

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-SH FENİL, BORAKSAN VE BOROKSİN GRUPLU YENİ MAKROSİKLIK
BORONATLARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, STEREOJENİK VE
ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİ

Blessing Zvikomborero KUSENA

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2023

Her hakkı saklıdır

4-SH FENİL, BORAKSAN VE BOROKSİN GRUPLU YENİ MAKROSİKLIK
BORONATLARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, STEREOJENİK VE
ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİ

Blessing Zvikomborero KUSENA

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Tez kapsamında, 4 adet salenH₂ tipi ligand (**1a-1d**) ve 8 adet orijinal makrosiklik boronat (bor kompleksi) (**2a-2d** ve **3a-3d**) sentezlendi. Öncelikle salisilaldehitin MeOH'de 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile etkileştirilmesinden salenH₂ ligandları (**1a-1c**) hazırlandı. Salisilaldehitin EtOH'de sistamin dihidroklorür ile tepkimesinden salenH₂ ligandı (**1d**) elde edildi. 4-Merkaptofenilboronik asit ve salenH₂ ligandları (**1a-1d**), boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip makrosiklik boronatlar (dinükleer bor kompleksleri) (**2a-2d**)'yi elde etmek için toluende 2:1 sitokiyometride kondenzasyon tepkimesine sokuldu. Boroksın grubuna [(B-O-B)-(O₂BPh)] sahip makrosiklik boronatlar (trinükleer bor kompleksleri) (**3a-3d**), borik asit/4-merkaptofenilboronik asit ile salenH₂ ligandları (**1a-1d**)'nin CH₃CN'de etkileştirilmesi ile sentezlendi. Dinükleer makrosiklik boronatlar (**2a-2d**) iki adet dört-koordineli bor atomuna sahipken, trinükleer makrosiklik boronatlar (**3a-3d**) iki adet dört-koordineli ve bir adet üç-koordineli bor atomu içermektedir. Bu tezde sentezlenen makrosiklik boronatlar, dört-koordineli iki bor atomunu birbirine bağlayan oksijen atomlu merkezi 7- (**2a** ve **3a**), 8- (**2b** ve **3b**), 9- (**2c** ve **3c**) ve 11- (**2d** ve **3d**) üyeli bir heterohalka içermektedir. Dört-koordineli olmasından dolayı iki bor atomu, diastereomerlerin oluşumuna götüren stereojenik merkezlerdir. Makrosiklik boronat (**2** ve **3**)'ün yapısı; MS, FTIR, bir-boyutlu (1D) ve iki-boyutlu (2D) NMR yöntemleri ile aydınlatıldı. Makrosiklik boronatlar (**2** ve **3**)'ün CD ve UV spektrumları kaydedildi ve NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile stereojenik özellikleri incelendi. Buna göre dinükleer makrosiklik boronatlar (**2a** ve **2d**)'nin diastereomer karışımı içerdiği diğer boronatların ise diastereomerlerden sadece birisini içerdiği belirlendi. Dinükleer (**2**) ve trinükleer (**3**) makrosiklik boronatların anti-bakteriyel aktivitesi, iki adet bakteriye [*Escherichia coli* (ATCC 35218) ve *Staphylococcus aureus* (MRSA)] karşı incelendi. Dinükleer makrosiklik (**2a** ve **2c**)'nin *Staphylococcus aureus* üzerinde anti-bakteriyel etkiye sahip olduğu görüldü.

Eylül 2023, 217 sayfa

Anahtar Kelimeler: SalenH₂ ligandı, bor kompleksi, makrosiklik boronat, spektroskopi, stereojenizm, dairesel dikroizm, antibakteriyel aktivite

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESES, CHARACTERIZATION, AND STEREOGENIC AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NEW MACROCYCLIC BORONATES WITH 4-SH PHENYL, BORAXANE AND BOROXINE GROUPS

Blessing Zvikomborero KUSENA

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

Supervisor: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the context of this thesis, 4 salenH₂ type ligand (**1a-1d**), and 8 original macrocyclic boronates (boron complexes) (**2a-2d** and **3a-3d**) were synthesized. Firstly, salenH₂ ligands (**1a-1c**) were prepared from the reaction of salicylaldehyde with 1,2-diaminoethane, 1,3-diaminopropane and 1,4-diaminobutane in MeOH, respectively. salenH₂ ligand (**1d**) was obtained from the reaction of salicylaldehyde with cystamine dihydrochloride in EtOH. 4-Mercaptophenylboronic acid and salenH₂ ligands (**1a-1d**) were brought to condensation reactions in a 2:1 stoichiometry in toluene to obtain macrocyclic boronates with a boraxane group (RB-O-BR) (dinuclear boron complexes) (**2a-2d**). Macrocyclic boronates with a boroxine group (B-O-B)-(O₂BPh) were synthesized through the combination of boric acid/4-mercaptophenylboronic acid and salenH₂ ligands (**1a-1d**) in CH₃CN. Dinuclear macrocyclic boronates (**2a-2d**) have two four-coordinated boron atoms, while trinuclear macrocyclic boronates (**3a-3d**) contain two four-coordinated and one three-coordinated boron atoms. All of the boron complexes synthesized in this thesis contain a central 7- (**2a** and **3a**), 8- (**2b** and **3b**), 9- (**2c** and **3c**) and 11- (**2d** and **3d**) membered heterocycle with an oxygen atom bridging two boron atoms. Due to its four-coordination, the two boron atoms are stereogenic centers that lead to the formation of diastereoisomers. The structures of macrocyclic boronates (**2** and **3**) were characterized by MS, FTIR, one-dimensional (1D) and two-dimensional (2D) NMR techniques. CD and UV spectra of macrocyclic boronates (**2** and **3**) were recorded and their stereogenic properties were examined by evaluating the NMR and CD spectra together. Accordingly, it was determined that dinuclear macrocyclic boronates (**2a** and **2d**) contained a mixture of diastereoisomers, while the other boronates contained only one of the diastereoisomers. Dinuclear (**2**) and trinuclear (**3**) macrocyclic boronates were subjected to anti-bacterial activity against two bacteria [*Escherichia coli* (ATCC 35218) and *Staphylococcus aureus* (MRSA)]. It was observed that dinuclear macrocyclic boronates (**2a** and **2c**) were found to have anti-bacterial effect on *Staphylococcus aureus*.

September 2023, 217 pages

Key Words: SalenH₂ ligand, boron complex, macrocyclic boronate, spectroscopy, stereogenicism, circular dichroism, antibacterial activity

TEŞEKKÜR

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

Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR ve HSQC spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Hakan GÖKER'e, bileşiklerin UV ve CD spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Bünyemin COŞUT'a, bileşiklerin IR spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin AKBAŞ'a ve bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesindeki katkılarından dolayı Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Şinasi AŞKAR'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Blessing Zvikomborero KUSENA

Ankara, Eylül 2023

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	i
TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ VE KURAMSAL TEMELLER	5
2.1 Boronik Asitler.....	5
2.1.1 Boronik asitlerin özellikleri.....	5
2.1.2 Boronik asitlerin sentezi.....	8
2.1.3 Boronik asitlerin uygulama alanları.....	10
2.1.4 BNCT.....	13
2.1.5 Brønsted-Lewis asit katalizörleri olarak boronik asitler.....	15
2.1.6 Biyosensörler olarak boronik asitler.....	18
2.2 Schiff Bazları.....	19
2.3 SalenH ₂ Ligandları.....	20
2.3.1 SalenH ₂ ligandlarının metal iyonu kompleksleri.....	22
2.3.2 SalenH ₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile kompleksleri.....	24
2.3.3 SalenH ₂ ligandlarının bor kompleksleri (salen-bor kompleksleri).....	24
2.4 Geçiş Metali Bor Kompleksleri.....	25
2.5 Bor Porfirin Kompleksleri.....	27
2.6 Bor Komplekslerinin Uygulama Alanları.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM	30
3.1 Materyal	30
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	30
3.1.2 Kullanılan cihazlar	31
3.2 Yöntem.....	32

3.2.1 SalenH ₂ ligandları (1)'in sentez yöntemi.....	32
3.2.2 Dinükleer makrosiklik boronatlar (2)'nin sentez yöntemi.....	33
3.2.3 Trinükleer makrosiklik boronatlar (3)'ün sentez yöntemi.....	34
3.2.4 Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün karakterizasyonu.....	34
3.2.5 Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün UV ve CD spektrumu.....	35
3.2.6 Makrosiklik boronatların anti-bakteriyel aktivitesi.....	35
3.2.6.1 Bakteri suşları.....	35
3.2.6.2 Disk difüzyon testi.....	35
3.2.6.3 Minimum inhibitör konsantrasyon testi (MİK).....	36
3.2.6.4 İstatiksel analiz.....	36
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	37
4.1 SalenH ₂ Ligandları (1)'in Sentezi.....	37
4.1.1 SalenH ₂ (1a) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,2-etandiamin}.....	37
4.1.2 SalenH ₂ (1b) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin}.....	37
4.1.3 SalenH ₂ (1c) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,4-bütandiamin}.....	37
4.1.4 SalenH ₂ (1d) {N,N'-Bis(salisiliden)-2-aminoetil disülfid}.....	38
4.2 Dinükleer Makrosiklik Boronatlar (2)'nin Sentezi.....	38
4.2.1 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2a).....	38
4.2.2 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2b).....	38
4.2.3 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2c).....	39
4.2.4 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2b).....	39
4.3 Trinükleer Makrosiklik Boronatlar (3)'ün Sentezi.....	39
4.3.1 Trinükleer Makrosiklik Boronat (3a).....	39
4.3.2 Trinükleer Makrosiklik Boronat (3b).....	40
4.3.3 Trinükleer Makrosiklik Boronat (3c).....	40
4.3.4 Trinükleer Makrosiklik Boronat (3d).....	40
4.4 Tepkimelerin Takibi.....	41
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	42
5.1 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Sentezi.....	42

5.2 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Stereojenik Özellikleri.....	43
5.3 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Kütle Spektrumu.....	46
5.4 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün IR Spektrumu.....	48
5.5 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ¹¹ B NMR Spektrumu.....	49
5.6 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	50
5.7 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	52
5.8 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün UV ve CD Spektrumu.....	55
5.9 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Anti-bakteriyel Aktivitesi	58
5.9.1 Disk difüzyon test bulguları.....	58
5.9.2 Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) test bulguları.....	59
6. SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	64
EKLER.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	217

KISALTMALAR DİZİNİ

CH ₃ CN	Asetonitril
DMSO	Dimetil sülfoksit
EtOH	Etilalkol
MeOH	Metilalkol
<i>d</i> ₆ -DMSO	Dötero dimetil sülfoksit
KOH	Potasyum hidroksit
e.n.	Erime noktası
ESI-MS	Elektrospray İyonizasyon Kütle Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Kimyasal Kayma Korelasyonu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UV	Ultraviyole
CD	Dairesel dikroizm (circular dichroism)
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
BNCT	Bor Nötron Yakalama Tedavisi
OLED	Organik ışık yayan diyot

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Sentezlenen salenH ₂ (1) ve dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların genel formülü.....	3
Şekil 2.1 Organobor bileşikleri.....	5
Şekil 2.2 Boran ve bir boronik asidin trimerik anhidriti olan boroksinlerden ve borinik asitlerin dimerik anhidriti olan diboroksanlardan hazırlanabilen çeşitli organobor bileşikleri.....	6
Şekil 2.3 Sulu çözeltilerde boronik asitlerin iyonlaşma dengesi: (a) Lewis asidi olarak boronik asit, (b) Brønsted-Lowry asidi olarak boronik asit.....	7
Şekil 2.4 Sulu çözeltide bir boronik esterin pH'a bağlı oluşum dengesi.....	8
Şekil 2.5 Arilboronik asitlerin sentezinde kullanılan yöntemler: (a) Grignard reaktifleri kullanılarak veya lityum-halojen değişimi yoluyla aril halojenürlerden borat esterlerle arilmetal ara maddelerinin elektrofilik olarak tutulması, (b) Aril halojenürlerin diboronik asit bileşikleriyle tepkimesi, (c) Geçiş metali katalizli aromatik C-H işlevselleştirmesi ile doğrudan borilasyon, (d) Bromür-lityum değişim tepkimesi, (e) Aril silanların ve stannanların transmetalasyonu.....	9
Şekil 2.6 FDA ve EMA tarafından onaylanan boronik asit içeren ilaçlar: (a) Bortezomib, (b) İksazomib, (c) Vaborbaktam.....	13
Şekil 2.7 (A) Bor-10 izotopunun nötron ile nükleer tepkimesinden oluşan parçacıklar ve yüksek enerji, (B) BNCT'nin mekanizması, (C) BNCT ile tümör hücrelerinin seçimli olarak yok edilmesi.....	14
Şekil 2.8 BNCT uygulamasında kullanılan 1., 2. ve 3. nesil bor bileşikleri.....	15
Şekil 2.9 a) Dehidratif Friedel-Crafts alkilasyonu, b) Dehidratif eterifikasyon.....	16
Şekil 2.10 Arilboronik asit katalizli amidasyon tepkimesi.....	17
Şekil 2.11 Muhtemel katalitik çevrim.....	17
Şekil 2.12 Biyosensörün hazırlanma süreçlerinin ve prensibinin şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.13 Schiff bazının genel yapısı.....	20
Şekil 2.14 İlk salenH ₂ ligandı ve sentezi.....	21
Şekil 2.15 Salen (I), salan (II), salalen (III) ve fosfasalen (IV) ligandlarının yapısı.....	21
Şekil 2.16 Tetradentat N ₂ O ₂ donör tipi salenH ₂ ligandlarının metal iyonlarıyla verdiği oktahedral komplekslerin yapısı.....	22

Şekil 2.17 N,N'-bis(salisilidin)etilendiamin ve iki dişli bir liganddan oluşan mononükleer oktahedral mangan(III), demir(III) ve kobalt(III) salen komplekslerinin yapısı.....	23
Şekil 2.18 Fosfasalen ve salenH ₂ ligandlarının metal kompleksleri.....	23
Şekil 2.19 SalenH ₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği dinükleer komplekslerin yapısı.....	24
Şekil 2.20 Literatürde mevcut olan salen-bor komplekslerinin yapısı.....	25
Şekil 2.21 Geçiş metali bor kompleksleri.....	26
Şekil 2.22 Bor porfirin ve korol kompleksleri için olası yapılar.....	27
Şekil 2.23 Bor içeren floresan boyalar.....	29
Şekil 2.24 1:1 ve 1:2 Bor komplekslerinin yapısı.....	29
Şekil 5.1 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların zwitter iyon yapısı....	42
Şekil 5.2 Dinükleer makrosiklik boronatlar (2a-2d) için muhtemel stereoizomerler.....	44
Şekil 5.3 Trinükleer makrosiklik boronatlar (2a-2d) için muhtemel stereoizomerler.....	45
Şekil 5.4 Disk difüzyon testi inhibisyon alan görüntüsü.....	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı.....	4
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	30
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar.....	31
Çizelge 5.1 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların kütle spektrumu verileri.....	47
Çizelge 5.2 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların IR spektrumu verileri (ν cm ⁻¹).....	48
Çizelge 5.3 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ¹¹ B NMR verileri (<i>d</i> ₆ -DMSO, δ ppm).....	49
Çizelge 5.4 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ¹³ C NMR verileri (<i>d</i> ₆ -DMSO, δ ppm).....	51
Çizelge 5.5 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ¹ H NMR verileri (<i>d</i> ₆ -DMSO; δ ppm; <i>J</i> Hz; t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç:çoklu, y: yayvan pik).....	54
Çizelge 5.6 Disk difüzyon yöntemine göre 4-merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm).....	58
Çizelge 5.7 4-Merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri.....	60
Çizelge 6.1 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar.....	62

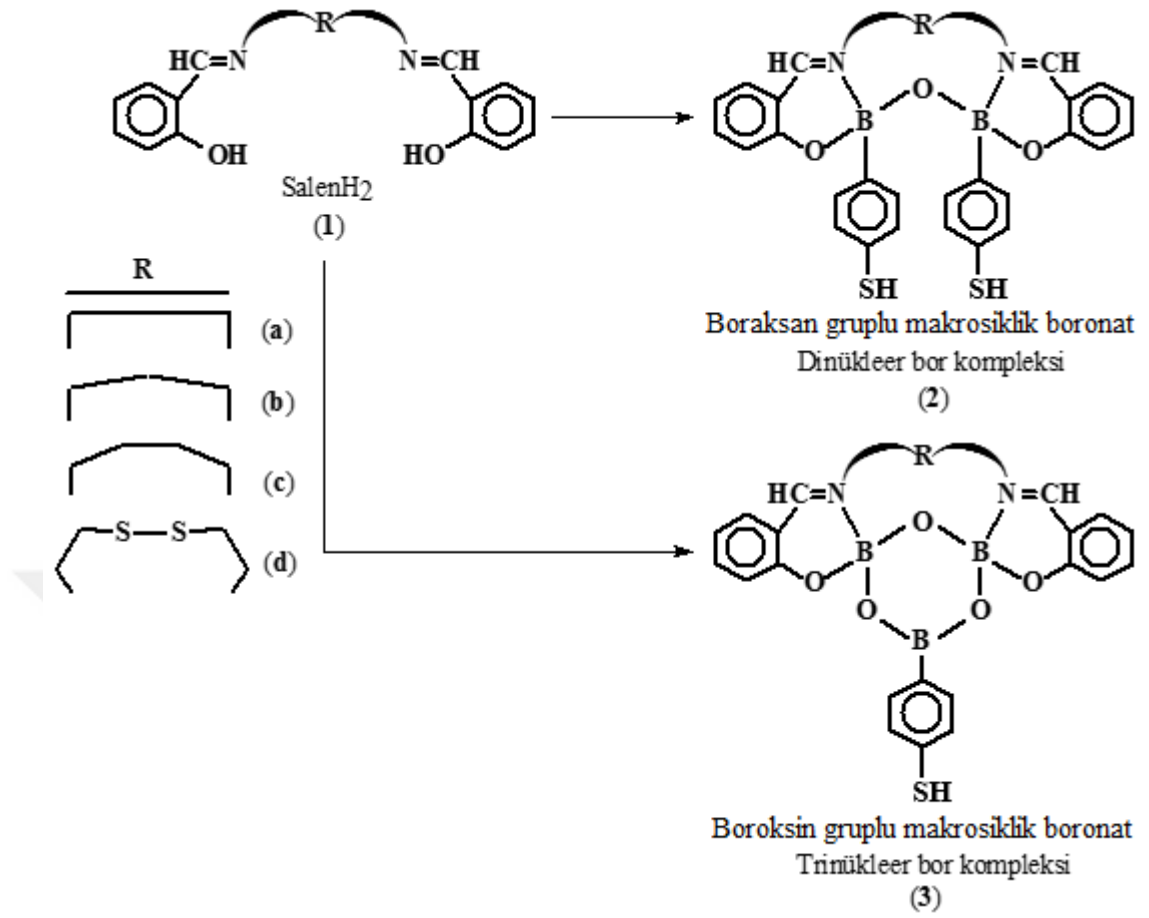
1. GİRİŞ

Boronik asitler $[(HO)_2BR]$, karbon atomu ile bor atomu arasında bağ bulunduran ve bor atomuna bağlı iki hidroksil ve bir R grubu (alkil, aril, alkenil veya alkinil grubu) içeren organobor bileşikleridir (Hall 2005). Boronik asitlerin en önemli özelliği, sp^2 hibritleşmesi yapan $(HO)_2BR$ borunun boş p orbitaline sahip olmasıdır. Bu özellik, boronik asitlerin Lewis asidi olarak davranmasına neden olmakta ve boronik asitleri sentetik uygulamalar için önemli ve reseptör, koruyucu grup olarak ve biyolojik açıdan çekici yapmaktadır. Boronik asitler, toksik olmadığından ve en son doğa dostu borik asite bozunduğundan yeşil bileşikler olarak kabul edilmektedir. Analogları olan karboksilik asitlere benzer şekilde boronik asitlerin de hidroksil gruplarının alkoksi ve ariloksi grupları ile yer değiştirmesi ile esterlerinin oluşumu gerçekleştirebilmektedir. Boronik asitlerin kovalent bağlar oluşturabilme yeteneğinin yanında hidrojen bağları oluşturma yeteneği de vardır. Hidrojen bağı yapan OH grupları, katı halde çok moleküllü yapıların oluşmasına neden olmaktadır (Hall 2005, 2006). R'nin aril grubu olduğu arilboronik asitler, boronik asitlerin en çok çalışılan türüdür. Arilboronik asitler; sentetik organik kimyada, malzeme kimyasında, biyoorganik kimyada, tıbbi kimyada ve kimyasal biyolojide çok önemli roller üstlenmektedir. Boronik asitlerin tedavi edici özelliği de kanıtlanmıştır (Rettig ve Trotter 1977). İlk boronik asit içeren anti-kanser ilaç, Velcade® ismi ile ticarileşmiş ve diğer anti-kanser ilaçlar ile birlikte kullanılmıştır. Boronik asitlerin tedavi amaçlı kullanılabileceğini gösteren bu durum, boronik asitlerin kimya ve tıpta önemli bileşikler sınıfına dahil edilmesine neden olmuştur (Adams ve Kauffman 2004). Çok sayıda boronik asit (örneğin 4-formilfenilboronik asit), Bor Nötron Yakalama Tedavisi [Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)] ile beyinde oluşan tümörlerin yok edilmesindeki potansiyel kullanımı için bor kaynakları olarak değerlendirilmektedir (Soloway vd. 1998).

Bor atomları, azot atomları ile koordine kovalent ve oksijen atomları ile güçlü kovalent bağlar oluşturmaktadır. Tez kapsamında sentezlenen $salenH_2$ bileşikler (1), iki oksijen atomu ve iki azot atomu içermektedir. Bu nedenle $salenH_2$ bileşikler (1), bor komplekslerini veya makrosiklik boronatları sentezlemek için uygun ligandlardır. $SalenH_2$ ligandlarının geçiş ve ana grup metalleri ile kompleks yapılar verdiği

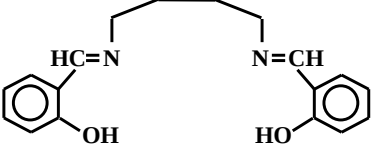
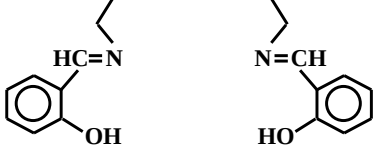
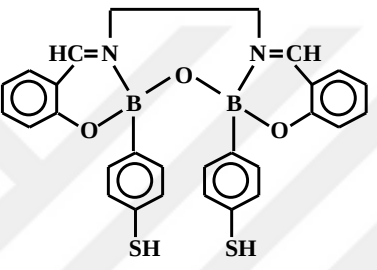
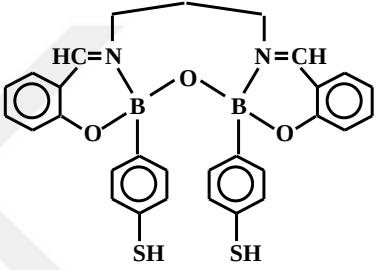
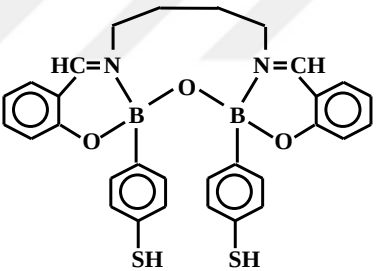
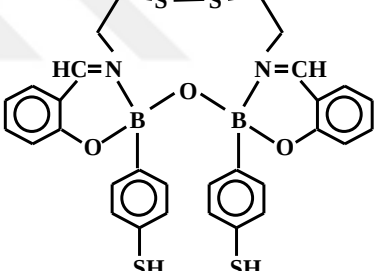
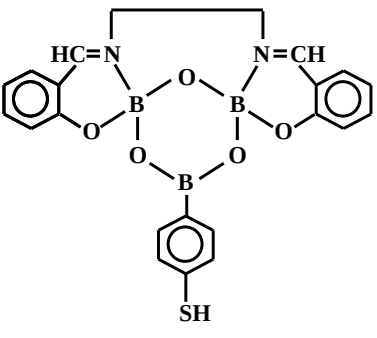
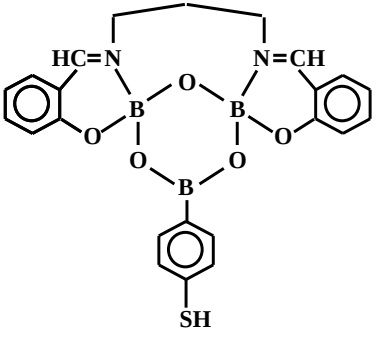
bilinmektedir. Özellikle salenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği kompleksler karşılaştırıldığında, borun salen kimyası nispeten keşfedilmemiş durumdadır.

Tez çalışmaları kapsamında elde edilen 4 salenH₂ ligandının (**1a-1d**) ve 4 dinükleer (**2a-2d**) ve 4 trinükleer (**3a-3d**) olmak üzere farklı iki mimari tipine sahip yeni makrosiklik boronatın genel formülü ve açık yapısı sırası ile Şekil 1.1 ve Çizelge 1.1’de sunuldu. Buna göre ilk olarak, salisilaldehitin kuru MeOH’de etandiamin, propandiamin ve bütandiamin ile ve kuru EtOH’de sistaminium diklorür ile kondenzasyon tepkimelerinden salenH₂ ligandları (**1a-1d**) hazırlandı. İkinci olarak, sentezlenen salenH₂ ligandları (**1a-1d**)’nin 4-merkaptofenilboronik asit ile toluen’de Dean-Stark aparatı kullanılarak tepkimesi sonucunda boraksan gruplu makrosiklik boronatlar (dinükleer bor kompleksleri) (**2a-2d**) sentezlendi. Üçüncü olarak, sentezlenen salenH₂ ligandları (**1a-1d**)’nin borik asit ile tepkimeye sokulması ve ardından elde edilen ürünün izole edilmeden asetonitril’de Dean-Stark aparatı kullanılarak 4-merkaptofenilboronik asit ile tepkimesinden boroksin gruplu makrosiklik boronatlar (trinükleer bor kompleksleri) (**3a-3d**) elde edildi. Dinükleer (**2a-2d**) ve trinükleer (**3a-3d**) makrosiklik boronatların karakterizasyonu MS, FT-IR, bir-boyutlu (1D) ¹¹B, ¹H ve ¹³C NMR ve iki-boyutlu (2D) HSQC yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. NMR, UV ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile bor komplekslerindeki stereoizomerizm ortaya konuldu. Ayrıca dinükleer (**2a-2d**) ve trinükleer (**3a-3d**) makrosiklik boronatların *Escherichia coli* (ATCC 35218) ve *Staphylococcus aureus* (MRSA)’a karşı anti-bakteriyel özellikleri araştırıldı.

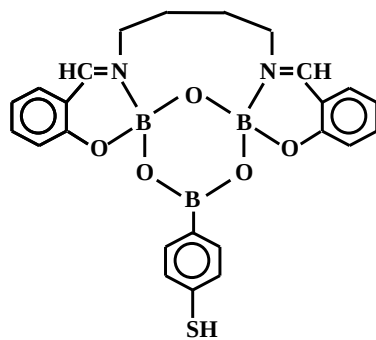


Şekil 1.1 Sentezlenen salenH₂ (1) ve dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların genel formülü

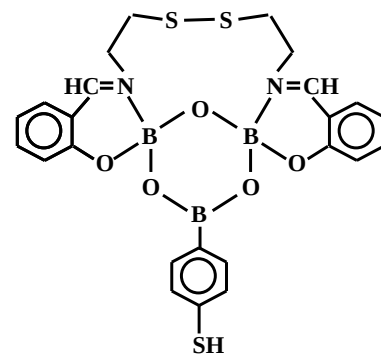
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı

Sınıfı	No	Açık Yapısı	No	Açık Yapısı
SalenH ₂	(1a)		(1b)	
	(1c)		(1d)	
Boraksan gruplu makrosiklik boronat (Dinükleer makrosiklik boronat) (Dinükleer bor kompleks)	(2a)		(2b)	
	(2c)		(2d)	
Boraksin gruplu makrosiklik boronat (Trinükleer makrosiklik)	(3a)		(3b)	

_____ (3c)



(3d)

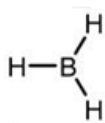


2. KAYNAK ÖZETLERİ VE KURAMSAL TEMELLER

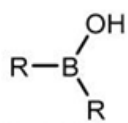
2.1 Boronik Asitler

2.1.1 Boronik asitlerin özellikleri

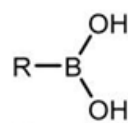
Çok sayıda organobor bileşiği (boran, borinik asit, boronik asit, borik asit ve boronik ester) bilinmektedir (Şekil 2.1) ancak, boronik asitler kimyada en çok çalışılan organobor bileşikleridir. Boronik asitler, bir R süstitüentine (R=alkenil, alkinil veya aril) ve iki hidroksil (OH) grubuna sahip ve genel formülü $[(HO)_2BR]$ ile ifade edilen bileşiklerdir (Hall, 2005, 2006). R'nin aril grubu olduğu boronik asitler, bu sınıfın en popüler tipidir ve arilboronik asitler olarak adlandırılmaktadır.



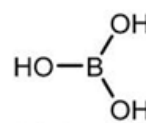
Boran



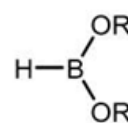
Borinik asit



Boronik asit



Borik asit



Boronik ester

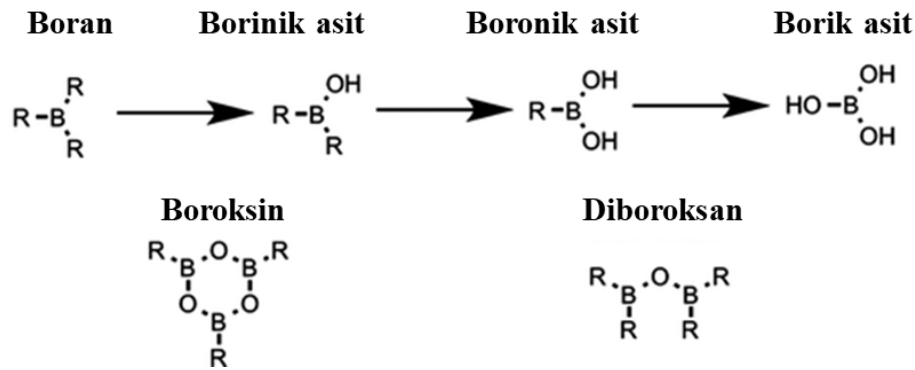
Şekil 2.1 Organobor bileşikleri

Boronik asilerde sp^2 hibritleşmesi yapan bor atomları, boş p orbitaline sahiptir ve altı değerlik elektronu ve iki elektron eksikliği ile düzlem üçgen geometriyi benimsemektedir (Brooks ve Sumerlin, 2016). Bor atomlarının sahip olduğu boş p-orbitali, boronik asitlerin Lewis asidi olmasına neden olmaktadır. Lewis asitleri olarak boronik asitler, florür veya

hidroksit anyonları gibi Lewis bazları ve azot veya oksijen atomlarına sahip ligandlar ile kompleksler veya katılma ürünleri oluşturabilmektedir. Boronik asitler, hidroksil grupları içeren ve biyolojik aktivite gösteren bileşikler ile tersinir kovalent bağlar oluşturarak bor komplekslerini, boronatları veya boronat esterlerini verebilmektedir. Boronik asitlerde sp^2 hibritleşmesi yapan bor atomları, bu bileşiklerde sp^3 hibritleşmesi yapmakta ve yüksüz düzlem üçgen yapıdan anyonik tetra-koordineli borat yapısına dönüşüm gerçekleşmektedir (António vd., 2019; Brooks ve Sumerlin 2016). Son zamanlarda Lewis asit-baz etkileşimi ile biyolojik aktif bileşikler ve bor atomu bir araya getirilmeye çalışılmakta ve oluşan ürünlerin bazı kanser türlerinin tedavisindeki potansiyel kullanımı araştırılmaktadır.

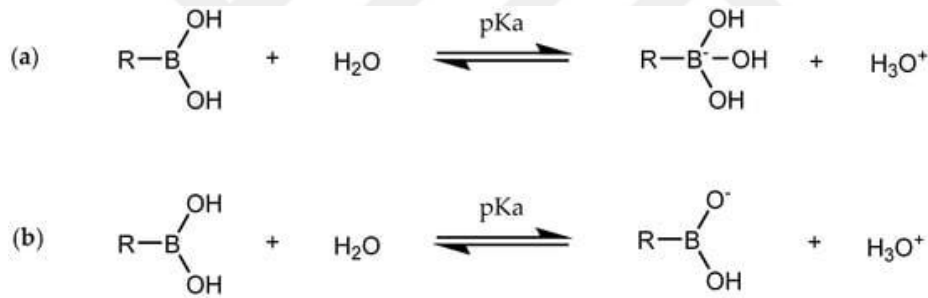
Boronik asitler, kolay sentezlenen, kararlı ve genellikle toksik olmayan bileşiklerdir. Boronik asitler, 1860'da Edward Frankland tarafından hazırlanmış ve sentetik kimyada yapı taşları ve ara ürünler olarak kullanılmıştır. İlk boronik asit, dietilçinkonun trietilborat ile tepkimesinden hazırlanmıştır. Tepkime sonrasında oluşan ve havaya oldukça duyarlı olan trietilboranın havada kademeli olarak oksitlenmesi sonucu etilboronik asit elde edilmiştir (Hall 2005, Silva vd. 2020).

Boranların ikinci yükseltgenme ürünleri olan boronik asitlerin hava oksijeni ile yükseltgenmeye karşı kararlılığı, boronik asitlerinkinden daha yüksektir (Şekil 2.2). Boranların üçüncü yükseltgenme ürünü olan borik asit ise oldukça kararlı ve insanlara zarar vermeyen bir bileşiktir (Hall 2005, 2006).



Şekil 2.2 Boran ve bir boronik asidin trimerik anhidriti olan boroksinlerden ve boronik asitlerin dimerik anhidriti olan diboroksanlardan hazırlanabilen çeşitli organobor bileşikler

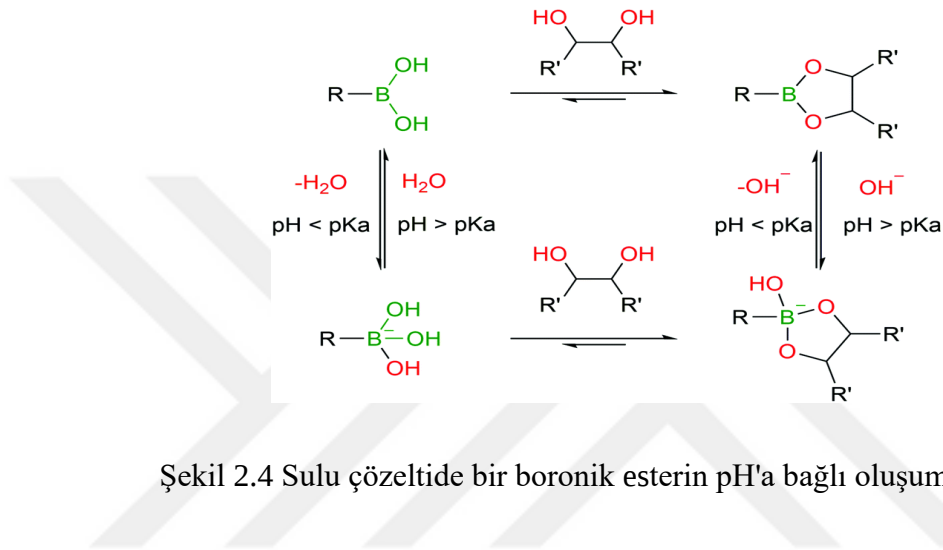
Boronik asitler, karboksilik asitlerin biyoizosterleri olarak kabul edilmektedir (Hall 2005, Silva vd. 2020). Bor ve karbon atomları arasında benzerlikler olmasına karşılık, boronik asitler ilginç fizikokimyasal ve elektronik özelliklere sahiptir. Boronik asitlerin pKa değerleri, 4 ile 10 arasında değişiklik göstermektedir (Şekil 2.3). Boronik asitler için gözlenen pKa değerleri, R süstitüentine bağlı olarak değişebilmektedir. R'nin aril grubu olduğu aril boronik asitler, R'nin alkil grubu olduğu alkil boronik asitlerden daha asidiktir. Aromatik bir boronik aside elektron çekici bir grubun bağlanması durumunda boronik asidin pKa değeri düşmekte, elektron verici bir grubun bağlanması durumunda ise boronik asidin pKa değeri artmaktadır (Brooks ve Sumerlin 2016, Silva vd. 2020).



Şekil 2.3 Sulu çözeltilerde boronik asitlerin iyonlaşma dengesi: (a) Lewis asidi olarak boronik asit, (b) Brønsted-Lowry asidi olarak boronik asit

Karboksilik asitlere benzer şekilde, boronik asitler, yaygın olarak 1,2- ve 1,3-dioller ile esterler oluşturabilmekte ve sakkaritler, glikoproteinler ve dopamin gibi biyolojik öneme sahip bileşikler ile boronat esterlerini verebilmektedir. Ester oluşumu çok verimli olabildiğinden, boronik asitler ve dioller çok sayıda yapının hazırlanmasında kullanılabilir (Zhu vd. 2005, Brooks ve Sumerlin 2016, Silva vd. 2020). Diol molekülleri nötral boronik asitler ve boronat anyonları ile esterler verebilmektedir. Nötral boronik asitlerden oluşan esterler, boronatlardan oluşan esterlere göre daha az hidrolitik kararlılığa sahiptir (Yoon ve Czarnik 1992, Cooper ve James 1998, Smith vd. 1998, Jabbour vd. 2004, Badugu vd. 2005, Aharoni vd. 2008).

Hem Lewis bazları hem de dioller ile tersinir kompleksler oluşturma yeteneği (Şekil 2.4), çeşitli analitlerin gerçek zamanlı moleküler tanınmasına izin vermektedir. Bu bakımdan boronik asitler, sensör olarak değerlendirilmektedir (Jin vd. 2010). Ayrıca boronik asitlerin bu özelliği, terapötik uygulamalarda kullanılabilecek boronik asit içeren yeni bileşiklerin oluşturulması için oldukça ilgi çekicidir (Zhu vd. 2005, Gray ve Houston 2002, Dai vd. 2010, Cambre ve Sumerlin 2011, António vd. 2019).



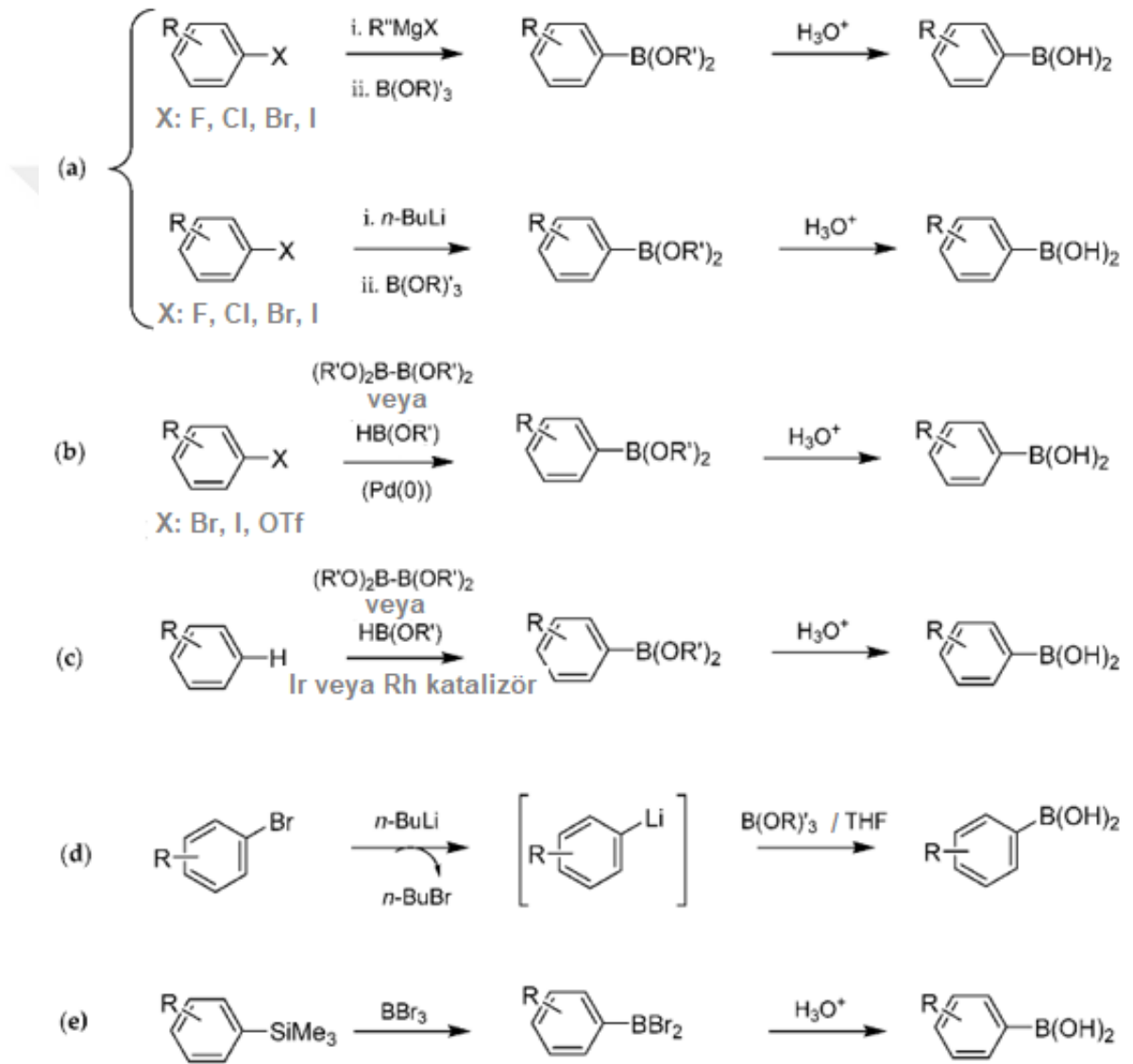
Şekil 2.4 Sulu çözeltide bir boronik ester pH'a bağlı oluşum dengesi

Boronik esterler, serbest boronik asitlerden daha düşük bir pKa değerine sahip olduğundan diollerin boronik asitlere bağlanması, dengeyi nötral türlerden anyonik bir boronat esterinin oluşumuna doğru kaydırabilir. İyonlaşmadaki bu kayma genellikle çözünürlük, floresan yoğunluğu veya çapraz bağ yoğunluğu gibi bazı ölçülebilir özelliklerde eşzamanlı bir kayma ile sonuçlanmaktadır (Yoon ve Czarnik 1992, Cooper ve James 1998, Badugu vd. 2005).

2.1.2 Boronik asitlerin sentezi

Arilboronik asitlerin sentezinde kullanılan yöntemler Şekil 2.5'te özetlenmiştir. Arilboronik asit bileşiklerinin sentezlenmesi için kullanılan ilk yöntem Grignard reaktifleri ve aril halojenürlerden yola çıkılarak oluşan arilmetal ara maddelerinin düşük sıcaklıkta borat esterlerine elektrofilik olarak tutulmasıdır (Şekil 2.5a). Bu tepkime, fenilmagnezyum bromür'ün metilborat ile etkileştirilmesini içermektedir. Ancak,

tepkimenin verimi oldukça düşüktür. Bu tepkimeye göre arilboronik asitler Grignard reaktiflerinin kullanımının yanı sıra lityum-halojen değişimi yoluyla da hazırlanabilmektedir. Arilboronik asitler ayrıca aril silanların ve stannanların transmetalasyonu (Şekil 2.5e), aril halojenürlerin diboronik asit reaktifleri ile geçiş metali katalizli bağlanması (Şekil 2.5b) ve geçiş metali katalizli aromatik C-H işlevlendirmesi ile doğrudan borilasyon (Şekil 2.5c) gibi yöntemler ile de elde edilebilmektedir (Miyaura ve Suzuki 1995, Hall 2005, 2006).



Şekil 2.5 Arilboronik asitlerin sentezinde kullanılan yöntemler: (a) Grignard reaktifleri kullanılarak veya lityum-halojen değişimi yoluyla aril halojenürlerden borat esterlerle arilmetal ara maddelerinin elektrofilik olarak tutulması, (b) Aril halojenürlerin diboronik asit bileşikleri ile tepkimesi, (c) Geçiş metali katalizli

aromatik C-H işlevselleştirmesi ile doğrudan borilasyon, (d) Bromür-lityum değişim tepkimesi, (e) Aril silanların ve stannanların transmetalasyonu

Diboronik asitlerin aromatik halojenürler ile tepkimesi (Şekil 2.5b), diborilpinakolat (B2pin2) gibi diboronil esterlerin paladyum katalizi altında arilbromürler, iyodürler ve triflatlarla çapraz bağlanmasına dayanmaktadır ve bu tepkime Miyaura ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Bu tepkimeden yararlanılarak arilboronik asitlerin sentezlenmesinde karşılaşılan en büyük problem diboronik asitlerin çok pahalı olmasıdır. Alternatif olarak, diboronik asitler yerine pinakolboran kullanılabilmektedir (Hall 2005, Miyaura ve Suzuki 1995, Quach ve Batey 2003).

Fenil halkalarının doğrudan borilasyonu (Şekil 2.5c), fenilboronik asitlerin sentezi için ucuz bir yöntemdir. Bu tepkimede, dialkoksiboranların diboronil esterleri, diboronik asit bileşikleri olarak kullanılabilmektedir. Arzu edilen bileşiği sentezleyebilmek için iridyum veya rodyum gibi bir katalizöre ihtiyaç vardır (Miyaura ve Suzuki 1995, Sakuma vd. 2000).

Aromatik silanların ve stannanların transmetalasyonunda (Şekil 2.5e), trialkil aril silanlar ve stannanlar bir bor halojenür ile transmetallenmekte ve sonrasında asidik hidrolize uğrayan ve nispeten basit fenilboronik asitlerin oluşumunu sağlayan bir arilbor dibromür bileşiği elde edilmektedir (Miyaura ve Suzuki 1995, Hall 2005).

2.1.3 Boronik asitlerin uygulama alanları

Son zamanlarda boronik asit bileşiklerine artan bir ilgi vardır. Bu ilgi, boronik asitlerin farmasötik bileşikler olmasından ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Arilboronik asitler; sentetik organik kimyada, malzeme kimyasında, biyoorganik kimyada, tıbbi kimyada ve kimyasal biyolojide çok önemli roller üstlenmektedir.

Sentetik organik kimyada; Suzuki-Miyaura tepkimelerinde (Miyaura ve Suzuki 1995), heteroatom içeren fonksiyonel bir grup ile aromatik fonksiyonelleştirmede (örneğin aminasyon gibi) (Quach ve Batey 2003), diollerin korunmasında (Ferrier 1978, Duggan ve Tyndall 2002), Diels-Alder tepkimelerinde (Ishihara vd. 1993), bakır katalizli azid-alkin siklo katılma (CuAAC) tepkimelerinde (Dai vd. 2010), amino asitlerin asimetrik sentezinde (Petasis ve Zavialov 1997), aldehitlerin seçici olarak indirgenmesinde (Yu ve Wang 2001), karboksilik asitlerin aktivasyonunda (Latta vd. 2001, Yang vd. 2002), geçiş metali katalizli asimetrik konjugat ilavelerinde (Sakuma vd. 2000), karbonil ve imin gruplarına katılma tepkimelerinde, organik sentezlerde (Currie vd. 2000), α -amino asitlerin ve β -amino alkol türevlerinin sentezi için üç bileşenli bor-Mannich tepkimesinde (Petasis ve Akritopoulou 1993) ve oksidatif ipso-süstitüsyon yöntemlerinde {halojenasyon (Thiebes vd. 1998), nitrasyon (Salzbrunn vd. 2000), fenollerin yükseltgenmesi (Hawthorne 1957, Webb ve Levy 1995), azidasyon (Morgan ve Pinhey 1990)} kullanılmaktadır.

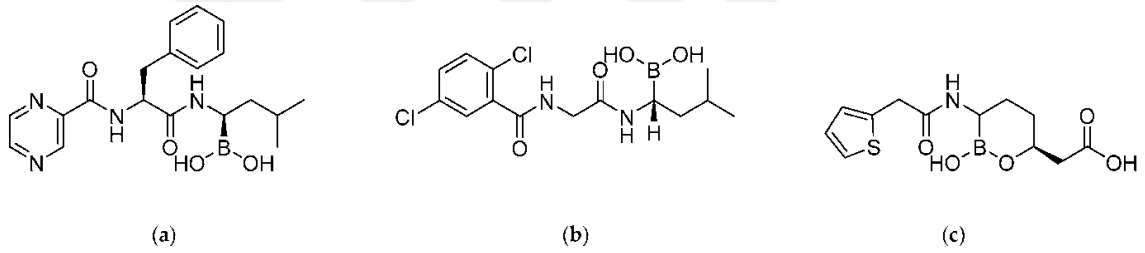
Malzeme kimyasında; kristal mühendisliğinde (Braga vd. 2003), tersinir özelliklere sahip polimerlerin oluşturulmasında (Niu vd. 2005), değişik molekül yapılarının inşa edilmesinde (Davis vd. 2001), nanoyapıların fonksiyonlandırılmasında (Cannizzo vd. 2005), glikosile edilmiş türevlerin ayırma ve saflaştırma işlemlerinde (Mallia vd. 1981) ve kontrollü ilaç salımında (Kitano vd. 1992), önemlidir. Biyoorganik kimyada; karbonhidratlar (Yoon ve Czarnik 1992), amino asitler (Smith vd. 1998), amino alkoller (Aharoni vd. 2008, Jabbour vd. 2004), siyanürler (Badugu vd. 2005), florür (Cooper vd. 1998) ve α -hidroksi asitler (Gray ve Houston 2002, Zhu vd. 2005) için sensörlerin tasarımı ve sentezinde ve analitlerin algılanması ve tespiti, sinyal yollarına müdahale, enzim inhibisyonu ve hücre ileme sistemleri gibi amaçlar doğrultusunda biyokimyasal araçlar olarak (Whyte vd. 2013) kullanılmaktadır.

Tıbbi kimyada; BNCT’de (Soloway vd. 1998), hidrolitik enzim inhibitörlerinin hazırlanmasında, çevreyi algılama sisteminin (quorum sensing) inhibisyonunda (Ni vd. 2009), antifungal ajan geliştirilmesinde (Baker vd. 2006) ve diğer enzimlerin inhibisyonunda (Jin vd. 2010) önemlidir. Arilboronik asitler, lipaz ve proteaz gibi yağların hidrolizinden sorumlu enzimleri bloke ederek lipitlerin sindirim sistemindeki

emiliminin ve dolayısı ile vücut kompozisyonundaki lipit miktarının azalmasına neden olmaktadır (Cambre ve Sumerlin 2011). Bu nedenle arilboronik asitlerin obezite ile mücadele etmede kullanılabileceği öngörülmektedir. Enzim inhibitörleri olarak boronik asitler peptidazlar/proteazlar, proteazomlar, arginaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve ayrıca transpeptidazların enzim inhibitörlerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (Myung vd. 2001, Yang vd. 2003). Alkil veya arilboronik asitlerin serin proteaz inhibitörleri olarak kabul edildiği zamandan (Lienhard ve Koehler 1971, Matthews vd. 1975, Philipp ve Bender 1971) günümüze kadar uygun peptit dizisine sahip birçok boronik asit bileşiği, daha güçlü ve seçici inhibitörlerin geliştirilmesi için tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Hiratake ve Oda 1997). Aldehit bazlı hidrolitik enzim inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, boronik asitler anyonik sp^3 formlarına kolayca dönüştürülebildiğinden daha avantajlı görünmektedir (Matteson vd. 1981). Boronik asitlerin insülin için geri besleme kontrollü dağıtım sistemlerinin geliştirilmesindeki potansiyel uygulaması büyük önem taşımaktadır (Kitano vd. 1992). Bu tip bir uygulama için ideal kontrol sinyali glikoz konsantrasyonudur. Boronik asitler, örneğin şeker gibi diol bileşikleri ile tersinir kompleksler oluşturabilmektedir (Lorand ve Edwards 1959, Springsteen ve Wang 2002). Bu nedenle, geçirgenlik değişiklikleri ile glikoz konsantrasyonunun değişimine cevap verebilecek polimerlerin hazırlamasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu tür geçirgenlik değişiklikleri, polimer kapsüllemeyen insülin salınımını kontrol etmek için kullanılabilmektedir (Yang vd. 2003). Ayrıca boronik asitler, sakkarit sensörleri (James vd. 1996, Wang vd. 2002, Yoon ve Czarnik 1992) olarak kullanılmakta ve antikör hücre yüzeyi polisakkaritlerini taklit etmektedir (Sugasaki vd. 2001).

Diğer taraftan Velcade olarak da bilinen Bortezomib (Şekil 2.6a), 2003 yılında Gıda ve İlaç İdaresi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] ve 2004 yılında Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)] tarafından onaylanan ilk boronik asit içeren ilaçtır. Bu ilaç, ilk proteazom inhibitörüdür ve multipl miyelomun ve malignant hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Proteozomlar, hücrelerin işlevini ve büyümesini düzenleyen önemli bir enzimdir. Proteozom inhibitörleri, proteozomların aktivitesini önlemektedir. Proteozom aktivitesinin inhibisyonu, kanser tedavisinde oldukça önemlidir. Kanserli hücreleri yok eden proteinler, çok hızlı bozunmaktadır.

Bortezomib, bu süreci ortadan kaldırmakta ve bu proteinlerin kanserli hücreleri öldürmesine neden olmaktadır. Velcade'ın onayından sonra Tıbbi Kimya'da boronik asitlere olan ilgi yıllar içinde artmış ve ilaç otoriteleri tarafından onaylanmış iksazomib (Şekil 2.6b) ve vaborbaktam (Şekil 2.6c) adlı iki ilaç daha keşfedilmiştir (Adams vd. 1999, Adams 2001, Elliott ve Ross 2001, Adams ve Kauffman 2004, Hall 2005, António vd. 2019, Trippier ve McGuigan 2010). FDA ve EMA tarafından sırasıyla 2015 ve 2016'da onaylanan bir N-dipeptidil boronik asit olan Iksazomib (Şekil 2.6b), bortezomibe benzer şekilde multipl miyelomun tedavisinde kullanılmaktadır (Hall 2005, Ni vd. 2009, Sharma ve Sharma 2015). Vaborbaktam (Şekil 2.6c) ise 2017'de FDA ve 2018'de EMA tarafından onaylanmıştır. Bir β -laktamaz inhibitörü olan bu halkalı boronik asit, idrar, karın ve akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmıştır (Adams 2001, Elliott ve Ross 2001, Hall 2005, Baker ve Akama 2006, Baker ve Zhang 2006).



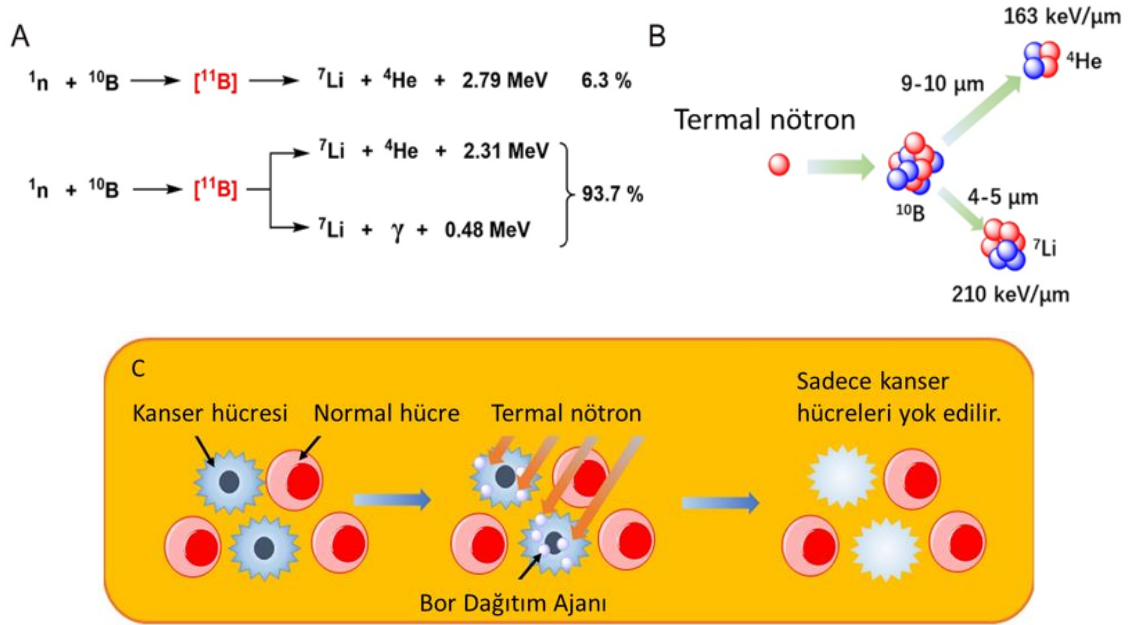
Şekil 2.6 FDA ve EMA tarafından onaylanan boronik asit içeren ilaçlar: (a) Bortezomib, (b) Iksazomib, (c) Vaborbaktam

Ayrıca Temmuz 2014'te FDA tarafından ilk oksoborol antifungal ajan olarak onaylanan Kerydin® (Tavaborole), el ve ayak tırnaklarında oluşan bir mantar hastalığı olan onikomikoz tedavisinde ilaç olarak pazarlanmaktadır (Sharma ve Sharma 2015).

2.1.4 BNCT

1932'de Chadwick nötronu keşfetmiş (Chadwick 1932) ve nötronun keşfinden kısa bir süre sonra 1935 yılında Taylor ve Goldhaber, $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ tepkimesi üzerine bir makale yayımlamıştır. 1936 yılında Locher, kanser tedavisinde nötron yakalama tepkimesinin

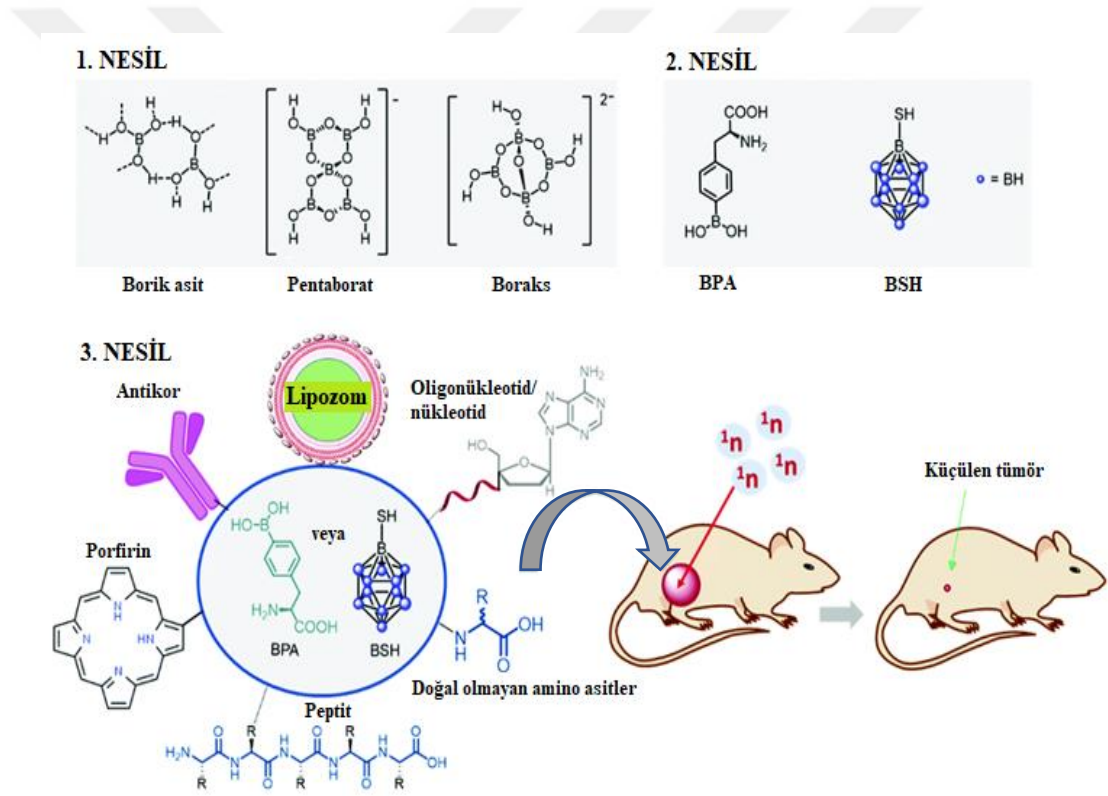
kullanımına ilişkin bir makale yayımlamıştır. 1940 yılında Kruger, BNCT ile ilgili ilk deneyleri yayımlamıştır. Kruger deneylerinde tümörleri *in vitro* olarak borik asit ve nötron ışınları ile tedavi etmiştir. Erken biyolojik deneylerden on yıl sonra insanlarda ilk klinik uygulamalar gerçekleştirilmiştir (Kruger 1940, Soloway vd. 1998, Dymova vd. 2020, Malouff vd. 2021). Günümüzde bor içeren çok sayıda bileşik, BNCT ajanları olarak araştırılmaktadır. BNCT, bir nötron ile ışınlama üzerine parçacıklar oluşturan bor-10 izotopunun özelliğine dayanmaktadır (Şekil 2.7). Oluşan parçacıklar birkaç milimetre ilerleyip daha uzak mesafelere gidemediğinden, radyasyon tedavisi için idealdir. Belirli bir tümörün BNCT yöntemi ile tedavisi için yüksek bor içeriğine sahip bileşiklerin araştırılması hedeflenmektedir (Spielvogel vd. 1991, Soloway vd. 1998, Sauerwein ve Moss 2009).



Şekil 2.7 (A) Bor-10 izotopunun nötron ile nükleer tepkimesinden oluşan parçacıklar ve yüksek enerji, (B) BNCT'nin mekanizması, (C) BNCT ile tümör hücrelerinin seçimli olarak yok edilmesi

BNCT ile tedavi, nükleer bir tepkimeye dayanmaktadır. Borun kararlı izotopu olan ^{10}B izotopuna termal nötronlar (düşük enerjili) ışınlandığında, Helyum-4 (4He , α) ve Lityum-7 (7Li) parçacıkları oluşmaktadır. Bu parçacıklar oluşurken büyük bir enerji açığa çıkmaktadır. Bu enerji sayesinde kanserli hücreler yok edilmektedir. ^{10}B izotopunun parçalanması sonucu oluşan 4He ve 7Li parçacıkları, yüksek doğrusal enerji aktarım

(linear energy transfer) özelliğine sahiptir. ^4He parçacığı yaklaşık 1.47 MeV ve ^7Li parçacığı yaklaşık 0.84 MeV enerji aktarmaktadır. Bu parçacıklar hücre içerisinde yaklaşık bir hücrenin çapı kadar ilerleyerek (Şekil 2.7A) yaklaşık 4.5-10 μm yol katetmektedir. Böylece çok uzak mesafelere gitmeden hücre boyutunda taşınan enerji ile sağlıklı hücreler zarar görmemekte sadece kanserli hücrelerin ölmesini sağlamakta ve kanserli hücrelerin yeniden üremesine engel olunmaktadır. Bu nedenle BNCT özellikle beyin kanserlerinin tedavisinde tümörlü hücreler seçimli olarak yok edildiği için ve sağlıklı hücrelerin zararı minimum düzeyde olduğu için tercih nedeni olabilmektedir. Şekil 2.8’de BNCT’de kullanılan 1., 2. ve 3. nesil bor bileşikler görülmektedir (Trippier ve McGuigan 2010, Dymova vd. 2020, Malouff vd. 2021, Wang vd. 2022).



Şekil 2.8 BNCT uygulamasında kullanılan 1., 2. ve 3. nesil bor bileşikler

2.1.5 Organik sentezlerde Brønsted-Lewis asit katalizörleri olarak boronik asitler

Borun üç bağ yaptığı bor bileşikler, bor atomları boş bir p orbitaline sahip olduğundan Lewis asiti olarak davranmaktadır. Genel olarak, BX_3 ($\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OCOR}, \text{OTf}$) gibi

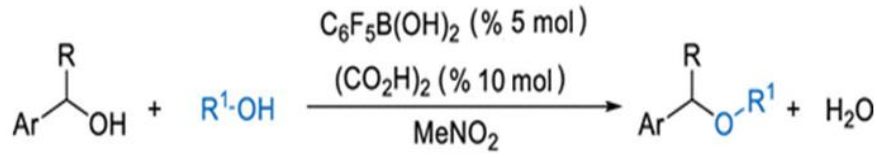
klasik bor Lewis asitleri, susuz ortamda kullanılmaktadır. Çünkü az miktarda su, bu bileşiklerin hızla ayrışmasına veya deaktivasyonuna neden olmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak için son zamanlarda aromatik gruplar içeren $Ar_nB(OH)_{n-3}$ ($n=1-3$) bor bileşiklerinin yeni katalizörler olarak potansiyeli gösterilmiştir. Örneğin 3,5- $(CF_3)_2C_6H_3B(OH)_2$, ticari olarak temin edilebilen, termal olarak kararlı, suya dayanıklı bir boronik asittir. Arilboronik asitler ve diarilboronik asitler, Lewis asiti olmanın yanı sıra Brønsted asiti olarak da davranmaktadır (Hall 2005,2006, Ishihara 2005).

Son zamanlarda arilboronik asitler, B-atomuna bağlı hidroksil gruplarının hem elektrofil hem de nükleofil olarak kullanılabilmesi nedeni ile katalizörler olarak dikkat çekmektedir. Boronik asitler, çok çeşitli alanlardaki kullanılabilirlikleri ve düşük toksisiteyi nedeniyle yine katalizörler olarak artan bir ilgiye sahiptir. Özellikle arilboronik asitlerin $C(sp^3)-OH$ bağının iyonlaşmasıyla $C-C$ bağının oluşumunda alkollerin aktivasyonu için kullanılması önemlidir. Bu bağlamda dehidratif Friedel-Crafts alkilasyonu, detaylı bir şekilde araştırılmıştır (Şekil 2.9). McCubbin ve Hall'ın ufuk açıcı çalışması, elektron eksikliği olan arilboronik asitlerin, elektrofil olarak allilik veya benzilik alkoller kullanılarak Friedel-Crafts'ın elektronca zengin arenlerin ve heteroareenlerin alkilasyonunu katalize ettiğini göstermiştir (McCubbin ve Krokhin 2010, Wang vd. 2013, Estopiñá-Durán vd. 2020). Perfloropinakol'ün yanında tepkimede katalizör olarak 2,3,4,5-tetraflorofenilboronik asit bileşiğinin kullanılması ile elektron eksikliği olan arenlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca arilboronik asit katalizi, tersiyer allilik alkoller kullanılarak aldehitlerin enantiyoselektif α -alkilasyonu için enamin katalizi ile birleştirilebilir. Alkollerin katalitik arilboronik asit aktivasyonu ile $C-C$ bağı oluşumu, divinil alkollerin dehidratif Nazarov siklizasyon tepkimesi ve indolil alkollerin iyonizasyonuna götüren [4+3] siklo ilavelerini içermektedir (Hall 2005, Ishihara 2005, McCubbin ve Krokhin 2010, Wang vd. 2013, Estopiñá-Durán vd. 2020).

a) Dehidratif Friedel-Crafts alkilasyonu

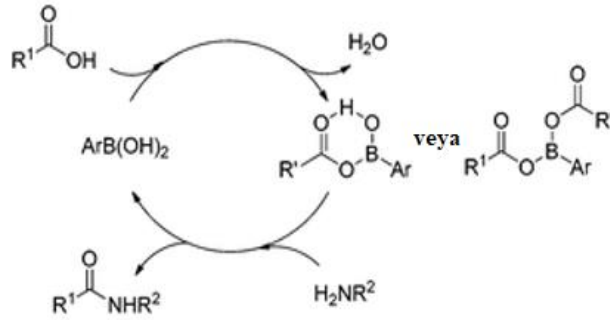


b) Dehidrasyonlu eterleştirme

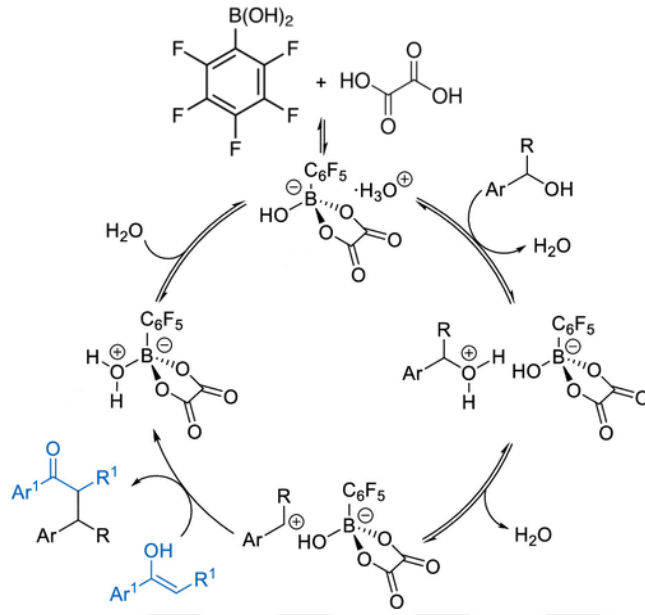


Şekil 2.9 a) Dehidratif Friedel-Crafts alkilasyonu, b) Dehidratif eterifikasyon

Örneğin 3,4,5-F₃C₆H₂B(OH)₂ ve 3,5-(CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂ gibi elektron çekici gruplar içeren arilboronik asitlerin, karboksilik asitlerin aminlerle amidasyonunda oldukça etkili katalizörler olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.10) (Ishihara 2005, Estopiñá-Durán vd. 2020). Pentafluorofenilboronik asit ve oksalik asit'in sekonder alkolden bir ara benzilik karbokatyon oluşumu yoluyla S_N¹ tipi reaktiviteyi teşvik etmek için güçlü bir Brønsted asidi görevi gören hidratlı boronat esterini [F₅C₆B(OH)C₂O₄]⁻[H₃O]⁺ verdiği görülmüştür (Şekil 2.11). Dehidratif C-alkilasyon işlemi için olası bir katalitik çevrim Şekil 2.11'de görülmektedir. Çözelti ortamında, pentafluorofenilboronik asit ve oksalik asit, Brønsted asidi olarak davranan hidratlı boronat ile dinamik dengededir. Bu Brønsted asidi, sekonder benzil alkolü protonlamak için kullanılmıştır (Estopiñá-Durán vd. 2020).



Şekil 2.10 Arilboronik asit katalizli amidasyon tepkimesi



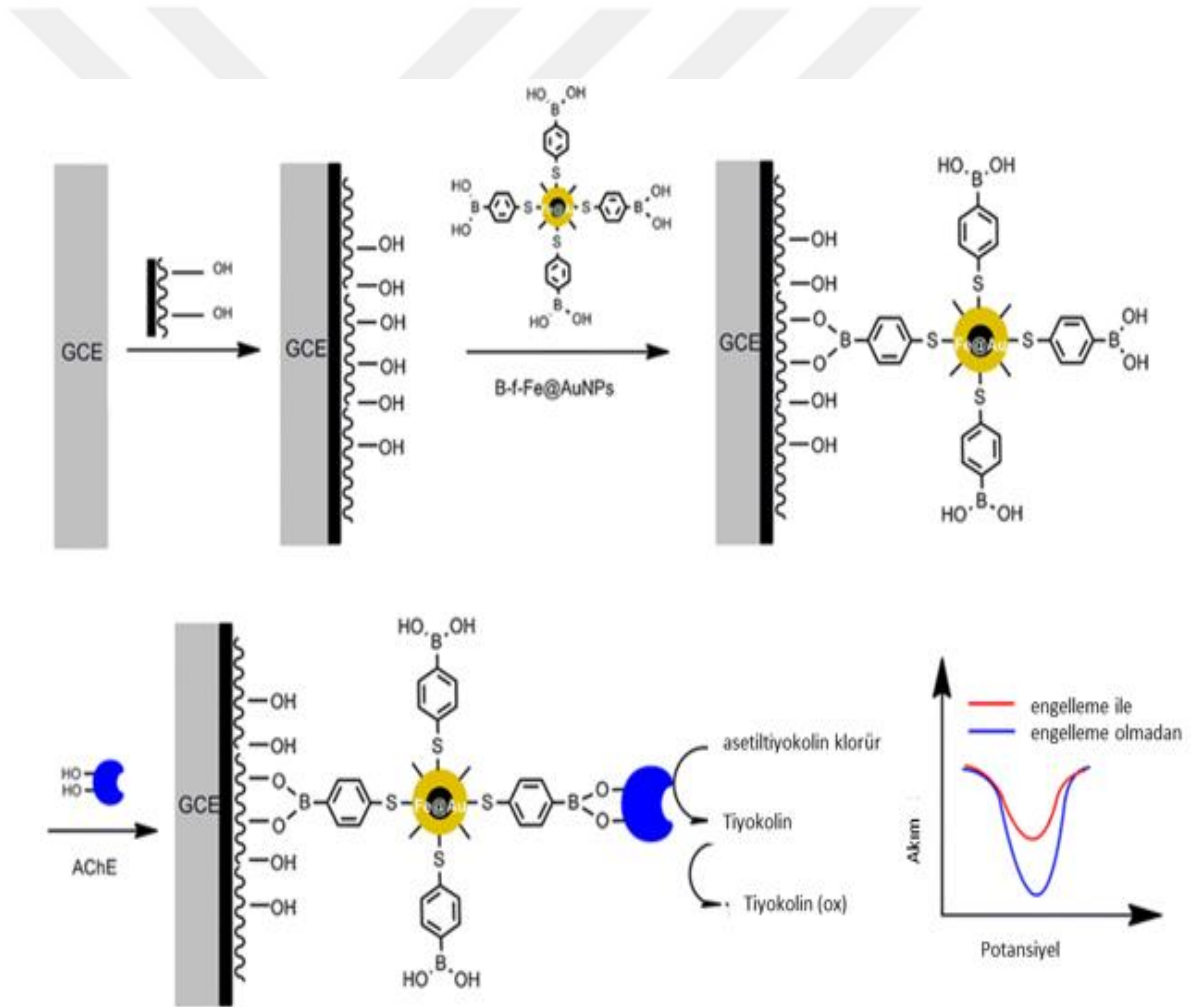
Şekil 2.11 Muhtemel katalitik çevrim

2.1.6 Biyosensörler olarak boronik asitler

Bor, komşu (1,2) veya (1,3) di-Lewis baz donörleri (alkoller veya aminler) içeren şekerler ve amino asitler ile tersinir kovalent kompleksler oluşturabilir. Boronik asitlerin pKa değeri 8 ile 10 arasında değişmektedir. Bu durum boronik asitlerin fizyolojik koşullarda protonlanmış olarak kalmasını sağlamaktadır (Hall 2005, 2006, James vd. 2006). Boronik asitler, hem biyolojik sistemleri araştırmak hem de diyabet gibi hastalıkları belirlemek için sakkarit bağlayıcıları olarak büyük ilgi görmektedir (Chang vd. 2004, Ni vd. 2009, Jin vd. 2010). Buna dayanarak boronik asit kimyası, glikoproteinler, glikosile edilmiş peptidler ve enzimler gibi *cis*-diol içeren biyomolekülleri seçici olarak yakalamak ve ayırmak için afinite kromatografisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Yoon ve Czarnik 1992, Smith vd. 1998). Son zamanlarda, karbonhidrat bağlayıcı ajanların kullanımı, HIV virüsü gibi yüksek oranda glikosile edilmiş zarflı virüslerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi için potansiyel bir terapötik yol olarak önerilmektedir (Trippier ve McGuigan 2010, Dong vd. 2012).

Glikoprotein asetilkolinesteraz ve boronik asit ile fonksiyonlandırılmış Fe@Au manyetik nanopartiküller (B-f-Fe@AuNP'ler) arasındaki spesifik bağlanmaya dayanan

asetilkolinesteraz biyosensörü geliştirilmiştir. Bunun için aljinat-grafen kompozit modifiye elektrot ilk olarak substrat (GR-SA) olarak hazırlanmıştır. Daha sonra, biyoyumlu boronik asit fonksiyonelleştirilmiş Fe@Au manyetik nanopartiküller, aljinatın *cis*-diol'ü ile Fe@Au nanopartikülleri üzerindeki boronik asit grubu arasındaki kovalent bağ ile sabitlenmiştir. Asetilkolinesteraz daha sonra asetilkolinesterazın glikosili ile boronik asit grubu arasındaki bağ yoluyla immobilize edilmiştir (Şekil 2.12). Elde edilen biyosensörün asetiltiyokolin klorüre karşı yüksek hassasiyet ve hızlı tepki gösterdiği bildirilmiştir. Enzim inhibisyonuna dayanarak karbamat pestisit, model bileşik olarak Furadan® ticari ismi ile bilinen Carbofuran kullanılarak tespit edilmiştir (Aharoni vd. 2008, Dong vd. 2012).

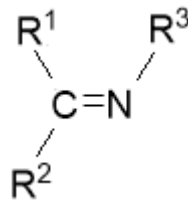


Şekil 2.12 Biyosensörün hazırlanma süreçlerinin ve prensibinin şematik gösterimi

2.2 Schiff Bazları

Schiff bazları, bir aldehit veya ketonun karbonil grubunun (C=O) primer bir amin ile etkileşmesi sonucu oluşan kondenzasyon ürünleridir. Schiff bazları, yapılarında bulunan C=N grubu nedeni ile iminler ya da azometin bileşikleri olarak da bilinmektedir. İlk olarak 1864 yılında Hugo Schiff tarafından rapor edildi ve bundan böyle onun adı Schiff olarak anıldı. Schiff bazları için genel formül $R^3N=CR^1R^2$ şeklindedir (Şekil 2.13). Bu genel formülde R^1 , R^2 ve/veya R^3 grupları alkil, aril, heteroaril veya sikloalkil grupları olabilmektedir (Pfeiffer ve Breith 1993, Atwood ve Harvey 2001, Hameed vd. 2017). Schiff bazları asidik ortamda hidroliz olarak kendisini oluşturan amin ve karbonil bileşiğine ayrılmaktadır. Azot atomuna elektronegatif bir grubun bağlı olması, Schiff bazının kararlılığını artırmaktadır.

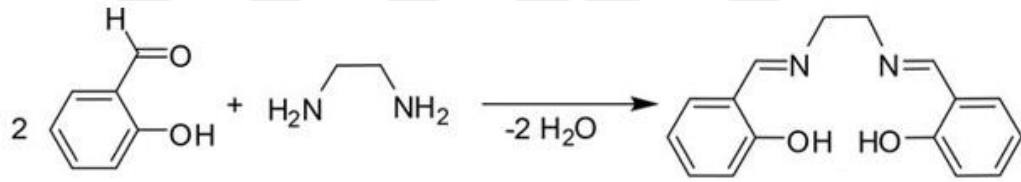
Yapısındaki imin bağı (-C=N-) nedeni ile Schiff bazları geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir. Schiff bazları antifungal, antibakteriyel, antimalaryal, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antiviral ve antipiretik özellikler göstermektedir (Da Silva vd. 2011). İmin bağındaki elektrofilik karbon ve nükleofilik azot atomları, farklı nükleofillere ve elektrofillere bağlanarak DNA replikasyonunu inhibe etmektedir (Da Silva vd. 2011, Hameed vd. 2017). Ayrıca Schiff bazları katalizörler, boya ve pigmentler, polimer stabilizatörleri ve organik sentezlerde ara ürünler olarak kullanılmaktadır. Schiff bazları metal iyonları ile koordinasyon bileşikleri oluşturmak için ligand olarak davranmaktadır. Schiff bazlarının, lantanitlerin yanı sıra tüm d-blok metalleri ile kompleksler oluşturduğu bilinmektedir.



Şekil 2.13 Schiff bazlarının genel yapısı

2.3 SalenH₂ Ligandları

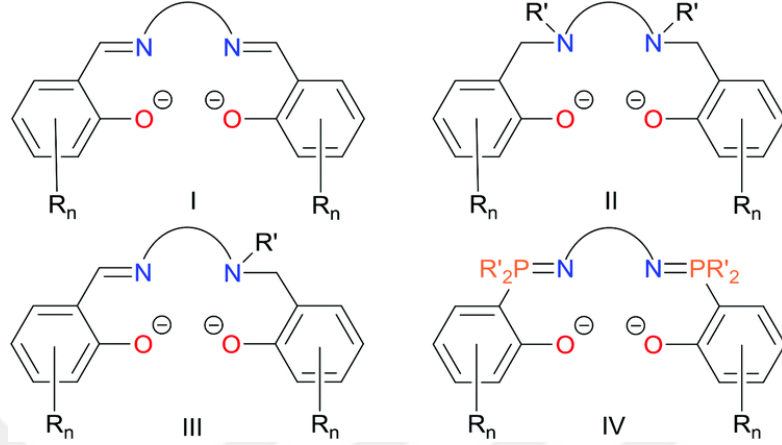
N,N'-bis(salisiliden)etilendiamin isminden türemiş bir kısaltma olan salen kelimesi, iki imin [azometin (HC=N)] grubu içeren bisimin'leri ifade etmek için kullanılmaktadır (Baleizao ve Garcia 2006). SalenH₂ ligandlarının genel formülü [HOArCH=N-(CH₂)_n-N=CHArOH, n=2-4] şeklinde gösterilmektedir. İki oksijen ve iki azot atomu ile tetradentat ligandlar olan salenH₂ bileşikleri, iki azometin bağına sahiptir ve aldehitlerin diaminler ile kondenzasyon tepkimesinden hazırlanmaktadır (Pfeiffer ve Breith 1993, Da Silva vd. 2011, Hameed vd. 2017, Asatkar vd. 2020). İlk salenH₂ ligandı, 2 ekivalent salisilaldehit'in 1 ekivalent etilendiamin ile kondenzasyonundan sentezlenmiştir (Şekil 2.14) (Dubsky ve Sokol 1931). Bu tepkimede olduğu gibi diğer salenH₂ ligandlarının da sentezi için herhangi bir katalizöre ihtiyaç duyulmamaktadır ancak bazen ürünler tersinir bir şekilde hidroliz olabilmektedir. Hidrolizi önlemek için kondenzasyon tepkimesi sırasında açığa çıkan su moleküllerinin uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle dehidrasyon ajanları veya Dean Stark aparatı kullanılmaktadır (Atwood ve Harvey 2001, Clarke ve Storr 2014)



Şekil 2.14 İlk salenH₂ ligandı ve sentezi

SalenH₂ ligandları, koordinasyon kimyasında çok çalışılan bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, çok sayıda salen türevi bulunmaktadır. Bu türevlerin oluşturulmasında salen iskeletinde yapılan değişiklikler Şekil 2.15'te görülmektedir. Bu türevler arasında sayıca az olsa da karbon atomunun yerine bir heteroatomun bulunduğu yapılar da yer almaktadır. Heteroatom olarak fosfor atomu içeren ve fosfasalen olarak bilinen bu salen türevleri, ilk olarak 2011 yılında rapor edilmiştir (Marín ve Auffrant 2018). Salen ligandlarının aksine iminofosforanlar iminler gibi düzlemsel değildir. Bu nedenle fosfasalen kompleksleri, karbon analogları olan salen komplekslerinden önemli ölçüde farklıdır. Salen iskeleti yapısında bir heteroatomun varlığının ise salen analoglarına kıyasla katalitik yeteneğin yanı sıra geometri ve elektronik yapı üzerinde

büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Marín ve Auffrant 2018, Normand vd. 2020).

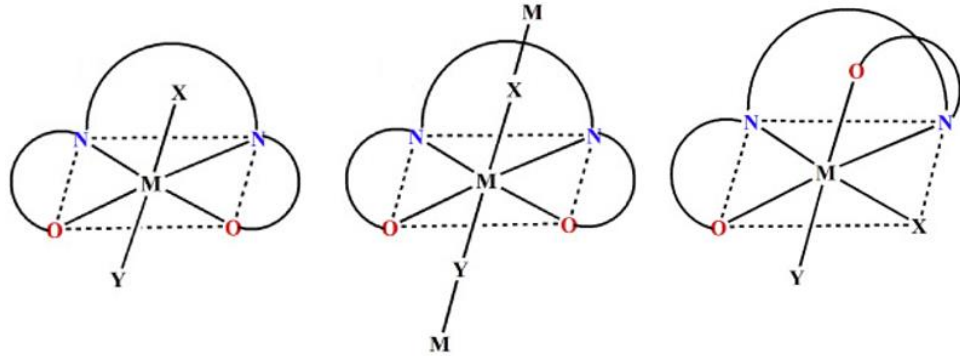


Şekil 2.15 Salen (I), salan (II), salalen (III) ve fosfasalen (IV) ligandlarının yapısı

2.3.1 SalenH₂ ligandlarının metal iyonu kompleksleri

Salen-metal komplekslerinin sentezi ilk olarak 1933 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Sinn vd. 1969, Hobday ve Smith 1973, Pfeiffer ve Breith 1993). SalenH₂ ligandları metal iyonları ile N₂O₂ donör atomlarını kullanarak ve gerekirse diğer ligand veya ligandlar ile birlikte kare düzlem, tetrahedral, kare piramidal ve oktahedral geometrilere sahip koordinasyon bileşikleri vermektedir (Şekil 2.16 ve Şekil 2.17) (Atwood ve Harvey 2001, Clarke ve Storr 2014, Karmakar ve Chattopadhyay 2019). SalenH₂ ligandlarının V, Cr, Mn, Ni, Co, Fe ve Cu gibi geçiş metali iyonları ile çok sayıda kompleksi çalışılmış olup (Holm vd. 1966, Hobday vd. 1972) salenH₂ ligandlarının geçiş metalleri ile genel olarak mononükleer kompleksler verdiği bilinmektedir (Agustin vd. 1999, 2000, Atwood vd. 1996, 1997, Calligaris 1972, Hohaus 1983, Gurian vd. 1991, Hill ve Atwood 1998, Hill vd. 1998, Muñoz-Hernández vd. 1999, 2000, Shen vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, Wei ve Atwood 1997, Wei vd. 1999). Salen-metal kompleksleri biyokimya, elektrokimya, sensörler, moleküler manyetizma ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır ve çeşitli organik tepkimeler için homojen kataliz alanında hala lider durumundadır (Karmakar ve Chattopadhyay 2019, Srivastva 2020). SalenH₂ ligandlarının geçiş metali kompleksleri siklopropanasyon (Fakuda ve Katsuki 1997a), olefin epoksidasyonu (Pospisil vd. 1996), sülfür oksidasyonu (Fakuda ve Katsuki 1997b),

katalitik oksidasyon (Konsler vd. 1998), C-H aktivasyonu (Schaus vd. 1998), aziridinasyon (Du Bois vd. 1997), Diels-Alder tepkimesi (Hamachi 1996) ve epoksitlerin halka açılması (Tokunaga vd. 1997) gibi asimetrik sentezler ile ilgili kimyasal tepkimelerde katalitik aktif bileşikler olarak kullanılmaktadır.

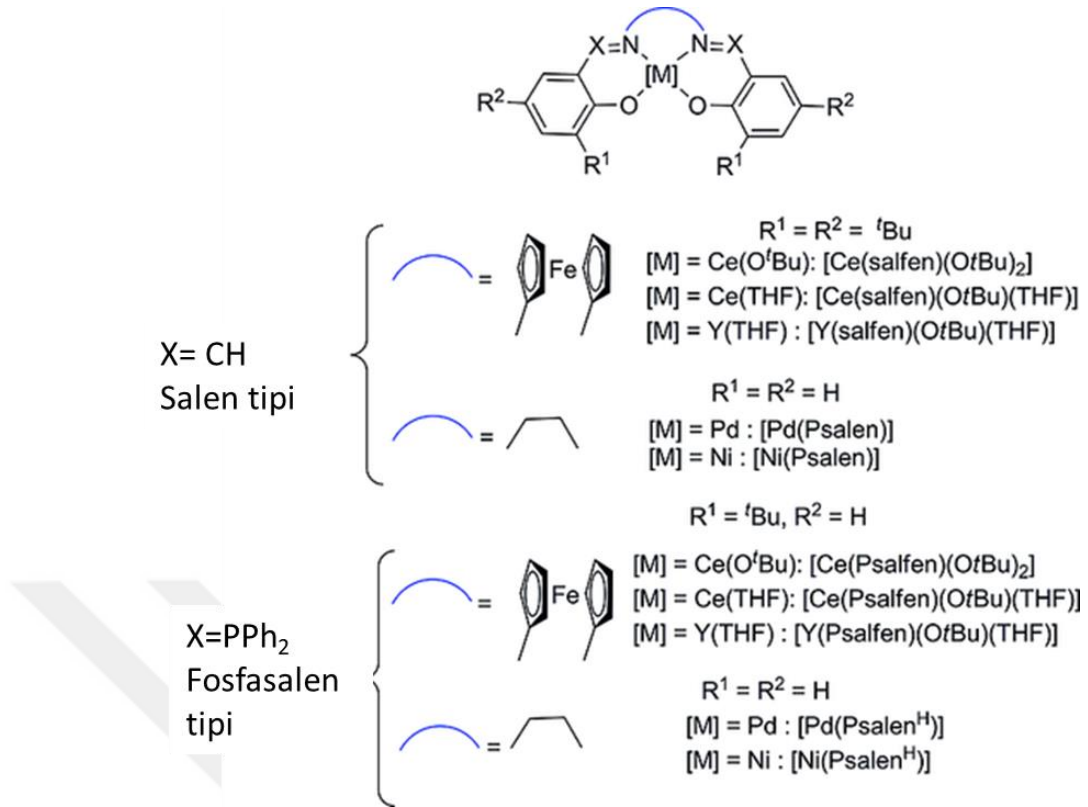


Şekil 2.16 Tetradentat N_2O_2 donör tipi salenH₂ ligandlarının metal iyonları ile verdiği oktahedral komplekslerin yapısı



Şekil 2.17 N,N'-bis(salisilidin)etilendiamin ve iki dişli bir liganddan oluşan mononükleer oktahedral mangan(III), demir(III) ve kobalt(III) salen komplekslerinin yapısı

İminler ile karşılaştırıldığında iminofosforanların bazıklığı daha fazla olduğundan Fosfasalen ligandları salen ligandlarından daha iyi ligandlardır. Fosfasalen ligandlarının nadir toprak metalleri (Sc, Y, La, Lu) ile kompleksler verdiği ve yüksek stereoseçimlilikle laktitlerin rasemik karışımlarının polimerizasyonu için güçlü başlatıcılar olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.18) (Bellemin-Lapponnaz ve Dagorne 2009, Normand vd. 2020).

