



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

**BORAT ESTERLERİ İHTİVA EDEN METALİK / METALİK
OLMAYAN DESTEK BİRİMİNDEN TÜRETİLEN İYONİK
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİ**

**ELMAS TÜRKMENOĞLU
KİMYA ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa TOMBUL**

KIRIKKALE 2022



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

**BORAT ESTERLERİ İHTİVA EDEN METALİK / METALİK
OLMAYAN DESTEK BİRİMİNDEN TÜRETİLEN İYONİK
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİ**

**ELMAS TÜRKMENOĞLU
KİMYA ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa TOMBUL**

KIRIKKALE 2022

ELMAS TRKMENEOĐLU tarafından hazırlanan BORAT ESTERLERİ İHTİVA EDEN METALİK / METALİK OLMAYAN DESTEK BİRİMİNDEN TÜRETİLEN İYONİK KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĐU ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TOMBUL

İmza

Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN

İmza

Organik Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

ye: Prof. Dr. Adnan BULUT

İmza

Organik Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

ye: Prof. Dr. Mustafa TOMBUL

İmza

Anorganik Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 30/09/2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Recep ÇALIN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Aileme...

ETİK BEYANI

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

ELMAS TÜRKMENOĞLU

31/10/2022

ÖZET

BORAT ESTERLERİ İHTİVA EDEN METALİK / METALİK OLMAYAN DESTEK BİRİMİNDEN TÜRETİLEN İYONİK KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TOMBUL

Kasım 2022, 91 sayfa

Sunulan araştırma konusu ile hedeflenen metalik/metalik olmayan destekli özgün borat komplekslerini sentezlemek ve biyolojik faaliyetlerini incelemektir. Çalışmalarda üçgen düzlem yapıdan dörtyüzlü geometriye evrilen bor içerikli özgün iyonik bileşikler sentezlendi ve bazı reaksiyon ürünlerinin biyolojik etkinlikleri tetkik edildi.

Çalışmanın birinci bölümünde borik asidin diol veya hidroksi karboksilik asit içeren organik gruplar ile reaksiyonları katyon oluşturunucular varlığında uygun çözücüler kullanılarak gerçekleştirildi. Bu sentez çalışmaları sonucu 8 adet yeni borat kompleksi sentezlendi ve yapıları tek kristal X-ray kırınımı ile karakterize edildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde, kristal yapısı tespit edilen 4 borat kompleksi ile benzer bir reaksiyon denemesine ait toplam 5 örneğin üzerinde biyolojik aktivite araştırmaları gerçekleştirildi. Bu kapsamda Sitotoksisite, Antimikrobiyal Yöntem ve Antimutajenite Testleri yürütüldü. Sentezlenen ürünler en az bir karakterizasyon tekniği (X-ışını kırınımı, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, GC-MS) kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, borat ester, X-ışını, C-NMR, H-NMR, GC-MS, Sitotoksisite, Antimikrobiyal Yöntem, Antimutajenite Testi

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF IONIC COMPLEXES DERIVED FROM METALLIC / NON-METALLIC SUPPORT UNIT CONTAINING BORATE ESTERS

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa TOMBUL

November 2022, 91 pages

The targeted goal of the presented research topic is to synthesize metallic/non-metallic supported borate complexes and to investigate their biological activities. In the studies, novel ionic compounds consisting boron content evolving from triangular plane structure to tetrahedral geometry were synthesized and the biological activities of some reaction products were investigated.

In the first part of the study, the reactions of boric acid with organic groups bearing diol or hydroxy carboxylic acid were carried out in the presence of cation formers employing convenient solvents. In consequence of these synthetic studies, 8 new borate complexes were synthesized and their structures were characterized by single crystal X-ray diffraction.

In the second part of the study, biological activity studies were conducted on a total of 5 samples belonging to a similar reaction try along with 4 borate complexes whose crystal structure was determined. In this context, Cytotoxicity, Antimicrobial Method and Antimutagenicity Tests were carried out. The synthesized products were tried to be enlightened utilising at least one characterization technique (X-ray diffraction, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, GC-MS).

Keywords: Boric acid, borate ester, X-ray, C-NMR, H-NMR, GC-MS, Cytotoxicity test, Antimicrobial method, Antimutagenicity test.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında, tez çalışmamda bana tecrübesini, bilgisini eksik etmeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Mustafa TOMBUL'a tüm katkılarından dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez komitesi üyeleri Prof. Dr. Adnan BULUT ve Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN'ın öneri ve yorumları için saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans çalışmam da bana desteklerini, güvenini hiç eksik etmeyen annem Gülay TÜRKMENOĞLU, babam Yakup TÜRKMENOĞLU, ablam Ayşe TÜRKMENOĞLU kardeşim Betül TÜRKMENOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmam da bana yardımlarını esirgemeyen başta Arş. Gör. Özer IŞILAR, arkadaşım Beyza ERDEM, kuzenim Can YILDIRIM, nişanlım Fatih DOĞMUŞ'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Elementel Bor	1
1.1.1. Borun Önemi.....	1
1.1.2. Bor'un Fiziksel Özellikleri	2
1.1.3. Bor'un Kimyasal Özellikleri.....	3
1.1.4. Bor'un Oksijen Bileşikleri	3
1.2. Borik Asit (H_3BO_3)	3
1.2.1. Borik Asitin Kristal Yapısı	5
1.2.2. Borik Asit Üretimi	6
1.3. Boratlar	7
1.3.1. Metal Boratlar	10
1.3.1.1. Sulu Metal Boratlar.....	11
1.3.1.2. Susuz Metal Boratlar	11
1.3.2. Orto, pyro ve meta boratlar	12
1.3.2.1. Ortoboratlar (MBO ve $M_2B_2O_6$).....	12
1.3.2.2. Piroboratlar ($M_2B_2O_5$).....	12
1.3.3.3. Metaboratlar (MB_nO_{2n}).....	13

1.4. Borat Esterler	13
1.5. Boratların Kullanım Alanları	15
1.5.1. Metalurji.....	15
1.5.2. Fiber Optikler	15
1.5.3. Nükleer.....	15
1.5.4. Deterjan Endüstrisi.....	16
1.5.5. Tarım.....	16
1.5.6. Seramik Sırları ve Emaye	16
1.5.7. Cam Endüstrisi.....	16
1.5.8. Alev Geciktiriciler	16
1.5.9. Sağlık Alanında Boratların Kullanılması.....	16
1.5.9.1. Borun Kanser Tedavisinde Kullanımı	17
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
2.1. Cihazlar	23
2.1.1. X-ışını difraktometresi	23
2.1.2. NMR Spektrometresi	23
2.1.3. FT-IR Tayin Cihazı.....	23
2.1.4. GC-MS.....	23
2.1.5. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar.....	23
2.2. Kullanılan Yöntemler.....	24
2.2.1. Kimyasal Reaksiyonlarda Kullanılan Yöntemler	24
2.2.2. Kristal Biyoaktivitesini Belirlemede Kullanılan Yöntemler.....	24
3. DENEYSEL BÖLÜM	25
3.1. Kimyasal Reaksiyonlar	25
3.1.1. Morfolin ile Yürütülen Reaksiyonlar.....	25
3.1.1.1. B(OH) ₃ 'in Pirokatekol ile Morfolin Reaksiyonu	25

3.1.1.2. B(OH) ₃ 'in 3-hidroksinaftalin-2-karboksilik Asit ile Morfolin Reaksiyonu	25
3.1.1.3. B(OH) ₃ 'in Salisilik Asit ile Morfolin Reaksiyonu	25
3.1.1.4. B(OH) ₃ 'in 2,3-naftalindiol ile Morfolin Reaksiyonu.....	26
3.1.2. Pirolidin ile Yürütülen Reaksiyonlar	26
3.1.2.1. B(OH) ₃ 'in Salisilik Asit ile Pirolidin Reaksiyonu.....	26
3.1.2.2. B(OH) ₃ ' in 4-tertbütilkatekol ile Pirolidin Reaksiyonu...	26
3.1.3. Sodyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyon	26
3.1.3.1. B(OH) ₃ 'in Sodyum Karbonat ile Reaksiyonu	26
3.1.4. Potasyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyon.....	27
3.1.4.1. B(OH) ₃ 'in Kloralhidrat ile Potasyum Karbonatın Reaksiyonu.....	27
3.1.5. Kloralhidrat ile Yürütülen Reaksiyonlar.....	27
3.1.5.1. B(OH) ₃ 'in Potasyum Hidroksit ile Kloralhirat Reaksiyonu.....	27
3.1.5.2. Kloralhidratın Lityum Hidroksit ile B(OH) ₃ Reaksiyonu.....	27
3.1.6. ter-bütülin ile Yürütülen Reaksiyonlar	27
3.1.6.1. B(OH) ₃ 'in 4-tertbütilkatekol ile ter-bütülin Reaksiyonu.....	27
3.1.6.2. B(OH) ₃ 'in Salisilik Asit ile ter-bütülin Reaksiyonu	28
3.1.7. Glisin ile Yürütülen Reaksiyon.....	28
3.1.7.1. B(OH) ₃ 'in 4-tertbütilkatekol ile Glisin Reaksiyonu	28
3.1.8. Bipiridin ile Yürütülen Reaksiyon	28
3.1.8.1. B(OH) ₃ 'in 4-tertbütilkatekol ile 4,4'-bipiridin Reaksiyonu.....	28
3.2. Seçilen Kristallerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi.....	29
3.2.1. Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi (MTT Yöntemi).....	29
3.2.1.1. Hücre Hatları.....	29

3.2.1.2. Hücre Kültürü	29
3.2.1.3. Pasajlama ve Hücre Sayımı	29
3.2.1.4. Hücre Canlılığı ve Sitotoksite Testi	30
3.2.2. Apoptotik Etkinin Belirlenmesi	30
3.2.2.1. Apoptoz Paneli İçin Hücrelerin Hazırlanması	30
3.2.2.2. DPPH Yöntemi	31
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	33
4.1. Sentezlenen Bileşikler için Araştırma Bulguları ve Tartışma.....	33
4.1.1. Morfolin Çözücüsü ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi.....	33
4.1.1.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	33
4.1.1.2. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	35
4.1.1.3. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	38
4.1.1.4. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	42
4.1.2. Pirolidin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi	46
4.1.2.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	46
4.1.2.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	48
4.1.3. Sodyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyonun Değerlendirilmesi.....	51
4.1.3.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	51
4.1.4. Potasyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyonun Değerlendirilmesi.....	54
4.1.4.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	54
4.1.5. Kloralhidrat ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi.....	58
4.1.5.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	58
4.1.5.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	66
4.1.6. Ter-bütilamin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi ...	68
4.1.6.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	68

4.1.6.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	70
4.1.7. Glisin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi	71
4.1.7.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi	71
4.1.8. 4,4'-bipiridin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi....	73
4.1.8.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi.....	73
4.2. Seçilen Kristallerin Biyolojik Aktivitelerinin Araştırma Bulguları ve Tartışma	73
4.2.1. Toksisite Sonuçların Değerlendirilmesi.....	73
4.2.2. Antimikrobiyal Yöntem (MIC Metodu) Sonucu Değerlendirilmesi.....	79
4.2.3. Antimutajenite Testi (AMES test) Sonucu Değerlendirilmesi	80
5. SONUÇLAR	83
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ.....	91

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE	Sayfa
1.1. Borat kimyasının yapısal sınıflandırılması	11
4.1. $[C_{32}H_{28}B_2N_2O_{11}]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi.....	34
4.2. $[C_{32}H_{28}B_2N_2O_{11}]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları	35
4.3. $[C_{32}H_{28}B_2N_2O_{11}]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları.....	35
4.4. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi.....	37
4.5. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları.....	37
4.6. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları.....	38
4.7. $[C_{24}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi	40
4.8. $[C_{24}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları	40
4.9. $[C_{24}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları	40
4.10. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi.....	43
4.11. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları	44
4.12. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları	44
4.13. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}N]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi	48
4.14. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}N]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunluklar.....	48
4.15. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}N]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları ...	48
4.16. $[CH_5BNaO_6]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi	53
4.17. $[CH_5BNaO_6]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları	53
4.18. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi	56
4.19. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristal için seçilmiş bazı atomları arası bağ uzunlukları.....	57
4.20. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları	57
4.21. Antioksidan aktivite (DPPH yöntemi)	76

4.22. Sitotoksisite uygulamaları sonucu maddelerin hücre hatları üzerindeki IC50 değerleri	79
4.23. MIC metodu sonuçları	79
4.24. AMES testi sonuçları	80



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa
1.1. Doğada bulunan önemli bor mineralleri (a) Boraks $\{Na_2[B_4O_5(OH)_4].8H_2O\}$ (b) Üleksit $\{Na_2O.2CaO.5B_2O_3.16H_2O\}$ (c) Kolemanit $\{2CaO.3B_2O_3.5H_2O\}$	2
1.2. Bor elementinin genel görünümü	3
1.3. Borik asitin genel görünümü.....	4
1.4. Borik asidin kimyasal yapısı.....	4
1.5. Borik asidin bazı tepkimeleri.....	5
1.6. Borik asidin bazı tepkimeleri.....	5
1.7. Borik asidin kristal yapısı	6
1.8. Sulu metal boratların temel yapıları.....	10
1.9. Kalsit ($CaCO_3$) tipi yapı.....	12
1.10. Kobalt piroboratta piroborat grubu	13
1.11. Belirli döngüsel (a) ve polimerik (b) metaborat yapılar	13
1.12. $[(THF)_2Na\{B(OPh)_3H\}]_2$ kristal yapısı	15
1.13. DPPH radikali	19
4.1. $[C_{32}H_{38}B_2N_2O_{11}]$ kristalin sentezlenen mekanizması.....	33
4.2. $[C_{32}H_{38}B_2N_2O_{11}]$ kristalin X-ışını diyagramı	34
4.3. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin sentezlenen mekanizması.....	36
4.4. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin X-ışını diyagramı	37
4.5. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin FT-IR spektrumu	38
4.6. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalinin sentezlenen mekanizması.....	39
4.7. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin X-ışını diyagramı	40
4.8. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin ^1H NMR spektrumu	41
4.9. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin FT-IR spektrumu.....	42
4.10. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin sentezlenen mekanizması.....	42
4.11. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin X-ışını diyagramı	43

4.12. [C ₂₀ H ₁₂ BO ₄ .C ₄ H ₁₀ NO.2(C ₂ H ₆ OS)] kristalin FT-IR spektrumu	45
4.13. [C ₂₀ H ₁₂ BO ₄ .C ₄ H ₁₀ NO.2(C ₂ H ₆ OS)] kristalin ¹ H NMR spektrumu	45
4.14. [C ₂₀ H ₁₂ BO ₄ .C ₄ H ₁₀ NO.2(C ₂ H ₆ OS)] kristalin ¹³ C NMR spektrumu	46
4.15. [C ₁₄ H ₈ BO ₆ .C ₄ H ₁₀ N] kristalin sentezlenen mekanizması.....	47
4.16. [C ₁₄ H ₈ BO ₆ .C ₄ H ₁₀ N] kristalin X-ışını diyagramı	47
4.17. Reaksiyon denemesine ait sentez mekanizması.....	49
4.18. Reaksiyon denemesine ait ¹ H NMR spektrumu.....	49
4.19. Reaksiyon denemesine ait GC-MS spekturumu	50
4.20. [CH ₅ BNaO ₆] kristalin sentezlenen mekanizması.....	51
4.21. [CH ₅ BNaO ₆] kristalin X-ışını diyagramı	53
4.22. [CH ₅ BNaO ₆] kristalin FT-IR spektrumu.....	54
4.23. [C ₄ H ₄ BKO ₁₂] kristalin sentezlenme mekanizması.....	55
4.24. [C ₄ H ₄ BKO ₁₂] kristalin X-ışını diyagramı	56
4.25. [C ₄ H ₄ BKO ₁₂] kristalin FT-IR spektrumu.....	57
4.26. [C ₄ H ₄ BKO ₁₂] kristalinin GC-MS spekturumu	58
4.27. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin sentezlenen mekanizması	59
4.28. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin X-ışını diyagramı	60
4.29. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin FT-IR spektrumu	61
4.30. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin TGA-DSC spekturumu	62
4.31. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin ¹ H-NMR spektrumu	64
4.32. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalin ¹³ C-NMR spektrumu	64
4.33. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalde bor birimi içeren kısım	65
4.34. [K ₃ ³⁺ [B ₂ C ₂ O ₄ (OH) ₅] ₆ ⁶⁺ (HCO ₃) ⁻ (OH) ₂ ²⁻ Cl ₆ ⁶⁻ ·3H ₂ O·CO ₂] kristalinin GC-MS spekturumu	66
4.35. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması.....	67

4.36. Reaksiyon denemesine ait FT-IR spektrumu	67
4.37. Reaksiyon denemesine ait GC-MS spektrumu	68
4.38. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması.....	69
4.39. Reaksiyon denemesine ait ^1H NMR spektrumu.....	70
4.40. Reaksiyon denemesine ait muhtemel mekanizması.....	70
4.41. Reaksiyona denemesine ait ^1H NMR spektrumu.....	71
4.42. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması.....	72
4.43. Reaksiyon denemesine ait ^1H NMR spektrumu.....	72
4.44. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması.....	73
4.45. MT+ET 10 $[\text{B}(\text{OH})_3 + \text{Pirokatekol} + \text{Morfolin}]$ ürünü.....	74
4.46. MT+ET 5 $[\text{B}(\text{OH})_3 + \text{KOH} + \text{Kloralhidrat}]$ ürünü	74
4.47. MT+ET 6 $[\text{B}(\text{OH})_3 + \text{Salisilik asit} + \text{Pirolidin}]$	74
4.48. MT3 $[\text{B}(\text{OH})_3 + \text{Kloralhidrat} + \text{K}_2\text{CO}_3]$ ürünü	75
4.49. MT+ET 1 $[\text{B}(\text{OH})_3 + \text{Salisilik asit} + \text{ter-bütülin}]$ ürünü	75
4.50. A549 (akciğer kanser hücre hattı).....	77
4.51. HeLa (insan serviks kanser hücre hattı).....	77
4.52. MCF7 (insan meme kanser hücre hattı).....	78
4.53. HEK 293 (insan sağlıklı böbrek hücre hattı)	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

4-tert-bütilkatekol	4-tertiyerbütil 1,2-dihidroksibenzen
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
MTT	3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Pirokatekol	1,2-dihidroksibenzen

1. GİRİŞ

1.1. Elementel Bor

Bor, atom numarası 5 ve kimyasal sembolü B olan atom ağırlığı 10,81 g/mol, yoğunluğu 2,84 g/cm³, erime noktası 2300 °C ve kaynama noktası 2550 °C olan yarı bir metal özelliğine sahip olan bir metaldir. Elementel bor doğada bulunmaz. Endüstride yüksek saflıkta bor zorlukla elde edilebilir çünkü bor, karbon ve başka elementlerle bileşikler oluşturur. Borun çeşitli allotropları vardır: amorf bor koyu kahverengi bir tozdur; kristal bor ise siyah, son derece sert ve oda sıcaklığında düşük iletkenidir. Elementel bor, yarı iletken endüstrisinde bir dopant olarak kullanılır. Yüksek saflıkta elementel bor süperiletken MgB₂ teknolojisinin en önemli bileşenidir. Dünya'da en çok bor cevheri Türkiye'de bulunur [1].

