

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

**BİTKİSEL KÖKENLİ FENOLİKLERLE
BOR İÇERİKLİ BİLEŞİKLER HAZIRLANARAK GÜMÜŞ
NANO KREMLERİN ÜRETİLMESİ**

Metin ATLAN

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DIYARBAKIR
Temmuz 2019**

T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

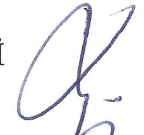
Metin ATLAN tarafından yapılan “**Bitkisel Kökenli Fenoliklerle Bor İçerikli Bileşikler Hazırlanarak Gümüş Nano Kremlerin Üretilmesi**” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Berrin ZİYADANOĞULLARI 

Üye : Prof. Dr. Hamdi TEMEL 

Üye : Prof. Dr. İsmail YILMAZ 

Üye : Doç. Dr. Remzi EKİNCİ 

Üye : Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN 

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 16/07/2019

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../...../20..

Prof. Dr. Sevtap SÜMER EKER

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda öncülük eden ve desteğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof.Dr. Hamdi TEMEL'e teşekkür ederim.

Tezimin biyolojik aktivitelerinde bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Abdulselam ERTAŞ'a teşekkür ederim.

LC-MS-IT-TOF analiz sonuçlarında yardımlarından yararlandığım Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Abdullah YILMAZ'a ve biyolojik aktivite hesaplamalarında yardımını esirgemeyen Eczacılık Fakültesi Dr. Öğretim Görevlisi İsmail YENER'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında desteğini bir an olsun esirgemeyen biricik eşim Fidan'a sonsuz teşekkür ederim.

Tezimi, ECZACILIK.17.003 nolu proje ile destekleyen Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na (DÜBAP)'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
ÇİZELGE LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
EK LİSTESİ.....	XV
KISALTMA VE SİMGELER.....	XVI
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. Bor Elementi.....	3
2.2. Gıdalarda Bor.....	4
2.3. Borun İnsanlar Üzerindeki Toksisitesi.....	6
2.4. Borun Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisi.....	7
2.5. Günlük Hayatta Bor.....	9
2.6. Borun Antioksidan Sisteme Etkisi.....	9
2.7. Bor ve Kanser.....	11
2.8. Bor ve Krem.....	12
2.9. Bor Bileşikleri	12
2.9.1. Boronik Asitlerin Yapı ve Bağlanmaları.....	13
2.9.1.1. Fiziksel özellikleri.....	14
2.9.1.2. Güvenlikle İlgili Hususlar.....	15
2.9.1.3. Asidik Karakterleri.....	15
2.9.2. Boronik Esterler.....	16
2.9.2.1. Boronik Esterlerin Sentez Yöntemleri.....	16
2.9.3. Boronik Asitlerin Diollerle Kompleksleşmesi.....	16
2. 10. Fenolik Bileşikler.....	18

2.10.1.	Flavonoidler.....	19
2.10.1.1.	Flavonoidlerin Yapısı.....	20
2.10.1.2.	Flavonoidlerin Sınıflandırılması.....	20
2.10.1.3.	Kersetin.....	22
2.10.1.4.	Kateşin.....	23
2.11.	Antioksidanlar.....	23
2.12.	Alzheimer.....	25
2.13.	Kozmetik ve Kremler.....	26
2.13.1.	Kozmetikte Bitkisel Kökenli Maddelerin Kullanımları.....	28
2.13.2.	Kozmetik Ürünlerinde Mikrobiyal Kontaminasyon.....	29
2.14.	Nano Gümüş Partiküller ve Kullanım Alanları.....	29
2.14.1.	Tarihçesi.....	29
2.14.2.	Etki Mekanizması	30
2.15	Borla İlgili Yapılan Çalışmalar.....	30
3.	MATERYAL ve METOT.....	43
3.1.	Kullanılan Cihazlar.....	43
3.2.	Kullanılan Kimyasallar.....	43
3.3.	Bor Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	44
3.3.1.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB ¹).....	44
3.3.2.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB ²).....	44
3.3.3.	2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB ³).....	45
3.3.4.	(4-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit Bileşiğinin Sentezi (QB ⁴).....	46
3.3.5.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB ⁵).....	46
3.3.6.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksipiridin-3-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-yl)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB ⁶)	47
3.3.7.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-yl) benzaldehid Bileşiğinin Sentezi (QB ⁷).....	48

3.3.8.	2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB ¹).....	48
3.3.9.	2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB ²).....	49
3.3.10.	2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(kroman-3,5,7-triol) Bileşiğinin Sentezi (CB ³).....	50
3.3.11.	(4-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit Bileşiğinin Sentezi (CB ⁴).....	50
3.3.12.	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB ⁵).....	51
3.3.13.	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB ⁶).....	52
3.3.14.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)benzaldehyd Bileşiğinin Sentezi (CB ⁷).....	52
3.5.	Antioksidan Yöntemler.....	53
3.5.1.	DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikal Giderim Yöntemi	53
3.5.2.	ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi Yöntemi.....	53
3.5.3.	CUPRAC Yöntemi	54
3.5.4.	Antioksidan Aktivite Testleri için Standart Çözeltilerinin Hazırlanması	55
3.6.	Antikolinesteraz Aktivite Testleri.....	55
3.6.1.	Antikolinesteraz Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltiler.....	55
3.6.2.	Antikolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi.....	56
3.6.3.	AChE Aktivite Testi	56
3.6.4.	BChE Aktivite Testi	57
3.7.	Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Testleri.....	57
3.7.1.	Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltiler.....	57
3.7.2.	Antiüreaz Aktivite Testi.....	58
3.7.3.	Antitirozinaz Aktivite Testi.....	59
3.8.	MTT Testi ile Sitotoksitenin Belirlenmesi.....	59
3.8.1.	Bileşiklerin Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması.....	59
3.9.	Anti Aging Krem Yapımı.....	60

3.9.1.	Nano Gümüş Eldesi ve Kreme Eklenmesi.....	61
3.9.1.1.	Nano Gümüş Kremin Mikrobiyolojik ve Dermatolojik Testleri.....	61
3.9.1.2.	Dermatolojik Test.....	61
3.9.1.3.	Mikrobiyolojik Test.....	62
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	63
4.1.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ¹).....	63
4.2.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ²).....	67
4.3.	2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil)) bis (3,5,7-trihidroksi- 4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ³).....	71
4.4.	(4-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ⁴).....	75
4.5.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ⁵).....	79
4.6.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksipiridin-3-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-yl)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ⁶).....	83
4.7.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo [d][1,3,2] dioksaborol-2-yl) benzaldehid Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB ⁷).....	86
4.8.	2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ¹).....	90
4.9.	2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ²).....	94
4.10.	2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(kroman-3,5,7-triol) Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ³).....	98
4.11.	(4-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil) boronik asit Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ⁴).....	102
4.12.	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ⁵).....	106
4.13.	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ⁶).....	110
4.14.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)benzaldehyd Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB ⁷).....	113
4.15.	Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	117

4.16.	Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antikolinesteraz Aktivite Sonuçları.....	121
4.17.	Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Sonuçları	122
4.18.	Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Sitotoksisite Sonuçları	124
4.19.	Nano Gümüş Kremin Mikrobiyolojik ve Dermatolojik Test Sonuçları.....	124
4.19.1.	Dermatolojik Test Sonucu.....	124
4.19.2.	Mikrobiyolojik Test Sonucu.....	125
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	127
6.	KAYNAKLAR	133
	EKLER	142
	ÖZGEÇMİŞ	145

ÖZET

BİTKİSEL KÖKENLİ FENOLİKLERLE BOR İÇERİKLİ BİLEŞİKLER HAZIRLANARAK GÜMÜŞ NANO KREMLERİN ÜRETİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Metin ATLAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2019

Bor cevheri; metalle ametal arası yarı iletkenliğe sahip ve 230'dan fazla minerali olduğu bilinen bir element olarak nitelendirilmektedir. Bor'un oksijene karşı büyük bir ilgisi vardır. Vücudumuzda, belli bir yaştan sonra serbest radikallerin çoğalması sonucu, cildin kolajen tabakası tahrip olur ve yaşlanma süreci başlar. Deride, serbest radikal ürünlerinin oluşumuna bağlı olan oksidatif stres yaşlanmanın başlıca nedenlerinden biridir. Derinin oksidatif strese karşı korunması amacıyla içinde antioksidanların bulunduğu kozmetikler ve deri bakım ürünleri geliştirilmiştir. Bitkilerdeki antioksidanların, bu sürecin başlamasını geciktirici etkisi vardır. Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral ve antibakteriyel özelliklere sahip fenolik bileşiklerin insan sağlığı üzerinde birçok olumlu tesirleri olduğu belirlenmiştir. Bu çerçevede literature baktığımızda Dünya'da ve Türkiye'de bor içeren bileşikler üzerine antioksidan ve antikanser çalışmaları yapılmakla birlikte, bitkisel kaynaklı fenolik bileşikler ile bor'un oluşturduğu bileşiklerin aktivitelerinin araştırıldığı çalışma sayısı azdır.

Kozmetik amaçlı birçok kimyasal madde cilt yoluyla vücuda alınmakta ve organizmada farklı etkiler göstermektedir. Kozmetiklerde kullanılan maddeler derideki hücresel olayları etkiler ve hücrelerin yenilenme, tamir ve kontrol mekanizmalarını uyarak, derinin daha sağlıklı ve genç görünmesini hedefler. Farklı kaynaklardan elde edilen aktif maddeler uygun kombinasyonlar halinde kullanıldığında yeni ve etkili dermokozmetik ürünler elde edilebilmektedir. Antioksidan ve antikanser aktivitesi yüksek bitkisel katkı yeni boronik ester bileşiklerinden yeni kremler elde etmeye çalışmamız ve ileride ticarileşme potansiyelinin de olması çalışmayı özgün kılmaktadır.

Bu çalışma kapsamında antioksidan özelliği yüksek olan fenolik (kersetin ve katesin) bitkisel bileşiklerin çeşitli boronik asitlerle modifiye edilerek sentezlenip elde edilen bileşikler; ^1H , ^{13}C NMR, LC-MS-IT-TOF, UV-Vis., FTIR gibi cihazlar kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bitkisel kökenli yeni boronik ester bileşiklerinin antioksidan etkileri, DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi, ABTS katyon radikali giderim aktivitesi ve CUPRAC yöntemiyle bakır indirgeme kapasitesi yöntemleri ile antikolinesteraz etkileri ise asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz yöntemleri ile, sitotoksik etkileri sağlıklı, meme ve kolon kanseri hücre serilerine uygulanarak MTT yöntemi ile belirlenmesinin yanı sıra üreaz ve tirozinaz enzim aktiviteleri de belirlenmiştir. Antioksidan ve sitotoksik etkileri yüksek, toksik etkisi düşük çıkan QB¹ bileşiğinin nano gümüş partiküllerini de içeren kremi yapıldı. Kremin 12 gönüllü üzerinde mikrobiyolojik ve dermatolojik testi "Cosming Laboratuvar Bilgi Yönetim Eğitim Danışmanlık San. Tic. Ltd. Şti." tarafından yapılmıştır. Test sonucu kremin dermatolojik ve mikrobiyolojik olarak uygun olduğu onaylanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Boronik asit, Kozmetik, Dermokozmetik, Antikanser, Antioksidan, Antikolinesteraz, Üreaz, Tirozinaz.

ABSTRACT

PRODUCTION of SILVER NANO CREAMS by PREPARING BORON CONTAINING COMPOUNDS WITH PHENOLICS of PLANT ORIGIN

PhD THESIS

Metin ATLAN

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2019

Boron ore; is considered as an element having semiconductivity between metal and nonmetal and known to have more than 230 minerals. Bor has a great relevance to oxygen. In our bodies, after a certain age as a result of the proliferation of free radicals, the collagen layer of the skin is destroyed and the aging process begins. In the skin, oxidative stress due to the formation of free radical product is one of the main causes of aging. In order to protect the skin against oxidative stress, cosmetics and skin care products containing antioxidants. Antioxidants in plants have the effect of delaying the onset of this process. Phenolic compounds having antioxidant, antimicrobial, antiviral and antibacterial properties have been determined to have many positive effects on human health. In this context, when we look at the literature, although in the World and Turkey studies on antioxidant and anticancer compounds containing boron, there are few studies investigating the activities of phenolic compounds of plant origin and compounds of boron.

Many cosmetic chemicals are taken into the body through the skin and show different effects on the organism. The substances/materials used in cosmetics affect the cellular events in the skin and by stimulating the regeneration, repair and control mechanisms of the cells and aim to make the skin look healthier and younger. When active materials/substances from different sources are used in suitable combinations, new and effective dermocosmetic products can be obtained. The fact that we are trying to obtain new creams from new boronic ester compounds with high plant antioxidant and anticancer activity and also in the future the potential for commercialization makes the study unique.

In this study, phenolic herbal compounds (quercetin and catechin), which have high antioxidant properties, should be modified with various boronic acids and synthesized. ^1H , ^{13}C NMR, LC-MS-IT-TOF, UV-Vis, FTIR. Antioxidant effects of the obtained boronic ester compounds of plant origin, antioxidant activities of DPPH radical scavenging activity, ABTS cation radical scavenging activity and copper reduction capacity by CUPRAC method, anticholinesterase activities by acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase methods, cytotoxic effects healthy, breast and colon cancer cells will be determined by MTT method as well as tyrosinase and urease enzyme activities. A high level of antioxidant and cytotoxic effects, low toxic effect of QB¹ compound containing nano silver particles was cream. The microbiological and dermatological tests of the cream on 12 volunteers were performed by "Cosming Laboratuvar Bilgi Yönetim Eğitim Danışmanlık San. Tic. Ltd. Şti." The test result was confirmed to be dermatologically and microbiologically suitable.

Keywords: Boronic acid, Cosmetic, Dermocosmetic, Anticancer, Antioxidant, Anticholinesterase, Urease, Tyrosinase

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1.	Bazı Besinlerdeki Bor Miktarları	4
Çizelge 2.2.	Günlük alınan bor miktarının yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımı	5
Çizelge 2.3.	Bazı Doku ve Organlardaki Bor Konsantrasyonu (ppm)	6
Çizelge 2.4.	Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması	19
Çizelge 2.5.	Flavonoidlerin hetero halkadaki $-C_3-$ yapısına göre sınıflandırılması	21
Çizelge 2.6.	Antioksidanların sınıflandırılması	25
Çizelge 2.7.	Deriye uygulanan kozmetik ürünlerinde kullanılan bazı bitkiler ve kullanım amaçları	28
Çizelge 3.1.	Krem Yapımında Kullanılacak Kimyasallar ve Miktarları	60
Çizelge 3.2.	Kremin deriye uygulanması sonucunda yapılacak değerlendirme kriteri	62
Çizelge 4.1.	QB bileşiklerinin ABTS yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	118
Çizelge 4.2.	CB bileşiklerinin ABTS yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	118
Çizelge 4.3.	QB bileşiklerinin DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	119
Çizelge 4.4.	CB bileşiklerinin DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	119
Çizelge 4.5.	QB bileşiklerinin CUPRAC yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	120
Çizelge 4.6.	CB bileşiklerinin CUPRAC yöntemine göre antioksidan aktiviteleri	120
Çizelge 4.7.	QB ve CB bileşiklerinin ABTS ve DPPH yöntemine göre IC_{50} CUPRAC yöntemine göre $A_{0,5}$ değerleri	121
Çizelge 4.8.	QB bileşiklerinin antikolinesteraz aktivite sonuçları	122
Çizelge 4.9.	CB bileşiklerinin antikolinesteraz aktivite sonuçları	122
Çizelge 4.10.	QB bileşiklerinin antiüreaz ve antitirozinaz aktivite sonuçları	123
Çizelge 4.11.	CB bileşiklerinin antiüreaz ve antitirozinaz aktivite sonuçları	123
Çizelge 4.12.	QB ve CB bileşiklerinin toksik ve sitotoksik aktivite sonuçları	124
Çizelge 4.13.	Nano gümüş kreminin kullanıldığı gönüllülerin yaş ve cinsiyet sınıflandırılması	125
Çizelge 4.14.	Kremin gönüllüler üzerindeki 48 ve 72 saat sonrası etkisi	125
Çizelge 4.15.	Mikrobiyolojik test sonuçları	126

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Bor ürünlerinin kullanım alanları	3
Şekil 2.2.	Diboranın Yapısı (B_2H_6)	12
Şekil 2.3.	Bor bileşikleri	13
Şekil 2.4.	Boro ön ekine ilişkin örnekler	13
Şekil 2.5.	Fenil boronik asidin x-ışınları kristalografi yapısı (H bağlı)	13
Şekil 2.6.	Fenil boronik asidin hidrojen bağlı katman dizilimi	14
Şekil 2.7.	Bazı boronik asit türevleri	14
Şekil 2.8.	Boronik asidin sudaki iyonlaşma dengesi	15
Şekil 2.9.	Boronik ester sentezi	16
Şekil 2.10.	Bazı sulu ortamda ve geri dönüşümlü (A) aprotik çözücü içerisinde geri dönüşümsüz (B) boronat ester oluşumu	17
Şekil 2.11.	Hızlı ve geri dönüşümlü halkalı boronat ester sentezi.	17
Şekil 2.12.	Lewis bazlığına dayalı halkalı boronat ester oluşumu.	17
Şekil 2.13.	Bor atomunun molekül içi $N \rightarrow B$ etkileşimiyle diol ihtiyacı duymadan tetrahedral oluşturma	18
Şekil 2.14.	Fenil benzopiran yapısı	20
Şekil 2.15.	Flavan çekirdeği	20
Şekil 2.16.	Kersetin Molekül Yapısı	22
Şekil 2.17.	(+)-Kateşin Molekül Yapısı	23
Şekil 2.18.	3,5 ve 7 bileşiklerinin sentezi için: (i) DMF, K_2CO_3 ; (ii) Etanol, reflax; (iii) THF, reflax, moleküler elek	31
Şekil 2.19.	Monomerik bor komplekslerinin sentezi	32
Şekil 2.20.	Diboranat komplekslerinin sentezi	32
Şekil 2.21.	PDE4 tasarımı için sentez	32
Şekil 2.22.	RG-II yapısına katılan bor	33
Şekil 2.23.	4-Dihidroksiborilfenilalanin yapısı	34
Şekil 2.24.	NAD-Borat ve NADH-Borat yapısı	34
Şekil 2.25.	Oleanolik boronat sentezi	35
Şekil 2.26.	Cis Platin ve borato 1–2 diaminosikloheksan Platin (II) yapısı	36

Şekil 2.27.	Bortezomib yapısı	36
Şekil 2.28.	(i) 1,2-Diol, toluen, reflax;(ii) aminofenol, kloroform, reflax;(iii) Pd(OA) ₂ , toluen, 60 °C; (iv)PPh ₃ , kloroform;(v) dppf(difosfin), kloroform;(vi) aseton/su	37
Şekil 2.29.	Fulleren boronik asitlerin oluşumu	38
Şekil 2.30.	Proteazom inhibitörü olarak prolin boronik asitli peptit yapıları (I ve II) ve II-7 bileşiğinin yapısı	38
Şekil 2.31.	Kalsiyum α -D-fruktofuranoz borat (a) ve kalsiyum β -D-fruktofuranoz borat bileşiklerinin yapısı	39
Şekil 2.32.	Borik asit ile ONO tipli Schiff bazı sonucu oluşan dinükleer kompleks	39
Şekil 2.33.	Bor bileşiklerinin yapısı; trietanolamin borat (1), N-dietil-fosfor amidapropil boronik asit (2), 2,2 dimetil hekzil-1,3-propandiol-amino propil boronat (3) ve 1,2 propan diol-amino propil boronat (4)	40
Şekil 2.34.	Sentezlenen bor bileşiklerinin yapısı	41
Şekil 2.35.	Heterobisiklik bileşikler	41
Şekil 2.36.	3-amino fenilboronik asitle; 2-hidroksi asetofenon (1), 2-hidroksi benzofenon(2) ve salisilaldehit (3) bileşikleriyle sentezlenen makrosiklik boronatlar.	42
Şekil 2.37.	Biyoaktif bor bileşikleri	42
Şekil 3.1.	QB ¹ Bileşiğinin Sentezi	44
Şekil 3.2.	QB ² Bileşiğinin Sentezi	45
Şekil 3.3.	QB ³ Bileşiğinin Sentezi	45
Şekil 3.4.	QB ⁴ Bileşiğinin Sentezi	46
Şekil 3.5.	QB ⁵ Bileşiğinin Sentezi	47
Şekil 3.6.	QB ⁶ Bileşiğinin Sentezi	47
Şekil 3.7.	QB ⁷ Bileşiğinin Sentezi	48
Şekil 3.8.	CB ¹ Bileşiğinin Sentezi	49
Şekil 3.9.	CB ² Bileşiğinin Sentezi	49
Şekil 3.10.	CB ³ Bileşiğinin Sentezi	50
Şekil 3.11.	CB ⁴ Bileşiğinin Sentezi	51
Şekil 3.12.	CB ⁵ Bileşiğinin Sentezi	51
Şekil 3.13.	CB ⁶ Bileşiğinin Sentezi	52
Şekil 3.14.	CB ⁷ Bileşiğinin Sentezi	53

Şekil 4.1.	QB ¹ Bileşiğinin Kütle spektrumu	63
Şekil 4.2.	QB ¹ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	64
Şekil 4.3.	QB ¹ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	65
Şekil 4.4.	QB ¹ Bileşiğinin IR Spektrumu	66
Şekil 4.5.	QB ¹ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	66
Şekil 4.6.	QB ² Bileşiğinin Kütle spektrumu	67
Şekil 4.7.	QB ² Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	68
Şekil 4.8.	QB ² Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	69
Şekil 4.9.	QB ² Bileşiğinin IR Spektrumu	70
Şekil 4.10.	QB ² Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	70
Şekil 4.11.	QB ³ Bileşiğinin Kütle spektrumu	71
Şekil 4.12.	QB ³ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	72
Şekil 4.13.	QB ³ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	73
Şekil 4.14.	QB ³ Bileşiğinin IR Spektrumu	74
Şekil 4.15.	QB ³ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	74
Şekil 4.16.	QB ⁴ Bileşiğinin Kütle spektrumu	75
Şekil 4.17.	QB ⁴ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	76
Şekil 4.18.	QB ⁴ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	77
Şekil 4.19.	QB ⁴ Bileşiğinin IR Spektrumu	78
Şekil 4.20.	QB ⁴ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	78
Şekil 4.21.	QB ⁵ Bileşiğinin Kütle spektrumu	79
Şekil 4.22.	QB ⁵ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	80
Şekil 4.23.	QB ⁵ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	81
Şekil 4.24.	QB ⁵ Bileşiğinin IR Spektrumu	82
Şekil 4.25.	QB ⁵ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	82
Şekil 4.26.	QB ⁶ Bileşiğinin Kütle spektrumu	83
Şekil 4.27.	QB ⁶ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	84
Şekil 4.28.	QB ⁶ Bileşiğinin IR Spektrumu	85
Şekil 4.29.	QB ⁶ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	85

Şekil 4.30.	QB ⁷ Bileşiğinin Kütle spektrumu	86
Şekil 4.31.	QB ⁷ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	87
Şekil 4.32.	QB ⁷ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	88
Şekil 4.33.	QB ⁷ Bileşiğinin IR Spektrumu	89
Şekil 4.34.	QB ⁷ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	89
Şekil 4.35.	CB ¹ Bileşiğinin Kütle spektrumu	90
Şekil 4.36.	CB ¹ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	91
Şekil 4.37.	CB ¹ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	92
Şekil 4.38.	CB ¹ Bileşiğinin IR Spektrumu	93
Şekil 4.39.	CB ¹ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	93
Şekil 4.40.	CB ² Bileşiğinin Kütle spektrumu	94
Şekil 4.41.	CB ² Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	95
Şekil 4.42.	CB ² Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	96
Şekil 4.43.	CB ² Bileşiğinin IR Spektrumu	97
Şekil 4.44.	CB ² Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	97
Şekil 4.45.	CB ³ Bileşiğinin Kütle spektrumu	98
Şekil 4.46.	CB ³ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	99
Şekil 4.47.	CB ³ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	100
Şekil 4.48.	CB ³ Bileşiğinin IR Spektrumu	101
Şekil 4.49.	CB ³ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	101
Şekil 4.50.	CB ⁴ Bileşiğinin Kütle spektrumu	102
Şekil 4.51.	CB ⁴ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	103
Şekil 4.52.	CB ⁴ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	104
Şekil 4.53.	CB ⁴ Bileşiğinin IR Spektrumu	105
Şekil 4.54.	CB ⁴ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	105
Şekil 4.55.	CB ⁵ Bileşiğinin Kütle spektrumu	106
Şekil 4.56.	CB ⁵ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	107
Şekil 4.57.	CB ⁵ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	108
Şekil 4.58.	CB ⁵ Bileşiğinin IR Spektrumu	109

Şekil 4.59. CB ⁵ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	109
Şekil 4.60. CB ⁶ Bileşiğinin Kütle spektrumu	110
Şekil 4.61. CB ⁶ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	111
Şekil 4.62. CB ⁶ Bileşiğinin IR Spektrumu	112
Şekil 4.63. CB ⁶ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	112
Şekil 4.64. CB ⁷ Bileşiğinin Kütle spektrumu	113
Şekil 4.65. CB ⁷ Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	114
Şekil 4.66. CB ⁷ Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	115
Şekil 4.67. CB ⁷ Bileşiğinin IR Spektrumu	116
Şekil 4.68. CB ⁷ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu	116

EK LİSTESİ

<u>Ek No</u>		<u>Sayfa</u>
Ek 1.	QB Serisinin ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği	142
Ek 2.	CB Serisinin ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği	142
Ek 3.	Bazı Doku ve Organlardaki Bor Konsantrasyonu (ppm)	143
Ek 4.	QB Serisinin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği	143
Ek 5.	QB Serisinin CUPRAC Metodu Absorbans-Konsantrasyon Grafiği	144
Ek 6.	QB Serisinin CUPRAC Metodu Absorbans-Konsantrasyon Grafiği	144

KISALTMA ve SİMGELER

ABTS	: 2,2 –azinobis(3-etilbenzotiazolin-sulfonik asit)
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
AcI	: Asetiltiyokolin iyodür
AD	: Aktif değil
BChE	: Bütilkolinesteraz
BHT	: Bütilenmiç hidroksi tolüen
BuI	: Bütililtiyokolin iyodür
CUPRAC	: Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DTNB	: 5,5-ditiyobis-(2-nitro benzoik asit)
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HT-29	: Kolon kanseri
L-DOPA	: 3,4-Dihidroksi-L- fenilalanin
m/z	: Kütle/yük oranı
M ⁺	: Pozitif moleküler iyon
MCF-7	: Meme adenokarsinom hücreleri
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
MS	: Kütle spektrometresi
MTT	: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid
NADH	: Nikotinamid adenindinükleotit
Nc	: Neokuproin
PDF	: Sağlıklı hücre serisi
ppm	: parts per million
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
α -Toc	: Alfa tokoferol
μ g	: Mikrogram
μ L	: Mikrolitre
μ M	: Mikromolar

1.GİRİŞ

Bor isminin Farsça Burah veya Arapça Buraq/Baurach kelimesinden geldiği tahmin edilmekte olup tarihte ilk kez Babilliler tarafından M.Ö 2000’li yıllarda altın elde etmek için kullanıldığına dair kayıtlar mevcuttur. Bu amaçla, Tibet göllerinden çıkarılan boraxdan yararlanılmıştır. Romalılar ve Yunanlılar boratları temizlikte kullanmış, Arap doktorlar tarafından ise ilk kez İS 875 yılında ilaç olarak kullanıldığı rapor edilmiştir. Borik asit 1702 yılında borakstan elde edilmiş ve boraksın kimyasal yapısı 1732 yılında tanımlanmıştır. Elementel bor ise 1808 yılında Sir Humptry Davy ile Gay Lussac tarafından potasyum metaliyle bor oksidin ısıtılması sonucu elde edilmiştir (Moseman 1994, Sağlam ve ark. 2013).

Bor, periyodik tabloda III A grubunda bulunan, “B” sembolüyle gösterilen, atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81, öz kütlesi 2,84 g/cm³, erime sıcaklığı 2.200 °C ve kaynama sıcaklığı 2.250 °C, siyah renkli, metalle ametal arası yarı iletken özellik gösteren bir elementtir.

Değerlik kabuğundaki 3 elektronuyla kovalent bağlı bileşikler yapar. Bor, proton verici olmamasına rağmen hidroksil iyonlarını alarak Lewis asidi olarak davranır. Çeşitli elementlerle düzgün dörtyüzlü veya düzlem üçgen yapısını oluşturur. Güçlü oksijen çekiciliğinden dolayı borat ve diğer okso bileşikler oluşturur. Borun organik bileşiklerdeki komşu hidroksil gruplarıyla kompleks oluşturma eğilimi yüksektir (Tara ve Stella 2003, Boren 2019). Tabiatta serbest halde bulunmayan bor, genellikle diğer elementlerin oksitleriyle birlikte B₂O₃ halinde bulunur. Oksijenle bağ yapmaya meyillidir. Bu nedenle de pek çok farklı bor-oksijen bileşikler bulunmaktadır. Tabiatta 230 çeşit bor minerali vardır. Bor minerallerinde genellikle Na, Ca, Mg gibi metaller bulunur. Kolemanit, Uleksit, Tinkal gibi sodyum veya kalsiyum boratlar en önemlileridir. Metal-bor-oksijen bileşiklerine genellikle borat denilir (Demirtaş 2010).

Bor; fiberglas, cam, seramik, emaye, alüminyum, plastik, fotoğraf, tekstil, kozmetik, temizlik (deterjan ve ağartıcılar), gübre, kağıt, metal, boya, ilaç, antiseptik, tarım ilaçları (pestisit, insektisit) ve gıda (kola, gofret) üreten endüstri dallarında, muhtelif yapıştırıcı, yangın söndürücü, matbaa mürekkepleri, zımpara, elektrik yalıtım, diğer izolasyon malzemelerinin üretiminde, bilgisayar disk sürücüler ve nükleer reaktörlerde kullanılmaktadır (Velioğlu ve Şimşek 2003).



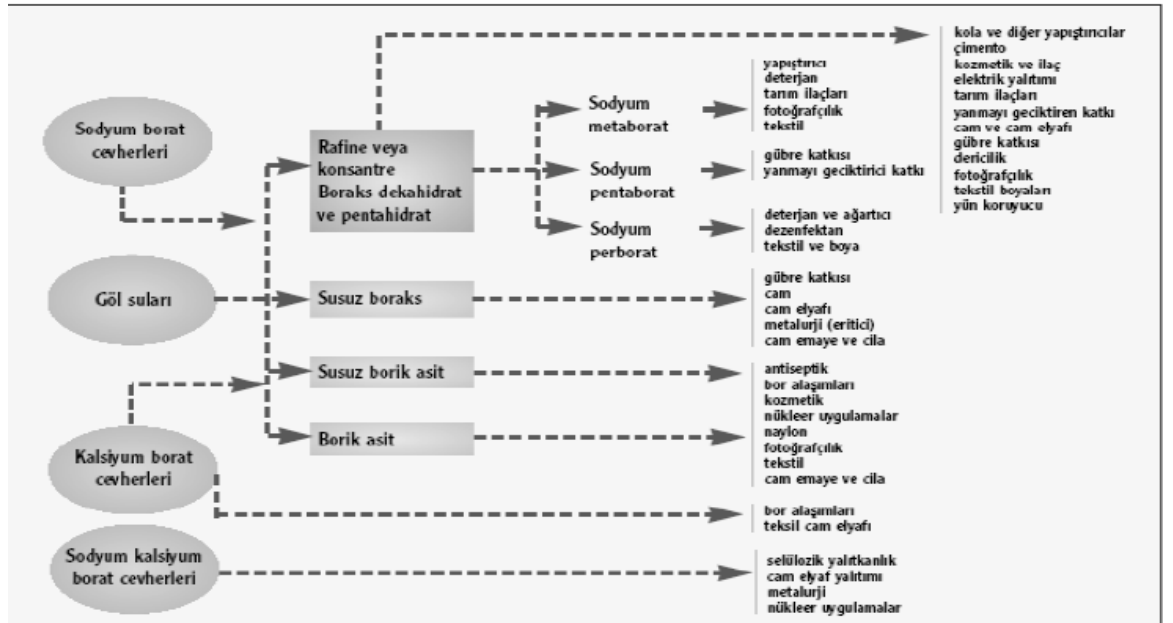
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Bor Elementi

Periyodik sistemde 3. grubunun başı ve atom numarası 5 olan bor elementinin ^{10}B ve ^{11}B kararlı iki izotopu vardır. Bor, yeryüzünde toprak, su ve kayada yaygın olarak bulunur (Woods 1994). İlk bakışta beyaz bir kayaya benzeyen bor çok sert ve ısıya dayanıklı olup, doğada serbest halde bulunmayıp bileşikler halinde bulunmaktadır. Bor'un toz formundaki amorf yapılı rengi koyu kahverengi, sert ve çok gevrek yapılı monoklinik kristal halinin rengi ise sarımsı kahverengidir (Moseman 1994).

Bor, ilk olarak 4000 yıl önce Babilliler tarafından altın işletmeciliğinde kullanılmak üzere Uzak Doğu'dan ithal edilen boraks olarak kullanılmıştır. İlk boraks kaynağı Tibet Göllerinden elde edilmiştir. Tarihte Mısırlılar boru, mumyalama, tıp ve metalürji... gibi alanlarda kullanmışlardır (Woods 1994).

Oldukça geniş ve farklı alanlarda ticari olarak kullanılan bor mineralleri ve ürünlerinin uygulama alanları her geçen zaman artmaktadır. Bor ve minerallerinin kullanılabildiği sanayi dallarına örnek olarak cam sanayi, seramik sanayi, temizleme ve beyazlatma sanayi, yanmayı önleyici (geciktirici) maddeler, metalürji, tarım, nükleer uygulamalar verilebilir (Ulusoy 2012).



Şekil 2.1 Bor ürünlerinin kullanım alanları (Buluttekin 2008)

2.2. Gıdalarda Bor

Bor; insan, hayvan ve bitki hücreleri tarafından sentezlenemediğinden, gıda yoluyla dışardan alınması gereken bir iz elementtir (Boren 2019).

Borun esas kaynağı meyve ve sebzelerdir. Narenciye dışındaki meyveler, yeşil yapraklı sebzeler (özellikle kimyasal gübresiz yetişenler), ceviz-fındık gibi sert kabuklu kuru yemişler, avokado, baklagiller ve mantarlar bor açısından zengin yiyeceklerdir. Ayrıca şarap ve bira gibi içeceklerde de yüksek oranda bor bulunmaktadır. Hayvansal gıdalarda bor oranı düşüktür. Borun diğer ana kaynakları içme suyu ve ticari gübrelerdir (Çizelge 2.1.) (Tara ve Stella 2003).

Çizelge 2.1. Bazı Besinlerdeki Bor Miktarları (Tara ve Stella 2003)

Besin	Kuru Ağırlığın Bor İçeriği (µg/g)
Elma	42.5
Üzüm	27.2
Domates	27.1
Kereviz	24.7
Badem	23.0
Brokoli	21.9
Muz	20.6
Şarap	8.5
Bal	7.2

Nielsen'in (1998) insan ve hayvanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmaya göre yetişkinler için alınması gereken bor miktarının 1-13 mg olması gerektiği rapor edilmiştir. Ancak bulgulardan nüfusun büyük çoğunluğunun 1 mg'dan daha az bor tükettiğini, bu durumun beslenme veya klinik endişe verici olduğunu ifade etmiştir.

Kuru ve ark. (2018) yaptıkları retrospektif çalışma sonucunda insanların günlük aldıkları bor miktarının yaklaşık 1.45 mg olduğu ve çoğunlukla meyvelerden temin edildiği rapor etmişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bor alımı için ilk başta güvenli üst alım seviyesinin günlük 13 mg olduğunu fakat daha sonra bu değeri kilogram başına 0.4 mg olarak yükseltmiştir.

İnsan ve hayvanlar üzerindeki yararlı çalışmalarla ilgili bulgular olmasına rağmen Amerikan İlaç, Besin ve Gıda Komitesi (United States of Medicine Food and Nutrition Board) yeterli bor alım seviyesini belirlememiştir. Bununla birlikte tolere edilebilir bor miktarını günlük 20 mg olarak belirlemişlerdir.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) yetişkinler için günlük bor alım miktarının 10 mg olduğunu, içilebilir suda güvenli bor miktarının ise litre başına 1 mg olması gerektiğini bildirmiştir (Nielsen ve Meacham 2011). Ulusoy (2012), Rainey ve ark. (2002) 'nın 15267 kişi üzerinde farklı yaş gruplarının günlük besinlerden aldıkları bor miktarına ilişkin yaptıkları çalışmalarında; 4 yaş üstündeki kişilerde borun yaklaşık % 25'ini meyvelerden, % 19.5'ini içeceklerden, % 18'ini sebzelerden ve % 14'ünü tahıllardan aldıklarını belirtmiştir. Aynı çalışmada farklı yaş ve cinsiyet gruplarına göre günlük alınan bor miktarları tespit edilmiştir (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. Günlük alınan bor miktarının yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımı (Ulusoy 2012).

Grup	Kişi Sayısı	Diyetle Alınan Günlük Bor Miktarı Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)
Çocuk	195	0,75 $\pm$ 0,14
0-6 ay		
7-11 ay	130	0,99 $\pm$ 0,12
1-3 yaş	1834	0,86 $\pm$ 0,02
4-8 yaş	1650	0,80 $\pm$ 0,01
Erkek	552	0,90 $\pm$ 0,03
9-13 yaş		
14-18 yaş	446	1,02 $\pm$ 0,04
19-30 yaş	853	1,15 $\pm$ 0,03
31-50 yaş	1684	1,33 $\pm$ 0,03
51-70 yaş	1606	1,34 $\pm$ 0,02
71 üstü	674	1,25 $\pm$ 0,03
Kız	560	0,83 $\pm$ 0,03
9-13 yaş		
14-18 yaş	436	0,78 $\pm$ 0,04
19-30 yaş	760	0,87 $\pm$ 0,03
31-50 yaş	1614	1,00 $\pm$ 0,02
51-70 yaş	1539	1,11 $\pm$ 0,02
71 üstü	623	0,98 $\pm$ 0,03
Hamile	70	1,16 $\pm$ 0,09
Süt veren anne	41	1,39 $\pm$ 0,16
Toplam kişi sayısı	15267	1,06 $\pm$ 0,01

Besinle alınan günlük bor miktarı, yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Tüketilen besinlerden, erkekler bayanlara göre daha fazla bor alır ve yaşla birlikte bor alımı da artış gösterir. Günde diyetle alınan ortalama bor miktarı 0-2 yaş çocuklarında 548 µg, 14-16 yaş kız çocuklarında 594 µg, erkek çocuklarında 853 µg, 25-30 yaş grubu bayanlarda 690 µg, erkeklerde 890 µg, 60-65 yaş grubu bayan ve erkeklerde sırasıyla 754 µg, 883 µg olarak saptanmıştır. Bir başka ifade ile günde çeşitli gıdalardan alınan bor miktarı 600-1200 µg arasında değişkenlik göstermektedir. Her yaş grubu için meyveler, sebzeler ve sert kabuklu meyveler günlük bor ihtiyacının % 50'sini karşılamaktadır. Bebeklerin ihtiyacını % 54 ortalamayla karşılayan en iyi kaynak ise bor katkılı mamalardır (Velioğlu ve Şimşek 2003).

Bor insan doku ve sıvısında çoğunlukla borik asit halinde bulunur. İnsan kanındaki borun % 98.4'ü borik asit, %1.6'sı borat anyonu halinde bulunur. Bor vücut organlarında 3-20 mg arasında değişen oranlarda bulunur (Çizelge 2.3.). En yüksek oranda kemik, el-ayak tırnakları ve saçta bulunur (4.3-17.9 ppm) (Tara ve Stella 2003) .

Çizelge 2.3. Bazı Doku ve Organlardaki Bor Konsantrasyonu (ppm)

Organ	Bor Konsantrasyonu (ppm)
Kalp	28
Kaburgalar	10.2
Karaciğer (Kuru Ağırlık)	2.31
Dalak	2.57
Akciğer	0.6
Böbrek	0.6
Kas	0.1
Beyin	0.06

2.3. Borun İnsanlar Üzerindeki Toksisitesi

Yarı ömürleri 24 saatten az olan borun gelişmiş canlıların kanında temizlenmesi % 92-94 oranında 4 gün içinde idrar yoluyla gerçekleşebilmektedir. Çok az miktarda karaciğer ve dalak gibi iç organlarla, kemik, tırnak ve kıllarda birikebilmektedir (Moseman 1994). İnsan vücuduna ağız, oral ve deri yoluyla giren borun % 90-95'nin vücuttan birikmeden atılması nedeniyle başta kanser olmak üzere bir çok hastalıklara sebep olmayacağını göstermektedir (Demirtaş 2010).

Solunum yolu ile alınan borun letal dozu, fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, bortriklorid için 12.2- 21.1 g/m³, bortriflorid için 0.89-1.2 g/m³ olarak bulunmuş ve her iki bileşiğin de kanserojenik olmadığı saptanmıştır. Borik asidin insanlardaki en düşük öldürücü dozları değişebilmektedir. En düşük öldürücü doz; ağız yoluyla alındığında 640 mg/kg, deri yoluyla alındığında 8600 mg/kg, doğrudan enjeksiyon ile alındığında 29 mg/kg'dır. Öldürücü doz çocuklarda 3-6 g/gün, yetişkinlerde 15-20 g/gündür (Velioğlu ve Şimşek 2003).

İnsan ve hayvanlar tarafından alınan borun fazlası vücuttan atıldığı için borik asit ancak yüksek dozlarda toksik etki gösterebilmektedir. Hatta bazı yetişkinlerin 297 g boru tolere edebildikleri tespit edilmiştir (Koçak 2011).

Günlük 500 mg'dan daha fazla alınan bora bağlı olarak insanlarda ortaya çıkan toksisite belirtileri; kusma, bulantı, ishal, karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, kas kasmaları, şok, sindirim ve merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları, cilt lezyonları ve salgı bezlerinin çalışmasının bozulmasıdır (Velioğlu ve Şimşek 2003).

2.4. Borun Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisi

Borun, biyolojik sistemler üzerinde bir çok olumlu etkisi yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Bunlar arasında; kemik gelişimine katkıda bulunması, antioksidan etki göstermesi, kansere yakalanma riskini azaltması, yara iyileşmesini hızlandırması, kilo alımını azaltması ve zihinsel performansı artırması örnek verilebilir.

Güçlü hidroksil iyonu alıcısı olmasından dolayı bu grubu içeren organik bileşiklerle kompleks oluşturur ve bu nedenle biyolojik maddelerle etkileşime girer (Samman ve ark. 1998). Bor; oksijen, hidrojen ve su ile tepkimeye girebilir, su ile tepkimeye girdiğinde borik asit ve çeşitli bor bileşikleri oluşur. Atmosferde borat ve borik asit bileşikleri az miktarda bulunmasına rağmen tüm bileşikler göz önünde bulundurulduğunda bu oran kayda değer miktardadır. Hem borik asit hem de borat, riboflavin, piridoksin, adenosin monofosfat, pirimidin nükleotitleri, askorbik asit ve riboz, apioz ve polisakkaritler gibi komşu cis-hidroksil grupları içeren biyomoleküller ile geri dönüşümlü etkileşimler yaparlar (Aydın ve ark. 2018).

İnsan vücudu için bir çok faydası tespit edilen borun başta kalsiyum ve D vitamini olmak üzere vücutta mineralizasyonda önemli rol aldığı rapor edilmiştir. Klinik

çalışmalar göstermiş ki; günde en az 1 mg alınan borun vücuttaki Ca ve Mg eksikliğini önlediği, bu sayede kemik yapısını koruduğu tespit edilmiştir. Nielsen ve ark. (1990) tarafından yapılan bu yöndeki bir araştırmada postmenopozal kadınlarda ve 45 yaş üstü erkeklere verilen bor içerikli besinin D vitamini ve kalsitonin derişimini arttırdığı, kandaki kalsiyum miktarını ise azalttığını bu sayede de kemik kaybının önlendiğini ortaya koymuşlardır. Benzer çalışma Naghii ve Samman (1996) tarafından yapılmış, çalışmada idrardaki kalsiyum miktarının azaldığı, kemiklerde ise arttığı saptanmıştır. Bunun yanında Ca ve D vitamini eksikliğinden ortaya çıkan osteoporoz ve artrit riskini önlediği tespit edilmiştir. Günümüzde kullanılan tetraborat dekahidrat artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Bor vücutta demineralizasyonun önlenmesinde, hormonal ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde etkili olduğu saptanmıştır (Cantürk 2007). Menopoz sonrası kadınlarda steroid hormonu konsantrasyonlarını arttırdığı rapor edilmiştir (Tara ve Stella 2003).

Nielsen ve ark. (1987) tarafından yapılan çalışmada yaşları 48-82 arasında olan 12 kadına 119 gün boyunca bor takviyeli besin verildiğinde 17β - estradiol, testosteron ve D vitamini sentezini etkileyerek steroid hormonların etkisini arttırmıştır. Borun kan hemoglobin konsantrasyonunu artırdığı, hematokrit, kırmızı kan hücreleri ve trombositte azalmaya yol açtığı saptanmıştır (Nielsen ve ark 1991). James (1994) tarafından yapılan çalışmada insanlar için temel besin olan borun, beynin fonksiyonu ve bilişsel performansında rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Diyetine bor ilave edilen ratlarda kanda glikoz, pürivat ve insülin seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak glikozda bulunan hidroksil gruplarıyla borun kompleks yapması olduğu belirtilmiştir (Hunt 1989).

Amino karboksiboranların kullanıldığı bir deneyde kilogram başına 2.5-8 mg'ın kullanılmasıyla septik şok(kan zehirlenmesi), ödem, kronik artrit ve akciğer zarı iltihabına karşı antiinflamatuvar etkileri saptanmıştır (Iris ve ark. 1994).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada içme sularına günlük 2 mg bor eklenerek 4 hafta sonrasında kan yağları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda kan plazmasında kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Naghii ve Samman 1997).

Romatoid artrit üzerine olan etkilerinde; T hücrelerinin aktivitesini azalttığı ve serumdaki antikor konsantrasyonunu düzenlediği böylece oluşabilecek olumsuz etkileri azalttığı tespit edilmiştir.

Beyin fonksiyonları üzerine olan etkilerinde; Bilişsel fonksiyonların gelişimi; kısa ve uzun dönem hafıza, el becerilerinde artış, dikkat, idrak ve kavramada etkili olduğu bilinmektedir (Boren 2019).

İnsan ve hayvanlar üzerindeki bütün bu olumlu sonuçlarından dolayı 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü boru “insan sağlığı için olası esansiyel elementler” sınıfında kabul etmiştir (WHO 1996).

2.5. Günlük Hayatta Bor

Kozmetik ürünler, deterjanlar ve biyosidal ürünlerde bor kullanılarak günlük yaşamımızda yer almaktadır. Krem, kişisel bakım ürünleri, kapaticılar ve fondöten gibi kozmetik ürünlerde kullanılan bor katkılı bileşikler deride yumuşaklık, antiseptik ve kapaticılık gibi özellikleri arttırmaktadır. Sabun ve deterjanlara, suyu yumuşatma etkisi, mikrop öldürücü (jermisit) özelliği ve beyazlatıcı etkisini arttırmak için bor içerikli bileşikler eklenmektedir. Örneğin; deterjanlara eklenen sodyum perborat, aktif bir oksijen kaynağı olup etkili bir ağartıcıdır. Mikroplarla mücadele, mantar istilaları, zararlı organizmaların önlenmesi ve bazı zararlıların yok edilmesinde kullanılan biyodisal ürünler (merhemler, göz damlaları, lens solüsyonları, gargaralar, sabun ve bazı temizlik ürünleri, pestisitler, insektisitler, ahşap koruyucular..) bor içerikli olarak üretilmektedir (Boren 2019).

2.6. Borun Antioksidan Sisteme Etkisi

Borun hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarında toplam antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği görülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan deneylerde ise eritrosit SOD etkinliğini arttırdığı rapor edilmiştir. Çeşitli bor bileşiklerinin insanlar üzerindeki antioksidan etkisine bakıldığı bir araştırmada düşük dozlarda alınan boraks, borik asit, üleksit gibi bor bileşiklerinin enzim aktivitelerini arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada artan dozda oksidatif stres oluşturmalarına rağmen boraks, borik asit, kolemanit ve üleksitin genotoksik etkilerinin olmadığı saptanmıştır (Ulusoy 2012).

Hücrelerde antioksidanlardan biri olan indirgenmiş glutatyon (GSH) oksidatif stres esnasında hızla oksitlenerek yükseltgenmektedir (Shan ve ark. 1990). Oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) yeniden indirgenmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) gereksinim duyulmaktadır. Bor NADPH seviyelerini düzenleyip GSSG'nin yeniden indirgenerek GSH'a dönüşümünü sağlayarak oksidatif stresi ve dolayısıyla oksidatif hasarları azaltabilmektedir (Koçak 2011). Borun antioksidan özelliği nedeniyle ateroskleroz hastalığının önlenmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir (Tara ve Stella 2003).

Küçükkurt ve ark.(2017) gentamisin verilerek toksisite oluşturdıkları ratlarda borun koruyucu etkisi üzerine çalışma yapmışlardır. Gentamisin verilen gruptaki ratlardan alınan karaciğer doku örneğinde malondialdehid (MDA) düzeyini arttırdığı, redükte glutatyon (GSH) düzeylerini, superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerini azalttığı saptanmıştır. Buna karşılık gentamisinle birlikte bor verilen grupta bu hasarın azaldığı tespit edilmiştir.

Küçükkurt ve ark. (2015)'nin içme sularına arsenik ve arsenik-bor eklenen ratların, kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; 28 günün sonunda içme sularında arsenik olan gruptaki ratların lipid peroksidasyonunun arttığı ve dokulara zarar verdiği buna karşılık içme sularında arsenik-bor içeren grupta lipid peroksidasyon artışının ve doku zararlarının önlendiği rapor edilmiştir.

İnce ve ark. (2010) ratlarla yapılan çalışmada borun DNA hasar onarımı, antioksidan ve lipid peroksidasyon üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Borik asit ve boraksın kullanıldığı çalışmada özellikle borik asidin DNA üzerindeki hasarı azalttığı, C vitaminini, β -karoten ve serum vitamin A miktarını arttırdığını, kandaki GSH seviyesini arttırdığı MDA seviyesini azalttığını, böbreklerde ise katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz enzim aktivasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Borik asidin ratlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada zarar gören dokuları yenilediği, oksidatif stresi düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu (LPO) azalttığı ve antioksidan enzim aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (Çoban 2014).

2.7. Bor ve Kanser

BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) özellikle, beyin kanserlerinin tedavisinde hasta hücrelerinin seçilerek yok edilmesinde kullanılmaktadır. Sağlıklı hücrelere zararının en az düzeyde olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Bor bileşikleri, apoptoz mekanizması bozularak kontrolsüz bir şekilde çoğalan kanser hücrelerini apoptozise sürükleyerek ölümlerine yol açar. Ayrıca tümörün büyümesini engellerler. Yapılan çalışmalar bor bileşiklerinin proteozom inhibitörü olarak görev alabileceğin ortaya çıkarmıştır (Cantürk 2007). Günümüze dek yapılan az sayıdaki in vitro ve epidemiyolojik çalışmalarda doğada bulunan serbest bor ve bazı bor içerikli yapay bileşiklerin meme, prostat, serviks ve akciğer kanseri gibi farklı türdeki kanserleri önleyebileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (Nielsen 2008).

Tektaş'ta 1995-2005 yılları arasında 763 kanser hastası kadın ile 853 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı araştırmada bor alımıyla akciğer kanserine yakalanma oranında önemli bir azalış tespit edilmiştir (Mahabir ve ark. 2008).

Prostat kanser hücrelerinin farklı bor konsantrasyonlarıyla etkileştirilmesinde hücrelerin büyümesini engellediği, bununla birlikte 95 prostat kanserli ve 8720 sağlıklı insanın karşılaştırıldığı araştırmada besinde bor alımının bu kanser türüne yakalanma oranını azalttığı rapor edilmiştir (Cui ve ark. 2004)

Meme kanser hücre üzerinde yapılan çalışmalarda ise; MDA-MB-231 insan meme hücresinde yapılan bir çalışmada borik asit ve kalsiyum fruktoborat'ın meme kanser hücre büyümelerini önlediği, kalsiyum fruktoboratın ayrıca apoptosisi engellediği rapor edilmiştir (Scorei ve ark. 2008).

2003 yılında yapılan bir çalışmada borik asit ve 3-nitro fenil boronik asidin PSA (prostat spesifik antijen)'nın aktivitesini inhibe ettiğini, böylece prostat kanser riskini azalttığı saptanmıştır (Gallardo-Williams ve ark. 2003). Bununla birlikte yeraltı sularında yüksek miktarda bor bulunan yerlerde prostat kanserine yakalanma olasılığının azaldığı tespit edilmiştir (Barranco ve ark. 2007).

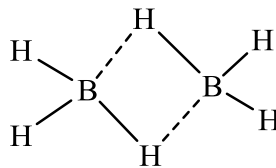
2.8. Bor ve Krem

1941 yılından beri, özellikle savaş sırasında borik asit tozu ve potasyum permanganat karışımının yara tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte yara tedavisine yönelik son yıllarda bor içeren merhemler üretilmektedir (Gyorffy 1941). %3'lük borik asit solüsyonunun kullanıldığı derin yarası bulunan hastaların yoğun bakımda kalma süresinin kısaldığı rapor edilmiştir (Blech ve ark. 1990). 2015 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada sodyum pentaboratı içeren jelin kullanıldığı ikinci derecede yanık içeren ratlarda yaraların iyileştiği, bakteri, maya ve mantarlara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği gözlenmiştir (Demirci ve ark. 2015).