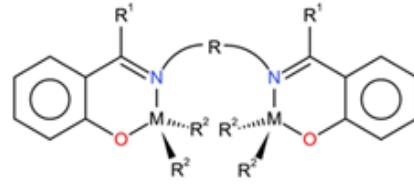


Şekil 2.18 Fosfasalen ve salen ligandlarının metal kompleksleri

2.3.2 SalenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile kompleksleri

Ana grup elementlerinin salenH₂ ligandları ile kompleksleri çok az çalışılmıştır. SalenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile di-, tri- veya tetra-nükleer kompleksler verdiği bilinmektedir (Hohaus, 1983, Ghose, 1986, Kliegel vd. 1994, Atwood vd. 1996, Wei ve Atwood 1997, Wei vd. 1999, Agustin vd. 2000, Woodgate vd. 2000, Sánchez vd. 2001, 2002, Kunkely ve Vogler 2001, Keizer vd. 2002). Grup 13 elementlerinden B, Al, Ga ve In, salenH₂ ligandları ile dinükleer kompleksler vermektedir (Şekil 2.19) (Hohaus, 1983, Atwood vd. 1996, 1997, Wei ve Atwood 1997, Hill vd. 1998, Wei vd. 1999, Singh ve Singh 2000, Atwood ve Harvey 2001, Keizer vd. 2002). Ayrıca Al (Gurian vd. 1991, Atwood vd. 1996, 1997, Hill vd. 1998, Muñoz-Hernández vd. 1999, 2000, Van Aelstyn vd. 2000), Ga (Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998, Shen vd. 1999, Van Aelstyn vd. 2000, Atwood ve Harvey, 2001) ve In (Atwood vd. 1997, Hill vd. 1998) salenH₂ ligandları ile mononükleer kompleksler oluşturmaktadır. Grup 13 elementleri ile salenH₂ ligandlarının

dinükleer kompleksler oluşturmaları, Lewis asit katalizörlerinin geliştirilmesini sağlamaktadır (Shen vd. 1999).



$M=B, Al, Ga, Al/Ga$

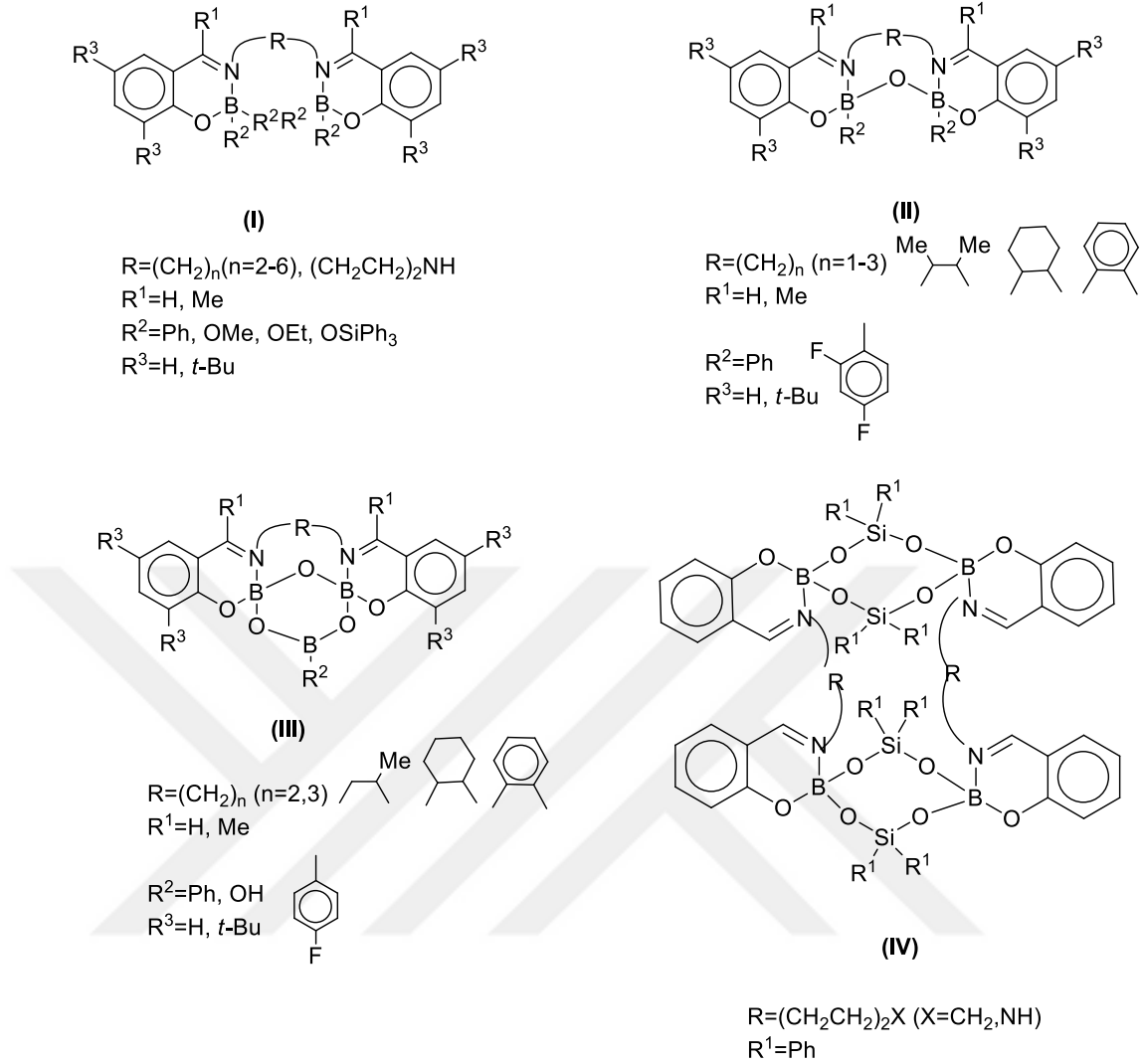
$R^1=H, Me$

$R^2=Alkil, OR, Hal/Alkil, OSiPh_3$

Şekil 2.19 SalenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği dinükleer komplekslerin yapısı

2.3.3 SalenH₂ ligandlarının bor kompleksleri (salen-bor kompleksleri)

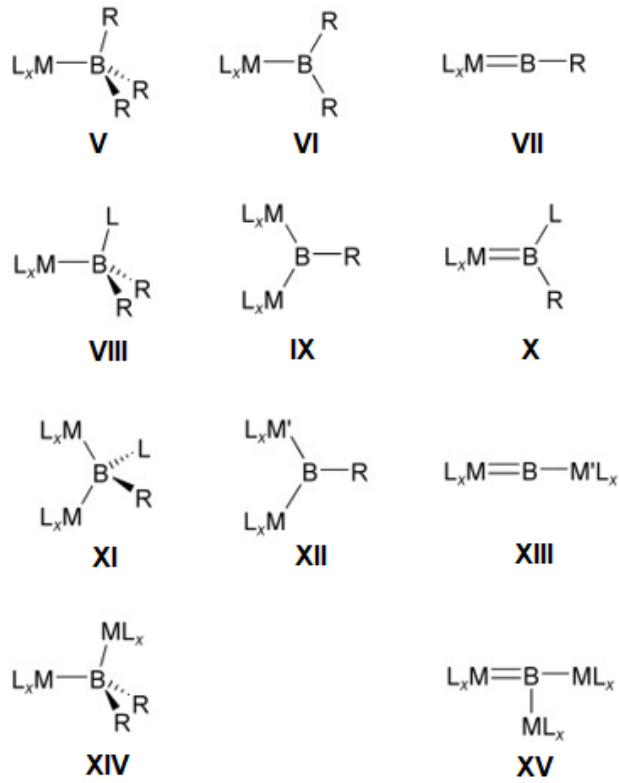
Literatürde dört farklı tipte **I** (Atwood vd. 1996, Ghose 1986, Hohaus 1983, Keizer vd. 2002, Kliegel vd. 1994, Kunkely ve Vogler 2001, Wei ve Atwood 1997, Wei vd. 1999, Woodgete vd. 2000), **II** (Sánchez vd. 2001, 2002), **III** (Sánchez vd. 2002, Vargas vd. 2004) ve **IV** (Wei vd. 1999)] salen-bor kompleksine rastlanılmaktadır (Şekil 2.20).



Şekil 2.20 Literatürde mevcut olan slen-bor komplekslerinin yapısı

2.4 Geçiş Metali Bor Kompleksleri

1990 Yılında Baker, Marder ve Merola'nın çalışma grupları, iridyuma bağlı borlu ligandlar içeren bor komplekslerini bildirmiştir (Şekil 2.20) (Baker vd. 1990, Knorr ve Merola 1990). 1990'lı yılların sonlarına doğru, bor atomunun koordinasyon sayısına ve metal bağlarının sayısına göre geçiş metali bor kompleksleri için bir sınıflandırma şeması önerilmiştir (Şekil 2.21). Bu kompleksler boran (V), boril (VI), terminal borilen (VII) ve köprüleme boril (IX) kompleksleri olarak tanımlanmıştır (Braunschweig, 1998).



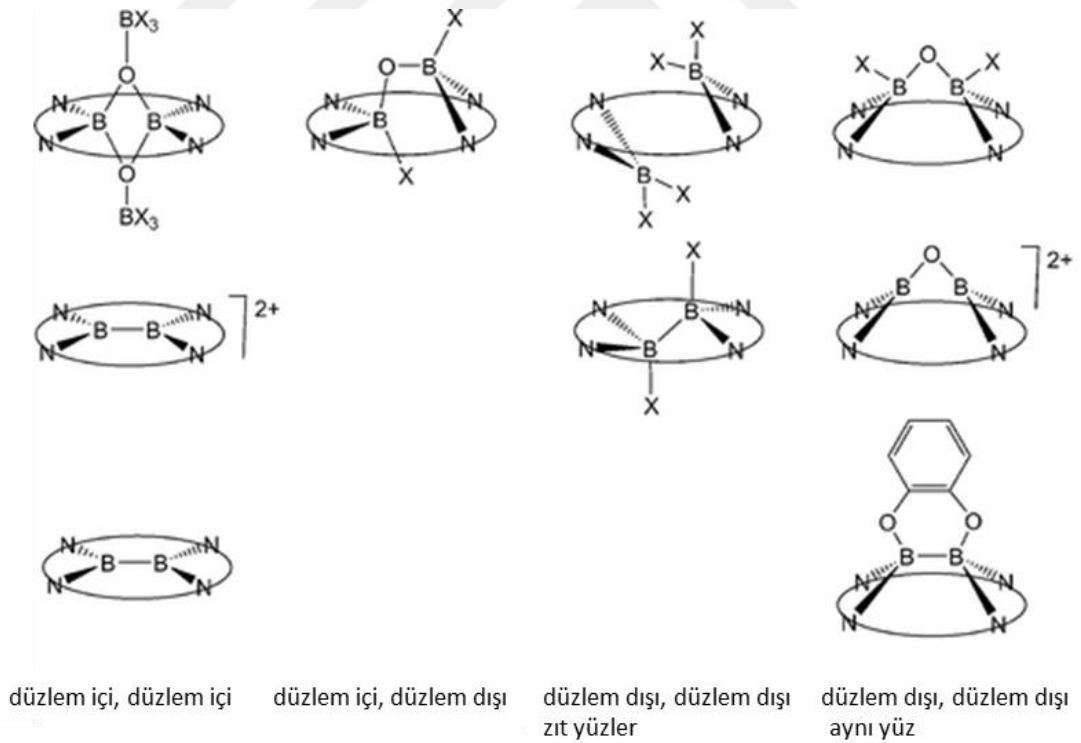
Şekil 2.21 Geçiş metali bor kompleksleri

Boril kompleksleri (**VI**), doymamış organik substratların ve C-H bağlarının metal aracılığı ile borilasyonu için anahtar bileşiklerdir ve bu nedenle organik sentezlerde giderek daha önemli hale gelmektedir (Burgess ve Ohlmeyer 1991, Ishiyama ve Miyaara, 2000, 2003). Özellikle geçiş metali-bor kompleksleri, karbonil veya karben kompleksleri gibi temel organometalik bileşiklere benzerliği nedeniyle uzun süredir ilgi görmektedir (Boehme vd. 2000). Bor merkezinin Lewis asitliğine bağlı olarak, boril (**VIII**), köprüleme borilen (**XI**) ve terminal borilen (**X**) komplekslerinin Lewis bazları ile tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, köprüleme boril kompleksleri (**XIV**), hetero-dinükleer kompleksler (**XII**) ve bor atomuna iki (**XIII**) ya da üç (**XV**) geçiş metalinin bağlandığı kompleksler de sentezlenmiştir (Braunschweig 2006).

2.5 Bor Porfirin Kompleksleri

1960'lı ve 1970'lı yıllarda, bor porfirin kompleksleri ile ilgili iki makale yayımlanmıştır. Bu zamana kadar sentezlenen tüm bor porfirin komplekslerinde porfirin başına iki bor atomu bulunmaktadır ve her bir bor atomu iki porfirin azotuna koordine olmuştur (Brothers 2008). İki bor atomu porfirin N_4 düzleminin içinde ve dışında olmasına bağlı olarak olası yapılar Şekil 2.22'de görülmektedir (Zhang ve Suslick 2005, Brothers 2008).

Porfirin bor kompleksleri, porfirinlerin boronik asit fonksiyonuna bağlanması ile elde edilmekte ve sakkarit sensörü olarak uygulama alanı bulmaktadır (Hirata vd. 2004, Zhang ve Suslick 2005). Literatürde yer alan porfirin bor komplekslerinin hiçbirisinde bor atomu N_4 porfirin halkasının içinde yer almamıştır (Atefi vd. 2008). Ayrıca porfirinli karboran bileşikler, BNCT için kullanılmıştır (Vicente vd. 2003).



Şekil 2.22 Bor porfirin ve korol kompleksleri için olası yapılar

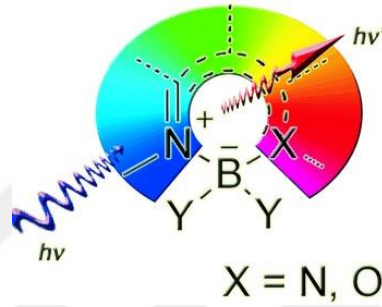
2.6 Bor Komplekslerinin Uygulama Alanları

İnorganik ve organik moleküllerin organobor kompleksleri, hipolipidemik, anti-neoplastik, anti-viral, anti-osteoporotik, dopamin reseptör antagonisti (Kabalka 1994, Siebert 1997, Burnham 2005), anti-bakteriyel (Çolak vd. 2012, Hu vd. 2013, Kanichar vd. 2014), anti-fungal (Hicks vd. 2008, Kanichar vd. 2014), anti-parazitik (Ding vd. 2010) ve anti-enflamatuar (iltihap giderici) (Burnham 2005, Akama vd. 2013) aktivite gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Özellikle son yıllarda organobor kompleksleri BNCT ile melanom ve glioblastoma (Díaz vd. 2000, Diaz 2003, Chandra vd. 2014) gibi beyin kanserlerinin tedavisindeki potansiyel kullanımlarından dolayı dikkat çekmektedir. Aminoasit, peptit, nükleosit ve porfirin gibi biyomoleküllerin bor kompleksleri de yoğun olarak çalışılmaktadır (Nielsen vd. 2011). Literatürde bor komplekslerinin DNA'ya bağlanma ve DNA'yı parçalama etkinliğine sahip olduğu da bilinmektedir (Arslantas vd. 2013, Yang vd. 2018). Ancak, literatürde makrosiklik boronatların DNA ile etkileşiminin incelenmesine yönelik sadece bir çalışma (Bilge Koçak vd. 2020) bulunmaktadır.

Borlu bileşikler, eşsiz elektronik, spektroskopik ve fotofiziksel özellikleri nedeniyle yeni terapötikler ve anti-oksidan ve anti-mikrobiyal aktiviteye sahip moleküller olarak artan bir ilgiye sahiptir. Üç koordinasyonlu düzlem üçgen yapıdaki bor atomunda bulunan boş p-orbitalinden yararlanarak, anyonların ve nötral Lewis bazlarının tespitinde Lewis asidine dayanan sensörler olmanın yanı sıra katalizör, anti-mikrobiyal ajan ve koruyucu grup olarak da düzgen üçgen yapıdaki bor bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Dört koordinasyonlu tetrahedral bor bileşikleri, organik ışık yayan diyotlar [organic light-emitting diodes, (OLED'ler)]; güneş pilleri, katı hal lazerleri, sensörler, biyogörüntüleme, kataliz, biyolojik görüntüleme vb. için fonksiyonel malzemeler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Osken vd. 2013, Cassidy vd. 2018, Zhang vd. 2018, Kilic vd. 2020).

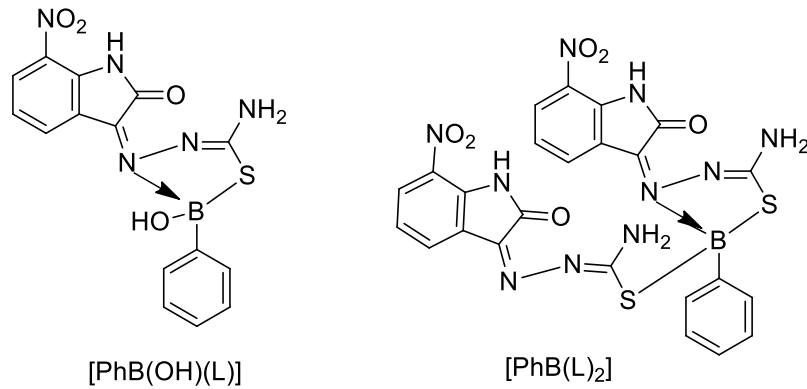
Organik lüminesans bileşikler, kimyasal algılama, biyoetiketleme, biyogörüntüleme ve OLED'ler gibi çeşitli alanlarda büyük öneme sahiptir. Organobor kompleksleri ile yeni organik lüminoforların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bor içeren organik lüminoforlar, triarilboranlar ve borun dört koordinasyonlu olduğu bor boyaları

olmak üzere iki sınıfta incelenebilir (Chen vd. 2017). 7-(Azaheteroaril)indol ligandlarından bir seri yeni organobor kompleksinin sentezi bildirilmiştir (Más-Montoya vd. 2016). Bu organobor komplekslerinin elektronik yapısına liganddaki bir heteroatomun modifiye edilmesiyle farklı renklerde floresan emisyonu etkinleştirilmiştir. Dört koordinasyonlu bor komplekslerinin floresan özelliklerinin, biyouyumlu florofor hücre biyogörüntülemesi olarak insan meme kanserinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.23).



Şekil 2.23 Bor içeren floresan boyalar

Şekil 2.24 te görülen 1:1 ve 1:2 bor komplekslerinin mantarlara ve bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve hatta görülen aktivitenin ligandın gösterdiği aktiviteden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Singh ve Biyala 2006). Ayrıca bor komplekslerinin doğurganlığı önleyici faaliyetler sergilediği görülmüş ve testis, toplam protein ve toplam kolesterol içeriklerinde önemli bir azalma sağladığı belirlenmiştir.



Şekil 2.24 1:1 ve 1:2 Bor komplekslerinin yapısı

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

SalenH₂ ligandlarının ve makrosiklik boronatların (bor komplekslerinin) sentezlenmesinde çıkış bileşikleri olarak kullanılan kimyasal madde ve çözücüler için üretici firma bilgileri Çizelge 3.1’de görülmektedir. Tepkimeler, hem tepkimenin verimini artırmak hem de makrosiklik boronatların hava oksijeni ve nemden etkilenmesini önlemek amacı ile argon atmosferinde gerçekleştirildi. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Makrosiklik boronatların R_f değeri, DMSO’da çözülerek hesaplandı.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

ADI	FİRMA
Salisilaldehit	Merck [800640]
1,2-Diaminoetan	Fluka [03550]
1,3-Diaminopropan	Merck [808272]
1,4-Diaminobütan	Merck [808279]
Sistamin dihidroklorür	Merck [802834]
KOH	Merck [105033]
4-Merkaptofenilboronik asit	Merck [524018]
Borik Asit	Merck [100165]
Toluen	Merck [108323]
CH ₃ CN	Merck [100003]
MeOH	Merck [106009]
EtOH	Merck [100983]
DMSO	Merck [102952]
TLC Silika Jel 60 F ₂₅₄	Merck [105554]

3.1.2 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması amacı ile kullanılan cihazlar Çizelge 3.2’de görülmektedir.

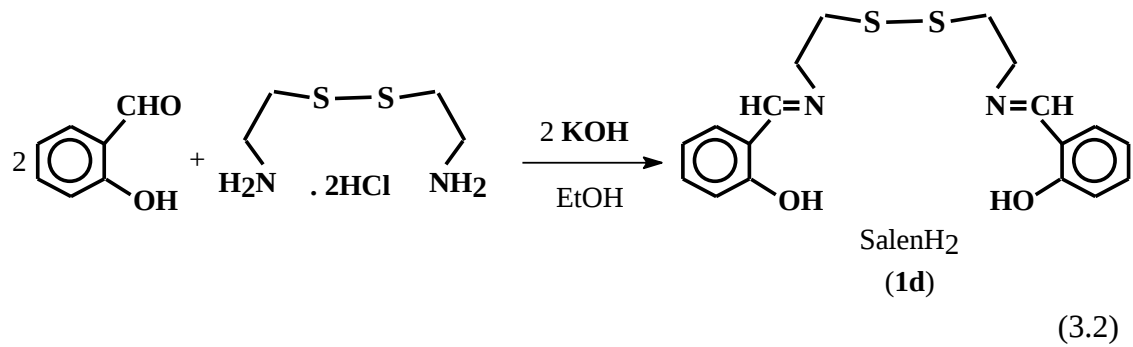
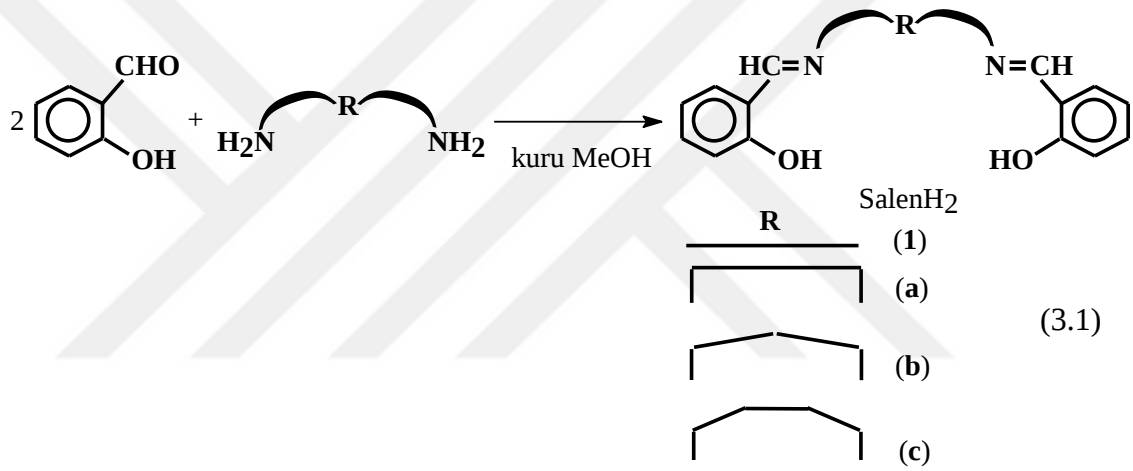
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erime noktası tayin cihazı	Gallenkamp	Ankara Üniversitesi Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
Kütle spektrumu kayıt cihazı	ESI-MS Agilent 1100 MSD	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı
¹ H NMR spektrumu kayıt cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Merkez Laboratuvarı
¹³ C NMR spektrumu kayıt cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı
HSQC spektrumu kayıt cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı
¹¹ B NMR spektrumu kayıt cihazı	Agilent 600 MHz Premium COMPACT NMR spektrometresi	Çankırı Karatekin Üniversitesi NMR Laboratuvarı
IR spekturumu kayıt cihazı	Jasco FT/IR-4700	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü
UV spektrumu kayıt cihazı	Jasco-J815	Gebze Teknik Üniversitesi Fotoelektrokimya Araştırma Laboratuvarı
CD spektrumu kayıt cihazı	Shimadzu-1800	Gebze Teknik Üniversitesi Fotoelektrokimya Araştırma Laboratuvarı

3.2 Yöntem

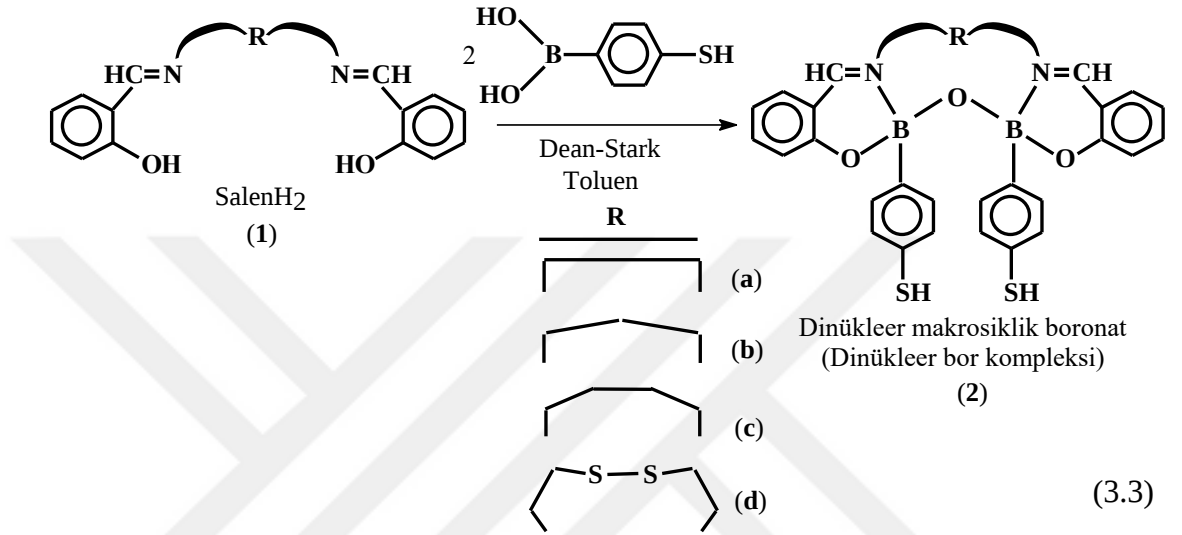
3.2.1 SalenH₂ ligandları (1)'in sentez yöntemi

SalenH₂ ligandları (**1a-1c**), salisilaldehit'in sırası ile 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile kuru MeOH ortamındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi (Natsagdorj 2002) (Tepkime 3.1). SalenH₂ ligandı (**1d**), sistamin dihidroklorür'ün EtOH ortamında KOH ile etkileştirilmesinden hazırlanan sistamin'in salisilaldehit ile tepkimesinden hazırlandı (Beloglazkina vd. 2007) (Tepkime 3.2).



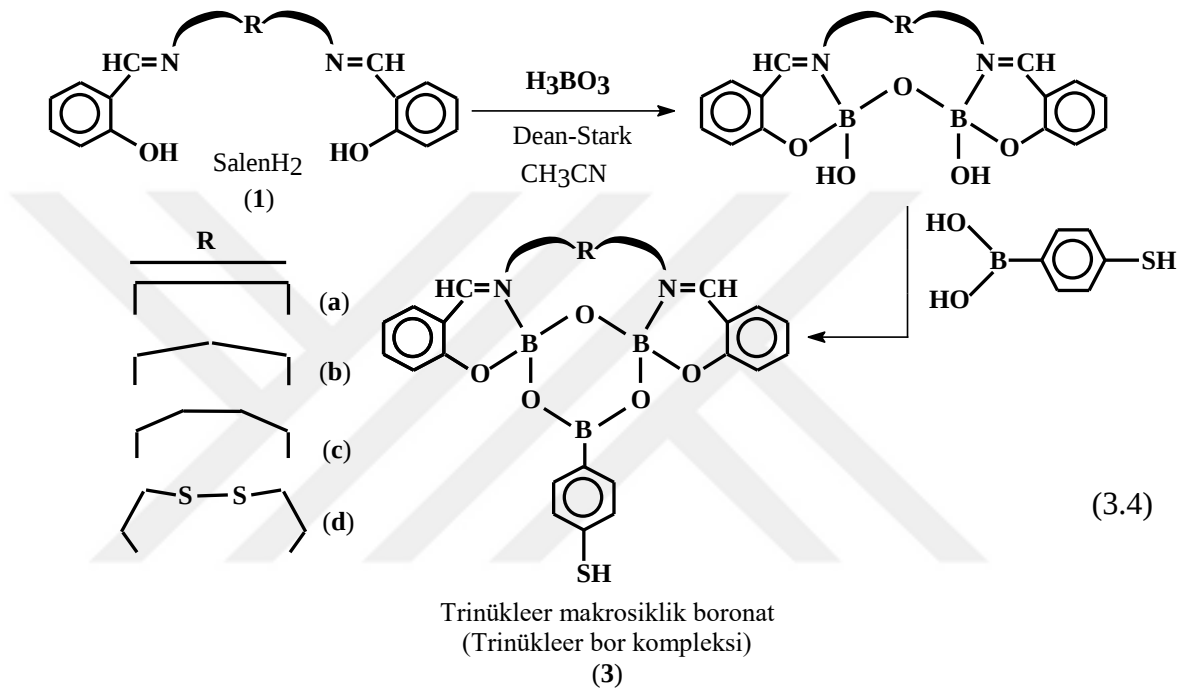
3.2.2 Dinükleer makrosiklik boronatlar (2)'nin sentez yöntemi

Dinükleer makrosiklik boronatlar (2a-2d), sırası ile bu bileşiklere karşılık gelen salenH₂ ligandları (1a-1d)'nin Dean-Stark aparatı kullanılarak toluende 4-merkaptofenilboronik asit ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.3).



3.2.3 Trinükleer makrosiklik boronatlar (3)'ün sentez yöntemi

Trinükleer makrosiklik boronatlar (**3a-3d**), salenH₂ ligandları (**1a-1d**)'nin Dean stark aparatı kullanılarak CH₃CN'de borik asit ile etkileştirilmesinden oluşan dinükleer bor komplekslerinin izole edilmeden 4-merkaptofenilboronik asit ile tepkimesinden elde edildi (Tepkime 3.4).



3.2.4 Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün karakterizasyonu

Hazırlanan makrosiklik boronatların yapısı; MS, FT-IR, ¹¹B, ¹³C ve ¹H NMR ve HSQC yöntemleri ile aydınlatıldı.

3.2.5 Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün UV ve CD spektrumu

Her bir makrosiklik boronat için DMSO'da UV-vis absorpsiyon ölçümü alındı ve bileşiklerin molar absorpsiyon katsayısı hesaplandı. Makrosiklik boronatların CD ölçümleri için hem bir tarama ve takip aralığı belirlendi hem de CD ölçümü ile birlikte eş zamanlı alınan UV ile de karşılaştırma yapılarak elde edilen CD spektrumlarının sağlanması yapıldı. CD ölçümleri DMSO'da ve argon atmosferinde gerçekleştirildi.

3.2.6 Makrosiklik boronatların anti-bakteriyel aktivitesi

3.2.6.1 Bakteri suşları

Dinükleer (**2a-2d**) ve trinükleer (**3a-3d**) makrosiklik boronatların (bor komplekslerinin) ve çıkış bileşiği olan 4-merkaptofenilboronik asit'in antibakteriyel aktivitesini araştırmak için nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden olan Gram negatif bakterilerden Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli* (ATCC 35218) ve Gram pozitif bakterilerden Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Klinik izolat) çalışmada kullanıldı. Kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Bakteriler antibakteriyel aktivite testlerine başlamadan önce nutrient brothda (Merck) 37°C'de 24 saat inkube edildikten sonra nutrient agara (Merck) ekildi ve 37°C'de 24 saat inkube edildi.

3.2.6.2 Disk difüzyon testi

Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün anti-bakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Nutrient agarda üremiş bakteri kolonilerinden öze ile alınarak, Mueller- Hinton broth (Merck) içerisinde bulanıklığı McFarland 0.5 ($\sim 1.5 \times 10^8$ kob/ml)'e ayarlanmış bakteri süspansiyonları elde edildi. Bu bakteri süspansiyonları steril eküvyonlar yardımıyla yaklaşık 0.1 ml miktarında Mueller-Hinton Agar (MHA-Merck) yüzeyine yayıldı. Takiben daha önce %30'luk DMSO içerisinde çözülerek 10 mg/ml olacak şekilde hazırlanan ve filtreden geçirilerek steril edilen bileşiklerin her birisinden

60 µl (0.6 mg/disk) boş disklerle emdirildi ve 30°C’de kurutuldu. Daha sonra diskler steril pens yardımıyla bakteri ekimi yapılmış Mueller-Hinton agar yüzeyine yerleştirildi. Besiyerleri 35±1°C’de 20-24 saat inkübasyona bırakıldı, süre sonunda 7 mm’den daha büyük olan inhibisyon zon çapları kaydedildi. Araştırmada gentamisin (10µg/disk, Bioanalyse) diskleri referans antibiyotik olarak kullanıldı. Kalite kontrol suşu olarak Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi-EUCAST (2018)’ın önerdiği *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Analizler üç paralelli yapıldı.

3.2.6.3 Minimum inhibitör konsantrasyon testi (MİK)

Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)’ün bakteriler üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu belirlemek ve disk diffüzyon test sonuçlarını doğrulamak amacıyla, broth mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Bileşikler steril edildi ve mikropaklarda 5 mg/mL ile 0.625 mg/mL aralığında iki katlı seri seyreltme yapıldı. Her kuyucuğa son konsantrasyonu $\sim 1,5 \times 10^5$ kob olacak şekilde bakteri ekimi yapıldı. Çalışmada 0.01 mg/mL konsantrasyonunda *Gentamisin* (Sigma) referans antibiyotik olarak kullanıldı. Her bakteri için bileşik içermeyen bir kuyucuk üreme kontrolü amacı ile Mueller-Hinton broth ve bileşik içeren birer kuyucuk da sterilit kontrolü amacıyla kullanıldı. Ayrıca üreme kontrol kuyucuklarından 1:1000 seyreltme yapılarak 0.1 mL nutrient agara ekim yapılarak kuyucuklardaki bakteri sayısı kontrol edildi. Mikropakalar 35±1°C’de 20-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bulanıklığın olmadığı son dilüsyon kuyucukları minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Kalite kontrol suşu olarak Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi-EUCAST (2018)’ın önerdiği *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Analizler üç paralelli yapıldı.

3.2.6.4 İstatiksel analiz

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

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 SalenH₂ Ligandları (1)'in Sentezi

4.1.1 SalenH₂ (1a) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,2-etandiamin}

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye 1,2-diaminoetan (4.30 g, 72 mmol)'in 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %96 (18.50 g), e.n. 52 °C.

4.1.2 SalenH₂ (1b) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin}

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye 1,3-diaminopropan (5.34 g, 72 mmol)'in 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %74 (14.90 g), e.n. 59 °C.

4.1.3 SalenH₂ (1c) {N,N'-Bis(salisiliden)-1,4-bütandiamin}

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye 1,4-diaminobütan (6.34 g, 72 mmol)'in 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %94 (19.66 g), e.n. 89 °C.

4.1.4 SalenH₂ (1d) {N,N'-Bis(salisiliden)-2-aminoetil disülfid}

500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (37.97 g, 310 mmol)'in 150 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Oda sıcaklığında karıştırılan bu çözeltiye 1,3-diamino-2-propanol (14.0 g, 155.5 mmol)'un 100 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırılan çözeltiden elde edilen kahverengi-sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %78 (18.6 g), e.n. 92 °C.

4.2 Dinükleer Makrosiklik Boronatlar (2)'nin Sentezi

4.2.1 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2a)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona 4-merkaptofenilboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)'in 75 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Çözelti geri soğutucu altında 4-merkaptofenilboronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye damlatma hunisi ile salenH₂ ligandı (1a) (0.22 g, 0.82 mmol)'nın 25 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 200 °C'de 15 saat karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Stark tuzağı ile alındı. Daha sonra oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katı süzüldü ve sıcak toluen ile yıkandı, C₂₈H₂₄B₂N₂O₃S₂, verim: %47 (0.20 g), e.n: 271 °C.

4.2.2 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2b)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona 4-merkaptofenilboronik asit (0.25 g, 0.63 mmol)'in 75 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Çözelti geri soğutucu altında 4-merkaptofenilboronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye damlatma hunisi ile salenH₂ ligandı (1b) (0.23 g, 0.82 mmol)'nın 25 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 200 °C'de 18 saat karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Stark tuzağı ile alındı. Daha sonra oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katılar süzüldü ve sıcak toluen ile yıkandı, C₂₉H₂₆B₂N₂O₃S₂, verim: %67 (0.29 g), e.n: 294 °C.

4.2.3 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2c)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona 4-merkaptofenilboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)'in 75 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Çözelti geri soğutucu altında 4-merkaptofenilboronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye damlatma hunisi ile salenH₂ ligandı (**1c**) (0.24 g, 0.82 mmol)'nın 25 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 200 °C'de 15 saat karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Stark tuzağı ile alındı. Daha sonra oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katı süzüldü ve sıcak toluene ile yıkandı, C₃₀H₂₈B₂N₂O₃S₂, verim: %86 (0.39 g), e.n: 293 °C.

4.2.4 Dinükleer Makrosiklik Boronat (2d)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona 4-merkaptofenilboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)'in 75 mL toluen'deki çözeltisi konuldu. Çözelti geri soğutucu altında 4-merkaptofenilboronik asit çözününceye kadar ısıtıldı. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye damlatma hunisi ile salenH₂ ligandı (**1d**) (0.30 g, 0.82 mmol)'nın 25 mL toluen içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti 200 °C'de 16 saat karıştırıldı. Bu esnada çözeltinin fazlası Dean-Stark tuzağı ile alındı. Daha sonra oda sıcaklığında 6 gün boyunca karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katı süzüldü ve sıcak toluen ile yıkandı, C₃₀H₂₈B₂N₂O₃S₄, verim: %42 (0.21 g), e.n: 254 °C.

4.3 Trinükleer Makrosiklik Boranatlar (3)'ün Sentezi

4.3.1 Trinükleer Makrosiklik Boranat (3a)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona salenH₂ (**1a**) (0.44 g, 1.63 mmol) ve B(OH)₃ (0.20 g, 3.27 mmol)'ün 20 mL CH₃CN'deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcı ısıtıcıda oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile 4-merkaptofenilboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)'in 10 mL CH₃CN'deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti

Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 °C’de 12 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı süzüldü, sıcak CH₃CN ile yıkandı, C₂₂H₁₉B₃N₂O₅S, verim: %80 (0.60 g), e.n. 310 °C.

4.3.2 Trinükleer Makrosiklik Boranat (3b)

250 mL’lik üç ağızlı bir balona salenH₂ (**1b**) (0.46 g, 1.63 mmol) ve B(OH)₃ (0.20 g, 3.27 mmol)’ün 20 mL CH₃CN’deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile 4-merkaptofenillboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)’in 10 mL CH₃CN’deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 °C’de 14 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 3 gün boyunca karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı süzüldü, sıcak CH₃CN ile yıkandı, C₂₃H₂₁B₃N₂O₅S, verim: %53 (0.41 g), e.n. 304 °C.

4.3.3 Trinükleer Makrosiklik Boranat (3c)

250 mL’lik üç ağızlı bir balona salenH₂ (**1c**) (0.48 g, 1.63 mmol) ve B(OH)₃ (0.20 g, 3.27 mmol)’ün 20 mL CH₃CN’deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile 4-merkaptofenillboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)’in 10 mL CH₃CN’deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 °C’de 12 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı süzüldü, sıcak CH₃CN ile yıkandı, C₂₄H₂₃B₃N₂O₅S, verim: %76 (0.61 g), e.n. 301 °C.

4.3.4 Trinükleer Makrosiklik Boranat (3d)

250 mL’lik üç ağızlı bir balona salenH₂ (**1d**) (0.59 g, 1.63 mmol) ve B(OH)₃ (0.20 g, 3.27 mmol)’ün 20 mL CH₃CN’deki çözeltisi konuldu. Magnetik karıştırıcılı ısıtıcıda oda

sıcaklığında birkaç dakika karıştırılan ve içerisinde argon gazı geçirilen çözeltiye, damlatma hunisi ile 4-merkaptofenillboronik asit (0.25 g, 1.63 mmol)'in 10 mL CH₃CN'deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti Dean-Steark tuzağı kullanılarak 200 °C'de 24 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı süzüldü, sıcak CH₃CN ile yıkandı, C₂₄H₂₃B₃N₂O₅S₃, verim: %73 (0.65 g), e.n. 260 °C.

4.4 Tepkimelerin Takibi

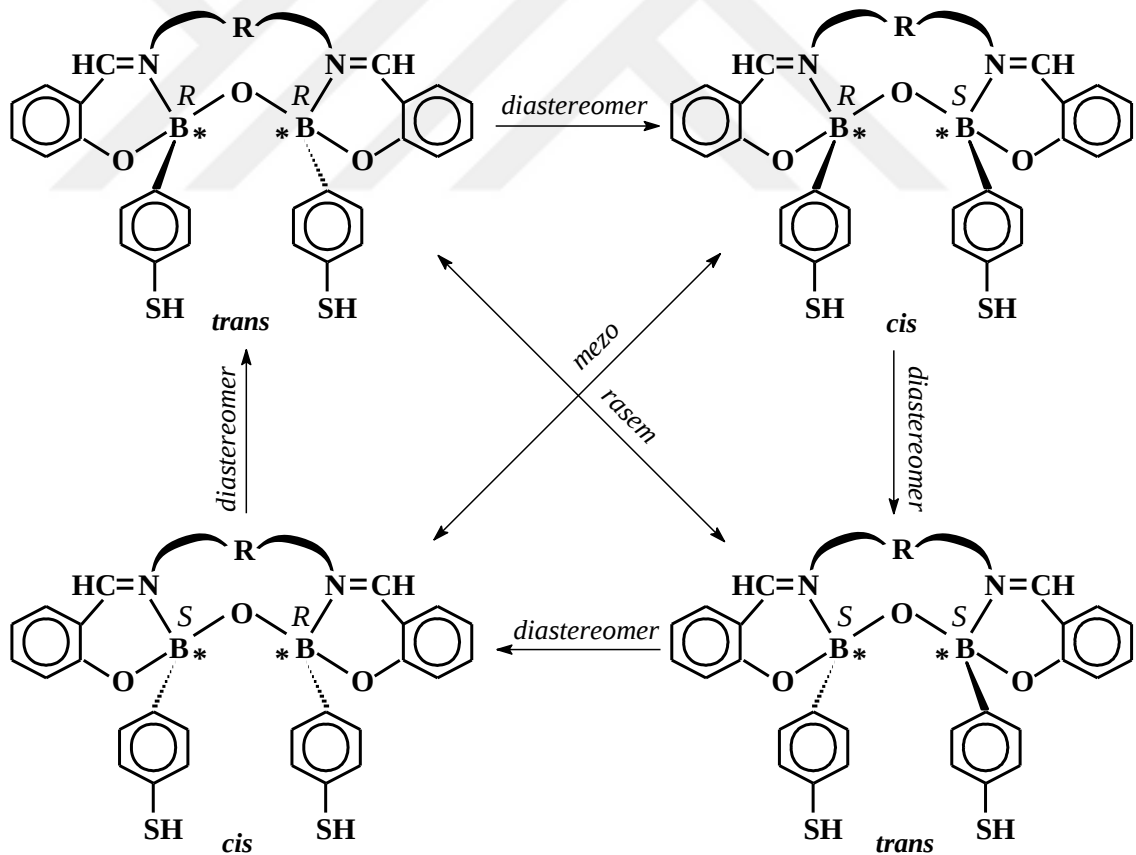
Tepkimelerin ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Toluen/CH₃CN (4/1) karışımında gerçekleştirilen ince tabaka kromatografisinde dinükleer (**2a-2d**) ve trinükleer (**3a-3d**) bor kompleksleri için sırası ile R_f değerleri 0.80, 0.80, 0.78, 0.89, 0.54, 0.62, 0.72 ve 0.80 olarak hesaplandı.

5.2 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Stereojenik Özellikleri

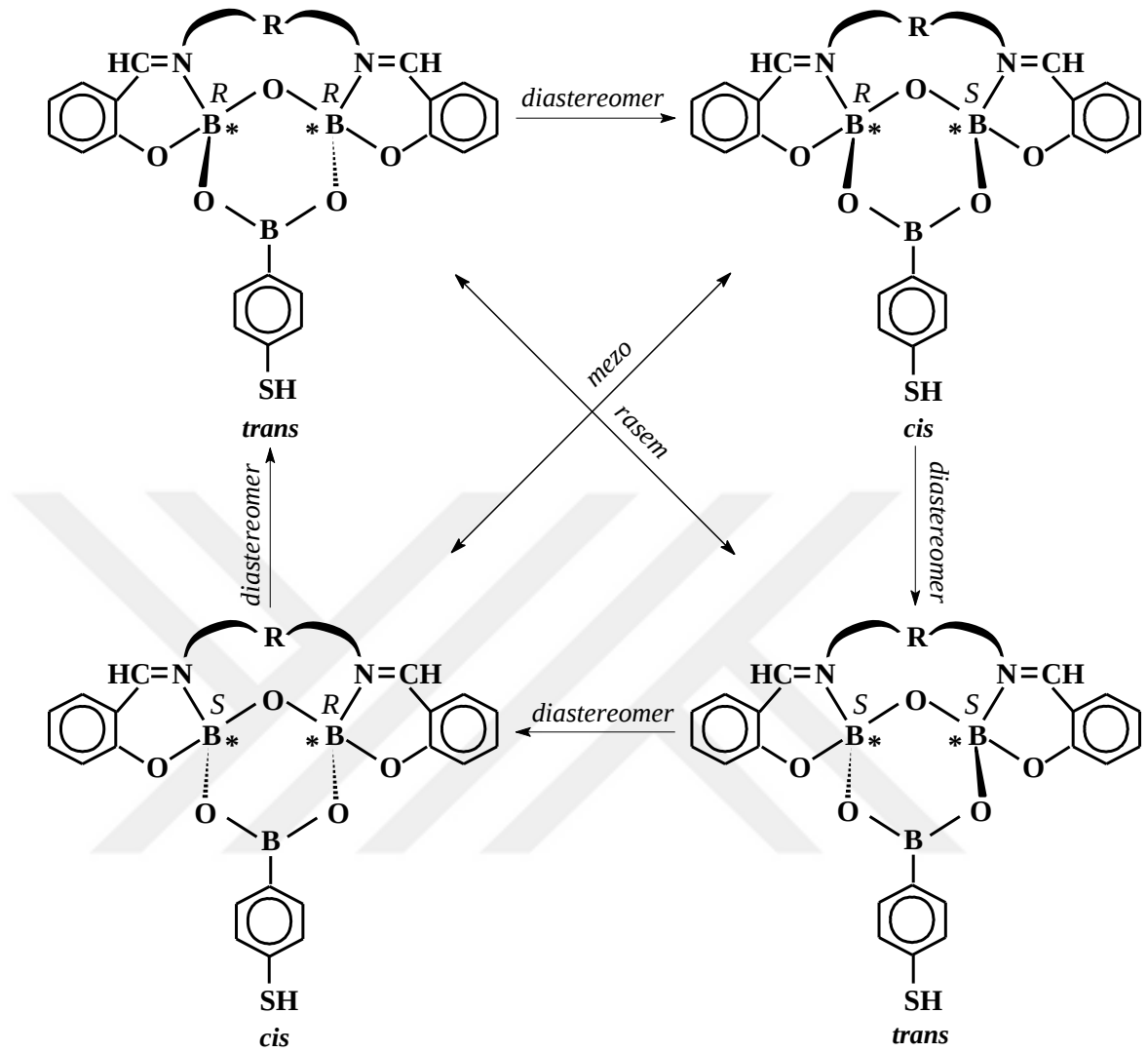
Sentezlenen dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatlar, diastereomerlerin oluşumuna götüren iki stereojenik bor atomuna sahiptir. Bu özellik, makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ü önemli yapmaktadır. İki imin (azometin, HC=N) grubu içeren salenH₂ ligandları (1) ile 4-merkaptofenilboronik asit ve borik asit/4-merkaptofenilboronik asit'in kondenzasyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olduğu için stereojenik merkez olan iki bor atomuna [B(N_{imin})(O_B)(O_{Ph})(Ph)] sahip bileşikler verdiğinden önemlidir. Dolayısıyla bu kondenzasyon tepkimelerinden sentezlenen dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatlar, iki eşdeğer stereojenik bor atomuna sahiptir ve bu nedenle makrosiklik boronatların diastereomer çifti olarak var olabileceği söylenebilir. Sentezlenen 7-, 8-, 9- ve 11-üyeli dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatlar, heterohalkadaki üye sayısına bağlı olarak (i) *mezo* (RS/SR) izomerini içerebilir, (ii) *rasem* (RR/SS) formunu içerebilir, (iii) enantiyomerlerden birisini (RR veya SS) içerebilir, (iv) diastereomerik karışım [(*mezo*+*rasem*) veya (*mezo*+*enantiyomer*)] olarak var olabilir. Dinükleer makrosiklik boronatlar (2a-2d) için salenH₂ ligandları (1a-1d)'nin 4-merkaptofenilboronik asit ile kondenzasyon tepkimesinden beklenen stereoizomerler Şekil 5.2'de ve trinükleer makrosiklik boronatlar (3a-3d) için salenH₂ ligandları (1a-1d)'nin borik asit/4-merkaptofenilboronik asit ile kondenzasyon tepkimesinden beklenen stereoizomerler Şekil 5.3'te sunulmaktadır. B-fenil gruplarına göre *trans*-konfigürasyonlu enantiyomerik çift (SS ve RR) C₂ simetrisine, *cis*-konfigürasyonlu *mezo*-formu (RS/SR) ise bir molekül düzlemine sahiptir. Dolayısıyla her iki diastereomer de bir molekül simetrisine sahip olduğundan NMR verileri, boronat yapılarında iki muhtemel diastereomerden birisinin veya diastereomer karışımının var olup olmadığını gösterdi. Ancak, sadece bir diastereomer için hangi diastereomerin oluştuğunu veya diastereomer karışımı için hangi stereoizomerin daha çok oluştuğunu belirlemede yararlı olmadı. Bu nedenle, makrosiklik boronatların stereojenik özelliklerinin belirlenebilmesi için UV ve CD spektrumları kaydedildi. NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile makrosiklik boronatların stereojenik özellikleri incelendi. Kiralitenin sadece 2 eşdeğer stereojenik bor merkezinden kaynaklandığı bor komplekslerinde CD spektroskopisi ile tek bir diastereomerin veya bir

diastereomer karışımının varlığının belirlenmesini içeren ilk ve tek çalışma Bilge Koçak ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Bilge Koçak vd., 2020).

Tez çalışmalarında gerçekleştirilen tüm tepkimeler ve oluşan boronatlar dikkate alındığında, iki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsü $(CH_2)_2$ (**2a**) ve $(CH_2)_2S-SCH_2)_2$ (**2d**) olan dinükleer boronatların diastereomer karışımını içerdiği görüldü. 1H NMR spektrumlarına göre (Bakınız 5.7 Makrosiklik Boronatlar (**2** ve **3**)'ün 1H NMR Spektrumu), diastereomer stokiyometri oranının dinükleer boronatlar (**2a** ve **2d**) için sırasıyla 55:45 ve 50:50 olduğu ifade edilebilir. Bu stokiyometri oranlarının belirlenmesinde dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın aromatik H_7 ve $HC=N$ imin protonlarının ve makrosiklik boronat (**2d**)'nin alifatik NCH_2 ve NCH_2NCH_2 ve $HC=N$ imin protonlarının 1H NMR spektrumlarındaki integral oranlarından faydalanıldı.



Şekil 5.2 Dinükleer makrosiklik boronatlar (**2a-2d**) için muhtemel stereoizomerler



Şekil 5.3 Trinükleer makrosiklik boronatlar (3a-2d) için muhtemel stereoizomerler

5.3 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün KütLe Spektrumu

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ESI-MS (elektrospray iyonization kütLe spektroskopisi) yöntemine göre kaydedilen kütLe spektrumu ve kütLe spektrumu verileri sırası ile EK 1'de ve Çizelge 5.1'de sunulmaktadır. Dinükleer makrosiklik boronat (2a ve 2d)'nin kütLe spektrumunda $[MH]^+$ iyon piki sırası ile %54 ve %18 bağıl bollukta gözlemlendi. Dinükleer (2b ve 2c) ve trinükleer (3a-3d) makrosiklik boronatların kütLe spektrumunda moleküler iyon pikine $[MH]^+$ rastlanılmadı ancak, salenH₂ ligandlarına tekabül eden $[HOArCH=N-R-N=CHArOHH]^+$ iyon pikleri belirlendi. Bu iyon pikleri, R=(CH₂)₂ köprüsüne sahip makrosiklik boronatlar (2a ve 3a) için m/z 269'da, R=(CH₂)₃ köprüsüne sahip makrosiklik boronatlar (2b ve 3b) için m/z 283'te, R=(CH₂)₄ köprüsüne sahip makrosiklik boronat (3c) için m/z 297'de ve R=(CH₂)₂S-S(CH₂)₂ köprüsüne sahip makrosiklik boronat (3d) için m/z 361'de gözlemlendi. Dinükleer makrosiklik boronatlar (2c ve 2d) hariç diğer boronatların (2a, 2b, 3a, 3b, 3c ve 3d) kütLe spektrumunda gözlenen $[HOArCH=N-R-N=CHArOHH]^+$ iyon pikleri, sırası ile %38, %20, %100, %100, %100 ve %75 bağıl bollukta görüldü. Bu iyon piklerinin varlığı, makrosiklik boronatlarda ilk parçalanmanın B-N ve B-O bağlarının kopmasıyla gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca R=(CH₂)₂S-S(CH₂)₂ köprüsüne sahip makrosiklik dinükleer (2d) ve trinükleer (3d) boronatların kütLe spektrumunda sırası ile %8 ve %49 bağıl bollukla m/z 181'de görülen iyon piki $[HOArCH=N-CH_2-CH_2-SH]^+$, daha sonraki etapta parçalanmanın $[HOArCH=N-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_2-N=CHArOHH]^+$ iyonundaki disülfid (S-S) bağının kopması üzerinden gerçekleştiğine işaret etti.

Çizelge 5.1 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların kütle spektrumu verileri

Bileşik no	Mol kütlesi (g.mol ⁻¹)	İyon	Kütle (m/z)	Bağıl bolluk (%)
(2a)	522	[MH] ⁺	523	54
		[HOArCH=N-(CH ₂) ₂ -N=CHArOHH] ⁺	269	38
(2b)	536	[HOArCH=N-(CH ₂) ₃ -N=CHArOHH] ⁺	283	20
(2c)	550	-	-	-
(2d)	614	[MH] ⁺	615	18
		[OHarCH=N-CH ₂ -CH ₂ -SH] ⁺	181	8
(3a)	456	[HOArCH=N-(CH ₂) ₂ -N=CHArOHH] ⁺	269	100
(3b)	470	[HOArCH=N-(CH ₂) ₃ -N=CHArOHH] ⁺	283	100
(3c)	484	[HOArCH=N-(CH ₂) ₄ -N=CHArOHH] ⁺	297	100
(3d)	548	[HOArCH=N-(CH ₂) ₂ -S-S-(CH ₂) ₂ -N=CHArOHH] ⁺	361	75
		[HOArCH=N-CH ₂ -CH ₂ -SH] ⁺	181	49

5.4 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün IR Spektrumu

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların IR spektrumu EK 2’de ve IR spektrumu verileri Çizelge 5.2’de sunuldu. Sentezlenen makrosiklik boronatlar, aromatik halka içerdiğinden IR spektrumlarında 1611-1584 cm^{-1} ’de aromatik C=C çift bağlarına ait gerilme titreşimleri gözlemlendi. Boraksan gruplu (RB-OBR) dinükleer (2a-2d) ve boroksin gruplu [(B-O-B)-(O₂BPh)] trinükleer (3a-3d) makrosiklik boronatlar, 1642-1614 cm^{-1} aralığında imin (C=N) bağlarına ait gerilme titreşimleri sergiledi. Bu gerilme titreşimleri, salenH₂ ligandları (1a-1d)’nin $\nu_{\text{C=N}}$ titreşimleri [(1a) için 1618 cm^{-1} , (1b) için 1625 cm^{-1} ve (1c) için 1624 cm^{-1} (Karaağaç 2019, Kömez 2019) ve (1d) için 1630 cm^{-1} (Aydiner 2019)] ile karşılaştırıldığında, boronat (2d) hariç 7-18 cm^{-1} daha yüksek dalga sayısında gözlemlendi. Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların yapısında molekül içi N→B koordinasyonu bulunmaktadır (Şekil 5.1). Bu koordinasyon sonucu oluşan 6-üyeli BOPhCN halkasının elektron delokalizasyonu nedeni ile azometin (veya imin, HC=N) bağındaki elektron yoğunluğu artmaktadır. SalenH₂ ligandları (1a-1d)’nin IR spektrumunda rastlanmayan ancak dinükleer (2a-2d) ve trinükleer (3a-3d) makrosiklik boronatların IR spektrumunda rastlanan B-N (1559-1553 cm^{-1}) ve B-O (1329-1295 cm^{-1}) bağlarına ait gerilme titreşimleri, salenH₂ ligandları (1)’in 4-merkaptofenilboronik asit ve borik asit/4-merkaptofenilboronik asit ile tepkimelerinin gerçekleşerek makrosiklik boronatlar (2 ve 3)’ü verdiğini gösterdi. Ayrıca, 4-merkaptofenilboronik asit’in IR spektrumu karşılaştırma yapmak için EK 2’de sunuldu.

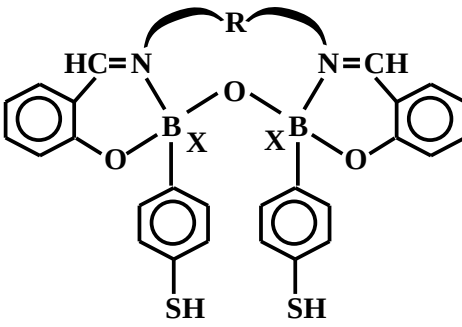
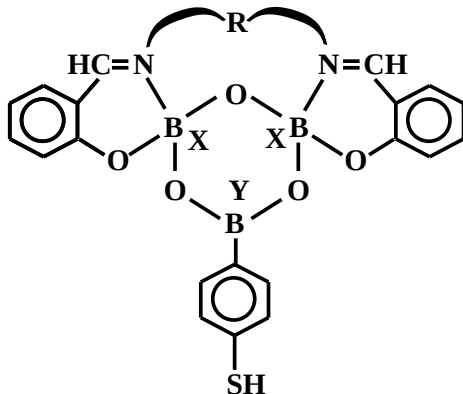
Çizelge 5.2 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların IR spektrumu verileri ($\nu \text{ cm}^{-1}$)

Bileşik No	$\nu_{\text{C-H (arom.)}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{B-N}}$	$\nu_{\text{B-O}}$
(2a)	3053	1634	1606	1556	1319
(2b)	3054	1637	1608	1557	1306
(2c)	3050	1637	1608	1558	1308
(2d)	3056	1614	1584	1553	1329
(3a)	3059	1633	1591	1557	1297
(3b)	3055	1642	1611	1559	1295
(3c)	3056	1642	1611	1559	1295
(3d)	3050	1637	1590	1558	1297

5.5 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^{11}B NMR Spektrumu

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^{11}B NMR spektrumu EK 3'te ve ^{11}B NMR spektrumu verileri Çizelge 5.3'te verildi. Dinükleer makrosiklik boronatlar (2a-2d), iki eşdeğer tetra-koordineli bor atomuna (X) sahiptir. Trinükleer makrosiklik boronatlar (3a-3d) ise iki eşdeğer tetra-koordineli bor atomunun (X) yanında ve bir adet tri-koordineli bor atomu (Y) içermektedir. Bu nedenle iki farklı kimyasal çevreye sahip bor atomuna sahiptir. Bu bakımdan dinükleer boronatlar (2)'nin ^{11}B NMR spektrumunda tek ve trinükleer boronatlar (3)'ün ^{11}B NMR spektrumunda iki sinyal beklenmektedir. Dinükleer (2a-2d) ve trinükleer (3a-3d) boronatların X atomlarına ait sinyaller, sırası ile $\delta=1.39\text{--}3.32$ ve $\delta=1.44\text{--}1.57$ ppm'de görülmektedir. Trinükleer boronatlar (3a-3d)'nin Y atomuna ait sinyaller tipiktir ve az yoğunluklu bir sinyal olarak $\delta=19.79\text{--}19.89$ ppm'de görülmektedir. ^{11}B NMR spektrumlarından makrosiklik boronatların stereoizomerlerden birisini veya diastereomer karışımını içerip içermediği anlaşılamamaktadır. Ayrıca 4-merkaptofenilboronik asit'in ^{11}B NMR spektrumu, karşılaştırma için EK 3'te sunuldu.

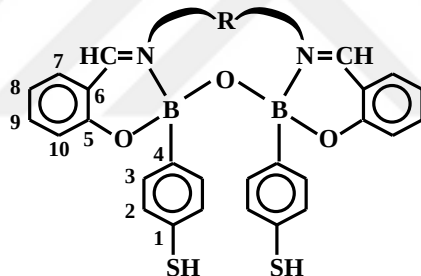
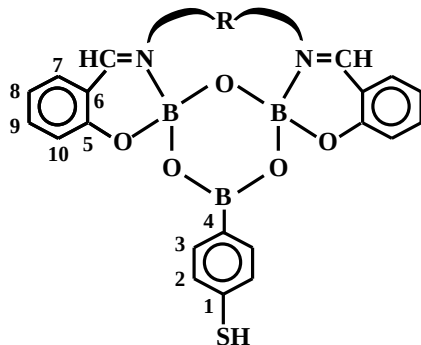
Çizelge 5.3 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^{11}B NMR verileri (d_6 -DMSO, δ ppm)

				
Bileşik no	δB_X	Bileşik no	δB_X	δB_Y
(2a)	3.32	(3a)	1.55	19.88
(2b)	1.39	(3b)	1.57	19.79
(2c)	2.13	(3c)	1.60	19.83
(2d)	1.46	(3d)	1.44	19.89

5.6 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^{13}C NMR Spektrumu

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^{13}C NMR spektrumu EK 4'te ve ^{13}C NMR spektrumu verileri Çizelge 5.4'te sunuldu. Makrosiklik boronatların tüm karbon atomları, EK 4'te sunulan ^{13}C NMR spektrumları üzerinde işaretlendi. Özellikle komplekslerin HSQC spektrumları (EK 6), boronatların karbon ve protonlarının yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Dolayısı ile bor komplekslerindeki karbon ve protonların yeri, şüpheye yer bırakılmayacak şekilde belirlenerek HSQC spektrumları (EK 6) üzerinde işaretlendi. ^{13}C NMR spektrumlarına göre makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün çözeltide simetrik olduğu anlaşıldı. Bu nedenle ^{13}C NMR veri değerlendirmesi, makrosiklik boronatların yarım parçasına göre yapıldı. $\text{R}=(\text{CH}_2)_2$ köprüsüne (etan diimin parçasına) sahip 7-üyeli heterohalkalı dinükleer (2a) ve $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{S}(\text{CH}_2)_2$ köprüsüne (2-aminoetil disülfid diimin parçasına) sahip 11-üyeli heterohalkalı dinükleer (2d) boronatların ^{13}C NMR spektrumu, bu boronatların diastereomer karışımına sahip olduğunu gösterdi. Çünkü bu boronatların ^{13}C NMR spektrumunda, aynı görünüşlü diastereomer karışımına ait iki sinyal seti gözlemlendi ve bu iki sinyal seti ayrı ayrı belirlendi. Ancak, ^{13}C NMR spektrumlarından hangi sinyal setinin hangi diastereomere veya stereoizomere ait olduğu belirlenemedi. Bu bakımdan ^1H NMR spektrumlarından elde edilen verilerden de yararlanılarak (Bakınız 5.7 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^1H NMR Spektrumu) fazla oluşan diastereomer (A) ve az oluşan diastereomer (B) olarak değerlendirildi. EK 6'da sunulan HSQC spektrumlarından faydalanılarak diastereomer karbonlarının kimyasal kayma değeri belirlendi. Dinükleer boronatlar (2a ve 2d) dışındaki diğer boronatlar (2b, 2c ve 3a-3d)'nin ^{13}C NMR spektrumu, tek bir sinyal seti verdi ki bu durum makrosiklik boronatların diastereomerlerden sadece birisini içerdiğini gösterdi. Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen 7-, 8-, 9- ve 11-üyeli boronatların heterohalkasındaki üye sayısına bağlı olarak bir diastereomere sahip yapılarda (2b, 2c ve 3a-3d), hangi diastereomerin oluştuğunu ve diastereomer karışımını içeren yapılarda (2a ve 2d) hangi diastereomerlerin var olduğunu veya hangi stereoizomerin daha çok oluştuğunu belirleyebilmek için boronatların dairesel dikroizm (CD) spektrumları kaydedildi. NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile diastereomerin tipi, net bir şekilde belirlendi (Bakınız 5.8 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün UV ve CD Spektrumu).

Çizelge 5.4 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^{13}C NMR verileri (d_6 -DMSO, δ ppm)

											
C	(2a)		(2b)	(2c)	(2d)		(3a)	(3b)	(3c)	(3d)	
	A	B			A	B					
NCH ₂ CH ₂	—		31.7	*	30.3	30.4	—	30.4	27.8	36.0	
NCH ₂	56.6		52.9	52.7	57.9	56.9	53.0	51.5	53.0	52.8	
HC=N	160.5	161.4	160.9	*	158.8	158.9	150.0	151.5	151.5	150.0	
ArC	C ₁	117.0	116.2	*	*		*	*	*	*	
	C ₂	127.5	127.9	132.8	132.3	130.1	130.3	127.9	132.1	132.1	132.6
	C ₃	133.1	135.4	135.5	135.5	135.7	135.7	135.6	135.5	135.5	
	C ₄	132.4	129.0	133.5	*	*	*	*	*	*	
	C ₅	165.5	165.3	164.3	*	159.4	160.1	159.8	159.9	*	
	C ₆	116.4	116.0	*	*		116.3	116.7	*	*	
	C ₇	132.5	132.4	133.1	133.2	130.0	133.3	133.0	132.8	132.3	133.0
	C ₈	118.2	118.0	118.9	118.8	119.6	118.6	118.9	118.9	118.9	118.9
	C ₉	138.0	137.5	137.1	136.9	137.4	137.5	136.8	136.9	136.9	137.8
	C ₁₀	118.9	116.8	116.8	116.8	116.9	116.8	116.9	116.8	116.9	116.3

* belirlenemedi.



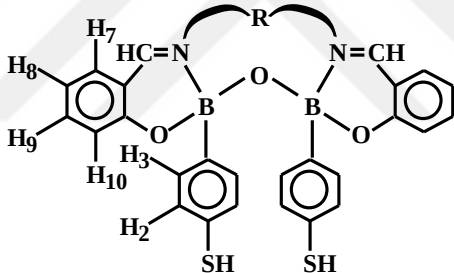
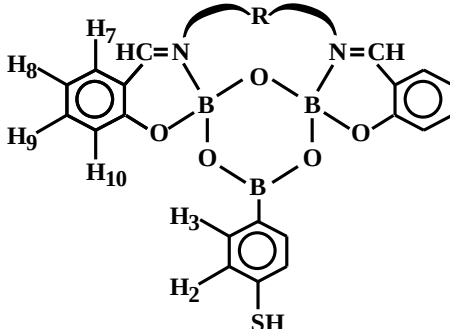
5.7 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^1H NMR Spektrumu

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^1H NMR spektrumu EK 5'te ve ^1H NMR spektrumu verileri Çizelge 5.5'te verildi. Makrosiklik boronatların tüm protonları, EK 5'te sunulan spektrumlar üzerinde işaretlendi. ^1H NMR spektrumlarına göre makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün çözeltide simetrik olduğu anlaşıldı. Bu nedenle ^1H NMR veri değerlendirmesi, makrosiklik boronatların yarım parçasına göre yapıldı. Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün HSQC spektrumu (EK 6), boronatların tüm hidrojen ve karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinin şüpheye yer bırakılmayacak şekilde belirlenmesine çok büyük katkılar sağladı. “5.6 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^{13}C NMR Spektrumu” bölümünde de belirtildiği gibi dinükleer boronatlar (2a ve 2d)'nin ^1H NMR spektrumunda fazla oluşan diastereomer (A) ve az oluşan diastereomer (B) olarak işaretlendi. Dinükleer makrosiklik boronatlar (2a ve 2d)'nin ^1H NMR spektrumunda iki sinyal setinin gözlenmesi, bu boronatların diastereomer karışımına sahip olduğunu bir kez daha doğruladı. Diğer taraftan ^1H NMR spektrumunda makrosiklik boronatlar (2a ve 2d) dışındaki diğer boronatlar (2b, 2c ve 3a-3d), tek bir sinyal seti verdi. Bu durum, boronatların diastereomerlerden sadece birisini içerdiğini gösterdi. Bununla birlikte makrosiklik boronatların ^1H NMR sinyalleri, salenH₂ ligandları (1a-1d)'nin d_6 -DMSO'da kaydedilen ^1H NMR spektrumları (Aydiner 2019, Karaağaç 2019, Kömez 2019) (EK 5) ile karşılaştırıldı. Buna göre salenH₂ ligandları (1) için karakteristik olan ve Ar-OH protonlarına ait tekli sinyaller [(1a) için 13.4, (1b) için 13.5, (1c) için 13.6 ve (1d) için 13.3 ppm], makrosiklik boronatların ^1H NMR spektrumunda görülmedi. Bu durum, salenH₂ ligandları (1) ve 4-merkaptofenilboronik asitin kondenzasyon tepkimeleri sonucunda O→B koordinasyonu aracılığıyla makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün elde edildiğini gösterdi. Bununla birlikte yine salenH₂ ligandları (1) için karakteristik olan ve azometin (HC=N) protonlarına ait tekli sinyaller [(1a) için 8.59, (1b) için 8.58, (1c) için 8.56 ve (1d) için 8.55 ppm], trinükleer boronatlar (3b-3d) hariç diğer boronatlar için daha yüksek alanda (daha düşük kimyasal kayma değerlerinde) gözlemlendi. Bu durum, molekül içi N→B koordinasyonu sonucu oluşan 6-üyelili BOPhCN halkasının elektron delokalizasyonu nedeni ile azometin (veya imin, HC=N) bağındaki elektron yoğunluğunun artmasından kaynaklanmaktadır. 4-Konumundaki SH grubunun varlığının ise HC=N bağındaki elektron yoğunluğunu etkilemediği anlaşılmaktadır. ^1H NMR

spektrumlarından dinükleer (**2a** ve **2d**) boronatların, diastereomer stokiyometri oranının sırasıyla 55:45 ve 50:50 olduğu anlaşıldı. Bu oranlar, dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın aromatik H_7 ve $HC=N$ imin protonlarının ve makrosiklik boronat (**2d**)'nin alifatik NCH_2 ve NCH_2NCH_2 ve $HC=N$ imin protonlarının integral oranlarından yararlanılarak belirlendi.



Çizelge 5.5 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^1H NMR verileri (d_6 -DMSO; δ ppm; J Hz; t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç: çoklu, y: yayvan pik)

											
<i>H</i>	(2a)		(2b)	(2c)	(2d)		(3a)	(3b)	(3c)	(3d)	
	A	B			A	B					
NCH ₂ CH ₂	—		1.98 (ç,1H) (a) 2.34 (ç,1H) (b)	*	3.55 (ü,4H) ³ <i>J</i> =7.25	3.70 (ü,4H) ³ <i>J</i> =8.68	—	2.42 (y,2H)	1.89 (y,4H)	2.91 (y,4H)	
NCH ₂	3.76 (t,2H) (a) 3.78 (t,2H) (b)	3.43 (t,2H) (a) 3.45 (t,2H) (b)	3.46 (ç,4H)	3.00 (y,4H)	4.33 (ü,4H)	3.86 (ü,4H)	4.39 (y,4H)	3.82 (y,4H)	3.70 (y,4H)	4.00 (y,4H)	
ArSH	4.99 (y,4H)		*	*	*		5.40 (y,1H)	*	*	*	
HC=N	8.50 (t,2H)	8.54 (t,2H)	8.55 (t,2H)	8.50 (t,2H)	8.10 (t,2H)	8.11 (t,2H)	8.51 (t,2H)	8.62 (t,2H)	8.68 (t,2H)	8.56 (t,2H)	
ArH	<i>H</i> ₂	6.86 (i,2H)	7.11 (i,2H)	7.52 (i,2H)	7.39 (i,2H)	7.55 (i,2H)	6.86 (y,2H)	7.49 (y,2H)	7.49 (y,2H)	7.52 (y,2H)	
	<i>H</i> ₃	7.05 (i,2H)	7.16 (i,2H)	7.77 (i,2H)	7.78 (i,2H)	7.80 (i,2H)	7.77 (y,2H)	7.63 (y,2H)	*	7.70 (i,2H)	
	<i>H</i> ₇	7.43 (i,2H)	7.33 (i,2H)	7.31 (i,2H)	7.33 (i,2H)	7.35 (i,2H)	7.37 (i,2H)	7.24 (y,2H)	7.33 (y,2H)	7.34 (y,2H)	7.40 (i,2H)
	<i>H</i> ₈	6.87 (ü,2H)	6.71 (ü,2H)	6.89 (ü,2H)	6.89 (ü,2H)	6.91 (ü,2H)	6.85 (ü,2H)	6.87 (y,2H)	6.87 (y,2H)	6.79 (y,2H)	6.77 (y,2H)
	<i>H</i> ₉	7.57 (ü,2H)	7.37 (ü,2H)	7.49 (ü,2H)	7.50 (ü,2H)	7.49 (ü,4H)		7.49 (y,2H)	7.47 (y,2H)	7.49 (y,2H)	7.50 (y,2H)
	<i>H</i> ₁₀	6.84 (i,2H)	6.57 (i,2H)	6.47 (i,2H)	6.76 (i,2H)	6.76 (i,2H)	6.77 (i,2H)	6.88 (y,2H)	6.63 (y,2H)	6.87 (y,2H)	6.88 (y,2H)
	³ <i>J</i> ₂₋₃	7.5	7.5	8.2	7.2	8.1	8.6	**	**	**	7.3
³ <i>J</i> ₇₋₈	6.6	6.5	8.2	7.4	8.8	8.7	**	**	**	6.2	
³ <i>J</i> ₈₋₉	7.3	7.5	7.7	7.2	8.1	8.5	**	**	**	**	
³ <i>J</i> ₉₋₁₀	8.0	8.1	8.2	8.3	8.7	8.6	**	**	**	**	

* belirlenemedi, ** hesaplanamadı, a ve b diastereotopik protonlar.

5.8 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün UV ve CD Spektrumu

Bor atomu, Schiff bazı ligandları ve aril boronik asitlerden elde edilen bor komplekslerinde kararlı bir stereojenik merkez olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde bor atomlarını içeren kiral kompleksler, ya kiral Schiff bazı ligandlarında sabit karbon stereomerkezi içermektedir veya rasemiktir (Beltrán vd. 2002, Braun vd. 2008, Schlecht vd. 2011). Diastereomerik ve enantiyomerik olarak saf kompleksler, aromatik aldehitler ve kiral aminoetanollerden türetilen kiral Schiff bazı ligandları ile arilboronik asitler arasındaki etkileşimlerden yararlanılarak sentezlenmiştir (Schlecht vd. 2010). Fakat, sadece bor atomu bakımından stereojenik olan Schiff bazı ligandlarının bor kompleksleri ile ilgili çalışmalar çok azdır. Bu tip kararlı bor-Schiff bazı komplekslerinin ilk örneği, Hutton ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Kaiser vd. 2008). Enantiyomerik Schiff bazı bor komplekslerindeki stereojenik bor atomunun mutlak konfigürasyonu, ilk kez Braun ve arkadaşları tarafından deneysel ve hesaplamalı dairesel dikroizm (CD) ile belirlenmiştir (Braun vd. 2008). Bu tezde sentezlenen makrosiklik boronatlar (2 ve 3), kiralitenin sadece iki bor stereomerkezinden kaynaklandığı bileşiklere örnektir. Diğer yandan CD spektroskopisi, stereojenik merkez içeren bileşiklerde oluşan diastereomerlerin ne olduğuna karar vermede potansiyel bir yöntemdir (Bilge Koçak vd. 2020).

Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların ^{13}C ve ^1H NMR spektrumlarına göre dinükleer makrosiklik boronatlar (2a ve 2d)'nin diastereomer karışımını ve dinükleer (2b ve 2c) ve trinükleer (3a-3d) makrosiklik boronatların sadece diastereomerlerden birisini içerdiği anlaşıldı (Bakınız 5.6 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^{13}C NMR Spektrumu ve 5.7 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün ^1H NMR Spektrumu bölümleri). Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün CD ve NMR spektrumlarından elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesiyle daha güvenilir sonuçlara ulaşıldı. Makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün CD spektrumları, UV spektrumları ile birlikte 200-400 nm dalga boyu aralığı için EK 7'de verildi. Makrosiklik borontlar (2 ve 3)'ün UV spektrumlarında iki bant gözlemlendi. 260-280 nm'de gözlenen birinci bant, aromatik halkaların p - p* geçişlerine karşılık gelirken, 350-370 nm'de görülen ikinci bant imin gruplarının n - p* geçişlerine karşılık gelmektedir. İkinci bant, makrosiklik boronatlar (2

ve **3**)'ün CD spektrumunda tamamen ortadan kaybolmaktadır. İki salisiliden'in arasındaki R grubu $(CH_2)_2S-S(CH_2)_2$ olan 11-üyeli trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin CD spektrumu, pozitif ve negative Cotton etkisi göstermektedir. Bu durum (**3d**)'nin yalnızca bir enantiyomer (*RR* veya *SS*)'den oluştuğunu kanıtlamaktadır. Fakat, $(CH_2)_2$ grubuna sahip 7-üyeli dinükleer (**2a**), $(CH_2)_3$ grubuna sahip 8-üyeli dinükleer (**2b**) ve trinükleer (**3b**) ve $(CH_2)_4$ grubuna sahip 9-üyeli dinükleer (**2c**) ve trinükleer (**3c**) boronatların CD spektrumunda pozitif ve negative Cotton etkisi gözlenmedi. Bu durum bu boronatların *cis-mezo* (*RS/SR*) izomerine sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca ^{13}C ve 1H NMR spektroskopisine göre diastereomer karışımı içeren $(CH_2)_2$ grubuna sahip 7-üyeli (**2a**) ve $(CH_2)_2S-S(CH_2)_2$ grubuna sahip 11-üyeli (**2d**) dinükleer makrosiklik boronatlar, CD spektrumlarında pozitif ve negative Cotton etkisi gösterdi ki bu boronat yapılarında *mezo* (*RR/SS*) izomerinin yanında enantiyomerlerden birisinin (*RR* veya *SS*) var olduğuna işaret etti.

Tez çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen tüm tepkimeler dikkate alındığında heterohalkalardaki üye sayısının stereoizomerlerin oluşumunda etkili olduğu anlaşıldı. Makrosiklik boronatin dinükleer veya trinükleer olmasına bağlı olmadan 7-üyeli halkalardan daha büyük halkalı (8- ve 9-üyeli) makrosiklik boronatların *mezo* yapısına sahip olması, bu halkaların 7-üyeli halkalara kıyasla daha esnek olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer bir deyişle, 7-üyeli heterohalkalar, 8- ve 9-üyeli heterohalkalara göre önemli ölçüde kilitli bir konformasyona sahip olabilir. Ancak belki daha da önemlisi, diastereomerlerin moleküler simetrisi (B-fenil grupları bakımından *cis* veya *trans*) (Şekil 5.2 ve Şekil 5.3) nedeniyle iki olası diastereomerden hangisinin diğerinden daha yüksek verimle oluşabileceğini belirlemek her zaman kolay değildir. 11-Üyeli dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin çok daha büyük bir heterohalkaya sahip olmasına rağmen diastereomer karışımını vermesi de ilginçtir. Makrosiklik boronatların hangi diastereomerin oluşumunu tercih ettiğini belirlemek için bir X-ışını kırınım metresi ile çalışma yapılmalıdır. Tez çalışmalarında makrosiklik boronatlar tarafından tercih edilen konfigürasyonları anlamak için komplekslerin kristalleri elde edilmeye çalışıldı, ancak elde edilemedi. Tepkime sırasında *cis*-izomerlerin (*RS/SR*, *mezo* stereoizomer) oluşumu, *trans*-izomerlerin (*RR* veya *SS* enantiyomeri) oluşumundan çok daha muhtemel görünmektedir. Bununla birlikte, 7-üyeli $C_2B_2N_2O$ heterohalkasında, iki salisiliden grubu

birbirine paralel olarak yönlendiğinden aralarında p - p ve sterik etkileşimler nedeniyle itme olacaktır. Bu nedenle, trinükleer makrosiklik boronat (**3a**) için *trans*-konfigürasyonun 7-üyeli halkanın bükülmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkması muhtemeldir. Bu bakımdan *trans*-izomerlerin verimleri, *cis*-izomerlerinkinden daha büyük olmalıdır.

İki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsünün bor merkezinden kaynaklanan stereojenik özelliklere etkisi daha önce çalışılmıştır (Bilge Koçak vd., 2020). İki imin grubu arasında etilen (CH₂)₂ köprüsünden daha büyük köprülere sahip 8-, 9- ve 11-üyeli heterohalkaların olması durumunda, (B–O–B)–(N–R–N) heterohalkasındaki üye sayısı arttıkça, iki salisiliden grubu arasındaki p–p etkileşimleri azalacak ve yalnızca bir konfigürasyon (*cis* veya *trans*) tercih edilecektir (**2b**, **2c** ve **3a-3c** için *mezo* ve **3d** için enantiyomerik). Elde edilen sonuçlara göre, dinükleer makrosiklik boronat (**2a**), iki diastereomerin (*mezo* ve enantiyomerik formlar) yaklaşık olarak eşmolar bir karışımını (50/50) içermektedir. Bu durum B-O bağının *cis*- veya *trans*-konfigürasyona sahip olma olasılığının eşit olduğunu ve 7-üyeli C₂B₂N₂O heterohalka konformasyonunun her iki konfigürasyon için de kararlı olduğunu göstermektedir. 6-Üyeli BOPhCN halkası, düzlemsel bir C=N bağına ve bir fenil grubuna sahiptir. Her ne kadar rijit olsa da ve bu halkada elektron delokalizasyonu olsa da 7-üyeli (B–O–B)–(N–R–N) heterohalkası bükülebilir. Bu nedenle, 7- üyeli halkadaki B-N bağlarının yerleşimi konformasyonu düzenleyebilir ve 7-üyeli B₂C₂N₂O heterohalkası farklı konformasyonlara sahip olabilir. Buna göre hem *cis*- hem de *trans*-konfigürasyonun olma olasılığı %50 gibi görünmektedir.

5.9 Makrosiklik Boronatlar (2 ve 3)'ün Anti-bakteriyel Aktivitesi

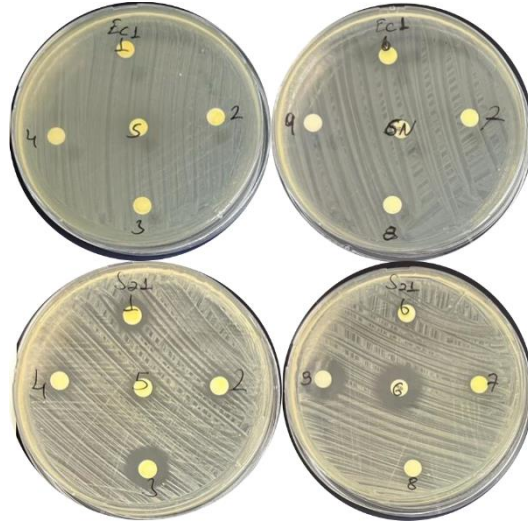
5.9.1 Disk difüzyon test bulguları

Disk difüzyon testinde elde edilen üreme inhibisyon zon çapı değerleri ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları Çizelge 5.6'da verildi. Bu verilere göre 0.6 mg/disk dozunda 4-merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün *Escherichia coli* 'ye karşı etkisiz olduğu, *Staphylococcus aureus* 'a karşı 4-merkaptofenilboronik asit ve dinükleer makrosiklik boronatlar (2a ve 2c)'nin anti-bakteriyel aktivitesinin olduğu belirlendi. 4-Merkaptofenilboronik asit ve 7-üyeli (2a) ve 9-üyeli (2c) dinükleer makrosiklik boronatların *Staphylococcus aureus* üzerine etkisi tek tek karşılaştırıldığında, 4-merkaptofenilboronik asit ve dinükleer makrosiklik boronatlar (2a ve 2c)'de gruplar arasında farklılıklar olduğu belirlendi. *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı en yüksek zon çapını ise çıkış bileşiği olan 4-merkaptoboronik asit'in ve 9-üyeli dinükleer boronat (2c)'nin oluşturduğu tespit edildi (Şekil 5.4).

Çizelge 5.6 Disk difüzyon yöntemine göre 4-merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün oluşturduğu üreme inhibisyon zon çapları (mm)

Bileşik (0.6 mg/disk)	Anti-bakteriyel aktivite zon çapları (mm)	
	* <i>Escherichia coli</i>	** <i>Staphylococcus aureus</i>
(2a)	R	8.3 ± 0.47B
(2b)	R	R
(2c)	R	13.6 ± 0.94A
(2d)	R	R
(3a)	R	R
(3b)	R	R
(3c)	R	R
(3d)	R	R
4-Merkaptofenilboronik asit	R	13.3 ± 0.47A
Gentamisin (10µg/disk)	22 ± 0.6	21 ± 0.0

*Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, ** Metisilin dirençli, R: Dirençli. Değerler; ortalama ± standart sapma A-E: Aynı sütundaki gruplar arasındaki farklılıklar, p<0.05 düzeyinde önemli.



Şekil 5.4 Disk difüzyon testi inhibisyon alan görüntüsü

5.9.2 Minimum inhibitor konsantrasyon (MİK) test bulguları

Broth mikrodilüsyon testinde elde edilen sonuçlar Çizelge 5.7’de verildi. Bu sonuçlara göre, makrosiklik boronatlar (2 ve 3)’ün farklı MİK düzeylerine sahip olduğu belirlendi. *Escherichia coli*’ye karşı en düşük MİK değeri 2.5mg/mL ile 4-merkaptofenilboronik asit ve 8- (3b), 9- (3c) ve 11-(3d) üyeli heterohalkalı trinükleer makrosiklik boronatlarda belirlendi. 9-Üyeli heterohalkalı dinükleer (2d) ve 7-üyeli heterohalkalı trinükleer (3a) boronatların MİK değerinin 5mg/mL olduğu, diğer makrosiklik boronatların MİK değerlerinin 5mg/mL’den fazla olduğu belirlendi. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*’a karşı en düşük MİK değeri 4-merkaptofenilboronik asit ve 9-üyeli heterohalkalı dinükleer boronat (2c)’de belirlenirken, 7-üyeli dinükleer makrosiklik boronat (2a)’nın MİK değerinin 1.25 mg/ml, diğer makrosiklik boronatların ise MİK değerinin 5 mg/ml olduğu belirlendi.

Çizelge 5.7 4-Merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün broth mikrodilüsyon yöntemine göre minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri

Bileşik (10 mg/mL)	Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri (mg/mL)	
	* <i>Escherichia coli</i>	** <i>Staphylococcus aureus</i>
(2a)	>5	1.25
(2b)	>5	2.5
(2c)	5	0.625
(2d)	>5	2.5
(3a)	5	2.5
(3b)	2.5	5
(3c)	2.5	2.5
(3d)	2.5	2.5
4-Merkaptofenilboronik asit	2.5	0.625
Gentamisin (0.1 mg/mL)	0.025	0.0125

* Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz üreten, ** Metisilin dirençli.

6. SONUÇ

Tez çalışmalarında makrosiklik boronatlar (**2** ve **3**)'ü (veya salen-bor komplekslerini) sentezlemek için ligand olarak salenH₂ (**1**) bileşikleri tercih edildi. Çıkış bileşiği olarak 4-merkaptofenilboronik asit ve borik asit kullanıldı. SalenH₂ ligandları (**1**)'in dinükleer (**2**) ve trinükleer (**3**) makrosiklik boronatları elde etmek için uygun ligandlar olduğuna karar verildi. B-atomlarının N-atomları ile koordine kovalent ve O-atomları ile kovalent bağlar verdiği bilinmektedir. Dolayısı ile bu özellikten yararlanılarak salenH₂ ligandları (**1**)'in toluen'de 4-merkaptofenilboronik asit ile etkileştirilmesinden ve CH₃CN'de borik asit/4-merkaptofenilboronik asit ile etkileştirilmesinden sırası ile boraksan gruplu (RB-O-BR) dinükleer (**2**) ve boroksin gruplu (B-O-B)-(O₂BPh) trinükleer (**3**) makrosiklik boronatlar sentezlendi. İki imin (azometin, HC=N) grubu içeren salenH₂ ligandları (**1**) ile 4-merkaptofenilboronik asit ve borik asit/4-merkaptofenilboronik asit'in kondenzasyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olduğu için stereojenik merkez olan iki bor atomuna [B(N_{imin})(O_B)(O_{Ph})(Ph)] sahip boronatları verdiği için önemlidir. Sonuç olarak bu kondenzasyon tepkimelerinden sentezlenen dinükleer (**2**) ve trinükleer (**3**) makrosiklik boronatlar, iki eşdeğer stereojenik bor atomuna sahiptir.

