T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ TİP BİYOLOJİK AJAN OLARAK BORONAT ESTER MODİFİYE MANYETİT DEMİR NANOPARÇACIKLARIN (Fe_3O_4@APTES-B) HAZIRLANMASI VE SPEKTRAL ÇALIŞMALARI

Mehmet Emin KARATAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET…… i
ABSTRACT……..... ii
TEŞEKKÜR……..……..……..……..……..... iii
ŞEKİLLER DİZİNİ…….……..... iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ……..……..……..…… vi
1. GİRİŞ……..……..……..……..... 1
1.1. Bor Elementi…..……..…… 3
1.2. Borlu Bileşikler…… 4
1.3. Borlu Bileşiklerin Kullanım Alanları……... 5
1.4. Boronat Esterler..... 8
1.4.1. Boronat esterlerin sentezi……..... 9
1.5.Boronat Esterlerin Kullanım Alanları…….……..……..... 10
1.5.1.Boronat esterlerin biyolojik aktivitesi ……..... 10
1.5.2.BNTC ajanı olarak boronat esterler……..……..…… 11
1.5.3.Enzim inhibitörü olarak boronat esterler……..……..... 11
1.6.Manyetik Nano Partiküller …….. 12
1.6.1. Nano teknolojide kullanılan manyetik nano partiküller ……..... 12
1.6.2. Manyetik nano partiküllerin yüzey kaplaması ……... 13
1.6.3. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküller ve özellikleri …… 14
1.6.4. Manyetik demir oksit nano partiküllerin sentezi…… 14
1.7.Manyetik Fe_3O_4 Nano Partiküllerin Kullanım Alanları..…….. 14
1.7.1.Manyetik Fe_3O_4 nano partiküllerin anti mikrobiyal aktivitesi…… 15
1.7.2. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküllerin anti kanser olarak kullanılmaları……. 15
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR..……..……..……..... 17
3. MATERYAL ve YÖNTEM……..... 41
3.1. Materyal……... 41
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler……..... 41
3.1.2. Kullanılan kimyasallar……... 41
3.1.3. Kullanılan cihazlar……..... 43
3.2. Yöntem……..... 44
3.2.1. Boronat esterlerin sentezi (B_1 ve B_2) ……..... 44
3.2.2. İmin içeren yeni boronat esterlerin APTES- $B_{(1,2)}$ nin hazırlanması……..…… 45
3.2.3. Manyetit demir nanopartiküllerin sentezi.…….. 47
3.2.4. Boronat ester bağlanmış manyetit demir nanopartiküllerin (Fe_3O_4@APTES-$B_{(1,2)}$ sentezi…… 48
3.2.5. DPPH radikal temizleme tahlili……..... 49
3.2.6. FRAP yöntemi ile toplam güç azalmasının ölçülmesi……..... 49
3.2.7. Antibakteriyel aktivite……..……... 50
3.2.8. DNA bağlama aktivitesi……..... 50
4.ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA…… 51
4.1. Sentez ve Karakterizasyon……. 49
4.2. Spektroskopik Çalışmalar……...…….. 52
4.3. Biyolojik Çalışmalar……... 73
4.3.1. DPPH radikal temizleme etkinliği …….. 71
4.3.2. Gücü azaltmak……..... 74
4.3.3. Antibakteriyel aktivite …… 74
4.3.4. DNA bağlama aktivitesi ……. 75
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER…….. 76
KAYNAKLAR……..... 79
ÖZGEÇMİŞ……..……... 89

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ TİP BİYOLOJİK AJAN OLARAK BORONAT ESTER MODİFİYE MANYETİT DEMİR NANOPARÇACIKLARIN (Fe_3O_4@APTES-B) HAZIRLANMASI VE SPEKTRAL ÇALIŞMALARI

Mehmet Emin KARATAŞ

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Yıl: 2022, Sayfa: 89

Manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıklarının (MNP'lerin) biyolojik etkinliğini geliştirmek için, Fe_3O_4 çekirdekli ve boronat esterlerden (APTES-B) yapılmış bir kabuğa sahip iki yeni manyetiti hedefleyen biyolojik ajanlar (Fe_3O_4@APTES-$B_{(1,2)}$) tasarladık. İlk olarak, iki boronat esteri **(B_1)** ve **(B_2)**, 3,4-dihidroksibenzaldehit ile fenilboronik asit veya bütilboronik asit kullanılarak sentezlendi. Esterleşme reaksiyonları sırasında oluşan suyu uzaklaştırmak için Dean-Stark sistemi kullanıldı. Daha sonra APTES-$B_{(1,2)}$ bileşikleri, katalizör olarak 1-2 damla formik asit varlığında boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ve APTES kullanılarak sentezlendi. Son olarak, sırasıyla ortam sıcaklığında boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıklarını (Fe_3O_4@APTES-$B_{(1,2)}$) elde etmek için; APTES-$B_{(1,2)}$ bileşiklerine manyetit Fe_3O_4 NP'leri eklenmiştir. Boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)**, APTES-$B_{(1,2)}$ bileşikleri ve boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıkların (Fe_3O_4@APTES-$B_{(1,2)}$) yapıları NMR (^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS, element analizi (CHN), XRD, SEM-EDX, EDX Mapping TG-DTA ve BET teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Daha sonra yeni sentezlenen hedef bileşiklerin, antioksidan, antimikrobiyal ve DNA bağlama aktiviteleri test edildi. Bu sonuçlar, boronat ester ile modifiye edilmiş Fe_3O_4 MNP'lerin uygun ilaç adaylarından biri olabileceği ve bununla ilgili daha ileri araştırmalara değer olduğunu açıkça göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Boronat ester, APTES-$B_{1,2}$, Fe_3O_4 MNP'ler, Spektroskopi, Antimikrobiyal çalışmalar

ABSTRACT

MSc Thesis

PREPARATION AND SPECTRAL STUDIES OF BORONATE ESTER MODIFIED MAGNETITE IRON NANOPARTICLES (FE_3O_4@APTES-B) AS A NEW TYPE OF BIOLOGICAL AGENTS

Mehmet Emin KARATAŞ

HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Year: 2022, Page: 89

We have designed two novel magnetite targeting biological agents (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) with a core of Fe_3O_4 and a shell made of boronate esters (APTES-B) to improve the biological effectiveness of magnetite Fe_3O_4 nanoparticles (MNPs). Initially, two boronate esters (B_1) and (B_2) have been prepared by using 3,4-dihydroxybenzaldehyde and phenylboronic acid and/or butylboronic acid by means of Dean-Stark apparatus to remove the water formed during the esterification reactions. Then, the APTES-$B_{1,2}$ compounds were synthesized via boronate esters and APTES in the presence of 1-2 drops of formic acid as catalyst. Finally, magnetite Fe_3O_4 NPs were added to APTES-$B_{1,2}$ compounds to afford boronate ester modified magnetite iron nanoparticles (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) at ambient temperature, respectively. The boronate esters (B_1) and (B_2), APTES-$B_{1,2}$ compounds, and boronate ester modified magnetite iron nanoparticles (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) were characterized using a combination of NMR (^1H, ^{13}C, and ^{11}B), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS, elemental analysis (CHN), XRD, SEM-EDX, EDX Mapping, TG-DTA and BET. Then, the antioxidant, antimicrobial and DNA binding activities of newly synthesized target compounds were tested. These results suggest that all compounds are also one of the propitious drug candidates and are worthy of further investigation.

KEY WORDS: Boronate ester, APTES-$B_{1,2}$, Fe_3O_4 MNPs, Spectroscopy, Antimicrobial studies

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın seçiminde, planlanmasında ve yürütülmesinde gerek maddi-manevi konularda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KILIÇ'a teşekkür ederim. Ayrıca, biyolojik aktivite çalışmalarında yardımcı olan Siirt Üniversitesinden Prof. Dr. Veysi OKUMUŞ hocama da çok teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Levent BEYAZSAKAL'a teşekkür ederim.

Bununla birlikte, her zaman yanımda olan, bana inanan, maddi manevi yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmam süresince bana gösterdikleri sabırdan dolayı sevgili aileme çok teşekkür ederim. Bu tez çalışmamı, küçüklüklerinden beri deneyler yapmayı bir şeyler icat etmeyi seven, bilim adamı ve mucit olmak isteyen sevgili ikiz çocuklarım Muhammed Furkan KARATAŞ ve Ömer Faruk KARATAŞ'a yaşamlarında ilham kaynağı olması dileğiyle ithaf ediyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Borlu Bileşikler……. 5
Şekil 1.2. Boranat Ester ve Boroksin Oluşum Mekanizması…… 10
Şekil 2.1. Fe_3O_4@L-lizin-Pd Katalizörünün Sentezi…… 17
Şekil 2.2. APTES 3-CPBA Modifiye Fe_3O_4 Manyetik Nano Parçacıklara Bağlanan LysNve FMDP Çeşitli PH Değerlerinde Salınım Yolu……... 18
Şekil 2.3. Altın ve Aminosilan Kaplı Manyetik Nanopartiküller İle İşlevselleştirilmiş PBP10 Peptitlerinin Fizikokimyasal Karakterizasyonu……... 19
Şekil 2.4. Nanopartiküllerin Hazırlanmasında Olaylar Dizisi……. 21
Şekil 2.5. Mikania Mikrantha Biyosentez İle Oluşan Fe_3O_4 Nanoparçacıkların Beş Patojenik Bakteriye Karşı antibakteriyel Aktivitesi…… 22
Şekil 2.6. BP-Fe_3O_4@RF MPMNP'lerin Kanser Hücrelerine Etki Mekanizması…….. 23
Şekil 2.7. 3-aminofenilboronik Asit İle Fe_3O_4 Yüzeyinde Fonksiyonel Modifikasyon Süreci….. 24
Şekil 2.8. **a)** B-Fe_3O_4@mTiO_2 İçin Hazırlama Adımlarının ve (b**)** B-Fe_3O_4@mTiO_2 ve PMMA Kullanılarak N-glikopeptidlerin Saptanması İçin Prosedürün Gösterimi…..... 25
Şekil 2.9. Boronik Asit İle İşlevselleştirilmiş Manyetik Silikanın Sentetik Şeması (Fe_3O_4@SiO_2@APBA)..... 26
Şekil 2.10. VB_{12} Baskılı MNP'lerin Üretilmesi İçin Boronat Afiniteli VB12 Yönelimli Yüzey Baskısının Haz. (A)DFFPBA-MNP'lerin ve (B) VB12 Baskılı MNP'lerin Sentezi 27
Şekil 2.11. a)Oleik Asit İle MNP'lerin Ligand Değişimi (MSA veya DMSA ile kaplanmıştır.) b)SH-MNP'lerin NO Molekülleri İle İşlevselleştirilmesi……..... 28
Şekil 2.12. Boronik Asit İle İşlevselleştirilmiş Manyetit Nanoparçacıkların Sentezi ve Glikoz Bağlama Mekanizması.....…….... 29
Şekil 2.13. Zr(IV)/imin@Fe_3O_4, Cu/imine@Fe_3O_4 MNP'lerin Temsili Oluşumu……... 30
Şekil 2.14. Boronat Ester (1-2), 4,4-bpy Bağlayıcı Boronat Esterler **(**3-4) İçin Önerilen Sentez Yolu 31
Şekil 2.15. İmin Grubu İçeren Boronat Esterler **(**5-8) İçin Önerilen Sentez Yolu…….. 31
Şekil 2.16. TPIOP Boronat Sentez Şeması…….. 32
Şekil 2.17. Boronat Esterleri (B_1-B_3) İçin Önerilen Sentez Yolu……. 34
Şekil 2.18. N-Heterosiklik Karben (NHC) Stabilize Boronat Esterleri (B_4-B_6) Sentez Yolu…….. 35
Şekil 2.19. PPD Algılaması İçin Boronik Asit Türevleri ve ARS Arasındaki Reaksiyon…….. 36
Şekil 2.20. Çift İlaç Yüklü Misellerin, Amfifillerin Oluşumu, Misellere Birleşmesi Ve İlaç Kapsüllenmesine Dair Şematik Gösterim…….. 36
Şekil 2.21. MNP, MNP-Si, MNP-NH_2 ve MNP-COOH İçin Sentez Şeması…….. 39
Şekil 2.22. MNP-COOH ve Işığa Duyarlılaştırıcı Kompleks (3ve4) Konjugasyonunun Şeması… 38
Şekil 2.23. Dox Taşıyıcısı PEG-BC@PBLG Nanomikellerinin Gösterimi (A)PEG-BC-PBLG Kopolimer Sentezi (B)Dox'un PEG-BC@PBLG nanomikellerden Salınması…… 41
Şekil 3.1. Boronat Esterleri (**B_1** ve **B_2**)Sentez Şeması..……... 44
Şekil 3.2. APTES-$B_{1,2}$'nin Sentezi …… 46
Şekil 3.3. Manyetit Demir Oksit Fe_3O_4 Nanoparçacıkların Sentez Şeması……... 47
Şekil 3.4. Boronat ester ile modifiye edilmiş Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ nanoparçacıkların Sentezi…. 48
Şekil 4.1. Boronat Esterler, İmin İçeren Boronat Esterler ve Boronat Ester Modifiye Edilmiş Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ Nanopartiküllerin Hazırlanması…… 52
Şekil 4.2. Boronat Ester **(B_1)** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu …….... 54
Şekil 4.3. Boronat Ester **(B_2)** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu …..... 54
Şekil 4.4. İmin Grup İçeren Boronat Ester **(APTES-B_1)** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu ……... 54
Şekil 4.5. İmin Grup İçeren Boronat Ester **(APTES-B_2)** Bileşiğinin FT-IR Spektrumu…… 53
Şekil 4.6. Boronat Ester Modifiye Edilmiş Fe_3O_4 **(**a**)**, Fe_3O_4@APTES-B_1 **(**b**)** ve Fe_3O_4@APTES-B_2 **(**c**)** Nanoparçacıkların FT-IR Spektrumu …… 55
Şekil 4.7. Boronat Ester **(B_1)** EtOH ve $CHCl_3$ Çözücülerinde Alınan UV-Vis Spektrumları……. 58
Şekil 4.8. Boronat Ester **(B_2)** EtOH ve $CHCl_3$ Çözücülerinde Alınan UV-Vis Spektrumları……. 58

Şekil 4.9. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_1)** EtOH ve $CHCl_3$ Çözücülerinde Alınan UV-Vis spektrumları……. 57

Şekil 4.10. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_2)** EtOH ve $CHCl_3$ Çözücülerinde Alınan UV-Vis Spektrumları…… 57
Şekil 4.11. Boronat Ester **(B_1)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları…. 58
Şekil 4.12. Boronat Ester **(B_2)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları….. 60
Şekil 4.13. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_1)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları……. 63
Şekil 4.14. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_2)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları……. 63
Şekil 4.15. Boronat Ester **(B_1)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^{11}B NMR Spektrumları…… 63
Şekil 4.16. Boronat Ester **(B_2)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^{11}B NMR Spektrumları…… 61
Şekil 4.17. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_1)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^{11}B NMR Spektrumları……. 64
Şekil 4.18. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_2)** DMSO-d_6 Çözücüsünde Alınan ^{11}B NMR Spektrumları……. 64
Şekil 4.19. Boronat Ester **(B_1)** LC-MS/MS Spektrumu……... 65
Şekil 4.20. Boronat Ester **(B_2)** LC-MS/MS Spektrumu……... 65
Şekil 4.21. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_1)** LC-MS/MS Spektrumu…….. 66
Şekil 4.22. İmin Grubu İçeren Boronat Esterin **(APTES-B_2)** LC-MS/MS Spektrumu…….. 66
Şekil 4.23. Fe_3O_4 **(**a), Fe_3O_4@APTES-B_1 (b) ve Fe_3O_4@APTES-B_2 (c) MNP'lerin XRD Spektrumları……. 68
Şekil 4.24. Fe_3O_4 @APTES-B_1 **(**a ve b**)** ve Fe_3O_4 @APTES-B_2 MNP'lerin **(**c ve d) SEM ve EDX Spektrumları…… 69
Şekil 4.25. Manyetit **Fe_3O_4 @APTES-B_1** Nanopartikülünün TGA-DTA Spektrumu…….. 70
Şekil 4.26. Manyetit **Fe_3O_4 @APTES-B_2** Nanopartikülünün TGA-DTA Spektrumu……... 71
Şekil 4.27. Manyetit Fe_3O_4@APTES-B_1 ve Fe_3O_4@APTES-B_2 BET izotemleri …… 72
Şekil 4.28. Bileşiklerin Serbest Radikal Süpürücü Aktiviteleri…… 73
Şekil 4.29. Bileşiklerin Güç Aktivitelerinin Azaltılması ……... 74
Şekil 4.30. Yeni Sentezlenen Hedef Bileşiklerin DNA Bağlanma Aktivitesi…… 75

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

APTES	3-Aminopropiltrietoksisilan
BF_2	Difloroboran
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
BNP	Bor Nanopartikül
$CHCl_3$	Kloroform
Dbm	Dibenzoilmetan
DFT	Density Functional Theory
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EDX	Enerji dağıtıcı x-ışını spektroskopisi
ESI	Elektro Sprey İyonizasyon
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
LC-MS/MS	Sıvı Kramotografisi-Kütle Spektroskopisi
MBC	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PLA	Polilaktik Asit
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TG-DTA	Termogravimetrik ve Diferansiyel Termal Analiz
THF	Tetrahidrofuran
UV-Vis	Ultraviole-Görünür Alan Spektroskopisi
XRD	X-Işınları Difraktometresi

1. GİRİŞ

Bor içeren bileşikler ve bunların türevleri, çok çeşitli yapılara, benzersiz ve çekici özelliklere sahip zengin ve çok yönlü reaktivite modellerine sahip bileşiklerdir. Son zamanlarda organik, malzeme, polimerler, kataliz ve farmasötik kimyada artan bir ilgi görmüştür (Shi ve ark., 2021; Plescia ve ark., 2020). Günümüzde bor içeren bileşikler açıkça biyoaktif ajanlar olarak bilinmekte ve yeni ilaç adayları olarak eczacılık alanında büyük ilgi görmektedir (Fernandes ve ark., 2019; Kilic ve ark., 2020). Bu bor içeren bileşiklerden, Lewis asidik katekol boronat esterleri; alkil veya aril boronik asitler ile cis-dioller arasında üç değerlikli organobor türü olarak, Dean-Stark sistemi kullanılarak oluşturulan bor içeren bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Antibakteriyel, antifungal, antiparaziter, antiviral, anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle son zamanlarda dikkat çekmektedir. Özellikle biyolojik ve biyomalzeme alanlarında tıbbi ajanlar olarak yüksek potansiyele sahiptirler (Kilic ve ark., 2021; Höpfl, 1999). Bilinen antimikrobiyal ilaçlar için birçok etki mekanizması tanımlanmış olmasına rağmen, bor içeren bileşiklerinin etki mekanizması henüz ayrıntılı olarak açıklanmamıştır. Bununla birlikte, hedeflenen bir mikrobiyal ajanın anahtar bir enzimi (beta-laktamazlar, l ösil-tRNA sentetaz ve diğer proteazlar dâhil) üzerinde çok özel inhibisyona sahip olanların ana etki mekanizmaları açıklanmıştır (Trippier ve ark., 2010; Minozzi ve ark., 2011). Dolaysıyla bu durum bor biyokimyası ile bor etkisinin makul bir mekanizma sonucu açığa kavuşturulabilir. Bor içeren bileşiklerin etki mekanizması sonuçlarının ortaya çıkmasından sonra, bor içeren bileşiklere olan ilgi yeniden artmaya başlamıştır.

Yakın geçmişte, birçok araştırmacı tarafından manyetit demir nanoparçacıkları (Fe_3O_4) üzerinde fonksiyonel hale getirilmiş çeşitli organik ligandların birçok çeşitli uygulama için kullanıldığı bildirilmiştir. Manyetit demir nanopartiküller (MNP'ler), basit ve hızlı geri dönüştürülebilirlikleri ve nanopartiküllerin harici bir mıknatıs altında substrat üzerinde dağılarak ayrılması, ayrıca biyouyumlulukları ve basit hazırlanmaları sayesinde en sık kullanılan katı desteklerdir. Bununla birlikte, çıplak manyetit demir oksit MNP, bir manyetik dipolar etki nedeniyle kolayca toplanır, bu sebeple Fe_3O_4

MNP'lerin dağılabilirliğini geliştirmek için doğada en yaygın şekilde kuvars olarak bulunan SiO_2 ile Fe_3O_4 MNP'lerin yüzey modifikasyonu geliştirilmiştir (Sheepwash ve ark., 2012; Das ve ark. 2013). Birçok uygulama alanında çeşitli bileşiklerle işlevselleştirilmiş manyetit Fe_3O_4 NP'leri kapsamlı bir şekilde uygulanmış olsa da, bu tür ferroferrik oksit MNP'leri tarafından biyolojik ilaç adayı olarak bilinen az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu bağlamda, boronat esterleri ile modifiye edilmiş manyetit Fe_3O_4 nanomalzemeleri, benzersiz kimyasal kararlılıkları, mükemmel optik performansları, iyi biyouyumlulukları ve *cis*-diol grupları içeren bileşikler ile mükemmel geri dönüşümlü etkileşimleri nedeniyle önemli araştırma gruplarına ilham kaynağı olmuştur. Bu nanomalzemeler, biyomedikal uygulamalar için kimyasal fonksiyonel gruplar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Minozzi ve ark., 2011). Fe_3O_4 bağlı boronat esterlerin ilaç tasarımındaki uygulamalarının in vitro ve in vivo aktivitede, bu ufuk açıcı gelişmeler ışığında kimyada giderek daha fazla kullanılması muhtemeldir ve bilim adamları arasında ve ilaç endüstrisinde, biyoaktif bileşiklere olan büyük ilgi nedeniyle giderek büyüyeceği tahmin edilmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, yakın zamana kadar boronat esterleri ile modifiye edilmiş manyetit Fe_3O_4 MNP'leri, biyolojik sistemlerde güçlü bir antimikrobiyal ajan sınıfı olarak, antioksidan ve DNA bağlama özellikleri bakımından çok nadir olarak tercih edilmiştir. Bu çalışmada boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıklarının sentezi, spektroskopik özellikleri ve in vitro antimikrobiyal, antioksidan ve DNA bağlama özellikleri çalışmaları rapor edilmiştir. Hazırlanan boronat esterler, APTES-$B_{(1,2)}$ ve boronat ester modifiye manyetit Fe_3O_4 MNP'ler element analizi (CHN), NMR (^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS, TG-DTA, XRD, EDX ve SEM ile yapıları aydınlatılmıştır.

Bu tez çalışmasında, boranat esterleri sentezlemek için ilk olarak iki boronat esteri **(B_1)** ve **(B_2)**, 3,4-dihidroksibenzaldehitin fenilboronik asit ve bütilboronik asit ile etkileştirilmesi sonucu hazırlanmıştır. Esterleşme reaksiyonları sırasında oluşan su bir Dean-Stark aparatı kullanılarak uzaklaştırıldı. Daha sonra APTES- $B_{(1,2)}$ bileşikleri, katalizör olarak 1-2 damla formik asit varlığında, boronat esterleri **(B_1)** ve **(B_2)** nin APTES ile tepkimesinden sentezlenmiştir. Son olarak, ortam sıcaklığında boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıklarını (Fe_3O_4@APTES- $B_{(1,2)}$)

elde etmek için sırasıyla APTES-$B_{(1,2)}$ bileşiklerine katı, siyah manyetit Fe_3O_4 NP'leri eklenmiştir. Boronat esterleri (B_1) ve (B_2), APTES-$B_{1,2}$ bileşikleri ve boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıkları (Fe_3O_4@ APTES-$B_{1,2}$), NMR (^1H, 1^3C ve ^{11}B), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS, element analizi (CHN), XRD, SEM-EDX, EDX Mapping, TG-DTA ve BET teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Bu sonuçlar, boronat ester ile modifiye edilmiş Fe_3O_4 MNP'lerin de uygun ilaç adaylarından biri olabileceğini ve daha fazla araştırmaya değer olduğunu açıkça göstermektedir. Yeni sentezlenen boronat ester destekli manyetik demir oksit nanopartiküllerinin sonuçları hedeflenen ürünlerin sentezlendiğini ortaya koydu. Nano boyutta sentezlenen bu bileşiklerin geleceğe yönelik çok önemli kullanım alanlarına sahip olacağını ve yeni uygulamalar için umut verici olduğunu düşünmekteyiz.

1.1. Bor Elementi

Bor; elementler tablosunda 13. grupta bulunan komşu grup elementleri karbon ve silisyuma benzerliği ile dikkat çeken, metal ile ametal arası özellikler gösteren bir elementtir. Borun bulunduğu en önemli kaynaklar toprak ve doğal kaynak sularıdır. Doğal kaynak sularıyla bitkilere geçen bor, besin zinciri ile hayvanlara dolayısıyla insanlara geçmektedir. Toprağın içeriği, cinsi ve pH gibi özellikleri toprakta bulunan bor bileşiklerinin türünü belirler (Aydın ve ark., 2018).

Bor ilk olarak 1808 tarihinde, bilim adamları Gay-Lussac, Baron Louis Thenard ile İngiliz bilim adamı Sir Humpry Davy tarafından bulunmuştur (Büyükyıldız, 2007). Bor ametalik özelliğinden dolayı kovalent bağlar oluşturur, Bor tabiatta en çok kararlı izotopları ^{10}B ve ^{11}B halinde bulunur. Elementler tablosunda atom numarası 5 olan borun ortalama atom kütlesi 10,81 g/mol'dür (Miessler ve Tarr, 2002). Sertlik derecesi bakımından elmastan sonra gelen bor 2300 ^oC ergime noktasına sahiptir **(**Boustani ve ark., 2000).

‘’Bor elementi, doğal koşullarda oksijenle bağlanmıs olarak bulunur ve böyle bileşiklere ‘borat’ adı verilir. Suda hemen eriyen boratlar, kokusuz beyaz kristal granüller veya toz halindedirler. En basit türleri, bor oksit (B_2O_3) ve borik asit (H_3BO_3)

şeklindedir. Dolayısıyla; bor içeren ürünlerin hazırlanmasında hammadde olarak bor oksit, borik asit, peroksiboratlar kullanılmaktadır'' (Demirtaş, 2010).

Bor üç tane değerlik elektronuna sahip olup boş orbitalleri bulunmaktadır (Power and Woods, 1997). Elektron eksikliği olan bor boş olan orbitallerini doldurarak oktedini tamamlar. Bor bileşikleri genellikle üç veya dört koordinasyonludur. Oksijen atomları ile güçlü kovalent bağlar oluşturur. Elektron sağlayıcı N atomlarıyla da koordine kovalent bağlar yapar (Vargas ve ark., 2004).

B-O ve B-N kovalent bağlarının oluşması diğer organo metal bileşiklerine göre organobor bileşiklerinin daha kararlı oldukları görülmektedir (Hou ve ark., 2006). Kararlı kovalent bağ oluşturması, borun birçok değişik kompleks bileşik oluşturmasına ve bu bileşiklerin farklı kimyasal özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlar (Yumatov ve ark., 2003).

Borlu bilesikler; cam üretiminden metalürjiye, tarım sektöründen tıp ve ilaç sanayiinde, yanmaz malzeme üretiminden, jet yakıtı olarak kullanılmasına kadar birçok alanda kullanım alanına sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca kimyasal tepkimelerin sentezlenmesinde katalizör olarak ta kullanılmaktadır (Yumatov ve ark., 2003).

1.2.Borlu Bileşikler

Organobor bileşikleri en az bir karbon-bor bağı içerir ve boranlar, borohidritler (karbon-bor bağı içerebilir veya içermeyebilir) olarak sınıflandırılabilir. Borinik asitler, borinik esterler, boronik asitler, boronik (boronat) esterler, boronamidler, boril anyonları ve borat anyonları, diğer bor bileşikleri arasındadır (Şekil 1.1). Bor bileşikleri; boranlar, üç değerlikli bor bileşiklerini içerir. Bor üzerinde herhangi bir organik grup ve/veya en az bir hidrojen atomu içerenler bor hidrürler olarak da sınıflandırılabilir. Bor üzerinde üç organik grup içeren bor bileşikleri triorganoboranlar olarak bilinir. Borinik asitler bor üzerinde bir hidroksil grubu ve iki organik grup içerir. Borinik esterler, hidroksil grubu yerine bir alkoksi grubu içerir.

Boronik asitler ve boronik esterler belkide en çok çalışılan ve sentetik olarak en kullanışlı organobor bileşikleridir. Bu türler iki hidroksil (boronik asit) veya iki alkoksi içerir (boronik esterler), bu grupların yanında bir organik grup ta içerirler. Boramidlerde bor elementine iki tane azot atomu bağlıdır. Borhidritler, merkezi negatif yüklü bir tetrahedral bor atomuna sahiptir ve en az bir hidrojen atomu içerirler. Borat anyonları, tetrahedral bor anyon tuzlarını tanımlar, (bor oksianyonları ve organotrifloroboratlar RBF_3^-), organobor bileşikleri olmasada, başka bor bileşiklerinin sentezinde kullanılır. Bu bileşikler arasında borat (borik) esterler ve bor trihalojenürler (bor üzerinde üç halojen bulunanlar). Borat esterleri üç değerlidir ve bor üzerinde üç alkoksi grubu içerir. Borat esterleri borik asitten, ($B(OH)_3$) kolayca elde edilebilirler (DeFrancesco ve ark., 2016).

Borik asit, toksik olmayan bir bileşiktir. İnsanlarda borik asit sofra tuzuna benzer öldürücü bir doz seviyesine sahiptir. Bitkilerde borik asit çok önemlidir. Bor gibi; besin, membranlar ve metabolik yollar ile hücre duvarındaki polisakkaritlerin bağlanmasına yardımcı olur ve plazmayı korur (Camacho ve ark., 2008). Aşağıda borlu bileşikler ve genel yapı formülleri gösterilmiştir.

BR_3 Boranlar	BR_2 **(OH)** Borinik Asit	BR_2 **(OR)** Borinik Ester	BR **(OH)** $_2$ Boronik Asit
BR **(OR)** $_2$ Boranat Ester	B**(OH)**$_3$ Borik Asit	B**(OR)** $_3$ Boratlar	RB**(NR_2)** $_2$ Boron Amit
BX_3 Bortrihalojenür	$[:BR_2]^-$ Bor Anyonlar	$[R_3BH_3]^-$ Bor hidritler	$[RBF_3]^-$ Trifloroboratlar

Şekil 1.1: Örnek bor içeren bileşikler (DeFrancesco ve ark., 2016)

1.3. Borlu Bileşiklerin Kullanım Alanları

Organobor bileşikleri, son zamanlarda birçok kullanım alanı bulmuştur. Önemli kullanımlar arasında; hidroborasyon ve Suzuki-Miyaura reaksiyonu gibi önemli reaksiyonların yanı sıra, organobor bileşikleri farmasötik alanda, enzim inhibitörü geliştirilmesinde çeşitli uygulama alanları bulmuştur (Myung ve ark., 2001). Kimya endüstrisi, Kanser tedavisinde kulanılan nötron yakalama tedavi edici bileşikleri

olarak BNCT (Bor Neutron Capture Therapy) (Soloway ve ark. 1998). , malzeme bilimi ve moleküler görüntüleme alanlarında, biyolojik sakkarit sensörleri olarak (Yoon ve Cizarnik 1992; Norrild ve ark., 1996), kontrollü ilaç salınımı polimerleri (Kitano ve ark., 1992) gibi daha birçok alanda kullanılmaktadır.

Çeşitli kimyasal reaksiyonların sentezinde kullanılan boranat esterlerden borhidritler güçlü lewis asitleri olan boranların aksine nükleofiliktir. Bunlardan en önemlilerinden biri $NaBH_4$ (sodyum bor hidrür) aldehitlerin, ketonların ve asit klorürlerin uygun şekilde indirgenmesinde, sterik olarak engellenmiş tri-*sek*, L-selektrit (lityum-butylborohydrides tri-*sek*-bütilborohidrit) ve K-selektrid (potasyum tri-*sek*-bütilborohidrit) engellenmiş sıklik ve asimetrik karbonil indirgemeleri için kullanılmıştır (Brown ve ark., 1972). Triorganoboranlar, faydalı, alkilleyici bileşikler olarak kullanılmıştır. Örneğin trialilbor gibi bileşikler karbonil gruplarının allilasyonunda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Mikhailov ve ark., 1964).

Boronik asitlerin (boranat esterlerin) Miyaura ve Suzuki'nin palladyum katalizörlüğündeki çapraz eşleşme reaksiyonunda C-C bağı oluşması ile önemi keşfedilmiştir. Bu keşif, Prof. Dr. Akira Suzuki'ye 2010 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır (Miyaura ve Suzuki 1981; Kotha ve ark., 2002; Johansson ve ark. 2010). Suzuki-Miyaura eşleşmesi olarak adlandırılan bu reaksiyon, biarillerin sentezi, polimer ve ilaçların eldesi dâhil pekçok organik malzemenin sentezlenmesinde çok büyük önem arz etmektedir. 1930'larda keşfedildiği gibi, boronik asidin halkalı anhidritleri olan boroksinler boronik asidin hidrolizinden elde edilir. Alev geciktirici olarak kullanılırlar (Korich ve ark., 2010).

Organobor bileşikleri, tıbbi kimyada ve malzeme bilimi alanında uygulama alanları bulmuştur. Örneğin, organobor bileşikleri; serin ve treonin gibi nükleofilik amino asitlerle tersine çevirilebilir koordine kovalent bağlarla α -aminoboronik asitler oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu koordine bağlar proteazların aktif bölgesinde bulunurlar. Buna en iyi bilinen örnek antikanser ilacı bortezomib'dir (Piyasadaki adı, Velcade), bir kanser türü olan multipl miyelomun tedavisinde kullanılmaktadır. Tavaborole (Piyasadaki adı Kerydin) bir oksaborol topikal antifungaldir, 2014 yılında

FDA tarafından onikomikoz, (ayak tırnağı mantarı enfeksiyonu) tedavisi için onaylanmıştır. Tavaborol sitoplazmik inhibisyon yoluyla mantarın protein sentezine (Lösil-tRNA sentetaz) müdahale eder (Jinna ve ark., 2015). Crisaborole ile ilgili şu anda klinik olarak sedef hastalığı ve egzama tedavisi için denemeler yapılmaktadır. Crisaborole, tümör nekroz faktörü alfa (TNFa) gibi sitokinlerin proinflamatuar salınımını azaltan fosfodiesteraz-4 enzimini(PDE-4) inhibe eder (Baker ve ark., 2011).

Boranat esterlerin biyolojik aktiviteleri bor atomunun dört koordinasyonlu bileşik yapabilme özelliğine dayanır. Karbon eşdeğerlerine benzemesi nedeniyle, tek başına veya bir peptidin C-terminal pozisyonuna dahil edilen boronat esterleri, potansiyel olarak antimikrobiyal ve antioksidan ilaç bazlı tedaviler olarak değerlendirilen ana organobor sınıflarından birini temsil etmektedir (Touchet ve ark., 2011). Özellikle imin grubu (C=N) bağlı boronat esterleri, hücre bileşenlerinin aktif merkezi ile imin grubu arasında bir hidrojen bağı oluşması nedeniyle antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerde (Bhomia ve ark., 2018) çok kritik öneme sahiptir.

Bor nötron yakalama tedavisinin iyileştirici özelliği 1936 yılından beri bilinmektedir. (Locher, 1936). Bor nötron yakalama tedavisi (BNCT), beyin ve boyun tedavisinde, kullanılmıştır. Radyoaktif olmayan ^{10}B izotopunu içeren borlu bileşikler; *p*-borono-*L*-fenilalanin ve sodyum borokaptat ($Na_2B_{12}H_{11}SH$) gibi tümöre verilirek ^{10}B çekirdeği tarafından nötronların yakalanması ile fisyon reaksiyonlarına neden olur. Açığa çıkan enerji kanser hücrelerinin ölümüne yol açar ancak sağlıklı hücrelere daha az hasar verir (DeFrancesco ve ark., 2016).

Difloroboron dibenzoilmetan (BF_2 dbm) gibi boronat esterleri lüminasans özelliklerinin biyolojik uygulamaları için bor-fonksiyonelleştirilmiş polilaktid nanoparçacıkları (BNP'ler) kullanılmıştır (Zhang ve ark., 2009). BNP'ler, çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücrelerini görüntülemek için başarıyla kullanılmıştır. Oksijene duyarlı, lüminasans özelliklerinden yararlanarak, tümörlü doku için oksijen sensörü ve görüntüleme elemanı olarak (BF_2 dbm(I)) PLA (difloro bor dibenzoilmetan poli laktik asit) ve BNP'ler de kullanılmış ve tümör hücrelerini başarıyla tespit ettikleri görülmüştür (Pfister ve ark., 2008).

1.4.Boronat Esterler

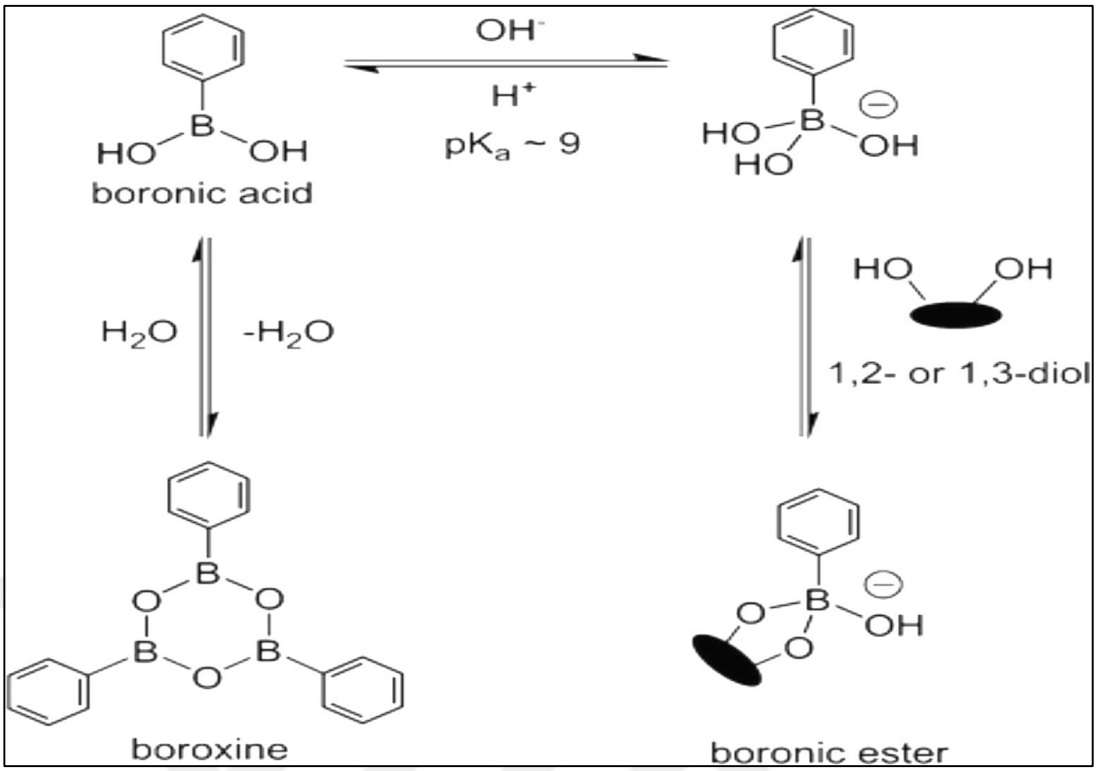
Boronat esterler, boronik asitlerin üzerindeki hidroksil gruplarının (Alkoksi ve ariloksi) gruplarla yer değiştirmesiyle oluşur. Boranat esterler, çeşitli diol türevi bileşeklerle, alkil ve aril boronik asitlerler arasında kovalent bağlar oluşması sonucu oluşur. Boronik asit ve diol etkilişimi sırasında oluşan boranat esterlerde tersinir tepkimeler gerçekleşebilir. Bu tepkimelere izin vermemek, uygun çözüzülerin seçilmesiyle mümkün olmuştur (Zhu ve ark., 2018). OH bağı içeren boronik asitlere göre boranat esterlerin polarlığı daha azdır. Boronik asitler ve boronat esterler sentetik olarak kullanışlı olması nedeniyle çok çalışılan organobor bileşikleridir. Bu türler iki hidroksil (boronik asit) veya iki alkoksi grubu içerir (boronik esterler). Bu bileşikler, iki hidroksil ve iki alkoksi gruplarının yanı sıra bir organik grup ta içerirler (Hall 2005).