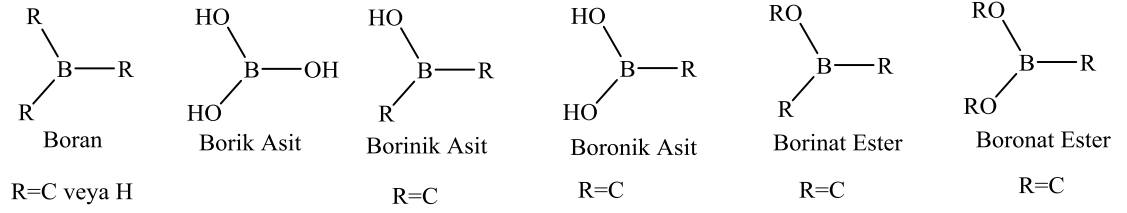
2.9. Bor Bileşikleri

Doğada 250'den fazla bor bileşiği mevcuttur. Borun oksijene karşı yüksek afinitesi nedeniyle borat olarak bilinen çok sayıda bor-oksijen bileşikler bulunmaktadır. Bu bileşikler arasında en basit yapıda olanlar borik asit (H_3BO_3 ve bor oksit (B_2O_3))'tir. Doğada borun magnezyum, kalsiyum ve sodyum elementleriyle oluşturduğu bileşikler olup bunlara doğal boratlar adı verilmektedir (Kuru 2018).

Boronik asit; bir tane B-C bağı içeren aril veya alkil boronik asit türevleridir. Bora bağlı karbon grupları (R) olan alkil, alkenil, alkinil ve aril grupları boronik asitlerin özelliklerini ve reaktivitelerini belirler. Borik aside 2 karbon grubunun (R) bağlanmasıyla borinik asit, 3 karbon grubunun bağlanmasıyla da boran bileşikler elde edilir. Boran bileşikler; bor atomunun 3 tane sp^2 hibrit orbitalinin hidrojen ve/veya karbon atomlarıyla 3 kovalent bağ yaptığı sentetik bileşiklerdir. En basit boran trihidroboran olan BH_3 tür. Ancak boş p orbitali ve oktet eksikliği nedeniyle dimer diboran yapısını tercih eder (Şekil 1.2.). Karbon ve oksijen içeren boranın farklı türevlerine ; borinik asit, boronik asit, borinat ester ve boronat ester örnek verilebilir (Şekil 2.3) (Murphy 2016).

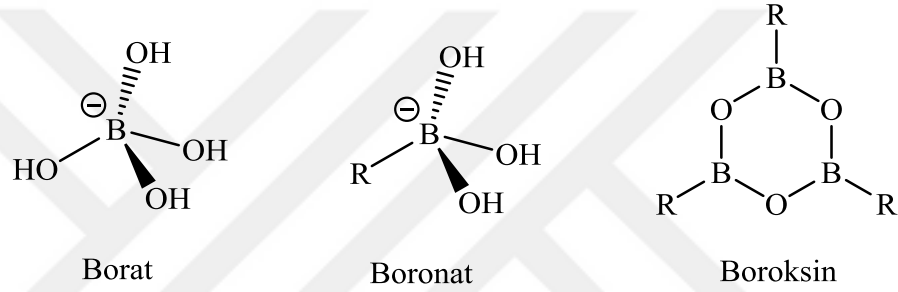


Şekil 2.2. Diboranın Yapısı (B_2H_6)



Şekil 2.3. Bor bileşikleri

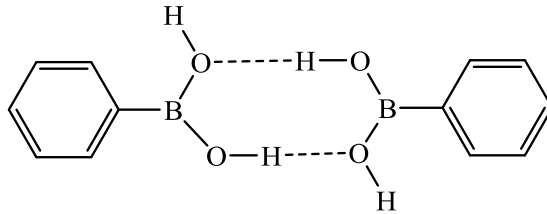
“Boron” ön eki boronil grubu adlandırmak için kullanılır. Ayrıca “boro” öne eki küçük halkalı türevler için kullanılır. Anyonlarda türediği bor bileşiğini adının sonuna “at” son eki getirilir. Örneğin boronik esterin anyonu boronat olarak adlandırılır (Şekil 2.4) (Piest 2011).



Şekil 1.4. Boro ön ekine ilişkin örnekler

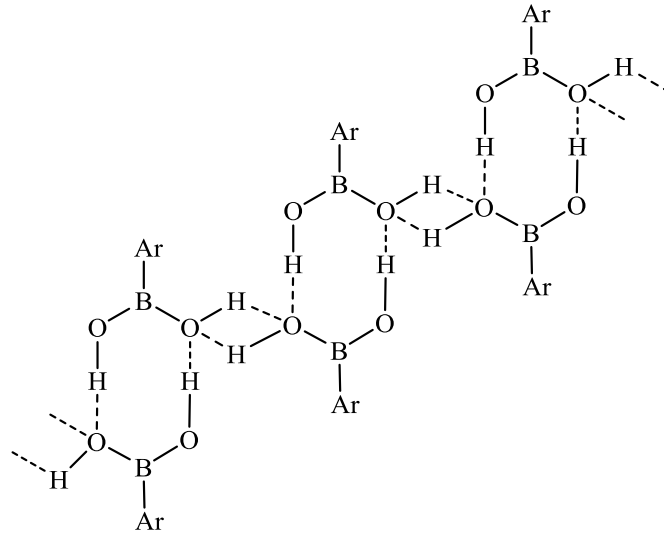
2.9.1. Boronik Asitlerin Yapı ve Bağlanmaları

Fenilboronik asidin X-ışını kristal yapısı; 1977 yılında Rettig ve Trotter tarafından yayınlanmıştır. Kristal yapıları ortorombik olup ve her asimetric alt birim; O-H...O hidrojen bağları ile birbirine bağlı olan iki farklı molekülden oluşmaktadır (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Fenil boronik asidin x-ışınları kristalografi yapısı (H bağlı)

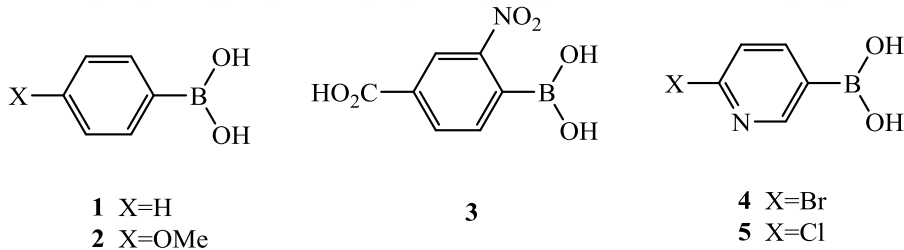
CBO₂ düzlemi benzen halkasıyla aynı düzlemindedir. PhB(OH)₂ molekülünde iki yerde C-B bağ açısı 6.6° ve 21.4°'dir. Her bir dimerik grup dört adet diğer benzer birimlerle hidrojen bağıyla sonsuz katman dizilimi vermektedir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Fenil boronik asidin hidrojen bağlı katman dizilimi

Boronik asit grubu trigonal geometriye sahip olup **1**, **2**, **4** ve **5** yapılarında benzen halkasıyla aynı düzlemde, **3** yapısında ise benzen halkasına diktir (Şekil 2.7.). Bunun iki nedeni olabilir:

Orto-nitro grubuyla olan sterik gerginliği en aza indirmek ve nitro grubundan oksijenlerden biriyle trigonal bor atomu arasındaki olası etkileşim (Hall 2005).



Şekil 1.7. Bazı boronik asit türevleri

2.9.1.1. Fiziksel Özellikleri

Boronik asitlerin çoğu açık havada herhangi bir özel tedbirler alınmadan kullanılabilen beyaz kristal katılardır. Ortam sıcaklığında, boronik asitler kimyasal olarak karardır ve uzun raf ömürlü bileşiklerdir. Yüksek sıcaklıklarda dahi boronik ve borik asitlere ayrışmazlar. Atmosferik oksidasyon ve otooksidasyonu minimize edilebilmesi için inert atmosferde saklanmalıdırlar. Dehidrate oldukları zaman ister su tutucu ajanlar, ister evaporasyon veya yüksek vakum altında boronik asitler gibi halkalı ve lineer oligomerik anhidritleri oluştururlar.

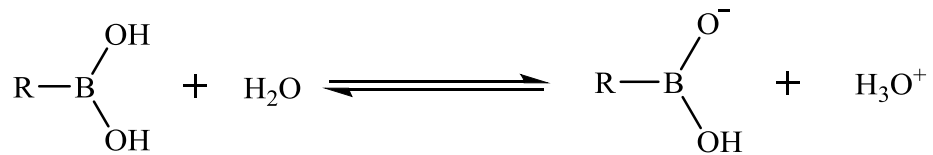
Havaya maruz bırakılan kuru boronik asitler çok hızlı bir şekilde dekompoze olmakta ve oluşan boronik anhidritler otooksidasyon sürecini başlatabilmektedirler. Bu nedenle boronik asitlerin az nemli ortamda saklanmaları daha uygundur. Kolaylıkla dehidratasyona uğrayabilmelerinden dolayı boronik asitlerin erime noktaları pek güvenilir değildir. Anhidrid oluşumu ve yukarıda belirtilen diğer problemlerden dolayı boronik asitlere alternatif olarak boronik esterler tercih edilmektedir. Boronik asitlerin Lewis asiditesi ve hidroksil gruplarının hidrojen bağı yapabilmelerinden dolayı bu bileşiklerin çoğu polar özellik göstermektedirler. Boronik asit baş kısmının polaritesine rağmen bor süstitüenti olarak kuyruk kısmına hidrofobik kısımların eklenmesiyle çoğu küçük boronik asitler amfifiliktir (Hall 2005).

2.9.1.2. Güvenlikle İlgili Hususlar

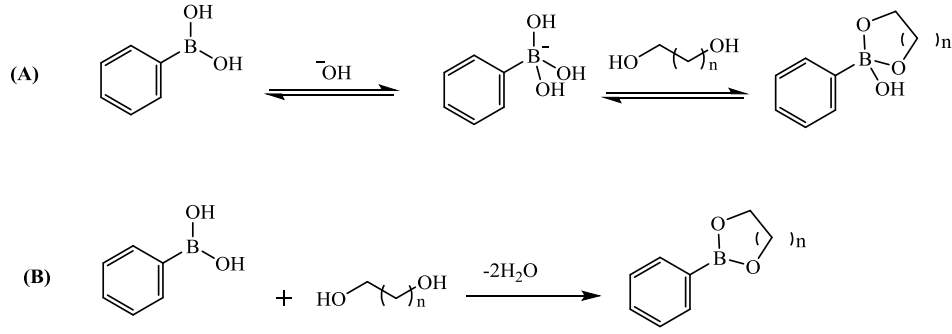
Boronik asitlerin sudaki az miktarda çözünmesi düşük seviyeli toksisite gösterir ancak bunun büyük çoğunluğu da böbrekler tarafından atılır. Yağda çözünebilen büyük moleküllü boronik asitler ise orta derecede toksiktir. Boronik asitler çevresel bir tehdit oluşturmazlar (Hall 2005).

2.9.1.3. Asidik Karakterleri

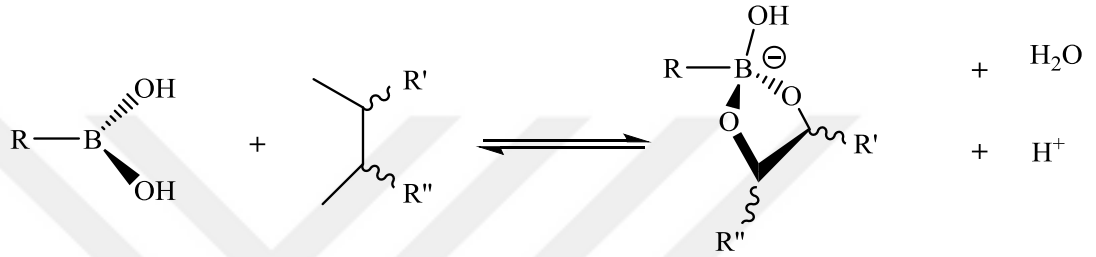
Boronik asitler valens eksikliğinden dolayı boş p-orbitaline sahiptirler. Bu özellik, boronik asitleri ılımlı organik Lewis asidi yaparak bazik moleküllerle koordinasyonunu olanaklı kılar. Sonuçta oluşan yapı karbon konfigürasyonuna benzer tetrahedral yapıyla sonuçlanır. İki tane hidroksil grubuna sahip olmalarına rağmen çoğu boronik asitler; Bronsted asidi olmayıp genellikle Lewis asidi olarak görev yaparlar (Şekil 2.8.). Anyonik ligand ile koordine olduğunda ortaya çıkan negatif yük bor atomu üzerinde toplanmasına rağmen gerçekte üç heteroatoma yayılmıştır (Hall 2005).



Şekil 2.8. Boronik asidin sudaki iyonlaşma dengesi

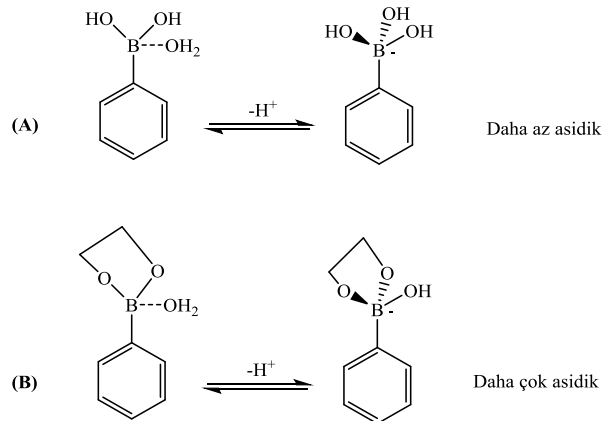


Şekil 2.10. Bazik sulu ortamda ve geri dönüşümlü (A) aprotik çözücü içerisinde geri dönüşümsüz (B) boronat ester oluşumu



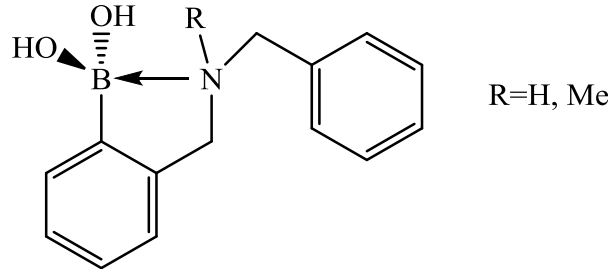
Şekil 2.11. Hızlı ve geri dönüşümlü halkalı boronat ester sentezi. R, R' ve R'' : alkil, alkenil, alkinil veya aril.

Boronat halka oluşumunda merkezdeki bor merkezli hibritleşmenin büyük bir etkisi vardır. Serbest boronik asit sp^2 hibritleşmesi yapmış üçgen düzlem yapısını tercih eder (bağ açıları 120°) Boronik asit bir diolle bağlandığında sp^3 hibrit sistemindeki ideal bağ açısı olan 109° 'ye yaklaşarak yaklaşık 113° 'ye düşer. Böylece borun hibritleşmesi sp^2 'den tetrahedral yapıdaki sp^3 geometrisine dönüşür. Diol eklenmesi aynı zamanda bor atomunun Lewis asitliğini de değiştirir (Şekil 2.12). Asitlikteki bu değişim kompleksteki oksijen-bor-oksijen(O-B-O) bağ açısının küçülmesi nedeniyledir. Bor merkezi etrafındaki geometrinin diol kondenzasyonu ile kontrolü su molekülü gibi nükleofilik bir grubun katılmasına yardım eder (Kelly 2008).



Şekil 2.12. Lewis bazlığına dayalı halkalı boronat ester oluşumu. (B) de bor daha asidik hale geliyor.

Boronik asidin sp^3 hibritleşme oluşumunu 1982 yılında Wulff ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Tetrahedral bir konformasyonla bor atomunun komşu bir aminle $N \rightarrow B$ kovalent etkileşime girdiğin göstermişlerdir (Şekil 2.13.) (Kelly 2008).

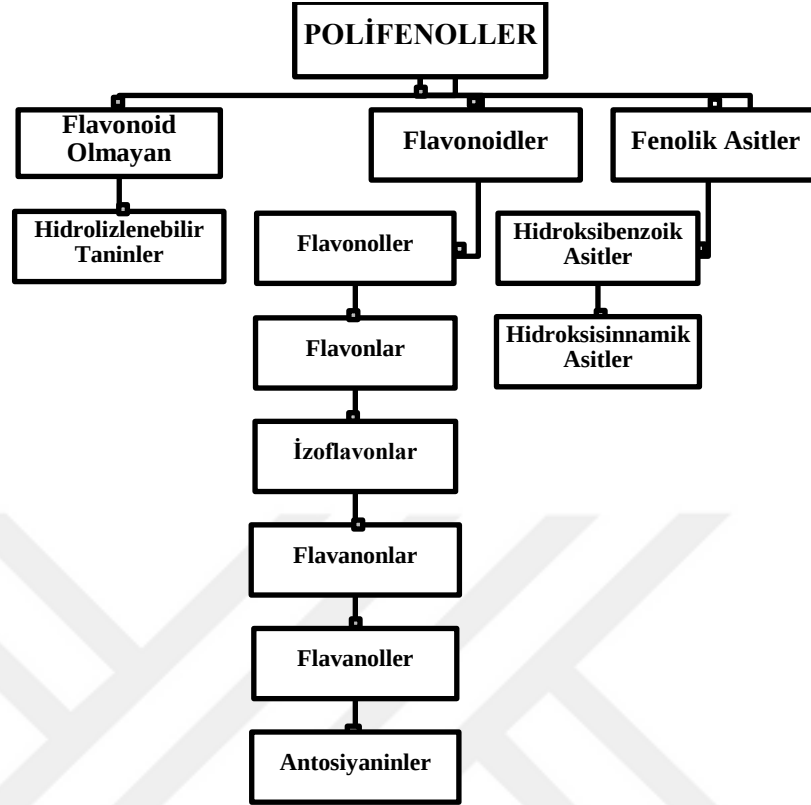


Şekil 2.13. Bor atomunun molekül içi $N \rightarrow B$ etkileşimiyle diol ihtiyacı duymadan tetrahedral oluşturmaları

2. 10. Fenolik Bileşikler

Aromatik halkaya bir veya daha fazla hidroksil gruplarının bağlanmasıyla oluşan yapılar fenolik bileşikler olarak adlandırılır. Polifenoller ise en az bir tane benzen halkasına birden fazla fenolik hidroksil gruplarının bağlanmasıyla oluşan yapılardır. Fenolik bileşikler bitkilerin karakteristik maddeleri olup çoğunlukla serbest halde bulunmazlar. Glikozit veya ester yapısında bulunurlar. Polifenoller üzerinde yapılan önceki çalışmalarda bitki fizyolojisindeki rolleri ele alınmaktayken son zamanlarda başta antioksidan ve radikal yakalama özellikleri olmak üzere daha çok sağlığa yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir. Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması Çizelge 2.4.' de gösterilmiştir (Oral 2011, Durukan 2012).

Çizelge 2.4. Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması



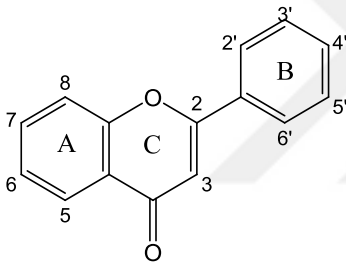
2.10.1. Flavonoidler

Flavonoidler; meyve, sebze, çay, şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunan fitokimyasallardır. Bu fitokimyasalların; antioksidan, antiinflamatuvar, antitümoral, antialerjik, antiplatelet gibi etkilerinin yanında kalp rahatsızlıkları, kemik kaybı ve kanserin önlenmesinde koruyucu rol oynayabileceği bilinmektedir (Sasaki ve ark. 2007). Bu bileşikler in vitro şartlarda birçok antikanserojen özellik sergilemekte, östrojen ve diğer cinsiyet hormonlarını etkileyerek, oksidasyon veya inflamasyonu önleyerek ve apoptozisi düzenleyerek kanser riskini azaltmaktadırlar (Gates ve ark. 2009). Flavonoidler bilişsel fonksiyon, öğrenme, hafıza ve nöronların zarar görmesini önlemeyi de içeren beyinde çeşitli etkiler gösteren nöroprotektif özellikler de gösterir. Bundan dolayı Alzheimer hastalığının tedavisinde anahtar molekül olarak kullanılabilirler (Sabogal ve ark. 2015).

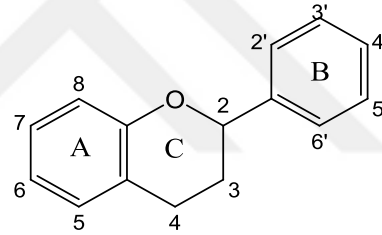
2.10.1.1. Flavonoidlerin Yapısı

15 karbon atomu içeren 2-fenilbenzopiran (difenil propan) yapısı ($C_6-C_3-C_6$) gösterirler(Şekil 2.14.). Bu yapılarından dolayı polifenolik bileşikler olarak kabul edilirler. 2-fenil benzopiron (difenil propan) yapısı A, B, C halkaları olmak üzere 3 halkadan oluşur. A halkası malonil koenzim A'nın üç molekülünün kondenzasyonu sonucunda, B ve C halkaları ise şikimik asit üzerinden sinamik asit gibi fenil propanoid bileşiklerinden oluşmuştur (Kahraman ve ark. 2002).

Flavonoidlerin temelini “flavan çekirdeği” oluşturmaktadır (Şekil 2.15.). Karbon atomları bulundukları halkaya göre belirli bir sisteme göre numaralandırılır. B halkasındaki karbonlar için “üslü” rakamlar kullanılırken, A ve C halkalarında bulunan karbonlarda “normal” rakamlar kullanılmaktadır. Bütün flavonoidlerde bu sistem kullanılmaktadır (Markham 1982).



Şekil 2.14. 2-Fenil benzopiron yapısı

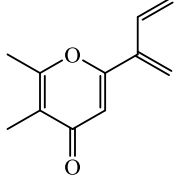
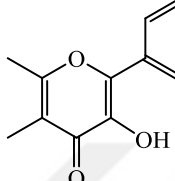
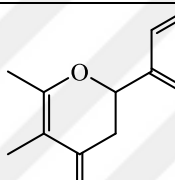
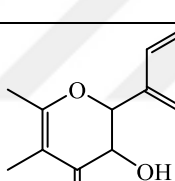
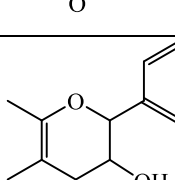
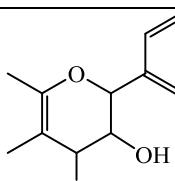
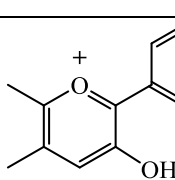


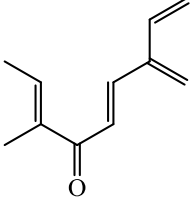
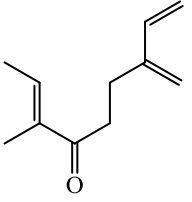
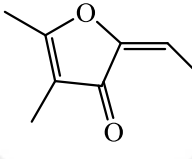
Şekil 2.15. Flavan çekirdeği

2.10.1.2. Flavonoidlerin Sınıflandırılması

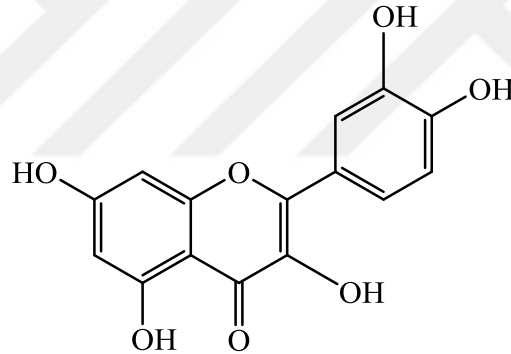
($C_6-C_3-C_6$) (difenil propan) iskeleti içeren flavonoidler, fenil halkalarının propan zincirine bağlanma konumlarına göre flavonoid, izoflavonoid ve neoflavonoidler olmak üzere üç ana grupta toplanırlar. Bu grupların her biri de çeşitli alt gruplara ayrılırlar. Flavonoid yapılarında C_3 sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka, değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. C_3 'ün yükseltgenme derecesi flavonoidlerin alt sınıflarını belirler. Bu hetero atomun yükseltgenme derecesine bağlı olarak, bilinen flavonoid sınıfları ve bitkilerde yaygın olan örnekleri Çizelge 2.5.'te verilmiştir (Bilaloğlu ve Harmandar 1997).

Çizelge 2.5. Flavonoidlerin hetero halkadaki $-C_3-$ yapısına göre sınıflandırılması

Flavonoid Sınıfları	$-C_3-$ Yapısı	Örnekler	A ve B halka hidroksillerinin pozisyonları
FLAVONLAR		Apigenin Luteolin	5,7,4' 5,7,3',4'
FLAVONOLLER		Kemferol Kersetin Mirisetin	5,7,4' 5,7,3' 5,7,3',4'
FLAVANONLAR (Dihidroflavonlar)		Naringenin Bütün Eriodiktyol	5,7,4' 5,7,3' 5,7,3',4'
FLAVANONOLLER (Flavanon-3-oller)		Fussin Dihidrokemferol Taksifolin	7,3',4' 5,7,4' 5,7,3',4'
FLAVAN-3-OLLER (Katekinler)		Kateşin Gallokateşin	5,7,3',4' 5,7,3',4',5'
FLAVAN-3,4- DİOLLER(Leucocyanidinler)		Lökosiyanidin Lökodelfinidin	5,7,3',4' 5,7,3',4'
ANTOSİYANİDİNLER		Delfinidin Pelargonidin Siyanidin	5,7,3' 5,7, 4' 5,7,3',4',5'

KALKONLAR		İzolikiritigenin Butein	4,2',4'
DİHİDROKALKONLAR		Floretin Hidroksifloretin	4,2',4',6' 3,4,2',4',6'
AURONLAR		Sülfüretin Aureusidin	6,3',4' 4,6,3',4'

2.10.1.3. Kersetin



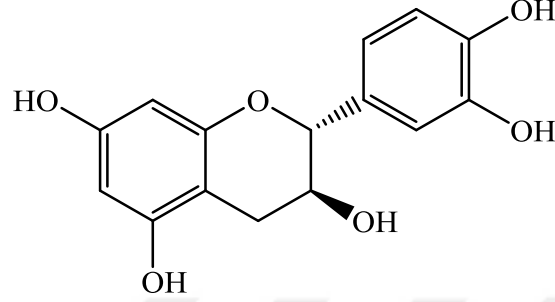
Şekil 2.16. Kersetin Molekül Yapısı

Kersetin meyve ve sebzelerde bulunan biyoflavonoidlerin bir türevidir olan flavonol grubuna ait çok önemli bir bileşiktir(Şekil 2.16) (Hosokawa ve ark. 1990).

Kersetin, antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antihistaminik, antitümoral gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir (Çiftçi ve ark. 2016). Kersetinin çeşitli insan kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Lösemi, baş ve boyun orijinli skuamöz hücre karsinoması, mide ve kolon kanseri ve MCF-7 meme kanser hücrelerine etki ettiği saptanmıştır (Matias ve ark. 1994). Chou ve ark.(2010) tarafından yapılan çalışmada MCF-7 meme hücre serisinin 10-175 µM doz aralığında 24-48 saat

aralığında kersetine maruz bırakıldığında bu hücrelerin % 90.25 nin azaldığını rapor etmişlerdir.

2.10.1.4. Kateşin



Şekil 2.17. (+)-Kateşin Molekül Yapısı

Flavonoidlerin flavan sınıfından olan (+)-kateşin (Şekil 2.17), başta yeşil çay olmak üzere farklı çay türlerinde, elma kabuğu, şarap ve elma kabuğunda bulunan bir polifenoldür. Katekinlerin antikanserojen, antioksidan, antihipertansif, antiviral, antimutajenik, antidiyabetik ... gibi bir çok farmakolojik etkileri rapor edilmiştir. Serbest oksijen radikallerini inhibe ederek antioksidan etkilerini gösteren katekinler bununla kalmayıp bu radikallerin oluşumlarını da erken safhada inhibe eder (Durukan 2012).

2.11. Antioksidanlar

Vücudun, ürettiği serbest radikallere (oksidanlara) karşı enzim içeren savunma mekanizmasının etkinliğini artıran maddelere antioksidan denir. Vücut tarafından üretilen antioksidanlar dışardan gıdalarla da alınabilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin etkinliğini ortadan kaldırarak ya da azaltarak, bu sayede meydana gelebilecek hastalık veya yıpranma süreçlerini ortadan kaldırır ya da azaltır. Antioksidanlar yaşla birlikte azalır. Bundan dolayı hastalıklardan korunmak ve yaşam kalitesini arttırmak için antioksidan bakımından zengin gıdalarla beslenmek önemlidir (Güvenç ve Uzun 2012).

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiş ki; meyve ve sebzeyle beslenmenin antioksidan aktiviteyi artırarak yaşla ilişkili olan kanser ve koroner kalp rahatsızlığı gibi hastalıklardan meydana gelen ölüm oranını azaltmaktadır (Ganesan ve ark. 2011).

Sağlık açısından olumlu yönde katkıda bulunan doğal kaynakların en önemlileri de fenolik bileşikler ve flavonoidlerdir (Bocco ve ark.1998).Antioksidanlar doğal ve yapay antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır (Çizelge 2.6.).

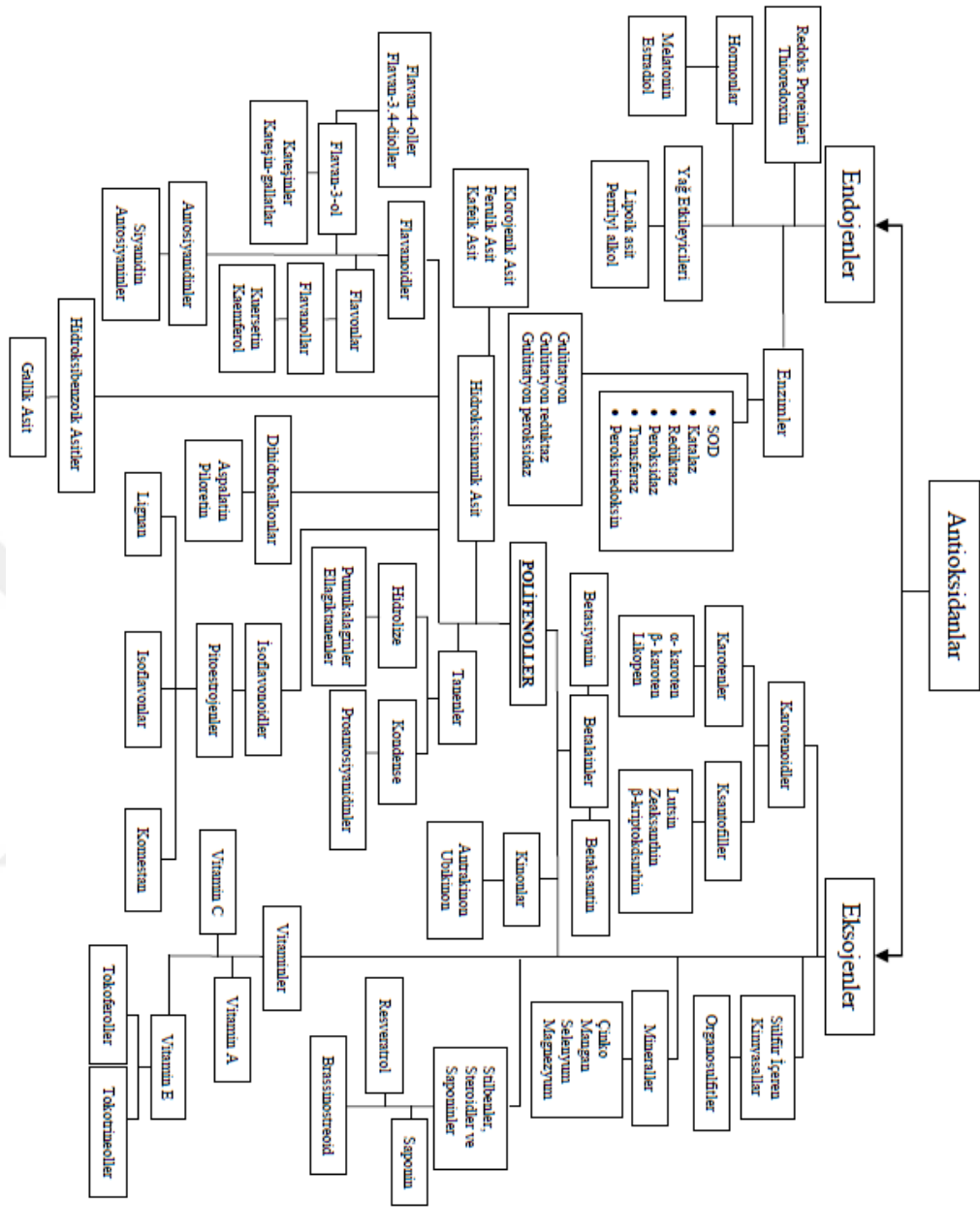
Günümüzde en yaygın kullanılan antioksidanlar genel olarak sentetik olan BHA, BHT, TBHQ ve PG'tır. Ancak toksik etkilerinden dolayı güvenlikleri son zamanlarda sorgulanmıştır. Bunun yanında BHA ve BHT'nin karaciğer hasarından ve karsinogenezden sorumlu olduklarından şüphelenilmektedir. Ayrıca, BHT'nin artan konsantrasyonda dikkate değer bir şekilde mutajenik etkisi saptanmıştır. Bununla beraber bazı fare türlerinde ve hint domuzlarında yapılan bir çalışmada yüksek dozlarda BHT'nin iç ve dış kanamayla birlikte ölüme neden olabileceği rapor edilmiştir. Bu nedenle doğal ve güvenli antioksidanlara olan ilgi gittikçe artmaktadır (Gülçin ve ark. 2010).

Antioksidanlar, kozmetik ürünlerin oksidasyonunu önlemekle beraber ciltte oluşan serbest radikaller nedeniyle oluşan hasarları da onarmak için kullanılır (Yazan 2010).

Antioksidanlar ağız yoluyla alındıklarında deriye yeterince etki etmezler. Bu nedenle topikal uygulama tercih edilmektedir. Kozmesötik/dermokozmetikte hammadde olarak antioksidanların kullanım amacı; derinin doğal savunma mekanizmasını oluşturan fizyolojik antioksidanların azalan miktarının yerine konulmasıdır (Şen 2016).

Kozmetikte kullanılan doğal antioksidanlara; tokoferoller, askorbik asit, vitamin A, zeytin, mango, meşe ve yeşil çayda bulunan polifenoller, usnik asit, flavonoller, bazı uçucu yağlar.. örnek verilebilir (Yazan 2010).

Çizelge 2.6. Antioksidanların sınıflandırılması(Wootton ve Ryan 2011)



2.12. Alzheimer

Alzheimer hastalığı ilk kez Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer tarafından yapılan otopsi sonucunda “Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı” adıyla bir dergide tanımlanmıştır. Daha sonra hastalığa ismini Emil Kraepelin vermiştir (Selekler 2010). Alzheimer; merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinde nöron ve sinaps kaybıyla beliren; öz bakım yetersizlikleri, bilişsel işlevlerde azalma,

nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla kendini gösteren progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (Özkay ve ark. 2011).

Latince zihin kelimesinden türeyen demans zihin kaybı anlamına gelmektedir. Dilimizde “bunama” olarak da bilinmektedir. Yaşlı nüfusun artmasıyla demans oranı da artmaktadır. Alzheimer’in demans hastalıklarındaki oranı % 59-70’dir. Bu hastalık orta yaşlarda başlayıp 65 yaşından sonra da ilk bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Alzheimer’de kolinerjik sistemde kayıp olmaktadır. Bellek ve öğrenmede önemli rol oynayan ve bir nörotransmitter olan asetilkolin ve asetilkolin sentezinde görevli olan kolinasetiltransferans düzeyi azalmıştır. Bunun yanında serotonin, norepinefrin, gamma-aminobütirik asit ve somatostatin oranları da azalır (Yavlal ve Güngör 2016).

2.13. Kozmetik ve Kremler

Kozmetik, Yunanca Kosmein kelimesinden türeyen süslemek, dekore etmek anlamındadır. Bu sözcüğün anlamının aynı zamanda, ‘bakmak, bakım, vücut ile aklın harmonisi’ olduğu düşünülebilir (Yazan 2010). Bir kozmetik ürün, cildin üst katmanlarına etkiye bulunarak vücudu temizleyen, nemlendiren, koruyan, besleyen ve hoş koku veren preparatlardır. Kozmetik kanununa göre kozmetik ürün; insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, ağız ve dişlere veya mukozaya uygulanmak üzere hazırlanmıştır. Amacı veya yan amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve korumak suretiyle iyi durumda muhafaza etmek, görünümünü değiştirmek, vücut kokularını düzeltmek olan, saç boyaları ve saç açıcıları da dâhil bütün preparat ve/veya maddelerdir diye tanımlanır (Temel kozmetik 2011).

Kozmetiklerle ilaçlar arasında yer alan kozmesötikler ya da “aktif kozmetikler” olarak adlandırılan ürünler deri ve deri eklerinin yapı ve fonksiyonlarını biyofizyolojik etki yoluyla olumlu yönde değiştirmek suretiyle kozmetik etki gösteren preparatlardır. (Çomoğlu 2012).

İlaç ↔ Kozmesötik ↔ Kozmetik

Dermokozmetik veya aktif kozmetik, leke, akne, egzama, kırıksıklık... gibi bir cilt sorununu ortadan kaldırmayı veya azaltmayı hedefleyen doğal etken madde içeren ilaçla

kozmetik arasında yer alan ürünlerdir. Bu ürünlerin klasik kozmetik ürünlerinden bir çok farkı bulunmaktadır. Bunlar :

- a. Dermokozmetikler klasik kozmetiklerdeki gibi ciltteki problemi kapatan değil düzenli kullanım sonucu ortadan kaldırmayı veya geriye götürmeyi amaçlar
- b. Dermokozmetik ürünler ilaçlar gibi bütün kontrolleri ve alerjik testleri yapılarak ilaç sanayisi gibi tesislerde üretilir
- c. Dermokozmetik ürünler kozmetik ürünlerde bulunan ve zararlı olabilecek ürünleri (AHA, benzoik asit, çeşitli renklendiriciler, parafin, formaldehit...) içermezler.
- d. Dermokozmetik ürünler ilgili cilt sorununun çözümünde uzmanlar tarafından önerilir (Tuğyan 2016).

Kozmetikte ürünler iki şekilde sınıflandırılır:

- Uygulanış yerlerine göre
- Temel etki alanlarına göre.

Biyolojik aktivitelerinin olmadığı düşünüldüğünden kozmetik ürünleri FDA tarafından test edilmezler (Lazarus ve Baumann 2001).

Kozmetikte “Uygulanış Yerlerine Göre” sınıflandırılan kremler vücudun farklı yerlerinde haricen kullanılan ve çeşitli görevler üstlenen kozmetik ürünlerdir. Yapılarındaki kimyasallara göre opak, semisolid(yar katı) veya viskoz şeklindeki karışımlardır.

Kremlerin başta nemlendirici olmak üzere, koruyucu, temizleyici ve tedavi edici etkisi olabilmektedir. Bundan dolayı saç ve cilt bakımı, bebek pişiğinin önlenmesi, yaşlanmayı geciktirici gibi günlük yaşamda ihtiyaç duyulan bir çok alanda kullanılması sonucu olarak kozmetik sektörünün en büyük pazar payına sahiptir (Yazan 2002).

Kremler, birbiriyle karışmayan su ve yağ fazının bir emülgatör yardımıyla dağılması sonucu oluşur. Dağılan faza göre iki çeşit krem vardır. Su içinde yağ damlalarının homojen dağıldığı (Y/S) ve yağ içinde su damlalarının homojen dağıldığı (S/Y) (Milton 2004). Deride kullanılan kozmetik ürünlerin bir kısmı bitkisel kökenlidir. Deriye uygulanan kozmetik ürünlerde kullanılan bazı bitkisel kaynaklı maddeleri ve

bunların kullanılış amaçlarını aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz (Çizelge 2.7.) (Çomoğlu 2012).

Çizelge 2.7. Deriye uygulanan kozmetik ürünlerinde kullanılan bazı bitkiler ve kullanış amaçları (Çomoğlu 2012).

Latince Bitki Adı (Türkçesi)	Kozmetikte kullanılış amacı
Aloe vera (Sarısabır)	Nemlendirici, yumuşatıcı
Aloe ferox Mill. vb. türler	UVB'ye karşı koruyucu, nemlendirici, cilt gerginliğini azaltıcı
Anthemis nobilis (Alman papatyası)	Rahatlatıcı, canlılık verici
Matricaria chamomilla L. Ekstre (Papatya)	Rahatlatıcı, temizleyici
Cucumis sativus L. Özsu (Hıyar)	Yumuşatıcı, canlılık verici
Fucus vesiculosus L. Ekstre (Esmer su yosunu)	Yumuşatıcı, rahatlatıcı
Camellia sinensis ekstre (Çay)	Yumuşatıcı, nemlendirici, koruyucu
Melaleuca alternifolia (Çay ağacı yağı)	Tonik, temizleyici
Vitis vinifera L.(Asma)	Yumuşatıcı, koruyucu
Calendula officinalis L. Ekstre (Kandil çiçeği)	Yumuşatıcı, koruyucu, yara iyi edici
Centella asiatica L.ekstre(Gotu Kola bitkisi)	Temizleyici
Hamamelis virginiana L. Ekstre (Güvercin ağacı)(Cadı Fındığı)	Astrenjan

2.13.1. Kozmetikte Bitkisel Kökenli Maddelerin Kullanımları

Flavonoidler sağlık uygulamalarında, kırışıklıkları engelleme, derinin esnekliğini koruma, yara iyileşmesini hızlandırma, alerjik reaksiyonlardan koruma gibi bir çok özelliklere sahiptirler.

Kozmetik sektöründe kremlerde genellikle bitkisel kökenli maddeler tercih edilmektedir. Bunun nedenleri; bu maddelerin biyolojik sistemlerle uyumlu olmaları, geniş etken madde içeriği ve yüksek güvenilirlikleridir. Etkili antioksidan olan flavonoidler, bağ dokusunun bütünlüğünü ve elastikiyetini koruyan kollajeni dokuya bağlayıp stabilize ederler. Deve dikenini (*Silybum marianum*) bitkisinden yararlanılarak yapılan çalışmalarda anti-inflamatuar etkiye sahip olması ve cilt hücrelerini yenilemesi sayesinde sedef hastalığının tedavisinde başarılı olduğu rapor edilmiştir. Gül (*Rosa damascena*) uçucu yağı bir çok kozmetik ürünlerde ve aroma terapide kullanımının yanında anti-inflamatuar ve antiseptik amaçlı ürünün hammaddesini oluşturmaktadır. Çay (*Camellia sinensis*) bitkisinde yer alan polifenol bileşikler açısından özellikle kateşinler ve tanenler bakımından çok zengindir. Yeşil çay ekstrelerindeki

flavonoidlerin (kateşinler) kozmetikte yaşlanmayı geciktirici özelliği bulunduğu kabul edilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2013).

2.13.2 Kozmetik Ürünlerinde Mikrobiyal Kontaminasyon

Kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik standardizasyonu ile ilgili kurallar Dünya’da Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CTFA), FDA ve Avrupa Komisyonu gibi kuruluşlar, ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan raporlarla düzenlenmiştir. Bu raporlara göre kozmetikler mikrobiyolojik olarak göz çevresine uygulanan ürünler, bebek ürünleri ve diğer ürünler olmak üzere farklı kategorilere ayrılarak gruplandırılmıştır. "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerin Veya Ham Maddelerinin İnsan Cilt Uyumluluğunun Değerlendirilmesi Hakkında Kılavuz” hükümleri gereğince kozmetik ürünlerinde kesinlikle bulunmaması gereken mikroorganizmalar *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Escherichia coli*’dir. Kozmetik ürünlerde oluşan bozulmanın mikroorganizma kaynaklı olup olmadığı ürünün mikrobiyolojik analizleri sonucu tespit edilir. Kozmetik ürünlerde mikroorganizma yükünün ölçümü standart mikrobiyolojik limit testi ile yapılmakta, izole edilen mikroorganizmalar çeşitli yöntemler yardımıyla tanımlanmaktadır (Sutton 2006).

2.14. Nano Gümüş Partiküller ve Kullanım Alanları

Kolloidal gümüş, güçlü, doğal bir antibiyotik olup enfeksiyonlara karşı önleyicidir. Katalizör görevi gördüğünde, tek hücreli bakteri, virüs ve mantarların oksijen metabolizması için ihtiyaç duyduğu enzimi etkisiz hale getirdiği bildirilmiştir. İnsan enzimlerine ve vücut kimyasına zarar vermeden tek hücrelileri boğmaktadır. Sonuçta vücutta ve yiyeceklerde hastalığa neden olan organizmaları yok eder.

2.14.1. Tarihçesi

Kolloidal gümüş, 1938'e kadar yaygın kullanılmaktaydı. Oda sıcaklığında sütün tazeliğini korumak için gümüş dolar koyuluyordu. Yüzyılın başında, bilim insanları vücudun en önemli sıvılarının doğada kolloidal olduğunu keşfettiler: örneğin kan vücut hücrelerine besin ve oksijen taşır. Bu, kolloidal gümüş ile çalışmalara yol açtı. 1938'den önce kolloidal gümüş, doktorlar tarafından esas antibiyotik tedavisi olarak kullanıldı ve

oldukça “ileri teknoloji” olarak kabul edilmişti. Ancak, üretim yöntemleri pahalıydı. İlaç endüstrisi rafa kaldırılmış olan kolloidal araştırmaları finansal olarak kazançlı olacak şekilde tekrar başlatmıştır. Günümüzde Gıda ve İlaç İdaresi, kolloidal gümüşü 1938 öncesi bir ilaç olarak sınıflandırmaktadır.

2.14.2. Etki Mekanizması

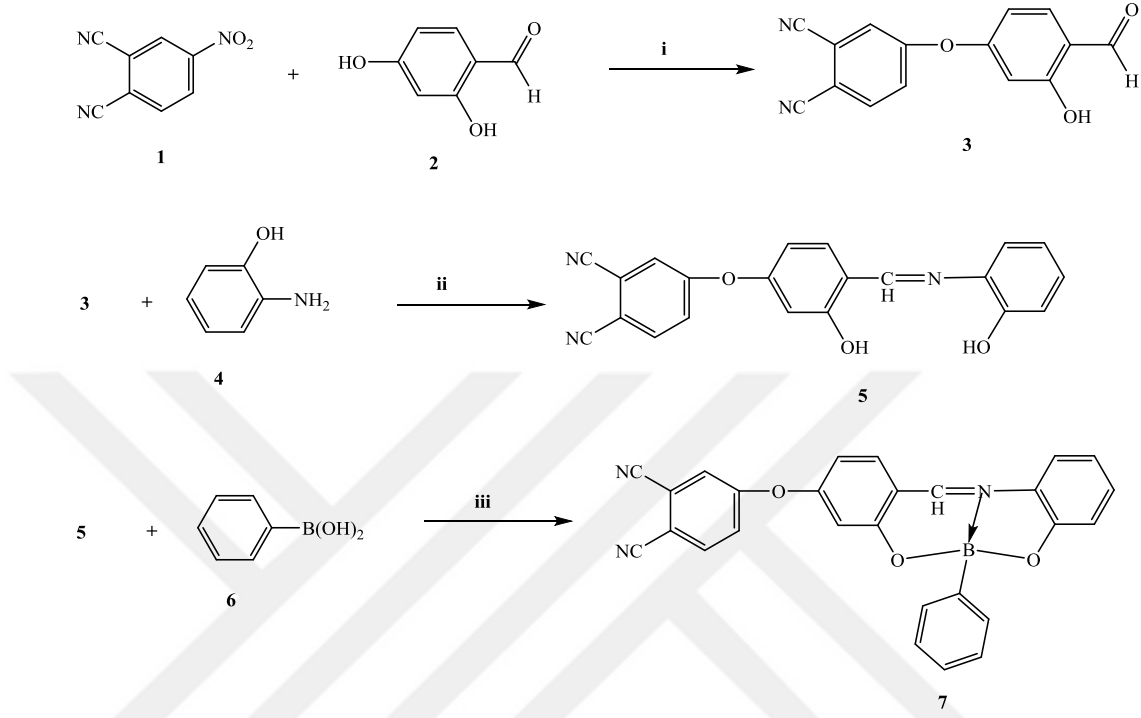
Kolloidal gümüş virüs, mantar, bakteri veya başka herhangi bir tek hücreli patojenin, oksijen metabolizması enzimini yani kimyasal akciğerini etkisiz hale getirir. Birkaç dakika içinde, patojen boğulup ölür ve bağışıklık, lenfatik ve dolaşım sistemiyle vücuttan atılır. Faydalı enzimleri yok eden farmasötik antibiyotiklerin aksine, kolloidal gümüş, bu tek hücreli yaşamın enzimlerinden kökten farklı oldukları için bu doku hücresi enzimlerini bozmadan bırakır. Böylece kolloidal gümüş insanlar, bitkiler, sürüngenler ve tüm çok hücreli canlılar için kesinlikle güvenlidir.

Kolloidal gümüş sprey olarak banyo ve mutfak yüzeylerinde, ciltte, boğaz ağrılarında, yanıklarda, sıyrıklarda, gözlerde, açık yaralarda, kesiklerde, bebeklerin gözlerinde... v.s. kullanılabilir. Kolloidal gümüşün, çoğu insan hastalıkları ile ilgili olan 650 kadar mikro organizmayı öldürdüğü rapor edilmiştir. Bu durum kolloidal gümüşün hastalıkları iyileştireceği anlamına gelmez. Kolloidal gümüş, mikro organizmaları yeterli bir süre temas ettiklerinde öldürür. Kolloidal gümüşün etki ettiği hastalıkların bir kısmı : Aids, alerjiler, apandisit, kan parazitleri, yanıklar, kolera, egzama, mafsalsal iltihabı, atletlerin ayak hastalıkları, şeker hastalığı, kan zehirlenmeleri, kalınbağırsak iltihabı (kolit), haşlanmalar, kanser, lif dokusu iltihabı (fibrozit), kandida, konjunktivit, sistit (mesane iltihabı), deri yanığı, dizanteri, gastrit...v.s (Anonim 2019).

2.15. Borla İlgili Yapılan Çalışmalar

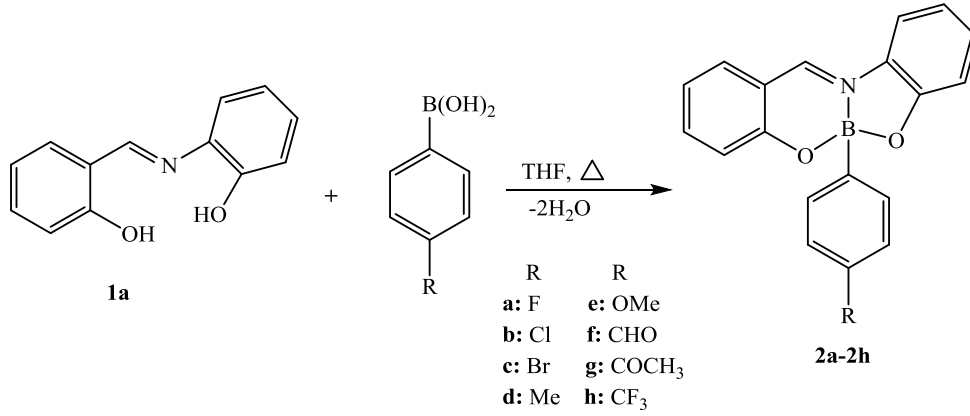
Özçelik ve Gül (2012) 4-(4-formil-3-hidroksifenoksi) ftalonitril (**3**) ile onun kondenzasyon ürünü olan 2-aminofenolle, 4-(3- hidroksi-4-(((2-hidroksi fenil) imino)-metil) fenoksi) ftalonitril (**5**) tridentat (üç dişli) ONO ligandını sentezlemişlerdir. Fenil boronik asidin sonraki kondensasyonu ile (**5**) nolu bileşik arasında ftalonitril gruplu bir Schiff bazlı yeni bir boronik ester (**7**) elde etmişlerdir (Şekil 2.18). Boronat esteri (**3**) yüksek kararlılık gösterir ve yapısındaki koordine kovalent B-N ve kovalent B-O bağlarından dolayı açık havada kullanılabilir. Sentezlenen bileşiklerin ^1H - ^{13}C - ve ^{11}B

NMR spektroskopileri, elementel analiz, UV-vis, IR ve kütle analizleri yapılarak karakterize edilmiştir.