Dinükleer makrosiklik boronatlar (**2a** ve **2d**)'nin ¹³C ve ¹H NMR spektrumlarında iki sinyal setinin gözlenmesi, bu boronatların sırası ile 55:45 ve 50:50 oranında diastereomer çifti olarak var olduğunu gösterdi. Dinükleer (**2b** ve **2c**) ve trinükleer (**3a-3d**) makrosiklik boronatların diastereomerlerden sadece birisini içerdiği anlaşıldı. Dinükleer (**2**) ve trinükleer (**3**) makrosiklik boronatlar 7-, 8-, 9- ve 11-üyeli heterohalkalar içermektedir. Dolayısıyla heterohalkalardaki üye sayısının, 2 farklı mimari tipindeki makrosiklik boronatlarda (dinükleer ve trinükleer) gözlenen stereojenizm üzerine etkisi incelendi.

Makrosiklik boronatların NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesiyle daha güvenilir sonuçlar elde edildi. CD spektroskopisi, makrosiklik boronat komplekslerinde diastereomerlerden hangisinin oluştuğuna karar vermede potansiyel bir yöntemdir (Bilge Koçak vd. 2020). Dolayısıyla bu tez çalışmaları kapsamında bir diastereomerin tipi, CD'ye bağlı olarak belirlendi. Makrosiklik boronatların CD spektrumlarında gözlenen negatif ve pozitif Cotton etkileri, makrosiklik boronatların enantiyomerlerden birisini (*RR*

veya SS) içerdığını ve negatif ve pozitif Cotton etkilerinin gözlenmemesi makrosiklik boronatların *mezo* (RS/SR) yapısına sahip olduğunu gösterdi. Buna göre NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar Çizelge 6.1’de özetlendi. Böylece bu tez çalışmaları kapsamında, NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile reaktifler ve kromatografi kolonları gibi moleküler etkileşimler kullanılmadan makrosiklik boronatlardaki stereoizomerizm ortaya konuldu. Bir diastereomerin tipi, CD spektroskopisine bağlı olarak net bir şekilde belirlendi.

Çizelge 6.1 Dinükleer (2) ve trinükleer (3) makrosiklik boronatların NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar

Bileşik no	NMR Sinyal seti sayısı	CD (+) ve (-) Cotton etkisi	Sonuç
(2a)	İki sinyal seti Diastereomer karışımı	Gözlendi	<i>mezo</i> +enantiyomerlerden biri
(2b)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlenmedi	<i>mezo</i>
(2c)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlenmedi	<i>mezo</i>
(2d)	İki sinyal seti Diastereomer karışımı	Gözlendi	<i>mezo</i> +enantiyomerlerden biri
(3a)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlenmedi	<i>mezo</i>
(3b)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlenmedi	<i>mezo</i>
(3c)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlenmedi	<i>mezo</i>
(3d)	Tek bir sinyal seti Diastereomerlerden sadece biri	Gözlendi	enantiyomerlerden biri

Dinükleer makrosiklik boronatlar (2)'den farklı olarak, trinükleer makrosiklik boronatlar (3), iki eşdeğer tetra-koordineli bor atomunun yanında bir adet tri-koordineli bor atomu içermektedir. Bu bakımdan boroksin gruplu (B-O-B)-(O₂BPh) trinükleer makrosiklik boronatlar (3), tri-koordineli bor atomunun varlığı nedeni ile Lewis asidi olarak davranabilir ve asimetrik sentezlerde katalizör olarak kullanılabilir.

Çıkış bileşiği 4-merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün Gram negatif bakterilerden Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli* (ATCC 35218) ve Gram pozitif bakterilerden Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a karşı anti-bakteriyel aktivitesi incelendi. 4-merkaptofenilboronik asit ve makrosiklik boronatlar (2 ve 3)'ün *Escherichia coli*'ye karşı anti-bakteriyel aktiviteye sahip olmadığı, 4-merkaptofenilboronik asit ve dinükleer makrosiklik boronatlar (2a ve 2c)'nin *Staphylococcus aureus*'a karşı anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlendi.

KAYNAKLAR

- Adams, J. 2001. Proteasome inhibition in cancer: development of PS-341. In *Seminars in oncology* Vol. 28, No. 6, pp. 613-619. WB Saunders.
- Adams, J. and Kauffman, M. 2004. Development of the proteasome inhibitor Velcade™(Bortezomib). *Cancer Investigation*, 22(2), 304-311.
- Adams, J., Palombella, V. J., Sausville, E. A., Johnson, J., Destree, A., Lazarus, D. D., Maas, J., Pien, C. S., Prakash, S. and Elliott, P. J. 1999. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Research*, 59(11), 2615-2622.
- Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H. and Barrau, J. 1999. Stable heterocyclic (Schiff base) divalent Group 14 element species M-O-Schiff base-O (M= Ge, Sn, Pb). *Journal of Organometallic Chemistry*, 592(1), 1-10.
- Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H. and Barrau, J. 2000. Ligand transfer reactions between Schiff base divalent group 14 element species and titanium, nickel, boron, and phosphorus halides. *Organometallics*, 19(21), 4276-4282.
- Aharoni, R., Bronstheyn, M., Jabbour, A., Zaks, B., Srebnik, M. and Steinberg, D. 2008. Oxazaborolidine derivatives inducing autoinducer-2 signal transduction in *Vibrio harveyi*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(4), 1596-1604.
- Akama, T., Virtucio, C., Dong, C., Kimura, R., Zhang, Y.-K., Nieman, J. A., Sharma, R., Lu, X., Sales, M. and Singh, R. 2013. Structure–activity relationships of 6-(aminomethylphenoxy)-benzoxaborole derivatives as anti-inflammatory agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(6), 1680-1683.
- António, J. P., Russo, R., Carvalho, C. P., Cal, P. M. and Gois, P. M. 2019. Boronic acids as building blocks for the construction of therapeutically useful bioconjugates. *Chemical Society Reviews*, 48(13), 3513-3536.
- Arslantas, A., Devrim, A. K., Sudagidan, M. and Köse, D. A. 2013. DNA Binding and Cleavage Activities of Na[B(Glu)(OH)₂].2H₂O, Na[B(Cit)(OH)₂].2H₂O, Li[B(Sal)(OH)₂], and Mg [B(Sal)(OH)₂].2H₂O Complexes. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Asatkar, A. K., Tripathi, M., and Asatkar, D. 2020. Salen and Related Ligands. In *Stability and Applications of Coordination Compounds*. IntechOpen.
- Atefi, F. and Arnold, D. P. 2008. Porphyrins with metal, metalloid or phosphorus atoms directly bonded to the carbon periphery. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 12(07), 801-831.

- Atwood, D. A., Jegier, J. A., Remington, M. and Rutherford, D. 1996. Tetradentate (N_2O_2) Chelate Complexes of the Group 13 Elements Having a Ligand-Metal Stoichiometry of 1:2. *Australian Journal of Chemistry*, 49(12), 1333-1338.
- Atwood, D. A., Jegier, J. A. and Rutherford, D. 1997. The first structurally characterized salen-indium complexes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 70(9), 2093-2100.
- Atwood, D. A. and Harvey, M. J. 2001. Group 13 compounds incorporating salen ligands. *Chemical Reviews*, 101(1), 37-52.
- Aydiner, E. 2019. $\text{N}_2, \text{O}_2, \text{S}_2$ -donör atomlarını içeren di- ve trinükleer bor komplekslerinin sentezi, spektroskopik özellikleri ve DNA'ya etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 155, Ankara.
- Badugu, R., Lakowicz, J. R. and Geddes, C. D. 2005. Cyanide-sensitive fluorescent probes. *Dyes and Pigments*, 64(1), 49-55.
- Baker, R. T., Ovenall, D. W., Calabrese, J. C., Westcott, S. A., Taylor, N. J., Williams, I. D. and Marder, T. B. 1990. Boryliridium and boraethyliridium complexes fac-[$\text{IrH}_2(\text{PMe}_3)_3(\text{BRR}')$] and fac-[$\text{IrH}(\text{PMe}_3)_3(\eta^2\text{-CH}_2\text{BHRR}')$]. *Journal of the American Chemical Society*, 112(25), 9399-9400.
- Baker, S. J., Akama, T., Zhang, Y.-K., Sauro, V., Pandit, C., Singh, R., Kully, M., Khan, J., Plattner, J. J. and Benkovic, S. J. 2006. Identification of a novel boron-containing antibacterial agent (AN0128) with anti-inflammatory activity, for the potential treatment of cutaneous diseases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(23), 5963-5967.
- Baker, S. J., Zhang, Y.-K., Akama, T., Lau, A., Zhou, H., Hernandez, V., Mao, W., Alley, M., Sanders, V. and Plattner, J. J. 2006. Discovery of a new boron-containing antifungal agent, 5-fluoro-1, 3-dihydro-1-hydroxy-2, 1-benzoxaborole (AN2690), for the potential treatment of onychomycosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(15), 4447-4450.
- Baleizao, C. and Garcia, H. 2006. Chiral Salen complexes: An overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts. *Chemical Reviews*, 106, 3987-4043.
- Bellemin-Laponnaz, S. and Dargone, S. 2009. Coordination chemistry and applications of salen, salan and salalen metal complexes. *Patai's Chemistry of Functional Groups*.
- Beloglazkina, E.K., Majouga, A.G., Chernysheva, A.N., Rakhimov, R.D. and Zyk, N.V. 2007. N, S, O-containing organic ligands based on salicylaldehyde and 2-thiosubstituted ethylamines and their complexes with CoII , NiII , and CuII . *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 56(7), 1374-1379.

- Beltrán, H. I., Alas, S. J., Santillan, R. and Farfán, N. 2002. Fixed stereochemical control in the synthesis of new mono-and disubstituted 2-phenyl-6-aza-1, 3-dioxa-2-borabenzocyclononenes. *Canadian Journal of Chemistry*, 80(7), 801-812.
- Bilge Koçak, S., Kaya, Ö., Kiliç, Z., Coban, B., Yildiz, U. and Çoşut, B. 2020. Syntheses, Spectral and Chiral Properties and DNA Interactions of Multi-heterocyclic Di- and Trinuclear Boron Complexes, *New Journal of Chemistry*, 44(48), 20966-20981.
- Boehme, C., Uddin, J. and Frenking, G. 2000. Chemical bonding in mononuclear transition metal complexes with Group 13 diyl ligands ER (E= B-Tl): Part X: Theoretical studies of inorganic compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 197(1), 249-276.
- Braga, D., Polito, M., Braccacini, M., D'Addario, D., Tagliavini, E., Sturba, L. and Grepioni, F. 2003. Novel organometallic building blocks for molecular crystal engineering. 2. Synthesis and characterization of pyridyl and pyrimidyl derivatives of diboronic acid, $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-B}(\text{OH})_2)_2]$, and of pyridyl boronic acid $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-4-C}_5\text{H}_4\text{N})(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-B}(\text{OH})_2)]$. *Organometallics*, 22(10), 2142-2150.
- Braun, M., Schlecht, S., Engelmann, M., Frank, W. and Grimme, S. 2008. Boron-based Diastereomerism and Enantiomerism in Imine Complexes-determination of the Absolute Configuration at Boron by CD Spectroscopy, *European Journal of Organic Chemistry*, 31, 5221-5225.
- Braunschweig, H. 1998. Übergangsmetallkomplexe des Bors. *Angewandte Chemie*, 110(13-14), 1882-1898.
- Braunschweig, H., Kollann, C. and Rais, D. 2006. Transition-Metal Complexes of Boron-New Insights and Novel Coordination Modes. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(32), 5254-5274.
- Brooks, W. L. and Sumerlin, B. S. 2016. Synthesis and applications of boronic acid-containing polymers: from materials to medicine. *Chemical Reviews*, 116(3), 1375-1397.
- Brothers, P. J. 2008. Boron complexes of porphyrins and related polypyrrole ligands: unexpected chemistry for both boron and the porphyrin. *Chemical Communications* (18), 2090-2102.
- Burgess, K. and Ohlmeyer, M. J. 1991. Transition-metal promoted hydroborations of alkenes, emerging methodology for organic transformations. *Chemical Reviews*, 91(6), 1179-1191.
- Burnham, B. S. 2005. Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes. *Current Medicinal Chemistry*, 12(17), 1995-2010.

- Calligaris, M., Manzini, G., Nardin, G. and Randaccio, L. 1972. Ligand properties of quadridentate Schiff's bases. The crystal and molecular structure of the mixed-ligand complex [NN'-ethylenebis (salicylideneiminato)](acetylacetonato) cobalt (III)-0.7 water. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (4), 543-547.
- Cambre, J. N. and Sumerlin, B. S. 2011. Biomedical applications of boronic acid polymers. *Polymer*, 52(21), 4631-4643.
- Cannizzo, C., Amigoni-Gerbier, S. and Larpent, C. 2005. Boronic acid-functionalized nanoparticles: synthesis by microemulsion polymerization and application as a reusable optical nanosensor for carbohydrates. *Polymer*, 46(4), 1269-1276.
- Cassidy, S. J., Brettell-Adams, I., McNamara, L. E., Smith, M. F., Bautista, M., Cao, H. and Rugar, P. A. 2018. Boranes with ultra-high Stokes shift fluorescence. *Organometallics*, 37(21), 3732-3741.
- Chadwick, J. 1932. The existence of a neutron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 136(830), 692-708.
- Chandra, S., Ahmad, T., Barth, R. and Kabalka, G. 2014. Quantitative evaluation of boron neutron capture therapy (BNCT) drugs for boron delivery and retention at subcellular-scale resolution in human glioblastoma cells with imaging secondary ion mass spectrometry (SIMS). *Journal of Microscopy*, 254(3), 146-156.
- Chang, M. C., Pralle, A., Isacoff, E. Y. and Chang, C. J. 2004. A selective, cell-permeable optical probe for hydrogen peroxide in living cells. *Journal of the American Chemical Society*, 126(47), 15392-15393.
- Chen, P. Z., Niu, L. Y., Chen, Y. Z. and Yang, Q. Z. 2017. Difluoroboron β -diketonate dyes: Spectroscopic properties and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 350, 196-216.
- Clarke, R. M. and Storr, T. 2014. The chemistry and applications of multimetallic salen complexes. *Dalton Transactions*, 43(25), 9380-9391.
- CLSI. 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI Document M 100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne.
- Cooper, C. and James, T. 1998. Selective fluorescence detection of fluoride using boronic acids. *Chemical Communications* (13), 1365-1366.
- Currie, G. S., Drew, M. G., Harwood, L. M., Hughes, D. J., Luke, R. W. and Vickers, R. J. 2000. Chirally templated boronic acid Mannich reaction in the synthesis of optically active α -amino acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*(17), 2982-2990.

- Çolak, A.T., Şahin, Y., Yeşilel, O.Z., Çolak, F., Yılmaz, F. and Taş, M. 2012. Novel Boron Compounds of 2,3- and 2,5-pyridinedicarboxylic Acids, *Inorganica Chimica Acta*, 383, 169-177.
- Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V. and de Fátima, Â. 2011. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2(1), 1-8.
- Dai, C., Cheng, Y., Cui, J. and Wang, B. 2010. Click reactions and boronic acids: applications, issues, and potential solutions. *Molecules*, 15(8), 5768-5781.
- Davis, C. J., Lewis, P. T., Billodeaux, D. R., Fronczek, F. R., Escobedo, J. O. and Strongin, R. M. 2001. Solid-State Supramolecular Structures of Resorcinol-Arylboronic Acid Compounds. *Organic letters*, 3(16), 2443-2445.
- Diaz, A. Z. 2003. Assessment of the results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from a clinician's point of view. *Journal of Neuro-oncology*, 62, 101-109.
- Ding, D., Zhao, Y., Meng, Q., Xie, D., Nare, B., Chen, D., Bacchi, C. J., Yarlett, N., Zhang, Y.-K. and Hernandez, V. 2010. Discovery of novel benzoxaborole-based potent antitrypanosomal agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1(4), 165-169.
- Díaz, S., González, A., de Riancho, S. G. and Rodríguez, A. 2000. Boron complexes of S-trityl-L-cysteine and S-tritylglutathione. *Journal of Organometallic Chemistry*, 610(1-2), 25-30.
- Dong, J., Liu, T., Meng, X., Zhu, J., Shang, K., Ai, S. and Cui, S. 2012. Amperometric biosensor based on immobilization of acetylcholinesterase via specific binding on biocompatible boronic acid-functionalized Fe@ Au magnetic nanoparticles. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 16, 3783-3790.
- Du Bois, J., Tomooka, C. S., Hong, J. and Carreira, E. M. 1997. Nitridomanganese (V) complexes: Design, preparation, and use as nitrogen atom-transfer reagents. *Accounts of Chemical Research*, 30(9), 364-372.
- Dubsky, J.V. and Sokol, A. 1931. Sels complexes internes de cuivre et de nickel du produit de condensation de l'aldehyde o-oxybenzoïque avec l'éthylenediamine. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 3, 548-549.
- Duggan, P. J. and Tyndall, E. M. 2002. Boron acids as protective agents and catalysts in synthesis. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*(11), 1325-1339.
- Dymova, M. A., Taskaev, S. Y., Richter, V. A. and Kuligina, E. V. 2020. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Communications*, 40(9), 406-421.

- Elliott, P. J. and Ross, J. S. 2001. The proteasome: a new target for novel drug therapies. *American Journal of Clinical Pathology*, 116(5), 637-646.
- Estopiñá-Durán, S., Mclean, E. B., Donnelly, L. J., Hockin, B. M. and Taylor, J. E. 2020. Arylboronic acid catalyzed C-alkylation and allylation reactions using benzylic alcohols. *Organic Letters*, 22(19), 7547-7551.
- Ferrier, R. J. 1978. Carbohydrate boronates. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press. Vol. 35, pp. 31-80.
- Fukuda, T. and Katsuki, T. 1997a. Highly enantioselective cyclopropanation of styrene derivatives using Co (III)-salen complex as a catalyst. *Tetrahedron*, 53(21), 7201-7208.
- Fukuda, T. and Katsuki, T. 1997b. Co (III)-salen catalyzed carbenoid reaction: Stereoselective [2, 3] sigmatropic rearrangement of S-ylides derived from allyl aryl sulfides. *Tetrahedron Letters*, 38(19), 3435-3438.
- Ghose, B. 1986. Schiff base complexes of boron: reaction of boron acetate with dibasic quadridentate Schiff bases. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 16(10), 1383-1393.
- Gray, C. W. and Houston, T. A. 2002. Boronic acid receptors for α -hydroxycarboxylates: high affinity of Shinkai's glucose receptor for tartrate. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(15), 5426-5428.
- Gurian, P. L., Cheatham, L. K., Ziller, J. W. and Barron, A. R. 1991. Aluminium complexes of N, N'-ethylenebis (salicylideneimine)(H₂salen). X-Ray crystal structures of [$\text{Al}(\text{salen})$]₂(μ -O)]·MeCN and [$\text{Al}(\text{OC}_6\text{H}_2\text{Me}_3\text{-2,4,6})(\text{salen})$]. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* (6), 1449-1456.
- Hall, D. G. 2005. Structure, properties, and preparation of boronic acid derivatives. Overview of their reactions and applications. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis and medicine*, 1-99.
- Hall, D. G. 2006. *Boronic acids: preparation, applications in organic synthesis and medicine*. John Wiley and Sons.
- Hamachi, K., Irie, R. and Katsuki, T. 1996. Asymmetric benzylic oxidation using a Mn-salen complex as catalyst. *Tetrahedron Letters*, 37(28), 4979-4982.
- Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S. and Khan, K. M. 2017. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(1), 63-79.
- Hawthorne, M. 1957. Simple procedure for the conversion of aryl halides to the corresponding phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 22(8), 1001-1001.

- Hicks, J. W., Kyle, C. B., Vogels, C. M., Wheaton, S. L., Baerlocher, F. J., Decken, A. and Westcott, S. A. 2008. Synthesis, Characterization, and Antifungal Activity of Boron-Containing Thiosemicarbazones. *Chemistry and Biodiversity*, 5(11), 2415-2422.
- Hill, M. S. and Atwood, D. A. 1998. Formation and reactivity of five-coordinate gallium supported by Salen ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1998(1), 67-72.
- Hill, M. S., Wei, P. and Atwood, D. A. 1998. Bimetallic mixed-metal complexes of the salen (tBu) ligands. *Polyhedron*, 17(5-6), 811-819.
- Hirata, O., Kubo, Y., Takeuchi, M. and Shinkai, S. 2004. Mono- and oligosaccharide sensing by phenylboronic acid-appended 5, 15-bis (diarylethynyl) porphyrin complexes. *Tetrahedron*, 60(49), 11211-11218.
- Hiratake, J. and Oda, J. I. 1997. Aminophosphonic and aminoboronic acids as key elements of a transition state analogue inhibitor of enzymes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 61(2), 211-218.
- Hobday, M.D. and Smith, T.D. 1972. N,N'-ethylenebis(salicylideneiminato) transition metal ion chelates. *Coordination Chemistry Reviews*, 9, 311-337.
- Hobday, M. D. and Smith, T. 1973. N, N'-ethylenebis (salicylideneiminato) transition metal ion chelates. *Coordination Chemistry Reviews*, 9(3-4), 311-337.
- Hohaus, E. 1983. Boron chelates and boron-metal chelates. XI. Constitution of Diphenylboron Chelates from Salicylaldehyde and amino compounds with functional groups. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, 506(11), 185-194.
- Holm, R.H., Everett, G.W. Jr. and Chakravorty, A. 1966. Metal complexes of Schiff bases and β -ketoamines. *Progress in Inorganic Chemistry*, 7, 83-214.
- Hu, Q.-H., Liu, R.-J., Fang, Z.-P., Zhang, J., Ding, Y.-Y., Tan, M., Wang, M., Pan, W., Zhou, H.-C. and Wang, E. D. 2013. Discovery of a potent benzoxaborole-based anti-pneumococcal agent targeting leucyl-tRNA synthetase. *Scientific Reports*, 3(1), 2475.
- Ishihara, K. 2005. Organoboronic Acids and Organoboronic Acids as Brønsted-Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis. *Boronic Acids*, 377-409.
- Ishihara, K., Gao, Q. and Yamamoto, H. 1993. Enantioselective Diels-Alder reaction of α -bromo- α , β -enals with dienes under catalysis by CAB. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(24), 6917-6919.

- Ishiyama, T. and Miyaura, N. 2000. Chemistry of Group 13 element-transition metal linkage-the platinum-and palladium-catalyzed reactions of (alkoxo) diborons. *Journal of Organometallic Chemistry*, 611(1-2), 392-402.
- Ishiyama, T. and Miyaura, N. 2003. Transition metal-catalyzed borylation of alkanes and arenes via C-H activation. *Journal of Organometallic Chemistry*, 680(1-2), 3-11.
- Jabbour, A., Steinberg, D., Dembitsky, V. M., Moussaieff, A., Zaks, B. and Srebnik, M. 2004. Synthesis and evaluation of oxazaborolidines for antibacterial activity against *Streptococcus mutans*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(10), 2409-2410.
- James, T. D., Phillips, M. D. and Shinkai, S. 2006. *Boronic Acids in Saccharide Recognition*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- James, T. D., Sandanayake, K. S. and Shinkai, S. 1996. Saccharide sensing with molecular receptors based on boronic acid. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(17), 1910-1922.
- Jin, S., Cheng, Y., Reid, S., Li, M. and Wang, B. 2010. Carbohydrate recognition by boronolactins, small molecules, and lectins. *Medicinal Research Reviews*, 30(2), 171-257.
- Kabalka, G.W. 1994. *Current Topics in the Chemistry of Boron*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Kaiser, P. F., White, J. M. and Hutton, C. A. 2008. Enantioselective preparation of a stable boronate complex stereogenic only at boron. *Journal of the American Chemical Society*, 130(49), 16450-16451.
- Kanichar, D., Roppiyakuda, L., Kosmowska, E., Faust, M. A., Tran, K. P., Chow, F., Buglo, E., Groziak, M. P., Sarina, E. A. and Olmstead, M. M. 2014. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Structurally Complex 2-Acylated 2, 3, 1-Benzodiazaborines and Related Compounds. *Chemistry and Biodiversity*, 11(9), 1381-1397.
- Karaağaç, K. 2019. Homotrinükleer boroksin gruplu bor komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 126, Ankara.
- Karmakar, M. and Chattopadhyay, S. 2019. A comprehensive overview of the orientation of tetradentate N_2O_2 donor Schiff base ligands in octahedral complexes of trivalent 3d metals. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 155-186.
- Keizer, T. S., De Pue, L. J., Parkin, S. and Atwood, D. A. 2002. Catalytic dealkylation of phosphates with binuclear boron compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 124(9), 1864-1865.

- 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.
- Kitano, S., Koyama, Y., Kataoka, K., Okano, T. and Sakurai, Y. 1992. A novel drug delivery system utilizing a glucose responsive polymer complex between poly (vinyl alcohol) and poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) with a phenylboronic acid moiety. *Journal of Controlled Release*, 19(1-3), 161-170.
- Kliegel, W., Amt, H., Becker, H., Lauterbach, U., Lubkowitz, G., Rettig, S. J. and Trotter, J. 1994. Structural studies of organoboron compounds LXII. Synthesis and structure of various N-alkylated 1, 3-dioxo-4-aza-2-boracyclohexanes. *Canadian Journal of Chemistry*, 72(10), 2118-2130.
- Knorr, J. R. and Merola, J. S. 1990. Synthesis and structure of a [(1, 2-phenylenedioxy) boryl] iridium hydride complex: a model system for studying catalytic hydroboration. *Organometallics*, 9(12), 3008-3010.
- Konsler, R. G., Karl, J. and Jacobsen, E. N. 1998. Cooperative asymmetric catalysis with dimeric salen complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 120(41), 10780-10781.
- Kömez, A. 2019. Yedi-, sekiz-, dokuz- ve onbir-üyeli boraksan grubuna sahip dinükleer bor komplekslerinin sentezi, spektroskopik özelliği, antimikrobiyal aktivitesi ve DNA üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 115, Ankara.
- Kruger, P. G. 1940. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 26(3), 181-192.
- Kunkely, H. and Vogler, A. 2001. Optical properties of boron, gallium and gold complexes with salen ligands. Emission from intraligand excited states under ambient conditions. *Inorganica Chimica Acta*, 321(1-2), 171-174.
- Latta, R., Springsteen, G. and Wang, B. 2001. Development and synthesis of an arylboronic acid-based solid-phase amidation catalyst. *Synthesis*, 2001(11), 1611-1613.
- Lienhard, G. E. and Koehler, K. A. 1971. 2-phenylethaneboronic acid, a possible transition-state analog for chymotrypsin. *Biochemistry*, 10(13), 2477-2483.
- Lorand, J. P. and Edwards, J. O. 1959. Polyol complexes and structure of the benzenboronate ion. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(6), 769-774.

- Mallia, A. K., Hermanson, G. T., Krohn, R. I., Fujimoto, E. K. and Smith, P. K. 1981. Preparation and use of a boronic acid affinity support for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. *Analytical Letters, Part B: Clinical and Biochemical Analysis*, 14(8), 649-661.
- Malouff, T. D., Seneviratne, D. S., Ebner, D. K., Stross, W. C., Waddle, M. R., Trifiletti, D. M. and Krishnan, S. 2021. Boron neutron capture therapy: A Review of Clinical Applications. *Frontiers in Oncology*, 11, 601820.
- Marín, I. M. and Auffrant, A. 2018. Phosphasalen vs. salen ligands: what does the phosphorus change? *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018(15), 1634-1644.
- Más-Montoya, M., Usea, L., Espinosa Ferao, A., Montenegro, M. F., Ramirez de Arellano, C., Tárraga, A., Rodríguez-López, J. N. and Curiel, D. 2016. Single heteroatom fine-tuning of the emissive properties in organoboron complexes with 7-(azaheteroaryl) indole systems. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(8), 3296-3302.
- Matteson, D. S., Sadhu, K. M. and Lienhard, G. E. 1981. R-1-Acetamido-2-phenylethaneboronic acid. A specific transition-state analog for chymotrypsin. *Journal of the American Chemical Society*, 103(17), 5241-5242.
- Matthews, D. A., Alden, R. A., Birktoft, J. J., Freer, S. T. and Kraut, J. 1975. X-ray crystallographic study of boronic acid adducts with subtilisin BPN'(Novo). A model for the catalytic transition state. *Journal of Biological Chemistry*, 250(18), 7120-7126.
- McCubbin, J. A. and Krokhin, O. V. 2010. Organocatalyzed Friedel–Crafts arylation of benzylic alcohols. *Tetrahedron Letters*, 51(18), 2447-2449.
- Miyaura, N. and Suzuki, A. 1995. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, 95(7), 2457-2483.
- Morgan, J. and Pinhey, J. T. 1990. Reaction of arylboronic acids and their derivatives with lead tetra-acetate. The generation of aryl–lead triacetates, and meta-and para-phenylenebis (lead triacetate), in situ for electrophilic arylation. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*(3), 715-720.
- Muñoz-Hernández, M.-A., Keizer, T. S., Parkin, S., Patrick, B. and Atwood, D. A. 2000. Group 13 cation formation with a potentially tridentate ligand. *Organometallics*, 19(21), 4416-4421.
- Muñoz-Hernández, M.-Á., Sannigrahi, B. and Atwood, D. A. 1999. Five-coordinate, solvent-free aluminum cations. *Journal of the American Chemical Society*, 121(28), 6747-6748.

- Myung, J., Kim, K. B. and Crews, C. M. 2001. The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 21(4), 245-273.
- Natsagdorj, A. 2002. Podandların ve fosfor içeren podandların sentezi, kompleksleri ve yapılarının spektroskopik ve kristallografik yöntemler ile incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 125, Ankara.
- Ni, N., Li, M., Wang, J. and Wang, B. 2009. Inhibitors and antagonists of bacterial quorum sensing. *Medicinal Research Reviews*, 29(1), 65-124.
- Nielsen, F. H. and Meacham, S. L. 2011. Growing evidence for human health benefits of boron. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 16(3), 169-180.
- Niu, W., Rambo, B., Smith, M. D. and Lavigne, J. J. 2005. Substituent effects on the structure and supramolecular assembly of bis (dioxaborole)s. *Chemical Communications* (41), 5166-5168.
- Normand, A. T., Malacea-Kabbara, R., Lapenta, R., Dajnak, A., Richard, P., Cattey, H., Bolley, A., Grassi, A., Milione, S. and Auffrant, A. 2020. Phosphasalen group IV metal complexes: synthesis, characterization and ring opening polymerization of lactide. *Dalton Transactions*, 49(21), 6989-7004.
- Oskan, I., Gundogan, A. S., Tekin, E., Eroglu, M. S. and Ozturk, T. 2013. Fluorene–dithienothiophene-S, S-dioxide copolymers. Fine-tuning for OLED applications. *Macromolecules*, 46(23), 9202-9210.
- Petasis, N. A. and Akritopoulou, I. 1993. The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. *Tetrahedron Letters*, 34(4), 583-586.
- Petasis, N. A. and Zavialov, I. A. 1997. A new and practical synthesis of α -amino acids from alkenyl boronic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 119(2), 445-446.
- Pfeiffer, P. and Breith, E. 1993. E. Libbe and T. Tsumaki. *Justus Liebigs Ann. Chem*, 503, 84.
- Philipp, M. and Bender, M. 1971. Inhibition of serine proteases by arylboronic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(2), 478-480.
- Pospisil, P. J., Carsten, D. H. and Jacobsen, E. N. 1996. X-Ray Structural Studies of Highly Enantioselective Mn (salen) Epoxidation Catalysts. *Chemistry–A European Journal*, 2(8), 974-980.

- Quach, T. D. and Batey, R. A. 2003. Ligand-and base-free copper (II)-catalyzed C– N bond formation: cross-coupling reactions of organoboron compounds with aliphatic amines and anilines. *Organic Letters*, 5(23), 4397-4400.
- Rettig, S. J. and Trotter, J. 1977. Crystal and molecular structure of phenylboronic acid, $C_6H_5B(OH)_2$. *Canadian Journal of Chemistry*, 55(17), 3071-3075.
- Sakuma, S., Sakai, M., Itooka, R. and Miyaura, N. 2000. Asymmetric conjugate 1, 4-addition of arylboronic acids to α , β -unsaturated esters catalyzed by rhodium (I)/(S)-binap. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(19), 5951-5955.
- Salzbrunn, S., Simon, J., Prakash, G. S., Petasis, N. A. and Olah, G. A. 2000. Regioselective nitration of arylboronic acids. *Synlett*, 2000(10), 1485-1487.
- Sánchez, M., Höpfl, H., Ochoa, M.-E., Farfán, N., Santillan, R. and Rojas, S. 2001. Preparation of seven-and eight-membered boron heterocycles from different salen ligands and arylboronic acids. *Inorganic Chemistry*, 40(25), 6405-6412.
- Sánchez, M., Keizer, T. S., Parkin, S., Höpfl, H. and Atwood, D. A. 2002. Salen-supported dinuclear and trinuclear boron compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 654(1-2), 36-43.
- Sauerwein, W. and Moss, R. L. 2009. Requirements for boron neutron capture therapy (BNCT) at a nuclear research reactor. Office for Official Publ. of the Europ. Communities.
- Schaus, S.E., Branalt, J. and Jacobsen, E.N. 1998. Asymmetric hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by chiral (Salen)chromium(III) complexes, *The Journal of Organic Chemistry*, 63, 403-405.
- Schlecht, S., Frank, W. and Braun, M. 2010. Chelated Boronate–Imine and Boronate–Amine Complexes as Chiral Dopants for Nematic Liquid Crystals. *European Journal of Organic Chemistry*, 19(2010), 3721-3731.
- Schlecht, S., Frank, W. and Braun, M. 2011. Stereogenic boron in 2-amino-1, 1-diphenylethanol-based boronate–imine and amine complexes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7(1), 615-621.
- Sharma, N. and Sharma, D. 2015. An upcoming drug for onychomycosis: Tavaborole. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 6(4), 236-239.
- Shen, Y.-Z., Pan, Y., Wang, L.-Y., Dong, G., Jin, X.-P., Huang, X.-Y. and Hu, H. 1999. Synthesis and characterisation of alkyl-N, N'-bis (salicylidene) ethylenediamino- and alkyl-N, N'-bis (salicylidene)-1, 2-phenylenediaminogallium or indium complexes: crystal structure of methyl-N, N'-bis (salicylidene)-1, 2-phenylenediaminoindium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 590(2), 242-247.

- Siebert, W. 1997. *Advances in Boron Chemistry*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Silva, M. P., Saraiva, L., Pinto, M. and Sousa, M. E. 2020. Boronic acids and their derivatives in medicinal chemistry: Synthesis and biological applications. *Molecules*, 25(18), 4323.
- Singh, M. and Singh, P. 2000. A new class of organosilicon (IV) compounds based upon tetradentate (N, O,) chelating ligand. *Main Group Metal Chemistry*, 23(3), 183-188.
- Singh, R. V. and Biyala, M. K. 2006. Structural studies with antimicrobial and antifertility activity of a monofunctional bidentate ligand with its boron (III), palladium (II), and platinum (II) complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 181(6), 1477-1491.
- Sinn, E. and Harris, C. M. 1969. Schiff base metal complexes as ligands 1. *Coordination Chemistry Reviews*, 4(4), 391-422.
- Smith, B. D., Gardiner, S. J., Munro, T. A., Paugam, M. F. and Riggs, J. A. 1998. Facilitated transport of carbohydrates, catecholamines, and amino acids through liquid and plasticized organic membranes. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 32, 121-131.
- Soloway, A. H., Tjarks, W., Barnum, B. A., Rong, F.-G., Barth, R. F., Codogni, I. M. and Wilson, J. G. 1998. The Chemistry of Neutron Capture Therapy. *Chemical Reviews*, 98(6), 2389-2390.
- Spielvogel, B. F., Sood, A., Shaw, B. and Hall, I. 1991. From boron analogues of amino acids to boronated DNA: potential new pharmaceuticals and neutron capture agents. *Pure and Applied Chemistry*, 63(3), 415-418.
- Springsteen, G. and Wang, B. 2002. A detailed examination of boronic acid–diol complexation. *Tetrahedron*, 58(26), 5291-5300.
- Srivastva, A. N. 2020. *Stability and Applications of Coordination Compounds*. BoD–Books on Demand.
- Sugasaki, A., Sugiyasu, K., Ikeda, M., Takeuchi, M. and Shinkai, S. 2001. First successful molecular design of an artificial Lewis oligosaccharide binding system utilizing positive homotropic allostereism. *Journal of the American Chemical Society*, 123(42), 10239-10244.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.

- Thiebes, C., Prakash, G. S., Petasis, N. A. and Olah, G. A. 1998. Mild preparation of haloarenes by ipso-substitution of arylboronic acids with N-halosuccinimides. *Synlett*, 1998(02), 141-142.
- Tokunaga, M., Larrow, J. F., Kakiuchi, F. and Jacobsen, E. N. 1997. Asymmetric catalysis with water: efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis. *Science*, 277(5328), 936-938.
- Trippier, P. C. and McGuigan, C. 2010. Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications. *MedChemComm*, 1(3), 183-198.
- Van Aelstyn, M. A., Keizer, T. S., Klopotek, D. L., Liu, S., Munoz-Hernandez, M.-A., Wei, P. and Atwood, D. A. 2000. Bimetallic aluminum and gallium chelates with N₂O₂ ligands. *Organometallics*, 19(9), 1796-1801.
- Vargas, G., Hernández, I., Höpfl, H., Ochoa, M.-E., Castillo, D., Farfán, N., Santillan, R. and Gómez, E. 2004. Preparation and structural characterization of three types of homo- and heterotrimeric boron complexes: Salen{[B–O–B][O₂BOH]}, Salen{[B–O–B][O₂BPh]}, and Salen{[B–O–B][O₂P(O)Ph]}. *Inorganic Chemistry*, 43(26), 8490-8500.
- Vicente, M. G. H., Wickramasinghe, A., Nurco, D. J., Wang, H. J., Nawrocky, M. M., Makar, M. S. and Miura, M. 2003. Synthesis, toxicity and biodistribution of two 5, 15-di [3, 5-(nido-carboranylmethyl) phenyl] porphyrins in EMT-6 tumor bearing mice. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11(14), 3101-3108.
- Wang, C., Yu, H.-Z., Fu, Y. and Guo, Q.-X. 2013. Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 11(13), 2140-2146.
- Wang, S., Zhang, Z., Miao, L. and Li, Y. 2022. Boron neutron capture therapy: Current Status and Challenges. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Wang, W., Gao, X. and Wang, B. 2002. Boronic acid-based sensors. *Current Organic Chemistry*, 6(14), 1285-1317.
- Webb, K. S. and Levy, D. 1995. A facile oxidation of boronic acids and boronic esters. *Tetrahedron Letters*, 36(29), 5117-5118.
- Wei, P. and Atwood, D. 1997. An unusual imine (N [double bond, length as m-dash] C) alkyl aluminination reaction. *Chemical Communications* (15), 1427-1428.
- Wei, P., Keizer, T. and Atwood, D. A. 1999. Synthesis and structures of salen-supported borates containing siloxides. *Inorganic Chemistry*, 38(17), 3914-3918.
- Whyte, G. F., Vilar, R. and Woscholski, R. 2013. Molecular recognition with boronic acids—applications in chemical biology. *Journal of Chemical Biology*, 6, 161-174.

- Woodgate, P. D., Horner, G. M., Maynard, N. P. and Rickard, C. E. 2000. Synthesis of dioxazaborocines from N, N'-alkylbridged-bis (bis (2-hydroxybenzyl) aminomethyl) amines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 595(2), 215-223.
- Yang, F., Zhu, M., Zhang, J. and Zhou, H. 2018. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *MedChemComm*, 9(2), 201-211.
- Yang, W., Gao, X., Springsteen, G. and Wang, B. 2002. Catechol pendant polystyrene for solid-phase synthesis. *Tetrahedron Letters*, 43(36), 6339-6342.
- Yang, W., Gao, X. and Wang, B. 2003. Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(3), 346-368.
- Yoon, J. and Czarnik, A. W. 1992. Fluorescent chemosensors of carbohydrates. A means of chemically communicating the binding of polyols in water based on chelation-enhanced quenching. *Journal of the American Chemical Society*, 114(14), 5874-5875.
- Yu, H. and Wang, B. 2001. Arylboronic acid-facilitated selective reduction of aldehydes by tributyltin hydride. *Synthetic Communications*, 31(17), 2719-2725.
- Zhang, C. and Suslick, K. S. 2005. Syntheses of boronic-acid-appended metalloporphyrins as potential colorimetric sensors for sugars and carbohydrates. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 9(09), 659-666.
- Zhang, Z., Zhang, Z., Zhang, H. and Wang, Y. 2018. 2-(2-Hydroxyphenyl) imidazole-based four-coordinate organoboron compounds with efficient deep blue photoluminescence and electroluminescence. *Dalton Transactions*, 47(1), 127-134.
- Zhu, L., Zhong, Z. and Anslyn, E. V. 2005. Guidelines in implementing enantioselective indicator-displacement assays for α -hydroxycarboxylates and diols. *Journal of the American Chemical Society*, 127(12), 4260-4269.

EKLER

EK 1 Ktle Spektrumları (CD)

EK 2 FT-IR Spektrumları (CD)

EK 3 ¹¹B NMR Spektrumları (CD)

EK 4 ¹³C NMR Spektrumları (CD)

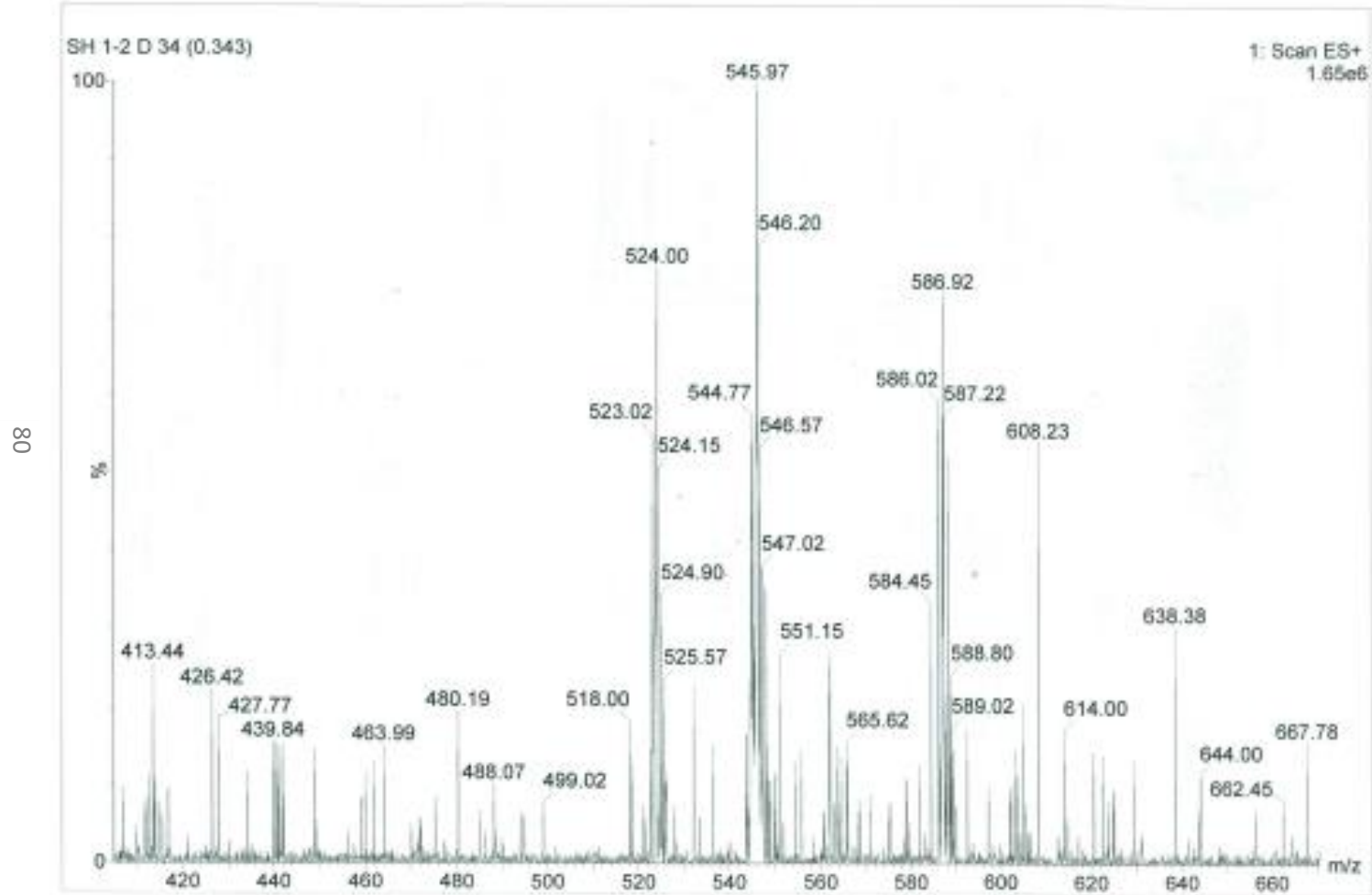
EK 5 ¹H NMR Spektrumları (CD)

EK 6 HSQC Spektrumları (CD)

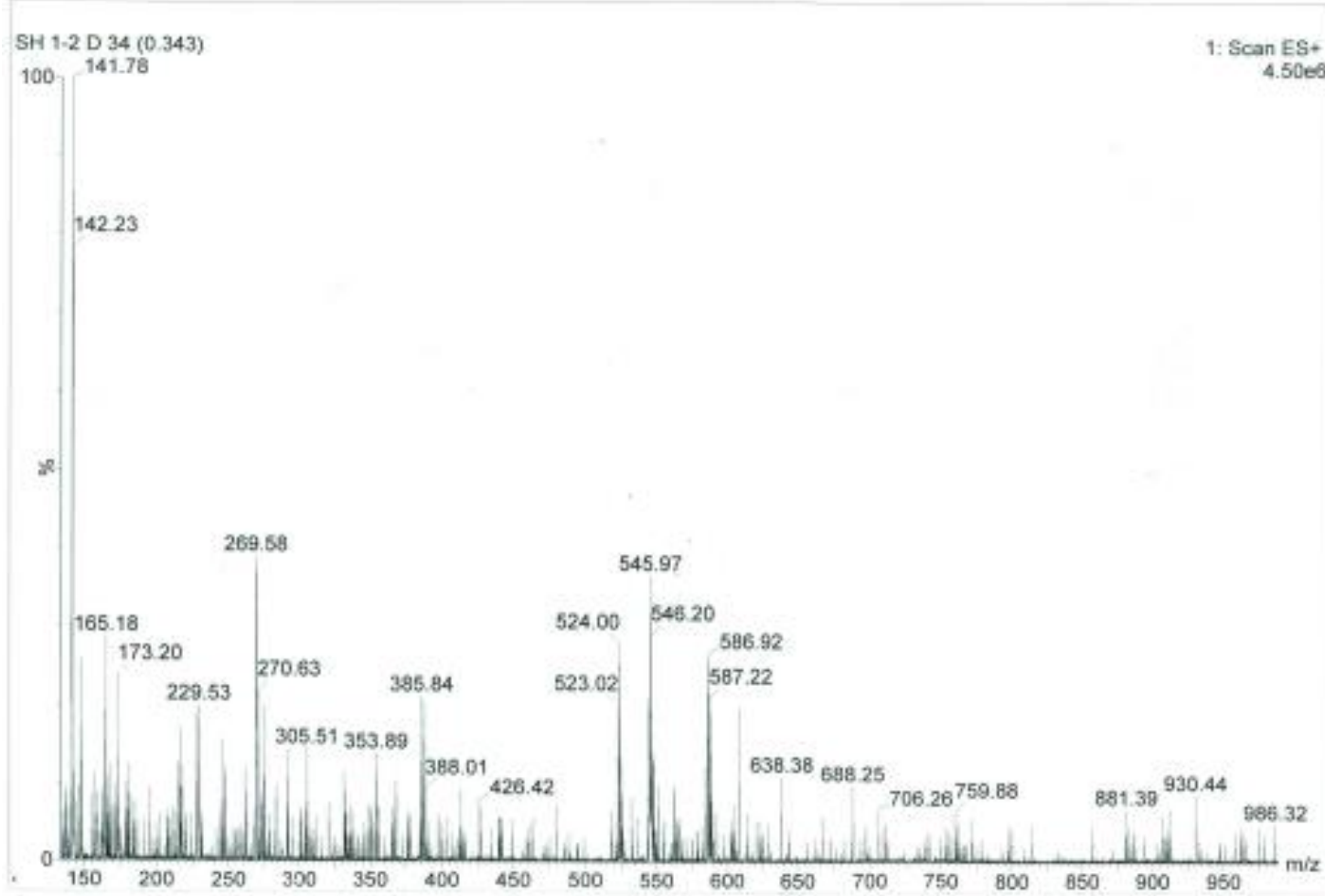
EK-7 UV ve CD Spektrumları (CD)

EK 1 Kütle Spektrumları

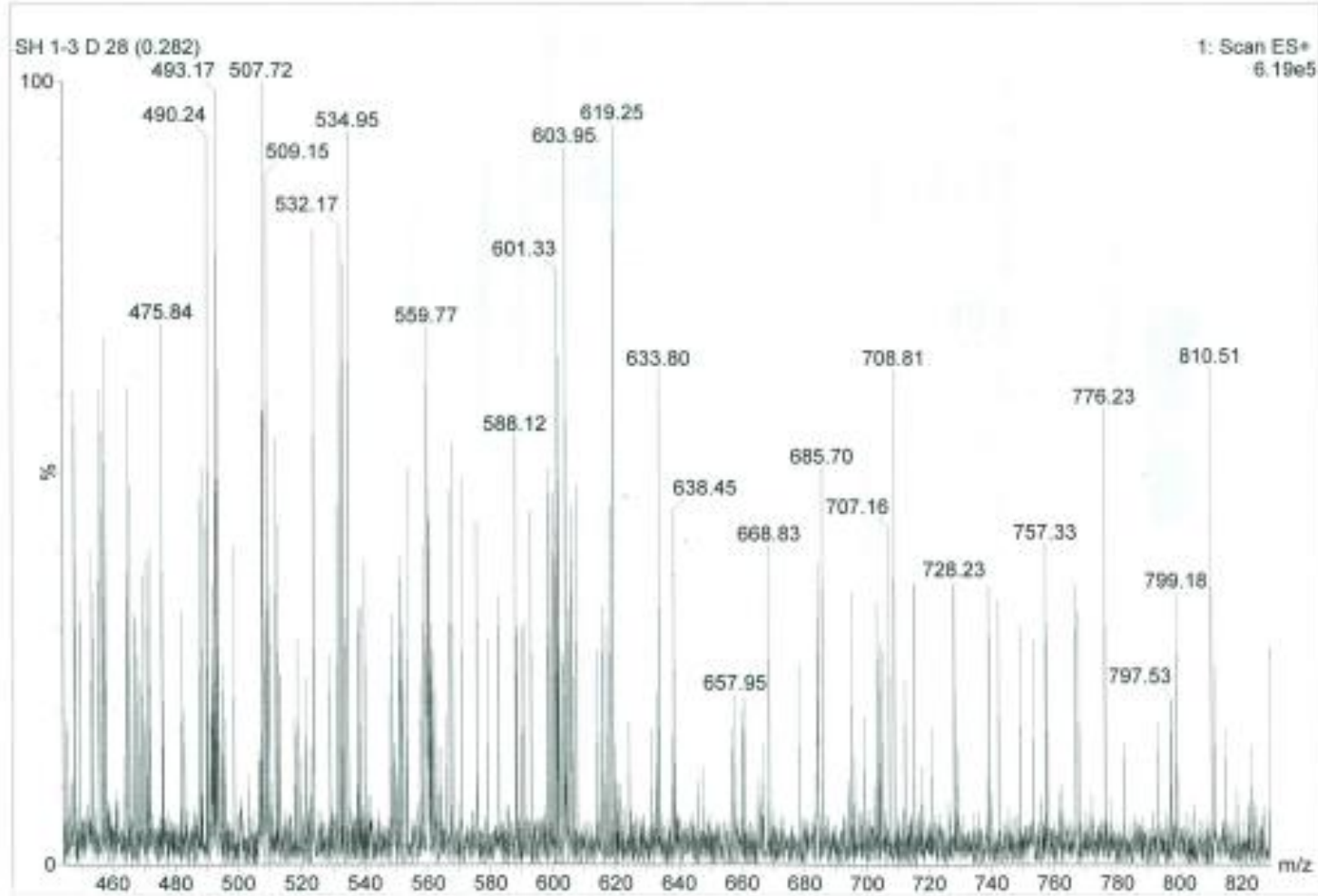
Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın kütle spektrumu



EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın kütle spektrumu

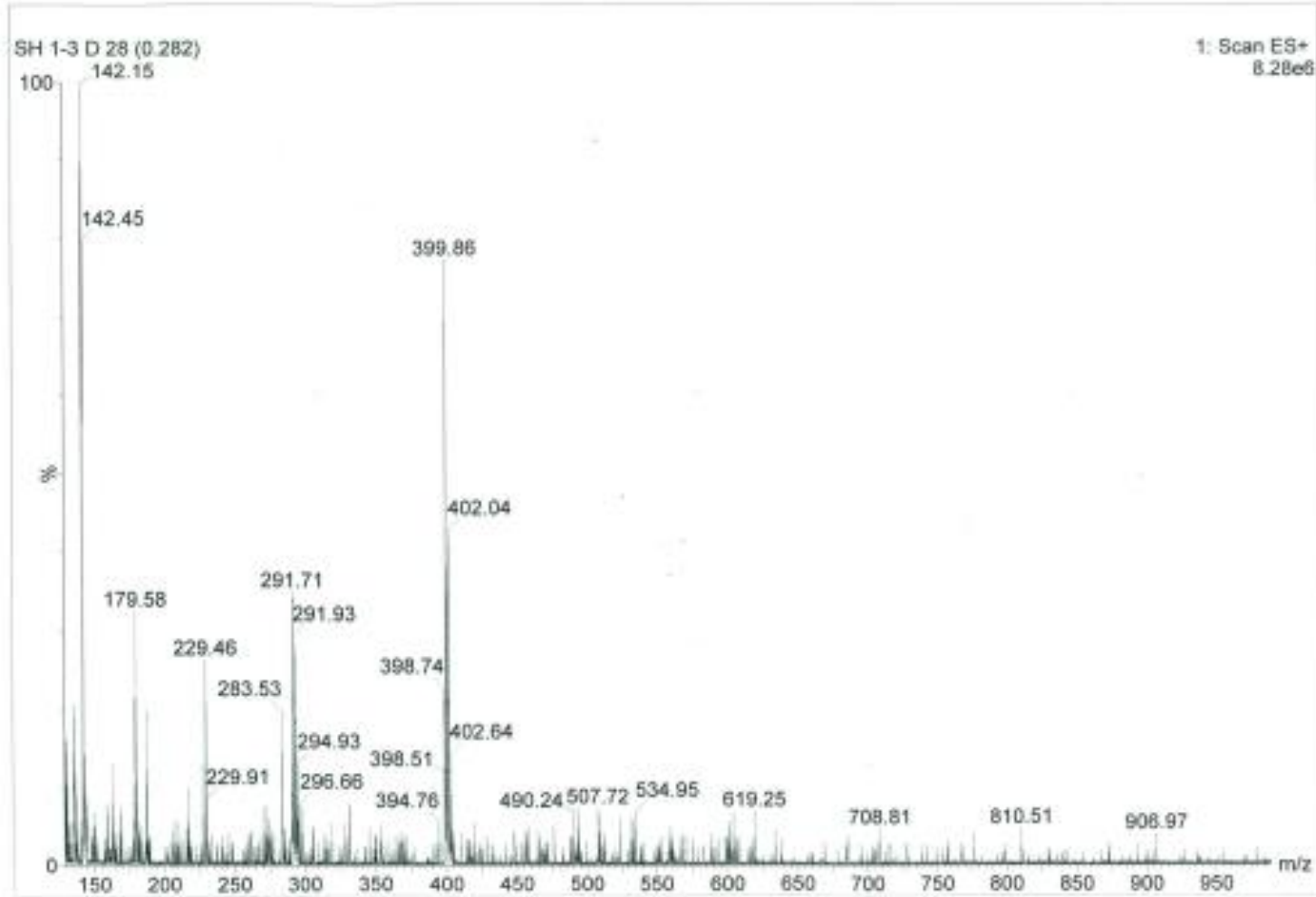


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin kütle spektrumu

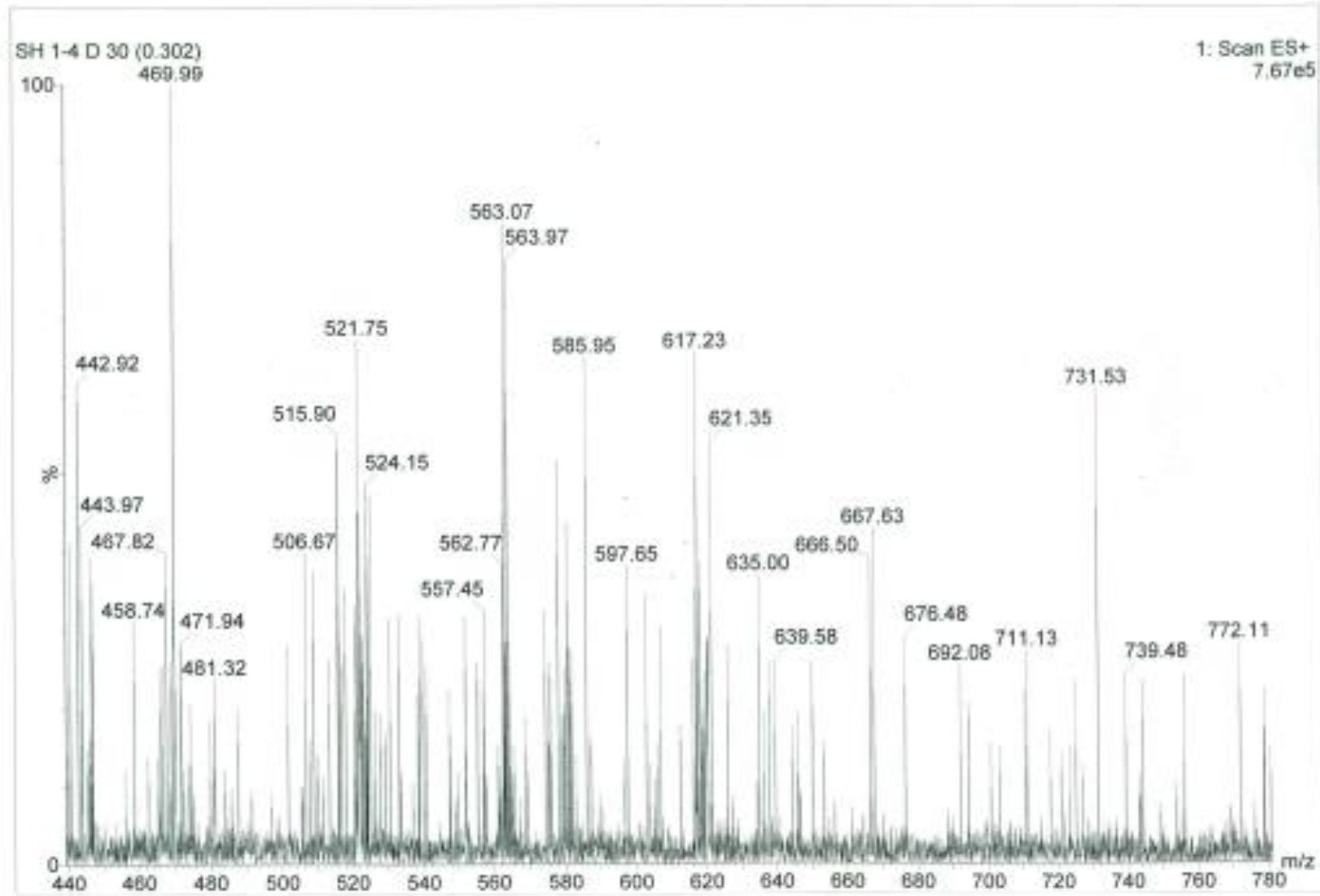


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

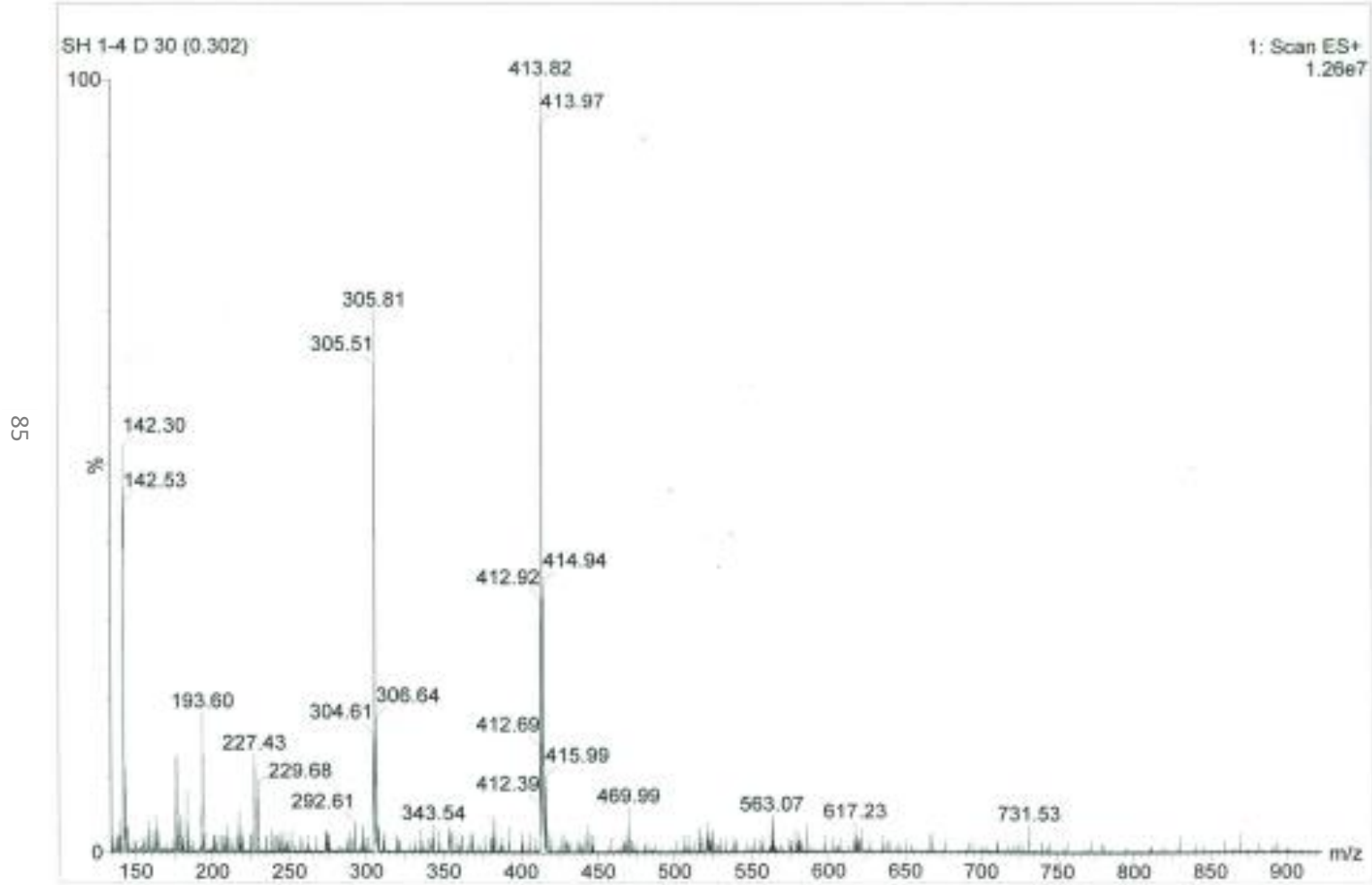
Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin kütle spektrumu



EK 1 KütLe Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (2c)'nin kütLe spektrumu

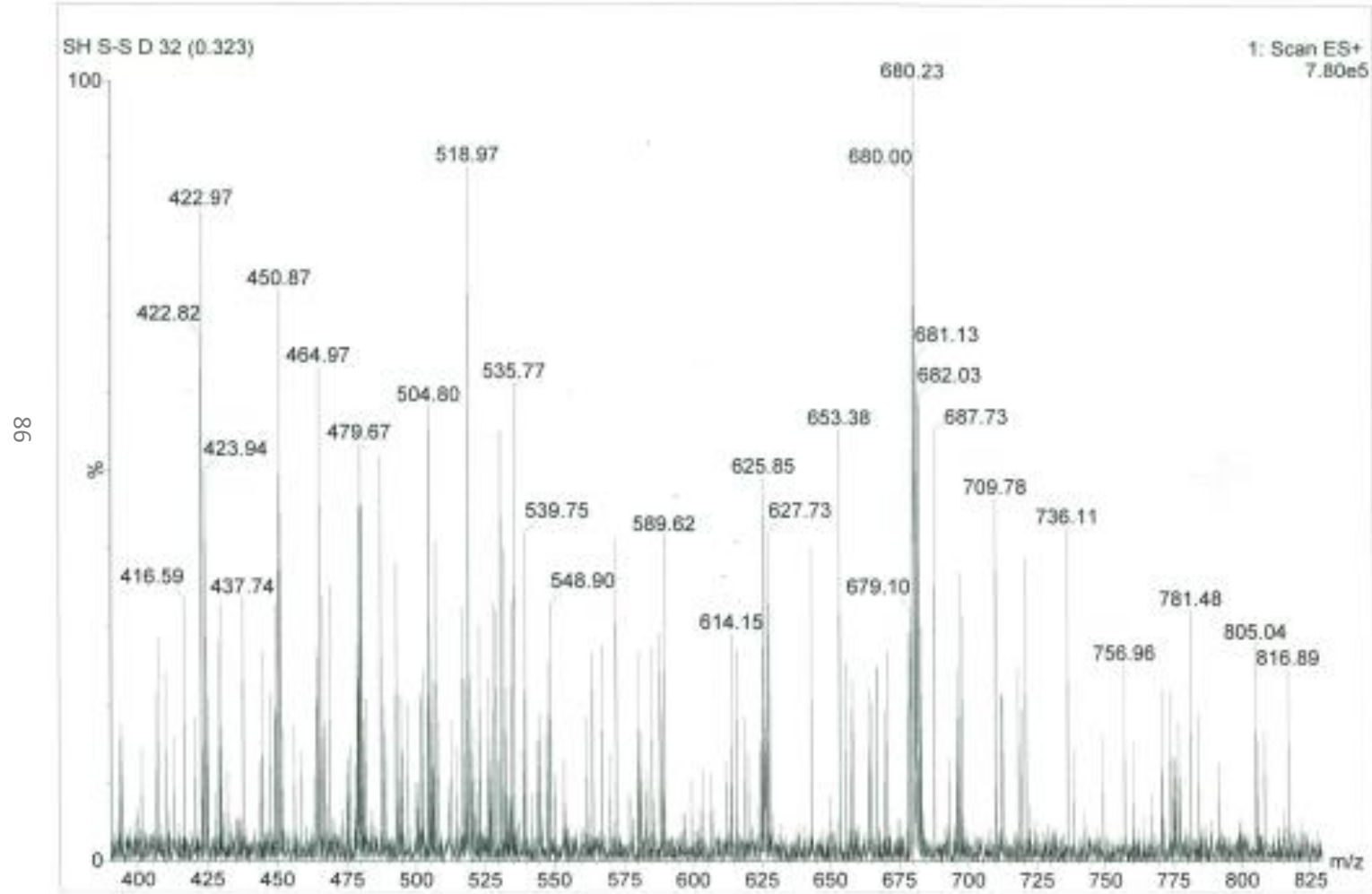


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Dinükleer makrosiklik boronat (2c)'nin kütle spektrumu

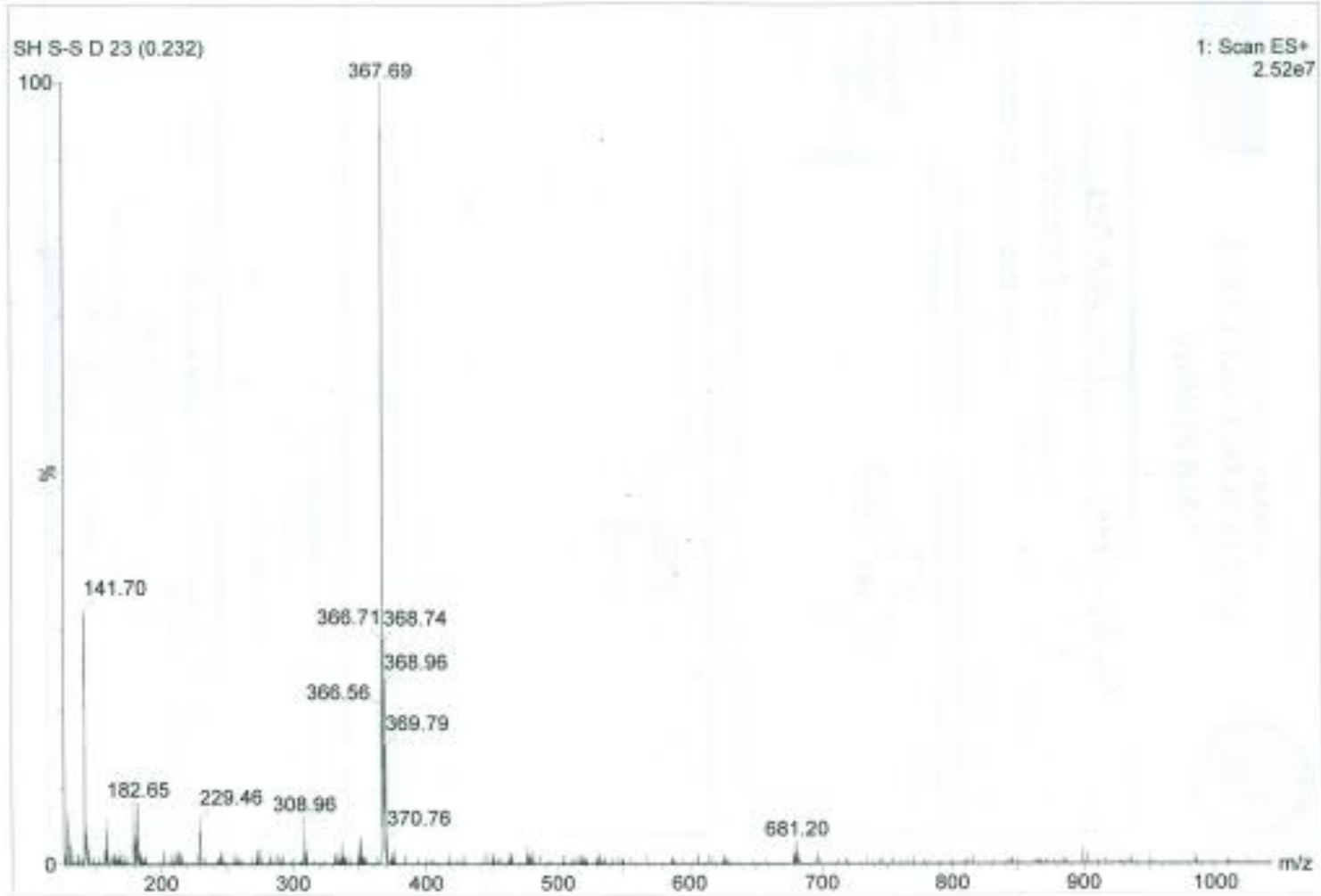


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin kütle spektrumu

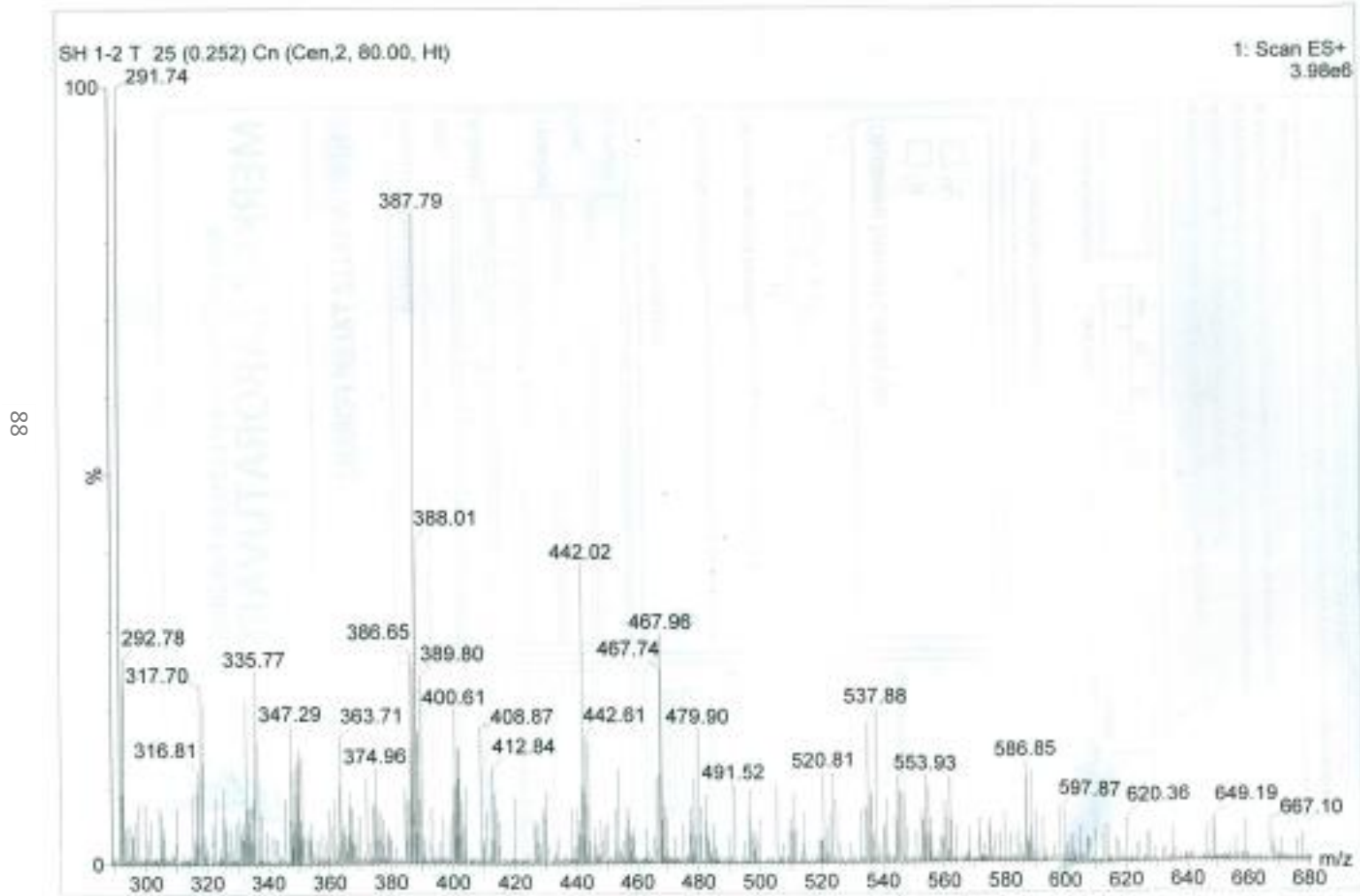


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin kütle spektrumu



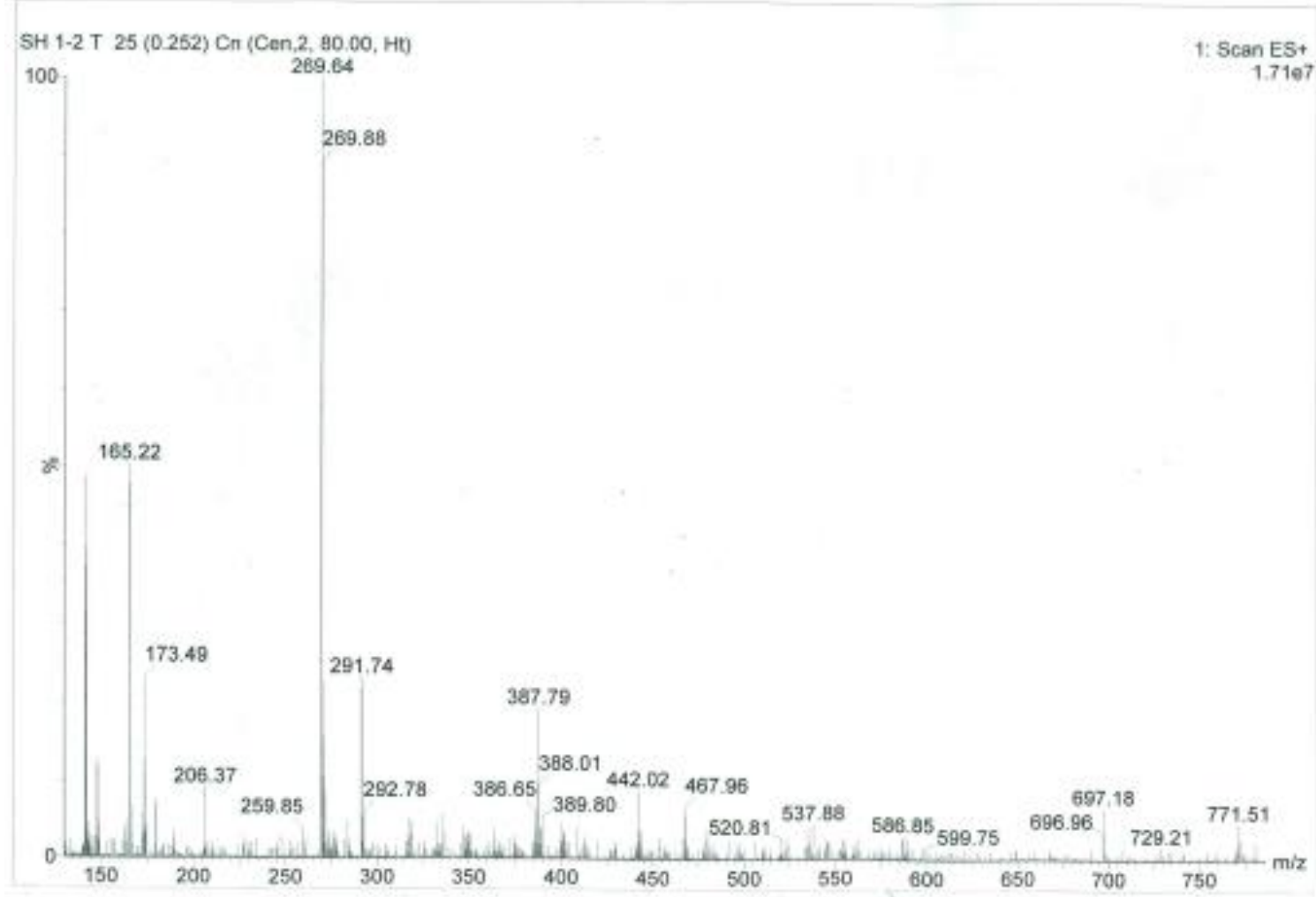
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3a)'nın kütle spektrumu



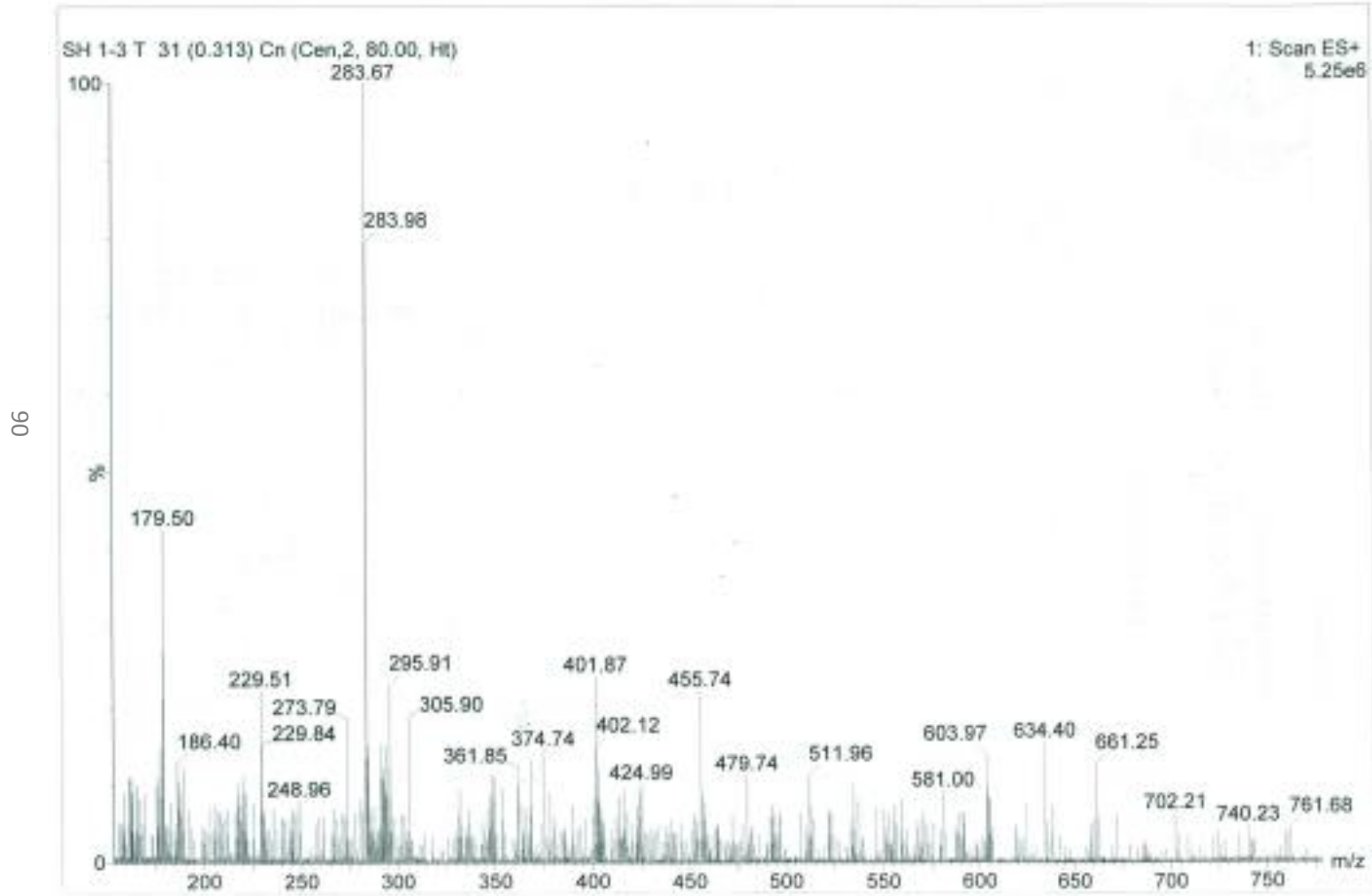
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın kütle spektrumu

69

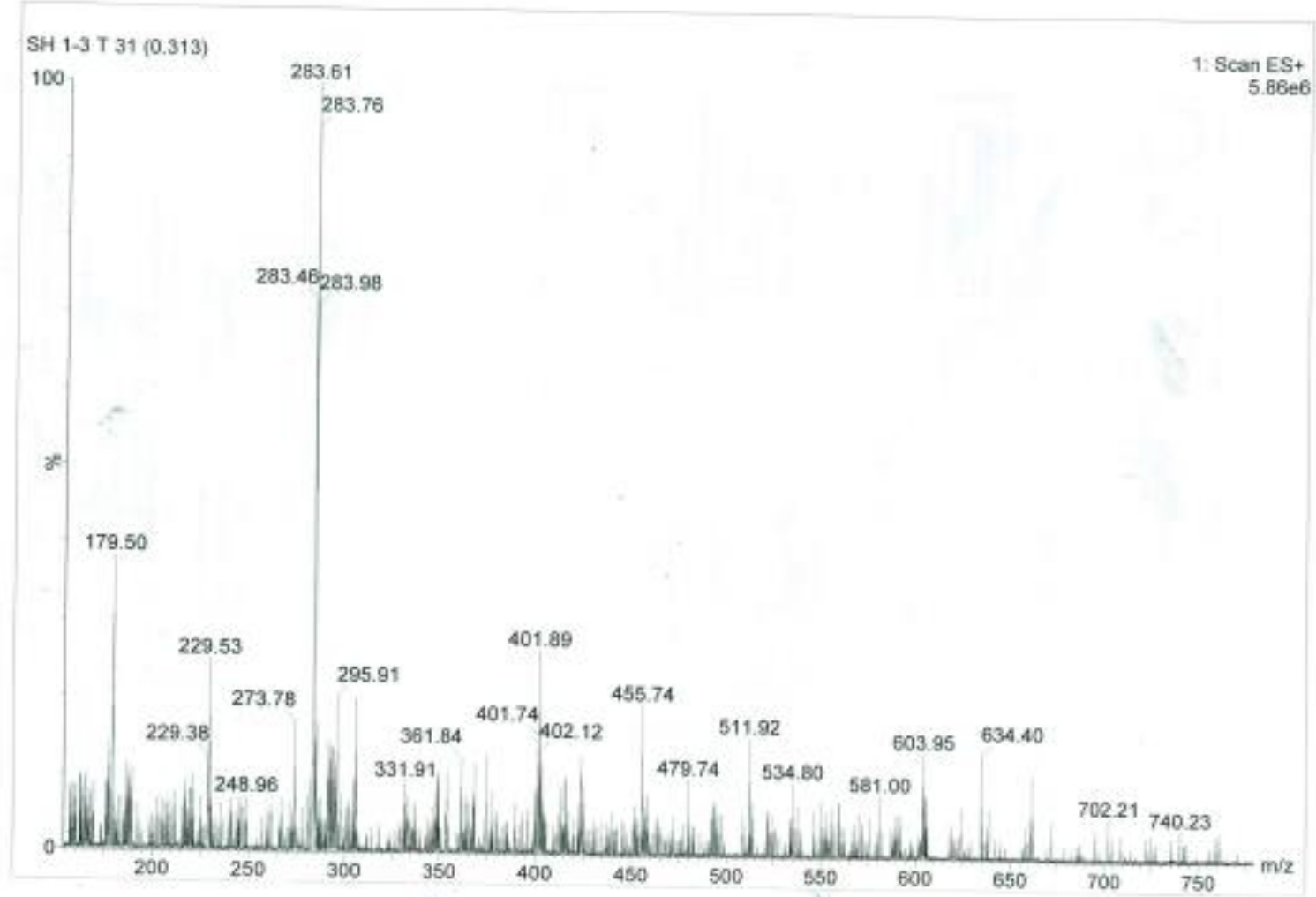


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

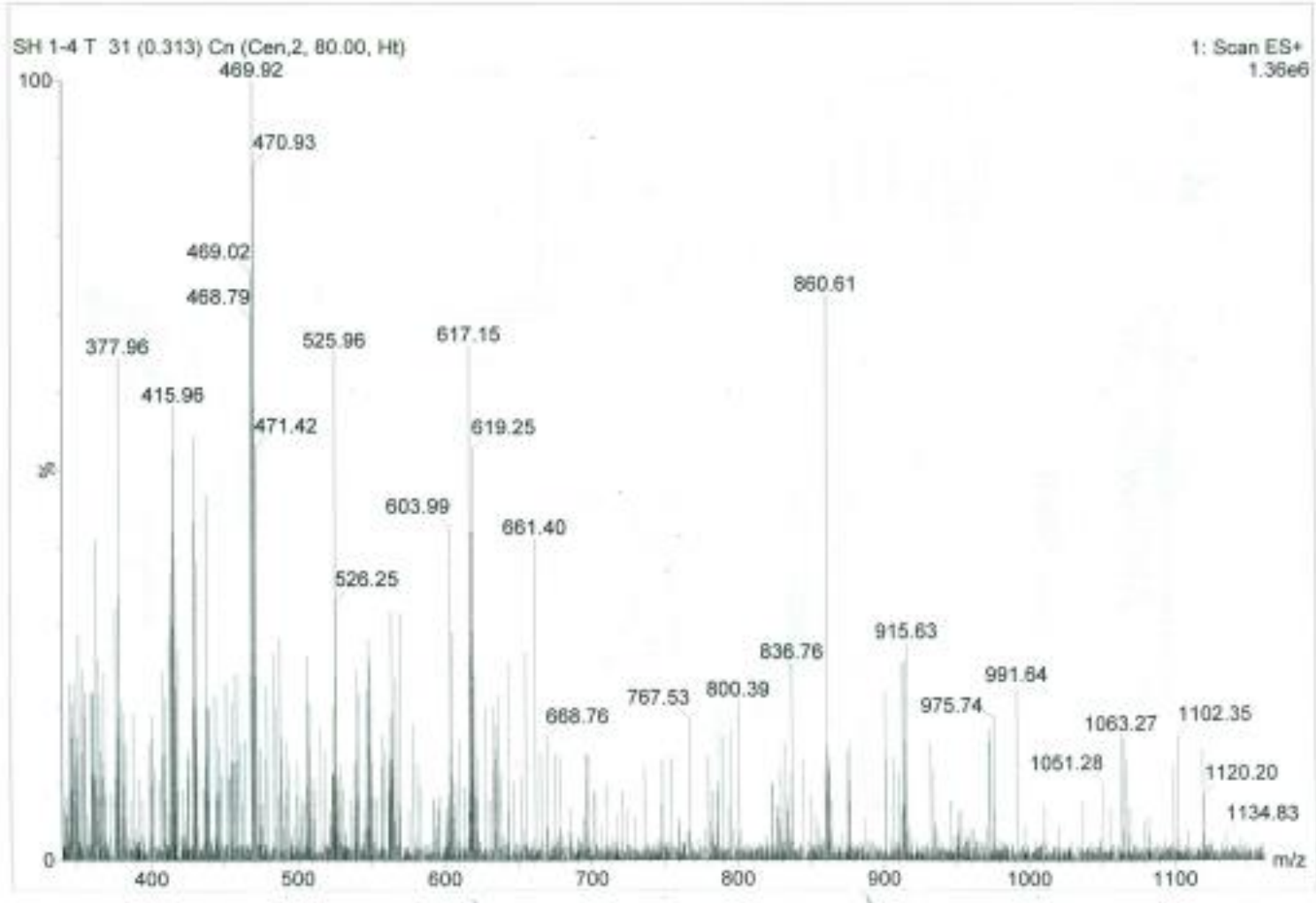
Trinükleer makrosiklik boronat (3b)'nin kütle spektrumu



EK 1 KütLe Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin kütLe spektrumu

