



**BOR İÇEREN SÜLFONİL HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ BELİRLENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Ümit KANTOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ümit KANTOĞLU

29/11/2024

BOR İÇEREN SÜLFONİL HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ BELİRLENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Ümit KANTOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2024

ÖZET

Bu çalışma üç aşamada gerçekleştirilmiş olup ilk aşamada, bor içeren alkil türevli sülfonil hidrazon bileşikler sentezlenmiştir. 3-formil fenil boronik asit kullanılarak sentezlenen bileşikler, kısa sürede ve çevre dostu özelliğe sahip tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşikler sırasıyla; 3-formilfenilboronikasitmetansülfonilhidrazon (Bor-msh), 3-formilfenilboronikasitetansülfonilhidrazon (Bor-esh), 3-formilfenilboronikasit propan-sülfonilhidrazon (Bor-psh) ve 3-formilfenilboronikasitbütan- sülfonilhidrazon (Bor-bsh)'dur. Sentezlenen bileşiklerin yapıları element analizi (CHNS), ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve FT-IR spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir. İkinci aşamada, sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bor türevlerinin Gram-pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) ve Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 22853) karşı antibakteriyel aktiviteleri in vitro olarak test edilmiştir. Bileşikler, bakteri türlerine karşı önemli bir inhibisyon etki sergilemiş olup genellikle geleneksel tedavilere dirençli biyofilm ile ilişkili enfeksiyonlarla mücadelede umut verici antibiyofilm aktivite göstermişlerdir. Ayrıca antikanser aktiviteleri insan meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) üzerinde MTT hücre canlılığı deneyi kullanılarak ve antioksidan aktiviteleri de DPPH radikal temizleme yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Tezin son aşamasında sentezlenen bileşiklerin bakteri enzimleriyle ve meme kanseri hücre hattı üzerinde MDA-MB-231(ATCC HTB-26) üzerinde moleküler etkileşimlerini incelemek amacıyla moleküler yerleştirme çalışmaları (Moleküler doking) gerçekleştirildi. Sonuçlar bor bileşiklerinin bakteriyel enzim sistemleri ve meme kanseri hücre hatları ile güçlü bağlanma etkileşimlerine sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin farmakokinetiğini tahmin etmek için ADME çalışmaları yapıldı ve hesaplamalar bileşiklerin iyi ilaç benzeri davranışlar gösterdiğini desteklemiş oldu. Deneysel sonuçlar ve in silico çalışmaları bor bileşiklerinin aktivitesinin genellikle zincir uzunluğunun artışıyla arttığını gösterdi.

Bilim Kodu : 20103
Anahtar Kelimeler : Sülfonil hidrazonlar, sülfonamidler, antibakteriyel aktivite,
bor içeren bileşikler
Sayfa Adedi : 71
Danışman : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

SYNTHESIS OF BORON-CONTAINING SULFONYL HYDRAZONE COMPOUNDS,
DETERMINING THEIR STRUCTURES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

(M. Sc. Thesis)

Ümit KANTOĞLU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2024

ABSTRACT

This study was carried out in three stages. In the first stage, boron-containing alkyl derivative sulfonylhydrazone compounds were synthesized. The compounds synthesized using 3-formylphenylboronic acid were carried out through a one-pot method, which is quick and environmentally friendly. The synthesized compounds are as follows: 3-formylphenylboronic acid methanesulfonylhydrazone (Bor-msh), 3-formylphenylboronic acid ethane sulfonylhydrazone (Bor-esh), 3-formylphenylboronic acid propan sulfonylhydrazone (Bor-psh), and 3-formylphenyl boronic acid butan sulfonyl hydrazone (Bor-bsh). The structures of the synthesized compounds were analyzed using elemental analysis (CHNS), ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and FT-IR spectroscopic methods. In the second stage, the biological activities of the synthesized compounds were investigated. The antibacterial activities of the boron derivatives were tested in vitro against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) and Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 8739 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 22853). The compounds exhibited significant inhibitory effects against the bacterial species and showed promising antibiofilm activity, particularly in combating infections related to biofilm resistance to traditional treatments. Additionally, anticancer activities were evaluated using the MTT cell viability assay on the human breast cancer cell line MDA-MB-231 (ATCC HTB-26), and antioxidant activities were assessed using the DPPH radical scavenging method. In the final stage of the thesis, molecular docking studies were conducted to investigate the molecular interactions of the synthesized compounds with the bacterial enzymes and the anticancer activity of the compounds on the MDA-MB-231 breast cancer cell line (ATCC HTB-26). The results showed that the boron compounds have strong binding interactions with bacterial enzyme systems and breast cancer cell lines. Furthermore, ADME studies were conducted to predict the pharmacokinetics of the synthesized compounds, and the calculations supported that the compounds exhibit good drug-like behaviors. Experimental results and in silico studies showed that the activity of the boron compounds generally increased with the increase in chain length.

Science Code : 20103

Key Words : Sulfonyl hdrozones, sulfonamides, antibakterial activity,
boron containing compounds.

Page Number : 71

Supervisor : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu alışmamın planlanmasından tez yazımına kadar bütün aşamalarında ilgisini, bilgisini ve desteğini benden esirgemeyen, hoşgörüsünden yararlandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN'e teşekkür ediyorum.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Bor İçeren Bileşiklerin Önemi	3
2.2. Tedavi Amaçlı Olarak Kullanılan Bor İçeren İlaçlar ve Gıda Takviyeleri.....	6
2.3. Sülfonamidler	12
2.3.1. Tedavi amaçlı kullanılan bazı sülfonamid bileşikleri.....	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Materyaller.....	21
3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar	21
3.3 Bileşiklerin Sentez Yöntemi	21
3.3.1. 3-Formil-fenil boronik asit metan sülfonil hidrazon (Bor-msh)	23
3.3.2. 3-Formil-fenil boronik asit etan sülfonil hidrazon (Bor-esh)	23
3.3.3. 3-Formil-fenil boronik asit propan sülfonil hidrazon (Bor-psh)	24
3.3.4. 3-Formil-fenil boronik asit bütan sülfonil hidrazon (Bor-bsh)	25
3.3.5. Antibakteriyel aktivite çalışmaları.....	26
3.3.6. İn-vitro biyofilm oluşturma deneyi.....	27

	Sayfa
3.3.7. Bileşiklerin bakteriyel biyofilmler üzerindeki etkisi	28
3.3.8. Antikanser çalışmaları (Hücre canlılığı deneyi)	28
3.3.9. Antioksidan aktivite	29
3.3.10. Siliko ADME çalışmaları	29
3.3.11. Moleküler yerleştirme çalışmaları	29
3.3.12. Moleküler dinamik simülasyon çalışmaları	30
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI	31
4.1. Sentezlenen Bor İçeren Sülfonil Hidrazonların NMR ve IR Yorumları.....	31
4.1.1. 3-Formil-fenil boronik asit metan sülfonil hidrazon (Bor-msh)	31
4.1.2. 3-Formil-fenil boronik asit etan sülfonil hidrazon (Bor-esh)	37
4.1.3. 3-Formil-fenil boronik asit propan sülfonil hidrazon (Bor-psh)	39
4.1.4. 3-Formil-fenil boronik asit bütan sülfonil hidrazon (Bor-bsh)	42
4.2. Antibakteriyel Aktivite Testi	45
4.3. İn-Vitro Antibiyofilm Aktivite Deneyi	46
4.4. Hücre Canlılık Testi	48
4.5. Antioksidan Aktivite	48
4.6. ADME Özellikleri	49
4.7. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	53
4.8. Moleküler Dinamik Simülasyonu	61
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	71

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. 1937'den 2012'ye kadar FDA tarafından onaylanan sülfonamidler veya sülfonil grubu içeren ilaçların bazıları	15
Çizelge 3.1. Borlu bileşiklerin element analiz sonuçları	26
Çizelge 4.1. Borlu bileşiklerin ¹ H NMR değerleri tablosu	34
Çizelge 4.2. Borlu bileşiklerin ¹³ C NMR değerleri tablosu	35
Çizelge 4.3. Borlu bileşiklerin FT-IR değerleri tablosu	36
Çizelge 4.4. Borlu bileşiklerin test edilen bakteri suşlarına karşı MİK değerleri (µg/mL)	46
Çizelge 4.5. Borlu bileşiklerin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatlarına karşı inhibitör özellikleri.....	48
Çizelge 4.6. Borlu bileşiklerin antioksidant kapasitesi	49
Çizelge 4.7. Seçili bileşikler için tahmini ADME sonuçları	49
Çizelge 4.8. Bileşiklerin 4GFD, 3KP3 ve 4JSC proteini ile etkileşimlerinden elde edilen parametrelerin sayısal değerleri.....	54
Çizelge 4.9. 4FGD proteinlerinin ligandlarla birleşmesine amino asitlerin etkisi.....	58
Çizelge 4.10. 3KP3 proteinlerinin ligandlarla birleşmesine amino asitlerin etkisi.....	59
Çizelge 4.11. 4JSC proteinlerinin ligandlarla birleşmesine amino asitlerin etkisi	60

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sentezlenen borlu bileşiklerin yapıları	2
Şekil 2.1. Bortezomib molekülünün yapısı.....	6
Şekil 2.2. Ixazomib molekülünün yapısı	7
Şekil 2.3. Vaborbaktam molekülünün yapısı.....	7
Şekil 2.4. Tavaborole molekülünün yapısı.....	7
Şekil 2.5. Crisaborol molekülünün yapısı.....	8
Şekil 2.6. Kalsiyum fruktoborat bileşiğinin yapısı	8
Şekil 2.7. Borik asit bileşiğinin yapısı	9
Şekil 2.8. Bor ve heteronükleer türevleri içeren Schiff bazları.....	9
Şekil 2.9. Bor içeren Schiff bazları.....	10
Şekil 2.10. İmin türevi ligandlar	11
Şekil 2.11. P-amino benzoik asit ile sülfanilamid bileşiklerinin benzerliği.	12
Şekil 2.12. Sülfisoksazol molekülünün yapısı	13
Şekil 2.13. Sülfametizol molekülünün yapısı	14
Şekil 2.14. Sülfasalazin molekülünün yapısı	14
Şekil 2.15. Sülfonil hidrazon bileşikleri ve metal komplekslerinin yapıları.....	17
Şekil 2.16. Sülfonil hidrazon içeren heterosiklik bileşikler	18
Şekil 2.17. Sülfonamid bileşikleri ve Ki değerleri.....	18
Şekil 2.18. PT638 ve bazı türevlerinin Vero hücrelerine karşı sitotoksitesisi.....	19
Şekil 2.19. PT638'den türetilen 23 analog ve MIC değerleri	20
Şekil 3.1. Tek kap tepkime şeması.....	22
Şekil 3.2. Bor-msh bileşiğinin sentez yöntemi	23
Şekil 3.3. Bor-esh bileşiğinin sentez yöntemi.....	24

Şekil	Sayfa
Şekil 3.4. Bor-psh bileşiğinin sentez yöntemi	25
Şekil 3.5. Bor-bsh bileşiğinin sentez yöntemi	25
Şekil 4.1. Bor-msh bileşiğinin 3D yapısı	31
Şekil 4.2. bor-msh bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.3. Bor-msh bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.4. Bor-msh bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 4.5. Bor-esh bileşiğinin 3D yapısı	37
Şekil 4.6. Bor-esh bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 4.7. Bor-esh bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 4.8. Bor-esh bileşiğinin IR spektrumu	39
Şekil 4.9. Bor-psh bileşiğinin 3D yapısı	39
Şekil 4.10. bor-psh bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.11. Bor-psh bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.12. Bor-psh bileşiğinin IR spektrumu.....	42
Şekil 4.13. Bor-bsh bileşiğinin 3D yapısı	42
Şekil 4.14. Bor-bsh bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	43
Şekil 4.15. Bor-bsh bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.16. Bor-bsh bileşiğinin IR spektrumu.....	45
Şekil 4.17. Bor bileşiklerinin biyofilm inhibisyon oranları (%)	47
Şekil 4.18. Moleküllerin fizikokimyasal özellikleriyle ilgili radar çizimleri.....	52
Şekil 4.19. Tahmin edilen bileşiklerin BOILED-Egg grafiği	53
Şekil 4.20. A) Bor-psh'nin 4FGD proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri B) 4FGD proteinin 3D etkileşimi	55
Şekil 4.21. A) Bor-bsh'nin 3KP3 proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri B) 3KP3 proteinin 3D etkileşimi	56

Şekil	Sayfa
Şekil 4.22. A) Bor-bsh'nin 4JSC proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri B) 4JSC proteinin 3D etkileşimi	57
Şekil 4.23. Bileşiklerin kök ortalama kare sapma (RMSD) değerleri	61



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

°C

Derece Celcius

g

Gram

mg

Miligram

M

Molar derişim

mM

Milimolar derişim

mL

Mililitre

MHz

Megahertz

nm

Nanometre

s

Saniye

µL

Mikrolitre

µM

Mikromolar derişim

v

Gerilme titreşimi

Kısaltmalar

ATCC

The American Type Culture Collection

CLSI

Laboratuvar Standartları Enstitüsü

CV

Kristal Viyole

DMEM

Dulbecco Modifiye Eagle Ortamı

FT-IR

Fourier Transform Infrared Spektroskopisi

MDA-MB-231

İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı

MHB

Mueller Hinton besiyeri

MIC

Minimum İnhibitör Konsantrasyon

NMR

Nükleer Magnetik RezonansSpektroskopisi

OD

Optik Yoğunluk

SDS

Sodyum Dodesil Sülfat

Açıklamalar

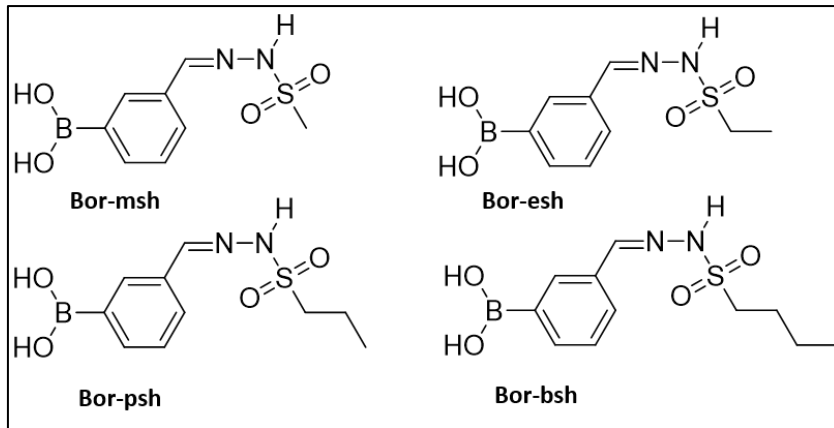
1. GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara neden olan gram negatif ve gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar, çözümünü zor bir sorun haline gelmiştir [1]. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı nedeniyle patojen mikroorganizmaların giderek dirençli hale geldiği gözlenmektedir. Antibiyotik direnci, dünya çapında tahmini 2,8 milyon vakayla büyüyen bir sorundur. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlar nedeniyle yaklaşık 35.000 ölümlü vaka tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonların tedavisinde etkili olan antimikrobiyallerin sayısı, mikroorganizmaların bu ilaçlara direnç kazanmasından dolayı giderek azalmaktadır. Bu konu özellikle hastanelerde büyük bir sorun haline gelmiştir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında ilaca dirençli gram-negatif bakteriler giderek yaygınlaşmaktadır. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Acinetobacter baumannii* ABD'deki gram-negatif hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğunluğunu oluşturmaktadır [2]. Çoğunlukla çoklu ilaç direncinin temel sorumlusu olarak antibiyotiklerin gereksiz ve akılcı olmayan kullanımı gösterilmektedir ve dolayısıyla halk sağlığını tehdit etmektedir. Bu nedenle dünya çapında bu konuyla ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır [3]. Direnç, mikroorganizmaların ve antimikrobiyallerin türüne bağlı olarak, ilacın hücre içi konsantrasyonunu azaltmak için hedef bölgenin değiştirilmesi veya antibiyotiklerin inaktivasyonu yoluyla ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalara ek olarak biyofilm oluşumunun, çeşitli mikroorganizmalarda antibiyotik direncine katkıda bulunarak kronik enfeksiyonlara yol açması muhtemeldir. Biyofilm, insan dokusu içindeki tıbbi implantlarda oluştuğu ve çok sayıda ciddi kronik enfeksiyona karıştığı için tıbbi sektörde kritik bir sorundur. Biyofilmler, kendi ürettikleri hücre dışı bir matrisle çevrelenen mikroorganizma topluluklarıdır. Biyofilm oluşturan bakterilerin bu matrise gömülü durumu onları antibiyotiklere, UV ışığına, kimyasal biyositlere, konak bağışıklık tepkisine ve diğer dış streslere karşı oldukça dayanıklı hale getiren özellikler kazandırır. Biyofilm, bariyer görevi görerek mikroorganizmaları aşırı sıcaklık, pH, basınç, zayıf besinler, antibiyotikler vb. gibi zorlu çevre koşullarından koruyabilir. Bu nedenle biyofilmle ilgili enfeksiyonların tedavisi zordur ve kolayca tedavi edilemez [4,5].

Yeni ilaçların geliştirilmesinin sınırlı olması ve mikroorganizmaların mevcut antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları geliştirmesi ile birlikte özellikle biyofilm oluşturan mikroorganizmalara yönelik yeni antimikrobiyal ajanlara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmıştır.

Olgun biyofilmler çevresel stres faktörlerine, antibiyotiklere ve bağışıklık tepkisine karşı toleransı temsil ettiğinden, biyofilm büyümesiyle ilişkili enfeksiyonların ortadan kaldırılması genellikle zordur. Biyofilmler, en kötü çevresel koşullara direnebilen ve hatta antibiyotik tedavisinden bile sağ çıkabilen kompakt bakteri yapılarıdır. Ayrıca antibiyotik tedavisi sırasında subklinik konsantrasyon (düşük konsantrasyon) biyofilme yayılabilir ve bu da bakteri hücrelerini öldürmek için yeterli değildir. Antibiyotik direncinin artan sıklığı ve biyofilmin birçok bakteri oluşturma yeteneği nedeniyle, çeşitli yeni ve anti-bakteriyel ve anti-biyofilm ajanlarının araştırılması önem kazanmıştır [6,7].

Çalışmamızın amacı, literatürde ilaç olarak önemi vurgulanmış olan sülfonamid ve hidrazin grupları içeren farklı aromatik aldehit kondenzasyon tepkimesi yoluyla bor içeren yeni farmakolojik özelliğe sahip türler elde etmek ve bu türlerin antibakteriyel, antibiyofilm, antikanser aktivitelerini inceliyerek yeni nesil ilaç adayı olup olamayacağını belirlemektir. Daha önceki çalışmalarda sülfonamid/sülfa ilacı, sülfonil hidrazon ve bunların metal kompleksleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin spektroskopik özellikleri, anti-kanser, anti-karbonhidraz ve anti-mikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir [8-1]. Bu çalışmada farklı alkil grupları ile bor içeren çevre dostu yeni dört adet alkil sülfonil hidrazon bileşikleri (3-formilfenilboronik asit metansülfonilhidrazon (bor-msh), 3-formilfenilboronik asit etansülfonilhidrazon (bor-esh), 3-formilfenilboronik asit propansülfonilhidrazon (bor-psh) ve 3-formilfenilboronik asit bütansülfonilhidrazon (bor-bsh)) sentezlendi ve antibakteriyel, antibiyofilm, antikanser aktiviteleri araştırıldı (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Sentezlenen borlu bileşiklerin yapıları

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Bor İçeren Bileşiklerin Önemi

Bor, farmasötik bileşiklerde, gübrelerde, böcek öldürücülerde, korozyon önleyicilerde, boyarmadde üretiminde, deterjan yapımında, fizyon tepkimelerinin kontrolünü sağlamak için nötron yakalayıcı olarak nükleer reaktörlerde ve borcam üretimi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır [12].

Bor, bitkiler ve algler için hayati öneme sahiptir ve eksikliği bitkilerde olumsuz etkilere neden olarak genellikle bitkinin ölümüne yol açar. Borun, polisakarit gruplarıyla kompleksler oluşturduğu ve bitki hücre duvarı zarındaki diollerle etkileşime girerek yapısal bütünlüğü sağladığı bilinmektedir [13]. Hücre duvarı oluşumu, borun ana rolü gibi görülmüş, borun azot fiksasyonu ve bitki metabolizması gibi diğer birkaç bitki biyomekanizmasında da gerekli olduğu bilinmektedir. Meyve, sebze ve kabuklu kuru yemişlerde bol miktarda bulunan borlu bileşikler, organik borat esterler ve inorganik oksijen içeren boratlar olarak bulunur.

Dünya Sağlık Örgütü, borun insanların sağlığı için "muhtemelen gerekli element" olduğunu belirtmiştir [14]. Bor genellikle cilt, beyin, sindirim sistemi, iskelet ve bağışıklık organları ve sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli organlar ve vücut sistemlerini olumlu olarak etkiler. Borun, memelilerin kemik sağlığı açısından önemli olduğu ve kemiklerde diğer dokulara göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirlenmiştir. Bor eksikliği, idrarda kalsiyum ve magnezyum atılımını artırır ve postmenopozal kadınlarda 17- β -estradiol ve testosteron seviyelerini düşürür. Borun, özellikle kalsiyum ve magnezyum metabolizmasını aktive etme yeteneği nedeniyle kemik gelişiminde önemli bir işlevi olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, artrit, osteoartrit ve osteoporoz gibi hastalıkların önlenmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır [15]. Bor, beyin fonksiyonu ve bilişsel performans üzerinde de etkilidir. Yapılan bir araştırmada düşük oranda ve yüksek oranda bor takviyesi alan deneklerde beyindeki elektriksel aktiviteleri ölçülerek (EEG) elde edilen veriler bor eksikliğinin beyin aktivitelerini olumsuz etkilediğini ortaya çıkarmıştır [16].

Gorustovich ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, bor eksikliği içeren diyetlerin dental kemik modelleme ve yeniden modelleme üzerindeki etkisi

incelenmiştir. Çalışmada, bor eksikliği içeren diyetlerin, bor takviyesi yapılan kontrol diyetlerine kıyasla farelerde kemik oluşumunu engellediği tespit edilmiştir [18]. Yine benzer bir çalışmaya göre, sıçanlarda bor eksikliğinin omurga gelişiminde kemik hacminin azalmasına yol açtığı bulunmuştur. Diyabet nedeniyle osteoporoz gelişen farelerle yapılan bir diğer çalışmada ise, bor takviyelerinin kemik gücünü ve genel sağlığı sadece diyabetik farelerde değil, aynı zamanda kontrol grubunda da iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, diğer hayvan çalışmalarıyla tutarlılık gösterdiği için bor takviyesinin kemik gücü için faydalı olabileceği öne sürülmektedir [19].

Yapılan deneysel çalışmalarda bor eksikliğine maruz kalan deneklerde hızlı bir şekilde D vitamini, kalsiyum, potasyum, magnezyum ve kolekalsiferol (D₃ vitamini) eksikliği tespit edilmiştir. Borun vücutta kalsiyum, magnezyum ve D vitamini ile etkileşime girerek kemik gelişimine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Günlük olarak gıdalardan insan vücuduna 0,3-4,2 mg aralığında bor alınmaktadır. Bor eksikliğinin, D vitamini aktivitesini düşürerek gelişme geriliği ve kemik oluşum anormallikleri gibi sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir [20].

Bor içerikli doğal bileşikler günümüzde besin takviyesi olarak da kullanılmaktadır. Bor eksikliğine karşı takviye olarak borlu karışım mineralleri piyasada satılmaktadır. Bor, son zamanlarda beslenme ve biyokimya alanlarındaki etkili rolüyle dikkat çekmektedir. İlaç endüstrisi araştırmacıları çeşitli hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi amacıyla moleküllere bor atomları ekleyerek yeni moleküller tasarlamaktadırlar. Bor içeren bileşiklerin optik, biyolojik, anti-kanser, antiviral vb. gibi geniş uygulama alanları vardır. Bor uzun bir süredir tıp dünyasının ihmal ettiği bir elementtir. Borik asidin, karınca ilacı olarak kullanılan karışımın içinde bulunması ve bazı tıbbi ilaçların toksisiteye neden olduğunun rapor edilmesi, borun toksik etkisinin olduğuna kanaat getirilmesine neden olmuş ve uzun yıllar borlu bileşiklerin araştırmacılar tarafından ihmal edilmesine yol açmıştır. Ancak bor içeren tıbbi ilaçların toksisitesini araştıran tüm çalışmalar sadece borik asit ve fenilboronik asit ile ilgilidir. 20. yüzyılın sonlarında, elemental borun ve bazı borlu bileşiklerin insanlar ve hayvanlar için düşük toksisiteye sahip olduğu kesin olarak rapor edilmiştir. Fareler üzerinde yapılan deneylerde borik asidin toksik etkisinin olmadığı ya da sofratuzundan daha az miktarda LD (ölümcül miktar) değerine sahip olduğu ispatlanmıştır [21].

Bu konuda yapılan araştırmalar, toksisitenin doğrudan bordan kaynaklanmadığını göstermiştir. Bu amaçla halen birçok araştırma ve klinik öncesi testler yapılmaktadır [22].

Pek çok ilaca karşı dirençli patojenlerin yaydığı tehlike yeni ve daha etkili alternatif ilaçların sentezlenmesini gerektirmektedir. İlalardaki etken maddeler, yapılacak bazı ufak yapısal değişikliklerle özel ve seçici antibiyotikler haline getirilmeye çalışılmaktadır. Bu yapısal değişiklikler arasında borlu bileşikler umut verici alternatiflerden biri olarak öne çıkmaktadır.