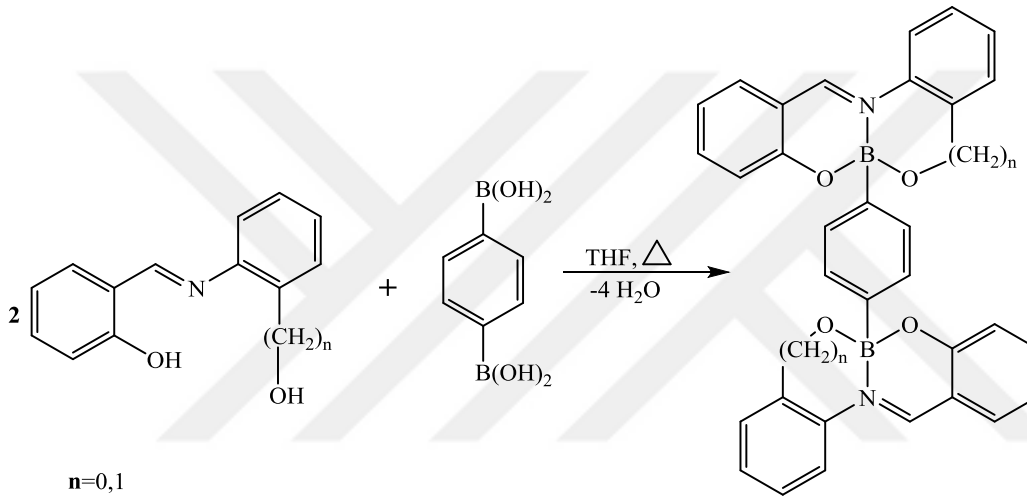


Şekil 2.18 3,5 ve 7 bileşiklerinin sentezi için: (i) DMF, K_2CO_3 ; (ii) Etanol, reflax; (iii) THF, reflax, moleküler elek

Barba ve ark.(2005) boronat içerekl ve $N \rightarrow B$ koordine kovalent bağlı sekiz adet [4.3.0] heterobisiklik bileşikleri sentezlemişlerdir(Şekil 2.19.) (Şekil 2.20.). Monomer bileşikleri, arilboronik asitlerin, ONO donör atom setine sahip olan bir tridentat ligandlarla hazırlamışlar. B-fenil grubunun para pozisyonundaki süstitüentleri $C = N$ bağına elektronik etkide bulunarak $N \rightarrow B$ koordinasyon bağı polarize eder. Aynı zamanda, ilgili tridentat ligandları da 1,4-benzen diboron kompleksleri hazırlamak için benzendiboronik asitle de reaksiyona girer.

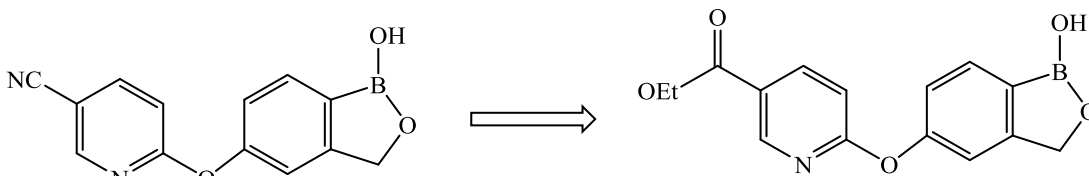


Şekil 2.19. Monomerik bor komplekslerinin sentezi



Şekil 2.20. Diboranat komplekslerinin sentezi

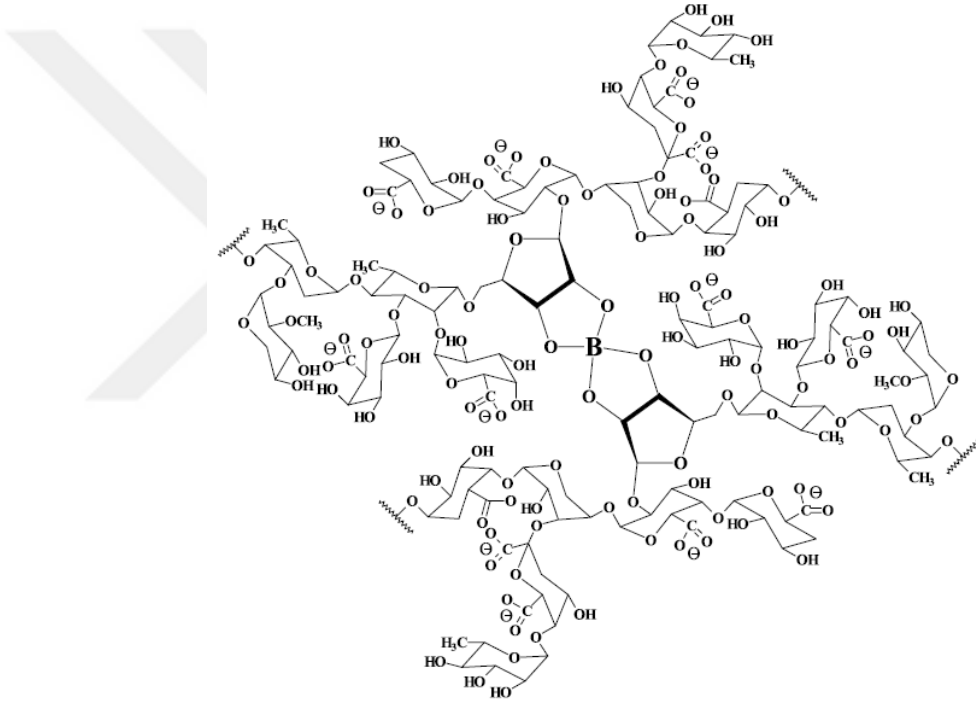
Yong-Kang Zhang ve ark. (2010) potansiyel dermatolojik olarak iltihap önleyici uygulamaları için bor içeren fosfodiesteraz (PDE4) inhibitörlerinin tasarım ve sentezini çalışmışlardır (Şekil 2.21.). PDE4 inhibitörleri iltihap önleyici ajanlar olarak valide edildi. Fakat vücuttaki kusmaya neden olan yan etkileri ile de sınırlılığını ortaya koyuldu. Karboksilik ester grupları ile bor içeren PDE4 inhibitörlerini birleştiren ılımlı ilaç tedavisi stratejisini rapor etmişlerdir. Bu da iyi bir potansiyel ve düşük kusturucu özelliği ile bir seri benzoksaborol bileşiklerinin keşfine imkan tanımıştır. Bu bileşikler olası vücuttaki yan etkilerini sınırlandırarak dermatolojik kullanım için amaçlanmıştır.



Şekil 2.21. PDE4 tasarımı için sentez.

Penland (1994) tarafından diyetle alınan borun beyin fonksiyonlarına ve bilişsel performanslarına etkisi araştırılmıştır. İnsanlar üzerinde uygulanan bor diyetinde; bor alımının artmasıyla elektroensefalografi ölçümlerinde de belirgin olarak yansıdığı saptanmıştır. Ayrıca el-göz koordinasyonları, algı, dikkat, kısa ve uzun süreli bellek gibi bilişsel ve psikomotor becerilerde de borun olumlu etkisini gözlemlemiştir.

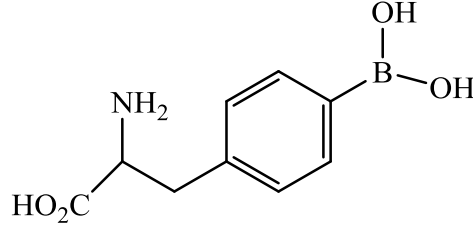
Oneill ve ark. (1996) borun bitki hücre duvarında bulunan ve dimerik yapılu bir pektin polisakkariti olan ramnogalaktouronan-II (RG-II)'nin yapısına boronat esterı şeklinde (Şekil 2.22.) katılarak hücre duvarının stabilitesini ve bütünlüğünü koruduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2.22. RG-II yapısına katılan bor

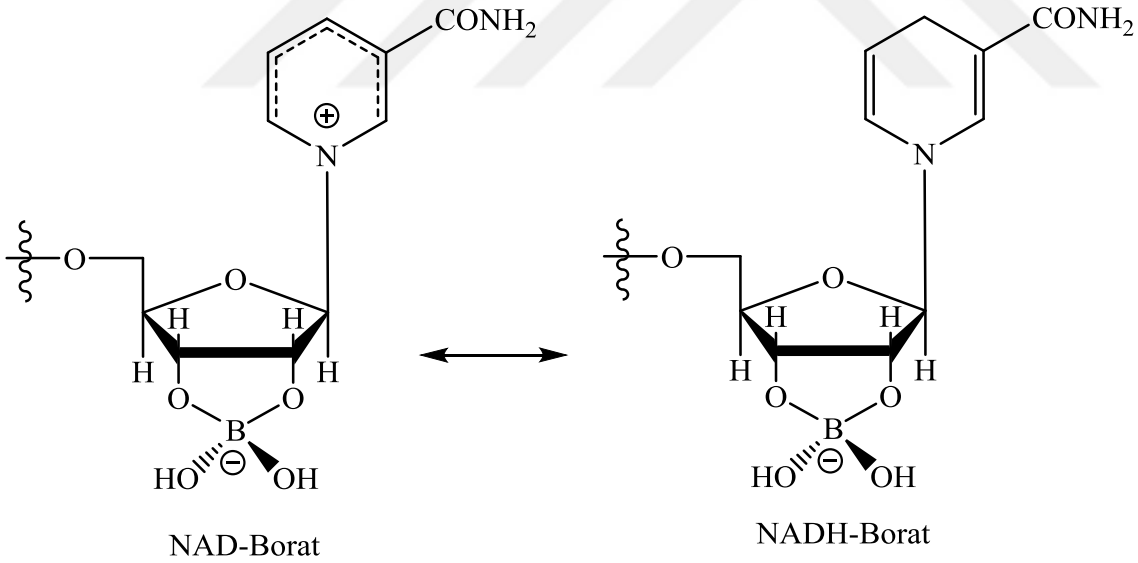
Onrat ve Konuk (2004) 1951 yılında ilk klinik bor nötron yakalama tedavisi (BNCT) uygulanmasının Brookhaven National Laboratory (BNL) tarafından yapıldığını bildirmişlerdir. Bor kullanılarak yapılan bu tedavinin temel hedefi; Bor'un ilaç formu olan p-bronofenilalanin (4-Dihidroksiborilfenilalanin) (Şekil 2.23) tümörlü dokuya verildikten sonra, nötron bombardımanı yapılmaktadır. Bu yöntem bor'un hücrelere yerleşip, nötron bombardımanından sonra sadece tümörlü hücrelerin seçici bir şekilde yok edilmesi esasına dayanıyor. Böylece DNA'sı parçalanmış hücre bölünme döngüsüne

giremeyeceği için, tümörlü doku böylece ameliyata gerek olmaksızın BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) ile tedavi edilmiş olmaktadır.



Şekil 2.23.4-Dihidroksiborilfenilalanin yapısı

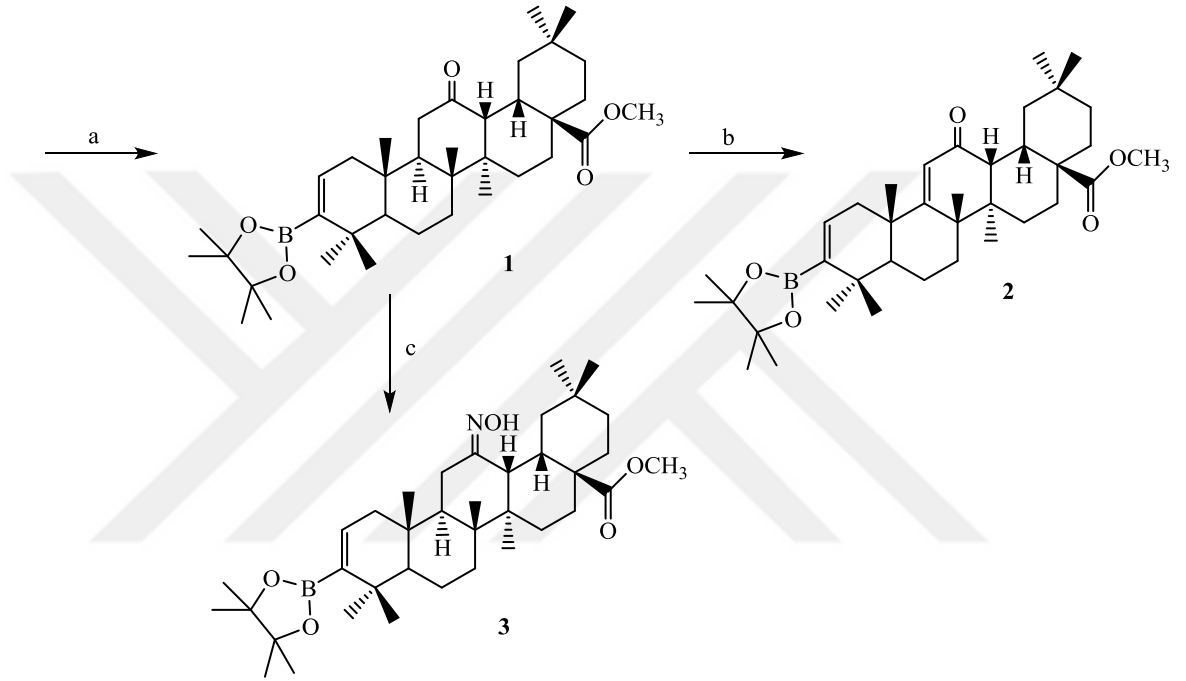
Dembitsky ve ark. (2002) bitkiler, algler ve mikroorganizmalarda doğal olarak oluşan bor bileşiklerini araştırmışlardır. Bor bileşiklerinin biyokimyasal rolü üzerinde yapılan çalışmada bitkilerde bor eksikliğinin 6-fosfoglukonat ve glikoz-6-dehidrojenazların inhibisyonunun serbest kalmasına böylece fenol oluşumu artmasına neden olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bu yarışmalı inhibisyonların NAD/NADH koenzim sisteminin ribitil hidrosillerini ve boratları içerebileceklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.24.).



Şekil 2.24. NAD-Borat ve NADH-Borat yapısı

Moreira ve ark.(2013) oleanolik asitten boronat sentezleyerek antikanser etkisini araştırmışlardır (Şekil 2.25). Elde edilen bileşiklerin 1D ve 2D NMR teknikleriyle yapıları belirlenmiştir. Hematolojik bazlı ve solid tümör hücre hatları panelindeki

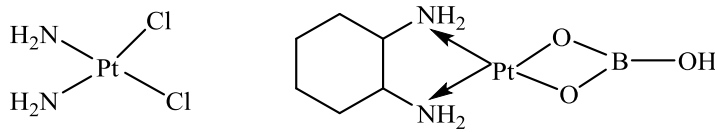
antiproliferatif etkilerinin değerlendirilmesi üç aktif oleanolik vinil boronat üzerinde tanımladı. Bu boronatlar; kolon (SW480), Burkitt'in lenfoması (Jijoye), yumurtalık (SKOV-3) ve rahim (Hela) kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. Etki mekanizmaları lösemi Jurkat hücre hattında araştırılmıştır. Sonuçlar, oleanolik aside borun bağlanarak apoptoz indüksiyonu ve tümör hücrelerinde proteasomal aktivitenin inhibisyonu gibi arzu edilen biyolojik etkilere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Böylece antikanser ilaç tasarımı kullanılabileceği rapor edilmiştir.



Şekil 2.25. Oleanolik boronat sentezi 1-3. Reaktifler ve koşullar: a. $\text{KMnO}_4/\text{FeSO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, t-BuOH, H_2O , CH_2Cl_2 , r.t.; b. HBr/Br_2 , CH_3CN , reflux; c. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, pyr, reflux.

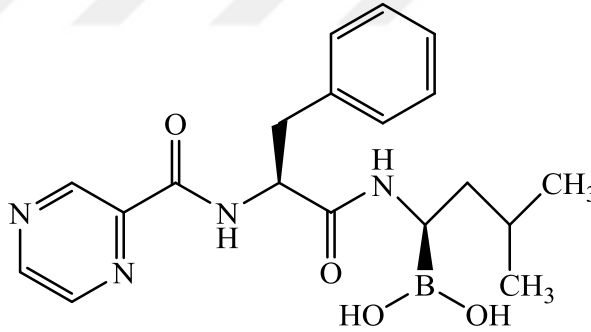
Demirci ve ark. (2015) borun, insan dış mikrobu kök hücrelerinde (hTGSC) kriyokoruma üzerine etkilerini incelemiştir. Sodyum pentaborat pentahidratın (NaB) farklı konsantrasyonunun hTGSCs canlılığı üzerine 24, 48 ve 72 saatlik zaman dilimlerindeki etkisi araştırılmıştır. NaB'un 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ konsantrasyonunun hTGSCs üzerinde dondurma, tekrar çözme ve uzun süreli kriyokoruma işlemlerinde pozitif etkisi saptanmıştır. Çözöldükten sonra hücreler, yüzey antijenleri ve farklılaşma kapasiteleri için analiz edilmiştir. hTGSCs'ler dondurulmuş ortamda bor ile muamele edildiklerinde mezenkimal kök hücrelerinin bir değişiklik olmadan kriyokorundukları belirlenmiştir. Çalışmalar hTGSCs'lerin kısa veya uzun süreli kriyokorunmalarında NaB'un koruyucu etkisini açıkça ortaya koymuştur.

Dibas ve ark. (2000) Cis platinden (CisPt) borato 1–2 diaminosikloheksan Platin (II) (BDP) bileşiğini sentezleyerek anti tümör ilacı olarak CisPt ile karşılaştırmışlardır (Şekil 2.26.). Bunun için MCF–7 (insan meme hücresi), L210 (Lösemi mürin hücresi), DU–145 (insan prostat hücresi), A–549 (insan akciğer hücresi), SK–OV–3 (insan yumurtalık hücresi) hücre serileri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlarda bu bileşiğin DNA sentezini % 50–98 oranında inhibe ettiği böylece kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediği bildirilmiştir.



Şekil 2.26. Cis Platin ve borato 1–2 diaminosikloheksan Platin (II) yapısı

Kemik iliği kanseri olan multipl myelomun tedavisinde kullanılan bortezomib (Şekil 2.27.). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından onaylı bor içereklili ilk ilaçtır. Bu ilaç proteozom inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Borun benzer proteozomlar üzerine etkisi olup farklı kanser türlerinin tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Karp 1999).



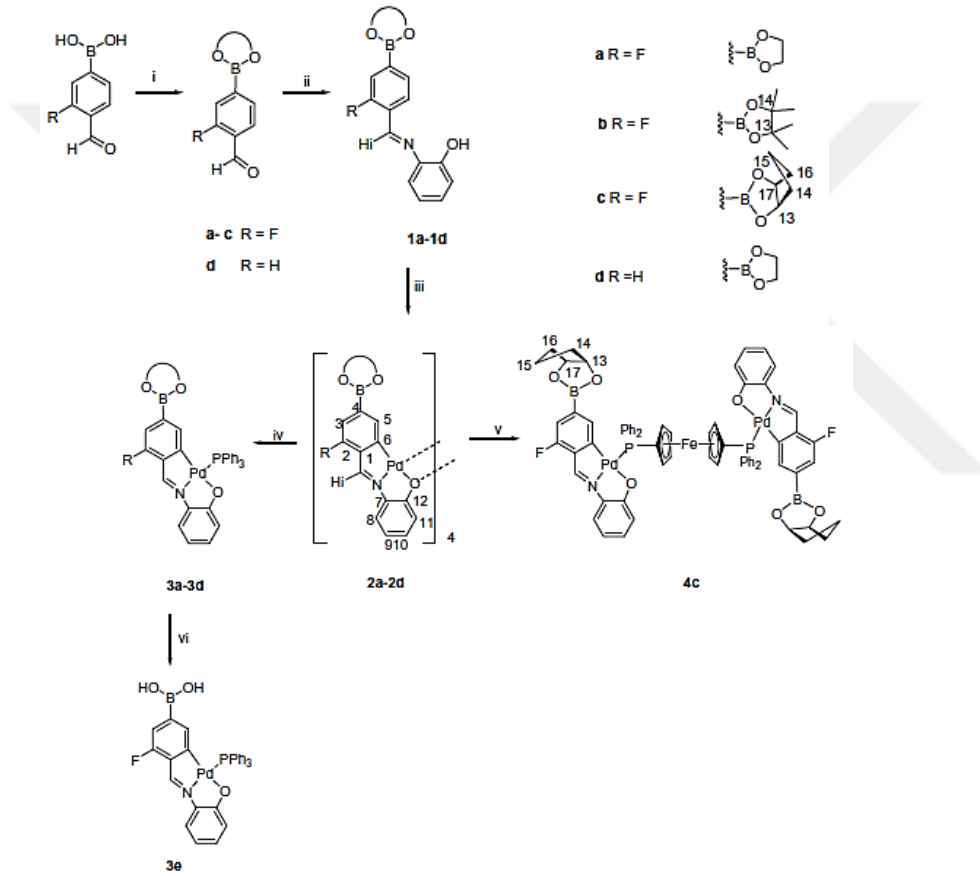
Şekil 2.27. Bortezomib yapısı

Hall ve ark. (1994) yapmış oldukları çalışmada aminokarboksiboronların siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitelerini inhibe ederek, antiinflamatuvar etki gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

Kettner ve Shenvi (1984) üç α aminoboronik asit ile peptit analogları arasında elde ettikleri bor bileşiklerinin; lökosit elastaz, katepsin G, pankreatik elastaz ve kimotripsinden oluşan serin proteazları inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Trake içine

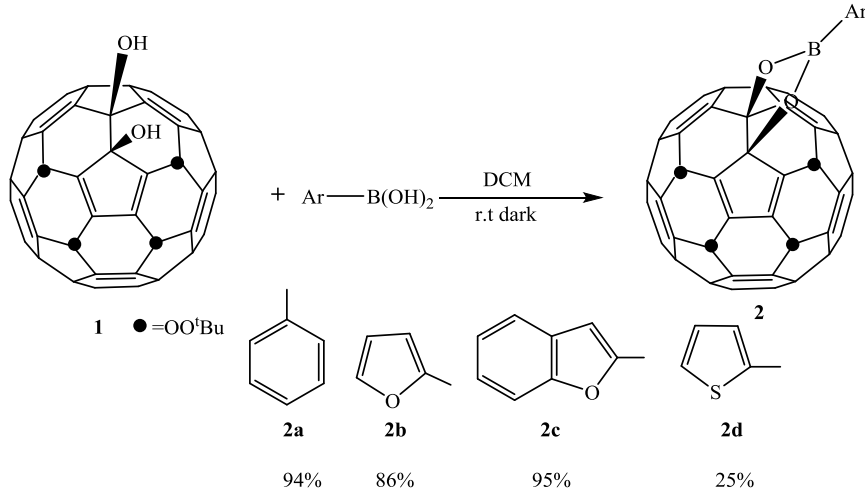
elastaz verilen hayvanlarda bu bileşikler kullanılmıştır. Uygulamadan 2 hafta sonra akciğer dokusu incelenen hayvanlarda anfizem oluşumunun azaldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmalardan bu tür bileşiklerin proteolizden kaynaklanan hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Gómez-Blanco ve ark.(2009) 1,2-etandiol ile boronik asit türevli bileşiklerle önce boronik esterleri elde etmişlerdir (Şekil 2.28.). Daha sonra boronik esterlerden Schiff bazı ve en sonunda Pd metal komplekslerini sentezleyip, bileşiklerin kristal yapıları, IR, ^1H ve ^{13}C NMR, kütle ve elementel analizleri yapılmıştır.



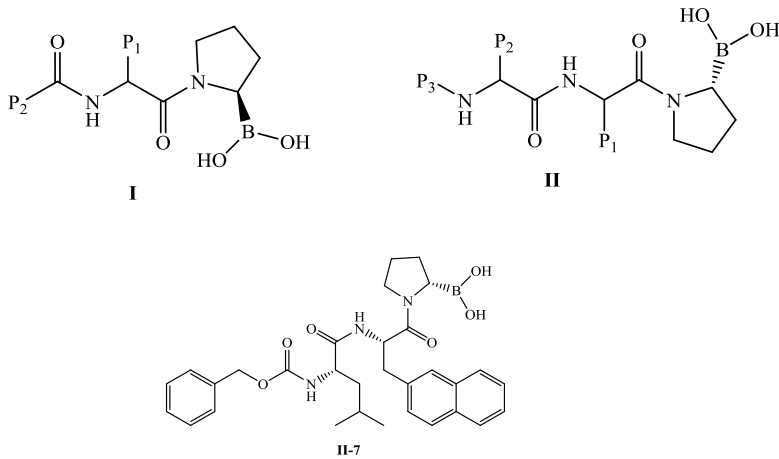
Şekil 2.28. (i) 1,2-Diol, toluen, reflax;(ii) aminofenol, kloroform, reflax;(iii) Pd(OA)₂, toluen, 60 °C; (iv)PPh₃, kloroform;(v) dppf(difosfin), kloroform;(vi) aseton/su

Dai ve ark. (2012) çeşitli arilboronik asitlerle fullerendiolle, %95 verimle fulleren içerikli boronik esterler sentezlemişlerdir (Şekil 2.29.). Elde edilen maddelerin kristal yapıları, IR, ^1H ve ^{13}C NMR ve kütle analizleri yapılmıştır.



Şekil 2.29.Fulleren boronik asitlerin oluşumu

Han ve ark. (2017) dipeptit ve tripeptit prolin boronik asit sentezleyerek(Şekil 2.30.) bunların MGC803 hücre serisine karşılık biyolojik aktivitelerine bakmışlardır. Daha sonra en iyi aktivite gösteren II-7 bileşiğini 6 insan tümör hücre serisinde anti tümör spektrumu ve proteazom inhibisyonunu test etmişlerdir. II-7 bileşiğinin IC₅₀ değerlerinden proteazom modeli ve mükemmel biyolojik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlardan prolin boronik asitlerin proteazom inhibitörü olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

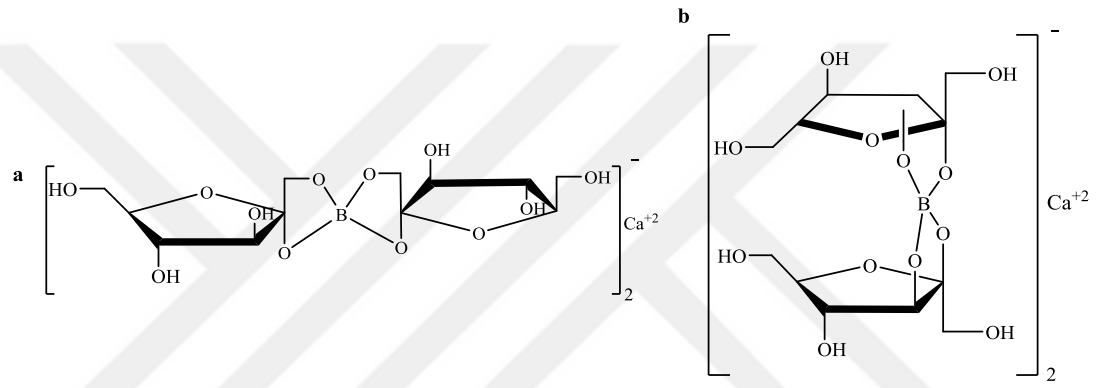


Şekil 2.30.Proteazom inhibitörü olarak prolin boronik asitli peptit yapıları (I ve II) ve II-7 bileşiğinin yapısı

Küçükkurt ve ark. (2015) ratlarda borik asit ve boraksın bazı hormonlar (leptin, insülin, triiyodotironin(T₃) ve tiroksin (T₄)) ve bazı biyokimyasal parametre seviyeleri (glikoz, karnitin, serbest yağ asitleri ve betahidroksibutirik asit) üzerindeki etkisini

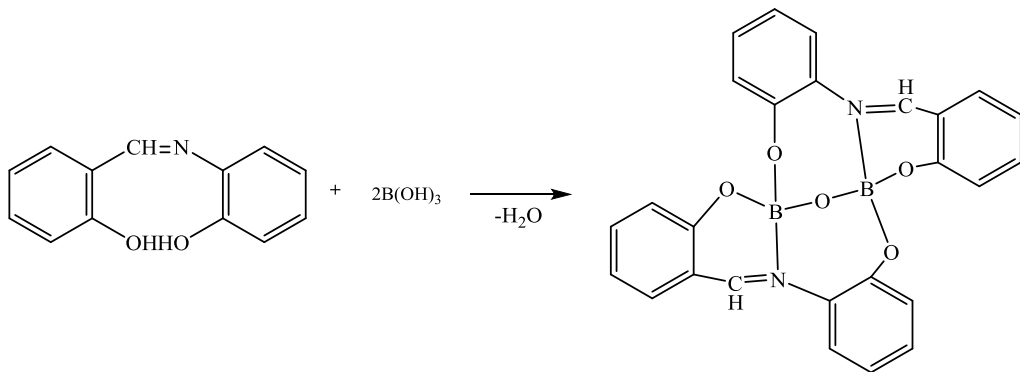
araştırmışlardır. 28 gün süreyle diyetlerine borik asit veya boraks (100 mg/kg) verilen ratlarda; leptin, insülin ve glikoz seviyesinin düştüğü, buna karşılık plazmada T_3 ve karnitin seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca borik asidin kullanıldığı rat grubunda vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar borun metabolik aktiviteyi arttırdığını gösterir.

Scorei ve Rotaru (2011) kalsiyum fruktoboratın (Şekil 2.31.) in vitro şartlarda süperoksit iyon temizleyici ve antiinflamatuvar ajan olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, kalsiyum fruktoboratın lipopolisakarit kaynaklı siklooksijenaz-2 protein ekspresyonu üzerinde etkisi saptanmamıştır.



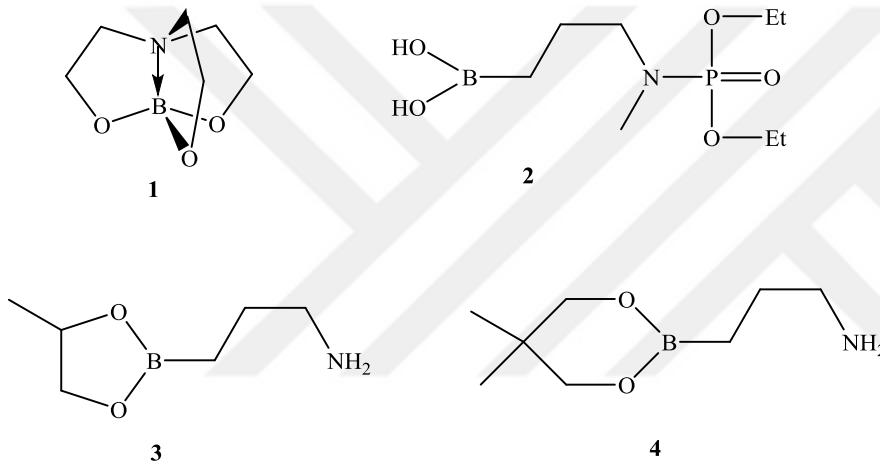
Şekil 2.31. Kalsiyum α -D-fruktofuranos borat (a) ve kalsiyum β -D-fruktofuranos borat bileşiklerinin yapısı

Yalçın ve ark. (2001) asetonitril ortamında ONO tipli Schiff bazıyla borik asit reaksiyonundan dinükleer kompleks sentezlemişlerdir (Şekil 2.32.). X-ışınları yöntemiyle yapısı aydınlatılan bu bileşikte bor atomlarının tetrahedral yapıda ve koordinasyon küresinde yer alacak şekilde imin grubundaki azot ve üç oksijen atomuyla etkileşime girdiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.32. Borik asit ile ONO tipli Schiff bazı sonucu oluşan dinükleer kompleks

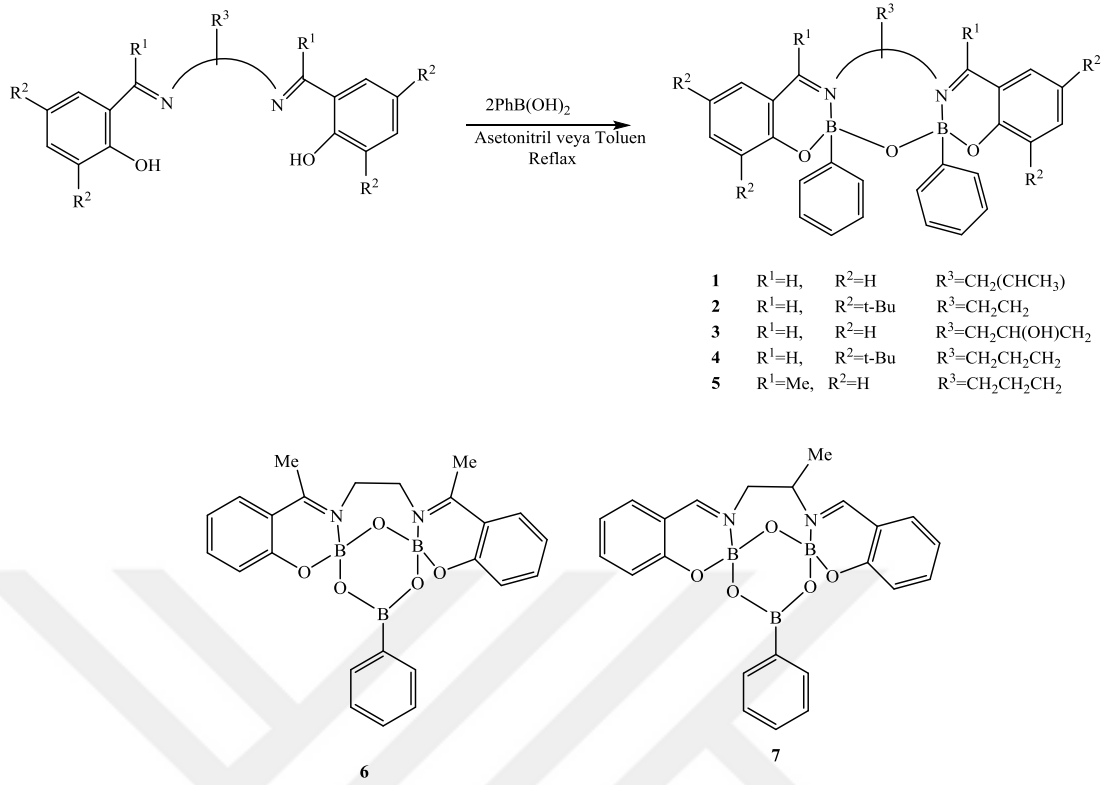
Benderdour ve ark. (2000) %3'lük borik asit çözeltisinin in vitro şartlarda hücreler arası matriks üzerinde yara iyileşmesini önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Boronatların da benzer etkiyi gösterebileceklerini belirtmişlerdir. İn vitro şartlarda insan fibroblast ve civciv embriyo kültürlerinin üzerinde borik asit ve dört bor bileşiğinin (1,2 propan diol-amino propil boronat, N-dietil-fosfor amidapropil boronik asit, trietanolamin borat, 2,2 dimetil hekzil-1,3-propandiol-amino propil boronat) toksik etkilerine bakılmıştır (Şekil 2.33.). Sonuçta borik asit ve bu dört bor bileşiğinin aynı etkiyi gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte borun hücre içi ve hücreler arası proteazların aktivitelerini uyararak yara iyileşmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.



Şekil 2.33. Bor bileşiklerinin yapısı; trietanolamin borat (1), N-dietil-fosfor amidapropil boronik asit (2), 2,2 dimetil hekzil-1,3-propandiol-amino propil boronat (3) ve 1,2 propan diol-amino propil boronat (4)

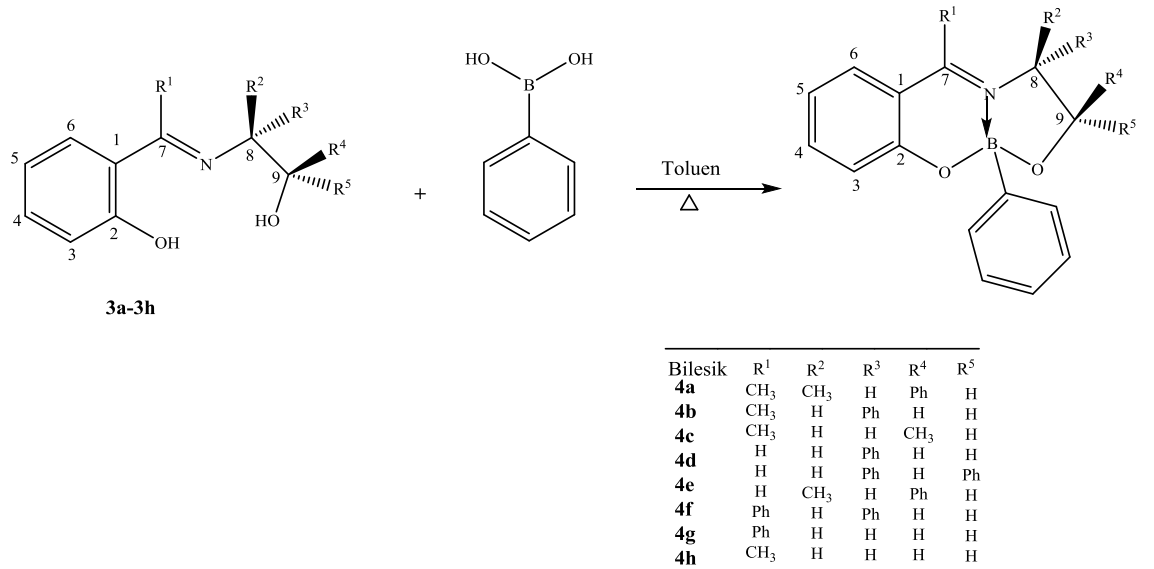
Hunt (2002) boratların in vitro şartlarda NAD^+ , NADP^+ veya FAD^+ için gerekli oksidoredüktaz enzimlerini inhibe ettiğini rapor etmiştir. Borun bunu yaparken proksimal hidroksil gruplarıyla etkileşerek esterleri oluşturduğu böylece spesifik enzim aktivitelerini düzenlediğini belirtmiştir.

Sánchez ve ark. (2004) çeşitli Salen ligandlarıyla fenil boronik asit arasında yedi bor bileşiği sentezlemişlerdir (Şekil 2.34.). Bu bileşikler köprülü oksijeni olan yedi ve sekiz üyeli heterosiklik bileşiklerdir. 6 ve 7 nolu bileşik üç merkezli bor türevli bileşiklerdir. Bütün bileşiklerin yapıları; erime noktası tayini, kütle, IR, elementel analiz, ^1H ve ^{11}B NMR, ^{11}B kütle, ayrıca 2 ve 4-7 nolu bileşiklerin X-ışınlarıyla analiz edilmiştir.



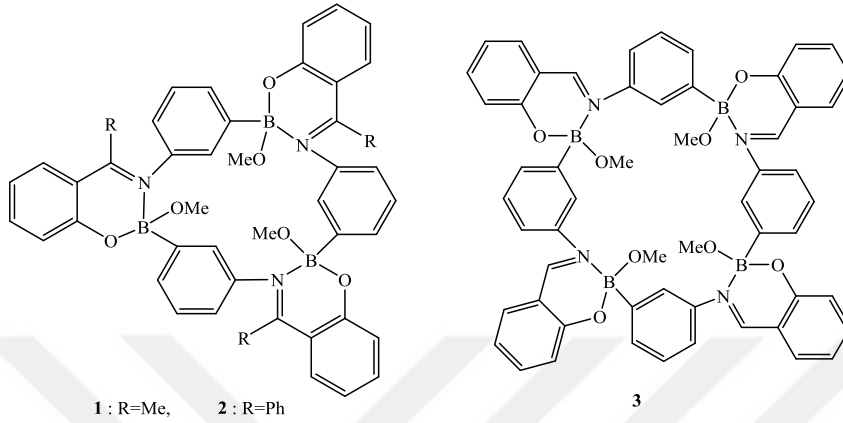
Şekil 2.34. Sentezlenen bor bileşiklerinin yapısı

Rivera ve ark (2001) fenil boronik asit ve Schiff bazlarından 5-6 halkalı heterobisiklik dokuz yeni boronat esterini sentezlemişlerdir (Şekil 2.35.). Boronat esterlerden altısını kirial olarak elde etmişlerdir. Tüm boronat esterlerinin ¹H, ¹³C ve ¹¹B NMR spektrumları, IR, kütle ve elementel analizleri yapılarak karakterize edilmiştir.



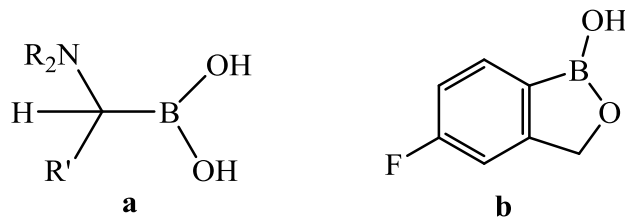
Şekil 2.35. Heterobisiklik bileşikler

Barba ve ark. (2001) 3-amino fenilboronik asit ile 2-hidroksiasetofenon, 2-hidroksibenzofenon ve salisilaldehit, ve bileşikleriyle makrosiklik boronat sentezlemişlerdir (Şekil 2.36.). Yapıların ^1H , ^{13}C ve ^{11}B NMR spektrumları, IR ve elementel analizleriyle birlikte kristal yapıları karakterize edilmiştir.



Şekil 2.36. 3-amino fenilboronik asitle; 2-hidroksi asetofenon (**1**), 2-hidroksi benzofenon(**2**) ve salisilaldehit (**3**) bileşikleriyle sentezlenen makrosiklik boronatlar.

Boronat esterleri $[\text{RB}(\text{OR}')_2]$ veya boronik asitleri $[\text{RB}(\text{OH})_2]$ içeren bileşikler, Suzuki-Miyaura cross coupling reaksiyonları ve moleküler tanıma sensörleri olarak son derece yararlıdır. Potansiyel biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkarılmasından dolayı bu bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır. Mesela, bor amino asit türevleri (Şekil 2.37a.), insan arjinaz II'nin güçlü inhibitörleridir. Ayrıca α -aminoboronik asit türevlerinin serin proteaz inhibitörü olarak görev alabildikleri bilinmektedir. Bor bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal özellikler gösterdiği bilinmektedir. Örneğin, yakın zamanda keşfedilen 5-floro-1,3dihidro-1-hidroksi-2,1-benzoaksarol geniş spektrumlu güçlü antifungal bir ajandır (Şekil 2.37b). (Appoh ve ark. 2008).



Şekil 2.37. Biyoaktif bor bileşikleri

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar

1. FTIR-ATR (Perkin Elmer Spectrum 100).
2. UV-Visible Spektrometresi (Perkin Elmer Lambda 25).
3. ^1H ve ^{13}C NMR Spektrometresi (Agilent-600 MHz)
4. LC/MS ve LC/MS-IT-TOF (Shimadzu LC/MS 8040)
5. Erime noktası tayin cihazı (Barnstead Electrothermal 9100).
6. Etüv (Mettler)
7. Ultra Deiyonize Saf Su Cihazı (Sartorius Arium Comfort).
8. Evaporatör (Heidolph Laborato 4001 Efficient).
9. Magnetik Karıştırıcı (IKA C-Mag HS-7 ve Heidolph).
10. Eliza Okuyucu (Biotech EON Marka Microplate Reader).
11. pH metre (Mettler Toledo marka).

3.2. Kullanılan Kimyasallar

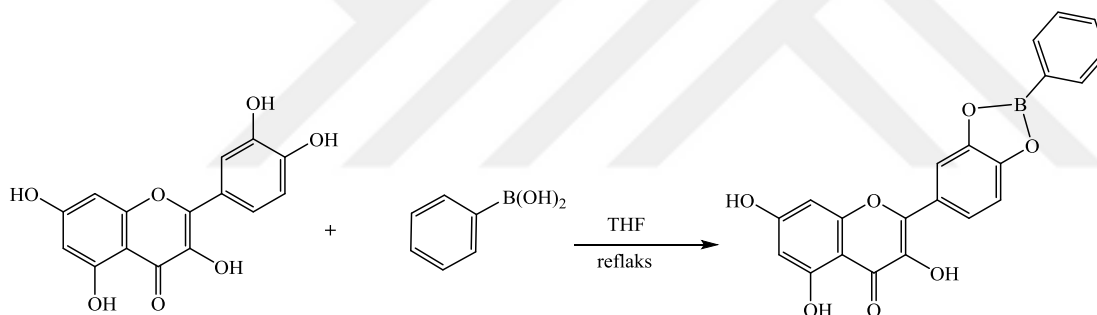
Tetrahidrofuran(THF), Etanol Absolute, Kloroform, Fenol, Saf su, Kersetin, (+)-Kateşin, Fenil boronik asit, 6-metoksi naftalen boronik asit, 1,4-fenil diboronik asit, 4-metoksi fenilboronik asit, 6-metoksi-3-piridinilboronik asit, 3-formil-4-metoksifenil boronik asit, 3-formilfenil boronik asit, gümüş nitrat, sodyum linoleat, linoleik asit, Oktil palmitat, Ayçiçek yağı, Kanola yağı, Caprylic capric tri gliserat, Seha butter, Setostearil alkol, Gliserin mono stearat, Cetareth 25, Dimetikon, D pantenol, Gliserin, DPPH (1,1'-Difenil-2-pikrilhidrazil), ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat), BHT (bütillenmiş hidroksi toluen), α - tokoferol, Asetiltiyokolin iyodür (AcI), bütiriltiyokolin iyodür (BuI), asetilkolin esterase (AChE), bütirilkolin esterase (BChE), sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)sodyum hidrojen fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), DTNB (5,5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit)), galantamin, Üreaz enzimi, Tirozinaz enzimi, Sodyum hidroksit, Sodyum hipoklorit, Üre, Tiyoüre, L-DOPA, kojik asit.

3.3. Bor Türevi Bileşiklerin Sentezi

3.3.1. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB¹)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,121 g) fenil boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Limon sarısı. **Erime Noktası :** > 350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.33, 10.75, 12.46 (Ar-OH), δ=6.18-7.7 (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=92, 97, 102, 155, 114-147 (Ar-C), δ=175 (C=O), δ=135, 160, 163 (C-OH), δ=129 (Ar-C-B). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1361-1323 ν(BO), 1069 ve 1005 ν(B-C), 758 ν(B-Ph), 1156 ν(Ar-O), 1645 ν(C=O), 1602 ν(C=C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=256, λ₂=272, λ₃=300, λ₄= 373. **m/z:** 338'de gözlenen pik [QB¹-H⁺]⁻ (M_A: 338.08 g/mol)



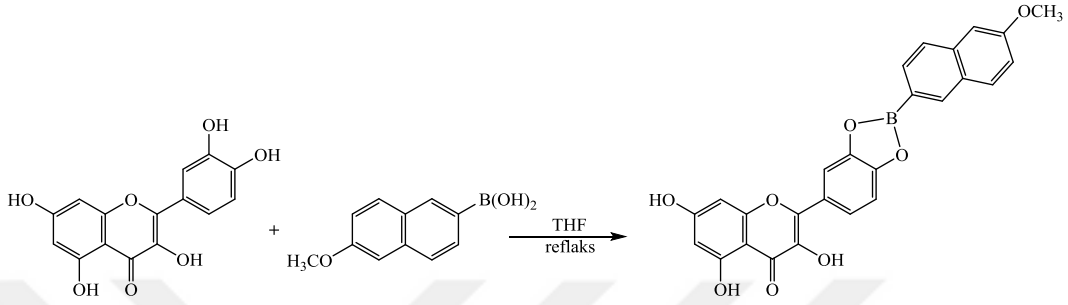
Şekil 3.1 QB¹ Bileşiğinin Sentezi

3.3.2. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d] [1,3,2] dioksaborol-5-il) -4H -kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB²)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,202 g) 6-metoksi naftalen boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Kahverengi. **Erime Noktası :** > 350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.31, 10.74, 12.49 (Ar-OH), δ=6.18-8.27 (Ar-H), δ=3.86 (Ar-OCH₃). **¹³C NMR (ppm,**

EtOH- d_1 : $\delta=93, 98, 103, 156, 115-148$ (Ar-C), $\delta=176$ (C=O), $\delta=134, 160, 164$ (C-OH), $\delta=128$ (Ar-C-B), $\delta=25$ (Ar-CH₃). **FT-IR (cm⁻¹)** : 1373-1319 ν (BO), 1058, 1032 ν (B-C), 753 ν (B-Ph), 2948 ν (Alf. C-H), 1154 ν (Ar-O), 1650 ν (C=O), 1603 ν (C=C). **UV-Vis (nm)** : $\lambda_1=256, \lambda_2=272, \lambda_3=300, \lambda_4=373$. **m/z**: 467'de gözlenen pik [QB²-H⁺]⁻ (M_A: 468.11 g/mol)

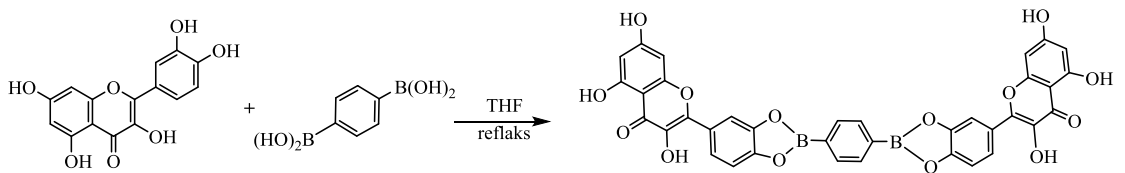


Şekil 3.2 QB² Bileşiğinin Sentezi

3.3.3. 2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-ir Bileşiğinin Sentezi (QB³))

2 mmol kersetin (0,604 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,165 g) 1,4-fenil diboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Turuncu. **Erime Noktası** : > 350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH- d_1)**: $\delta=9.30, 10.74, 12.47$ (Ar-OH), $\delta=6.17-7.73$ (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH- d_1)**: $\delta=94, 97, 104, 155, 115-146$ (Ar-C), $\delta=175$ (C=O), $\delta=136, 161, 164$ (C-OH), $\delta=132$ (Ar-C-B). **FT-IR (cm⁻¹)** : 1355-1316 ν (BO), 1043, 1008 ν (B-C), 879 ν (B-Ph), 1160 ν (Ar-O), 2959 ν (Alf. C-H), 1649 ν (C=O), 1597 ν (C=C). **UV-Vis (nm)** : $\lambda_1=256, \lambda_2=302, \lambda_3=371, \lambda_4=390$. **m/z**: 697'de gözlenen pik [QB³-H⁺]⁻ (M_A: 688.16 g/mol)

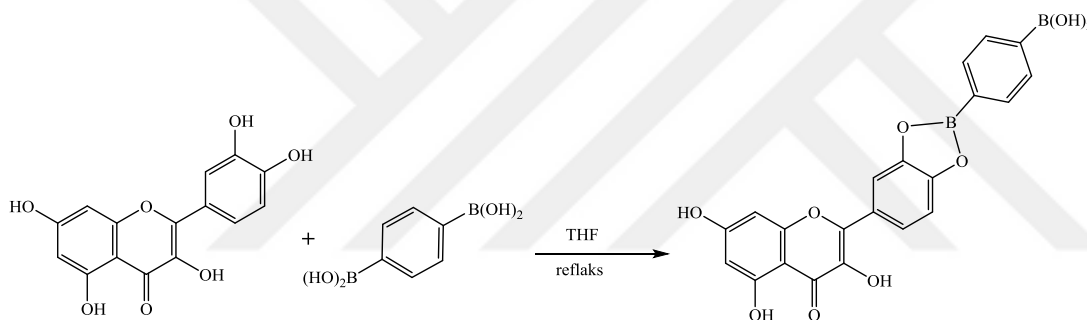


Şekil 3.3 QB³ Bileşiğinin Sentezi

3.3.4. (4-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il)benzo [d] [1,3,2] dioksaborol-2-il) fenil)boronik asit Bileşiğinin Sentezi (QB⁴)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C’de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,165 g) 1,4-fenil diboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Turuncu-Kahverengi. **Erime Noktası :** > 350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.31, 10.74,12.47 (Ar-OH), δ=9.52 (B-(OH)₂), δ=6.17-7.72 (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=94, 99, 102, 155, 116-147 (Ar-C), δ=177 (C=O), δ=135,161, 163 (C-OH), δ=132 (Ar-C-B). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1353-1315 ν(BO), 1034, 1001 ν(B-C), 876ν(B-Ph), 1157 ν(Ar-O), 2955 ν(Alf. C-H), 1649 ν(C=O), 1597 ν(C=C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=255, λ₂=302, λ₃=376, λ₄= 381. **m/z:** 431’de gözlenen pik [QB⁴-H⁺]⁻ (M_A: 432.08 g/mol)



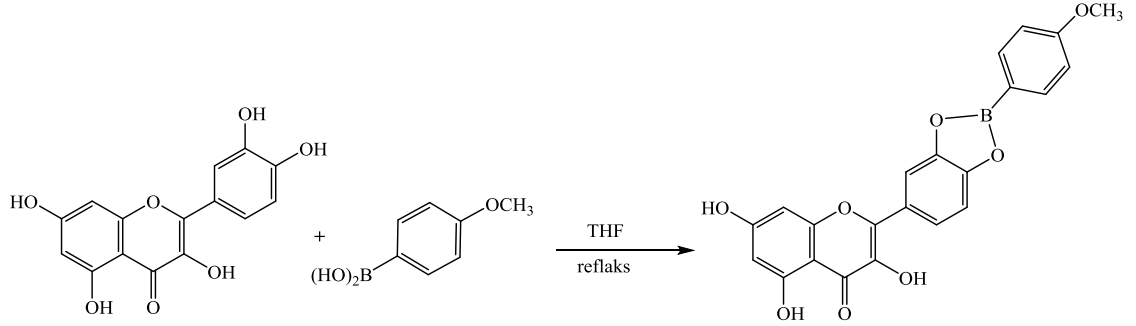
Şekil 3.4 QB⁴ Bileşiğinin Sentezi

3.3.5. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB⁵)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C’de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,152 g) 4-metoksi fenilboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Turuncu. **Erime Noktası :** > 350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.32, 10.74,12.48 (Ar-OH), δ=6.17-7.72 (Ar-H), δ= 3.75 (Ar-OCH₃). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=94, 97, 102, 157, 113-144 (Ar-C), δ=174 (C=O), δ=135,160, 164 (C-OH), δ=122 (Ar-C-B). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1362-1304 ν(BO), 1065, 1004 ν(B-C), 876 ν(B-Ph), 1157 ν(Ar-O), 2939 ν(Alf. C-H), 1648 ν(C=O), 1597 ν(C=C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=212,

$\lambda_2=232$, $\lambda_3=256$, $\lambda_4=270$, $\lambda_5=300$, $\lambda_6=373$. **m/z**: 418'de gözlenen pik $[QB^5-H^+]^-$ (M_A : 419.09 g/mol)