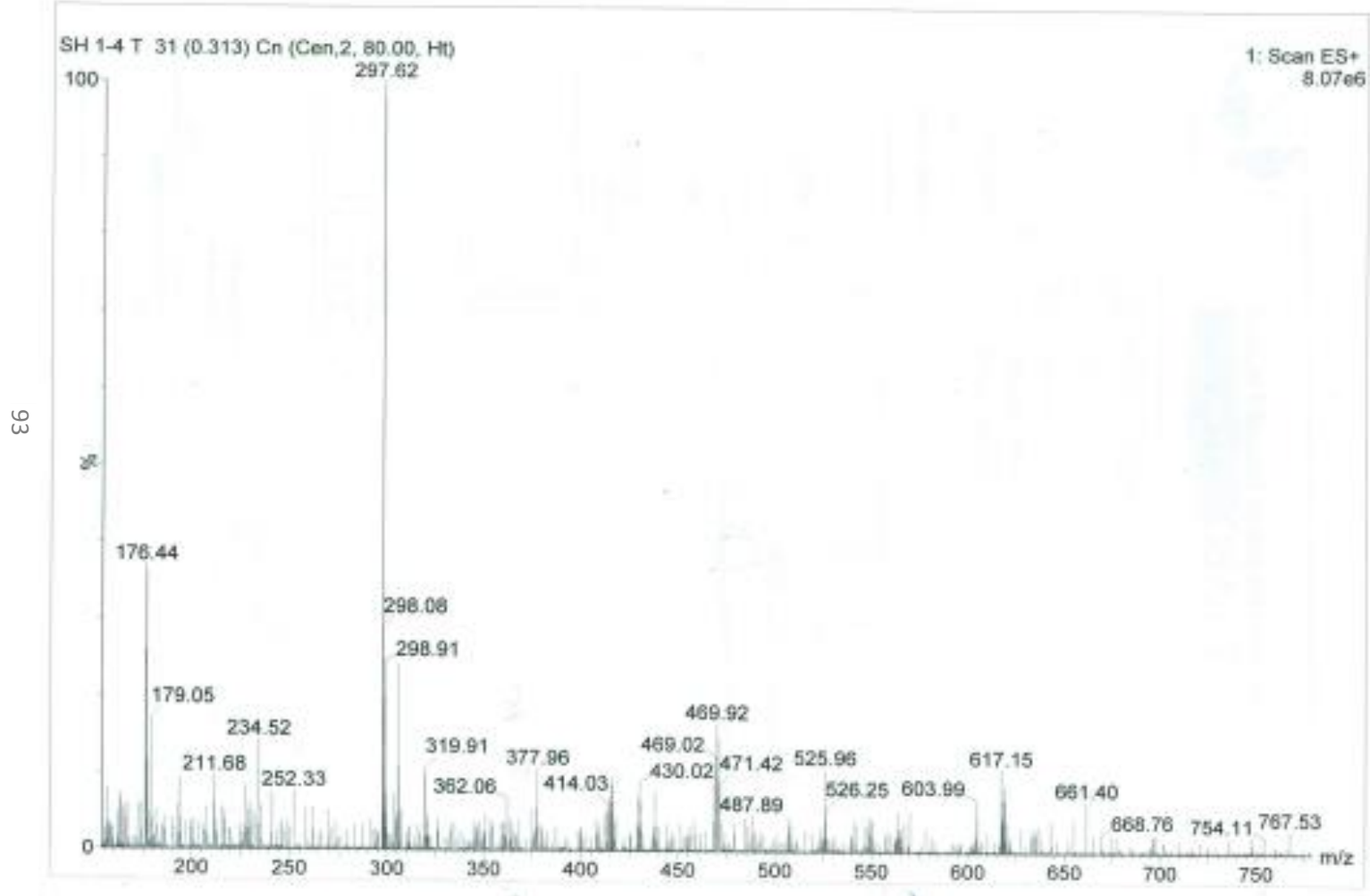


EK 1 KütLe Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin kütLe spektrumu

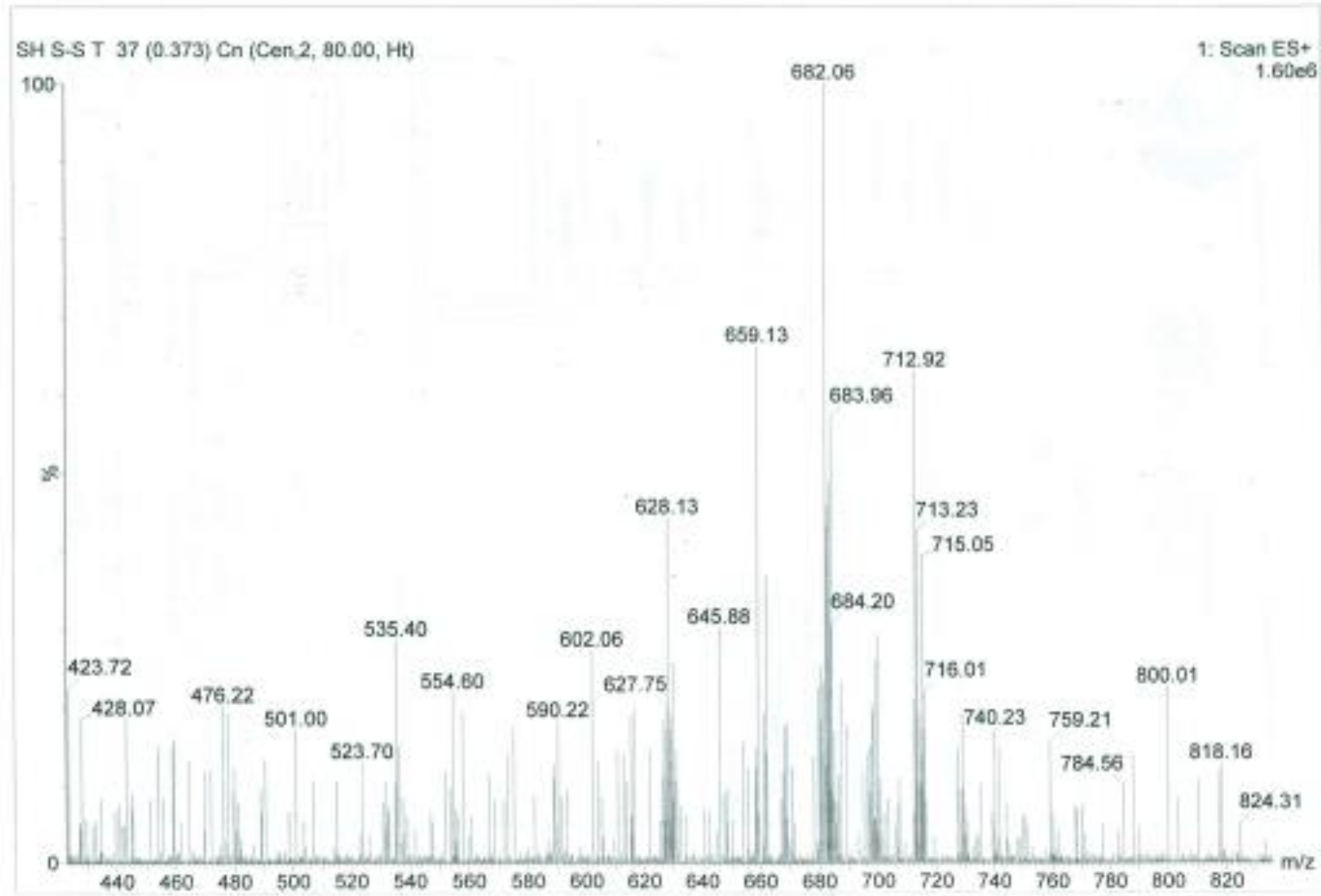


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

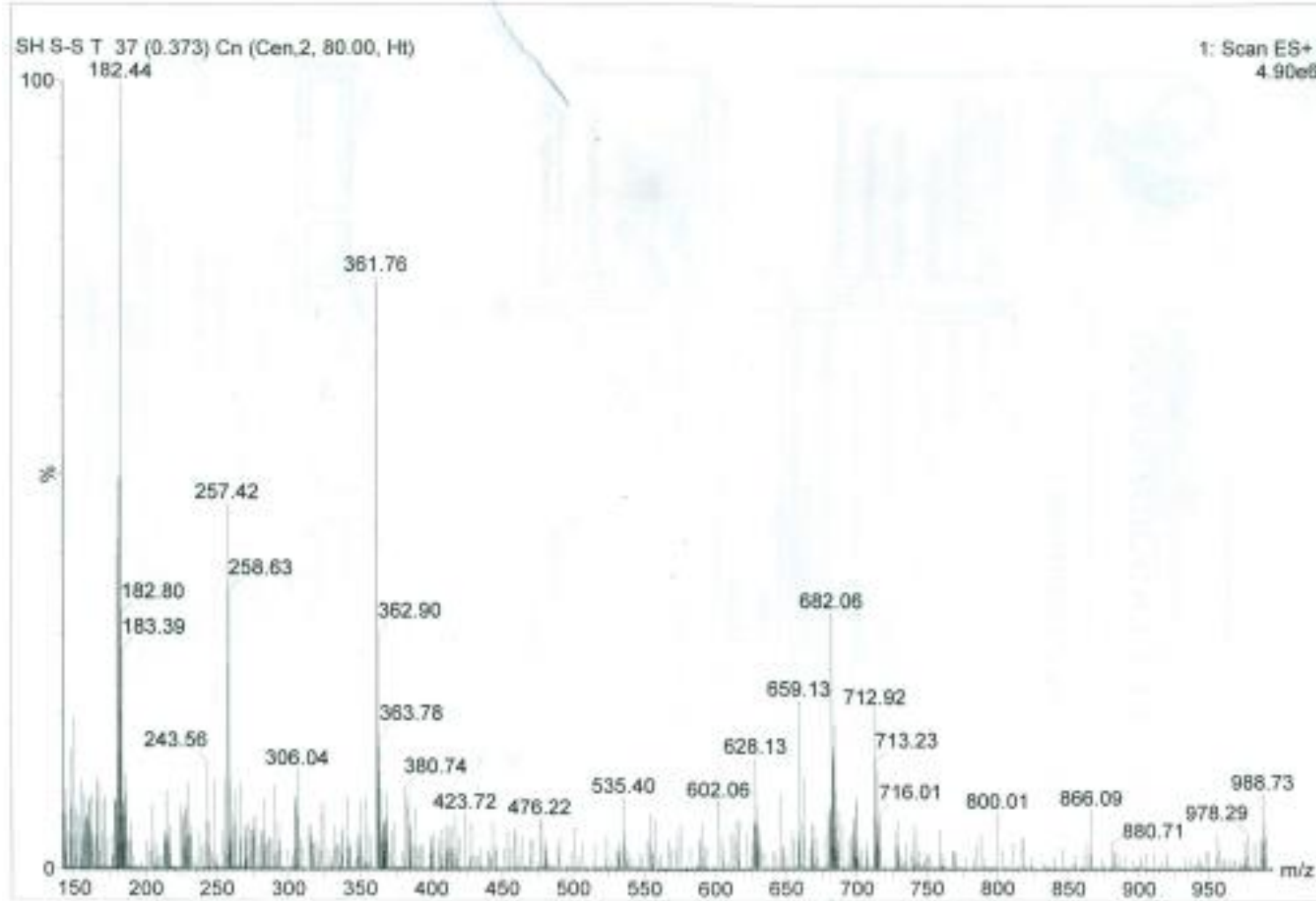
Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin kütle spektrumu



EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin kütle spektrumu

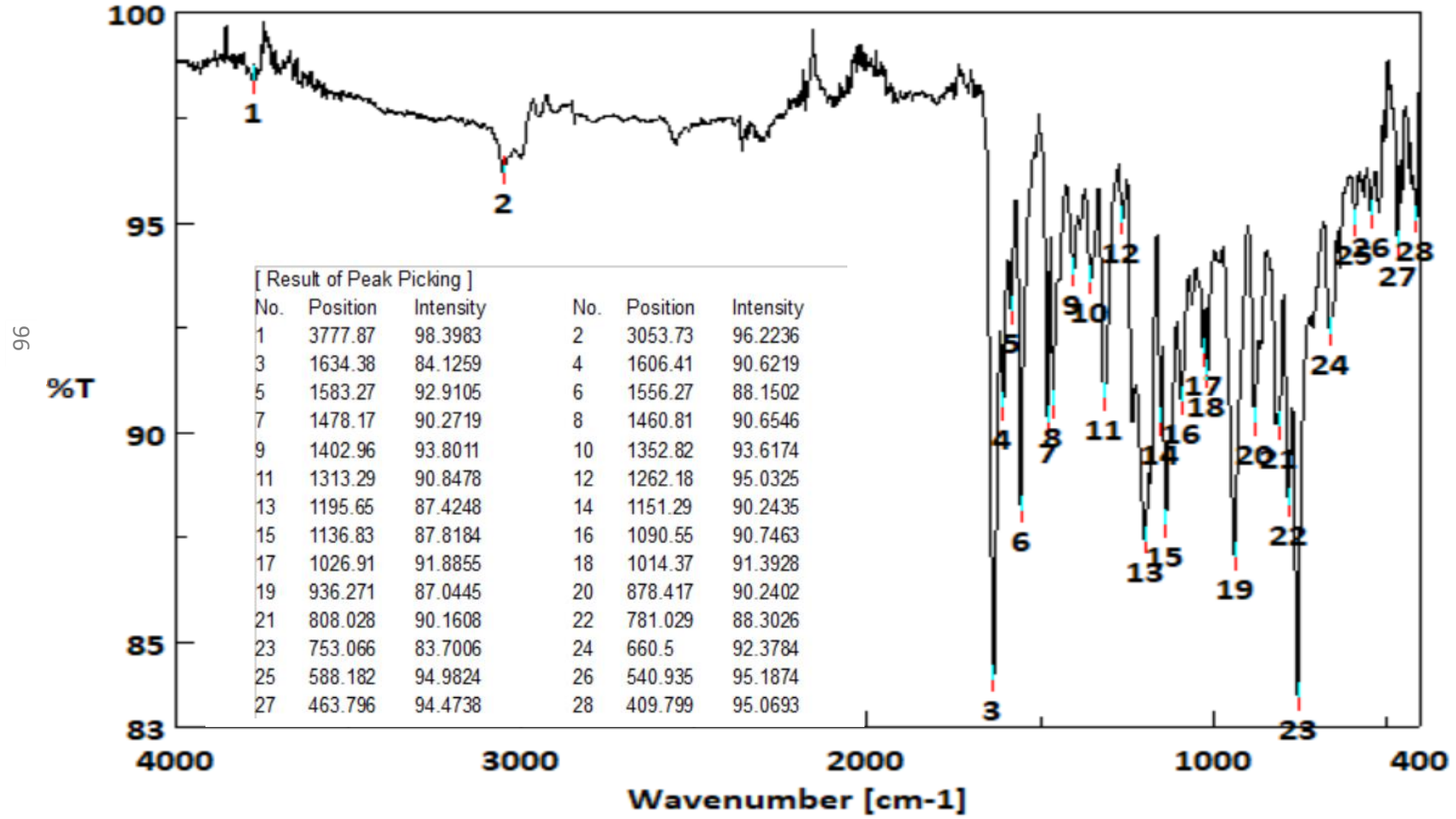


EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin kütle spektrumu



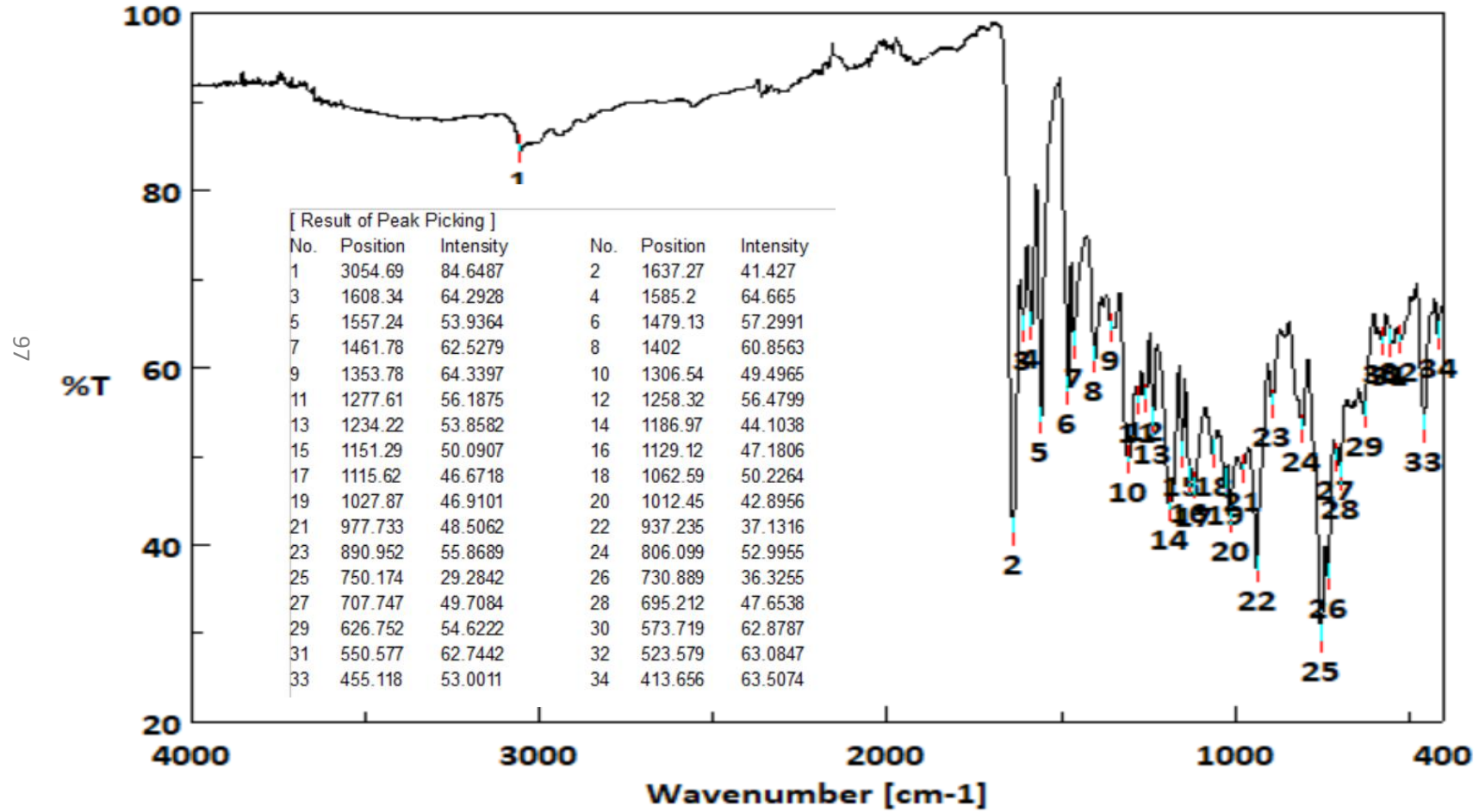
EK 2 IR Spektrumları

Dinükleer makrosiklik boronat (2a)'nın IR spektrumu



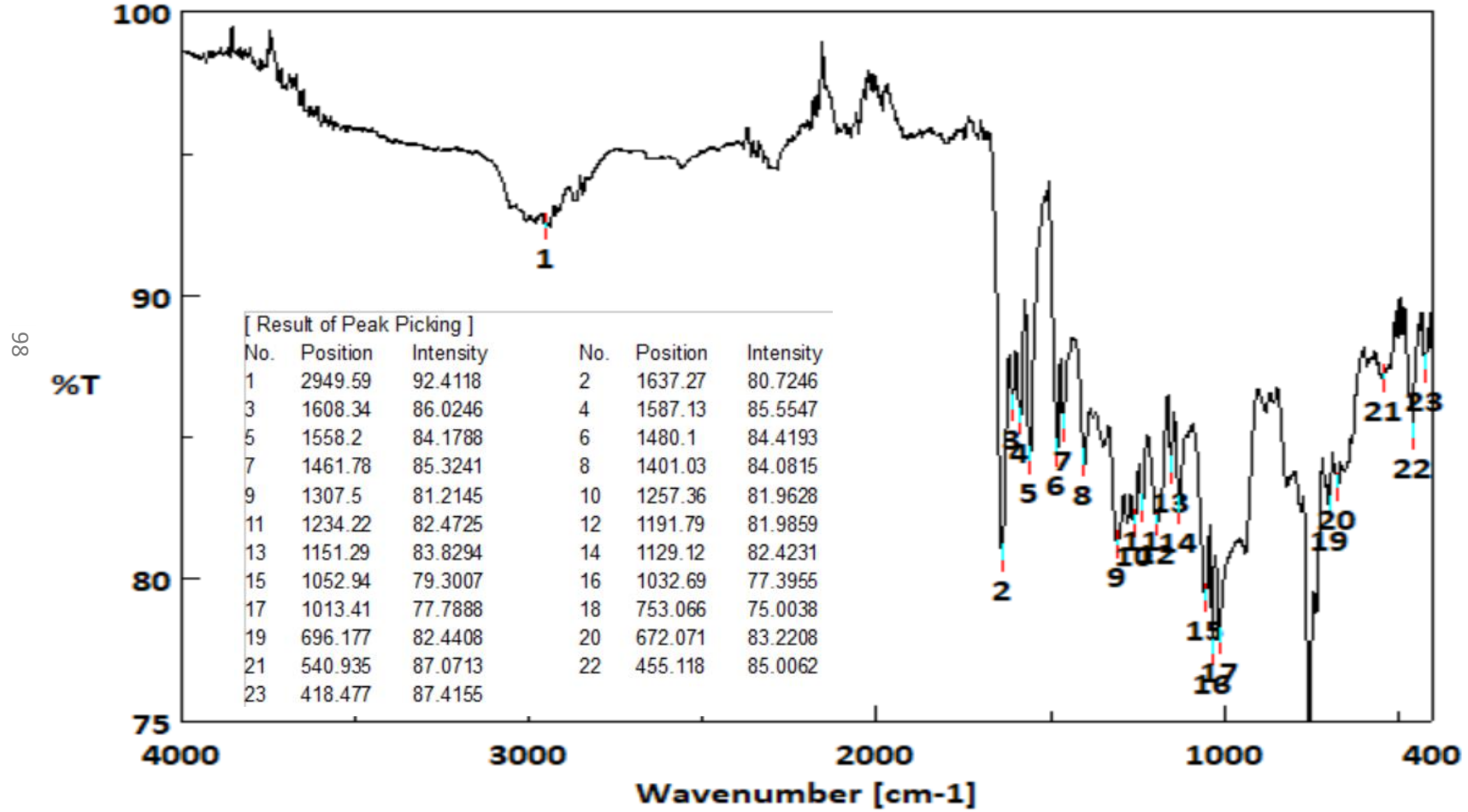
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin IR spektrumu



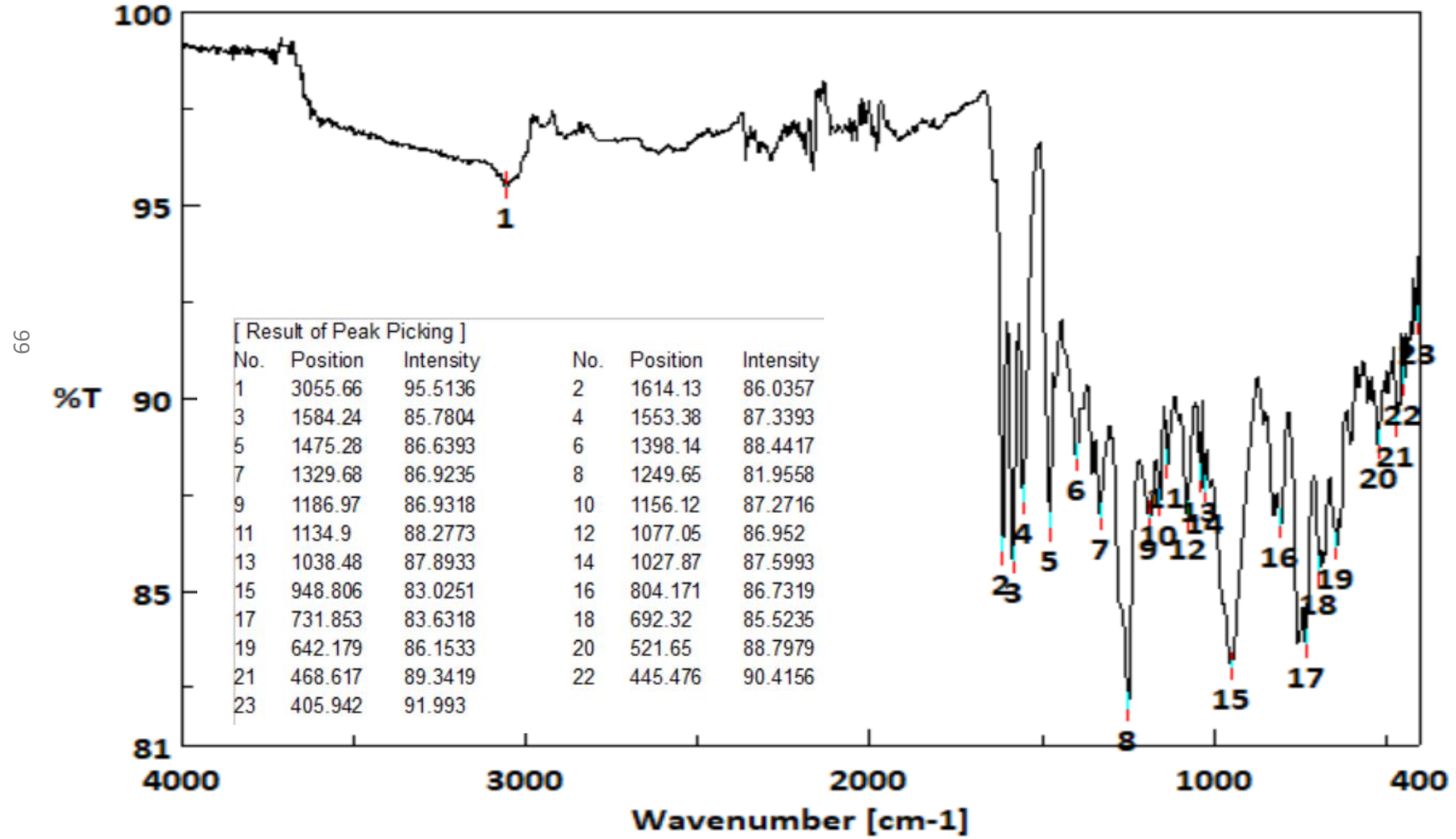
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (2c)'nin IR spektrumu



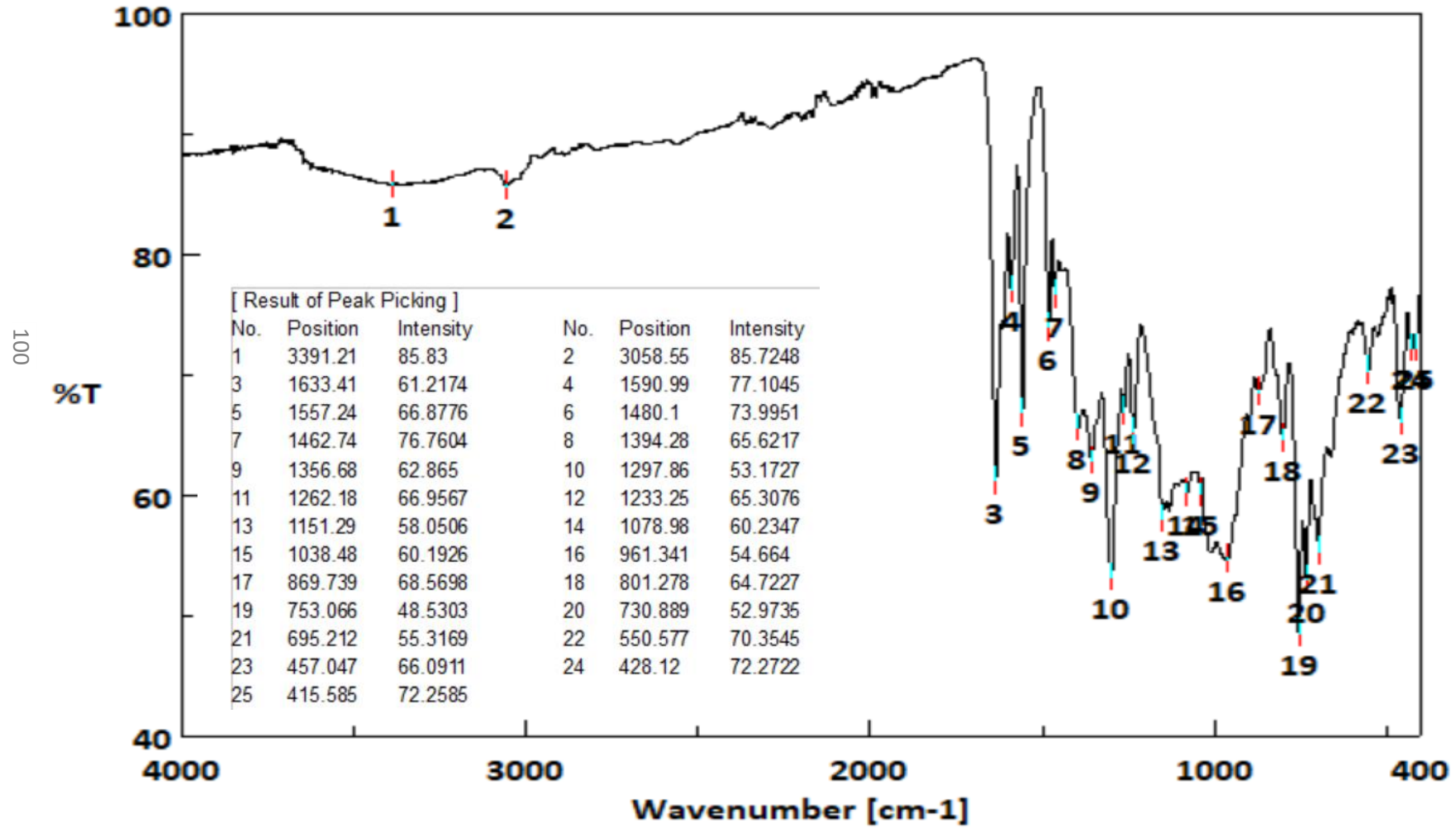
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (2d)'nin IR spektrumu



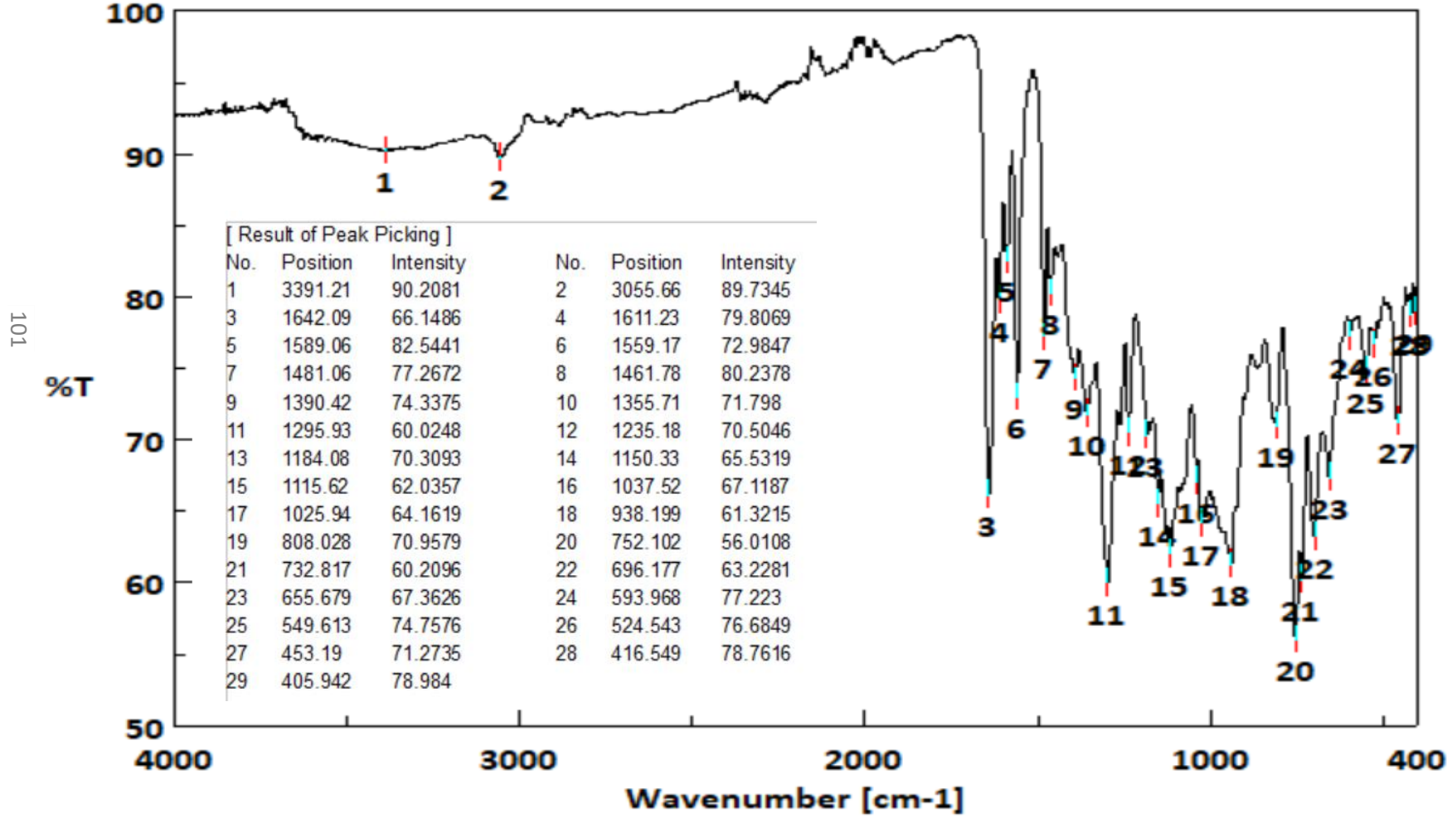
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3a)'nın IR spektrumu



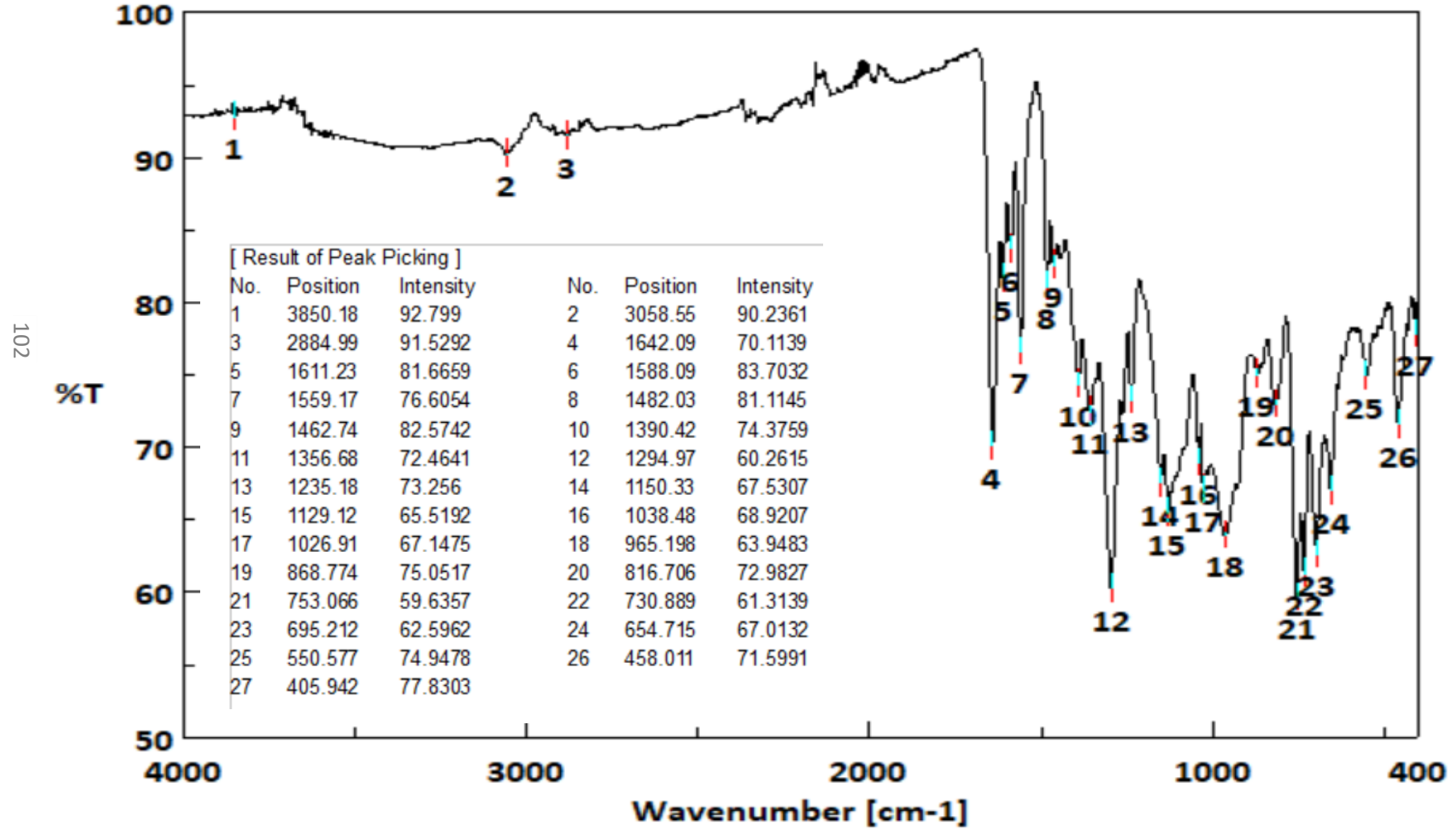
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin IR spektrumu



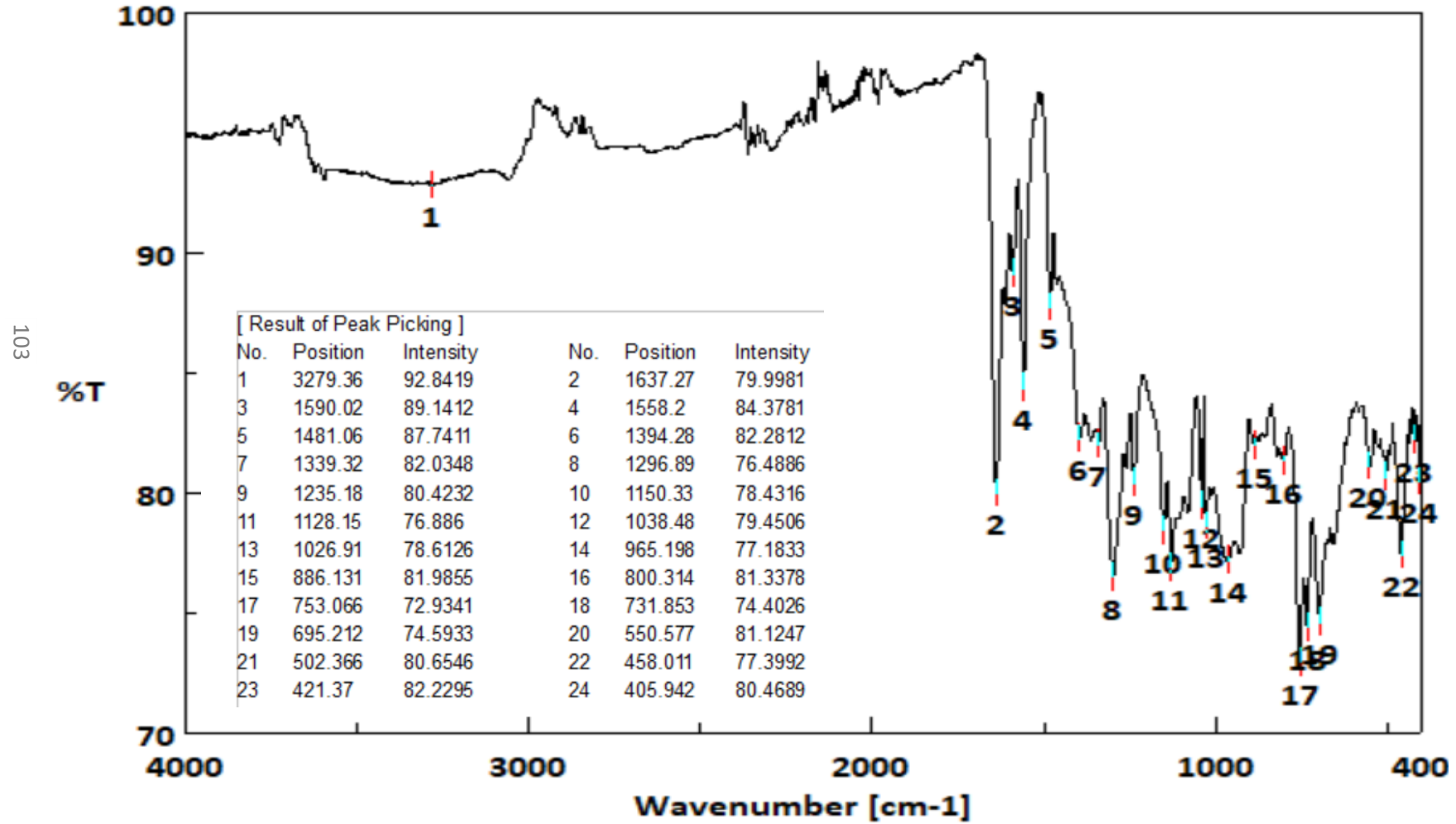
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin IR spektrumu



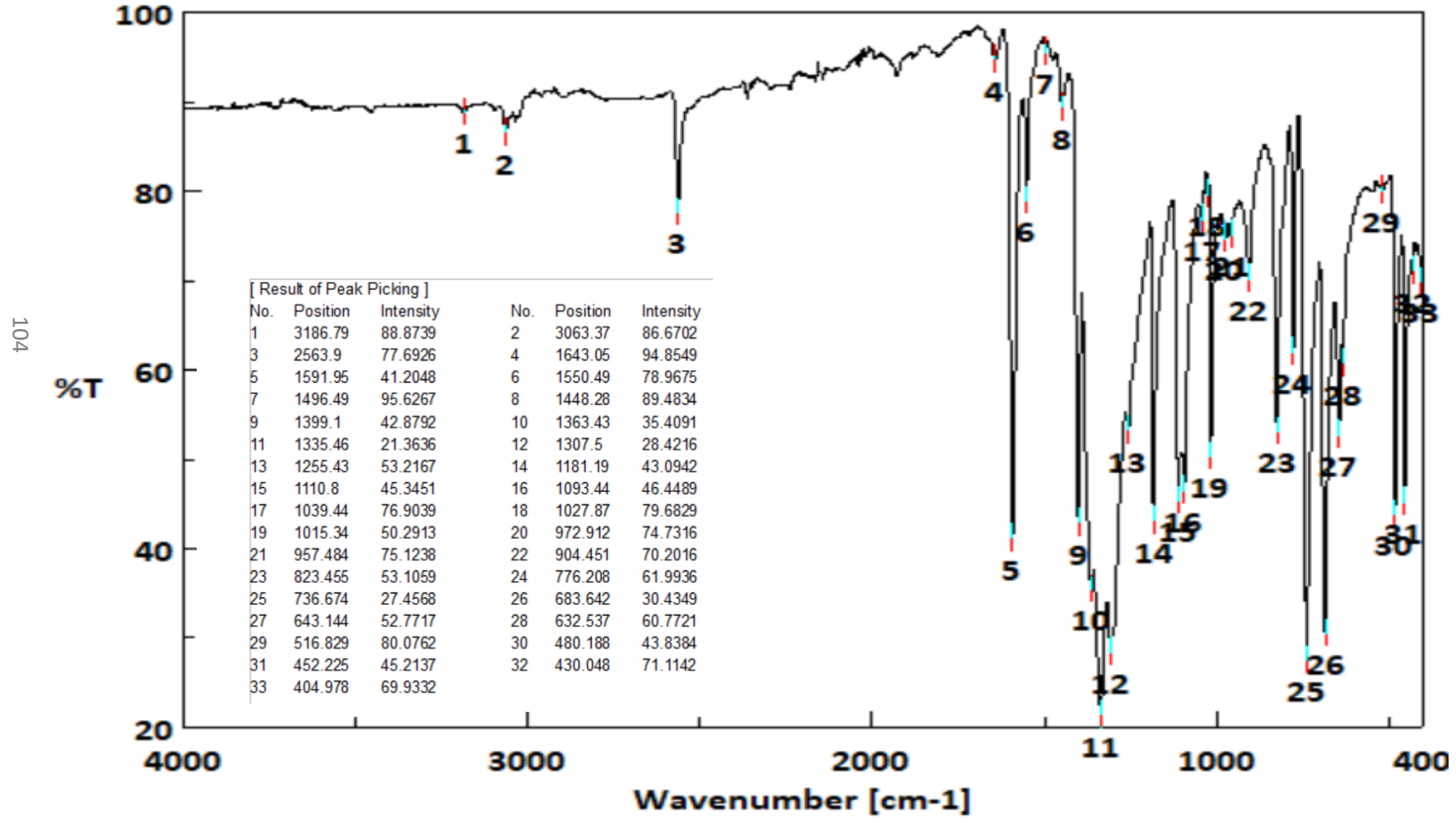
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3d)'nin IR spektrumu



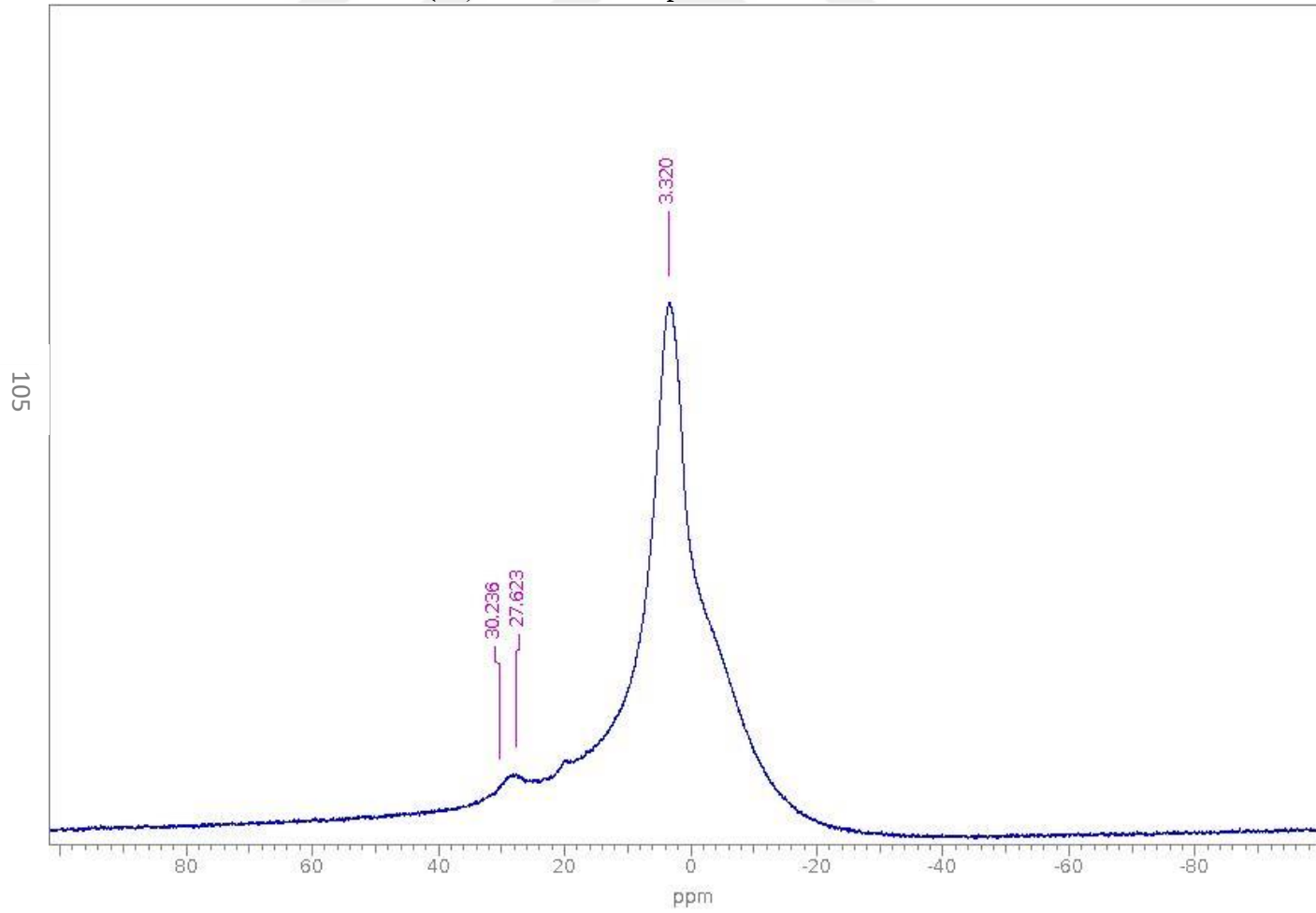
EK 2 IR Spektrumları (devam)

4-Merkaptofenilboronik asit'in IR spektrumu

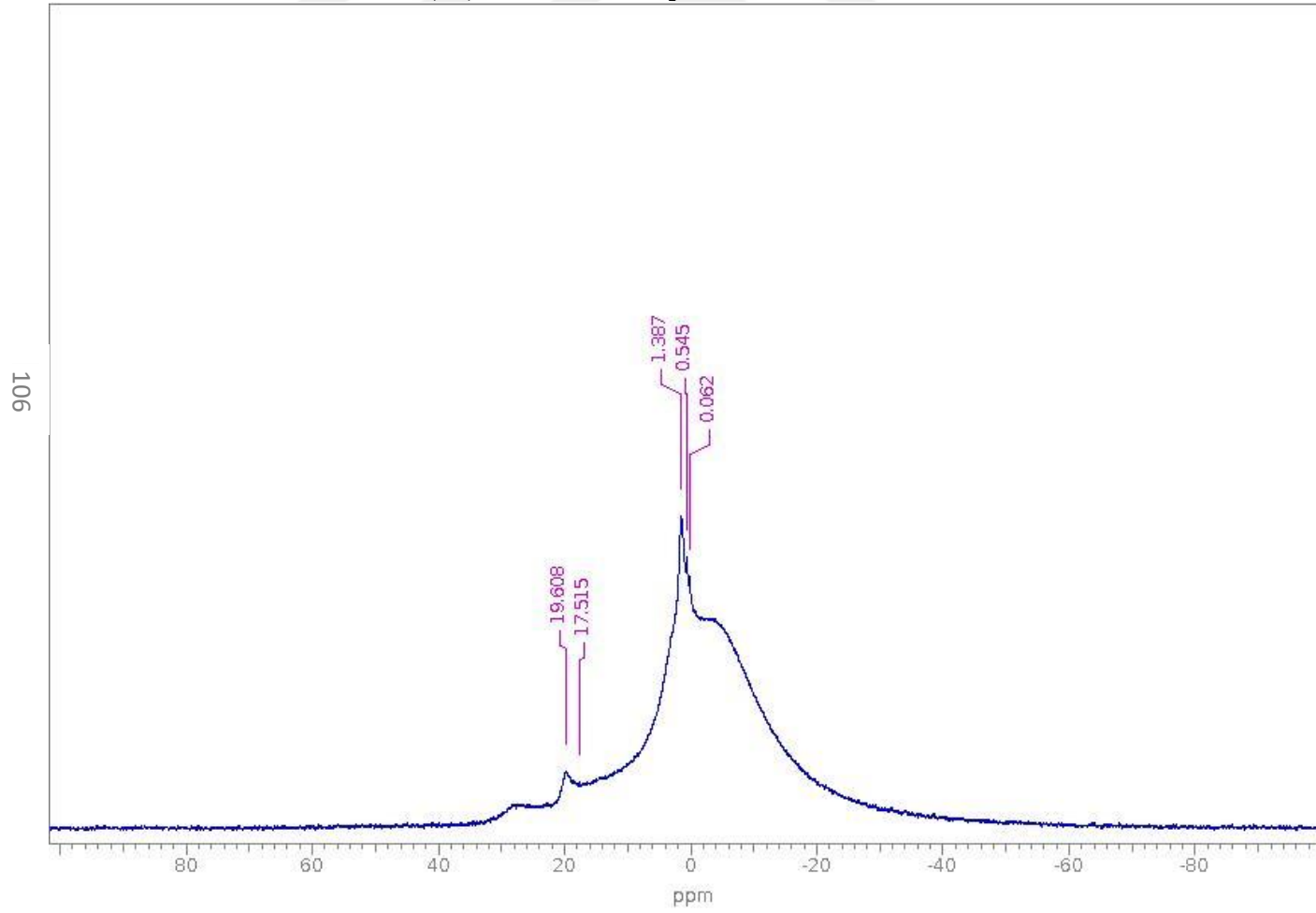


EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları

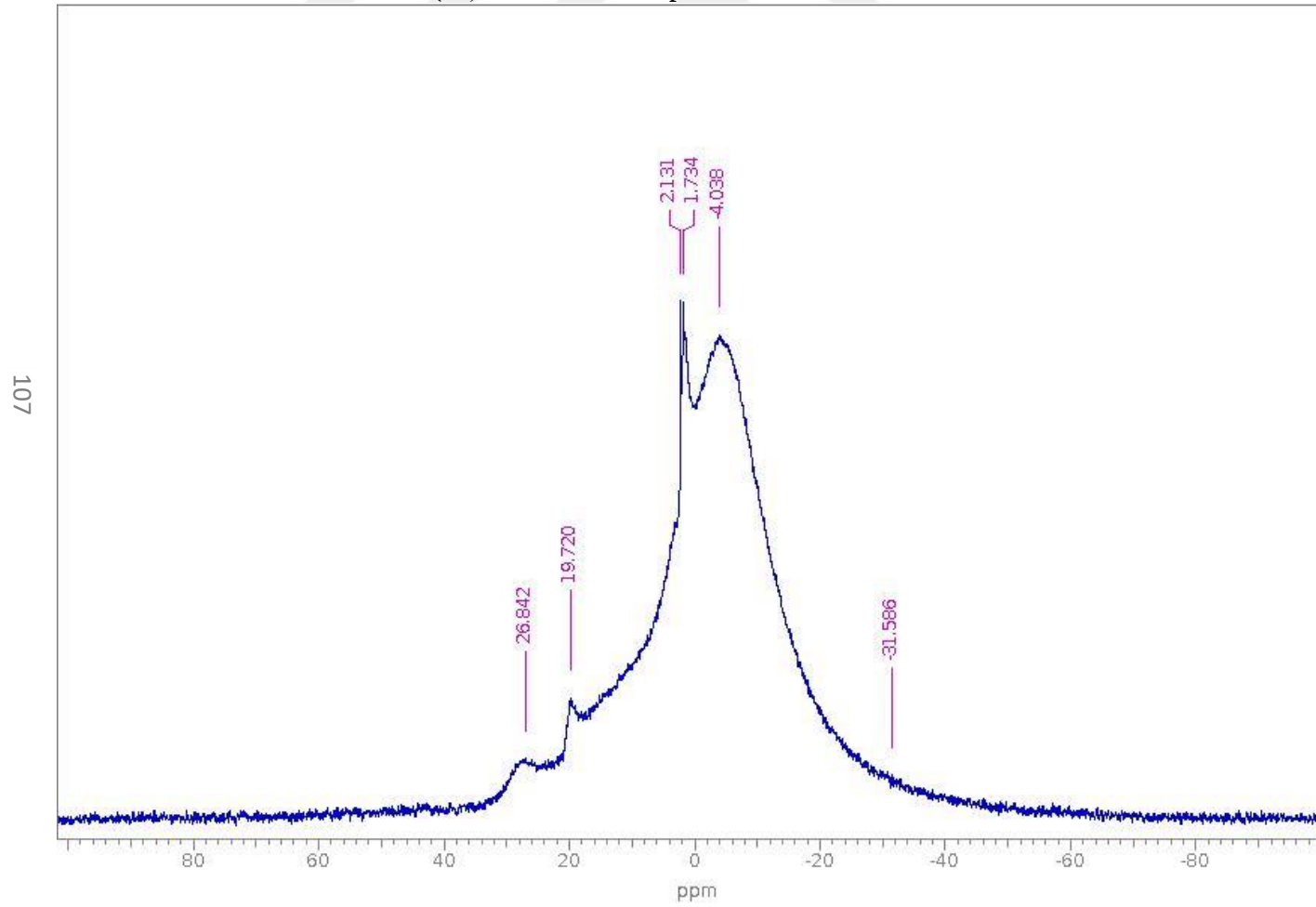
Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın ^{11}B NMR spektrumu



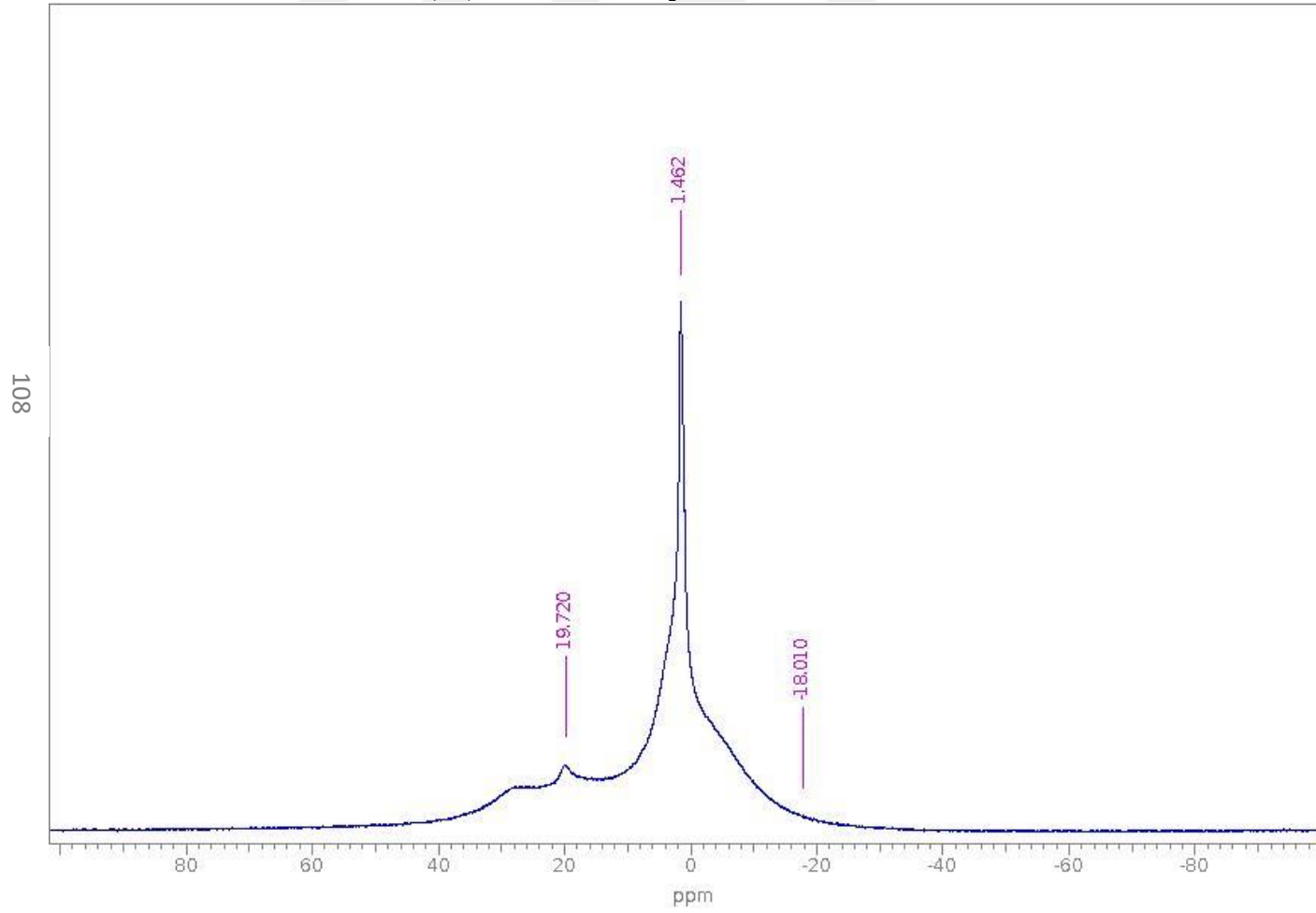
EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin ^{11}B NMR spektrumu



EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin ^{11}B NMR spektrumu

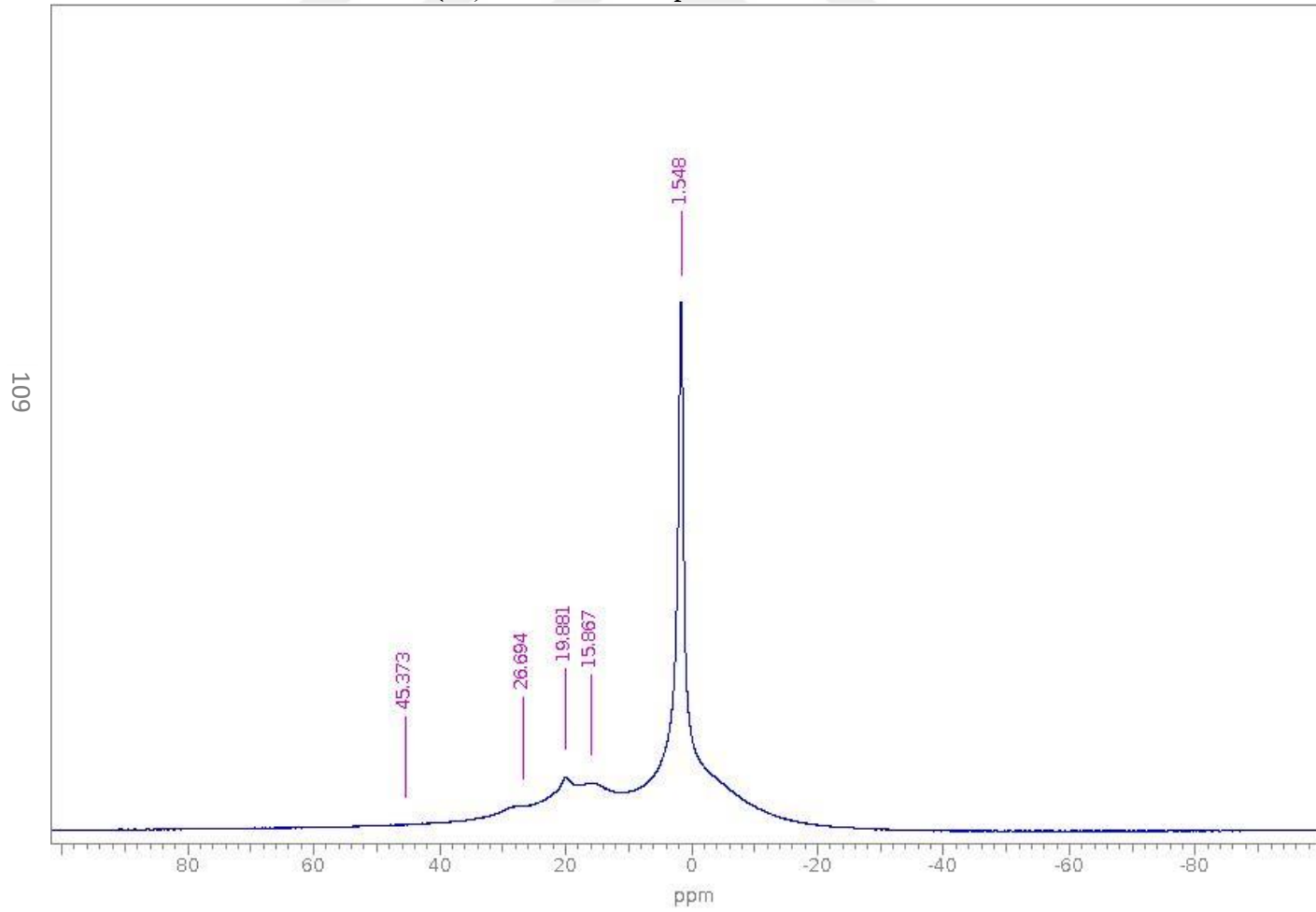


EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin ^{11}B NMR spektrumu



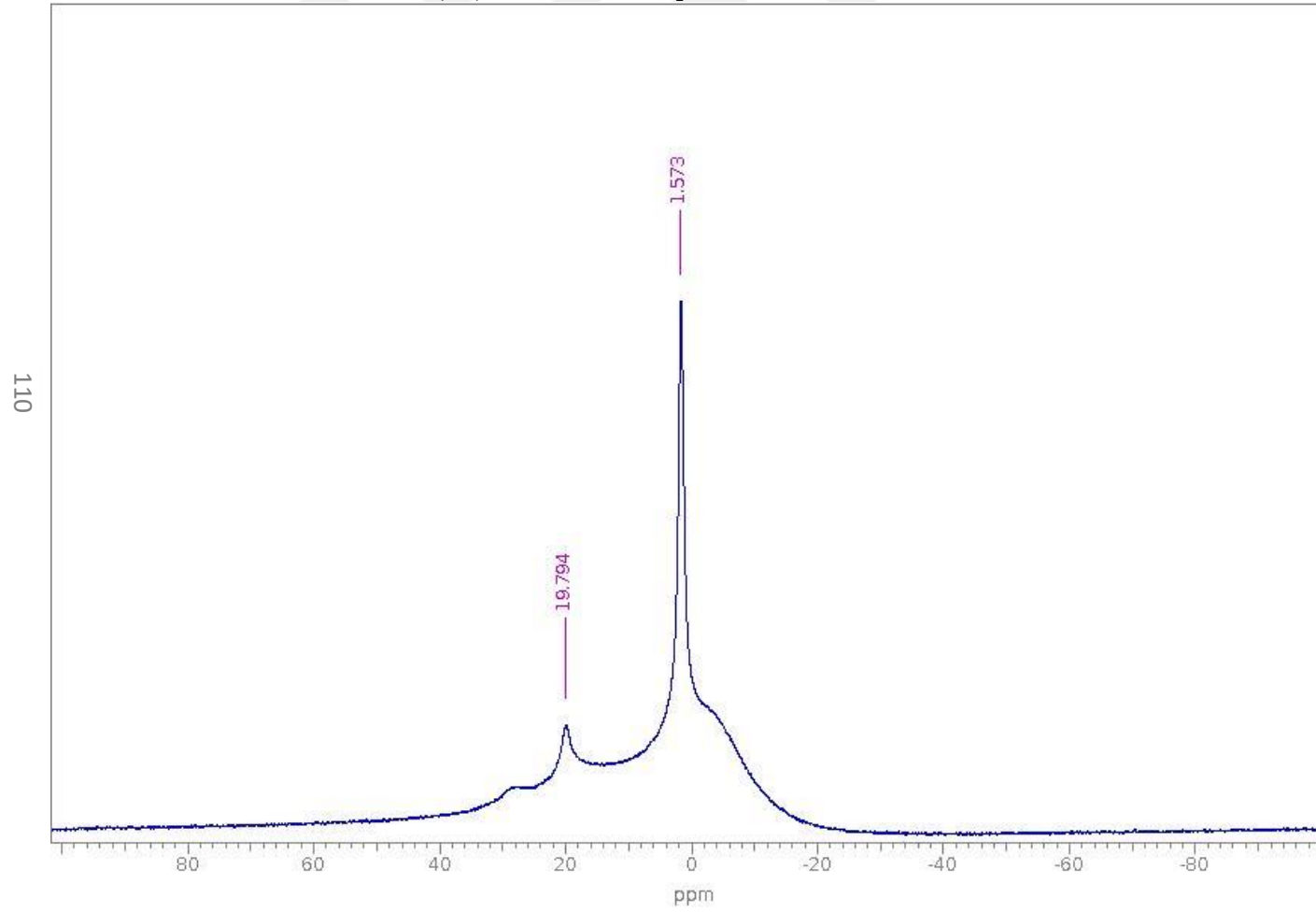
EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın ^{11}B NMR spektrumu



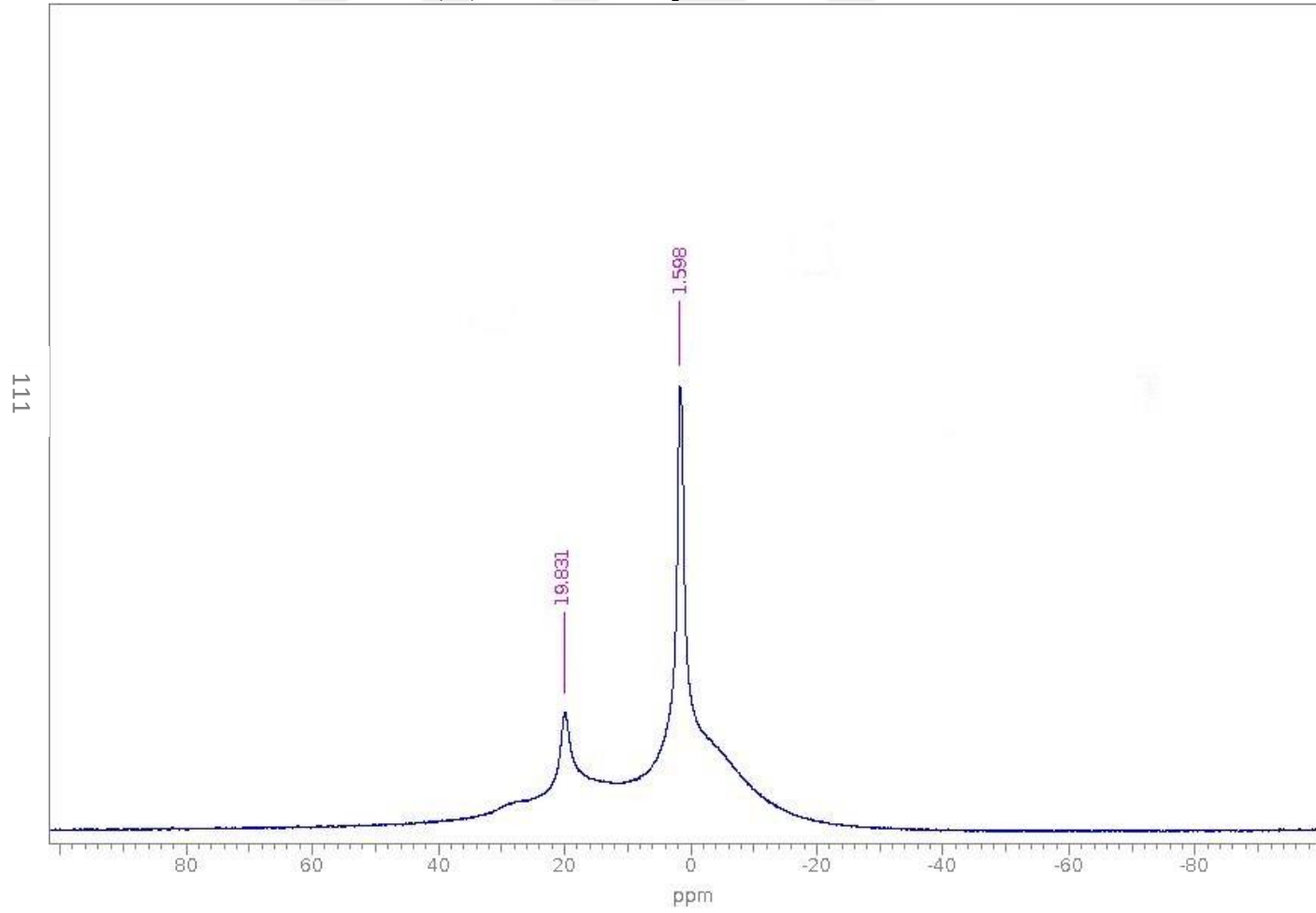
EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin ^{11}B NMR spektrumu



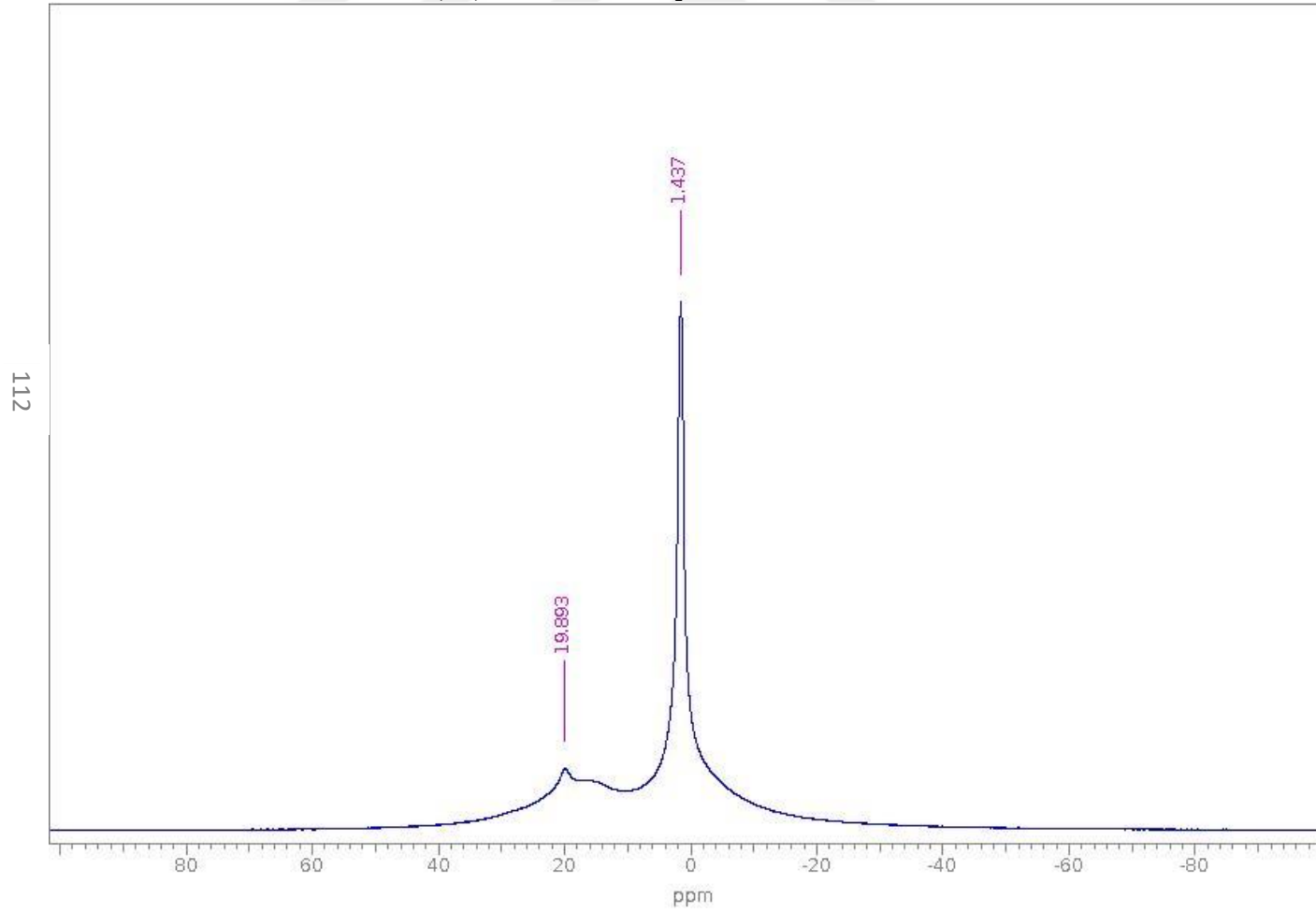
EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin ^{11}B NMR spektrumu

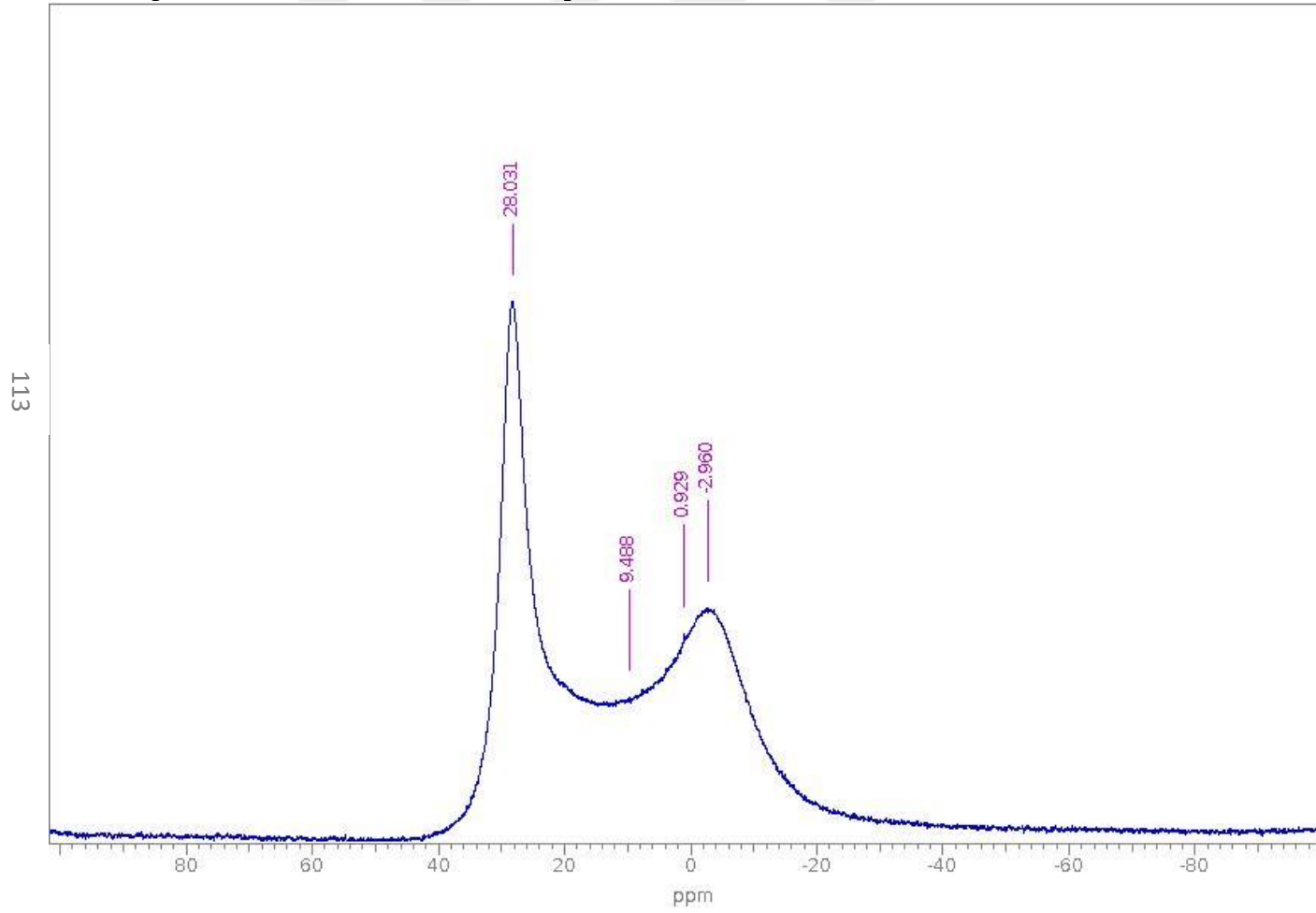


EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin ^{11}B NMR spektrumu

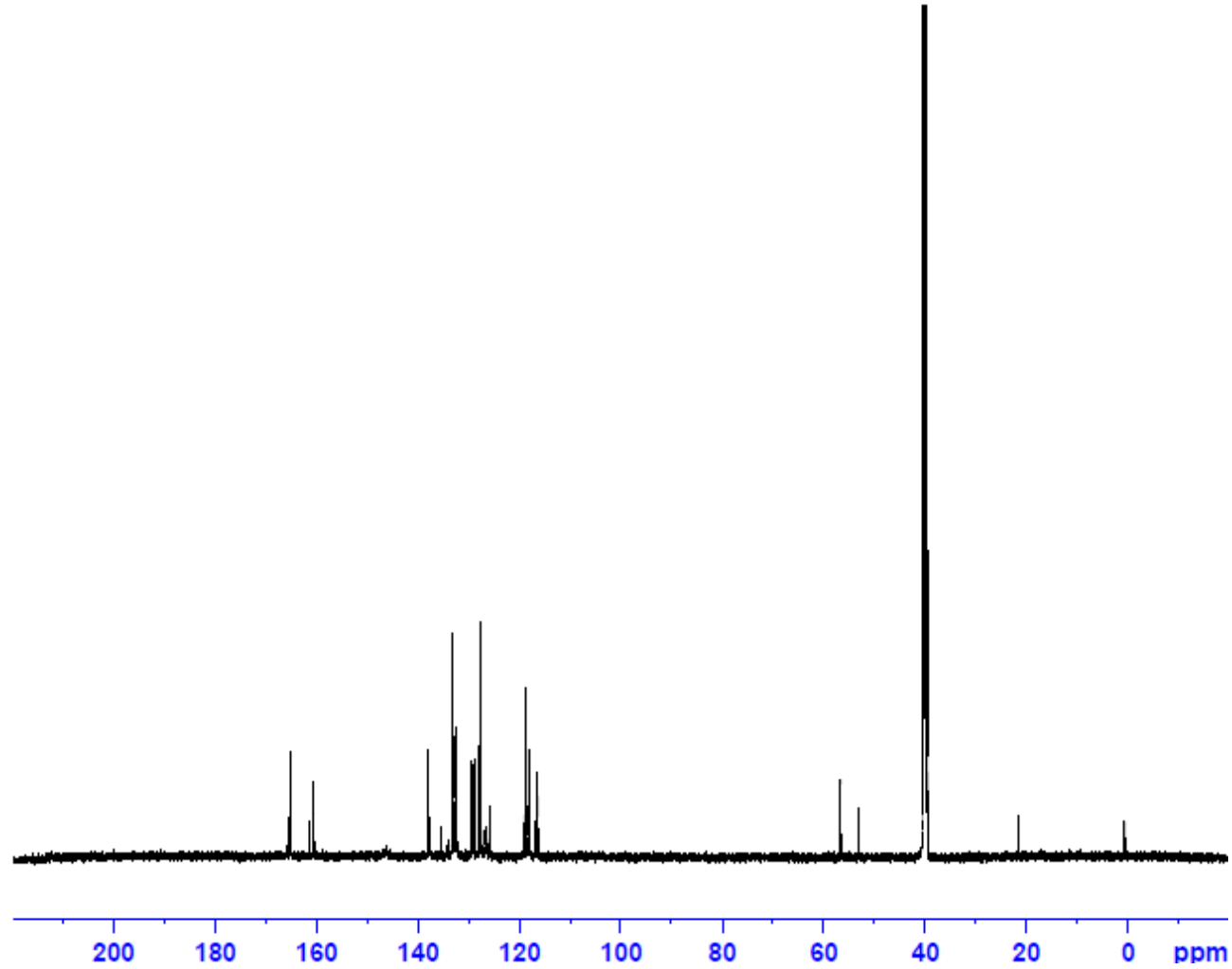


EK 3 ^{11}B NMR Spektrumları (devam)
4-Merkaptofenilboronik asit'in ^{11}B NMR spektrumu



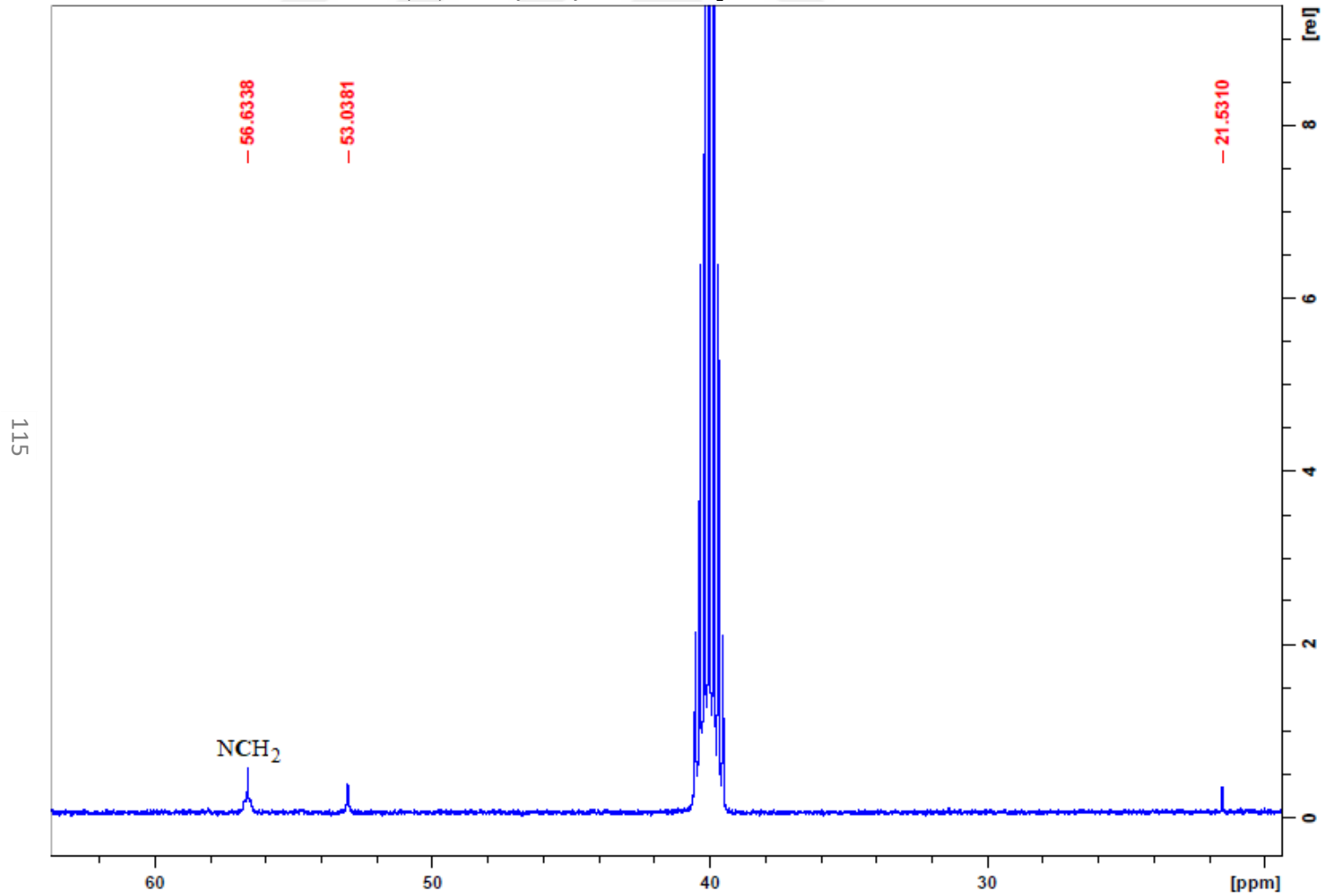
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları
Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu

114



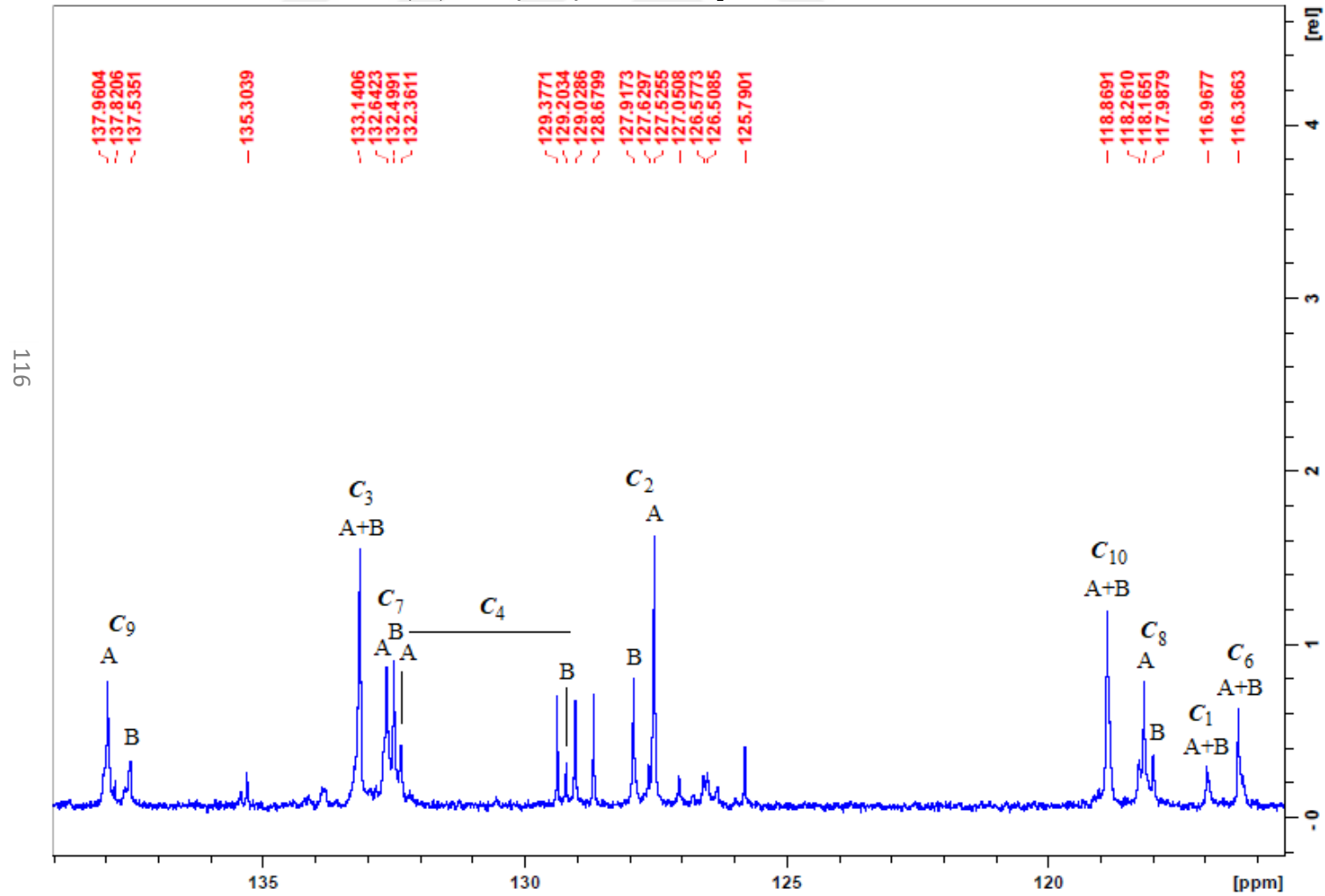
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu



