ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YEDİ-, SEKİZ-, DOKUZ- VE ONBİR-ÜYELİ BORAKSAN GRUBUNA SAHİP DİNÜKLEER BOR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİĞİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ VE DNA ÜZERİNE ETKİSİ

Aliye KÖMEZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2019

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Aliye KÖMEZ tarafından hazırlanan **"Yedi-, Sekiz-, Dokuz-, ve Onbir-Üyeli Boraksan Grubuna Sahip Dinükleer Bor Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik Özelliği, Antimikrobiyal Aktivitesi ve DNA Üzerine Etkisi"** adlı tez çalışması 10/10/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

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

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Nurşen SARI
Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Nurcan ACAR
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

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

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdürü

ETİK

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

10.10.2019



Aliye KÖMEZ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YEDİ-, SEKİZ-, DOKUZ- VE ONBİR-ÜYELİ BORAKSAN GRUBUNA SAHİP DİNÜKLEER BOR KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİĞİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ VE DNA ÜZERİNE ETKİSİ

Aliye KÖMEZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Bu çalışma kapsamında, salisilaldehitin MeOH'de etan diamin, propan diamin ve bütan diamin ile tepkimesinden SalenH_2 tipi ligandlar (**1a**–**1c**) elde edildi. *o*-Karboksifenilboronik asit ve SalenH_2 ligandları (**1a**–**1c**), boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**)'yi elde etmek için toluende 2:1 sitokiyometride kondenzasyon tepkimesine sokuldu. Bor kompleksleri, oksijen köprüsüne sahip merkezi yedi-, sekiz- ve dokuz-üyeli heterohalkalar içermektedir ve diastereoizomerlerin (*mezo* ve *rasemat*) oluşumuna götüren iki stereojenik bor atomuna sahiptir. Dinükleer bor komplekslerinin yapısı; FTIR, MS, 1D ^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR ve 2D HSQC teknikleri ile aydınlatıldı. ^{1}H ve ^{13}C NMR belirlemeleri kompleksler (**2b** ve **2c**)'nin *mezo* ve *rasemik* formları için yapıldı. Dinükleer bor komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesi, beş bakteriye karşı incelendi. Tüm dinükleer bor komplekslerinin test edilen bakteriler üzerinde antibakterial etkiye sahip olmadığı görüldü. Bununla birlikte, bor komplekslerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşiminin doğası, jel elektroforez deneyleri ile incelendi ve elde edilen sonuçlara göre dinükleer bor komplekslerinin yüksek konsantrasyonlarda bile DNA'ya hasar vermediği belirlendi. Ayrıca bor kompleksi (**2b**)'nin calf thymus DNA ile etkileşimi, absorpsiyon spektrometresi ile incelendi ve sonuçlar kompleksin DNA'ya bağlanmadan parçalandığını gösterdi.

Eylül 2019, 115 sayfa

Anahtar Kelimeler: SalenH_2 tipi ligand, boronik asit, dinükleer bor kompleksi, spektroskopi, antibakteriyel aktivite, DNA

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESES OF DINUCLEAR BORON COMPLEXES WITH SEVEN-, EIGHT-, NINE- AND ELEVEN-MEMBERED BORAXANE GROUPS, THEIR SPECTROSCOPIC PROPERTIES, ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND EFFECTS AGAINST TO DNA

Aliye KÖMEZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

In this study, SalenH_2 type ligands (**1a**–**1c**) were obtained from the reaction of salicylaldehyde with ethane diamine, propane diamine and butane diamine in MeOH. *o*-Carboxyphenylboronic acid and SalenH_2 ligands (**1a**–**1c**) were brought to condensation reaction in a 2:1 stoichiometry in toluene to obtain dinuclear boron complexes with a boraxane group (RB-O-BR) (**2a**–**2c**). The boron complexes contain central seven-, eight- and nine-membered heterocycles with a bridging oxygen, and possess two equivalent stereogenic boron centers giving rise to diastreoisomers (*meso* and *racemate*). The structures of dinuclear boron complexes were characterized by elemental analysis, FTIR, MS, 1D ^{1}H, ^{13}C and ^{11}B NMR, and 2D HSQC techniques. The ^{1}H and ^{13}C NMR assignments were made for the *meso* and *racemic* forms of the complexes (**2b** and **2c**). Dinuclear boron complexes were subjected to antimicrobial activity against five bacteria. It was observed that all of the dinuclear boron complexes showed no antibacterial effect on all the tested bacteria. In addition, the nature of the interactions of all of the boron complexes with pBR322 plasmid DNA was investigated using gel electrophoresis experiments, and according to the results, it was determined that the dinuclear boron complexes did not damage DNA even at high concentrations. The interactions of boron complex (**2b**) with calf thymus DNA was also investigated using UV titration method, and the results displayed that the complex was fragmented without binding to DNA.

September 2019, 115 pages

Key Words: SalenH_2 type ligand, boronic acid, dinuclear boron complex, spectroscopy, antibacterial activity, DNA

TEŞEKKÜR

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

Sentezlenen bileşiklerin spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Ali Hakan GÖKER'e, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesindeki katkılarından dolayı Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Öğretim Görevlisi Sayın Şinasi AŞKAR'a, bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sayın Burak ÇOBAN'a ve Arş. Gör. Dr. Sayın Ufuk YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm çalışmalarım boyunca bana maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme teşekkürlerimi sunarım

Aliye KÖMEZ
Ankara, Eylül 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI
ETİK ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ **5**
2.1 Boronik Asitlerin Özellikleri **5**
2.2 Boronik Asitlerin Sentezi **7**
2.3 Arilboronik Asitler **8**
2.4 Boronik Asitlerin Uygulama Alanları **10**
2.4.1 Boronik asit işlevselli hidrojeller **10**
2.4.2 HIV bariyer jeller **12**
2.4.3 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT) **12**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **21**
3.1 Kimyasal Çözücüler ve Maddeler **21**
3.2 Kullanılan Cihazlar **21**
3.3.2 Dinükleer bor kompleksleri (2a–2c)'nin sentez yöntemi **23**
3.4 Dinükleer Bor Komplekslerinin Antibakteriyel Aktivitesi **23**
3.4.1 Bakteri suşları **23**
3.4.2 Disk difüzyon testi **24**
3.4.3 Minimum inhibitör konsantrasyon testi (MİK) **24**
3.4.4 İstatiksel analiz **25**
3.5 Bileşiklerin DNA ile Etkileşimi **25**
3.5.1 UV titrasyon yöntemi **25**
3.5.2 Agaroz jel elektroforez yöntemi **26**
4. DENEYSEL BÖLÜM **29**
4.1 SalenH_2 Ligandlarının Sentezi **29**

4.1.1 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,2-etandiamin} (1a) **29**
4.1.2 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin} (1b) **29**
4.1.3 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,4-butandiamin} (1c) **29**
4.2 Dinükleer Bor Kompleksleri (2a–2c)'nin Sentezi **30**
4.2.1 Bor kompleksi (2a) **30**
4.2.2 Bor kompleksi (2b) **30**
4.2.3 Bor kompleksi (2c) **30**
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA **31**
5.1 Bileşiklerin Sentezi İle İlgili Yorumlar **31**
5.2 Dinükleer Bor Komplekslerinin Element Analizi Sonuçları **35**
5.4 Dinükleer Bor Komplekslerinin IR Spektrumları ile ilgili Yorumlar **36**
5.5 Dinükleer Bor Komplekslerinin NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar **37**
5.5.1 ^{11}B NMR spektrumları ile ilgili yorumlar **37**
5.5.3 ^{1}H NMR spektrumları ile ilgili yorumlar **40**
5.6 Dinükleer Bor Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi İle İlgili Yorumlar **44**
5.6.1 Disk difüzyon test bulguları **44**
5.6.2 Minimum inhibitor konsantrasyon (MİK) test bulguları **45**
5.7 Dinükleer Bor Komplekslerinin DNA İle Etkileşimini İçeren Yorumlar **46**
5.7.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi **46**
5.7.2 UV titrasyon yöntemi **48**
6. SONUÇLAR **51**
KAYNAKLAR **53**
EKLER **63**
EK-1 Kütle Spektrumları **64**
EK-2 IR Spektrumları **67**
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları **74**
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları **78**
EK-5 HSQC Spektrumları **90**
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları **96**
ÖZGEÇMİŞ **115**

KISALTMALAR DİZİNİ

BNCT	Boron neutron capture therapy
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMF	N,N-dimetilformamit
e.n	Erime noktası
HSQC	Heteronükleer kimyasal kayma korelasyonu
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
MS	Kütle Spektroskopisi
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyonu
NMR	Nükleer manyetik rezonans
o-KFBA	*orto*-Karboksifenilboronik Asit
ppm	Milyonda bir kısım
UV-*vis*	Mor ötesi (Ultra Violet)-visible

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı 3

Şekil 2.1 Boronik asitlerin genel yapısı 5

Şekil 2.2 Boronik asitlerin sentez mekanizması 5

Şekil 2.3 Boronik asitin su ile iyonlaşma dengesi 6

Şekil 2.4 Sulu ortamda boronik asitlerin iyonlaşma dengesi 7

Şekil 2.5 Paladyum katalizli boronik asit oluşumu 8

Şekil 2.6 Arilsilanlardan boronik asit eldesi 8

Şekil 2.7 Boroik asit içeren hidrojellerin sentezi 11

Şekil 2. 8 Fenilboronik asit ile glukozun dengesi 11

Şekil 2.9 Fenilboronat ile salisilhidroksamatın çapraz bağlanması ile viskoz jel oluşumu 12

Şekil 2.10 BNCT için nükleer tepkime 13

Şekil 2.11 BNCT ile tümör hücrelerinin eliminasyonu 14

Şekil 2.12 SalenH_2 ligandlarının 13.grup elementleri ile verdiği bimetalik komplekslerin yapısı 16

Şekil 2.13 SalenH_2 ligandlarının borik, boronik ve borinik asitle verdiği dinükleer (**I**,**II**), trinükleer (**III**) ve tetranükleer (**IV**) bor komplekslerinin yapısı 18

Şekil 2.14 İmino alkollerin fenilboronik asit türevleri ile kondenzasyon tepkimesinden elde edilen boronik asit makrohalkalarının yapısı 19

Şekil 2.15 Schiff bazları ile arilboronik asitlerin ve borik asitin tepkimesinden sentezlenen bileşikler ..... ….20

Şekil 5.1 Dinükleer bor komplekslerinin iki stereojenik bor atomu ve zwitter iyon yapısı 31

Şekil 5.2 C_2-simetrisine ve bir molekül düzlemine sahip dinükleer bor kompleksleri… 33

Şekil 5.3 Dinükleer bor kompleksleri için stereoizomerik formlar 34

Şekil 5.4 Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar (Hat 1; 10 µL 20 µg/mL pBR322, Hat 2-3, 4-5, 6-7; sırası ile **2a**, **2b** ve **2c** için R= 0.8:1, 8:1, 24 saat inkübasyon) 47

Şekil 5.5 SalenH_2 ligandları (**1a**−**1c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar (Hat 1; 10 µL 20 µg /mL pBR322, Hat 2-3, 4-5, 6-7; sırası ile **1a**, **1b** ve **1c** için R=0.5, 5, 24 saat inkübasyon) 47

Şekil 5.6 DNA'nın Form I, Form II ve Form III yapısı 48

Şekil 5.7 SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu 49

Şekil 5.8 SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması 49
Şekil 5.9 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu... 49
Şekil 5.10 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması. 50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması 4

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler 21

Çizelge 3.2 Kullanılan Cihazlar 22

Çizelge 5.1 Dinükleer bor komplekleri element analizi sonuçları [hesaplanan (analiz)] 35

Çizelge 5.2 Dinükleer bor komplekslerinin kütle spektrumu verileri 36

Çizelge 5.3 SalenH_2 ligandlarının ve dinükleer bor komplekslerinin karakteristik IR spektrumu verileri (ν cm^{-1}) 37

Çizelge 5.4 Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)' nin ^{11}B NMR verileri (δ ppm, d_6-DMSO) 38

Çizelge 5.5 Dinükleer bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (δ ppm, d_6-DMSO) 39

Çizelge 5.6 SalenH_2 ligandlarının ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü: üçlü pik, üi: üçlünün ikilisi, b: beşli pik) 42

Çizelge 5.7 Dinükleer bor komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç:çoklu pik) 43

Çizelge 5.8 Disk difüzyon yöntemine göre bileşiklerin oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm) 45

Çizelge 5.9 SalenH_2 ligandı (1b)'nin broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon değerleri 46

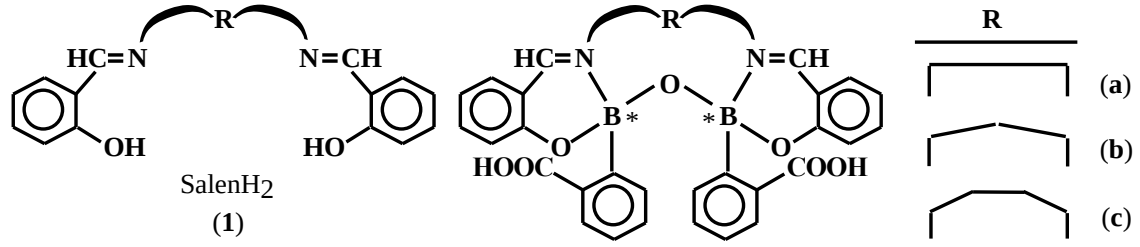
1. GİRİŞ

[$(HO)_2BR$] formülüne sahip boronik asitler, yapısal olarak bor atomuna bir R grubunun ve iki hidroksil grubunun bağlı olduğu organobor bileşikleridir. Bir boronik asit yapısındaki bor atomu, sp^2 hibritleşmesi yapmaktadır ve iki boş p orbitaline ve altı değerlik elektronuna sahiptir (Hall 2005). Karbon atomuna bağlı olan R grubu ise alkil, alkenil, alkinil veya aril grubu olabilmektedir. R grubunun aril grubu olması durumunda boronik asitler arilboronik asitler olarak isimlendirilmektedir. Boronik asit kimyasındaki en önemli özellik, sp^2 hibritleşmesi yapan bor atomunun boş bir p orbitaline sahip olmasıdır. Bu durum, boronik asitlere yumuşak Lewis asidi özelliği kazandırmaktadır. Bor atomları oksijen atomları ile kuvvetli kovalent bağlar ve azot atomları ile koordineli kovalent bağlar oluşturmaktadır. Bu durum, bor atomlarının çeşitli kompleks bileşikler oluşturmasında oldukça önemlidir. Boronik asitler; medikal uygulamalarda önemli yere sahiptir. Özellikle fenil halkasına sahip olan aril boronik asitler medikal uygulamalarda sıkça kullanılan boronik asit türleridir. Arilboronik asitlerin medikal uygulamalarda kullanılmasının en önemli nedeni dioller ile tersinir kovalent bağ oluşturmasıdır. Boronik asitler, şekerler, aminoasitler ve hidroksamik asitler ile tersine çevrilebilir kovalent kompleksler oluşturabilme özelliğine sahiptir. Boronik asitlerin dioller ile kompleks oluşturma yeteneği, lipofilik membran transfer çalışmalarında ve membranlardan sakkaritlerin seçimli olarak taşınmasında kullanılmaktadır. Bu tür taşıyıcı özellikler, ilaç salınımında potansiyel uygulamalara sahiptir. Arilboronik asitler, organoborların en önemli tepkimelerinden biri olan Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesinde, Pd katalizörü eşliğinde C-C bağının oluşmasında (CC eşleşmesinde) kullanılmaktadır. Prof. A. Suzuki'nin 2010 yılında Nobel ödülüne layık görülmesine neden olan bu tepkime, birçok doğal ürünün alt birimi ve yapıtaşı olan biarillerin ve dolayısı ile ilaç ve polimerler gibi bir çok organik materyalin sentezlenmesinde oldukça önemlidir. Boronik asitlerin tedavi edici özelliği kanıtlanmıştır. Velcade® ismi ile ilk boronik asit içeren anti-kanser ilacın ticarileşmesi ve klinik çalışmalarda diğer kemoterapi ilaçları ile birlikte kullanılması, boronik asitlerin kimyada ve tıp alanında önemli bileşikler sınıfına dahil edilmesine neden olmuştur. Kemoterapi ilacı Velcade®'ın içeriğindeki bortezomib bileşiği, insanlar üzerinde test edilmiş ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak ilk

tedavi edici proteazom inhibitörü olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, 4-formilfenilboronik asit, bor nötron yakalama terapisi (BNCT) ile beyin kanseri tedavisindeki potansiyel kullanımından dolayı bor kaynağı olarak değerlendirilmiştir. Özellikle son yıllarda bor kompleksleri, BNCT için anti-kanser ajanlar ve tıpta biyoaktif materyaller olarak uygulama alanlarına sahip olmasından dolayı dikkat çekmektedir. Diğer taraftan literatürde fenil halkasına COOH grubunun bağlı olduğu organik bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiği (Sharma vd. 2004, Balasubramanian vd. 2011, Maruthamuthu vd. 2014a, 2014b) ve karboksilik asit (COOH) fonksiyonlu aromatik bileşiklerin DNA ile etkileştiği (Su vd. 2008, Kamatchi vd. 2017) bilinmektedir. Gerek bu hususlar gerekse arilboronik asitlerin ve bor komplekslerinin gösterdiği biyolojik aktiviteler, SalenH_2 ligandları ve *o*-karboksifenilboronik asitten sentezleri planlanan bor komplekslerinin de biyolojik aktif bileşikler olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle dinükleer boraksan grubuna (RB-OBR) sahip bor komplekslerinin elde edilmesi, spektroskopik, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ortaya konulması ve antimikrobiyal aktivitelerinin ve DNA üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca literatürde Schiff bazlarından hazırlanan bor komplekslerinin biyolojik aktivitesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamış olması, bu konu üzerinde araştırma yapılmasına yönlendirmiştir. SalenH_2 ligandlarının ve Schiff bazlarının fenolik oksijenleri ve imin azotları üzerinden bor bileşikleri ile koordinasyonda bulunduğu birçok makalede gözlendiğinden, bu tez çalışması için iki fenolik oksijeni ve iki imin azotu bulunan SalenH_2 ligandları (**1a**–**1c**) kullanılarak dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**) sentezlendi.

Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında genel yapısı Şekil 1.1'de ve açık yapısı ve adlandırılması Çizelge 1.1'de sunulan 3'ü yeni (**2a**–**2c**) olmak üzere toplam 6 bileşik sentezlendi. İlk olarak SalenH_2 ligandları **(1a-1c)** salisilaldehit ile 1,2-diaminoetan, 1,3-diminopropan, 1,4-diaminobütan ile kuru metanol ortamında kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi. Sentezlenen SalenH_2 ligandları **(1a-1c)** Dean-Stark tuzağı kullanılarak toluen veya asetonitrilde 2-karboksifenilboronik asit ile tepkimesi sonucunda dinükleer bor kompleksleri **[(2a-2c)]** sentezlendi. Elde edilen dinükleer bor komplekslerinin **[(2a-2c)]** yapısı FTIR, MS, bir boyutlu (1D) ^{1}H, ^{13}C ve iki boyutlu (2D) heteronükleer kimyasal kayma korelasyonu (heteronuclear chemical-shift

correlation, HSQC) ve heteronükleer çoklu bağ korelasyonu (heteronuclear multiple-bond correlation, HMBC) teknikleri ile aydınlatıldı. Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin **[(1a-1c) ve (2a-2c)]** bakterilere karşı antibakteriyel özelliği araştırıldı ve pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelendi.



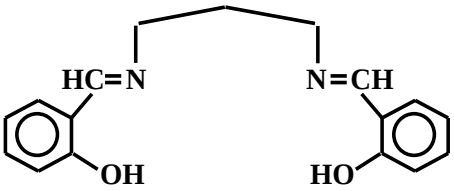
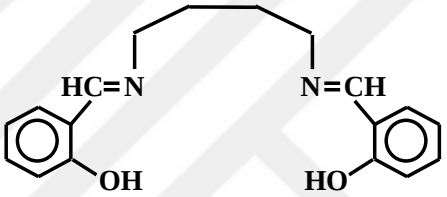
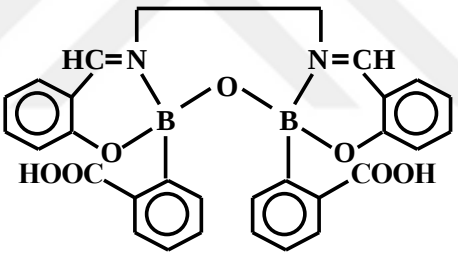
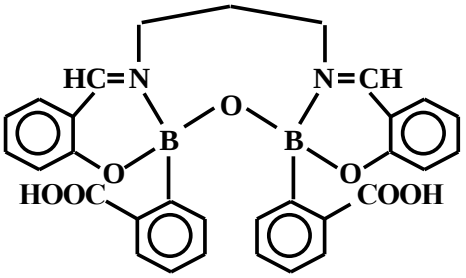
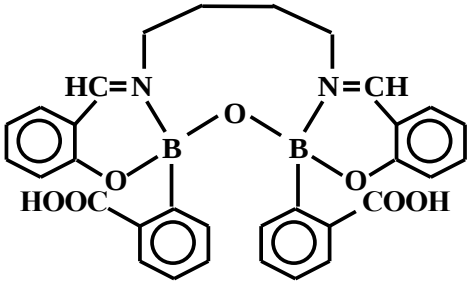
SalenH$_2$
(**1**)

Dinükleer bor kompleksi
(**2**)

* Asimetrik bor atomlarını göstermektedir.

Şekil 1.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

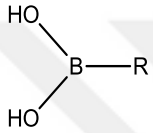
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması

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

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

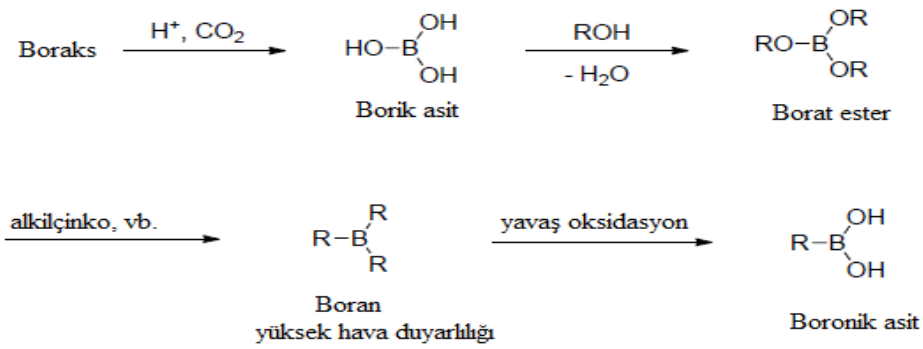
2.1 Boronik Asitlerin Özellikleri

Boronik asitler, yapısal olarak iki hidroksil (OH) grubu ve bir R grubu içermekte olup C-B bağına sahip olan organobor bileşikleridir (Şekil 2.1). Bor atomunun boş p orbitaline sahip olması nedeni ile boronik asitler Lewis asidi özelliği göstermektedir. (Hall 2005). Düşük toksisite göstermeleri nedeni ile çevre dostu bileşikler olarak bilinmektedir.



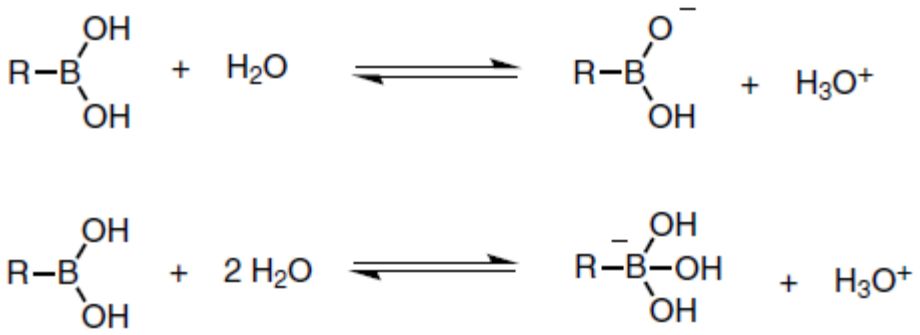
Şekil 2.1 Boronik asitlerin genel yapısı

Boronik asitler doğada bulunmamakta, sentetik olarak elde edilmektedir. Boronik asitlerin sentezlenmesi için ilk basamak, boraksın karbondioksit ile asidifikasyon tepkimesi sonucunda borik asitin oluşması ile başlamaktadır (Şekil 2.2). Oluşan borik asitin alkoller ile tepkimesinden borat ester oluşmaktadır. Borat ester ise alkilçinko vb. bileşikler ile tepkimeye girerek havaya karşı duyarlılığı olan boranı oluşturmaktadır. Oluşan boran ise yavaş oksidasyon sonucunda boronik asitleri vermektedir (Sun 2010).



Şekil 2.2 Boronik asitlerin sentez mekanizması

Boronik asitlerin pKa değeri 4.0-5.0 arasında değişmektedir (Coca vd. 2016). pKa değeri düşük olan boronik asitler, dioller ile daha yüksek bir afiniteye sahiptir (Fang vd. 2004). Boronik asitler, su ile hidronyum iyonu vermek üzere iyonlaşmaktadır (Şekil 2.3) (Hall 2005).

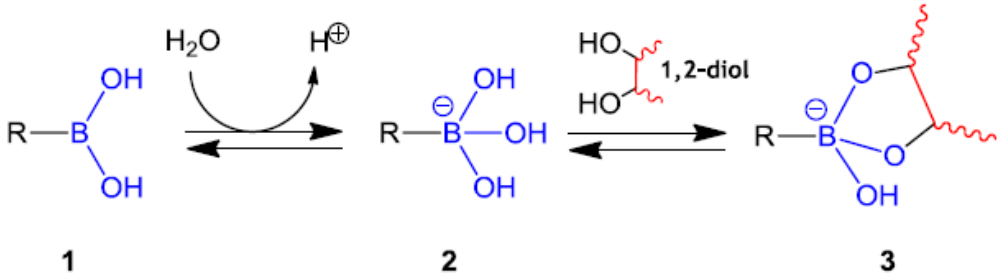


Şekil 2.3 Boronik asitin su ile iyonlaşma dengesi

Boronik asitler çok çeşitli kullanım alanına sahiptir. Bu durum son yıllarda boronik asitler üzerindeki çalışmaları artırmaktadır. Boronik asitler medikal uygulamalarda, Suziki çapraz bağlanma reaksiyonlarında (Ishiyama vd. 1995), diollerin korunmasında (Ferrier 1978), Diels-Alder tepkimelerinde (Ishihara vd 1999), aminoasitlerin asimetrik sentezinde (Petasis ve Zavilov 1997), karboksilik asit aktivasyonunda (Latta vd. 2001; Karnati vd. 2002) ve organik sentezlerde kullanılmaktadır. Boronik asitler, farmasötik ajan olarak enzim inhibitörlerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (Yang vd. 2003). Sakkarit sensörleri (James, 2002), geri besleme kontrollü ilaç polimerleri (Kitano vd. 1992), bor nötron yakalama tedavisi (BNCT) (Soloway vd. 1998), hücre yüzeyi polisakkaritleri için antikor takliti (Sugasaki vd. 2001; Yang vd. 2002) olarak da boronik asitler kullanılmaktadır.

Boronik asitlerin biyomedikal uygulamalarda kullanılmasındaki en önemli kimyasal özellik, 1,2- ve 1,3-dioller ile tersinir kovalent kompleksler oluşturmasıdır. Sulu sistemlerde, boronik asitler ayrışmamış bir nötr trigonal form (1) ile ayrışmış bir anyonik tetrahedral form (2) arasında dengede bulunmaktadır (Trippier ve McGuigan

2010) (Şekil 2.4). Diol konsantrasyonunun artması ile denge boronik asidin anyonik boronat formuna doğru kaymaktadır (Sumerlin vd. 2010).



Şekil 2.4 Sulu ortamda boronik asitlerin iyonlaşma dengesi

2.2 Boronik Asitlerin Sentezi

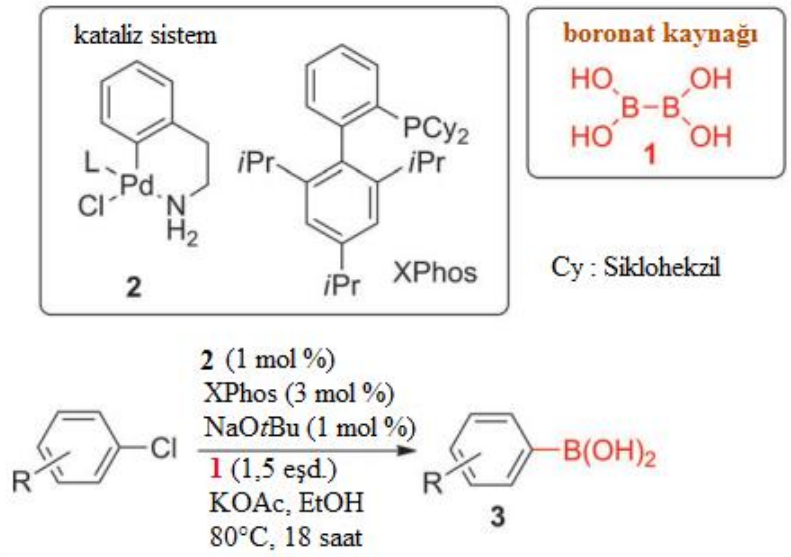
Boronik asitler, ilk olarak 1859 yılında Edward Frankland tarafından sentezlenmiştir. Frankland, dietilçinko ile trietilborat'ın tepkimesi sonucunda trietilbor'u, trietilbor'un oksidasyonu sonucunda ise etilboronik asit'i elde etmiştir (Frankland ve Duppa 1860, Frankland ve Duppa 1862). (Tepkime 2.1.)

$$B(C_2H_5)_3 + O_2 \rightarrow C_2H_5B(OC_2H_5)_2 \rightarrow C_2H_5B(OH)_2 + 2C_2H_5OH \quad (2.1)$$

Genel olarak boronik asitlerin sentezi için organometalik bileşiklerin borat esterleri ile tepkimesinden yararlanılmaktadır (Tepkime 2.2) (Billig vd. 1959).

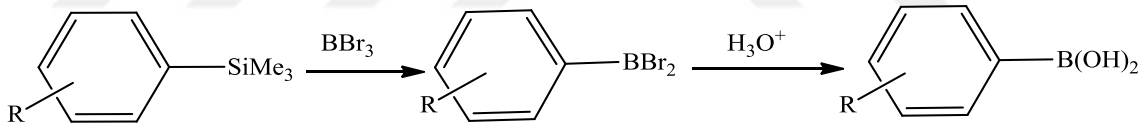
$$RMgBr + B(OCH_3)_3 \rightarrow [RB(OCH_3)_3]^-MgBR^+ \quad (2.2)$$
$$[RB(OCH_3)_3]^-MgBR^+ + 3H_2O \rightarrow RB(OH)_2 + 3CH_3OH + Mg(OH)Br$$

Boronik asitler, aril halojenürler'in ve triflatlar'ın diboronil esterler ile paladyum katalizörlüğündeki tepkimesinden de elde edilmiştir (Pilarski ve Szabo 2011) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Paladyum katalizli boronik asit oluşumu

Boronik asitler, arilsilanlar'ın bortribromür ile transmetallasyonu ve ardından asidik hidrolizi sonucunda elde edilmiştir (Hall 2005) (Şekil 2.6).



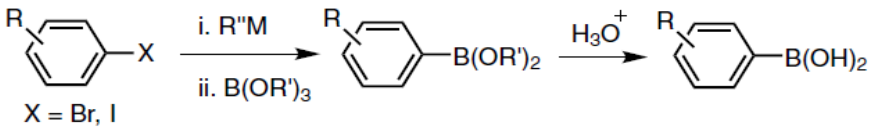
Şekil 2.6 Arilsilanlardan boronik asit eldesi

2.3 Arilboronik Asitler

Aril boronik asitler, boronik asitler sınıfının en ilgi çekici türleri olarak bilinmektedir. Arilboronik asitler yaygın olarak medikal uygulamalarda kullanılmaktadır ve bu bileşiklerin 1,2- ve 1,3-dioller ile tersinir kovalaent bağ oluşturması bu alanlarda kullanılma kolaylığını artırmaktadır.

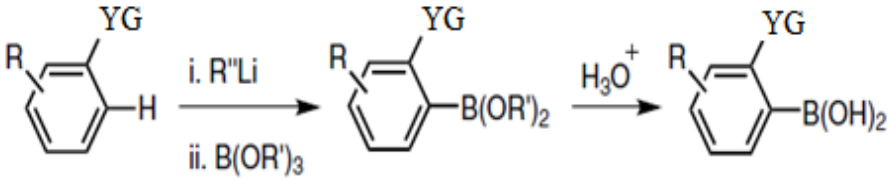
Arilboronik asitler birçok yolla sentezlenmektedir:

1. Aril halojenürlerden arilmetal ara ürünlerinin elektrofilik borat yakalaması (Tepkime 2.3) (Hall 2005).



(2.3)

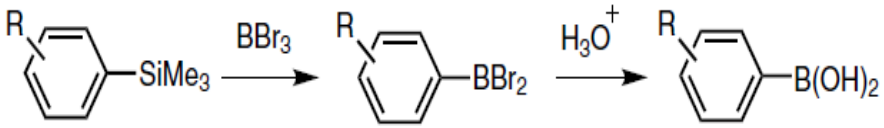
2. Orto-metalleme ile yakalanma (Tepkime 2.4) (Hall 2005).



(2.4)

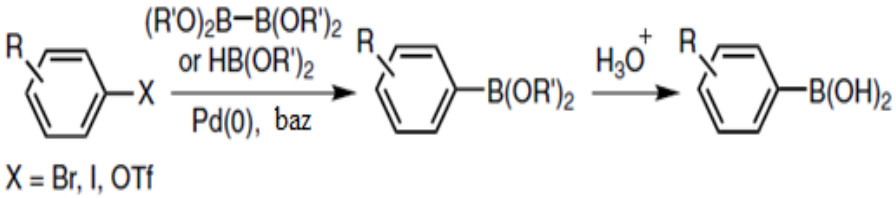
YG: Yönlendirici Grup

3. Arilsilanlar'ın ve arilstannanlar'ın transmetalizasyonu (Tepkime 2.5) (Hall 2005).



(2.5)

4. Aril halojenürler/triflatlar ve diboronil reaktifleri arasında geçiş metali katalizli bağlanma (Tepkime 2.6) (Hall 2005).



(2.6)

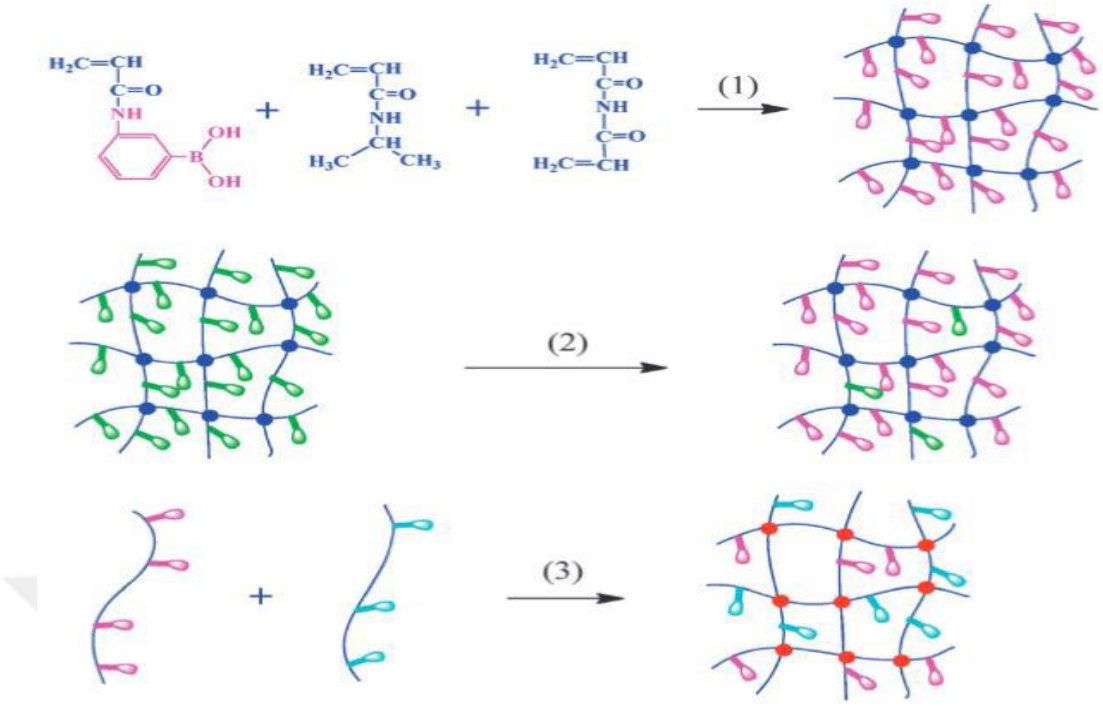
2.4 Boronik Asitlerin Uygulama Alanları

2.4.1 Boronik asit işlevselli hidrojeller

Boronik asit işlevselli hidrojeller önemli bileşiklerdir. Bu bileşikler glikoz duyarlılığı, tersinirlik ve kendi kendini yenileme gibi özellikler göstermektedir. Bu malzemeler, bir çok alanda özellikle medikal alanda önemli uygulamalarda kullanılmaktadır. Fizikokimyasal özellikleri canlı dokularınkilere benzer olduğundan, bu malzemeler genellikle biyo-uyumludur, bu nedenle özellikle biyomedikal/farmasötik uygulamalar için uygun bileşiklerdir. Boronik asit içeren hidrojeller, hem boronik asitin hem de hidrojellerin özelliğini taşımaktadır. Hidrojellerin üç boyutlu yapsı ve şişme özelliği, boronik asitin birçok fonksiyonuna aşılanması için önemlidir (Zhang ve Guan 2013). Günümüzde ilaç taşıyıcıları (Li ve Guan 2011; Kohane ve Hoare 2008), hücre iskeleleri (Fedorovich vd. 2006, Peppas vd. 2009) ve biyosensör olarak çok sayıda hidrojel geliştirilmiştir.

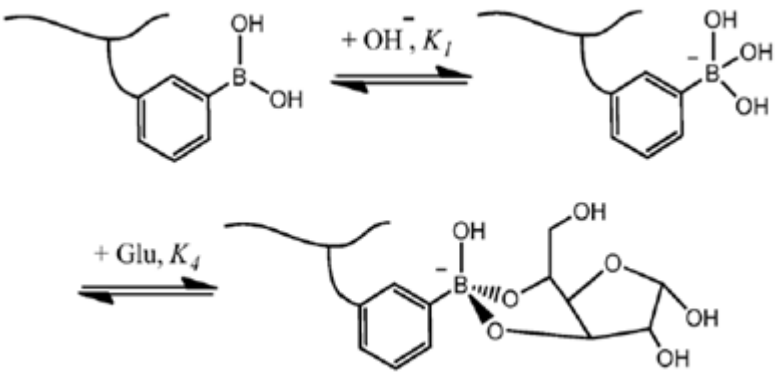
Hidrojelleri sentezlemek için üç yol bulunmaktadır (Şekil 2.7) (Zhang vd. 2013):

1. Boronik asit içeren bir monomerin çağraz bağlayıcılar ile bağlanarak bir ağ oluşturması,
2. Birinci yol ile oluşan ağın boronik asit grupları ile birleştirilmesi,
3. Boronik asit içeren bir polimer ile diol içeren bir polimerin kompleksleştirilmesi.



Şekil 2.7 Boroik asit içeren hidrojellerin sentezi

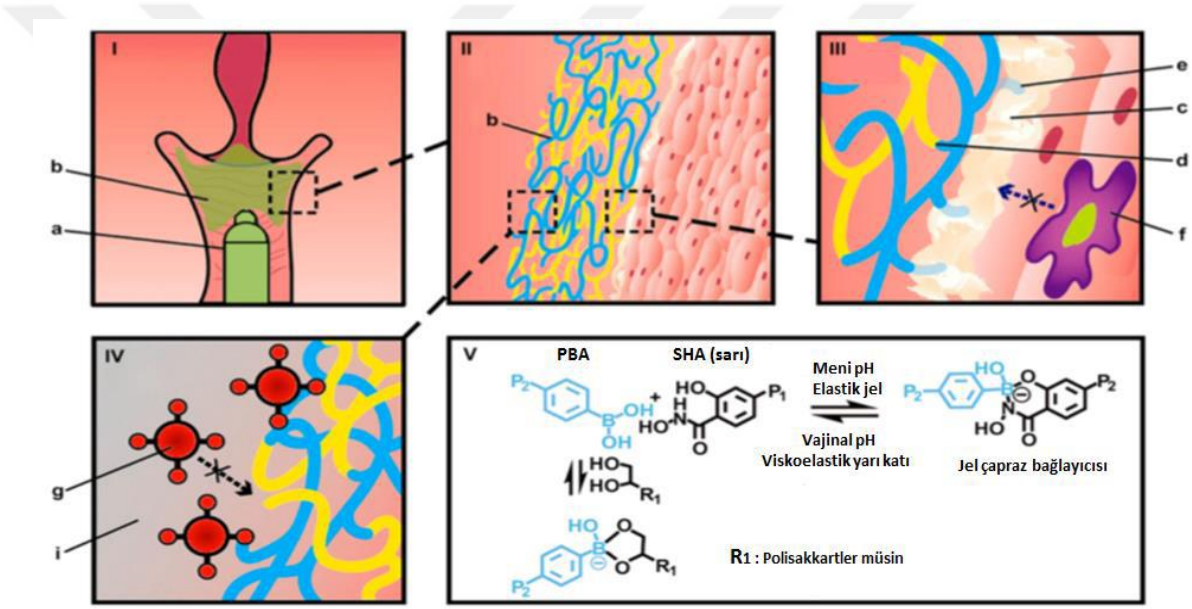
Fenilboronik asit'in nötr trigonal formunun glikoz ile doğrudan komplekleşmesinde dengeye katkısının sulu ortamda ihmal edilebileceği bilinmektedir (Lorand ve Edwards 1959). Bu nedenle fenilboronik asit ile glikoz arasındaki denge Şekil 2.8'de görüldüğü gibidir ve fenilboronik asit ile glukozun bağlanması hiderojelin şişmesine sebep olmaktadır (Zhang vd. 2013).



Şekil 2.8 Fenilboronik asit ile glukozun dengesi

2.4.2 HIV bariyer jeller

HIV virüsünün bulaşma yollarından birisi, virüsün vajinal mukozaya ulaşmasıdır. Virüsün vajinal mukozaya ulaşmasının engellenmesi için hidrojeller geliştirilmiştir. Boronik asit temelli HIV bariyer jellerini oluşturmak için fenilboranat ve salisilhidroksamat kullanılmıştır. Bu iki bileşiğin çapraz olarak birleşmesinin ardından çapraz bağlı viskoz jeller elde edilmiştir (Şekil 2.9). Bu jeller, vajinal mukozada pH'a duyarlı bir bariyer oluşturmakta ve dolayısıyla virüsün vajinal mukozaya geçmesi engellenmektedir (Sumerlin ve Brooks 2016).