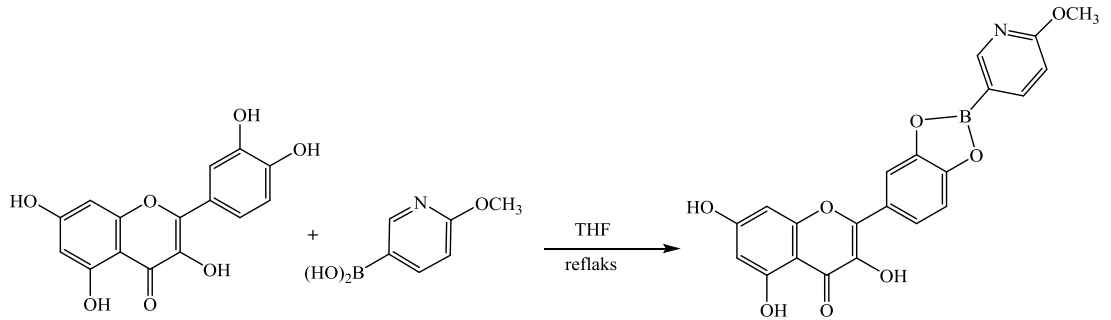


Şekil 3.5 QB⁵ Bileşiğinin Sentezi

3.3.6. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksipiridin-3-il)benzo[d] [1,3,2] dioksaborol-5-yl)-4H-kromen-4-bir Bileşiğinin Sentezi (QB⁶)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,153 g) 6-metoksi-3-piridinilboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Koyu turuncu. **Erime Noktası** : 185 °C. **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁)**: $\delta=94, 99, 102, 154, 110-148$ (Ar-C), $\delta=177$ (C=O), $\delta=134,160,163$ (C-OH), $\delta=122$ (Ar-C-B), $\delta=25$ (O-CH₃). **FT-IR (cm⁻¹)** : 1368-1316 ν (BO), 1021 ν (B-C), 811 ν (B-Ph), 1162 ν (Ar-O), 2953 ν (Alf. C-H), 1639 ν (C=O), 1590 ν (C=C). **UV-Vis (nm)** : $\lambda_1=216$, $\lambda_2=223$, $\lambda_3=228$, $\lambda_4=257$, $\lambda_5=303$, $\lambda_6=368$, $\lambda_7=374$, $\lambda_8=387$. **m/z**: 418'de gözlenen pik $[QB^6-H^+]^-$ (M_A : 419.09 g/mol)

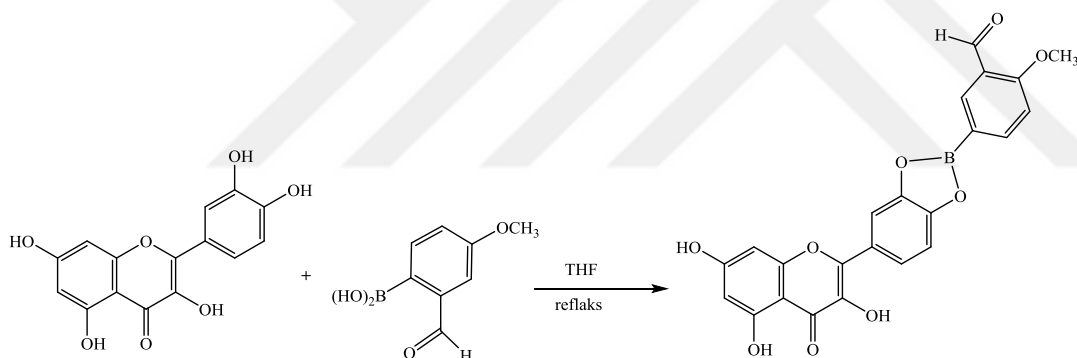


Şekil 3.6 QB⁶ Bileşiğinin Sentezi

3.3.7. 2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo[d] [1,3,2] dioksaborol-2-yl) benzaldehid Bileşiğinin Sentezi (QB⁷)

1 mmol kersetin (0,302 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,180 g) 3-formil-4-metoksifenil boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Koyu sarı. **Erime Noktası :** >350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.31,10.74, 12.46 (Ar-OH), δ=6.17-8.16 (Ar-H), δ= 10.74 (C=OH). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=94, 99, 102, 155, 110-148 (Ar-C), δ=177 (C=O), δ=133,160, 164 (C-OH), δ=123 (Ar-C-B). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1359-1320 ν(BO), 1080, 1009 ν(B-C), 875 ν(B-Ph), 1158 ν(Ar-O), 2959 ν(Alf. C-H), 1649 ν(C=O), 1597 ν(C=C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=256, λ₂=260, λ₃=324, λ₄= 374. **m/z:** 445'de gözlenen pik [QB⁷-H⁺]⁺ (M_A: 446.08 g/mol)



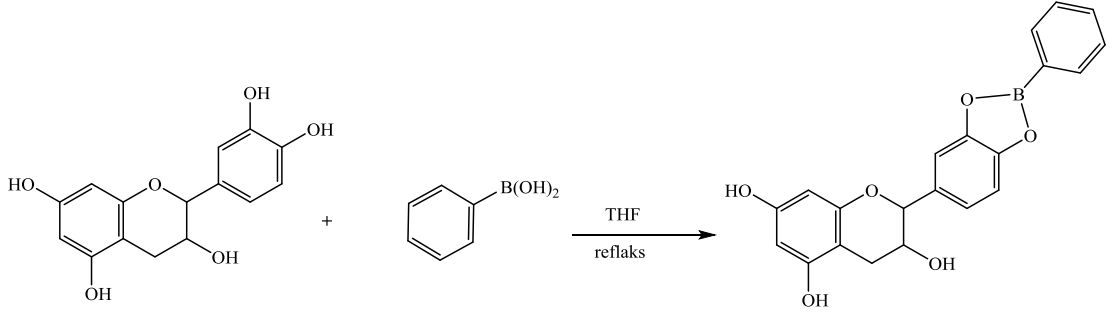
Şekil 3.7 QB⁷ Bileşiğinin Sentezi

3.3.8. 2-(2-fenilbenzo [d][1,3,2] dioksaborol-5-il) kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB¹)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,121 g) fenil boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Turuncu. **Erime Noktası :** 200 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=8.86, 9.13 (Ar-OH), δ=5.67-7.76 (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=25, 81,99 (Alf-C),

$\delta=94,95, 115,119,130,133$ (Ar-C), $\delta=67,155,157$ (C-OH), $\delta=127$ (Ar-C-B), $\delta=144$ (Ar-C-OB). **FT-IR (cm^{-1})** : 1339 ν (BO), 1067, 1024 ν (B-C), 813 ν (B-Ph), 1137 ν (Ar-O), 1606 ν (C=C), 2944 ν (Alf. C-H). **UV-Vis (nm)** : $\lambda_1=215$, $\lambda_2=220$, $\lambda_3=229$, $\lambda_4= 280$. **m/z**: 375’de gözlenen pik $[\text{CB}^1\text{-H}^+]^-$ (M_A : 376.11 g/mol)

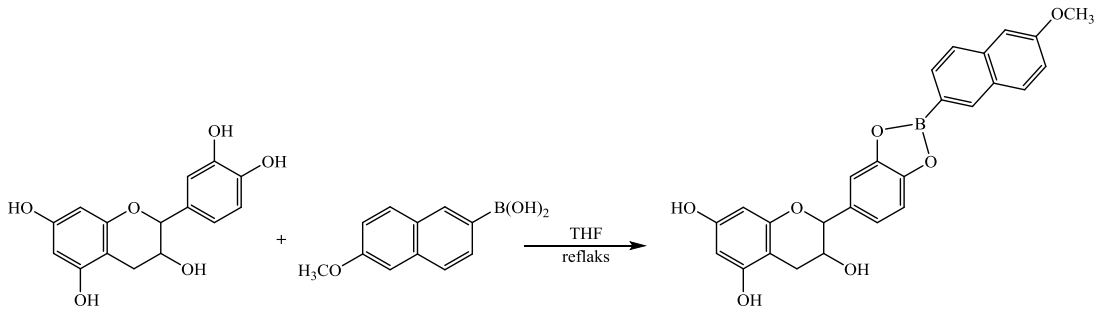


Şekil 3.8 CB^1 Bileşiğinin Sentezi

3.3.9. 2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB^2)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C’de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,202 g) 6-metoksi naftalen boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Koyu krem. **Erime Noktası** : 200 °C. **^1H NMR(ppm, EtOH- d_1)**: $\delta=8.77, 8.90, 9.08$ (Ar-OH), $\delta=5.67\text{-}8.27$ (Ar-H), $\delta= 3.86$ (Ar-OCH₃). **^{13}C NMR (ppm, EtOH- d_1)**: $\delta=28, 81,98$ (Alf-C), $\delta=94,95, 114,118,130,135$ (Ar-C), $\delta=67,156,158$ (C-OH), $\delta=125$ (Ar-C-B), $\delta=144$ (Ar-C-OB). **FT-IR (cm^{-1})** : 1343-1318 ν (BO), 1047, 1018 ν (B-C), 818 ν (B-Ph), 1136 ν (Ar-O), 1614 ν (C=C), 2939 ν (Alf. C-H). **UV-Vis (nm)** : $\lambda_1=237$, $\lambda_2=280$, $\lambda_3=314$, $\lambda_4= 329$. **m/z**: 455’de gözlenen pik $[\text{CB}^2\text{-H}^+]^-$ (M_A : 456.14 g/mol)

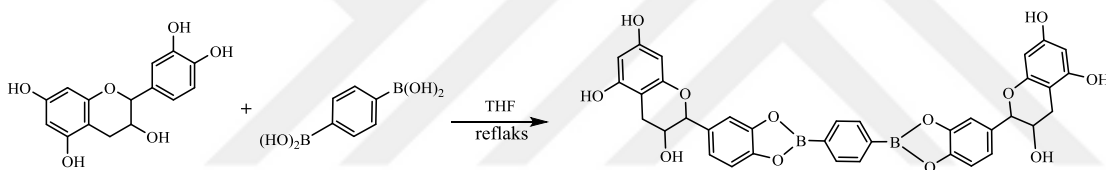


Şekil 3.9 CB^2 Bileşiğinin Sentezi

3.3.10. 2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(kroman-3,5,7-triol) Bileşiğinin Sentezi (CB³)

2 mmol (+)-kateşin (0,580 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,165 g) 1,4-fenil diboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Krem. **Erime Noktası :** >350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=8.77, 8.86, 9.08 (Ar-OH), δ=5.67-7.72 (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=30, 81,99 (Alf-C), δ=93,95, 114,118,130,133 (Ar-C), δ=67,155,156(C-OH), δ=124 (Ar-C-B), δ=144 (Ar-C-OB). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1313 ν(BO), 1087, 1035 ν(B-C), 811 ν(B-Ph), 1138 ν(Ar-O), 1610 ν(C=C), 2956 ν(Alf. C-H). **UV-Vis (nm) :** λ₁=211, λ₂=229, λ₃=280. **m/z:** 673'de gözlenen pik [CB³-H⁺]⁺ (M_A: 674.18 g/mol)

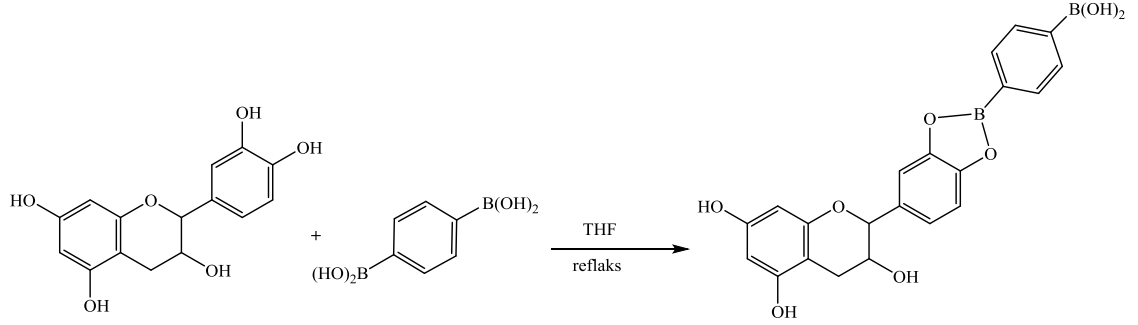


Şekil 3.10 CB³ Bileşiğinin Sentezi

3.3.11. (4-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit Bileşiğinin Sentezi (CB⁴)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,165 g) 1,4-fenil diboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

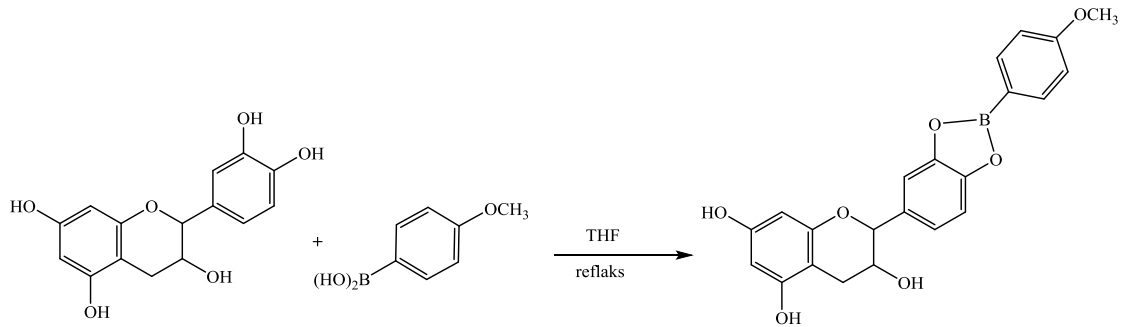
Renk : Krem. **Erime Noktası :** >350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=8.82, 8.91, 9.10 (Ar-OH), δ=8.77 (B-(OH)₂), δ=5.67-7.97 (Ar-H). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=31, 80,99 (Alf-C), δ=94,95, 115,118,130,133 (Ar-C), δ=68,155,157(C-OH), δ=125 (Ar-C-B), δ=146 (Ar-C-OB). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1348 ν(BO), 1029, 1009 ν(B-C), 796 ν(B-Ph), 1137 ν(Ar-O), 1606 ν(C=C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=208, λ₂=212, λ₃=233, λ₄=237, λ₅=272, λ₆=280 **m/z:** 419'de gözlenen pik [CB⁴-H⁺]⁺ (M_A: 420.12 g/mol)

Şekil 3.11 CB⁴ Bileşiğinin Sentezi

3.3.12. 2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB⁵)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,152 g) 4-metoksi fenilboronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

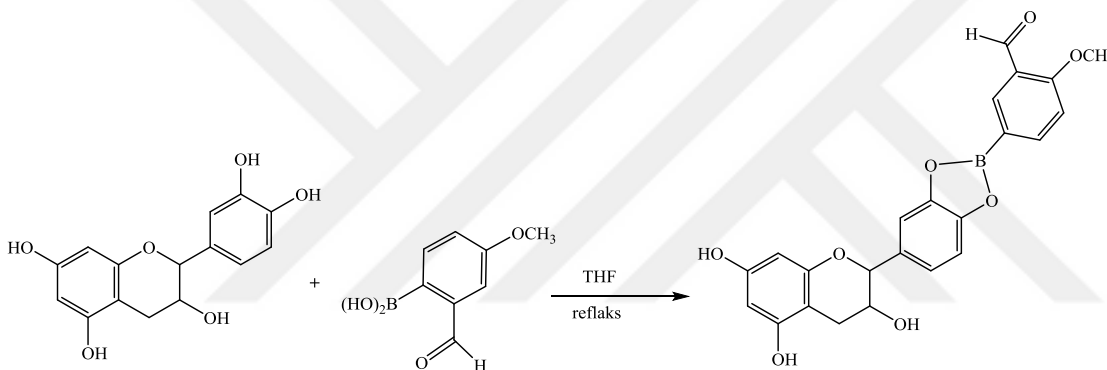
Renk : Krem. **Erime Noktası :** >350 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=9.13, 8.90, 8.79(Ar-OH), δ=5.67-7.72 (Ar-H), δ=3.74 (Ar-OCH₃). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=81,99 (Alf-C), δ=94,95, 113,114,131,135 (Ar-C), δ=66,155,161(C-OH), δ=118 (Ar-C-B), δ=144 (Ar-C-OB). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1301 ν(BO), 1043, 1024 ν(B-C), 812 ν(B-Ph), 1136 ν(Ar-O), 1604 ν(C=C), 3195 ν(Ar-C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=239, λ₂=279, λ₃=288. **m/z:** 405'de gözlenen pik [CB⁵-H⁺]⁺ (M_A: 406.12 g/mol)

Şekil 3.12 CB⁵ Bileşiğinin Sentezi

3.3.13. 2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğinin Sentezi (CB⁶)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,180 g) 3-formil-4-metoksifenil boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Koyu Kırmızı. **Erime Noktası :** >300 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=10.26, 8.61, 8.81(Ar-OH), δ=6.56-8.16 (Ar-H), δ=3.91 (Ar-OCH₃), δ=10.35 (C=OH). **FT-IR (cm⁻¹) :** 1347 ν(BO), 1044, 1018 ν(B-C), 814 ν(B-Ph), 1141 ν(Ar-O), 1602 ν(C=C), 1672 ν(C=O), 2883 ν(Alf-C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=229, λ₂=259, λ₃=282, λ₃=321. **m/z:** 433'de gözlenen pik [CB⁶-H⁺]⁺ (M_A: 434.12 g/mol)

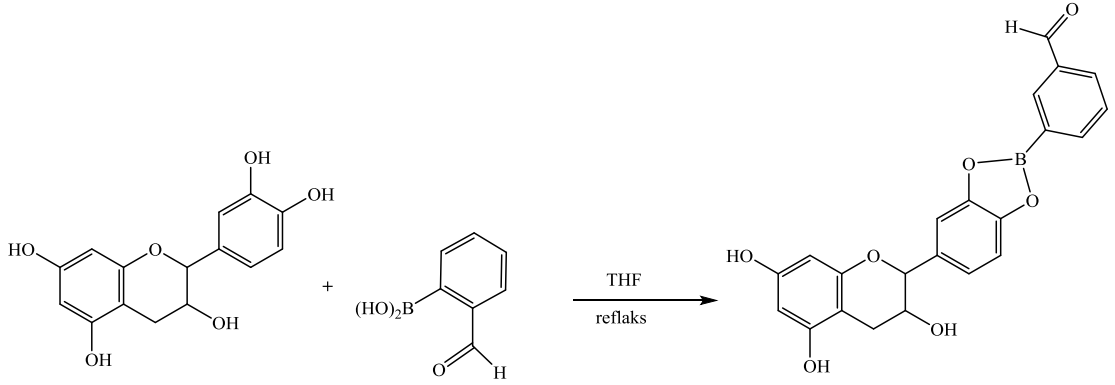


Şekil 3.13 CB⁶ Bileşiğinin Sentezi

3.3.14. 2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il) benzo [d] [1,3,2]dioksaborol-2-il) benzaldehid Bileşiğinin Sentezi (CB⁷)

1 mmol (+)-kateşin (0,290 g) 25 mL THF içinde çözülerek 120 °C'de reflaks yapıldı. Yaklaşık 10 dk sonra 1 mmol (0,150 g) 3-formilfenil boronik asitin 15 mL THF içerisindeki çözeltisi bu karışıma ilave edilerek reflaks işlemine 24 saat devam edildi. Elde edilen çökelti süzülerek THF ile yıkanıp kurutuldu.

Renk : Siyah. **Erime Noktası :** >300 °C. **¹H NMR(ppm, EtOH-d₁):** δ=8.68, 8.86, 9.9(Ar-OH), δ=6.43-8.31 (Ar-H), δ=10.01 (C=OH). **¹³C NMR (ppm, EtOH-d₁):** δ=30 (Alf-C), δ=124,131,135 (Ar-C), δ=67(C-OH), δ=128 (Ar-C-B), δ=140 (Ar-C-OB), δ=193 (C=OH) **FT-IR (cm⁻¹) :** 1309 ν(BO), 1039 ν(B-C), 802 ν(B-Ph), 1611 ν(C=C), 1682 ν(C=O), 3287 ν(Ar-C), 2955 ν(Alf-C). **UV-Vis (nm) :** λ₁=212, λ₂=282. **m/z:** 403'de gözlenen pik [CB⁷-H⁺]⁺ (M_A: 404.11 g/mol)



Şekil 3.14 CB⁷ Bileşiğinin Sentezi

3.5. Antioksidan Yöntemler

3.5.1. DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Serbest Radikal Giderim Yöntemi

0.1 mM DPPH hazırlanması: 9,85 mg DPPH 250 mL etil alkolde çözöldü.

Sentezlenen bor bileşiklerinin serbest radikal giderim aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) kullanılarak belirlendi (Blois 1958). Bileşiklerden 10 mg alınıp 10 mL etanolde stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınarak etanolle hacimleri 40 µL'ye tamamlanıp üzerlerine DPPH çözeltilisinden 160 µL ilave edildi. Bu çözeltilerin karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika süreyle inkübasyonundan sonra 517 nm'de absorbanslarına bakıldı. Ölçölen absorbanslardan % inhibisyon değeri hesaplandı. Örneklerin absorbans değeri kontrole karşı değeriendirildi. DPPH Serbest radikal giderim aktivitesinin % inhibisyonu aşğıdaki eşitlikle hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

A: Absorbans

Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı. Standart olarak α-Toc ve BHT kullanıldı.

3.5.2. ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi

7 mM ABTS hazırlanması: 19,2 mg ABTS 5 mL suda çözöldü. Elde edilen çözeltiliye toz halinde 3,3 mg potasyum peroksi disülfat (K₂S₂O₈) eklenip karıştırıldı. Oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 12-16 saat bekletildi. Süre sonunda çözeltinin absorbansı ~ 0,70 olacak şekilde seyreltili.

Sentezlenen bor bileşiklerinin ABTS katyon radikali giderim aktiviteleri 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) kullanılarak belirlendi (Re ve ark. 1999). Bileşiklerden 10 mg alınarak 10 mL etanolde çözülüp stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınıp etanolle hacimleri 40 µL'ye tamamlanarak üzerlerine ABTS çözeltisinden 160 µL ilave edildi. Tepkime 6 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 734 nm'de absorbanslarına bakıldı. Örneklerin absorbansları kontrole karşı değerlendirildi. ABTS katyon radikali giderim aktivitesinin % inhibisyonu aşağıdaki eşitlikle hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı. Standart olarak α -Toc ve BHT kullanıldı.

3.5.3. CUPRAC Yöntemi

10 mM Bakır (II) klorür dihidratın hazırlanması: 42,6 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 25 mL suda çözüldü.

1 M Amonyum asetatın hazırlanması: 1,927 g NH_4OAc 25 mL suda çözülerek, pH= 7'ye ayarlandı.

7,5 mM Neokuproinin hazırlanması: 78 mg neokuproin 50 mL, % 96'lık alkolde çözüldü.

Bu yöntemde, bileşiklerin antioksidan etkisi Cu(II)-Neokuproin (Nc) kompleksinin, renkli Cu(I)-Nc kelatına indirgenmesi ve bu kelatın 450 nm'de absorbansının ölçülmesiyle belirlenir. Hazırlanan örnekler ve standartların üzerine, son konsantrasyonları 10, 25, 50, 100 µg/mL olacak şekilde Cu (II), neokuproin ve $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$ tamponu ilave edildi ve 1 saat sonra 450 nm'de absorbanslarına bakıldı (Apak ve ark. 2004). Örneklerin absorbans değerleri standartlara karşı değerlendirildi. Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı. Standart olarak α -Toc ve BHT kullanıldı.

3.5.4 Antioksidan Aktivite Testleri için Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

1000 ppm BHT (2,6-di-t-bütil-1-hidroksitoluen) hazırlanması: 10 mg BHT 10 mL etanol içinde çözülüp 1000 ppm'lik BHT çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltinin bir kısmı 100 ppm ve 10 ppm'e seyreltildi.

1000 ppm α -Tokoferolun hazırlanması: %97'lik 10.31 mg α -tokoferol 10 mL etanolde çözülüp 1000 ppm'lik α -tokoferol çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltinin bir kısmı 100 ppm ve 10 ppm'e seyreltildi.

3.6. Antikolinesteraz Aktivite Testleri

3.6.1. Antikolinesteraz Aktivite Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

0,1 M NaH_2PO_4 Çözeltisinin hazırlanması: 1,560 g NaH_2PO_4 , 100 mL distile suda çözüldü.

0,1 M Na_2HPO_4 Çözeltisinin hazırlanması: 3,556 g Na_2HPO_4 , 200 mL distile suda çözüldü.

0,1 M pH=8 Tampon çözeltisinin hazırlanması: 94,7 mL Na_2HPO_4 ve 5,3 mL NaH_2PO_4 çözeltilerinden alındıktan sonra 100 mL distile su eklenip hazırlandı.

0,1 M pH=7 Tampon çözeltisinin hazırlanması: 3,9 mL NaH_2PO_4 ve 6,1 mL Na_2HPO_4 çözeltilerinden alınarak 10 mL distile su eklenip hazırlandı.

5 mM DTNB Çözeltisinin hazırlanması: 16 mg 5,5-ditiyobis(2-nitro benzoik asit) (DTNB) 1 mL pH=7 tampon çözeltisinde ve 7,5 mg NaHCO_3 1 mL pH=7 tampon çözeltisinde çözüldükten sonra iki çözelti karıştırıldı. Hazırlanan bu çözelti karışımı, 2 mL pH=7 tampon çözeltisi ile 4 mL'ye tamamlandı. Kullanma aşamasında 4 mL pH=8 tampon çözeltisi ilave edildi.

7,1 mM Asetiltiyokolin iyodür (AcI): 32,8 mg AcI, 8 mL distile suda çözüldü. Kullanma aşamasında 8 mL pH=8 tamponu ile hacmi 16 mL'ye tamamlandı.

0,79 mM Butiriltiyokolin iyodür (BuI): 4 mg BuI, 8 mL distile suda çözüldü. Kullanma aşamasında 8 mL pH=8 tamponu ile hacmi 16 mL'ye tamamlandı.

Asetilkolinesteraz enziminin hazırlanması: 1,17 mg (498.3498 U) AChE enzimi alınarak 5 mL pH=8 tampon çözeltisinde çözüldü ve 1'er mL'lik beş bölüme ayrıldı. Her biri için 99,66996 U/mL'lik konsantrasyon sağlanmış oldu ve 1 mL'lik stoklar da 125 μL 'lik 8 eşit bölüme ayrıldı (0,09966996 U/ μL). 125 μL 'lik enzim çözeltisine 460 μL pH=8 tampon çözeltisi eklendi (0,021297 U/ μL). 585 μL çözelti 25 μL 'ik 23 tane küçük eppendorf tüplere doldurularak daha sonra kullanılmak üzere derin dondurucuda

bekletildi. Stok çözeltiler kullanılmadan önce pH=8 tampon çözeltisiyle 2150 µL'ye tamamlandı ($2,476 \times 10^{-4}$ U/µL).

Butirilkolinesteraz enziminin hazırlanması: 1 mg (11,4 U) BChE enzimi alınarak 5 mL pH=8 tampon çözeltisinde çözüldü ($2,28$ U/mL). Bu çözeltiden 300 µL'lik stoklar oluşturulup küçük şişelere dolduruldu ve daha sonra kullanılmak üzere derin dondurucuda bekletildi ($0,00228$ U/µL). Stok çözeltiler kullanılmadan önce 1850 µL pH=8 tampon çözeltisinden eklenerek kullanıma hazır hale getirilir ($3,1813 \times 10^{-4}$ U/µL).

4000 µM standart Galantamin çözeltisinin hazırlanması: 2,3 mg galantamin 2 mL etanolde çözüldü.

3.6.2. Antikolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi

AChE tarafından Asetilkolinin tiyokoline parçalanması sonucu, tiyokolinin 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile reaksiyonu sonucu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunu verdiği kolorimetrik bir yöntem olan Ellman metodu, 96 kuyucuklu mikropalakalarda gerçekleştirildi (Ellman ve ark. 1961).

3.6.3. AChE Aktivite Testi

Bu testte enzim olarak asetilkolinesteraz, substrat olarak ise asetiltiyokolin iyodür kullanılmaktadır. 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun konsantrasyonu 412 nm'de mikropalaka reader ile ölçülmektedir.

Plateki kuyucuklara 130 µL fosfat tamponu (pH =8), bor bileşiklerinin etanol kullanılarak hazırlanan 4000 ppm konsantrasyondaki çözeltilerinden 10 µL ve enzim çözeltisinden 20 µL koyuldu. Bu çözelti 25°C de, 10 dakika süreyle inkübe edildi. 10 dakika sonra 20 µL DTNB reaktifi ve substrat (asetiltiyokolin iyodür) ilave edildi. Standart olarak galantamin kullanıldı. Plate, ELISA cihazında yerleştirilerek 412 nm dalga boyunda absorbansı okundu. AChE % inhibisyon aktivitesi aşağıdaki eşitlikle hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı.

3.6.4. BChE Aktivite Testi

AChE aktivite testinde uygulanan yöntem kullanıldı. Farklı olarak enzim olarak at serumundan elde edilen butirilkolinesteraz, substrat olarak ise butiriltiyokolin iyodür kullanıldı. BChE % inhibisyon aktivitesi aşağıdaki eşitlikle hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı.

3.7. Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Testleri

3.7.1. Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltiler

0,1 M NaH₂PO₄ Çözeltisinin hazırlanması: 1,560 g NaH₂PO₄ tartılıp 100 mL distile suda çözüldü.

0,1 M Na₂HPO₄ Çözeltisinin hazırlanması: 3,556 g Na₂HPO₄ tartılıp 200 mL distile suda çözüldü.

0,01 M NaH₂PO₄ Çözeltisinin hazırlanması: 0.156 g NaH₂PO₄ tartılıp 100 mL distile suda çözüldü.

0,01 M Na₂HPO₄ Çözeltisinin hazırlanması: 0,356 g Na₂HPO₄ tartılıp 200 mL distile suda çözüldü.

0,01 M pH=8,2 Tampon çözeltisinin hazırlanması: 96 mL Na₂HPO₄ ve 4 mL NaH₂PO₄ çözeltilerinden alındıktan sonra 100 mL distile su eklenerek hazırlandı.

0,05 M pH=6,8 Tampon çözeltisinin hazırlanması: 51 mL NaH₂PO₄ ve 49 mL Na₂HPO₄ çözeltilerinden alınarak 100 mL distile su eklenerek hazırlandı. Daha sonra çözelti yarı yarıya seyreltilerek pH kontrol edilir ve kullanılır.

Fenol reaktifinin hazırlanması: %1'lik Fenol reaktifi + %0,005'lik sodyumnitroprusside karışımını hazırlamak için 200 mg fenol 10 mL ultra saf suda ve 1 mg sodyumnitroprusside 10 mL ultra saf suda ayrı ayrı çözüldü ve daha sonra iki çözelti 1:1 oranında karıştırıldı.

Alkali reaktifinin hazırlanması: %0,5'lik NaOH + %0,1'lik NaOCl karışımını hazırlamak için 100 mg NaOH 10 mL ultra saf suda ve 0,1105-0,1658 mL NaOCl

(%10-15) 10 mL ultra saf suda ayrı ayrı çözüldü ve daha sonra iki çözelti 1:1 oranında karıştırıldı.

0,1M Üre: 60 mg üre bir miktar distile suda çözülerek pH=8,2 tamponu ile hacmi 10 mL'ye tamamlandı.

8,5 mM L-DOPA çözeltisinin hazırlanması : 8,4 mg L-DOPA, 5 mL distile suda çözüldü.

Üreaz enziminin hazırlanması: 1 mg (21 U) Üreaz enzimi 1 mL pH=8,2 tampon çözeltisinde çözülerek 50 µL'lik 20 eşit bölüme ayrıldı ve daha sonra kullanılmak üzere derin dondurucuda bekletildi. Stok çözeltiler kullanılmadan önce pH=8,2 tampon çözeltisiyle 2000-3000 µL'ye tamamlandı.

Tirozinaz enziminin hazırlanması: 1 mg Tirozinaz enzimi 0,25 mL pH=6,8 tampon çözeltisinde çözülerek 50 µL'lik 5 eşit bölüme ayrıldı ve daha sonra kullanılmak üzere derin dondurucuda bekletildi. Stok çözeltiler kullanılmadan önce pH=6,8 tampon çözeltisiyle 2000-3000 µL'ye tamamlandı.

Tiyoüre standart çözeltisinin hazırlanması: 1 mg tiyoüre 1 mL etanolde çözüldü.

Kojik asit standart çözeltisinin hazırlanması: 1 mg kojik asit 1 mL etanolde çözüldü.

3.7.2. Antiüreaz Aktivite Testi

Bu test yönteminde enzim olarak üreaz, substrat olarak ise üre kullanılmaktadır (Hina ve ark. 2015). Platedeki kuyucuklara ilk başta bor bileşiklerinin etanolde hazırlanmış 4000 ppm derişimindeki çözeltiden 10 µL ve enzim çözeltisinden 25 µL konuldu daha sonra 50 µL substrat (üre) ilave edildi. Plate, ELISA okuyucuya yerleştirilerek 630 nm dalga boyunda birinci absorbands okundu. Bu çözelti 30°C 'de 15 dk süre ile inkübe edildi. Süre sonunda bu çözeltinin üzerine 45 µL fenol reaktifi ve 70 µL alkali reaktif konuldu. 20 dakika inkübasyondan sonra 630 nm dalga boyunda ikinci okuma yapıldı ve absorbands okundu. Tirozinaz % inhibisyon aktivitesi aşağıdaki eşitlikle hesaplandı. Standart olarak tiyoüre kullanıldı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

Her bir örnek için üç paralel çalışma yapıldı.

3.7.3. Antitirozinaz Aktivite Testi

Bu test yönteminde enzim olarak tirozinaz, substrat olarak ise L-DOPA kullanılmaktadır (Hearing ve ark. 1987). Platedeki kuyucuklara 150 µL fosfat tamponu (pH =6,8), bor bileşiklerinin etanolde hazırlanmış 4000 ppm derişimindeki çözeltilerinden 10 µL ve enzim çözeltilisinden 20 µL konuldu. Plate ELISA okuyucuda 3 dakika süreyle karıştırılarak 475 nm dalga boyunda birinci absorbans okundu. Bu çözelti 37°C’ de 10 dakika süreyle inkübe edildi. Süre sonunda 20 µL substrat (L-DOPA) ilave edildi. Tekrar 37°C’de 10 dakika süreyle inkübe edilerek 475 nm dalga boyunda ikinci okuma yapılarak absorbans okundu. Tirozinaz % inhibisyon aktivitesi aşağıdaki eşitlikle hesaplandı. Standart olarak kojik asit kullanıldı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

3.8. MTT Testi ile Sitotoksisitenin Belirlenmesi

Bu çalışmada insan kaynaklı sağlıklı ve kanserli hücre serileri kullanıldı. Bu amaçla sağlıklı hücre serisi (PDF), meme kanseri hücre serisi (MCF-7) ve kolon kanseri serisi (HT-29) ATCC firmasından temin edildi. Hücre serilerinin moleküler ve biyokimyasal analizleri yapabilecek yeterli sayıya ulaşabilmeleri ve daha sonraki çalışmalarda kullanılmak amacıyla dondurulabilmeleri için kültürleri yapıldı. MCF-7 ve HT-29 hücre serileri %10’luk FBS, 2mM L-Glutamine ve 100 units/mL penicillin/streptomycin içeren tam medium DMEM içinde hücre kültürü ortamında çoğaltıldı. Hücre kültürleri, 37 °C, %5’ lik CO₂’ li nemli ortamda (Thermo Steri-Cycle 371) tutuldu. Haftada üç kez, 900 rpm’ de 10 dakika santrifüj edilerek hücreler steril kabin içerisinde 1x10⁶ hücre/mL miktarda seyreltilerek pasajları yapıldı. Ayrıca, hücre serilerinin ileride yapılacak olası çalışmalar sebebiyle saklanması için 2x10⁶ hücre, %70 DMEM, %20 FBS ve %10 Dimetil sülfoksid’ den (DMSO) (Sigma-Aldrich) oluşan soğutulmuş solüsyon içerisinde 1 gün -80 °C’de bekletildikten sonra sıvı azotta muhafaza edildi.

3.8.1. Bileşiklerin Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması

Sentezlenen bileşiklerin, kanser hücrelerinin (MCF-7 ve HT-29) ve sağlıklı hücre serisinin (PDF) proliferasyonu üzerindeki etkileri MTT Hücre Proliferasyon Kiti (Sigma) kullanılarak ve firmanın kullanım talimatlarına uyularak yapıldı (Mojarrab ve

ark. 2013). Kısaca, 1×10^4 hücre 96-well plate yerleştirildi ve 37 °C, %5' lik CO₂ li nemli ortamda hücrelerin plate yapışması için 24 saat bekletildi. 24 saat sonra, hücreler örnekler ile çeşitli konsantrasyonlarda 48 saat muamele edildi. 48 saatlik muameleden sonra, hücreler 10 µL MTT solüsyonu ile 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında koyu mavi renkte formazan boyası oluştu. Hücreleri kitle birlikte gelen yıkama solüsyonu ile yıkayıp 2 saat oda sıcaklığında karanlıkta beklettikten sonra formazan boyasının 570 nm de absorbansı plate reader (Thermo/ MultiscanGo) ile ölçüldü. MTT assay her bir konsantrasyon için üç paralel olarak gerçekleştirildi ve her bir MTT assay 3 defa tekrarlandı.

3.9. Anti Aging Krem Yapımı

Krem yapımında nemlendirici özelliği olanı tercih edilmiştir. Yağ fazı ve su fazı için gereken kimyasallar ve miktarları aşağıdaki Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Sentezlenen QB¹ bileşiği yağ fazına eklendi. Yağ fazı karışımı manyetik karıştırıcıyla 70-80 °C sıcaklığında homojenize oluncaya kadar karıştırıldıktan sonra sıcaklık 40-50 °C'ye düşürüldü. 40-50 °C'de hazırlanan su fazı yağ fazına eklenip karıştırma işlemine yaklaşık 15 dakika devam edildi. Süre sonunda pH metre ile asitliği kontrol edilip değer 5-6 arası olması sağlandı.

Çizelge 3.1. Krem Yapımında Kullanılacak Kimyasallar ve Miktarları

YAĞ FAZI		SU FAZI	
Kimyasal Adı	Miktarı (g)	Kimyasal Adı	Miktarı (g)
Octyl Palmitate	2	D panthenol	0,5
Ayçiçek Yağı	3,5	Gliserin	0,25
Caprylic capric trigliserat	2	Saf Su	20
Shea butter	1		
Kanola Yağı	3,5		
Cetylstearyl alcohol	5		
Gliserin mono stearat	3		
Ceteareth 25	2,5		
Dimethicone	0,5		
QB ¹ Bileşiği	0,5		

3.9.1. Nano Gümüş Eldesi ve Kreme Eklenmesi

0,5 g AgNO_3 'in 20 mL saf suda çözeltisi hazırlanıp, çözeltiliye 1,5 g sodyum linoleat, 8 mL etanol ve 2 mL linoleik asit ilave edilerek, örneğin 80-100 °C'de manyetik karıştırıcıyla 6 saat sürede karışması sağlandı. Elde edilen karışım soğumaya bırakılarak katı ve sıvı 2 ayrı faz haline geçmesi beklendi. Bu karışıma 95 mL kloroform eklendiğinde dipteki katı faz dispersiyona uğrayarak sistemin 2 ayrı sıvı faza dönüşmesi sağlanarak ayırma hunisiyle birbirinden ayrıldı. Kloroformun bulunduğu fazda gümüş nanopartikülleri bulunur. Bunun varlığını ispat için de linoleik asit damlatılırsa renk kırmızı-kahve arası olur. Böylelikle gümüşün tamamının nano partiküllere dönüştüğünü gösterir. Elde edilen nanogümüş partiküllerini içeren çözelti 1,5 hafta bekletildikten sonra kreme kütlece % 0,12 oranında ilave edildi.

3.9.1.1. Nano Gümüş Kremin Mikrobiyolojik ve Dermatolojik Testleri

Nano gümüş içeren kremin mikrobiyolojik ve dermatolojik testleri "Cosming Laboratuvar Bilgi Yönetim Eğitim Danışmanlık San. Tic. Ltd. Şti." tarafından yapılmıştır.

3.9.1.2. Dermatolojik Test

Bu test kapsamında bor içerikli nano gümüş krem farklı yaş ve cinsiyetlere ait normal cilt yapısına sahip 12 gönüllüye uygulanmıştır.

Deri iritasyon testleri: Kozmetik ürün veya hammaddelerinin deride iritasyona yol açıp açmadığına bakılır.

Cilt uyumluluğu: Normal kullanım koşulları ve makul olarak öngörülen yanlış kullanım koşulları altında objektif reaksiyonlar ile sızı, yanma veya kaşıntı gibi cevapların da hesaba katılarak cilt iritasyonunun yokluğu olarak tanımlanır, çalışmanın amacı, insanlarda kozmetik ürünlerin veya ham maddelerinin cilt uyumluluğunu değerlendirmek. Gönüllülerin sırt bölgesine uygulanan 0,02 ml kozmetik ürün numunesi, 48 saat boyunca sırtta kaldıktan sonra çıkarılır, yarım saat sonra ilk değerlendirme yapılır, aynı koşullar altında 72 saat sonunda 2. değerlendirme yapılır ve dermatolog ve sorumlu araştırmacılar tarafından sonuçlar derecelendirilir(Çizelge 3.2.). Sonuçlara göre hesaplamalar yapıldıktan sonra, sonuç "Tahriş edici değil / iritasyon nedeni değil" ile "Çok tahriş edici / Yüksek iritasyon nedeni" arasında yorumlanır.

Çalışma için, steril yama kullanılır. Yamalar uygulanmadan önce sırt bölgesi deiyonize su kullanılarak temizlenir, pamuk ile kurutulur. Çoğu ürün saf olarak çalışılır, ürün çeşidine göre, durulanmayan ürünler 0.02 ml veya gr olacak şekilde direk uygulanır, Deterjanlar %10 seyreltilir, katı ve toz numuneler su veya mineral yağ ile nemlendirilerek, durulanan ürünler ise; % 5 hidrofilik ürünler demineralize su, hidrofobik ürünler mineral yağ ile seyreltilerek kullanılır. Çalışmada negatif kontrol olarak deiyonize su kullanılır.

Çizelge 3.2. Kremin deriye uygulanması sonucunda yapılacak değerlendirme kriteri

Kozmetik ürün iritasyon skoru	Sınıflandırma
0-0.08	Tahriş edici değil/ iritasyon nedeni değil
0.08-0.16	Çok hafif tahriş / Çok hafif iritasyon nedeni
0.16-0.56	Biraz hafif tahriş / Az iritasyon nedeni
0.56-1	Orta hafif tahriş / Orta iritasyon nedeni
1-1.6	Tahriş / İritasyon nedeni
>1.6	Çok tahriş edici / Yüksek iritasyon nedeni

3.9.1.3. Mikrobiyolojik Test

Bu test için belirlenen kriterler şunlardır:

Kategori 1 : 3 yaş altı çocuklara yönelik ürünler, göz bölgesine uygulanan ürünler, mukoz membranlara uygulanan ürünler, durulanmayan ürünler.

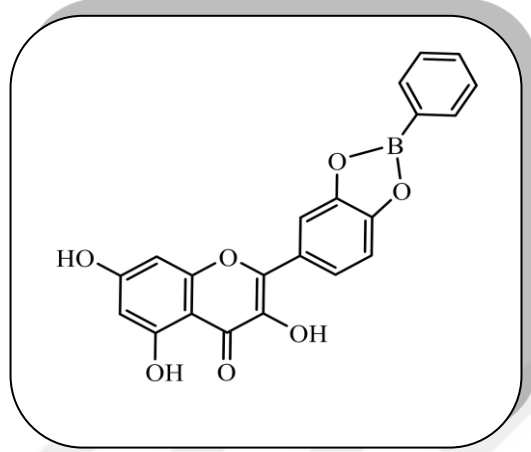
Kategori 2 : Diğer ürünler, durulanan ürünler.

Elde edilen krem durulanmayan ürün olup Kategori 1 sınıfında bulunmaktadır.

Kategori 1'deki ürünlerin 1 g ya da 1 mL'sinde, Toplam Küf-Maya ve Toplam Aerobik Mezofilik Mikroorganizma sayısının 10^2 cfu/g ya da 10^2 cfu/mL'yi aşmaması gerekir. Kategori 2'deki ürünlerin 1 g ya da 1 mL'sinde, Toplam Küf-Maya ve Toplam Aerobik Mezofilik Mikroorganizma sayısının 10^3 cfu/g veya 10^3 cfu/mL'yi aşmaması gerekir. Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve Candida albicans kozmetik ürünlerindeki temel potansiyel patojenlerdir. Bu temel potansiyel patojenler, Kategori 1'deki veya Kategori 2'deki herhangi bir kozmetik ürünün 1 g ya da 1 mL'sinde bulunmaması gerekir.

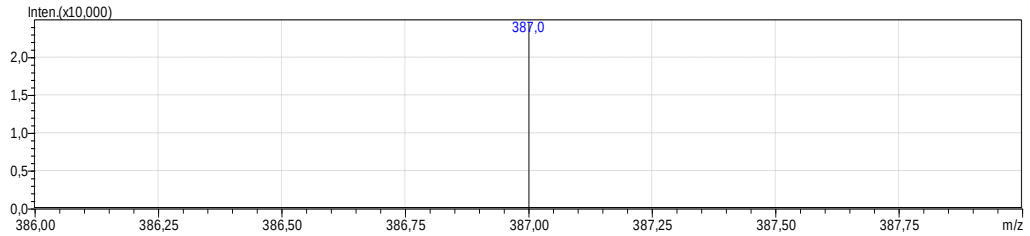
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB¹)



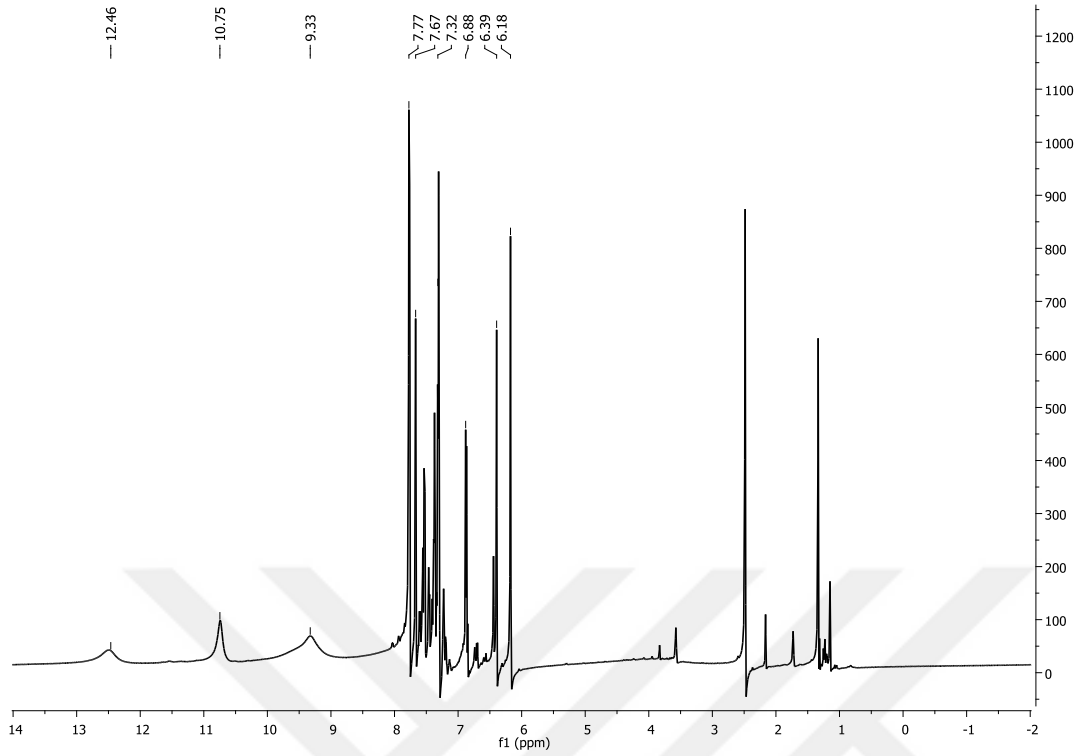
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₁H₁₃BO₇ kapalı formülüne sahip QB¹ bileşiğinin molekül kütlesi 388.08 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 3x10⁴ olan ve m/z: 387'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



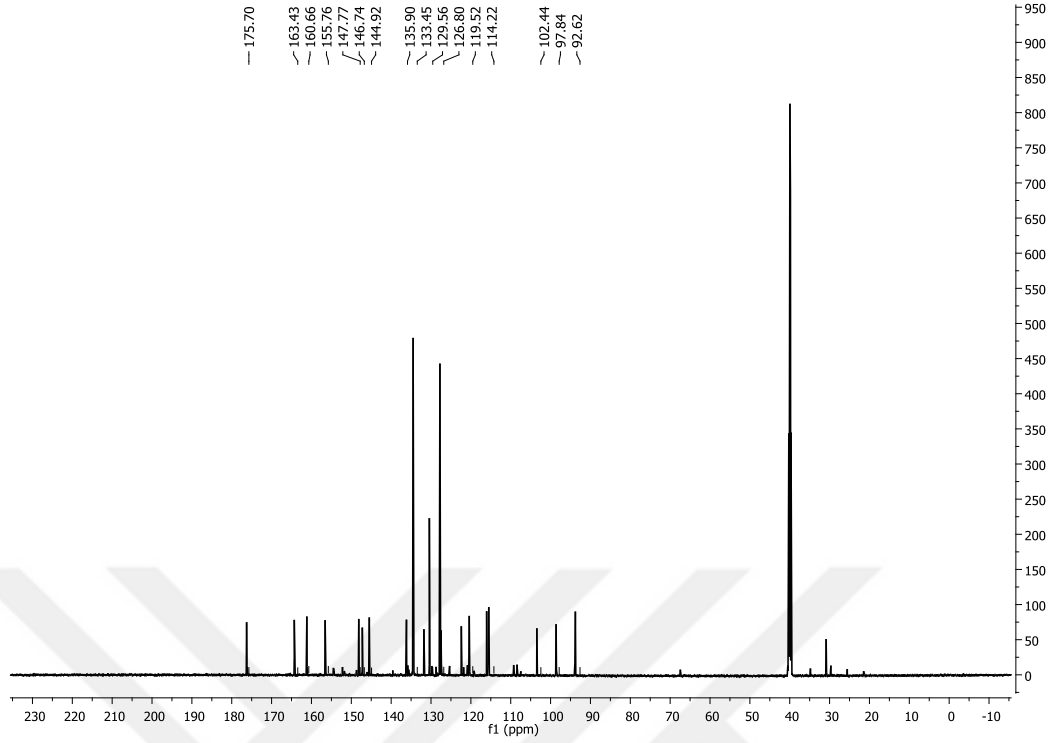
Şekil 4.1. QB¹ Bileşiğinin Kütle spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=12.46, 10.75 ve 9.33 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=6.18-7.77 ppm aralığındaki çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



Şekil 4.2. QB¹ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

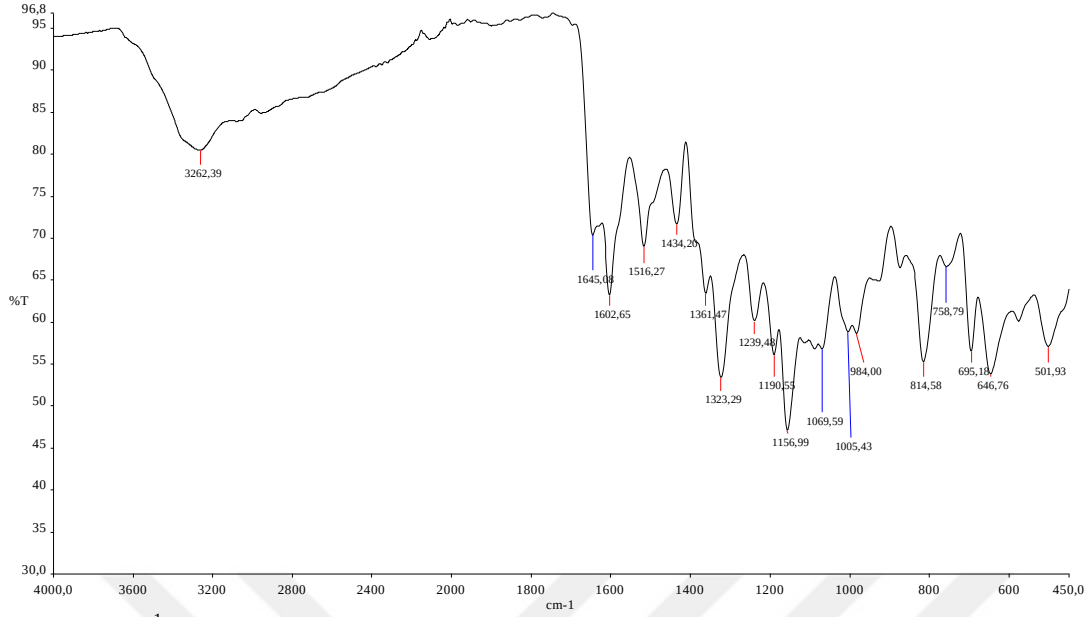
¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 92, 97, 102 ve 155 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 175 ppm karbonil gurubundaki karbona (C=O), 160 ve 163 ppm A halkasındaki, 135 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 129 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 114-147 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