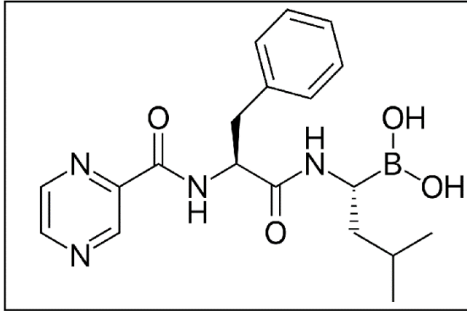
Yaklaşık bir yüzyıldır borun tıpta kullanımı sadece antiseptiklerle sınırlıyken son yıllarda bor içeren bileşiklerin kullanımı antibiyotiklere ve antikanser ilaçlara kadar genişlemiştir. Borun bazı belli kimyasal özellikleri, bor içeren bileşiklerin tıpta kullanımına neden olmuştur. Boş p-orbitali sayesinde nükleofillerle koordine kovalent bağ yapabilmeleri nedeniyle çok kuvvetli Lewis asit olmaları ve kolaylıkla sp^2 hibritleşmesinden sp^3 düzgün drtyzl hibrit yapıya dönüşebilmeleri borlu bileşiklere ayrıcalıklı özellik vermektedir.

Bor atomunun belirgin elektronik ve yapısal özellikleri, kararlı ve koordineli bağlar oluşturma yeteneğiyle birleşince, geliştirilmiş g, seçicilik ve olumlu farmakokinetik özelliklere sahip yeni farmasötik ajanlar tasarlamak için çeşitli olasılıklar sunar. Borun Lewis asiditesi, elektron eksikliği ve elektron alıcısı olarak hareket etme yeteneği gibi benzersiz özellikleri, proteinler, enzimler ve reseptörler dahil olmak üzere biyolojik hedeflerle spesifik etkileşimlerin oluşmasını sağlar. Bor atomlarının ilaç moleküllerine dahil edilmesi, farmakolojik potansiyellerine katkıda bulunan çok sayıda avantaj sunar.

Son yıllarda, bor bazlı bileşiklerin tıbbi kimyası kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve kanser, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve nörolojik bozukluklar gibi hastalıklar ve durumlarla mücadele etmek için ilaçlar tasarlanmıştır. Özellikle borun, tıbbi kimyada önemli potansiyeli olan bir ilaç hedefi sınıfı olan metaloenzim karbonik anhidrazların inhibitörlerinin geliştirilmesi için de değerli bir element olduğu kanıtlanmıştır. Borun boş p orbitalindeki elektron eksikliğinden kaynaklı özellikleri ve ayrıca Lewis asit-baz etki mekanizmasıyla karbonik anhidrazları inhibe edebilen boronik asitler ve benzoksaboroler gibi yeni çinko bağlayıcı karbonik anhidraz inhibitörlerinin keşfine yol açmıştır [23].

2.2. Tedavi Amaçlı Olarak Kullanılan Bor İçeren İlaçlar ve Gıda Takviyeleri

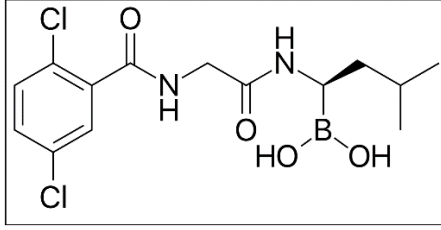
Bortezomib (Velcade), 2005 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk borik asit içeren ilaçtır. Bu ilaç, bir tür beyaz kan hücresi kanseri olan çoklu miyelom kanserinin tedavisi için haftalık enjeksiyonlar şeklinde kullanılan bir proteazom inhibitörüdür [24,25].



Şekil 2.1. Bortezomib molekülünün yapısı

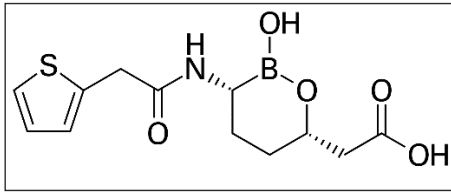
Boronik asitlerin genel faydalı özellikleri nedeniyle, Velcade'in onaylanmasından bu yana, tıbbi kimyada boronik asitlere olan ilgi artmış diğer bor içerikli ilaçların sentezlenmesinin önü açılmıştır.

Ixazomib (ticari adı Ninlaro), bortezomib gibi bir borik asit türevi olan bu ilaç çoklu miyelomun tedavisine yönelik kullanılır. Bortezomib gibi bir proteazom inhibitörü olarak görev yapar. İlk oral proteasom inhibitörüdürü olan Ixazomib 2015 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Ixazomib, Bortezomib'den daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip bor içeren proteasom inhibitörlerinin taranması sonucu keşfedilmiştir. Etki mekanizmasının Bortezomib ile neredeyse aynı olduğu bulunmuştur. Ancak, Ixazomib'in daha etkili olduğu, istenmeyen yan etkiler yaratmaya daha az eğilimli olduğu (daha yüksek spesifiklik) ve hatta Bortezomib'e direnç geliştirmiş bazı hastaları tedavi edebildiği bulunmuştur. Onaylanmış olmasına rağmen, Ixazomib, multipl miyeloma tedavisinde kombinasyon terapilerinin bir parçası olarak klinik denemelerden geçmektedir [25].



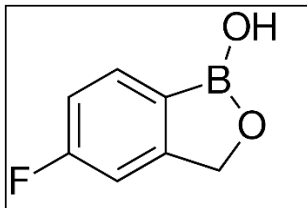
Şekil 2.2. Ixazomib molekülünün yapısı

Vaborbaktam, idrar, karın ve akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılan bir β -laktamaz inhibitörüdür.



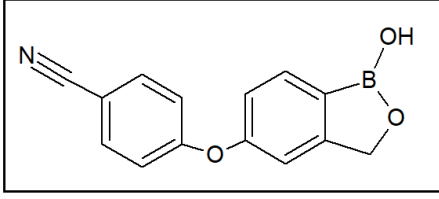
Şekil 2.3. Vaborbaktam molekülünün yapısı

Tavaborole Kerydin markası altında, tırnak mantarı (onikomikoz) tedavisine yönelik topikal bir antifungal ilaçtır. Tavaborole, 2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bu hastalığın tedavisi için küresel onay aldı. İlaç, protein sentezi için gerekli olan temel bir mantar enzimi olan lösil-tRNA sentetazı inhibe eder. Çeşitli mantar türlerine karşı test edildiğinde, geniş spektrumlu antifungal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [25].



Şekil 2.4. Tavaborole molekülünün yapısı.

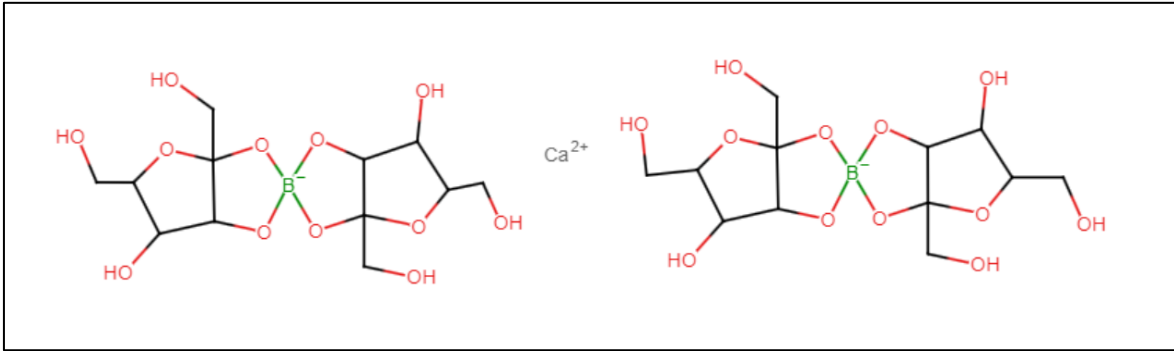
Crisaborol, 2017 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan birden fazla marka altında satılmaktadır, yetişkinlerde ve çocuklarda orta şiddette atopik dermatitin (egzama) tedavisinde steroidal olmayan topikal bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Crisaborole bir fosfodiesteraz 4 (PDE-4) inhibitörüdür [25].



Şekil 2.5. Crisaborol molekülünün yapısı

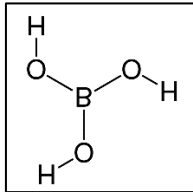
Vabomere, 2017 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için onaylanmış bir kombinasyon ilaçtır. Vabormaktam, bir β -laktamaz inhibitörü ve Meropenem, bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eden bir bileşendir. Vabormaktam, β -laktamazlar tarafından hidrolizini önlemek için karbapenem olan Meropenem ile birlikte uygulanmaktadır [25,26].

FruiteX-B adı altında satılan kalsiyum fruktoborat, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunur ve fruktoz ile boronik asitlerin (intraselüler) veya esterlerin (ekstraselüler) kompleksidir. Kalsiyum fruktoborat (şekil 2.6.), bor bazlı besin takviyelerinden biridir ve kimyasal yapısı, yenilebilir bitkilerde bulunan bis-manitol, bis-sorbitol, bis-fruktoz ve bis-sakroz borat kompleksleri gibi doğal boron formlarından birine benzer. Kemik ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirme iddiasıyla bir takviye olarak satılmaktadır. Bu iddialar tamamen doğrulanmamış olsada, osteoartritli orta yaşlı bireyler üzerinde yapılan bir çalışma, kalsiyum fruktoboratın kısa vadede hastaların yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açtığı belirlenmiştir. In vitro çalışmaları, kalsiyum fruktoboratın süperoksit iyonu temizleyici ve anti-inflamatuar ajan olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda da gözle görülür bir yan etkisi olmadığı anlaşılmıştır [27, 28].



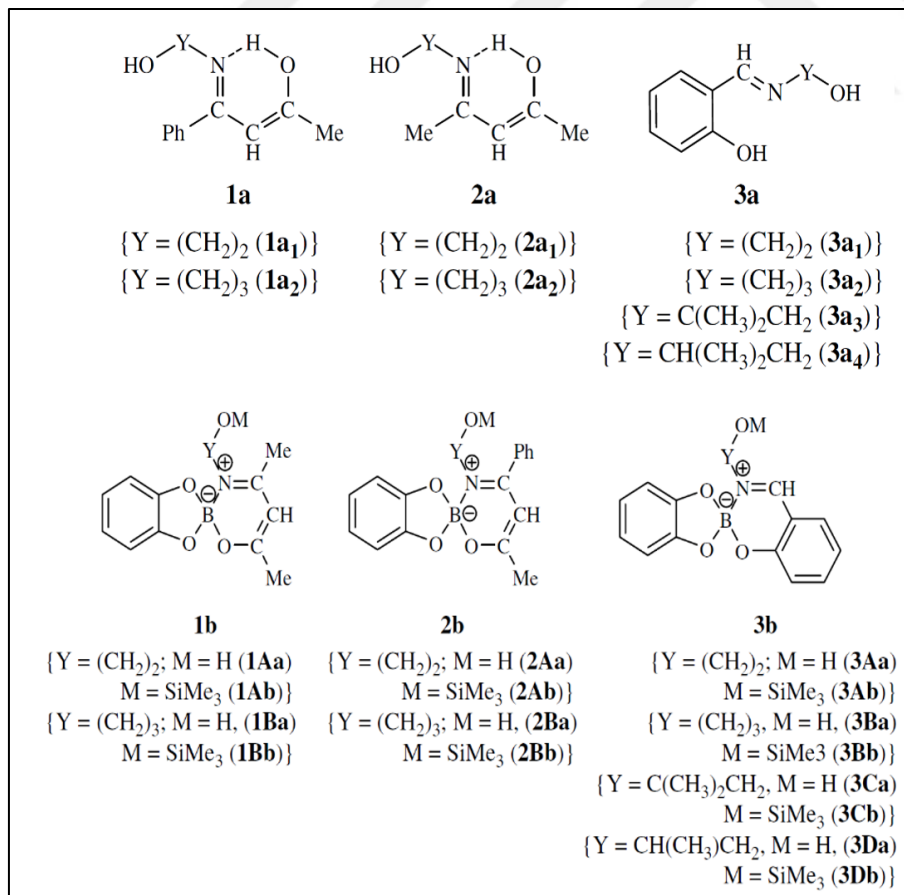
Şekil 2.6. Kalsiyum fruktoborat bileşiğinin yapısı

Bakteriyel vajinozis tedavisi için krem olarak klinik denemelerden geçmesine rağmen, borik asit (Şeki 2.7.) çözeltileri ve tozları, yıllardır göz hastalıkları veya vajinal kullanım için reçetesiz olarak temin edilebilmektedir. Ancak etkinliği sorgulanmaktadır [28].



Şekil 2.7. Borik asit bileşiğinin yapısı

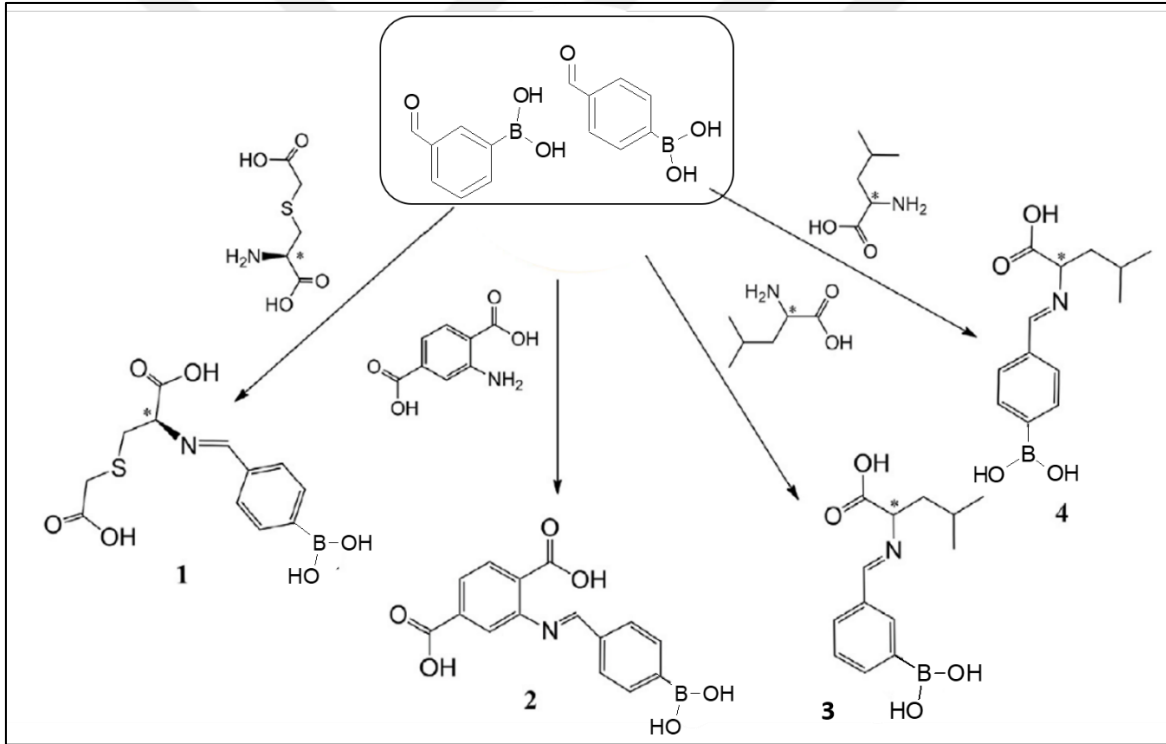
Borlu bileşikler ve biyolojik aktiviteleri ile ilgi yapılan araştırmalar incelendiğinde; Priyanka Sharma ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada (2010) ilk kez bor ve heteronükleer türevleri içeren Schiff bazları sentezlendi ve karakterize edildi. Aşağıda görülen bileşikler *Aspergillus niger* ve *A. flavus* 'a mantarlarına karşı aktiviteleri incelenerek rapor edilmiştir [29].



Şekil 2.8. Bor ve heteronükleer türevleri içeren Schiff bazları

Yapılan çalışmada bor içeren türevlerinin başlangıç ligantlara göre inhibitör özelliklerinin daha büyük olduğu gözlemlendi. Kullanılan mantarlar üzerinde aktivite sıralaması şu şekildedir; heterodinükleer > mononükleer > ligandlar.

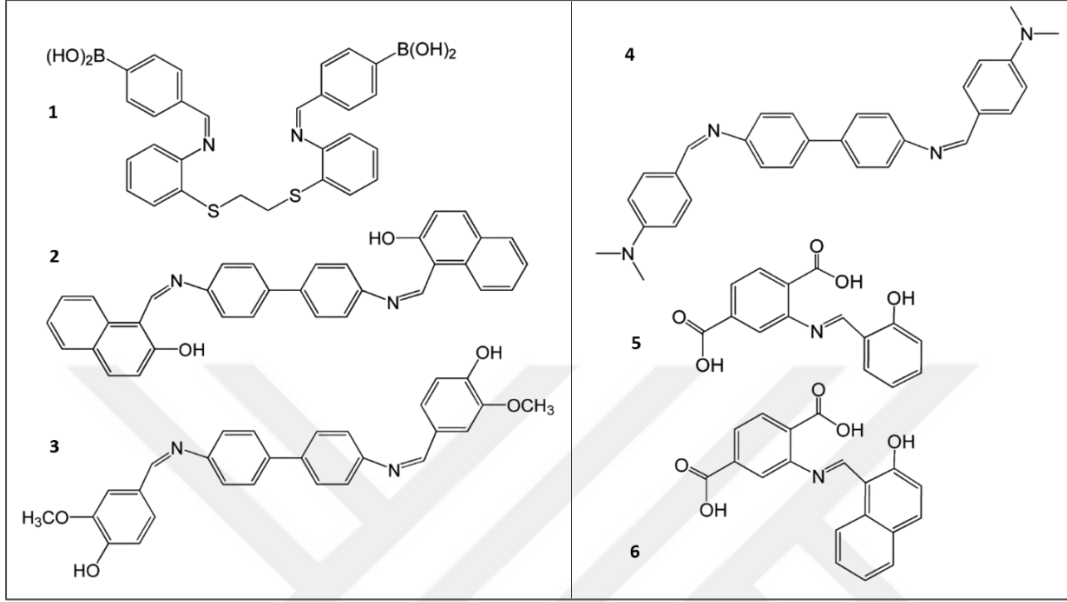
Salih Paşa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada çeşitli amino asitlerden ve amino asit analogundan boronik Schiff baz bileşikleri sentezlenmiş ve elde edilen bor bileşikleri, Ishikawa endometrial kanser hücreleri üzerinde farklı konsantrasyonlarda incelenmiştir. Bor içeren tüm bileşiklerin farklı yüzdelerde kontrol edilebilir şekilde kanser hücrelerini öldürdüğü tespit edilmiştir [30]. Borlu bileşikler (1, 2, 3, 4) ile elde edilen antikanser aktivitelerinin, moleküllerin dozları ve süreye bağlı olarak hücre hatları üzerinde arttığı gözlemlenmiştir. Çalışılan bileşikler aşağıda verilmektedir (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Bor içeren Schiff bazları

Aynı yazarların yapmış olduğu diğer bir çalışmada; 6 tane imin türevi ligandlar sentezlenmiş ve in vitro olarak antiproliferatif etkileri ve sitotoksik potansiyelleri incelenmiştir. Bileşik 1– 6 biyolojik deneylere tabi tutulmuştur. Bunlardan bileşik 1, kükürt atomları ve boronik asit grupları (-B(OH)₂) içermesi bakımından diğer bileşiklerden farklıdır. Bileşik 2, 3 ve 4 ise sırasıyla hidroksil (-OH), N,N-dimetil (-N(CH₃)₂), metoksi (-OCH₃) gibi çeşitli fonksiyonel gruplarla uzun konjugasyona sahiptir. Bileşikler 5 ve 6, amino asit benzeri bir

öncü molekül (2-amino tereftalik asit) içermektedir. Tüm bileşiklerin antiradikal ve enzim aktiviteleri değerlendirildi. Elde edilen bileşikler (1–6), uygulanan süreçlere bağlı olarak çeşitli anlamlı sonuçlar sergiledi.

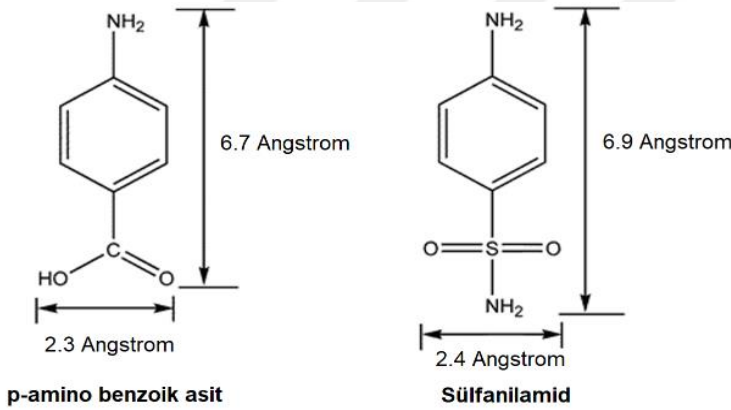


Şekil 2.10. İmin türevi ligandlar

Sentezlenen bileşiklerin Ishikawa endometrial kanser hücreleri üzerindeki sitotoksitesi MTT deneyi ile incelendi. İmin yapılarının etkileşimi sonrası kanser hücrelerinin hücre canlılığını değerlendirmek için çeşitli konsantrasyonlar kullanıldı. Bileşik 1, kanser hücrelerinde minimum konsantrasyon (100 μ M) uygulanması nedeniyle diğer tüm moleküller arasında en iyi sonuçları gösterdiği için bileşik 1'in antiproliferatif terapötik ajan olarak kullanılma olasılığı daha yüksektir. Önemli antiproliferatif etkinin, 1'in yapısında bulunan imin, boronik ve tiyo gruplarından kaynaklanabileceği ve kanser hücrelerine karşı serbest elektron çiftleri ile elektron eksik doğasıyla ilgili sinerjik bir etkiden doğabileceği düşünülmektedir [31].

2.3. Sülfonamidler

Sülfonamidler insan ve hayvan bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisi için geniş spektrumlu farmakolojik olarak kullanılan önemli bir sentetik antimikrobiyal ilaç sınıfıdır [32]. Yapısal olarak sülfonamidler belirgin 6 veya 5 üyeli heterosiklik halkalar ile karakterize -SO₂NH₂ ve/veya -SO₂NH- grubu içeren organo-kükürt bileşikleridir. Sülfonamid ilaçları sistemik olarak kullanılan ve tıpta antibiyotik devriminin önünü açmıştır, çoğu gram-pozitif ve gram-negatif organizmaya karşı geniş bir spektruma sahip sentetik bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Sülfonamidler bakterilerde bulunan ve yaşamsal önemi olan folik asit sentezi için gerekli p-amino benzoik asitin (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe eder. Bakterilerin folat sentezini durdurur ve böylelikle pürin ve DNA sentezi için ihtiyaç duyduğu p-aminobenzoik asidin dihidropteroata dönüşümünü engeller ve böylelikle antibakteriyel etki gösterirler. P-amino benzoik asit (PABA) ile sülfonamid arasındaki benzerlik Şekil 2.11.'de görülmektedir [33,34].



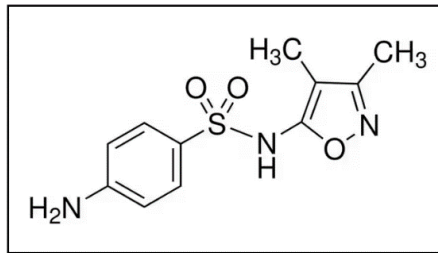
Şekil 2.11. P-amino benzoik asit ile sülfanilamid bileşiklerinin benzerliği.

Sülfonamidler, bağırsak bakterileri *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Enterobacter* türleri gibi gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere karşı etkili, geniş etki spektrumuna sahip antimikrobiyal ilaçlardır [33]. Sülfonamidler *E. coli*'ye karşı iyi, *Proteus mirabilis* ve *Enterobacter* türlerine karşı orta, *Klebsiella*'ya karşı zayıf aktivite gösterirken, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Serratia* türlerine karşı hiçbir inhibitör aktivite göstermezler. Sülfonamidler ayrıca mantarlara (*Pneumocystis carinii*) ve protozalara (*Toxoplasma gondii*) karşı da etkilidir. Sülfonamidler etki açısından farklılık gösterir ancak antimikrobiyal aktivite spektrumu açısından farklılık göstermez [34,35].

Yüzyıllardan beri insanlar patojenlere maruz kalmıştır. Mevcut modern tıpta mikrobiyal enfeksiyonlar, tıbbi uygulamada yalnızca birkaç antimikrobiyal maddenin kullanıldığı, giderek büyüyen önemli bir sorundur. Halihazırda çeşitli antimikrobiyal ajanlar mevcut olmasına rağmen, yeni ve spesifik antimikrobiyal ajanların geliştirilmesine yönelik kritik bir ihtiyaç vardır. Sülfonamidlerin etkili bir şekilde sentezlenen ilk seçici toksik antimikrobiyal ilaçlar olduğu bilinmektedir. Emilebilir veya emilemeyen formda oral sülfonamidler ve topikal sülfonamidler olarak sınıflandırılabilen antimikrobiyal aktiviteye sahip geniş ilaç grubunu temsil eder. Etki süresi ve yarılanma ömrüne bağlı olarak, emilebilir oral sülfonamidler ayrıca kısa etkili (3-8 saat), orta etkili antiviral ve antifungal aktiviteye bölünebilir. Sülfonamidler, geniş bir etki spektrumuna sahip, gram-pozitiflere karşı etkili ve antimikrobiyal ilaçlardır. Bağırsak bakterileri *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Enterobacter* türleri gibi belirli gram-negatif bakteriler ve ayrıca antifungal (*Pneumocystis carinii*) ve anti-protozoan aktiviteye sahiptir. Antimikrobiyal aktiviteye sahip sülfonamidler, farklı şekillerde sınıflandırılabilen geniş bir ilaç grubunu temsil eder.