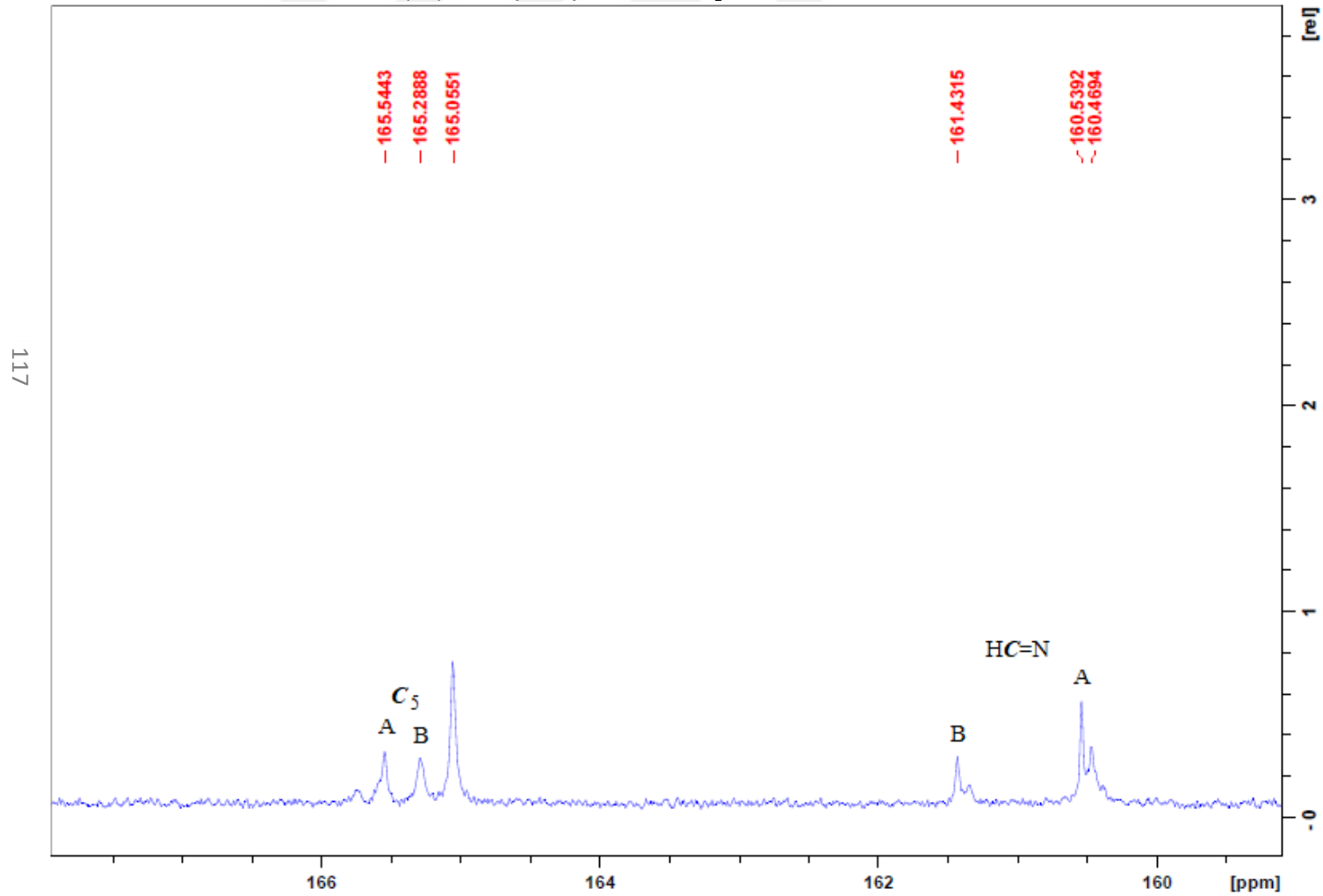
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

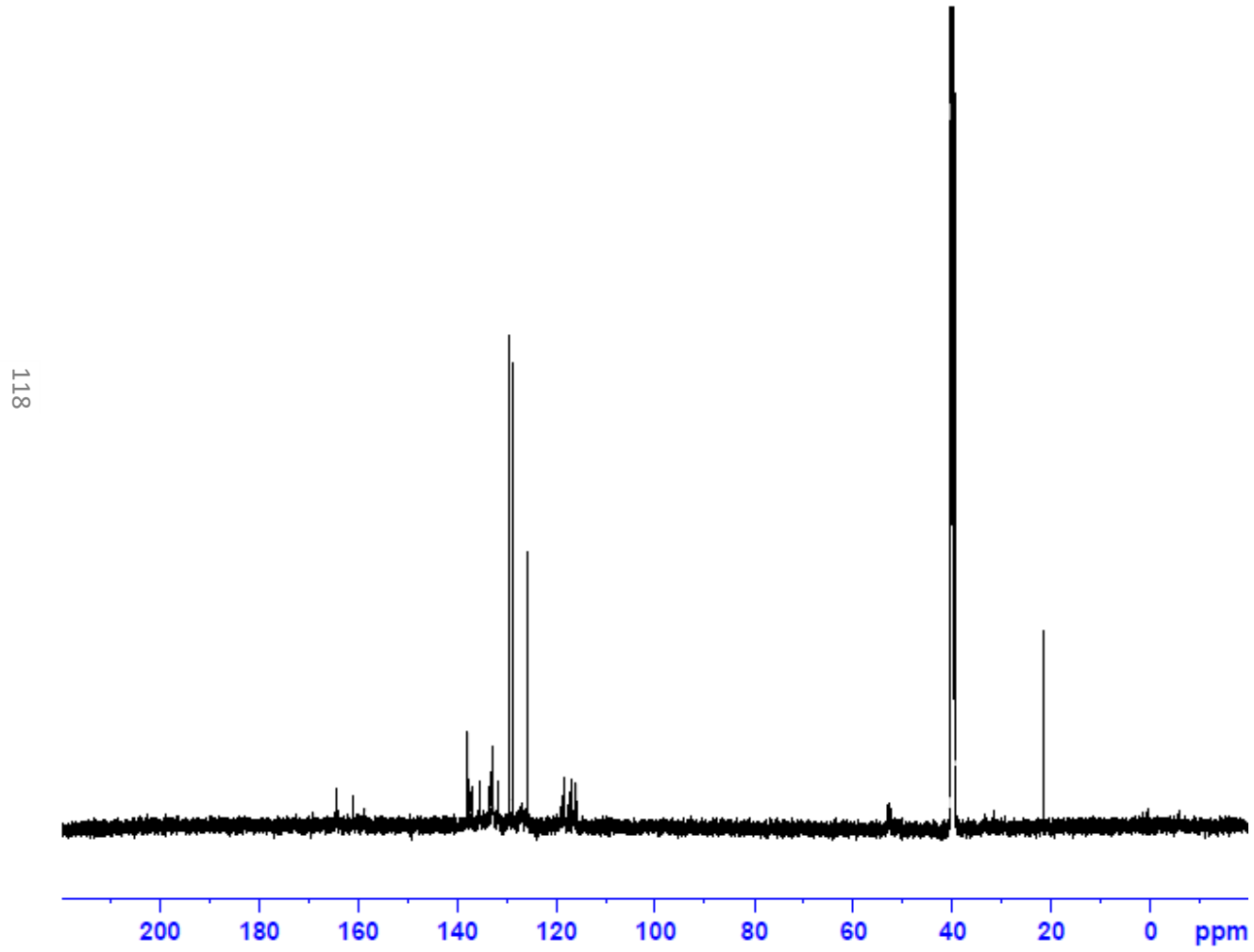


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

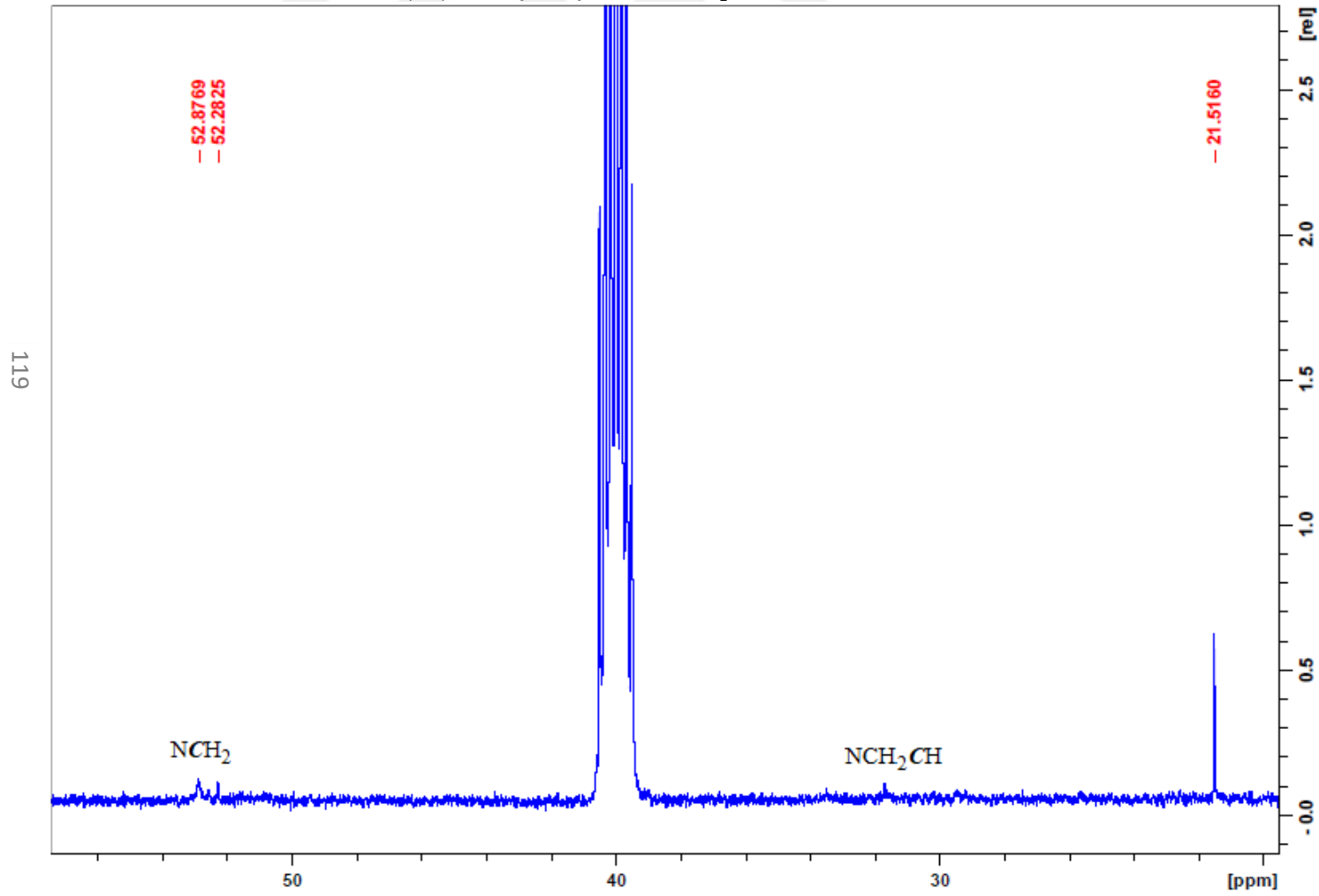


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



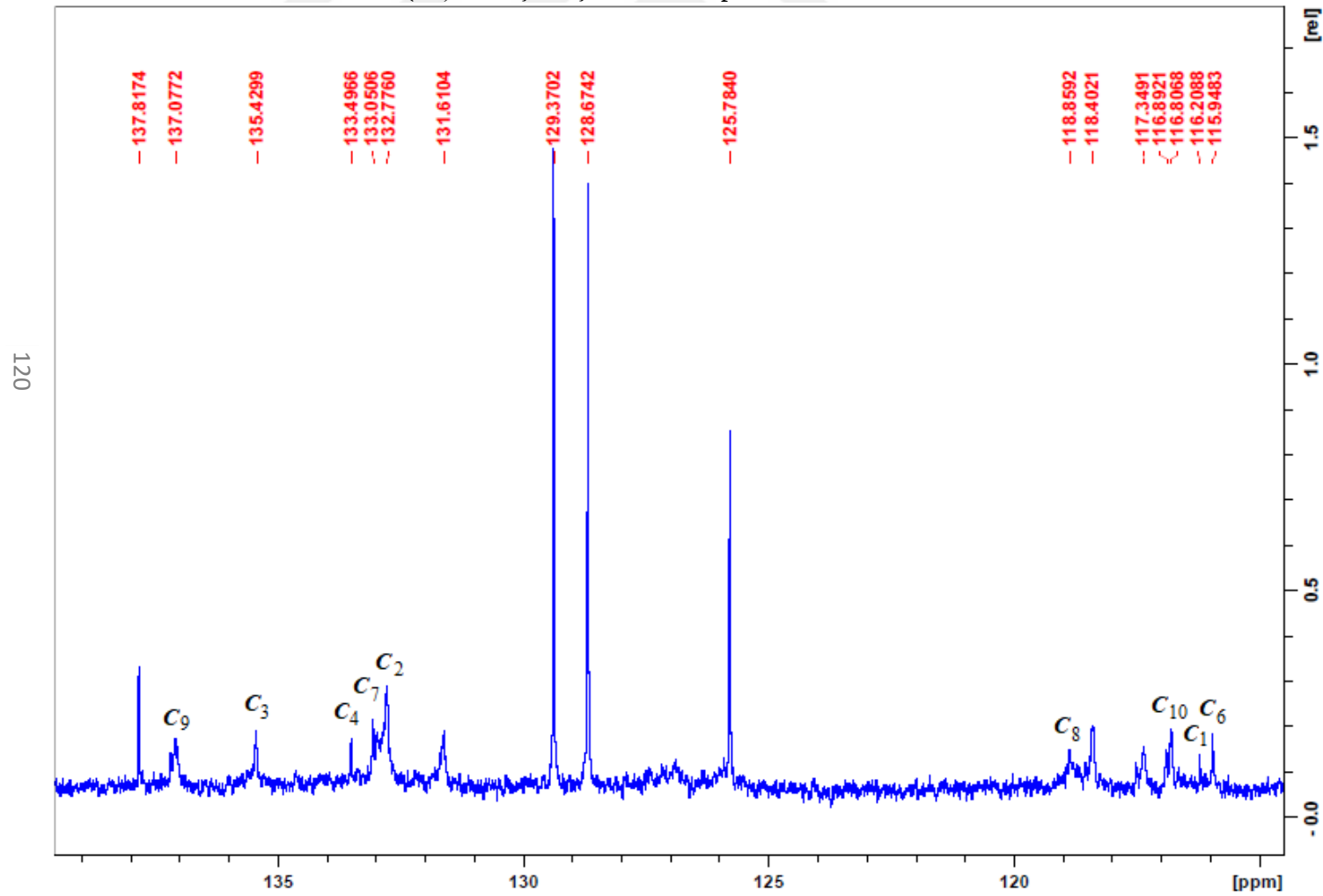
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



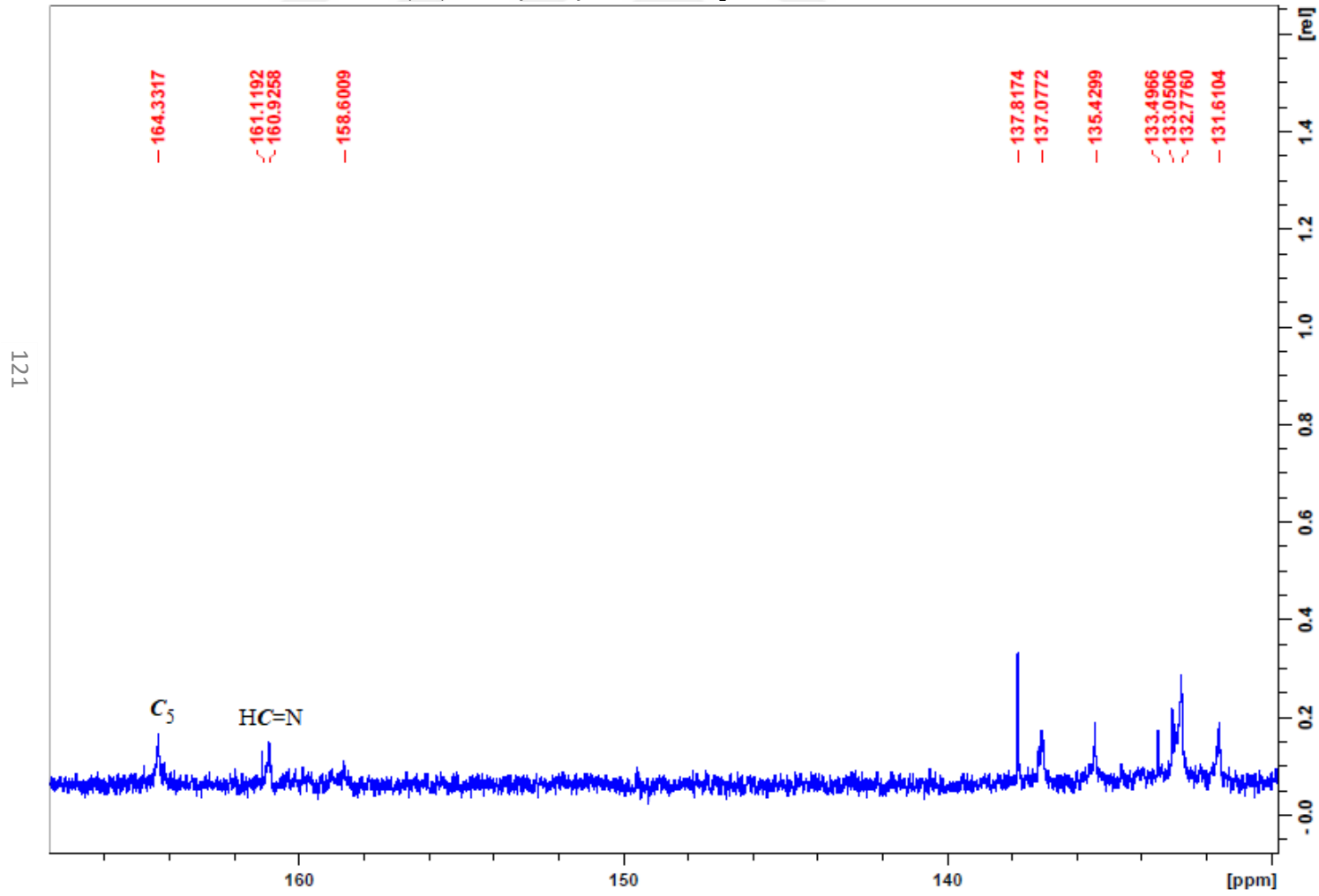
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



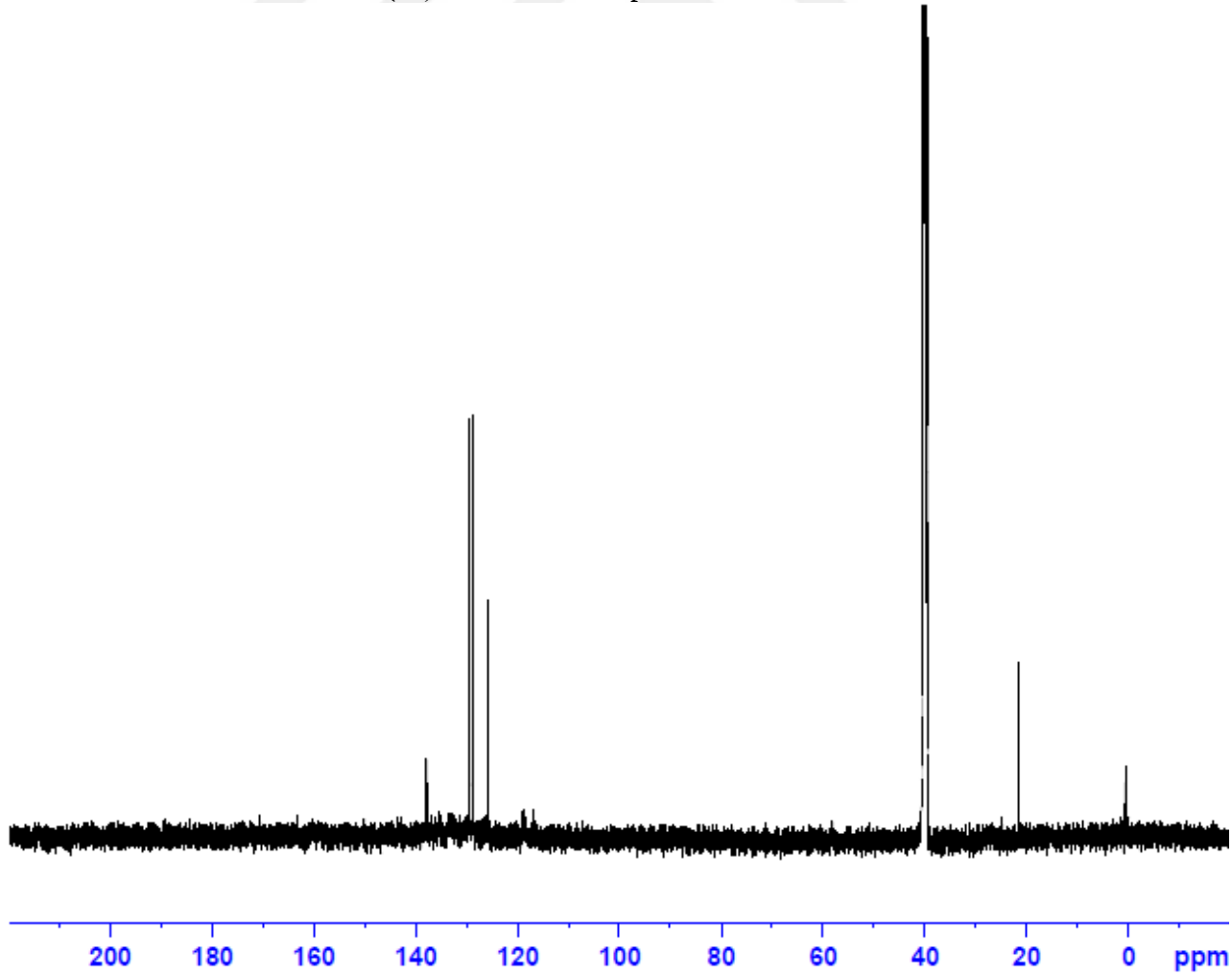
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



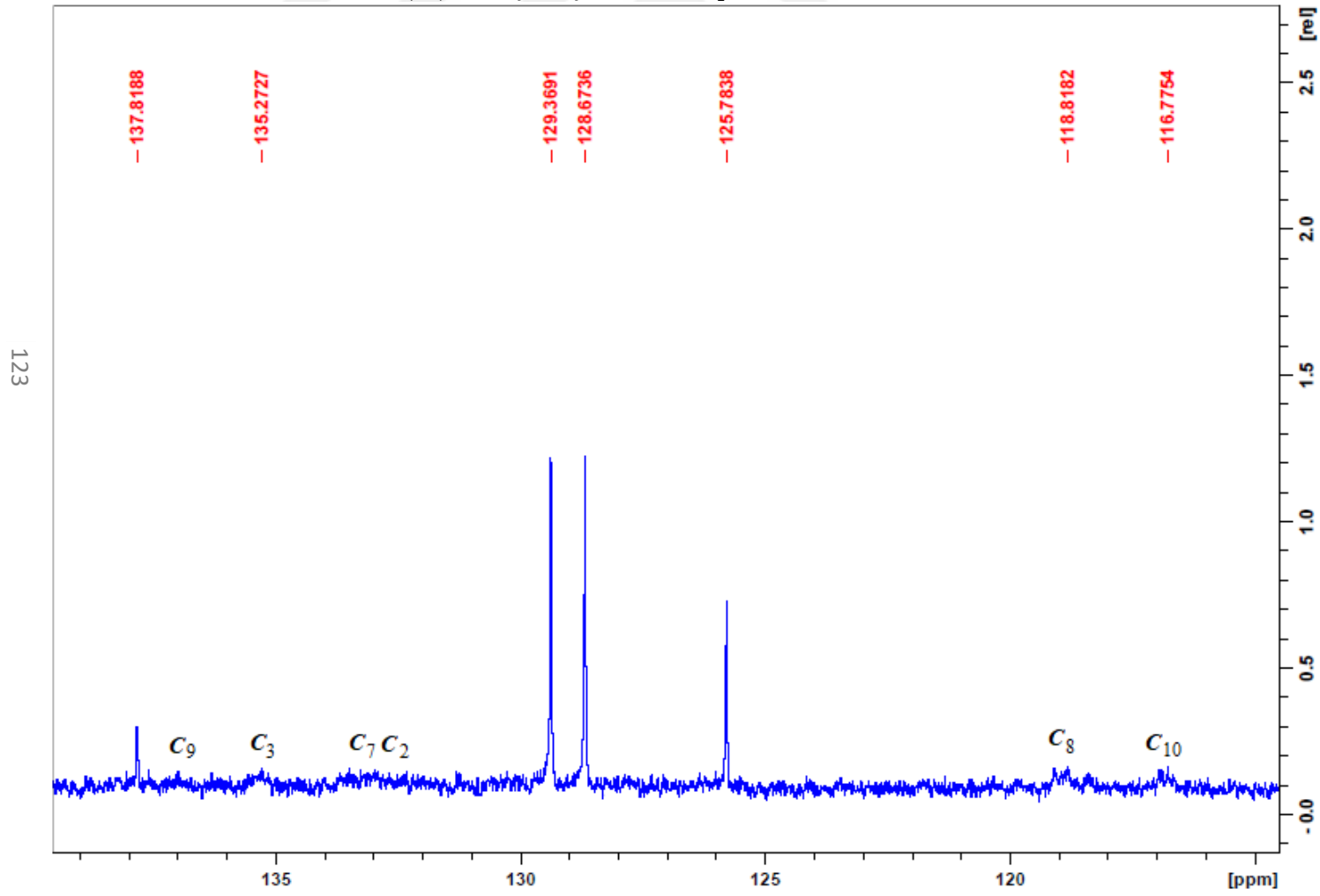
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin ^{13}C NMR spektrumu

122

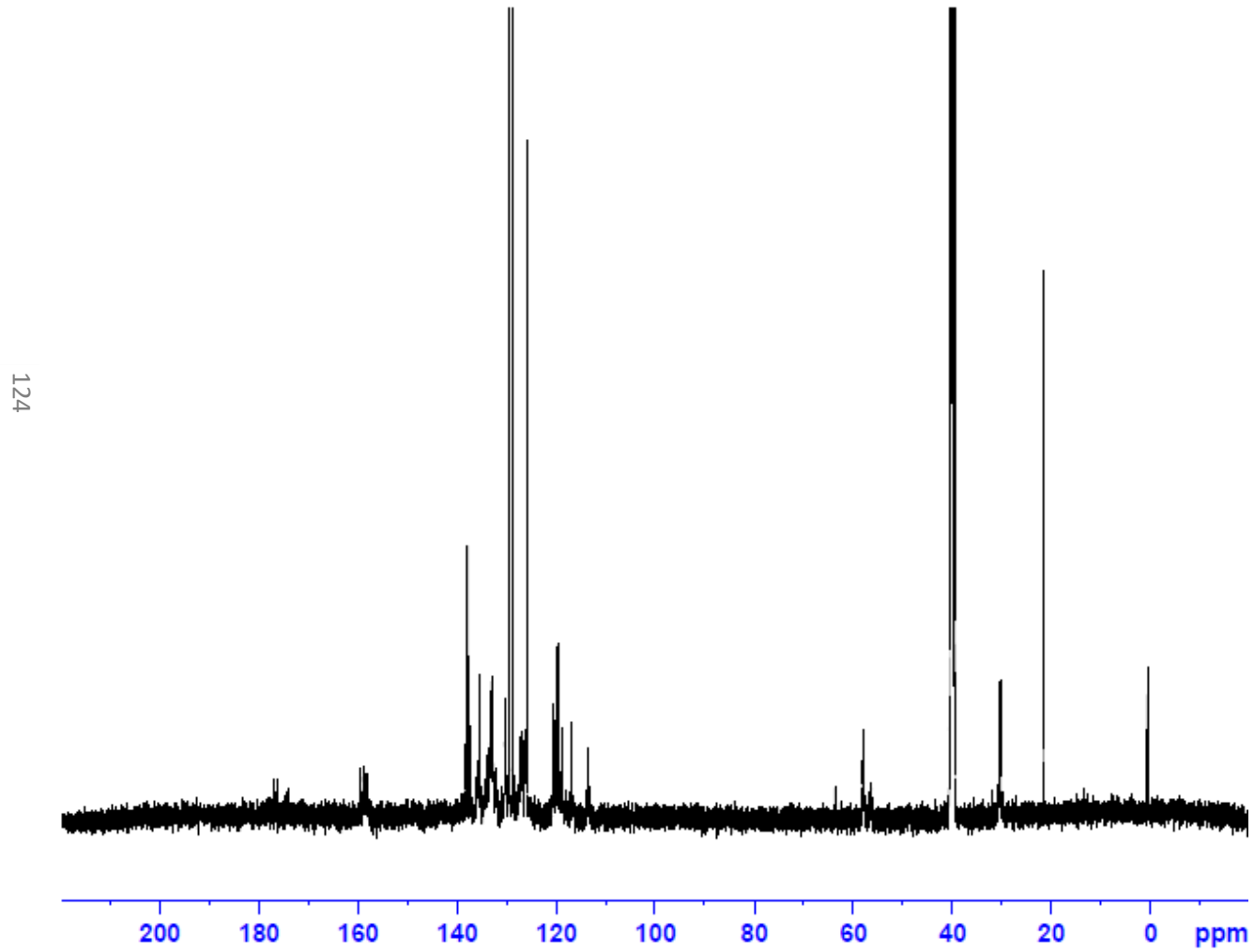


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

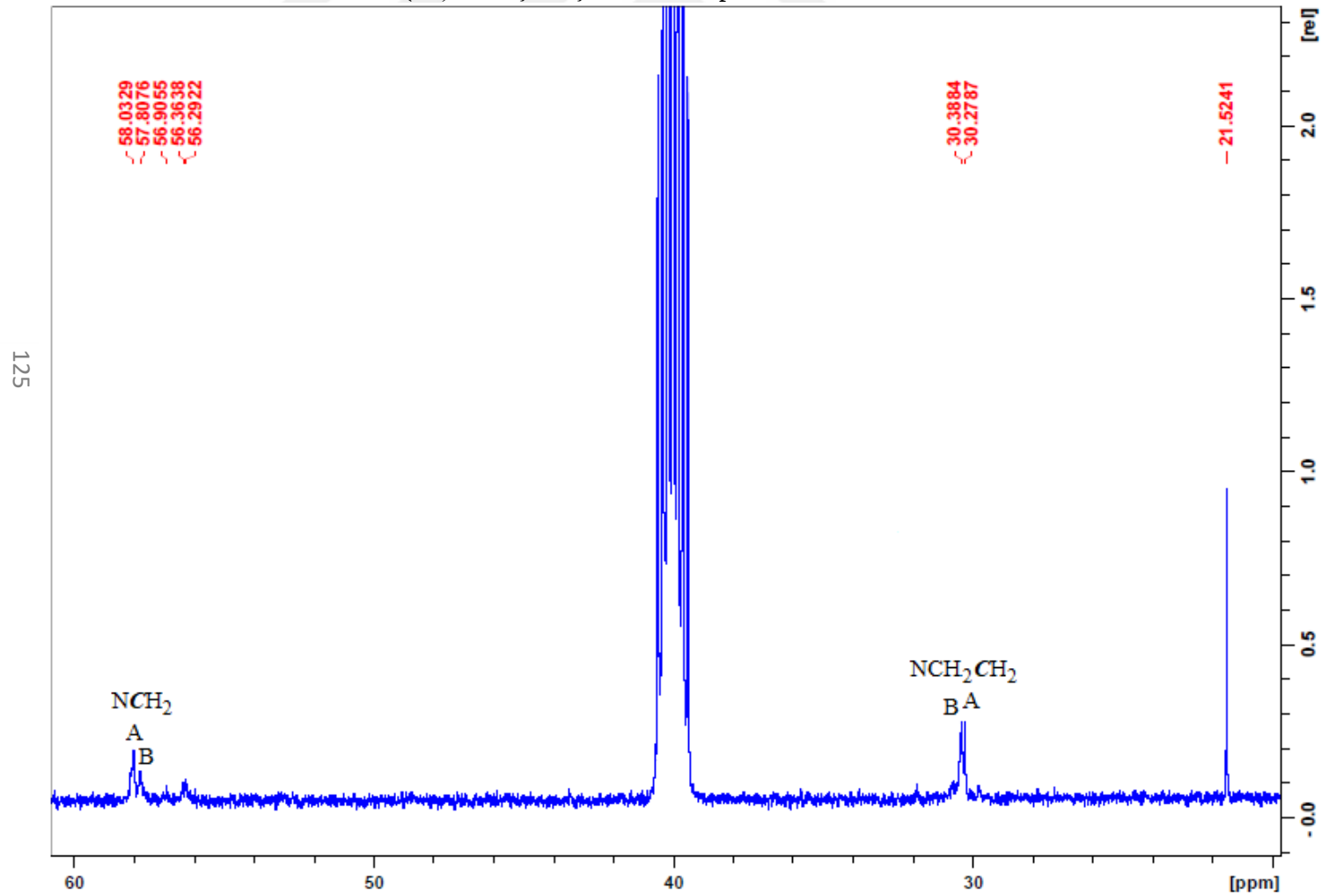


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



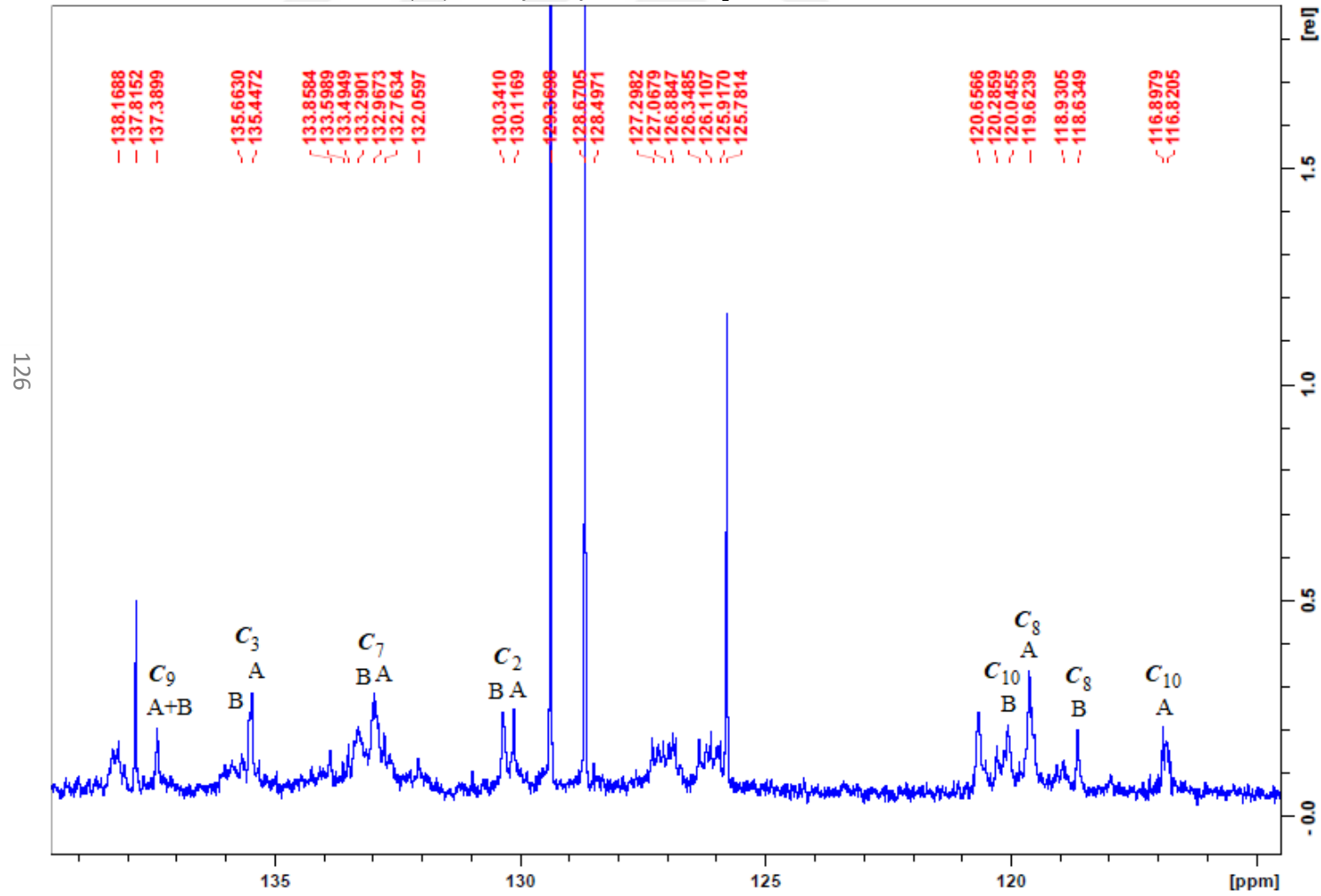
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



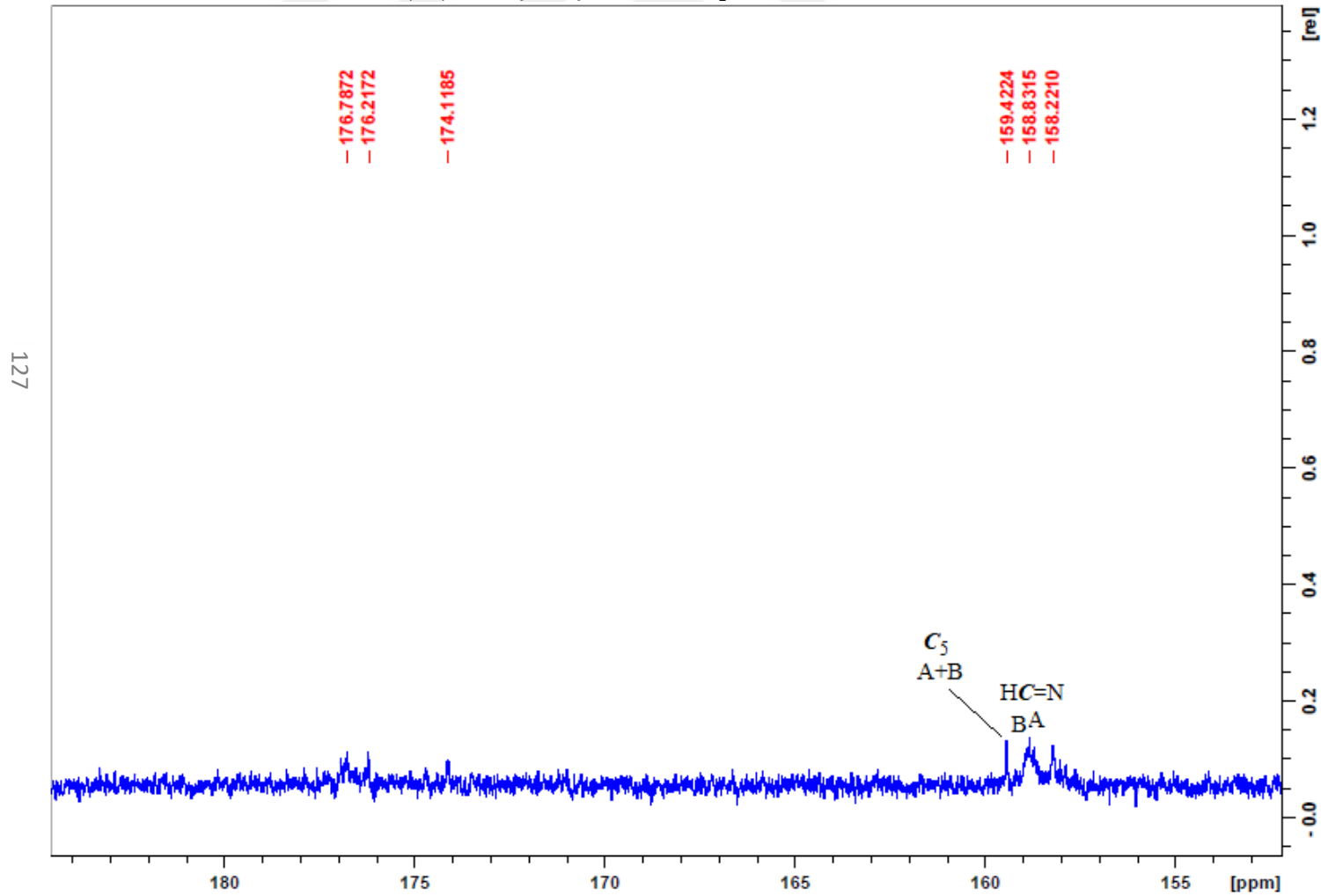
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

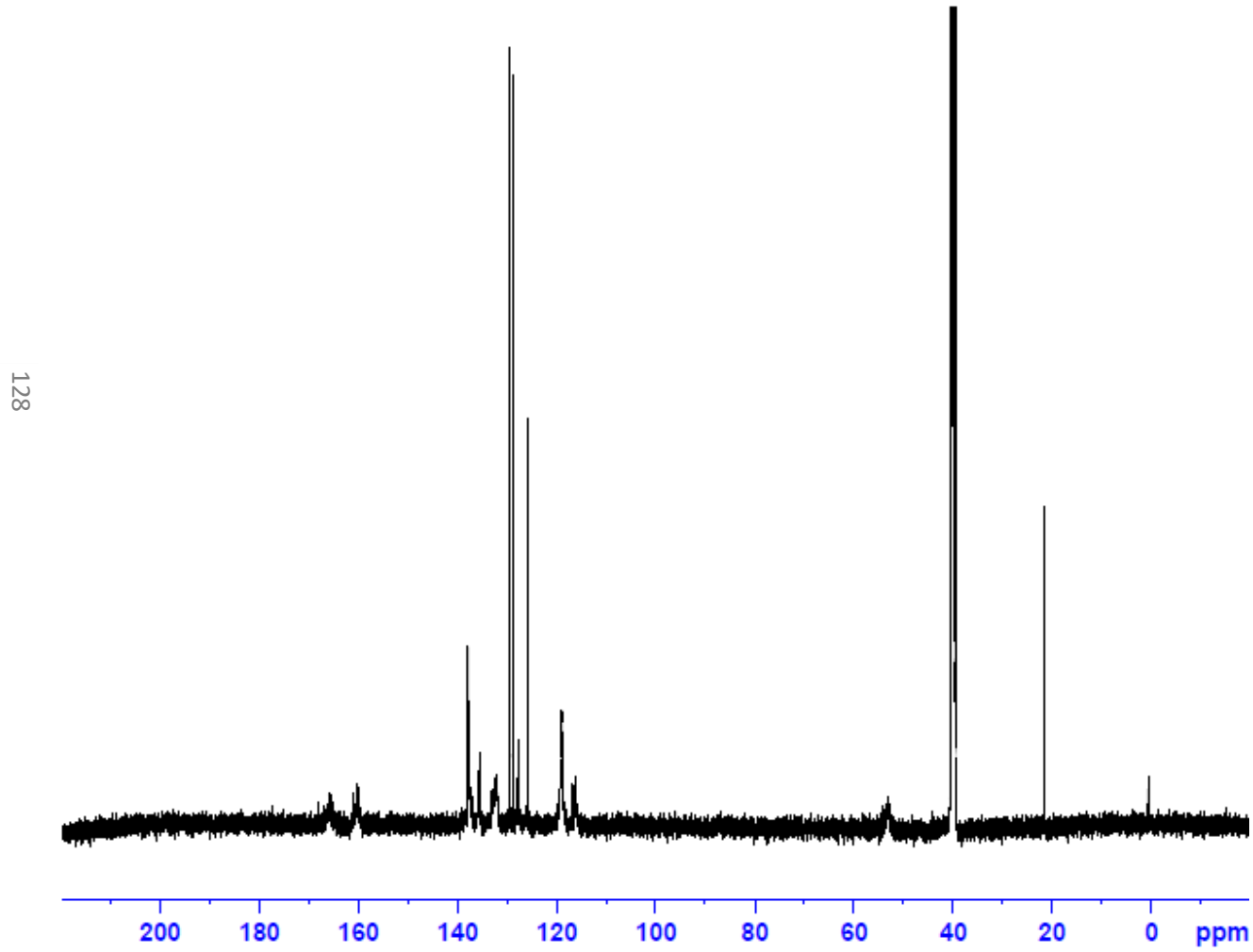


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

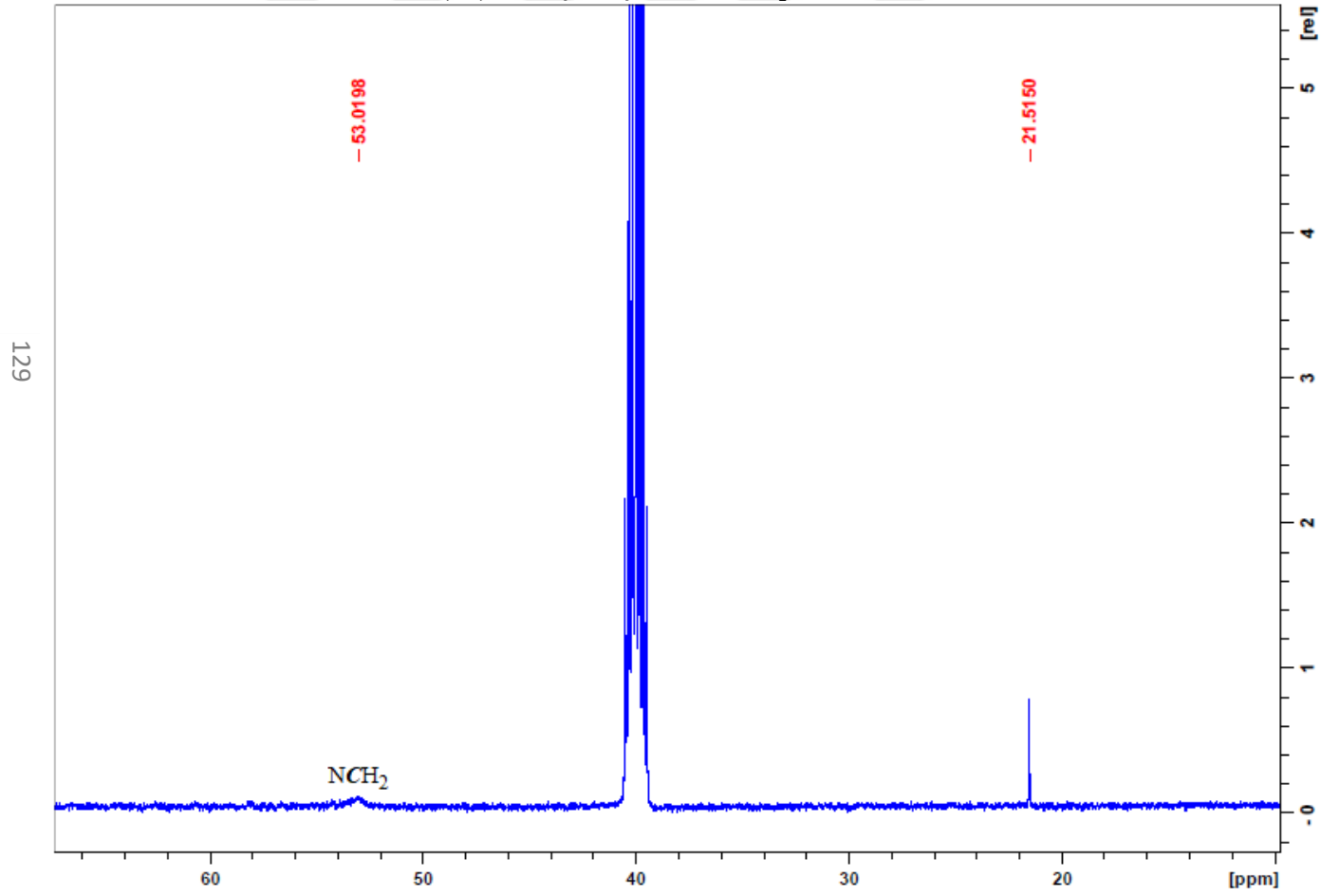


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu



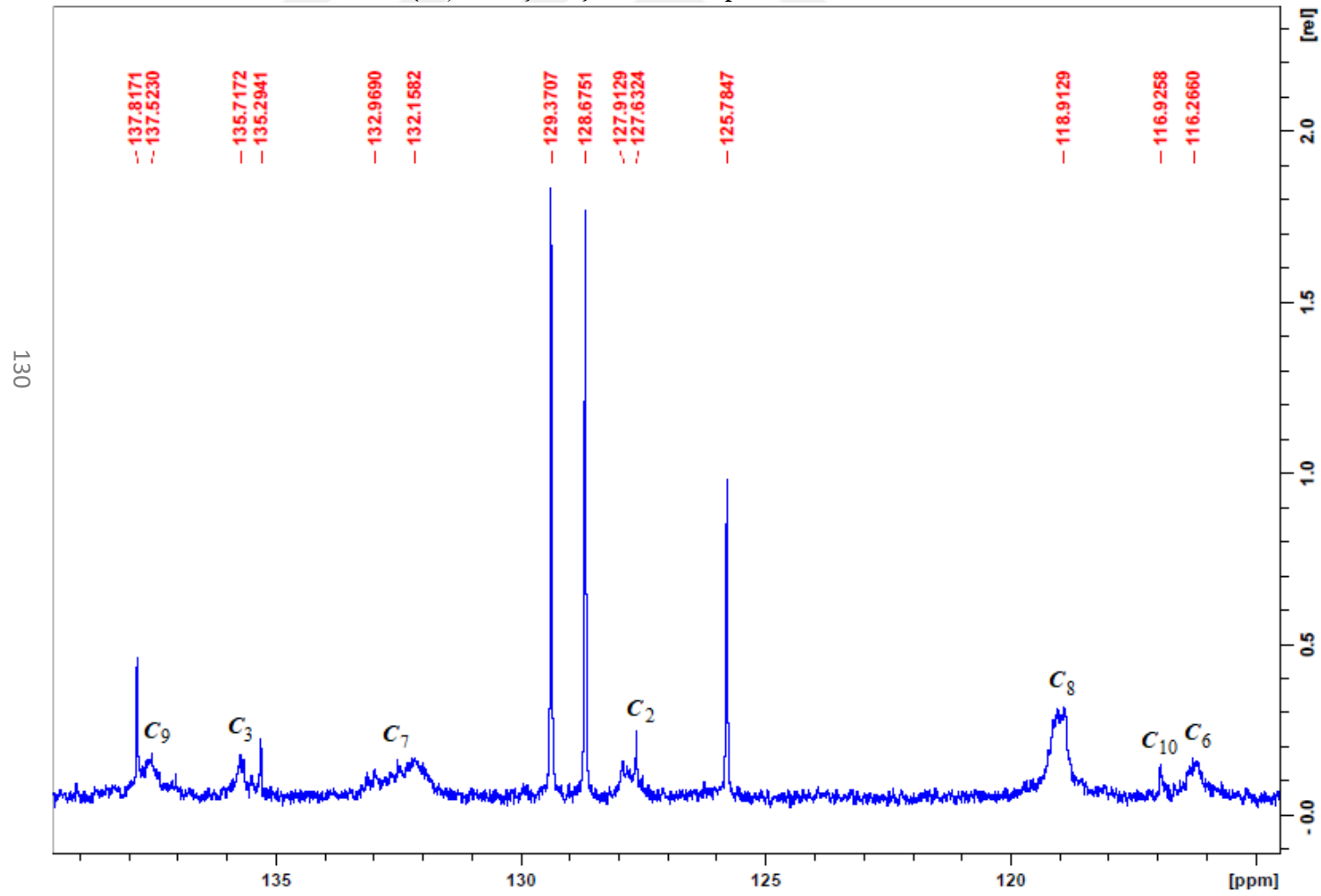
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu



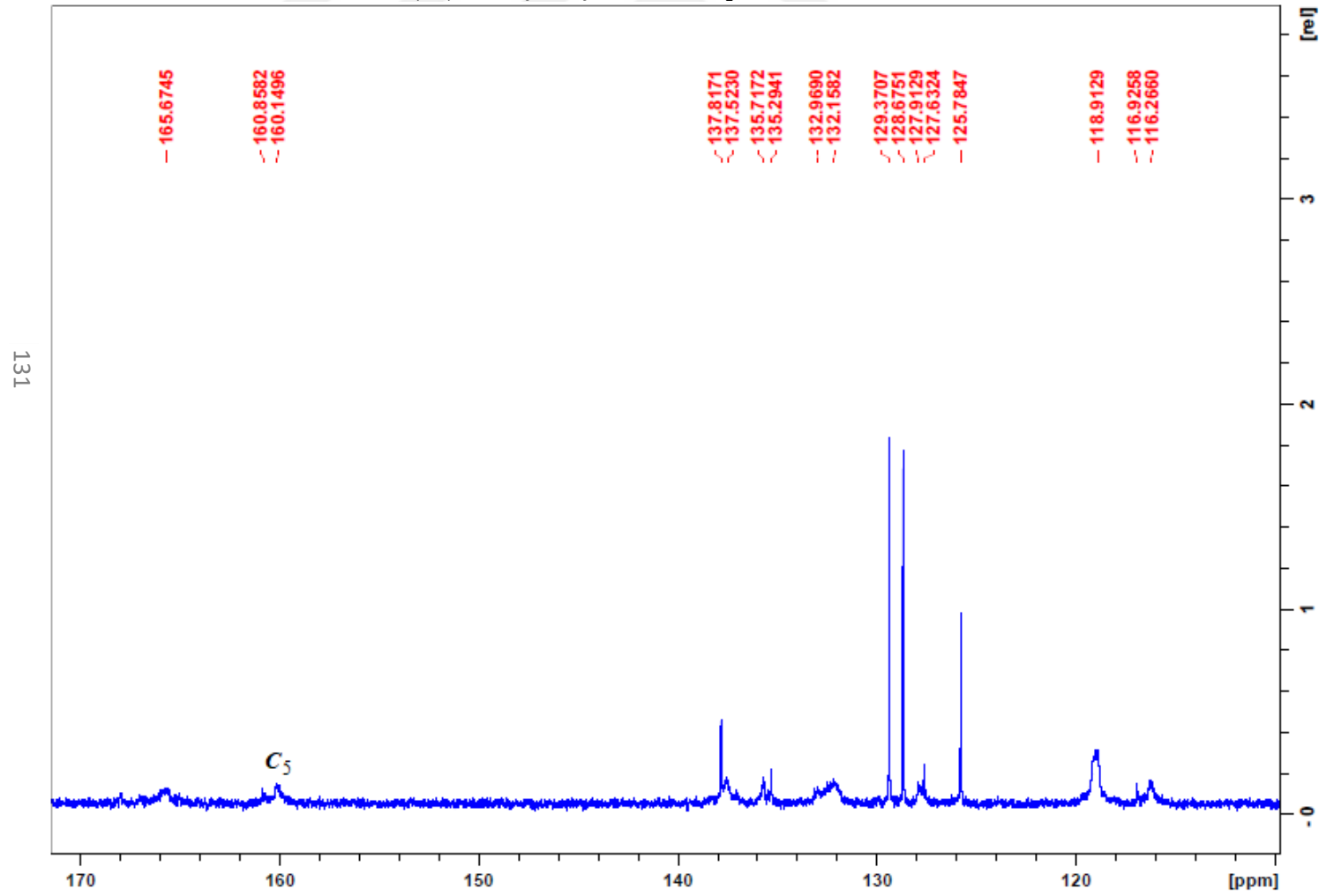
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

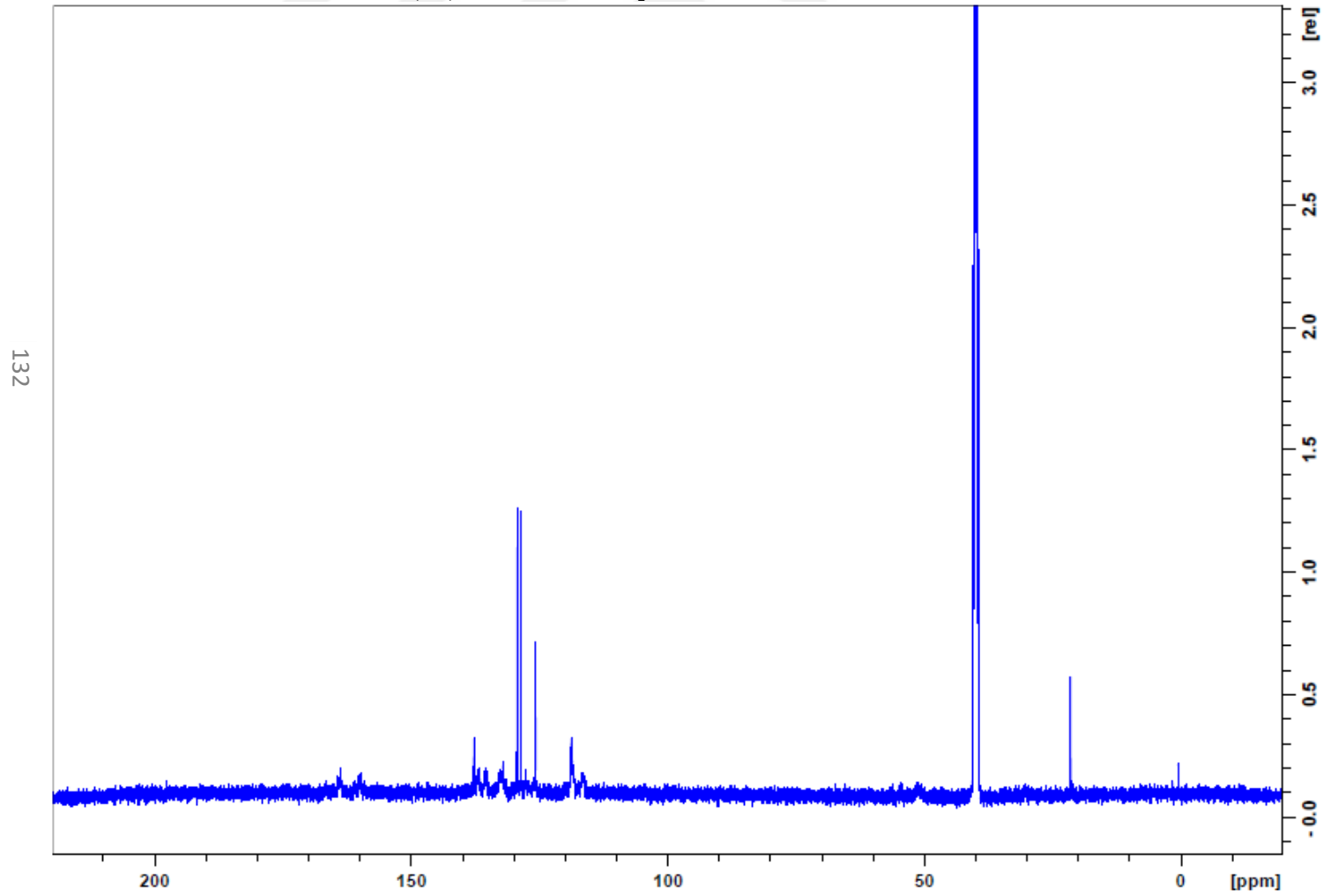


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

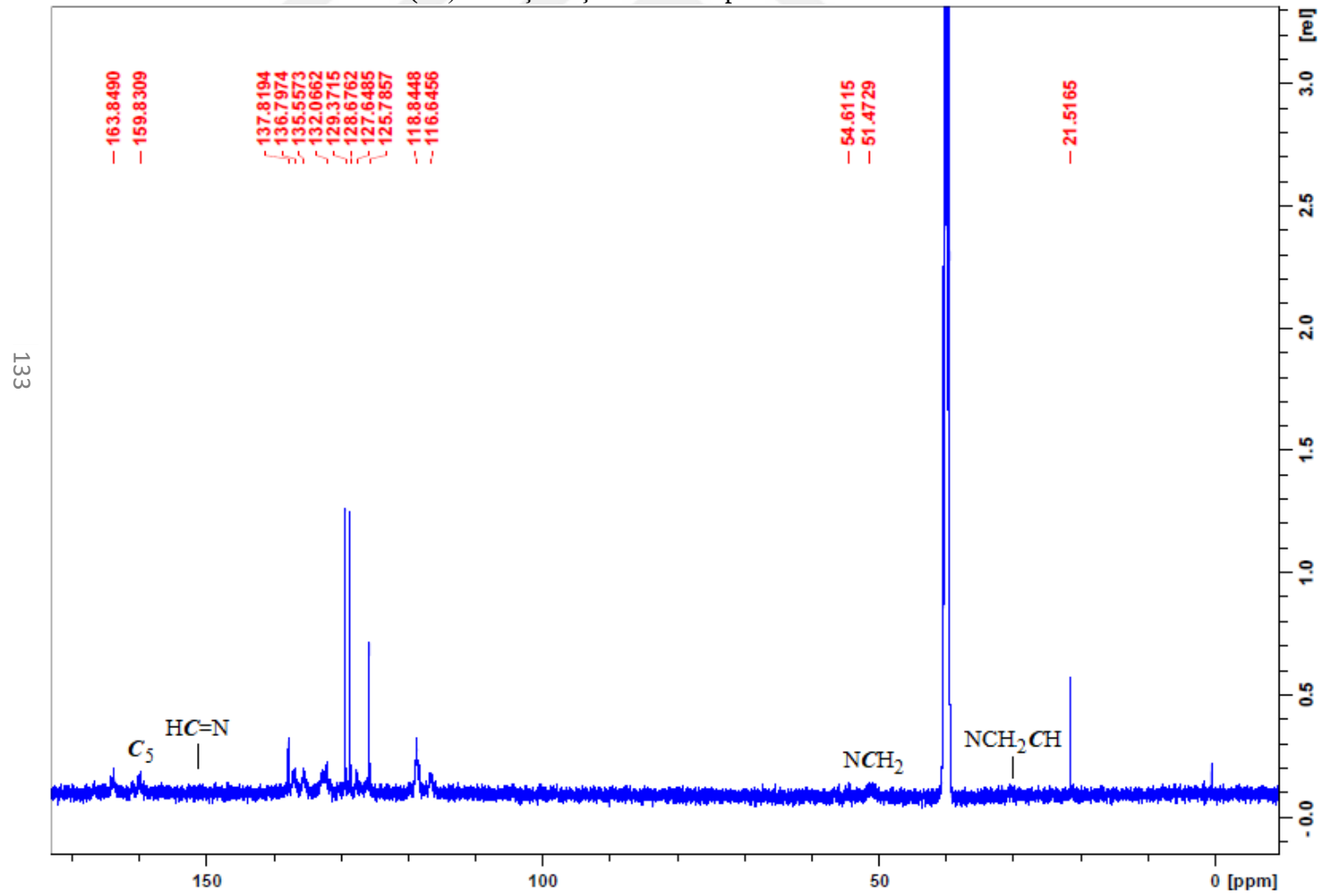


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



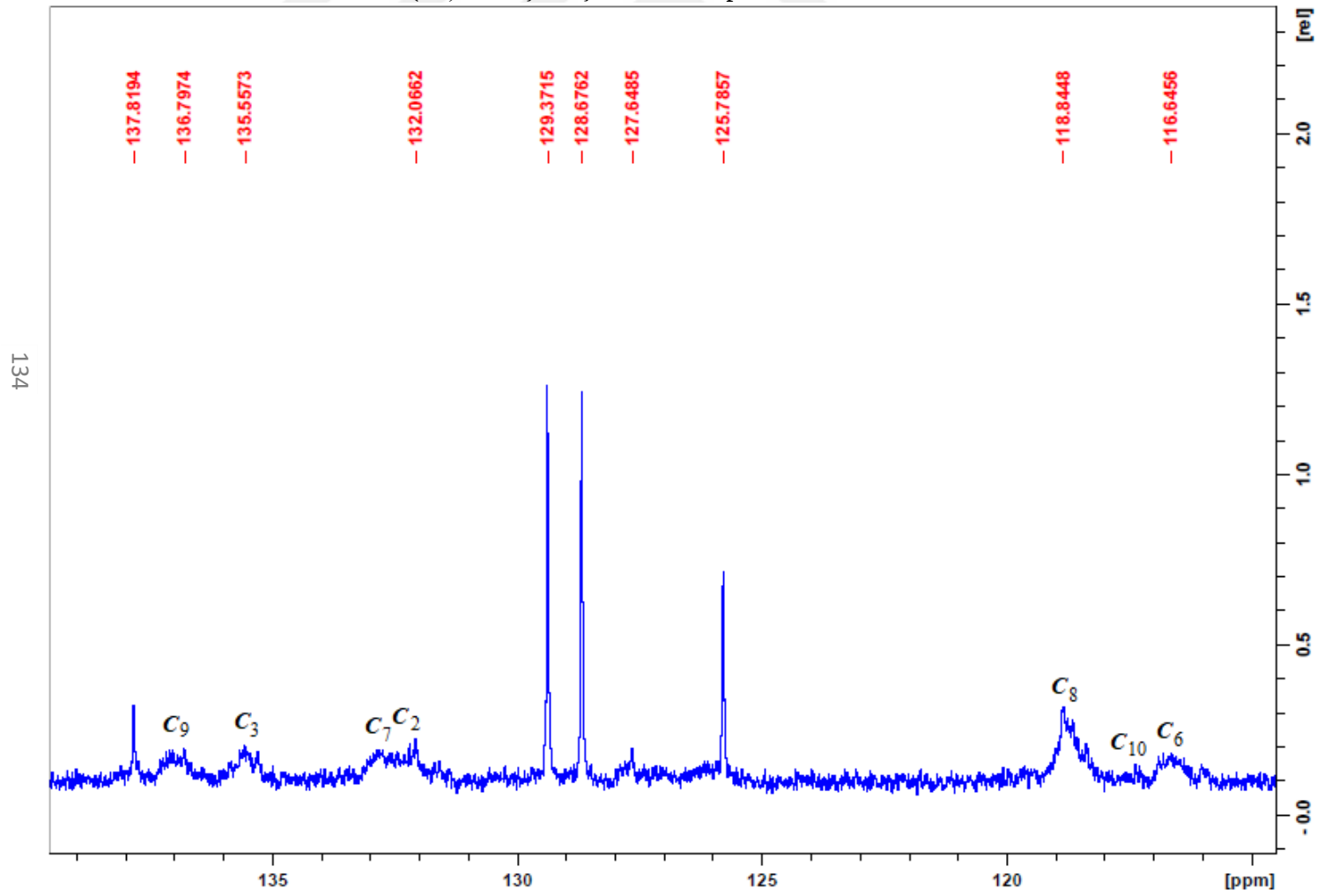
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

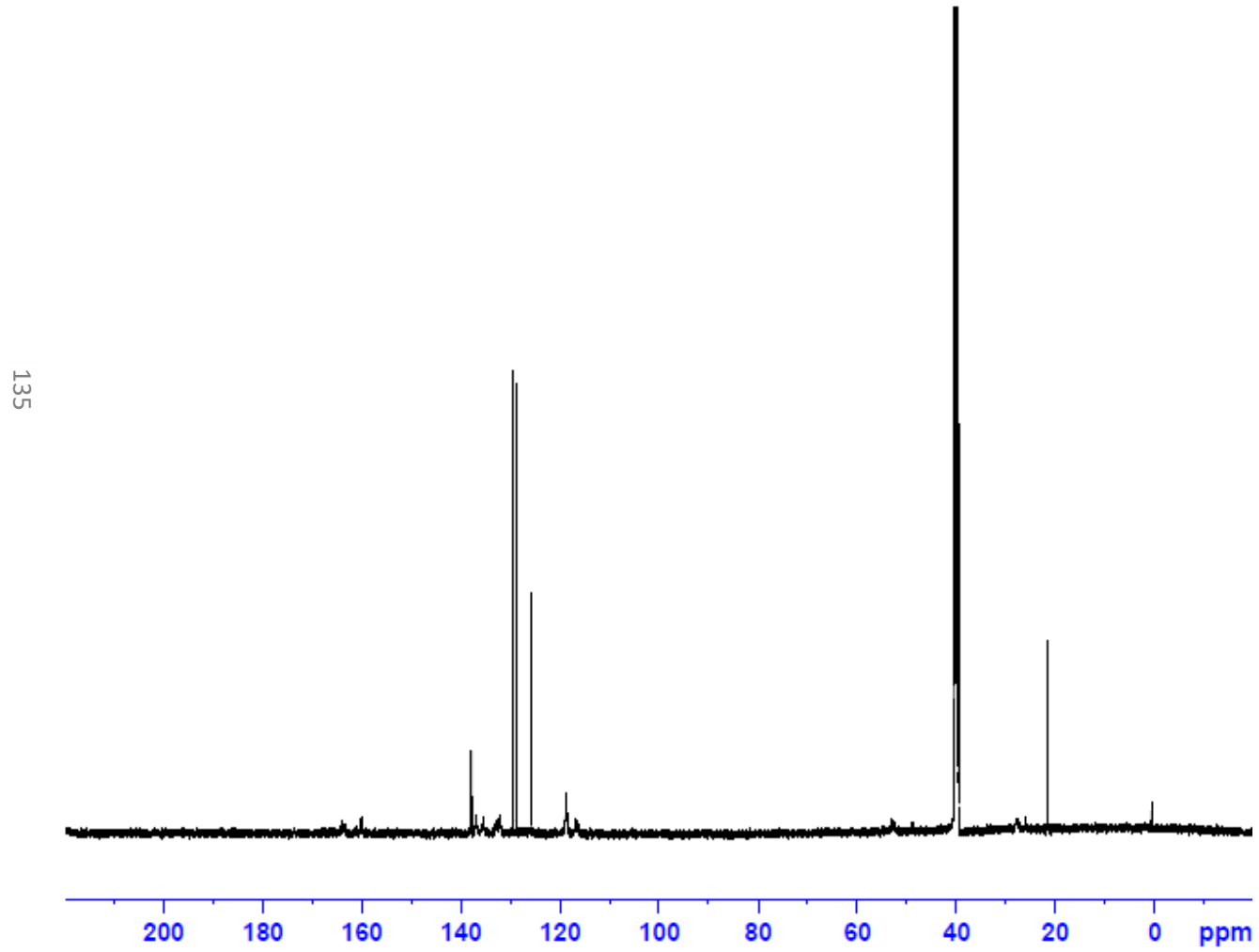


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

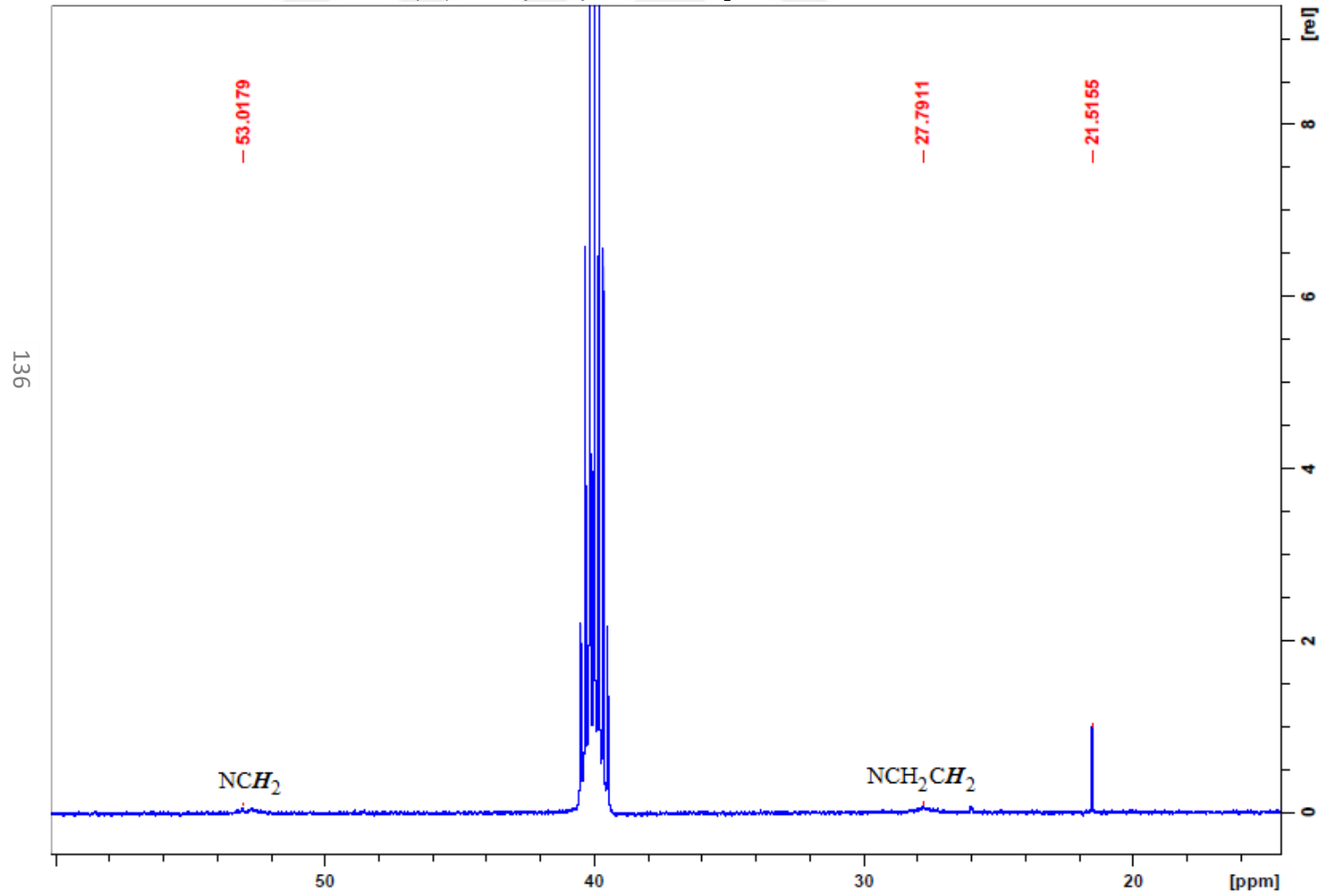


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



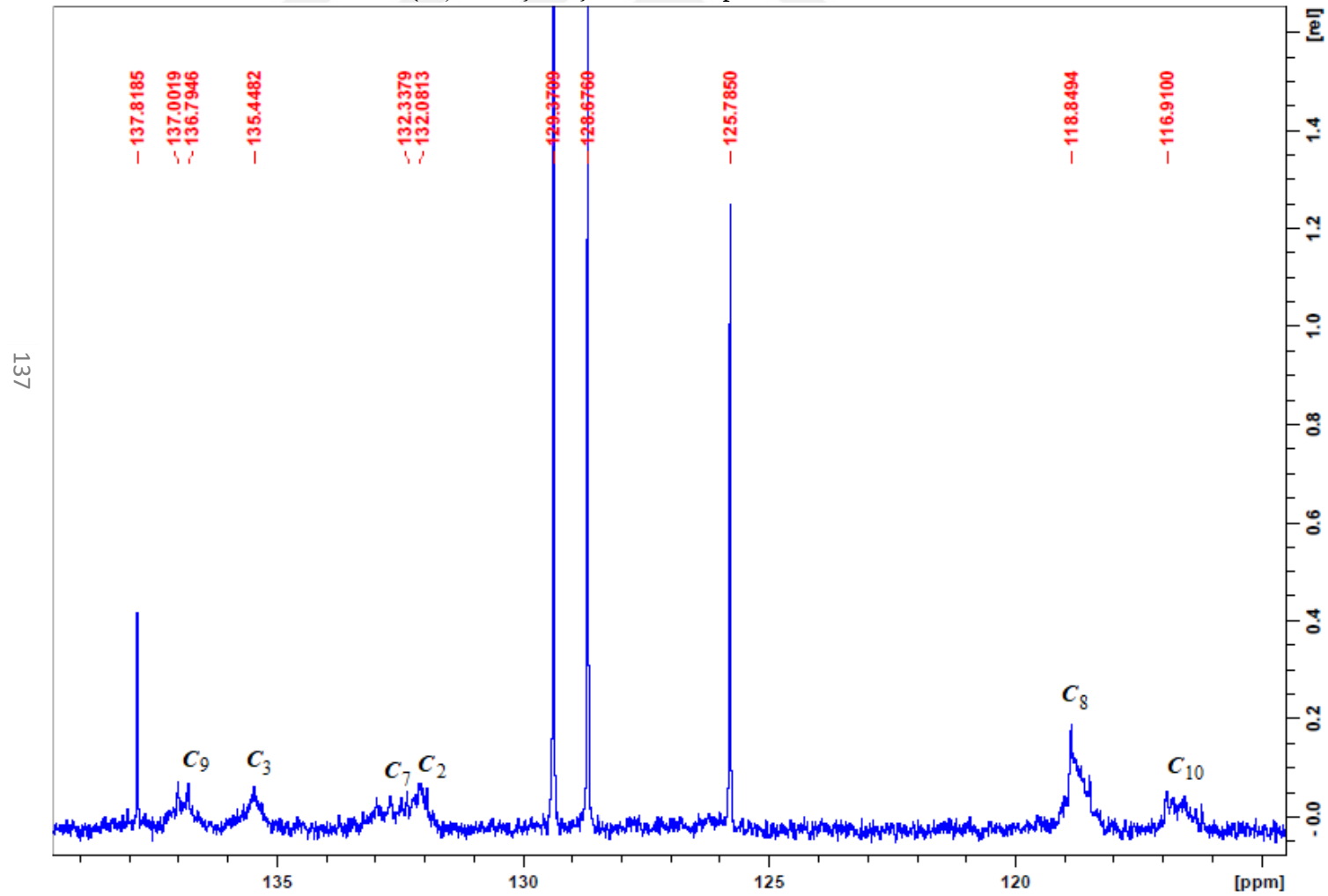
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

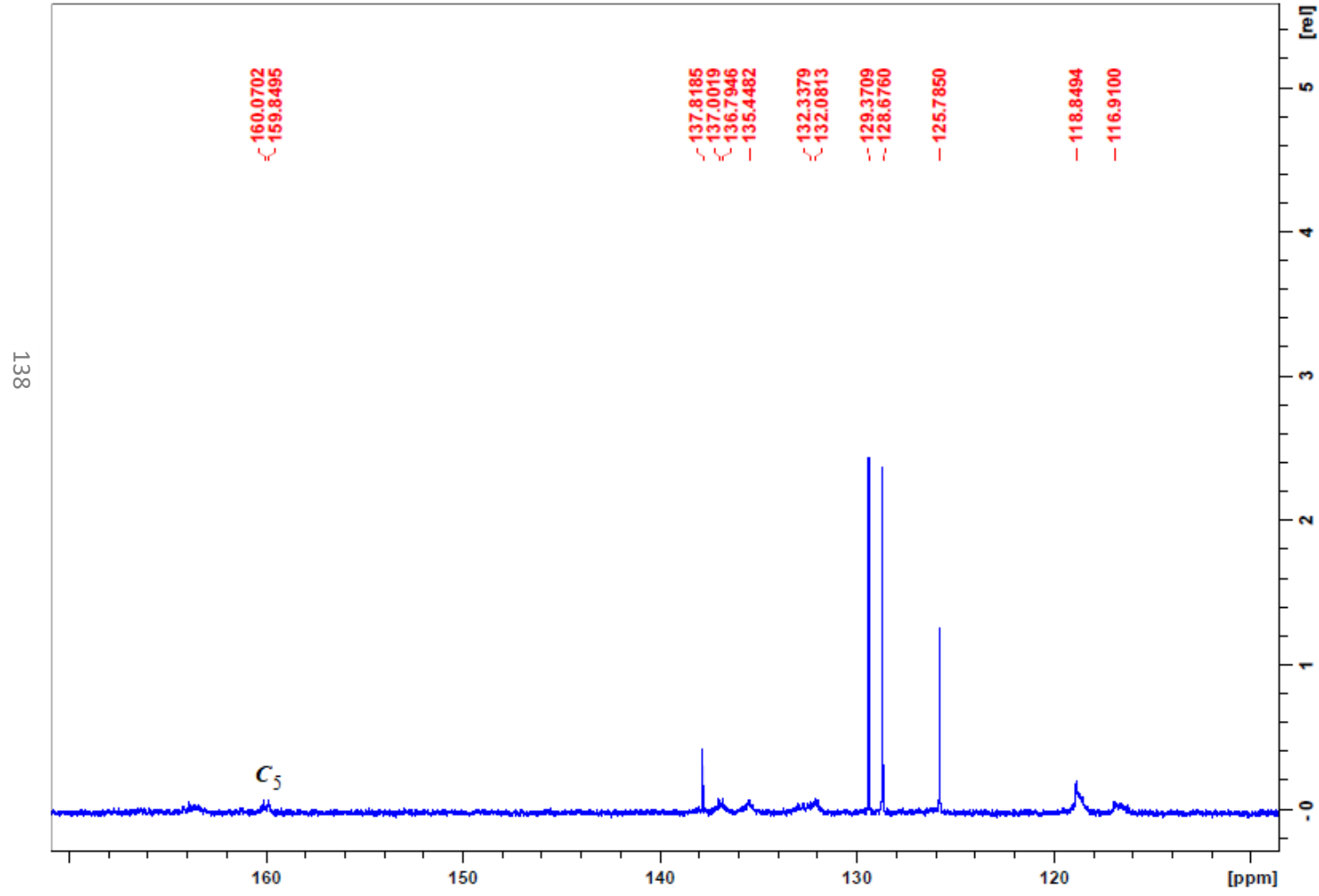


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

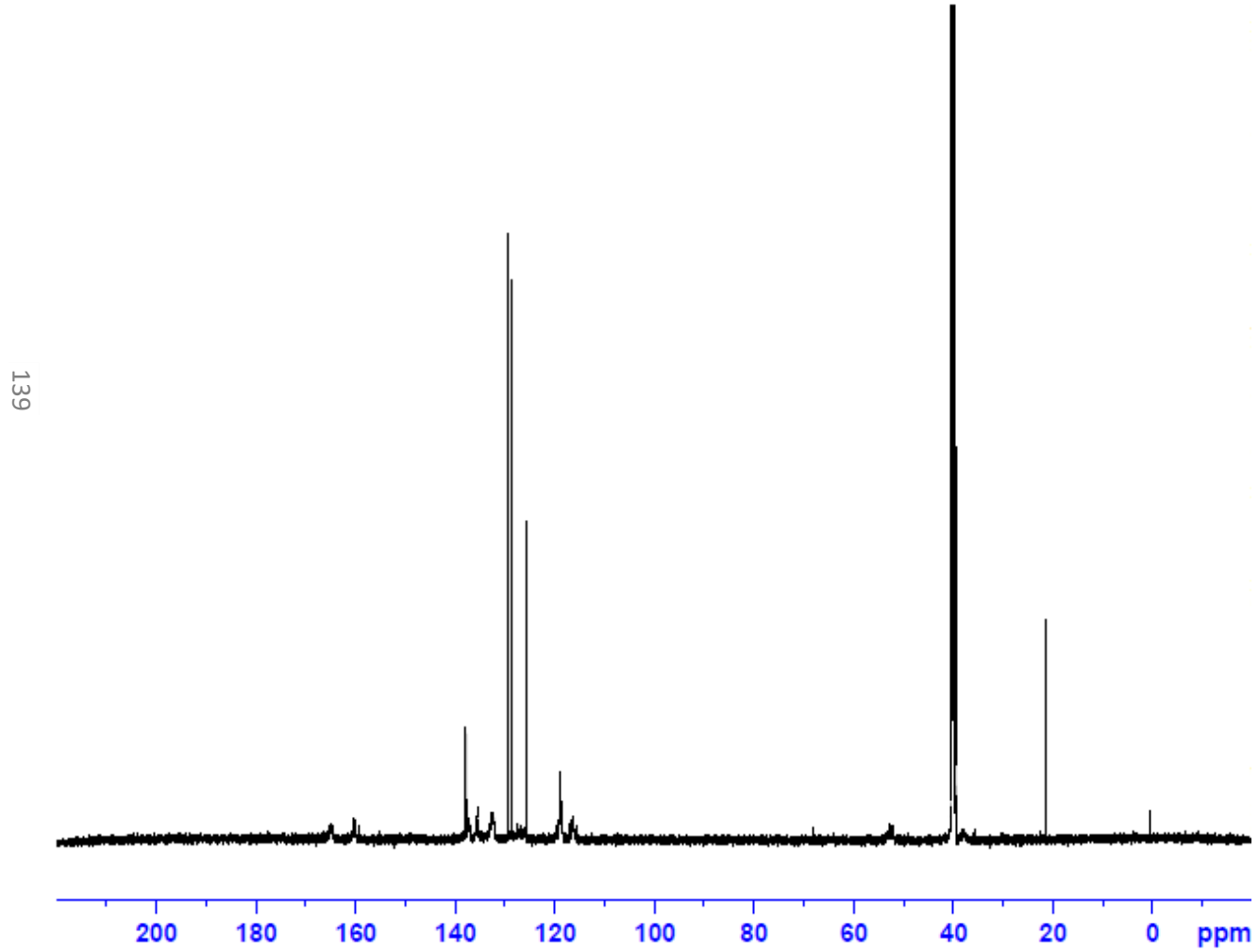
Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

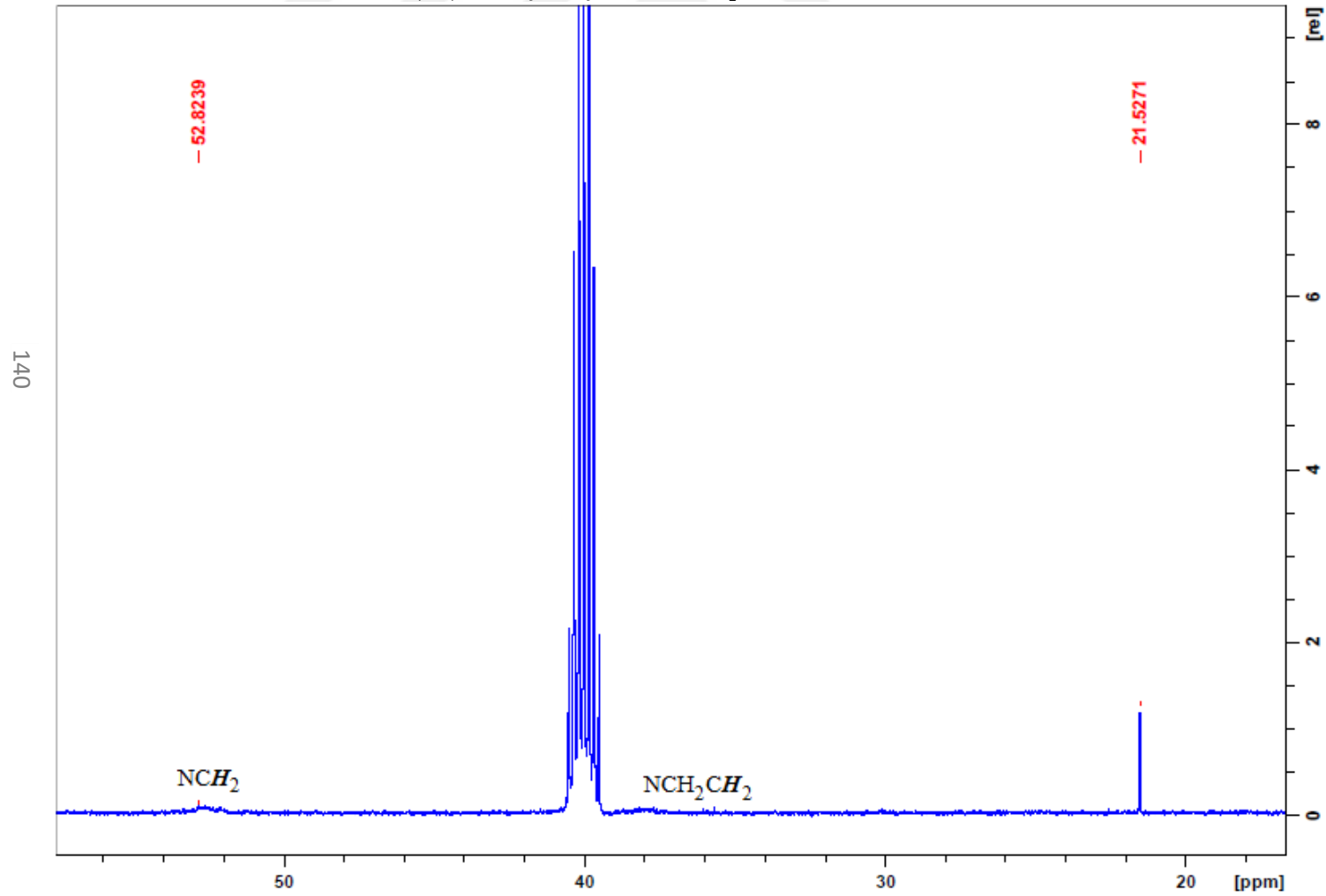


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



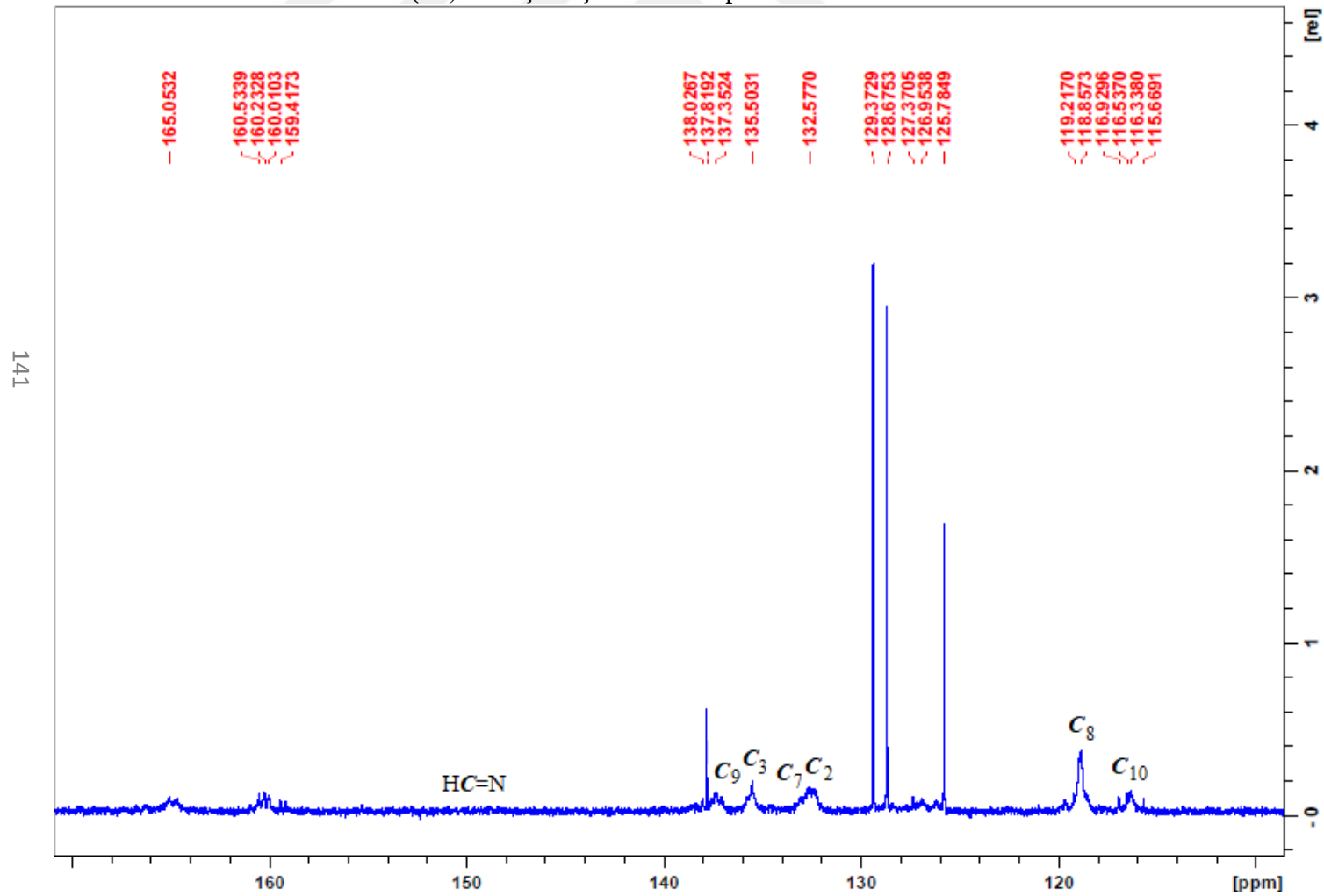
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