Şekil

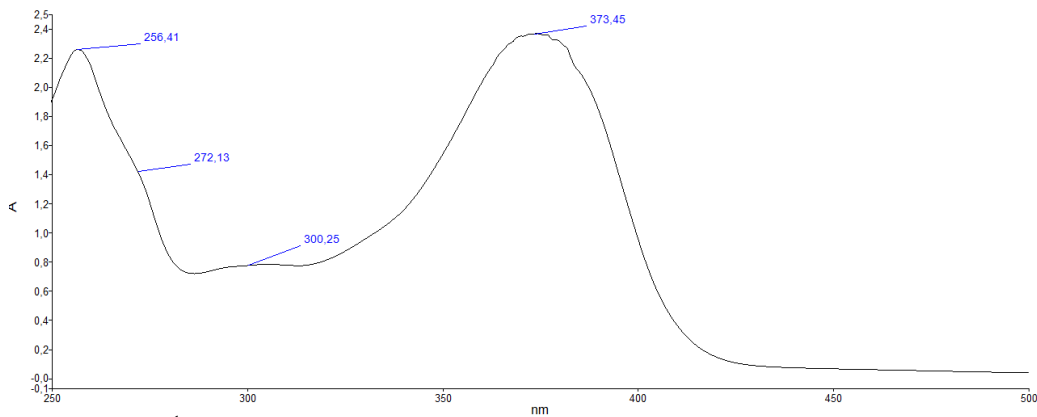
4.3. QB¹ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1361-1323 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1069 cm⁻¹ ve 1005 cm⁻¹ B-C titreşimi, 758 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 1156 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1602 ve 1645 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1061 cm⁻¹ ve 1005 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



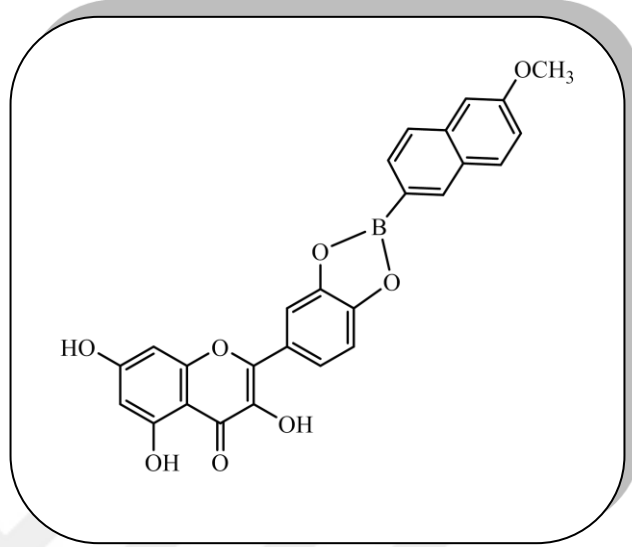
Şekil 4.4. QB¹ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 256, 272, 300 ve 373 nm'de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 256, 272 ve 300 nm'dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 373 nm'deki pik ise $n \rightarrow \pi^*$ serbest OH grubundaki geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



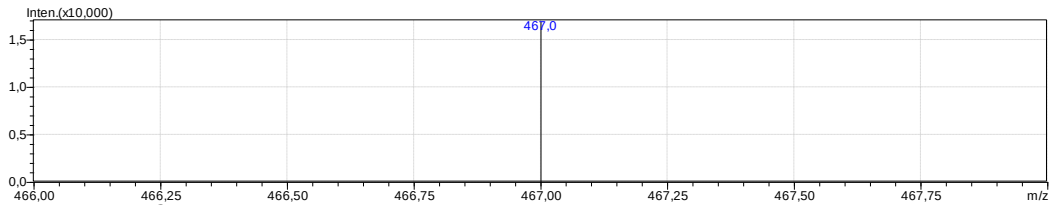
Şekil 4.5. QB¹ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.2. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2] dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB²)



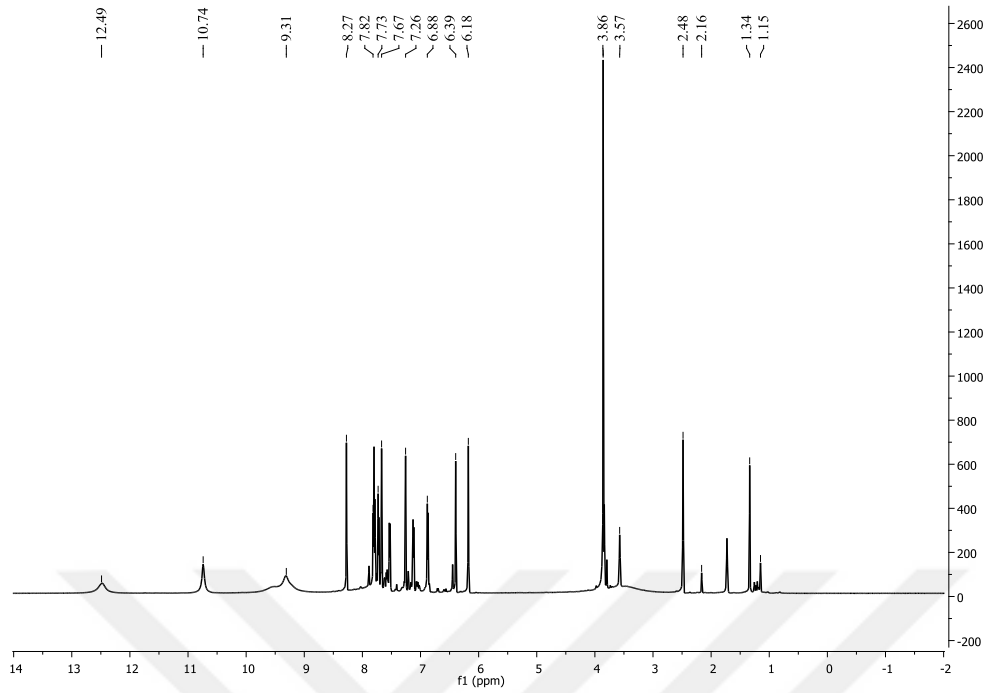
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₆H₁₇BO₈ kapalı formülüne sahip QB² bileşiğinin molekül kütlesi 468.11 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 1,5x10⁴ olan ve m/z: 467'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



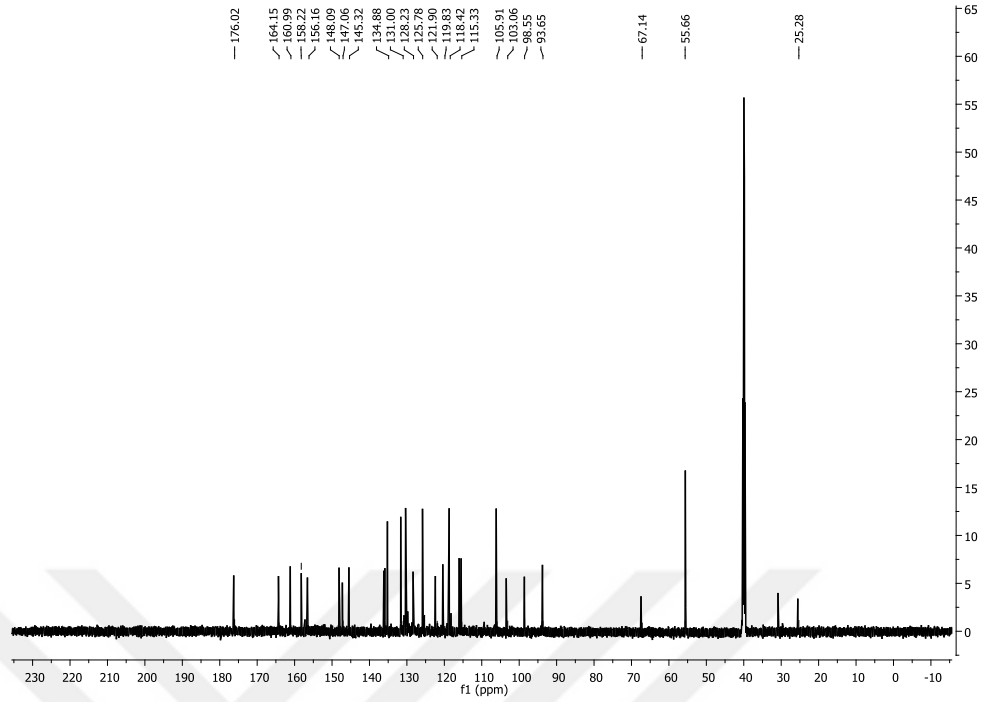
Şekil 4.6. QB² Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=12.49, 10.74 ve 9.31 ppm'de görülen singlet pikler -OH grubuna ait piklerdir. δ=6.18-8.27 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir. δ=3.86 ppm'de görülen singlet Ar-OCH₃'e ait piktir (Lallemend ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



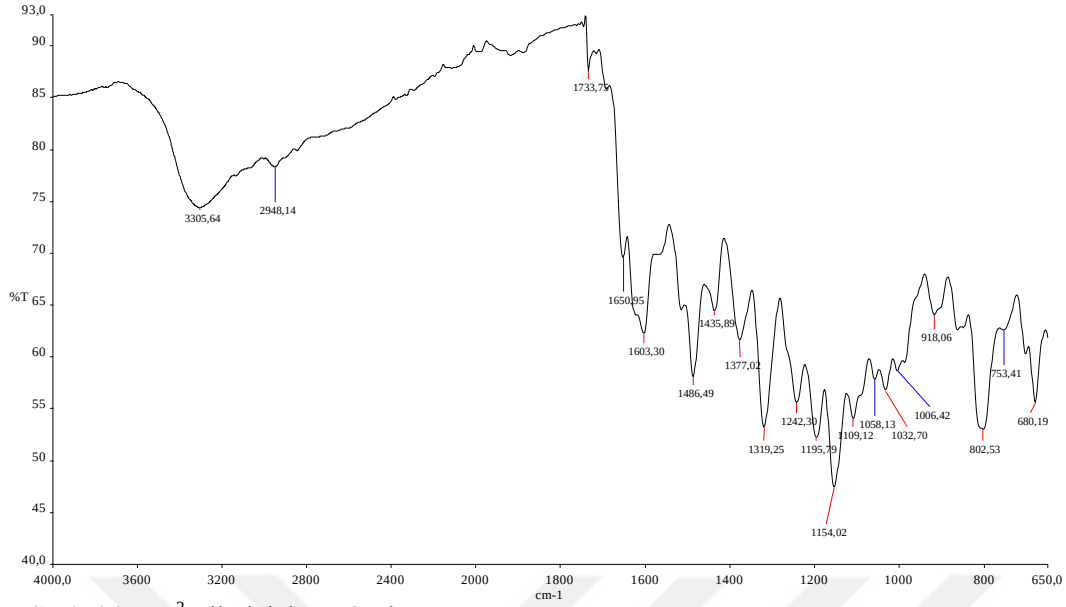
Şekil 4.7. QB² Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 93, 98, 103 ve 156 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 176 ppm karbonil grubundaki karbona (C=O), 160 ve 164 ppm A halkasındaki, 134 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 128 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 115-148 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 25 ppm'deki pik Ar-CH₃'teki C atomuna aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



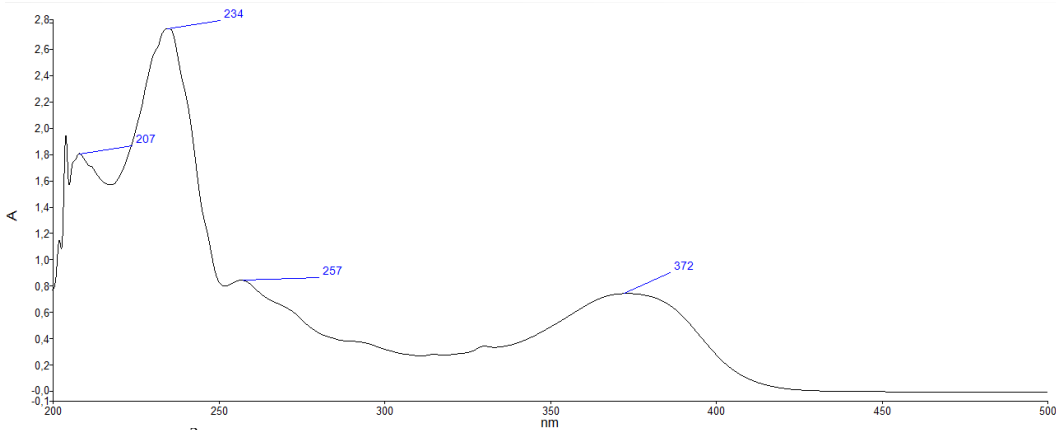
Şekil 4.8. QB² Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1319 - 1373 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1058 cm⁻¹ ve 1032 cm⁻¹ B-C titreşimi, 753 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2948 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1154 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1603 ve 1650 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1058 cm⁻¹ ve 1032 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



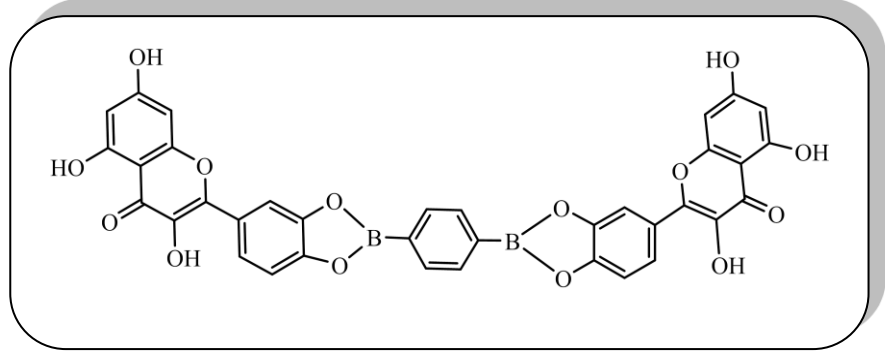
Şekil 4.9. QB² Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 207, 234, 257 ve 372 nm'de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 207, 234 ve 257 nm'dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 372 nm'deki pik ise $n \rightarrow \pi^*$ serbest OH grubundaki geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



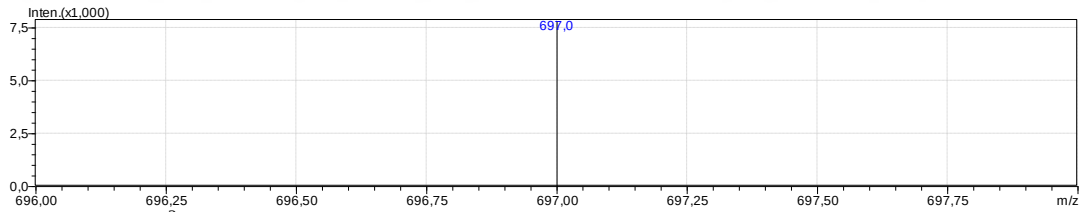
Şekil 4.10. QB² Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.3. 2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(3,5,7-trihidroksi-4H-kromen-4-ir BileŖiĐine Ait SonuĐlar (QB³)



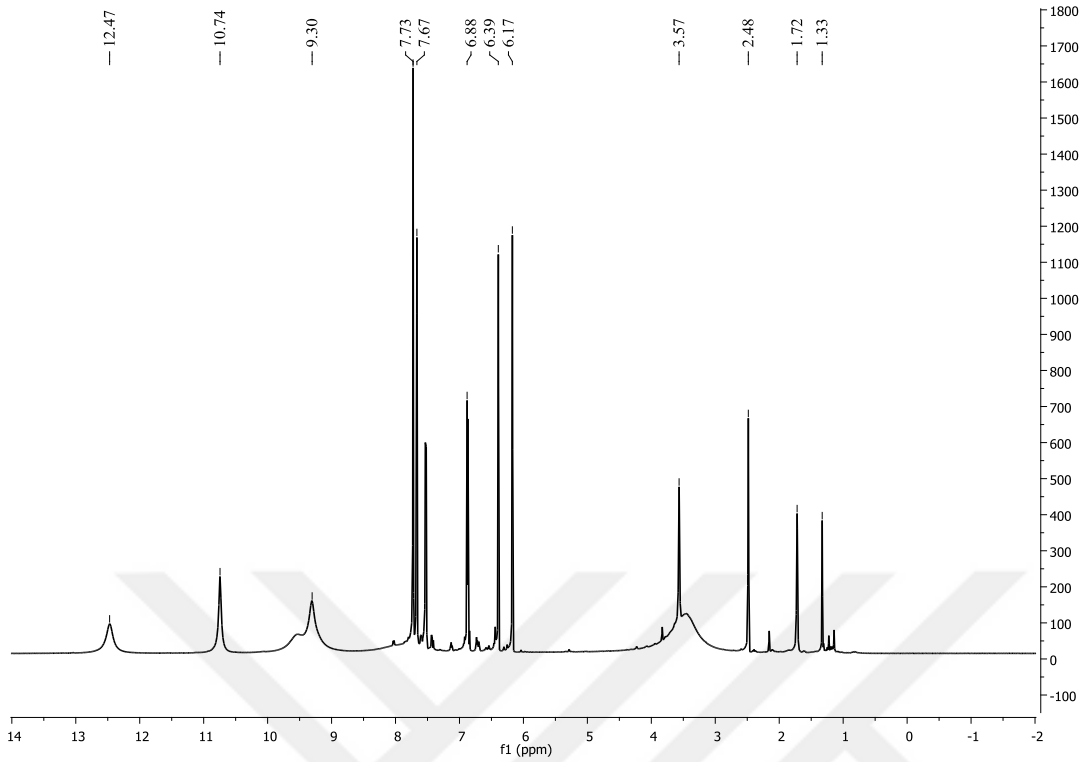
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum SonuÇları: C₃₆H₂₀B₂O₄ kapalı formülüne sahip QB³ bileŖiĐinin moleköl kütleŖi 698.16 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 7,5x10⁴ olan ve m/z: 697'de gözüklen pik [M+H⁺] yapısına karŖılık gelmektedir.



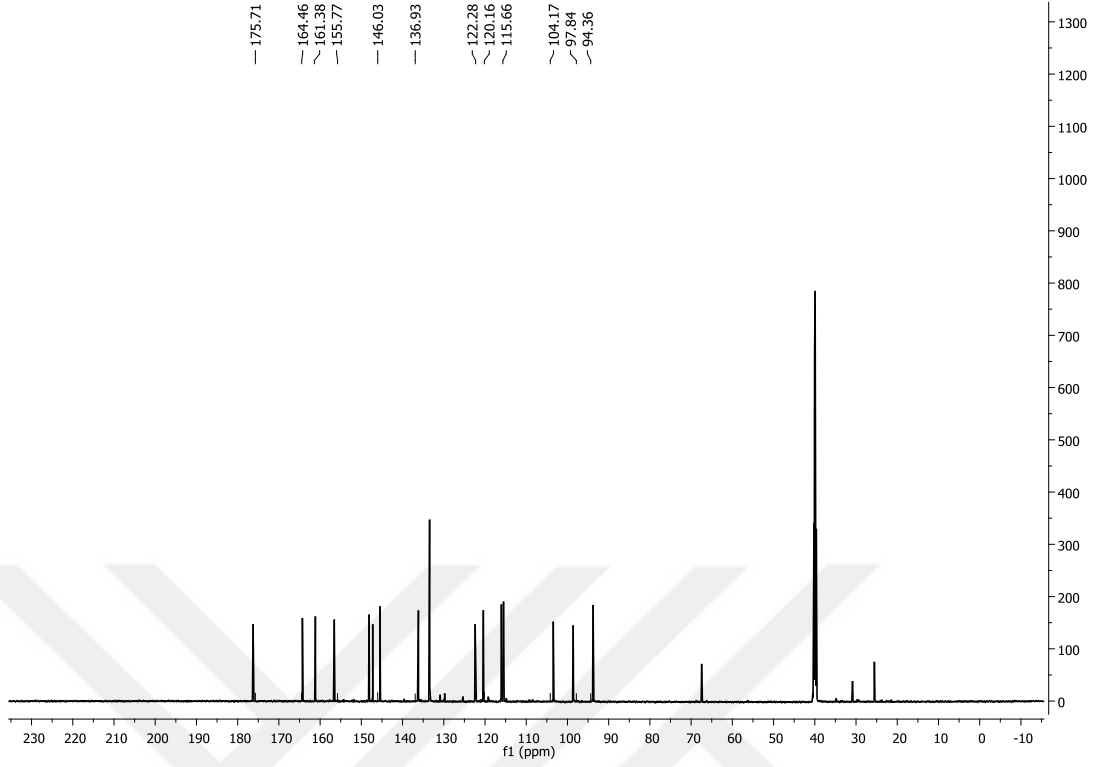
Ŗekil 4.11. QB³ BileŖiĐinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum SonuÇları: δ=12.47, 10.74 ve 9.30 ppm'de görölven singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=6.17-7.73ppm aralığında görölven Đoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



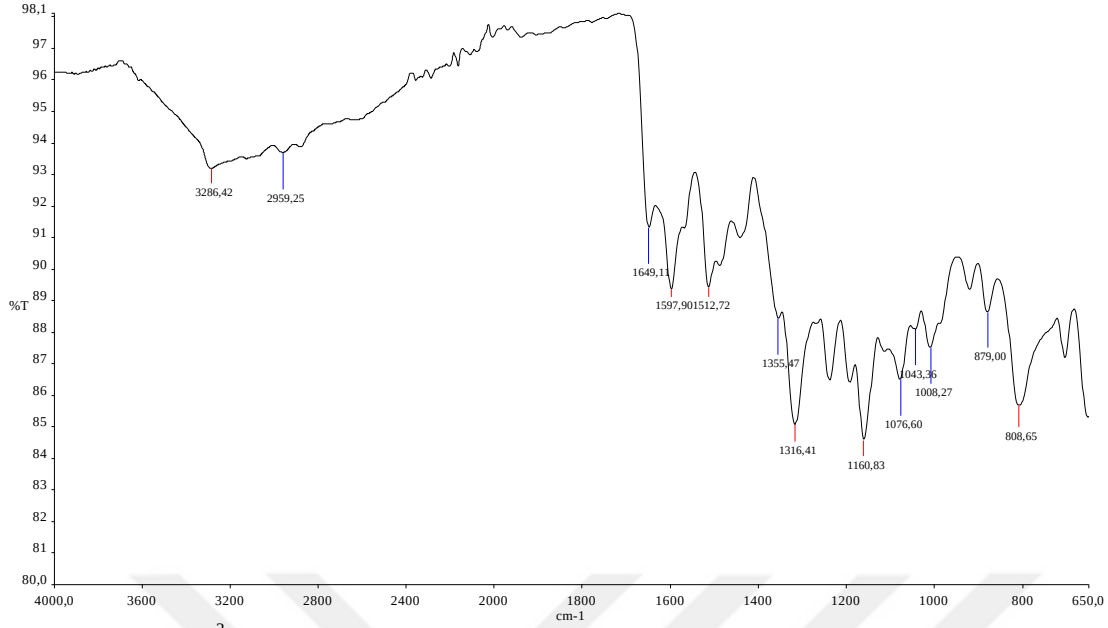
Şekil 4.12. QB³ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 94, 97, 104 ve 155 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 175 ppm karbonil grubundaki karbona (C=O), 161 ve 164 ppm A halkasındaki, 136 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 122 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 115-146 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



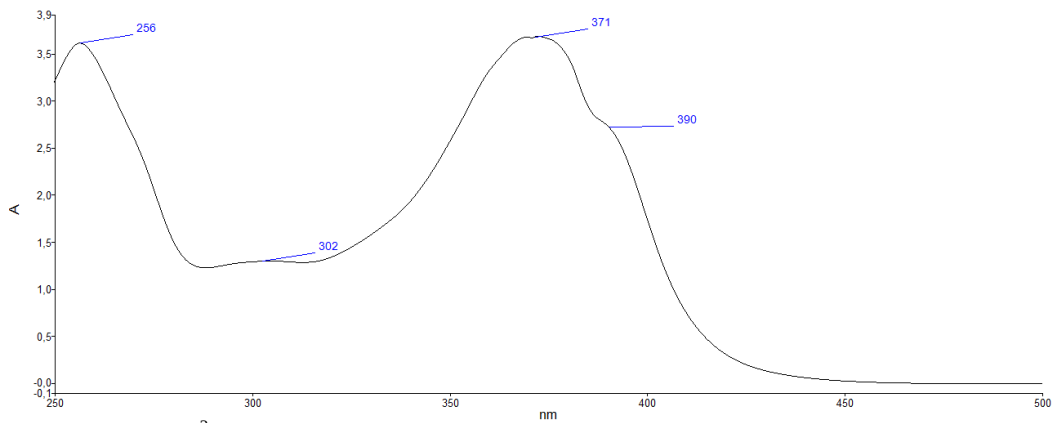
Şekil 4.13. QB³ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1355 - 1316 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1043 cm⁻¹ ve 1008 cm⁻¹ B-C titreşimi, 879 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2959 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1160 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1597 ve 1649 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1043 cm⁻¹ ve 1008 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



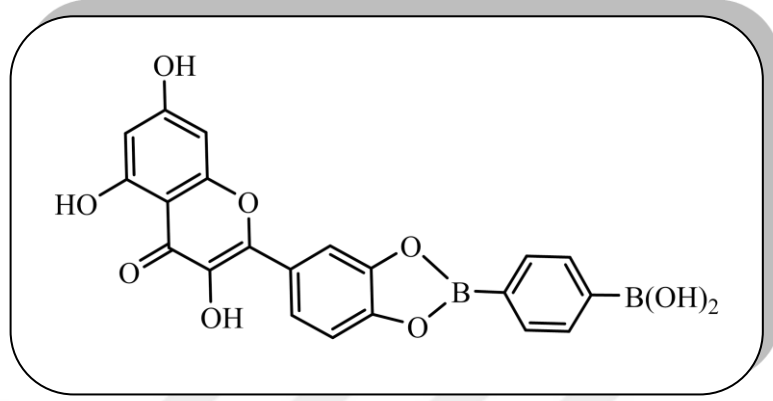
Şekil 4.14. QB³ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 256, 302, 371 ve 390 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 256 ve 302 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 371 ve 390 nm’deki pik ise $n \rightarrow \pi^*$ serbest OH grubundaki geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



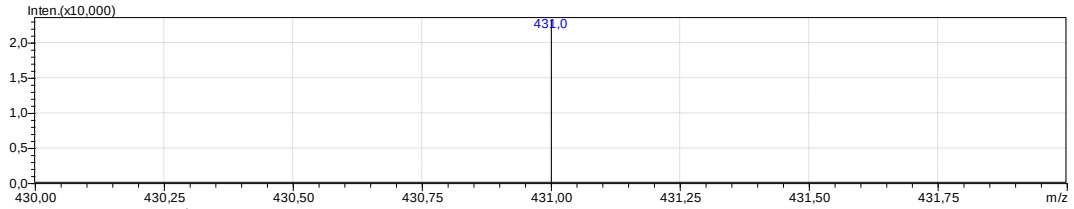
Şekil 4.15. QB³ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.4. (4-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo [d][1,3,2] dioksaborol-2-il) fenil) boronik asit Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB⁴)



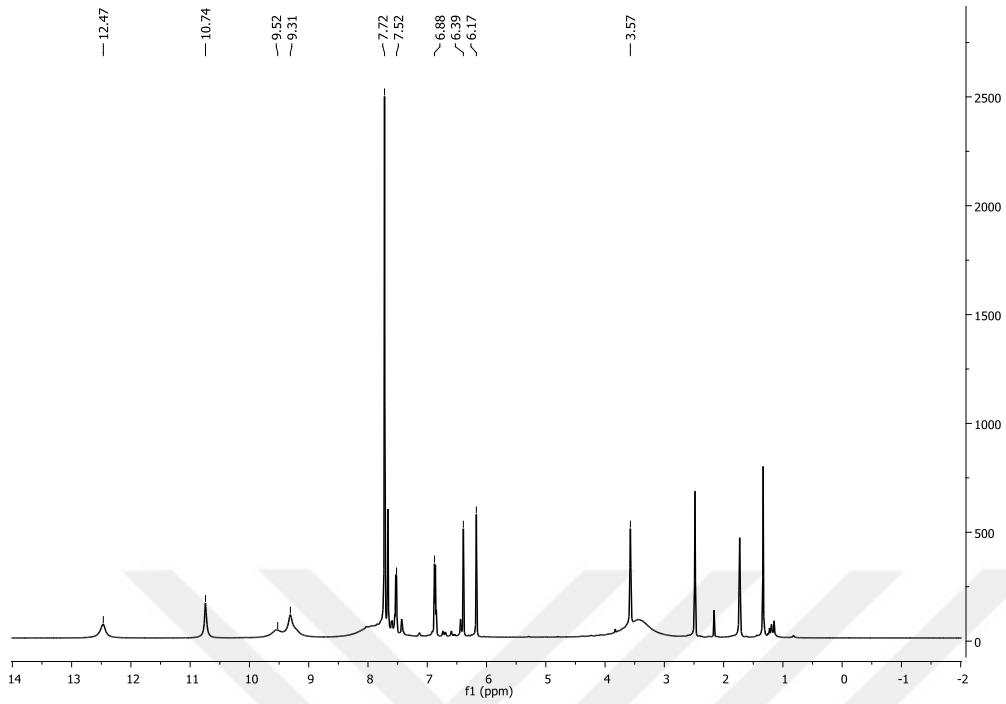
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₁H₁₄B₂O₉ kapalı formülüne sahip QB⁴ bileşiğinin molekül kütlesi 432.08 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 2x10⁴ olan ve m/z: 431'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



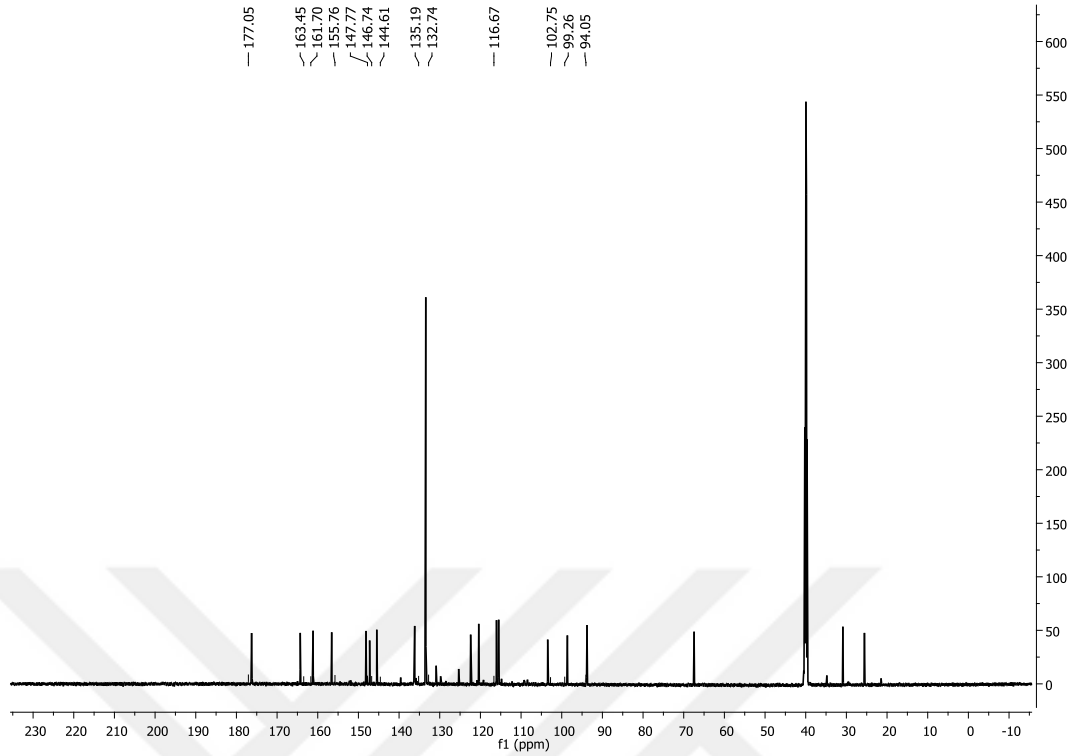
Şekil 4.16. QB⁴ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=12.47, 10.74 ve 9.31 ppm'de görülen singlet pikler Ar-OH grubuna, δ=9.52 ppm'deki ise B-(OH)₂'ye ait piklerdir. δ=6.17-7.72 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



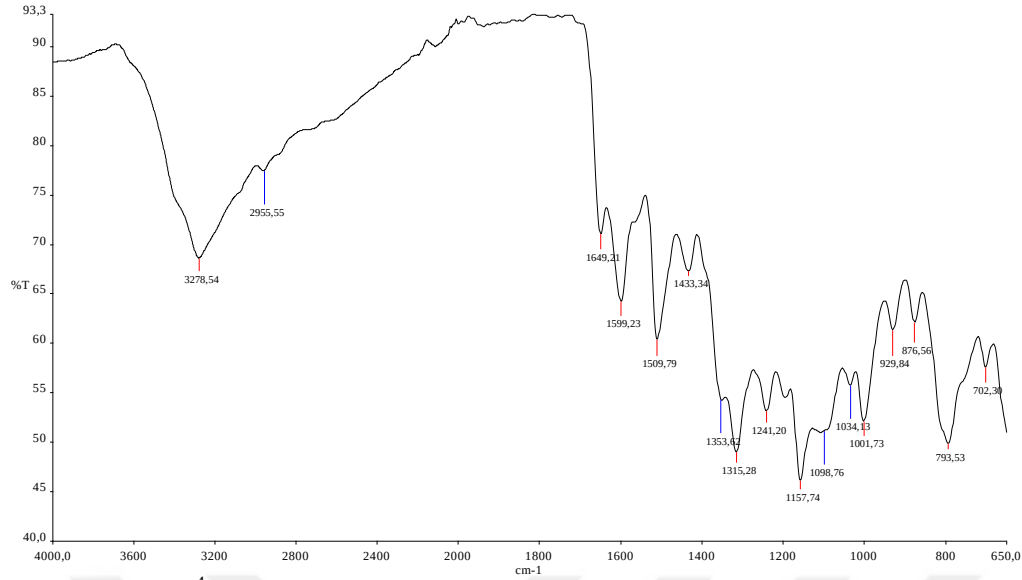
Şekil 4.17. QB⁴ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 94, 99, 102 ve 155 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 177 ppm karbonil gurubundaki karbona (C=O), 161 ve 163 ppm A halkasındaki, 135 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 132 ppm'deki Ar-C-B(OH)₂ yapısındaki karbon atomuna, 116-147 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına aittir (Lallemmand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



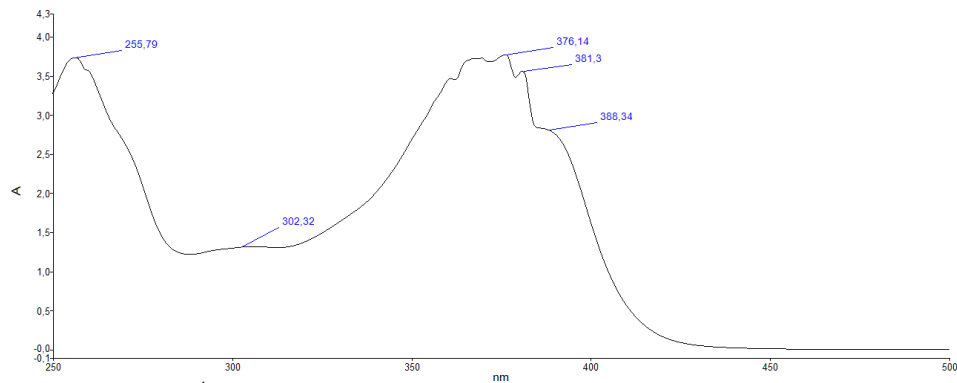
Şekil 4.18. QB⁴ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1353 - 1315 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1034 cm⁻¹ ve 1001 cm⁻¹ B-C titreşimi, 876 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2955 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1157 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1597 ve 1649 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1649 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1034 cm⁻¹ ve 1001 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



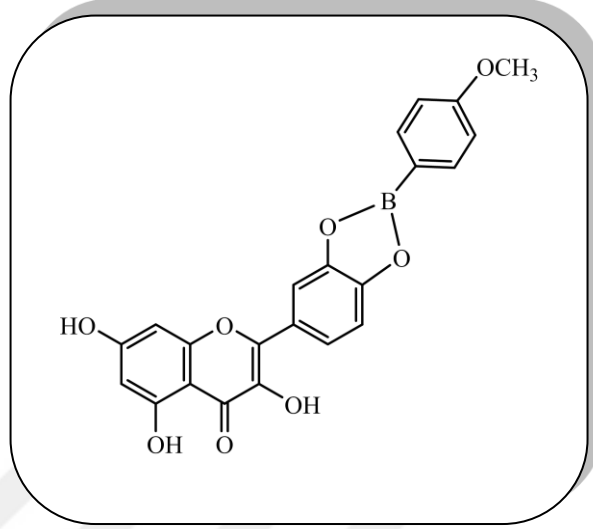
Şekil 4.19. QB⁴ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 255, 302, 376, 381 ve 388 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 255 ve 302 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 376, 381 ve 388 nm’deki pikler ise serbest OH ve B(OH) gruplarındaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



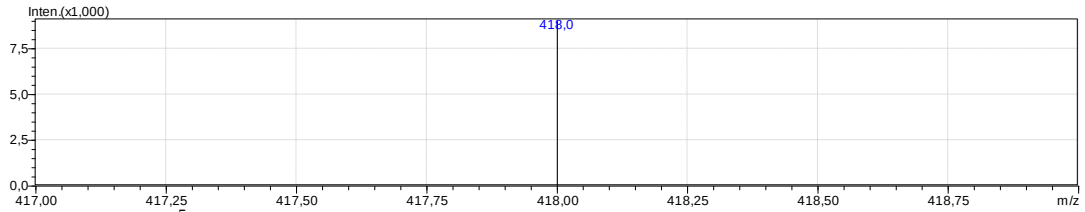
Şekil 4.20. QB⁴ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.5. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB⁵)



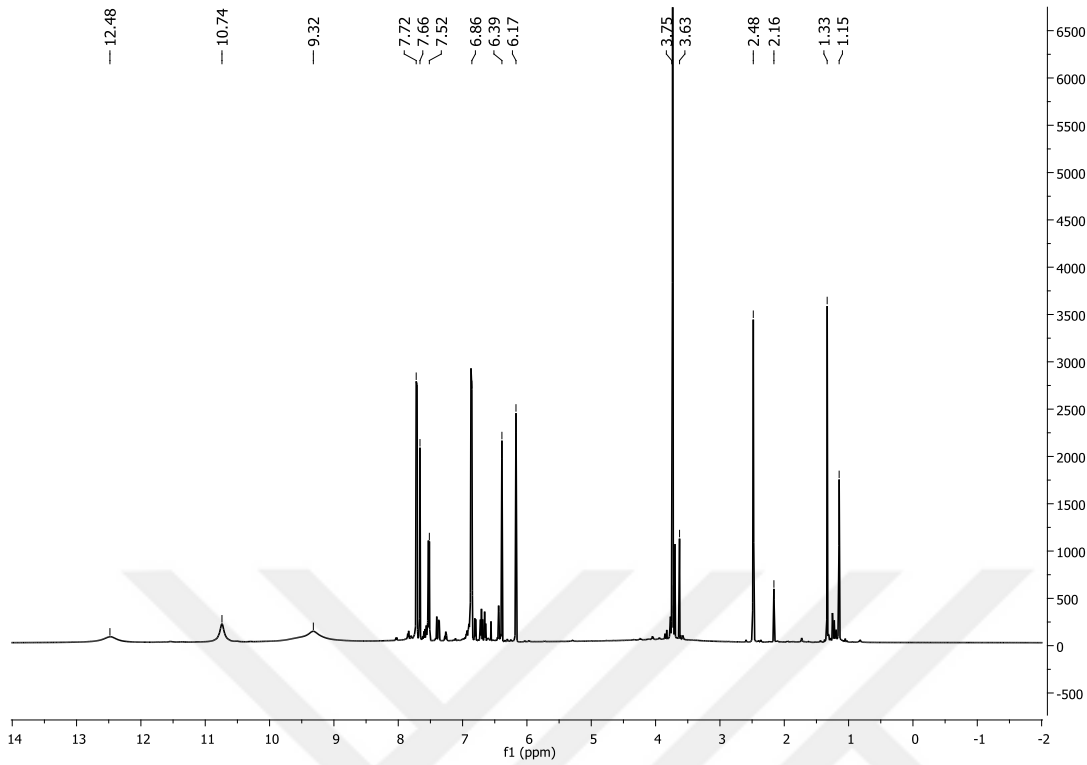
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₂H₁₅BO₈ kapalı formülüne sahip QB⁵ bileşiğinin molekül kütlesi 419.09 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 7,5x10³ olan ve m/z: 418'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



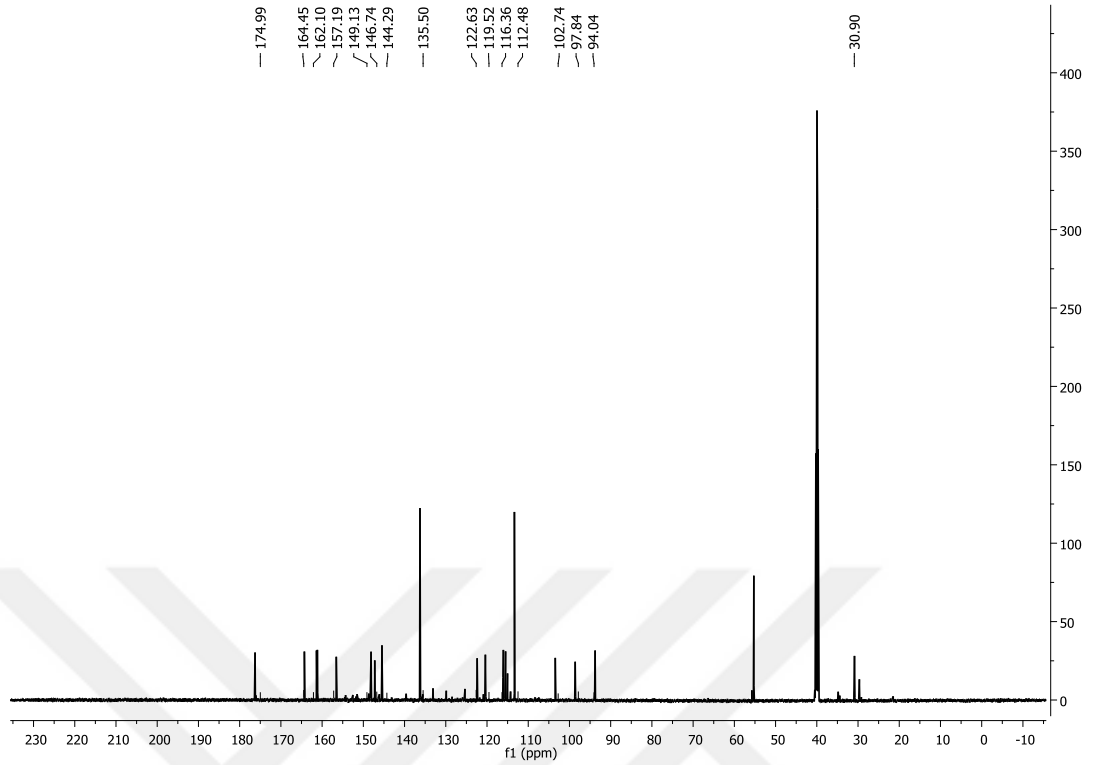
Şekil 4.21. QB⁵ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=12.48, 10.74 ve 9.32 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=6.17-7.72 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir. δ=3.75 ppm'de görülen singlet Ar-OCH₃'e ait piktir (Lallemant ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



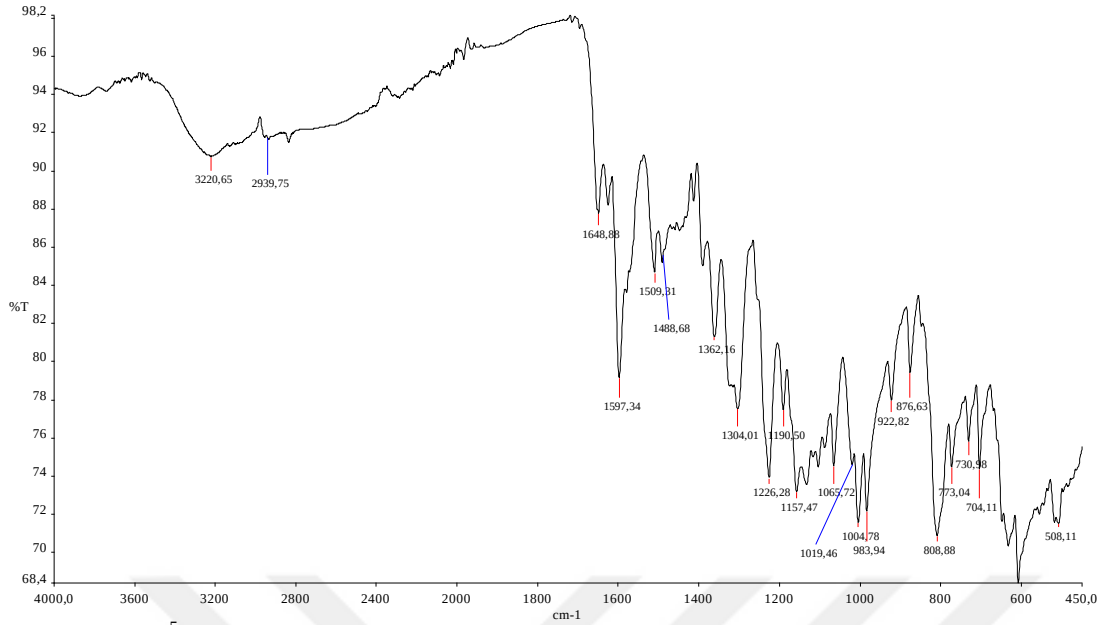
Şekil 4.22. QB⁵ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 94, 97, 102 ve 157 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 174 ppm karbonil grubundaki karbona (C=O), 162 ve 164 ppm A halkasındaki, 135 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 122 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 113-144 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 30 ppm'deki pik Ar-CH₃'teki C atomuna aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



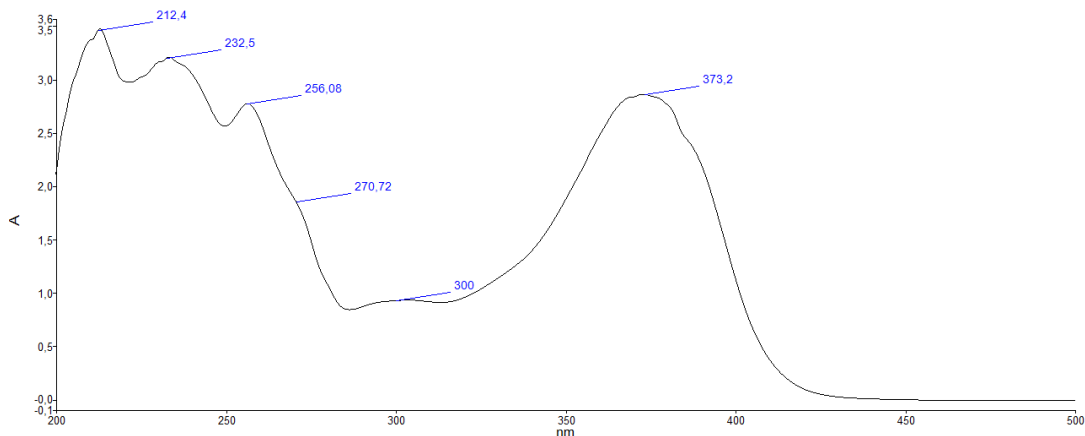
Şekil 4.23. QB⁵ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1362 - 1304 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1065 cm⁻¹ ve 1004 cm⁻¹ B-C titreşimi, 876 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2939 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1157 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1597 ve 1648 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1065 cm⁻¹ ve 1004 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



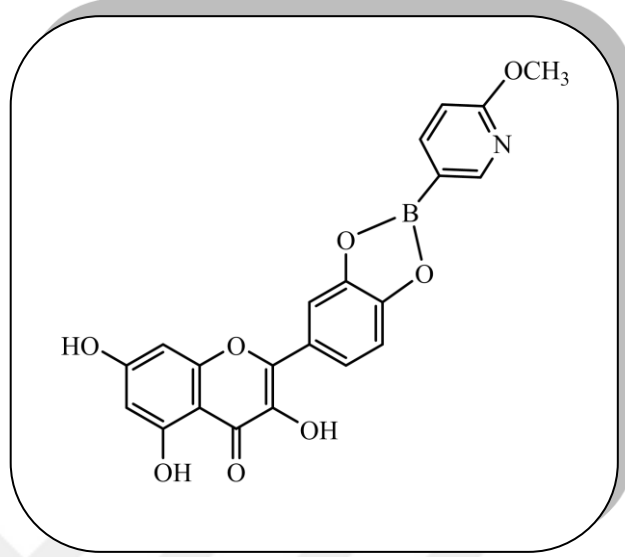
Şekil 4.24. QB⁵ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 212, 232, 256, 270, 300 ve 373 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 212-300 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 373 nm’deki pik ise serbest OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



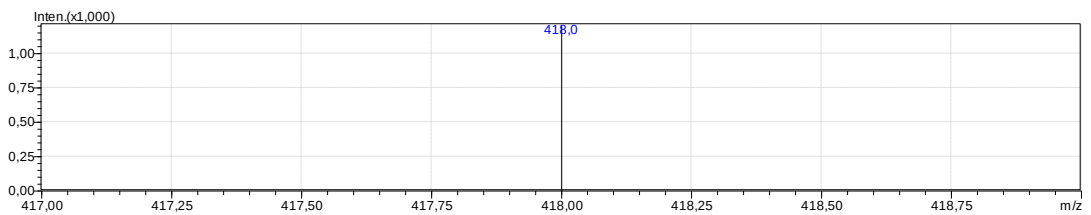
Şekil 4.25. QB⁵ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.6. 3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksipiridin-3-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-yl)-4H-kromen-4-bir Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB⁶)



Erime Noktası : 185 °C

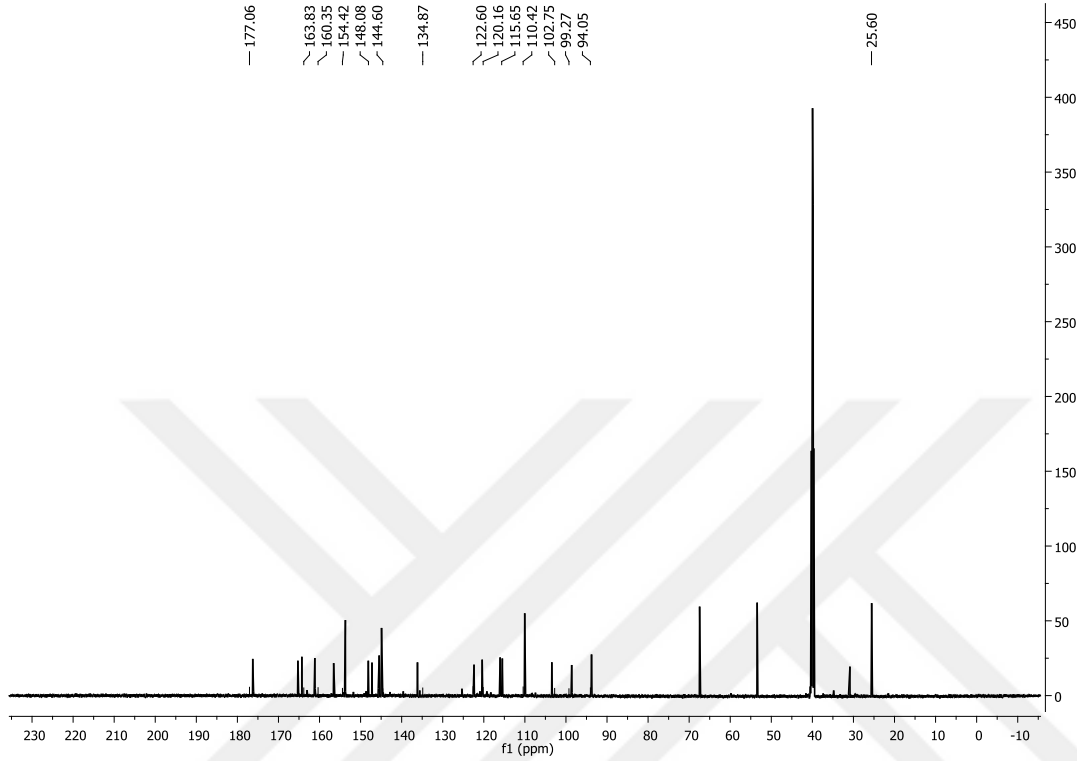
Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₁H₁₄BNO₈ kapalı formülüne sahip QB⁶ bileşiğinin molekül kütlesi 419.08 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 1,25x10³ olan ve m/z: 418'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.26. QB⁶ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

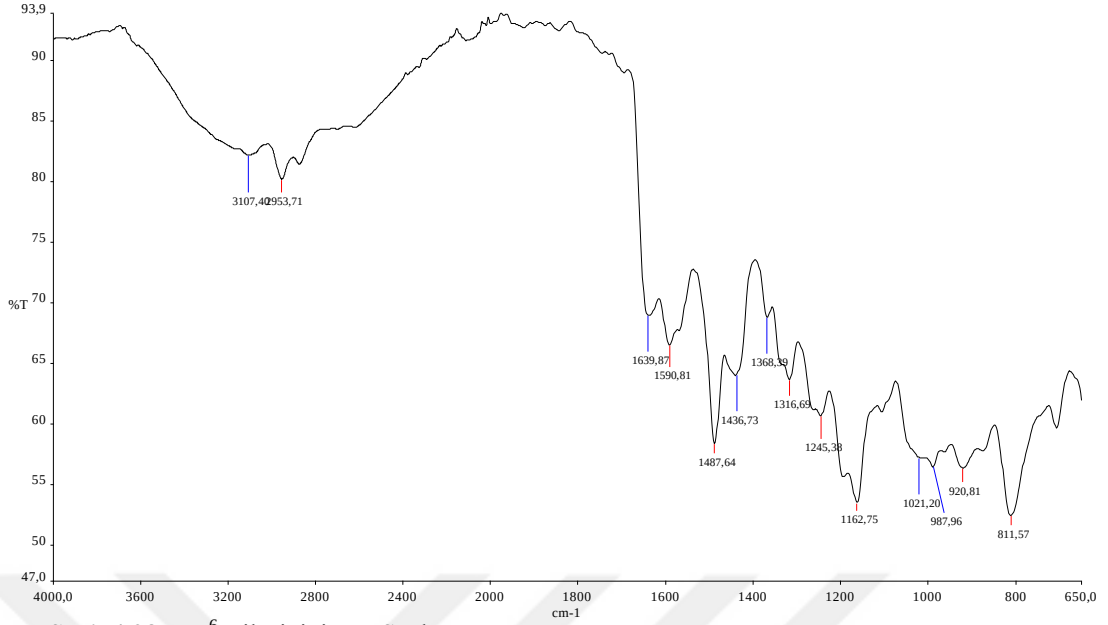
¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 94, 99, 102 ve 154 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 177 ppm karbonil gurubundaki karbona (C=O), 160 ve 163 ppm A halkasındaki, 134 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 122 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 110-148 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor

atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 25 ppm'deki pik Ar-CH₃'teki C atomuna aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



