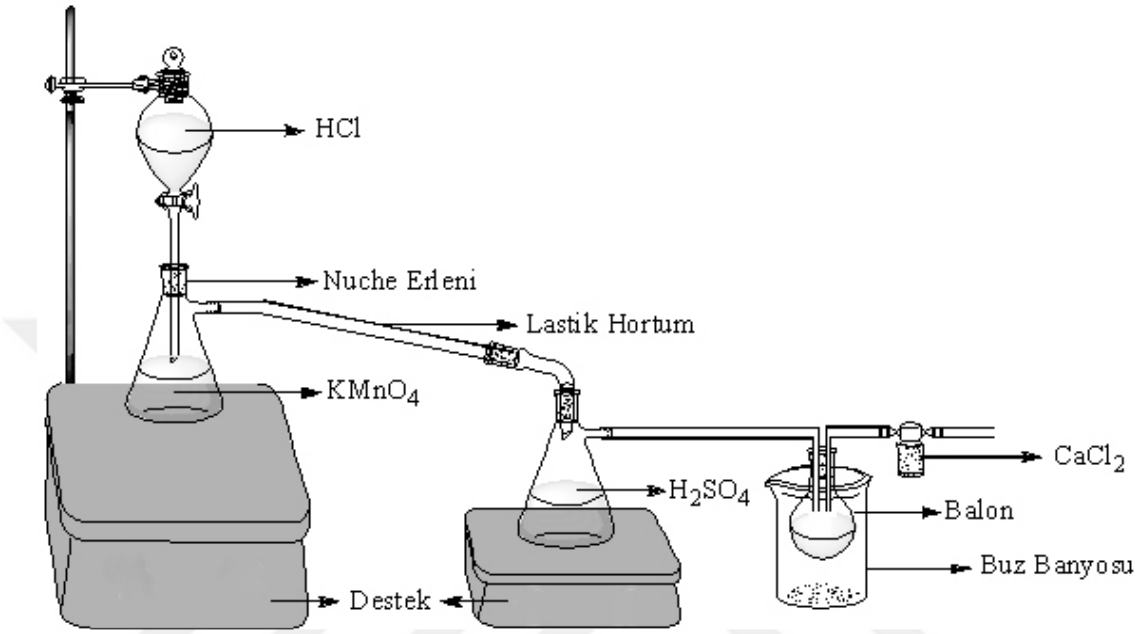
Normal kromatografiden belirgin farkı Tablo 2.1'de verilen ayrım miktarı kadar çözücünün huniye ilave edilip kuruluğa kadar emilmesidir. Ayrımlar ayrı ayrı toplanacak şekilde, her ayrım sonrası polar çözücü oranı %5-10 arttırılarak çözücü polarlığı yükseltilir (Etilasetat:petrol eteri (1:1) başlanmışsa %10'luk artış için etilasetat:petrol eteri (11:9) olacak şekle getirilir). Ayrımların ince tabaka kromatografisinde incelenmesiyle bileşenlerin yerleri belirlenir. Bu teknik kullanılarak birbirine çok yakın yürüyen bileşenlerin çabukça ayrılması biraz deneyimle sağlanabilecektir [38].

2.5. Klorlama Yöntemi

Bir bileşiği klorlama işlemine başlamadan önce sistemden geçirilmesi gereken klor gazı miktarı hesaplanmalıdır. Bunun için öncelikle deneyde kullanılacak olan *p*-klorobenzaldehitin molü hesaplanır ve bu mol miktarına karşılık gelen oluşacak ürünün yani benzhidroksamikasit klorürün kaç gram olacağı hesaplanır. Oluşan benzhidroksamikasit klorürün ağırlığından *p*-klorobenzaldehitin ağırlığı çıkarılarak bağlanacak olan klor miktarı teorik olarak hesaplanır. Hesaplanan klor gazı miktarının minimum 2, maksimum 2,5 katı kadar klor gazı sistemden geçirilmelidir.

Klorlama işleminde ortalama 4,0 g örnek için 40-50 g $KMnO_4$ ve 150-200 mL derişik HCl kullanılmalıdır. *p*-Klorobenzaldehit bir balon içerisinde, yaklaşık 150 mL kuru kloroformda çözülür. Şekil 2.2'deki klorlama düzeneği çeker ocakta hazırlanır. Gaz kaçağı olmaması için tüm bağlantı yerleri parafilm ile sıkıca sarılmalıdır. *p*-Klorobenzaldehitin bulunduğu balon buz banyosuna yerleştirilir. Ayırma hunisindeki derişik HCl, nuçe erlenindeki $KMnO_4$'ün üzerine yavaşça akıtılır. Balondaki maddenin rengi maviden yeşile döndüğünde klorlama işleminin tamamlandığı

gözlemlenir ancak, hızlı bir şekilde balonun tartımı alınarak geçirilen klor miktarı kontrol edilmelidir. Uygun kütle artışı sağlandığında vazelinli bir cam kapak ile balonun ağzı sıkıca kapatılıp tekrar parafilm ile sarılır ve bir gece buzdolabında bekletilir. Çözücünün uçurulması sırasında ise sıcaklık 40 °C'yi geçmemelidir [13].



Şekil 2.2. Klorlama işleminde kullanılan düzenek [13]

2.6. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler

2.6.1. Besiyerleri ve kimyasal maddeler

0,5 Mc Farland çözeltisi, Mueller-Hinton Agar (MHA) (Oxoid), Mueller-Hinton Broth (MHB) (Oxoid), hemolizli at kanlı Mueller-Hinton Broth (MHB) (at kanı Kocaeli Üniversitesi Kartepe Atçılık Meslek Yüksekokulu'ndan temin edildi), Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Merck), L-glutamin içeren RPMI-1640 besiyeri (Sigma), 3-[N-morfolino]-propan-sulfonik asit (MOPS) (Sigma), Etanol (Sigma).

2.6.2. Standart antibiyotik maddeler

Ampisilin (Fako, İstanbul, Türkiye), siprofloksasin (Fako, İstanbul, Türkiye), flukonazol (Pfizer, NY, USA).

2.6.3. Mikroorganizmalar

Elde edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin incelenmesi için kullanılan mikroorganizmalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* (canlı hücre dışında) antibakteriyel aktivite testleri için iki adet standart Gram negatif bakteri suşu (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922) ve üç adet standart Gram pozitif bakteri suşu (*Staphylococcus aureus* ATCC 25983, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Streptococcus mutans* ATCC 25175); *in vitro* antifungal aktivite testleri için ise standart mantar suşu (*Candida albicans* ATCC 90028) kullanıldı.

2.7. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayini Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuarında yapıldı. Mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak bakteriyel duyarlılık testleri CLSI 2006 [39] ve CLSI 2005 [40] standartlarına uygun olarak, fungal duyarlılık testi ise CLSI 2002 [41] standardına uygun olarak gerçekleştirildi.

Bu çalışmada antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılacak olan bütün bileşiklerin (1600 µg/mL konsantrasyonlarda) stok çözeltileri etanol içinde hazırlandı. Bunun için bileşiklerden 0,01 g alınıp 5 mL etanol ile çözüldü (2000 µg/mL). Daha sonra uygun besiyeri ile dilüsyon yapılarak 1600 µg/mL konsantrasyona erişildi.

Antibakteriyel standart olarak kullanılan ampisilin ve siprofloksasin ile antifungal standart olarak kullanılan flukonazol'un steril distile suda stok çözeltileri hazırlandı. Test edilen bileşiklerin daha düşük konsantrasyondaki dilüsyonlarını hazırlarken bakteriler için MHB veya %50 hemolizli at kanlı MHB (sadece *S. mutans* için), mantar için (*Candida* suşu için) ise L-glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri kullanıldı. Tampon çözelti olarak MOPS buffer kullanılarak RPMI-1640 besiyeri pH 7'ye ayarlandı. Çalışmada kullanılan besiyerleri, firmanın bir litresi için önerdiği miktarları tartılarak double destile suda (ddw) eritildi. Otoklavda 121 °C'de ve 1,1 atmosfer basıncı altında 15 dakika steril edildikten sonra agarlı besiyerleri steril petri kaplarına 4 mm kalınlık oluşturacak şekilde dökülüp

dondurulduu. Mikroorganizmaların belirli konsantrasyonlarda süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin çift katlı dilüsyonlarını yapmak için kullanılacak sıvı besiyerleri ise vida kapaklı tüplerde kullanılacak süreye kadar muhafaza edildi.

2.7.1. Standart suşların hazırlanması

2.7.1.1. Standart bakteri suşlarının hazırlanması

Antibakteriyel aktivitenin ölçülmesi için öncelikle -70 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilen *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25983, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşları MHA'da 35 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 4-5 mL serum fizyolojik içinde 0,5 Mc Farland çözeltisine eşdeğer bulanıklığa ayarlandı ($1x10^8$ CFU/mL). 1/10 oranında sulandırılarak konsantrasyon $1x10^7$ CFU/mL yapıldı. Buradan son bakteri konsantrasyonu $5x10^5$ CFU/mL olacak şekilde dilüe edildi.

Streptococcus mutans ATCC 25175 standart suşu, kanlı ağarda 37 °C'de %5-10 CO_2 ortamında (mumlu jarda) 36-48 saat arası inkübe edildikten sonra 4-5 mL steril Brain Haert Infusion broth içinde 0,5 Mc Farland çözeltisine eşdeğer bulanıklığa ayarlandı ($1x10^8$ CFU/mL). 1/10 oranında sulandırılarak konsantrasyon $1x10^7$ CFU/mL yapıldı. Buradan son bakteri konsantrasyonu $5x10^5$ CFU/mL olacak şekilde steril Brain Haert Infusion broth çözeltisi kullanılarak dilüe edildi.

2.7.1.2. Standart mantar suşunun hazırlanması

Antifungal aktivitenin ölçülmesi için -70 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilen *Candida albicans* ATCC 90028 standart suşu Sabouraud dekstroz agarda 35 °C'de 24-48 saat inkübe edilip, 4-5 koloniden örnek alınarak steril serum fizyolojik ile yine 0,5 Mc Farland çözeltisinin bulanıklığına ayarlandı (1-$5x10^6$ CFU/mL). Daha sonra RPMI-1640 besiyerinde 1/20'lik (1-$5x10^5$ CFU/mL) ve ardından 1/50'lik dilüsyon yapılarak konsantrasyon 0,5-$2,5x10^5$ CFU/mL yapıldı. Buradan son inokulum konsantrasyonu $1x10^3$ CFU/mL olacak şekilde ileri dilüsyonları yapıldı.

2.7.2. Antimikrobiyal aktivite tayin yöntemi

Çalışmada uygulanan mikrodilüsyon yöntemi için 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikrotitrasyon plaklar kullanıldı. Antibakteriyel aktivite çalışmasında steril pipet ile her sıranın 11 çukuruna ve ikinci sıranın ilk 7 çukuruna 100'er mikrolitre MHB (*P. aeruginosa, S. aureus, E. coli* ve *E. faecalis* için) veya %50 hemolizli at kanlı MHB (*S. mutans* için) eklendi. Antibakteriyel aktivite çalışmasında her plağın ilk üç çukuru sadece besiyeri kontrolünü ve üreme kontrolünü içerecek şekilde hazırlandı. Her sıranın ilk iki çukurlarına daha önce belli konsatrasyonda hazırlanmış olan bakteriler için ampisilin ve siprofloksasin stok çözeltilerinden 100'er µL konuldu. Dördüncü çukurdan itibaren ise ilaç çözeltileri (100 µL), mikropipet ile ikişer kat azalan dilüsyonlarda konuldu (1600, 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19, 0,09 ve 0,04 µg/mL). İlaç dilüsyonları içeren bütün çukurlara ve üreme kontrolü çukuruna daha önce hazırlanmış olan bakteri süspansiyonu içeren tüplerden 5 µL eklendi. Mikroplaklar hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, *P. aeruginosa, S. aureus, E. coli* ve *E. faecalis* için 35 °C'de 16-24 saat arasında aerobik olarak, *S. mutans* için 36-48 saat arasında %5-10 CO_2 ortamında mumlu jarda inkübe edildi.

2.7.3. Antifungal aktivite tayin yöntemi

Çalışmada uygulanan mikrodilüsyon yöntemi için 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikrotitrasyon plaklar kullanıldı. Antifungal aktivite çalışmasında steril pipet ile her sıranın 11 çukuruna ve ikinci sıranın ilk 6 çukuruna 100'er µL RPMI-1640 besiyeri eklendi. Her plağın ilk iki çukuru sadece besiyeri kontrolünü ve üreme kontrolünü içerecek şekilde hazırlandı. Her sıranın ilk çukuruna daha önce belli konsatrasyonda hazırlanmış olan flukonazol stok çözeltisinden 100'er µL konuldu. Üçüncü çukurdan itibaren diğer çukurlara ise ilaç çözeltileri (100 µL), mikropipet ile ikişer kat azalan dilüsyonlarda konuldu (1600, 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19, 0,09 ve 0,04 µg/mL). İlaç dilüsyonları içeren bütün çukurlara ve üreme kontrolü çukuruna daha önce hazırlanmış olan mantar süspansiyonu içeren tüpten 100 µL eklendi. Mikroplaklar hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, *Candida* suşu için 35 °C'de 48 saate kadar inkübe edildi.

2.7.4. Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların değerlendirilmesinde bakteriler için, gözle görülür bulanıklığın olmadığı en son çukurdaki dilüsyon, o bileşiğin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu olan MİK değeri (μg/mL) olarak belirlendi. Mantar için ise üreme kontrolünün bulanıklığı ile karşılaştırma yapılarak bu bulanıklığın %80'inden az veya buna eşit bulanıklık gösteren ilk konsantrasyon MİK (MİK-0) olarak belirlendi. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlandı.

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

3.1. Benzamidoksim Eldesi (1)

Metod A

Hidroksilamin hidroklorürün (200 mmol, 13,89 g) 100 mL etanol içindeki çözeltisi ve susuz sodyum karbonatın (100 mmol, 10,59 g) 25 mL kaynar sudaki çözeltisi karıştırıldı. Bu çözeltiye benzonitril (200 mmol, 20,62 g) ilave edildi. Reaksiyon karışımına 25 mL etanol eklenerek berraklaşması sağlandı. Geri soğutucu altında 80 °C'de 21 saat karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon bitirilip çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Ele geçen katı kısım su ile yıkandıktan sonra kloroformla ekstrakte edildi. $CaCl_2$ ile kurutulduktan sonra kloroform uzaklaştırıldı. Ürün etil asetat-petrol eteri karışımında kristallendirilerek benzamidoksim (1) elde edildi.

Verim: 11,88 g (%43)

Erime Noktası: 75-77,5 °C (Lit. [42], 79-80 °C)

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3450,78; 3358,26 (NH_2); 3181,32 (N-OH); 1645,10 (C=N). (Sayfa 118, Şekil B.1)

Metod B

Benzonitril (3,6 mmol, 0,37 g), hidroksilamin hidroklorür (7,2 mmol, 0,50 g) ve potasyum karbonat (7,25 mmol, 1,00 g) 50 mL absolute etanol içerisine ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat karıştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı soğumadan hızlı bir şekilde filtreden geçirildi ve çözücü vakum ortamında uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek benzamidoksim (1) elde edildi [43].

Verim: 0,325 g (%66)

Erime noktası: 69-71 °C (Lit. [42], 79-80 °C)

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3450,45; 3358,01 (NH_2); 3178,85 (N-OH); 1642,69 (C=N). (Sayfa 118, Şekil B.2)

3.2. 3,5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol Bileşiklerinin Eldesi (2a-s)

3.2.1. 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a)

Benzamidoksim (1) (6,0 mmol, 0,82 g) ve 4-(dimetilamino)fenilboronik asit (6,0 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 17 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı hekzanda kristallendirilerek 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a) elde edildi.

Verim: 1,447 g (%91)

Erime noktası: 198-200 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3329,81 (N-H); 1554,97 (C=N); 1418,36 (B-N); 1234,49 (B-O). (Sayfa 119, Şekil B.3)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,13 (s, 1H, NH); 7,99-7,96 (m, aromatik, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, aromatik, 2H); 7,58-7,55 (m, aromatik, 3H); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, aromatik, 2H); 2.97 (s, 6H, $N(CH_3)_2$). (Sayfa 119, Şekil B.4)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,68 (C=N); 152,80; 135,87; 131,27; 129,60; 127,70; 126,91; 112,18 (Aromatik karbonlar); 40,28 (CH_3). (Sayfa 120, Şekil B.5)

Elementel Analiz $C_{15}H_{16}BN_3O$ için,
Hesaplanan: C: 67,95; H: 6,08; N: 15,85
Bulunan : C: 68,27; H: 6,28; N: 15,90

3.2.2. 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b)

Benzamidoksim (1) (3,6 mmol, 0,49 g) ve 4-hidroksifenilboronik asit (3,6 mmol, 0,50 g) 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 21 saat

karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b) elde edildi.

Verim: 0,70 g (%82)

Erime noktası: 197-198 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3385,16 (N-H); 1583,65 (C=N); 1425,41 (B-N); 1204,45 (B-O). (Sayfa 120, Şekil B.6)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,23 (s, 1H, NH); 9,90 (s, 1H, OH); 7,98-7,95 (m, aromatik, 2H); 7,80-7,76 (m, aromatik, 2H); 7,58-7,55 (m, aromatik, 3H); 6,92-6,89 (m, aromatik, 2H). (Sayfa 121, Şekil B.7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,82 (Ar-O); 159,76 (C=N); 136,47; 131,35; 129,63; 127,54; 126,91; 118,65; 116,14 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 121, Şekil B.8)

Elementel Analiz $C_{13}H_{11}BN_2O_2$ için,
Hesaplanan: C: 65,59; H: 4,66; N: 11,77
Bulunan : C: 65,18; H: 5,20; N: 11,41

3.2.3. 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c)

Benzamidoksim (1) (6,6 mmol, 0,89 g) ve 4-metoksifenilboronik asit (6,6 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı hekzanda kristallendirilerek 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c) elde edildi.

Verim: 1,287 g (%78)

Erime noktası: 145-148 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3358,02 (N-H); 1567,92 (C=N); 1414,09 (B-N); 1236,66 (B-O). (Sayfa 122, Şekil B.9)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,27 (s, 1H, NH); 7,96-7,85 (m, aromatik, 4H); 7,55-7,52 (t, *J* = 3,8 Hz, aromatik, 3H); 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, aromatik, 2H); 3,79 (s, 3H, $ArOCH_3$). (Sayfa 122, Şekil B.10)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 162,33 (Ar-O); 159,85 (C=N); 136,36; 131,39; 129,64; 127,50; 126,94; 114,63 (Aromatik karbonlar); 55,71 (OCH_3). (Sayfa 123, Şekil B.11)

Elementel Analiz $C_{14}H_{13}BN_2O_2$ için,
Hesaplanan: C: 66,71; H: 5,20; N: 11,11
Bulunan : C: 66,75; H: 5,59; N: 11,33

3.2.4. 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d)

Benzamidoksim (1) (3,67 mmol, 0,49 g) ve *p*-tolilboronik asit (3,67 mmol, 0,50 g) 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d) elde edildi.

Verim: 0,784 g (%91)

Erime noktası: 149-149,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3377,69 (N-H); 1553,34 (C=N); 1416,00 (B-N); 1211,21 (B-O). (Sayfa 123, Şekil B.12)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,39 (s, 1H, NH); 8,00-7,97 (m, aromatik, 2H); 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, aromatik, 2H); 7,58-7,56 (t, *J* = 3,8 Hz, aromatik, 3H); 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, aromatik, 2H); 2,37 (s, 3H, $ArCH_3$). (Sayfa 124, Şekil B.13)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,89 (C=N); 141,52; 134,64; 131,43; 129,66; 129,62; 127,44; 126,96 (Aromatik karbonlar); 21,99 (CH_3). (Sayfa 124, Şekil B.14)

Elementel Analiz $C_{14}H_{13}BN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 71,23; H: 5,55; N: 11,87
Bulunan : C: 71,43; H: 5,57; N: 11,90

3.2.5. 5-(3-*N,N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e)

Benzamidoksim (1) (3,0 mmol, 0,41 g) ve 3-(dimetilamino)fenilboronik asit (3,0 mmol, 0,50 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 19 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(3-*N,N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e) elde edildi.

Verim: 0,65 g (%82)

Erime noktası: 95-96 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3237,50 (N-H); 1573,08 (C=N); 1416,90 (B-N); 1234,47 (B-O). (Sayfa 125, Şekil B.15)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,35 (s, 1H, NH); 7,99-7,94 (m, aromatik, 2H); 7,58-7,56 (t, *J* = 3,5 Hz, aromatik, 3H); 7,39-7,24 (m, aromatik, 3H); 6,91-6,88 (m, aromatik, 1H); 2,96 (s, 6H, $N(CH_3)_2$). (Sayfa 125, Şekil B.16)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,90 (C=N); 150,81; 131,45; 129,66; 129,56; 127,47; 126,98; 126,07; 122,38; 118,28; 115,84 (Aromatik karbonlar); 40,44 (CH_3). (Sayfa 126, Şekil B.17)

Elementel Analiz $C_{15}H_{16}BN_3O$ için,
Hesaplanan: C: 67,95; H: 6,08; N: 15,85
Bulunan : C: 67,20; H: 6,34; N: 15,43

3.2.6. 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f)

Benzamidoksim (1) (3,67 mmol, 0,49 g) ve *m*-tolilboronik asit (3,67 mmol, 0,50 g) 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f) elde edildi.

Verim: 0,807 g (%93)

Erime noktası: 158-160 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3239,37 (N-H); 1557,24 (C=N); 1422,74 (B-N); 1200,52 (B-O). (Sayfa 126, Şekil B.18)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,40 (s, 1H, NH); 7,99-7,94 (m, aromatik, 2H); 7,74-7,70 (t, *J* = 7,0 Hz, aromatik, 2H); 7,56-7,53 (m, aromatik, 3H); 7,39-7,33 (m, aromatik, 2H); 2,35 (s, 3H, $ArCH_3$). (Sayfa 127, Şekil B.19)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,92 (C=N); 137,88; 135,17; 132,45; 131,69; 131,44; 129,66; 128,88; 128,77; 127,41; 126,96 (Aromatik karbonlar); 21,70 (CH_3). (Sayfa 127, Şekil B.20)

Elementel Analiz $C_{14}H_{13}BN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 71,23; H: 5,55; N: 11,87
Bulunan : C: 71,71; H: 5,80; N: 11,94

3.2.7. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g)

Benzamidoksim (1) (22 mmol, 3,00 g) ve fenilboronik asit (22 mmol, 2,86 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 150 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı hekzanda kristallendirilerek 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) elde edildi.

Verim: 4,577 g (%94)

Erime noktası: 164-164,5 °C (Lit. [11], 154-156 °C)

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3379,42 (N-H); 1551,66 (C=N); 1415,13 (B-N); 1200,19 (B-O). (Sayfa 128, Şekil B.21)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,46 (s, 1H, NH); 8,02-7,49 (m, aromatik, 10H). (Sayfa 128, Şekil B.22)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,97 (C=N); 134,60; 131,81; 131,46; 129,67; 128,95; 127,41; 126.99 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 129, Şekil B.23)

Elementel Analiz $C_{13}H_{11}BN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 70,32; H: 4,99; N: 12,62
Bulunan : C: 70,26; H: 5,28; N: 12,53

3.2.8. 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h)

Benzamidoksim (1) (3,3 mmol, 0,45 g) ve 3-metoksifenilboronik asit (3,3 mmol, 0,50 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 25 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h) elde edildi.

Verim: 0,226 g (%27)

Erime noktası: 115-117 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3228,66 (N-H); 1551,78 (C=N); 1423,53 (B-N); 1233,82 (B-O). (Sayfa 129, Şekil B.24)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,45 (s, 1H, NH); 8,00-7,97 (m, aromatik, 2H); 7,59-7,41 (m, aromatik, 7H); 3,84 (s, 3H, $ArOCH_3$). (Sayfa 130, Şekil B.25)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,96 (Ar-O); 159,71 (C=N); 131,49; 130,29; 129,68; 127,36; 126,97; 126,76; 119,46; 117,59 (Aromatik karbonlar); 55,72 (OCH_3). (Sayfa 130, Şekil B.26)

Elementel Analiz $C_{14}H_{13}BN_2O_2$ için,
Hesaplanan: C: 66,71; H: 5,20; N: 11,11
Bulunan : C: 66,98; H: 5,51; N: 10,88

3.2.9. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i)

Benzamidoksim (1) (4,9 mmol, 0,67 g) ve 4-bromofenilboronik asit (4,9 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) elde edildi.

Verim: 0,824 g (%56)

Erime noktası: 228-229 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3363,59 (N-H); 1555,06 (C=N); 1415,66 (B-N); 1203,69 (B-O). (Sayfa 131, Şekil B.27)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,50 (s, 1H, NH); 7,98-7,95 (m, aromatik, 2H); 7,89-7,86 (m, aromatik, 2H); 7,75-7,72 (m, aromatik, 2H); 7,59-7,56 (m, aromatik, 3H). (Sayfa 131, Şekil B.28)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,01 (C=N); 136,53; 132,06; 131,53; 129,70; 127,26; 126,96; 125,91 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 132, Şekil B.29)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BBrN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 51,88; H: 3,35; N: 9,31
Bulunan : C: 51,49; H: 3,28; N: 9,25

3.2.10. 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j)

Benzamidoksim (1) (3,2 mmol, 0,44 g) ve 4-klorofenilboronik asit (3,2 mmol, 0,50 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 15 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j) elde edildi.

Verim: 0,686 g (%84)

Erime noktası: 220-222 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3364,50 (N-H); 1553,94 (C=N); 1418,41 (B-N); 1204,78 (B-O). (Sayfa 132, Şekil B.30)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,50 (s, 1H, NH); 7,96-7,94 (t, *J* = 1,7 Hz, aromatik, 4H); 7,59-7,57 (t, *J* = 3,2 Hz, aromatik, 5H). (Sayfa 133, Şekil B.31)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,00 (C=N); 136,88; 136,35; 131,50; 129,67; 129,12; 127,28; 126,96 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 133, Şekil B.32)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BClN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 60,87; H: 3,93; N: 10,92
Bulunan : C: 60,52; H: 3,89; N: 10,87

3.2.11. 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k)

Benzamidoksim (1) (3,2 mmol, 0,44 g) ve 3-klorofenilboronik asit (3,2 mmol, 0,50 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 19 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k) elde edildi.

Verim: 0,676 g (%82)

Erime noktası: 155-157 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3381,02 (N-H); 1553,36 (C=N); 1408,23 (B-N); 1207,72 (B-O). (Sayfa 134, Şekil B.33)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,54 (s, 1H, NH); 7,99-7,96 (m, aromatik, 3H); 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, aromatik, 1H); 7,61-7,55 (m, aromatik, 5H). (Sayfa 134, Şekil B.34)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,00 (C=N); 134,09; 132,90; 131,63; 131,54; 131,09; 129,70; 127,21; 126,93 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 135, Şekil B.35)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BClN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 60,87; H: 3,93; N: 10,92
Bulunan : C: 60,78; H: 4,11; N: 10,80

3.2.12. 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l)

Benzamidoksim (1) (2,49 mmol, 0,34 g) ve 3-bromofenilboronik asit (2,49 mmol, 0,50 g) 50 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l) elde edildi.

Verim: 0,57 g (%77)

Erime noktası: 158-160 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3383,53 (N-H); 1552,68 (C=N); 1418,99 (B-N); 1209,37 (B-O). (Sayfa 135, Şekil B.36)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,52 (s, 1H, NH); 8,24-7,45 (m, aromatik, 9H). (Sayfa 136, Şekil B.37)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,00 (C=N); 139,99; 134,53; 133,25; 131,57; 131,41; 129,72; 127,21; 126,93; 122,87 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 136, Şekil B.38)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BBrN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 51,88; H: 3,35; N: 9,31
Bulunan : C: 52,00; H: 2,89; N: 9,39

3.2.13. 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m)

Benzamidoksim (1) (2,35 mmol, 0,32 g) ve 4-asetilfenilboronik asit (2,35 mmol, 0,39 g) 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 13 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m) elde edildi.

Verim: 0,46 g (%74)

Erime noktası: 205-207 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3397,19 (N-H); 1549,63 (C=N); 1414,37 (B-N); 1202,17 (B-O). (Sayfa 137, Şekil B.39)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,57 (s, 1H, NH); 8,04 (s, aromatik, 4H); 7,96-7,93 (m, aromatik, 2H); 7,56-7,54 (t, aromatik, 3H); 2,60 (s, 3H, $COCH_3$). (Sayfa 137, Şekil B.40)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 198,76 (C=O); 160,10 (C=N); 139,20; 134,81; 131,57; 129,71; 128,77; 128,45; 127,22; 127,00 (Aromatik karbonlar); 27,52 (CH_3). (Sayfa 138, Şekil B.41)

Elementel Analiz $C_{15}H_{13}BN_2O_2$ için,
Hesaplanan: C: 68,22; H: 4,96; N: 10,61
Bulunan : C: 68,67; H: 5,07; N: 10,70

3.2.14. 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n)

Benzamidoksim (1) (3,4 mmol, 0,46 g) ve 3-siyanofenilboronik asit (3,4 mmol, 0,50 g) 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 19 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n) elde edildi.

Verim: 0,592 g (%70)

Erime noktası: 236-239 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3381,82 (N-H); 1549,11 (C=N); 1429,84 (B-N); 1221,24 (B-O). (Sayfa 138, Şekil B.42)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,54 (s, 1H, NH); 8,28 (s, aromatik, 1H); 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, aromatik, 1H); 7,99-7,90 (m, aromatik, 3H); 7,72-7,67 (t, *J* = 7,6 Hz, aromatik, 1H); 7,56-7,54 (t, *J* = 3,2 Hz, aromatik, 3H). (Sayfa 139, Şekil B.43)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,03 (C=N); 138,79; 138,05; 135,11; 131,62; 130,16; 129,75; 128,77; 127,10; 126,91; 119,36 (Aromatik karbonlar); 112,30 (C≡N). (Sayfa 139, Şekil B.44)

Elementel Analiz $C_{14}H_{10}BN_3O$ için,
Hesaplanan: C: 68,06; H: 4,08; N: 17,01
Bulunan : C: 68,20; H: 4,55; N: 16,52

3.2.15. 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o)

Benzamidoksim (1) (6,0 mmol, 0,82 g) ve 3-nitrofenilboronik asit (6,0 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o) elde edildi.

Verim: 0,853 g (%53)

Erime noktası: 241-243 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3400,90 (N-H); 1548,38 (C=N); 1448,51 (B-N); 1215,92 (B-O). (Sayfa 140, Şekil B.45)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,71 (s, 1H, NH); 8,77 (s, aromatik, 1H); 8,39-8,29 (m, aromatik, 2H); 7,99-7,95 (m, aromatik, 2H); 7,83-7,78 (t, *J* = 7,6 Hz, aromatik, 1H); 7,60-7,58 (t, *J* = 3,5 Hz, aromatik, 3H). (Sayfa 140, Şekil B.46)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,09 (C=N); 148,37; 140,68; 131,61; 130,66; 129,70; 128,86; 128,77; 127,09; 126,91; 126,37 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 141, Şekil B.47)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BN_3O_3$ için,
Hesaplanan: C: 58,47; H: 3,77; N: 15,74
Bulunan : C: 58,82; H: 3,77; N: 15,69

3.2.16. 5-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p)

Benzamidoksim (1) (2,2 mmol, 0,30 g) ve 4-(metilsülfonil)fenilboronik asit (2,2 mmol, 0,44 g) 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 25 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı aseton-etilasetat karışımında kristallendirilerek 5-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p) elde edildi.

Verim: 0,54 g (%82)

Erime noktası: 220-222,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3389,98 (N-H); 1549,34 (C=N); 1408,99 (B-N); 1206,03 (B-O). (Sayfa 141, Şekil B.48)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,69 (s, 1H, NH); 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, aromatik, 2H); 8.10 (d, *J* = 8,2 Hz, aromatik, 2H); 8,00-7,97 (m, aromatik, 2H); 7,60-7,58 (t, *J* = 3,5 Hz, aromatik, 3H); 3,29 (s, 3H, CH_3). (Sayfa 142, Şekil B.49)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,17 (C=N); 143,55; 135,43; 135,34; 131,65; 129,75; 128,78; 127,24; 127,12; 126,99 (Aromatik karbonlar); 44,03 (CH_3). (Sayfa 142, Şekil B.50)

Elementel Analiz $C_{14}H_{13}BN_2O_3S$ için,
Hesaplanan: C: 56,02; H: 4,37; N: 9,33
Bulunan : C: 55,96; H: 4,38; N: 9,61

3.2.17. 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r)

Benzamidoksim (1) (6,0 mmol, 0,82 g) ve 4-nitrofenilboronik asit (6,0 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r) elde edildi.

Verim: 0,808 g (%51)

Erime noktası: 257-259 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3377,98 (N-H); 1552,21 (C=N); 1415,93 (B-N); 1200,86 (B-O). (Sayfa 143, Şekil B.51)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10,73 (s, 1H, NH); 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, aromatik, 2H); 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, aromatik, 2H); 7,99-7,96 (m, aromatik, 2H); 7,59-7,58 (m, aromatik, 3H). (Sayfa 143, Şekil B.52)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 160,19 (C=N); 149,82; 135,79; 131,62; 129,71; 127,08; 126,98; 123,65 (Aromatik karbonlar). (Sayfa 144, Şekil B.53)

Elementel Analiz $C_{13}H_{10}BN_3O_3$ için,
Hesaplanan: C: 58,47; H: 3,77; N: 15,74
Bulunan : C: 59,02; H: 3,83; N: 15,80

3.2.18. 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s)

Benzamidoksim (1) (9,8 mmol, 1,33 g) ve *n*-bütilboronik asit (9,8 mmol, 1,00 g) moleküler elekle (4 Å) birlikte 100 mL kuru benzen içerisine ilave edildi. Geri soğutucu altında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra aseton ile ekstraksiyon yapıldı ve moleküler elek süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı aseton-hekzan karışımında kristallendirilerek 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s) elde edildi.

Verim: 0,97 g (%49)

Erime noktası: 92-94 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3260,59 (N-H); 2926,25 (CH_2); 1558,99 (C=N); 1427,47 (B-N); 1223,00 (B-O). (Sayfa 144, Şekil B.54)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 9,82 (s, 1H, NH); 7,88-7,85 (m, aromatik, 2H); 7,49-7,47 (m, aromatik, 3H); 1,53-1,11 (m, 6H, CH_2-CH_2-CH_2); 0,89-0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3). (Sayfa 145, Şekil B.55)

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 159,26 (C=N); 131,18; 129,53; 127,55; 126,83 (Aromatik karbonlar); 27,30; 25,53 (CH_2-CH_2-CH_2); 14,43 (CH_3). (Sayfa 145, Şekil B.56)

Elementel Analiz $C_{11}H_{15}BN_2O$ için,
Hesaplanan: C: 65,39; H: 7,48; N: 13,86
Bulunan : C: 65,59; H: 8,05; N: 14,25

3.3. *p*-Klorobenzaldehitoksim Eldesi (4)

Hidroksilamin hidroklorürün (56 mmol, 3,93 g) 11 mL sudaki çözeltisi ile susuz sodyum karbonatın (28 mmol, 3,05 g) 17 mL sudaki çözeltisi oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışımın üzerine *p*-klorobenzaldehitin (57 mmol, 8,00 g) 22 mL kloroformdaki çözeltisi ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittiğinde kloroform fazı alındı ve sulu faz üç defa 15 mL kloroform ile ekstrakte edilerek kloroform fazları toplandı. Bir gece $CaCl_2$ ile kurutulduktan sonra kloroform vakumda uçuruldu. Ürün etil asetat-petrol eteri karışımında (1:4) kristallendirilerek *p*-klorobenzaldehitoksim (4) elde edildi.

Verim: 4,96 g (%56)

Erime noktası: 107-110,5 °C (Lit. [44], 105,5-108 °C)

3.4. 3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol Eldesi (5)

p-Klorobenzaldehitoksim (4) (13 mmol, 2,01 g) 50 mL susuz kloroformda çözülüp buzda soğutularak içerisinden 1,00 g ağırlık artması tespit edilinceye kadar klor gazı ($Cl_{2(g)}$) geçirildi. Daha sonra klorlama işlemine son verildi ve çözelti kapalı bir balonun içinde bir gece buzdolabında bekletildi. Çözücü 40 °C'de ve vakum altında uçuruldu. Oluşan *p*-klorobenzhidroksamikasit klorür (12,2 mmol, 2,32 g) 50 mL diklorometanda çözüldü. Başka bir kapta cis-2-buten-1,4-diolün (17 mmol, 1,51 g) 50 mL diklorometandaki çözeltisi hazırlanıp üzerine trietilamin (17 mmol, 1,70 g) ilave edildi. Buzda soğutulan bu karışıma önceden hazırlanan *p*-klorobenzhidroksamikasit klorür çözeltisi damla damla eklendi. Reaksiyon üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC ile kontrol edildi (hareketli faz:etil asetat). Bu süre sonunda cis-2-buten-1,4-diolün tamamen reaksiyona girmediği görüldü.

Reaksiyon bitirildi ve oluşan tuz süzüldü. Diklorometan düşük basınç altında 40 °C'de uzaklaştırıldı. Ürün kuru flaş kolon kromatografisi kullanılarak etil asetat-petrol eteri (1:5) sisteminde saflaştırıldı. Yapılan bu saflaştırma işleminde bileşik dimerleşme ürünlerinden ayrıldı. Ürün etil asetat-petrol eteri karışımında (1:3,5) kristallendirilerek 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) elde edildi.

Verim: 1,13 g (%38)

Erime noktası: 116-119 °C (Lit. [45], 103-108 °C)

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 3292,98 (O-H); 1575,78 (C=N). (Sayfa 146, Şekil B.57)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,66-7,26 (m, aromatik, 4H); 4,81-4,76 (m, 1H, OCH); 4,26-4,08 (m, 2H, OCH_2); 3,90-3,83 (m, 3H, CH ve OCH_2); 3,17 (s, 2H, OH). (Sayfa 146, Şekil B.58)

3.5. 6-(Sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol Bileşiklerinin Eldesi (6a-p)

3.5.1. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 4-metoksifenilboronik asit (0,83 mmol, 0,13 g) 50 mL toluen içerisinde 25 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a) elde edildi.

Verim: 0,10 g (%34)

Erime noktası: 140-145 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1599,08 (C=N); 1294,04 (B-O). (Sayfa 147, Şekil B.59)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,67-7,58 (m, aromatik, 4H); 7,43-7,39 (m, aromatik, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,17 Hz, aromatik, 2H); 5,15-5,09 (m, 1H, OCH); 4,60-4,56 (m, 2H, OCH_2); 4,44-4,40 (m, 2H, OCH_2); 4,22-4,17 (m, 1H, CH); 3,81 (s, 3H, OCH_3). (Sayfa 147, Şekil B.60)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 162,11 (Ar-O); 156,02 (C=N); 136,62; 136,35; 129,55; 128,41; 127,11; 113,28; 82,49 (OCH); 62,64; 61,06 (OCH_2); 55,32 (OCH_3); 52,22 (CH). (Sayfa 148, Şekil B.61)

Elementel Analiz $C_{18}H_{17}BClNO_4$ için,
Hesaplanan: C: 60,46; H: 4,79; N: 3,92
Bulunan : C: 60,84; H: 4,52; N: 4,38

3.5.2. 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6b)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve *p*-tolilfenilboronik asit (1,24 mmol, 0,17 g) 50 mL toluen içerisinde 38 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6b) elde edildi.

Verim: 0,26 g (%61)

Erime noktası: 155-157 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1595,38 (C=N); 1307,31 (B-O). (Sayfa 148, Şekil B.62)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,62-7,58 (m, aromatik, 4H); 7,42-7,40 (m, aromatik, 2H); 7,13 (d, *J* = 7,54 Hz, aromatik, 2H); 5,16-5,09 (m, 1H, OCH); 4,61-4,57 (m, 2H, OCH_2); 4,45-4,42 (m, 2H, OCH_2); 4,24-4,17 (m, 1H, CH); 2,35 (s, 3H, CH_3). (Sayfa 149, Şekil B.63)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 155,96 (C=N); 141,26; 136,63; 134,64; 129,55; 128,60; 128,42; 127,10; 82,45 (OCH); 62,67; 61,09 (OCH_2); 52,22 (CH); 21,94 (CH_3). (Sayfa 149, Şekil B.64)

Elementel Analiz $C_{18}H_{17}BClNO_3$ için,
Hesaplanan: C: 63,29; H: 5,02; N: 4,10
Bulunan : C: 63,41; H: 4,95; N: 4,09

3.5.3. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 3-(dimetilamino)fenilboronik asit (0,83 mmol, 0,14 g) 50 mL toluen içerisinde 32 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c) elde edildi.

Verim: 0,20 g (%66)

Erime noktası: 156-158 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1596,23 (C=N); 1281,38 (B-O). (Sayfa 150, Şekil B.65)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,61-7,39 (m, aromatik, 4H); 7,26-7,10 (m, aromatik, 3H); 6,87-6,83 (m, aromatik, 1H); 5,13-5,06 (m, 1H, OCH); 4,59-4,55 (m, 2H, OCH_2); 4,43-4,39 (m, 2H, OCH_2); 4,19-4,13 (m, 1H, CH); 2,93 (s, 6H, $N(CH_3)_2$). (Sayfa 150, Şekil B.66)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,03 (C=N); 150,09; 136,57; 129,52; 128,59; 128,47; 127,17; 123,48; 118,92; 115,99; 82,49 (OCH); 62,67; 61,07 (OCH_2); 52,17 (CH); 41,21 (CH_3). (Sayfa 151, Şekil B.67)

3.5.4. 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6d)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve *m*-tolilfenilboronik asit (1,24 mmol, 0,17 g) 50 mL toluen içerisinde 26 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6d) elde edildi.

Verim: 0,35 g (%83)

Erime noktası: 120-123 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1592,92 (C=N); 1307,61 (B-O). (Sayfa 151, Şekil B.68)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,61-7,51 (m, aromatik, 4H); 7,41 (d, *J* = 8,34 Hz, aromatik, 2H); 7,26-7,22 (m, aromatik, 2H); 5,14-5,07 (m, 1H, OCH); 4,60 (d, *J* = 4,44 Hz, 2H, OCH_2); 4,50-4,40 (m, 2H, OCH_2); 4,20-4,13 (m, 1H, CH); 2,33 (s, 3H, CH_3). (Sayfa 152, Şekil B.69)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,05 (C=N); 137,13; 136,63; 135,26; 131,96; 131,63; 129,56; 128,45; 127,77; 127,09; 82,51 (OCH); 62,72; 61,16 (OCH_2); 52,14 (CH); 21,67 (CH_3). (Sayfa 152, Şekil B.70)

Elementel Analiz $C_{18}H_{17}BClNO_3$ için,
Hesaplanan: C: 63,29; H: 5,02; N: 4,10
Bulunan : C: 63,00; H: 5,24; N: 4,15

3.5.5. 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6e)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (2,07 mmol, 0,50 g) ve fenilboronik asit (2,07 mmol, 0,25 g) 50 mL toluen içerisinde 16 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6e) elde edildi.

Verim: 0,49 g (%73)

Erime noktası: 171-173,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1597,80 (C=N); 1303,02 (B-O). (Sayfa 153, Şekil B.71)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,73-7,56 (m, aromatik, 4H); 7,43-7,38 (m, aromatik, 3H); 7,32-7,26 (m, aromatik, 2H); 5,16-5,09 (m, 1H, OCH); 4,66-4,54 (m, 2H, OCH_2); 4,51-4,37 (m, 2H, OCH_2); 4,23-4,16 (m, 1H, CH). (Sayfa 153, Şekil B.72)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,01 (C=N); 136,65; 134,58; 131,19; 129,57; 128,43; 127,79; 127,07; 82,47 (OCH); 62,72; 61,16 (OCH_2); 52,17 (CH). (Sayfa 154, Şekil B.73)

Elementel Analiz $C_{17}H_{15}BClNO_3$ için,
Hesaplanan: C: 62,33; H: 4,62; N: 4,28
Bulunan : C: 62,71; H: 4,94; N: 4,25

3.5.6. 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 3-metoksifenilboronik asit (0,83 mmol, 0,13 g) 50 mL toluen içerisinde 25 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f) elde edildi.

Verim: 0,27 g (%92)

Erime noktası: 144-148 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1597,46 (C=N); 1301,73 (B-O). (Sayfa 154, Şekil B.74)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,61-7,40 (m, aromatik, 4H); 7,31-7,22 (m, aromatik, 3H); 6,98-6,95 (m, aromatik, 1H); 5,15-5,10 (m, 1H, OCH); 4,61-4,58 (m, 2H, OCH_2); 4,46-4,41 (m, 2H, OCH_2); 4,23-4,19 (m, 1H, CH); 3,79 (s, 3H, OCH_3). (Sayfa 155, Şekil B.75)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 159,11 (Ar-O); 155,99 (C=N); 136,65; 129,57; 128,96; 128,43; 127,05; 126,99; 118,75; 117,53; 82,44 (OCH); 62,73; 61,16 (OCH_2); 55,41 (OCH_3); 52,15 (CH). (Sayfa 155, Şekil B.76)

Elementel Analiz $C_{18}H_{17}BClNO_4$ için,
Hesaplanan: C: 60,46; H: 4,79; N: 3,92
Bulunan : C: 60,80; H: 4,49; N: 4,43

3.5.7. 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,65 mmol, 0,40 g) ve 4-bromofenilboronik asit (1,65 mmol, 0,33 g) 50 mL toluen içerisinde 20 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g) elde edildi.

Verim: 0,63 g (%94)

Erime noktası: 183,5-184,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1585,45 (C=N); 1303,51 (B-O). (Sayfa 156, Şekil B.77)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,66-7,39 (m, aromatik, 8H); 5,14-5,08 (m, 1H, OCH); 4,60-4,47 (m, 2H, OCH_2); 4,41-4,35 (m, 2H, OCH_2); 4,21-4,15 (m, 1H, CH). (Sayfa 156, Şekil B.78)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,00 (C=N); 136,70; 136,25; 130,96; 129,60; 128,38; 126,99; 126,12; 82,45 (OCH); 62,82; 61,22 (OCH_2); 52,08 (CH). (Sayfa 157, Şekil B.79)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BBrClNO_3$ için,
Hesaplanan: C: 50,23; H: 3,47; N: 3,45
Bulunan : C: 50,25; H: 3,76; N: 3,88

3.5.8. 3,6-Bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6h)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve 4-klorofenilboronik asit (1,24 mmol, 0,19 g) 50 mL toluen içerisinde 21 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3,6-bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6h) elde edildi.

Verim: 0,29 g (%65)

Erime noktası: 162-163,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1591,26 (C=N); 1302,31 (B-O). (Sayfa 157, Şekil B.80)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,63-7,55 (m, aromatik, 4H); 7,40 (d, *J* = 8,39 Hz, aromatik, 2H); 7,27 (d, *J* = 7,86 Hz, aromatik, 2H); 5,14-5,08 (m, 1H, OCH); 4,60-4,48 (m, 2H, OCH_2); 4,41-4,35 (m, 2H, OCH_2); 4,21-4,16 (m, 1H, CH). (Sayfa 158, Şekil B.81)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,01 (C=N); 137,35; 136,70; 136,03; 129,59; 128,38; 128,01; 127,00; 82,46 (OCH); 62,81; 61,21 (OCH_2); 52,08 (CH). (Sayfa 158, Şekil B.82)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BCl_2NO_3$ için,
Hesaplanan: C: 56,40; H: 3,90; N: 3,87
Bulunan : C: 56,68; H: 4,20; N: 3,86

3.5.9. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6i)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve 3-klorofenilboronik asit (1,24 mmol, 0,19 g) 50 mL toluen içerisinde 22 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i) elde edildi.

Verim: 0,38 g (%85)

Erime noktası: 156,5-158 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1595,05 (C=N); 1303,21 (B-O). (Sayfa 159, Şekil B.83)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,66-7,55 (m, aromatik, 4H); 7,43-7,35 (m, aromatik, 3H); 7,27-7,21 (m, aromatik, 1H); 5,13-5,07 (m, 1H, OCH); 4,61-4,52 (m, 2H, OCH_2); 4,49-4,34 (m, 2H, OCH_2); 4,19-4,13 (m, 1H, CH). (Sayfa 159, Şekil B.84)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,00 (C=N); 136,73; 134,47; 134,00; 132,56; 131,12; 129,60; 129,24; 128,39; 126,98; 82,45 (OCH); 62,83; 61,29 (OCH_2); 52,07 (CH). (Sayfa 160, Şekil B.85)

^{11}B NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 26,78 (Sayfa 160, Şekil B.86)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BCl_2NO_3$ için,
Hesaplanan: C: 56,40; H: 3,90; N: 3,87
Bulunan : C: 56,56; H: 4,10; N: 3,85

3.5.10. 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,65 mmol, 0,40 g) ve 3-bromofenilboronik asit (1,65 mmol, 0,33 g) 50 mL toluen içerisinde 17 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j) elde edildi.

Verim: 0,42 g (%62)

Erime noktası: 161-165 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1594,86 (C=N); 1303,30 (B-O). (Sayfa 161, Şekil B.87)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,82-7,50 (m, aromatik, 5H); 7,42-7,39 (m, aromatik, 2H); 7,26-7,15 (m, aromatik, 1H); 5,12-5,05 (m, 1H, OCH); 4,60-4,52 (m, 2H, OCH_2); 4,49-4,33 (m, 2H, OCH_2); 4,18-4,12 (m, 1H, CH). (Sayfa 161, Şekil B.88)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,04 (C=N); 137,41; 136,72; 134,02; 133,01; 129,61; 128,39; 126,96; 122,51; 82,46 (OCH); 62,83; 61,30 (OCH_2); 52,02 (CH). (Sayfa 162, Şekil B.89)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BBrClNO_3$ için,
Hesaplanan: C: 50,23; H: 3,47; N: 3,45
Bulunan : C: 50,24; H: 3,80; N: 3,48

3.5.11. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 4-asetilfenilboronik asit (0,83 mmol, 0,14 g) 50 mL toluen içerisinde 33 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) elde edildi.

Verim: 0,27 g (%87)

Erime noktası: 190-192,5 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1679,50 (C=O); 1593,06 (C=N); 1294,74 (B-O). (Sayfa 162, Şekil B.90)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,87-7,76 (m, aromatik, 4H); 7,59-7,55 (m, aromatik, 2H); 7,42-7,39 (m, aromatik, 2H); 5,15-5,10 (m, 1H, OCH); 4,63 (d, *J* = 3,50 Hz, 2H, OCH_2); 4,57-4,37 (m, 2H, OCH_2); 4,23-4,18 (m, 1H, CH); 2,59 (s, 3H, CH_3). (Sayfa 163, Şekil B.91)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 199,01 (C=O); 156,01 (C=N); 138,85; 136,72; 134,77; 129,60; 128,38; 127,39; 126,98; 82,46 (OCH); 62,92; 61,33 (OCH_2); 52,06 (CH); 27,11 (CH_3). (Sayfa 163, Şekil B.92)

Elementel Analiz $C_{19}H_{17}BClNO_4$ için,
Hesaplanan: C: 61,74; H: 4,64; N: 3,79
Bulunan : C: 62,03; H: 3,82; N: 3,93

3.5.12. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6l)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 3-siyanofenilboronik asit (0,83 mmol, 0,12 g) 50 mL toluen içerisinde 30 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)benzonitril (6l) elde edildi.

Verim: 0,16 g (%56)

Erime noktası: 175-179 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 2222,43 (C≡N); 1594,73 (C=N); 1298,26 (B-O). (Sayfa 164, Şekil B.93)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,79 Hz, aromatik, 2H); 7,68-7,55 (m, aromatik, 3H); 7,44-7,37 (m, aromatik, 3H); 5,12-5,09 (m, 1H, OCH); 4,65-4,55 (m, 2H, OCH_2); 4,42-4,36 (m, 2H, OCH_2); 4,22-4,16 (m, 1H, CH). (Sayfa 164, Şekil B.94)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 155,99 (C=N); 138,74; 138,37; 136,83; 134,30; 129,65; 128,43; 128,34; 126,89; 119,43; 111,89 (C≡N); 82,45 (OCH); 62,96; 61,45 (OCH_2); 51,99 (CH). (Sayfa 165, Şekil B.95)

Elementel Analiz $C_{18}H_{14}BClN_2O_3$ için,
Hesaplanan: C: 61,32; H: 4,00; N: 7,95
Bulunan : C: 61,06; H: 3,03; N: 7,95

3.5.13. 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)benzonitril (6m)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (0,83 mmol, 0,20 g) ve 4-siyanofenilboronik asit (0,83 mmol, 0,12 g) 50 mL toluen içerisinde 24 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)benzonitril (6m) elde edildi.

Verim: 0,13 g (%46)

Erime noktası: 176-179 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 2222,39 (C≡N); 1594,35 (C=N); 1292,10 (B-O). (Sayfa 165, Şekil B.96)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,76 (d, *J* = 8,34 Hz, aromatik, 2H); 7,60-7,55 (m, aromatik, 4H); 7,44-7,36 (m, aromatik, 2H); 5,15-5,09 (m, 1H, OCH); 4,69-4,55 (m, 2H, OCH_2); 4,42-4,36 (m, 2H, OCH_2); 4,23-4,16 (m, 1H, CH). (Sayfa 166, Şekil B.97)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 155,98 (C=N); 136,79; 134,95; 131,21; 129,64; 128,34; 126,91; 119,35; 114,25 (C≡N); 82,45 (OCH); 63,00; 61,44 (OCH_2); 51,98 (CH). (Sayfa 166, Şekil B.98)

Elementel Analiz $C_{18}H_{14}BClN_2O_3$ için,
Hesaplanan: C: 61,32; H: 4,00; N: 7,95
Bulunan : C: 61,07; H: 3,32; N: 8,00

3.5.14. 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,14 mmol, 0,27 g) ve 3-nitrofenilboronik asit (1,14 mmol, 0,19 g) 50 mL toluen içerisinde 30 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometan-petrol eteri karışımında kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n) elde edildi.

Verim: 0,30 g (%71)

Erime noktası: 196-200 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1595,79 (C=N); 1294,04 (B-O). (Sayfa 167, Şekil B.99)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,24 (d, *J* = 8,19 Hz, aromatik, 1H); 8,00 (d, *J* = 8,46 Hz, aromatik, 1H); 7,61-7,41 (m, aromatik, 6H); 5,17-5,10 (m, 1H, OCH); 4,67-4,55 (m, 2H, OCH_2); 4,45-4,37 (m, 2H, OCH_2); 4,24-4,16 (m, 1H, CH). (Sayfa 167, Şekil B.100)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 155,99 (C=N); 147,96; 140,64; 136,86; 129,68; 129,35; 128,77; 128,35; 126,85; 122,82; 82,43 (OCH); 62,96; 61,49 (OCH_2); 52,00 (CH). (Sayfa 168, Şekil B.101)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BClN_2O_5$ için,
Hesaplanan: C: 54,80; H: 3,79; N: 7,52
Bulunan : C: 54,44; H: 2,92; N: 7,62

3.5.15. 3-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve 4-(metilsülfonil)fenilboronik asit (1,24 mmol, 0,25 g) 50 mL ksilen içerisinde 30 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o) elde edildi.

Verim: 0,15 g (%29)

Erime noktası: 150-155 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1596,23 (C=N); 1303,40 (B-O). (Sayfa 168, Şekil B.102)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,88-7,84 (t, *J* = 7,79 Hz, aromatik, 4H); 7,59 (d, *J* = 8,55 Hz, aromatik, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,53 Hz, aromatik, 2H); 5,15-5,08 (m, 1H, OCH); 4,66-4,57 (m, 2H, OCH_2); 4,41-4,35 (m, 2H, OCH_2); 4,22-4,16 (m, 1H, CH); 3,02 (s, 3H, CH_3). (Sayfa 169, Şekil B.103)

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 156,01 (C=N); 142,31; 140,64; 136,80; 135,44; 129,64; 128,35; 126,92; 126,31; 82,48 (OCH); 63,01; 61,46 (OCH_2); 51,97 (CH); 44,65 (CH_3). (Sayfa 169, Şekil B.104)

3.5.16. 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6p)

3-(*p*-Klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) (1,24 mmol, 0,30 g) ve 4-nitrofenilboronik asit (1,24 mmol, 0,21 g) 50 mL ksilen içerisinde 18 saat reflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı diklorometanda kristallendirilerek 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6p) elde edildi.

Verim: 0,25 g (%54)

Erime noktası: 221-223 °C

IR (ATR), υ (cm^{-1}): 1596,90 (C=N); 1300,75 (B-O). (Sayfa 170, Şekil B.105)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,13 (d, *J* = 7,79 Hz, aromatik, 2H); 7,85 (d, *J* = 7,80 Hz, aromatik, 2H); 7,60 (d, *J* = 8,74 Hz, aromatik, 2H); 7,44-7,25 (m, aromatik, 2H); 5,17-5,10 (m, 1H, OCH); 4,67-4,56 (m, 2H, OCH_2); 4,44-4,38 (m, 2H, OCH_2); 4,24-4,18 (m, 1H, CH). (Sayfa 170, Şekil B.106)

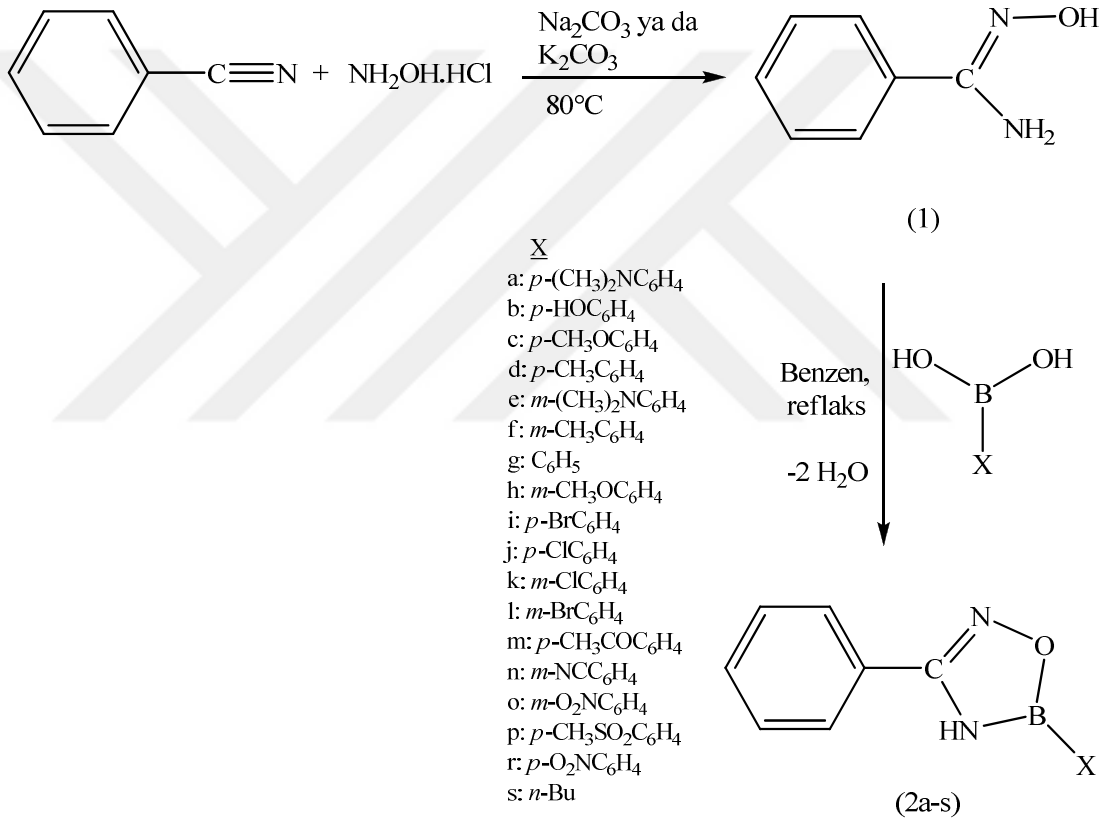
^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 155,94 (C=N); 149,83; 136,85; 135,51; 129,66; 128,33; 126,87; 122,47; 82,41 (OCH); 63,04; 61,49 (OCH_2); 51,99 (CH). (Sayfa 171, Şekil B.107)

Elementel Analiz $C_{17}H_{14}BClN_2O_5$ için,
Hesaplanan: C: 54,80; H: 3,79; N: 7,52
Bulunan : C: 56,18; H: 2,60; N: 7,84

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

4.1. 3,5-Disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) Bileşikleri

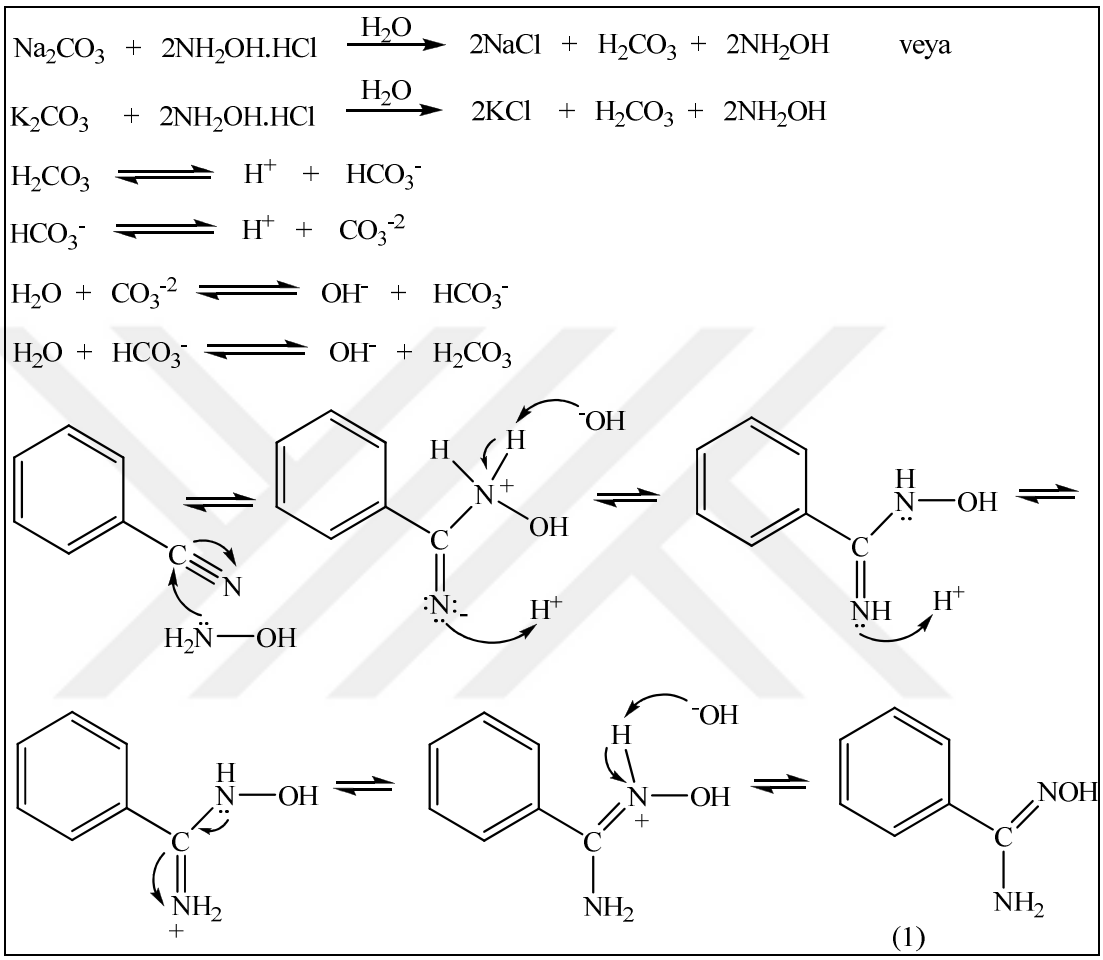
Bu çalışmada sentezlenen bileşikler aşağıdaki şemada verilmiş olup 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Benzamidoksim (1) ve 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinin yapısı ve elde ediliş şeması

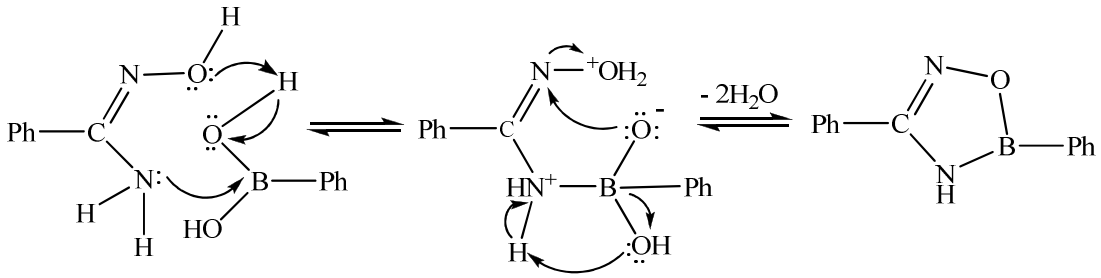
Burada amaç, bir seri oksadiazaborol bileşiğini sentezleyerek C=N, B-N ve B-O gruplarına ait IR spektrumundaki titreşim dalga sayılarına, N-H grubuna ait ^{1}H NMR spektrumundaki ve C=N grubuna ait ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kaymaya sübstitüent etkiyi incelemektir. Ayrıca, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini *in vitro* olarak test etmek ve çeşitli parametreler kullanarak kantitatif-yapı aktivite ilişkilerini (QSAR) değerlendirerek aktiviteye sübstitüent etkiyi belirlemektir.

Bileşik sentezleri için önce benzonitril ile hidroksilamin hidroklorür reaksiyona sokularak benzamidoksim (1) elde edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz benzamidoksimin sentez aşamaları literatürde yer almaktadır [42]. Bu reaksiyonun mekanizması Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Benzonitril ve hidroksilamin hidroklorür varlığında benzamidoksim (1) oluşum mekanizması

Amidoksim ve fenilboronik asitten yola çıkarak bazı oksadiazaborol bileşiklerinin sentezi literatürde yer almaktadır [46, 47]. Ancak, sübstitüe boronik asit kullanılarak oksadiazaborol bileşiklerinin sentezi literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle, benzamidoksimin (1) benzen içerisinde 17 adet sübstitüe fenilboronik asitle reaksiyonu sonucunda 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşikleri, *n*-bütilboronik asitle reaksiyonu sonucunda ise 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s) bileşiği sentezlendi. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması aşağıda verilmiştir (Şekil 4.3).



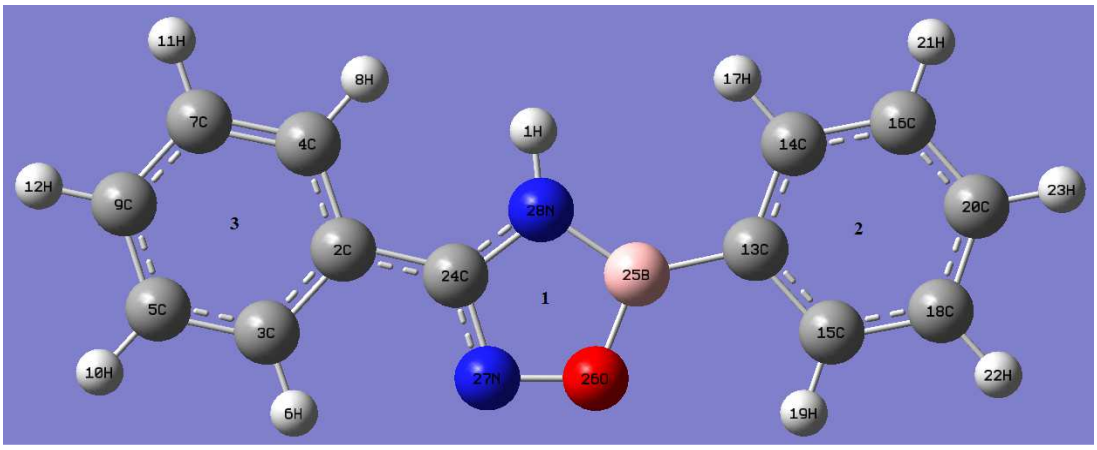
Şekil 4.3. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması

Bileşiklerin sentezi sırasında *p*-$N(CH_3)_2$, *p*-OCH_3, *m*-$N(CH_3)_2$, -H, *m*-OCH_3, *p*-Br, *p*-Cl, *m*-Cl, *m*-NO_2, *p*-NO_2 ve *n*-Bu türevleri için moleküler elekle (4 Å) birlikte reflaks işlemi gerçekleştirildi. Diğer türevler ise moleküler elek (4 Å) kullanılmadan reflaks yapıldı. Elde edilen 18 tane sübstitüe oksadiazaborol bileşiğinden *p*-$N(CH_3)_2$, *p*-OCH_3 ve -H türevleri hekzanda; *p*-OH, *p*-CH_3, *m*-$N(CH_3)_2$, *m*-CH_3, *p*-Br, *p*-Cl, *m*-Cl, *m*-Br, *p*-$COCH_3$, *m*-CN, *m*-NO_2, *p*-NO_2 ve *n*-Bu içeren türevler aseton-hekzan karışımında; *m*-OCH_3 türevi diklorometan-petrol eteri karışımında; *p*-SO_2CH_3 türevi ise aseton-etilasetat karışımında kristallendirildi.

