

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HETERO HALKALAR İÇEREN Dİ- VE TRİ- NÜKLEER BOR-SALEN
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL VE KİRAL ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ VE DNA İLE ETKİLEŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bengisu ÖZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HETERO HALKALAR İÇEREN Dİ- VE TRİ- NÜKLEER BOR-SALEN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL VE KİRAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE DNA İLE ETKİLEŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bengisu ÖZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Tez kapsamında 2 eşdeğer stereojenik bor merkezi içeren bir seri dibenzofuranil gruplu dinükleer (**2aI-2cI**) ve trinükleer (**3aI-3dI**) ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (**2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aII-3dII**) yeni bor-salen kompleksleri hazırlandı. SalenH₂ ligandları (**1a-1d**), salisilaldehit'in sırası ile 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan, 1,4-diaminobütan ve 2-hidroksi-1,3-diaminopropan ile kuru MeOH'deki kondenzasyon tepkimelerinden sentezlendi. Dinükleer bor kompleksleri (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**), bu komplekslere karşılık gelen SalenH₂ ligandları (**1a-1c**)'nin toluende dibenzofuran/tiyofen-4-boronik asit ile tepkimelerinden elde edildi. Trinükleer bor kompleksleri (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**), SalenH₂ ligandları (**1a-1d**)'nin asetonitrilde borik asit ile etkileştirilmesinden oluşan dinükleer bor-salen komplekslerinin izole edilmeden dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit ile tepkimelerinden elde edildi. Yedi-, sekiz- ve dokuz-üyel hetero halkalı boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve boroksin grubuna [(B-O-B)-(O₂BPh)] sahip trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen komplekslerinin NMR spektrumlarından komplekslerin sadece bir stereoizomer içerdiği, CD spektrumlarından ise enantiyomerlerden sadece birine sahip olduğu belirlendi. Bor-salen kompleksleri (**2aI-2cI**, **2aII**, **2bII**, **3aI-3dI** ve **3aII-3dII**)'nin DNA ile etkileşim çalışmaları, jel elektroforez ve UV titrasyon yöntemleri ile incelendi. Buna göre, dinükleer salen-bor komplekslerinin DNA'ya hasar vermediği ancak DNA'nın jel içerisinde çökmesine sebep olduğu gözlemlendi. Dibenzofuranil gruplu trinükleer bor-salen kompleksi (**3dI**)'in DNA'yı yüksek konsantrasyonda parçaladığı, diğer trinükleer bor-salen komplekslerinin ise DNA'ya hasar vermediği görüldü.

Haziran 2024, 254 sayfa

Anahtar Kelimeler: SalenH₂ ligandı, Dinükleer kompleks, Trinükleer kompleks, Plazmid DNA, Bor-salen kompleksi, Dibenzofuran, Dibenzotiyofen

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESES, SPECTRAL AND CHIRAL PROPERTIES, AND DNA INTERACTIONS OF DI- AND TRI-NUCLEAR BORON-SALEN COMPLEXES CONTAINING HETEROCYCLES

Bengisu ÖZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the scope of the thesis, a series of new boron-salen complexes containing 2 equivalent stereogenic boron centers, dinuclear (**2aI-2cI**) and trinuclear (**3aI-3dI**) with dibenzofuranyl groups and dinuclear (**2aII** and **2bII**) and trinuclear (**3aII-3dII**) with dibenzothiophenyl groups, were prepared. SalenH₂ ligands (**1a-1d**) were synthesized from the condensation reactions of salicylaldehyde with 1,2-diaminoethane, 1,3-diaminopropane, 1,4-diaminobutane and 2-hydroxy-1,3-diaminopropane, respectively, in dry MeOH. Dinuclear boron complexes (**2aI-2cI**, **2aII** and **2bII**) were obtained from the reactions of the SalenH₂ ligands (**1a-1c**) correspond to these complexes with dibenzofuran-/dibenzothiophene-4-boronic acid in toluene. The reaction of dinuclear boron complexes involving interaction between SalenH₂ ligands (**1a-1d**) with boric acid in acetonitrile with dibenzofuran-/dibenzothiophene-4-boronic acid, without isolation, resulted in the synthesis of trinuclear boron-salen complexes. It was determined from the NMR spectra of dinuclear boron-salen complexes with boraxane group (RB-O-BR) (**2aI-2cI**, **2aII** and **2bII**) and trinuclear boron-salen complexes with boroxine group [B-O-B)-(O₂BPh)] (**3aI-3dI** and **3aII-3dII**) containing seven-, eight- and nine-membered heterocyclic rings had only one stereoisomer, and from the CD spectra it was determined that they had only one of the enantiomers. The gel electrophoresis and UV titration methods were employed to examine interactions between DNA and boron-salen complexes (**2aI-2cI**, **2aII**, **2bII**, **3aI-3dI** and **3aII-3dII**). Accordingly, it was observed that dinuclear salen-boron complexes did not damage DNA but caused DNA to precipitate in the gel. At high concentration, the trinuclear boron-salen complex with a dibenzofuranyl group (**3dI**) damaged DNA, while other trinuclear boron-salen complexes caused no damage to DNA.

June 2024, 254 pages

Key Words: SalenH₂ ligand, Dinuclear complex, Trinuclear complex, Plasmid DNA, Boron-salen complex, Dibenzofuran, Dibenzothiophen

TEŞEKKÜR

Bu konuyu Yüksek Lisans tezi olarak öneren ve çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen ve bilgisini esirgemeyen Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK (Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenen bor-salen komplekslerinin ^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, komplekslerin CD spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Bünyemin COŞUT'a, komplekslerin FT-IR spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin AKBAŞ'a, komplekslerin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Burak ÇOBAN'a ve Doç. Dr. Sayın Ufuk YILDIZ'a, her daim sorularımı sabırla yanıtlayan ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Arş. Gör. Syın Reşit CEMALOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte beni her koşulda destekleyen sevgili aileme, tüm arkadaşlarıma, özellikle bu serüvene beraber atıldığım kıymetli dostum Arş. Gör. Buse ÇAM GÜNDOĞAR'a ve sevgili yol arkadaşım Furkan AYIRT'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı ile beni destekleyen TÜBİTAK BİDEB'e desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Bengisu ÖZ
Ankara, Haziran 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ..	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETİ.....	5
2.1 Boronik Asitler ve Özellikleri	5
2.2 Schiff Bazları	8
2.3 SalenH ₂ Ligandları.....	9
2.4 Bor-Salen Kompleksleri.....	10
2.5 Boronat-İmin Kompleksleri	11
2.6 Stereojenik Boronat-İmin Kompleksleri ve Dairesel Dikroizm (CD)	13
2.7 Bor Komplekslerinin Uygulama Alanları.....	15
2.8 Furanil, Tiyofenil, Benzofuranil ve Benzotiyofenil Gruplarını İçeren İlaçlar ..	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	25
3.1 Materyal.....	25
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler.....	25
3.1.2 Kullanılan cihazlar.....	26
3.2 Yöntem	26
3.2.1 SalenH ₂ ligandları (1a-1d)'nin sentez yöntemi	26
3.2.2 Boraksan grubuna sahip dibenzofuranil (2aI-2cI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu dinükleer bor-salen komplekslerinin sentez yöntemi ..	28
3.2.3 Boroksin grubuna sahip dibenzofuranil (3aI-3dI) ve dibenzotiyofenil (3aII-3dII) gruplu trinükleer bor-salen komplekslerinin sentezi.....	30
3.2.4 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin karakterizasyonu	33
3.2.5 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin CD spektrumları.....	33

3.2.6 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimi	33
3.2.6.1 Agaroz jel elektroforez yöntemi.....	34
3.2.6.2 UV titrasyon yöntemi.....	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	36
4.1 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin Sentezi	36
4.2 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin Sterojenik Özellikleri.....	37
4.3 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin Kütle Spektrumu.....	40
4.4 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin IR Spektrumu	41
4.5 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin ¹³ C NMR Spektrumu.....	43
4.6 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin ¹ H NMR Spektrumu.....	48
4.7 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin CD Spektrumu	52
4.8 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin DNA ile Etkileşimi.....	53
4.8.1 Agaroz jel elektroforez yöntemi.....	53
4.8.2 UV titrasyon yöntemi.....	56
5. SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	243

KISALTMALAR DİZİNİ

BNCT	Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy)
CD	Dairesel dikroizm (circular dichroism)
CH ₃ CN	Asetonitril
<i>d</i> ₆ -DMSO	Dötero dimetil sülfoksit
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
e.n	Erime Noktası
ESI-MS	Elektrospray İyonizasyon Kütle Spektroskopisi
EtBr	Etidyum Bromür
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FT IR	Fourier Dönüşüm Infrared Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Kimyasal Kayma Korelasyonu
KOH	Potasyum Hidroksit
MeOH	Metil alkol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım
UV-vis	Mor ötesi (Ultra Violet)-visible

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Sulu çözeltilerde boronik asitin iyonizasyon dengesi (a) Lewis asidi olarak boronik Asit (b) Brønsted-Lowry asidi olarak boronik asit	2
Şekil 1.2 Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı	3
Şekil 2.1 Organobor bileşiklerinin yapısı	5
Şekil 2.2 (a) Bortezomib, (b) İksazomib, (c) Vaborbaktam ve (d) β -laktamaz inhibitörü	7
Şekil 2.3 Schiff bazlarının genel sentezi	9
Şekil 2.4. (a) SalenH ₂ ligandlarının ve (b) salenH ₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği bimetalik komplekslerin yapısı	10
Şekil 2.5 Literatürde mevcut olan bor-salen komplekslerinin yapısı.....	11
Şekil 2.6 Literatürde mevcut olan boronat-imin komplekslerinin yapısı.....	12
Şekil 2.7 Schiff bazı ligandları ve arilboronik asitlerden elde edilen stereojenik bor atomlu komplekslerin yapısı.....	14
Şekil 2.8 Dinükleer ve trinükleer bor-salen komplekslerinin yapısı.....	14
Şekil 2.9 (a) Furan, (b) tiyofen, (c) benzofuran, (d) benzotiyofen, (e) dibenzofuran ve (f) dibenzotiyofen yapıları	16
Şekil 2.10 Biyolojik aktivite gösteren doğal ve sentetik dibenzofuran ve dibenzotiyofen türevleri.....	24
Şekil 4.1 Dinükleer (2aI-2cI ve 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin zwitter iyon yapısı.....	37
Şekil 4.2 Dinükleer bor-salen kompleksleri (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) için muhtemel stereoizomerler	39
Şekil 4.3 Trinükleer bor-salen kompleksleri (3aI-3dI ve 3aII-3dII) için muhtemel stereoizomerler	39
Şekil 4.4 Bor-salen komplekslerinin ¹³ C NMR spektrumunda gözlenen toluene ait karbon pikleri ve kimyasal kayma değerleri (2aI kompleksinin spektrumunda komplekse ait karbon pikleri spektrumdan silinmiştir)	45
Şekil 4.5 Bor-salen komplekslerinin ¹ H NMR spektrumunda gözlenen toluene ait proton pikleri ve kimyasal kayma değerleri (3aII)	49
Şekil 4.6 DNA'nın Form I-III yapıları	53
Şekil 4.7 Dinükleer salen-bor kompleksleri (2aI-2cI, 2aII ve 2bII)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar	54
Şekil 4.8 Trinükleer salen-bor kompleksleri (3aI-3dI ve 3aII-3dII)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar	54
Şekil 4.9 Çıkış bileşikleri dibenzofuran-4-boronik asit (I) ve dibenzotiyofen-4-boronik asit (II)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar	55

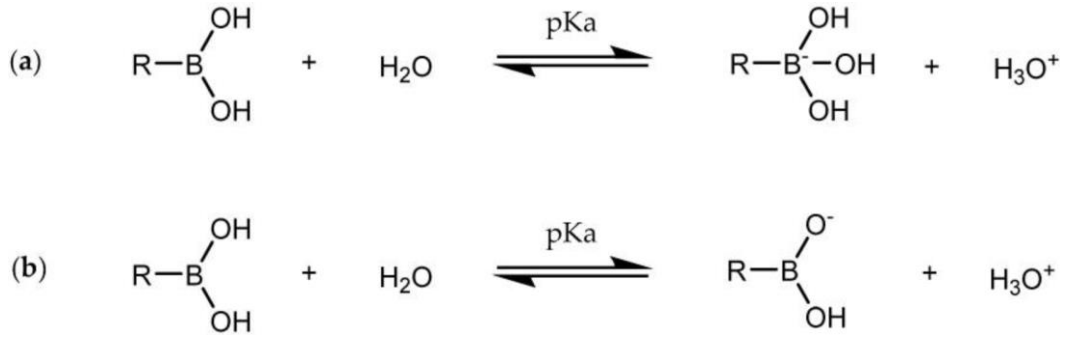
Şekil 4.10 (a) Dibenzofuran-4-boronik asit (I) ve (b) dibenzotiyofen-4-boronik asit (II)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	57
Şekil 4.11 Trinükleer bor-salen kompleksi (3aI)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	57
Şekil 4.12 Trinükleer bor-salen kompleksi (3bI)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	58
Şekil 4.13 Dinükleer bor-salen kompleksi (2bI)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	58
Şekil 4.14 Trinükleer bor-salen kompleksi (3aII)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	58
Şekil 4.15 Trinükleer bor-salen kompleksi (3bII)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	59
Şekil 4.16 Dinükleer bor-salen kompleksi (2bII)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı	3
Çizelge 2.1 Furan, benzofuran, tiyofen ve benzotiyofen yapılarını içeren ilaçlar	17
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	25
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar	26
Çizelge 4.1 Dinükleer (2aI-2cI ve 2aII-2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin kütle spektrumu verileri	41
Çizelge 4.2 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) bor-salen komplekslerinin FT-IR spektrumu verileri (ν cm ⁻¹)	42
Çizelge 4.3 Dibenzofuranil (2aI, 2bI ve 2cI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu dinükleer bor komplekslerinin ¹³ C NMR verileri (d ₆ -DMSO, δ ppm)	46
Çizelge 4.4 Dibenzofuranil (3aI, 3bI, 3cI ve 3dI) ve dibenzotiyofenil (3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) gruplu trinükleer bor komplekslerinin ¹³ C NMR verileri (d ₆ -DMSO, δ ppm)	47
Çizelge 4.5 Dibenzofuranil (2aI, 2bI ve 2cI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu dinükleer bor komplekslerinin ¹ H NMR verileri (d ₆ -DMSO; δ ppm; <i>J</i> Hz; t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç:çoklu, y: yayvan pik)	50
Çizelge 4.6 Dibenzofuranil (3aI, 3bI, 3cI ve 3dI) ve dibenzotiyofenil (3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) gruplu trinükleer bor komplekslerinin ¹ H NMR verileri (d ₆ -DMSO; δ ppm; <i>J</i> Hz; t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç:çoklu, y: yayvan pik)	51

1. GİRİŞ

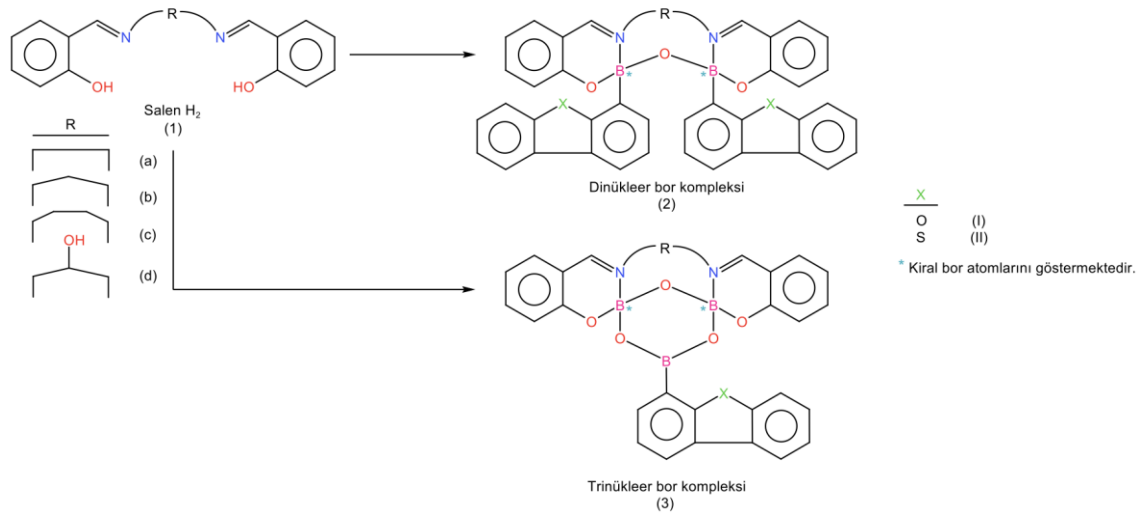
Boronik asitler, ilk kez 1860 yılında Edward Frankland tarafından sentezlenmiş ve yapı taşları ve sentetik ara ürünler olarak kullanılabilir hale getirilmiştir. Bu bileşikler, çok yönlü reaktiviteleri, kararlılıkları ve düşük toksisiteleri nedeniyle sentetik kimyadaki uygulamalara sahiptir. İlaç tasarımı açısından düşünüldüğünde borik asite indirgenmelerinden dolayı boronik asitler, "yeşil bileşikler" olarak bilinmekte ve vücut tarafından atılabilmektedir. Boronik asitler birçok fizikokimyasal ve elektronik özelliklere sahiptir. Ayrıca boronik asitler karboksilik asitlerin biyoizosterleri olarak da kabul edilmektedir (Pereira Silva vd. 2020). Formülü $[(HO)_2BR]$ olan boronik asitler, bir R grubunun ve iki hidroksil grubunun bor atomuna bağlandığı organobor bileşikleridir. R grubu; alkil, alkenil, alkinil veya aril grubu olabilir. R grubu aril grubu olduğunda boronik asitler aril boronik asitler olarak adlandırılmaktadır. Sadece altı değerlik elektronu olan ve dolayısıyla iki elektron eksikliği bulunan sp^2 -hibritleşmesi yapan bor atomu, boş bir p orbitaline sahiptir (Hall 2005). Bu nedenle boronik asitler Lewis asitleri olarak kabul edilmektedir (Şekil 1.1). Boronik asitler 4 ile 10 arasında değişen pKa değerlerine sahiptir. Bu değerler, boronik asit türevlerindeki substitüentin türüne bağlı olarak değişmektedir. Genellikle aril boronik asitler, alkil boronik asitlerden daha asidiktir. Bir aril boronik asite bağlanan elektron çekici bir grup pKa değerini azaltırken, elektron verici grup pKa değerini artırmaktadır (Ebdrup vd. 2005). Sentetik tıbbi kimya alanında, boronik asitler geniş çapta Suzuki çapraz eşleştirme tepkimelerinde, diol korumada, Diels-Alder tepkimelerinde, amino asitlerin asimetrik sentezinde, aldehitlerin seçici indirgenmesinde, karboksilik asit aktivasyonunda ve organik sentezlerde bir şablon olarak yaygın olarak kullanılan önemli ara ürünlerdir. Potansiyel farmasötik ajanlar olarak boronik asitler enzim inhibitörlerinin geliştirilmesinde, bor nötron yakalama terapisinde (BNCT), geri bildirim kontrollü ilaç taşıyıcı polimerlerde, şeker sensörlerinin geliştirilmesinde ve hücre yüzeyi polisakkaritler için antikör taklitleri olarak kullanılmaktadır (Yang vd. 2003).



Şekil 1.1 Sulu çözeltilerde boronik asitin iyonizasyon dengesi (a) Lewis asidi olarak boronik Asit (b) Brønsted-Lowry asidi olarak boronik asit

Velcade olarak da bilinen bortezomib, 2003 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ve 2004 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk borik asit içeren ilaçtır. Bu ilaç, multipl miyelom tedavisi için kullanılan bir proteazom inhibitörüdür. Borik asitlerin genel olarak istenilen özelliklerine ek olarak ve Velcade'in onaylanmasından bu yana, tıbbi kimyada boronik asitlere olan ilgi yıllar içinde artmış ve ilaç otoriteleri tarafından onaylanan iki ilacın keşfine yol açmıştır. Bunlardan birincisi İksazomib, diğeri de Vaborbactam'dır. İksazomib, sırasıyla 2015 ve 2016 yıllarında FDA ve EMA tarafından onaylanan bir N-dipeptidil borik asittir ve aynı şekilde multipl miyelom tedavisi için kullanılmaktadır. Vaborbactam, 2017 yılında FDA tarafından ve 2018 yılında EMA tarafından onaylanmıştır. Bu borik asit, bir β -laktamaz inhibitörü olup idrar, karın ve akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (Trippier ve McGuigan 2010, Pereira Silva vd. 2020).

Bu tez çalışmaları kapsamında 2 eşdeğer stereojenik bor merkezi içeren dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu bir seri yeni dinükleer (**2aI-2dI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen kompleksi sentezlendi. Bor-salen komplekslerinin genel yapısı Şekil 1.2'de, açık yapısı Çizelge 1.1'de verildi. Bor-salen komplekslerinin yapısı, spektroskopik yöntemler (ESI-MS, FT-IR, bir boyutlu (1D) ^1H ve ^{13}C NMR, ve iki boyutlu (2D) HSQC) yöntemleri ile aydınlatıldı. Bor-salen komplekslerinin stereojenik özellikleri NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile incelendi. Bor-salen komplekslerinin plazmid DNA ile etkileşimleri jel elektroforez yöntemi ile araştırıldı.



Şekil 1.2 Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı

Sınıfı	No	Açık Yapısı	No	Açık yapısı
SalenH ₂	(1a)		(1b)	
	(1c)		(1d)	
	(2aI)		(2bI)	
	(2cI)		(2aII)	
Dinükleer Bor Kompleksleri	(2bII)			
	(2cII)			

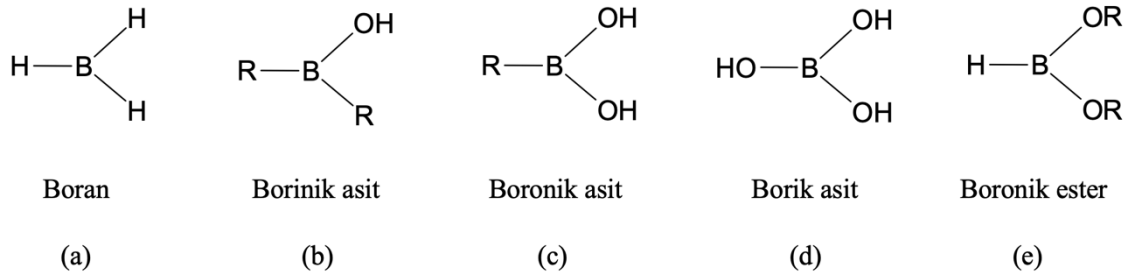
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı (devam)

Trinükleer Bor Kompleksleri	(3aI)		(3bI)	
	(3cI)		(3dI)	
	(3aII)		(3bII)	
	(3cII)		(3dII)	

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETİ

2.1 Boronik Asitler ve Özellikleri

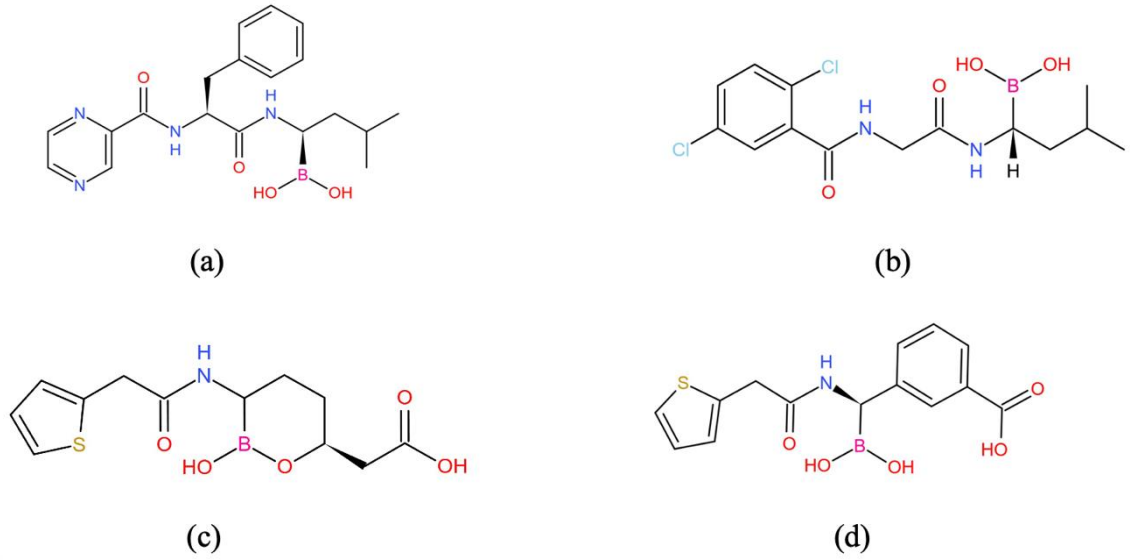
Bor atomları, oksijen atomları ile kuvvetli kovalent bağlar ve azot atomları ile koordine kovalent bağlar oluşturabilmektedir. Bu özellik bor atomu ve/veya atomlarının anorganik ve organik moleküller ile organobor kompleksleri vermesine, bu komplekslerin değişik kimyasal özelliklere sahip olmasına ve supramoleküler kimya (D'Souza vd. 2004), makrosiklik kimya (Barba vd. 2004a), floresanslı materyal (Liu vd. 2004), elektrooptik ve lineer olmayan optik materyaller (Entwistle ve Marder, 2002) ve ilaç sanayii, tarım, biyokimya ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda (Marco-Dufort ve Tibbitt, 2019; Silva vd. 2020) kullanılmasına neden olmaktadır. Birçok organobor bileşiği vardır (Şekil 2.1), ancak boronik asitler [Şekil 2.1 (c)] kimyada en çok çalışılan organobor bileşikleridir (Baker vd. 2009). Genel formülü $[(HO)_2BR]$ ile ifade edilen boronik asitler, karbon bor bağına sahip ve bor atomuna alkil, alkenil, alkinil veya aril (R) ve iki hidroksil grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir (Hall, 2005a). R'nin aril grubu olduğu boronik asitler, bu sınıfın en popüler tipidir ve arilboronik asitler olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.1 Organobor bileşiklerinin yapısı

İlk olarak 1860 yılında Edward Frankland tarafından sentezlenen (Frankland ve Duppa, 1860) ve karboksilik asitlerin biyoizosterleri olarak kabul edilen (Trippier ve McGuigan, 2010) boronik asitler, yapı taşları ve sentetik ara ürünler olarak kullanılmaktadır (Fernandes vd. 2019). Boronik asitlerin sentetik kimyadaki uygulamaları, çok yönlü reaktiviteleri, kararlılıkları ve düşük toksisitelerinin (Cambre ve Sumerlin, 2011) yanı sıra “yeşil bileşik” olan borik aside indirgenmelerinden ve vücut tarafından yok

edilebilmelerinden (Hall, 2005b) kaynaklanmaktadır. Boronik asitler, borlu bileşiklerin uzun süre karınca zehri olarak kullanılması nedeni ile toksik olduklarına inanıldığı için tıp alanındaki araştırmalarda bir kenara bırakılmıştır. Günümüzde ise bu inanış tamamen açıklığa kavuşturulmuş ve bor içeren bileşikler genellikle toksik olmayan bileşikler olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle ilaç geliştirme açısından boronik asitlerin tıp alanında kullanılması son yıllarda istikrarlı bir artış göstermiştir. Hatta Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] ve Kanada Sağlık (Health Canada) tarafından şu ana kadar onaylanmış üç ve klinik deney aşamasında olan iki boronik asit bileşiği bulunmaktadır (Şekil 2.2). Velcade olarak da bilinen bortezomib (Şekil 2.2a), 2003 yılında FDA ve 2004 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk boronik asit içeren ilaçtır. Bu ilaç, beyaz kan hücrelerinden biri olan plazma hücrelerinin kanseri olan multipl miyelomun tedavisinde kullanılan bir proteazom inhibitörüdür (European Medicines Agency, 2024a). Özellikle Velcade'in onayından sonra tıpta boronik asitlere olan ilgi artmış ve bu ilgi ilaç otoriteleri tarafından onaylanan iksazomib (Şekil 2.2b) ve vaborbaktam (Şekil 2.2c) adı ile bilinen iki ilacın daha keşfedilmesine yol açmıştır. 2015 Yılında FDA ve 2016 yılında EMA tarafından onaylanan ve N-dipeptidil boronik asit olan iksazomib, bortezomib gibi multipl miyelom tedavisinde kullanılmaktadır (Shirley, 2016; European Medicines Agency, 2024b, 2024c). Vaborbactam (Şekil 2.2c) ise FDA tarafından 2017'de ve EMA tarafından 2018'de onaylanmıştır. Bir β -laktamaz inhibitörü olan bu halkalı boronik asit idrar, karın ve akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (Tsivkovski ve Lomovskayaa, 2020; European Medicines Agency, 2024d; U.S. Food and Drug Administration, 2024). Çalışılan bir başka bileşik de bugüne kadar bildirilen en iyi C β -laktamaz inhibitörü olan boronik asittir (Şekil 2.2d) (Caselli vd. 2018). Bu bileşiğin immünosupresif hastalarda birçok hastane enfeksiyonundan sorumlu olan çok dirençli Gram negatif bakteri *Pseudomonas aeruginosa* tarafından biyofilm oluşumunun bir inhibitörü olarak ilginç bir uygulaması ortaya çıkarılmıştır (Peppoloni vd. 2020). Boronik asit içeren ilaçların (Şekil 2.2a-c) onaylanmasının ardından son yıllarda farklı boronik asit türevleri için birçok biyolojik uygulama rapor edilmiştir. Bu raporlarda, boronik asitlerin sentezi (Yang vd. 2018) ve farmasötik uygulamaları (Yang vd. 2003; Petasis, 2007; Smoum vd., 2012; Fernandes vd. 2019) derinlemesine ele alınmıştır.