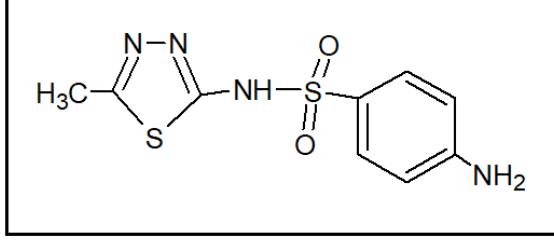
2.3.1. Tedavi amaçlı kullanılan bazı sülfonamid bileşikleri

Üç sülfonamid, sülfizoksazol, sülfametizol ve sülfasalazin, oral kullanım için tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Sülfizoksazol (Sülfofurazol olarak da bilinir) pek çok gram negatif ve gram pozitif organizmalara karşı antibiyotik aktivitelere sahiptir. Şekil 2.12.'de Sülfizoksazol molekülünün yapısı verilmektedir.



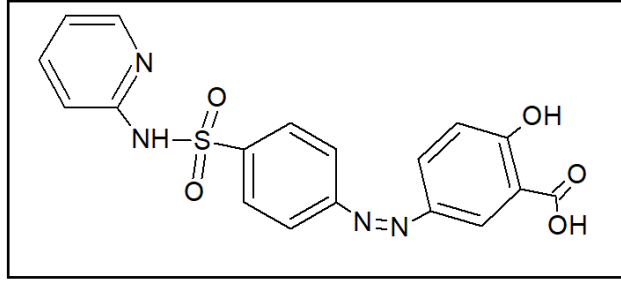
Şekil 2.12. Sülfizoksazol molekülünün yapısı

Sülfametizol onaylanmış bir sülfonamid antibiyotiktir ve idrar yolu enfeksiyonunun tedavisi için kullanılır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Sülfametizol molekülünün yapısı.

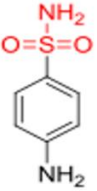
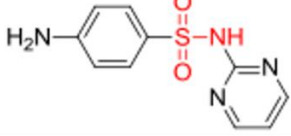
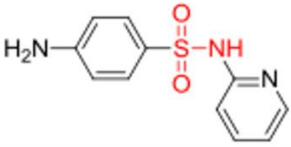
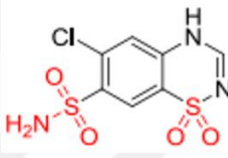
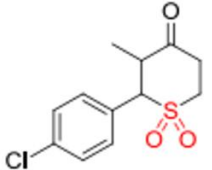
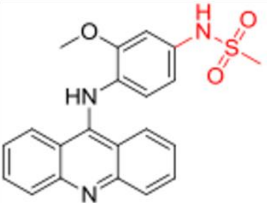
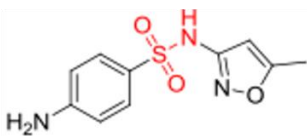
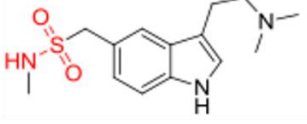
Sülfasalazin romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır (Şekil 2.14).



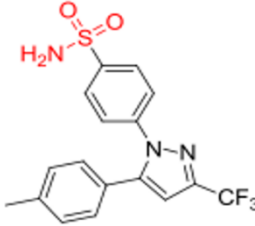
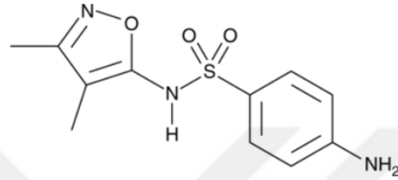
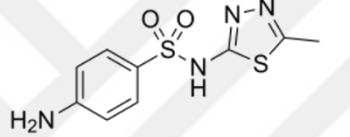
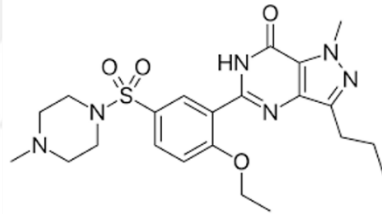
Şekil 2.14. Sülfasalazin molekülünün yapısı

FDA onaylı bazı sülfonamid ve sülfonil fonksiyonel gruplar Çizelge 2.1'de listelenmiştir.

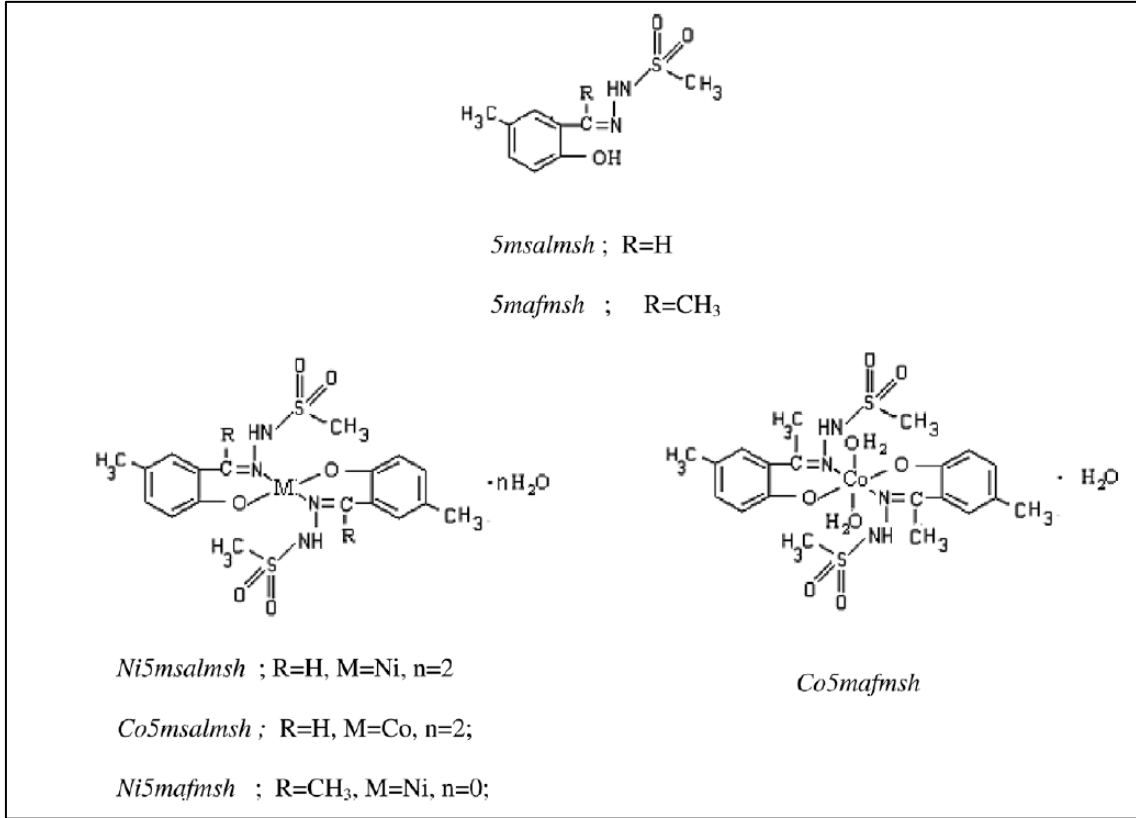
Çizelge 2.1. 1937'den 2012'ye kadar FDA tarafından onaylanan sülfonamidler veya sülfonil grubu içeren ilaçların bazıları

İlaç adı	Geometrik yapısı	Kullanım alanı
1-Streptozol		Dermatoloji
2-Sulfadiazine		Antibiyotik
3-Sulfapyridine		Anti-enfektif
4-Diuril		Kardiyovasküler
5-Trancopal		Kas-İskelet
6-Amsacrine		Onkoloji
7-Sulfamethoxazole		Anti-enfektif
8-Imitrex		Sinir sistemi

Çizelge 2.1. (devam) 1937'den 2012'ye kadar FDA tarafından onaylanan sülfonamidler veya sülfonil grubu içeren ilaçların bazıları

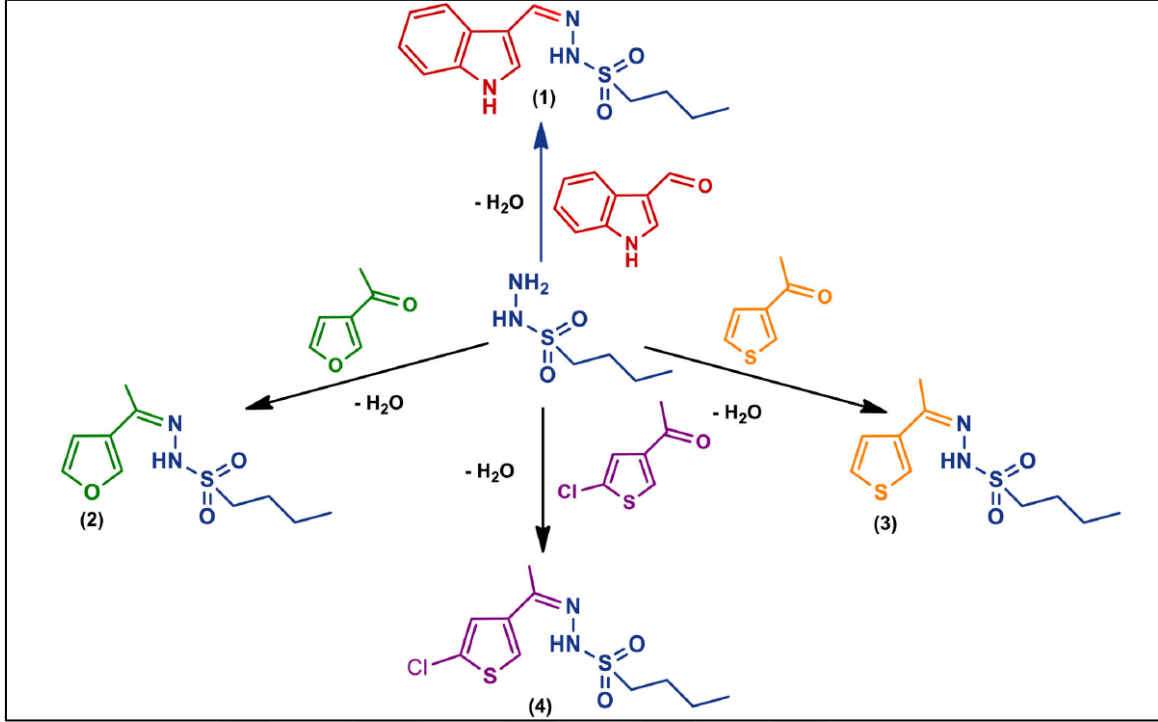
İlaç adı	Geometrik yapısı	Kullanım alanı
9-Celebrex		ONC/MSK
10-Sulfisoxazole		Antibiyotik
11-Sulfamethizole		Antibiyotik
12-Sildenafil (Viagra)		Genito-Üriner ve Seks Hormonu

Sülfonamid bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri ile ilgi yapılan araştırmalar incelendiğinde; Ümmühan Ö. Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2009) yeni sülfonamid türevleri ve metal kompleksleri sentezlenmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri, Gram pozitif bakterilere: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus megaterium*; Gram negatif bakterilere: *Salmonella enteritidis* ve *Escherichia coli* karşı mikro damlatma sıvı yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Antibakteriyal sonuçlar, sülfonamid türevleri ve bunların komplekslerinin test edilen bakterilere karşı 194 ile 610 µg/mL arasındaki MIC değerlerinde geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğunu açıkça gösterdi. Biyolojik aktivite taraması, ligantların test edilen bakterilere karşı komplekslerden daha fazla aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [36]. Sentezlenen bileşiklerin yapıları Şekil 2.15'de verilmiştir.



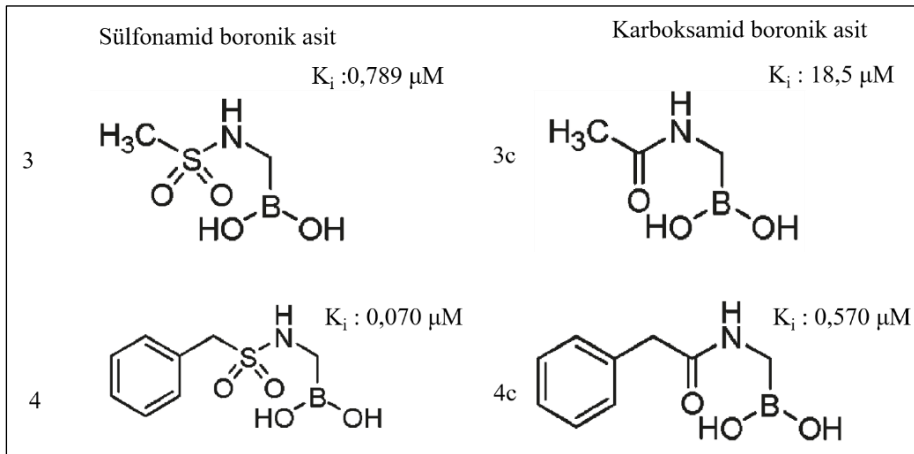
Şekil 2.15. Sülfonil hidrazon bileşikleri ve metal komplekslerinin yapıları

Hasan Ufuk Çelebioğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2021) heteroatom içeren sülfonil hidrazon türevleri sentezlenmiştir ve antikanser ve antimikrobiyal özellikleri ile Alzheimer hastalığı ve diyabette rol oynayabilecek enzimler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan heterosiklik bileşikler, antibiyotiklere alternatif olabilecek potansiyel adaylar olarak gösterilmiştir. Çalışmada test edilen bileşikler, insan meme ve prostat kanseri hücrelerinde güçlü sitotoksik etki göstermiştir. Moleküler yerleştirme hesaplamalarından elde edilen parametreler, sülfonil hidrazon türevlerinin enzimler ile etkileşimlerinin sonucunu teorik olarak sunmuştur. Elde edilen değerler ışığında, teorik hesaplamaların deneysel verilerle tutarlı olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma, heteroatom içeren sülfonil hidrazon türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerine dair bir bakış açısı sunmakta ve bu bileşiklerin farklı hastalıklar ve durumların tedavisi için umut verici yeni ajanlar olabileceğini göstermektedir. Sentezlenen bileşiklerin geometrik yapıları Şekil 2.16 da verilmektedir. Bileşik 2 sırasıyla *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri için $831,4 \pm 143,3$ mg/mL ve $703,2 \pm 187,3$ mg/mL MIC değerlerine sahip olarak en iyi sonucu vermiştir [37].



Şekil 2.16. Sülfonil hidrazon içeren heterosiklik bileşikler

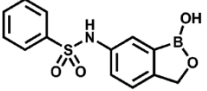
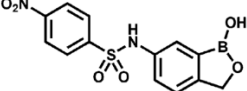
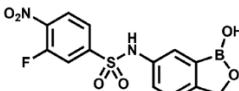
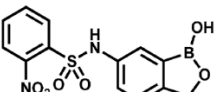
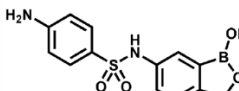
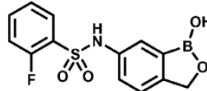
Oliv Eidam ve arkadaşları (2010) bir dizi sülfonamid içeren boronik asit türevleri AmpC β -laktamaz inhibitör etkisi üzerine araştırma yapmıştır. Bu kapsamlı araştırmada klasik AmpC β -laktamazlarda bulunan karboksamidlerin yerine sülfonamid gruplarının bulunduğu yeni bileşikler sentezlendi ve K_i değerleri incelendi. Yapılan çalışmada, sülfonamidlerin daha önce keşfedilen karboksamidler ile oldukça farklı bir yapı-aktivite ilişkisine sahip olduğu tespit edildi [38]. Sentezlenen bazı bileşiklerin yapıları aşağıda verilmektedir (Şekil 2.17.).



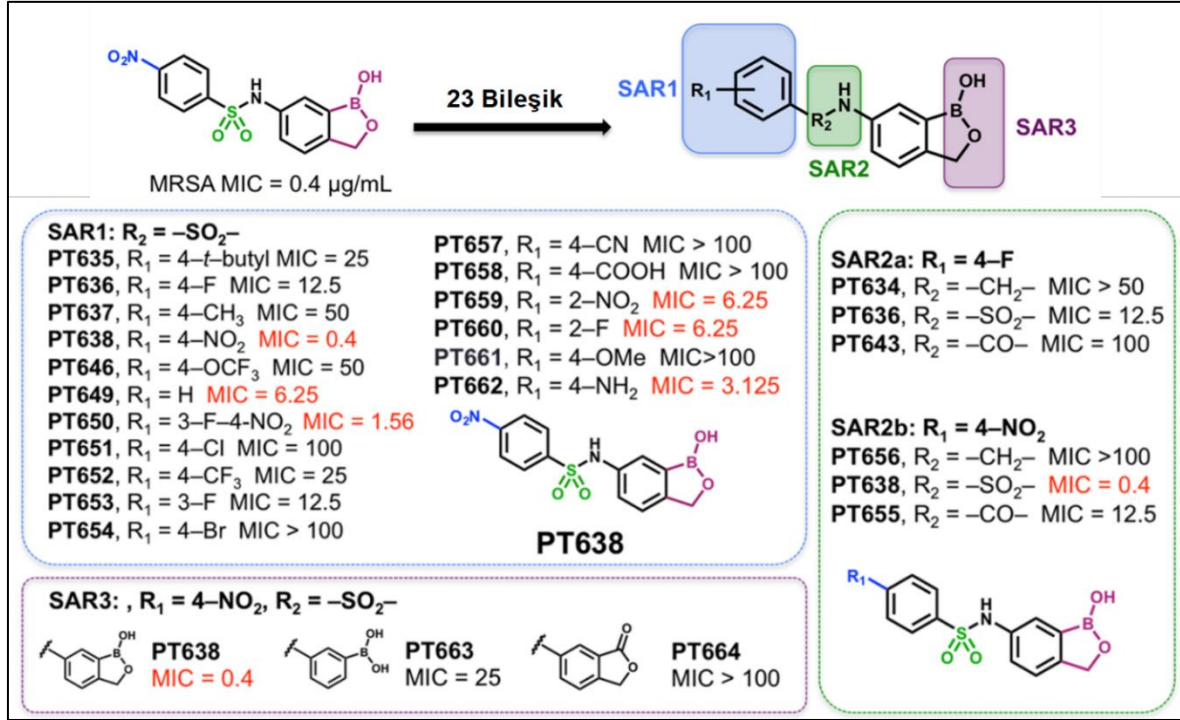
Şekil 2.17. Sülfonamid bileşikleri ve K_i değerleri

Bileşik 3, AmpC β -laktamaz enzimini $0,789 \mu\text{M}$ Ki değeri ile inhibe etmekte olup, bu, karboksamid analogu 3c'ye ($K_i = 18,5 \mu\text{M}$) göre 23 kat ve Penisilin G yan zincirini taşıyan bileşik 4, bileşik 3'e göre ($0,070 \mu\text{M}$ Ki) 10 kat ve karboksamid analogu içeren 4c'ye göre ($K_i = 570 \text{ nM}$) 8 kat daha etken olduğu belirlenmiştir [38].

Yuanyuan Si ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2019), PT638 bileşiğinin MRSA (Methicilline Resistant *Staphylococcus Aureus*) üzerindeki antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir, PT638'in Vero hücrelerine karşı sitotoksitesi MTT deneyi kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 2.18, 2.19).

Bileşik	Bileşik Yapısı	IC ₅₀ (μM)	MIC MRSA ($\mu\text{g/mL}$)	Vero hücrelerinin Sitotoksitesi (IC ₅₀ $\mu\text{g/mL}$)
PT649		94 ± 2	6.25	Belirlenemedi
PT638		>100	0.4	≥ 100
PT650		>100	1.56	Belirlenemedi
PT659		>100	6.25	Belirlenemedi
PT662		3.0 ± 1.2	3.125	≥ 100
PT660		28 ± 1	6.25	Belirlenemedi

Şekil 2.18. PT638 ve bazı türevlerinin Vero hücrelerine karşı sitotoksitesi



Şekil 2.19. PT638'den türetilen 23 analog ve MIC değerleri

Daha sonra PT638 den türetilen 23 tane analoglarının üzerinde SAR çalışmaları yapıldı. Fenil halkasındaki substituentte (SAR1), sülfonamid bağlayıcısında (SAR2) ve oksaborol halkasında (SAR3) değişiklikler yapılarak oluşturulan analogların antibakteriyel aktiviteleri ve *S. aureus* LeuRS'yi inhibe etme yetenekleri belirlenmiştir.

Bu çalışmalar sonucunda farklı grupların eklenmesiyle sentezlenen 23 analogun hiçbiri PT638 ana bileşiğinin antibakteriyel aktivite seviyesine ulaşamadığı tespit edilmiştir. Yapılan değişiklikler antimikrobiyal aktiviteleri azalttığı gözlemlenmiştir [39].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

Kullanılan kimyasallar; 3-formil fenil boronik asit, Metan sülfonil klorür, Etan sülfonil klorür, Propan sülfonil klorür, Bütan sülfonil klorür, Hidrazin hidrat, Trietilamin, DMSO (Dimetil sülfoksit), Etanol, Hidroklorik asit.

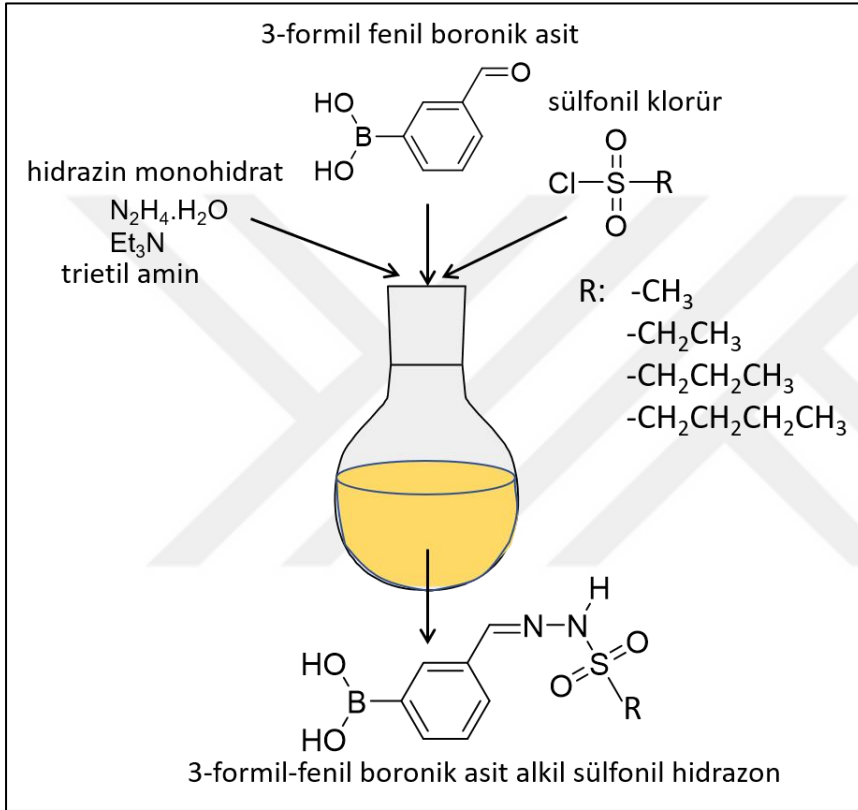
3.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar

- Sentezlenen bileşiklerin yapı analizleri için kullanılan FT-IR spektrumları Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında,
- Sentezlenen bileşiklerin yapı analizleri için kullanılan $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları DMSO ortamında Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi kullanılarak Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde alınmıştır.
- Element analizleri Thermo Scientific Flash 2000 organic elemental analyzer model element analiz cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır
- Bileşiklerin sentezi için Heidolph marka manyetik karıştırıcılar kullanılmıştır.
- Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılması aşamasında Büchi marka Evaporatör kullanılmıştır.
- Ligandların erime noktası tayini SRS Optimelt erime noktası cihazı ile yapılmıştır.
- Kimyasal maddeler 0,1 miligrama duyarlı Shimadzu marka AUX120 model hassas terazi ile tartılmıştır.

3.3. Bileşiklerin Sentez Yöntemi

Bileşiklerin sentezi, Şekil 4.1'de görüldüğü gibi tek kap yöntemiyle gerçekleştirildi. İlk aşamada, 0 °C'de, etanol içindeki hidrazin hidrat çözeltisi (2 mL, 1.2 mmol), etanol içindeki soğuk (alkil: metan, etan, propan, bütan) sülfonil klorür çözeltisi (2 mL) (1.0 mmol) ile damla damla karıştırılır. Reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirilir ve beyaz katı haldeki ürün hızlı bir şekilde elde edilir. Daha sonra trietilamin (1.0 mmol) damla damla eklenir ve karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırılır. Karışım, ince tabaka kromatografisi ile hekzan/etil asetat çözeltisi kullanılarak izlenir. İkinci aşamada, reaksiyonun sonucunda

sülfonil klorür tamamen tükenmesinin ardından, etanol içinde çözülmüş aldehit (3-formil fenil boronik asit), karışıma damla damla eklenir ve pH 4 olana kadar 0.1M HCl çözeltisi damla damla eklenir. 50-60 °C aralığında reflux altında 24 saat boyunca tepkime devam ettirilir. Daha sonra etanol, çözülden vakum buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılır ve 5 mL saf su eklenerek 60°C'de 2 saat boyunca karıştırılır. Çöken ürün saf su ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırılır.

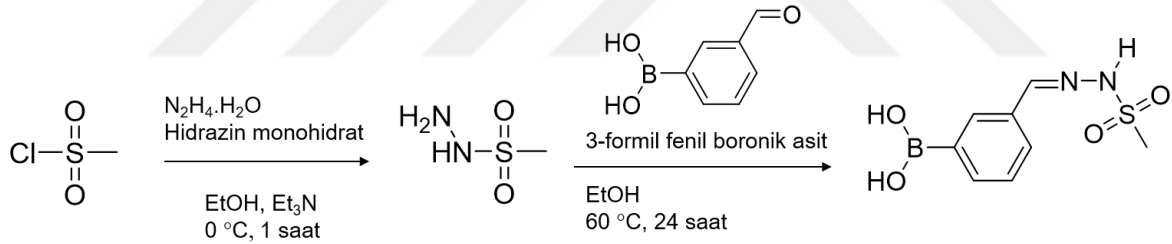


Şekil 3.1. Tek kap tepkime şeması

Bu bölümde, farklı alkil sülfonil klorürler kullanılarak bor içeren yeni alkil sülfonil hidrazonlar elde edilmiştir. Her bileşiğin sentez yöntemi aşağıda verilmiştir. Ayrıca bileşiklere ait element analiz sonuçları Çizelge 3.1.'de listelenmiştir.