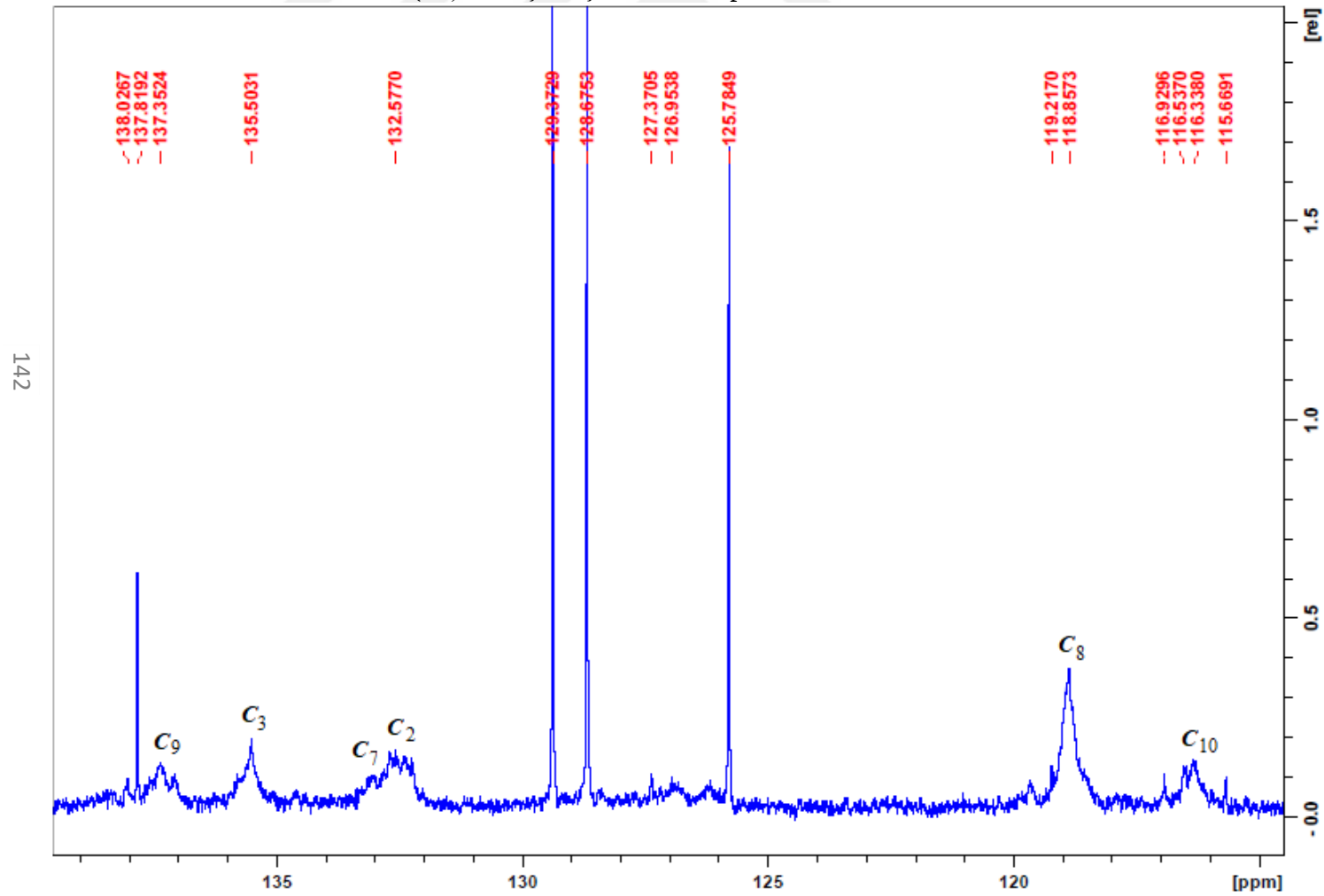
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



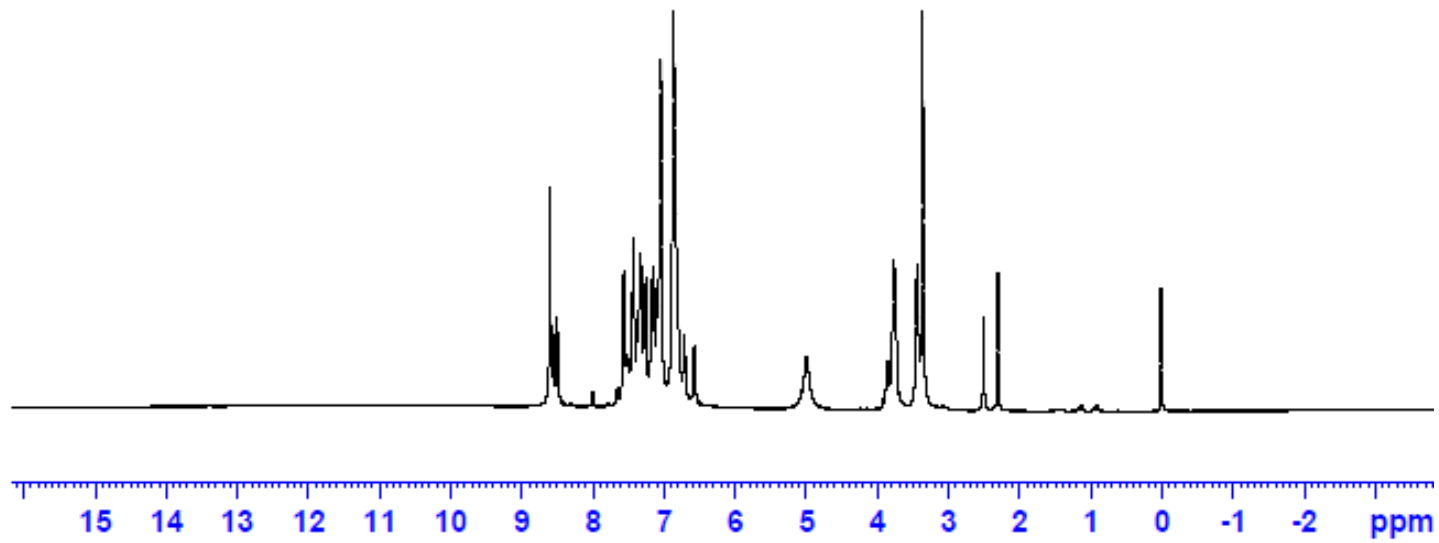
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



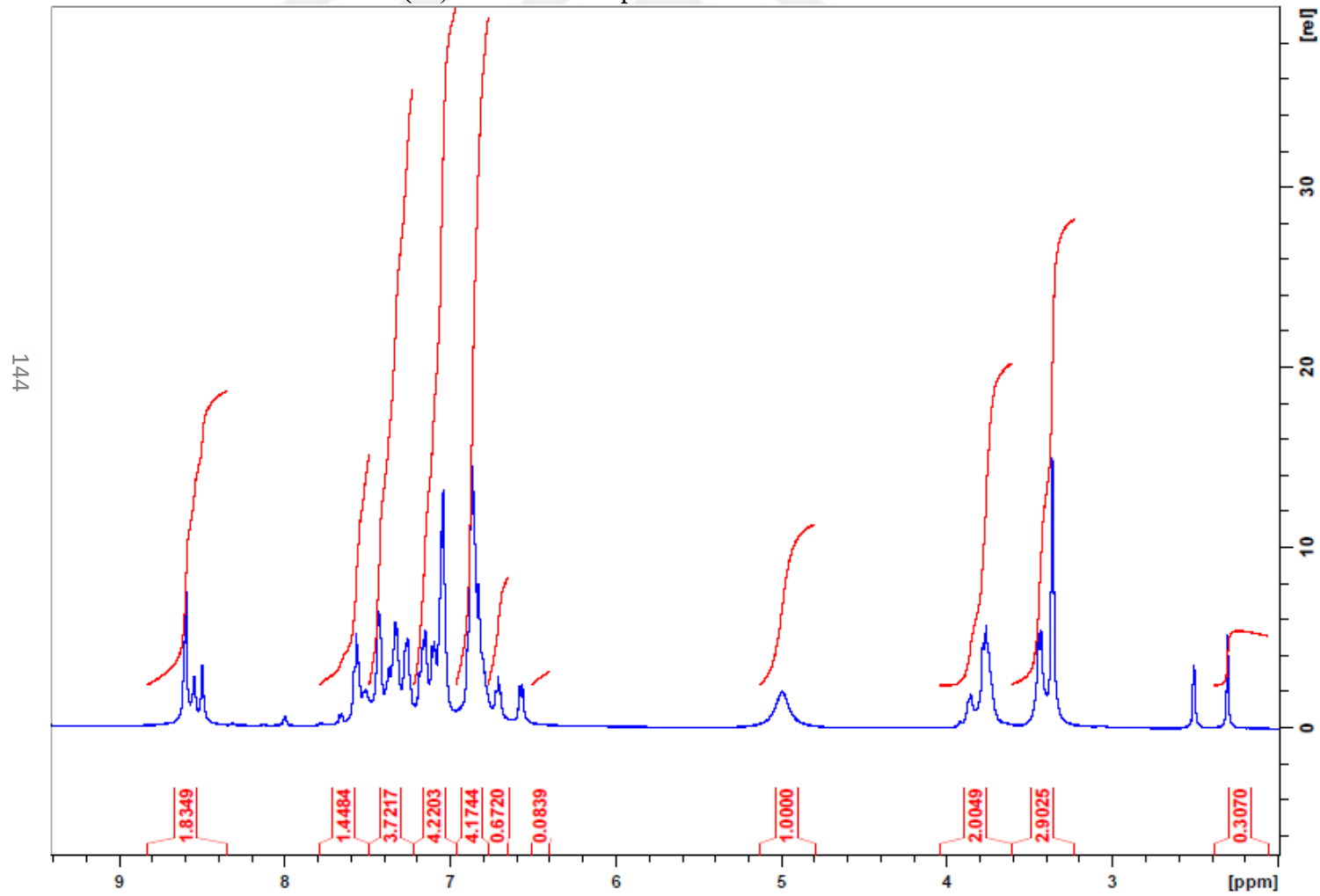
EK 5 ^1H NMR Spektrumları
Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın ^1H NMR spektrumu

143



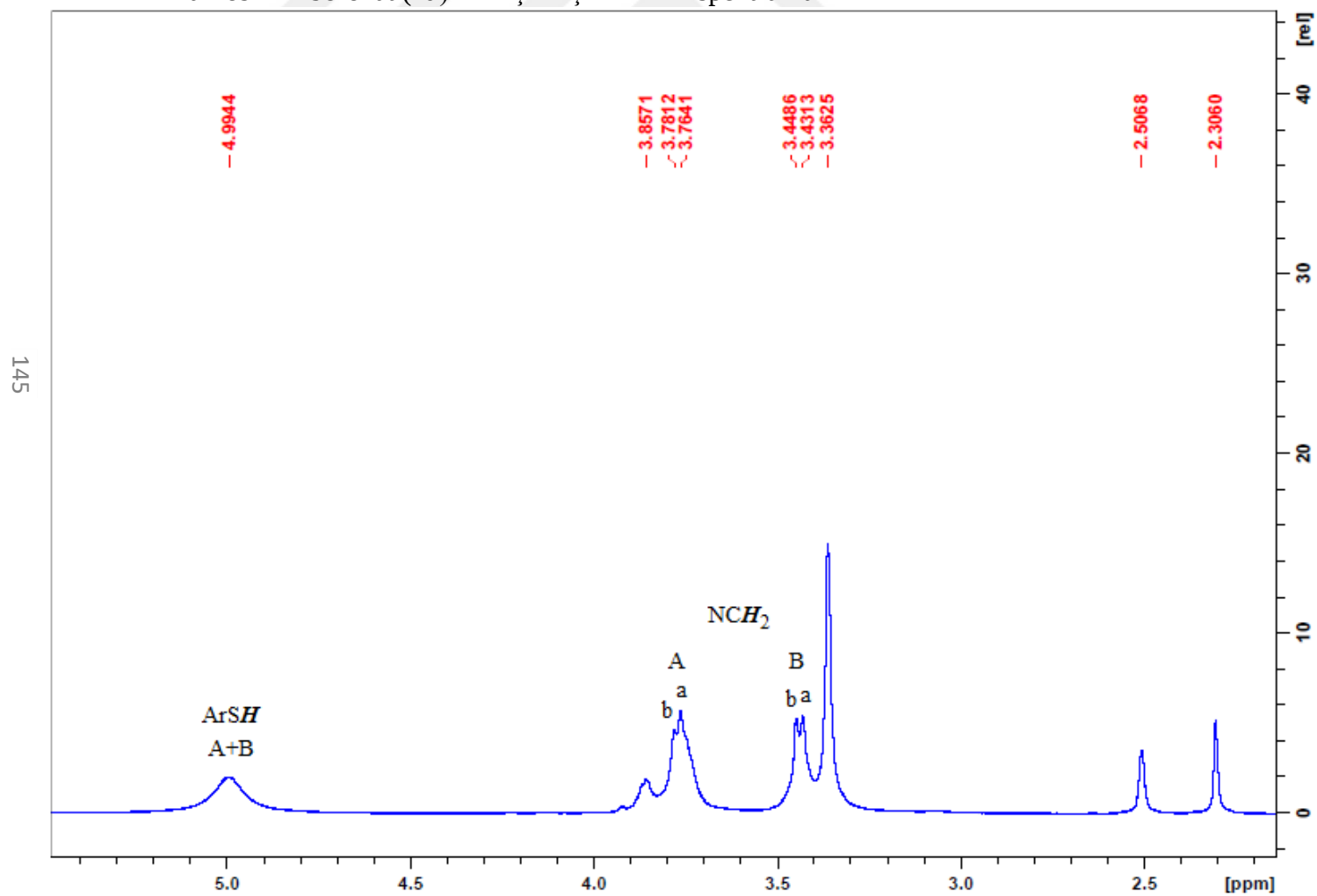
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın ^1H NMR spektrumu



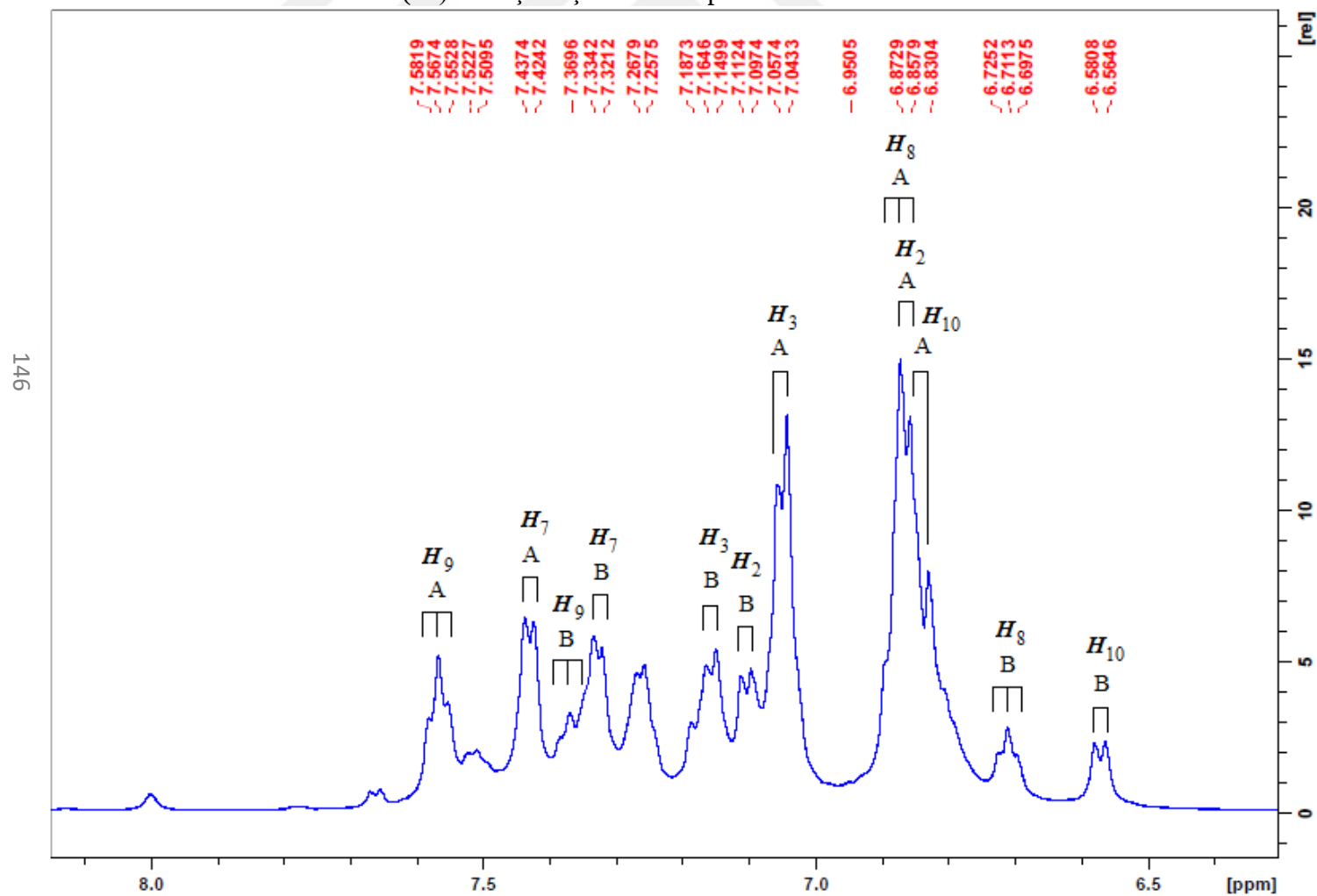
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu



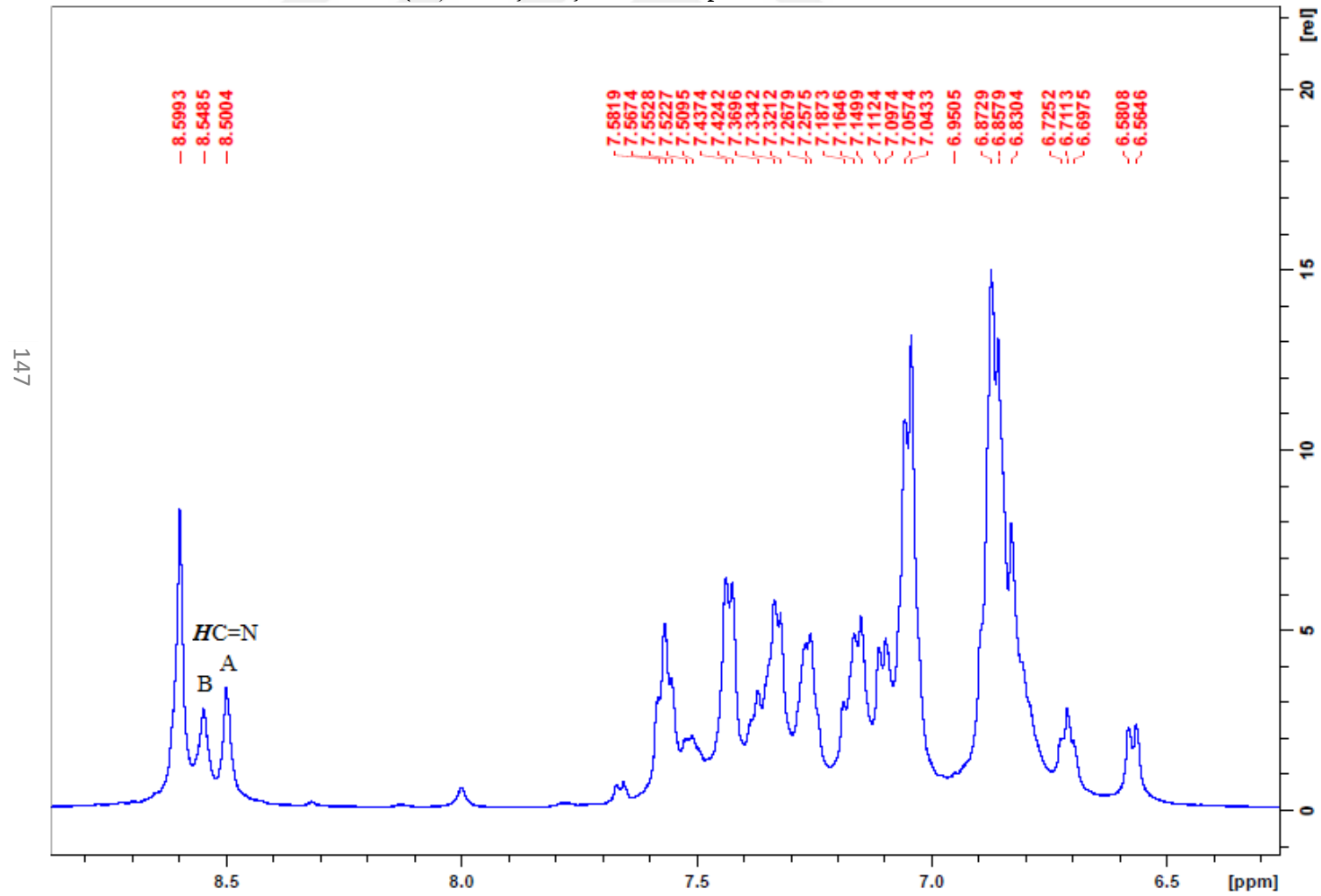
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

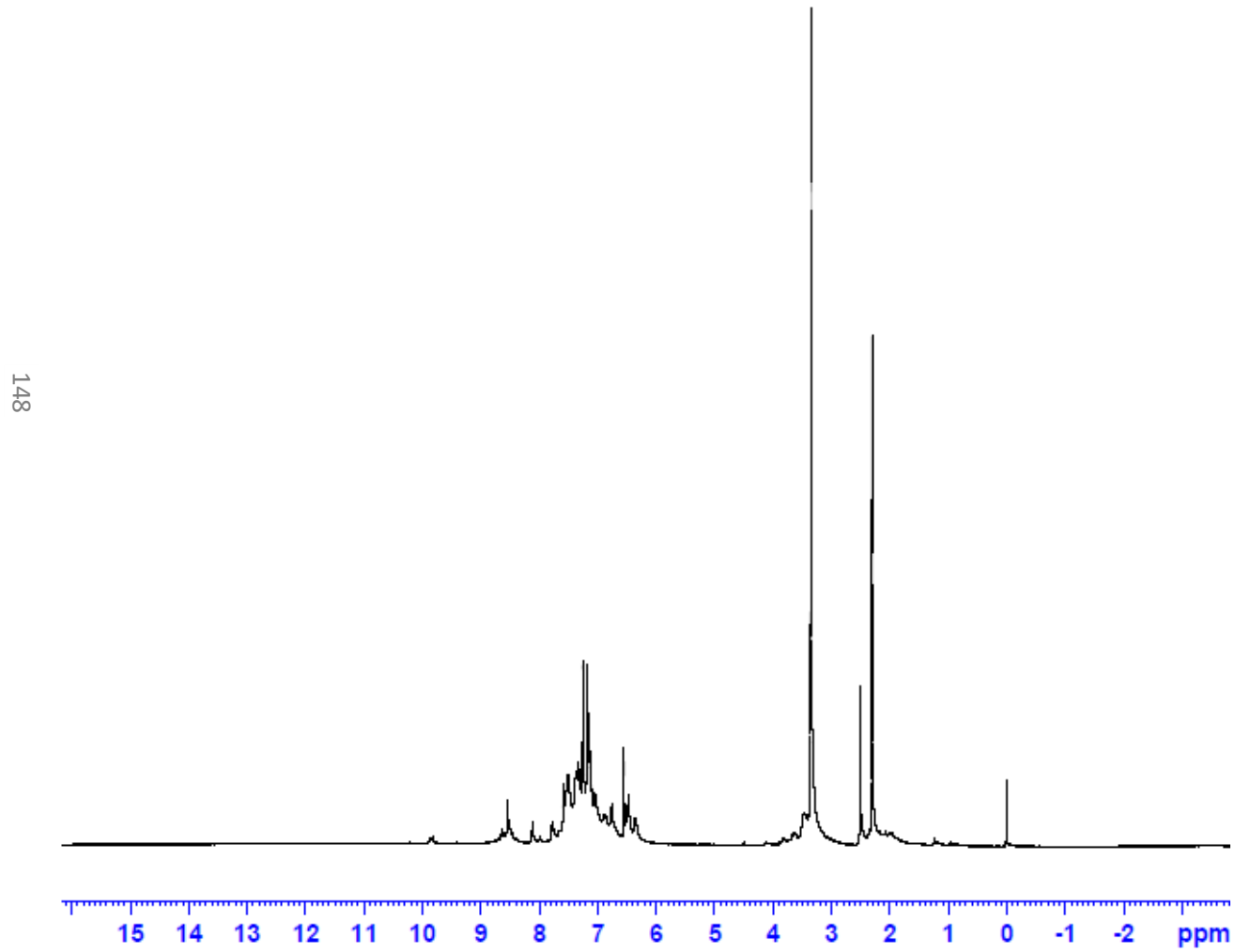


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

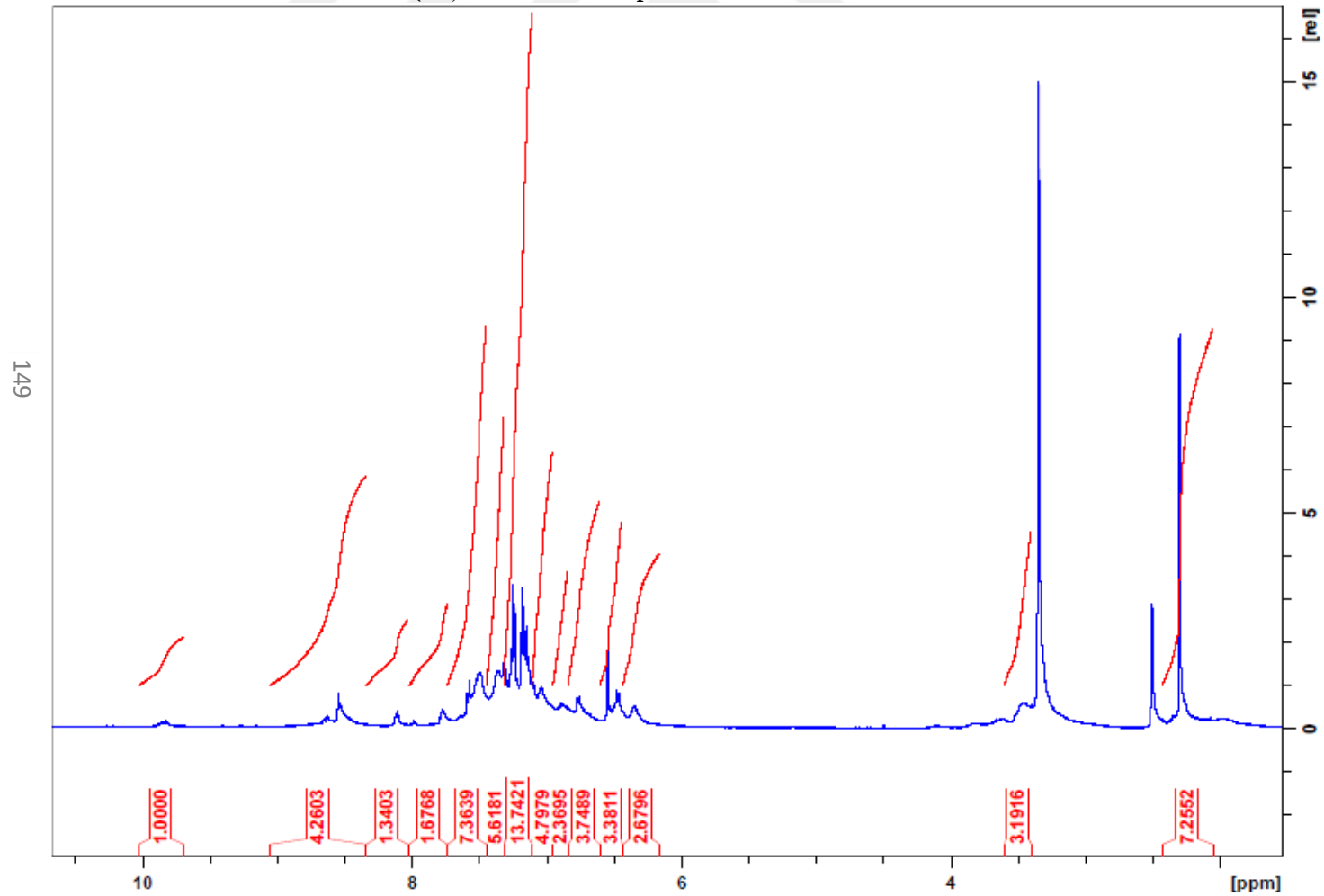


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin ^1H NMR spektrumu



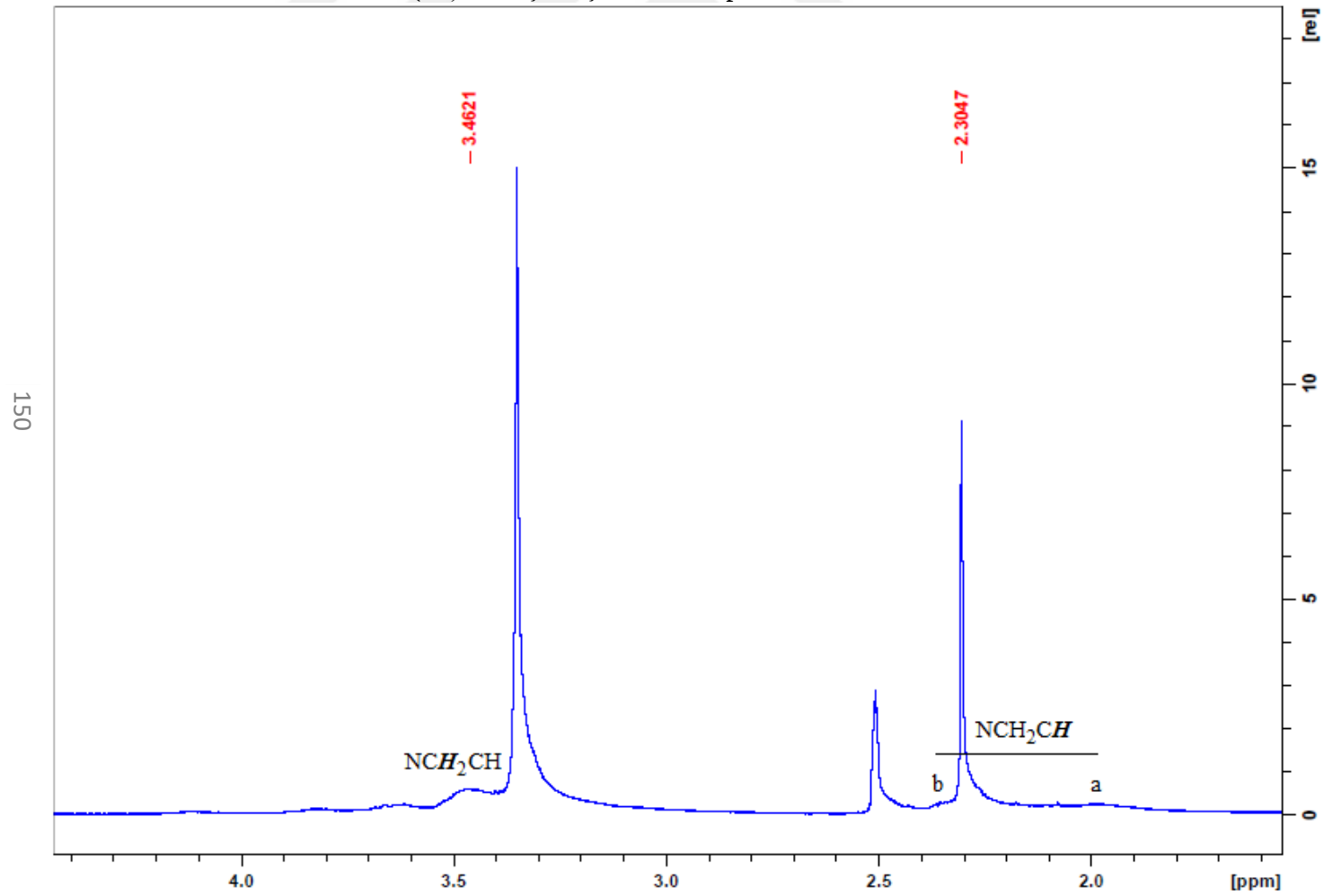
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin ^1H NMR spektrumu



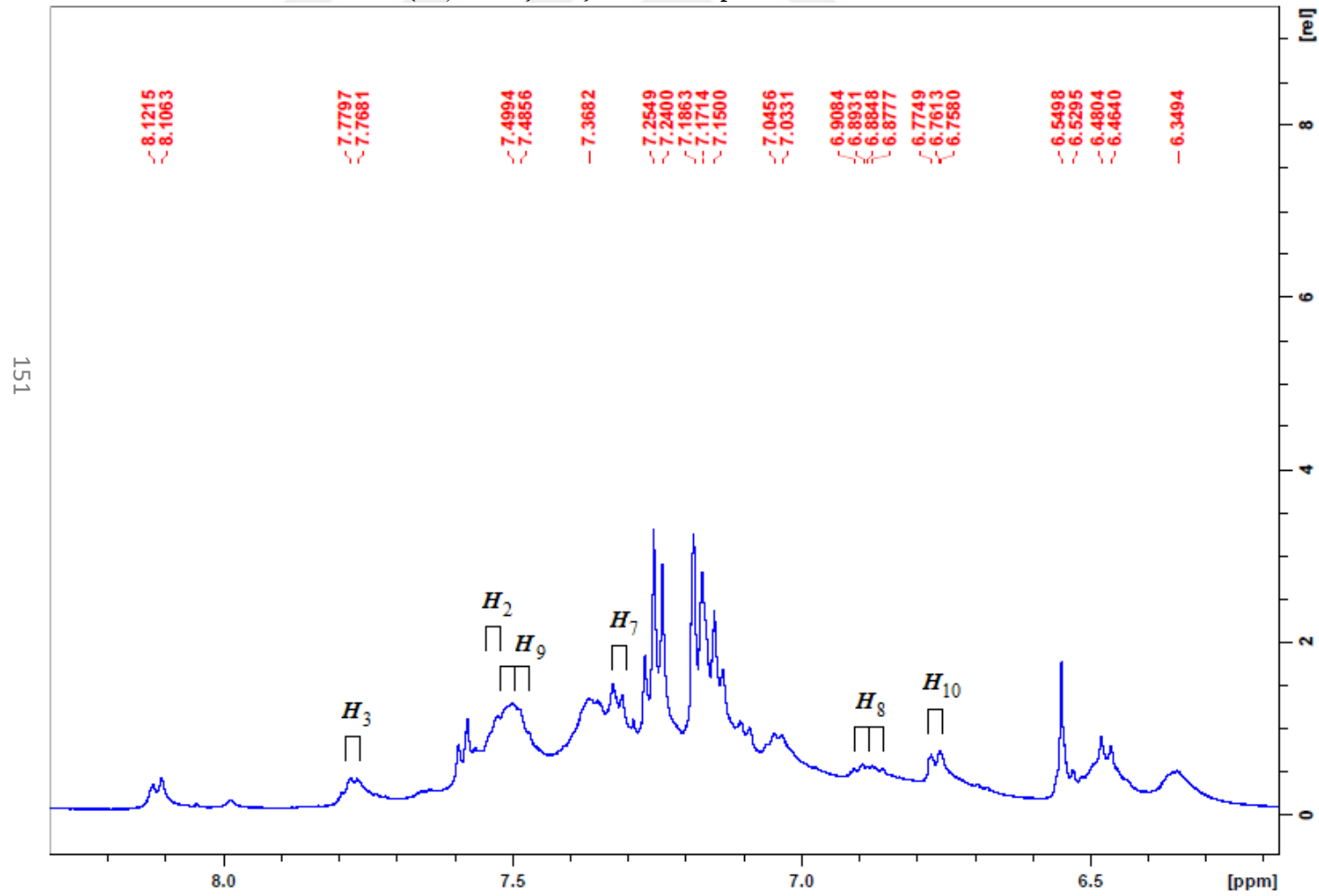
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



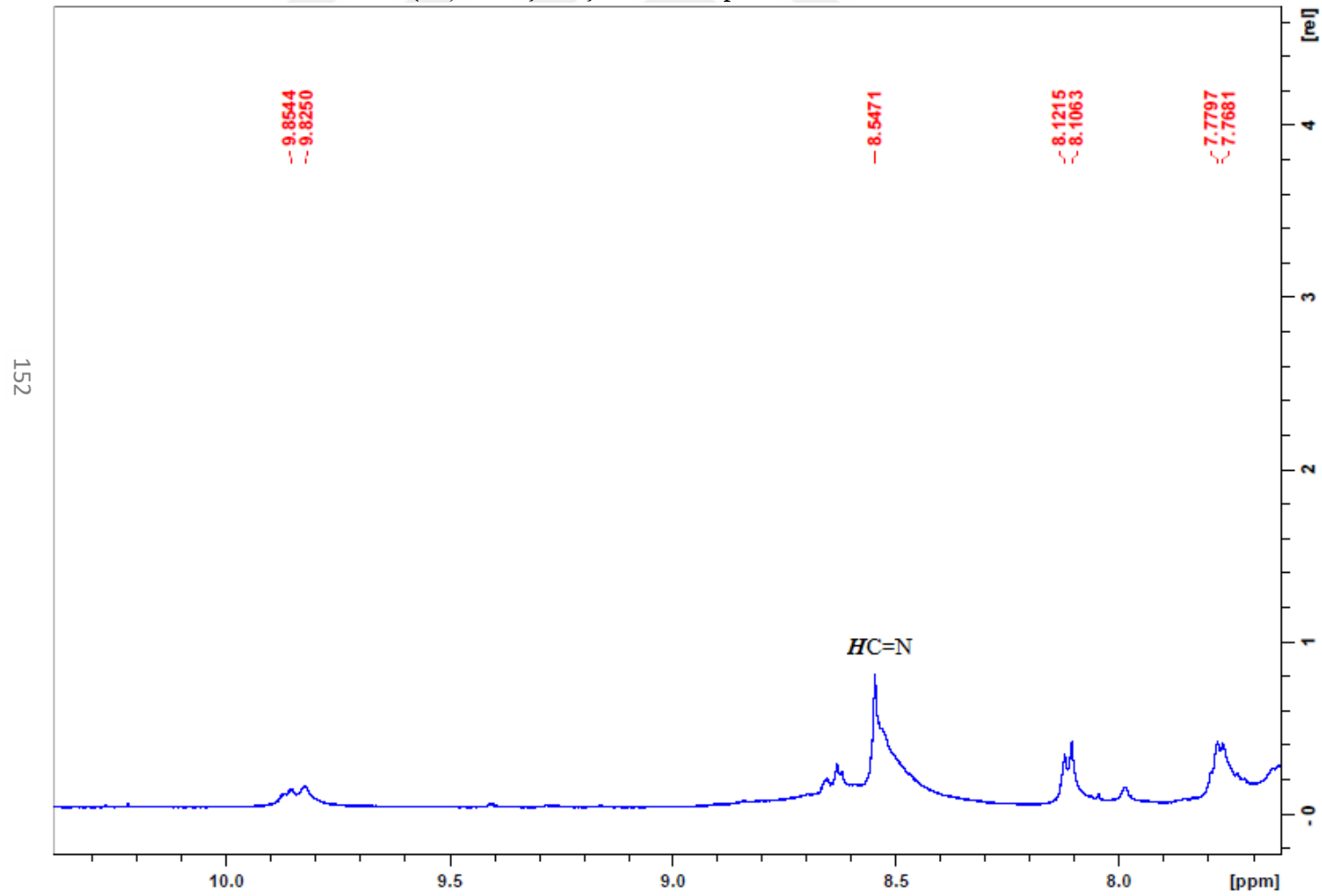
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

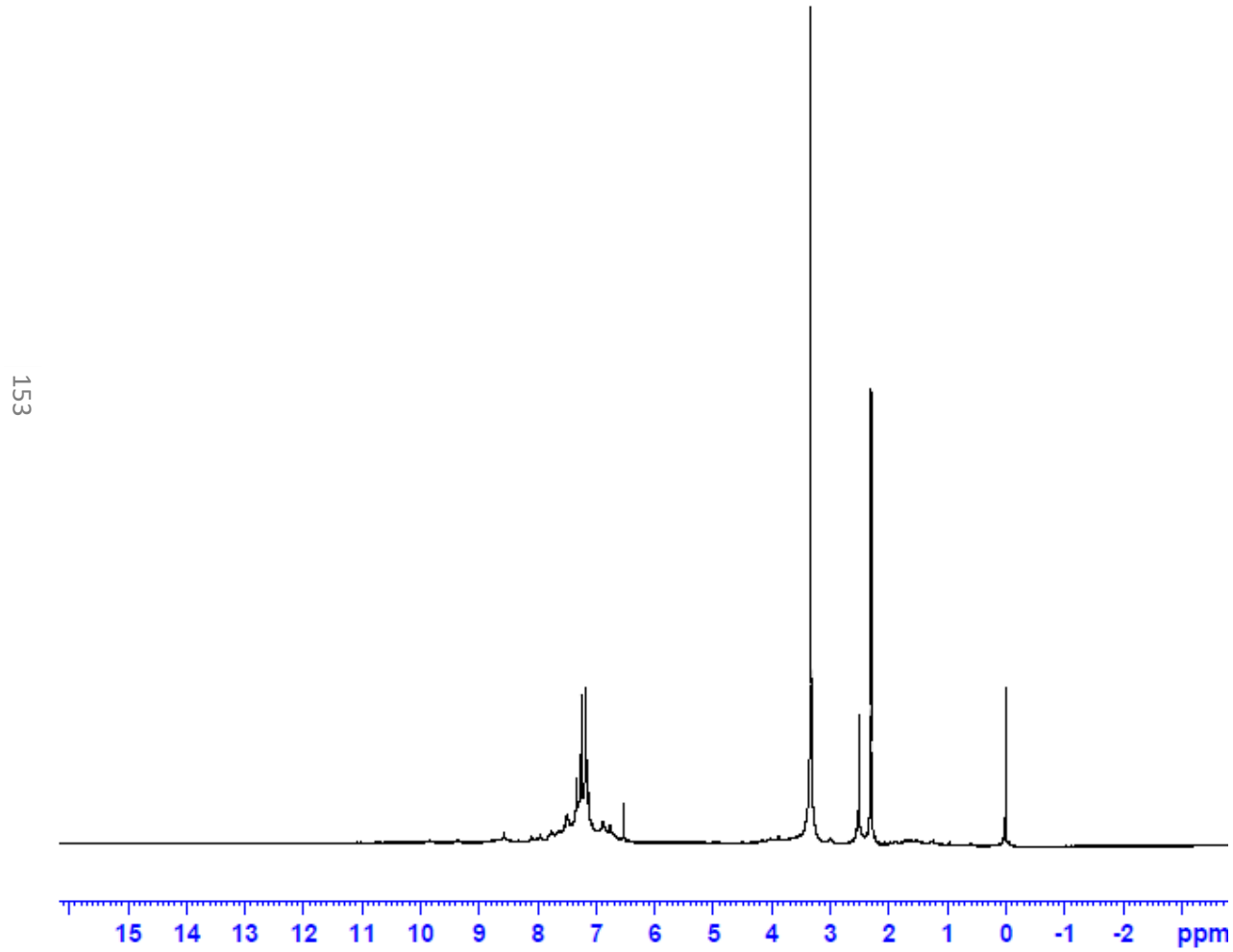


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

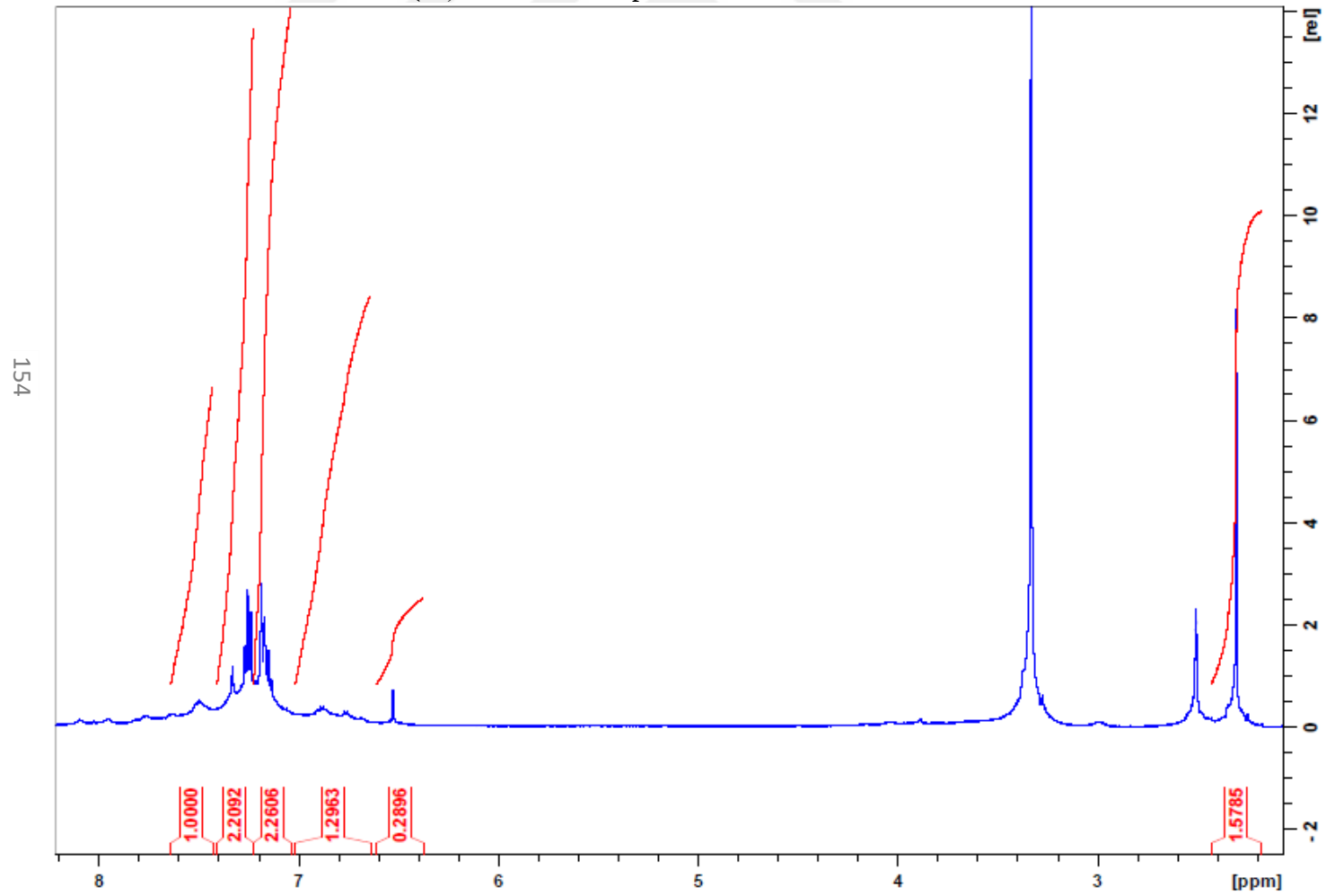
Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Dinökleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin ^1H NMR spektrumu

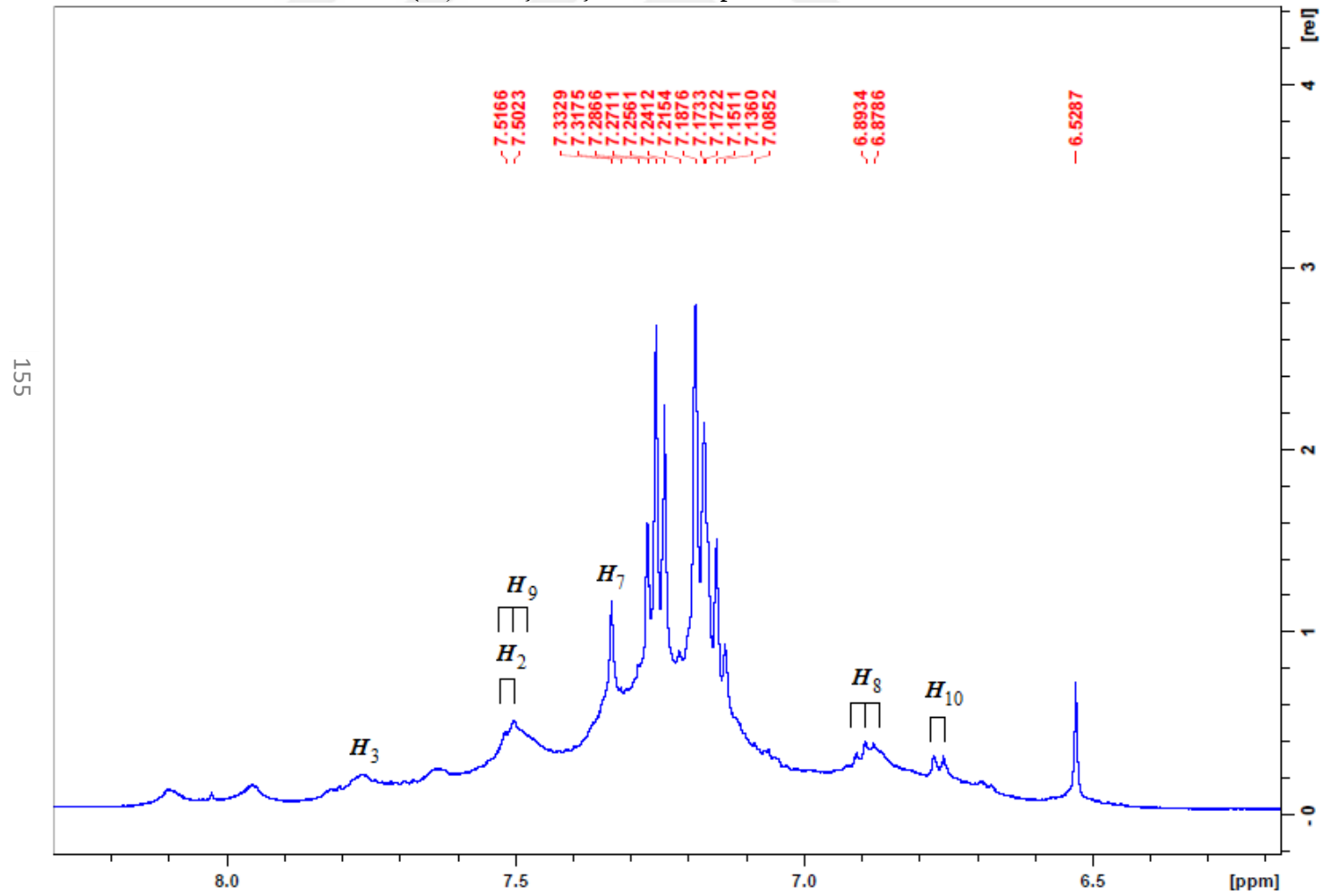


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Dinükleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin ^1H NMR spektrumu



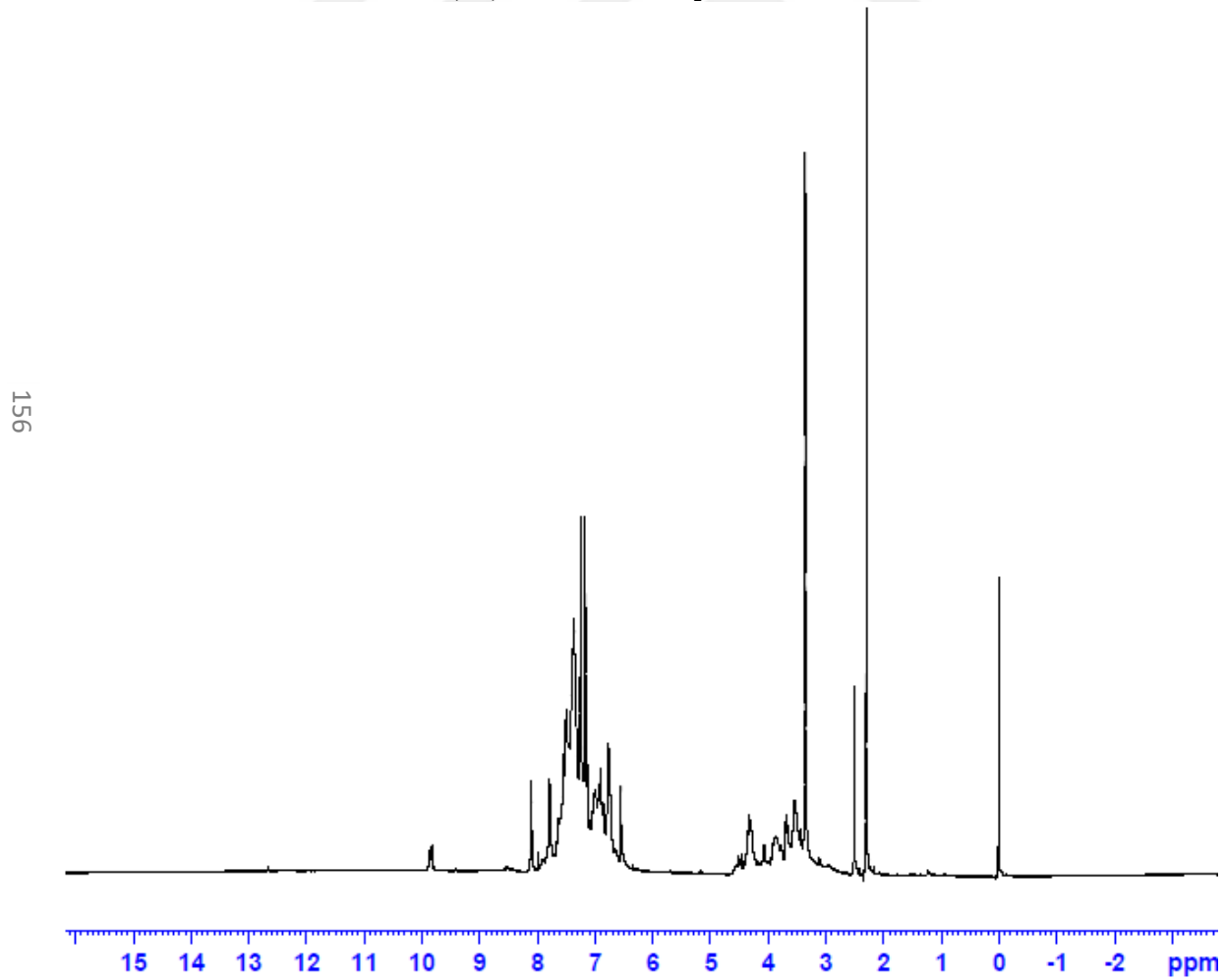
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



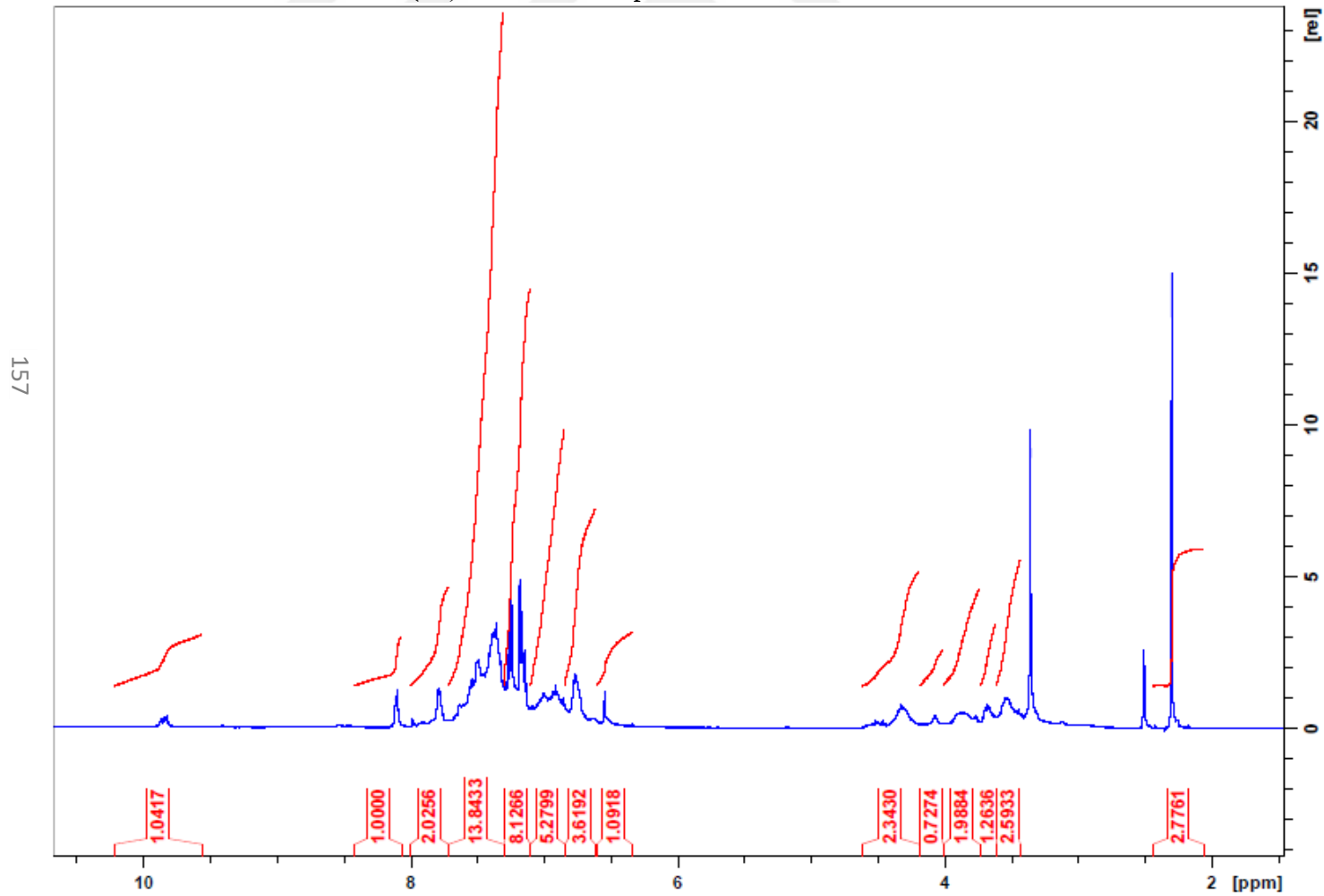
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin ^1H NMR spektrumu



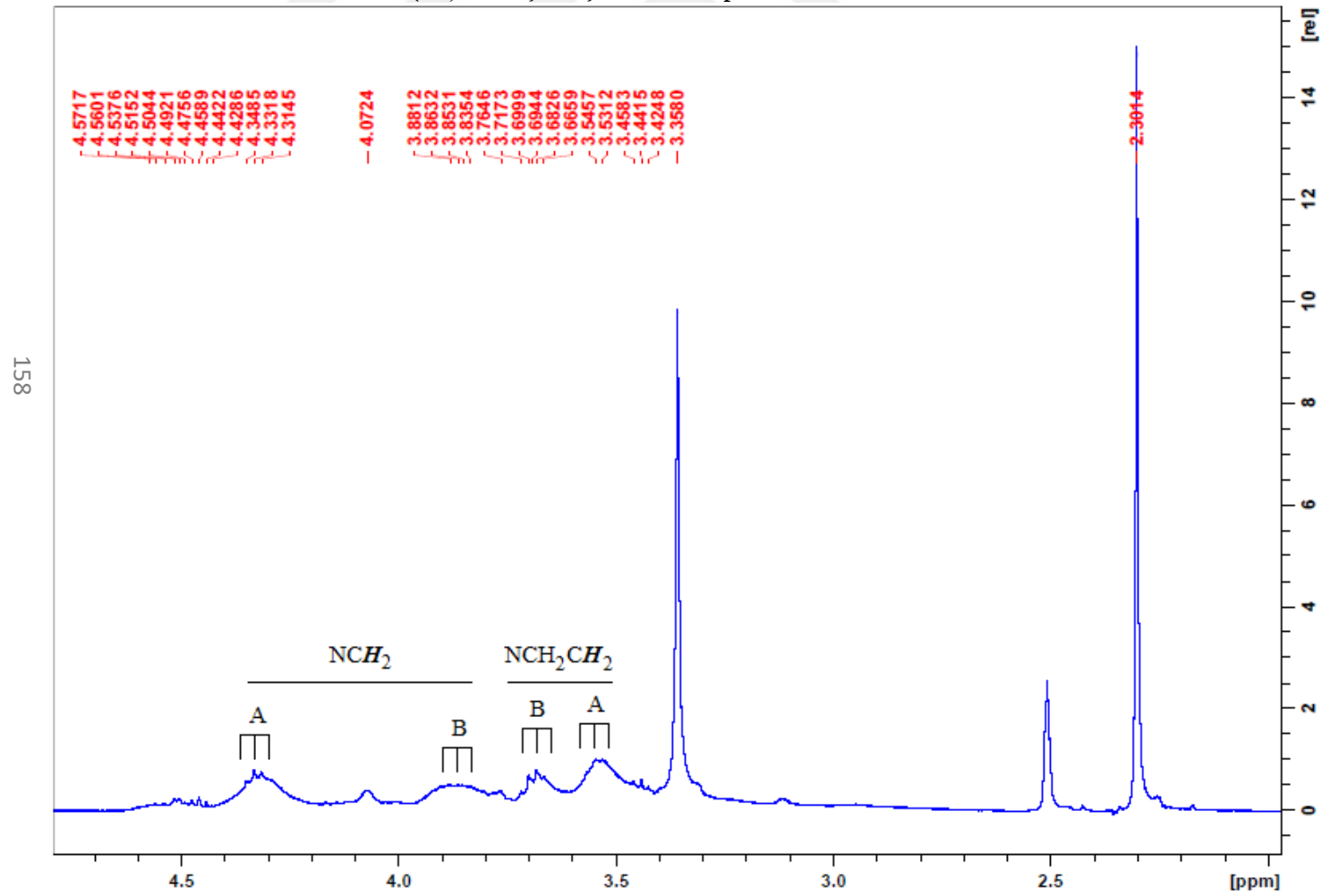
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin ^1H NMR spektrumu



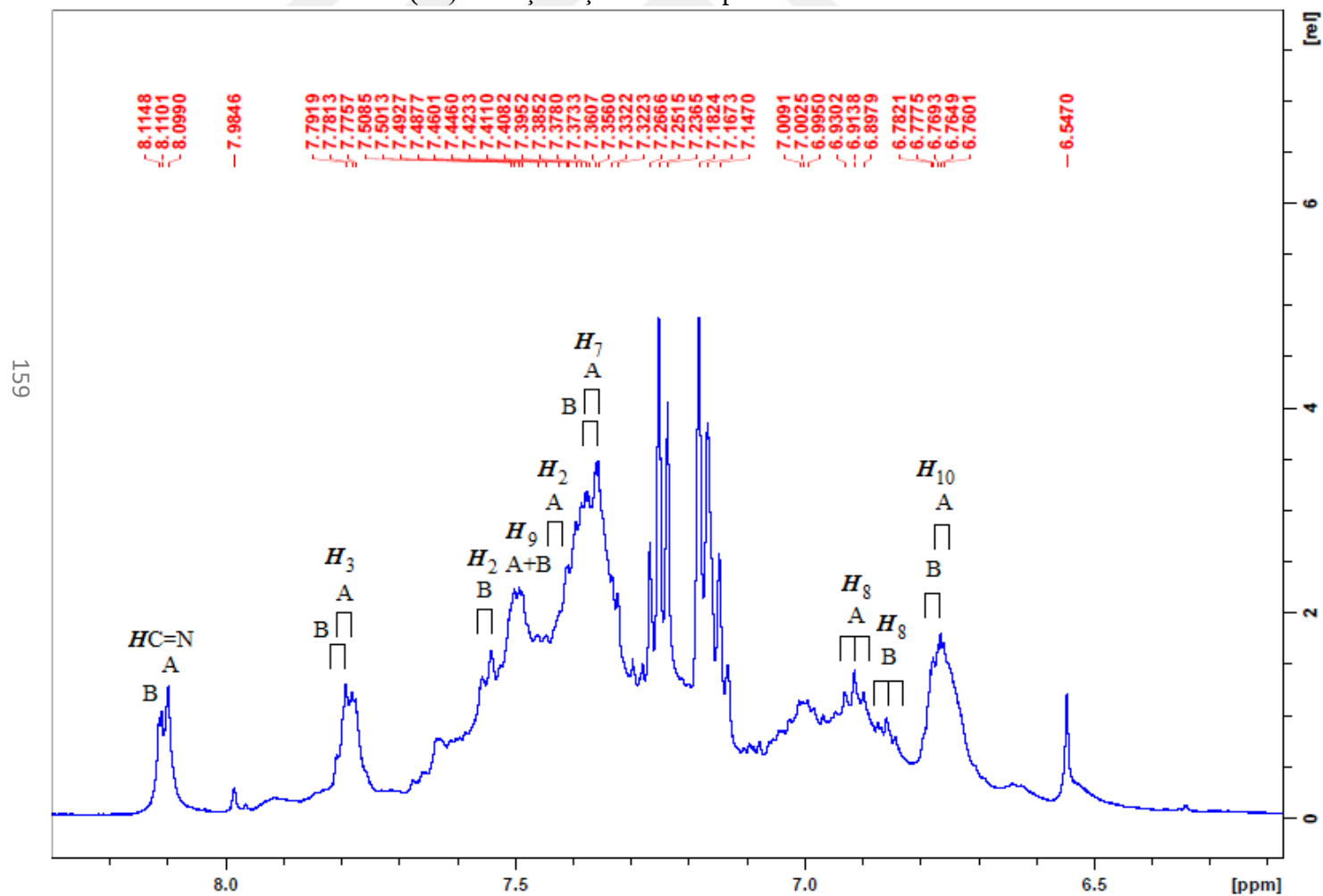
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



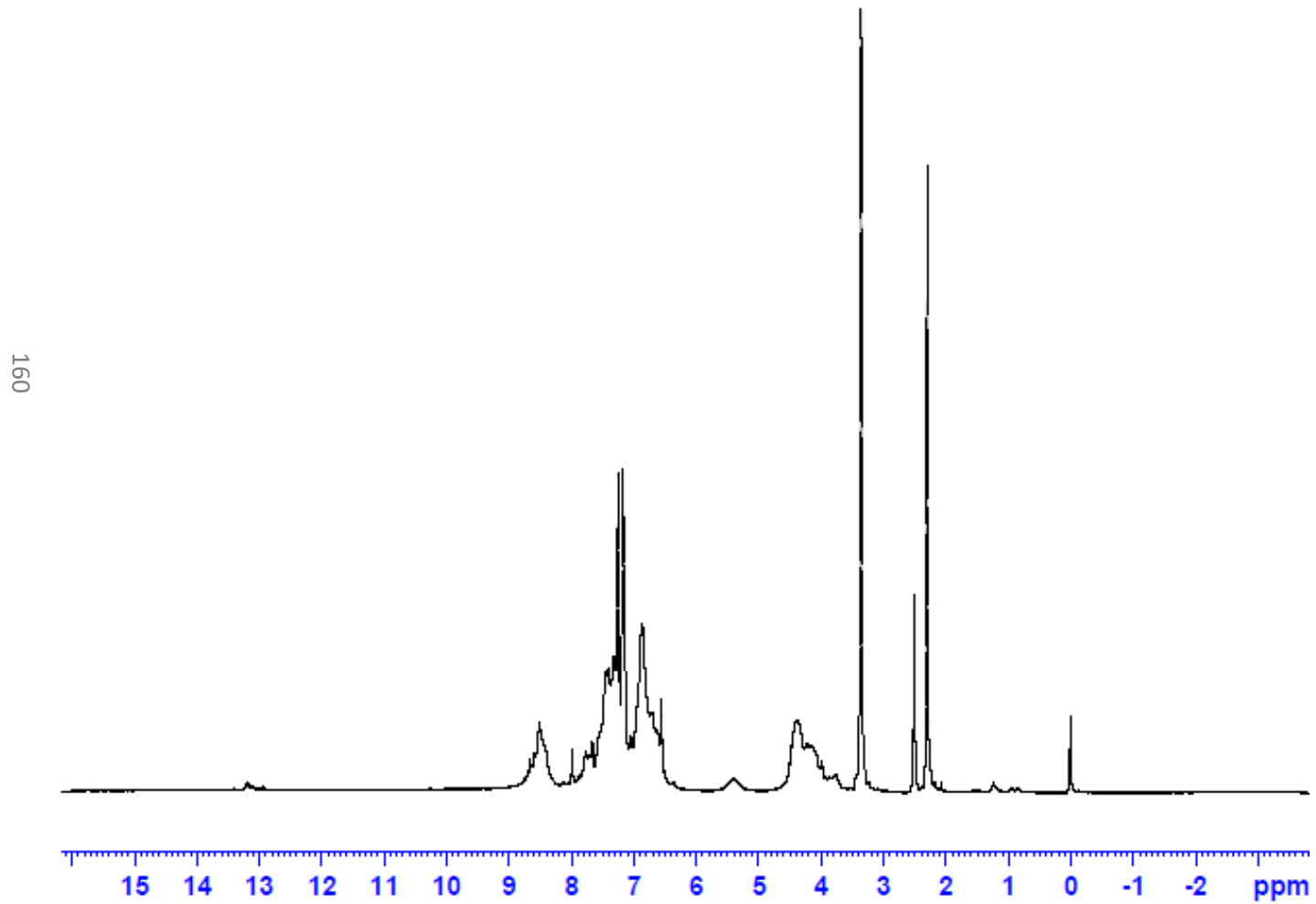
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



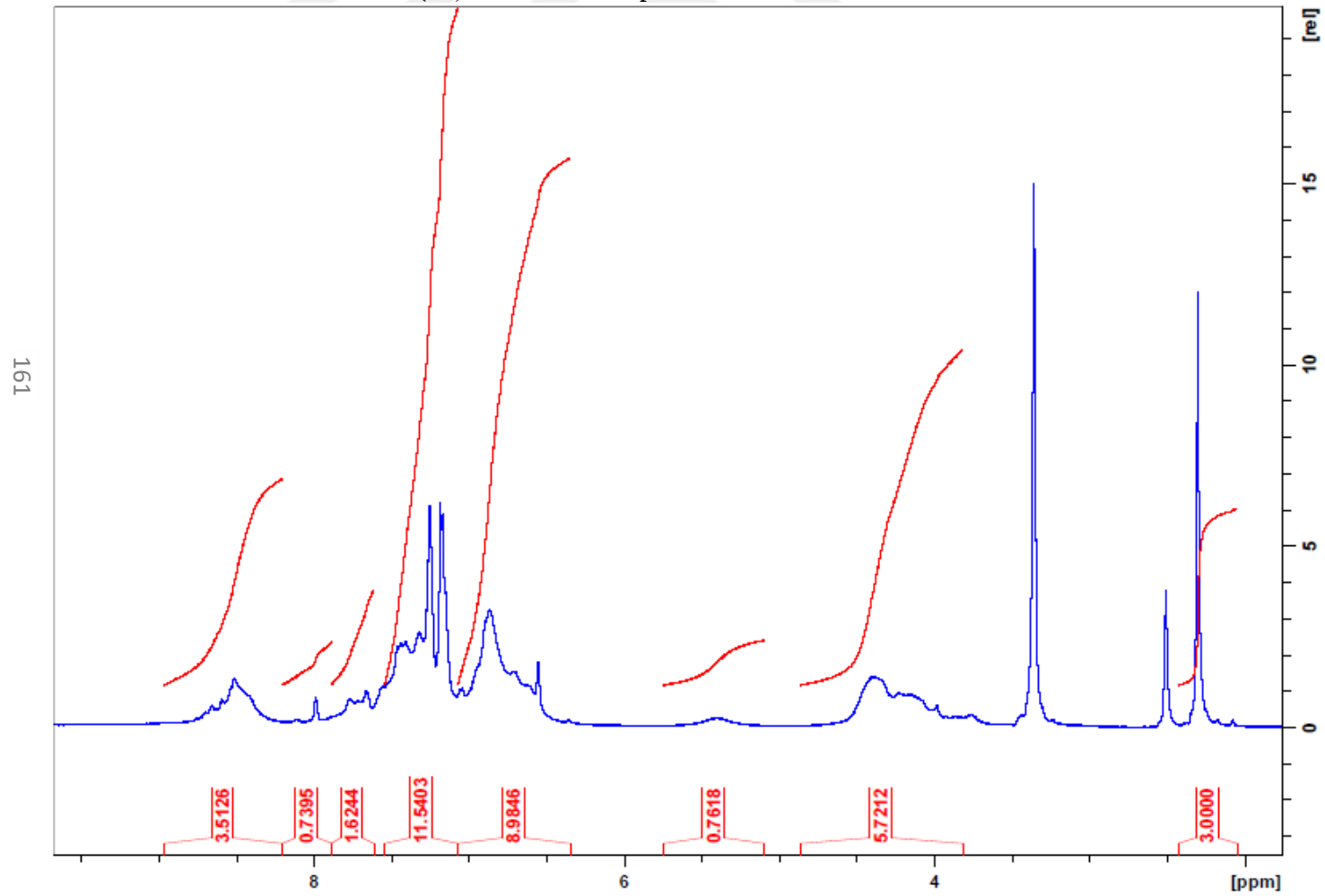
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın ^1H NMR spektrumu



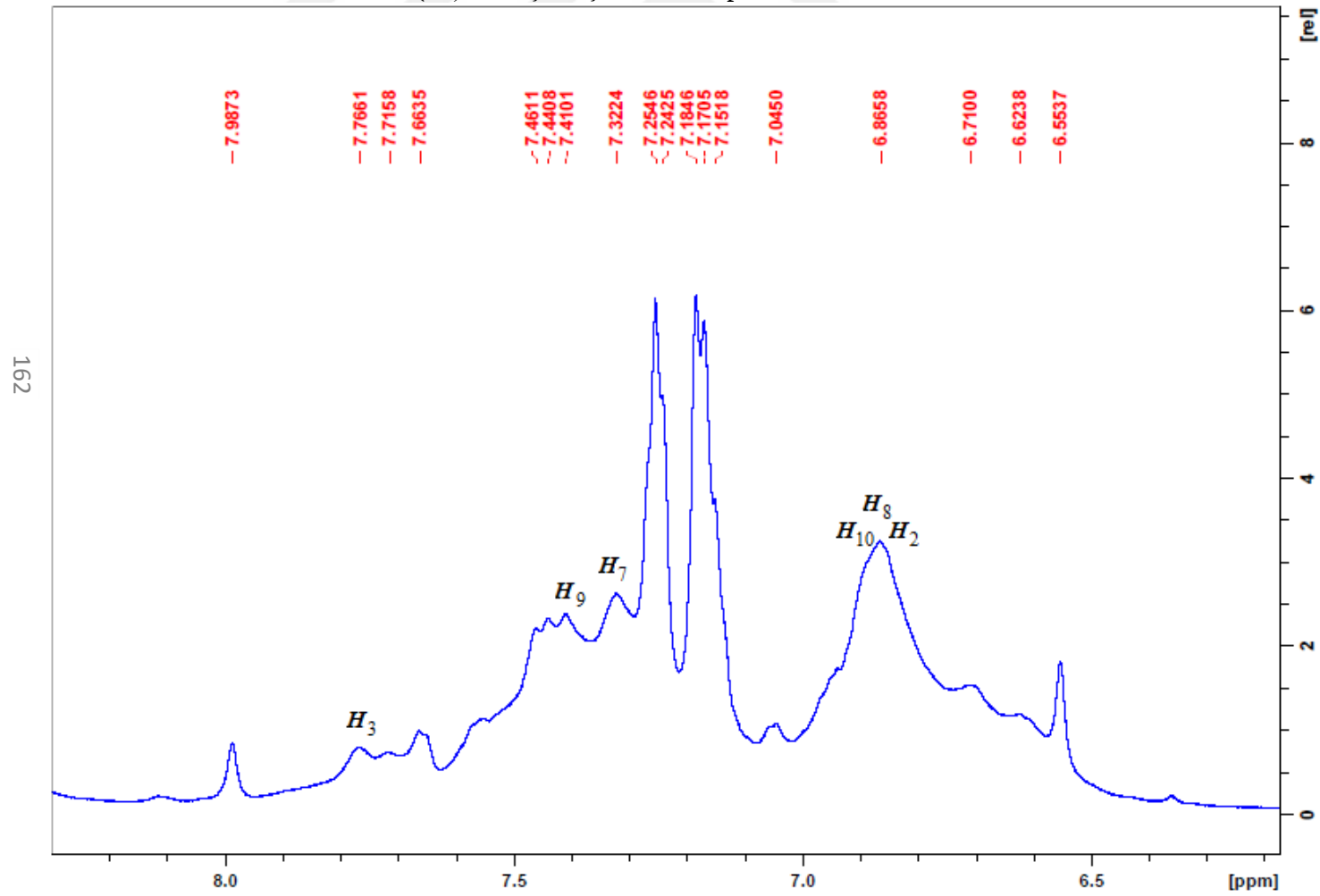
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın ^1H NMR spektrumu



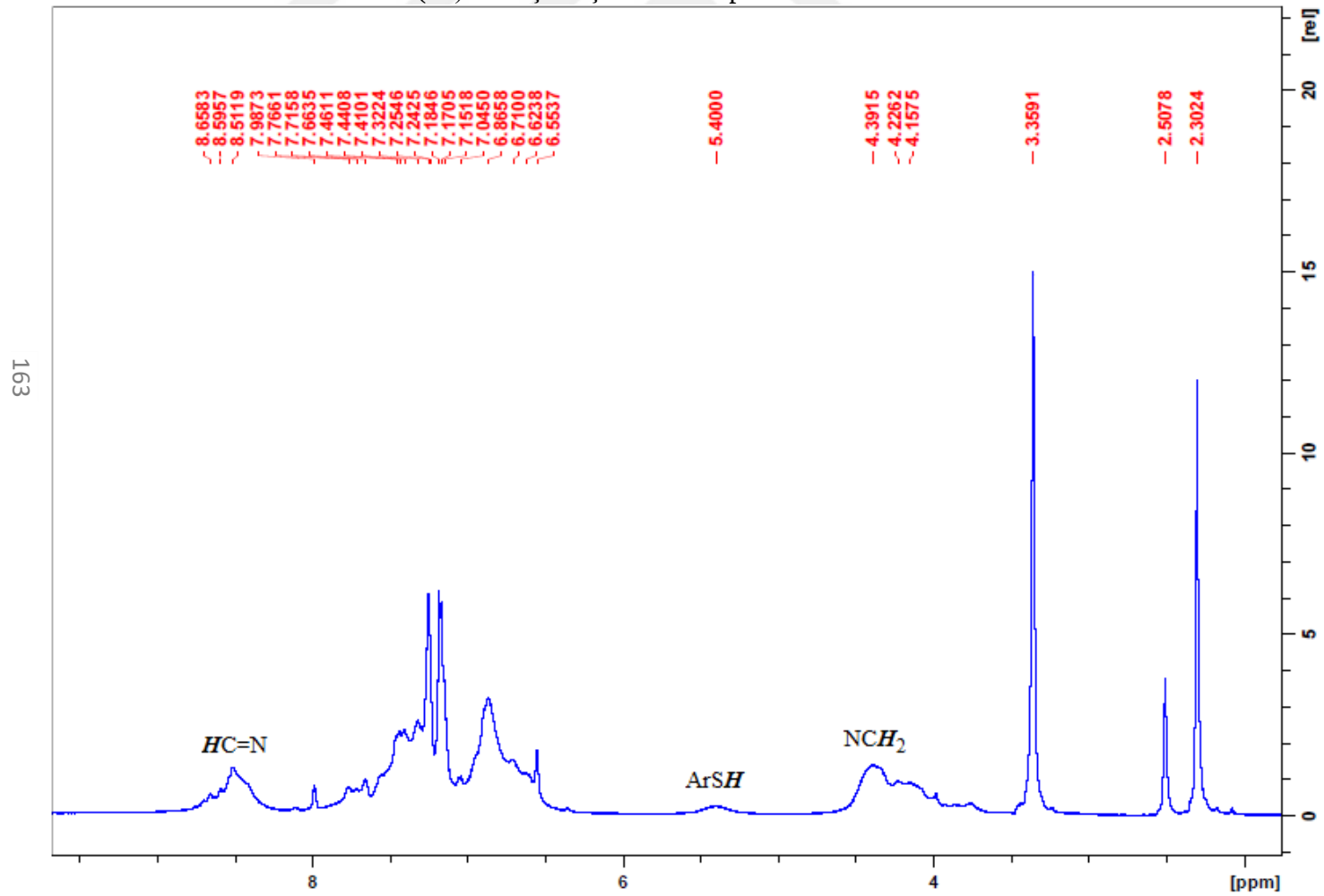
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

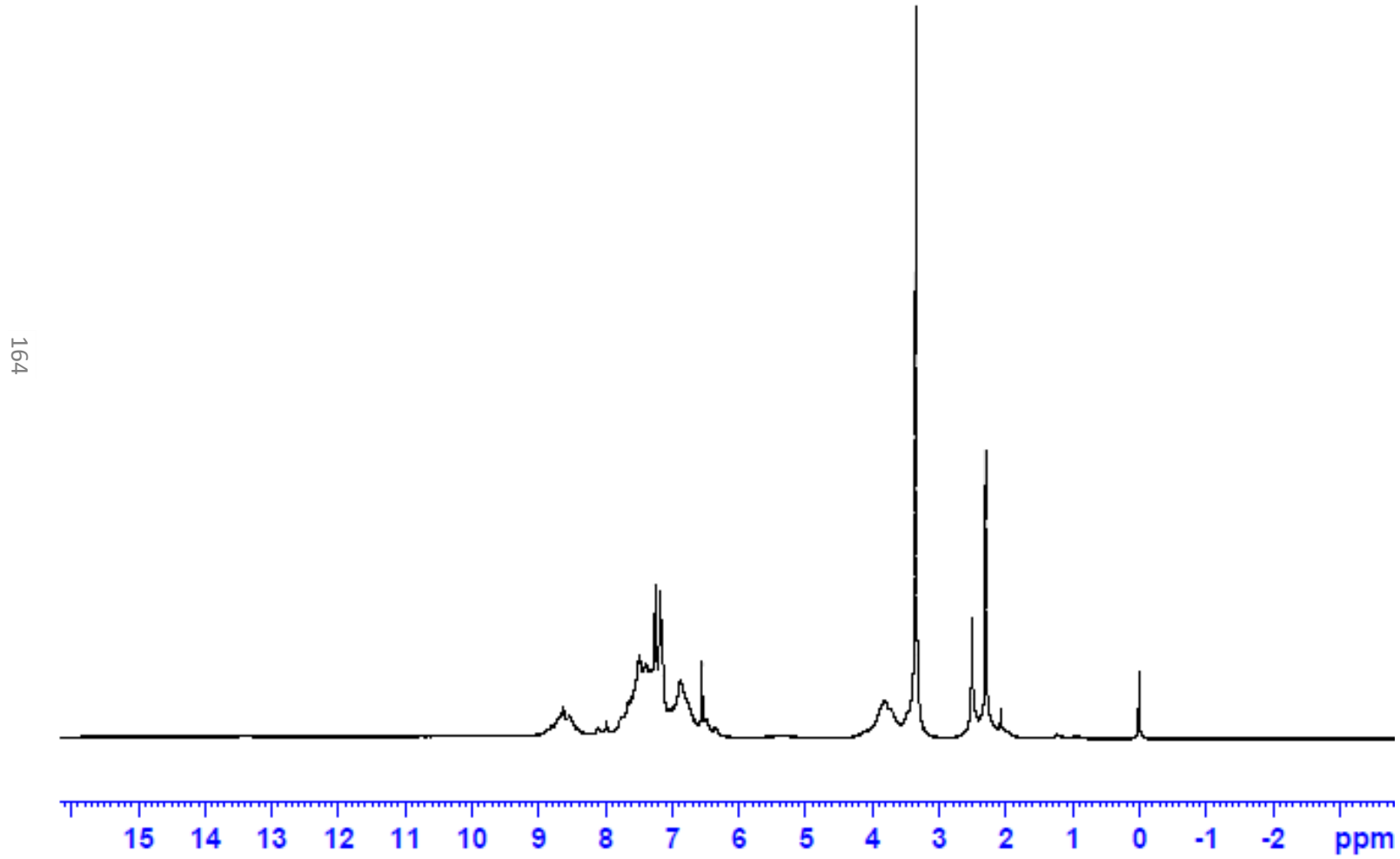


EK 5 ¹H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3a)'nın açılmış ¹H NMR spektrumu

