

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ AMİN-BİS(FENOLAT) LİGANDLARIN FARKLI BOR
TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE
ASETİLENKOLİNESTERAZ (ACHE) ENZİMİNE KARŞI
İNHİBİSYON ETKİSİ**

Levent BEYAZSAKAL

KİMYA ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2021**

Prof. Dr. Ahmet KILIÇ danışmanlığında, Levent BEYAZSAKAL'ın hazırladığı “**Yeni amin-bis(fenolat) ligandların farklı bor türevlerinin sentezlenmesi ve Asetilenkolinesteraz (AChE) enzimine karşı inhibisyon etkisi**” konulu bu çalışma 17/02/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Danışman : Prof. Dr. Ahmet KILIÇ

Üye : Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Üye : Doç. Dr. Mustafa DURGUN

Bu Tezin Kimya Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.

Doç. Dr. İsmail HİLALİ
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma HÜBAK tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 19023

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Bor Elementi.....	3
1.2. Bor Madeninin Anadolu'daki Bölgesindeki Tarihçesi.....	3
1.3. Bor Madeninin Ülkemizdeki Kaynakları.....	4
1.4. Bor Elementinin Temel Özellikleri.....	5
1.5. Borun Genel olarak Kullanım Alanları.....	6
1.6. Asetilenkolinesteraz Enzimi (AChE).....	6
1.6.1. Asetilenkolinesteraz Üretilmesi ve Salgılanması.....	7
1.6.2. Asetilkolinesteraz Reseptörleri.....	8
1.6.3. Asetilkolinesterazı Engelleyen Maddeler.....	9
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	10
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	25
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar.....	26
3.1.3. Kullanılan Cihazlar.....	26
3.2. Yöntem.....	27
3.2.1. Amin bis(fenolat) L ₁ Ligandının Hazırlanması.....	27
3.2.2. Amin bis(fenolat) L ₂ Ligandının Hazırlanması.....	28
3.2.3. Amin bis(fenolat) Bor Komplekslerinin (L ₁ B ₍₁₋₅₎) Hazırlanması.....	29
3.3. Biyolojik Çalışmalar.....	35
3.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi.....	35
3.3.2. AChE nin Etkinliği.....	36
3.3.3. İn vitro inhibisyon çalışmaları.....	36
3.3.4. İn-Silico Çalışmaları.....	36
3.3.5. İstatiksel Çalışmalar.....	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	38
4.1. Sentez ve Karakterizasyon.....	38
4.2. Spektroskopik Özellikler.....	39
4.3. Amin-bis(fenolat) Ligandlar ve Bunların Bor Komplekslerinin Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi.....	43
4.4. Amin-bis(fenolat) Ligandlar ve Bunların Bor Komplekslerinin Docking Çalışmaları.....	44
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	55
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları.....	56
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumları.....	62
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumları.....	74
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS/MS Spektrumları.....	76
EK 5 Sentezlenen Bileşiklerin Bağlanma Aktiviteleri.....	82

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ AMİN-BİS(FENOLAT) LİGANDLARIN FARKLI BOR TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE ASETİLENKOLİNESTERAZ (ACHE) ENZİMİNE KARŞI İNİHİBİSYON ETKİSİ

Levent BEYAZSAKAL

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Yıl: 2021, Sayfa: 83

Amin-bis (fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**), iki eşdeğer 2,4-di-*tert*-butilfenol veya 4-*tert*-butilfenol, iki formaldehit eşdeğeri ve birincil amin olarak tek bir eşdeğer 2-aminoetil difenilborinat kullanarak Mannich reaksiyonu ile hazırlandı. Bu çalışmada, amin-bis(fenolat) ligandları ile çeşitli boronik asitlerin toluen içindeki reaksiyonları ile (B←N) ve (B-O) birimlerini içeren amin-bis(fenolat) bor kompleksleri sentezlendi ve yapıları değerlendirildi. Yeni sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandları ve bor komplekslerinin yapıları Erime noktası, Elemental analiz, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi ve LC-MS/MS spektrometresi kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri ve radikal süpürme aktiviteleri değerlendirildi. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi, değerleri 5.48 ± 0.65 ila 40.56 ± 4.42 μ M aralığında olan bileşikler tarafından etkili bir şekilde inhibe edildi. (**L₁B₄**) bor kompleksi, (**L₁**) serisinde K_1 değeri (6.37 ± 1.50 μ M) ile AChE üzerinde daha fazla inhibisyon etkisine sahipken, (**L₂B₄**) bor kompleksi, (**L₂**) serisindeki K_1 değeri (5.48 ± 0.65 μ M) ile inhibisyon etkisine sahiptir. Ayrıca, sentezlenen bor bileşikleri yaklaşık %18-45 DPPH ve %26-85 ABTS radikal süpürme aktivitesi gösterdi. Öte yandan, bütillenmiş hidroks anizol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve Troloks, aynı konsantrasyonda (25-30 μ g/mL) sırasıyla %72-96 DPPH ve %94-96 ABTS radikal süpürme aktivitesi gösterdi. Ayrıca, en aktif inhibitörler olarak belirlenen (**L₁B₄**), (**L₁B₅**) ve (**L₂B₄**) bor komplekslerinin protein ile bağlanma etkileşimlerini bulmak için AChE 'nin bağlanma bölgesine yerleştirildi.

ANAHTAR KELİMELELER: Amin-bis(fenolat) ligandlar, Bor Kompleksler, Asetilkolinesteraz, Radikal Süpürme, Spektroskopi

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF DIFFERENT BORON DERIVATIVES OF NEW AMINE-BIS (PHENOLATE) LIGANDS AND INHIBITION EFFECT AGAINST ACETYLENCOHOLINESTERASE (ACHE) ENZYME

Levent BEYAZSAKAL

HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Year: 2021, Page: 83

The amine-bis(phenolate) ligands was prepared through a Mannich reaction utilizing two equivalents of 2,4-di-*tert*-butylphenol or 4-*tert*-butylphenol, two equivalents of formaldehyde and a single equivalent of 2-aminoethyl diphenylborinate as primary amine. This work deals with the synthesis and evaluation of new (B←N) and (B-O) units containing amine-bis(phenolate) boron complexes designed by combination of amine-bis(phenolate) ligands and various boronic acids in toluene reflux using a Dean-Stark apparatus to remove water formed as a by-product. The newly synthesized amine-bis(phenolate) ligands and their boron complexes were characterized using elemental analysis, and their probable structures were proposed based on ^1H and ^{13}C NMR, FT-IR, UV-Vis spectroscopy and LC-MS/MS spectrometry. The inhibition effects of the synthesized compounds on acetylcholinesterase (AChE) activity *in vitro* and their radical scavenging activities were evaluated. The AChE was effectively inhibited by compounds, with K_i values in the range from 5.48 ± 0.65 to 40.56 ± 4.42 μM . The (**L₁B₄**) has more inhibition effect on AChE with K_i value (6.37 ± 1.50 μM) in (**L₁**) series, while (**L₂B₄**) has an inhibition effect with K_i (5.48 ± 0.65 μM) in (**L₂**) series. Also, the compounds showed about 18-45% DPPH and 26-85% ABTS radical scavenging activity. On the other hand, butylated hydroxy anisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and Trolox showed about 72-96% DPPH and 94-96% ABTS radical scavenging activity, respectively in the same concentration (25-30 $\mu\text{g/mL}$). Besides, the (**L₁B₄**), (**L₁B₅**), and (**L₂B₄**) determined as the most active inhibitors were docked into the binding site of AChE to find the binding interactions of the boron complexes with the protein.

KEYWORDS: Amin-bis(fenolat)ligands, Boron complexes, Acetylcholinesterase Synthesis, Spectroscopy, Radical scavenging

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın seçiminde, planlanmasında ve yürütülmesinde gerek maddi gerekse de manevi konularda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KILIÇ'a teşekkür ederim. Ayrıca, enzim inhibisyon çalışmalarında yardımcı olan Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesinden Doç. Dr. Mesut IŞIK hocama da çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencisi Rahime SÖYLEMEZ'e teşekkür ederim. Bununla birlikte, her zaman yanımda olan maddi manevi yardımlarını esirgemeyen ve bana gösterdikleri sabırdan dolayı sevgili aileme çok teşekkür ederim.



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Yeni amin-bis(fenolat)-Zirkonyum komplekslerinin sentezi.....	10
Şekil 2.2. Yeni amin-bis(fenolat)-Pd(II) komplekslerinin sentezi.....	11
Şekil 2.3. Yeni amin-bis(fenolat) ligandlar ve bunların Fe(III) komplekslerinin sentezi.....	12
Şekil 2.4. Amin-bis(fenolat) demir(III) acac komplekslerinin sentezi.....	13
Şekil 2.5. Farklı amin-bis(fenolat) demir(III) acac komplekslerinin sentezi.....	13
Şekil 2.6. Demir(III) komplekslerin Sentezi.....	14
Şekil 2.7. Sentezlenen Kobalt(II), Nikel(II) ve Bakır(II) Kompleksleri.....	15
Şekil 2.8. Sitotoksik ve antiproliferatif aktivite gösteren yeni bor türevlerinin sentezi.....	15
Şekil 2.9. İki dianiyonik amin bis (fenolat) ligandlarının sentezi.....	16
Şekil 2.10. ACh'nin AChE tarafından hidroliz mekanizması.....	17
Şekil 2.11. Amin-bis(fenolat) lantanidamido kompleksleri.....	18
Şekil 2.12. Katalitik benzilik C(sp ³)-H bağı oksidasyonu için amin-bis(fenolat) ligandı ile desteklenen bir manganez kompleksi.....	19
Şekil 2.13. Alüminyum komplekslerinin moleküler yapıları.....	20
Şekil 2.14. Cr(III) amin-bis(fenolat) 'a ait sentetik kompleksler.....	21
Şekil 2.15. Amin-bis(fenolat) Ligand ve Fe kompleksinin sentezi.....	22
Şekil 2.16. FLP hidrojenasyonlarında kullanılan seçilmiş kiral elektrofilik boranlar.....	23
Şekil 2.17. Bor katalizörlerin CO ₂ 'nin dönüşümünde kullanılması	23
Şekil 2.18. Aromatik ketonların hidrojen transferinde önerilen bor komplekslerinin yapısı.....	24
Şekil 2.19. İmin ve Amin bazlı dinükleasyon kompleksleri.....	24
Şekil 3.1. Amin-bis(fenolat) L ₁ Ligandının sentezi.....	27
Şekil 3.2. Amin-bis(fenolat) L ₂ Ligandının sentezi.....	28
Şekil 3.3. Sentezlenen Amin-bis(fenolat) [L ₁ B ₍₁₋₅₎] ve [L ₂ B ₍₁₋₅₎] bor kompleksleri.....	30

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 4.1. AChE'ye karşı inhibisyon etkisi ve sentezlenen bileşiklerin radikal temizleme aktivitesi.....	46
Çizelge 4.2. Seçilen hedef protein 6CQY'nin bor kompleksleri ile moleküler doking sonuçları.....	46

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
THF	Tetrahidrofuran
CHCl ₃	Kloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
DMSO	Dimetil Sülfoksit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
UV-Vis	Ultraviole-Görünür Alan Spektroskopisi
BOREN	Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
DFT	Density Functional Theory
MBC	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
AChE	Asetilenkolinesteraz Enzimi

1. GİRİŞ

Bor elementi, başta kimya alanı olmak üzere, birçok alanda kullanılmaktadır. Ancak, özellikle karbon, hidrojen ve oksijen gibi yoğun çalışılmış elementlere göre, bor hakkında bilgilerimiz daha sınırlıdır. Buna rağmen canlılar için önemli olduğu bilinmekte ve canlılarda bor içeren bileşiklere rastlanmaktadır. Doğal ortamlarda canlılar için önemli yapı ve fonksiyonlar üstlenen bor içeren bileşiklere rastlanması, bu elementi içeren çeşitli moleküllerin daha detaylı araştırılması için merak uyandırmıştır. Bu bileşikler arasından Bor içeren bazı biyoaktif bileşikler özellikle umut vaat edici olduğu için odak noktası olmuştur. Günümüzde, keşfedilmeyi bekleyen doğal kaynaklı bor içeren bileşiklerin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda sentetik olarak elde edilen biyoaktif bileşiklerin klinik çalışmalarının tamamlanması ile başka hastalıkların tedavisi için yeni kapılar açılması mümkün görülmektedir. Elde edilen bilgiler ışığında, önümüzdeki yıllarda birçok sektörde daha fazla bor içeren farklı bileşiklerin buluna bileceği, izole veya dizayn edilebileceği ön görülmektedir. Bor elementini içeren bileşiklerin kimyasal ve biyolojik özellikleri son zamanlarda artış gösteren bilimsel araştırmalar ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Ülkemizin bor konusunu bu açılardan derinlemesine irdelemesi gerektiğini ve daha detaylı mekanizma çalışmalarının yapılması sonucu, önemli kazanımlar elde edilebileceğini düşünüyoruz. Bor temel besin maddelerinden içme suyuna kadar vücudumuza doğrudan ya da dolaylı şekilde girmektedir. Son zamanlarda ortaya konulan çalışmalarda borun biyolojik önemi ve sağlık alanındaki olumlu etkileri söz konusudur ayrıca borun hormon ve mineral metabolizmasında, kemiklerin gelişiminde ve daha sağlıklı büyümesinde, antioksidan etkisinde, yaraların hızlı bir şekilde iyileşmesinde, metabolik enejilerde, immün sistemlerde ve mikroorganizmalara karşı korumada çok önemli rol aldığı belirtilmektedir. (Kuru ve Yarat 2017).

Bor madeninin dünya pazarındaki önemi, her ülkenin bu konudaki çıkarlarını düşünmeye ve daha stratejik plan yapmaya sevk etmektedir. Bor için devam eden araştırmaların ve çalışmaların bor bileşiklerinin teknoloji anlamında ürünlerin yeni kullanım alanlarını ortaya çıkarması, bu elementi gelecek zamanlarda, petroldeki gibi

üzerinde uluslararası çatışmaların yaşandığı bir ürün durumuna getirebilecektir. Bu teknolojilerin bor elementi ve türevleri için talep artışına neden olacaktır, bor ve bileşiklerinin teknolojilerinde ulaşacağı başarıya, kullanım alanlarında ulaşabileceği yeterliliğe bağlıdır.

Bu tez çalışmasında ilk önce farklı kimyasal yapıya sahip amin belirlendi. İlk basamakta seçilen amin, formaldehit ve 2,4-*tert* ve 4-*tert*-butil fenolün uygun mol oranlarında ve toluen içindeki karışımı 24 saat boyunca geri soğutucuda ısıtılarak sentezi yapıldı. Sentezlenen yeni bir amin-bis(fenolat) ligandlarının yapılarını aydınlatmak için NMR (^1H , ve ^{13}C NMR), FT-IR, UV-Vis, LC-MS/MS teknikleri kullanıldı. Yapıları detaylı olarak açıklanan bu ligandlar ile farklı yapıdaki boronik asitler kullanılarak amin-bis(fenolat) ligandlarının bor türevleri Dean-Stark sistemi kullanılarak sentezlendi. Bor türevlerinin reaksiyon takibi ve reaksiyon gerçekleşip gerçekleşmediğini TLC yöntemi ile kontrol edildi. Sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandlarının bor türevlerinin karakterizasyonu için farklı spektroskopik tekniklerle (NMR, LC-MS/MS, UV-Vis, FT-IR, elementel analiz) kullanıldı. Ayrıca sentezlenen amin-bis(fenolat) komplekslerinin sonuçları hedef ürünlerin sentezlendiğini gösterdi yeni uygulama alanları için yeni bir bakış açısı oluşturacağı düşünmekteyiz. Bu nedenle ülkemizde kaynakça zengin olan bor elementi ve türevleri için çalışma alanlarının sahası biraz daha genişletilmiş oldu. Elde edilen hedef bileşikler uygulama çalışmalarında iyi sonuç alınması durumunda çalışmamız tamamıyla gerçekleşmiş olacaktır.

1.1. Bor Elementi

Bor; oksijen, hidrojen ve aynı zamanda su ile tepkime oluşturma ihtimali olduğundan, borik asit ve farklı yapıda bor türevleri oluşur. Doğada daha az miktarda bulunan borat ve borik asit türevleri buna rağmen tüm bileşenler ele alındığında bu oran dikkat çeken seviyededir. En önemli bor kaynakları yeryüzündeki doğal kaynak suları ve toprak olarak bilinir. Toprak ve su içerisinde bulunan bor madeni hem bitkilere hem de hayvanlara dolayısıyla insanlara geçmektedir. Toprağın içinde bulunan organik veya inorganik maddeler, toprağın cinsi, pH ölçümü, vb. değişkenliklere göre toprak içeriğindeki bor bileşiklerinde de farklılık göstermektedir (Aydın ve Ark., 2018).

Bor elementi ile ilgili genel çalışmalar hayvanlar ve bitkiler üzerinde yapılmıştır. Bu sebeple konuyla ilgili olarak insanlar ele alınarak yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır. İnsanlar üzerindeki bor etkisini açıklayabilmek için aydınlatılması gereken önemli bir konu Bor'un fazla alımlarında veya eksikliği sonucunda beklenen durumlardır (Aydın ve Ark., 2018).

1.2. Bor Madeninin Anadolu Bölgesindeki Tarihçesi

Türkiye'de bulunan bor yatakları Roma döneminden bu zamana kadar biliniyor, o dönemde aynı zamanda kullanıldığı düşünülüyor. Ülkemiz'de ise Balıkesir ilimizin Susurluk ilçesinde Sultançayırı olarak adlandırılan bölgede bor mineraline ait ilk yataklara rastlanılmıştır. Pandemit adındaki mineral bir süre boyunca yabancı şirketler tarafından işlenmiştir. Mineralleri işletmesi için 1865 yılında Fransız şirketine devredilmiştir. Daha sonra işletme iznini bir İngiliz şirketi 1887 yılında alarak 1958 yılına kadar çalışmaları sağlamıştır (Boren, 2019).

1927 yılında bor mineralini işletme amacıyla mevcut izni olan şirket sayısı yaklaşık 623 olduğundan yabancı sermaye kaynaklı şirketlere işletebilmesi için yeni izinler verilmeyerek bu şirketlerin büyük bölümünü devlet işletmesi altına alınmıştır. 1935 yılında ise yeni yasalar çıkarılarak Maden Tetkik ve Arama Enstitüsü ve

Etibank gibi yerli şirketler kuruluşları maden arama ruhsatlarını almışlardır.2. Dünya Savaşı döneminin ardından arama çalışmaları daha fazla yaygınlaşmıştır.1950 yılında Bigadiç bölgesinde bor türevi olan kolemanit yatakları keşfedilmiştir. Bulunan yatakların işletmesi için izni 1958’de Etibank’a yetki verilmiştir (Mta, 2019).

1978’ de yeni çıkarılan bir yasaya göre üretim, pazarlama ve yatırımlarındaki faaliyetlerin tamamı Etibank tarafından yürütülmektedir. Ülkemizdeki bor rezervlerinin 1978 yılında yaklaşık 600 milyon ton olduğu hesaplanırken, günümüze de ise 3 milyar ton olduğu bilinmekte. Bu yataklardaki rezervlerin çalışmaları halen Eti Maden/MTA işbirliği ile devam etmektedir. Üretim kapasitemiz gittikçe artarak 1970’li yıllara kıyasla % 16 olan pazar payı ABD’nin de önüne geçerek şimdi ise % 47'lere ulaşmış durumdadır (Boren, 2019).

1.3. Bor Madeninin Ülkemizdeki Kaynakları

Bor madeni; Dünyada birkaç ülkede olmak üzere Türkiye’de sonra Rusya ve Amerika da diğer ülkelere kıyasla fazla oranda bulunmaktadır. Birçok alanda kullanılan bor elementi; Türkiye’de yaklaşık %70 oranında bir rezervi bulunmaktadır.

Ülkemiz’de bulunan bor rezervleri; Bursa, Kütahya, Eskişehir ve Balıkesir de bulunmaktadır.

- ✓ Bursa Bor işletmesi: 100.000 ton/yıl,
- ✓ Balıkesir Bor işletmesi: 200.000 ton/yıl,
- ✓ Kütahya Bor İşletmeleri: 500.000 ton/yıl,
- ✓ Eskişehir Bor İşletmeleri: 800.000 ton/yıl hacminde üretim yapılmaktadır (DPT 2007).

1.4. Bor Elementinin Temel Özellikleri

Kimyasal element olan bor metaloid olarak sınıflandırılır. Bor 1808'de Joseph L. Gay-Lussac, Sir Humphry Davy ve LJ Thénard tarafından keşfedildi. Bor bilindiği üzere metalik olmayan elementtir. Bor elementinde boş bir p orbitali bulunmaktadır. Doğada yaygın olarak koyu renkli amorf toz şeklinde bulunur, oksijen, su, asitler ve alkalilere karşı aktif değildir. Bor standart sıcaklıklarda zayıf bir iletken, ancak yüksek sıcaklıklarda iyi bir iletkenlik özelliği gösterir. Boraks (sodyum tetraborat, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) gibi bor bileşikler binlerce yıldır eski kültürler tarafından bilinmekte ve kullanılmaktadır. Borax'ın adı, "beyaz" anlamına gelen arapça'dan gelmektedir. Gay-Lussac ve Thénard, borik asidi magnezyum veya sodyum ile reaksiyona sokarak gri bir katı olan bor'u elde etti. Kükürt ve fosfor ile ortak özellikler taşıdığını tespit ettiler ve aşındırıcı olarak adlandırdılar. 1909'da Amerikalı kimyager Ezekiel Weintraub, bor halojenürlerini hidrojenle indirgeyerek % 99 saf bor üretti. Bor, sert bir elementtir ve ısıya karşı çok dayanıklıdır. Kristal formunda, mohs ölçeğindeki tüm elementlere göre sert olan ikinci elementtir, sadece karbon (elmas) bor'dan daha serttir. Kristal halindeki bor, çok tepkisizdir amorf halinde bulunan bor reaktifliği yüksektir.

Bor, NIB mıknatıslarda (Neodim-Demir-Bor) vazgeçilmez bir elementtir. NIB mıknatısları, 1980'lerin başında icat edilen çok güçlü mıknatıslardır. Bilgisayarlarda, cep telefonlarında, tıbbi cihazlarda, oyuncaklarda, motorlarda, rüzgâr türbinlerinde ve ses sistemlerinde kullanılırlar burada bor temel olarak kullanılan birincil elementtir. Bor aynı zamanda nükleer reaksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Mükemmel bir nötron emicidir. Çelik alaşım ve karbon, titanyum veya zirkonyum ile reaksiyona girerek, nükleer reaktörler için kontrol çubuklarında kullanılır. Bor, genellikle iyonik bağlar yapmaz, kararlı kovalent bağlar oluşturur. Görünür ışığı geçirmemesine rağmen kızılötesi ışığın belirli bölümlerini iletebilir (Chemicool, 2021).

1.5. Borun Genel Olarak Kullanım Alanları

Amorf bor, roket yakıtı ateşleyici olarak ve piroteknik fişeklerde kullanılır. İşaret fişeklerine farklı bir yeşil renk verir. Borun en önemli bileşikleri borik asit, boraks (sodyum Borat) ve borik oksittir. Bunlar göz damlası, hafif antiseptikler, yıkama tozları ve fayans aralarında bulunabilir. Boraks, temizleyici ve gıda koruyucu olarak kullanılır. Borik oksit ayrıca borosilikat cam (Pyrex) üretiminde yaygın olarak kullanılır. Camı sert ve ısıya dayanıklı hale getirir. Fiberglas tekstil ve yalıtım borosilikat camdan yapılır. Sodyum oktaborat alev geciktirici olarak da kullanılır. ¹⁰Bor izotopu nötronları iyi bir şekilde absorbe eder. Bu, nükleer reaktörleri düzenlemek için kullanılabileceği anlamına da gelir. Ayrıca nötronları tespit etmek için kullanılan aletlerde de önemli rol oynar (Rsc, 2021).

Son yapılan bilimsel çalışmalarda, bor ve bor bileşikleri, hidrojeni depolayarak sonrasında üretimi için kullanılmak üzere haracanan enerji kaynaklarında yerini almıştır. Dolayısıyla, bor, yakıt elde etmek için kullanılan pil teknolojileri ve hidrojen için önemi gittikçe artmaktadır. Hidrojen, Sodyum Borhidrürden zararsız bir şekilde yan ürün oluşmadan üretilebilmektedir. Bu ilerlemelere göre NaBH₄ ilgili yapılan deney çalışmalarının sonucunda hem hidrojen elde edilmiş hemde bununla 200 wattlık bir ampul yanabilecek kadar enerjiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Hidrojeni yaktığımızda açığa çıkan herhangi bir zararlı madde oluşmuyor dolayısıyla hidrojen temiz ve etkin bir yakıt olarak değerlendirilir. Hidrojen çevre dostu bir enerji kaynağı olması nedeniyle çok tercih edilir, yanma sonucunda zararlı ürün açığa çıkmaz. Sonuç itibari ile gelecekte mevcut bulunan fosil yakıtların tükenmesi halinde bor birincil yakıt konumunda olacaktır (Rsc, 2021).

1.6. Asetilenkolinesteraz Enzimi (AChE)

Sinir ve kas dokularında ve periferik olan çoğu dokuda enzim olarak bulunan Asetilkolinesteraz enziminin temel görevi, asetilkolini hidrolize ederek sinir iletimini engellemektir. Asetilkolinesterazın katalitik birimi ve temel yapısal kütlesi 70-80 kD aralığında bir gliko proteindir. Enzim içerisinde olduğudokuya göre bu birimin monomer, dimer veya tetramerişeklinde bulunur (Küçükkılınç, 2014).

Asetilkolin çevresel sinir sisteminde olduğu gibi aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de yani beyin ya da omurilik gibi bölgelerde görev yapan moleküldür. Sinir hücreleri arasında sinaps adındaki boşluklarda, sinirsel olarak uyarıların bir nörondan diğerine geçmesinde rol oynar. Asetilkolin ve benzeri moleküllere genel olarak nörotransmitter adı verilir. Aynı zamanda sinir sistemlerinden kas sistemlerine uyarı olarak bir geçişin sağlanmasını da sağlar, kas ve iskelet sistemlerinde, vücudun hareket etmesinde görev alan ana nörotransmitterdir. Asetilkolin nörotransmitterinin beyinsel olarak özellikle istek, hatırlama ve dikkat ile ilişkili görevlerinin de olduğu biliniyor. İnsan vücudunda bulunan asetilkolin enzimini artıran besinlerin hafızayı ve dikkati güçlendirdiğini söylense de, bu konu hakkında henüz kanıta rastlanmamıştır. Asetilkolin ile birlikte çalışan nöronların bir diğer ismi asetilkolinerjik nöron olarak adlandırılabilir. İki sinir arasındaki boşlukta yani sinapsta sinirden diğer sinire ya da sinirden kasa doğru uyarı transferibittiğinde asetilkolinesterazenzimi tarafından yıkılarak sinapstan uzaklaştırılır. Asetilkolin 100 yıl belki daha fazla bir süre önce Henry Hallett Dale tarafından kalp üzerindeki dokuda keşfedildi. Sonraki gelişmelerde OttoLoewi onun aslında bir nörotransmitter olduğunu ortaya koydu dolayısıyla asetilkolin keşfedilen ilk nörotransmitter olduğu bilinir. Asetilkolinin görev yaptığı yerler sadece beyin dokusuyla sınırlandırılma malıdır. Nöronlarla birlikte hem salgı bezlerinde hem de kaslarda önemli görevleri vardır. Asetikolinin adını içerdiği kimyasal molekül yapısından alır: Kolin molekülleri ve asetik asidin esteri. Genelde kolinerjik isminin geçtiği yerde asetilkolin kastedilir. Örnek olarak kolinerjik nöronlar verilebilir. Bu nöronların asetilkolin üzerinden iletişim sağlarlar (Sinirbilim, 2016).

1.6.1. Asetilkolin üretilmesi ve salgılanması

Asetilkolinin üretilmesi için anahtar kilit rolü gören kolin asetiltransferaz önemli bir enzimdir. Gerekli olan şartlar ve birleşimler sağlandığı zaman bazı nöronlarda asetilkolinin üretimi sürekli olur. Nörotransmitter serotonin kullanılır, parçalanır ve sonra geri dönüştürülür dopaminde ise bu durum hücreye geri taşınma gerçekleşir. Bu önemli görevi asetilkolinesteraz enzimi üstlenir. Asetilkolinesteraz

enziminin çalışmaması durumunda kas problemleri baş gösterir, felc, soluk almada zorluklar ortaya çıkar. Kalp kasları çalışmayabilir dolayısıyla kalp atışının durmasına sebep olabilir.

Asetilkolinin insan vücudunda ve beyinde birçok fonksiyonu vardır. Beynin ön kısmında bazal serebral kortekste ve hipokampusa kadar çok bölgede varlığı mevcuttur. Beynin ön bölgesinde bulunan nöronlar daha çok bilişsel fonksiyonlara yoğunlaştığından dolayı asetilkolinin de bilişsel işlevlerde daha fazla rolü vardır (Sinirbilim, 2016).

1.6.2. Asetilkolin reseptörleri

Asetilkolin reseptörü (AChR), nörotransmitter asetilkoline (Ach) bağlanan bir zar proteinidir. Bu reseptörler, nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki ana farklı reseptöre ayrılabilir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR), pentamerik ligand-kapılı iyon kanalları iken, muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChR), yedi sarmal G-protein bağlı membran proteinleridir (Openanesthesia, 2021).

Nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) Bu ligand-kapılı iyon kanalları, nöromusküler dönemde bulunur ve stimülasyon ile kas kasılmasına sinyal verir. Postsinaptik (kas) membrandaki olgun nikotinik asetilkolin reseptörü 5 alt birimden (iki α ve her biri β , δ ve ϵ alt birimlerinden) oluşur. Bu alt birimler, merkezi bir gözenek etrafında sivri şekilde veya silindirik şekilde düzenlenmiştir. İki α alt biriminin her biri, bir asetilkolin bağlanma yerine sahiptir. Protein-reseptör kompleksi tüm zarı kapsar ve sitoplazmadan hücre dışı zarın ötesine uzanır. Asetilkolin, α alt birimine bağlanır; kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içine akışına izin vermek için iyon kanalının konformasyonel değişimini tetiklemek ve potasyumun hücre dışına dışarı akışına izin vermek için her iki α alt birimi bir asetilkolin molekülüne bağlanır. Muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChR) Bu reseptörler, yedi transmembran G-protein bağlı reseptördür. Reseptörlerin yapısı, dokular arasında ve gelişimin farklı zamanlarında değişir. Muskarinik reseptörlerin

(M1-M5) tanımlanmış beş alt tipi vardır. mAChR, düz kas aktivitesinin düzenlenmesi, uyanıklık, hormon salgılanması, kalp atış hızı gibi çeşitli işlevler için parasempatik sinir sisteminde önemli bir rol oynar (openanesthesia, 2021).

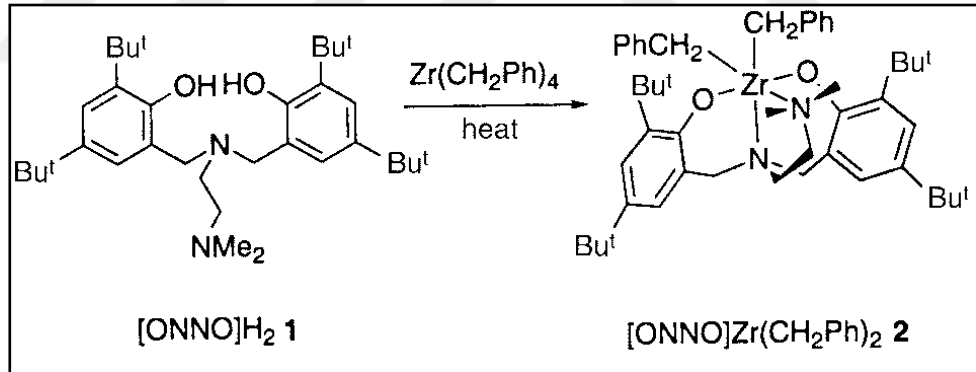
1.6.3. Asetilkolini engelleyen maddeler

Asetilkolinin çalışma şeklini engelleyen bazı maddeler vardır Örnek olarak polimiksin ve klindamisin gibi antibiyotik grupları sorun oluşturduğunu biliyoruz. Asetilenkolinin içerisindeki Magnezyum ve P tipi kalsiyum kanallarını inhibe ettiği için enzimin çalışmasına engel oluyor (Sinirbilim, 2016).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

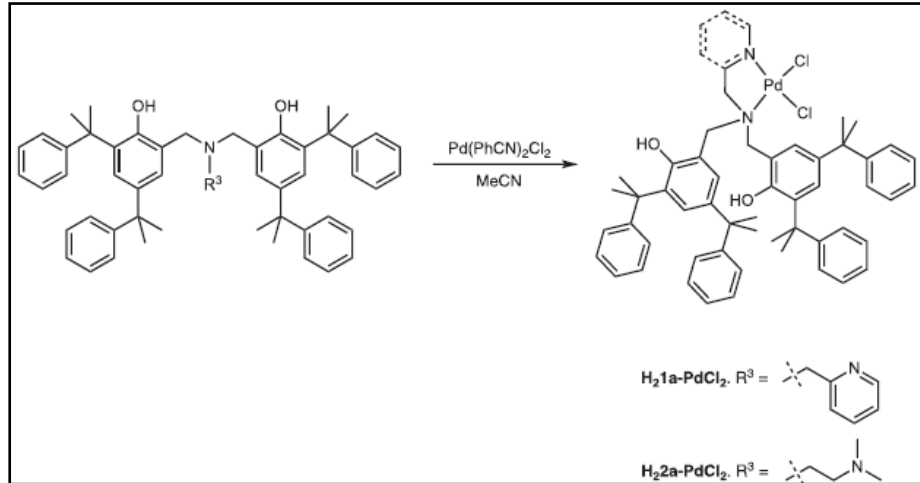
Literatür taraması sonucunda amin-bis(fenolat) ligandları ve bu ligandların farklı bor türevlerini içeren bileşiklerin sentezi ve farklı uygulama alanlarına sahip olduğu biliniyor. Bu sonuçlar referans alınarak yeni amin-bis(fenolat) bileşiklerinin sentezi ve kullanım alanları üzerine bir çok çalışmanın yapıldığı belirlenmiştir.

Tshuva ve arkadaşları amin-bis(fenolat) ligandlarının yeni zirkonyum komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen farklı metalik yapılar farklı yöntemlerle karakterize etmişlerdir. Daha sonra bu metal komplekslerin hexene-1 polimerizasyonunda katalitik aktivitelerini test etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda yüksek donör özelliklere sahip bu bileşikler son derece yüksek katalitik etkinlik gösterdiği ortaya çıkmıştır (Tshuva ve ark., 2000).



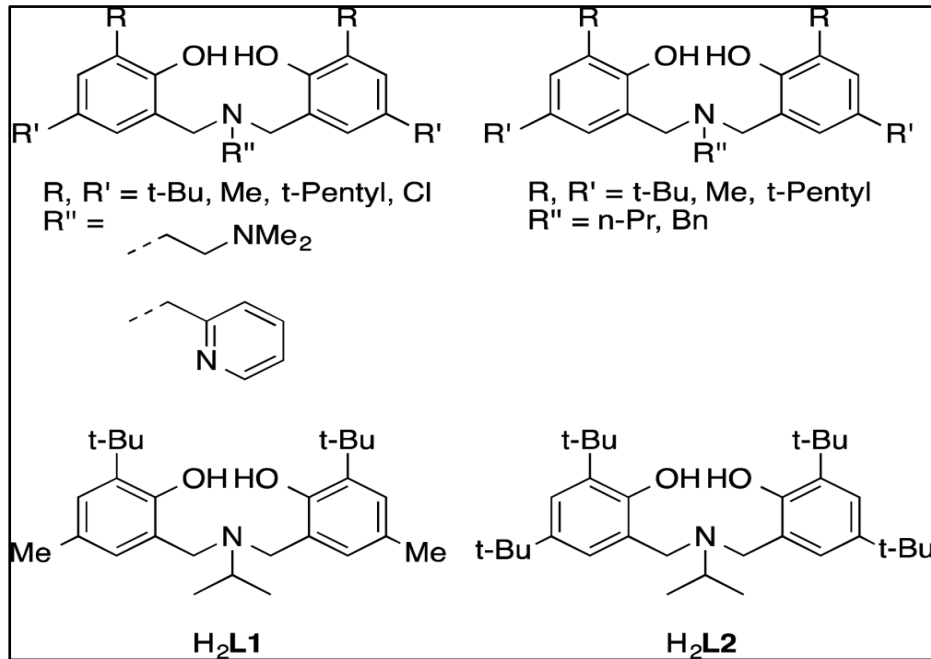
Şekil 2.1. Yeni amin bis(fenolat)-Zirkonyum komplekslerinin sentezi (Tshuva ve ark., 2000).