Bor esterleri olarak da adlandırılan boronik esterler (bir boronik asit ve bir diol arasında oluşur. Bor esterleri kararlı bileşiklerdir, ancak boronik esterin C-B-bağı C-C tekli bağlarından biraz daha uzundur. Boronik asit esterleri sabunlaşmaya uğrayabilir ve optik olarak aktif bileşikleri oluşturabilir. Boronik asit esterleri, kararlı dört koordineli yeni bileşikler oluşturmak için bazik moleküllerle koordine olur. Boronik asit esterleri, özellikle nötron yakalama tedavisi için bor taşıyıcıları olarak, yeni ilaçların ve ilaç dağıtım cihazlarının tasarımı için kullanılan bileşikler olarak kabul edilir. Boronik esterlerin saflaştırılması ve karakterize edilmesi çok kolaydır. Gelişmiş reaktiviteye, birçok reaktifle daha yüksek uyumluluğa, organik çözücülerde daha iyi çözünürlüğe sahiptirler. Ayrıca boronat esterler, istenmeyen yan reaksiyonları ortadan kaldırmak için, C-H bağlarının reaktivitesini düşürdükleri için koruma malzemesi olarak görev yapabilirler. Metal kataliörlüğünde çapraz kuplaj yoluyla C-C bağları oluşturma açısandan mükemmel yetenekleri, boronat esterlerin, organik bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılmaları, dikkatleri bu bileşiklere çevirmiştir. Boronat esterler, çapraz bağlanma reaksiyonlarını gerçekleştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Boranat esterleri, ilaç ve zirai ilaçlarda geniş kullanımı olan asimetrik biarilleri sentezlemek için; reaktif olarak kiral alfa-haloalkilboronik esterler, Suzuki-Miyaura birleştirme tepkimesinde kullanılmaktadır (Matteson, 2013).

1.4.1. Boronat Esterlerin Sentezi

Uzun zamandan beri, boronat esterleri oluşturmak için cis-diollerin çeşitli boronik asitlerin koordinasyonunda, üç koordineli bor bileşiklerinin oluşumu için bilinen en iyi yöntem olmuştur (Fernandes ve ark., 2019). Üç koordineli boronat esterlerin oluşumunun tersinir olması nedeniyle kovalent B-O bağları içeren üç koordineli boronat esterlerinin stabilitesini arttırmak ve tersine çevrilebilirliği önlemek için, son zamanlarda dört-koordineli boronat esterlere (molekül içi B←N koordine kovalent bağı içeren) olan alaka, üç koordinasyonlu boronat esterlere göre daha da artmıştır. B←N bağları, boranat esterlerin stabilitesini ve hidrolitikliğini arttırarak boronat esterleri, nötr ve izoelektronik hale getirmiştir (Nishiyabu ve ark., 2011; Severin, 2009; Shah ve ark., 2018).

Nötr bazların bulunduğu ortamda, koordine kovalent B←N bağları yoluyla, dört koordineli boronat esterlerin oluşması, çok çeşitli sistemlere ulaşma imkânı sağlar (Campillo ve ark., 2018). Bor bileşikleri içeren koordineli kovalent B←N bağları son zamanlarda supramoleküler (moleküller arası bağla birarada bulunan büyük moleküller) konak materyalleri üretmek için kullanılmıştır. Bu bağlamda, farklı boronik asitler ve *cis*-dioller arasındaki kondenzasyon reaksiyonları yoluyla azot-bor etkileşimleri ile desteklenen birçok makrosiklik boronat ester sentezlenebilmiştir.



Şekil 1.2. Boranat ester ve boroksin oluşum mekanizması (Fei Cheng ve Frieder Jakle)

1.5. Boranat Esterlerin Kullanım Alanları

Organobor bileşikleri olan boronat esterleri son zamanlarda birçok kullanım alanı bulmuştur. Bu kullanımlar, hidroborasyon ve Suzuki-Miyaura reaksiyonu gibi önemli reaksiyonlarda kullanılmalarının yanı sıra, boronat esterler, farmasötik alanda, enzim inhibitörü geliştirilmesi gibi çeşitli uygulama alanları bulmuştur (Myung ve ark., 2001). Kimya endüstrisi, kanser tedavisinde kulanılan nötron yakalama tedavi ajanları olarak BNCT (Bor Neutron Capture Therapy) (Soloway ve ark., 1998). Malzeme bilimi ve moleküler görüntüleme alanlarında, biyolojik sakkarit sensörleri olarak (Yoon ve Cizarnik 1992; James ve ark., 1996; Wang ve ark., 2002) kontrollü ilaç salınımı polimerleri (Kitano ve ark., 1992) gibi daha birçok alanda kullanılmaktadır.

1.5.1. Boronat Esterlerin Biyolojik Aktivitesi

Boranat esterlerin biyolojik aktiviteleri, bor atomunun dört koordinasyonlu bileşik yapabilme özelliğine dayanır. Karbon eşdeğerlerine benzemesi nedeniyle, tek

başına veya bir peptidin C-terminal pozisyonuna dâhil edilen boronat esterleri, potansiyel olarak antimikrobiyal ve antioksidan ilaç bazlı tedaviler olarak değerlendirilen ana organobor sınıflarından birini temsil etmektedir (Touchet ve ark., 2011). Özellikle imin grubu (C=N) bağlı boronat esterleri, hücre bileşenlerinin aktif merkezi ile imin grubu arasında bir hidrojen bağı oluşması nedeniyle antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerde (Bhomia ve ark., 2018) çok kritik önem arzetmektedir.

1.5.2. BNCT ajanı olarak boronat esterler

Bor nötron yakalama tedavisinin iyileştirici özelliği 1936 yılından beri bilinmektedir (Locher, 1936). Bor nötron yakalama tedavisi (BNCT), beyin ve boyun tedavisinde, kullanılmıştır. Radyoaktif olmayan ^{10}B izotopunu içeren borlu bileşikler; *p*-borono-*L*-fenilalanin ve sodyum borokaptat ($Na_2B_{12}H_{11}SH$) gibi tümöre verilirek ^{10}B çekirdeği tarafından nötronların yakalanması ile fisyon reaksiyonlarına neden olur. Açığa çıkan enerji kanser hücrelerinin ölümüne yol açar ancak sağlıklı hücrelere daha az hasar verir (DeFrancesco ve ark., 2016).

1.5.3. Enzim inhibitörleri olarak boronat esterler

Borlu bileşiklerin, antioksidan ve antimikrobiyal alanda kullanılmaları bu bileşiklerin tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Borlu bileşiklerin koruyucu ajan olmaları noktasında yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin koruyucu olarak kullanılması noktasındaki mekanizmayı tam olarak aydınlatmamış olsa da koruyucu hekimlikteki etkileri tartışmasızdır. (Soriano-Ursua ve ark., 2014). Bunun yanı sıra borlu bileşiklerin biyosentezde anahtar konumdaki fosfomannoz izomerazı inhibe etmesi, anti fungal etkisinin olası mekanizması olarak görülmektedir. Ayrıca boranat esterler, Escherichia coli bakterisinde yağ asidi biyo sentezini inhibe ettiğine inanılmaktadır (Scott ve ark., 2018). Borlu bileşiklerin biyolojik aktivitesinin bor atamunun sahip olduğu boş pi orbitallerinin sağladığı elektrofillikten kaynaklandığına inanılmaktadır. Bor atomu hidroksil gruplarıyla koordine kovalent bağlar oluşturarak trigonal yapıdan tetragonal yapıya dönüşebilir (Irvingve ark., 2003).

Son zamanlarda FDA tarafından onaylanan ve bor içeren ilk ilaç Velcade (bortezomib), bir tür kemik iliği kanseri olan multipli miyolomda ve lenf kanseri (lenfoma) tedavisinde kullanılmaktadır. Tavaborole (Kerydin) antifungal olarak tırnak mantarı enfeksiyonlarının tedavisinde lösil-tRNA sentetazını inhibe ederek etki eder (Bhomia ve ark., 2018).

1.6. Manyetik Nano Partiküller

Son yıllarda bilim adamları, nanometre boyutunda malzemelerin geliştirilmesi ve anlaşılmasına artan bir ilgi göstermiştir (Nicoara ve ark., 1997). Nano malzemeler üretme alanı, bilim insanlarının araştırmalarında ilgi odağı haline gelmiştir. Nano partiküllerin ve malzemelerin ortaya koyduğu benzersiz özellikleri nedeniyle; manyetik veri depolama (Yan ve ark., 2003). Hedefe yönelik ilaç gönderme, manyetik rezonans görüntüleme (Bystrzejewski ve ark., 2005), tümör hipertermisinde (Sun ve ark., 2006) gaz sensörü olarak (Predoi ve ark., 2012) kullanılabilmektedir.

1.6.1 Nano teknolojide kullanılan manyetik demir oksit nano partiküller

Demir oksit bileşikleri tabiatta; oksit ve hidroksitleri şeklinde bulunmakla beraber, laboratuvar ortamında da sentezlenebilmektedir. γ-FeOOH (demir oksit-hidroksit), Demir(II) hidroksit, $Fe_5HO_8.4H_2O$ (Ferrihidrit), α-Fe_2O_3 (hematit), γ-Fe_2O_3 (maghamit) ve Fe_3O_4 (magnetit) önemli demir oksit bileşikleridir. Literatür araştırmasında nano teknolojide kullanılan bazı manyetik demir oksitleri; α-Fe_2O_3 (hematit), γ-Fe_2O_3 (maghamit) ve Fe_3O_4 (magnetit) olarak karşımıza çıkmakta ve genellikle araştırmalarda bu demir oksitler kullanılmaktadır (Gubin ve ark., 2005). Hematit (α-Fe_2O_3) kayalarda ve toprakta bulunur, kan kırmızısı rengi vardır. Siyahtan griye çeşitli renkleri alabilir. Hematit, kararlı olmasına rağmen diğer demir oksitlerin dönüştürülmesi sonucu oluşabilir. Maghamit (γ-Fe_2O_3) diğer demir oksitlerin ısıtılmasıyla elde edilebileceği gibi magnetitin havayla temasından da meydana gelebilir (Teja ve Koh., 2009; Cornell and Schwertmann, 2003) Magnetit ise mıknatıs taşı olarak bilinir. Siyah ve kahverengimsi siyah metalik parlaklığa sahiptir. Ana demir

cevherlerinden birini oluşturur. Ferri manyetiktir. Dünya üzerinde doğal bir şekilde bulunan minerallerin neredeyse en manyetik olanı olarak bilinmektedir.

1.6.2. Manyetik nano partiküllerin yüzey kaplaması

Fe_3O_4 MNP ler çok istikrarlı olmadıkları için kolaylıkla Fe_2O_3 e oksitlenebilir veya asitlerde kolayca çözünebilirler. Kimyasal olarak aktif olan magnetitler havada kolayca oksitlenebilirler. Bu olay sonucu dağılabilen ve manyetik özelliğini kaybedebilen Fe_3O_4 MNP lerin; çeşitli organik moleküller, silika metal oksit, biyomoleküller ile uygun bir şekilde kaplanması önem arz eder. Ancak bu kaplama malzemeler manyetik partikülün manyetik özelliğini zayıflatmaktadır (Ali ve ark., 2016).

Manyetik demir oksitlerin biyo uyumluluğunu arttırmak, yüzey alanını genişletmek, diğer metal, polimer ve biyomoleküllere bağlanabilecek yüksek yoğunluğa ve fonksiyonel uçlara sahip olması için kaplama maddeleri ile kaplanması modifiye edilmesi gerekir. Manyetik nano partiküllerin modifikasyonu için genellikle silan maddeler potansiyel aday olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da kullandığımız APTES (Amino propil trietoksi silan) Fe_3O_4 MNP lerin yüzeyini alifatik amin gruplarıyla kolayca modifiye edebilmektedir (Kassaee ve ark., 2011). Bununla birlikte Fe_3O_4 MNP leri, korozyondan korumak, topaklanmalarını önlemek ve ek fiziksel, kimyasal özellikler kazandırmak için, polietilen glikol (PEG), polivinil alkol (PVA) gibi sentetik, kitosan, dekstran gibi doğal polimerlerde kaplama maddesi olarak kolaylıkla kullanılabilmektedir. Kullanılan kaplama malzemesi seçimi bu özellikler dikkate alınarak yapılması gerekir. Nano partiküllerin yüzey modifakasyonu ile nano partiküllerin; nano biyomedikal alanda, manyetik rezonans görüntüleme, tümör görüntülemede kontrast madde olarak, kanser hücresi hipertermisinde ve hedefli ilaç salınımında kullanılmalarını sağlar (Nosrati ve ark., 2017). Manyetik demir oksit nanopartiküllerin yüzey modifakasyonu ayrıca demir oksit NP lerin hücre içerisinde olası çökelmesine bağlı toksit etkilerin azaltılması ve demir oksit yapısında bulunan Fe^{2+}/Fe^{3+} iyonlarının hücre içerisinde çözünüp, serbest radikaller oluşturarak hücreye

zarar vermesini engellemek amacıyla kullanılan kaplama maddeleri metal oksitlerin çözünme hızını azaltmaya yarayabilir (Shi ve ark., 2015).

1.6.3. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküller ve özellikleri

Nano yapılı malzemelerin biyoteknoloji ve tıpta kullanılmaları nano teknolojinin hızlı gelişmesiyle beraber demir oksitler (Fe_3O_4 ve Fe_2O_3), güçlü manyetik özellikleri düşük toksisiteleri, biyouyumlulukları, yüzey modifikasyonuna uygun olmalarından dolayı biyomedikal ve ilaç uygulamalarında büyük bir ilgi görmüştür (Nosrati ve ark., 2017). Modifiye edilerek yüzey alanları genişletilen manyetik magnetit demir oksit nano partiküllerin işlevsellikleri nedeniyle daha çok ilgi görmektedir. Manyetik demir oksit nano partiküllerin diğer dikkat çekici özellikleri de kimyasal stabiliteye sahip olmaları, geniş yüzey alanları nedeniyle yüksek yükleme kapasiteleri, difüzyon hızları ve süper paramanyetik özellikte olmalarıdır (Ali ve ark., 2016).

1.6.4. Manyetik demir oksit nanopartiküllerin sentezi

Manyetik demir oksit nanoparçacıkları, toz, bilyeli öğütme yöntemi ve Elektron Işını Litografi yöntemi kullanılırak, fiziksel yöntemle, ıslak kimyasal yöntem (sıvı faz) ve (gaz faz) yöntemlerini kullanmak suretiyle kimyasal yöntemle ve mantar, bakteri, virüs gibi mikroorganizmaların çözünebilen toksik inorganik iyonları çözünmeyen ve toksik olmayan metal nanopartiküllere indirgemesi veya çökeltmesi yoluyla, biyolojik yöntemler kullanılarak üç değişik yöntemle sentezlenebilir (Ali ve ark., 2016).

1.7. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküllerin kullanım alanları

Manyetik demir oksit nanopartiküller biyomedikalden çevreye kadar çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Su arıtımında kullanılan demiroksit NP ler suda askıda bulunan (katılar, bakteriler veya plankton) gibi maddelere bağlanarak çökelmelerini sağlar ve bunların sudan ayrılmasını sağlar. Demiroksit NP ler geri dönüştürülerek yeniden kullanılabilmektedir (Blaney ve Lee, 2007). Ayrıca demir oksit NP ler suda bulunan ve yüksek toksisiteye sahip kanserojen olan ağır metallerin sudan

uzaklaştırılmasında da önemli bir temizleme aracı kullanılmaktadır (Rajput ve ark., 2016). Manyetik nanoparçacıkların bir başka uygulaması ferrofluidlerdir. Ferrofluidler, insan vücudu içerisinde hedef ilaç dağılımı için kullanığı saptanmıştır. İlaç moleküllerine bağlı olarak partiküllerin mıknatıslanma oluşmasında, alınan ilacın vücudun hedef bölgesine manyetik olarak gönderilmesine imkân verir. Vucudun büyük bir bölümünden ziyade, vücut içerisindeki sadece küçük ve belirli bir bölgesinin tedavisine imkân verdiğinden kanser hastalığı tedavisi için faydalı olabilir. Bunun yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknolojisinde de kullanılmaktadır. (Stephen ve ark., 2011).

1.7.1. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküllerin antimikrobiyal aktivitesi

Günümüzde sağlık sorunlarından biri, çeşitli mikroorganizmaların mevcut antibiyotik türlerine karşı direnç göstermesi nedeniyle; birçok araştırmacının manyetik nanopartiküllerle tasarlanmış ilaç sistemleri geliştirmeye yöneltmiştir. Yapılan son çalışmalar demir oksit nanoparçacıkların çeşitli bakteri türlerine karşı antibiyotik tedavisinde kullanılan ilaçlardan daha fazla antimikrobiyal etki gösterdiği kanıtlamıştır. Demir oksit nanopartiküllerin Escherichia coli ve Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Aeromonas hydrophila gibi bakteri türlerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber içme sularında bulunan mikroorganizmaların tespitinde düşük oranlarda demiroksit nanopartiküllerin etkili olduğu bulunmuştur (Sangaiya ve Jayaprakash, 2018). Demir oksit nanopartikulleri, süperparamanyetik ozellikleri, küçük boyutlu olmaları, kontrol edilebilir parametreleriyle, insan vücuduna zarar vermeden çeşitli mikro organizmalarla doğrudan etkileşime girebilir ve bakteri hücrelerinde metabolik fonksiyonları bozarak bakteri hücresini etkisiz hale getirebilirler (Furno ve ark., 2004).

1.7.2. Manyetik Fe_3O_4 nano partiküllerin anti kanser olarak kullanımı

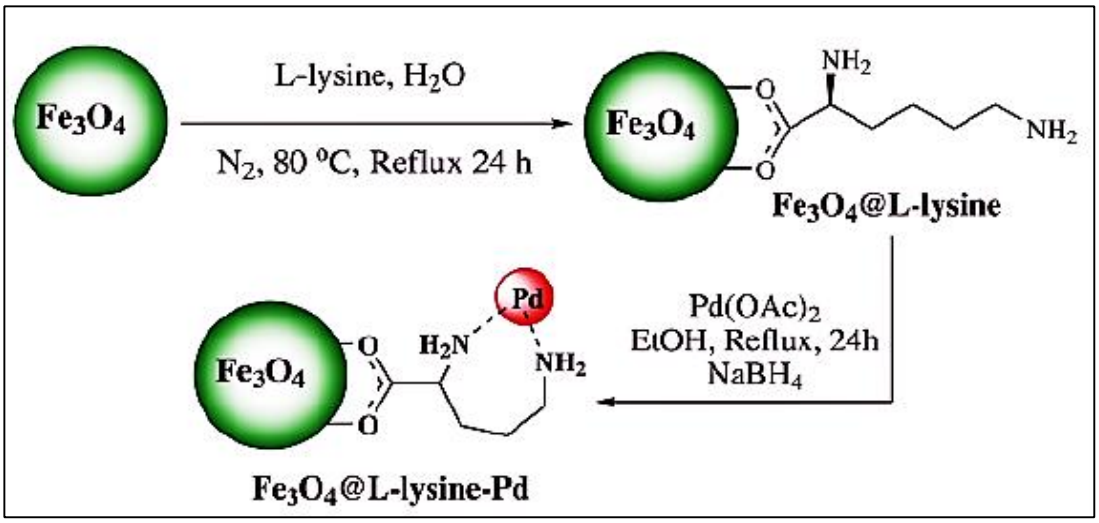
Kanser tedavisinde karşılaşılan sorunlardan biri tümörlü hücreleri tedavi ederken sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. Bu nedenle hedeflenen kanser hücrelerine etki edecek ve sağlıklı hücrelere zarar vermeyecek kontrollü ilaçların salınımına

gereksinim duyulması, manyetik nano partiküllerin bu alanda kullanılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Benzersiz nano boyutta olmaları, manyetik demiroksit nano partiküllerin hücrelere girişini mümkün kılmaktadır (Mishra ve ark., 2019). Hastaya etki edecek optimum dozların belirlenmesinde, dış bir manyetik alanla hücrelerin görülebilmesi, kolay kullanılmaları manyetik demir oksit nanopartiküllere ek avantajlar sunmaktadır (Chavda, 2019). Hedeflenen bölgeye yakın enjekte edilen manyetik nanoparçacıklar; güçlü manyetik bir alan kullanılarak istenilen konuma yönlendirilebilir. Modifiye edilmiş nanoparçacıklar difüzyon yoluyla hücre içine salınır, pasif salım için nano partiküller hedef dokulara bağlanarak nüfuz etmeye başlar ve yüklenilen ilacı difüzyon yoluyla serbest bırakır (Kohrs ve ark., 2018). Ayrıca manyetik nano partiküllerin bazıları manyetik alan değişikliği nedeniyle hipertermi oluşturabilir ve tümör hücrelerinin ısı ile direkt ortadan kaldırılması tedaviye ek bir fayda sağlar (Shah ve ark., 2018).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

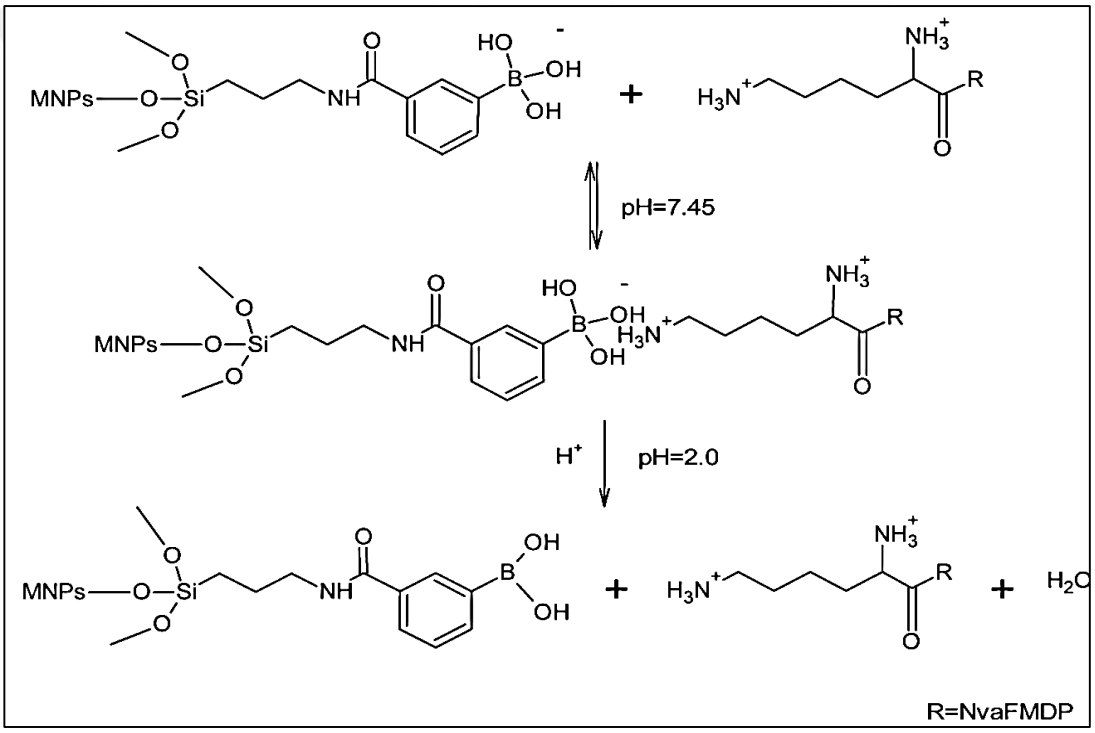
Literatür taraması sonucu, manyetik demir oksit nano partiküllerin ve farklı bor türevi olan boronat esterleri içeren bileşikler araştırılmış bildiğimiz kadarıyla her iki grupta da benzer kullanım alanları olduğu gibi farklı uygulama alanlarında da bu bileşiklerin kullanıldığı biliniyor. Bu çalışmalar ışığında, boronat ester modifiye manyetit demir nanoparçacık içeren bileşiklerin sentezi ve biyolojik sistemlerde, güçlü bir antimikrobiyal, antioksidan ve DNA bağlayıcı ajan sınıfı olarak kullanım alanları üzerine bildiğimiz kadarıyla son zamanlarda çok çalışma yapıldığı tespit edilememiştir.

Ashraf ve arkadaşları, sudaki Suzuki ve Heck C-C Çapraz Kavrama reaksiyonları için, Fe_3O_4 MNPs yüzeyine hareketsiz hale getirilen L-lizin-Pd Kompleksi içeren bir nano katalizör hazırladılar. Yeşil kimya açısından sağlam, çevre dostu bu katalizörün spektroskopik özellikleri; (FT-IR), X-Ray, (XRD), (EDS), endüktif olarak birbirine bağlı (ICP), X-ışını haritalaması, BET, (TGA), (VSM), (SEM) ve (TEM) teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Yaptıkları nano heterojen katalizörün, reaksiyon süresini kısaltan, kolayca ayrılabilen ve yeniden kullanılabilen olağanüstü avantajlarını ortaya koydular (Ashraf ve ark., 2020).



Şekil 2.1. Fe_3O_4@L-lizin-Pd katalizörünün sentezi (Ashraf ve ark., 2020)

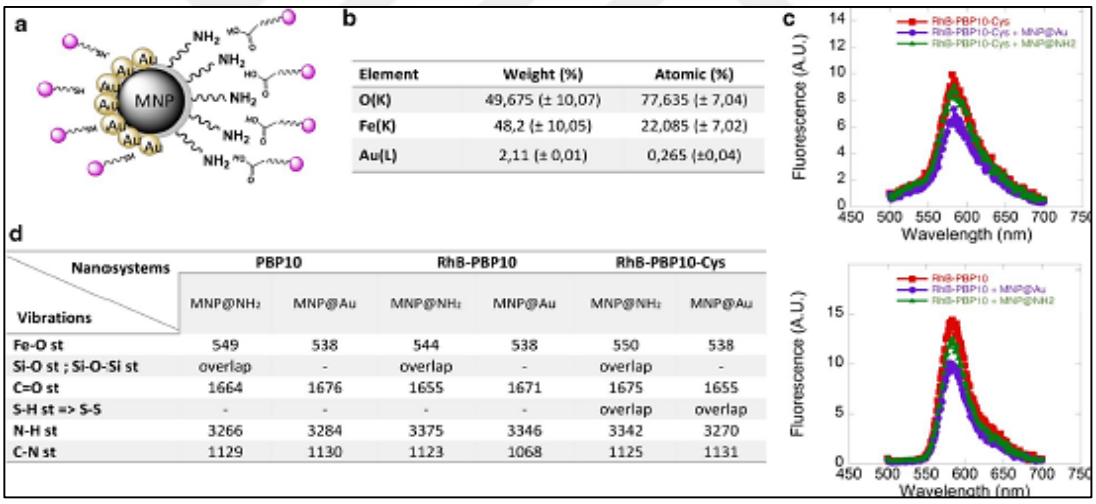
Nowak ve arkadaşları antifungal ve antibakteriyel olarak bilinen N_3-(4-metoksifumaroil)-L-2,3-diaminopropanoik asit (FMDP) içeren peptitlerin biyolojik aktivitelerini arttırmak ve proteinlere bağlanabilen daha dirençli formunu elde etmek amacıyla APTES modifiye Fe_3O_4 Manyetik nano parçacıklara bağlayarak sentezledikleri nano yapılı bileşiklerin yapısını FT-IR ve DLS teknikleri kullanarak karakterize ettiler. Mikrobiyal büyüme inhibisyonu testleri gerçekleştirerek Mnp'lerde immobilize edilen LysN ve FMDP formunun daha düşük afiniteye sahip olduğunu bu peptidin bağlanmamış formuna kıyasla daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Nowak ve ark., 2017).



Şekil 2.2. APTES 3-CPBA modifiye Fe_3O_4 Manyetik nano parçacıklara bağlanan LysN ve FMDP çeşitli PH değerlerinde salınım yolu (Nowak ve ark., 2017)

Piktel ve arkadaşları lipopolisakkarit (LPS) ve lipoteikoik asit (LTA) gibi proinflamatuar moleküllerin nötralizasyonunda kullanılan ve spesifik olarak LPS ve LTA ile etkileşime girerek grampozitif, gram negatif bakterilere etki ederek mikrobiyal kaynaklı iltihaplanmayı sınırlayan sentetik bir rodamin olan PBP10'un Demir oksit bazlı manyetik yüzey üzerinde hareketsiz hale getirildiğinde PBP10'un terapötik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak bakteri kaynaklı LPS ve LTA

tarafından uyarılan insan keratinosit hücre dizisi "HaCaT'nin *in-vitro* olarak kullanılması bakteriyel enfeksiyon modelinde", demir oksit bazlı nanosistemlerin anti-inflamatuar etkilerini incelemişler. Aminosilanlı (MNP@NH_2) veya altın kabuklu (MNP@Au) manyetik nanopartiküller, insan plazma proteininin fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2)-bağlanma bölgesinden türetilen peptitler, LPS ve LTA'yı da bağlayan gelsolin, kullanılarak yaptıkları çalışmalarında bu nanosistemlerin hem gram-pozitif hem de gram negatif bakteriler ve nitrik oksit (NO), reaktifi dâhil olmak üzere, ısıyla öldürülen mikroplara veya ekstrakte edilmiş bakteri hücre duvarına tepki olarak oluşan oksijen türleri (ROS) ve interlökin-8 (IL-8) gibi bileşenlerin inflamatuar mediatörlerin üretimini sınırladıklarını tespit etmişlerdir.Sentezledikleri PBP10 tabanlı nano partiküllerin serbest peptitlerle karşılaştırıldığında toksisite ve gelişmiş hemouyumluluklarıyla bakteriyel enfeksiyonların geliştirilmiş tedavisinde güçlü terapötik ajanlar olabileceğini düşünmüşlerdir (Piktel ve ark., 2019).



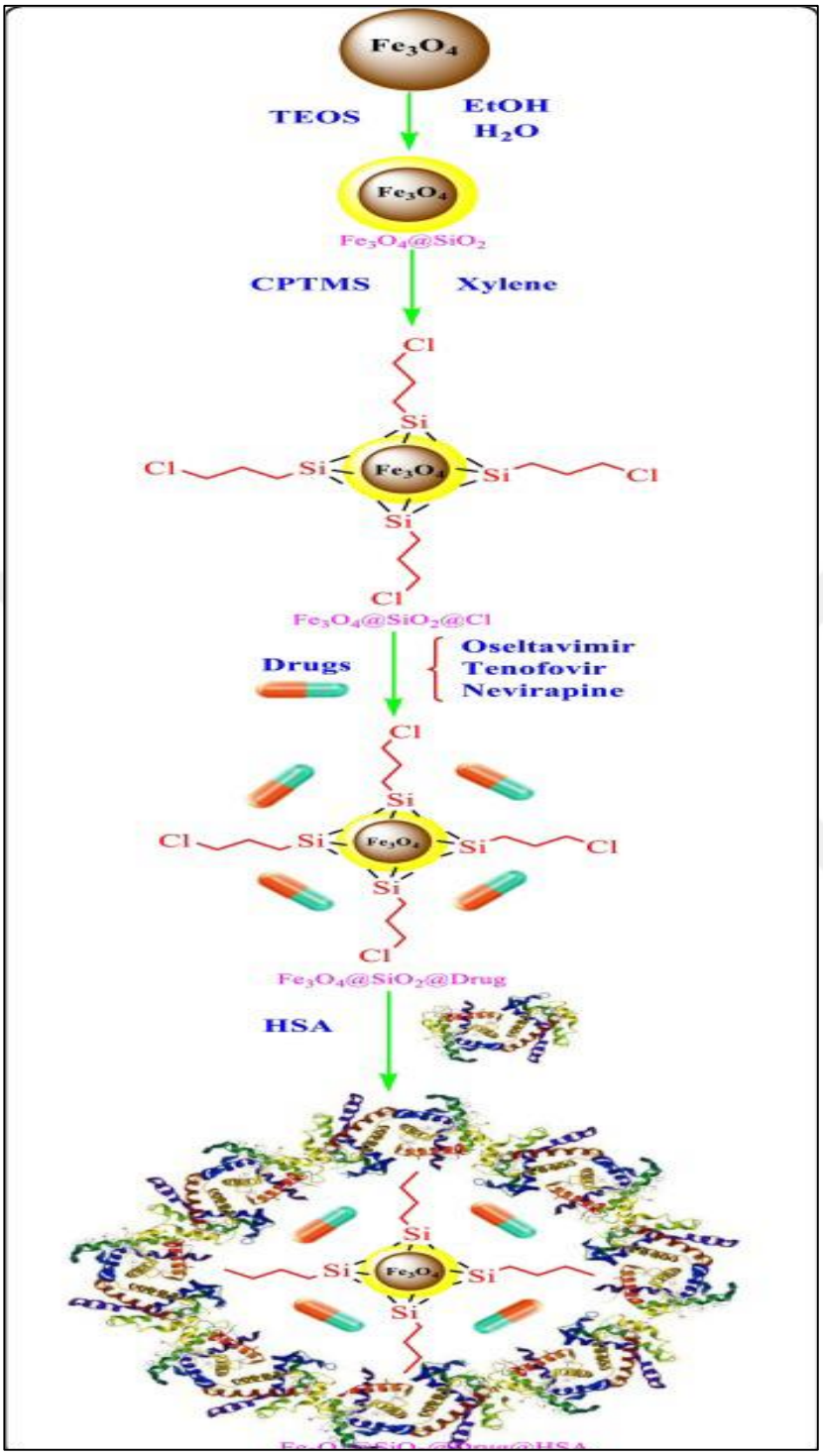
Element	Weight (%)	Atomic (%)
O(K)	49,675 (± 10,07)	77,635 (± 7,04)
Fe(K)	48,2 (± 10,05)	22,085 (± 7,02)
Au(L)	2,11 (± 0,01)	0,265 (±0,04)

Nanosystems / Vibrations	PBP10		RhB-PBP10		RhB-PBP10-Cys	
	MNP@NH_2	MNP@Au	MNP@NH_2	MNP@Au	MNP@NH_2	MNP@Au
Fe-O st	549	538	544	538	550	538
Si-O st ; Si-O-Si st	overlap	-	overlap	-	overlap	-
C=O st	1664	1676	1655	1671	1675	1655
S-H st => S-S	-	-	-	-	overlap	overlap
N-H st	3266	3284	3375	3346	3342	3270
C-N st	1129	1130	1123	1068	1125	1131

Şekil 2. 3. Altın ve aminosilan kaplı manyetik nanopartiküller ile işlevselleştirilmiş PBP10 peptitlerinin fizikokimyasal karakterizasyonu (Ewelina ve ark., 2019)

Neda Hosseinpour ve arkadaşları çalışmalarında insan serum albümini için biyouyumlu bir antikanser ilaç dağıtım sistemi tasarladılar. Hiv, kanser ve gribe karşı etkili olan üç farklı ilaç (oseltamivir, tenofovir, nevirapin) sentezleyip, yapılarını aydınlatmışlardır. Ardından silika kaplı manyetik nanopartiküllerin üzerinde hareketsizleştirerek HSA ile manyetik nanopartikülleri kovalent bağlar aracılığıyla bağladılar. Sentezledikleri ilaç taşıyıcılarının yapılarını, (XRD), (FT-IR), (EDX), (VSM), (SEM) gibi spektroskopik yöntemler kullanarak aydınlatmışlardır. Eklenen

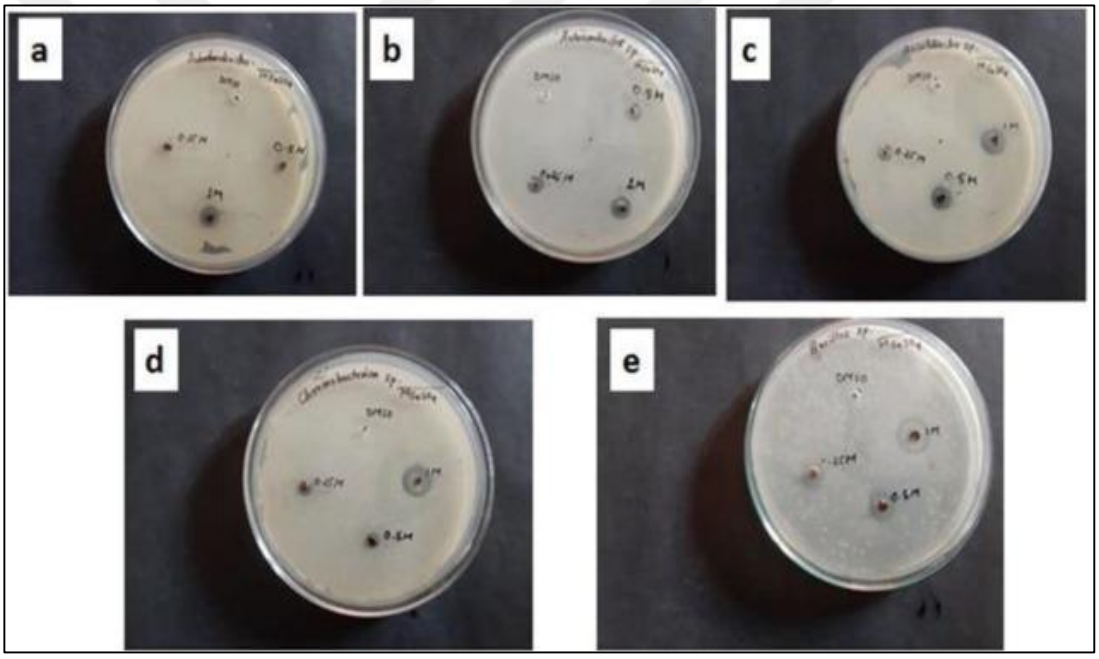
nanopartiküllerin geniş yüzey alanı ve iyi depolama kararlılığı sergilediğini, DNA etkileşim çalışmalarından elde etikleri sonuçların, ilaçların nanopartiküllere yüklenmesinin etkileşim mekanizmasını değiştirmediğini veya ilaçların Ct-DNA ile bağlanma modunu değiştirmediğini ve nanopartiküllerin sadece ilaçların taşıyıcısı olarak hareket ettiğini göstermişlerdir. Fe_3O_4@SiO_2@Nev@HSA üç farklı yüklü ilaç (oseltamivir, tenofovir, nevirapin) için *in-vitro* olarak antiproliferatif aktivite kanser hücre hattına (Hela) karşı MTT kolorimetrik tahlil yöntemini kullanmışlar ve nevirapinin kendisiyle de karşılaştırmışlardır. Sonuçta, Fe_3O_4@SiO_2@Nev@HSA'nın 59.20 µg/ml IC_{50} değerine sahip Hela kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitesinin iyi bilinen, anti-kanser gefitinib'e 76.24 µg/ml) çok yakın olduğunu gösterdiler. Bunun yanında Fe_3O_4@SiO_2@Nev@HSA'nın normal hücreleri etkilediğini, ancak yan etkilerinin gefitinib ilacından 2,7 kat daha düşük olduğunu gösterdiler (Hosseinpour ve ark., 2019).