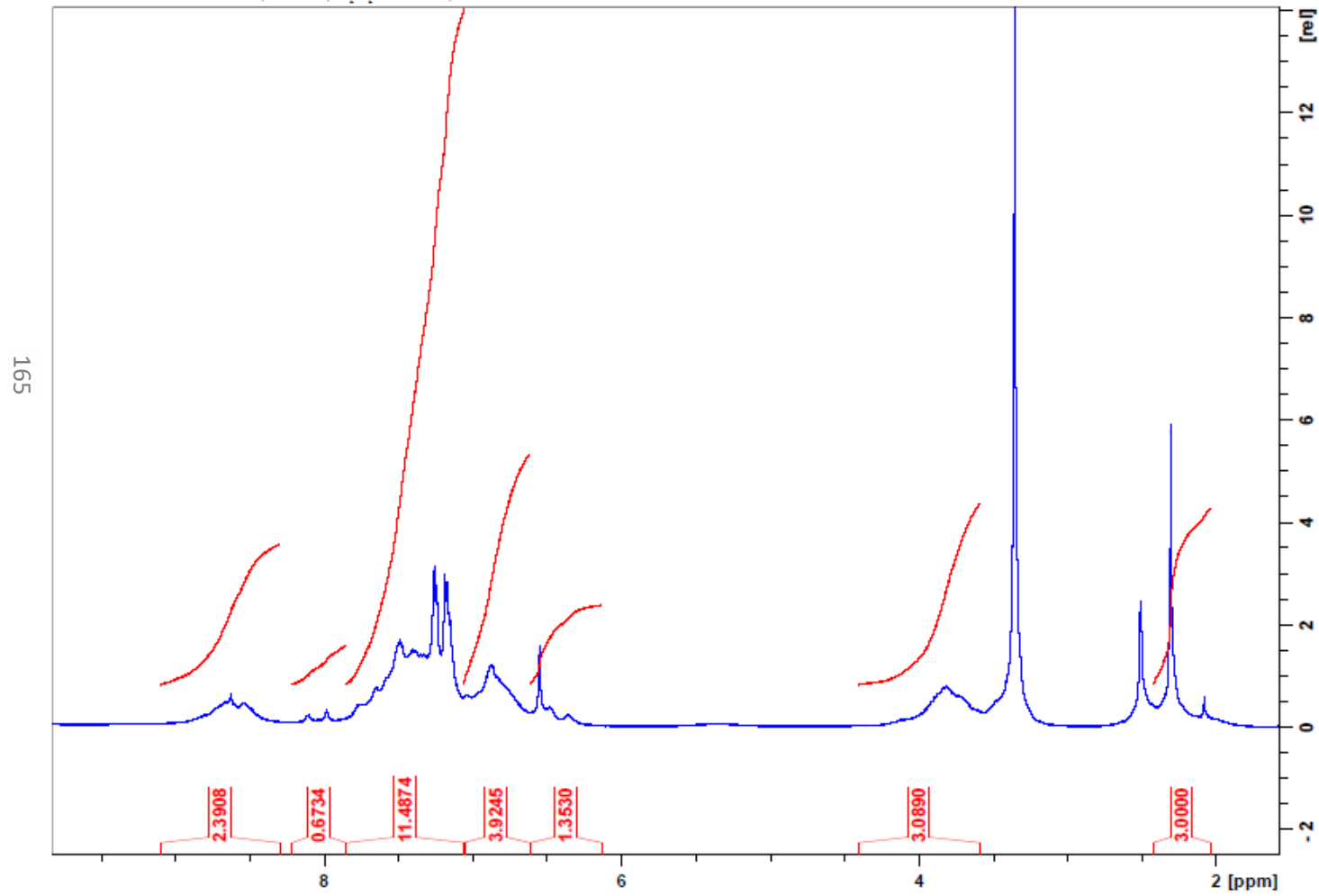


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin ^1H NMR spektrumu



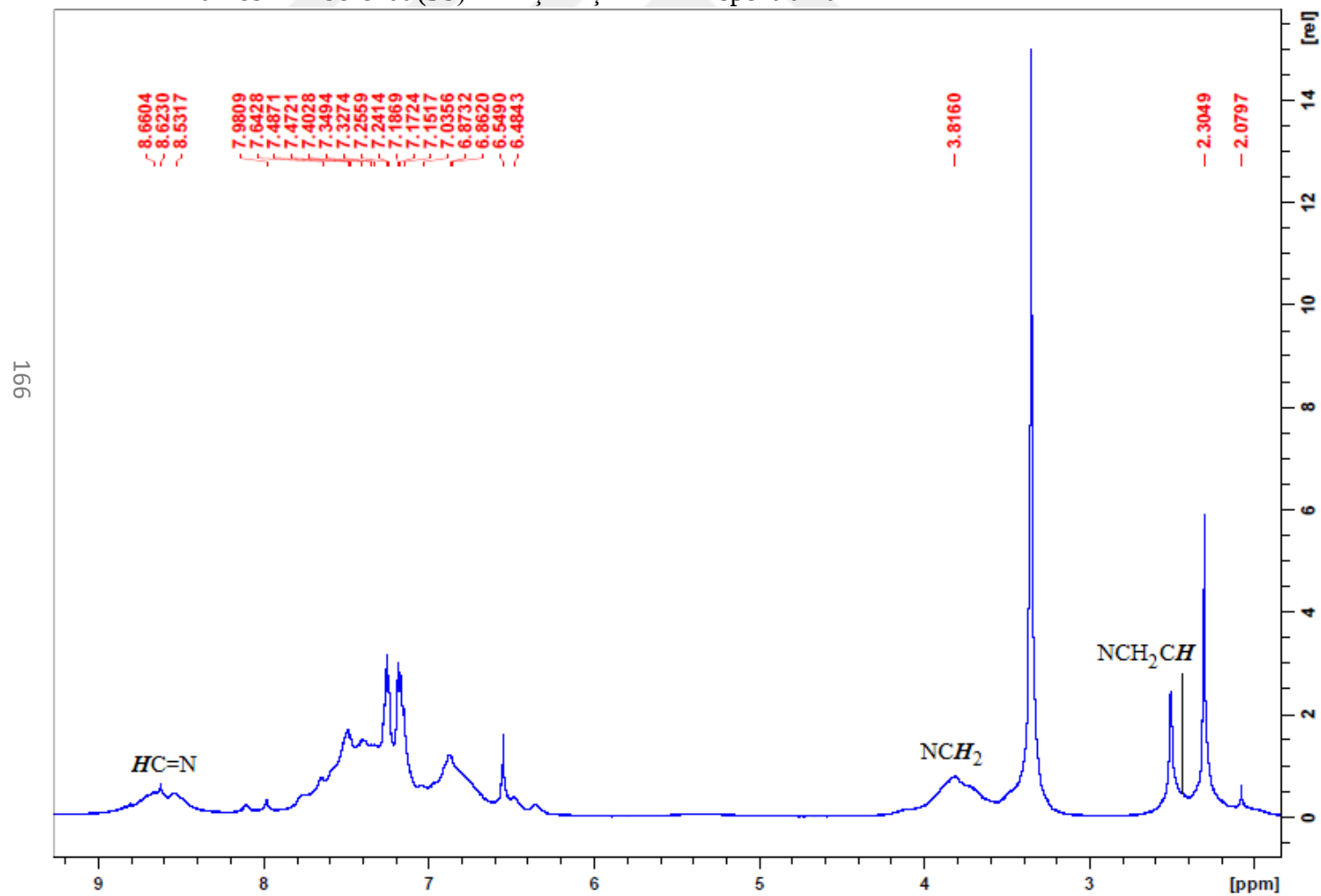
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin ^1H NMR spektrumu



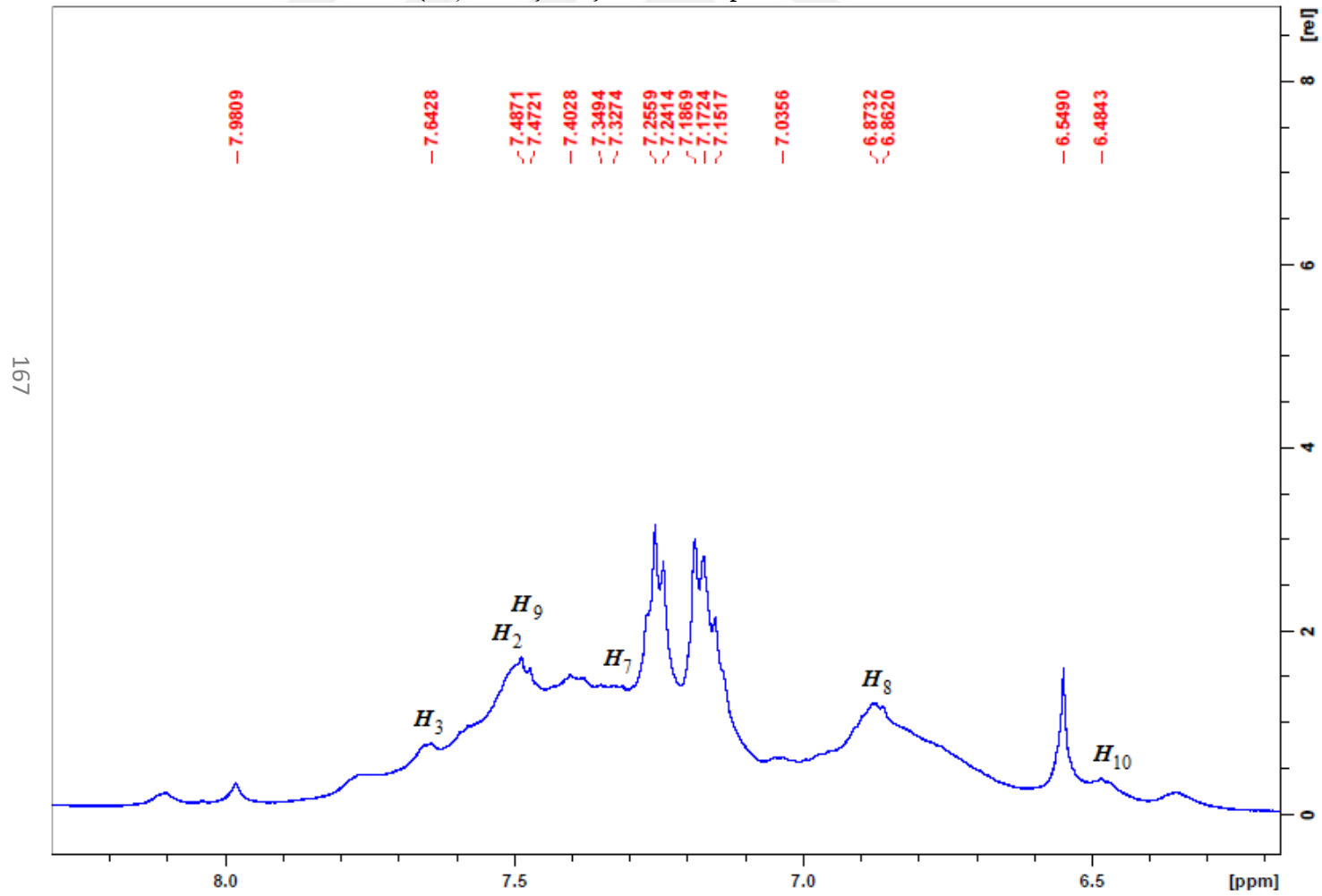
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



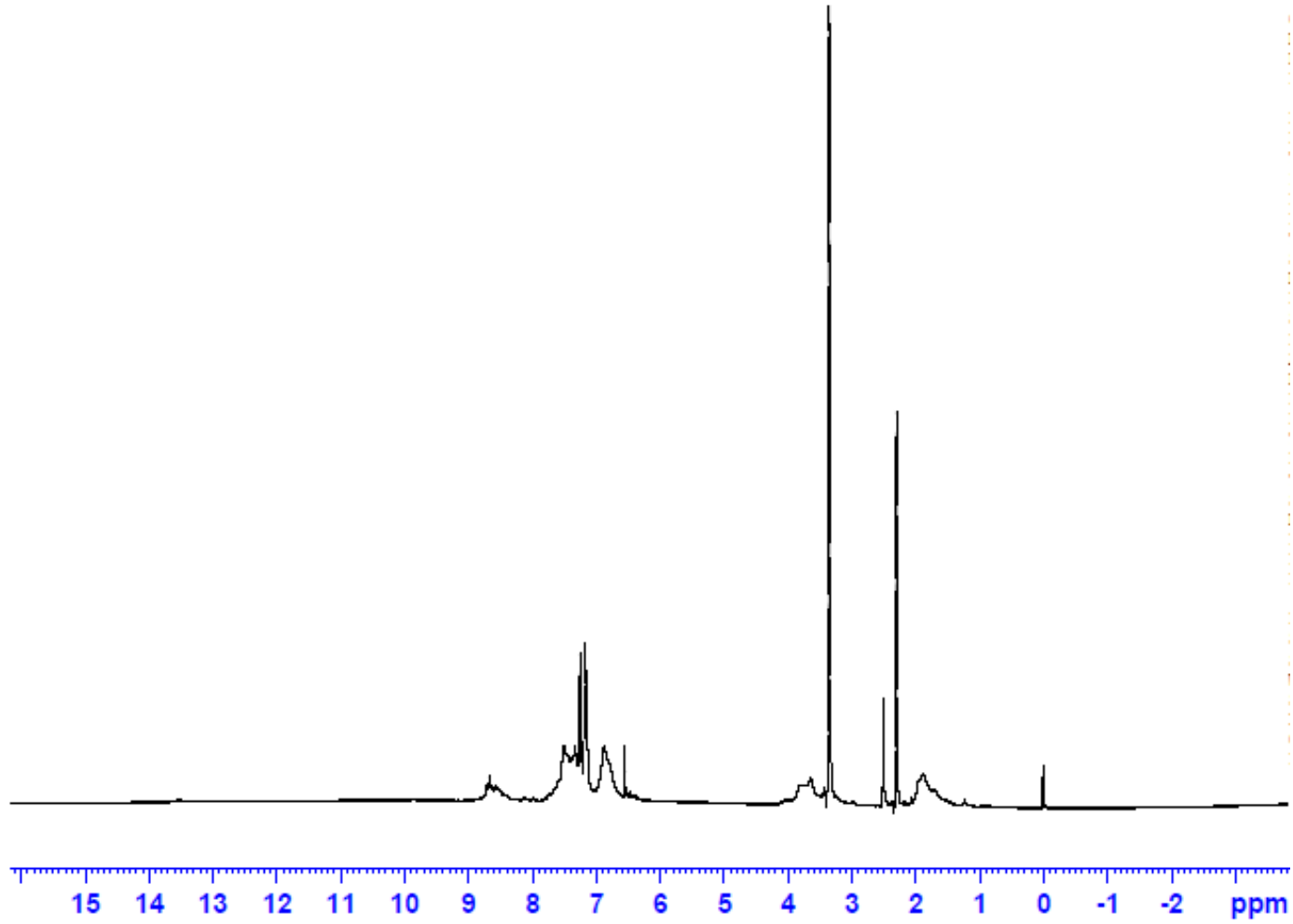
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



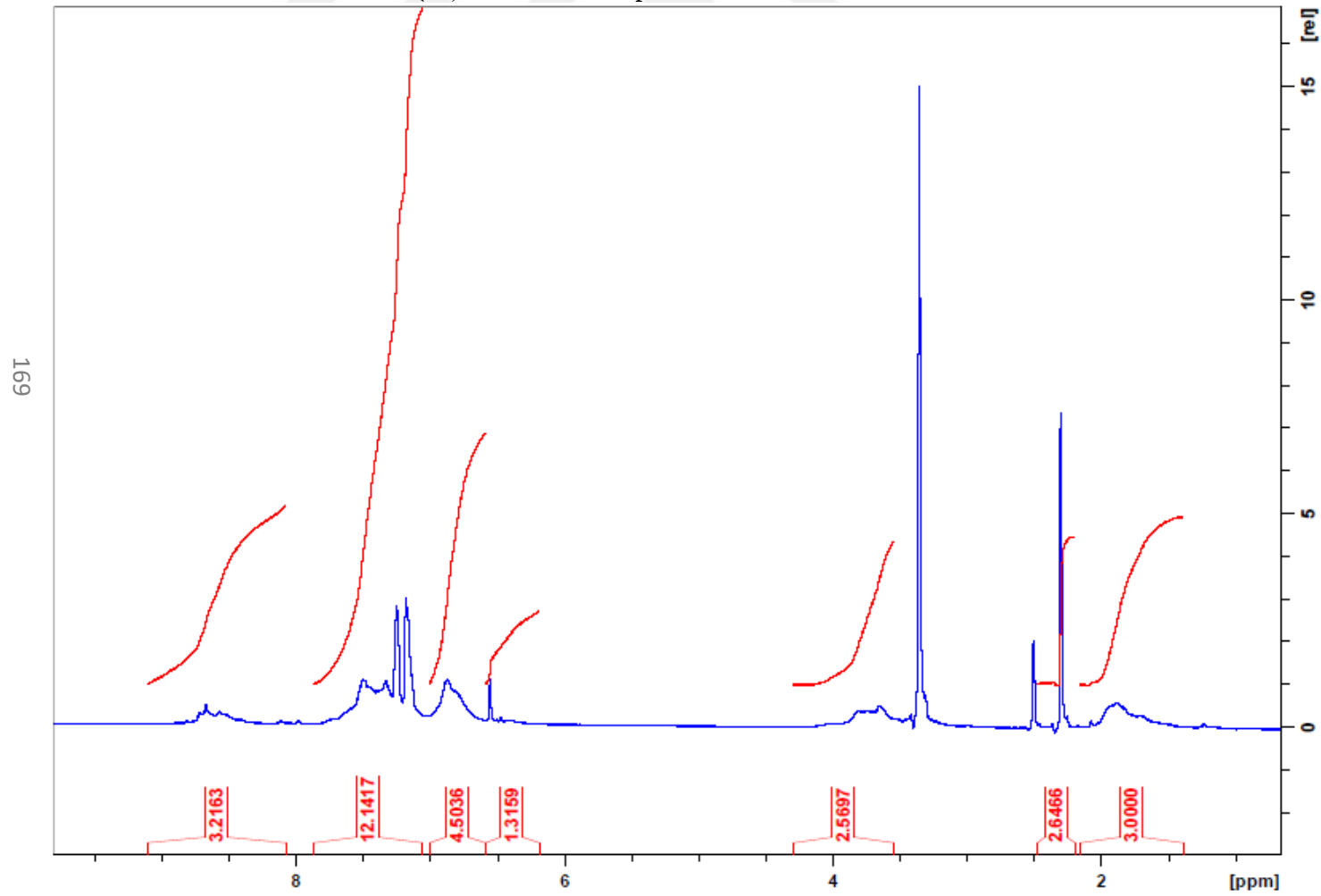
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin ^1H NMR spektrumu

168



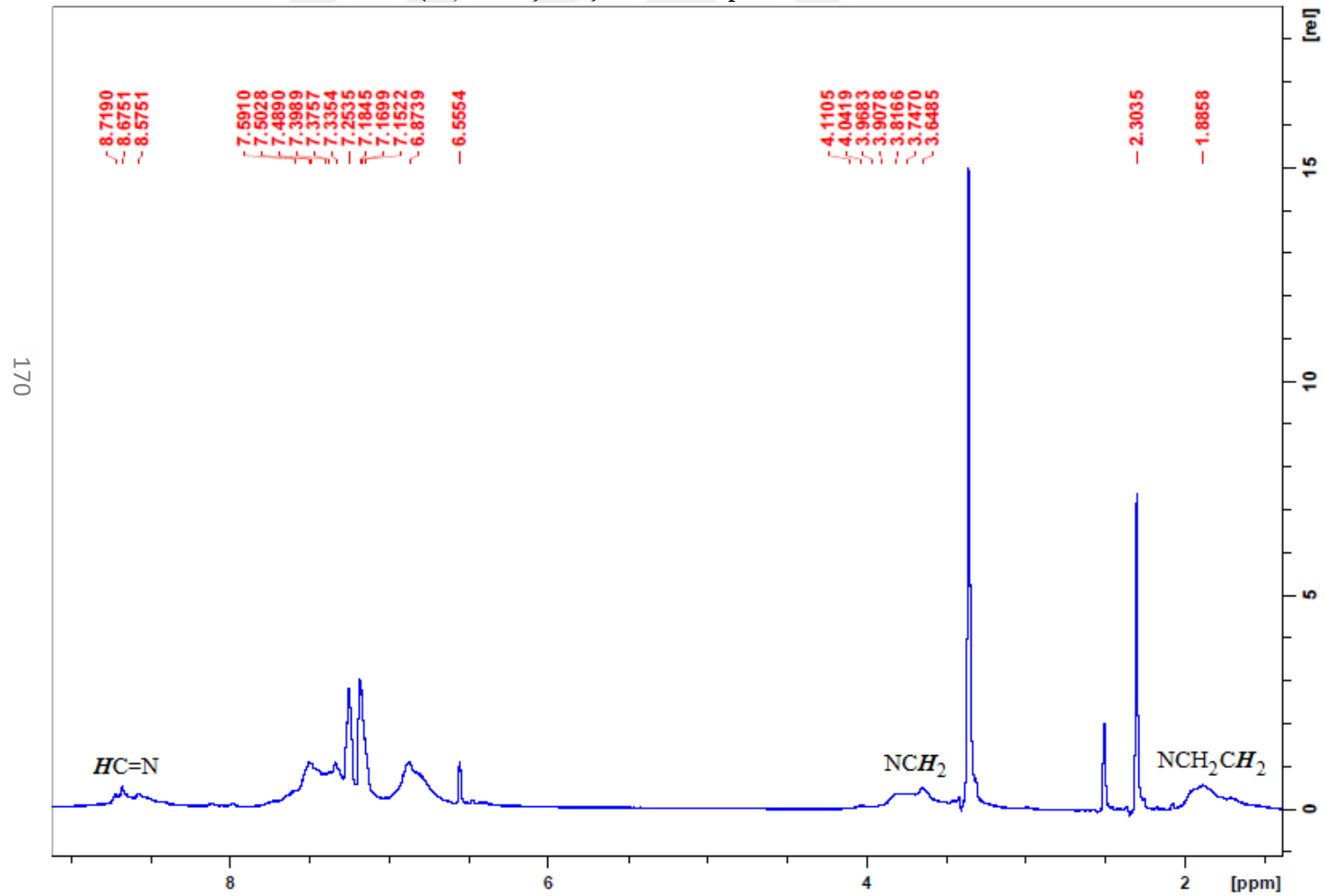
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin ^1H NMR spektrumu



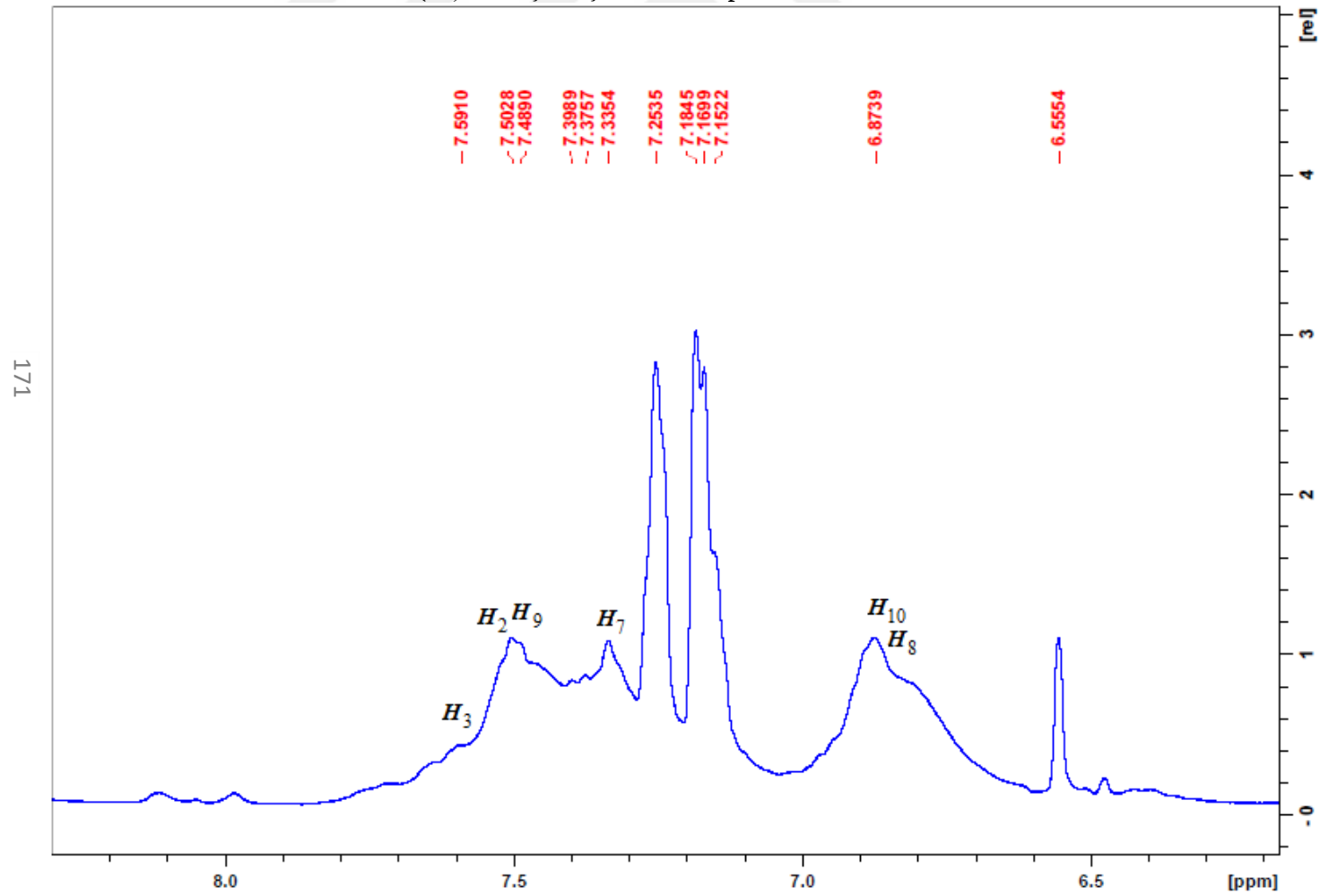
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



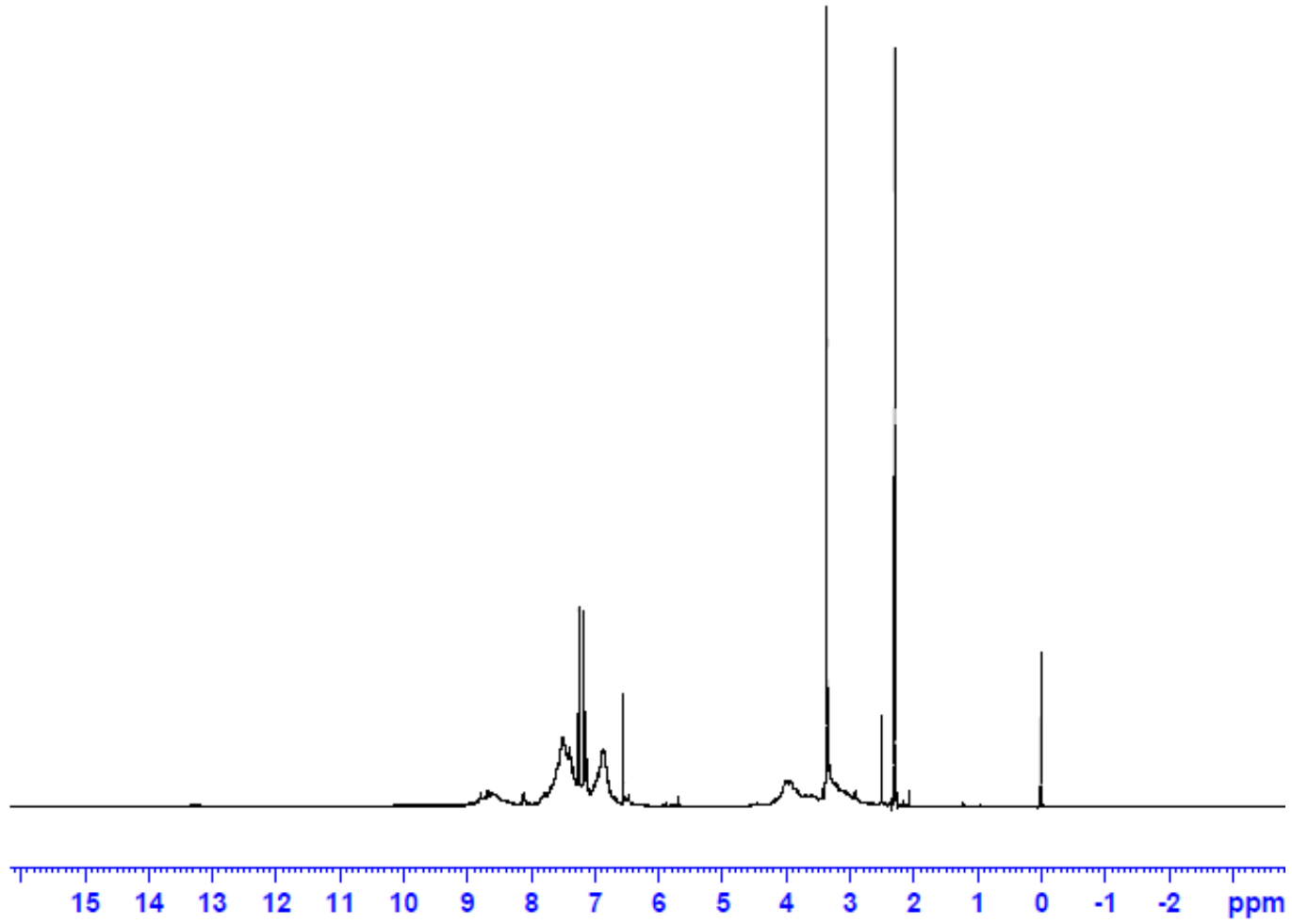
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



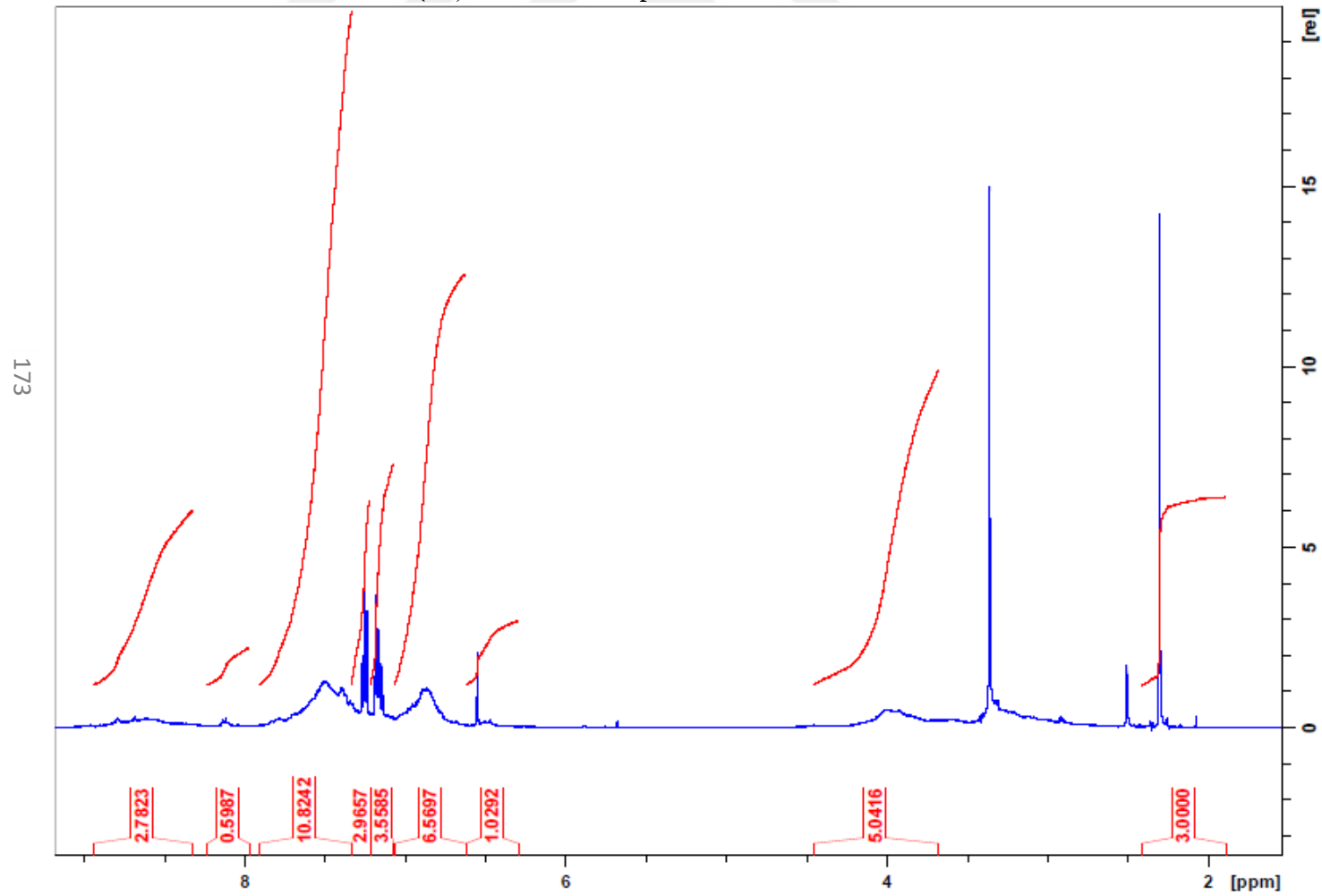
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin ^1H NMR spektrumu

172



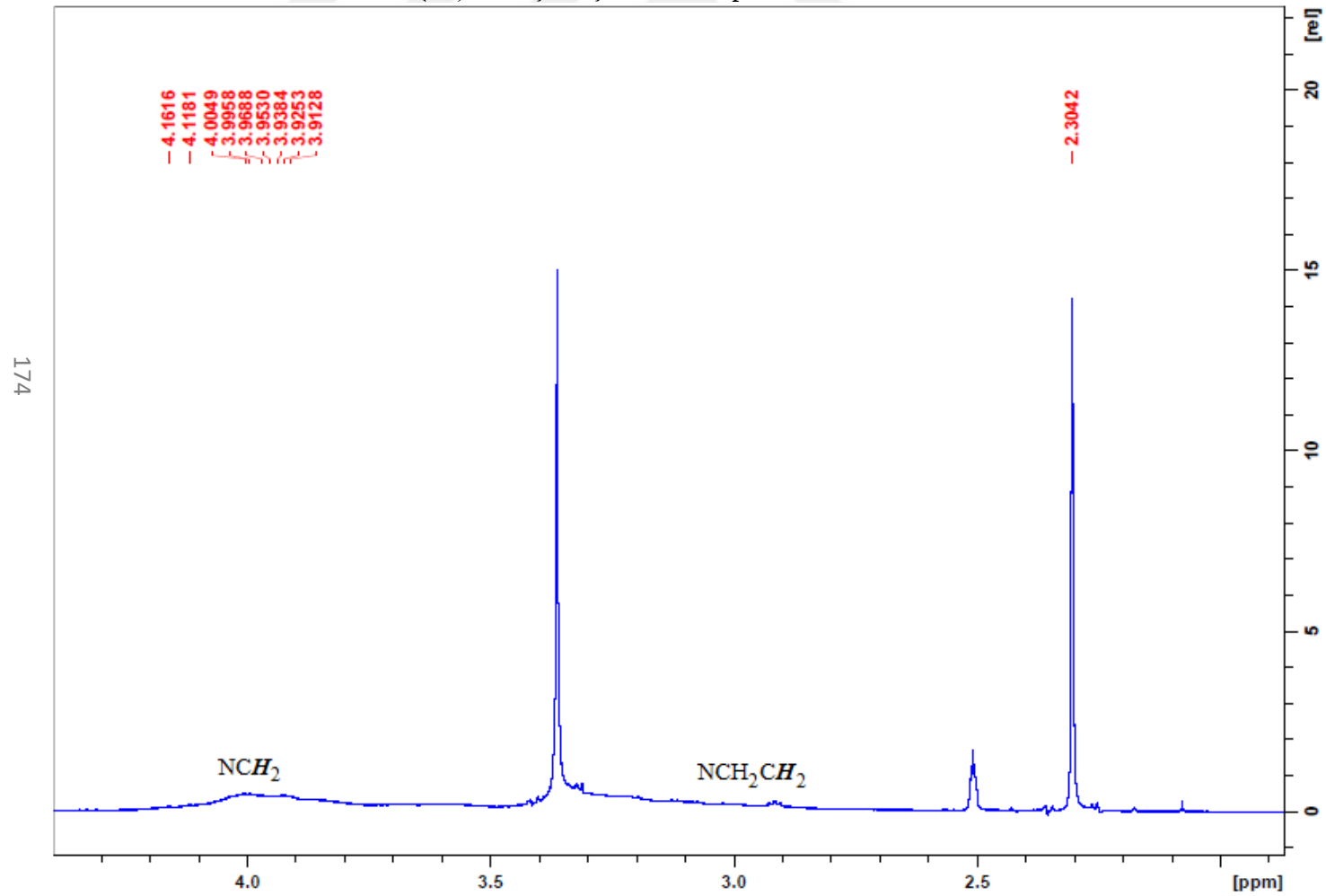
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin ^1H NMR spektrumu



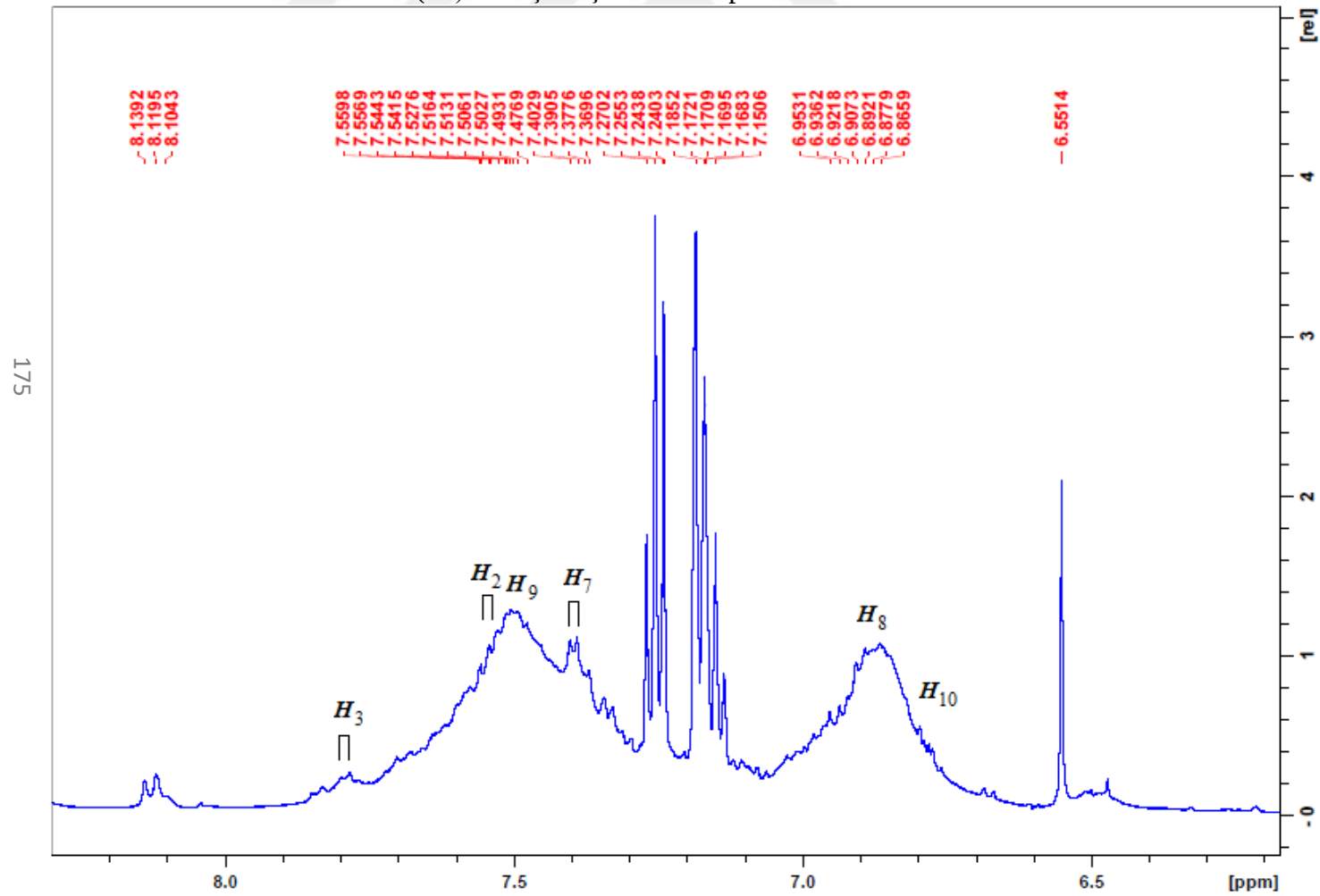
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

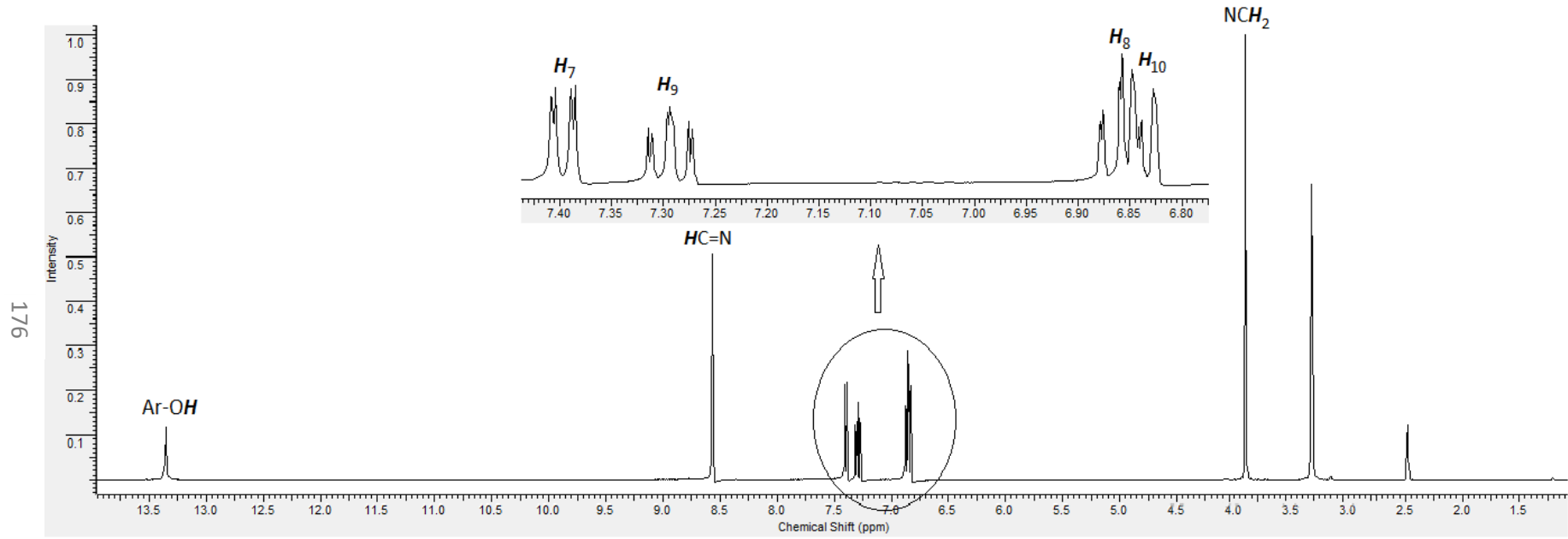


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

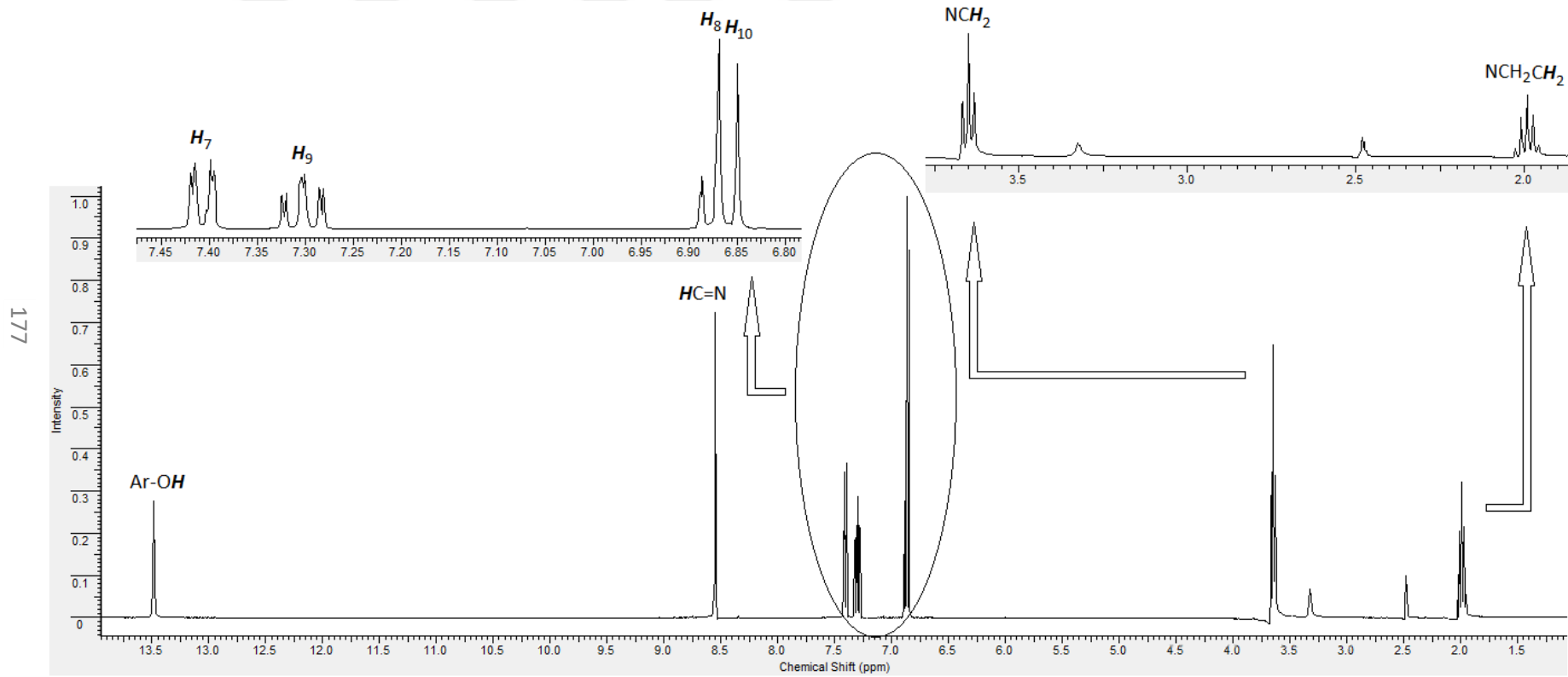
Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



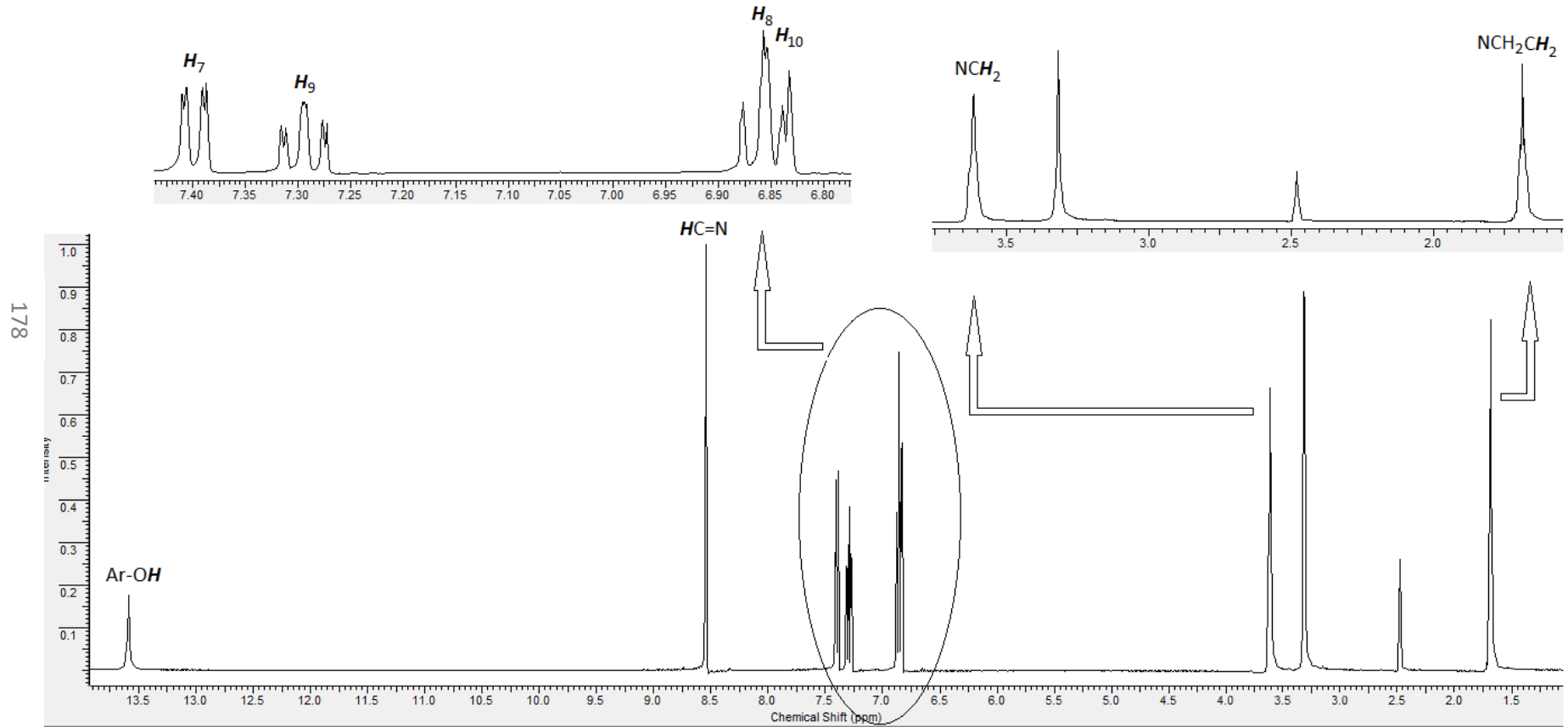
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
SalenH₂ ligandı (**1a**)'nın ^1H NMR spektrumu (Karaağaç 2019, Kömez 2019)



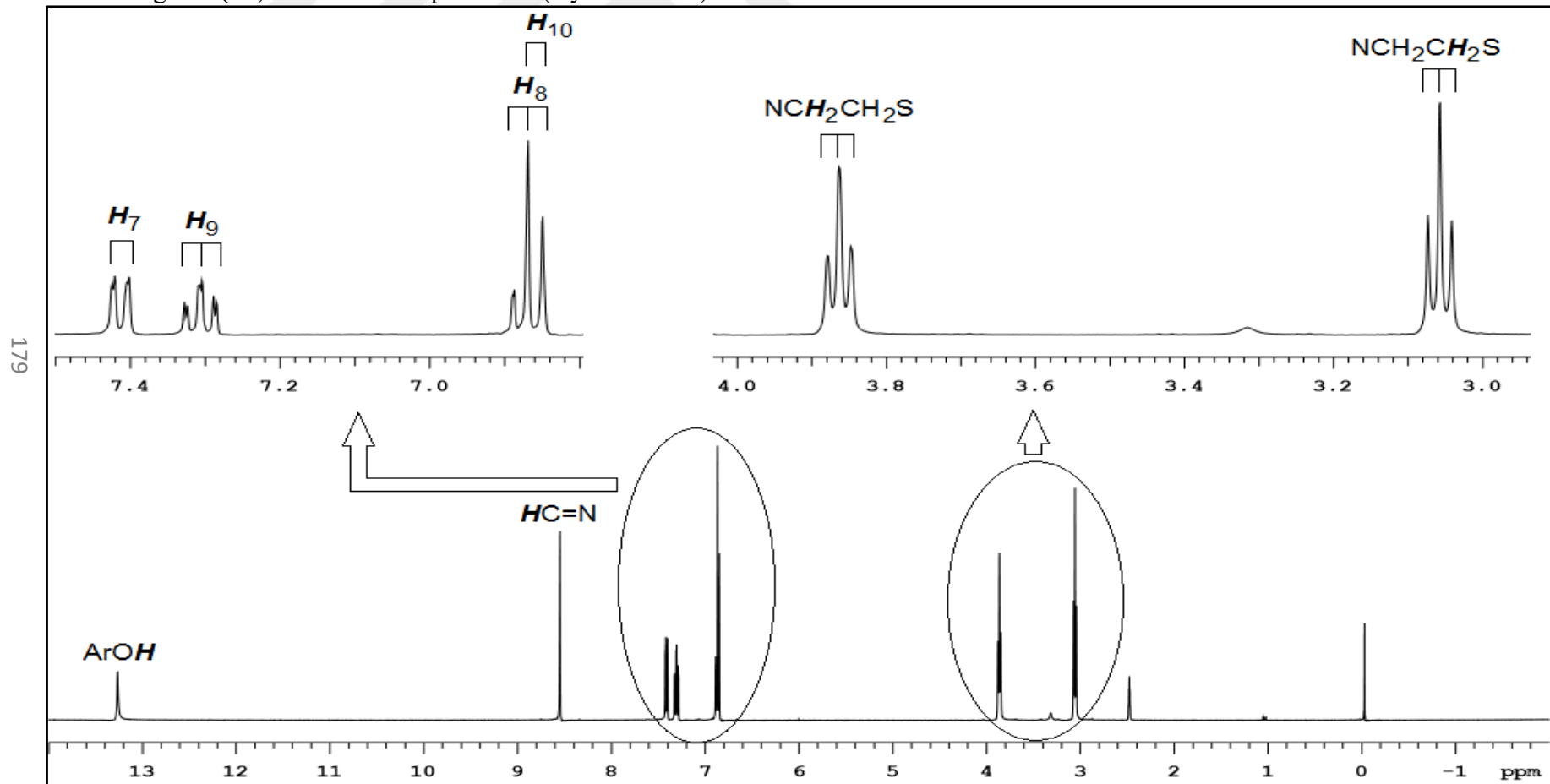
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
SalenH₂ ligandı (**1b**)'nin ^1H NMR spektrumu (Karaağaç 2019, Kömez 2019)



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
SalenH₂ ligandı (1c)'nin ^1H NMR spektrumu (Karaağaç 2019, Kömez 2019)

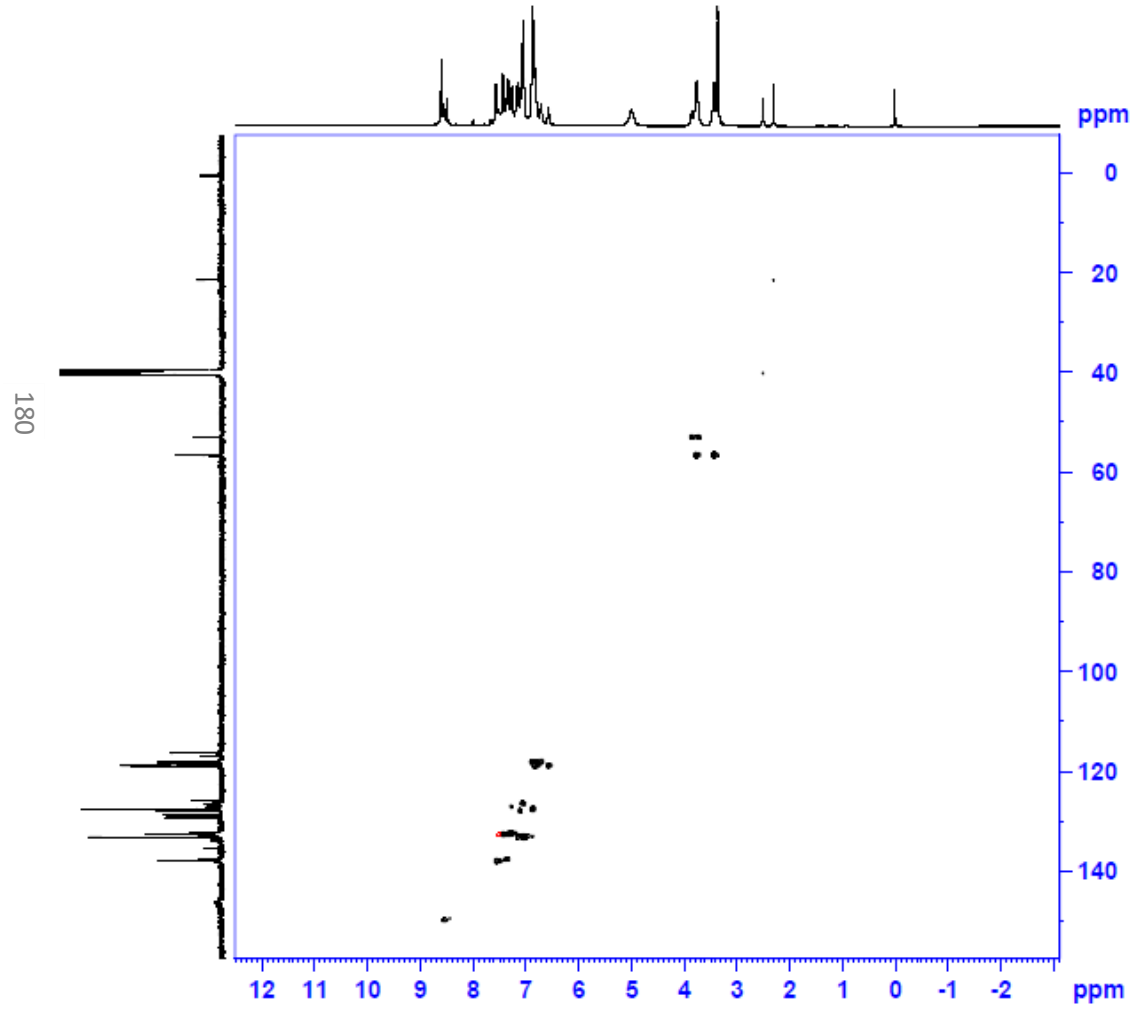


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 SalenH₂ ligandı (**1d**)'nin ^1H NMR spektrumu (Aydiner 2019)



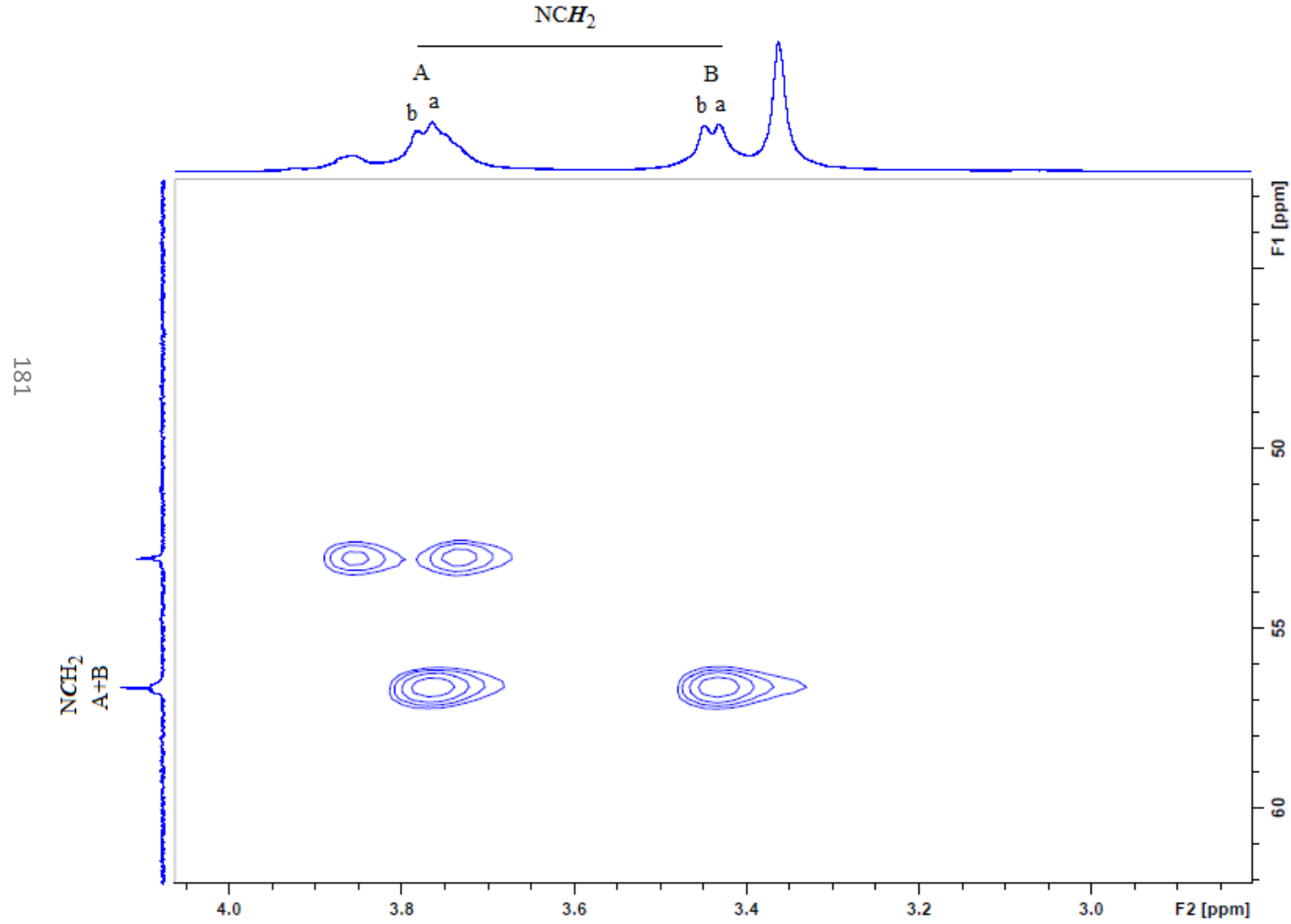
EK 6 HSQC Spektrumları

Dinökleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın HSQC spektrumu



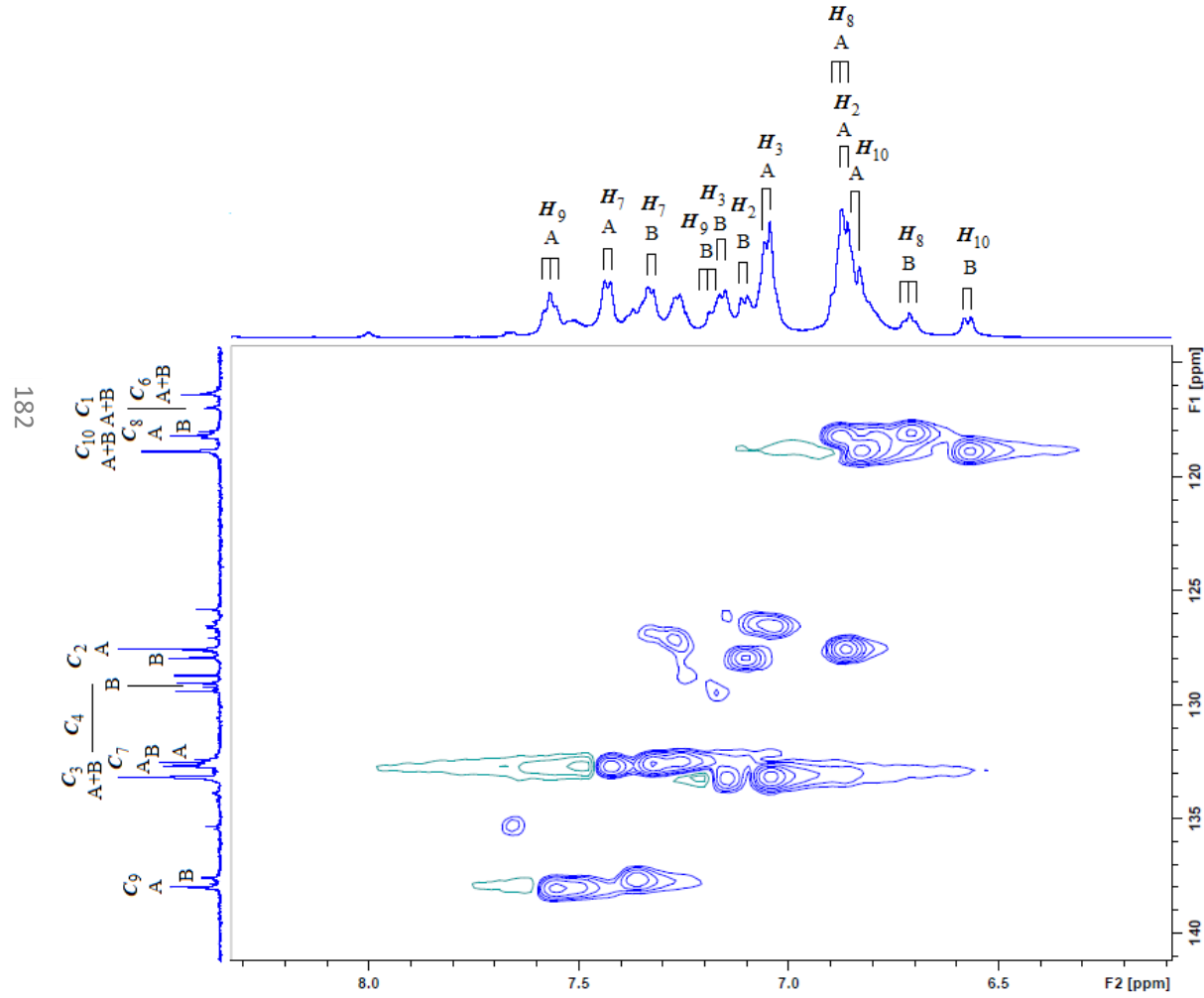
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



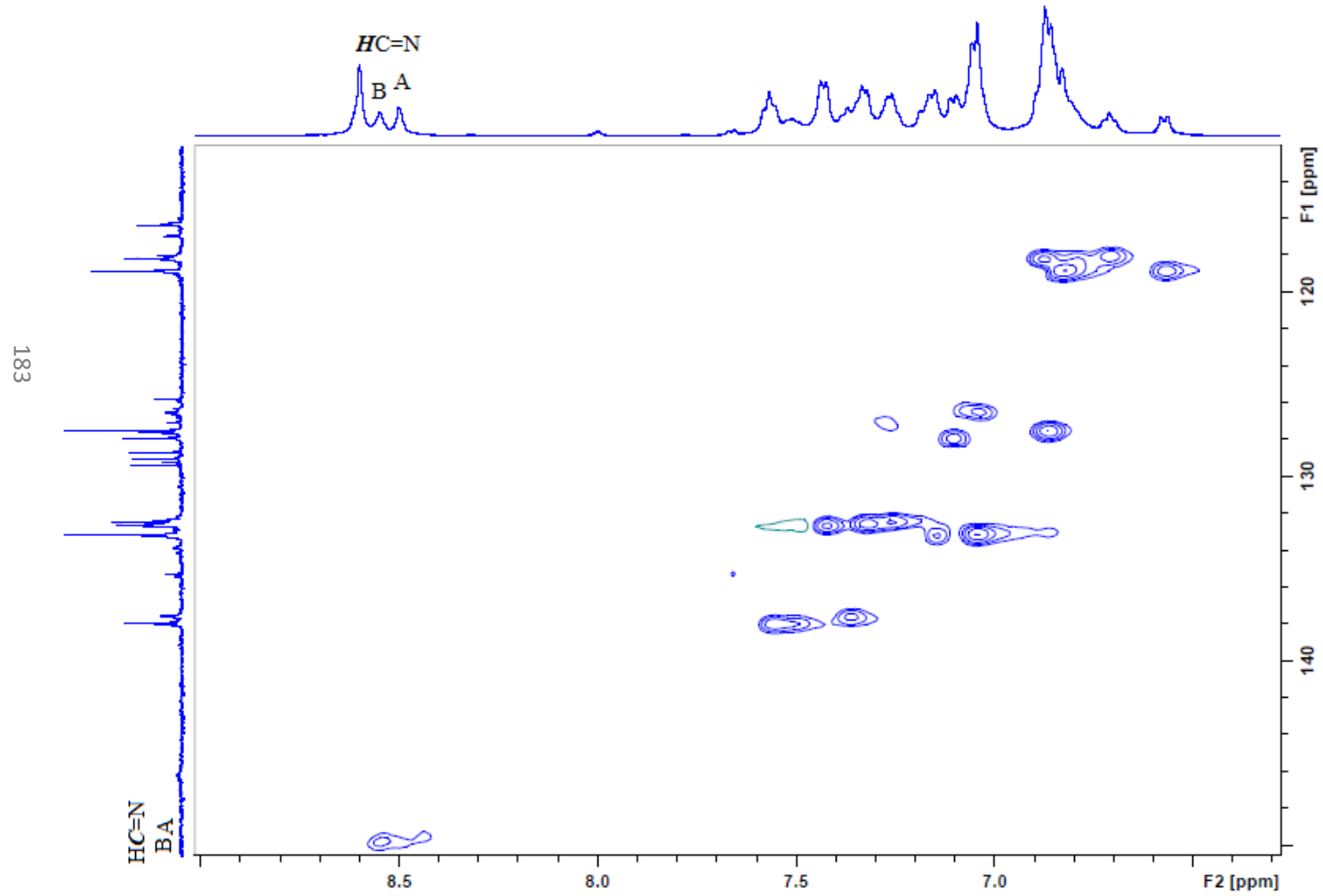
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



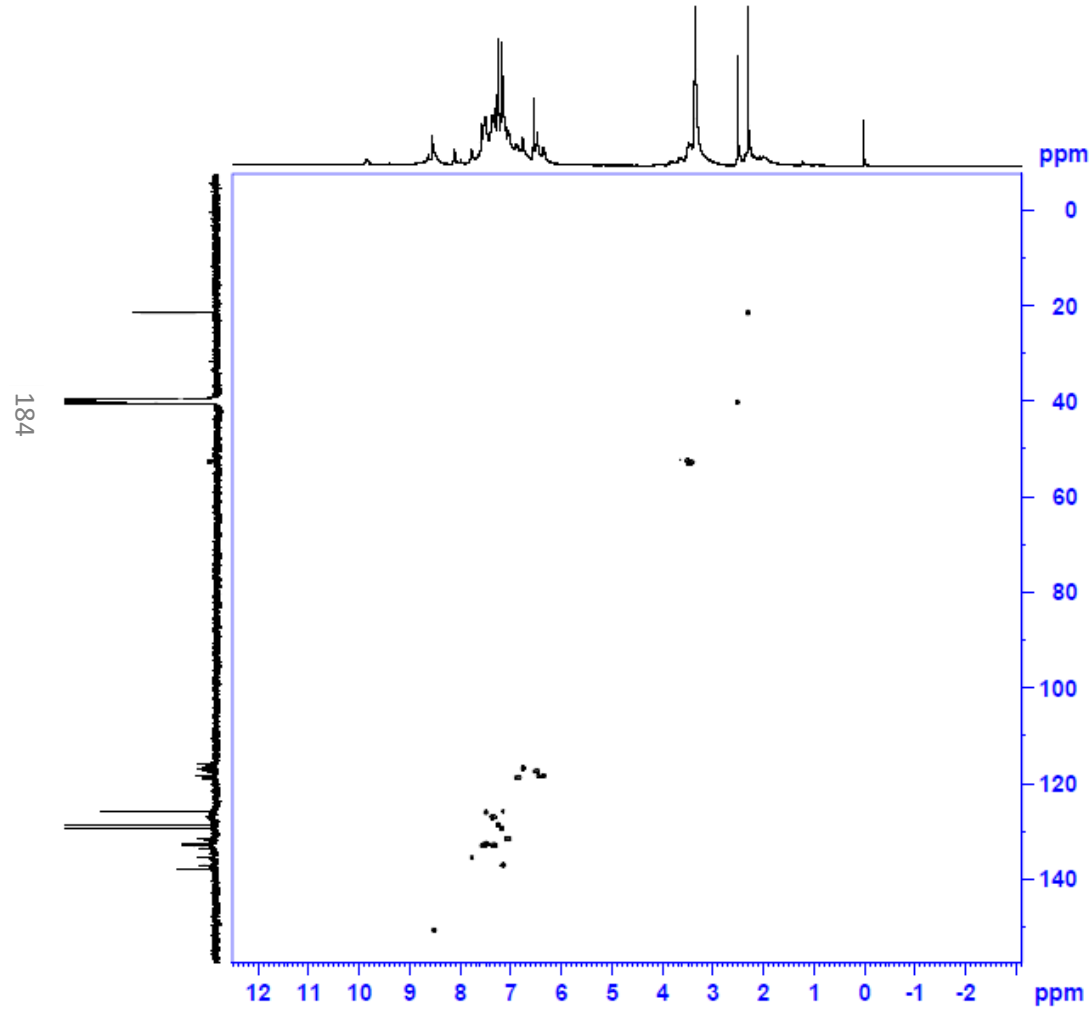
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



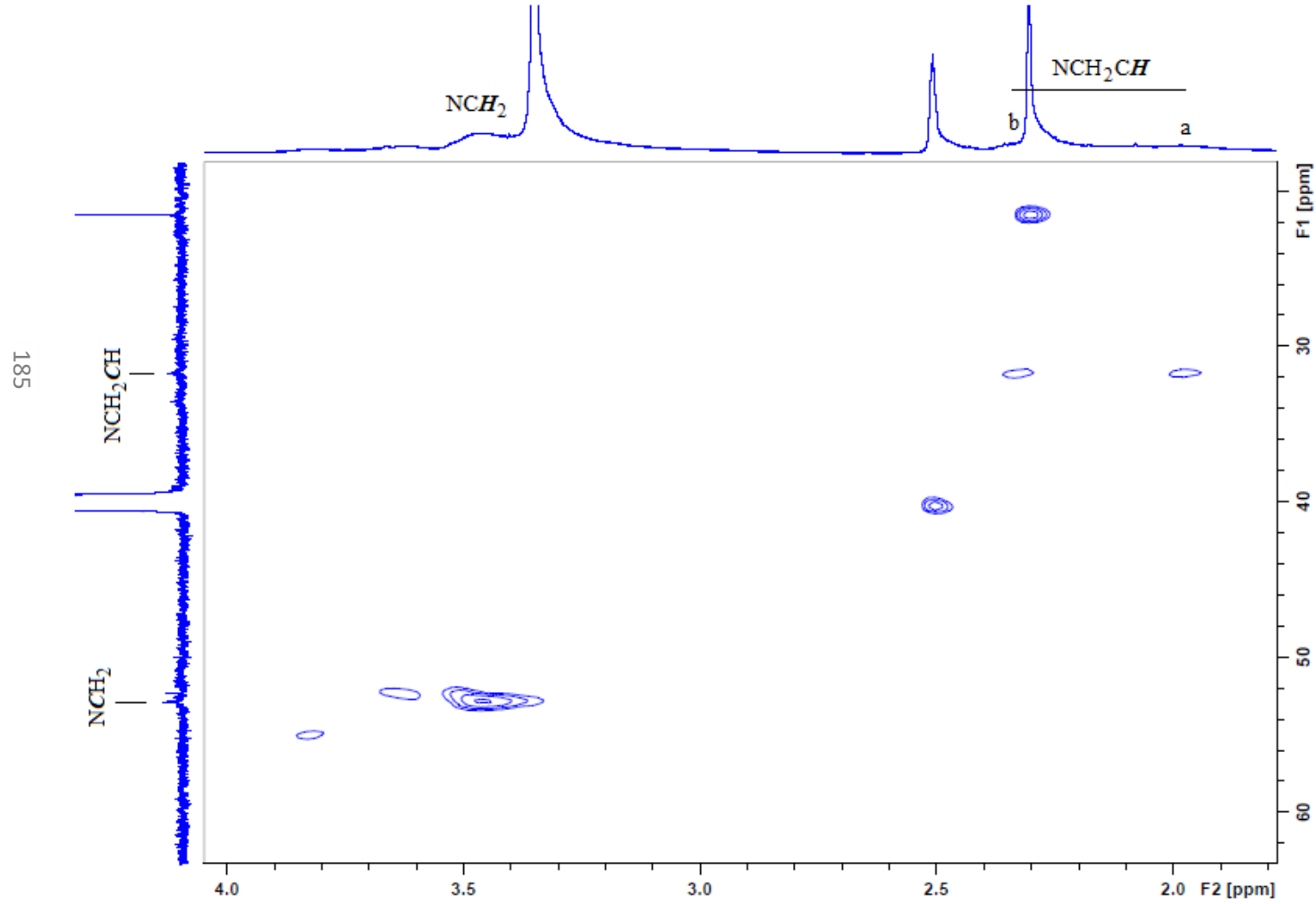
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin HSQC spektrumu



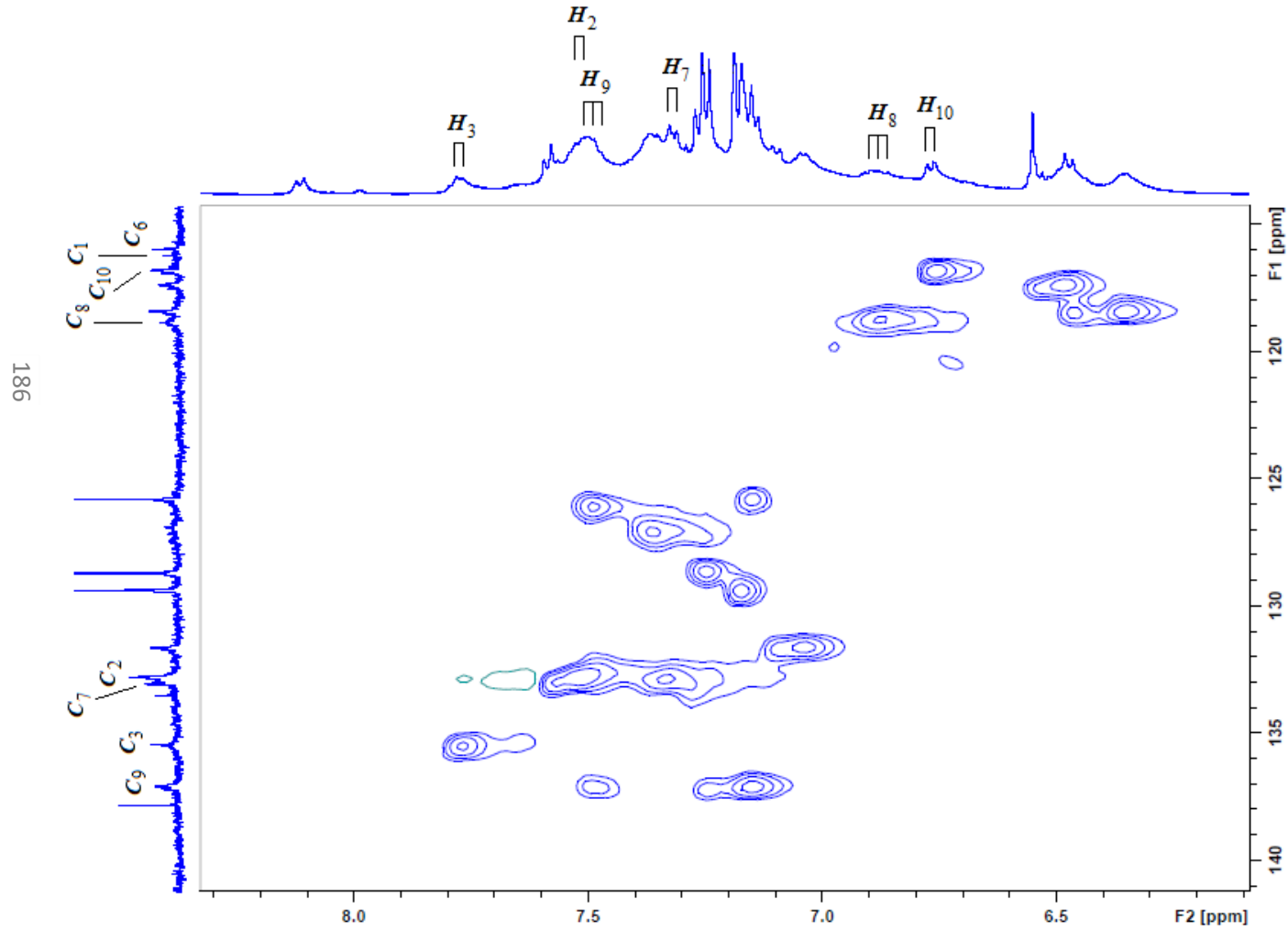
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



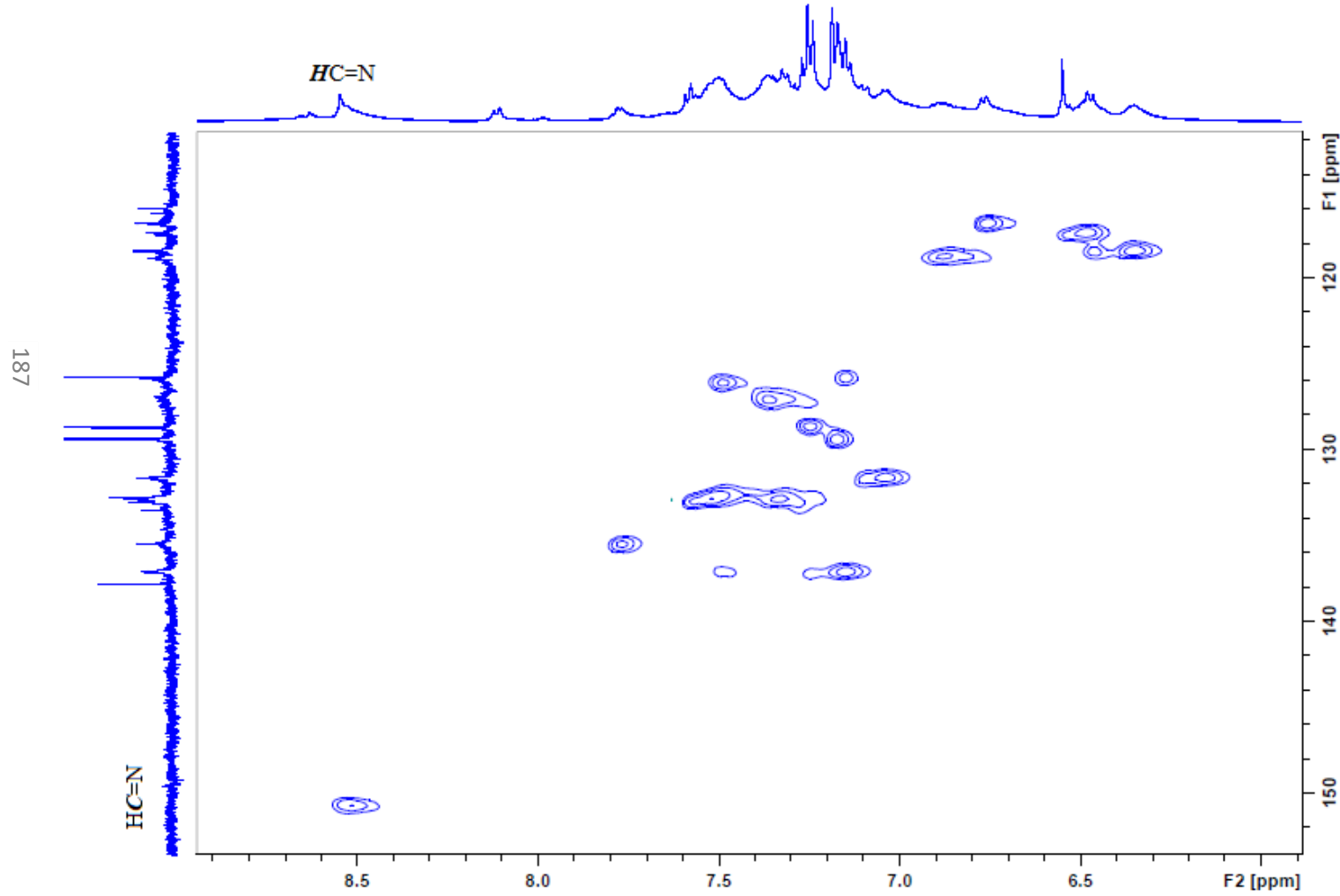
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



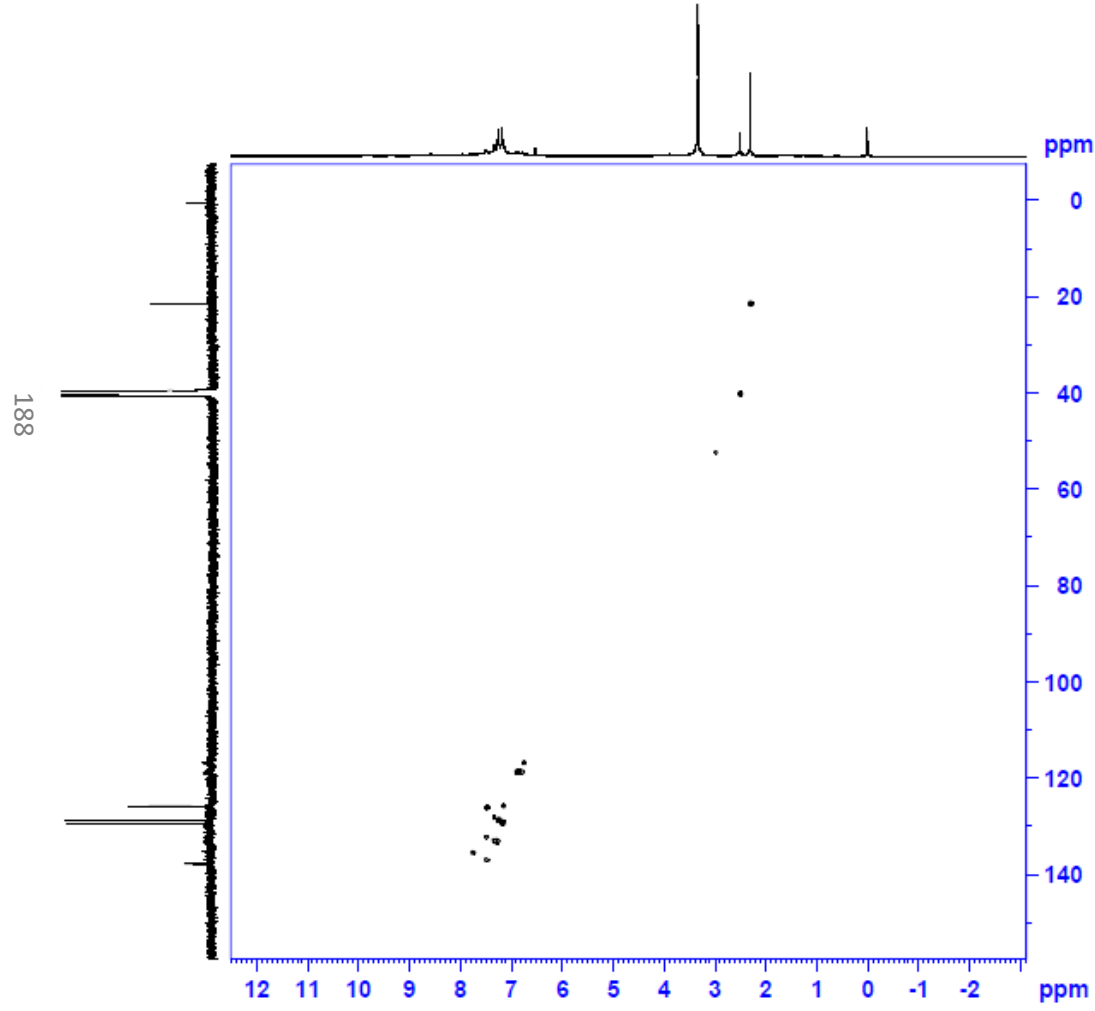
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



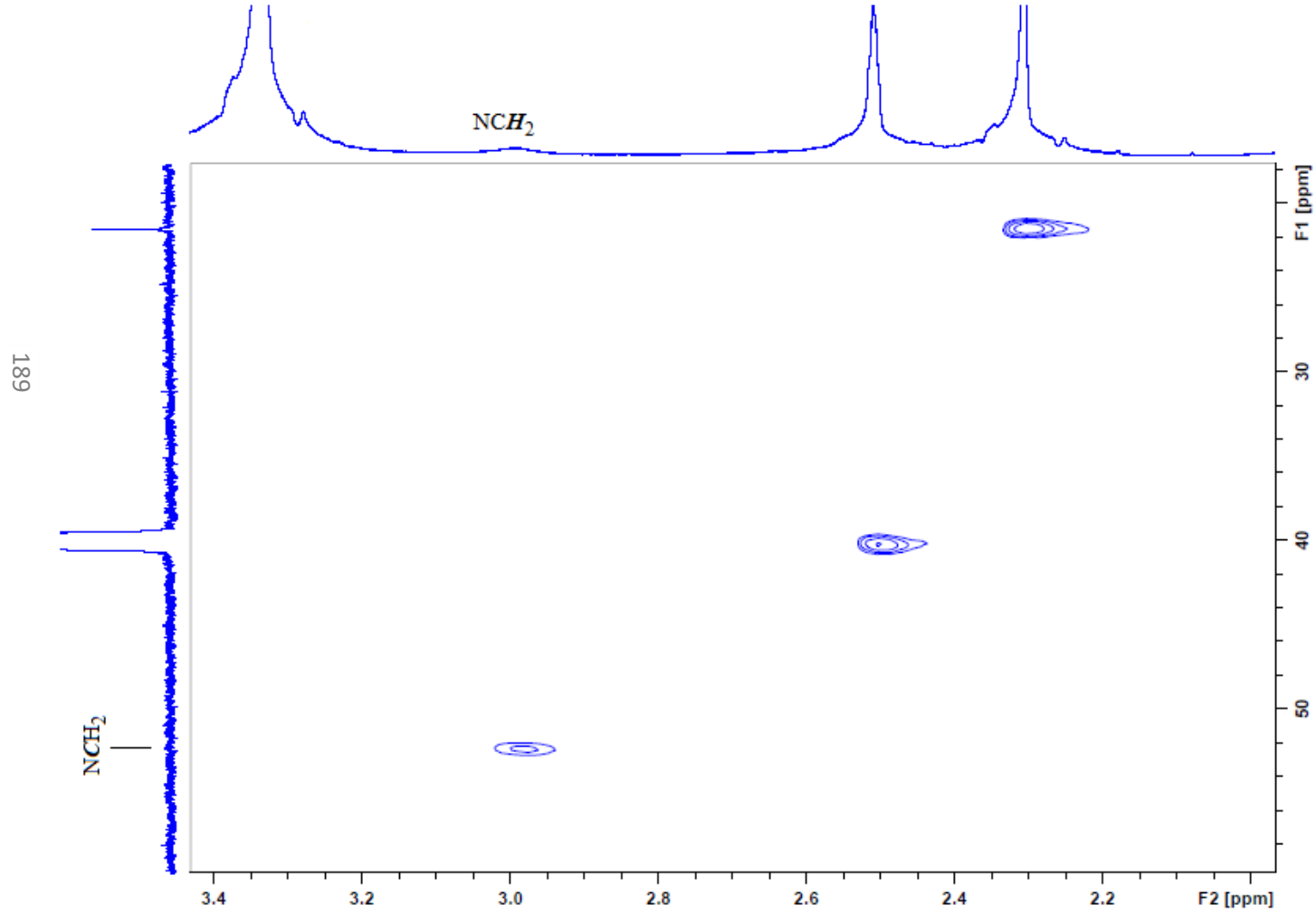
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (2c)'nin HSQC spektrumu