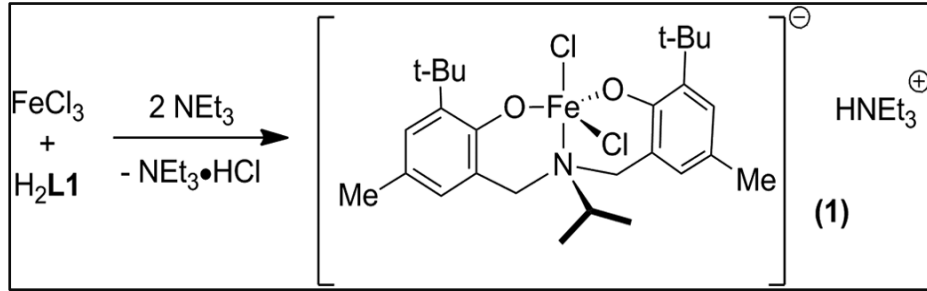
Graziano ve arkadaşları, amin-bis(fenolat) içeren ve kare düzlem geometride olan Palladyum (II) komplekslerinin bir serisini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılarını farklı spektroskopik yöntemler ve tek kristal yapı aydınlatılması için X-ışını kırınımı kullanılmıştır (Graziano, 2019).



Şekil 2. 2. Yeni amin bis(fenolat)-Pd(II) komplekslerinin sentezi (Graziano, 2019).

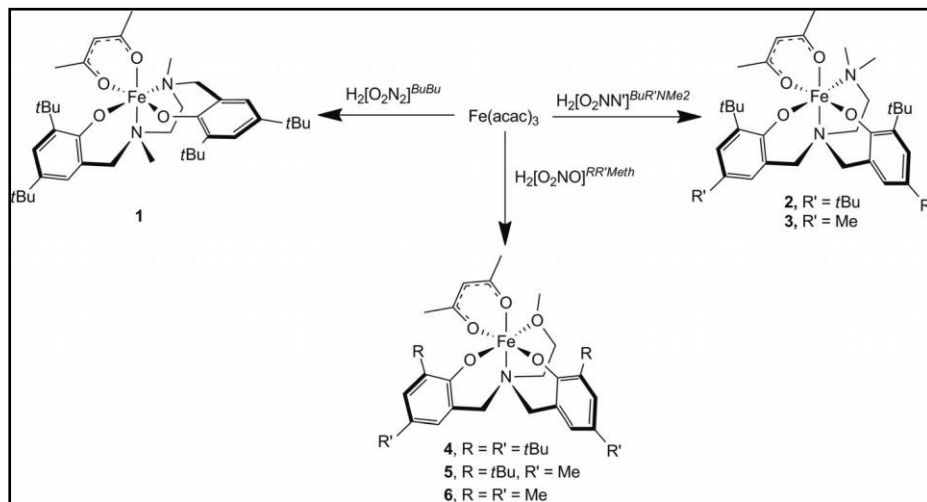
Elliott ve arkadaşları amin-bis (fenolat) ligandları ve bunların Demir(III) komplekslerinin sentezi ve yapısını detaylı olarak araştırmışlardır. Bu çalışma için farklı aminler, formaldehit ve 2,4 disubstituted fenol 12 saat boyunca geri soğutucuda ısıtılarak sentezi yapılmıştır. Bir dizi Demir (III) komplekslerinin X-ışını kırınımı sonucunda tek kristaller elde edilmiş ve yapıları incelenerek aydınlatılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin trigonalbipiramidal koordinasyon geometrisi şeklinde yapılar meydana getirdiği belirtilmiştir. Ayrıca bu metal komplekslerin yapıları elemental analiz ve MALDİ-TOF olarak bilinen kütle spektrometresi ile de desteklenmiştir (Elliot Y., 2014).





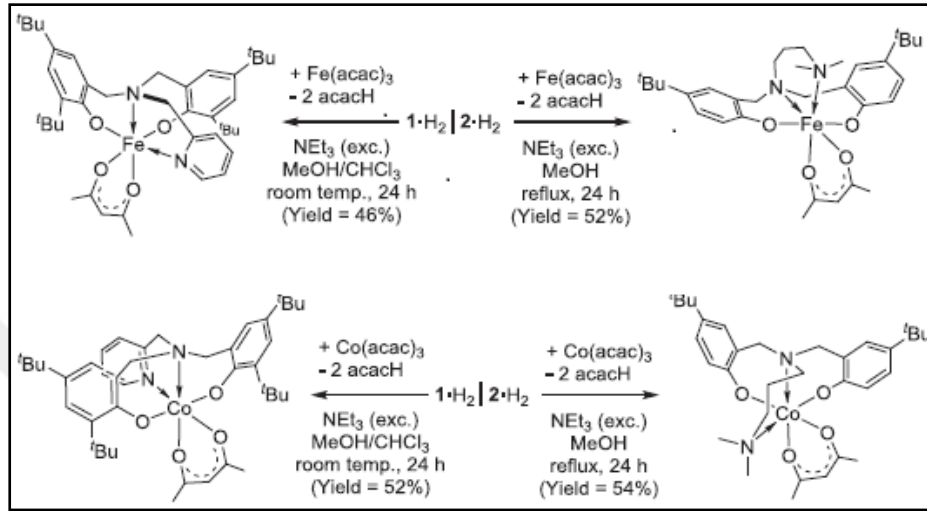
Şekil 2. 3. Yeni amin bis(fenolat) ligandlar ve bunların Fe(III) sentezi (Elliot., 2014).

Hasan ve çalışma arkadaşları bir takım amin-bis(fenolat) Fe (III) (acac) kompleksleri hazırlanmış ve bunların yapılarını aydınlatmışlardır. Bu çalışma sonucunda sentezlenen demir komplekslerinin fenolat oksijen atomlarının cis-yönelimli olduğunu açıklamışlardır. Paramanyetik özellik gösteren Fe(III) kompleksleri, ayrıca UV/Vis ve IR spektroskopisi, kütle spektrometresi, dönüşümlü voltametri ve manyetik ölçümlerle de karakterize edilmiştir. Bazı ligand ve demir komplekslerinin yapıları X-ışınları kırınımı yöntemi ile de detaylı olarak açıklanmıştır. Daha sonra, aril grignard reaktiflerinin siklik ve asiklik sekonder alkil halojenürler ve benzilhalojenürlerle katalitik çapraz bağlanma reaksiyonları için bu komplekslerinin ön incelemeleri yapılmıştır. Sikloheksil klorürler ve bromidlerin etkinliği yüksek olsa da benzilhalojenürlerin çapraz bağlanması orta derecede olduğunu ve 2-bromo- ve 2-klorobütanın çapraz bağlanmış ürün verimi zayıf olduğunu ifade etmişlerdir (Hasan ve ark., 2011).



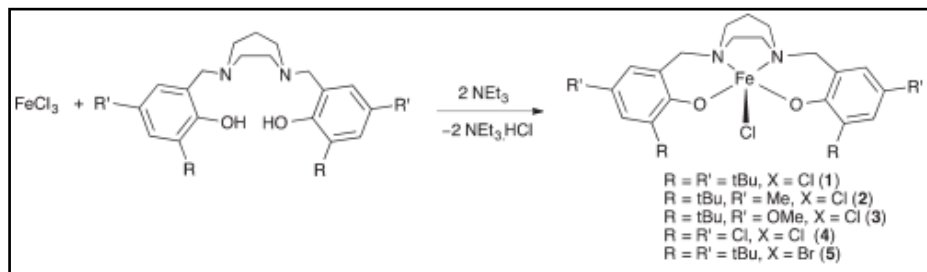
Şekil 2. 4. (Amin) bis (fenolat) demir (III) acac komplekslerinin sentezi (Hasan ve ark., 2011).

Redjel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Asetilasetonato kobalt (III) ve Demir (III) pikolilamin ve aminopropilamin-bis(fenolat) ligandları ile birlikte komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu yapıldıktan sonra kristal yapıları detaylı olarak incelemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada önerilen yapıları çeşitli analitik verilerle (ESI-MS, FT-IR, EA, NMR) desteklenmişlerdir (Redjel ve ark., 2019).



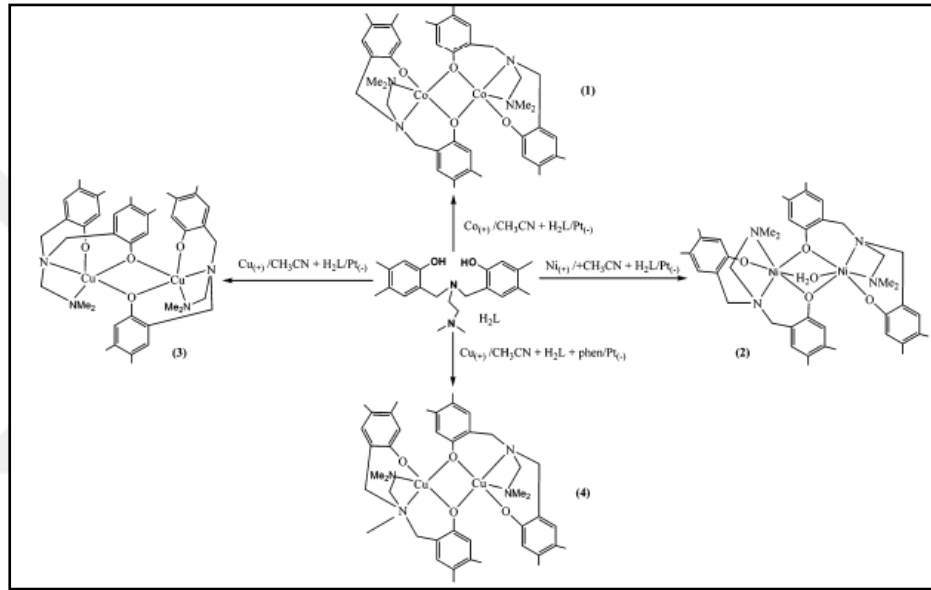
Şekil 2. 5. Farklı amin bis(fenolat) Fe (III) acac komplekslerinin sentezi (Redjel ve ark., 2019).

Alhashmialameer ve arkadaşlarıTetradentat amino-bis(fenolat) ligandları tarafından desteklenen bir dizi Fe(III) bileşiği sentezlemişlerdir. Aynı zamanda elektronik absorpsiyon spektroskopisi, manyetik moment) ölçümü ve MALDI-TOF kütle spektrometresi kullanılarak karakterize etmişlerdir. Daha sonra yapıları X-ışını kırınımı ile kare piramidal yapıda olduğu belirlenmiştir (Alhashmialameer ve ark., 2016).



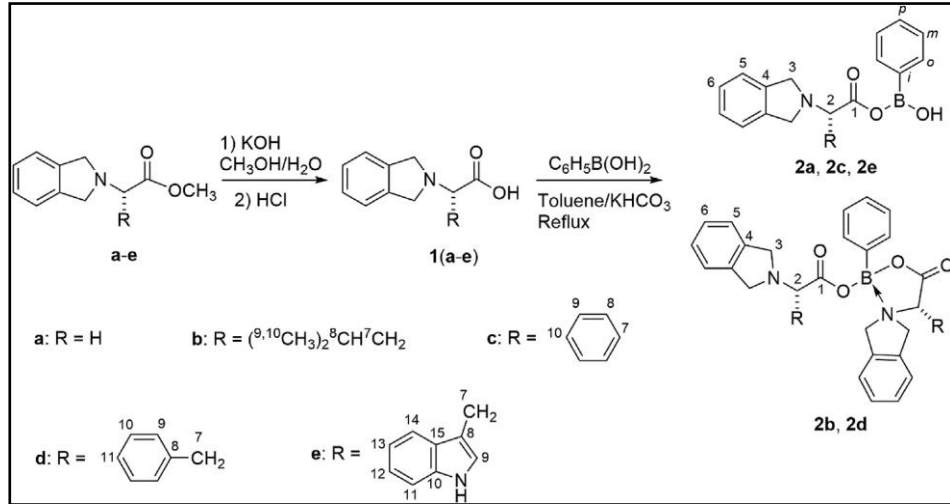
Şekil 2.6. Demir (III) komplekslerin Sentezi (Alhashmialameer ve ark., 2016).

Rodriguez ve arkadaşları kobalt (II), nikel (II) ve bakır (II) amin-bis(fenolat) komplekslerini sentezlemişlerdir. Ayrıca mikroanaliz, IR, elektronik spektroskopi, FAB kütle spektrometresi, manyetik ölçümler ve tek kristal X-ışını kırılmayöntemi ile kristal yapıları aydınlatmışlar, komplekslerin dinükleer bir yapıya sahip olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca bileşiklerde iki metal iyonu iki amin nitrojen ve iki fenol oksijen atomu tarafından koordine olduğunu göstermişlerdir. Bir köprü görevi gören ligand'dan bir fenolik oksijen atomu ile deprotonize kolye fenol ligand oluştuğu görülmüştür (Rodriguezve ark. 2006).



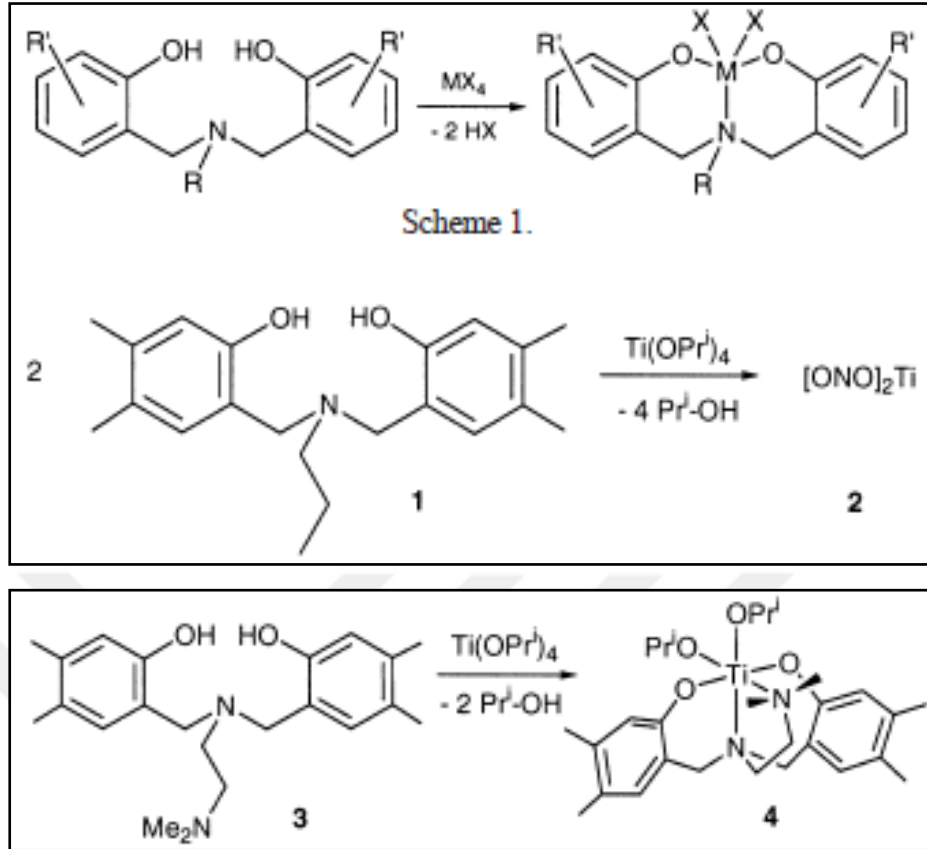
Şekil 2.7. Sentezlenen Kompleks Kobalt (II), Nikel (II) ve Bakır (II) (Rodriguez ve ark., 2006).

Percino ve çalışma arkadaşları yeni farklı bor türevlerini sentezlemişler ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H , ^{13}C ve ^{11}B NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri ile açıklamışlardır. Ayrıca bu bileşiklerin glioblastoma ve mikrogliyal gibi farklı hücreler üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkinliği üzerine kıyaslı bir çalışma yapmışlardır (Percino ve ark., 2019).



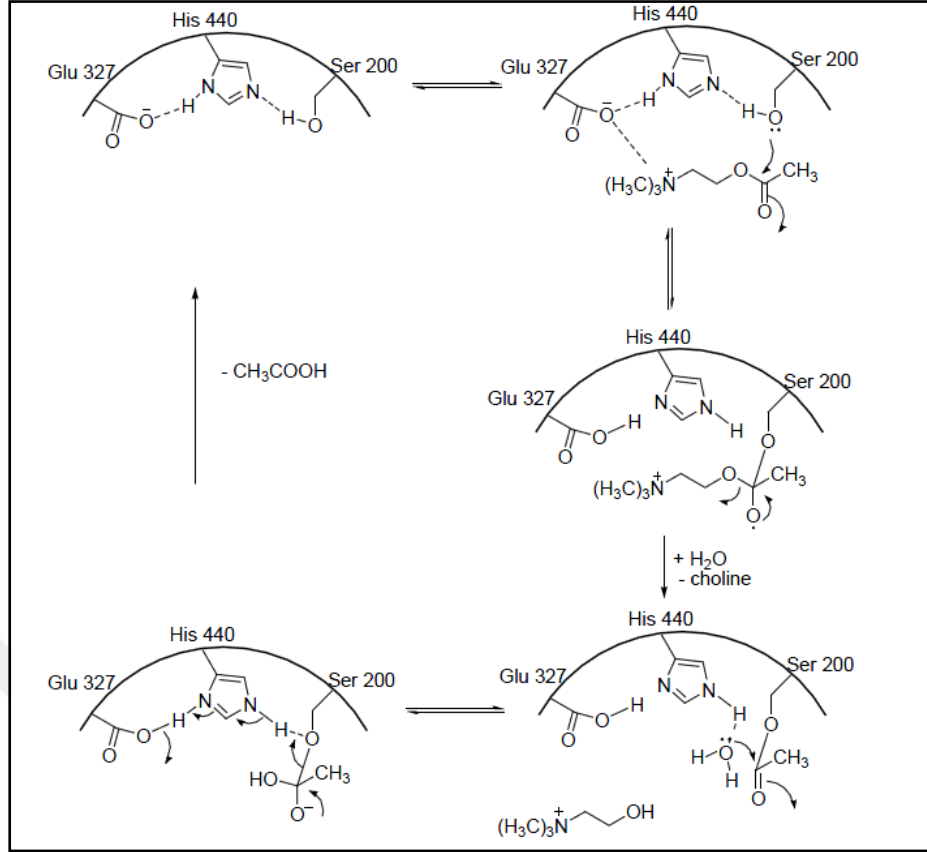
Şekil 2.8. Antiproliferatif ve sitotoksik etkinlik gösteren yeni bor bileşiklerinin sentezi (Percino ve ark., 2019).

Tshuva ve arkadaşları, iki dianiyonik amin-bis(fenolat) ligand ve bunların titanyum tetra (izo-propoksit) ile reaksiyonları incelemişlerdir. Ligand öncüsü olan [ONO]H₂, 1-aminopropan, 3,4-dimetilfenol ve formaldehitten sentezlemişlerdir. Bunlara karşılık gelen titanyum tetra (izo-propoksit) ile temiz bir şekilde reaksiyona sokup iki eşdeğer homoleptik kompleksi [ONO]₂-Tikantitatif olarak turuncu bir kristal katı elde etmişlerdir. Sonuç olarak, amin-bis(fenolat) ligandındaki donör atomlarının sayısını ayarlayarak, reaktanlar arasındaki molar orana bakılmaksızın ya bir homoleptik Lig₂Ti kompleksi ya da bir LigTiX₂ kompleksi oluşumunu oluşturabileceğini göstermişlerdir. En önemlisi, tetradentat [ONNO]₂ ligandı, a-olefin polimerizasyon katalizörleri için gerekli olan iki kararsız grubun cis geometrisini ve bu tür komplekslerin reaktif a-olefin polimerizasyon katalizörlerine dönüşümlerini araştırmışlardır (Tshuva ve ark., 1999).



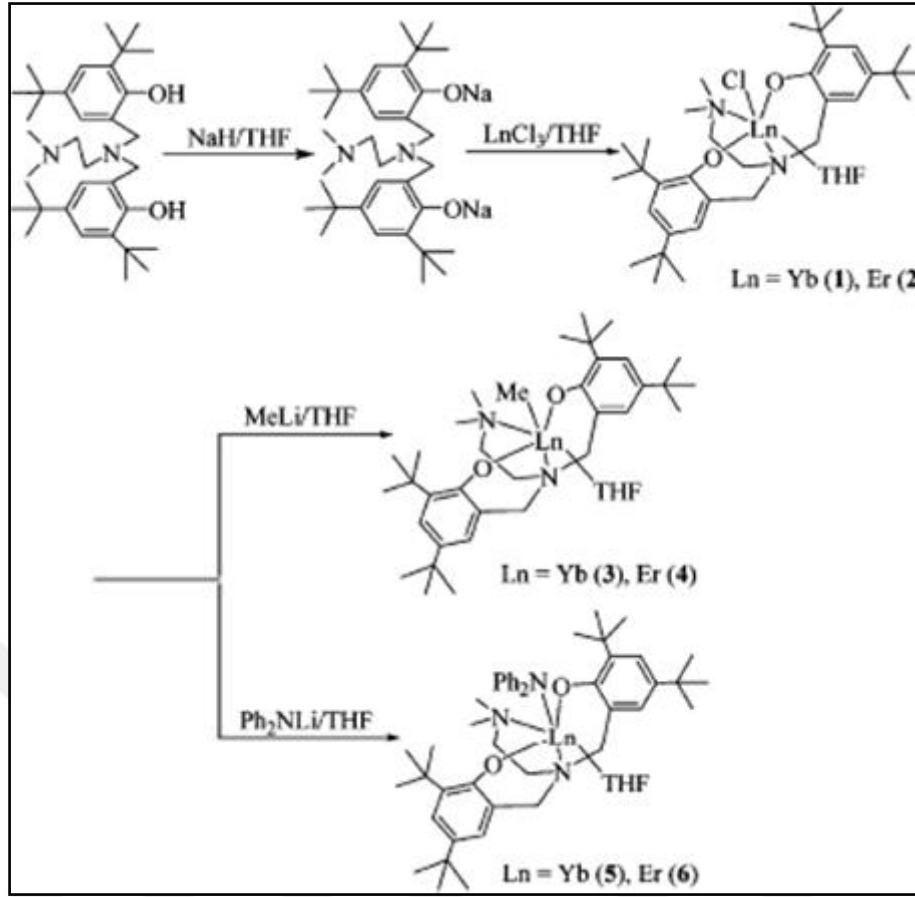
Şekil 2.9. İki dianiyonik amin bis (fenolat) ligandlarının sentezi (Tshuva ve ark., 1999).

Koçancı ve Aslım, bu çalışmada AChE'nin AD' de önleyici ve terapötik potansiyele sahip ajanların belirlenmesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. Ayrıca, bu maddenin kan basıncı üzerindeki terapötik ve profilaktik etkisini incelemişlerdir. Bitkilerdeki AChE'nin yapısını ve işlevleri hakkında bilgi vermişlerdir (Koçancı ve Aslım., 2016).



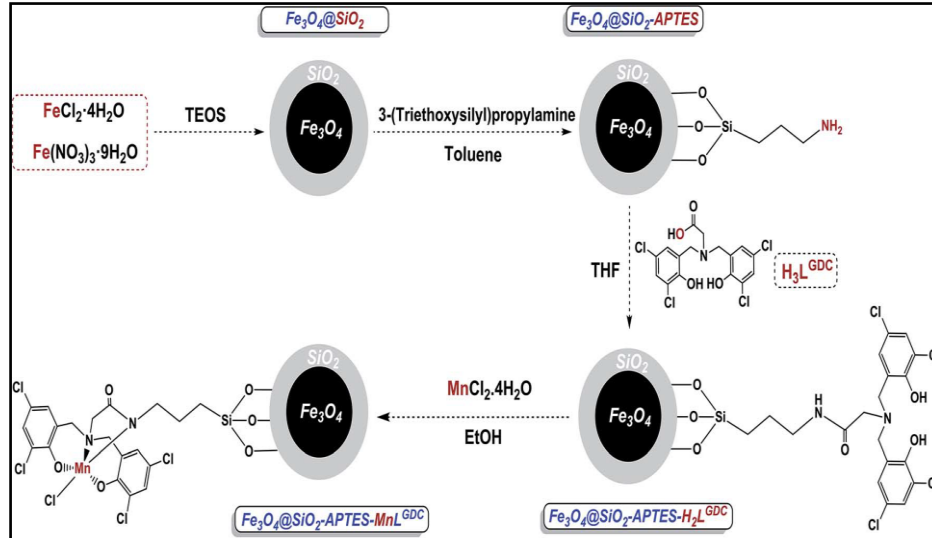
Şekil 2.10. ACh'nin AChE tarafından hidroliz mekanizması (Koçancı ve Aslım., 2016).

Yao ve arkadaşları bir seri amin-bis(fenolato) lantanit metil ve amido kompleksleri sentezlemişlerdir. Genel tuz metatez reaksiyonu susuz lantanidin reaksiyonu ve 1 eşdeğer sodyum amin-bis (fenolat) ($\text{LNa}_2 [\text{LMe}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} \{ \text{CH}_2(2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2-2-3,5) \}_2]$) ile oda sıcaklığında THF içinde lantanit ekleyerek reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir amin-bis(fenolat) lantanid türevlerini hazırlamak için karşılık gelen lantanidisirasıyla lityum metil ve lityum amid ile metilamido ürünleri (LLnMe (THF) (Ln) Yb, Ln) ve LLnNPh_2 (THF) (Ln) (Yb, (Ln)) temel analizlerle karakterize etmişlerdir. Bu çalışmada FT-IR ve tek kristal X-ışını analizler ile yapı aydınlatması yapılmış ve reaktivite çalışmaları yapılarak bunların kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu için etkili başlatıcılar olduğunu göstermişlerdir (Yaove ark., 2005).



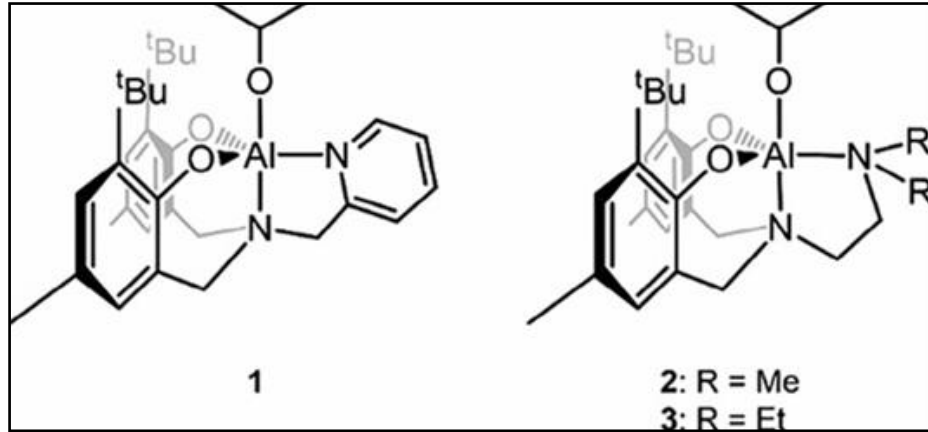
Şekil 2.11. Amin bis (fenolat) lantanidamido kompleksleri (Yao ve ark., 2005).

Karimpour ve arkadaşları oksidasyon proseslerinde C-H bağlarının doğrudan ve seçici aktivasyonunun önemi ile ilgili olarak, karboksilik asitler ve ketonlar gibi farklı değerdeki ürünler elde etmek amacıyla yeni bir katalizör olarak destekli bir manganez amin-bis(fenol) ligand kompleksi geliştirmişlerdir. Katalizörü ayrıca HR-TEM, SEM, FT-IR, TGA, VSM, XPS, XRD, AAS ve elemental analiz yöntemleri kullanılarak ile yapıları aydınlatılmıştır. Aynı zamanda, benzilik C-H bağlarının çözücü içermeyen koşullar altında doğrudan oksidasyonu için sistemin katalitik değerlendirmesini yapmışlardır (Karimpour ve ark., 2019).



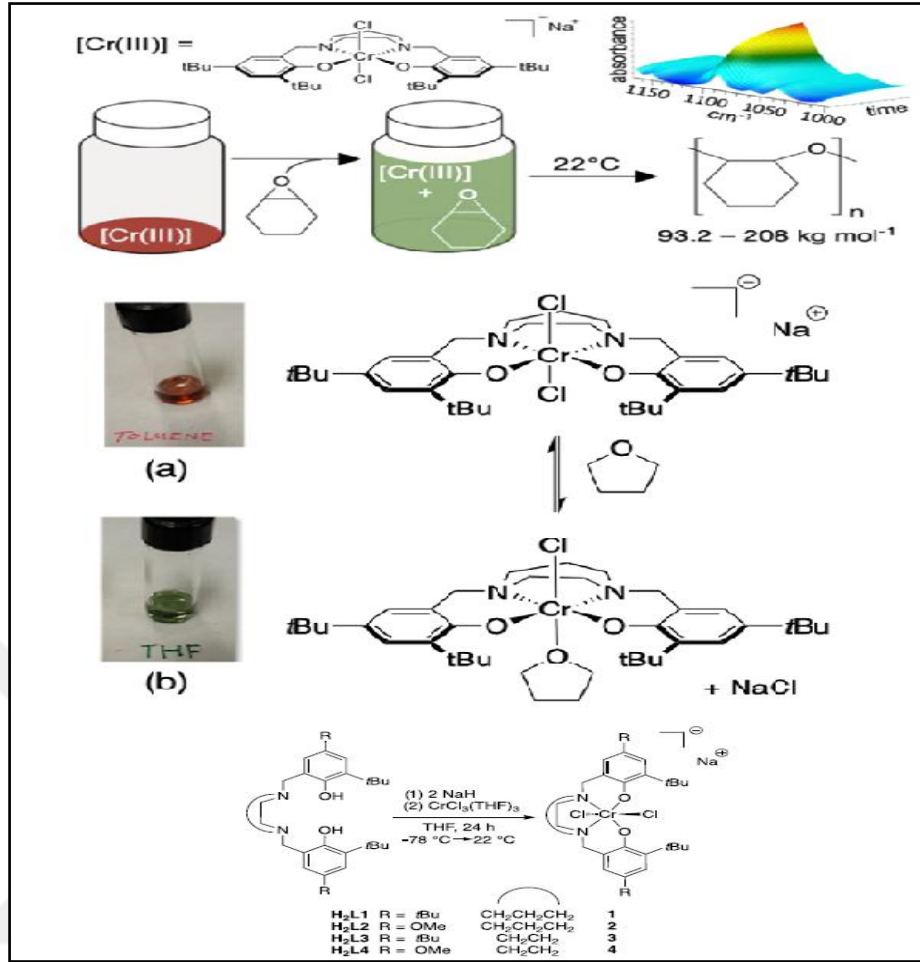
Şekil 2.12. Katalitik benzilik $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bağı oksidasyonu için amin-bis(fenol) ligandı ile desteklenen mangan kompleksi (Karimpour ve ark. 2019).

Chumsaeng ve arkadaşları piridin, dimetil amin ve dietil amin gibi farklı yan kollara sahip N_2O_2 amin-bis(fenolat) ligandlarını taşıyan alüminyum alkoksit komplekslerinin, L-laktitin (LA) homopolimerizasyonu ve kopolimerizasyonunda yüksek verimli olduğunu göstermişlerdir. Yan kol olarak piridin, dimetilamin ve dietilamin içeren N_2O_2 amin-bis(fenolat) ligandları tarafından desteklenen alüminyum komplekslerinde, LA homopolimerizasyon oranları piridin içeren N_2O_2 kompleksi için hızlıyken, $\epsilon\text{-CL}$ homopolimerizasyon oranları yan kol dietilamin olduğunda daha hızlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre, amin yan kollarının varyasyonları yoluyla, LA ve-CL'ye yönelik katalitik aktivitelerin LA ve CL'nin rastgele kopolimerizasyonuna yol açabilecek şekilde ayarlanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Amin yan kollarının elektronik katkısı ve sterik engellenmesi, alüminyum metal merkez etrafında, karşılıklı esterlenme yan reaksiyonu olmadan rastgele sıralama sağlayan kalabalık bir ortama yol açmıştır. Yan kolları, sivriltilmiş, eğimli veya eğimli kısımları ayarlayarak yapıyı oluşturmuşlardır (Chumsaeng ve ark., 2019).



Şekil 2.13. Alüminyum komplekslerinin moleküler yapıları (Chumsaeng ve ark., 2019).

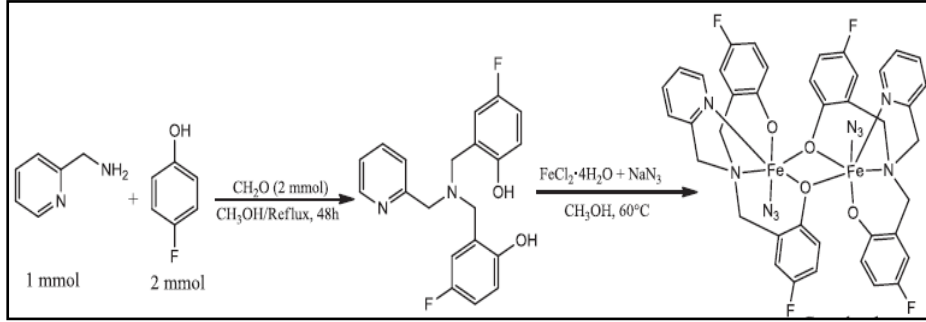
Ambrose ve arkadaşları Cr(III) amino-bis(fenolat) kompleksi, ((1,4-diazepan-1,4-diyl) bis-(metilen)) bis (2,4-di-tert-butylfenolato) ve 2,4-fenolatdiamino bağlayıcı olarak) hazırlamışlardır. Kristalleştirilme ile elde edilen tek kristal yapıların X-ışını kırınımı tekniği ile bir oktahedral kompleks olduğunu göstermişlerdir. Burada O donörlerinden birinin protonlanması, bir monoanyonikligand ile sonuçlanmıştır ve nötr bir Cr(III) diklorür kompleksi vermiştir. Ligand, meridyen bir şekilde şelatlanmış ve anyonik klorür donörleri, bir trans eksenelkonumunda olduğunu göstermişlerdir. Cr(III) amin-bis(fenolat) kompleksleri, ilave bir yardımcı katalizör kullanılmadan sikloheksen oksidin (CHO) halka açma polimerizasyonuna (ROP) doğrudan iyi bir aktivite gösterdiğini söylemişlerdir ve burada yüksek moleküler ağırlıklı poli (sikloheksen oksit) üretilmiş. CHO'nun ROP'si için elde edilen Arrhenius verileri $64.0 \pm 9.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ lik bir aktivasyon değeri ortaya çıkarmışlar ve doğrusal olmayan polimer moleküler ağırlık büyümesine karşı dönüşüm ilişkisi, tek aşamalı büyüme polimerizasyonmekanizmasının'da daha iyi olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Ambrose ve ark., 2019).



Şekil 2.14. Cr(III) amin-bis(fenolat) 'a ait sentetik kompleksler (Ambrose ve ark., 2019).

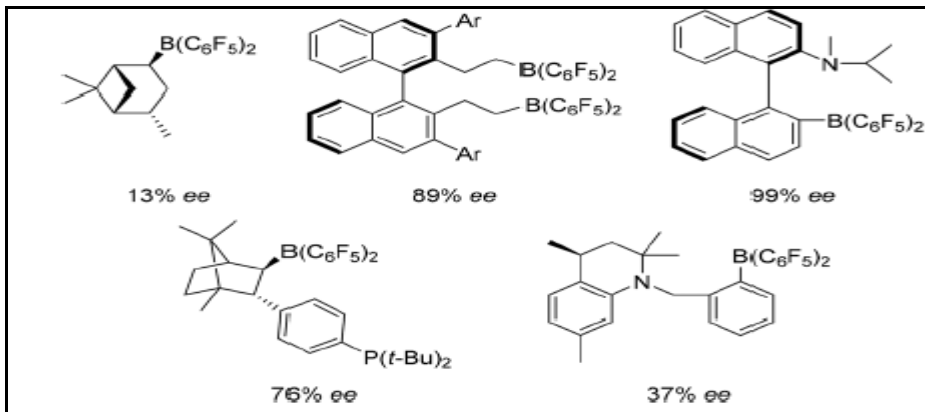
Emami ve arkadaşları Mannich reaksiyonu ile elde edilen amin-bis(fenolat) ligandlarının, burada yeni bir bis (fenolat) içeren yeni bir dinükleer Fe(III) kompleksinin sentezini, karakterizasyonunu, kristal yapısını, termal davranışını ve manyetik özelliklerini incelemiştir. Ligand, 4-florofenol, formaldehit ve 2-(aminometil) piridin reaksiyonu ile hazırlayıp elementel analiz ve spektroskopik tekniği ile yapıları aydınlatılmıştır. Manyetik çalışmaların sonuçlarında ise fenolat köprülü Fe(III) iyonları arasında antiferro manyetik etkileşimin varlığını doğrulamışlardır. Yeni bir fenolat köprülü dinükleer Fe(III) kompleksi, [Fe₂(bp)₂(N₃)₂], CH₃OH sentezlemiştir ve elementel analiz, spektroskopik yöntemler ve tek kristal X-ışını tekniği kullanılarak analiz etmişler. Çalışmalar, iki Fe(III) iyonunun 3.27 Å Fe/Fe mesafeleriyle fenolat köprüleriyle birbirine bağlandığını göstermiş. Termogravimetrik çalışmalar için, kompleksin 200 °C'ye kadar kararlı olduğunu ve Fe₂O₃'ün muhtemelen karmaşık termal ayrışmanın son ürünü olduğunu göstermişler.