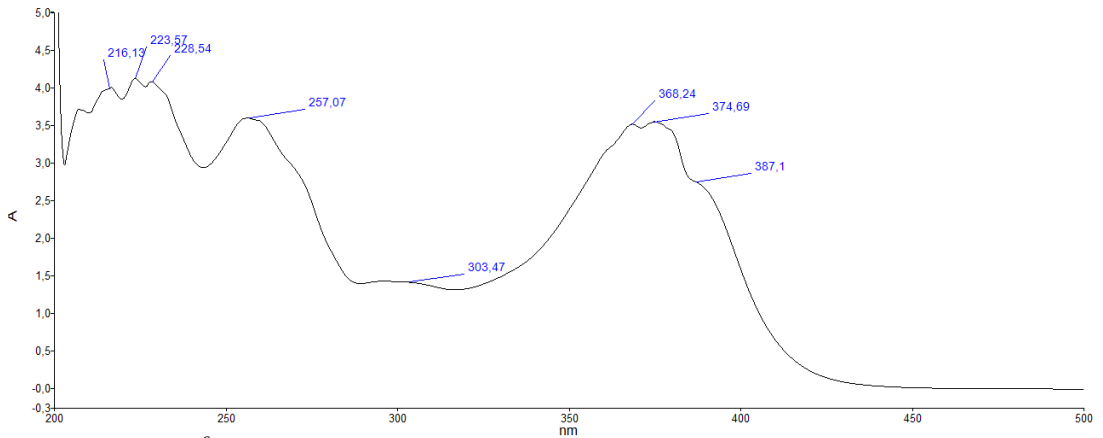
Şekil 4.27. QB⁶ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1368 - 1316 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1021 cm⁻¹ B-C titreşimi, 811 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2953 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1162 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1590 ve 1639 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1021 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



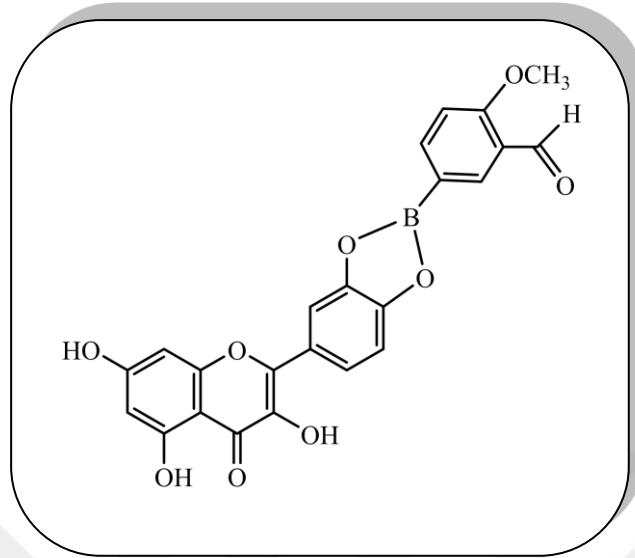
Şekil 4.28. QB⁶ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 216, 223, 228, 257, 303, 368, 374 ve 387 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 216-303 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 368, 374 ve 387 nm’deki pikler ise serbest OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



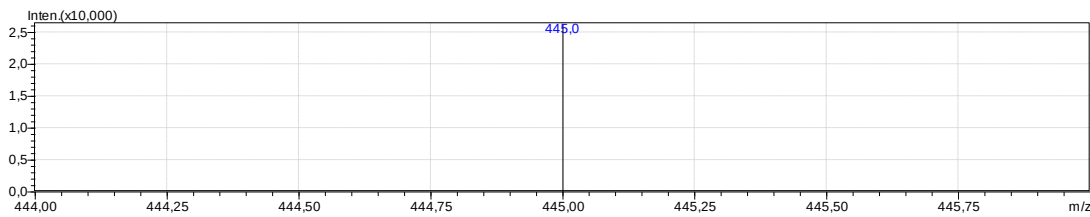
Şekil 4.29. QB⁶ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.7. 2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo [d] [1,3,2] dioksaborol-2-yl) benzaldehid Bileşiğine Ait Sonuçlar (QB⁷)



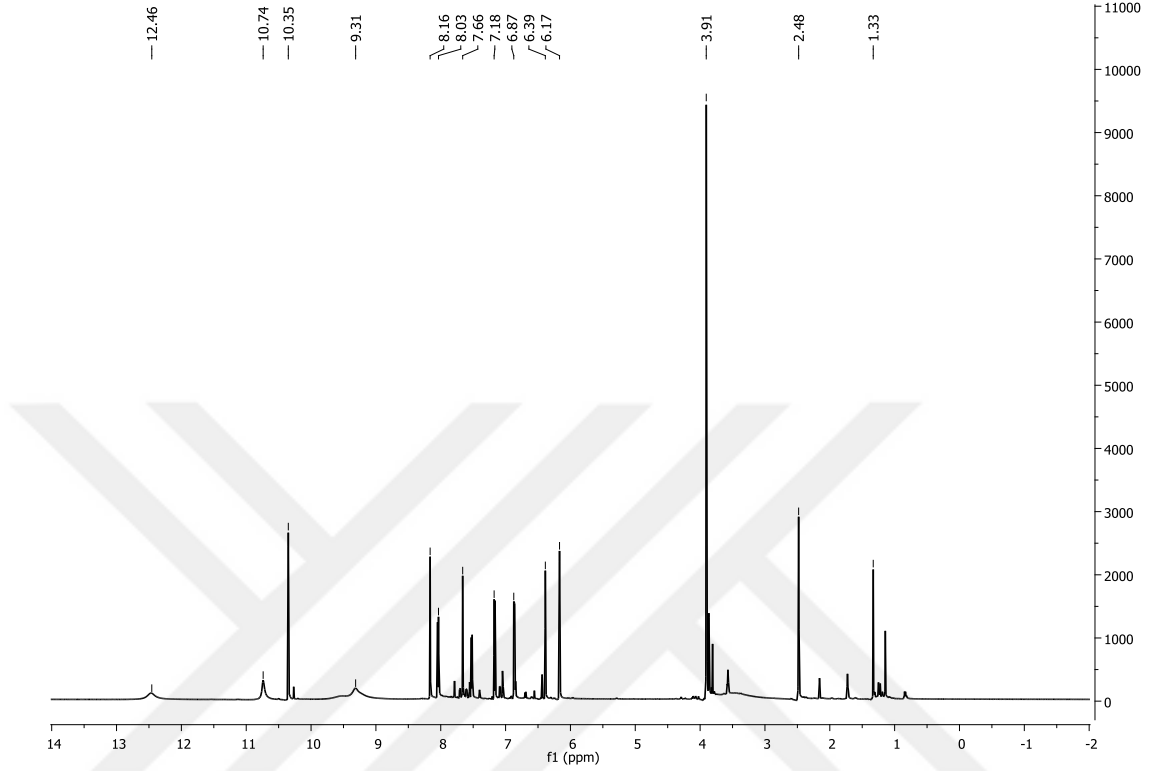
Erime Noktası : > 350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₃H₁₅BO₉ kapalı formülüne sahip QB⁷ bileşiğinin molekül kütlesi 446.08 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 2,5x10⁴ olan ve m/z: 445'de gözüken pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



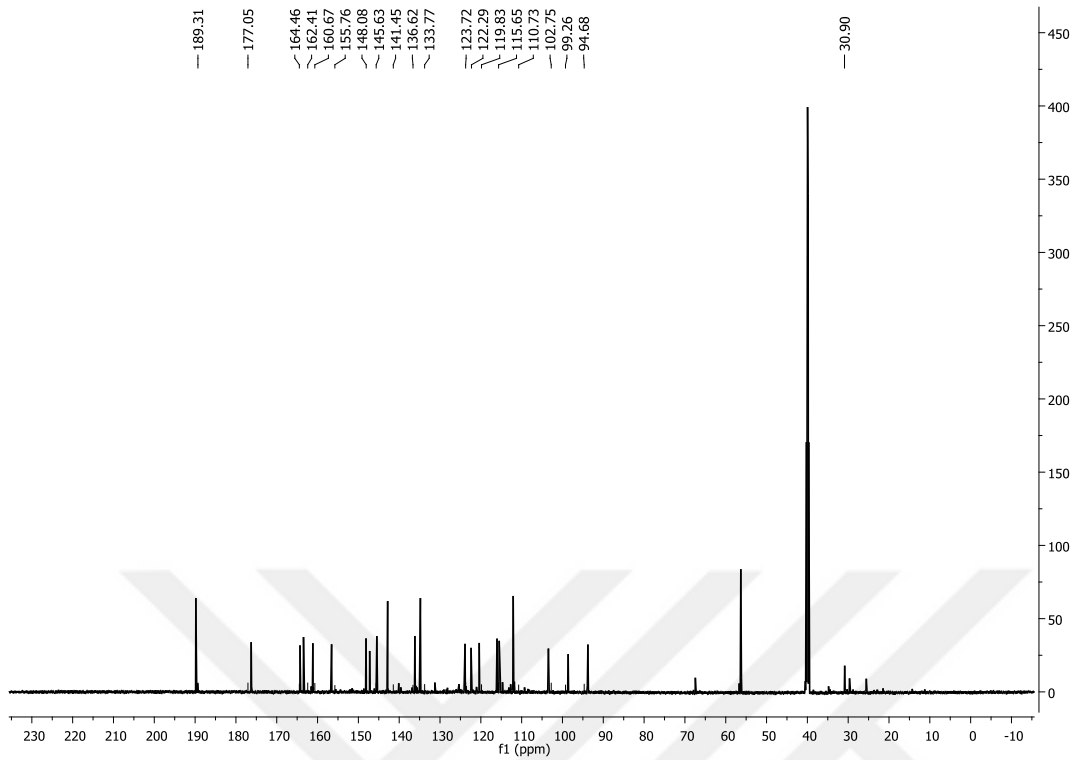
Şekil 4.30. QB⁷ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=12.46, 10.74 ve 9.31 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=10.74'teki singlet pik COH'a ait piktir. δ=6.17-8.16 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Lallemant ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



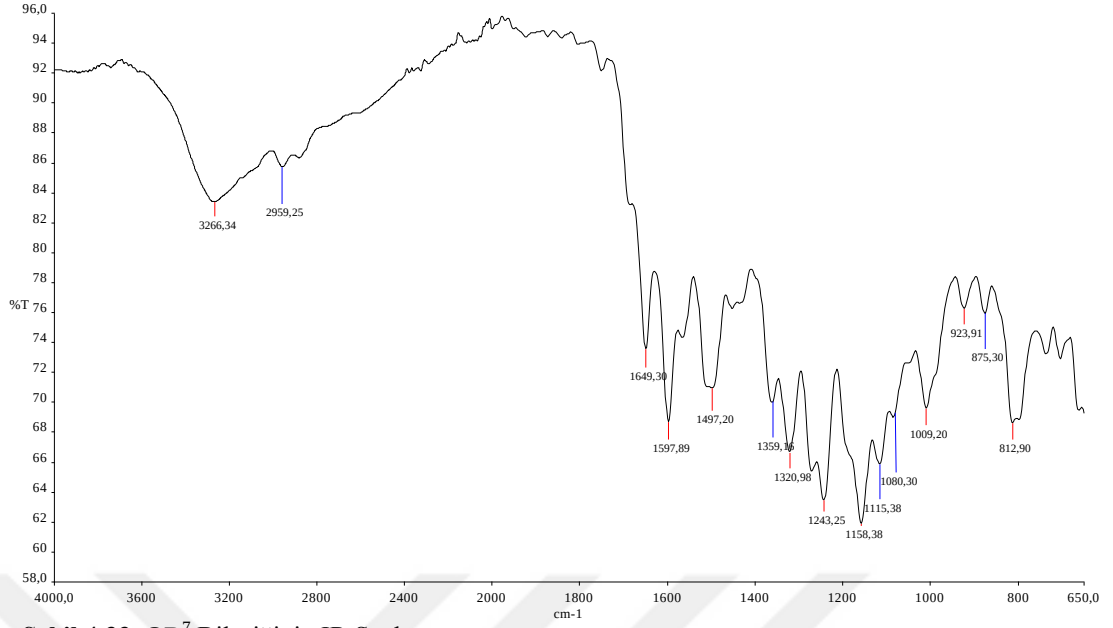
Şekil 4.31. QB⁷ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 94, 99, 102 ve 155 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C'lara, 177 ppm karbonil grubundaki karbona (C=O), 189 ppm COH'taki karbon atomuna, 160 ve 164 ppm A halkasındaki, 133 ppm B halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 123 ppm'deki Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 110-148 ppm arasındaki pikler C halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 30 ppm'deki pik Ar-OCH₃'teki C atomuna aittir (Lallemand ve Duteil 1977, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



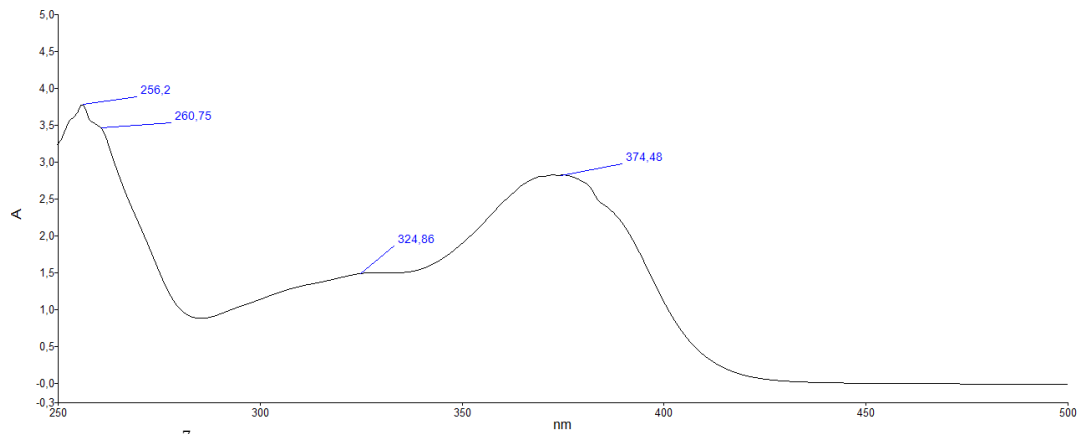
Şekil 4.32. QB⁷ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1359 - 1320 cm⁻¹ B-O gerilmesi, 1080 cm⁻¹ ve 1009 cm⁻¹ B-C titreşimi, 875 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2959 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1158 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1597 ve 1649 cm⁻¹ de görülen titreşim pikleri ise sırasıyla aromatik C=C ve C=O gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenilboronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1080 cm⁻¹ ve 1009 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



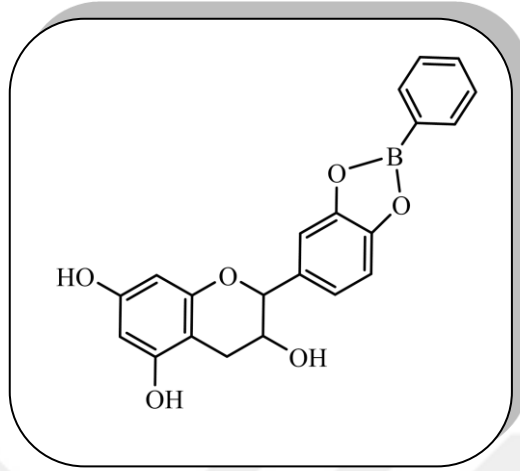
Şekil 4.33. QB⁷ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 256, 260, 324 ve 374 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 256, 260 ve 324 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 374 nm’deki pik ise serbest OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



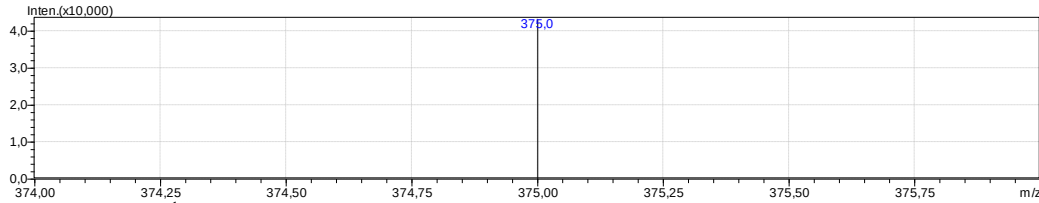
Şekil 4.34. QB⁷ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.8. 2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB¹)



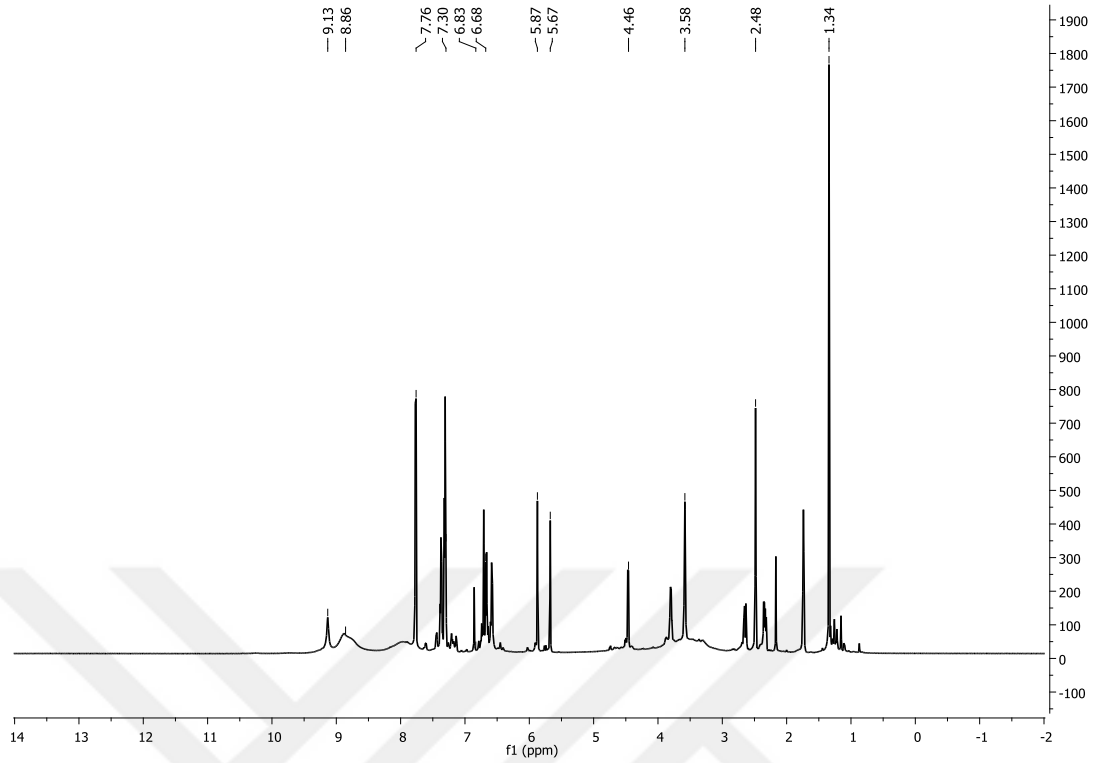
Erime Noktası : 200 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₁H₁₇BO₆ kapalı formülüne sahip CB¹ bileşiğinin molekül kütlesi 376.11 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 4x10⁴ olan ve m/z: 375'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



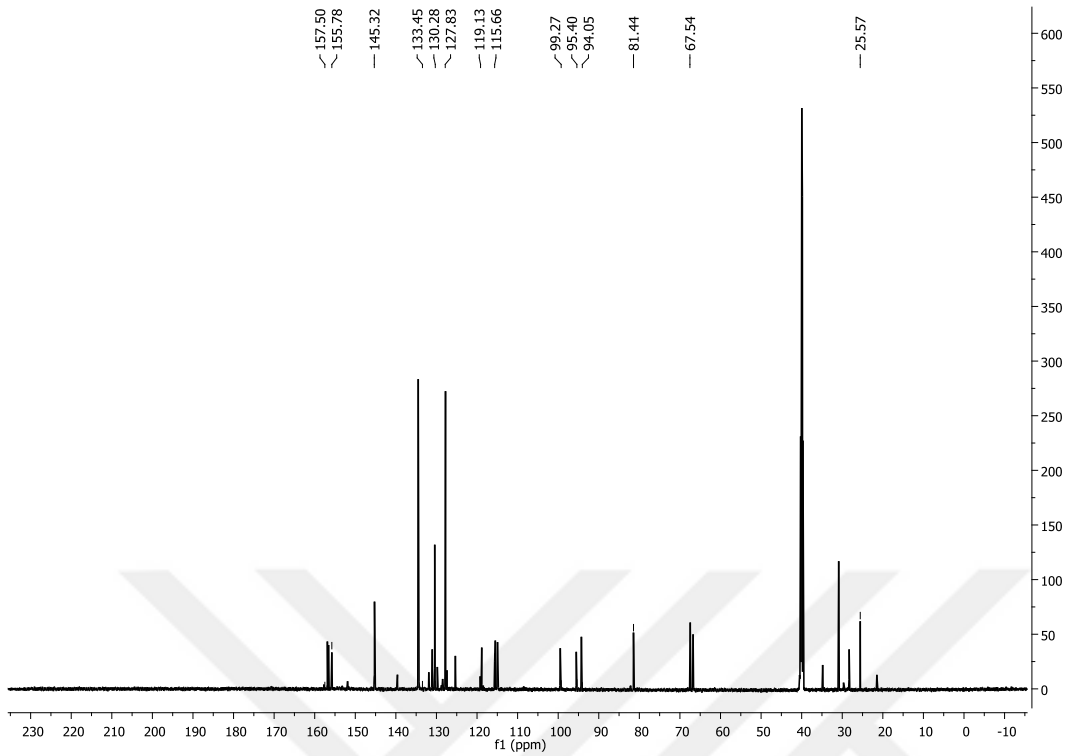
Şekil 4.35. CB¹ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=9.13 ve 8.86 ppm'de görülen singlet pikler -OH grubuna ait piklerdir. δ=5.67-7.76 ppm aralığındaki çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



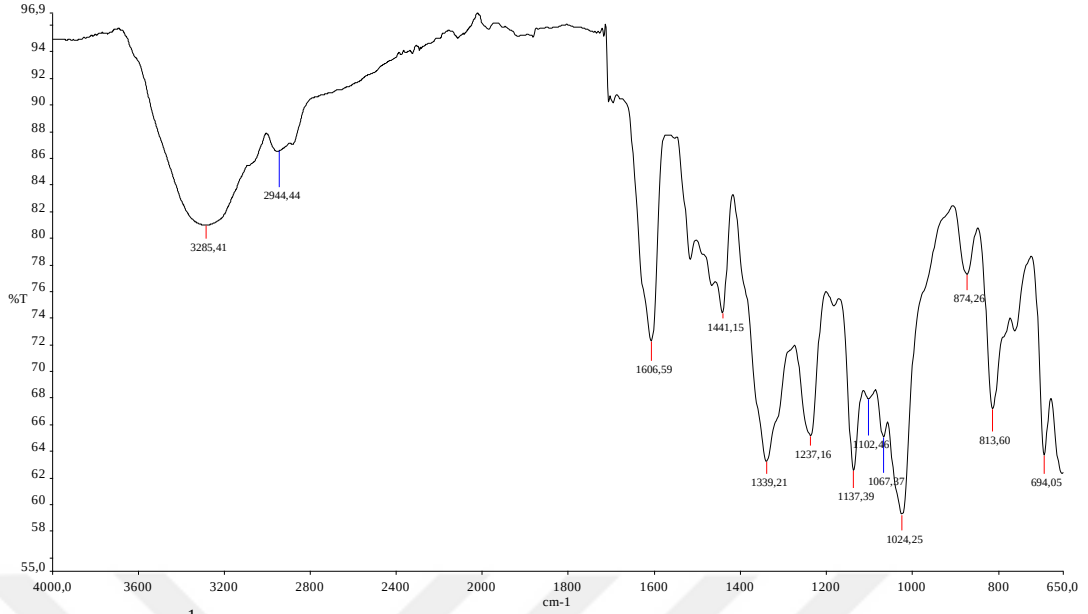
Şekil 4.36. CB¹ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 25 ve 81 ppm'deki pikler C halkasındaki alifatik, 67 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 155 ve 157 ppm'deki pikler A halkasındaki C-OH karbonlarına, 94 ve 95 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C atomlarına, 99 ppm'deki pik B halkasına ait alifatik CH₂'deki karbon atomuna, 115, 119, 130 ve 133 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 127 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 145 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



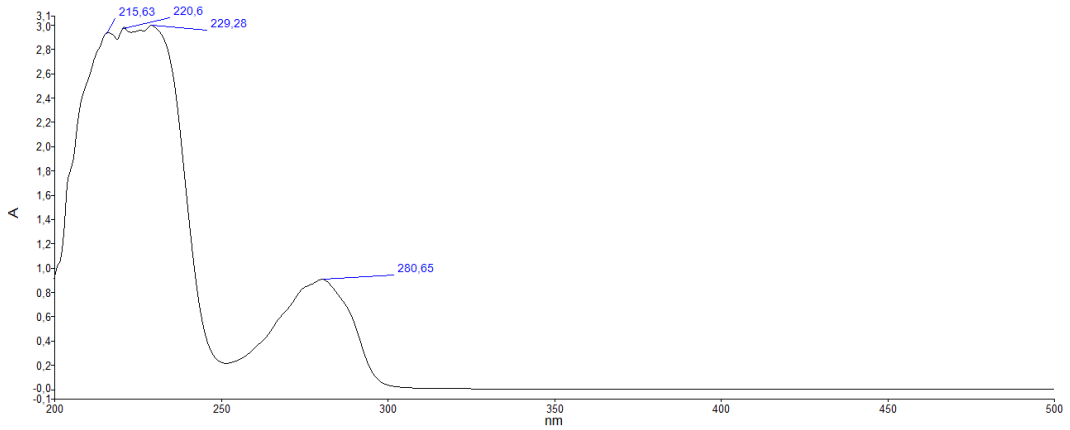
Şekil 4.37. CB¹ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1339 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1067 cm⁻¹ ve 1024 cm⁻¹ B-C titreşimi, 813 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2944 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1137 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1606 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1067 cm⁻¹ ve 1024 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



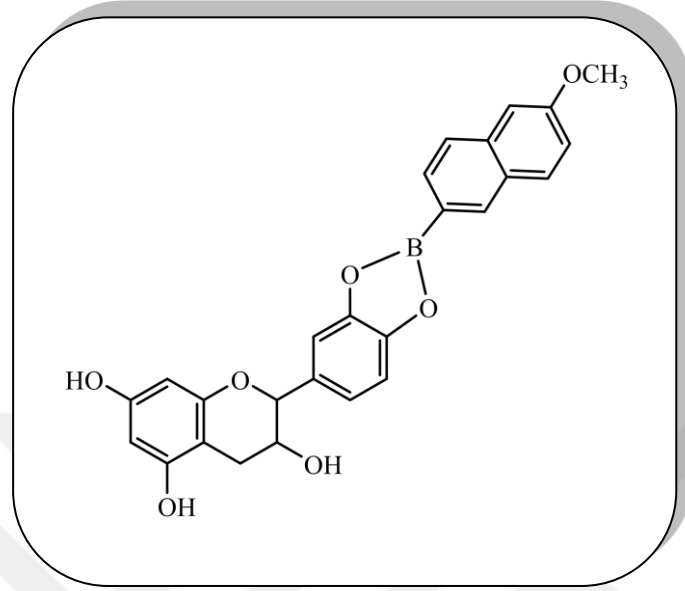
Şekil 4.38. CB¹ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 215, 220, 229 ve 280 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 215-229 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 280 nm’deki pik ise OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



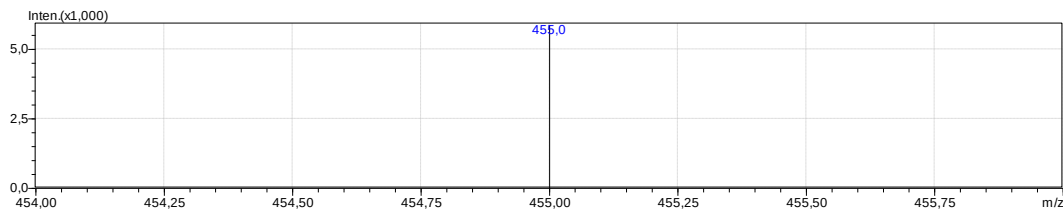
Şekil 4.39. CB¹ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.9. 2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB²)



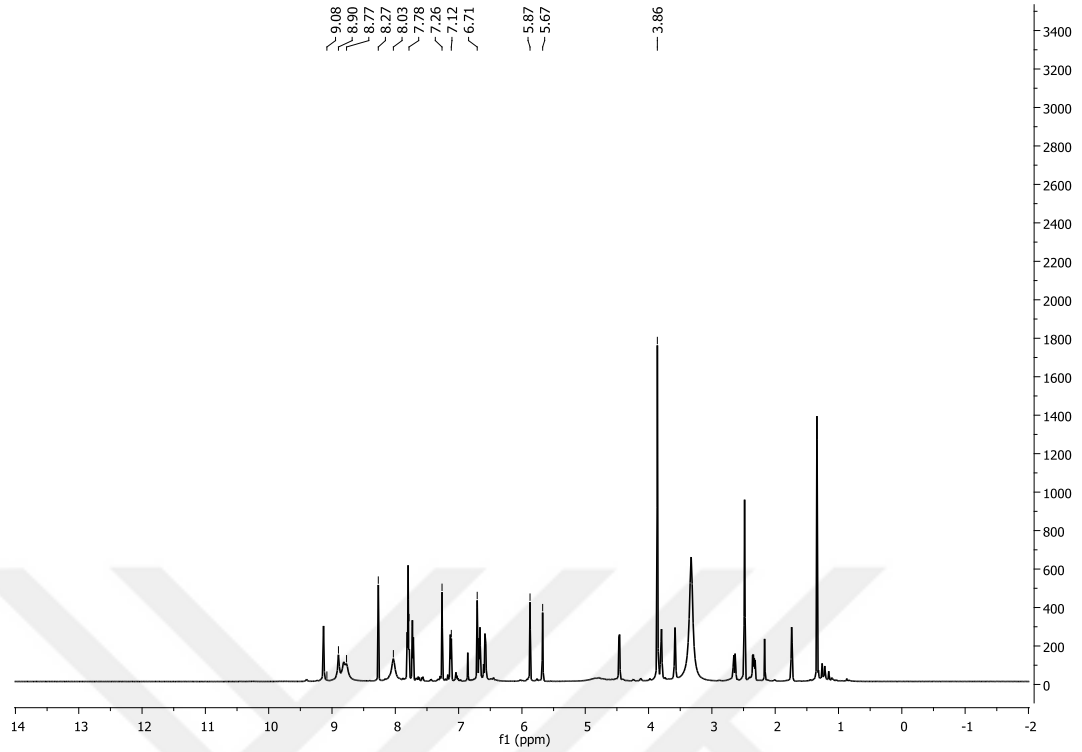
Erime Noktası : 220 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₆H₂₁BO₇ kapalı formülüne sahip CB² bileşiğinin molekül kütlesi 456.14 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 5x10³ olan ve m/z: 455'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



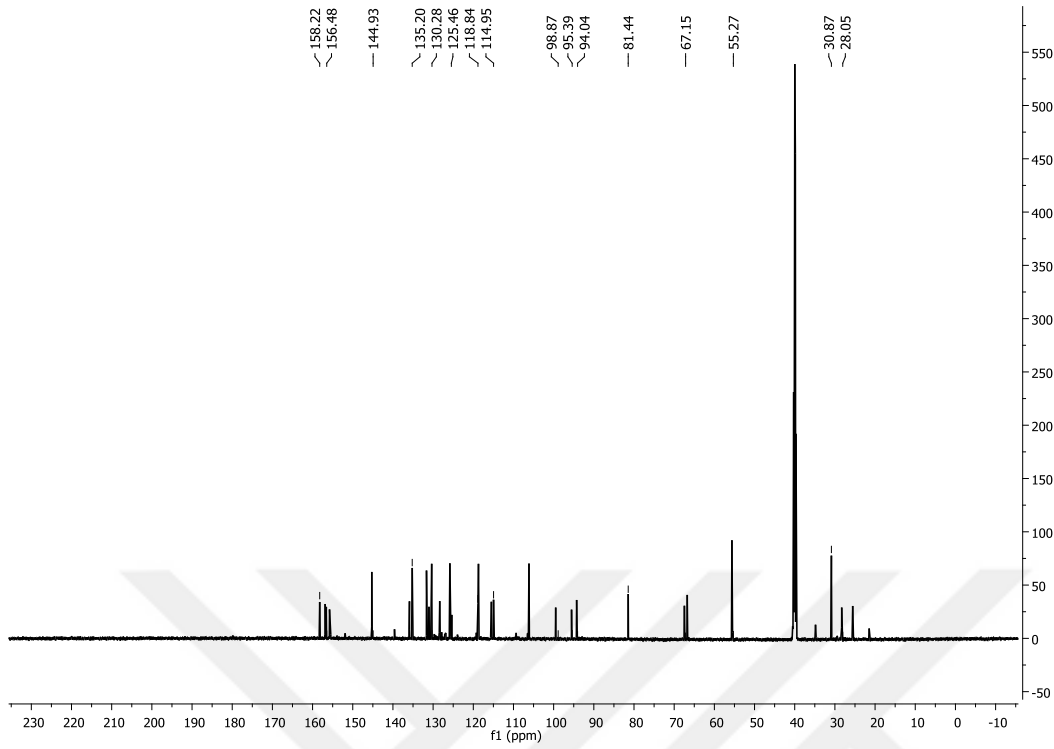
Şekil 4.40. CB² Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=8.77, 8.90 ve 9.08 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=5.67-8.27 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir. δ=3.86 ppm'de görülen singlet Ar-OCH₃'e ait piktir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



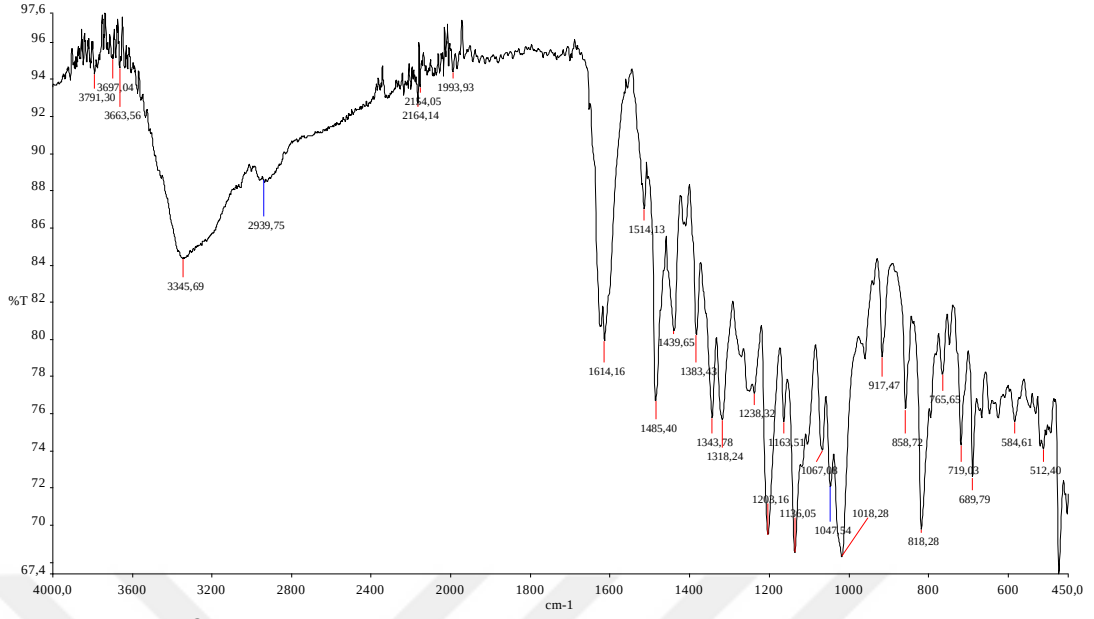
Şekil 4.41. CB² Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 28 ve 81 ppm'deki pikler C halkasındaki alifatik, 67 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 156 ve 158 ppm'deki pikler A halkasındaki C-OH karbonlarına, 94 ve 95 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C atomlarına, 98 ppm'deki pik B halkasına ait alifatik CH₂'deki karbon atomuna, 114, 118, 130 ve 135 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 125 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 144 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına, 28 ppm'deki pik OCH₃'teki pike aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



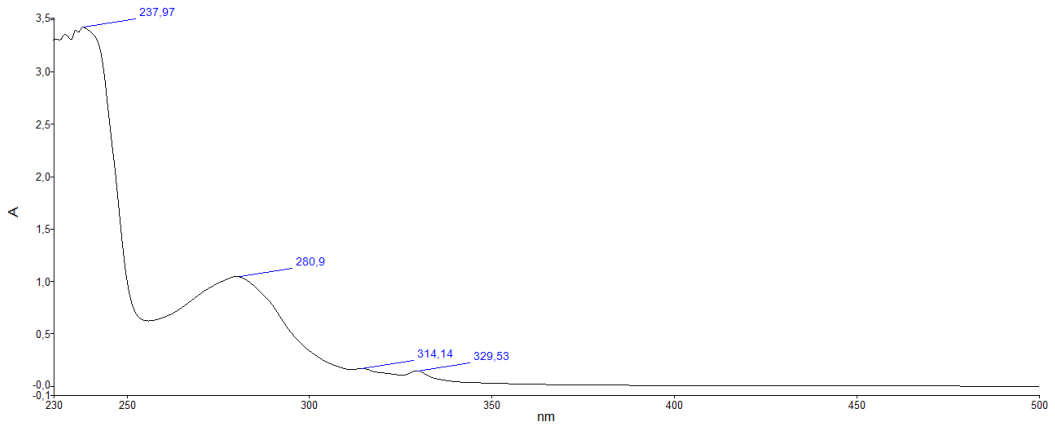
Şekil 4.42. CB² Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1343-1318 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1047 cm⁻¹ ve 1018 cm⁻¹ B-C titreşimi, 818 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2939 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1136 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1614 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1047 cm⁻¹ ve 1018 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



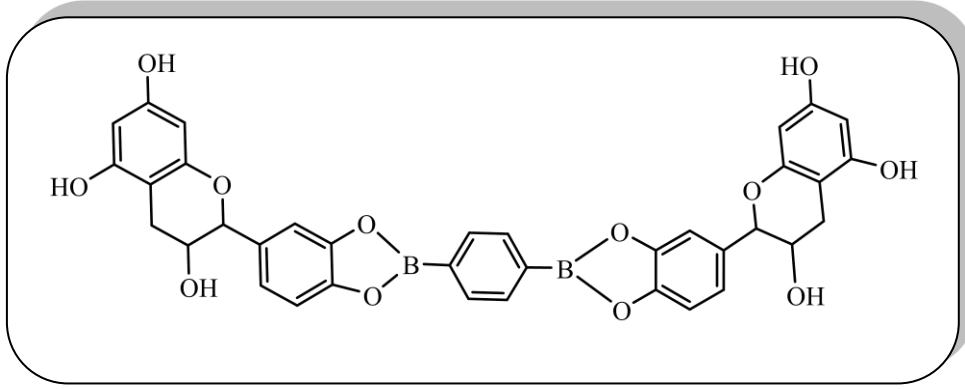
Şekil 4.43. CB² Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 237, 280, 314 ve 329 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 237 ve 280 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 314 ve 329 nm’deki pikler ise serbest OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



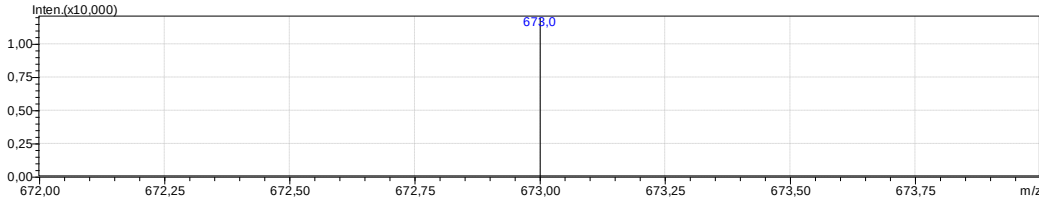
Şekil 4.44. CB² Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.10. 2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(kroman-3,5,7-triol) Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB³)



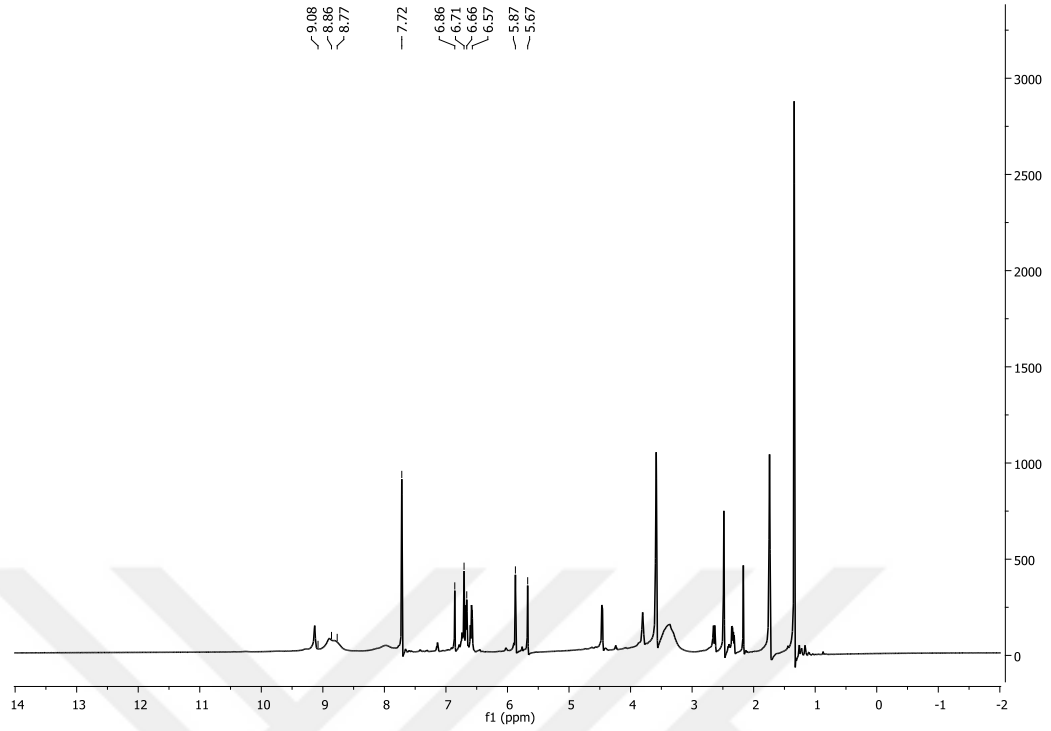
Erime Noktası : >350 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₃₆H₂₈B₂O₁₂ kapalı formülüne sahip CB³ bileşiğinin molekül kütlesi 674.18 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 1x10⁴ olan ve m/z: 673'de gözüken pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.45. CB³ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

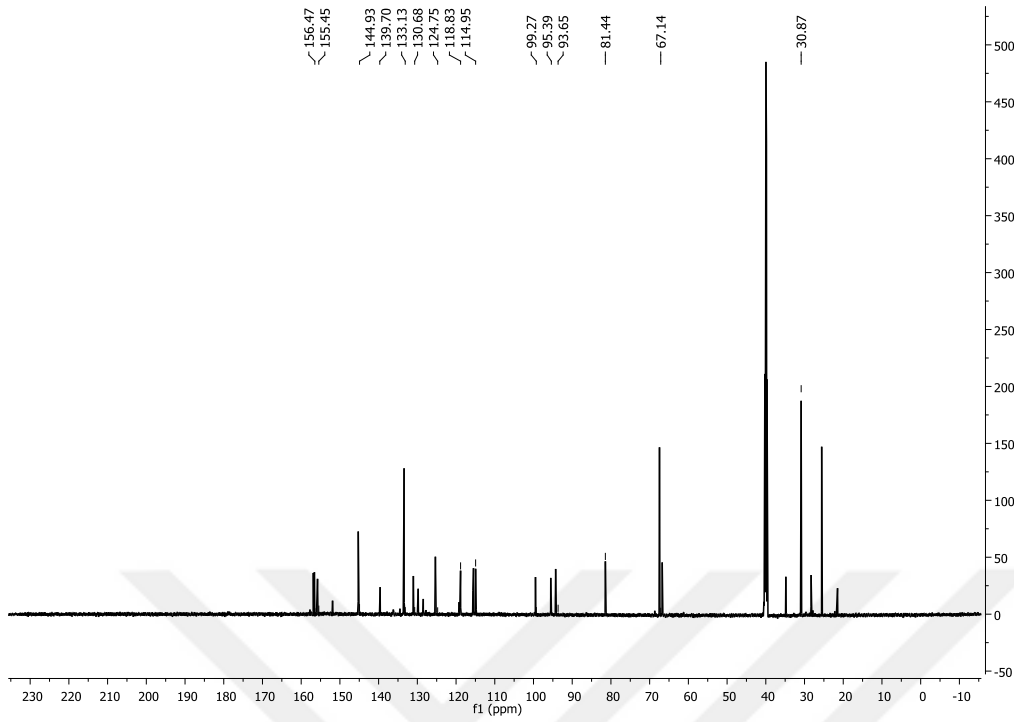
¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ= 8.77, 8.86 ve 9.08 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=5.67-7.72 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



Şekil

4.46. CB³ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 30 ve 81 ppm'deki pikler C halkasındaki alifatik, 67 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 155 ve 156 ppm'deki pikler A halkasındaki C-OH karbonlarına, 93 ve 95 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C atomlarına, 99 ppm'deki pik B halkasına ait alifatik CH₂'deki karbon atomuna, 114, 118, 130 ve 133 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 124 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 144 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



Şekil

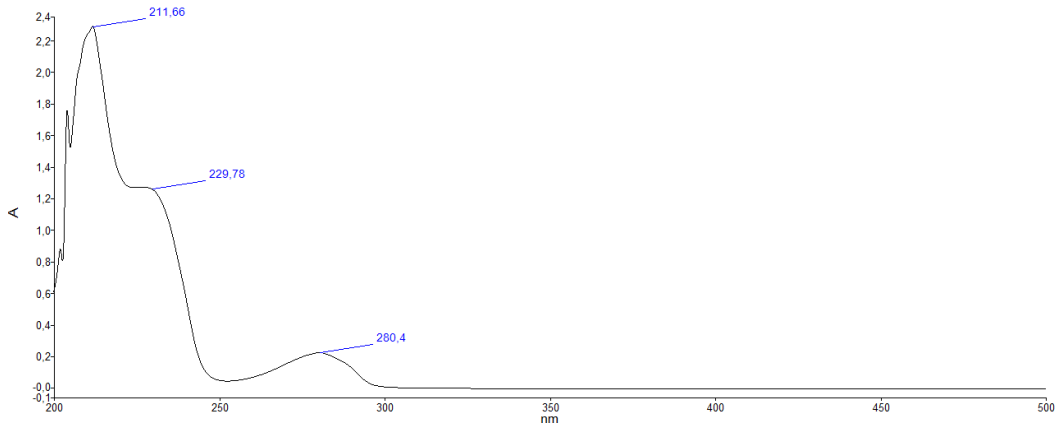
4.47. CB³ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1313 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1078 cm⁻¹ ve 1035 cm⁻¹ B-C titreşimi, 811 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2956 cm⁻¹ alifatik C-H titreşimi, 1138 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1610 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1078 cm⁻¹ ve 1035 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



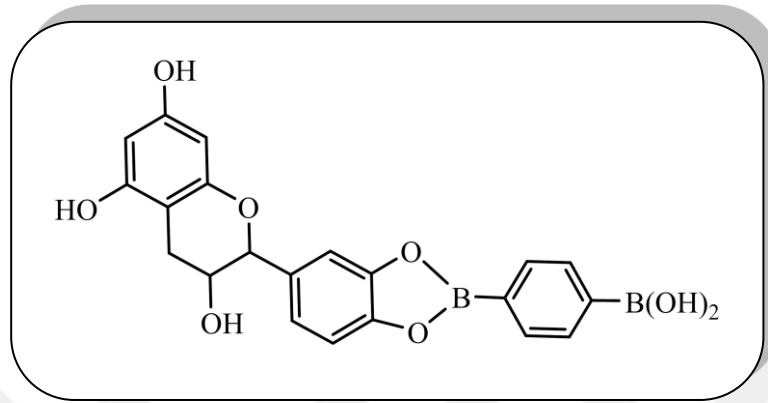
Şekil 4.48. CB³ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 211, 229 ve 280 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu pikler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



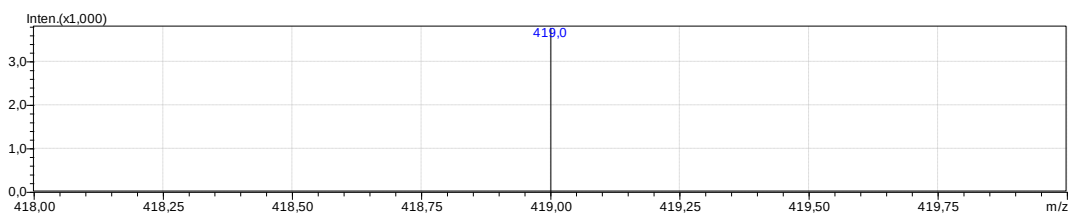
Şekil 4.49. CB³Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.11.(4-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB⁴)



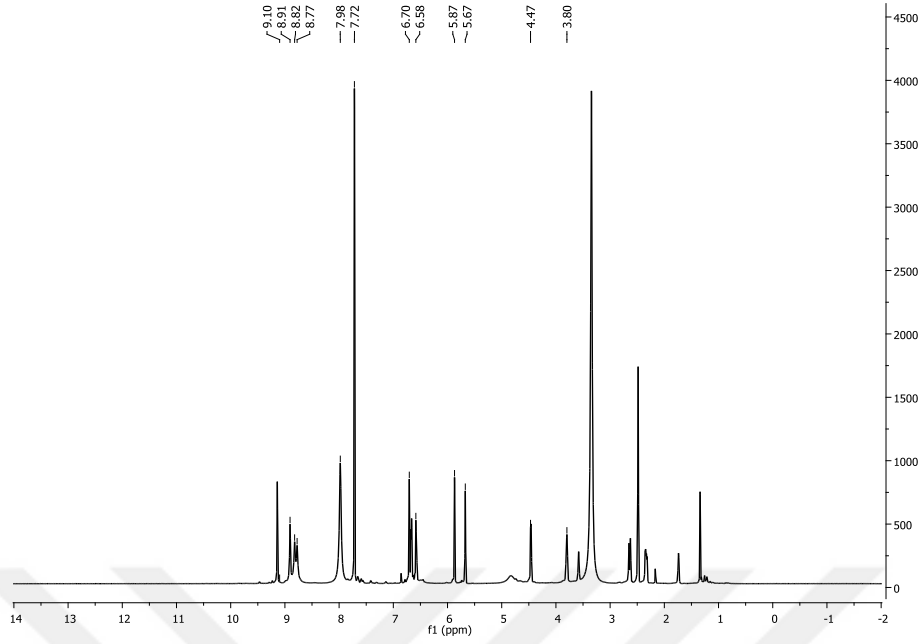
Erime Noktası : $>350^{\circ}\text{C}$

Kütle Spektrum Sonuçları: $C_{21}H_{18}B_2O_8$ kapalı formülüne sahip CB^4 bileşiğinin molekül kütlesi 420.12 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık $3,5 \times 10^3$ olan ve m/z: 419'de gözükten pik $[M+H^+]$ yapısına karşılık gelmektedir.