Yapılmış olan araştırmalara göre bor madeni ilk kez 4 bin yıl önce Tibet göllerinden elde edilmiş, 875 yılında ise ilk kez Araplar tarafından ilaç yapımında kullanılmıştır [2]. Günümüzde ise bor, nihai kullanım alanı olan sektörlerde çoğunlukla bor kimyasalları şeklinde tüketildiği gibi, yoğunlaştırılmış bor ürünleri olarak doğrudan da tüketilebilmektedir. Bor ürünleri; uzay ve hava araçları, nükleer uygulamalar, askeri araçlar, yakıtlar, elektronik ve iletişim sektörü, tarım, cam sanayii, kimya ve deterjan sektörü ile seramik ve polimerik malzemeler, nano teknolojiler, otomotiv ve enerji sektörü, metalürji ve inşaat gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Dünyadaki önemli bor yatakları, Türkiye, Rusya ve A.B.D' de bulunmaktadır. Dünya ticari bor rezervleri 4 bölgede toplanmaktadır. Bunlar; ABD Kaliforniya Eyaletinin güneyinde yer alan “Mojave Çölü”, Güney Amerika’da yer alan “And Kemerı”, Türkiye’nin de yer aldığı “Güney-Orta Asya Orojenik Kemerı” ve Doğu Rusya’dır [3].

1.1.1. Borun Önemi

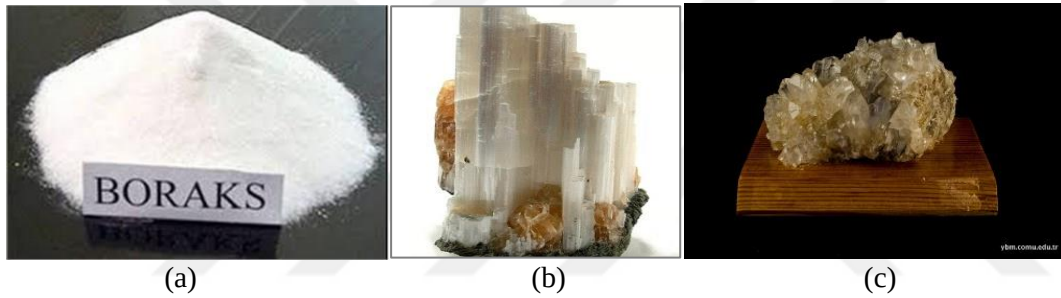
Doğal bir mineral olan borun Türkiye’deki yatakları, rezerv ve tenör bakımından tüm dünyada rakipsizdir.

Doğada çeşitli bileşikler halinde bulunan bor, işlenerek saf hale getirilebilmektedir. Doğada bulunan bazı önemli bor minerali türevleri ise boraks, üleksit ve kolemanittir.

Türkiye, dünyanın en büyük boraks, üleksit ve kolemanit yataklarına ev sahipliği yapmaktadır. Tüm dünya ülkeleri, kolemanit üretimi yönünden tamamen, üleksit üretimi yönünden ise kısmen Türkiye'ye bağımlıdır [3].

Endüstride ise boratlar, borik asit içeren veya temin eden herhangi bir bileşik olarak tanımlanırlar.

Çok sayıda mineral borik asit içerir, fakat tüm dünyada ekonomik olarak bilinen üç önemli mineral vardır: boraks, kolemanit ve üleksit, (Şekil 1.1). Bu üç mineral, dünya borat ihtiyacının yaklaşık % 90'ını karşılayan başta Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere çok sınırlı sayıdaki ülkelerde üretilmektedir [4].



Şekil 1.1. Doğada bulunan önemli bor mineralleri

(a) Boraks { $\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ } (b) Üleksit { $\text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{CaO} \cdot 5\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ } (c) Kolemanit { $2\text{CaO} \cdot 3\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ }

1.1.2. Bor'un Fiziksel Özellikleri

Bor yarı şeffaf görünümlüdür. Bileşik halinde bulunduğu için rengi hafif farklılıklar göstermektedir. Doğada az bulunan ve duyarsız elementlerden birisi olan bor, yer kabuğunda ortalama 10 ppm'den (adet/milyon) az olarak bulunmaktadır. Bor çok sert olup kırılgandır. Elektriği iyi iletmez. Bor elementi yarı iletken olduğu için sıcaklık arttıkça iletkenlik özelliği artar. Bor biri amorf ve altısı kristalin polimorf olmak üzere çeşitli allotropik formlarda bulunur. Alfa ve beta rombohedral formlar en çok çalışılmış olan kristalin polimorflarıdır. Alfa rombohedral 1200 °C'nin üzerinde bozulur ve 1500 °C'de beta rombohedral form oluşur. Amorf form yaklaşık 1000 °C'nin üzerinde beta rombohedrale dönüşür ve saf bor erime noktasının üzerinde ısıtılıp tekrar kristalleştirildiğinde beta rombohedral forma döner [5].



Şekil 1.2. Bor elementinin genel görünümü

1.1.3. Bor'un Kimyasal Özellikleri

Yer kabuğunda 51. yaygın element olarak boratlar ve borosilikatlar halinde yer alan bor elementi yaklaşık olarak 3 ppm'lik konsantrasyon değerine sahiptir [6]. Kimyasal sembolü "B" olup, periyodik cetvelde 3A grubunun metal olmayan tek elementidir [7]. Doğada sırasıyla %19,10-20,31 ve %79,69-80,90 oranında B10 ve B11 ile gösterilen 8 iki adet dengeli izotopa sahiptir [8]. Bor, kimyasal olarak 3A grubu elementleri olan alüminyum, galyum, indiyum ve talyumdan daha çok 4A grubu elementlerinden silisyum ve karbona yakındır. Karbon ve silisyum gibi kovalent, moleküler bileşik oluşturmaya büyük bir eğilimi olmakla birlikte, değerlik orbitalleri sayısından bir eksik değerlik elektronuna sahip olmasıyla karbon ve silisyumdan farklılık gösterir [9].

1.1.4. Bor'un Oksijen Bileşikleri

Bor oksijen bağlarını içine alan organik türevlerin birçok çeşitleri bulunmaktadır. Ortoboratlar {[B(OR)₃]}, açıl boratlar {[B(OCOR)₃]}, peroksoboratlar {[B(OOR)₃] ve boronik asitler {[RB(OH)₂]}'dir. Bunların hepsini borik asit olarak görmek mümkündür [10].

1.2. Borik Asit (H₃BO₃)

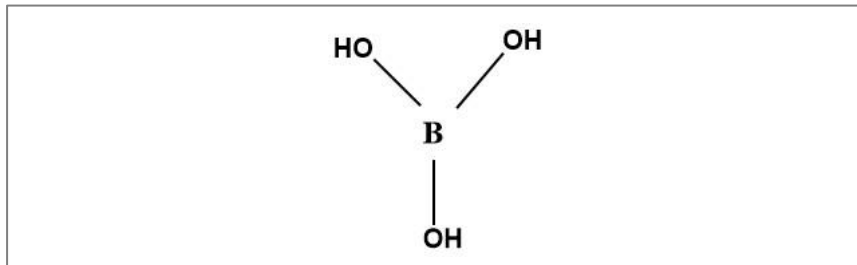
Kimyasal bileşimi %56,3 B₂O₃ %43,7 H₂O olan borik asit; hidrojen borat, ortoborik asit ve borasisit olarak da isimlendirilmektedir [11].

Bor oksidin (B_2O_3) anhidriti olarak bilinen borik asit, ortoborik asit için $B(OH)_3$ veya $B_2O_3 \cdot 3H_2O$, metaborik asit için HBO_2 veya $B_2O_3 \cdot H_2O$ olarak formüle edilir [12]. Borik asit genellikle antiseptik, böcek ilacı ve koku gidericilerde kullanılan beyaz renkli suda çözünen bir inorganik asittir. Ayrıca göz damlalarında, göz pomadlarında hatta kağıt gibi selülozik maddelerin alev almasını önlediği için evlerde kullanılan duvar kağıtlarında yangın riskini azaltmak için kullanıldığı bilinmektedir ve pek çok bor bileşiğinin hidroliz tepkimesinin son ürünüdür.

Borik asit doğal borik asit kaynaklarından elde edildiği gibi kimyasal olarak da sentezlenmektedir. Borik asit doğada bulunan herhangi bir bor cevherinin mineral asitlerden biri ile muamelesi sonucu elde edilebilmektedir. Su çekici olması nedeni ile sülfirik asit tepkimesinin ürünler yönüne kaymasını sağlamaktadır. Borik asit borun zayıf asididir ve sulu çözeltilerde Bronsted asidi olarak davranmaktadır [13].



Şekil 1.3. Borik asitin genel görünümü

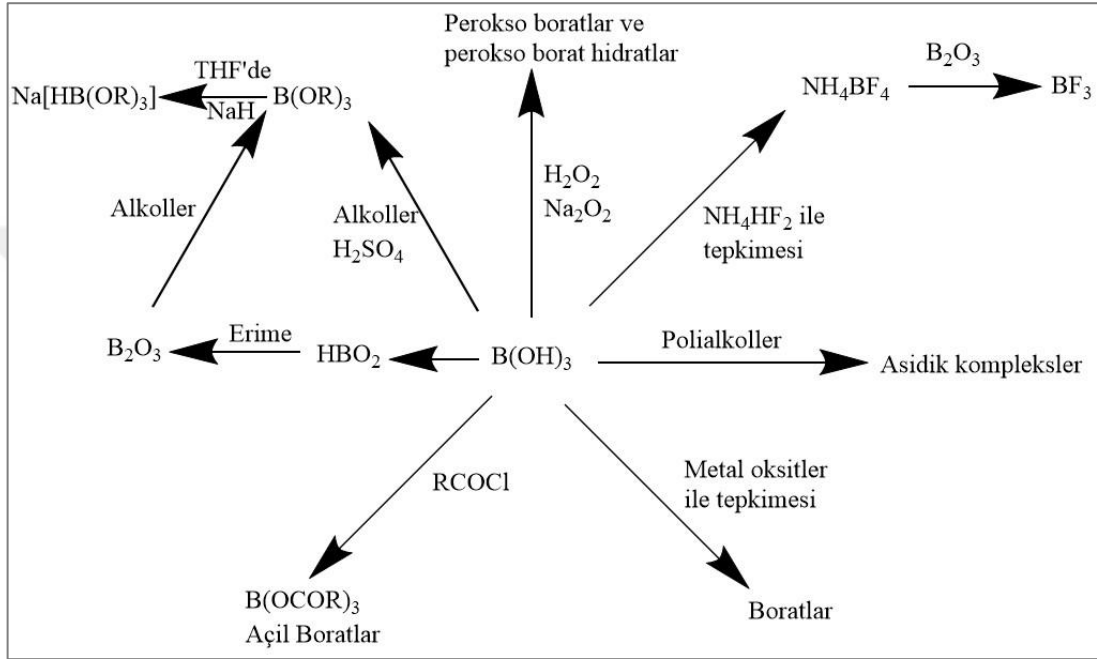


Şekil 1.4. Borik asidin kimyasal yapısı

Borik asitin polihidroksi alkoller ile şelat oluşturması asitlik özelliğini artırır. Bu özelliği ile analitik kimyada kullanılmasın da temelini oluşturur.

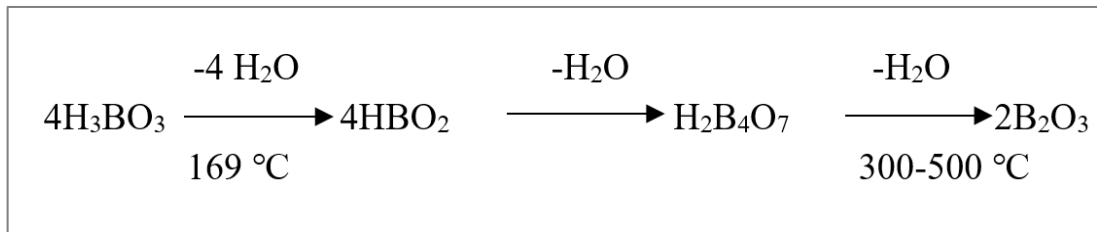


Diğer tepkimeleri B(OR)₃ vermek için ROH/H₂SO₄ ile ve güçlü indirgen ayırıcı olan Na[HB(OR)₃] vermek için THF’de, NaH ile koordinasyonunun esterleşmesini içerir. H₂O₂ ile tepkimesi mono peroksiborat anyonu içeren peroksoborik çözeltilerini verir. Aşağıda B(OH)₃ tepkimeleri şematik bir şekilde gösterilmiştir (Şekil 1.3) [14].



Şekil 1.5. Borik asidin bazı tepkimeleri

Borik asit ısıtıldığı zaman kademeli olarak suyunu kaybederek ilk önce metaborik asit (HBO₂) daha sonra piroborik asit (H₂B₄O₇) en son olarak da bor trioksit (B₂O₃) haline dönüşür [15].



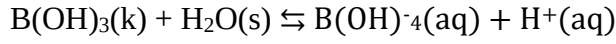
Şekil 1.6. Borik asidin bazı tepkimeleri

1.2.1. Borik Asitin Kristal Yapısı

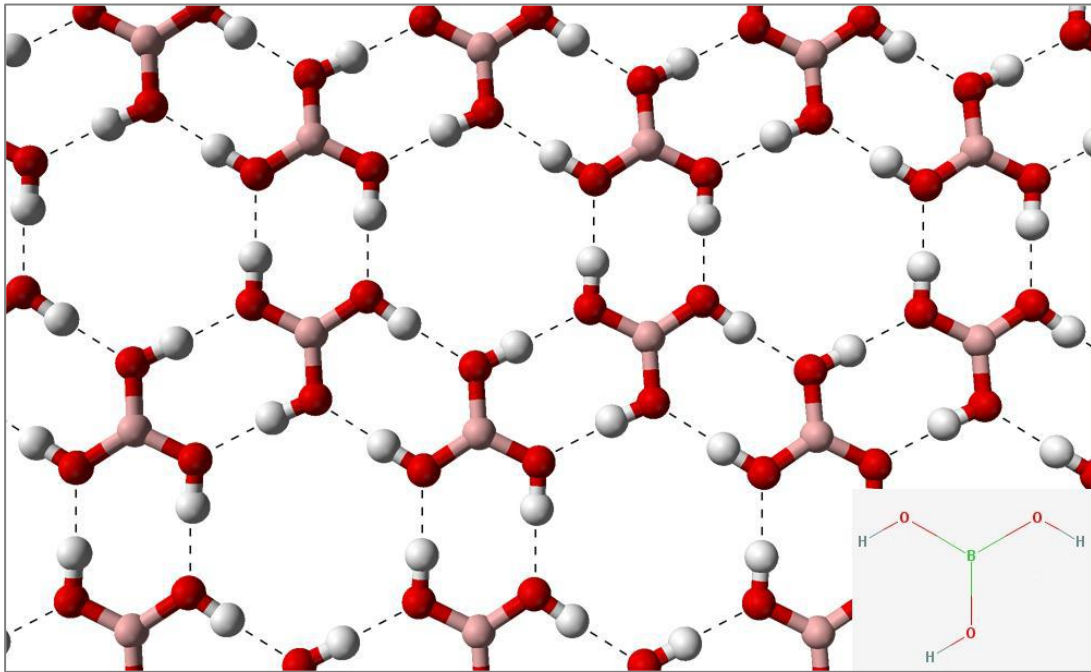
Borik asit monoklinik, tabakalı bir kristal yapıya sahiptir. H₃BO₃ moleküllerinden oluşan tabakalar birbirine hidrojen bağları ile bağlanmıştır (Şekil 1.4).

Tabakalar arasındaki zayıf fiziksel hidrojen bağlarından dolayı kayganlık algısı hissettirmektedir [16].

Zayıf bir lewis asidi pKa 9,2 olan borik asit suda;



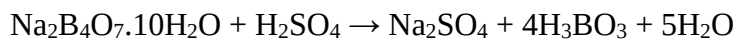
kimyasal tepkimesine göre kısmen iyonlaşarak tetrahedral şekli olan B(OH)_4^- iyonlarını verir. Seyreltik sulu çözeltilerde B(OH)_3 ve B(OH)_4^- monomerleri bulunduğu halde derişik çözeltilerde ise bu iyonların polimerleri meydana gelmektedir.



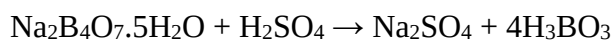
Şekil 1.7. Borik asidin kristal yapısı

1.2.2. Borik Asit Üretimi

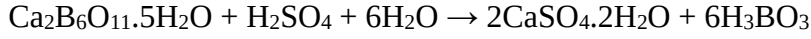
Bor minerallerinden borik asit, nitrik asit ve sülfirik asit kullanılarak meydana gelir. En çok tercih edilen ise sülfirik asittir. Üretim reaksiyonlarından birkaçı aşağıda örnek verilmiştir [17].



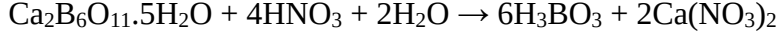
(Tinkal)



(Sodyum tetraborat)



(Kolemanit)



Diğer bir üretim yolu ise boraksın HCl ile muamele sonucu elde edilmiştir[18].



1.3. Boratlar

Ortoborik asit üçgen BO_3^{3-} gösterilir ve üç birimli katı halde katmanlı borik asit zincirlerinin yapıları hidrojen bağları ile bir arada tutulur. Yaklaşık mesafe 3.14 Å dur[19].

B atomları O atomları sp^2 veya sp^3 hibridizasyonu yoluyla üçgen düzlem $[\text{BO}_3]^{3-}$ ve tetrahedral $[\text{BO}_4]^{5-}$ birimleri oluşturmak üzere etkileşime girdikleri için malzeme tasarımından çok büyük bir kullanım alanı bulması nedeniyle özellikle boratlara dikkat çekiliyor.

Polimerizasyon yoluyla B-O grupları tek boyutlu (1D) zincirler, iki boyutlu katmanlar ve 3 boyutlu katmanlar oluşturulmasıyla sonuçlanır [20-23].

Boratların geniş uygulama yelpazası nerdeyse büyük yapısal çeşitlerini mümkün kılan yapı özellik ilişkisinden ve boratların işlevselliğinden kaynaklanmaktadır [24]. Bu tür yapı farklılıkları boratların yapı kimyasını ilgi çekici kılmaktadır. Şimdiye kadar çift kırılma, piezoelektrik, piroelektrik ve doğrusal olmayan optik dahil olmak üzere birçok kullanım için bir dizi borat malzemesi rapor edilmiştir [25-28].