3.3.1. 3-Formil-fenil boronik asit metan sülfonil hidrazon (Bor-msh)

İlk aşamada, 0 °C'de, etanol içindeki hidrazin hidrat çözeltisi (2 mL, 1,2 mmol; 0,290 g), etanol içindeki soğuk metan sülfonil klorür çözeltisi (2 mL) (1.0 mmol) ile damla damla karıştırıldı. Reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirildi ve beyaz katı haldeki ürün hızlı bir şekilde elde edildi. Daha sonra trietilamin (1.0 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Karışım, ince tabaka kromatografisi ile hekzan/etil asetat çözeltisi kullanılarak izlendi. İkinci aşamada, reaksiyonun sonucunda sülfonil klorür tamamen tükenmesinin ardından, etanol içinde çözülmüş 2 mL aldehit (3-formil fenil boronik asit) çözeltisi, karışıma damla damla eklendi. Daha sonra, pH 4 olana kadar 0.1M HCl çözeltisi damla damla eklendi. 60°C aralığında reflux altında 24 saat boyunca tepkime devam ettirildi. Ardından etanol çözeltiden vakum buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Sonra, 5 mL saf su eklendi ve 60°C'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Tepkime sonucunda açık sarı renk değişimi gözlemlendi. Çöken ürünümüz filtreleme işleminden sonra saf su ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. Kapalı formülü: C₈H₁₁BN₂O₄S (M_A:242.04 g/mol, Erime Noktası: 192-194°C)

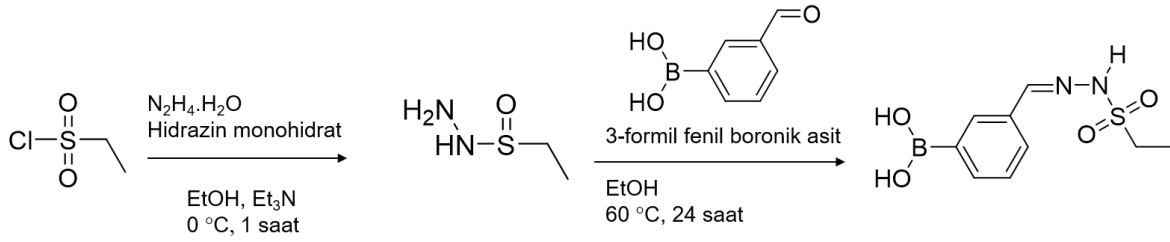


Şekil 3.2. Bor-msh bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.2. 3-Formil-fenil boronik asit etan sülfonil hidrazon (Bor-esh)

İlk aşamada, 0 °C'de, etanol içindeki hidrazin hidrat çözeltisi (2 mL, 1.2 mmol; 0,307 g), etanol içindeki soğuk etan sülfonil klorür çözeltisi (2 mL) (1.0 mmol) ile damla damla karıştırıldı. Reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirildi ve beyaz katı haldeki ürün hızlı bir şekilde elde edildi. Daha sonra trietilamin (1.0 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Karışım, ince tabaka kromatografisi ile hekzan/etil asetat çözeltisi kullanılarak izlendi. İkinci aşamada, reaksiyonun sonucunda sülfonil klorür tamamen tükenmesinin ardından, etanol içinde çözülmüş 2 mL aldehit (3-formil fenil boronik asit) çözeltisi, karışıma damla damla eklendi. Daha sonra, pH 4 olana kadar 0.1M HCl çözeltisi damla damla eklendi. 60°C aralığında reflux altında 24 saat boyunca tepkime

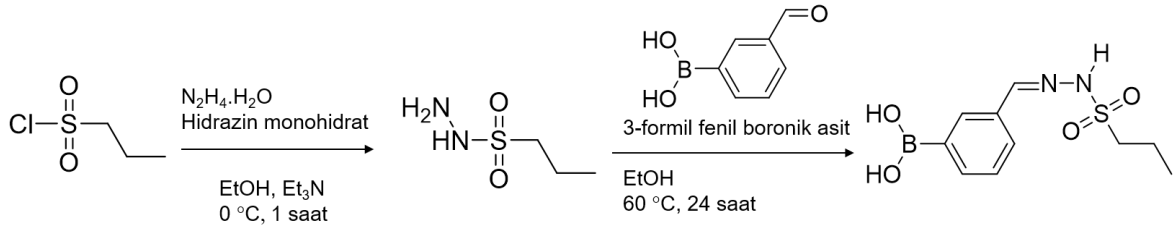
devam ettirildi. Ardından etanol çözülden vakum buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Sonra, 5 mL saf su eklendi ve 60°C'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Tepkime sonucunda bej renge değişim gözlemlendi. Çöken ürün filtreleme işleminden sonra saf su ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. Kapalı formülü: $C_9H_{13}BN_2O_4S$ (M_A :256.06 g/mol, Erime Noktası: 199-201°C).



Şekil 3.3. Bor-esh bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.3. 3-Formil-fenil boronik asit propan sülfonil hidrazon (Bor-psh)

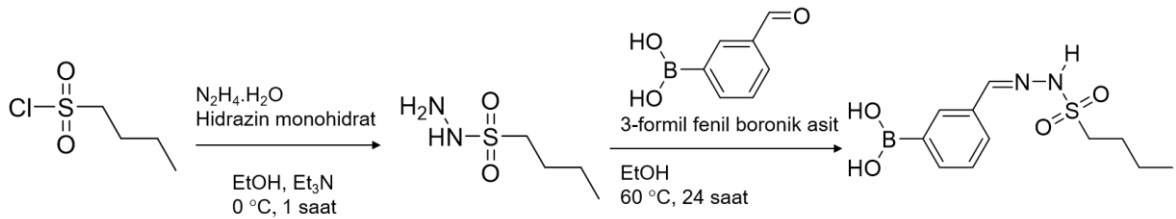
İlk aşamada, 0 °C'de, etanol içindeki hidrazin hidrat çözeltisi (2 mL, 1,2 mmol; 0,324 g), etanol içindeki soğuk propan sülfonil klorür çözeltisi (2 mL) (1,0 mmol) ile damla damla karıştırıldı. Reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirdi ve beyaz katı haldeki ürün hızlı bir şekilde elde edildi. Daha sonra trietilamin (1,0 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Karışım, ince tabaka kromatografisi ile hekzan/etil asetat çözeltisi kullanılarak izlendi. İkinci aşamada, reaksiyonun sonucunda sülfonil klorür tamamen tükenmesinin ardından, etanol içinde çözülmüş 2 mL aldehit (3-formil fenil boronik asit) çözeltisi, karışıma damla damla eklendi. Daha sonra, pH 4 olana kadar 0,1M HCl çözeltisi damla damla eklendi. 60°C aralığında reflux altında 24 saat boyunca tepkime devam ettirildi. Ardından etanol çözülden vakum buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Sonra, 5 mL saf su eklendi ve 60°C'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Tepkime sonucunda açık sarı renk değişimi gözlemlendi. Çöken ürün filtreleme işleminden sonra saf su ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. Kapalı formülü: $C_{10}H_{15}BN_2O_4S$ (M_A :270,08 g/mol, Erime Noktası: 201-203°C)



Şekil 3.4. Bor-psh bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.4. 3-Formil-fenil boronik asit bütan sülfonil hidrazon (Bor-bsh)

İlk aşamada, 0 °C'de, etanol içindeki hidrazin hidrat çözeltisi (2 mL, 1,2 mmol; 0,341), etanol içindeki soğuk bütan sülfonil klorür çözeltisi (2 mL) (1,0 mmol) ile damla damla karıştırıldı. Reaksiyon buz banyosunda gerçekleştirildi ve beyaz katı haldeki ürün hızlı bir şekilde elde edildi. Daha sonra trietilamin (1,0 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Karışım, ince tabaka kromatografisi ile hekzan/etil asetat çözeltisi kullanılarak izlendi. İkinci aşamada, reaksiyonun sonucunda sülfonil klorür tamamen tükenmesinin ardından, etanol içinde çözülmüş 2 mL aldehit (3-formil fenil boronik asit) çözeltisi, karışıma damla damla eklendi. Daha sonra, pH 4 olana kadar 0,1M HCl çözeltisi damla damla eklendi. 60°C aralığında reflux altında 24 saat boyunca tepkime devam ettirildi. Ardından etanol çözültiden vakum buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Sonra, 5 mL saf su eklendi ve 60°C'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Tepkime sonucunda sarı renk değişimi gözlemlendi. Çöken ürün filtreleme işleminden sonra saf su ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. Kapalı formülü: $C_{11}H_{17}BN_2O_4S$ (M_A :284,09 g/mol, Erime Noktası: 230-232°C)



Şekil 3.5. Bor-bsh bileşiğinin sentez yöntemi

Çizelge 3.1. Borlu bileşiklerin element analiz sonuçları (Teorik değerler parantez içinde verilmiştir.)

Bileşikler	Molekül formülü (Molekül kütlesi)	Renk	Erime Noktası(°C)	% C	% H	% N	% S
Bor-msh	C ₈ H ₁₁ BN ₂ O ₄ S (242,04 g/mol)	Açık sarı	192-194	40,85 (39,70)	4,71 (4,59)	10,33 (11,59)	12,94 (13,25)
Bor-esh	C ₉ H ₁₃ BN ₂ O ₄ S (256,06 g/mol)	Açık sarı	199-201	43,47 (42,20)	5,48 (5,13)	10,75 (10,95)	12,14 (12,52)
Bor-psh	C ₁₀ H ₁₅ BN ₂ O ₄ S (270,08 g/mol)	Açık sarı	201-203	44,81 (44,45)	5,43 (5,61)	9,96 (10,38)	11,54 (11,87)
Bor-bsh	C ₁₁ H ₁₇ BN ₂ O ₄ S (284,09 g/mol)	Sarı	230-232	48,48 (46,51)	5,97 (6,04)	9,76 (9,86)	11,09 (11,28)

3.3.5. Antibakteriyel aktivite çalışmaları

Bileşiklerin antibakteriyel aktivite çalışmaları Doç. Dr. Ali Öztürk tarafından Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Bakteri kökenleri ve kültür koşulları

Bileşiklerin antibakteriyel özellikleri Gram-pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984) ve Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 22853) karşı test edildi. Tüm suşlar Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan elde edildi. Suşlar saklama tüplerine (mikrobank) konularak çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Saklanan suşlar %5'lik koyun kanlı agar (OXOID, İtalya) pasajları yapılarak aerobik koşullarda 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilerek canlandırıldı.

Antibakteriyel duyarlılık testi

Bu çalışmada, broth mikrodilüsyon (BMD) yöntemi ile *in vitro* duyarlılık testi CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi [40]. Her bor bileşiği için 2048 µg/mL'den başlayarak 4 µg/mL'ye kadar seri dilüsyonlar yapıldı. Bakteri süspansiyonu $1,5-2,0 \times 10^5$ CFU/mL olacak şekilde hazırlandı ve hazırlanan bakteri süspansiyonundan 100 µL çeşitli bor bileşiği konsantrasyonları içeren mikropılaka kuyucuklarına aktarıldı. Mikroplakalar 35°C'de 24 saat inkübe edilerek her bileşik için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri belirlendi. Deneyde referans antibakteriyel ajan olarak sülfisoksazol ve sülfametoksazol kullanıldı.

3.3.6. İn-vitro biyofilm oluşturma deneyi

Bileşiklerin in-vitro biyofilm oluşturma deneyleri Doç. Dr. Ali Öztürk tarafından Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Biyofilm oluşturma deneyi 96 kuyulu düz tabanlı mikropılakada gerçekleştirildi. Kısaca, Mueller-Hinton Broth (MHB) besiyerinde 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ bakteri/mL) bakteri süspansiyonu hazırlandı ve mikropılakanın her bir kuyucuğuna süspansiyondan 100 µL eklendi. Plakalar 24 saat boyunca 37°C'de bir çalkalayıcı inkübatörde 180 rpm'de inkübe edildi. İnkübasyonun ardından, bağlanmamış hücreleri uzaklaştırmak için plaklar üç kez fosfat tamponlu salinle (PBS) yıkandı. Her kuyuya 200 µl taze MHB besiyeri eklendi ve plakalar biyofilm gelişimi için 180 rpm'de çalkalanarak 37 °C'de 72 saat inkübe edildi. Negatif kontrol olarak her plağın son üç kuyucuğuna sadece MHB Mueller-Hinton Broth besiyeri eklendi.

Biyofilm oluşumunun ölçümü için Kristal Viyole (KV) yöntemi ile boyama yapıldı [41]. Biyofilm oluşumundan sonra, her kuyucuk iki kez PBS (Fosfat Tamponlu Salin) ile yıkandı ve mikropılaklar 20 dakika 35°C'de kurutuldu. Yıkanan biyofilmler 45 dakika süreyle 200 µl %0,04 Kristal viyole çözeltisi ile boyandı. Boyanan kuyucuklar üç kez PBS ile yıkandı ve 200 µl %95 etanol eklenerek 45 dakika süreyle hücrelere bağlanan boyanın geri çözdürülmesi sağlandı. Süre sonunda mikropılakların optik dansitesi (OD) 595 nm'de spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile ölçüldü. Her izolat üç kez test

edildi ve biyofilm üretim miktarları, üç testin absorban değerlerinin aritmetik ortalaması olarak rapor edildi. Biyofilm oluşumu OD değerlerine göre negatif, zayıf ve kuvvetli biyofilm şeklinde yorumlandı.

3.3.7. Bileşiklerin bakteriyel biyofilmler üzerindeki etkisi

Biyofilm oluşturma aşamaları ve yapışma fazının tamamlanmasının ardından üstteki sıvı mikroplaklardan uzaklaştırıldı. Daha önceden antibakteriyel aktivite deneyinde her bileşik için belirlenmiş olan MİK değerlerinden yola çıkarak her bor bileşiğinden hazırlanan üç farklı konsantrasyon (MİK, 2×MİK ve 4×MİK) test edildi. Daha sonra hazırlanan bor bileşiklerinin konsantrasyonlarından her bir kuyucuğa 100 µL eklendi ve 37 °C'de 24–48 saat çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyonun ardından mikroplakalar üç kez PBS ile yıkandı ve her kuyuya 100 µL %0,1'lik Kristal Viyole çözeltisi eklendi. Oda sıcaklığında beş dakika bekletildikten sonra plakalar PBS ile üç kez tekrar yıkandı. Daha sonra her bir kuyucuğa 150 µL 0,04 N HCl-izopropanol ve 50 µL %0,25'lik sodyum dodeasil sülfat (SDS) eklenerek her kuyucuğun OD'si 590 nm'de okundu. Deneyde, yalnızca MHB ve bakteri süspansiyonlarını içeren kuyucuklar pozitif kontrol olarak belirlendi [41-43]. Biyofilm inhibisyon oranları pozitif kontrollerle karşılaştırılarak yüzde (%) olarak belirtildi. Biyofilm inhibisyon oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

Biyofilm inhibisyon oranı = (OD kontrol-OD örnek / OD kontrol) × 100.

3.3.8. Antikanser çalışmaları (Hücre canlılığı deneyi)

Antikanser etkinliği çalışmaları Yüksek İhtisas Üniversitesinde, Dr. Öğr. Üyesi Ülker Çuhacı tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) meme kanseri hücre dizisi ATCC'den temin edilmiştir. MDA-MB-231 hücreleri, %10 FBS, %1 L-Glutamin ve 100 U/mL penisilin/streptomisin ile desteklenmiş Dulbecco Modifiye Eagle Ortamında (DMEM) kültürlendi. Hücreler, %5 CO₂ ile 37 °C'de nemlendirilmiş bir inkübatörde büyütüldü. Mikoplazma kontaminasyonu açısından negatif olarak test edildi.

Bor bileşiklerinin MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi, daha önce anlatıldığı gibi MTT (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) tahlili ile analiz edildi [44]. Kısaca, 96 oyuklu doku kültürü plakalarına 1 x 10⁴ hücre/oyuk ekildi ve 18 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra hücreler, araç (DMSO) ve pozitif

(Doksorubisin) kontrollerin yanı sıra çeşitli konsantrasyonlarda (7,81-500 µg/mL) bor bileşikleri ile 48 saat boyunca inkübasyona tabi tutuldu. Bor bileşiklerinin sitotoksik aktivitesi IC50 değeri olarak ifade edildi ve doz-cevap inhibisyon eğrisine göre hesaplandı. Tüm deneyler üç kez tekrarlandı.

3.3.9. Antioksidan aktivite

Bor bileşiklerinin radikal temizleme aktivitesini belirlemek için 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal temizleme deneyi kullanıldı [45]. Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, Vis (görünür) spektrofotometre kullanılarak 517 nm'de ölçülen absorbansı DPPH serbest radikalının radikal temizleme etkisine dayalı olarak ölçüldü. Pozitif kontrol olarak gallik asit kullanıldı. Her numunenin DPPH radikal temizleme aktivitesi, doz-yanıt inhibisyon eğrisinden hesaplanan yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC50) olarak ifade edildi. Tüm deneyler üç kopya halinde gerçekleştirildi.

3.3.10. Siliko ADME çalışmaları

ADME, matematiksel modeller geliştirerek organizmadaki ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı süreçlerini inceler. Bileşik keşif çalışmalarının farmakodinamiği, ilaç geliştirme aşamalarında çok önemli bir rol oynar; bu çalışmalar, ilaç tasarımı araştırmalarında kritik öneme sahiptir, dolayısıyla daha ucuz ilaç tasarımı ve geliştirilmesi için ADME tabanlı metodolojiler kullanılır. Swiss ADME, ADME özelliklerini değerlendirmek için oluşturulmuş web tabanlı araçlardan biridir (SwissADME, <http://www.swissadme.ch/>, 2019) [46]. Tüm bileşiklerin ADME özellikleri hesaplanırken bu platform kullanıldı. SwissADME ile moleküllerin SMILES kodları girilerek; biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği, medisinal kimya özellikleri hesaplanmıştır.

3.3.11. Moleküler yerleştirme çalışmaları

Molegro Virtual Docker MVD 2019.7.0 uygulamasının [47] geçici lisansı ile yerleştirme çalışmaları yürütülmüş ve EADock DSS algoritması kullanılmıştır [48]. Daha önce de belirtildiği gibi, analiz edilen bileşiklerin başlangıç 3 boyutlu yapılarını da içeren girdi dosyaları GaussView ile oluşturulmuş ve ardından geometri optimizasyon çalışmaları

yapılarak en düşük enerjiye sahip yapıları elde etmek için Gaussian 09 kullanılmıştır [49]. Hesaplamalar yapılırken DFT'ye uygulanan hibrid fonksiyonel yaklaşımlarından olan B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G**(d, p) temel seti kullanılarak optimizasyon işlemi tamamlanmış ve ligand yapısı Gaussian'da *.pdb formatında kaydedilmiştir. Bileşiklerin yerleştirileceği hedef reseptör olarak. Gram-pozitif bakterilerin (S. epidermidis, PDB ID: 3KP3) kristal yapısı, Gram-pozitif bakterilerin reseptörü (S. aureus, PDB ID: 4GFD) ve hümanize Xenopus MDM2'nin (PDB ID: 4JSC) kristal yapısı seçildi ve bu yapılar Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden PDB formatında indirildi [50].

3.3.12. Moleküler dinamik simülasyon çalışmaları

Sülfonamid içeren bor bileşiklerinin bağlanma davranışını daha ileri analiz etmek için, GROMACS 2020 [51] yazılım paketinin yardımıyla moleküler dinamikler kullanıldı. Hedef proteinlerin Kristal Yapısı (PDB Kimliği: 4GFD, 3KP3 ve 4JSC) 100 ns MDS'ye tabi tutuldu. Üç karmaşık sistem de TIP3P su molekülleri ile çözüldü ve 0,15 M tuz konsantrasyonuna ulaşmak için sistemlere yeterli Na⁺ ve Cl⁻ eklendi. Tüm simülasyonlarda kuvvet alanı CHARMM36 kullanıldı [52]. Tüm sistem en aza indirildikten sonra, sıcaklık insan vücudunun fizyolojik sıcaklığına (37°C) benzeyecek şekilde yavaşça 310 K'e ayarlandı. Daha sonra MD simülasyonunun üretim çalışmaları herhangi bir yapısal sınırlama olmaksızın 100 ns boyunca gerçekleştirildi.

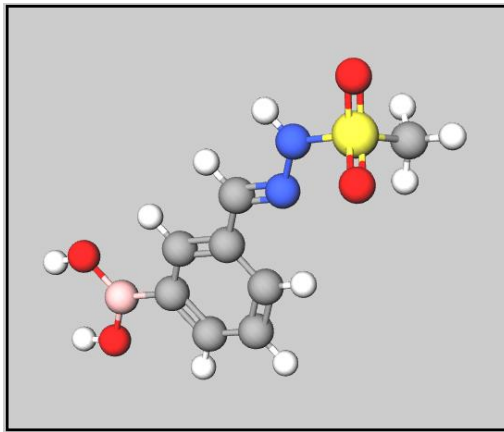
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Sentezlenen bileşikler sırasıyla; 3-formilfenilboronikasitmetansülfonilhidrazon (Bor-msh), 3-formilfenilboronikasitetansülfonilhidrazon (Bor-esh), 3-formilfenilboronikasit propansülfonilhidrazon (Bor-psh) ve 3-formilfenilboronikasitbütan- sülfonilhidrazon (Bor-bsh)'dur. Bileşiklerin yapıları element analizi (CHNS), $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel, antibiyofilm, antikanser, antioksidan aktiviteleri in vitro olarak incelenmiştir.

4.1. Sentezlenen Bor İçeren Sülfonil Hidrazonların NMR ve IR Yorumları

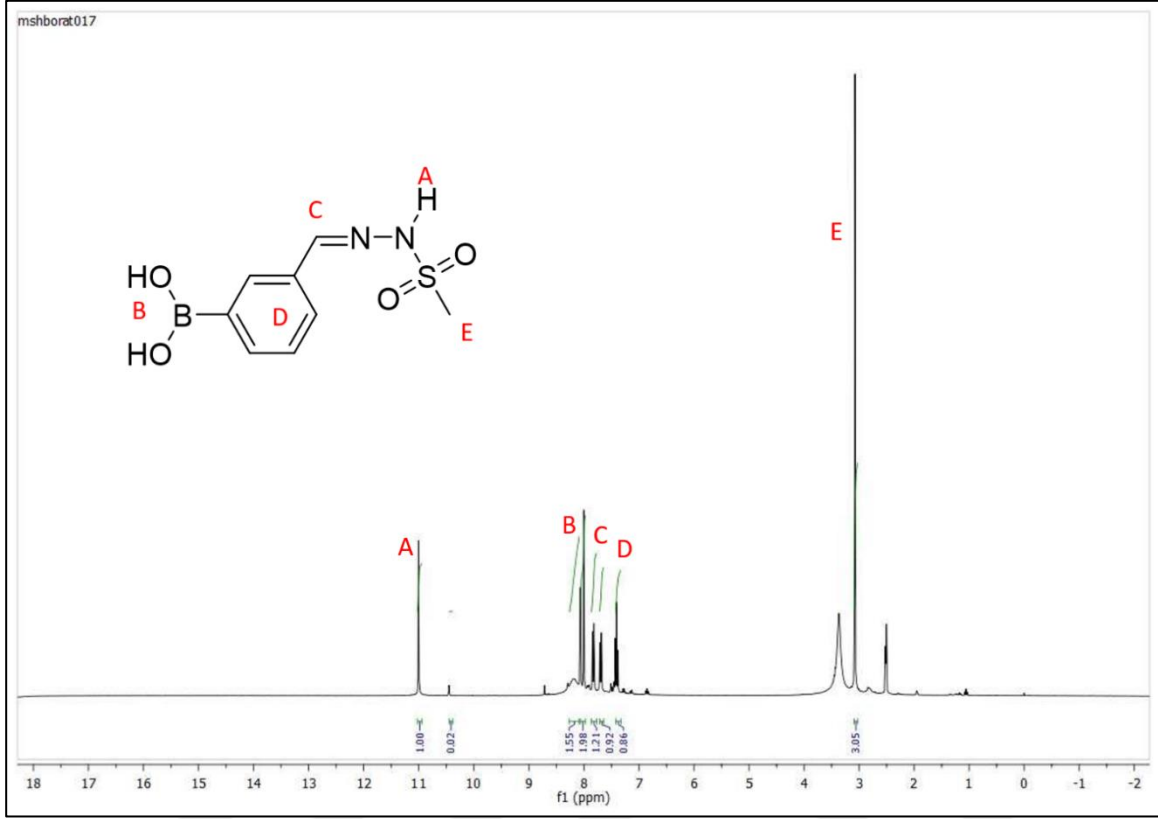
Bu çalışmada 3-formil fenil boronik asit ile alkil sülfonil klorür türevleri kullanılarak dört adet bor içeren sülfonil hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerin ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR) değerlendirilmesiyle analiz edilecektir. Ayrıca bileşiklerin Bileşiklerin ChemSketch programında çizilmiş üç boyutlu (3D) yapıları verilmektedir.