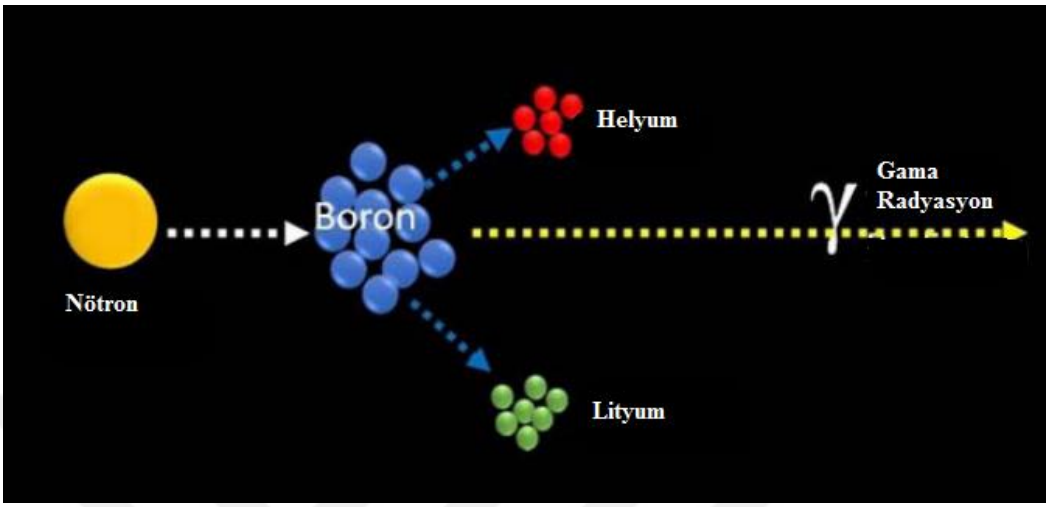


Şekil 2.9 Fenilboronat ile salisilhidroksamatın çapraz bağlanması ile viskoz jel oluşumu

2.4.3 Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT)

BNCT, bor bileşiği kullanarak normal hücrelere zarar veren tümör hücrelerini seçici olarak tedavi etmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemini ilk kez 1936 yılında Gordon Locher önermiş ve borun seçici olarak bir tümör kitlesinin kütlesi ve hacminde olabileceğini varsaymıştır. Daha sonra termal nötronlara maruz

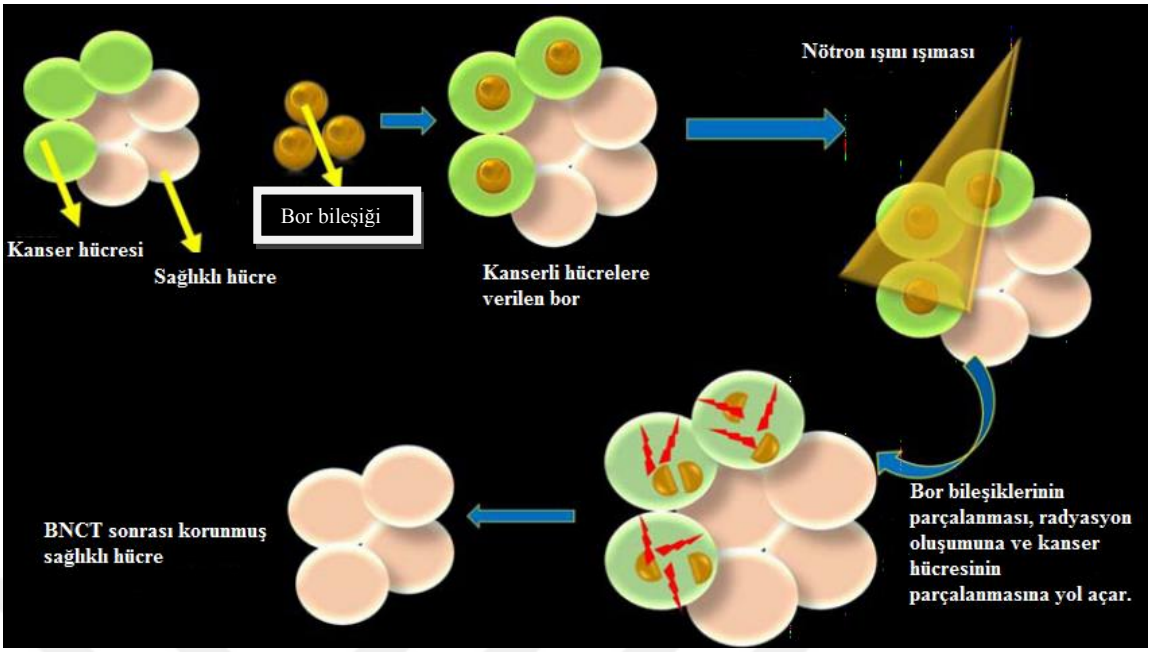
bırakıldığında, normal dokuya göre tümöre daha yüksek bir radyasyon dozu üretilmiştir. (Nedunchezhian vd. 2016). BNCT, Şekil 2.10'daki nükleer tepkimeye bağlıdır.



Şekil 2.10 BNCT için nükleer tepkime

Radyoaktif olmayan ^{10}B izotop atomları, düşük enerjili (<0.5 eV) termal nötronları emmekte ve daha sonra bir α parçacığına (Helyum-4) ve bir lityum çekirdeğine (^{7}Li) ayrılmaktadır (Şekil 2.10). Elde edilen yüksek doğrusal enerji transferi (LET), alfa partikülü için ~150 keV/µm, ve ^{7}Li iyonu için ~175 keV/µm'dur (Moss 2013).

$$^{10}_{5}B + ^{1}_{0}n \rightarrow ^{11}_{5}B^{*} \rightarrow ^{4}_{2}He + ^{7}_{3}Li + 2.79\ \mu eV$$



Şekil 2.11 BNCT ile tümör hücrelerinin eliminasyonu

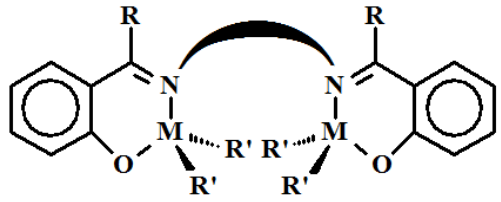
Bu parçacıklar çok kısa yollar boyunca (<10μm) yüksek enerji sağlamaktadır. Dolayısıyla enerji birikimleri tek bir hücrenin çapıyla sınırlı olmaktadır. Bu nedenle, sadece ^{10}B'lu neoplastik hücreler, termal nötron ışınlamasının ardından tahrip edilmektedir. Varsayımsal olarak normal hücreler ^{4}He ve ^{7}Li partikülleri tarafından yüksek LET ışınlanmasından korunmaktadır (Nedunchezhian vd. 2016) (Şekil 2.11).

2.5 SalenH_2 Ligandları ve Kompleksleri

Salen kelimesi, N,N'-bis (salisilidin) etilendiamin isminden türeyen ve yapısında iki azometin bağı bulunduran bisimin'leri temsil etmek için kullanılan bir kısaltmadır (Baleizao ve Garcia 2006). Genel gösterimi [OHArCH=N-R-N=CHArOH, R=$(CH_2)_n$] olan SalenH_2 ligandları, iki kovalent ve iki koordine kovalent bağ verebilen dört dişli ligandlardır. Bu durum, SalenH_2 bileşiklerini spesifik metal polihedrasının oluşumu için ideal ligandlar yapmaktadır. SalenH_2 ligandlarının geçiş metalleri (Co, Mn, Cu, Ni Fe, Cr, V) ile çok sayıda kompleksi çalışılmasına rağmen (Holm vd. 1966, Hobday vd. 1972) ana grup elementleri ile kompleksleri az çalışılmıştır. SalenH_2 ligandlarının geçiş metali kompleksleri, asimetrik sentezleri içeren bir seri kimyasal tepkime için katalitik

aktif türler olarak uygulama alanı bulmaktadır (Zhang vd. 1990, Jacobsen vd. 1991, Konsler vd. 1998). Bu tepkimelere örnek olarak olefin epoksidasyonu (Srinivasan vd. 1986, Jorgensen 1989, Jacobsen 1993, Katsuki 1995, Vender-Velde vd. 1995, Pospisil vd. 1996), siklopropanasyon (Fakuda ve Katsuki 1997), aziridinasyon (Noshikori ve Katsuki 1996, Du Bois vd. 1997), sülfür oksidasyonu (Sasaki vd. 1991, Palucki vd. 1992, Bolm vd. 1995, Fakuda ve Katsuki 1997), katalitik oksidasyon (Zhang vd. 1990, Jacobsen vd. 1991, Konsler vd. 1998), C-H aktivasyonu (Hollis vd. 1993, Yamashita ve Katsuki 1995, Schaus vd. 1998), Diels-Alder (Kaufman vd. 1993, Larrow vd. 1994, Hamachi 1996) ve epoksitlerin asimetrik halka-açılması (Martinez vd. 1995, Leighton ve Jacobsen 1996, Jacobsen vd. 1997, Tokunaga vd. 1997) verilebilir. SalenH_2 ligandları geçiş metalleri ile mononükleer kompleksler vermektedir (Calligaris vd. 1972, Chong vd. 1977, Chong vd. 1981, Hohaus ve Fresenius 1983, Gurian vd. 1991, Atwood vd. 1996, Parr vd. 1996, Rutherford ve Atwood 1996, Atwood vd. 1997, Teoh vd. 1997, Wei ve Atwood 1997, Hill vd. 1998, Hill ve Atwood 1998, Agustin vd. 1999, Mucha vd. 1999, Munoz-Hernandez vd. 1999, Shen vd. 1999, Wei vd. 1999, Agustin vd. 2000, Munoz-Hernandez vd. 2000, Singh ve Singh 2000, Van Aelstyn vd. 2000). SalenH_2 ligandlarının 13. grup elementleri ile verdiği kompleksler ise di-, tri- veya tetra-nükleer olabilmektedir (Hohaus ve Fresenius 1983, Ghose 1986, Kliegel vd. 1994, Atwood vd. 1996, Wei ve Atwood 1997, Wei vd. 1999, Agustin vd. 2000, Woodgate vd. 2000, Kunkely ve Vogler 2001, Sanchez vd. 2001, Keizer vd. 2002, Sanchez vd. 2002). Grup 13 elementlerinden bor, alüminyum, galyum ve indiyum, SalenH_2 ligandları ile bimetalik kompleksler oluşturmaktadır (Hohaus ve Fresenius 1983, Atwood vd. 1996, Atwood vd. 1997, Chong vd. 1977, Wei ve Atwood 1997, Hill vd. 1998, Wei vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, Atwood vd. 2001, Keizer vd. 2002). SalenH_2 ligandlarının bor atomu ile sadece dinükleer kompleksler vermektedir (Hohaus ve Fresenius 1983, Atwood vd. 1996, Wei ve Atwood 1997, Wei vd. 1999). Bor ile aynı grupta bulunan alüminyum'un (Gurian vd. 1991, Rutherford ve Atwood 1996, Atwood vd. 1997, Chong vd. 1977, Hill vd. 1998, Munoz-Hernandez vd. 1999, Munoz-Hernandez 2000, Van Aelstyn vd. 2000), galyum'un (Chong vd. 1981, Chong vd. 1977, Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Shen vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, Atwood vd. 2001) ve indiyum'un (Chong vd. 1977, Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Hill ve Atwood 1998) SalenH_2 ligandları ile monometalik kompleksler oluşturduğu

bilinmektedir. Ayrıca $SalenH_2$ ligandının 13. grup elementleri ile bimetalik kompleksler oluşturma yeteneği, Lewis asid katalizörlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu komplekslerdeki bor atomlarının türevlendirilmesi ile asimetrik bor atomlarına sahip kompleksler de elde edilebilmektedir. Ayrıca, bimetalik kompleksler, katalizdeki uygulamalar için ilginç olabilmekte (Chong vd. 1977, Shen vd. 1999) ve diğer ligandlar veya diğer metal kompleksleri ile daha ileri tepkimeler için kullanılabilmektedir. $SalenH_2$ ligandlarının 13. grup elementleri (bor, alüminyum, galyum ve indiyum) ile verdiği dinükleer komplekslerin yapısı Şekil 2.12'de görülmektedir.



M = B, Al, Ga, Al/Ga, In

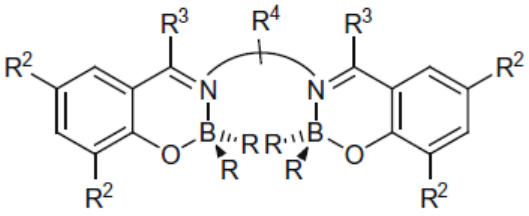
R = H, Me

R´= Alkil, OR, Hal/Alkil, $OSiPh_3$

Şekil 2.12 $SalenH_2$ ligandlarının 13.grup elementleri ile verdiği bimetalik komplekslerin yapısı

Literatürde şu ana kadar dört farklı tipte [**I** (Hohaus vd. 1983, Ghose 1986, Kliegel vd. 1994, Atwood vd. 1996, Woodgate vd. 2000, Kunkely vd. 2001, Keizer vd. 2002) **II** (Sanchez vd. 2001, Sanchez vd. 2002), **III** (Sanchez vd. 2002, Vargas vd. 2004) ve **IV** (Wei vd. 1999) $SalenH_2$ ligandlarının bor komplekslerinin (Şekil 2.13) elde edildiği görülmektedir. Bu komplekslerden kompleks **I**'de iki bireysel BR_2 veya $B(OR)_2$ grubu kompleksleşirken, **II** ve **III** komplekslerinde dinükleer boraksan grubu (RB-O-BR) ve trinükleer boroksin parçası (B-O-B)-(O_2BPh) kompleksleşmektedir. Kompleks **IV**'de ise diboradisilioksan halkası (B-O-SiR_2-O)$_2$, büyük bir silindirik şeklindeki boşluğa sahip bir molekülü oluşturmak için bir çift ligand aracılığı ile birbirine bağlanmaktadır. Tez kapsamında sentezlenen trinükleer bor kompleksleri, yapı itibari ile Şekil 2.13'de verilen komplekslerden **III** yapısına benzemektedir.

Şu ana kadar literatürde mevcut olan ve Schiff bazlarının arilboronik asitler ile tepkimelerinden sentezlenen bor komplekslerinin yapısı (Şekil 2.14 ve Şekil 2.15)'te görülmektedir. Salisilaldehit ve etanolaminlerin tepkimesinden elde edilen ve yapısında sadece bir imin bağı (HC=N) içeren Schiff bazı ligandlarının fenilboronik asit ile farklı koşullardaki tepkimelerinden yüksek verimlerde dimerik (**V**) ve monomerik (**VI** ve **VII**) boronatlar sentezlenmiştir (Şekil 2.14) (Sanchez vd. 2002, Rivera vd. 2011). Boronat birimleri, bileşiklerin hidrolitik kararlılığından sorumlu olan iki B─O ve koordine kovalent N→B bağları ile bağlanmıştır (Mancilla vd. 1986, Mancilla vd. 1997). Çalışmalar, monomerik sistemlerdeki bor atomlarının tetrahedral geometriden dolayı çok gergin olduğu için dimerik bileşiklerin oluşumunun tercih edildiğini göstermiştir. Bu boronatların, katalizörler olarak asimetrik sentezde kullanılabileceği ifade edilmiştir (Corey vd. 2002). Forfan, Hopfl ve Barba tarafından bor ve azot etkileşimi ile boronik asit ve dioller arasındaki kondenzasyon tepkimelerinden bir seri makrosiklik bor bileşiği sentezlenmiştir. Salisilidenaminoetanol türevlerinin fenilboronik asit türevleri ile [2+2] kondenzasyon tepkimelerinden boronik asit makrohalkaları (**V** ve **VIII**) (Şekil 2.14) elde edilmiştir (Hopfl vd. 1998, Farfan vd. 1999, Barba vd. 2001, Hopfl vd. 2002, Sanchez vd. 2002, Barba vd. 2006).



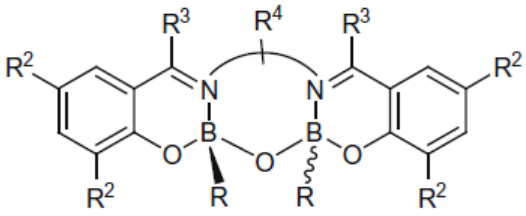
R: aril, alkoksi, hal:, OH

R^2: H, tBu

R^3: H, Me

R^4: $(CH_2)\eta$ (n: 2-6), alkilen, 1,2-fenilen

(I)



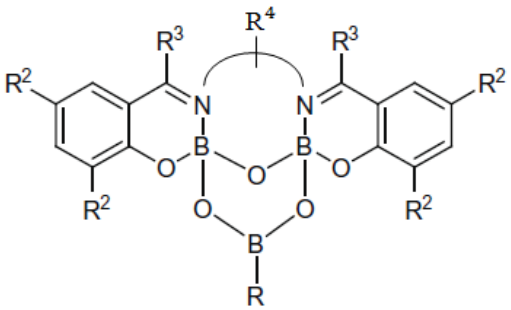
R: aril, alkoksi, hal., OH, 2,4-$C_6H_3F_2$

R^2: H, tBu

R^3: H, Me

R^4: $(CH_2)\eta$ (n: 2-3), 1,2-C_6H_{10}, 1,2-C_6H_4, $CH_2CH(Me)$, $CH_2CH(OH)CH_2$

(II)



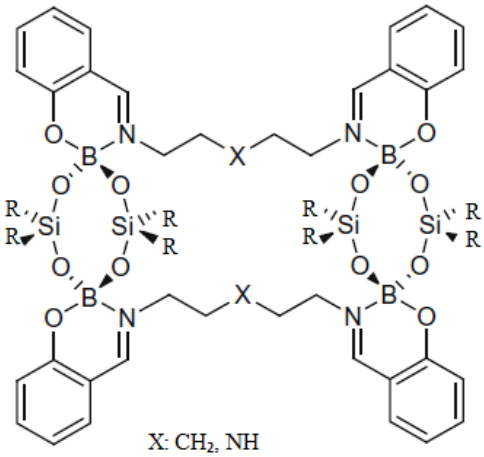
R: aril, alkoksi, hal., OH

R^2: H, tBu

R^3: H, Me

R^4: $(CH_2)\eta$ (n: 2-3), 1,2-C_6H_{10}, 1,2-C_6H_4, $CH_2CH(Me)$, $CH_2CH(OH)CH_2$, alkilen, 1,2-fenilen

(III)

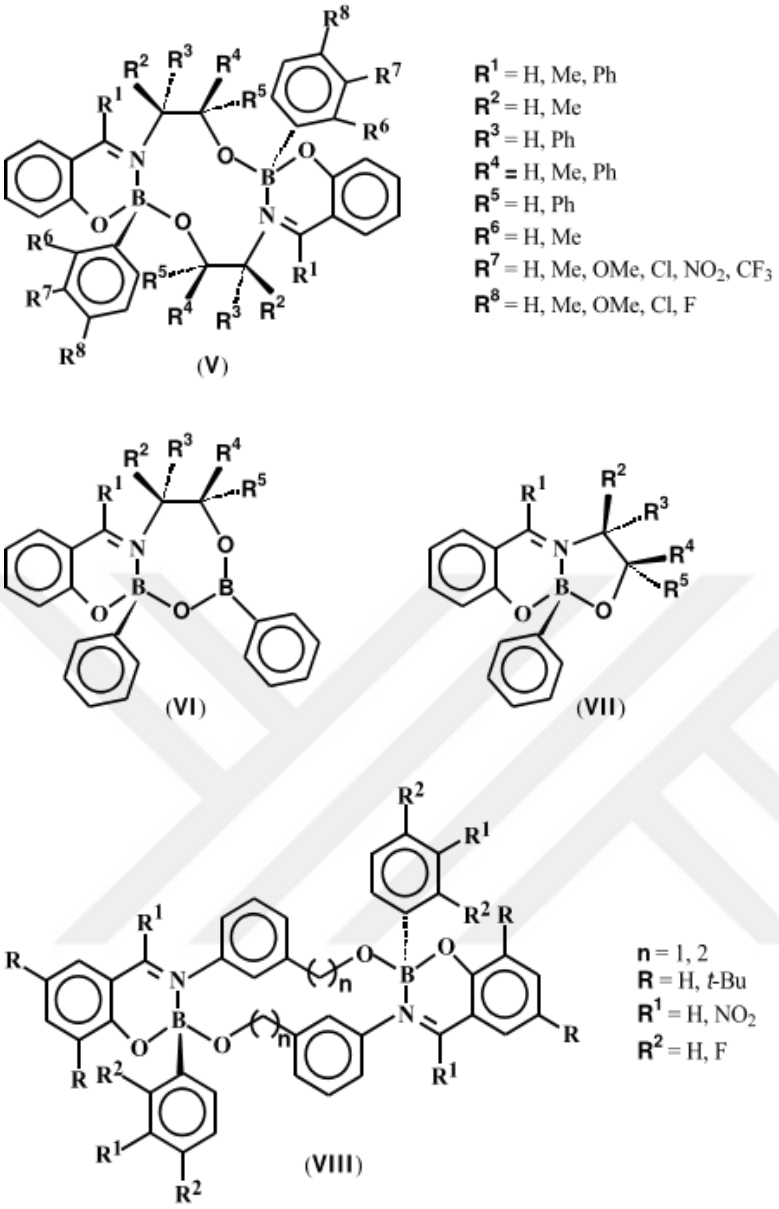


X: CH_2, NH

R: Ph

(IV)

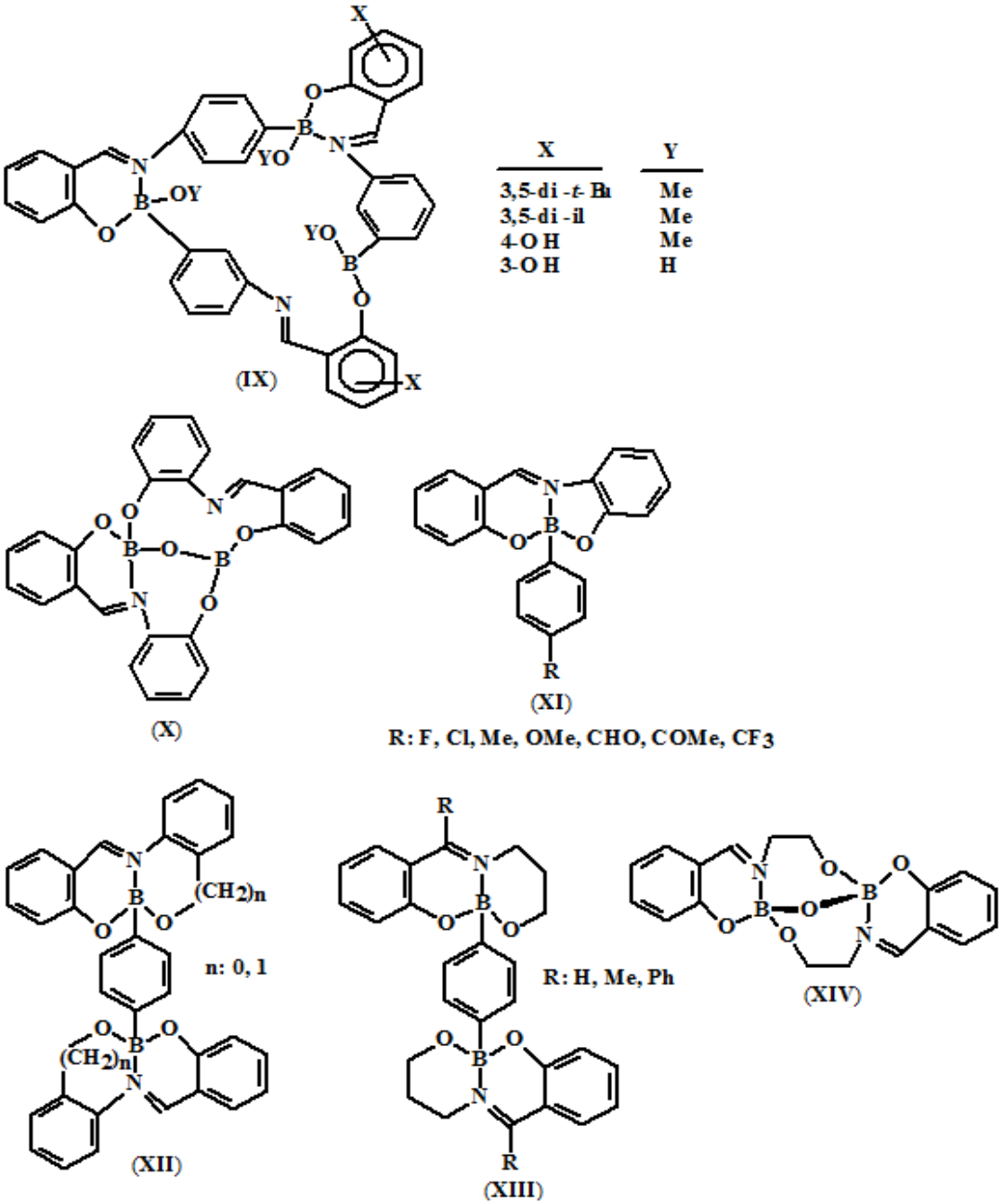
Şekil 2.13 $SalenH_2$ ligandlarının borik, boronik ve borinik asitle verdiği dinükleer (**I**,**II**), trinükleer (**III**) ve tetranükleer (**IV**) bor komplekslerinin yapısı



Şekil 2.14 İmino alkollerin fenilboronik asit türevleri ile kondenzasyon tepkimesinden elde edilen boronik asit makrohalkalarının yapısı

3-Aminofenilboronik asit ve salisilaldehit türevlerinin etkileştirilmesinden trimerik makrosiklik bileşikler (**IX**) (Şekil 2.15) sentezlenmiş ve X-ışınları kristallografisi ile bu bileşiklerin makrohalkasının kaliks tipi bir yapıya sahip olduğu ve makrohalka boşluğunda küçük organik molekülleri hapsettiği belirlenmiştir (Barba vd. 2001). N-2-hidroksifenil salisilaldimin'in borik asit ile tepkimesinden sentezlenen dinükleer kompleks (**X**) (Yalçın vd. 2001), salisilaldehit ve 2-aminofenolün tepkimesinden hazırlanan Schiff bazının arilborik asitler ile tepkimesinden elde edilen mononükleer

kompleks (**XI**) (Barba vd. 2005), üç dişli Schiff bazı ligandları ile 4-benzendiboronik asit tepkimesinden elde edilen diboranat kompleksleri (**XII** ve **XIII**) (Sanchez vd. 2004) ve dimerik μ-okso köprülü borat bileşiği (**XIV**) (Barba vd. 2000), Schiff bazları ile arilboronik asitlerden oluşan kompleksler için değişik tipteki örneklerdir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 Schiff bazları ile arilboronik asitlerin ve borik asitin tepkimesinden sentezlenen bileşikler

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kimyasal Çözücüler ve Maddeler

Kullanılar kimyasal maddelerin ve çözücülerin listesi Çizelge 3.1'de verildi. Tepkimelerin verimliliğinin daha yüksek olması ve havanın oksijeninden etkilenmemesi için bileşikler inert ortamda sentezlendi. Bunun için sentez sırasında belirli aralıklarla argon gazı geçirildi. Tepkimeler ince tabaka kromotograifisi ile takip edildi ve belirtilen yöntemler ile saflaştırıldı.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Adı	**Firma**
Salisilaldehit	Merck [800640]
1,2-Diaminoetan	Fluka [03550]
1,3-Diaminopropan	Merck [808272]
1,4-Diaminobütan	Merck [808279]
o-Karboksifenilboronik asit	Aldrich [CDS004617]
KOH	Merck [105033]
DMF	Merck [103053]
Metanol	Merck [106009]
Etanol	Merck [100983]
Asetonitril	Merck [100003]
Toluen	Merck [108323]
TLC Silika Jel 60 F_{254}	Merck [105554]

3.2 Kullanılan Cihazlar

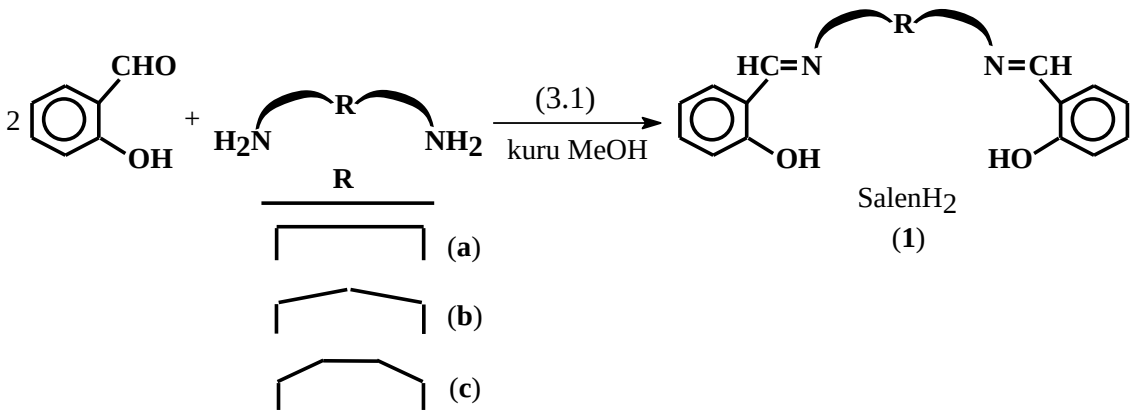
Sentezlenen bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar Çizelge 3.2'de verildi.

Çizelge 3.2. Kullanılan Cihazlar

Adı	**Modeli**	**Bulunduğu yer**
Erime Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	Ankara Üniversitesi, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
IR Spektrumu Kayıt Cihazı	Shimadzu İnfinity Spektrometresi	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi
Element Analizi Tayin Cihazı	LECO CHNS-932	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Kütle Spektrumu Kayıt Cihazı	ESI–MS: Agilent 1100 MSD spektrometresi	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
^{1}H NMR Spektrumu Kayıt Cihazı ^{13}C NMR Spektrumu Kayıt Cihazı HSQC pektrumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT Spektrometresi	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
^{11}B NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent 600 MHz PremiumCOMPACT NMR spektrometresi	Çankırı Karatekin Üniversitesi NMR Laboratuvarı

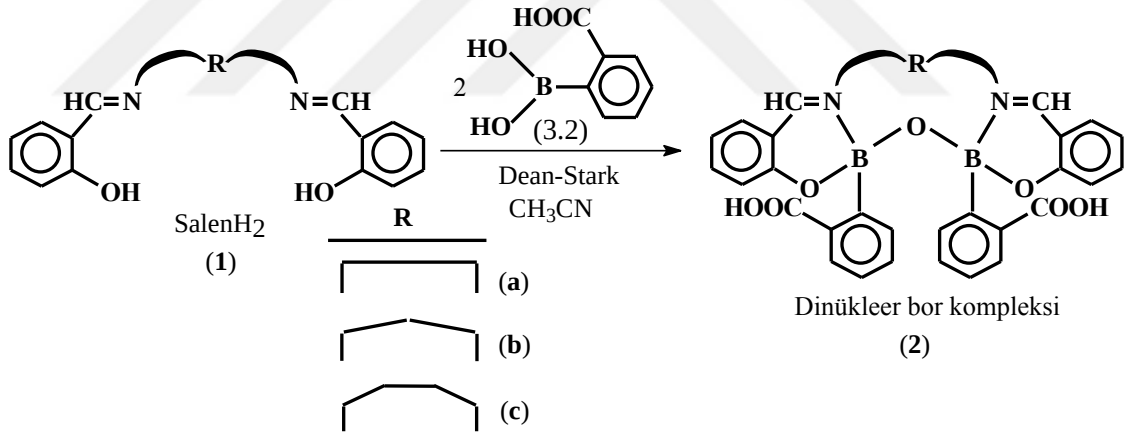
3.3.1 SalenH_2 ligandları (1a–1c)'nin sentez yöntemi

SalenH_2 ligandları (**1a-1c**), salisilaldehitin etan diamin, propan diamin ve bütan diamin ile kuru metanol ortamındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi (Tepkime 3.1).



3.3.2 Dinükleer bor kompleksleri (2a–2c)'nin sentez yöntemi

Dinükleer bor komplekleri (**2a**–**2c**), bu bileşiklere karşılık gelen $SalenH_2$ ligandları (**1a**–**1c**)'nin Dean-Stark tuzağı kullanılarak *o*-karboksifenilboronik asit ile asetonitrildeki tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.2).



3.4 Dinükleer Bor Komplekslerinin Antibakteriyel Aktivitesi

3.4.1 Bakteri suşları

Dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**)'nin ve çıkış bileşiklerinin [$SalenH_2$ ligandları (**1a**–**1c**) ve *o*-karboksifenilboronik asit] antibakteriyel aktivitesi, nozokomiyal enfeksiyon

etkenlerinden olan gram negatif Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ile gram pozitif bakterilerden Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Klinik izolat) ve *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) kullanılarak araştırıldı. Bakteriler, nutrient brothda (Merck) 37 ^{o}C'de 24 saat inkube edildi, nutrient agara (Merck) ekildi ve 37 ^{o}C'de 24 saat inkube edildi.

3.4.2 Disk difüzyon testi

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün bildirdiği disk difüzyon testi ile araştırıldı (CLSI-2012a). Bakterilerin Nutrient agarda üremiş olan kolonileri öze ile alınarak süspansiyonlar elde edildi. Bu süspansiyonlar, öze alınan bakterilerin Mueller-Hinton broth (Merck) içerisinde bulanıklığı McFarland 0.5 (~1.5x10^{8} kob/ml)'e ayarlanmasıyla elde edildi. Bu süspansiyonlar, Mueller-Hinton Agar (MHA-Merck) yüzeyine yaklaşık 0.1 mL miktarında steril eküvyonlar yardımıyla yayıldı. Daha önce DMSO'da çözülerek 20 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanan ve steril hale getirilmek için filtreden geçirilen kimyasal maddelerin her birisinden 40 µL (0.8 mg/disk) boş disklere emdirilip 30°C'de kurutuldu. Daha sonra diskler bakteri ekimi yapılmış olan Mueller-Hinton agar yüzeyine steril pens aracılığıyla yerleştirildi. Araştırmada referans antibiyotiği olarak Sefalotin (KF) (30ug/disk, Bioanalyse), Vankomisin (Va) (30ug/disk, Bioanalyse), Trimetoprim/sulfametoksazol (SXT) (30ug/disk, Bioanalyse), Tetrasiklin (TE) (30ug/disk, Bioanalyse), Gentamisin (CN) (10ug/disk, Bioanalyse), Metisilin (Me) 5ug/disk, Bioanalyse), Enrofloksasin (E) (5ug/disk, Bioanalyse) diskleri kullanıldı. Besiyerleri 37 ^{o}C'de 24 saat inkübasyona tabi tutuldu. Bu süre sonunda 7 mm'den daha büyük nhibisyon zonları kaydedildi. Analizler üç kez tekrarlandı.

3.4.3 Minimum inhibitör konsantrasyon testi (MİK)

Bileşiklerin bakteriler üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu belirlemek ve disk diffüzyon test sonuçlarını doğrulamak amacı ile Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün bildirdiği broth mikrodilüsyon yöntemi (CLSI-2012b) kullanıldı.

Bileşikler 5 mg/mL olacak şekilde DMSO da çözündü, filtreden geçirilerek steril edildi ve mikropleytlerde 2.5 mg/mL ile 0.78 mg/mL aralığında iki katlı seri sulandırılması yapıldı. Her kuyucuğa son konsantrasyonu ~$1x10^5$ kob olacak şekilde bakteri ekimi yapıldı. Çalışmada 0.1 mg/mL konsantrasyonunda Gentamisin (Sigma) referans antibiyotik olarak kullanıldı. Her bakteri için bileşik içermeyen bir kuyucuk, üreme kontrolü amacıyla kullanılırken Mueller-Hinton broth ve bileşik içeren birer kuyucuk da sterilite kontrolü amacıyla kullanıldı. Ayrıca üreme kontrol kuyucuklarından 1:1000 sulandırma yapılarak 0.1 mL nutrient agara ekim yapılarak kuyucuklardaki bakteri sayısı kontrol edildi. Mikropleytler 37 °C'de 20-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bulanıklığın olmadığı son dilüsyon kuyucukları minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Analizler üç paralelli yapıldı.

3.4.4 İstatiksel analiz

Disk diffüzyon testinden elde edilen veriler, Minitab 16 (Minitab Inc. State College, PA) paket programında tek yönlü varyans analizine (ANOVA) tabi tutuldu. Gruplar arası farklılıklar $p < 0.05$ önem düzeyine göre belirlendi.

3.5 Bileşiklerin DNA ile Etkileşimi

3.5.1 UV titrasyon yöntemi

UV absorbsiyon spektroskopisi, DNA ile bileşik arasındaki etkileşimin belirlenmesinde en çok kullanılan yöntemlerden birisidir (Coban vd. 2016, Kumar vd. 2011). Bu yöntem, DNA veya bileşikten birisinin miktarını sabit tutularak diğerinin belirli oranlarda arttırılarak absorpbans ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Her ekleme sonrasında absorbans ve bileşiğe ait dalga boyundaki değişimler gözlenmektedir. Spektrumlar incelenirken bu absorbansdaki değişimler ve absorbsiyon piklerinin gözlendiği dalga boyundaki değişimler üzerinde durulmaktadır. Bu bilgiler bileşik ile DNA arasındaki etkileşimin türü hakkında bilgi vermektedir. DNA'nın UV yöntemi ile etkileşimi DNA'da ve bileşikte buluna π-elektronlarından ötürüdür. DNA ile bileşikte

bulunan π-elektronları etkileşerek DNA'nın UV absorbansında değişimine yol açmaktadır. Bileşik DNA ile interkalasyon aracılığı ile etkileşiyorsa UV spektrumunda genellikle absorbansta azalma yani hipokromik etki gözlenmektedir. Bileşiğin DNA ile etkileşimi elektrostatik veya kısmi interkalasyon şeklinde ise, absorbansta artış yani hiperkromik etki görülmektedir. Ayrıca maksimum absorpsiyonların daha büyük dalga boyunda gözlenmesi diğer bir deyişle kırmızıya kayması (batokromizm), HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkın azaldığını ve bileşik ile DNA arasında etkileşimin olduğunu göstermektedir. Titrasyon sonucu elde edilen verilerden yararlanılarak bileşiğin DNA'ya hangi kuvvet ile bağlandığını gösteren bağlanma sabiti değeri aşağıdaki formül ile hesaplanabilmektedir (Sastri vd. 2003). Bu formüle göre [DNA]/(ε_A - ε_f) değerlerine karşı [DNA] değerleri grafiğe geçirilmekte ve K_b değeri bulunabilmektedir.

$$[DNA] / (\varepsilon_A - \varepsilon_f) = [DNA] / (\varepsilon_B - \varepsilon_f) + 1 / K_b (\varepsilon_B - \varepsilon_f)$$

ε_A; ölçülen konsantrosyandaki sönüm katsayısını
ε_B; DNA'ya tüm bileşiklerin bağlanması sonrasındaki sönüm katsayısı
ε_f; serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı

UV absorbsiyon spektroskopisi ile DNA etkileşimlerini incelemek için SalenH_2 ligandı (**1b**) ve dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin DMSO'da derişik çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiler, 50 mM amonyum asetat tamponu içerisinde seyreltilerek 2.5 mL 20-40 µM' lık bileşik çözeltisi hazırlandı ve bu çözeltilerin UV-*vis* spektrumu kaydedildi. Bu çözeltilere 10 µL'lik porsiyonlar halinde 2 mM calf thymus DNA çözeltisi ilave edildi. Her ilaveden sonra karışım iyice karıştırıldı ve 5 dakika beklenerek spektrum kaydedildi.

3.5.2 Agaroz jel elektroforez yöntemi

Bileşik ile DNA arasındaki etkileşimlerin belirlenmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de elektroforezdir (Coban vd. 2016, Shahabadi vd. 2009, Dehghan vd. 2011). Elektroforez yöntemi kromotogrofik bir yöntemdir. Elektriksel alan uygulanan yüklü moleküllerin sıvı ortamda hareket hızlarının ölçülmesi esasına dayanır.

Bu yöntem değişik büyüklük, yük ve esnekliğe göre DNA'yı ayırabilmektedir. Bu duruma göre negatif olan DNA molekülleri anoda doğru sürüklenmektedir. Bu sürüklenmede büyük moleküller daha yavaş, küçük moleküller daha hızlı hareket etmektedir. Sürüklenme hızlarında meydana gelen bu fark, bu yöntem ile DNA ve bileşikler arasındaki etkileşimin incelenmesini sağlamaktadır. Bileşikler DNA ile etkileştiğinde DNA yapısında değişiklikler meydana gelmektedir. İnterkalasyon aracılığı ile DNA ile etkileşen bileşikler, süper sarmal yapıda bulunan DNA'nın açılarak şeklinin değişmesine ve boyunda uzamaya neden olmaktadır (Shahabadi vd. 2011). Bu değişimler, DNA'nın elektroforetik karakterinde farklılık oluşturmakta ve bu farklılıktan bağlanma hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.

Elektroforez yönteminde plazmid DNA kullanılmaktadır. Bu DNA, kendi kendini eşleyen halkalı bir DNA'dır ve genomik DNA'dan farklıdır. Bu tez araştırmalarında pBR322 plazmit DNA'sı kullanıldı ve elektroforez çalışmaları için bileşikler DMSO'da çözüldü. DMSO, sudaki çözünürlüğü düşük olan bileşiklerin DNA ile etkileşim çalışmalarında yüksek konsantrasyonda stok çözeltilerin hazırlanabilmesi için sıklıkla kullanılan bir çözücüdür (Jiang vd. 2013, Kashanian ve Dolatabadi 2009, Wein vd. 2011). Yapılan birçok çalışmada, stok çözelti hazırlamakta kullanılan minimum miktarda DMSO'nun nükleik asitler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Baldini vd. 2003, Zhou ve Yang 2006). Jel elektroforez yöntemi süper sarmal yapıda olan plasmit DNA'nın artan konsantrasyonlarda bileşiğin eklenmesi ile bu sarmal yapının açılma oranının değişiminin görüntülenmesi için kullanılmaktadır.

20 µg/mL super-sarmal plasmid DNA (pBR322) içeren stok çözelti, 50 mM pH'sı 7.50 olan tampon çözelti ile bu tez kapsamında sentezlenen SalenH_2 ligandları ve dinükleer bor komplekslerinin çözeltisi DMSO içerisinde hazırlandı. Karışımlar, buz üzerinde ve [Bileşik]/[DNA]=R oranları dinükleer bor kompleksleri için 0.8:1 ve 8:1 ve SalenH_2 ligandları için 0.5 ve 5 olacak şekilde hazırlandı. 10 µL DNA (pBR322, 20 µg/mL) ve 10 µL bileşik çözeltilerinin karıştırılması ile jele yüklenecek olan çözeltiler hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 µL bileşiğin çözeltisi yerine 10 µL tampon eklendi. Çözeltiler üzerine 5 µL boya (% 0.25 bromofenol mavisi % 40' lık sukroz çözeltisinde) eklenmeden önce etüvde 38 ^{o}C'de 24 saat bekletildi. Bu işlemden sonra bileşik-DNA

karışımlarının numunelerinden alınan 10 µL'lik örnekler, %1 agaroz jel (1.5 g agarozun 150 mL tampon içinde çözünene kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edildi) üzerindeki oyuklara dolduruldu ve tris asetat tamponu (TAE) altında Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midicell Primo yatay elektroforez sistemi ile 5 saat 35 V'luk gerilime tabi tutularak elektoforez işlemi uygulandı. Daha sonra bu jel, etidyum bromür çözeltisi (10 mg/mL etidyum bromür' ün 15 µL'sinin 500 mL suya eklenmesi ile hazırlandı) ile 45 dakika boyandı ve ardından saf su ile 45 dakika yıkandı. Bileşiklerin plasmid DNA'nın elektroforez ile sürüklenmesini ne kadar etkilediğini tespit etmek için DNA sürüklenmesi, bir transillüminatör kullanılarak UV ışığı altında görüntülendi, DNr MiniBIS 16mm Pro Bio-Imaging System kullanılarak fotoğraflandırıldı. TPEG dosyası olarak kaydedildi. Deneyler üç kez tekrarlandı.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 SalenH_2 Ligandlarının Sentezi

4.1.1 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,2-etandiamin} (1a)

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu ve buz banyosunda soğutuldu. Bu çözeltiye etan diamin (4.30 g, 72 mmol)'ın 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %96 (18.50 g), e.n. 52 ^{o}C.

4.1.2 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin} (1b)

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu ve buz banyosunda soğutuldu. Bu çözeltiye propan diamin (5.34 g, 72 mmol)'ın 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %74 (14.90 g), e.n. 59 ^{o}C.