Şekil 2. 4. Nanopartiküllerin hazırlanmasında olaylar dizisi (Hosseinpour ve ark., 2019)

Biswas ve arkadaşları, Mikania mikrantha yaprak özütünde bulunan steroidler, terpenoidler, flavonoidler, fenilpropanoidler, fenolik asitler ve proteinlerin demir oksit nanoparçacıklarının (Fe_3O_4 NP'ler) birleşmesi yoluyla çevre dostu antimikrobiyal bir nano madde sentezlemişler. Sentezledikleri maddenin yapısını, (XRD), (FT-IR),

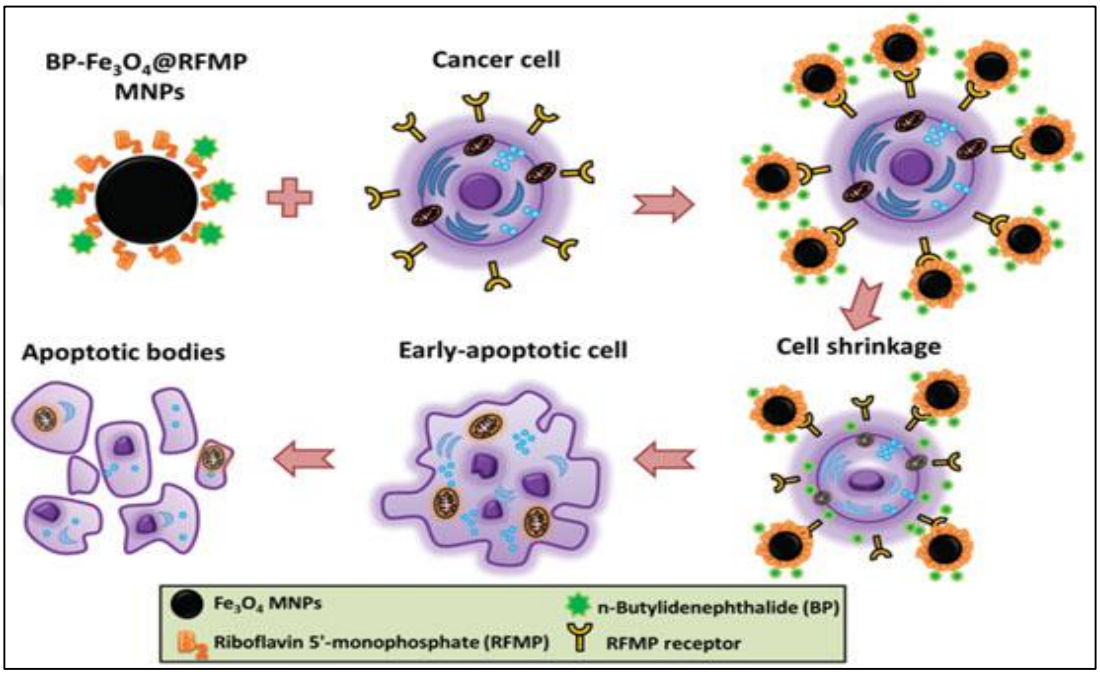
(EDX), (TEM), (SEM), (UV-Vis) spektroskopisi yöntemleri kullanarak aydınlatmışlardır. Sentezledikleri Fe_3O_4 NP'lerin, Bacillus cereus, Acinetobacter johnsonii, Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter spanius ve Chromobacterium pseudoviolaceum suşu gibi 5 bakteri suşuna ve 4 mantar suşuna (Aspergillus citirinsporinoxylium, Fugallium, Fugaillus, Aspergillus ciger, Penicillium ve Candida albicans) karşı çok yüksek antibakteriyel ve antifungal özellik gösterdiğini, yeşil sentezlenmiş demir oksit nanoparçacıkların, mikroorganizmaların metabolik aktivitelerine müdahale ederek antimikrobiyal özelliklerini belirleyebileceğini ve tıp alanında umut verici uygulamalar verebileceğini belirtmişlerdir (Biswas ve ark., 2021).



Şekil 2.5. Mikania mikrantha biyosentez ile oluşan Fe_3O_4 nanoparçacıkların beş patojenik bakteriye karşı Antibakteriyel aktivitesi (Biswas ve ark., 2021)

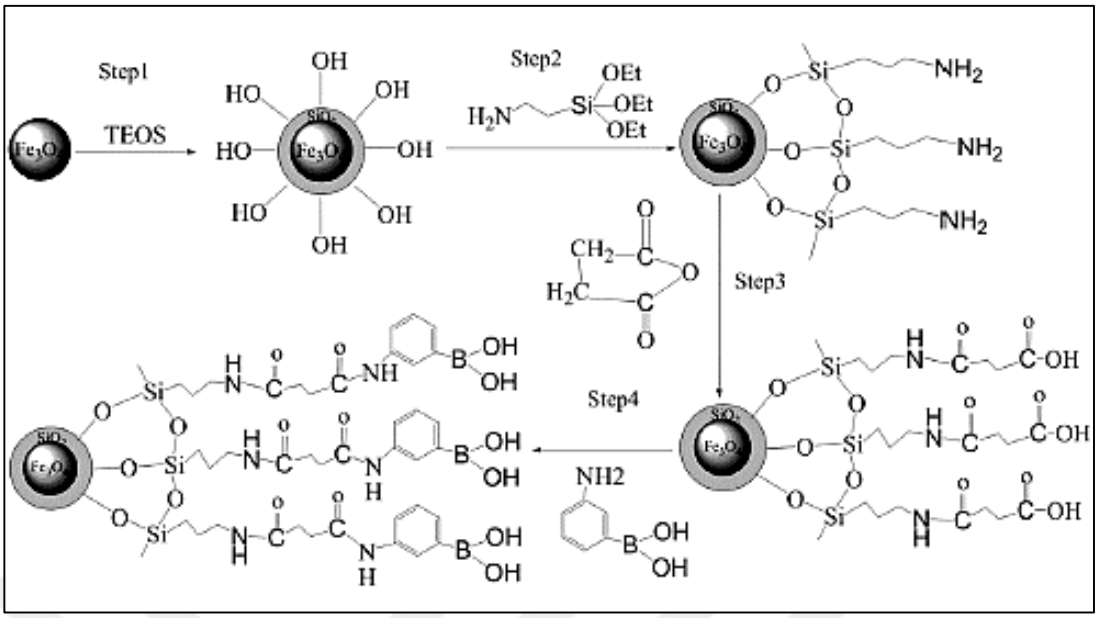
Wu ve arkadaşları, yaygın bir Çin şifalı bitkisi Angelica Sinensis (Danggui)'ten ekstrakte edilebilen, n-Butilideneftalid (BP) kanser önleyici ilacın, kanser hücrelerine yönelik hedefleme, tedavi verimliliğini artırmak ve BP nin dozunun azaltılması için; riboflavin-50-fosfat (RFMP) immobilize demir oksit manyetik nanoparçacıkları kullanarak hedef odaklı bir manyetik ilaç taşıyıcısı BP-Fe_3O_4@RFMP MNP sentezlemişler. Hazırladıkları fonksiyonel MNP'lerin belirgin toksisitesinin olmadığını bildirmişlerdir. BP-Fe_3O_4@RFMP MNP lerin, insan prostat kanseri, meme

kanseri ve hepatoselüler karsinom kanser hücreleri üzerinde, anti kanser kabiliyete sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında sentezledikleri bileşiğin sağlıklı hücrelere daha az etki ettiğini, ilacın BP-Fe_3O_4@RFMP MNP kanser hücresi inhibisyon oranının serbest halde BP ninkinden daha yüksek olduğunu, BP-Fe_3O_4@RFMP MNP'lerin potansiyel bir anti kanser ilaç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (Wu ve ark., 2019).



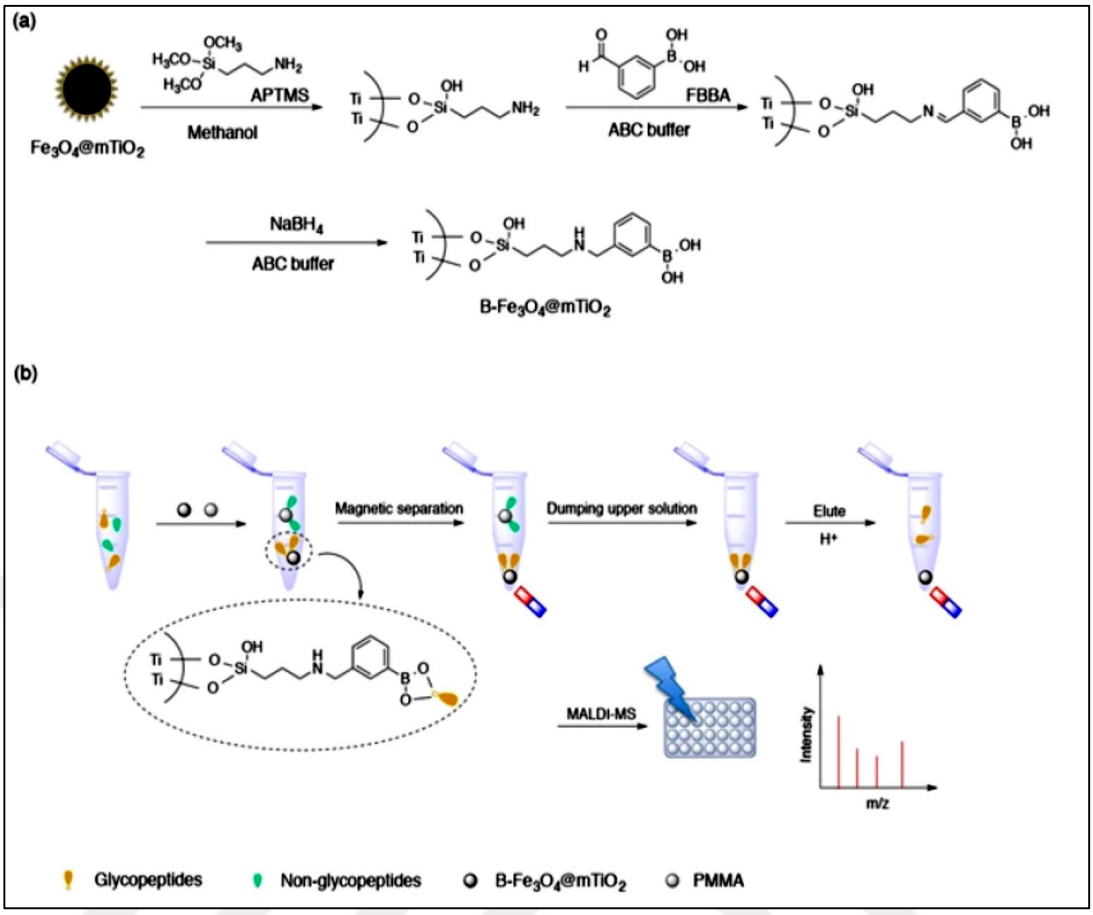
Şekil 2.6. BP- Fe_3O_4@RFMPMNP'lerin kanser hücrelerine etki mekanizması (Wu ve ark., 2018)

Zhang ve arkadaşları, enfeksiyonlarda ve kanser gibi hastalıklarda önemli bir belirteç ve tedavi edici olarak kullanılan glikoproteinlerin tanımlanması ve izolasyonu amacıyla yeni fenilboronik asitle işlevselleştirilmiş manyetik Fe_3O_4 mikro küreleri başarıyla sentezlediler. Sentezledikleri fenilboronik asitle işlevselleştirilmiş manyetik mikro kürelerin, glikoprotein/glikopeptidler. Fetuin proteini için mikroküreleri maksimum emme kapasitesini 108 mg/g ve zenginleştirme verimliliğinin %89.7'ye ulaştığını tespit ettiler, bu çalışmalarında sentezledikleri fenilboronik asitle işlevselleştirilmiş manyetik Fe_3O_4 mikro kürelerin; karmaşık biyolojik örneklerden glikoproteini ayırıp zenginleştirmede büyük potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir (Zhang ve ark., 2016).



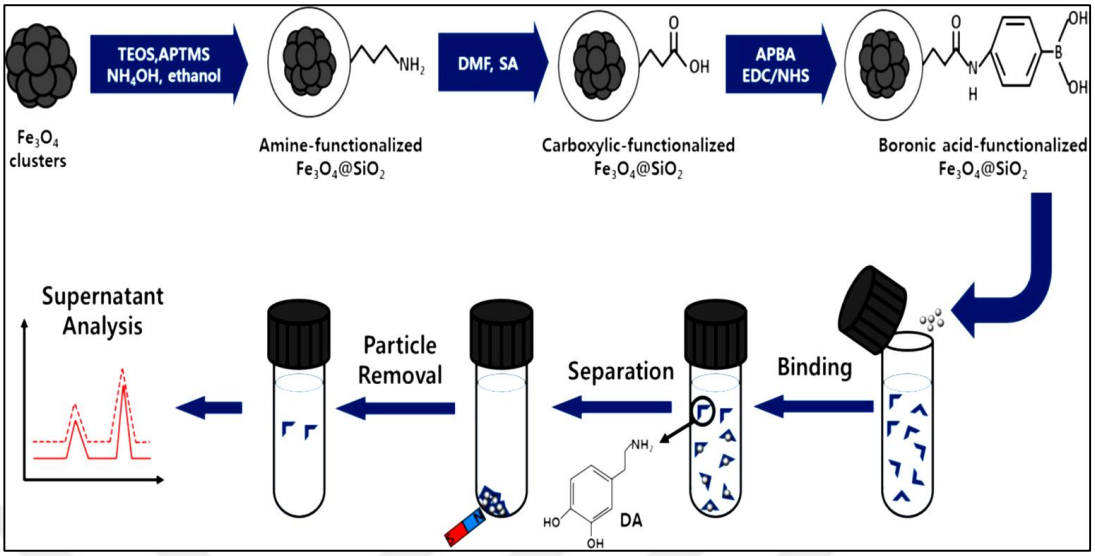
Şekil 2.7. 3-Aminofenilboronik asit ile Fe_3O_4 yüzeyinde fonksiyonel modifikasyon süreci (Zhang ve ark., 2006)

Shi ve arkadaşları; N-glikopeptidlerin/glikoproteinlerin yüksek hassasiyetle seçici bir şekilde zenginleştirilmesi amacıyla boronik asitle modifiye edilmiş manyetik mikro küreler sentezlemişler (B-Fe_3O_4@mTiO_2). Sentezledikleri manyetik mikro küreleri poli metil metakrilat (PMMA) ile birlikte kullanarak N-glikopeptidlerin sinerjistik yöntemle geri kazanılmasında, B-Fe_3O@mTiO_2 'de %92,1'e ulaştığını ayrıca, amniyotik sıvı analizinde yaptıkları test sonucunda tek başına B-Fe_3O_4@mTiO_2 bileşiğinin, ticari SiMAG-boronik asit partiküllerinin kullanımına kıyasla maksimum N-glikopeptid sayısını ve oranını elde etmişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin, n-glikopeptitlerin zenginleştirilmesinde, araştırmacılara önemli bir platform oluşturacağını belirtmişlerdir (Shi ve ark., 2017).



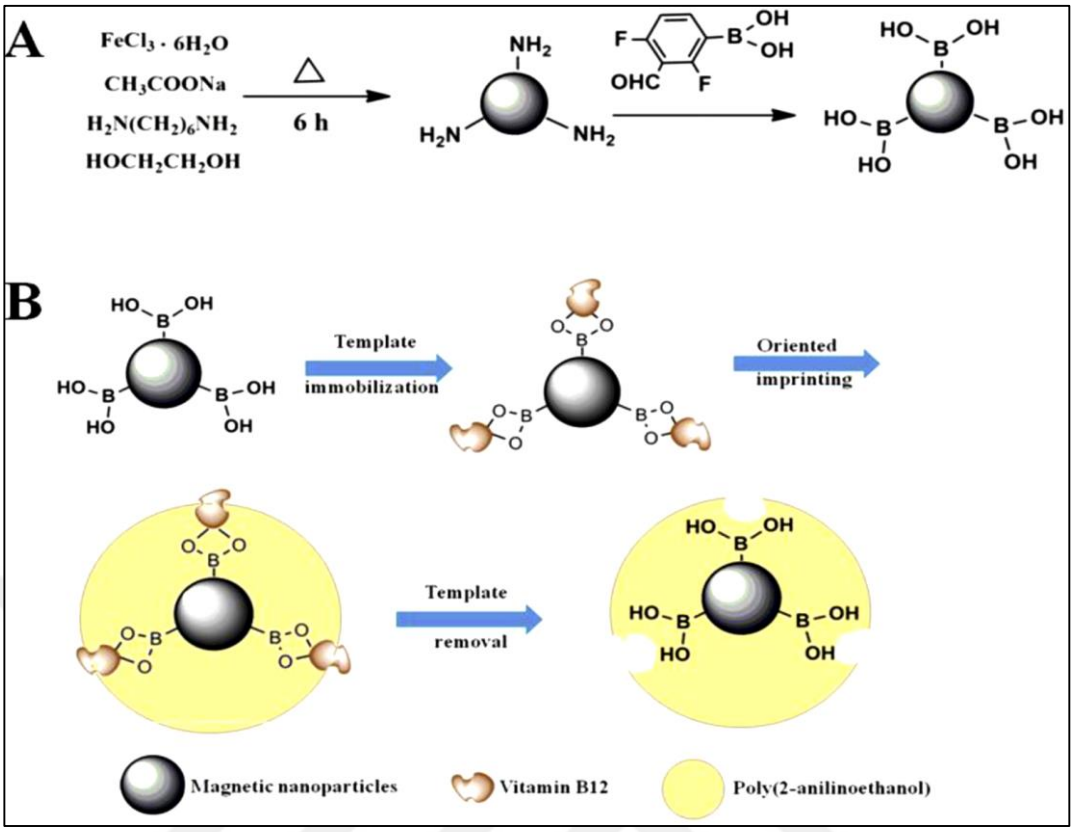
Şekil 2.8. (a) B-Fe_3O_4@$mTiO_2$ için hazırlama adımlarının ve (b) B-Fe_3O_4 @$mTiO_2$ ve PMMA 'nın bir kombinasyonu kullanılarak N-glikopeptidlerin saptanması için prosedürün grafik gösterimi (Zhonghua Shi ve ark 2017)

Kook ve arkadaşları, insan davranışlarını etkileyen önemli bir nörotransmitlerden biri olan dopamin (DA) moleküllerinin verimli adsorpsiyonu için ilk olarak C-Fe_3O_4 ve TEOS arasındaki modifiye sol-jel reaksiyonu ile Fe_3O_4@SiO_2 bileşiğini sentezlediler. Daha sonra manyetik silika nano parçacıklarını, APTMS, birincil amin grupları kullanarak Fe_3O_4@SiO_2 yi modifiye etmişler. (Fe_3O_4@SiO_2-NH_2), daha sonra NHS (süksenik amid) bağlama maddesi kullanarak 3-aminofenilboronik asit ile konjuge ederek işlevselleştirdikleri COOH.Fe_3O_4@SiO_2@APBA manyetik nano parçacıkları sentezlediler. Bu bileşiklerin Bir EDC/NHS birleştirme maddesi kullanarak COOH.Fe_3O_4@SiO_2@APBA iki aşamalı adsorpsiyon davranışı sergilediğini, DA için maksimum adsorpsiyon kapasitesini 108.46 tespit etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin biyolojik sıvılardan DA moleküllerinin cis-diollerle çıkarılması konusunda iyi bir potansiyele sahip olduğunu belirmişlerdir (Kook ve ark., 2019).



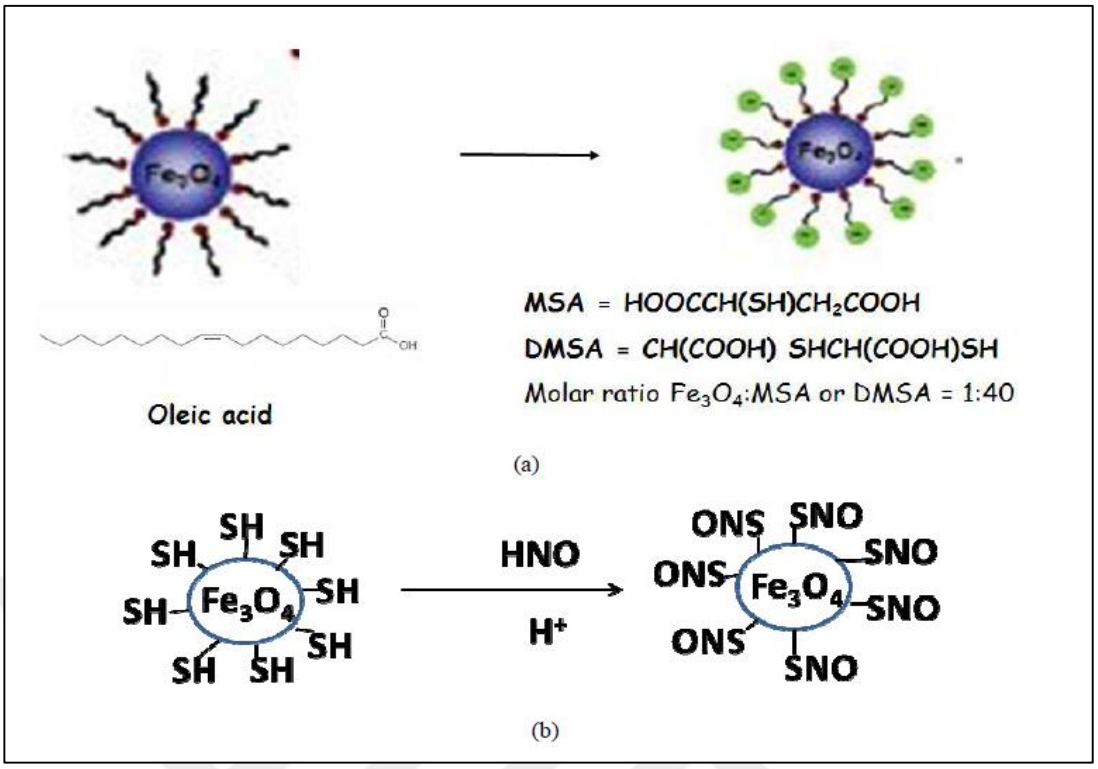
Şekil 2. 9. Boronik asit ile işlevselleştirilmiş manyetik silikanın sentetik şeması (Kook ve ark., 2019)

Li ve arkadaşları, insan fizyolojisinde önemli bir işleve sahip olan B_{12} vitamininin gıdalarda veya biyolojik numunelerde analizi için, moleküler baskılanmış polimerler sentezlediler. İlk olarak, boronik asit ile işlevselleştirilmiş MNP'ler hazırladılar ve daha sonra VB12, boronat afinite etkileşimi sayesinde substrat yüzeyi üzerine hareketsiz hale getirdiler. Ardından, 2-anilinoetanolün su içinde polimerizasyonuyla substrat yüzeyi üzerine baskılayıcı bir kaplama uyguladılar. Bundan sonra, sodyum dodesil sülfat içeren asidik bir çözelti ile etkileşimi bozarak şablon oluşturdular. Hazırladıkları MIP'lerin, mükemmel özgüllük, yüksek bağlanma gücü ve düşük bağlanma pH'ı olmak üzere oldukça uygun bir kaç özellik sergilediğini göstermişler. Hazırladıkları MIP'lerin, insan sütündeki VB12 analizinde başarıyla uyguladıkları görüldü (Li ve ark., 2018).



Şekil 2.10. VB_{12} baskılı MNP'lerin üretilmesi için boronat afiniteli VB12 yönelimli yüzey baskısının hazırlanması. (a) DFFPBA-MNP'lerin ve (b) VB12 baskılı MNP'lerin sentez yolları (Li ve ark., 2018)

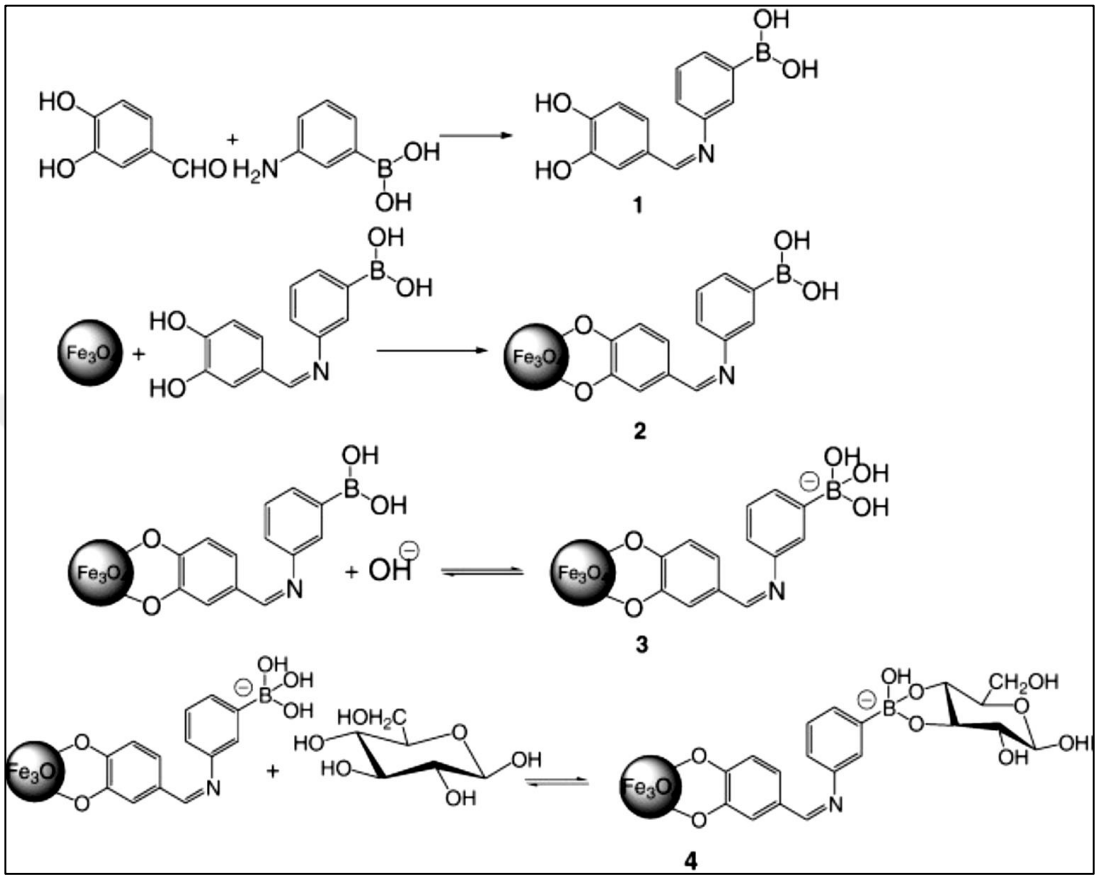
Lima ve arkadaşları vasküler tonusun (kaslarda oluşan gerginlik) kontrolü ve mikroplara karşı bağışıklık gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçte kullanılan Nitrik oksit (NO), taşıyıcı ilaç sistemi geliştirmek amacıyla demir oksit, MNP' leri kullanmışlar. İlk olarak, NP' leri birlikte çöktürme yöntemiyle hazırlayarak tiyol gruplarıyla kapladılar. (SH-MNP'ler) tiyolatlanmış ve NO salan MNP'lerin toksikolojisi, insan lenfositleri kullanılarak araştırıldı. Sonuç olarak, tiyollenmiş MNP'lerin (MSA veya DMSA kaplı MNP'ler) sitotoksik olmadığını ve apoptoza (hücre intiharı) ve hücre ölümüne neden olmadığını gösterdiler. Bu nanopartiküllerin ilaç dağıtım araçları olarak güvenle kullanılabileceğini gösterdiler. Öte yandan NO salan MNP'lerin hücreler üzerinde toksik etkilere neden olduğunu, apoptozu ve hücre ölümünü arttırdığını bulmuşlardır. Bu bağlamda, NO salan MNP' ler, harici bir manyetik alan uygulanarak hedef bölgeye yönlendirilebildiğinden ve NO'yu doğrudan istenen dokuya/hücreye saldığından, tümörlerle savaşmak için umut verici bir yaklaşım olarak kabul etmişlerdir (Lima ve ark., 2013).



Şekil 2.11. a) SH-MNP'lerin oluşumuna yol açan oleik asit ile MNP'lerin ligand değişimi (MSA veya DMSA ile kaplanmıştır; b) SH-MNP'lerin NO molekülleri ile işlevselleştirilmesi (Lima ve ark. 2017)

Mohapatra ve arkadaşları şekerlerin ve şeker içeren moleküllerin düşük konsantrasyonda manyetik olarak işlenmesi için boronik asit ile işlevselleştirilmiş süper paramanyetik demiroksit nanoparçacıkları, sentezlediler. Manyetit, nanoparçacık-ları, basit birlikte çökeltme yöntemi ile hazırladılar. m-Aminofenil boronik asiti, manyetit yüzeyinde 3,4-dihidroksi benzaldehit ile başarılı bir şekilde immobilize ederek manyetik nanopartikülleri sentezlediler. Manyetik nano partiküllerin, spektroskopik özelliklerini X-ışını kırınımı ve seçilen alan elektron kırınımı, FT-IR, iletim elektron mikroskobu, titreşim numunesi manyetometrisi ile aydınlattılar. Boronik asit ile işlevselleştirilmiş nano parçacıkların şeker bağlanmasına olan afinitesini, dekstroz şekeri modeli, alınarak incelemiş pH ve şeker derişiminin etkisini kapsamlı olarak araştırmışlar. Boronik asitle modifiye edilmiş süperparamanyetik parçacıkların, pH 8'de maksimum şeker yükleme kapasitesine (60 µg/50 µl) sahip demir oksit parçacıklarına dayalı malzemenin, şeker ve şekerleri içeren moleküllerin düşük derişimlerde manyetik olarak işlenmesi için umut verici bir

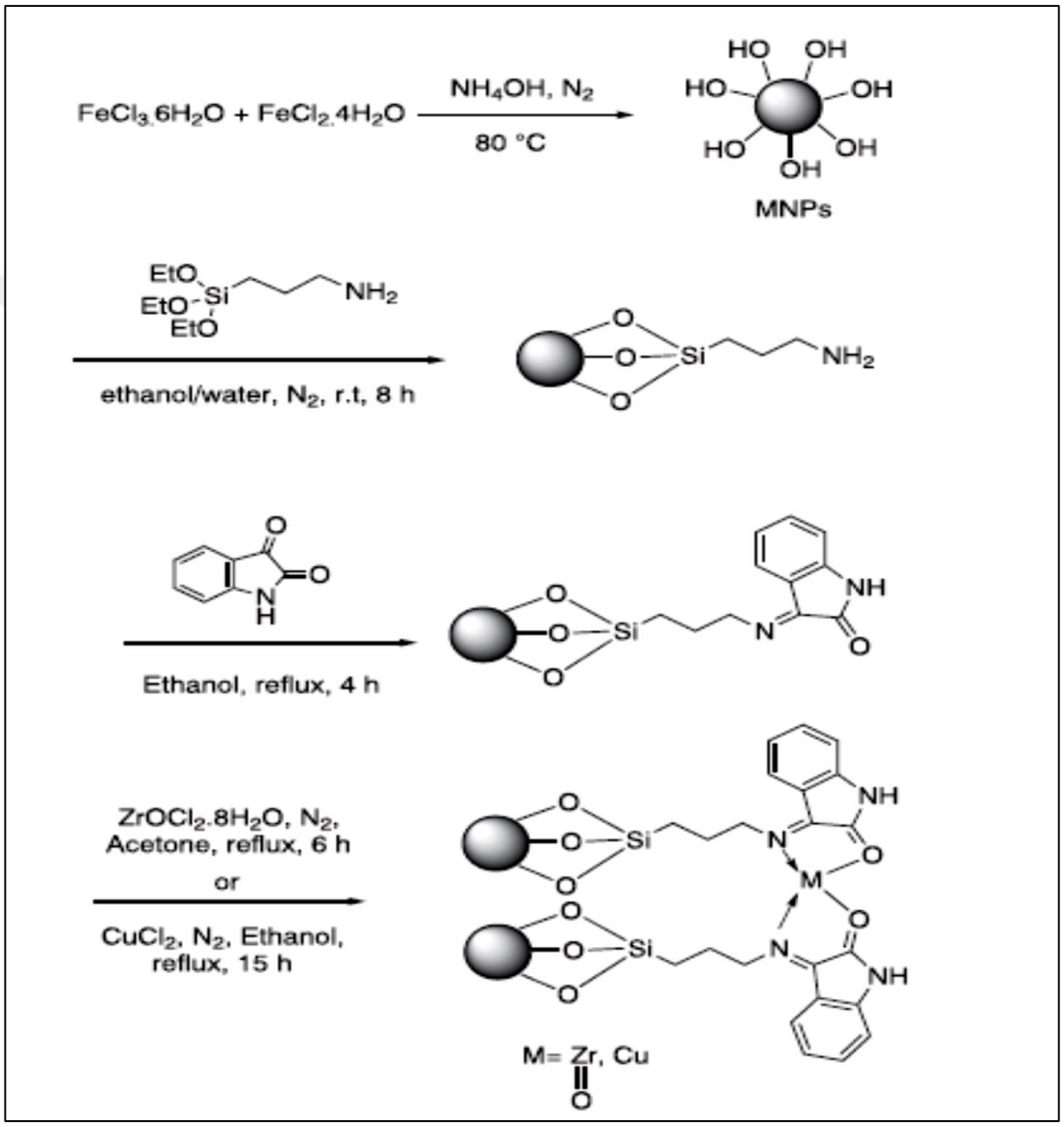
malzeme olarak ve biyolojik uygulamalarda yeni olanaklar sunacağını belirtmişler (Mohapatra ve ark., 2009).



Şekil 2.12. Boronik asit ile işlevselleştirilmiş manyetit nanoparçacıkların sentez yolu ve glikoz bağlama mekanizması (Mohapatra ve ark., 2009)

Hajjami ve arkadaşları, oksitleyici olarak H_2O_2 kullanarak sülfürlerin sülfoksitlere seçici oksidasyonu için yeni manyetik olarak ayrılabilir bir katalizör tasarladılar. İlk olarak sentezledikleri Fe_3O_4 nanoparçacıkları aminopropiltrietoksisilan ile kaplayıp ardından imin bağı elde etmek amacıyla isatin ile reaksiyonu sonucunda elde ettikleri manyetik Fe_3O_4 nano parçacıklara, $ZrOCl_2.8H_2O$ ve $CuCl_2$ ilave ederek, Zr(IV)/isatin@Fe_3O_4 veya Cu(II)/isatin@Fe_3O_4 komplekslerini elde ettiler. Sentezledikleri katalizörleri, XRD, FT-IR spektroskopi, TGA, TEM, SEM, EDX ve VSM gibi çeşitli teknikler kullanarak karakterize ettiler. Bu katalizörlerin, oksidatif olarak hidrojen peroksit kullanarak sülfürlerin sülfoksitlere kimyasal seçici oksidasyonu için etkili olduğunu göstermişlerdir. Geliştirdikleri, manyetik katalizörlerin mükemmel düzeyde yeniden kullanılabilirliği, yüksek verime

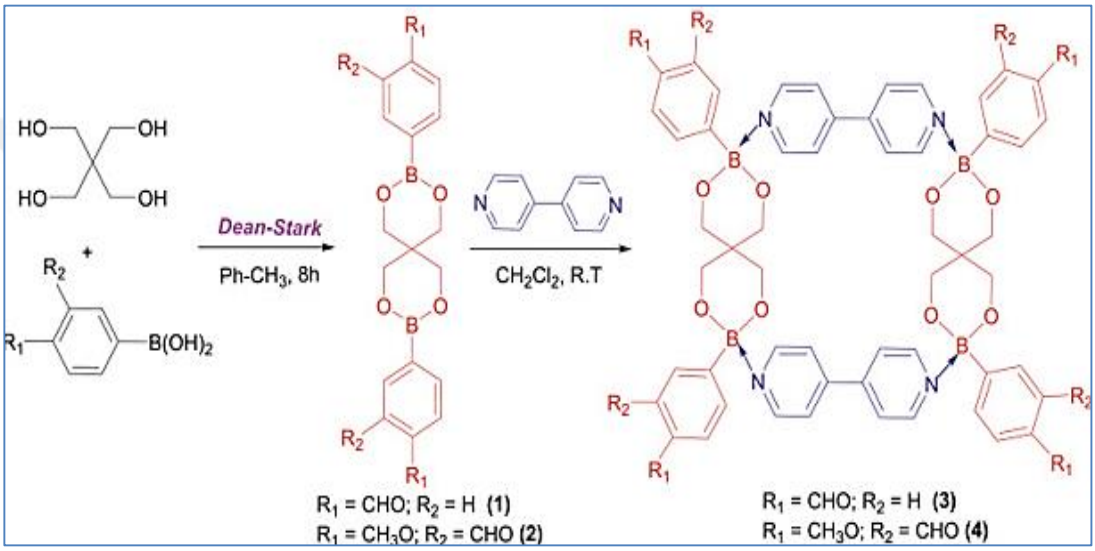
sahip olması, harici bir mıknatıs kullanılarak ayrılması, çevre dostu olmaları ve kullanım kolaylığı gibi birçok avantaja sahip olduğunu ve katalizörlerinin Zr kompleksi için on kez, Cu bazlı kompleks için gözle görülür bir bozulma olmadan yedi kez katalitik aktivitede yeniden kullanıldığını göstermişlerdir (Hajjami ve ark., 2015).



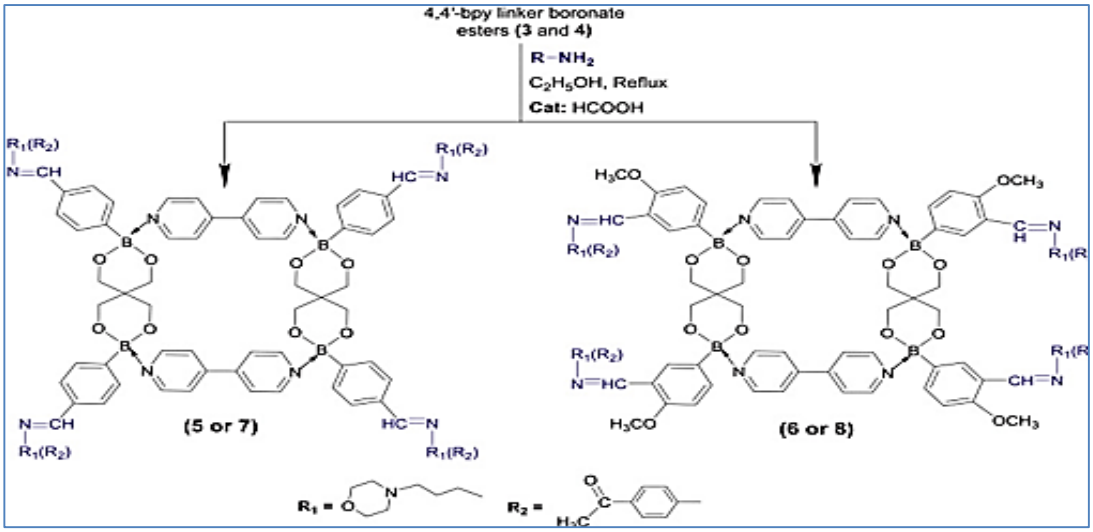
Şekil 2. 13. Zr(IV)/imin@Fe_3O_4, Cu/imine @Fe_3O_4 MNP' lerin temsili oluşumu (Hajjami ve ark., 2015)

Kılıç ve arkadaşları, biyolojik ve antioksidan aktivitelerini değerlendirmek için,4,4'-bipiridin bağlayıcı biyoaktif makrosikl boronat ester bileşikleri sentezlediler. Yaptıkları çalışmada, boronat esterleri (1-2), 4,4'-bpy bağlayıcı boronat esterleri (3-4) ve imin grubu içeren boronat esterleri (5-8) sentezlediler. Sentezledikleri bu boronat

esterlerin yapılarını, elemental analiz, NMR, FT-IR, UV-Vis, floresan spektroskopisi ve LC-MS/MS spektrometresi kullanarak aydınlatmışlardır. Sentezledikleri 8 boranat esterlerin antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerini test etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden (1), (5) ve (6) boronat esterlerinin en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, (2), (3), (4) ve (7) boronat esterlerinin de standartlara çok yakın, (1), (5), (6) ve (8) boronat esterlerinin Trx ve Prg standartlarından daha iyi aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Kilic ve ark., 2021).