4.1.1. 3-Formil-fenil boronik asit metan sülfonil hidrazon (Bor-msh)



Şekil 4.1. Bor-msh bileşiğinin 3D yapısı

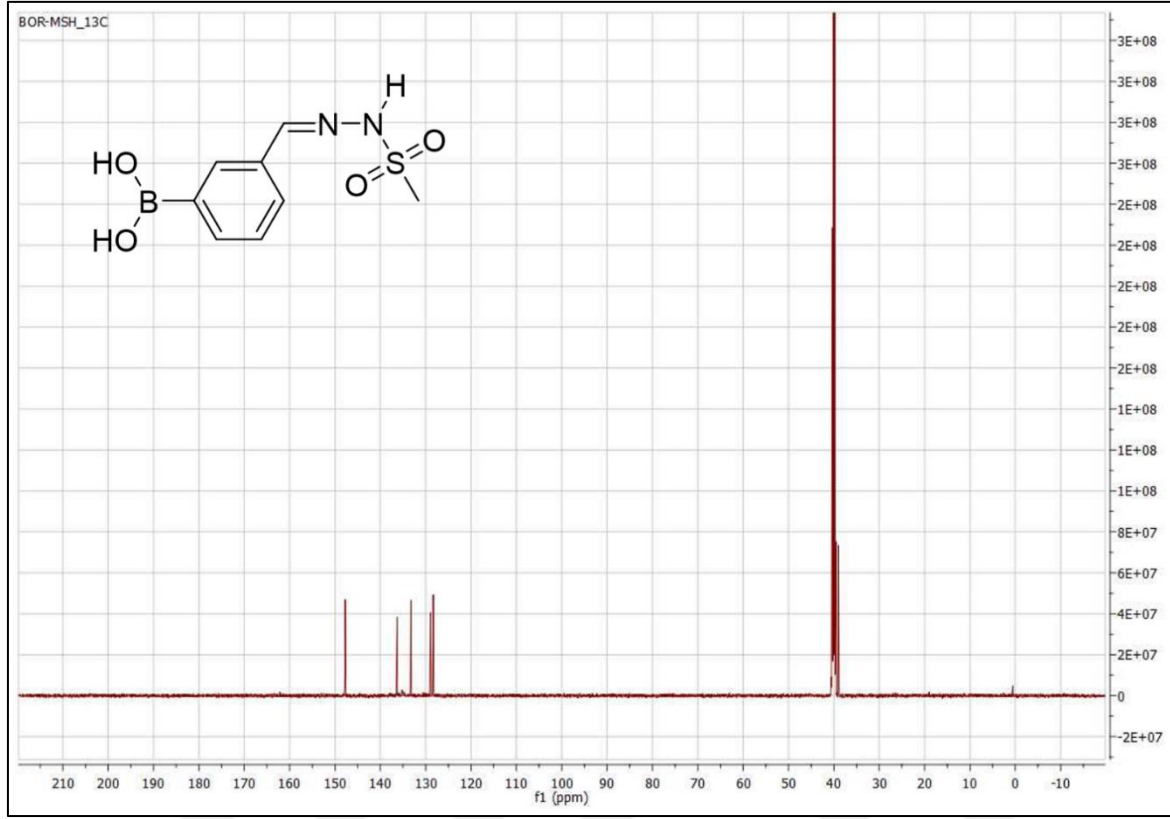
Bor-msh bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum yorumu



Şekil 4.2. Bor-msh bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bor-msh bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsü kullanılarak alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.2.'de kimyasal kayma değerleri ise Çizelge4.1.'de verilmektedir. Bor-msh bileşiğinin sekonder amindeki 1 protona karşılık gelen $-\text{NH}$ (A) ait tekli pik 11,05 ppm'de, bora bağlı OH'lara ait 2 protona (B) karşılık gelen tekli pik 8,00 ppm'de, $\text{HC}=\text{N}$ (C) imin grubuna bağlı hidrojene ait pik 8,05 ppm de, aromatik halkaya ait protonlara (D) karşılık gelen çoklu pikler 7,35-7,90 ppm aralığında, SO_2 'ye bağlı 3 protona karşılık gelen $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ (E) ait tekli pik 3,98 ppm de gözlenmektedir.

Bor-msh bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.3. Bor-msh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Bor-msh bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsü kullanılarak alınan ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.3.'te kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2.'de verilmektedir. Bileşikteki sülf grubuna bağlı $-\text{CH}_3$ karbonuna ait pik 39,60 ppm de, aromatik halkadaki karbon atomları 128,75; 129,00; 133,36 ve 136,93 ppm'de ve $\text{HC}=\text{N}$ imin karbonuna ait pik 148,50 ppm'de gözlenmiştir.

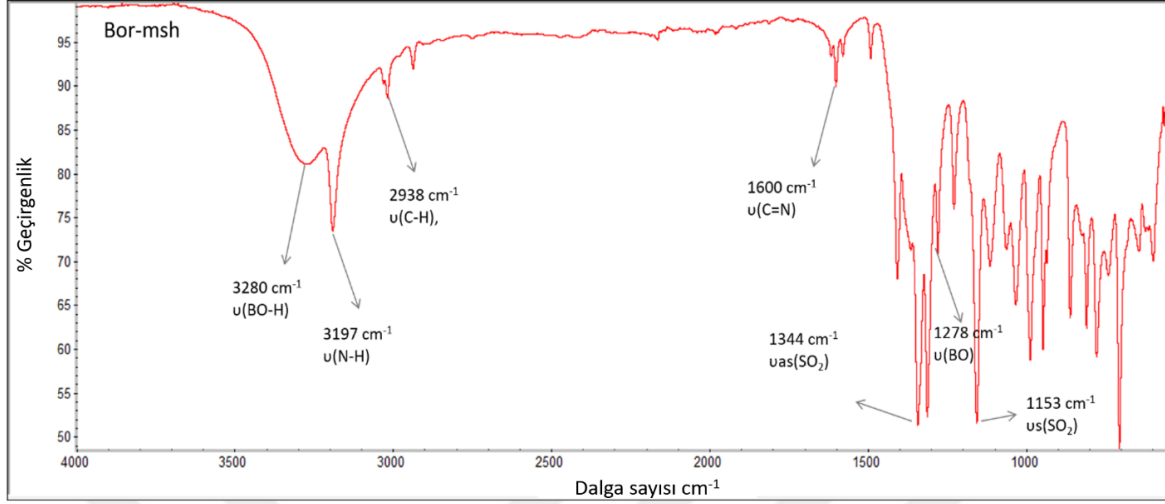
Çizelge 4.1 Borlu bileşiklerin ¹H NMR değerleri tablosu

Bileşik	İşaretleme	δ ppm	Bileşik	İşaretleme	δ ppm
Bor-msh	SO ₂ -CH ₃	3,98 (s, 3H)	Bor-esh	-CH ₂ -CH ₃	1,20 (3H,t)
	ArH	7,35 dd, 1H		SO ₂ -CH ₂ -	3,20 (2H, m)
	ArH	7,70 d, 1H		ArH	7,40 dd, 1H
	ArH	7,80 s, 1H		ArH	7,65 d, 1H
	ArH	7,90 d, 1H		ArH	7,80 s, 1H
	B(OH) ₂	8,00 s, 2H		ArH	8,12 d, 1H
	HC=N	8,05 s, 1H		B(OH) ₂	8,20 s, 2H
	NH	11,05 s, 1H		HC=N	8,10 s, 1H
			NH	11,30 s,1H	
Bileşik	İşaretleme	δ ppm	Bileşik	İşaretleme	δ ppm
Bor-psh	-CH ₂ -CH ₃	0,97(3H, t)	Bor-bsh	-CH ₂ -CH ₃	0.85(3H, t)
	-CH ₂ -CH ₃	1,65 (2H, m)		-CH ₂ -CH ₃	1,35 (2H, m)
	SO ₂ -CH ₂ -	3,15 (2H, t)		-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ .CH ₃	1,61 (2H, m)
	ArH	7,35 dd, 1H		SO ₂ -CH ₂ -	3,22 (2H, m)
	ArH	7,60 d, 1H		ArH	7,32 dd, 1H
	ArH	7,75 s, 1H		ArH	7,65 d, 1H
	ArH	8,00 2d, 1H		ArH	7,75 s, 1H
	B(OH) ₂	8,15 s, 2H		ArH	8,10 d, 1H
	HC=N	8,07 s, 1H		B(OH) ₂	8,20 s, 2H
	NH	11,14 s, 1H		HC=N	8,12 s, 1H
			NH	11,15 s, 1H	

Çizelge 4.2. Borlu bileşiklerin ^{13}C NMR değerleri tablosu.

Bileşik	İşaretleme	δ ppm	Bileşik	İşaretleme	δ ppm	
Bor-msh	$\text{SO}_2\text{-CH}_3$	39,60	Bor-esh	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$	1,03	
	CH_{ar}	128,75		$\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	41,62	
		129,00				
		133,36				
HC=N	136,93	CH_{ar}	128,02			
	148,50			131,01		
		134,02	135,60			
				137,50	162,15	
Bileşik		δ ppm	Bileşik		δ ppm	
Bor-psh	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$	12,90	Bor-bsh	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$	13,80	
	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	17,60		$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	21,00	
	$\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$	53,20		$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	25,00	
	CH_{ar}	128,50		128,65	$\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$	50,00
137,02						
	HC=N	147,80	CH_{ar}	128,00		
			128,90			
			133,00			
			136,20			
			HC=N	147,00		

Bor-msh bileşiğinin FT-IR Spektrum yorumu



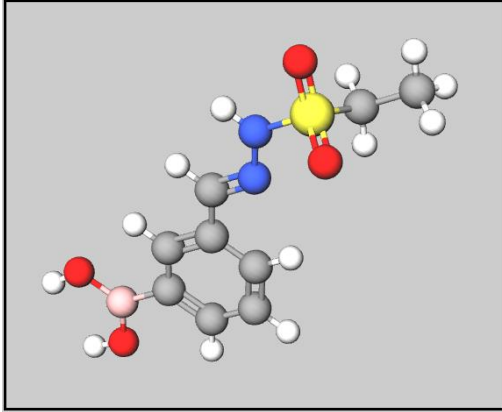
Şekil 4.4. Bor-msh bileşiğinin FT-IR spektrumu.

Bor-msh bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3280 cm^{-1} 'de gözlemlenen geniş band $\nu(\text{BO-H})$ gerilmesi, 3197 cm^{-1} 'de gözlenen kuvvetli band sekonder amin $\nu(\text{N-H})$ gerilmesi, 2938 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ asimetrik gerilme, 1600 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C=N})$ imin gerilmesi, 1344 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik gerilme, 1278 cm^{-1} 'de $\nu(\text{B-O})$ gerilmesi ve 1153 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

Çizelge 4.3. Borlu bileşiklerin FT-IR değerleri tablosu.

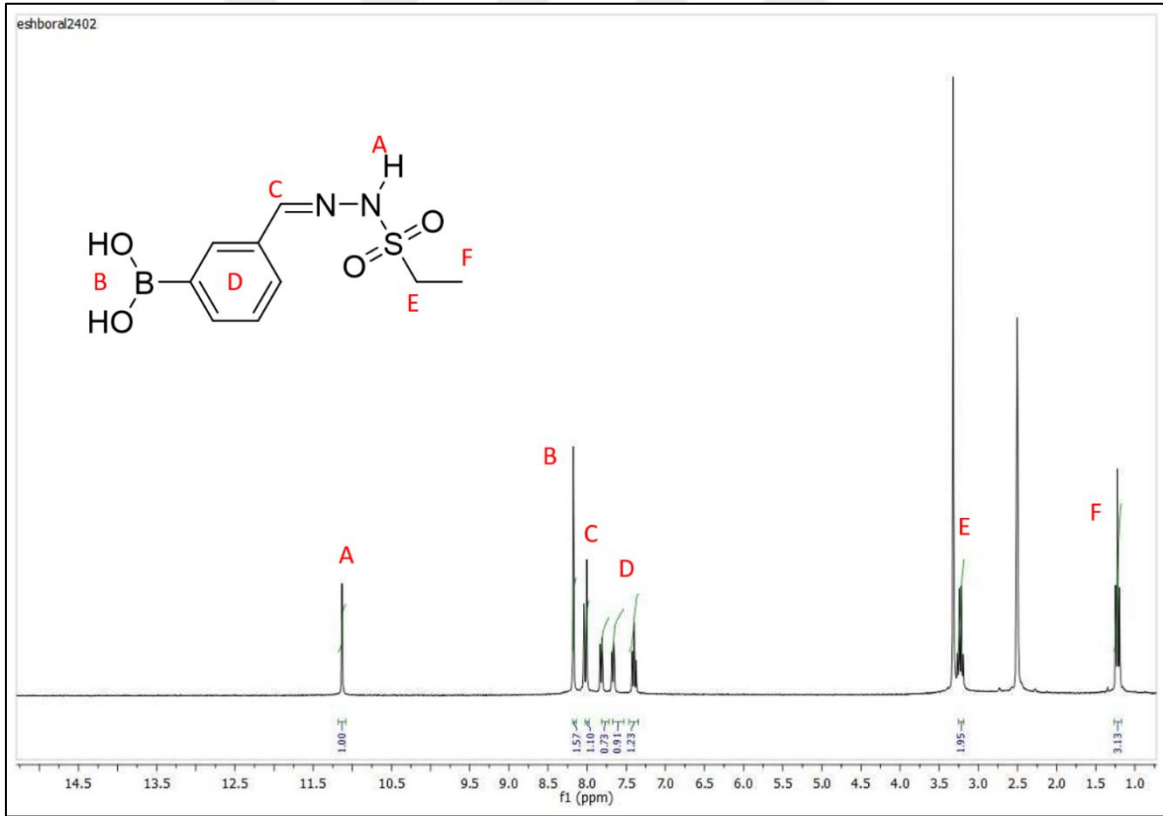
İşaretleme	Bor-msh cm^{-1}	Bor-esh cm^{-1}	Bor-psh cm^{-1}	Bor-bsh cm^{-1}
$\nu(\text{BO-H})$	3280	3294	3294	3301
$\nu(\text{N-H})$	3197	3201	3197	3201
$\nu(\text{C-H})$	3017 2938	2986 2948	2972 2938	2965 2876
$\nu(\text{C=N})$	1600	1606	1603	1600
$\nu(\text{C-C})_{\text{Ar}}$	1489 1406	1489 1406	1492 1409	1492 1406
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1344	1340	1344	1340
$\nu(\text{B-O})$	1278	1281	1278	1278
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1153	1146	1153	1146
$\delta(\text{N-H})$	701	704	707	707
$\delta(\text{SO}_2)$	597	586	590	590

4.1.2. 3-Formil-fenil boronik asit etan sülfonil hidrazon (Bor-esh)



Şekil 4.5. Bor-esh bileşiğinin 3D yapısı.

Bor-esh bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum yorumu

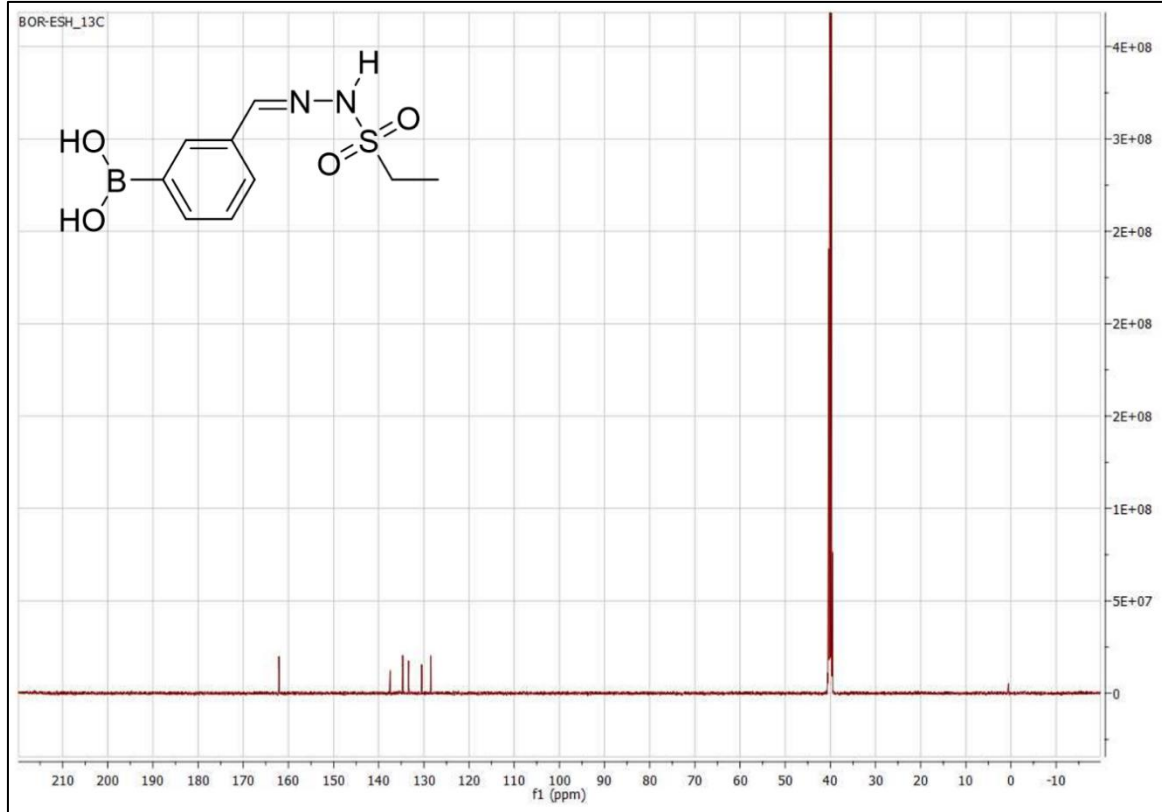


Şekil 4.6. Bor-esh bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bor-esh bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsü kullanılarak alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, sekonder amindeki 1 protona karşılık gelen -NH (A) ait tekli pik 11,30 ppm de, bora bağlı OH'lara ait 2 protona (B) karşılık gelen tekli pik 8,20 ppm'de, HC=N imin grubuna bağlı

hidrojene (C) ait pik 8,10 ppm de, aromatik halkaya ait protonlara (D) karşılık gelen çoklu pikler 7,40-8,12 ppm aralığında, 2 protona karşılık gelen SO_2 'ye bağlı $-\text{CH}_2$ (E) ait multiplet pik 3,20 ppm, CH_2-CH_3 (F) 3 protona karşılık gelen ait şiddetli triplet pik 1,20 ppm de gözlenmektedir.

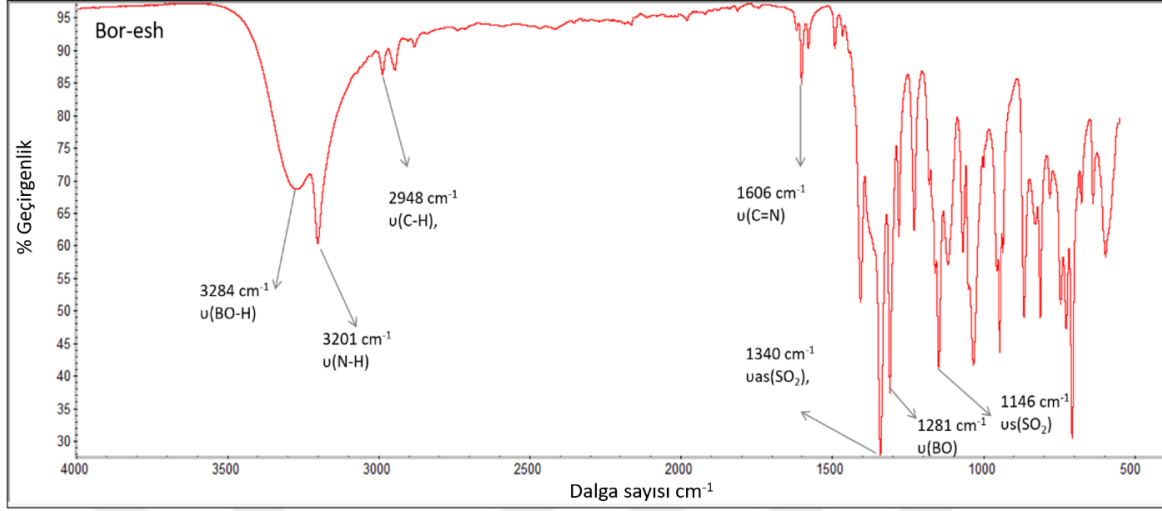
Bor-esh bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.7. Bor-esh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Bor-esh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d6 kullanıldı. Bileşikteki sülfü grubuna bağlı CH_2-CH_3 karbonuna ait pik 1,03 ppm de, SO_2 'ye bağlı $-\text{CH}_2-$ karbonuna ait pik 41,62 ppm de, aromatik halkadaki karbon atomları 128,02; 131,01; 134,02; 135,60 ve 137,50 ppm de ve $\text{HC}=\text{N}$ imin karbonuna ait pik 162,15 ppm de gözlenmiştir.

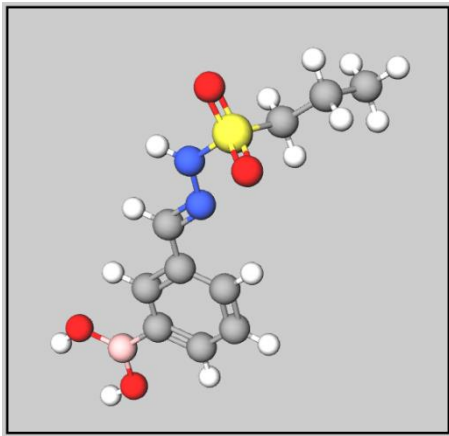
Bor-esh bileşığının FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.8. Bor-esh bileşığının IR spektrumu.

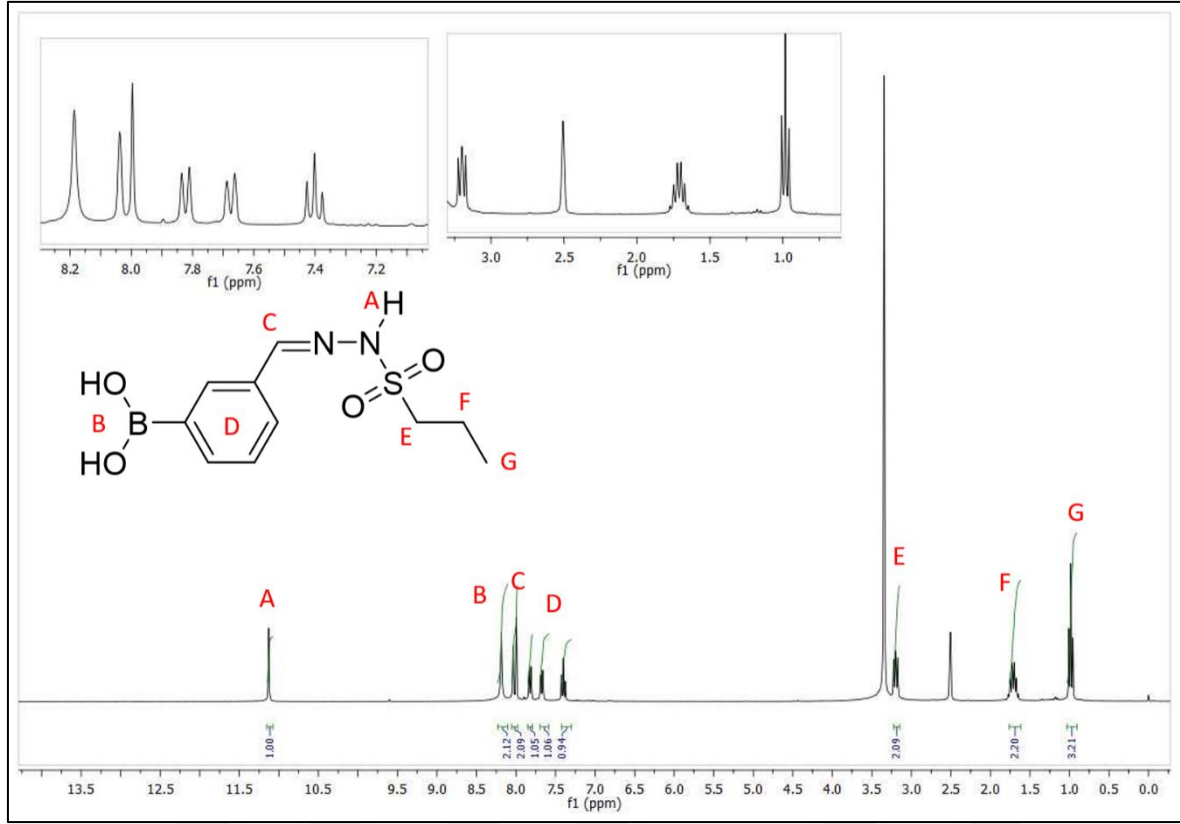
Bor-esh bileşığının FT-IR spektrumunda; 3284 cm⁻¹'de gözlemlenen geniş band ν(BO-H) gerilmesi, 3201 cm⁻¹'de gözlenen kuvvetli band sekonder amin ν(N-H) gerilmesi, 2948 cm⁻¹'de νas(CH₃) asimetrik gerilme, 1606 cm⁻¹'de ν(C=N) imin gerilmesi, 1340 cm⁻¹'de νas(SO₂) asimetrik gerilme, 1281 cm⁻¹'de ν(B-O) gerilmesi ve 1146 cm⁻¹'de νs(SO₂) simetrik gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

4.1.3. 3-Formil-fenil boronik asit propan sülfonil hidrazon (Bor-psh)



Şekil 4.9. Bor-psh bileşığının 3D yapısı.