Metalik olmayan bir destek ünitesi tarafından oluşturulan bor bileşikler anyonik bir borat yapısından oluşan ikili bir şekilde görüntülenebilir [29]. Metal olmayan katyonların rolü metal katyonlardan farklıdır. Çünkü bunlar genellikle oksijene aynı şekilde koordine olmazlar ve bunun yerine yapısal birime hidrojen bağı donörleri olarak hareket edebilirler.

İnorganik boratlar bu zamana kadar bilinenler geniş bir kimyasal bileşikler sınıfını oluşturur. Bor atomunun ikili koordinasyon modu, silikatlar, fosfatlar, nitratlar ve karbonatlar dahil olmak üzere diğer inorganik bileşik sınıfları arasında boratların benzersiz konumunu sergiler. Bu açıdan boratlar oldukça organik bileşiklere oldukça

benzerlik göstermektedir. Gelişmiş malzeme tasarlamayı amaçlayan yeni boratların inorganik sentezi büyük önem taşımaktadır ve çoğu borat için reaksiyon koşulları hidrotermal olarak gerçekleştirilir. Buna ek olarak yüksek sıcaklıklarda sentezlenen boratlar ve çoğu bor atomunun esas olarak terahedral koordinasyonundan oluşan basınç bu boratları silikatlarla ilişkilendiren dikkate değer bir özelliktir. Ancak son zamanlarda inorganik kristallerin yapısal kimyası $[BO_3]^{3-}$, $[BO_4]^{5-}$, $[CO_3]^{2-}$, $[PO_4]^{3-}$, $[NO_3]^-$ ve $[SiO_4]^{4-}$ vb. borat karbonat, borat fosfat, fosfat nitrat ve fosfat silikat vb. gibi çeşitli çoklu anyonlu bileşiklerle sonuçlanır [30].

Borik asit, esterleşme reaksiyonları yoluyla bitişik hidroksil gruplarını taşıyan organik moleküllerle kompleksler oluşturur. Kısmi esterleştirme yüksüz, yüksüz düzlemsel konfigürasyonu koruyan monoesterler (1:1kompeks) oluşurken tam esterleştirme, negatif yüklü tetrahedral borat anyonları ile bir bisiklik diester (1:2 kompleks) yapılarının oluşumunu ilerletir [31-32].

Bor monoesterlerinin oldukça kararsız olduğu ve sulu çözeltide orijinal bileşenlerine hızla hidrolize olduğu, bu arada diesterlerin termodinamik olarak daha kararlı olduğu ve suda neredeyse çözünmediği bildirilmektedir [33-34].

Aromatik veya alifatik dioller ve karboksilik asitler içeren bis-şelat kompleksleri genellikle toksik değildir. Literatüre yakından bakıldığında, bor komplekslerinin bu tür ligandlarla reaksiyonu büyük ölçüde 1:1 komplekslerden ziyade 1:2 komplekslerin lehinedir [35-38].

Sulu çözeltide, borat iyonları ile polihidroksi bileşikler iyonlaşmış kompleksler oluştururlar. Benzer borat ester kompleksleri karbohidratların konfigürasyonel ve kromatografik analizlerinde kullanılmıştır [39]. NMR spektroskopisi ile çok yönlü olarak çalışılmasına rağmen yapısal olarak karakterize edilen az sayıda anyonik borat esterleri, $\{[B(OR)_4]^- \}$, mevcuttur [40]. Sulu NaOH çözeltisinin borik asit çözeltisine ilavesiyle elde edilen borat iyonunun bir çok diol bileşikleriyle olan reaksiyonundan iki diolün karşı bağlanması şeklinde 7-9 pH aralığında reaksiyon verdikleri [41] ve benzer şekilde triollerle olan reaksiyonu sonucu kafes kompleks anyonu oluşturduklarına dair örnekler mevcuttur [42].

Organik bileşiklere gelişmiş malzeme tasarlamayı amaçlayan yeni boratların inorganik sentezi ve reaksiyon koşulları büyük önem taşımaktadır. Boratların çoğu hidrotermal olarak gerçekleştirilir. Buna ek olarak çoğu bor atomunun esas olarak tetrahedral

koordinasyonundan oluşan yüksek sıcaklıklarda ve basınçta sentezlenen boratlar, bu boratları silikatlarla ilişkendiren dikkate değer bir özelliktir.

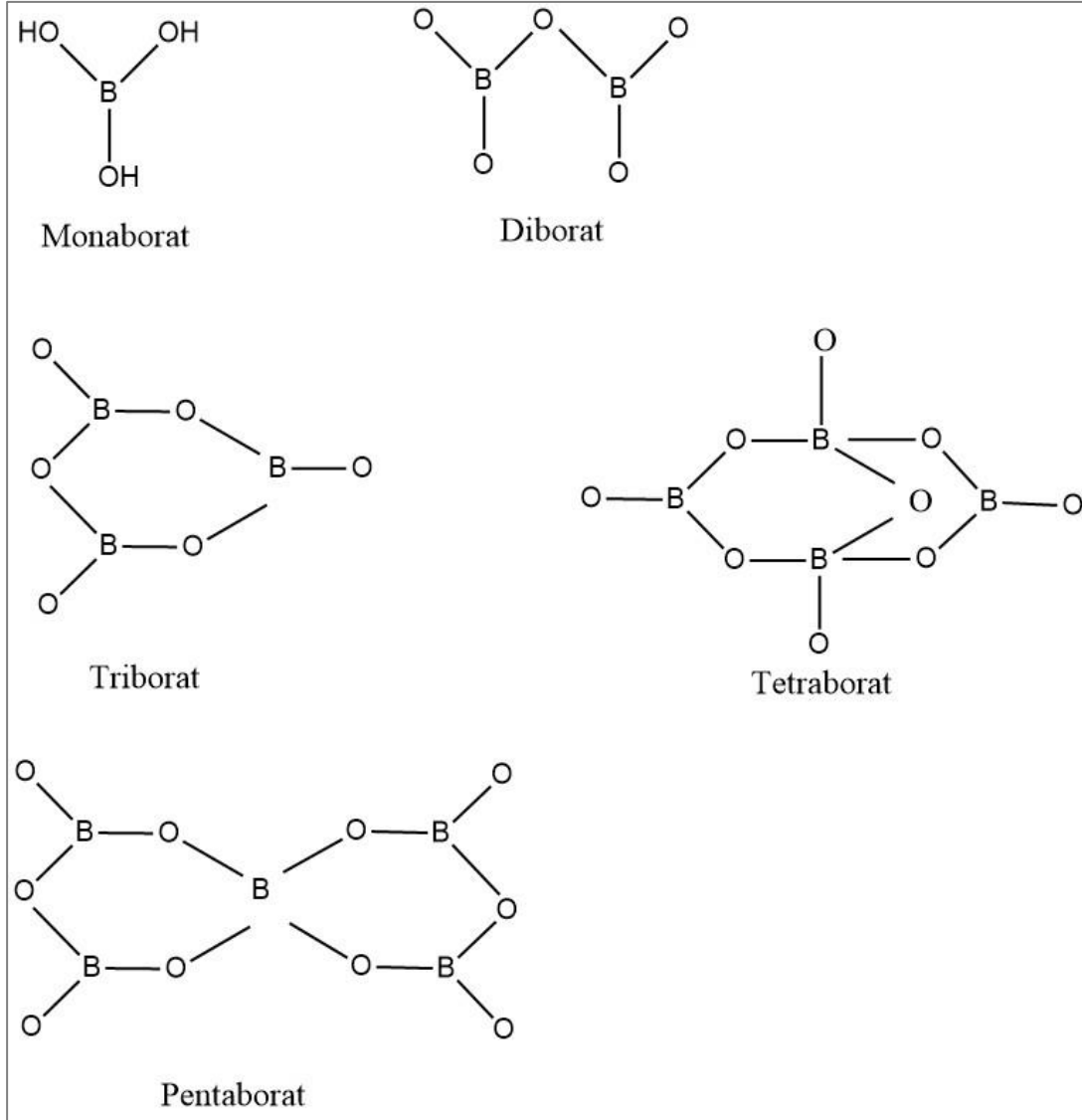
Boratlar kristal ve elektronik yapıları yüksek ölçüde polarize olmaları, lineer olmayan özellikleri, mekanik ve kimyasal parametrelere sahip olması nedeniyle yeni lineer olmayan optik malzemelerin meydana gelmesinde fırsat oluşturmuştur.

Diğer borat yapıları için yapısal özellikleri açıklayan temel kurallar şu şekilde açıklanabilir:

- i. Tüm borat yapılarında bor her zaman +3 oksidasyon durumundadır. Bunun nedeni tetrahedral düzenleme için borun negatif yüke sahip olması ve yapıyı stabilize etmek için katyona ihtiyaç duymasındır.
- ii. Kristal yapılarda bor, oksijen veya hidroksil gruplarına üç katlı (trigonal) veya dört katlı (tetrahedral) koordinasyonda meydana gelebilir.
- iii. Üç katlı veya dört katlı yapısal birimler, katı anyonik borat gruplarına ortak kenarlar veya koordinasyon çokyüzlülerinin yüzleri değil, yalnızca ortak köşeler (oksijenler) yoluyla bağlanabilir. Bu gruplara temel yapı taşları denir.

Temel yapı taşları, zincirlerde, halkalarda, katmanlarda veya çerçevelerde polianyonlar oluşturmak üzere yoğunlaşabilir [43].

Hidratlı boratlarda katyonlar yüksek sıcaklıklarda bor –OH gruplarının bazılarında hidrojenlerinin yerini alabilir. Hidrojen bağı borat yapısını stabilize eden hidratların, tuzların ve polimerlerin oluşumuna izin veren bir başka olası etkileşimdir. Döngüsel poliboratlarda B-O birimleri elektronların halka etrafında rezonansa girmesine izin veren ve böylece yapıyı güçlendiren halka yapıları oluşturma eğilimindedir. Metaboratların polimerizasyon işleminde özellikle düşük sıcaklıkta yapılan çözeltilerde meydana gelen yüksek aktivite ile indüklenen suyun elimine edilmesi yoluyla örneğin; boraksın kernite polimerizasyonu $\{Na_2[B_2O_7(OH)_4].8H_2O, Na_2[B_4O_6(OH)_2].3H_2O\}$ önce halkalardan birindeki bir bağ bölünür ve bundan sonra bir hidroksil grubu ile birleşerek su oluşturur. Denatürasyona uğramış halkanın ve hidroksil grubunun zayıf bağlar ve benzer şekilde bölünmüş ikinci bir boraks molekülü daha sonra anında birleşir. Polimerik zincir yapısını oluşturmaktadır [44]. Aşağıda bazı monomerik ve halka borat yapıları verilmiştir [45].



Şekil 1.8. Sulu metal boratların temel yapıları

1.3.1. Metal Boratlar

Metal boratların faz bağıntıları, stokiyometrik ve yapı kimyasının öneminden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Boratların yapı biriminde mononükleer, bi, tri, tetra veya pentanükleer gibi çok boyutlu ağ içeren yapılar mevcuttur. Kristal metal boratlarda bağların temelini oluşturan temel yapı özellikleri şöyledir:

1. Mevcut protonlar öncelikle O^{2-} iyonlarını serbest OH^- iyonlarına dönüştürülür. İlave edilen bu protonlar borat iyonunda tetrahedral oksijen ve üçgen düzlem oksijen atomları tarafından kullanılır. Sonra ilave edilen bu protonlar serbest OH^- iyonlarını suya dönüştürür.

2. Hidratlanmış ana gruplar ayrıştırılmadan çeşitli yollarla polimerize edilir. Bu yolla polianyon kafes içinde B-O bağının kırılmasıyla oluşur.
3. Kompleks borat polianyonları tek bir kenar grubunun bağlanmasıyla değiştirilir.
4. İzole edilmiş B(OH)₃ grupları veya onların polimerleri diğer anyonların varlığında mevcuttur [46].

Birçok farklı meta borat bileşiği laboratuvar ortamında sentezlenmiştir. Bunlar monoborat ya da poliboratlar, [(B₂O₄)²⁻, (BO₂)_nⁿ⁻, (B₃O_n)⁶⁻²ⁿ]. Metal boratlardan β-BaB₂O₄ tek kristali doğrusal olmayan optik materyal, LiB₄O₇ tek kristali ise piezoelektrik özelliğinden dolayı hareketli iletişim sistemlerinde kullanılmaktadır [47].

1.3.1.1. Sulu Metal Boratlar

En yaygın triborat iyon B₃O₅(OH)₅⁻² dir. Ca₂Mn₂[B₄O₇(OH)₄] [48], M₃[B₃O₄(OH)₄].2H₂O (M=K [49], Rb [50]) veya Na₃B₃O₅(OH)₂ [51] yapıları gibi tetrahedral bor koordinasyonuna sahip birçok yapı mevcuttur. Bilinen bazı sulu borat yapıları aşağıda örnek verilmiştir. Triborat iyonunun yapısal değişimi şekil de gösterilmiştir [52].

1.3.1.2. Susuz Metal Boratlar

Susuz metal boratların kimyasal yapısı çeşitli birimlerden oluşabilir. Üçgen düzlem BO₃³⁻ iyonu nadir toprak elementi içeren birçok bileşiğin yasında bulunur. Birçok susuz metal boratın yapısı belirlenmiştir.

Li₃M₂(BO₃)₃ [M=Eu, Nd ve Pr] [53-55]

Li₆M(BO₃)₃ [M=Yb ve Ho] [56-57]

SrM₂(BO₃)₄ [M=Pr, La, Nd, Er] [58-61]

Çizelge 1.1. Borat kimyasının yapısal sınıflandırılması

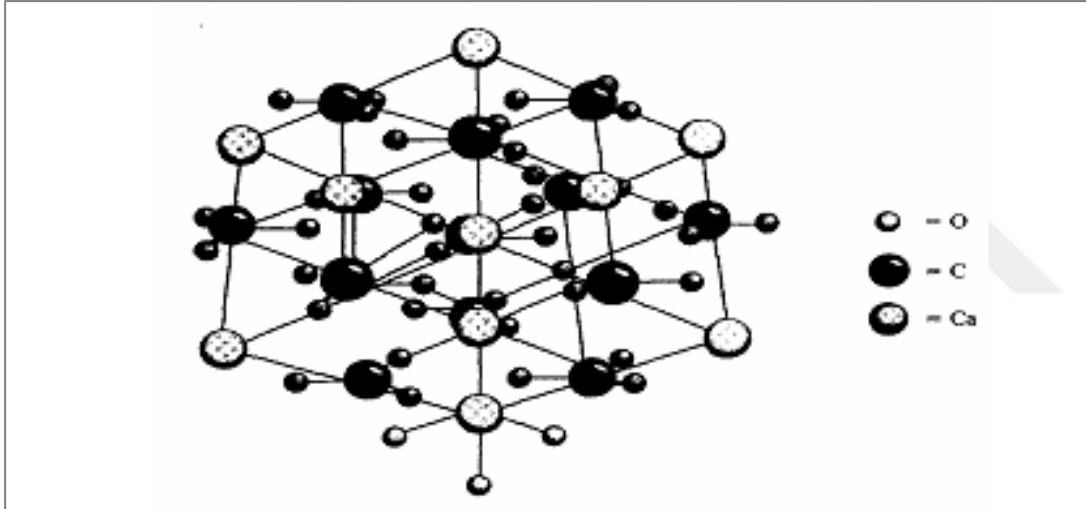
Bor: Oksijen	Borat Yapısı
1: 3	Ortoboratlar [Bağımsız (BO) ₃ ³⁻ iyonları]
2: 5	Piroboratlar [Bağımsız (B ₂ O ₅) ⁴⁻ iyonları]
1: 2	Metaboratlar [(B ₃ O ₆) ³⁻ ve (B ₂ O ₄) ²⁻ gibi halkalı ve zincir anyonlar]
2: 3	(BO ₃) gruplarının iki boyutlu tabaka zinciri

1.3.2. Orto, pyro ve meta boratlar

1.3.2.1. Ortoboratlar (MBO ve $M_2B_2O_6$)

Alkali metaller (Li ve Na hariç) ortoboratlar yapılar oluşturmazlar. Lityum Li_3BO_3 'ü oluşturur ve bu yapıda bozuk bir tetrahedral düzenleme vardır. $Na_3B_3O_6$ sadece $680^\circ C$ 'nin üzerinde $NaBO_3 + B_2O_3$ fazı ile dengede oluşur. İki değerlikli katyonların ortoboratları genellikle Mg, Ba, Cd ve Co tuzlarıdır. $NaCaBO_3$ gibi dolomit $CaMg(CO_3)_2$ ile aynı yapıda olan bazı karmaşık ortoborat yapılar da vardır.

En basit ortoboratlar MBO tipi ortoboratlardır ve hepsi farklı kalsit polimorfları ($CaCO_3$) ile izostrüktürelidir. Örneğin; $ScBO_3$ ve $InBO_3$ kalsitli izostrüktürlerdir. YBO ve $LaBO_3$ aragonitlidir ve $SmBO_4$, vaterit yapılıdır [62].

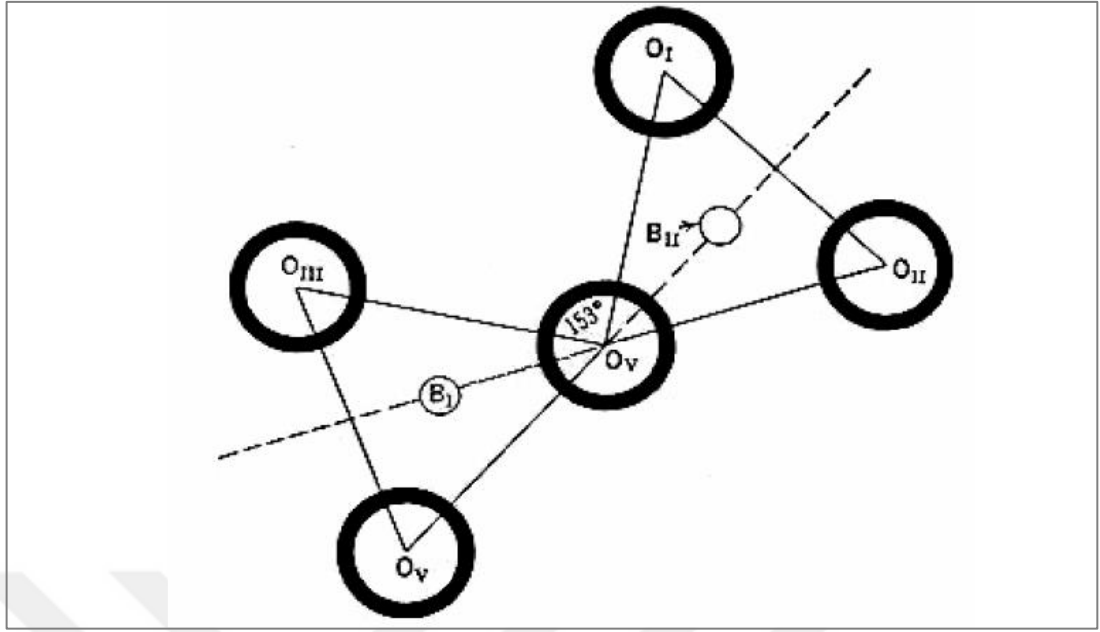


Şekil 1.9. Kalsit ($CaCO_3$) tipi yapı

1.3.2.2. Piroboratlar ($M_2B_2O_5$)

Piroboratlarda BO_3^{3-} grupları bir köprü oluşturan oksijeni ile birbirine bağlanır. Co, Mg, Cd tuzları dahil bu tür boratların çok sınırlı örnekleri vardır. Cd ve Co piroborat oluşturmaya meyilli olan tek geçiş elementleridir [63].