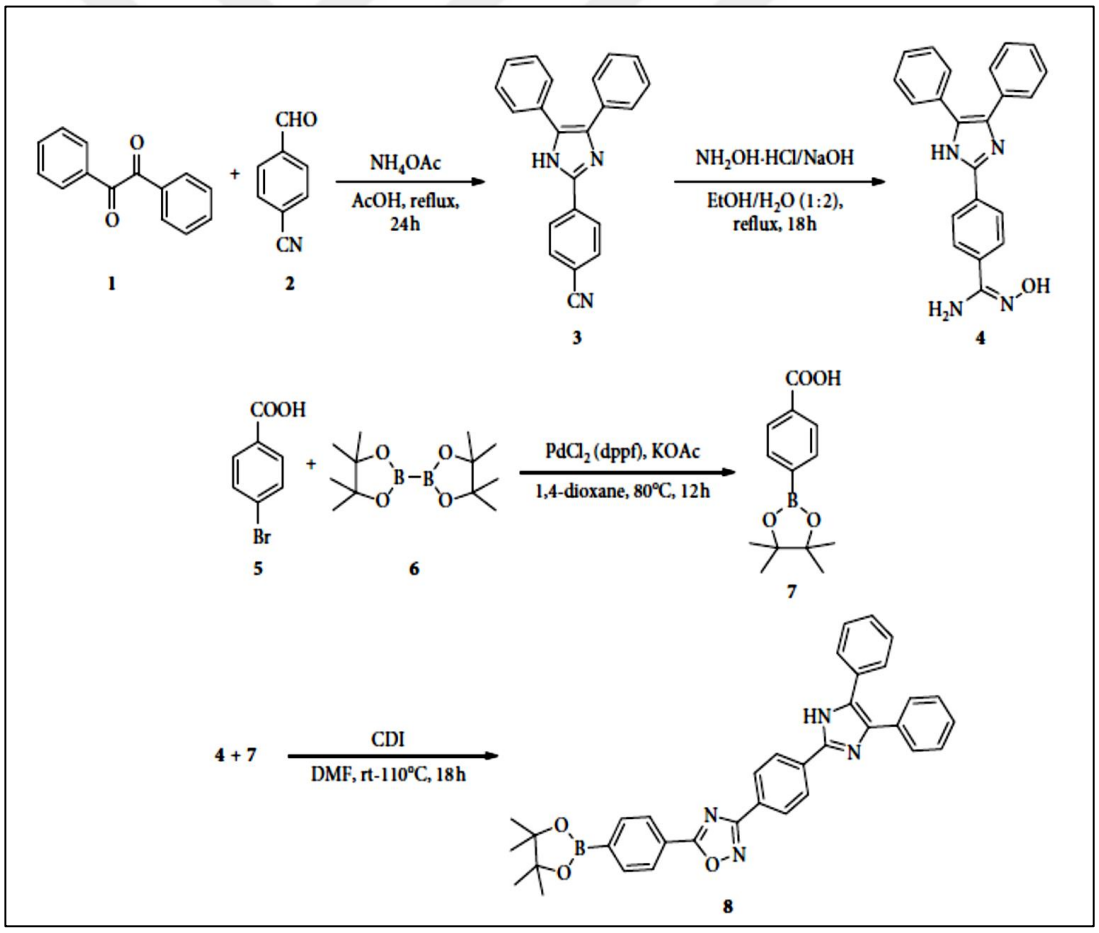


Şekil 2.14. Boronat ester (**1**-**2**), 4,4'-bpy bağlayıcı boronat esterleri (**3**-**4**) için önerilen sentez yolu (Kilic ve ark., 2021)



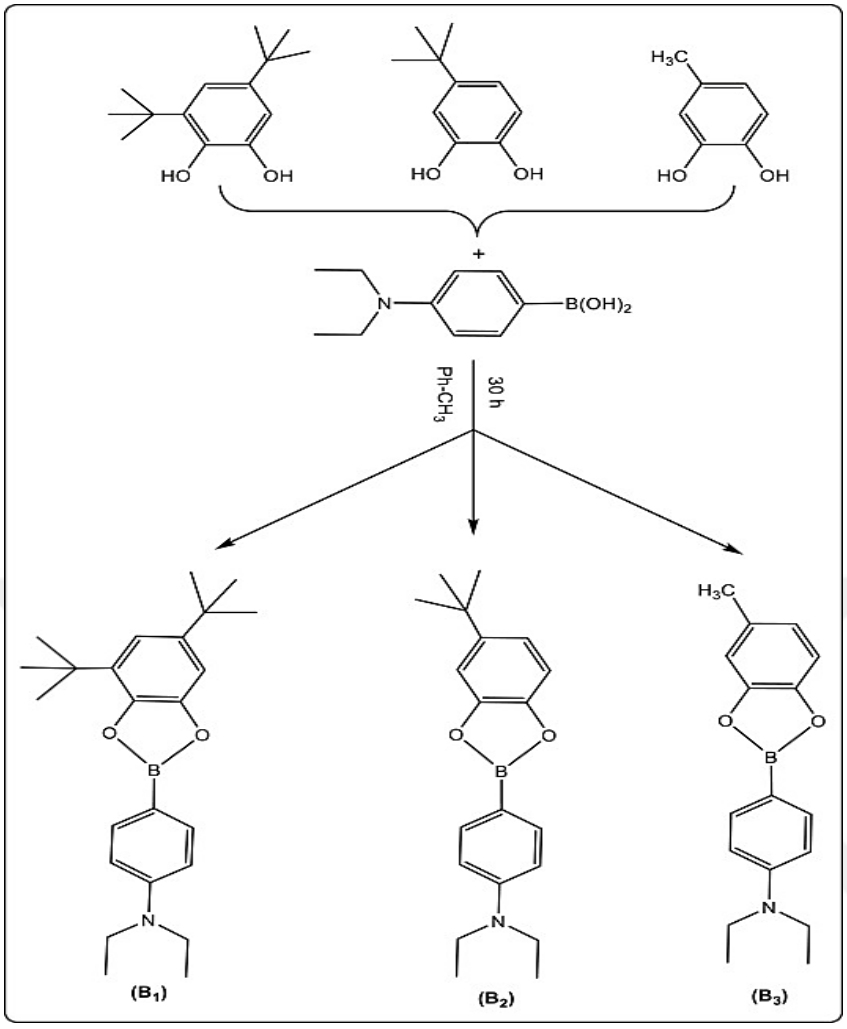
Şekil 2. 15. İmin grubu içeren boronat esterler (**5**-**8**) için önerilen sentez yolu (Kilic ve ark., 2021)

Selvaraj ve arkadaşları; hücre içi H_2O_2 yi izlemek, hızlı ve hassas bir şekilde tanımlamak amacıyla Bir arilboronat türevi olan trifenilimidazoloksadiazolfenil (TPIOP) boronat ester prob sentezlediler. Sentezledikleri Probu, floresan arttırıcı olarak görevli TPIOP fonksiyonel grubunu kullanarak konjuge ettiler. Yaptıkları testler sonucunda TPIOP boronat probunun, H_2O_2'ye 2 dakika içinde hızlı bir şekilde yanıt verdiği ve diğer reaktif oksijen türlerinin varlığında 8 nM algılama sınırı ve 1000 kat seçicilik ile yüksek hassasiyet sergilediğini tespit ettiler. Ayrıca, geliştirdikleri TPIOP boronat kemodozimetresi de, insan meme kanseri (MCF-7) hücrelerinden hücre içi H_2O_2 yi ve TPIOP boronat ile kaplanmış Whatman kâğıt şeritleri kullanılarak çevresel örneklerden gazlı ve sulu H_2O_2'yi görselleştirmek ve ölçmek için başarıyla kullandılar (Selvaraj ve ark., 2019).

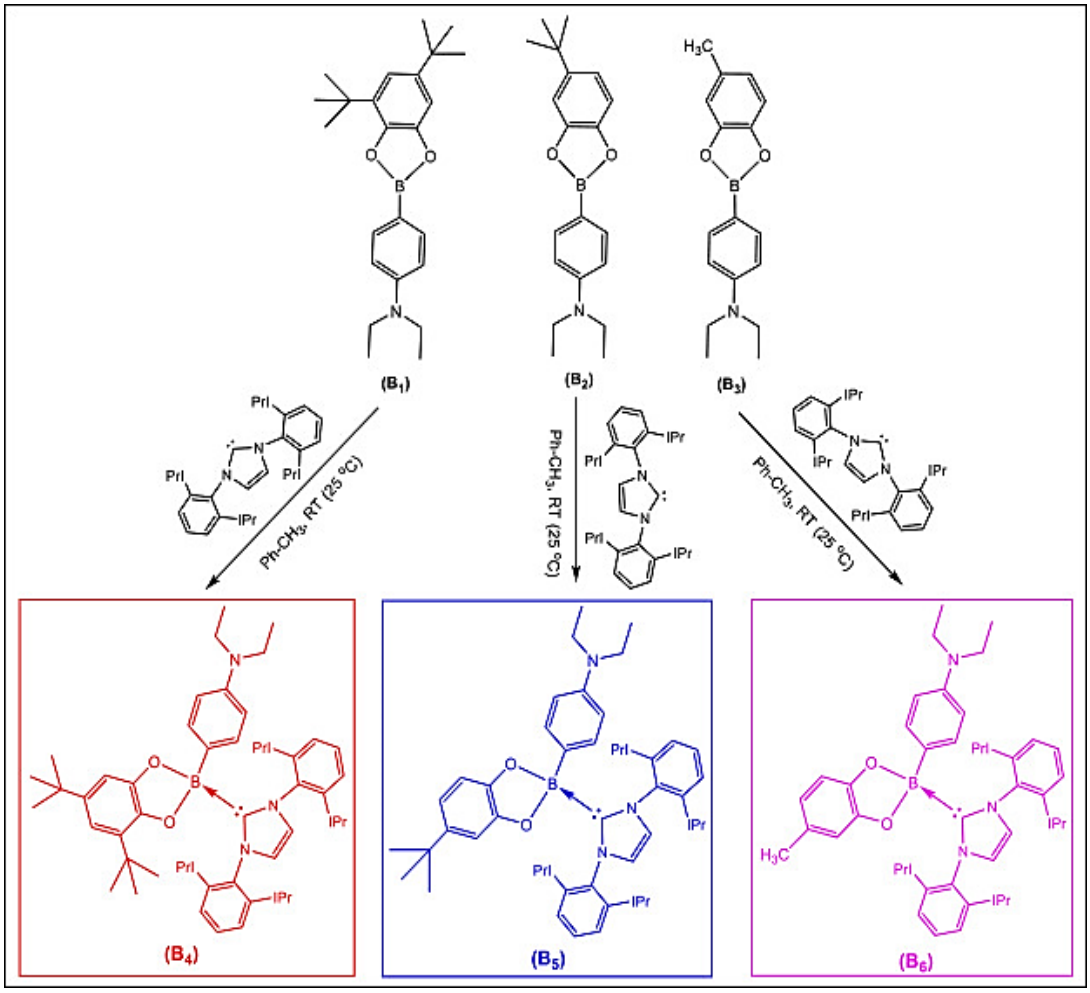


Şekil 2.16. TPIOP boronat sentez şeması (Selvaraj ve ark., 2019)

Kılıç ve arkadaşları ucuz, kolay sentezlenebilen ve değiştirilebilen yeni boronat esterler **(B_1-B_3)** ile *N*-Heterosiklik Karben (NHC) ile kararlı hale getirilmiş boronat ester **(B_4-B_6)** bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri boronat esterleri element analiz yöntemi ile karakterize ettiler. Ayrıca ^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR, FT-IR, UV-Vis spektrometresi ve LC-MS/MS spektrometresi ile yapılarını aydınlattılar. Sentezledikleri boronat esterlerin, antimikrobiyal aktivitelerini 7 bakteri ve 3 mantar suşuna karşı incelediler. Bunlardan Boronat ester (B_1) en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, (NHC) ile kararlı hale getirilmiş boronat esterleri (B_5 ve B_6) ile boronat ester (B_1) antibiyotik ilaçlarına göre daha iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu gösterdiler. Ayrıca boronat ester bileşiklerinin anti oksidan aktivite testlerinde (NHC) ile karalı hale getirilmiş boronat esteri (B_5) in **(**H_2O_2+DMSO)'nun süpürücü etkisini ortadan kaldırdığı ve tek başına uygulandığında plazmit DNA'yı en yüksek oranda kararlı ettiğini tespit ettiler. Antioksidan radikal süpürücü aktivite için test ettikleri, boronat ester (B_1-B_3) ile *N*-heterosiklik Karben (NHC)-stabilize boronat ester (B_4-B_6) bileşiklerinin referans bileşiklere oranla anlamlı antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (Kilic ve ark., 2020).



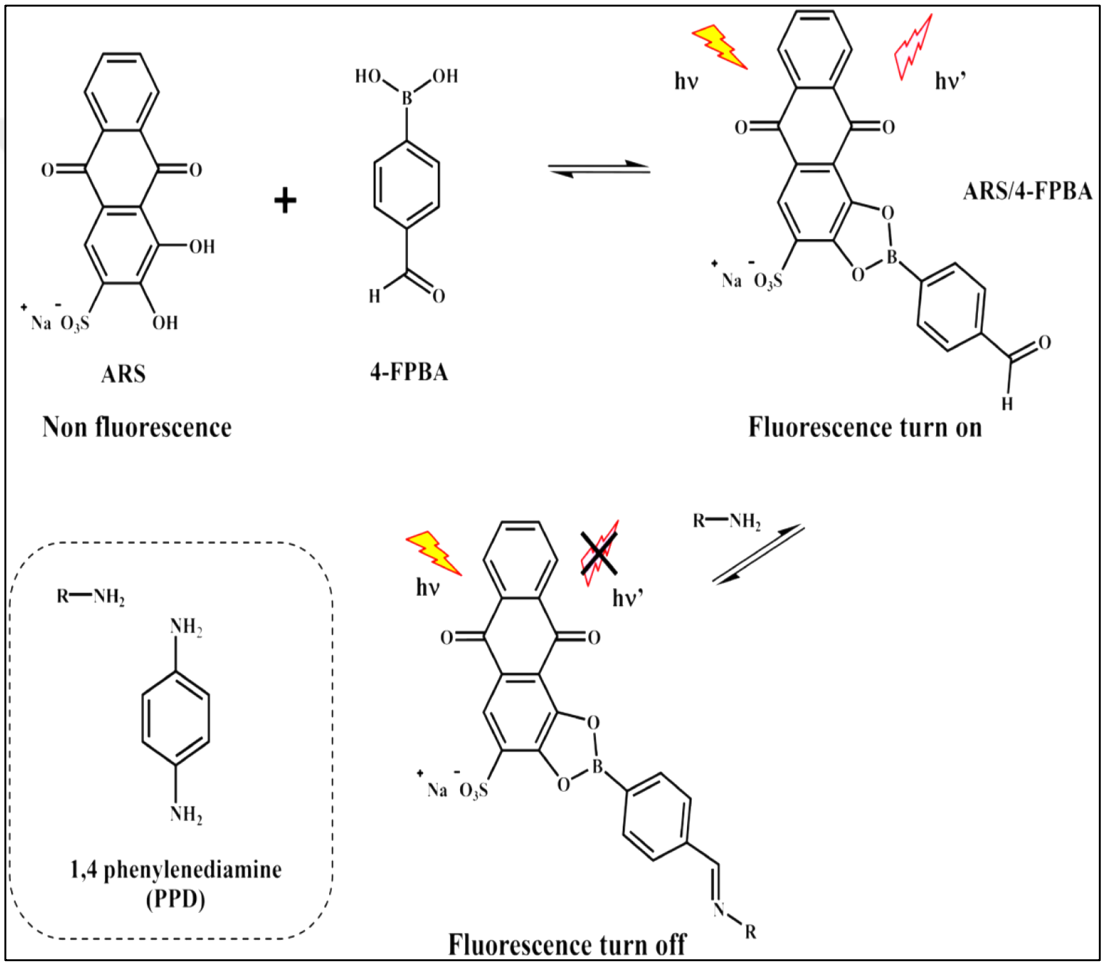
Şekil 2.17. Boronat esterleri **(B_1–B_3)** için önerilen sentez yolu (Kılıç ve ark., 2020)



Şekil 2.18. N-Heterosiklik Karben (NHC)-stabilize boronat esterleri (B_4-B_6) için önerilen sentez yolu (Kilic ve ark., 2020)

Ngamdee ve arkadaşları; *p*-fenilendiaminin (PPD)'nin belirlenmesi için sulu misellerde alizarin-boronik asit eklentisi kullanan yeni bir floresan sensör geliştirdiler. İlk aşamada alizarin red S(ARS), 4-formilfenilboronik asit (4-FPBA) ile reaksiyona sokulup algılayıcı molekül boronat ester (ARS/4-FPBA) yı sentezlediler. Floresans açılarak, ARS'nin floresan emisyonunu gözlemlediler. Boronat ester çözeltisine PPD ilave etmeleri üzerine, floresan yoğunluğu, ARS/4-FPBA eklentisinin miktarı, PPD konsantrasyonlarının doğrusal bir fonksiyonu olarak azaldığını tespit ettiler. Yaptıkları floresan sensörünün duyarlılığı ve seçiciliğindeki gelişmeleri, sensör molekülünün misellerin hidrofobik çekirdeğine dâhil edilmesiyle incelediler. Sonuç olarak, tampon çözeltideki sensöre kıyasla hassasiyet ve seçicilikte önemli bir gelişme gösterdiğini tespit ettiler. PPD'nin belirlenmesi için optimum koşullarrın 50 mM fosfat pH 7.0 tampon çözeltisi varlığında 2.0 mM setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) olduğunu,

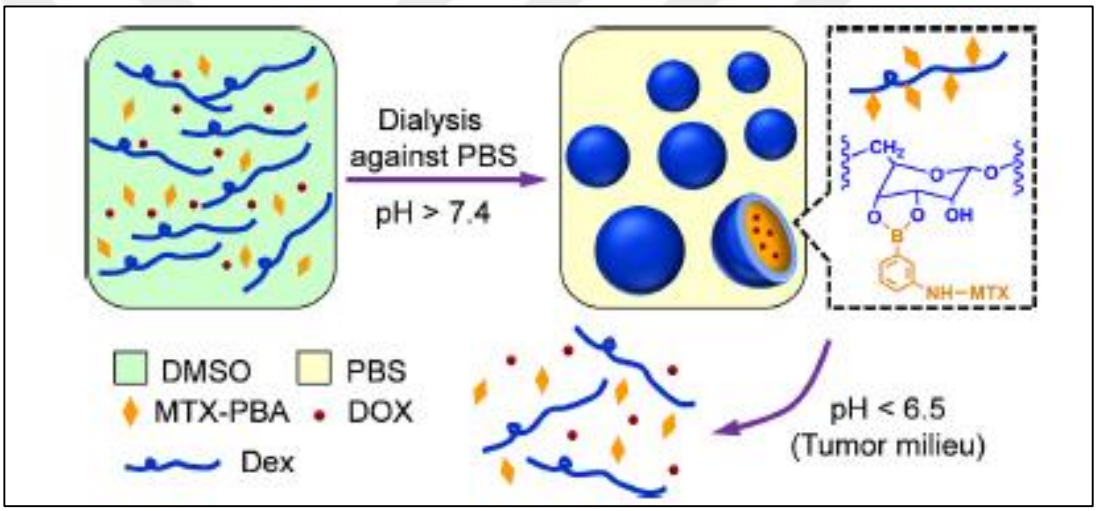
CTAB varlığında, ARS/4-FPBA eklentisinin floresan yoğunluğunun, tampon çözeltisindekinden önemli ölçüde 11 kat daha yüksek çıktığını, doğrusal çalışma konsantrasyon aralığının 0.03-0.40 mM olduğu ve kalibrasyon hassasiyetinin sadece tampon solüsyon içeren sistemden 48 kat daha yüksek olduğunu buldular. PPD, çalışılan birincil aminler arasında en yüksek kalibrasyon hassasiyetini sergiledi ve önerdikleri sensörü, katkılı su örneklerinde PPD'yi tatmin edici bir şekilde belirlemek için uyguladılar (Ngamdee ve ark., 2012).



Şekil 2.19. PPD algılaması için boronik asit türevleri ve ARS arasındaki reaksiyon (Ngamdee ve ark., 2012)

Chen ve arkadaşları, verimi ve ilaç kapsülleme etkinliğini arttırmak amacıyla iki tür antikanser ilacı olan (doksorubisin ve metotreksat)'ın aynı anda yüklenmesiyle pH'a duyarlı miseller oluşturmak için tek kap stratejisi ile bileşiklerin sentezini yaptılar. Önce boronat ester oluşturmak üzere boronik asit ve 1,2-diol arasındaki

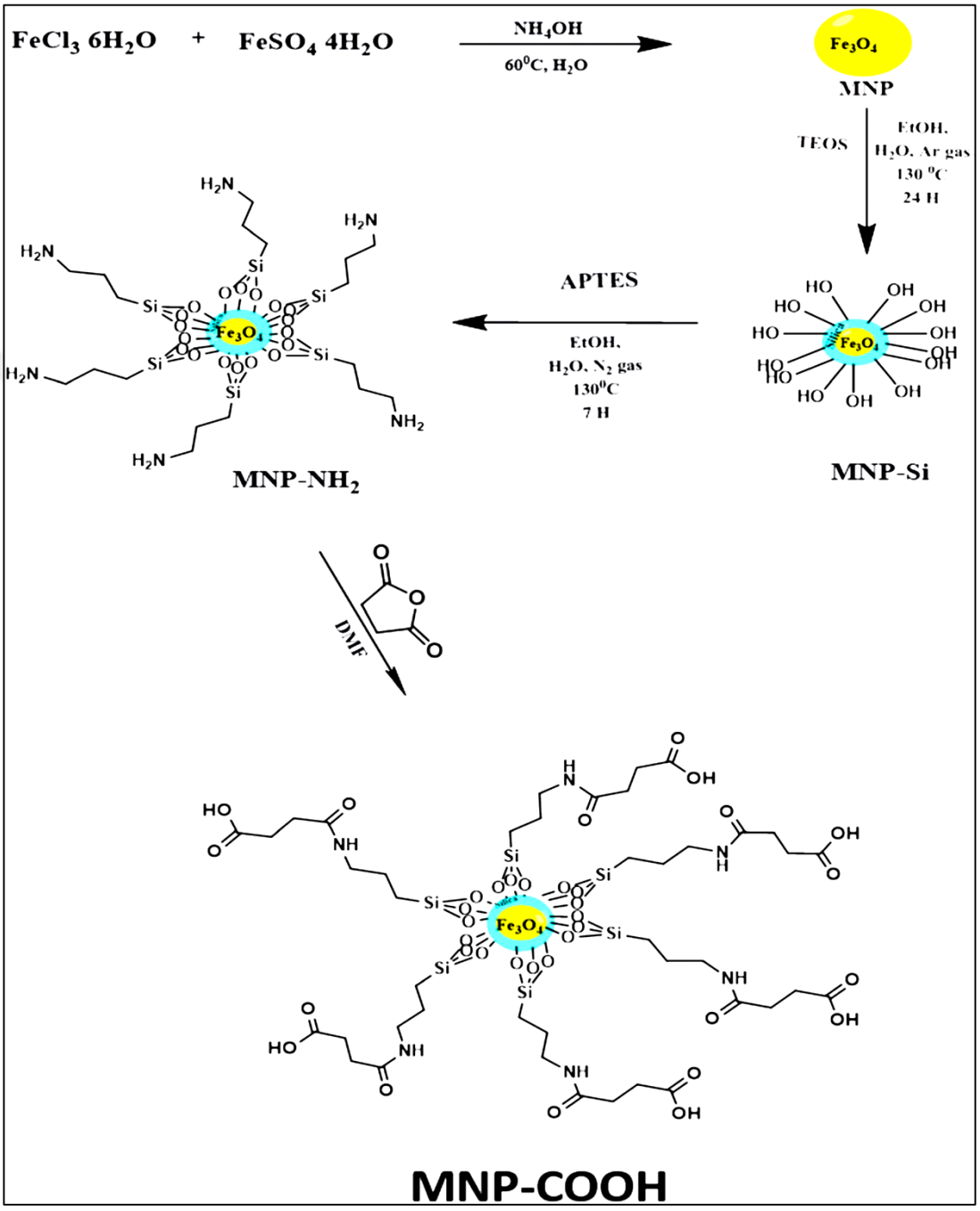
reaksiyon temelinde, amfifillerin oluşumunu, misellere kendi kendine birleşmesini ve ilaç kapsüllemesini, uygun pH koşulunda basit diyaliz altında eşzamanlı olarak gerçekleştirmişlerdir. Oluşturdukları miseller, boronat esterin özelliğinden kaynaklanan pH'a duyarlı davranış göstererek, asidik pH'ta ilaç salma oranını seçici olarak artırabiliceğini belirtmişler. Doksorubisin ve metotreksatı birleştirerek, iki ilacın yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonlarının, kanser hücrelerine karşı sinerjistik etkinlik göstererek açıkça azaldığını, farklı farmasötik etkilere sahip iki tür antikanser ilacı bir araya getirerek, ilaç yüklü misellerin daha iyi etkinlik gösterebildiğini, bu stratejilerinin çeşitli uygulamalar için genişletilebilir ve umut verici olduğunu belirtmişlerdir (Chen ve ark., 2016).



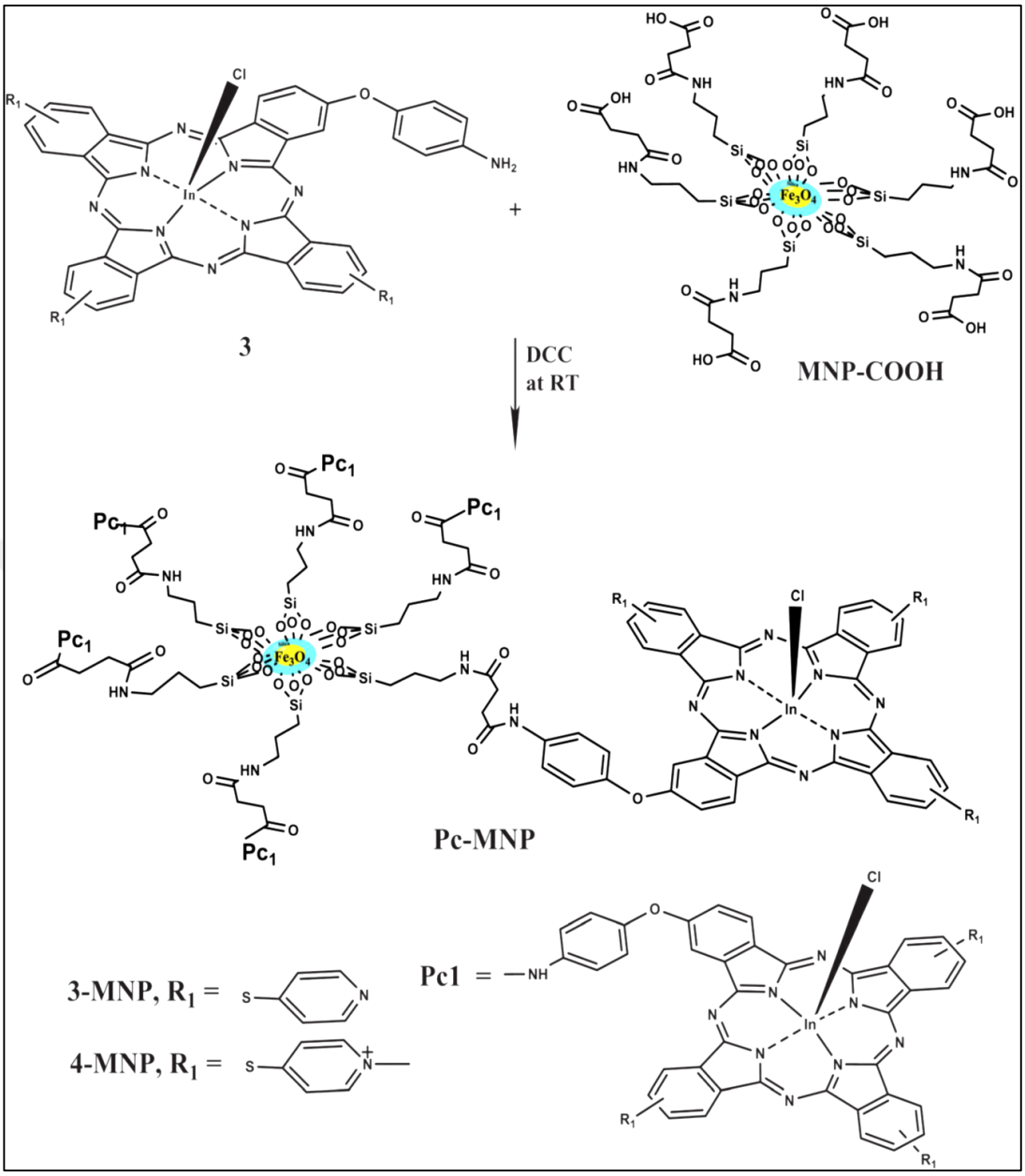
Şekil 2.20. Tek kap stratejisiyle hazırlanan, çift ilaç yüklü misellerin, amfifillerin oluşumu, misellere kendiliğinden birleşmesi ve ilaç kapsüllenmesi, uygun pH koşulunda basit diyaliz altında eş zamanlı olarak gerçekleşmesine dair şematik gösterim (Chen ve ark., 2016)

Olawale L. Osifeko ve arkadaşları; fotodinamik (ışığa duyarlı), manyetik nano partikül destekli kompleksler sentezlediler. 4-piridilsülfanil birimleri (B_3) ve bir aminofenoksi (A) grubundan AB_3 şeklinde 3 kodlu kompleksi sentezlediler, daha sonra 4 nolu kompleksi oluşturmak üzere kuaternize ettiler. Kompleks 3'ün aminofenoksi ikamesi, karboksilik işlevselleştirilmiş manyetik nanopartiküller (MNP-COOH) ile amid bağlantısının oluşturulması için kullanıldı. Sentezledikleri 3 ve 4 numaralı kompleksler ve bunların manyetik nanopartiküller ile konjugatları, E. coli üzerinde fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi için kullanılmıştır. Katyonik ışığa duyarlılaştırıcı kompleks 4, E. coli üzerindeki konjugatına oranla çok düşük bir

konsantrasyonda fotodinamik ve antimikrobiyal kemoterapi için yüksek bir verimlilik gösterdiğini belirttiler (Osifeko ve ark., 2015).



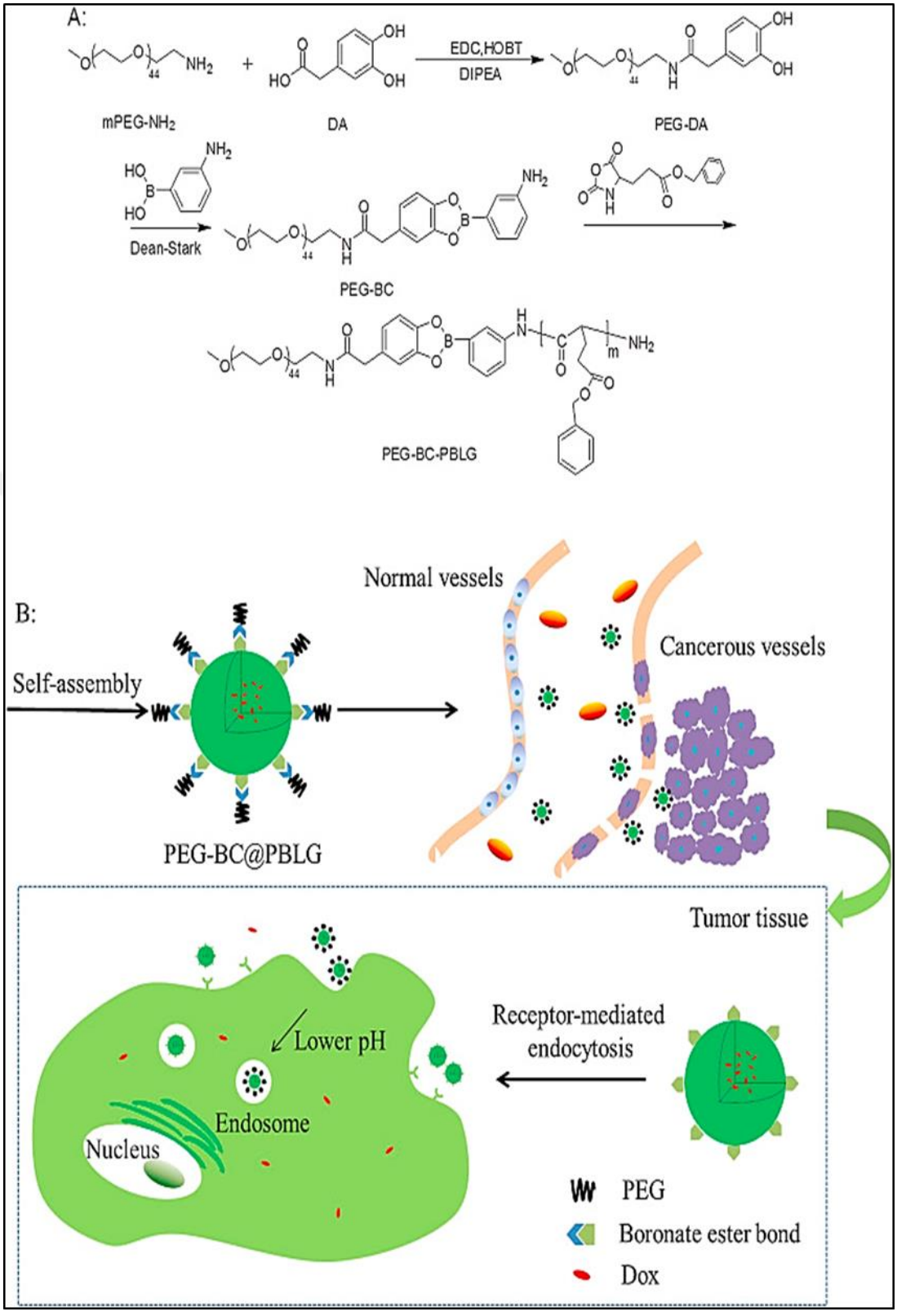
Şekil 2. 21. MNP, MNP-Si, MNP-NH_2 ve MNP-COOH için sentez şeması (Osifeko ve ark., 2015)



Şekil 2. 22. MNP-COOH ve ışığa duyarlılaştırıcı kompleks (3 ve 4) konjugasyonunun şematik gösterimi (Osifeko ve ark., 2015)

Xu ve arkadaşları, kanser tedavisinde kullanılan doksorubisin (DOX) taşıyıcısı için boronat ester bağlı çekirdek-kabuk nanomikeller sentezlediler. Önce 3, 4-Dihidroksifenilasetik asit (DA), bir amidasyon reaksiyonu ile polimer mPEG-NH'ye konjuge edildi, sonra PEG-DA ile 3-aminobenzenboronik asit arasında dehidrasyon yoluyla PEG-BC boronat esterini hazırladılar. PEG-BC yi kullanarak BLG-NCA'nın halka açma kopolimerizasyonu ile PEG-BC-PBLG nanomikellerini sentezlediler. Boronat ester bağlantılı bir PEG-BC-PBLG çift blok kopolimerine dayalı PEG-

BC@PBLG misellerini kullanarak pH'a duyarlı bir ilaç taşıyıcı olarak sentezledikleri misellerin, boronat ester bağları aracılığıyla pH değişimlerine yanıt verdiğini, misellerin boronat asit segmenti, boronat ester bağları parçalandıktan sonra açığa çıkarıldığını, bunun da ligandlar veya antikorlar kullanılmadan ayrıca reseptör aracılı endositozu indüklediğini tespit ettiler. Yaptıkları in vitro çalışma sonuçlarında, PEG BC@PBLG misellerinin kanser hücrelerini öldürmede belirgin şekilde arttırılmış bir etkinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. İn vivo çalışmalarda ayrıca bu akıllı ilaç dağıtım sisteminin yüklü ilacın antitümör etkinliğini arttırdığını ve sistemik toksisitesini azalttığını göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmanın, ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımında yeni bir yol sağladığını ve kanser tedavisinde umut verici olduğunu belirtmişlerdir (Xu ve ark., 2016).



Şekil 2.23. PEG kabuklarının asit kaynaklı ayrılması ve boronik asit aracılı geliştirilmiş Dox taşıyıcısı olarak PEG-BC@PBLG nanomikellerinin gösterimi. (A) PEG-BC-PBLG ikili kopolimer bloğunun sentezi. (B) Kendi kendine toplanma, endositoz ve Dox'un PEG-BC@PBLG nanomikellerinden salınması. (Xu ve ark., 2016)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Dean-Stark aparatı, farklı hacimlerde tepkime balonları, geri soğutucu sistemleri, damlatma hunisi, , erlenmayer, kılcal borular, beherler, büretler, evaporatür, sonikasyon cihazı
- Sıcaklığı ayarlaması yapılabilen manyetik karıştırıcılar, reaksiyonlar için manyetik balıklar.
- Sıcaklık Aralığı -10 ile 350 ^{o}C arası olan ve ölçümleri gösteren dijital göstergeli termometre.
- Termostat, ısıtıcılı mantolar.
- Otomatik pipetler, pipet uçları.
- Erime Noktası için kılcal tüpler
- Argon gazı
- Azot gazı
- ATR sistemli FT-IR Spektroskopisi.
- UV-Vis spektroskopisi ölçümleri için quartz küvetler
- Dijital terazi
- Tepkime sonucu ortaya çıkan zararlı gazlar için çeker ocak sistemleri

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- Saf su, n-hekzan, Aseton, Etanol, Metanol, Toluen ve Kloroform
- Formik asit
- 3,4-di-hidroksi benzaldehit
- Fenilboronik asit
- Butilboronik asit
- Demir(III) klorür ($FeCl_3.6H_2O$)

- Demir(II) klorür ($FeCl_2.4H_2O$)
- 3-aminopropiltrietoksisilan (APTES)
- NH_4OH(%25)
- Kullanılan kimyasal maddelerin tamamı ticari olarak sunulan çeşitli Sigma-Merck, Aldrich ve Fluka firmalarından satın alınmıştır ve aksi bir durum belirtilmedikçe herhangi bir kimyasal işleme tabi tutulmadan kullanılmıştır.