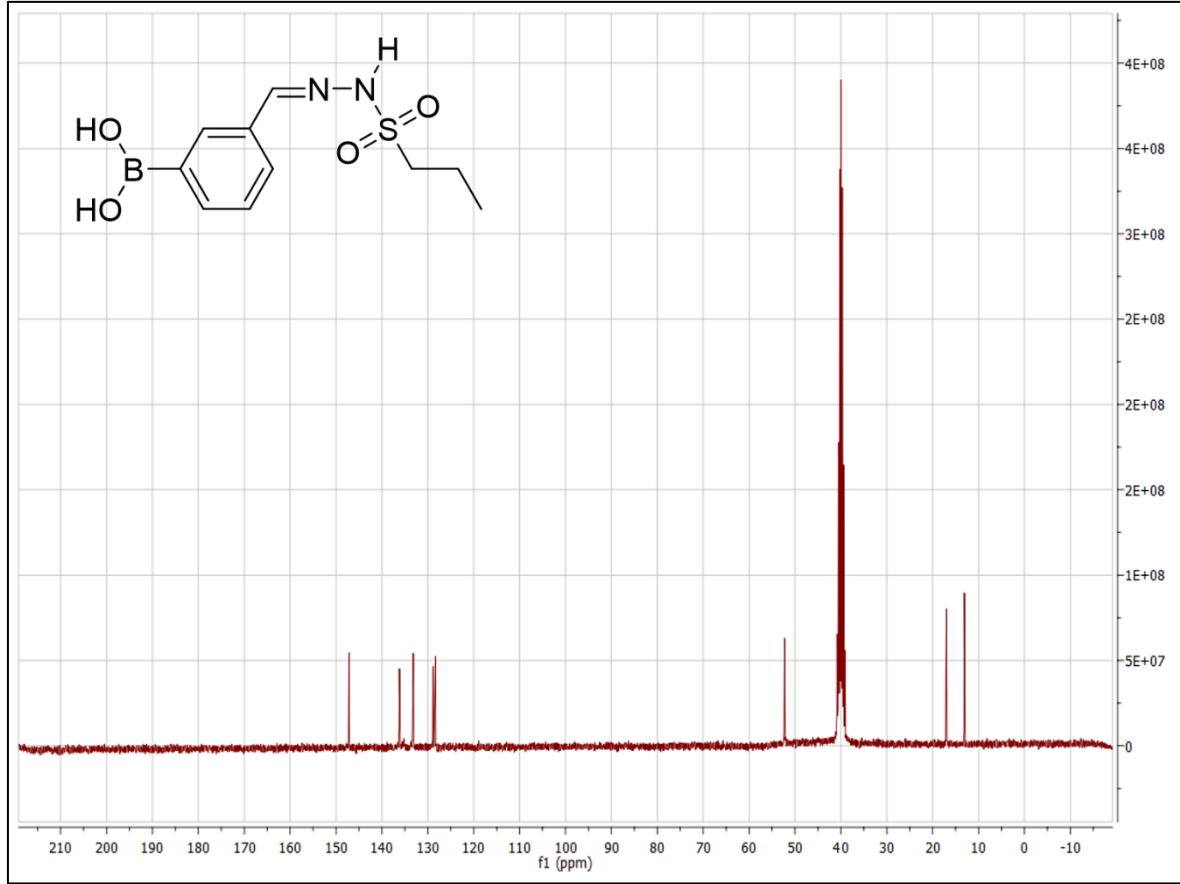
Bor-psh bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum yorumu



Şekil 4.10. Bor-psh bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bor-psh bileşiminin DMSO- d_6 çözücüsü kullanılarak alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, sekonder amindeki 1 protona karşılık gelen $-\text{NH}$ (A) ait tekli pik 11,14 ppm'de, bora bağlı OH'lara ait 2 protona (B) karşılık gelen tekli pik 8.15 ppm'de, $\text{HC}=\text{N}$ (C) imin grubuna bağlı hidrojene ait pik 8,07 ppm de, aromatik halkaya ait protonlara karşılık gelen çoklu pikler (D) 7,35-8,00 ppm aralığında, SO_2 'ye bağlı 2 protona karşılık gelen $-\text{CH}_2$ (E) ait multipler pik 3,15 ppm, 2 protona karşılık gelen $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (F) ait multipler pik 1,65 ppm, 3 protona karşılık gelen CH_2-CH_3 (G) ait şiddetli triplet pik 0,97 ppm de gözlenmektedir.

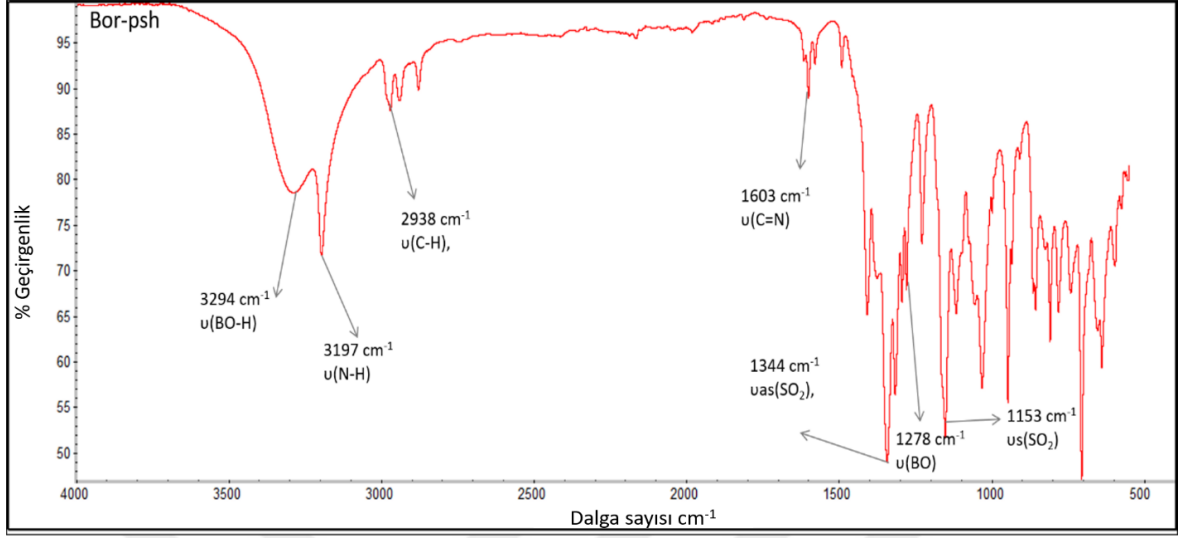
Bor-psh bileşğinin ^{13}C -NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.11. Bor-psh bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

Bor-bsh bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Bileşikteki sülfö grubuna bağılı $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ karbonuna ait pik 12,90 ppm de, sülfö grubuna bağılı $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ karbonuna ait pik 17,60 ppm'de, SO_2 'ye bağılı -CH_2 karbonuna ait pik 53,20 ppm de, aromatik halkadaki karbon atomları 128,50; 128,65; 134,00 ve 137,02 ppm'de ve HC=N imin karbonuna ait pik 147,80 ppm de gözlenmiştir.

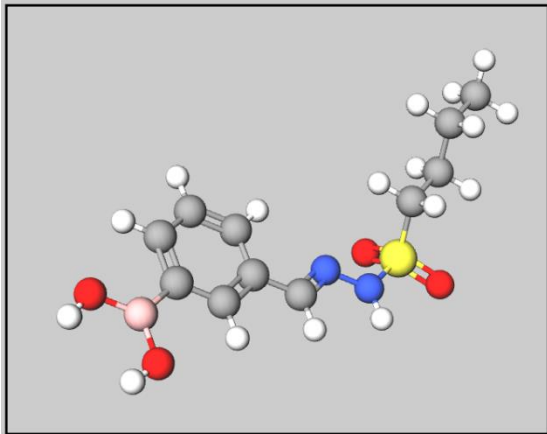
Bor-psh bileşiminin FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.12. Bor-psh bileşiminin IR spektrumu.

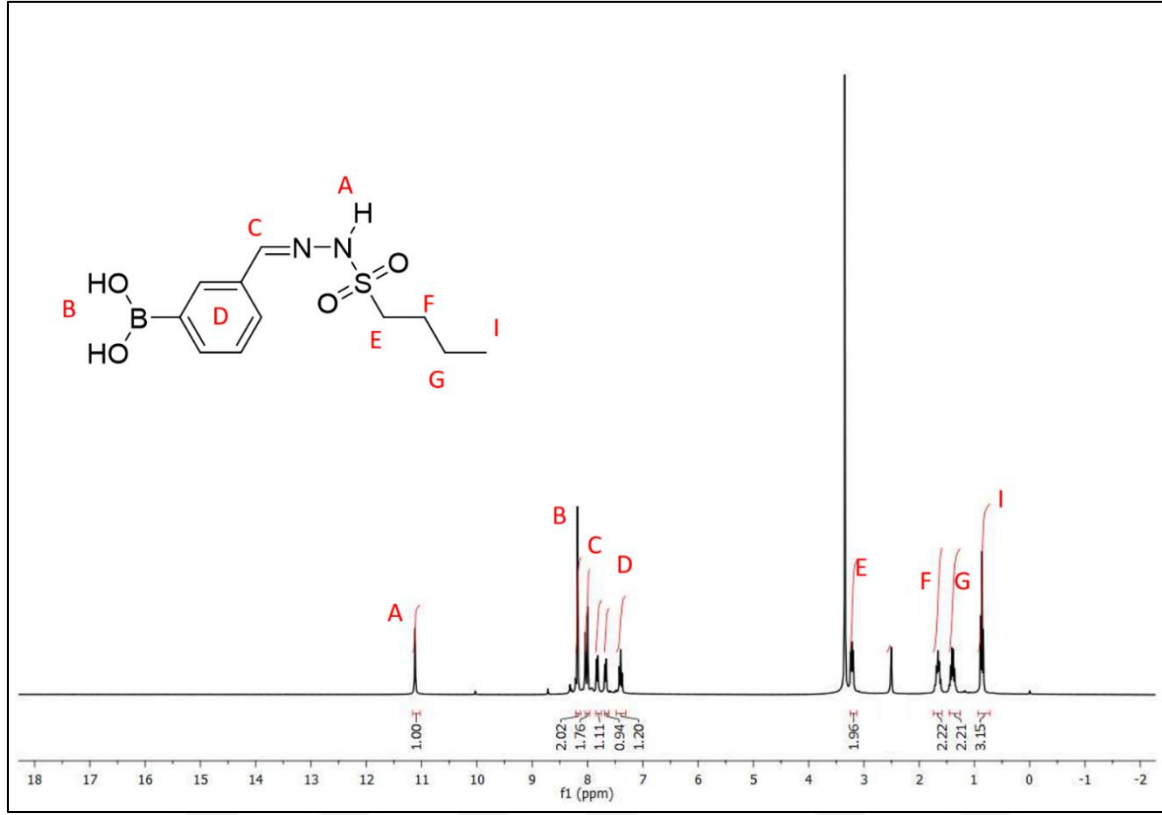
Bor-psh bileşiminin FT-IR spektrumunda; 3294 cm^{-1} 'de gözlemlenen geniş band $\nu(\text{BO-H})$ gerilmesi, 3197 cm^{-1} 'de gözlenen kuvvetli band sekonder amin $\nu(\text{N-H})$ gerilmesi, 2938 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C-H})$ asimetrik gerilme, 1603 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C=N})$ imin gerilmesi, 1344 cm^{-1} 'de $\nu(\text{as}(\text{SO}_2))$ asimetrik gerilme, 1278 cm^{-1} 'de $\nu(\text{B-O})$ gerilmesi ve 1153 cm^{-1} 'de $\nu(\text{s}(\text{SO}_2))$ simetrik gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

4.1.4. 3-Formil-fenil boronik asit bütan sülfonil hidrazon (Bor-bsh)



Şekil 4.13. Bor-bsh bileşiminin 3D yapısı.

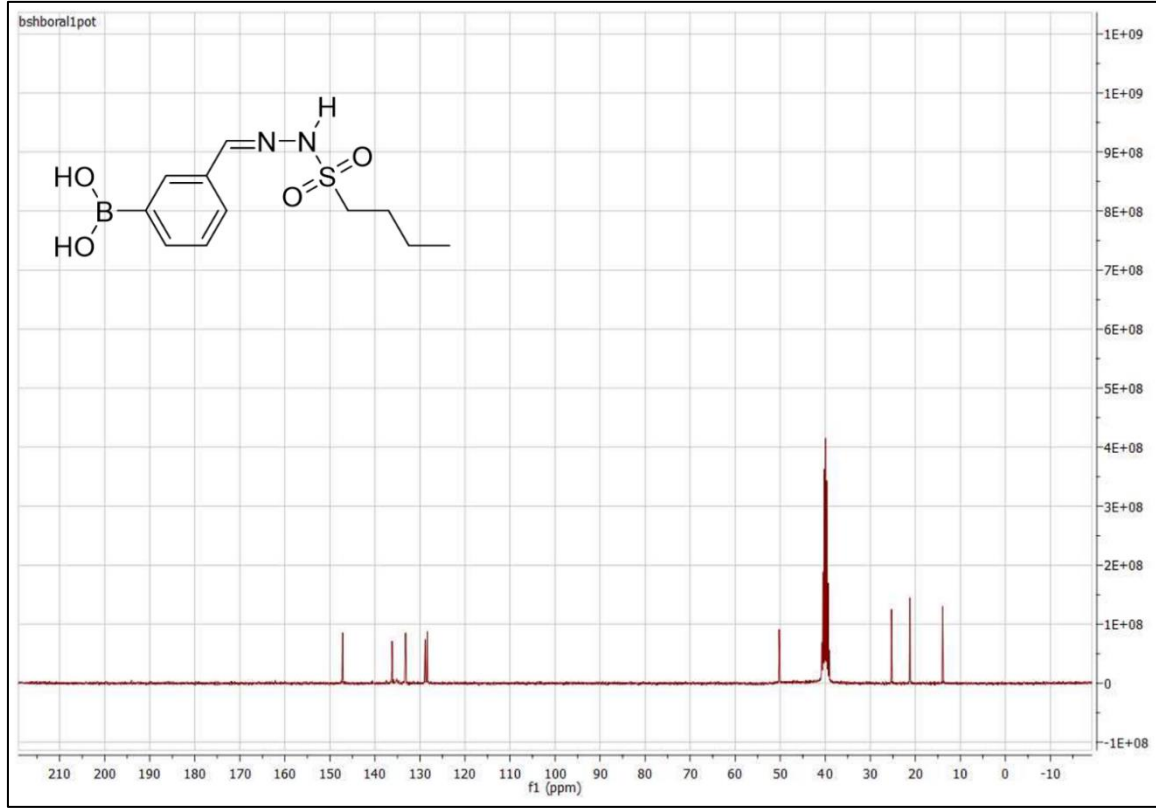
Bor-bsh bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum yorumu



Şekil 4.14. Bor-bsh bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bor-bsh bileşiminin DMSO- d_6 çözücüsü kullanılarak alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, sekonder amindeki 1 protona karşılık gelen $-\text{NH}$ (A) ait tekli pik 11,15 ppm de, bora bağlı OH'lara ait 2 protona (B) karşılık gelen tekli pik 8.20 ppm'de, $\text{HC}=\text{N}$ (C) imin grubuna bağlı hidrojene ait pik 8,12 ppm de, aromatik halkaya ait protonlara karşılık gelen çoklu pikler (D) 7,32-8,10 ppm aralığında, SO_2 'ye bağlı 2 protona karşılık gelen $-\text{CH}_2$ (E) ait multipler pik 3,22 ppm, 2 protona karşılık gelen $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (F) ait multipler pik 1,61 ppm, 2 protona karşılık gelen $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (G) ait multipler pik 1,35 ppm, 3 protona karşılık gelen CH_2-CH_3 (I) ait şiddetli tripler pik 0,85 ppm de gözlenmektedir.

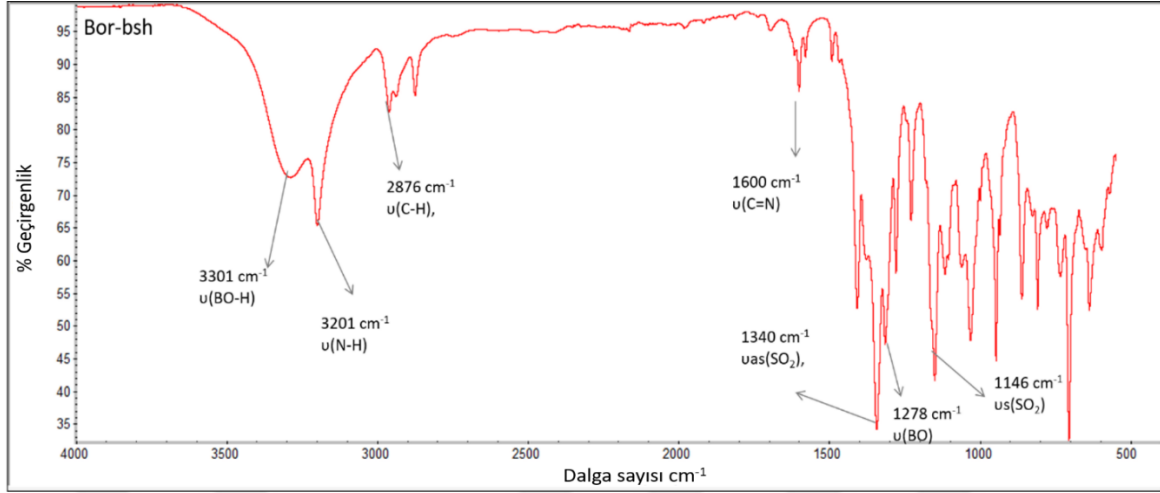
Bor-bsh bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrum yorumu



Şekil 4.15. Bor-bsh bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu.

Bor-bsh bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı. Bileşikteki sülfü grubuna bağlı $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ karbonuna ait pik 13,80 ppm de, sülfü grubuna bağlı $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ karbonuna ait pik 21,00 ppm'de, sülfü grubuna bağlı $-\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ karbonuna ait pik 25,00 ppm de, SO_2 'ye bağlı $-\text{CH}_2$ karbonuna ait pik 50,00 ppm de, aromatik halkadaki karbon atomları 128,00; 128,90; 133,00 ve 136,20 ppm'de ve HC=N imin karbonuna ait pik 147,00 ppm'de gözlenmiştir.

Bor-bsh bileşiminin FT-IR Spektrum yorumu



Şekil 4.16. Bor-bsh bileşiminin IR spektrumu.

Bor-bsh bileşiminin FT-IR spektrumunda; 3301 cm^{-1} 'de gözlemlenen geniş band $\nu(\text{BO-H})$ gerilmesi, 3201 cm^{-1} 'de gözlenen kuvvetli band sekonder amin $\nu(\text{N-H})$ gerilmesi, 2876 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C-H})$ asimetrik gerilme, 1600 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C=N})$ imin gerilmesi, 1340 cm^{-1} 'de $\nu(\text{as}(\text{SO}_2))$ asimetrik gerilme, 1278 cm^{-1} 'de $\nu(\text{B-O})$ gerilmesi ve 1146 cm^{-1} 'de $\nu(\text{s}(\text{SO}_2))$ simetrik gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

4.2. Antibakteriyel Aktivite Testi

Test edilen bor bileşiklerinin antibakteriyel aktivitelerinin incelenmesinde BMD yöntemi uygulandı. Bor bileşiklerinin bakteri suşlarına karşı MİK değerleri (Çizelge 4.4.) verilmiştir. Test edilen tüm bor bileşikleri için MİK aralık değerleri 4–512 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlendi. Referans ilaçlarla karşılaştırıldığında kullanılan bor bileşiklerinin *S. epidermidis* ATCC 35984 üzerinde referans ilaçlara göre daha etkili olduğu bulundu (Bor-msh hariç; aynı etkiyi gösterdi). Tüm bileşikler 256 $\mu\text{g/mL}$ 'de *P. aeruginosa* ATCC 22853 suşu üzerinde referans ajanlarla aynı etkiyi gösterdi. Bor-psh, *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde 4 $\mu\text{g/mL}$ 'de referans ajanlarla aynı aktiviteyi gösterdi. Diğer bileşikler ise referans ilaçlardan daha az etkinliğe sahipti. Test edilen bor bileşikleri *E. coli* ATCC 8739 suşuna karşı güçlü bir aktivite göstermedi (Çizelge 4.4.). Druzina ve ark.'larının çalışmasında orto, meta ve para (triflorometoksi) fenilboronik asit bileşiklerinin hiçbiri *E. coli* kökenine karşı önemli bir aktivite göstermemiştir. Ancak meta ve para bileşikleri 125 $\mu\text{g/mL}$ MİK değeri ile *Bacillus cereus*'a karşı sınırlı aktivite sergilemiştir [53]. Başka bir çalışmada ise organobor

bileşiklerinin (Benzoksaboroller, Peptidil Boronatlar/Boronik Asitler ve Diazoborinler) antibakteriyel ve antiparaziter etkilere sahip olduğu bulunmuştur [54]. Bir diğer çalışmada kurkumin ve bor kümeleri konjugatının antimikrobiyal aktiviteleri, tüm türevlerin *B. cereus* ATCC 10702'ye maruz kaldığında aktif olduğunu ve çalışılan maksimum 1000 mg/L konsantrasyonunda Gram-negatif ve *Candida albicans* mikroorganizmalarına karşı aktif olmadığını göstermiştir. Kobalt bis'in tetrahidropiran türevinden (dikarbollid) sentezlenen azidli alkinil-kurkumin konjugatı, *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve klinik izolat olan metisiline dirençli *S. aureus* 17 (MRSA 17)'ye karşı kurkuminden 2-4 kat daha güçlü aktivite göstermiştir [55].

Çizelge 4.4. Borlu bileşiklerin test edilen bakteri suşlarına karşı MİK değerleri (µg/mL)

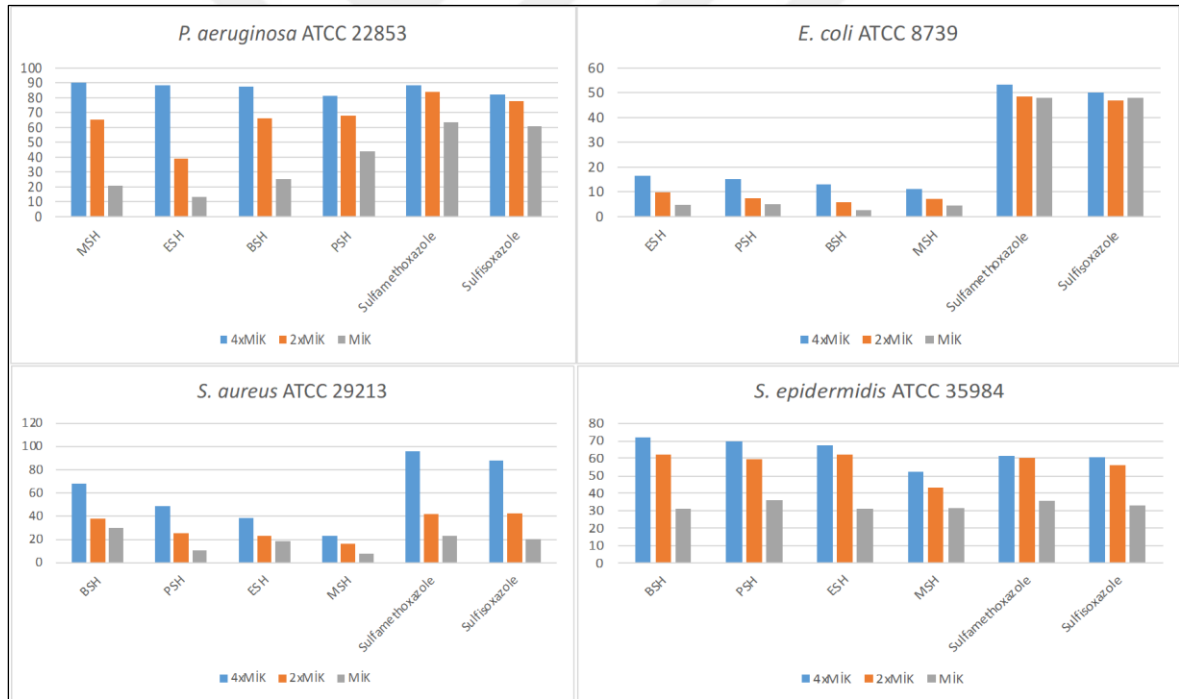
	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 22853	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984
Bor-bsh	512	256	16	4
Bor-psh	512	256	4	32
Bor-esh	256	256	32	16
Bor-msh	512	256	512	128
Sülfametaksazol	4	256	4	128
Sülfisoksazol	4	256	4	128

4.3. *In-Vitro* Antibiyofilm Aktivite Deneyi

Bileşiklerin antibiyofilm aktivite özellikleri 96-kuyulu düz tabanlı bir mikropalakada araştırıldı. Kullanılan bileşiklerinin antibiyofilm aktivitesi, test edilen suşların her bir bileşiğin üç farklı dilüsyonuna (MİK, 2×MİK ve 4×MİK) maruz bırakılmasıyla KV (Kristal Viyole) yöntemiyle değerlendirildi. (Boyama yöntemlerinden Krisal Viyole yöntemi biyofilm miktarının saptanmasında kullanılan yöntemlerden birisidir.)

Bor bileşiklerinin antibiyofilm aktivitesi Şekil 4.17.'de gösterilmektedir. Test edilen bakteri ve *Candida* suşlarının önceden oluşturulmuş biyofilmlerinin farklı bor bileşik konsantrasyonlarına maruz bırakılmasıyla, bileşiğin dozuna bağlı olarak biyofilm biyokütlesinde önemli bir azalma olduğu tespit edildi. Test edilen bor bileşiklerinin 4–512 µg/mL arasında bakteri ve maya mantarları tarafından oluşturulan olgun biyofilmlerin

canlılığını %2,8–%90 oranında azalttığı görüldü. En yüksek biyofilm inhibisyon oranları her bileşik için daha önceden antimikrobiyal deneyinde belirlenen MİK değerlerinin üzerinde (16–2048 µg/mL arasında) belirlendi. Bor bileşiklerinin standart suşlarının biyofilm üzerindeki etkileri referans ilaçlarla karşılaştırıldığında, *P. aeruginosa* ATCC 22853 suşunda en yüksek antibiyofilm aktivite oranı Bor-msh, Bor-esh, Bor-bsh ve Bor-psh için 1024 µg/mL’de belirlendi (sırasıyla % 90, % 88,5, % 87,5 ve % 81,5). *S. epidermidis* ATCC 35984 suşunda güçlü antibiyofilm aktivite oranı Bor-bsh, Bor-psh, Bor-esh ve Bor-msh bileşikleri için 16 µg/mL konsantrasyonunda belirlendi (sırasıyla % 72,1, % 69,9, % 67,8 ve % 52,3). *S. aureus* ATCC 29213’te en yüksek biyofilm inhibisyon değeri 64 µg/mL’de Bor-bsh, Bor-psh, Bor-esh ve Bor-msh için bulundu (sırasıyla %61,1, % 48,3, % 38,3 ve % 23,3). *E. coli* ATCC 8739 suşunda en yüksek antibiyofilm aktivite Bor-esh, Bor-psh, Bor-bsh ve Bor-msh için 1024 µg/mL’de belirlendi (sırasıyla % 16,3, % 15,1, % 13,2 ve % 11,2).