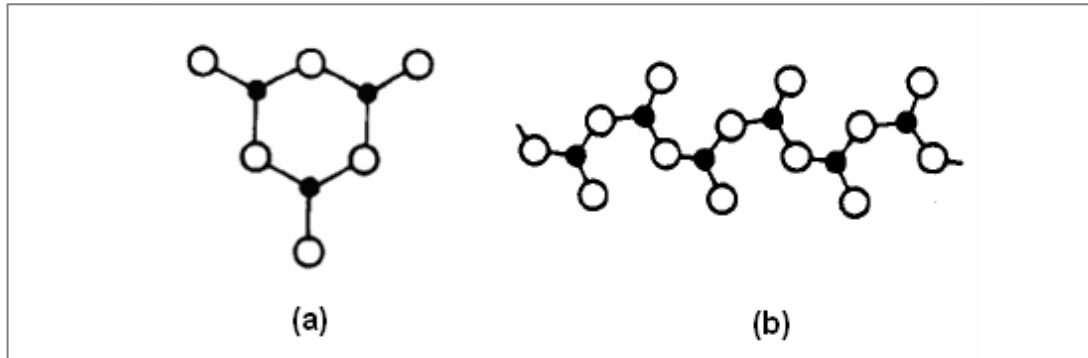
Kobalt piroboratın yapısı triklinik düzende deforme oktahedral yapı oluşturarak altı oksijen atomu ile çevrelenen $B_2O_5^{4-}$ grupları ve Co^{2+} iyonları tarafından oluşturulur [64].



Şekil 1.10. Kobalt piroboratta piroborat grubu

1.3.3.3. Metaboratlar (MB_nO_{2n})

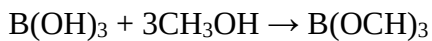
Metaboratlar $M_x(BO_2)_y$ genel formülüne sahip susuz boratlardır. Metaboratların normal formları atmosfer basıncı altında kararlıdır ve döngüsel $B_3O_6^{3-}$ (Na_3BO_3 , $K_3B_3O_6$ olduğu gibi) ve sonsuz doğrusal $(BO_2)_n^{n-}$ iyon ($LiBO_2$, CaB_2O_4 ve SrB_2O_4 olduğu gibi) içerir. Yüksek basınçlar altında bazı B atomlarının koordinasyon sayısında üçten dörde kadar değişiklikler yoluyla faz geçişlerine maruz kalabilir[65].



Şekil 1.11. Belirli döngüsel (a) ve polimerik (b) metaborat yapılar

1.4. Borat Esterler

Sülfirik asit ortamında borik asit ve alkol tepkimesinin sonucunda borat ester meydana gelir. Genel formül gösterimi esterlerin $B(OR)_3$ şeklindedir.



Bor esterler bor trihalojenürlere göre daha zayıf lewis asit özelliği göstermektedir. Örneğin; BF_3 de ki F atomu gibi O atomu molekül içi π -verici olarak davranır ve elektron yoğunluğunu B atomunun p orbitaline verir. Lewis asit özelliğine bakılarak O atomunun F atomuna göre daha iyi π -verici olduğunu söyleyebiliriz. Borat esterleri elde etmek için 1,2-diollerin kelat etkiden kaynaklanan kuvvetli bir ester oluşur. Sonuç olarak bu dioller halkalı borat ester türevlerini meydana getirir.

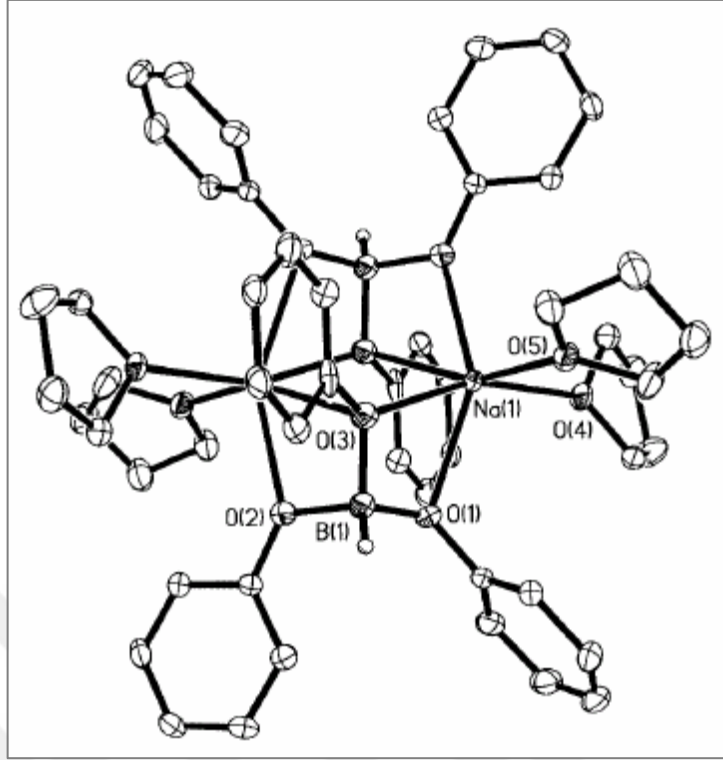
Borat oluşumunda bor atomu hem üç hem de dört koordinasyonlu yapılar mevcuttur. Bu tür boratlar bir O atomunun komşu bir B atomu ile paylaşmasıyla meydana gelir [14].

Polihidroksi bileşiklerle tepkimeye giren borat iyonları sulu çözeltide iyonize yapılar oluşturur. Uzun yıllardır varlığı bilinmesine rağmen sınırlı sayıda anyonik boratlar mevcuttur. $[\text{B}(\text{OR})_4]^-$ anyonik boratın yapısı NMR spektroskopisiyle kapsamlı bir şekilde çalışmalar mevcut iken alkali katyonik boratlar az sayıda incelenmiştir [39].

Borat iyonu $[\text{B}(\text{OR})]^-$ polihidroksi bileşiği ile tepkimeye girerek şelat esterlerini meydana getirirler [66-67].

1,3-dioller mono ve bis şelatlı yapılardan 6 üyeli halka oluştururken 1,2-dioller 5 üyeli halkalı yapıları meydana getirir [64]. $\text{RC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ gibi trioller ise kafes bileşiğini oluşturur [68-69].

Genellikle borat esterlerin oluşumunda, oligomerizasyona karşı onomerlerin oluşumu borat sübstituentlerinin sterik hacimlerinden çok grup 1 katyonlarının kimliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Li tuzları dimetalik monomerik yapılar oluşturma eğiliminde iken, ağır metal tuzları (Na, K, vs...) oligomerik yapı oluştururlar[39].



Şekil 1.12. $[(\text{THF})_2\text{Na}\{\text{B}(\text{OPh})_3\text{H}\}]_2$ kristal yapısı

1.5. Boratların Kullanım Alanları

Boratların kullanım alanları aşağıda örnek verilmiştir [70].

1.5.1. Metalurji

Boratlar yüksek sıcaklıklarda düzgün, yapışkan, koruyucu sıvı oluşturması nedeniyle demir dışı metal sanayisinde koruyucu ve eritmeyi hızlandırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Alaşımlarda örnek olarak çeliğin sertliğini artırıcı olarak kullanılır.

1.5.2. Fiber Optikler

Fiber optik iletişim sistemleri, verinin ışık olarak ince fiber optikler ile uzağa iletilmesidir. Fiber optik %22 B_2O_3 , %3 Al_2O_3 , %14 $\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}$, %61 SiO_2 içermektedir.

1.5.3. Nükleer

Atom reaktörlerinde borlu çelikler, bor karbürler vb. alaşımlar kullanılmaktadır. Paslanmaz borlu çelik nötron absorbanı olarak tercih edilir.

1.5.4. Deterjan Endüstrisi

Oksijen bazlı sodyum perborat ve sodyum hipoklorit öncelikli olarak ağartıcı olarak kullanılmaktadır.

1.5.5. Tarım

Bor mineralleri bitki örtüsünün gelişmesini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Suda çabuk eriyen sodyum perborat ($\text{NaB}_5\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) veya disodyum oktaboratın ($\text{Na}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$) tarım ürününün üzerine püskürtülmesi amacıyla da kullanılmaktadır.

1.5.6. Seramik Sırları ve Emaye

Emayeye katılan hammaddelerin % 17-32'si bor oksit olup sulu boraks tercih edilmektedir. Metal ile kaplanan emaye paslanmasını önleyip görünüşü güzel gözükmesini sağlar.

1.5.7. Cam Endüstrisi

Kullanılan borun %42'si cam endüstrisine aittir. Bor bileşiklerinin cama katılmasıyla yalıtım cam elyafı, borosilikat camlar vb. malzemeler üretilir.

1.5.8. Alev Geciktiriciler

Boratlar eritilerek malzemenin üzeri kapatılır. Daha sonra oksijenle alevin temasını keserek alev alması engellenir.

1.5.9. Sağlık Alanında Boratların Kullanılması

Sağlık alanında BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

Beyin kanserlerinin tedavisinde hasta hücreleri seçilerek yok edilmesine ve sağlıklı hücrelere zararın çok düşük düzeyde olması tercih sebebi oluşturmaktadır. Metabolizmadaki kalsiyum, magnezyum, fosfor ve bor dengesini ayarlamaya çalışır. Sağlıklı kas ve beyin fonksiyonlarının gelişiminde büyük önem taşır [71].

Son zamanlarda daha çok borun kemik ve eklem sağlığı açısından önemi üzerinde durulmaktadır. Aynı zamanda beyin fonksiyonları ile ilgili çalışma faaliyetleride beraberinde yürütülmektedir [72].

Uzun süreli toksikolojik çalışmaları sonucunda borik asit ve boraksın benzer özellikler gösterildiği tespit edilmiştir [73].

Bor, sindirim sisteminde kolay bir şekilde emilim sağlamakta yalnız büyük bir kısmı ise kısa zaman içerisinde vücudu kolayca terk eder [74-75].

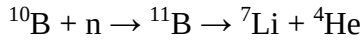
Borun önemli özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Hormon seviyesini ayarlar.
2. Optimal dozda ömür uzunluğu artırır.
3. Osteoporozu önler.
4. Bağışıklık sistemini güçlendirir.
5. Cilt ile ilgili hastalıkları belirler.
6. Kanser tedavisinde (BNCT) yönteminde önemli rol üstlenir.

1.5.9.1. Borun Kanser Tedavisinde Kullanımı

❖ BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) Yöntemi

Kanser tedavisinde tümörlü dokuya borun uygun ilaç formatı olan pboronofenilalanin verilerek nötron bombardımanı yapılır.



Li ve He vücutta çok kısa zaman kalır. Kaldığı süre zarfı içinde geniş bir kısma enerji yayar. Bu enerji kanser hücrelerini yok eder ve sağlıklı olan dokuya zarar vermez.

Bor oksit, sodyum perborat, borik asit vb. bor elementi bileşikleri tıpta alerjik hastalıklarda, kemik gelişiminde, osteoporoz tedavisinde, BNCT ile beyin kanserlerinin iyileştirilmesinde, yanık tedavisinde, cilt kanserlerinde ve denenmiş birçok kanser tedavilerinde etkili olduğu ispatlanmıştır [73].

❖ Sitotoksikite Testleri

Toksik olduğu varsayılan materyallerin uygun hücre kültürü ile inkübe yapılarak kültürdeki hücrelerin büyüme oranı, morfolojisi, biyosentez ve enzim aktivitesi vb. özelliklerini pozitif ve negatif kontrol grupları ile karşılaştırılması yapılarak değerlendirilmesi yöntemin genel adını almaktadır [76-77].

Sitotoksisite testleri biyomateriyallerin veya yapay organların biyoyumluluğunun değerlendirilmesinde oldukça önem arz etmektedir. Bu testler biyomateriyallerin biyoyumluluğunun değerlendirilmesinin başlangınç fazı olarak kullanılmaktadır [78].

Sitotoksisite testlerin kullanılmasındaki temel amaç test süresince erken aşamada güvenli, tekrarlanabilir bir yöntem olarak görev üstlenmektedir. Bununla birlikte hücre fonksiyonlar üzerinde hücre ölümü vb. negatif etkileri belirlenmektedir [79].

Sitotoksisite test genel anlamda biyomateriyallerden ortama salınan maddeler ile ilgilenmektedir. Bu maddeler metabolik dengeyi değıştiren veya daha riskli toksisiteye sebep olan düşük molekül ağırlıklıdır [80-81].

Sitotoksisite analizlerinde genellikle memeli hücre kültürleri kullanılmaktadır. Bununla sebebi insanlarda ve hayvanlarda hastalık, ölüm gibi süreçte birincil derecede reaksiyon sonucu oluşan metabolitler sorumlu olmasındandır [82].

❖ DPPH Yöntemi

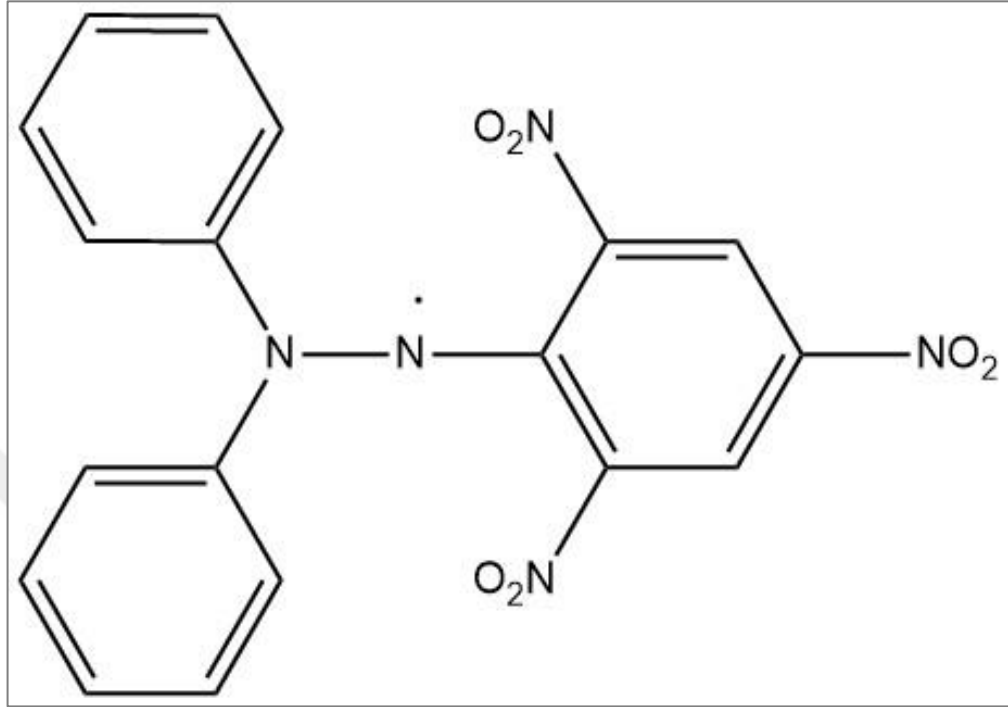
DPPH (Şekil 1.13) kimyasal ticari olarak kolay bulunabilme ve çözeltisi kolay hazırlanabilme özelliğinden dolayı tercih edilen bir maddedir. Bu yöntemin dezavantajı ise molekülün yapısı ve boyutunun test sonuçlarını etkilemesidir. Sterik engellemesinden sebeple inaktif olarak test edilmektedir.

DPPH yöntemi oldukça tercih edilen ve bu yöntemin yenilikçi yaklaşımlar ile geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda bu yeni metodlardan biri olan on-line HPLC antioksidan aktivite uygulamalarının artması ile on-line HPLC- DPPH yöntemi geliştirmiştir.

Laboratuvarlarda geliştirilmiş olan damlatma yöntemi ile DPPH antioksidan aktivite metodudur [83]. Yapılan çalışmalara bakıldığında DPPH yöntemi ışık, sıcaklık ve çözücünden etkilendiği ve bu etkilemenin sonuçlarıda etkilediği anlaşılmaktadır.

DPPH radikali tek elektronun molekül üzerinde dimerizasyonunu önleyen yapısı özelliği sayesinde stabil bir serbest radikal olarak sınıflandırılmaktadır. DPPH çözeltisine antioksidan çözeltisinin ilave edilmesiyle antioksidanlar radikallere proton vererek indirger ve indirgenme sonucunda çözeltinin rengi mor menekşe renginden

sarı renge dönüşür. Ölçülen dalga boyunda absorbansta düşüş gözlenir [84]. Renk değişimi genellikle spektrofotometrik olarak 517 nm’ de gözlenmektedir.



Şekil 1.13. DPPH radikali

DPPH yöntemi çok sık kullanılan bir yöntemdir. Temelde hidrojen transferine dayanmaktadır. Son zamanlarda çalışmalarda farklı mekanizmalarında olduğu gözlenmiştir. DPPH yöntemi ile farklı reaksiyon zamanları, çözücüler, pH ve antioksidan olarak kullanılan farklı bileşenlerinde takibi de incelenmiştir[85].

❖ AMES Testi (Salmonella / Mikrozam Testi)

AMES testi 1970’ lilerin başında Prof. Dr. B. N. Ames ve Dr. D. M. Maron tarafından geliştirilen kısa zamanlı bakteriyel testtir. Tümör oluşumunda meydana gelen mutasyonların saptanmasında ames testi kullanılır [86].

Ames test sisteminde, in vitro mutasyon yöntemleriyle Salmonella typhimurium LT2 atasal bakteri suşundan elde edilen histidin oksotrofları (his-) kullanılır. Mutant suşlar, histidin amino asitinin sentezlenmesinden sorumlu olan gen bölgelerini içeren his operonun da gen mutasyonlarını taşır [87].

Mutajenite çalışmasının şekli, mutajenik etki gösteren maddelerin, mutant bakterilerinin DNA’ sı ile etkileşimi sonucunda his operonunda geri mutasyonların gerçekleşmesidir. Meydana gelen geri mutasyonların sonucunda histidini

sentezleyemeyen bakteriler prototrof forma dönüşürler. Bu çalışmalar neticesinde oksotrof olan mutant bakterilerinin prototrof olan bakterilere dönüşmesi test materyalinin mutajenik aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir[88].

Ames testi sistemi mutajenik aktivite gösteren maddelerin DNA ile etkileşmesini engelleyen mutajenik aktivitelerini ortadan kaldıran antimutajen maddelerin tayini tespit etmek için kullanılır [89].