Şekil 2.2 (a) Bortezomib, (b) İksazomib, (c) Vaborbaktam ve (d) β -laktamaz inhibitörü

Boronik asitler, yapısında bulunan bor atomunun sp^2 hibritleşmesi yapması ve boş bir p orbitaline sahip olması nedeni ile Lewis asitleri olarak kabul edilmektedir. Bu Lewis asitlerinin pKa değerleri, süstitüent türüne bağlı olarak 4'ten 10'a kadar değişebilmektedir (Ebdrup vd. 2005). Genel olarak arilboronik asitler, alkilboronik asitlerden daha asidiktir (Hall, 2005b). Lewis asitleri olarak boronik asitler, hidroksit anyonları gibi Lewis bazları ve azot veya oksijen atomlarını içeren ligandlar ile kompleksler oluşturabilir ve ayrıca elektrofiller gibi davranabilir (Brooks ve Sumerlin, 2016). Bu nedenle, boronik asitler, hidroksil grupları içeren nükleofilik biyolojik bileşikler ile tersinir iyonik olmayan bir bağ oluşturarak bor komplekslerini, boronatları veya boronat esterlerini verebilir (Baker vd. 2009). Bu özellik, terapötik uygulamalarda kullanılabilecek bileşiklerin tasarlanmasında oldukça önemlidir. Bu nedenle son zamanlarda kompleks oluşumu yolu ile biyolojik aktif ligandlar ve bor atomunun bir araya getirilme çabası vardır. Melanom ve glioblastoma multiforme beyin tümörleri gibi bazı malign kanser türlerinin tedavisinde potansiyel kullanımı olabileceği düşünülen bor komplekslerinin sentezine de ilgi duyulmaktadır (Ebdrup vd. 2005).

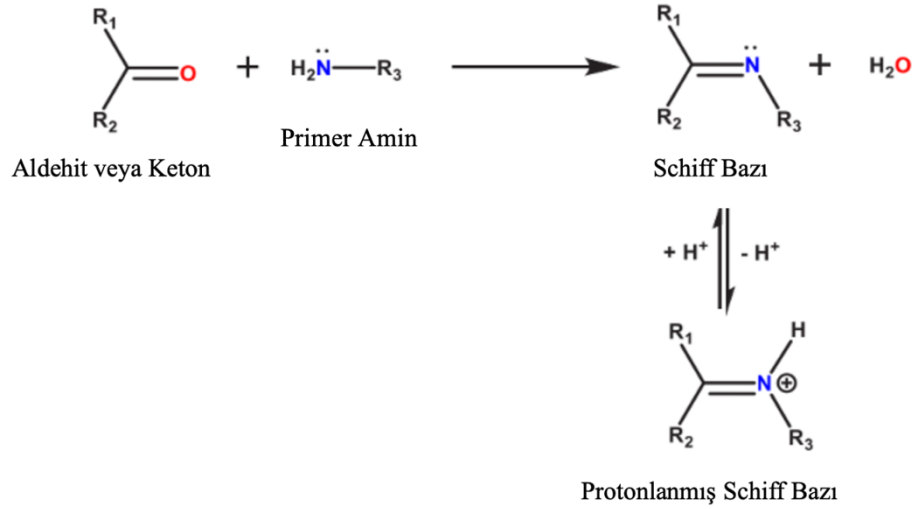
2.2 Schiff Bazları

Schiff bazları, azot ve oksijen donör atomlarını içeren, karbon-azot çift bağına sahip bileşiklerdir ve oluşum kolaylığı ve çok yönlülükleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan ligandlardır. Geçiş metali katyonları ile kararlı kompleksler oluşturdıklarından Schiff bazları koordinasyon kimyasının gelişmesinde önemli bir rol oynamıştır (C.J. Burns 2003, Hernández-Molina ve Mederos 2003, Matsunaga 2012, Boulechfar vd. 2023). Schiff bazı metal kompleksleri, eşsiz koordinasyon özellikleri ve biyoloji ve tıp alanındaki potansiyel uygulamaları sebebiyle bilim dünyasında büyük ilgi görmüştür (Kumar vd. 2024). Bu kompleksler antiviral, antibakteriyel, antikanser ve antifungal aktivite gibi biyolojik aktivite göstermekte ve katalitik aktivite sergilemektedir (Nworie 2016, Boulechfar vd. 2023).

Schiff bazları, C=N bağını içeren ilk bileşiğin Hugo Schiff tarafından sentezlenmesinden dolayı “Schiff” adıyla anılmaktadır. Bir Schiff bazı, bir aldehit [$R_1-CH=O$] veya keton [$R_1-C=O-R_2$] bileşiğinden kararsız bir karbinolamin oluşturan nükleofilik katılma tepkimesi vererek ardından bir imin oluşturmak üzere dehidrasyon yoluyla sentezlenen karbon-azot çift bağını (C=N) içeren bileşiklerdir (Şekil 2.3). Schiff bazları, $R_1R_2C=NR_3$ kapalı formülü ile gösterilebilir (Kumar vd. 2024). Karbonil grubu (C=O) pirimer amin (R_3-NH_2) ile tepkimeye girerek azometin grubu (C=N) içeren Schiff bazını [$R_2-R_1-C=N-R_3$] vermektedir. R_1 , R_2 ve R_3 grupları aril, alkil, heteroaril veya sikloalkil olabilir. Schiff bazları düzlemsel bir düzenlemede yer alan iki kovalent ve iki koordine kovalent bölgeye sahiptir. Bu durum, ligand olarak Schiff bazlarını geçiş metallerinin ekvatoryal koordinasyonu için ideal hale getirmektedir. Schiff bazları, iki aksiyel bölgeyi de yardımcı ligandların bağlanması için bırakmaktadır.

Kondenzasyon tepkimeleriyle bir Schiff bazının oluşumu, çözeltinin pH'ından, karbonil bileşiğinin ve aminin sterik ve elektronik özelliklerinden etkilenmektedir. Hem aminin protonlanarak nükleofilik yeteneğinin azalmasından ve hem de çok bazik koşullarda hemiaminal (karbinolamin) hidroksil grubunun ortadan kaldırılmasını (dehidrasyon

aşaması) katalize etmek için yeterli protonun mevcut olmamasından dolayı yüksek asidik çözeltilerde oluşum tepkimesi olumsuzdur (Nworie, 2016).



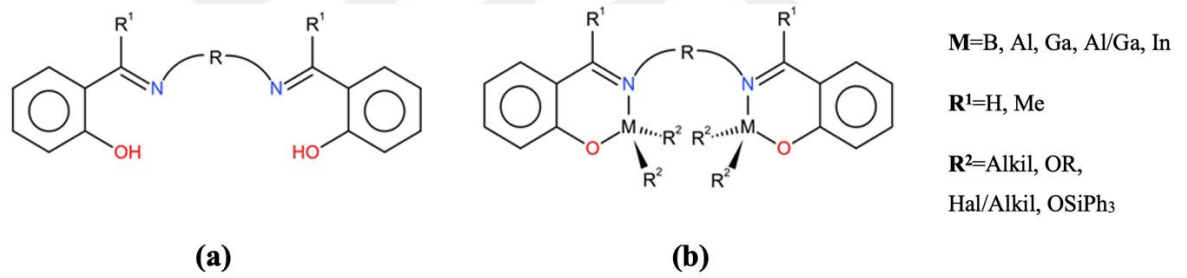
Şekil 2.3 Schiff bazlarının genel sentezi

Schiff bazları genellikle bidentat, tridentat, tetradentat, pentadentat ve heksadentat olarak sınıflandırılabilir. Hidroksil grubu (–OH), amin (–NH₂) veya tiyol (–SH) gibi fonksiyonel gruplara sahip olan Schiff bazı ligandları, çok dişli ligandlar olarak davranmaktadır. Bu ligandlar içerisinde tetradentat Schiff bazları, metal iyonları ile şelat oluşturabilme yeteneklerinden dolayı koordinasyon bileşiklerinin sentezlenmesinde en çok kullanılan ligandlardır (Hossain vd. 2017).

2.3 SalenH₂ Ligandları

SalenH₂ kelimesi, N,N'-bis (salisiliden)-etilendiamin isminden türeyen ve yapısında iki azometin bağı bulunduran bis-iminleri temsil etmek için kullanılmaktadır (Baleizao ve Garcia, 2006). Genel gösterimi [HOArCH=N-R-N=CHArOH, R=(CH₂)_n] olan salenH₂ ligandları, iki kovalent ve iki koordine kovalent bağ verebilen dört dişli ligandlardır. SalenH₂ ligandlarının metal iyonlarıyla koordinasyonu, donör atomlarının tetradentat özelliğinden ve elektron ilgisinden etkilenmektedir (Nworie 2016). Bu durum, salenH₂ bileşiklerini metal polihedrasının oluşumu için ideal ligandlar yapmaktadır. Ayrıca,

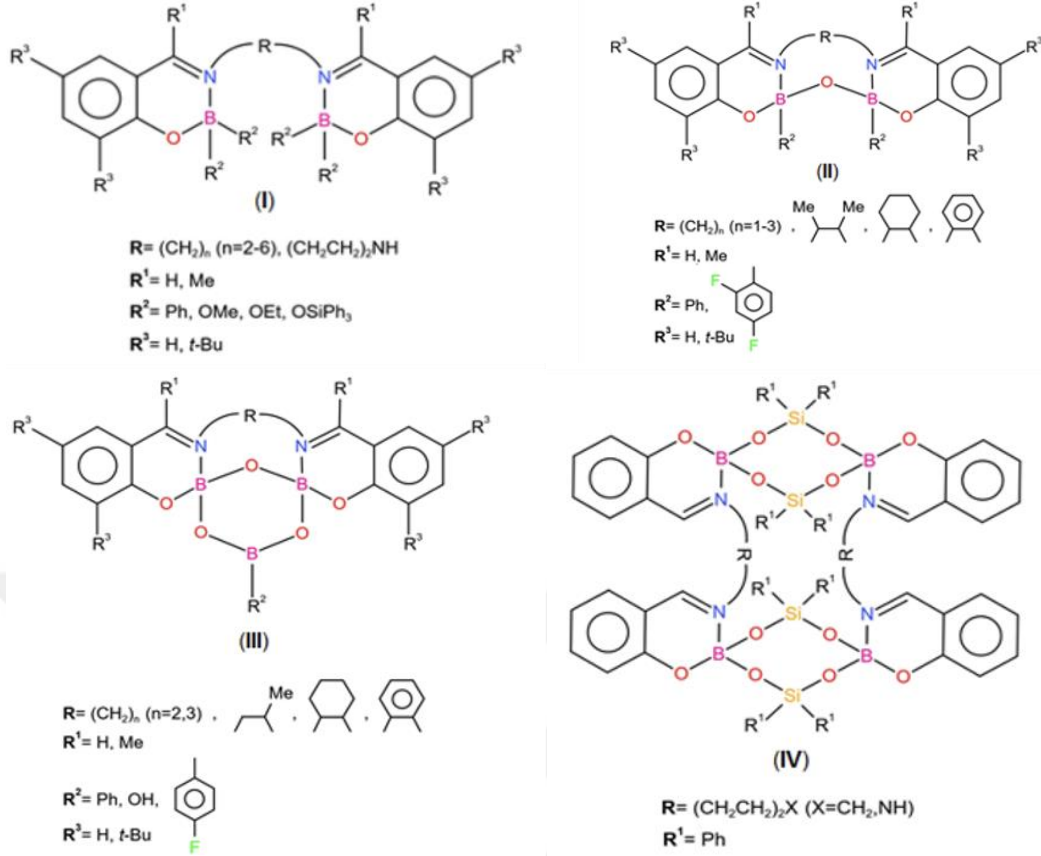
salenH₂ ligandlarının hazırlanmasının kolay ve ucuz olması araştırmacıya kolaylık sağlamaktadır (Atwood ve Harvey 2001). SalenH₂ ligandlarının geçiş ve ana grup metalleri ile kompleks yapılar verdiği bilinmektedir (Holm vd., 1966; Hobday ve Smith, 1972). Özellikle salenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği kompleksler karşılaştırıldığında, borun salen kimyası nispeten keşfedilmemiş durumdadır. Genel olarak salenH₂ ligandlarının geçiş metalleri ile mononükleer kompleksler (Agustin vd., 1999, 2000) ve grup 13 elementleri ile di-, tri- veya tetra-nükleer kompleksler (Wei ve Atwood, 1997a; Woodgate vd., 2000) verdiği görülmektedir. Grup 13 elementlerinden bor, alüminyum, galyum ve indiyum, salenH₂ ligandları ile dinükleer kompleksler oluşturmaktadır (Atwood ve Harvey, 2001) (Şekil 2.4). Ayrıca, alüminyum (Gurian vd. 1991; Muñoz-Hernández vd. 1999, 2000), galyum (Shen vd. 1999; Van Aelstyn vd., 2000) ve indiyumun (Atwood vd. 1997; Hill vd. 1998a, 1998b) salenH₂ ligandları ile mononükleer kompleksler oluşturduğu da bilinmektedir.



Şekil 2.4. (a) SalenH₂ ligandlarının ve (b) salenH₂ ligandlarının grup 13 elementleri ile verdiği bimetallik komplekslerin yapısı

2.4 Bor-Salen Kompleksleri

Bor kompleksleri üzerine son yıllarda literatürde artan sayıda araştırma yapılmasına karşılık, imin bileşiklerinden ve özellikle salenH₂ ligandlarından yola çıkılarak elde edilen bor komplekslerinin kimyası üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Literatürde şu ana kadar dört farklı tipte (I-IV) bor-salen kompleksi görülmektedir (Şekil 2.5).



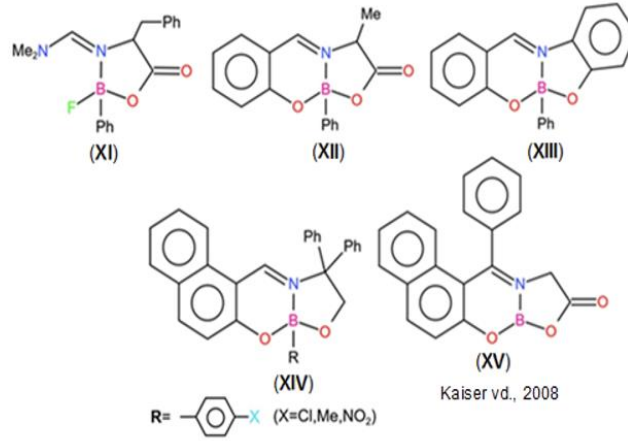
Şekil 2.5 Literatürde mevcut olan bor-salen komplekslerinin yapısı

2.5 Boronat-İmin Kompleksleri

İmin veya imin türevlerinin azometin ($C=N$) bağına nükleofillerin katılma tepkimesi iyi bilinen bir yöntemdir. Azometin karbon atomunun elektrofilikliği N-alkilasyon (Leonard ve Paukstelis, 1963), N-oksidasyon (Bonnett vd., 1959), N-açılasyon (Böhme vd., 1965) veya N-sülfonasyon (Ueda ve Miyaura, 2000) ile artırıldığında sırası ile reaktif iminyum tuzlarının, nitronların, açiliminlerin ve sülfoniminlerin oluşumunu sağlamaktadır. Ayrıca, organometalik reaktiflerin kullanımı, $C=N$ bağının artan polarizasyonu nedeniyle nükleofillerin imin bileşiğine daha etkili bir şekilde katılması ile sonuçlanmaktadır (Nakamura vd., 1996, 1998). Bunun yanı sıra, bor atomu içeren bileşikler oldukça elektrofilik olduğu için azometin grubunun azot atomunun bor atomu ile koordinasyonu, $C=N$ bağını polarize edebilmekte ve nükleofilik bir türün bu gruptaki karbon atomu ile tepkime verme yeteneğini artırabilmektedir. Literatürde mevcut olan ve yapısında sadece bir imin bağı ($HC=N$) içeren Schiff bazı ligandlarının veya iminodialkollerin arilboronik

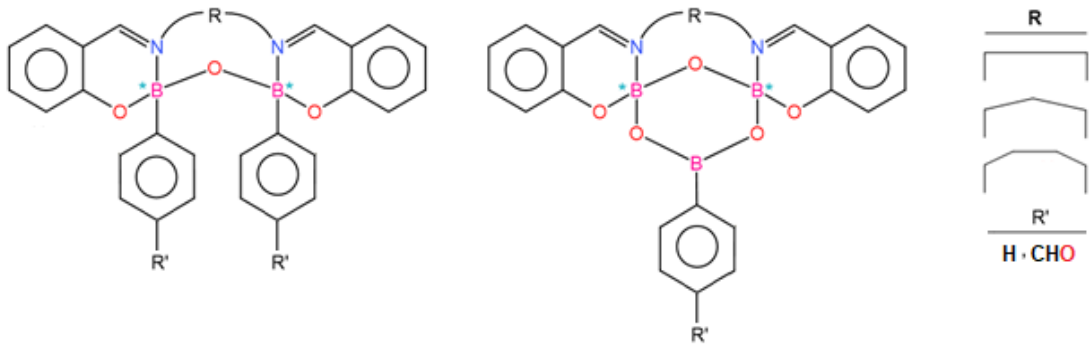
2.6 Stereojenik Boronat-İmin Kompleksleri ve Dairesel Dikroizm (CD)

Dört farklı atom veya grubun bir merkez atomu etrafında bulunması yani merkez atomunun tetra-koordineli olması durumunda bileşiğin optikçe aktiflik göstermesi, stereojenizm olarak bilinmektedir. Stereoizomerizm, stereoizomerlerin farklı aktivitelerine bağlı olarak yaşam bilimleri gibi birçok alanda öneme sahiptir (Dutta ve Geliman, 2017). Karbondan ziyade tetra-koordineli ana grup elementlerini [stereojenik azot (Davis ve Jenkins, 1984), fosfor (Uslu ve Yeşilot, 2015), silisyum (Jagannathan vd. 2020) ve kükürt (Otocka vd. 2017) atomlarını] içeren bileşiklerde enantiyomerizmi araştırmak için önemli çalışmalar yapılmasına rağmen, tetra-koordineli bor atomlu bileşiklerin bu özelliklerinin incelemesini içeren çalışmalara az rastlanılmaktadır. Bunun nedeni, tetra-koordineli bor atomunun sadece belirli koşullar altında kararlı olmasıdır (Vedejs vd. 1999) ve kısmen tetra-koordineli borun, enantiyomerik olarak saf ligandlar (Thormeier vd. 2002) veya karşıt iyonlar (Owen vd. 1998) ile oluşturulan kiral bir ortamda bulunmasıdır. Bazı komplekslerin sentezine yönelik tepkimeler, diastereoselektif bir tarzda (Vedejs vd. 2000; Beltrán vd. 2002; Schlecht vd. 2011) veya diastomerlerin bir karışımını verecek şekilde (Schlecht vd. 2000; Kaiser vd. 2008) gerçekleşmektedir. Bor atomu, Schiff bazı ligandları ve arilboronik asitlerden elde edilen bor komplekslerinde kararlı bir stereojenik merkez olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde yer alan stereojenik bor merkezli boronat-imin kompleksleri [(**XI** ve **XII**) (Vedejs vd. 1993, 1999, 2000), (**XIII**) (Barba vd. 2001; Abreu vd. 2006; Rodríguez vd. 2007), (**XIV**) (Braun vd. 2008), (**XV**) (Kaiser vd. 2008)], Şekil 2.7’de görülmektedir. Ancak bu kompleksler ya sabit karbon stereomerkezi içermektedir (**XI** ve **XII**) veya rasemiktir (**XIII** ve **XIV**). Diastomerik veya enantiyomerik olarak saf kompleksler, aromatik aldehitler ve kiral aminoetanollerden elde edilen kiral Schiff bazı ligandları ile arilboronik asitler arasındaki etkileşimlerden yararlanılarak sentezlenmiştir (Schlecht vd. 2010). Fakat, stereojenikliğin sadece bor atomundan kaynaklandığı Schiff bazı-bor kompleksleri ile ilgili çalışmalar sayıca azdır. Bu tür enantiyomerik saflıktaki kararlı Schiff bazı-bor kompleksinin ilk örneği (**XV**), Hutton ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Kaiser vd. 2008). Schiff bazı-bor komplekslerindeki stereojenik borun mutlak konfigürasyonu ise ilk kez Braun ve arkadaşları tarafından **XIV** (X=Cl) (Şekil 2.7) kompleksi için deneysel ve hesaplamalı dairesel dikroizm (CD) ile belirlenmiştir (Braun vd. 2008).



Şekil 2.7 Schiff bazı ligandları ve arilboronik asitlerden elde edilen stereojenik bor atomlu komplekslerin yapısı

Dolayısı ile CD spektroskopisi, kiral moleküllerin incelenmesinde ve konfigürasyonlarının belirlenmesinde kullanılan çok yararlı bir yöntemdir. İki eşdeğer stereojenik bor merkezine sahip bor komplekslerinde diastereomerin hangisinin oluştuğuna karar vermede veya bor kompleksinin sadece tek bir diastereomeri veya bir diastereomer karışımını içerip içermediğine karar vermede CD spektroskopisinin kullanıldığı ilk ve tek çalışma, Bilge Koçak ve arkadaşları tarafından Şekil 2.8’de görülen bor kompleksleri üzerine yapılmıştır (Bilge Koçak vd., 2020).



Şekil 2.8 Dinükleer ve trinükleer bor-salen komplekslerinin yapısı

İki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsü, kompleksleri sıkıca tutmakta ve uzadıkça dönmeler nedeni ile bor kompleksleri diastereomer karışımını içerebilmektedir.

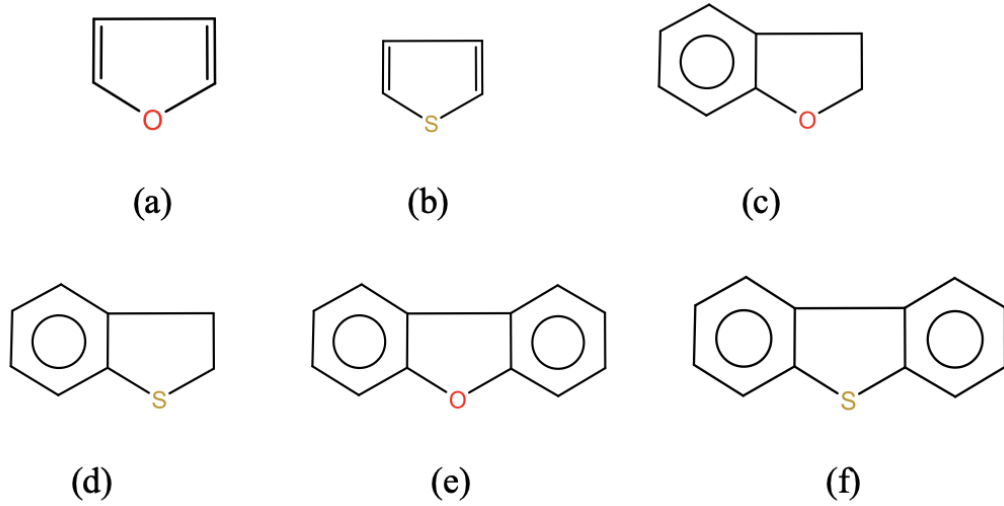
Yani R köprüsü büyüdükçe dönmeler nedeni ile diastereomerlerin birbirine dönüşme ihtimali artmaktadır. R köprüsü ve tepkime koşulları aynı olmasına rağmen, bor kompleksini elde etmek için salenH_2 ligandları ile etkileştirilen arilboronik asit bileşikler değiştikçe ve bor komplekslerinin dinükleer ve trinükler olmasına bağlı olarak farklı stereoizomerlerin oluştuğu görülmüştür. Örneğin, R köprüsü $(\text{CH}_2)_3$ olduğunda fenilboronik asitten sentezlenen dinükleer kompleks *mezo* yapısını ve trinükleer kompleks ise enantiyomerlerden sadece birini vermiştir (Şekil 2.8) (Bilge Koçak vd., 2020). 4-Formilfenilboronik asitten sentezlenen dinükleer kompleks enantiyomerlerden birini verirken trinükleer kompleks *mezo* yapısını vermiştir (Şekil 2.8) (Bilge Koçak vd., 2020). Ayrıca R köprüsü $(\text{CH}_2)_4$ olduğunda 4-formilfenilboronik asitten sentezlenen dinükleer kompleksin diastereomer karışımını (*mezo* ve enantiyomerlerden biri) ve trinükleer kompleksin enantiyomerlerden sadece birini verdiği görülmüştür (Şekil 2.8) (Bilge Koçak vd., 2020).