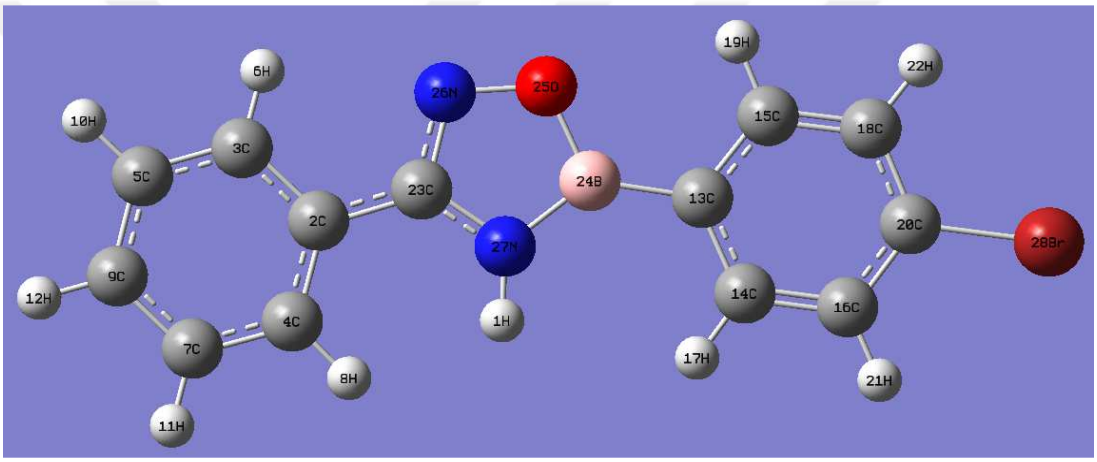
Sentezlenen 18 tane yeni oksadiazaborol bileşiğinin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktası tayinleri yapıldı. Bileşiklerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR analizleri, elementel analiz ve X-ray yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.

Sentezlenen oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinden 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin ve 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğinin moleküler yapısı ile ilgili ayrıntılı teorik hesaplamalar yapıldı. Teorik hesaplamalarda, DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile minimum enerjili konformasyonu (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5) esas alındı.

(2g) bileşiğinin bağ uzunluğu (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) (Tablo 4.1) hesaplandı. Bu bileşiğin geometrik parametreleri incelendiğinde en uzun bağın B25-C13 atomları arasında olduğu ve değerinin 1,516 Å olduğu belirlendi. Oksadiazaborol halkasında ise en uzun bağın N28-B25 atomları arasında olduğu görüldü. Atomlar arasındaki en geniş bağ açısının 133,1° değeri ile N28-B25-C13 atomları arasında olduğu belirlendi. Ayrıca atomlar arasındaki 0,0° dihedral açı değerinden, üç halkanın da aynı düzlemde olduğu belirlendi.



Şekil 4.4. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu

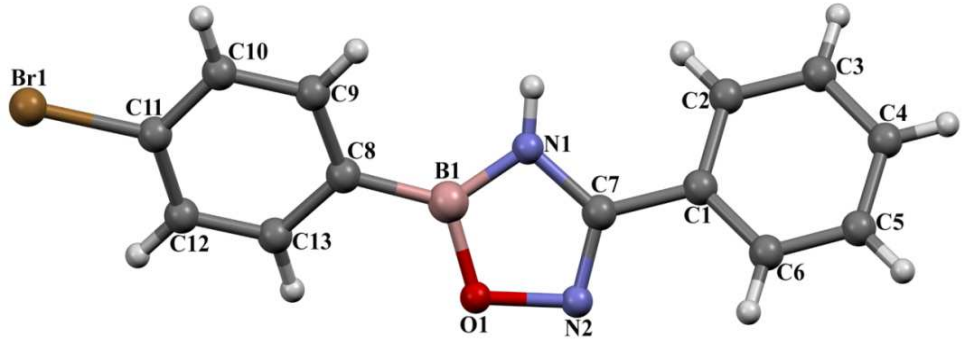


Şekil 4.5. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu

Tablo 4.1. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik olarak hesaplanan bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°)

Atomlar	Bağ uzunluğu (Å)	Atomlar	Bağ açısı (°)	Atomlar	Dihedral açı (°)
C24-N28	1,353	C2-C24-N28	128,7	C4-C2-C24-N28	0,0
N28-B25	1,448	C24-N28-B25	107,4	C14-C13-B25-N28	0,0
B25-O26	1,418	N28-B25-O26	103,2		
O26-N27	1,350	B25-O26-N27	111,0		
N27-C24	1,364	O26-N27-C24	107,0		
B25-C13	1,516	N27-C24-N28	111,1		
C24-C2	1,439	C2-C24-N27	120,1		
		N28-B25-C13	133,1		
		O26-B25-C13	123,5		

5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiği için yapılan çalışmalarda DFT yöntemi ile yapılan teorik hesaplamalara ek olarak bileşiğin yapısı X-ışını tek kristal yöntemiyle aydınlatıldı ve veriler toplandı. XRD analizi için molekülün aseton-hekzan karışımında yavaş kristallendirilmesi ile tek kristali elde edildi. Elde edilen tek kristalin X-ışını kırınım verileri Bruker D8 QUEST difraktometresi ile toplanarak kristal yapının analizi yapıldı. Difraktometrede ışın kaynağı olarak Mo-K_α ışıması seçildi (λ=0,71073 Å) (296 K). Yapı çözümünde SHELXS97 [48], verilerin arıtılmasında SHELXL97 [48] programı ile en küçük kareler yöntemi (F^2) kullanıldı (WINGX) [49]. Bileşiğin moleküler yapısı Şekil 4.6'da ve kristalografik verileri Tablo 4.2'de verildi. Bileşiğe ait seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) hesaplandı (Tablo 4.3).



Şekil 4.6. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğinin moleküler yapısı

Bileşiğin geometrik parametreleri incelendiğinde en uzun bağın C11-Br1 atomları arasında olduğu ve değerinin deneysel olarak 1,906 Å, teorik olarak 1,869 Å olduğu belirlendi. Oksadiazaborol halkasında ise teorik hesaplamalarda en uzun bağın B1-N1 atomları arasında olduğu görüldü. Ayrıca atomlar arasındaki en geniş bağ açısının deneysel olarak 132,2°, teorik olarak 133,1° değeri ile N1-B1-C8 atomları arasında olduğu belirlendi. Sonuçlar deneysel ve teorik değerlerin birbiriyle uyum içinde olduğunu göstermektedir.

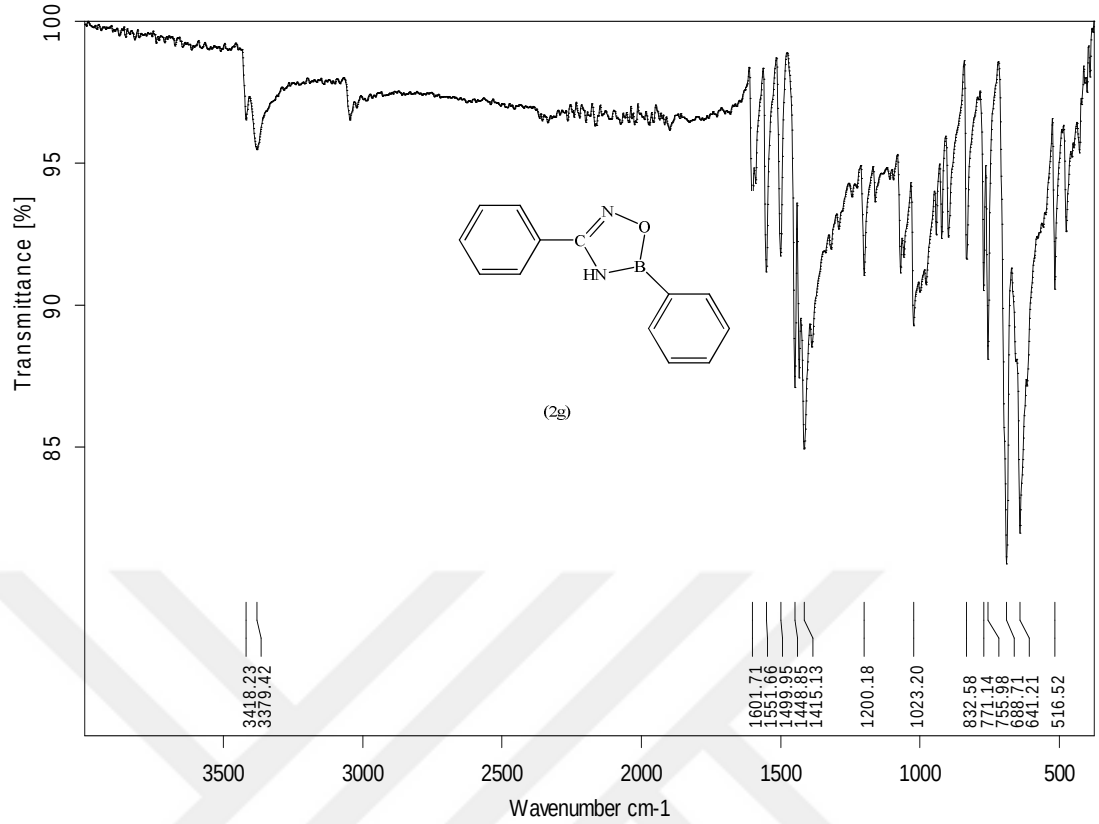
Tablo 4.2. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğine ait kristalografik veriler

Kimyasal formül	$C_{13}H_{10}BBrN_2O$
Formül ağırlığı	300,95
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	P-1
a (Å)	5,597 (4)
b (Å)	7,624 (4)
c (Å)	15,296 (9)
α (º)	75,92 (2)
β (º)	84,21 (3)
γ (º)	89,64 (3)
Birim hücre hacmi, *V* (Å^3)	629,8 (7)
Birim hücredeki molekül sayısı, Z	2
Hesaplanan yoğunluk, D_c (g cm^{-3})	1,587
Çizgisel soğurma katsayısı, μ (mm^{-1})	3,25
θ aralığı (º)	3,4-28,6
Toplanan yansıma sayısı	11406
Bağımsız yansıma sayısı	2342
R_{int}	0,063
S	1,18
R1/wR2	0,096/0,281
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$ (eÅ^{-3})	0,88/-0,80

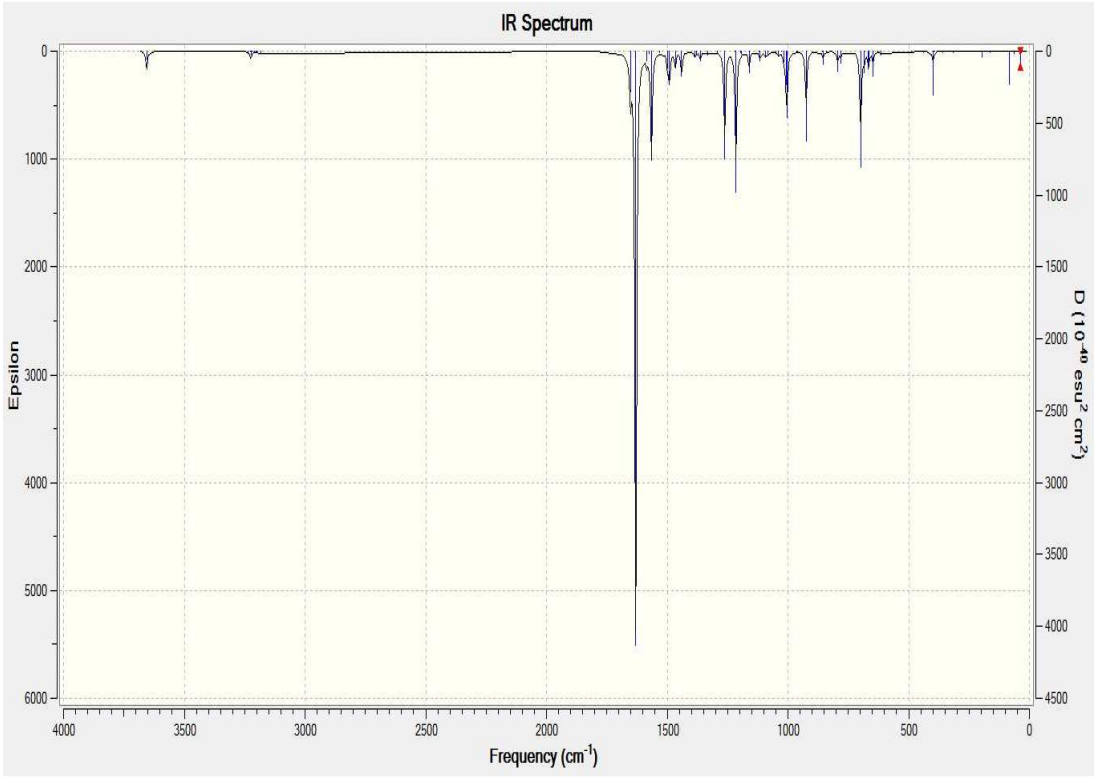
Tablo 4.3. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i) bileşiğine ait deneysel ve teorik olarak hesaplanan seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°)

Bağ uzunluğu (Å)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
C8-B1	1,587(15)	1,521
B1-N1	1,388(14)	1,443
C7-N1	1,392(13)	1,359
C9-C10	1,404(15)	1,384
B1-O1	1,411(15)	1,411
C7-N2	1,300(14)	1,355
C11-Br1	1,906(10)	1,869
N2-O1	1,480(11)	1,358
Bağ açısı (º)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
N2-C7-N1	116,8(10)	111,3
N1-B1-O1	106,8(9)	103,7
B1-N1-C7	105,3(9)	107,1
N2-C7-C1	118,0(9)	120,4
N1-B1-C8	132,2(10)	133,1
C7-N2-O1	102,1(8)	106,9
N1-C7-C1	125,2(9)	128,2
O1-B1-C8	120,8(9)	123,0
B1-O1-N2	108,9(8)	110,8
Dihedral açı (º)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
C9-C8-B1-N1	-23,0(2)	0,0
C2-C1-C7-N1	-29,4(15)	0,0

Sentezlenen 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin deneysel ve teorik IR titreşim dalga sayıları da belirlenip korelasyonları incelendi. Teorik IR gerilme dalga sayıları DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile minimum enerjili konformasyonu (Şekil 4.4) esas alınarak hesaplandı. Elde edilen deneysel (Şekil 4.7) ve teorik (Şekil 4.8) IR titreşim dalga sayıları 1600-400 cm^{-1} aralığında incelendi ve titreşimler belirlendi (Tablo 4.4). Tablo 4.4'de Halka1, oksadiazaborol halkasını; Halka2, bor'a bağlı fenil halkasını; Halka3 ise fenil halkasını göstermektedir (Şekil 4.4). Ayrıca, teorik IR titreşim dalga sayıları 0,96 düzeltme katsayısı ile çarpılarak yeniden düzenlendi [50]. Molekülün IR spektrumunda 1415,13 cm^{-1}'de görülen kuvvetli ve keskin pik B-N bağına aittir. Teorik olarak yapılan hesaplamalar incelendiğinde bu bandın 1382,76 cm^{-1}'de geldiği görüldü. Molekülde B-O bağına ait pik ise 1200,19 cm^{-1}'da görülmüş olup teorik hesaplamalarda 975,86 cm^{-1}'de geldiği belirlendi. C=N bağının deneysel olarak 1551,66 cm^{-1}'da, teorik olarak 1521,96 cm^{-1}'da geldiği tespit edildi. Moleküldeki N-H bağının deneysel verilerde 3379,42 cm^{-1}'de geldiği belirlendi. Teorik hesaplamalarda ise değerinin 3509,36 cm^{-1} olduğu belirlendi.



Şekil 4.7. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin deneysel IR spektrumu



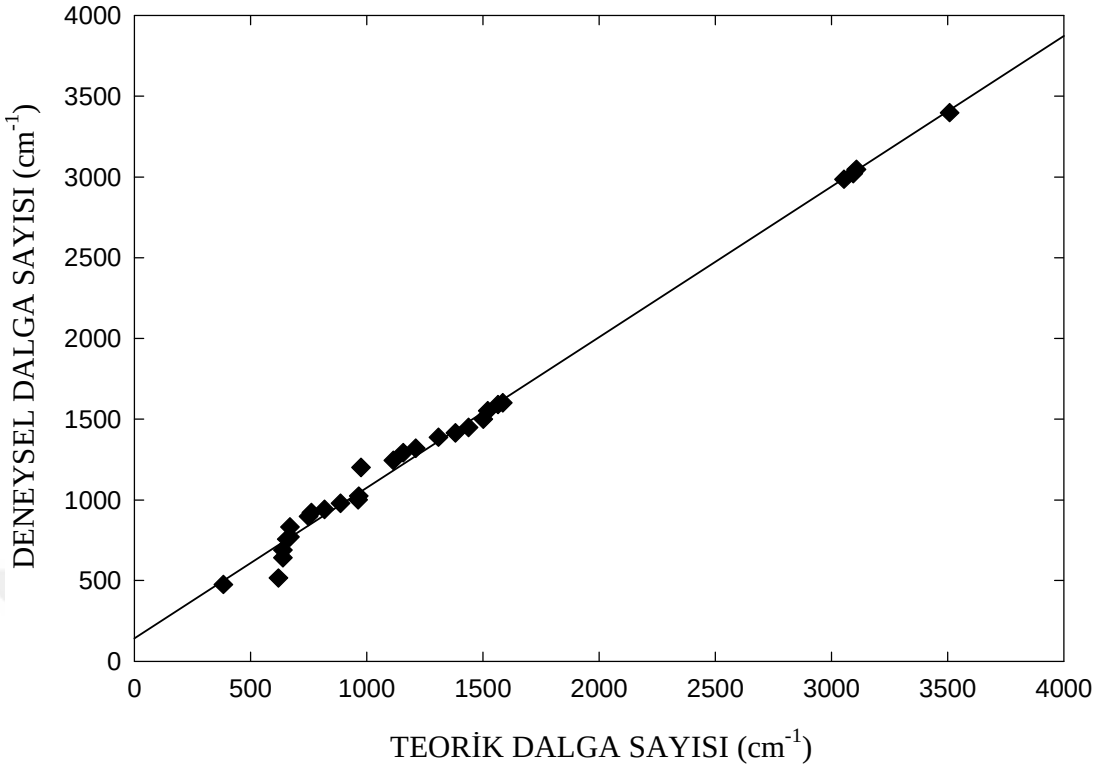
Şekil 4.8. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplanan teorik IR spektrumu

Tablo 4.4. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik ve deneysel IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1})

Titreşim Türü*	IR(ν_{Teorik})	IR($\nu_{Deneysel}$)
ν(NH)	3509,36	3379,42 z
ν(Halka3), δ(CH)$_{Halka3}$	3107,83	3045,83 çz
ν(Halka2), δ(CH)$_{Halka2}$	3094,93	3021,50 çz
ν($C_{14}H_{17}$), ν($C_{16}H_{21}$)	3054,84	2985,48 çz
ν($C_{13}B_{25}$), δ(CH)$_{Halka2,3}$	1586,09	1601,71 z
ν(C_2C_{24}), δ(CH)$_{Halka2,3}$	1564,84	1590,42 z
ν($C_{24}N_{27}$), ν(Halka3)	1521,96	1551,66 o
ν($C_2C_{24}N_{27}$), s(NH), ν(Halka3)	1502,54	1499,95 o
ν($C_{24}N_{28}$), δ(CH)$_{Halka3}$	1438,50	1448,85 k
ν($B_{25}N_{27}$), δ(CH)$_{Halka2,3}$	1382,76	1415,13 k
ν($N_{28}B_{25}C_{13}$), ρ(CH)$_{Halka2,3}$	1308,84	1387,67 k
ν($C_2C_{24}N_{27}$), s(NH)	1211,21	1319,64 çz
s(CH)$_{Halka2,3}$	1157,20	1291,62 çz
ν(BN_{28}), ν($N_{27}O_{26}$), ν(BO_{26})	1114,53	1244,25 çz
ν(BO), ω(CH)$_{Halka2}$	975,86	1200,19 o
ω(CH)$_{Halka3}$	966,72	1023,20 o
ν(BO), ν(BN_{28}), ω(CH)$_{Halka2}$	963,94	1000,04 çz
ω(Halka1), ν(Halka3)	887,69	978,31 çz
ω(Halka1)	818,60	941,60 z
γ(Halka3)	762,35	922,04 z
γ(Halka2)	750,07	897,33 o
γ(Halka1), γ(Halka2), γ(Halka3)	671,18	832,58 o
İskelet	670,82	771,14 o
γ(Halka2), γ(Halka3)	657,24	755,98 k
ν(Halka1), ω(CH)$_{Halka2}$	639,84	688,71 k
γ($N_{27}C_{24}N_{28}$), γ(Halka3)	639,24	641,21 k
γ(NH), γ(Halka2)	621,35	516,52 o
τ(Halka$_{1,2,3}$)	383,82	475,60 o

*ν, gerilme; δ, düzlem içi eğilme; s, makaslama; ρ, sallanma; ω, dalgalanma; γ, düzlem dışı eğilme; τ, burulma titreşimi; k, kuvvetli; o, orta; z, zayıf; çz, çok zayıf.

Teorik olarak hesaplanan IR titreşim dalga sayıları deneysel olarak gözlenen IR titreşim dalga sayıları ile karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı r=0,9968 olarak bulunmuş ve grafikte de (Şekil 4.9) görüldüğü gibi doğrusal bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bu değer deneysel sonuçlar ile teorik sonuçların birbirleriyle uyumlu olduğunun da bir göstergesidir.



Şekil 4.9. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g) bileşiğinin teorik IR titreşim dalga sayıları ile deneysel IR titreşim dalga sayıları arasındaki korelasyon grafiği

Sentezlenen 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde heterohalkada bulunan C=N, B-N ve B-O bağlarının IR titreşim dalga sayılarına sübstitüentin etkisi SSP (Single Substituent Parameter) analizi ve DSP (Dual Substituent Parameter) analizi yapılarak incelendi. SSP analizinde korelasyon için Hammett polar sübstitüent sabiti σ [51], DSP analizinde ise F (alan etkisi sabiti), R ve R^- (rezonans etkisi sabitleri) değerleri [51] kullanıldı (Tablo 4.5). SSP analizinde kullanılan Eşitilik (4.1) ve DSP analizinde kullanılan Eşitlik (4.2), (4.3) aşağıda verilmiştir.

$$\nu(\text{C=N, B-N ve B-O}) = \rho\sigma + q \quad (4.1)$$

$$\nu(\text{C=N ve B-O}) = \rho_F F + \rho_R R + q \quad (4.2)$$

$$\nu(\text{B-N}) = \rho_F F + \rho_{R^-} R^- + q \quad (4.3)$$

Bu eşitliklerde, ν(C=N, B-N ve B-O) bağların IR titreşim dalga sayılarını (cm^{-1}); q kesim noktasını (cm^{-1}); ρ, ρ_F, ρ_R ve ρ_{R^-} eğimleri; σ Hammett polar sübstitüent sabitini; F alan etkisi sabitini; R ve R^- rezonans etkisi sabitlerini göstermektedir.

Tablo 4.5. Bazı sübstitüentlere ait σ, F, R ve R^- değerleri

Sübstitüent	σ	F	R	R^-
p-$N(CH_3)_2$	-0,83	0,15	-0,98	-0,27
p-OH	-0,37	0,33	-0,70	-0,70
p-OCH_3	-0,27	0,29	-0,56	-0,55
p-CH_3	-0,17	0,01	-0,18	-0,18
m-$N(CH_3)_2$	-0,16	-	-	-
m-CH_3	-0,07	-	-	-
H	0,00	0,00	0,00	0,00
m-OCH_3	0,12	-	-	-
p-Br	0,23	0,45	-0,22	-0,20
p-Cl	0,23	0,42	-0,19	-0,23
m-Cl	0,37	-	-	-
m-Br	0,39	-	-	-
p-$COCH_3$	0,50	0,33	0,17	0,51
m-CN	0,56	-	-	-
m-NO_2	0,71	-	-	-
p-SO_2CH_3	0,72	0,53	0,19	0,60
p-NO_2	0,78	0,65	0,13	0,62

3-fenil-(5-sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N, B-N ve B-O bağlarına ait deneysel ve teorik IR titreşim dalga sayıları Tablo 4.6'da verilmiştir. C=N, B-N ve B-O bağlarına ait teorik IR titreşim dalga sayıları DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile minimum enerjili konformasyonlar esas alınarak hesaplandı.

(2a-r) serisi bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O bağlarına ait teorik olarak hesaplanan IR titreşim dalga sayıları deneysel olarak gözlenen IR titreşim dalga sayıları ile karşılaştırıldı. C=N bağı için korelasyon katsayısı r=0,7195 ((2a) hariç), B-N bağı için korelasyon katsayısı r=0,5580 ((2h) ve (2k) hariç), B-O bağı için korelasyon katsayısı r=0,7237 bulundu (Tablo 4.7). Sonuç olarak, deneysel ve teorik sonuçların birbiriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.6. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O gruplarına ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1})

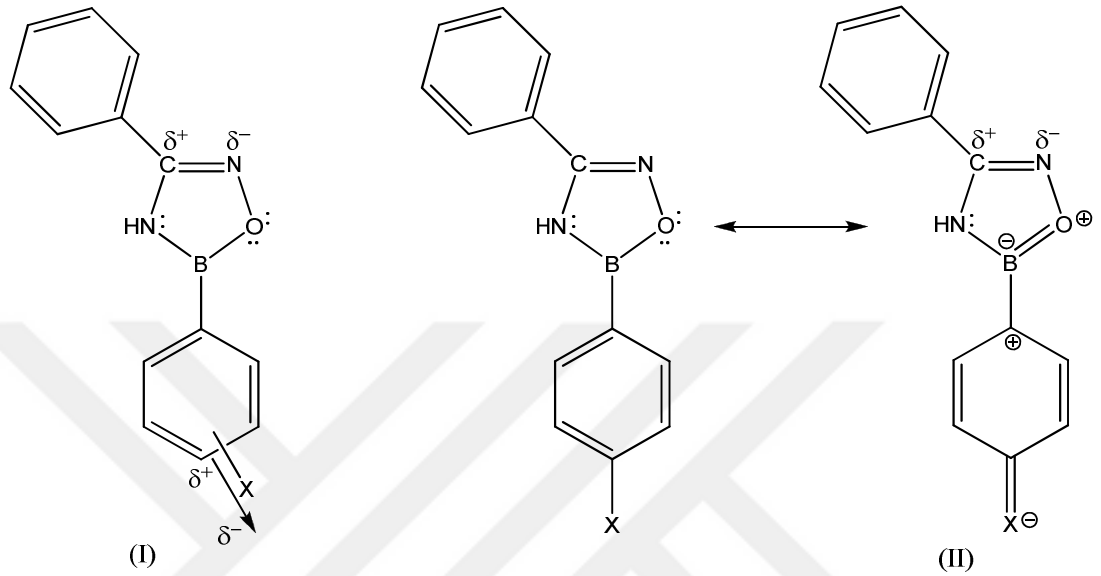
Bileşik	X	$\nu_{(C=N)}$ (cm^{-1})		$\nu_{(B-N)}$ (cm^{-1})		$\nu_{(B-O)}$ (cm^{-1})	
		Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik
2a	*p*-$N(CH_3)_2$	1554,97	1619,03	1418,36	1432,14	1234,49	1059,81
2b	*p*-OH	1583,65	1595,86	1425,41	1444,20	1204,45	1031,33
2c	*p*-OCH_3	1567,92	1600,49	1414,09	1441,53	1236,66	1037,63
2d	*p*-CH_3	1553,34	1590,96	1416,00	1442,62	1211,21	1033,68
2e	*m*-$N(CH_3)_2$	1573,08	1588,44	1416,90	1414,24	1234,47	1081,12
2f	*m*-CH_3	1557,24	1587,39	1422,74	1447,67	1200,52	1055,21
2g	H	1551,66	1585,38	1415,13	1440,38	1200,19	1016,53
2h	*m*-OCH_3	1551,78	1587,11	1423,53	1425,18	1233,82	1057,92
2i	*p*-Br	1555,06	1587,91	1415,66	1440,20	1203,69	1031,04
2j	*p*-Cl	1553,94	1586,83	1418,42	1439,78	1204,78	1031,54
2k	*m*-Cl	1553,36	1581,97	1408,23	1448,76	1207,72	1032,60
2l	*m*-Br	1552,68	1582,72	1418,99	1451,28	1209,37	1031,30
2m	*p*-$COCH_3$	1549,63	1582,82	1414,37	1442,03	1202,17	1013,28
2n	*m*-CN	1549,11	1576,99	1429,84	1451,03	1221,24	1054,96
2o	*m*-NO_2	1548,38	1575,91	1448,51	1458,48	1215,92	1050,87
2p	*p*-SO_2CH_3	1549,34	1578,75	1408,99	1440,55	1206,03	1015,66
2r	*p*-NO_2	1552,21	1575,05	1415,93	1440,57	1200,86	1019,46

Tablo 4.7. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O gruplarına ait deneysel IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) teorik IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) ile korelasyon sonuçları

Bağ	r	ρ	q	n
C=N	0,7195	0,5072±0,1308	795,8082±203,6402	16
B-N	0,5580	0,5876±0,2424	607,3465±344,1971	15
B-O	0,7237	1,0084±0,2483	-185,1243±301,2731	17

C=N bağı için IR titreşim frekansları incelendiğinde (Tablo 4.6) dalga sayılarının elektron çekici sübstitüentler ile azaldığı, fakat elektron salıcı sübstitüentler ile arttığı görüldü. Bu sonuç normal indüktif etki ile açıklanabilir. Elektron çekici sübstitüentler varlığında, sübstitüentlerin elektron çekmesiyle oluşan polarlaşma (sübstitüent dipolü), C=N bağındaki π elektronlarının polarizasyonunu arttırmaktadır. Bu normal polarlaşma π bağını zayıflatacağından elektron çekici sübstitüentlerde titreşim dalga sayısı azalacaktır (I. yapı, Şekil 4.10).

C=N bağı π elektronlarının polarizasyonu sübstitüentin rezonans yolla elektronları çekmesi durumunda da gözlemlenebilir. Sübstitüentin rezonans yolla elektronları çekmesi durumunda oksijen üzerinde oluşan pozitif yük C=N bağındaki polarizasyonla π bağını zayıflatacaktır (II. yapı, Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Sübsitüent üzerindeki polarlaşma ile oluşan dipolün C=N bağının polarizasyonuna etkisi (normal indüktif etki) (I) ve sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu C=N π bağının polarizasyonuna etkisi (II)

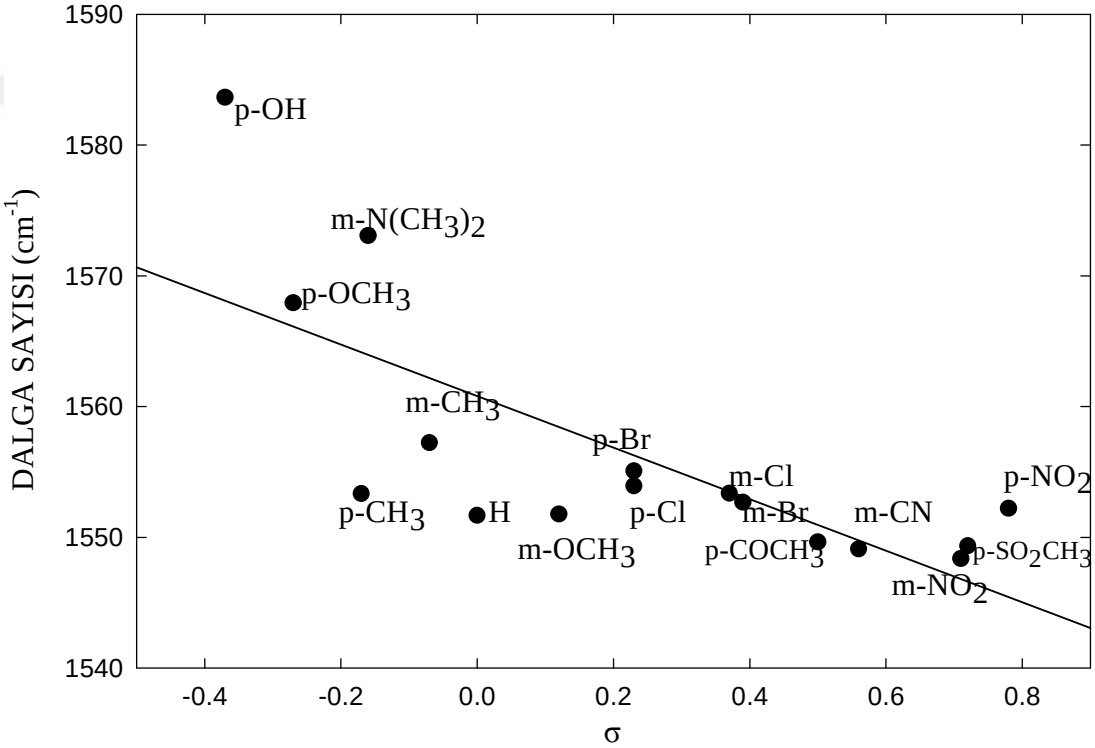
Sonuç olarak hem sübstitüent dipolü hem de rezonans etkisi C=N bağındaki karbon atomu üzerinde bulunan elektron yoğunluğunu azaltmakta ve buna bağlı olarak π bağının kuvvetini azaltmaktadır. π bağının kuvveti azaldıkça gerilme titreşimi sırasında soğurulan enerji azalmakta ve dolayısıyla dalga sayısı azalmaktadır. Elektron salıcı sübstitüentler varlığında ise bunun tam tersi gözlenmektedir.

C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ, σ_m ve σ_p (Tablo 4.5) arasındaki doğrusal ilişkiler incelendi ve elde edilen sonuçlarda σ ve σ_p sabitleri ile anlamlı korelasyonlar elde edilirken, C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının σ sabiti ile daha iyi korelasyon verdiği görüldü (Tablo 4.8). C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ ve σ_p arasındaki korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de verilmiştir. Ayrıca bileşiklerde IR titreşim dalga sayısındaki kaymalara sübstitüentin etkisine indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için F ve R değerleri (Tablo 4.5) kullanılarak DSP analizi yapıldı (Tablo 4.9). ρ_R değerinin ρ_F değerinden

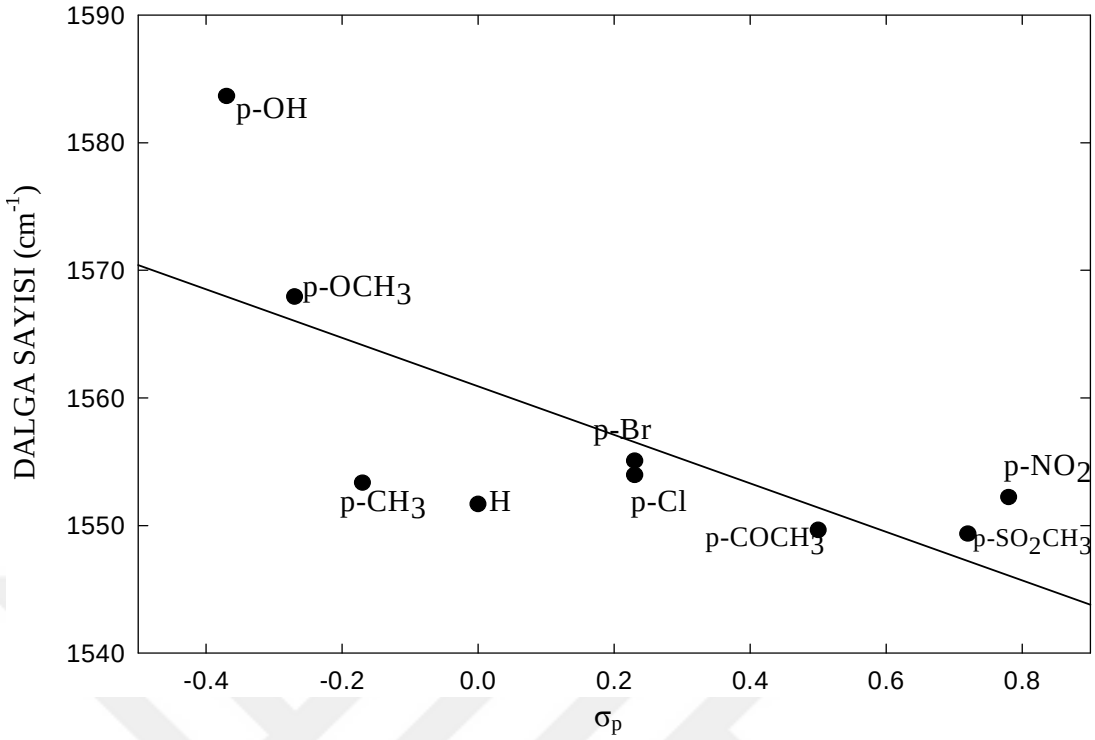
daha büyük olduğu ($\rho_F/\rho_R<1$) yani rezonans etkinin indüktif etkiden daha baskın olduğu görüldü.

Tablo 4.8. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ ve σ_p ile korelasyon sonuçları ((2a) hariç) (SSP analizi)

Sabit	r	ρ	q	n
σ	-0,7408	-19,7043±4,7752	1560,7953±2,0234	16
σ_p	-0,7091	-19,0024±7,1418	1560,9004±3,1233	9



Şekil 4.11. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

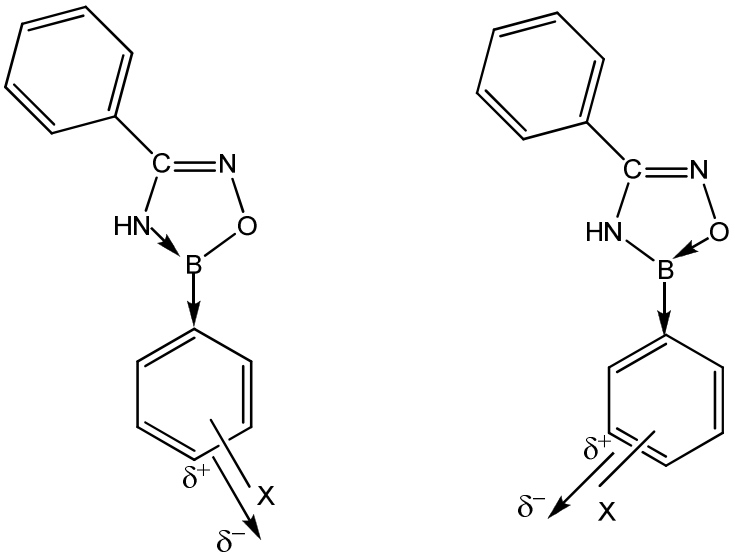


Şekil 4.12. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

Tablo 4.9. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi ((2a) hariç)

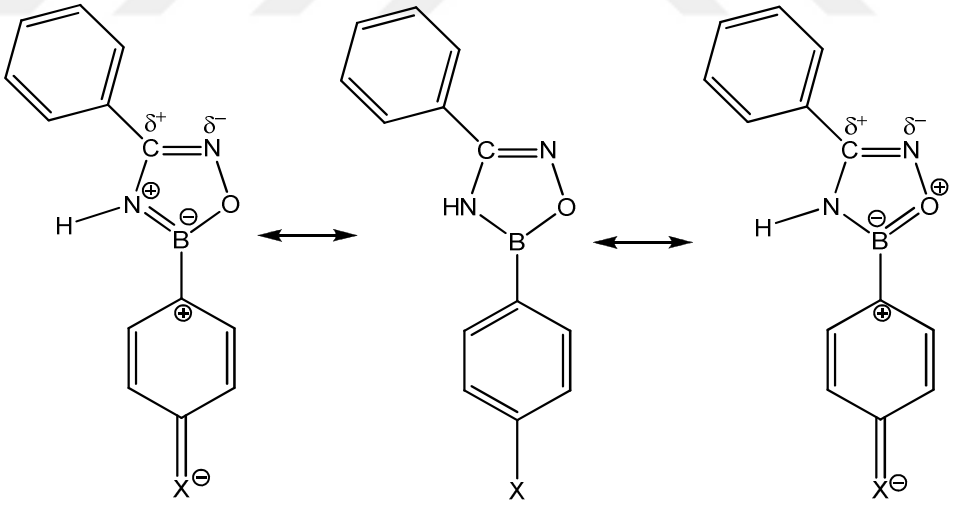
r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
0,9201	8,0017±8,5175	-33,6871±5,8633	1549,6500±3,5940	-0,2375	9

B-N ve B-O bağları için IR titreşim frekansları incelendiğinde (Tablo 4.6) dalga sayılarının yine elektron çekici sübstitüentler ile azaldığı, fakat elektron salıcı sübstitüentler ile arttığı görüldü. Elektron çekici sübstitüentler varlığında indüktif yolla σ bağları boyunca elektron çekildiğinden bu bağlar polarlaşmaktadır (Şekil 4.13). Bağlardaki bu polarlaşma sonucunda B-N ve B-O bağlarının frekanslarında düşmeler gözlenmektedir.



Şekil 4.13. Sübsitüentin indüktif yolla elektron çekmesi sonucu B-N ve B-O bağlarında oluşan polarlaşma

Sübstitüentin elektron çekmesi ile oluşan rezonans yapılar sonucunda ise bor atomu negatif yüklenir. Rezonans yapıyla negatif yüklenen bor B-N ve B-O bağlarının polarlaşmasına neden olur (Şekil 4.14). Sonuç olarak bu bağların frekansları düşmektedir.



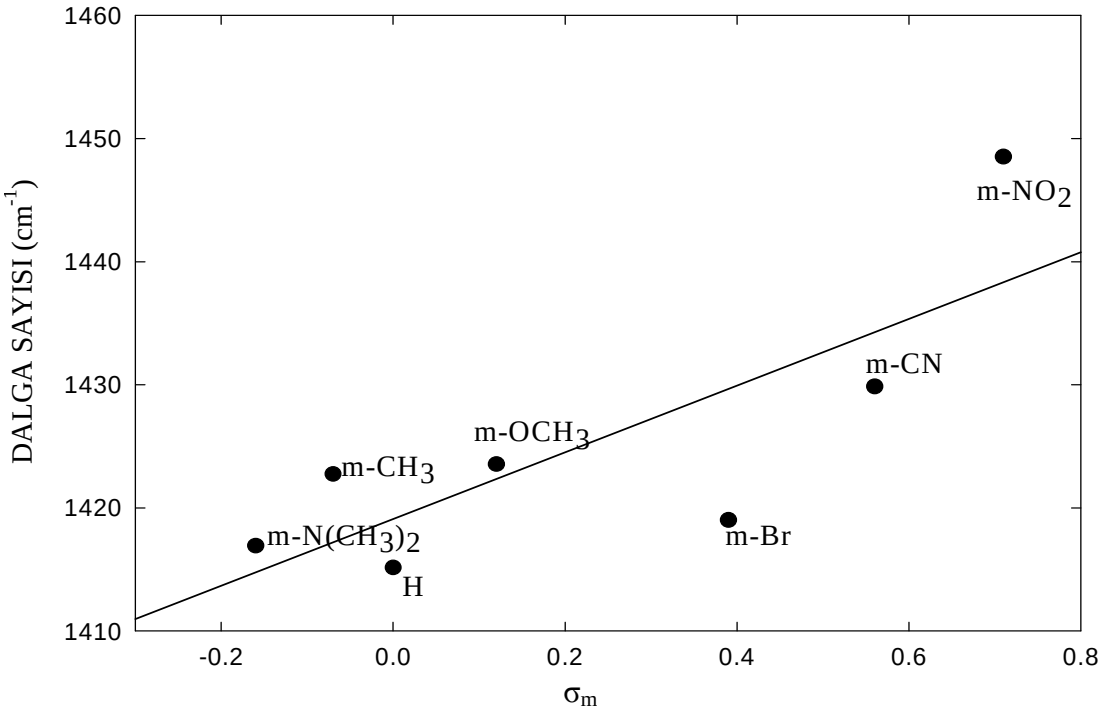
Şekil 4.14. Sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu B-N ve B-O bağlarında oluşan polarlaşma

B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ, σ_m ve σ_p (Tablo 4.5) arasındaki doğrusal ilişkiler incelendi ve elde edilen sonuçlarda σ_m ve σ_p sabitleri ile anlamlı korelasyonlar elde edilirken, B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının σ_m sabiti ile daha iyi korelasyon verdiği görüldü (Tablo 4.10). B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ_m ve σ_p

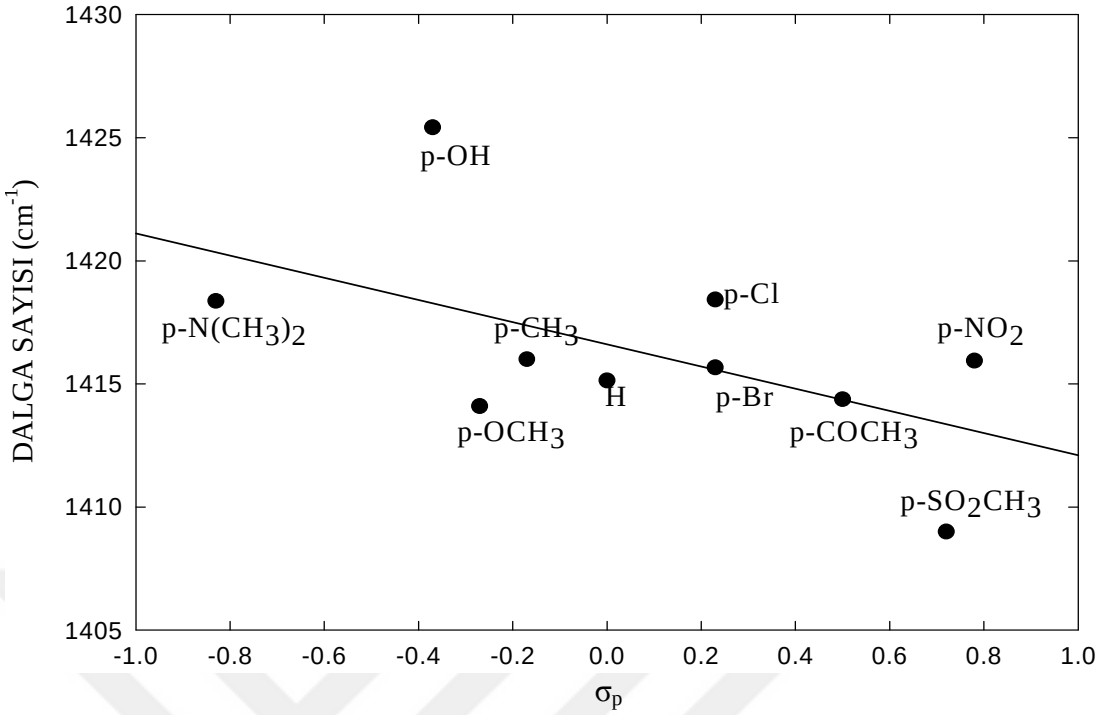
arasındaki korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilmiştir. Ayrıca bileşiklerde IR titreşim dalga sayısındaki kaymalara sübstitüentin etkisine indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için F ve R^- değerleri (Tablo 4.5) kullanılarak DSP analizi yapıldı (Tablo 4.11). ρ_{R^-} değerinin ρ_F değerinden daha büyük olduğu ($\rho_F/\rho_{R^-}<1$) yani rezonans etkinin indüktif etkiden daha baskın olduğu görüldü.

Tablo 4.10. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_m ((2k) hariç) ve σ_p ile korelasyon sonuçları (SSP analizi)

Sabit	r	ρ	q	n
σ_m	0,7937	27,0962±9,2858	1419,0916±3,5354	7
σ_p	-0,5526	-4,5057±2,4023	1416,6055±1,1794	10



Şekil 4.15. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_m sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği



Şekil 4.16. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-N gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

Tablo 4.11. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-N grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi

r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
0,6797	3,2106±6,0327	-6,5283±2,7398	1414,9604±2,2422	-0,4918	10

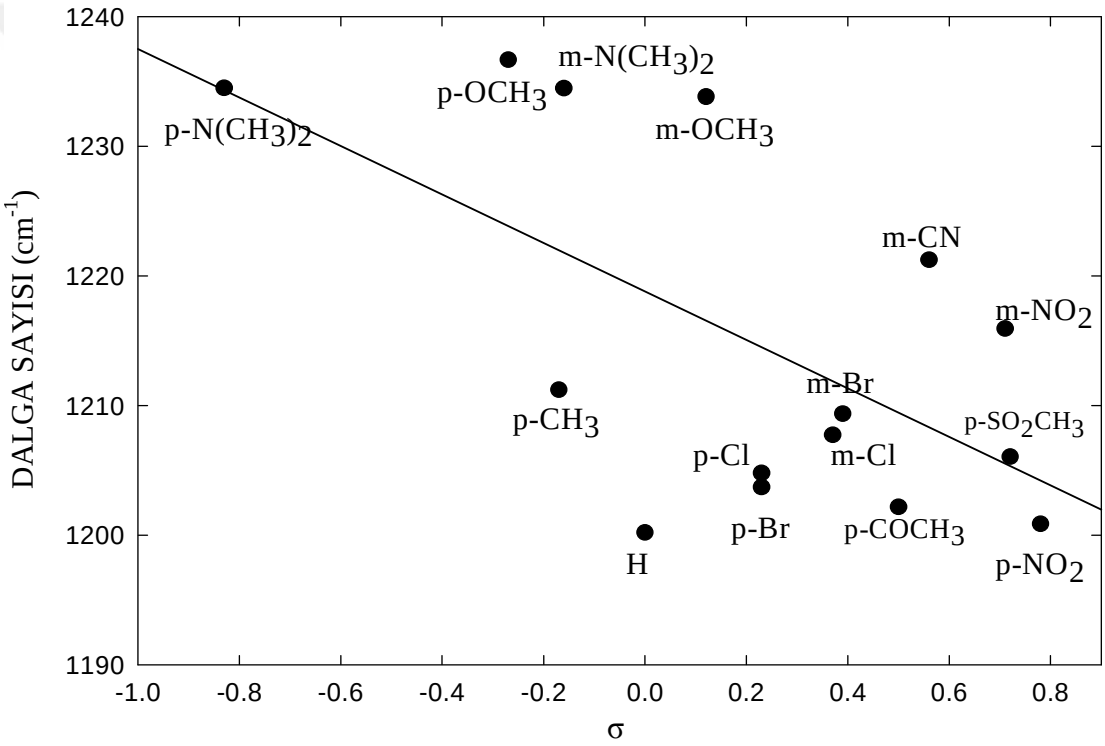
B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ, σ_m ve σ_p (Tablo 4.5) arasındaki doğrusal ilişkiler incelendi ve elde edilen sonuçlarda σ ve σ_p sabitleri ile anlamlı korelasyonlar elde edilirken, B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının σ_p sabiti ile daha iyi korelasyon verdiği görüldü (Tablo 4.12). B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayıları ile Hammett sübstitüent sabitleri σ ve σ_p arasındaki korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de verilmiştir. Ayrıca bileşiklerde IR titreşim dalga sayısındaki kaymalara sübstitüentin etkisine indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için F ve R değerleri (Tablo 4.5) kullanılarak DSP analizi yapıldı (Tablo 4.13). ρ_R değerinin ρ_F değerinden daha büyük olduğu ($\rho_F/\rho_R<1$) yani rezonans etkinin indüktif etkiden daha baskın olduğu görüldü.

Tablo 4.12. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ ((2b) ve (2f) hariç) ve σ_p ile korelasyon sonuçları (SSP analizi)

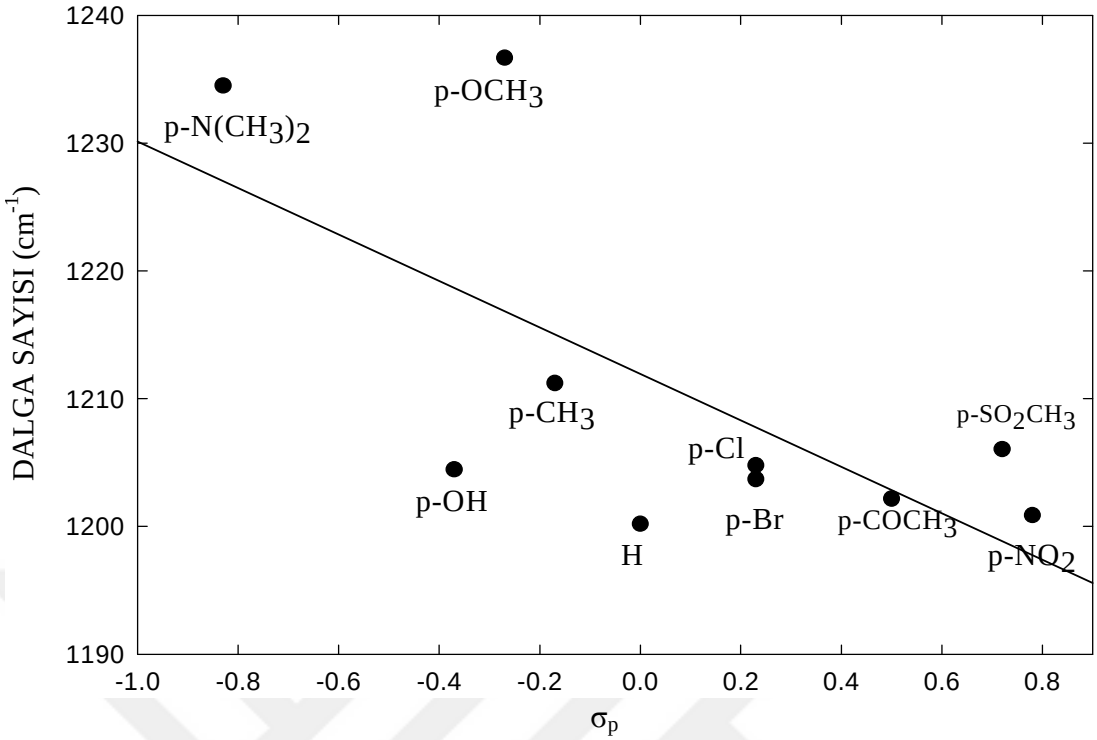
Sabit	r	ρ	q	n
σ	-0,6055	-18,6934±6,8152	1218,8043±3,2542	15
σ_p	-0,6822	-18,1834±6,8907	1211,9440±3,3829	10

Tablo 4.13. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde B-O grubuna ait IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}) için DSP analizi

r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
0,7243	-2,9555±17,7046	-24,2563±9,5089	1205,7110±7,4874	0,1218	10



Şekil 4.17. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-O gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği



Şekil 4.18. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin B-O gruplarının IR titreşim dalga sayılarının (cm^{-1}) σ_p sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

Sentezlenen 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları DMSO-d_6 içerisinde ölçüldü. (2a-r) serisi bileşikler için spektrumlarda gözlenen DMSO-d_6'ya ait ^{1}H kimyasal kayması ile 2,50 ppm (tam değeri) [52] arasındaki fark N-H'ın ^{1}H kimyasal kaymalarından çıkarılarak yeniden düzenlendi. Ayrıca, DMSO-d_6'ya ait ^{13}C kimyasal kayması ile 39,50 ppm (tam değeri) [52] arasındaki fark C=N'in ^{13}C kimyasal kaymalarından çıkarılarak yeniden düzenlendi. Elde edilen ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları Tablo 4.14'de verilmiştir. Bu kimyasal kaymalara sübstitüentin etkisi SSP (Single Substituent Parameter) analizi ve DSP (Dual Substituent Parameter) analizi yapılarak incelendi. SSP analizinde korelasyon için Hammett polar sübstitüent sabiti σ [51], DSP analizinde ise F (alan etkisi sabiti) ve R (rezonans etkisi sabiti) değerleri [51] kullanıldı (Tablo 4.5).

SSP analizinde kullanılan Eşitilik (4.4) ve DSP analizinde kullanılan Eşitlik (4.5) aşağıda verilmiştir.

$$SCS=\rho\sigma + q \qquad (4.4)$$

$$SCS=\rho_F F + \rho_R R + q \quad (4.5)$$

Bu eşitliklerde, SCS (Substituent Chemical Shift) ^1H ve ^{13}C kimyasal kaymalarını (ppm); q kesim noktasını (ppm); ρ, ρ_F ve ρ_R eğimleri; σ Hammett polar sübstitüent sabitini; F alan etkisi sabitini; R rezonans etkisi sabitini göstermektedir.

Tablo 4.14. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H grubuna ait deneysel ve teorik ^1H NMR kimyasal kaymaları (ppm) ve C=N grubuna ait deneysel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm)

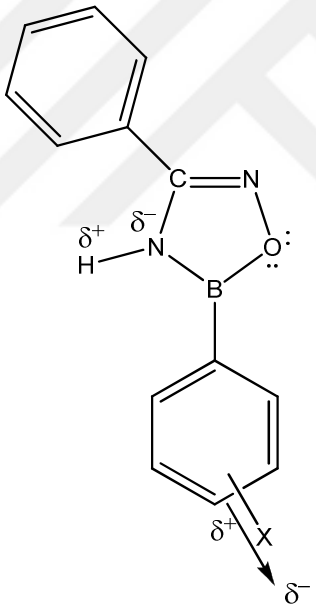
Bileşik	X	N-H (ppm)		C=N (ppm)	
		Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik
2a	*p*-$N(CH_3)_2$	9,231	7,871	158,974	151,127
2b	*p*-OH	9,285	8,108	159,115	155,339
2c	*p*-OCH_3	9,397	8,089	159,149	154,938
2d	*p*-CH_3	9,467	8,197	159,206	156,028
2e	*m*-$N(CH_3)_2$	9,447	7,381	159,231	148,350
2f	*m*-CH_3	9,489	8,178	159,259	156,952
2g	H	9,533	8,234	159,267	156,762
2h	*m*-OCH_3	9,533	7,852	159,038	153,781
2i	*p*-Br	9,626	8,171	159,294	155,437
2j	*p*-Cl	9,607	8,148	159,294	155,990
2k	*m*-Cl	9,618	8,112	159,294	156,930
2l	*m*-Br	9,701	8,097	159,278	155,488
2m	*p*-$COCH_3$	9,711	8,299	159,420	156,809
2n	*m*-CN	9,686	8,128	159,328	157,372
2o	*m*-NO_2	9,809	8,177	159,404	156,925
2p	*p*-SO_2CH_3	9,778	8,282	159,507	156,711
2r	*p*-NO_2	9,831	8,250	159,493	156,972

3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) serisi bileşikler için N-H bağına ait teorik ^1H NMR ve C=N bağına ait teorik ^{13}C NMR kimyasal kaymaları DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu ile hesaplandı (Tablo 4.14). N-H protonuna ait deneysel ve teorik ^1H NMR kimyasal kaymaları karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı r=0,6698 ((2e) ve (2h) hariç), C=N karbonuna ait deneysel ve teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı r=0,8124 ((2e) hariç) olarak bulundu (Tablo 4.15). Sonuç olarak, deneysel ve teorik sonuçların birbiriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.15. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H grubuna ait deneysel ^{1}H NMR kimyasal kaymaları ile teorik ^{1}H NMR kimyasal kaymalarının (ppm) ve C=N grubuna ait deneysel ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile teorik ^{13}C NMR kimyasal kaymalarının (ppm) korelasyon sonuçları

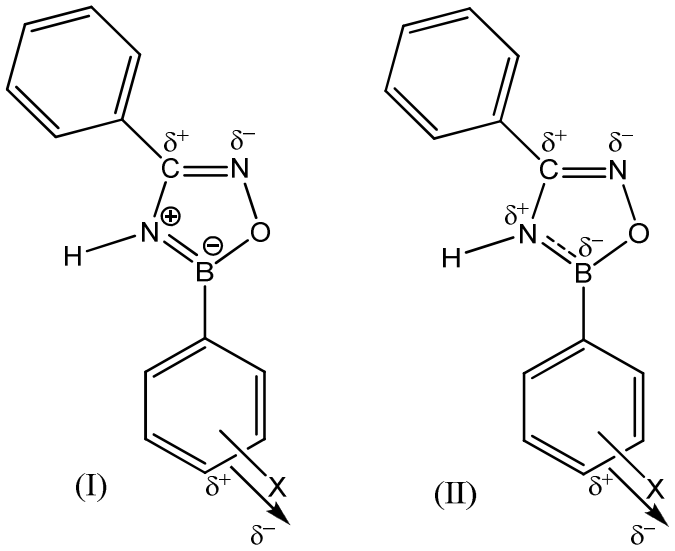
Bağ	r	ρ	q	n
N-H	0,6698	0,3775±0,1160	4,5383±1,1124	15
C=N	0,8124	8,6000±1,6499	-1213,8710±262,7785	16

Tablo 4.14'de görüldüğü gibi N-H protonuna ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri elektron çekici sübstitüente doğru gidildikçe artmaktadır. Bunun nedeni, sübstitüent dipolünün normal indüktif etki yoluyla N-H protonu üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmasıdır (Şekil 4.19). Bu proton üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması perdelemenin azalmasına, bu da protonun kimyasal kaymasının daha yüksek ppm değerine kaymasına neden olmuştur.



Şekil 4.19. Sübsitüent dipolünün N-H bağının polarizasyonuna etkisi

Sübstitüentin elektron çekmesi ile oluşan rezonans yapı sonucunda ise bor atomu negatif, azot atomu pozitif yüklenir ((I) yapısı) (Şekil 4.20). Bu yapıda, elektron çekici sübstitüentler uzaysal yolla B-N bağının π karakterini azaltır ve bu durumda N-H bağındaki H atomu etrafındaki elektron yoğunluğu azalır ((II) yapısı). Sonuç olarak bu bağ daha yüksek ppm değerine kayar.

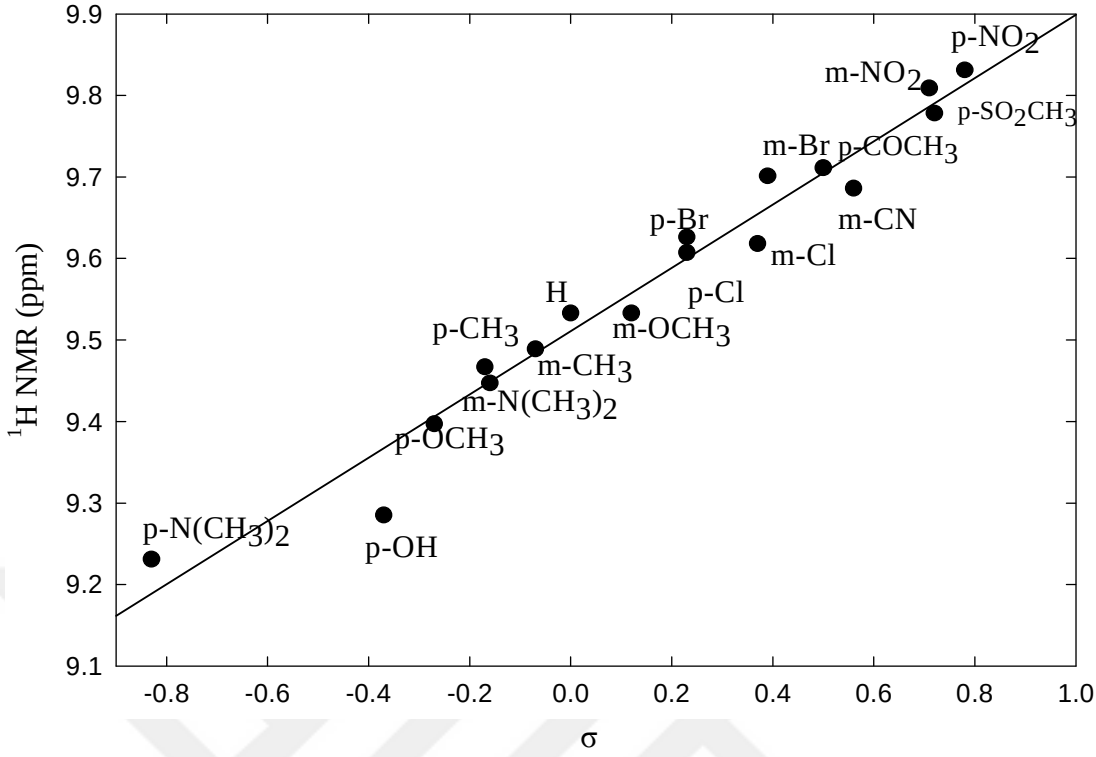


Şekil 4.20. Sübsitüentin rezonans yolla elektron çekmesi sonucu B-N bağındaki π karakterinin azalması

N-H protonuna ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ (Tablo 4.5) arasındaki doğrusal ilişki incelendi ve σ sabiti ile anlamlı korelasyon verdiği görüldü (Tablo 4.16). N-H grubuna ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ arasındaki korelasyon grafiği Şekil 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.16. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde N-H protonlarına ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ ile korelasyon sonucu (SSP analizi)

Sabit	r	ρ	q	n
σ	0,9828	0,3882±0,0188	9,5109±0,0086	17



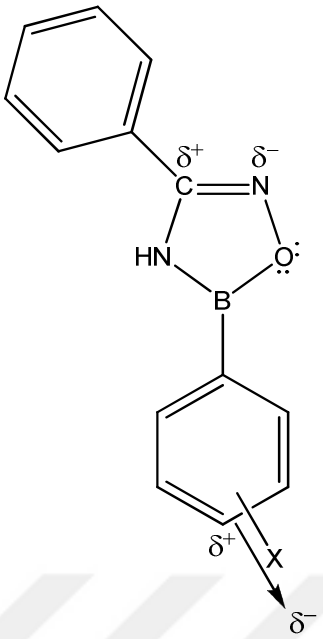
Şekil 4.21. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin N-H protonuna ait ^{1}H NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

^{1}H NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkisi üzerinde indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için F ve R değerleri (Tablo 4.5) kullanılarak DSP analizi yapıldı (Tablo 4.17). ρ_R değerinin ρ_F değerinden daha büyük olduğu ($\rho_F/\rho_R<1$) yani rezonans etkinin indüktif etkiden daha baskın olduğu görüldü.

Tablo 4.17. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde ^{1}H NMR kimyasal kaymaları (ppm) için DSP analizi

r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
0,9870	0,3882±0,0613	0,4117±0,0329	9,5360±0,0259	0,942	10

C=N karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri elektron çekici sübstitüente doğru gidildikçe artmaktadır (Tablo 4.14). Bunun nedeni, sübstitüent dipolünün normal indüktif etki yoluyla C=N bağındaki polarizasyonu arttırmasıyla π bağının zayıflaması ve C=N karbonu üzerindeki elektron yoğunluğunun azalmasıdır (Şekil 4.22). Bu karbon üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması perdelemenin azalmasına, bu da karbonun kimyasal kaymasının daha yüksek ppm değerine kaymasına neden olmuştur.

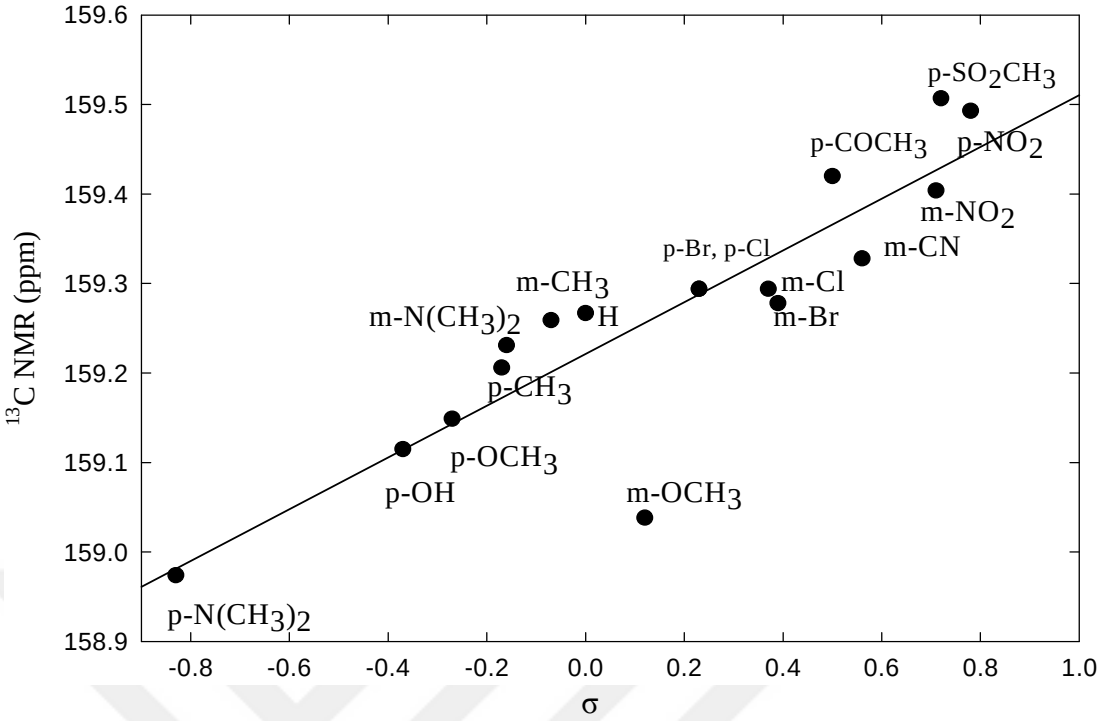


Şekil 4.22. Sübsitüent dipolünün C=N bağının polarizasyonuna etkisi

C=N karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ (Tablo 4.5) arasındaki doğrusal ilişki incelendi ve σ sabiti ile anlamlı korelasyon verdiği görüldü (Tablo 4.18). C=N grubuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ arasındaki korelasyon grafiği Şekil 4.23'de verilmiştir. ^{13}C NMR kimyasal kaymalarına sübstitüent etkisi üzerinde indüktif ve rezonans etkilerin katkılarının ayrı ayrı belirlenmesi için F ve R değerleri (Tablo 4.5) kullanılarak DSP analizi yapıldı (Tablo 4.19). ρ_R değerinin ρ_F değerinden daha büyük olduğu ($\rho_F/\rho_R<1$) yani rezonans etkinin indüktif etkiden daha baskın olduğu görüldü.