Manyetik çalışmalar da ise, Fe(III) iyonları arasında fenolat köprüler aracılığıyla manyetik bağlantı yoğunluğu ile antiferro manyetik etkileşimlerin meydana geldiğini göstermişler (Emami ve ark., 2019).



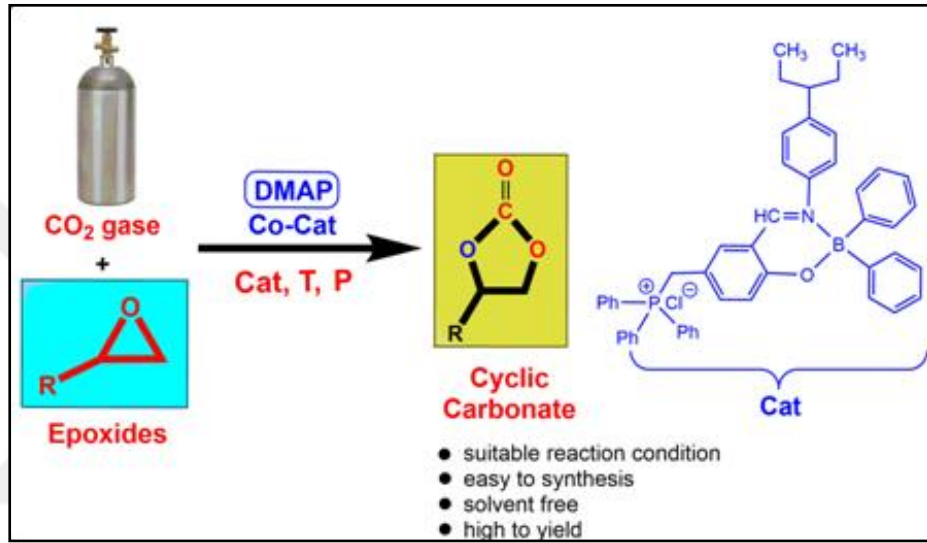
Şekil 2.15. Ligand ve Fe kompleksinin sentezi (Emami ve ark., 2019).

Lam ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada kiralkarbenleri boran yapılarına bağlayarak, daha sonra bu maddeleri hidrojenasyonda katalizör olarak incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarını yapı tayini için NMR (¹H, ¹³C, ¹¹B, ¹⁹F ve ³¹P) ve HR-MS yöntemlerini kullanmışlardır. Bunların katalitik çalışmalarında, farklı türler etkin katalizörler iken, genel olarak, %1-20 arasında değişken düşük enantioseçicilik gösterdiğini vurgulamıştır. Bu çalışma neticesinde çeşitli borenium katyonlarının, katalitik hidrojenasyon için etkin bir Lewis asidi olduğunu açıklamışlardır. (Lam ve ark., 2016).



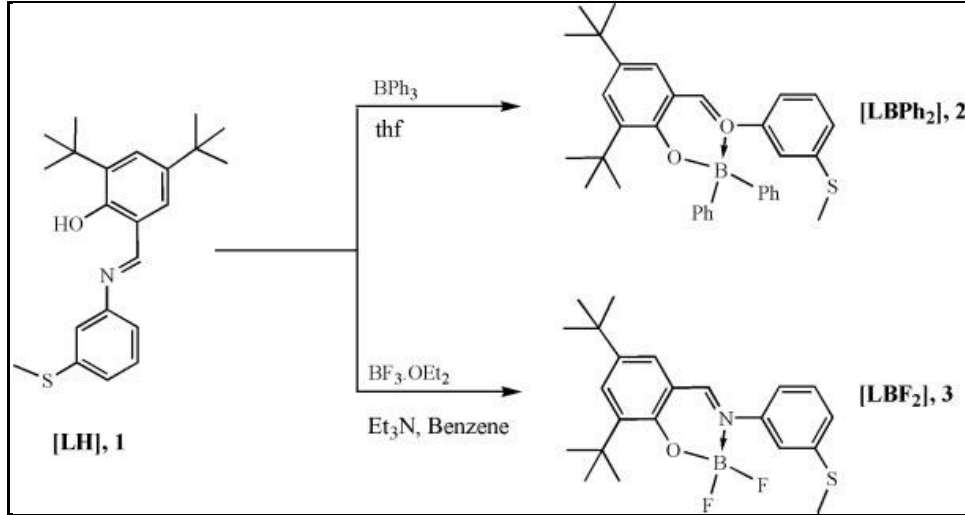
Şekil 2.16. FLP hidrojenasyonlarında kullanılan seçilmiş kiral elektrofilik boranlar (Lam ve ark., 2016).

Kılıç ve çalışma arkadaşları yeni katyonik bor bileşiklerini sentezlemişlerdir. Daha sonra sentezlenen bor bileşikleri katalizör olarak kullanmışlardır. Burada CO₂'nin halkalı yapıda olan karbonatlara dönüşümünü katalizör olarak kullanıp test etmişlerdir. Çalışmanın ışığında başarılı bir şekilde sentezlenen bileşiklerin birer katalitik anlamda olumlu sonuçlar verdiğini açıklamışlardır. Ayrıca bor katalizörlerin nötral yapıda olanlara göre daha etkili olduğunu savunmuşlardır (Kilic ve ark., 2019).



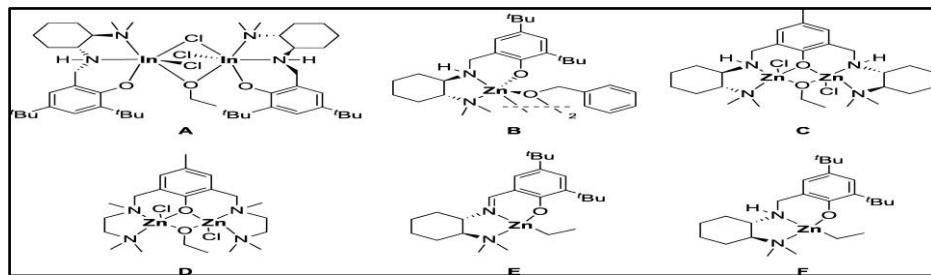
Şekil 2.17. Bor katalizörlerin CO₂'nin dönüşümünde kullanılması (Kilic ve ark., 2019).

Kılıç ve çalışma arkadaşları sentezledikleri yeni bor bileşikleri, hidrojen transferi reaksiyonları esnasında katalizör olarak kullanmışlardır. Kararlı yapıda olan bor kompleksleri ortamda iso-PrOH/KOH'un var olmasında %99 oranla çok iyi bir dönüşüm yaparak aromatik ketonların hidrojen transferinde katalitik etkileri üzerine inceleme yapmışlardır (Kılıç ve ark., 2011).



Şekil 2.18. Aromatik ketonların hidrojen transferin’de önerilen bor komplekslerinin yapısı (Kılıç ve ark., 2011).

Soobrattee ve çalışma arkadaşları bisfenol temel yapısını taşıyan imin ve amin bazlı dinükleasyon ligandlarını incelemişlerdir. Çinko alkil, alkoksit, asetat ve amid kompleksleri oluşturmak için çinko ile koordinasyon kimyasını araştırmışlardır. Komplekslerin tam karakterizasyonu yapıldığında ligandların dinükleer ve trinükleer kompleksleri desteklediğini göstermişlerdir. Daha sonra Laktidin halka açık polimerizasyonu için katalizör olarak çinko alkil ve alkoksit komplekslerinin reaktivitesini araştırmışlardır ve bu reaktiviteyi benzer mononükleer komplekslerle karşılaştırmışlardır (Soobrattee ve ark., 2020).



Şekil 2.19. İmin ve Amin bazlı dinükleasyon kompleksleri (Soobrattee ve ark., 2020).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Dean-Stark sistemi, farklı hacimlerdeki reaksiyon balonları, geri soğutucu sistemleri, damlatma hunisi, ayırma hunisi, erlenmayer, kılcal borular, beherler, büretler, evaporatör
- Sıcaklığı ayarlanabilen manyetik karıştırıcılar, reaksiyonlar için manyetik balıklar.
- Ayarlı soğutucular, Kriyostat, Buzdolabı, Su banyosu
- Sıcaklık aralığı -10 ile 350 °C arası olan ve ölçümleri gösteren dijital göstergeli termometre.
- Termostat, yağ banyosu, ısıtıcı mantolar.
- Otomatik pipetler, pipet uçları.
- Erime Noktası için kılcal tüpler
- Argon gazı
- Azot gazı
- ATR sistemli FT-IR Spektroskopisi.
- UV-Vis spektroskopisi ölçümleri için quartz küvetler
- Dijital terazi
- Reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan zehirli gazlar için çeker ocak sistemleri
- Nüçe süzme sistemleri ve süzgeç kâğıtları

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- CH₂Cl₂, Saf su, n-hekzan, Aseton, Etanol, Metanol, THF, Benzen, Dietileter, Toluen ve Kloroform
- Formaldehit (%37-40 solüsyon)
- 2-Aminoetil difenil borinat

- 2,4-di-*tert*-butil fenol
- 4-*tert*-butil fenol
- Fenilboronik asit
- Ferrosenboronik asit
- Butilboronik asit
- 3,5 Bis(trifluoromethyl) fenilboronik asit
- 4-(Dietilamino) fenilboronik asit
- Kullanılan kimyasal maddelerin tamamı ticari olarak sunulan çeşitli Sigma-Merck, Aldrich ve Fluka firmalarından satın alınmıştır ve aksi bir durum belirtilmedikçe herhangi bir kimyasal işleme tabi tutulmadan kullanılmıştır.

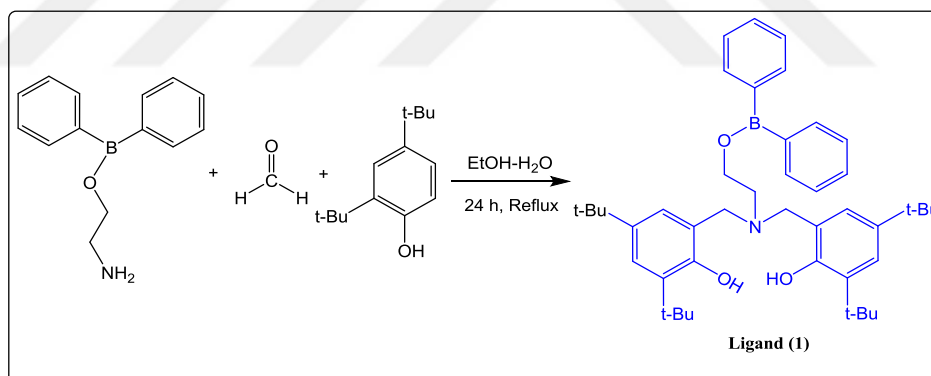
3.1.2. Kullanılan cihazlar

- **¹H NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **¹³C NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **UV-Vis Spektrometresi:** Perkin Elmer Lamda 25 UV-Vis Spektroskopisi.
- **FT-IR:** Perkin Elmer spektrum RXI FT-IR Spektroskopisi.
- **Etüv:** Nüve F N 500, Safety Termostat.
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** Stuart Scientific Melting Point Apparatus.
- **Elemental Analiz:** CHNS-932 LECO ölçüm cihazı
- **Hassas Terazı:** Sartorius BP 110 S.
- **Kütle Spektrometresi(LC-MS/MS):**Shimadzu LC-MS 8040 model Kütle Spektrometresi
- **RotaryEvaporator:** BuchiRotavapor-Waterbath R-114.

3.2. Yöntem

3.2.1. Amin-bis(fenolat) (**L**₁) ligandının hazırlanması

Çift boyunlu 100 mL'lik reaksiyon balonuna önce 50 mL etil alkol ve 20 mL saf su eklendi. Daha sonra manyetik karıştırıcı ile karışan bu reaksiyon balonuna primer amin olarak 2-aminoetil difenilborinat (1.80 g, 8.0 mmol) ve %36'lık formaldehit (1.5 mL, 20.16 mmol) yavaş yavaş eklendi. Eklenen 2-Aminoetil difenilborinat homojen çözünmesi sağlandıktan sonra reaksiyon ortamına 2,4-di-*tert*-butilfenol (3.30 g, 16.0 mmol) eklendi ve geri soğutucu sisteminde 24 saat reflaks edilerek karıştırıldı. Reaksiyon takibi TLC tekniği ile yapıldı. Reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oda koşullarına getirilen karışımdan çözücü uzaklaştırıldı ve oluşan beyaz renkli ürün kristallendirmesi için CH₂Cl₂/CH₃OH (1/3) çözücü karışımında kristallendirildi. Son aşama saf olarak elde edilen amin-bis(fenolat) (**L**₁) ligandı n-hekzan ve dietil eter ile üç defa yıkandı ve vakum ortamında kurutuldu.



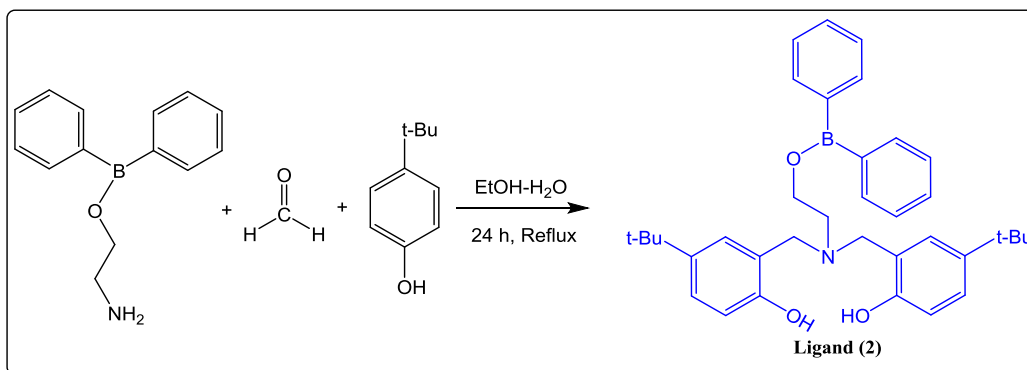
Şekil 3.1. Amin-bis(fenolat) (**L**₁) ligandının sentezi.

Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Beyaz, Verim(%): 56, Erime Noktası. = 270 °C, Elemental Analiz (C₄₄H₆₀BNO₃) (MA: 661.5 g/mol) Hesaplanan (%): C, 79.86; H, 9.14; N, 2.12. Bulunan: C, 79.82; H, 9.10; N, 2.19. LC-MS/MS (Scan ES⁺): m/z = 662.5 [M+1]⁺ ve 684.5 [M+Na]⁺. FT-IR (ATR, $\nu_{\max}$ -cm⁻¹): 3585-2365 ν (Ar-OH...O/N), 3097 ν (Ar-CH), 2952-2875 ν (Alif-CH), 1478-1442 ν (C=C), 1288 ν (B-O)ve 1128 ν (C-O). ¹H-NMR (400 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 7.66 (d, 4H, *J* = 6.0 Hz, Ar-CH), 7.31 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, Ar-CH), 6.85 (s, 4H, Ar-CH), 4.21 (d, 2H, *J* = 13.2

Hz, O-CH₂), 3.63 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, N-CH₂), 1.43 (s, 9H, C-(CH₃)₃) ve 1.29 (s, 9H, C-(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 154.14, 140.96, 138.38, 132.23, 127.64, 127.53, 124.45, 122.80, ve 117.75 (Ar-CH), 63.05 (O-CH₂), 49.03 (Ar-CH₂), 47.99 (N-CH₂), 35.00 ve 34.20 (C-(CH₃)₃), 31.68 ve 29.67 (C-(CH₃)₃). UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 232 ve 285 (C₂H₅OH); 242 ve 286 (CHCl₃).

3.2.2. Amin-bis(fenolat) (L₂) ligandının hazırlanması

Çift boyunlu 100 mL'lik reaksiyon balonuna ilk önce 50 mL etil alkol ve 20 mL saf su eklendi. Daha sonra manyetik karıştırıcı ile karışan bu reaksiyon balonuna primer baz olarak 2-Aminoetil difenilborinat (1.80 g, 8.0 mmol) ve %36'lık sulu formaldehit (1.5 mL, 20.16 mmol) yavaş bir şekilde eklendi. Eklene 2-Aminoetil difenilborinatın çözünmesi sağlandıktan sonra reaksiyon karışımına 4-*tert*-butilfenol (2.40 g, 16.0 mmol) eklenerek karıştırıldı. Daha sonra karışım geri soğutucuya bağlanılarak 24 saat kaynatılarak karışması sağlandı. Reaksiyon takibi TLC tekniği ile yapıldı. Reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oda koşullarına getirilen karışımdan çözücü uzaklaştırıldı ve oluşan beyaz renkli ürün kristallendirmesi için CH₂Cl₂/CH₃OH (1/3) çözücü karışımında kristallendirildi. Son aşama saf olarak elde edilen amin-bis(fenolat) (L₂) ligandı n-hekzan ve dietil eter ile üç defa yıkandı ve vakum ortamında kurutuldu.



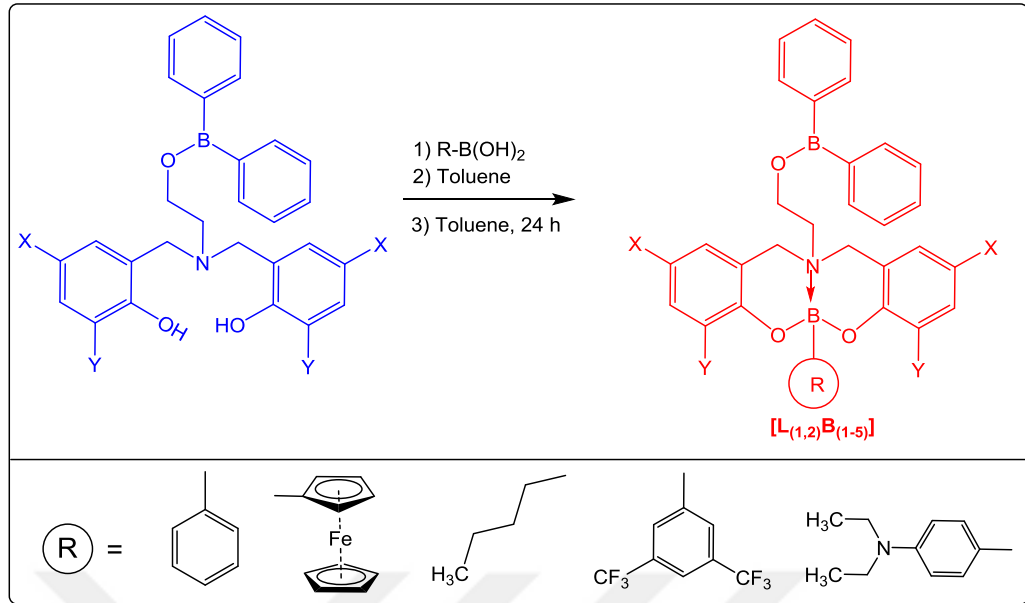
Şekil 3.2. Amin-bis(fenolat) (L₂) ligandının sentezi.

Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Beyaz Verim (%): 58, Erime Noktası = 283 °C, Elemental Analiz (C₃₆H₄₄BNO₃) (M. A: 550.0 g/mol). Hesaplanan (%): C, 78.68; H, 8.07; N, 2.55. Deneysel: C, 78.63; H, 8.04; N, 2.68. LC-MS/MS (Scan ES⁺): *m/z* = 551.1 [M+1]⁺ ve 588.4 [M+K]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹): 3476-2372 ν (Ar-

OH...O/N), 3062 ν (Ar-CH), 2954-2863 ν (Alif-CH), 1504-1457 ν (C=C), 1294 ν (B-O), ve 1134 ν (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 7.52 (s, 4H, Ar-CH), 7.24 (s, 6H, Ar-CH), 6.94 (s, 2H, Ar-CH), 6.86 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar-CH), 4.15 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, O-CH₂), 3.69 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.78 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, N-CH₂) ve 1.27 (s, 9H, -C-(CH₃)₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.29, 141.98, 132.08, 127.66, 127.53, 127.58, 124.66, 118.49, ve 117.19 (Ar-CH), 62.16 (O-CH₂), 47.95 (Ar-CH₂), 47.80 (N-CH₂), 34.00 (C-(CH₃)₃) ve 31.57 (C-(CH₃)₃). UV-Vis (λ_{max} /(nm), * = omuzpik): 213, 227* ve 284 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 240 ve 288 (CHCl_3).

3.2.3. Amin-bis (fenolat) bor komplekslerinin ([L₁B₍₁₋₅₎] ve [L₂B₍₁₋₅₎]) sentezi

Sentezi hedeflenen amin-bis(fenolat) bor komplekslerinin sentezi sırasında oluşan suyu uzaklaştırmak için reaksiyonlar Dean-Stark sistemi kullanılarak yapıldı. Bu amaçla; ilk olarak 100 mL'lik reaksiyon balonu bağlanmış Dean Stark sistemine 60 mL kuru toluen eklendi. Daha sonra Dean-Stark sistemlerine amin-bis(fenolat) ligandları (L₁) için 0.30 gr (0.45 mmol) ve (L₂) için (0.25 g, 0.45 mmol) ve bunlara karşılık gelen [L₁B₁] ile [L₂B₁] için fenilboronik asit (0.06 g, 0.45 mmol), [L₁B₂] ile [L₂B₂] için ferrosenboronik asit (0.10 g, 0.45 mmol), [L₁B₃] ile [L₂B₃] için butilboronik asit (0.05 g, 0.45 mmol), [L₁B₄] ile [L₂B₄] için 3,5-Bis (triflorometil)fenilboronik asit (0.12 g, 0.45 mmol) ve [L₁B₅] ile [L₂B₅] için 4-(Dietilamino)fenilboronik asit (0.09 g, 0.45 mmol) sırasıyla 60 mL toluen içinde 1:1 mol oranlarında hesaplama yapıldıktan sonra eklendi ve 24 saat boyunca Dean-Stark sistemi içinde reaksiyonlar gerçekleştirildi. Tüm reaksiyonların tamamlandığı TLC tekniği ile belirlendikten sonra, karışımlar oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışımların çözücüleri vakum evaporatör ile uzaklaştırıldıktan sonra çöken parlak beyaz renkli kristaller 5 mL n-hekzan ve dietileter ile üç kez yıkandıktan sonra açık havada kurutulmaya bırakıldı. Daha sonra saf kristaller elde etmek için tüm bor türevleri $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:3) çözücü karışımlarında yeniden kristallendirildi ve çöken amin-bis(fenolat) bor kompleksleri [L₁B₍₁₋₅₎] ve [L₂B₍₁₋₅₎] sırasıyla vakum altında kurutuldu.

Şekil 3.3. Sentezlenen amin-bis(fenolat) [L₁B₍₁₋₅₎] ve [L₂B₍₁₋₅₎] bor kompleksleri

[L₁B₁] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Beyaz, Verim (%): 81, Erime Noktası = 265 °C, Elementel Analiz (C₅₀H₆₃B₂NO₃) (M.A: 747.8 g/mol). Hesaplanan (%): C, 80.32; H, 8.49; N, 1.87. Bulunan: C, 80.26; H, 8.41; N, 1.98. LC-MS/MS (Scan ES⁺): m/z = 748.8 [M+1]⁺ ve 787.8 [M+K]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹): 3103 ν(Ar-CH), 2967-2878 ν(Alif-CH), 1483-1441 ν(C=C), 1283 ve 1238 ν(B-O), 1125 ν(C-O) ve 959 ν(B-N). ¹H-NMR (400 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, 3H, J = 7.2 Hz, Ar-CH), 7.67 (d, 4H, J = 6.0 Hz, Ar-CH), 7.37 (d, 2H, J = 6.4 Hz, Ar-CH), 7.31 (d, 6H, J = 8.8 Hz, Ar-CH), 7.24 (s, 2H, Ar-CH), 6.87 (s, 2H, Ar-CH), 4.25 (d, 2H, J = 13.2 Hz, O-CH₂), 3.67 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.87 (t, 2H, J = 6.0 Hz, N-CH₂) 1.42 (s, 9H, C-(CH₃)₃), ve 1.29 (s, 9H, C-(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 154.16, 141.00, 138.43, 133.49, 132.21, 131.23, 127.70, 127.56, 124.49, 122.81, ve 117.75 (Ar-CH), 63.07 (O-CH₂), 49.07 (Ar-CH₂), 48.02 (N-CH₂), 35.00 ve 34.21 (C-(CH₃)₃), 31.68 ve 29.67 (C-(CH₃)₃). UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 213, 234 ve 286 (C₂H₅OH); 248 ve 292 (CHCl₃).

[L₁B₂] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Kahverengi, Verim (%): 84, Erime Noktası= 112 °C, Elementel Analiz (C₅₄H₆₇B₂FeNO₃) (M.A.: 855.6 g/mol). Hesaplanan (%): C, 78.81; H, 7.89; N, 1.64. Bulunan: C, 78.76; H, 7.84; N, 1.76. LC-MS/MS (Scan ES⁺): m/z = 856.8 [M+1]⁺ ve 894.6 [M+K]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹):

3103 ve 3047 ν (Ar-CH), 2954-2852 ν (Alif-CH), 1487-1445 ν (C=C), 1380 ν (Fer C-C), 1285 ve 1234 ν (B-O), 1118 ν (C-O) 963 ν (B-N) ve 488 ν (Fer Fe-C). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 7.67 (s, 4H, Ar-CH), 7.32 (s, 6H, Ar-CH), 7.25 (s, 2H, Ar-CH), 6.87 (s, 2H, Ar-CH), 4.30 (d, 2H, $J = 17.2$ Hz, O-CH₂), 4.28 (s, 2H, Fer-CH), 4.15 (s, 2H, Fer-CH), 4.05 (s, 5H, Fer-CH), 3.68 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.89 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, N-CH₂), 1.43 (s, 9H, C-(CH₃)₃) ve 1.26 (s, 9H, C-(CH₃)₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.09, 140.95, 138.28, 132.29, 127.67, 127.57, 124.44, 122.84, ve 117.69 (Ar-CH), 73.43, 72.33, 68.60, ve 67.92 (Fer-CH), 63.03 (O-CH₂), 48.97 (Ar-CH₂), 47.96 (N-CH₂), 35.01 ve 34.22 (C-(CH₃)₃), 31.70 ve 29.69 (C-(CH₃)₃). UV-Vis (λ_{max} /(nm), * = omuzpik): 211, 233* ve 284 (C₂H₅OH); 243 ve 286 (CHCl₃).

[L₁B₃] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Koyu sarı, Verim (%): 82, Erime Noktası = 257 °C, Elementel Analiz (C₄₈H₆₇B₂NO₃) (M.A.: 727.5 g/mol) Hesaplanan (%): C, 79.23; H, 9.28; N, 1.92. Bulunan: C, 79.19; H, 9.23; N, 2.08. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 728.5$ [M+1]⁺ ve 750.6 [M+Na]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max} -cm⁻¹): 3100 ν (Ar-CH), 2954-2876 ν (Alif-CH), 1487-1442 ν (C=C), 1285 ve 1235 ν (B-O), 1123 ν (C-O) ve 956 ν (B-N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 7.62 (d, 4H, $J = 5.2$ Hz, Ar-CH), 7.29 (d, 6H, $J = 12.0$ Hz, Ar-CH), 7.24 (s, 4H, Ar-CH), 4.11 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz, O-CH₂), 3.69 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.78 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, N-CH₂), 1.43 (s, 9H, C-(CH₃)₃) 1.43 (bs, 4H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.30 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 0.89 (s, 3H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), ve 0.59 (s, 2H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.05, 140.85, 138.11, 132.33, 127.61, 124.34, 124.21, 122.83, 122.66 ve 117.68 (Ar-CH), 62.96 (O-CH₂), 48.82 (Ar-CH₂), 47.82 (N-CH₂), 35.01 ve 34.20 (C-(CH₃)₃), 31.69 ve 29.69 (C-(CH₃)₃), 27.89 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 26.41 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 14.24 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). UV-Vis (λ_{max} /(nm)): 213, 233 ve 284 (C₂H₅OH); 243 ve 289 (CHCl₃).

[L₁B₄] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Beyaz, Verim (%): 80, Erime Noktası = 237 °C, Elementel Analiz (C₅₂H₆₁B₂F₆NO₃) (M.A.: 883.7 g/mol) Hesaplanan (%): C, 70.68; H, 6.96; N, 1.59. Bulunan: C, 70.64; H, 6.90; N, 1.68. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 884.7$ [M+1]⁺ ve 922.2 [M+K]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max} -cm⁻¹):

3105 ν (Ar-CH), 2964-2875 ν (Alif-CH), 1484-1443 ν (C=C), 1280 ve 1238 ν (B-O), 1130 ν (C-O) ve 959 ν (B-N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 8.13 (s, 1H, Ar-CH), 7.78 (s, 2H, Ar-CH), 7.59 (s, 2H, Ar-CH), 7.34 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, Ar-CH), 7.26 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, Ar-CH), 6.87 (s, 2H, Ar-CH), 4.25 (dd, 2H, $J = 13.2$ Hz, O-CH₂), 3.65 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.87 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz, N-CH₂), 1.43 (s, 9H, C-(CH₃)₃) ve 1.30 (s, 9H, C-(CH₃)₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.13, 141.79, 138.27, 135.57, 133.46, 132.40, 132.12, 127.95, 127.76, 124.57, 122.81, 121.34, 117.94 ve 117.31 (Ar-CH), 125.75 (CF₃), 63.29 (O-CH₂), 49.04 (Ar-CH₂), 47.95 (N-CH₂), 35.04 ve 34.13 (C-(CH₃)₃), 31.65 ve 29.60 (C-(CH₃)₃). UV-Vis (λ_{max} /(nm), * = omuzpik): 214, 236* ve 283 (C₂H₅OH); 222, 244 ve 287 (CHCl₃).

[L₁B₅] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Koyu sarı, Verim (%): 79, Erime Noktası = 261 °C, Elementel Analiz (C₅₄H₇₂B₂N₂O₃) (M.A.: 818.8 g/mol) Hesaplanan (%): C, 79.21; H, 8.86; N, 3.42. Bulunan: C, 79.17; H, 8.80; N, 3.54. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 819.8$ [M+1]⁺ ve 847.7 [M+K]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max} -cm⁻¹): 3103 ve 3049 ν (Ar-CH), 2957-2878 ν (Alif-CH), 1486-1446 ν (C=C), 1284 ve 1242 ν (B-O), 1125 ν (C-O) ve 962 ν (B-N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 7.65 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.56 (d, 2H, Ar-CH), 7.31 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.28 (s, 6H, Ar-CH), 6.84 (s, 2H, Ar-CH), 6.72 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 4.18 (d, 2H, $J = 13.2$ Hz, O-CH₂), 3.80-3.73 (m, 4H, N-CH₂-CH₃), 3.69 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.84 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, N-CH₂), 1.43 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.29 (s, 9H, C-(CH₃)₃) ve 1.14 (t, 6H, $J = 5.4$ Hz, N-CH₂-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.11, 151.92, 140.93, 138.30, 134.31, 133.68, 132.25, 127.63, 127.52, 124.42, 122.80, 117.72 ve 115.69 (Ar-CH), 63.02 (O-CH₂), 48.97 (Ar-CH₂), 47.94 (N-CH₂), 44.24 (N-CH₂-CH₃), 35.00 ve 34.20 (C-(CH₃)₃), 31.68 ve 29.67 (C-(CH₃)₃), 12.32 (N-CH₂-CH₃). UV-Vis (λ_{max} /(nm) * = omuzpik): 212, 234* ve 284 (C₂H₅OH); 240 ve 284 (CHCl₃).

[L₂B₁] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Koyu sarı, Verim (%): 83, Erime Noktası = 259 °C. Elementel Analiz (C₄₂H₄₇B₂NO₃) (M.A.: 635.5 g/mol) Hesaplanan (%): C, 79.39; H, 7.46; N, 2.20. Bulunan: C, 79.34; H, 7.42; N, 2.28. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 636.5$ [M+1]⁺ ve 658.5 [M+Na]⁺. FT-IR (ATR, ν_{max} -

cm^{-1}): 3070 ve 3048 $\nu(\text{Ar-CH})$, 2952-2865 $\nu(\text{Alif-CH})$, 1504-1443 $\nu(\text{C=C})$, 1288 ve 1240 $\nu(\text{B-O})$, 1134 $\nu(\text{C-O})$ ve 986 $\nu(\text{B-N})$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 8.23 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, Ar-CH), 7.77 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.58 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.52 (s, 2H, Ar-CH), 7.23 (s, 2H, Ar-CH), 6.93 (s, 2H, Ar-CH), 6.86 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 4.12 (d, 2H, $J = 14.0$ Hz, O-CH_2), 3.68 (s, 4H, Ar-CH_2), 2.76 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, N-CH_2) ve 1.28 (s, 9H, $\text{C-(CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 153.99, 142.10, 135.52, 133.91, 132.52, 132.09, 130.56, 127.94, 127.68, 127.65, 127.11, 124.68, 118.37 ve 117.11 (Ar-CH), 62.10 (O-CH_2), 47.81 (Ar-CH_2), 47.71 (N-CH_2), 34.01 ($\text{C-(CH}_3)_3$) ve 31.57 ($\text{C-(CH}_3)_3$). UV-Vis ($\lambda_{\text{max}}/(\text{nm})$): 223 ve 283 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 242 ve 286 (CHCl_3).

[L₂B₂] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Gri, Verim (%): 78, Erime Noktası = 226 °C, Elementel Analiz ($\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{B}_2\text{FeNO}_3$) (M.A.: 743.4 g/mol) Hesaplanan (%): C, 74.32; H, 6.92; N, 1.88. Bulunan: C, 74.28; H, 6.87; N, 1.99. LC-MS/MS (Scan ES^+): $m/z = 744.5 [\text{M}+1]^+$ ve $766.3 [\text{M}+\text{Na}]^+$. FT-IR (ATR, $\nu_{\text{max}}\text{-cm}^{-1}$): 3073 ve 3050 $\nu(\text{Ar-CH})$, 2955-2866 $\nu(\text{Alif-CH})$, 1507-1458 $\nu(\text{C=C})$, 1382 $\nu(\text{Fer C-C})$, 1291 ve 1230 $\nu(\text{B-O})$, 1138 $\nu(\text{C-O})$, 986 $\nu(\text{B-N})$ ve 482 $\nu(\text{Fer Fe-C})$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 7.49 (s, 4H, Ar-CH), 7.20 (s, 6H, Ar-CH), 6.95 (s, 2H, Ar-CH), 6.82 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz, Ar-CH), 4.31 (d, 2H, $J = 13.2$ Hz, O-CH_2), 4.28 (s, 2H, Fer-CH), 4.15 (s, 2H, Fer-CH), 4.11 (s, 5H, Fer-CH), 3.71 (s, 4H, Ar-CH_2), 2.77 (bs, 2H, N-CH_2), ve 1.28 (s, 9H, $\text{C-(CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CHCl_3): δ (ppm) = 154.12, 142.02, 132.06, 127.60, 127.55, 127.46, 127.06, 124.67, 118.38 ve 117.16 (Ar-CH), 73.01, 71.86, 68.54, ve 67.88 (Fer-CH), 62.14 (O-CH_2), 47.87 (Ar-CH_2), 47.77 (N-CH_2), 34.01 ($\text{C-(CH}_3)_3$) ve 31.58 ($\text{C-(CH}_3)_3$). UV-Vis ($\lambda_{\text{max}}/(\text{nm})$, * = omuzpik): 215, 231* ve 283 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 244 ve 283 (CHCl_3).