2.7 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; Çolak vd. 2012), 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 Bor Nötron Yakalama Terapisi [Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)] ile melanom ve glioblastoma (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 ve Meacham, 2011). Literatürde bor komplekslerinin DNA'ya bağlanma ve DNA'yı parçalama etkinliğine sahip olduğu da bilinmektedir (Arslantas vd. 2013; Yang vd. 2018).

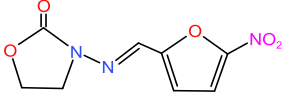
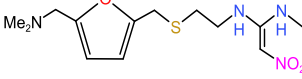
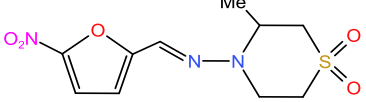
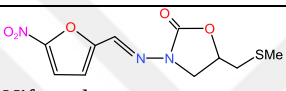
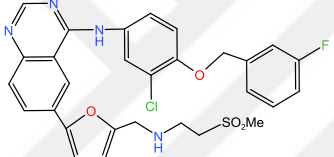
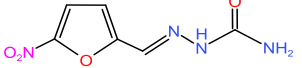
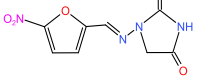
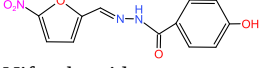
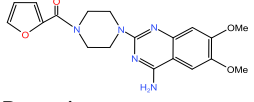
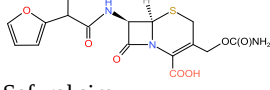
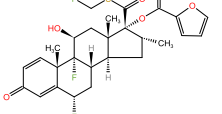
2.8 Furanil, Tiyofenil, Benzofuranil ve Benzotiyofenil Gruplarını İçeren İlaçlar

Kimyanın birçok alanında, doğal ve sentetik hetero halkalı bileşikler için geniş bir uygulama alanı bulunmaktadır. Furan ve tiyofen, büyüyen hetero halkalı bileşikler kimyasında potansiyel gruplar olarak önem arz etmektedir. Sahip olduğu geniş biyolojik aktivite nedeni ile furanil, tiyofenil (Ashalatha vd. 2007; Molvi vd. 2007; Rai vd. 2008), benzofuranil ve benzotiyofenil (Connor vd. 1992; Boschelli vd. 1994, 1995; Butera vd. 1995) gruplarını içeren bileşiklere ilgi duyulmaktadır (Şekil 2.9). Özellikle çeşitli tedavilerde kullanılan ilaçların furanil, benzofuranil, tiyofenil ve benzotiyofenil gruplarını içermesi dikkat çekmektedir (Çizelge 2.1). Bununla birlikte furan ve tiyofen türevlerinin anti-bakteriyel aktivite gösterdiği (Özcan, 2019), tiyofen türevlerinin umut verici farmakolojik özelliklere (Chaudhary vd. 2012) ve anti-tümör aktiviteye (Santos vd. 2018; Abdel-Rahman vd. 2021; Bhilare vd. 2021) sahip olduğu ve benzotiyofen türevlerinin anti-enflamatuar, anti-HIV (Critchfield vd. 1997) ve anti-fungal (Tu vd. 2014) aktivite gösterdiği ve nötrofillerin endotel hücrelerinin insan göbek bağına yapışmasını engellediği (Carballo vd. 2002) belirlenmiştir.

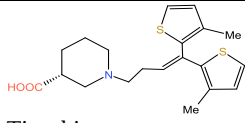
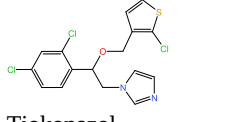
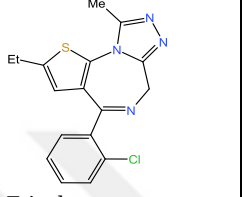
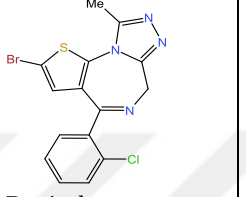
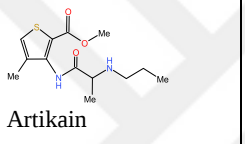
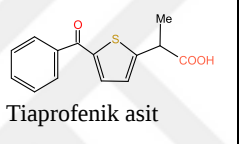
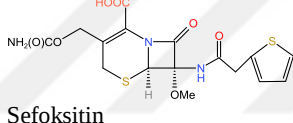
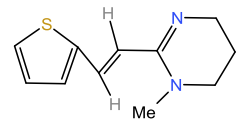
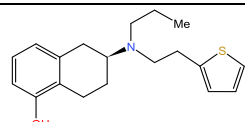
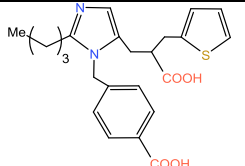
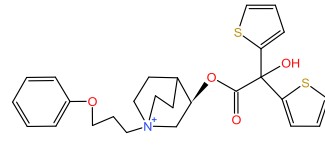


Şekil 2.9 (a) Furan, (b) tiyofen, (c) benzofuran, (d) benzotiyofen, (e) dibenzofuran ve (f) dibenzotiyofen yapıları

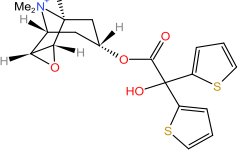
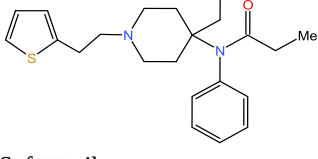
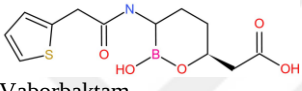
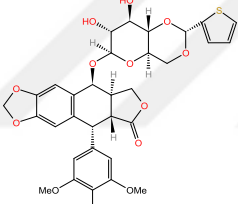
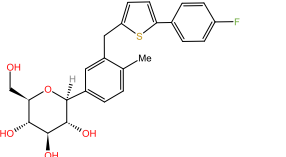
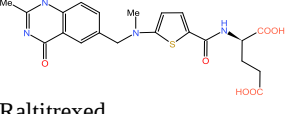
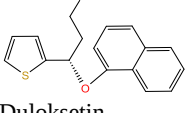
Çizelge 2.1 Furan, benzofuran, tiyofen ve benzotiyofen yapılarını içeren ilaçlar

Yapı	İlaç	Özellikleri (Referans)
FURANİL	 Furazolidon	Anti-protozoal ve anti-bakteriyel aktivite gösteren ve ishal, giardiyaz, kolera, duyarlı bakteri veya protozoanın neden olduğu enterit, helicobakter pileri enfeksiyonu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (DrugBank, 2024a; İlaçlar.net, 2024).
	 Ranitidin	Mide asidi salgısını azaltma yeteneğinden dolayı ülser de dahil olmak üzere mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Nisan 2020'de piyasadan çekilmiştir (DrugBank, 2024a; İlaçlar.net, 2024).
	 Nifurtimoks	Chagas ve uyku hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-protozoal aktiviteye sahiptir. Parazit dehidrojenaz aktivitesini azaltmaktadır. Bayer tarafından geliştirilmiştir. 6 Ağustos 2020'de faz III klinik çalışmalarından elde edilen umut verici sonuçlar nedeni ile pediatrik hastalarda kullanımı için FDA tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024c; Boiani vd. 2020).
	 Nifuratel	Jinekolojide beyaz akıntı, vulvovajinal ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda anti-protozoal ve anti-fungal bir ajandır (DrugBank, 2024ç).
	 Lapatinib	GlaxoSmithKline (GSK) tarafından geliştirilmiştir. Daha önce kemoterapötik tedaviler almış hastalarda ilerlemiş veya metastatik HER-negatif meme kanserinin ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan, bir anti-neoplastik ajan ve tirozin kinaz inhibitörü olan ve 13 Mart 2007'de FDA tarafından kemoterapi ilacı Capecitabine ile birlikte ileri metastatik meme kanserli hastalarda kullanımı için onaylanan bir ilaçtır (DrugBank, 2024g).
	 Nitrofur	Cilt enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan anti-bakteriyel bir ilaçtır (DrugBank, 2024d).
	 Nitrofurantoin	İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. 6 Şubat 1953'te FDA tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024f).
	 Nifuroksazid	Gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir (DrugBank, 2024e).
	 Prazosin	Hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Pfizer tarafından pazarlanmaktadır. 1988'de FDA tarafından onaylanmıştır. Alfa-1 antagonistleri olarak bilinen ilaç sınıfında yer almaktadır (DrugBank, 2024ğ).
	 Sefuroksim	Orta kulak iltihabı, üst solunum yolu, cilt ve idrar yolu enfeksiyonları, bel soğukluğu, erken Lyme hastalığı ve impetigo gibi çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir (DrugBank, 2024h).
	 Flutikazon furoat	Astım ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) tedavisinde kullanılan ve burun spreyi olarak da mevcut olan bir ilaçtır (DrugBank, 2024ı).

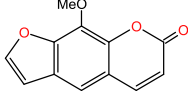
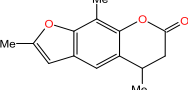
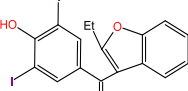
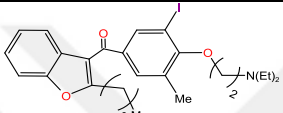
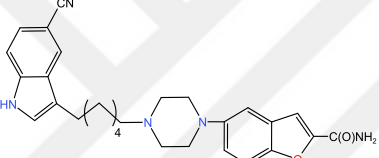
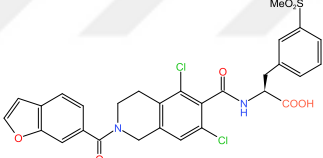
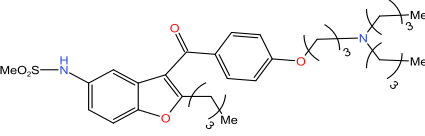
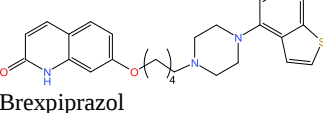
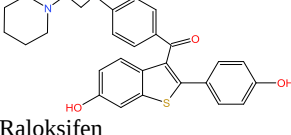
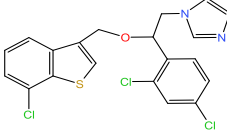
Çizelge 2.1 Furan, benzofuran, tiyofen ve benzotiyofen yapılarını içeren ilaçlar (devam)

Yapı	İlaç	Özellikleri (Referans)
TİYOFENİL	 Tiagabin	Kısmi nöbetleri tedavi etmek için kullanılan Cephalon tarafından üretilen ve Gabitril olarak da bilinen bir anti-epileptik ilaçtır. 12 yaşından büyükler için kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (Arroyo ve Salas-Puig, 2001; DrugBank, 2024i).
	 Tiokonazol	Kadınlarda vajinal mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Trosyd veya Gyno-Trosyd adı ile pazarlanmaktadır (DrugBank, 2024j).
	 Etizolam	Anti-epileptik bir ilaçtır (Polivka vd. 1984).
	 Brotizolam	Anti-epileptik bir ilaçtır (Noguchi vd. 2004).
	 Artikain	Lokal anestezik bir ilaçtır (DrugBank, 2024l).
	 Tiaprofenik asit	Romatoid artrit ve osteoartrit ile ilişkili inflamasyonu ve analjeziyi yönetmek için kullanılan bir anti-enflamatuardır (DrugBank, 2024k).
	 Sefoksitin	İdrar yolu enfeksiyonu, kan enfeksiyonu, kemik ve eklem enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (DrugBank, 2024p).
	 Pirantel	Askariasis, kancalı kurt enfeksiyonları, kıl kurdu enfeksiyonu, trikostrongyliasis ve trichinellosis gibi çeşitli parazitik solucan enfeksiyonlarının oral tedavisinde kullanılan antelmintik ajandır. İlk olarak 1965 yılında Pfizer araştırmacıları tarafından tanımlanmıştır. Pirantel, Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Listesi'nde yer almaktadır (DrugBank, 2024m).
TİYOFENİL	 Rotigotin	Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan seçici olmayan bir dopamin agonistidir. Aderis Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiştir. Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2006'da ve FDA tarafından 2007'de onaylanmıştır (DrugBank, 2024o).
	 Eprosartan	Hipertansiyon, diyabetik nefropati ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmaktadır (DrugBank, 2024n).
	 Aklidinyum	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda idame bronkodilatörü olarak kullanılan inhale uzun etkili bir anti-kolinergiktir. FDA tarafından 24 Temmuz 2012'de onaylanmıştır (DrugBank, 2024ö).

Çizelge 2.1 Furan, benzofuran, tiyofen ve benzotiyofen yapılarını içeren ilaçlar (devam)

Yapı	İlaç	Özellikleri (Referans)
TİYOFENİL	 Tiotropium	Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) tedavisinde kullanılan uzun etkili bir bronkodilatördür. 30 Ocak 2004'te FDA tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024t).
	 Sufentanil	Anesteziyi indüklemek ve sürdürmek, doğum eylemi ve doğumda analjezik görevi görmek ve şiddetli akut ağrıyı tedavi etmek için kullanılan bir opioiddir. İntravenöz, epidural ve dilaltı yollardan uygulanır. Dsuvia olarak da bilinen dilaltı formu, hastane, cerrahi merkez ve acil servisler dahil olmak üzere tıbbi olarak denetlenen sertifikalı sağlık bakım ortamlarında yetişkinlerdeki şiddetli akut ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. AcelRx Pharmaceuticals, Inc. (AcelRx) tarafından üretilen dil altı formu 2 Kasım 2018'de onaylanmıştır (DrugBank, 2024s).
	 Vaborbaktam	İdrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan bir β -laktamaz inhibitörüdür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisini araştıran çalışmalarda kullanılmıştır. Ağustos 2017'de, karmaşık idrar yolu enfeksiyonlarına (cUTI) sahip yetişkin hastaların tedavisi için Vabomere pazar adı altında bir anti-bakteriyel tedavi için FDA tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024ü).
	 Teniposid	Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kemoterapi indüksiyonuna yardımcı olarak kullanılan sitotoksik bir ilaçtır. Anti-tümör aktivite sergileyen podofilotoksinin yarı sentetik bir türevidir. FDA tarafından Vumon adı ile onaylanmıştır (DrugBank, 2024v).
	 Canagliflozin	Invokana olarak da bilinmektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörüdür. 2013'te diyabet tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ve 2018'de tip 2 diyabet teşhisi konulan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmanın ikinci bir göstergesi olarak onaylanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayların önlenmesi için onaylanan ilk oral antidiyabetik ilaçtır (DrugBank, 2024r).
	 Raltitrexed	İleri kolorektal kanser tedavisinde kullanılan bir folat analogu timidilat sentaz inhibitörüdür. Raltitrexed (marka adı Tomudex®), AstraZeneca Company tarafından üretilen bir kemoterapi ilacıdır. Kemoterapide kullanılan bir antimetabolittir (DrugBank, 2024u).
	 Duloksetin	Anksiyete bozukluğu, nöropatik ağrı, osteoartrit ve stres inkontinansını tedavi etmek için kullanılan bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörüdür. İlk olarak 1993 yılında keşfedilmiş ve Eli Lilly ve Company tarafından LY248686 olarak geliştirilmiştir. İlk olarak Ağustos 2004'te Major Depresif Bozukluğun tedavisi için Cymbalta olarak FDA'dan onay almıştır. Kanser, cerrahi ve ağrı tedavisindeki etkinliği için araştırılmaya devam edilmektedir (DrugBank, 2024ş).

Çizelge 2.1 Furan, benzofuran, tiyofen ve benzotiyofen yapılarını içeren ilaçlar (devam)

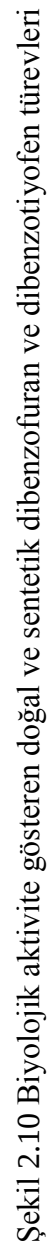
Yapı	İlaç	Özellikleri (Referans)
BENZOFURANİL	 Metoksalen	Sedef hastalığı, egzama ve vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır (DrugBank, 2024y).
	 Trioksalen	Vitiligo tedavisi için UV ışığı ile birlikte kullanılmıştır. Ancak üreticisi tarafından durdurulmuştur (DrugBank, 2024ac).
	 Benziodaron	Gut hastalığının tedavisinde kullanılan ürikostatik ve ürikosurik bir ilaçtır. Ancak hastalarda sarılığa neden olduğundan Fransa ve İngiltere pazarından çekilmiştir (DrugBank, 2024aç).
	 Amiodaron	Anti-aritmik bir ilaçtır (DrugBank, 2024ad).
	 Vilazodon	Depresif bozuklukların tedavisinde antidepresan olarak kullanılmaktadır (DrugBank, 2024az).
	 Lifitegrast	Kuru göz sendromu tedavisinde kullanılmaktadır. Temmuz 2016'da Xiidra ticari adıyla FDA tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024aa).
	 Dronedaron	Anti-aritmik bir ilaçtır. Multaq olarak pazarlanmaktadır. Temmuz 2009'da FDA ve Ağustos 2009'da Health Canada tarafından onaylanmıştır (DrugBank, 2024ab).
BENZOTİYOFENİL	 Brexpiprazol	Rexulti markası altında satılan, majör depresif bozukluğun tedavisinde yardımcı olarak ve şizofrenide kullanılan bir serotonin-dopamin aktivite modülatörüdür (DrugBank, 2024ae).
	 Raloksifen	Kadınlarda meme ve rahim dokuları üzerinde anti-östrojenik etkilere ve kemik, lipid metabolizması ve kan pıhtılaşması üzerinde östrojenik etkilere aracılık eden ikinci nesil bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Aralık 1997'de FDA tarafından Evista® pazar adı altında onaylanmıştır (DrugBank, 2024af).
	 Sertakonazol	İmmün yetmezliği olan hastalarda interdigital tinea pedis tedavisinde kullanılan topikal bir anti-fungal bir ilaçtır. Atlet ayağı gibi cilt enfeksiyonlarının tedavisi için topikal formülasyonlarda mevcuttur. Ertaczo markası altında krem formunda satılmaktadır ve FDA tarafından 12 Ekim 2003'te onaylanmıştır (DrugBank, 2024ag).

Literatürde biyolojik aktivite gösteren grupların karbon atomlarına bağlanma durumuna göre 24 tip (**XVI-XXXX**) dibenzofuran (**XVI-XXXVII, XXXIX, XXXX**) ve dibenzotiyofen (**XVIII, XIX, XXXVIII, XXXIX**) türevi bulunmaktadır (Şekil 2.10). Bu türevlerden Tip **XXV-XXXVII**, çeşitli kaynaklardan izole edilmiş doğal bileşiklerdir (Love, 2015). Dibenzofuran ve dibenzotiyofen türevlerinin anti-tümör {Tip **XVIII** dibenzotiyofen ($R^1=a$, $Y=CH$) (Hardcastle vd. 2005) ve Tip **XXX** (Kehokorin A), Tip **XXIX** (Kehokorin D ve E) (Kaniwa vd. 2006, Watanabe vd. 2007) ve Tip **XXXV** (Kikuchi vd. 2013) dibenzofuran türevleri: İnsan servikal kanser (HeLa kanser) hücreleri, Tip **XVIII** dibenzotiyofen türevleri ($R^1=c$ ve d): Akciğer (NCI-H226) ve nazofaringeal (NPC-TW01) kanser hücreleri (Uramaru vd. 2019), Tip **XVII** dibenzofuran (a) (Chen vd. 2003) ve (b) (Wang vd. 2004) ve Tip **XXXVIII** dibenzotiyofen (Queiroz vd. 2008a) türevleri: İnsan meme (MCF-7), küçük hücreli olmayan akciğer (NCI-H460) ve merkezi sinir sistemi (CNS) (SF-268) kanser hücreleri, Tip **XXXV** dibenzofuran türevi: Lösemi (K-562) kanser hücreleri (Kikuchi vd. 2013), Tip **XVII** dibenzofuran türevi (c): Lösemi [CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, PRMI-8226 ve SR], kolon (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12 ve SW-620), göğüs (786-O, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31) ve deri (LOX IMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257) kanser hücreleri (Chen vd. 2000), Tip **XXXVI** (*Rhodomyrtoxin B*) dibenzofuran türevi: İnsan hepatoselüler karsinoma (Hep-G2), insan meme (MDA-MB-231) (Setzer vd. 2006) ve NCEB1 (Shum vd. 2008) kanser hücreleri}, anti-poliferatif {Tip **XIX** dibenzotiyofen ($R^1=a$, $R^2=HNC(O)CH_2C_6H_9NC_2H_5$, $Y=CH$) türevi (Morrison vd. 2016a)}, anti-platelet {Tip **XVIII** dibenzofuran ve dibenzotiyofen ($R^1=b$, $R^2=H$, $Y=N$) (Morrison vd. 2016b), Tip **XVII** [b; $Y=O$, $Z=Ph$ ve $p-F(Ph)$ ve $Y=OMe$, $Z=p-F(Ph)$ ve $p-OMe(Ph)$] (Wang vd. 2004) ve Tip **XX** dibenzofuran (Yurttaş vd. 2015) türevleri}, anti-tüberküloz {Tip **XVII** [c (Yempala vd. 2014), e (Kantevari vd. 2011) ve f (Barry vd. 1947)] dibenzofuran türevleri}, anti-diyabetik {Tip **XXIII** dibenzofuran türevi (Lakshminarayana vd. 2010)}, anti-enflamatuar {Tip **XIV** (Vakkalanka vd. 2004), Tip **XIX** (Balasubramanian vd. 2016), Tip **XXXII** [Boletopsin 1 ($R^1,R^3,Y=OAc$), 4 ($R^1=OAc$, $R^3,Y=OAH$), 5 ($R^1,R^3=OAc$, $Y=OH$) ve 6 ($R^1,Y=OAc$; $R^3=OH$)] ve Tip **XXXIII** [Boletopsin 7 ($R^3=OAc$) (Takahashi vd., 1992) dibenzofuran türevleri}, anti-oksidan {Tip **XXXII** [Ganbajunin B ($R^1=OC(O)CH_2Ph$; $R^3,Y=OH$) ve 6 ($R^1,Y=OAc$; $R^3=OH$)] dibenzofuran türevleri: E vitamini (α -tokopoherol), BHA

(bütillenmiş hidroksianisol, süperoksit ve DPPH (2,2-difenil-1-(2,4,6-trinitrofenil)hidrazil) radikalleri (Liu vd. 2004; Yang vd. 2004), Tip **XXV** [Lucidafuran ($R^3=OH$) ve eriobofuran ($R^3=OMe$)] (Chen vd. 2009): Süperoksit radikalleri, Tip **XXXII** [Boletopsin 1 ($R^1, R^3, Y=OAc$), 4 ($R^1=OAc, R^3, Y=OAH$), 5 ($R^1, R^3=OAc, Y=OH$) ve 6 ($R^1, Y=OAc; R^3=OH$)] ve Tip **XXXIII** [Boletopsin 7 ($R^3=OAc$) dibenzofuran türevleri (Takahashi vd. 1992)}, anti-alerjik {Tip **XXXIII** dibenzofuran türevleri (Vialinin B ve C): RBL-2H3 hücrelerinden TNF- α (tümör nekroz faktörü) salınımı (Xie vd. 2006, Ye vd. 2014)}, anti-hiperglisemik {Tip **XXXIV** dibenzofuran türevi (Akirofuran)(Carney vd. 2002)}, anti-bakteriyel {Tip **XXXVI** (*Rhodomyrtoxin B*) dibenzofuran türevi: *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* suşu (Setzer vd. 2006), Tip **XXXVII** (*Rhodomyrtoxin C*) dibenzofuran türevi: İki farklı *Staphylococcus aureus* suşu (Shou vd. 2012), Tip **XXXIV** dibenzofuran türevi (Akirofuran): *Staphylococcus aureus* (NRS402 ve ATCC25923) ve *Enterococcus faecalis* (ATCC29212) suşları (Casero vd. 2013), Tip **XXVII** dibenzofuran türevi (Porrik asit D): *Staphylococcus aureus* suşu (Xu vd. 2011), Tip **XXXI** dibenzofuran türevleri (Boletopsinler): *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Mycobacterium smegmatis* suşları (Wossa vd. 2013, Beekman ve Barrow, 2014), Tip **XXXX** dibenzofuran türevleri: Gram-pozitif bakteriler (Xiang vd. 2017)}, anti-fungal {Tip **XXI ve XXII** dibenzofuran türevleri: *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) (Wang vd. 1999)} aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Tip **XVIII** dibenzofuran ve dibenzotiyofen ($R=a, Y=CH$ ve $R=a, Y=N$) ve Tip **XIX** dibenzotiyofen ($R^1=a, R^2=HNC(O)CH_2C_6H_9NC_2H_5, Y=CH$) türevlerinin yüksek seçiciliğe sahip güçlü DNA-PK inhibitörü olduğu belirlenmiş (Leahy vd. 2004, Hardcastle vd. 2005, Clapham vd. 2012, Morrison vd. 2016a) ve dibenzotiyofen türevinin ($R^1=a, Y=N$) bilinen en seçici inhibitör olduğu kanıtlanmıştır (Morrison vd. 2016a). Melanin üretiminde tirozinaz önemlidir. Bu enzimin inhibitörleri, bazı cilt bozukluklarının tedavisinde ve ayrıca kozmetik olarak cilt rengini açıcı olarak ilgi çekmektedir. Tip **XXVI** (Fortuanosit G) (Dai vd. 2008) ve Tip **XXVIII** (Co vd. 2011) dibenzofuran türevlerinin bir tirozinaz inhibitörü olduğu ve bu nedenle cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Dibenzofuran ve dibenzotiyofen türevlerinin DNA ile etkileşimini içeren çalışmalar, literatürde oldukça sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalarda Tip **XVI** dibenzofuran türevinin DNA ile etkileştiği (Coban vd., 2021) ve Tip **XVII** ($R=b$) dibenzofuran ve Tip **XXXIX** dibenzofuran/tiyofen

türevlerinin somon sperm dsDNA'sına interkelasyon yolu ile bağlandığı gösterilmiştir (Queiroz vd., 2008b).