Tablo 4.18. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde C=N karbonlarına ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ ile korelasyon sonucu (SSP analizi)

Sabit	r	ρ	q	n
σ	0,8795	0,2892±0,0404	159,2211±0,0185	17



Şekil 4.23. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinin C=N karbonuna ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin (ppm) σ sübstitüent sabitleri ile korelasyon grafiği

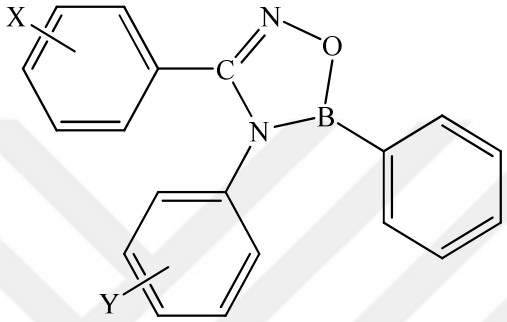
Tablo 4.19. 3-fenil-5-(sübstitüefenil)-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-r) bileşiklerinde ^{13}C NMR kimyasal kaymaları (ppm) için DSP analizi

r	ρ_F	ρ_R	q	ρ_F/ρ_R	n
0,9966	0,2737±0,0261	0,3539±0,0140	159,2682±0,0110	0,771	10

Son yıllarda, ilaç kimyasında bor içeren yeni bileşiklerin sentezi önemli bir yer tutmaktadır ve bu bileşikler potansiyel biyolojik aktif moleküller olarak görülmektedir [6]. Özellikle B-N bağı içeren heterosiklik boron bileşikleri literatürde biyolojik aktivite gösteren önemli moleküller olarak gösterilmektedir [53, 54]. Bu nedenle, amidoksim ve sübstitüe boronik asitten yola çıkarak sentezini gerçekleştirdiğimiz oksadiazaborol bileşikleri (2a-s) B-N bağı içerdiği için biyolojik aktiviteye sahip önemli bileşiklerdir. Ayrıca, oksadiazaborol halkasındaki oksijen-azot-bor içeren beş üyeli aromatik olmayan yapı oldukça ilginçtir ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerine sübstitüent etkinin de olabileceği düşünülmüştür.

Sentezlenen 3,5-disübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a-s) bileşiklerinin (Şekil 4.1) ve 2011 yılında M. İlter'in tez çalışmasında [13] yer alan 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin (Şekil 4.24) *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemine göre belirlendi. Bunun için

kullanılan 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin elementel analizleri yapılmış ve sonuçları Tablo 4.20'de verilmiştir. Maddelerin deneysel olarak bulunan yüzde atom ağırlıkları ile teorik olarak hesaplanan değerleri birbiriyle karşılaştırıldı. Elde edilen değerler ile hesaplanan değerler kabul edilebilir aralıktadır. Deneysel olarak elde edilen sonuçlar ile hesaplanan değerlerin birbiriyle uyumlu olması, önerilen yapıları desteklemektedir.



(3)

	X	Y
a:	*p*-Cl	*p*-$N(CH_3)_2$
b:	*p*-Cl	*p*-OCH_3
c:	*p*-Cl	*m*-CH_3
d:	*p*-Cl	H
e:	*p*-Cl	*m*-OCH_3
f:	*p*-Cl	*p*-Br
g:	*p*-Cl	*p*-Cl
h:	*p*-Cl	*m*-Cl
i:	*p*-Cl	*m*-CF_3
j:	H	*m*-CH_3
k:	*p*-F	*m*-CH_3
l:	*p*-Br	*m*-CH_3
m:	*m*-Cl	*m*-CH_3
n:	*m*-Br	*m*-CH_3
o:	*p*-CF_3	*m*-CH_3
p:	*m*-NO_2	*m*-CH_3
r:	*p*-NO_2	*m*-CH_3

Şekil 4.24. 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin yapısı

Tablo 4.20. 3,4,5-trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (3a-r) bileşiklerinin molekül ağırlıkları ve elementel analiz sonuçları

Bileşik	X	Y	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Kapalı Formülü	%Hesaplanan (%Bulunan)		
					C	H	N
3a	*p*-Cl	*p*-$N(CH_3)_2$	375,66	$C_{21}H_{19}BClN_3O$	67,14 (66,48)	5,10 (5,28)	11,19 (11,04)
3b	*p*-Cl	*p*-OCH_3	362,62	$C_{20}H_{16}BClN_2O_2$	66,24 (65,56)	4,45 (4,76)	7,73 (7,68)
3c	*p*-Cl	*m*-CH_3	346,62	$C_{20}H_{16}BClN_2O$	69,30 (68,78)	4,65 (4,58)	8,08 (7,92)
3d	*p*-Cl	H	332,59	$C_{19}H_{14}BClN_2O$	68,61 (68,39)	4,24 (4,32)	8,42 (8,35)
3e	*p*-Cl	*m*-OCH_3	362,62	$C_{20}H_{16}BClN_2O_2$	66,24 (65,67)	4,45 (4,53)	7,73 (7,63)
3f	*p*-Cl	*p*-Br	411,49	$C_{19}H_{13}BBrClN_2O$	55,46 (55,44)	3,18 (3,34)	6,81 (6,96)
3g	*p*-Cl	*p*-Cl	367,04	$C_{19}H_{13}BCl_2N_2O$	62,17 (62,26)	3,57 (3,68)	7,63 (7,66)
3h	*p*-Cl	*m*-Cl	367,04	$C_{19}H_{13}BCl_2N_2O$	62,17 (62,24)	3,57 (3,52)	7,63 (7,63)
3i	*p*-Cl	*m*-CF_3	400,59	$C_{20}H_{13}BClF_3N_2O$	59,97 (59,81)	3,27 (3,23)	6,99 (6,96)
3j	H	*m*-CH_3	312,17	$C_{20}H_{17}BN_2O$	76,95 (76,53)	5,49 (5,37)	8,97 (9,16)
3k	*p*-F	*m*-CH_3	330,16	$C_{20}H_{16}BFN_2O$	72,76 (72,88)	4,88 (5,02)	8,48 (8,48)
3l	*p*-Br	*m*-CH_3	391,07	$C_{20}H_{16}BBrN_2O$	61,42 (61,28)	4,12 (4,22)	7,16 (7,12)
3m	*m*-Cl	*m*-CH_3	346,62	$C_{20}H_{16}BClN_2O$	69,30 (69,31)	4,65 (4,46)	8,08 (8,07)
3n	*m*-Br	*m*-CH_3	391,07	$C_{20}H_{16}BBrN_2O$	61,42 (61,37)	4,12 (4,16)	7,16 (7,15)
3o	*p*-CF_3	*m*-CH_3	380,17	$C_{21}H_{16}BF_3N_2O$	66,35 (66,28)	4,24 (4,32)	7,37 (7,39)
3p	*m*-NO_2	*m*-CH_3	357,17	$C_{20}H_{16}BN_3O_3$	67,25 (67,55)	4,52 (4,60)	11,76 (11,83)
3r	*p*-NO_2	*m*-CH_3	357,17	$C_{20}H_{16}BN_3O_3$	67,25 (67,48)	4,52 (4,51)	11,76 (11,84)

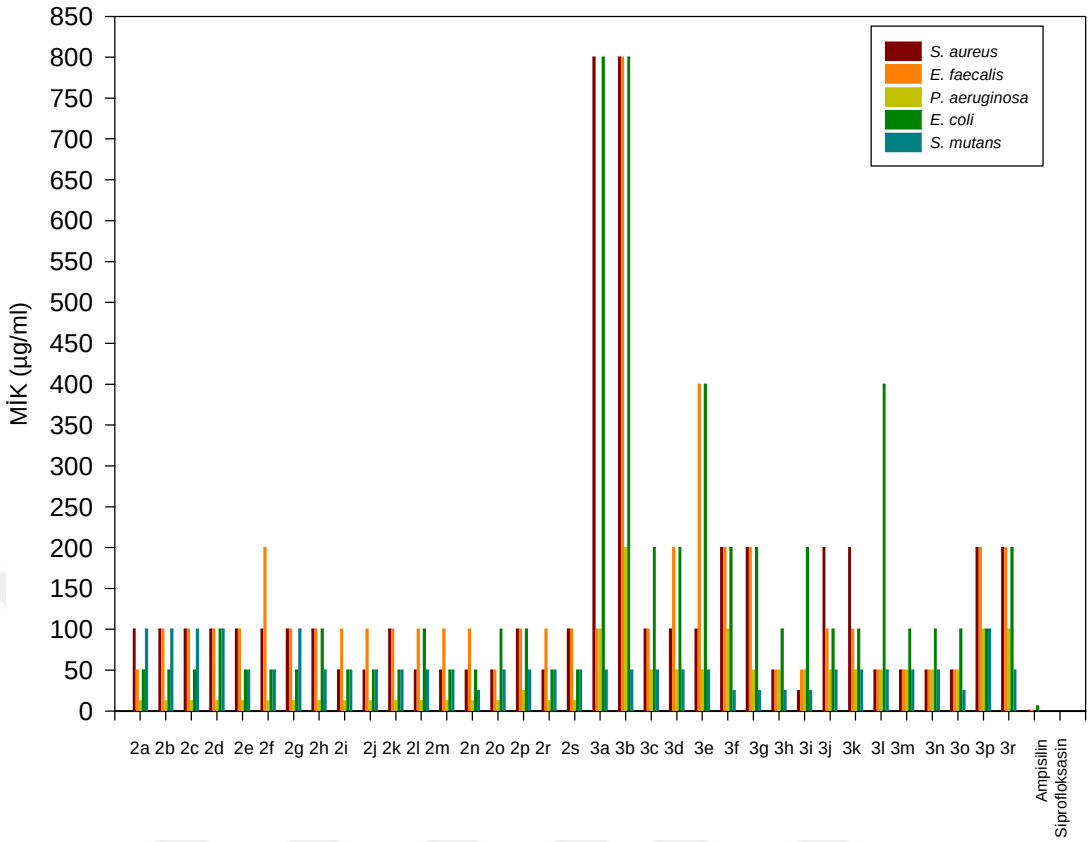
Tablo 4.21. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşikler (sübstitüent X, Y) ve Standartlar	Antibakteriyel ve antifungal aktiviteler, µg/mL (µmol/mL)					
	S. aureus ATCC25983	*E. faecalis* ATCC 29212	*P. aeruginosa* ATCC 27853	*E. coli* ATCC25922	*S.mutans* ATCC 25175	*C. albicans* ATCC90028
Ampisilin	0,78	0,78	–	6,25	≤ 0,25	–
Siprofloksasin	0,25	0,25	0,25	0,04	–	–
2a (*p*-$(CH_3)_2NC_6H_4$)	100 (0,38)	50 (0,19)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	100 (0,38)	200 (0,75)
2b (*p*-HOC_6H_4)	100 (0,42)	100 (0,42)	12,5 (0,052)	50 (0,21)	100 (0,42)	200 (0,84)
2c (*p*-$CH_3OC_6H_4$)	100 (0,39)	100 (0,39)	12,5 (0,050)	50 (0,20)	100 (0,39)	200 (0,79)
2d (*p*-$CH_3C_6H_4$)	100 (0,42)	100 (0,42)	12,5 (0,052)	100 (0,42)	100 (0,42)	200 (0,84)
2e (*m*-$(CH_3)_2NC_6H_4$)	100 (0,38)	100 (0,38)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	50 (0,19)	200 (0,75)
2f (*m*-$CH_3C_6H_4$)	100 (0,42)	200 (0,84)	12,5 (0,052)	50 (0,21)	50 (0,21)	200 (0,84)
2g (C_6H_5)	100 (0,45)	100 (0,45)	12,5 (0,057)	50 (0,23)	100 (0,45)	200 (0,90)
2h (*m*-$CH_3OC_6H_4$)	100 (0,39)	100 (0,39)	12,5 (0,048)	100 (0,39)	50 (0,20)	200 (0,79)
2i (*p*-BrC_6H_4)	50 (0,17)	100 (0,33)	12,5 (0,042)	50 (0,17)	50 (0,17)	200 (0,66)
2j (*p*-ClC_6H_4)	50 (0,19)	100 (0,38)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	50 (0,19)	100 (0,38)
2k (*m*-ClC_6H_4)	100 (0,38)	100 (0,38)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	50 (0,19)	25 (0,09)
2l (*m*-BrC_6H_4)	50 (0,17)	100 (0,33)	12,5 (0,041)	100 (0,33)	50 (0,17)	25 (0,08)
2m (*p*-$CH_3COC_6H_4$)	50 (0,19)	100 (0,38)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	50 (0,19)	200 (0,75)
2n (*m*-NCC_6H_4)	50 (0,20)	100 (0,40)	12,5 (0,050)	50 (0,20)	25 (0,10)	100 (0,40)
2o (*m*-$O_2NC_6H_4$)	50 (0,19)	50 (0,19)	12,5 (0,046)	100 (0,37)	50 (0,19)	25 (0,09)
2p (*p*-$CH_3SO_2C_6H_4$)	100 (0,33)	100 (0,33)	25 (0,082)	100 (0,33)	50 (0,17)	200 (0,66)
2r (*p*-$O_2NC_6H_4$)	50 (0,19)	100 (0,37)	12,5 (0,047)	50 (0,19)	50 (0,19)	100 (0,37)
2s (*n*-Bu)	100 (0,50)	100 (0,50)	12,5 (0,062)	50 (0,25)	50 (0,25)	200 (0,98)
3a (*p*-Cl, *p*-$N(CH_3)_2$)	800 (2,13)	100 (0,27)	100 (0,27)	800 (2,13)	50 (0,13)	800 (2,13)
3b (*p*-Cl, *p*-OCH_3)	800 (2,21)	800 (2,21)	200 (0,55)	800 (2,21)	50 (0,14)	800 (2,21)
3c (*p*-Cl, *m*-CH_3)	100 (0,29)	100 (0,29)	50 (0,14)	200 (0,58)	50 (0,14)	100 (0,29)
3d (*p*-Cl, H)	100 (0,30)	200 (0,60)	50 (0,15)	200 (0,60)	50 (0,15)	100 (0,30)
3e (*p*-Cl, *m*-OCH_3)	100 (0,28)	400 (1,10)	50 (0,14)	400 (1,10)	50 (0,14)	100 (0,28)
3f (*p*-Cl, *p*-Br)	200 (0,49)	200 (0,49)	100 (0,24)	200 (0,49)	25 (0,06)	400 (0,97)
3g (*p*-Cl, *p*-Cl)	200 (0,54)	200 (0,54)	50 (0,14)	200 (0,54)	25 (0,07)	800 (2,18)
3h (*p*-Cl, *m*-Cl)	50 (0,14)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,27)	25 (0,07)	50 (0,14)
3i (*p*-Cl, *m*-CF_3)	25 (0,06)	50 (0,12)	50 (0,12)	200 (0,50)	25 (0,06)	400 (1,00)
3j (H, *m*-CH_3)	200 (0,64)	100 (0,32)	50 (0,16)	100 (0,32)	50 (0,16)	200 (0,64)
3k (*p*-F, *m*-CH_3)	200 (0,61)	100 (0,30)	50 (0,15)	100 (0,30)	50 (0,15)	200 (0,61)
3l (*p*-Br, *m*-CH_3)	50 (0,13)	50 (0,13)	50 (0,13)	400 (1,02)	50 (0,13)	100 (0,26)
3m (*m*-Cl, *m*-CH_3)	50 (0,14)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,29)	50 (0,14)	100 (0,29)
3n (*m*-Br, *m*-CH_3)	50 (0,13)	50 (0,13)	50 (0,13)	100 (0,26)	50 (0,13)	100 (0,26)
3o (*p*-CF_3, *m*-CH_3)	50 (0,13)	50 (0,13)	50 (0,13)	100 (0,26)	25 (0,07)	100 (0,26)
3p (*m*-NO_2, *m*-CH_3)	200 (0,56)	200 (0,56)	100 (0,28)	100 (0,28)	100 (0,28)	200 (0,56)
3r (*p*-NO_2, *m*-CH_3)	200 (0,56)	200 (0,56)	100 (0,28)	200 (0,56)	50 (0,14)	200 (0,56)
Flukonazol	–	–	–	–	–	0,25

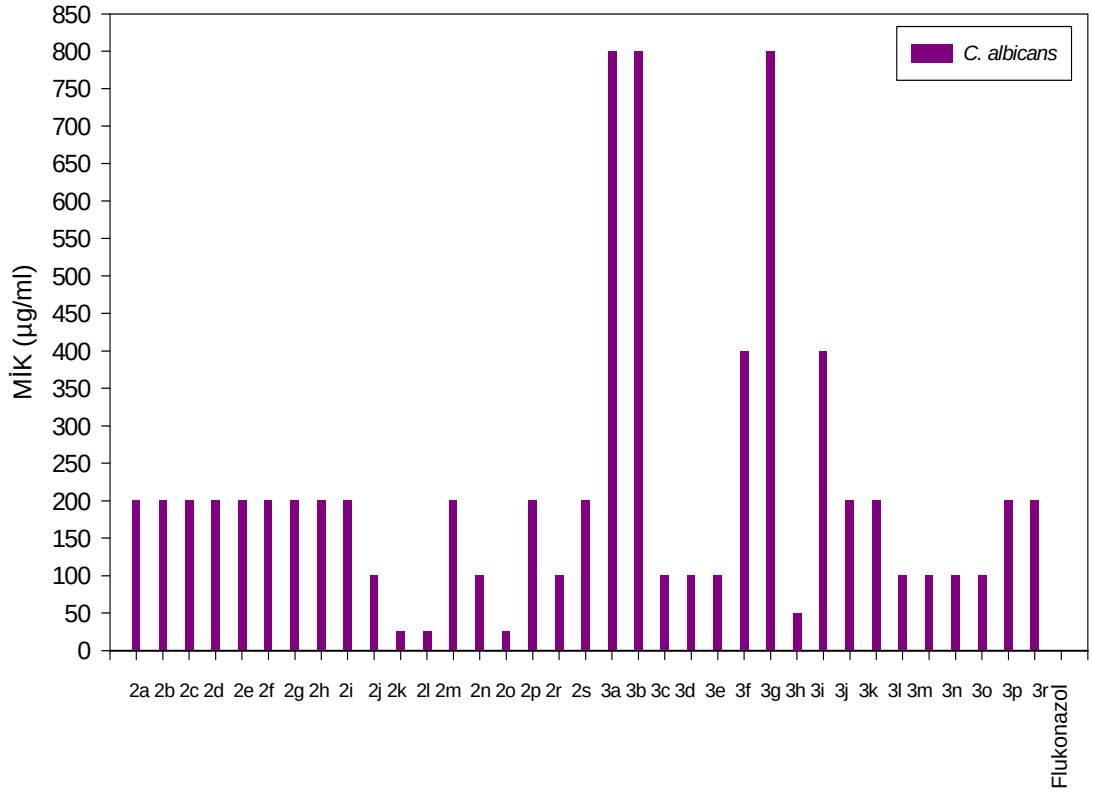
Bileşiklerin ((2a-s) ve (3a-r)) antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde (Tablo 4.21) şu sonuçlara varıldı: a) Tüm bileşikler Gram pozitif bakterilere, Gram negatif bakterilere ve fungusa karşı 12,5-800 µg/mL konsantrasyon aralığında etkili bulundu. b) (2a-s) serisi bileşikler (3a-r) serisi bileşiklerden daha iyi aktivite gösterdi. c) (2a-s) bileşikleri, Gram negatif bakterilere karşı Gram pozitif bakterilerden daha etkili sonuçlar gösterdi. Bileşiklerin hepsi Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya (MİK:12,5-25 µg/mL) karşı, *E. coli*'den (MİK:50-100 µg/mL) çok daha etkin bulundu. Ayrıca, Gram pozitif bakteriler içerisinde en fazla etki *S. mutans*'a (MİK:25-100 µg/mL) karşı gözlendi. 2k, 2l ve 2o türevleri *C. albicans*'a karşı 25 µg/mL dozda aktivite gösterdi. Ayrıca bileşik 2k, 2l ve 2o hem bütün bakterilere hem de fungusa karşı aktivitesi en yüksek olan türevlerdir. Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı 50-100 µg/mL ve *E. faecalis*'e karşı 50-200 µg/mL MİK değerlerine, *C. albicans*'a karşı ise 25-200 µg/mL MİK değerine sahip olduğu bulundu. d) (3a-r) bileşikleri ise Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya (MİK:50-200 µg/mL) karşı ve Gram pozitif bakterilerden *S. mutans*'a (MİK:25-100 µg/mL) karşı en iyi etkiyi gösterdi. Ayrıca bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı 25-800 µg/mL ve *E. faecalis*'e karşı 50-800 µg/mL MİK değerlerine, Gram negatif bakterilerden *E. coli*'ye karşı 100-800 µg/mL MİK değerine, *C. albicans*'a karşı ise 50-800 µg/mL MİK değerine sahip olduğu bulundu. 3h türevi *C. albicans*'a karşı 50 µg/mL dozda aktivite gösterdi. Türevlerin tamamı standart ilaçlardan daha az etkilidir.

(2a-s) ve (3a-r) nolu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları ayrıca grafiksel olarak da Şekil 4.25 ve Şekil 4.26'da gösterildi.

Literatürde oksadiazaborol bileşiklerine ait antimikrobiyal aktivite sonuçları bulunmadığı için bu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite çalışması büyük bir önem taşımaktadır.



Şekil 4.25. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) bakteriler için grafiksel gösterimi



Şekil 4.26. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) mantar için grafiksel gösterimi

Çalışmamızın son basamağında, bu çalışmada sentezlenen 18 tane oksadiazaborol (2a-s) bileşiği ve daha önce sentezi yapılmış [13] 17 tane oksadiazaborol (3a-r) bileşiği için farklı yöntemler kullanılarak moleküler parametreler (tanımlayıcılar ya da diskriptörler) hesaplandı. DFT B3LYP [55] fonksiyoneli ile moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında (2a-s) bileşikleri için 6-31G++(d,p), (3a-r) bileşikleri için 6-31G baz kümesi kullanıldı. DFT hesaplamaları Gaussian 03W [56] yazılımı ile yapılırken RHF/3-21G yöntemi ile yapılan hesaplamalarda Hyperchem programı kullanıldı [57]. Hyperchem programı RHF/3-21G yöntemi ile teorik olarak hesaplanan parametreler; polarite (polar), yüzey alanı-approx (SAA), moleküler hacim (MV), molar refraktivite (MR), dipol moment (μ) ve oktanol-su dağılım katsayısının logaritması (clogP) değerleridir (Tablo 4.22). Gaussian 03W programı DFT (B3LYP/6-31G++(d,p) ve 6-31G) metodu ile teorik olarak hesaplanan parametreler ise HOMO (E_{HOMO}) ve LUMO (E_{LUMO}) enerji değerleridir (Tablo 4.22). Bunların dışında ovalite (*O*) Eşitlik (4.6), elektronegativite (χ) Eşitlik (4.7), elektrofilisite (ω) Eşitlik (4.8), kimyasal sertlik (hardness) (η) Eşitlik (4.9) ve kimyasal yumuşaklık (softness) (η^{-1}) Eşitlik (4.10) kullanılarak hesaplanan parametrelerdir (Tablo 4.23) [58].

$$O = \frac{\mathrm{SA}}{4\pi\left(\frac{3\mathrm{MV}}{4\pi}\right)^{2/3}} \tag{4.6}$$

$$\chi = \frac{E_{\mathrm{HOMO}} - E_{\mathrm{LUMO}}}{2} \tag{4.7}$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \tag{4.8}$$

$$\eta = \frac{E_{\mathrm{LUMO}} - E_{\mathrm{HOMO}}}{2} \tag{4.9}$$

$$\eta^{-1} = \frac{1}{\eta} \tag{4.10}$$

Tablo 4.22. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşikler için model denklemlerde kullanılan diskriptörler (tanımlayıcılar)

Bileşik	clogP	SAA (Å^2)	MV (Å^3)	MR (Å^3)	Polar (Å^3)	E_{HOMO}* (au)	E_{LUMO}* (au)	μ (D)
2a	1,01	298,9	251,2	84,49	30,76	-0,3479	-0,1748	5,33
2b	0,93	243,7	212,8	72,47	26,38	-0,3781	-0,2045	6,29
2c	0,96	271,1	230,7	77,24	28,22	-0,3718	-0,1955	6,36
2d	2,11	258,6	222,9	75,15	27,58	-0,3830	-0,2136	4,67
2e	1,01	298,9	251,3	84,49	30,76	-0,3401	-0,1890	6,30
2f	2,11	258,6	222,9	75,15	27,58	-0,3796	-0,2193	5,00
2g	1,96	235,0	206,1	70,87	25,74	-0,3920	-0,2241	4,72
2h	0,96	271,1	230,8	77,24	28,22	-0,3784	-0,1967	4,41
2i	2,01	256,8	228,3	78,40	28,37	-0,3808	-0,2152	5,24
2j	1,73	252,4	221,3	75,58	27,67	-0,3853	-0,2191	5,69
2k	1,73	252,3	221,3	75,58	27,67	-0,3788	-0,2260	3,04
2l	2,01	256,7	228,2	78,40	28,37	-0,3740	-0,2214	3,38
2m	1,89	280,1	240,6	80,42	29,50	-0,3648	-0,2273	7,59
2n	1,68	263,7	224,3	75,85	27,60	-0,3931	-0,2370	2,98
2o	-0,79	264,9	225,2	76,58	27,58	-0,4035	-0,2393	9,84
2p	0,36	309,4	254,4	84,53	28,72	-0,3889	-0,2347	7,87
2r	-0,79	265,0	225,0	76,58	27,58	-0,4042	-0,2416	7,76
2s	2,67	247,4	199,9	60,15	23,42	-0,4201	-0,2439	4,95
3a	1,19	394,4	340,8	118,69	42,35	-0,3455	-0,1678	6,82
3b	1,15	366,3	319,6	111,44	39,80	-0,3596	-0,1801	5,67
3c	2,29	353,5	312,0	109,35	39,17	-0,3753	-0,2144	5,27
3d	2,14	330,0	295,5	105,07	37,33	-0,3812	-0,2160	5,14
3e	1,15	363,1	320,1	111,44	39,80	-0,3494	-0,2076	3,91
3f	2,19	351,8	317,4	112,60	39,96	-0,3609	-0,2179	3,46
3g	1,92	347,4	310,5	109,78	39,26	-0,3800	-0,2199	2,77
3h	1,92	347,3	310,4	109,78	39,26	-0,3807	-0,2197	4,62
3i	2,71	388,7	327,5	110,28	38,89	-0,3854	-0,2206	4,68
3j	2,52	336,1	296,9	104,63	37,24	-0,3733	-0,2102	5,70
3k	1,91	341,3	299,4	104,76	37,15	-0,3748	-0,2116	5,23
3l	2,57	357,9	318,9	112,17	39,87	-0,3710	-0,2097	5,25
3m	2,29	353,5	311,9	109,35	39,17	-0,3771	-0,2165	4,08
3n	2,57	357,8	318,9	112,17	39,87	-0,3653	-0,2126	4,49
3o	3,08	372,4	320,7	109,85	38,80	-0,3786	-0,2203	5,63
3p	-0,23	364,0	316,0	110,35	39,08	-0,3820	-0,2225	3,58
3r	-0,23	366,1	315,9	110,35	39,08	-0,3817	-0,2345	6,40

*(2a-s) için DFT (B3LYP/6-31G++(d,p)) metodu, (3a-r) için DFT (B3LYP/6-31G) metodu.

Tablo 4.23. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşikler için model denklemlerde kullanılan formül ile hesaplanan parametre değerleri

Bileşik	η	η^{-1}	ω	χ	*O*
2a	0,086	11,55	0,043	-0,086	1,5525
2b	0,086	11,52	0,043	-0,086	1,4137
2c	0,088	11,34	0,044	-0,088	1,4910
2d	0,084	11,80	0,042	-0,084	1,4549
2e	0,075	13,24	0,037	-0,075	1,5522
2f	0,080	12,48	0,040	-0,080	1,4550
2g	0,083	11,91	0,041	-0,083	1,3928
2h	0,090	11,00	0,045	-0,090	1,4899
2i	0,082	12,07	0,041	-0,082	1,4218
2j	0,083	12,03	0,041	-0,083	1,4268
2k	0,076	13,08	0,038	-0,076	1,4264
2l	0,076	13,10	0,038	-0,076	1,4221
2m	0,068	14,54	0,034	-0,068	1,4978
2n	0,078	12,81	0,039	-0,078	1,4773
2o	0,082	12,18	0,041	-0,082	1,4804
2p	0,077	12,96	0,038	-0,077	1,5940
2r	0,081	12,30	0,040	-0,081	1,4814
2s	0,088	11,35	0,044	-0,088	1,4965
3a	0,177	5,65	0,088	-0,177	1,6718
3b	0,179	5,58	0,089	-0,179	1,6206
3c	0,160	6,25	0,080	-0,160	1,5893
3d	0,165	6,06	0,082	-0,165	1,5383
3e	0,141	7,09	0,070	-0,141	1,6048
3f	0,143	6,99	0,071	-0,143	1,5636
3g	0,160	6,25	0,080	-0,160	1,5669
3h	0,161	6,21	0,080	-0,161	1,5667
3i	0,164	6,09	0,082	-0,164	1,6919
3j	0,163	6,13	0,081	-0,163	1,5618
3k	0,163	6,13	0,081	-0,163	1,5772
3l	0,161	6,21	0,080	-0,161	1,5857
3m	0,160	6,25	0,080	-0,160	1,5896
3n	0,152	6,58	0,076	-0,152	1,5853
3o	0,158	6,33	0,079	-0,158	1,6438
3p	0,159	6,29	0,079	-0,159	1,6226
3r	0,147	6,80	0,073	-0,147	1,6323

Regresyon analizinde kullanılacak topolojik parametreler belirlendikten sonra bu parametreler arasında, her bir bakteri ve mantar için korelasyonlar oluşturulup ilgili denklemler yazıldı (Tablo 4.24). Bunun için Sigma Plot istatistiksel programı kullanılarak hem tekli hem de ikili değişken 2D metodu ile QSAR denklemleri oluşturuldu.

Tablo 4.24. (2a-s) ve (3a-r) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerine ait elde edilen anlamlı QSAR denklemleri

Mikroorganizmalar	Denklem No	Regresyon denklemi	İstatistiksel parametreler						
			n*	*r*	r^2	r^2 adj.	*s*	*P*	*F*
S. aureus	1	pMİK$_{S.a.}$ = 0,26(±0,07)σ + 0,08(±0,05)π + 0,48(±0,03)	17[a]	0,733	0,537	0,471	0,123	0,0045	8,131
	2	pMİK$_{S.a.}$ = 0,63(±0,08)π + 0,32(±0,05)	8[c]	0,948	0,899	0,882	0,119	0,0003	53,639
	3	pMİK$_{S.a.}$ = 0,09(±0,05)clogP – 8,70(±2,70)E_{LUMO} – 1,52(±0,59)	35	0,542	0,294	0,250	0,279	0,0038	6,673
E.faecalis	4	pMİK$_{E.f.}$ = 0,54(±0,02)π + 0,43(±0,01)	8[c]	0,992	0,985	0,983	0,036	<0,0001	418,108
P. aeruginosa	5	pMİK$_{P.a.}$ = 0,24(±0,05)π + 0,69(±0,03)	8[c]	0,884	0,782	0,746	0,072	0,0035	21,594
	6	pMİK$_{P.a.}$ = −0,005(±0,0005)SAA + 2,68(±0,16)	35	0,873	0,763	0,756	0,151	<0,0001	106,614
	7	pMİK$_{P.a.}$ =2,01(±1,74)E_{HOMO} – 0,006(±0,0006)SAA + 3,53(±0,75)	35	0,879	0,773	0,759	0,150	<0,0001	54,522
	8	pMİK$_{P.a.}$ = 0,08(±0,02)π + 1,29(±0,01)	17[a]	0,793	0,628	0,604	0,041	0,0001	25,360
E.coli	9	pMİK$_{E.c.}$ = −0,004(±0,0008)SAA + 1,60(±0,24)	35	0,645	0,416	0,398	0,223	<0,0001	23,544
	10	pMİK$_{E.c.}$ = −0,003(±0,0008)SAA − 3,75(±2,19)E_{LUMO} + 0,68(±0,59)	35	0,682	0,465	0,432	0,216	<0,0001	13,925
S. mutans	11	pMİK$_{S.m.}$ = 0,56(±0,15)σ + 6,76(±3,54)E_{LUMO} + 2,01(±0,74)	17[a]	0,791	0,627	0,573	0,121	0,0010	11,763
	12	pMİK$_{S.m.}$ = 0,33(±0,07)σ – 0,03(±0,02)μ + 0,74(±0,10)	17[a]	0,774	0,599	0,542	0,125	0,0017	10,471
	13	pMİK$_{S.m.}$ = 0,004(±0,0006)SAA − 4,72(±1,65)E_{LUMO} − 1,31(±0,44)	35	0,732	0,536	0,507	0,163	<0,0001	18,498
	14	pMİK$_{S.m.}$ = 0,41(±0,07)π + 0,83(±0,04)	9[b]	0,898	0,806	0,778	0,084	0,0010	29,016
	15	pMİK$_{S.m.}$ = −3,22(±2,04)E_{HOMO} + 0,003(±0,0007)SAA – 1,49(±0,88)	35	0,677	0,459	0,425	0,176	<0,0001	13,593
	16	pMİK$_{S.m.}$ = 0,31(±0,07)σ + 0,59(±0,03)	17[a]	0,728	0,530	0,498	0,132	0,0009	16,897
C. albicans	17	pMİK$_{C.a.}$ = 0,47(±0,15)σ + 0,28(±0,10)π + 0,21(±0,07)	17[a]	0,734	0,540	0,474	0,267	0,0043	8,222
	18	pMİK$_{C.a.}$ = 0,33(±0,05)π + 0,27(±0,03)	8[c]	0,936	0,877	0,857	0,070	0,0006	42,955

*[a] (2a-r), [b] (3a-i), [c] (3j-r).

Denklemlerde yer alan *p*MİK değerleri (-logMİK) hesaplandı ve bağımlı değişken olarak kullanıldı. QSAR denklemleri oluşturulurken ilk önce *p*MİK değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ [51] ya da sübstitüent lipofilite sabiti π [59] kullanılarak korelasyonlar yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı yedi tane tek değişkenli QSAR denklemi oluşturuldu (Tablo 4.24; denklem 2, 4, 5, 8, 14, 16 ve 18). Daha sonra 2D metodu kullanılarak *p*MİK değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ ve sübstitüent lipofilite sabiti π kullanılarak korelasyonlar yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı iki tane QSAR denklemi oluşturuldu (Tablo 4.24; denklem 1 ve 17). Ayrıca, Tablo 4.22 ve 4.23'de bulunan parametreler (diskriptörler) bağımsız değişken olarak kullanılarak bağımlı değişken *p*MİK değerleri ile korelasyonlar yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı yedi tane QSAR denklemi elde edildi (Tablo 4.24; denklem 3, 6, 7, 9, 10, 13 ve 15). Bunların dışında *p*MİK değerlerinin teorik diskriptörler (E_{LUMO} ve μ) ve Hammett sübstitüent sabiti σ ile korelasyonu sonucunda ise iki tane anlamlı 2D QSAR denklemi elde edildi (Tablo 4.24; denklem 11 ve 12).

Model denklemlerde, bağımlı değişken (*p*MİK) ile diskriptörler (tanımlayıcılar) arasında yüksek bir korelasyon değeri olmalı ve bağımsız değişkenler (diskriptörler) arasında "interkorelasyon" bulunmamalıdır, diğer bir değişle birbirinden bağımsız olmalıdır.

Bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişki değerleri "korelasyon matrisi" oluşturularak belirlendi ve bu çalışmada regresyon analizinde kullanılabilecek teorik bağımsız değişken sayısı 5'e indirildi. Regresyon analizinde kullanılacak topolojik parametreler için oluşturulan "korelasyon matrisi" yani moleküler tanımlayıcıların biribiri ile olan korelasyonu Tablo 4.25'de yer almaktadır.

Tablo 4.25. Korelasyon matrisi

clogP	1,000				
SAA	0,147	1,000			
E_{LUMO}	0,057	0,289	1,000		
μ	-0,508	-0,116	-0,220	1,000	
E_{HOMO}	0,087	0,432	0,808	-0,103	1,000
	clogP	SAA	E_{LUMO}	μ	E_{HOMO}

QSAR yöntemiyle elde edilen model denklemlerde istatistiksel olarak en yüksek korelasyonlar seçilmiş olup model denklemleri teyit etmek için bu denklemleri kullanarak hesaplanan teorik biyolojik aktivite değerleri ile gözlenen biyolojik aktivite değerleri (MİK) karşılaştırıldı (Tablo 4.26).

Elde edilen QSAR denklemleri istatistiksel analiz sonucu ulaşılan denklemlerdir ve istatistiksel olarak elde edilen denklemin geçerliliğinin ölçütü n, r, r^2, r^2 adj, s, F ve P gibi istatistiksel parametreler ile verilir. Burada n, QSAR modelini oluşturmada kullanılan molekül sayısını; r, korelasyon katsayısını (-1 ile +1 aralığında); r^2, lineer regresyon denklemlerinde bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasında oluşan korelasyonun uyum derecesini veren ve 0-1 aralığında değişen bir parametreyi; r^2 *adj*, çapraz validasyon korelasyon belirleme katsayısı elde edilen regresyon denklemini tahmin edebilme kabiliyetinin bir ölçüsünü; s, regresyon denkleminin standart sapmasını; F, Fischer testi; P, olasılık değerini ifade etmektedir.

Tablo 4.26. QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-18, Tablo 4.24)

No	Training set	Regresyon denklemi (training sete ait)	Test set (MİK)	Tahmini değer (MİK)	İstatistiksel parametreler		
					r^2	r^2 adj.	s
1	2a, 2b, 2d, 2e, 2f, 2h, 2i, 2j, 2l, 2m, 2o,2r	pMİK$_{S.a.}$= 0,28σ + 0,10π + 0,50	2c (100) 2g (100) 2k (100) 2n (50) 2p (100)	96 70 51 59 86	0,685	0,615	0,111
2	3j, 3l,3m, 3o, 3p, 3r	pMİK$_{S.a.}$= 0,60π + 0,36	3k (200) 3n (50)	119 52	0,936	0,921	0,099
3	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{S.a.}$= 0,42clogP − 11,70E_{LUMO} − 2,80	2a (100) 2b (100) 2c (100) 2e (100) 2h (100) 2o (50) 2p (100) 2r (50) 2s (100) 3a (800) 3j (200) 3o (50) 3p (200) 3r (200)	567 247 324 387 314 573 240 539 14 816 60 32 700 507	0,492	0,436	0,249
4	3j, 3l,3m, 3o, 3p, 3r	pMİK$_{E.f.}$= 0,54π + 0,43	3k (100) 3n (50)	103 50	0,984	0,980	0,043
5	3j, 3l,3m, 3o, 3p, 3r	pMİK$_{P.a.}$= 0,26π + 0,67	3k (50) 3n (50)	65 50	0,843	0,804	0,070

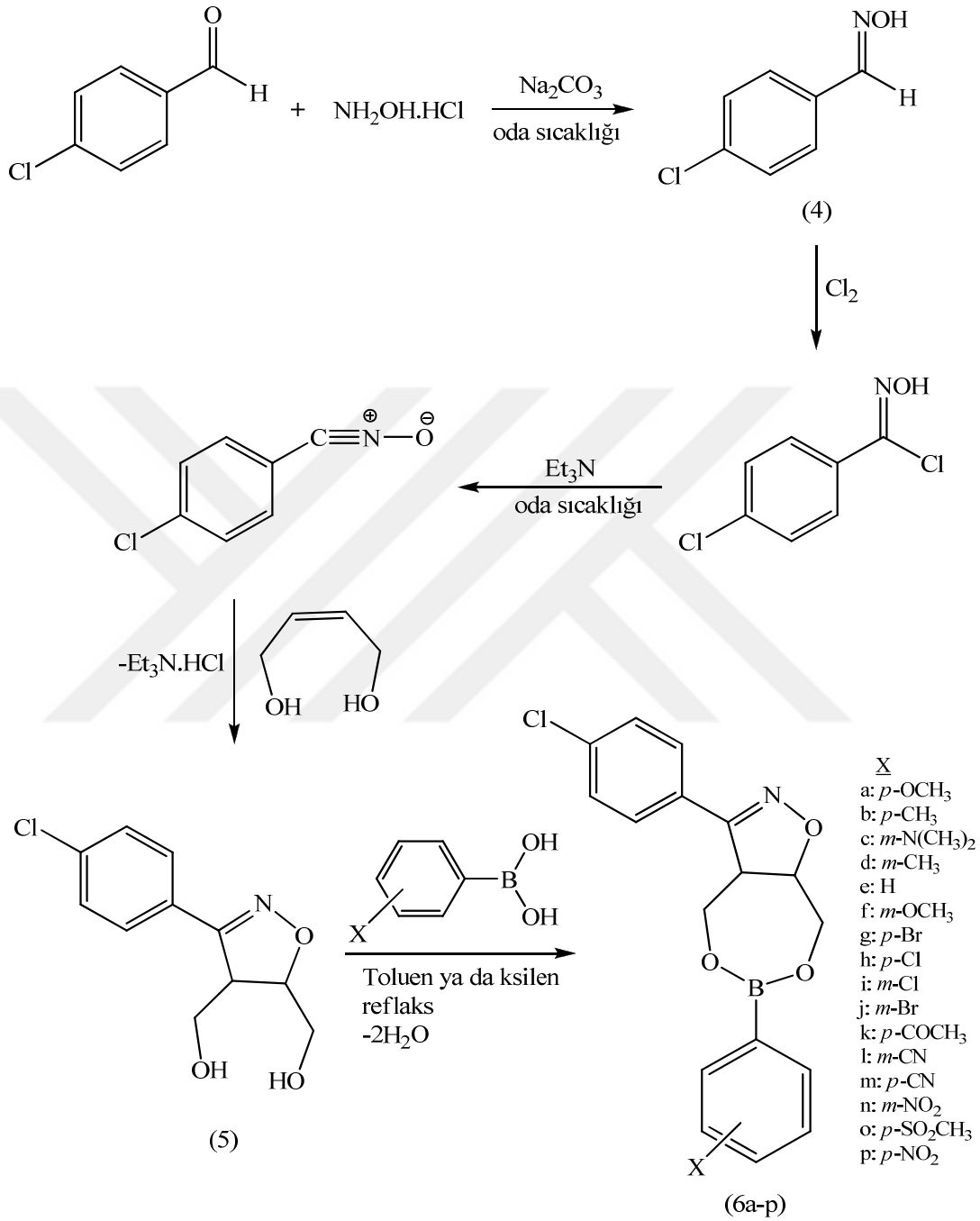
Tablo 4.26. (Devam) QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-18, Tablo 4.24)

6	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{P.a.}$= −0,005SAA + 2,60	2a (12,5) 2b (12,5) 2c (12,5) 2e (12,5) 2h (12,5) 2o (12,5) 2p (25) 2r (12,5) 2s (12,5) 3a (100) 3j (50) 3o (50) 3p (100) 3r (100)	21 10 14 21 14 14 26,5 14 9 88 38 69 59 61	0,742	0,728	0,157
7	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{P.a.}$= −3,34E_{HOMO} − 0,005SAA + 1,23	2a (12,5) 2b (12,5) 2c (12,5) 2e (12,5) 2h (12,5) 2o (12,5) 2p (25) 2r (12,5) 2s (12,5) 3a (100) 3j (50) 3o (50) 3p (100) 3r (100)	34 13 19 36 18 15 31 15 8 145 50 89 74 76	0,753	0,725	0,158
8	2a, 2b, 2d, 2e, 2h, 2k,2l, 2m, 2n, 2o,2p, 2r	pMİK$_{P.a.}$= 0,08π + 1,30	2c (12,5) 2f (12,5) 2g(12,5) 2i (12,5) 2j (12,5)	13 11 11 12,5 11	0,662	0,628	0,045
9	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{E.c.}$= −0,004SAA + 1,64	2a (50) 2b (50) 2c (50) 2e (50) 2h (100) 2o (100) 2p (100) 2r (50) 2s (50) 3a (800) 3j (100) 3o (100) 3p (100) 3r (200)	95 51 70 95 70 70 119 70 45 325 158 269 234 239	0,450	0,420	0,226
10	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{E.c.}$= −0,002SAA − 16,02E_{LUMO} − 2,34	2a (50) 2b (50) 2c (50) 2e (50) 2h (100) 2o (100) 2p (100) 2r (50) 2s (50) 3a (800) 3j (100) 3o (100) 3p (100) 3r (200)	364 85 142 216 136 29 47 27 17 1000 137 136 114 75	0,698	0,665	0,172

Tablo 4.26. (Devam) QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-18, Tablo 4.24)

11	2a, 2b, 2d, 2e, 2h, 2k,2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2r	pMİK$_{S.m.}$= 0,56σ + 7,16E_{LUMO} + 2,01	2c (100) 2f (50) 2g (100) 2i (50) 2j (50)	88 94 87 76 70	0,683	0,613	0,115
12	2a, 2b, 2d, 2e, 2h, 2k,2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2r	pMİK$_{S.m.}$= 0,31σ – 0,03μ + 0,76	2c (100) 2f (50) 2g (100) 2i (50) 2j (50)	82 61 53 57 25	0,679	0,609	0,116
13	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{S.m.}$= 0,004SAA – 10,05E_{LUMO} – 2,63	2a (100) 2b (100) 2c (100) 2e (50) 2h (50) 2o (50) 2p (50) 2r (50) 2s (50) 3a (50) 3j (50) 3o (25) 3p(100) 3r (50)	126 95 96 91 93 39 32 37 31 87 47 32 31 23	0,637	0,597	0,146
14	3c, 3d, 3f, 3h, 3i	pMİK$_{S.m.}$= 0,48π + 0,77	3a (50) 3b(50) 3e (50) 3g (25)	40 45 45 20	0,741	0,654	0,118
15	2d, 2f, 2g, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3k, 3l, 3m, 3n	pMİK$_{S.m.}$= −4,09E_{HOMO} + 0,004SAA – 1,80	2a (100) 2b (100) 2c (100) 2e (50) 2h (50) 2o (50) 2p (50) 2r (50) 2s (50) 3a (50) 3j (50) 3o (25) 3p (100) 3r (50)	40 45 39 43 37 33 28 33 25 24 27 22 22 21	0,502	0,446	0,171
16	2a, 2b, 2d, 2e, 2h, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2r	pMİK$_{S.m.}$= 0,28σ + 0,61	2c (100) 2f (50) 2g (100) 2i (50) 2j (50)	74 61 55 64 54	0,577	0,535	0,126
17	2a, 2b, 2d, 2e, 2h, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2r	pMİK$_{C.a.}$= 0,46σ + 0,37π + 0,28	2c (200) 2f (200) 2g(200) 2i (200) 2j (100)	182 86 117 52 58	0,679	0,608	0,259
18	3j, 3l, 3m, 3o, 3p, 3r	pMİK$_{C.a.}$= 0,31π + 0,30	3k (200) 3n (100)	150 106	0,914	0,892	0,061

4.2. 6-(Sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6a-p) Bileşikleri

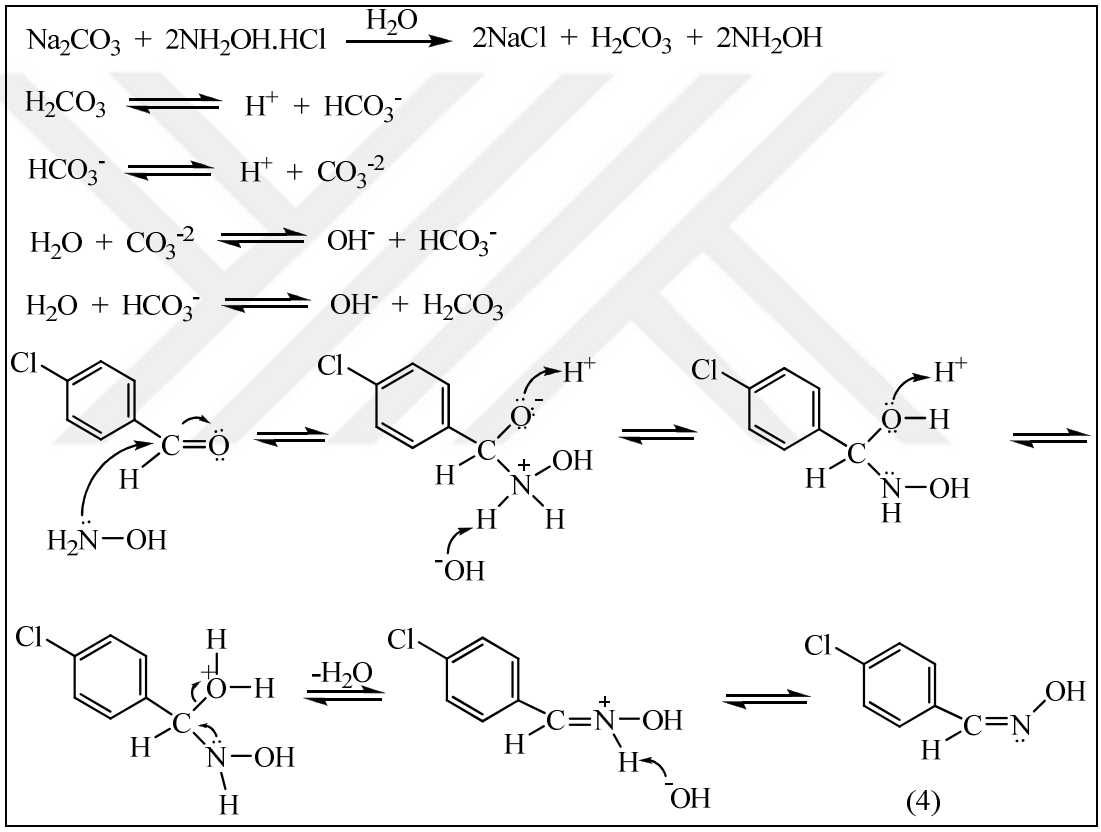


Şekil 4.27. *p*-klorobenzaldehitoksim (4), 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) ve 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-p) bileşiklerinin yapısı ve elde ediliş şeması

Çalışmanın bu kısmında sentezlenen bileşikler yukarıdaki şemada verilmiş olup, 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-p) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.27).

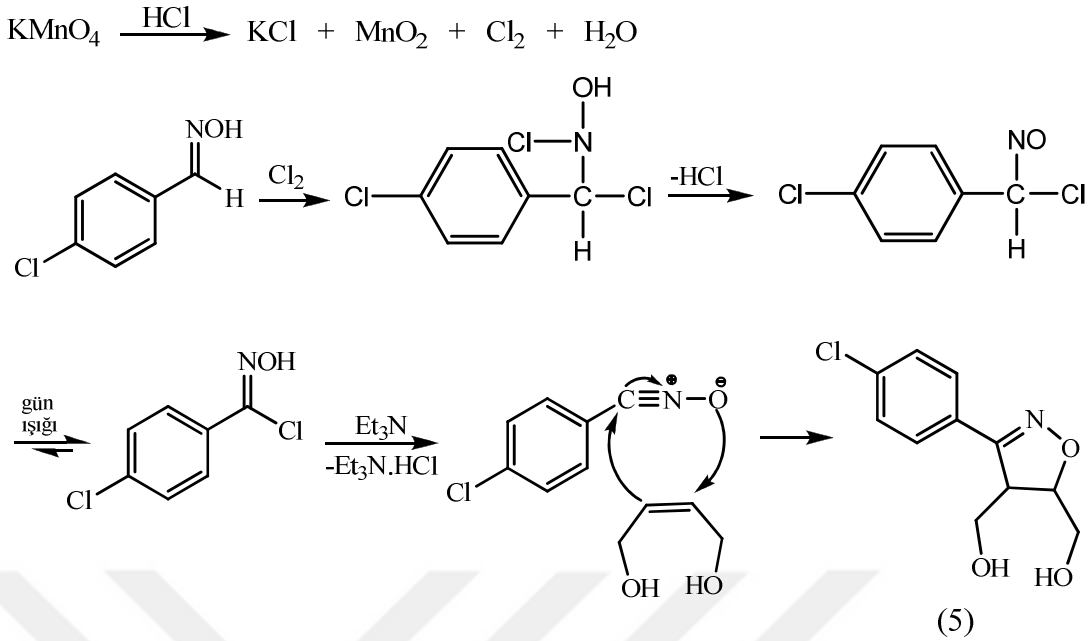
Burada amaç, bir seri yeni dioksaborepin bileşiğini sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini *in vitro* olarak test etmek ve çeşitli parametreler kullanarak kantitatif-yapı aktivite ilişkilerini (QSAR) değerlendirerek aktiviteye sübstitüent etkiyi belirlemektir.

Bileşik sentezleri için önce *p*-klorobenzaldehit ile hidroksilamin hidroklorür reaksiyona sokularak *p*-klorobenzaldehitoksim (4) elde edildi. Bu reaksiyonun mekanizması [60] Şekil 4.28'de verilmiştir. Elde edilen *p*-klorobenzaldehitoksim etil asetat-petrol eteri karışımında kristallendirildi.



Şekil 4.28. *p*-Klorobenzaldehitten yola çıkarak hidroksilamin hidroklorür varlığında *p*-klorobenzaldehitoksim (4) elde etme mekanizması

p-Klorobenzaldehitoksim kloroform içerisinde buz banyosunda soğutularak klorlama işlemi yapıldı. Elde edilen kloronitroso bileşiği üzerinden oluşan *p*-klorobenzhidroksamikasit klorürün diklorometan içerisinde trietilamin ve cis-2-buten-1,4-diol ile reaksiyonu sonucunda 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) elde edildi. Bu reaksiyonun mekanizması Şekil 4.29'da verilmiştir. Bileşik kuru flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı ve etil asetat-petrol eteri karışımında kristallendirildi.

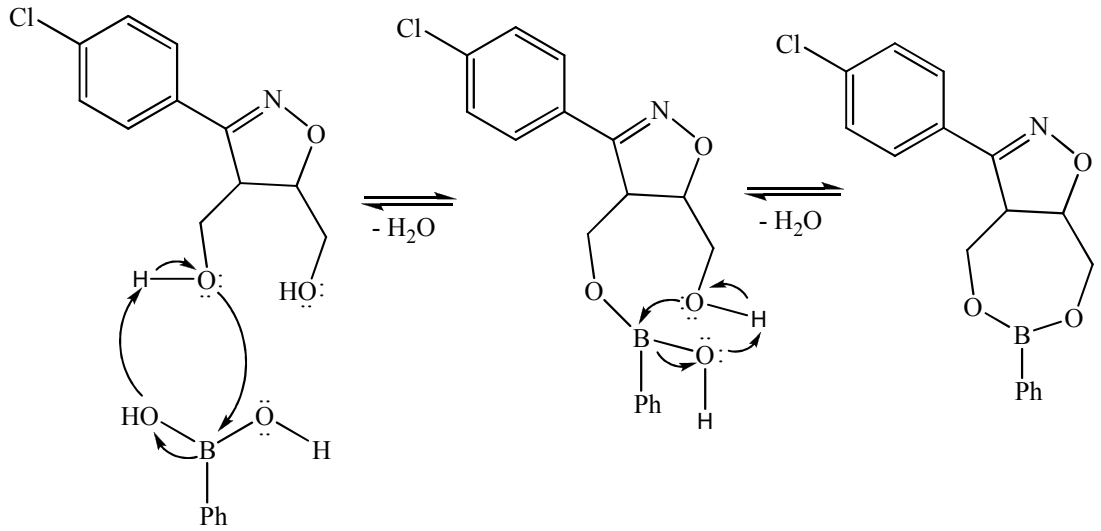


(5)

Şekil 4.29. 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5) eldesi

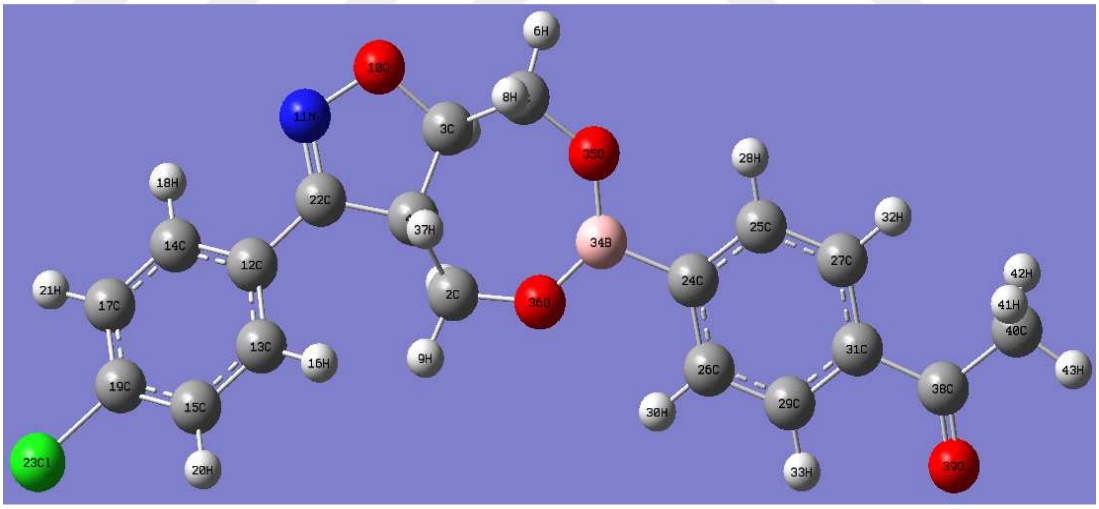
Naftol türevleri ve boran bileşiklerinden yola çıkarak bazı dioksaborepin bileşiklerinin sentezi literatürde yer almaktadır [14, 15]. Ancak sübstitüe fenilboronik asit kullanılarak dioksaborepin bileşiklerinin sentezi literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle, 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazolün (5) toluen ya da ksilen içerisinde 16 adet sübstitüe fenilboronik asitle reaksiyonu sonucunda 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-p) bileşikleri sentezlendi. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması aşağıda verilmiştir (Şekil 4.30).

Elde edilen 16 tane sübstitüe dioksaborepin bileşiğinden *p*-OCH_3, *p*-CH_3, *m*-CH_3, -H, *m*-OCH_3, *p*-Br, *p*-Cl, *m*-Cl, *m*-Br ve *m*-NO_2 türevleri diklorometan-petrol eteri karışımında; *m*-$N(CH_3)_2$, *p*-$COCH_3$, *m*-CN, *p*-CN, *p*-SO_2CH_3 ve *p*-NO_2 türevleri ise diklorometanda kristallendirildi. Sentezlenen 16 tane yeni dioksaborepin bileşiğinin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktası tayinleri yapıldı. Bileşiklerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR analizleri, elementel analiz ve X-ray yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.



Şekil 4.30. Olası siklodehidrasyon reaksiyonunun mekanizması

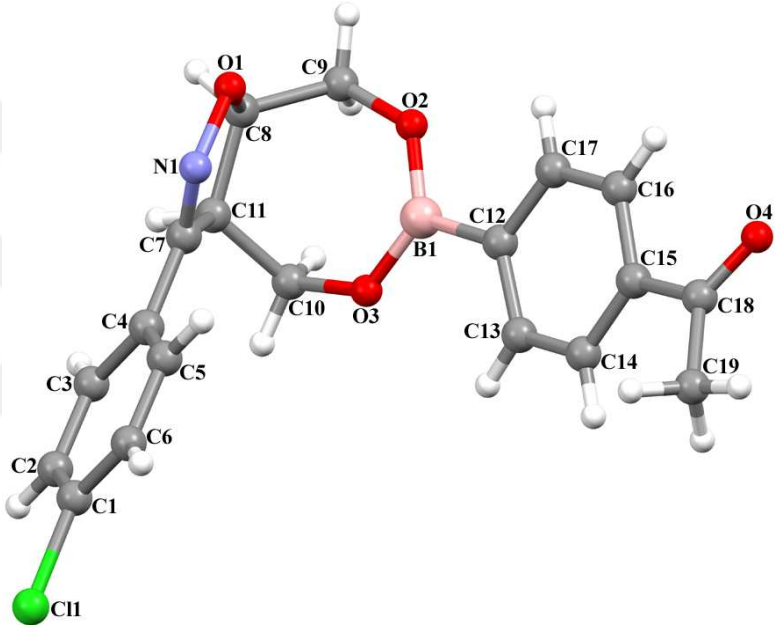
Sentezlenen dioksaborepin (6a-p) bileşiklerinden 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğinin moleküler yapısı ile ilgili ayrıntılı teorik hesaplamalar yapıldı. Teorik hesaplamalarda, DFT (B3LYP/6-311G++(d,p)) metodu ile minimum enerjili konformasyonu (Şekil 4.31) esas alındı.



Şekil 4.31. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğinin DFT (B3LYP/6-311G++(d,p)) metodu ile hesaplanan minimum enerjili konformasyonu

1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiği için yapılan çalışmalarda DFT yöntemi ile yapılan teorik hesaplamalara ek olarak bileşiğin yapısı X-ışını tek kristal yöntemiyle aydınlatıldı ve veriler toplandı. XRD analizi için molekülün diklorometanda yavaş

kristallendirilmesi ile tek kristali elde edildi. Elde edilen tek kristalin X-ışını kırınım verileri Bruker D8 QUEST difraktometresi ile toplanarak kristal yapının analizi yapıldı. Difraktometrede ışın kaynağı olarak Mo-K_α ışıması seçildi (λ=0,71073 Å) (296 K). Yapı çözümünde SHELXS97 [48], verilerin arıtılmasında SHELXL97 [48] programı ile en küçük kareler yöntemi (F^2) kullanıldı (WINGX) [49]. Bileşiğin moleküler yapısı Şekil 4.32'de ve kristalografik verileri Tablo 4.27'de verildi. Bileşiğe ait seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°) deneysel ve teorik olarak hesaplandı (Tablo 4.28).



Şekil 4.32. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğinin moleküler yapısı

Tablo 4.27. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğine ait kristalografik veriler

Kimyasal formül	$C_{19}H_{17}BClNO_4$
Formül ağırlığı	369,60
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	P-1
a (Å)	6,1173 (6)
b (Å)	10,0797 (11)
c (Å)	15,1193 (17)
α (º)	108,899 (5)
β (º)	97,061 (4)
γ (º)	94,260 (5)
Birim hücre hacmi, *V* (Å^3)	868,83 (16)
Birim hücredeki molekül sayısı, Z	2
Hesaplanan yoğunluk, D_c (g cm^{-3})	1,413
Çizgisel soğurma katsayısı, μ (mm^{-1})	0,25
θ aralığı (º)	3,4-24,3
Toplanan yansıma sayısı	21433
Bağımsız yansıma sayısı	3641
R_{int}	0,099
S	1,07
R1/wR2	0,071/0,226
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$ (eÅ^{-3})	0,36/-0,31

Bileşiğin geometrik parametreleri incelendiğinde en uzun bağın C1-C11 atomları arasında olduğu ve değerinin deneysel olarak 1,743 Å, teorik olarak 1,754 Å olduğu belirlendi. Dioksaborepin halkasında ise en uzun bağın C9-O2 atomları arasında olduğu görüldü. Atomlar arasındaki en geniş bağ açısının deneysel olarak 127,3°, teorik olarak 133,4° değeri ile B1-O2-C9 atomları arasında olduğu belirlendi. Ayrıca, halkalar arasındaki dihedral açı değerleri yapının düzlemsel olmadığını gösterdi. Sonuçlar deneysel ve teorik değerlerin birbiriyle uyum içinde olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.28. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k) bileşiğine ait deneysel ve teorik olarak hesaplanan seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve dihedral açılar (°)

Bağ uzunluğu (Å)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
B1-O2	1,351(5)	1,371
C18-O4	1,214(5)	1,217
C8-O1	1,453(5)	1,443
B1-O3	1,362(5)	1,370
C12-B1	1,565(6)	1,573
C1-Cl1	1,743(4)	1,754
N1-O1	1,409(4)	1,399
C9-O2	1,422(5)	1,423
Bağ açısı (º)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
O2-B1-O3	126,7(4)	128,7
C7-N1-O1	109,5(3)	110,1
B1-O3-C10	124,9(3)	132,7
O2-B1-C12	116,4(3)	115,4
N1-O1-C8	110,1(3)	108,0
O3-B1-C12	116,8(4)	115,7
B1-O2-C9	127,3(3)	133,4
Dihedral açı (º)	Deneysel (X-ray)	Teorik (DFT)
C13-C12-B1-O3	3,6(6)	2,4
C17-C12-B1-O2	3,4(6)	2,5
C5-C4-C7-N1	-31,0(5)	26,1
C3-C4-C7-C11	-33,0(5)	22,6

Patojenik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar özellikle tıbbi cihazlar, ilaçlar, hastane malzemelerinin yüzeyleri, ameliyat ekipmanları, sağlık bakım ürünleri, hijyenik uygulamalar, su arıtma sistemleri, tekstil, gıdaların paketlenmesi ve saklanması gibi pek çok alanda endişe yaratmaktadır. Bulaşıcı hastalıklar diğer sebeplerle karşılaştırıldığında dünya çapında çok daha fazla insanın ölümüne sebep olmaktadır. Spesifik antimikrobiyal sistemlerin kullanımı bu enfeksiyonların etkilerinin azaltılmasına, onlarla savaşılmasına ve ortadan kaldırılmasına yardım edecektir. Örneğin, antibiyotiğe dirençli bakterilerin artması dünyaya daha hızlı yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise özellikle yaşlanan nüfusla birlikte artan kalp ameliyatları, organ nakilleri, agresif bağışıklık sistemi tedavileri ve kanserlerde kullanılan enfeksiyon önleme amaçlı antibiyotik tedavileri dünya için bir tehdit oluşturmaktadır. Tarihteki en eski sağlık problemleri mikrobiyal enfeksiyonlardan kaynaklı problemlerdir. Son yıllarda da bilimsel araştırmalar yeni antimikrobiyal ajanların keşfine odaklanmıştır. Bor bileşikleri ilaç keşfi için yüksek bir potansiyele sahip olsa da medisinal kimyada sınırlı alanlardaki çalışmalarda

kullanılmıştır. Bor içeren bileşikler potansiyel biyolojik aktif moleküller olarak görülmektedir [6]. Özellikle B-O bağı içeren heterosiklik boron bileşikleri literatürde biyolojik aktivite gösteren önemli moleküllerdir [5, 7]. Bu nedenle, 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol ve sübstitüe fenilboronik asitten yola çıkarak sentezini gerçekleştirdiğimiz dioksaborepin bileşikleri (6a-p) B-O bağı içerdiği için biyolojik aktiviteye sahip önemli bileşiklerdir. Ayrıca, dioksaborepin halkasındaki oksijen ve bor içeren yedi üyeli heterosiklik yapı oldukça ilginçtir ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerine sübstitüent etkinin de olabileceği düşünülmüştür.

Sentezlenen 6-(sübstitüefenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a-n) bileşiklerinin (6c hariç) (Şekil 4.27) antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemine göre belirlendi (Tablo 4.29). Bileşiklerden 6c, 6o ve 6p türevlerinde elementel analiz sonuçlarında az miktarda safsızlık bulunduğu için bu türevler antimikrobiyal aktivite tayininde ve QSAR çalışmasında kullanılmadı.