[L₂B₃] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Koyu sarı, Verim (%): 81, Erime Noktası = 276 °C, Elementel Analiz ($\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{B}_2\text{NO}_3$) (M.A.: 615.5 g/mol) Hesaplanan (%): C, 78.06; H, 8.35; N, 2.28. Bulunan: C, 78.01; H, 8.30; N, 2.37. LC-MS/MS (Scan ES^+): $m/z = 616.5 [\text{M}+1]^+$ ve $654.5 [\text{M}+\text{K}]^+$. FT-IR (ATR, $\nu_{\text{max}}\text{-cm}^{-1}$): 3072 ve 3043 $\nu(\text{Ar-CH})$, 2954-2872 $\nu(\text{Alif-CH})$, 1507-1459 $\nu(\text{C=C})$, 1290 ve 1246 $\nu(\text{B-O})$, 1135 $\nu(\text{C-O})$ ve 989 $\nu(\text{B-N})$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CHCl_3): δ (ppm) =

7.52 (s, 4H, Ar-CH), 7.23 (s, 6H, Ar-CH), 6.94 (s, 2H, Ar-CH), 6.85 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 4.14 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, O-CH₂), 3.68 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.76 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, N-CH₂), 1.64 (bs, 4H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.28 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 0.84 (s, 3H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ve 0.58 (s, 2H, B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 154.22, 141.98, 132.10, 127.65, 127.59, 127.08, 124.67, 118.43 ve 117.21 (Ar-CH), 62.14 (O-CH₂), 47.89 (Ar-CH₂), 47.77 (N-CH₂), 34.00 (C-(CH₃)₃), 31.57 (C-(CH₃)₃), 29.67 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 26.64 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ve 14.28 (B-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). UV-Vis ($\lambda_{\max}$ /(nm)): 232 ve 284 (C₂H₅OH); 241 ve 288 (CHCl₃).

[L₂B₄] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Sarı, Verim (%): 82, Erime Noktası = 209 °C, Elementel Analiz (C₄₄H₄₅B₂F₆NO₃) (M.A.: 771.5 g/mol) Hesaplanan (%): C, 68.50; H, 5.88; N, 1.82. Bulunan: C, 68.44; H, 5.86; N, 1.93. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 772.5 [M+1]^+$ ve $794.5 [M+Na]^+$. FT-IR (ATR, $\nu_{\max}$ -cm⁻¹): 3081 ν (Ar-CH), 2963-2878 ν (Alif-CH), 1504-1445 ν (C=C), 1282 ve 1242 ν (B-O), 1132 ν (C-O) ve 986 ν (B-N). ¹H-NMR (400 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 8.24 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.99 (s, 1H, Ar-CH), 7.73 (s, 2H, Ar-CH), 7.41 (s, 2H, Ar-CH), 7.24 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, Ar-CH), 6.92 (s, 2H, Ar-CH), 6.79 (dd, 2H, $J = 8.4$ Hz Ar-CH), 4.11 (dd, 2H, $J = 13.6$ Hz, O-CH₂), 3.58 (s, 4H, Ar-CH₂), 2.69 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, N-CH₂) ve 1.28 (s, 9H, C-(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 153.41, 142.75, 135.57, 133.78, 132.24, 131.94, 130.41, 130.08, 127.95, 127.82, 127.72, 127.33, 121.82, 118.90 ve 117.26 (Ar-CH), 124.84 (CF₃), 62.29 (O-CH₂), 47.92 (Ar-CH₂), 47.67 (N-CH₂), 34.01 (C-(CH₃)₃) ve 31.50 (C-(CH₃)₃). UV-Vis ($\lambda_{\max}$ /(nm), * = omuzpik): 218, 235* ve 282 (C₂H₅OH); 242 ve 286 (CHCl₃).

[L₂B₅] İçin Spektroskopik Sonuçlar: Renk: Sarı, Verim (%): 79, Erime Noktası = 267 °C, Elementel Analiz (C₄₆H₅₆B₂N₂O₃) (M.A.: 706.6 g/mol) Hesaplanan (%): C, 78.19; H, 7.99; N, 3.96. Bulunan: C, 78.15; H, 7.94; N, 4.08. LC-MS/MS (Scan ES⁺): $m/z = 707.6 [M+1]^+$ ve $730.6 [M+Na]^+$. FT-IR (ATR, $\nu_{\max}$ -cm⁻¹): 3068 ve 3051 ν (Ar-CH), 2958-2872 ν (Alif-CH), 1504-1456 ν (C=C), 1288 ve 1246 ν (B-O), 1134 ν (C-O) ve 989 ν (B-N). ¹H-NMR (400 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.53 (s, 2H, Ar-CH), 7.38 (d,

2H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 7.24 (t, 6H, $J = 3.2$ Hz, Ar-CH), 6.94 (s, 2H, Ar-CH), 6.86 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, Ar-CH), 4.15 (d, 2H, $J = 14.0$ Hz, O-CH₂), 3.70 (s, 4H, Ar-CH₂), 3.39-3.34 (q, 4H, N-CH₂-CH₃), 2.78 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, N-CH₂), 1.27 (s, 9H, C-(CH₃)₃) ve 1.21 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, N-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz; CHCl₃): δ (ppm) = 154.22, 150.02, 141.99, 135.33, 133.93, 132.09, 130.79, 127.66, 127.59, 127.09, 124.65, 118.45, 117.16 ve 114.36 (Ar-CH), 62.14 (O-CH₂), 47.92 (Ar-CH₂), 47.77 (N-CH₂), 44.18 (N-CH₂-CH₃), 34.00 (C-(CH₃)₃), 31.57 (C-(CH₃)₃), 13.89 (N-CH₂-CH₃). UV-Vis ($\lambda_{\max}$ /(nm) * = omuzpik): 213, 227* ve 286 (C₂H₅OH); 242 ve 285 (CHCl₃).

3.3. Biyolojik Çalışmalar

3.3.1. Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal temizleme aktivitesi

Bu yöntem, renkli ABTS^{•+} katyon radikalının numune ile işlenmesiyle renk değişimi ilkesine dayanmaktadır (Re ve ark., 1999, Işık, 2020; 2019). ABTS^{•+} katyon radikali, ABTS (2.0 mmol L⁻¹) solüsyonu ve 2.45 mmol L⁻¹ potasyum persülfat (K₂S₂O₈) solüsyonunun karanlıkta ve oda sıcaklığında 14 saat karıştırılmasıyla hazırlandı. Daha sonra, hazırlanan bileşiklerin 10, 20, 30 μ L'si 1.0 mg/mL stok çözeltisinden alındı ve hacim 0.6 mL olana kadar fosfat tamponu ilave edildi. Üzerlerinde hazırlanan 0.4 mL ABTS^{•+} çözelti eklenerek vortekslendi. Radikal süpürme aktivitesi 734 nm'de ölçüldü (Takım ve Işık, 2020; Necip ve Işık, 2019). Sentezlenen tüm bileşikler ve standartların DPPH[•] radikal süpürücü aktivitesi Blois yöntemi ile gerçekleştirildi (Blois, 1958). Etanol içinde 0.1 mM DPPH[•] solüsyonu hazırlandı ve bu solüsyonun 0.5 mL'si 1.0 mg/mL stok solüsyondan alınan numune (10, 20, 30 μ L) ile karıştırıldı ve etanol ile 1.0 mL'ye tamamlandı. Bu solüsyonlar vortekslendi ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Absorbans değişikliği 517 nm'de bir spektrofotometre ile ölçüldü. Sonuçlar yüzde radikal süpürme aktivitesi olarak hesaplandı (Işık, 2020; 2019).

3.3.2. AChE'nin etkinliği

AChE aktivitesi, Ellman yönteminin değiştirilmiş bir versiyonu ile gerçekleştirildi (Ellman ve ark., 1961). Substrat olarak asetiltiyokolin (ATChI) iyodür ve 5,5-Dithiobis (2-nitrobenzoik) asit (DTNB) kullanılarak AChE aktivitesinin ölçümü yapıldı (Türkeş ve ark., 2019). ATChI değişikliği, önceki testlerimizde olduğu gibi 412 nm'de spektrofotometrik olarak izlendi (Işık ve ark., 2020).

3.3.3. *İn-vitro* inhibisyon çalışması

Sentezlenmiş ve yapıları farklı spektroskopik yöntemler ile açıklanmış amin-bis(fenolat) ligandları (L_1 ve L_2) ve bu ligandların farklı bor komplekslerinin [$L_1B_{(15)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] inhibisyon etkileri, AChE üzerinde beş farklı inhibitör konsantrasyonu ile belirlendi. Bu ligandlar ve bu ligandların farklı bor kompleksleri'nin IC_{50} değerleri, her bir türev için (%) aktiviteleri grafiklerinden hesaplanmıştır (Türkeş ve ark., 2013; 2014; 2019; Akbaba ve ark., 2013). Bu bileşiklerin K_i sabitleri ve inhibisyon tipleri Lineweaver ve Burk (Lineweaver ve Burk, 1934) eğrileri ile bulunmuştur (Demir ve ark., 2017; Türkeş ve ark., 2015; 2016).

3.3.4. *İn-siliko* çalışmaları

AChE'nin 3 boyutlu yapısı (PDB ID: 6CQY, HI6, 2.45 Å [75]), yerleştirme enzimi olarak protein veri bankasından (Türkeş, 2019) alındı. Moleküler yerleştirme çalışması, Schrödinger Suite (Gündoğdu ve ark., 2019) Mak (2020-2) üzerinde gerçekleştirildi. İlk olarak, yeni sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandlarının (L_1 ve L_2) yapıları ve bunların dört koordineli boron kompleksleri [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] Chem Draw yazılımında çizilmiştir (Çolak ve ark., 2020). Mac için sürüm 19.0 (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA ABD) kullanıldı. Daha sonra, Protein Hazırlama Sihirbazı (Beydemir ve ark., 2019) ve LigPrep (Türkeş ve Beydemir, 2020) modülleri sırasıyla protein ve ligandları hazırlamak için kullanıldı. OPLS3e kuvvet

alanı (Türkeş, 2019) kullanılarak 0,3 Å'lık Ortalama Karekök Sapma (RMSD) değeri ile proteinin enerjisi en aza indirilmiştir. Bu amin-bis(fenolat) ligandlar ve bu ligandların bor komplekslerinin protonasyon durumları, $7,4 \pm 0,5$ (Türkeş ve ark., 2019) pH değerinde Epik (Demir ve ark., 2020) kullanılarak oluşturulmuştur. 6CQY için grid kutusu, doğal ligandın (HI6;4-(aminocarbonyl)1 [({2[(E) (hydroxyimino) methyl] pyridinium1yl}methoxy) methyl] pyridinium) sentroidinde Receptor Grid Generation modülü kullanılarak ayarlanmıştır. Son olarak, Glide ekstra kesinlik (XP) (Türkeş, 2019; Işık ve ark., 2020) modu, bu amin-bis(fenolat) ligandlar (**L₁** ve **L₂**) ve bor komplekslerin [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] potansiyel inhibisyon mekanizmalarının araştırılması için kullanıldı.

3.3.5. İstatistiksel çalışmalar

Verilerin analizi ve grafiklerin çizimi Mac için GraphPad Prism sürüm 7 (GraphPad yazılımı, La Jolla California ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Engelleme sabitleri Windows için Sigma Plot sürüm 12 (Systat Software, San Jose California ABD) ile hesaplandı. Enzim inhibisyon modellerinin uyumu, ekstra kareler toplamı F testi AICc yaklaşımı kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar, ortalamanın ortalama±standart hatası olarak sergilendi (%95 güven aralıkları).Veri setleri arasındaki farklar, p değeri 0.05'ten düşük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Bu tez çalışmasında ilk olarak, Mannich reaksiyon yöntemi ile iki farklı fenol türevi (2,4-Di-*tert*-butilfenol ve 4-*tert*-butilfenol), primer amin olarak aminoetil difenilborinat ve %37'lik formaldehit kullanılarak amin-bis(fenolat) ligandlar (**L₁** ve **L₂**) sentezlendi. Bu ligandların sentezi geri soğutucu altında etanol ve su (1:1) çözücü karışımında kaynatılarak gerçekleştirildi ve reaksiyonlar sonucunda %58-56 aralığında bir verim ile elde edildi (Şekil 3.1 ve 3.2). Hedeflenen amin-bis(fenolat) ligandlar (**L₁** ve **L₂**) reaksiyon takibi TLC ile gerçekleştirildi. Sentezlenen bu ligandların kristallanması gerçekleştirildikten sonra yapıların aydınlatılması için farklı analitiksel yöntemler kullanıldı. Daha sonra yapıları aydınlatılan amin-bis(fenolat) ligandlar (**L₁** ve **L₂**) ile farklı boronik asitler kullanılarak amin-bis(fenolat) bor kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] sentezlendi. Hedeflenen bu bor komplekslerinin [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] sentezi, reaksiyon boyunca oluşan suyu ortamdan uzaklaştırmak için Dean-Stark aparatı kullanıldı ve reaksiyonlar kuru toluen çözücüsü içinde 24 saat kaynatılarak gerçekleştirildi. Bor bileşiklerin sentezi %84'e varan bir verim ile elde edildi (Şekil 3.3). TLC analizlerinin incelenmesi sonucunda borkomplekslerinin [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] olduğu görüldü. Daha sonra sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bunların bor kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] saf oldukları belirlendikten olduktan sonra NMR (¹H ve ¹³C), FT-IR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi, LC-MS/MS spektrometresi ve element analizi gibi çeşitli spektroskopik ve analitik teknikler kullanılarak karakterize edildi. Tek kristallerini elde etmek için farklı çözücü sistemleri ve farklı reaksiyon koşulları denenmesine rağmen, uygun X-ray kristalleri elde edilemedi. Ancak yapılan detaylı spektroskopik ve analitiksel analizler sonucunda ve bu bileşiklerin C, H, N yüzdelere bakıldığı zaman teorik değerler ile deneysel değerlerin yakın olduğu ve önerilen yapılarla uyum içinde olduğu görüldü. Sentezlenen tüm bileşikler, katı halde havada kararlı olduğu, neme karşı duyarlı olduğu, yeterince saf ve yaygın organik çözücüler içinde iyi çözüldüğü, ancak kristal halde DMF ve DMSO çözücülerin de

maksimum çözünürlük gösterdiği görüldü. Bu tez kapsamında hedeflenen tüm bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra, bu bileşiklerin farklı bir uygulama alanında test etmek için AChE enzimi üzerinde gösterdiği etkileri araştırıldı.

4.2. Spektroskopik Çalışmalar

Bu tez kapsamında sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandlar (L_1 ve L_2) ve bunların dört dişli amin-bis (fenolat) bor komplekslerinin [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] farklı spektroskopik yöntemlerle yapıları farklı spektroskopik tekniklerle karakterize edildi. Bu çalışma kapsamında sentezlenen maddelerin karakterizasyonu için ilk olarak FT-IR tekniği kullanıldı. FT-IR spektrumları incelendiği zaman, amin-bis(fenolat) ligandları (L_1 ve L_2) ve bu ligandların amin-bis(fenolat) bor kompleksleri [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] için farklı FT-IR spektral sonuçlar elde edildi. Elde edilen FT-IR spektral veriler Materyal ve Yöntem ile Ek Şekil 1.1-1.12’de verilmiştir. Hedeflenen amin-bis(fenolat) bor [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] komplekslerinin oluştuğunu gösteren ilk kanıt, amin-bis(fenolat) ligandlarının (L_1 ve L_2) moleküler içi hidrojen bağıyla bağlı olan fenolik OH gruplarının gerilmesine karşılık gelen ve $3410-2410\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkan yayvan bir pikin kaybolmasıdır (Rodriguez ve Ark., 2006). $3410-2410\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikin kaybolması, amin-bis(fenolat) bor komplekslerinin [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$], amin-bis(fenolat) ligandlarının her iki fenol oksijen atomu aracılığıyla bor merkezine başarılı bir şekilde bağlandığını doğrulamıştır. Bunun yanında FT-IR spektral analizlerinde, amin-bis(fenolat) (L_1 ve L_2) ligandlarında 1121 ve 1130 cm^{-1} ’de görünen ve $\nu(C-O)$ gerilmesine karşılık gelen pikin kompleksleşmeden sonra $1126-1138\text{ cm}^{-1}$ aralığına kaymasıdır. Bunun yanında, sırasıyla bor [$L_1B_{(1-5)}$] kompleksleri için $1234-1242\text{ cm}^{-1}$ ve $963-956\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve [$L_2B_{(1-5)}$] bor kompleksleri için $1238-1246\text{ cm}^{-1}$ ve $989-986\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\nu(B-O)$ ve $\nu(B-N)$ gruplarının gerilme titreşimlerine karşılık gelen bir diğer karakteristik pik gözlemlenmiştir (Singh ve Ark., 1986; Jangir ve Ark., 2019). Ayrıca sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen amin-bis(fenolat) ligandlar (L_1 ve L_2) ve bunların amin-bis(fenolat) bor komplekslerinin [$L_1B_{(1-5)}$] ve [$L_2B_{(1-5)}$] diğer aromatik ve alifatik gruplarının eğilme ve gerilme titreşimlerinde önerilen yapıların

oluşumunu desteklemiştir ve elde edilen sonuçların önerilen yapılarla uyum içinde olduğu görülmüştür.

Bu tez kapsamında tasarlanan ve sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bunların amin-bis(fenolat) bor komplekslerinin [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] elektronik geçişleri UV-Vis spektroskopisi ile belirlendi. Tüm UV-Vis spektroskopik ölçümler oda koşullarında ve 1.10^{-6} M derişimlerde C₂H₅OH ve CHCl₃ çözeltilerinde incelendi. Elde edilen absorpsiyon spektrumlarının sonuçları Materyal ve Yöntem ile Ek Şekil 3.1-3.3’de verildi. UV-Vis absorpsiyon spektral sonuçları üzerinde yapılan incelemelerde, serbest amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bunların dört koordineli bor kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] için çok benzer elektronik geçişlerin olduğu görüldü. Bunun temel benzerliklerin nedeninin temel hal ile ilk uyarılmış hal arasındaki enerji boşluğunun daralması ve π -konjuge grupların planarizasyonun benzerliği olabilir. C₂H₅OH çözücüsünde alınan UV-Vis spektrumları incelendiğinde, amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bu ligandlara karşılık gelen bor kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**], benzen halkası dolayı $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri, benzen ile rezonans durumunda olan ve bağ yapımına katılmayan yalın elektron çiftlerinden olayı $n \rightarrow \pi^*$ geçişi veya bor merkezinin π orbitalinden boş p-orbital geçişi nedeniyle 212-292 nm aralığında absorpsiyon bantları görüldü (Lever, 1984; Aleo ve ark., 2002). Buna karşılık CHCl₃ çözücüsünde, bu absorpsiyon bantları 222-294 nm aralığında ortaya çıkmıştır (Cassidy ve ark., 2018).

Sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandlar (**L₁** ve **L₂**) ve bu ligandların bor komplekslerinin [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] oluştuğunu gösteren bir diğer önemli spektroskopik analiz NMR tekniğidir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm maddelerin ¹H ve ¹³C NMR analizleri CDCl₃ içerisinde ve standart olarak TMS kullanarak kullanılarak detaylı incelenmiştir. Elde edilen NMR spektral sonuçlar ve tüm bileşiklerin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Materyal ve Yöntem ile Ek Şekil 2.1-2.12’de verilmiştir. Amin-bis(fenolat) ligandlarının (**L₁** ve **L₂**) ¹H NMR spektrumları incelendiği zaman, bu tür ligandları için spesifik bir kimyasal kayma olan ve fenolik OH gruplarına karşılık gelen pikin zayıf olmasında veya muhtemelen hidrojen

bağları nedeniyle görülmedi. Ayrıca, fenolik hidroksi protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin görülmemesinin bir başka nedeni de, fenolik hidrojen atomları sentez sırasında kaybolur ve serbest amin-bis(fenolat) ligandları (**L**₁ ve **L**₂) dianyonik yapıya geçebilirler. Çünkü amin-bis(fenolat) yapılarda her iki fenol oksijen atomu aracılığıyla metal iyonlarıyla koordine edildiği söylenebilir (Tshuva ve ark., 1999,2001;Wolff ve ark., 2003). Bor [**L**₁**B**₍₁₋₅₎] ve [**L**₂**B**₍₁₋₅₎] komplekslerinin oluşumu; ligandlara ait fenolik protonlara ait piklerin gözlenmemesinin yanında, Ar-CH, Ar-CH₂, O-CH₂, N-CH₂ ve diğer alkil gruplarına ait proton piklerinin ¹H NMR spektrumlarında ortaya çıkmış olması, bor atomlarının amin-bis(fenolat) ligandlarına iki oksijen ve azot atomu üzerinde bağlandığını ve hedeflenen bor komplekslerinin oluştuğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, CDCl₃ içinde alınan serbest amin-bis(fenolat) ligandlar (**L**₁ ve **L**₂) ve bu ligandlara karşılık gelen bor komplekslerinin [**L**₁**B**₍₁₋₅₎] ve [**L**₂**B**₍₁₋₅₎] ¹H-NMR spektrumlarında 3.71-3.63 ppm arasında singlet olarak ortaya çıkan pik Ar-CH₂-N metilen birimlerine karşılık gelmektedir. Ar-CH₂-N metilen birimlerine ait bu kimyasal rezonansların da varlığı önerilen maddelerin oluştuğunu gösteren bir diğer kanıttır. Bunun yanında, (O-CH₂) grubuna ait protonların kimyasal kayma değerleri, amin-bis(fenolat) ligandlar (**L**₁ ve **L**₂) için δ = 4.21-4.15 ppm aralığında ortaya çıkarken, bu ligandlara karşılık gelen bor kompleksleri [**L**₁**B**₍₁₋₅₎] ve [**L**₂**B**₍₁₋₅₎] için δ = 4.31-4.14 ppm aralığında gözlemlendi. Ferrosen-temelli amin-bis(fenolat) bor (**L**₁**B**₂) ve (**L**₂**B**₂) komplekslerinin ¹H-NMR spektrumlarından, siklo pentadienil halkalarından dolayı 4.30-4.04 ppm aralığında üç sinyal ortaya çıkmış olması, bor merkezine bağlı olan ferrosen grubunun olduğunu doğrulamıştır. Benzen halkasındaki tert-butil protonların kimyasal kayması, serbest amin-bis(fenolat) ligandları (**L**₁ ve **L**₂) için 1.43-1.27 ppm aralığında singletler olarak gözlenirken, bor komplekslerinde bu protonlara ait kimyasal kayma değerleri 1.43-1.26 ppm aralığında gözlenmiştir (Redjel ve ark., 2019). Sonuç olarak, sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandlar (**L**₁ ve **L**₂) ile bor komplekslerinin [**L**₁**B**₍₁₋₅₎] ve [**L**₂**B**₍₁₋₅₎] ¹H NMR spektrumlarında tüm protonlara ait kimyasal rezonanslar beklenen pozisyonlarda olduğu görüldü ve elde edilen spektral sonuçlar önerilen yapılar ile uyumlu kimyasal sinyaller verdi görüldü. ¹³C NMR spektrumlarında elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, amin-bis(fenolat) ligandlar (**L**₁ ve **L**₂) için 47.95-49.03 ppm aralığındaki ve bu ligandların bor [**L**₁**B**₍₁₋₅₎] ve [**L**₂**B**₍₁₋₅₎] komplekslerinde

ise 49.07-47.81 ppm aralığında ortaya çıkan metilen $\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$ karbon rezonanslarının olması hedeflenen bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Buna ek olarak, benzen halkası üzerinde farklı konumlarda bulunan *tert*-butil gruplarının karbon sinyalleri, bor komplekslerinin oluşumundan önce $\delta = 35.00\text{-}29.67$ ppm aralığında görünürken, bor komplekslerinde $\delta = 35.04\text{-}29.60$ ppm aralığında gözlemlendi (Tshuva ve ark., 2002). Ayrıca, ferrosen temelli (L_1B_2) ve (L_2B_2) bor komplekslerinin ^{13}C NMR spektrumlarında ferrosen birimine karşılık gelen karbon sinyalleri 73.43-67.88 ppm aralığında gözlemlendi. Elde edilen bu sonuçlar ferrosen içeren (L_1B_2) ve (L_2B_2) bor komplekslerinin sentezlendiğini göstermektedir (Guillon ve ark., 2008; Kılıç ve ark., 2019; García-Barrantes., 2013). ^{13}C NMR spektrumlarında, serbest amin-bis (fenolat) ligandlarının (L_1 ve L_2) aromatik karbon atomlarına (Ar-CH) ait sinyaller 154.29-117.19 ppm aralığında ortaya çıkarken, bor [$\text{L}_1\text{B}_{(1-5)}$] ve [$\text{L}_2\text{B}_{(1-5)}$] komplekslerinin oluşumundan sonra bu sinyaller, 154.22-114.36 ppm aralığına kaydığı görüldü. Materyal ve Yöntem bölümünde gösterildiği gibi sentezlenen tüm bileşikler için diğer karakteristik karbon pikleri de beklenen kimyasal kaymalarda gözlemlendi ve bu da önerilen yapıların oluştuğunun bir başka kanıtıdır.

Elde edilen LC-MS/MS spektral sonuçlarına göre amin-bis(fenolat) ligandları (L_1 ve L_2) ve bu ligandların bor [$\text{L}_1\text{B}_{(1-5)}$] ve [$\text{L}_2\text{B}_{(1-5)}$] komplekslerinin oluştuğu belirlendi ve bor komplekslerinin mononükleer bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşiklerin LC-MS/MS spektrumları Ek şekil 4.1-4.12’de verilmiştir. LC-MS/MS spektral sonuçları, beklenen moleküler ve parçalanma iyonlarının uygun izotop dağılımı ve spektrumdaki ana iyonların izotopik dağılımı, bor [$\text{L}_1\text{B}_{(1-5)}$] ve [$\text{L}_2\text{B}_{(1-5)}$] komplekslerinde bir tek bor atomunun olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada elde edilen LC-MS/MS spektral sonuçları incelendiği zaman, serbestamin-bis(fenolat) ligandlarının (L_1 ve L_2) moleküller iyon piklerinin ($[\text{M}+1]^+$) sırasıyla (L_1) için $m/z = 662.5$ Da ve (L_2) için $m/z = 551.1$ Da olduğu belirlendi. Bununla birlikte, sentezlenen bor [$\text{L}_1\text{B}_{(1-5)}$] ve [$\text{L}_2\text{B}_{(1-5)}$] komplekslerine ait moleküller iyon piklerinin ise sırasıyla; (L_1B_1) için $m/z = 748.8$ Da, (L_1B_2) için $m/z = 856.8$ Da, (L_1B_3) için $m/z = 728.5$ Da, (L_1B_4) için $m/z = 884.7$ Da, (L_1B_5) için $m/z = 819.8$ Da, (L_2B_1) için $m/z = 636.5$ Da, (L_2B_2) için $m/z = 744.5$ Da, (L_2B_3) için

$m/z = 616.5$ Da, (**L₂B₄**) için $m/z = 772.5$ Da, (**L₂B₅**) için $m/z = 707.6$ Da olarak ortaya çıktığı gözlemlendi.

4.3. Amin-bis(fenolat) Ligandlar ve Bu Ligandların Bor Komplekslerinin Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Alzheimer hastalığının (AD) etiyojisi ve patofizyolojisi bugün tam olarak anlaşılmasa da, asetilkolini hidrolize eden AChE enzim inhibitörlerinin kullanımı, AD'ye karşı etkili bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmiştir (Arnold ve ark., 1993; Işık, 2019; Oboh, 2013). Alzheimer hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan takrin, donepezil ve rivastigmin gibi sentetik AChE inhibitörlerinin kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır (Schnider, 2001). Literatürde AChE aktivitesindeki artışın beta-amiloid proteinlerinin oluşumunu hızlandırabileceği ve oluşan bu beta amiloidlerin serbest radikal oluşumuna katkıda bulunabileceği ayrıca belirtilmiştir. Bu nedenle, terapötik amaçlarla kullanılan AChE inhibitörlerine bir alternatif olarak, inhibitör ve radikal süpürücü etkiye sahip yeni bileşiklerin sentezi de önemli bir çalışma konusudur.

Çalışmalar, organofosfat ve karbamatpestisitlerin (Fulton ve Key, 2001) enantiyomerik inhibitörlerin (Lin ve ark., 1998) metallerin ve sülfonamid türevli kimyasal bileşiklerin (Göçer ve ark., 2013) AChE üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bazı enantiyomerik inhibitörlerin (R-2 ve S-2) sırasıyla $K_1 = 26$ ve $80 \mu\text{M}$ ile asetilkolinesteraz inhibitörleri olduğu bulunmuştur (Lin ve ark., 1998). Başka bir çalışmada ise, sülfonamid Schiff bazları anti-kolinesteraz ve anti-radikal etkiye sahip olduğu görülmüştür (Durgun ve ark., 2020). Antikolinesteraz ve radikal temizleyici sentezlenen bileşiklerin aktivitesi Çizelge 4.1'de verilmiştir. Yeni sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandları yani (**L₁** ve **L₂**) ve bunların dört koordineli boron kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**], AChE üzerinde güçlü önleyici bir etki gösterdi. Sentezlenen bileşiklerin K_1 değerleri, AChE için 5.48 ± 0.65 ila $40.56 \pm 4.42 \mu\text{M}$ aralığında bulundu (Çizelge 4.1). (**L₁B₄**), (**L₁**) serisinde K_1 değeri ($6,37 \pm 1,50 \mu\text{M}$) ile AChE üzerinde daha fazla inhibisyon etkisine sahipken, aynı zamanda (**L₂B₄**), (**L₂**) serisinde K_1 ($5,48 \pm 0,65 \mu\text{M}$) ile inhibisyon etkisine sahiptir. 1,1-

difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH•) ve 2,2'-azino-bis (3-etilbenztiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS•⁺) radikal süpürme aktivitesi bileşiklerin antioksidan özelliklerinin değerlendirilmesi açısından önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandları ve bu ligandların bor türevleri sırasıyla yaklaşık % 18-45 DPPH ve % 26-85 ABTS radikal süpürme aktivitesi gösterdi (Göçer ve ark., 2013). Öte yandan, bütillenmişhidroksianizol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve Trolox, aynı derişimde (25-30 ug/mL) sırasıyla yaklaşık% 72-96 DPPH ve% 94-96 ABTS radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. (**L**₂) serisi genellikle (**L**₁) serisinden daha fazla radikal uzaklaştırma aktivitesi gösterdiği görüldü.

4.4. Amin-bis(fenolat) Ligandları ve Bu Ligandların Bor Komplekslerinin Moleküller Doking Çalışmaları

AChE ve yeni sentezlenen amin-bis (fenolat) ligandları (**L**₁ ve **L**₂) ve bunların dört koordineli bor kompleksleri (**[L**₁**B**₍₁₋₅₎**]** ve **[L**₂**B**₍₁₋₅₎**]**) arasındaki olası bağlanma modlarını detaylandırmak için, moleküler doking çalışmaları, Schrödinger Suite 2020-4 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İlk olarak, doğal ligand H₁₆(C₁₄H₁₆N₄O₃, 4-(aminokarbonil)-1-[(2-[(E)-(hidroksiimino) metil] piridinyum-1-il} metoksi) metil] piridinyum)) 6CQY'ye yerleştirildi. Yeniden yerleştirilmiş ko-ligandın RMSD değeri 0.24 Å olarak hesaplandı (Ek Şekil 5.1). Daha sonra, en aktif inhibitörler olarak belirlenen (**L**₁**B**₄), (**L**₁**B**₅) ve (**L**₂**B**₄) bor komplekslerinin proteinle bağlanma etkileşimlerini bulmak için AChE'nin bağlanma bölgesine yerleştirildi. Bu kompleksler için AChE'ye karşı yerleştirme skorları ve enerjileri hesaplandı. Yerleştirme skoru K₁ sabitine göre sıralandı (Çizelge 4.2). Bor kompleksi (**L**₂**B**₄), diğer ligand ve komplekslere kıyasla çok daha iyi bir bağlanma sonucu (-6.50 kcal/mol) ve K₁ değeri (5.48 ± 0.65 µM) gösterdi. Bu tür düşük bağlanma skorları, hedef reseptörün bağlanma cebindeki ligandın fonksiyonel uygunluğunu ve kararlı bir inhibitör protein kompleksinin oluşumunu gösterir. (**L**₂**B**₄) bor kompleksi reseptör proteininin aktif bölge kalıntıları ile fonksiyonel etkileşimler göstermiştir. Yani Tyr72, bileşiğin benzen halkası ile π-π istiflenmesi oluşturmuştur. Ayrıca Leu76, Tyr124, Val282, Trp286, Leu289, Val294, Phe295, Phe297, Phe338 ve Tyr341 ile

hidrofobik bir küme oluşturduğu görüldü. Bor türevi (**L₂B₄**)'ün reseptör protein 6CQY ile 2D etkileşimleri Şekil 5.2'de gösterilmektedir. Bor kompleksi (**L₂B₄**) (ikinci en aktif kompleks, yerleştirme puanı: -5.93 kcal/mol, K₁: 6.37 ± 1.50 µM), hedef enzim 6CQY. Tyr72 ve Trp286, 2D ligand etkileşim diyagramlarında ligandın benzen halkaları ile zayıf π-π yığınları gösterdiği belirlendi. Bunlara ek olarak, Leu76, Tyr124, Leu289, Val294, Phe295, Phe297, Val340, Tyr341, Ala343 ve Pro344 ile hidrofobik etkileşimler gösterdiği görüldü (Şekil 5.3). Üçüncü en aktif kompleks olarak (**L₁B₅**) bor kompleksinde (yerleştirme puanı: -3.48 kcal/mol, K₁: 7.21 ± 1.53 µM), 2D ligand etkileşim diyagramlarında üç π-π istiflenmesi gösterdi. Benzen halkaları ile Tyr72 ve Trp286 kalıntıları arasında π-π etkileşiminin olduğu belirlendi. Ayrıca, Leu76, Tyr124, Leu289, Val294, Phe295, Phe297, Phe338, Leu339, Val340, Tyr341, Ala343, Pro344 ve Phe346 ile hidrofobik bir etkileşim oluşturduğu gözlemlendi (Şekil 5.4). Yeni sentezlenen amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bunların dört koordineli bor kompleksleri [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] AChE'degüçlü bir engelleyici etki gösterdi. Sentezlenen bileşiklerin K₁ değerleri, AChE için 5,48 ± 0,65 ila 40,56 ± 4,42 µM aralığında bulundu. (**L₁B₄**) ve (**L₂**) serisinde K₁ değeri (6,37 ± 1,50 µM) AChE üzerinde daha fazla inhibisyon etkisine sahipken, (**L₂B₄**) bor kompleksi K₁ değerleri (5,48 ± 0,65 µM) inhibisyon etkisini göstermiştir.

Çizelge 4.1. AChE'ye karşı inhibisyon etkisi ve yeni sentezlenen amin-bis (fenolat) ligandlarının (L_1 ve L_2) ve bunların dört koordineli bor komplekslerinin [$L_1B_{(1-5)}$]ve [$L_2B_{(1-5)}$] radikal temizleme aktivitesi.