3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Deney esnasında kullanılan kimyasal maddelerin ve çözücülerin listesi Çizelge 3.1’de görülmektedir. Deneyler, tepkimelerin verimliliğini artırmak ve bor-salen komplekslerinin hava oksijeni ve nemden etkilenmesini engellemek amacıyla argon ortamında gerçekleştirildi. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi kullanılarak takip edildi.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Adı	Firma
Salisilaldehit	Merck [800640]
1,2-Diaminoetan	Fluka [03550]
1,3-Diaminopropan	Merck [808272]
1,4-Diaminobütan	Merck [808279]
Sistamin Dihidroklorür	Merck [802834]
Dibenzofuran-4-boronik asit	
Dibenzotiyofen-4-boronik asit	
Borik Asit	Merck [100165]
KOH	Merck [105033]
Metanol	Merck [106009]
Etanol	Merck [100983]
Toluen	Merck [108323]
Asetonitril	Merck [100003]
TLC Silika Jel 60 F ₂₅₄	Merck [105554]

3.1.2 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin yapılarını tespit etmek için kullanılan cihazlar, Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

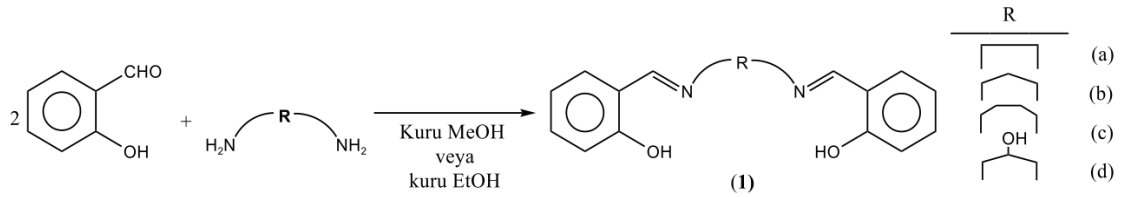
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

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 Spekturumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT Spektrometresi	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı
¹³ C NMR Spekturumu 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
FT-IR Spektrumu Kayıt Cihazı	Jasco FT/IR-4700	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
CD Spektrumu Kayıt Cihazı	Shimadzu-1800	Gebze Teknik Üniversitesi Fotoelektrokimya Araştırma Laboratuvarı

3.2 Yöntem

3.2.1 SalenH₂ ligandları (1a-1d)'nin sentez yöntemi

SalenH₂ ligandları (**1a-1d**), salisilaldehitin sırası ile 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan, 1,4-diaminobütan (Natsagdorj, 2002) ve 2-hidroksi-1,3-diaminopropan (Kaczmarek vd., 2018) ile kuru MeOH'deki kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi.



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

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

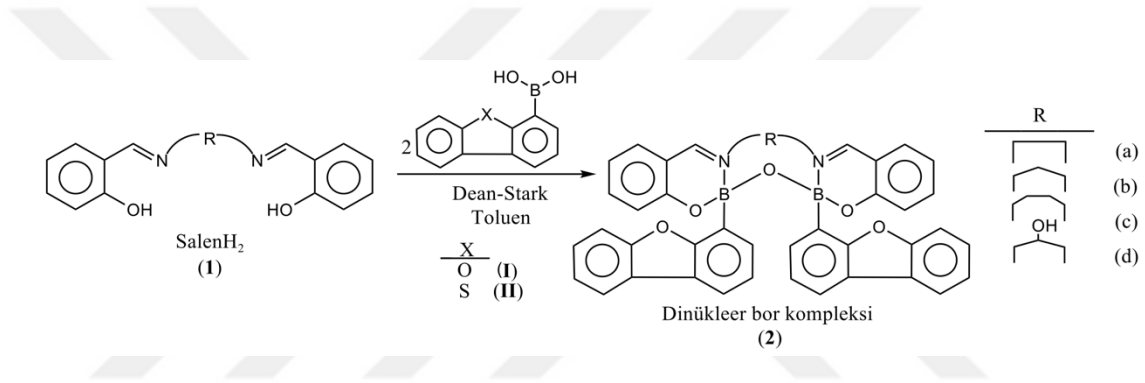
{N,N'-Bis(salisiliden)-1,4-bütandiamin} (1c): 500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.49 g, 143 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye 1,4-diaminobütan (6.34 g, 72 mmol)'ın 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave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

{N,N'-Bis(salisiliden)-2-hidroksi-1,3-propandiamin} (1d): 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.

3.2.2 Boraksan grubuna sahip dibenzofuranil (2aI-2cI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu dinükleer bor-salen komplekslerinin sentez yöntemi

Dinükleer bor kompleksleri (2aI-2cI, 2aII ve 2bII), bu bileşiklere karşılık gelen SalenH₂ ligandları (1a-1c)'nin Dean-Stark aparatı kullanılarak toluende dibenzofuran-4-boronik asit ve dibenzotiyofen-4-boronik asit ile tepkimelerinden elde edildi. Dean-Stark aparatı, kondenzasyon tepkimesi sırasında oluşan suyu uzaklaştırmak için kullanıldı.



Kompleks 2aI: 500 mL'lik üç ağızlı balona dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 150 mL tolueen içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile boronik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine SalenH₂ ligandı (1a) (0.158 g, 0.59 mmol)'nın 50 mL tolueen içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolueen ile yıkandı, verim: %85.6 (0.32 g), R_f: 0.68 (tolueen), e.n. 318 °C.

Kompleks 2bI: 500 mL'lik üç ağızlı balona dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 150 mL tolueen içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile boronik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine SalenH₂ ligandı (1b) (0.166 g, 0.59 mmol)'nın 50 mL tolueen içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı

ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C’de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %69.3 (0.27 g), R_f: 0.66 (tolüen), e.n. 322 °C.

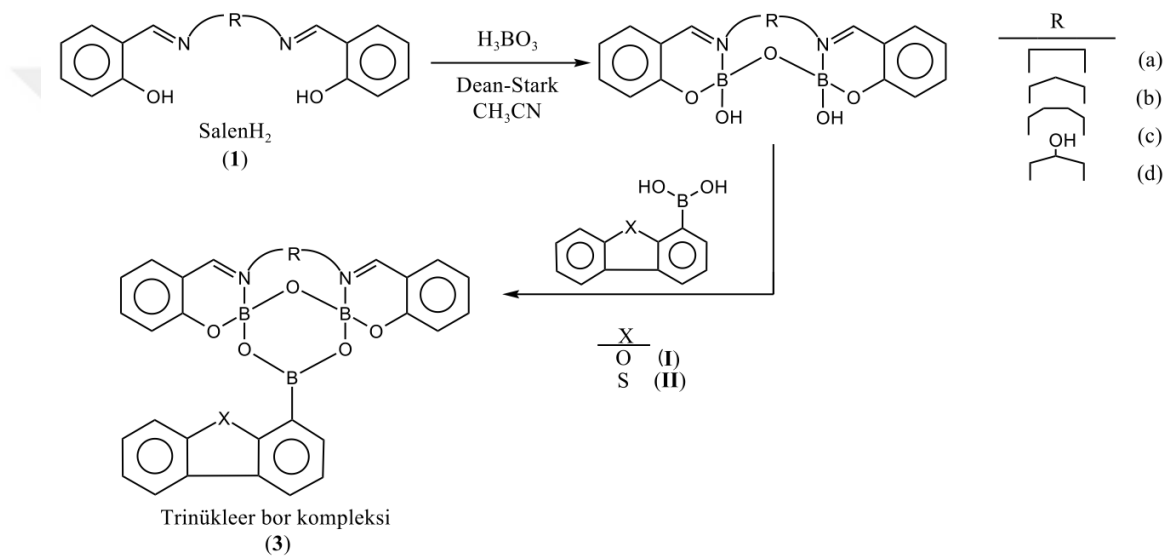
Kompleks 2cI: 500 mL’lik üç ağızlı balona dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)’in 150 mL tolüen içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile boronik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine SalenH₂ ligandı (**1c**) (0.175 g, 0.59 mmol)’nın 50 mL tolüen içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C’de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %63.5 (0.25 g), R_f: 0.68 (tolüen), e.n. 328 °C.

Kompleks 2aII: 500 mL’lik üç ağızlı balona dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)’in 150 mL tolüen içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile boronik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine SalenH₂ ligandı (**1a**) (0.147 g, 0.55 mmol)’nın 50 mL tolüen içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C’de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %77.2 (0.28 g), R_f: 0.66 (tolüen), e.n. 352 °C.

Kompleks 2bII: 500 mL’lik üç ağızlı balona dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)’in 150 mL tolüen içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile boronik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine SalenH₂ ligandı (**1b**) (0.155 g, 0.55 mmol)’nın 50 mL tolüen içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C’de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %86.9 (0.33 g), R_f: 0.68 (tolüen), e.n. 361 °C.

3.2.3 Boroksin grubuna sahip dibenzofuranil (3aI-3dI) ve dibenzotiyofenil (3aII-3dII) gruplu trinükleer bor-salen komplekslerinin sentezi

Trinükleer bor kompleksleri (3aI-3dI ve 3aII-3dII), SalenH₂ ligandları (1a-1d)'nin Dean-Stark aparatı kullanılarak asetonitrilde borik asit ile etkileştirilmesinden oluşan dinükleer bor komplekslerinin izole edilmeden dibenzofuran-4-boronik asit ve dibenzotiyofen-4-boronik asit ile tepkimesinden elde edildi. Dean-Stark aparatı, kondenzasyon tepkimesi sırasında oluşan suyu uzaklaştırmak için kullanıldı.



Kompleks 3aI: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (1a) (0.316 g, 1.18 mmol) ve borik asit (0.146 g, 2.36 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (1a) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk toluen ile yıkandı, verim: %81.4 (0.49g), R_f: 0.65 (toluen), e.n. 302 °C.

Kompleks 3bI: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1b**) (0.333 g, 1.18 mmol) ve borik asit (0.146 g, 2.36 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1b**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %23.9 (0.15 g), R_f: 0.65 (tolüen), e.n. 299 °C.

Kompleks 3cI: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1c**) (0.349 g, 1.18 mmol) ve borik asit (0.146 g, 2.36 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1c**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %55.6 (0.356 g), R_f: 0.63 (tolüen), e.n. 310 °C.

Kompleks 3dI: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1d**) (0.351 g, 1.18 mmol) ve borik asit (0.146 g, 2.36 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1d**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzofuran-4-boronik asit (0.250 g, 1.18 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %43.4 (0.28 g), R_f: 0.65 (tolüen), e.n. 316 °C.

Kompleks 3aII: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1a**) (0.294 g, 1.10 mmol) ve borik asit (0.136 g, 2.19 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1a**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %66.6 (0.39 g), R_f: 0.67 (tolüen), e.n. 334 °C.

Kompleks 3bII: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1b**) (0.309 g, 1.10 mmol) ve borik asit (0.136 g, 2.19 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1b**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %30 (0.18 g), R_f: 0.65 (tolüen), e.n. 335 °C.

Kompleks 3cII: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1c**) (0.325 g, 1.10 mmol) ve borik asit (0.136 g, 2.19 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1c**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk tolüen ile yıkandı, verim: %68.4 (0.42 g), R_f: 0.67 (tolüen), e.n. 339 °C.

Kompleks 3dII: 500 mL'lik üç ağızlı balona SalenH₂ ligandı (**1d**) (0.327 g, 1.10 mmol) ve borik asit (0.136 g, 2.19 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi konuldu. Manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile SalenH₂ ligandı (**1d**) ve borik asit çözünene kadar geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine dibenzotiyofen-4-boronik asit (0.250 g, 1.10 mmol)'in 60 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile eklendi. Argon gazı geçirilen çözeltiden Dean-Stark aparatı ile tepkime esnasında oluşan su uzaklaştırıldı. Çözelti 200 °C'de 28 saat boyunca karıştırıldı. Çözeltiden elde edilen katılar süzülerek soğuk toluen ile yıkandı, verim: %83.7 (0.51g), R_f: 0.71 (toluen), e.n. 341 °C.

3.2.4 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin karakterizasyonu

Sentezlenen bor-salen komplekslerinin yapısı; FT-IR, MS, 1D ¹H ve ¹³C NMR ve 2D HSQC yöntemleri ile aydınlatıldı.

3.2.5 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin CD spektrumları

Her bir bor-salen kompleksi için DMSO'da UV-vis absorbans ölçümü alınarak, absorbans değeri okunabilen bor komplekslerinin molar absorpsiyon katsayısı hesaplandı. Absorbans değeri okunabilen bor komplekslerinin 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 sağlaması yapıldı. CD ölçümleri Jasco-J815 marka cihaz ile DMSO'da ve argon atmosferinde yapıldı.

3.2.6 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimi

DNA etkileşimleri agaroz jel elektroforezi ve UV titrasyon çalışmaları ile incelendi. Bor komplekslerinin DNA ile etkileşimini araştırmak için tek bir yöntemle belki objektif bir sonuca varılamayabilir düşüncesiyle bor komplekslerinin DNA ile etkileşimi sadece agaroz jel elektroforez yöntemi ile değil aynı zamanda UV titrasyon yöntemi ile de

incelendi. Jel elektroforezi önemli bir yöntemdir. Ancak bu yöntemden elde edilen sonuçların eksikliklerini kapatacak şekilde UV titrasyon yöntemi de kullanıldı. Bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinin araştırılması ile ilgili çalışma, oda sıcaklığında, DMSO/su oranı %0.5-5 olacak şekilde 1-gün içerisinde gerçekleştirildi.

3.2.6.1 Agaroz jel elektroforez yöntemi

Sentezlenen bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi için pBR322 plazmid DNA (Thermo Scientific pBR322 Plasmid DNA SD0041, 0.5 µg/µL) kullanıldı. Jel elektroforezi, süper-sarmal yapıdaki plazmid DNA'nın artan oranlarda bileşiğin eklenmesi ile yapısındaki açılma oranının değişimini görüntülemek için kullanılan bir yöntemdir. 0.020 µg/mL (yaklaşık 30 µM baz çifti) süper-sarmal plazmid DNA (pBR322) içeren stok çözelti, 50 mM amonyum asetat (pH=7.50) tamponunda ve komplekslerin DMSO'da hazırlanmış 2mM stok çözeltisinden seyreltilerek [kompleks]/[DNA] oranı yaklaşık 1 ve 10 olacak şekilde (30 ve 300 µmol/mL) farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri aynı tamponda hazırlanarak kullanıldı. DMSO, DNA etkileşimlerini araştırmak için sudaki çözünürlüğü düşük olan bileşiklerin çözeltilerininin hazırlanmasında kullanılan bir çözücüdür (Wein vd., 2011). Stok çözeltilerin hazırlanması için minimum miktarda DMSO kullanımının nükleik asitler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Zhou ve Yang, 2019). Jele yüklenecek çözeltiler, 10 µL DNA (pBR322, 20 µg/mL) ve 10 µL kompleks çözeltileri karıştırılarak hazırlandı. Kontrol örneklerinde 10 µL kompleks çözeltisi yerine 10 µL tampon eklendi. Çözeltiler üzerine 5 µL boya (%0.1 bromofenol mavisi, %0.1 ksilen siyanol) eklenmeden önce 24 saat etüvde 37 °C'de bekletildi. Bu işlemden sonra kompleks-DNA karışımlarının numunelerinden alınan 10 µL'lik örnekler, %1 agaroz jel (1.5 g agaroz'un 150 mL tampon içinde çözünene kadar kaynatılıp daha sonra oda sıcaklığında bekletilmesiyle elde edildi) üzerindeki oyuklara dolduruldu ve 0.05 M tris bazı, 0.05 M buzlu asetik asit ve 1 mM EDTA (TAE tamponu, pH=8.0) içinde Thermo EC250-90 marka güç kaynağı kullanılarak Thermo Midi-cell Primo yatay elektroforez sistemi ile 5 saat boyunca 35 V'luk gerilime tabi tutularak elektroforez işlemi uygulandı. Daha sonra bu jel, etidyum bromür çözeltisi (0.5 mg/mL) ile 30 dakika boyandı ve ardından saf su ile 20 dakika yıkandı. Bileşiklerin plazmid DNA'nın elektroforez ile sürüklenmesini ne kadar

etkilediğini tespit etmek için DNA sürüklenmesi, bir transillüminatör kullanılarak UV ışığı altında görüntülendi, DNr MiniBIS 16mm Pro Bio-Imaging System kullanılarak fotoğraflandı ve TPEG dosyası olarak kaydedildi. Deneyler üç kez tekrarlandı (Coban vd. 2013).

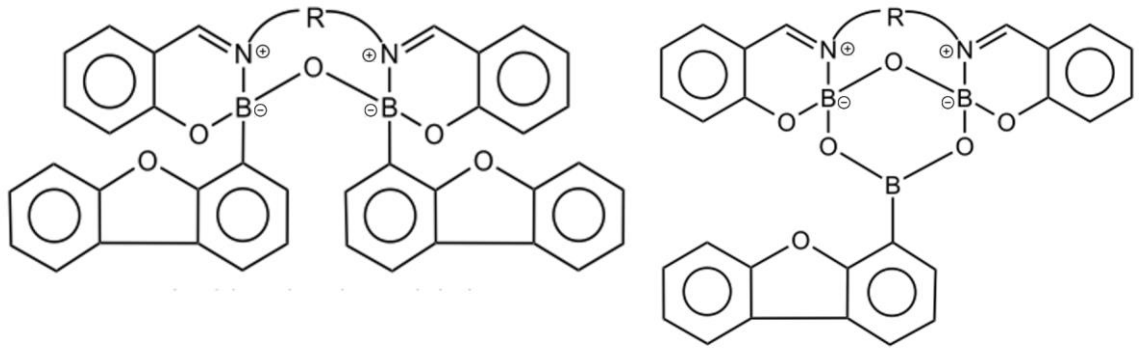
3.2.6.2 UV titrasyon yöntemi

Bor-salen kompleks çözeltileri (20 μ M) KCI-TRIS (pH=7.5) tamponu kullanılarak UV kuvarz küvetinde hazırlandı ve absorpsiyon spektrumları Carry WinUV 100 Bio Varian spektrofotometresi kullanılarak kaydedildi. Üzerine 2 μ L porsiyonlar halinde aynı tamponda hazırlanan ct-DNA stok çözeltisi (3 μ M) hacmi arttırılarak eklendi ve her eklemekten sonra Pastör pipeti yardımıyla karıştırılarak inkübe olması için 10 dk beklendikten sonra absorpsiyon spektrumu kaydedildi. Spektrumlardaki değişiklik durana kadar titrasyona devam edildi. Elde edilen veriler grafiğe geçirilerek kompleksin bağlanma sabiti hesaplandı. Ölçüm süresince küvet ısısı 25 °C’de sabit tutuldu (Yildiz vd., 2019).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin Sentezi

Tez çalışmaları kapsamında sentezlen dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen kompleksleri, yapı itibari ile Şekil 2.5'te verilen komplekslerden sırası ile II ve III yapılarına benzemektedir. Ancak tez çalışmaları kapsamında sentezlenen bor-salen komplekslerinde dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gibi büyük grupların yer alması, bu bileşikleri farklı bileşikler haline getirmektedir. SalenH₂ ligandları (1a-1d), bor komplekslerinin sentezi için uygun bileşiklerdir. Çünkü bor atomları, fenolik oksijen atomları ile güçlü kovalent bağlar ve azometin azot atomları ile koordine kovalent bağlar oluşturabilmektedir. Bu nedenle makrosiklik bir yapının oluşumunu sağlamak için ligand olarak dört dişli salenH₂ ligandları tercih edildi. Böylece salenH₂ ligandları (1a-1d)'nin iki fenolik oksijeni ve iki azometin azotu aracılığıyla dibenzofuran-4-boronik asit ve dibenzotiyofen-4-boronik asit'in bor atomlarına koordinasyonu ile yedi-, sekiz- ve dokuz-üyeli hetero halkalı boraksan grubuna (RB-O-BR) sahip dibenzofuranil (2aI-2cI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu ve boroksin grubuna [(B-O-B)-(O₂BPh)] sahip dibenzofuranil (3aI-3dI) ve dibenzotiyofenil (3aII-3dII) gruplu trinükleer olmak üzere iki farklı mimari tipine sahip 13 yeni bor-salen kompleksi sentezlendi. Ancak, dinükleer bor-salen komplekslerinden iki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsünün 2-hidroksipropilen (2dI ve 2dII) ve bütillen (2cII) olduğu dibenzotiyofen ve dibenzofuran gruplu bor-salen kompleksleri elde edilemedi. Sentezlenen bor-salen kompleksleri, azot atomunun bor atomuna koordinasyonu ile polarize olan ve molekü içi N-B kaynaklı bağ oluşturan iki C=N grubu içermektedir ve Zwitterion yapısına sahiptir (Şekil 4.1). Bor-salen komplekslerinin havada kararlı olduğu, her ne kadar iç tuz yapısına sahip olsalar da suda çözünmediği, polar ve polar olmayan organik çözücülerde çözünmediği, DMSO'da az çözündüğü ve oda sıcaklığında DMSO'da üç haftadan daha fazla süre kararlı olduğu görüldü. Oda sıcaklığında 1x10⁻² g bor-salen kompleksinin 5 mL suda 2-gün sonra bozunduğu, kaynar suda ise 5 dakika içerisinde kolaylıkla ve tamamıyla bozunduğu belirlendi.



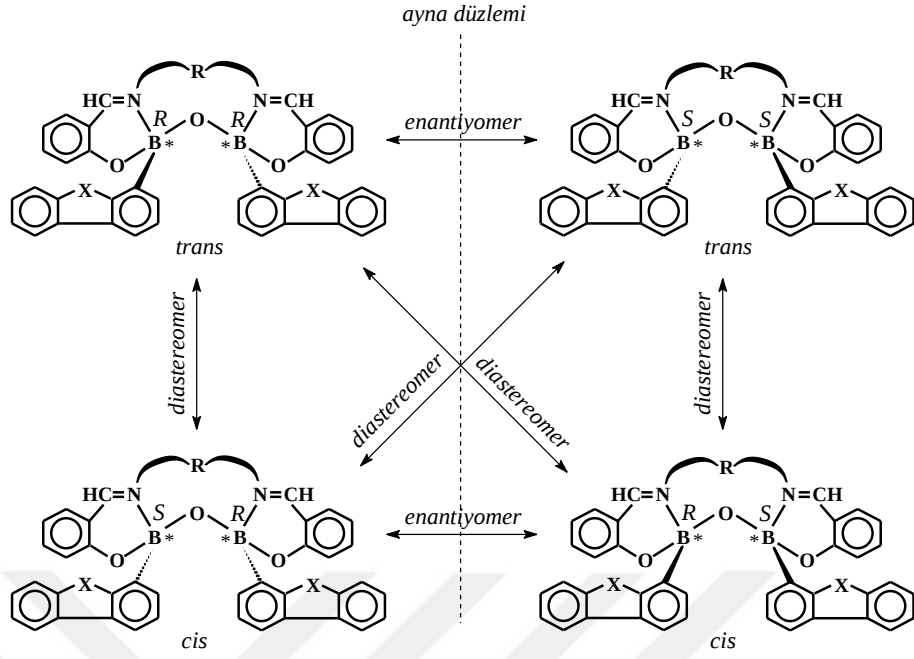
Şekil 4.1 Dinükleer (**2aI-2cI** ve **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen komplekslerinin zwitter iyon yapısı

4.2 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve Trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) Bor-Salen Komplekslerinin Sterojenik Özellikleri

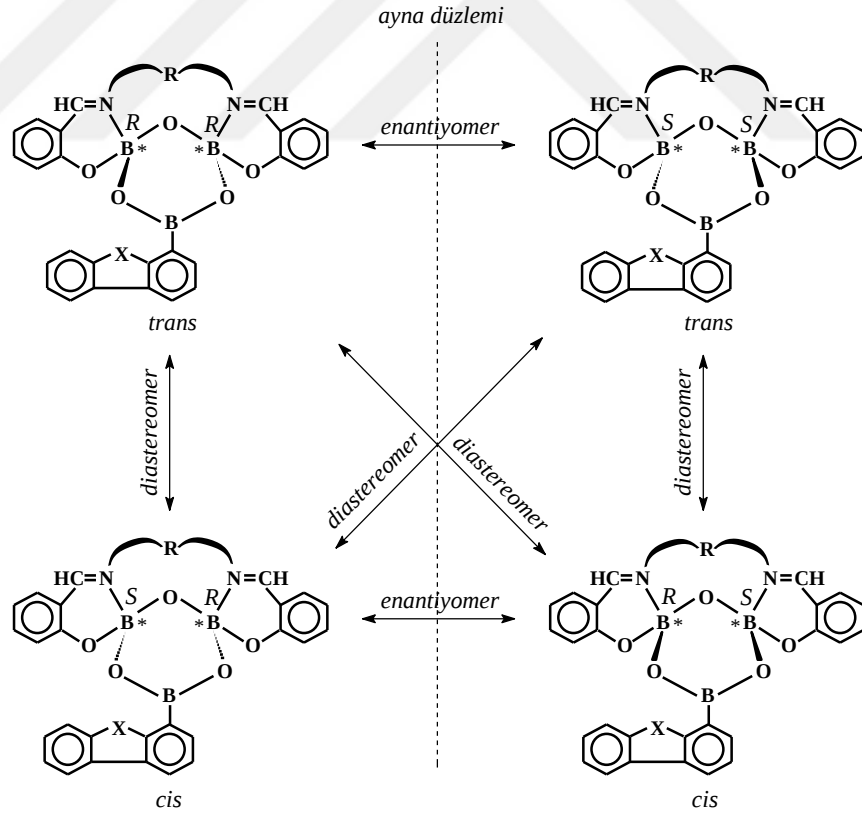
Sentezlenen dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen komplekslerinde, bor atomları tetra koordinasyona sahiptir. Bundan dolayı hem dinükleer hem de trinükleer bor-salen kompleksleri, potansiyel kiral bileşiklerdir ve kiralitenin sadece iki bor stereomerkezinden kaynaklandığı bileşiklere örnektir. İki imin (azometin, HC=N) grubu içeren SalenH₂ ligandları (**1a-1d**) ile dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit ve borik asit/dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit'in kondenzasyon tepkimesi, kiral merkezler olan iki tetra-koordineli bor atomu [B(N_{imin})(O_B)(O_{Ph})(Ph)] sağladığından önemlidir. Dolayısıyla dinükleer (**2aI-2cI** ve **2aII-2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen kompleksleri, iki eşdeğer stereojenik bor atomuna sahiptir ve bu nedenle bor-salen komplekslerinin diastereomer çifti olarak var olabileceği söylenebilir. Sentezlenen 7-, 8- ve 9-üyelî dinükleer (**2aI-2cI** ve **2aII-2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen kompleksleri, iki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsüne ve dolayısı ile heterohalkadaki üye sayısına bağlı olarak (i) *mezo* (*RS/SR*) izomerini içerebilir, (ii) *rasem* (*RR/SS*) formunu içerebilir, (iii) enantiyomerlerden birini (*RR* veya *SS*) içerebilir, (iv) diastereomerik karışım [*(mezo+rasem)* veya *(mezo+enantiyomer)*] olarak var olabilir. Dinükleer kompleksler (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) için SalenH₂ ligandları (**1a-1d**)'nin dibenzofuran-

/dibenzotiyofen-4-boronik asit ile kondenzasyon tepkimelerinden beklenen stereoizomerler Şekil 4.2’de ve trinükleer kompleksler (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) için SalenH₂ ligandları (**1a-1d**)’nin borik asit/dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asitle tepkimesinden beklenen stereoizomerler Şekil 4.3’te görülmektedir. 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 sahiptir. Bor-salen komplekslerinin NMR verileri, kompleks yapılarında sadece tek bir stereoizomerin var olduğunu gösterdi. Ancak, hangi stereoizomerin oluştuğunu belirlemede yararlı olmadı. Bu nedenle, bor-salen komplekslerinin stereojenik özelliklerinin belirlenebilmesi için CD spektrumları kaydedildi. NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile bor-salen komplekslerinin stereojenik özellikleri incelendi ve kompleks yapılarının enantiyomerlerden sadece birini içerdiği belirlendi.