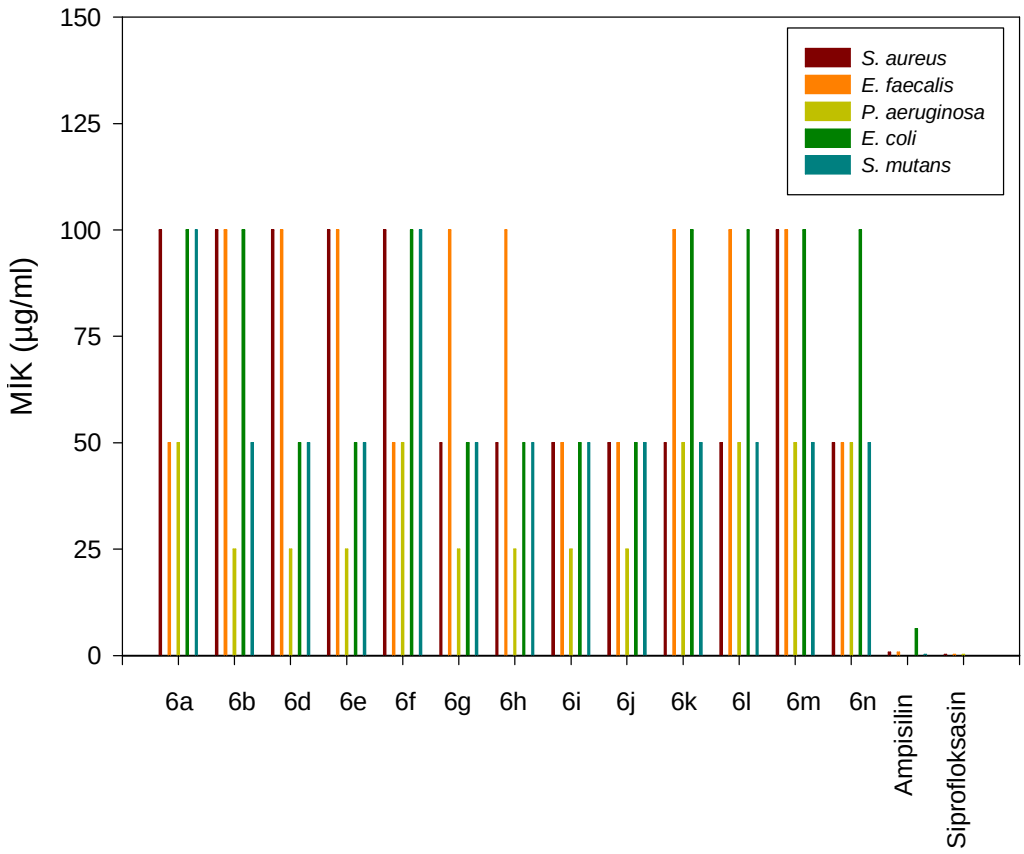
Tablo 4.29. (6a-n) nolu bileşiklerin (6c hariç) *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşikler (sübstitüent X) ve Standartlar	Antibakteriyel ve antifungal aktiviteler, µg/mL (µmol/mL)					
	S. aureus ATCC 25983	*E. faecalis* ATCC 29212	*P. aeruginosa* ATCC 27853	*E. coli* ATCC 25922	*S.mutans* ATCC 25175	*C. albicans* ATCC 90028
Ampisilin	0,78	0,78	–	6,25	≤ 0,25	–
Siprofloksasin	0,25	0,25	0,25	0,04	–	–
6a (*p*-OCH_3)	100 (0,28)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,28)	100 (0,28)	100 (0,28)
6b (*p*-CH_3)	100 (0,29)	100 (0,29)	25 (0,07)	100 (0,29)	50 (0,14)	100 (0,29)
6d (*m*-CH_3)	100 (0,29)	100 (0,29)	25 (0,07)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,29)
6e (-H)	100 (0,30)	100 (0,30)	25 (0,07)	50 (0,15)	50 (0,15)	100 (0,30)
6f (*m*-OCH_3)	100 (0,28)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,28)	100 (0,28)	100 (0,28)
6g (*p*-Br)	50 (0,12)	100 (0,24)	25 (0,06)	50 (0,12)	50 (0,12)	100 (0,24)
6h (*p*-Cl)	50 (0,14)	100 (0,28)	25 (0,07)	50 (0,14)	50 (0,14)	100 (0,28)
6i (*m*-Cl)	50 (0,14)	50 (0,14)	25 (0,07)	50 (0,14)	50 (0,14)	50 (0,14)
6j (*m*-Br)	50 (0,12)	50 (0,12)	25 (0,06)	50 (0,12)	50 (0,12)	50 (0,12)
6k (*p*-$COCH_3$)	50 (0,14)	100 (0,27)	50 (0,14)	100 (0,27)	50 (0,14)	100 (0,27)
6l (*m*-CN)	50 (0,14)	100 (0,28)	50 (0,14)	100 (0,28)	50 (0,14)	50 (0,14)
6m (*p*-CN)	100 (0,28)	100 (0,28)	50 (0,14)	100 (0,28)	50 (0,14)	100 (0,28)
6n (*m*-NO_2)	50 (0,13)	50 (0,13)	50 (0,13)	100 (0,26)	50 (0,13)	50 (0,13)
Flukonazol	–	–	–	–	–	0,25

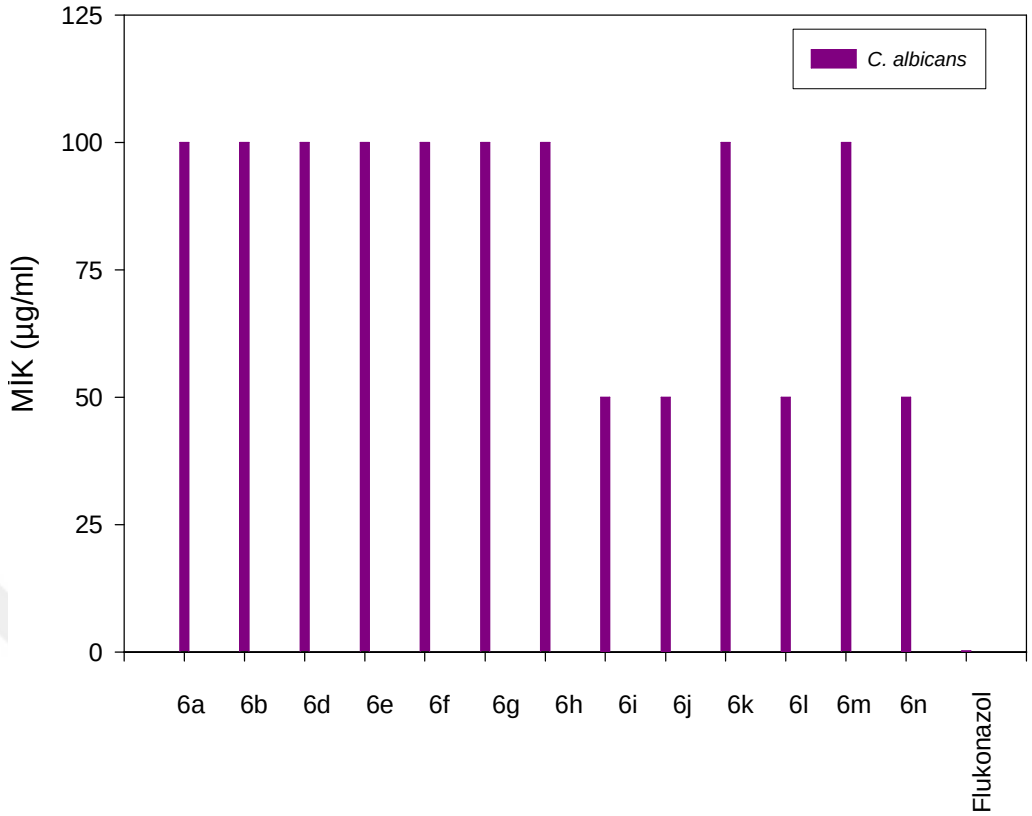
Bileşiklerin (6a-n) antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde (Tablo 4.29) şu sonuçlara varıldı: a) İncelenen tüm bileşikler Gram pozitif bakterilere, Gram negatif

bakterilere ve fungusa karşı 25-100 µg/mL konsantrasyon aralığında etkili bulundu. b) (6a-n) bileşikleri, Gram negatif bakterilere karşı Gram pozitif bakterilerden daha etkili sonuçlar gösterdi. c) Bileşiklerin hepsi Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya (MİK:25-50 µg/mL) karşı, *E. coli*'den (MİK:50-100 µg/mL) çok daha etkin bulundu. d) Gram pozitif bakteriler içerisinde en fazla etki *S. mutans*'a (MİK:50-100 µg/mL) karşı gözlendi. e) 6i, 6j, 6l ve 6n türevleri *C. albicans*'a karşı 50 µg/mL dozda aktivite gösterdi. f) Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı 50-100 µg/mL ve *P. aeruginosa*'ya karşı 25-50 µg/mL MİK değerine sahip olduğu bulundu. Türevlerin tamamı standart ilaçlardan daha az etkilidir.

(6a-n) nolu bileşiklerin (6c hariç) *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları ayrıca grafiksel olarak da Şekil 4.33 ve Şekil 4.34'de gösterildi.



Şekil 4.33. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) bakteriler için grafiksel gösterimi



Şekil 4.34. Bileşiklere ait MİK değerlerinin (µg/mL) mantar için grafiksel gösterimi

Literatürde dioksaborepin bileşiklerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivite sonuçları bulunmamaktadır. Bu nedenle bu bileşiklere ait antimikrobiyal aktivite çalışması büyük bir önem taşımaktadır.

Tablo 4.30. (6a-n) nolu (6c hariç) bileşikler için model denklemlerde kullanılan diskriptörler (tanımlayıcılar)

Bileşik	clogP	SAA (Å^2)	MV (Å^3)	MR (Å^3)	Polar (Å^3)	µ (D)
6a	1,21	351,86	305,85	98,75	36,63	2,75
6b	2,36	339,36	298,20	96,65	36,00	1,51
6d	2,36	339,37	298,24	96,65	36,00	1,42
6e	2,20	315,70	281,55	92,37	34,16	1,15
6f	1,21	352,08	306,22	98,75	36,63	2,12
6g	2,25	337,42	303,59	99,90	36,79	1,62
6h	1,98	333,06	296,69	97,09	36,09	2,47
6i	1,98	333,00	296,87	97,09	36,09	1,87
6j	2,25	337,36	303,73	99,90	36,79	1,04
6k	2,13	360,84	315,88	101,92	37,92	3,65
6l	1,92	344,35	299,54	97,35	36,01	3,69
6m	1,92	344,38	299,47	97,35	36,01	4,41
6n	-2,48	345,57	300,60	97,59	36,00	4,41

Çalışmamızın son basamağında, bu çalışmada sentezlenen 13 tane dioksaborepin (6a-n) (6c hariç) bileşiği için moleküler parametreler (tanımlayıcılar ya da diskriptörler) hesaplandı. RHF/3-21G yöntemi ile yapılan hesaplamalarda Hyperchem programı kullanıldı [57]. Hesaplanan bu parametreler; polarite (polar), yüzey alanı-approx (SAA), moleküler hacim (MV), molar refraktivite (MR), dipol moment (μ) ve oktanol-su dağılım katsayısının logaritması (clogP) değerleridir (Tablo 4.30).

Tablo 4.31. (6a-n) nolu bileşiklerin (6c hariç) antimikrobiyal aktivitelerine ait elde edilen anlamlı 2D-QSAR denklemleri

Mikroorganizmalar	Denklem No	Regresyon denklemi	İstatistiksel parametreler						
			n	*r*	r^2	r^2 adj.	*s*	*P*	*F*
S. aureus	1	pMİK$_{S.a.}$= 0,38(±0,10)σ + 0,16(±0,05)π + 0,57(±0,04)	13	0,810	0,656	0,587	0,112	0,0048	9,561
P. aeruginosa	2	pMİK$_{P.a.}$= −0,11(±0,08)σ + 0,24(±0,04)π + 0,97(±0,03)	13	0,878	0,772	0,727	0,086	0,0006	16,977
	3	pMİK$_{P.a.}$= −0,08(±0,02)μ − 0,006(±0,002)SAA + 3,22(±0,89)	13	0,880	0,775	0,730	0,086	0,0006	17,294
	4	pMİK$_{P.a.}$= −0,009(±0,003)SAA + 0,03(±0,02)clogP + 4,35(±1,04)	13	0,780	0,609	0,531	0,113	0,0091	7,807
E.coli	5	pMİK$_{E.c.}$= −0,06(±0,03)μ − 0,006(±0,003)SAA + 2,95(±1,25)	13	0,749	0,561	0,473	0,119	0,0162	6,401
S. mutans	6	pMİK$_{S.m.}$= 0,21(±0,08)σ + 0,10(±0,05)π + 0,73(±0,04)	13	0,694	0,483	0,380	0,095	0,0370	4,669
C. albicans	7	pMIC$_{C.a.}$= 0,32(±0,10)σ + 0,12(±0,06)π + 0,53(±0,04)	13	0,740	0,547	0,457	0,116	0,0189	6,057

Regresyon analizinde kullanılacak topolojik parametreler belirlendikten sonra bu parametreler arasında, her bir bakteri (*E. faecalis* hariç) ve mantar için korelasyonlar oluşturulup ilgili denklemler yazıldı (Tablo 4.31). Bu denklemler oluşturulurken *E. faecalis* için anlamlı denklemler elde edilememiştir. Bunun için Sigma Plot

istatistiksel programı kullanılarak ikili değişken 2D metodu ile QSAR denklemleri oluşturuldu.

Denklemlerde yer alan *p*MİK değerleri (-logMİK) hesaplandı ve bağımlı değişken olarak kullanıldı. QSAR denklemleri oluşturulurken 2D metodu kullanılarak ilk önce *p*MİK değerleri ile Hammett sübstitüent sabiti σ [51] ve sübstitüent lipofilite sabiti π [59] kullanılarak korelasyonlar yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı dört tane 2D QSAR denklemi oluşturuldu (Tablo 4.31; denklem 1, 2, 6 ve 7). Ayrıca, Tablo 4.30'da bulunan parametreler (diskriptörler) bağımsız değişken olarak kullanılarak bağımlı değişken *p*MİK değerleri ile korelasyonlar yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı üç tane QSAR denklemi elde edildi (Tablo 4.31; denklem 3, 4 ve 5).

Model denklemlerde, bağımlı değişken (*p*MİK) ile diskriptörler (tanımlayıcılar) arasında yüksek bir korelasyon değeri olmalı ve bağımsız değişkenler (diskriptörler) arasında "interkorelasyon" bulunmamalıdır, diğer bir değişle birbirinden bağımsız olmalıdır.

Bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişki değerleri "korelasyon matrisi" oluşturularak belirlendi ve bu çalışmada regresyon analizinde kullanılabilecek teorik bağımsız değişken sayısı 3'e indirildi. Regresyon analizinde kullanılacak topolojik parametreler için oluşturulan "korelasyon matrisi" yani moleküler tanımlayıcıların biribiri ile olan korelasyonu Tablo 4.32'de yer almaktadır.

Tablo 4.32. Korelasyon matrisi

SAA	1,000		
μ	0,571	1,000	
clogP	-0,249	-0,548	1,000
	SAA	μ	clogP

QSAR yöntemiyle elde edilen model denklemlerde istatistiksel olarak en yüksek korelasyonlar seçilmiş olup model denklemleri teyit etmek için bu denklemleri kullanarak hesaplanan teorik biyolojik aktivite değerleri ile gözlenen biyolojik aktivite değerleri (MİK) karşılaştırıldı (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. 2D-QSAR denklemleri için training ve test set uygulamalarının sonuçları (Eşitlik 1-7, Tablo 4.31)

No	Training set	Regresyon denklemi (training sete ait)	Test set (MİK)	Tahmini değer (MİK)	İstatistiksel parametreler		
					r^2	r^2 adj.	*s*
1	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{S.a.}$= 0,42σ + 0,11π + 0,60	6b (100) 6e (100) 6g (50) 6i (50) 6k (50) 6m (100)	89 82 63 49 63 51	0,827	0,741	0,091
2	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{P.a.}$= −0,06σ + 0,29π + 0,91	6b (25) 6e (25) 6g (25) 6i (25) 6k (50) 6m (50)	29 40 26 24 62 59	0,859	0,788	0,078
3	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{P.a.}$= −0,07μ − 0,02SAA + 6,98	6b (25) 6e (25) 6g (25) 6i (25) 6k (50) 6m (50)	280 85 310 234 1149 580	0,959	0,939	0,042
4	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{P.a.}$= −0,02SAA + 0,02clogP + 7,49	6b (25) 6e (25) 6g (25) 6i (25) 6k (50) 6m (50)	61 20 66 49 179 81	0,802	0,703	0,093
5	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{E.c.}$= −0,07μ − 0,02SAA + 6,68	6b (100) 6e (50) 6g (50) 6i (50) 6k (100) 6m (100)	558 170 619 468 2294 1157	0,959	0,939	0,042
6	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{S.m.}$= 0,29σ + 0,15π + 0,66	6b (50) 6e (50) 6g (50) 6i (50) 6k (50) 6m (50)	70 72 54 38 66 55	0,693	0,540	0,107
7	6a, 6d, 6f, 6h, 6j, 6l, 6n	pMİK$_{C.a.}$= 0,43σ + 0,05π + 0,57	6b (100) 6e (100) 6g (100) 6i (50) 6k (100) 6m (100)	102 88 77 60 63 51	0,717	0,576	0,118

Elde edilen QSAR denklemleri istatistiksel analiz sonucu ulaşılan denklemlerdir ve istatistiksel olarak elde edilen denklemin geçerliliğinin ölçütü n, *r*, r^2, r^2 *adj*, *s*, F ve P gibi istatistiksel parametreler ile verilir. Burada n, QSAR modelini oluşturmada kullanılan molekül sayısını; *r*, korelasyon katsayısını (-1 ile +1 aralığında); r^2, lineer regresyon denklemlerinde bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasında oluşan korelasyonun uyum derecesini veren ve 0-1 aralığında değişen bir parametreyi; r^2

adj, çapraz validasyon korelasyon belirleme katsayısı elde edilen regresyon denklemini tahmin edebilme kabiliyetinin bir ölçüsünü; *s*, regresyon denkleminin standart sapmasını; F, Fischer testi; P, olasılık değerini ifade etmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Pekel Ö. Ö., Organoboron Compounds and Their Uses in Organic Synthesis, *J. Eng. Nat. Sci.*, 2013, **31**, 477-494.

[2] Hernandez V., The Discovery of GSK2251052: A First-in-Class Boron-Containing Antibacterial Agent Targeting Leucyl tRNA Synthetase, *Anacor Pharmaceuticals*, Inc. Palo Alto, CA, http://vhernandez@anacor.com, (Ziyaret tarihi: 19 Temmuz 2016).

[3] Akama T., Baker S. J., Zhang Y. K., Hernandez V., Zhou H., Sanders V., Freund Y., Kimura R., Maples K. R., Plattner J. J., Discovery and Structure-Activity Study of a Novel Benzoxaborole Anti-inflammatory Agent (AN2728) for The Potential Topical Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 2129-2132.

[4] Baker S. J., Akama T., Zhang Y. K., Sauro V., Pandit C., Singh R., Kully M., Khan J., Plattner J. J., Benkovic S. J., Lee V., Maples K. R., Identification of a Novel Boron-Containing Antibacterial Agent (AN0128) with Anti-inflammatory Activity, for The Potential Treatment of Cutaneous Diseases, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 5963-5967.

[5] Campbell-Verduyn L. S., Bowes E. G., Li H., Vallee A. M., Vogels C. M., Decken A., Gray C. A., Westcott S. A., Heterocyclic Aminoboron Compounds as Antituberculosis Agents, *Heteroatom Chem.*, 2014, **25**(2), 100-106.

[6] Ciaravino V., Plattner J., Chanda S., An Assessment of The Genetic Toxicology of Novel Boron-Containing Therapeutic Agents, *Environ. Mol. Mutagen.*, 2013, **54**, 338-346.

[7] Li X., Zhang Y. K., Plattner J. J., Mao W., Alley M. R. K., Xia Y., Hernandez V., Zhou Y., Ding C. Z., Li J., Shao Z., Zhang H., Xu M., Synthesis and Antibacterial Evaluation of a Novel Tricyclic Oxaborole-Fused Fluoroquinolone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 963-966.

[8] Ross J. E., Scangarella-Oman N., Jones R. N., Determination of Disk Diffusion and MIC Quality Control Guidelines for GSK2251052: A Novel Boron-Containing Antibacterial, *Diagn. Micr. Infec. Dis.*, 2013, **75**, 437-439.

[9] Özden S., Ertan R., Akı-Şener E., Yalçın İ., Nebioğlu D., Büyükbingöl E., Göker H., Yıldız İ., Altuntaş-Dinlenç G., Tunçbilek M., Ayhan-Klıcıgil G., Ölgen S., Süzen S., Temiz-Arpacı Ö., Kuş C., Bozdağ-Dündar O., *Farmasötik Kimya Pratikleri 1-2*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2004.

[10] Raper E. S., The Crystal and Molecular Structure of 4-methyl-2-phenyl-(*3H*)-1,3,5,2-oxadiazaboroline, *Acta Cryst*, 1978, **B34**, 3281-3284.

[11] Dürüst Y., Akcan M., Martiskainen O., Siirola E., Pihlaja K., Synthesis of New Thiophene, Furan and Pyridine Substituted 1,2,4,5-oxadiazaboroles, *Polyhedron*, 2008, **27**, 999-1007.

[12] Akcan M., The Ring Closure Reactions of Amidoximes with Phenylboronic Acid, Yüksek Lisans Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bolu, 2007, 216538.

[13] İlter M., 3,4,5-Trisübstitüe-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol Bileşiklerinin Sentezi ve Yapısal Özelliklerinin Spektroskopik Yöntemlerle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2010, 290441.

[14] Umemoto T., Adachi K., New Method for Trifluoromethylation of Enolate Anions and Applications to Regio-, Diastereo- and Enantioselective Trifluoromethylation, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 5692-5699.

[15] De-jun L., Zi-xing S., Guo-ping W., Jin-gui Q., Preparation of (*R*)- and (*S*)-2-Allyl-1,3,2-dinaphtho(*α,β*)[*d.f*]dioxaborepin and Their Reactions with Aldehydes, *WUJNS*, 2003, **8**(4), 1138-1142.

[16] Alyar S., Bazı Disülfonamit Türevleri ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi, Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkilerinin Değerlendirilmesi (QSAR), Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009, 245527.

[17] Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M. T., *Recent Advences in Qsar Studies: Methods and Applications*, Springer, London New York, 2010.

[18] Hopfinger A. J., Wang S., Tokarski J. S., Jin B., Albuquerque M., Madhav P. J., Duraiswami C., Construction of 3D-QSAR Models Using The 4D-QSAR Analysis Formalism, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 10509-10524.

[19] Ehresmann B., Groot M. J., Alex A., Clark T., New Molecular Descriptors Based on Local Properties at The Molecular Surface and a Boiling-Point Model Derived From Them, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 2004, **44**(2), 658-668.

[20] Duchowicz P. R., Bucknum M. J., Castro E. A., New Molecular Descriptors Based Upon The Euler Equations for Chemical Graphs, *J. Math. Chem.*, 2007, **41**, 193-208.

[21] Eriksson L., Andersson P. L., Johansson E., Tysklind M., Megavariate Analysis of Environmental Qsar Data. Part 1 – A Basic Framework Founded on Principal Component Analysis (PCA), Partial Least Squares (PLS), and Statistical Molecular Design (SMD), *Mol. Divers.*, 2006, **10**, 169-186.

[22] Dudek A. Z., Arodz T., Galvez J., Computational Methods in Developing Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR): A Review, *Comb. Chem. High T. Scr.*, 2006, **9**, 213-228.

[23] Guha R., Jurs P. C., Interpreting Computational Neural Network QSAR Models: A Measure of Descriptor Importance, *J. Chem. Inf. Mod.*, 2005, **45**, 800-806.

[24] Holland J. H., *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence*, University of Michigan, Michigan, 1992.

[25] Çatalkaya S., Dipeptidil Bor Bileşiklerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile 4D-QSAR Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2014, 374283.

[26] Bilgehan H., *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1992.

[27] O'Leary W., *Practical Handbook of Microbiology*, 3rd ed., CRC Press Inc., Florida, 1989.

[28] Akman M., Gülmezoğlu E., *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 3. baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1980.

[29] Smith A. L., *Principles of Microbiology*, 6th ed., The C.V. Mosby Company, USA, 1969.

[30] Ayhan E., Çocuklarda Streptokokkus Mutans'ın Vertikal (Aile İçi) ve Horizontal (Çevreden) Geçişinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013, 334143.

[31] Karakurt A., 2-Asetilnaftalen Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezleri, Enansiyomer Ayırımları, Antikonvülsan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2004, 158253.

[32] Sevgi F., İndollerin Bazı Dioksim Türevlerinin Sentezi, Mikrodalga ile Furazanlara Dönüştürülmesi ve Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2010, 276328.

[33] Solomons G., Fryhle C., *Organik Kimya*, 7. baskı, Literatür Yayıncılık, İstanbul, 2002.

[34] Erdik E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, 5. baskı, Gazi Kitabevi, Ankara, 2008.

[35] Erdik E., Obalı M., Yüksekışık N., Öktemer A., Pekel T., *Denel Organik Kimya*, 5. Baskı, Gazi Kitabevi, Ankara, 2008.

[36] Balcı M., *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*, 1. baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık-METU Press, Ankara, 2000.

[37] Breitmaier E., Voelter W., *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 254-255, 1987.

[38] Ay M., *Organik Kimyada Araştırma Teknikleri*, A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, Ankara, 1998.

[39] CLSI, *Clinical Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS), Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, CLSI Approved Std. M-7, A-7, USA, 2006.

[40] CLSI, *Clinical Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Fifteenth Informational Supplement, CLSI-M110-S15, Villanova, PA, 2005.

[41] CLSI, *Clinical Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS), Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast*, Approved Standard, CLSI Document M27 A2, 2nd ed., CLSI, Wayne: PA, USA, 2002.

[42] Krüger P., Ueber Abkömmlinge Des Benzenylamidoksimes, *Chem. Ber.*, 1885, **18**, 1053.

[43] Gosenca M., Mravljak J., Gasperlin M., Obreza A., The Design, Synthesis, and Antioxidant Activity of Amphiphilic Oximes and Amidoximes, *Acta Chim. Slov.*, 2013, **60**, 310-322.

[44] Liu K. C., Shelton B. R., Howe R. K., A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors), *J. Org. Chem.*, 1980, **45**(19), 3916-3918.

[45] Kara Y. S., Nitril Oksit ve Amidoksim Kullanarak Yeni Hetero Halkalı Bileşiklerin Sentezi, Doktora Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2009, 233138.

[46] Yale H. L., Novel Boron Heterocycles. 2,3-Dihydro-1,3,5,2-oxadiazaboroles, 1,2-dihydro-1,3,2-benzodiazoborine-3-oxide, and 3,4-dihydro-2*H*-1,2,4,3-benzothiadiazaborine-1,1-dioxide, *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, **8**(2), 205-208.

[47] Dürüst Y., Dürüst N., Akcan M., Potentiometric Study of Acid-Base Equilibria of 3,5-disubstituted 1,2,4,5-oxadiazaboroles in Nonaqueous Media, *J. Chem. Eng. Data*, 2007, **52**, 718-720.

[48] Sheldrick G. M., A Short History of SHELX, *Acta Cryst.*, 2008, **A64**(1), 112-122.

[49] Farrugia L. J., *WINGX* Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837-838.

[50] Pople J. A., Schlegel H. B., Krishnan R., Defrees D. J., Binkley J. S., Frisch M. J., Whiteside R. A., Molecular Orbital Studies of Vibrational Frequancies, *Int. J. Quantum Chem.*, 1981, **15**, 269-278.

[51] Hansch C., Leo A., Taft R. W., A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165-195.

[52] Crews P., Rodriguez J., Jaspars M., *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, Inc., New York, 1998.

[53] Das B. C., Tang X. Y., Rogler P., Evans T., Design and Synthesis of 3,5-disubstituted Boron-Containing 1,2,4-oxadiazoles as Potential Combretastatin A-4 (CA-4) Analogs, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 3947-3950.

[54] Jabbour A., Steinberg D., Dembitsky V. M., Moussaieff A., Zaks B., Srebnik M., Synthesis and Evaluation of Oxazaborolidines for Antibacterial Activity Against *Streptococcus mutans*, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 2409-2410.

[55] Becke A. D., Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648-5652.

[56] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A. et al., *Gaussian 03Revision B. 05*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2004.

[57] Hypercube Inc., *HyperChem 7.2 for Windows*, Hypercube Inc., USA, 2002.

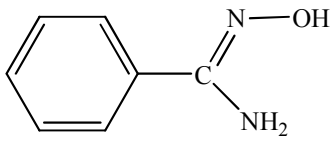
[58] Ferreira A. M., Krishnamurthy M., Moore B. M., Finkelstein D., Bashford D., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) for a Series of Novel Cannabinoid Derivatives Using Descriptors Derived from Semi-Empirical Quantum-Chemical Calculations, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2009, **17**, 2598-2606.

[59] Hansch C., Leo A., Unger S. H., Kim K. H., Nikaitani D., Lien E. J., Aromatic Substituent Constants for Structure-Activity Correlations, *J. Med. Chem.*, 1973, **16**(11), 1207-1216.

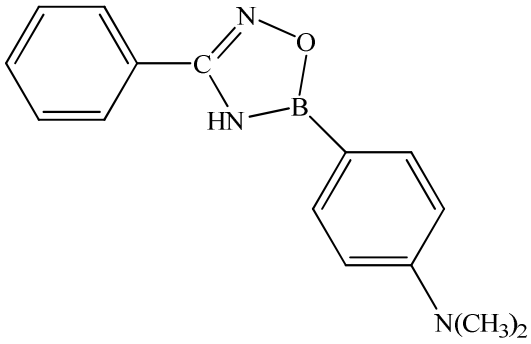
[60] Milios C. J., Stamatatos T. C., Perlepes S. P., The Coordination Chemistry of Pyridyl Oximes, *Polyhedron*, 2006, **25**(1), 134-194.

EKLER

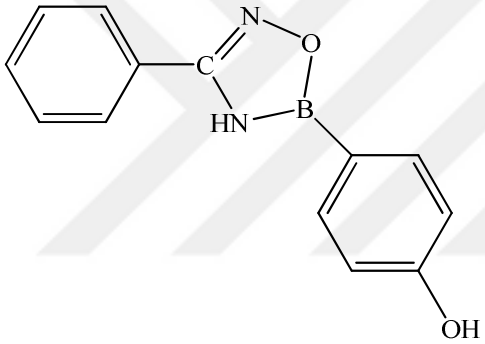
Ek-A Formüller Tablosu



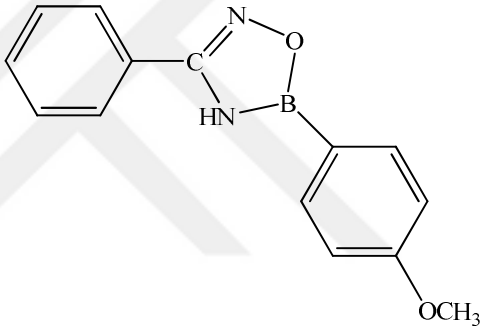
(1)



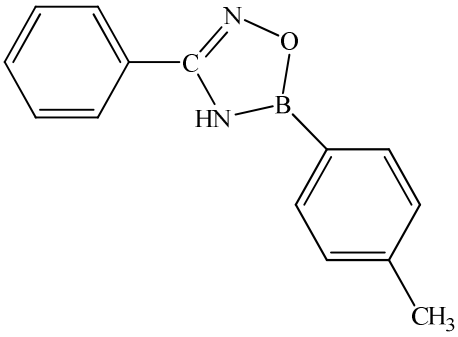
(2a)



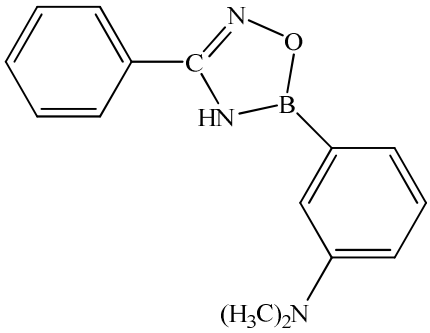
(2b)



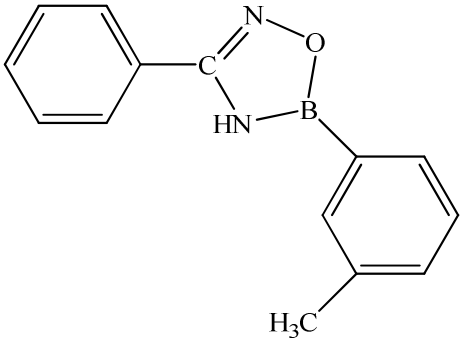
(2c)



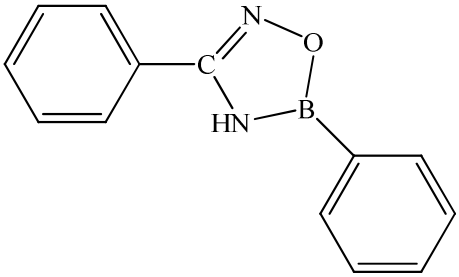
(2d)



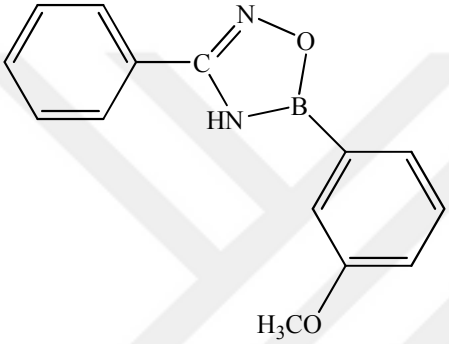
(2e)



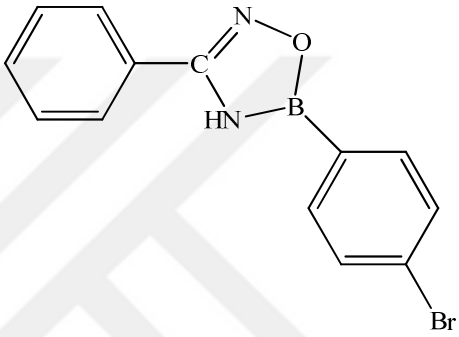
(2f)



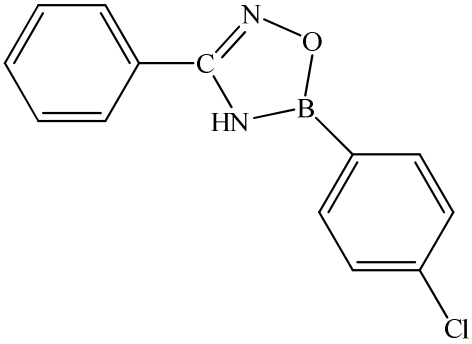
(2g)



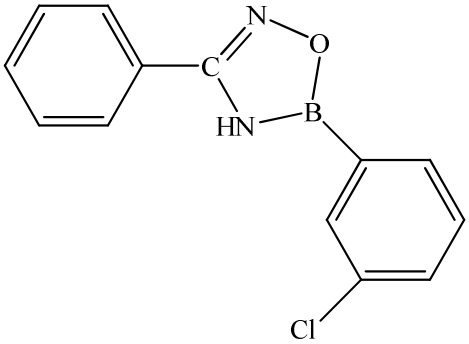
(2h)



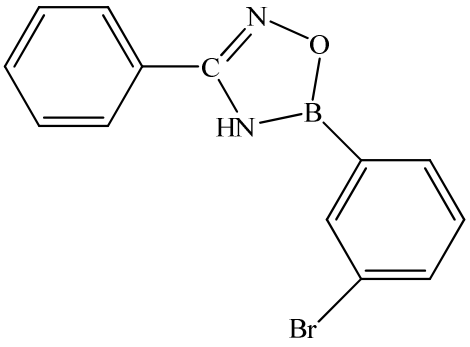
(2i)



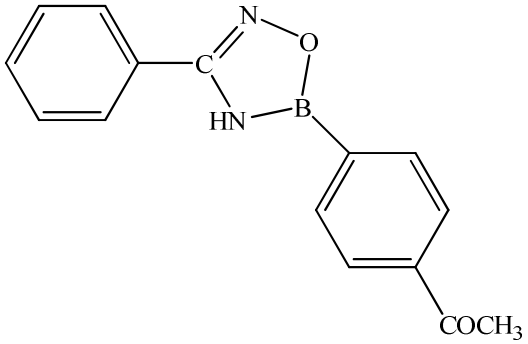
(2j)



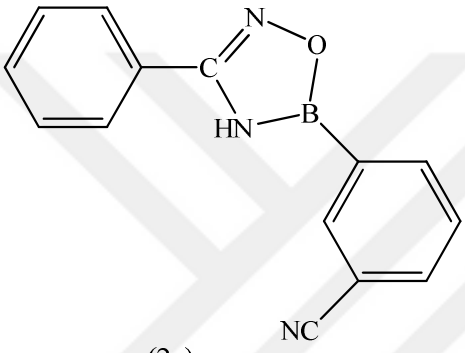
(2k)



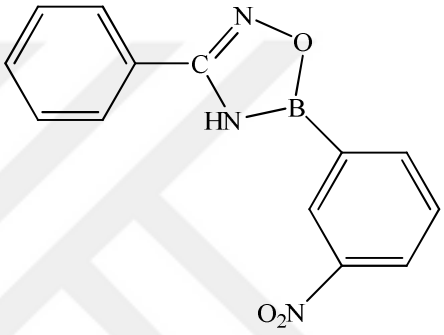
(2l)



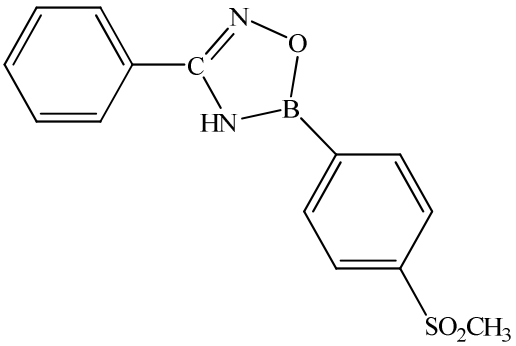
(2m)



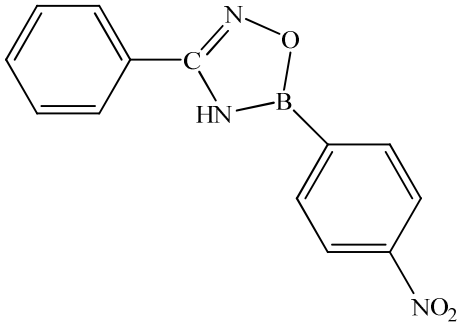
(2n)



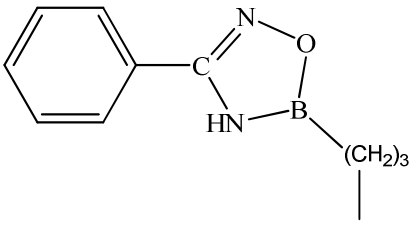
(2o)



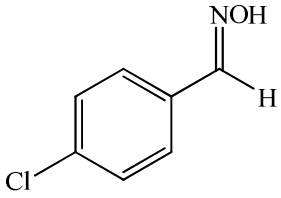
(2p)



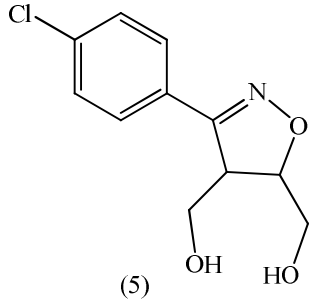
(2r)



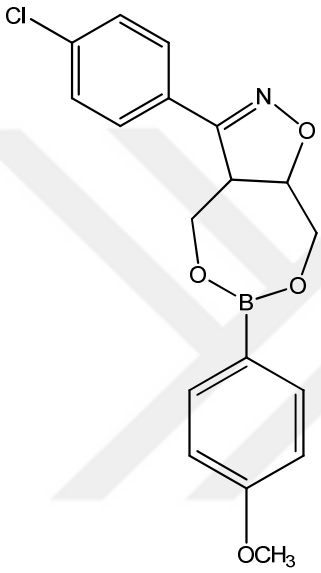
(2s)



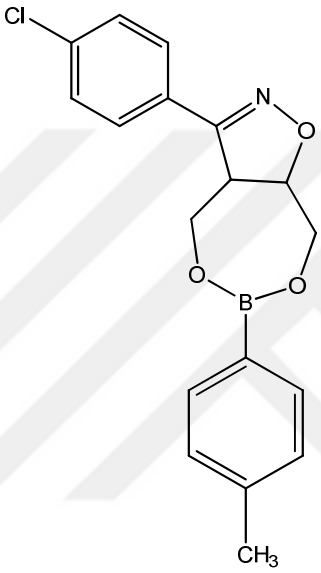
(4)



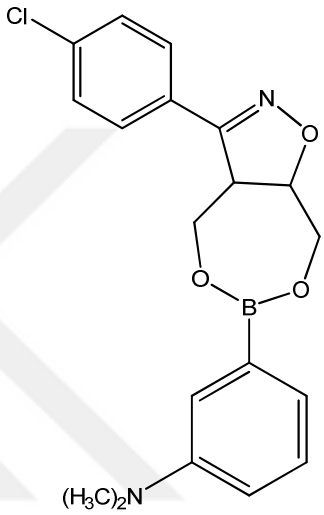
(5)



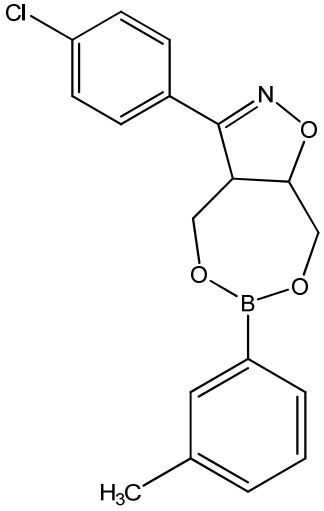
(6a)



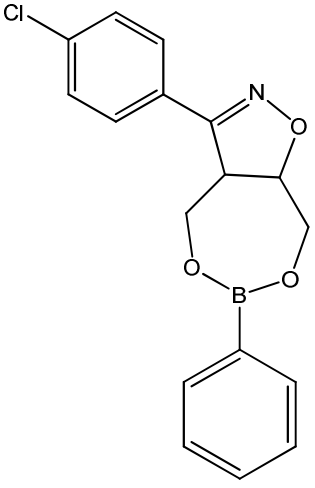
(6b)



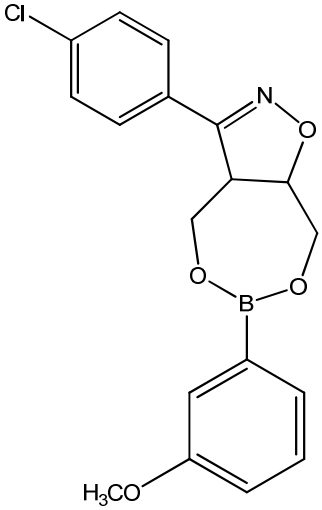
(6c)



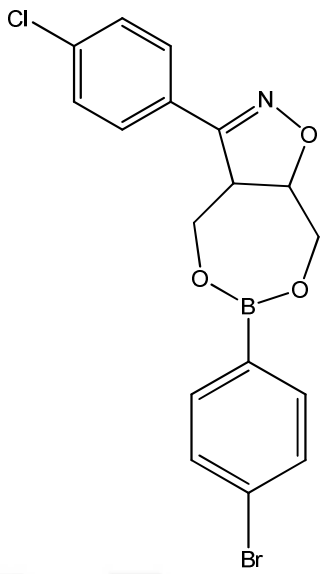
(6d)



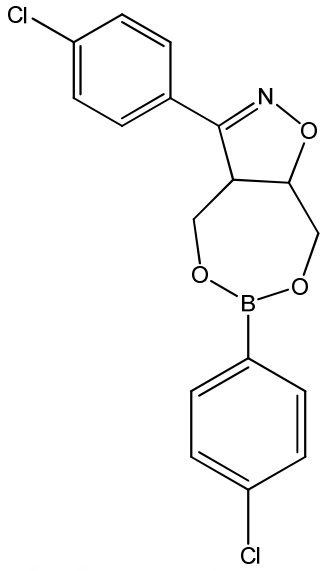
(6e)



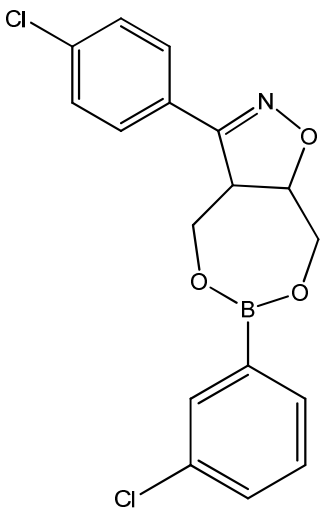
(6f)



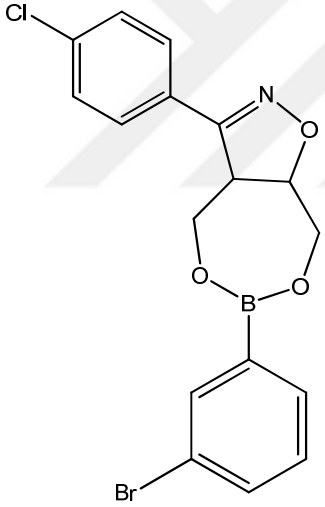
(6g)



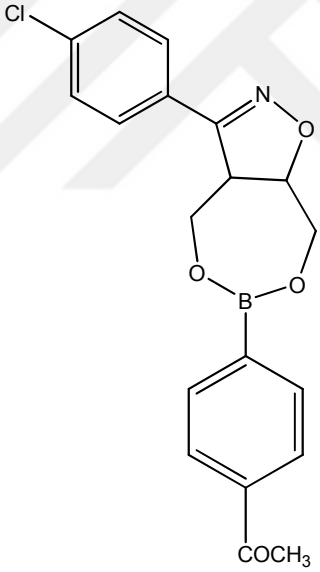
(6h)



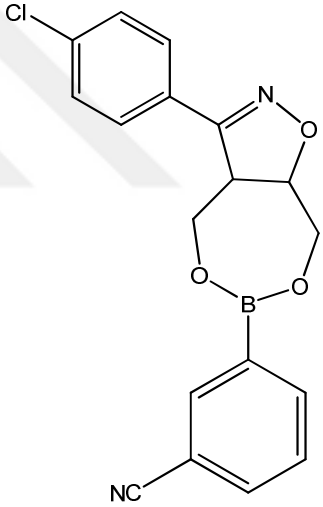
(6i)



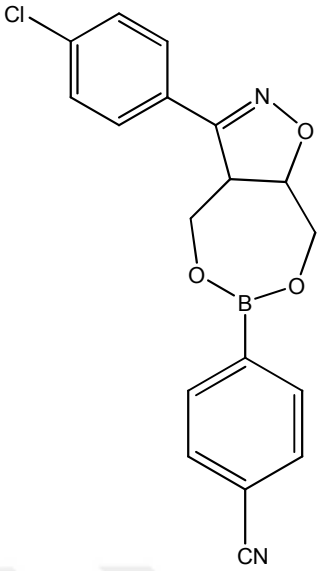
(6j)



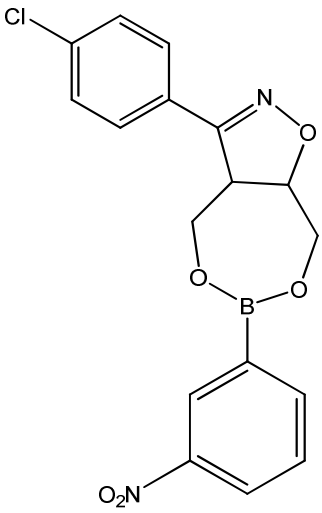
(6k)



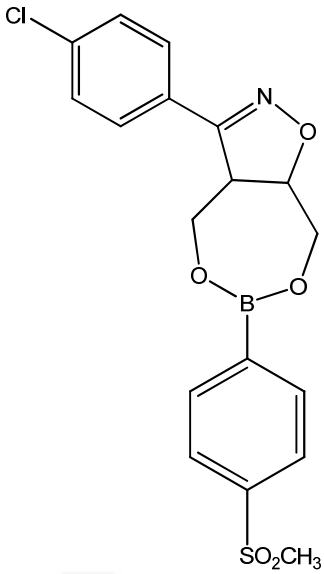
(6l)



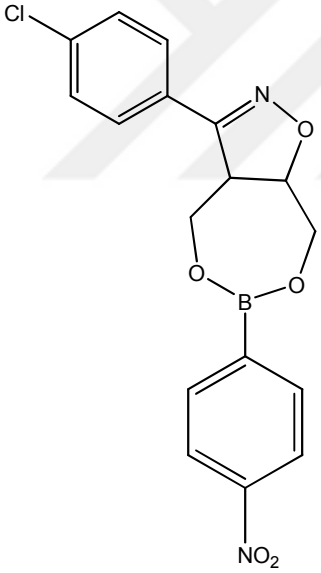
(6m)



(6n)

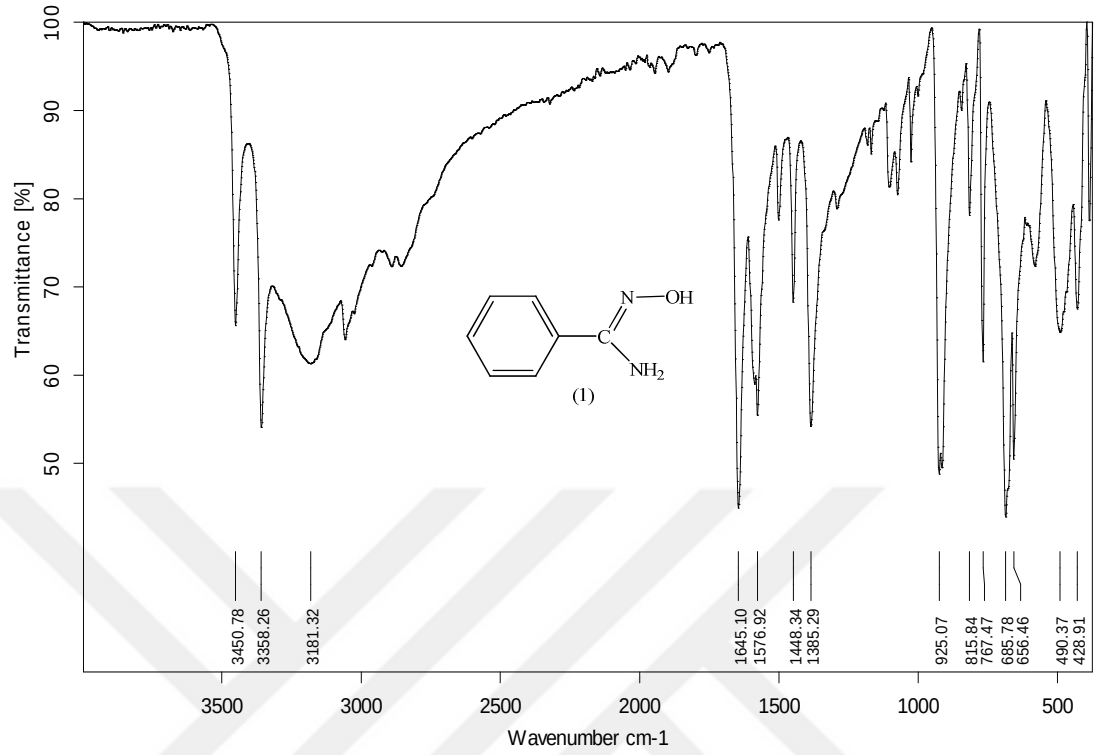


(6o)

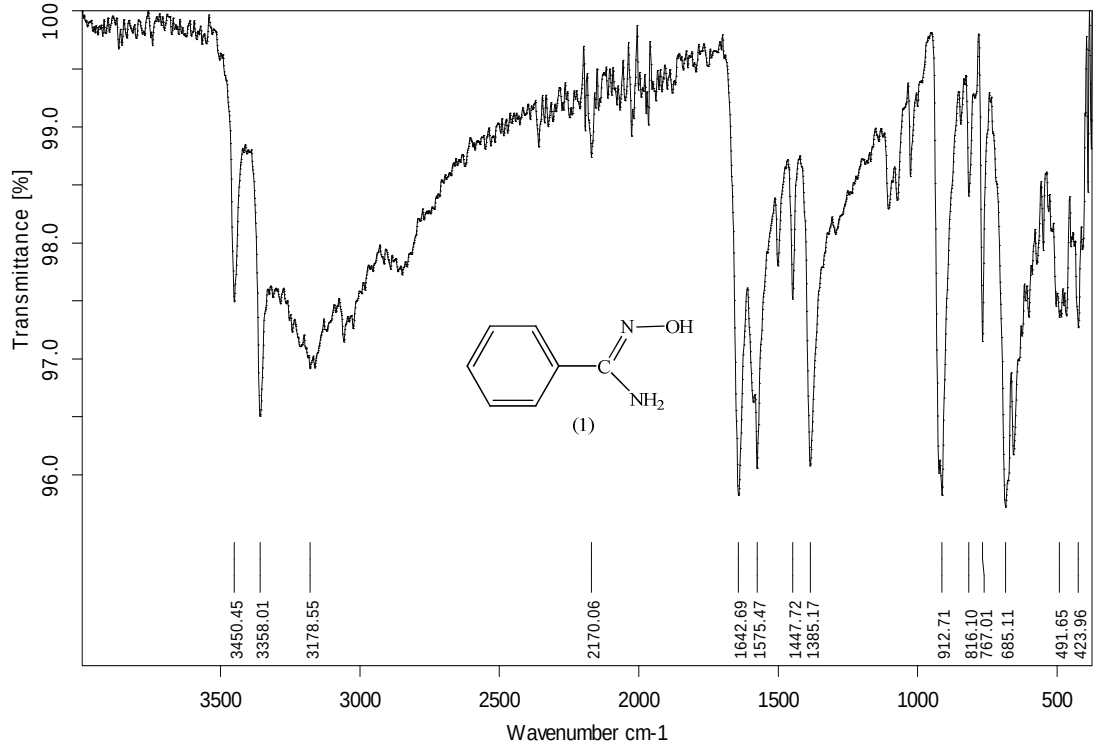


(6p)

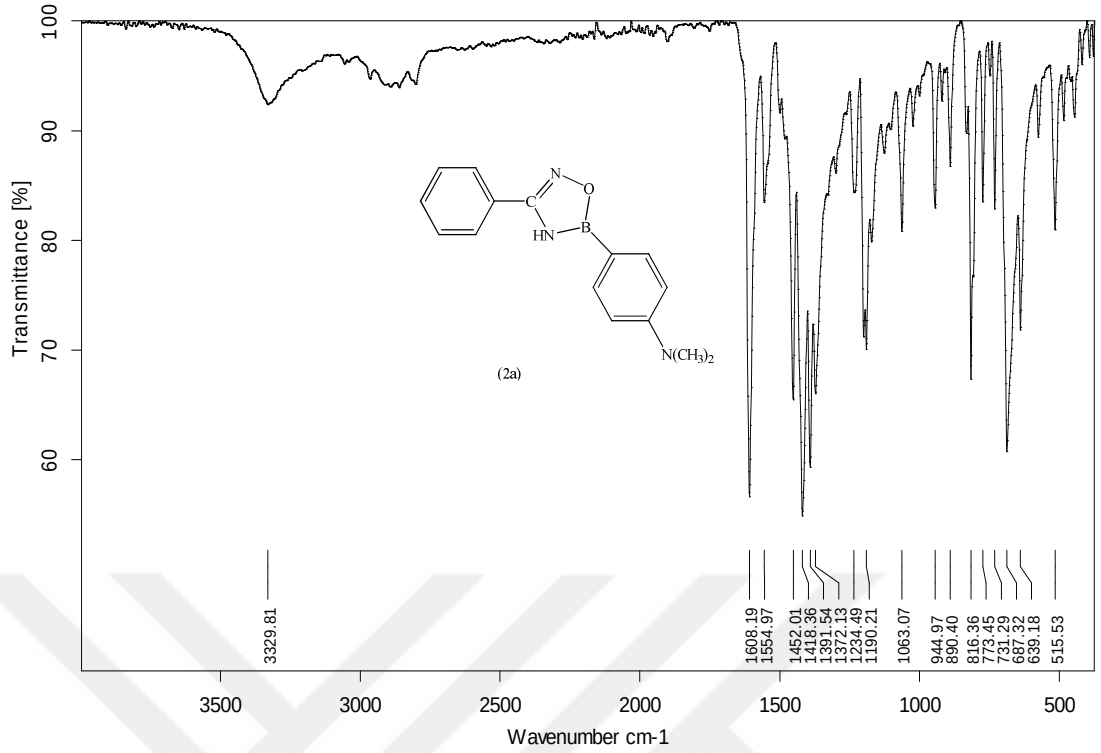
Ek-B IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



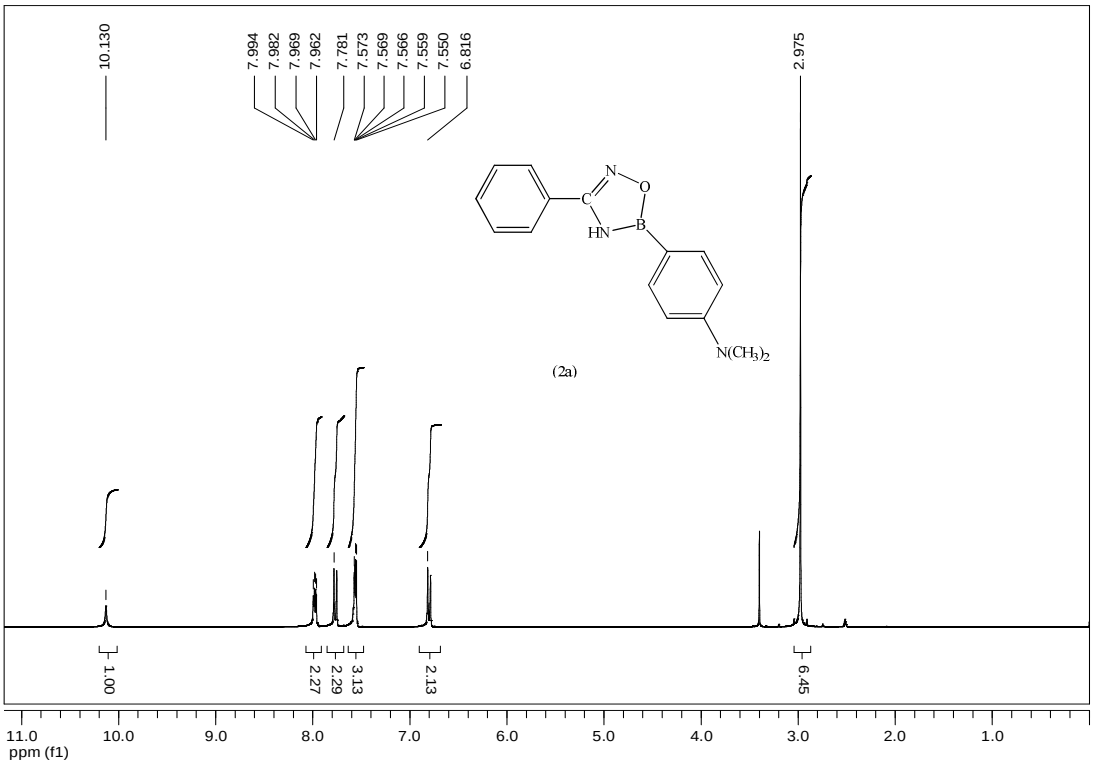
Şekil B.1. Benzamidoksim (1)'in IR spektrumu



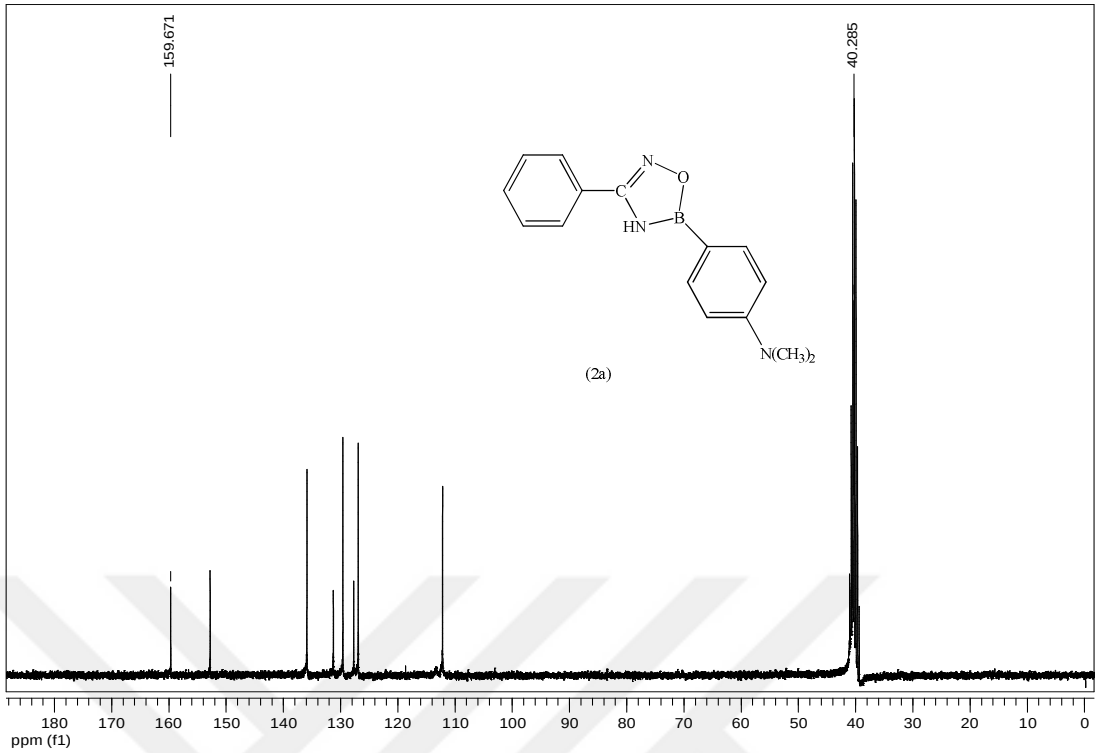
Şekil B.2. Benzamidoksim (1)'in IR spektrumu



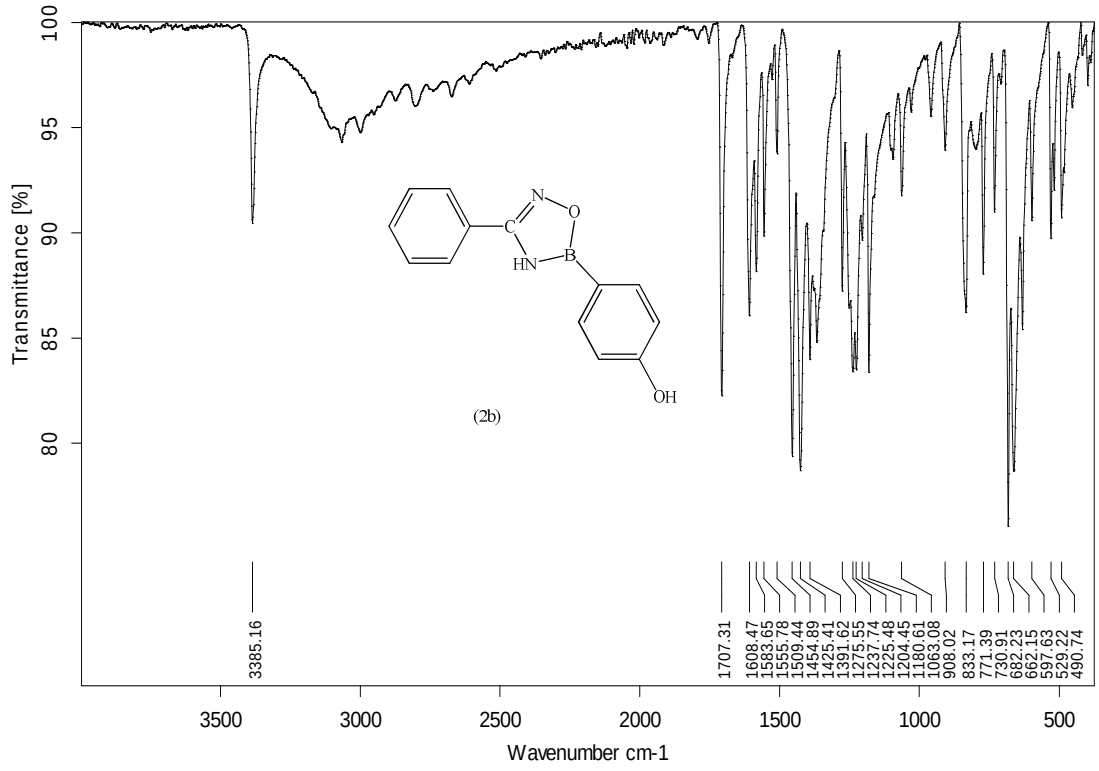
Şekil B.3. 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a)'un IR spektrumu



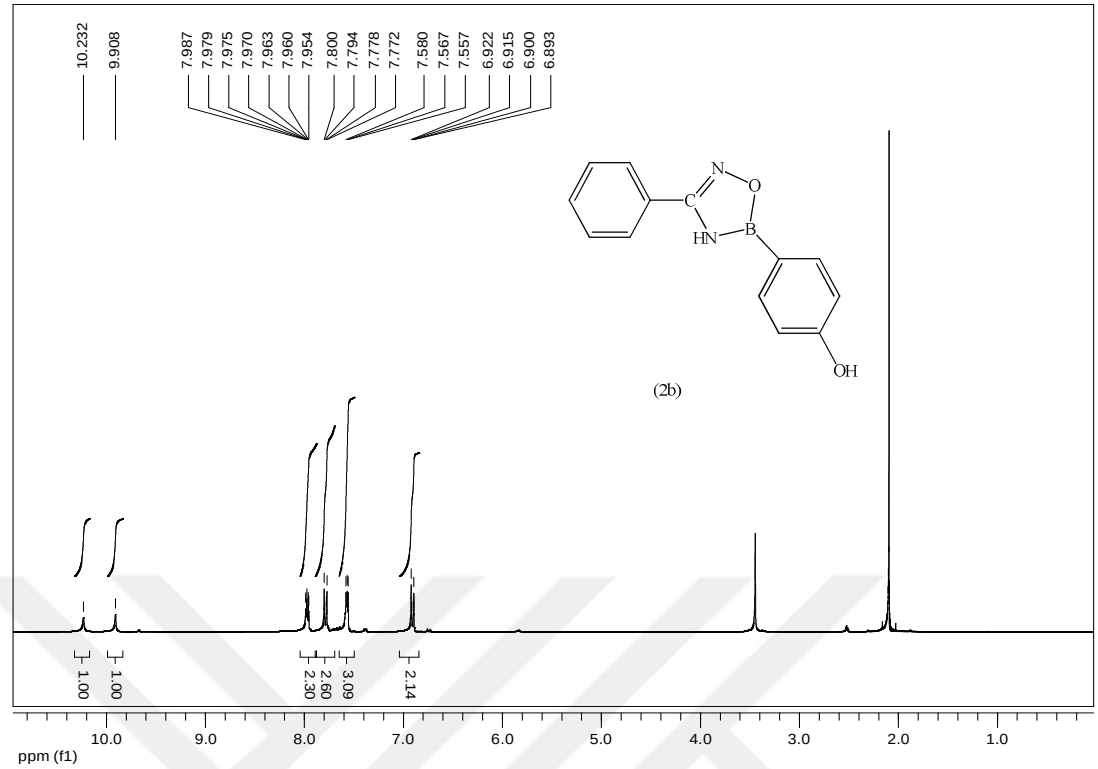
Şekil B.4. 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a)'un ^{1}H NMR spektrumu



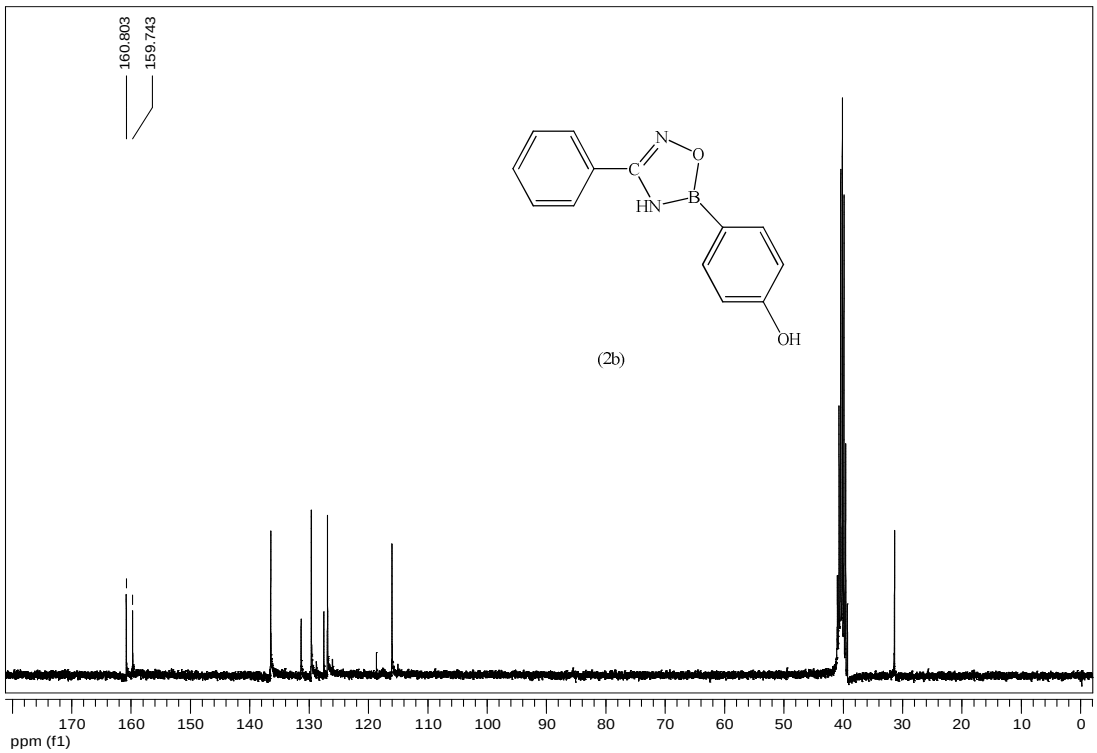
Şekil B.5. 5-(4-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2a)'un ^{13}C NMR spektrumu



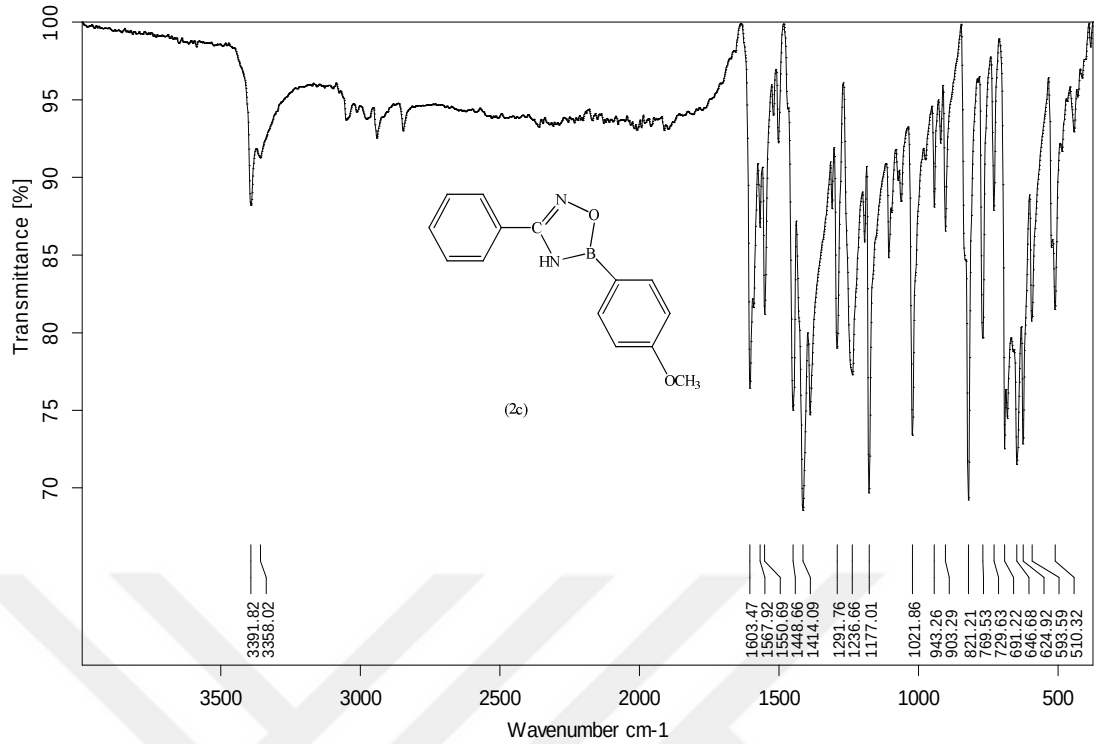
Şekil B.6. 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b)'un IR spektrumu