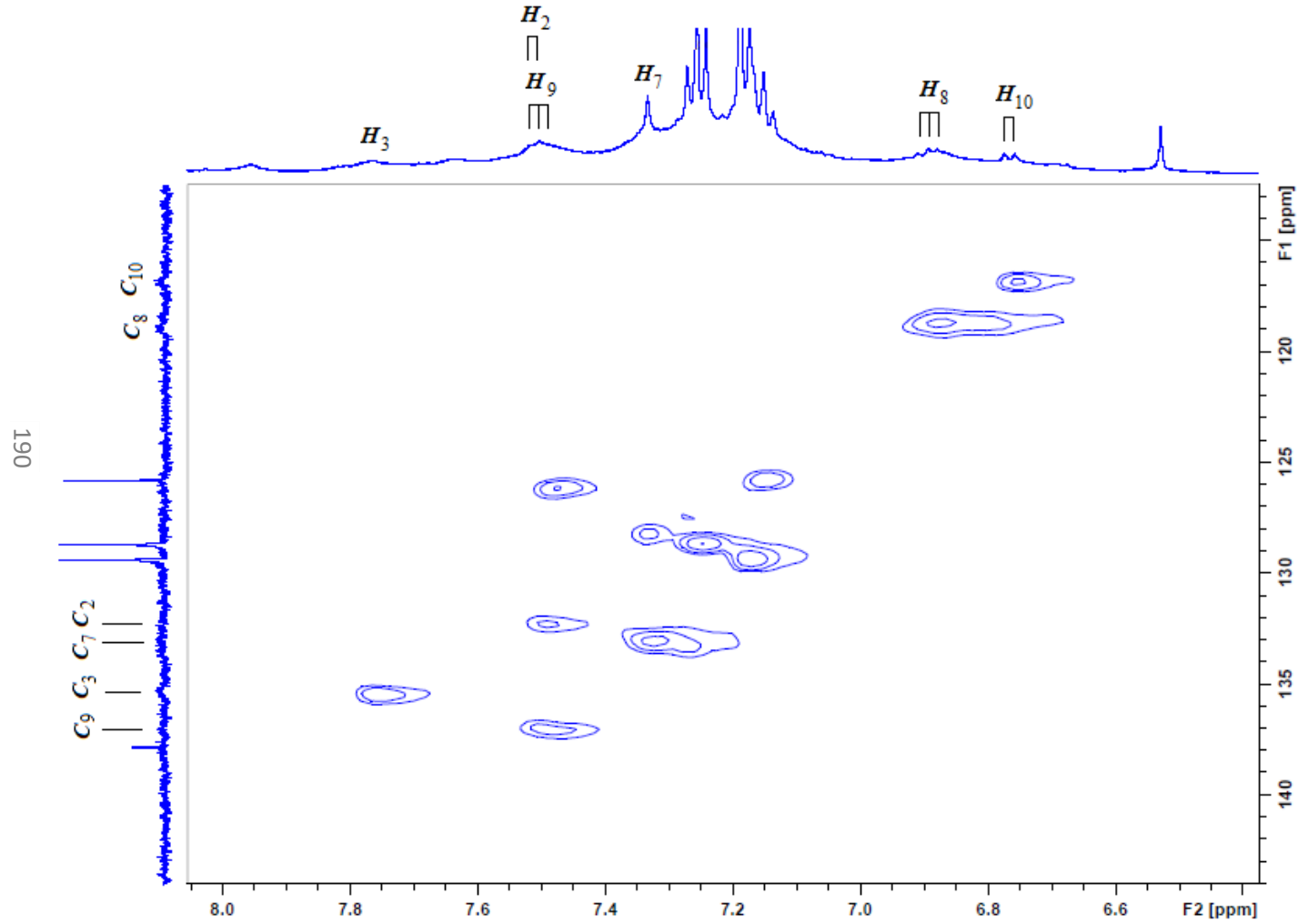
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin açılmış HSQC spektrumu



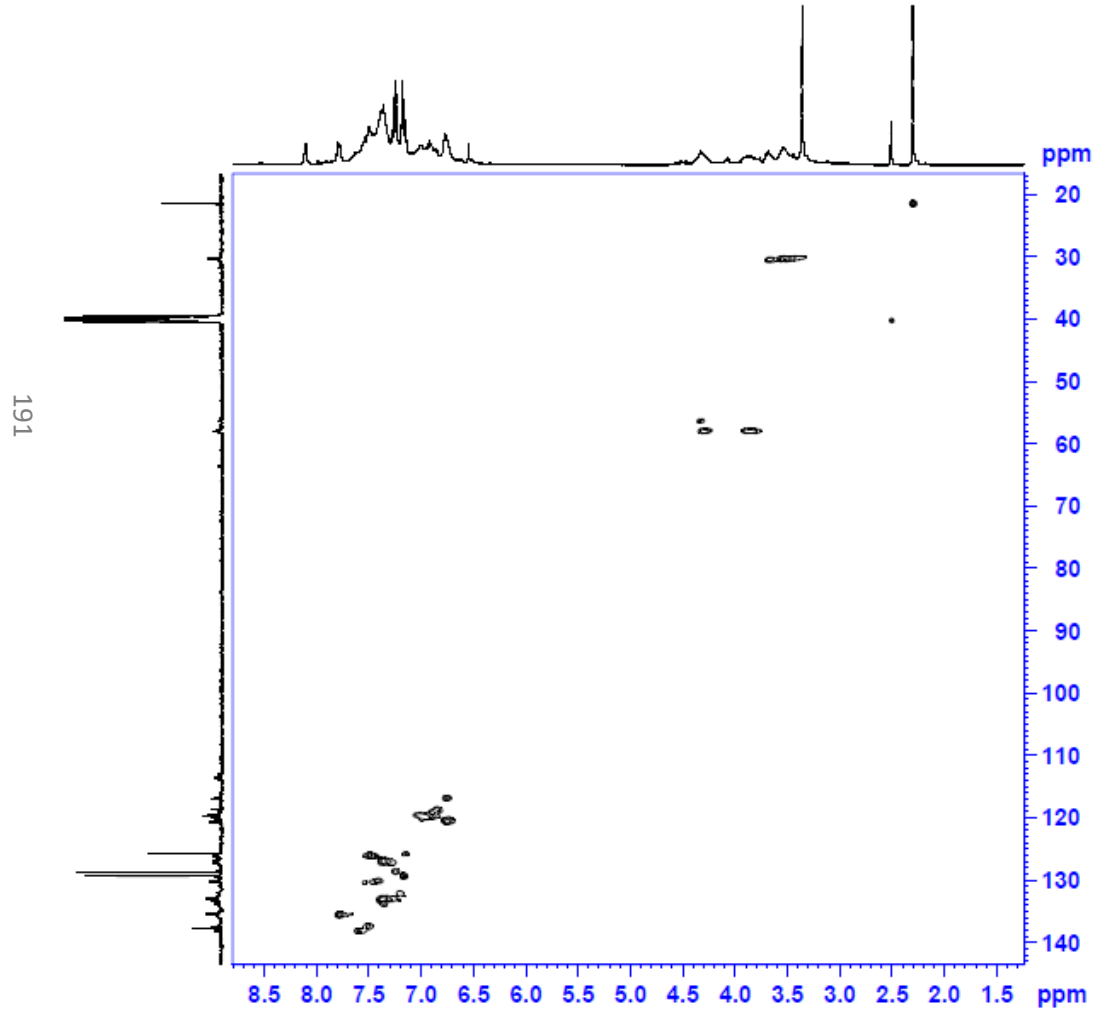
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2c**)'nin açılmış HSQC spektrumu



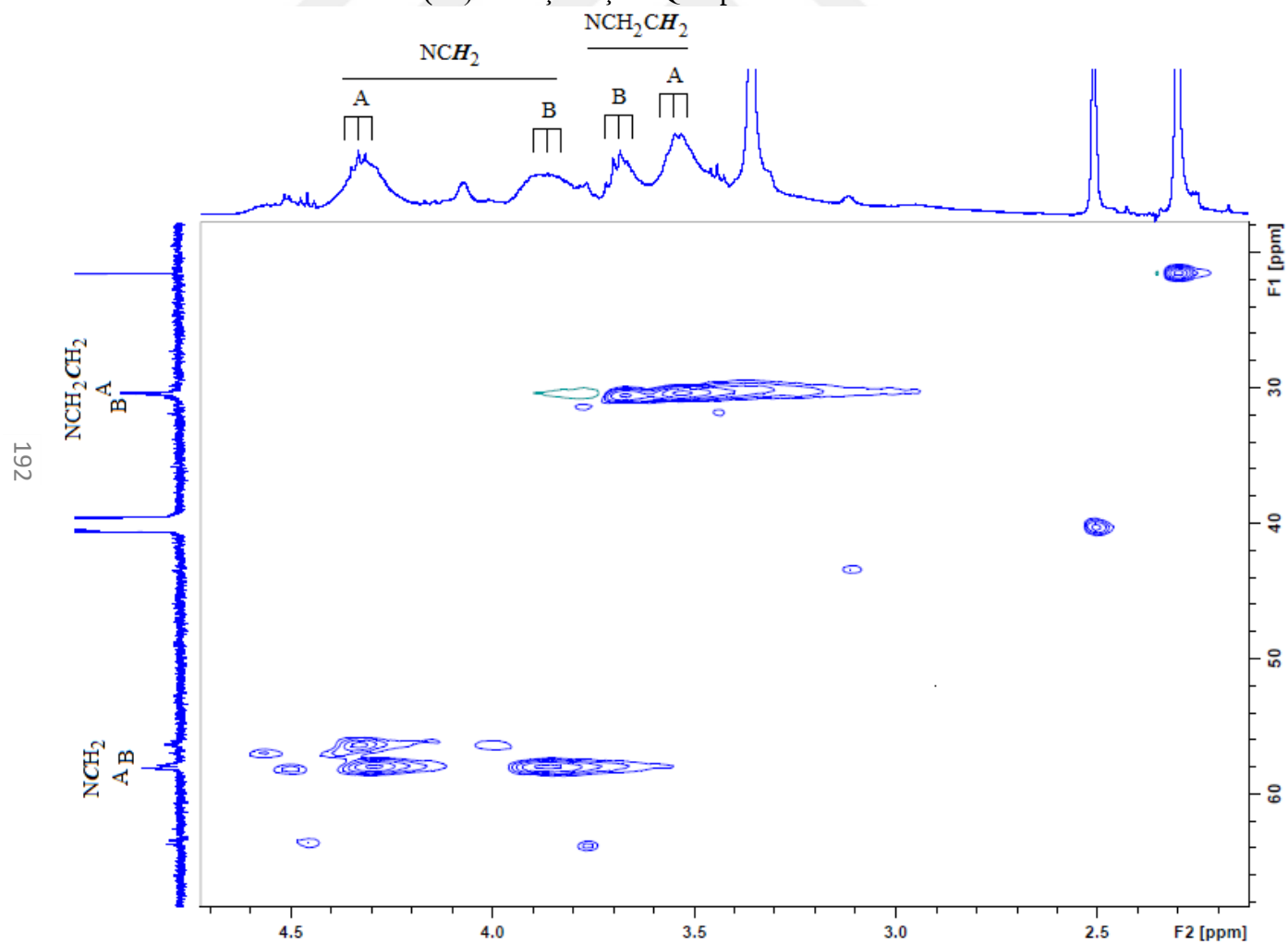
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin HSQC spektrumu



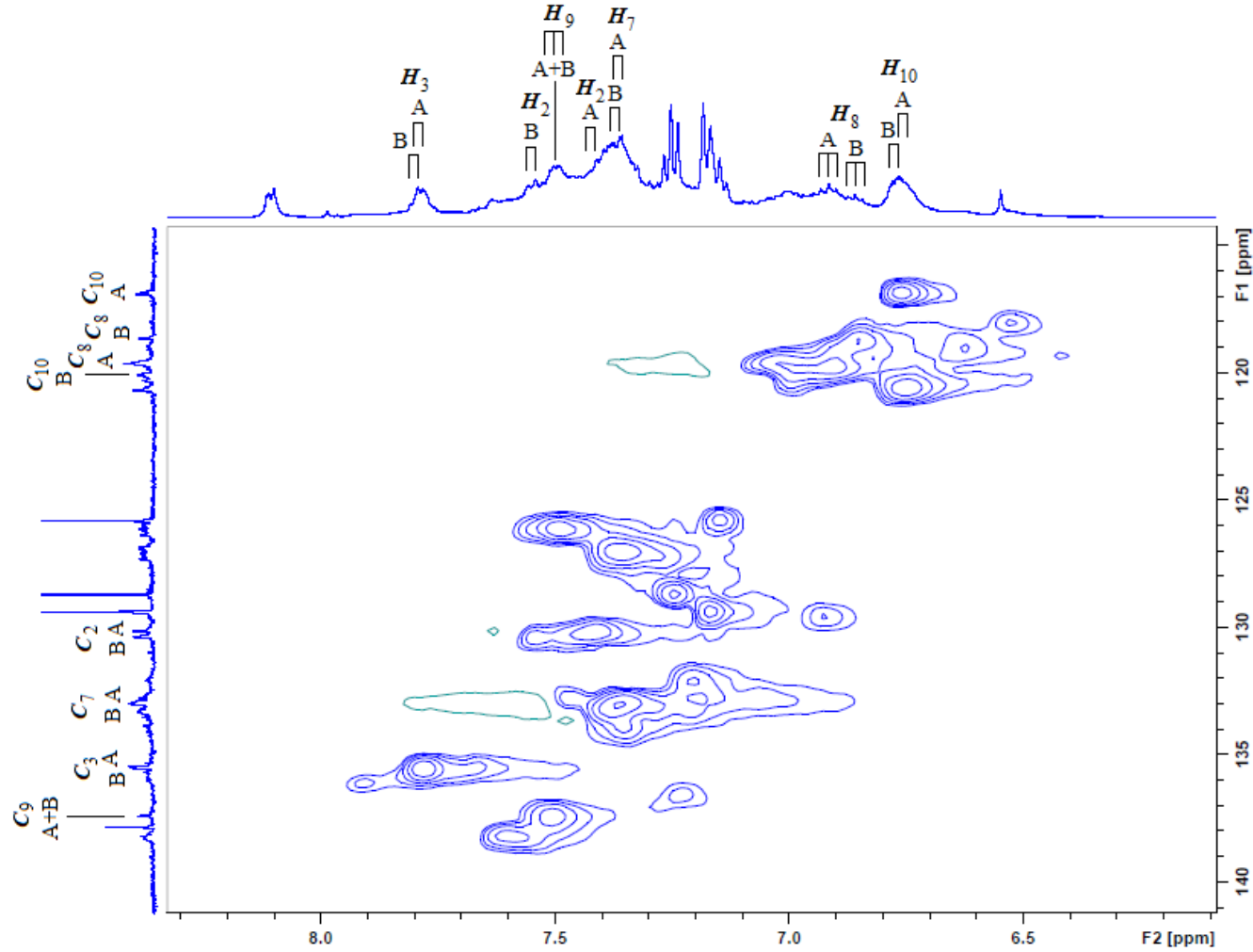
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış HSQC spektrumu



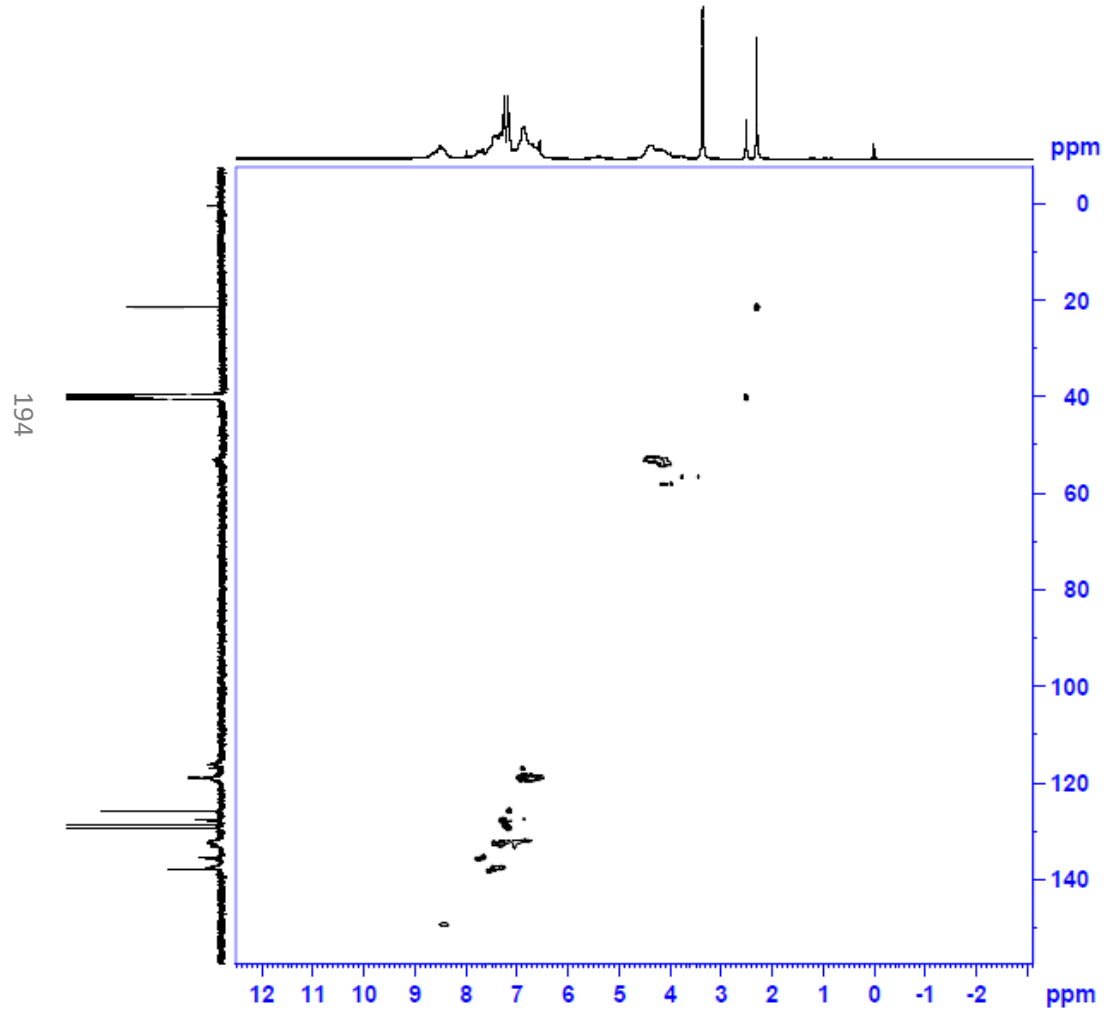
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin açılmış HSQC spektrumu



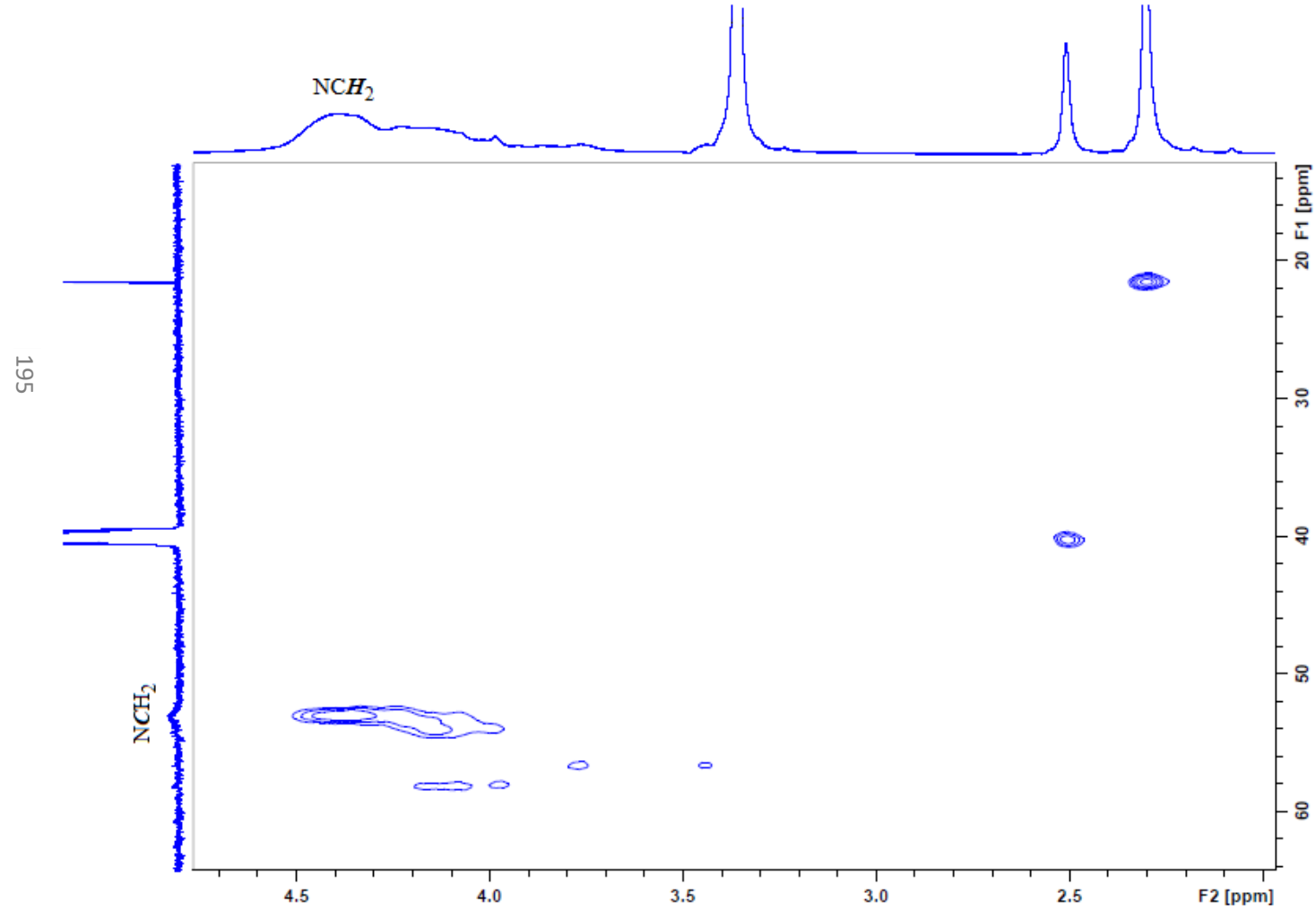
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın HSQC spektrumu



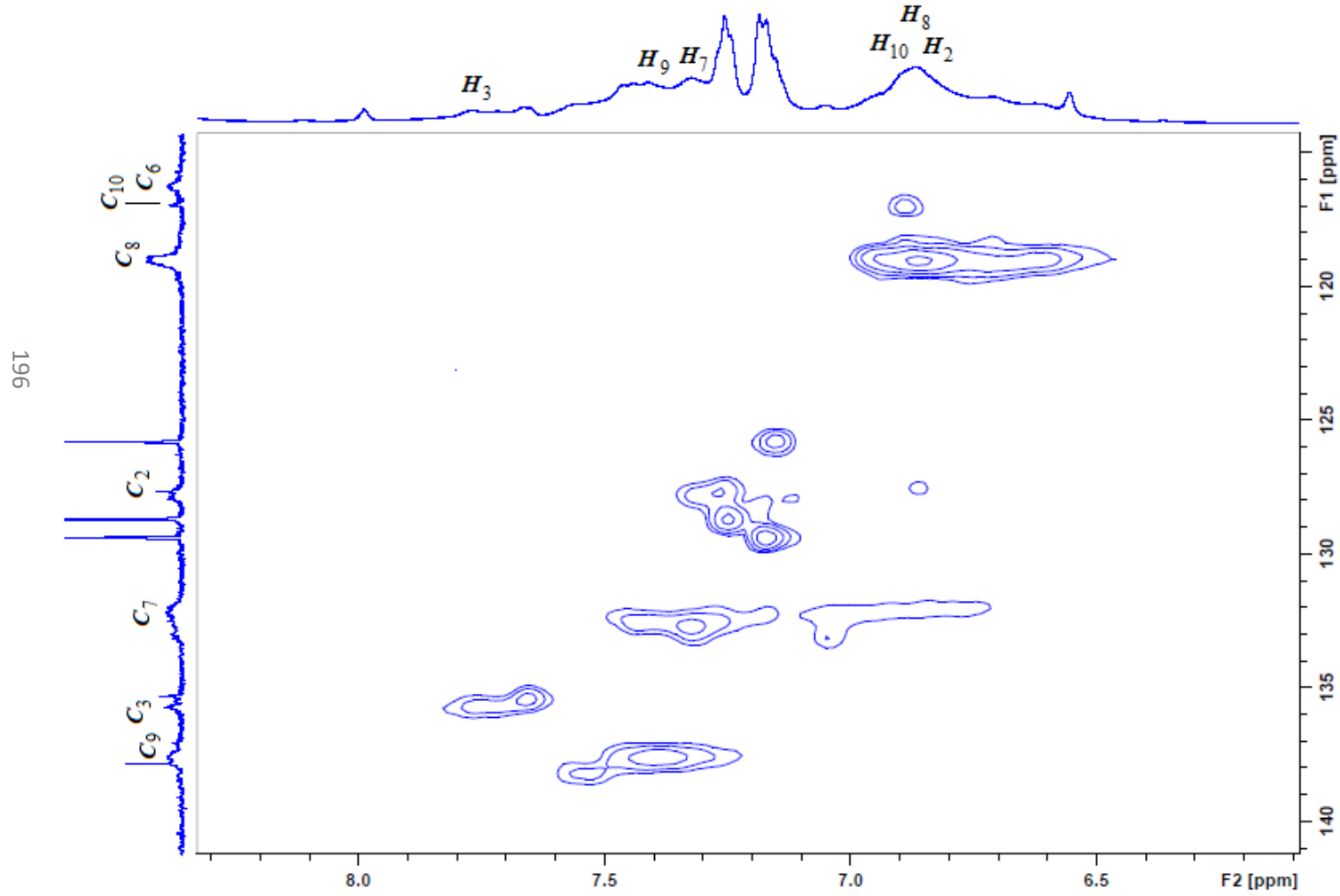
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



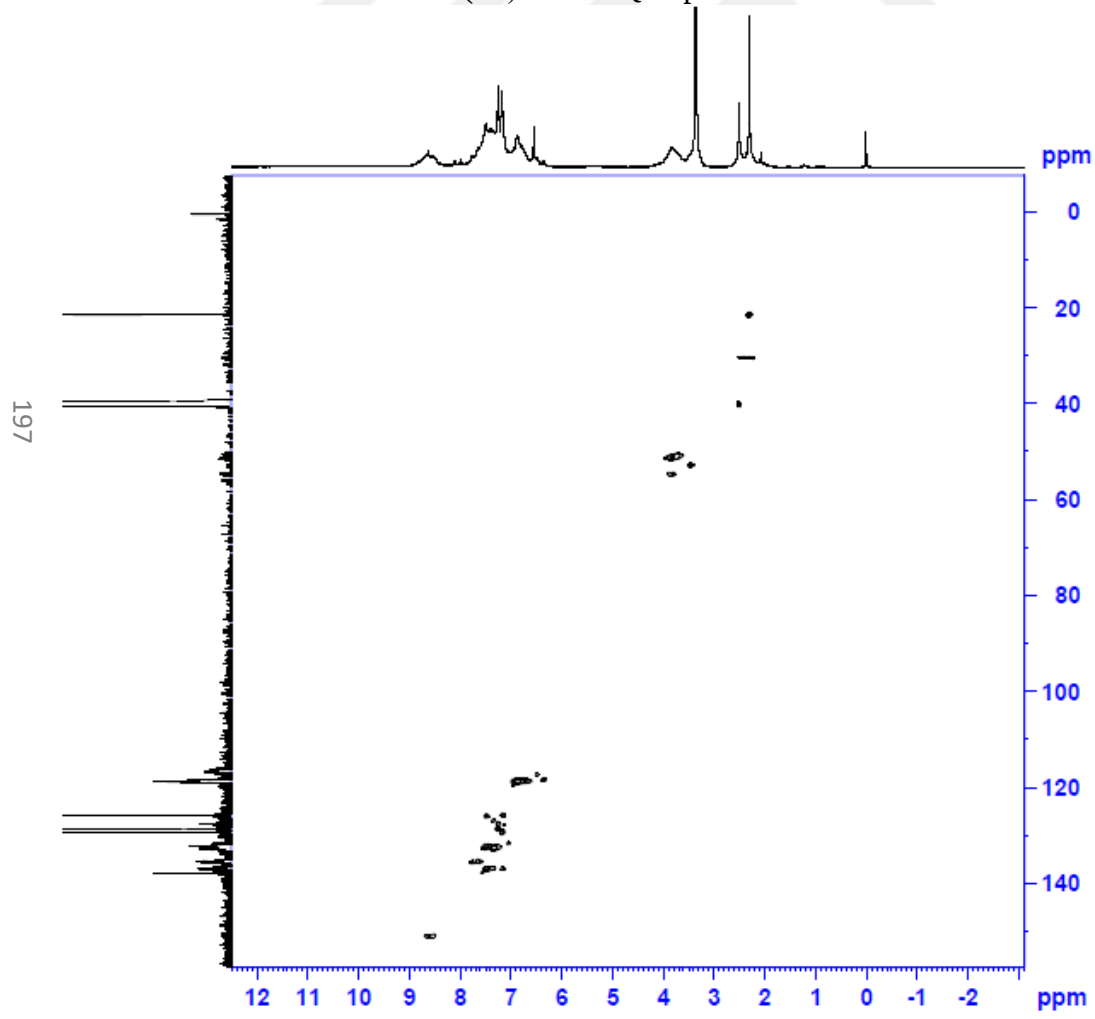
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



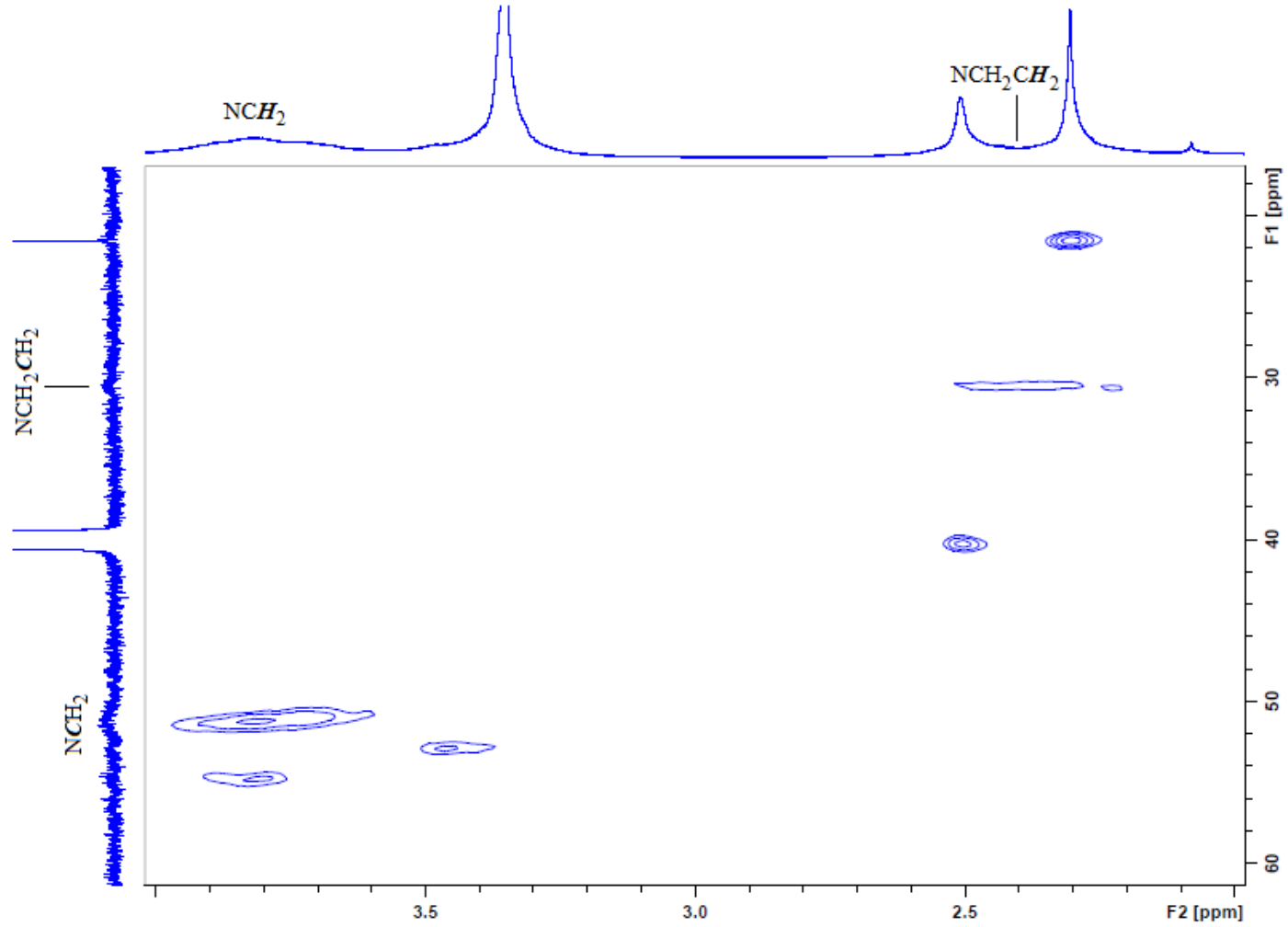
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin HSQC spektrumu



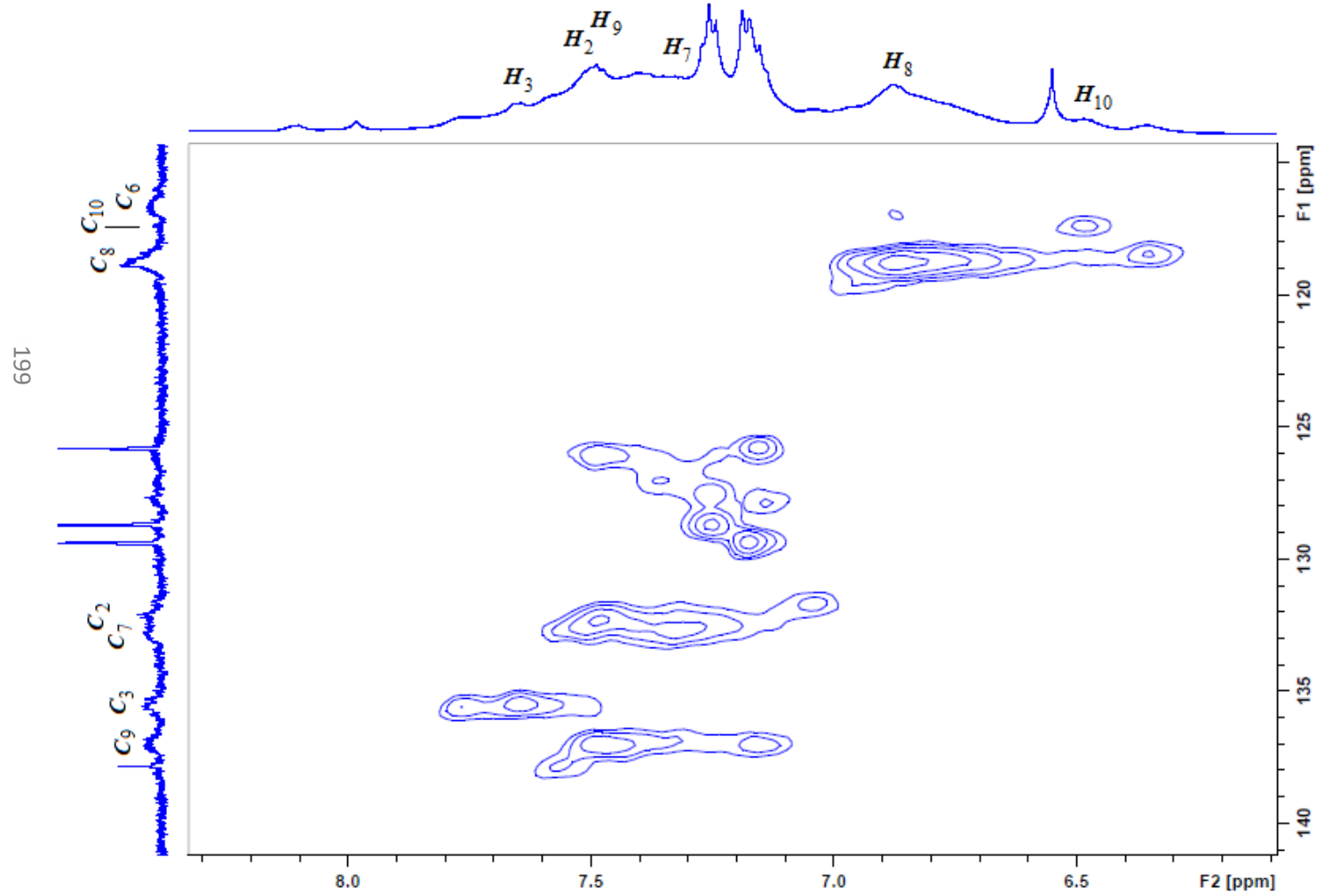
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



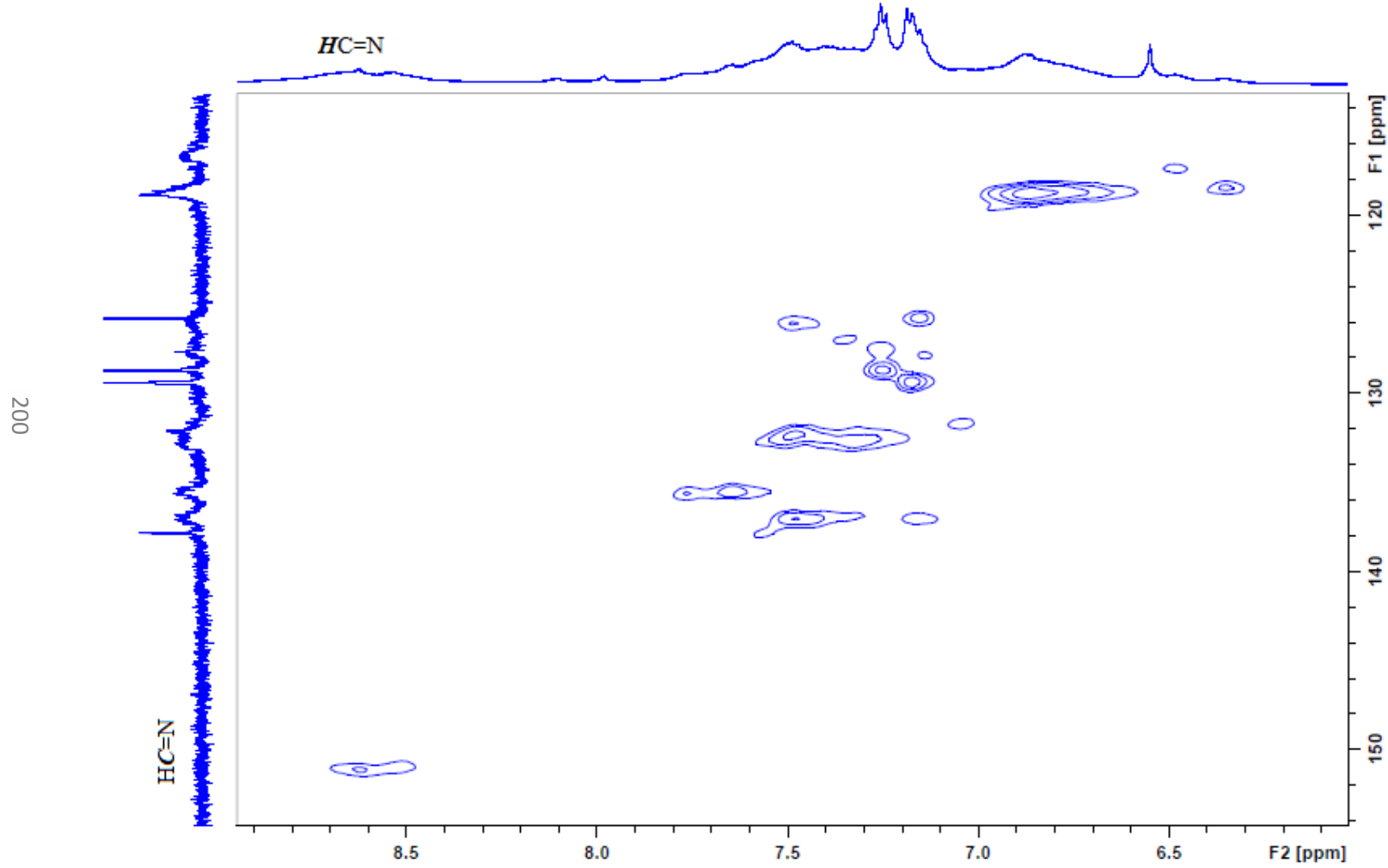
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



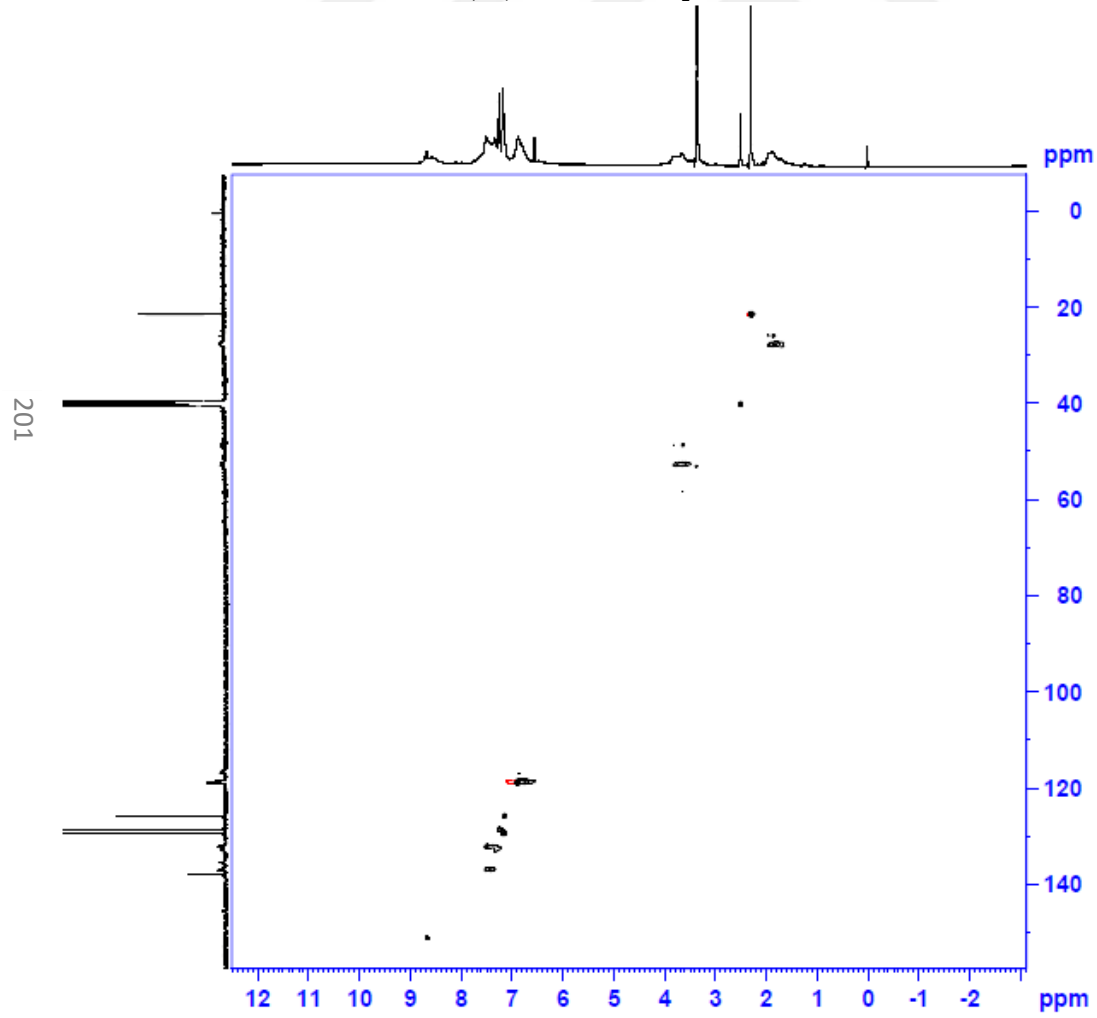
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin açılmış HSQC spektrumu



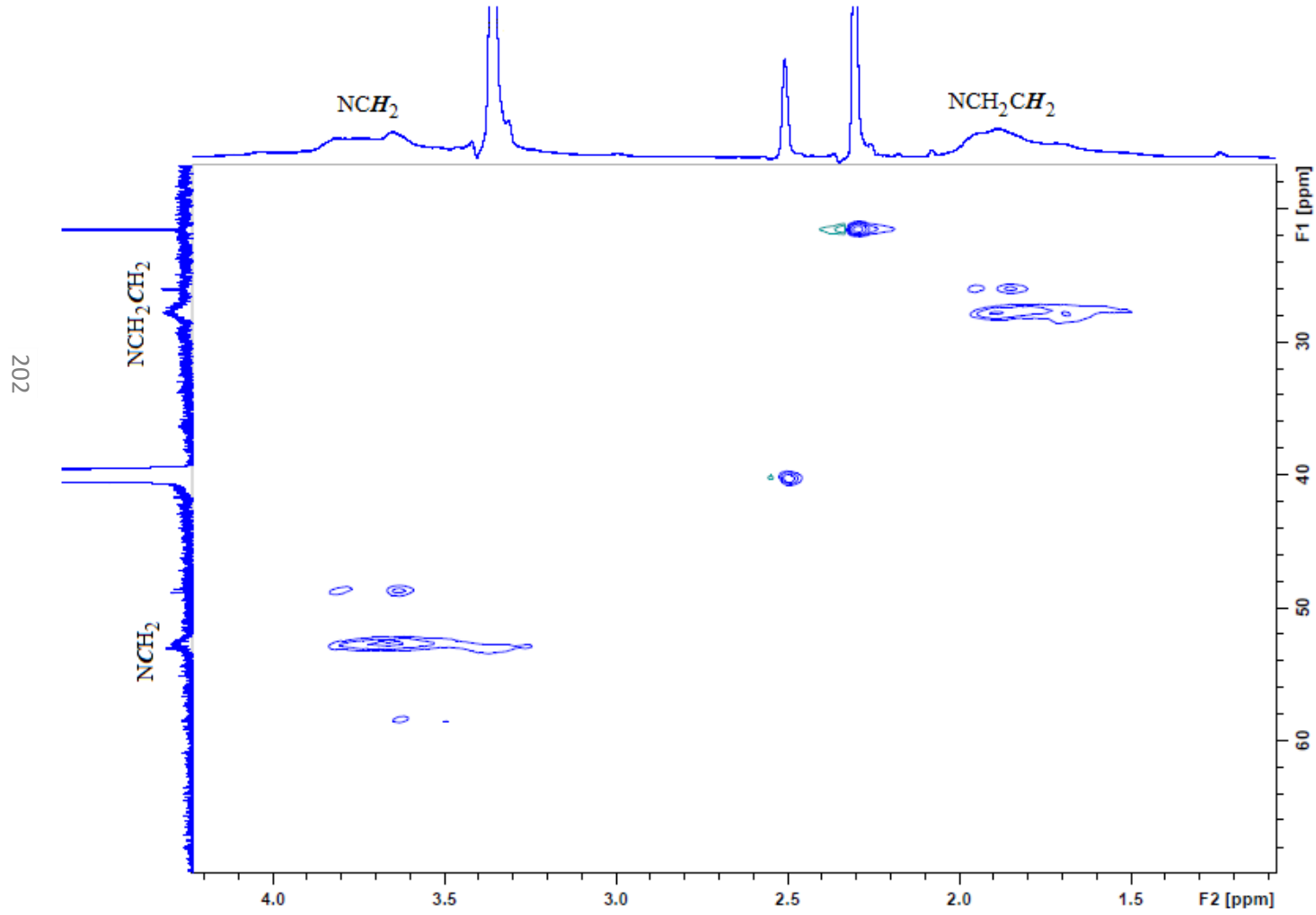
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin HSQC spektrumu



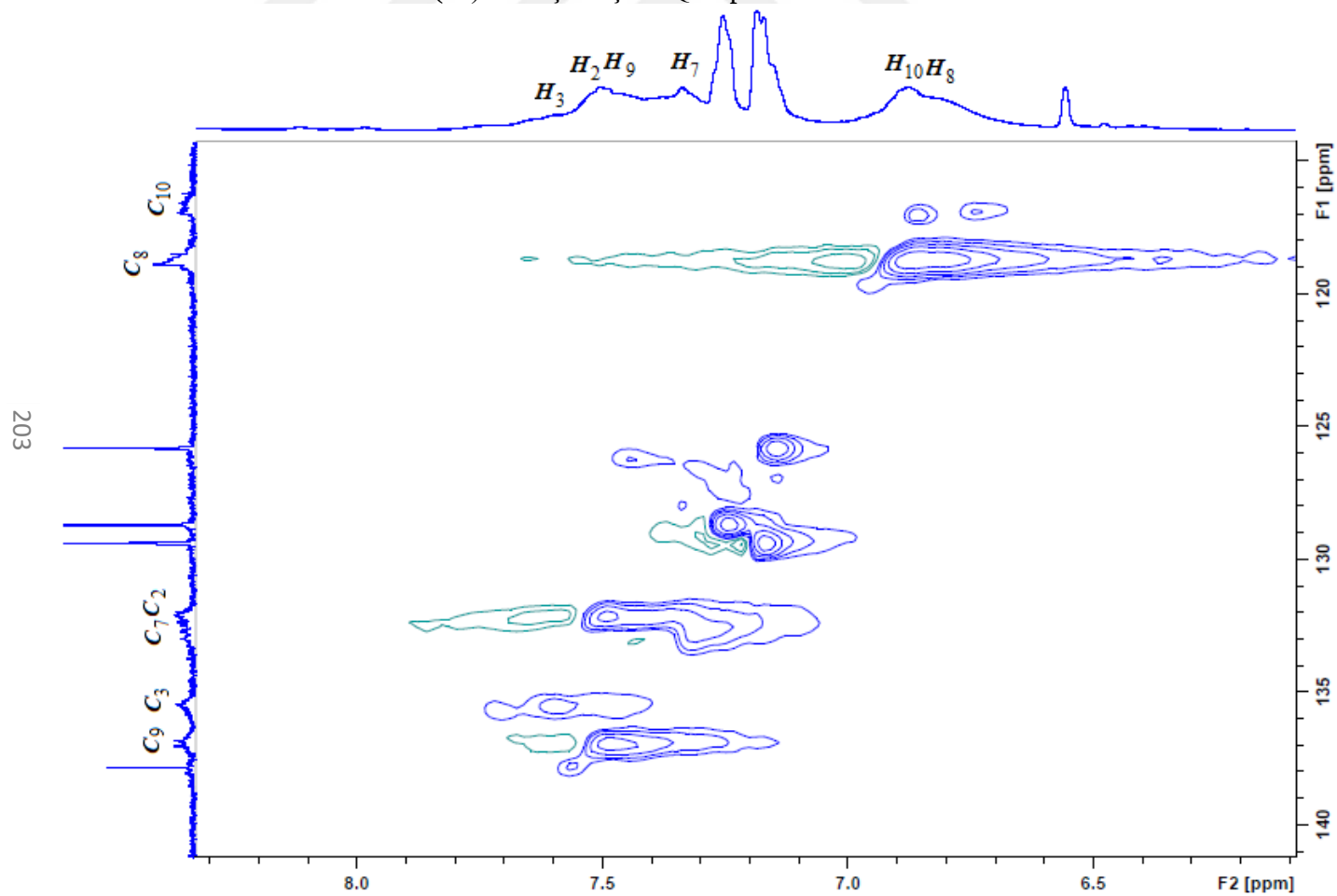
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin açılmış HSQC spektrumu



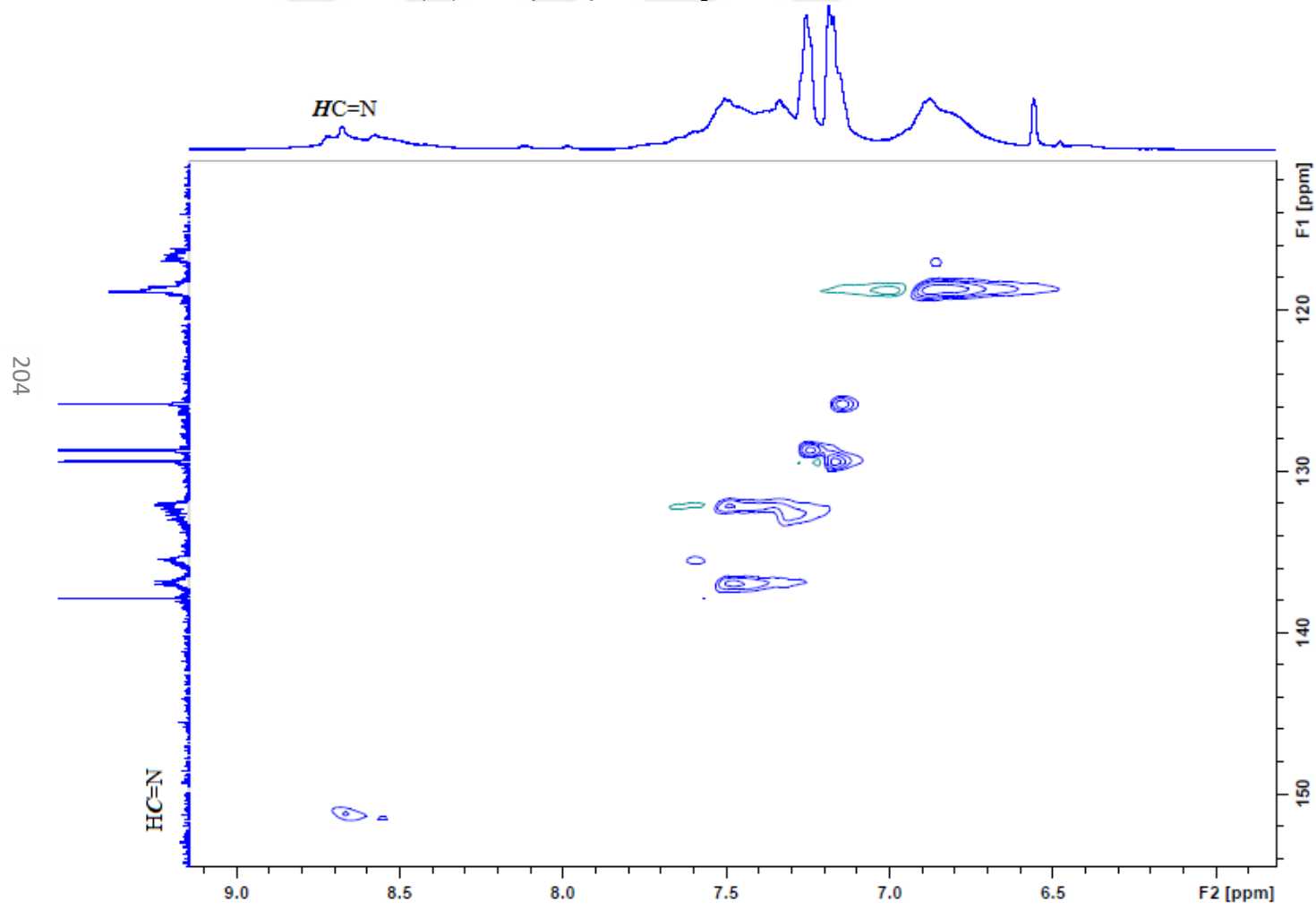
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin açılmış HSQC spektrumu



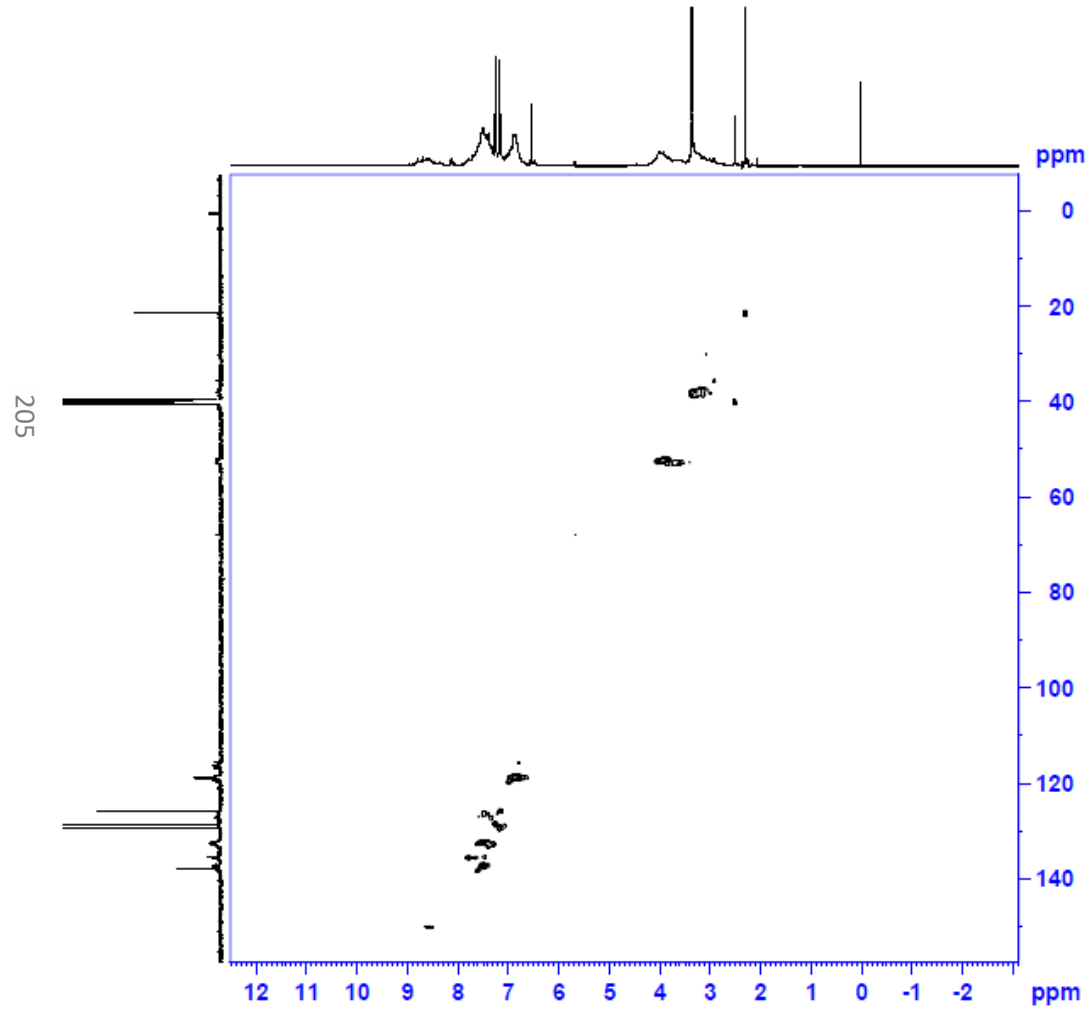
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (3c)'nin açılmış HSQC spektrumu



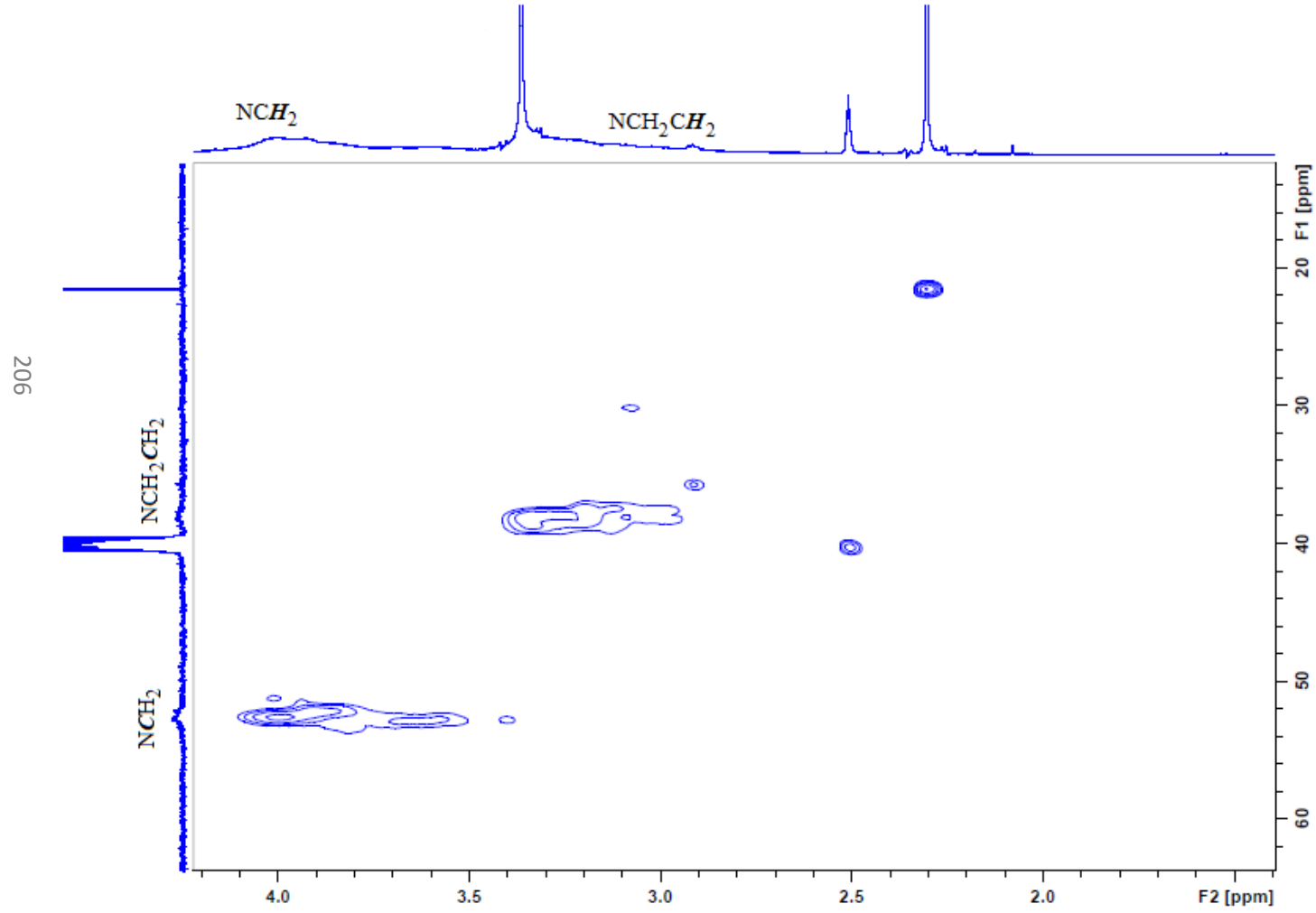
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin HSQC spektrumu



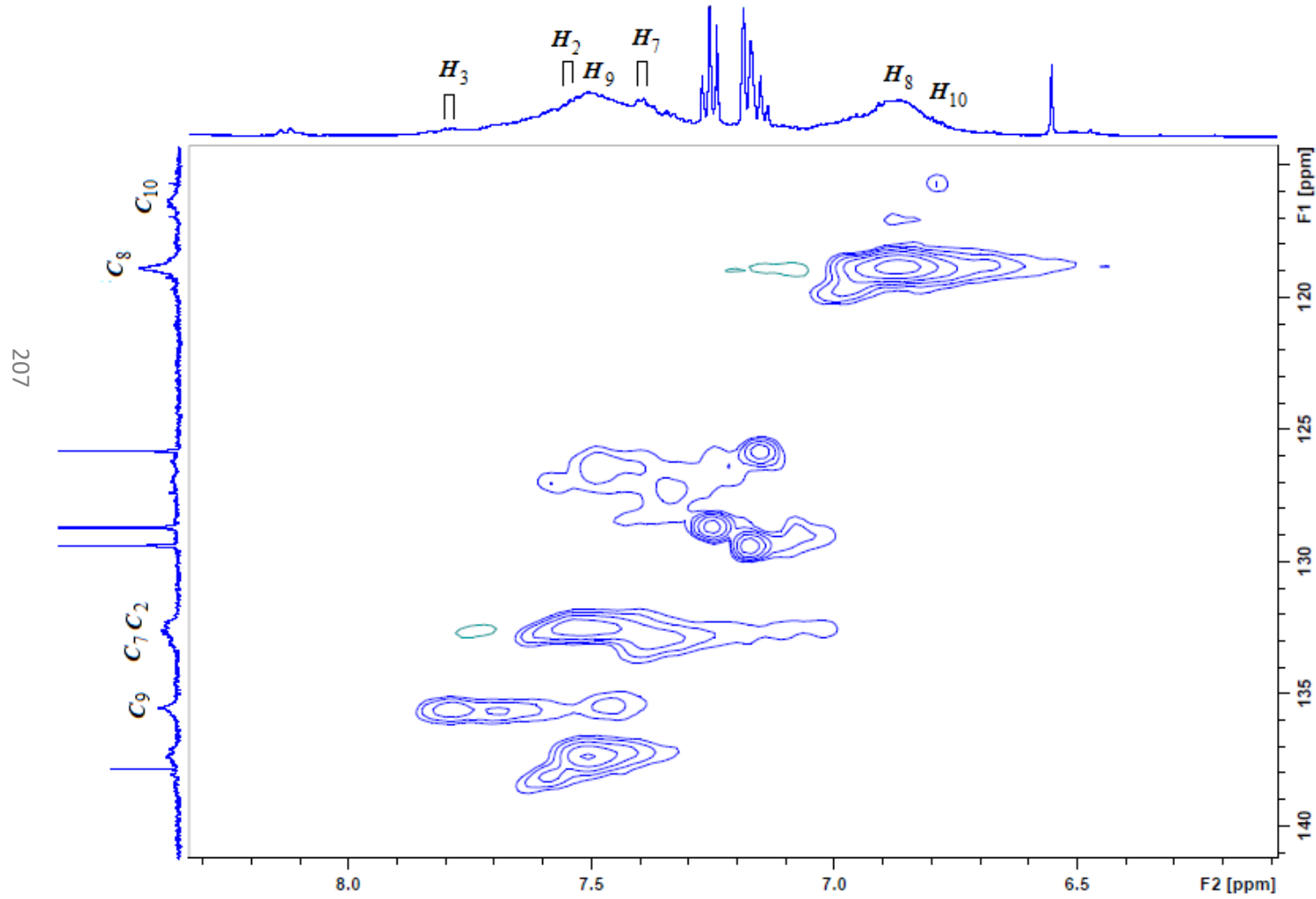
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış HSQC spektrumu



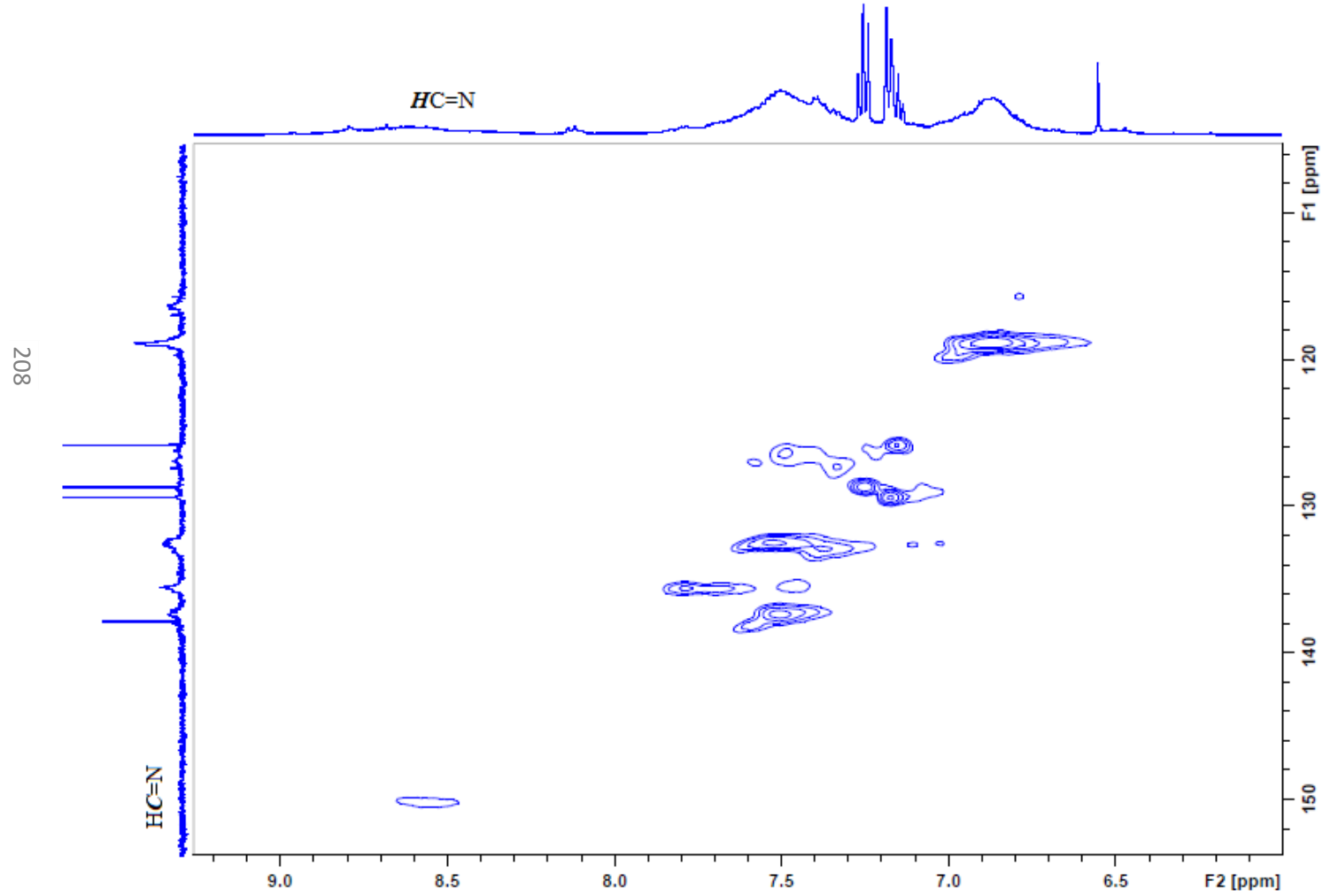
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış HSQC spektrumu



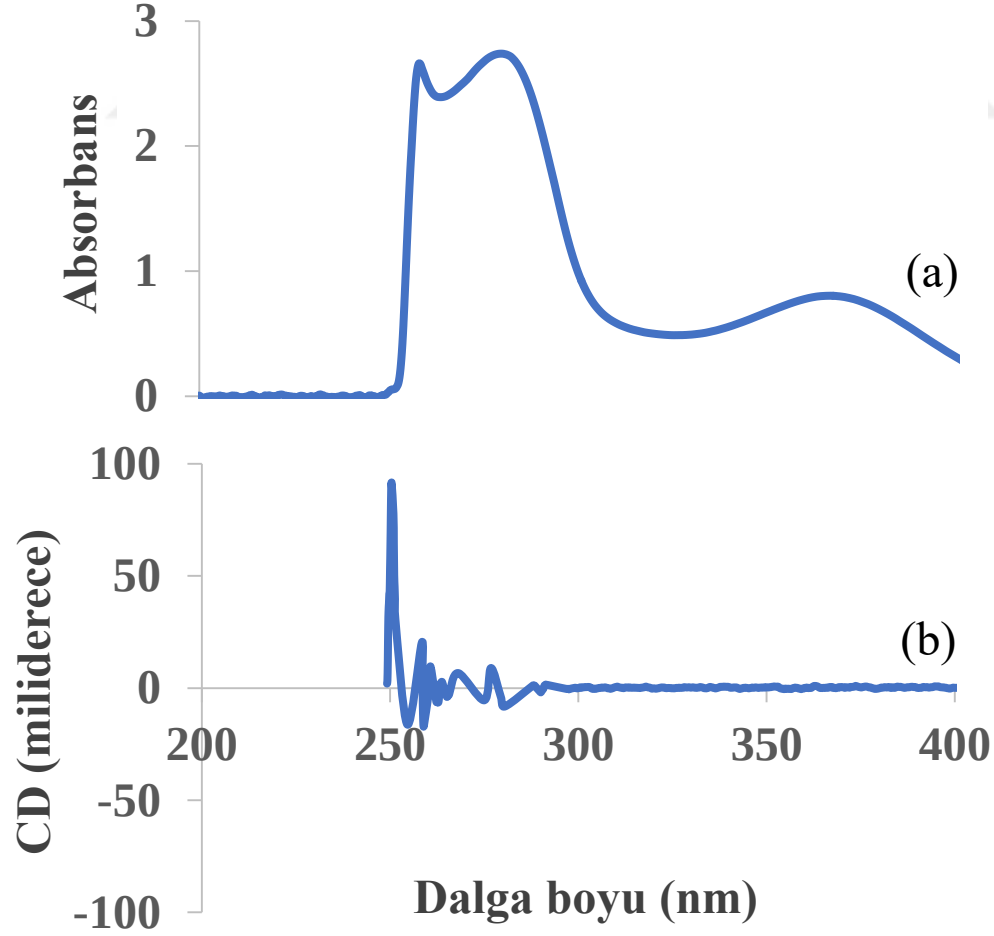
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin açılmış HSQC spektrumu



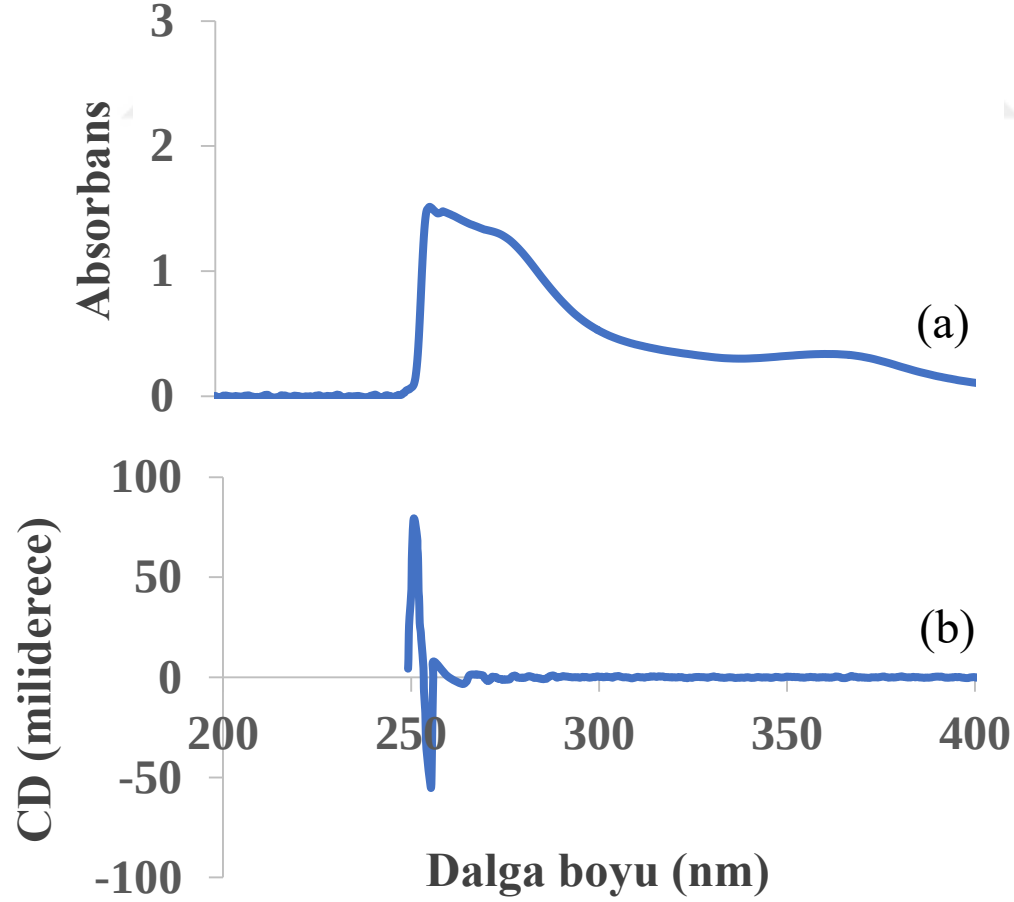
EK 7 UV ve CD Spektrumları

Dinükleer makrosiklik boronat (**2a**)'nın (a) UV ve (b) CD spektrumu



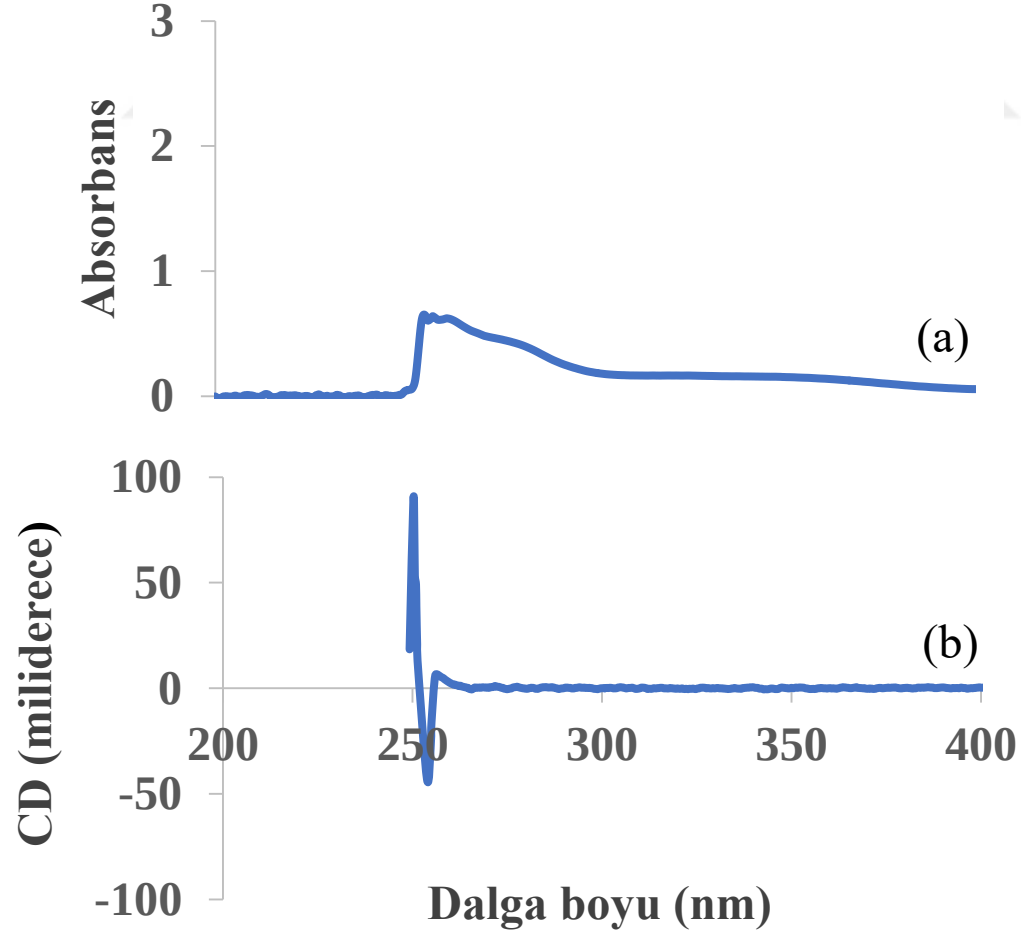
EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2b**)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu



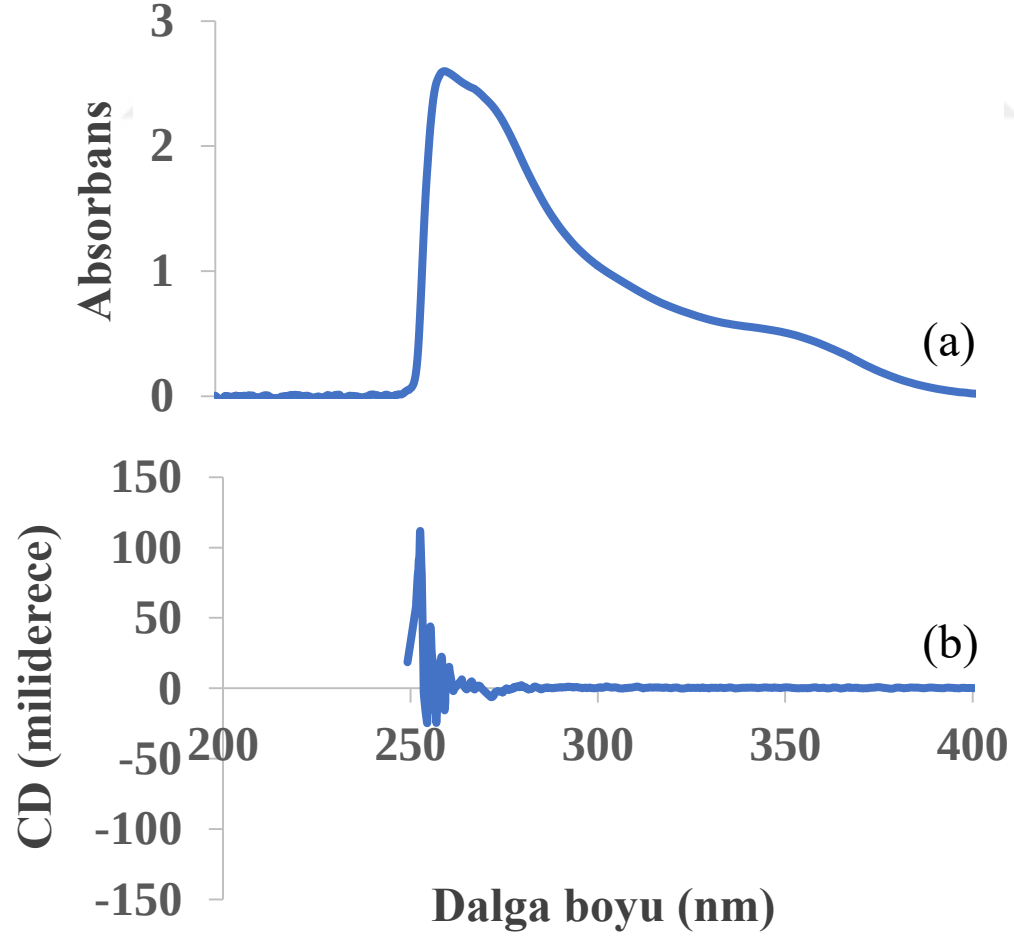
EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Dinükleer makrosiklik boronat (2c)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu



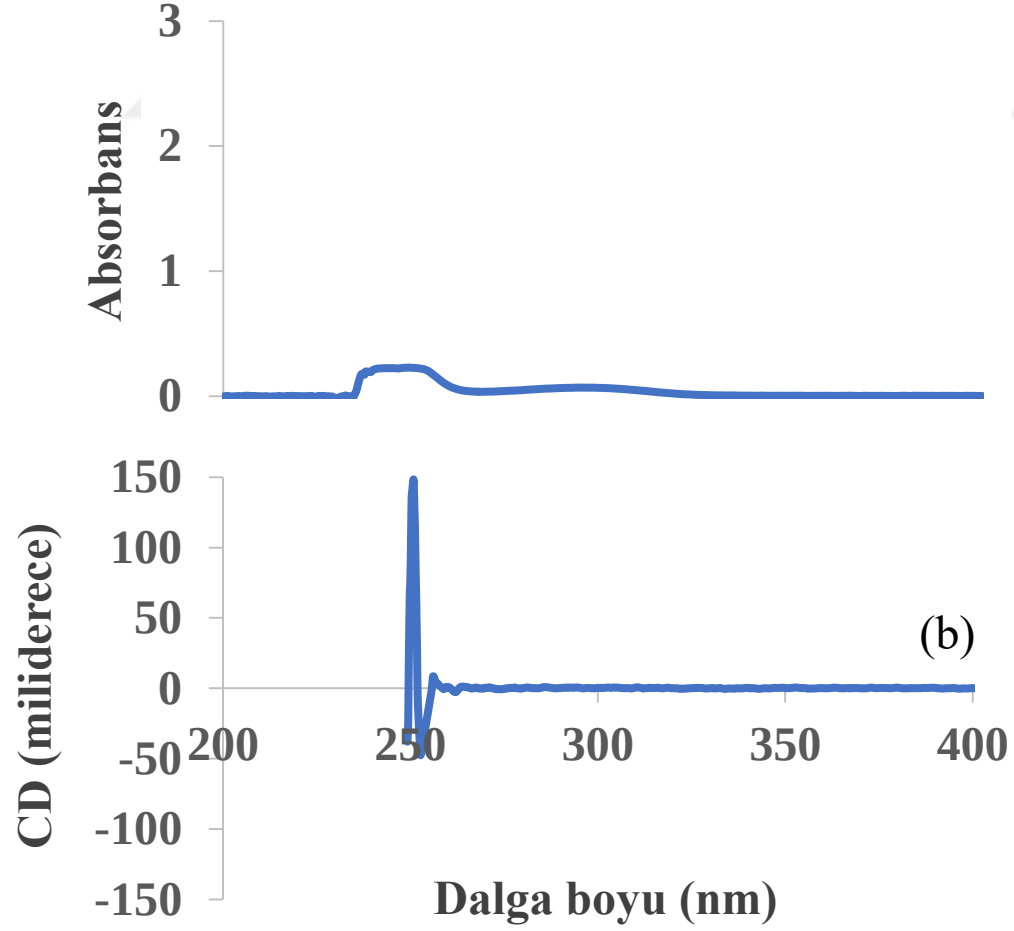
EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Dinökleer makrosiklik boronat (**2d**)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu



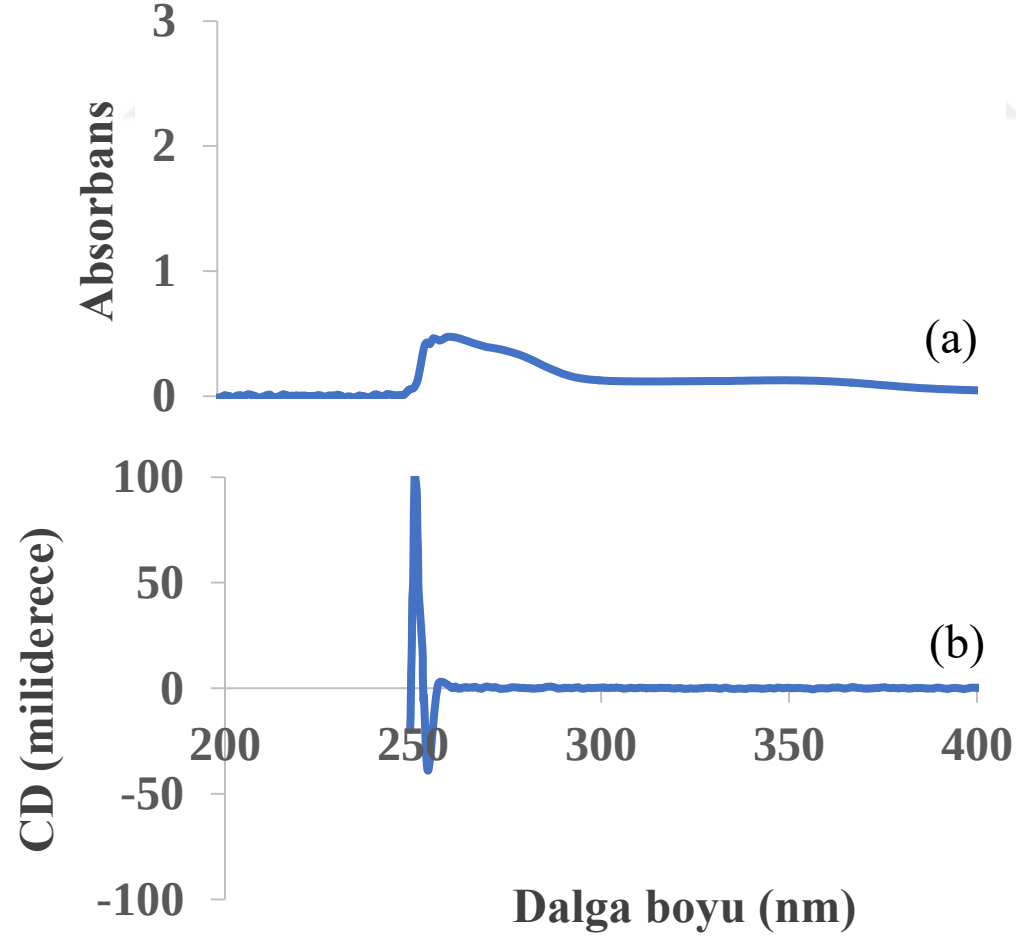
EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3a**)'nın (a) UV ve (b) CD spektrumu



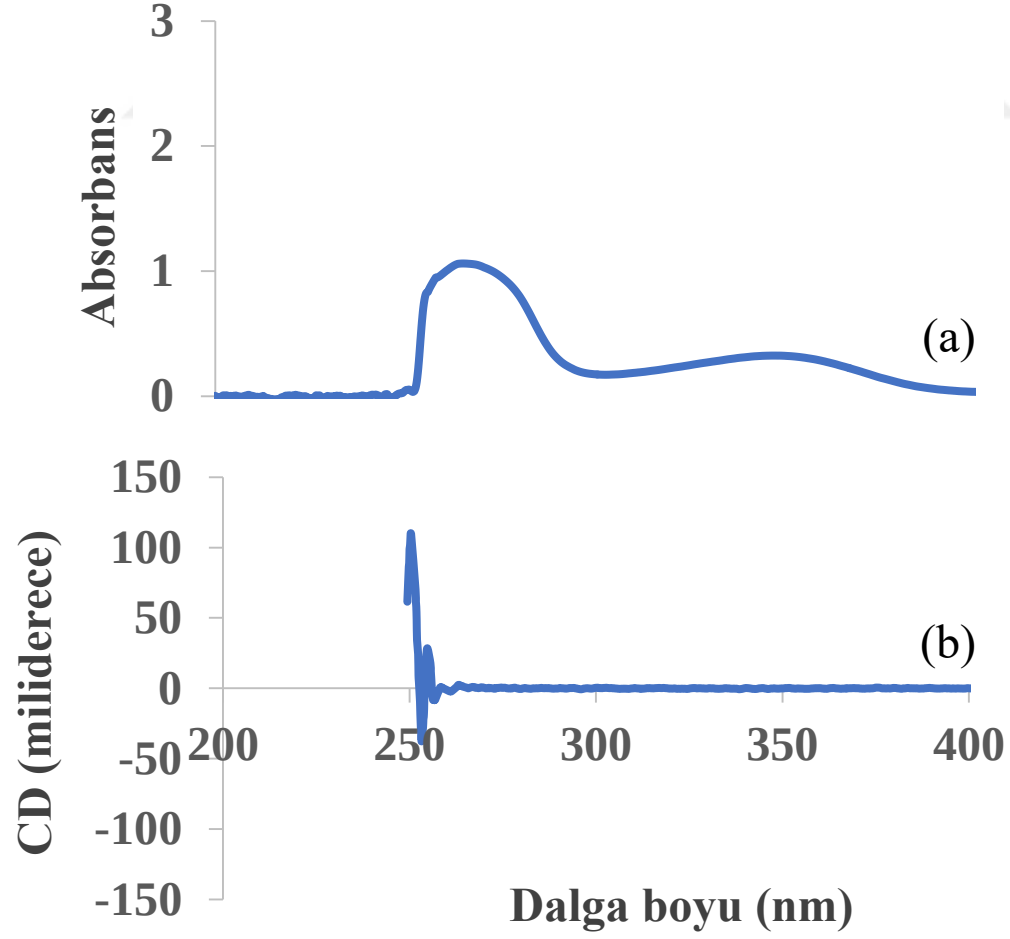
EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3b**)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu



EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3c**)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu



EK 7 UV ve CD Spektrumları (devam)

Trinükleer makrosiklik boronat (**3d**)'nin (a) UV ve (b) CD spektrumu