Bor-salen kompleksi yapısına dahil edilen dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil grupları, düzlemsel ve hacimli gruplardır. Bu bakımdan dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplarının stereojenik özellikleri etkilediği ve bor komplekslerini rijit hale getirerek veya molekülde dönme engelliği yaratarak stereoizomerlerden sadece birinin seçimli olarak oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplarının seçilmesi ile diastereomer karışımının elde edilmesi yerine molekül içi sterik etkileşimler nedeniyle tek bir enantiyomerin çözeltide kendiliğinden oluşabileceği görüldü. Bu bakımdan tez çalışmalarında dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil grupları bilinçli olarak seçildi.



Şekil 4.2 Dinükleer bor-salen kompleksleri (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) için muhtemel stereoizomerler



Şekil 4.3 Trinükleer bor-salen kompleksleri (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) için muhtemel stereoizomerler

4.3 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin Kütle Spektrumu

Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) bor-salen komplekslerinin elektrospray iyonization yöntemine (ESI-MS) göre kaydedilen kütle spektrumu EK 1’de ve kütle spektrumu verileri Çizelge 4.2’de görülmektedir. Dibenzofuranil (2aI ve 2bI) ve dibenzotiyofenil (2aII ve 2bII) gruplu dinükleer bor-salen komplekslerinin ve dibenzotiyofenil gruplu trinükleer bor-salen kompleksleri (3aII, 3cII ve 3dII) nin kütle spektrumunda düşük bağıl bollukta [51 (2aI), 26 (2bI), 32 (2aII), 33 (2bII), 5 (3aII), 5 (3cII), 5 (3dII)] $[MH]^+$ iyon piki gözlemlendi. Dibenzofuranil gruplu dinükleer (2cI) ve trinükleer [(3aI), (3bI), (3cI), (3dI)] ve dibenzotiyofenil gruplu trinükleer (3bII) bor-salen komplekslerinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki $[MH]^+$ gözlenmedi ancak, SalenH₂ ligandlarına karşılık gelen $[OHArcH=N-R-N=CHArOH]^+$ iyon piki görüldü. Bu iyon pikleri, etan diimin parçasına sahip (3aI ve 3aII) için 269’da, propan diimin parçasına sahip (3bI ve 3bII) için 283’te, bütan diimin parçasına sahip (2cI, 3cI ve 3cII) için 297’de ve 2-hidroksipropan diimin parçasına sahip (3dI) için 299’da gözlemlendi. Bor-salen kompleksleri (2cI, 3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII ve 3cII) nin kütle spektrumunda $[OHArcH=N-R-N=CHArOH]^+$ iyon piki, sırası ile %10, %71, %86, %36, %100, %83, %66 ve %56 bağıl bollukta gözlemlendi. Bu iyon piklerinin gözlenmesi, bor-salen komplekslerinde parçalanmanın B-O ve B-N bağları üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 4.1 Dinükleer (2aI-2cI ve 2aII-2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin kütle spektrumu verileri

Bileşik no	Mol kütlesi (g.mol ⁻¹)	İyon	Kütle (m/z)	Bağıl bolluk (%)
(2aI)	638	[MH] ⁺	639	51
(2bI)	652	[MH] ⁺	653	26
(2cI)	666	[HOArCH=N-(CH ₂) ₄ -N=CHArOHH] ⁺	297	10
(2aII)	670	[MH] ⁺	671	32
(2bII)	684	[MH] ⁺	685	33
(3aI)	514	[HOArCH=N-(CH ₂) ₂ -N=CHArOHH] ⁺	269	71
(3bI)	528	[HOArCH=N-(CH ₂) ₃ -N=CHArOHH] ⁺	283	86
(3cI)	542	[HOArCH=N-(CH ₂) ₄ -N=CHArOHH] ⁺	297	36
(3dI)	544	[HOArCH=N-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -N=CHArOHH] ⁺	299	100
(3aII)	530	[MH] ⁺	531	5
		[HOArCH=N-(CH ₂) ₂ -N=CHArOHH] ⁺	269	83
(3bII)	544	[HOArCH=N-(CH ₂) ₃ -N=CHArOHH] ⁺	283	66
(3cII)	558	[MH] ⁺	559	5
		[HOArCH=N-(CH ₂) ₄ -N=CHArOHH] ⁺	297	56
(3dII)	560	[MH] ⁺	561	5

4.4 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin FT-IR Spektrumu

Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) bor-salen komplekslerinin FT-IR spektrumu EK 2’de ve FT-IR spektrumu verileri Çizelge 4.2’de verildi. Sentezlenen tüm bor-salen kompleksleri, aromatik halka içermektedir ve bu nedenle FT-IR spektrumlarında 1612-1606 cm⁻¹ de aromatik C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. Boraksan grubuna (RB-OBR) sahip dibenzofuranil/tiyofenil gruplu dinükleer bor-salen kompleksleri (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve boroksin grubuna [(B-O-B)-(O₂BPh)] sahip dibenzofuranil/tiyofenil gruplu trinükleer bor-salen kompleksleri (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) 1646-1632 cm⁻¹ aralığında C=N bağlarına ait gerilme titreşimleri göstermektedir. SalenH₂ ligandlarının ν_{C=N} titreşimleri [1a için 1609 cm⁻¹, 1b için 1608 cm⁻¹, 1c için 1607 cm⁻¹ ve 1d için 1609 cm⁻¹ (EK 2)] ile

karşılaştırıldığında, C=N bağlarına ait gerilme titreşimlerinin bor-salen komplekslerinde 23-39 cm⁻¹ daha yüksek dalga sayısına kaydığı görülmektedir. Bu daha yüksek dalga sayısına kayma etan diimin parçasına sahip (**2aI**, **2aII**, **3aI** ve **3aII**) kompleksleri için 23-31 cm⁻¹, propan diimin parçasına sahip (**2aI**, **2aII**, **3aI** ve **3aII**) kompleksleri için 30-36 cm⁻¹, bütan diimin parçasına sahip (**2cI**, **3cI** ve **3cII**) için 33-39 cm⁻¹ ve 2-hidroksipropan diimin parçasına sahip (**3dI** ve **3dII**) için 30 ve 25 cm⁻¹ olarak belirlendi. Dinükleer ve trinükleer bor-salen kompleksleri için daha yüksek dalga sayısına kayma, yapıdaki molekül içi N→B koordinasyonu ile azometin (HC=N) bağındaki elektron yoğunluğunun, 6-üyelü BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasına atfedilebilir. SalenH₂ ligandları (**1a-1d**)'nin FT-IR spektrumunda görülmeyip dinükleer (**2aI**, **2bI**, **2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI**, **3bI**, **3cI**, **3dI**, **3aII**, **3bII**, **3cII** ve **3dII**) bor-salen komplekslerinin FT-IR spektrumunda B-N ve B-O bağlarına ait gerilme titreşimlerinin sırası ile 1561-1556 cm⁻¹ ve 1318-1288 cm⁻¹'de gözlenmesi, SalenH₂ ligandları (**2a-2d**)'nin dibenzofuran-4-boronik asit, dibenzotiyofen-4-boronik asit, borik asit/dibenzofuran-4-boronik asit ve borik asit/dibenzotiyofen-4-boronik asit ile tepkimelerinin gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca karşılaştırma yapılması için çıkış bileşikleri olan dibenzofuran-4-boronik asit ve dibenzotiyofen-4-boronik asit'in FT-IR spektrumu EK 2'de sunuldu.

Çizelge 4.2 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (**2aI**, **2bI**, **2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI**, **3bI**, **3cI**, **3dI**, **3aII**, **3bII**, **3cII** ve **3dII**) bor-salen komplekslerinin FT-IR spektrumu verileri (ν cm⁻¹)

Bileşik No	ν C-H (arom.)	ν C=N	ν C=C	ν B-N	ν B-O
(2aI)	3043	1635	1608	1557	1318
(2bI)	3043	1644	1612	1559	1317
(2cI)	3046	1646	1608	1561	1312
(2aII)	3050	1632	1606	1556	1309
(2bII)	3056	1638	1609	1560	1314
(3aI)	3055	1640	1608	1558	1304

Çizelge 4.2 Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (**2aI**, **2bI**, **2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI**, **3bI**, **3cI**, **3dI**, **3aII**, **3bII**, **3cII** ve **3dII**) bor-salen komplekslerinin IR spektrumu verileri ($\nu \text{ cm}^{-1}$) (devam)

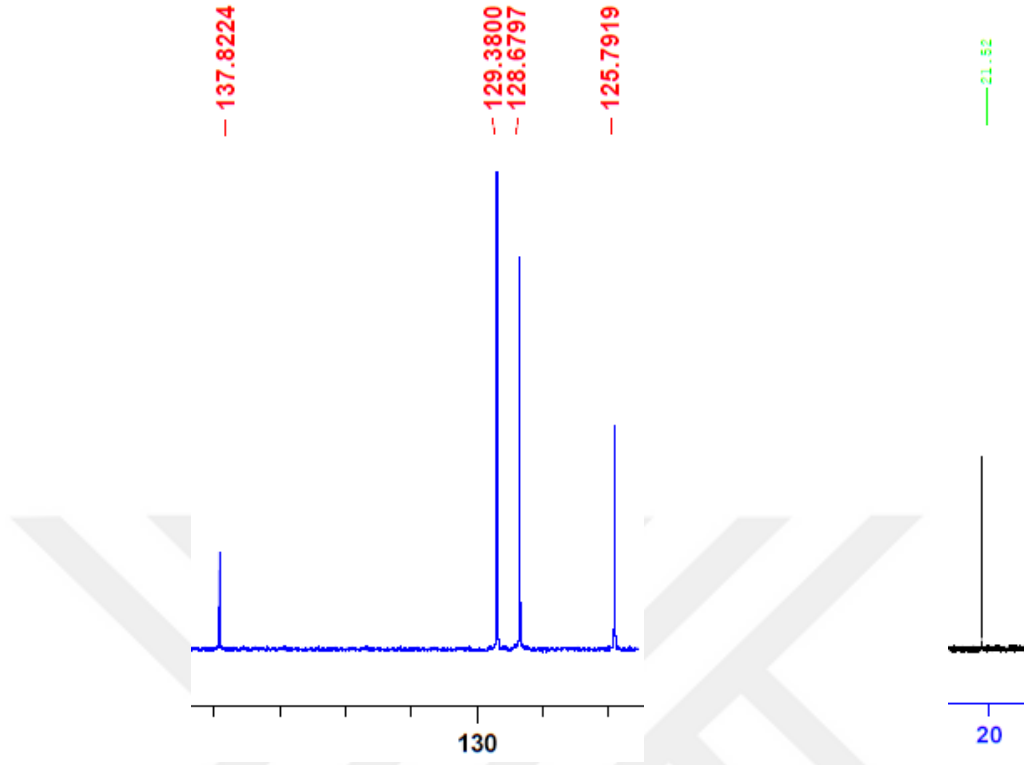
Bileşik No	$\nu \text{ C-H (arom.)}$	$\nu \text{ C=N}$	$\nu \text{ C=C}$	$\nu \text{ B-N}$	$\nu \text{ B-O}$
(3bI)	3052	1642	1609	1559	1298
(3cI)	3057	1643	1608	1559	1297
(3dI)	3056	1639	1610	1559	1304
(3aII)	3050	1638	1610	1559	1306
(3bII)	3049	1639	1609	1558	1315
(3cII)	3056	1640	1609	1559	1288
(3dII)	3050	1634	1608	1557	1293

4.5 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (**2aI**-**2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve Trinükleer (**3aI**-**3dI** ve **3aII**-**3dII**) Bor-Salen Komplekslerinin ^{13}C NMR Spektrumu

Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (**2aI**, **2bI**, **2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI**, **3bI**, **3cI**, **3dI**, **3aII**, **3bII**, **3cII** ve **3dII**) bor-salen komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri sırası ile Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te ve ^{13}C NMR spektrumları EK 3'te verildi. Bor-salen komplekslerinin karbon atomlarının yeri, EK 3'te verilen açılmış spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Özellikle salen-bor komplekslerin HSQC spektrumları (EK 5), komplekslerdeki karbon ve protonların yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Dolayısı ile bor komplekslerindeki karbon ve protonların yeri, şüpheye yer bırakılmayacak şekilde belirlenerek EK 5'de verilen HSQC spektrumları üzerinde işaretlendi. Bazı karbonların yeri çözünürlük problemi nedeni ile belirlenemedi. Bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumlarından çözültide simetrik yapıda oldukları anlaşıldığından, değerlendirmeler komplekslerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Diğer taraftan ^{13}C NMR spektrumunda tüm bor-salen kompleksleri, tek bir sinyal seti verdi. Bu durum, bor-salen kompleksleri için sadece bir stereoisomerin oluştuğunu göstermektedir.

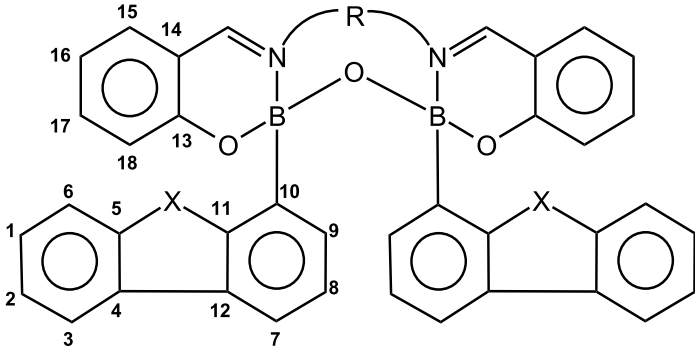
Heterohalkadaki üye sayısına (7-, 8- ve 9-üyeli) bağlı olarak bor-salen komplekslerinin hangi stereoizomere sahip olduğunu belirleyebilmek için dairesel dikroizm (CD) spektrumları kaydedildi. NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile stereoizomerin tipi, net bir şekilde belirlendi. Bor-salen komplekslerinde X atomunun oksijen (dibenzofuranil grubu) veya kükürt (dibenzotiyofenil grubu) olmasına bağlı olarak C_4 , C_5 , C_6 , C_{11} ve C_{12} karbonlarının kimyasal kayma değerlerinde farklılık görülmektedir. Kompleks tipinin dinükleer ya da trinükleer olmasına bağlı olmaksızın dibenzofuranil gruplu bor-salen kompleksleri ile karşılaştırıldığında, dibenzotiyofenil gruplu bor-salen komplekslerinin C_5 ve C_{11} karbonlarının kimyasal kayma değerlerinin sırası ile 16.2-14.7 ppm ve 17.0-14.0 ppm daha yüksek alanda ve C_4 ve C_6 ve C_{12} karbonlarının sırası ile ~ 10.0 ppm, ~ 11.0 ppm ve 11-10 ppm daha düşük alanda gözlenmesi dikkat çekmektedir. Bu durum, O-atomunun S-atomundan daha elektronegatif olmasına atfedilebilir. Diğer taraftan genel olarak ^{13}C NMR sinyallerinin sıralaması benzerlik göstermektedir. Ancak C_4 ve C_{12} karbonlarının yeri dibenzofuranil gruplu dinükleer ve trinükleer bor-Salen komplekslerinde C_1 ve C_2 karbonlarının arasında, dibenzotiyofenil gruplu dinükleer ve trinükleer bor-Salen komplekslerinde ise C_9 ve C_{17} karbonlarının arasında yer almaktadır.

Tüm bor-salen komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumunda 137.8, 129.4, 128.7, 125.8 ve 21.5 ppm’de pikler görülmektedir (Şekil 4.4). Bu pikler, tepkime çözücüsü olan ve yıkama işlemleri sırasında da kullanılan toluene’e ait olup bor-salen komplekslerinin karbon sinyallerinden rahatlıkla ayrılabilir. Bor-salen komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumunda toluene ait olduğu belirlenen bu pikler, toluenin d_6 -DMSO’da kaydedilen ^{13}C NMR spektrumunda (EK-3) gözlenen pikler ile karşılaştırılabilir.



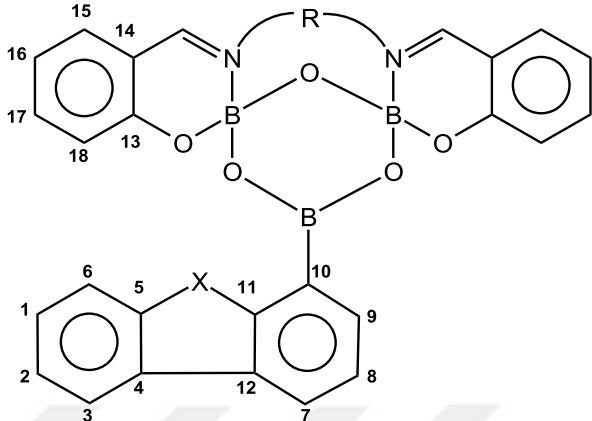
Şekil 4.4 Bor-salen komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen toluene ait karbon pikleri ve kimyasal kayma değerleri (**2aI** kompleksinin spektrumunda komplekse ait karbon pikleri spektrumdan silinmiştir)

Çizelge 4.3 Dibenzofuranil (**2aI**, **2bI** ve **2cI**) ve dibenzotiyofenil (**2aII** ve **2bII**) gruplu dinükleer bor komplekslerinin ¹³C NMR verileri (d₆-DMSO, δ ppm)

					
C	(2aI)	(2bI)	(2cI)	(2aII)	(2bII)
NCH ₂ CH ₂	—	30.9	26.7	—	30.7
NCH ₂	56.7	53.4	52.9	56.5	53.6
HC=N	164.9	164.5	163.7	166.3	165.1
ArC					
C ₁	126.9	126.9	127.0	126.7	126.6
C ₂	122.7	122.5	122.7	124.5	124.3
C ₃	119.7	119.6	119.9	120.9	120.7
C ₄	124.6	124.6	124.5	134.4	134.6
C ₅	155.5	155.5	155.4	139.6	139.9
C ₆	111.6	111.4	111.5	122.8	122.8
C ₇	121.0	121.1	121.1	121.9	121.8
C ₈	122.1	122.3	118.5	123.7	124.1
C ₉	132.63	132.2	131.4	132.8	131.8
C ₁₀	*	*	*	*	*
C ₁₁	159.4	160.0	159.7	142.9	143.0
C ₁₂	124.6	125.8	124.6	135.7	135.7
C ₁₃	160.7	161.0	160.3	160.8	160.7
C ₁₄	117.1	116.7	117.1	117.3	116.4
C ₁₅	132.61	131.5	132.4	131.8	131.3
C ₁₆	118.3	117.3	118.2	118.8	117.8
C ₁₇	137.8	137.0	137.1	138.5	137.8
C ₁₈	118.9	118.3	118.7	119.1	118.6

* belirlenemedi.

Çizelge 4.4 Dibenzofuranil (**3aI**, **3bI**, **3cI** ve **3dI**) ve dibenzotiyofenil (**3aII**, **3bII**, **3cII** ve **3dII**) gruplu trinükleer bor komplekslerinin ^{13}C NMR verileri (d_6 -DMSO, δ ppm)

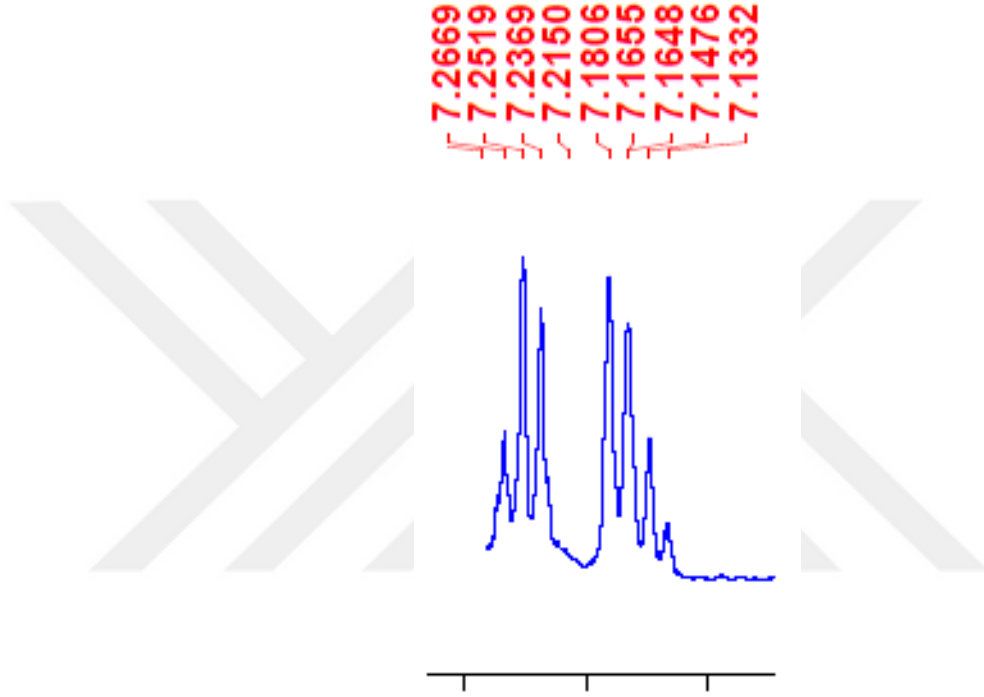
									
C	(3aI)	(3bI)	(3cI)	(3dI)	(3aII)	(3bII)	(3cII)	(3dII)	
NCH ₂ CH ₂	—	30.6	27.6	*	—	30.7	26.1	*	
NCH ₂	56.7	51.6	52.5	56.7	*	53.5	48.8	56.5	
HC=N	164.9	163.9	163.8	163.4	*	165.2	164.3	164.0	
ArC	C ₁	126.9	126.9	127.0	127.0	127.1	126.6	127.0	126.6
	C ₂	122.7	122.7	122.7	122.5	124.6	124.3	124.5	124.5
	C ₃	119.7	120.0	119.8	121.6	122.1	120.7	122.0	120.9
	C ₄	124.6	*	**	*	135.4	134.6	135.1	134.3
	C ₅	155.5	155.5	155.4	155.8	*	139.9	140.7	139.6
	C ₆	111.6	111.6	111.5	*	123.0	122.8	122.83	122.8
	C ₇	121.0	121.1	121.1	*	124.2	121.8	124.1	121.8
	C ₈	122.1	122.5	122.5	*	122.8	124.1	122.82	123.0
	C ₉	132.6	132.1	131.9	*	134.0	131.3	134.3	132.8
	C ₁₀	*	*	*	*	*	*	*	*
	C ₁₁	159.4	159.5	*	*	*	143.0	145.5	142.9
	C ₁₂	124.6	*	**	*	135.6	135.8	135.1	135.7
	C ₁₃	161.3	160.3	160.2	159.4	*	160.7	159.9	160.9
	C ₁₄	117.1	116.7	116.9	111.8	*	116.4	116.3	117.3
	C ₁₅	132.6	132.3	133.5	132.2	135.6	131.8	132.1	131.8
	C ₁₆	118.3	118.8	118.7	119.5	118.8	117.8	113.0	118.8
	C ₁₇	138.0	136.8	137.1	136.8	137.5	137.6	137.1	138.6
	C ₁₈	119.0	118.8	118.7	*	117.5	118.6	118.8	119.1

* belirlenemedi.

4.6 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin ¹H NMR Spektrumu

Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) bor-salen komplekslerinin ¹H NMR spektrumu EK 4'te ve ¹H NMR spektrumu verileri sırası ile Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'da verildi. Bor-salen komplekslerinin protonlarının yeri, EK 4'te verilen açılmış spektrumlar üzerinde detaylandırılarak işaretlendi. Bor-salen komplekslerinin ¹H NMR spektrumlarından çözültide simetrik yapıda oldukları anlaşıldı ve değerlendirmeler komplekslerin yarı parçası dikkate alınarak yapıldı. Ayrıca, komplekslerin yarı parçasındaki proton sayısının ¹H NMR spektrumundaki integrasyon toplamı ile uyum içinde olduğu görüldü. Dinükleer ve trinükleer bor-salen kompleksleri için kaydedilen HSQC spektrumları (EK 5), komplekslerdeki alifatik ve aromatik karbon ve protonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI, 2bI, 2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI, 3bI, 3cI, 3dI, 3aII, 3bII, 3cII ve 3dII) bor-salen komplekslerinin ¹H NMR spektrumunda tek bir sinyal setinin ortaya çıkması, komplekslerin sadece bir stereoizomer (*mezo*, *rasem* veya enantiyomerlerden biri) içerdiğini gösterdi. Ayrıca bor-salen komplekslerinin ¹H NMR sinyalleri ile karşılaştırma yapmak amacı ile SalenH₂ ligandları (1a-1d)'nin d₆-DMSO'da kaydedilen ¹H NMR spektrumları da EK 4'te sunuldu. SalenH₂ ligandları (1a-1c) için sırası ile δ =13.4, 13.5 ve 13.6 ppm'de Ar-OH protonları için gözlenen tekli sinyaller (Karaağaç 2019, Kömez 2019), bor-salen komplekslerinin ¹H NMR spektrumunda görülmemektedir. Bu durum, bor-salen komplekslerinin O→B koordinasyonu yolu ile elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte SalenH₂ ligandları (1a-1d) için karakteristik olan ve sırası ile δ =8.59, 8.58 ve 8.56 ppm'de tekli pik olarak gözlenen azometin (HC=N) protonları (Karaağaç 2019, Kömez 2019), daha düşük kimyasal kayma değerlerinde yani daha yüksek alanda gözlemlendi. Bu durum, N→B koordinasyonu ile bor-salen komplekslerinin HC=N bağındaki elektron yoğunluğunun altı üyeli BOPhCN halkasındaki elektron delokalizasyonu ile artmasına atfedilebilir.

Tüm bor-salen komplekslerinin ^1H NMR spektrumunda 7.27-7.25 ve 7.18-7.13 ppm de görülen pikler (Şekil 4.5), gerek tepkimelerde gerekse saflaştırma işlemlerinde kullanılan toluene aittir. Bor-salen komplekslerinin ^1H NMR spektrumunda toluene ait olduğu belirlenen bu pikler, toluenin d_6 -DMSO'da kaydedilen ^1H NMR spektrumunda (EK-4) gözlenen pikler ile karşılaştırılabilir.