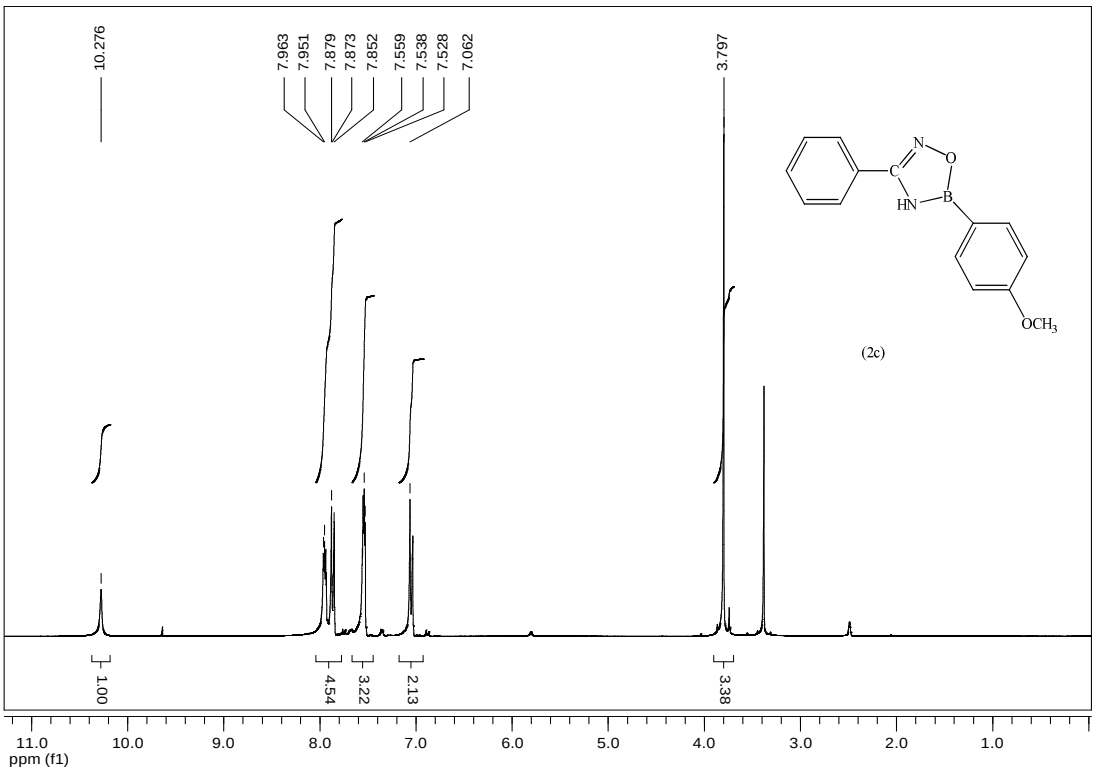
Şekil B.7. 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b)'un ^{1}H NMR spektrumu



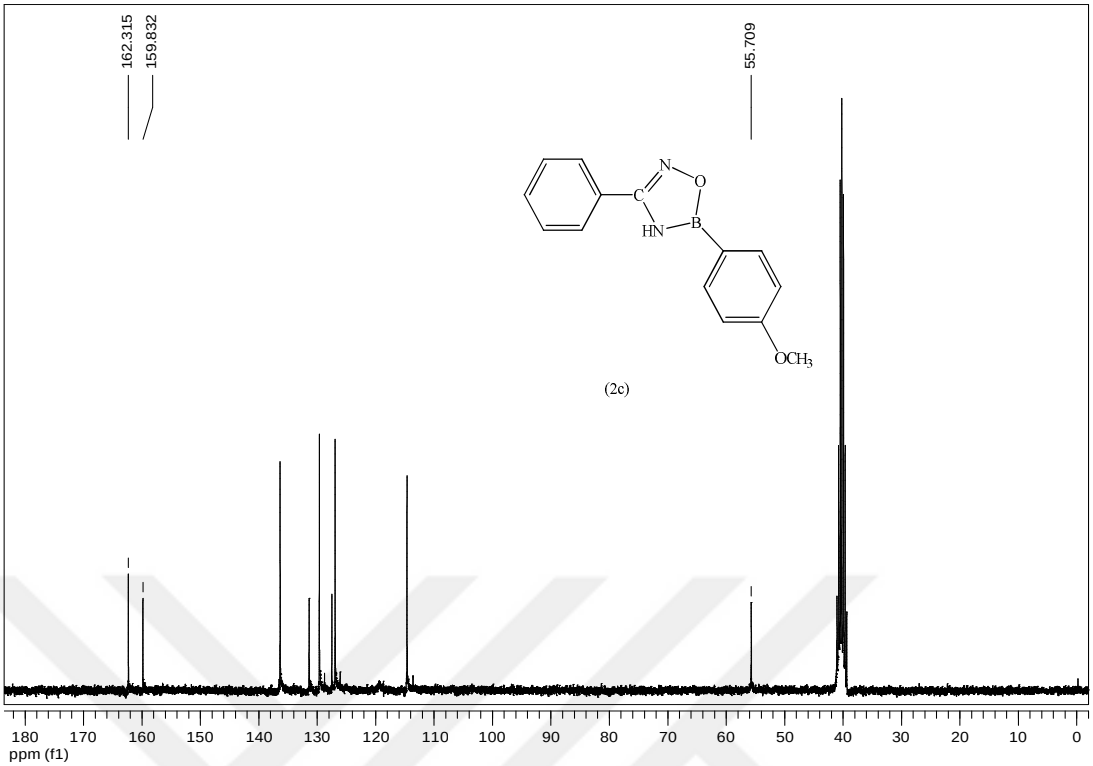
Şekil B.8. 5-(4-hidroksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2b)'un ^{13}C NMR spektrumu



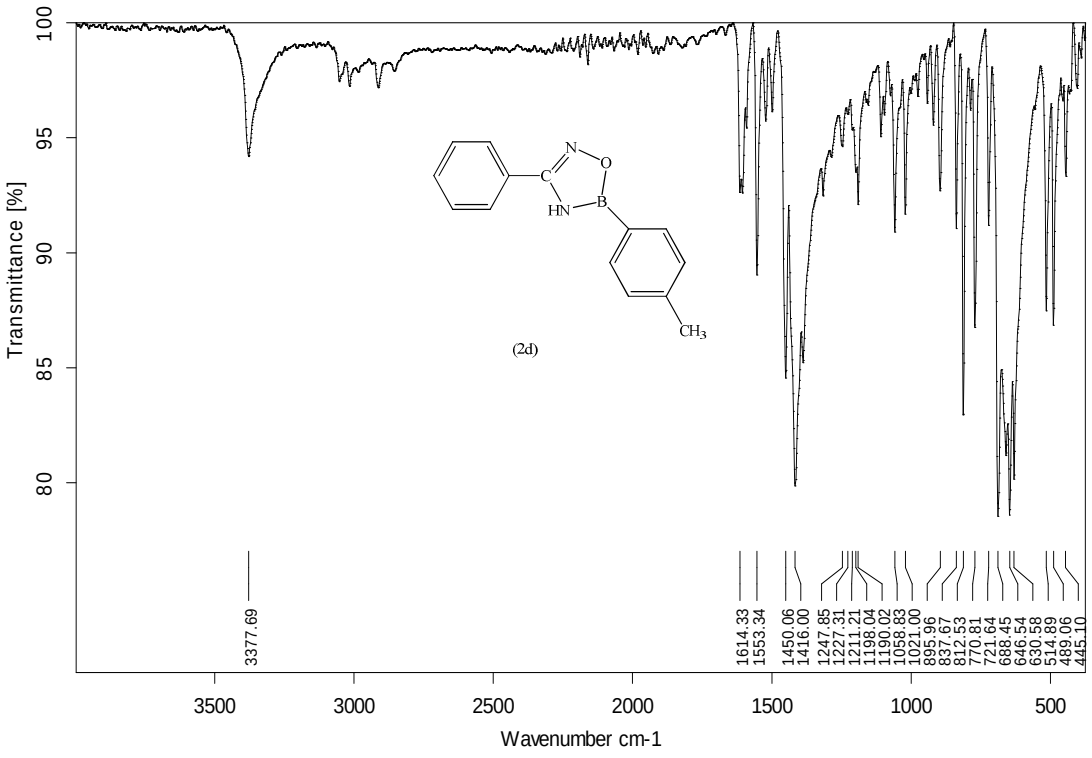
Şekil B.9. 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c)'un IR spektrumu



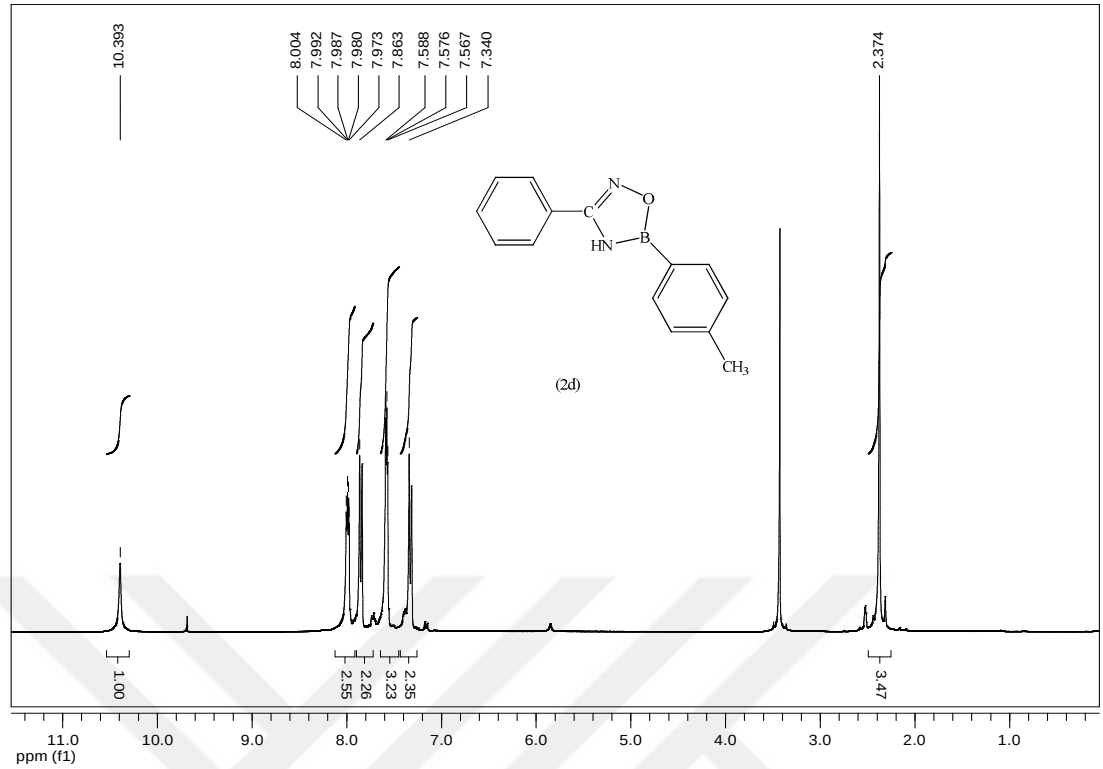
Şekil B.10. 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c)'un ^{1}H NMR spektrumu



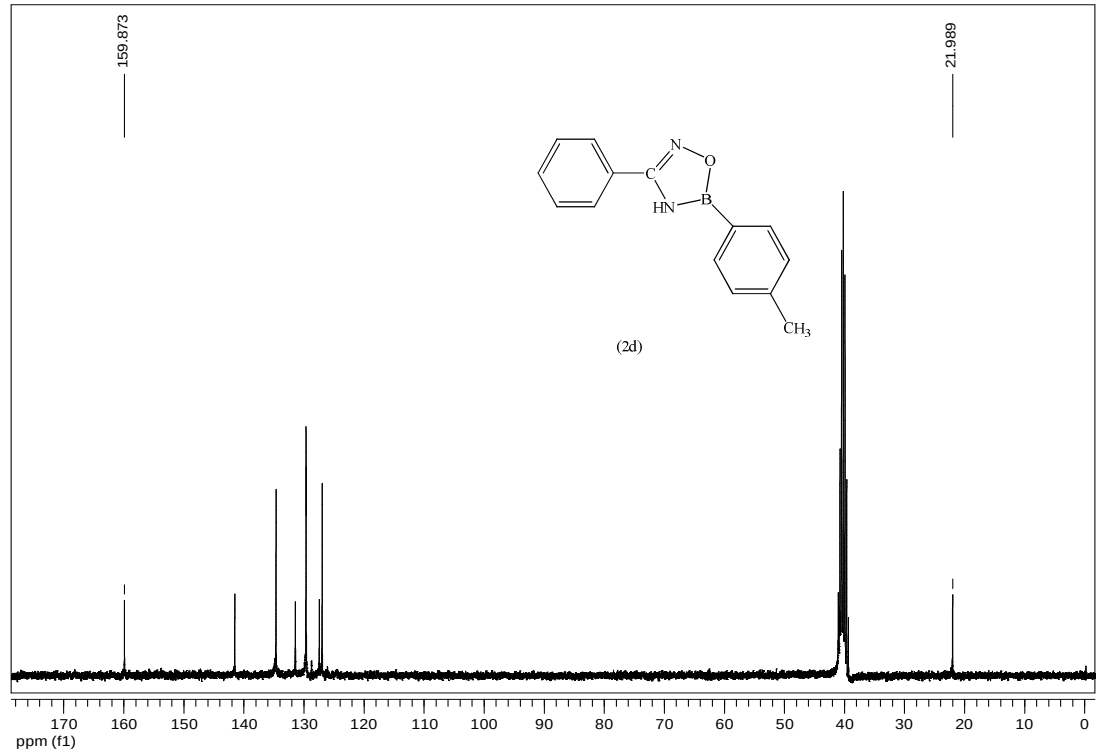
Şekil B.11. 5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2c)'un ^{13}C NMR spektrumu



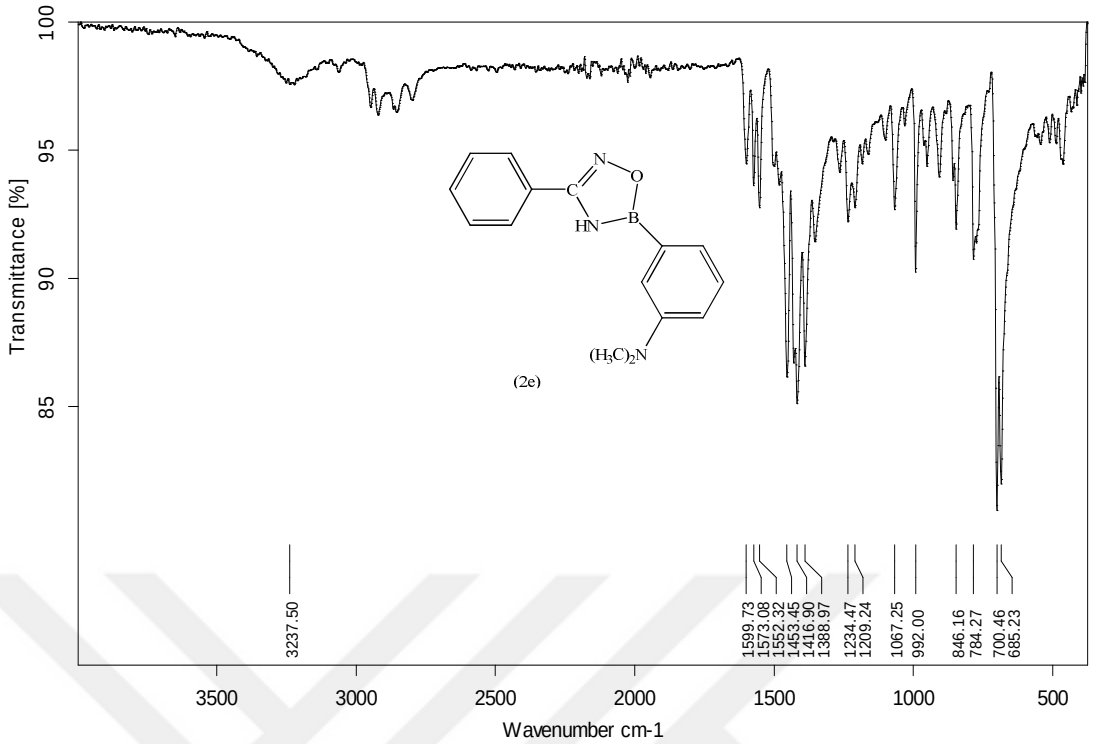
Şekil B.12. 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d)'un IR spektrumu



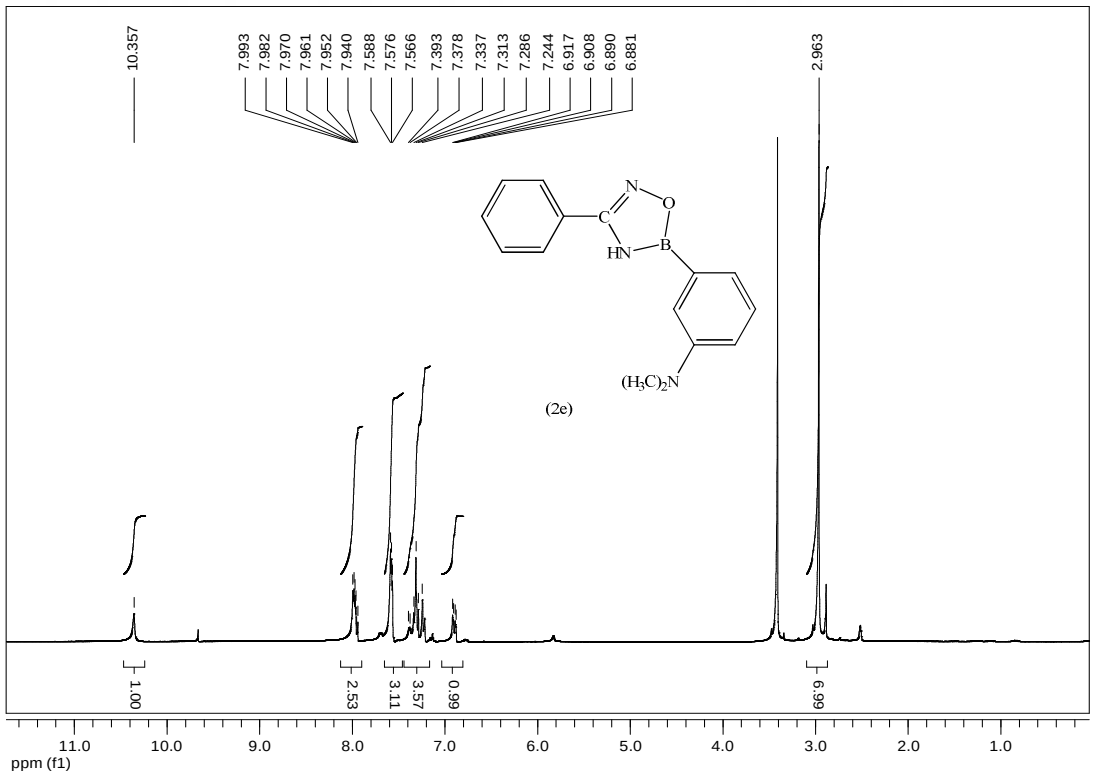
Şekil B.13. 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d)'un ^{1}H NMR spektrumu



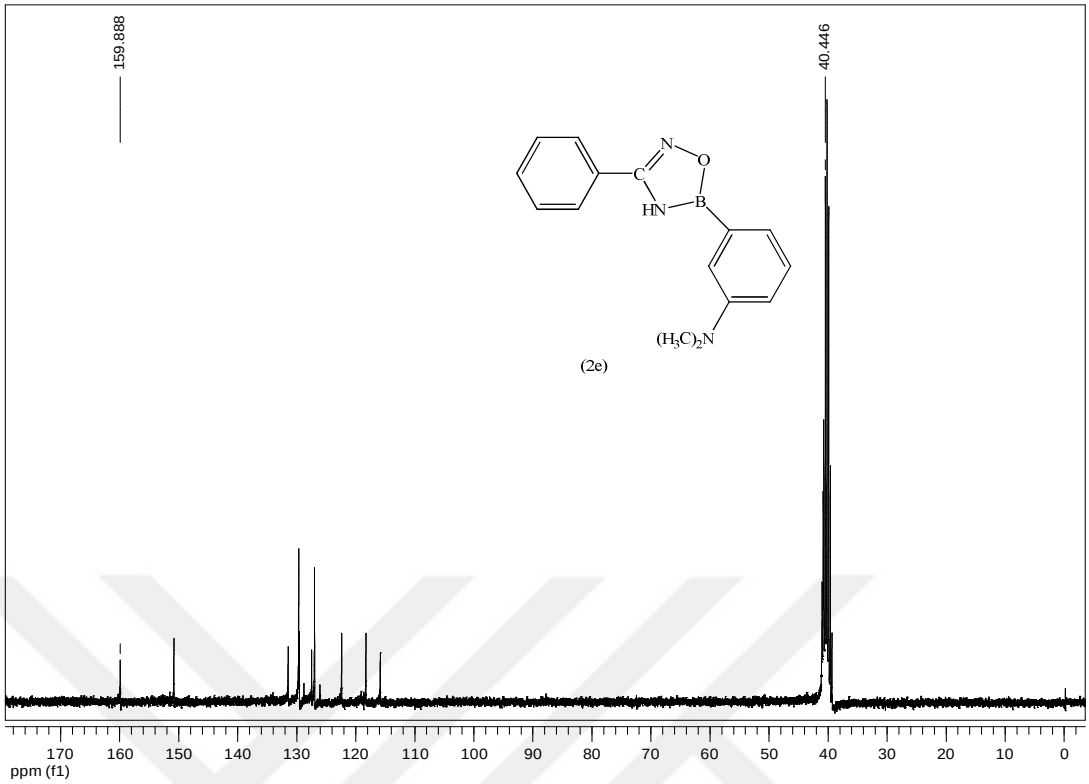
Şekil B.14. 5-(*p*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2d)'un ^{13}C NMR spektrumu



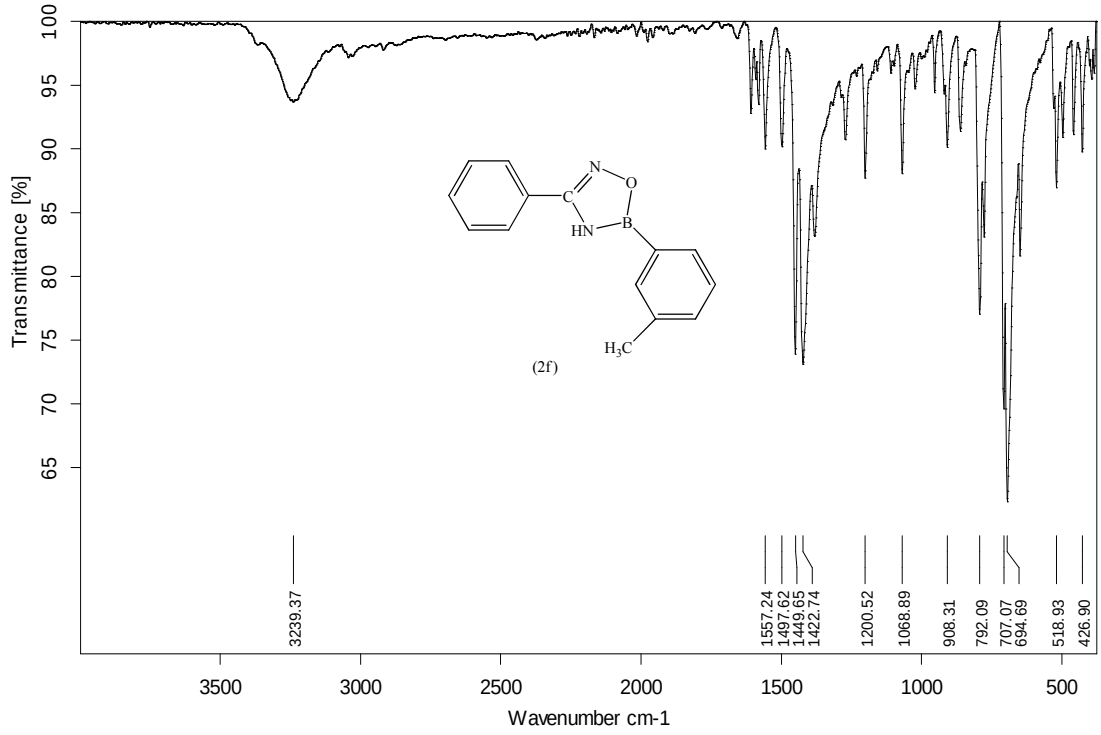
Şekil B.15. 5-(3-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e)'un IR spektrumu



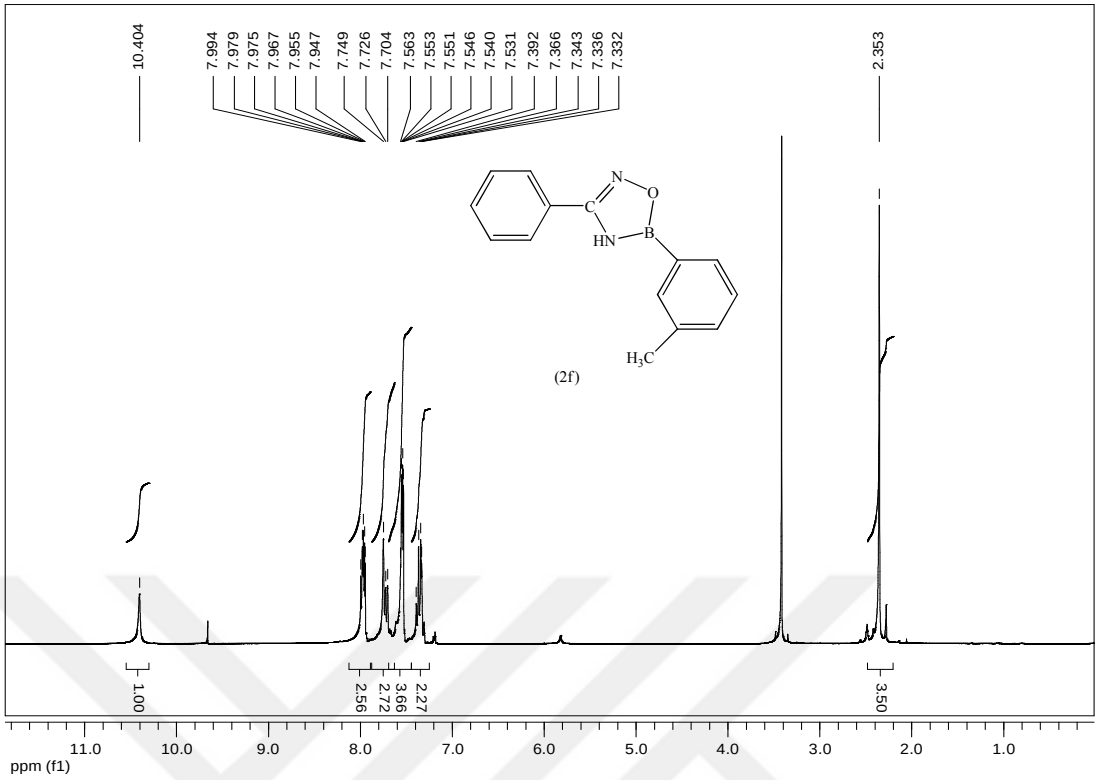
Şekil B.16. 5-(3-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e)'un ^{1}H NMR spektrumu



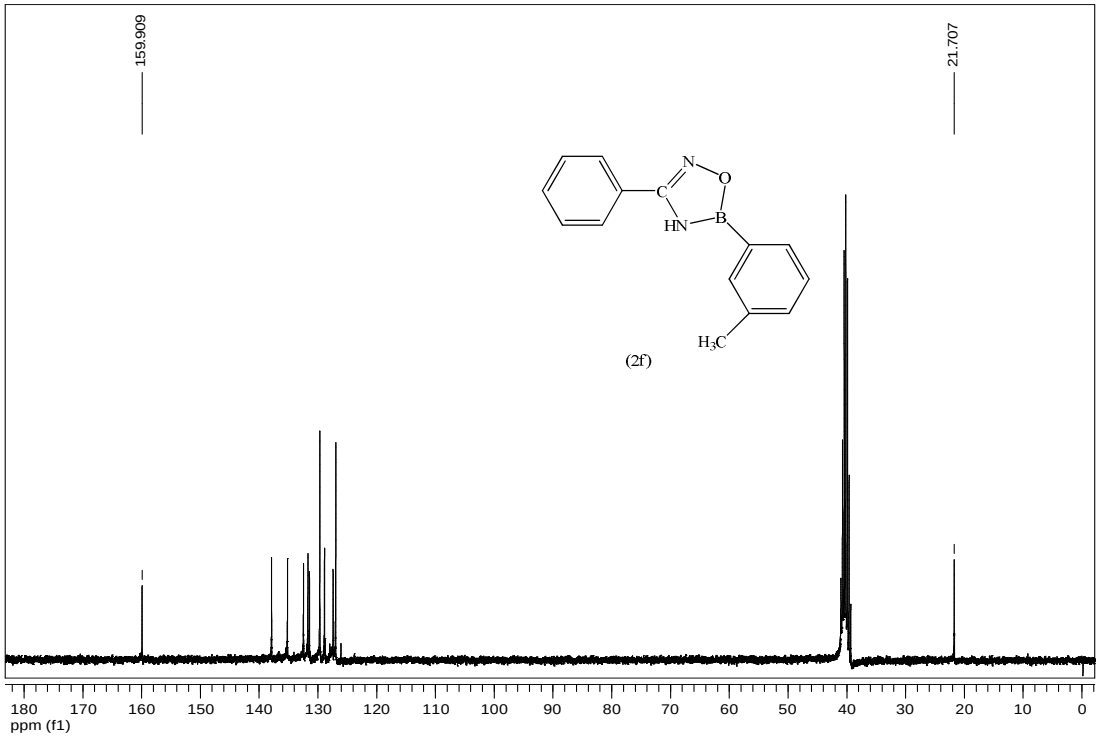
Şekil B.17. 5-(3-*N*,*N*-dimetilaminofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2e)'un ^{13}C NMR spektrumu



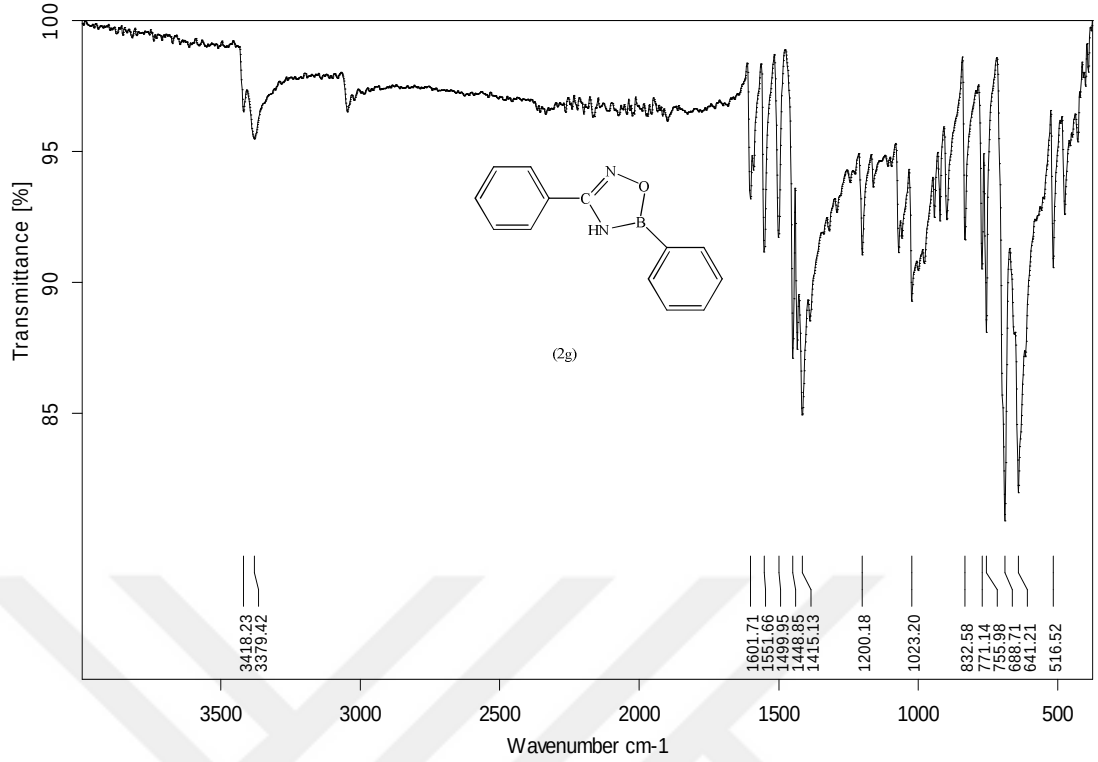
Şekil B.18. 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f)'un IR spektrumu



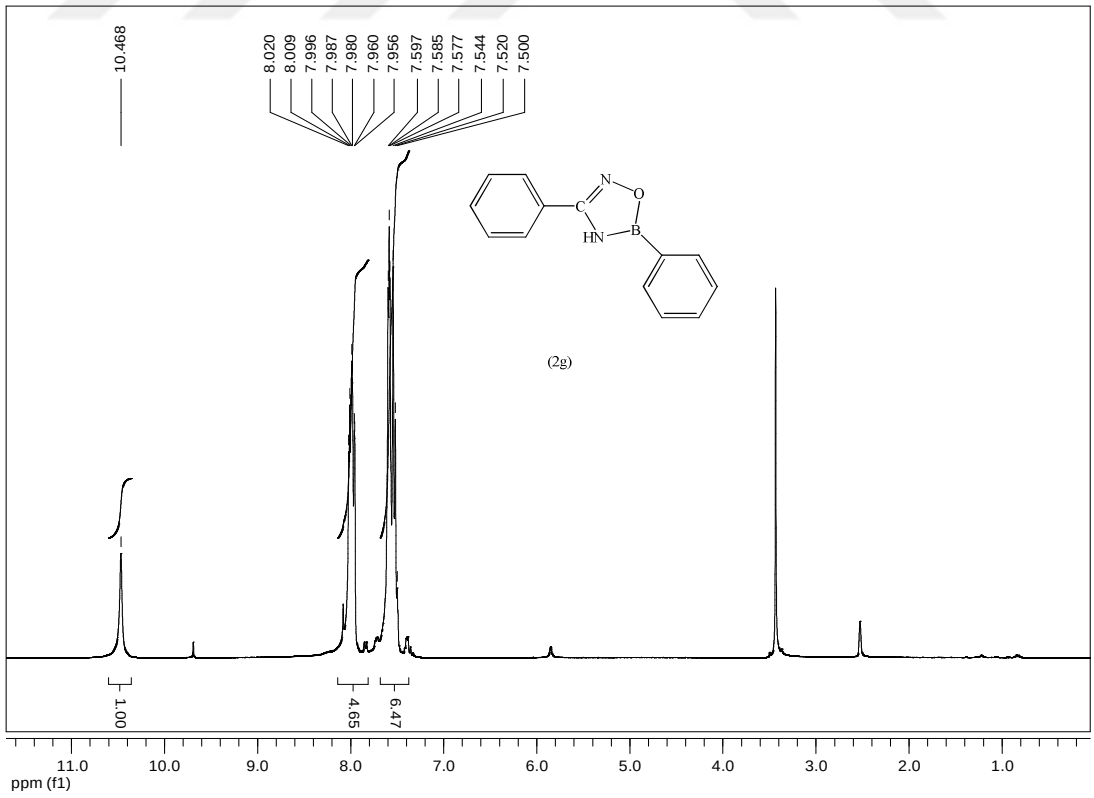
Şekil B.19. 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f)'un ^{1}H NMR spektrumu



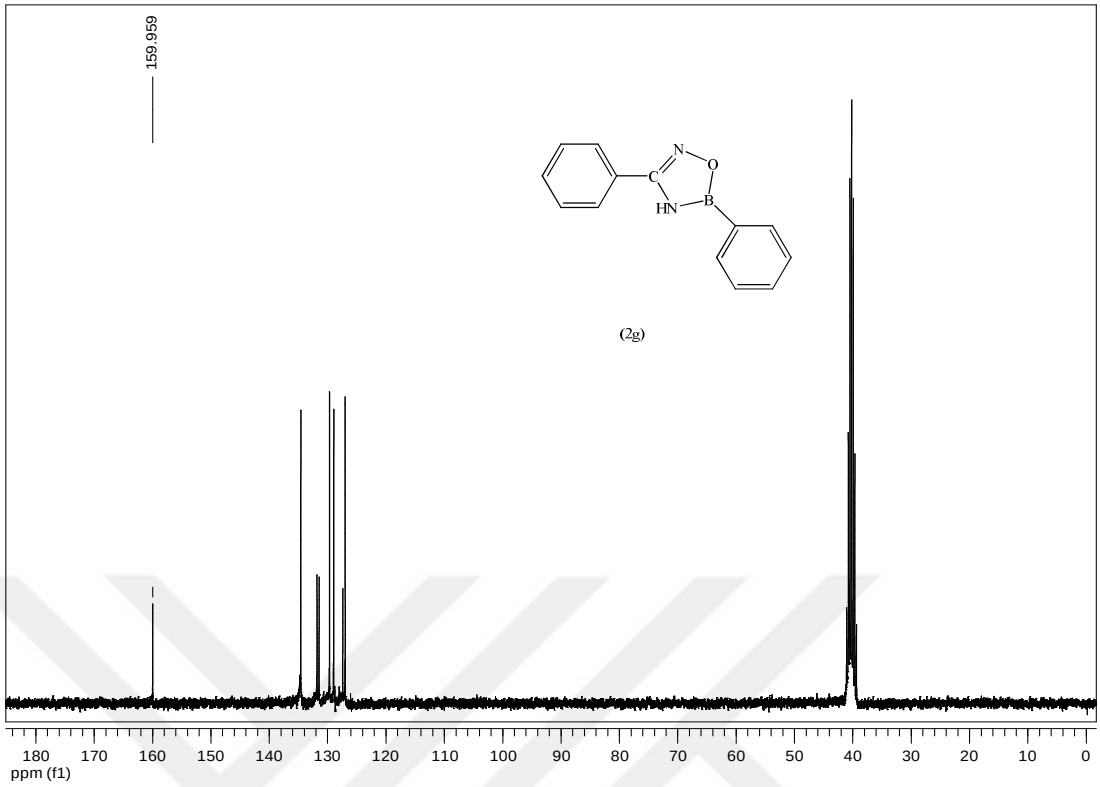
Şekil B.20. 5-(*m*-tolil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2f)'un ^{13}C NMR spektrumu



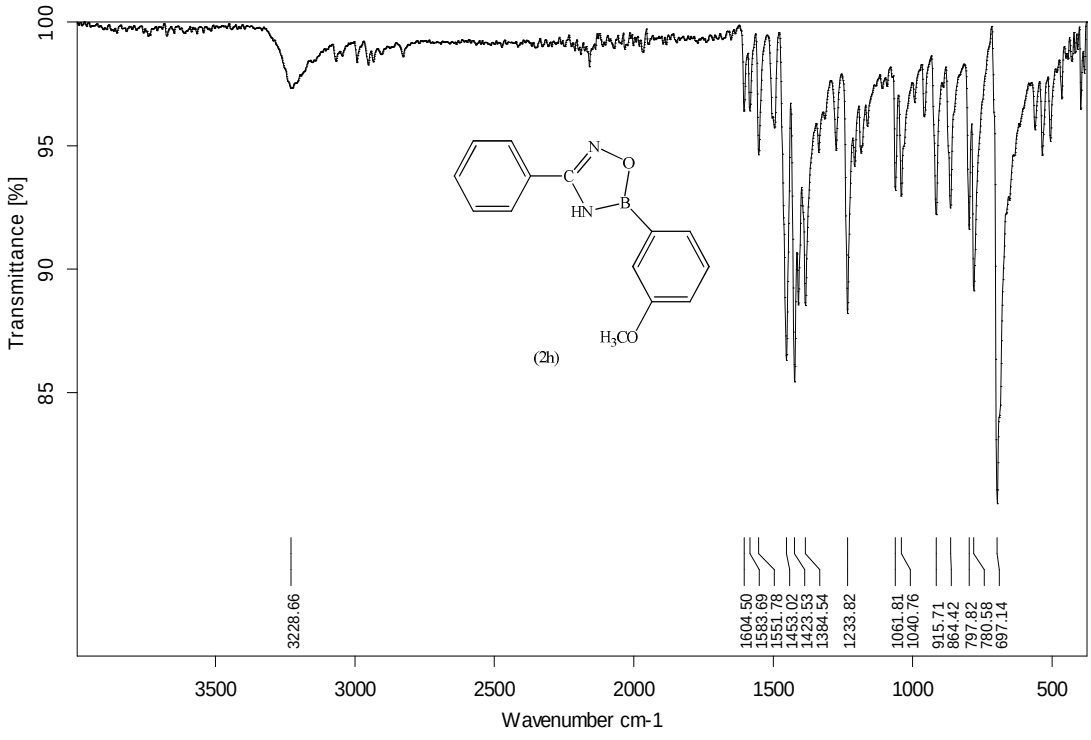
Şekil B.21. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g)'un IR spektrumu



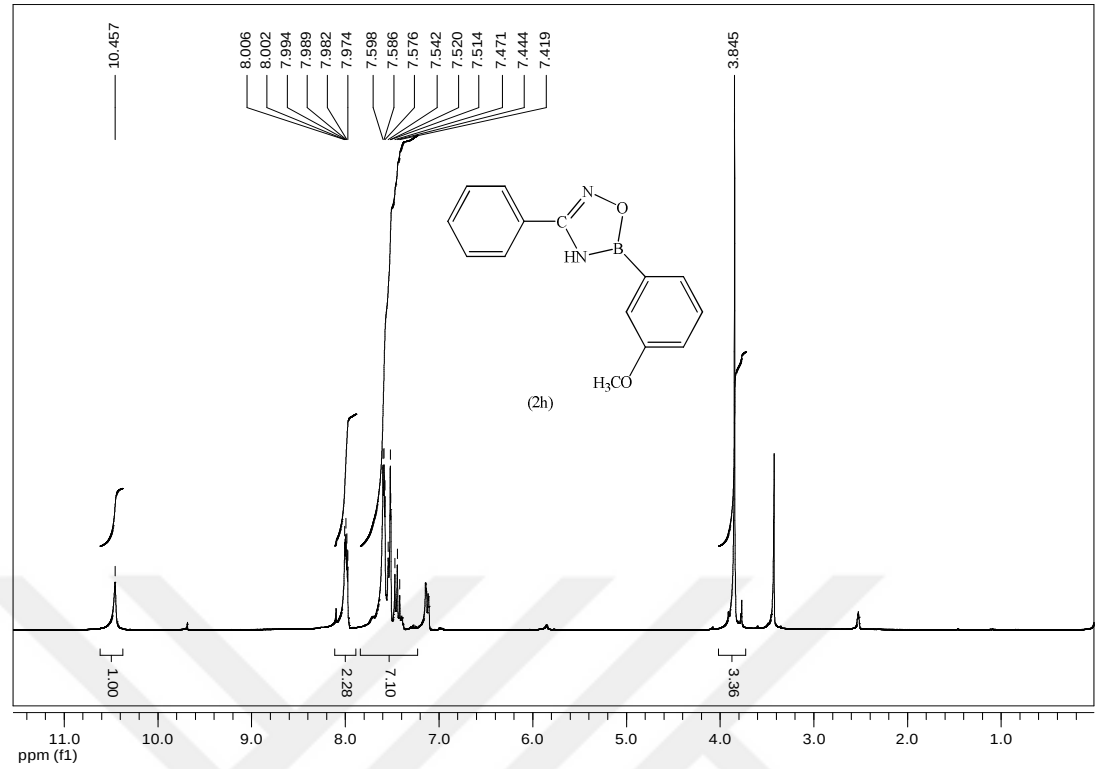
Şekil B.22. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g)'un ^{1}H NMR spektrumu



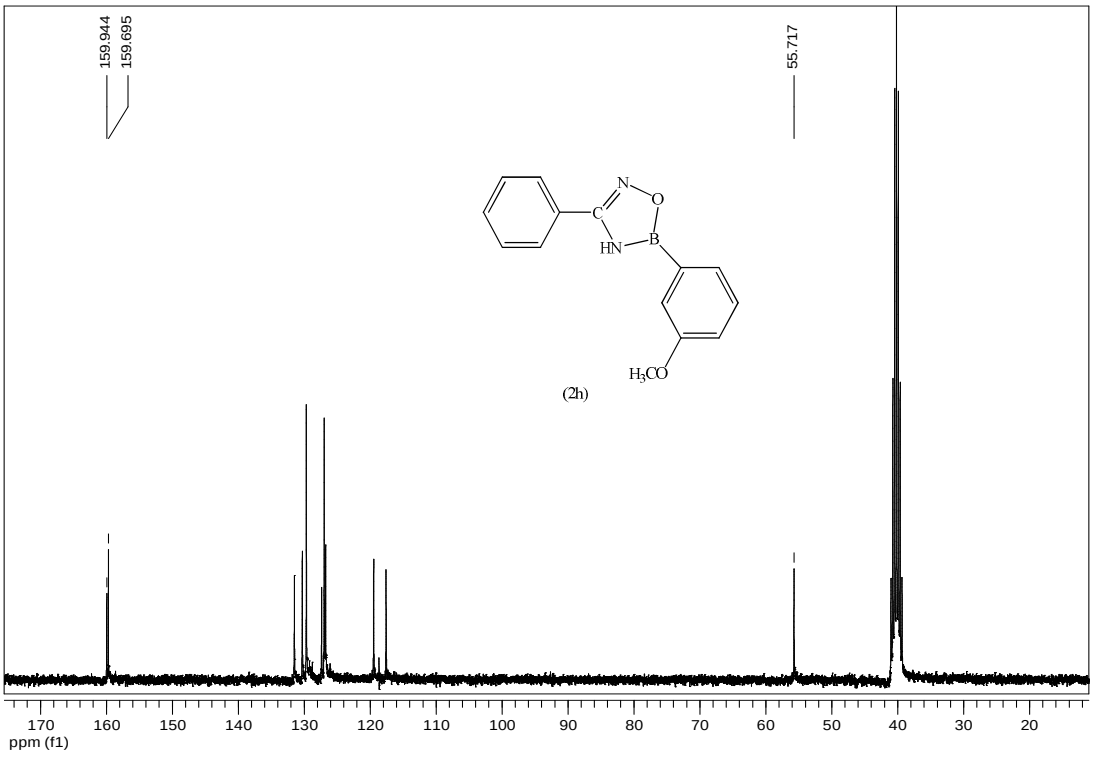
Şekil B.23. 3,5-difenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2g)'un ^{13}C NMR spektrumu



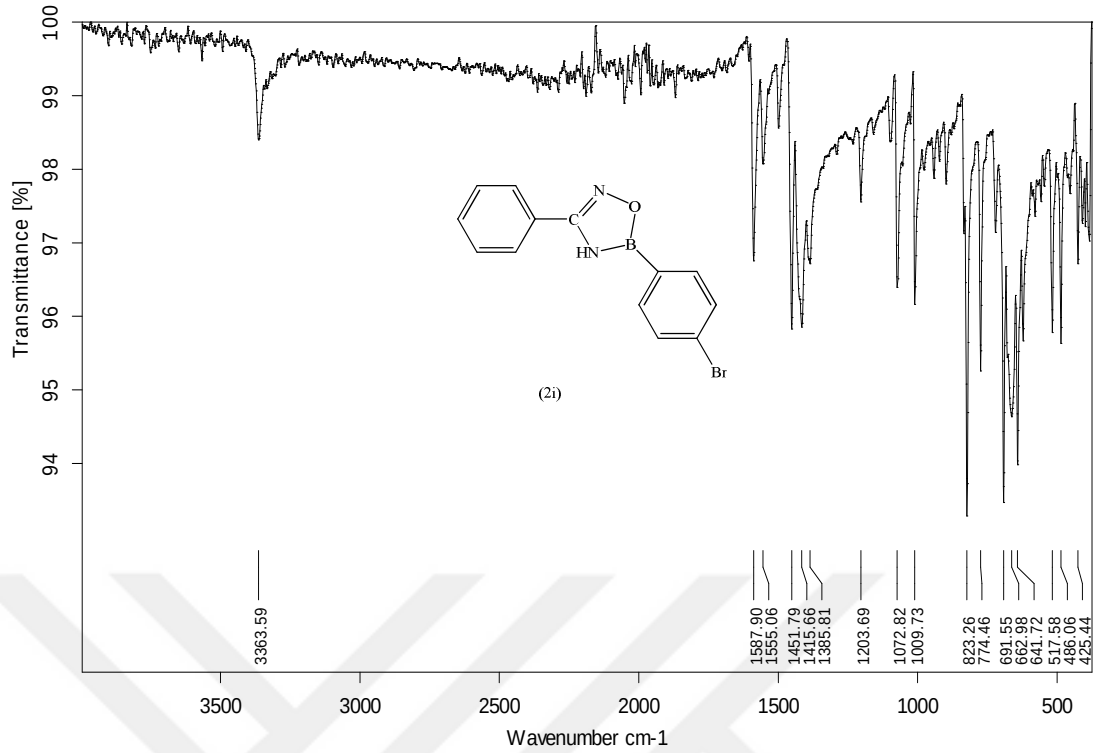
Şekil B.24. 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h)'un IR spektrumu



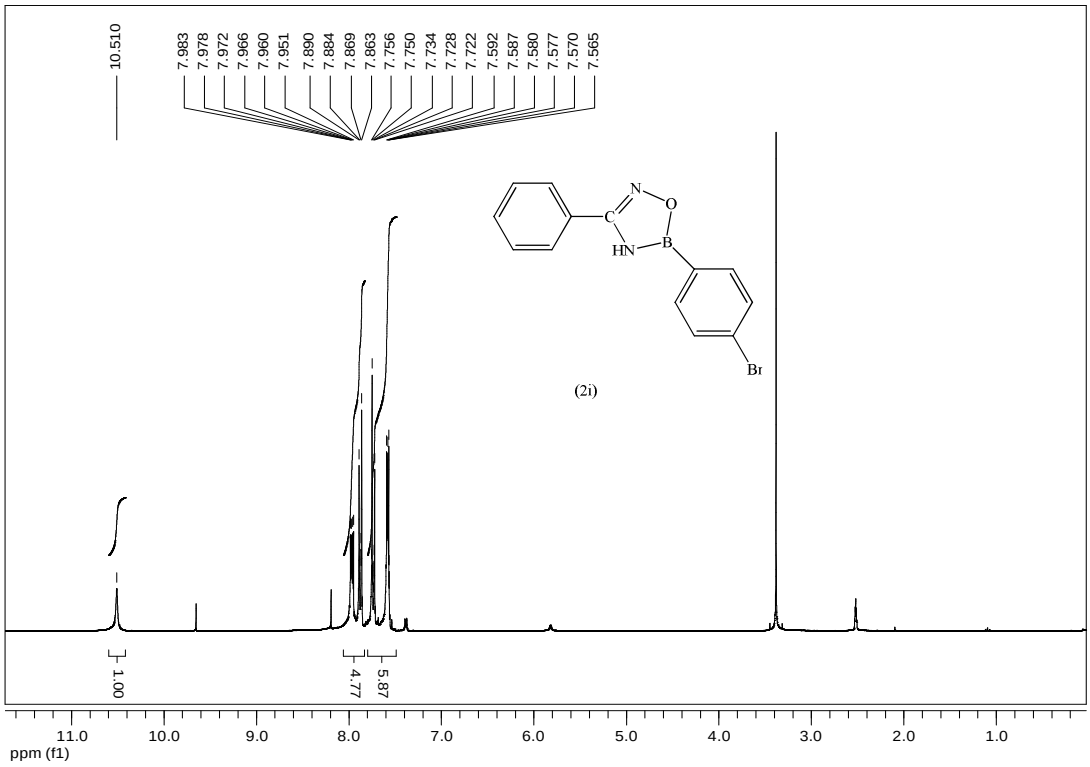
Şekil B.25. 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h)'un ^{1}H NMR spektrumu



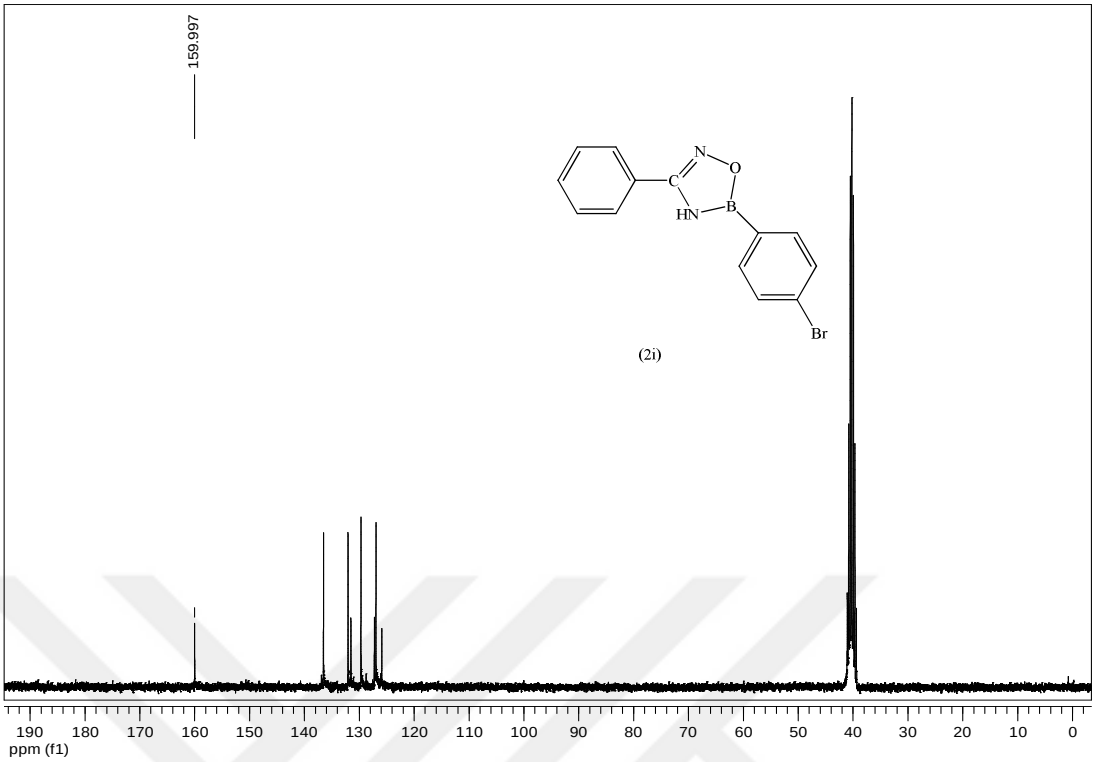
Şekil B.26. 5-(3-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2h)'un ^{13}C NMR spektrumu



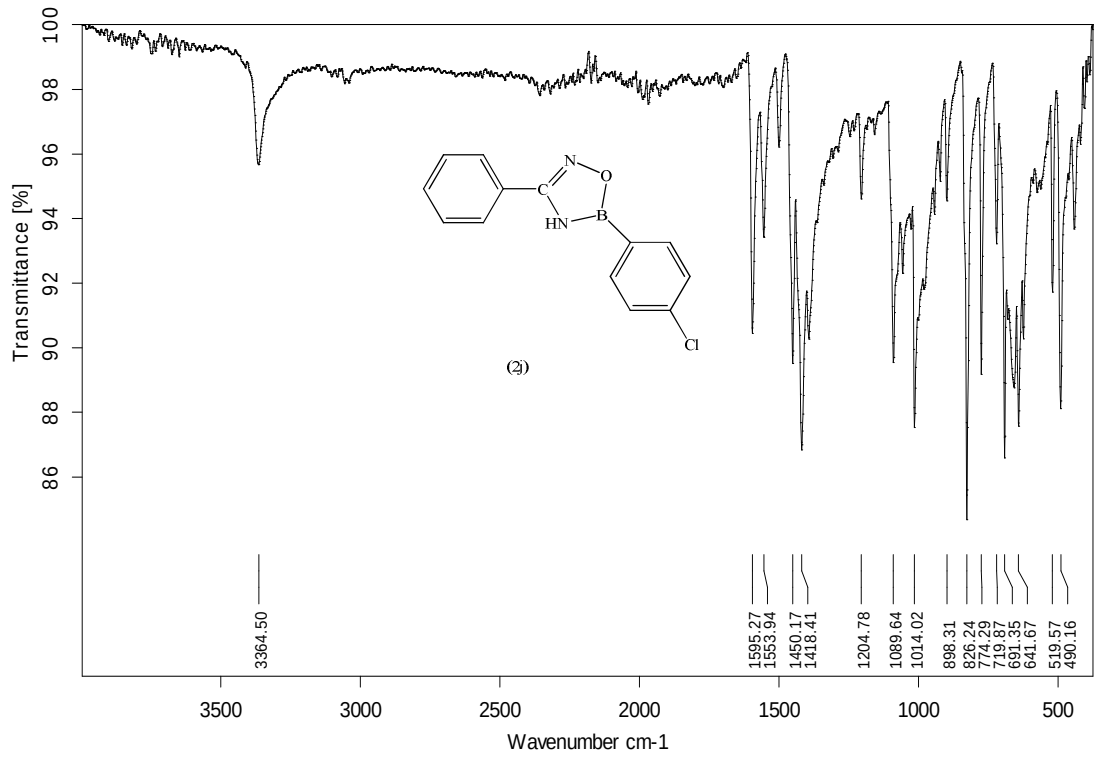
Şekil B.27. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i)'un IR spektrumu



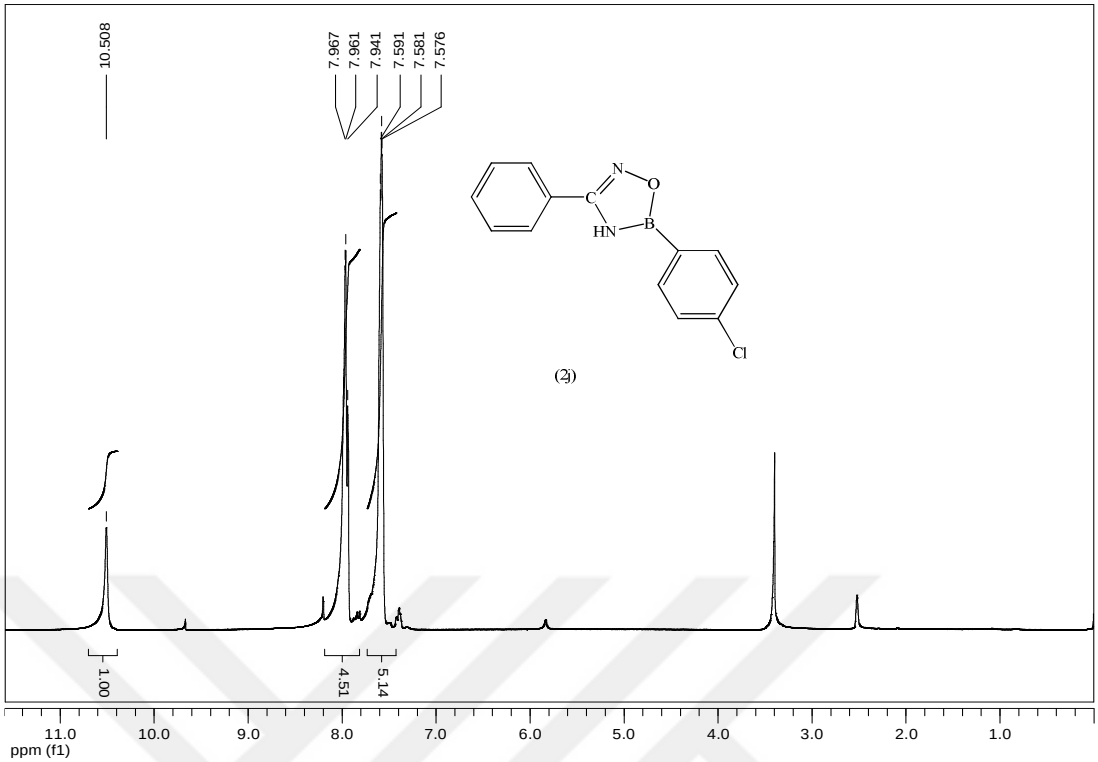
Şekil B.28. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i)'un ^{1}H NMR spektrumu



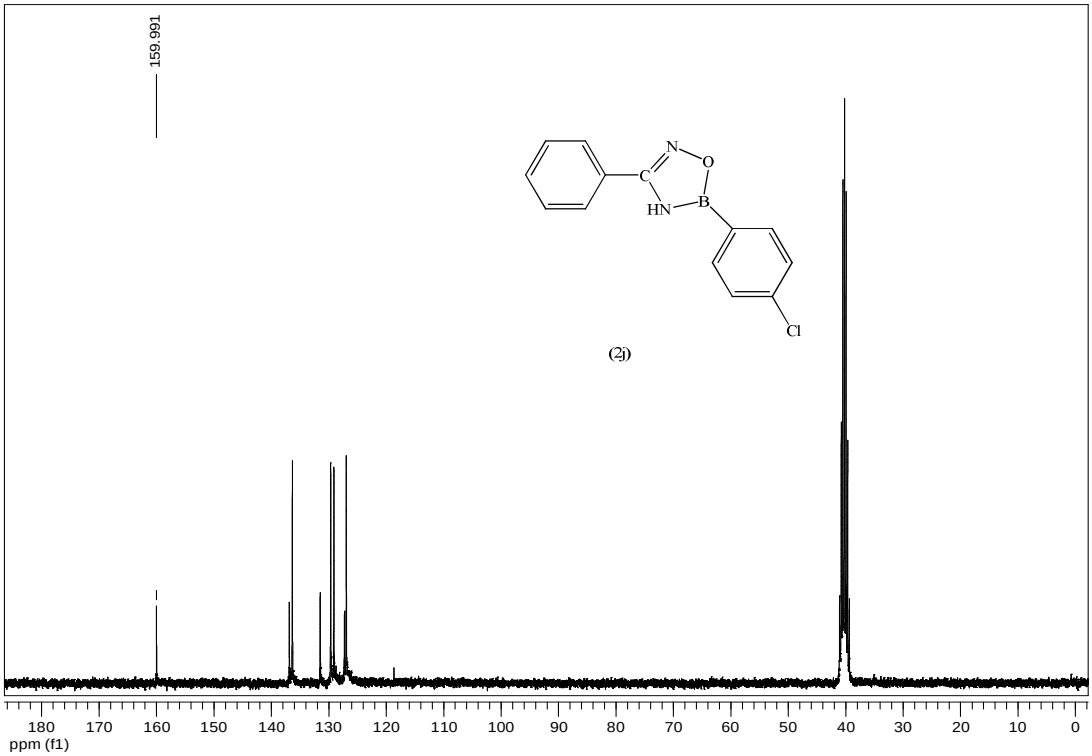
Şekil B.29. 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2i)'un ^{13}C NMR spektrumu



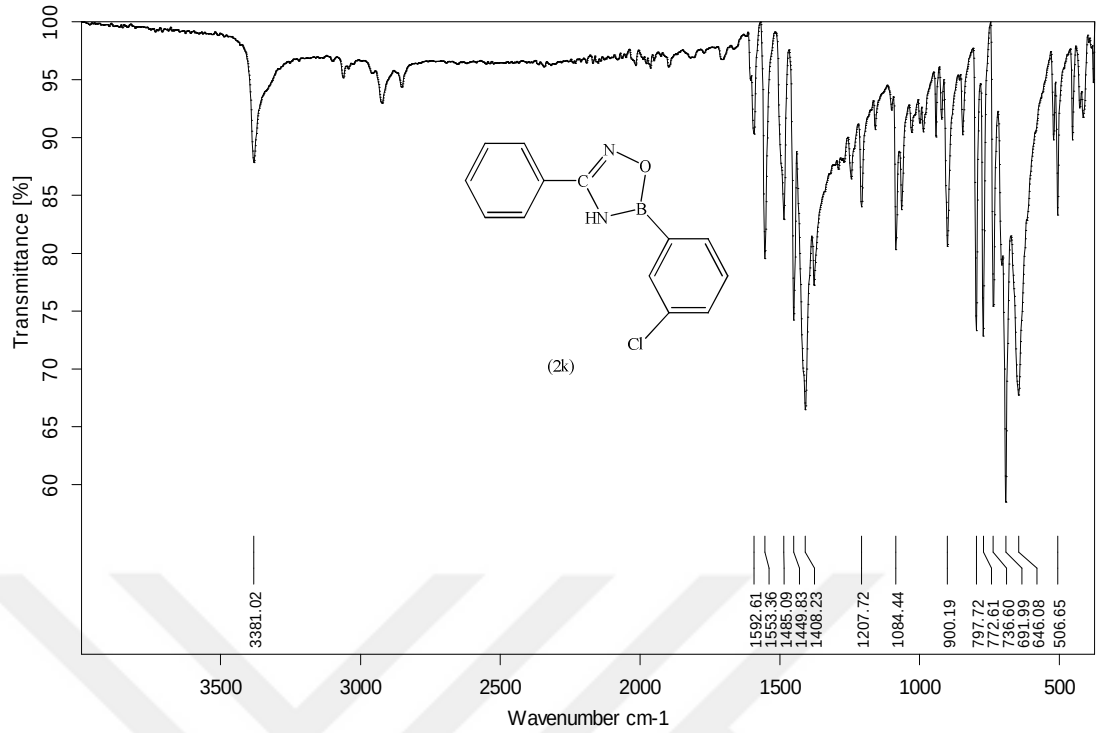
Şekil B.30. 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j)'un IR spektrumu



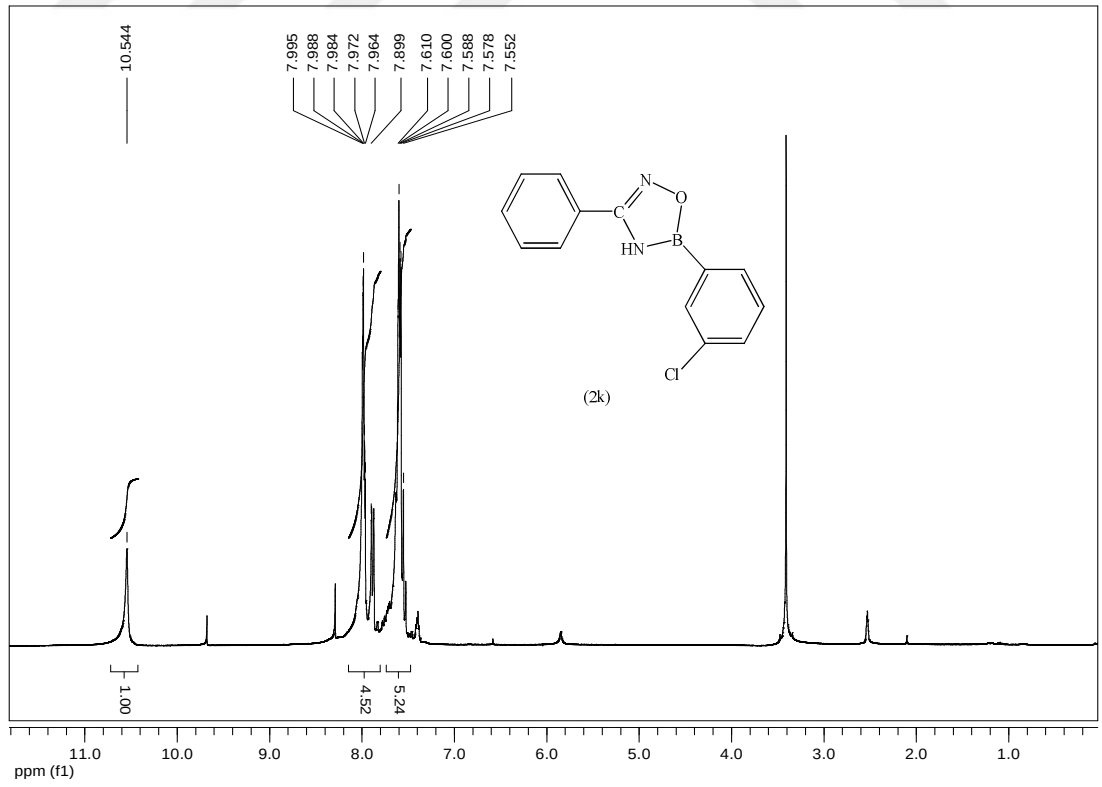
Şekil B.31. 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j)'un ^{1}H NMR spektrumu