Bileşik	IC ₅₀ (μ M) ^a	R ²	K _I (μ M) ^a	R ²	ABTS ^b [25 μ g/ml] ^a	DPPH ^b [30 mg/ml] ^a
(L_1)	36.42 $\pm$ 1.34	0.9944	8.04 $\pm$ 1.65	0.9424	35.73 $\pm$ 2.23	26.87 $\pm$ 1.36
[L_1B_1]	21.34 $\pm$ 0.57	0.9972	7.36 $\pm$ 0.98	0.9737	35.52 $\pm$ 3.06	30.85 $\pm$ 1.99
[L_1B_2]	28.22 $\pm$ 0.55	0.9986	24.23 $\pm$ 2.69	0.9421	46.72 $\pm$ 3.36	39.80 $\pm$ 2.27
[L_1B_3]	34.50 $\pm$ 1.32	0.9952	40.56 $\pm$ 4.42	0.9555	29.87 $\pm$ 1.86	28.86 $\pm$ 1.93
[L_1B_4]	29.93 $\pm$ 1.88	0.9896	6.37 $\pm$ 1.50	0.9236	26.83 $\pm$ 1.07	20.40 $\pm$ 1.34
[L_1B_5]	31.68 $\pm$ 1.23	0.9949	7.21 $\pm$ 1.53	0.9354	55.37 $\pm$ 2.86	22.89 $\pm$ 2.03
(L_2)	42.51 $\pm$ 1.03	0.9976	9.52 $\pm$ 2.09	0.9361	75.21 $\pm$ 4.63	18.41 $\pm$ 1.05
[L_2B_1]	37.27 $\pm$ 0.75	0.9985	15.40 $\pm$ 2.90	0.9392	80.97 $\pm$ 4.08	19.50 $\pm$ 1.27
[L_2B_2]	33.78 $\pm$ 1.30	0.9952	13.25 $\pm$ 2.00	0.9604	85.63 $\pm$ 5.03	45.77 $\pm$ 2.89
[L_2B_3]	44.91 $\pm$ 2.79	0.9906	7.65 $\pm$ 1.00	0.9769	81.07 $\pm$ 4.67	44.28 $\pm$ 2.71
[L_2B_4]	32.25 $\pm$ 0.46	0.9994	5.48 $\pm$ 0.65	0.9821	64.01 $\pm$ 3.73	19.91 $\pm$ 1.73
[L_2B_5]	NA ^f	-	NA ^f	-	77.70 $\pm$ 5.27	24.38 $\pm$ 1.63
TAC ^c	0.43 $\pm$ 0.01	0.9997	0.16 $\pm$ 0.01	0.9924	-	-
BHA ^d	-	-	-	-	95.79 $\pm$ 5.46	72.64 $\pm$ 3.64
BHT ^e	-	-	-	-	94.69 $\pm$ 4.95	75.62 $\pm$ 2.97
Trolox	-	-	-	-	96.69 $\pm$ 5.08	95.02 $\pm$ 4.03

^aVeriler $\pm$ ortalama standart sapmadır (n=3)

^bRadikal süpürme aktivite yüzdesi (%) ABTS ve DPPH

^cTakrin

^dBütillenmiş hidroksianisol

^eBütillenmiş hidroksitoluen

^fAktif olmayan

Çizelge 4.2. Seçilen hedef protein 6CQY'nin bor kompleksleri ile moleküler doking sonuçları

Bileşik	Yerleştirme Puanı ^a	ΔG vdW ^b	ΔG Coulomb ^c	Kayma enerjisi ^d	Süzülme model ^e
[L_2B_4]	-6.50	-48.73	0.60	-48.13	-74.33
[L_1B_4]	-5.93	-47.42	-0.45	-47.87	-71.44
[L_1B_5]	-3.48	-48.12	-0.05	-48.17	-74.72

^aEkstra hassas kayma (kcal/mol)

^bVander Waals enerjisi ile bağlanmanın serbest enerjisine katkısı (kcal/mol)

^cCoulomb enerjisi ile bağlanmanın serbest enerjisine katkısı (kcal/mol)

^dGlide modülü ile elde edilen enerji(kcal/mol)

^eGlide modülü ile elde edilen enerji (kcal/mol)

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ülkemizde bor ve bor türevlerinin bulunma çoğunluğu dünyanın yaklaşık % 73'üne denk geldiğini biliyoruz. Özellikle 2018-2019 yılları arasında ülkemizde belirlenen stratejik hedeflere ulaşmak için bor ile ilgili çalışmaların sayısının artırılması gerektiği bir gerçektir. Ayrıca belirlenen bu strateji kapsamında bor ve bor türevleri ile ilgili yeni kullanım alanları artacağı için ülkemizin bu alandaki önemi daha da artıracaktır. Günümüzde bor ve bor bileşiklerinin kullanıldığı birçok alan bulunmaktadır. Bu kullanım alanlarında biride sağlıktır. Bor bileşikleriyle ilgili gerekli kaynak taraması yapıldığı zaman, sağlık alanındaki uygulamaları ile ilgili birçok yayın göze çarpmaktadır. Bunun yanında, bor bileşiklerinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri, tıbbi kimyagerlere kemoterapötiklerdeki kullanımını keşfetmek ve öncülük etmek için nadir bir fırsat sunmaktadır. Bununla birlikte, son birkaç yıla kadar bor ve türevlerinin, ilaç molekülleri tasarımlarında çoğunlukla tıbbi kimyagerler tarafından göz ardı edilmiştir. Bu gözardının nedeni ise tıbbi kimya topluluğunda bor ve bor türevlerinin toksik olduğuna dair yanlış bir bilginin olduğudur. Bildiğimiz kadarıyla bor hakkında bilinen bu düşüncelerin asılsız olduğudur. Bunun birlikte bor ve bor içeren bileşiklerin hem katalitik hem de stokiyometrik kimyada zengin tarihçeye sahip olduğu bilinmektedir. Bor elementinin son 50 yıldaki modern organik kimya üzerindeki etkisi çok önemlidir. Olefin hidroborasyonu, borohidrit indirgeme ve Suzuki-Miyaura çapraz bağlanma reaksiyonları ile C-C bağ oluşumu, modern sentetik organik kimya oldukça önemlidir. Bu uygulamalar dışında da bor ve türevlerinin birçok uygulaması vardır. Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında hedef olarak yeni amin-bis(fenolat) ligandların sentezi ve bu ligandlardan yola çıkılarak yeni dört koordineli bor kompleksleri bileşiklerinin sentezlenmiştir. Daha sonra bu dört koordineli amin-bis(fenolat)bor bileşiklerinin yapılarını aydınlatmak için, UV-Vis spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi, LC-MS/MS spektrometresi ve elementel analiz teknikleri kullanılmıştır.

Yapıları detaylı olarak aydınlatılan amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve bu ligandların dört koordineli bor [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] kompleksleri için yeni bir uygulama olması bakımından asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri *in-vitro* olarak değerlendirildi. İnhibisyon sonuçları incelendiği zaman, AChE'nin sırasıyla 5.48 ± 0.65 ile 40.56 ± 4.42 μ M aralığında K_i değerleri ile bileşikler tarafından etkili bir şekilde inhibe edildiğini göstermiştir. Ayrıca, hedef bileşikler yaklaşık %18-45 DPPH ve %26-85 ABTS radikal süpürme aktivitesi gösterdi. Radikal süpürme sonuçları, (**L₂**) serisinin genellikle (**L₁**) serisinden daha fazla radikal arttırma aktivitesi olduğunu göstermiştir. İn-siliko çalışmaların ardından, amin-bis(fenolat) ligandları (**L₁** ve **L₂**) ve dört koordineli bor [**L₁B₍₁₋₅₎**] ve [**L₂B₍₁₋₅₎**] kompleksleri aktif bağlanma bölgesinde etkileşimleri incelendi.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında birçok kullanım alanına sahip olan farklı bor türevleri sentezlendi ve daha sonra asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri *in-vitro* olarak değerlendirildi yapılan enzim inhibisyon çalışmalarında bor bileşiklerinin uygun molekül adayı olabileceği ortaya konulmuştur. Ancak, bor bileşiklerinin AChE üzerinde daha iyi aktivite göstermesi için daha küçük molekül ağırlığına sahip ve iyonik yapıda olan bileşiklerin daha etkin olabileceği düşünülmüştür bu çalışma sonucunda elde edilen bilgi ve bulgular disiplinler arası bir çalışma olarak değerlendirilmiştir ayrıca bu çalışma göstermiştir ki, bis(fenolat) ligandlar ve bu ligandların farklı bor türevleri ile ilgili çalışmalar yeni projelerin ortaya çıkmasına ve bu konularda genç araştırmacıların yetişmesine olanak sağlayacaktır ayrıca bu tez sonucunda elde edilen bilimsel sonuçlar etki değeri yüksek bilimsel bir dergide makale olarak da yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

- A.B.P. Lever, Inorganic Electronic Spectroscopy, Auflage, 1984. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.
- AKBABA, Y., TÜRKES, C., POLAT, L., SOYUT, H., SAHIN, E., MENZEK, A., GOKSU, S., BEYDEMİR, S., Synthesis and paroxonase activities of novel bromophenols, 2013. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 28, 1073–1079.
- ALEO, A. D., GACHET, D., HERESANU, V., GIORGI, M., FAGES, F., efficient nır-Light Emis-sion from Solid-State Complexes of Boron Difluoride with 2-Hydroxychalcone Derivatives, 2012. Chemistry-A European Journal, 18.
- ALHASHMIALAMEER, D., COLLİNS, J., HATTENHAUER, K., F.M. KERTON, 2016. Iron amino-bis(phenolate) complexes for the formation of organic carbonates from CO₂ and oxiranes. Catalysis Science &Technology 6, 5364.
- AMBROSE, K., MURPHY, J.N., KOZAK, M.C., 2019. Chromium Amino-bis(phenolate) Complexes as Catalysts for Ring-Opening Polymerization of Cyclohexene Oxide. Macromolecules, 52, 7403–7412.
- ARNOLD, S.E., KUMAR, A., REVERSIBLE DEMENTIAS, 1993. Med. Clin. N. Am., 77, 215–230.
- AYDIN T., GÖNEN B., ESECELI H., 2018. Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi . Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Cilt 9 Sayı 2.
- BLOIS, M. S., Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, 1958. Nature, 181,1199-1200.
- CASSİDY, S.J., BRETTELL-ADAMS, I., MCNAMARA, L.E., SMITH, M.F., BAUTISTA, M., CAO, H., VASILIU, M., GERLACH, D.L., QU, F., HAMMER, N.I., BORANES with Ultra-High Stokes Shift Fluorescence, 2018. Organometallics 37, 3732-3741.
- CHUMSAENG,P.,HAESUWANNAKIJ, S., VIRACHOTIKUL, A., PHOMPHRAI, K., 2019. Random Copolymerization of L-Lactide and ε-Caprolactone by Aluminum Alkoxide Complexes Supported by N₂O₂ Bis(phenolate)-amine Ligands. journal of polymer science, part a polymer chemistry, 57, 1635-1644.
- ÇOLAK, N., AKOCAK, S., TRKES, C., TASLIMI, P., M. İŞİK, BEYDEMİR, Ş., GLÇİN, I., DURGUN, M., Synthesis, characterization, inhibition effects, and molecular docking studies as acetylcholinesterase, α-glycosidase, and carbonic anhydrase inhibitors of novel benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine structural motifs, 2020. Bioorg. Chem., 100.
- DEMİR, Y.,TURKES, C., BEYDEMİR, Ş., Molecular Docking Studies and Inhibition Properties of Some Antineoplastic Agents against Paraoxonase-I, Anti-Cancer Agents,2020.Med. Chem.
- DEMİR, Y., İŞİK, M., GLÇİN, I., BEYDEMİR, S., Phenolic compounds inhibit the aldose reductase enzyme from the sheep kidney, 2017. J. Biochem. Mol. Toxicol. 31, e21936.

- DPT, 2007. Madencilik Özel ihtisas Komisyonu Raporu 9. Kalkınma Planı. Devlet Planlama Teskilatı, Ankara.
- DURGUN, M., TURKES, C., IŞIK M., DEMİR, Y., SAKLI, A., KURU, A., GUZEL, A., BEYDEMİR, S., AKOCAK, S., OSMAN, S.M., Synthesis, characterisation, biological evaluation and in silico studies of sulphonamide Schiffbases, 2020. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 35, 950–962.
- EDIT Y. TSHUVA, ISRAEL, G., MOSHE, K., HANA WEITMANB, ZEEV GOLDSCHMIDT. 2000. Novel zirconium complexes of amine-bis(phenolate) ligands. Remarkable reactivity in polymerization of hex-1-ene due to an extra donor arm, *Chemical Communications*, 379–380.
- EDIT Y. TSHUVA, ISRAEL, G., MOSHE, K., HANA WEITMANB, ZEEV GOLDSCHMIDT, 1999. Titanium complexes of chelating dianionic amine-bis(phenolate) ligands: an extra donor makes a big difference. *Inorganic Chemistry Communications* 2, 371–373.
- ELLIOTT F. CHARD, JOHN R. THOMPSON, LOUISE N. DAWE, AND CHRISTOPHER M. KOZAK, 2014. Synthesis and structure of iron(III) complexes of amine-bis(phenolate) ligands. *Can. J. Chem.* 92: 758-764.
- ELLMAN, G. L., Courtney, K.D., Andres Jr, V., Featherstone, R.M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, 1961. *Biochemical pharmacology*, 7, 88-95.
- FULTON, M.H. , KEY, P.B., Acetylcholinesterase inhibition in estuarine fish and invertebrates as an indicator of organophosphorus insecticide exposure and effects, 2001. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 20.
- GARCÍA-BARRANTES, P.M., LAMOUREUX, G.V., PÉREZ, A.L., GARCIA-SÁNCHEZ, R.N., MARTÍNEZ, A.R., SAN FELICIANO, A., Synthesis and biological evaluation of novel ferrocene–naphthoquinones as antiparasitic agents, 2013. *Eur. J. Med. Chem.* 70, 548–557.
- GOÇER, H., AKINCIOĞLU, A., OZTAŞKIN, N., GOKSU, S., GULÇİN, I., Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-Related Compounds, 2013. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 346, 783–792.
- GRAZIANO, B. J.; COLLINS, E. M.; MCCUTCHEON, N. M.; GRIFFITH, C. L.; BRAUNSCHEIDEL, N. M.; PERRINE, T. M.; WILE, B. M., 2019. Palladium complexes bearing κ^2 -N,N and κ^3 -N,N,O pendant amine bis(phenolate) ligands.” *Inorg. Chim. Acta.* 484: 185-196.
- GUILLON, J., MOREAU, S., MOURAY, E., SINOUE, V., FORFAR, I., FABRE, S.B., DESPLAT, V., MILLET, P., PARZY, D., JARRY, C., New ferrocenic pyrrolo [1,2-a] quinoxaline derivatives: synthesis, and in vitro antimalarial activity, 2008. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 9133–9144.
- GUNDOĞDU, S., TURKES, C., ARSLAN, M., DEMİR, Y., , BEYDEMİR, S., New Isoindole-1, 3-dione Substituted Sulfonamides as Potent Inhibitors of Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase: Design, Synthesis, and Biological Evaluation, 2019. *ChemistrySelect* 4, 13347-13355.
- HASAN, K., DAWE, L. N., KOZAK, C. M., 2011. Synthesis, Structure, and C–C Cross-Coupling Activity of (Amine)bis(phenolato)iron(acac) Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 4610-4621.

- <http://www.boren.gov.tr> 2014b. Erişim tarihi: 12.07.2019.
- <http://www.mta.gov.tr> 2014c. Erişim tarihi: 13.06.2019.
- <https://sinirbilim.org/asetilkolin/> Erişim tarihi: 31.03.2016.
- <https://www.chemicool.com/elements/boron.html>. Erişim tarihi 04.01.2021
- <https://www.openanesthesia.org/acetylcholine-receptor-anatomy/> Erişim tarihi 29.03.2021
- <https://www.rsc.org/periodic-table/element/5/boron> Erişim tarihi 07.01.2021
- IŞIK M., The binding mechanisms and inhibitory effect of intravenous anesthetics on AChE in vitro and in vivo: kinetic analysis and molecular docking, 2019. *Neurochem. Res.* 44-2147–2155.
- IŞIK, M. , DEMİR, Y., DURGUN, M., TÜRKEŞ, C., NECİP, A., BEYDEMİR, Ş., Molecular docking and investigation of 4-(benzylideneamino)-and 4-(benzylamino)-benzenesulfonamide derivatives as potent AChE inhibitors, 2020. *Chem. Pap.*, 74, 1395-1405.
- IŞIK, M., BEYDEMİR, Ş., DEMİR, Y., DURGUN, M., TURKES, C., NASIR, A., NECİP, A., AKKUŞ, M., Benzenesulfonamide derivatives containing imine and amine groups: Inhibition on human paraoxonase and molecular docking studies, 2020. *Int. J. Biol. Macromol.*, 146, 1111-1123.
- IŞIK, M., Effect of Antioxidants as Preservatives in the Outer and Inner Shells of Watermelon (*Citrullus Lanatus*), 2020. *J. Inst. Sci. Tech.*, 9, 1460-1466.
- IŞIK, M., *Salvia officinalis* L. Etanol Ekstraktının Antikolinerjik ve Antioksidan Aktivitesi ve LC-MS/MS Analizi, 2020. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 3, 51-61.
- JANGIR, V., SAHARAN, R., SHARMA, R., SHARMA, J., Y. SINGH, 2019. Some Novel Dinuclear phenylboronates of biologically potent β -enaminoesters: Synthesis, Spectroscopic characterization, antimicrobial activity and their antiandrogenic effect, *Appl. Organomet. Chem.* 33, e5068.
- KARIMPOUR, T., SAFAEI, E., KARIMI, B., 2019. A supported manganese complex with aminebis(phenol) ligand for catalytic benzylic C(sp³)-H bond oxidation. *Royal Society of Chemistry*, 9, 14343-14351.
- KILIC, A., DURGUN, M., DURAP, F., AYDEMİR, M., The chiral boronate-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of various aromatic ketones to high-value alcohols. Preparation and spectroscopic studies, 2019. *J. Organomet. Chem.* 890, 1–12.
- KILIC, A., KAYAN, C., AYDEMİR, M., DURAP, F., DURGUN, M., BAYSAL, A., TAS, E., and GUMGUM, B. Synthesis of new boron complexes: application to transfer hydrogenation of acetophenone derivatives. *Appl. Organometal. Chem.* 25 (2011) 390-394.
- KILIC, A., YASAR, E., AYTAR, E., 2019. The neutral boron [(L1-3)BPh₂] and cationic charged boron [(L1a-3a)BPh₂] complexes for chemical CO₂ conversion to obtain cyclic carbonates at ambient conditions. *Sustainable Energy Fuels* 3: 1066:1077.
- KOÇANCI, F. G., ASLİM, B., Structure and Functions of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Plants, 2016. *Manas Journal of Agriculture and Life Science*, 6, (1), 19-35.
- KUCUKKILINÇ T. T., 2014. Organofosfat zehirlenmelerinde asetilkolinesterazın biyotemizleyici olarak kullanılması olasılığı, *Türk Biyokimya Dergisi*, 39; 126-131.

- KURU, R., YARAT, A., Boron and a Current Overview of its Effects On Health, 2017. Clinical and Experimental Health Sciences, 314.
- LIN, G., TSAI, Y.-C., LIU, H.-C., LIAO, W.-C., CHANG, C.-H., Enantiomeric inhibitors of cholesterol esterase and acetylcholinesterase. 1998, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology 1388, 161–174.
- LINEWEAVER, H., BURK, D., The determination of enzyme dissociation constants, 1934. J. Am. Chem. Soc. 56, 658–666.
- NECIP, A., IŞIK, M., Bioactivities of Hypericum Perforatum L and Equisetum Arvense L fractions obtained with different solvents, 2019. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2, 221-230.
- OBOH, G., AGUNLOYE, O.M., AKINYEMI, A.J., ADEMILUYI, A.O., ADEFEGHA, S.A., Comparative study on the inhibitory effect of caffeic and chlorogenic acids on key enzymes linked to Alzheimer's disease and some pro-oxidant induced oxidative stress in rats brain-in vitro, 2013. Neurochem. Res. 38, 413–419.
- PERCINO, T. M., RAMIREZ, J. E. G., ELVIA MERA JIMENEZ, E. V., MUNOZ, C. R. T., 2019. Synthesis, characterization of novel isoindolinyl- and bis-isoindolinyl phenylboronic anhydrides. Antiproliferative activity on glioblastoma cells and microglial cells assays of boron and isoindolines compounds. Journal of Organometallic Chemistry 891: 35-43.
- RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS, C., Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, 1999. Free Radical Biol. Med., 26, 1231-1237.
- RODRIGUEZ, L., LABISBAL, E., PEDRARES, A.S., VAZQUEZ, J.A.G., ROMERO, J., DURAN, M.N., REAL, A.J., SOUSA, A., 2006. Coordination Chemistry of Amine Bis(phenolate) Cobalt(II), Nickel(II), and Copper(II) Complexes. Inorganic Chemistry, 45, 19, 7903-7914.
- SCHNIDER, A., Spontaneous confabulation, reality monitoring, and the limbic system-a review, 2001. Brain Res. Rev. 36, 150–160.
- SINGH, Y.P., RUPANI, P., SINGH, A., RAI, A.K., MEHROTRA, R.C., ROGERS, R.D., AT-WOOD, J.L., 1986. Synthesis and IR, UV, NMR (^1H and ^{11}B), and mass spectral studies of new. Beta-ketoamine complexes of boron: crystal an molecular structure of $\text{OC}_6\text{H}_4\text{OBOC}(\text{R})\text{CHC}(\text{R}')\text{NR}''$ ($\text{R} = \text{p-CIC}_6\text{H}_4$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$). Inorg. Chem. 25, 3076-3081.
- SOOBRAATTEE, S., ZHAI, X., NYAMAYARO, K., DIAZ, C., KELLEY, P., EBRAHIMI, T., MEHRKHODAVANDI, P., Dinucleating Amino-Phenolate Platform for Zinc Catalysts: Impact on Lactide Polymerization, 2020. Inorg. Chem., 59, 8, 5546–5557.
- Ş. BEYDEMİR, C. TURKES, A. YALÇIN, Gadolinium-based contrast agents:in vitro paraoxonase 1 inhibition, in silico studies, 2019. Drug Chem.Toxicol.,1-10.
- TAKIM, K., IŞIK, M., Phytochemical Analysis of Paliurus spina-christi Fruit and Its Effects on Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, 2020. Appl. Biochem. Biotechnol., 1-16.
- TESAM 2014, Türkiye Ekonomik, Siyasal ve Stratejik Araştırmalar Merkezi, Bor Raporu.

- TSHUVA, E.Y., GROYSMAN, S., GOLDBERG, I., KOL, M., GOLDSCHMIDT, Z., [ONXO]-type amine bis (phenolate) zirconium and hafnium complexes as extremely active 1-hexene, 2002. Polymerization catalysts, *Organometallics*, 21.
- TURKES, C., A potential risk factor for paraoxonase 1: in silico and in- vitro analysis of the biological activity of proton pump inhibitors. 2019, *J. Pharm. Pharmacol.*, 71, 1553-1564.
- TURKES, C., ARSLAN, M., DEMIR, Y., COCAJ, L., NIXHA, A.R., BEYDEMİR, Ş., Synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel N-substituted phthalazine sulfonamide compounds as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors, 2019. *Bioorg. Chem.*, 89, 103004.
- TURKES, C., BEYDEMİR, Ş., Inhibition of human serum paraoxonase-I with antimycotic drugs: in vitro and in silico studies, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 190, 2020. 252-269.
- TURKES, C., BEYDEMİR, Ş., KUFREVİOĞLU, O.I., In vitro and in silico studies on the toxic effects of antibacterial drugs as human serum paraoxonase 1 inhibitor. 2019, *Chemistry Select*, 4, 9731-9736.
- TURKES, C., DEMİR, Y., BEYDEMİR, S., anti-diabetic properties of calcium channel blockers: inhibition effects on aldose reductase enzyme activity, 2019. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 189, 318–329.
- TURKES, C., DEMİR, Y., BEYDEMİR, Ş., calcium Channel Blockers: Molecular Docking and Inhibition Studies on Carbonic Anhydrase I and II Isoenzymes. 2020, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1-15.
- TURKES, C., Inhibition effects of phenolic compounds on human serum paraoxonase-1 enzyme, 2019. *J. Inst. Sci. Tech.*, 9, 1013-1022.
- TURKES, C., Investigation of potential paraoxonase-I inhibitors by kinetic and molecular docking studies: chemotherapeutic drugs, 2019. *Protein Pept. Lett.*, 26, 392-402.
- TURKES, C., SOYUT, H., BEYDEMİR, S., Effect of calcium channel blockers on paraoxonase-1 (PON1) activity and oxidative stress, 2014. *Pharm. Rep.* 66, 74–80.
- TURKES, C., SOYUT, H., BEYDEMİR, S., Human serum paraoxonase-1 (hPON1): in vitro inhibition effects of moxifloxacin hydrochloride, levofloxacin hemihydrate, cefepime hydrochloride, cefotaxime sodium and ceftizoxime sodium, 2015. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 30.
- TURKES, C., SOYUT, H., BEYDEMİR, S., Inhibition Effects of Gemcitabine Hydrochloride, Acyclovir, and 5-Fluorouracil on Human Serum Paraoxonase-1 (hPON1): In Vitro, 2013. *Open J. Biochem.* 1, 10–15.
- TURKES, C., SOYUT, H., BEYDEMİR, S., In vitro inhibitory effects of palonosetron hydrochloride, bevacizumab and cyclophosphamide on purified paraoxonase- I (hPON1) from human serum, 2016. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 42, 252–257.
- WOLFF, F., LORBER, C., CHOUKROUN, R., DONNADIEU, B., 2003. Vanadium(V) complexes of a chelating dianionic [ONNO]-type amine-bis(phenolate) ligand: synthesis and solid state and solution structures. *Inorg. Chem.* 42, 7839–7845.

- YAO, Y., MA, M., XU, X., ZHANG, Y., SHEN, Q., WONG, W.T., 2005. Synthesis, Reactivity, and Characterization of Amine Bis(phenolate) Lanthanide Complexes and Their Application in the Polymerization of E-Caprolactone. *Organometallics*, 24, 4014-4020.
- YASMINE K. REDJEL, LUCAS THEVENIN, JEAN-CLAUDE DARAN, MERIEM BENSLIMANE, RINALDO POLI, CHRISTOPHE FLIEDEL, 2019. Acetylacetonato cobalt(III) and iron(III) complexes of picolylamine- and aminopropylamine-bis(phenolate) ligands: Synthesis, characterization and crystal structures. *Polyhedron* 158: 93-90.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Levent BEYAZSAKAL

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise: Atılım Fen ve Anadolu Lisesi-Kocaeli		2008
Üniversite: Fırat Üni.-Elazığ		2016
Yüksek Lisans: Harran Üniversitesi-Ş.Urfa		2019

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

İngilizce

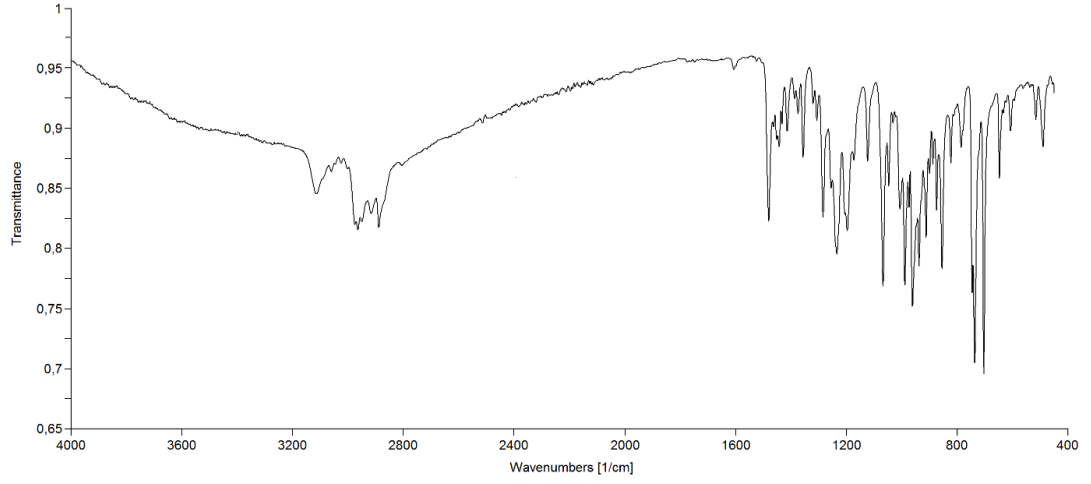
BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

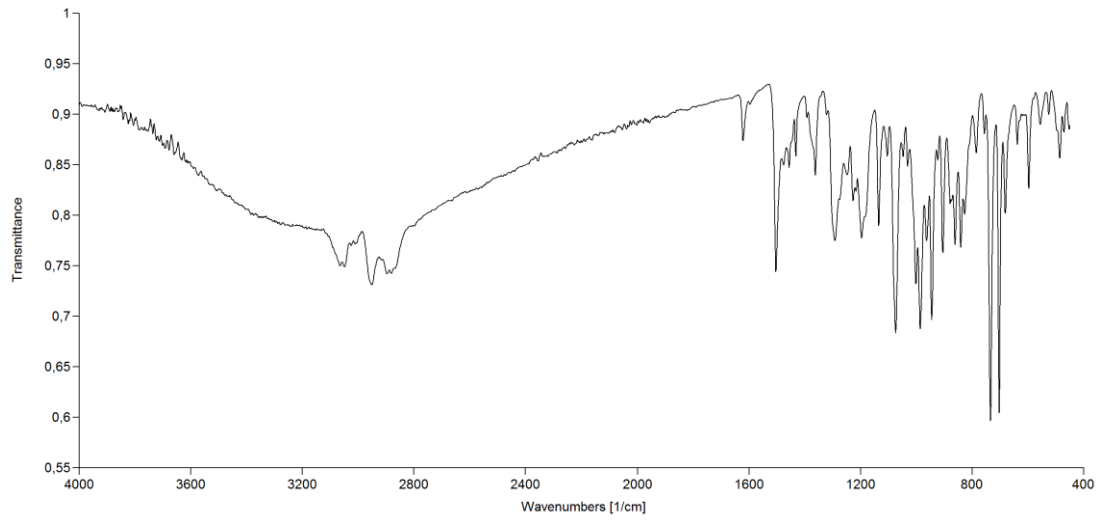
- Ahmet Kilic, Ahmet Savci, Yusuf Alan, **Levent Beyazsakal**, The synthesis of novel boronate esters and N-Heterocyclic carbene (NHC)-stabilized boronate esters: Spectroscopy, antimicrobial and antioxidant studies. Journal of Organometallic Chemistry 917 (2020) 121268.
- Ahmet Kilic, **Levent Beyazsakal**, Mesut Işık, Cüneyt Türkes, Adem Necip, Kasım Takım, Sükrü Beydemir, Mannich reaction derived novel boron complexes with amine-bis (phenolate) ligands: Synthesis, spectroscopy and in vitro/in silico biological studies, Journal of Organometallic Chemistry 927 (2020) 121542.
- Ahmet Kilic, **Levent Beyazsakal**, Bahar Tuba Findik, Hilal Incebay, Synthesis and electrochemical investigation of chiral amine bis (phenolate)-boron complexes: In vitro antibacterial activity screening of boron compounds, Inorganica Chimica Acta 510 (2020) 119777.

EKLER

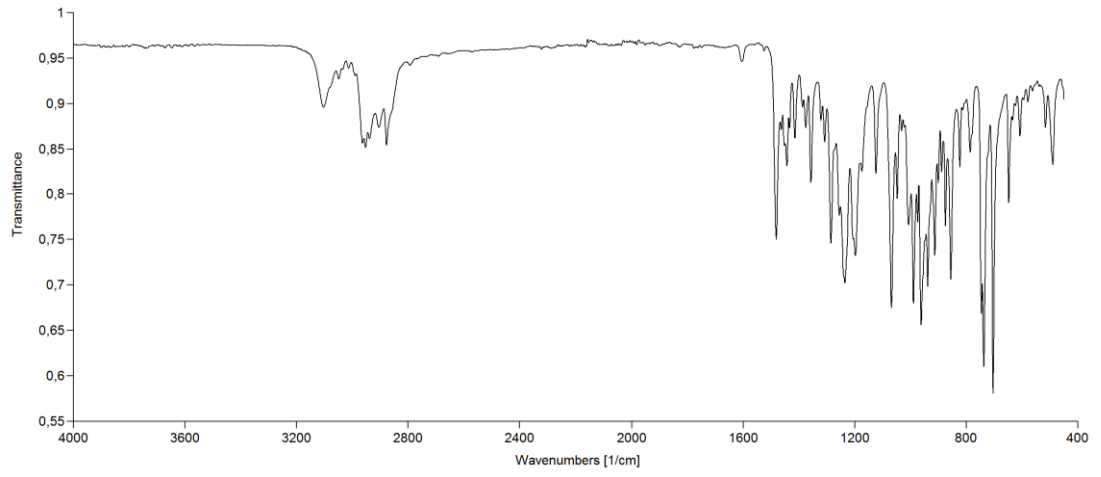
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



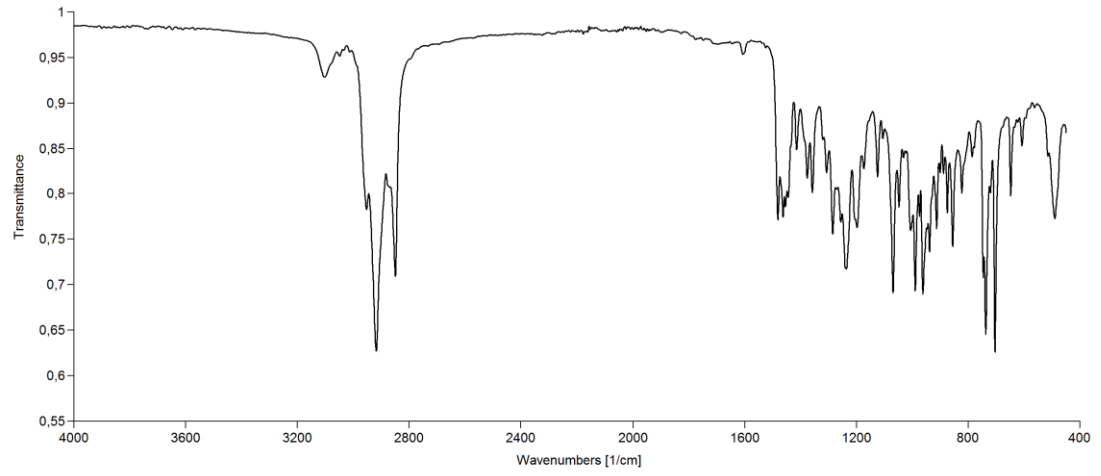
Ek Şekil 1.1. Amin-bis(fenolat) (L_1) ligandının FT-IR spektrumu



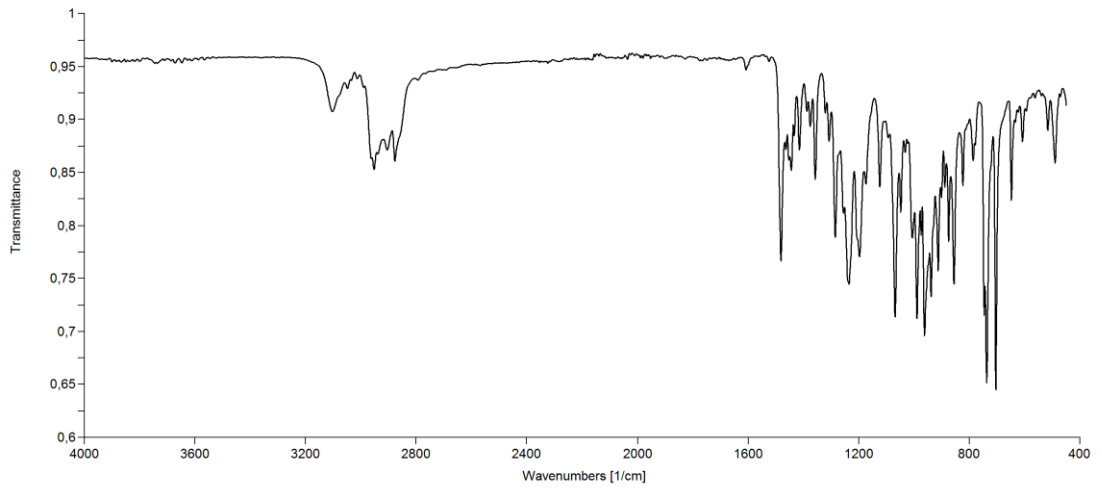
Ek Şekil 1. 2. Amin-bis(fenolat) (L_2) ligandınınFT-IR spektrumu



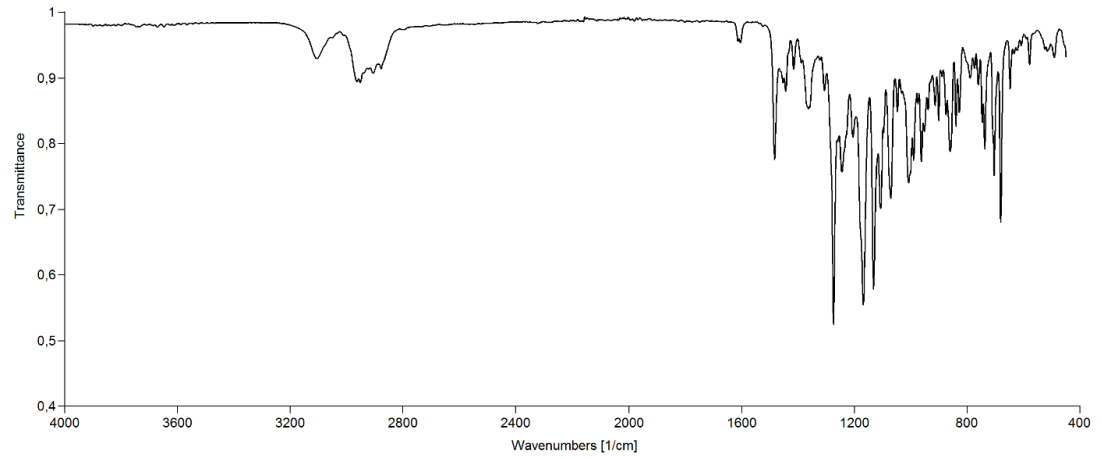
Ek Şekil 1. 3. Amin-bis(fenolat) (L_1B_1) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