Şekil 4.5 Bor-salen komplekslerinin ^1H NMR spektrumunda gözlenen toluene ait proton pikleri ve kimyasal kayma değerleri (**3aII**)

Çizelge 4.5 Dibenzofuranil (**2aI**, **2bI** ve **2cI**) ve dibenzotiyofenil (**2aII** ve **2bII**) gruplu dinükleer bor komplekslerinin ^1H NMR verileri (d_6 -DMSO; δ ppm; J Hz; t: tekli, i: ikili, ü: üçlü, ç: çoklu, y: yayvan pik)

H				
	(2aI)	(2bI)	(2cI)	(2aII)
NCH_2CH_2	—			—
NCH_2	3.46 (i,2H) (a) 3.86 (i,2H) (b) $^2J_{\text{a-b}}=9.4$	1.96 (ç,1H) (a) 2.56 (ç,1H) (b) 3.58 (ü,4H) $^3J=5.4$	1.34 (y,2H) (a) 1.50 (y,2H) (b) 3.01 (y,2H) (a) 3.32 (y,2H) (b) $^2J_{\text{a-b}}=9.4$	3.19 (i,2H) (a) 3.81 (i,2H) (b) $^2J_{\text{a-b}}=9.3$
HC=N		8.69 (i,2H) 8.68 (i,2H) 7.32 (ü,2H) 7.28 (ü,2H) 7.82 (i,2H) 7.22 (i,2H) 8.00 (i,2H) 6.84 (ü,2H) 7.51 (i,2H) 7.48 (i,2H) 6.95 (ü,2H) 7.57 (ü,2H) 6.89 (i,2H)	8.77 (i,2H) 7.34 (ü,2H) 7.28 (ü,2H) 7.86 (i,2H) 7.15 (i,2H) 8.00 (i,2H) 6.69 (ü,2H) 8.06 (i,2H) 7.63 (i,2H) 6.90 (ü,2H) 7.40 (ü,2H) 6.81 (i,2H)	8.73 (i,2H) 7.38 (ü,2H) 7.40 (ü,2H) 8.56 (i,2H) 7.79 (i,2H) 8.28 (i,2H) 7.50 (ü,2H) 7.15 (i,2H) 8.20 (i,2H) 6.57 (ü,2H) 7.18 (ü,2H) 6.40 (i,2H)
ArH		7.42 (ü,2H) 8.26 (i,2H) 7.21 (i,2H) 6.58 (ü,2H) 7.22 (ü,2H) 6.37 (i,2H) 7.7 8.1 7.6 7.0 7.1 8.2 7.8 8.2	7.3 8.0 7.3 7.6 8.4 7.2 6.9 8.3	7.4 7.4 7.7 7.5 7.8 8.1 7.5 8.3
$^3J_{1-2}$	7.4	7.7	7.3	7.9
$^3J_{1-6}$	8.1	8.1	8.0	7.6
$^3J_{2-3}$	7.6	7.6	7.3	7.7
$^3J_{7-8}$	7.4	7.0	7.6	7.5
$^3J_{8-9}$	7.7	7.1	8.4	7.6
$^3J_{15-16}$	7.1	8.2	7.2	7.3
$^3J_{16-17}$	7.2	7.8	6.9	7.3
$^3J_{17-18}$	8.3	8.2	8.3	8.3

a ve b diastereotopik protonlar.

4.7 Dibenzofuranil ve Dibenzotiyofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin CD Spektrumu

CD spektroskopisi, kiral moleküllerin incelenmesinde ve konfigürasyonlarının belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu tez çalışmaları kapsamında bir stereoizomerin tipi, CD'ye bağlı olarak belirlendi. Yani 2 eşdeğer stereojenik bor merkezine sahip bor komplekslerinde stereoizomerin hangisinin oluştuğuna karar vermede CD spektroskopisinden yararlanıldı.

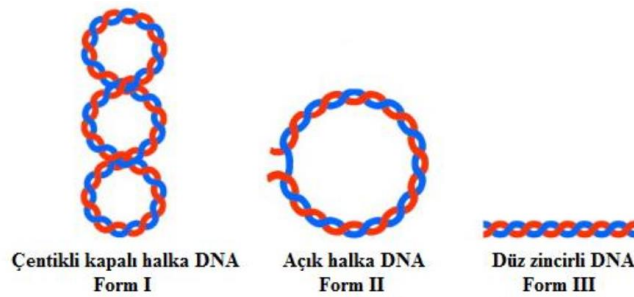
Dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplu dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin ^{13}C ve ^1H NMR spektrumlarına göre tüm komplekslerin sadece bir stereoizomer içerdiği anlaşıldı (Bakınız Bölüm 4.5 ve 4.6). Bor-salen komplekslerinin CD ve NMR spektrumlarından elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesiyle daha güvenilir sonuçlara ulaşıldı. Bor-salen komplekslerinin CD spektrumları, 200-450 nm dalga boyu aralığı için EK 6'da verildi. Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) bor-salen komplekslerinin CD spektrumu, pozitif ve negatif Cotton etkisi göstermektedir. Bu durum komplekslerin yalnızca bir enantiyomer (*RR* veya *SS*)'den oluştuğunu kanıtlamaktadır. Ancak bor-salen komplekslerinin hangi enantiyomerin oluşumunu tercih ettiğini belirlemek için X-ışını kırınım metresi ile çalışma yapılmalıdır. Tez çalışmalarında sentezlenen bor-salen komplekslerinin kristalleri elde edilmeye çalışıldıysa da elde edilemedi. İki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsünün bor merkezinden kaynaklanan stereojenik özelliklere etkisi daha önce çalışılmıştır (Bilge Koçak vd., 2020). Tez çalışmalarında sentezlenen bileşiklerde R köprüsünün öneminin olmadığı ve hacimli dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplarının dönme engelliği yaratarak tek bir stereomerin oluşumunu sağladığı söylenebilir.

4.8 Dibenzofuranil ve Dibenzoitiofenil Gruplu Dinükleer (2aI-2cI, 2aII ve 2bII) ve Trinükleer (3aI-3dI ve 3aII-3dII) Bor-Salen Komplekslerinin DNA ile Etkileşimi

4.8.1 Agaroz jel elektroforez yöntemi

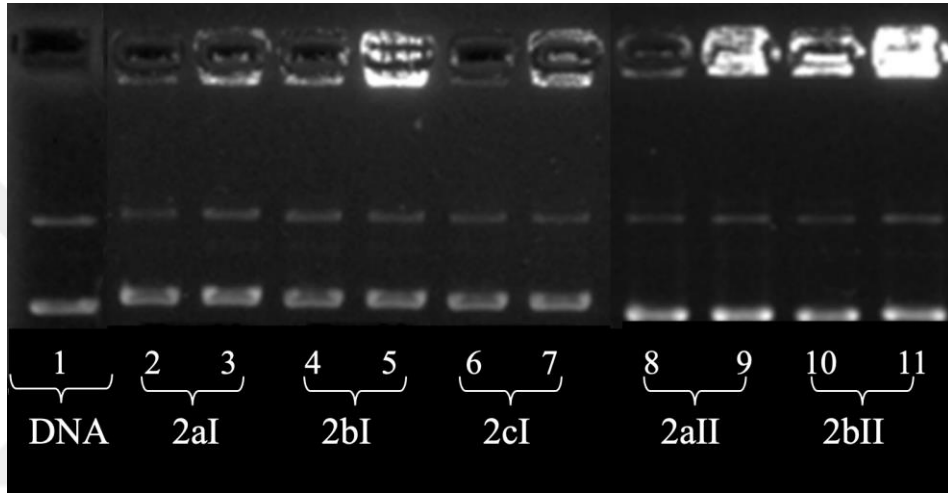
DNA ile ilgili çalışmalar yapılırken insan DNA'sına benzeyen pBR322 plazmid DNA'sı kullanıldı. Burada B harfi Brown'u, R harfi Rodriges'i ve 322 ise araştırmacıların bulmuş oldukları 322 numaralı plazmidi temsil etmektedir. İnsan DNA'sına olan benzerliğinden dolayı pBR322 plazmid DNA, DNA çalışmalarında en sık kullanılan DNA'dır. Bakteriden saflaştırılarak elde edilen pBR322 plazmid DNA'da restriksiyon enzimleri ile kesilebilecek bölgeler bulunmaktadır. Bu plazmid DNA üç farklı plazmidin birbiri ile karıştırılıp birleştirilmesi ile elde edilmektedir.

Konformasyonel değişim, bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşiminin bir sonucu olarak DNA'da meydana gelmektedir. Bu hasar jel elektroforez kullanılarak tespit edilebilir. Süpersarmal yapıda olan DNA (Form I)'in gevşeyerek daha yavaş hareket eden açık halka DNA (Form II)'ye dönüşmesi, pBR322 plazmit DNA'ya elektroforez uygulandığında DNA'nın bir zincirinde kopma olması ile gerçekleşir. Form I ve Form II arasında düz zincirli DNA (linear DNA) (Form III)'ü gösteren bant iki zincirde kopma gerçekleştiğinde meydana gelmektedir (Şekil 4.6). İki zincirin çeşitli yerlerinden kopma gerçekleştiğinde, Form I'den daha hızlı hareket eden küçük DNA parçaları oluşmaktadır (Pektaş vd. 2018).

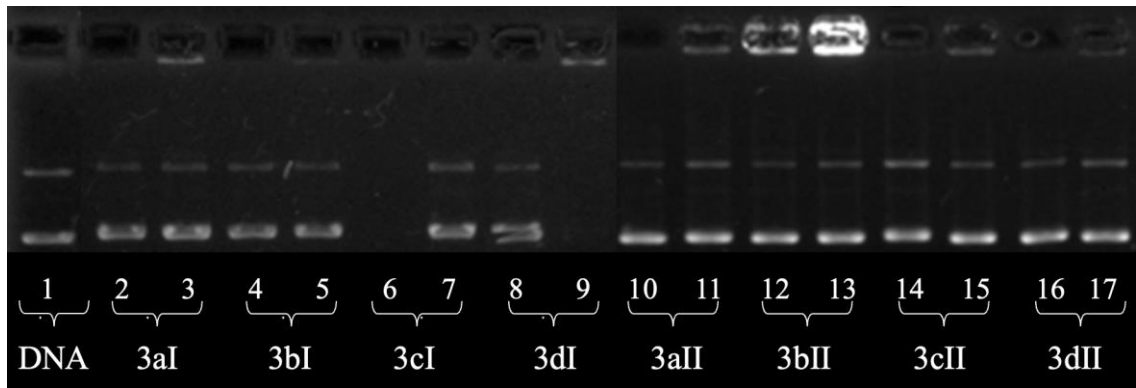


Şekil 4.6 DNA'nın Form I-III yapıları

Dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen komplekslerinin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de verildi. Verilen elektroferotogramlarda 1 ile ifade edilen hat, herhangi bir bor-salen kompleksinin eklenmediği kontrol amaçlı kullanılan pBR322 plazmid DNA’yı temsil etmektedir. Hat 1’de iki bant görülmektedir. Altta bulunan bant çentikli kapalı halka DNA (süpersarmal yapı, supercoiled DNA) (Form I)’i, üstte olanı açık halka DNA (nicked DNA) (Form II)’yi göstermektedir.

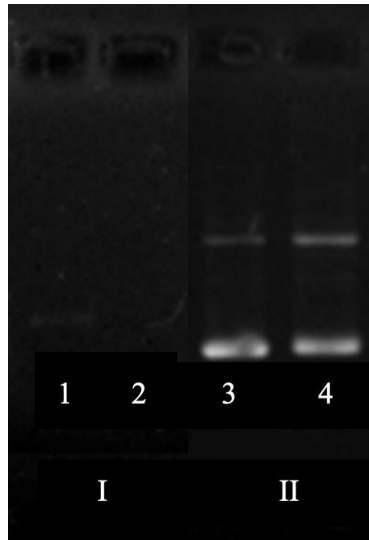


Şekil 4.7 Dinükleer salen-bor kompleksleri (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**)’nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar



Şekil 4.8 Trinükleer salen-bor kompleksleri (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**)’nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar

Çıkış bileşikleri olan dibenzofuran-4-boronik asit (**I**) ve dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogram Şekil 4.9'da verildi. Dibenzofuran-4-boronik asit (**I**) DNA'yı tamamen parçalarken, dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**)'in DNA'ya hasar vermediği belirlendi. Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de verilen elektroferotogramlarda gösterilen Hat 1 10 μ L 20 μ g/mL pBR322 + 10 μ L 50 mM amonyum asetat tamponunu göstermektedir. Şekil 4.7'deki hatlar 2 ve 3, 4 ve 5, 6 ve 7, 8 ve 9, 10 ve 11 sırası ile dinükleer salen-bor kompleksleri (**2aI**), (**2bI**), (**2cI**), (**2aII**) ve (**2bII**) ile inkübe edilmiş pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. Hatlar 2, 4, 6, 8 ve 10 düşük konsantrasyonda (10 μ M) ve hatlar 3, 5, 7, 9 ve 11 yüksek konsantrasyonda (400 μ M) plazmid DNA'ya karşı çalışıldı. Dinükleer bor-salen komplekslerinin DNA'ya hasar vermediği belirlendi. Ancak bu komplekslerin DNA'nın jel içerisinde çökmesine sebep olduğu gözlemlendi. Şekil 4.8'deki hatlar 2 ve 3, 4 ve 5, 6 ve 7, 8 ve 9, 10 ve 11, 12 ve 13, 14 ve 15, 16 ve 17 sırası ile trinükleer salen-bor kompleksleri (**3aI**), (**3bI**), (**3cI**), (**3dI**), (**3aII**), (**3bII**), (**3cII**) ve (**3dII**) ile inkübe edilmiş pBR322 plazmid DNA'yı göstermektedir. Hatlar 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 ve 16 düşük konsantrasyonda (10 μ M) ve hatlar 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 ve 17 yüksek konsantrasyonda (400 μ M) plazmid DNA'ya karşı çalışıldı. Dibenzofuranil gruplu ve 2-hidroksipropan diimin parçasına sahip trinükleer kompleks (**3dI**)'in DNA'yı yüksek konsantrasyonda parçaladığı belirlendi. Diğer trinükleer bor-salen komplekslerinin DNA'ya hasar vermediği görüldü.

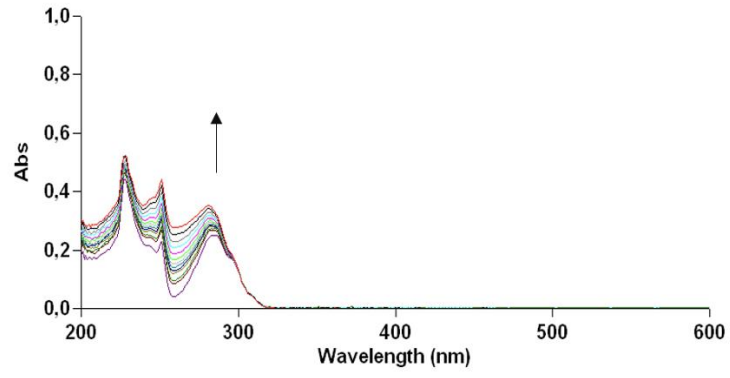


Şekil 4.9 Çıkış bileşikleri dibenzofuran-4-boronik asit (**I**) ve dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**)'nin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimini gösteren elektroferotogramlar

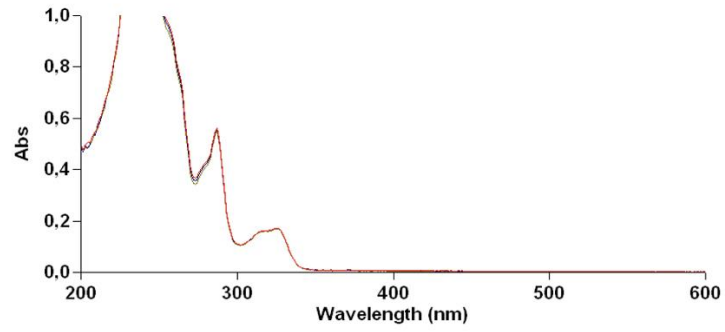
4.8.2 UV titrasyon yöntemi

Dibenzofuran-4-boronik asit (**I**), dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**), dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen komplekslerinin UV titrasyon çalışması calf thymus DNA ile gerçekleştirildi. Tüm titrasyonlarda 2.5 mL 20 µM salen-bor kompleksinin çözeltisinin UV spektrumu kaydedildikten sonra 1.5 mM ct-DNA çözeltisinden 2 µL'lik porsiyonlar halinde ekleme yapılarak spektrumlar tekrar kaydedildi. Dibenzofuran-4-boronik asit (**I**) ve dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**)'nin DNA ile titrasyonuna ilişkin UV spektrumu Şekil 4.10'da verildi. Bor-salen komplekslerinin DNA ile titrasyonuna ilişkin UV spektrumları ise sırası ile Şekiller 4.11-4.16'da sunuldu. Şekil 4.10'da verilen dibenzofuran-4-boronik asit (**I**) (a)'nın absorpsiyon spektrumundaki tüm dalga boylarında yükselme (hiperkromizm) görülmesi dibenzofuranın interkalasyon yapması beklenen düzlemsel yapısına rağmen dış bağlanma ile etkileştiğini göstermektedir. Trinükleer bor-salen kompleksi (**3aI**)'e ait titrasyon için absorpsiyon spektrumunda 230, 280 ve 400 nm dalga boylarında titrasyon ilerledikçe absorpsiyonda düşme (hipokromizm), 260 nm'de ise hiperkromizm görüldü. Ayrıca 280 nm'de 1-2 nm kırmızıya kayma ve 400 nm'de maviye kayma kaydedildi. Bu etkileşimler klasik interkalasyona işaret etmektedir (Şekil 4.11). 330 nm'de yeni bir pikin oluşması da kompleks **3aI** ile DNA arasındaki kuvvetli etkileşimden kaynaklanmaktadır. Kompleks **3bI**'e ait titrasyon için ise 260 nm'de hiperkromizm ve kırmızıya kayma, 400 nm'de ise hipokromizm ve maviye kayma gözlemlendi (Şekil 4.12). Kompleks **2bI** için ise titrasyonun ilk eklemesinde 282 nm dalga boyunda %19 hipokromizm, sonraki eklemelerde hiperkromizm ve maviye kayma gözlemlendi (Şekil 4.13). Şekil 4.10'da verilen dibenzotiyofen-4-boronik asit (**II**) (b)'nin tek başına DNA ile etkileşmediği görüldü. Kompleks **3aII**'ye ait titrasyon için absorpsiyon spektrumundaki değişikliklerin kompleks **3aI** ile aynı yönlerde fakat daha zayıf olduğu görüldü (Şekil 4.14). Bu etkileşimler klasik interkalasyona işaret etmektedir.

Propilen diimin parçasına ve dibenzotiyofenil grubuna sahip dinükleer (**2bII**) ve trinükleer (**3bII**) bor-salen komplekslerinde titrasyon sonucunda sadece hiperkromizm görüldü ve DNA etkileşimlerinin tamamen moleküler yüzeylerin çok zayıf etkileşmesi olduğu anlaşıldı (Şekil 4.15 ve Şekil 4.16).

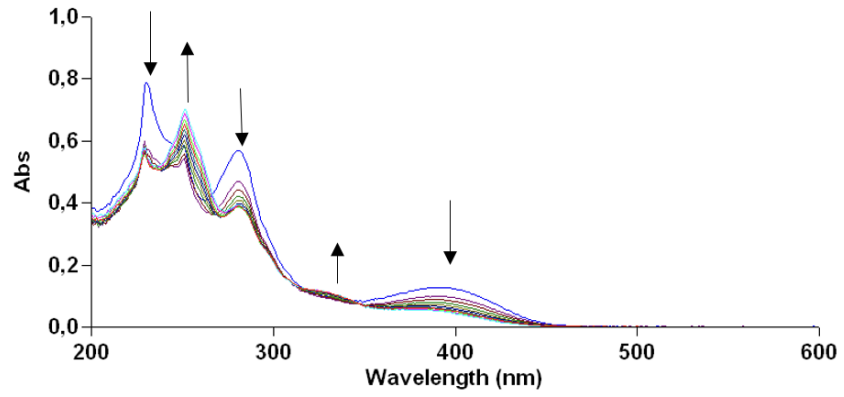


(a)

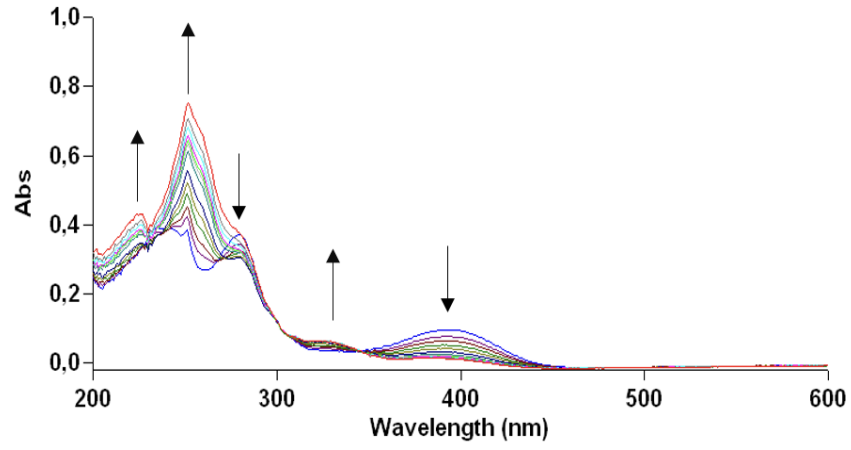


(b)

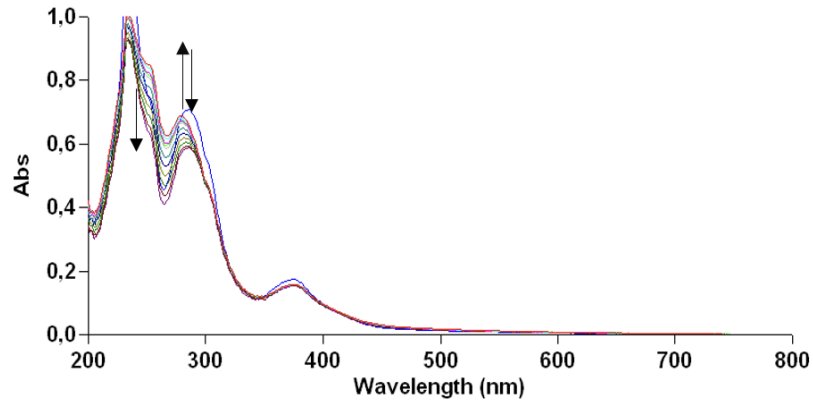
Şekil 4.10 (a) Dibenzo-furan-4-boronik asit (I) ve (b) dibenzotiyo-fen-4-boronik asit (II)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



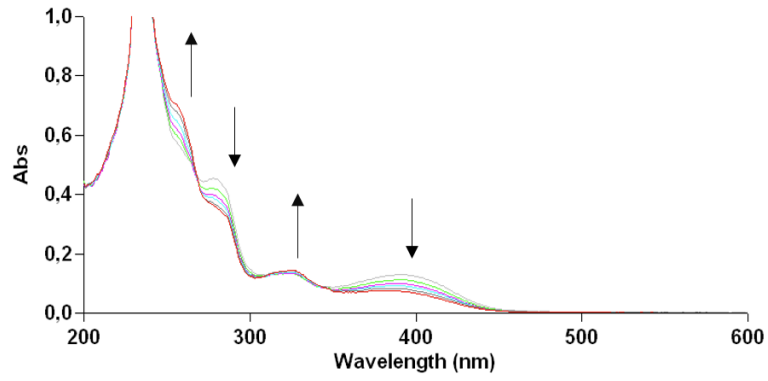
Şekil 4.11 Trinükleer bor-salen kompleksi (3aI)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



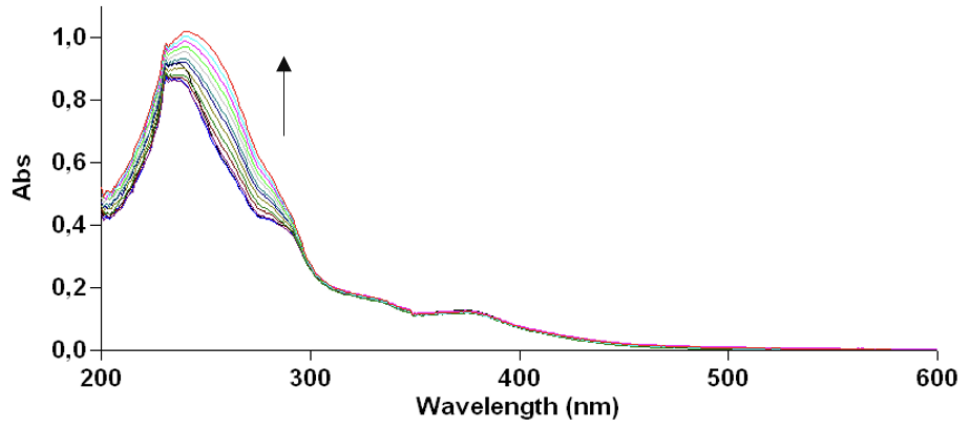
Şekil 4.12 Trinükleer bor-salen kompleksi (**3bI**)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



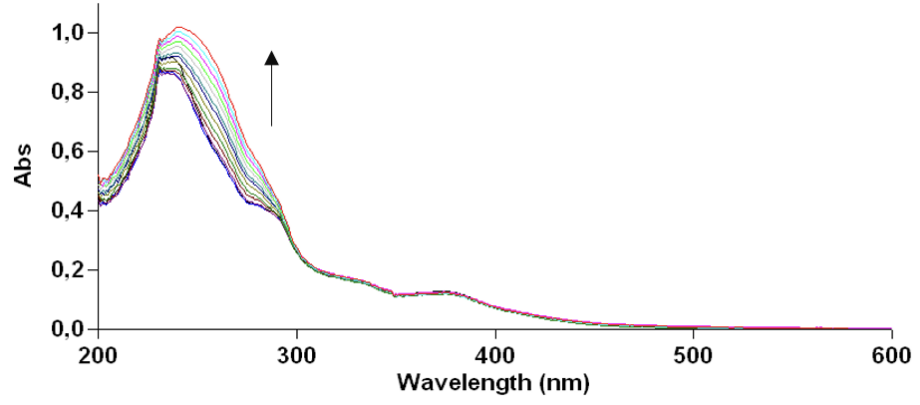
Şekil 4.13 Dinükleer bor-salen kompleksi (**2bI**)'in UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



Şekil 4.14 Trinükleer bor-salen kompleksi (**3aII**)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



Şekil 4.15 Trinükleer bor-salen kompleksi (**3bII**)'nin Uv-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu



Şekil 4.16 Dinükleer bor-salen kompleksi (**2bII**)'nin UV-vis kullanılarak ct-DNA ile titrasyonu

5. SONUÇ

Tez çalışması kapsamında, 4 adet SalenH₂ tipi ligand (**1a-1d**) ve 5 adet dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve 8 adet trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) olmak üzere iki farklı mimari yapıda 13 adet yeni bor kompleksi hazırlandı.