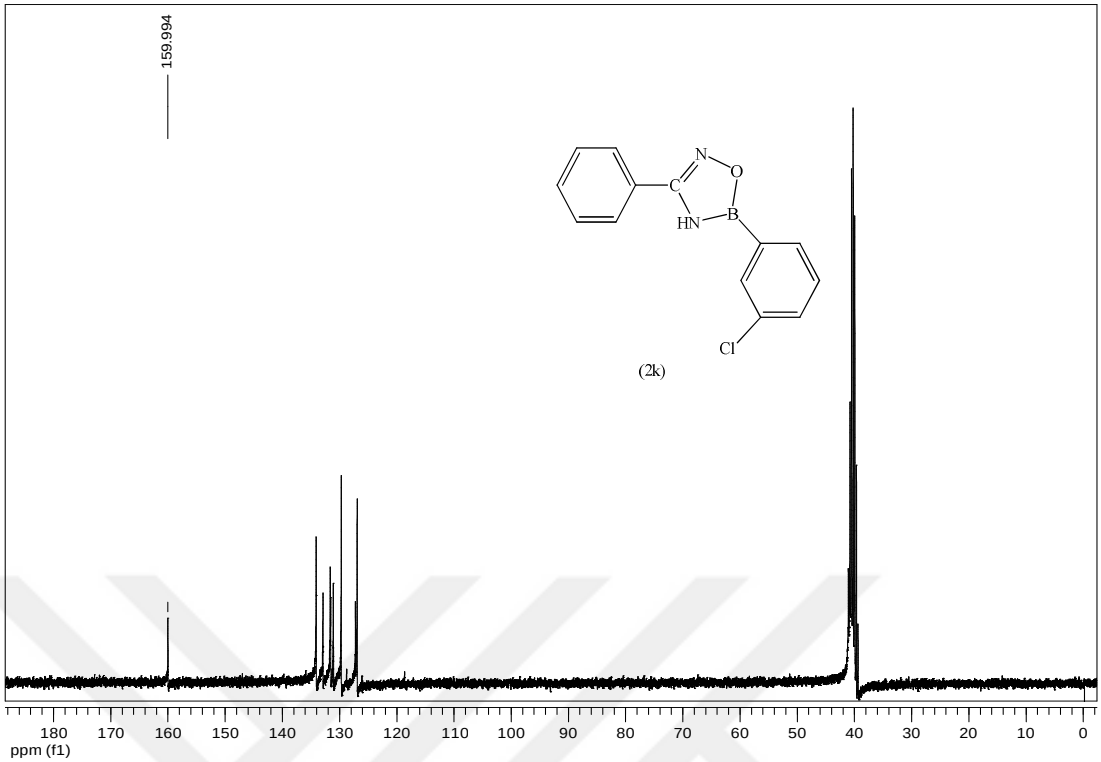
Şekil B.32. 5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2j)'un ^{13}C NMR spektrumu



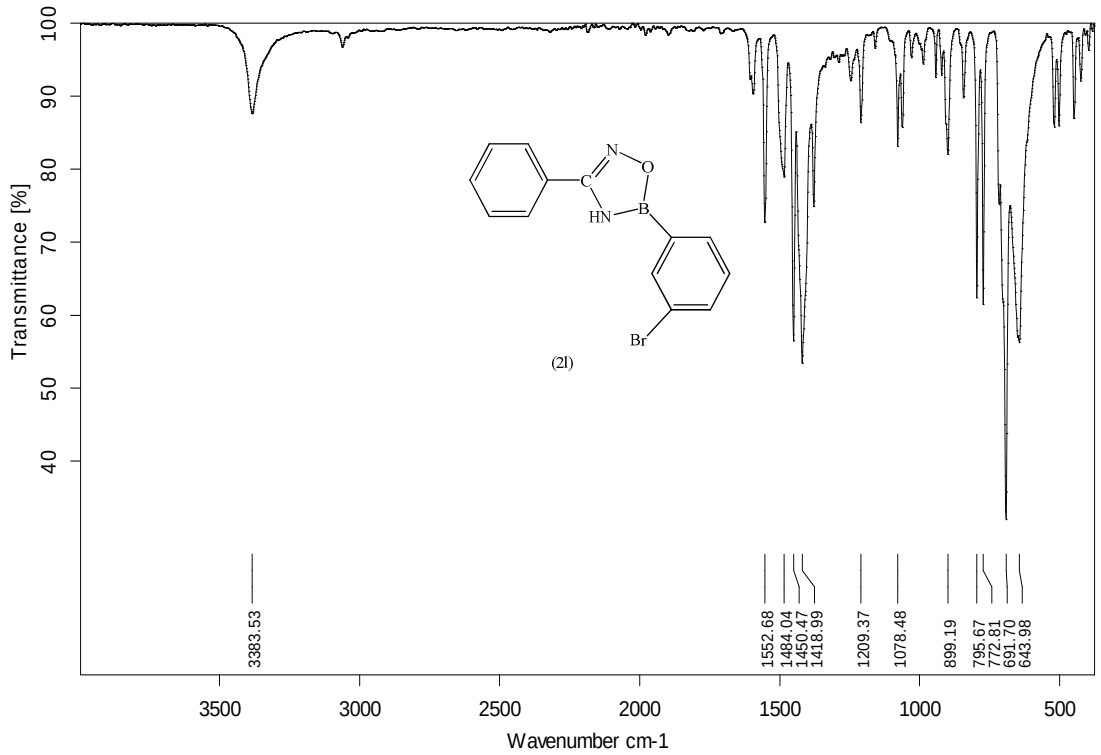
Şekil B.33. 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k)'un IR spektrumu



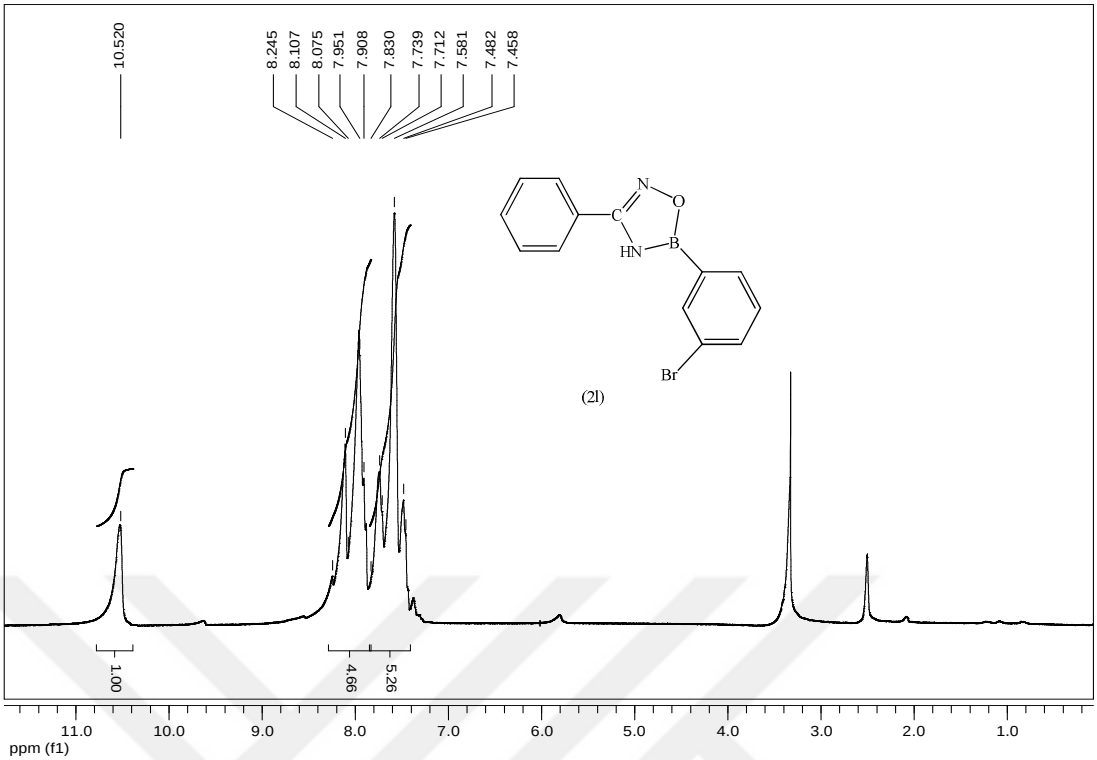
Şekil B.34. 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k)'un ^{1}H NMR spektrumu



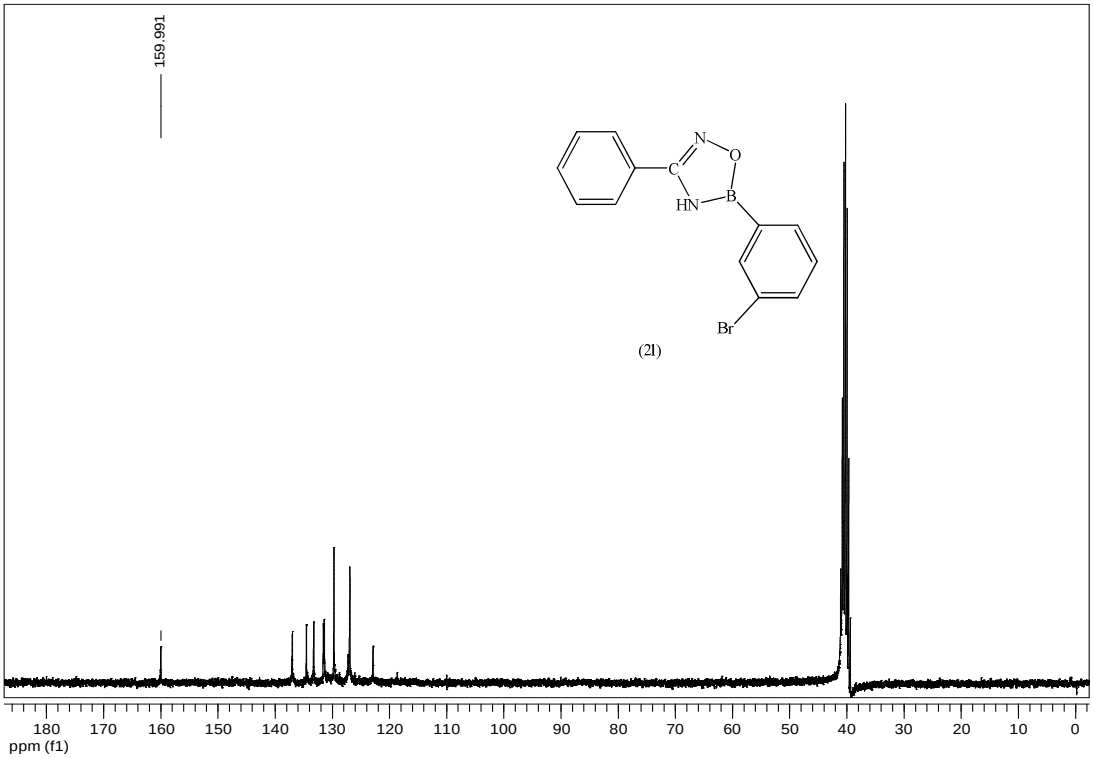
Şekil B.35. 5-(3-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2k)'un ^{13}C NMR spektrumu



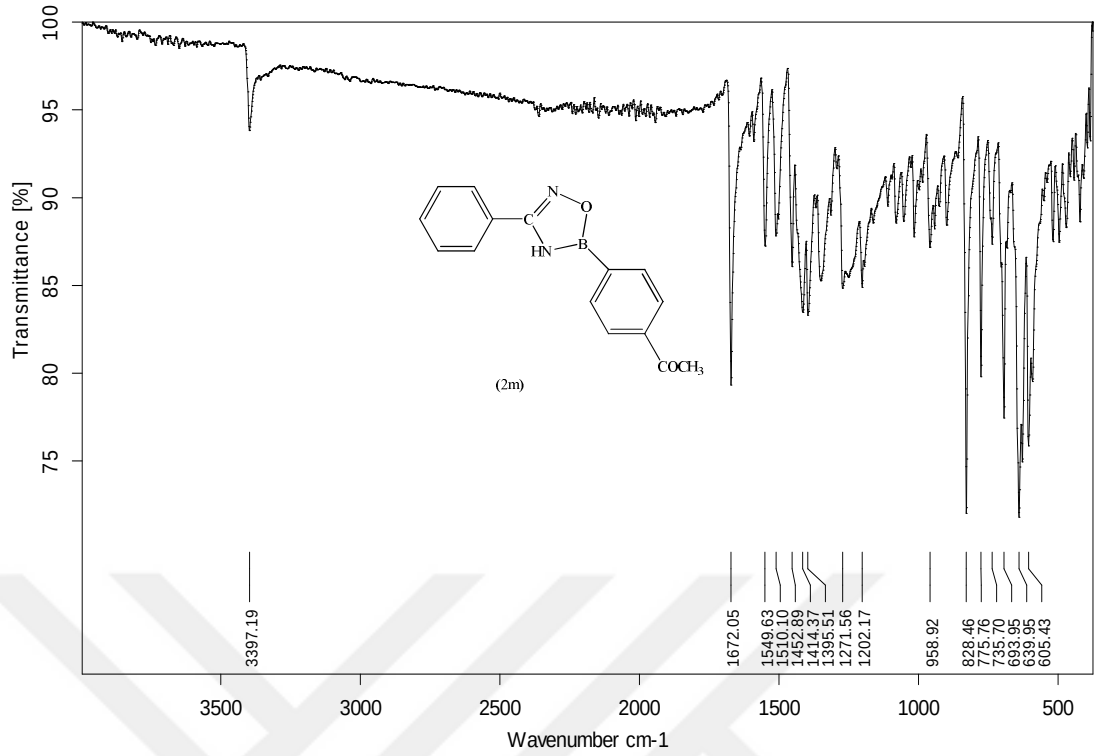
Şekil B.36. 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l)'un IR spektrumu



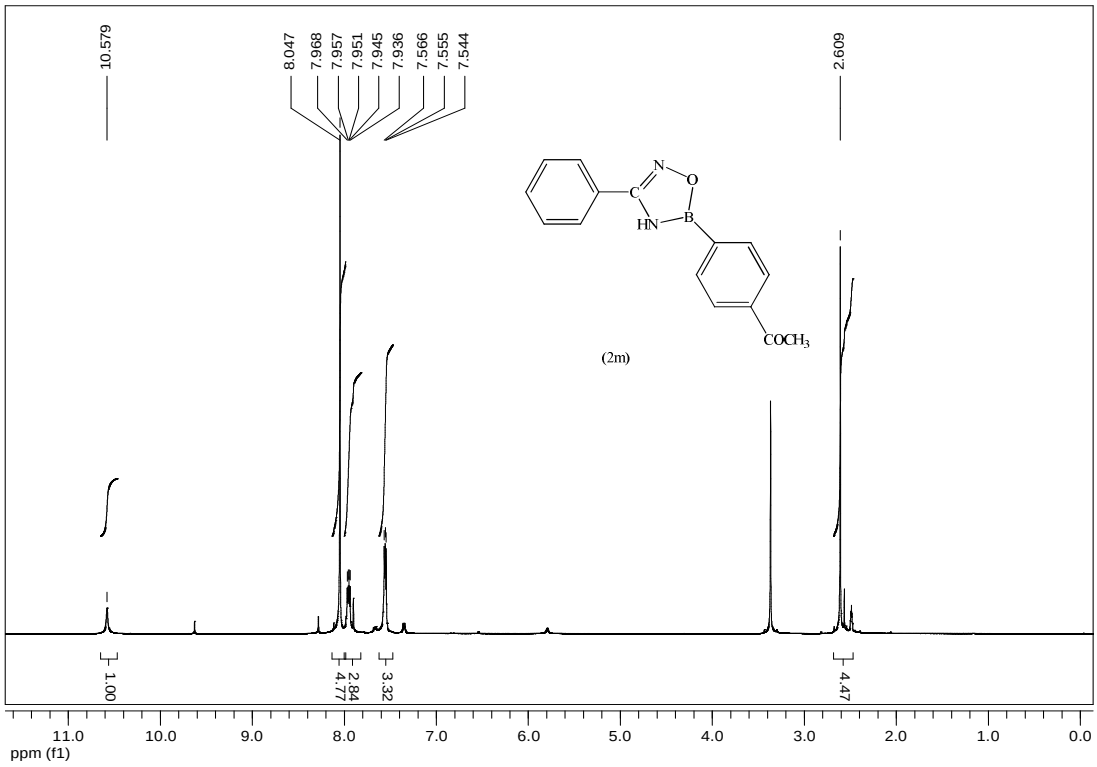
Şekil B.37. 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l)'un ^{1}H NMR spektrumu



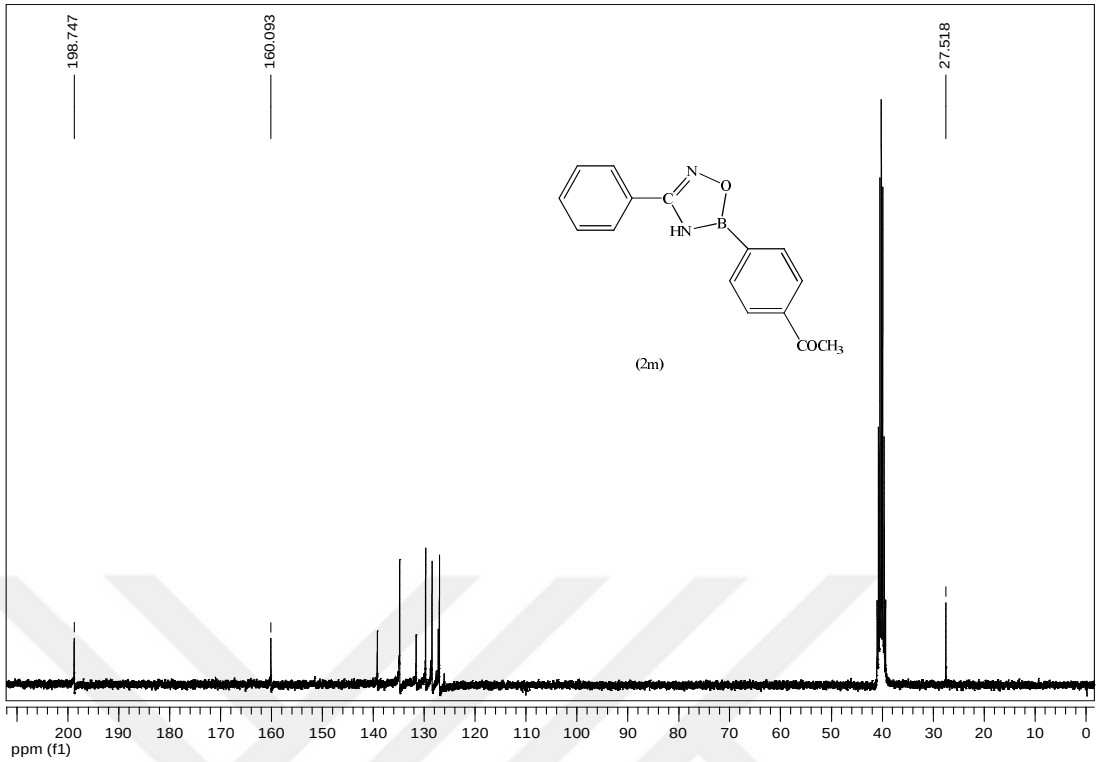
Şekil B.38. 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2l)'un ^{13}C NMR spektrumu



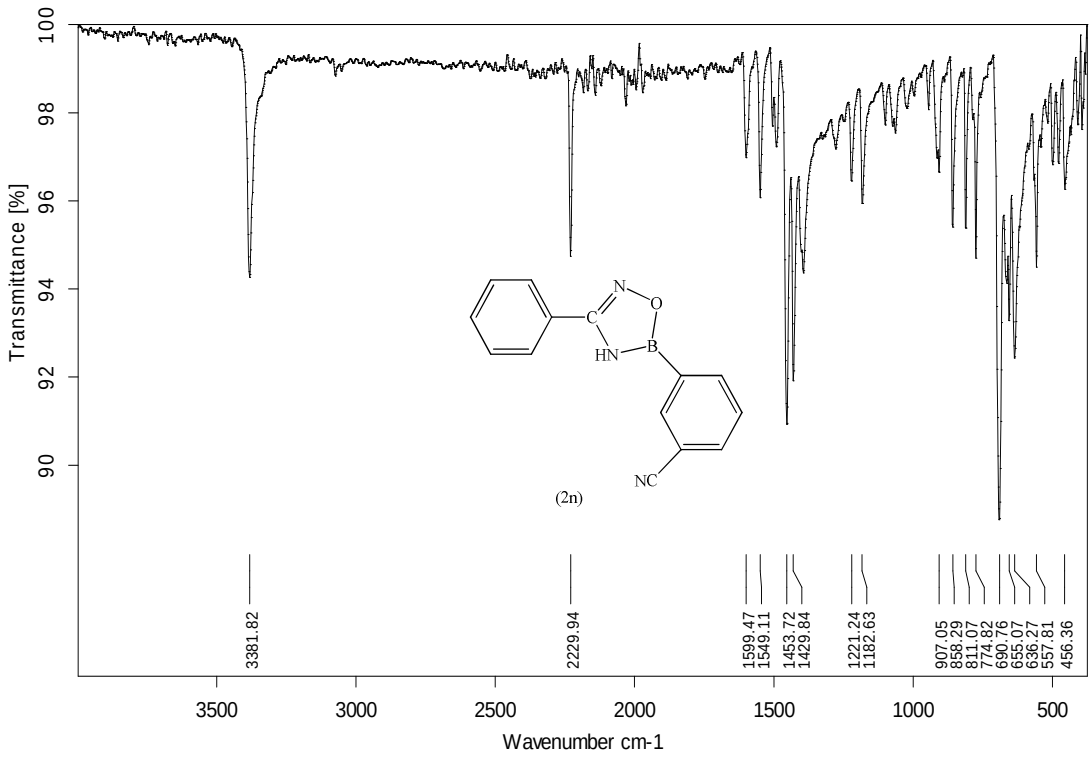
Şekil B.39. 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m)'un IR spektrumu



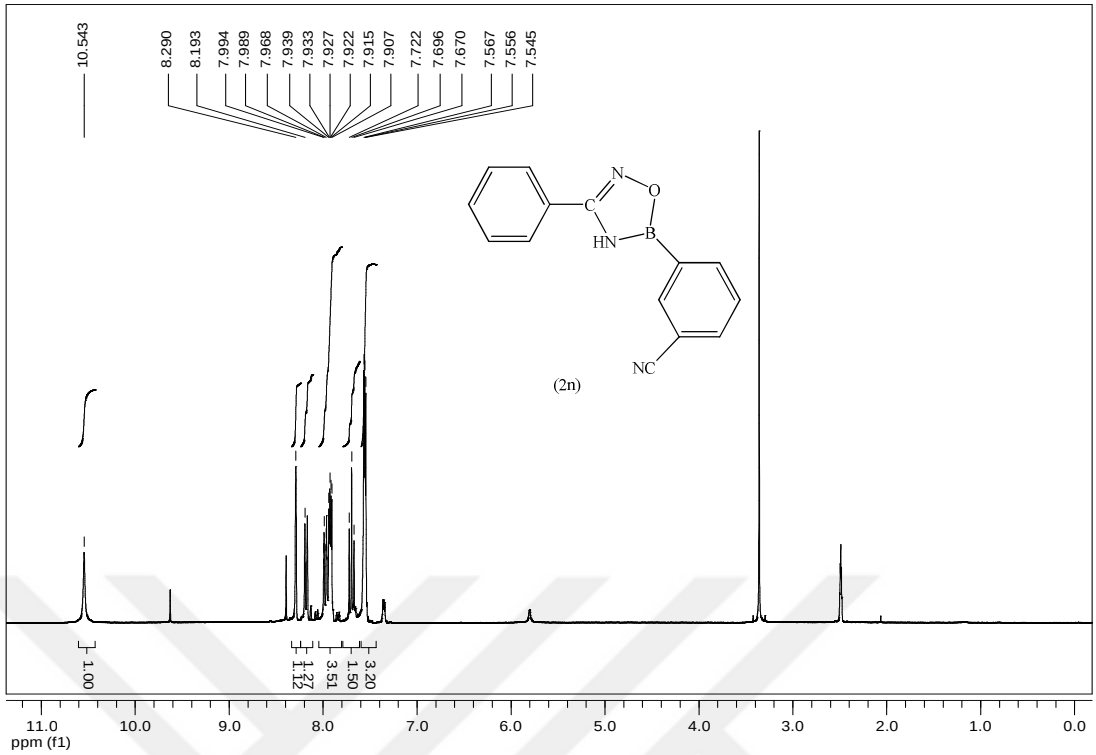
Şekil B.40. 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m)'un ^{1}H NMR spektrumu



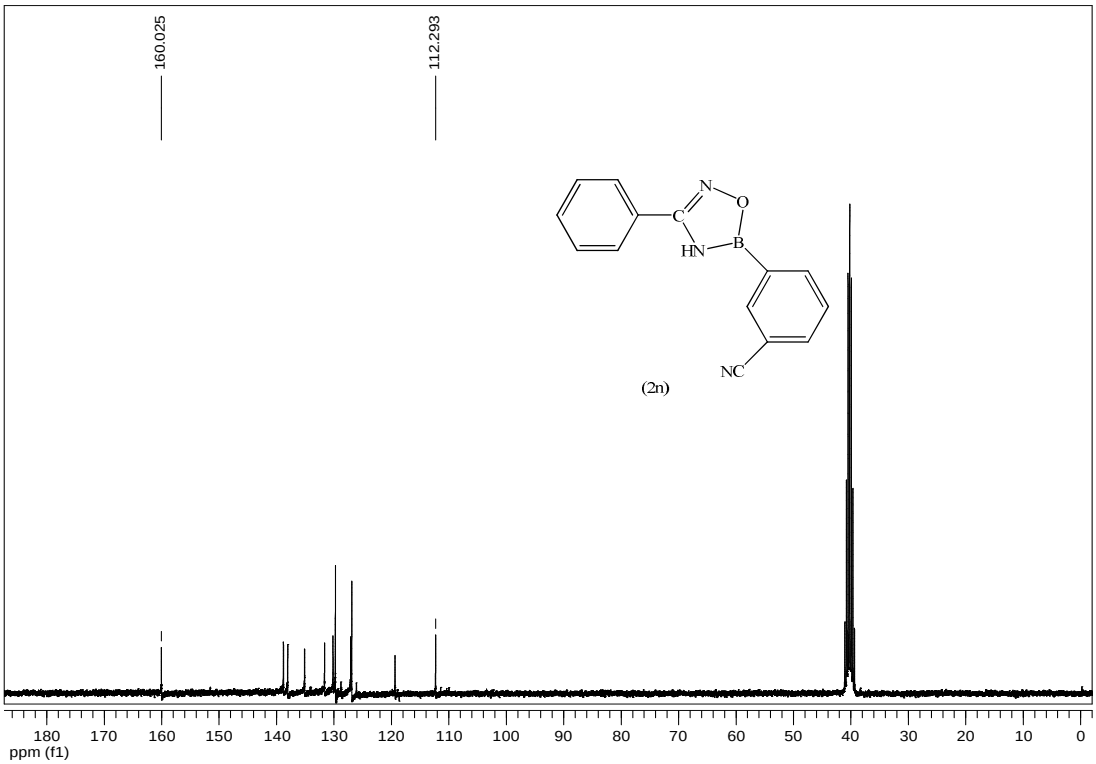
Şekil B.41. 5-(4-asetilfenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2m)'un ^{13}C NMR spektrumu



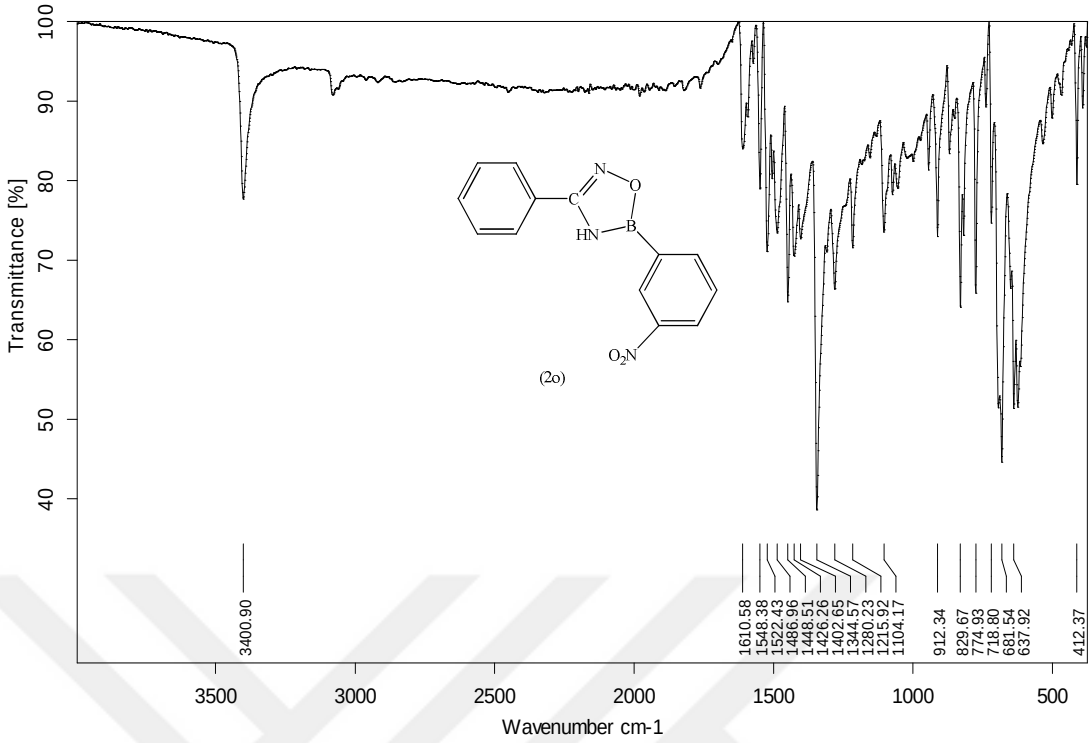
Şekil B.42. 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n)'un IR spektrumu



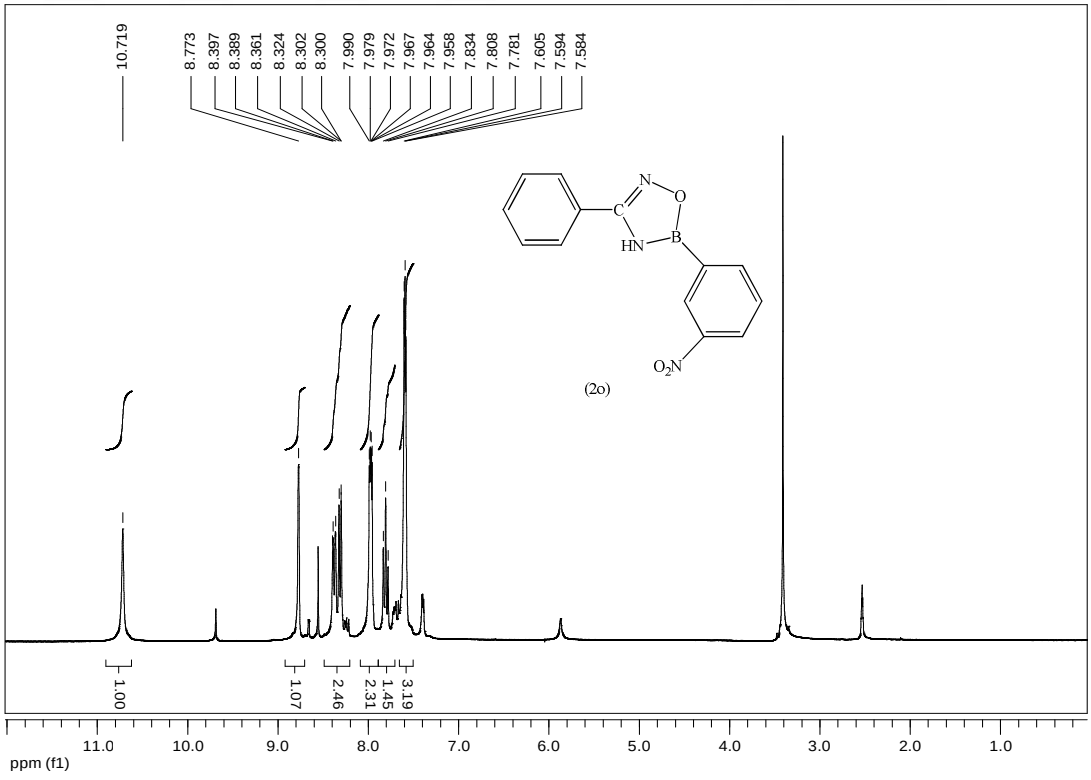
Şekil B.43. 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n)'un ^{1}H NMR spektrumu



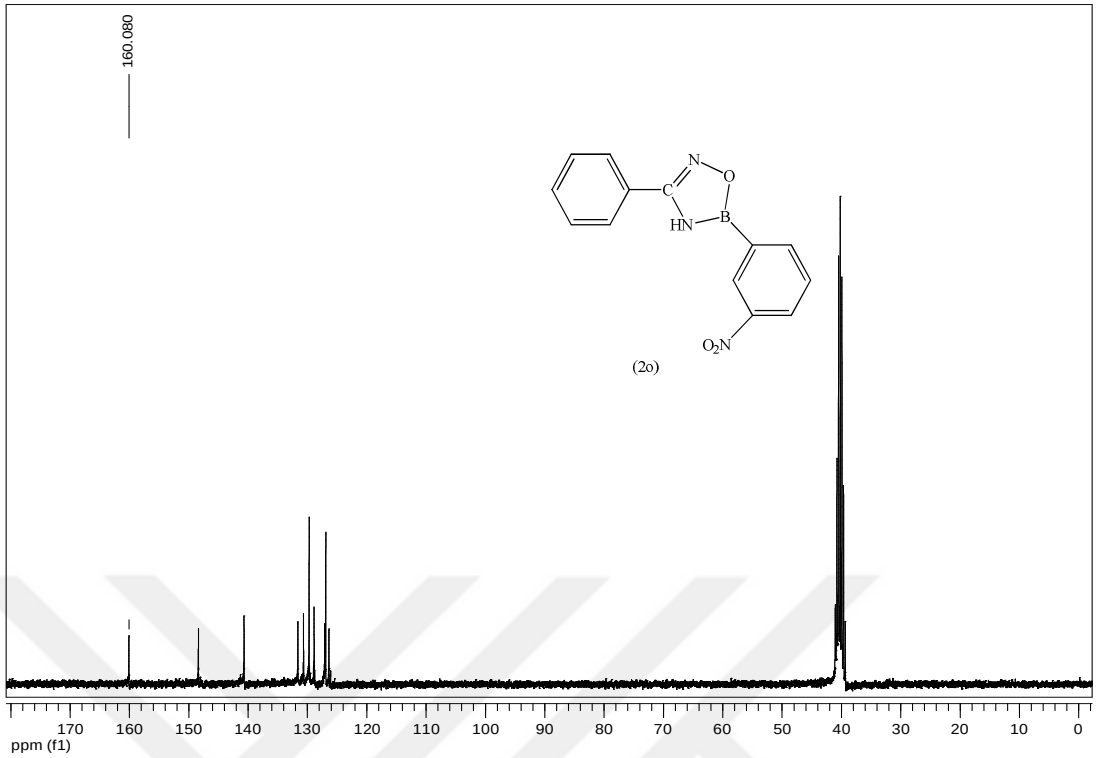
Şekil B.44. 5-(3-siyanofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2n)'un ^{13}C NMR spektrumu



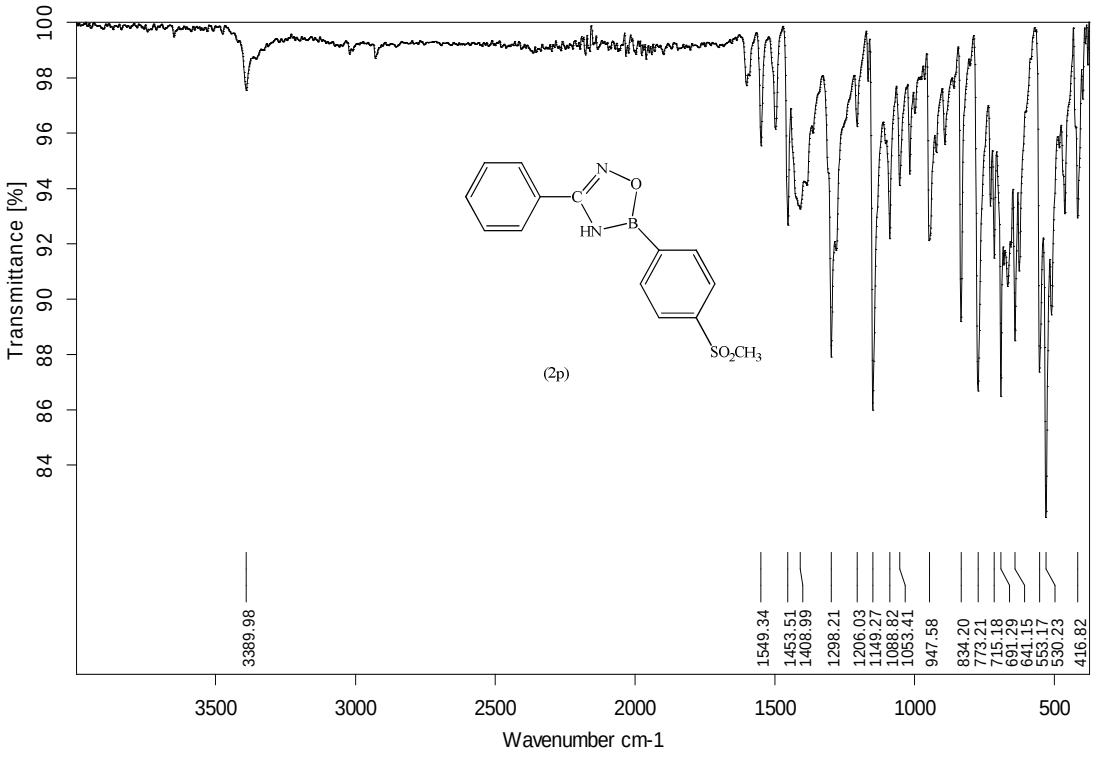
Şekil B.45. 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o)'un IR spektrumu



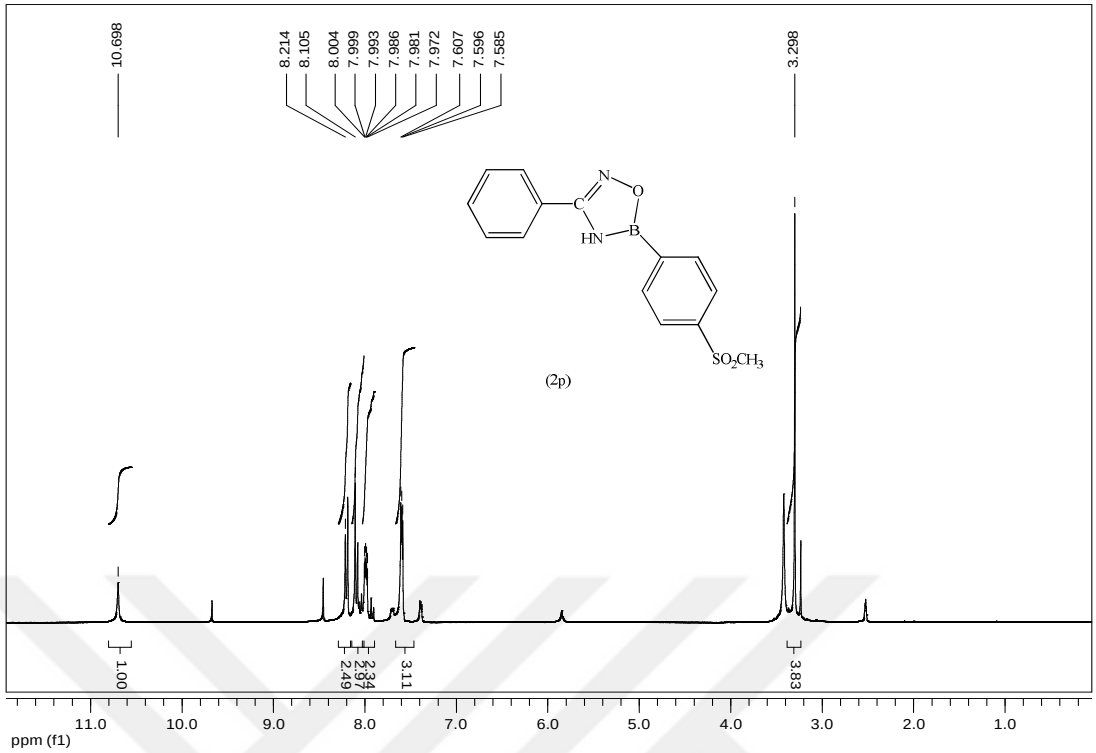
Şekil B.46. 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o)'un ^{1}H NMR spektrumu



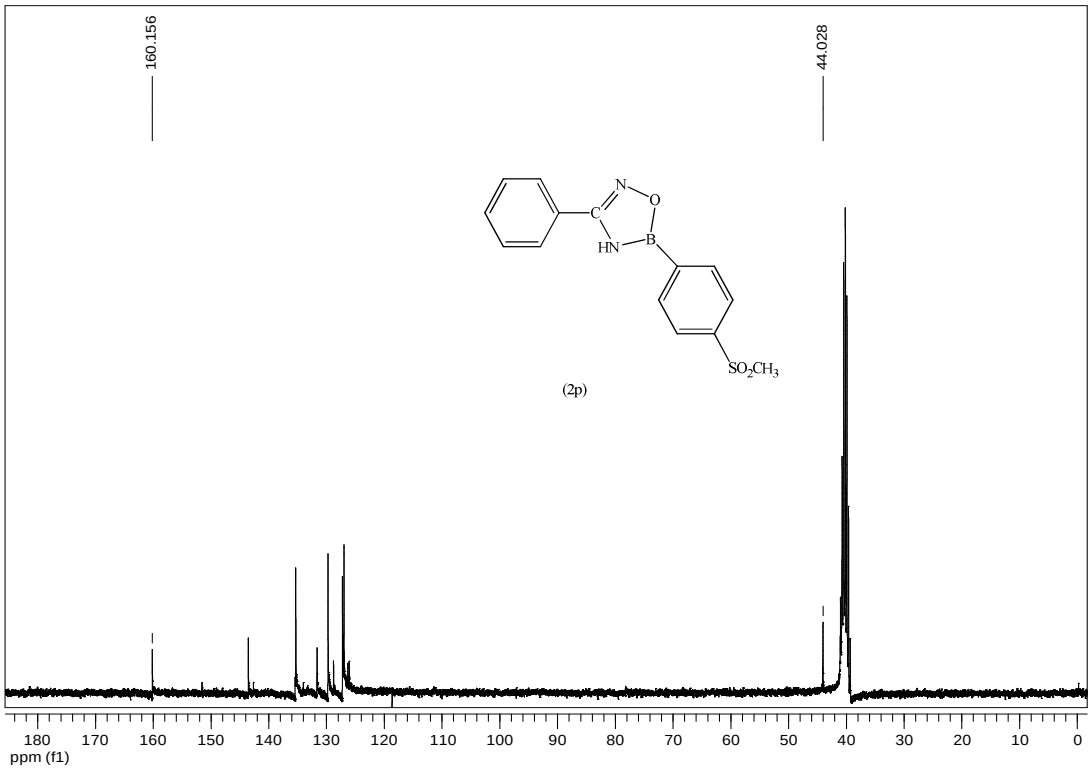
Şekil B.47. 5-(3-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2o)'un ^{13}C NMR spektrumu



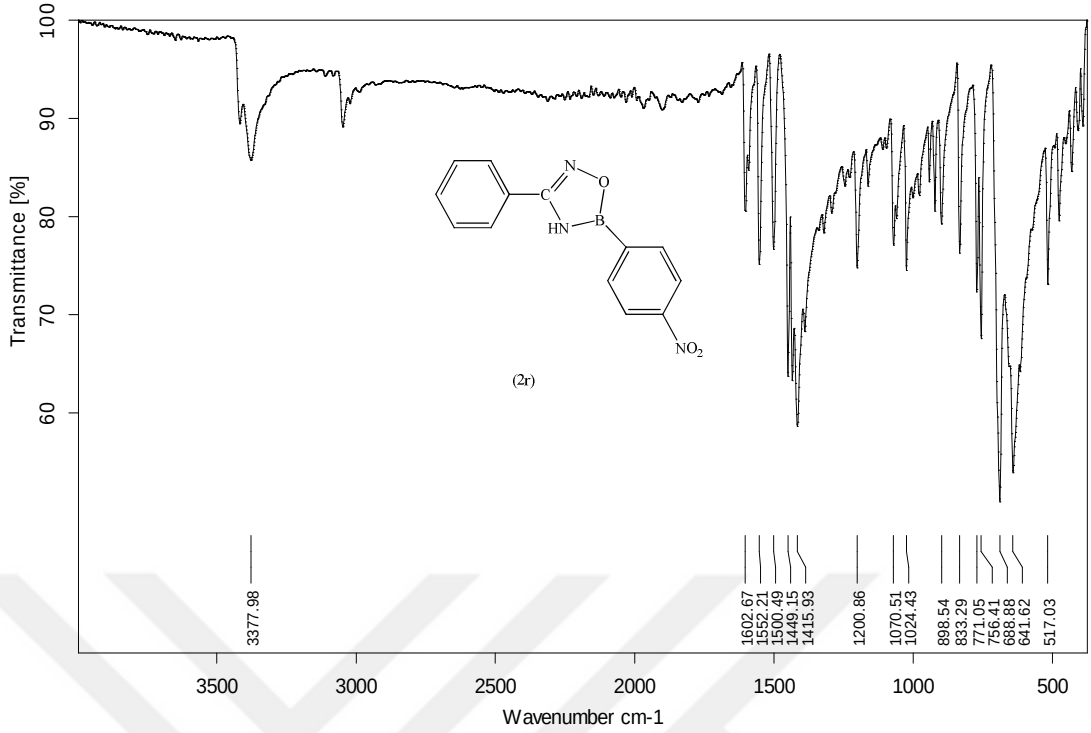
Şekil B.48. 5-(4-(metansülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p)'un IR spektrumu



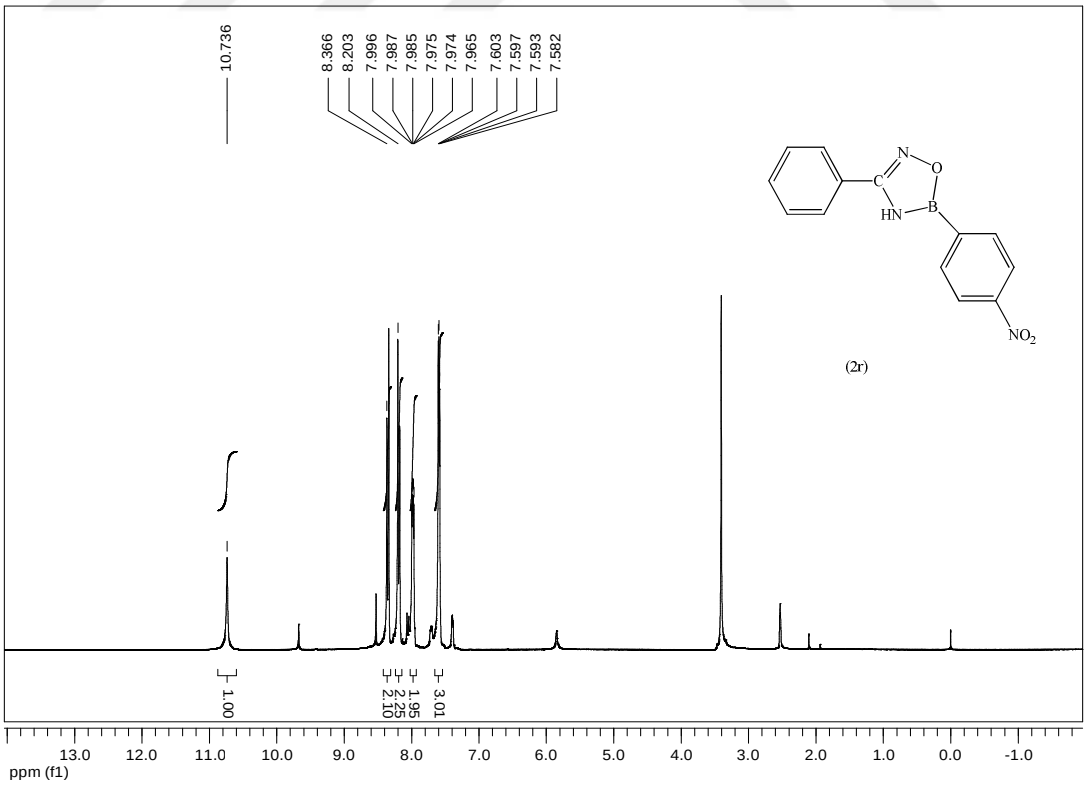
Şekil B.49. 5-(4-(metansülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p)'un ^{1}H NMR spektrumu



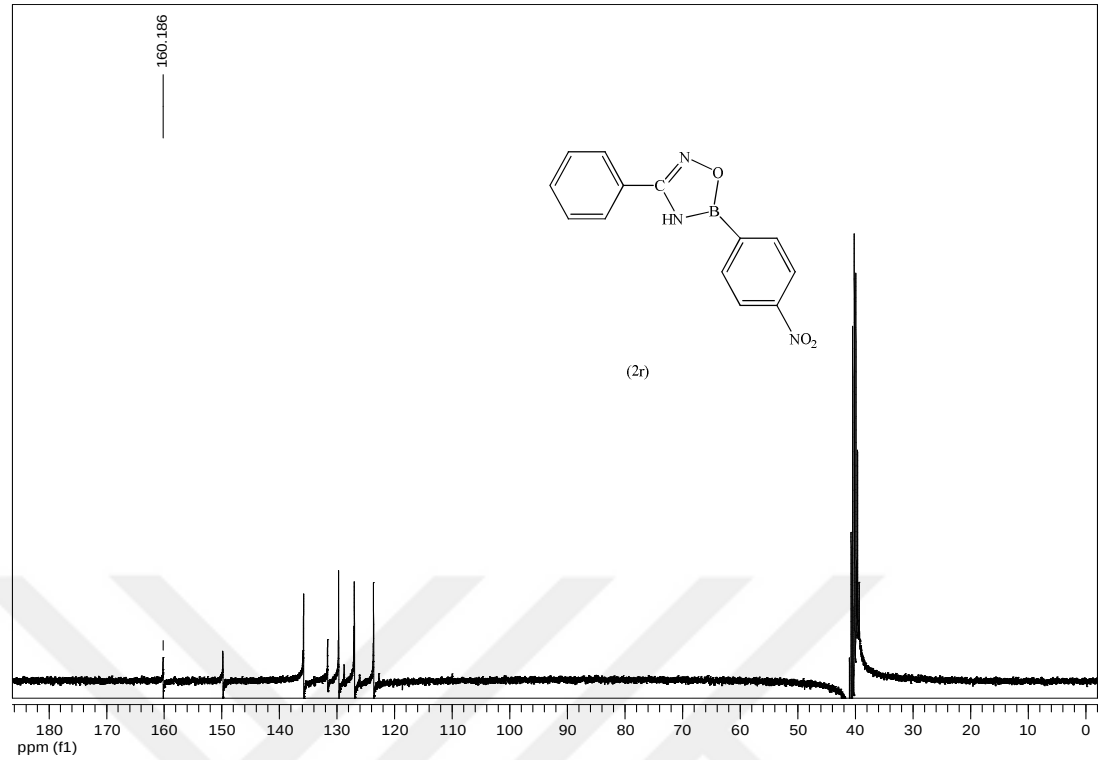
Şekil B.50. 5-(4-(metansülfonil)fenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2p)'un ^{13}C NMR spektrumu



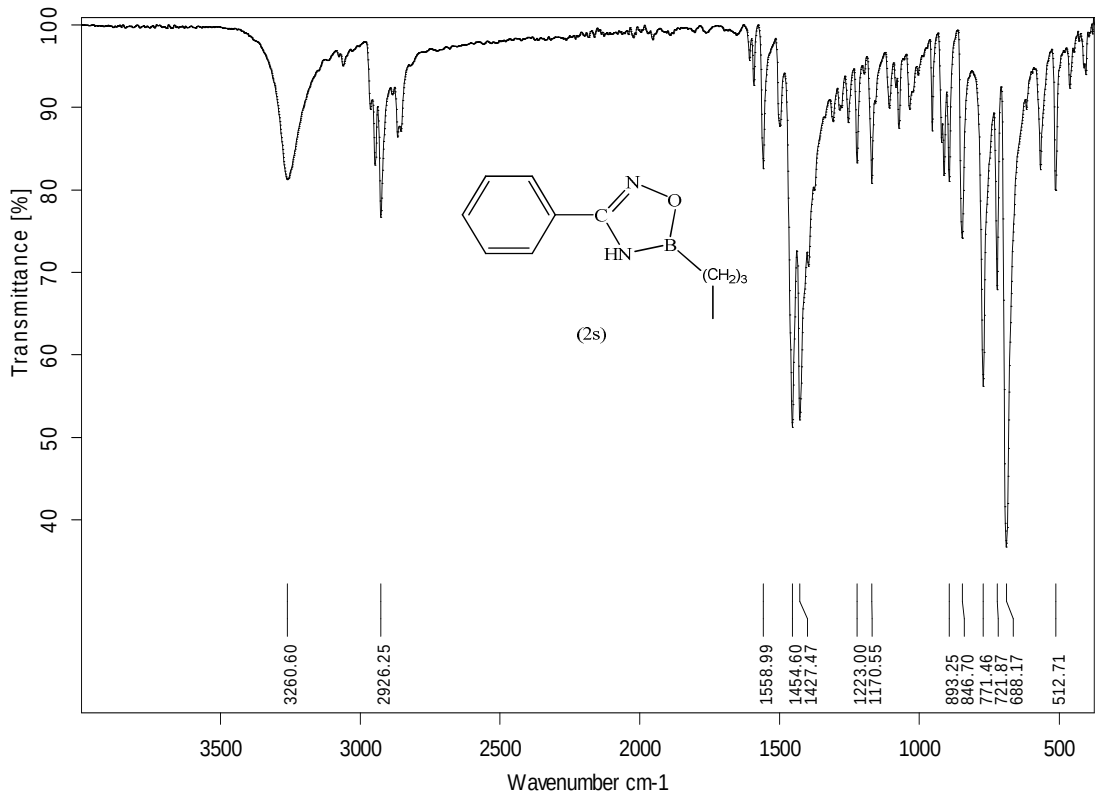
Şekil B.51. 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r)'un IR spektrumu



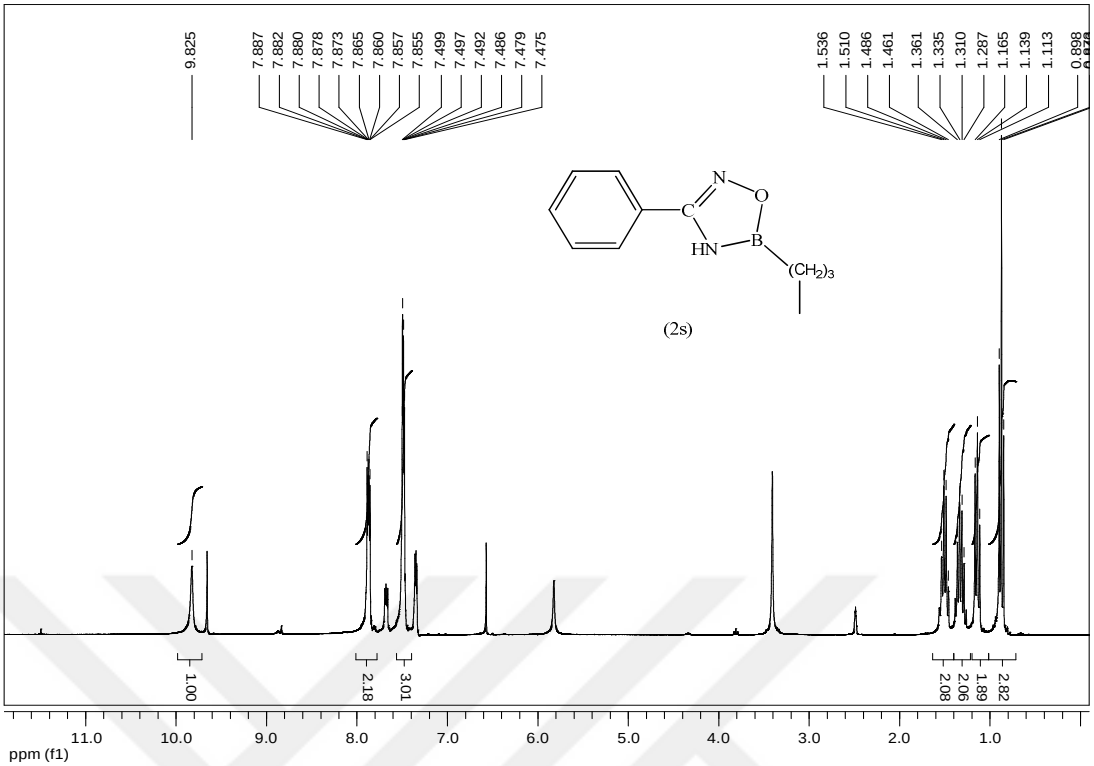
Şekil B.52. 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r)'un ^{1}H NMR spektrumu



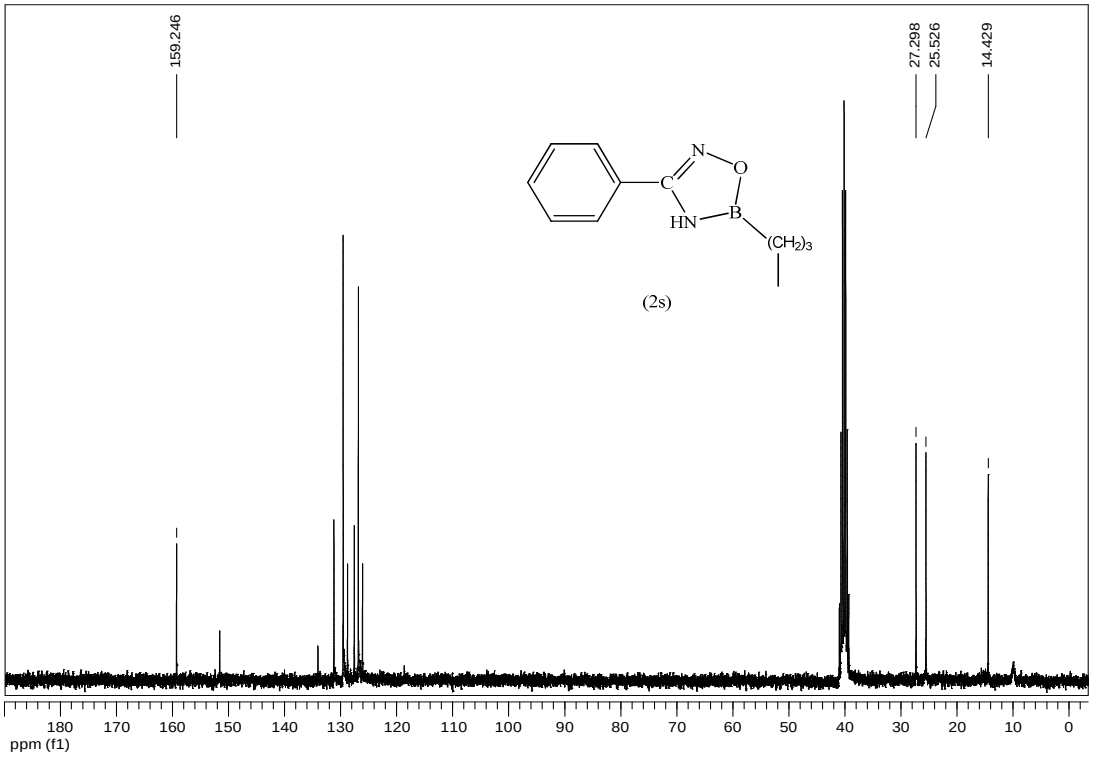
Şekil B.53. 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2r)'un ^{13}C NMR spektrumu



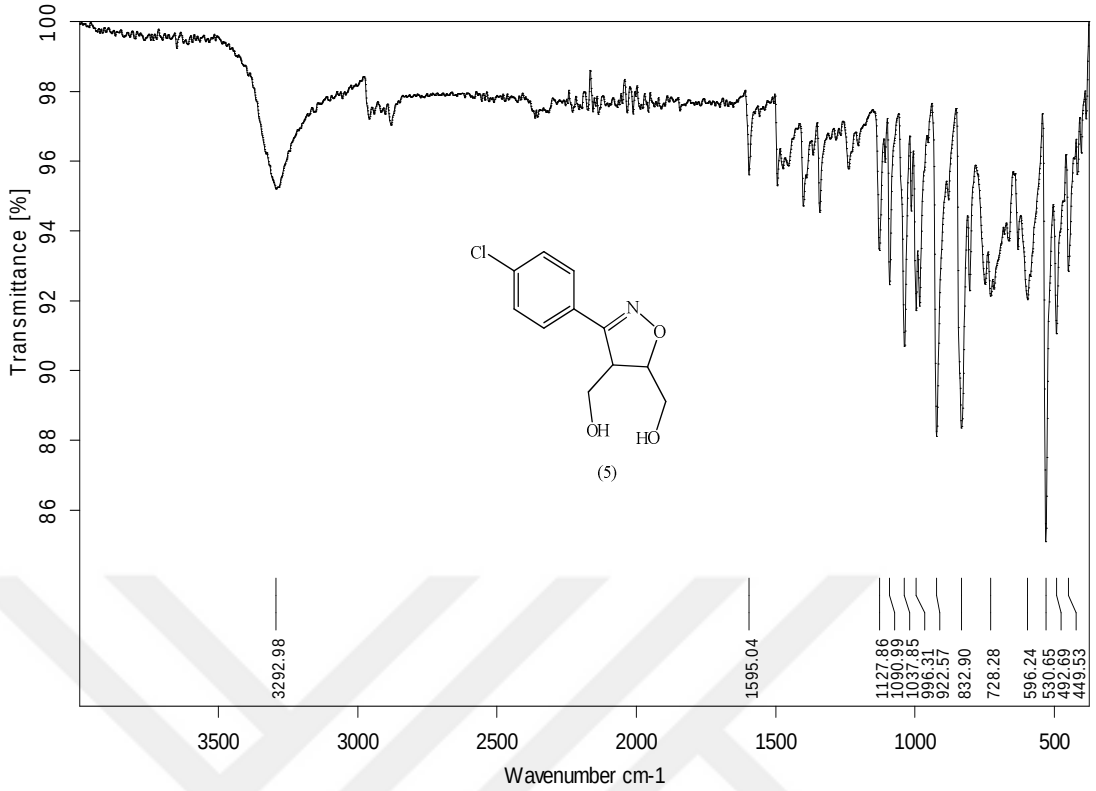
Şekil B.54. 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s)'un IR spektrumu



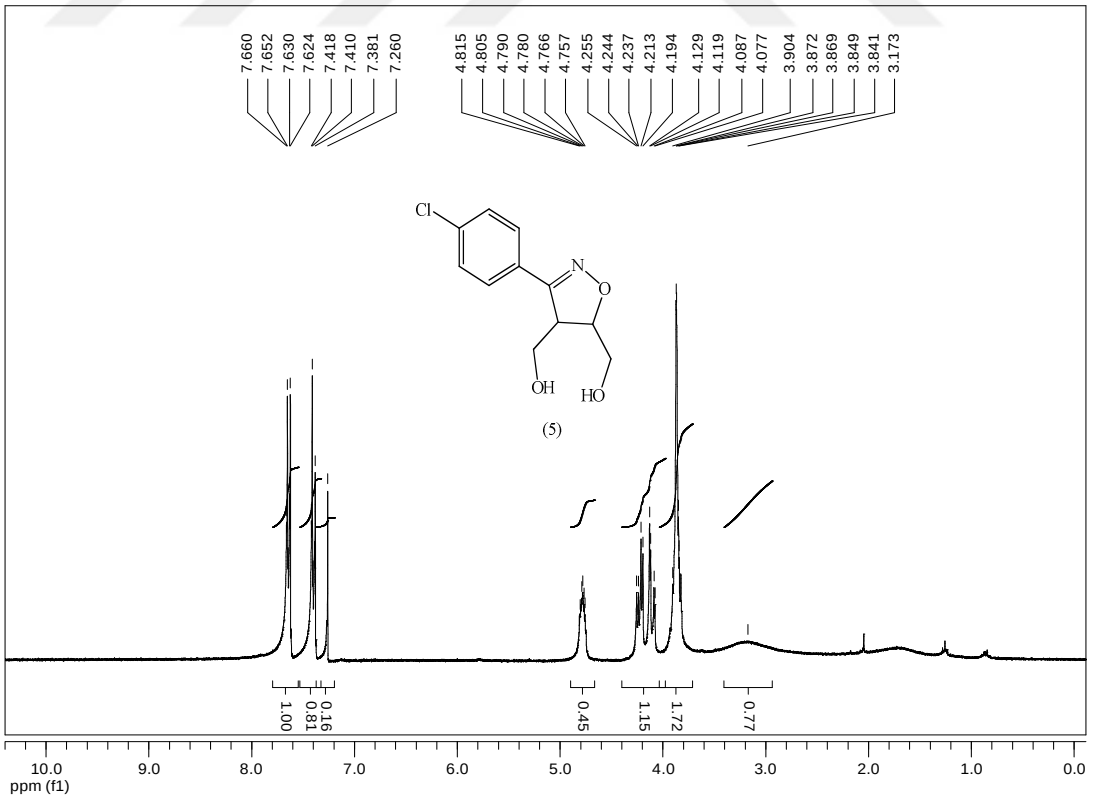
Şekil B.55. 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s)'un ^{1}H NMR spektrumu



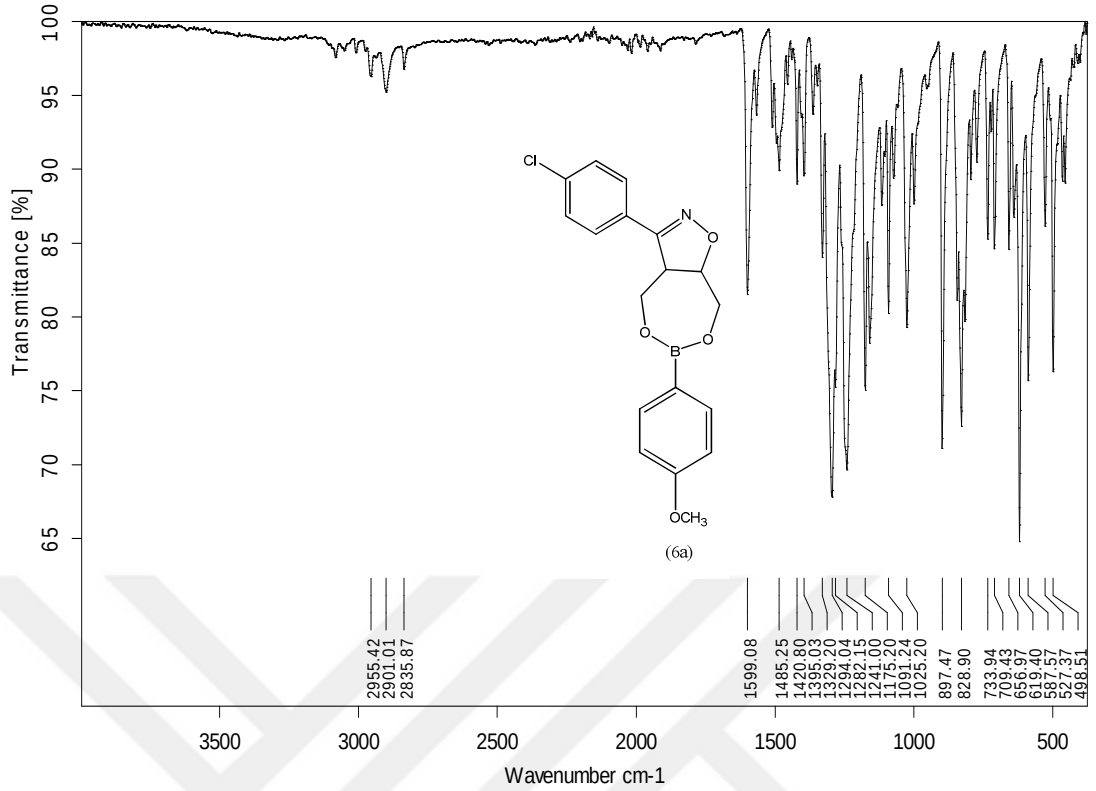
Şekil B.56. 5-bütil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4,5-oksadiazaborol (2s)'un ^{13}C NMR spektrumu