Şekil 4.17. Bor bileşiklerinin biyofilm inhibisyon oranları (%)

4.4. Hücre Canlılık Testi

Bor bileşiklerinin büyüme önleyici aktivitesini araştırmak için, MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatlarına belli konsantrasyonlarda (7,81-500 µg/mL) Bor-bsh, Bor-esh, Bor-msh ve Bor-psh ilave edilerek incelendi. Bor bileşiklerinin potansiyel sitotoksik aktivitesi, MTT (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) hücre canlılığı deneyi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma sırasında pozitif kontrol olarak sitotoksik ajan doksorubisin kullanıldı. Çizelge 4.5.'de görüldüğü gibi test edilen bileşikler arasında Bor-bsh bileşiğinin en etkili olduğu gözlemlendi. Bor-bsh ile denenen MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığında 48 saat sonra doza bağlı bir azalma, gözlemlendi (IC₅₀ değeri 56 µg/mL). Bor-esh ve Bor-psh orta derecede antikanser aktivite sergilerken, test edilen bileşikler arasında en zayıf aktivite Bor-msh bileşiğinde gözlemlendi. Tüm bileşiklerin inhibitör aktiviteleri Çizelge 4.5.'de IC₅₀ değerleri olarak verilmiştir.

Çizelge 4.5. Borlu bileşiklerin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatlarına karşı inhibitör özellikleri.

Numune	IC ₅₀ Değeri (48saat) µg/mL
Bor-bsh	56,96± 6,93
Bor-esh	319,77± 5,53
Bor-psh	459,25 ± 32,24
Bor-msh	>500
Doxorubicin	1,30 ± 0,05

4.5. Antioksidan Aktivite

Bor bileşiklerinin antioksidan kapasitesi, DPPH radikal temizleme yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar IC₅₀ değerleri olarak sunuldu (Çizelge 4.6.). Bu sonuçlara göre bor bileşikleri test edilen konsantrasyonların hiçbirinde serbest DPPH radikallerini etkili bir şekilde temizlememiştir. Bu nedenle test edilen Bor-msh, Bor-esh, Bor-psh ve Bor-bsh bileşikleri DPPH serbest radikallerini temizleme yeteneğine sahip değildir ve antioksidan aktivite gözlenmemiştir.

Çizelge 4.6. Borlu bileşiklerin antioksidant kapasitesi.

Numune	IC ₅₀ Değeri µg/mL
Bor-bsh	>1000
Bor-psh	>1000
Bor-esh	>1000
Bor-msh	>1000
Galik asit	14,63 ± 0,3

4.6. ADME Özellikleri

Teorik çalışmalar, deneysel araştırmaların başlangıcında, bileşiklerin ilaç adayı olabilmesi için gerekli farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin hesaplanmasına olanak tanır ve bu sayede bileşiklerin ilaç olma potansiyelini tahmin etmemize yardımcı olur. ADME çalışmaları, bir bileşiğin biyolojik sisteme girişinden vücuttan atılmasına kadar olan süreci, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon aşamalarıyla matematiksel modeller kullanarak açıklar. Bu süreçte hesaplanan fizikokimyasal parametreler, SwissADME web platformu aracılığıyla elde edilmiştir. ADME sonuçları, her bir bileşik için biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikler, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik özellikler ve ilaç benzerliği detaylı bir şekilde incelenmiştir. SwissADME web sunucusu tarafından hesaplanan ADME sonuçları Çizelge4.7.'de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Seçili bileşikler için tahmini ADME sonuçları

Özellikler	Bileşikler			
	Bor-msh	Bor-esh	Bor-psh	Bor-bsh
Fizikokimyasal özellikler				
Mol. Kütle (g/mol)	242,06	256,09	272,13	286,16
Ağır atom sayısı	16	17	18	19
Aromatik ağır atom sayısı	6	6	6	6
Csp ³ oranı	0,12	0,22	0,30	0,36
Dönebilen bağ sayısı	4	5	6	7
Hidrojen bağı alıcı sayısı	5	5	5	5
Hidrojen bağı verici sayısı	3	3	5	5
Molar refraktivite	61,49	66,30	74,99	79,80
TPSA (Å ²)	107,37	107,37	130,61	130,61

Çizelge 4.7. (devam) Seçili bileşikler için tahmini ADME sonuçları

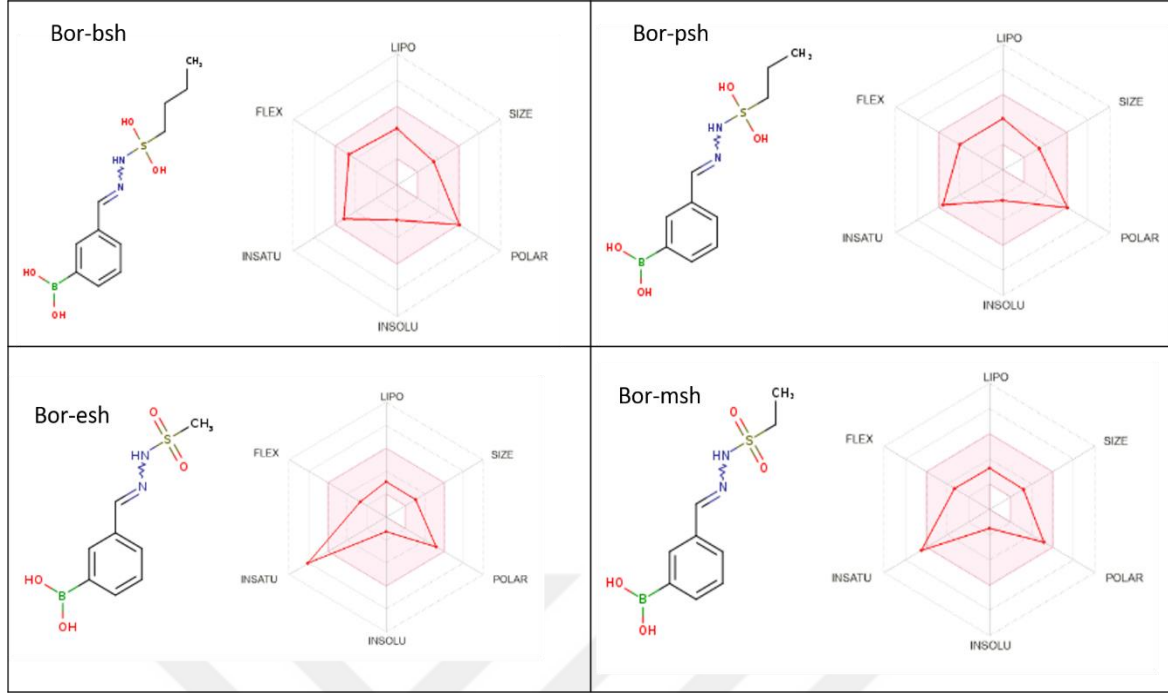
Özellikler	Bileşikler			
	Bor-msh	Bor-esh	Bor-psh	Bor-bsh
Lipofilite				
Log Po/w (iLOGP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Log Po/w (XLOGP3)	-0,13	0,23	1,67	2,03
Log Po/w (WLOGP)	-0,67	-0,28	0,37	0,76
Log Po/w (MLOGP)	-1,06	-0,75	-0,28	0,02
Log Po/w (SILICOS-IT)	-1,78	-1,44	-0,258	-2,20
Consensus Log Po/w	0,73	-0,45	-0,16	0,12
Suda çözünürlük				
Log S (ESOL)	-1,27	-1,50	-2,43	-2,66
Çözünürlük(mol/L)	1,29x10 ⁻¹	8,03	1,01	6,19x10 ⁻¹
Sınıfı	Çok çözünür	Çok çözünür	Çözünür	Çözünür
Log S (Ali)	-1,67	-2,04	-4,53	-4,40
Çözünürlük(mol/L)	5,16	2,31	2,56x10 ⁻²	1,14x10 ⁻²
Sınıfı	Çok çözünür	Çözünür	Az çözünür	Az çözünür
Log S (SILICOS-IT)	-1,75	-2,15	-5,52	-2,00
Çözünürlük (mol/L)	4,28	1,79	6,87	2,87
Sınıfı	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür
Farmakinetik değerler				
GI absorpsiyon	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
BBB permeant	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
P-gp alt katman (substrate)	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP1A2 inhibitör	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP2C19 inhibitör	Evet	Evet	Hayır	Hayır
CYP2C9 inhibitör	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
CYP2D6 inhibitör	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP3A4 inhibitör	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Deri geçirgenliği (cm/s)	-7,87	-7,70	-6,77	-6,60
İlaç benzerliği (Drug-likeness)				
Lipinski	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal	Evet; 0 ihlal
Ghose	Hayır;1 ihlal, WLOGP<0,4	Evet	Evet	Evet
Veber	Evet	Evet	Evet	Evet
Egan	Evet	Evet	Evet	Evet
Muegge	Evet	Evet	Evet	Evet
Biyoaktivite değeri (Bioavailability score)	0,55	0,55	0,55	0,55
Medikal kimya				
PAINS	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı
Brenk	2 uyarı: ağır metal, imin_1	2 uyarı: ağır metal, imin_1	2 uyarı: ağır metal, imin_1	2 uyarı: ağır metal, imin_1
Lead-likeness (İlaç adayı)	Hayır;1ihlal: MW<250	Evet	Evet	Evet
Sentetik erişilebilirlik	2,46	2,72	3,10	3,27

Bileşikler farmakokinetik açıdan da araştırılmıştır. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, çeşitli ilaçların metabolizmasından sorumlu olan hayati karaciğer enzimleridir. Bu nedenle belirli bir molekülün sitokrom P450 substratı olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. 2D6 ve 3A4 ilaç metabolizmasında rol oynayan iki temel izoformdur [56]. Substrat olarak beş ana sitokrom izoformunun kullanılması beklenmektedir (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). Bor-msh ligandı, CYP2C9 ve CYP2C19 izoformlarının bir inhibitörü iken Bor-esh ligandı, CYP2C19 izoformlarının bir inhibitörüdür.

Her bileşiğin ADME verileri, biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal parametreler, lipofiliklik, suda çözünürlük, farmakokinetik özellikler, ilaç benzerliği ve tıbbi kimya temel alınarak değerlendirildi. Biyoyararlanım radarının pembe bölgesi, oral biyoyararlanım için optimal fizikokimyasal alanı yansıtır ve ilaçların oral uygulama için kabul edilebilir olduğunu öne sürer [57].

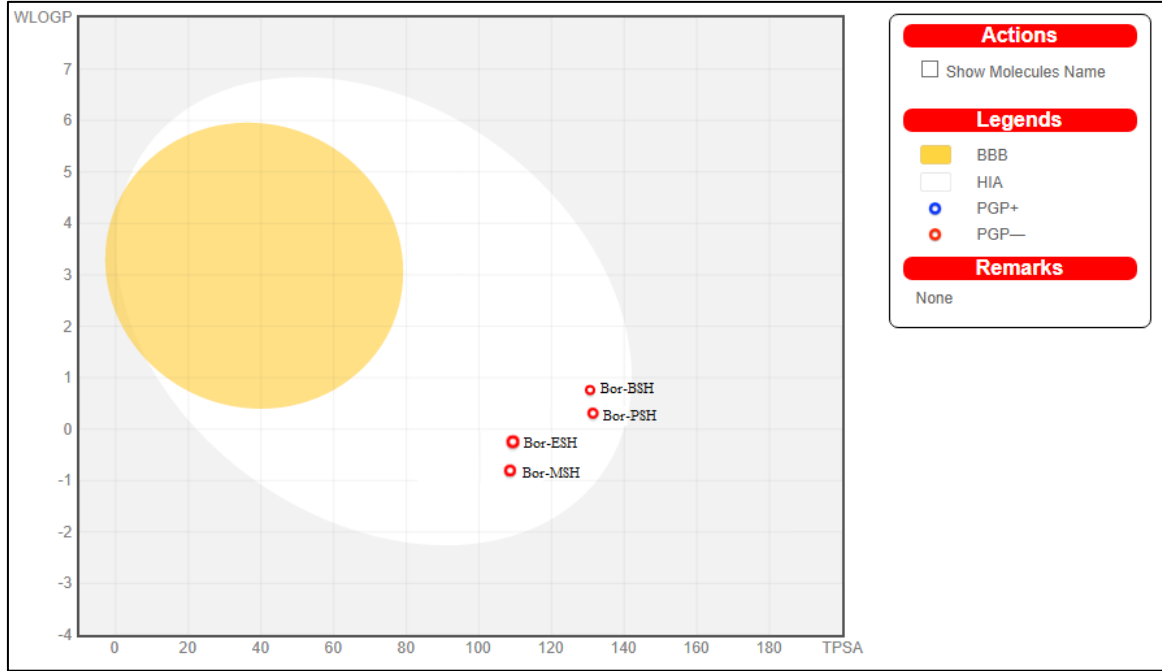
Genel olarak bileşikler, Şekil 4.18'deki biyoyararlanım radarlarında gösterildiği gibi esneklik, çözünmezlik, lipofiliklik, doygunluk, boyut ve polarite gibi fizikokimyasal özellikler de dahil olmak üzere biyoyararlanım radarı için kabul edilebilir sınırlar dahilindedir. Bu nedenle moleküller ilaç benzeri olarak nitelendirilir.

SwissADME sunucusundan alınan ADME değerleri, tüm bileşiklerin düşük bağırsak emilim sergilediğini ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğine sahip olmadığını göstermektedir. Ayrıca incelenen tüm bileşikler, ilaç keşif sürecinde çok önemli bir kural olan Lipinski'nin beş kuralına göre ilaç adayları olarak değerlendirilebilecek koşullara sahiptir (molekül ağırlığı ≤ 500 , oktanol-su dağılım katsayısı $\log P \leq 5$, hidrojen bağı donörleri ≤ 5 ve hidrojen bağı alıcıları \leq birden fazla ihlal eder). Genel olarak tüm bileşikler, Lipinski de dahil olmak üzere tüm filtreleri sağlar [58,59].



Şekil 4.18. Moleküllerin fizikokimyasal özellikleriyle ilgili radar çizimleri

Biyoyararlanım radarının pembe bölgesi, oral biyoyararlanım için optimal fizikokimyasal alanı yansıtır ve ilaçların oral uygulama için kabul edilebilir olduğunu öne sürer. Şekil 4.19.'da verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal emilim) ve BBB (kan-beyin bariyeri), tahmin edilmiştir. Bu çizimde, sarı bölge olası BBB geçirgenliğine yönelik alanları içerir ve beyaz bölge olası GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp'nin aktif bir substrat olduğunu, kırmızı noktalar (PGP-) ise P-gp'nin bir substrat olmadığını göstermektedir. Araştırılan bileşiklerin dış gri bölgede bulunması, bunların yüksek absorpsiyona ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olduğu ve kırmızı bir noktaya (PGP-) sahip oldukları anlamına gelir, bunların P-gp substratı olmadığını tahmin edildiği anlamına gelmektedir.



Şekil 4.19. Tahmin edilen bileşiklerin BOILED-Egg grafiği.

4.7. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile bilgisayar ortamında yeni terapötik ilaç tasarımında birçok deneysel ve yüksek verimli simülasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri ise en sık kullanılan moleküler yerleştirme (docking) yöntemidir. Moleküler yerleştirme hesaplamaları, enzim ile bileşik arasındaki moleküler etkileşimlerinin anlaşılmasını mümkün kılar. Bu yöntem, hedef moleküllerin etki mekanizmasının, değişimlerinin ve bağlanma yerlerinin anlaşılmasında yardımcı olur. Ayrıca, deneysel sonuçları doğrulamak ve karşılaştırmak için moleküler yerleştirme araştırmaları yürütülmektedir. Enzimlerde moleküller ve proteinler arasındaki etkileşimlerin, moleküllerin biyolojik aktivitelerini belirleyen en önemli unsur olduğu dikkate alındığında, bu etkileşimlerin boyutu büyük önem taşımaktadır [60, 61]. Sentezlenen bileşiklerin bakteri enzimleriyle olan moleküler etkileşimlerini incelemek amacıyla tüm bileşikler moleküler yerleştirme çalışmalarına tabi tutuldu bunlar arasında, en yüksek aktiviteyi gösteren bileşikler *S. aureus* ve *S. epidermidis* bakterileri ile detaylı olarak incelenmek üzere seçildi.

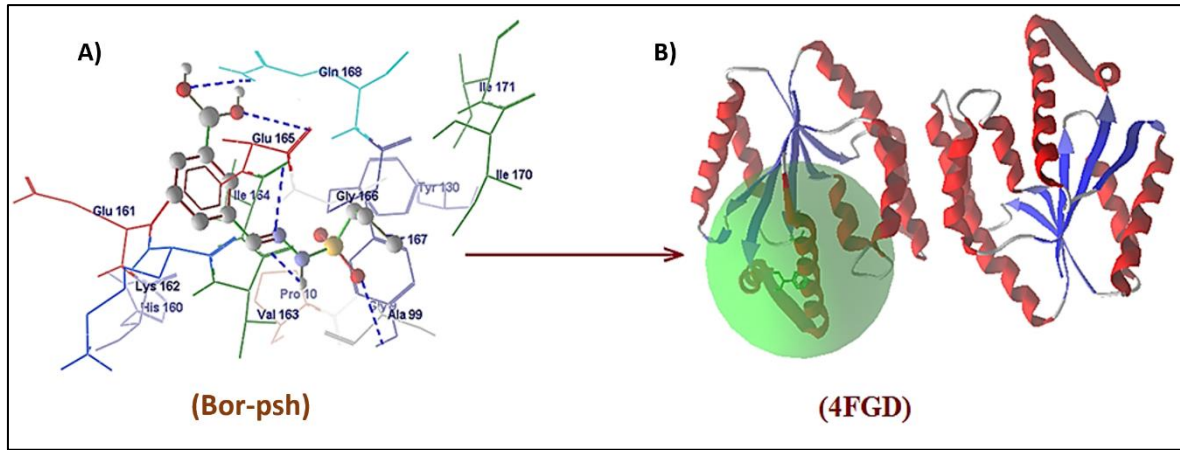
Yerleştirme işlemi sonucunda *S. aureus* için hedef ilaç molekülleri ile 4FGD proteini (*Pseudomonas aeruginosa*'dan Tse1 etkileyici proteinin yapısı, selenometionin varyantı) arasında etkileşim incelendi. Ligand-4FGD çiftlerinin toplam enerjileri -51,1039 ile -41,025

kcal/mol arasında değişirken, moleküler yerleştirme skoru -77,989 ile -61,298 kcal/mol arasında değişmektedir. 4FGD proteinine en güçlü bağlanan ve toplam enerjisi en düşük olan moleküler yerleştirme skorları birbirine yakın olan ligandlar Bor-psh ve Bor-bsh'dir. Bor-msh ise 4FGD proteinine karşı en zayıf bağlanma enerjisine sahip liganddır (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Bileşiklerin 4GFD, 3KP3 ve 4JSC proteini ile etkileşimlerinden elde edilen parametrelerin sayısal değerleri

Alıcı	Bileşikler	MolDock Sonucu	Sterik Etkileşim	H-Bağı kcal/mol	H-Bağı kalıntı Uzunluğu	A.a-ligand	Toplam Enerji kkal/mol
4GFD (<i>S. aureus</i>)	Bor-bsh	-77,989	-72,780	-5,101	Gln168(A) (2,862 Å) Val163(A) (3,099 Å) Ile164(A) (2,226 Å) Ala99(A) (2,226 Å) Glu165(A) (2,226 Å)	$\text{NH}_2\text{-OH}$ CO-NH NH-C=N NH-SO NH-OH	-51,002
	Bor-psh	-77,154	-73,212	-5,236	Gln168(A) (2,862 Å) Val163(A) (3,099 Å) Ile164(A) (2,226 Å) Ala99(A) (2,226 Å) Glu165(A) (2,226 Å)	$\text{NH}_2\text{-OH}$ CO-NH NH-C=N NH-SO NH-OH	--51,104
	Bor-esh	-69,645	-67,201	-4,222	Gln168(A) (2,862 Å) Val163(A) (3,099 Å) Ala99(A) (2,226 Å)	$\text{NH}_2\text{-OH}$ CO-NH NH-SO	-45,236
	Bor-msh	-61,298	-58,291	-3,897	Val163(A) (3,099 Å) Ala99(A) (2,226 Å)	CO-NH NH-SO	-41,025
3KP3 (<i>S. epidermis</i>)	Bor-bsh	-31,272	-26,377	-4,437	Gln168(A) (2,862 Å) Ala135(A) (3,099 Å) Ile164(A) (2,226 Å) Ser134(A) (2,226 Å)	$\text{NH}_2\text{-NH}$ NH-OH NH-OH NH-SO	-25,231
	Bor-psh	-28,777	-25,767	-4,109	Gln168(A) (2,862 Å) Lys158(A) (2,862 Å) Ser134(A) (2,226 Å)	$\text{NH}_2\text{-NH}$ NH-OH NH-OH	-23,111
	Bor-esh	-27,656	-26,555	-2,399	Glu161(A) (3,101 Å) Ala135(A) (3,099 Å) Ser134(A) (2,226 Å)	CO-NH NH-OH NH-SO	-20,232
	Bor-msh	-23,897	-20,434	-2,001	Ala135(A) (3,099 Å) Ile164(A) (2,226 Å)	NH-OH NH-OH	-18,235
4JSC	Bor-bsh	-50,477	-45,759	-3,860	Ser32(A) (2,862 Å) Leu31A) (3,099 Å) Leu33A) (2,226 Å)	NH-SO NH-OH NH-OH	-32,232
	Bor-psh	-48,555	-45,678	-3,688	Leu31A) (3,099 Å) Leu33A) (2,226 Å)	NH-OH NH-OH	-30,989
	Bor-esh	-44,867	-43,671	-2,567	Ser32(A) (2,862 Å) Leu31A) (3,099 Å)	NH-SO NH-OH	-28,026
	Bor-msh	-40,987	-38,543	-2,100	Ser32(A) (2,862 Å) Leu31A) (3,099 Å)	NH-SO NH-OH	-21,897

Bor-psh ve 4FGD arasında beş hidrojen bağı oluşur. Bunlardan ikisi ligandın B-OH oksijenleri ile Gln168 amino asidinin NH₂ protonu ve Glu165 amino asidinin NH protonu arasındadır. Üçüncüsü ligandın C=N azotu ile Ile 164 amino asidinin NH protonu arasında, dördüncüsü ligandın SO₂ grubu oksijeni ile Ala99 amino asidinin NH protonu arasında ve sonuncusu ise ligandın NH protonu ve Val163 amino asidinin C=O oksijenini arasındadır. 4FGD bağlanma alanı içindeki en güçlü etkileşimi gösteren Bor-psh'nin moleküler bağlanma modunu göstermektedir (Şekil 4.20.).

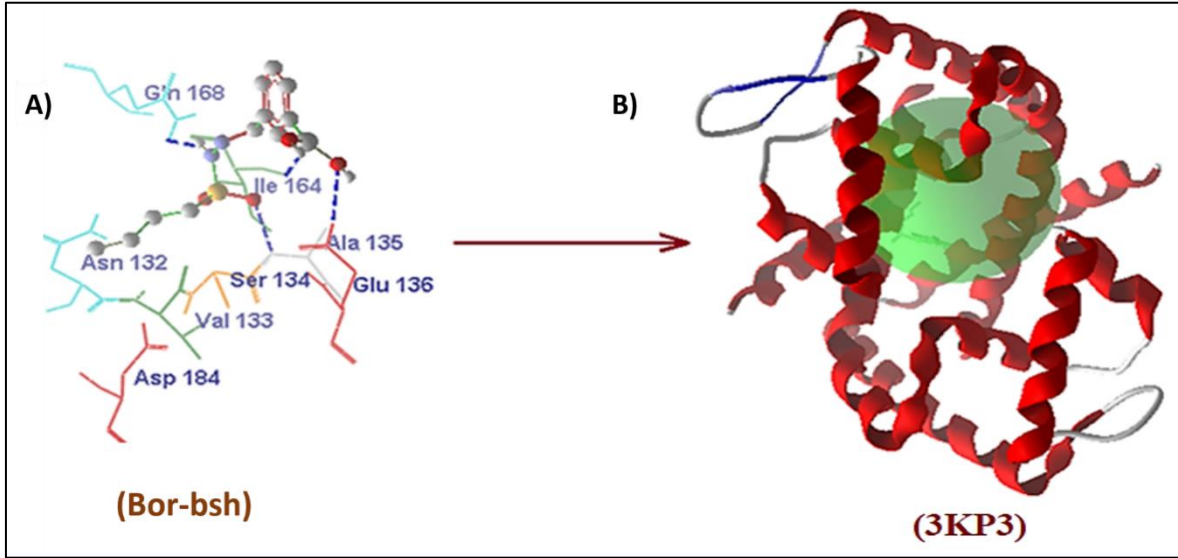


Şekil 4.20. A) Bor-psh'nin 4FGD proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri (Kesikli kalın mavi çizgi, hidrojen bağları; diğerleri sterik etkileşimleri gösteren amino asitlerdir.) B) 4FGD proteininin 3D etkileşimi (Yeşil alan proteinin aktif bölgesidir.)

Sonuç olarak toplam enerjiye bakıldığında Bor-psh etkileşiminin daha güçlü olduğu gözlenmektedir ve bu da deneysel çalışmalarla uyum göstermektedir. Çünkü Bor-psh'nin *S. aureus*'a karşı MİK değeri (4 µg/mL) oldukça düşük olup diğer bileşiklere kıyasla en aktif çıkmıştır.