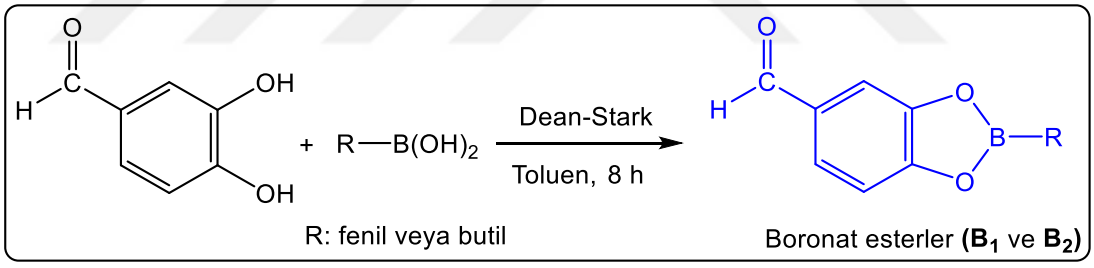
3.1.3. Kullanılan cihazlar

- **^{1}H NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **^{13}C NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **UV-Vis Spektrometresi:** Perkin Emler Lambda 25 UV-Vis Spektroskopisi
- **FT-IR:** Perkin Elmer spektrum RXI FT-IR Spektroskopisi.
- **XRD:** Rigaku Ultima-III X-ray diffractometer system
- **SEM:** Zeiss Evo 55 instrument operated at 3 and 10 kV
- **EDX:** Zeiss Evo 55 instrument operated at 3 and 10 kV
- **TGA-DTA:** Shimadzu DTG-60/60H TG-DTA thermogravimetric analyzer
- **BrunauerEmmett-Teller (BET):** Micromeritics Instrument
- **Etüv:** Nüve F N 500, Safety Termostat.
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** Stuart Scientific Melting Point Apparatus.
- **Elemental Analiz:** CHNS-932 LECO ölçüm cihazı
- **Hassas Terazi:** Sartorius BP 110 S
- **Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS):** Shimadzu LC-MS 8040 model Kütle Spektrometresi
- **Rotary Evaporator:** BuchiRotavapor-Waterbath R-114

3.2. Yöntem

3.2.1. Boronat esterlerin sentezi (B_1 ve B_2)

Bu çalışmada sentezlenen boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ilgili literatürde bazı değişiklikler yapılarak hazırlanmıştır (N. Luisier ve ark., 2016; Kilic ve ark., 2018). Sentezlenen boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** için ilk olarak reaksiyon balonlarına 3,4-dihidroksibenzaldehit (0.50 g, 3.62 mmol) konuldu. Daha sonra hazırlanan reaksiyon balonlarından birine **(B_1)** için fenilboronik asit (0.45 g, 3.62 mmol) ve **(B_2)** için diğerine bütilboronik asit (0.37 g, 3.62 mmol) konularak, 30 mL kuru toluen içinde 8 saat boyunca bir Dean-Stark sistemi içinde karıştırıldı. Daha sonra boronat ester reaksiyonlarının takibi TLC tekniği ile izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen karışımlar oda sıcaklığına soğutuldu ve ardından fazla toluen buharlaştırıldı. Elde edilen saf bileşikler $CHCl_3/CH_3OH$ çözücü karışımında yeniden kristallendirildi ve ortaya çıkan kristal yapıdaki bileşikler vakumda kurutuldu.



Şekil 3.1. Üç koordinasyonlu boronat esterlerinin **(B_1** ve **B_2)** sentezi

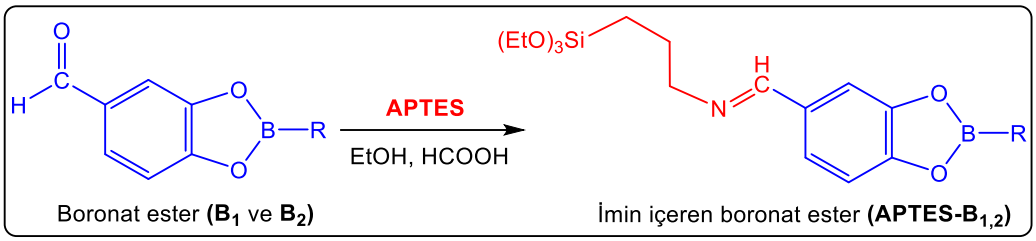
Boronat ester (B_1) için spektroskopik sonuçlar: Verim (%): 84, Erime Noktası = 132 ^oC, Elementel Analiz ($C_{13}H_9BO_3$) (MA: 224.02 g/mol) Hesaplanan (%): C, 69.70; H, 4.05. Bulunan (%): C,69.66; H, 4.02. FT-IR (ATR, υ_{max}-cm^{-1}): 3081-3031 υ(Ar-CH), 2848-2747 υ(-CHO), 1692 υ(C=O), 1606 υ(C=C), 1334 υ(B-O), 1154 υ(C-O) ve 1065 υ(B-C). LC-MS/MS (Scan ESI^+): m/z = 224.02 $[M]^+$ ve 225.02 $[M+1]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 9.66 (s, 1H, -C*H*O), 7.98 (s, 1H, Ar-C*H*), 7.74 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, Ar-C*H*), 7.38-7.19 (m, 4H, Ar-C*H*) ve 6.87 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar-C*H*). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 191.48 (-*C*HO), 152.55, 146.30, 134.47, 130.41, 129.28, 127.75, 124.88, 115.94 ve 114.80 (Ar-*C*H). ^{11}B NMR

(DMSO-d_6, 192.5 MHz, 23 ^oC, δ ppm): 25.76. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 210, 225, 233, 279 ve 315 (C_2H_5OH); 240, 276 ve 311 ($CHCl_3$).

Boronat ester (B_2) için spektroskopik sonuçları: Verim (%): 80, Erime noktası. = 124 ^oC, Elementel Analiz ($C_{11}H_{13}BO_3$) (MA: 204.05 g/mol) Hesaplanan (%): C, 64.76; H, 6.42. Bulunan (%): C, 64.73; H, 6.39. FT-IR (ATR, υ_{max}-cm^{-1}): 3050 υ(Ar-CH), 2956-2824 υ (Alif-CH ve CHO), 1650 υ(C=O), 1594 υ(C=C), 1376 υ(B-O), 1162 υ(C-O) ve 1078 υ(B-C). LC-MS/MS (Scan ESI^+): m/z = 204.05 $[M]^+$ ve 205.05 $[M+1]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 9.66 (s, 1H, -C<u>*H*</u>O), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-C<u>*H*</u>), 6.96 (s, 1H, Ar-C<u>*H*</u>), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar-C<u>*H*</u>), ve 1.41-0.77 (m, 9H, -C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_2$-C<u>*H*</u>$_3$). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 191.47(-<u>*C*</u>HO), 152.55, 146.30, 129.29, 124.88, 115.94 ve 114.81 (Ar-<u>*C*</u>H), 32.83 (-<u>*C*</u>H_2-CH_3), 29.43 (-<u>*C*</u>H_2-CH_2-CH_3), 22.86 (B-<u>*C*</u>H_2) ve 14.32 (-CH_2-<u>*C*</u>H_3). ^{11}B NMR (DMSO-d_6, 192.5 MHz, 23 ^oC, δ ppm): 25.83. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 208, 232, 279 ve 314 (C_2H_5OH); 238, 277 ve 309 ($CHCl_3$).

3.2.2. İmin İçeren Yeni Boronat Esterlerin (APTES-$B_{(1,2)}$) Hazırlanması

İmin grubu içren iki yeni boronat esterler **(APTES-$B_{1,2}$)** hazırlamak için iki reaksiyon sistemi kuruldu. Bu reaksiyon sistemlerinden birine (0,5 g, 2,23 mmol) **(B_1)** maddesi, diğer sisteme ise (0,46 g, 2,23 mmol) **(B_2)** maddesi alınarak, 20 ml mutlak etanol içinde çözündü. Daha sonra her reaksiyon balonuna (0.49 g, 2,23 mmol) APTES (3-aminopropil trietoksisilan) ve katalizör olarak birkaç damla formik asit varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Hedef bileşikleri elde etmek için kurulan her iki reaksiyonun takibi TLC tekniği ile izlendi. Reaksiyonların TLC ile tamamlandığı belirlendikten sonra çözücülerin fazlası vakum evaporatöründe uzaklaştırıldı. Yüksek verimle elde edilen imin içeren iki yeni boronat ester n-hekzan ile birkaç kez yıkandı. Hedef boronat esterleri daha saf olarak elde etmek için $CHCl_3$/EtOH (3:1) çözücü sistemi içerisinde kristalleştirildi ve desikatör içinde vakum altında susuz P_2O_5 üzerinde kurutuldu.



Şekil 3.2. İmin içeren yeni boronat esterlerin **(APTES-B$_{(1,2)}$)** sentezi

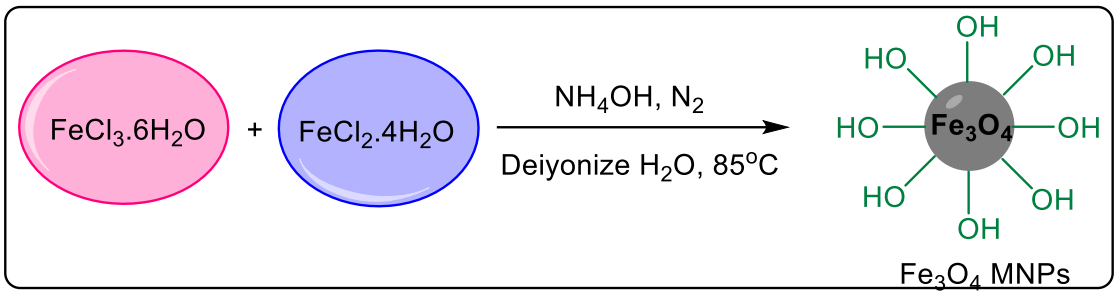
(APTES-B$_1$) için spektroskopik sonuçlar: Verim: (%) 86, Erime Noktası = 260 ^{o}C, Elementel Analiz ($C_{22}H_{30}BNO_5Si$) (MA: 427.20 g/mol) Hesaplanan (%): C, 61.83; H, 7.08; N, 3.28. Bulunan (%): C, 61.76; H, 7.03; N, 3.38. FT-IR (ATR, υ_{max}-cm^{-1}): 3052 υ(Ar-CH), 2967-2874 υ(Alif-CH), 1652 υ(C=N), 1580 υ(C=C), 1304 υ(B-O), 1193 υ(C-O), 1116 υ(B-C) ve 1048 υ(Si-O). LC-MS/MS (Scan ESI$^+$): m/z = 427.20 $[M]^+$ ve 428.20 $[M+1]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d$_6$): δ (ppm) 8.10 (s, 1H, -C*H*=N), 7.75 (s, 5H, Ar-CH), 7.23 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz Ar-C*H*), 7.19 (s, 1H, Ar-C*H*), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-C*H*), 4.00-3.97 (m, 6H, O-C*H*$_2$-CH$_3$), 3.88-3.83 (q, 2H, -C*H*$_2$-CH=N), 2.29-2.23 (m, 2H, -C*H*$_2$-CH$_2$-CH=N), 1.20 (s, 9H, O-CH$_2$-C*H*$_3$) ve 0.82 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, Si-C*H*$_2$). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d$_6$): δ (ppm) 156.10 (-*C*H=N), 152.55, 146.30, 134.48, 130.41, 129.27, 127.75, 124.88, 115.93, ve 114.79 (Ar-*C*H), 69.72 (-*C*H$_2$-CH=N), 59.91 (Si-O-*C*H$_2$), 31.71 (O-CH$_2$-*C*H$_3$), 29.45 (-*C*H$_2$-CH$_2$-CH=N) ve 24.88 (Si-*C*H$_2$). ^{11}B NMR (DMSO-d$_6$, 192.5 MHz, 23 ^{o}C, δ ppm): 28.87. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 208, 231, 280 ve 314 (C_2H_5OH); 238, 280 ve 308 ($CHCl_3$).

(APTES-B$_2$) için spektroskopik sonuçlar: Verim: (%) 82, Erime Noktası = 270 ^{o}C, Elementel Analiz ($C_{20}H_{34}BNO_5Si$) (MA: 407.23 g/mol) Hesaplanan (%): C, 58.97; H, 8.41; N, 3.44. Bulunan (%): C, 58.93; H, 8.37; N, 3.48. FT-IR (ATR, υ_{max}-cm^{-1}): 3048 υ(Ar-CH), 2980-2871 υ(Alif-CH), 1617 υ(C=N), 1592 υ(C=C), 1341 υ(B-O), 1190 υ(C-O), 1122 υ(B-C) ve 1054 υ(Si-O). LC-MS/MS (Scan ESI$^+$): m/z = 407.23 $[M]^+$ ve 408.23 $[M+1]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d$_6$): δ (ppm) 8.11 (s, 1H, -C*H*=N), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-C*H*), 7.19 (s, 1H, Ar-C*H*), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-C*H*), 3.98-3.97 (t, 2H, *J* = 4.0 Hz -C*H*$_2$-CH=N), 3.88-3.86 (q, 6H, Si-O-C*H*$_2$), 2.29-2.23 (q, 2H, -C*H*$_2$-CH$_2$-CH=N), 1.60-1.45 (m, 4H, -C*H*$_2$-C*H*$_2$-CH$_3$), 1.20 (s, 9H, O-CH$_2$-C*H*$_3$), 1.02 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH$_2$-C*H*$_3$) ve 0.82 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, B-C*H*$_2$), 36.54 (Si-*C*H$_2$-*C*H$_2$). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d$_6$): δ (ppm) 162.32 (-*C*H=N),

152.56, 146.30, 129.26, 124.89115.93, ve 114.78 (Ar-CH), 69.29 (-$\underline{C}H_2$-CH=N), 65.91 (Si-O-$\underline{C}H_2$), 41.73 (O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 31.71 (-$\underline{C}H_2$-CH_3), 29.45 (-$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_3), 29.30 (O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 24.88 (-$\underline{C}H_2$-CH_2-CH=N), 22.52 (B-$\underline{C}H_2$), ve 14.39 (Si-$\underline{C}H_2$ ve -$\underline{C}H_3$). ^{11}B NMR (DMSO-d_6, 192.5 MHz, 23 ^{o}C, δ ppm): 28.77. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 205, 230, 282 ve 318 (C_2H_5OH); 240, 278 ve 312 ($CHCl_3$).

3.2.3. Manyetit demir nanoparçacıkların (Fe_3O_4) sentezi

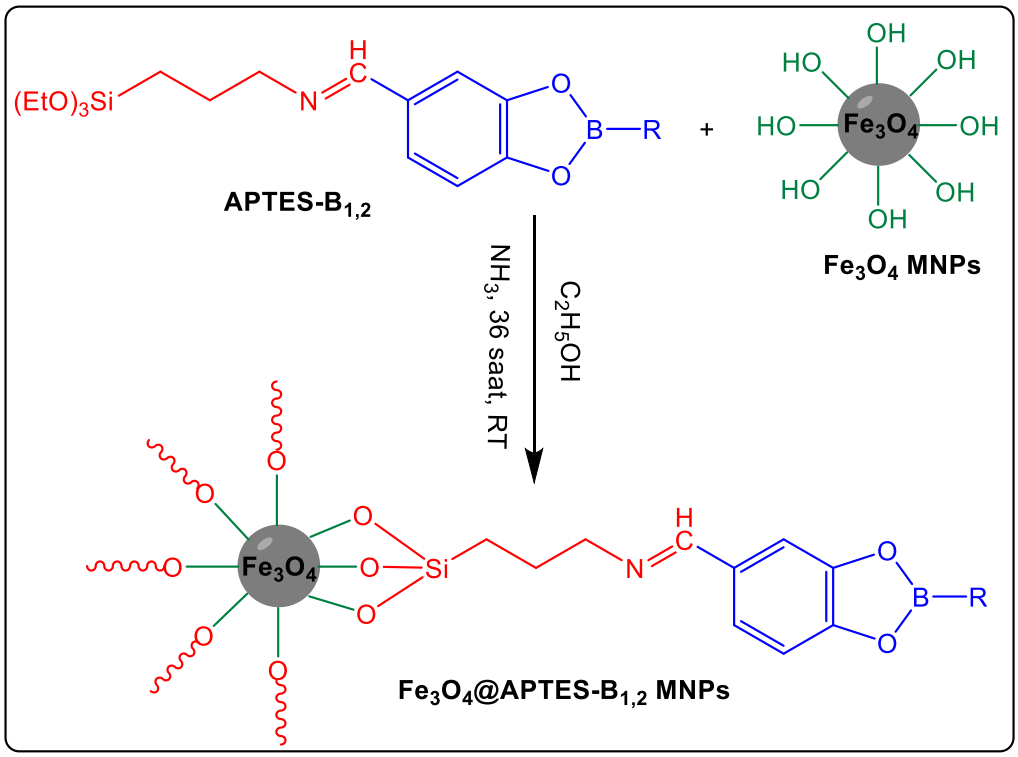
Manyetit demir nanoparçacıkları, literatürde belirtilen şekliyle birlikte çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlendi (Yang ve ark., 2009). Fe_3O_4 MNP sentezi için azot gazı geçecek şekilde hazırlanmış üç boyunlu balon jojeye 100 ml deiyonize su konuldu. Manyetik karıştırıcı (500 rpm) ile karışan çözeltiye sırasıyla 5,84 g $FeCl_3.6H_2O$ ve 2,15 g $FeCl_2.4H_2O$ eklenerek sıcaklık 85 ^{o}C ye ayarlandı. Çözeltinin rengi turuncuya dönünce çözeltinin üzerine %25'lik NH_4OH tek seferde eklendi. Çözeltinin renginin hemen siyaha döndüğü gözlemlendi. Yarım saat kadar karıştırma işlemine devam edildikten sonra çözelti soğumaya bırakıldı. Oluşan nanopartiküller manyetik ayırma yöntemi kullanarak ayırıldı ve üç defa deiyonize suyla yıkanarak saflaştırıldı. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan Fe_3O_4 nanopartikülleri daha sonra tartılarak saklandı. Manyetit Fe_3O_4 nanopartiküllerün FT-IR spektrumları alınarak literatürde sentezlenen örneklerle karşılaştırıldığında Fe_3O_4 MNP'lerin oluştuğu görüldü.



Şekil 3.3. Manyetit demir nanoparçacıkların **(Fe_3O_4)** sentezi

3.2.4. Boronat ester bağlanmış manyetit demir nanoparçacıkların (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) sentezi

Boronat ester bağlanmış manyetit demir nanoparçacıkları **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** hazırlamak için ilk olarak çıplak manyetit Fe_3O_4 nanopartiküller 30 dakika boyunca sabit karıştırılarak 100 ml etanol içinde dağıtıldı ve 60 dakika boyunca sonikasyona tabi tutuldu. Daha sonra karışımların her birine 0.5 g imin içeren boronat esterler **(APTES-$B_{1,2}$)** ve 10 ml %25'lik konsantre amonyak ilave edilerek, reaksiyon karışımlarının oda sıcaklığında 36 saat N_2 atmosferi altında karışması sağlandı. Oluşan yeni manyetit demir nanoparçacıkları **(Fe_3O_4 @APTES-$B_{1,2}$)** süzülerek ayrıldı, soğuk etanol (4 x 30 ml) ve deiyonize su ile yıkandı. Daha sonra vakum altında oda sıcaklığında 24 saat süreyle kurutuldu. Son olarak, 200 mL soğuk etanol içinde yeniden dağıtılan manyetit nanopartiküller sonikasyona tabi tutuldu ve daha sonra harici bir manyetik ayırma kullanılarak toplandı. Çöktürülen iki farklı manyetit demir nanoparçacıkları **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** desikatör içinde ve oda sıcaklığında vakum altında kurutuldu ve uygulamalar için saklandı.



Şekil 3.4. Boronat ester ile modifiye edilmiş **Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$** nanoparçacıkların hazırlanması

3.2.5. DPPH radikal süpürme yöntemi

Hazırlanan tüm hedef bileşiklerin radikal süpürme aktivitesini belirlemek için metanol içinde %0.04'lük bir DPPH çözeltisi hazırlandı. Tüplere DMSO'da hazırlanan 250 µl test örneği solüsyonu (25-200 µg/ml) eklendi. Örneklerin bulunduğu tüplere 1000 µl DPPH solüsyonu eklendikten sonra oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Örneklerin absorbans kaybı, 517 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometresi ile ölçüldü. Trolox bileşiği, hedef tüm bileşiklerin (Kilic ve ark., 2021) aktivitesini karşılaştırmak için bir pozitif kontrol standartı olarak kullanıldı. Örneklerin radikal süpürme aktivitesi aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır (Yavaşer, 2011):

$$\text{DPPH radikal süpürme etkinliği (\%)} = [\left(\text{Ac} - \frac{\text{As}}{\text{Ac}}\right) * 100] \quad (3.1)$$

Ac: Kontrolün absorbans değeri, As: Numunelerin absorbans değeri.

3.2.6. FRAP yöntemi ile toplam güç azalmasının ölçülmesi

Sentezlenen tüm hedef bileşiklerin indirgeme gücü aktivitesi, daha önceki bir literatür çalışmasına göre belirlendi (Kilic ve ark., 2022). Tüplere DMSO'da hazırlanan 250 µl test örneği solüsyonu (25-200 µg/ml) eklendi. Tüplere 250 µl sodyum fosfat tamponu (200 mM, pH 6.6) ve 250 µl potasyum ferrisiyanür ($[K_3Fe(CN)_6]$) (%1) eklendi. Çözelti karışımının 50 °C'de 20 dakika inkübe edilmesi sağlandı. İnkübasyonun ardından solüsyon karışımına 250 µl trikloroasetik asit (TCA) (%10) eklenerek 1000 rpm'de 8 dakika santrifüj edildi. Çözeltinin süpernatantından 500 µL alınarak 500 µL deiyonize su ve 200 µL demir klorür (%0.1) ile karıştırıldı. α-tokoferol, sentezlenen bileşiklerin aktivitesini karşılaştırmak için pozitif kontrol standartı olarak kullanıldı. Numunelerin absorbansı bir mikroplaka okuyucu kullanılarak 700 nm'de ölçüldü.

3.2.7. Antibakteriyel aktivite

Antibakteriyel aktivite disk difüzyon yöntemi kullanılarak bir literatür çalışmasına göre test edilmiştir (Tarhan ve ark., 2021). Bu amaçla *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) ve *Escherichia coli* (ATCC 10536) olarak kullanılmıştır. Gram negatif bakteriler, *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) ve *Bacillus cereus* (RSKK 863) Gram pozitif bakteri olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak imipenem (10 µg) kullanıldı.

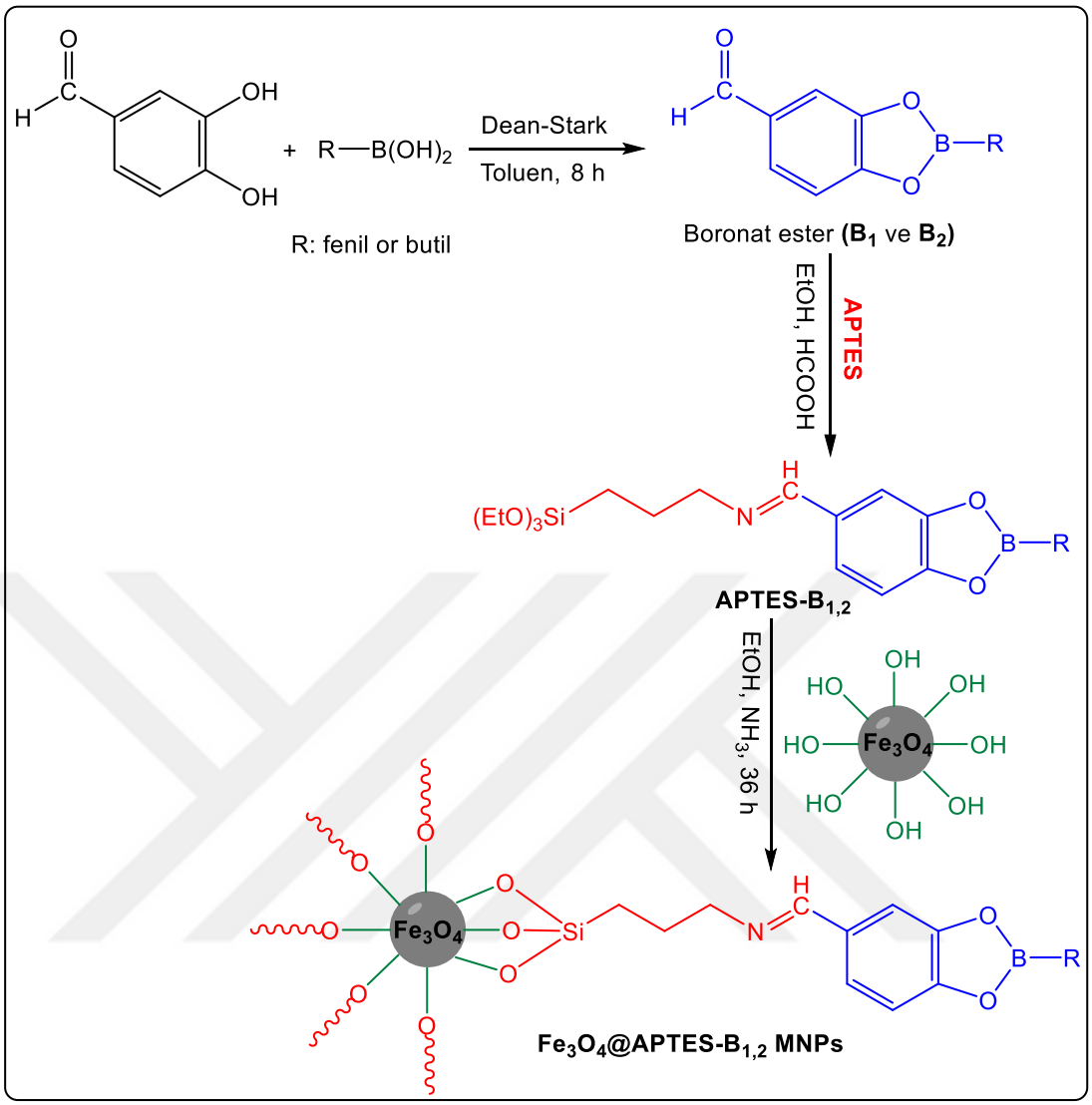
3.2.8. DNA bağlama aktivitesi

500 µg/ml konsantrasyonda DMSO içinde hazırlanan 8 µL test kompleksi Eppendorf tüplerine (0,2 ml) ilave edildi. Daha sonra 5 µl CT-DNA (2 µg/ml) eklendi. Örnekler 37 °C'de 4 saat inkübe edildi. Test numuneleri, 8 µl etidyum bromür (%0.05) içeren %0.8'lik bir agaroz jel (100 ml) üzerinde çalıştırıldı ve oluşan jel UV ışıkları altında fotoğraflandı (Kilic ve ark., 2021; Kilic ve ark., 2022).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Bu çalışmada sentezi hedeflenen bileşikler üç adımda hazırlandı: İlk önce; boronat esterlerin **(B_1)** ve **(B_2)** sentezi için, 3,4-dihidroksibenzaldehit ile fenilboronik asit veya bütilboronik asidin toluen içinde ve reaksiyon boyunca oluşması beklenilen suyun uzaklaştırılması için Dean-Stark tuzağı kullanılarak reaksiyonlar başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Hedef boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** yapıları başarılı bir şekilde aydınlatıldıktan sonra boronat esterleri **(B_I)** ve **(B_2)** bileşikleri (3-aminopropil trietoksisilan) (APTES) ile oda sıcaklığında mutlak etanol içinde ve katalizör olarak birkaç damla formik asit varlığında reaksiyonları sonucu imin grup içeren boronat esterler **(APTES-$B_{1,2}$)** yüksek verimlerde sentezlendi. Bu tez çalışmasının son aşamasında ise; sentezlenen ve yapıları başarılı bir şekilde aydınlatılan imin grup içeren boronat esterler **(APTES-$B_{1,2}$)** ile laboratuvarda sentezlenen manyetit Fe_3O_4 nanopartikülleri (%25) konsantre amonyak varlığında etanol içinde reaksiyonları gerçekleştirilerek boronat ester-fonksiyonelleştirilmiş manyetit demir nanoparçacıkları **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** elde edildi (Şekil 4.1). Bu çalışma kapsamında hazırlanan boronat esterler **(B_1)**, **(B_2)** ve **APTES-$B_{1,2}$** reaksiyonlarının takibi TLC tekniği ile yapıldı ve kimyasal saflaştırmadan sonra %80-86 verim aralığında elde edildi. Boronat esterler **(B_1)**, **(B_2)** ve **APTES-$B_{1,2}$** bileşiklerinin yapı karakterizasyonu için element analizleri ve çeşitli spektroskopik araçlar (^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR, FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS) kullanıldı. Bununla birlikte imin içeren boronat esterler ile modifiye edilmiş **Fe_3O_4 @APTES-$B_{1,2}$** nanopartiküllerin kimyasal bileşimleri FT-IR, SEM, XRD, EDX ve TG-DTA teknikler aracılığıyla doğrulandı. Boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)**, imin içeren boronat esterler (APTES-$B_{1,2}$) ve boronat ester modifiye edilmiş manyetit nanoparçacıkların **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** spektroskopik sonuçları tüm bileşikler için önerilen yapılarla uyumlu olduğu görüldü. Ayrıca tüm hedef bileşiklerin elementel bileşimleri belirlendi ve sonuçlar hedef bileşiklerin oluşumunu doğrulamıştır.

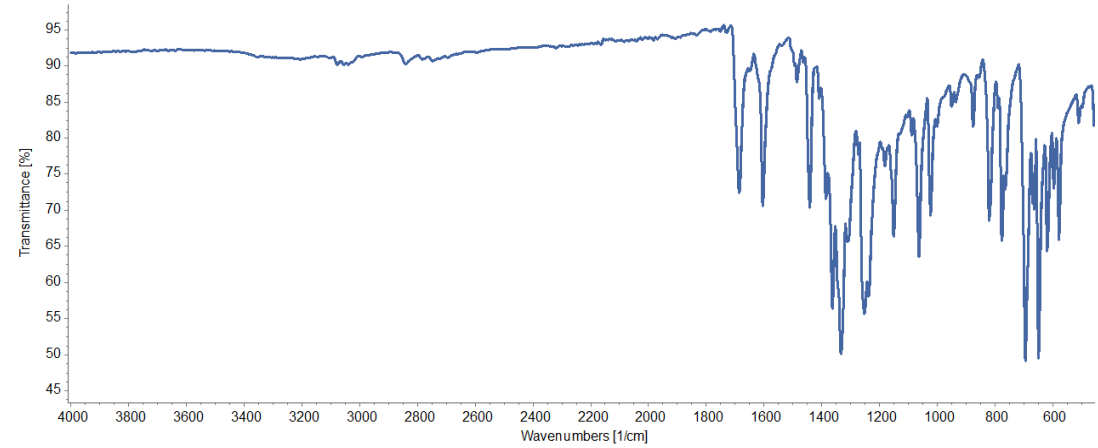


Şekil 4.1. Boronat esterler, imin içeren boronat esterler ve boronat ester modifiye edilmiş Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ nanopartiküllerin hazırlanması

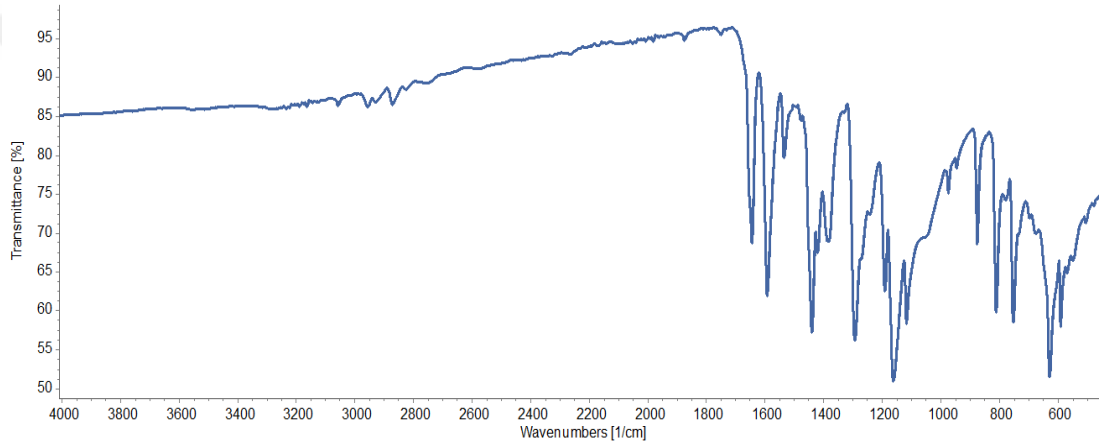
4.2. Spektroskopik Çalışmalar

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin oluşumlarını doğrulamak için ilk olarak FT-IR spektroskopisi kullanıldı. Elde edilen FT-IR spektral sonuçlar Materyal ve Yöntem bölümü ile Şekil 4.2-4.6.'da verilmiştir. İlk olarak esterleşme reaksiyonları sonucu oluşan boronat esterlerde boronik asit ve 3,4-dihidroksibenzaldehit kaynaklı υ(-OH) gruplarına ait gerilme titreşim piklerinin kaybolması ve 1650-1692, 1334-1376 ve 1065-1078 cm^{-1} aralığında υ(C=O), υ(B-O) ve υ(B-C) gerilme titreşimleri nedeniyle yeni piklerin ortaya çıkması hedef boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** oluşumunu doğrulamaktadır (Kilic ve ark., 2022). İmin grup

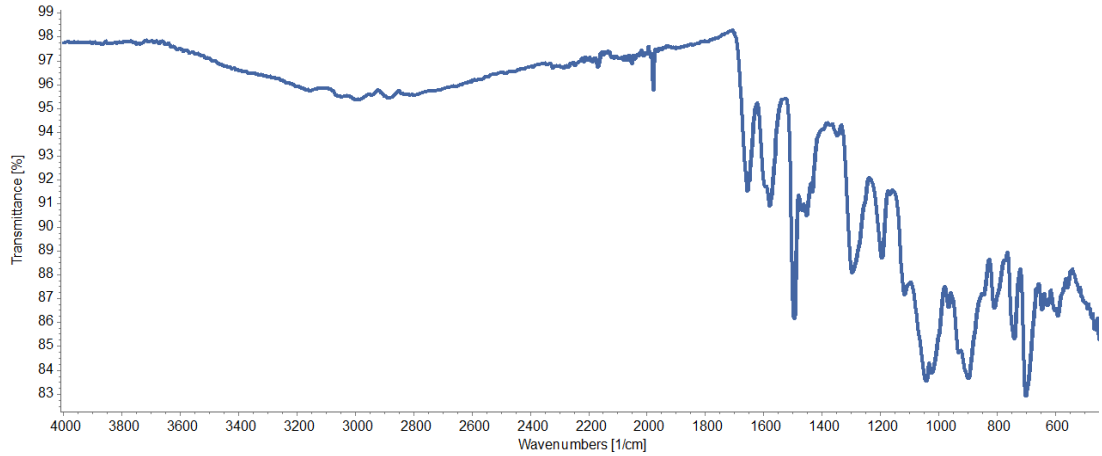
içeren boronat esterlerin (**APTES-$B_{1,2}$**) FT-IR spektrumları incelendiği zaman, azometin υ(C=N) ve υ(B-O) bandlarına ait gerilme ve bükülme titreşimlerinin sırasıyla 1617-1652 ve 1304-1341 cm^{-1} aralığında piklerin ortaya çıktığı ve υ(B-O) gruplarına ait gerilme ve bükülme titreşimlerinin boronat ester **(B_1)** ve **(B_2)** bileşiklerine kıyasla hafifçe daha düşük frekanslara kaydığı tespit edildi. Bununla birlikte APTES-$B_{1,2}$ bileşiklerinin için υ(C-O) ve υ(B-C) gruplarına atfedilen germe ve eğilme titreşimleri sırasıyla bu bileşikler için 1190-1193 ve 1116-1122 cm^{-1} bölgelerinde gözlendi. Ayrıca imin grup içeren boronat esterler (APTES-$B_{1,2}$) için bir diğer karakteristik FT-IR piki ise yaklaşık olarak sırasıyla 1048 ve 1058 cm^{-1} ortaya çıktığı ve bu pikin υ(Si-O) grubunun eğilme titreşimlerine ait olduğu düşünülmektedir. Boronat ester modifiye edilmiş manyetit demir nanoparçacıkların **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** FT-IR spektrumları incelendiğinde, Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerinin υ(Fe-O-Fe) germe titreşimlerine karşılık gelen absorpsiyon piklerinin yaklaşık olarak 630 ve 554 cm^{-1}'de ortaya çıktığı görüldü (Kilic ve ark., 2019; Tarhan ve ark., 2021; Halligudra ve ark., 2021). Bununla birlikte Fe_3O_4 MNP'lerin υ(O-H) ve υ(H_2O) gruplarından kaynaklanan ve 3430 ile 1625 cm^{-1} frekansında ortaya çıkan karakteristik piklerinin beklenildiği gibi boronat ester modifiye manyetit demir nanoparçacıkların **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** FT-IR spektrumlarında kaybolduğu tespit edildi. Boronat ester modifiye manyetit demir nanoparçacıklar **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** için (C=N), (B-O), ve (C-O) gruplarına ait gerilme ve eğilme titreşimleri sırasıyla 1647-1644, 1304-1300, ve 1170-1164 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar imin grup içeren boronat esterlerin (APTES-$B_{1,2}$) manyetit Fe_3O_4 nanopartiküllerin yüzeyine O-H grupları ve ferric iyonların koordinasyonu yoluyla bağlandığını göstermektedir (Kilic ve ark., 2019; Adhikary ve ark., 2015; Qasim ve ark., 2020). Ayrıca 1116-1112 ve 1054-1048 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan Fe_3O_4@APTES-B MNP'lerin diğer karakteristik kızılötesi bantları sırasıyla (B-C) ve (Si-O) gruplarına karşılık gelir (Shi ve ark., 2021). Aromatik ve alifatik gruplara atfedilen diğer gerilme ve eğilme titreşimleri de boronat esterlerinin **(B_1)** ve **(B_2)**, imin grup içeren boronat esterler **(APTES-$B_{1,2}$)** ve **Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$** MNP'lerin oluştuğunu desteklemektedir. Ayrıca elde edilen tüm FT-IR sonuçları önerilen moleküler yapılarla iyi bir uyum içindedir.