4.1.3 {N,N´-Bis(salisiliden)-1,4-butandiamin} (1c)

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH' deki çözeltisi konuldu. ve buz banyosunda soğutuldu. Bu çözeltiye bütan diamin (6.34 g, 72 mmol)'ın 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %94 (19.7 g), e.n: 89 ^{o}C.

4.2 Dinükleer Bor Kompleksleri (2a–2c)'nin Sentezi

4.2.1 Bor kompleksi (2a)

Üç ağızlı 250 ml'lik balona *o*-karboksifenilboronik asit (0.1 g, 0.60 mmol)'ün 50 mL CH_3CN'deki çözeltisi konuldu ve magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda geri soğutucu altında çözününcüye kadar ısıtıldı. Çözelti üzerine SalenH_2 ligandı (**1a**) (0.08 g, 0.30 mmol)'nın 20 mL CH_3CN'deki çözeltisi argon gazı geçirilerek ilave edildi. Çözelti 200°C'de 12 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözeltinin soğuması ile elde edilen katı CH_3CN/toluen (1/1) karışımı ile yıkandı, verim: %65 (0.11 g), R_f: 0.6, e.n: 347 °C.

4.2.2 Bor kompleksi (2b)

Üç ağızlı 250 mL'lik balona *o*-karboksifenilboronik asit (0.1 g, 0.60 mmol)'ün 50 mL CH_3CN'deki çözeltisi konuldu ve magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda geri soğutucu altında çözününcüye kadar ısıtıldı. Çözelti üzerine SalenH_2 ligandı (**1b**) (0.83 g, 0,30 mmol)'nın 20 mL CH_3CN'deki çözeltisi argon gazı geçirilerek ilave edildi. Çözelti 200°C'de 12 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile kompleks elde edildi, verim: %61 (0.10 g), R_f : 0.78, e.n: 257 °C

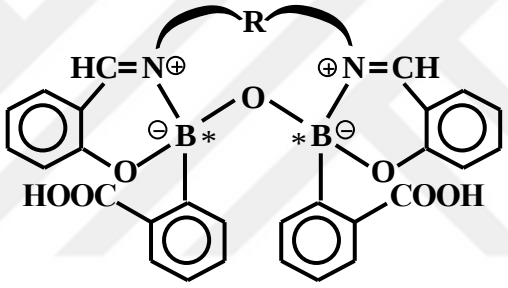
4.2.3 Bor kompleksi (2c)

Üç ağızlı 250 mL'lik balona *o*-karboksifenilboronik asit (0.1 g, 0.60 mmol)'ün 40 mL CH_3CN'deki çözeltisi konuldu ve magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda geri soğutucu altında çözününcüye kadar ısıtıldı. Çözelti üzerine SalenH_2 ligandı (**1c**) (0.09 g, 0.30 mmol)'nın 20 mL CH_3CN'deki çözeltisi argon gazı geçirilerek ilave edildi. Çözelti 200°C'de 12 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılması ve ardından toluen'in ilavesi ile kompleks elde edildi, verim: %58 (0.10 g), R_f: 0.83, e.n: 322 °C.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Bileşiklerin Sentezi İle İlgili Yorumlar

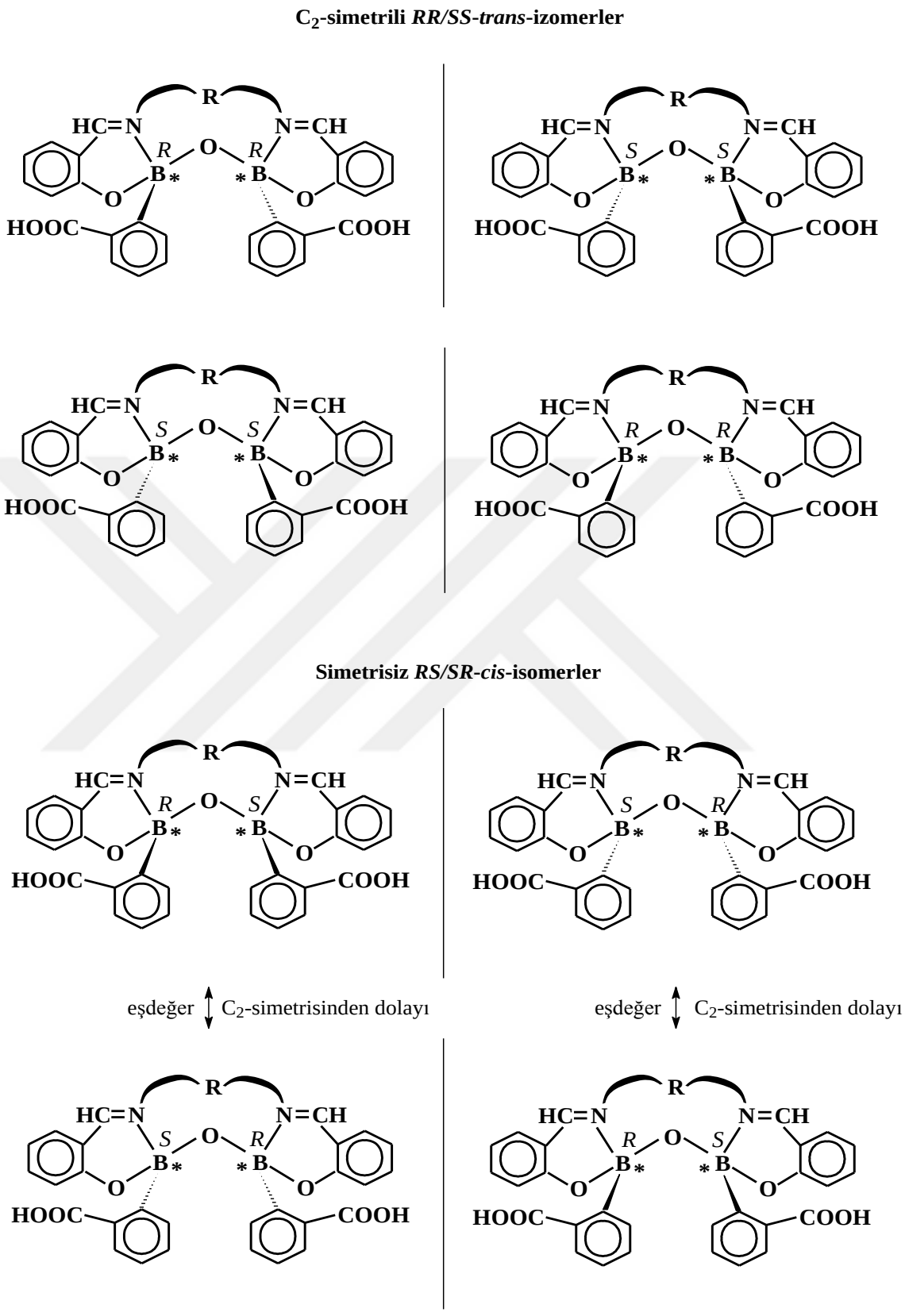
Sentezlenen dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)'nin yapısında, diastereomerlerin (*mezo* ve *rasemik*) oluşumuna götüren iki stereojenik bor atomu bulunmaktadır. Ayrıca kompleksler zwitter iyon yapısına sahiptir (Şekil 5.1). Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**), havada kararlıdır ve nispeten yüksek erime noktasına sahiptir. Ancak kompleksler genel organik çözücülerde çözünmemekte, DMSO'da ise az çözünmektedir. Dinükleer bor kompleksleri çözeltide kararlı görünmekle birlikte NMR spektrumunda küçük miktarlarda bozulma ürünlerine rastlanılmaktadır.



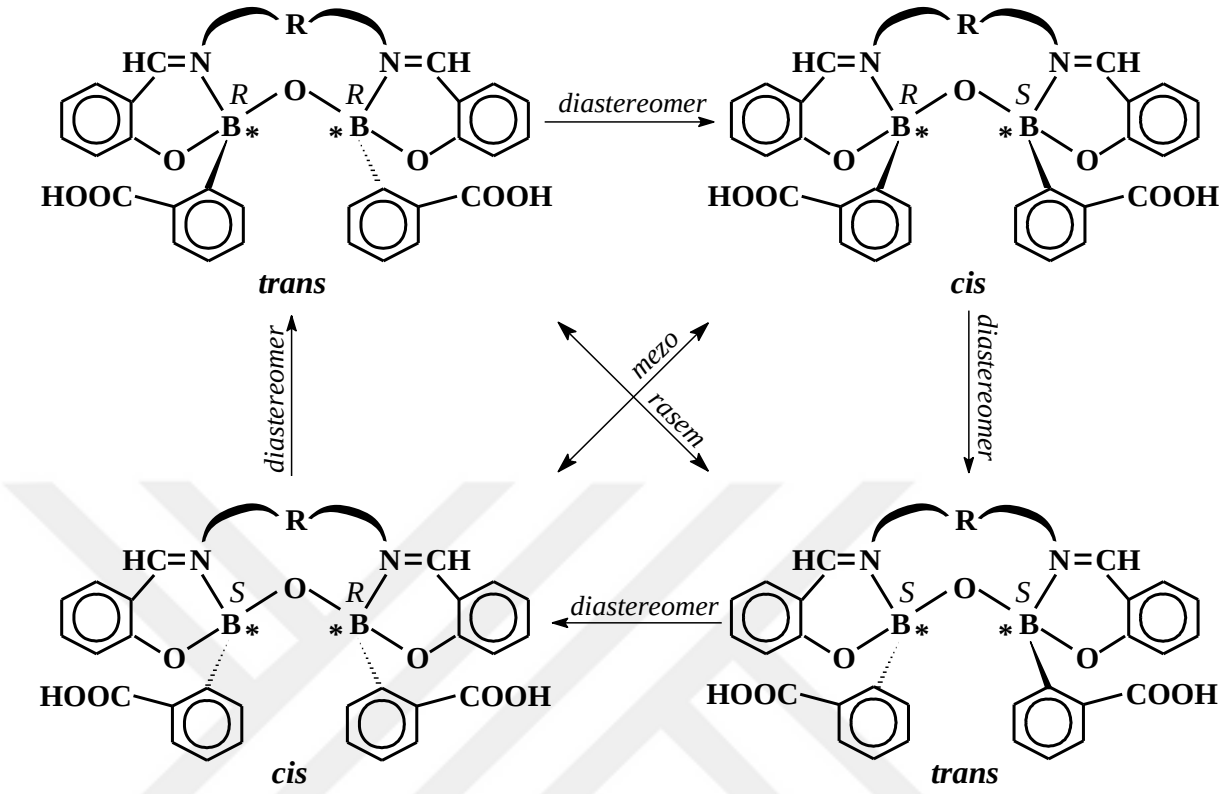
Şekil 5.1 Dinükleer bor komplekslerinin iki stereojenik bor atomu ve zwitter iyon yapısı

o-Karboksifenilboronik asit ile yapısında iki imin grubu içeren $SalenH_2$ ligandları (**1a**−**1c**) arasındaki kondenzasyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olan ve dolayısı ile stereojenik merkez olan iki bor atomunun oluşumunu sağladığından oldukça önemlidir. Tepkime sonucunda elde edilen dinükleer bor kompleksleri iki eşdeğer stereojenik bor atomu içerdiğinden, bileşiklerin *RS*/*SR* (*mezo*) ve *RR*/*SS* (*rasemik*) konfigürasyonuna sahip iki diastereomer çifti olarak var olabileceği söylenebilir. Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**) için $SalenH_2$ ligandları (**1a**−**1c**)'nin *o*-karboksifenilboronik asit ile kondenzasyon tepkimesinden oluşması muhtemel diastereomerik karışımlar Şekil 5.2'de görülmektedir. Dinükleer bor komplekslerindeki stereojenik bor atomlarının mutlak konfigürasyonu, Cahn-Ingold-Prelog (CIP) kuralından yararlanılarak [OPh > N=CH > Ph] bulunabilir. Bilindiği gibi *RR* ve SS *rasem* ve *RS*=*SR mezo* formlarıdır ve *mezo* ve *rasem* formları (*RR*-*SS*/*SR*

veya *RR*-SS/*RS*) birbirlerinin diastereomerleridir. Tez çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen tepkimeler dikkate alındığında, propan diimin (**2b**) ve bütan diimin (**2c**) parçasına sahip dinükleer bor komplekslerinin diastereomer karışımı (*mezo* ve *rasem*) verdiği görüldü. Etan diimin parçasına sahip dinükleer bor kompleks (**2a**)'nın DMSO'daki çözünürlük problemi nedeni ile ^{1}H NMR spektrumlarındaki pikler, gürültü sinyalleri ile karışmaktadır. Bazı sinyallerin yeri belirlenebilse de bileşiğe ait ^{13}C NMR ve HSQC spektrumu kaydedilemediği için karbon ve proton sinyalleri tam olarak analiz edilememekte ve kompleksin diastereomer karışımını veya diastereomerlerden yanlızca birisini içerip içermediği konusunda bir yorum yapılamamaktadır. Ancak, diastereoizomer karışımı veren ve daha büyük heterohalkalara sahip olan 8-üyeli (**2b**) ve 9-üyeli (**2c**) komplekslerinden daha küçük heterohalkaya sahip olan 7-üyeli (**2a**) kompleksinin de diastereoizomer karşımını vermesi düşünülmektedir. ^{1}H NMR spektrumlarına göre, diastereomerlerin stokiyometrik oranının **2b** için 52:48 ve **2c** için 51:49 olduğu söylenebilir. Bu oranların belirlenmesinde bor kompleksi (**2b**)'nin ***H***C=N imin protonlarının integral oranından ve bor kompleksi (**2c**)'nin alifatik NC$\boldsymbol{H}_2$ ve aromatik $\boldsymbol{H}_3$, $\boldsymbol{H}_5$ ve $\boldsymbol{H}_6$ protonlarının integral oranından yararlanıldı. Diğer taraftan spektroskopik veriler, tepkimede iki muhtemel diastereomerin (B-fenil grubuna göre *cis* veya *trans*) hangisinin daha çok oluştuğunun tahmin edilmesine izin vermemektedir. Bunun nedeni, her iki diastereomerin de bir molekül simetrisine sahip olmasıdır. B-fenil grupları bakımından *trans* konfigürasyonlu *SS*/*RR* enantiyomerik çift C_2-simetrisine sahipken, *cis* konfigürasyonlu *RS*/*SR mezomerik* form bir molekül düzlemine sahiptir (Şekil 5.2 ve Şekil 5.3).



Şekil 5.2 C_2-simetrisine ve bir molekül düzlemine sahip dinükleer bor kompleksleri



Şekil 5.2 Dinükleer bor kompleksleri için stereoizomerik formlar

Tepkimelerde hangi diastereomerin daha çok tercih edildiğini ve dolayısı ile hangi diastereomerin daha fazla oluştuğunu söyleyebilmek için dinükleer bor komplekslerinin kristallerinin elde edilerek X-ışını kırınımı yöntemi ile kompleks yapılarının aydınlatılması gerekmektedir. Dinükleer bor komplekslerinin kristalleri elde edilemediğinden bu çalışma gerçekleştirilememektedir. Ancak, spekülatif olarak *mezo* komplekslerinin, moleküler modellemeye dayalı tepkimelerde oluşturulabileceği söylenebilir. Moleküler modellemeye göre, halka konformasyonlarına bakıldığında, komplekslerin *cis*-konfigürasyonlu *mezo* formunda daha rahat olduğu görülmektedir. Diğer taraftan kiral bir bileşiğin (kiral kaydırma reaktifi veya kiral çözücü) ilavesi ile *mezo* ve *rasemik* diastereomerlerin NMR sinyallerinin belirlenmesi de mümkün olabilir. Kiral bileşiğin kompleks NMR spektrumlarına ilavesi sonrasında kaydedilen NMR spektrumlarında, *rasem*

komplekslerin sinyalleri iki enentiyomer için 1:1 oranında ikiye ayrılacak, *mezo* komplekslerin sinyalleri ise kimyasal kaymalardaki çok küçük değişiklikler dışında etkilenmeyecektir. Bu amaç doğrultusunda oldukça pahalı olan kiral bileşikler içerisinden uygun olan bir kiral bileşiğin belirlenmesi gerekmektedir.

Bununla birlikte SalenH_2 ligandları (**1a−1c**)'nin bor bileşikleri ile dinükleer bor kompleksleri oluşturmasından dolayısı ligandlar ile kıyaslandığında bor komplekslerinin spektral ve kimyasal özellikleri de değişmektedir.

5.2 Dinükleer Bor Komplekslerinin Element Analizi Sonuçları

Dinükleer bor komplekslerinin element analizi sonuçları Çizlge 5.1'de verildi.

Çizelge 5.1 Dinükleer bor komplekleri element analizi sonuçları [hesaplanan (analiz)]

Bileşik No	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi	% C	% H	% N
(**2a**)	$C_{30}H_{24}N_2B_2O_7$	545.59	60.08 (59.25)	4.11 (4.09)	5.67 (5.35)
(**2b**)	$C_{31}H_{26}N_2B_2O_7$	559.59	59.37 (59.98)	4.79 (4.52)	5.06 (5.11)
(**2c**)	$C_{32}H_{28}N_2B_2O_7$	573.59	61.22 (61.13)	4.05 (4.09)	5.13 (5.29)

5.3 Dinükleer Bor Komplekslerinin Kütle Spektrumları ile İlgili Yorumlar

Dinükleer bor komplekslerinin elektrospray iyonization yöntemi (ESI-MS)'ye göre kaydedilmiş kütle spektrumları EK-1'de ve kütle spektrumu verileri Çizelge 5.2'de verildi. Dinükleer bor kompleksi (**2a**)'nın kütle spektrumunda %100 bağıl bollukta $[MH]^+$ iyon piki gözlendi ve uygun izotop dağılımı belirlendi. Bor kompleksleri (**2b** ve **2c**)'nin kütle spektrumunda moleküler iyon piki $[M]^+$ gözlenmedi ancak, SalenH_2

ligandlarına karşılık gelen [OHArCH=N-R-N=CHArOH*H*]$^+$ iyon piki görüldü. Bu iyon pikleri, etan diimin parçasına sahip kompleks **2a** için 269'da, propan diimin parçasına sahip kompleks **2b** için 283'te ve bütan diimin parçasına sahip kompleks **2c** için 297'de gözlendi. Bu iyon piklerinin gözlenmesi, dinükleer bor komplekslerindeki parçalanmanın başlangıçta O-B ve N→B bağlarının kopması şeklinde gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 5.2 Dinükleer bor komplekslerinin kütle spektrumu verileri

Bileşik No	**Mol Kütlesi (g.mol^{-1})**	**İyon**	**Kütle (m/z)**	**Bağıl Bolluk (%)**
2a	546	[*M*H]$^+$	547	100
		[OHArCH=N-$(CH_2)_2$-N=CHArOH*H*]$^+$	269	100
2b	560	[OHArCH=N-$(CH_2)_3$-N=CHArOH*H*]$^+$	283	100
2c	574	[OHArCH=N-$(CH_2)_4$-N=CHArOH*H*]$^+$	297	82

5.4 Dinükleer Bor Komplekslerinin IR Spektrumları ile ilgili Yorumlar

Sentezlenen bor komplekslerinin IR spektrumu verileri Çizelge 5.3'te ve IR spektrumları EK-2'de verildi. Sentezlenen tüm bileşikler, aromatik halka içermektedir ve bu nedenle IR spektrumlarında 3071–3024 cm^{-1}'de aromatik C–H bağlarına ve 1609–1604 cm^{-1}'de C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. Boraksan grubuna (RB-OBR) sahip dinükleer bor kompleksleri (**2a**, **2b** ve **2c**), sırası ile 1636, 1626 ve 1628 cm^{-1}'de C=N bağlarına ait gerilme titreşimleri göstermektedir. Bu titreşimler, SalenH_2 ligandları (**1a**, **1b** ve **1c**) için sırası ile 1618, 1625 ve 1624 cm^{-1}' de görülen $\nu_{C=N}$ titreşimleri ile karşılaştırıldığında, daha yüksek dalga sayısına kaymaktadır. Dinükleer kompleksler için daha yüksek dalga sayısına kayma, yapıdaki molekül içi N→B koordinasyonu ile azometin (HC=N) bağındaki elektron yoğunluğunun, altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasına atfedilebilir. Dinükleer kompleksler için karakteristik olan COOH gruplarının C=O bağlarına ait bandlar 1728 ve 1718 cm^{-1}'de görülmektedir. Serbest SalenH_2 ligandları (**1a−1c**)'nin IR spektrumunda görülmeyip dinükleer bor

kompleksleri (**1a−1c**)'nin IR spektrumunda görülen koordine kovalent B→N ve kovalent B−O bağlarına ait gerilme titreşimlerinin sırası ile 1562-1557 cm^{-1} ve 1319-1300 cm^{-1}'de gözlenmektedir. Bu gerilme titreşimleri, $SalenH_2$ ligandlarının *o*-karboksifenilboronik asit ile tepkimesinin gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca karşılaştırma yapılması için *o*-karboksifenilboronik asit'in IR spektrumu da EK-2'de verildi.

Çizelge 5.3 $SalenH_2$ ligandlarının ve dinükleer bor komplekslerinin karakteristik IR spektrumu verileri (ν cm^{-1})

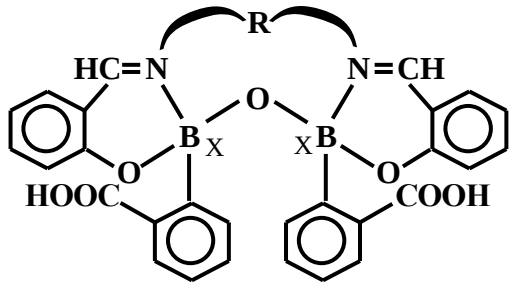
Bileşik No	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=C}$	$\nu_{N\rightarrow B}$	ν_{O-B}
1a	−	1618	1576	−	−
1b	−	1625	1580	−	−
1c	−	1624	1578	−	−
2a	1728	1628	1604	1558	1298
2b	1728	1626	1608	1558	1302
2c	1718	1636	1609	1559	1308

5.5 Dinükleer Bor Komplekslerinin NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

5.5.1 ^{11}B NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**)'nin ^{11}B NMR spektrumu verileri Çizelge 5.4'te ve ^{11}B NMR spektrumları EK-3'te verildi. Dinükleer bor kompleksleri, kimyasal çevresi aynı olan iki adet tetra-koordineli bor atomu (X) içermektedir. Bu nedenle ^{11}B NMR spektrumunda tek bir diastereoizomere ait olmak üzere iki sinyalin gözlenmesi beklenmektedir. Ancak, ^{11}B NMR spektrumlarından bileşiklerin diastereomer karışımı (*mezo* + *rasem*) içerip içermediği anlaşılamamaktadır. Dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**)'nin ^{11}B NMR spektrumunda, tetra-koordineli bor atomlarına (X) ait sinyaller δ=2.00−3.63 ppm'de görülmektedir.

Çizelge 5.4 Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)' nin ^{11}B NMR verileri (δ ppm, d_6-DMSO)



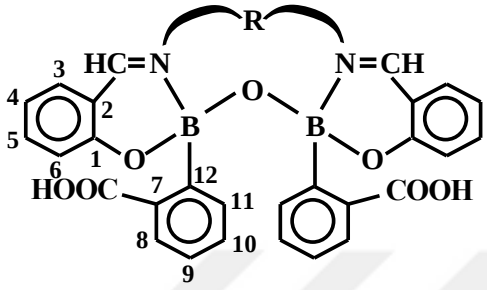
Bileşik No	δB_X
(**2a**)	2.00
(**2b**)	3.48
(**2c**)	3.63

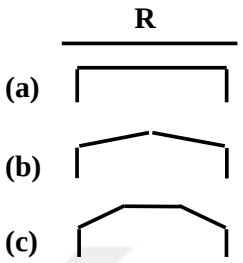
5.5.2 ^{13}C NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Dinükleer bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri sırası ile Çizelge 5.5'te ve ^{13}C NMR spektrumları EK-4'te verildi. Bileşiklerdeki karbon atomlarının yeri, EK-4'te verilen spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarından çözeltide simetrik yapıda oldukları anlaşıldığından, değerlendirmeler bileşiklerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Propan diimin parçasına sahip dinükleer kompleks (**2b**)'nin ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında, H***C***=N, NCH$_2$***C***H$_2$ ve N***C***H$_2$ karbonları için iki sinyalin gözlenmesi, bu kompleksin diastereomer karşımını (*mezo*+r*asem*) içerdiğini göstermektedir. Dinükleer kompleks (**2b**)'deki iki karbon sinyalinden hangi sinyalin hangi diastereomere ait olduğu bilinememektedir. Bu nedenle, ^{13}C NMR spektrumlarında daha fazla oluşan diastereomer (A), daha az oluşan diastereomer (B) ile işaretlendi. Diğer taraftan dinükleere kompleks (**2c**)'nin diastereomer karışımı içerip içermediği, sadece komplekse ait ^{13}C NMR spektrumunun değerlendirilmesi ile anlaşılamamaktadır. Sentezlenen dinükleer bor komplekleri için *ipso* karbonu olması nedeni ile aromatik ***C***$_{12}$ karbonlarının ^{13}C NMR spektrumundaki yeri görülemedi. Bununla birlikte sentez kısmında bahsedildiği gibi çözünürlük

problemi olan kompleks (**2a**) için ^{13}C NMR spektrumu kaydedilemediğinden bu komplekse ait karbon atomlarının yeri belirlenemedi.

Çizelge 5.5 Dinükleer bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (δ ppm, d_6-DMSO





		2b		**2c**	
		A	*B*	*A*	*B*
$NCH_2\boldsymbol{C}H_2$		30.1	30.2	26.5	
$N\boldsymbol{C}H_2$		51.2	51.1	53.3	
$H\boldsymbol{C}$=N		168.04	167.99	167.7	
COOH		171.9		171.9	
Ar***C***	$\boldsymbol{C}_1$	158.7		158.7	
	$\boldsymbol{C}_2$	116.4		116.3	
	$\boldsymbol{C}_3$	133.1		132.8	
	$\boldsymbol{C}_4$	120.6		120.5	
	$\boldsymbol{C}_5$	138.9		138.7	
	$\boldsymbol{C}_6$	118.8		118.8	
	$\boldsymbol{C}_7$	136.6		136.6	
	$\boldsymbol{C}_8$	129.4		129.3	
	$\boldsymbol{C}_9$	124.6		124.5	
	$\boldsymbol{C}_{10}$	129.5		129.5	
	$\boldsymbol{C}_{11}$	133.3		133.2	
	$\boldsymbol{C}_{12}$	*		*	

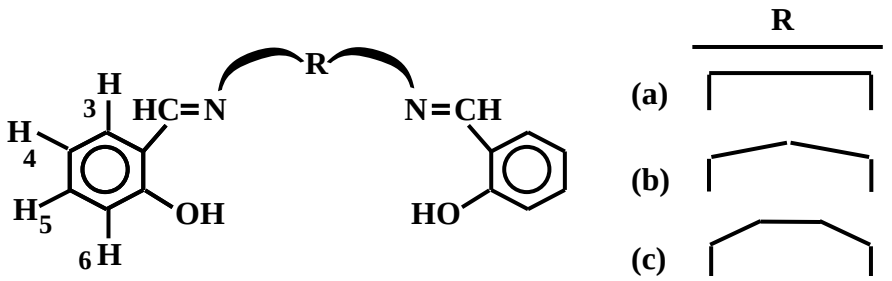
*Gözlenmedi.

5.5.3 ^{1}H NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Dinükleer bor komplekslerinin ve SalenH_2 ligandlarının ^{1}H NMR spektrumu verileri sırası ile Çizelge 5.6 ve Çizelge 5.7'de ve ^{1}H NMR spektrumları EK-6'da verildi. Komplekslerdeki protonların yeri ve yarılmaları EK-6'da verilen spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Komplekslerin ^{1}H NMR spektrumlarından çözeltide simetrik yapıda oldukları anlaşıldığından, değerlendirmeler komplekslerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Ayrıca, moleküllerin yarı parçasındaki proton sayısının ^{1}H NMR spektrumundaki integrasyon toplamı ile uyum halinde olduğu görüldü. Sentezlenen dinükleer bor komplekslerine ait ^{1}H NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerlerinin moleküldeki hangi protonlara ait olduğu belirlendi. Özellikle dinükleer bor kompleksleri için kaydedilen HSQC spektrumları (EK-5), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. ^{13}C NMR spektrum yorumunda olduğu gibi ^{1}H NMR spektrumlarının yorumunda da daha fazla oluşan diastereomer (A), daha az oluşan diastereomer (B) ile işaretlendi. Dinükleer bor kompleksleri (**2b** ve **2c**)'nin ^{1}H NMR spektrumunda, bir proton için iki farklı sinyalin ortaya çıkması, komplekslerin diastereomer karışımını (*mezo* + *rasem*) içerdiğini bir kez daha doğruladı. *mezo* ve *rasemik* İzomerlere ilişkin sinyallerin integrasyon oranı, **2b** için 52:48 ve **2c** için 51:49 populasyonu ile uyum içindedir. Bu populasyonların belirlenmesinde kompleks (**2b**)'nin ***H***C=N imin protonlarının integral oranı ve kompleks (**2c**)'nin alifatik NC$\boldsymbol{H}_2$ ve aromatik $\boldsymbol{H}_3$, $\boldsymbol{H}_5$ ve $\boldsymbol{H}_6$ protonlarının integral oranı kullanıldı. Çözünürlük problemi olan (**2a**) kompleksi için proton sinyalleri gürültü sinyalleri ile karıştığından tam olarak belirlenemedi. Bununla birlikte dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**)'nin ^{1}H NMR sinyalleri ile karşılaştırma yapmak amacı ile SalenH_2 ligandları (**1a−1c**)'nin d_6-DMSO'da kaydedilen ^{1}H NMR spektrumları da EK-6'da verildi. SalenH_2 ligandları (**1a−1c**)'nin ^{1}H NMR spektrumunda sırası ile δ=13.4, 13.5 ve 13.6 ppm'de Ar-OH protonları için gözlenen tekli sinyaller, dinükleer bor komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumunda görünmemektedir. Bu durum O→B koordinasyonu ile dinükleer bor komplekslerinin elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte SalenH_2 ligandları (**1a−1c**) için karakteristik olan ve sırası ile δ=8.59, 8.58 ve 8.56 ppm'de tekli pik olarak gözlenen

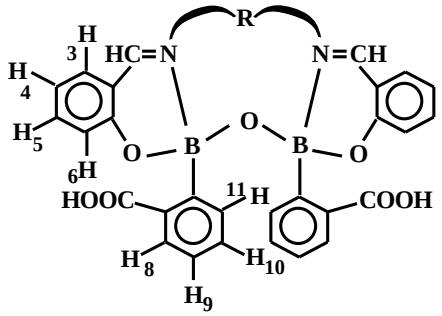
azometin (HC=N) protonları (Çizelge 5.6), dinükleer bor kompleksleri (**2a−2c**)'nin azometin protonlarına [δ=8.96 ppm (**2a**), 8.94 ve 8.96 ppm (**2b**) ve 8.99 ppm (**2c**)] göre daha yüksek kimyasal kayma değerlerinde görüldü. SalenH_2 ligandları ile karşılaştırıldığında, dinükleer bor komplekslerin $\delta_{HC=N}$ kimyasal kayma değerlerinin N→B koordinasyonu ile HC=N bağındaki elektron yoğunluğunun altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasından dolayı daha yüksek alanda yani daha düşük kimyasal kayma değerlerinde gözlenmesi gerekirdi. Dinükleer bor kompleksleri için $\delta_{HC=N}$ kimyasal kayma değerlerindeki artış, fenil halkasına *orto* konumda bağlı olan COOH grubunun varlığı nedeni ile altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonunun COOH grubuna doğru kayması ile HC=N bağının elektron yoğunluğunun azalmasına atfedilebilir.

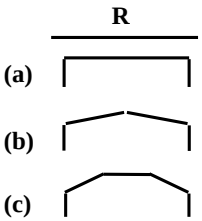
Çizelge 5.6 SalenH_2 ligandlarının ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü: üçlü pik, üi: üçlünün ikilisi, b: beşli pik)



		1a	1b	1c
NCH_2CH_2		—	2.02 (b,2H) $^3J_{HH}$=7.1	1.71 (ü,4H) $^3J_{HH}$=5.6
NCH_2		3.92 (t,4H)	3.68 (ü,4H) $^3J_{HH}$=7.1	3.64 (ü,4H) $^3J_{HH}$=5.6
HC=N		8.59 (t,2H)	8.58 (t,2H)	8.56 (t,2H)
Ar-OH		13.4 (t,2H)	13.5 (t,2H)	13.6 (t,2H)
ArH	H_3	7.42 (ii,2H)	7.44 (ii,2H)	7.42 (ii,2H)
	H_4	6.88 (üi,2H)	6.90 (üi,2H)	6.88 (üi,2H)
	H_5	7.32 (üi,2H)	7.33 (üi,2H)	7.31 (üi,2H)
	H_6	6.86 (i,2H)	6.89 (i,2H)	6.87 (i,2H)
	$^3J_{3-4}$	7.3	7.5	7.2
	$^4J_{3-5}$	1.6	1.5	1.6
	$^3J_{4-5}$	8.1	7.9	7.9
	$^4J_{4-6}$	1.1	1.0	2.0
	$^3J_{5-6}$	8.4	8.0	8.1

Çizelge 5.7 Dinükleer bor komplekslerinin ^{1}H NMR spektrumu verileri (δ ppm, J Hz, d_6-DMSO, t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç:çoklu pik)





		2a		2b		2c	
		A	*B*	*A*	*B*	*A*	*B*
NCH_2CH_2		**		1.72 (ü,4H) $^{3}J_{HH}$=7.2		1.33 (ü,8H) $^{3}J_{HH}$=6.4	
NCH_2		**		3.19 (ü,8H) $^{3}J_{HH}$=7.2		3.17 (ç,4H)	3.07 (ç,4H)
COOH		**		*		*	
HC=N		8.96 (t,4H)		8.94 (t,2H)	8.96 (t,2H)	8.99 (t,4H)	
ArH	H_3	7.30-7.50		7.48 (i,4H)		7.35 (i,2H)	7.36 (i,2H)
	H_4	7.09 (ü,4H)		7.08 (ü,4H)		7.08 (ü,4H)	
	H_5	7.50-7.70		7.66 (ü,4H)		7.640 (ü,2H)	7.643 (ü,2H)
	H_6	7.0 (i,4H)		6.98 (i,4H)		6.98 (i,4H)	
	H_8	7.30-7.50		7.43 (i,4H)		7.31 (i,4H)	
	H_9	7.50-7.70		7.64 (ü,4H)		7.63 (ü,4H)	
	H_{10}	7.30-7.50		7.40 (ü,4H)		7.40 (ü,2H)	7.41 (ü,2H)
	H_{11}	7.50-7.70		7.65 (i,4H)		7.679 (i,2H)	7.675 (i,2H)
	$^{3}J_{3-4}$	6.8		6.8		7.0	7.0
	$^{3}J_{4-5}$	6.8		7.4		7.6	7.6
	$^{3}J_{5-6}$	8.0		8.4		8.0	8.0
	$^{3}J_{8-9}$	***		7.6		7.0	
	$^{3}J_{9-10}$	***		7.6		7.2	7.2
	$^{3}J_{10-11}$	***		7.4		7.6	8.0

*Gözlenmedi, **Belirlenemedi, ***Hesaplanamadı.

5.6 Dinükleer Bor Komplekslerinin Antimikrobiyal Aktivitesi İle İlgili Yorumlar

5.6.1 Disk difüzyon test bulguları

Elde edilen üreme inhibisyon zon çapı değerleri ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçlarına göre (Çizelge 5.8), 0.8 mg/disk dozunda SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin tüm bakterilere karşı etkili olduğu belirlenirken, sentezlenen dinükleer kompleksler (**2a−2c**)'nin tüm bakterilere karşı etkisiz olduğu belirlendi. Diğer bileşiklerin [SalenH_2 ligandları (**1a** ve **1c**) ve *o*-karboksifenilboronik asit] ise Çizelge 5.8'de verilen inhibisyon zon çapı değerleriyle farklı derecelerde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlendi.

Çizelge 5.8 Disk difüzyon yöntemine göre bileşiklerin oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm)

Bileşik	**Antibakteriyel aktivite zon çapları (mm)**				
(800 µg/disk)	***E.coli***	****S.aureus***	***K.pneumoniae***	***P. aeruginosa***	***E.faecalis***
1a	13	R	R	R	R
1b	18	12	8	11	8
1c	14	9	R	8	R
o-KFBA	R	R	R	8	R
2a	R	R	R	R	R
2b	R	R	R	R	R
2c	R	R	R	R	R
Cephalothin (KF) 30µg	19	40	R	R	19
Vancomycin (Va) 30µg	10	22	R	R	20
Trimethoprim/ sulfamethoxacole (SXT) 30µg	R	R	15	R	30
Tetracycline TE 30µg	33	31	22	15	12
Gentamicin CN 10µg	19	18	19	20	13
Methicillin Me 5µg	R	14	R	R	R
Enrofloxacin E 5µg	35	34	40	29	26

o-KFBA: *o*-Karboksifenilboronik asit

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

5.6.2 Minimum inhibitor konsantrasyon (MİK) test bulguları

Disk difüzyon testinde tüm bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi belirlenen SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin bakteriler üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu tespit etmek amacıyla broth mikrodilüsyon testi yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre, bileşiğin 0.625 mg/mL MİK düzeyine sahip olduğu belirlendi (Çizelge 5.9).

Çizelge 5.9 SalenH_2 ligandı (1b)'nin broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon değerleri

Bileşik	**Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri (mg/mL)**				
(5 mg/mL)	***E.coli***	****S.aureus***	***K.pneumoniae***	***P. aeruginosa***	***E.faecalis***
1b	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625
Gentamisin (0.1 mg/mL)	0.003	0.003	0.003	0.006	0.006

* Genişlemiş Spektrumlu Beta laktamaz, ** Metisilin dirençli.

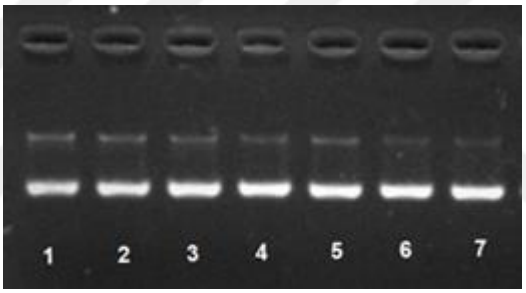
5.7 Dinükleer Bor Komplekslerinin DNA İle Etkileşimini İçeren Yorumlar

5.7.1 Agaroz jel elektroforezi yöntemi

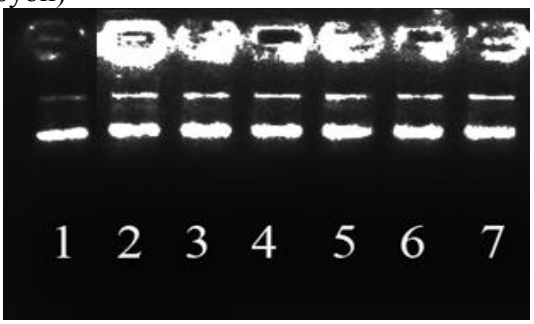
İnsan DNA'sı bağımsız olarak kendi kopyalarını yapabilmektedir. DNA ile ilgili çalışmalar yapılırken insan DNA'sına benzer böyle bir DNA bulunması oldukça önemli bir buluş olacaktı. Bunun için Brown ve Rodrigez yaptıkları çalışmalar sonucunda pBR322 plazmid DNA'yı buldular. Bu DNA'ya pBR322 ifadesinin kullanılmasındaki amaç B ve R harflerinin Brown ve Rodrigezi, 322 numarası ise bulmuş oldukları 322 numaralı plazmidi temsil etmesinden kaynaklanmaktadır. pBR322 plazmid DNA'sı insan DNA'sına benzemektedir. Bu yüzden DNA ile ilgili çalışmalarda kullanılan en popüler DNA olma özelliği bulunmaktadır. Bileşiklerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesinde ve gen kolonlamalarında en çok kullanılan DNA türüdür. Restriksiyon enzimleri ile kesilebilecek yerleri olan pBR322, bakteriden saflaştırılmaktadır. Bu DNA 3 farklı plazmidin birbirine katılarak birleştirilmesinden elde edilmektedir.

Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)'nin ve karşılaştırma yapmak amacı ile SalenH_2 ligandları (**1a**−**1c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar, Şekil 5.4 ve Şekil 5.5'de verildi. Elektroferotogramlarda 1 ile gösterilen hat, herhangi bir bileşik ilavesinin yapılmadı plazmid DNA'yı göstermektedir. Bu hatta iki bant bulunmaktadır. Altta olan bant çentikli kapalı halka DNA'yı (süpersarmal yapı, supercoiled DNA) (Form I)'i, üstte olanı ise açık halka DNA (nicked DNA) (Form II)'yi simgelemektedir. Bileşikler DNA ile etkileştiğinde oluşan değişiklikler DNA'da hasara neden olmaktadır. Bu hasar ise elektroforez ile

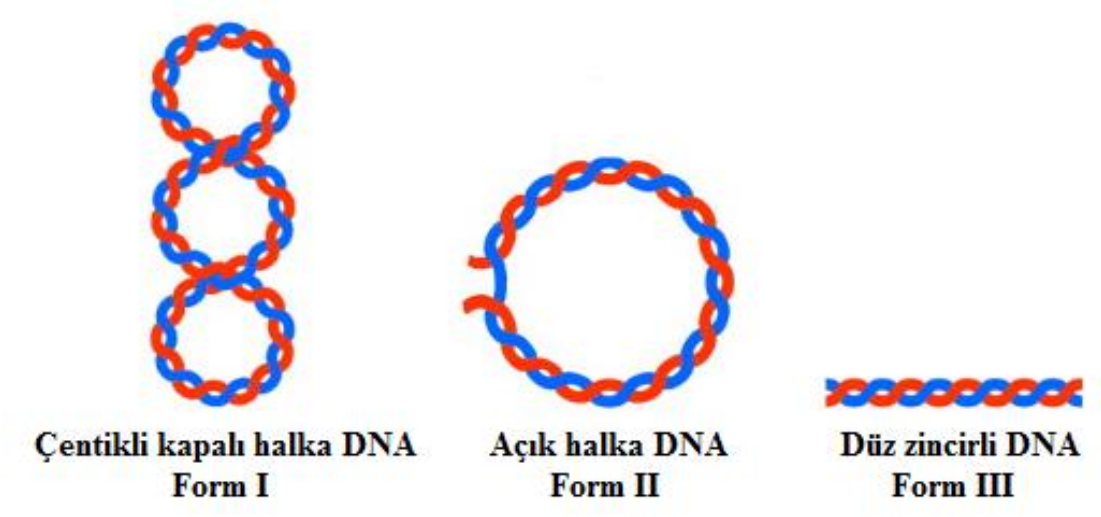
belirlenebilmektedir. pBR322 plazmit DNA'ya elektroforez uygulandığında; DNA'nın bir zincirinde kopma gerçekleşir, böylece Form I gevşeyerek kendisinden daha yavaş hareket eden Form II'ye dönüşmektedir (Şekil 5.6). İki zincirde kopma gerçekleştiğinde, Form I ve Form II arasında düz zincirli DNA (linear DNA) (Form III)'ü gösteren bir bant oluşmaktadır (Şekil 5.6). İki zincirin çeşitli yerlerinden kopma gerçekleştiğinde, Form I'den daha hızlı hareket eden küçük DNA parçaları oluşmaktadır (Pektaş vd. 2018). Şekil 5.4'deki hatlar 2 ve 3, 4 ve 5, 6 ve 7 sırası ile dinükleer bor kompleksleri (**2a**), (**2b**) ve (**2c**) ile inkübe edilmiş pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. Şekil 5.5 ise SalenH_2 ligandları [(**1a**) (hat 2-3), (**1b**) (hat 4-5) ve (**1c**) (hat 6-7)] için elde edilen elektroferotogramları göstermektedir. Hat 1: 10 µL 20 µg/mL pBR322 + 10 µL 50 mM amonyum asetat tamponunu göstermektedir.