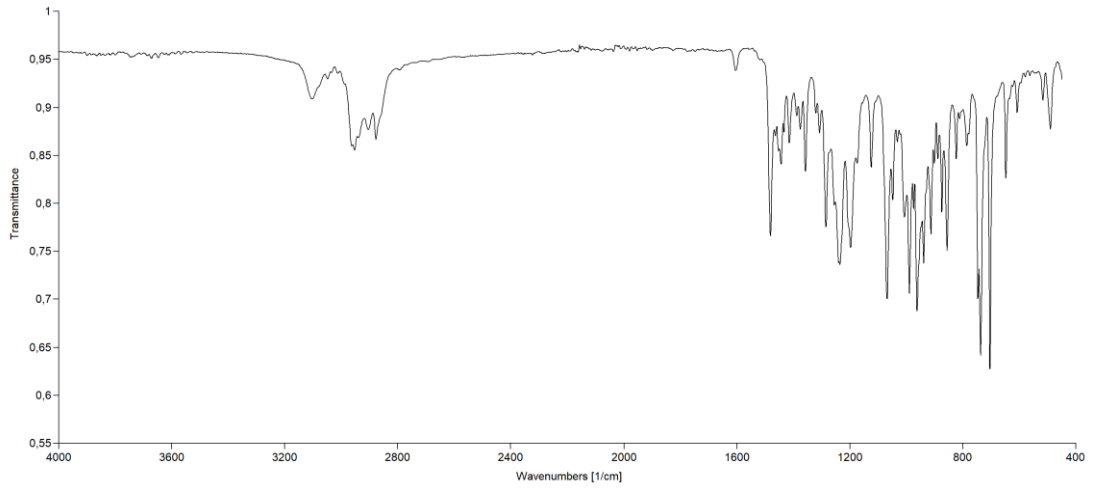
Ek Şekil 1. 4. Amin-bis(fenolat) (L_1B_2) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



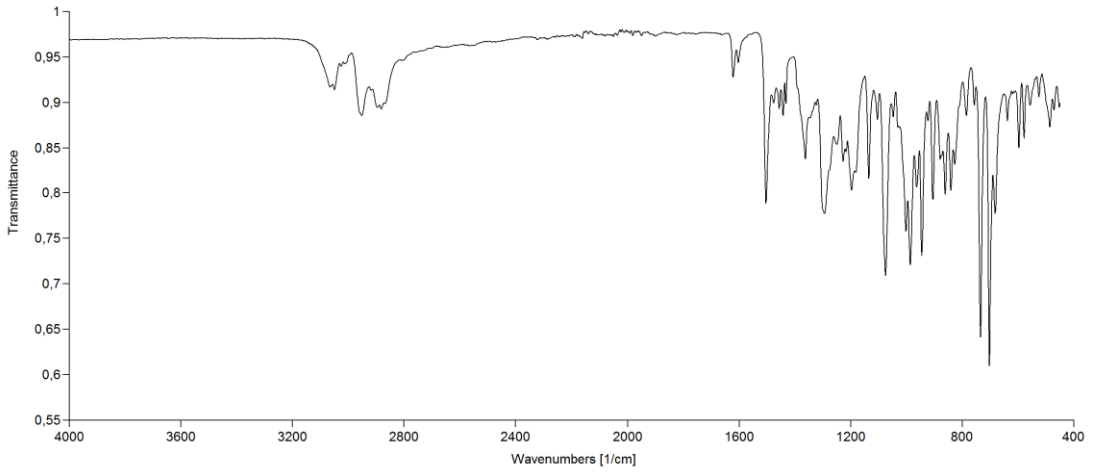
Ek Şekil 1. 5. Amin-bis(fenolat) (L_1B_3) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



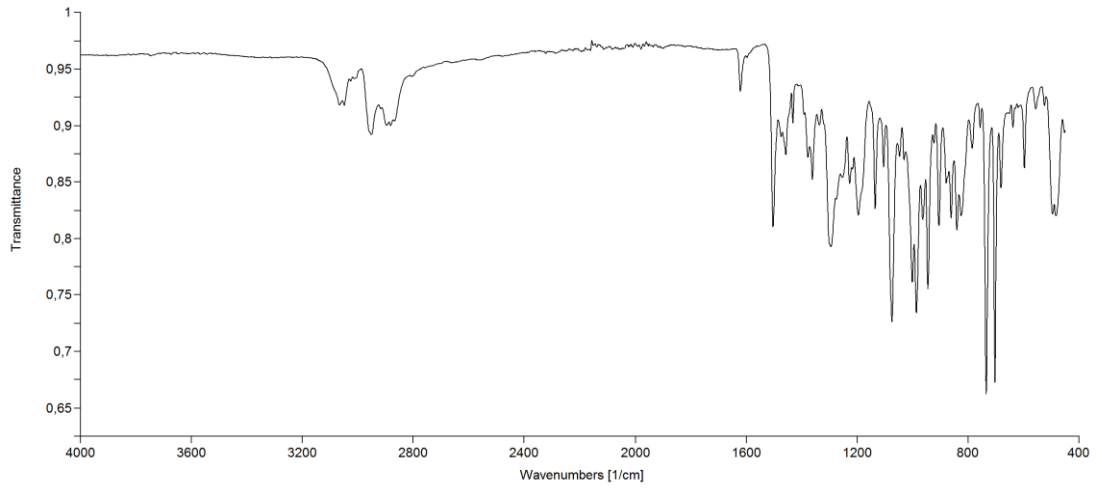
Ek Şekil 1. 6. Amin-bis(fenolat) (L_1B_4) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



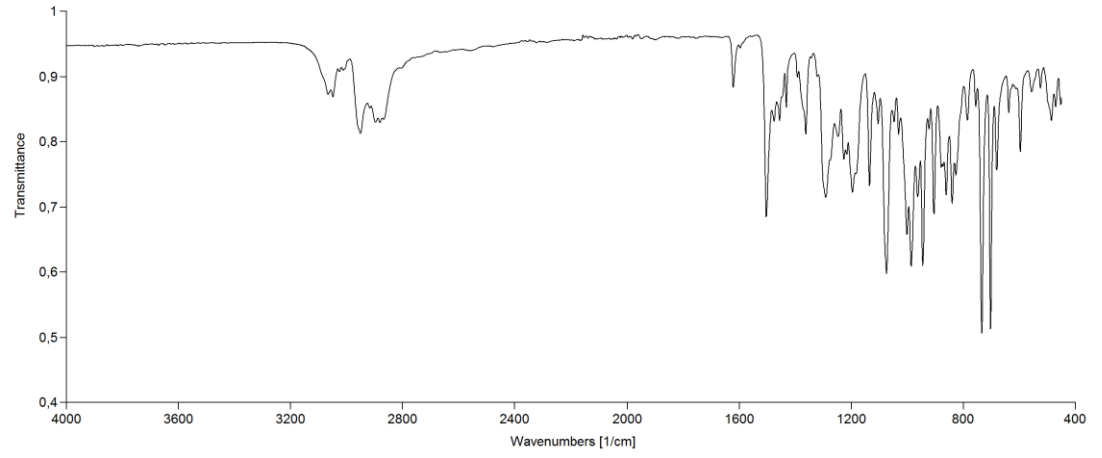
Ek Şekil 1. 7. Amin-bis(fenolat) (L_1B_5) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



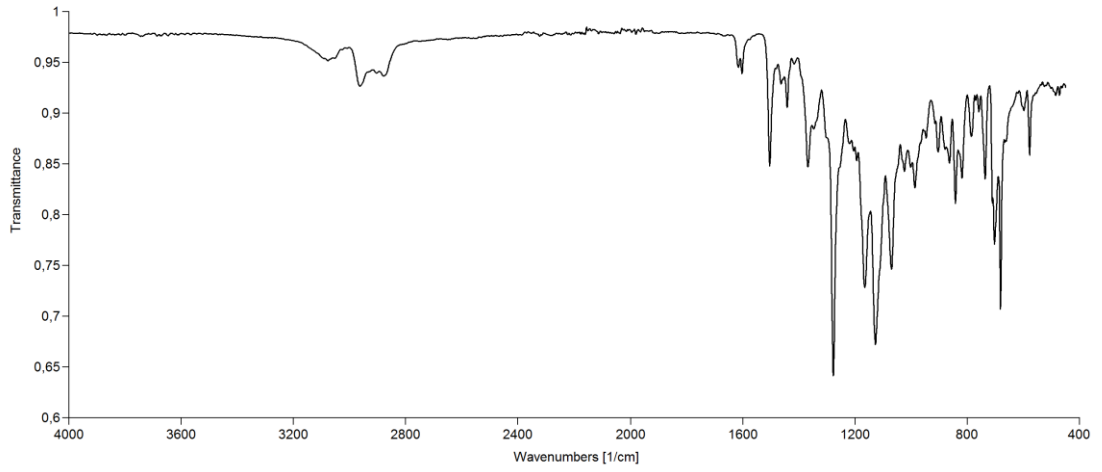
Ek Şekil 1. 8. Amin-bis(fenolat) (L_2B_1) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



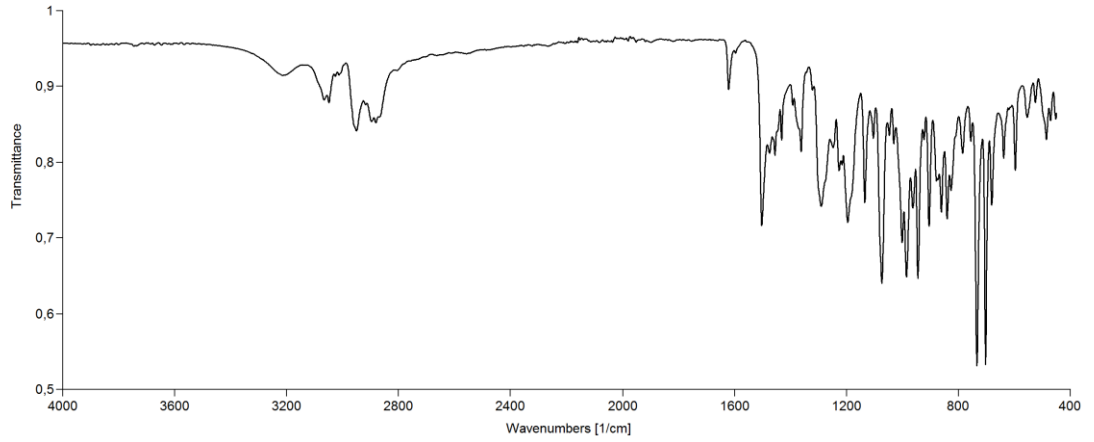
Ek Şekil 1. 9. Amin-bis(fenolat) (L_2B_2) bor kompleksinin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 1. 10. Amin-bis(fenolat) (L_2B_3) bor kompleksinin FT-IR spektrumu

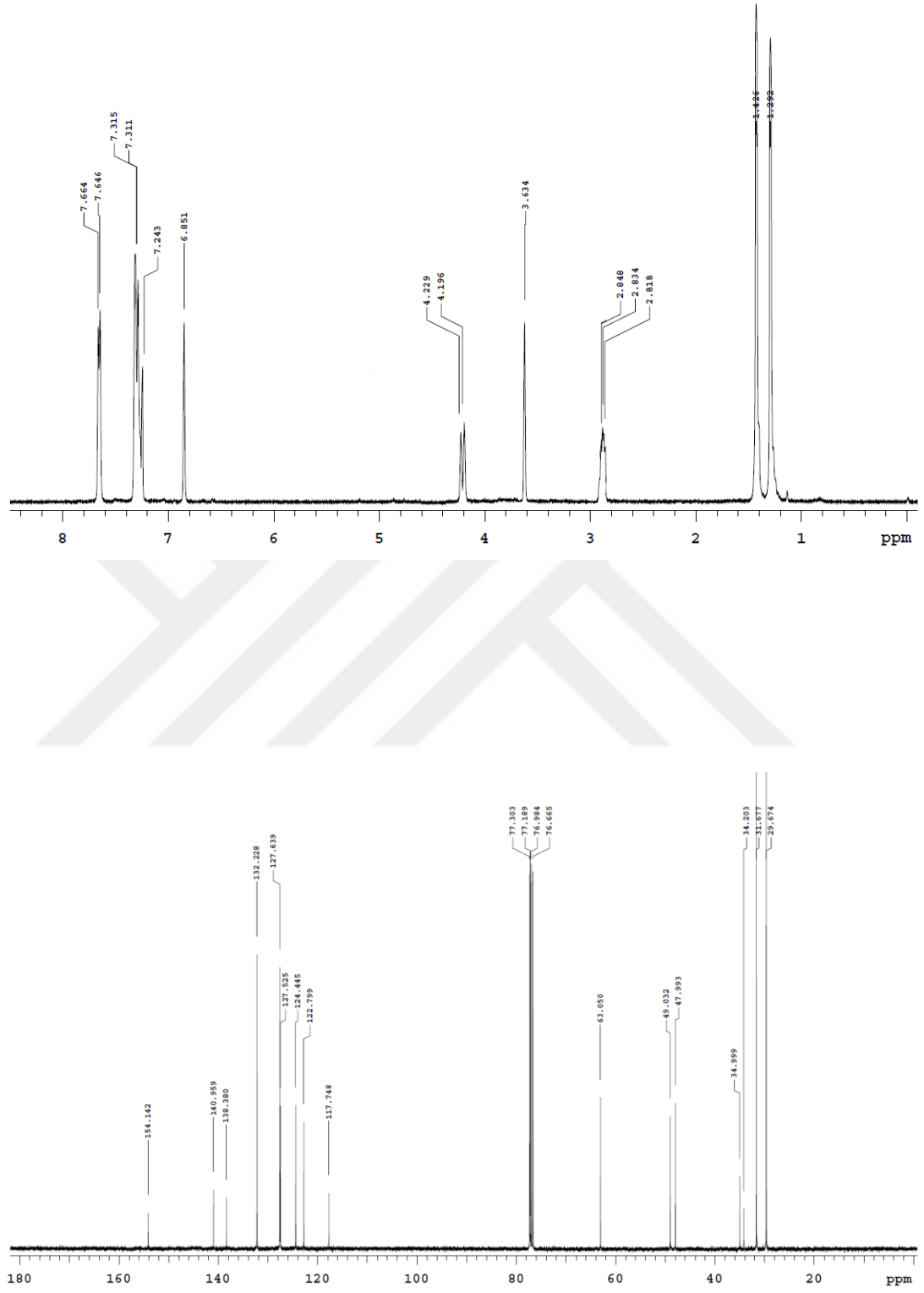


Ek Şekil 1. 11. Amin-bis(fenolat) (L_2B_4) bor kompleksinin FT-IR spektrumu

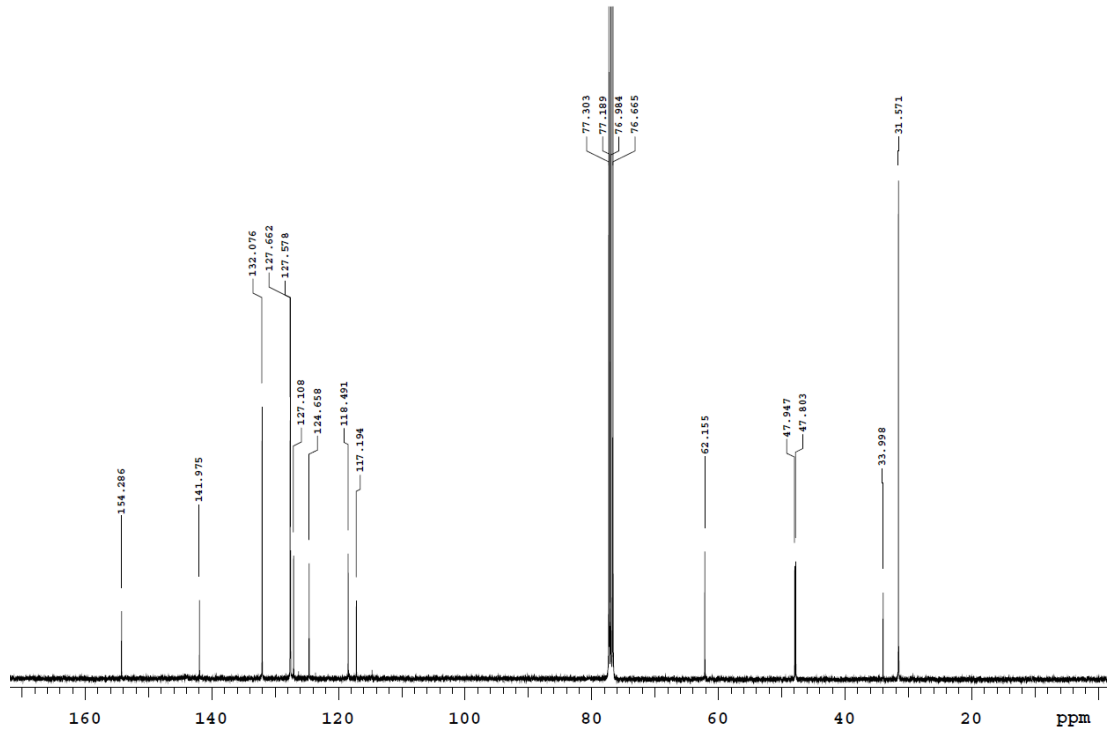
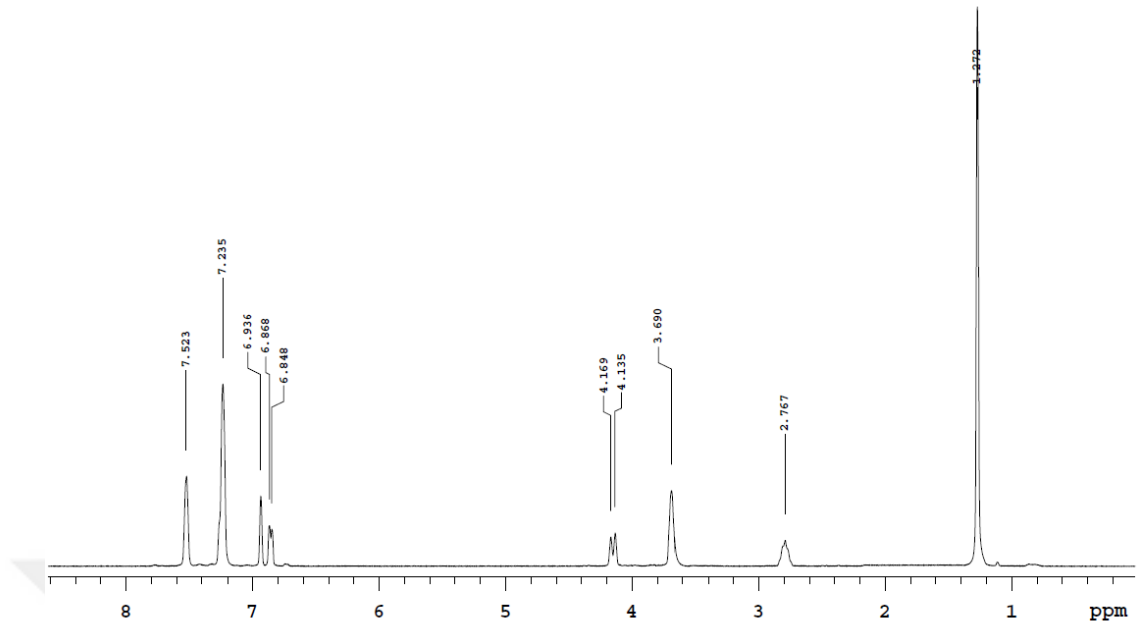


Ek Şekil 1. 12. Amin-bis(fenolat) (L_2B_5) bor kompleksinin FT-IR spektrumu

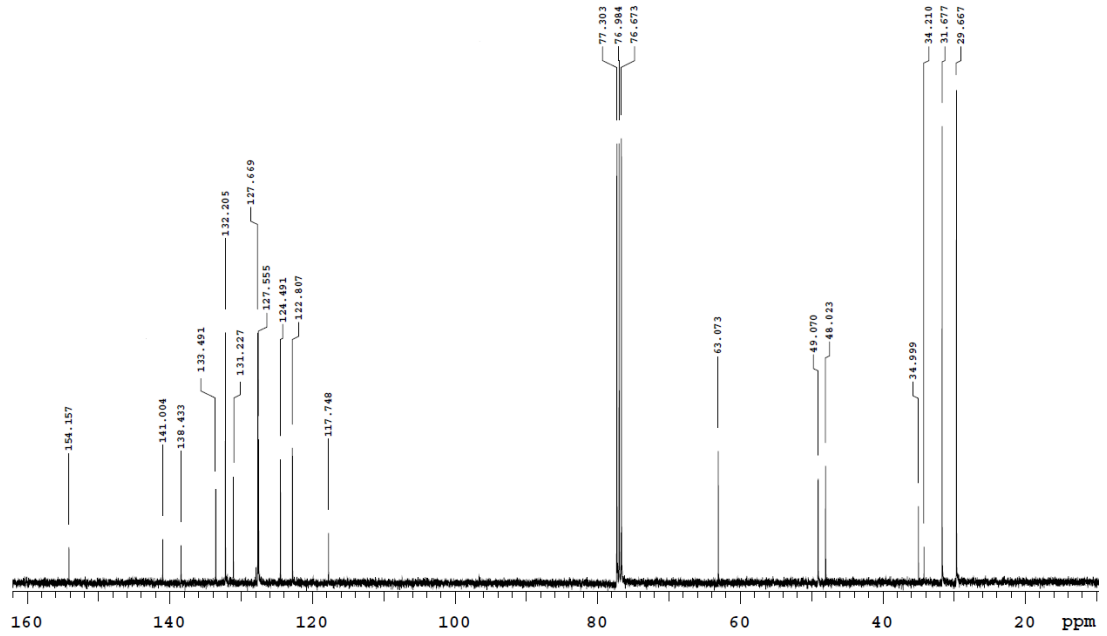
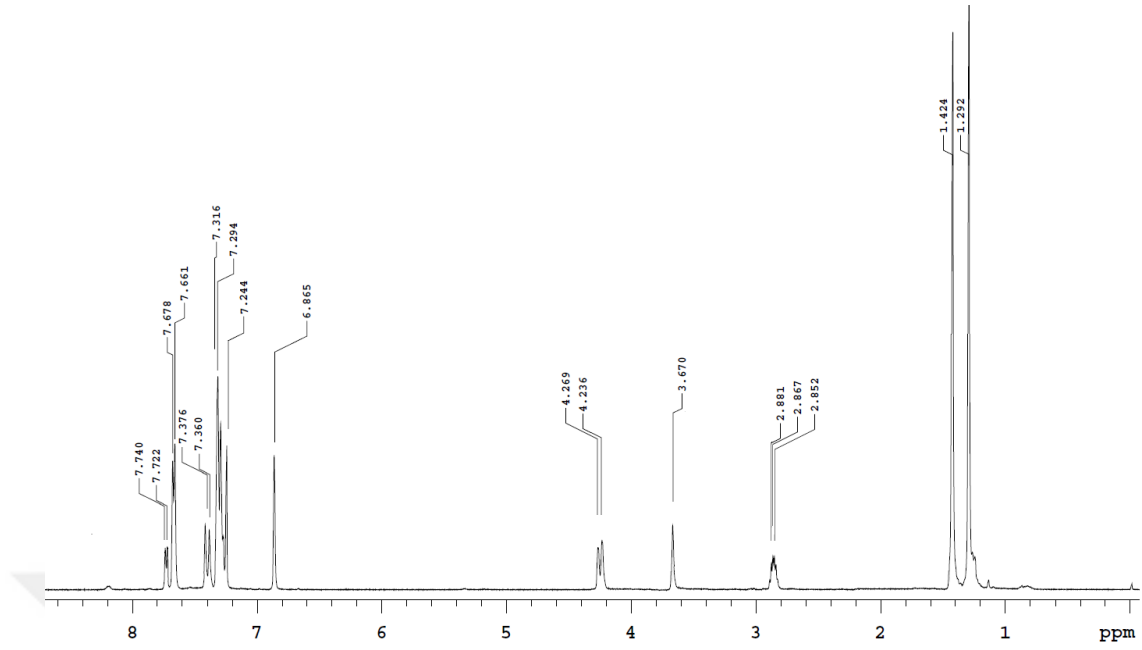
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumları



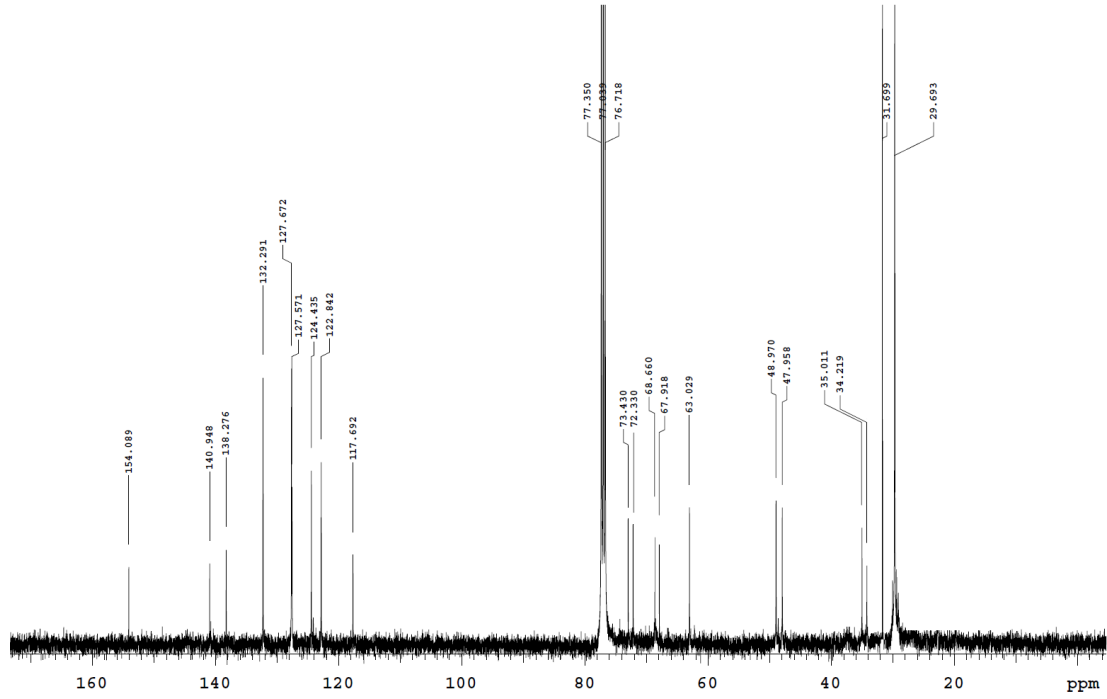
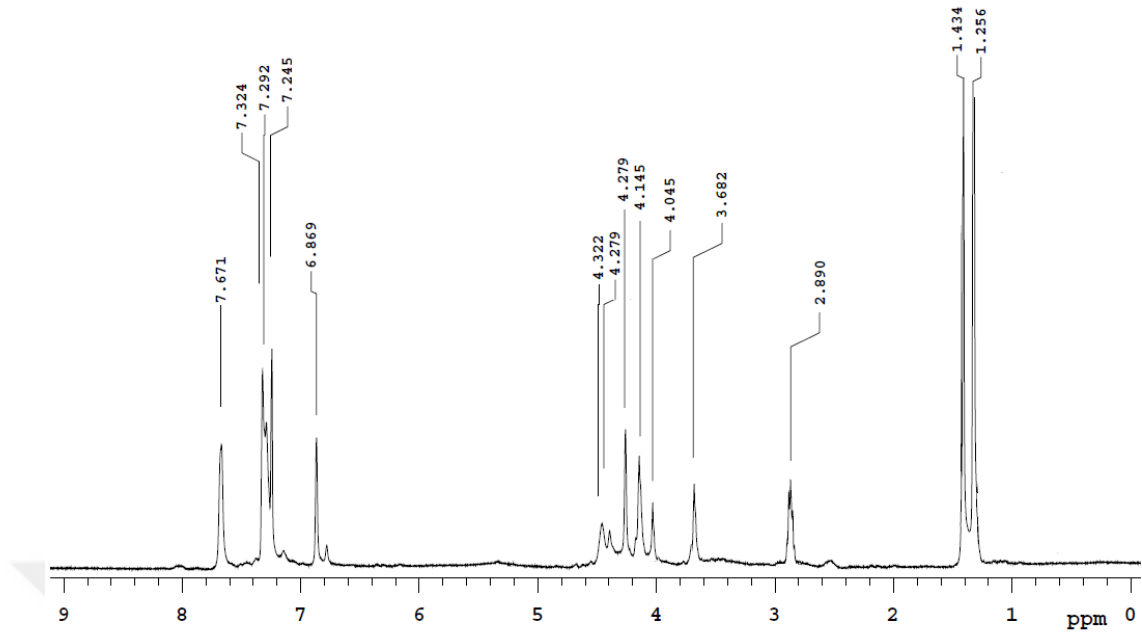
Ek Şekil 2.1. Amin-bis(fenolat) (L_1) ligandının ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



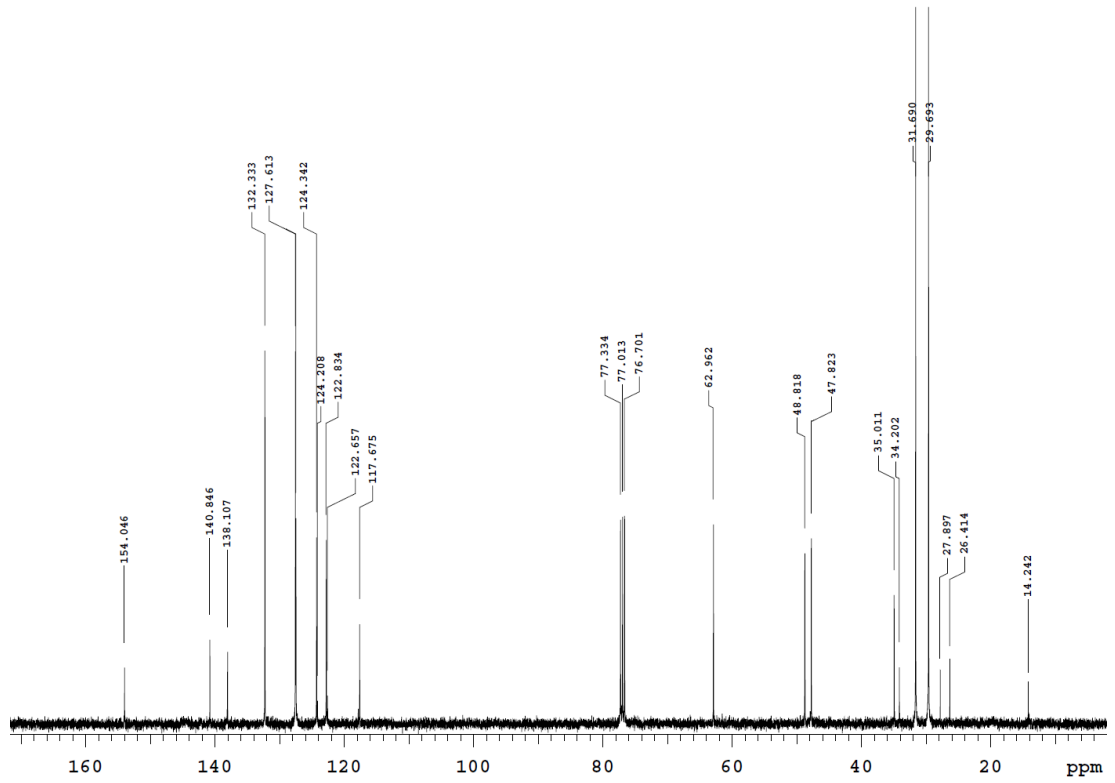
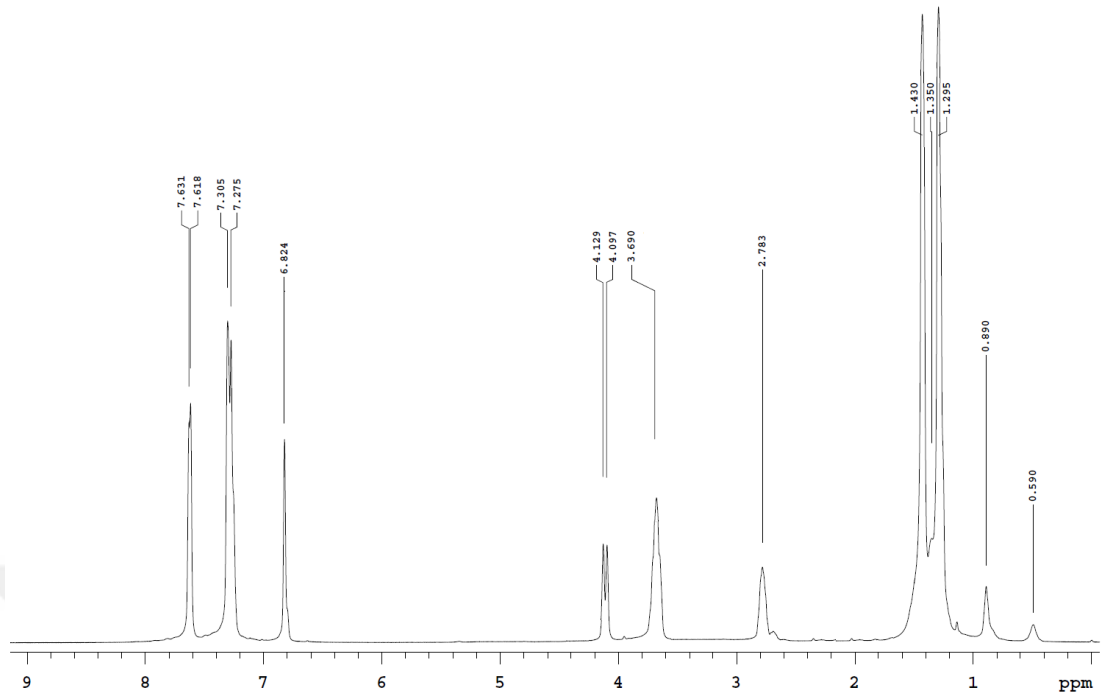
Ek Şekil 2.2. Amin-bis(fenolat) (L_2) ligandının ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



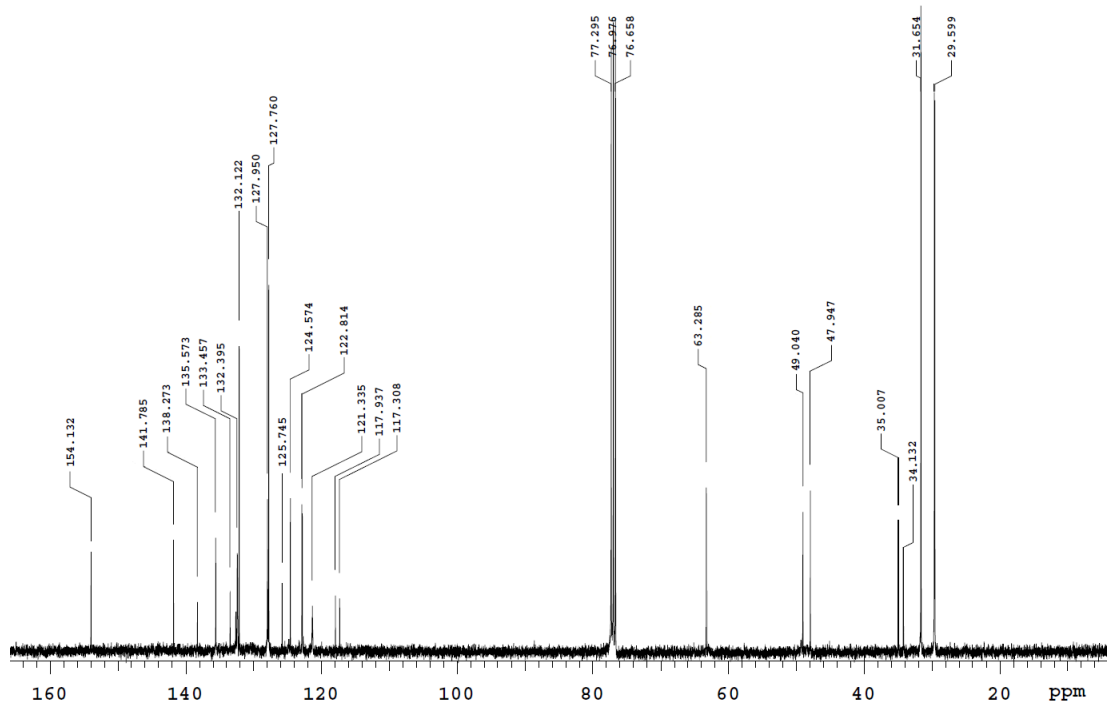
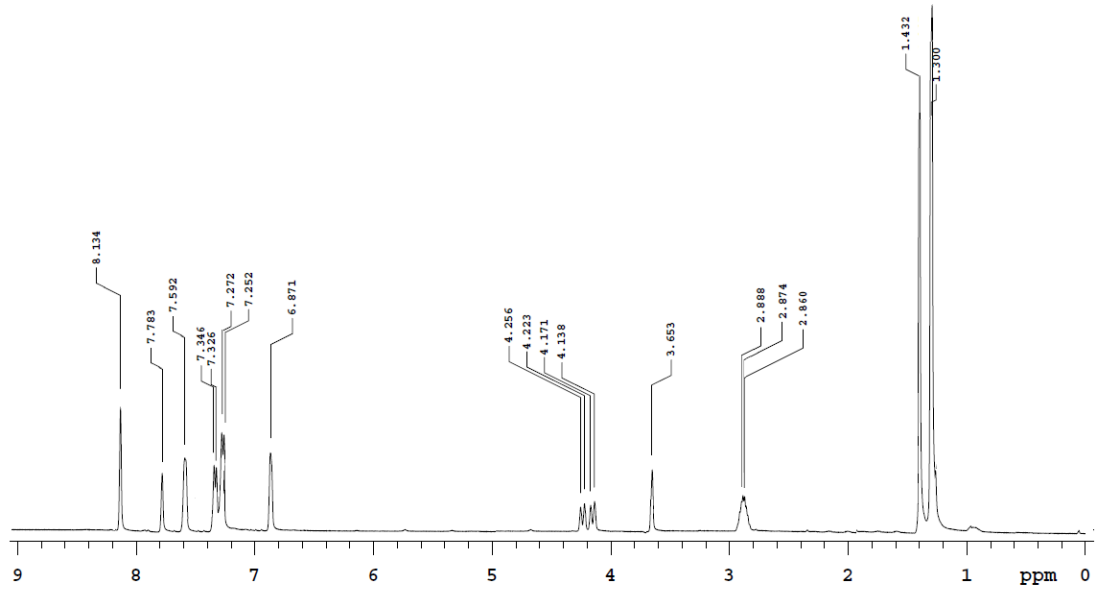
Ek Şekil 2.3. Amin-bis(fenolat) (**L₁B₁**) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