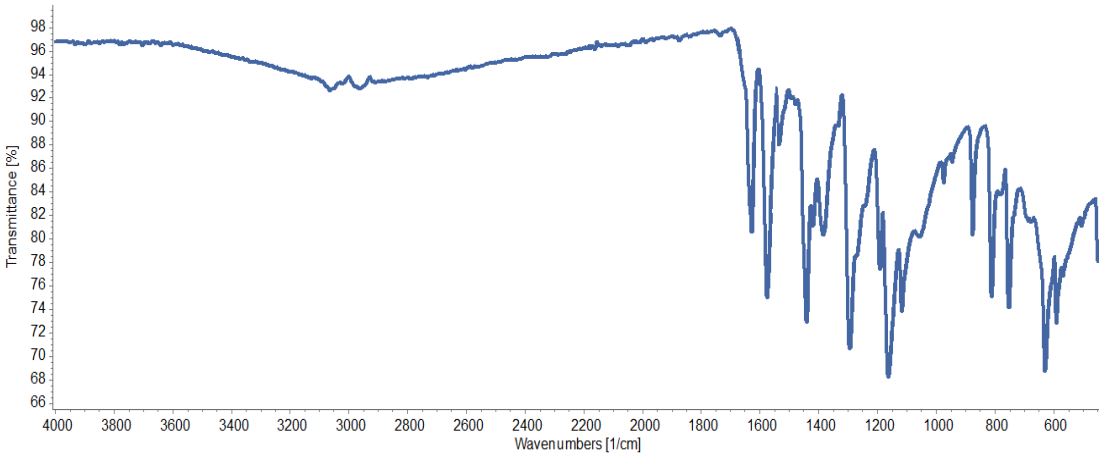
Şekil 4.2. Boronat ester **(B_1)** bileşiğinin FT-IR spektrumu



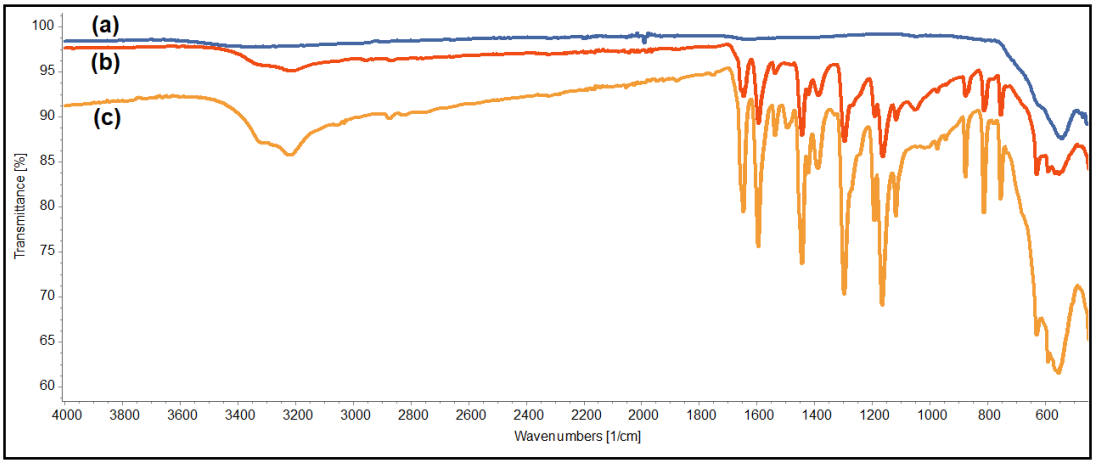
Şekil 4.3. Boronat ester **(B_2)** bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.4. İmin grup içeren boronat ester **(APTES-B_1)** bileşiğinin FT-IR spektrumu

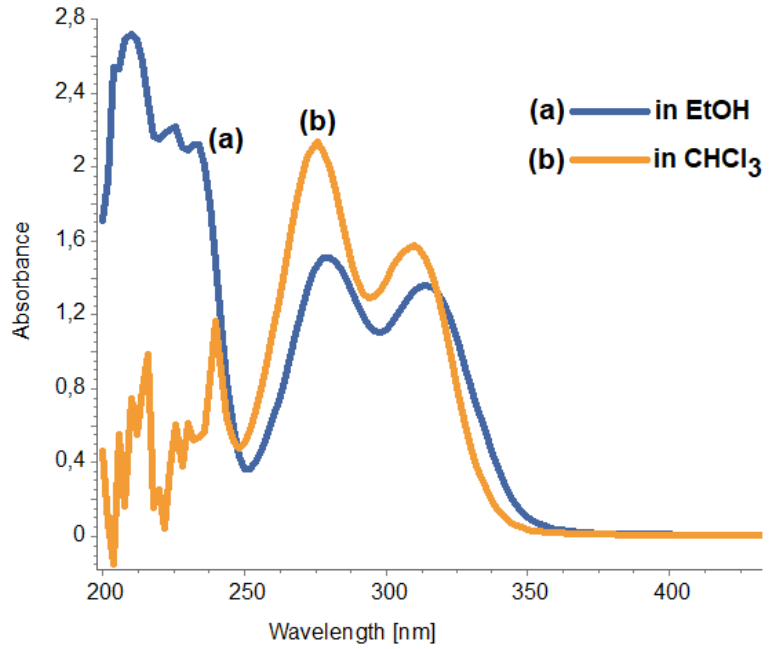


Şekil 4.5. İmin grup içeren boronat ester **(APTES-B$_2$)** bileşiğinin FT-IR spektrumu

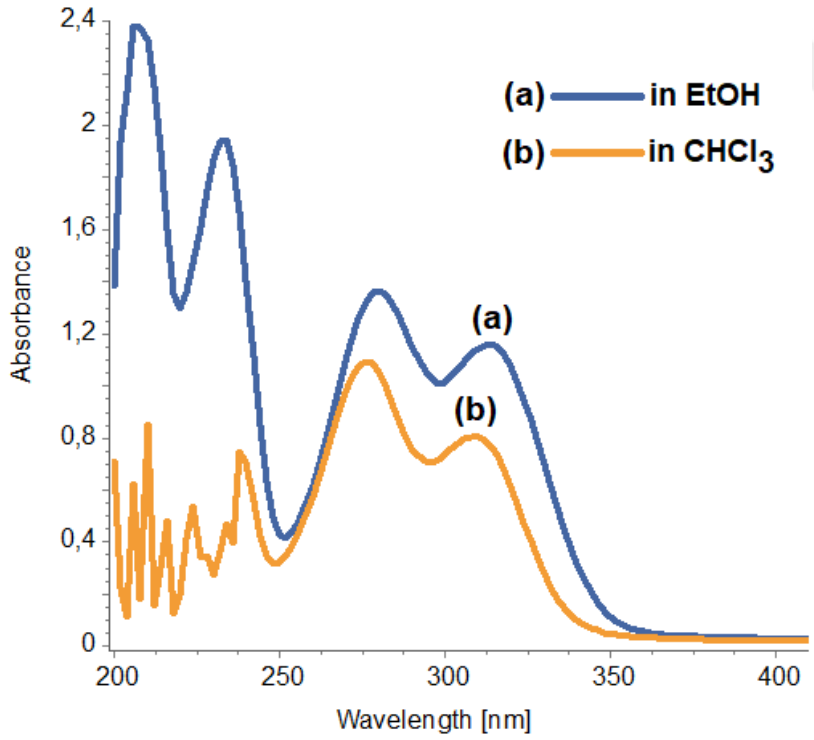


Şekil 4.6. Boronat ester modifiye edilmiş Fe_3O_4 **(a)**, Fe_3O_4@APTES-B_1 **(b)** ve Fe_3O_4@APTES-B_2 **(c)** nanoparçacıkların FT-IR spektrumu

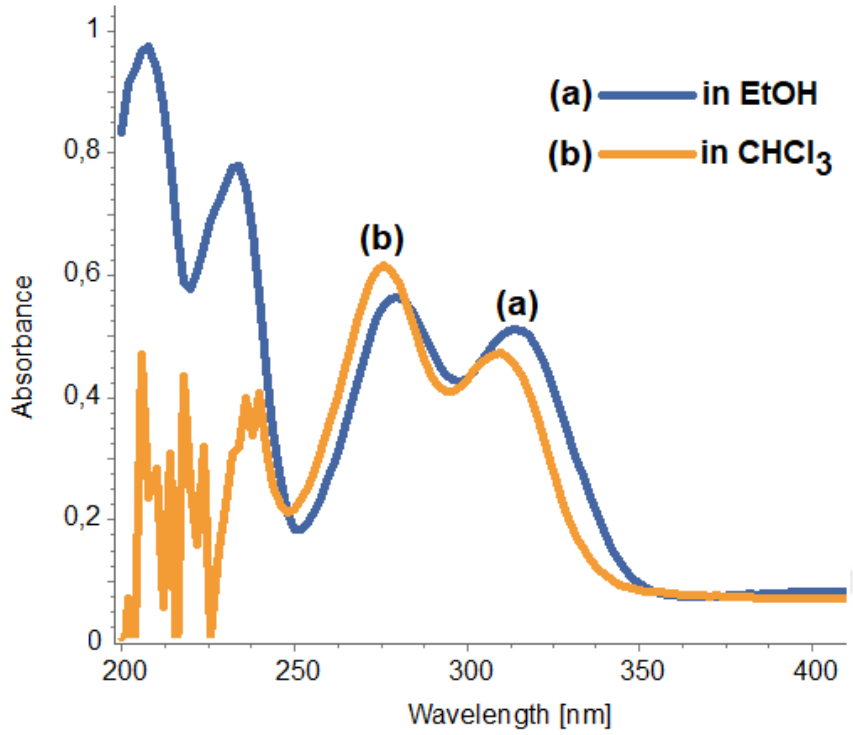
Bu çalışma kapsamında sentezlenen iki boronat ester **(B$_1$)** ve **(B$_2$)** ile imin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-B$_{1,2}$)** UV-Vis spektrumları C_2H_5OH ve $CHCl_3$ çözücüleri içerisinde 200-1100 nm aralığında (~4.5x10-6 M) incelendi ve bunlara karşılık gelen tüm elektronik geçişler Materyal ve Yöntem bölümünde ve Şekil 4.7-4.10'da verilmiştir. Boronat ester **(B$_1$)** ve **(B$_2$)** ile imin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-B$_{1,2}$)** absorpsiyon spektrumları incelendiğinde; bunların benzer absorsiyon banlarına sahip oldukları, C_2H_5OH çözücüsünde 205-318 nm ve $CHCl_3$ çözücüsünde ise 238-292 nm aralığında aromatic halka ve (C=O), (C=N), ve (C-O) gruplarının eşleşmemiş electron çifti veya π elektronlarından bor merkezinin boş p orbitalerine uyarılan elektronlarına karşılık gelen elektronik geçişlerden kaynaklandığı söylenebilir (Hassani ve ark., 2016; Cheng ve ark., 2013).



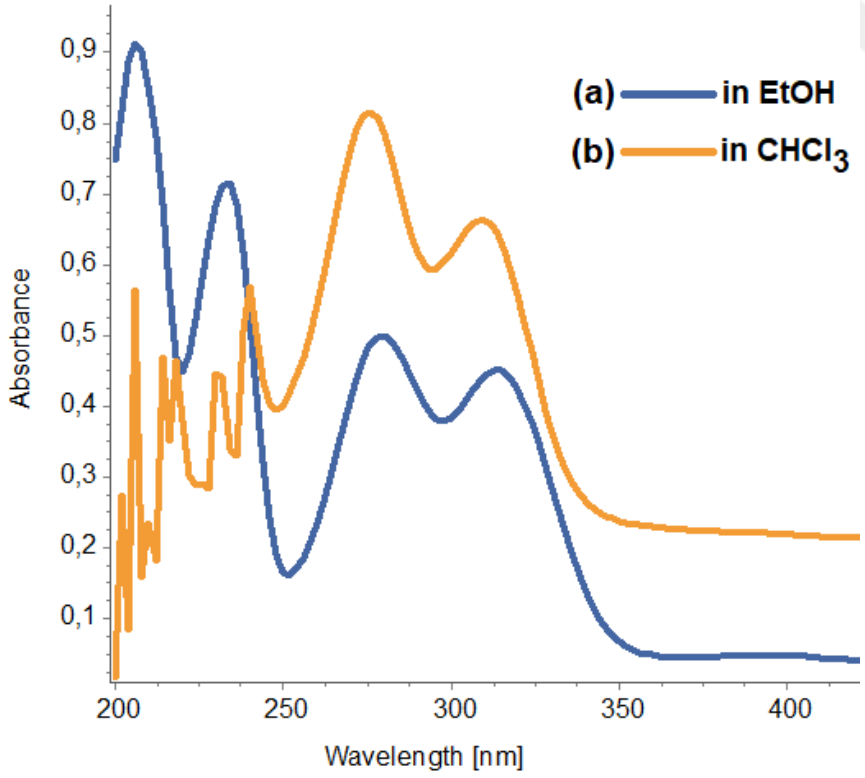
Şekil 4.7. Boronat ester **(B_1)** EtOH ve $CHCl_3$ çözücülerinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 4.8. Boronat ester **(B_2)** EtOH ve $CHCl_3$ çözücülerinde alınan UV-Vis spektrumları



Şekil 4.9. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_1$)** EtOH ve $CHCl_3$ çözücülerinde alınan UV-Vis spektrumları

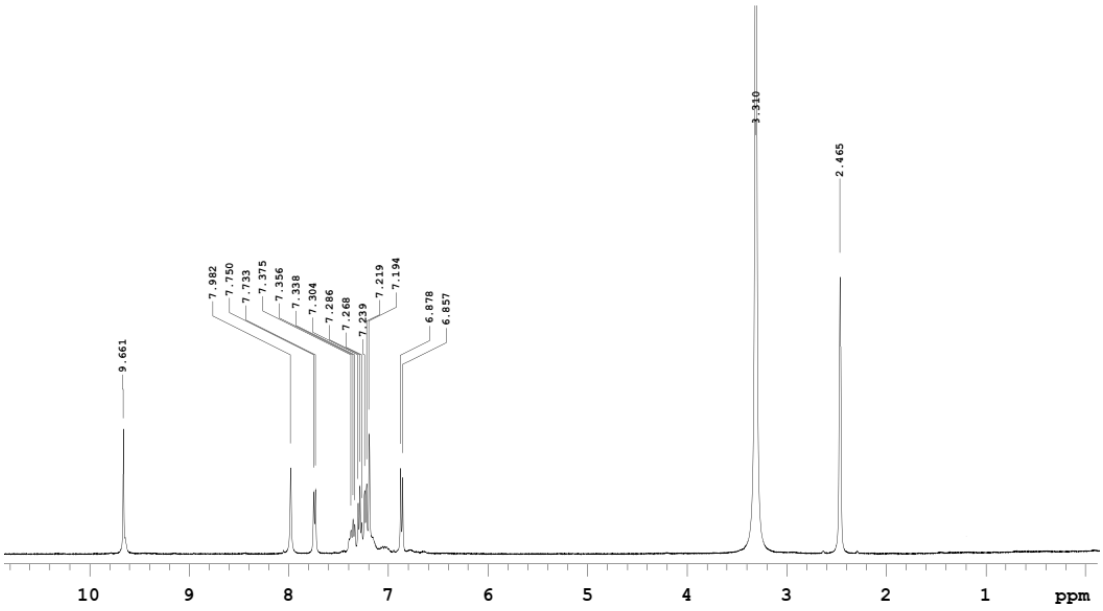


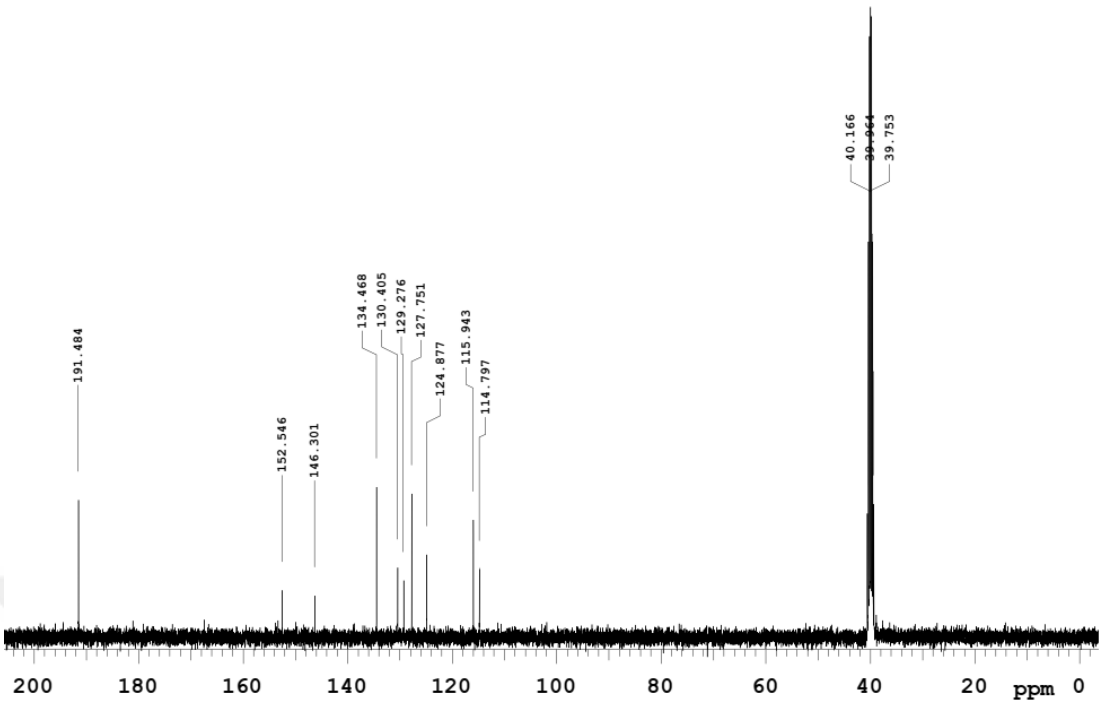
Şekil 4.10. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_2$)** EtOH ve $CHCl_3$ çözücülerinde alınan UV-Vis spektrumları

Boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ile imin grupları içeren boronat esterlerin **(APTES-$B_{1,2}$)** sentezlendiğini gösteren bir diğer kanıt ise NMR spektroskopi sonuçlarıdır. DMSO-d_6 çözücüsünde alınan ^{1}H, ^{13}C ve^{11} B NMR spektrumların sonuçları Materyal ve Yöntem bölümünde ve Şekil 4.11-4.18'de verilmiştir. Yapılan incelemelerde boronat esterler **(B_1)**, **(B_2)** ve imin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-$B_{1,2}$)** ^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri sentezlenen tüm bileşikler için beklenen bölgede olduğu gözlendi. Boronat esterlerin **(B_1)** ve **(B_2)** en spesifik ^{1}H NMR kimyasal rezonansları aldehit grubu protona (-C*H*O) ait olup, bu kayma 9.66 ppm'de singlet olarak zayıf alanda ortaya çıktığı görüldü. Boronat esterlerin **(B_1)** ve **(B_2)** diğer önemli kimyasal kaymaları 7.98-6.87 ppm aralığında ortaya çıkan fenil grubunun aromatic protonlara (Ar-C*H*) ait olan piklerdir. İmin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-$B_{1,2}$)** ^{1}H NMR spektrumlarında, boronat esterler üzerindeki aldehit (-C*H*O) gruplarının proton sinyallerinin kaybolması ve yaklaşık 8.10 ppm'de yeni piklerin varlığı imin (-C*H*=N) protonlarının varlığına işarettir. Bu sonuçlar boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ile APTES arasında kondensasyon reaksiyonun sonucunda APTES-$B_{1,2}$ bileşiklerinin oluştuğunu ve oluşan APTES-$B_{1,2}$ yapıların manyetit Fe_3O_4 NP'lerin yüzeyine Fe-O-Si bandları yoluyla bağlandığını göstermektedir. Ayrıca (APTES-$B_{1,2}$) yapıların ^{1}H NMR spektrumlarında aromatik bölgede 6.87 ila 7.75 ppm aralığında aromatic halkaların protonlarından kaynaklanan karakteristik kimyasal rezonanslar ortaya çıkmıştır. Boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ile imin grupları içeren boronat esterlerin **(APTES-$B_{1,2}$)** ^{13}C NMR spektrumları oda koşullarında incelendiği zaman, Boronat esterlerin **(B_1)** ve **(B_2)** karbonil (*C*=O) rezonansı ile APTES-$B_{1,2}$ yapıların azometin (H*C*=N) rezonanaslarının sırasıyla 191.48-191.47 ve 162.32-156.10 ppm aralığında gözlendi. Bu sonuçlar boronat esterler **(B_1)** ve **(B_2)** ile APTES arasında kondensasyon reaksiyonun sonucunda APTES-$B_{1,2}$ bileşiklerinin oluştuğunu ve aldehit gruplarının imin grubuna dönüştüğünü göstermektedir. Ayrıca boronat esterlerin **(B_1** ve **B_2)** ve bunların imin grubu içeren türevlerinin **(APTES-$B_{1,2}$)** ^{13}C NMR spektrumlarında 152.55-114.80 ve 152.56-114.78 ppm arasında gözlenen kimyasal kayma değerleri aromatic karbonlardan kaynaklı olduğu söylenebilir (Zhan ve ark., 2016). Ayrıca imin grubunu içeren boronat esterlerin (APTES-$B_{1,}$) oluşumu, APTES gruplarının ^{13}C NMR spektrumlarında 69.72-14.39 ppm aralığındaki karbon rezonansları ile doğrulandı.

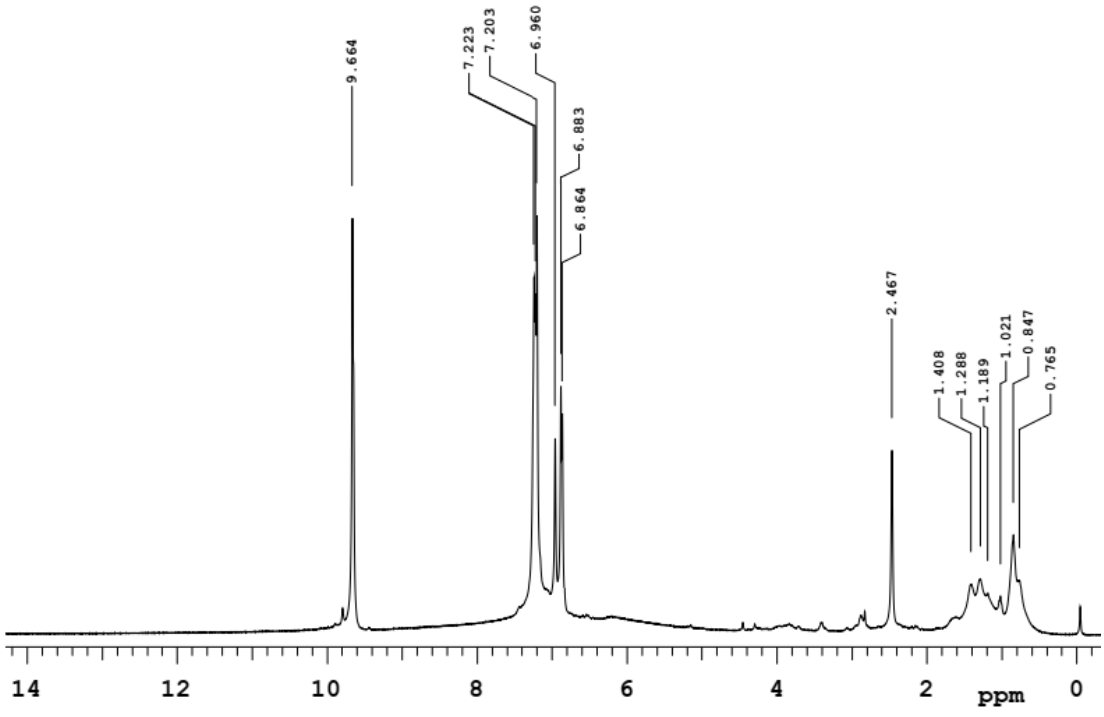
Bununla birlikte, beklenen bölgedeki diğer grupların ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları, sırasıyla **APTES-B$_{1,2}$** türevleri ile boronat esterlerinin **(B$_1$** ve **B$_2$)** oluşumunu gösterir.

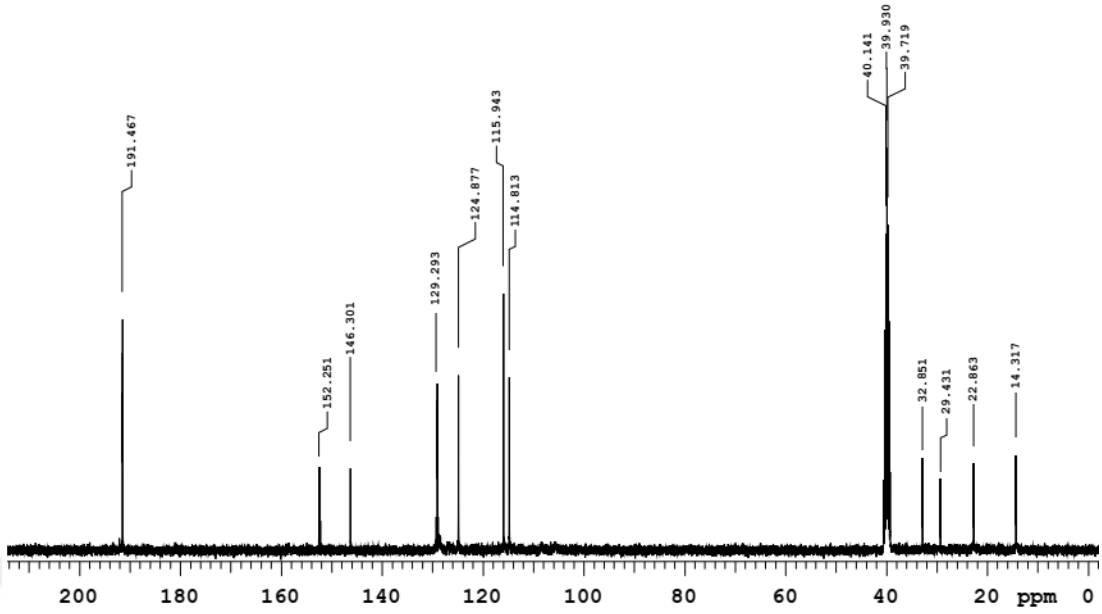
Boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve imin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-B$_{1,2}$)** sentezlendiğini daha iyi anlamak için bu bileşiklerin ^{11}B NMR spektrumları oda sıcaklığında DMSO-d_6 çözücüsünde alındı ve elde edilen spektral sonuçlar tartışıldı. Boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve imin grubu içeren boronat esterlerin **(APTES-B$_{1,2}$)** ^{11}B NMR spektrumları 28.87-25.76 ppm arasında geniş bir karakteristik sinyal olarak ortaya çıkmıştır ve bu sinyaller boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve APTES-$B_{1,2}$ türevleri için beklendiği gibi trigonal düzlemsel geometride olduğu görüldü (Kilic ve ark., 2019; Farfan ve ark., 1987).



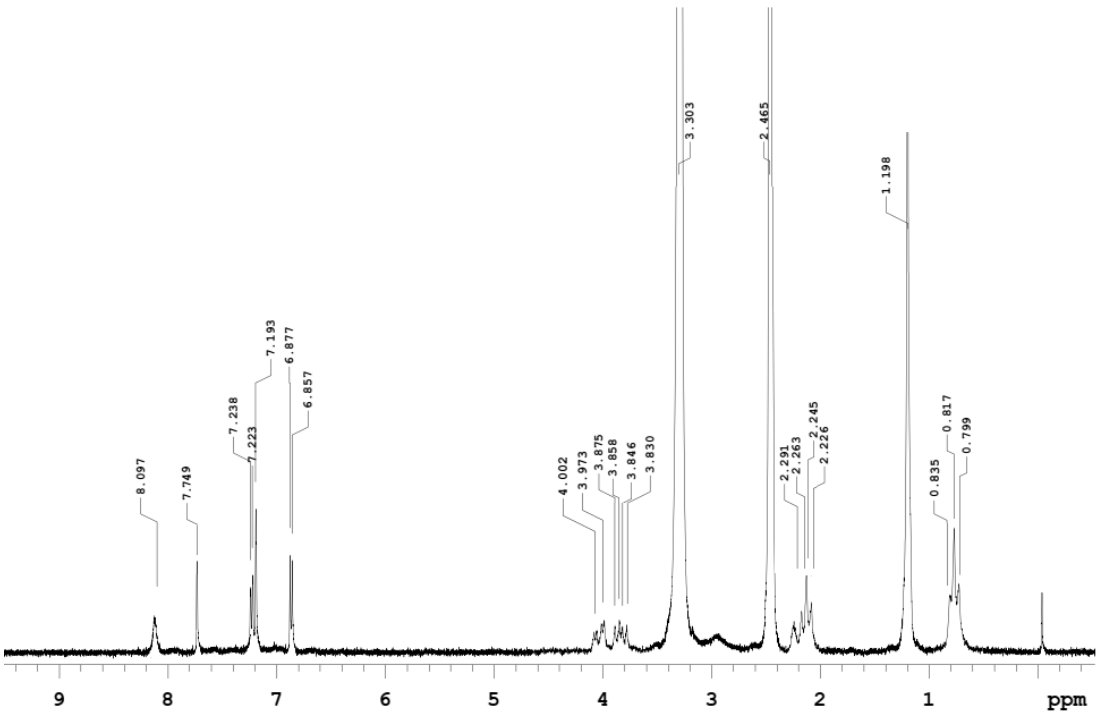


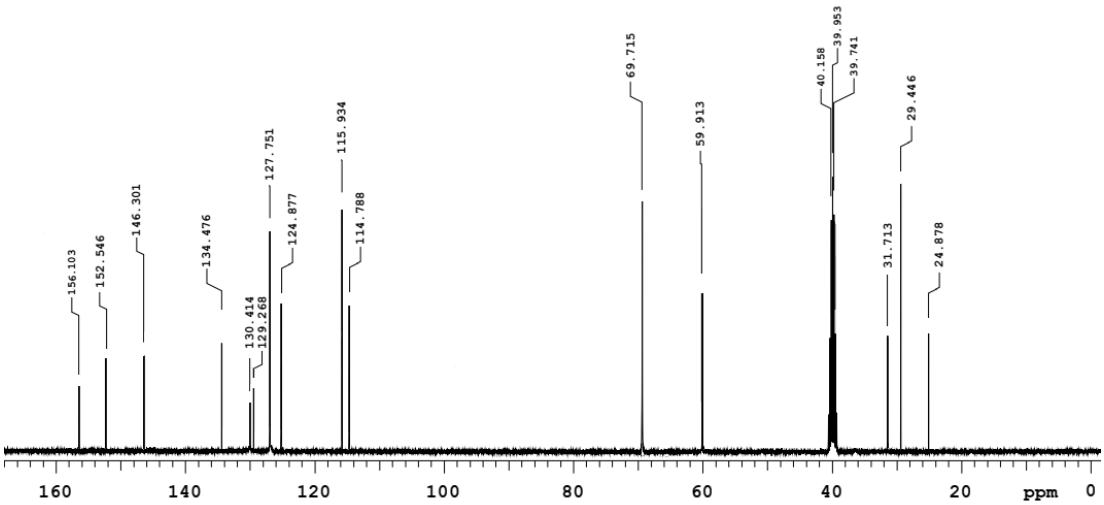
Şekil 4.11. Boronat ester **(B_1)** DMSO-d_6 çözücüsünde alınan ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları



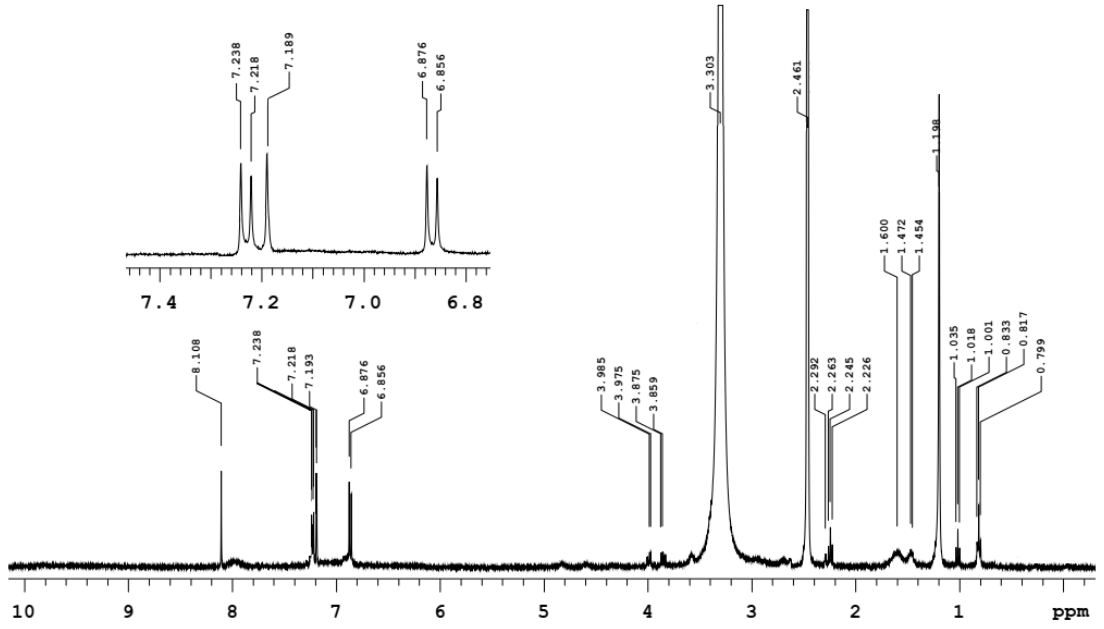


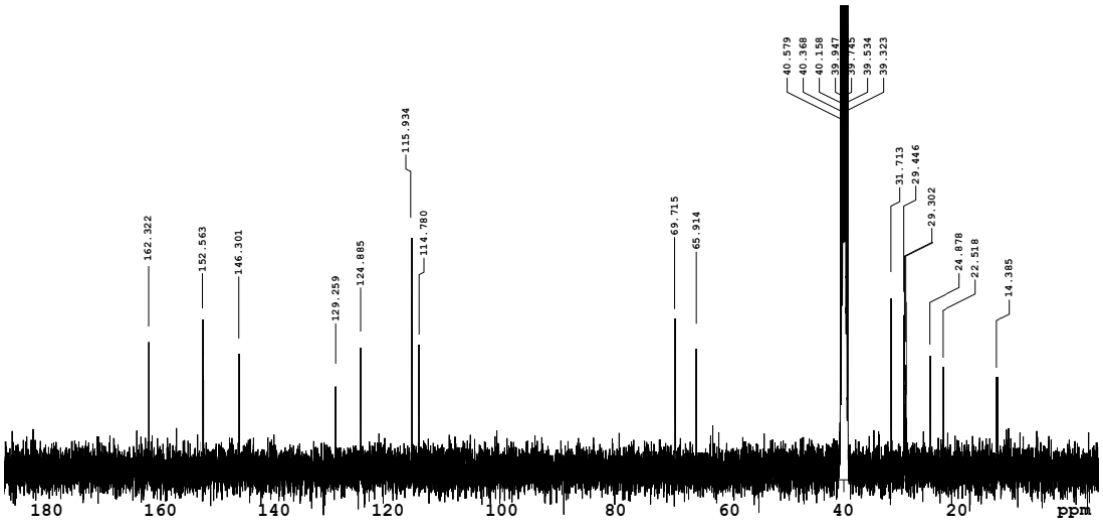
Şekil 4.12. Boronat ester **(B_2)** DMSO-d_6 çözücüsünde alınan ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları



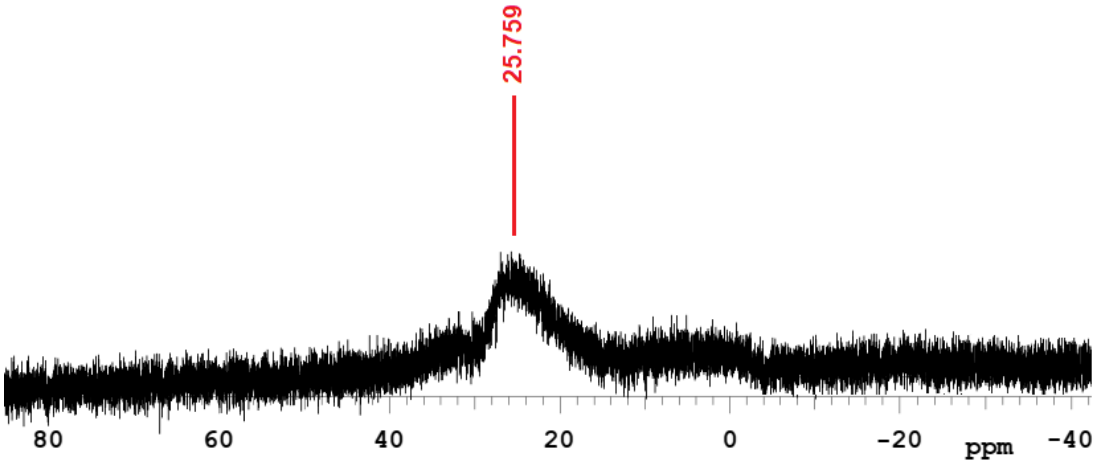


Şekil 4.13.İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_1$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları

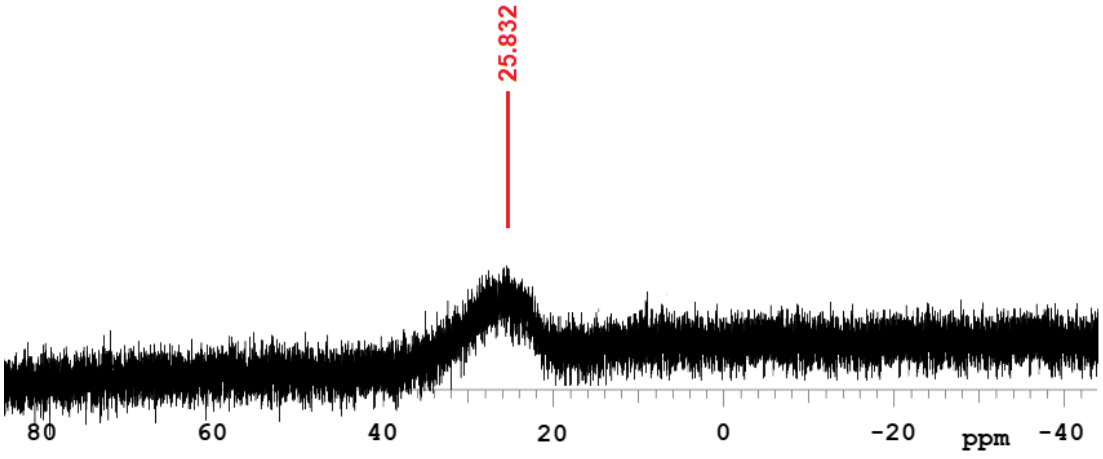




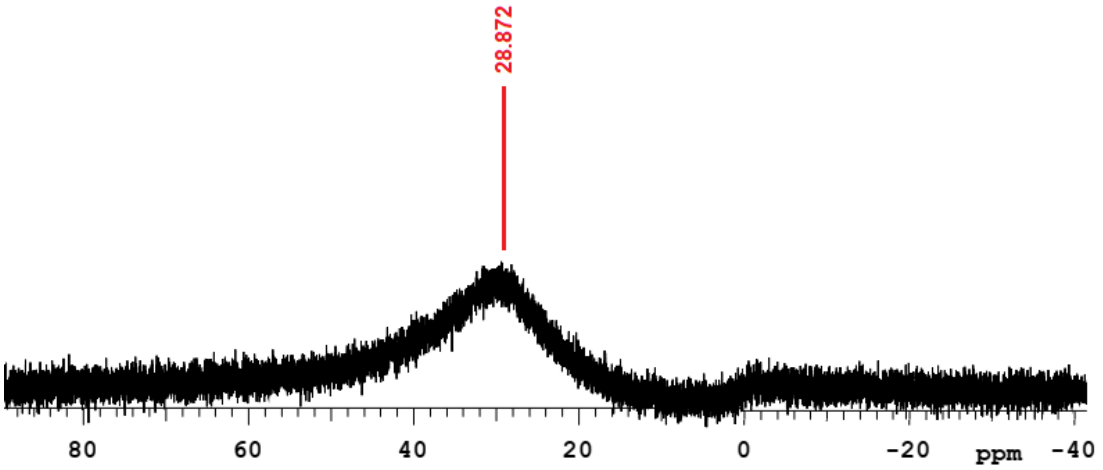
Şekil 4.14. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_2$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları



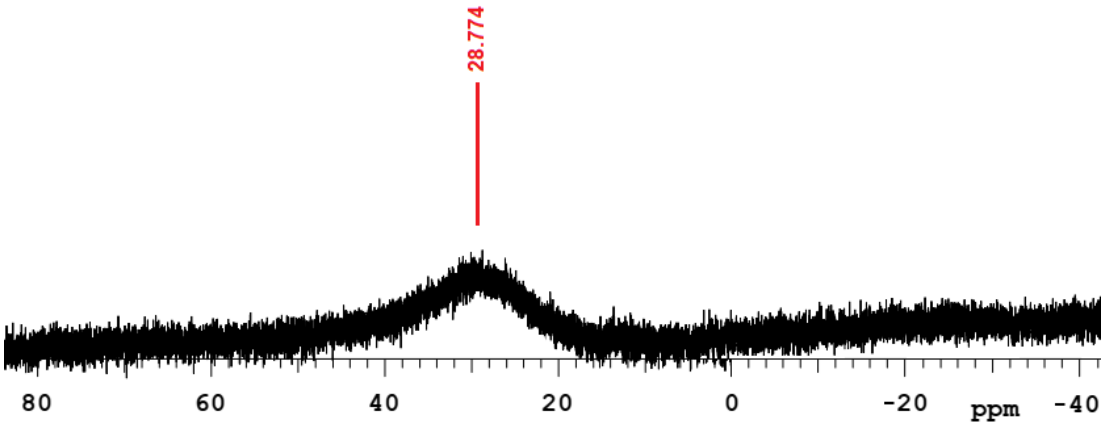
Şekil 4.15. Boronat ester **(B$_1$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{11}B NMR spektrumları