Şekil 5.3 Dinükleer bor kompleksleri (**2a**−**2c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar (Hat 1; 10 µL 20 µg/mL pBR322, Hat 2-3, 4-5, 6-7; sırası ile **2a**, **2b** ve **2c** için R= 0.8:1, 8:1, 24 saat inkübasyon)



Şekil 5.4 SalenH_2 ligandları (**1a**−**1c**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar (Hat 1; 10 µL 20 µg /mL pBR322, Hat 2-3, 4-5, 6-7; sırası ile **1a**, **1b** ve **1c** için R=0.5, 5, 24 saat inkübasyon)

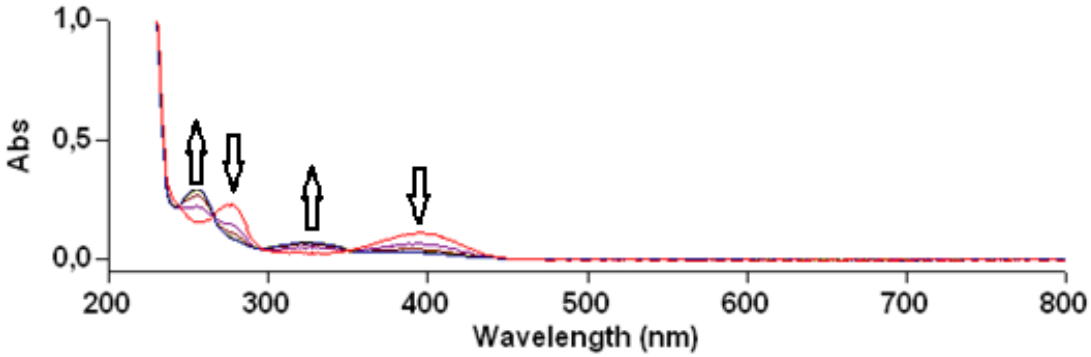


Şekil 5.5 DNA'nın Form I, Form II ve Form III yapısı

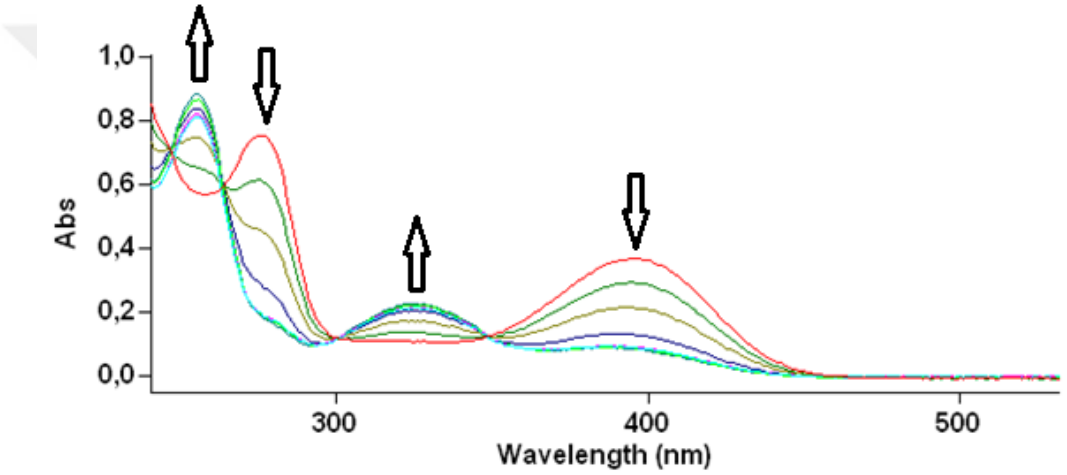
Elde edilen sonuçlara göre dinükleer bor komplekslerin hiçbirisinin DNA'ya etki etmediği ve yüksek konsantrasyonlarda bile DNA'ya hasar vermediği belirlendi.

5.7.2 UV titrasyon yöntemi

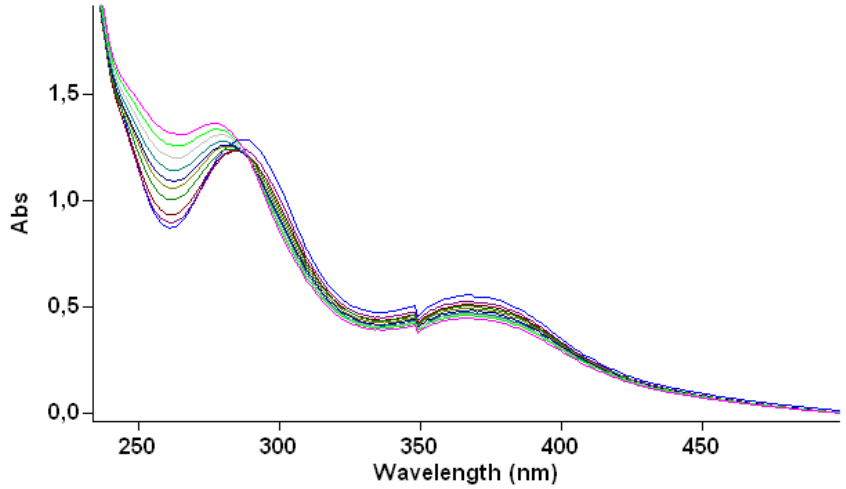
UV titrasyonu deneylerinde SalenH_2 ligandı (**1b**) ve dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV titrasyon çalışması gerçekleştirildi. Ligand (**1b**)'nin DNA ile titrasyonu ve kararlılık çalışmasına ilişkin UV spektrumu, sırası ile Şekil 5.7 ve Şekil 5.8'de verildi. 40 μM dinükleer bor kompleksi (**2b**) üzerine [DNA]/[**2b**]=r 0.125, 0.250, 0.5, 1, 2, 4, 8 ve 16 olacak şekilde DNA eklenmesiyle UV spektrumunda gerçekleşen değişiklikler Şekil 5.9'da ve 40 μM bor kompleksi (**2b**)'nin UV titrasyonu ile 5 dakika ara ile eşzamanlı olarak kaydedilen UV spektrumları (Şekil 5.10)'da sunuldu.



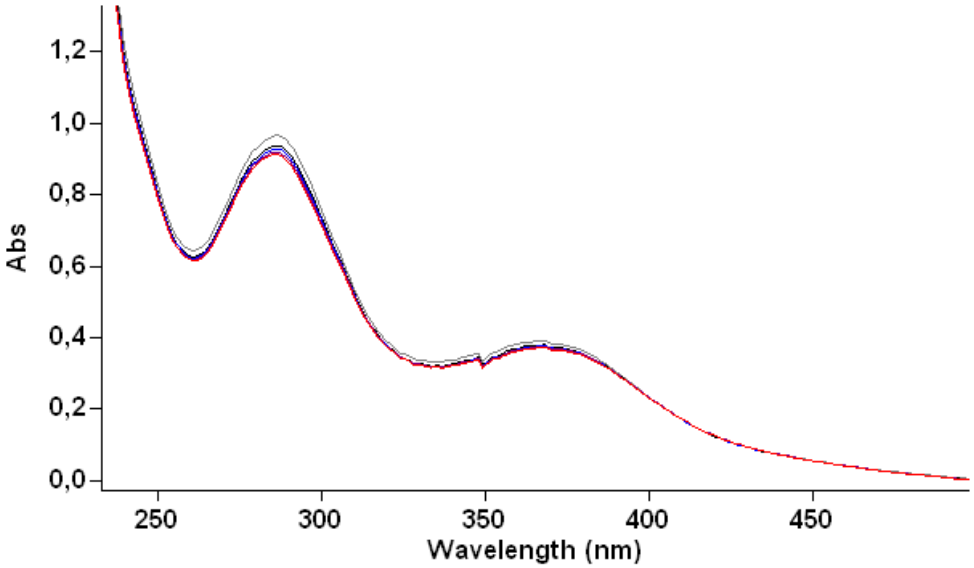
Şekil 5.6 SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu



Şekil 5.7 SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması



Şekil 5 8 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak DNA ile titrasyonu



Şekil 5.9 Dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin UV-vis kullanılarak kararlılık çalışması

SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin kararlılığının çalışma şartlarında çok düşük olması sebebiyle bağlanma sabiti hesaplanamadı. Yapılan zamana karşı UV spektrumu çalışmalarına göre nötral pH ortamında dinükleer bor kompleksi (**2b**)'ye ait UV spektrumlarının yaklaşık bir saat içerisinde bozunma gösterdiği görüldü. Bozunma değişimi, DNA bağlanma profiline benzer şekildedir. SalenH_2 ligandı (**1b**)'nin parçalandığı ve dinükleer bor kompleksi (**2b**)'nin DNA'ya bağlanamadan parçalandığı düşünülmektedir**.**

6. SONUÇLAR

Tez kapsamında, salisilaldehit'in kuru MeOH'de etan diamin, propan diamin, ve bütan daimin ile tepkimesinden SalenH_2 tipi ligandlar (**1a**–**1c**) elde edildi. Boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip olan ve iki adet dört-koordineli bor atomu içeren dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**), *o*-karboksifenilboronik asit ve SalenH_2 ligandları (**1a**–**1c**)'nin etkileştirilmesinden sentezlendi. Dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**), oksijen köprüsüne sahip merkezi 7-, 8- ve 9-üyeli heterohalkalar içermektedir. Sentezlen SalenH_2 ligandları (**1a**–**1c**), bor atomunun oksijen atomları ile güçlü kovalent bağlar ve azot atomları ile koordine kovalent bağlar oluşturmasından dolayı *o*-karboksifenilboronik asit ile boraksan grubuna sahip dinükleer bor kompleksleri (**2a**–**2c**)'nin sentezlenmesi için uygun ligandlardır. *o*-Karboksifenilboronik asit ile yapısında iki C=N bağı içeren SalenH_2 ligandları (**1a**–**1c**)] arasındaki kondenzasyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olmasından dolayı diastereoizomerlerin (*mezo* ve *rasem*) oluşumuna götüren iki eşdeğer stereojenik bor atomunun meydana gelmesine neden olduğu için oldukça önemlidir. Dinükleer bor komplekslerinin yapısı; element analizi, FTIR, MS, 1D ^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR ve 2D HSQC teknikleri ile aydınlatıldı. ^{1}H ve ^{13}C NMR belirlemeleri, kompleksler (**2b** ve **2c**)'nin *mezo* ve *rasemik* formları için yapıldı. ^{13}C ve ^{1}H NMR spektrumlarında özellikle sekiz-üyeli halka içeren ve propan diimin parçasına sahip olan (**2b**) ve dokuz-üyeli halka içeren ve bütan diimin parçasına sahip olan (**2c**) dinükleer türevler için iki sinyal setinin gözlenmesi, bu komplekslerin diastereomer karışımını [*mezo* (*RS*/*SR*)ve *rasemik* (*RR*/*SS*)] içerdiğini gösterdi. NMR spektrumlarındaki sinyal oranları, tepkime sonucunda bir diastereomerin diğer bir diastereomere göre daha çok oluştuğunu da göstermektedir. Ancak hangi diastereomerin fazla oluştuğunu söylemek mümkün değildir. Etan diimin parçasına sahip dinükleer bor kompleks (**2a**)'nın DMSO'daki çözünürlük problemi nedeni ile ^{1}H NMR spektrumlarındaki pikler, gürültü sinyalleri ile karışmakta ve proton sinyalleri tam olarak analiz edilememektedir. Diastereoizomer karışımı veren sekiz- ve dokuz-üyeli heterohalkalara sahip (**2b**) ve (**2c**) komplekslerinden daha küçük ve yedi-üyeli bir heterohalkaya sahip olan (**2a**) kompleksinin diastereomerik çift olarak var olabileceği düşünülmektedir.

Dinükleer bor komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi, beş bakteriye karşı incelendi. Komplekslerin test edilen bakteriler üzerinde antibakterial etkiye sahip olmadığı görüldü. Bununla birlikte, dinükleer bor komplekslerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşiminin doğası, jel elektroforez deneyleri ile incelendi ve elde edilen sonuçlara göre bor komplekslerinin yüksek konsantrasyonlarda bile DNA'ya hasar vermediği belirlendi. Ayrıca bor kompleksi (**2b**)'nin calf thymus DNA ile etkileşimi, absorpsiyon spektrometresi ile incelendi ve sonuçlar kompleksin DNA'ya bağlanmadan parçalandığını gösterdi.

Bu tez kapsamında sentezlenen bor komplekslerinin ileride başka uygulama alanı bulabileceği ve gerçekleştirilen çalışmanın başka çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bor kompleksindeki iki tetra-koordineli bor atomunun stereojenik olması ve SalenH_2 ligandlarına borlu grupların dahil edilmesi ile kiral bor komplekslerinin elde edilmesinin kolay olması, asimetrik sentezler için bu kompleksleri ilginç yapabilir. Tez kapsamında elde edilen bor komplekslerinin orijinal olmaları ve bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında özellikle çok güncel NMR tekniklerinin (HSQC) kullanılması, çalışmanın değerini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H. and Barrau, J. 1999. "Stable heterocyclic (Schiff base) divalent Group 14 element species M-O-Schiff base-O (M:Ge, Sn, Pb)", J. Organomet. Chem., 592, 1-10.

Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H. and Barrau, J. 2000. "Ligand transfer reactions between Schiff base divalent group 14 element species and titanium, nickel, boron, and phosphorus halides", Organometallics, 19, 4276-4282.

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

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

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

Balasubramanian, N., Sharma, D., Kumar**,** P., Yogeeswari, P. and Sriram, D**.** 2011. "Synthesis, antimicrobial and antimycobacterial evaluation of [2-(substituted phenyl)-imidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones", J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 26(5), 720-727.

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

Baleizao, C. and Garcia, H. 2006. "Chiral Salen complexes: An overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts", Chem. Rev, 106, 3987-4043.

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

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

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

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

Billig, F.A., Washburn, R., Levens, E., Albright, C.E., 1959. "Working with Hazardous Chemicals", *Org. Synth, 39*, 3, doi: 10.15227/orgsyn.039.0003

Bolm, C. and Bienewald, F. 1995. "Asymmetric sulfide oxidation with vanadium catalysts and H_2O_2", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, 2640-2642.

Calligaris, M., Nardin, G. and Randaccio, L. 1972. "Complexes with group 14 elements", J. Chem. Soc., Daltons Trans., 1972, 2003-2006.

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

Chong, K.S., Rettig, S.J., Storr, A. and Trotter, J. 1981. "N,N′-ethylenebis(salicylideneiminato) chlorogallium(III) and its methyl analog", Can. J. Chem., 59, 94-99.

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

Coca A., Dudley, J., DeFrancesco H., 2016. "Boon Chemistry : An Overview"

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

Dehghan G, Dolatabadi JEN, Jouyban A, Zeynali KA, Ahmadi SM, Kashanian S., 2011. "Spectroscopic Studies on the Interaction of Quercetin-Terbium(III) Complex with Calf Thymus DNA", DNA Cell Biol. 30: 195-201

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

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

Fakuda, T. and Katsuki, T. 1997. "Co(III)-salen catalyzed carbenoid reaction: Stereoselective [2,3]sigmatropic rearrangement of S-ylides derived from allyl aryl sulfides", Tetrahedron Lett., 38, 3435-3438.

Fang, H., Kaur, G., Wang, B., 2004, "Progress in Boronic Acid-Based Fluorescent Glucose Sensors", Journal of Fluorescence, Vol. 14, No. 5

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

Fedorovıch, N.E., Alblas, J., De Wıjn, J.R., Hennink, W.E., Verbout, A.J., Dhert, W.J.A., 2007. "Hydrogels as Extracellular Matrices for Skeletal Tissue Engineering: State-of-the-Art and Novel Application in Organ Printing", Tıssue Engineering, Volume 13, Number 8, doi :10.1089/ten.2006.0175

Ferrier, RJ., 1978. "Carbonhydrate Boronates", Advantes in Carbonhydrate Chemistry and Biochemistry, Vol. 35, Pages 31-80

Frankland, E., Duppa, B.F., 1860. “Vorläufige Notiz über Boräthyl”, Der Royal Society zu London rnitgetheilt, doi: 10.1002/jlac.18601150324

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

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

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

Hall, D.G. 2005. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Germany.

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

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

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

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

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

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

Holm, R.H., Everett, G.W. Jr. and Chakravorty, A. 1966. "Metal complexes of Schiff bases and β-ketoamines", Prog. Inorg. Chem., 7, 83-214.

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

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

Ishihara, K., Kondo, S., Yamamoto, H., 1999. “A New and Extremely Active Corey’s Chiral Oxazaborolidine Catalyst”, Synlet, 8, 1283-1285

Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N., 1995. “Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters”, *J. Org. Chem, 60*, 7508-7510.

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

Jacobsen, E.N. 1993. Asymmetric, Catalytic Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, in: Ojima, I. (eds.), Catalytic Asymmetric Synthesis, VCH Publishers, 159-202, New York.

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

James, T.D., Shinkai, S., 2002. “Artificial Receptors as Chemosensors for Carbohydrates”, Topics in Current Chemistry, Vol. 218

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

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

Kamatchi, T.S, Chitrapriya, N., Ashok, Kumar, S.L., Jung, J.Y., Puschmann, H., Fronczek, F.R. and Natarajan, K. 2017. "The effect of incorporating carboxylic acid functionalities into 2,2'-bipyridine on the biological activity of the complexes formed: synthesis, structure, DNA/protein interaction, antioxidant activity and cytotoxicity", 7(27), 16428-16443.

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

Karnati, V.V., Gao, X., Gao, S., Yang, W., Ni,W., Sankar, S., Wang, B., 2002. “A glucose-selective fluorescence sensor based on boronic acid-diol recognition”, Bioorg Med Chem Lett. 12(23):3373-7. doi: 10.1016/s0960-894x(02)00767-9

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

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

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

Kitano, S., Koyama, Y., Kataoka, K.O., Sakurai, Y., 1992. “A novel drug delivery system utilizing a glucose responsive polymer complex between poly (vinyl alcohol) and poly (*N*-vinyl-2-pyrrolidone) with a phenylboronic acid moiety”, J. Controlled Release, 161-170

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

Kohane, D.S., Hoare, T.D., 2008, “Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges”, Elsevier, Polymer 49, 1993-2007, doi: 10.1016/j.polymer.2008.01.027

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

Kumar K.A., Reddy K.L., Satyanarayana S., 2011. “Synthesis, DNA binding, DNA photocleavage and antimicrobial activity of $[Co(bpy)2DMHBT]^{3+,}$ $[Co(dmb)2DMHBT]^{3+}$ and $[Co(phen)2DMHBT]^{3+}$ complexes”, Spectroscopy Letters, 44: 27-37

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

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

Latta, R., Springsteen, G., Wang, B., 2001. “Development and Synthesis of an Arylboronic Acid-based Solid-Phase Amidation Catalyst”, Synthesis, 1611-1613

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

Li, Z., Guan, J., 2011. “Thermosensitive hydrogels for drug delivery**”,** Expert Opin Drug Deliv. 2011 Aug;8(8):991-1007, doi: 10.1517/17425247.2011.581656

Lorand, J.P., Edwards, J.O., 1959. “Poly01 Complexes and Structure of the Benzeneboronate Ion”, Contrjbution from the Metcalf chemical loboratories of Brown University.

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

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

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

Maruthamuthu, D., Rajam, S., Stella, C.R. and Ranjith, R. 2014a. "Synthesis, characterization and pharmacological studies of biologically active benzothiazole derivatives", World J. Pharm. Res., 3(5), 1165-1173.

Maruthamuthu, D., Rajam, S., Stella, C.R. and Ranjith, R. 2014b. "Synthesis, characterization and anti-microbial activity of substituted benzoxazole derivatives", World J. Pharm. Res., 3(6), 675-683.

Moss, R. L., 2013. "Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)", Elsiver, doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109.

Mucha, F., Haberecht, J., Böhme, U. and Roewer, G. 1999. "Hexacoordinate silicon-azomethine complexes: Synthesis, characterization, and properties", Monatshefte. Chem., 130, 117-132.

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

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

Nedunchezhian K., Aswalth, N., Thıruppathy, M., Thirugnanamurthy, S., 2016. Journal of Clinical and Diagnostic Research, Vol-10(12): ZE01-ZE04

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

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

Parr, J., Ross, A.T. and Slawin, A.M.Z. 1996. "Some Schiff base complexes of lead(II)", J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1509-1512.

Peppas, N.A., Khademhosseini, A., Fisher, O.Z., Khurshid, S.S., Slaughter, B.V., 2009. "Hydrogels in Regenerative Medicine", Adv. Mater, 21, 3307–3329, doi:10.1002/adma.200802106

Petasis, N.A., Zavialov, A., 1997. "A New and Practical Synthesis of α-Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids", *J. Am. Chem. Soc*, 1192445-446, doi: 10.1021/ja963178n

Pilarski, L.T., Szabo, K.J., 2011. “Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Organoboronic Acids”, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8230 – 8232, doi:10.1002/anie.201102384

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shahabadi N., Kashanian S., Shalmashi K., Roshanfekr H., 2009. “DNA Interaction with PtCl2(LL) (LL = Chelating Diamine Ligand: N,N-Dimethyltrimethylendiamine) Complex”, Appl. Biochem. Biotech, 158: 1-10

Shahabadi N., Kashanian S., Ahmadipour Z., 2011. “DNA Binding and Gel Electrophoresis Studies of a New Silver(I) Complex Containing 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthroline Ligands”, DNA Cell Biol, 30: 187-194

Sharma, P., Rane, N. and Gurram, V.K. 2004. "Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential antimicrobial agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 4185-4190.

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

Singh, M.S. and Singh, P.K. 2000. "A new class of organosilicon(iv) compounds based upon tetradentate (N,O,) chelating ligand", Main Group Met. Chem., 23, 183-188.

Soloway, A.H., Tijarks, W., Barnum, B.A., et al., 1998. "The chemistry of neutron capture theraphy, Chem. Rev., 98: 1515-62.

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

Su, X.-C., Man, B., Beeren, S., Liang, H., Simonsen, S., Schmitz, C., Huber, T., Messerle, B.A. and Otting, G. 2008. "A Dipicolinic Acid Tag for Rigid Lanthanide Tagging of Proteins and Paramagnetic NMR Spectroscopy", J. Am. Chem. Soc., 130(32), 10486-10487.

Sugasaki, A., Sugiyasu, K., Ikeda, M., Takeuchi, M., Shinkai, S., 2001. "First successful molecular design of an artificial Lewis oligosaccharide binding system utilizing positive homotropic allosterism", J Am Chem Soc. 2001 Oct 24;123(42):10239-44

Sumerlin, B.S., Cambre, J.N., Roy, D., 2010. "Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials", Progress in Polymer Science 35(2010) 278–301

Sumerlin, B.S., Brooks, W.L., 2016. "Synthesis and Applications of Boronic Acid-Containing Polymers: From Materials to Medicine", Chem Rev. Feb 10, 116(3):1375-97. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00300

Sun J., 2010. "Synthesis and Application of Boronic Acid Derivatives". Master of Science, Virginia Polytechnic Institute and State University, Chemistry, Virginia

Teoh, S.-G., Yeap, G.-Y., Loh, C.-C., Foong, L.-W., Teo, S.-B. and Fun, H.-K. 1997. "Inner coordination sphere tin(IV) complexes with some O,N,N-terdentate {N-(2-hydroxybenzaldehyde)-1-amino-2-phenyleneimine and N-(2-hydroxy-1-naphthaldehyde)-1-amino-2-phenyleneimine} and O,N,N,O-quadridentate {N,N′-bis(2-hydroxybenzaldehyde)-1,2-phenylenediimine and N,N′-bis(2-hydroxy-1-naphthaldehyde)-1,2-phenylenediimine}Schiff bases", Polyhedron, 16, 2213-2221.

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

Trippier, P.C., McGuigan, C., 2010. "Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications", Med. Chem. Commun., 1, 183–198 doi: 10.1039/c0md00119h

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

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

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

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

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

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

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

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

Yamashita, Y. and Katsuki, T. 1995. "Asymmetric Diels-Alder reaction using oxo(salen)manganese(V) complex as a Lewis acid catalyst", Synlett, 829-830.

Yang, W., Gao, X., Wang, B., 2003. "Boronic Acid Compounds as Potential Pharmaceutical Agents", Medicinal Research Reviews, Vol. 23, No. 3, 346-368

Zhang, W., Loebach, J.L., Wilson, S.R. and Jacobsen, E.N. 1990. "Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by (Salen)manganese complexes", J. Am. Chem. Soc., 112, 2801-2803.

Zhang, Y., Guan Y., 2013. “Boronic acid-containing hydrogels: synthesis and their applications”, Chem. Soc. Rev., doı : 10.1039/c3cs60152h

Zhou, Q. and Yang, P., 2006. "Crystal structure and DNA–binding studies of a new Cu(II) complex involving benzimidazole"**,** Inorg. Chim. Acta, 359(4), 1200-1206.

EKLER

EK-1 Kütle Spektrumları

EK-2 IR Spektrumları

EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları

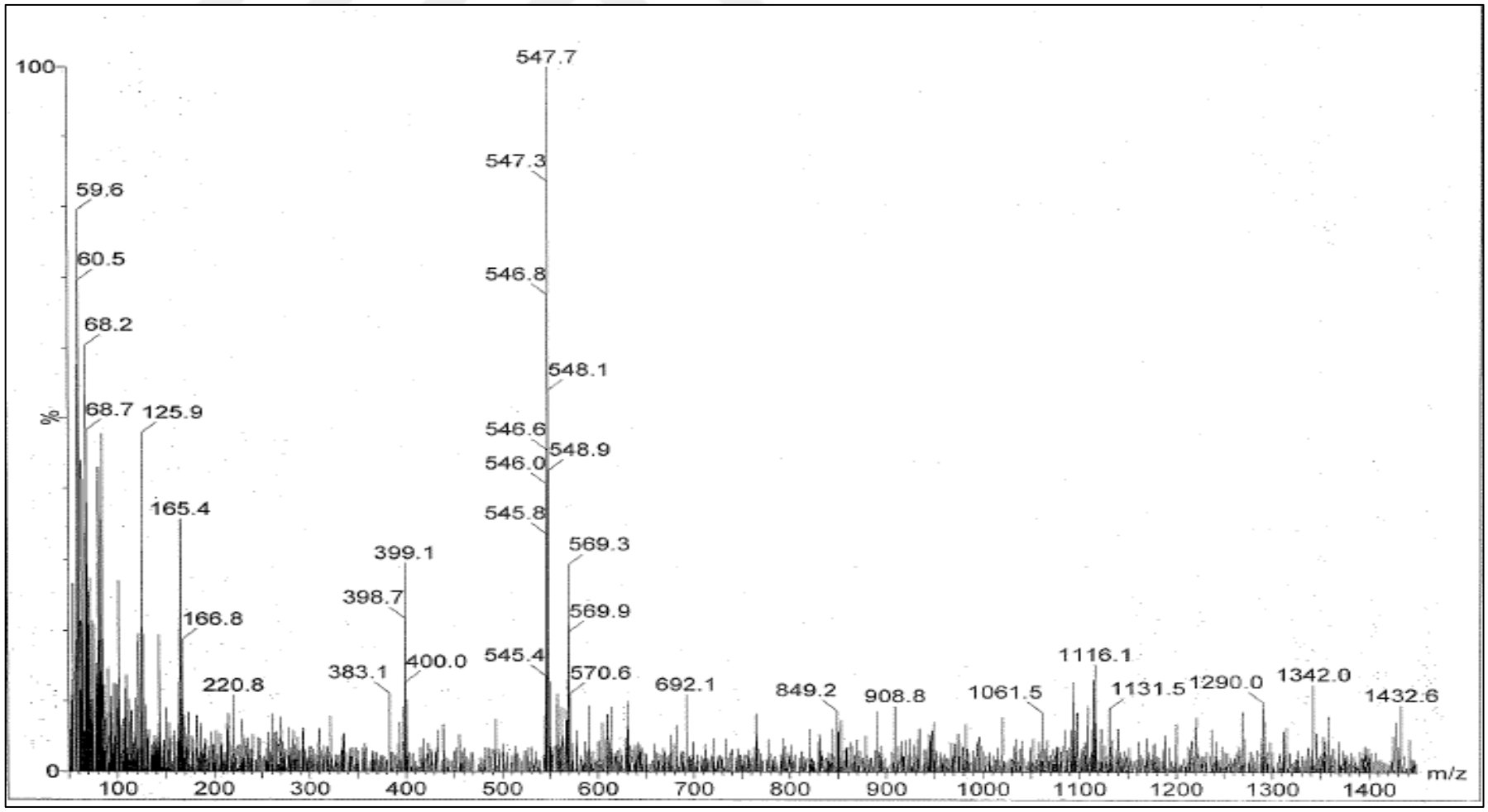
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları

EK-5 HSQC Spektrumları

EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları

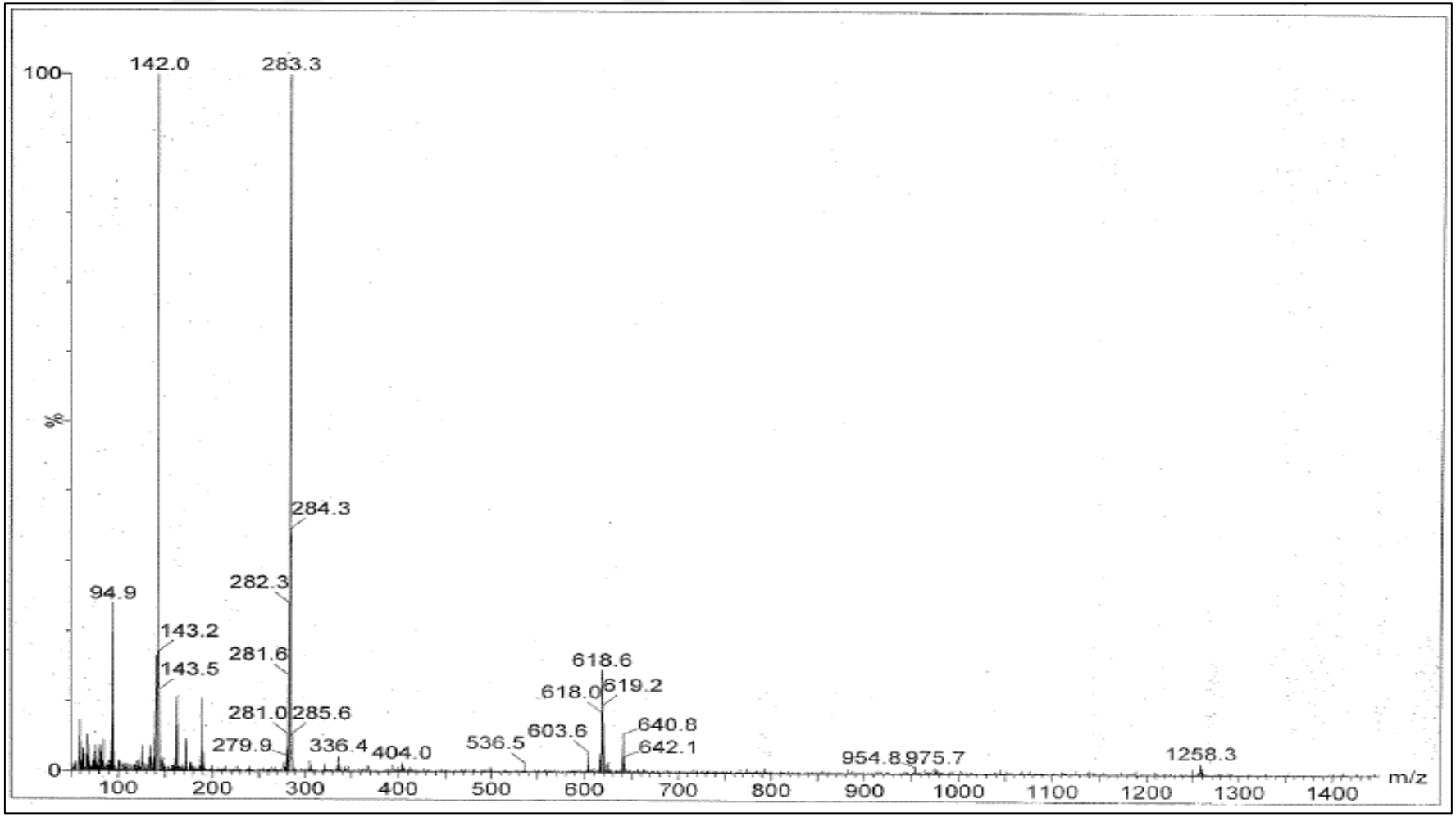
EK-1 Kütle Spektrumları

Bileşik **(2a)**'nın Kütle Spektrumu

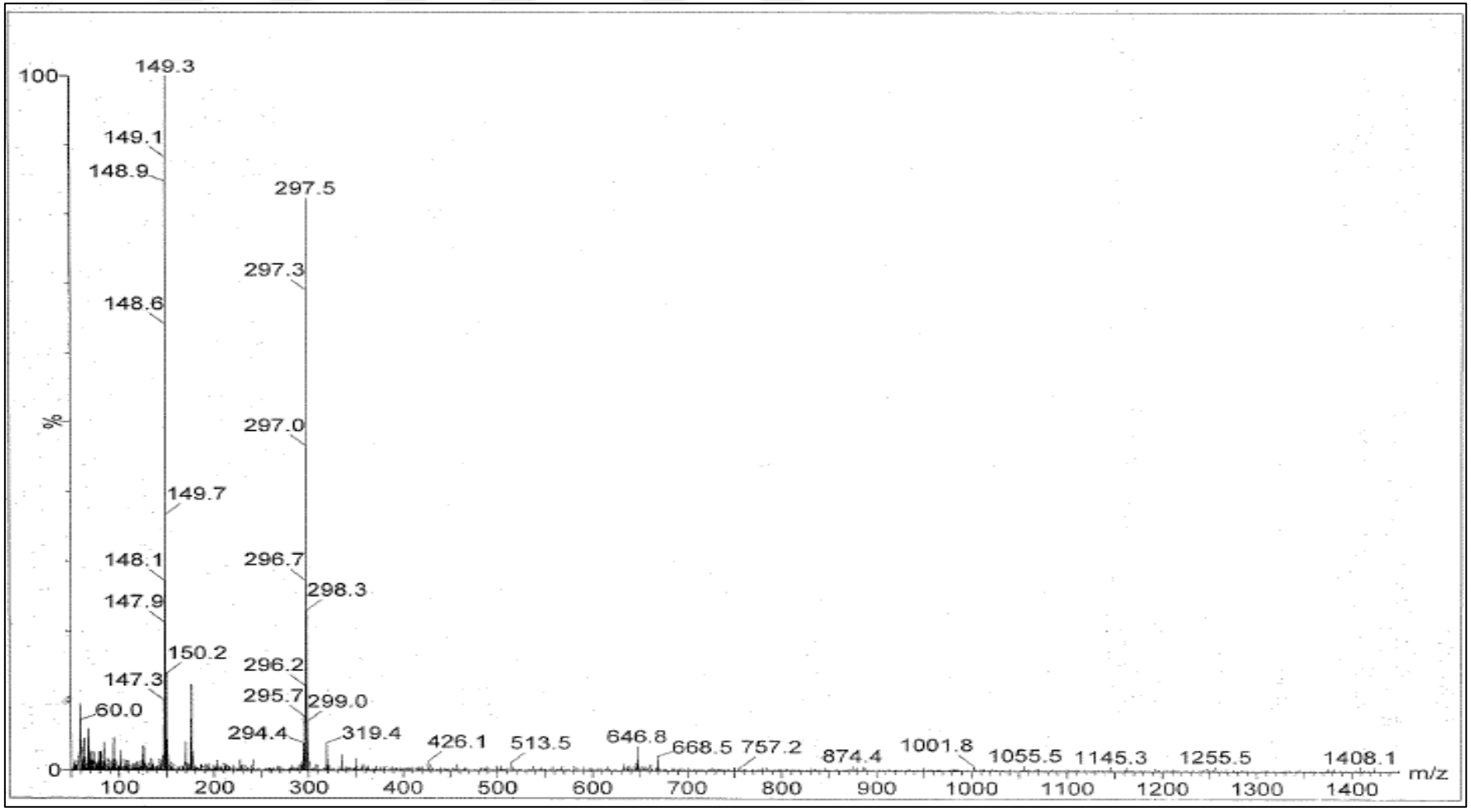


EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)