Ames testinin çalışma prensiblerinde biri de çeşitli maddelerin etkilerini tespit etmek için farklı suşlarla çalışılmakta vardır. Farklı suşlar histidin operonunda değişik tipte mutasyon içermektedir. Buna örnek olarak *S. typhimurium* TA100 suşunda bulunan hisG46 mutasyonu, histidin biyosentezinde ilk enzimi kodlayan hisG geninde baz çifti değişimi sonucunda meydana gelmektedir. Burada mutasyon hisG geninde lösin aminoasitini kodonu olan GAG-CTC yerine prolin amino asitinin GGG-CCC kodonunun gelmesine sebep olmaktadır. Mutasyonun eski haline dönmesi için baz çifti değişimine sebep olan mutajenlerle birlikte olmaktadır [90].

Test suşları, kendilerini kuşatan lipopolisakkarit tabakanın yapımından sorumlu olan genlerde bir mutasyon taşır. Bakteri hücre duvarının lipopolisakkarit tabakasının kısmen yok olmasını sağlayan rfa mutasyonu sonucunda normal şartlarda hücre duvarından geçemeyen büyük moleküller bu mutasyonun gerçekleşmesiyle hücre içine girer ve bakterinin ölümüne sebep olur[91].

TA102 suşu dışında Ames testinde kullanılan tüm suşlar uvrB mutasyonu taşır. Mutasyon uvrB genindeki delesyon sonucunda oluşur [92]. uvrB, hatasız kesip çıkarma tamir mekanizmasını engellemekte olup ve hata yapmaya meyilli DNA tamir mekanizmasını devreye sokmaya çalışır. Bu mutasyon ile biyotin vitamininin sentezinden sorumlu bio geni de delesyona uğradığı için bu mutasyona sahip test suşları üremek için biyotine ihtiyaç duyar [93].

Bazı kimyasal maddeler memeli vücudunda metabolize olduktan sonra aktive olur ve mutajenik/antimutajenik aktivite gösterebilmektedir. Bu sebeple Ames testin de kimyasal maddelerin memeli vücudunda metabolik aktivasyon sonucunda oluşan mutajenik/antimutajenik aktiviteyi ölçmek için rat karaciğeri süpernatantını ve kofaktörleri içeren bir metabolik aktivasyon sistemi kullanılır. Bakteriler bu enzim sisteminden yoksun oldukları için kullanılan metabolik aktivasyon sistemi metabolik bir ortamı taklit etme olasılığı verir. Bu enzim karışımına ise S9 denir [94].

❖ Antimikrobiyal Yöntem

Mikrobiyal büyümeyi engelleyen biyolojik veya kimyasal maddelere antimikrobiyal maddeler denilmektedir.

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynayan antimikrobiyal maddeler canlılardan ve mikroorganizmalardan elde edilmesinin yanında sentetik olarak da elde edilir.

Antimikrobiyal maddelerin etki mekanizmaları şu şekildedir.

- Nükleik asit sentezini bozmak
- İntermediyer metabolizmayı bozmak
- Hücre membranın işlevini bozmak
- Bakteri ribozomlarında protein sentezini engellemek
- Bakteri hücre duvarı sentezini engellemek



2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Cihazlar

2.1.1. X-ışını difraktometresi

X-ışınları verileri Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezin de BRUKER D8 QUEST Tek Kristal Difraktometresi cihazı kullanılarak veriler elde edildi.

2.1.2. NMR Spektrometresi

NMR spektrumları Orta Doğu Teknik Üniversitesi Merkezi Aratırma Laboratuvarında BRUKER BİOSPİN Ultrashield Superconducting 300 MHz sıvı NMR cihazı kullanıldı.

2.1.3. FT-IR Tayin Cihazı

FT-IR Spektrumları Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezin de BRUKER VERTEX 70V model cihazda 400-4000 cm^{-1} aralığında gerçekleştirildi.

2.1.4. GC-MS

Shimadzu GC-MS-QP 2010 Plus marka model cihaz da deney analizi gerçekleştirildi.

2.1.5. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Seçilen numune kristallerinin biyolojik aktive çalışmalarını Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan DAIHAN, WIG-50, SELECTA Digitheat etüv, mirosantrifüj (SİGMA, I-14), liyofilizatör (TELSTAR, LYOQUEST-85 PLUS ECO), analitik hassas terazi (SHIMADZU ATX 224), manyetik karıştırıcı (IKA), UV lambalı sterilizatör (SELECTA, UV ESTERİL), karbondioksitli etüv, dijital görüntüleme sistemli araştırma mikroskobu cihazlar kullanıldı.

2.2. Kullanılan Yöntemler

2.2.1. Kimyasal Reaksiyonlarda Kullanılan Yöntemler

Tepkimelerde maddeler mol sayısı oranlarına uygun bir biçimde alınmıştır. Reaksiyonlarda uygun çözücüler (DMF, morfolin, 4,4'-bipiridin, kloralhidrat, pirolidin, ter-bütülin, glisin, K_2CO_3) kullanılmıştır. Tartılan kimyasal malzemeler behere, balona sırasıyla eklendi. Çözücüler deney başladıktan belli bir süre sonra çözeltiye ilave edildi.

Bazı reaksiyonlar kontrol edilebilir sıcaklık ayarlı manyetik karıştırıcıda sürdürürken bazı reaksiyonlar geri soğutucuda yapıldı. Tepkime sonunda oluşan ürünleri bazı çözücüler ile çözünmesini sağladıktan sonra açık havada kristallenmeye bırakıldı.

2.2.2. Kristal Biyoaktivitesini Belirlemede Kullanılan Yöntemler

$K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-}.3H_2O.CO_2$ (MT+ET 5), $C_{32}H_{38}B_2N_2O_{11}$ (MT+ET 10), $C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}N$ (MT+ET 6), $C_4H_4BKO_{12}$ (MT 3) kristallerinin ve bir tane de deneme ürününün Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinden alınan Hela (insan serviks kanser hücre hattı), A549 (akciğer kanser hücre hattı), MCF7 (insan meme kanser hücre hattı), HEK 293 (insan sağlık böbrek hücre hattı) kanser hücreleri üzerindeki sitotoksikite aktiviteleri incelenmiştir.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasal Reaksiyonlar

3.1.1. Morfolin ile Yürütülen Reaksiyonlar

3.1.1.1. B(OH)₃'in Pirokatekol ile Morfolin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} ile pirokatekol {1.10 g; 10mmol} 10 mL suda çözüldü. 50°C de 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 1 saat sonunda oda sıcaklığına getirilen çözeltiye morfolin {0.437 mL; 5 mmol} eklendi. Birkaç dakika içinde çökmeye başladı. 1 saat sonra mor katı ürün oluştu. Oluşan katı ürünün dikolometan/aseton çözücü içerisinde kristallendirilmesi ile elde edilen ve tek kristal özelliğine sahip kristali, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.1.2. B(OH)₃'in 3-hidroksinaftalin-2-karboksilik Asit ile Morfolin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} ile 3-hidroksinaftalin-2-karboksilik asit {1.18 g; 10 mmol} 20 mL etanolde çözüldü. Çözeltinin rengi turuncu oldu. Geri soğutucuda 6 saat karıştırıldı. 6 saat sonunda çözelti geri soğutucudan alınıp oda sıcaklığına getirildikten sonra morfolin {0.87 mL; 10 mmol} eklendi. Süspansiyon oluştu. Bu şekilde oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. DMF içerisinde çözülerek açık havada kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip olan kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.1.3. B(OH)₃'in Salisilik Asit ile Morfolin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} ile salisilik asit {1.38 g; 10 mmol} 10 mL etanol çözüldü. 1 saat 50°C'de manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 1 saat sonunda çözelti oda sıcaklığına getirildikten sonra morfolin {0.437 mL; 5 mmol} eklendi. Daha sonra oda sıcaklığında çözelti 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karıştırıldıktan sonra katı ürün oluştu. Oluşan katı ürünü aseton/diklorometan (1:1) içerisinde çözülerek tekrar açık havaya kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip olan kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.1.4. B(OH)₃'in 2,3-naftalindiol ile Morfolin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 5 mL suda çözüldü. 2,3-naftalindiol {1.60 g; 10 mmol} 10 mL etanolde çözüldü. 2,3-naftalindiol çözeltisini borik asit çözeltisine ilave edildi. Çözeltinin rengi açık pembe oldu. 1 saat 50°C'de manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra çözelti oda sıcaklığına getirilip morfolin {0,43 mL; 5 mmol} eklendi. Beyaz süspansiyon oluştu. Oluşan ürünü DMF çözüsünde çözüp açık havada kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip olan kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.2. Pirolidin ile Yürütülen Reaksiyonlar

3.1.2.1. B(OH)₃'in Salisilik Asit ile Pirolidin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 10 mL suda çözüldü. Salisilik asit {1,38 g; 10 mmol} 10 mL etanolde çözüldü. Salisilik asit çözeltisini borik asit çözeltisine eklendi. 50°C de 2 saat ısıtma ve karıştırma işlemine devam edildi. Daha sonra çözelti oda sıcaklığına getirilip pirolidin {0.413mL; 5mmol} eklendi ve çözeltinin rengi sarı oldu. Manyetik karıştırıcıda bir saat karıştırıldıktan sonra oluşan katı ürün etanol/diklorometan (1:1) içerisinde kristallendirilmesi ile elde edilen ve tek kristal özelliğine sahip kristali, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.2.2. B(OH)₃' in 4-tertbütilkatekol ile Pirolidin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 10 mL suda çözüldü. 4-tertbütilkatekol {1.66 g; 10 mmol} 10 mL etanolde çözüldü. 4-tertbütilkatekol çözeltisini borik asit çözeltisine eklendi. Çözeltiyi 50°C' de sabit sıcaklıkta 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. 1 saat sonunda çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra çözeltiye pirolidin {0.413 mL; 5 mmol} ilave edildi. Pirolidin ekledikten sonra beyaz süspansiyon oluştu. Oluşan ürünü DMSO içerisinde çözüp açık havada kristallendirmeye bırakıldı.

3.1.3. Sodyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyon

3.1.3.1. B(OH)₃'in Sodyum Karbonat ile Reaksiyonu

Borik asit {0.5 g; 8.1 mmol} 10 mL suda çözüldü. Çözelti 50°C'a sabit sıcaklığa ayarlandıktan sonra üzerine yavaşça sodyum karbonat {0.424 g; 0.4 mmol} ilave edildi. 50°C de tamamı katı oluncaya kadar ısıtma ve karıştırma işlemine devam edildi.

Oluşan beyaz renkli katı ürünü su da çözüp açık havada kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.4. Potasyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyon

3.1.4.1. B(OH)₃'in Kloralhidrat ile Potasyum Karbonatın Reaksiyonu

Borik asit {0.61 g; 10 mmol} ile kloralhidrat {3.308 g; 20 mmol} 25 mL suda çözüldü. 50°C'de 1 saat manyetik karıştırıcıda çözelti karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye K₂CO₃ {0.70 g; 5 mmol} ilave edildi. 3 saat 50°C'de çözelti manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Açık havada kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.5. Kloralhidrat ile Yürütülen Reaksiyonlar

3.1.5.1. B(OH)₃'in Potasyum Hidroksit ile Kloralhidrat Reaksiyonu

Borik asit {0.62 g; 10 mmol} ile potasyum hidroksit {2.8 g; 5 mmol} 20 mL suda çözüldü. 2 saat çözeltiyi manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra kloralhidrat {3.308 g; 2 mmol} çözeltiye ilave edildi. Kloralhidrat eklenmesiyle gaz çıkışı gözlemlendi. 2 saat 50°C'de çözelti manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Açık havada kristallenmeye bırakıldı. Tek kristal özelliğine sahip kristal, X-ışını difraktometresi ile incelendi.

3.1.5.2. Kloralhidratın Lityum Hidroksit ile B(OH)₃ Reaksiyonu

Kloralhidrat {0.16 g; 1mmol} ile lityum hidroksit {0.023 g; 1 mmol} 20 mL suda çözüldü. Oda sıcaklığında çözelti 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye borik asit {0.062 g; 1 mmol} ilave edildi. Çözelti 1 saat oda sıcaklığına manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Açık havada kristallenmeye bırakıldı.

3.1.6. ter-bütilamin ile Yürütülen Reaksiyonlar

3.1.6.1. B(OH)₃'in 4-tertbütilkatekol ile ter-bütilamin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 10 mL suda çözüldü. 4-tertbütilalkol {1.66 g; 10 mmol} 10 mL etanolde çözünüldü. Çözünen 4-tertbütilalkol çözeltisi borik asit çözeltisine ilave edildi. Geri soğutucuda çözelti 4 saat karıştırıldı. 4 saat sonunda çözelti oda sıcaklığına getirildikten sonra ter-bütilamin {0.525 mL; 5 mmol} çözeltiye eklendi.

Beyaz süspansiyon oluştu. Oluşan ürünü aseton/DMSO (9:1) içerisinde çözülerek açık havada kristallenmeye bırakıldı.

3.1.6.2. B(OH)₃'in Salisilik Asit ile ter-bütilamin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} ile salisilik asit {1.38 g; 10 mmol} 20 mL etanolde çözüldü. Geri soğutucuda çözelti 4 saat karıştırıldı. Daha sonra çözeltiyi oda sıcaklığına getirdikten sonra ter-bütilamin {0.525 mL; 5 mmol} eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat çözelti karıştırıldıktan sonra açık havada kristallenmeye bırakıldı.

3.1.7. Glisin ile Yürütülen Reaksiyon

3.1.7.1. B(OH)₃'in 4-tertbütilkatekol ile Glisin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 5 mL suda çözüldü. 4-tertbütilkatekol {0.83 g; 5 mmol} 10 mL etanolde çözüldü. 4-tertbütilkatekol çözeltisini borik asit çözeltisine ilave edildi. Çözelti geri soğutucuda 6 saat karıştırıldı. Daha sonra glisin {0.37 g; 5 mmol} 5 mL suda çözüldü. Glisin çözeltiye ilave edildi. Çözelti geri soğutucuda 1 saat karıştırıldı. Çözelti 1 saat sonunda geri soğutucudan alınıp açık havaya alındıktan sonra katı ürün oluştu. Oluşan katı ürünü aseton/DMSO (9:1) çözücü içerisinde kristallenmeye bırakıldı.

3.1.8. Bipiridin ile Yürütülen Reaksiyon

3.1.8.1. B(OH)₃'in 4-tertbütilkatekol ile 4,4'-bipiridin Reaksiyonu

Borik asit {0.31 g; 5 mmol} 5 mL suda çözüldü. 4-tertbütilkatekol {1.66 g; 10 mmol} 10 mL etanolde çözüldü. 4-tertbütilkatekol çözeltisini borik asit çözeltisine ilave edildi. 4 saat geri soğutucuda karıştırıldı. Daha sonra çözelti geri soğutucudan alınıp oda sıcaklığında 4,4'-bipiridin {1.56 g; 10 mmol} 18 mL etanolde çözünmüş sarı renkli çözelti ilave edildi. 1 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Katı bir ürün oluştu. Oluşan katı ürünü aseton/DMSO (9:1) çözücü içerisinde açık havada kristallenmeye bırakıldı.

3.2. Seçilen Kristallerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Biyolojik aktiviteleri incelenecek olan dört kristal ve bir numune örneğinin hücrelere zarar vermemesi için DMSO ve su gibi çözücü de çözünmesi gerekmektedir. Böylelikle dört organoborat kompleksinin ve bir tane numune örneğinin de su ve DMSO gibi çözücüde çözündüğü bilinmektedir.

(C₃₂H₃₈B₂N₂O₁₁), (C₁₄H₈BO₆·C₄H₁₀N), (C₄H₄BKO₁₂), (K₃³⁺[(HCO₃)⁻(OH)⁻B³⁺(OH)⁻B³⁺(OH)⁻(HCO₃)⁻]₆⁶⁺(HCO₃)⁻(OH)₂²⁻Cl₆⁶⁻·3H₂O·CO₂) kristallerin ve (MT +ET 1) kodlu numune örneğinin biyolojik aktivitesi incelendi.

3.2.1. Sitotoksik Aktivitenin Belirlenmesi (MTT Yöntemi)

3.2.1.1. Hücre Hatları

MCF-7 (İnsan meme adenokarsinom hücre hattı, ATCC-HTB-22), A549 (İnsan akciğer karsinom hücre hattı, ATCC-CCL-185), Hela (İnsan servikal kanser hücre hattı, ATCC-CCL-2) ve HEK 293 (İnsan embriyonik böbrek hücre hattı, ATCC-CRL-1573) sitotoksikite testlerinde kullanılmıştır.

3.2.1.2. Hücre Kültürü

Hücreler %10 Fetal Sığır Serum (FBS, Biological Industries, Cat: 04-121-1), %1 L-glutamin (Biological Industries, Cat: 41-218-100), %1 genstanisin (Biological Industries, Cat: 03-035-10), %2 NaHCO₃ (%5,5) (Sigma, CAS Number 144-55-8), 1mM HEPES (Biological Industries, Cat: 03-025-1B), 100 U/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), Ham's F12 besiyeri ortamı içerisinde 37°C de ayarlanmış CO₂ ile inkübatörde inkübe edildi. Hücrelerin canlılığının devamı ve çoğalması kültür kabını %80 kaplandıktan sonra flasklarda pasajlama yapılmıştır.

3.2.1.3. Pasajlama ve Hücre Sayımı

DMEM F12 besi ortamı içerisinde aktif olarak çoğalan hücreler, Inverted Research Mikroskop altında incelendi. Sitotoksikite testi için istenilen hücre sayısına ulaşıp ulaşılmadığı bu şekilde belirlenmiştir. Logaritmik fazda aktif olarak çoğalan hücreler sitotoksikite testlerinde kullanılmıştır.

3.2.1.4. Hücre Canlılığı ve Sitotoksisite Testi

1×10^5 hücre/mL konsantrasyondaki hücreler 96 gözlü hücre kültürü kaplarına 100'er μL 'lik hacimlerde ekilmiştir. Hücreler, 24 saat 37°C 'de, % 5 CO_2 ve % 85 nem içeren inkübatörde (DAIHAN, WIG-50) inkübe edilerek 24 saat sonra üzerlerindeki ortamlar uzaklaştırılmış, yerlerine farklı konsantrasyonda hücre kültürü ortamında dilüe edilmiş numuneler eklenmiştir. Hücre canlılığı, inkübasyonun 48. saatinde 5 mg/mL konsantrasyonda MTT (30 μL /kuyucuk) solüsyonu eklenerek 4 saat 37°C 'de inkübe edildikten sonra formozan kristalleri DMSO (200 mL) ile çözülüp 570 nm'de ölçülmüştür. Her bir 96 kuyucuklu hücre kültür plakalarında hücre canlılığı belirlenmiştir. Her bir hücre hattı için uygulanan dozda, kontrol ile karşılaştırılarak, hücre canlılığı ve maddelerin IC_{50} değerleri aşağıdaki hesaplamaya göre bulunmuştur.