Şekil 4.16. Boronat ester **(B$_2$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{11}B NMR spektrumları



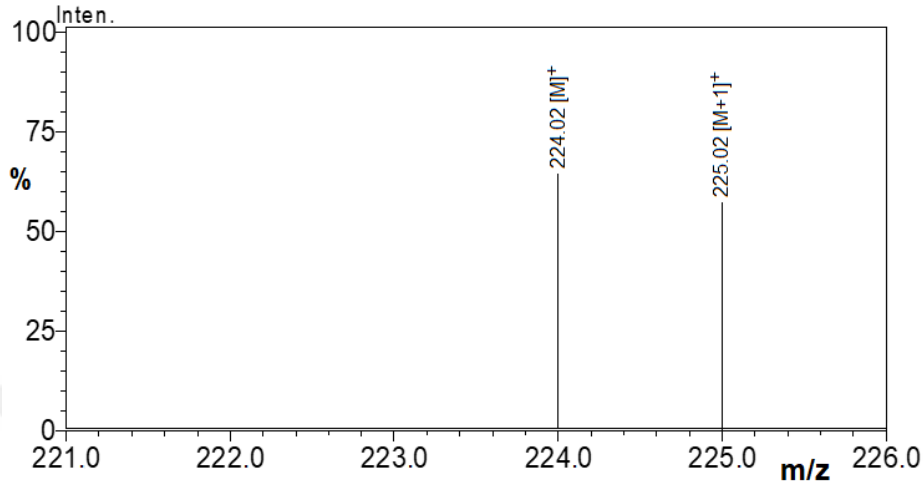
Şekil 4.17. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_1$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{11}B NMR spektrumları



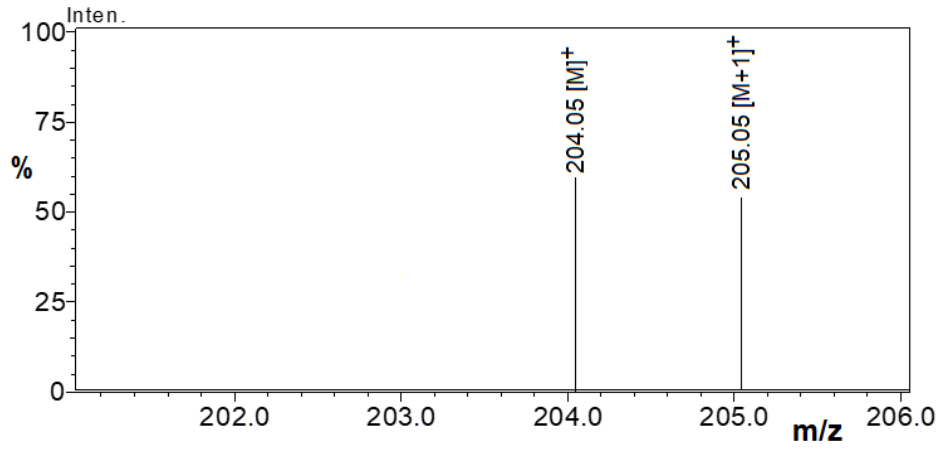
Şekil 4.18. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_2$)** DMSO-d$_6$ çözücüsünde alınan ^{11}B NMR spektrumları

Boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve bunların imin grubu içeren türevlerinin **(APTES-B$_{1,2}$)** LC-MS/MS analizleri methanol içinde ESI-MS tekniği kullanılarak incelendi ve elde edilen LC-MS/MS verileri Materyal ve Yöntem ile Şekil 4.19-4.22'de verilmiştir. Sentezi hedeflenen boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve bunların imin grubu içeren türevlerinin **(APTES-B$_{1,2}$)** için tespit edilen LC-MS/MS spektral sonuçları sırasıyla *m/z* = 224.02 ve 225.02 Da **(B$_1$)**, *m/z* = 204.05 ve 205.05 Da **(B$_2$)**, *m/z* = 427.20 ve 428.20 Da **(APTES-B$_1$)**, ve *m/z* = 407.23 ve 408.23 Da **(APTES-B$_2$)** olarak tespit edildi. Piklerin pozisyonu ve bu piklerin izotopik dağılım modeli sentezi hedeflenen boronat esterleri **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve APTES-B$_{1,2}$ türevleri için doğal bor atomunun iki izotopu olduğu ve bunların $[M]^+$ ve $[M+1]^+$ fragmanlarına karşılık geldiği görüldü. Sonuç olarak, elde edilen LC-MS/MS spektral sonuçlar boronat esterler **(B$_1$** ve **B$_2$)** ve

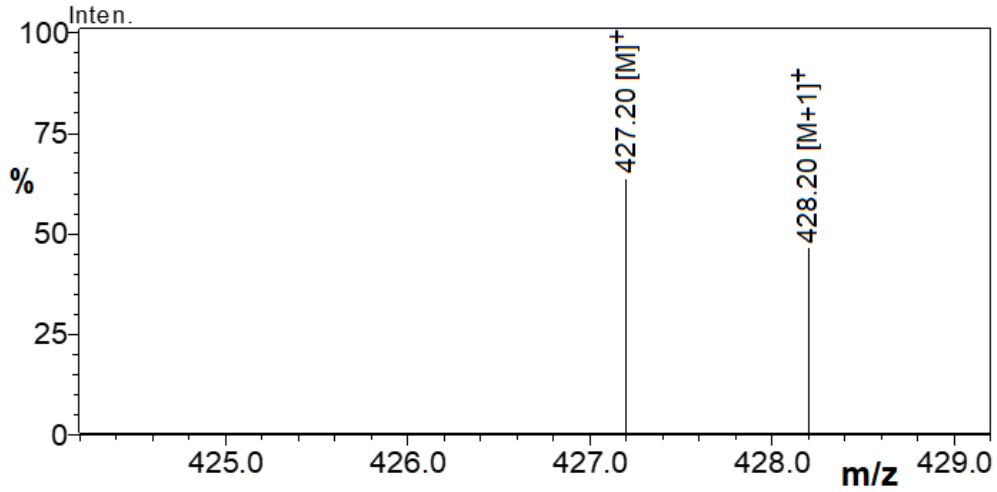
bunların imin grubu içeren türevleri **(APTES-B$_{1,2}$)** için önerilen moleküler formül ile iyi bir uyum içinde olduğu belirlendi.



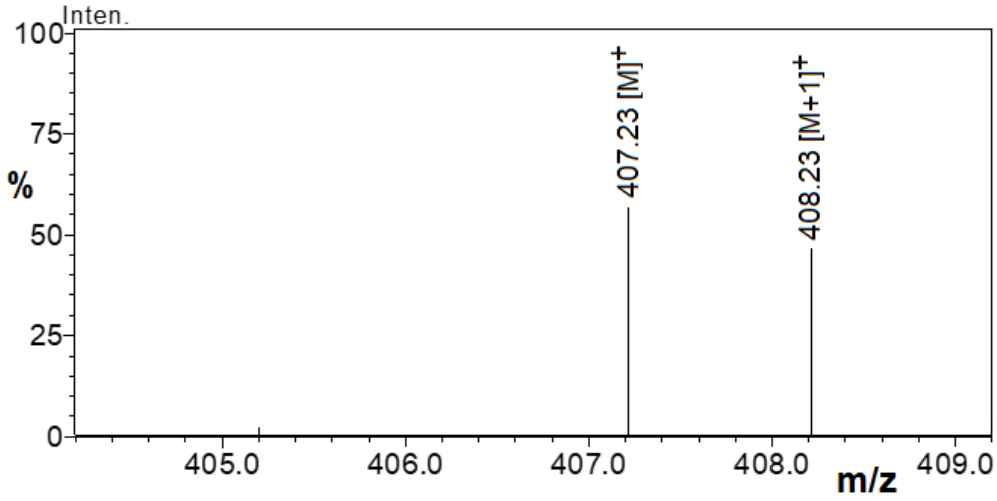
Şekil 4.19. Boronat ester **(B$_1$)** LC-MS/MS spektrumu



Şekil 4.20. Boronat ester **(B$_2$)** LC-MS/MS spektrumu



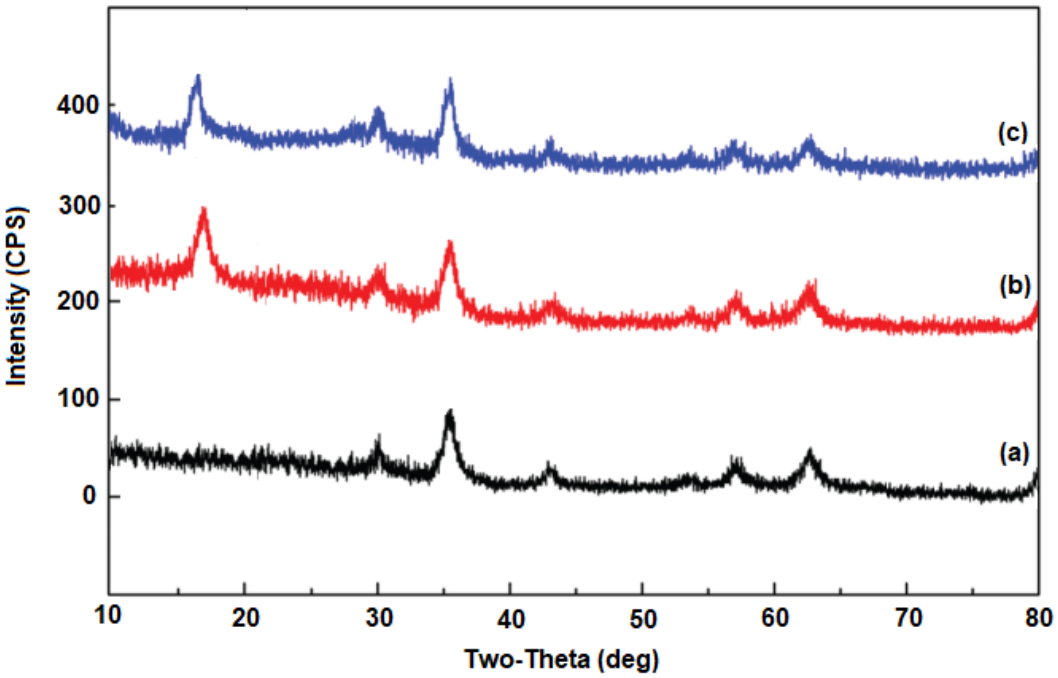
Şekil 4.21. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_1$)** LC-MS/MS spektrumu



Şekil 4.22. İmin grubu içeren boronat esterin **(APTES-B$_2$)** LC-MS/MS spektrumu

Sentezlenen Fe_3O_4 ve boronat ester modifiye manyetit demir **(Fe_3O_4@APTES-B$_{1,2}$)** nanoparçacıklarının kompozisyonu ve kristal yapıları Şekil.4.23 'te gösterildiği gibi XRD ölçümleri ile belirlenmiştir. Fe_3O_4 ve boronat ester modifiye manyetit demir **(Fe_3O_4@APTES-B$_{1,2}$)** nanoparçacıklarının toz örnekleri keskin ve güçlü difraksiyon pikleri gösterdiği ve bunların Miller indislerinin $2\theta \approx 30.31$ (220), 35.67 (311), 43.76 (400), 54.93 (442), 57.25 (511), ve 62.90° (440) olduğu, bu sonuçlara göre JCPDS File No. 19-0629 ile kıyaslandığında yapıların kübik kristal yapıda olduğu belirlenmiştir (Tarhan ve ark., 2021; Sheepwash ve ark., 2021; Keyhaniyan ve ark., 2018). Büyük olasılıkla Fe_3O_4@APTES-B$_{1,2}$ MNP'lerin XRD deseninde yaklaşık 18° ortaya çıkan

pikin SiO_2 veya BO yapılarının varlığından dolayı ortaya çıktığı ve bariz olarak yeni bir difraksiyon pikini göstermektedir. Ayrıca, boronat ester modifiye manyetit demirin **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** NP'lerinin bu keskin ve güçlü kristal pikleri, manyetit Fe_3O_4 NP'lerin ters kübik spinel ve saf kristal yapısının varlığını gösterir (Wang ve ark., 2015). Bununla birlikte, boronat esteri ile modifiye edilmiş manyetit demirin (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) kristal tepelerinin XRD'si, Fe_3O_4 çekirdeğinin manyetit kristal görünümünün, modifiye edildikten sonra bile korunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte elde edilen bu sonuçlara göre imin gruplarını içeren APTES-$B_{1,2}$ yapılarının manyetit Fe_3O_4 nanopartiküllerinin yüzeyine iyi bağlandığını göstermektedir (Tarhan ve ark., 2021, Qu ve ark., 2013). Boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir **(Fe_3O_4 @APTES-$B_{1,2}$)** NP'lerinin kristalit boyutu, iyi bilinen Debye-Scherer denklemi (Nasrollahzadeh ve ark., 2018; Tumbul ve ark., 2021) ile hesaplanmıştır. Burada λ, XRD cihazının Cu Ka (1.54 A^o) dalga boyu, K, Scherrer sabitidir (değeri genellikle 0.90'dır), θ Bragg açısıdır, βo, (311) Miller indis zirvesinin FWHM'sidir. βi, kullanılan difraktometrenin (~0.119^o) enstrümantal genişlemesidir. Boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demirin (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) hesaplanan ortalama kristal boyutlarının sırasıyla Fe_3O_4@APTES-B_1 için yaklaşık 15.93 nm ve Fe_3O_4 @APTES-B_2 için 19.94 nm olduğu hesaplandı ve Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin kristal boyutları beklendiği gibi < 100 nm olduğundan sentezlenen bileşikler nano boyutta olduğu tespit edildi. Manyetit Fe_3O_4 ile karşılaştırıldığında, Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin XRD deseninin benzer karakteristik kristal pikler gösterdiği, ancak kabuğun manyetit çekirdek üzerindeki koruyucu etkisine bağlı olarak yoğunlukta hafif bir değişiklik gözlemlenmiştir (Cullity ve ark., 2001). Sonuç olarak hedef boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** NP'lerinin istenilen kristal yapıda ve uygun morfolojide olduğu görüldü. Elde edilen bu kristalin yapılardaki (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) MNP'lerin farklı uygulamalarda kullanılması mümkün olacaktır. Bu nedenle bu tür yapıların detaylı olarak araştırılması ve özellikle önemli malzemelerde kullanılması hedeflenmelidir.

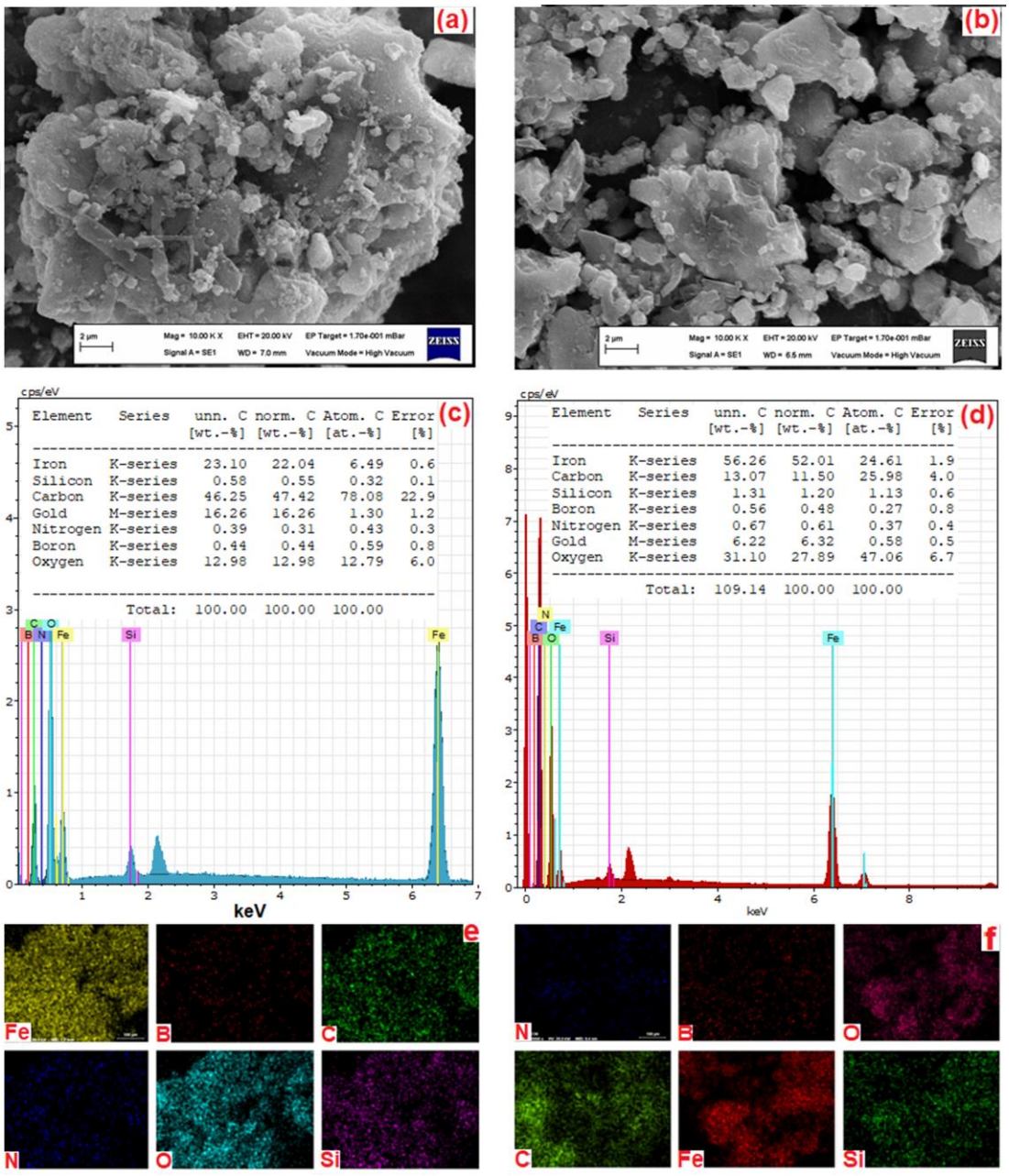


Şekil 4.23. Fe_3O_4 **(a)**, Fe_3O_4@APTES-B_1 **(b)**, ve Fe_3O_4@APTES-B_2 **(c)** MNP'lerin XRD spektrumları

Boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** NP'lerinin morfolojisi ve elementel bileşimi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve enerji dağılımlı X-ışını (EDX) spektrumları kullanılarak belirlendi ve elde edilen spektrumlar Şekil. 4.24'de verilmiştir. Burada SEM ve EDX çalışmaları için toz halindeki kristalin Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'ler kullanılmıştır. Hazırlanan Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP için yüzey morfolojisi ve bileşimi hakkında detaylı bilgi sağlayan en önemli teknik SEM ve EDX ölçümüdür. Şekil 4.24 (a) ve (c) verilen SEM görüntüleri incelendiğinde boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) NP'lerinin neredeyse küresel, dar ve iyi dağılmış benzer morfolojilere sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca, SEM taramaları Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin, tek tip nanometre boyutlu parçacıklardan ve homojen morfolojilerden oluştuğu görülmektedir (Ghorbanloo ve ark., 2015).

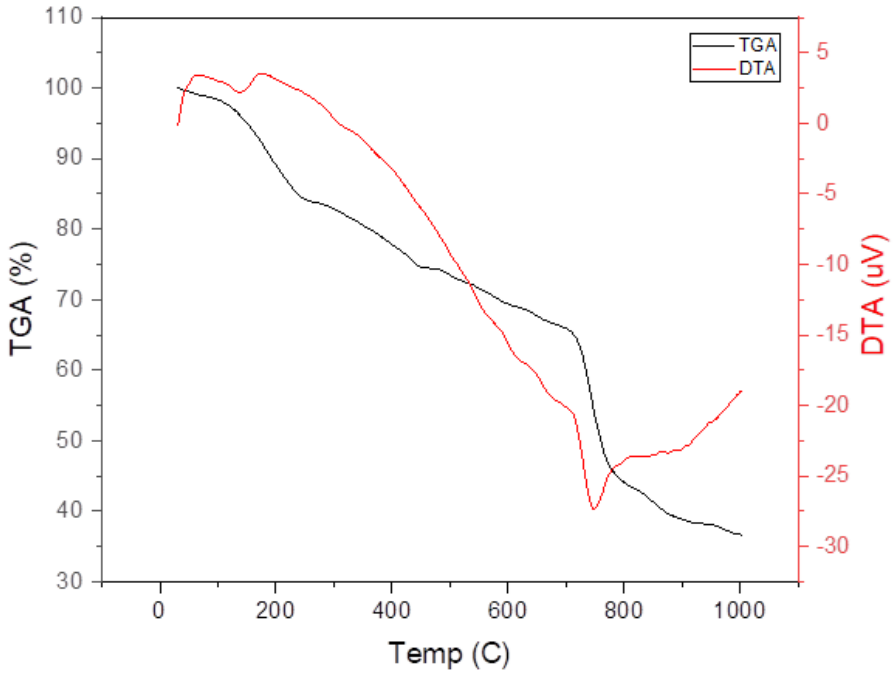
Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) kimyasal olarak sentezlenmiş hedef bleşikler olan Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin elementel bileşimini belirlemek için kullanıldı (bakınız Şekil.4.24 (b) ve (d)). EDX tekniği aynı zamanda sentezlenen hedef Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin saflık seviyesini değerlendirmek için de tercih

edildi (Atashkar ve ark., 2013). EDX analizinden elde edilen sonuçlara göre boronat ester ile modifiye edilmiş manyetit demir nano parçacıklarının **(Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$)** yapısında B, C, N, O, Si ve Fe elementlerinin varlığını kanıtlamıştır ve elementel bileşimde bor varlığı, APTES-$B_{1,2}$ bileşiklerinin manyetit Fe_3O_4 NP'lerin yüzeylerinde Fe-O-Si bantları ile başarılı bir şekilde immobilize edildiğini göstermektedir. Ayrıca Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin yapısındaki diğer safsızlıklarla ilgili pikler gözlenmemesi bu hedef bileşiklerin hazırlandığını ortaya koymaktadır.

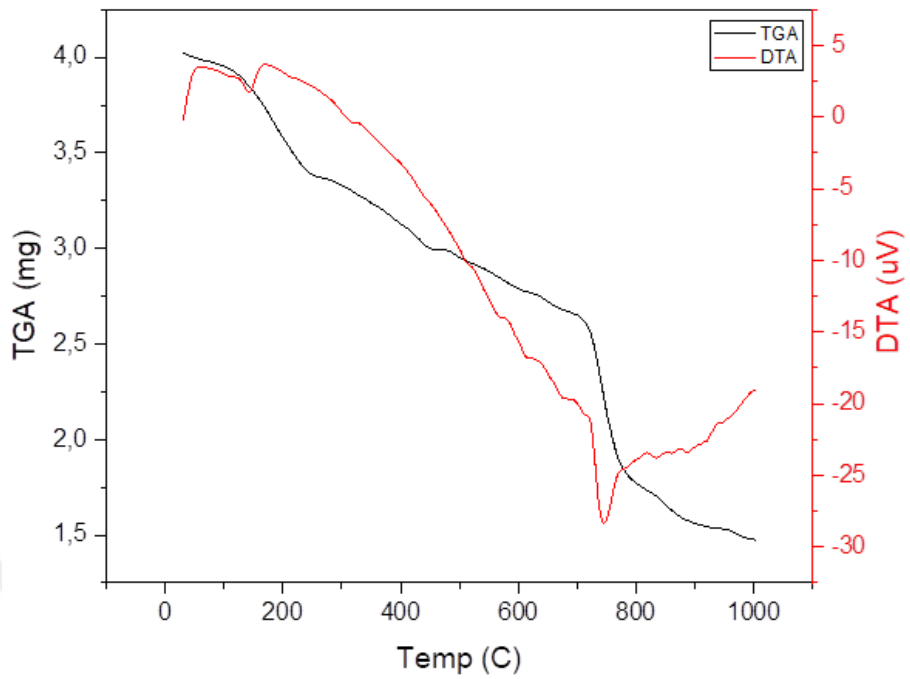


Şekil 4.24. Fe_3O_4@APTES-B_1 **(a, c ve e)** ve Fe_3O_4 @APTES-B_2 MNP'lerin **(b, d ve f)** SEM, EDX ve EDX mapping spektrumları

Bu çalışma kapsamında hazırlanan manyetit Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ nanopartiküllerin özelliklerinin daha fazla incelenmesi için TGA-DTA analizleri N_2 gazı altında 50-1000 °C termal aralığında gerçekleştirilmiştir (Şekil.4.25 ve 4.26). Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin TGA analizleri incelendiğinde nanopartiküllerin yüzeyinde fiziksel olarak adsorbe edilen çözücü ve yüzey hidroksil gruplarının ayrışması nedeniyle 200 ^oC'de bir ilk ağırlık kaybı göstermiştir (Gu ve ark., 2017; Veisi ve ark., 2014). Manyetik Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNPs yüzeyleri üzerinde hareketsiz hale getirilen organik kabuğun ve adsorbe edilen suyun parçalanması nedeniyle 200-780 ^oC aralığında ikinci bir ağırlık kaybı gözlenmektedir (Tarhan ve ark., 2021; Kassaee ve ark., 2011; Santos ve ark., 2015). TGA-DTA sonuçları APTES-$B_{1,2}$ ile Fe_3O_4 MNP'ler arasındaki reaksiyonun meydana geldiğini ve Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin sentezlendiğini desteklemektedir. 800 °C'nin üzerindeki yüksek sıcaklıklar, Fe_3O_4 @APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin tam termal manyetik ayrışmasını gösterir.

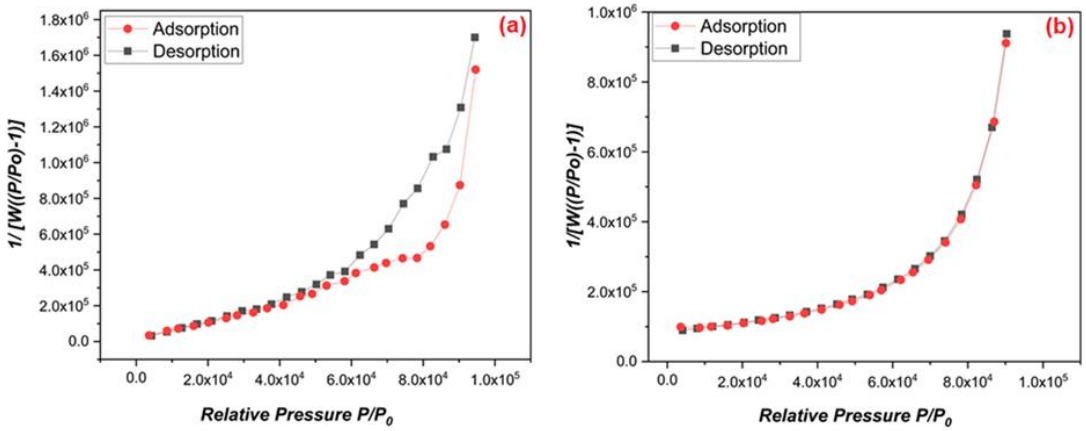


Şekil 4.25. Manyetit Fe_3O_4@APTES-B_1 nanopartikülünün TGA-DTA spektrumu



Şekil 4.26. Manyetit Fe_3O_4@APTES-B_2 nanopartikülünün TGA-DTA spektrumu

Brunauer-Emmett-Teller (BET) ölçümleri, yapısal gözenekliliğin karakterizasyonu ve hedef malzemelerin yüzey alanı üzerindeki soy gazların fizikokimyasal adsorpsiyon-desorpsiyonunun karakterizasyonu için önemli bir teknik olarak kabul edilir. Fe_3O_4@APTES-B_1 ve Fe_3O_4@APTES-B_2 MNP'lerinin iner azot gazı için adsorpsiyon-desorpsiyon izotermleri Şekil 4.27'de verilmiştir. Şekil 4.27'de gösterildiği gibi, bu izotermler Fe_3O_4@APTES-B_1 ve Fe_3O_4@APTES-B_2 MNP için benzer özelliklere sahip olduğu ve sırasıyla 38.092 ve 51.404 m^2/g yüzey alanına sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, Fe_3O_4@APTES-B_1 ve Fe_3O_4@APTES-B_2 MNP'lerin gözenek hacimleri sırasıyla 0.137 ve 0.125 cc/g, gözenek boyutları ise çekirdek-kabuk numuneleri olarak 8.828 ve 15.846 Å hesaplandı. Desteksiz ve çıplak manyetit Fe_3O_4 NP'leri gözeneksiz malzemeler olarak kabul edilir ve bunların inert nitrojen adsorpsiyon ve desorpsiyon oranları ihmal edilebilir düzeydedir (Adam ve ark., 2020; Noval ve Carriazo, 2019). Öte yandan Fe_3O_4@APTES-B_2 nanoparçacığının gözenek hacmi Fe_3O_4@APTES-B_1 nanoparçacığından daha düşüktür. Ayrıca Fe_3O_4@APTES-B_2 nanoparçacığının yarım gözenek genişliğinin (A^o) Fe_3O_4@APTES-B_1 nanoparçacığına göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

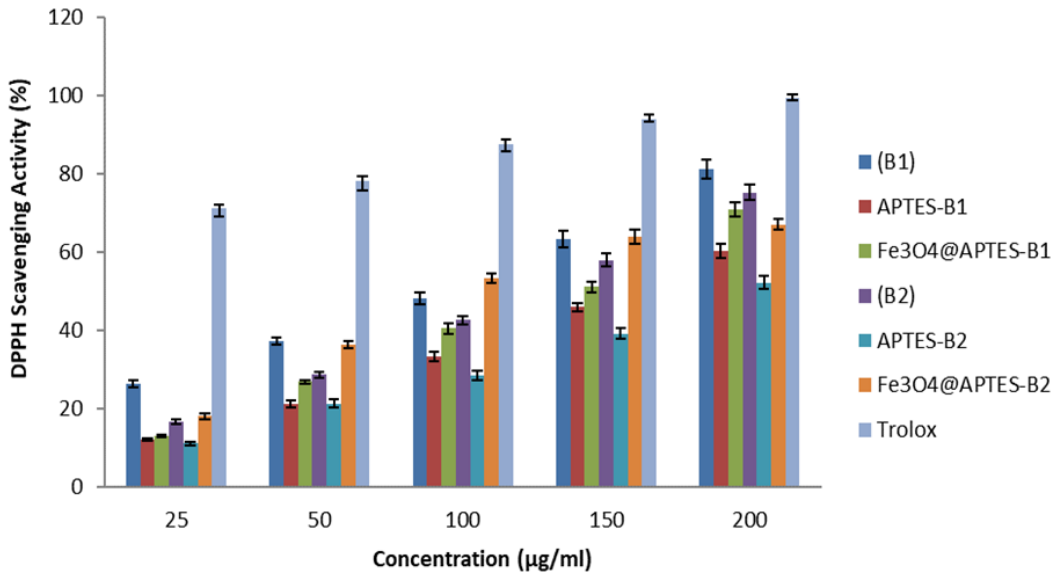


Şekil 4.27. Manyetit Fe_3O_4@APTES-B_1 **(a)** ve Fe_3O_4@APTES-B_2 **(b)** nanopartikülünün BET izotermleri

4.3. Biyolojik Çalışmalar

4.3.1. DPPH radikal temizleme etkinliği

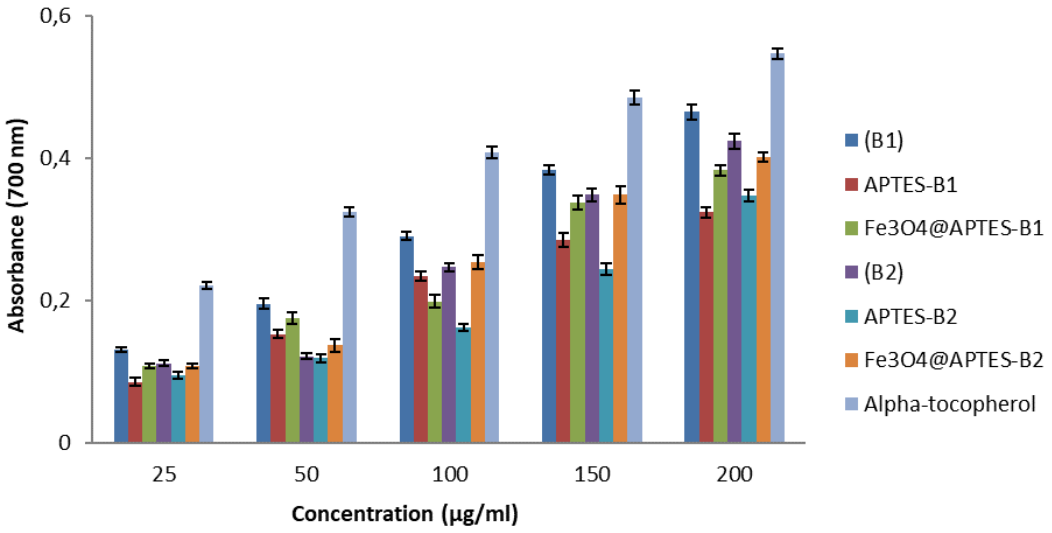
DPPH radikali, doğal ve sentezlenmiş hedef maddelerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir substrattır (Gümüş ve ark., 2020). DPPH radikalinin koyu menekşe rengi, inkübasyon sırasında ortamdaki antioksidanların etkisiyle açılır ve absorbansı azalır. Bu antioksidanlar tarafından radikallerdeki hidrojen alımından kaynaklanmaktadır. Farklı konsantrasyonlardaki tüm hedef bileşiklerin DPPH radikal süpürme etkinliği yüzde olarak Şekil 4.27 da verilmiştir. Boronat ester **(Bı)**, diğer bileşiklerden tüm konsantrasyonlarda daha yüksek aktivite sergilediği görülmektedir. 200 µg/ml konsantrasyonda en yüksek DPPH süpürme aktivitesleri sırası **(B_1)** (%81,32 ± 2,44), **(B_2)** (%75,34 ± 1,97), **Fe_3O_4@APTES-B_1** (%70,89±1,82) **Fe_3O_4@APTES-B_2** (%67.11 ± 1.32), **APTES-B_1** (60.27 ± 1.79) ve APTES-B_2 (%52.28 ± 1.75) şeklinde olduğu görüldü. Test edilen bileşiklerin konsantrasyonu arttıkça, konsantrasyona bağlı olarak yüzde radikal temizleme aktiviteleri de arttığı tespit edildi. Referans standart olarak kullanılan Trolox ilacının, test edilen bileşiklerden daha yüksek aktivite gösterdi görüldü.



Şekil 4.28. Bileşiklerin serbest radikal süpürücü aktiviteleri

4. 3. 2. Bileşiklerin indirgeme gücü yetenekleri

Bileşiklerin indirgeme gücü yeteneği, potansiyel antioksidan etkilerini gösteren önemli kanıtlar olarak gösterilebilir (Dündar ve ark., 2013). Şekil 4.28'de görüldüğü gibi bileşiklerin indirgeme gücü derişimin artması ile artığı görülmektedir. 200 µg/ml konsantrasyondaki tüm bileşikler arasında en güçlü aktiviteyi boronat ester (B_1) tarafından 0.465 olarak ve en zayıf aktiviteyi ise 0.324 olarak bileşik APTES-B_I göstermiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde bu çalışma kapsamında hazırlanan malzemelerin genel olarak orta veya iyi aktivite gösterdiği söylenebilir. Bununla birlikte test edilen tüm konsantrasyonlarda boronat ester (B_I) bileşiğinin en aktif bileşik olduğu tespit edilmiştir. Standart referans olarak kullanılan α-tocopherol, hedef bileşiklerden daha yüksek indirgeme gücü aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.29. Bileşiklerin güç aktivitelerinin azaltılması

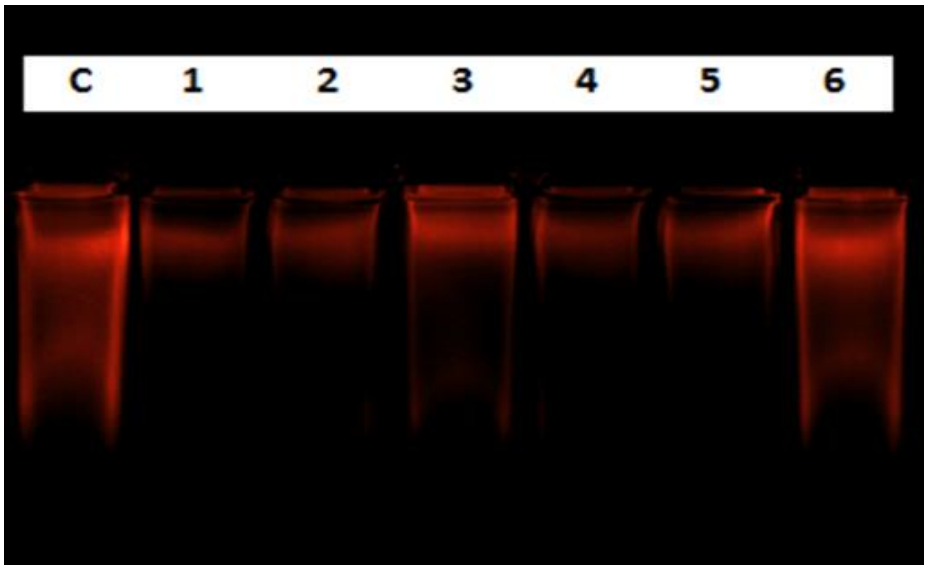
4. 3. 3. Antibakteriyel aktivite etkinlikleri

Bu çalışma kapsamından sentezlenen tüm bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri iki Gram pozitif ve üç Gram negatif bakteriye karşı test edildi. Sentezlenen bu bileşikler arasında sadece manyetit Fe_3O_4@APTES-B_2 nanopartikülü 1000 µg/mL derişimde iki gram-pozitif bakteriye karşı zayıf antibakteriyel aktivite sergilemiştir. manyetit Fe_3O_4@APTES-B_2 nanopartikülü *E. hirae'ye* karşı 8 mm ve *S. aureus* karşı

9 mm'lik bir inhibisyon bölgesi oluşturduğu görüldü. Standart bir antibiyotik olarak kullanılan Imipenem (10 µg), *E. hirae'ye* karşı 30 mm *ve S. aureus'a karşı* 27 mm'lik bir inhibisyon zonu gösterdi. Bu çalışma kapsamında sentezlenen diğer bileşiklerin ilginç bir şekilde herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermediği tespit edildi.