Bileşik **(2b)**'nin Kütle Spektrumu

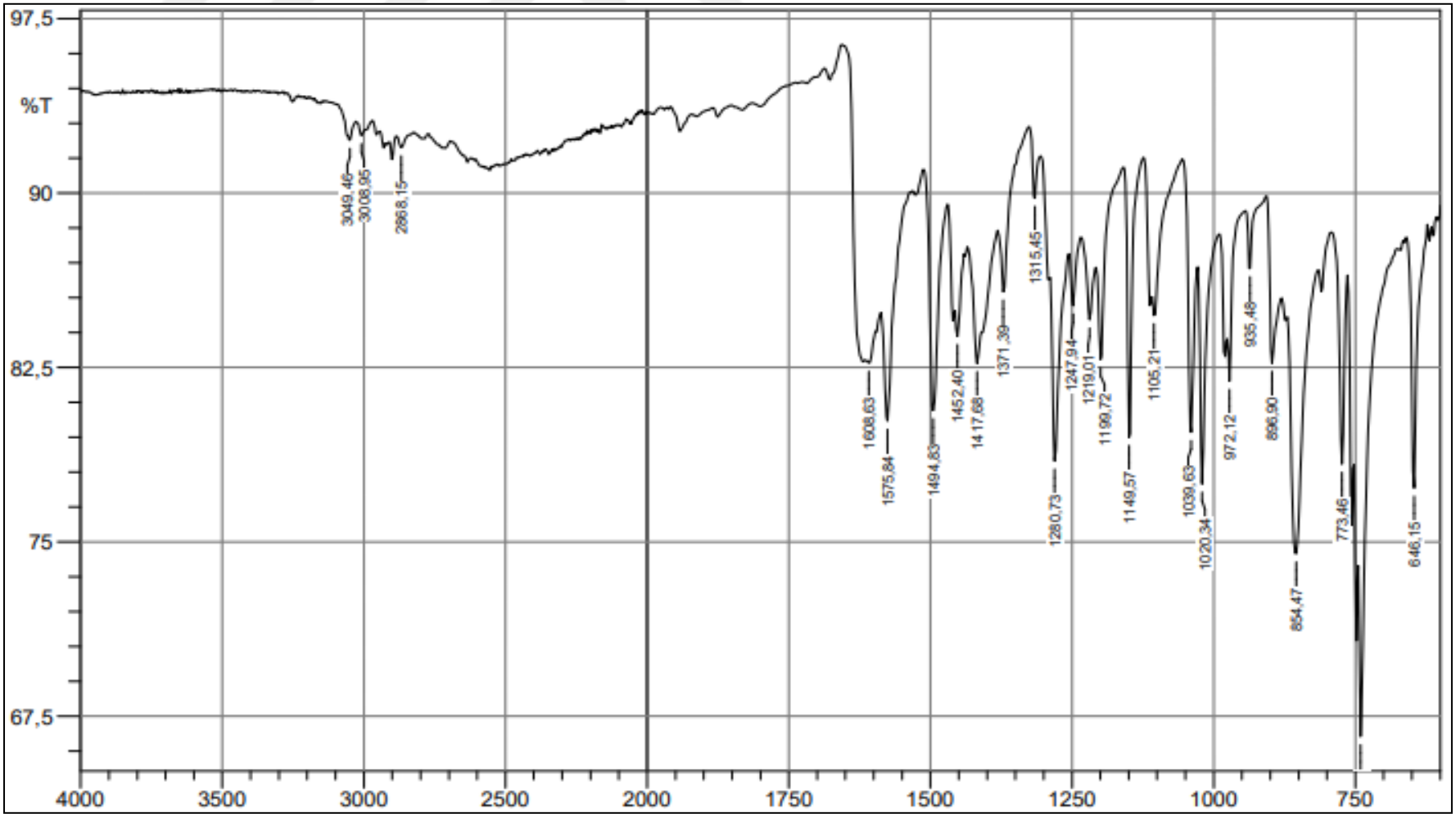


EK-1 Kütle Spektrumları (Devam)
Bileşik **(2c)**'nin Kütle Spektrumu

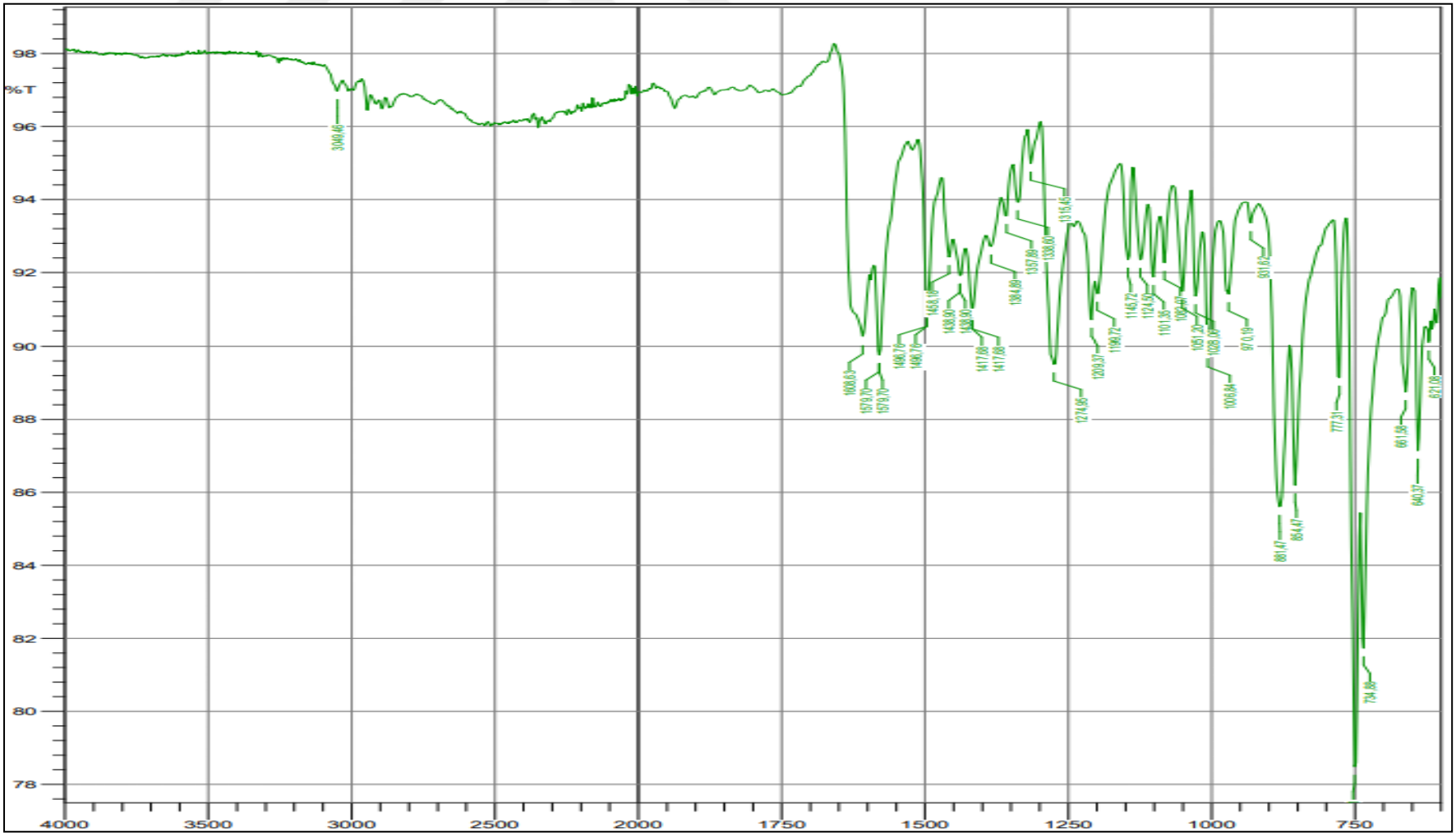


EK-2 IR Spektrumları

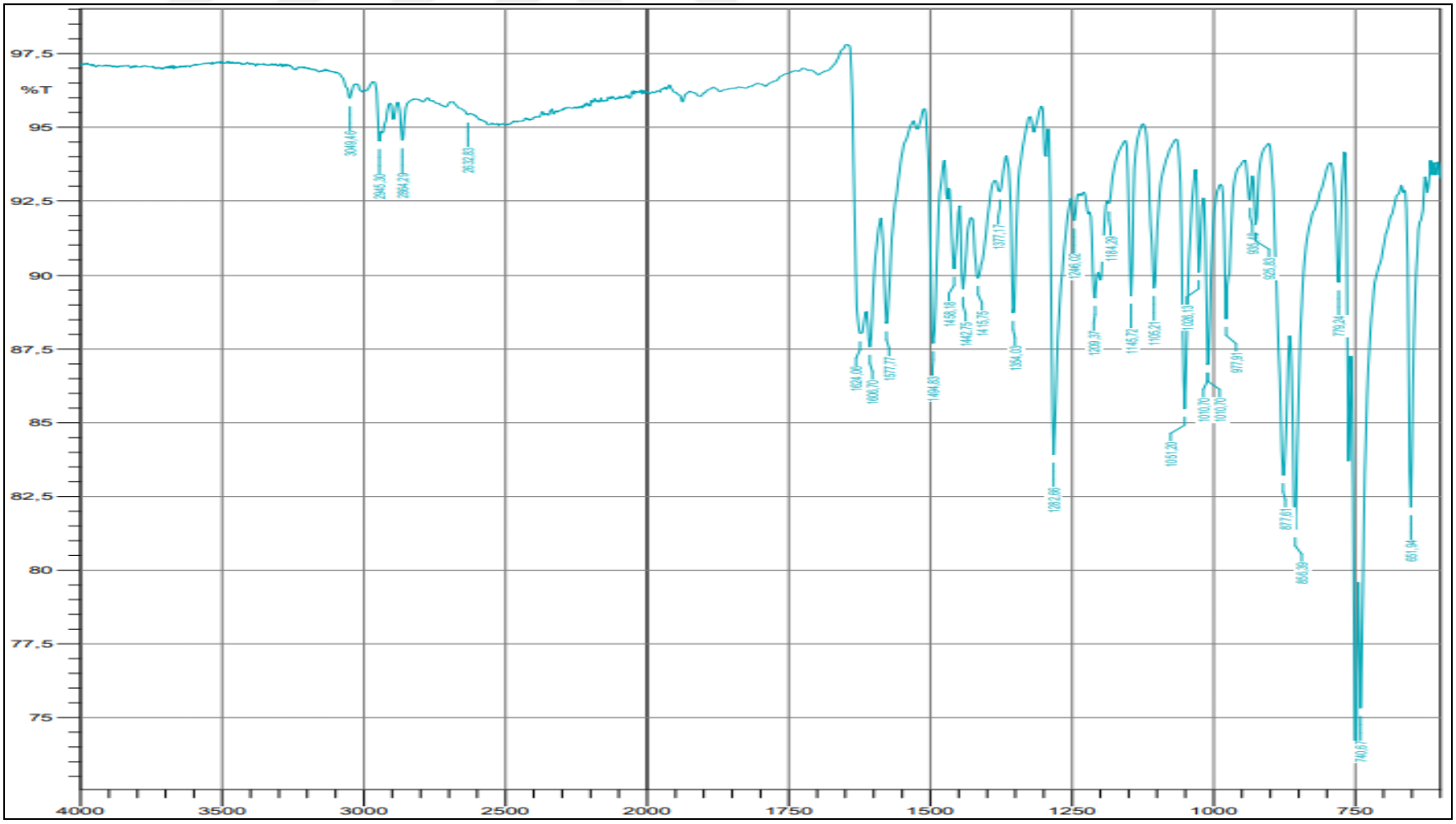
Bileşik (**1a**)'nın IR Spektrumu



EK-2 IR Spektrumları (Devam)
Bileşik (**1b**)' nin IR Spektrumu

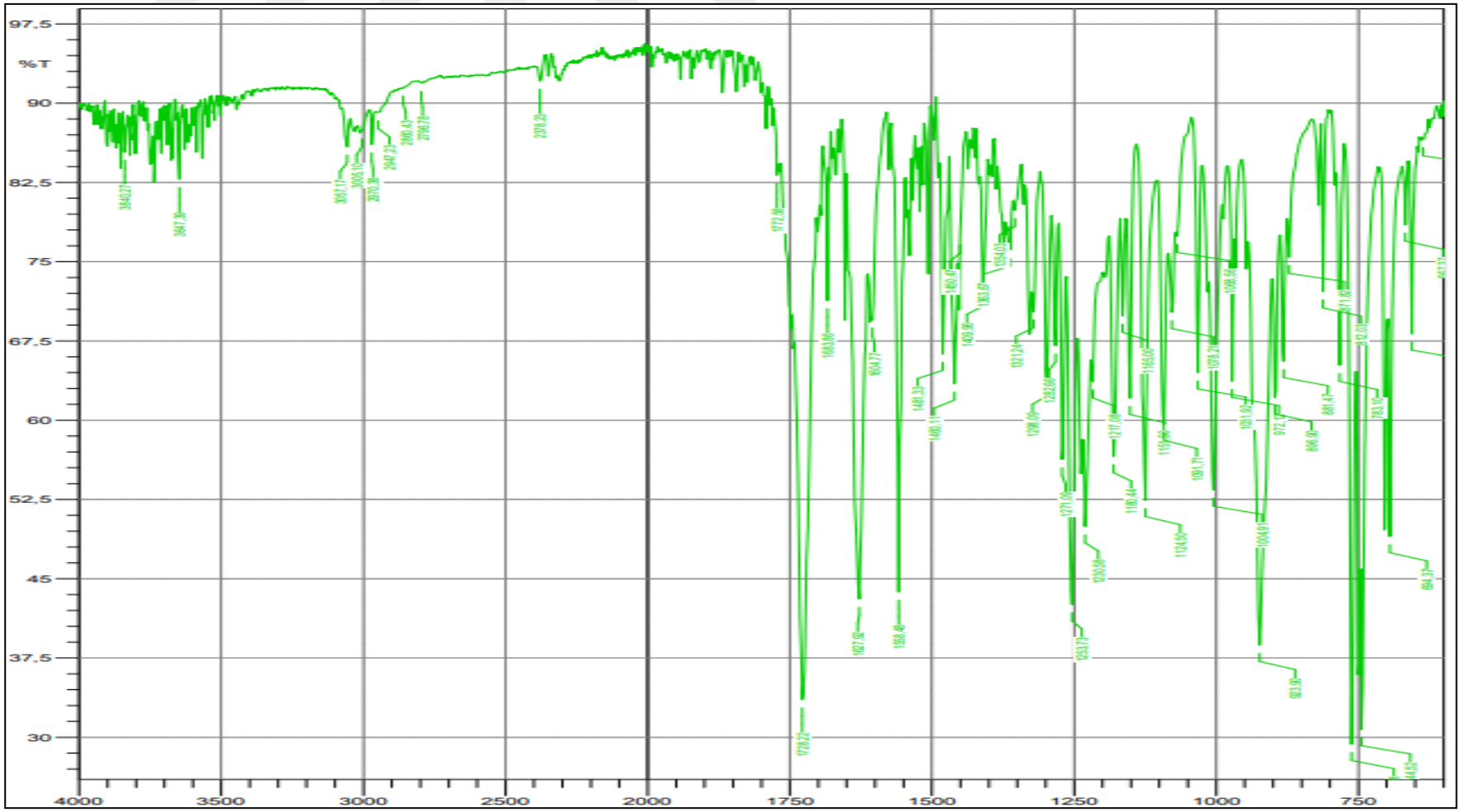


EK-2 IR Spektrumları (Devam)
Bileşik (**1c**)' nin IR Spektrumu



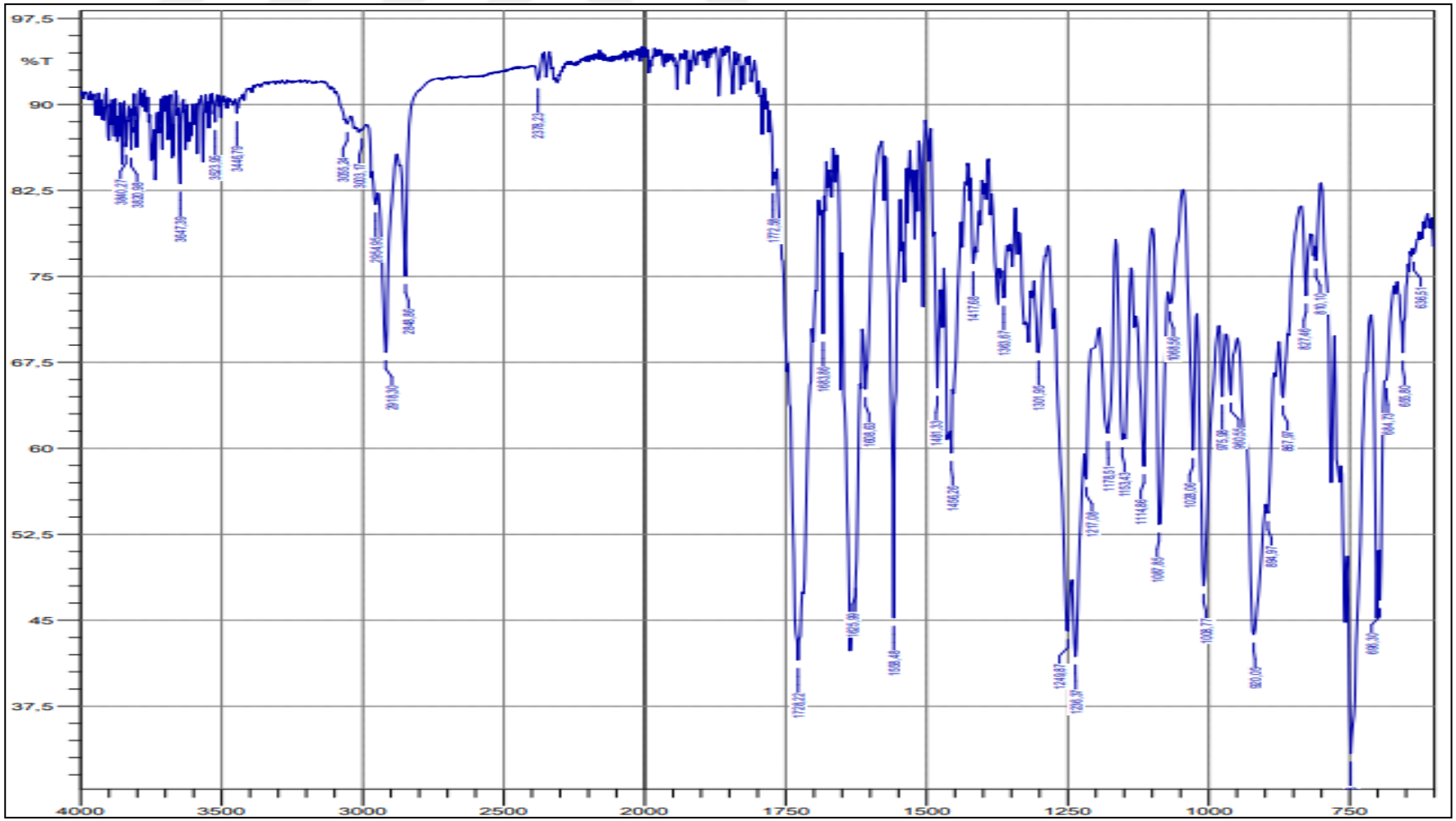
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2a**)'nın IR Spektrumu



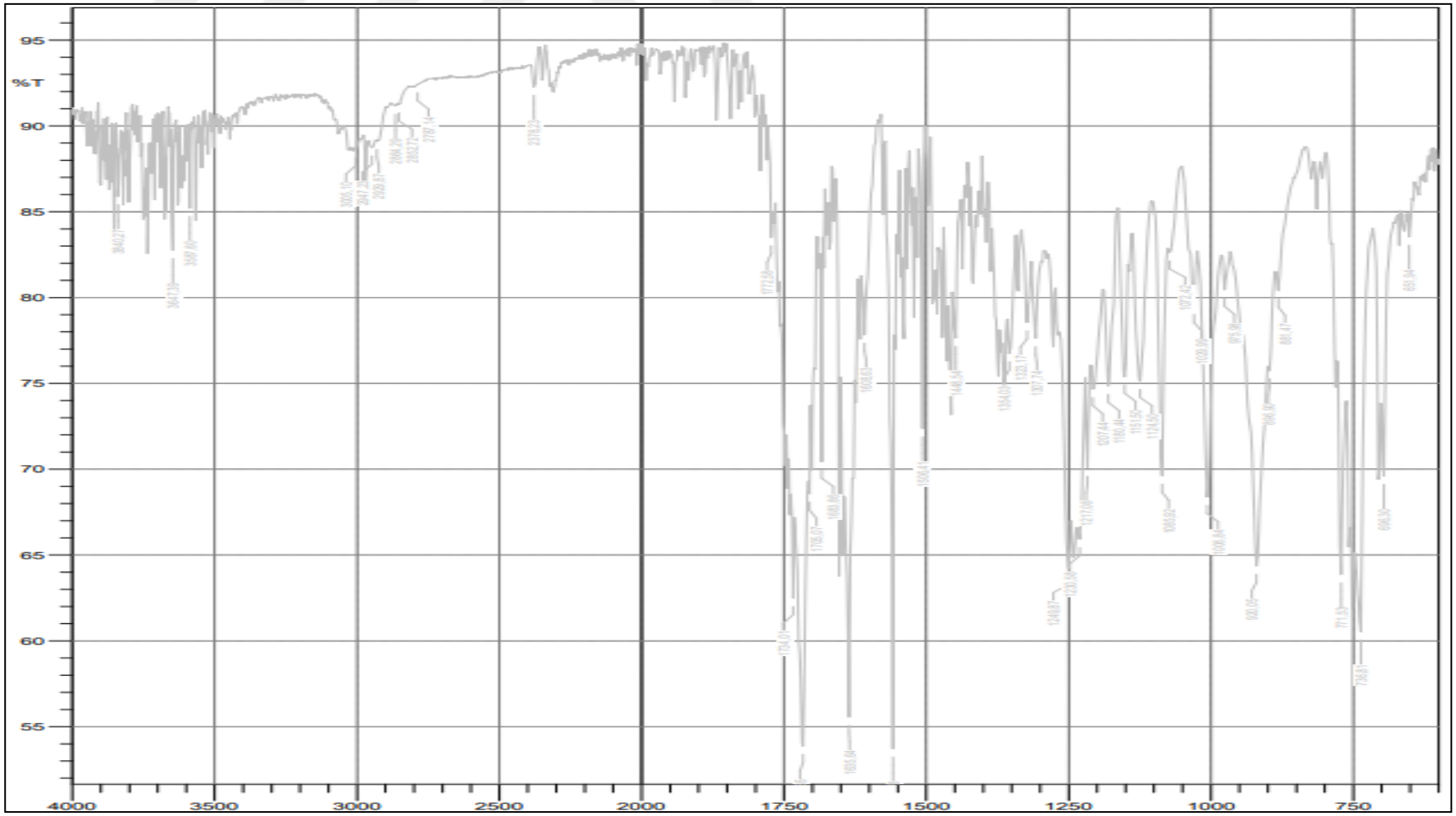
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin IR Spektrumu



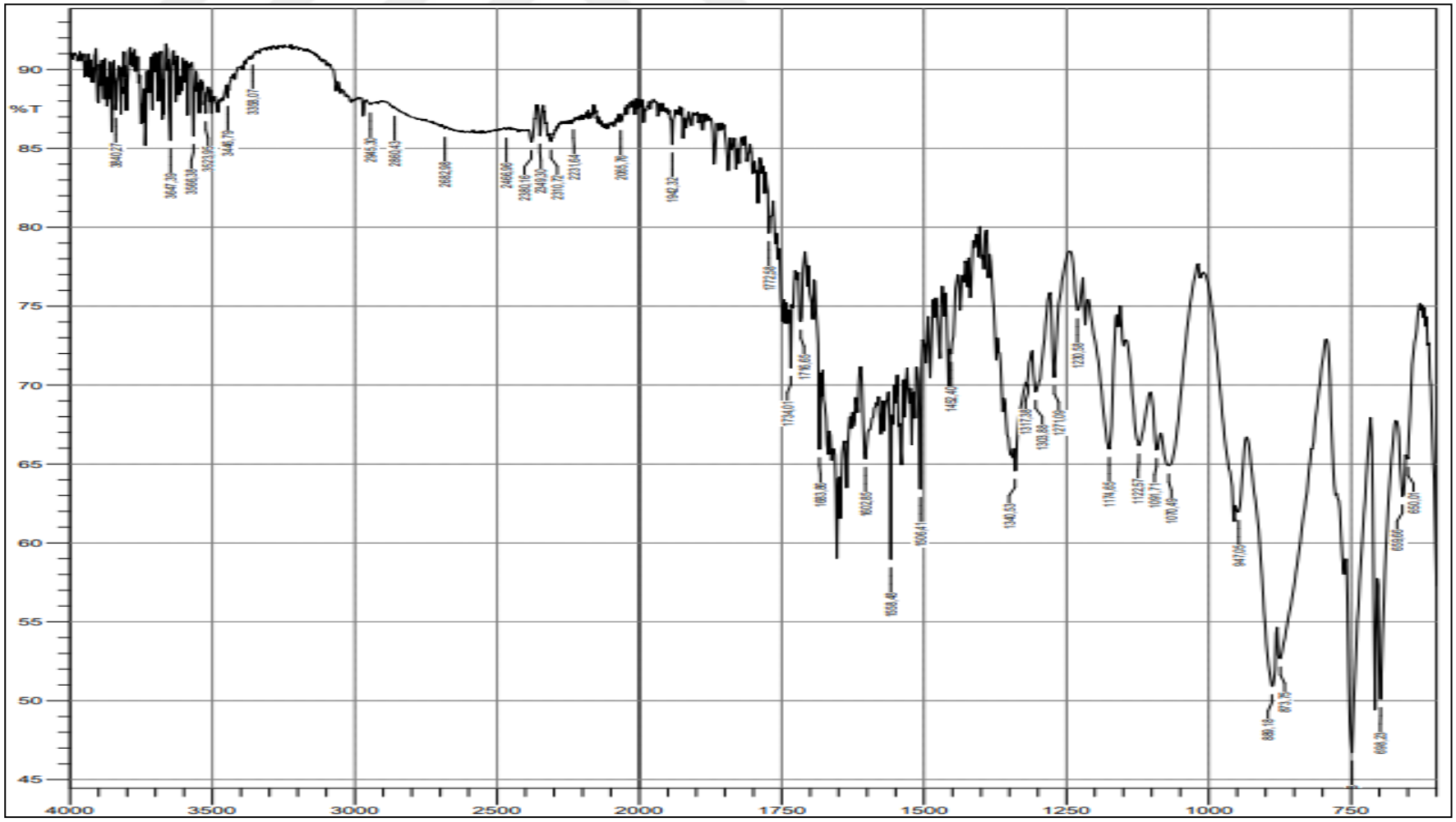
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin IR Spektrumu



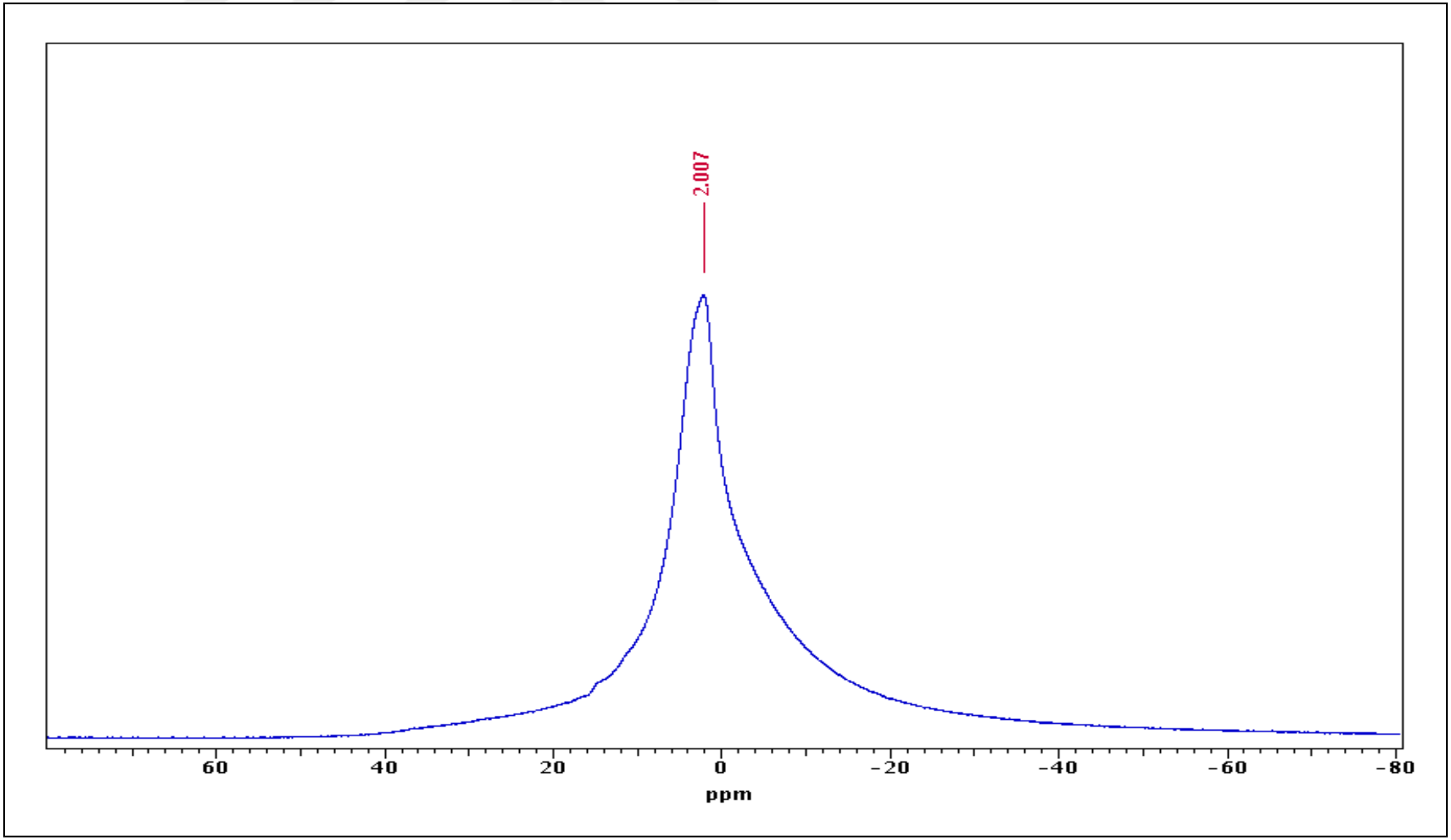
EK-2 IR Spektrumları (Devam)

o-Karboksifenilboronik asit'in IR Spektrumu



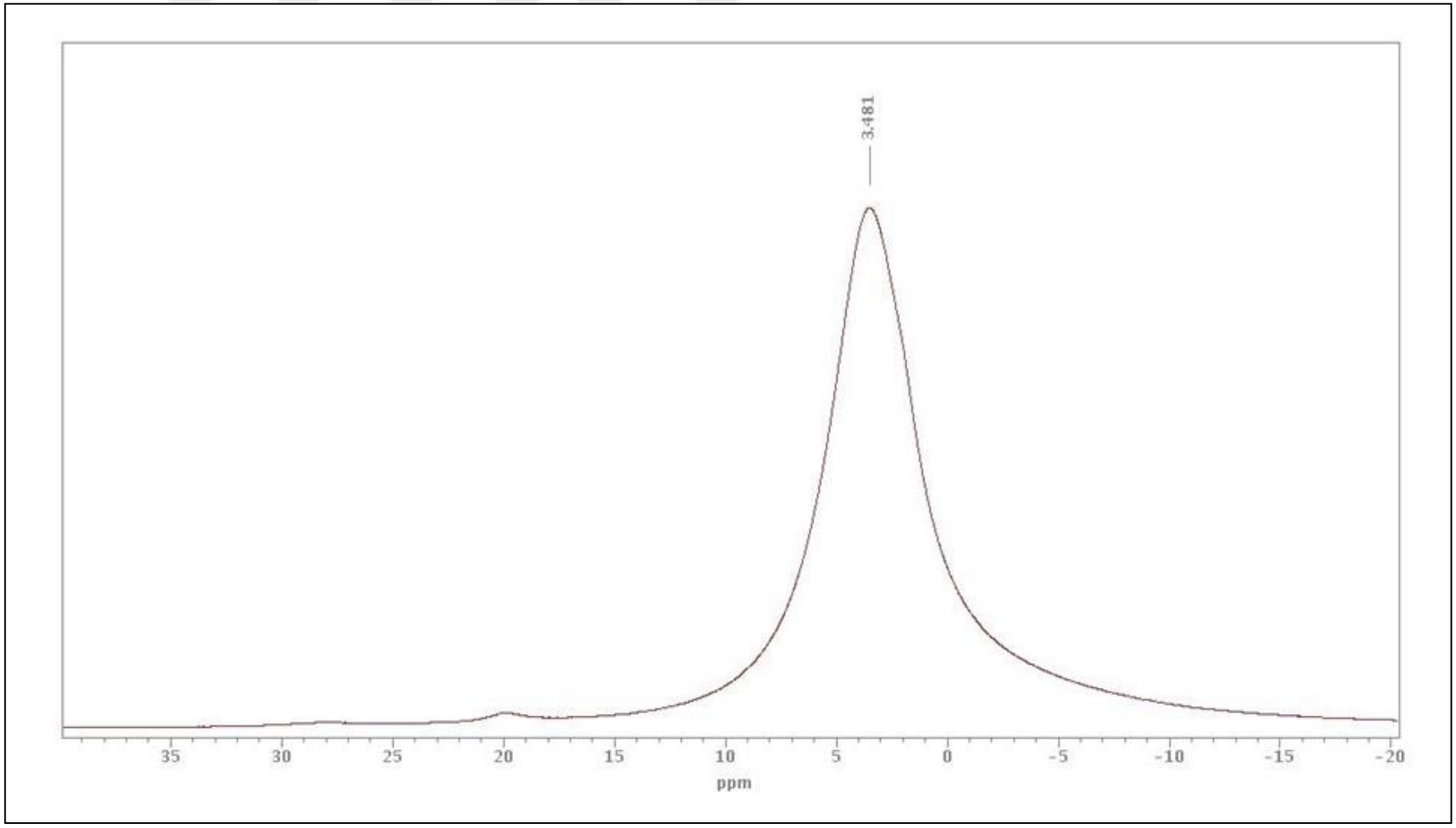
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları

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



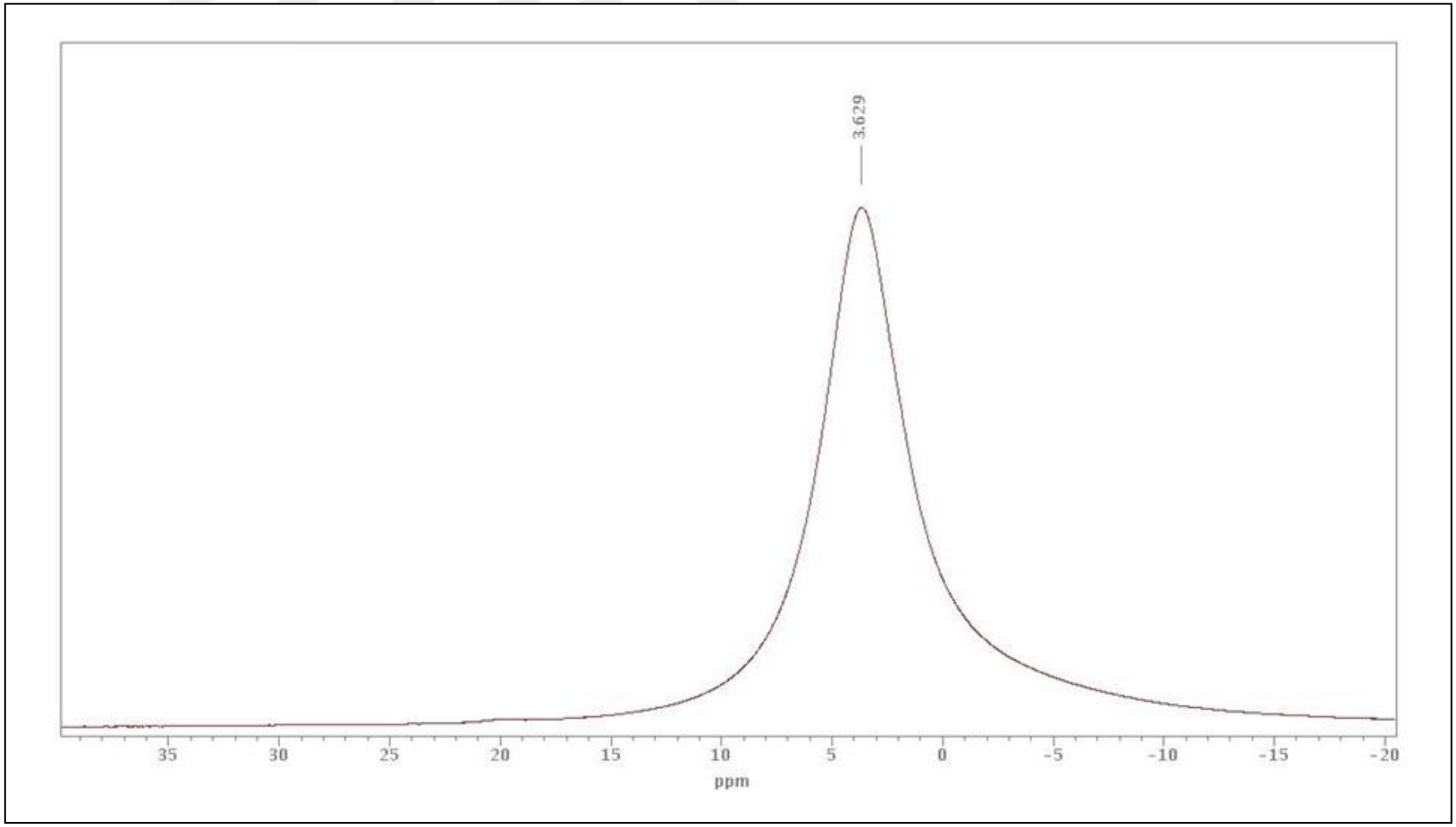
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

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



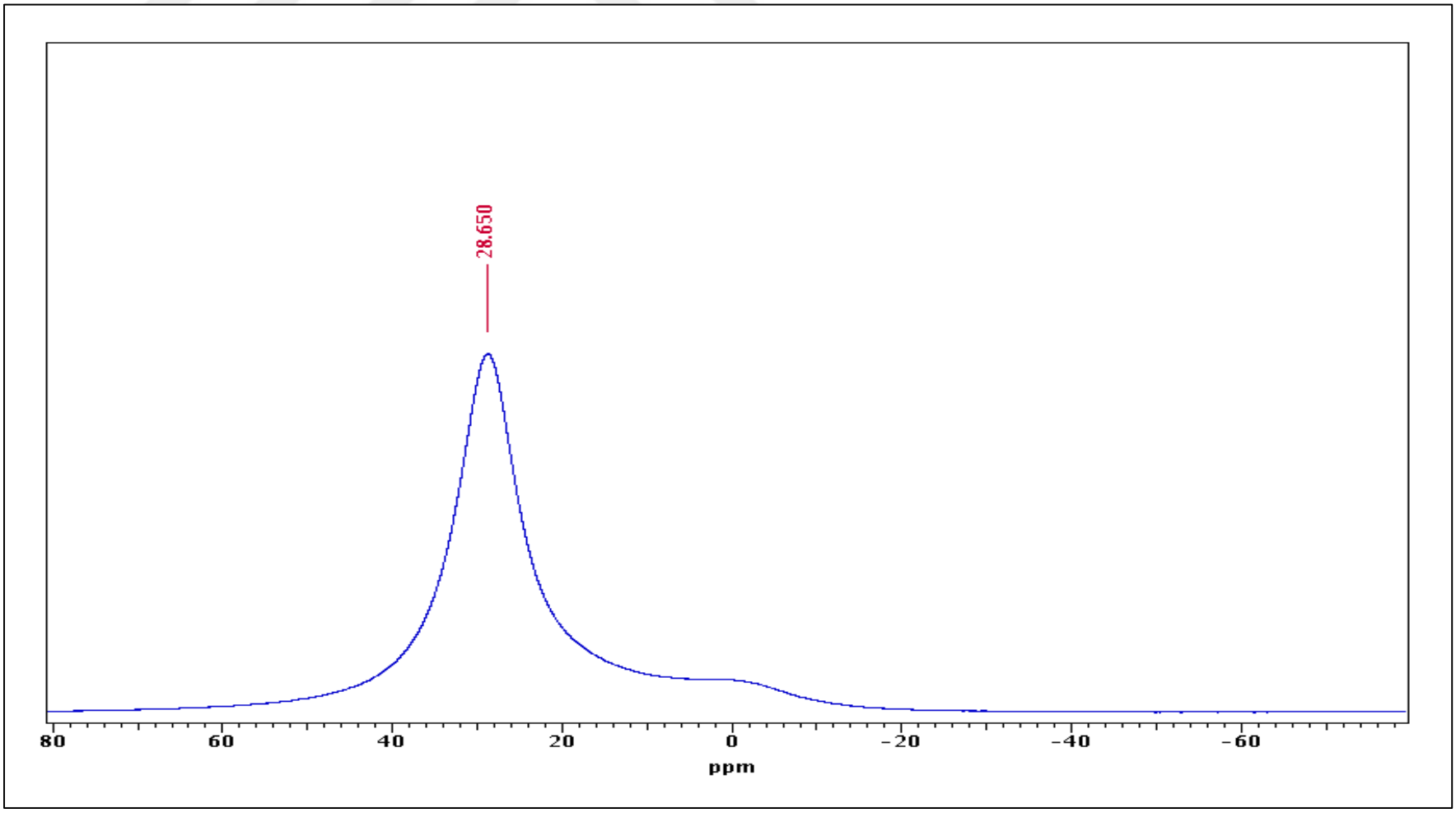
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

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



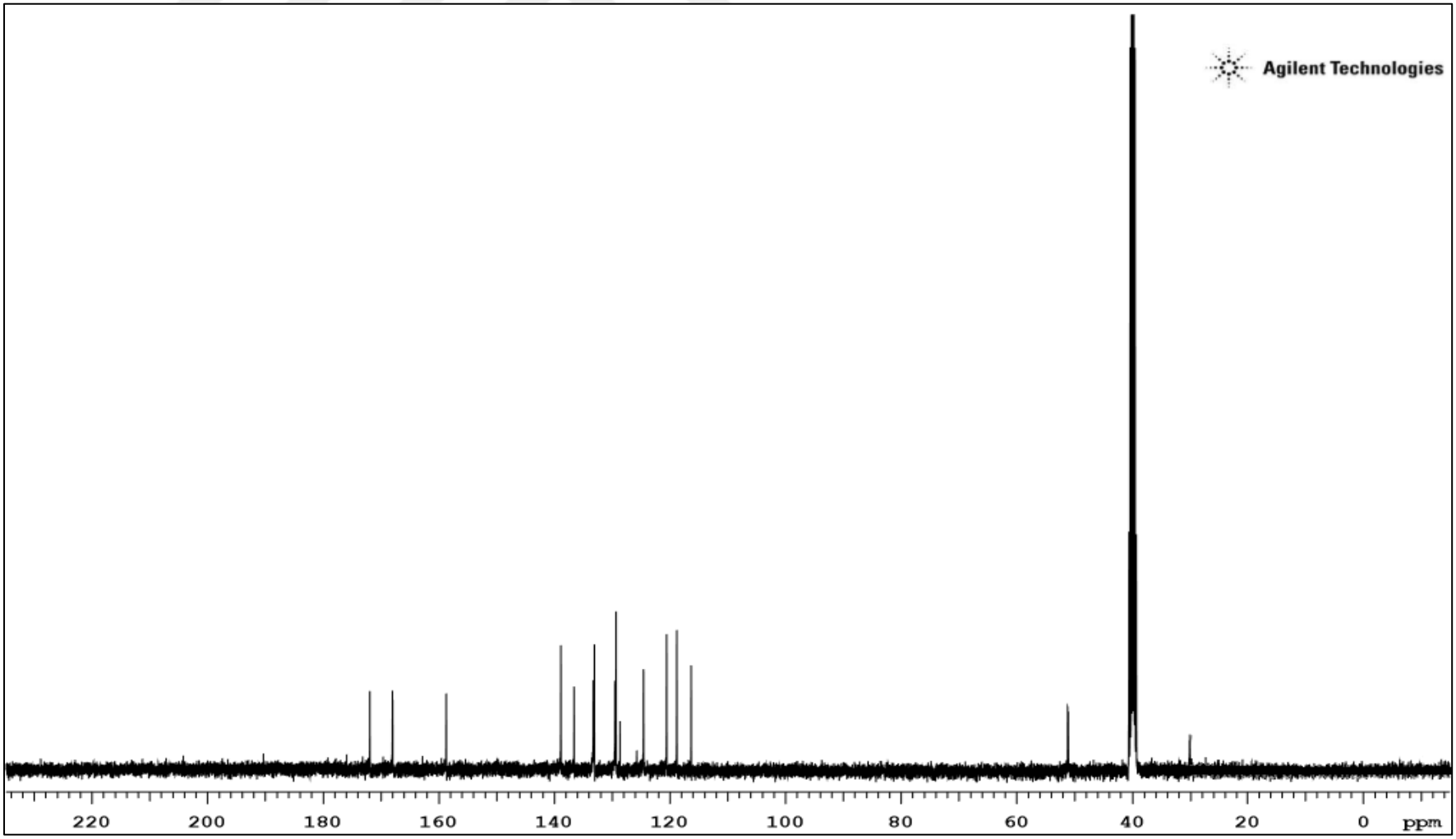
EK-3 ^{11}B NMR Spektrumları (Devam)

o-Karboksifenilboronik Asit'in ^{11}B NMR Spektrumu



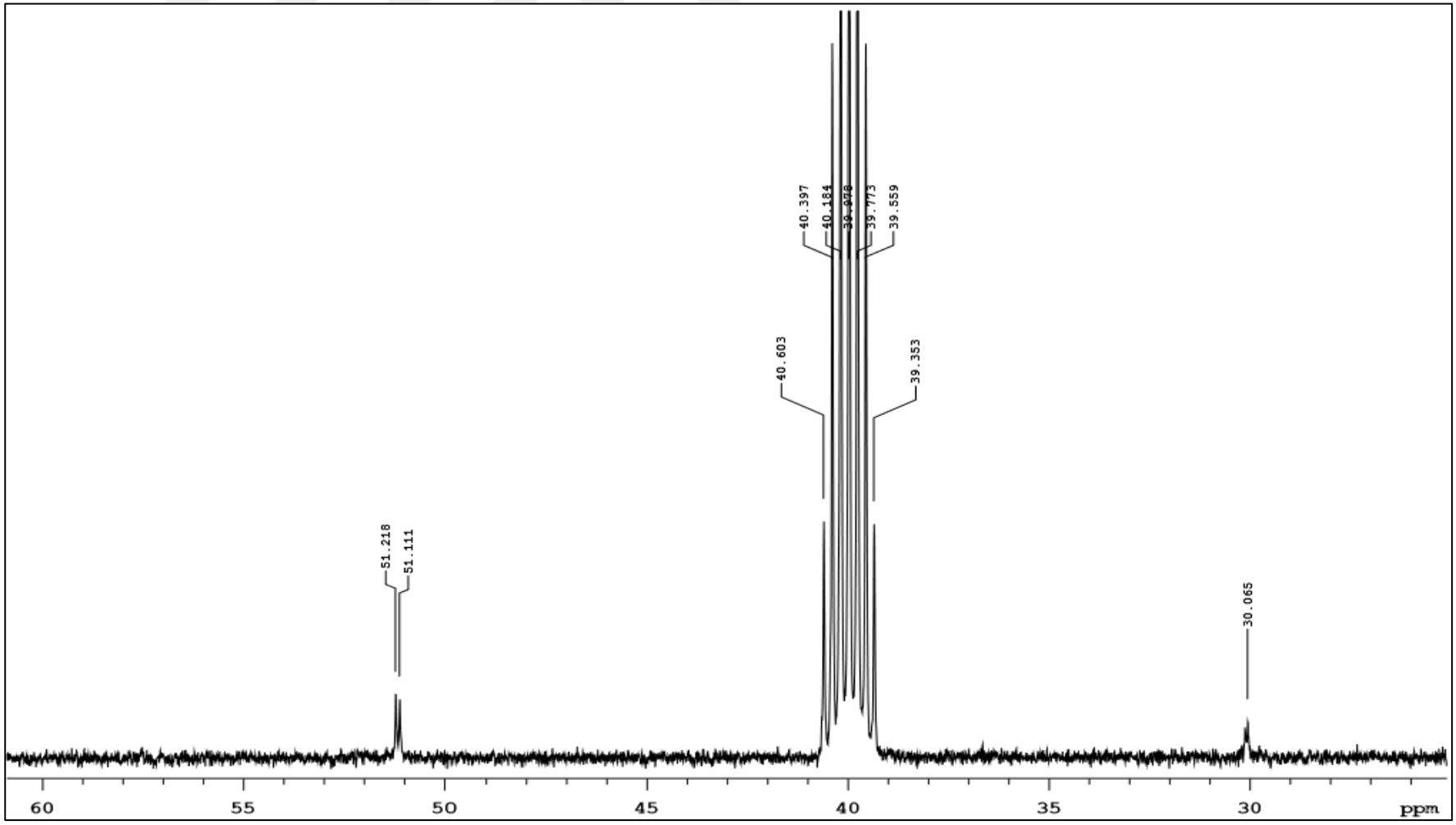
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları

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



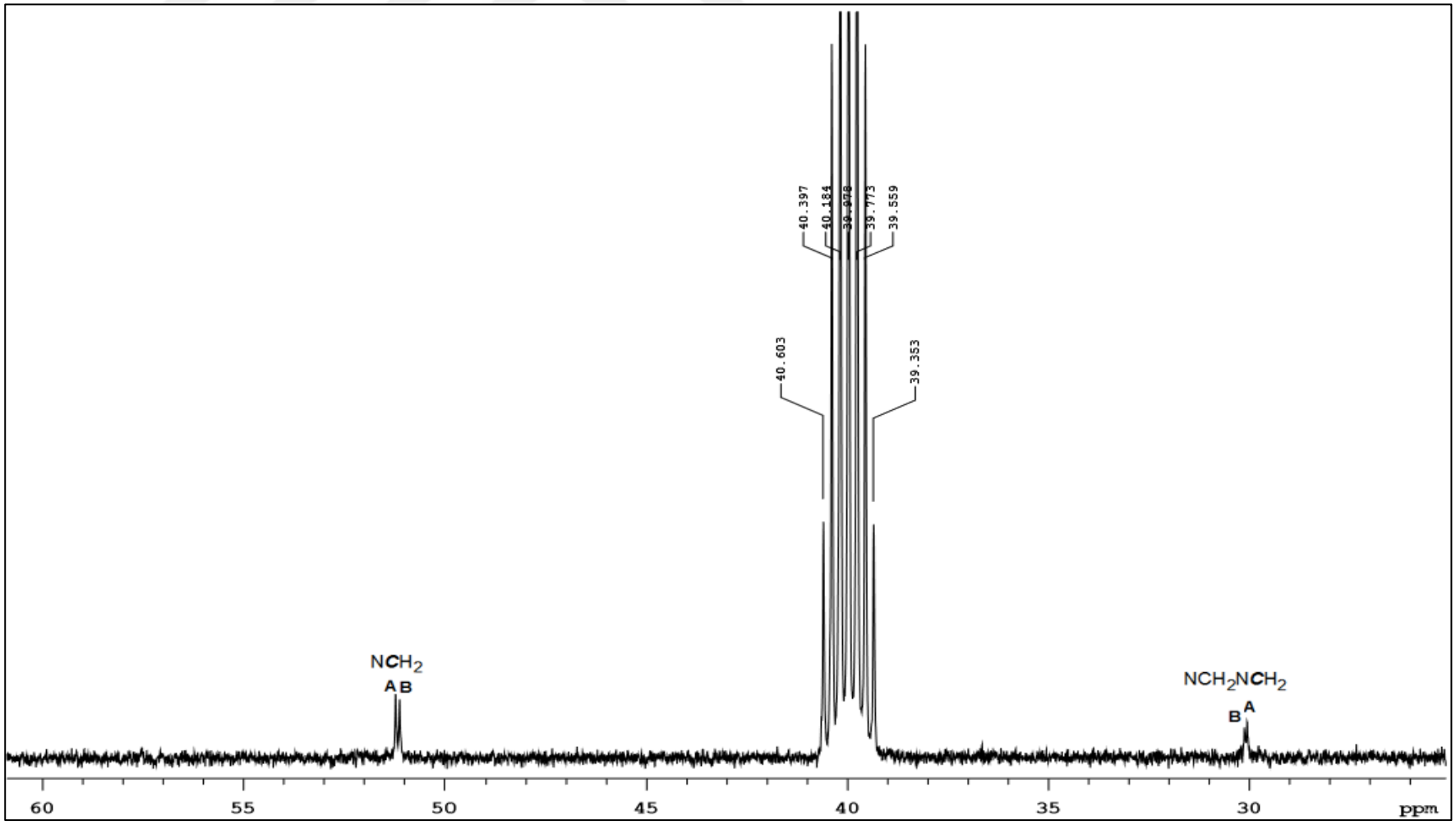
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