% Canlılık = $100 \times \text{Uygulanan dozdaki ortalama absorbans} / \text{Kontrol hücre absorbansı}$

3.2.2. Apoptotik Etkinin Belirlenmesi

3.2.2.1. Apoptoz Paneli İçin Hücrelerin Hazırlanması

Elde edilen sitotoksisite veriler bilgisinde etkin madde ile etkileşim içerisinde olan kanser ve normal hücre hatları seçilmiş ve apoptoz paneli için hazırlanmıştır. Belirlenen bu hücre hatları 25 cm^2 'lik flakslara, her bir hücre hattı için 1×10^5 hücre/mL olacak şekilde hücre ekimi yapılarak, yeni bir test düzeneği kuruldu. Flasklara eklenen hücreler 24 saat 37°C 'de, % 5 CO_2 ve % 85 nem içeren etüvde inkübasyona bırakıldı. 24 saatlik inkübasyon sonrası her 5 test maddesi için hesaplanan IC_{50} değerindeki dozlar hücre hattına uygulanarak 48 saatlik süreçte inkübe edilmiştir.

İnkübasyon sonrasında 25 cm^2 'lik flasklardaki besi ortamı uzaklaştırılmış ve hücrelerin çoğalma yüzeyi 5 mL PBS (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) ile yıkanmıştır. Flasklara eklenen PBS uzaklaştırılarak yine hücre çoğalma yüzeyine 0,5 mL tripsin eklenmiş ve tüm flasklar inkübatöre kaldırılmıştır. Flask içerisindeki hücrelerin süspanse forma geçmeleri sağlandıktan sonra 5 mL PBS ile homojenize edilen flask içeriği, 15 mL'lik santrifüj tüplerine aktarılmış ve 1000 rpm'de 7 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası tüpte üst fazda PBS ve alt fazda ise hücre pelleti gözlemlenmiştir. Üst faz dikkatlice uzaklaştırılmış ve alt fazda yer alan hücre pelletinden total RNA izolasyonu yapılmıştır.

3.2.2.2. DPPH Yöntemi

Numunelerin DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radikalini süpürme kapasitesi Blois yöntemine göre ölçülmüştür. 100 µl ekstre (0.5 mg/ml ve 1 mg/ml), 4 ml DPPH' in %0.004'lük metanol solüsyonuna eklenmiştir. Oda sıcaklığındaki karanlık bir ortamda 30 dak. inkübasyondan sonra absorbans 517 nm' de köre karşı spektrofotometre ile ölçülmüştür. Tocopherol karşılaştırma amacıyla standart olarak kullanılmış ve inhibisyon (*I*) yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

Ablank kontrol reaksiyonun absorbansı ve Asample ise test edilen maddenin absorbansıdır.

$$I (\%) = \frac{A_{blank} - A_{sample}}{A_{blank}} \times 100$$



4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

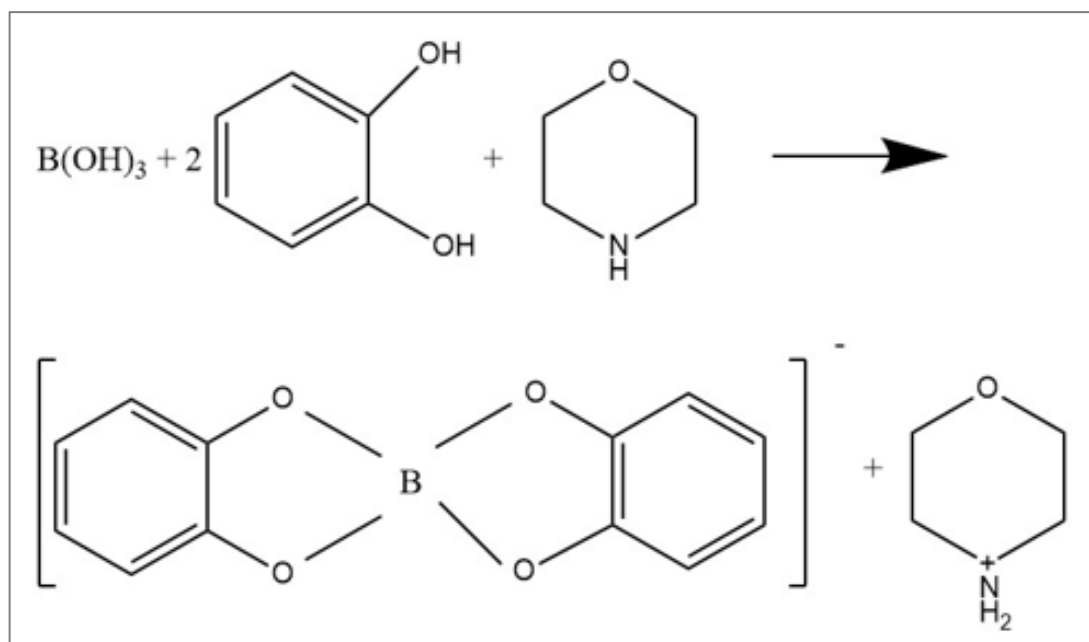
4.1. Sentezlenen Bileşikler için Araştırma Bulguları ve Tartışma

Sentezlenen ürünler içinde tek kristal özelliğe sahip bileşiklerin yapıları X-ışını kristalografisi tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Tek tip kristal özelliğe sahip olmayan ürünlerin ise yapıları FT-IR, GC-MAS, $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ NMR analizleri belirlendi.

4.1.1. Morfolin Çözücüsü ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

4.1.1.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

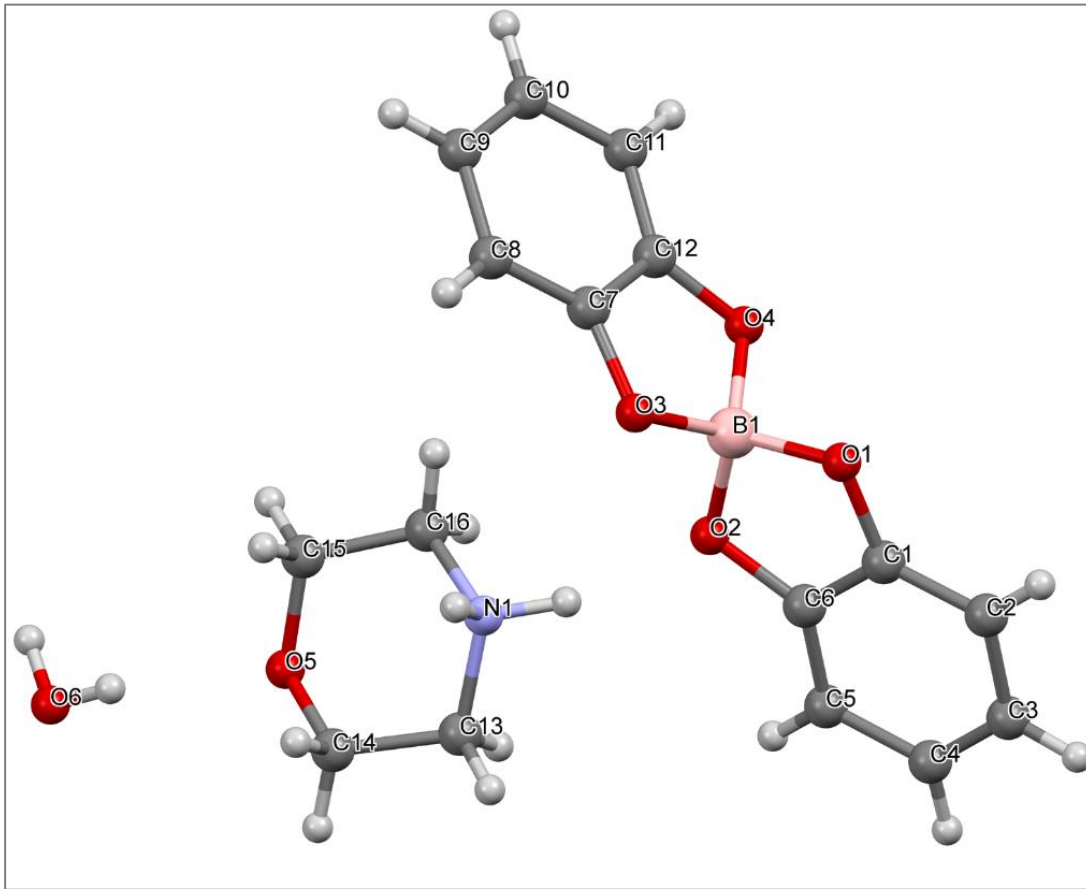
Borik asit: pirokatekol 1:2 stokiyometrik oranlarında 50°C 'de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyonun sonucunda elde edilen ürünün diklorometan/aseton çözücüsünde kristallenmesiyle kaba formülü $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_{11}]$ olan bileşik X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (Verim=%57,21). Kristalin sentezlenen mekanizması Şekil 4.1' de, X-ışını diyagramı Şekil 4.2' de, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.1' de, bağ uzunlukları Çizelge 4.2' de ve bağ açıları Çizelge 4.3' de verildi.



Şekil 4.1. $[\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_{11}]$ kristalin sentezlenen mekanizması

Kristal yapı, iki pirokatekol oksijen atomları üzerinden bor atomuna bağlanan ($\{C_6H_4O_2\}B^-$) anyonu ve protonlanmış morfolinyum katyonundan $(C_4H_8ONH_2)^+$ oluşmuştur.

Bu birimler kristal yapı içerisinde iki katı (çift) olarak bulunmaktadır. Kristal örgüde aynı zamanda bir mol su molekülü yer almaktadır. Morfolin azot atomu ile borat grubunun oksijen atomları arasında (N1-H1A...O1 ve N1-H1B...O2) moleküller arası hidrojen bağı mevcuttur. Ayrıca morfolin oksijen atomu ile su molekülünün oksijen atomu arasında da (O5...H6-O6) moleküller arası hidrojen bağı görülmektedir.



Şekil 4.2. $[C_{32}H_{38}B_2N_2O_{11}]$ kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.1. $[C_{32}H_{38}B_2N_2O_{11}]$ kristalin hidrojen bağı geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C14—H14A...O1	0.97	2.48	3.447	172
N1—H1A...O1	0.97	1.91	2.867	167
N1—H1B...O2	0.97	1.89	2.819	159
O6—H6...O5	0.88	2.17	3.017	162

Çizelge 4.2. [C₃₂H₃₈B₂N₂O₁₁] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

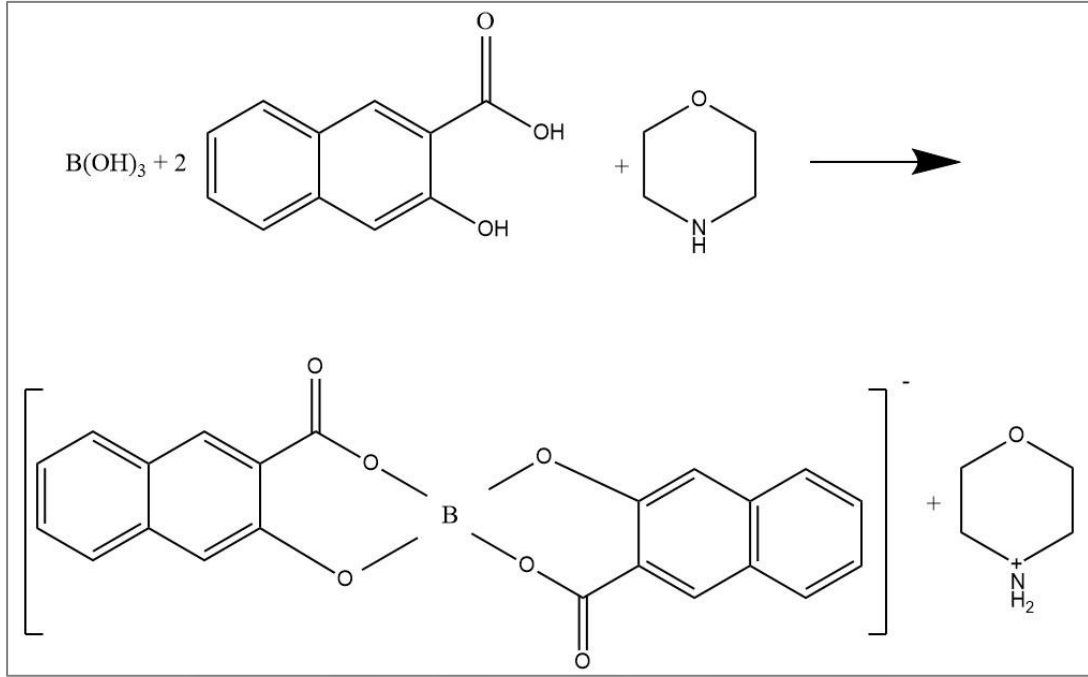
Atom 1	Atom 2	Uzakhk (Å)
B1	O1	1.489 (3)
B1	O2	1.493 (3)
B1	O3	1.472 (3)
B1	O4	1.478 (3)
C16	N1	1.476 (3)
C14	O5	1.407 (3)
O6	H6	0.879 (19)

Çizelge 4.3. [C₃₂H₃₈B₂N₂O₁₁] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

Atom-Atom-Atom	Bağ Açıları (Å)
O3-B1-O4	105.70 (17)
O3-B1-O1	113.11 (18)
O4-B1-O1	111.36 (18)
O3-B1-O2	110.74 (18)
O4-B1-O2	112.15 (18)
O1-B1-O2	103.94 (17)
C16-N1-C13	110.51 (19)
O5-C14-C13	111.7 (2)

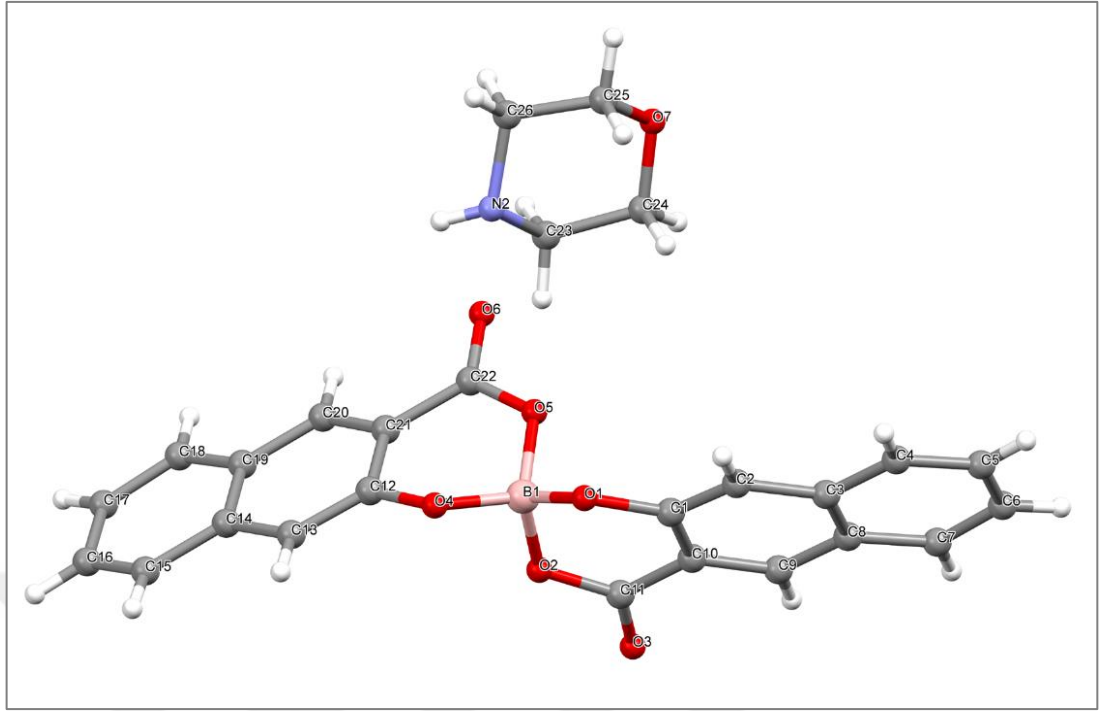
4.1.1.2. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Borik asit: 3-hidroksinaftalin-2-karbaoksilik asit 1:2 stokiyometrik oranında geri soğutucuda gerçekleşen reaksiyon sonucunda elde edilen ürün DMF çözücüsü içerisinde kristallenmesiyle kaba formülü [C₂₆H₂₁BNO₇] olan ürünü X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%62,24). Kristalin sentezlenen mekanizması Şekil 4.3’ de, X-ışını diyagramı Şekil 4.4’ de, hidrojen bağ geometrileri Çizelge 4.4’ de, bağ uzunlukları Çizelge 4.5’ de ve bağ açıları da Çizelge 4.6’da verildi.



Şekil 4.3. [C₂₆H₂₁BNO₇] kristalin sentezlenen mekanizması

Bileşiğe ait kristal yapı incelendiğinde, hem hidroksil grubu hem de karboksilik asit grubu barındıran 3-hidroksinaftalin-2-karboksilik asit bileşiğinin oksijen atomları üzerinden bor atomuna bağlanan ($\{C_{11}H_6O_3\}_2B$)⁻ anyonu ve morfolinyum katyonundan (C₄H₈ONH₂)⁺ oluştuğu görülmektedir. Morfolin biriminin protonlanmış azot atomu ile karboksilat oksijen atomu (okso grubu, O3) arasında moleküller arası H-bağı vardır (N2-H2A...O3).