4. 3. 4. DNA bağlama aktivitesi

Agaroz jel elektroforezinde moleküller yüklerine, şekillerine ve kütlelerine göre farklı hızlarda hareket ederler. Bir bileşik CT-DNA'ya bağlandığında, orijinal DNA'dan daha büyük bir yapı oluşur. Bu durumda serbest DNA'nın jel üzerinde bağlı DNA'dan daha hızlı hareket etmesine neden olur (Gümüş ve ark., 2018). CT-DNA ile hedef malzemelerin bağlanma aktivitelerini gösteren agaroz jel elektroforez sonuçları Şekil 4.29.'da verilmiştir. Test edilen hedef bileşikler arasında (B_1), APTES-Bı, (B_2) ve APTES-B_2 bileşiklerinin CT-DNA ile bağlanma aktivitelerini daha iyi olduğu tespit edildi. Fe_3O_4@APTES-B_1 ve Fe_3O_4@APTES-B_2 MNP'lerin DNA'nın hareketliliğini azaltmadı, ancak Fe_3O_4@APTES-B_1 bandında görüldüğü gibi yoğunluk azaldı. Bu nedenle, Fe_3O_4@APTES-B_I'nin Fe_3O_4@APTES-B_2'den daha iyi bağlanma aktivitesine sahip olduğu söylenebilir.



Şekil 4.30.Yeni sentezlenen hedef bileşiklerin DNA bağlanma aktivitesi (Yol C, Kontrol, CT-DNA;Yol_1, CT- DNA+500 µg/mL of **(B_1)**; Şerit 2, CT-DNA+500 µg/mL **APTES-B_1**; Şerit 3, CT-DNA 500 µg/mL **Fe_3O_4@APTES-B_1**; Şerit 4, CT-DNA+500 µg/mL **(B_2)**; Şerit 5, CT-DNA+500 µg/mL **APTES-B_2**; Şerit 6, CT-DNA+500 µg/mL **Fe_3O_4@APTES-B_2**

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Günümüzde farklı yapılardaki manyetit Fe_3O_4 nanopartiküller ile ilgili yapılan bilimsel ve endüstriyel uygulamalar epey ilerlemeler göstermektedir. Fe_3O_4 MNPs ile ilgili bu artan ilginin temel nedeni bu tür malzemlerin istenilen parçacık boyutunda ve morfolojik özelliklerinde hazırlanabilme kolaylığı ile diğer malzemelerden farklı olarak ilginç özellikler ve işlevsellik göstermeleridir. Ayrıca, Fe_3O_4 nanoparçacıkların yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olması da bu tür malzemelere olan ilgiyi artırmaktadır. Bunun yanında parçacık boyutları 0-100 nm aralığında olabilen manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıkları, süperparamanyetizma adı verilen özel bir manyetizma biçimi sergiler ve bu onları harici bir manyetik alanın yokluğunda çözücüler içinde son derece dağılabilir hale getirir. Manyetit nanoparçacıkların sentezinde sergilenen bu ilerlemeler, boyutları, şekilleri ve bileşimleri üzerinde mükemmel kontrol sağlanmış olup, bu özellikleri nedeniyle de bu tür mazlemelerin kullanım alanları giderek artmaktadır. Literatür incelendiği zaman, oldukça farklı kimyasal yöntemlerle hazırlanabilen manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıklar genellikle diğer nano malzemelerden farklı kimyasal ve morfolojik özellikler gösterdiği görülmektedir. Geniş yüzey alanına, dipol-dipol çekim yeteneğine, daha az toksisiteye, ucuz hazırlama yöntemi ve süperparamanyetik özelliklere sahip manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıklar SiO_2, ZnO, NiO, TiO_2 gibi destek maddelerine bağlanarak yüksek kimyasal kararlılık ve reaktivite kazandırılabilir. Bu yüksek kimyasal kararlılık ve reaktivite özellikleri nedeniyle etkin ve kararlı katalizörler, optik alanındaki uygulamalar için hedeflenen katma değeri yüksek malzemeler, etkin süperiletkenler, aşınmaya karşı katkı maddesi olarak, yüzey aktif maddeler, ilaç taşıyıcılar ve özel teşhis aletleri gibi birçok sentetik ve endüstriyel malzemelerin hazırlanması yolunu açmıştır. Manyetit nanoparçacıklar gibi nano-boyutlu malzemeler gerçekten de büyüleyici fiziko-kimyasal özellikler sergilerler, eğer düzgün bir şekilde ayarlanırlarsa, yenilikçi biyoteknoloji yöntemlerin yanı sıra yeni biyo-teşhis ve tedavi stratejileri tasarlamak için kullanılabilirler. Öte taraftan, karmaşık biyolojik sistemlerde manyetit nanoparçacıkları gibi kolloidal nanoyapıların hassas kontrolü ve uygulanması özellikle zor olmaya devam etmektedir. Ancak manyetit Fe_3O_4

nanoparçacıklar toksit olmamaları ve kendilerine özgü farklı özellikler göstermelerinden dolayı birçok yeni bilimsel araştırmaya konu olmuştur.

Türkiye sahip olduğu büyük ve kaliteli bor kaynaklarından dolayı dünya bor endüstri pazarında önemli bir paya sahip olabilmek için son zamanlarda bor ve türevlerinin farklı alanlarda kullanımı ile ilgili yeni atılımlar yapmaktadır. Bu uygulama alanları arasında ilaç, katalizör, savunma sanayisi ve temizlik ürünleri sayılabilir. Bununla birlikte bor içeren bileşikler ve bu bileşiklerin türevleri son zamanlarda ilginin artmasından sonra dünyada yeni farklı bor içeren ürün ve bu ürünlere ait teknolojilerinin geliştirilmesi, yeni bilimsel çalışmaların yapılması ve kendine ait yeni uygulama alanların açılması üzerinde birçok çalışma yapılmasına sebep olmuştur (Büyükyıldız, 2007). Bu bağlamda, bu tez çalışmasında bor içeren manyetit Fe_3O_4 nanopartiküllerin sentezi ve biyoljik ajan olarak uygulamaları üzerinde incelemeler yapıldı. Bu amaç için ilk olarak boronat esterleri (B_1) ve (B_2), APTES-$B_{1,2}$ ve boronat ester modifiyeli manyetit demir nanoparçacıkları (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) kimyasal çökeltme yöntemi ile başarıyla sentezlendi. Daha sonra bu üç grup malzemenin yapılarının aydınlatılması için elementel analiz, NMR (^{1}H, ^{13}C ve ^{11}B), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS, (CHN), XRD, SEM-EDX EDX-Mapping ve TG-DTA teknikleri kullanıldı. Tüm analiz teknikleri ile yapılan incelemeler sonucunda sentezi hedeflenen boronat esterler (B_1) ve (B_2), imin grup içeren boronat esterler (APTES-$B_{1,2}$) ve boronat ester modifiyeli manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıkları (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Boronat ester modifiyeli manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıkların (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) Debye-Scherer denklemine göre kübik kristal yapıda olduğu ve ortalama kristalit boyutunun 15.93-19.94 nm arasında olduğu tespit edildi. Boronat ester modifiyeli manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıkları (Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$) için yapılan SEM görüntü incelenmesinde, Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ nano yapıların morfolojik görüntülerinin küresel, dar dağılmış ve homojen dağılmış olduğu görüldü. EDX analizi ise Fe_3O_4@APTES-$B_{1,2}$ MNP'lerin yapısındaki tüm elementlerin varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışma kapsamında başarılı bir şekilde sentezlenen ve yapıları karakterize edilen (B_1) ve (B_2)'nin hem radikal süpürücü hem de indirgeyici güç aktivitelerinin diğer bileşiklere göre daha iyi olduğu belirlendi. Her iki antioksidan test yönteminde de standart referans maddeler,

yeni bileşiklerden daha iyi antioksidan aktivite sergiledikleri görüldü. Fe_3O_4@APTES-B_2 MNP'lerin iki Gram pozitif bakteriye karşı zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve diğer bileşiklerin antibakteriyel aktivite göstermediği gözlemlendi. Ayrıca bileşiklerden dördünün CT-DNA'ya çok iyi bağlandığı belirlendi. Bu çalışmada gösterilen DNA bağlama aktivitesine sahip bileşiklerin yapıları, ileri çalışmalarla modifiye edilerek kanser tedavisinde potansiyel bir ilaç adayı haline getirilebileceği öngörülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma kapsamında sentezlenen boronat esterler ve boronat ester modifiyeli manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıkları gerek ilaç sanayisinde gerekse diğer birçok alanda bazı modifikasyonlar yapılarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin maliyeti düşürülüp ve daha kararlı yapıların elde edilmesi durumunda homojen ve heterojen katalizör olarak birçok reaksiyonda etkinlikleri test edilebilecektir. Bununla birlikte ucuz ve çevre dostu boronat ester modifiyeli manyetit Fe_3O_4 nanoparçacıklar ve bunların farklı türevlerinin enzim, sensör ve yeni nesil biomolekül olarak geniş bir endüstriyel uygulamalarının olabileceği tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

ADAM M. S. S., and AL-OMAIR M. A. (2020). Nanocomposite-based inorganic-organocatalyst Cu(II) complex and SiO_2- and Fe_3O_4 nanoparticles as low-cost and efficient catalysts for aniline and 2-aminopyridine oxidation. Appl. Organomet. Chem. 34; e5999.

ADHIKARY, J., DATTA A., S., DASGUPTA, A., CHAKRABORTY, M. and I.MENÉNDEZ, T., 2015. Development of an efficient magnetically separable nanocatalyst: Theoretical approach on the role of the ligand backbone on epoxidation capability. Chattopadhyay, RSC Adv. 5:92634-92647.

ANDRONESCU, E., COSTACHE, M., CIOBANU, C.S., PRODAN, A.M and PREDOID, D., 2010. Biocompatibility studies of iron-oxide-dextrin thin films. Revista de Chimie,.61: 925-928.

ASHRAF, M.A., ZHANG, D., LIU, Z., and ALIMORADI, 2020. L-lysine-Pd Complex Supported on Fe_3O_4 MNPs: a novel recoverable magnetic nanocatalyst for Suzuki C-C Cross-Coupling reaction. Applied Organometallic Chemistry, 34:10990739.

ATASHKAR, B., ROSTAMI, A., and TAHMASBI, B., 2013. Magnetic nanoparticle-supported guanidine as a highly recyclable and efficient nanocatalyst for the cyanosilylation of carbonyl compounds. Catal. Sci. Technol. 3:2140-2146.

AYDIN, T., GÖNEN, B., ve ESECELI, H. 2018. Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Cilt 9 Sayı 2.

BAKER, S.J., TOMSHO, J.W., and BENKOVIC, S.J., 2011. Boron-Containing Inhibitors of Synthetases. Chem. Soc. Rev., 40: 4279-4285.

BANERJEE, S.K., VELDHUIZEN, P.V., VERMA, A., WEISS, L.M., and EVANS T., 2013. Boron chemicals in diagnosis and therapeutics. Future Med. Chem, 5(6): 653-676.

BAYSAL, E., 2002. Borlu ve su itici maddelerle muamele edilen cennet Odununun fiziksel özellikleri. 1.Uluslararası Bor Sempozyumu, 176-183.

BHOMIA, J., SHARMA, J., SHARMA, R.A, and SINGH, Y., 2018. Some boron compounds of semicarbazones: antimicrobial activity and precursor for the so-gel transformation to nanosized boron oxide. New J. Chem, 42: 10376-10385.

BISWAS, A., VANLALVENI, C., LALFAKZUALA, R., NATH, S., and ROKHUM L., 2021. Mikania mikrantha leaf extract mediated biogenic synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles: Characterization and its antimicrobial activity study. Biological and Medicinal Chemistry. 42,2: 1366-1373.

BLANEY, L., 2007. Magnetite (Fe_3O_4): Properties, Synthesis, and Applications. The Lehigh Review, 15:5-27.

BROWN, H.C., and KRISHNAMURTHY, S., 1972. Lithium Tri-sec-butylborohydride. New Reagent for the Reduction of Cyclic and Bicyclic Ketones with Super Stereoselectivit Remarkably Simple and Practical Procedure for the Conversion of Ketones to Alcohols in Exceptionally High Stereochemical Purity. J. Am. Chem. Soc, 94: 7159-7161.

BÜYÜKYILDIZ, E., 2007. Recovering of boron fromemet boric acid factory's wastes. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,

Kütahya, 52 s.

BYSTRZEJEWSKI, M., HUCZKO, A. and LANGE, H., 2005. Arc plasma route to carbon-encapsulated magnetic nanoparticles for biomedical applications. Sensors and Actuators B: Chemical, 109, 1: 81-85.

CAMACHO-CRISTOBAL, J. J., REXACH, J., and GONZALEZ-FONTES, A.J. 2008. Boron in Plants: Deficiency and Toxicity. Integr. Plant Biol., 50: 1247-2155.

CAMPILLO-ALVARADO, G., VARGAS-OLVERA, E.C., HOPFL, H., HERRERA-ESPANA, A.D, SANCHEZ-GUADARRAMA, O., MORALES- ROJAS, H., MACGILLIVRAY, L.R., RODRIGUEZ-MOLINA, B., and FARFÁN, N., 2018. Self-Assembly of Fluorinated Boronic Esters and 4,4′-Bipyridine into 2:1 N→B Adducts and Inclusion of Aromatic Guest Molecules in the Solid State: Application for the Separation of o, m, p-Xylene18,5: 2726-2743.
Carbon- encapsulated magnetic nanoparticles for biomedical applications, "Sensors and Actuators". B. Chem., 109, 1: 81–85.

CHAVDA, V. P. 2019. Nanobased Nano Drug Delivery. Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems, 69-92.

CHEN, J.X., SHIY, U., ZHANG, Y.R., TENG, L.P., and CHEN J.H., 2016. One-pot construction of boronate ester based pH-responsive micellefor combined cancer therapy, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 143: 285-292.

CHENG, F., BONDER, E:M, V., and JÄKLE, F., 2012. Luminescent Boron Quinolate Block Copolymers via RAFT Polymerization. American Chemical Society, Macromolecules, 45(7):3078-3085.

CHENG, J., WEI, K., MA, X., ZHOU, X., and XIANG H., J., 2013. Synthesis and Photophysical Properties of Colorful Salen-Type Schiff Bases. Phys. Chem. C 117, 32: 6552- 16563.

CHİNG-YI, WU and YU-CHIE, C., 2019. Riboflavin immobilized Fe_3O_4 magnetic nanoparticles carried with n-butylidenephthalide as targeting-based anticancer agents, Artıfıcıal Cells, Nanomedıcıne, and Bıotechnology, 47, 1: 210–220.

CHOMOUCKA, J., DRBOHLAVOVA, J., HUSKA, D., ADAM V., and KIZEK R. HUBAL, J., 2010. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering. Pharm Res, 62: 144-149.

CORNELL, R. M., and SCHWERTMANN, U., 2003. The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurences and Uses. Wıley-Vch GmbH&Co, 3,527,3274,3.

CULLITY, B.D. and STOCK, S.R. 2001 Elements of X-Ray Diffraction.3rdEdition, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 169.

DEMİRTAŞ, A., 2010. Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 41, 1: 75-80.

DANAFAR, H., 2017. New advances strategies for surface functionalization of iron oxide magnetic nano particles (IONPs), Research on Chemical Intermediates, 43,12:7423-7442.

DEFRANCESCO, H., DUDLEY, J., and COCA A., 2016. Coca; Boron Reagents İn Synthesis, American Chemical Society ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1236.

DU, X., HE, J., ZHU, J., SUN, L., AN, and S., 2012. Ag-deposited silica-coated Fe3O4 magnetic nanoparticles catalyzed reduction of p-nitrophenol. Appl Surf Sci,258: 2717-2723.

DUNDAR, A., OKUMUS, V., OZDEMIR, S., and YILDIZ, A., 2013, Antioxidant Properties of Cultured Mycelia from Four Pleurotus Species Produced in Submerged Medium. International Journal of Food Properties 16,5: 1105-1116.

FARFAN, N., and CONTRERAS, R., 1987. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy as a method to determine relative acidity of boron Lewis acids in pyridine complexes. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 771-783.

FERNANDES G. F. S, DENNY W. A., and DOS SANTOS L., 2019. Boron in drug design: Recent advances in the development of new therapeutic agents. Eur. J. Med. Chem., 179,791-804.

FURNO, F., MORLEY, K.S., and WONG, B., 2004. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 54, 6:1019–1024.

GEÇKİNLİ, E., 1991. İleri Teknoloji Malzemeleri. İstanbul: İTÜ Matbaası.

GHORBANLOO, M., MOHAMADI, A., AMINI, M., and TAO, J., 2015. Use of a molybdenum(VI) dioxide complex as a homogeneous and heterogeneous magnetically recoverable epoxidation catalyst. Transition Met. Chem., 40, 321-331.

GU, L., WANG, Y., HAN, J., WANG, L., TANG, X., LI, C. and NI, L., 2017. Phenylboronic acid-functionalized core–shell magnetic composite nanoparticles as a novel protocol for selective enrichment of fructose from a fructose–glucose aqueous solution. New J. Chem. 41,13399-13407.

GUBIN, S.P., KOKSHAROV, Y.A., KHOMUTOV, G.B., and Yurkov, G.B., 2005. Magnetic nanoparticles: preparation, structure and properties. Russian Chemical Reviews 74, (6): 489-520.

GÜMÜŞ A., OKUMUŞ V., and GÜMÜŞ S., 2020. Synthesis of 2-substituted 8-propargyloxyquinoline derivatives and determination of their antioxidant, antibacterial, and DNA binding activities. Turkish Journal of Chemistry 44:1200-1215.

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

HALLIGUDRA, G., PARAMESH, C.C., MUDIKE, R., NINGEGOWDA, M., RANGAPPA, D., and SHIVARAMU, P. D., 2021. Pd^{II} on Guanidine-Functionalized Fe3O4 Nanoparticles as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling and Reduction of Nitroarenes in Aqueous Media. ACS Omega 6,(50):34416-34428.

HASSANI, H., NASSERI, M.A., ZAKERINASAB, B. and RAFIEE, F., 2016. ynthesis, characterization and application of sulfonic acid supported on ferrite–silica superparamagnetic nanoparticles. Appl.Organometal. Chem., 30, 408-413.

HOPFL H., J., 1999. The tetrahedral character of the boron atom newly defined-a useful tool to evaluate the N→B bond. Organomet. Chem. 581: 129 149.

HOU, Q., ZHAO, L., ZHANG, H., WANG, Y., and JIANG, S. 2007. Synthesis and Luminescent Properties of two Schiff Base Boron Complexes. J. of Luminescence, 126: 447-451.

IRVING, A. M., VOGELS, C.M., NIKOLCHEVA, L. G., EDWARDS, J.P., HE, X-F., HAMILTON, M.G., BAERLOCHER, M.O., BAERLOCHER, and F.J., DECKEN, A., 2003. Synthesis and antifungal and antibacterial bioactivity of cyclic diamines containing boronate esters. S New J. Chem., 27: 1419-1424.

JINNA, S., and FINCH, J. 2015. Spotlight on Tavaborole for the Treatment of Onychomycosis. Drug Des., Dev. Ther., 9: 6185-6190.

JOHANSSON SEECHURN, C.C., KITCHING, M.O., and COLACOT, T.J., 2012. Palladiumcatalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. Angew Chem. Int. Ed., 51: 5062-5085.

KASSAEE, M. Z., MASROURI, H., and MOVAHEDI, F., 2011. Sulfamic acid-functionalized magnetic Fe3O4 nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of α-amino nitriles in water. Appl.Catal., 395: 28-33.

KASSAEE**,** M.Z, MASROURI**,** H., and MOVAHEDI**,** F., 2011**.** Sulfamic acid-functionalized magnetic Fe_3O_4 nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of α-amino nitriles in water. Applied Catalysis A: General V. 395:28-33.

KILIC, A., AYTAR, E., and BEYAZSAKAL, L., 2021. A Novel Dopamine-Based Boronate Esters with the Organic Base as Highly Efficient, Stable, and Green Catalysts for the Conversion of CO2 with Epoxides to Cyclic Carbonates. Enerji Teknol. 9, 2100478.

KILIC, A., BEYAZSAKAL, L., FINDIK, B. T., and INCEBAY, H., 2020. Synthesis and electrochemical investigation of chiral amine bis(phenolate)-boron complexes: In vitro antibacterial activity screening of boron compounds. Inorg. Chim. Acta, 510,119777.

KILIC, A., GEZER, E., DURAP, F., AYDEMIR, M., and BAYSAL, A., 2019. Pd(II) supported dioxime functionalized Fe3O4 nanoparticles as efficient, eco-friendly and reusable catalysts for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in water. J. Organomet. Chem., 896: 29-138.

KILIC, A., KAYA, I. H., OZASLAN, I., AYDEMIR, M., and DURAP, F.,2018. Catechol-type ligand containing new modular design dioxaborinane compounds: Use in the transfer hydrogenation of various ketones. Catal. Commun. 111: 42-46.

KILIC, A., SAVCI A., ALAN Y, and BEYAZSAKAL, L., 2020., The synthesis of novel boronate esters and N-Heterocyclic carbene (NHC)-stabilized boronate esters: Spectroscopy, antimicrobial and antioxidant studies. Journal of Organometallic Chemistry 917,121268.

KILIC, A., SAVCI, A., ALAN, Y., and BIRSEN, H., 2021. Synthesis and spectroscopic properties of 4,4′-bipyridine linker bioactive macrocycle boronate esters: photophysical properties and antimicrobial with antioxidant studies. J. Organomet. Chem. 941,121807.

KILIC, A., SOYLEMEZ, R., and OKUMUS, V., 2022. Design, spectroscopic properties and effects of novel catechol spiroborates derived from Schiff bases in the antioxidant, antibacterial and DNA binding activity. J. Organomet. Chem. 960,122228.

KILIC, A., YASAR, E., and AYTAR, E., 2019. Neutral boron [(L1-3) BPh2] and cationic charged boron [(L1a-3a)BPh2] complexes for chemical CO2 conversion to obtain cyclic carbonates under ambient conditions. Sustainable Energy & Fuels, 3:1066-1077.

KILIC, A., YASAR, E., and AYTAR, E., 2019. The neutral boron [(L1-3) BPh2] and cationic charged boron [(L1a-3'a) BPh2] complexes for chemical CO_2 conversion to obtain cyclic carbonates at ambient conditions. Sustainable Energy Fuels 3: 1066:1077.

KIRIKOĞLU, S., 1990. Endüstriyel Hammaddeler. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversite Matbaası.

KITANO, S., KOYAMA, Y., KATAOKA, K., OKANO, T., and SAKURAI, Y.A. 1992. 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. Control Release, 19:162-170.

KOHRS, N. J., LIYANAGE, T., VENKATESAN, N., NAJARZADEH, A., and PULEO, D. A., 2018. Drug Delivery Systems and Controlled Release. Encyclopedia of Biomedical Engineering, 3.11037-2.

KOOK, J.K., PHUNG, V.-D., KOH, D.Y. and LEE S.W., 2019. Facile synthesis of boronic acid-functionalized magnetic nanoparticles for efficient dopamine extraction. Kook et al Nano Convergence, 6:30.

KORICH, A.L. and IOVINE, P.M., 2010. Boroxine chemistry and applications: A perspective, Dalton Trans, 39:1423-1431.

KOTHA, S., LAHIRI, K. and KASHINATH, D., 2002. "Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis", Tetrahedron, 58: 9633-9695.

KUZVART, M., 1984. Industrial Minerals and Rock. Czechoslovakia: Elsevier.

LI, D., YUAN Q., YANG, W., YANG, M., LI, S., and TU, T., 2018. Efficient vitamin B12- imprinted boronate affinity magnetic for the specific capture of Vitamin B12, Analytical Biochemistry 561-562:18-6.

LIMA, R.J.L, LUDESCHER, A, MOLINA, M.M, ITRI, R, SEABRA, A.B and HADDAD, P.S, 2013. Nitric oxide releasing iron oxide magnetic nanoparticles for biomedical applications: cell viability, apoptosis and cell death evaluations. Journal of Physics: Conference Series, 429.

LOCHER, G. L. 1936. Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons. Am.J. Roentgenol., 36:1-13.

LUISIER, N., SCOPELLITIA, R. and SEVERIN, K., 2016 , Soft Matter ,12:588-593.

MALEKI, A., ALREZVANI, Z., and MALEKI, S., 2015. Catal. Commun., 69 :29-33.

MATTESON, D. S. J. 2013. Boronic Esters in Asymmetric Synthesis. Org. Chem., 78 (20):10009-10023.

MIESSLER, G.L. and TARR, D.A., 2002. İnorganik Kimya (Çeviri Editörleri: N. Karacan ve P. Gürkan), Palme Yayıncılık, 238-239.

MIKHAILOV, B.M., BUBNOV, Y.N.**,** 1964. Reaction of Triallylboron with Carbony Compounds. Izv. Akad. Nauk SSSR, 10:1874-1876.

MISHRA, R.K., TIWARI, S, K., MOHAPATRA, S., and THOMAS, S., 2019. Efficient Nanocarriers for Drug-Delivery Systems. Nanocarriers for Drug Delivery, 1-41.

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

MOGHADAM, H. N., SALEHZADE, S., JAMSHID, R., MOGHADAM, A.H., TANZADEHPANAH, H., and SAIDIJAMB, M., 2019. Preparation of a highly stable drug carrier by efficient immobilization of human serum albumin (HSA) on drug-loaded magnetic iron oxide nanoparticles. International Journal of Biological Macromolecules, 125:931-945.

MOHAPATRA, S., PANDA, N., and PRAMANIK P., 2009. Boronic acid functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticle as a novel tool for adsorption of sugar. Materials Science and Engineering: C V. 29, 7,31: 2254-2260.

MOLINA, M.M, SEABRA, A.B, OLIVEIRA M.G, ITRI, R, and HADDAD, P.S. 2013. Nitric oxide donor superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Mat. Sci. Engin. C., 33: 746-751.

MYUNG, J, KIM, K.B., CREWS, and C.M. 2001. "The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors". Med. Res. Rev., 245-273.

NASROLLAHZADEH, M., SAJJADI, M., and KHONAKDAR, H. A., 2018. Synthesis and characterization of novel Cu(II) complex coated Fe3O4@SiO2 nanoparticles for catalytic performance. J. Mol. Struct., 1161:453-463.

NGAMDEEA, K., MARTWISETA, S., TUNTULANID, T., and NGEONTAE, W., 2012. Selective fluorescence sensors for p-phenylenediamine using formyl boronate ester with an assistance of micelles. SciVerse Science Direct, Sensors and Actuators B., 173: 682-691.

NICOARA, G., FRATILOIU, D, NOGUES, M., DORMANN, J.L., and VASILIU, F., 1997. Ni-Zn Ferrite Nanoparticles Prepared by Ball Milling. Materials Science Forum, 35-238,1: 145-150.

NISHIYABU, R., KUBO, Y., JAMES, T.D., and FOSSEY, J.S., 2011. Boronic acid building blocks: Tools for self assembly. Chem. Commun., 47: 1124-1150.

NORRILD, J. C., and EGGERT, H. 1996. Boronic acids as fructose sensors. Structure determination of the complexes involved using JCC coupling constants. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2:2583-2588.

NOSRATI, H., SALEHIABAR, M., DAVARAN, S., RAMAZANI, A., MANJLI, H.K., SHI, D., SADAT, M.E., DUNN, A.W. and MAST, D.B., 2015. Photofluorescent And Magnetic Properties Of İron Oxide Nanoparticles For Biomedical Applications. Nanoscale, 7, 8209-8232.

NOVAL V. E., and CARRIAZO J. G. (2019). Fe_3O_4-TiO_2 and Fe_3O_4-SiO_2 Core-shell Powders Synthesized from Industrially Processed Magnetite (Fe_3O_4) Microparticles. Mater. Res. 22; e20180660.

NOWAK-JARY, J., GRONCZEWSKA, E., and WOROBIEC, W., 2018. Hampered Bındıng To Blood Serum Proteıns And The Bıologıcal Actıvıty Of Antımıcrobıal Peptıde Contaınıng. Chemistry Journal, 51, 11,

NYOMURA, A.M.S., BRAWN, P.H., and KRUEGER, B. 1999. Raid and time of boron application increase almond productivity and tissue boron concentration. Hort Science: and Application of the American Society for Horti Cultural Science, 34, 2: 242-245.

OSIFEKO, O. L., UDDIN, I., MASHAZIA, P.N., and NYOKONG, T., 2016. Physicochemical and antimicrobial photodynamic chemotherapy of

unsymmetrical indium phthalocyanines alone or in the Presence of magnetic nanoparticles, New J. Chem, 40, 2710-2721.

ÖZPEKER, I., 1973. Borun kullanımı, tüketimi ve ulusal gelire katkı olanağı içinde Türkiye Madencilik Ulusal Bilimsel ve Teknik Kongresi, 10-12 Mart, (s.313-334). Ankara: TMMOB.

PFISTER, A., ZHANG, G., ZARENO J., HORWITZ, A.F. and FRASER C. L., 2008. ACS., Nano., 2, 1252-1258.

PIKTEL, E., WNOROWSKA, U., and CIEŚLUK, M., Deptula, P., Pogoda, K., Misztalewska-Turkowicz, I., Paprocka, P., Niemirowicz-Laskowska, K., Wilczewska, A.Z., Janmey, P.A., and Bucki, R., 2019. Inhibition of inflammatory response in human keratinocytes by magnetic nanoparticles functionalized with PBP10 peptide derived from the PIP2-binding site of human plasma gelsoli. Journal of Nanobiotechnology, (2019),17:22.

PLESCIA, J., and MOITESSIER, N., 2020. Design and discovery of boronic acid drugs. Eur. J. Med. Chem. 195,112270.

POWER, P.P., and WOODS G.W., 1997. The chemistry of boron and its speciation in plants. Plant Soil, 193: 1-13.

PREDOI, D., CIOBANU, C.S, RADU, M., COSTACHE, M., DİNİSCHİOTU, A., POPESCU, A., AXENTE, E., MIHAILESCU, I.N., and GYORGY, E., 2012. Hybrid dextran-iron oxide thin films deposited by laser techniques for biomedical applications. Materials Science and Engineering, 32,2,296-302.

PRODAN, D. , CHANÉAC, C. ,TRONC, E., JOLİVET, J.P., CHERKAOUR, R., EZZİR, R., NOGUÈS, M., and DORMANN, J.L., 1999 , Adsorption phenomena and magnetic properties of γ-Fe_2O_3 nanoparticles. Journal of Magnetism and Magnetic, Materials, 2031:363-65.

QASIM, S., ZAFA, A., SAIF, M.S., ALI, Z., NAZAR, M., WAQAS, M., UL HAQ A., TARIQ, T., HASSAN, S.G., IQBAL F., SHU X.-G.,and HASAN M., 2020. Green synthesis of iron oxide nanorods using Withania coagulans extract improved photocatalytic degradation and antimicrobial activity. Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, 204,111784.

QU, J.B., SHAO H., JING G.L., and HUANG, F., 2013. PEG-chitosan-coated iron oxide nanoparticles with high saturated magnetization as carriers of 10-hydroxycamptothecin: Preparation, characterization and cytotoxicity studies. Colloids Surf., B 102:37-44.

RAJPUT, S., SHALINI; PITTMAN, C.U., and DINESH, D., 2016. Magnetic magnetite (Fe_3O_4) nanoparticle synthesis and applications for lead ($Pb\ 2^+$) and chromium ($Cr\ 6^+$) removal from water. Journal Of Colloid and Interface Science. 468: 334-346.

SANGAIYA, P., and JAYAPRAKASH, R. 2018. A Review on Iron Oxide Nanoparticles and Their Biomedical Applications. Journal of Superconductivity and Novel Magnetism, 31: 3397–3413.

SANTOS E. C. S., DOS SANTOS T. C., GUIMARAES R. B., ISHIDA L., FREITAS R. S., and RONCONI C. M., 2015. Guanidine-functionalized Fe3O4 magnetic nanoparticles as basic recyclable catalysts for biodiesel production. RSC Adv., 5:48031-48038.

SCOTT, R. S., VEINOT, A. J., STACK, D. L., GORMLEY, P. T., KHUONG, B.N., VOGELS, C.M., MASUDA, J.D., BAERLOCHER, F.J., MACCORMACK,

and T. J., WESTCOTT, S.A., 2018. Synthesis, reactivity, and antimicrobial properties of boron-containing. Can. J. Chem., 96,10:906-911.

SEDLÁK, M., BHOSALE, D.S., BENES, L., PALARČÍK, J., KALENDOVÁ, A., and KRÁLOVEC, K., 2013. Synthesis and characterization of a pH-sensitive conjugate of isoniazid with Fe3O4@SiO2 magnetic nanoparticles. Bioorg. Med. Chem. Lett, 23,4692-4695.

SELÇUK, B., İPEK, R., KARAMIŞ, M.B., and KUZUCU, V. 2000. An investigation On surface properties of treated low carbon and alloyed steels (boriding and carborizing). Elsevier-Materials Processing Technology, 103,310-317.

SELVARAJ, M., RAJALAKSHMI, K., NAM, Y.S., LEE, Y., KIM, B.C., PAI S.J., SOO S.H., and LEE K.B., 2019, Rapid-Response and Highly Sensitive Boronate Derivative-Based Fluorescence Probe for Detecting H_2O_2 in Living Cells. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 5174764, 12.

SEVERIN, K., 2009. Boronic acids as building blocks for molecular nanostructures and polymeric materials. Dalton Trans. 5254-5264.

SHAH, A. and DOBROVOLSKAIA, M.A., 2018. Immunological effects of iron oxide nanoparticles and iron-based complex drug formulations: Therapeutic benefits, toxicity, mechanistic insights, and translational considerations. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 14(3), 977-990.

SHAH, S. BAJAJ, A., SHIBU, A., ALI, E., and NEELAKANDAN, P.P, 2018. Iodo-Functionalized Salicylideneimine-Boron Complexes: Synthesis and Photosensitized Degradation of Organic Water Pollutants. Chem.A Eur.J., 24,18788-18794.

SHEEPWASH, E., LUISIER, N., KRAUSE, M.R., NOE, S., KUBIK, S., and SEVERIN K., 2012. Supramolecular polymers based on dative boron–nitrogen bonds. Chem. Commun. 48: 7808-7810.

SHI, Z., PU, L., GUO, Y., FU, Z., ZHAO, W., ZHU, Y., WU, J., and WANG, F., 2017. Boronic Acid-Modified Magnetic Fe_3O_4@mTiO_2 Microspheres for Highly Sensitive and Selective Enrichment of N Glycopeptides in Amniotic Fluid Sci Rep.,7:4603.

SHI, Z., WANG, Y., XIAO, T., and DONG, S., 2021. Preparation and Thermal Decomposition Kinetics of a New Type of a Magnetic Targeting Drug Carrier. ACS Omega 6,(4) :3427-3433.

SOLOWAY, A H., TJARKS, W., BARNUM, B.A., RONG, F.-G., BARTH, R.F., CODOGNI, I.M. and WİLSON, J.G. 1998. The chemistry of neutron capture therapy. Chem. Rev., 98:1515-1562.

STEPHEN, ZACHARY R.; KIEVIT, FORREST M., ZHANG, and MIQIN 2011. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. Materials Today,14: 330-338.

SUN, Z.H., WANG, L. F. , LIU, P. P., WANG, S. C. ,SUN, B., JIANG, D. Z. , and XIAO F.S., 2006. Magnetically Motive Porous Sphere Composite and Its Excellent Properties for the Removal of Pollutants in Water by Adsorption and Desorption Cycles, 18,15: 1968-1971.

TARHAN, T., DUNDAR, A., OKUMUŞ, V., and ÇULHA, M., 2021. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. Chemistry Select., 6(17): 4217-4223.

TEJA, A.S., and KOH, P., 2009. Synthesis, properties, and applications of magneticiron oxide nanoparticles. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials, 55: 22-45.

TOUCHET, S. CARREAUX, F., CARBONI, B., BOUILLONB, A., and BOUCHERJ.-L., 2011. Aminoboronic acids and esters: from synthetic challenges to the discovery of unique classes of enzyme inhibitors. Chem. Soc. Rev., 40:3895-3914.

TRIPPIER P. C. and MCGUIGAN C., 2010. Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications. Med. Chem. Commun.,1: 183-198.

TUMBUL, A., ASLAN, F., GOKTAS, A., M. ZARBALI, Z., and KILIC, A., 2021. Highly stable ethanol-based Cu2ZnSnS4 (CZTS) low-cost thin film absorber: Effect of solution aging. Materials Chemistry and Physics, 258,123997.

URSÚA, M.S.A., DAS, B.C., and TRUJİLLO-FERRARA, J.G., 2014. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 24,(5): 485-500.

VARGAS, G., HERNÁNDEZ, I., HOPFL, 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] [O2BOH]}, Salen{[B−O−B] [O2BPh]}, and Salen{[B−O−B] [O2P(O)Ph]}", Inorg. Chem., 43, 8490-8500.

VEISEH O., GUNN, J.W, and ZHANG, M., 2010. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. Adv Drug Deliv, 62:284-304.

VEISI H., MOHAMMADI P., and GHOLAMI, J., 2014. Sulfamic acid heterogenized on functionalized magnetic Fe3O4 nanoparticles with diaminoglyoxime as a green, efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of substituted pyrroles in aqueous phase. Appl. Organomet. Chem. 28(12): 868- 873.

WANG, J., YANG, J., LI, X., WEI, B., WANG, D., SONG, H., ZHAI, H., and LI, X., 2015. Synthesis of Fe3O4@SiO2@ZnO–Ag core–shell microspheres for the repeated photocatalytic degradation of rhodamine B under UV irradiation. J. Mol. Catal. A: Chem., 406 :97-105.

WANG, L., SUN, Y., WANG, J., WANG J., YU A., and ZHANG, H., 2011. Preparation of surface plasmon resonance biosensor based on magnetic core/shell Fe_3O_4/SiO_2 and Fe_3O_4/Ag/SiO2 nanoparticles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 84, 484-490.

XU, Y., LU, Y., WANG, L., Lu, W., HUANG, J., MUİR B., and YU J., 2016. Nanomicelles based on aboronate ester-linked diblock copolymer as the carrier of doxorubicin with enhanced cellular uptake, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 141:318-326.

YAN, M.L., LI, X.Z., GAO, L., LIOU, S., H., SELLMYER, D.J., VAN, D.E., VEERDONK, R.J., M., WIERMAN, and K., W. 2003. Fabrication of nonepitaxially grown double-layered FePt: C/FeCoNi thin films for perpendicular recording. Applied Physics Letters, 83, (16): 3332-3334.

YAZICIOĞLU, M. T., 1995. Taşıtlarda Alternatif Tahrik ve Yakıt Tiplerinin Etüdü, (Yüksek Lisans Tezi), İTÜ Fen Bilimleri, İstanbul.

YOON, J. and CZARNIK, A.W., 1992. Fluorescent chemosensors of carbohydrates. A means of chemically communicating the binding of polyols in water based on chelationenhanced quenching. J. Am. Chem. Soc., 114:5874-5875.

YAVAŞER, R., 2011. Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 104 s.

YUMATOV, V.D., IL'INCHIK, E.A. and VOLKOV, V.V. 2003. X-Ray Spectra and Electronic Structure of Boron Compounds. Russian Chemical Reviews., 72(12):1011-1034.

ZHAN, Y., XU, Y., YANG, P., ZHANG, H., LI, Y., and LIU, J., 2016. Carbazole-based salicylaldimine difluoroboron complex with crystallization-induced emission enhancement and reversible piezofluorochromism characteristics. Tetraheron Lett. 57:5385-5389.

ZHANG, G., PALMER, G.M., DEWHIRST, M.W., and FRASER, C. L., 2009. A dual-emissive-materials design concept enables tumour hypoxia imaging Nat. Mater., 8:747–751.

ZHANG, J., HE, T., TANG, L., ZHANG, and ZHI-QI**,** 2016. Boronic acid functionalized Fe_3O_4 magnetic microspheres for the specific enrichment of glycoproteins, J. Sep. Sci.,39:1691-1699.

ZHU, M., YANG, F., ZHANG, J., and ZHOU, H., 2018. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. Med. Chem. Com., 9:201-211.