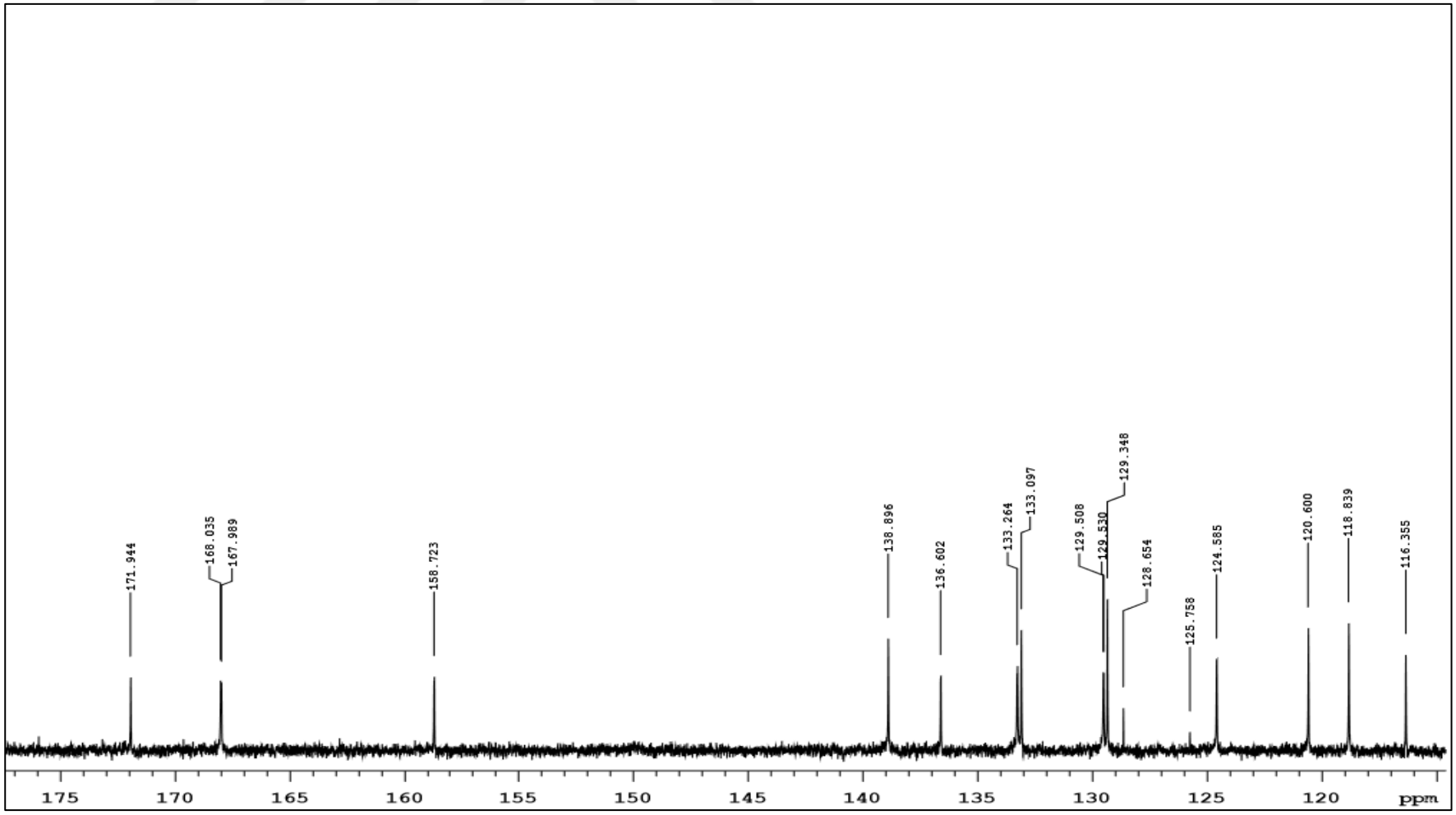
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



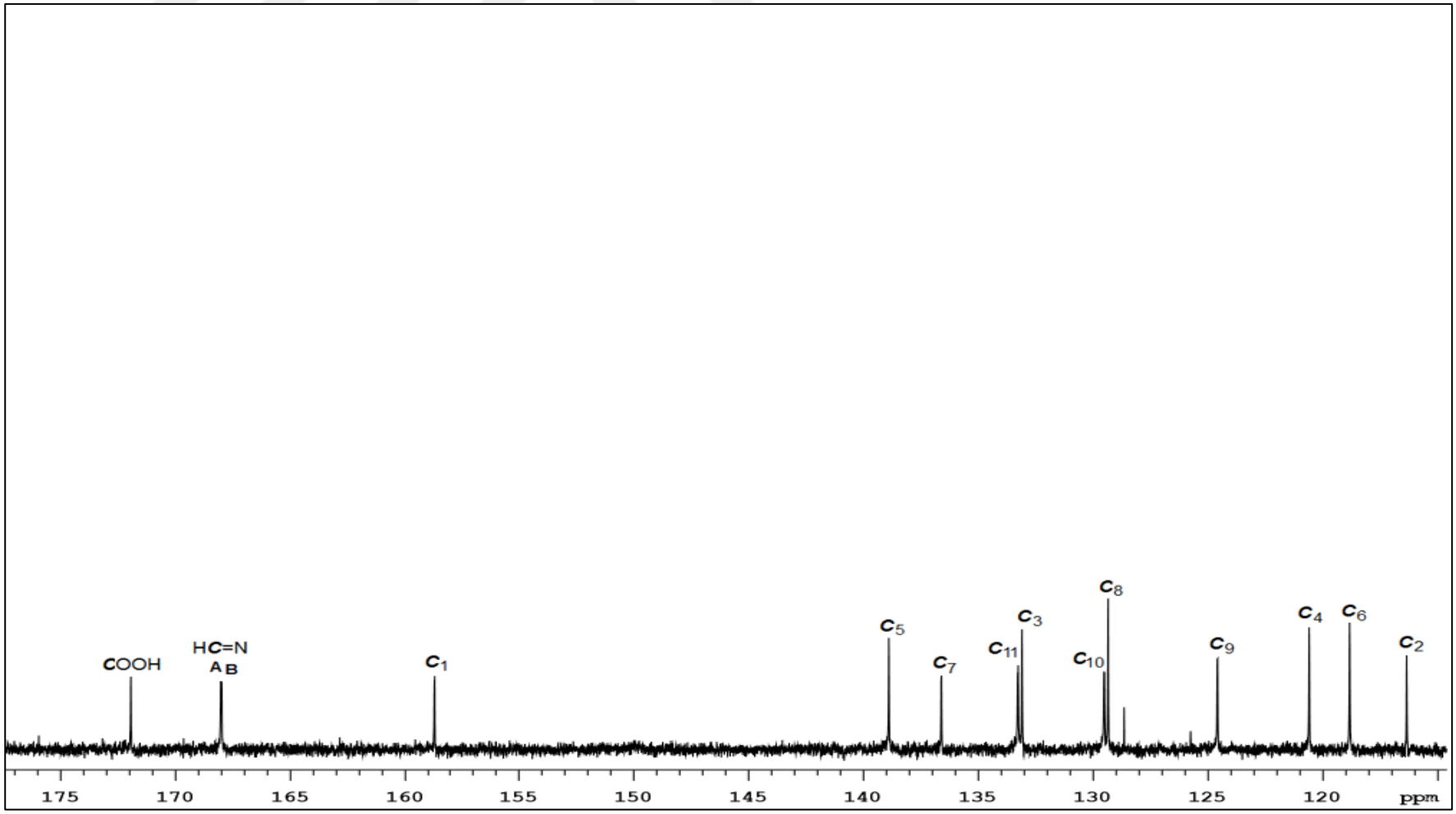
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



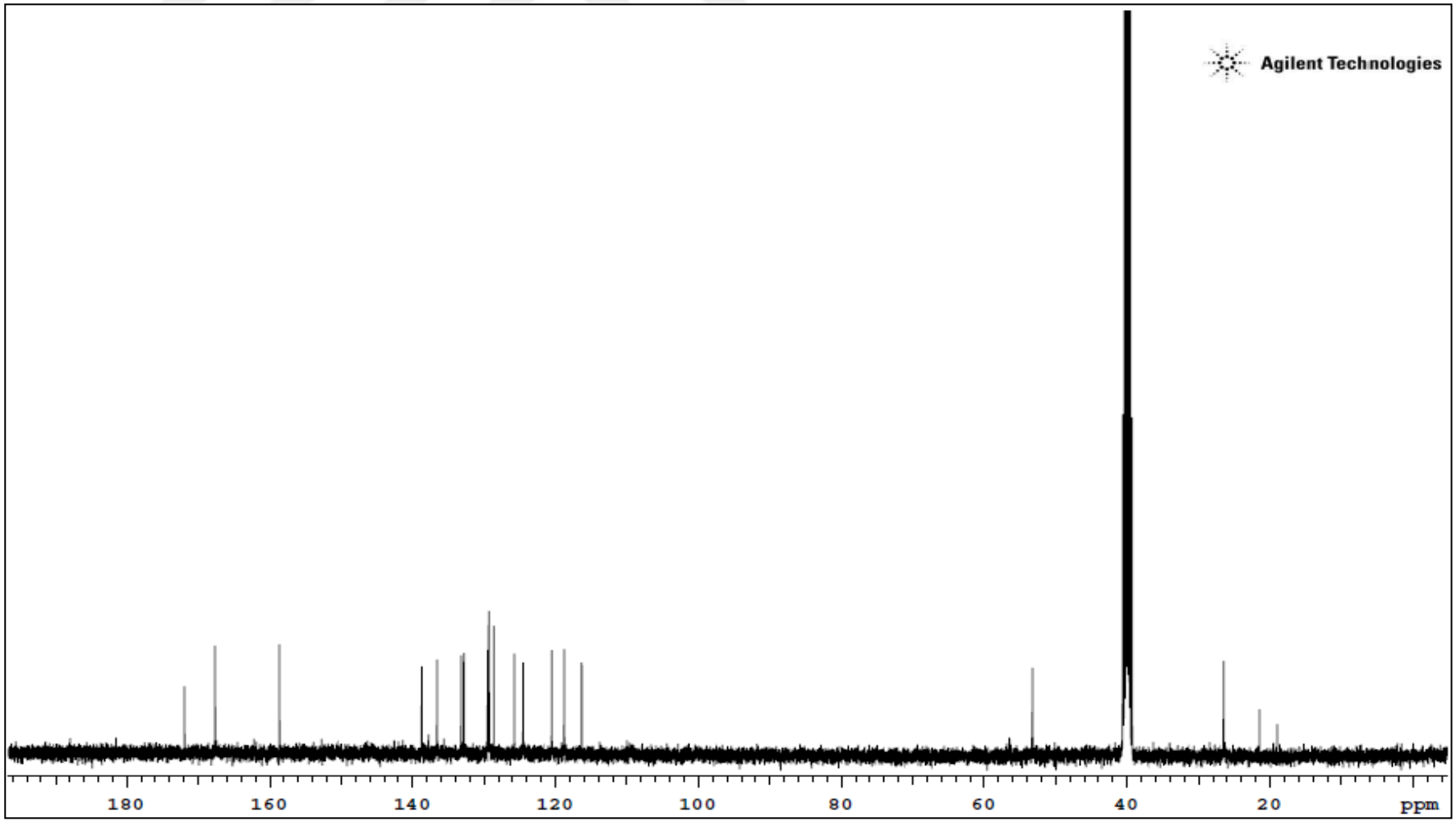
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu (açılmış)



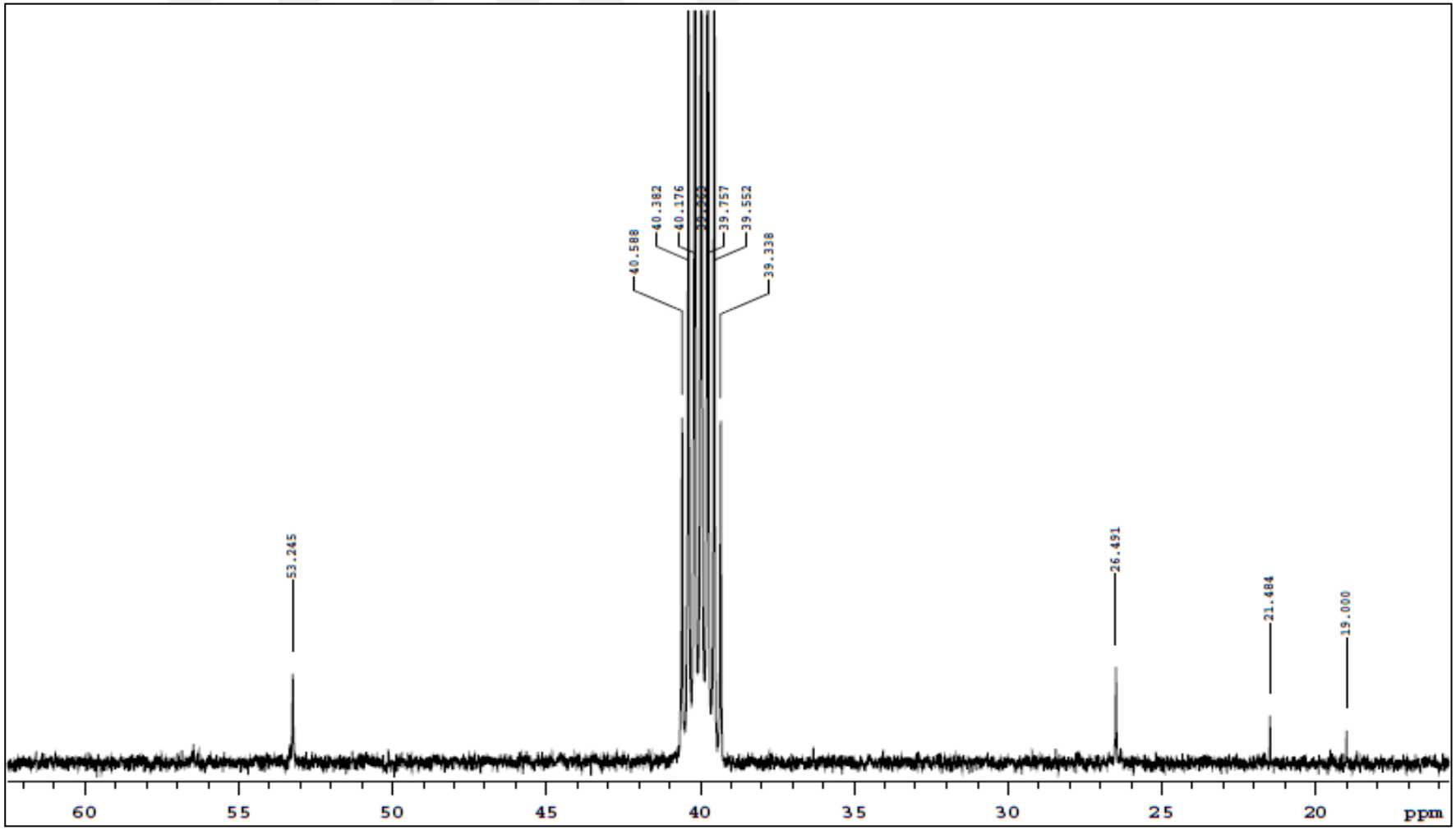
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

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



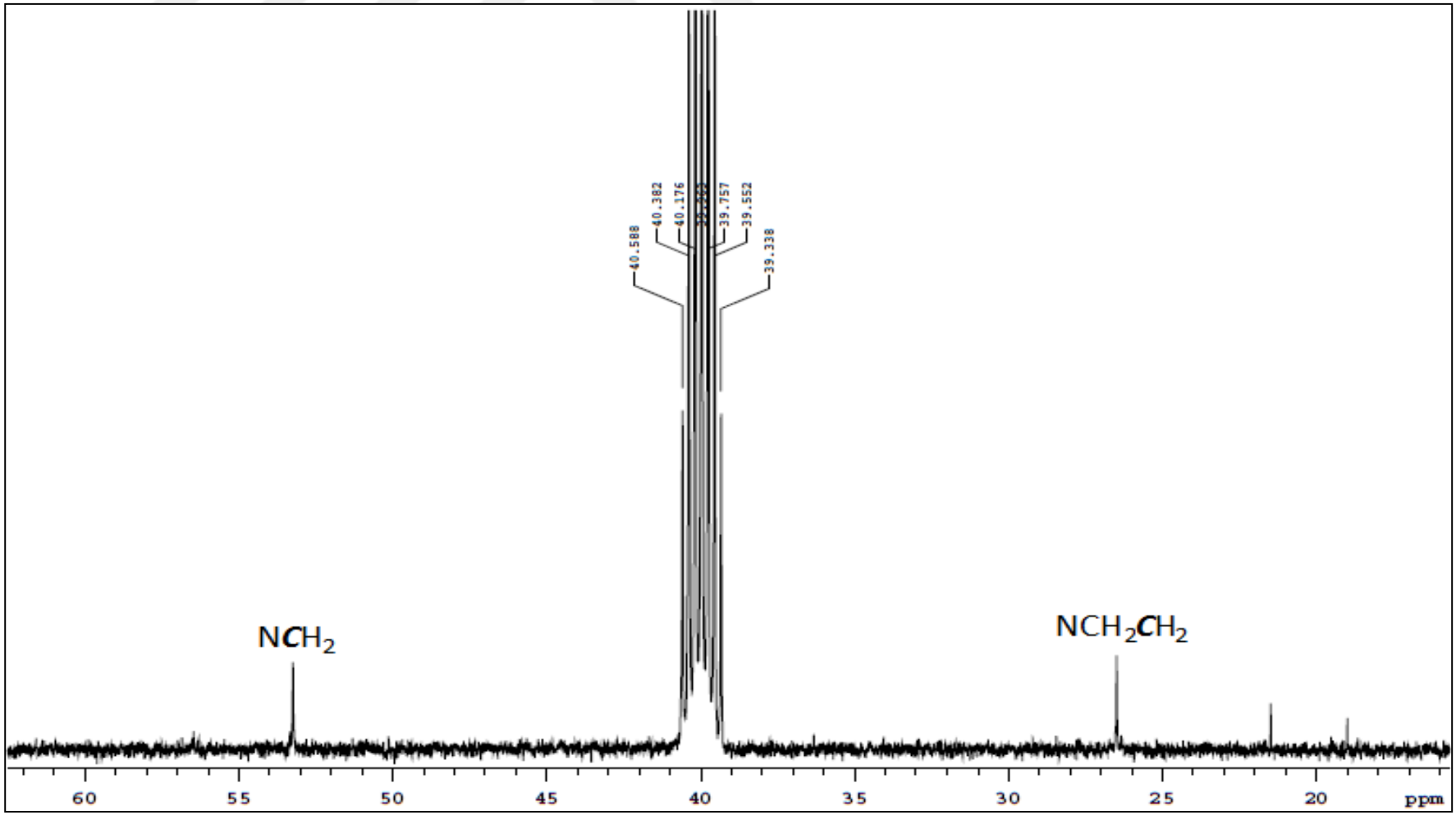
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



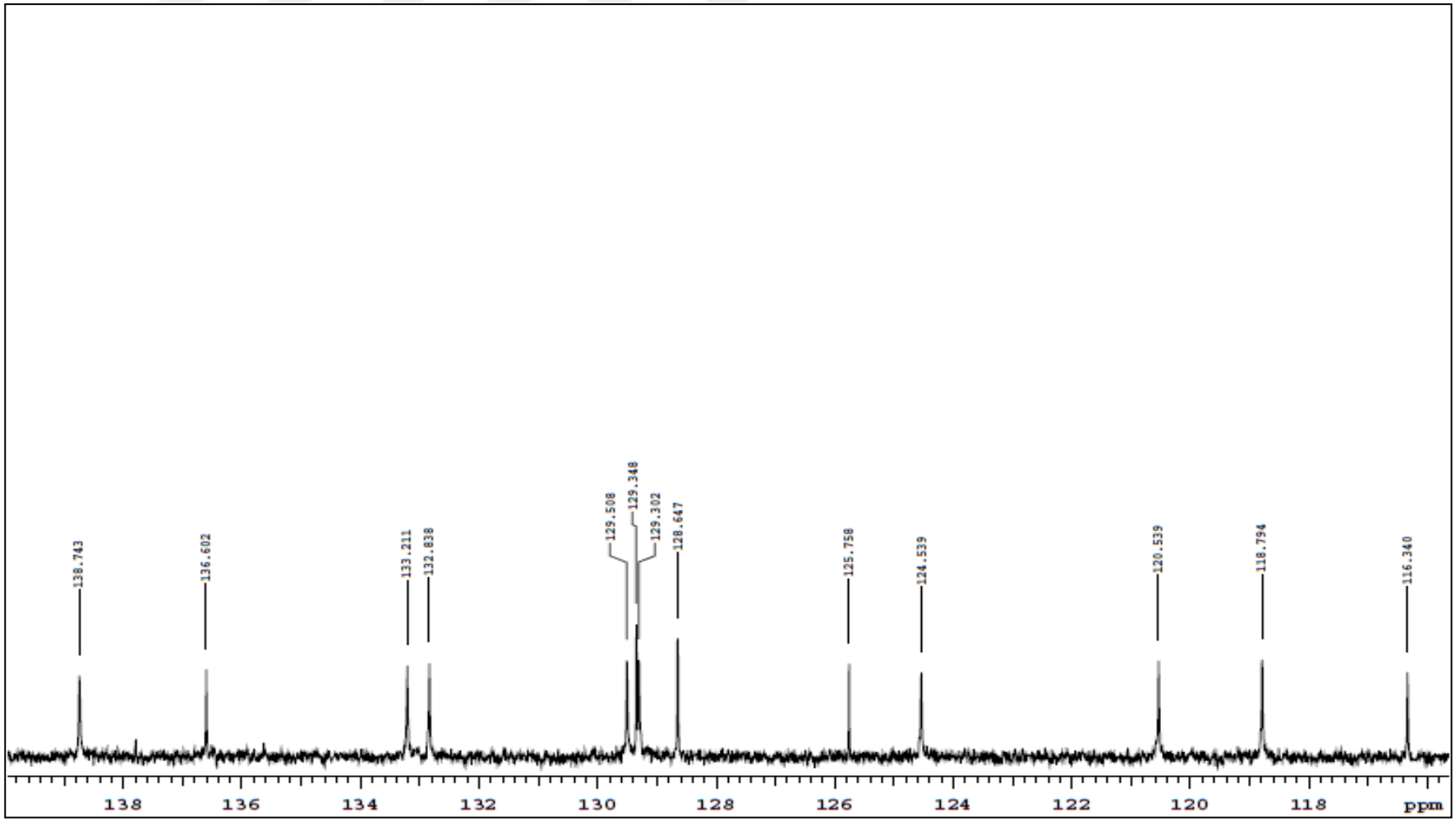
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



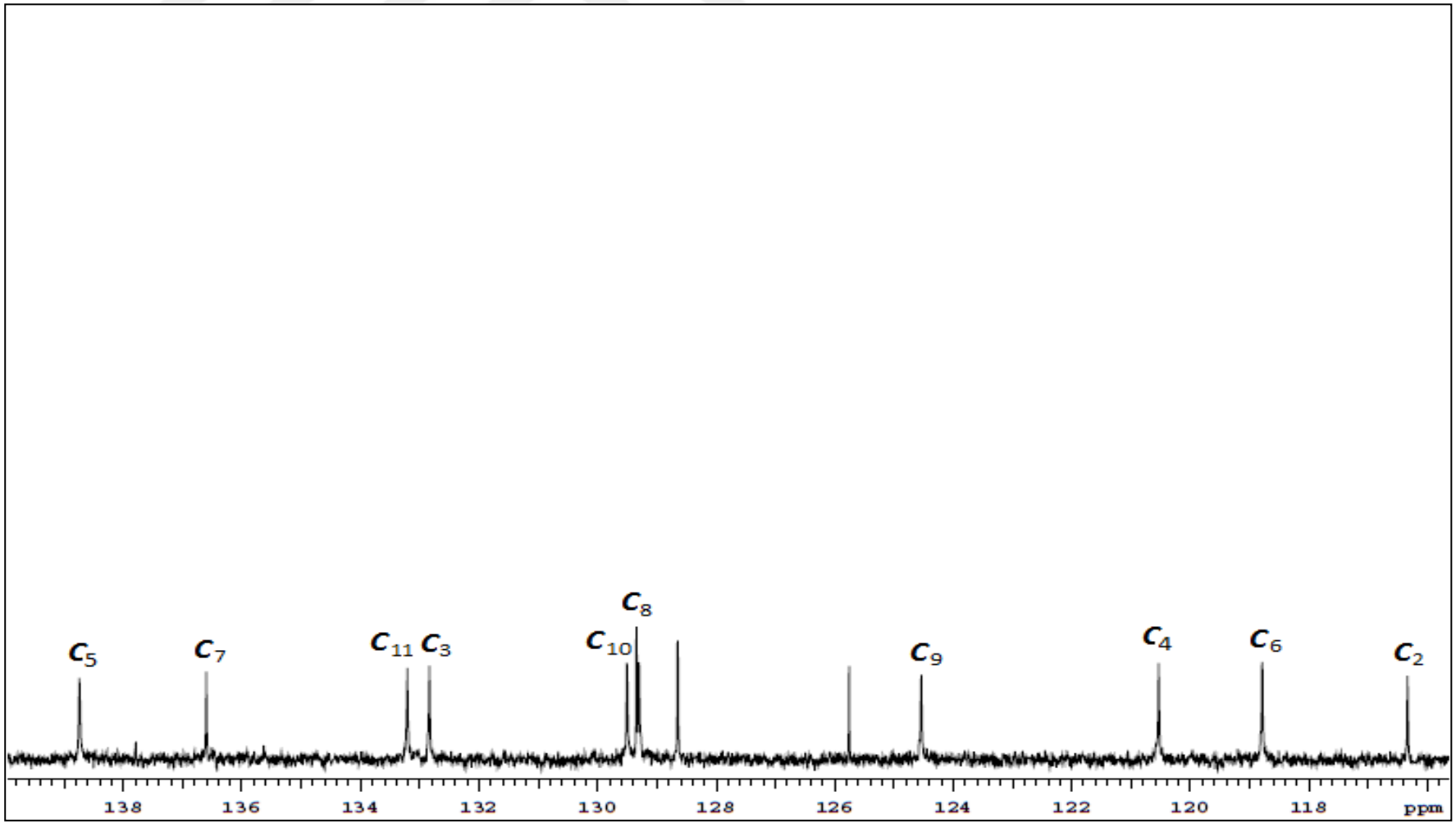
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



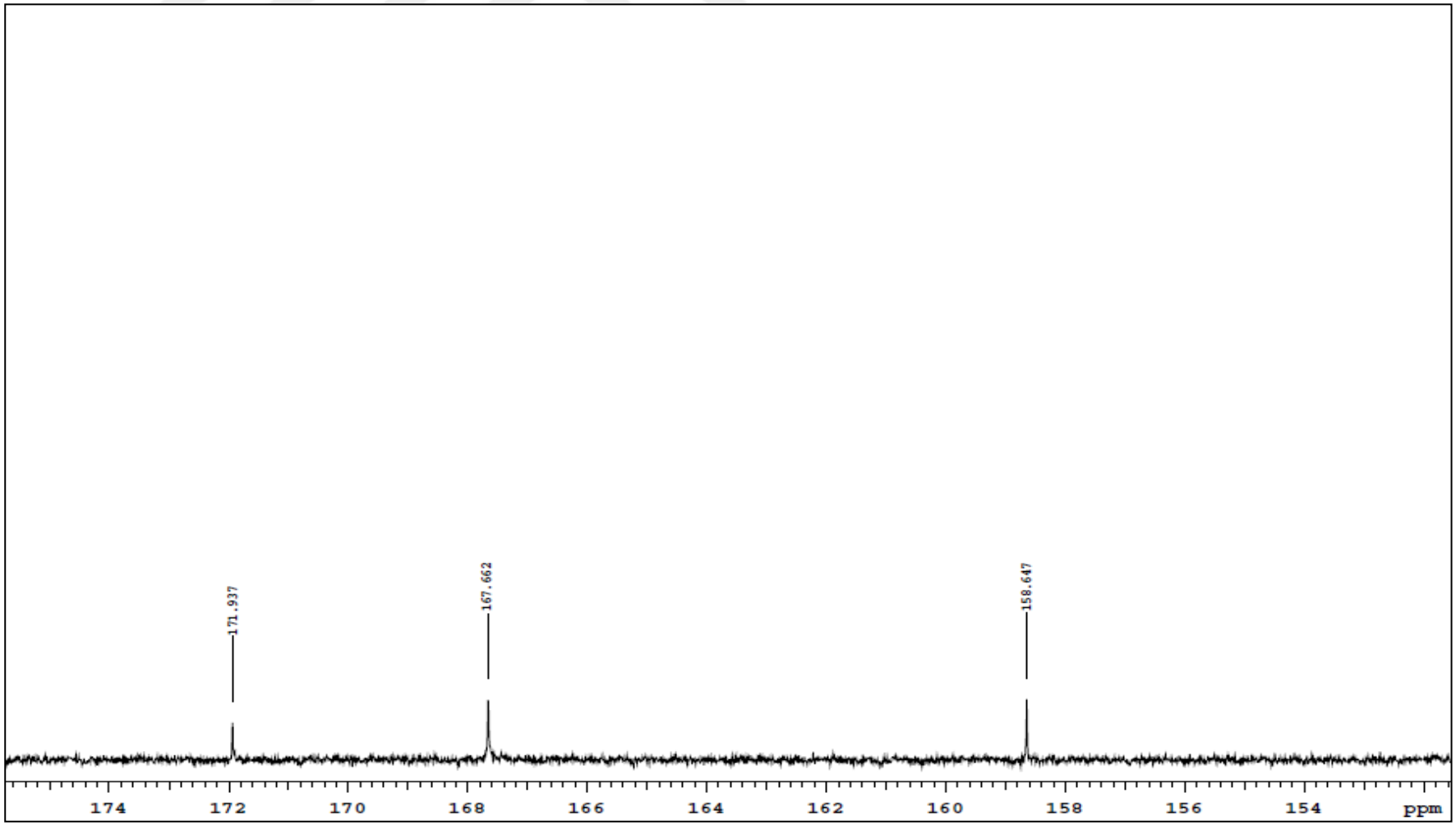
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



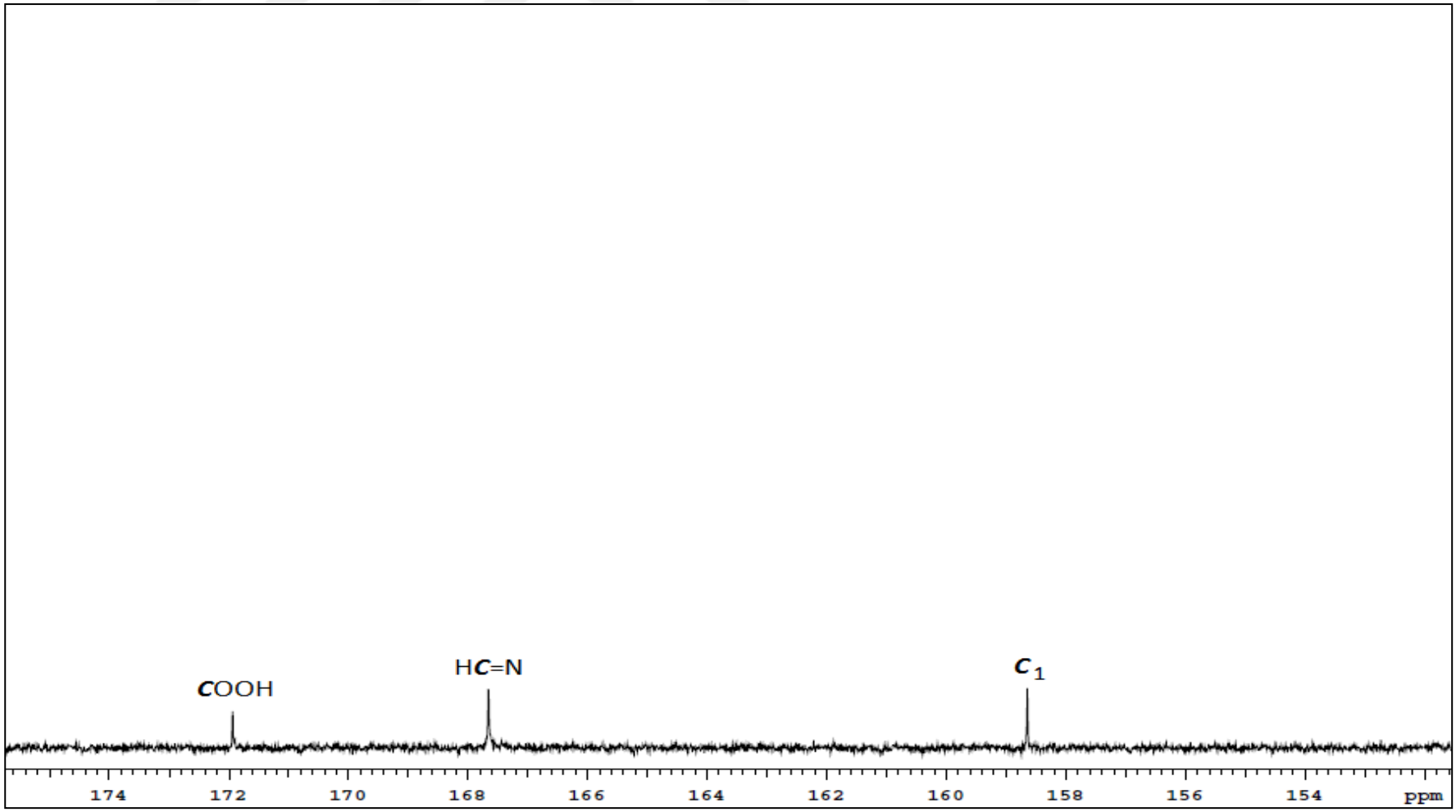
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



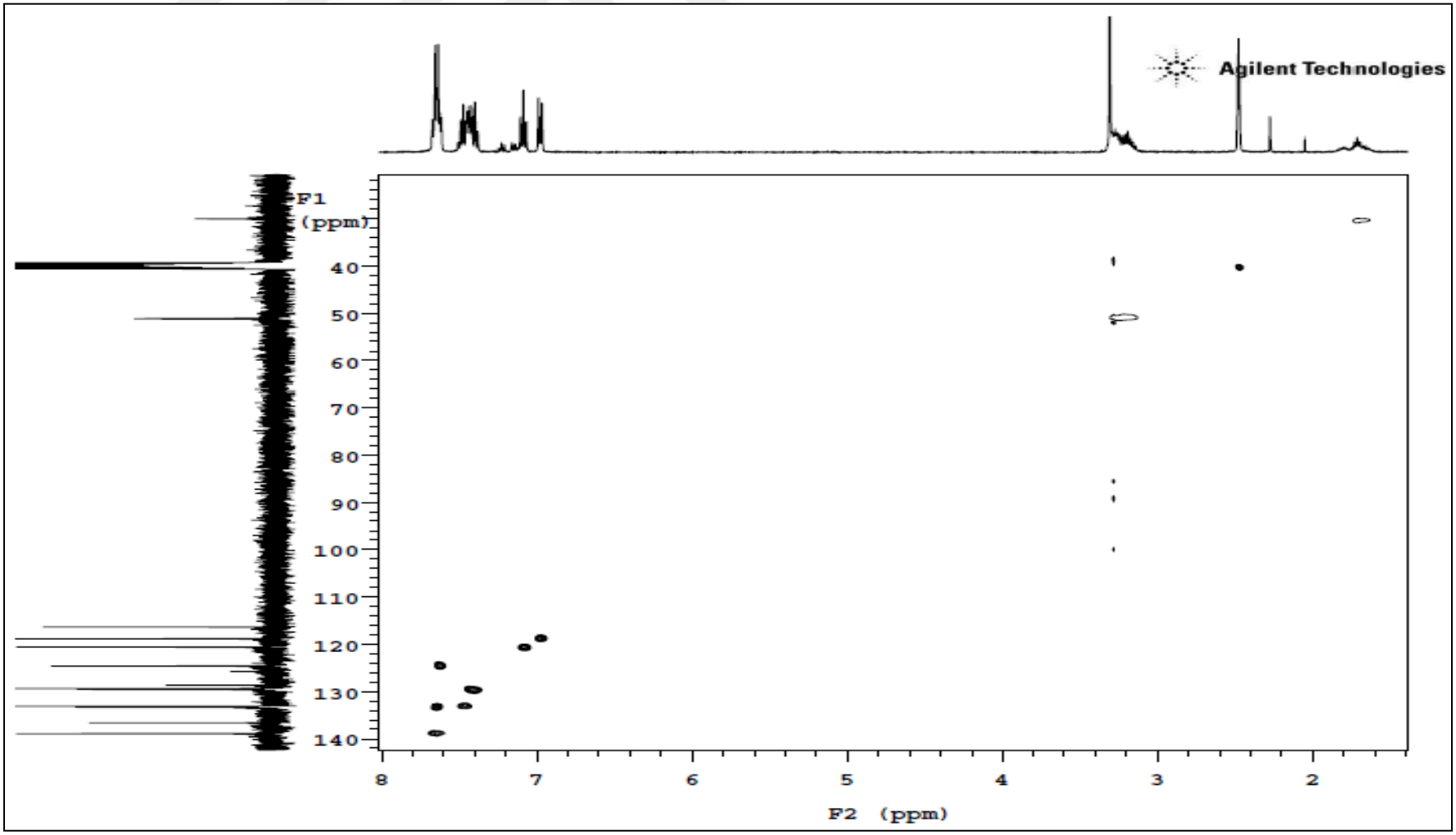
EK-4 ^{13}C NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (açılmış)



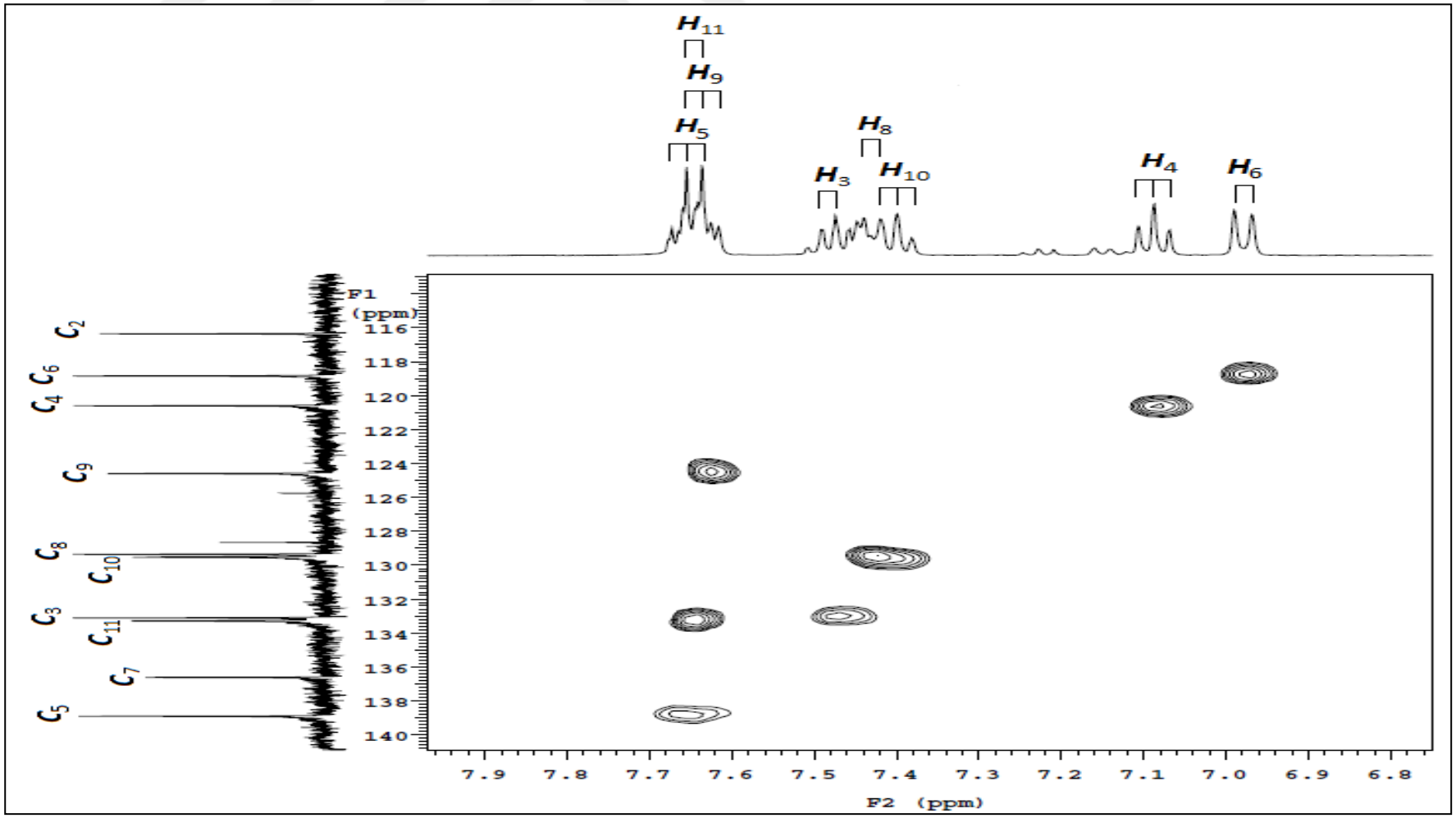
EK-5 HSQC Spektrumları

Bileşik (**2b**)'nin HSQC Spektrumu



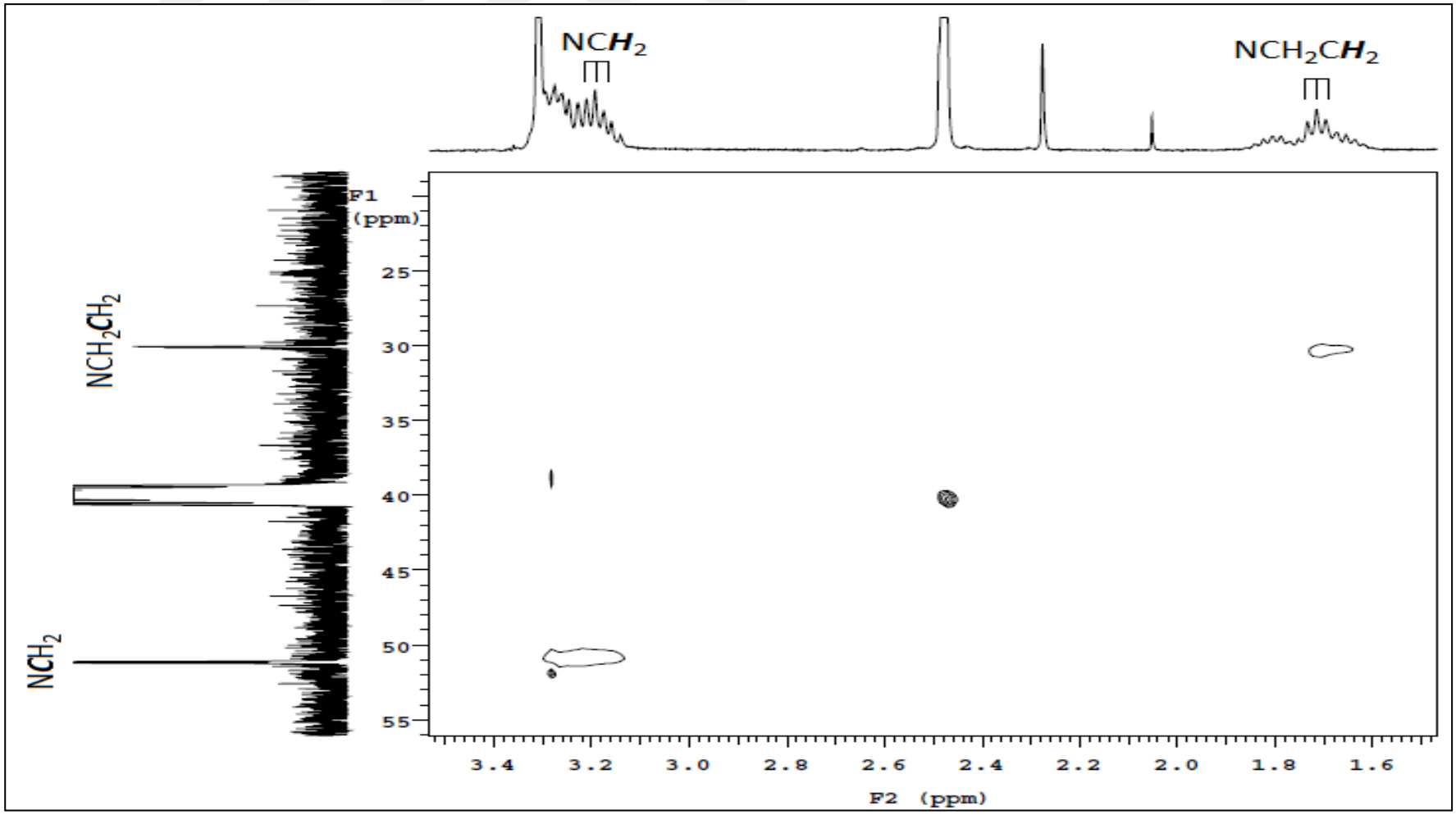
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin HSQC Spektrumu (açılmış)