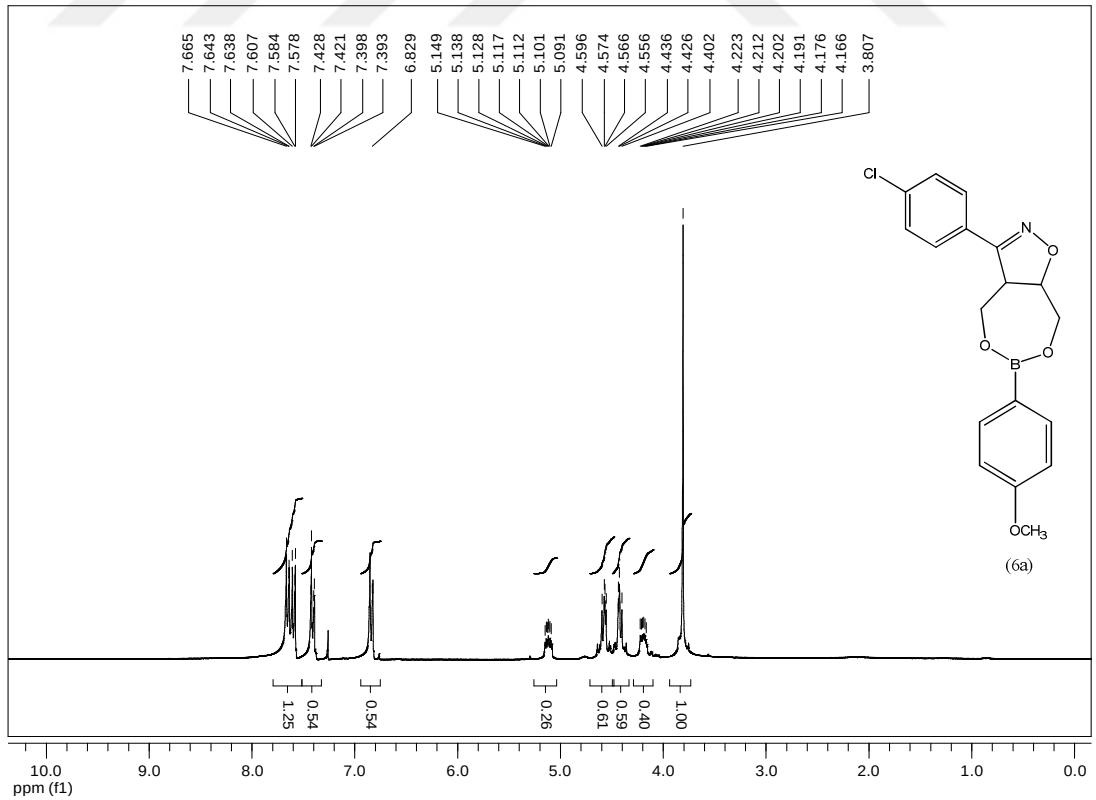
Şekil B.57. 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5)'un IR spektrumu



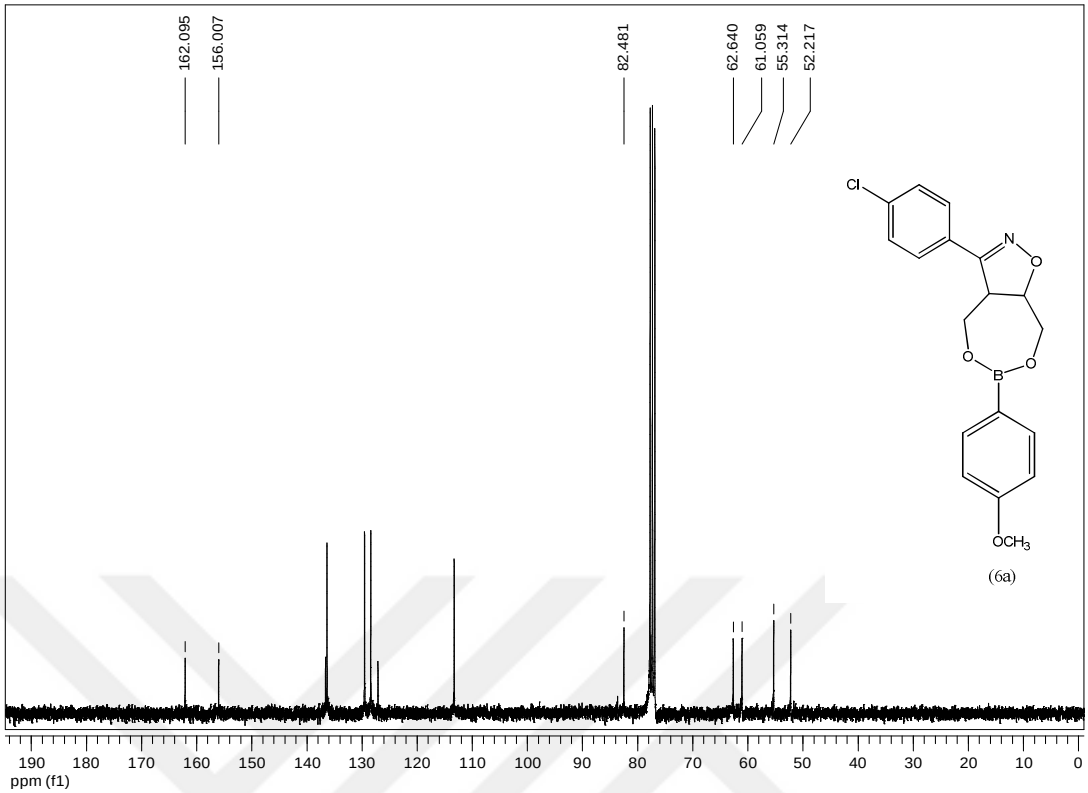
Şekil B.58. 3-(*p*-klorofenil)-cis-4,5-bis(hidroksimetil)-4,5-dihidroisoksazol (5)'un ^{1}H NMR spektrumu



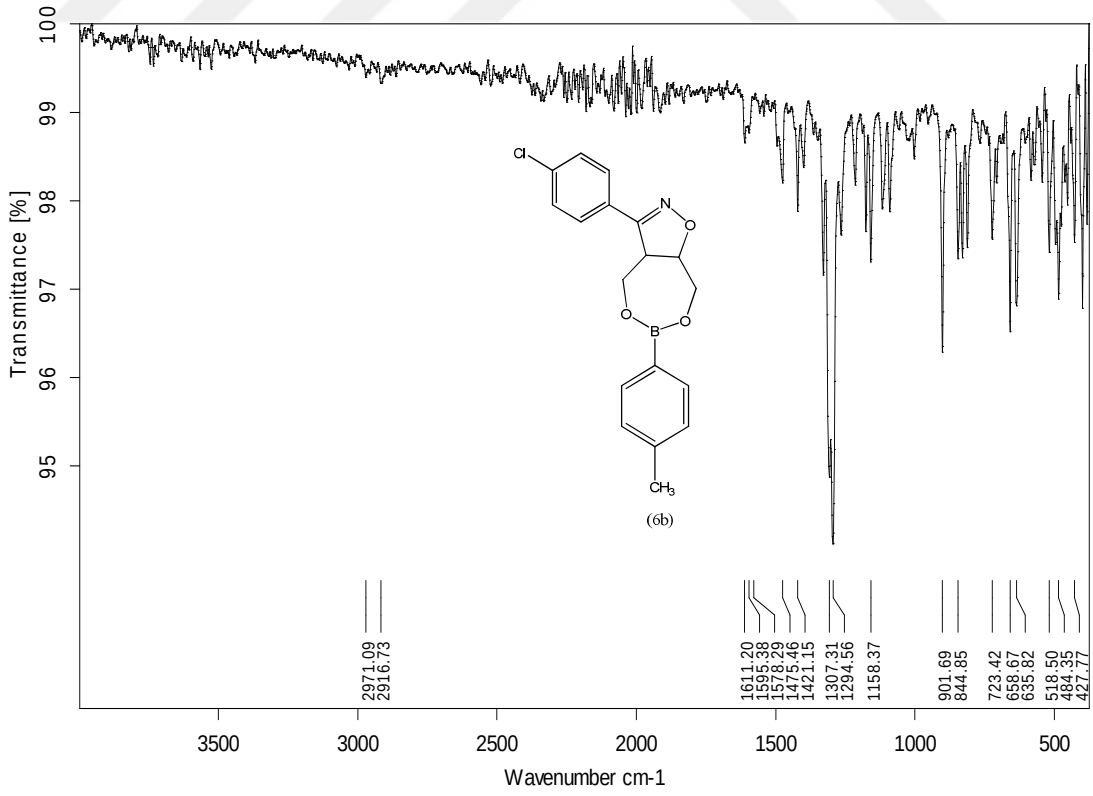
Şekil B.59. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a)'un IR spektrumu



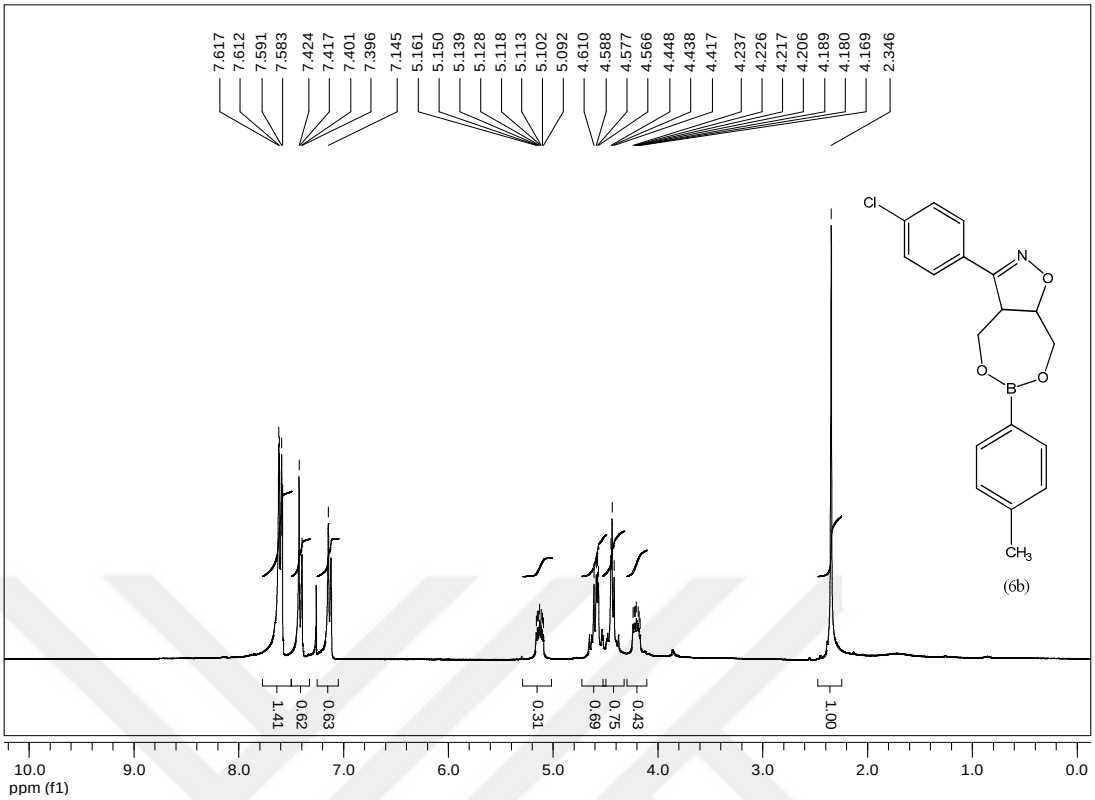
Şekil B.60. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a)'un ^{1}H NMR spektrumu



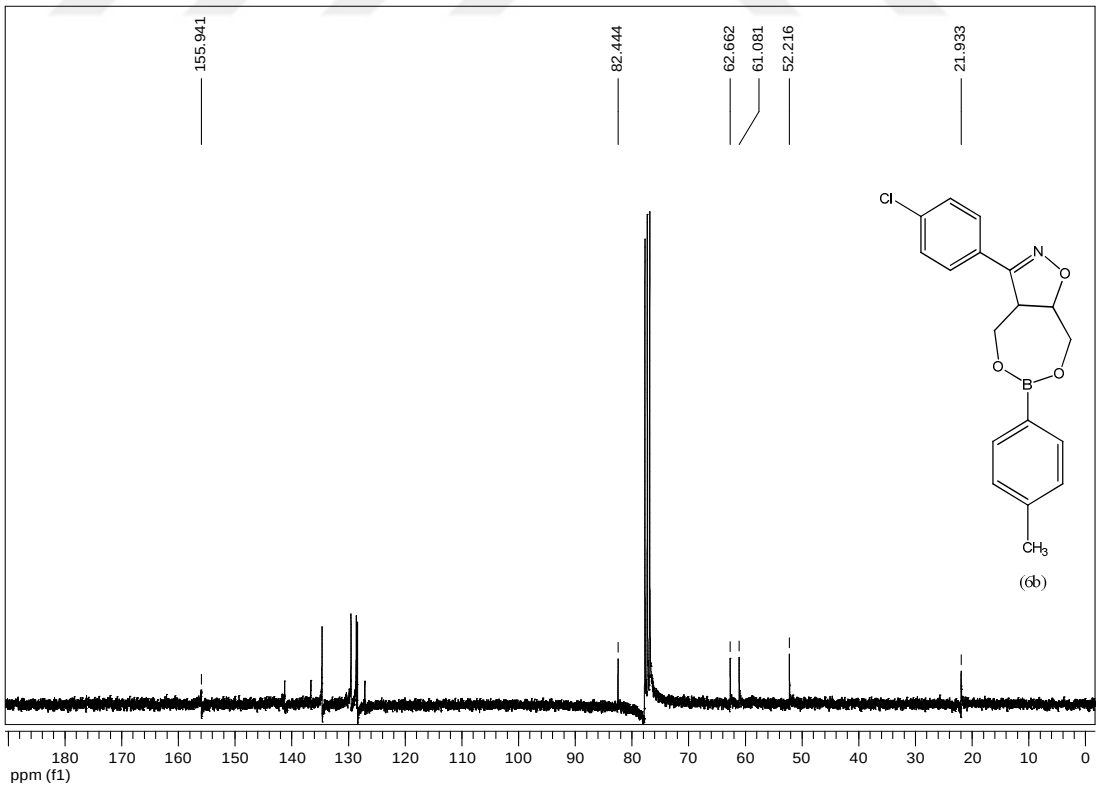
Şekil B.61. 3-(4-klorofenil)-6-(4-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6a)'un ^{13}C NMR spektrumu



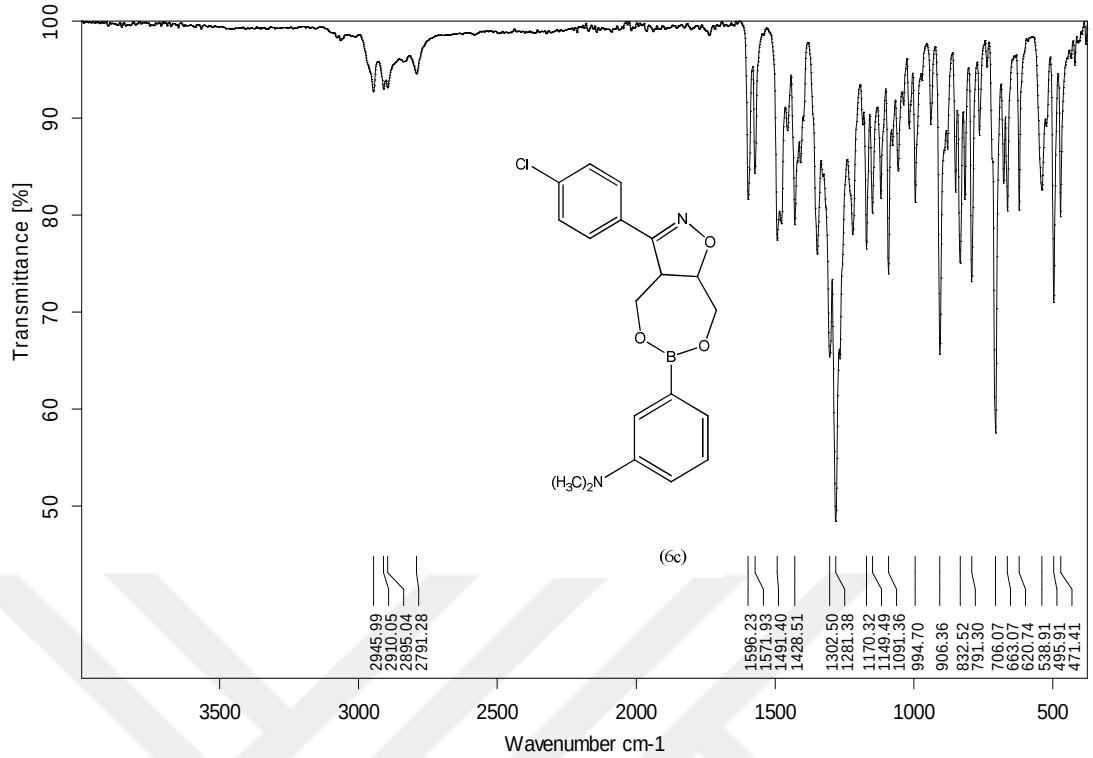
Şekil B.62. 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6b)'un IR spektrumu



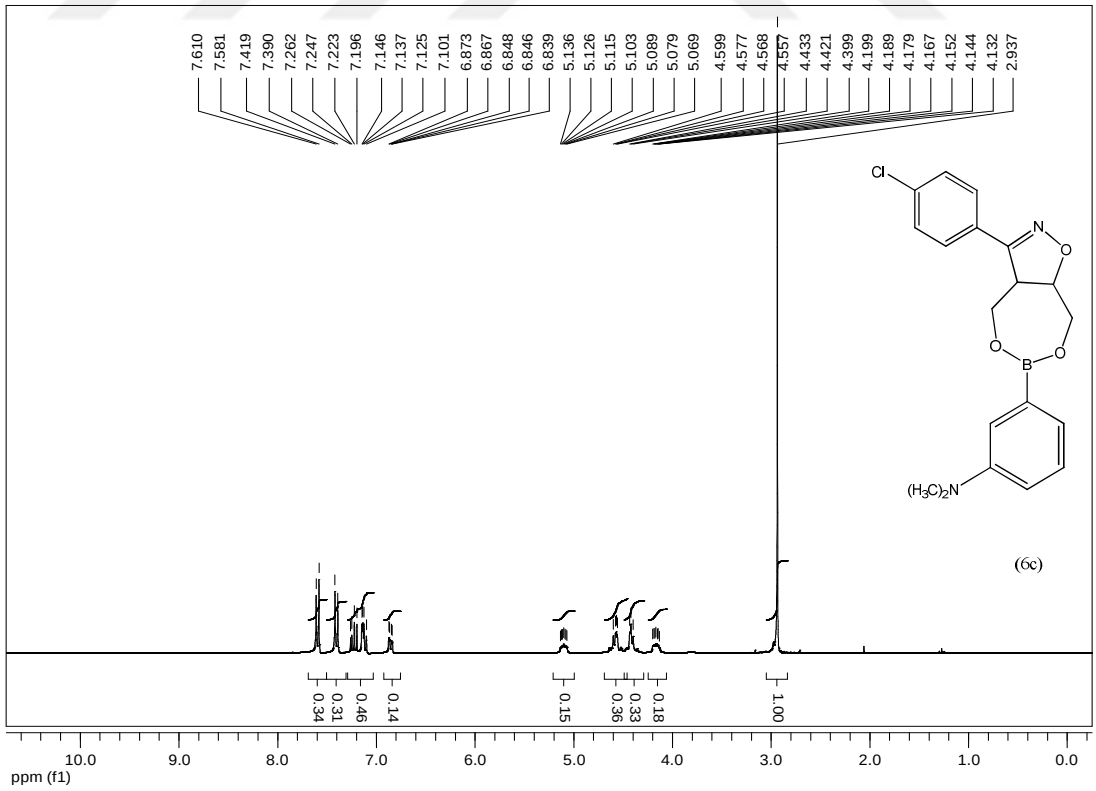
Şekil B.63. 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6b)'un ^{1}H NMR spektrumu



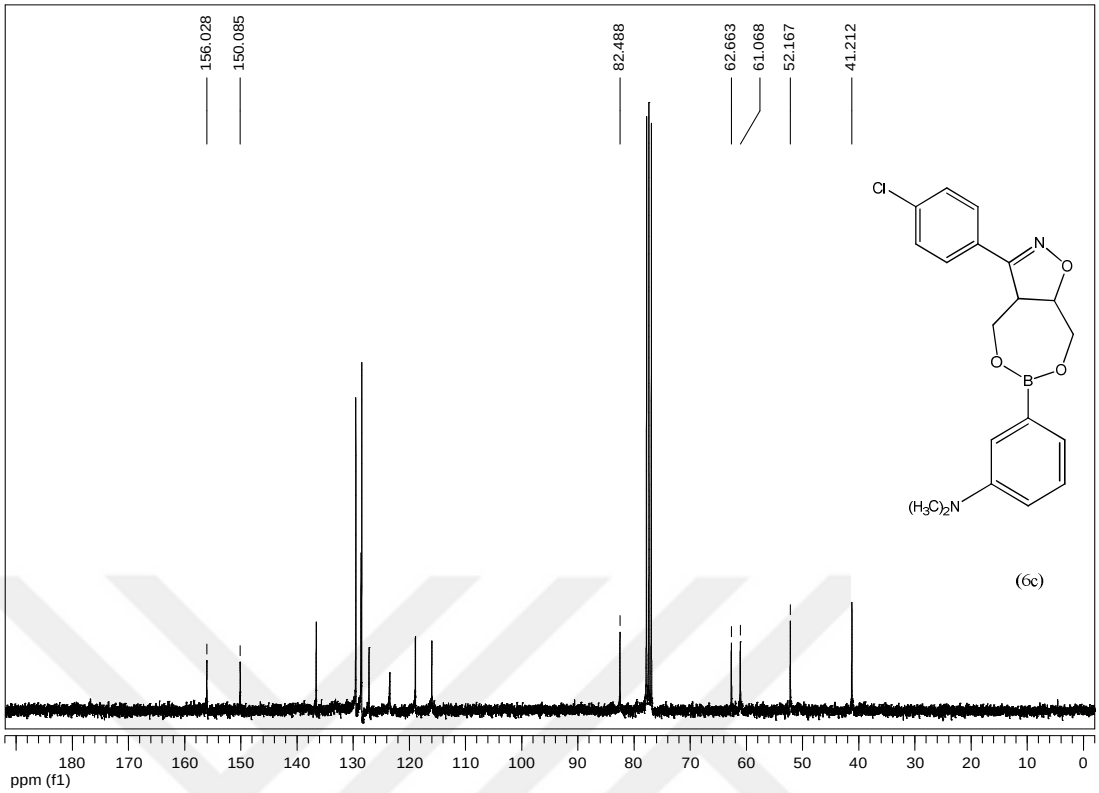
Şekil B.64. 3-(4-klorofenil)-6-(*p*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6b)'un ^{13}C NMR spektrumu



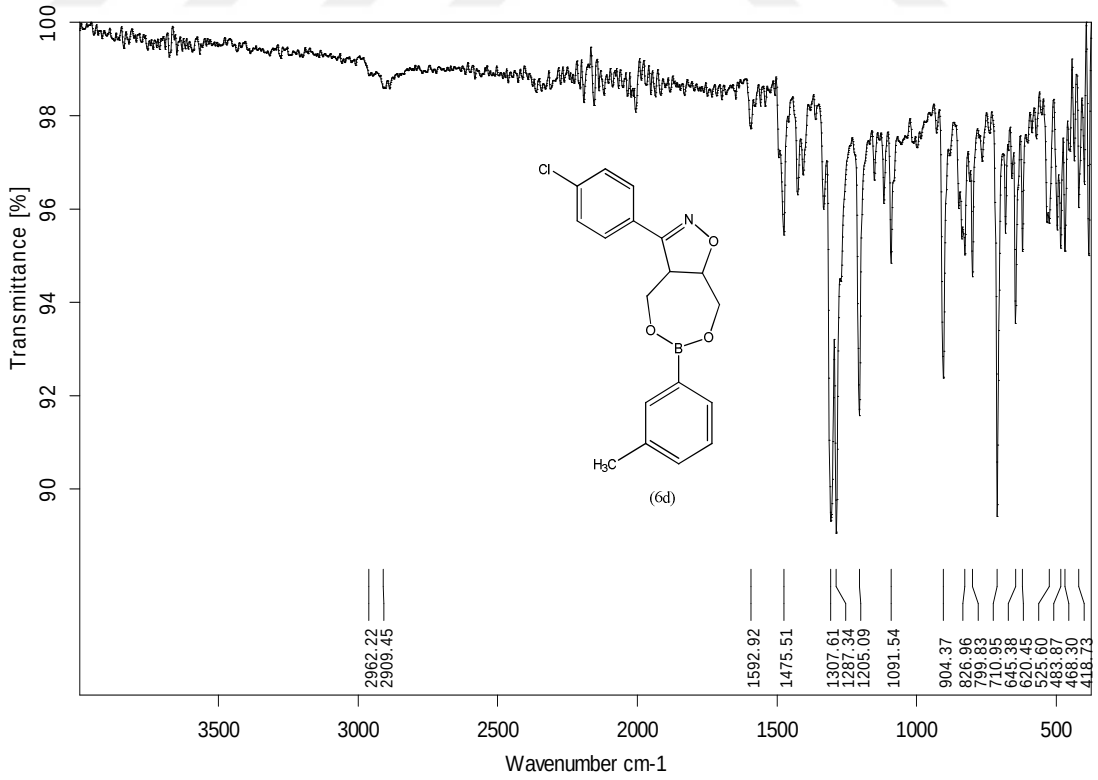
Şekil B.65. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c)'in IR spektrumu



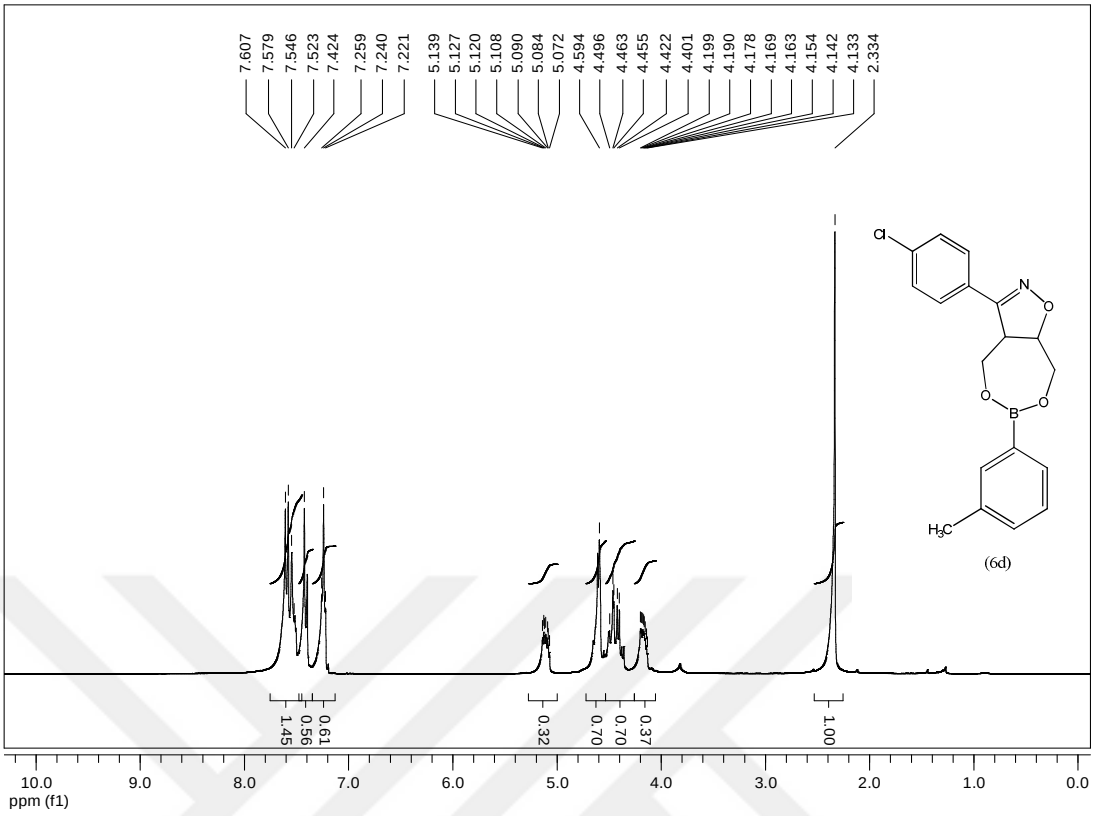
Şekil B.66. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c)'in ^{1}H NMR spektrumu



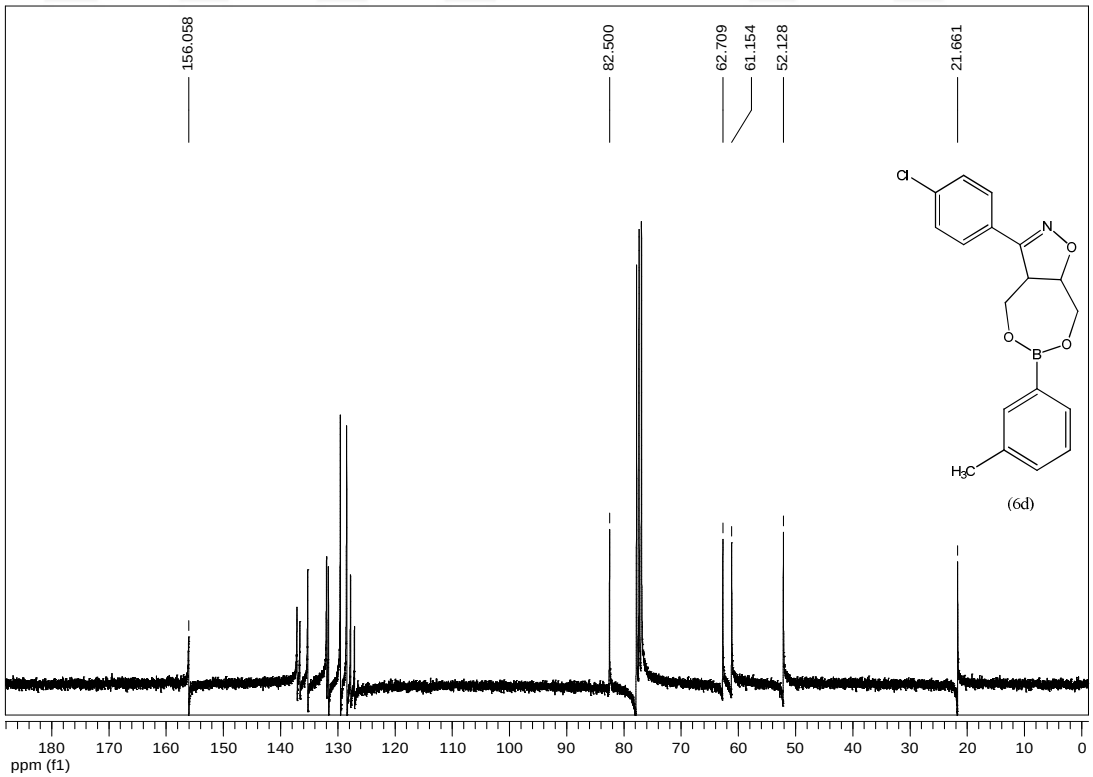
Şekil B.67. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)-*N*,*N*-dimetilanilin (6c)'in ^{13}C NMR spektrumu



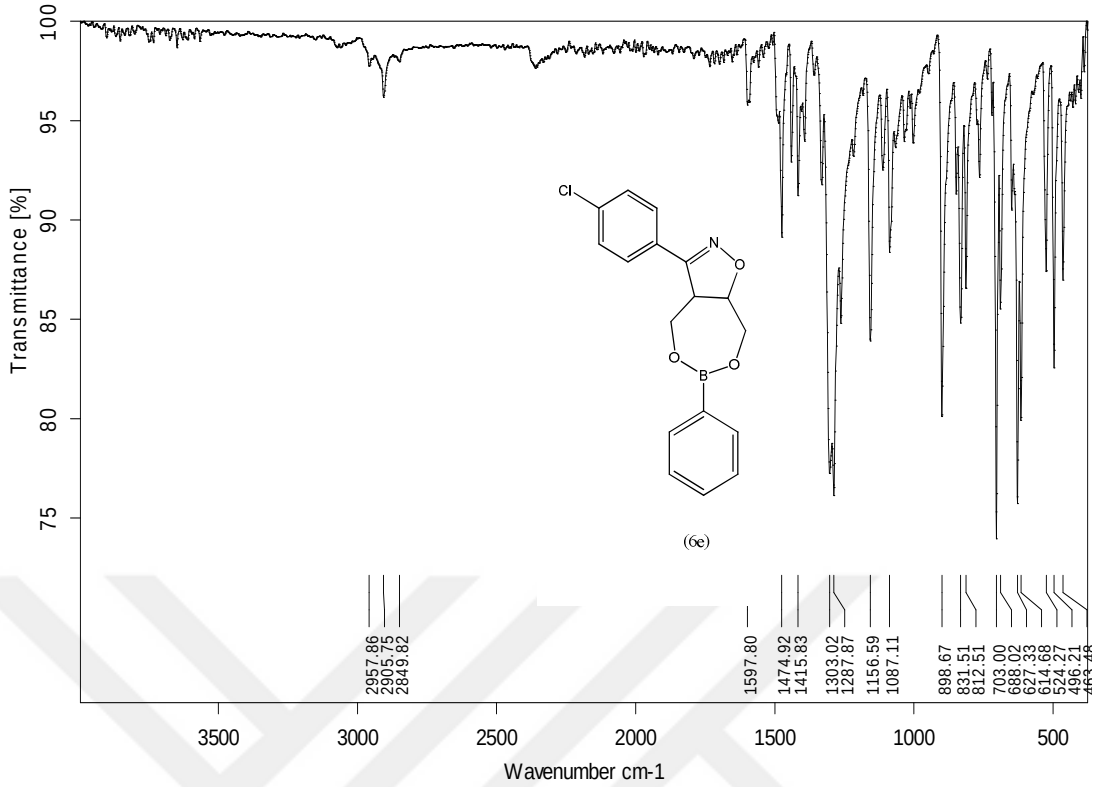
Şekil B.68. 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6d)'un IR spektrumu



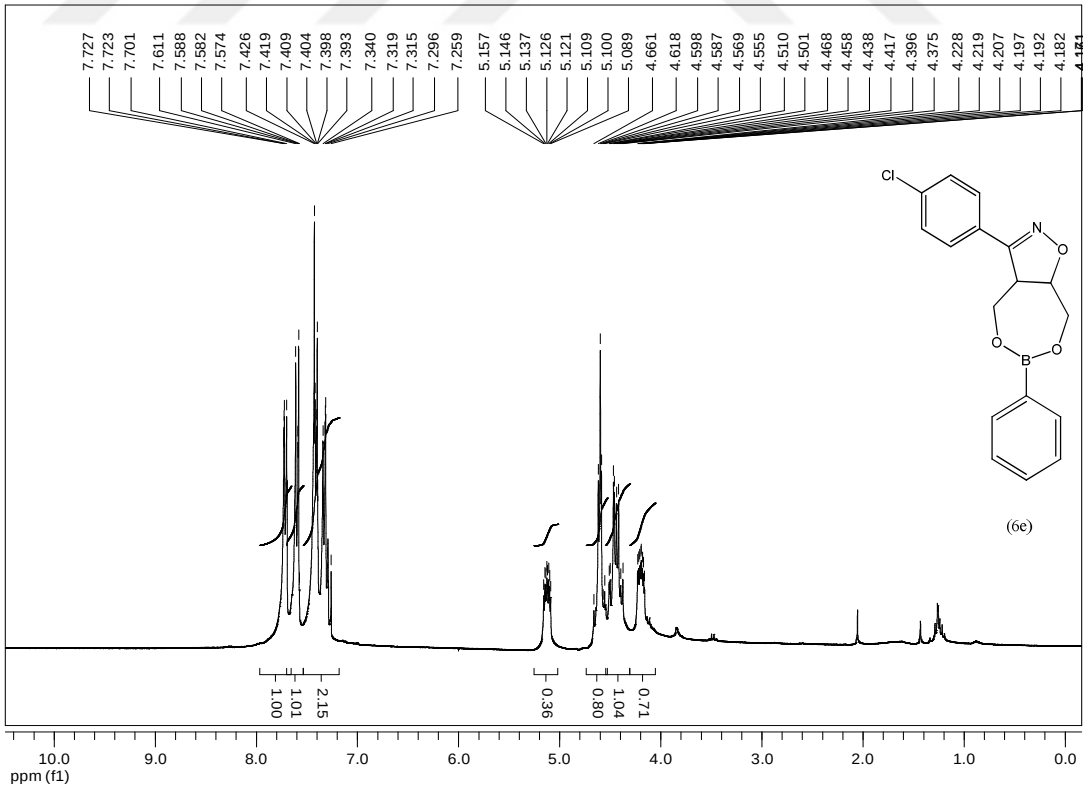
Şekil B.69. 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6d)'un ^{1}H NMR spektrumu



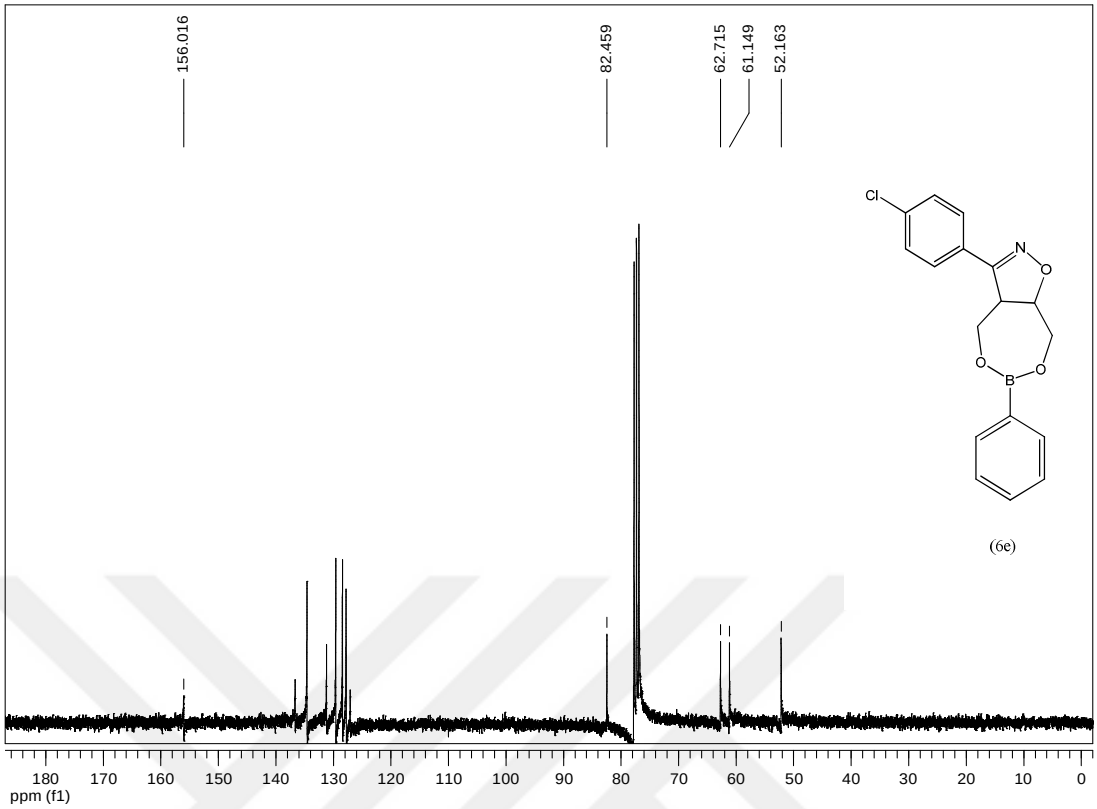
Şekil B.70. 3-(4-klorofenil)-6-(*m*-tolil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin [5,6-*d*]isoksazol (6d)'un ^{13}C NMR spektrumu



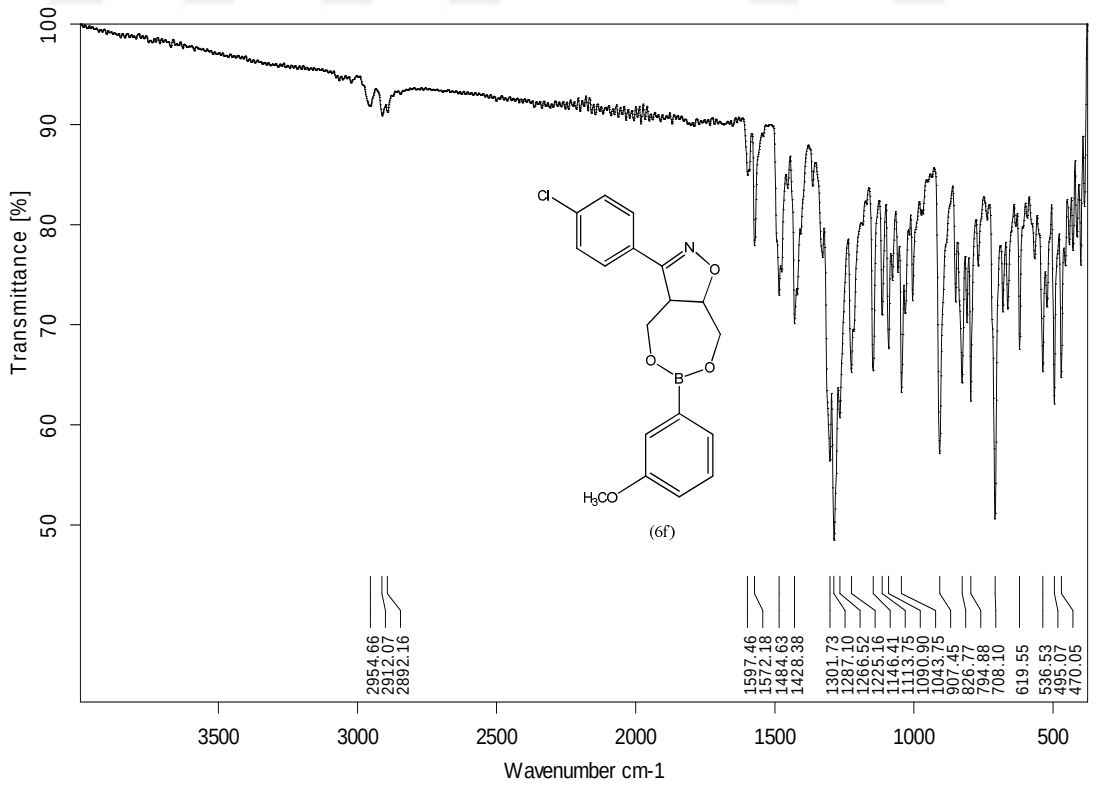
Şekil B.71. 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6e)'un IR spektrumu



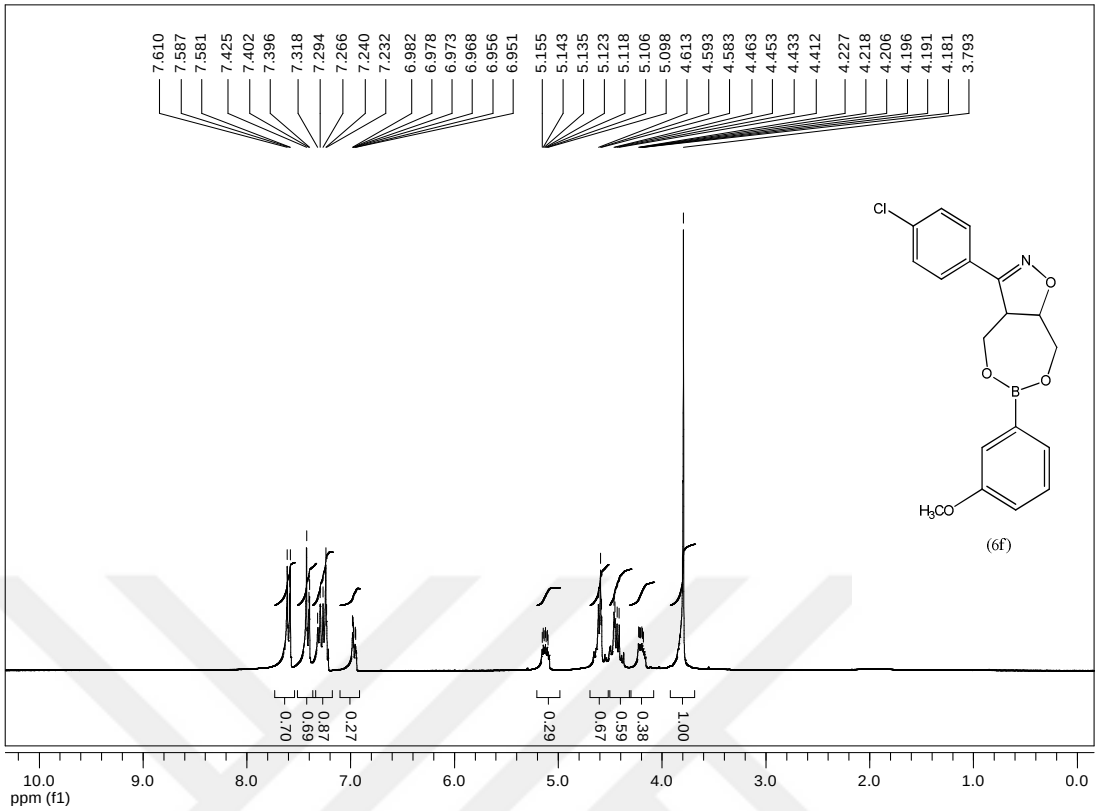
Şekil B.72. 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6e)'un ^{1}H NMR spektrumu



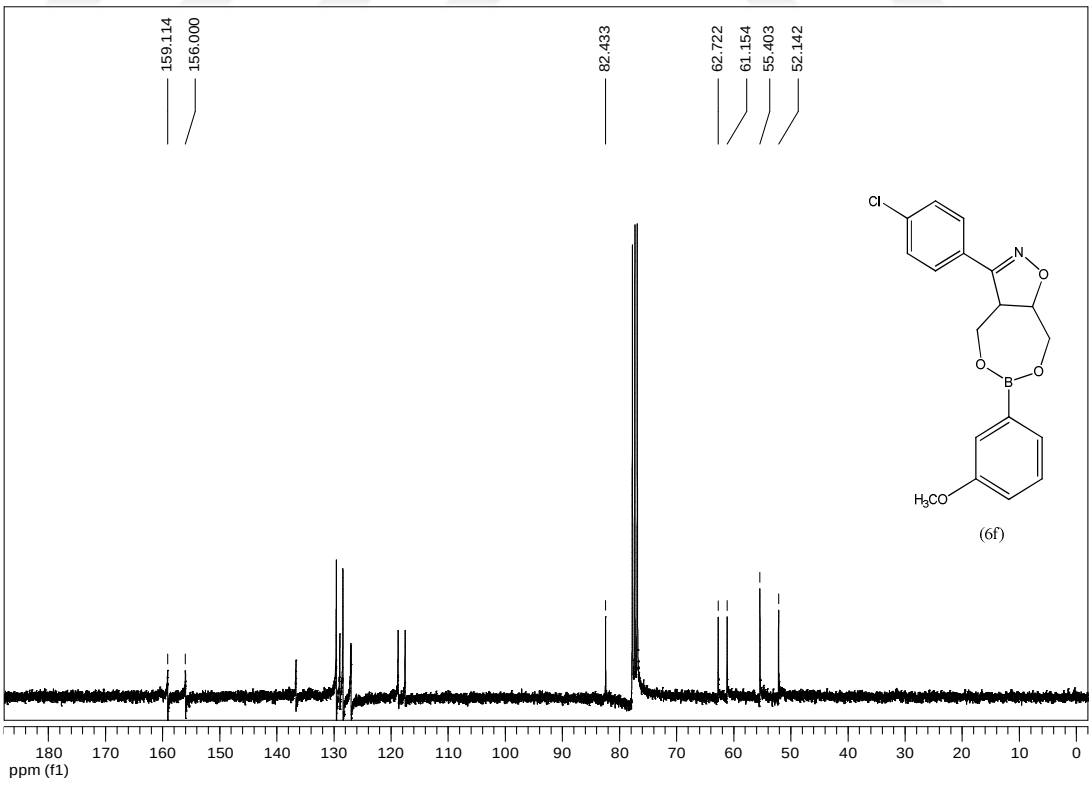
Şekil B.73. 6-(fenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6e)'un ^{13}C NMR spektrumu



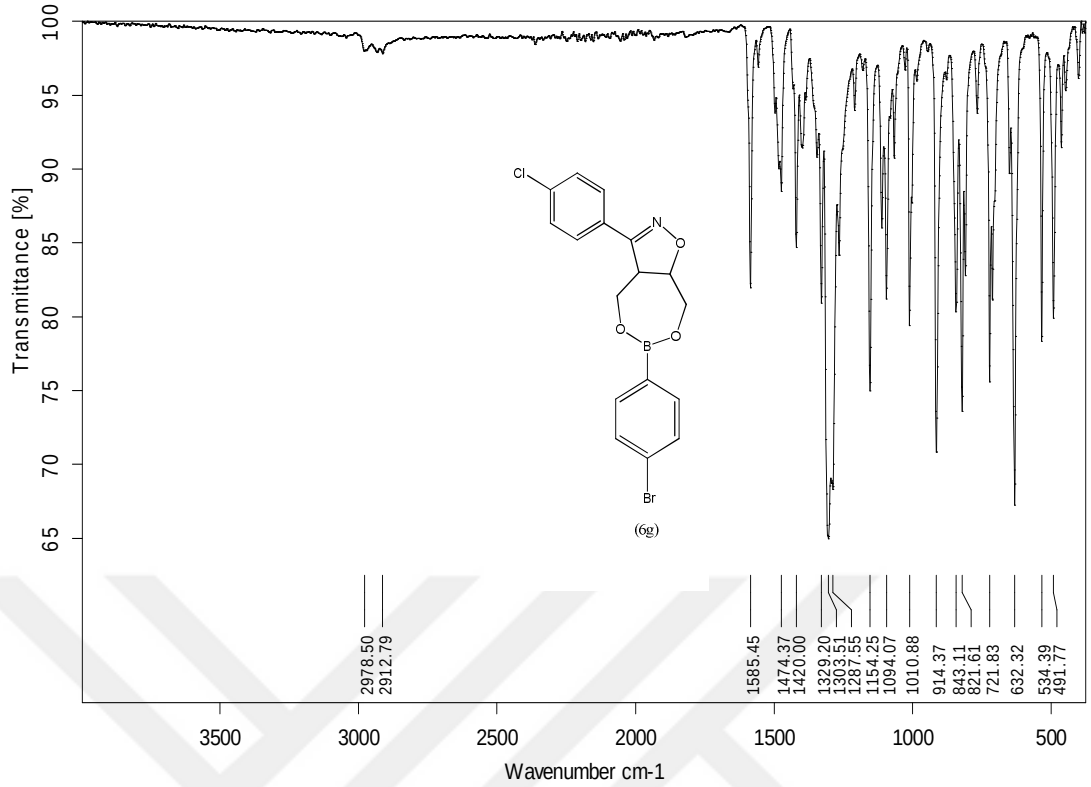
Şekil B.74. 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f)'un IR spektrumu



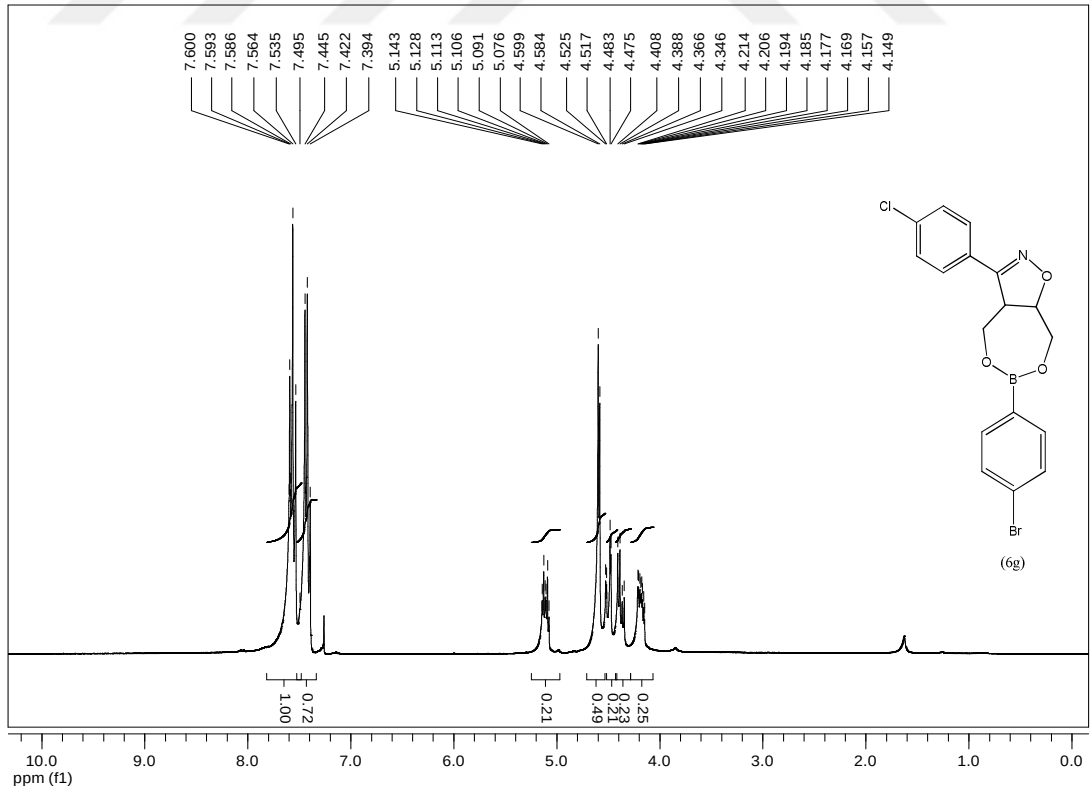
Şekil B.75. 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f)'un ^{1}H NMR spektrumu



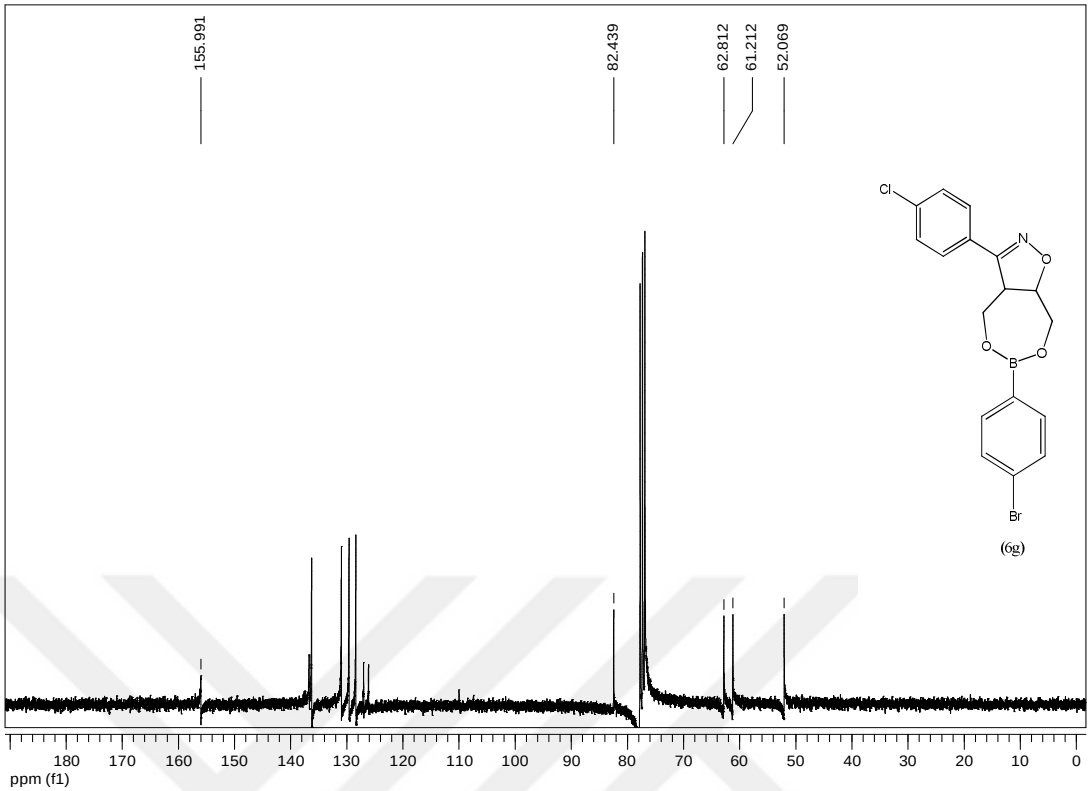
Şekil B.76. 3-(4-klorofenil)-6-(3-metoksifenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6f)'un ^{13}C NMR spektrumu



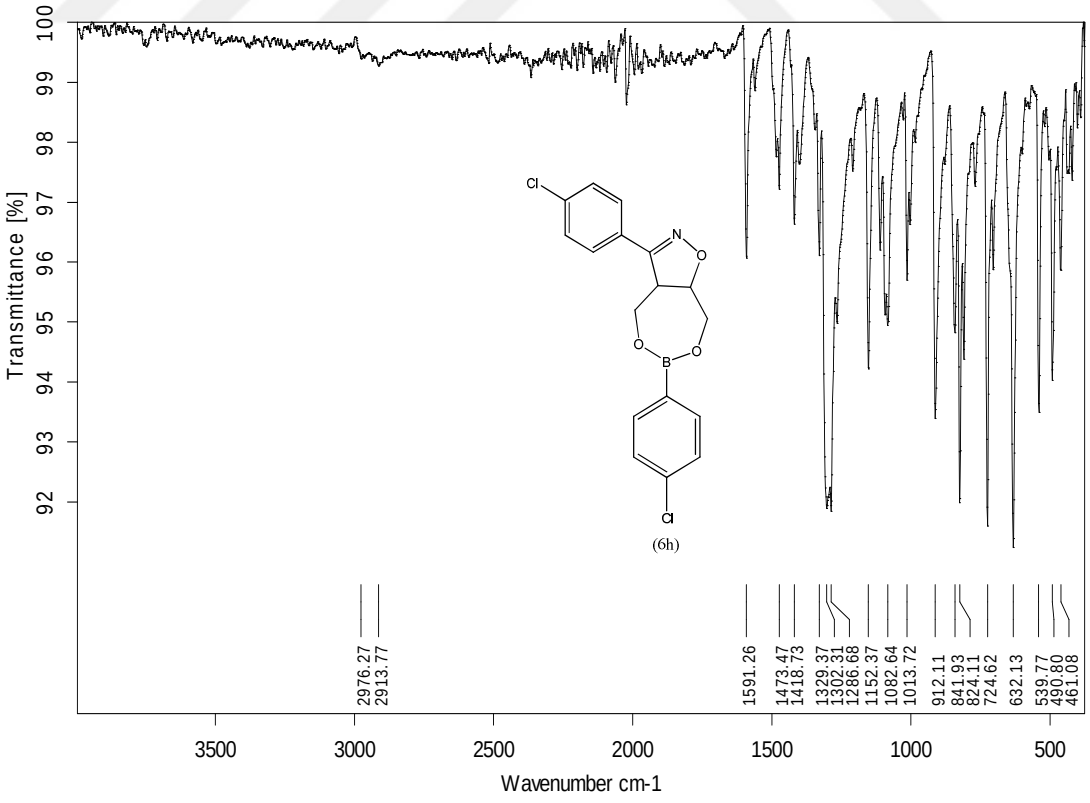
Şekil B.77. 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g)'un IR spektrumu



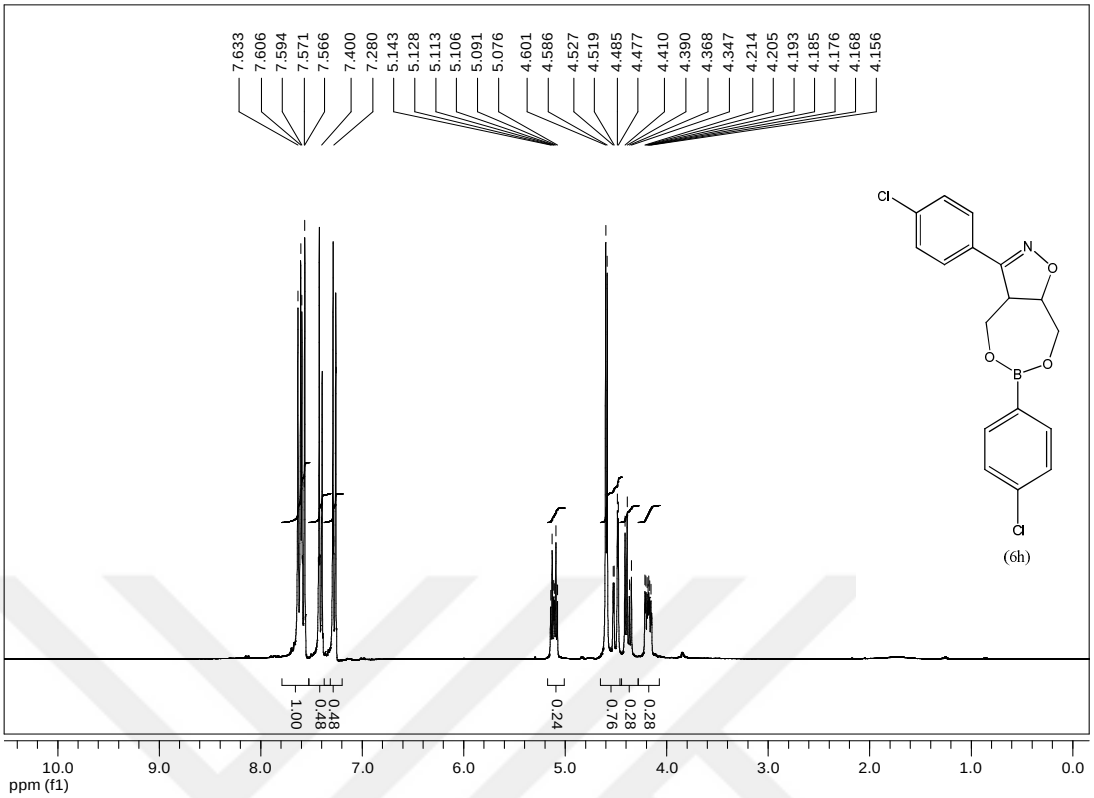
Şekil B.78. 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g)'un ^{1}H NMR spektrumu



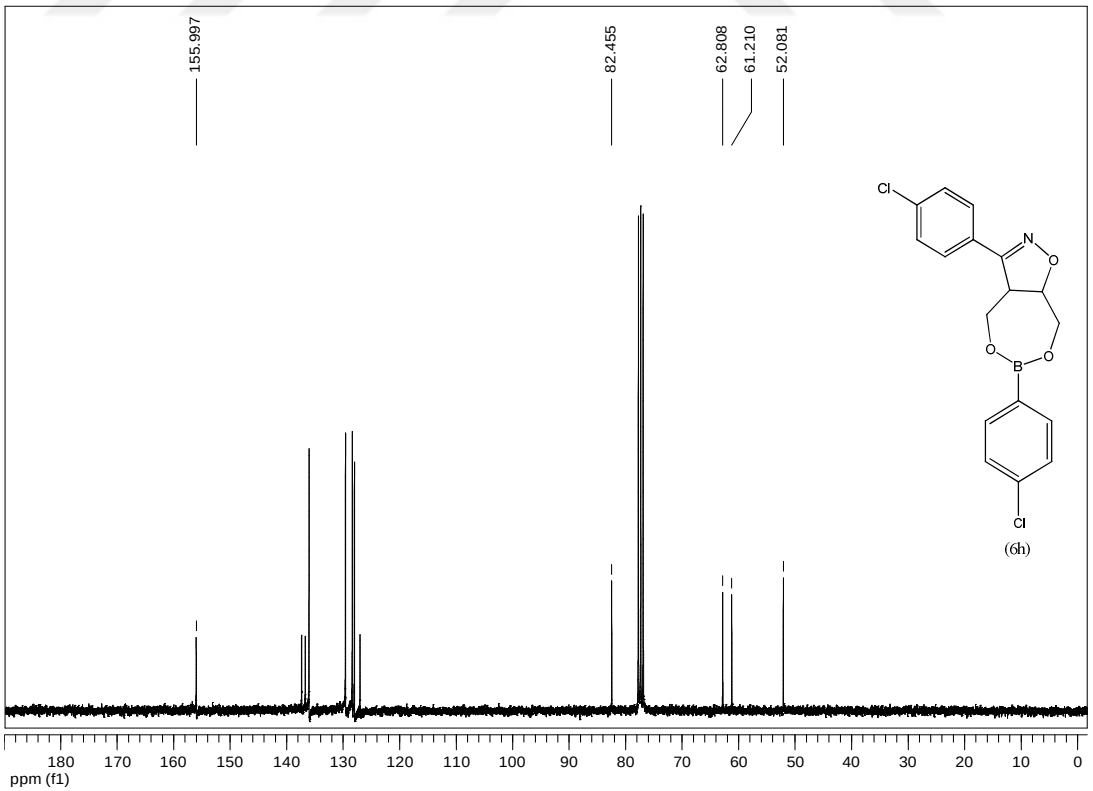
Şekil B.79. 6-(4-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6g)'un ^{13}C NMR spektrumu



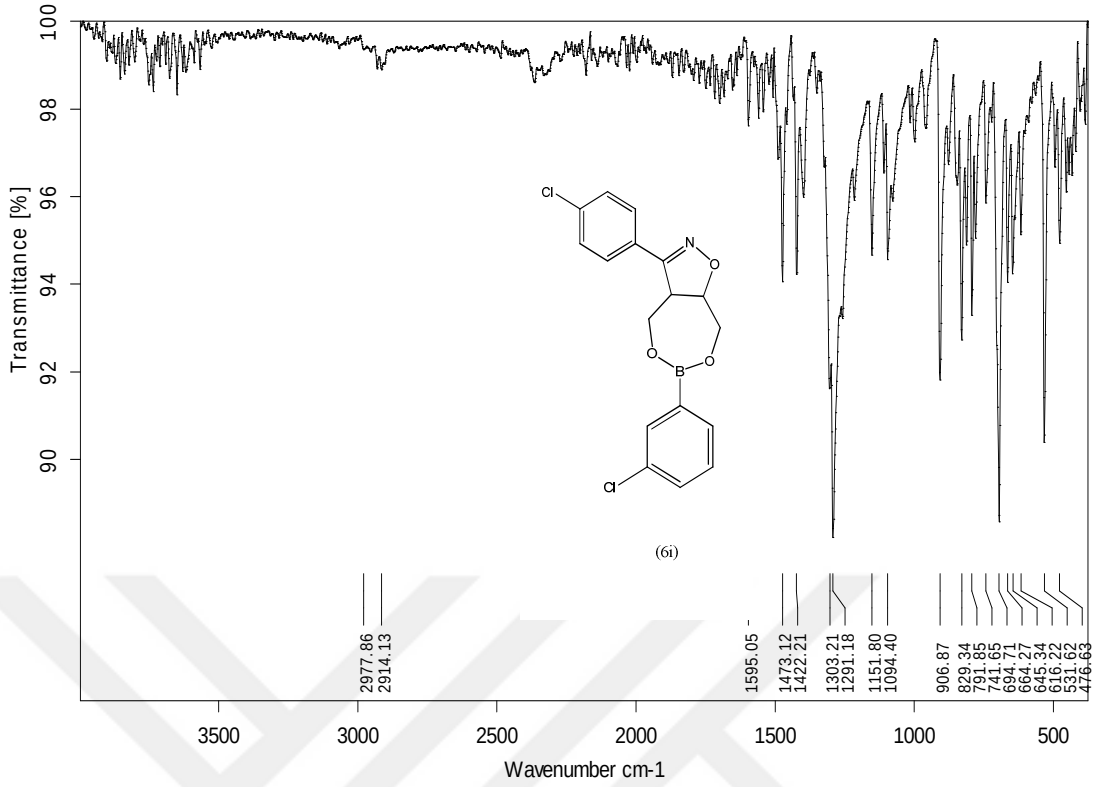
Şekil B.80. 3,6-bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6h)'un IR spektrumu



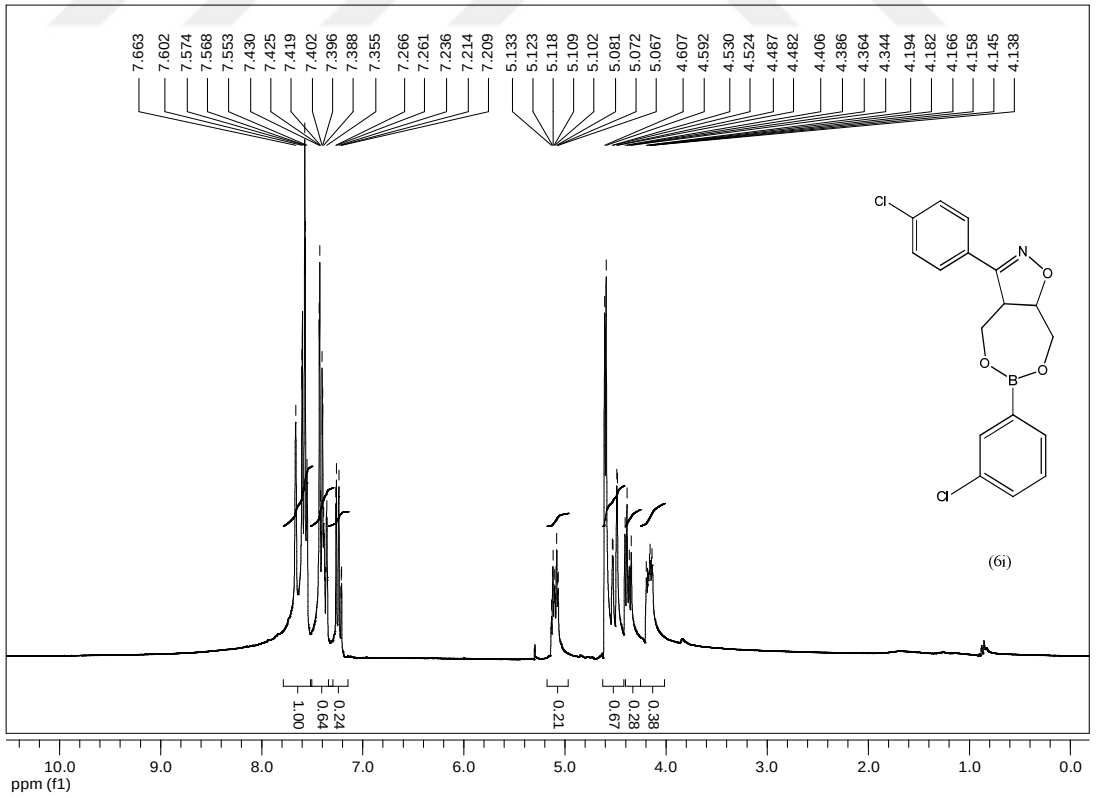
Şekil B.81. 3,6-bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6h)'un ^{1}H NMR spektrumu