S. epidermidis bakterisi için hedef ilaç molekülleri ile 3KP3 proteini (Ampisilin ile kompleks halinde *Staphylococcus epidermidis*) arasında yerleştirme işlemi yapılarak etkileşim incelendi. Ligand-3KP3 çiftlerinin toplam enerjileri -25,231 ila -18,235 kkal/mol arasında değişirken, Moleküler yerleştirme skoru -31,272 ila -23,897 kcal/mol arasında değişmektedir. Bor-bsh bileşiği, 3KP3 proteini ile en güçlü bağlanma enerjisine ve en düşük toplam enerjisine sahip olan ligand iken, Bor-msh en zayıf bağlanma enerjisine sahiptir (Çizelge 4.8.). Bor-bsh ve 3KP3 proteini arasında dört hidrojen bağı etkileşimi meydana gelmektedir. Bunlardan ikisi ligandın B-OH oksijenleri ile Ala135 amino asidinin NH

protonu ve Ile164 amino asidinin NH protonu arasındadır. Diğerleri sırasıyla ligandın NH azotu ile Gln168 NH₂ amino asidinin protonu ve ligandın SO₂ oksijeni ve Ser134 amino asidinin NH protonu arasında meydana gelmektedir. Şekil 4.21. 3KP3 bağlanma alanı içindeki en güçlü etkileşimi gösteren Bor-bsh'nin moleküler bağlanma modunu göstermektedir.

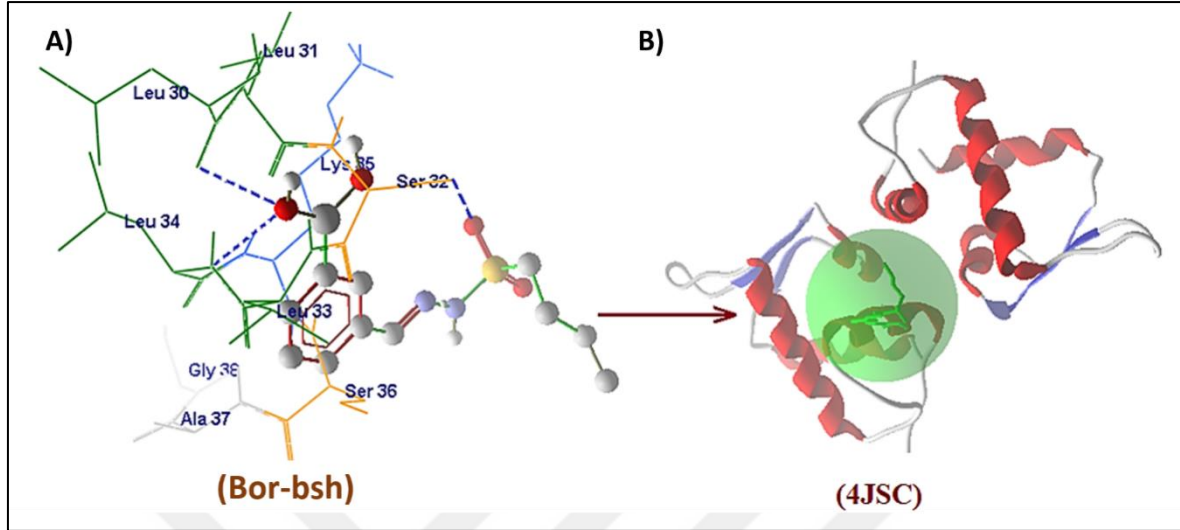


Şekil 4.21. A) Bor-bsh'nin 3KP3 proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri (Kesikli kalın mavi çizgi, hidrojen bağları; diğerleri sterik etkileşimleri gösteren amino asitlerdir.) B) 3KP3 proteininin 3D etkileşimi (Yeşil alan proteinin aktif bölgesidir.)

Sonuç olarak toplam enerjiye bakıldığında Bor-bsh etkileşiminin 3KP3 proteini ile daha güçlü olduğu gözlenmektedir ve bu da deneysel çalışmalarla uyum göstermektedir. Çünkü Bor-bsh'nin *S. epidermidis* bakterisine karşı MİK değeri (4 µg/mL) oldukça düşük olup diğer bileşiklere göre en aktif çıkmıştır.

Bileşiklerin anti-kanser aktivitelerinin moleküler etkileşimlerini incelemek için hümanize *Xenopus*'un kristal yapısı ile 4JSC proteini (RO5316533 - bir pirrolidin inhibitörü MDM2) arasında bir etkileşim kuruldu. Ligand 4JSC çiftlerinin toplam enerjileri -32,232 ila -21,897 kcal/mol arasında değişirken, moleküler yerleştirme skoru -50,477 ila -40,987 kcal/mol arasında değişmektedir. 4JSC proteinine en güçlü bağlanma enerjisine ve en düşük toplam enerjiye sahip ligand Bor-bsh iken, en zayıf bağlanma enerjisine sahip olan ligand ise Bor-msh'dir. Bor-bsh ve 4JSC arasında üç hidrojen bağı etkileşimi gerçekleşmektedir. Bunlardan ikisi ligandın B-OH oksijenleri ile Leu31 ve Leu33 amino asitlerinin NH protonları

arasındadır. Üçüncüsü ligandın SO₂ oksijeni ile Ser32 amino asidinin NH protonu arasında meydana gelmektedir (Şekil 4.22.).



Şekil 4.22. A) Bor-bsh'nin 4JSC proteini ile aktif merkezleri gösteren 2D etkileşimleri. (Kesikli kalın mavi çizgi, hidrojen bağları; diğerleri sterik etkileşimleri gösteren amino asitlerdir.) B) 4JSC proteinin 3D etkileşimi (Yeşil alan proteinin aktif bölgesidir.)

Sonuç olarak toplam enerjiye bakıldığında Bor-bsh etkileşiminin 4JSC proteini ile daha güçlü olduğu gözlenmektedir ve bu da deneysel çalışmalarla uyum göstermektedir. Çünkü Bor-bsh'ın *MDA-MB-231* hücre hatlarına karşı IC₅₀ değeri ($56,96 \pm 6,93 \mu\text{g/mL}$) oldukça düşük olup diğer bileşiklere göre en aktif çıkmıştır.

Tüm bu bileşikler üzerinde yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda; MolDock Skorlarının ve bağlanma enerjilerinin incelendiğinde, yerleştirme bulgularının ve deneysel sonuçların tutarlı olduğunu ortaya koymaktadır. Genel olarak bileşiklerin zincir uzunluğu arttıkça aktivitenin ve bağlanma enerjisinin arttığı görülmektedir. Buna göre bileşiklerin aktivite sıralaması Bor-bsh > Bor-psh > Bor-esh > Bor-msh şeklindedir.

4FGD, 3KP3 ve 4JSC proteinlerinin ligandlarla etkileşmesine en önemli şekilde katkıda bulunan amino asit kalıntıları Çizelge 4.9., Çizelge 4.10. ve Çizelge 4.11.'de verilmiştir.

Çizelge 4.9. 4FGD proteinlerinin ligandlarla birleşmesine amino asitlerin etkisi

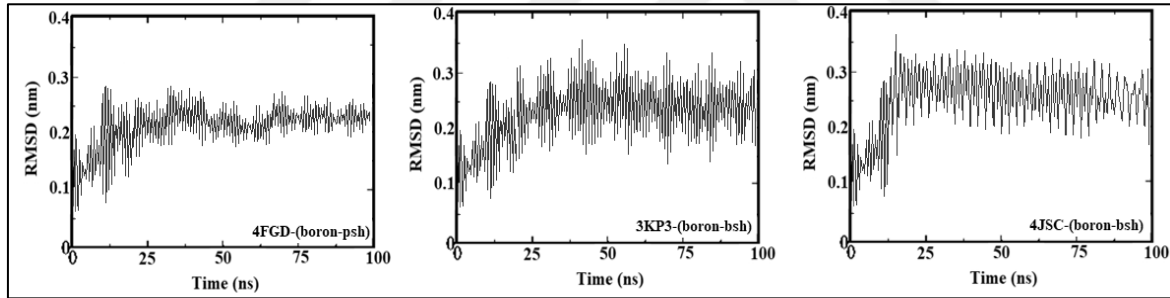
Bor-bsh			Bor-psh			Bor-esh			Bor-msh		
4FGD											
Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam
Ile	134	-3,1102	Ile	171	-3,7195	Ile	171	-3,6836	Ile	171	-21,7598
Ala	99	-2,1963	Ala	99	-0,4745	Ala	99	-8,6078	Ala	99	-3,5898
Pro	10	-13,445	Val	163	-3,8467	Val	163	-12,4079	Val	163	-12,3785
Glu	165	-5,1066	Glu	165	-6,5363	Glu	165	-4,7872	Gly	166	-5,9503
Gly	166	-10,8443	Gly	166	-9,0718	Gly	166	-4,8223	Lys	162	-4,1109
Lys	162	-1,5553	Lys	162	-4,3712	Lys	162	-2,4292			
His	160	-4,1739	His	160	-16,945	His	160	-4,6382			
			Try	130	-1,8112						
			Ile	134	-0,99219						

Çizelge 4.11. 4JSC proteinlerinin ligandlarla birleşmesine amino asitlerin etkisi

Bor-bsh			Bor-psh			Bor-esh			Bor-msh		
4JSC											
Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam	Kalıntı	ID	Toplam
Leu	30	-2,1107	Leu	30	-13,719	Leu	30	-8,6824	Leu	30	-1,7500
Leu	34	-12,190	Leu	34	-10,4745	Leu	34	-0,6007	Leu	34	-13,5845
Ala	37	-3,4450	Ala	37	-5,8447	Ala	37	-2,4080	Ala	37	-2,37858
Ser	32	-6,1068	Ser	32	-1,5352	Ser	32	-6,7362	Ser	32	-6,95039
Gly	38	-0,8443	Gly	38	-7,0008	Gly	38	-2,8222	Gly	38	-0,1133
Lys	35	-1,5565	Lys	35	-3,3722	Lys	35	-3,4200			

4.8. Moleküler Dinamik Simülasyonu

Moleküler dinamikler, bor bileşiklerinin hedef proteinlere (PDB ID: 4GFD, 3KP3 ve 4JSC) bağlanma davranışını daha fazla analiz etmek amacıyla GROMACS 2020 yazılımı yardımıyla kullanılmıştır. Seçilen reseptörler, 100 ns'lik bir MDS'ye tabi tutulmuştur. Şekil 4.22., Kök Ortalama Kare Sapmasını (RMSD) Å cinsinden göstermektedir. 4FGD-(Bor-psh) kompleksi için rotasyon yarıçapı analizi, 0 ns ile 15 ns arasındadır; 3KP3-(Bor-bsh) kompleksi için 0 ns ile 15 ns arasında artan bir desen gösterirken, 4JSC-(Bor-bsh) kompleksi için 0 ns ile 20 ns arasında artan bir desen göstermekte ve ardından simülasyonun sonuna kadar sabit değerler göstermektedir. Genel olarak, tüm simülasyon boyunca küçük dalgalanmalar (1 Å'dan az) göstermektedir, bu da protein-ligand sisteminin kompaktlığını ve kararlılığını işaret etmektedir. Bu sonuçlar, moleküler yerleştirme çalışmalarında olduğu gibi bor bileşiklerinin bu proteinleri hedef alma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.23. Bileşiklerin kök ortalama kare sapma (RMSD) değerleri



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik olarak kullanılan antibiyotiklere ve anti-bakteriyel ajanlara karşı ilaç direnci, dünyanın en ciddi halk sağlığı sorunlarından biridir. Bor bileşiklerinin benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı farmasötik ajanlar olarak ilgi çekici olduğu kanıtlanmıştır. Bor bileşiklerinin bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ajan olarak kullanılmasının yanı sıra kanser tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Tek-kap (One-pot) yöntemiyle borlu sülfonil hidrazon bileşikleri ilk kez sentezlendiği için özgün bir çalışma olmuştur. Sentezlenen Bor-bsh, Bor-psh, Bor-esh ve Bor-msh bileşikleri çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri araştırıldı. Ayrıca spesifik hedefi simüle eden meme kanseri hücre hatları MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) üzerinde Bor-bsh, Bor-psh, Bor-esh ve Bor-msh bileşiklerinin antikanser aktivitesinin değerlendirilmesi yapıldı. Bor bileşiklerinin bakteri üremesini engellediği ve önceden oluşturulmuş biyofilm üzerinde yüksek antibiyofilm aktivitesi gösterdiği tespit edildi. *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 22853, *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. epidermidis*'in biyofilm suşlarında güçlü antibiyofilm aktivite belirlendi. Özellikle *S. epidermidis* suşunda bütün borlu bileşikler yüksek antibiyofilm oranına ulaşıldı. Sentezlenen bileşiklerin farmakokinetiğini tahmin etmek için yapılan ADME çalışmalarında bu bileşiklerin iyi ilaç benzeri davranışlar gösterdiği tespit edildi. Bor bileşiklerinin bakteriyel enzimlerle moleküler etkileşimlerini ve meme kanseri hücre dizileri MDA-MB-231'in (ATCC HTB-26) antikanser aktivitesini araştırmak için moleküler ekleme çalışmaları yapıldı. Sonuçlar bor bileşiklerinin bakteriyel enzim sistemleri ve meme kanseri hücre hatları ile güçlü bağlanma etkileşimlerine sahip olduğunu gösterdi. Deneysel sonuçlar ve *in silico* çalışmalar sonucunda bor bileşiklerinin aktivitesinin genellikle zincir uzunluğu arttıkça arttığı görüldü. Sonuç olarak sentezlediğimiz bor bileşiklerinin, özellikle Bor-bsh ve Bor-psh bileşiklerinin gelecekte bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus* ve *S. epidermidis*) karşı güçlü birer inhibitör olabileceği ve potansiyel olarak kullanılabilecek ilaçlar olabileceği söylenebilir.



KAYNAKLAR

1. Hancı, H., Kaplan, A. B. U., Çetin, M. (2021). In vitro investigation on synergistic antimicrobial effects of daidzein, royal jelly and boric acid in combination with certain antibiotics against gram-positive and gram-negative bacteria strains. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 14(1), 13-19.
2. Morris, S., Cerceo, E. (2020). Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. *Antibiotics*, 9(4), 196.
3. Mascellino, M. T. (2022). Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Microorganisms: Epidemiology, Treatment and Alternative Approach. *Antibiotics*, 11(5), 678.
4. Zhao, A., Sun, J., Liu, Y. (2023). Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Frontiers In Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1137947. doi:10.3389/fcimb.2023.1137947
5. Kıvanç, M., Barutca, B., Koparal, A. T., Göncü, Y., Bostancı, S. H., Ay, N. (2018). Effects of hexagonal boron nitride nanoparticles on antimicrobial and antibiofilm activities, cell viability. *Materials Science and Engineering: C*, 91, 115-124. doi:10.1016/j.msec.2018.05.028
6. Kalia, V. C., Patel, S. K., Lee, J. K. (2023). Bacterial biofilm inhibitors: An overview. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 264, 115389. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115389.
7. Balázs, V. L., Nagy-Radványi, L., Filep, R., Kerekes, E., Kocsis, B., Kocsis, M., Farkas, Á. (2021). In vitro antibacterial and antibiofilm activity of Hungarian honeys against respiratory tract bacteria. *Foods*, 10(7), 1632.
8. Şentürk, O. S., Özdemir, Ü., Sert, S., Karacan, N., & Uğur, F. (2007). Photochemical reactions of metal carbonyls [M (CO) 6 (M= Cr, Mo, W), Re (CO) 5Br, Mn (CO) 3Cp] with salicylaldehyde ethanesulfonylhydrazone (Hsalesh). *Journal of Coordination Chemistry*, 60(2), 229-235.
9. Alyar, S., Özmen, Ü. Ö., Karacan, N., Şentürk, O. Ş., Udachin, K. A. (2008). Tautomeric properties, conformations and structure of 2-hydroxyacetophenone methanesulfonylhydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 889(1-3), 144-149.
10. Özdemir, Ü., Şentürk, O. S., Sert, S., Karacan, N., Uğur, F. (2006). Reaction of metal carbonyls with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde methanesulfonylhydrazone and characterization of the substitution products. *Journal of Coordination Chemistry*, 59(17), 1905-1911.

11. Özdemir, Ü., Karacan, N., Şentürk, O. S., Sert, S., Uğur, F. (2004). Synthesis and Characterization of Metal Carbonyl Complexes of $M(CO)_6$ ($M = Cr, Mo, \text{ and } W$), $Re(CO)_5Br$, and $Mn(CO)_3Cp$ with Acetonemethanesulfonylhydrazone (amsh) and Methanesulfonylhydrazone (msh). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 34(6), 1057-1067.
12. Baygar, T., Saraç, N., Ceylan, Ö., Uğur, A., Boran, R., Balcı, U. (2022). In vitro biological activities of potassium metaborate; antioxidative, antimicrobial and antibiofilm properties. *Journal of Boron*, 7(2), 475-481.
13. Uluisik, I., Karakaya, H. C., Koc, A. (2018). The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45, 156-162. doi:10.1016/j.jtemb.2017.10.008.
14. Bolaños, L., Lukaszewski, K., Bonilla, I., Blevins, D. (2004). Why boron?. *Plant Physiology and Biochemistry*, 42(11), 907-912.
15. Pizzorno, L. (2015). Nothing boring about boron. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(4), 35.
16. Penland, J. G. (1994). Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 65-72.
17. World Health Organization. (1996). *Trace Elements In Human Nutrition And Health*. Belgium: World Health Organization 93/9811-Macmillan (175-178)
18. Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H., Guglielmotti, M. B. (2008). A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet. *Archives Of Oral Biology*, 53(7), 677-682.
19. Dessordi, R., Spirlandeli, A. L., Zamarioli, A., Volpon, J. B., Navarro, A. M. (2017). Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 169-175. doi:10.1016/j.jtemb.2016.09.011.
20. Hunt, C. D., Herbel, J. L., Idso, J. P. (1994). Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *Journal Of Bone And Mineral Research*, 9(2), 171-182.
21. Hadrup, N., Frederiksen, M., Sharma, A. K. (2021). Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review. *Regulatory Toxicology And Pharmacology*, 121, 104873. doi:10.1016/j.yrtph.2021.104873.
22. Ataseven, H., Sayın, K., Tüzün, B., Gedikli, M. (2021). Could boron compounds be effective against SARS-CoV-2?. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*, 122(10). doi: 10.4149/bll_2021_121
23. Giovannuzzi, S., Nikitjuka, A., Resende, B. R. P., Smietana, M., Nocentini, A., Supuran, C. T., Winum, J. Y. (2024). Boron-containing carbonic anhydrases inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 143, 106976. doi:10.1016/j.bioorg.2023.106976.

24. Kane, R. C., Farrell, A. T., Sridhara, R., Pazdur, R. (2006). United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clinical Cancer Research*, 12(10), 2955-2960.
25. Plescia, J., Moitessier, N. (2020). Design and discovery of boronic acid drugs. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 195, 112270. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112270.
26. Baker, S. J., Ding, C. Z., Akama, T., Zhang, Y. K., Hernandez, V., Xia, Y. (2009). Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Medicinal Chemistry*, 1(7), 1275-1288.
27. Scorei, R. I., Rotaru, P. (2011). Calcium fructoborate potential anti-inflammatory agent. *Biological Trace Element Research*, 143, 1223-1238. doi:10.1007/s12011-011-8972-6
28. Das, B. C., Nandwana, N. K., Das, S., Nandwana, V., Shareef, M. A., Das, Y., Evans, T. (2022). Boron chemicals in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective. *Molecules*, 27(9), 2615.
29. Sharma, P., Vajpayee, V., Sharma, J., Singh, Y. (2010). Syntheses and characterization of a new class of mono- and heterodinuclear derivatives of boron derived from Schiff bases. *Applied Organometallic Chemistry*, 24(11), 774-780.
30. Paşa, S., Erdoğan, Ö., Yenisey, Ç. (2019). Synthesis and structural identification of boron based Schiff compounds with Ishikawa endometrial cancer and antioxidant activity. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 458-467. doi:10.1016/j.molstruc.2019.03.061.
31. Paşa, S., Tuneğ, M., Boğa, M. (2019). Biological surveying of diverse Schiff base compounds: antiproliferative, antiradical and enzyme inhibition activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53, 302-311. doi:10.1007/s11094-019-01997-y
32. Supuran, C. T., Casini, A., Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(5), 535-558.
33. Ovung, A., Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical Reviews*, 13(2), 259-272.
34. Boufas, W., Dupont, N., Berredjem, M., Berrezag, K., Bechecker, I., Berredjem, H., Aouf, N. E. (2014). Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1074, 180-185. doi:10.1016/j.molstruc.2014.05.066.

35. Özdemir, Ü. Ö., Aktan, E., Ilbiz, F., Gündüzalp, A. B., Özbek, N., Sarı, M., Saydam, S. (2014). Characterization, antibacterial, anticarbonic anhydrase II isoenzyme, anticancer, electrochemical and computational studies of sulfonic acid hydrazide derivative and its Cu (II) complex. *Inorganica Chimica Acta*, 423, 194-203. doi:10.1016/j.ica.2014.09.033
36. Özdemir, Ü. Ö., Güvenç, P., Şahin, E., Hamurcu, F. (2009). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel (II), cobalt (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 362(8), 2613-2618.
37. Celebioglu, H. U., Erden, Y., Hamurcu, F., Taslimi, P., Şentürk, O. S., Özmen, Ü. Ö., Gulçin, İ. (2021). Cytotoxic effects, carbonic anhydrase isoenzymes, α -glycosidase and acetylcholinesterase inhibitory properties, and molecular docking studies of heteroatom-containing sulfonyl hydrazone derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(15), 5539-5550.
38. Eidam, O., Romagnoli, C., Caselli, E., Babaoglu, K., Pohlhaus, D. T., Karpiak, J., Prati, F. (2010). Design, synthesis, crystal structures, and antimicrobial activity of sulfonamide boronic acids as β -lactamase inhibitors. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 53(21), 7852-7863.
39. Si, Y., Basak, S., Li, Y., Merino, J., Iuliano, J. N., Walker, S. G., Tonge, P. J. (2019). Antibacterial activity and mode of action of a sulfonamide-based class of oxaborole leucyl-tRNA-synthetase inhibitors. *ACS Infectious Diseases*, 5(7), 1231-1238.
40. Wikler, M. A. (2006). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. *Clsi (Necls)*, 26.
41. Pumeesat, P., Muangkaew, W., Ampawong, S., Luplertlop, N. (2017). *Candida albicans* biofilm development under increased temperature. *New Microbiol*, 40(4), 279-83.
42. Janek, T., Łukaszewicz, M., Krasowska, A. (2012). Antiadhesive activity of the biosurfactant pseudofactin II secreted by the Arctic bacterium *Pseudomonas fluorescens* BD5. *BMC Microbiology*, 12, 1-9. doi:10.1186/1471-2180-12-24
43. Roilides, E., Simitopoulou, M., Katragkou, A., Walsh, T. J. (2015). How biofilms evade host defenses. *Microbial Biofilms*, 287-300. doi:10.1128/microbiolspec.MB-0012-2014
44. Van Meerloo, J., Kaspers, G. J., Cloos, J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Cancer Cell Culture: Methods And Protocols*, 237-245. doi:10.1007/978-1-61779-080-5_20
45. Sharma, O. P., Bhat, T. K. (2009). DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, 113(4), 1202-1205.
46. Mahanthesh, M. T., Ranjith, D., Yaligar, R., Jyothi, R., Narappa, G., Ravi, M. V. (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(3), 1799-1809.

47. Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. (2019) Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods Mol Biol.* 2053:149-167. doi:10.1007/978-1-4939-9752-7_10
48. İnternet: EADock DSS algoritmasına dayalı yerleştirme motorları, Web:<http://www.swissdock.ch>, Erişim Tarihi: 15/02/2024
49. İnternet: GaussView, 3 boyutlu yapı programı ve Gaussian 09 programları, Web:<https://www.gaussian.com>, Erişim Tarihi: 11/03/2024
50. İnternet: RCSB Protein Veri Bankası (PDB), Web:<https://www.rcsb.org>, Erişim Tarihi: 13/03/2024
51. Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., Berendsen, H. J. (2005). GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal Of Computational Chemistry*, 26(16), 1701-1718.
52. Huang, J., MacKerell Jr, A. D. (2013). CHARMM36 all atom additive protein force field: Validation based on comparison to NMR data. *Journal of computational chemistry*, 34(25), 2135-2145.
53. Druzina, A. A., Grammatikova, N. E., Zhidkova, O. B., Nekrasova, N. A., Dudarova, N. V., Kosenko, I. D., Bregadze, V. I. (2022). Synthesis and antibacterial activity studies of the conjugates of curcumin with closo-dodecaborate and cobalt bis (dicarbollide) boron clusters. *Molecules*, 27(9), 2920.
54. Yang, F., Zhu, M., Zhang, J., Zhou, H. (2018). Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *MedChemComm*, 9(2), 201-211.
55. Jameel, S., Farooq, S., Gani, I., Riyaz Ul Hassan, S., Bhat, K. A. (2022). Ultrasound-assisted facile synthesis of Boron Heck coupled sclareol analogues as potential antibacterial agents against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, 133(6), 3678-3689.
56. Wójcikowski, J., Danek, P. J., Basińska-Ziobroń, A., Pukło, R., Daniel, W. A. (2020). In vitro inhibition of human cytochrome P450 enzymes by the novel atypical antipsychotic drug asenapine: a prediction of possible drug-drug interactions. *Pharmacological Reports*, 72(3):612-621.
57. Hassan, S. S. U., Zhang, W. D., Jin, H. Z., Basha, S. H., Priya, S. S. (2022). In-silico anti-inflammatory potential of guaiane dimers from *Xylopi* vielana targeting COX-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(1), 484-498.
58. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3):3-26.
59. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal Of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55-68.

60. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.62- Muegge, I., Heald, S. L., & Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1841-1846.
61. Mermer, A., Bayrak, H. A. C. E. R., Alyar, S., Alagumuthu, M. (2020). Synthesis, DFT calculations, biological investigation, molecular docking studies of β -lactam derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127891. doi:10.1016/j.molstruc.2020.127891





Gazili olmak ayrıcalıktır