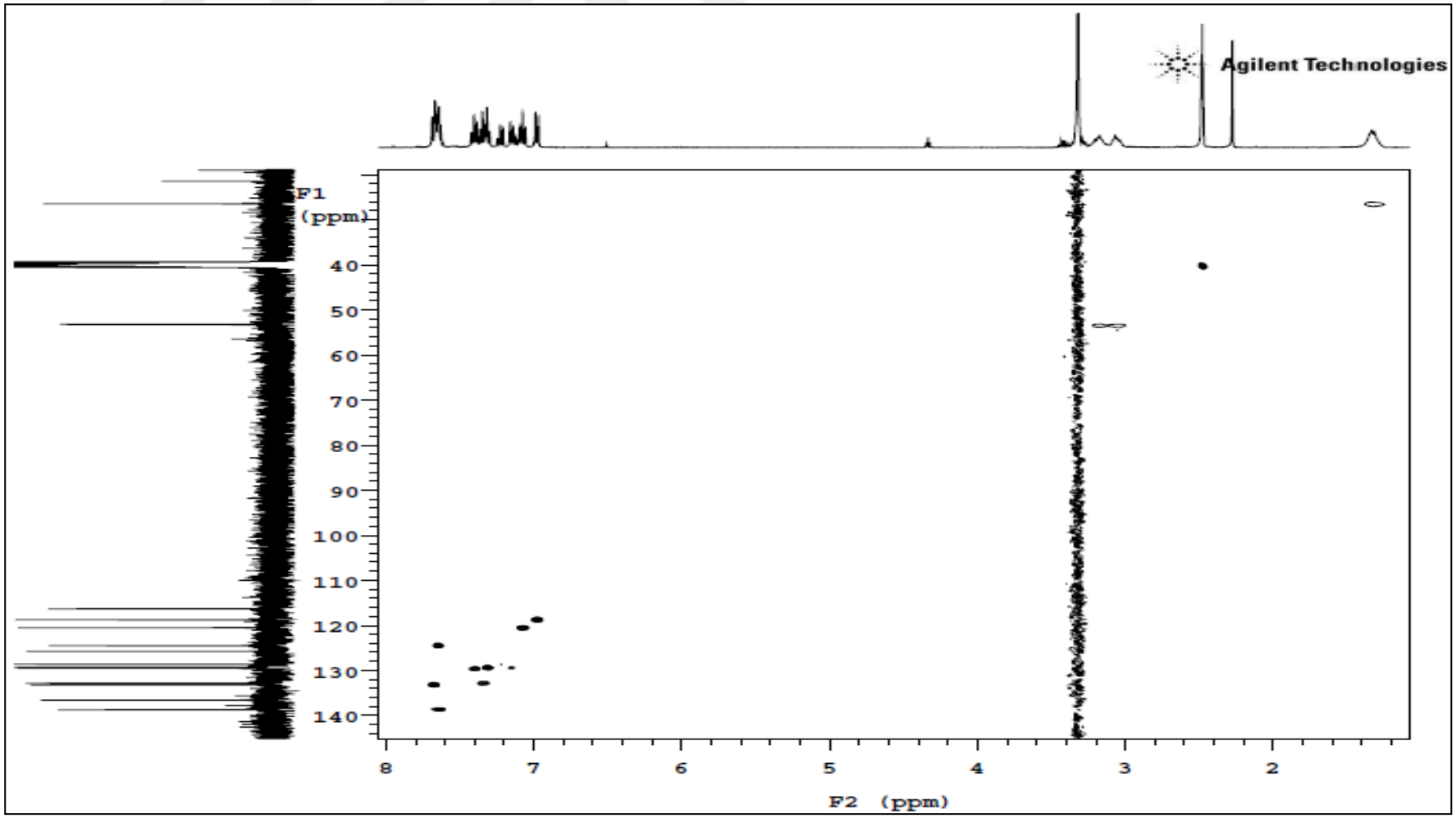
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin HSQC Spektrumu (açılmış)



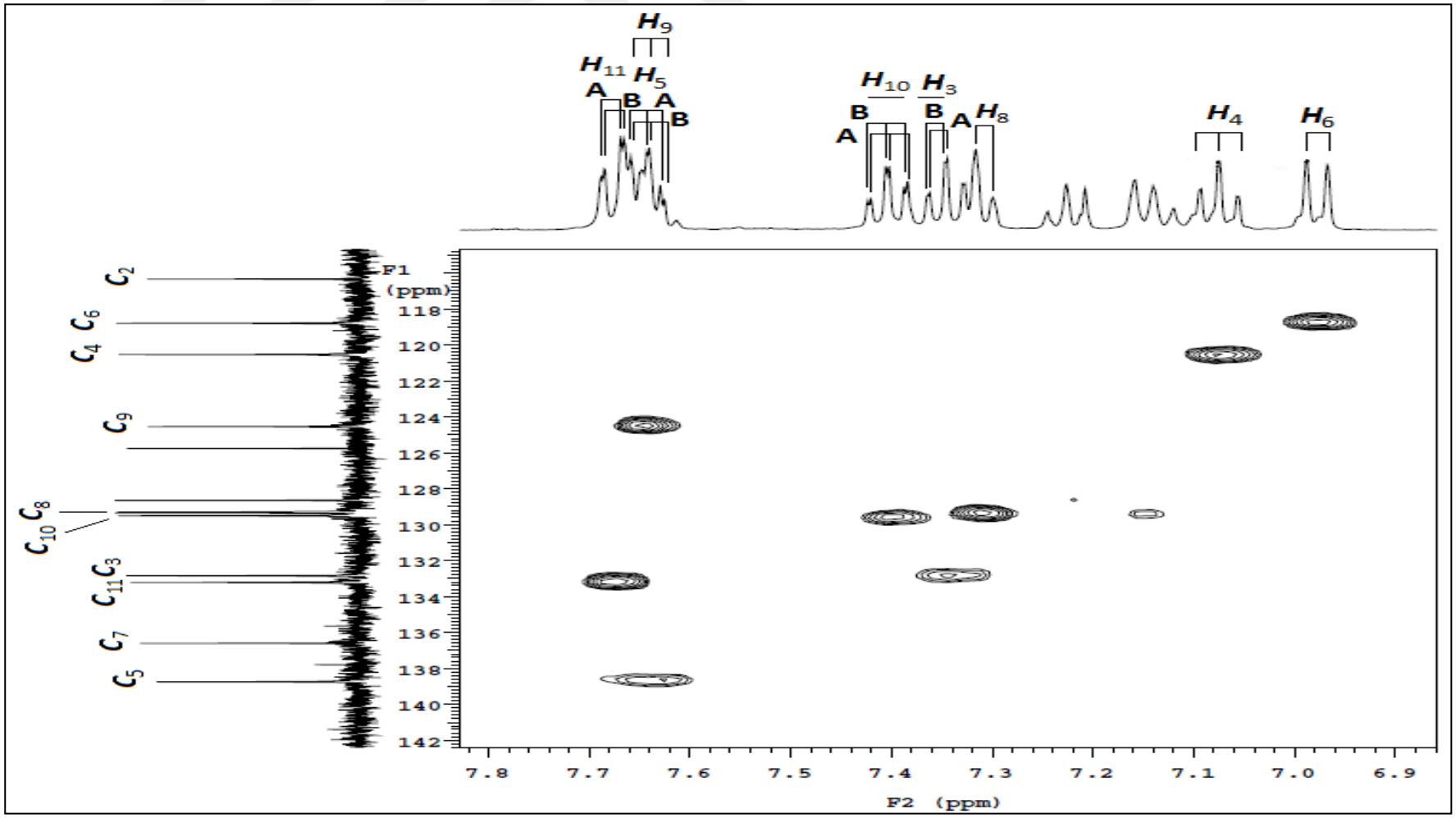
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin HSQC Spektrumu



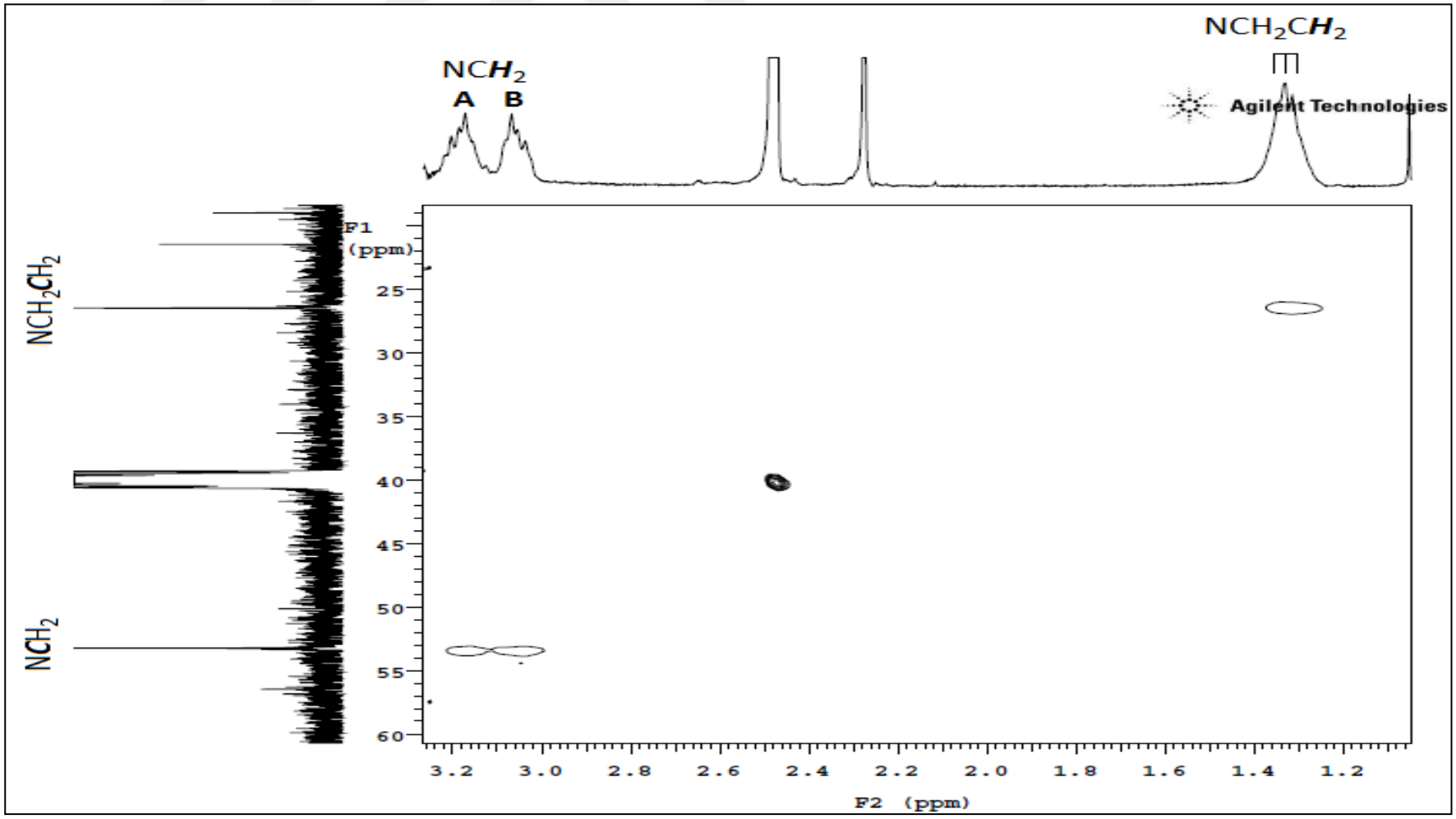
EK-4 HSQC Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin HSQC Spektrumu (açılmış)



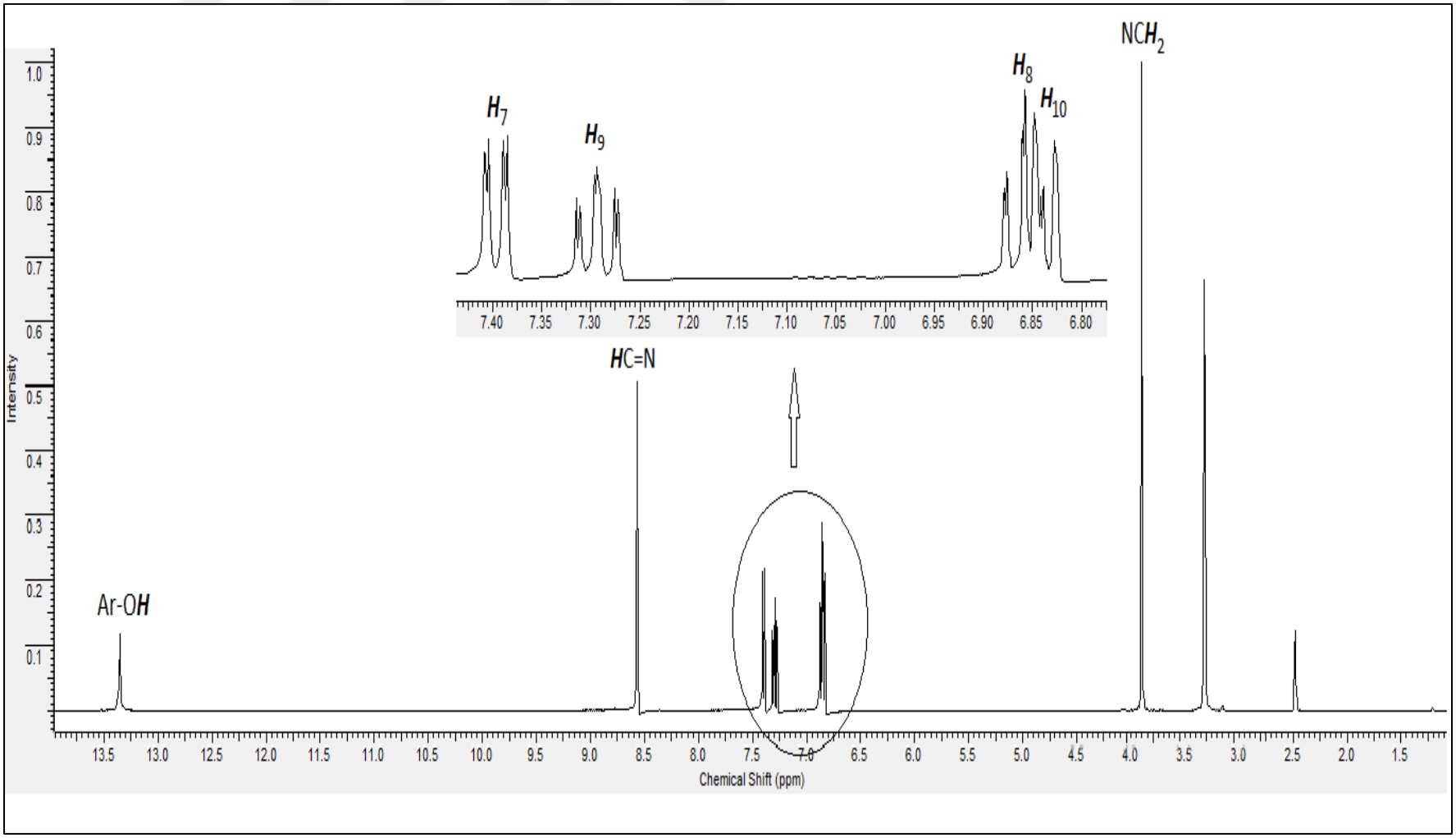
EK-5 HSQC Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin HSQC Spektrumu (açılmış)

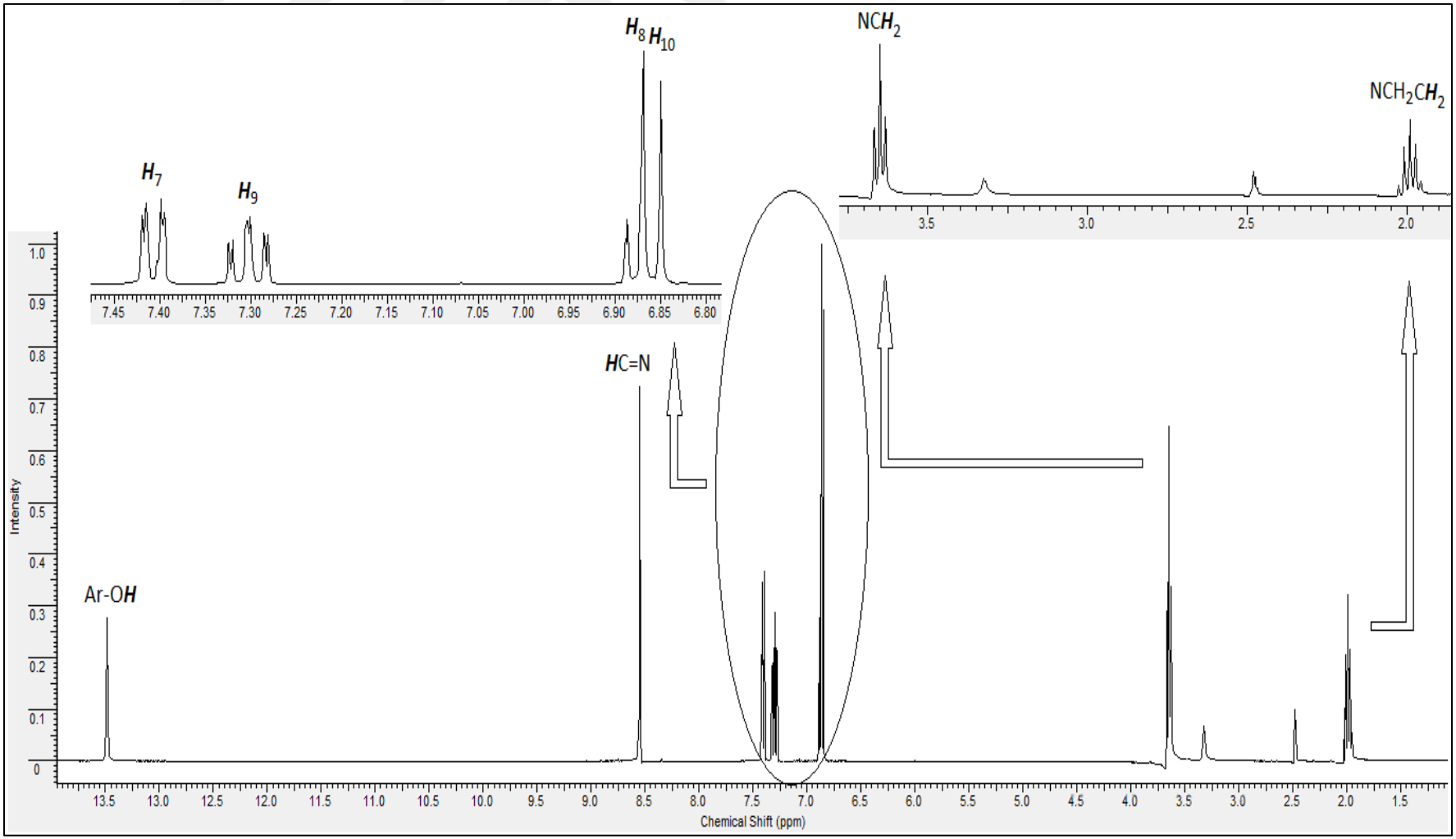


EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları

Bileşik (**1a**)'nın ^{1}H NMR Spektrumu

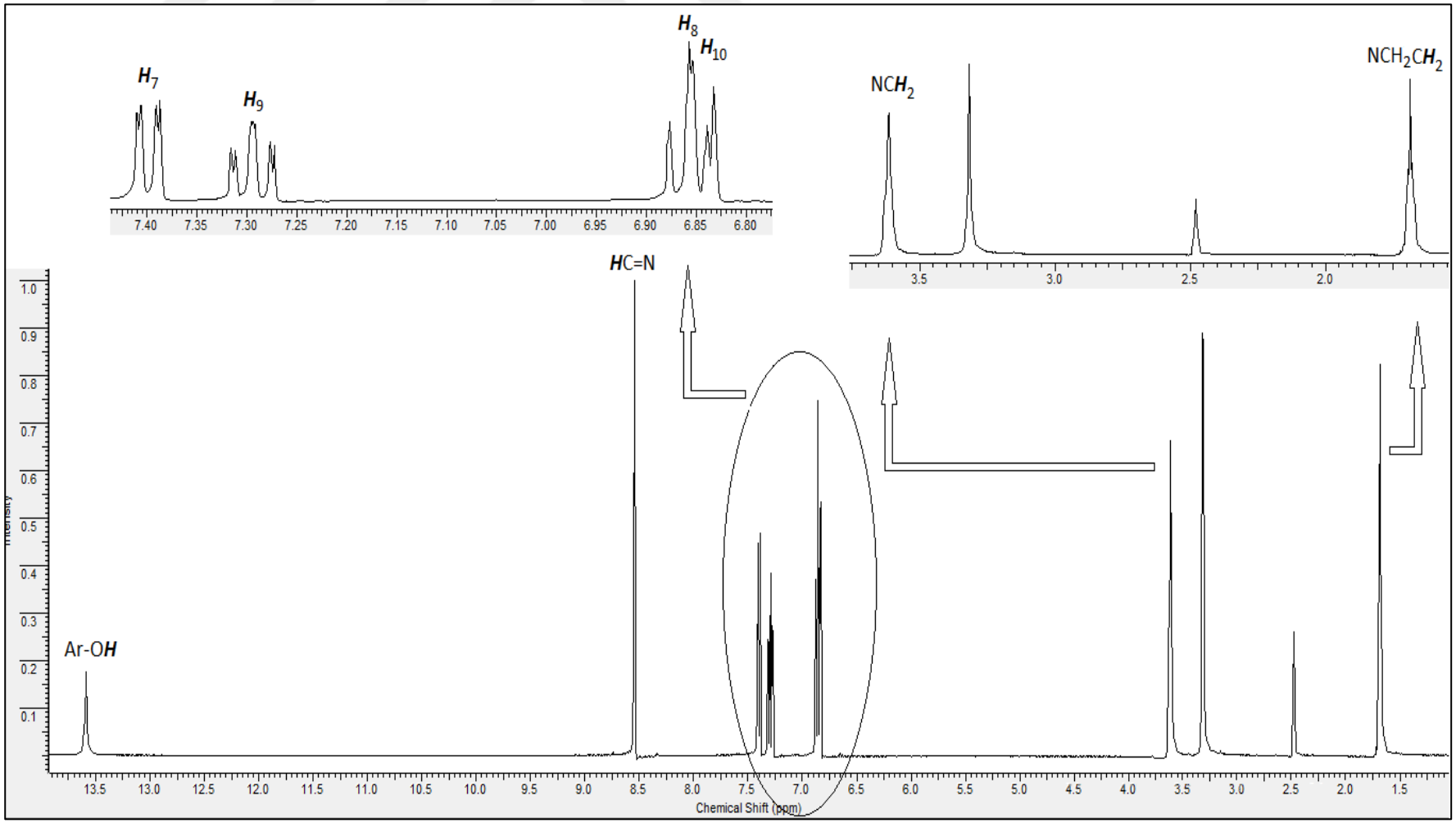


EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)
Bileşik (**1b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



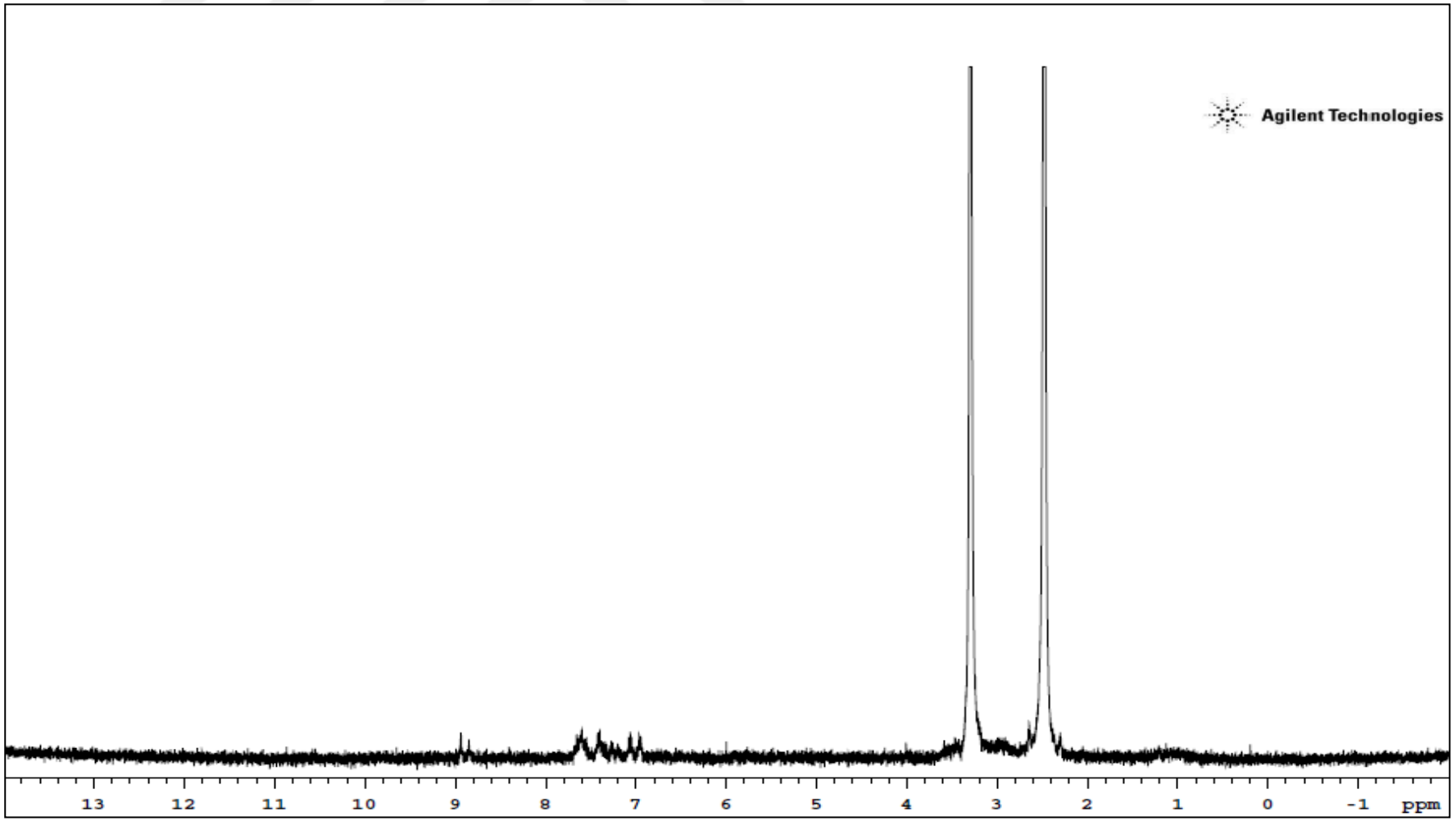
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**1c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu



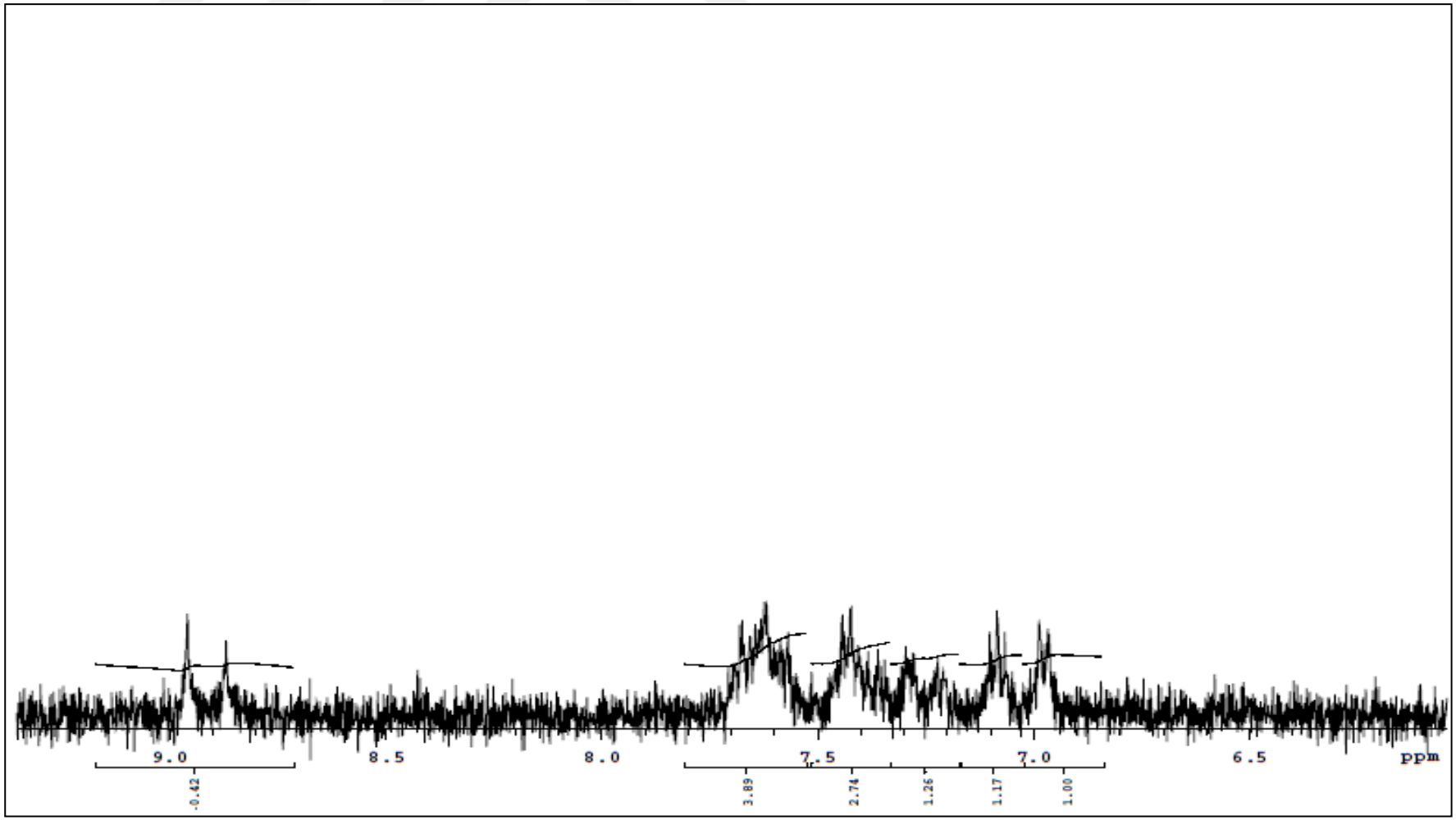
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

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



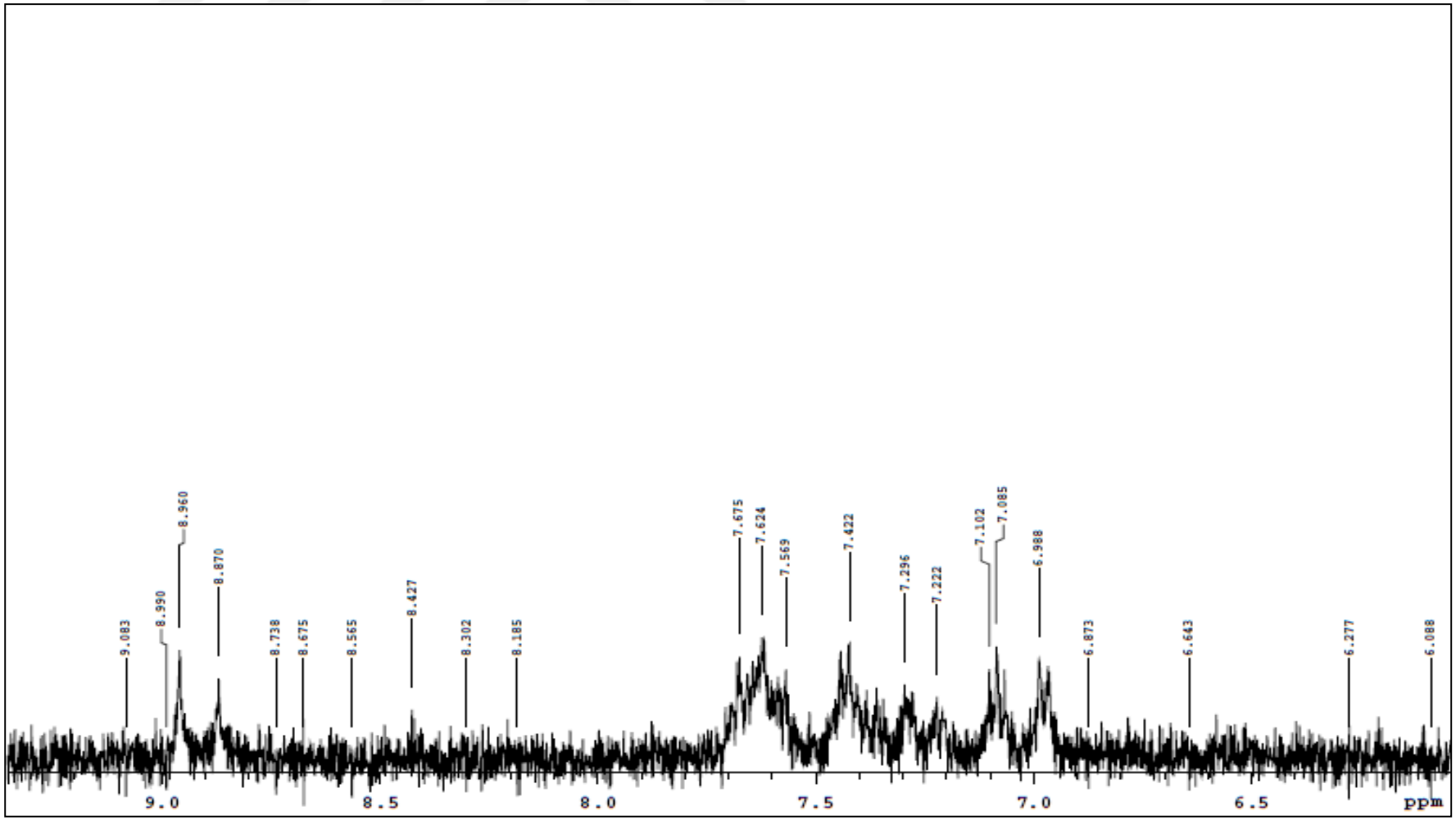
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2a**)'nın ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



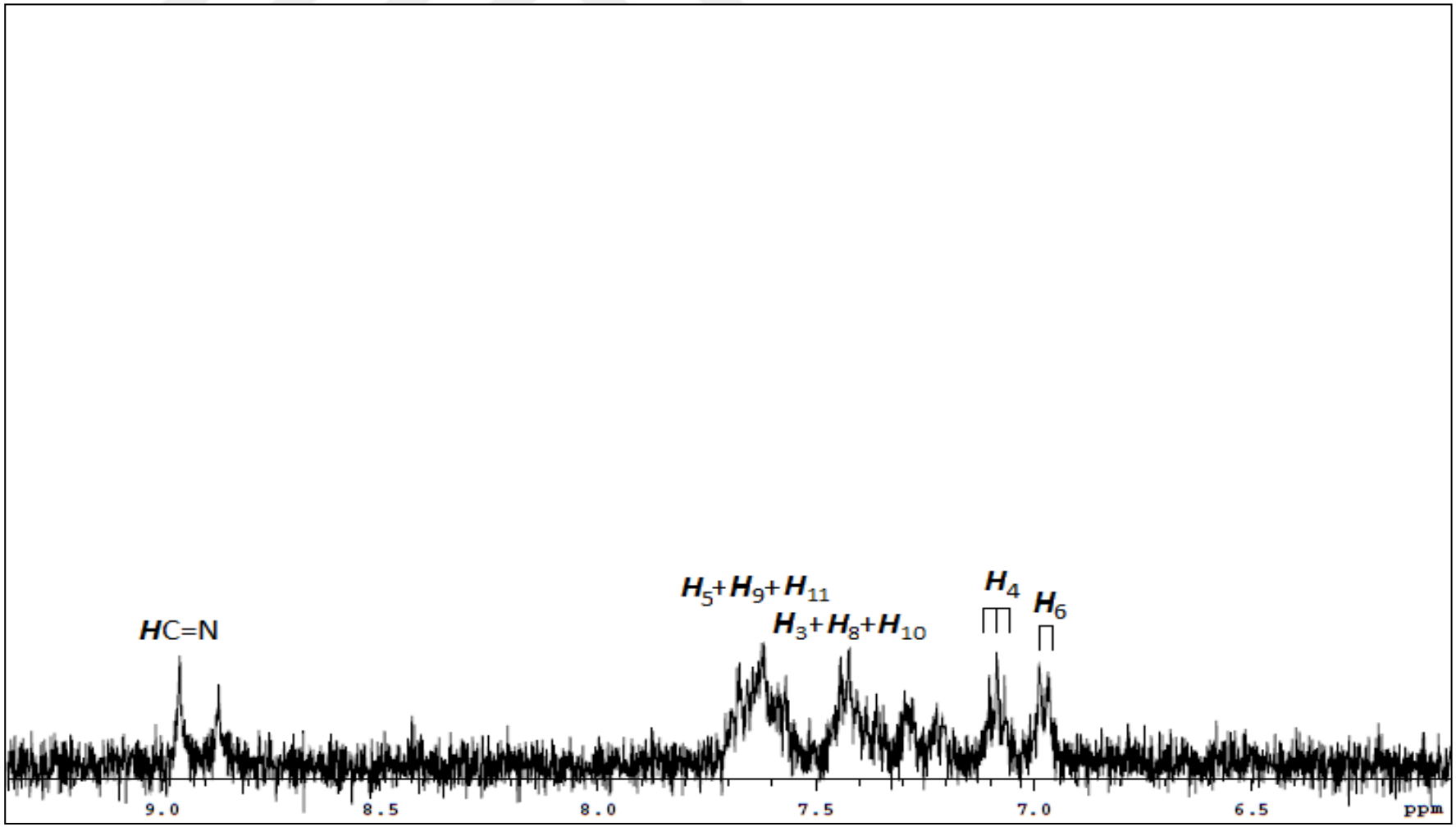
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2a**)' nın ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



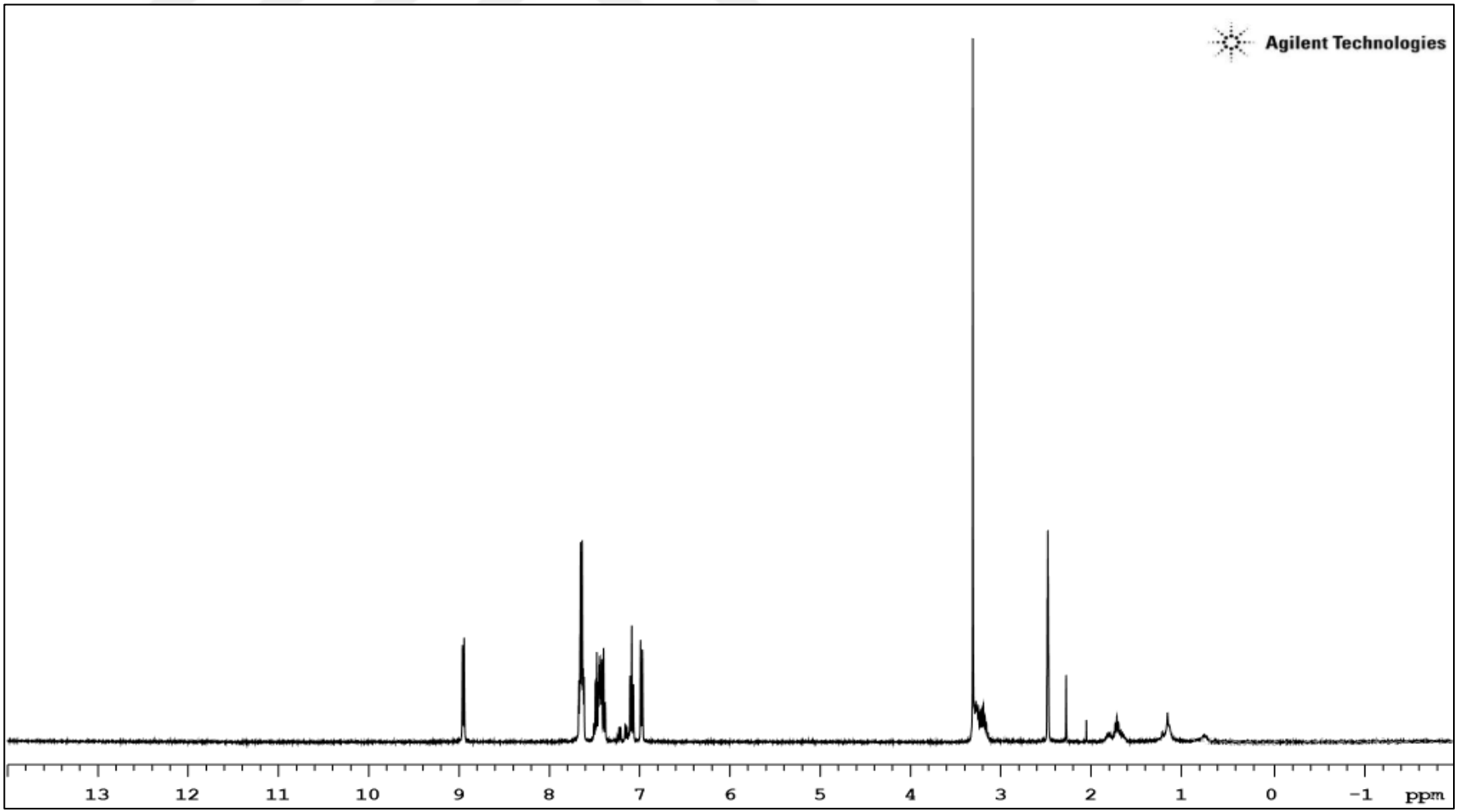
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2a**)'nın ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