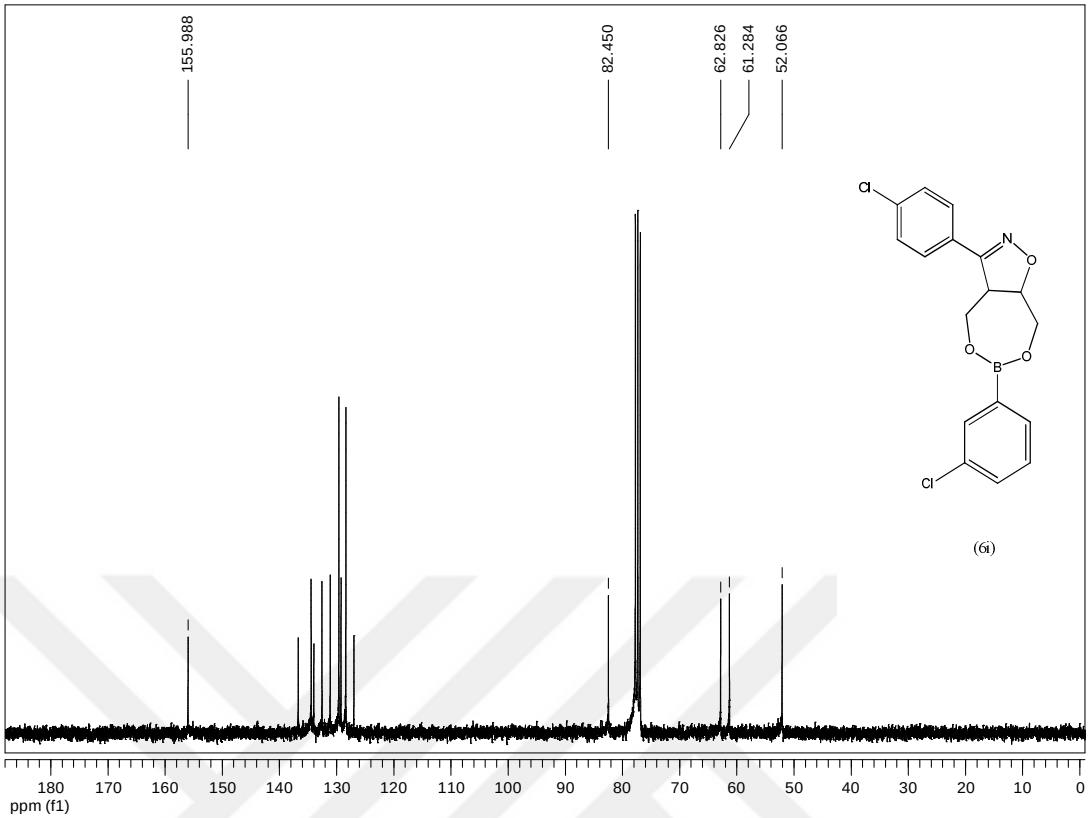
Şekil B.82. 3,6-bis(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol (6h)'un ^{13}C NMR spektrumu



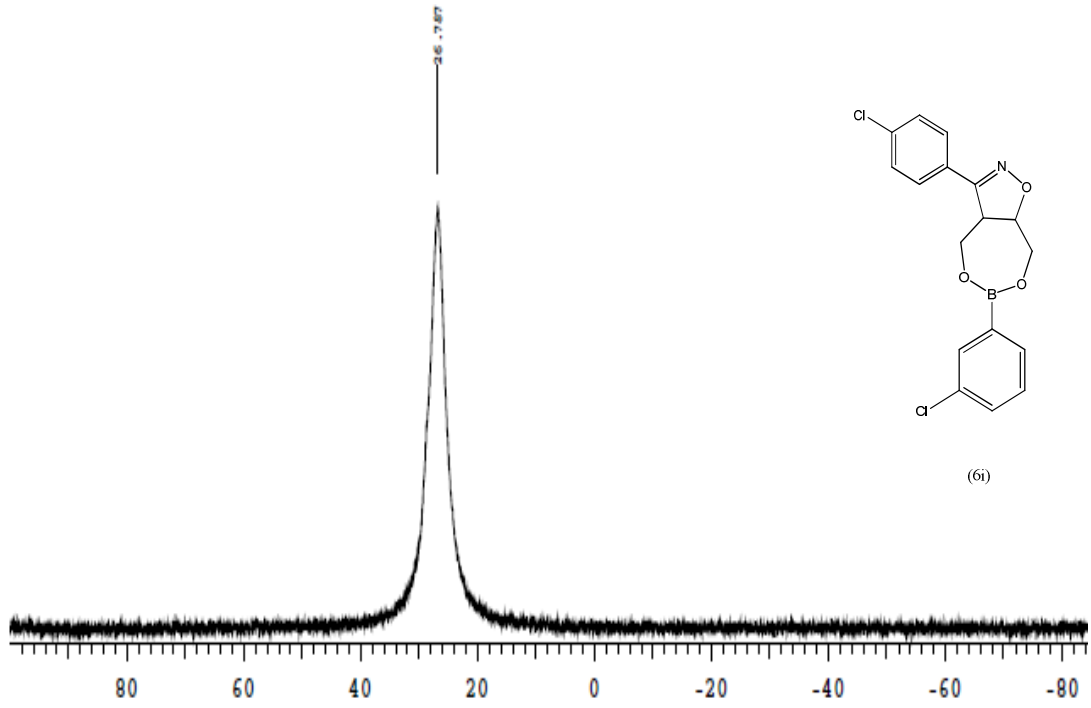
Şekil B.83. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i)'un IR spektrumu



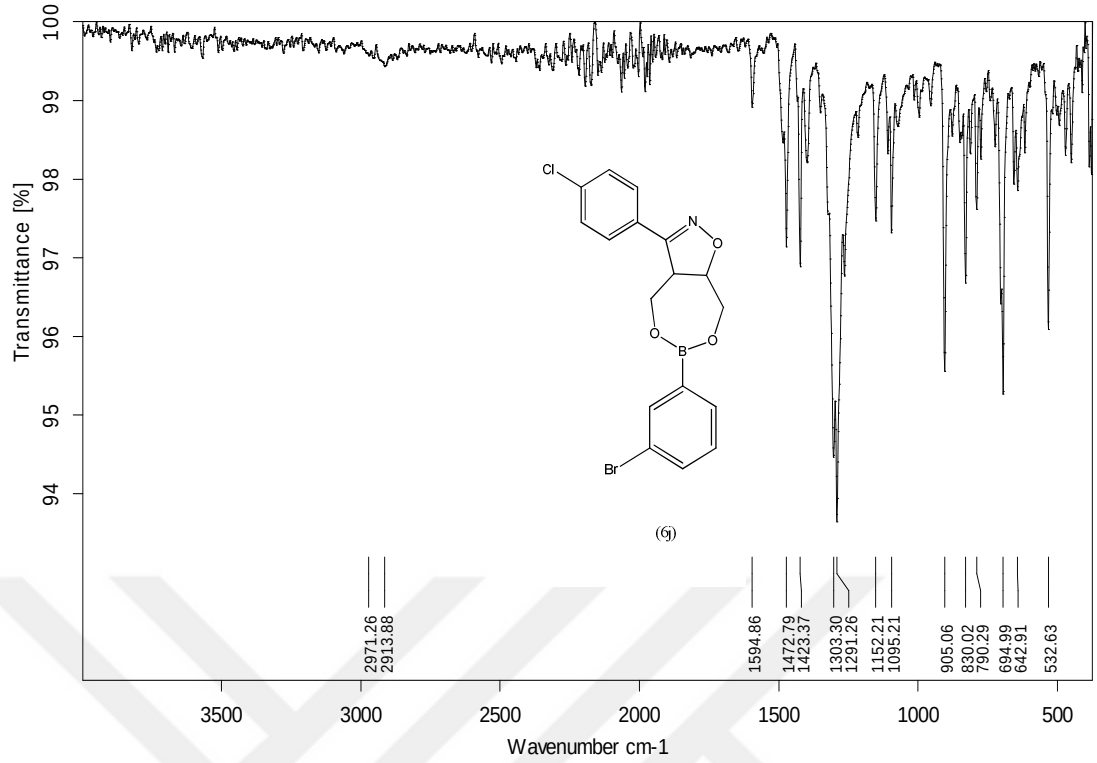
Şekil B.84. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i)'un ^{1}H NMR spektrumu



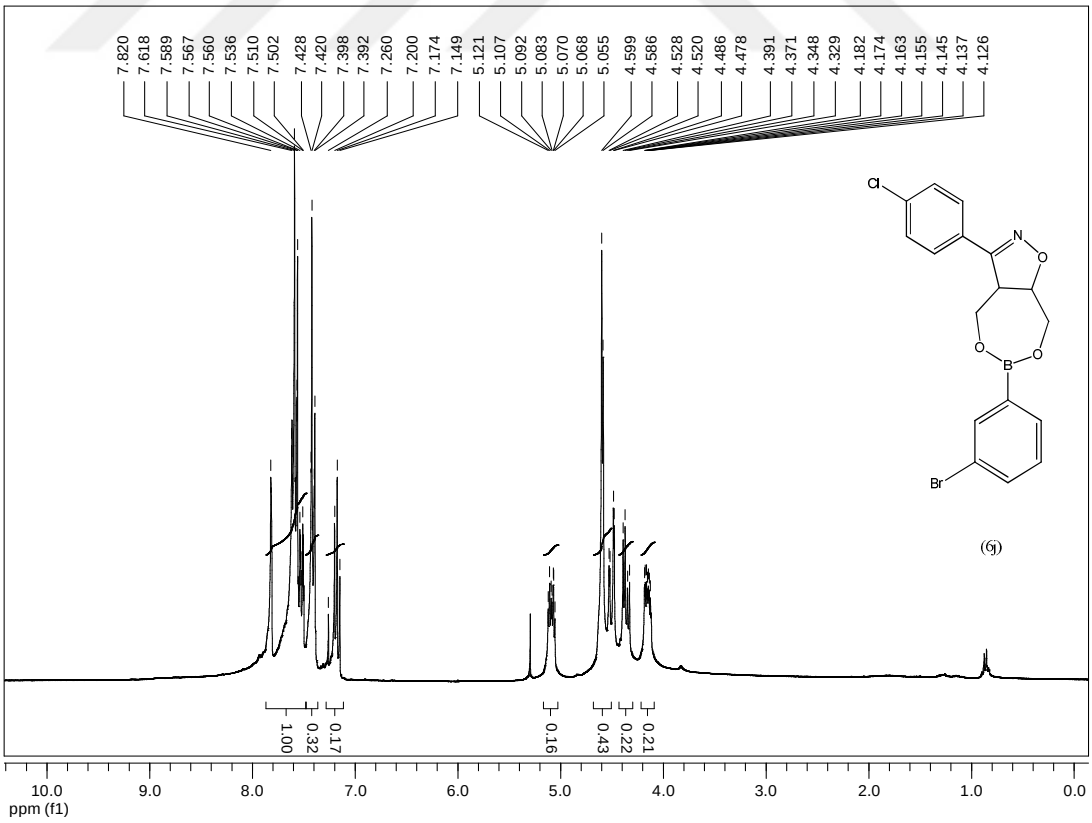
Şekil B.85. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i)'un ^{13}C NMR spektrumu



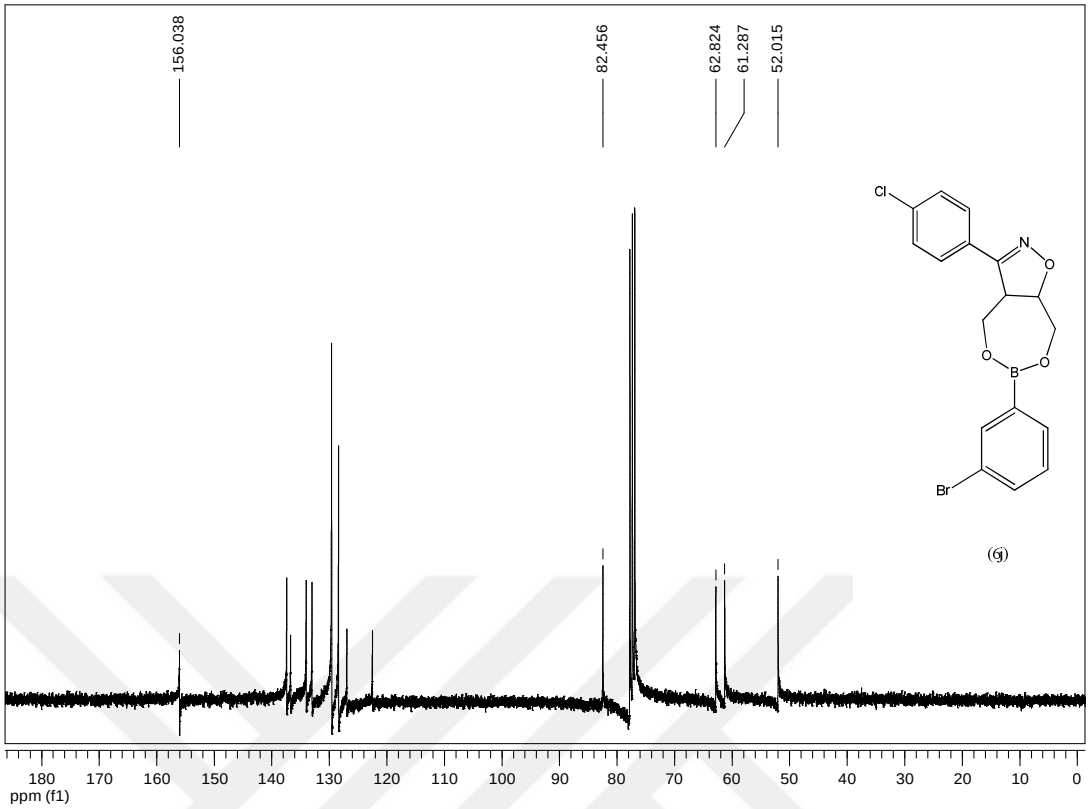
Şekil B.86. 6-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6i)'un ^{11}B NMR spektrumu



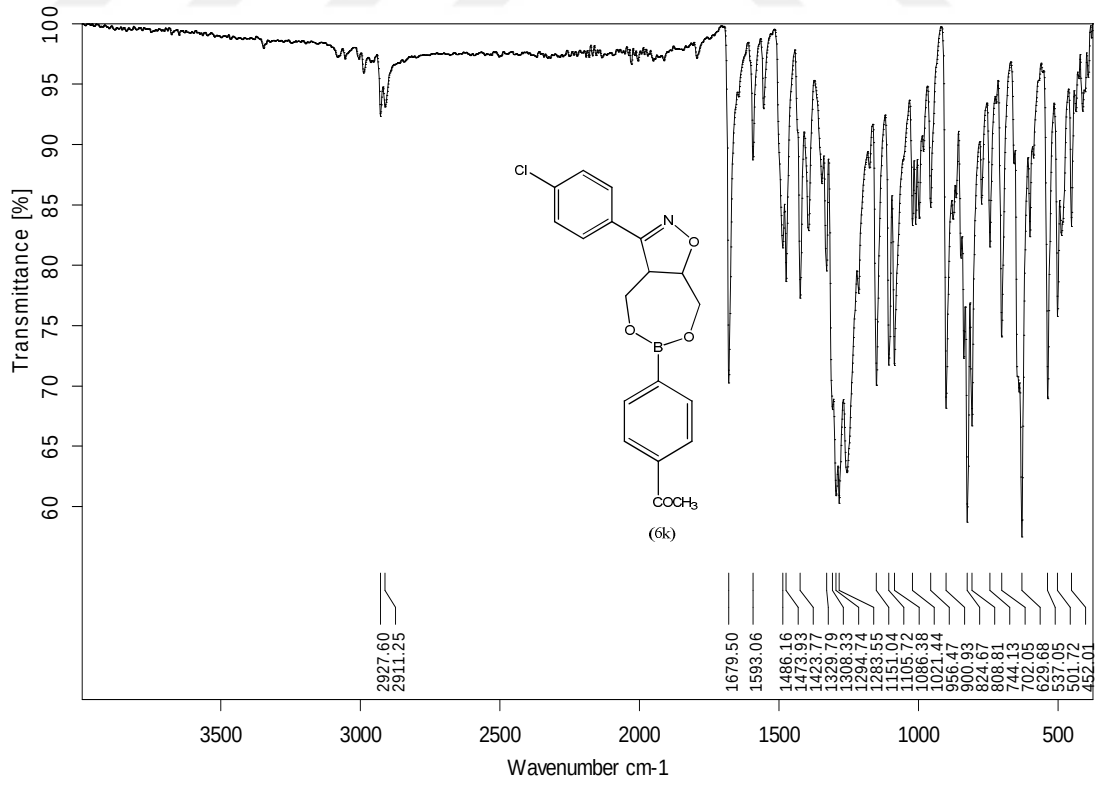
Şekil B.87. 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j)'un IR spektrumu



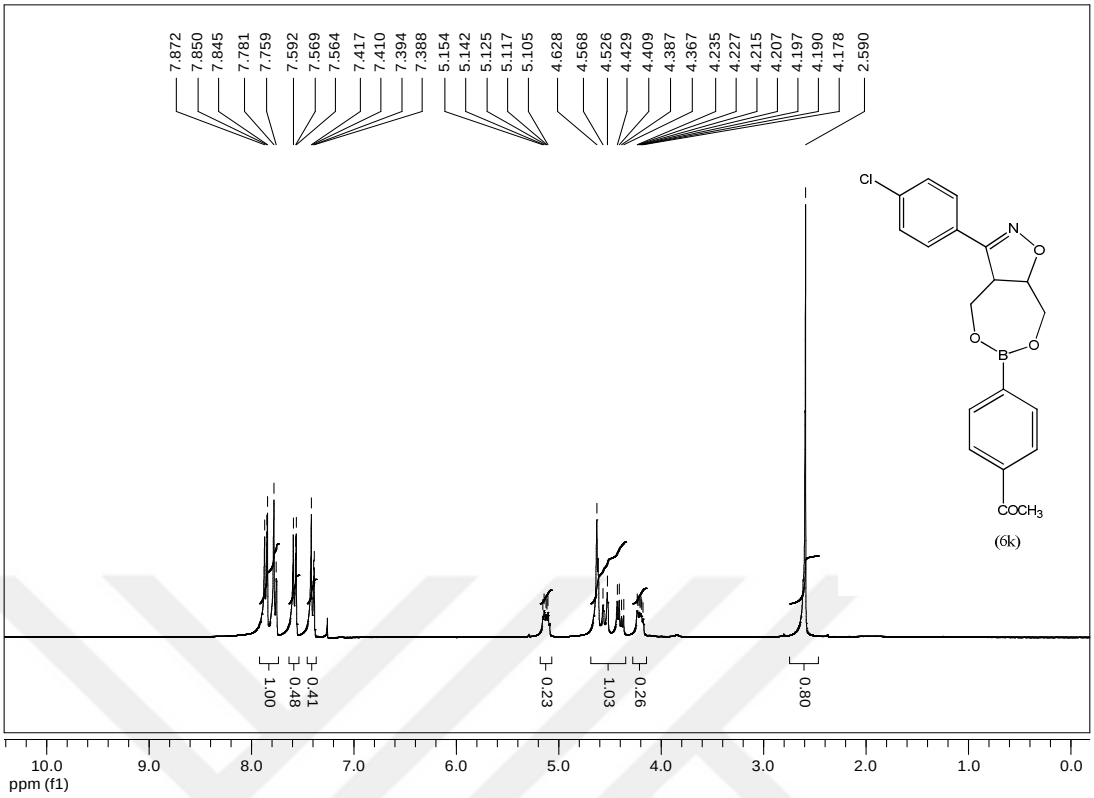
Şekil B.88. 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j)'un ^{1}H NMR spektrumu



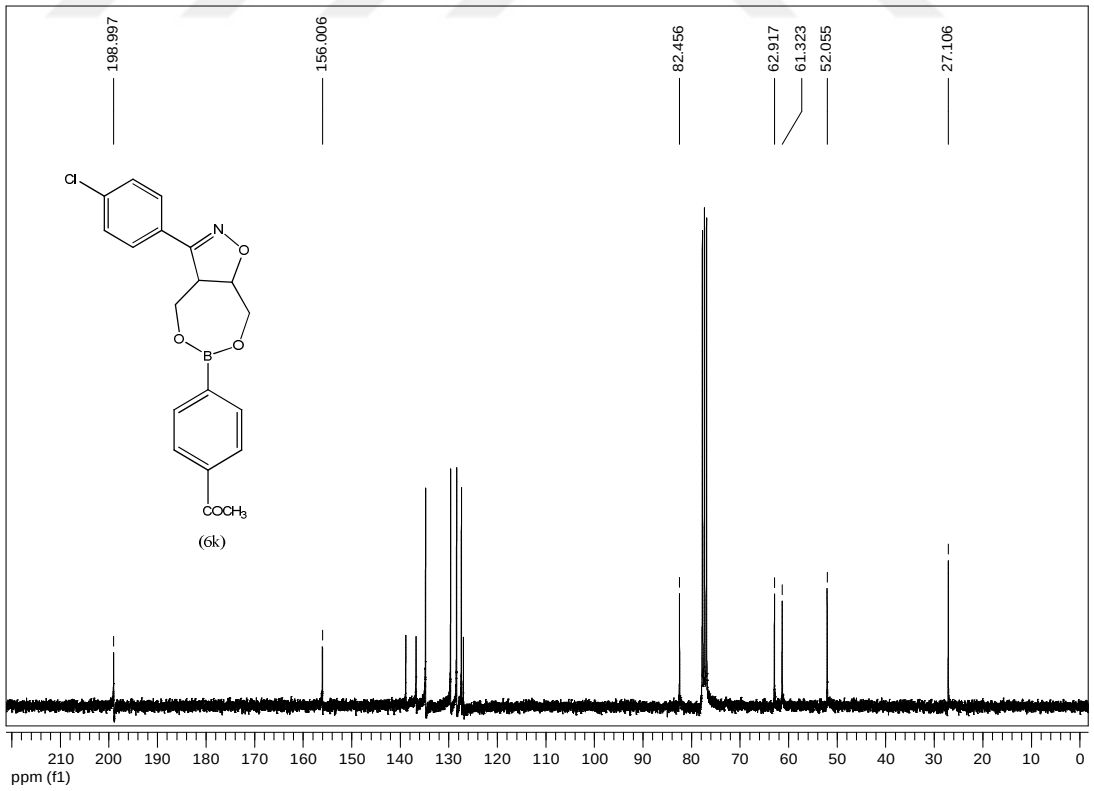
Şekil B.89. 6-(3-bromofenil)-3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6j)'un ^{13}C NMR spektrumu



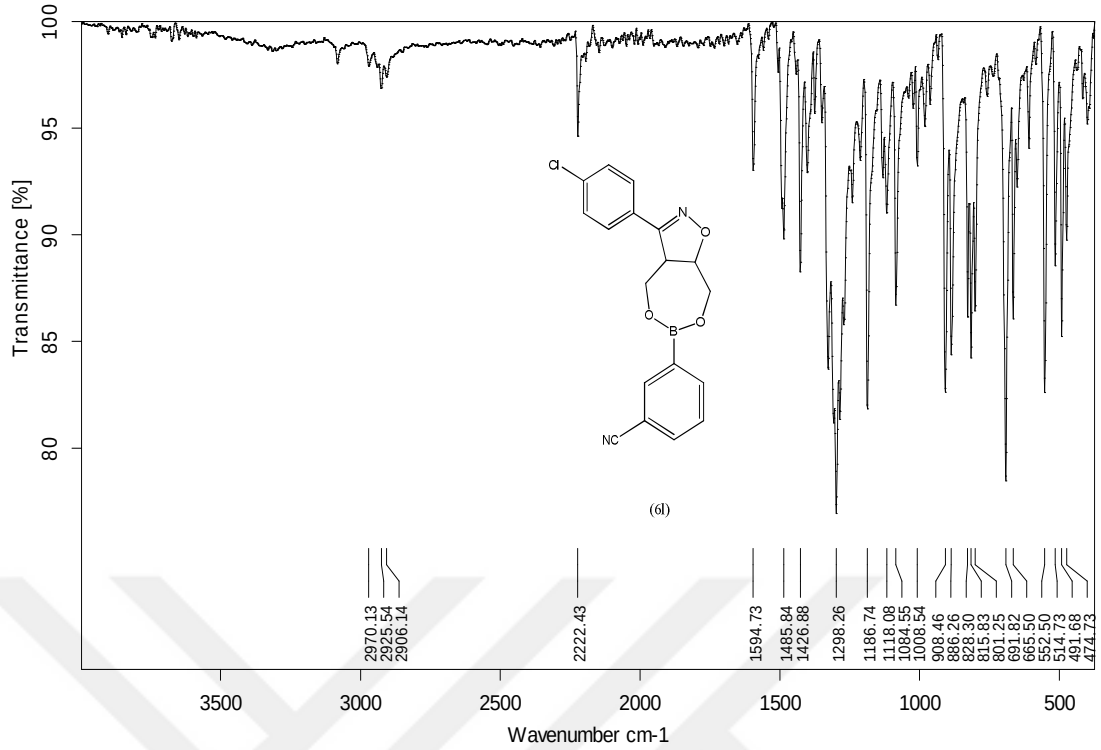
Şekil B.90. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k)'un IR spektrumu



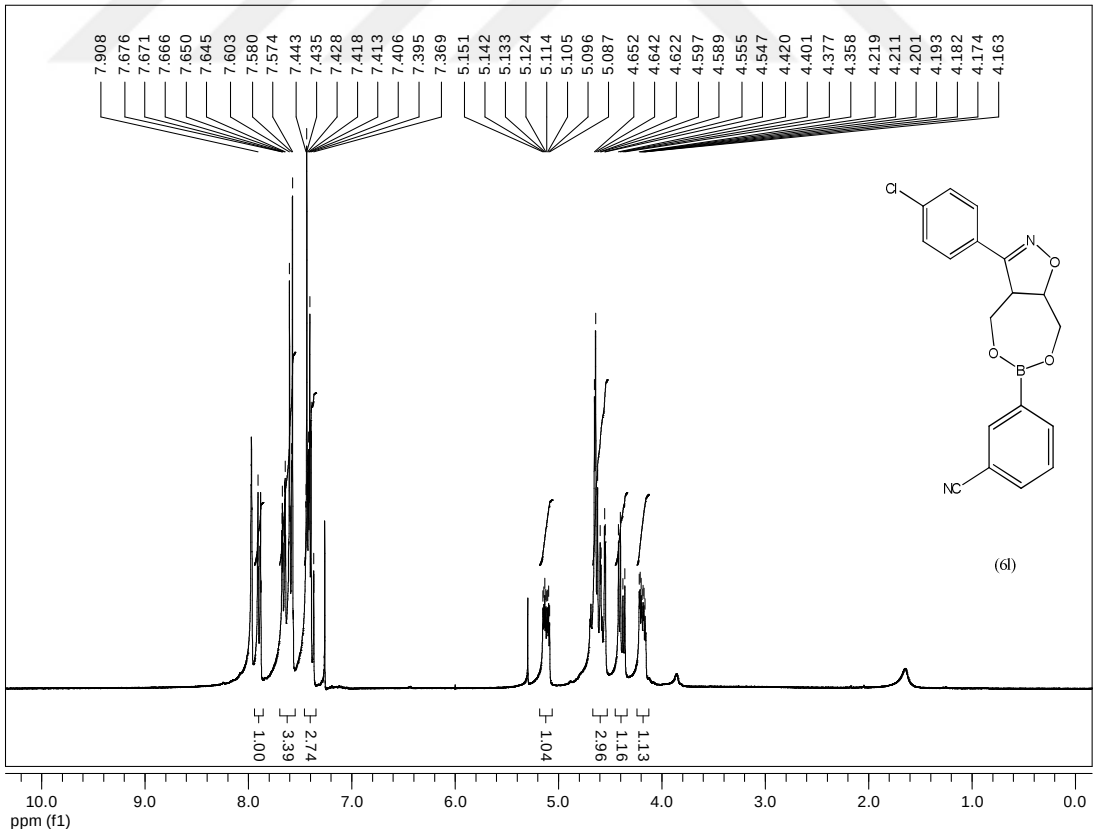
Şekil B.91. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k)'un ^{1}H NMR spektrumu



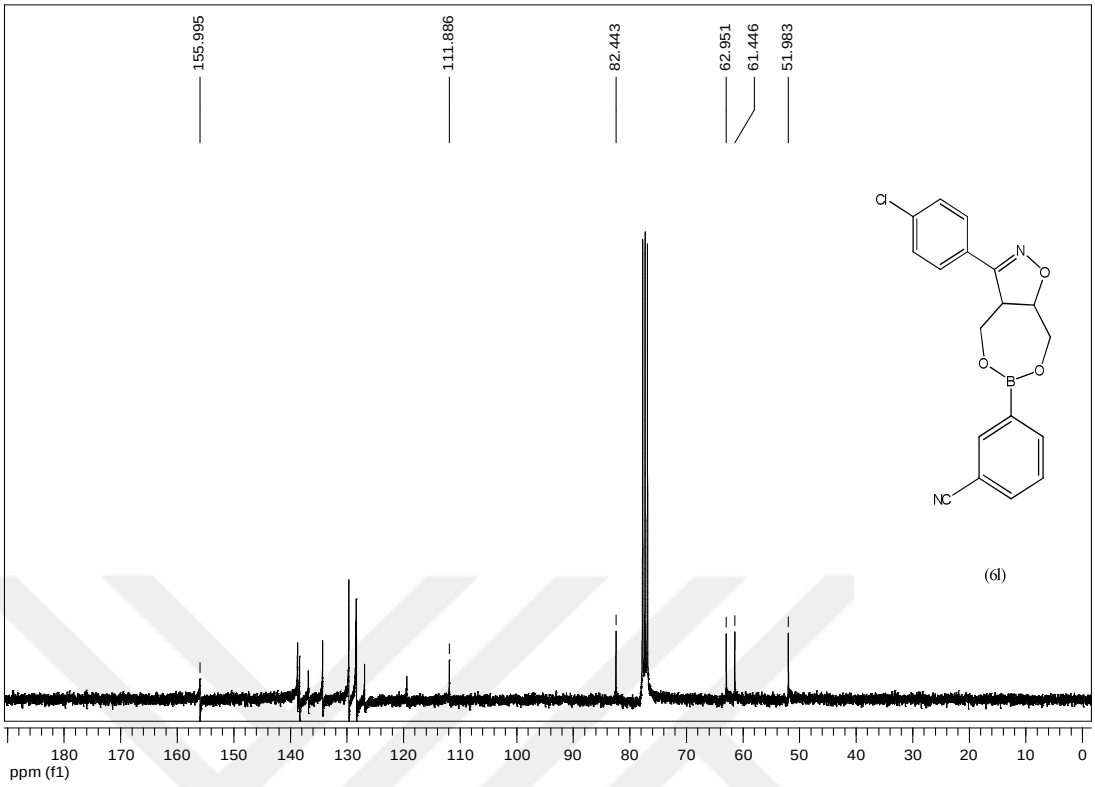
Şekil B.92. 1-(4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)fenil)etanon (6k)'un ^{13}C NMR spektrumu



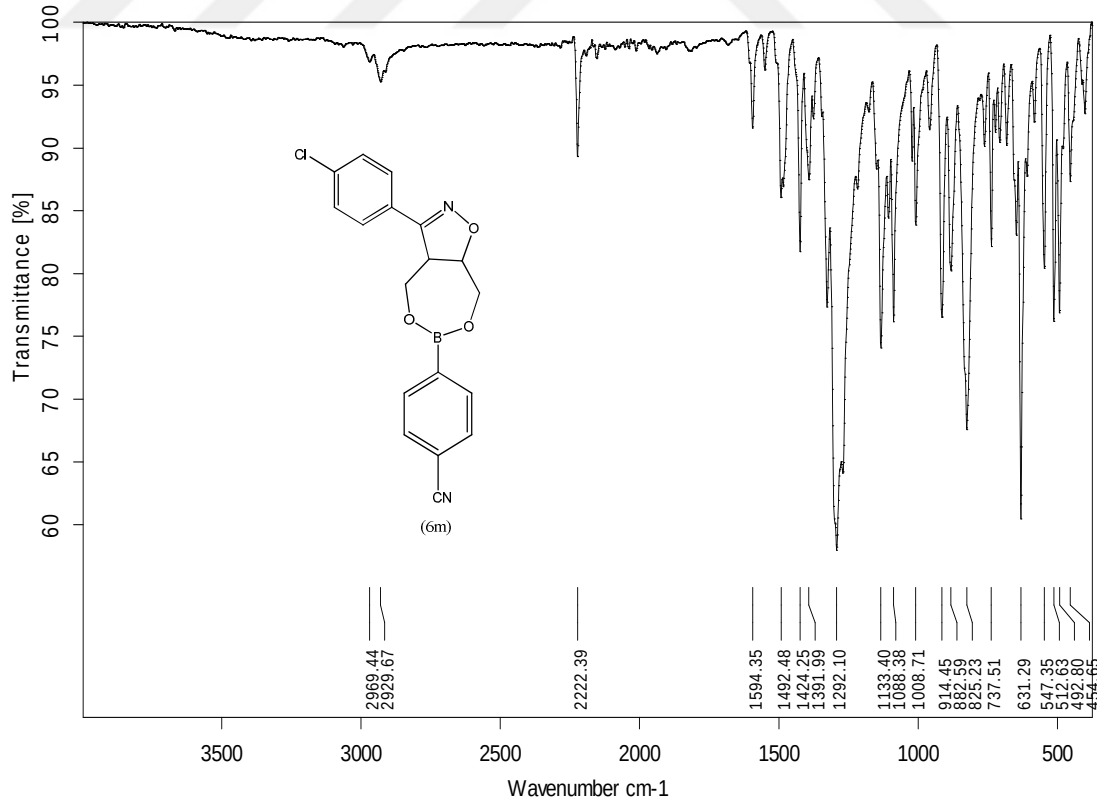
Şekil B.93. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6l)'in IR spektrumu



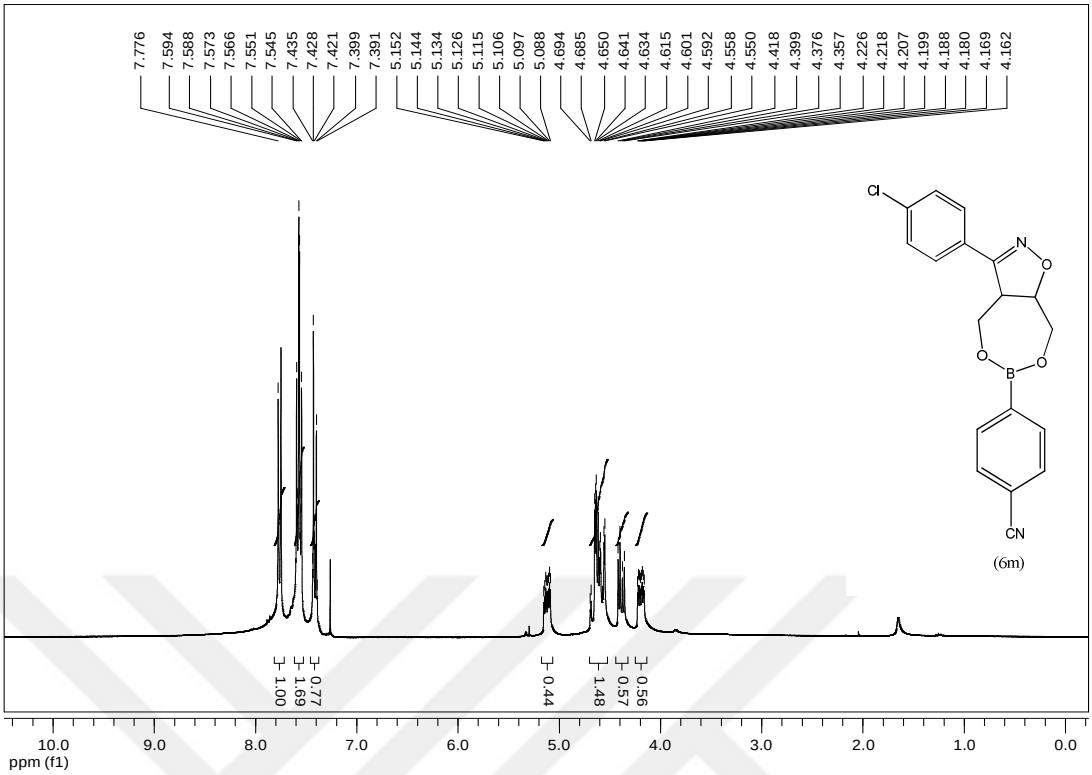
Şekil B.94. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6l)'in ^{1}H NMR spektrumu



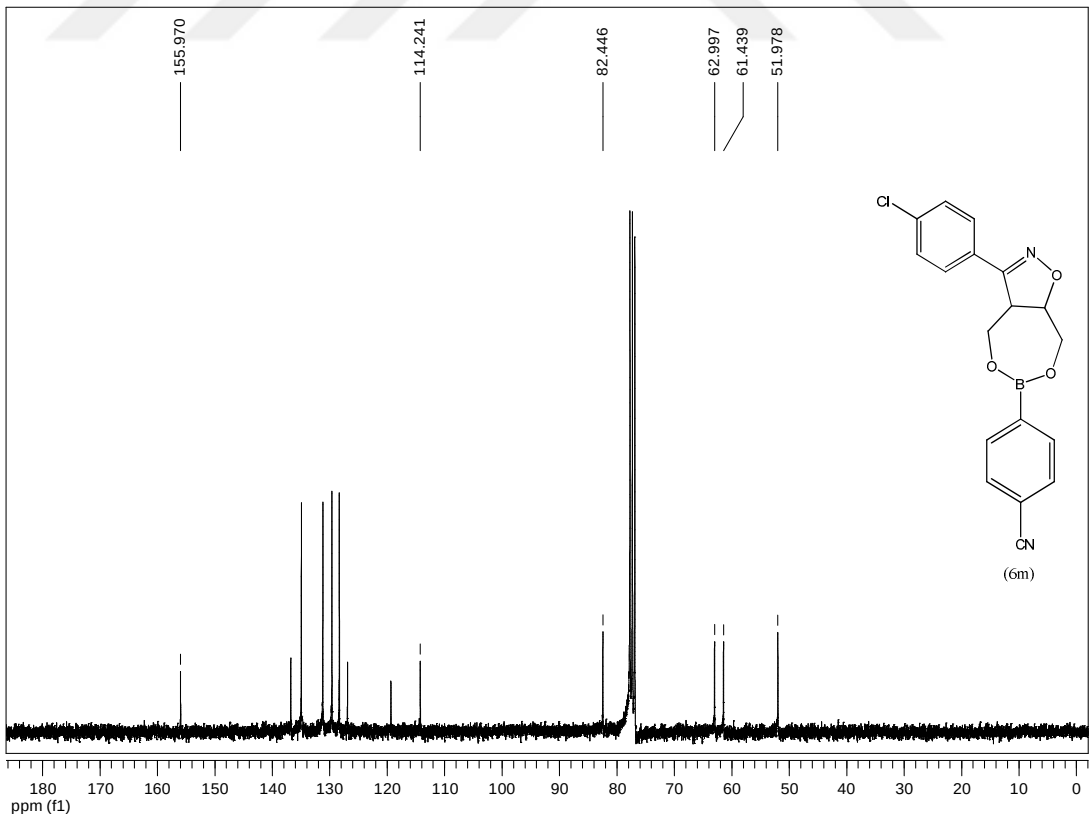
Şekil B.95. 3-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6l)'in ^{13}C NMR spektrumu



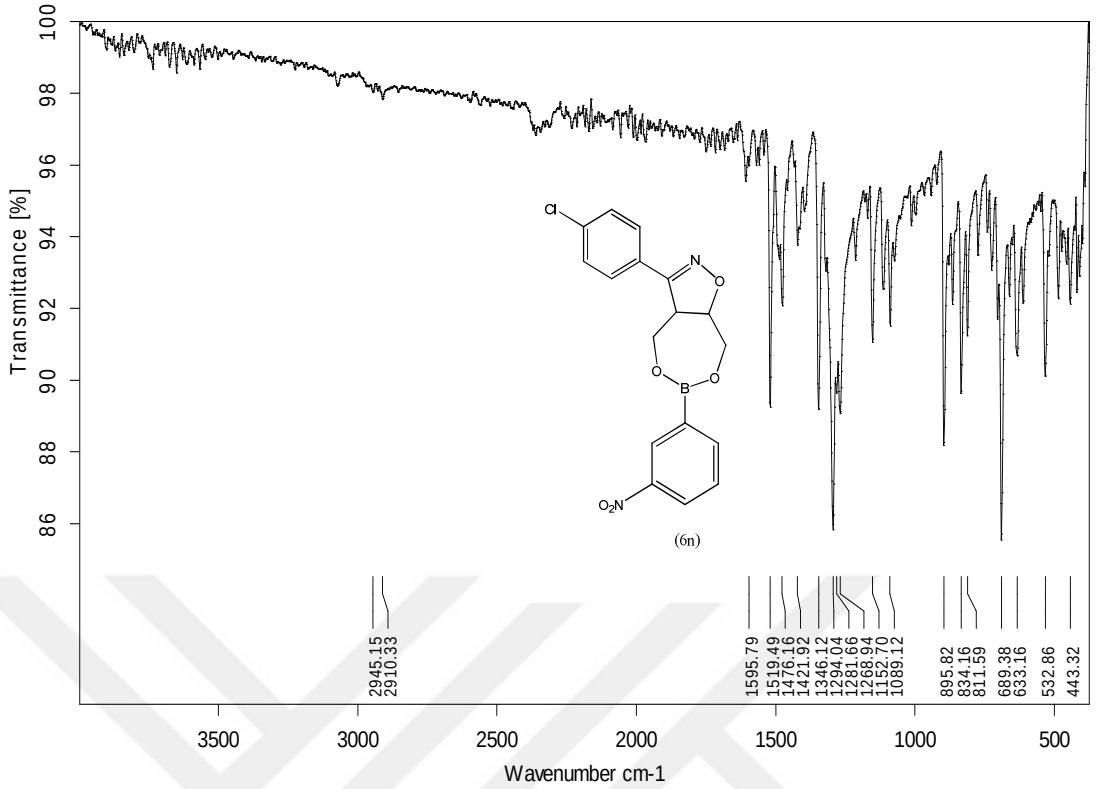
Şekil B.96. 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6m)'in IR spektrumu



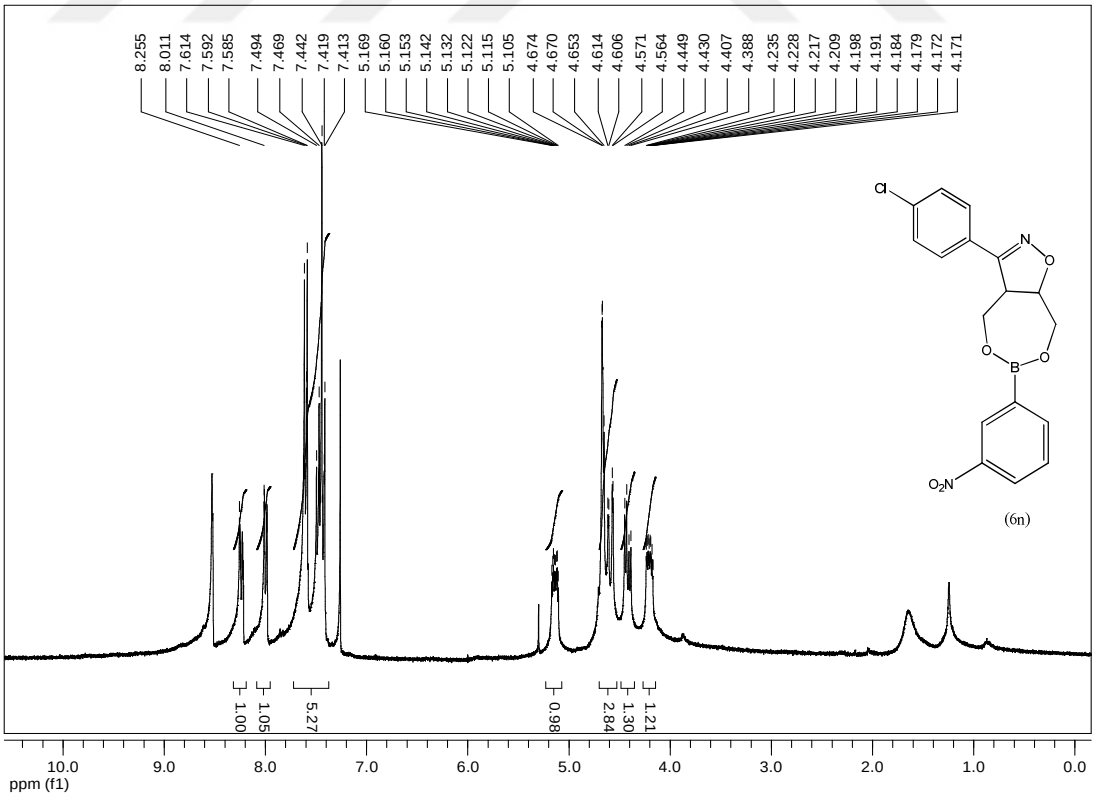
Şekil B.97. 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6m)'in ^{1}H NMR spektrumu



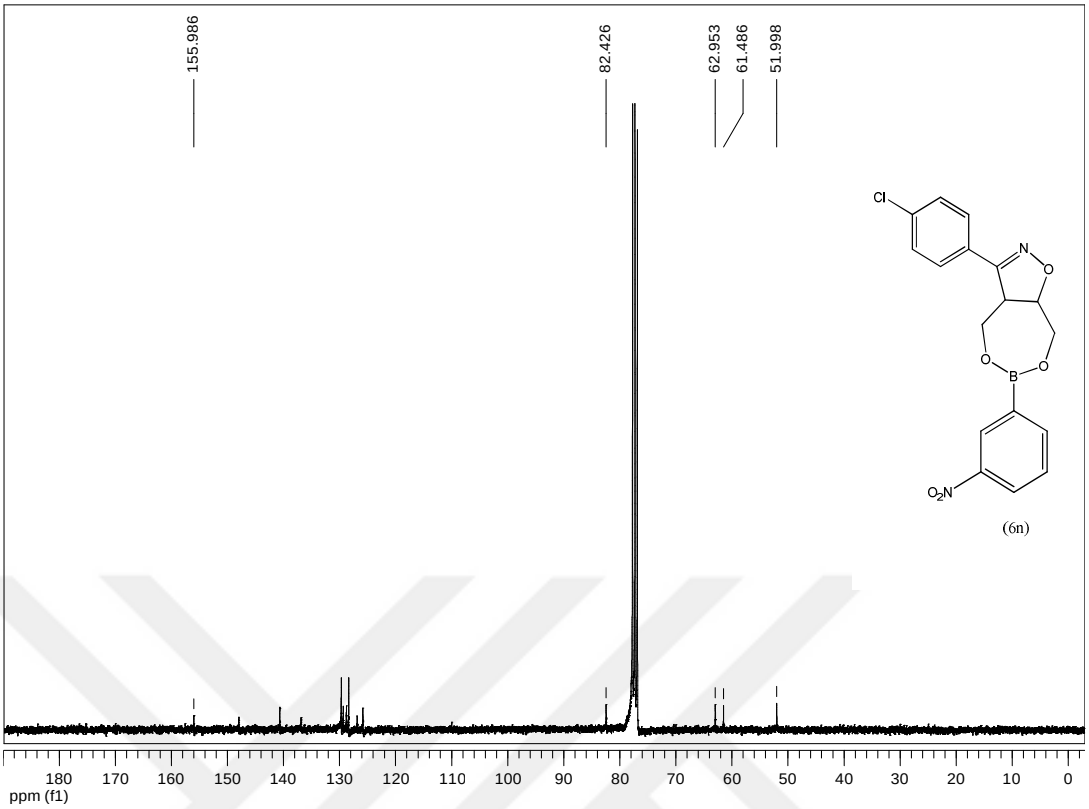
Şekil B.98. 4-(3-(4-klorofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2]dioksaborepin[5,6-*d*] isoksazol-6-il)benzonitril (6m)'in ^{13}C NMR spektrumu



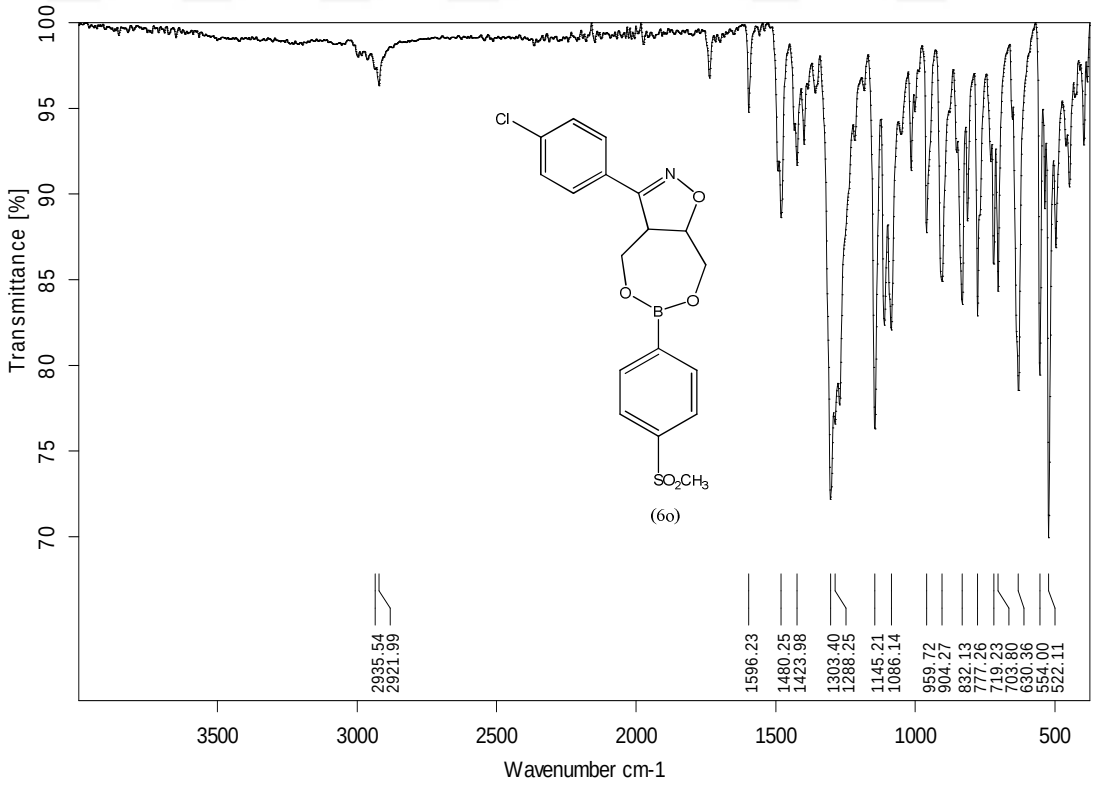
Şekil B.99. 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n)'un IR spektrumu



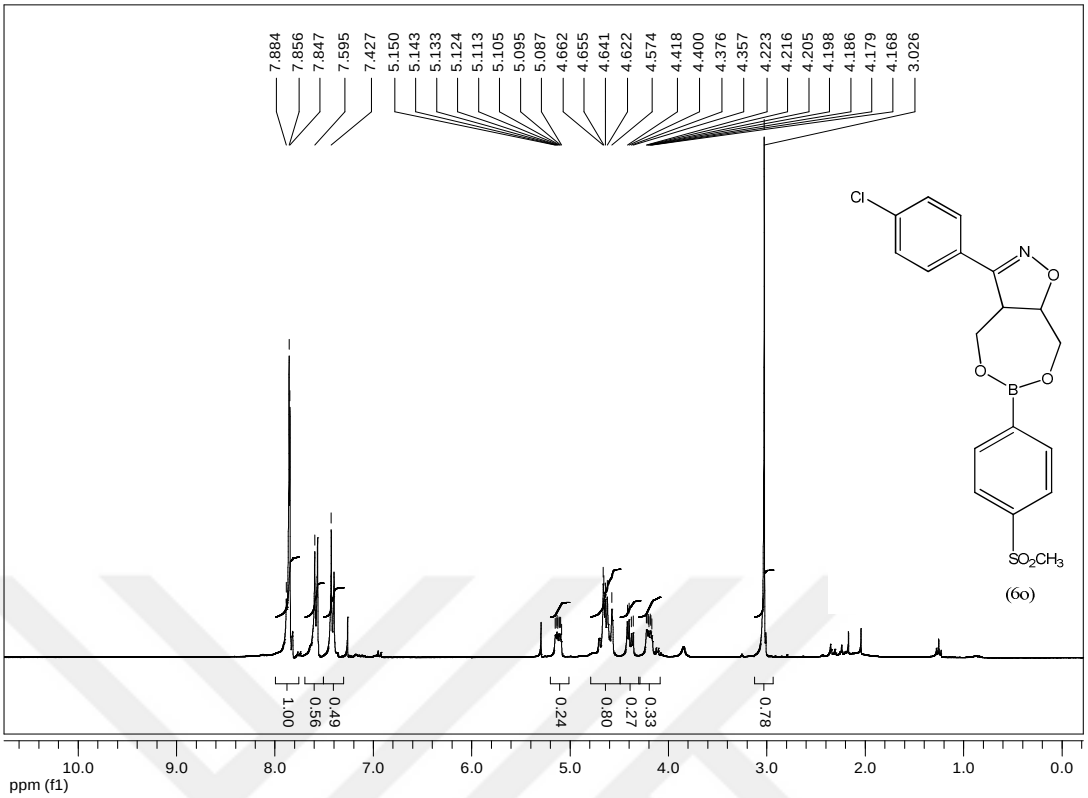
Şekil B.100. 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n)'un ^{1}H NMR spektrumu



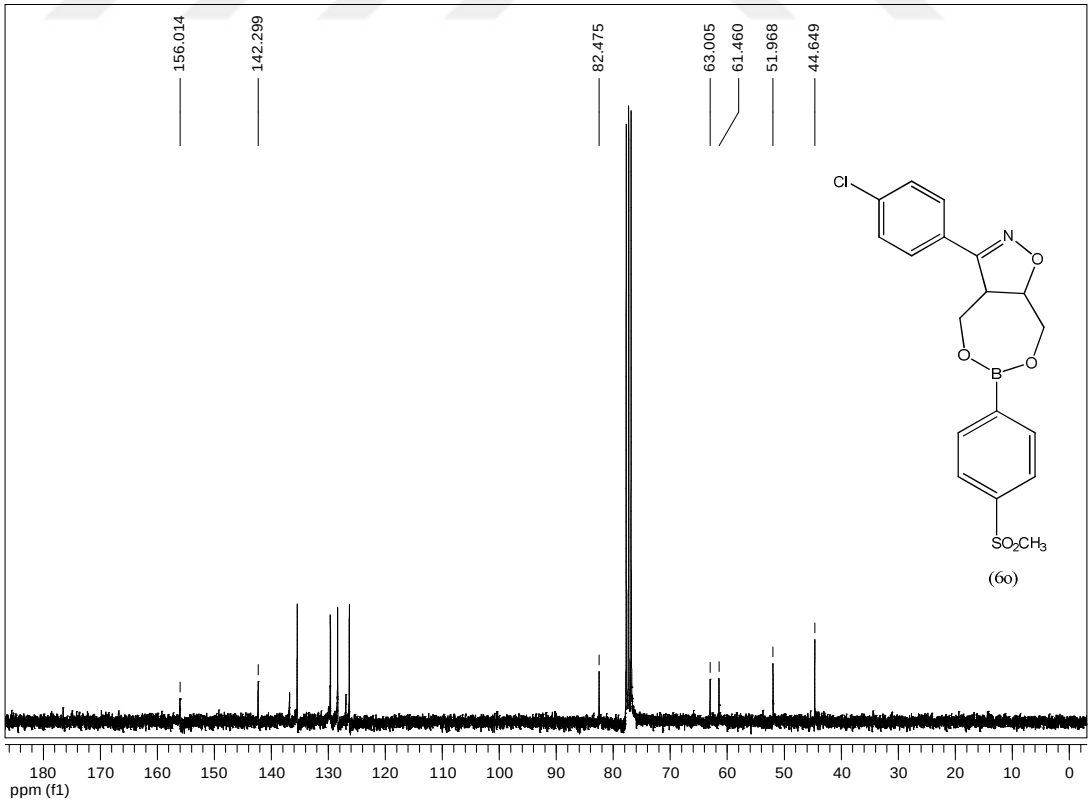
Şekil B.101. 3-(4-klorofenil)-6-(3-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6n)'un ^{13}C NMR spektrumu



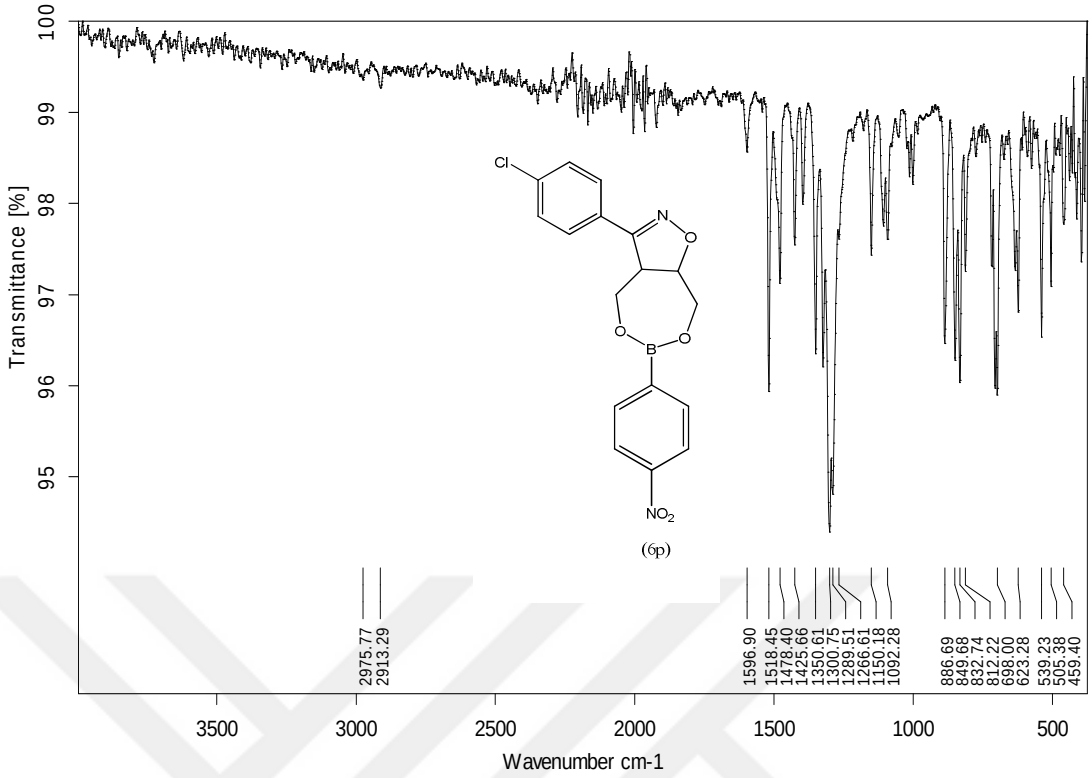
Şekil B.102. 3-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o)'un IR spektrumu



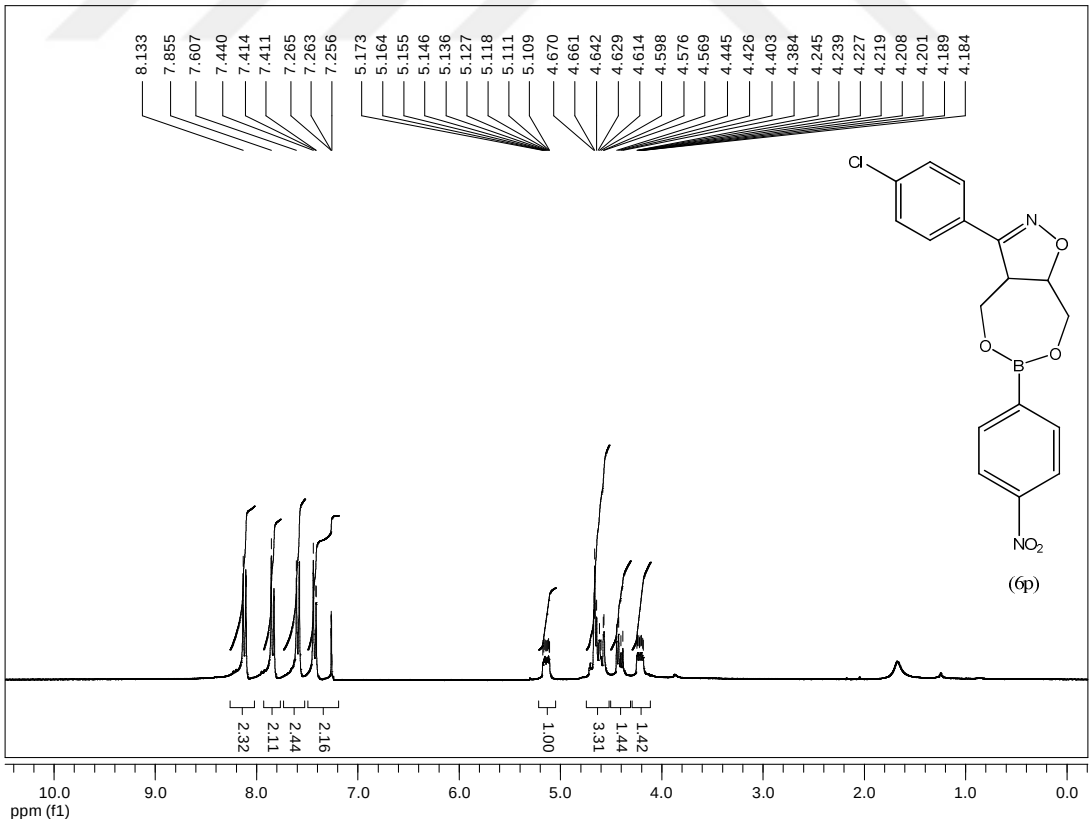
Şekil B.103. 3-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o)'un ^{1}H NMR spektrumu



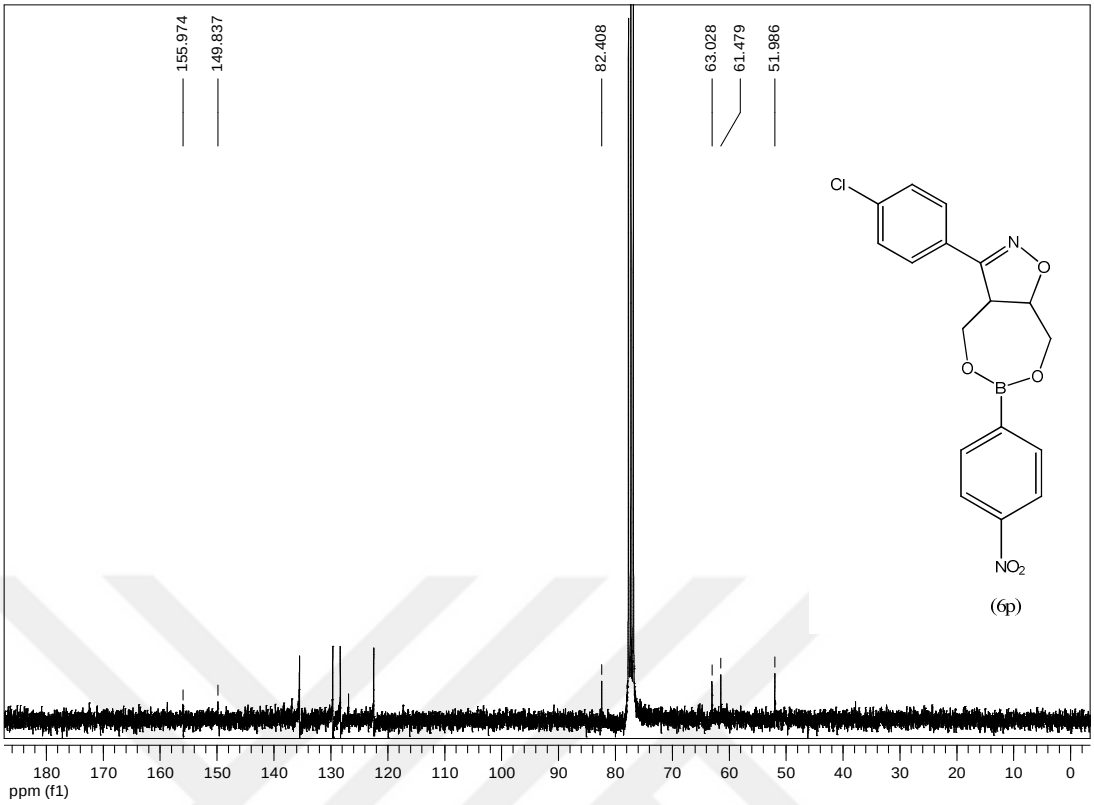
Şekil B.104. 3-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6o)'un ^{13}C NMR spektrumu



Şekil B.105. 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6p)'un IR spektrumu



Şekil B.106. 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6p)'un ^{1}H NMR spektrumu



Şekil B.107. 3-(4-klorofenil)-6-(4-nitrofenil)-3a,4,8,8a-tetrahidro-[1,3,2] dioksaborepin[5,6-*d*]isoksazol (6p)'un ^{13}C NMR spektrumu

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Pir M.**, Nebioğlu M., Hafniyum (IV) Klorür Katalizörlüğünde Üç Bileşenli Mannich Reaksiyonuyla β-Amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi, *Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum, Türkiye, 27 Haziran-02 Temmuz 2011.

[2] **Pir M.**, Ilter M., Budak F., Agirbas H., Structure-Antimicrobial Activity Relationship Studies of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaboroles, *3rd International BAU Drug Design Congress*, İstanbul, Türkiye, 1-3 Ekim 2015.

[3] **Pir M.**, Agirbas H., Synthesis and Structure-Antimicrobial Activity Relationship Studies of 3,5-disubstituted 4,5-dihydro-1,2,4,5-oxadiazaboroles, *DRD-2015 International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development*, Eskişehir, Türkiye, 15-17 Ekim 2015.

[4] **Pir M.**, Agirbas H., Budak F., Ilter M., Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity and QSAR Studies on Substituted Oxadiazaboroles, *Med. Chem. Res.*, 2016, **25**(9), 1794-1812.

[5] **Pir M.**, 3,5-Disübstitüe Oksadiazaborol Bileşikleri: Sentez, Antimikrobiyal Aktivite, 2D-QSAR Çalışmaları ve Teorik Hesaplamalar, *III. Ulusal Organik Kimya Kongresi*, Trabzon, Türkiye, 5-8 Eylül 2016.

[6] **Pir M.**, Bazı Yeni Dioksaborepin Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Yapı-Antimikrobiyal Aktivite İlişkisinin Tayini, *III. Ulusal Organik Kimya Kongresi*, Trabzon, Türkiye, 5-8 Eylül 2016.

[7] **Pir M.**, Nebioğlu M., $HfCl_4$ Catalyzed Mannich-Type Reaction and Some Theoretical Calculations, *4th International BAU Drug Design Congress*, İstanbul, Türkiye, 13-15 Ekim 2016.

[8] **Pir M.**, Synthesis and Antimicrobial Activity Studies of Four New Substituted Dioxaborepinos, *4th International BAU Drug Design Congress*, İstanbul, Türkiye, 13-15 Ekim 2016.

[9] **Pir M.**, Agirbas H., Experimantal and Computational IR Spectroscopic Studies on The Transmission of Substituent Effects on N-H, C=N, B-N and B-O Bond Stretching Frequencies in 3,5-disubstituted-1,2,4,5-oxadiazaboroles, *J. Struct. Chem.* (Kabul edildi.)

[10] **Pir M.**, Agirbas H., Budak F., Sahin O., Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of Some New 6-Substituted Phenyl 3-(4-chlorophenyl)-3a,4,8,8a-tetrahydro-[1,3,2]dioxaborepino[5,6-*d*]isoxazoles, *Heteroatom Chem.*, DOI: 10.1002/hc.21363.

[11] **Pir M.**, Oksadiazaborol Bileşiklerinde C=N, B-N ve B-O Gruplarına Ait IR Titreşim Dalga Sayılarına Sübstitüent Etkinin İncelenmesi, *Uluslararası Katılımlı XV. Ulusal Spektroskopi Kongresi*, Yalova, Türkiye, 17-19 Mayıs 2017.

[12] **Pir M.**, Oksadiazaborol Bileşiklerinde N-H ve C=N Gruplarına Ait ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumlarındaki Kimyasal Kaymaya Sübstitüent Etkinin İncelenmesi, *Uluslararası Katılımlı XV. Ulusal Spektroskopi Kongresi*, Yalova, Türkiye, 17-19 Mayıs 2017.

ÖZGEÇMİŞ

17.11.1987 yılında Geyve'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini İzmit'te tamamladı. 2005 yılında İzmit (Y.D.A.) Lisesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde öğrenim görmeye başladı ve 2009 yılında bölüm birinciliği ile mezun oldu. 2009 yılı güz döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2011 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2011 yılı güz döneminde Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2010 yılı Aralık ayında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak başladığı görevine halen devam etmektedir.