Şekil 4.4. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.4. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C23—H23B...O5	0.97	2.44	3.264 (4)	143
C26—H26A...O1	0.97	2.49	3.379 (3)	152
C26—H26A...O4	0.97	2.47	3.358 (3)	152
N2—H2A...O3	0.83 (2)	2.00 (2)	2.816 (3)	170

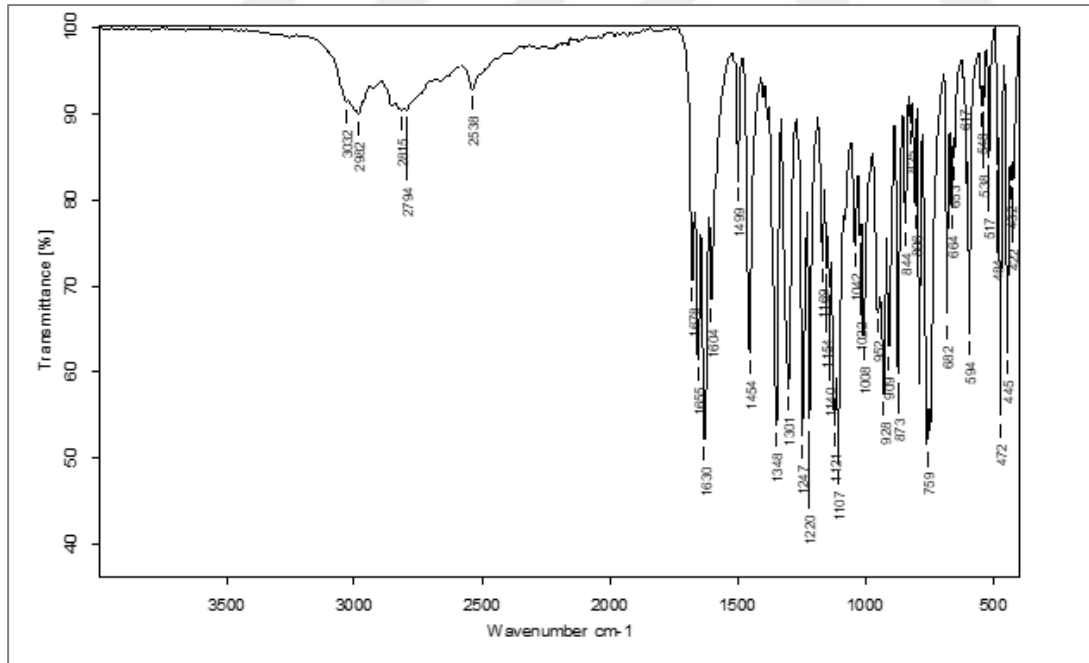
Çizelge 4.5. $[C_{26}H_{21}BNO_7]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

Atom 1	Atom 2	Uzunluk (Å)
B1	O1	1.431 (3)
B1	O4	1.436 (3)
B1	O2	1.498 (3)
B1	O5	1.499 (3)
N2	H2A	0.83 (2)
C26	N2	1.465 (4)
C25	C26	1.493 (4)

Çizelge 4.6. [C₂₆H₂₁BNO₇] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

Atom-Atom-Atom	Bağ Açısı (°)
O1-B1-O4	109.9 (2)
O1-B1-O2	111.9 (2)
O4-B1-O2	108.3 (2)
O1-B1-O5	108.8 (2)
O4-B1-O5	111.5 (2)
O2-B1-O5	106.5 (2)
C11-O2-B1	120.9 (2)
C12-O4-B1	114.64 (19)
C22-O5-B1	120.6 (2)
C25-O7-C24	111.3 (3)
C26-N2-C23	109.3 (3)
C26-N2-H2A	115 (3)
C23-N2-H2A	104 (3)

Primer amine ait azot-hidrojen bağı gerilmesinin verdiği sinyal 2982 Hz' görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumunda ayrıca 1630 cm⁻¹ de karbonil grubu sinyal verilmiştir. Doymamış karbonlar arasındaki bağlar ile karbon hidrojen bağları parmak izi (1200 cm⁻¹ – 700 cm⁻¹) bölgesinde açık olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4.5).

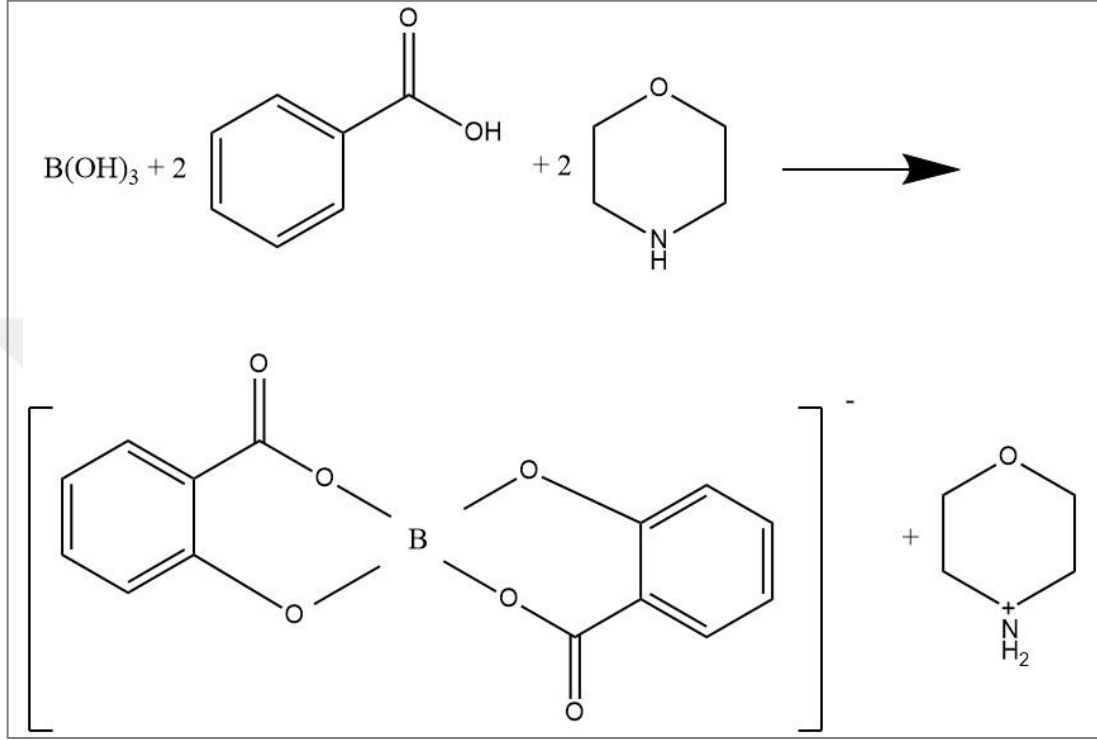


Şekil 4.5. [C₂₆H₂₁BNO₇] kristalin FT-IR spektrumu

4.1.1.3. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

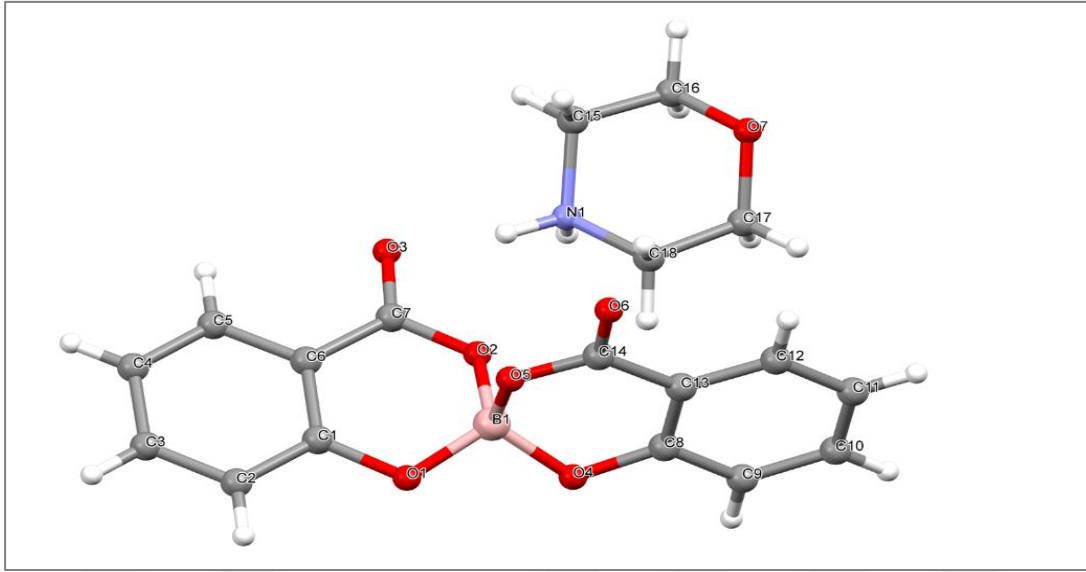
Borik asit: salisilik asit 1:2 stokiyometrik oranlarında 50°C'de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyonun sonucunda elde edilen ürünün aseton/diklorometen

çözücüsünde kristallenmesiyle kaba formülü $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ olan bileşik X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (Verim=%20,64). Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.6’ da, X-ışını diyagramı Şekil 4.7’ de, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.7’ de, bağ uzunlukları Çizelge 4.8’ de ve bağ açıları Çizelge 4.9’ da verildi.



Şekil 4.6. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalinin sentezlenen mekanizması

Kristal yapı ayrıntılı incelendiğinde, salisilatoborate anyonu ($\{C_7H_4O_3\}_2B$)⁻ ve protonlanmış morfolin katyonu ($C_4H_8ONH_2$)⁺, içeren bir iyon çiftinden oluştuğu görülmektedir. Morfolin biriminin N atomu ile salisilat grubunun oksijen atomları arasında moleküller arası H-bağı mevcuttur (N1-H1A...O6ⁱ, N1-H1B...O2 ve N1-H1B...O3).



Şekil 4.7. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.7. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1—H1A...O6 ⁱ	0.90 (1)	2.03 (2)	2.801 (2)	143
N1—H1B...O2	0.93 (1)	2.57 (2)	3.2122 (19)	126
N1—H1B...O3	0.93 (1)	1.85 (1)	2.7806 (19)	172

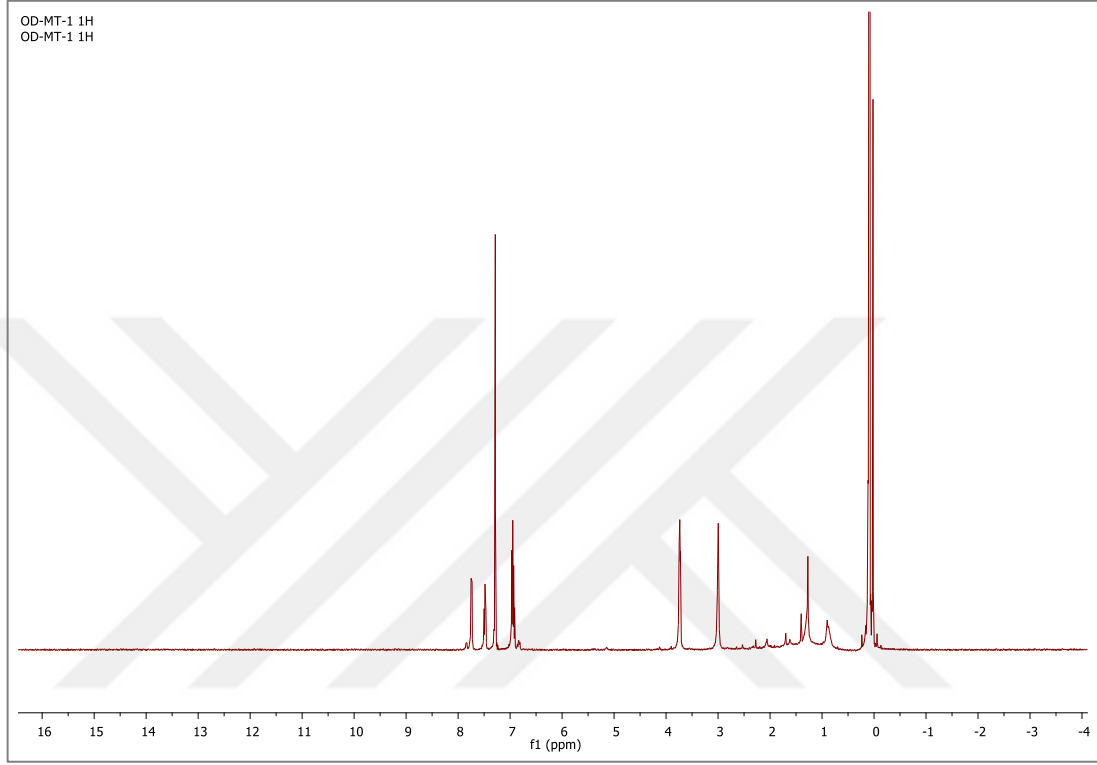
Çizelge 4.8. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

Atom(1)	Atom(2)	Uzunluk(Å)
B1	O1	1,435
B1	O4	1,440
B1	O2	1,487
B1	O5	1,487
C15	N1	1,489

Çizelge 4.9. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

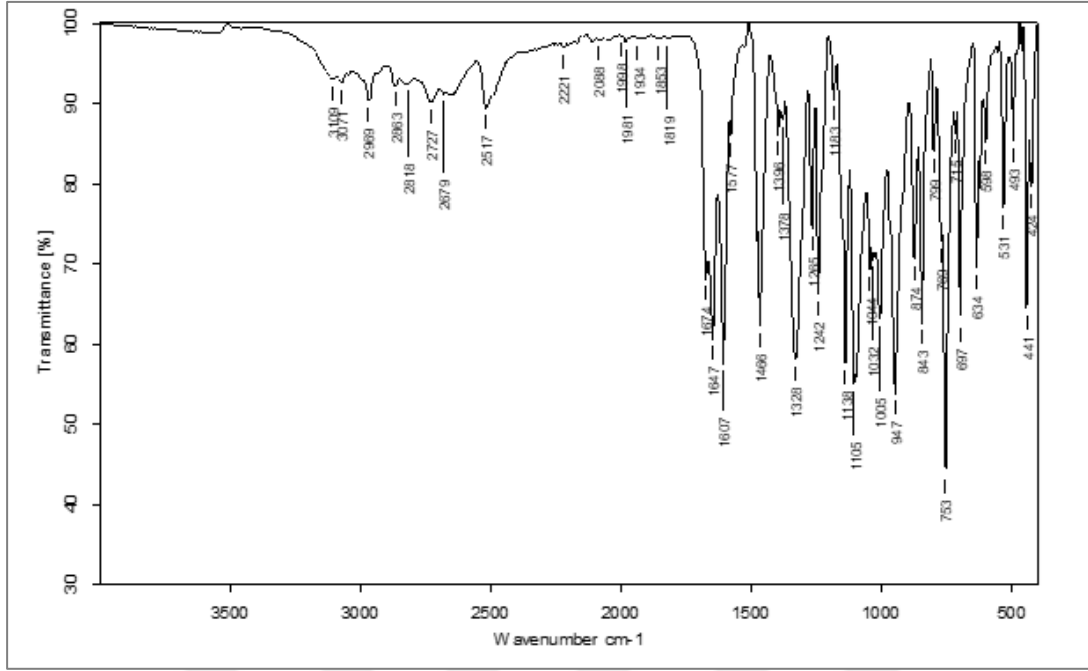
Atom-Atom-Atom	Bağ Açısı (°)
O2-B1-O5	105,96
O1-B1-O4	108,99
O1-B1-O2	112,48
O4-B1-O5	112,63
O4-B1-O2	108,42
O3-C7-O2	168,65
N1-C18-C17	109,39
N1-C15-C16	109,27
C16-O7-C17	110,04
C7-O2-B1	122,19
O1-B1-O5	108,40

^1H NMR spektrumu (Şekil 4.8) incelendiğinde salisilik asidin aromatik hidrojenlerinin 6.95 (4H), 7.48 (2H) ve 7.74 (2H) ppm kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Morfolin grubuna ait alifatik hidrojenlerin ise 3.00 (4 H) ve 3.73 (4H) ppm değerlerinde rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BO}_6.\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}]$ kristalin ^1H NMR spektrumu

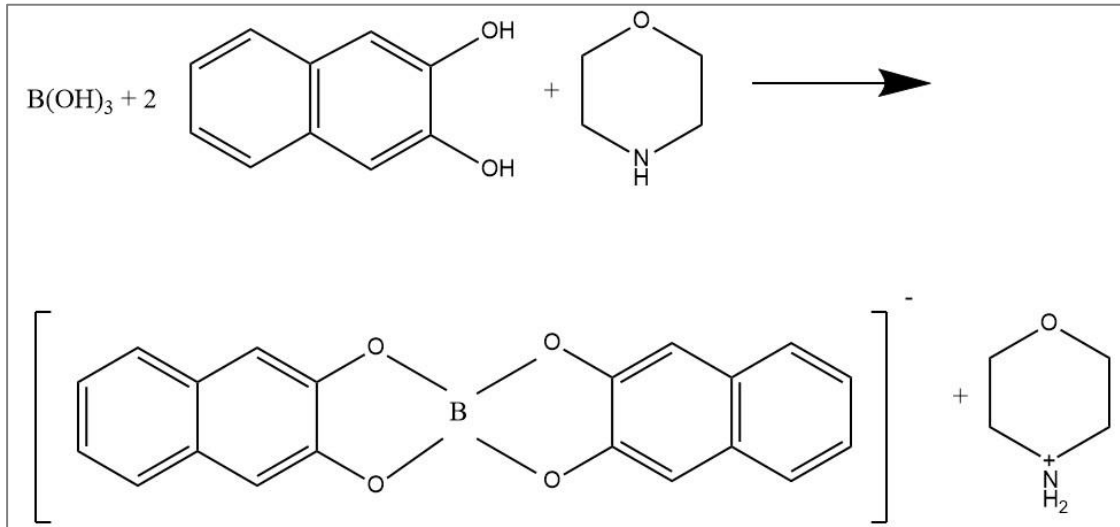
IR spektrumunda beklenen primer amin (morfolin) ve karbnil grubu (salisilik asit) titreşimleri 2969 cm^{-1} ve 1607 cm^{-1} sırasıyla gözlemlenmiştir. Karbon ayrıca C-C ve C-H bağlarının titreşimleri parmak izi bölgesinde çıkmıştır (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. $[C_{14}H_8BO_6.C_4H_{10}NO]$ kristalin FT-IR spektrumu

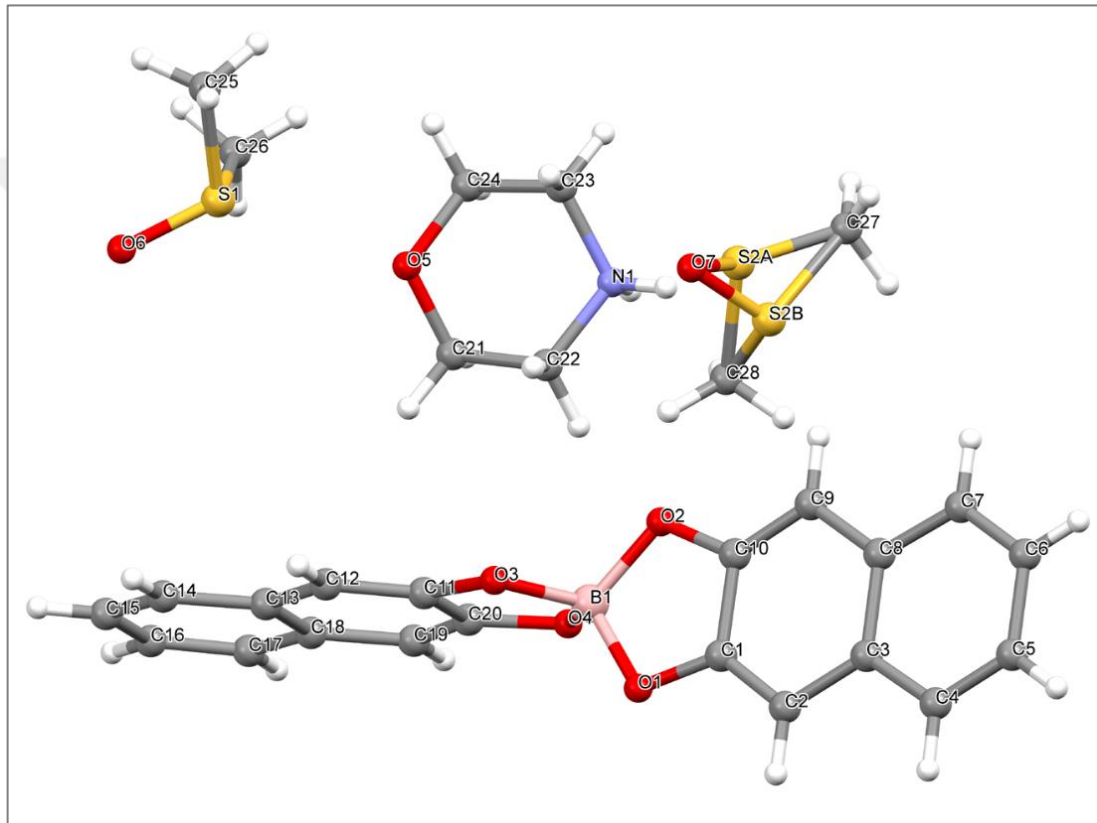
4.1.1.4. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Borik asit: 2,3-naftalindiol 1:2 stokiyometrik oranında $50^{\circ}C$ ' de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşan ürünün DMSO çözücüsü içinde kristallendirilmesiyle kaba formülü $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ olan kristal X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%52,95) Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.10'da, X-ışını diyagramı Şekil 4.11' de, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.10' da, bağ uzunlukları Çizelge 4.11' de ve bağ açıları Çizelge 4.12'de verildi.