SalenH₂ ligandları (**1a-1d**) dinükleer ve trinükleer bor-salen komplekslerinin hazırlanmasında ligand olarak kullanıldı. Çıkış bileşikleri olarak dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit ve borik asit kullanıldı.

Bor atomlarının azot atomları ile koordine kovalent ve oksijen atomları ile kovalent bağlar verdiği bilindiğinden salenH₂ ligandları (**1a-1d**)'in toluende dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit ile etkileştirilmesinden ve CH₃CN'de borik asit/dibenzofuran-/dibenzotiyofen-4-boronik asit ile etkileştirilmesinden sırası ile boraksan gruplu (RB-O-BR) dinükleer (**2aI-2cI**, **2aII** ve **2bII**) ve boroksin gruplu (B-O-B)-(O₂BPh) trinükleer (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**) bor-salen kompleksleri sentezlendi.

Sentezlenen komplekslerin yapısı, ESI-MS, FT-IR, MS, bir-boyutlu (1D) (¹H ve ¹³C NMR) ve iki-boyutlu (2D) (HSQC) yöntemleriyle incelenerek açıklandı.

Dinükleer ve trinükleer bor-salen kompleksleri, dört-koordineli 2 tane bor atomunu bağlayan oksijen atomlu merkezi 7- (**2aI-2aII**, **3aI** ve **3aII**), 8- (**2bI**, **2bII**, **3bI**, **3bII**, **3dI** ve **3dII**) ve 9- (**2cI**, **3cI** ve **3cII**) üyeli hetero halka içermektedir. Dinükleer bor-salen kompleksleri iki tetra-koordineli bor atomu içerirken, trinükleer bor-salen kompleksleri iki tetra-koordineli ve ek olarak bir tri-koordineli bor atomuna sahiptir. Dolayısı ile sentezlenen tüm bor-salen kompleksleri iki kiral bor atomu içermektedir. Tetra-koordineli bor atomu içeren bileşiklerde stereojenik bor atomunun kararlılığı belirli koşullar gerektirmektedir. Bu nedenle literatürde bor atomunun stereojenik özelliklerinin incelemesini içeren çalışmalara az rastlanılmaktadır. Ancak, tek azometin bağı içeren Schiff bazı ligandları ve arilboronik asitlerden elde edilen Schiff bazı-bor komplekslerindeki bor atomu kararlı bir stereojenik merkez olarak görünmektedir. Fakat

stereojenikliğin sadece bor atomundan kaynaklandığı Schiff bazı-bor kompleksleri ile ilgili çalışmalar sayıca azdır. Yapısında iki azometin bağı bulunan salenH₂ ligandlarından ve dibenzofuranil ve dibenzotiyofen gruplarını içeren boronik asitlerden sentezlenen bor-salen kompleksleri, iki stereojenik bor atomu içermektedir. Bu komplekslerde kiralite sadece iki bor stereomerkezinden kaynaklanmaktadır.

Boroksin gruplu (B-O-B)-(O₂BPh) trinükleer bor kompleksleri (**3aI-3dI** ve **3aII-3dII**), tri-koordineli bor atomunun varlığı nedeni ile Lewis asidi olarak davranabilir ve asimetrik sentezlerde katalizör olarak kullanılabilir.

Bor-salen komplekslerinin ¹³C ve ¹H NMR spektrumlarında tek sinyal setinin gözlenmesi, komplekslerin muhtemel stereoizomerlerden sadece birisini içerdiğini gösterdi. CD spektrumlarında gözlenen negatif ve pozitif Cotton etkilerinden, komplekslerin enantiyomerlerden birini (*RR* veya *SS*) içerdiği anlaşıldı. Dolayısı ile bir stereoizomerin tipi NMR ve CD spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile net bir şekilde belirlendi.

İki salisiliden grubunu birbirine bağlayan R köprüsünün bor merkezinden kaynaklanan stereojenik özelliklere etkisi daha önce çalışılmış olmasına rağmen (Bilge Koçak vd., 2020), düzlemsel ve hacimli dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gruplarının kompleks yapılarına dahil edilerek stereoizomerlerin seçimli olarak oluşturulması sağlandı. Bu durumda, R köprüsünün stereojenik özelliklere etkisinin olmadığı görüldü.

Bu tez çalışmalarından ele edilen sonuçlar, yalnızca bor atomu bakımından stereojenik olan bor bileşikleri için değil, aynı zamanda stereojenik merkezler ve/veya gruplar içeren diğer sistemler için de çok önemli olacaktır.

Literatürde bor komplekslerinin DNA'ya bağlanma ve DNA'yı parçalama etkinliğine sahip olduğu görülmektedir. Ancak bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşiminin incelenmesine yönelik sadece bir çalışma bulunmaktadır (Bilge Koçak vd. 2020). Bilindiği üzere DNA'ya bağlanmak için tasarlanan bileşiklerin özel geometrilere sahip

olması gerekmektedir. Örneğin hacimli aromatik gruplar içeren bileşikler, DNA'nın ardışık nükleobaz çiftlerinin arasına girmekte ve interkalasyon yaparak bağlanmaktadır (Coban vd. 2021). Diğer taraftan, üç iki dişli ligandın bağlanması ile oluşan oktahedral metal komplekslerinin Λ veya Δ izomeri oluşturduğu, stereoaktiflik gösterdiği ve yaygın olarak bulunan çift zincirli sarmalı sağa doğru bükülen B-DNA'ya bağlanma sırasında enantiyo seçici davrandığı tespit edilmiştir. Yani sadece bir enantiyomerin çift sarmala bağlanmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (Cusumano vd. 2006). Dolayısıyla iki stereojenik merkez içeren ve hacimli aromatik gruplara sahip dinükleer ve trinükleer bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimleri incelendi. Sentezlenen bor-salen komplekslerinin boronat yapısına sahip olması (Bilge Koçak vd., 2020) ve stereojenik merkezler içermesi (Cusumano vd. 2006) biyolojik aktivite açısından önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra dibenzofuranil ve dibenzotiyofenil gibi hacimli grupların da yapıda yer almasının bu aktiviteyi önemli derecede artırmaktadır (Coban vd. 2021). Bor-salen komplekslerinin DNA ile etkileşimleri dikkate alındığında kompleks 3dI'in DNA'yı yüksek konsantrasyonda parçalaması; etkinliğin dibenzofuranil grubundan, trinükleer mimari yapısından ve hetero halkadaki üye sayısının 8 olmasından ve iki salisiliden grubu arasındaki R köprüsünün 2-hidroksipropil grubu olmasından kaynaklandığını gösterdi. Ayrıca UV titrasyon yöntemine göre komplekslerin DNA ile etkileştiği belirlendi.

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, S.A., Wafa, E.I., Ebeid, K., Geary, S.M., Naguib, Y.W., El-Damasy, A.K., Salem, A.K. 2021. "Thiophene derivative-loaded nanoparticles mediate anticancer activity through the inhibition of kinases and microtubule assembly", *Advanced Therapeutics*, 4(7), 2100058.
- Abreu, A., Alas, S.J., Beltrán, H.I., Santillan, R., Farfán, N. 2006. "Synthesis and characterization of boronates derived from non-symmetric amino-bis-phenols", *Journal of Organometallic Chemistry*, 691(3), 337-348.
- Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H., 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, 1-10
- Agustin, D., Rima, G., Gornitzka, H., 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.
- Akama, T., Virtucio, C., Dong, C., Kimura, R., Zhang, Y.-K., Nieman, J.A., Sharma, R., Lu, X., Sales, M., Singh, R., Wu, A., Fan, X.-Q., Liu, L., Plattner, J.-J., Jarnagin, K., Freund, Y.-R. 2013. "Structure-activity relationships of 6-(aminomethylphenoxy)-benzoxaborole derivatives as anti-inflammatory agent", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(6), 1680-1683.
- Allmann, R., Hohaus, E., Olejnik, S. 1982. "Boron Chelates and Boron-Metal Chelates, X [1]. 3-(2-Hydroxyphenyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratanaphthalenemethanol (1/1): Synthesis, Spectroscopic Investigations and Crystal Structure", *Zeitschrift Fur Naturforschung B*, 37(11), 1450-1455.
- Arslantas, A., Devrim, A.K., Sudagidan, M., Köse, D.A. 2013. "DNA binding and cleavage activities of $\text{Na}[\text{B}(\text{Glu})(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}[\text{B}(\text{Cit})(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Li}[\text{B}(\text{Sal})(\text{OH})_2]$, and $\text{Mg}[\text{B}(\text{Sal})(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Complexes", *Journal of Chemistry*, 406161.
- Arroyo, S., Salas-Puig, J., Grupo Español de Investigación sobre Tiagabina. 2001. "Estudio abierto con tiagabina en epilepsia parcial [An open study of tiagabine in partial epilepsy]", *Revista De Neurologia*, 32(11), 1041-1046.
- Ashalatha, B.V., Narayana, B., Vijaya Raj, K.K., Suchetha Kumari, N. 2007. "Synthesis of some new bioactive 3-amino-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(5), 719-728.

- Asmafiliz, N., Berberoğlu, İ., Özgür, M., Kılıç, Z., Kayalak, H., Açık, L., Türk, M., Hökelek, T. 2019. "Phosphorus-nitrogen compounds: Part 46. The reactions of $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ with bidentate and monodentate ligands: The syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of (N/N)spirocyclotriposphazenes with 4-chlorobenzyl pendant arm", *Inorganica Chimica Acta*, 2019, 495, 118949.
- Atwood, D.A., Jegier, J.A., Remington, M.P., 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, 1333-1338.
- Atwood, D.A., Jegier, J.A., Rutherford, D. 1997. "The first structurally characterized Salen-indium complexes", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 70(9), 2093-2100.
- Atwood, D.A., Harvey, M.J. 2001. "Group 13 compounds incorporating Salen ligands", *Chemical Reviews*, 101(1), 37-52.
- Baker, S.J., Ding, C.Z., Akama, T., Zhang, Y.-K., Hernandez, V., Xia, Y. 2009. "Therapeutic potential of boron-containing compounds", *Future Medicinal Chemistry*, 1(7), 1275-1288.
- Balasubramanian, G., Narayanan, S., Andiappan, L., Sappanimuthu, T., Thirunavukkarasu, S., Sundaram, S., Natarajan, S., Sivaraman, N., Rajagopal, S., Nazumudeen, F.A.A., Saxena, S., Vishwakarma, S.L., Narayanan, S., Sharma, G.V.R., Srinivasan, C.V., Kilambi, N. 2016. "In vivo effective dibenzo[b,d]furan-1-yl-thiazoles as novel PDE-4 inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(22), 5702-5716.
- Baleizão, C., Garcia, H. 2006. "Chiral salen complexes: An overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts", *Chemical Reviews*, 106(9), 3987-4043.
- Barba, V., Vargas, G., Gómez, E., Farfán, N. 2000a. "A new oxo-bridged borate derived from dimeric boron complexes", *Inorganica Chimica Acta*, 311(1-2), 133-137.
- Barba, V., Cuahutle, D., Ochoa, M.E., Santillan, R., Farfán, N. 2000b. "Two new complexes of phenylboronic acid with N-salicylidene-4-aminobutanol", *Inorganica Chimica Acta*, 303(1), 7-11.
- Barba, V., Luna, R., Castillo, D., Santillan, R., Farfán, N. 2000c. "Synthesis and molecular structures of dimeric boron compounds", *Journal of Organometallic Chemistry*, 604(2), 273-282.
- Barba, V., Cuahutle, D., Santillan, R., Farfán, N. 2001. "Stereoselective addition of acetone to the C=N bond of [4.3.0] boron heterobicycles", *Canadian Journal of Chemistry*, 79(8), 1229-1237.

- Barba, V., Höpfl, H., Farfán, N., Santillan, R., Beltran, H.I., Zamudio-Rivera, L.S. 2004a. "Boron-nitrogen macrocycles: A new generation of calix[3]arenes", *Chemical Communications*, 24, 2834-2835.
- Barba, V., Xochipa, R., Santillan, R., Farfán, N. 2004b. "Study of the reaction of tridentate ligands with ferrocenyl boronic acid", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1, 118-124.
- Barba, V., Santillan, R., Farfán, N. 2005. "Dimeric boronates derived from the reaction of schiff bases and boronic acids", *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 16(3 A), 449-455.
- Barry, V.C., O'Rourke, L., Twomey, D. 1947. "Antitubercular activity of diphenyl ethers and related compounds", *Nature*, 160(4075), 800-801.
- Beekman, A.M., Barrow, R. A. 2014. "Syntheses of the fungal metabolites Boletopsins 7, 11, and 12 from the Papua New Guinea medicinal mushroom *Boletopsis sp*", *Journal of Organic Chemistry*, 79(3), 1017-1024.
- Beltrán, H.I., Zamudio-Rivera, L.S., Mancilla, T., Santillan, R., Farfán, N. 2002. "X-ray analysis and structural characterization of 2-phenyl-6-aza-1,3-dioxo-2-borabenzocyclononones", *Journal of Organometallic Chemistry*, 657, 194–204.
- Beloglazkina, E.K., Majouga, A.G., Chernysheva, A.N., Rakhimov, R.D., Zyk, N.V. 2007. "N,S,O-containing organic ligands based on salicylaldehyde and 2-thiosubstituted ethylamines and their complexes with Co^{II}, Ni^{II}, and Cu^{II}", *Russian Chemical Bulletin*, 56(7), 1374-1379.
- Bhilare, N.V., Auti, P.B., Marulkar, V.S., Pise, V. J. 2021. "Diverse thiophenes as scaffolds in anti-cancer drug development: A concise review", *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(2), 217-232.
- Bilge Koçak, S., Kaya, Ö., Kiliç, Z., Coban, B., Yildiz, U., 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.
- Boiani, M., Piacenza, L., Hernández, P., Boiani, L., Cerecetto, H., González, M., Denicola, A. 2010. "Mode of action of nifurtimox and N-oxide-containing heterocycles against trypanosoma cruzi: Is oxidative stress involved?", *Biochemical Pharmacology*, 79(12), 1736-1745.
- Bonnett, R., Clark, V.M., Todd, A. 1959. "424.Experiments towards the synthesis of corrins. part III. formation of a bicyclic oxaziran from α Δ^1 -pyrroline and from the corresponding nitron", *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2102-2104.

- Boschelli, D.H., Kramer, J. B., Connor, D.T., Lesch, M.E., Schrier, D.J., Ferin, M.A., Wright, C.D. 1994. "3-Alkoxybenzo[b]thiophene-2-carboxamides as inhibitors of neutrophil-endothelial cell adhesion", *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(6), 717-718.
- Boschelli, D.H., Kramer, J.B., Khatana, S.S., Sorenson, R.J., Connor, D.T., Ferin, M. A., Wright, C.D., Lesch, M.E., Imre, K., Okonkwo, G.C., Schrier, D.J., Conroy, M.C., Ferguson, E., Woelle, J., Saxena, U. 1995. "Inhibition of E-selectin-, ICAM-1-, and VCAM-1-mediated cell adhesion by benzo[b]thiophene-, benzofuran-, indole-, and naphthalene-2-carboxamides: Identification of PD 144795 as an antiinflammatory agent", *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(22), 4597-4614.
- Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boublia, A., & Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal Complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 110451.
- Böhme, H., Ebel, S., Hartke, K. 1965. "Über N- [α - Halogen- alkyl]-carbonsäureamide, IX: Die gewinnung von β - Lactamen durch umsetzung schiffischer basen mit Cyanessigsäure- halogeniden", *Chemische Berichte*, 98(5), 1463-1464.
- Braun, M., Schlecht, S., Engelmann, M., Frank, W., 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.
- Braun, 2024. "Boron-based enantiomerism", *European Journal of Organic Chemistry*, 27, e202400052.
- Brooks, W.L.A., Sumerlin, B.S. 2016. "Synthesis and applications of boronic acid-containing polymers: From materials to medicine", *Chemical Reviews*, 116(3), 1375-1397.
- Burnham, B.S. 2005. "Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes", *Current Medicinal Chemistry*, 12(17), 1995-2010.
- Butera, S.T., Roberts, B.D., Critchfield, J.W., Fang, G., McQuade, T., Gracheck, S.J., Folks, T.M. 1995. "Compounds that target novel cellular components involved in HIV-1 transcription", *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 1(7), 758-767.
- Cambre, J.N., Sumerlin, B.S. 2011. "Biomedical applications of boronic acid polymers", 52(21), 4631-4643.
- Candeias, N.R., Cal, P.M.S.D., André, V., Duarte, M.T., Veiros, L.F., Gois, P.M.P. 2010. "Water as the reaction medium for multicomponent reactions based on boronic acids", *Tetrahedron*, 66(14), 2736-2745.

- Carballo, M., Conde, M., Tejedo, J., Gualberto, A., Jimenez, J., Monteseirín, J., Santa María, C., Bedoya, F.J., Hunt Iii, S.W., Pintado, E., Baldwin Jr., A.S., Sobrino, F. 2002. "Macrophage inducible nitric oxide synthase gene expression is blocked by a benzothiophene derivative with anti-HIV properties", *Molecular Genetics and Metabolism*, 75(4), 360-368.
- Carney, J.R., Krenisky, J.M., Williamson, R.T., Luo, J. 2002. "Achyrofurane, a new antihyperglycemic dibenzofuran from the South American medicinal plant *Achyrocline satureioides*", *Journal of Natural Products*, 65(2), 203-205.
- Caselli, E., Romagnoli, C., Powers, R.A., Taracila, M.A., Bouza, A.A., Swanson, H.C., Smolen, K.A., Fini, F., Wallar, B.J., Bonomo, R.A., Prati, F. 2018. "Inhibition of acinetobacter -derived cephalosporinase: Exploring the carboxylate recognition site using novel β -lactamase inhibitors", *ACS Infectious Diseases*, 4(3), 337-348.
- Casero, C., Estévez-Braun, A., Ravelo, Á.G., Demo, M., Méndez-Álvarez, S., MacHín, F. 2013. "Achyrofurane is an antibacterial agent capable of killing methicillin-resistant vancomycin-intermediate staphylococcus aureus in the nanomolar range", *Phytomedicine*, 20(2), 133-138.
- Chandra, S., Ahmad, T., Barth, R.F., Kabalka, G.W. 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.
- Chaudhary, A., Jha, K.K., Kumar, S., 2012. "Biological diversity of thiophene: A review", *Journal of Advanced Scientific Research*, 3(3), 3-10.
- Chen, Y.-L., Chen, I.-L., Tzeng, C.-C., Wang, T.-C. 2000. "Synthesis and cytotoxicity evaluation of certain α -methylidene- γ -butyrolactones bearing coumarin, flavone, xanthone, carbazole, and dibenzofuran moieties", *Helvetica Chimica Acta*, 83(5), 989-994.
- Chen, Y.-L., Chen, P.-H., Chung, C.-H., Li, K.-C., Jeng, H.-Y., Tzeng, C.-C. 2003. "Synthesis and cytotoxicity evaluation of metal-chelator-bearing flavone, carbazole, dibenzofuran, xanthone, and anthraquinone", *Helvetica Chimica Acta*, 86(3), 778-786.
- Chen, J.-J., Luo, Y.-T., Liao, C.-H., Chen, I.-S., Liaw, C.-C. 2009. "A new dibenzofuran and further constituents from the stems of *Pourthiaea lucida* with inhibitory activity on superoxide generation by neutrophils", *Chemistry and Biodiversity*, 6(5), 774-778.
- Clapham, K.M., Rennison, T., Jones, G., Craven, F., Bardos, J., Golding, B.T., Griffin, R.J., Haggerty, K., Hardcastle, I.R., Thommes, P., Thing, A., Cano, C. 2012. "Potent enantioselective inhibition of DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) by atropisomeric chromenone derivatives", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10(33), 6747-6757.

- Coban, B., Yildiz, U., Sengul, A. 2013. "Synthesis, characterization, and DNA binding of complexes $[Pt(bpy)(pip)]^{2+}$ and $[Pt(bpy)(hpip)]^{2+}$ ", *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 18(4), 461-471.
- Coban, B., Saka, E., Yildiz, U., Akkoç, S. 2021. "DNA interactions and antiproliferative activity studies of octahedral nickel complexes of two extended phenanthrolines", *Chemistry Select*, 6(34), 9012-9023.
- Connor, D.T., Cetenko, W. A., Mullican, M.D., Sorenson, R. J., Unangst, P.C., Weikert, R.J., Kennedy, J.A., Thueson, D.O., Wright, C.D., Conroy, M.C., Adolphson, R.L. 1992. "Novel benzothiophene-, benzofuran-, and naphthalenecarboxamidotetrazoles as potential antiallergy agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(5), 958-965.
- Cusumano, M., Di Pietro, M. L., Giannetto, A. 2006. "DNA interaction of platinum(II) complexes with 1,10-phenanthroline and extended phenanthrolines", *Inorganic Chemistry*, 45, 230-235.
- Çolak, A.T., Şahin, Y., Yeşilel, O.Z., Çolak, F., Yılmaz, F., Taş, M. 2012. "Novel boron compounds of 2,3- and 2,5-pyridinedicarboxylic acids", *Inorganica Chimica Acta*, 383, 169-177.
- Critchfield, J.W., Coligan, J.E., Folks, T.M., Butera, S.T. 1997. "Casein kinase II is a selective target of HIV-1 transcriptional inhibitor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12), 6110-6115.
- Dai, Y., Zhou, G.-X., Kurihara, H., Ye, W.-C., Yao, X.-S. 2008. "Fortuneanosides G-L, dibenzofuran glycosides from the fruit of *Pyracantha fortuneana*", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 56(4), 439-442.
- Davis, F.A., Jenkis Jr, R.H. 1984. "Synthesis and Utilization of Compounds with Chiral Nitrogen Centers". *Asymmetric Synthesis Volume 4*. Morrison, J.D., Scott, J.W. Orlando, Florida: Academic Press, Inc.
- Ding, D., Zhao, Y., Meng, Q., Xie, D., Nare, B., Chen, D., Bacchi, C.J., Yarlett, N., Zhang, Y.-K., Hernandez, V., Xia, Y., Freund, Y. 2010. "Discovery of novel benzoxaborole-based potent antitrypanosomal agents", *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1(4), 165-169.
- Dos Santos, F.A., Pereira, M.C., De Oliveira, T.B., Mendonça F.J.B., Junior, Do Carmo Alves De Lima, M., Da Rocha Pitta, M.G., Da Rocha Pitta, I., De Melo Rêgo, M.J.B., Da Rocha Pitta, M.G. 2018. "Anticancer properties of thiophene derivatives in breast cancer MCF-7 cells", *Anti-cancer Drugs*, 29(2), 157-166.
- DrugBank. "Methoxsalen". <https://go.drugbank.com/drugs/DB00614>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024a.

DrugBank. “Ranitidine”. https://go.drugbank.com/drugs/DB00863_ Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024b.

DrugBank. “Nifurtimox”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11820>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024c.

DrugBank. “Nifuratel”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13724>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ç.

DrugBank. “Nitrofuraz”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00336>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024d.

DrugBank. “Nifuroxazide”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13855>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024e.

DrugBank. “Nitrofurantoin”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00698>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024f.

DrugBank. “Lapatinib”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01259>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024g.

DrugBank. “Prazosin”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00457>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ğ.

DrugBank. “Cefuroxime”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01112>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024h.

DrugBank. “Fluticasone froate”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08906> , Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ı.

DrugBank. “Tiagabine”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00906>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024i.

DrugBank. “Tioconazole”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01007>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024j.

DrugBank. “Tiaprofenic acid”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01600>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024k.

DrugBank. “Articaine”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09009>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024l.

DrugBank. “Pyrantel”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11156>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024m.

DrugBank. “Eprosartan”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00876>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024n.

DrugBank. “Rotigotine”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB05271>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024o.

DrugBank. “Aclidinium”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08897>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ö.

DrugBank. “Cefoxitin”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01331>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024p.

DrugBank. “Canagliflozin”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08907>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024r.

DrugBank. “Sufentanil”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00708>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024s.

DrugBank. “Duloxetine”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00476>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ş.

DrugBank. “Tiotropium”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01409>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024t.

DrugBank. “Raltitrexed”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00293>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024u.

DrugBank. “Vaborbactam”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12107>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ü.

DrugBank. “Teniposide”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00444>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024v.

DrugBank. “Methoxsalen”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00553>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024y.

DrugBank. “Viladozone”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06684>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024z.

DrugBank. “Lifitegrast”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11611>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024aa.

DrugBank. “Dronedarone”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04855>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ab.

DrugBank. “Trioxsalen”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04571>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ac.

DrugBank. “Benziodarone”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13277>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024aç.

DrugBank. “Amiodarone”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01118>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ad.

DrugBank. “Brexiprazole”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09128>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ae.

DrugBank. “Raloxifene”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00481>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024af.

DrugBank. “Sertaconazole”. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01153>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024ag.

D'Souza, F., Smith, P.M., Zandler, M.E., McCarty, A.L., Itou, M., Araki, Y., Ito, O. 2004. “Energy transfer followed by electron transfer in a supramolecular triad composed of boron dipyrin, zinc porphyrin, and fullerene: A model for the photosynthetic antenna-reaction center complex”, *Journal of the American Chemical Society*, 126(25), 7898-7907.

Dutta, S., Gellman, A.J. 2017. “Enantiomer surface chemistry: conglomerate versus racemate formation on surfaces”, *Chemical Society Review*, 46(24), 7787–7839.

Ebdrup, S., Jacobsen, P., Farrington, A.D., Vedsø, P. 2005. “Structure-activity relationship for aryl and heteroaryl boronic acid inhibitors of hormone-sensitive lipase”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(6), 2305-2312.

Entwistle, C.D., Marder, T.B. 2002. “Boron chemistry lights the way: Optical properties of molecular and polymeric systems”, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 41(16), 2927-2931.

European Medicines Agency. “Velcade”. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velcade>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024a.

European Medicines Agency. “Ninlaro”. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024b.

European Medicines Agency. “Novel Drug Approvals for 2015”. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2015>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024c.

European Medicines Agency. “Vaborem”. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024d.