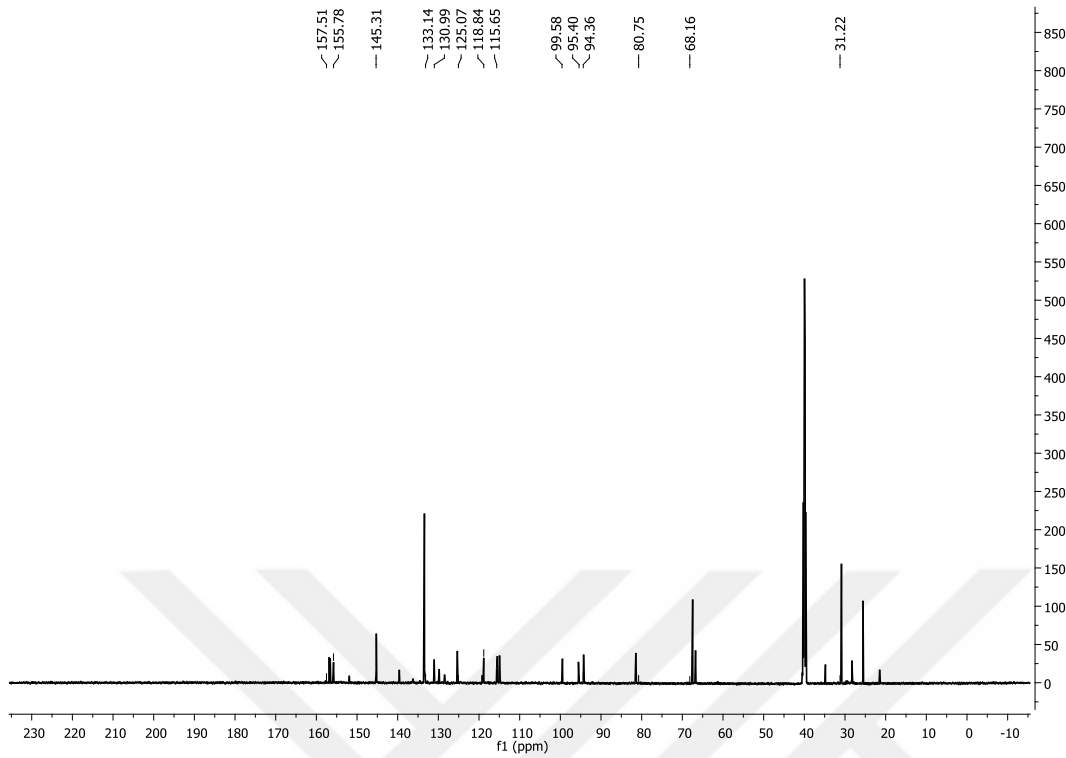
Şekil 4.50. CB⁴ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=8.82, 8.91 ve 9.10 ppm’de görülen singlet pikler -OH grubuna, δ=8.77’deki B-(OH)₂ grubuna ait piklerdir. δ=5.67-7.98 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



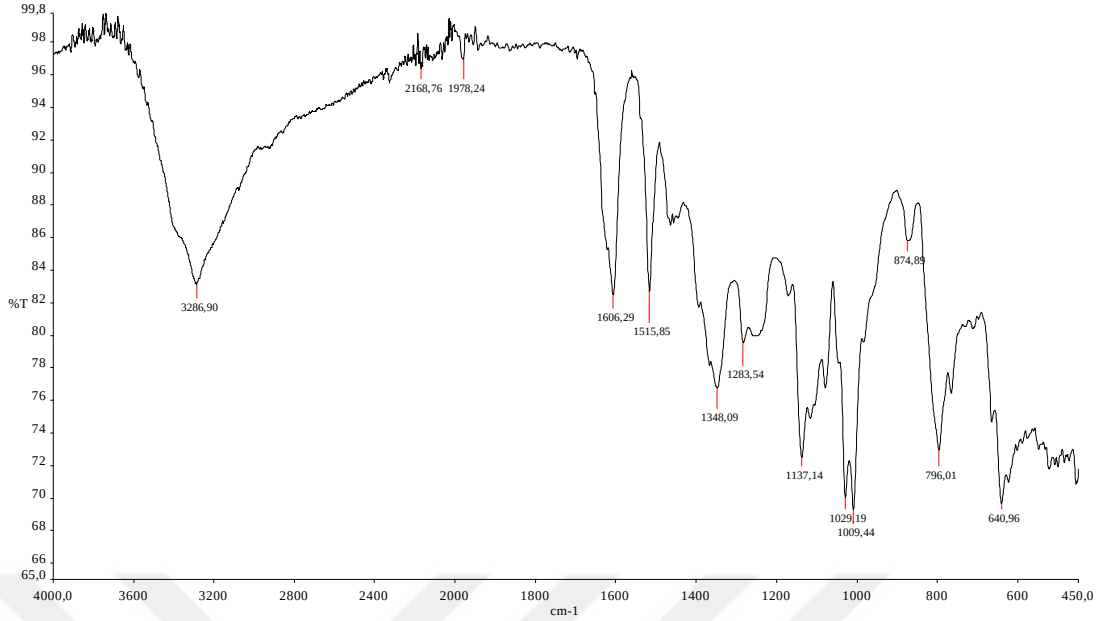
Şekil 4.51. CB⁴ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 31 ve 80 ppm'deki pikler C halkasındaki alifatik, 68 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 155 ve 157 ppm'deki pikler A halkasındaki C-OH karbonlarına, 94 ve 95 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C atomlarına, 99 ppm'deki pik B halkasına ait alifatik CH₂'deki karbon atomuna, 115, 118, 130 ve 133 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 125 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 145 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



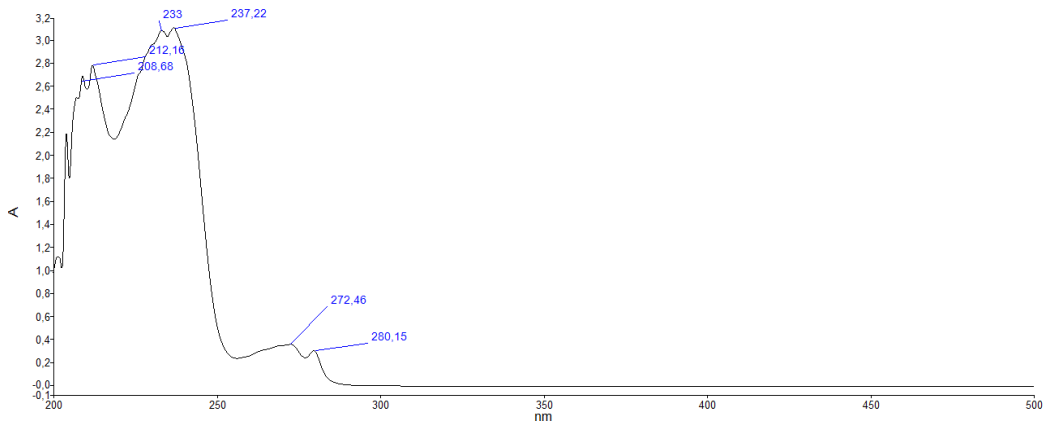
Şekil 4.52. CB⁴ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1348 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1029 cm⁻¹ ve 1009 cm⁻¹ B-C titreşimi, 796 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 3286 cm⁻¹ deki aromatik C-H gerilme titreşimi, 1137 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1606 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1029 cm⁻¹ ve 1009 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



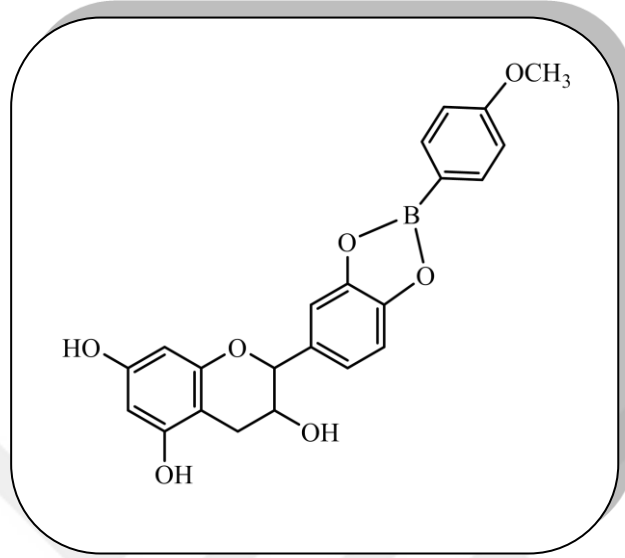
Şekil 4.53. CB⁴ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 208, 212, 233, 237, 272 ve 280 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu pikler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



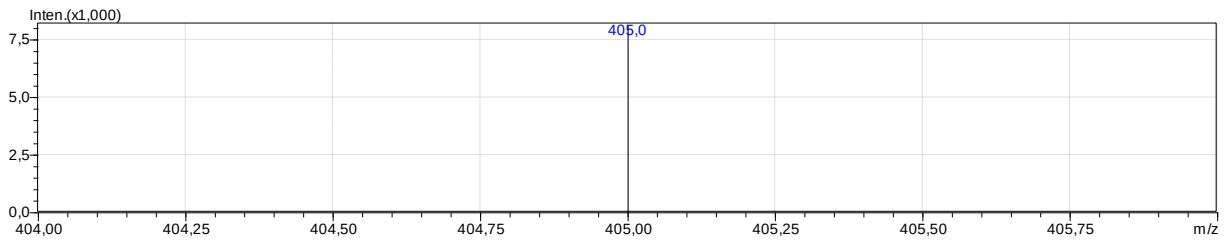
Şekil 4.54. CB⁴ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.12. 2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB⁵)



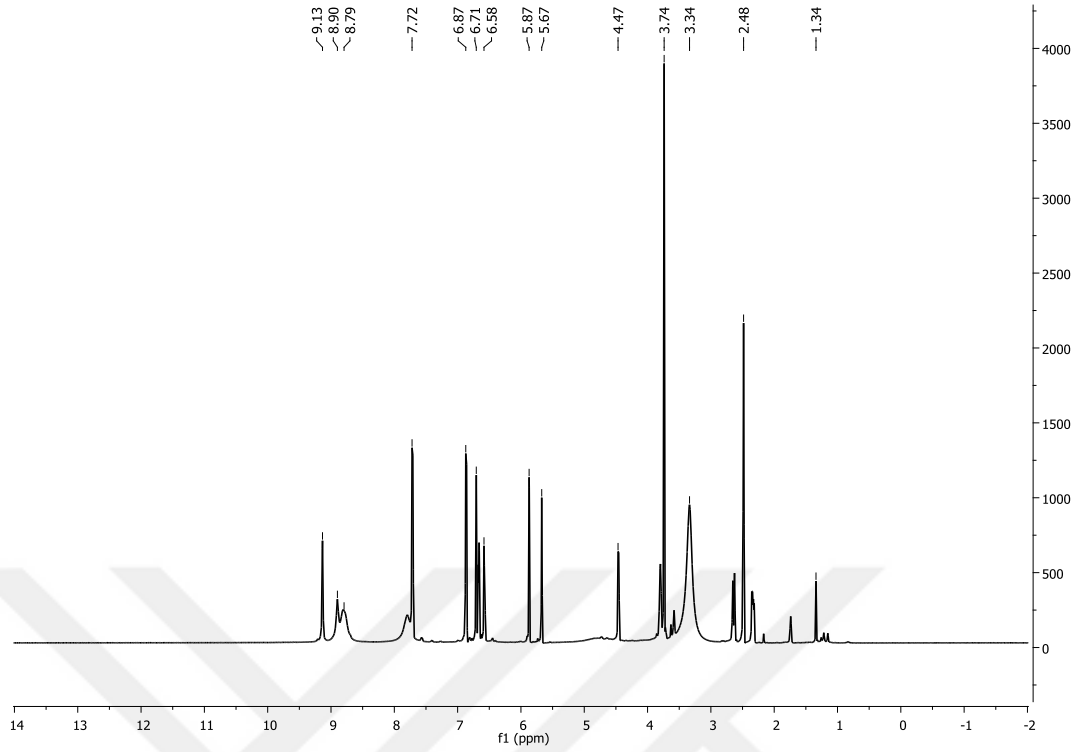
Erime Noktası : 235 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₂H₁₉BO₇ kapalı formülüne sahip CB⁵ bileşiğinin molekül kütlesi 406.12 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 7,5x10³ olan ve m/z: 405'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



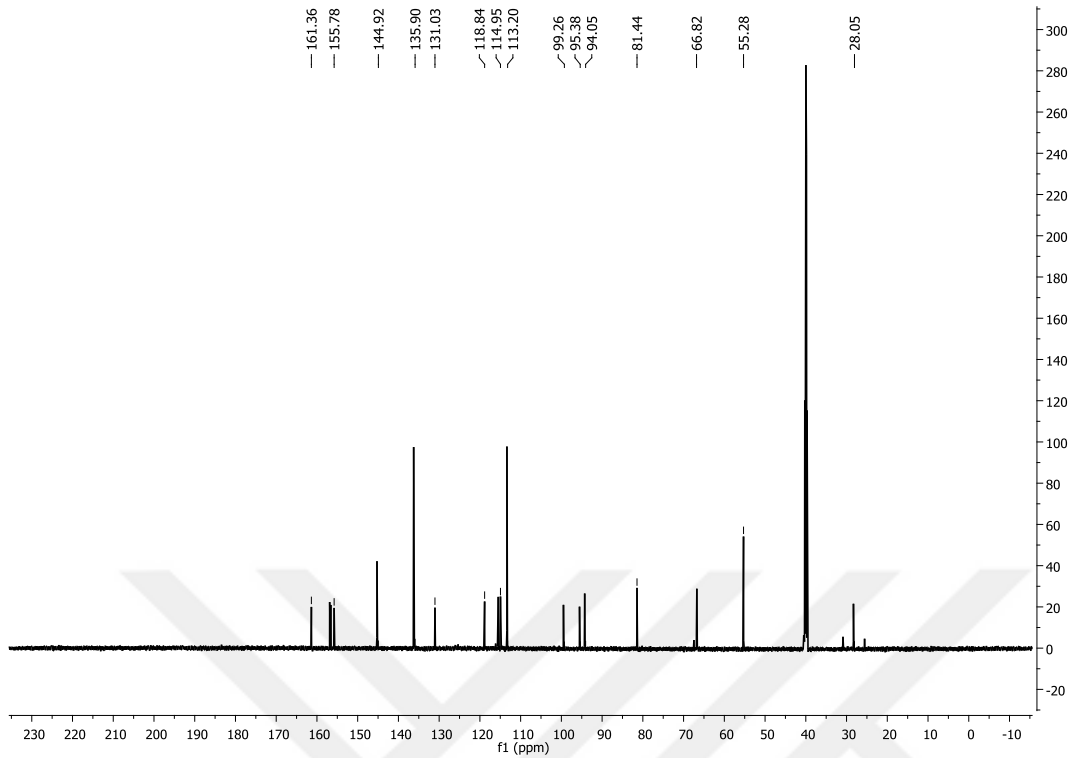
Şekil 4.55. CB⁵ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=9.13, 8.9 ve 8.79 ppm'de görülen singlet pikler -OH grubuna ait piklerdir. δ=3.74'deki singlet pik ise Ar-OCH₃'e aittir. δ=5.67-7.72 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



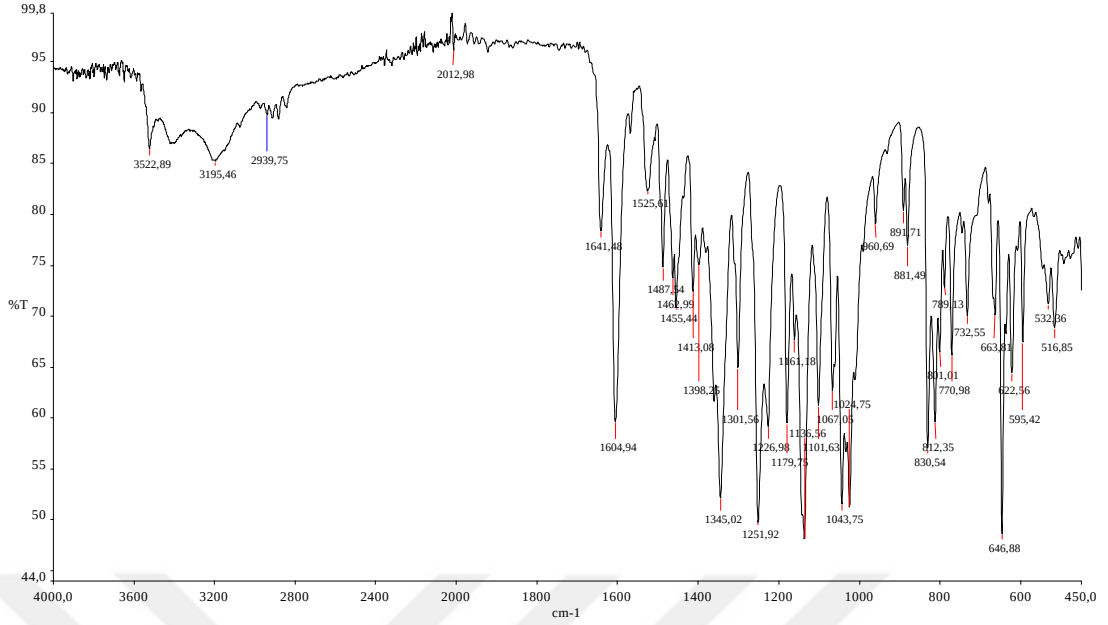
Şekil 4.56. CB⁵ Bileşiğinin ¹H NMR Spektremleri

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 81 ppm'deki pik C halkasındaki alifatik, 66 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 155 ve 161 ppm'deki pikler A halkasındaki C-OH karbonlarına, 94 ve 95 ppm'deki pikler A halkasındaki Ar-C atomlarına, 99 ppm'deki pik B halkasına ait alifatik CH₂'deki karbon atomuna, 113, 114, 131 ve 135 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 118 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 144 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına, 28 ppm'deki pik OCH₃'teki C atomuna aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



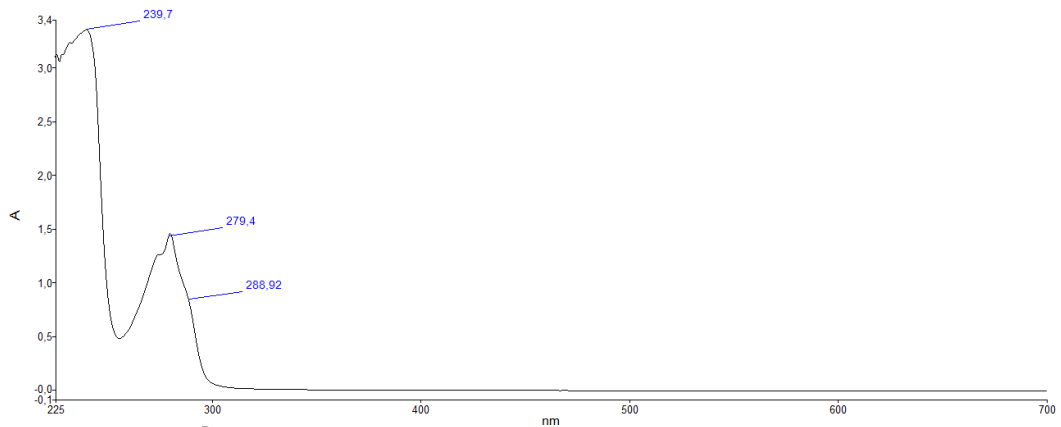
Şekil 4.57. CB⁵ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1301 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1043 cm⁻¹ ve 1024 cm⁻¹ B-C titreşimi, 812 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2939 cm⁻¹ alifatik, 3195 cm⁻¹ deki aromatik C-H gerilme titreşimi, 1136 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1604 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1043 cm⁻¹ ve 1024 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



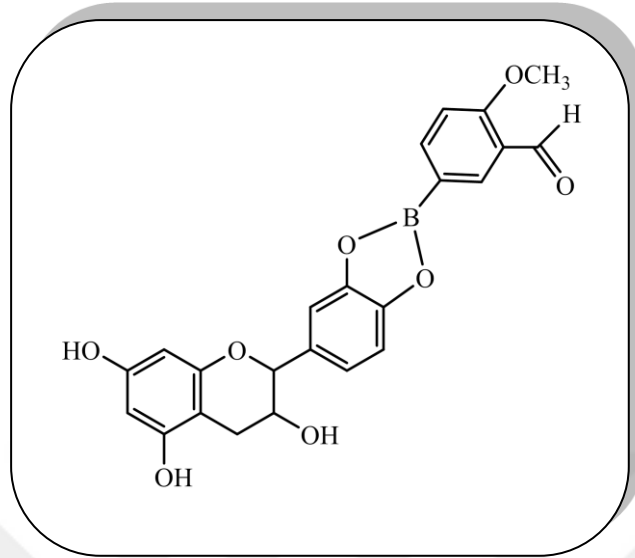
Şekil 4.58. CB⁵ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 239, 279 ve 288 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu pikler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



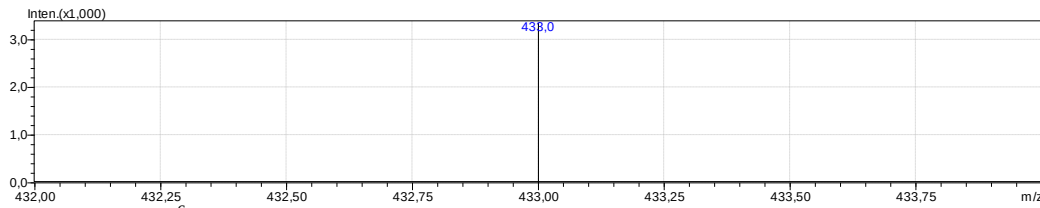
Şekil 4.59. CB⁵ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.13. 2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB⁶)



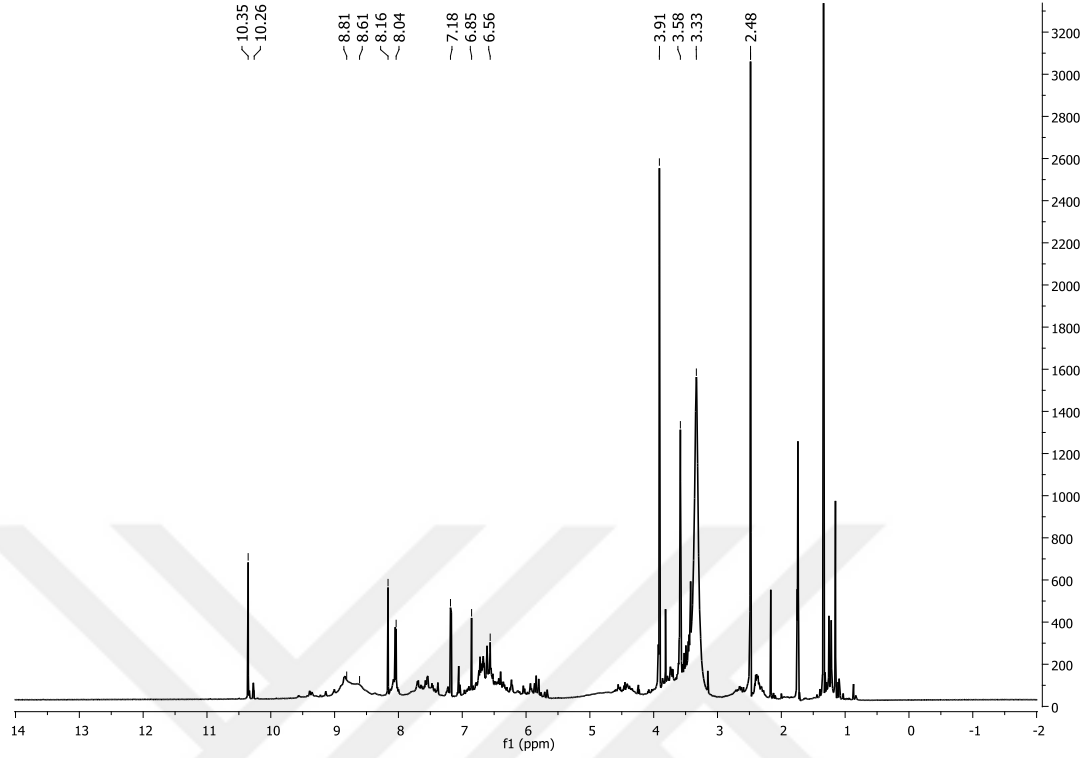
Erime Noktası : >300 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₃H₁₉BO₈ kapalı formülüne sahip CB⁶ bileşiğinin molekül kütlesi 434.12 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 3x10³ olan ve m/z: 433'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



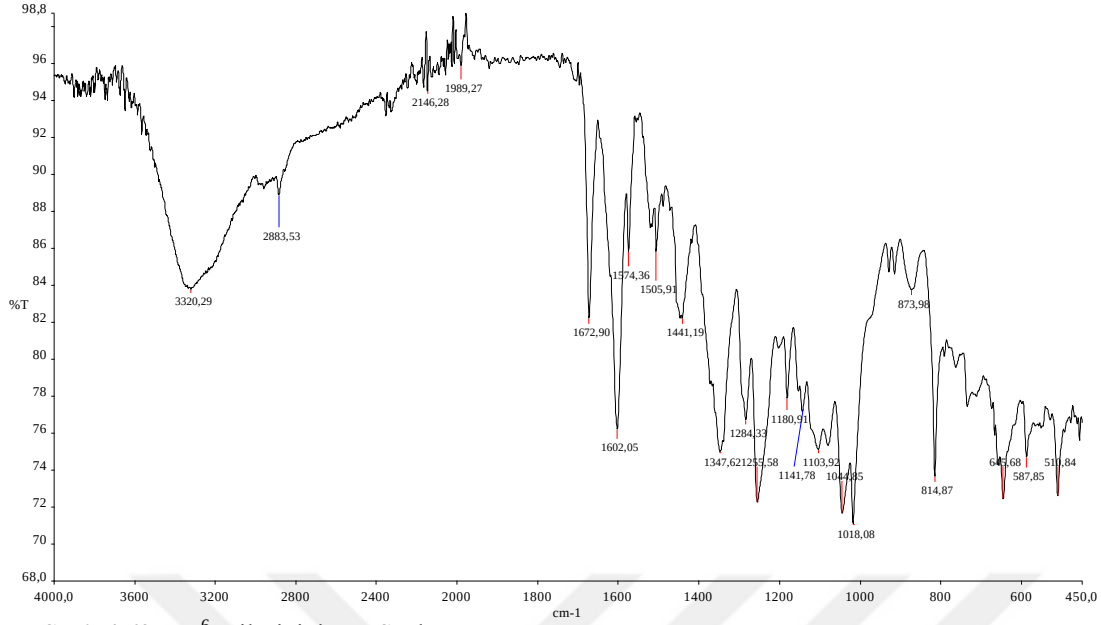
Şekil 4.60. CB⁶ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=10.26, 8.81 ve 8.61 ppm'de görülen singlet pikler - OH grubuna ait piklerdir. δ=10.35'teki singlet pik COH'a, 3.91'deki singlet pik ise Ar-OCH₃'e aittir. δ=6.56-8.16 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).

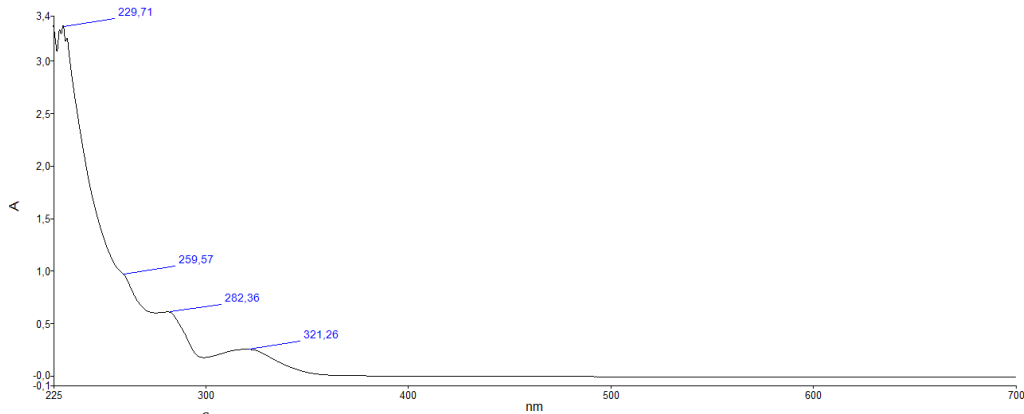


Şekil 4.61. CB⁶ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

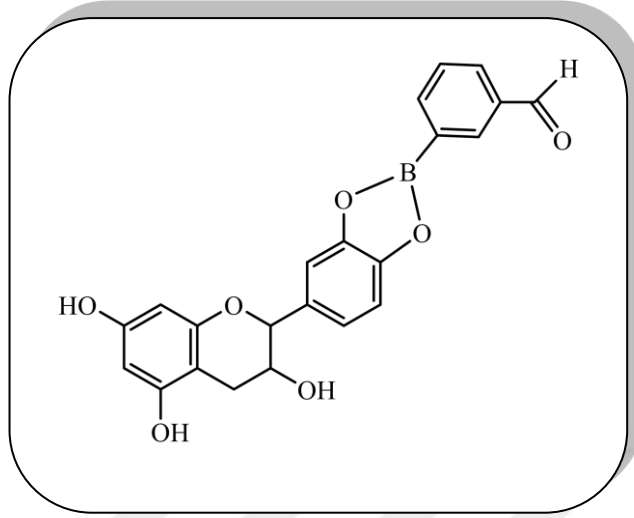
IR Spektrum Sonuçları: 1347 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1044 cm⁻¹ ve 1018 cm⁻¹ B-C titreşimi, 814 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2883 cm⁻¹ alifatik C-H gerilme titreşimi, 1141 cm⁻¹'de Ar-O gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1602 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1044 cm⁻¹ ve 1018 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 229, 259, 282 ve 321 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu piklerden 229, 259 ve 282 nm’dekiler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine, 321 nm’deki pik ise serbest OH grubundaki $n \rightarrow \pi^*$ geçişlere karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).

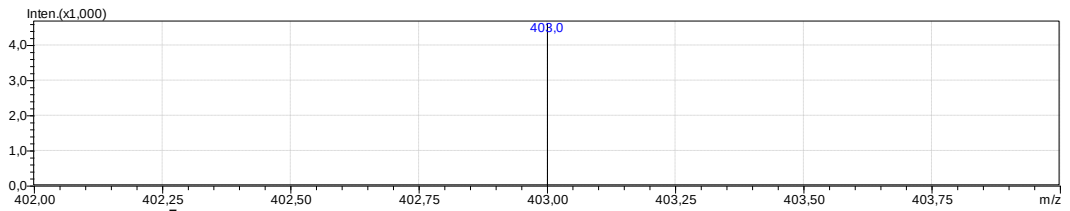


4.14.2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2] dioksaborol-2-il) benzaldehid Bileşiğine Ait Sonuçlar (CB⁷)



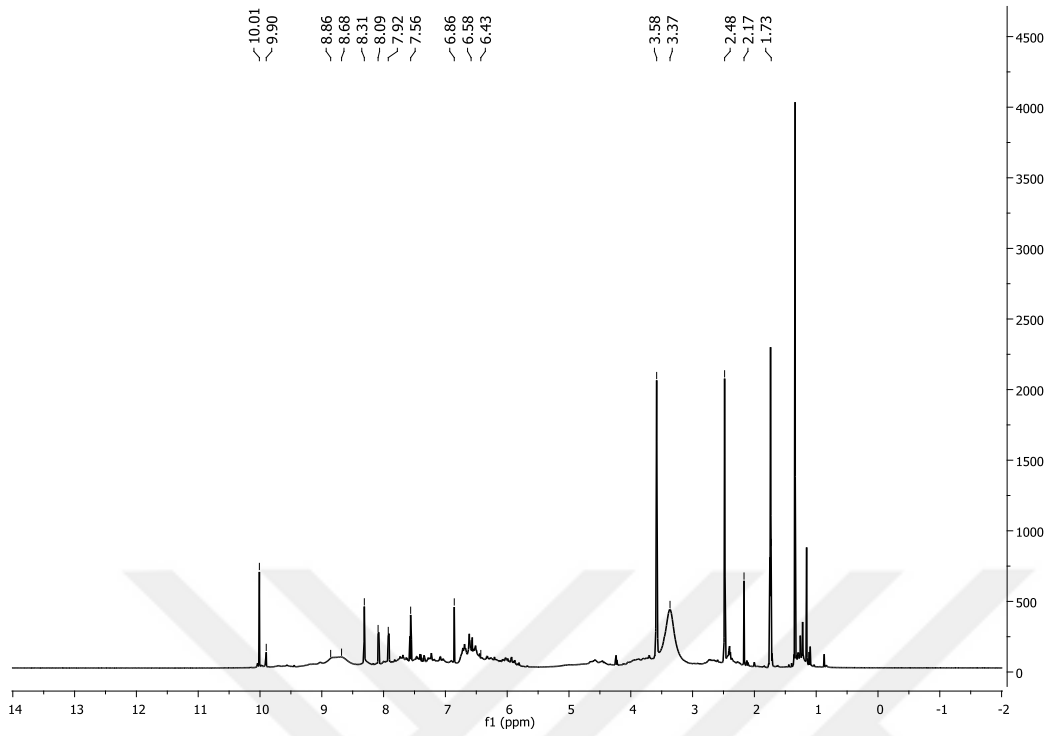
Erime Noktası : >300 °C

Kütle Spektrum Sonuçları: C₂₂H₁₇BO₇ kapalı formülüne sahip CB⁷ bileşiğinin molekül kütlesi 404.11 g/mol'dür. İntensite değeri yaklaşık 4,5x10³ olan ve m/z: 403'de gözükten pik [M+H⁺] yapısına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.64. CB⁷ Bileşiğinin Kütle Spektrumu

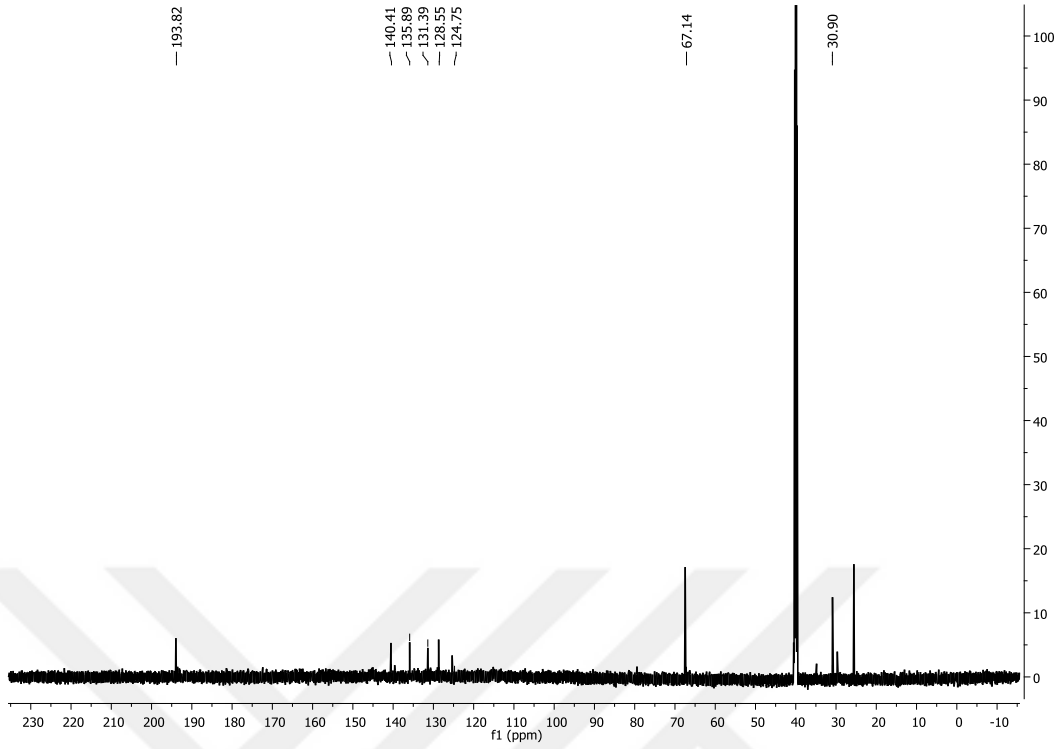
¹H NMR Spektrum Sonuçları: δ=9.9, 8.86 ve 8.68 ppm'de görülen singlet pikler -OH grubuna ait piklerdir. δ=10.01'teki singlet pik COH'a aittir. δ=6.43-8.31 ppm aralığında görülen çoklu pikler ise Ar-H pikleridir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



Şekil

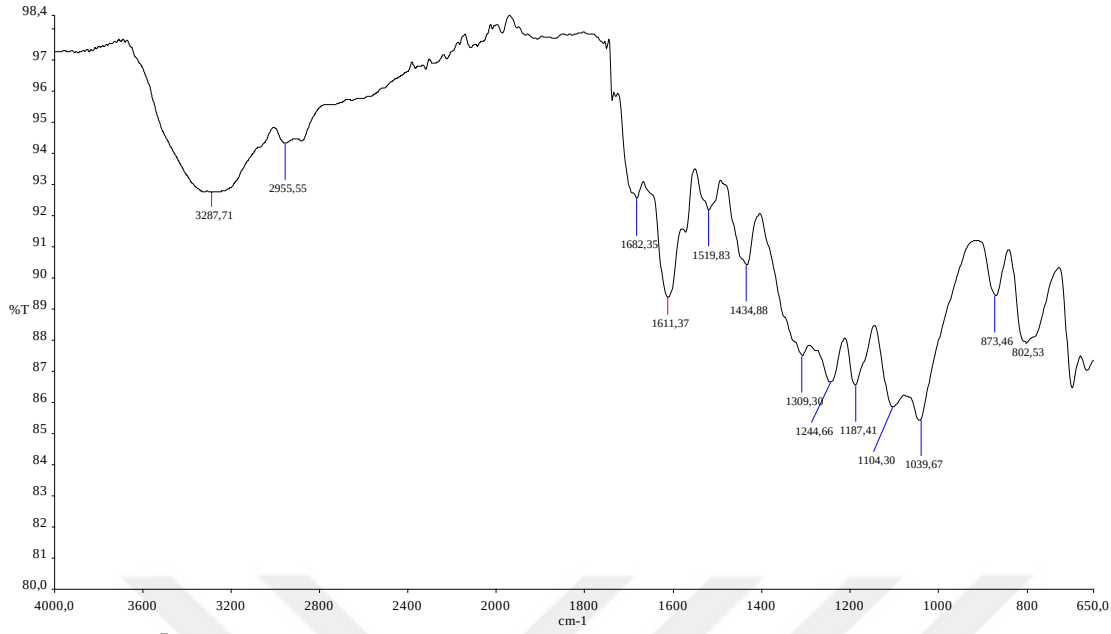
4.65. CB⁷ Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

¹³C NMR Spektrum Sonuçları: 30 ppm'deki pik C halkasındaki alifatik, 67 ppm'deki ise C halkasındaki C-OH karbon atomlarına, 124, 131 ve 135 ppm'deki pikler B halkasındaki ve bor atomunun bağlı olduğu fenil grubundaki Ar-C atomlarına, 128 ppm'deki pik Ar-C-B yapısındaki karbon atomuna, 140 ppm'deki pik B-OC yapısındaki karbon atomlarına, 193 ppm'deki pik karbonil grubundaki (HC=O) karbon atomuna aittir (Davis ve ark. 1996, Barba ve ark. 2001, Rivera ve ark. 2011).



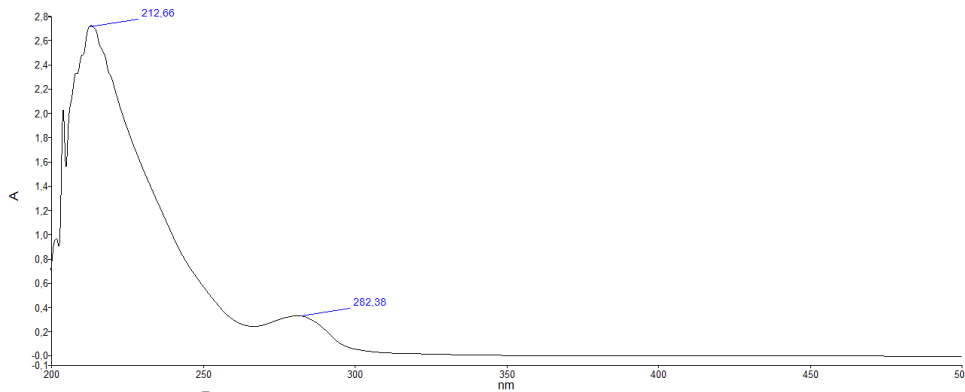
Şekil 4.66. CB⁷ Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

IR Spektrum Sonuçları: 1309 cm⁻¹'de B-O gerilmesi, 1039 cm⁻¹ B-C titreşimi, 802 cm⁻¹ B-Ph titreşimi, 2955 cm⁻¹ alifatik, 3287 cm⁻¹ deki aromatik C-H gerilme titreşimi gözlenmektedir. 1611 cm⁻¹ de görülen titreşim ise aromatik C=C gerilmesine aittir. 1089 cm⁻¹ ve 1071 cm⁻¹'de görülen serbest fenil boronik asit pikleri oluşan üründe kaymaya uğramış olup 1039 cm⁻¹ de görülmüştür (Faniran ve ark. 1968; Buechi ve ark. 1971; Oueslati ve ark. 2011).



Şekil 4.67. CB⁷ Bileşiğinin IR Spektrumu

Elektronik Spektrum (U.V) Sonuçları: Ölçümlerde etanol kullanılmış olup spektrumda 212 ve 282 nm’de λ_{max} değerleri görülmüştür. Bu pikler benzen halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelmektedir (Nagat ve Chujo, 2008; Kilic var ark. 2014).



Şekil 4.68. CB⁷ Bileşiğinin UV-Vis. Spektrumu

4.15. Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antioksidan Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ABTS katyon radikali giderim aktivitesi, DPPH serbest radikali giderim aktivitesi ve CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemleriyle belirlenmiştir. Bu yöntemlerde standart olarak BHT ve α -TOC kullanılmıştır.

QB serisinin, ABTS katyon radikali giderim aktivitesinde; 5 ve 10 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında standartlardan ($78,84 \pm 1,0$ - $86,13 \pm 0,97$) daha aktif oldukları ($86,02 \pm 3,77$ - $90,44 \pm 2,53$), 1 ve 2,5 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında genel olarak standartlar kadar aktif oldukları ancak düşük konsantrasyonlarda ($0,1$ - $0,5 \mu\text{g/mL}$) aktifliklerinin standartlardan ($39,17 \pm 0,56$ - $80,19 \pm 2,65$) daha az olduğu ($13,49 \pm 0,48$ - $72,59 \pm 2,63$) tespit edilmiştir (Çizelge 4.1.). Ancak IC_{50} değerlerine göre serinin bütün bileşiklerinin ($\text{IC}_{50} < 1$) standartlardan (IC_{50} değerleri α -TOC: 13.20 ± 0.55 , BHT: 62.17 ± 0.35) daha aktif oldukları görülmektedir (Çizelge 4.7.). QB^1 - QB^3 bileşiklerinin düşük konsantrasyonlarındaki ($0,1$ - $0,5 \mu\text{g/mL}$) aktivitelerine bakıldığında; QB^3 'ün $0,25 \mu\text{g/mL}$ 'den itibaren, QB^1 ve QB^2 'nin ise $0,5 \mu\text{g/mL}$ 'den itibaren aktivitelerinin hızla düştüğü tespit edilmiştir. QB bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında ise ; $0,1$ - $0,5$ ve $2,5$ - $10 \mu\text{g/mL}$ arasında QB^3 'ün, $1 \mu\text{g/mL}$ 'de ise QB^1 'in en aktif bileşikler olduğu görülmektedir (Çizelge 4.1.).

CB serisinin, ABTS katyon radikali giderim aktivitesinde; $10 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda standartlardan ($78,84 \pm 1,0$ - $86,13 \pm 0,97$) daha aktif oldukları ($84,91 \pm 4,31$ - $88,19 \pm 0,59$) $2,5$ ve $5 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında genel olarak standartlar kadar aktif oldukları $1 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda ise CB^2 hariç standartlardan ($76,47 \pm 0,35$ - $82,59 \pm 0,86$) daha az aktivite gösterdikleri ($15,97 \pm 0,24$ - $68,80 \pm 3,61$) tespit edilmiştir (Çizelge 4.2.). Ancak IC_{50} değerlerine göre serinin bütün bileşikleri ($\text{IC}_{50} < 0,1$ - $2,52$) standartlardan (IC_{50} değerleri α -TOC: 13.20 ± 0.55 , BHT: 62.17 ± 0.35) daha aktif oldukları görülmektedir (Çizelge 4.7.). CB bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında bütün konsantrasyonlarda (1 - $10 \mu\text{g/mL}$) en aktif bileşiğin CB^2 olduğu ($83,75 \pm 1,37$ - $88,19 \pm 0,59$) ayrıca bu bileşiğin çalışılan konsantrasyonlarda standartlardan da aktif olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.2.).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

ABTS yönteminde bütün bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında QB³'ün 2,5-10 µg/mL'de, QB¹'in ise 1 µg/mL'de en aktif bileşik olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. QB bileşiklerinin ABTS yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

ABTS Katyon Radikali							
Kod	Derişim (µg/mL)						
	0,1	0,25	0,5	1	2,5	5	10
QB ¹	14,20±0,32	15,51±0,61	26,85±1,03	86,85±0,95	86,96±1,33	87,67±0,78	88,21±1,62
QB ²	13,49±0,48	25,98±0,64	54,07±0,58	84,49±1,13	87,76±1,01	87,89±0,85	88,03±0,97
QB ³	16,92±0,79	40,87±1,36	72,59±2,63	84,45±1,32	90,17±4,43	90,40±3,12	90,44±2,53
QB ⁴	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	78,13±0,83	87,76±0,78	87,81±0,42	88,63±0,64
QB ⁵	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	78,89±4,46	82,87±0,19	86,02±3,77	88,52±0,16
QB ⁶	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	28,06±0,93	78,06±2,58	87,31±0,58	88,19±0,20
QB ⁷	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	58,47±1,52	73,75±1,37	87,41±0,64	88,06±0,39
α-TOC	39,17±0,56	59,92±1,27	68,92±2,37	76,47±0,35	77,42±0,61	78,84±1,01	79,32±0,89
BHT	47,78±1,11	59,30±1,35	80,19±2,65	82,59±0,86	83,81±0,96	84,58±1,03	86,13±0,97
Kerşetin				89,76±0,76	89,91±0,76	89,99±1,97	90,45±2,12

Çizelge 4.2. CB bileşiklerinin ABTS yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

ABTS Katyon Radikali				
Kod	Derişim (µg/mL)			
	1	2,5	5	10
CB ¹	34,72±1,25	71,58±2,66	86,52±0,95	87,90±0,28
CB ²	83,75±1,37	85,28±0,78	87,50±0,39	88,19±0,59
CB ³	64,42±3,5	83,26±4,33	84,85±3,13	87,63±0,32
CB ⁴	29,04±1,2	68,93±3,75	83,41±3,73	87,35±1,20
CB ⁵	68,80±3,61	78,13±2,55	82,93±1,53	87,45±1,09
CB ⁶	15,97±0,24	68,90±2,39	86,99±0,55	88,00±0,16
CB ⁷	39,31±0,72	59,07±2,34	81,11±4,48	84,91±4,31
α-TOC	76,47±0,35	77,42±0,61	78,84±1,01	79,32±0,89
BHT	82,59±0,86	83,81±0,96	84,58±1,03	86,13±0,97

QB serisinin DPPH serbest radikali giderim aktivitesinde; çalışılan bütün konsantrasyonların genelinde standartlardan (% inhibisyon değerleri α-TOC: 32,36±0,25-85,69±0,78; BHT: 18,85±0,26-84,90±0,49) daha aktif oldukları, özellikle QB¹ ve QB³'ün en aktif bileşikler oldukları tespit edilmiştir(% inhibisyon değerleri QB¹: 66,23±0,41-86,53±0,65; QB³: 78,45±1,09-86,81±0,94) (Çizelge 4.3.). Bunun yanında QB³'ün 1 µg/mL'de dahi % inhibisyon değeri 78,45±1,09 olup aktifliği çok düşmemiştir. Ayrıca QB¹'in 1 µg/mL'deki % inhibisyon değerinin 66,23±0,41 olduğu belirlenmiştir. IC₅₀ değerlerine göre serinin bütün bileşiklerinin (IC₅₀:<1- 5,62±0,188) standartlardan (IC₅₀ değerleri α-TOC:12.49±0.61 BHT: 12.68±0.27) daha aktif oldukları görülmektedir (Çizelge 4.7.).

CB serisinin DPPH serbest radikali giderim aktivitesinde; 10 µg/mL 'de standartlardan daha aktif oldukları, 5 µg/mL 'de genel olarak standartlar kadar aktif

oldukları, 2,5 ve 1 µg/mL konsantrasyonlarında ise genel olarak standartlardan daha az aktif oldukları belirlenmiştir (Çizelge 4.4.). Ancak IC₅₀ değerlerine göre serinin bütün bileşiklerinin (IC₅₀: 4,79±0,090-7,23±0,387) standartlardan (IC₅₀ değerleri α-TOC: 12.49±0.61 BHT: 12.68±0.27) daha aktif oldukları görülmektedir (Çizelge 4.7.). CB bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında 1-5 µg/mL konsantrasyonlarında en aktif bileşiğin CB² olduğu (34,69±2,10-50,97±0,90), 10 µg/mL’de CB⁵ olduğu görülmektedir (Çizelge 4.4.).

DPPH yönteminde bütün bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında QB³’ün 1, 2,50 ve 100 µg/mL’de, QB³’ün, 5 µg/mL’de QB²’nin, 10-50 µg/mL’de ise QB¹’in en aktif bileşikler olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.3. QB bileşiklerinin DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

Kod	DPPH Serbest Radikali						
	Derişim (µg/mL)						
	1	2,5	5	10	25	50	100
QB ¹	66,23±0,41	79,06±0,92	84,22±0,78	85,36±0,96	85,95±0,76	86,12±0,97	86,53±0,65
QB ²	40,46±0,39	83,09±1,21	85,15±0,43	85,29±0,52	85,49±0,74	85,76±0,63	86,04±0,59
QB ³	78,45±1,09	83,10±0,74	84,16±0,68	84,62±0,97	85,12±1,26	85,93±1,63	86,81±0,94
QB ⁴	48,34±1,53	49,98±1,77	79,68±0,66	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁵	22,96±1,83	34,28±0,2	61,78±2,2	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁶	21,75±0,3	29,27±0,6	51,41±0,2	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁷	17,68±1,8	29,87±0,3	48,03±1,7	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
α-TOC	32,36±0,25	40,26±1,32	57,85±2,38	65,41±0,98	73,31±1,03	82,83±0,67	85,69±0,78
BHT	18,85±0,26	24,01±0,14	36,82±0,65	63,58±0,61	72,82±0,66	81,88±0,89	84,90±0,49

Çizelge 4.4. CB bileşiklerinin DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

Kod	DPPH Serbest Radikali			
	Derişim (µg/mL)			
	1	2,5	5	10
CB ¹	15,87±0,81	20,52±1,52	40,72±0,87	66,10±0,61
CB ²	34,69±2,10	36,01±0,30	50,97±0,90	73,80±3,49
CB ³	8,04±1,97	22,70±0,51	42,83±0,21	70,61±0,31
CB ⁴	17,94±0,36	26,77±0,33	39,27±5,86	73,90±0,90
CB ⁵	9,75±0,21	25,39±2,91	43,64±0,10	75,46±0,52
CB ⁶	9,30±3,43	15,69±1,45	36,27±0,31	68,45±0,13
CB ⁷	6,01±1,10	17,77±0,50	39,39±0,10	68,79±0,12
α-TOC	32,36±0,25	40,26±1,32	57,85±2,38	65,41±0,98
BHT	18,85±0,26	24,01±0,14	36,82±0,65	63,58±0,61

CUPRAC yönteminde 1-100 µg/mL konsantrasyonlarında QB¹- QB³’ün (0,413±0,005-3,640±0,088), 1-10 µg/mL konsantrasyonlarında QB⁴’ün (0,640±0,08 - 1,273±0,01), standartlardan daha aktif oldukları, QB⁵- QB⁷’nin ise çalışılan

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

konsantrasyonlarda en az standartlar kadar aktif oldukları belirlenmiştir. Bu serinin farklı konsantrasyonlarına göre aktivitelerine bakıldığında 1-5 µg/mL’de QB⁴’ün, 10 ve 25 µg/mL’de QB³’ün, 50 ve 100 µg/mL ‘de QB²’nin en aktif oldukları görülmektedir (Çizelge 4.5.).

CUPRAC yönteminde 10 µg/mL konsantrasyonunda bileşiklerin aktiviteleri genel olarak standartlara yakın olduğu CB¹’in ise standartlardan yüksek olduğu (1,076±0,12) tespit edilmiştir. 1-5 µg/mL konsantrasyonlarında serinin aktivitesinin genel olarak standartlardan düşük olduğu belirlenmiştir. Bu serinin farklı konsantrasyonlarına göre aktivitelerine bakıldığında 1 µg/mL’de CB¹, 2,5 µg/mL ‘de CB²’nin, 5 ve 10 µg/mL’de ise CB⁵’in diğerlerine göre daha aktif oldukları saptanmıştır (Çizelge 4.6.).