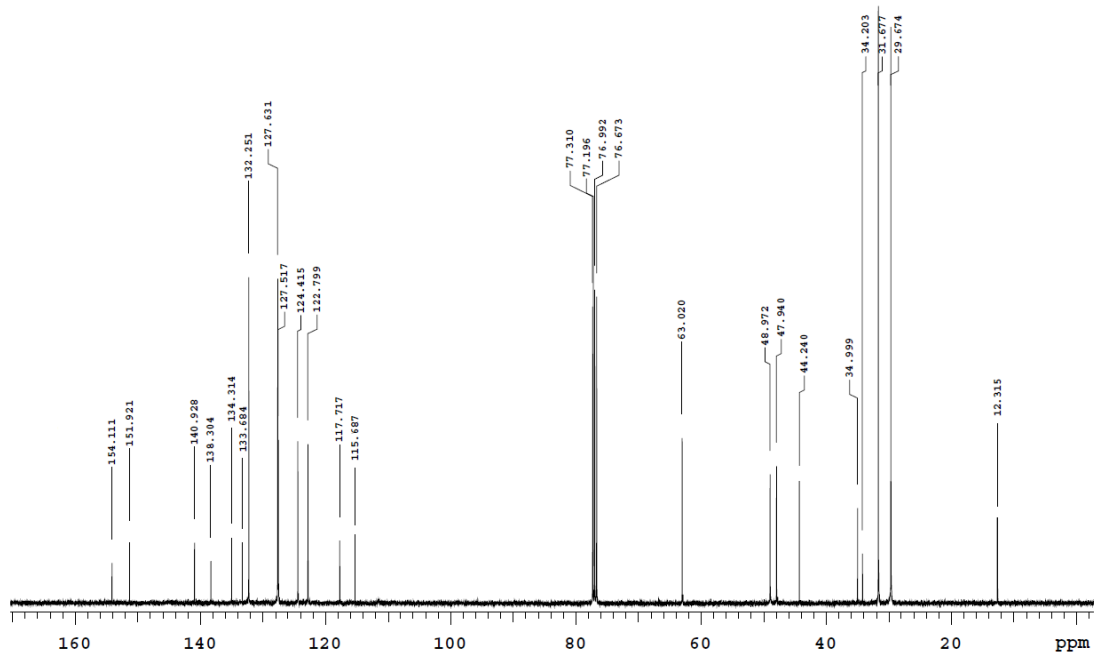
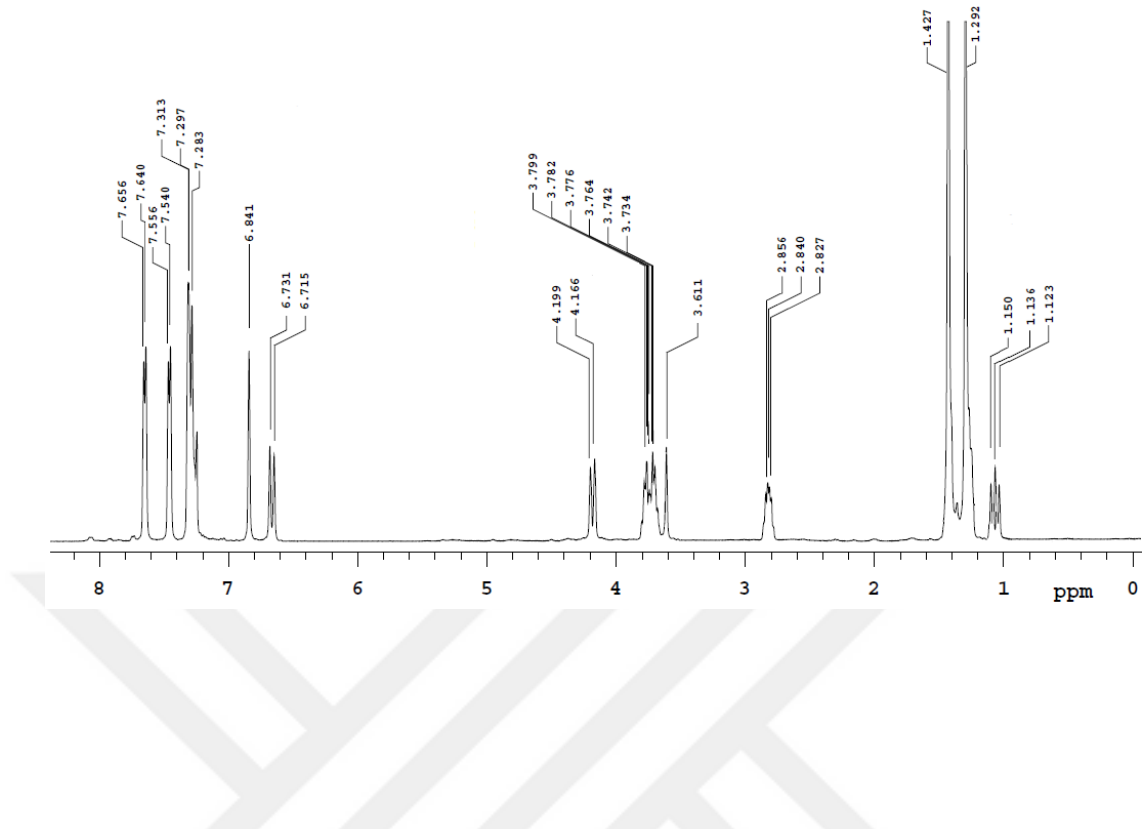
Ek Şekil 2. 4. Amin-bis(fenolat) (L_1B_2) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



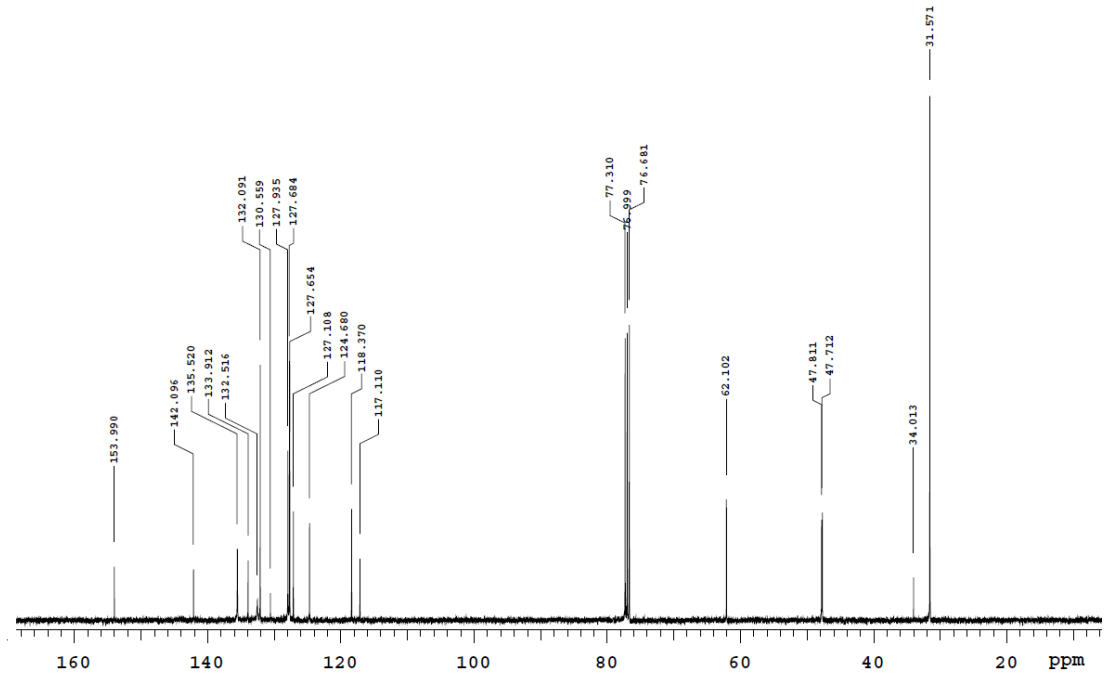
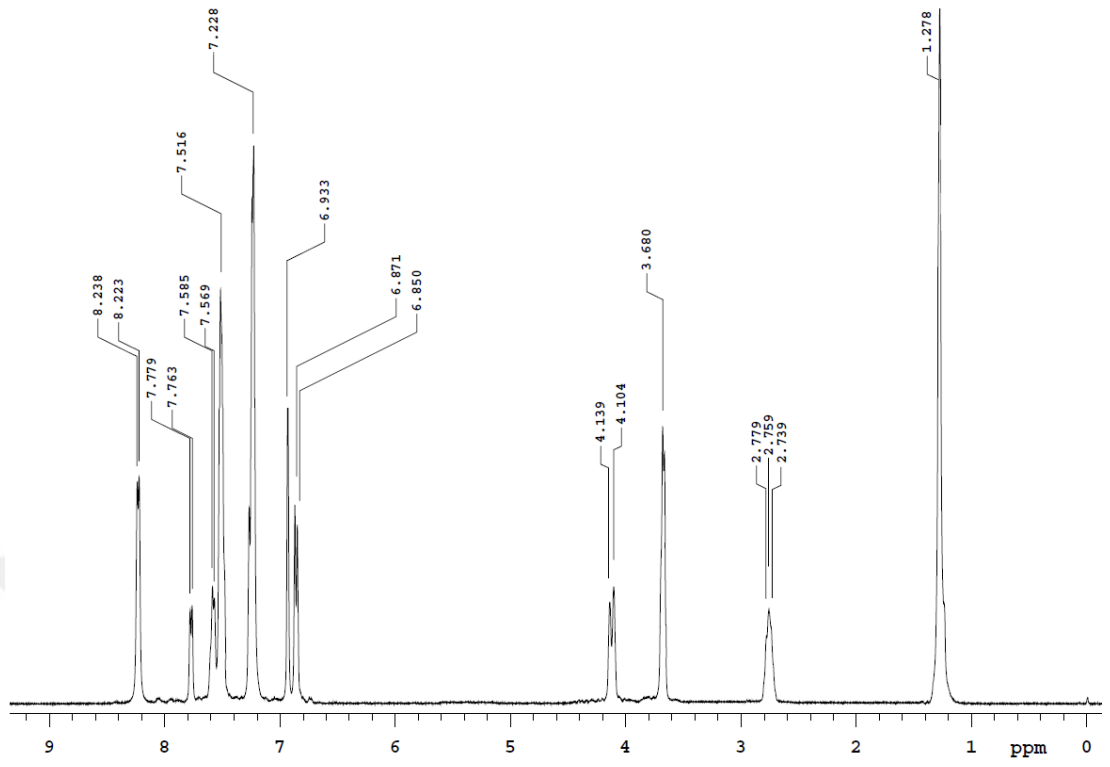
Ek Şekil 2. 5. Amin-bis(fenolat) (L_1B_3) ligandının ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



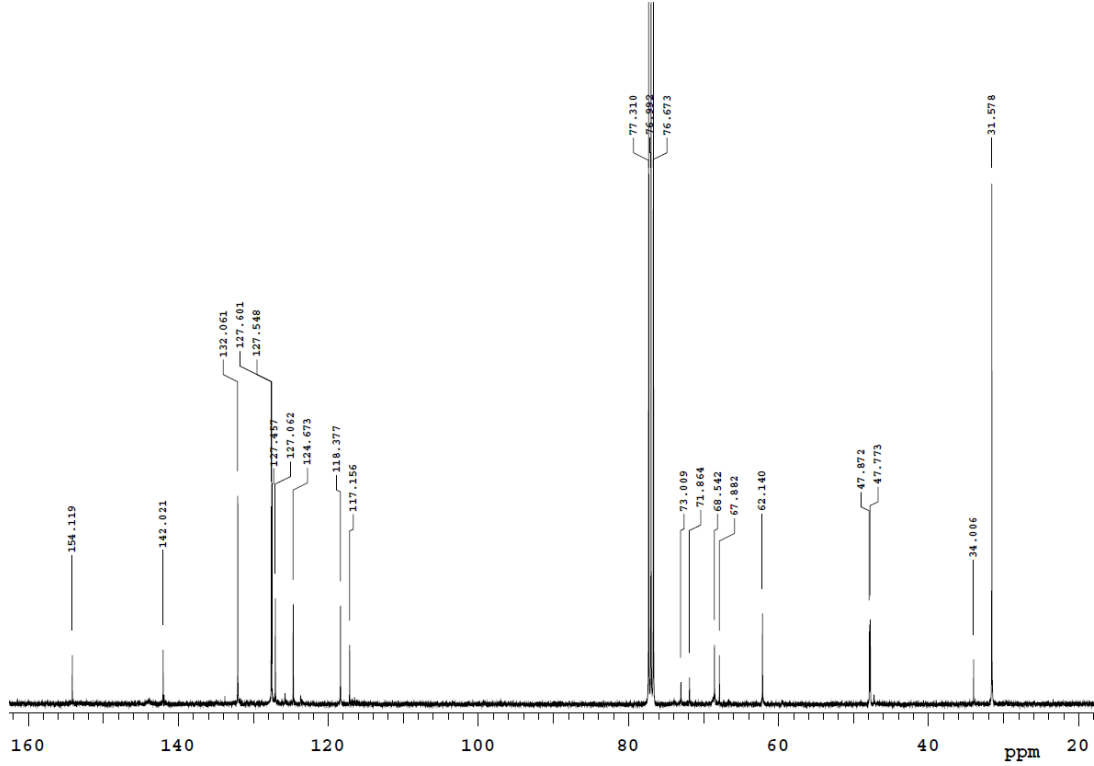
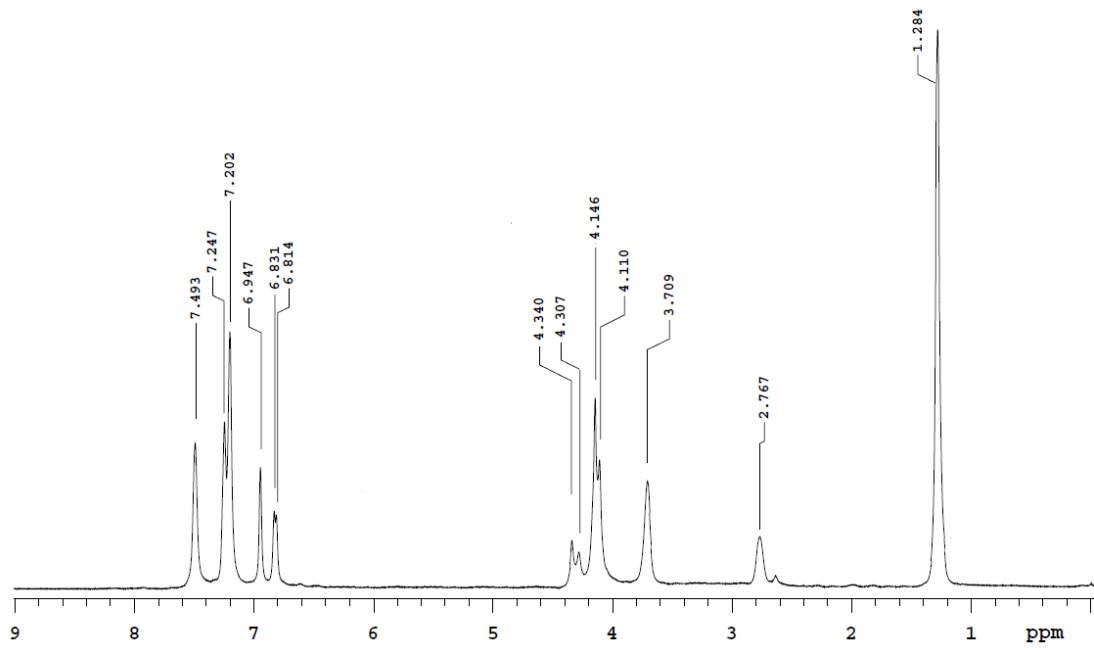
Ek Şekil 2.6. Amin-bis(fenolat) (**L₁B₄**) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



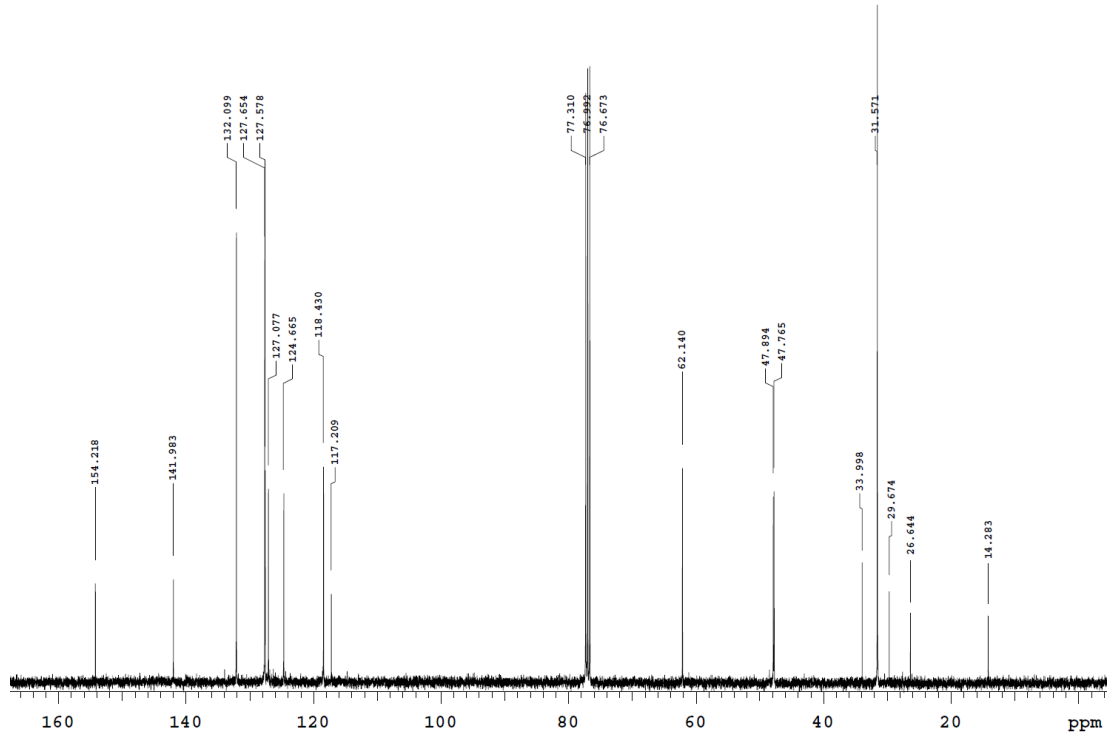
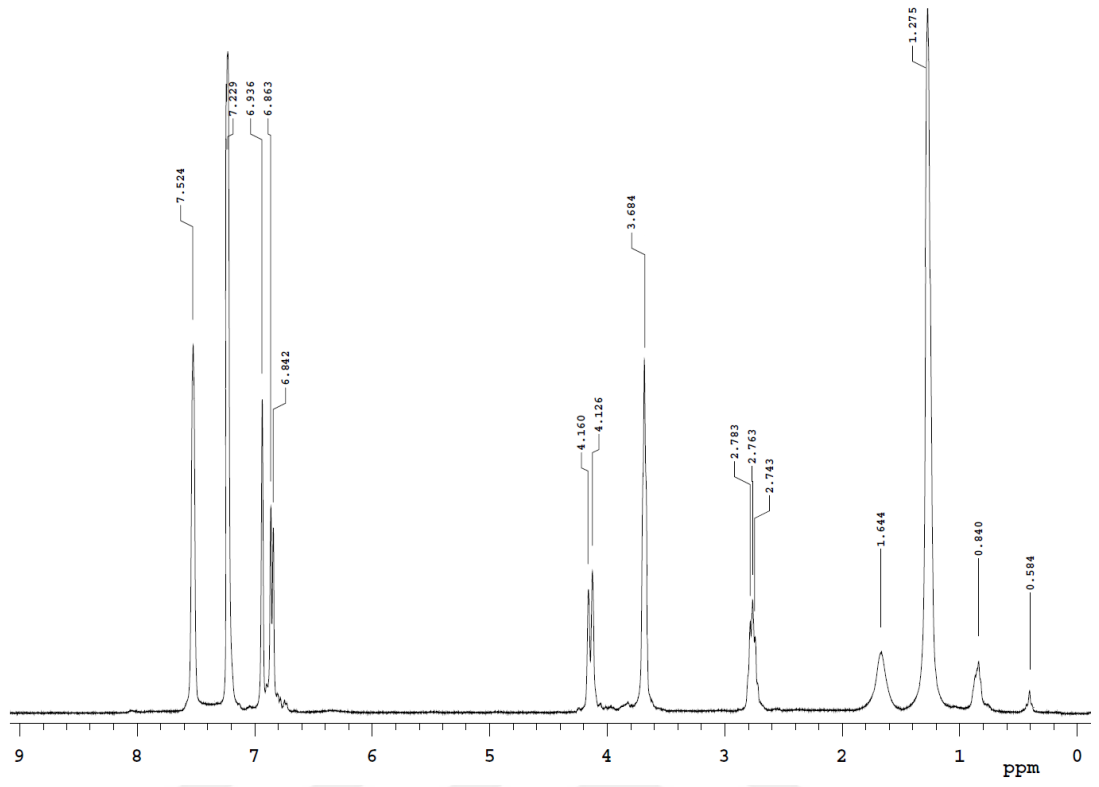
Ek Şekil 2. 7. Amin-bis(fenolat) (L_1B_5) ligandının ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



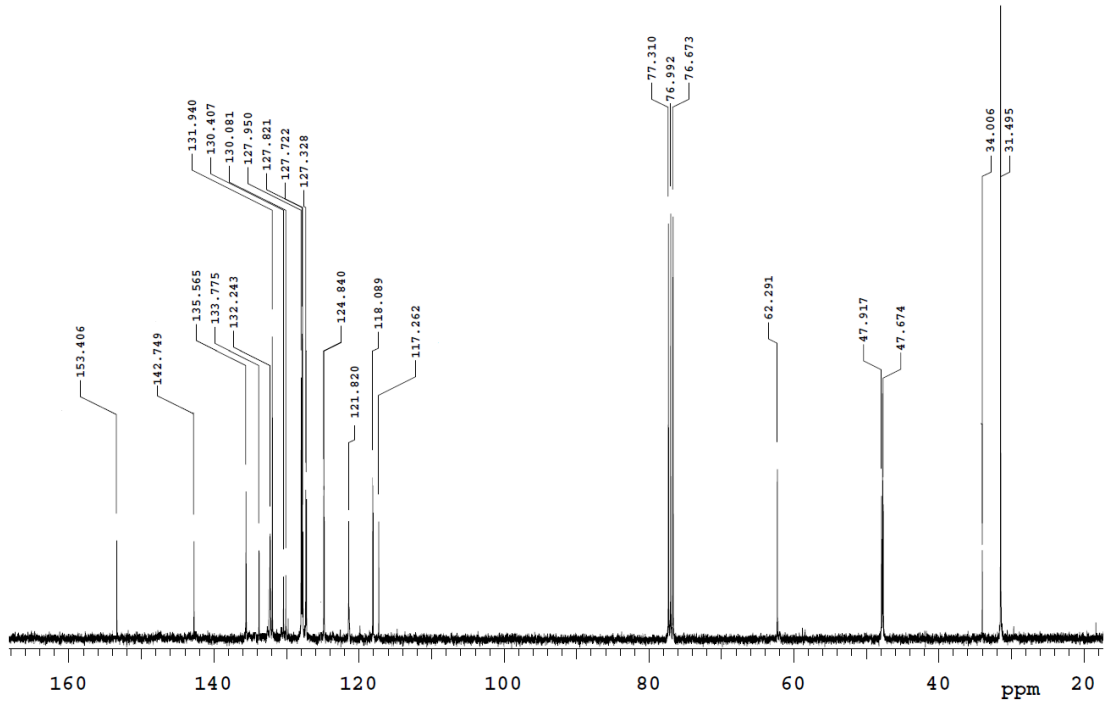
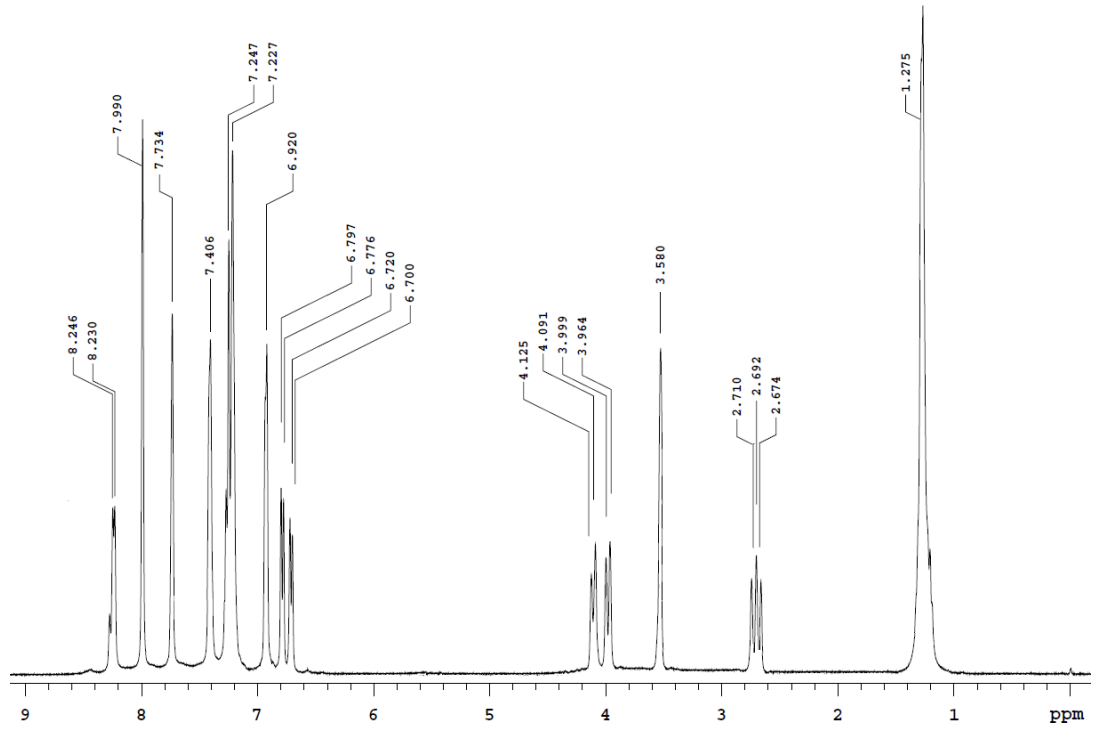
Ek Şekil 2.8. Amin-bis(fenolat) (L_2B_1) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



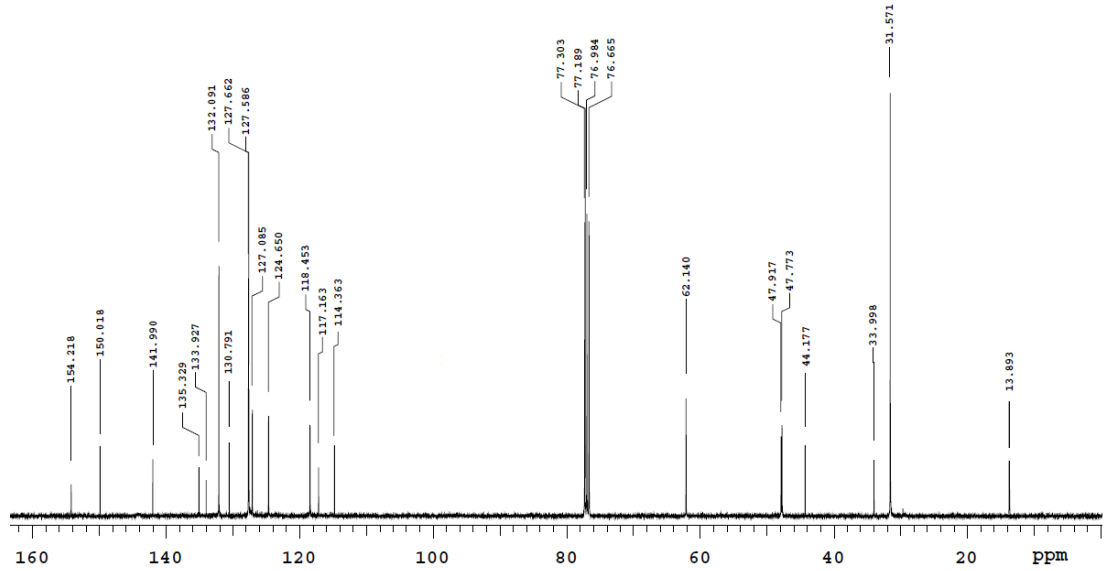
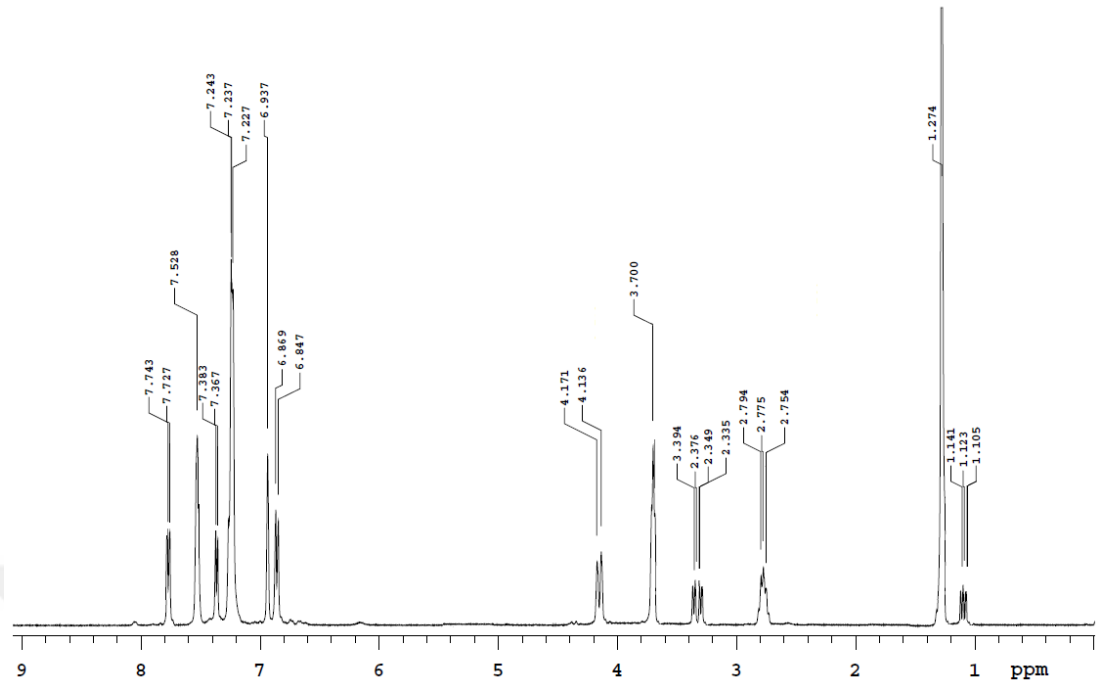
Ek Şekil 2.9. Amin-bis(fenolat) (L_2B_2) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



Ek Şekil 2. 10. Amin-bis(fenolat) (L_2B_3) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

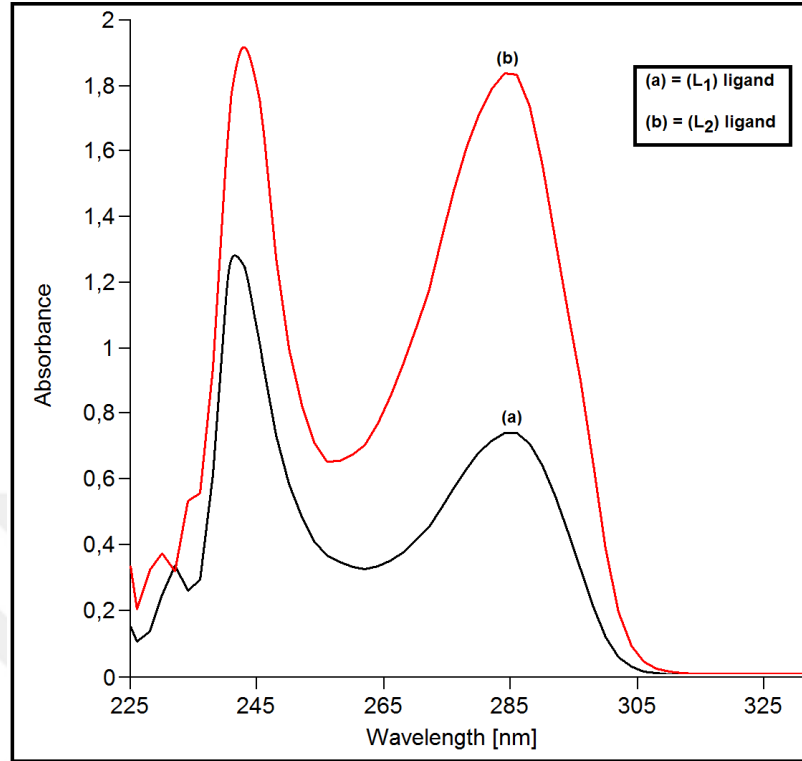


Ek Şekil 2. 11. Amin-bis(fenolat) (L_2B_4) ligandının ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