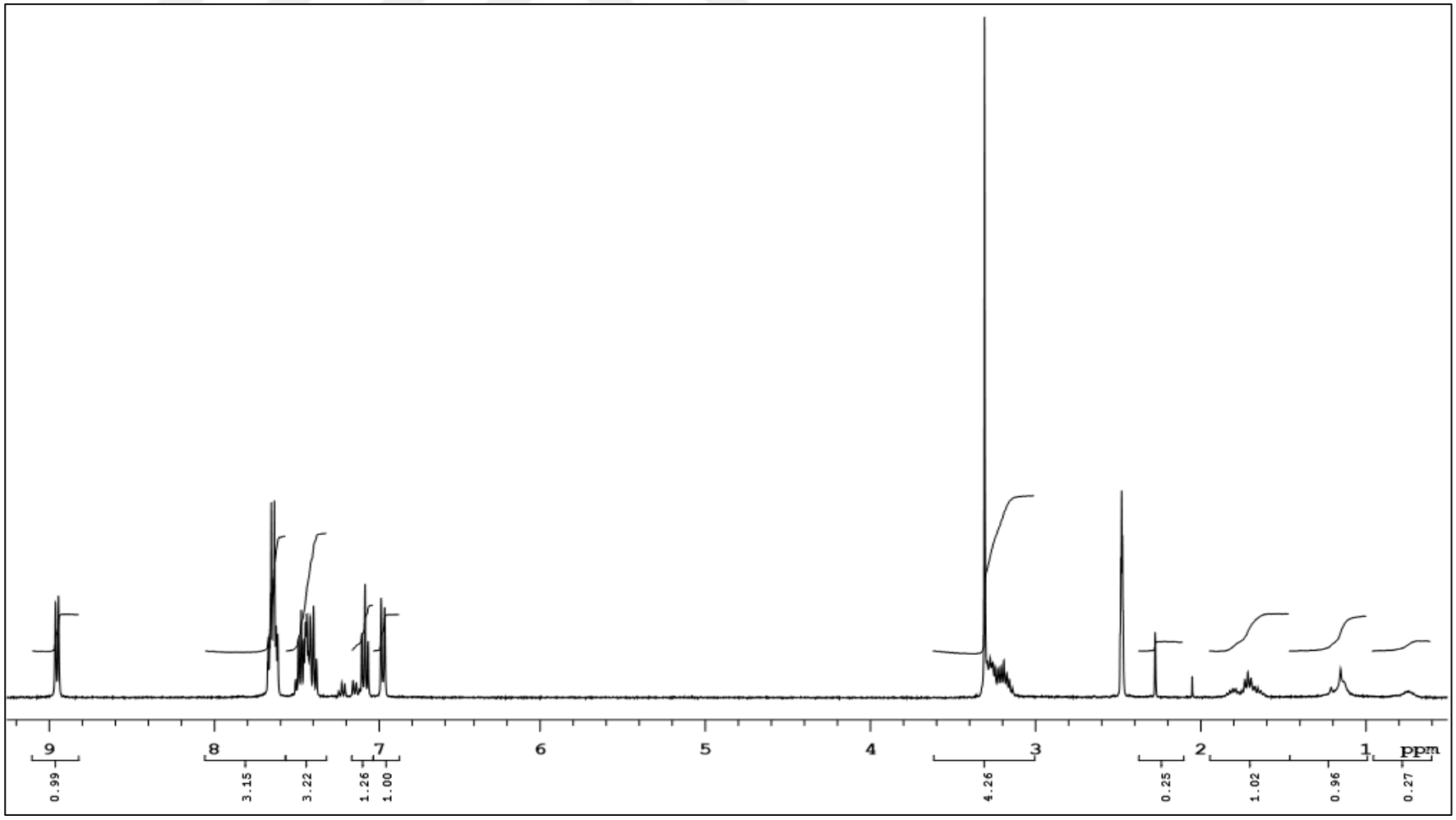
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

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



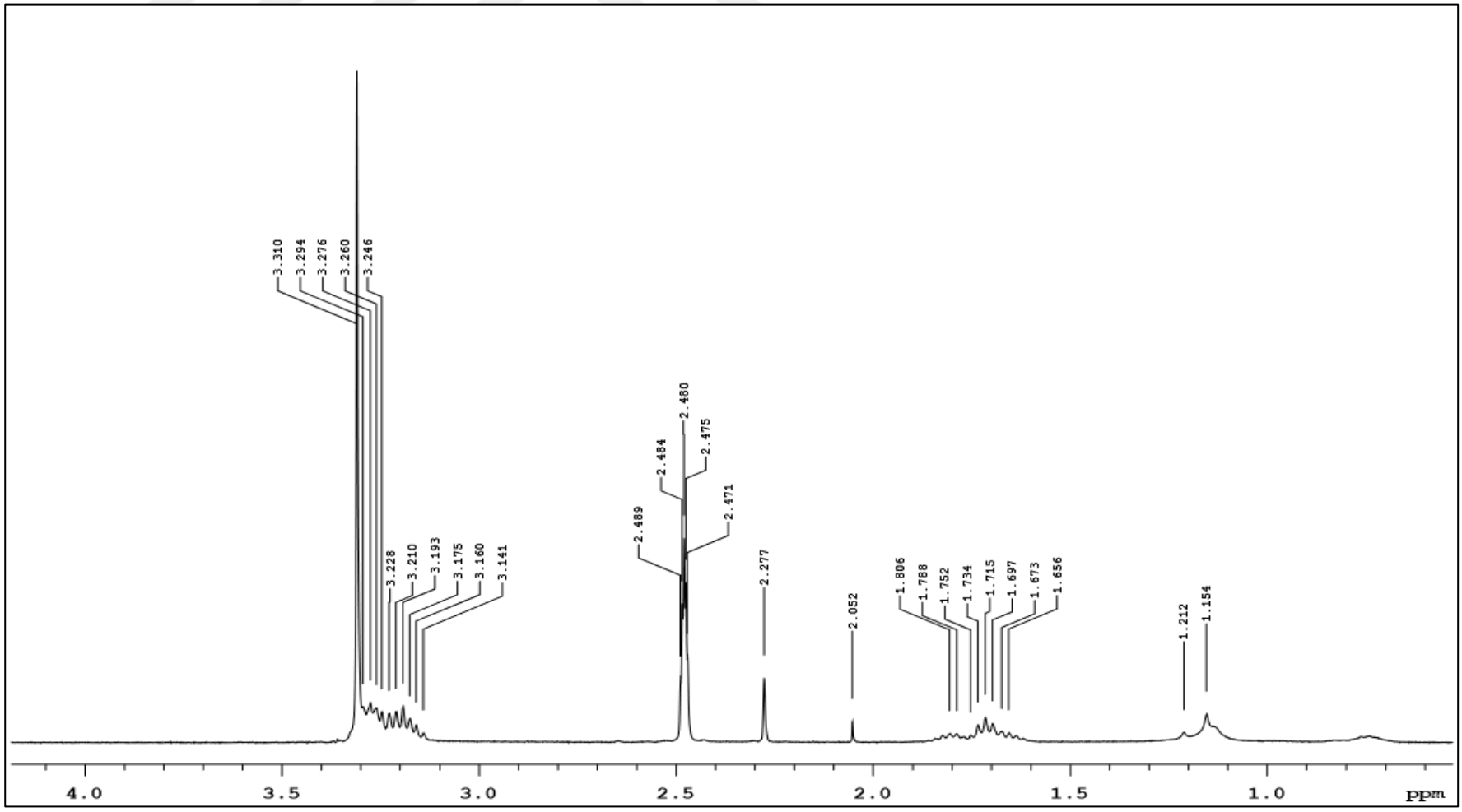
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



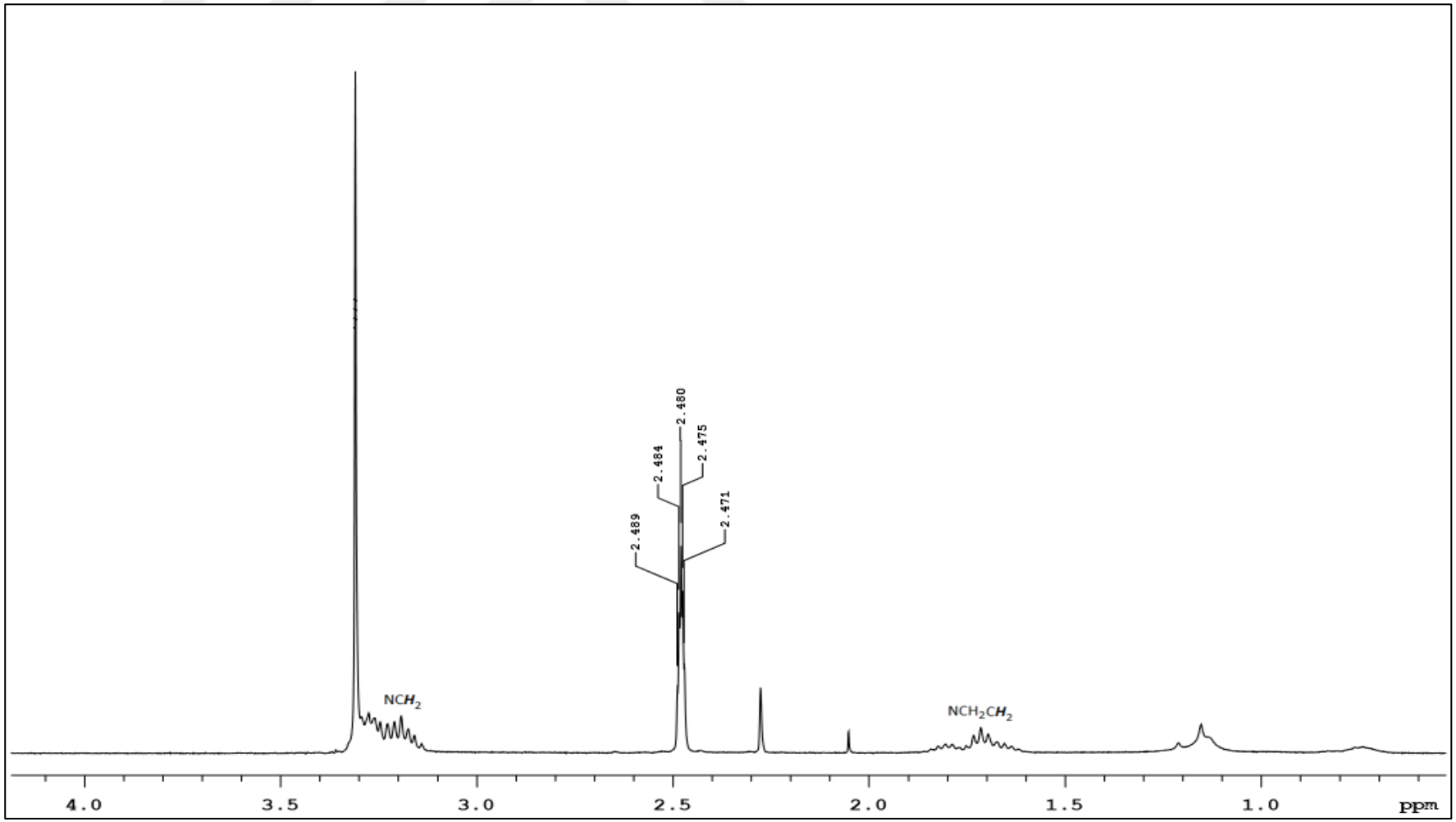
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



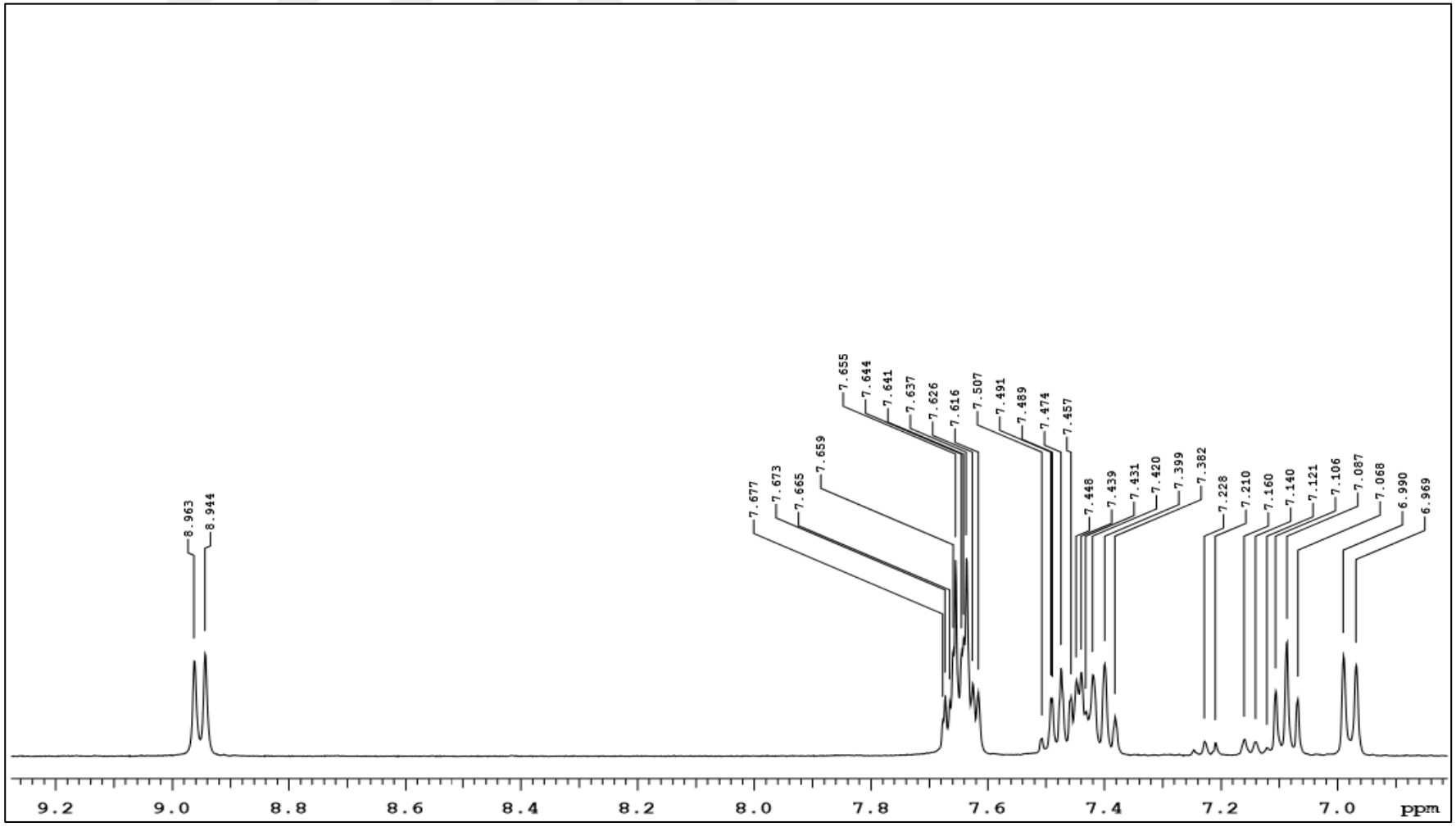
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



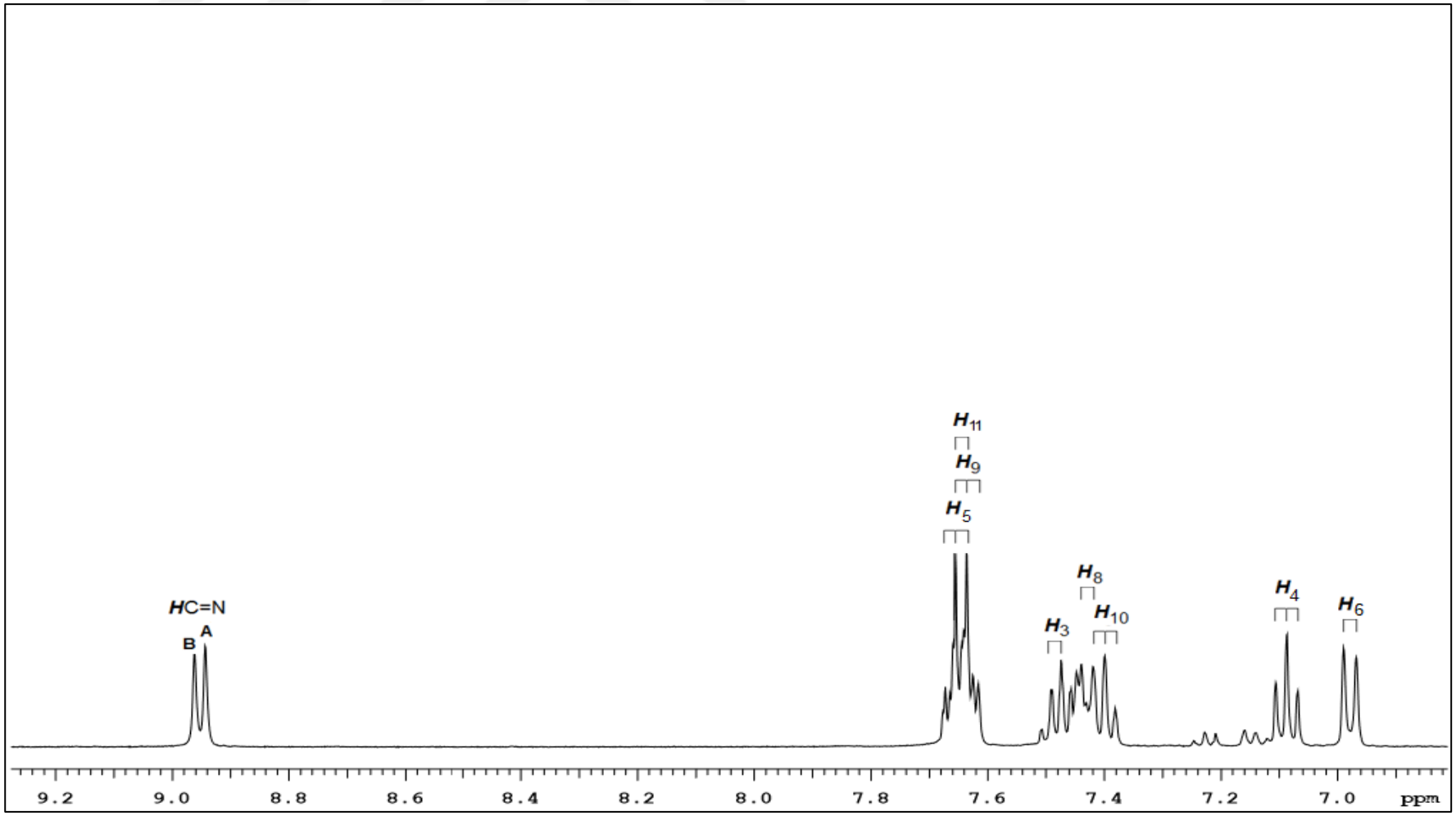
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



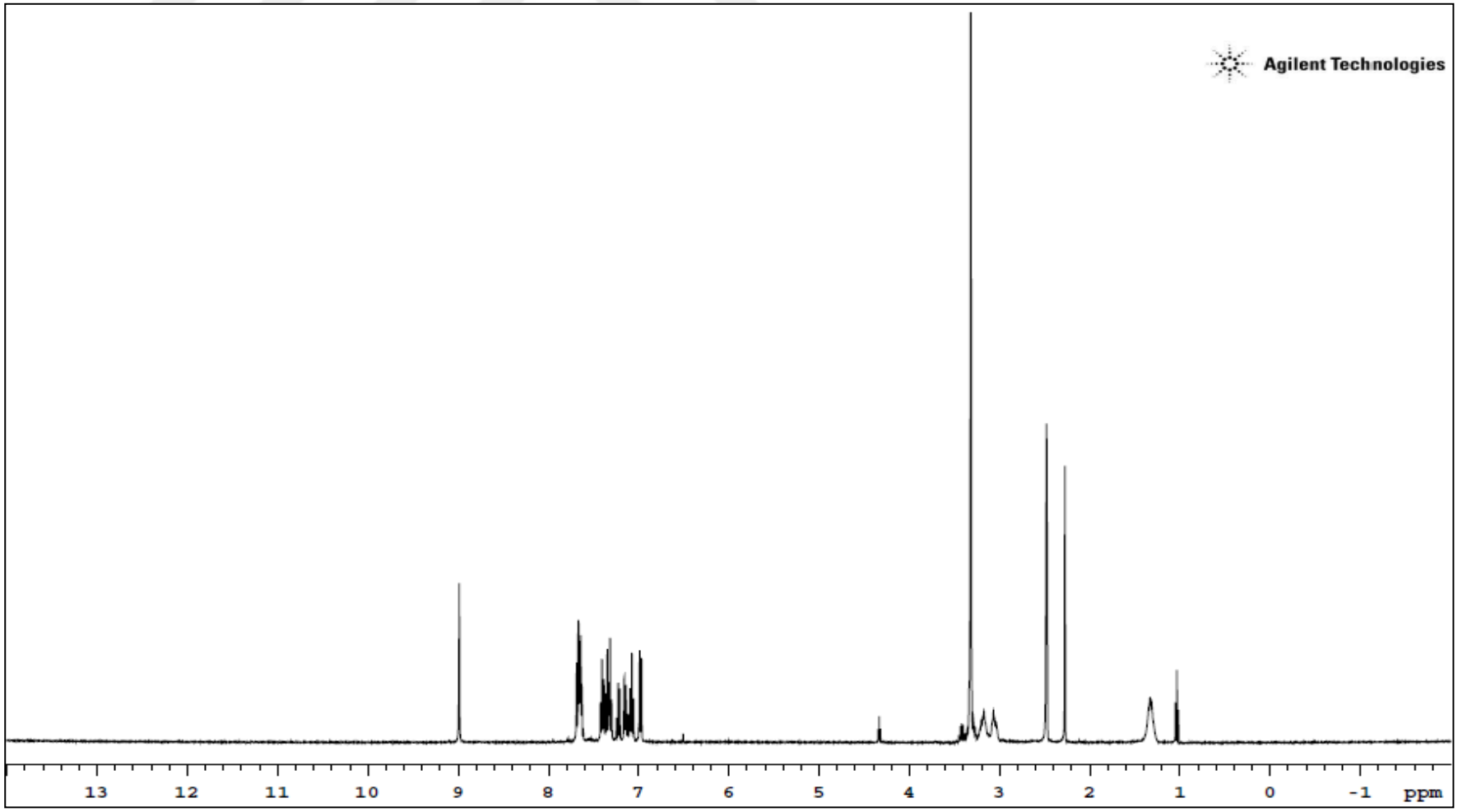
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2b**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



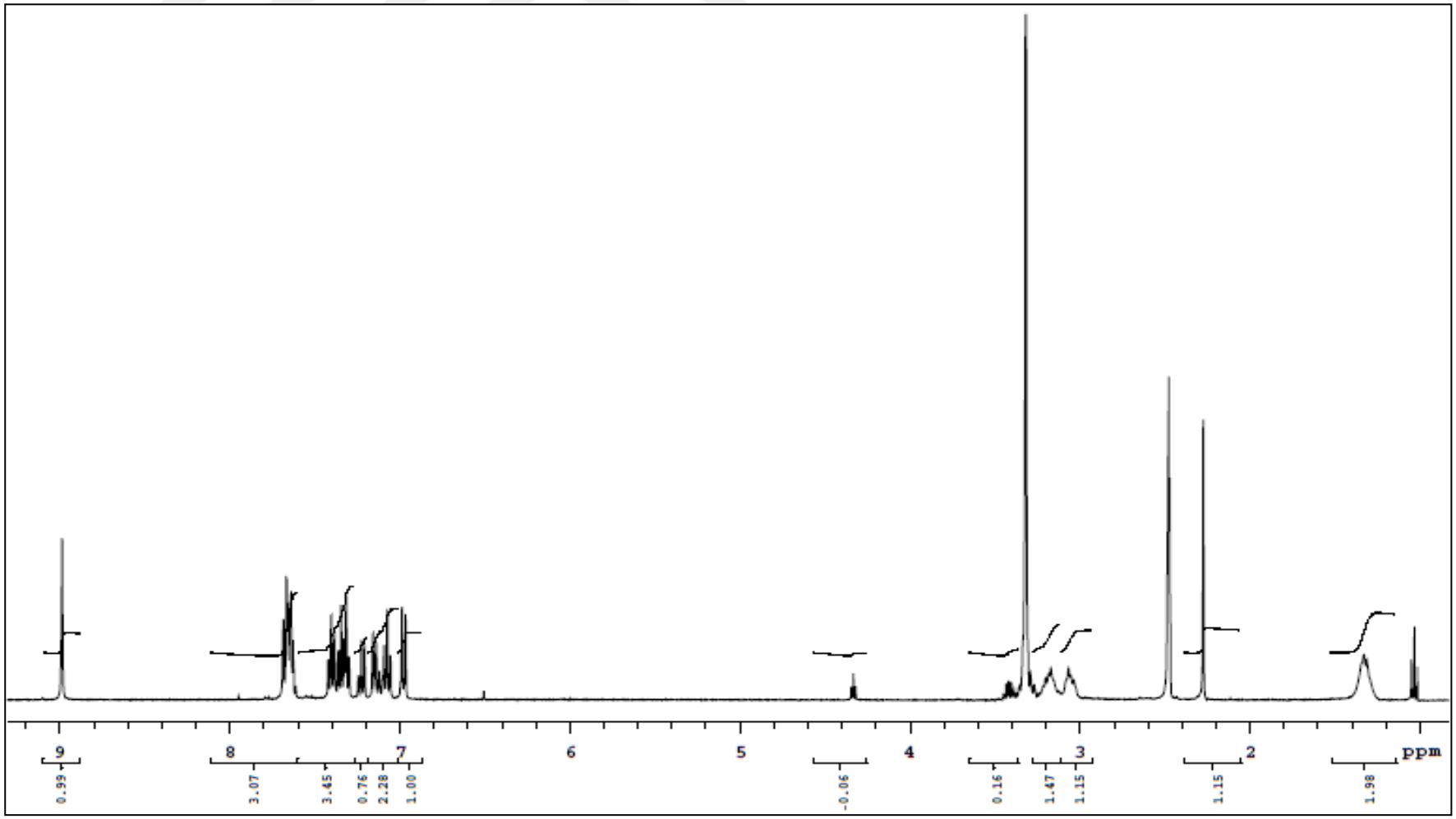
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

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



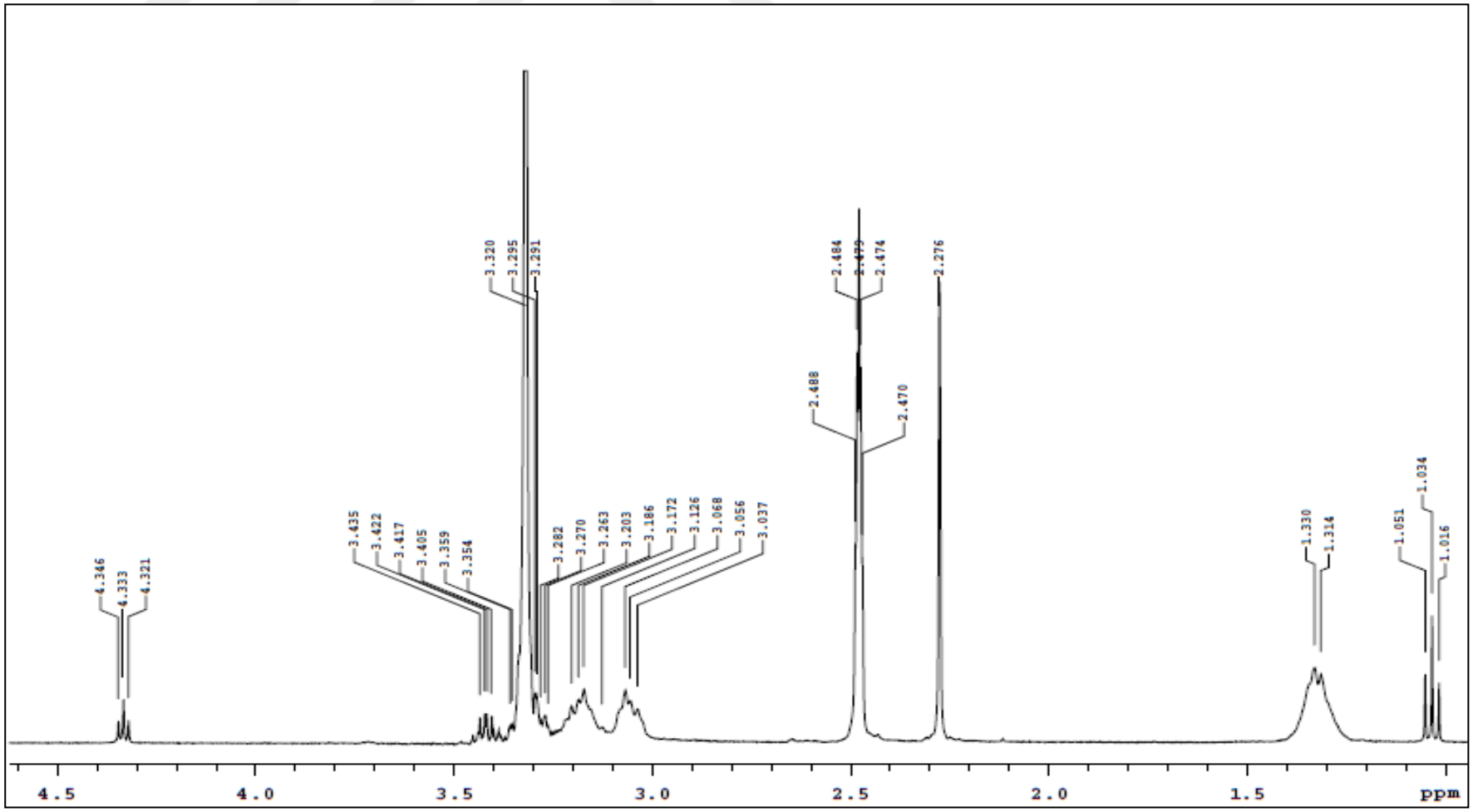
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



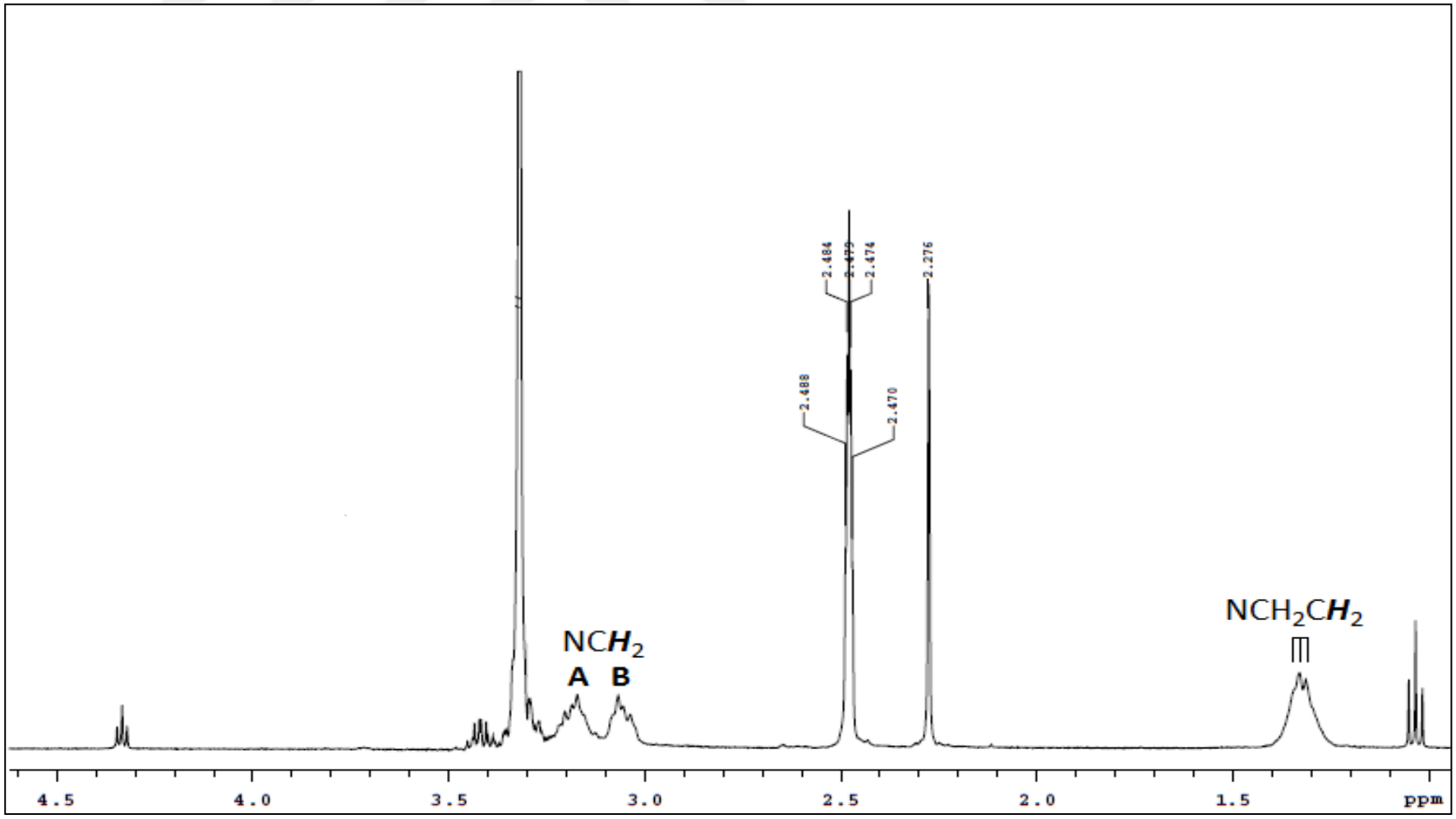
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)' nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



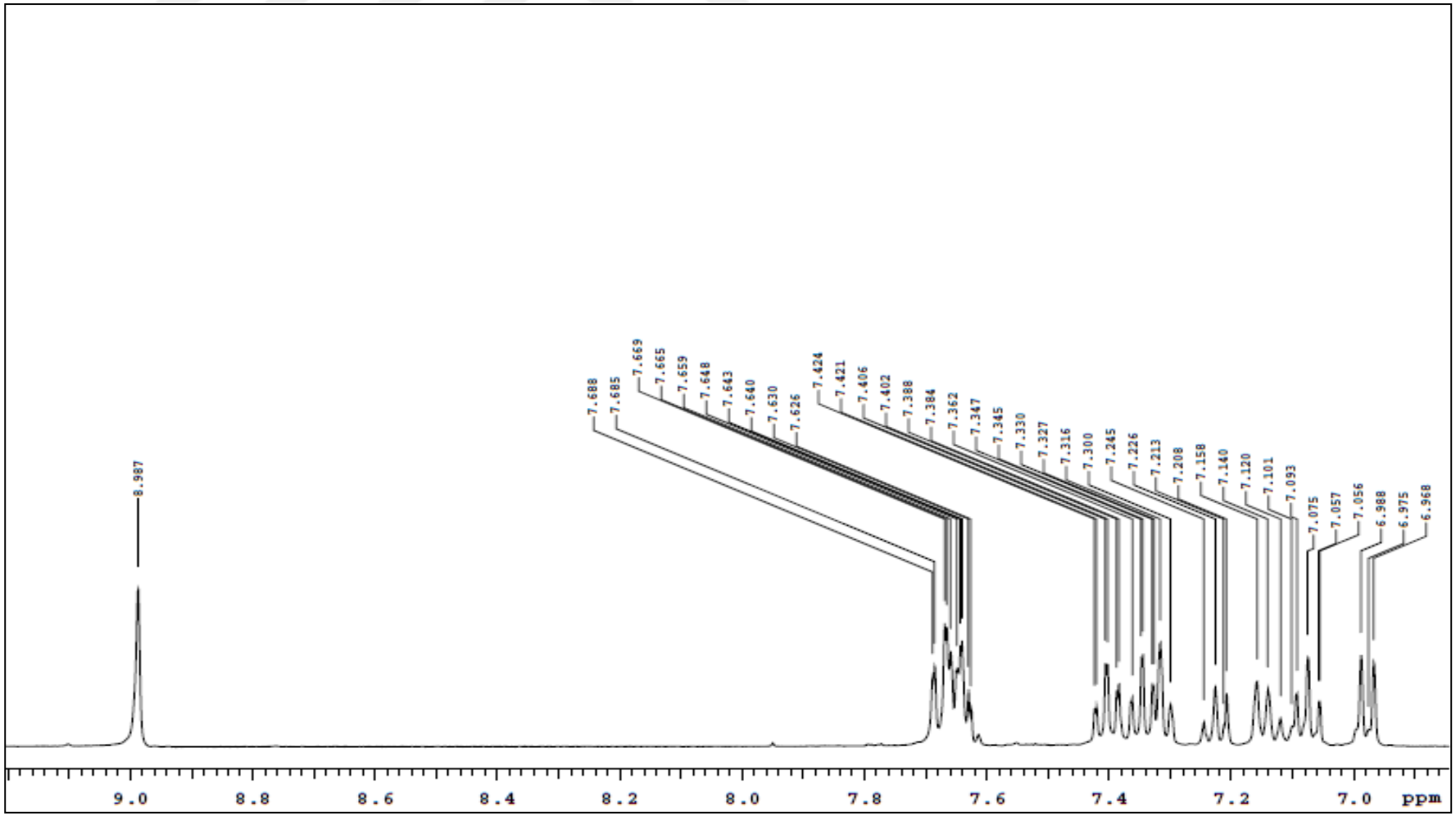
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



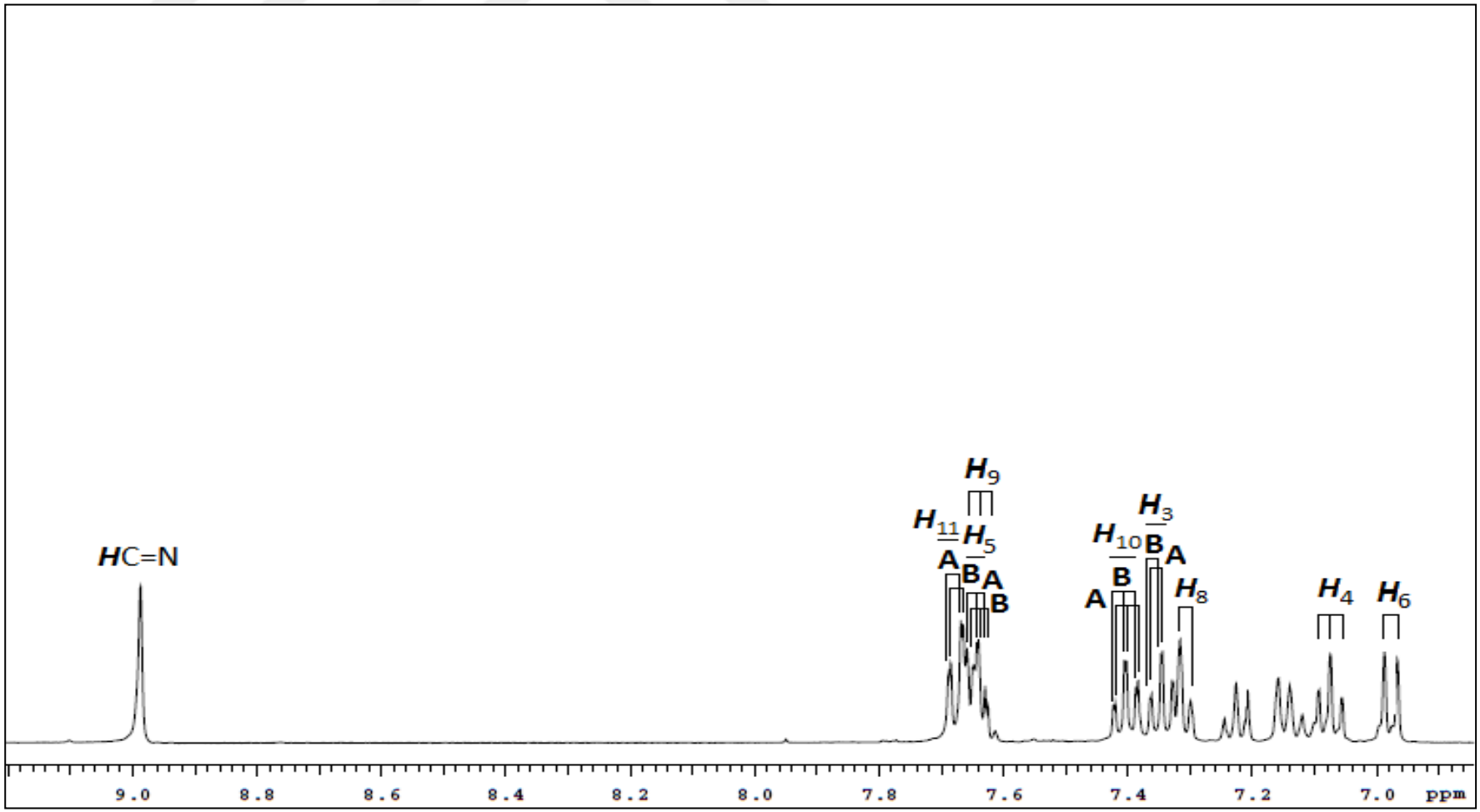
EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış



EK-6 ^{1}H NMR Spektrumları (Devam)

Bileşik (**2c**)'nin ^{1}H NMR Spektrumu (açılmış)



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Aliye KÖMEZ ÇOBAN
Doğum Yeri	: Ankara
Doğum Tarihi	: 05/08/1991
Medeni Hali	: Evli
Yabancı Dili	: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise	: Sincan Lisesi (2005-2009)
Lisans	: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2010-2016)
Yüksek Lisans	: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Eylül 2016- Eylül 2019)

Bildirileri:

1. VI. Uluslarası Katılımlı Ulusal Anorganik Kimya Kongresi (18-21 Mayıs 2017), Burdur, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi; Aliye Kömez, Özge Can Daysalılar, Selen Bilge Koçak, Burak Çoban, Ufuk Yıldız, Zeynep Ceren Karahan, Büşra Betül Özmen Çapın, ‘’Yedi-, Sekiz- ve Dokuz- Üyeli Boraksan Grubuna Sahip Dinükleer Bor Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik Özelliği, Biyolojik Aktivitesi ve DNA Üzerine Etkisi’’, Sözlü Bildiri, O24, Sayfa 29 (*En iyi sözlü sunum ödülü*).
2. ANCON 2017-International Congress on Chemistry and Materials Science (5-7 October 2017), Ankara, Ankara University; Aliye Kömez, Celal Tuğrul Zeyrek, Özge Can Daysalılar, Selen Bilge Koçak, Burak Çoban, Ufuk Yıldız, "Experimental and Molecular Docking Investigation on DNA Interaction of Novel Dinuclear Boron Complexes" Oral Presentation, O29, Page 63.