CUPRAC yönteminde bütün bileşiklerinin 1-10 µg/mL konsantrasyonlarına göre aktiviteleri karşılaştırıldığında QB⁴’ün 1-5 µg/mL konsantrasyonlarında, QB³’ün ise 10 µg/mL’de en aktif bileşikler olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.5. QB bileşiklerinin CUPRAC yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

CUPRAC							
Kod	Derişim (µg/mL)						
	1	2,5	5	10	25	50	100
QB ¹	0,413±0,005	0,547±0,0052	0,975±0,031	1,209±0,018	1,319±0,017	2,871±0,089	3,601±0,091
QB ²	0,491±0,005	0,552±0,0057	0,976±0,035	1,523±0,020	1,625±0,036	2,929±0,058	3,640±0,088
QB ³	0,431±0,005	0,678±0,006	0,965±0,028	1,570±0,038	2,207±0,061	2,686±0,071	-
QB ⁴	0,640±0,08	0,942±0,03	1,273±0,01	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁵	0,189±0,01	0,353±0,04	0,601±0,02	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁶	0,197±0,001	0,356±0,01	0,554±0,01	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
QB ⁷	0,219±0,001	0,318±0,01	0,539±0,04	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı	Çalışılmadı
α-TOC	0,336±0,003	0,373±0,005	0,618±0,008	0,879±0,012	0,956±0,004	1,529±0,007	2,724±0,043
BHT	0,425±0,004	0,536±0,005	0,863±0,006	1,066±0,082	1,971±0,025	2,336±0,042	3,500±0,066

Çizelge 4.6. CB bileşiklerinin CUPRAC yöntemine göre antioksidan aktiviteleri

CUPRAC				
Kod	Derişim (µg/mL)			
	1	2,5	5	10
CB ¹	0,246±0,02	0,255±0,01	0,576±0,01	1,076±0,12
CB ²	0,171±0,01	0,328±0,03	0,675±0,04	0,991±0,02
CB ³	0,212±0,001	0,288±0,01	0,552±0,01	0,911±0,01
CB ⁴	0,137±0,002	0,249±0,01	0,442±0,01	0,699±0,02
CB ⁵	0,187±0,01	0,289±0,01	0,511±0,02	0,929±0,02
CB ⁶	0,182±0,001	0,256±0,01	0,415±0,02	0,923±0,02
CB ⁷	0,137±0,01	0,231±0,01	0,355±0,02	0,720±0,01
α-TOC	0,336±0,003	0,373±0,005	0,618±0,008	0,879±0,012
BHT	0,425±0,004	0,536±0,005	0,863±0,006	1,066±0,082

Çizelge 4.7. QB ve CB bileşiklerinin ABTS ve DPPH yöntemine göre IC₅₀ CUPRAC yöntemine göre A_{0,5} değerleri

Kod	^a ABTS Katyon Radikali (IC ₅₀)	^a DPPH Serbest Radikali (IC ₅₀)	CUPRAC (A _{0,5})
QB ¹	<1	<1	1,73±0,0752
QB ²	<1	<1	1,58±0,0563
QB ³	<1	<1	1,31±0,0475
QB ⁴	<0,1	0,89±0,010	<0,1
QB ⁵	<0,1	4,74±0,101	4,01±0,231
QB ⁶	0,79±0,025	5,46±0,186	4,52±0,099
QB ⁷	<0,1	5,62±0,188	4,95±0,135
CB ¹	1,20±0,035	7,09±0,287	3,80±0,065
CB ²	<0,1	4,79±0,090	4,18±0,110
CB ³	0,18±0,012	6,67±0,356	4,75±1,05
CB ⁴	2,24±0,042	6,32±0,289	6,53±1,07
CB ⁵	<0,1	6,23±0,233	4,88±0,860
CB ⁶	<0,1	7,23±0,387	5,29±0,162
CB ⁷	2,52±0,056	7,07±0,368	6,78±0,173
α-TOC	13.20±0.55	12.49±0.61	
BHT	62.17±0.35	12.68±0.27	

a: Sonuçlar IC₅₀ değerleri olarak verilmiştir.

Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir.

4.16. Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antikolinesteraz Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri; asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu yöntemlerine göre belirlenmiştir.

QB serisinin bütirilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivitelerinin, asetilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivitelerinden yüksek olduğu, QB³, QB⁵ ve QB⁶ bileşiklerinin asetilkolinesteraz enzim inhibisyonlarının (sırasıyla; 79,14±2,25; 113,08±0,89; 71,31±0,33) standart olarak kullanılan galantaminden (**61,03±1,46**) yüksek olduğu, ayrıca QB serisinin tamamının bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu olarak galantaminden daha aktif oldukları tespit edilmiştir. Bu serideki bileşiklerden asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu en yüksek olanı QB⁵'tir (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. QB bileşiklerinin antikolinesteraz aktivite sonuçları

Kod	AChE (% İnhibisyon) ^a	BChE (% İnhibisyon) ^a
QB ¹	35,74±1,05	123,45±5,36
QB ²	38,92±1,32	102,19±2,23
QB ³	79,14±2,25	114,57±6,76
QB ⁴	26,90±0,63	126,08±7,84
QB ⁵	113,08±0,89	129,02±4,25
QB ⁶	71,31±0,33	113,60±5,68
QB ⁷	58,03±1,79	117,68±6,51
Galantamin	61,03±1,46	59,51±1,16

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (100µg/mL).
b: Standart madde

CB serisinin de bütirilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivitelerinin, asetilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivitelerinden yüksek olduğu, CB²'nin, 67,77±2,34 inhibisyon değeriyle asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin standart olarak kullanılan galantaminden (**61,03±1,46**) yüksek olduğu ayrıca aynı bileşiğin 68,52±2,36 inhibisyon değeriyle bütirilkolinesteraz enzim aktivitesinin galantaminden (59,51±1,16) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte CB⁵-CB⁶ bileşiklerinin bütirilkolinesteraz enzim aktivitesinin orta düzeyde (inhibisyon değerleri sırasıyla; 44,39±1,17;49,97±1,09;48,53±2,31) oldukları saptanmıştır. Bu serideki bileşiklerden asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu en yüksek olanı CB²'dir (Çizelge 4.9.).

Bütün bileşikler arasında asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu en yüksek olan bileşiğin QB⁵ olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.9. CB bileşiklerinin antikolinesteraz aktivite sonuçları

Kod	AChE (% İnhibisyon) ^a	BChE (% İnhibisyon) ^a
CB ¹	29,84±0,25	30,89±1,23
CB ²	67,77±2,34	68,52±2,36
CB ³	A.D	30,58±1,22
CB ⁴	23,52±0,42	19,56±0,14
CB ⁵	19,80±0,13	44,39±1,17
CB ⁶	A.D	49,97±1,09
CB ⁷	A.D	48,53±2,31
Galantamin	61,03±1,46	59,51±1,16

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (100 µg/mL).
b: Standart madde A.D. = Aktif Değil.

4.17. Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Antiüreaz ve Antitirozinaz Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin üreaz ve tirozinaz enzim inhibisyon aktivitelerine bakıldığında QB¹-QB³ bileşiklerinin üreaz inhibisyon aktivitelerinin (sırasıyla ; 93,66±1,41, 93,54±1,65, 88,37±2,32) standart olarak kullanılan tiyüreye (**97,46±2,01**)

yakın olduğu, QB⁴-QB⁷ bileşiklerinin ise daha az aktif oldukları tespit edilmiştir. Tirozinaz enzim inhibisyonu aktivitesinde ise QB³'ün (75,63±2,21) standart olarak kullanılan kojik asit (75,79±0,96) kadar QB⁴'ün (81,30±2,33) ise standarttan daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bu serideki üreaz inhibisyon aktivitesi en yüksek olan QB¹ tirozinaz aktivitesi en yüksek olan ise QB⁴ görülmektedir (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. QB bileşiklerinin antiüreaz ve antitirozinaz aktivite sonuçları

Kod	Üreaz (% İnhibisyon) ^a	Tirozinaz (% İnhibisyon) ^a
QB ¹	93,66±1,41	63,02±1,23
QB ²	93,54±1,65	53,29±1,74
QB ³	88,37±2,32	75,63±2,21
QB ⁴	76,70±1,89	81,30±2,33
QB ⁵	A.D.	32,07±0,35
QB ⁶	28,81±0,40	29,05±0,36
QB ⁷	4,66±0,05	11,92±0,05
Tiyoüre^b	97,46±2,01	
Kojik Asit^c		75,79±0,96

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (100 µg/mL).

b: Standart madde(Üreaz için)

c: Standart madde(Tirozinaz için) A.D. = Aktif Değil.

CB serisindeki bileşiklerin hem üreaz hem de tirozinaz enzim aktivitelerinin düşük oldukları ($\leq 44,07 \pm 1,21$ ve $\leq 19,56 \pm 0,21$) tespit edilmiştir. Üreaz inhibisyon aktivitesi en yüksek olanı CB² tirozinaz inhibisyon aktivitesi en yüksek olanı ise CB⁵ olduğu görülmektedir (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. CB bileşiklerinin antiüreaz ve antitirozinaz aktivite sonuçları

Kod	Üreaz (% İnhibisyon) ^a	Tirozinaz (% İnhibisyon) ^a
CB ¹	32,90±0,45	10,27±0,05
CB ²	44,07±1,21	4,68±0,03
CB ³	A.D	13,05±0,14
CB ⁴	30,28±0,14	11,11±0,13
CB ⁵	A.D	19,56±0,21
CB ⁶	A.D	A.D
CB ⁷	A.D	A.D
Tiyoüre^b	97,46±2,01	
Kojik Asit^c		75,79±0,96

a: Değerler 3 paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak verilmiştir (100 µg/mL).

b: Standart madde(Üreaz için)

c: Standart madde(Tirozinaz için) A.D. = Aktif Değil.

4.18. Sentezlenen Bor Bileşiklerinin Sitotoksikite Sonuçları

Sentezlenen bor bileşiklerinin sağlıklı hücre serisi (PDF) üzerinde toksik etkileri, kanserli MCF-7 (meme karsinoma) ve HT-29 (kolon karsinoma) üzerinde sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile belirlenmiştir. Bileşiklerin tamamının toksik etki göstermediği, QB¹'in MCF-7 hücre serisi üzerinde sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. QB ve CB bileşiklerinin toksik ve sitotoksik aktivite sonuçları

Kod	HT-29 (200 ppm) ^a	MCF-7 (200 ppm) ^a	PDF (200 ppm) ^a
QB ¹	125,21±2,55	4,77±0,07	160,97±2,14
QB ²	120,67±3,52	157,90±2,36	133,32±1,96
QB ⁵	317,62±5,62	122,14±2,57	480,93±6,38
QB ⁶	2848,25±23,25	132,18±2,63	393,25±5,97
QB ⁷	2819,95±89,96	143,42±1,5	397,60±3,63
CB ¹	1855,39±22,05	74,72±1,3	402,88±5,74
CB ²	344,88±5,63	78,74±0,63	430,73±5,36
CB ⁴	529,11±4,25	96,80±0,74	536,29±4,21
CB ⁵	2011,19±35,87	77,36±1,14	438,80±12,54
CB ⁶	2176,68±28,96	79,23±0,32	278,15±3,6
CB ⁷	1375,47±9,03	82,68±0,81	196,67±1,36

a: 200 ppm konsantrasyondaki % canlılık değerleri

4.19. Nano Gümüş Kremin Mikrobiyolojik ve Dermatolojik Test Sonuçları

4.19.1. Dermatolojik Test Sonucu

Çalışma kapsamında elde edilen sonuçlardan (Çizelge 4.13.) görüleceği üzere hiçbir gönüllüde ciddi reaksiyon gözlenmemiş olup geri çekilme yaşanmamıştır. Krem gönüllülerin cildine direkt uygulanmış, yamalar 48 saat kapalı şekilde gönüllülerin sırt bölgesinde kalmış, yamalar çıkarıldıktan yarım saat sonra ilk ölçümler yapılmış, 24 saat açık bırakılan bölge 72. saatte yeniden değerlendirilmiş ve dermatolog tarafından 48. saat sonunda yapılan değerlendirmeler ve hesaplamalar sonucunda "Tahriş edici değil/ İritasyon nedeni değil" 72. Saat sonunda yapılan değerlendirmeler ve hesaplamalar sonucunda "Tahriş edici değil/ İritasyon nedeni değil" olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.13. Nano gümüş kreminin kullanıldığı gönüllülerin yaş ve cinsiyet sınıflandırılması

Sıra No	Gönüllü ID	Cinsiyet	Yaş	Cilt Yapısı	Çalışma Boyunca Karşılaşılan Durumlar
1	CL401	K	34	Normal Cilt	Görülmedi
2	CL402	E	38	Normal Cilt	Görülmedi
3	CL403	K	27	Normal Cilt	Görülmedi
4	CL408	E	33	Normal Cilt	Görülmedi
5	CL413	E	36	Normal Cilt	Görülmedi
6	CL414	E	23	Normal Cilt	Görülmedi
7	CL415	E	22	Normal Cilt	Görülmedi
8	CL429	K	44	Normal Cilt	Görülmedi
9	CL439	K	24	Normal Cilt	Görülmedi
10	CL445	E	19	Normal Cilt	Görülmedi
11	CL446	K	19	Normal Cilt	Görülmedi
12	CL449	E	19	Normal Cilt	Görülmedi

Çizelge 4.14. Kremin gönüllüler üzerindeki 48 ve 72 saat sonrası etkisi

Sıra No	Gönüllü ID	Cinsiyet	Yaş	Negatif Kontrol	48. Saat Değerlendirmeleri			72. Saat Değerlendirmeleri		
					Kızarıklık	Kuruluk	Ödem	Kızarıklık	Kuruluk	Ödem
1	CL401	K	34	-	0	0	-	0	0	-
2	CL402	E	38	-	0	0	-	0	0	-
3	CL403	K	27	-	0	0	-	0	0	-
4	CL408	E	33	-	0	0	-	0	0	-
5	CL413	E	36	-	0	0	-	0	0	-
6	CL414	E	23	-	0	0	-	0	0	-
7	CL415	E	22	-	0	0	-	0	0	-
8	CL429	K	44	-	0	0	-	0	0	-
9	CL439	K	24	-	0	0	-	0	0	-
10	CL445	E	19	-	0	0	-	0	0	-
11	CL446	K	19	-	0	0	-	0	0	-
12	CL449	E	19	-	0	0	-	0	0	-

4.19.2. Mikrobiyolojik Test Sonucu

Yapılan test sonucu “Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolüne İlişkin Kılavuz” hükümlerine uygun olduğu rapor edilmiştir (Çizelge 4.15.).

Çizelge 4.15. Mikrobiyolojik test sonuçları

Parametre	Birim	Analiz Sonuçları	Standart No	Sınır Değerler
Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma	cfu/g	<10	ISO 21149	<100
Pseudomonas aeruginosa	cfu/g	Negatif	ISO 22718	Negatif
Staphylococcus aureus	cfu/g	Negatif	ISO 22717	Negatif
Escherichia coli	cfu/g	Negatif	ISO 21150	Negatif
Candida albicans	cfu/g	Negatif	ISO 18416	Negatif
Küf ve Maya	cfu/g	<10	ISO 16212	<100

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında 8 farklı boronik asit bileşikleriyle bitkisel kökenli fenolik bileşik olan kersetin ve kateşinden elde edilen 14 adet bor türevli bileşiklerin yapı ve analizleri aydınlatıldıktan sonra antioksidan, antikolinesteraz, antiüreaz, antitirozinaz ve toksik-sitotoksik etkilerine bakılmıştır. Antioksidan aktiviteleri genel olarak yüksek çıkan bu bileşiklerden QB serisinin CB serisinden çok daha aktif olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde bu bileşiklerin antikolinesteraz aktivitelerinde; bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonunda QB serisinin tamamının, asetilkolinesteraz enzim inhibisyonunda ise QB³, QB⁵ ve QB⁶ bileşiklerinin standarttan daha aktif oldukları belirlenmiştir. CB serisindeki bileşiklerden CB²'nin hem bütirilkolinesteraz hem de asetilkolinesteraz enzim inhibisyonunun standarttan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Antikolinesteraz aktivitede de QB serisindeki bileşiklerin CB bileşiklerinden daha aktif olduğu ortaya çıkmıştır. üreaz-tirozinaz enzim inhibisyonunda QB serisinden QB¹-QB³ bileşiklerinin üreaz inhibisyon aktivitelerinin standartta yakın olduğu, tirozinaz enzim inhibisyonu aktivitesinde ise QB³'ün standart olarak kullanılan kojik asit kadar, QB⁴'ün standarttan daha aktif olduğu tespit edilmiştir. CB serisindeki bileşiklerin üreaz-tirozinaz enzim inhibisyonları genel olarak standartlardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin toksik-sitotoksik etkilerinde QB¹ bileşiğinin meme kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği bunun yanında canlı hücre serisinde toksik etki göstermediği tespit edilmiştir. QB¹'in bütün biyolojik parametreler içinde en iyi aktivite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu bileşiğin nemlendirici özelliği de olan krem yapımında kullanılması uygun görülmüştür. Bu kreme aynı zamanda nano gümüş partikülleri de eklenip “Cosming Laboratuvar Bilgi Yönetim Eğitim Danışmanlık San. Tic. Ltd. Şti.” tarafından 12 gönüllü üzerinde denenerek kremin dermatolojik ve mikrobiyolojik olarak uygun olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak elde edilen bor bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin genel olarak yüksek olması sağlık alanında ilaç veya kozmetik sektöründe kullanılabilirliğini ortaya çıkarmıştır.



6. KAYNAKLAR

- Anonim. 2019. Colloidal Silver-Super Antibiotic Rediscovery?.Erişim: <http://all-natural.com/natural-remedies/silver-1/> Erişim Tarihi: 01.03.2019.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S.E. 2004. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamin C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52: 7970-7981.
- Appoh, F.E., Manning, M.J., Gullon, T.J., Hansen, M.A., Bevans, E.C., Hogan, K.D., Turner, C.S., Vogels, C.M., Decken, A., Westcott, S.A. 2008. Ugi products containing boronate esters. *Central European Journal of Chemistry*, 6(3):359-364
- Aydın, T.Gönen, B.Eseceli, H.2018. Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(2):119-122.
- Azab, A. K., Abu Ali, H., & Srebnik, M. 2006. Chapter 5 Boron neutron capture therapy. In V. M. D. Hijazi Abu Ali & S. Morris (Eds.), *Studies in Inorganic Chemistry* (Vol. Volume 22, pp. 337-366): Elsevier.
- Barba, V., Gallegos, E. Santillan, R. Farfán, N. 2001. New boron macrocycles based on self-assembly of Schiff bases. *Journal of Organometallic Chemistry*, 622(1-2): 259–264.
- Barba, V., Vázquez, J., López, F., Santillan, R., Farfán, N. 2005. Mono- and diboronates derived from tridentate ONO ligands and arylboronic acids. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(9):2351–2357.
- Barranco, W. T. Hudak, P. F. Eckhert, C. D. 2007. Evaluation of Ecological and in Vitro Effects of Boron on Prostate Cancer Risk (United States). *Cancer Causes Control*, 18(1): 71–77.
- Benderdour, M., Van Bui, T., Hess, K., Dicko, A., Belleville, F., Dousset, B. 2000. Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 14(3):168–173.
- Bilaloğlu, G. V., Harmandar, M. 1997. Flavonoidler. Aktif, 382, İstanbul.
- Blech, M.F. Martin, C. Pichon, M. Borelly, J.Hartemann, P.1990. The Clinical and Bacteriologic outcome of Wounds Using Different Local Antiseptics. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 4:123-129.
- Blois, M.S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181: 1199-1200.
- Bocco, A. Cuvelier, M.-E. Richard, H. Berset, C. 1998. Antioxidant Activity and Phenolic Composition of Citrus Peel and Seed Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(6): 2123–2129.
- Boren (Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü). 2019. <https://www.boren.gov.tr/Sayfa/bor-elementi/23>
- Buechi, G., Matsumoto, K. E., & Nishimura, H. (1971). Total synthesis of (+)-vindorosine. *Journal of the American Chemical Society*, 93, 3299-3301.

Buluttekin, M.B.2008.Bor Madeni Ekonomisi : Türkiye'nin Dünya Bor Piyasasındaki Yeri. 2. Ulusal İktisat Kongresi, İzmir, 1-36.

Cantürk, Z. 2007. Bor Bileşiklerinin Lösemi Hücrelerine ve Normal Lenfositlere Olan Etkisinin Hücre Kültüründe ve Transmission (Geçirimli) Elektron Mikroskopunda İncelenmesi. Yüksek Lisans, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 81.

Chou, C.-C. Yang, J.-S. Lu, H.-F. Ip, S.-W. Lo, C. Wu, C.-C.Chen, D.-R. 2010. Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells. **Archives of Pharmacal Research**, 33(8):1181–1191.

Coban, F. K. Ince, S., Kucukkurt, I. Demirel, H. H. Hazman, O. 2014. Boron Attenuates Malathion-Induced Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Inhibition in Rats. **Drug and Chemical Toxicology**, 38(4): 391–399.

Cui, Y. Winton, M. Zhang, Z.-F., Rainey, C.. Marshall, J.. De Kernion, J.. . Eckhert, C. 2004. Dietary Boron Intake and Prostate Cancer Risk. **Oncology Reports**, 11: 887-892

Çomoğlu, T. 2012.Kozmetikler. **Marmara Pharmaceutical Journal**, 16: 1-8,

Çiftçi, U.Delen, E.Vural, M. Uysal, O. Coşan, D.T. Baydemir, C. Doğaner, F. 2016. Efficacy of resveratrol and quercetin after experimental spinal cord injury. **Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi**, 22(5): 423-431

Dai, Z., Jiang, Z., Zhang, G., Xin, N., Gan, L. 2012. Facile preparation of fullerenyl boronic esters. **Tetrahedron**, 68(26): 5193–5196.

Davis, A. L., Cai, Y., Davies, A. P., Lewis, J. R. 1996. ¹H and ¹³C NMR Assignments of Some Green Tea Polyphenols. **Magnetic Resonance in Chemistry**, 34(11): 887–890.

Dembitsky, V. M., Smoum, R., Al-Quntar, A. A., Ali, H. A., Pergament, I., Srebnik, M. 2002. Natural occurrence of boron-containing compounds in plants, algae and microorganisms. **Plant Science**, 163(5):931–942.

Demirci, S. Doğan, A. Şişli, B. Sahin, F. 2014. Boron increases the cell viability of mesenchymal stem cells after long-term cryopreservation. **Cryobiology**, 68(1): 139–146.

Demirci, S. Doğan, A. Karakuş, E. Halıcı, Z. Topçu, A. Demirci, E. Şahin, F. 2015. Boron and Poloxamer (F68 and F127) Containing Hydrogel Formulation for Burn Wound Healing. **Biol Trace Elem. Res.** 168(1) :169-180.

Demirtaş, A. 2010. Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. **Journal of Agricultural Faculty of Atatürk University**, 41(1): 75-80.

Dibas, A., Howard, J., Anwar, S., Stewart, D., & Khan, A. 2000. Borato-1,2-diaminocyclohexane Platinum (II), a Novel Anti-Tumor Drug. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 270(2): 383–386.

Duggan, P. J. Tyndall, E. M. 2002. Boron acids as protective agents and catalysts in synthesis. Journal of the Chemical Society, **Perkin Transactions**, 1 (11) :1325–1339.

Durukan,E.2012.Catechin Uygulamasının Egzersizdeki Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Düzeyleri Üzerine Etkisi. Doktora, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, Ankara, 170.

Elastase, Cathepsin G, and Chymotrypsin by Peptide Boronic Acids. **The Journal of Biological Chemistry**, 259(25):15106-15114.

Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, 7: 88-95.

Faniran, J. A., & Shurvell, H. F. (1968). Infrared spectra of fenilboronik asit (normal and deuterated) and difenil fenilboronate. **Canadian Journal of Chemistry**, 46, 2089-2095.

Faydaoğlu,E. ve Sürücüoğlu, M.S.2013. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları. EÜFBED - Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi,6(2):233-265.

Ganesan, K. Kumar, K. S. Rao, P. V. S. 2011. Comparative assessment of antioxidant activity in three edible species of green seaweed, Enteromorpha from Okha, Northwest coast of India. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 12(1):73–78.

Gallardo-Williams, M. T. Maronpot, R. R. Wine, R. N. Brunssen, S. H. Chapin, R. E. 2003. Inhibition of the Enzymatic Activity of Prostate-Specific Antigen by Boric Acid and 3-nitrophenyl Boronic Acid. **The Prostate**, 54(1):44–49.

Gates, M. A. Vitonis, A. F. Tworoger, S. S. Rosner, B. Titus-Ernstoff, L. Hankinson, S. E. Cramer, D. W. 2009. Flavonoid intake and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. **International Journal of Cancer**, 124(8):1918–1925.

Gómez-Blanco, N., Fernández, J. J., Fernández, A., Vázquez-García, D., López-Torres, M., Rodríguez, A., & Vila, J. M. 2009. Synthesis and reactivity of new functionalized Pd(II) cyclometallated complexes with boronic esters. **Journal of Organometallic Chemistry**, 694(22): 3597–3607.

Gülçin, İ., Huyut, Z., Elmastaş, M., & Aboul-Enein, H. Y. (2010). Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. **Arabian Journal of Chemistry**, 3(1):43–53.

Güvenç, A. Gül, H. Uzun, E. 2012. Yaban Mersini Posasının Antioksidan Kapasitesi ve Trans-Resveratrol Derişimi Üzerine Ses Ötesi Dalgaların Etkisinin İncelenmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Ankara.

Gyorffy I. 1941. Potassium Permanganate-Boric Acid Powder in Wound Treatment. *Chirurg*, 13:45.

Hall, I. H., Chen, S. Y., Rajendran, K. G., Sood, A., Spielvogel, B. F., Shih, J. 1994. Hypolipidemic, anti-obesity, anti-inflammatory, anti-osteoporotic, and anti-neoplastic properties of amine carboxyboranes. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7): 21–30.

Hall, D. G. 2005. Structure and Properties of Boronic Acid Derivatives. In D. G. Hall (Ed.), *Boronic Acids*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH.

Han, L., Wen, Y., Li, R., Xu, B., Ge, Z., Wang, X., ... Li, R. 2017. Synthesis and biological activity of peptide proline-boronic acids as proteasome inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(15): 4031–4044.

Hearing VJ., Jiménez, M., 1987 Mammalian tyrosinase--the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation, *International Journal of Biochemistry*, 19, 1141-7.

Hina Z., Ghazala H.R., Arfa K., Huma S., Sabiha T., Ajmal K., 2015. Anti-urease Activity of *Mimusops elengi* Linn (Sapotaceae), *European Journal of Medicinal Plants*, 6, 223-230.

Hosokawa, N., Hosokawa, Y., Sakai, T., Yoshida, M., Marui, N., Nishino, H., ... Aoike, A. 1990. Inhibitory effect of quercetin on the synthesis of a possibly cell-cycle-related 17-kDa protein, in human colon cancer cells. *International Journal of Cancer*, 45(6), 1119–1124.

Hunt, C.D. 1989. Dietary Boron Modified the Effects of Magnesium and Molybdenum on Mineral Metabolism in the Cholecalciferol Deficient Chick. *Biological Trace Element Research*, 22(2):201-220.

Hunt, C. D., 2002. "Boron-binding biomolecules: a key to understanding the beneficial physiologic effects of dietary boron from prokaryotes to humans", (eds: Goldbach H. E., Rerkasem, B., Winner, M. A., Brown, P. H., Thellier, M., and Bell, R. W), *Boron in plant and Animal Nutrition*, Kluwer Academic Publishers, 21-36.

İnce, S. Kucukkurt, İ. Cigerci, İ. H. Fidan, A. F. Eryavuz, A. 2010. The Effects of Dietary Boric Acid and Borax Supplementation on Lipid Peroxidation, Antioxidant Activity, and DNA Damage in Rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3): 161–164.

Iris, H. H. Shang, Y. C. Kottakkattu, G. R. Anup, S. Bernard, F. S. Jason, S. 1994. Hypolipidemic Anti-Obesity, Antiinflammatory, Anti-Osteoporotic and Antineoplastic Properties of Minecarboxyboranes. *Environmental Health Perspectives*, 102(3): 133-137.

James, G.P. 1994. Dietary Boron, Brain Function, and Cognitive Performance. - *Environ Health Perspect*, 102(7):65-72.

Kahraman, A. Serteser, M. Köken, T. 2002. Flavonoidler. *The Medical Journal of Kocatepe*,

(3): 1-8.

Karp, G., 1999, Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. John Wiley and Sons Inc., New York, 123-231 p.

Kettner, C.A. Shenvi, A.B. 1984. Inhibition of the Serine Proteases Leukocyte Elastase, Pancreatic

Kilic, A., Aydemir, M., Durgun, M., Meric, N., Ocak, Y. S., Keles, A., & Temel, H. 2014. Fluorine/phenyl chelated boron complexes: Synthesis, fluorescence properties and catalyst for transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 162, 9-16.

Kuru, R. 2018. İnsanlarda Diyet ile Alınan Bor Miktarının Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Marmara Üniversitesi, İstanbul, 121.

Kuru, R. Kurt Jutlu E. Cempel, E. Belentepe Celik, S. Yarat, A. 2018. Evaluation of Dietary Boron in terms of Health: *A Retrospective Study. Clinical and Experimental Health Sciences*, 8 :296-300.

Kucukkurt, I., Akbel, E., Karabag, F., & Ince, S. 2013. The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 31(3): 255–260.

Küçükkurt, I. Ince, S. Demirel, H.H. Turkmen, R. Akbel, E. Çelik, Y. 2015. The Effects of Boron on Arsenic-Induced Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Male and Female Rats. *J Biochem Molecular Toxicology*, 29(12):564-71.

Küçükkurt, İ. Arslan-Acaröz, D. Demirel, H.H. Ince, S. Eryavuz, A. 2017. Ratlarda Gentamisin İle İndüklenmiş Oksidatif Streste Borun Muhtemel Koruyucu Etkisinin Dokularda Araştırılması. *Kocatepe Veterinary Journal*, 10(3): 172-179

Koçak, A. Bor Türevlerinin Serviks Kanseri Hücrelerinin Büyümesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 108.

Lallemand, J. Y., Duteil, M. 1977. ¹³C n.m.r. spectra of quercetin and rutin. *Organic Magnetic Resonance*, 9(3): 179–180.

Lazarus, M. C. Baumann, L. S. 2001. The use of cosmeceutical moisturizers. *Dermatologic Therapy*, 14(3):200–207.

Li, C. Hansen, R. A. Chou, C. Calderón, A. I. Qian, J. 2017. Trends in botanical dietary supplement use among US adults by cancer status: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2014. *Cancer*, 124(6): 1207–1215.

Mahabir, S. Spitz, M.R. Barrera, S.L. Dong, Y.Q., Eastham, C. Forman, M.R. 2008. Dietary Boron and Hormone Replacement Therapy as Risk Factors for Lung Cancer in Women. *American Journal of Epidemiology*, 167(9):1070-1080.

Markham, K.R. 1982. Techniques of Flavanoid Identification. Academic Pres, London,

Martin Kelly, A. 2008. Synthesis and Application of Novel Boronates Containing Intramolecular N→B Interactions. Doktora, Bath Üniversitesi, İngiltere, 220.

Matias, A. A. Juan, A. V. Jose, C. Vicente, N.1994. Quercetin Mediates the Down-Regulation of Mutant p53 in the Human Breast Cancer Cell Line MDA-MB468. **Cancer Research**, 54:2424-2428.

Mojarrab, M., Jamshidi, M., Ahmadi, F., Alizadeh, E., Hosseinzadeh, L. 2013. Extracts of *Artemisia ciniformis* protect cytotoxicity induced by hydrogen peroxide in H9c2 cardiac muscle cells through the inhibition of reactive oxygen species. **Advances in Pharmaceutical Sciences**, 36:10–16.

Moreira, V. M., Salvador, J. A. R., Simões, S., Destro, F., Gavioli, R. 2013. Novel oleanolic vinyl boronates: Synthesis and antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 63: 46–56.

Moseman, R.F., 1994. Chemical disposition of Boron in animals and humans. **Environmental Health Perspect**, 102(7):113-117.

Nagata, Y., Chujo, Y. 2008. Main-Chain-Type N,N'-Chelate Organoboron Aminoquinolate Polymers: Synthesis, Luminescence, and Energy Transfer Behavior. **Macromolecules**, 41, 3488-3492.

Naghii, M.R. Samman, S. 1996. The Effect of Boron Supplementation on Its Urinary Excretion and Selected Cardiovascular Risk Factors in Healthy Male Subjects. **Biological Trace Element Research**, 56(3):273-286.

Naghii, M.R. Samman, S. 1997. The Effect of Boron on Plasma Testosterone and Plasma Lipids in Rats. **Nutr Research**, 17:523-531.

Nielsen, F.H. Hunt, C.D. Mullan, L.M. Hunt, J.R. 1987. Effect of Dietary boron on Mineral Estrogen and Testosterone Metabolism in Postmenopausal Women. **FASEB J**, 1: 394-7.

Nielsen, F.H. Mullen, L.M. Gallagher, S.K. 1990. Effect of Boron Depletion and Repletion on Blood Indicators of Calcium Status in Humans fed a Magnesium- Low Diet. **The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, 3: 45-54.

Nielsen, F.H. Mullan, L.M. Nielsen, E.J. 1991. Dietary Boron Affects Blood Cell Counts and Hemoglobin Concentrations in Humans. **The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, 4: 211-223.

Nielsen, F.H. 1998. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. **Biol Trace Elem Research**, 66(1-3):319-30.

Nielsen F.H. 2008. Is Boron Nutritionally Relevant? **Nutrition Reviews**, 66(4):183–191.

Nielsen, F.H. Meacham, S.L. 2011. Growing Evidence for Human Health Benefits of Boron. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, 16(3):169-180.

Onrat, S.T. Konuk, M. 2004. Bnct (Boron Neutron Capture Therapy) ile Kanser Tedavisi. II. Uluslararası Bor Sempozyumu, Eskişehir, 549-551.

Oral, R.A. 2011. Bitkisel Kaynaklı Fenolik Bileşiklerin Üretilmesi, Bazı Fenolik Bileşiklerin ve Ekstratların Maillard Reaksiyon Ürünleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Doktora, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 180.

O'Neill, M. A., Warrenfeltz, D., Kates, K., Pellerin, P., Doco, T., Darvill, A. G., Albersheim, P. 1996. Rhamnogalacturonan-II, a Pectic Polysaccharide in the Walls of Growing Plant Cell, Forms a Dimer That Is Covalently Cross-linked by a Borate Ester. *Journal of Biological Chemistry*, 271(37): 22923–22930.

Oueslati, A., Kamoun, S., Hlel, F., Gargouri, M., & Fort, A. (2011). Electrical properties of a photopolymerizable resin during reaction. *Akademeia*, 1, ea0100.

Özçelik, Ş. & Gül, A. 2012. Boronic ester of a phthalocyanine precursor with a salicylaldimino moiety. *Journal of Organometallic Chemistry*, 699: 87–91.

Özkay, Ü.D.Öztürk, Y.Can, Ö.D.2011. Yaşlanan dünyanın hastalığı :Alzheimer hastalığı.*S.D.Ü. Tıp. Fak. Derg.*, 18(1):35-42.

Penland, J. G. 1994. Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environmental Health Perspectives*, 102(7): 65–72.

Piest,M. 2011.Boronic acid chemistry and the potential application in biomedical materials. Engbersen,J.Boronic Acid Functionalized Polymers and Hydrogels for Biomedical Applications. Steenwijk, 247, Hollanda.

Rainey, C.J. Nyquist, L.A. Coughlinw, J.R. Downing R.G.2001. Dietary Boron Intake in the United States: CSFII 1994–1996. *Journal of Food Composition and Analysis*, 15(3):237-250

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology& Medicine*, 26: 1231-1237.

Rivera, J. M. Rincón, S. Farfán, N. Santillan, R. 2011. Synthesis, characterization and X-ray studies of new chiral five-six-membered ring, [4.3.0] heterobicyclic system of monomeric boronates. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(11-12): 2420–2428.

Ruch, R. J. Cheng, S. Klaunig, J. E. 1989. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10(6):1003–1008.

Sabogal-Guáqueta, A. M. Muñoz-Manco, J. I. Ramírez-Pineda, J. R. Lamprea-Rodriguez, M. Osorio, E. Cardona-Gómez, G. P. 2015. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology*, 93: 134–145.

Sağlam,M. Köseoğlu,S.Enhoş,Ş. Periontolojide Bor. 2013.*Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1): 70-75.

- Samman, S. Naghii, M.R. Lyans Wall, P.M. Verus, A. P. 1998.The Nutritional and Metabolic Effects of Boron in Human and Animals. **Biological Trace Element Research**, 66(1-3): 227-235.
- Sánchez, M., Keizer, T. S., Parkin, S., Höpfl, H., Atwood, D. A. 2002. Salen-supported dinuclear and trinuclear boron compounds. **Journal of Organometallic Chemistry**, 654(1-2): 36–43.
- Sánchez, M., Sánchez, O., Höpfl, H., Ochoa, M.-E., Castillo, D., Farfán, N., Rojas-Lima, S. 2004. New boronates prepared from 2,4-pentanedione derived ligands of the NO₂ and N₂O₂ type – comparison to the complexes obtained from the corresponding salicylaldehyde derivatives. **Journal of Organometallic Chemistry**, 689(4): 811–822.
- Sasaki, M. Nakamura, H. Tsuchiya, S. Horie, S. Kashiwayanagi, M. Saito, T. Murayama, T. 2007. Quercetin-Induced PC12 Cell Death Accompanied by Caspase-Mediated DNA Fragmentation. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 30(4):682–686.
- Selekler, K. 2010.Alois Alzhemier ve Alzheimer Hastalığı. **Turkish Journal of Geriatrics**,13(3):9-14
- Scorei, R. Ciubar, R. Ciofrangeanu, C. M. Mitran, V. Cimpean, A. Iordachescu, D. 2008. Comparative Effects of Boric Acid and Calcium Fructoborate on Breast Cancer Cells. **Biological Trace Element Research**, 122(3): 197–205.
- Scorei, R. I., Rotaru, P. 2011. Calcium Fructoborate—Potential Anti-inflammatory Agent. **Biological Trace Element Research**, 143(3), 1223–1238.
- Sutton, SVW., 2006, Antimicrobial Preservative Efficacy and Microbial Content Testing. Cosmetic Microbiology. 2nd ed. New York: Taylor&Francis Group, 111-145pp.
- Sümer,G.2004. Bor Bileşikleri.II. Uluslararası Bor Sempozyumu, Eskişehir, 153-164.
- Şen, T. 2016.Deri Yaşlanması ve Antioksidanların Önemi. J. Fac. Pharm. Ankara, 40(1): 36-53.
- Tara, A.D. Stella, L.V. 2003. The Physiological Effects of Dietary Boron. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 43(2):219–231.
- Temel Kozmetik. 2011. Güzellik ve Saç Bakım Hizmetleri, Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara, 43.
- Tuğyan, H.Ö. 2016. Dermokozmetik Nedir?.Erişim: [<http://turkiyeajansi.com/dermokozmetik-nedir-82yy.htm>]. Erişim Tarihi: 23.07.2019.
- Ulusoy,H.2012.Eskişehir Kırka Yöresinde Bor Madeni Çevresinde Yaşayan İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Kan Bor Düzeyinin Ölçülmesi. Tıpta Uzmanlık, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 51.
- WHO (World Health Organization). 1996. Trace Elements in Human Nutrition And Health., Geneva; pp 175- 182.
- Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. **Environmental Health Perspectives**, 102(Suppl 7), 5–11. doi:10.1289/ehp.94102s75

Wootton C.P., ve Ryan L., 2011. Improving public health? : The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. **Food Research**,. 44:3135-3148.

Velioğlu, S. Şimşek, A. 2003. İnsan Sağlığı ve Beslenme Açısından Bor. **Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi**, 4(2):123-130.

Yalçın, N., Kenar, A., Arici, C., Atakol, O., & Tastekin, M. 2001. The Crystal Structure of a Dimeric Complex Formed Between Boric Acid and N-2-Hydroxyphenylsalicylaldimin. **Main Group Metal Chemistry**, 24(4).

Yazan, Y., 2002, Emülsiyon Sistemler, Kontrollü Salınım Sistemleri Derneği Yayını

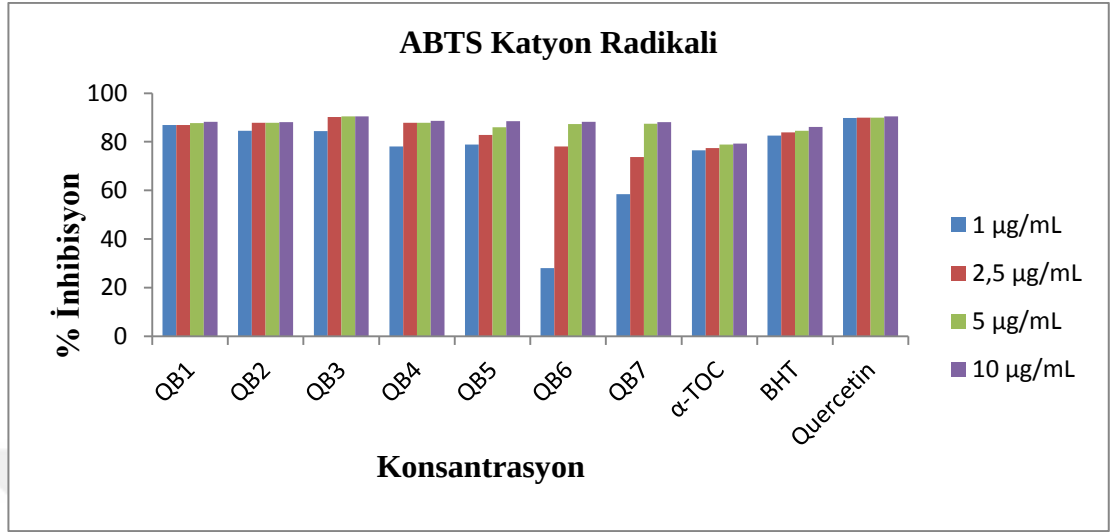
Yazan, Y. 2010.Kozmetik hammaddeler. Yazan Y. Kozmetik Bilimi. Nobel tıp kitabevleri, 416,İstanbul.

Yavlal, F. Güngör, H.A. 2016.Demansta Klinik Bulgular. Nükleer Tıp Seminerleri, 3:134-138.

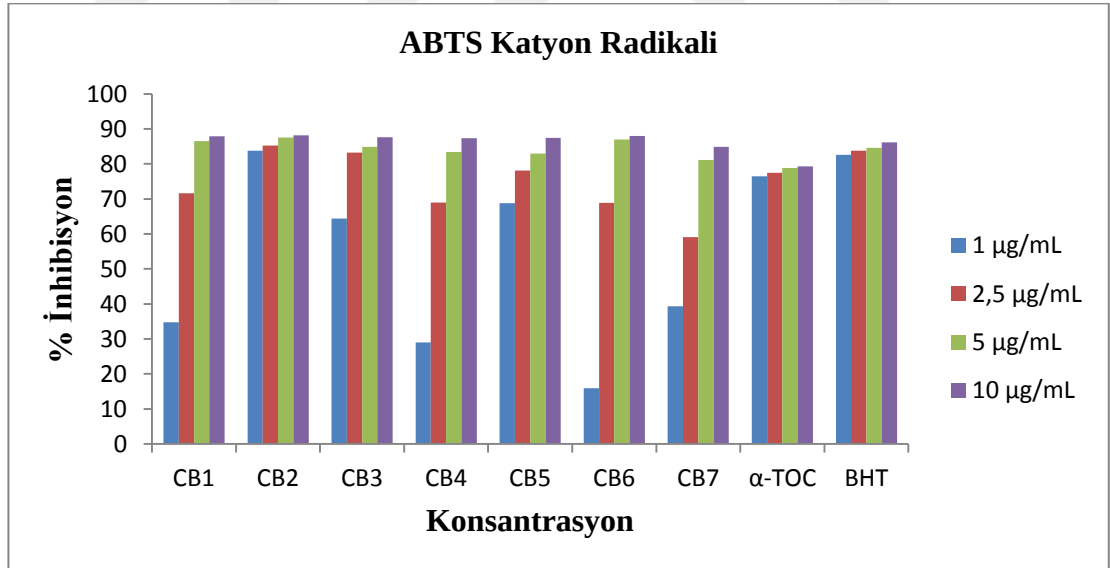
Zhang, Y.-K., Plattner, J. J., Akama, T., Baker, S. J., Hernandez, V. S., Sanders, V., ... Lu, X.-S. 2010. Design and synthesis of boron-containing PDE4 inhibitors using soft-drug strategy for potential dermatologic anti-inflammatory application. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 20(7):2270–2274.



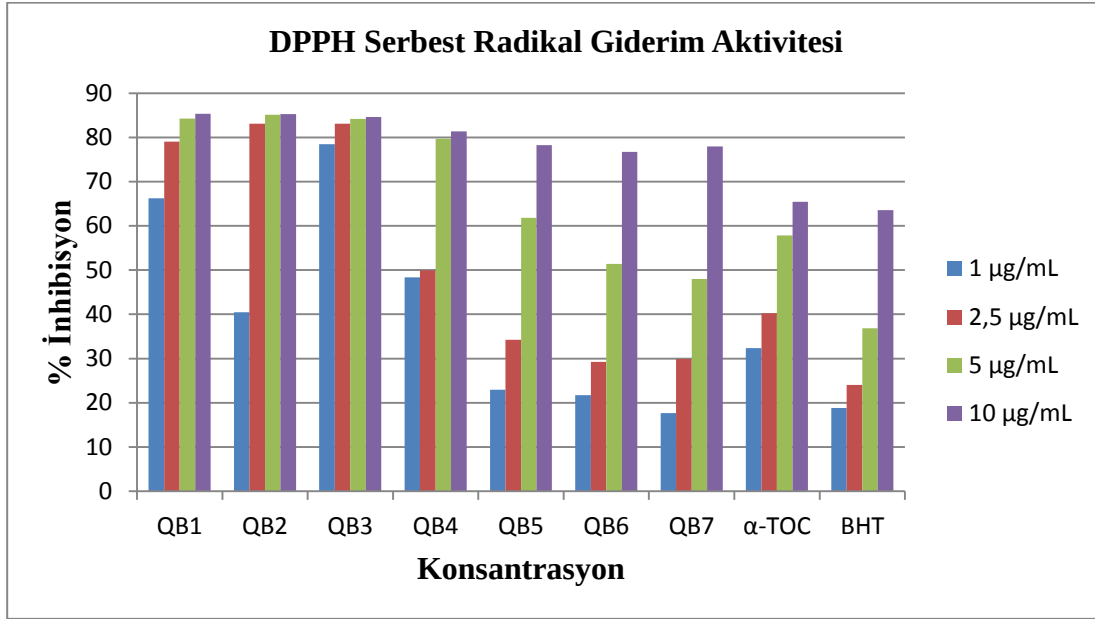
EKLER



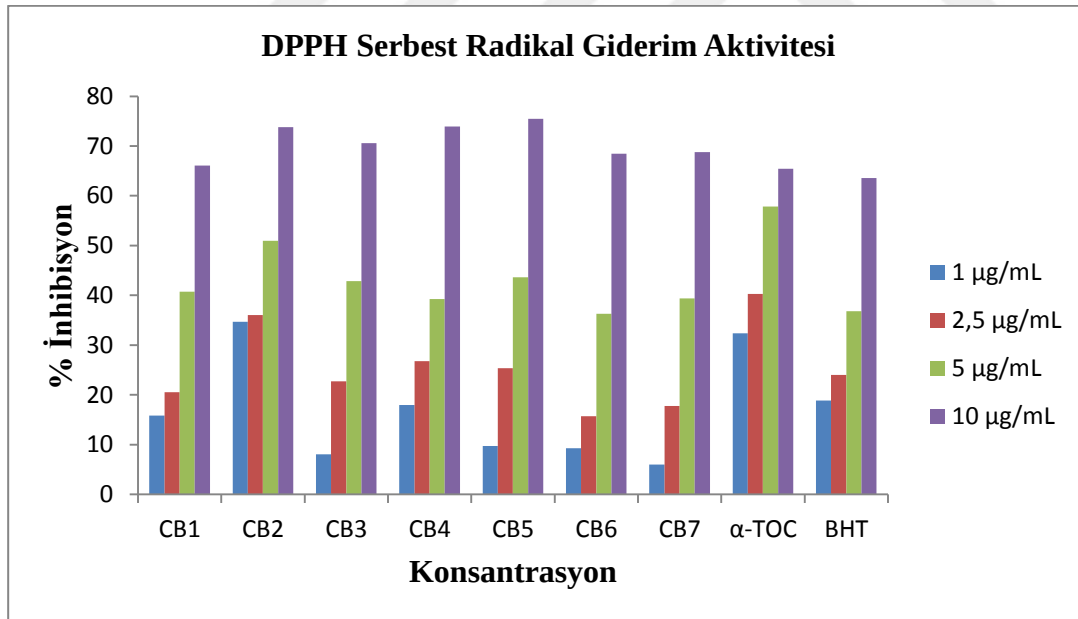
Ek 1. QB Serisinin ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği



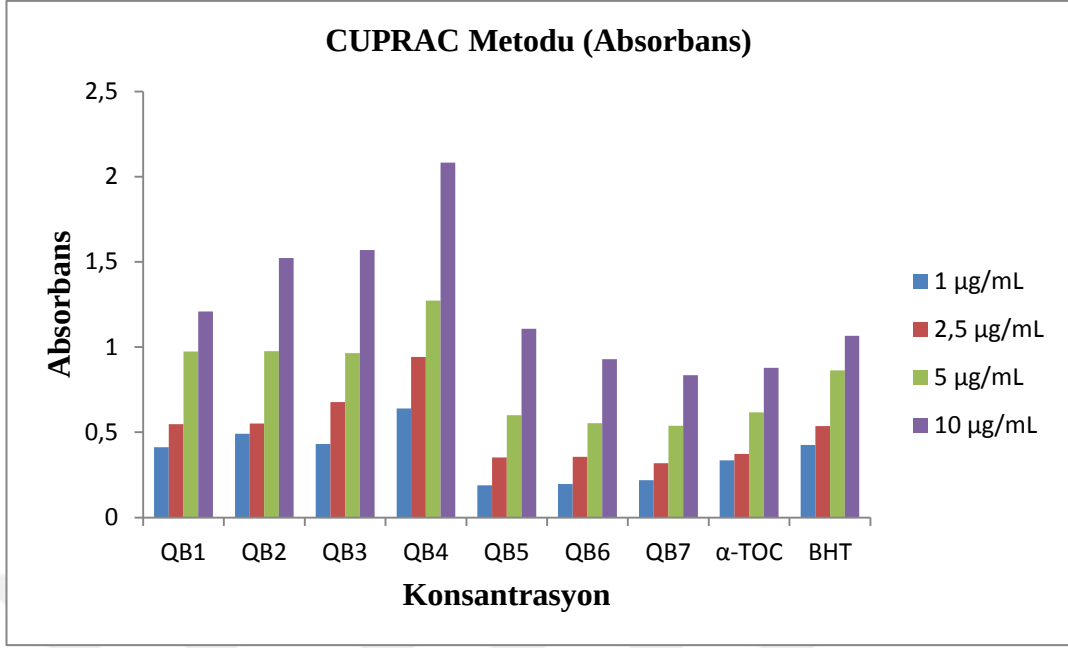
Ek 2. CB Serisinin ABTS Katyon Radikali Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği



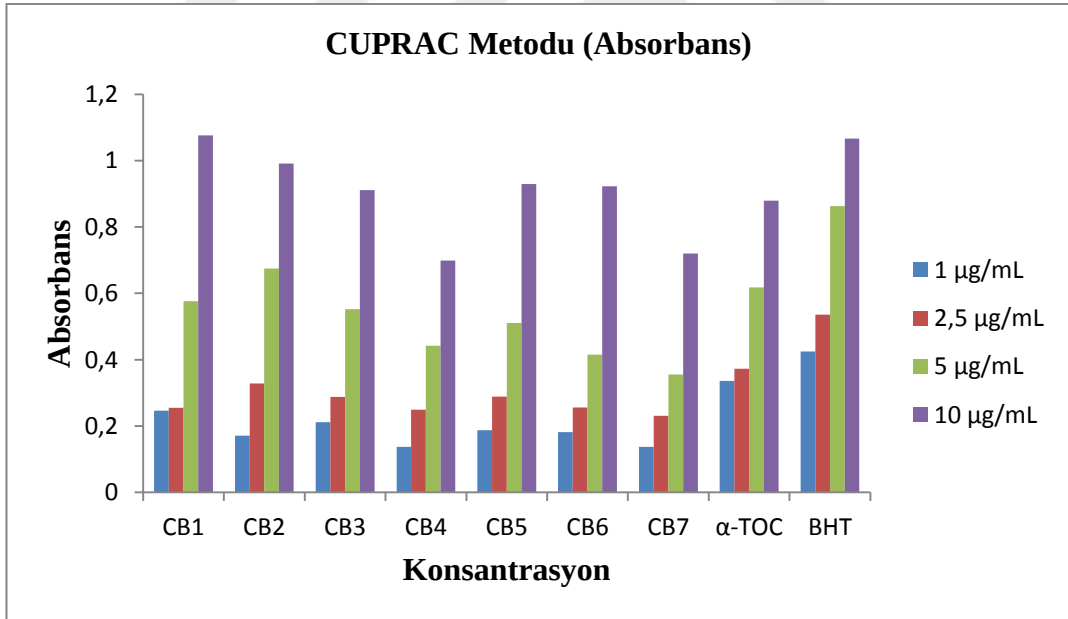
Ek 3. QB Serisinin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği



Ek 4. CB Serisinin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi % İnhibisyon Grafiği



Ek 5. QB Serisinin CUPRAC Metodu Absorbans-Konsantrasyon Grafiği



Ek 6. CB Serisinin CUPRAC Metodu Absorbans-Konsantrasyon Grafiği



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Metin ATLAN
Doğum Yeri ve Tarihi : Diyarbakır/05.11.1982
Medeni Hali : Evli
Görevi : Öğretmen
Adres : Yeniköy Mahallesi Eski Havaalanı Cad. Şehit Hatip
Çağlar Anadolu Lisesi-Bağlar
E-mail : metinatlan@gmail.com

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya Öğretmenliği	Dicle Üniversitesi	2000-2005
Lisans	Kimya	Dicle Üniversitesi	2015
Yüksek Lisans	İnorganik Kimya	Dicle Üniversitesi	2009-2012
Doktora	İnorganik Kimya	Dicle Üniversitesi	2012-



DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ İNTİHAL FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

ADI VE SOYADI	METİN ATLAN
ÖĞRENCİ NO	12803503
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2018-2019
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI	KİMYA
PROGRAM	Doktora
TEZ KONUSU	Bitkisel Kökenli Fenoliklerle Bor İçerikli Bileşikler Hazırlanarak Gümüş Nano Kremlerin Üretilmesi

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	160
BENZERLİK ORANI	%...15
RAPORLAMA TARİHİ	24.07.2019

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 160. sayfalık kısmına ilişkin, 24.07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15. 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☒ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☒ Kaynakça hariç
☒ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Metin ATLAN

24.07.2019

Prof. Dr. Hamdi TEMEL
Tez Danışmanı
24.07.2019

Prof. Dr. Haluk AYDIN
Anabilim Dalı Başkanı
25.07.2019