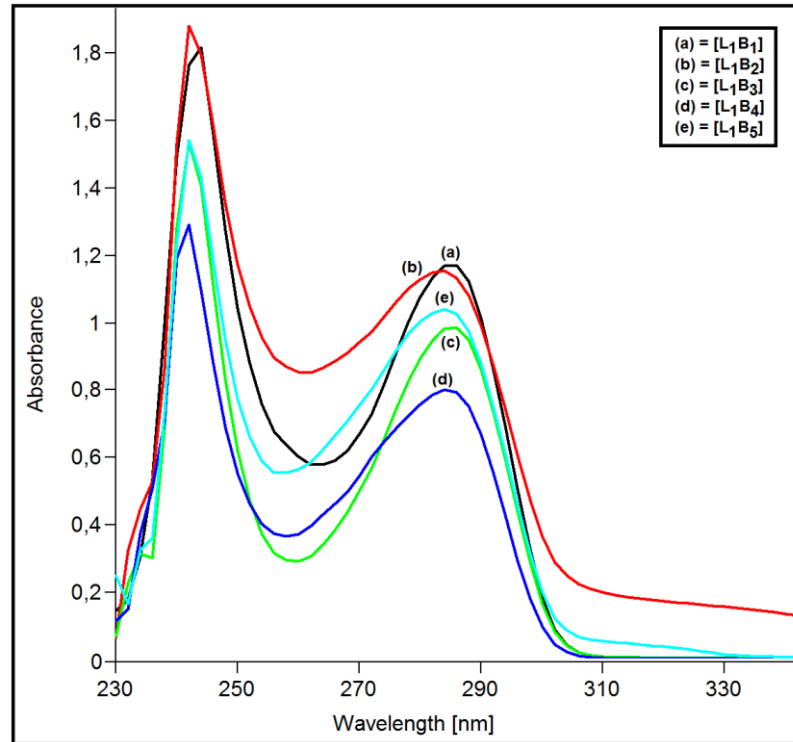


Ek Şekil 2. 12. Amin-bis(fenolat) (**L₂B₅**) ligandının ¹¹B NMR spektrumu

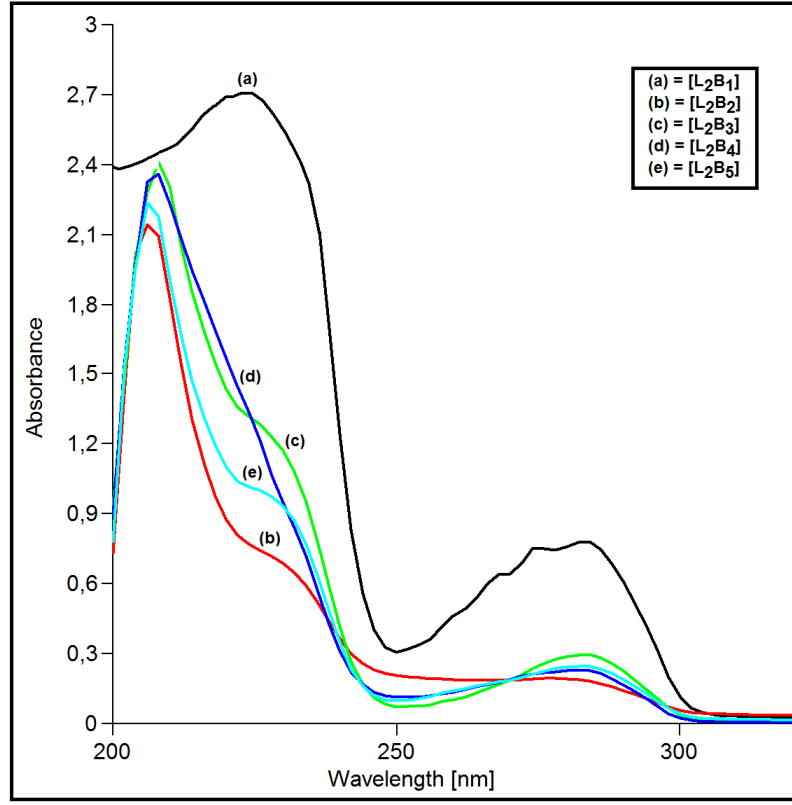
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumları



Ek Şekil 3. 1. Amin-bis(fenolat) (L_1 ve L_2) ligandının $CHCl_3$ çözücüsündeki UV-Vis spektrumu

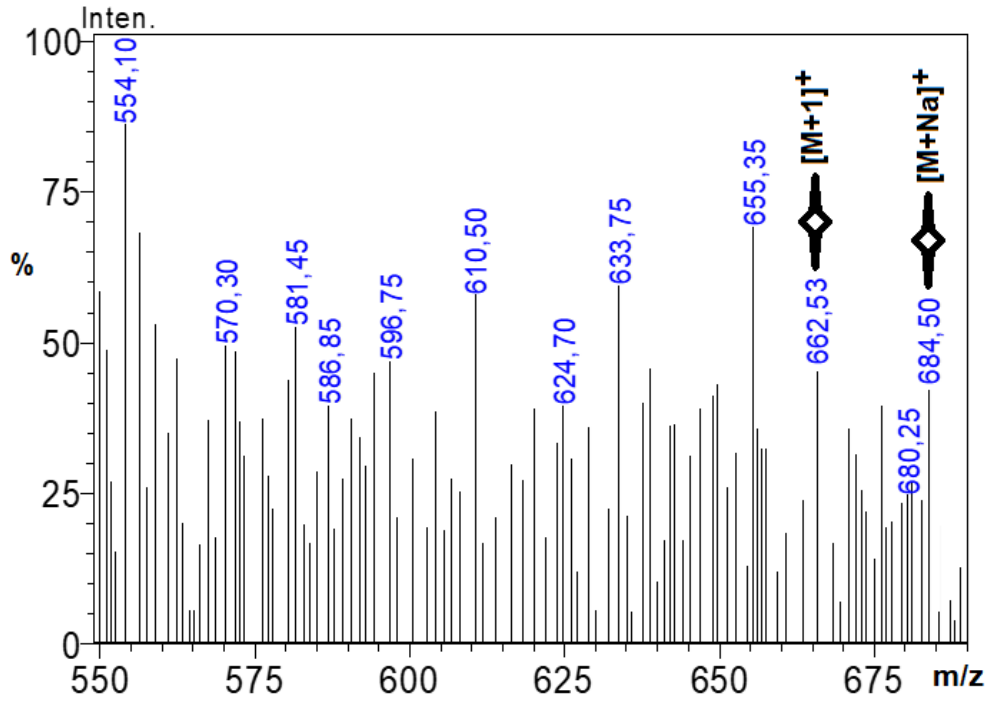


Ek Şekil 3. 2. Amin-bis(fenolat) ($L_1B_{(1-5)}$) ligandının $CHCl_3$ çözücüsündeki UV-Vis spektrumu

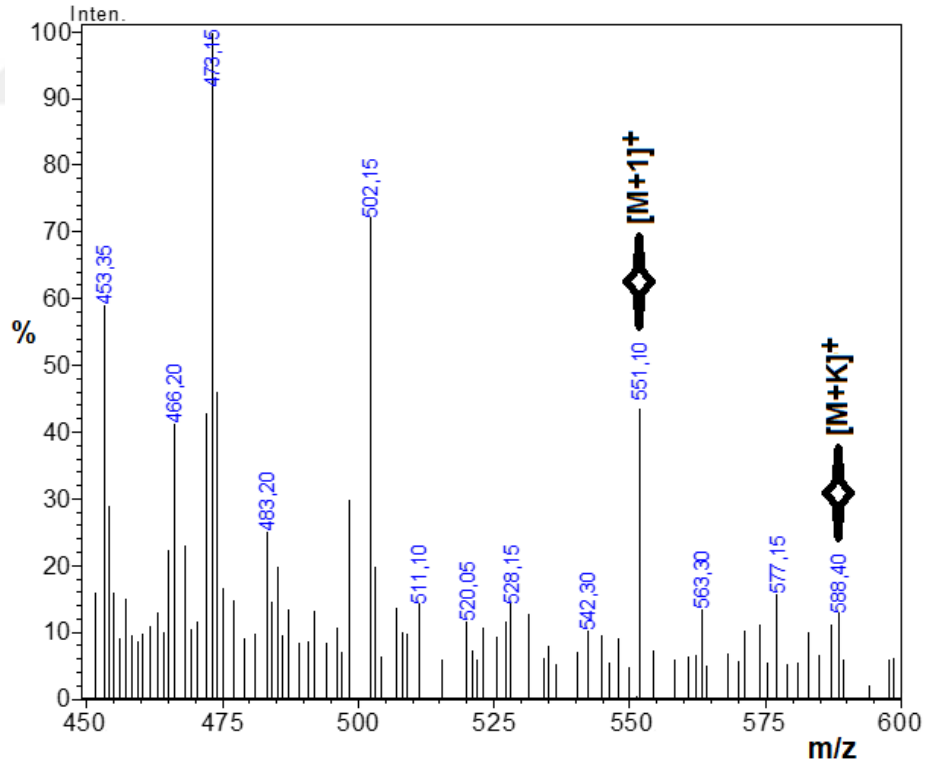


Ek Şekil 3. 3. Amin-bis(fenolat) ($L_2B_{(1-5)}$) ligandının $CHCl_3$ çözücüsündeki UV-Vis spektrumu

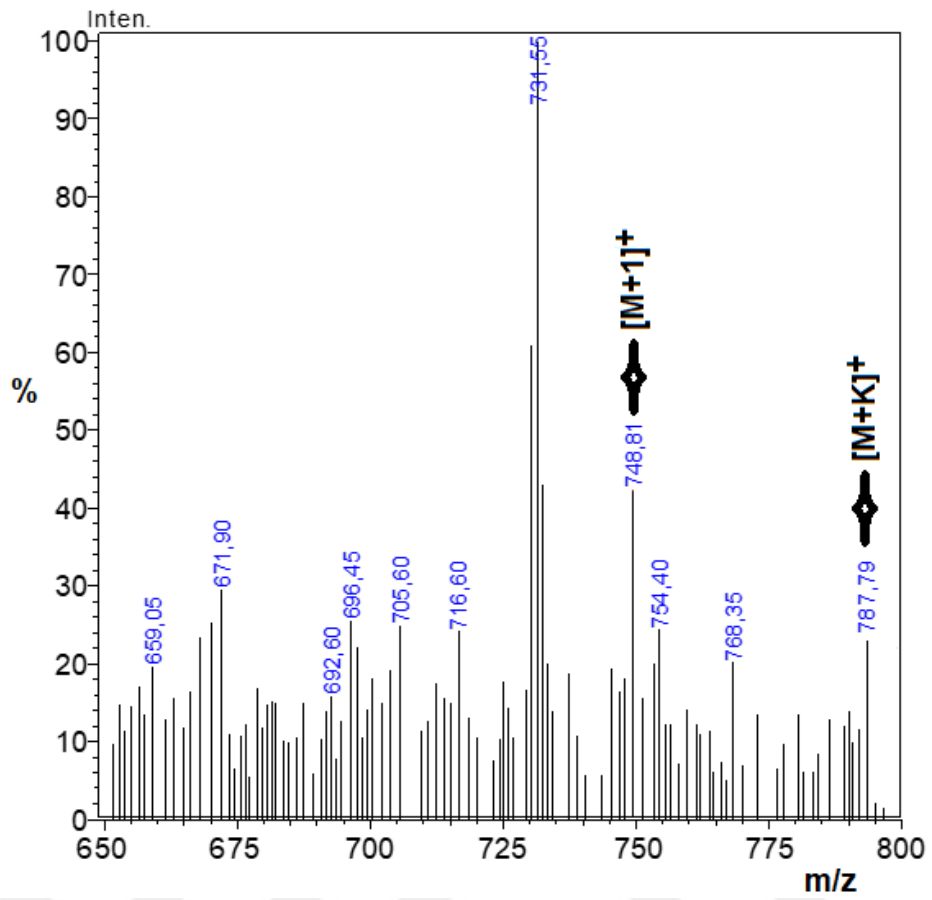
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS/MS Spektrumları



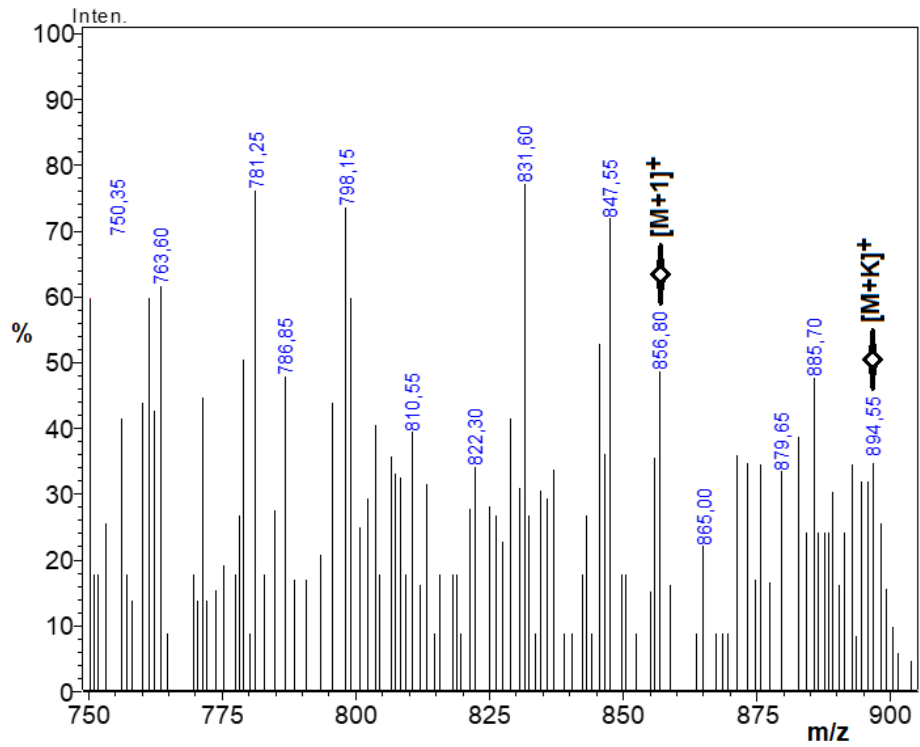
Ek Şekil 4. 1. Amin-bis(fenolat) (L_1) ligandının LC-MS/MS spektrumu



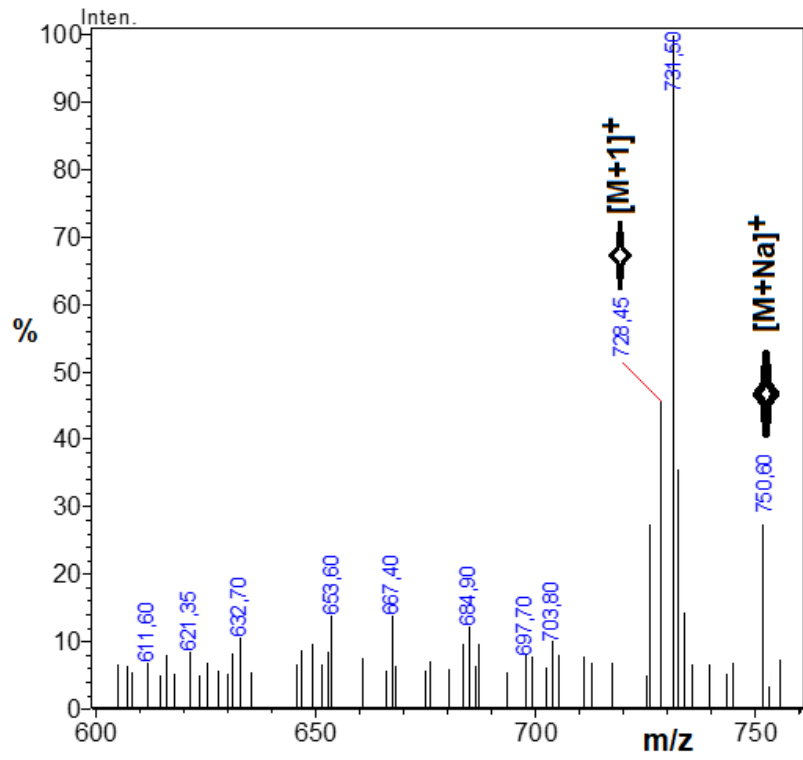
Ek Şekil 4. 2. Amin-bis(fenolat) (L_2) ligandının LC-MS/MS spektrumu



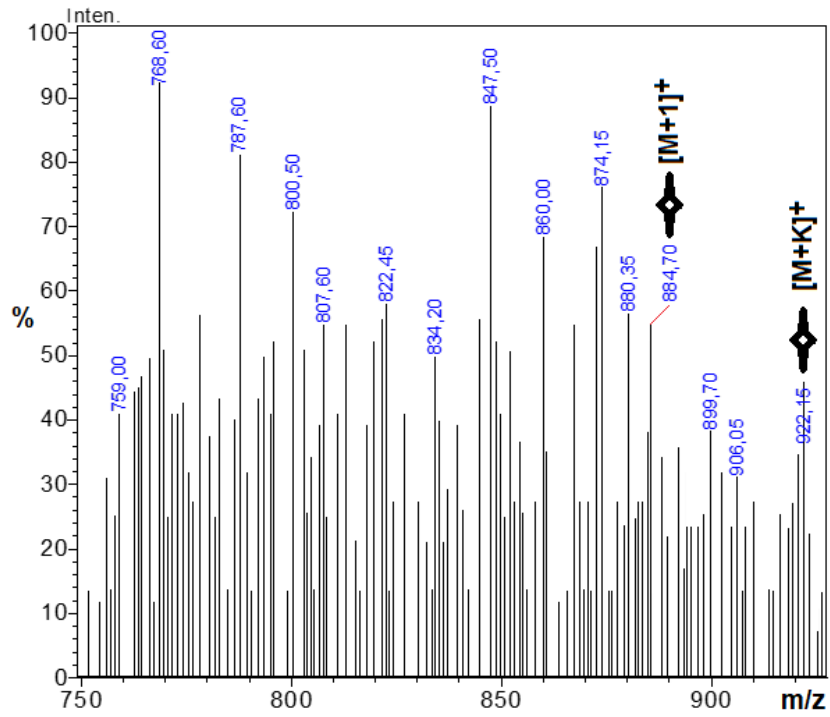
Ek Şekil 4. 3. Amin-bis(fenolat) (L_1B_1) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



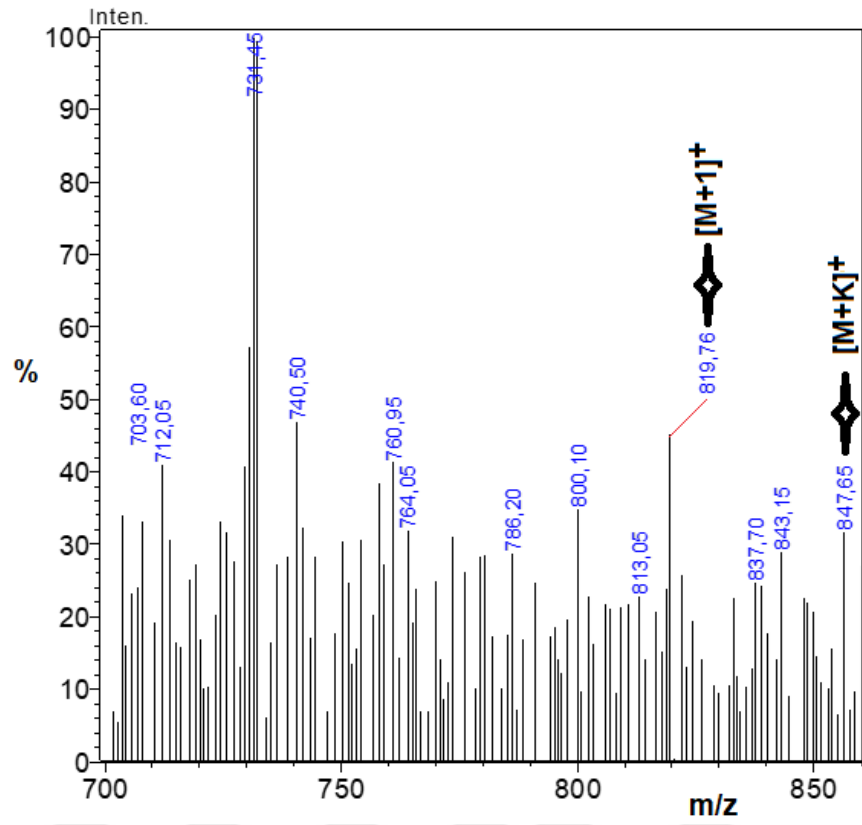
Ek Şekil 4.4. Amin-bis(fenolat) (L_1B_2) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



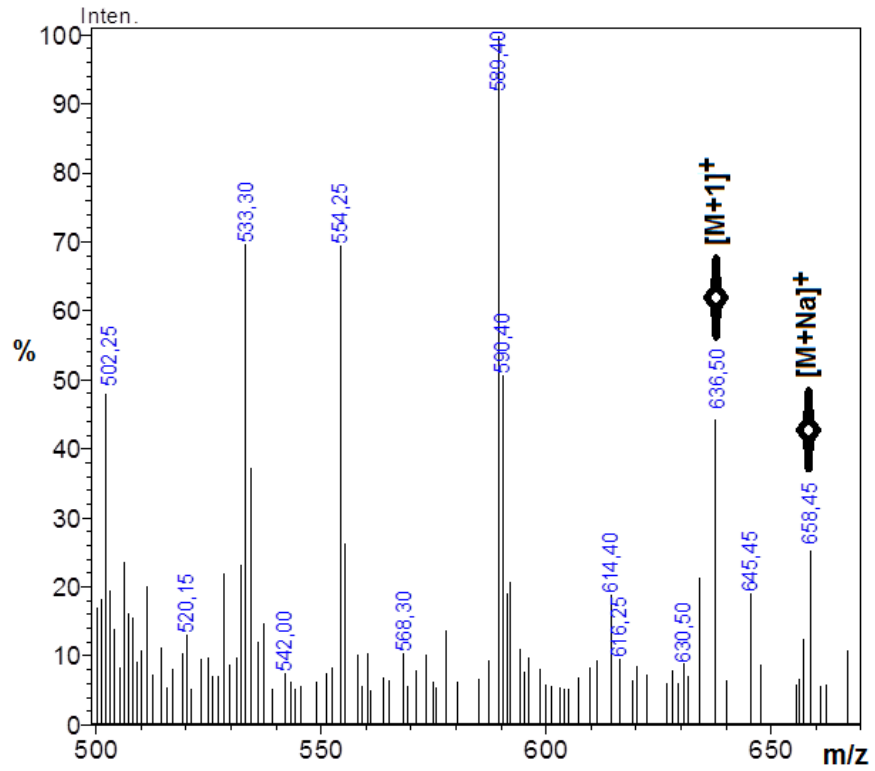
Ek Şekil 4.5. Amin-bis(fenolat) (L_1B_3) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



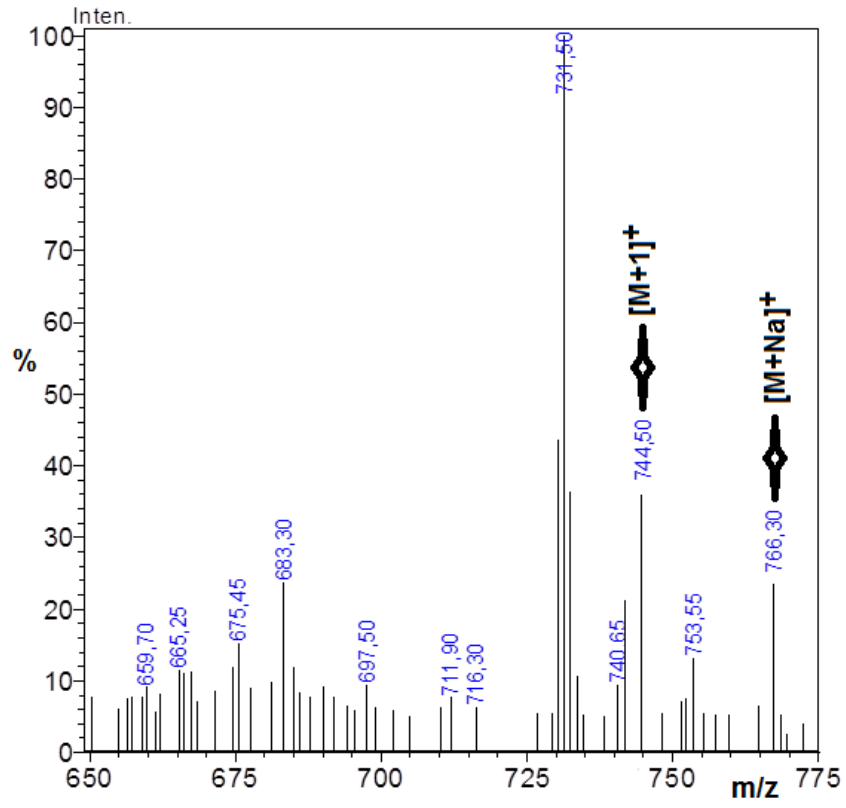
Ek Şekil 4. 6. Amin-bis(fenolat) (L_1B_4) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



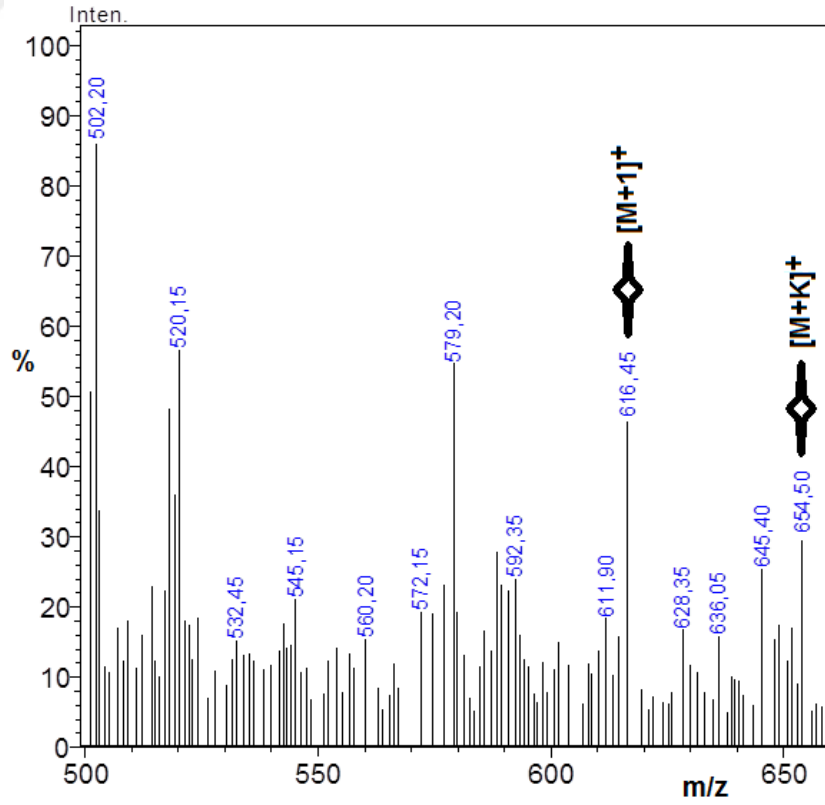
Ek Şekil 4. 7. Amin-bis(fenolat) (L_1B_5) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



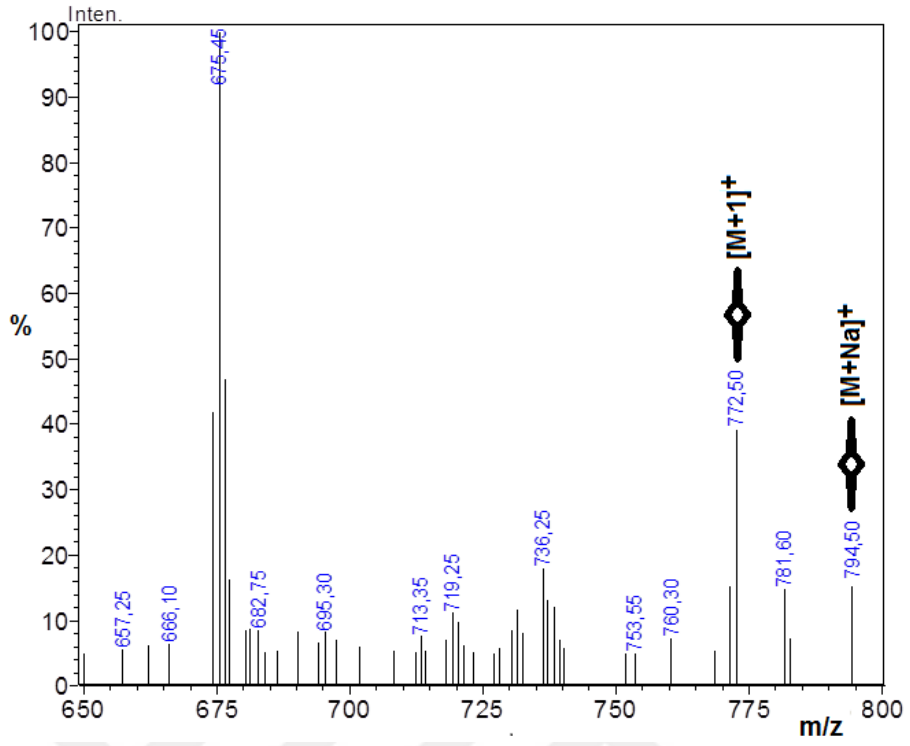
Ek Şekil 4. 8. Amin-bis(fenolat) (L_2B_1) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



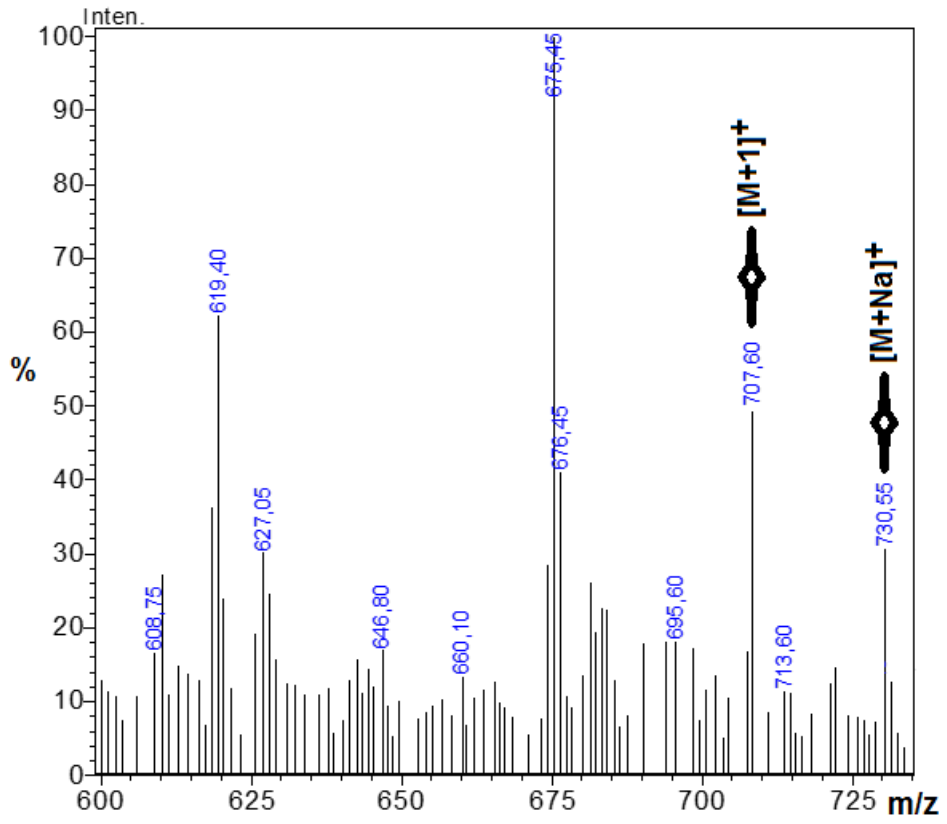
Ek Şekil 4. 9. Amin-bis(fenolat) (L_2B_2) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 4. 10. Amin-bis(fenolat) (L_2B_3) bileşiğinin LC-MS/MS spektrum.

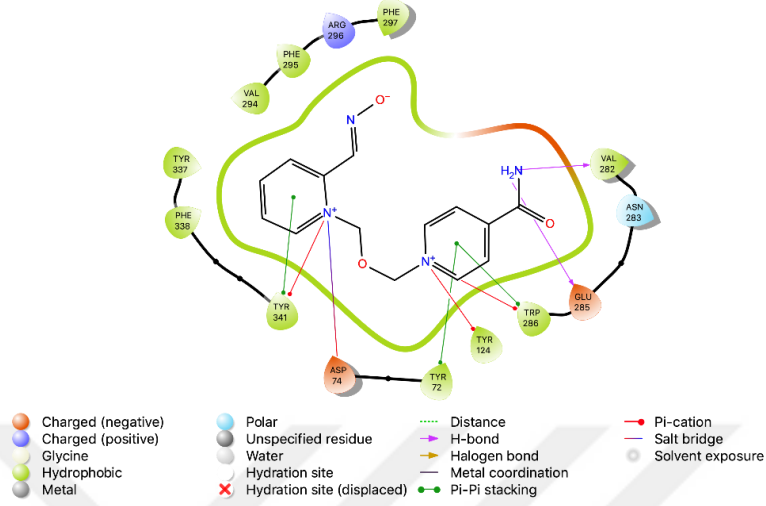


Ek Şekil 4. 11. Amin-bis(fenolat) (**L₂B₄**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrum.

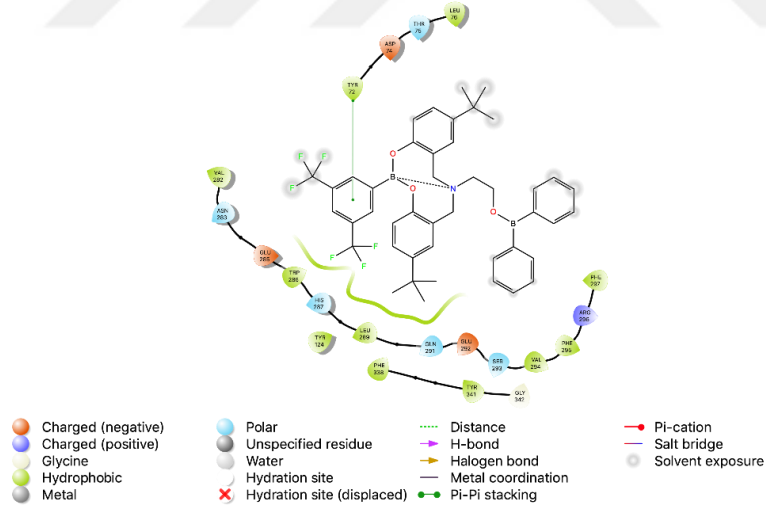


Ek Şekil 4. 12. Amin-bis(fenolat) (**L₂B₅**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu

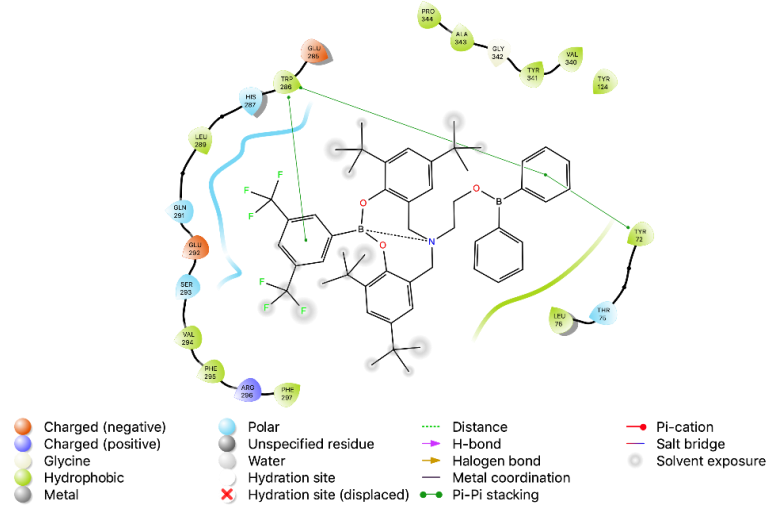
EK 5 Sentezlenen Bileşiklerin Bağlanma Modları



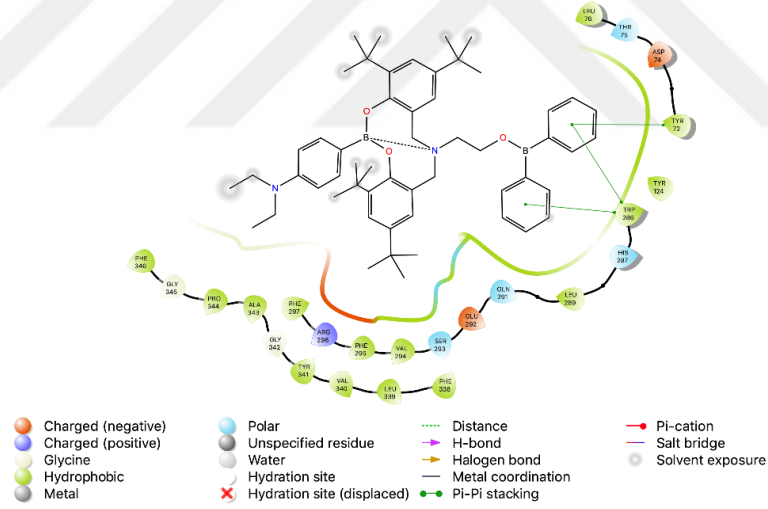
Ek Şekil.5. 1. Doğal ligandın (HI6; 4- (aminokarbonil) 1-[(2-[(E)-(hidroksiimino) metil] piridinyum 1-il} metoksi) metil] piridinyum)) AChE'ye (PDB) karşı 2D bağlanma modu6CQY).



Ek Şekil.5.2. AChE'ye (PDB ID: 6CQY) karşı amin-bis (fenolat) bor kompleksinin $[L_2B_4]$ 2D bağlanma modu.



Ek Şekil 5.3. AChE'ye (PDB ID: 6CQY) karşı amin-bis (fenolat) bor kompleksinin $[L_1B_4]$ 2D bağlanma modu.



Ek Şekil 5.4. AChE'ye karşı amin-bis(fenolat) bor kompleksi $[L_1B_5]$ 'in 2D bağlama modu (PDB Kimliği: 6CQY).