- Farfán, N., Höpfl, H., Barba, V., Ochoa, Ma.E., Santillan, R., Gómez, E., Gutiérrez, A. 1999. "New perspectives for boronic esters in macrocyclic chemistry", *Journal of Organometallic Chemistry*, 581(1-2), 70-81.
- Fernandes, G.F.S., Denny, W.A., Dos Santos, J.L. 2019. "Boron in drug design: Recent advances in the development of new therapeutic agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 179, 791-804.
- Flack, H.D. 2003. "Chiral and achiral crystal structures", *Helvetica Chimica Acta*, 86(4), 905-921.
- Frankland, E., Duppa, B.F. 1860. "Vorläufige Notiz über Boräthyl", *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 115(3), 319-322.
- Ghose, B.N. 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.
- Gurian, P.L., Cheatham, L.K., Ziller, J.W., Barron, A.R. 1991. "Aluminium complexes of N,N'-ethylenebis(salicylideneimine)(H₂salen). X-Ray crystal structures of [$\{Al(salen)_2(\mu-O)\} \cdot MeCN$ and $[Al(OC_6H_2Me_3-2,4,6)(salen)]$ ", *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 6, 1449-1456.
- Hall, D.G. (Ed.) 2005a. 2-35. Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Hall, D.G. (Ed.) 2005b. "Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications", 1-99. Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Hardcastle, I.R., Cockcroft, X., Curtin, N. J., El-Murr, M. D., Leahy, J.J.J., Stockley, M., Golding, B.T., Rigoreau, L., Richardson, C., Smith, G.C.M., Griffin, R. J. 2005. "Discovery of potent chromen-4-one inhibitors of the DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) using a small-molecule library approach", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(24), 7829-7846.
- Hernandez- Molina, R., & Mederos, A. I. (2004). Acyclic and macrocyclic Schiff base ligands. *ChemInform*, 35(48).
- Hicks, J.W., Kyle, C.B., Vogels, C.M., Wheaton, S.L., Baerlocher, F.J., Decken, A., Westcott S.A. 2008. "Synthesis, characterization, and antifungal activity of boron-containing thiosemicarbazones", *Chemistry and Biodiversity*, 5(11), 2415-2422.
- Hill, M.S., Wei, P., Atwood, D.A. 1998a. "Bimetallic mixed-metal complexes of the salen("Bu) ligands", *Polyhedron*, 17(5-6), 811-819.

- Hill, M.S., Atwood, D.A. 1998b. "Formation and reactivity of five- coordinate gallium supported by Salen ligands", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1, 67-72.
- Hobday, M.D., Smith, T.D. 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.
- Hohaus, E. 1983. "Boron chelates and boron-metal chelates - XII. Azomethine boron chelates from aliphatic diamines and salicylaldehyde", *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 315(8), 696-699.
- Holm, R.H., Everett, G.W., Chakravorty, A. 1966. "Metal Complexes of Schiff Bases and β -Ketoamines", 83-214. *Progress in Inorganic Chemistry*, Volume 7. Cotton, F.A. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Höpfel, H., Farfán, N. 1997. "New macrocyclic oligoboronates", *Journal of Organometallic Chemistry*, 547(1), 71-77.
- Höpfel, H., Sánchez, M., Barba, V., Farfán, N., Rojas, S., Santillan, R. 1998a. "Synthesis and study of monomeric and dimeric boronates by spectroscopic methods and X-ray crystallography", *Inorganic Chemistry*, 37(8), 1679-1692.
- Höpfel, H., Sánchez, M., Farfán, N., Barba, V. 1998b. "Synthesis and comparative study of three monomeric boronates by spectroscopic methods and X-ray crystallography", *Canadian Journal of Chemistry*, 76(10), 1352-1360.
- Hu, Q.-H., Liu, R.-J., Fang, Z.-P., Zhang, J., Ding, Y.-Y., Tan, M., Wang, M., Pan, W., Zhou, H.-C., Wang, E.-D. 2013. "Discovery of a potent benzoxaborole-based anti-pneumococcal agent targeting leucyl-tRNA synthetase", *Scientific Reports*, 3, 2475.
- İlaçlar.net. "Furazolidon / Furazolidone in Türkiye". <https://www.tabletwise.com/medicine-tr/furazolidone>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024.
- Jagannathan, J.R., Fetting, J.C., Shaw, J.T., Franz, A.K. 2020. "Enantioselective Si-H insertion reactions of diarylcarbenes for the synthesis of silicon-stereogenic silanes", *Journal of the American Chemical Society*, 142(27), 11674-11679.
- Kabalka, G.W. 1994. *Current Topics in the Chemistry of Boron*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Kaczmarek, M.T., Skrobańska, M., Zabiszak, M., Wałęsa-Chorab, M., Kubicki, M., Jastrzab, R. 2018. "Coordination properties of N,N'-bis(5-methylsalicylidene)-2-

hydroxy-1,3-propanediamine with d- and f-electron ions: crystal structure, stability in solution, spectroscopic and spectroelectrochemical studies”, RSC Advances, 8(54), 30994-31007.

Kaiser, P.F., White, J.M., 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., Silva, I., Xu, H.H. 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.

Kaniwa, K., Ohtsuki, T., Yamamoto, Y., Ishibashi, M. 2006. “Kehokorins A-C, novel cytotoxic dibenzofurans isolated from the myxomycete *Trichia favoginea* var. *persimilis*”, Tetrahedron Letters, 47(10), 1505-1508.

Kantevari, S., Yempala, T., Surineni, G., Sridhar, B., Yogeeswari, P., Sriram, D. 2011. “Synthesis and antitubercular evaluation of novel dibenzo[b,d]furan and 9-methyl-9H-carbazole derived hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolines via Povarov reaction”, European Journal of Medicinal Chemistry, 46(10), 4827-4833.

Keizer, T.S., De Pue, L.J., Parkin, S., Atwood, D.A. 2002. “Catalytic dealkylation of phosphates with binuclear boron compounds”, Journal of the American Chemical Society, 124(9), 1864-1865.

Kikuchi, H., Kubohara, Y., Nguyen, V. H., Katou, Y., Oshima, Y. 2013. “Novel chlorinated dibenzofurans isolated from the cellular slime mold, *Polysphondylium filamentosum*, and their biological activities”, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 21(15), 4628-4633.

Kliegel, W., Amt, H., Becker, H., Lauterbach, U., Lubkowitz, G., Rettig, S.J., Trotter, J. 1994. “Structural studies of organoboron compounds LXII. Synthesis and structure of various N-alkylated 1,3-dioxa-4-aza-2-boracyclohexanes”, Canadian Journal of Chemistry, 72(10), 2118-2130.

Ko, R.K., Kim, G.-O., Hyun, C.-G., Jung, D.S., Lee, N. H. 2011. “Compounds with tyrosinase inhibition, elastase inhibition and DPPH radical scavenging activities from the branches of *Distylium racemosum* Sieb. et Zucc”, Phytotherapy Research, 25(10), 1451-1456.

Kunkely, H., 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.

- Kuzey N.G., Ozgur M., Cemaloğlu R., Asmafiliz N., Kilic Z., Açık L., Aydın B., Hökelek T. 2020. “*Mono- and dispirocyclotriphosphazenes containing 4-bromobenzyl pendant arm(s): Synthesis, spectroscopy, crystallography and biological activity studies*”. Journal of Molecular Structure, 1220, 128658.
- Lakshminarayana, N., Prasad, Y.R., Gharat, L., Thomas, A., Narayanan, S., Raghuram, A., Srinivasan, C.V., Gopalan, B. 2010. “Synthesis and evaluation of some novel dibenzo[b,d]furan carboxylic acids as potential anti-diabetic agents”, European Journal of Medicinal Chemistry, 45(9), 3709-3718.
- Leonard, N.J., Paukstelis, J.V. 1963. “Direct synthesis of ternary Iminium salts by combination of aldehydes or ketones with secondary amine salts”, Journal of Organic Chemistry, 28(11), 3021-3024.
- Leahy, J.J.J., Golding, B.T., Griffin, R.J., Hardcastle, I.R., Richardson, C., Rigoreau, L., Smith, G.C.M. 2004. “Identification of a highly potent and selective DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) inhibitor (NU7441) by screening of chromenone libraries”, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 14(24), 6083-6087.
- Liu, J.-K., Hu, L., Dong, Z.-J., Hu, Q. 2004. “DPPH radical scavenging activity of ten natural p-terphenyl derivatives obtained from three edible mushrooms indigenous to China”, Chemistry and Biodiversity, 1(4), 601-605.
- Liu, Z.Q., Fang, Q., Cao, D.X., Wang, D., Xu, G.B. 2004. “Triaryl boron-based A- π -A vs triaryl nitrogen-based D- π -D quadrupolar compounds for single- and two-photon excited fluorescence”, Organic Letters, 6(17), 2933-2936.
- Love, B.E. 2015. “Isolation and synthesis of polyoxygenated dibenzofurans possessing biological activity”, European Journal of Medicinal Chemistry, 97, 377-387.
- Marco-Dufort, B., Tibbitt, M.W. 2019. “Design of moldable hydrogels for biomedical applications using dynamic covalent boronic esters”, Materials Today Chemistry, 12, 16-33.
- Molvi, K.I., Vasu, K.K., Yerande, S.G., Sudarsanam, V., Haque, N., 2007. “Syntheses of new tetrasubstituted thiophenes as novel anti-inflammatory agents”, European Journal of Medicinal Chemistry, 42(8), 1049-1058.
- Morrison, R., Al-Rawi, J.M.A., Jennings, I.G., Thompson, P.E., Angove, M.J. 2016a. “Synthesis, structure elucidation, DNA-PK and PI3K and anti-cancer activity of 8- and 6-aryl-substituted-1-3-benzoxazines”, European Journal of Medicinal Chemistry, 110, 326-339.
- Morrison, R., Zheng, Z., Jennings, I.G., Thompson, P.E., Al-Rawi, J.M.A. 2016b. “Synthesis of linear and angular aryl-morpholino-naphth-oxazines, their DNA-

- PK, PI3K, PDE3A and antiplatelet activity”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5534-5538.
- Muñoz-Hernández, M.A., Sannigrahi, B., Atwood, D.A. 1999. “Five-coordinate, solvent-free aluminum cations”, *Journal of the American Chemical Society*, 121(28), 6747-6748.
- Muñoz-Hernández, M.A., Keizer, T.S., Parkin, S., Patrick, B., Atwood, D.A. 2000. “Group 13 cation formation with a potentially tridentate ligand”, *Organometallics*, 19(21), 4416-4421.
- Nakamura, H., Iwama, H., Yamamoto, Y. 1996. “Palladium- and platinum-catalyzed addition of aldehydes and imines with allylstannanes. Chemoselective allylation of imines in the presence of aldehydes”, *Journal of the American Chemical Society*, 118(28), 6641-6647.
- Nakamura, H., Nakamura, K., Yamamoto, Y. 1998. “Catalytic asymmetric allylation of imines via chiral bis- π -allylpalladium complexes”, *Journal of the American Chemical Society*, 120(17), 4242-4243.
- Natsagdorj, A. Ph. D. Thesis, 2002, Ankara University, Department of Chemistry.
- Nespolo, M., Aroyo, M.I., Souvignier, B. 2018. “Crystallographic shelves: Space- group hierarchy explained”, *Journal of Applied Crystallography*, 51(5), 1481-1491.
- Nielsen, F.H., Meacham, S.L. 2011. “Growing evidence for human health benefits of boron”, *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 16(3), 169-180.
- Noguchi, H., Kitazumi, K., Mori, M., Shiba, T. 2004. “Electroencephalographic properties of zaleplon, a non-benzodiazepine sedative/hypnotic in rats”, *Journal of Pharmacological Sciences*, 94(3), 246-251.
- Nworie, F. S. (2016). Bis (salicylidene) ethylenediamine (salen) and bis (salicylidene) ethylenediamine-metal complexes: From structure to biological activity. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 3(6), 00076.
- Otocka, S., Kwiatkowska, M., Madalińska, L., Kielbasiński, P. 2017. “Chiral organosulfur ligands/catalysts with a stereogenic sulfur atom: Applications in asymmetric synthesis”, *Chemical Reviews*, 117(5), 4147-4181.
- Owen, D.J., VanDerveer, D., Schuster, G.B. 1998. “Cyanine borate penetrated ion pair structures in solution and the solid state: Induced circular dichroism”, *Journal of the American Chemical Society*, 120(8), 1705-1717.
- Özcan, H. 2019. “Tiyofen ve furan halkaları içeren makrosiklik bileşiklerin sentezleri ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23(1), 170-174.

- Peppoloni, S., Pericolini, E., Colombari, B., Pinetti, D., Cermelli, C., Fini, F., Prati, F., Caselli, E., Blasi, E. 2020. "The β -lactamase inhibitor boronic acid derivative SM23 as a new anti-*Pseudomonas aeruginosa* biofilm", *Frontiers in Microbiology*, 11, 35.
- Petasis, N.A. 2007. "Expanding roles for organoboron compounds versatile and valuable molecules for synthetic, biological and medicinal chemistry", *Australian Journal of Chemistry*, 60(11), 795-798.
- Pidcock, E. 2005. "Achiral molecules in non-centrosymmetric space groups", *Chemical Communications*, 3457-3459.
- Polivka, Z., Holubek, J., Svátek, E., Metyš, J., Protiva, M. 1984. "Potential hypnotics and anxiolytics: Synthesis of 2-bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-[4-(2-methoxyethyl)piperazino]-6H-thieno[3,2,4-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepine and of some related compounds", *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 49(3), 621-636.
- Queiroz, M.-J.R.P., Abreu, A.S., Carvalho, M.S.D., Ferreira, P.M.T., Nazareth, N., São-José Nascimento, M. 2008a. "Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: Antitumor evaluation", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(10), 5584-5589.
- Queiroz, M.-J.R.P., Castanheira, E.M.S., Carvalho, M.S.D., Abreu, A.S., Ferreira, P.M.T., Karadeniz, H., Erdem, A. 2008b. "New tetracyclic heteroaromatic compounds based on dehydroamino acids: Photophysical and electrochemical studies of interaction with DNA", *Tetrahedron*, 64(2), 382-391.
- Rai, N.S., Kalluraya, B., Lingappa, B., Shenoy, S., Puranic, V.G., 2008. "Convenient access to 1,3,4-trisubstituted pyrazoles carrying 5-nitrothiophene moiety via 1,3-dipolar cycloaddition of sydnones with acetylenic ketones and their antimicrobial evaluation", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(8), 1715-1720.
- Rekis, T. 2020. "Crystallization of chiral molecular compounds: what can be learned from the Cambridge Structural Database?", *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* 76(3).
- Rettig, S.J., Trotter, J. 1983. "Structural studies of organoboron compounds. XIII. Preparation and crystal and molecular structure of bis[(salicylaldoximate(2-))phenylboron]", *Canadian Journal of Chemistry*, 61(1), 206-210.
- Rodríguez, M., Ochoa, Ma.E., Rodríguez, C., Santillan, R., Barba, V., Farfán, N. 2007. "Imino Diels-Alder reaction of boronates. Preparation and characterization of new 3,4-dihydroquinoline and 1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives", *Journal of Organometallic Chemistry*, 692(12), 2425-2435.

- Shen, Y.-Z., Pan, Y., Wang, L.-Y., Dong, G., Jin, X.-P., Huang, X.-Y., Hu, H. 1999. "Synthesis and characterisation of alkyl-N,N'-bis(salicylidene)ethylenediamino- and alkyl-N,N'-bis(salicylidene)-1,2-phenylenediaminogallium or indium complexes: crystal structure of methyl-N,N'-bis(salicylidene)-1,2-phenylenediaminoindium", *Journal of Organometallic Chemistry*, 590(2), 242-247.
- Sánchez, M., Höpfl, H., Ochoa, M.-E., Farfán, N., Santillan, R., 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., Atwood, D.A. 2002a. "Salen-supported dinuclear and trinuclear boron compounds", *Journal of Organometallic Chemistry*, 654 (1-2), 36-43.
- Sánchez, M., Hopfl, H., Ochoa, M.E., Farfan, N., Santillan, R., RojasLima, S. 2002b. "Facile preparation of [4.4]metacyclophane- and [5.5]paracyclophane- type macrocycles from arylboronic acids and salicylideneaminoaryl alcohols", *Chemistry - A European Journal*, 8(3), 612-621.
- Schlecht, S., Frank, W., Braun, M. 2010. "Chelated boronate-imine and boronate-amine complexes as chiral dopants for nematic liquid crystals", *European Journal of Organic Chemistry*, 19, 3721-3731.
- Schlecht, S., Frank, W., Braun, M. 2011. "Stereogenic boron in 2-amino-1,1-diphenylethanol-based boronate-imine and amine complexes", *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 615-621.
- Setzer, W.N., Rozmus, G.F., Setzer, M.C., Schmidt, J.M., Vogler, B., Reeb, S., Jackes B.R., Irvine, A.K. 2006. "Bioactive principles in the bark of *Pilidiostigma tropicum*", *Journal of Molecular Modeling*, 12(5), 703-711.
- Shirley, M. 2016. "Ixazomib: First Global Approval", *Drugs*, 76(3), 405-411.
- Shou, Q., Banbury, L.K., Renshaw, D.E., Lambley, E.H., Mon, H., Macfarlane, G.A., Griesser, H.J., Heinrich, M.M., Wohlmuth, H. 2012. "Biologically Active Dibenzofurans from *Pilidiostigma glabrum*, an Endemic Australian Myrtaceae", *Journal of Natural Products*, 75(9), 1612-1617.
- Shum, D., Radu, C., Kim, E., Cajuste, M., Shao, Y., Seshan, V.E., Djaballah, H. 2008. "A high density assay format for the detection of novel cytotoxic agents in large chemical libraries", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(6), 931-945.
- Siebert, W. 1997. *Advances in Boron Chemistry*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.

- Silva, M.P., Saraiva, L., Pinto, M., Sousa, M.E. 2020. "Boronic Acids and Their Derivatives in Medicinal Chemistry: Synthesis and Biological Applications", *Molecules*, 25(18), 4323.
- Smoum, R., Rubinstein, A., Dembitsky, V.M., Srebnik, M. 2012. "Boron containing compounds as protease inhibitors", *Chemical Reviews*, 112(7), 4156-4220.
- Takahashi, A., Kudo, R., Kusano, G., Nozoe, S. 1992. "5-Lipoxygenase inhibitors isolated from the mushroom *Boletopsis leucomelas* (Pers.) Fayod", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 40(12), 3194-3196.
- Thormeier, S., Carboni, B., Kaufmann, D.E. 2002. "Chiral boronates-versatile reagents in asymmetric synthesis", *Journal of Organometallic Chemistry*, 657(1-2), 136-145.
- Trippier, P.C., McGuigan, C. 2010. "Boronic acids in medicinal chemistry: Anticancer, antibacterial and antiviral applications", *Medchemcomm*, 1(3), 183-198.
- Tsivkovski, R., Lomovskayaa, O. 2020. "Biochemical activity of vaborbactam", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(2), e01935-19.
- Tu, S., Xie, Y.Q., Gui, S.Z., Ye, L.Y., Huang, Z.L., Huang, Y.B., Che, L.M. 2014. "Synthesis and fungicidal activities of novel benzothiophene-substituted oxime ether strobilurins". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(9), 2173-2176.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Aydın, B., Açık, L., Hökelek, T. 2018a. "Phosphorus-nitrogen compounds: Part 43. Syntheses, spectroscopic characterizations and antimicrobial activities of cis- and trans-N/Odispirocyclotriphosphazenes containing ferrocenyl pendant arms". *Journal of Molecular Structure*, 1173, 885-893.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Zeyrek, C.T., Kılıç, Z., Açık, L., Çelik, S.P., Türk, M., Çağdaş Tunalı, B., Ünver, H., Hökelek, T. 2018b. "Syntheses, spectroscopic and crystallographic characterizations of cis-and trans-dispirocyclic ferrocenylphosphazenes: molecular dockings, cytotoxic and antimicrobial activities". *New Journal of Chemistry*, 42(3), 1740-1756.
- Ueda, M., Miyaura, N. 2000. "Rhodium-catalyzed phenylation of N-arylsulfonyl aldimines with sodium tetraphenylborate or trimethyl(phenyl)stannane", *Journal of Organometallic Chemistry*, 595(1), 31-35.
- Uramaru, N., Chang, E.-C., Yen, W.-P., Yeh, M.-Y., Juang, S.-H., Wong, F.F. 2019. "Synthesis and evaluation of in vitro bioactivity for polysubstituted N-arylpyrazole derivatives", *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 1908-1917.
- U.S. Food and Drug Administration. "2017 New Drug Therapy Approvals". <https://www.fda.gov/media/110526/download>, Son erişim tarihi: 10 Nisan 2024.

- Uslu, A., Yeşilot, S. 2015. "Chiral configurations in cyclophosphazene chemistry", *Coordination Chemistry Reviews*, 291, 28-67.
- Vakkalanka, S.K.V.S., Balasubramaniam, G., Gharat, L.A., Joshi, V.D., Hussain, R., Joshi, N., Rao, S., Page, C. 2004. "The pharmacological and safety profile of a novel selective phosphodiesterase-4(PDE4) inhibitor.-GRC-3886", *European Respiratory Journal*, 2004, 24, Suppl. 48, 1391.
- Van Aelstyn, M.A., Keizer, T.S., Klopotek, D.L., Liu, S., Muñoz-Hernández, M.A., Wei, P., Atwood, D.A. 2000. "Bimetallic aluminum and gallium chelates with N_2O_2 ligands", *Organometallics*, 19(9), 1796-1801.
- Vargas, G., Hernández, I., Höpfl, H., Ochoa, M.E., Castillo, D., Farfán, N., Santillan, R., Gómez, E. 2004. "Preparation and structural characterization of three types of homo- and heterotrimeric boron complexes: $Salen\{[B-O-B][O_2BOH]\}$, $Salen\{[B-O-B][O_2BPh]\}$, and $Salen\{[B-O-B][O_2P(O)Ph]\}$ ", *Inorganic Chemistry*, 43(26), 8490-8500.
- Vedejs, E., Fields, S.C., Schrimpf, M.R. 1993. "Asymmetric transformation in synthesis: chiral amino acid enolate equivalents", *Journal of the American Chemical Society*, 115(24), 11612-11613.
- Vedejs, E., Fields, S.C., Hayashi, R., Hitchcock, S.R., Powell, D.R., Schrimpf, M.R. 1999. "Asymmetric memory at labile, stereogenic boron: Enolate alkylation of oxazaborolidinones", *Journal of the American Chemical Society*, 121(11), 2460-2470.
- Vedejs, E., Chapman, R.W., Lin, S., Müller, M., Powell, D.R. 2000. "Crystallization-induced asymmetric transformation vs quasi-racemate formation in tetravalent boron complexes", *Journal of the American Chemical Society*, 122(13), 3047-3052.
- Wang, T.-C., Chen, I.-L., Kuo, D.-H., Liao, C.-H. 2004. "Synthesis and cytotoxic and antiplatelet activities of dibenzofuran- and carbazole substituted oximes", *Helvetica Chimica Acta*, 87(4), 983-990.
- Wang, S., Hall, J.E., Tanious, F.A., Wilson, W.D., Patric, D.A., McCurdy, D.R., Bender, B.C., Tidwell, R.R. 1999. "Dicationic dibenzofuran derivatives as anti-*Pneumocystis carinii* pneumonia agents: synthesis, DNA binding affinity, and anti-*P. carinii* activity in an immunosuppressed rat model", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34(3), 215-224.
- Watanabe, K., Ohtsuki, T., Yamamoto, Y., Ishibashi, M. 2007. "New kehokorins and trichiols from the myxomycete *Trichia favoginea*", *Heterocycles*, 71(8), 1807-1814.

- Wei, P., Atwood, D.A. 1997a. "An unusual imine (N=C) alkylaluminum reaction", *Chemical Communications*, 15, 1427-1428.
- Wei, P., Atwood, D.A. 1997b. "Bimetallic borate derivatives of the Salen ligands", *Inorganic Chemistry*, 36(18), 4060-4065.
- Wei, P., Keizer, T., Atwood, D.A. 1999. "Synthesis and structures of Salen-supported borates containing siloxides", *Inorganic Chemistry*, 38(17), 3914-3918.
- Wein, A.N., Stockhausen, A.T., Hardcastle, K.I., Saadein, M.R., Peng, S., Wang, D., Shin, D.M., Chen, Z., Eichler, J.F. 2011. "Tumor cytotoxicity of 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline and its corresponding gold(III) complex", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(5), 663-668.
- Woodgate, P.D., Horner, G.M., Maynard, N.P., Rickard, C.E.F. 2000. "Synthesis of dioxazaborocines from N,N'-alkylbridged-bis(bis(2-hydroxybenzyl)aminomethyl) amines", *Journal of Organometallic Chemistry*, 595(2), 215-223.
- Wossa, S.W., Beekman, A.M., Ma, P., Kevo, V.C.O., Barrow, R.A. 2013. "Identification of boletopsis 11 and 12, antibiotics from the traditionally used fungus *Boletopsis sp*", *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2(7), 565-567.
- Xie, C., Koshino, H., Esumi, Y., Onose, J., Yoshikawa, K., Abe, N. 2006. "Vialinin B, a novel potent inhibitor of TNF- α production, isolated from an edible mushroom, *Thelephora vialis*", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(20), 5424-5426.
- Xiang, Y.-Q., Liu, H.-X., Zhao, L.-Y., Xu, Z.-F., Tan, H.-B., Qiu, S.-X. 2017. "Callistemononone A, a novel dearomatic dibenzofuran- type acylphloroglucinol with antimicrobial activity from *Callistemon viminalis*", *Scientific Reports*, 7(1), 2363-2368.
- Xu, X., Zhao, S., Wei, J., Fang, N., Yin, L., Sun, J. 2012. "Porric acid D from marine-derived fungus *alternaria sp.* isolated from Bohai Sea", *Chemistry of Natural Compounds*, 47(6), 893-895.
- Yang, W., Gao, X., Wang, B. 2003. "Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents", *Medicinal Research Reviews*, 23(3), 346-368.
- Yang, W.-M., Liu, J.-K., Hu, L., Dong, Z.-J., Wu, W.-L., Chen, Z.-H. 2004. "Antioxidant properties of natural p-terphenyl derivatives from the mushroom *Thelephora ganbajun*", *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 59(5-6), 359-362.
- Yang, F., Zhu, M., Zhang, J., Zhou, H. 2018. "Synthesis of biologically active boron-containing compounds", *Medchemcomm*, 9(2), 201-211.

- Ye, Y.Q., Negishi, C., Hongo, Y., Koshino, H., Onose, J., Abe, N., Takahashi, S. 2014. "Structural elucidation and synthesis of vialinin C, a new inhibitor of TNF- α production", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(8), 2442-2446.
- Yempala, T., Sridevi, J.P., Yogeeswari, P., Sriram, D., Kantevari, S. 2014. "Rational design and synthesis of novel dibenzo[b,d]furan-1,2,3- triazole conjugates as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 160-167.
- Yildiz, U., Şengül, A., Kandemir, I., Cömert, F., Akkoç, S., Coban, B. 2019. "The comparative study of the DNA binding and biological activities of the quaternized dicnq as a dicationic form and its platinum(II) heteroleptic cationic complex", 87, 70-77.
- Yurttaş, L., Mohsen, U.A., Ozkan, Y., Cobanoglu, S., Levent, S., Kaplancikli, Z.A. 2015. "Synthesis and biological evaluation of some dibenzofuran-piperazine derivatives", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1177-1183.
- Zhou, Q., Yang, P. 2006. "Crystal structure and DNA-binding studies of a new Cu(II) complex involving benzimidazole", 359(4), 1200-1206.