Şekil 4.10. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin sentezlenen mekanizması

Bileşiğin kristal yapısı, hidroksil grubu hidrojenlerin kopması sonucu oksijen atomları üzerinden bor atomuna koordine olan iki mol 2,3-naftalindiolato anyonu, $(\{C_{10}H_6O_2\}_2B)^-$ ve morfolinyum katyonundan $(C_4H_8ONH_2)^+$ ibaret olduğu görülmektedir. Kristallendirme işlemi DMSO çözücüsü içinde gerçekleştirildiğinden kristal örgüsünde iki mol düzensiz (bozuk düzende) DMSO yer almaktadır. Morfolin biriminin protonlanmış azot atomu ile DMSO moleküllerine ait oksijen atomları arasında H-bağı oluşumu gözlemlendi ($N1-H1B \cdots O7$ ve $N1-H1A \cdots O6^{ii}$).



Şekil 4.11. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.10. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H $\cdots$ A	D-H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D-H $\cdots$ A
C22—H22B $\cdots$ O2	0.97	2.49	3.341 (7)	147
C26—H26B $\cdots$ O1 ⁱ	0.96	2.53	3.404 (7)	152
N1—H1B $\cdots$ O7	0.87 (3)	1.89 (4)	2.731 (7)	161
N1—H1A $\cdots$ O6 ⁱⁱ	0.87 (3)	1.85 (3)	2.707 (7)	168

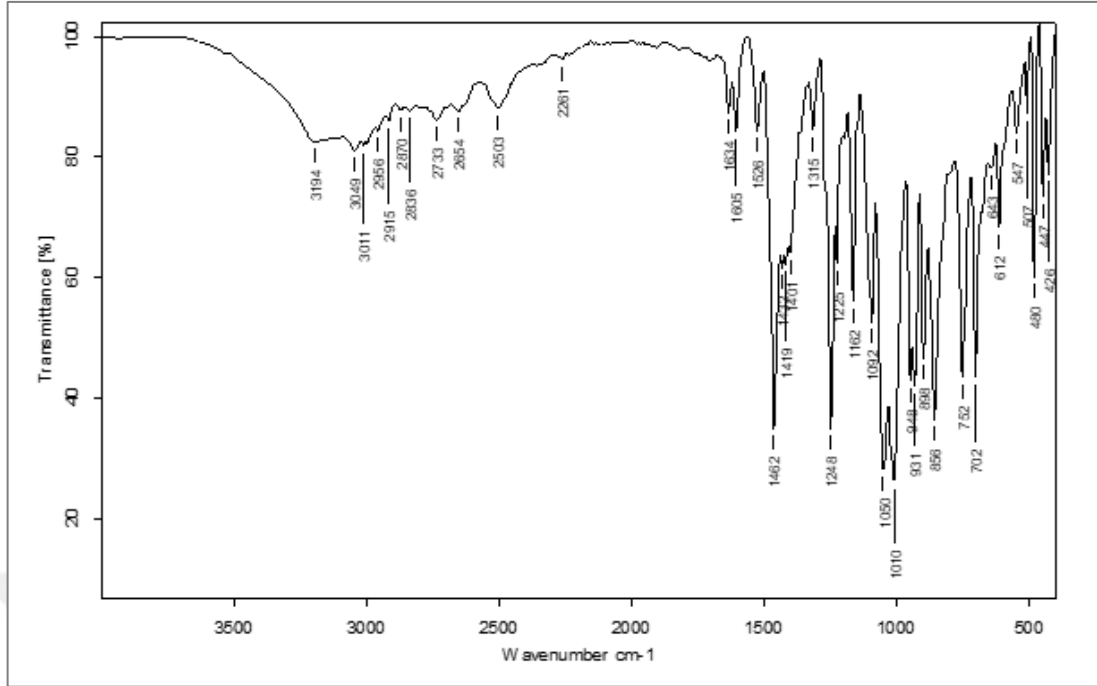
Çizelge 4.11. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

Atom 1	Atom 2	Uzunluk (Å)
B1	O4	1,459
B1	O1	1,470
B1	O3	1,470
B1	O2	1,479
O6	S1	1,468
O7	S2A	1,421
O7	S2B	1,446
N1	H1B	0,87
C28	S2A	1,758

Çizelge 4.12. $[C_{20}H_{12}BO_4.C_4H_{10}NO.2(C_2H_6OS)]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

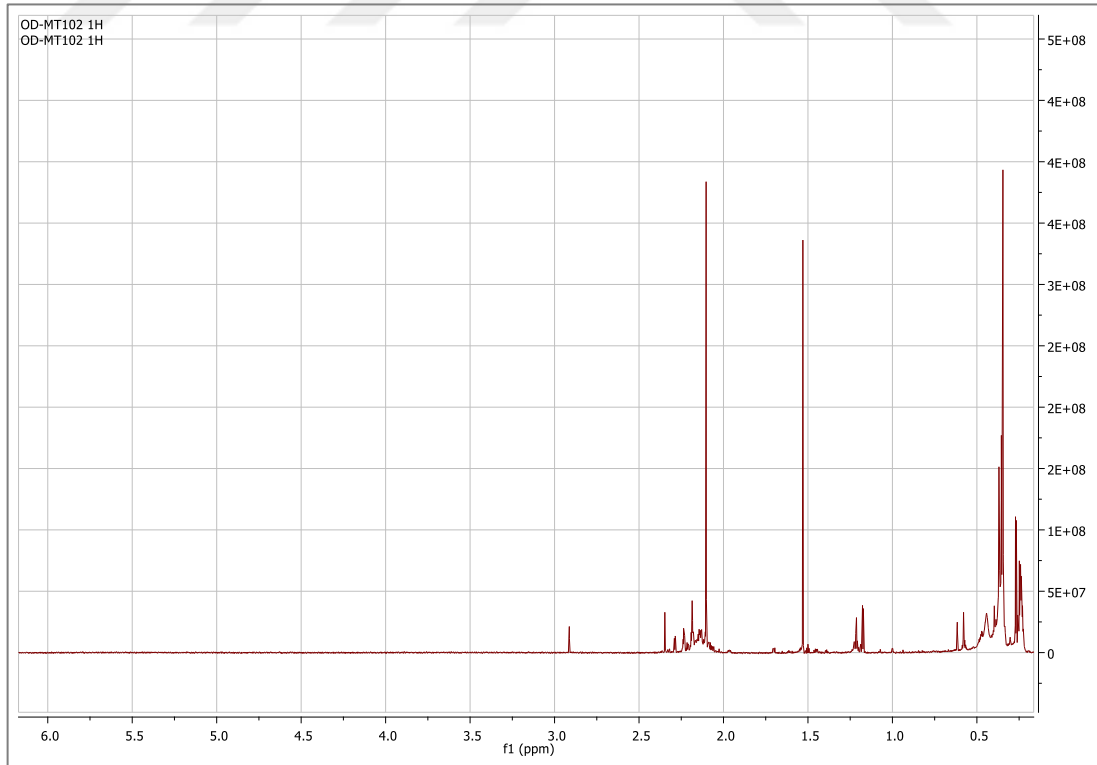
Atom-Atom-Atom	Bağ Açıları (Å)
O3-B1-O2	111,0
O4-B1-O1	110,9
O4-B1-O3	105,4
O1-B1-O2	103,9
O1-B1-O3	112,1
O4-B1-O2	113,8
C28-S2B-C27	101,7
C27-S2A-C28	107,8
C22-N1-C23	111,8
C22-N1-H1B	105

IR spektrumunda görülen morfolin 2733 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. Aynı zamanda 1605 cm^{-1} de karbonil grubu sinyal vermiştir. C-C ve C-H bağları parmak izi bölgesinde gözlemlenmiştir (Şekil 4.12).



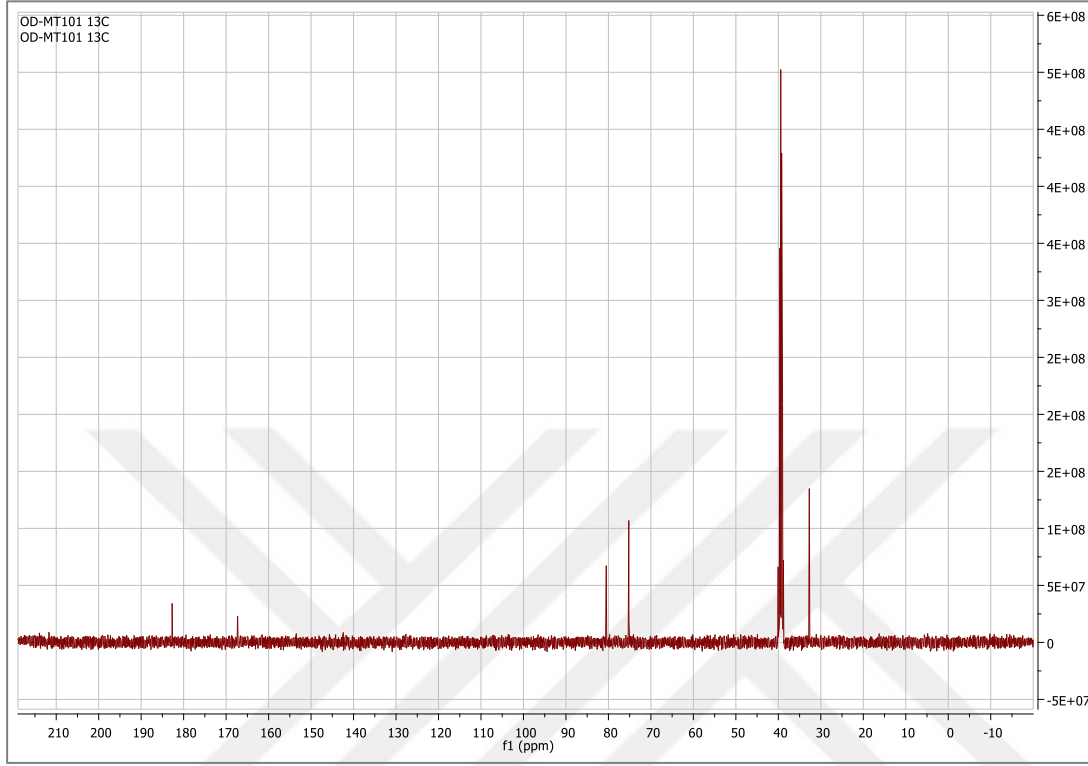
Şekil 4.12. [C₂₀H₁₂BO₄.C₄H₁₀NO.2(C₂H₆OS)] kristalin FT-IR spektrumu

¹H NMR spektrumunda beklenen pikler gözlenmedi. Çözünürlük problemi yaşadığı için istenen sonuçlar çıkmadı (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. [C₂₀H₁₂BO₄.C₄H₁₀NO.2(C₂H₆OS)] kristalin ¹H NMR spektrumu

^{13}C NMR spektrumunda aromatik sinyaller gözlenmedi. Sebebi çözünürlük problemi yaşandığı için sinyaller oluşmadı (Şekil 4.14).

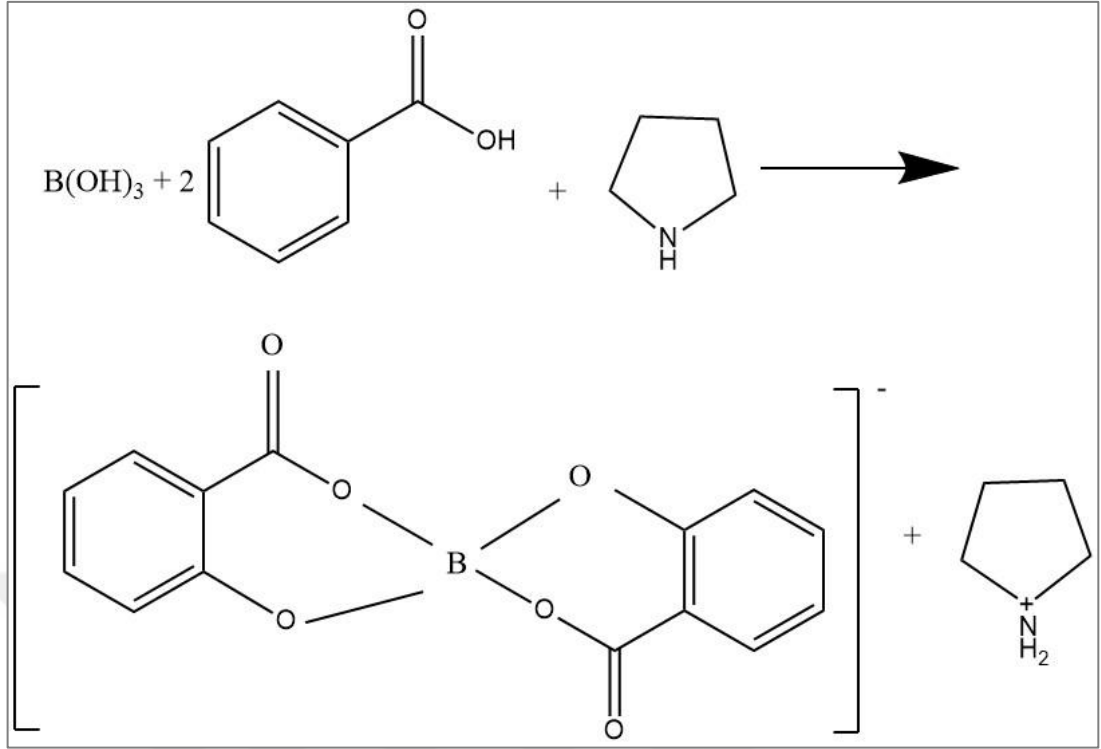


Şekil 4.14. $[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BO}_4.\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}.2(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})]$ kristalin ^{13}C NMR spektrumu

4.1.2. Pirolidin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

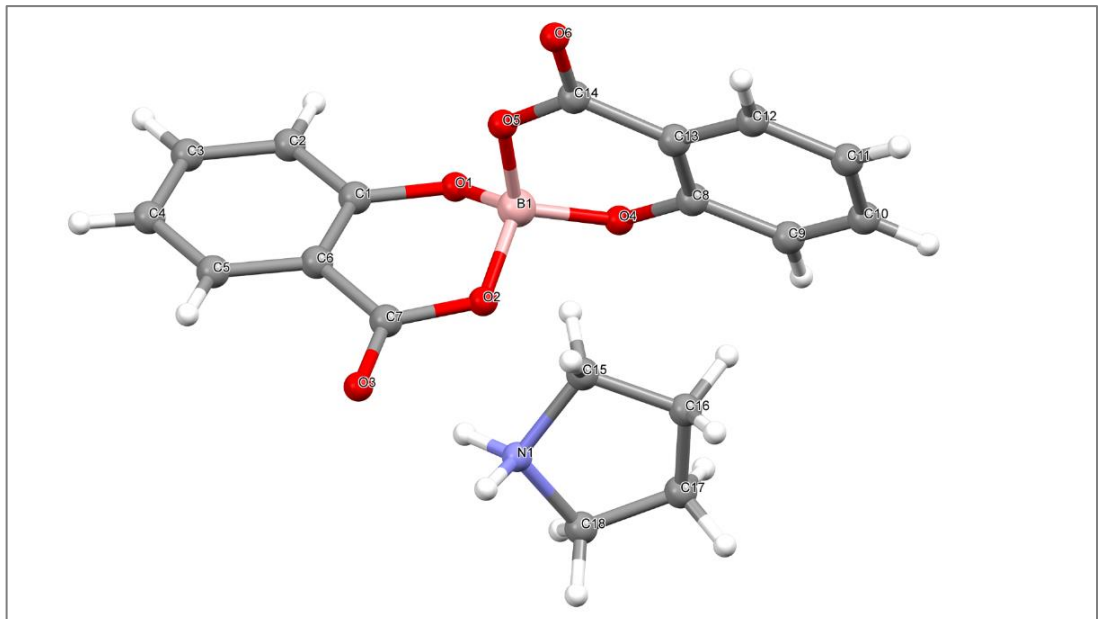
4.1.2.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Borik asit: Salisilik asitin 1:2 stokiyometrik oranında 50°C ' de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyonu sonucu oluşan ürünün etanol/diklorometan çözücüsü içinde kristallendirilmesiyle kaba formülü $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BO}_6.\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]$ olan kristal X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%53,84). Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.15' de, X-ışını diyagramı Şekil 4.16' da, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.13' de, bağ uzunlukları Çizelge 4.14' de ve bağ açıları Çizelge 4.15'de verildi.



Şekil 4.15. [C₁₄H₈BO₆.C₄H₁₀N] kristalin sentezlenen mekanizması

Bileşiğe ait kristal yapının ayrıntılı incelenmesiyle iki salisilik asit biriminin oksijen atomları üzerinden bor atomuna bağlanan ($\{C_7H_4O_3\}_2B$)⁻ anyonundan ve protonlanmış prolidinyum katyonundan (C₄H₈NH₂)⁺ ibaret bir iyon çifti olduğu görülmektedir. İki salisilik asit molekülün serbest oksijen atomları üzerinden prolidinyum iyonunun azot atomları arasında H-bağı oluşumu tespit edildi (N1-H1A...O3 ve N1-H1B...O6ⁱ).



Şekil 4.16. [C₁₄H₈BO₆.C₄H₁₀N] kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.13. [C₁₄H₈BO₆.C₄H₁₀N] kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1—H1A...O3	0.92 (2)	1.90 (2)	2.811 (3)	178
N1—H1B...O6 ⁱ	0.90 (2)	1.91 (2)	2.805 (2)	173

Çizelge 4.14. [C₁₄H₈BO₆.C₄H₁₀N] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

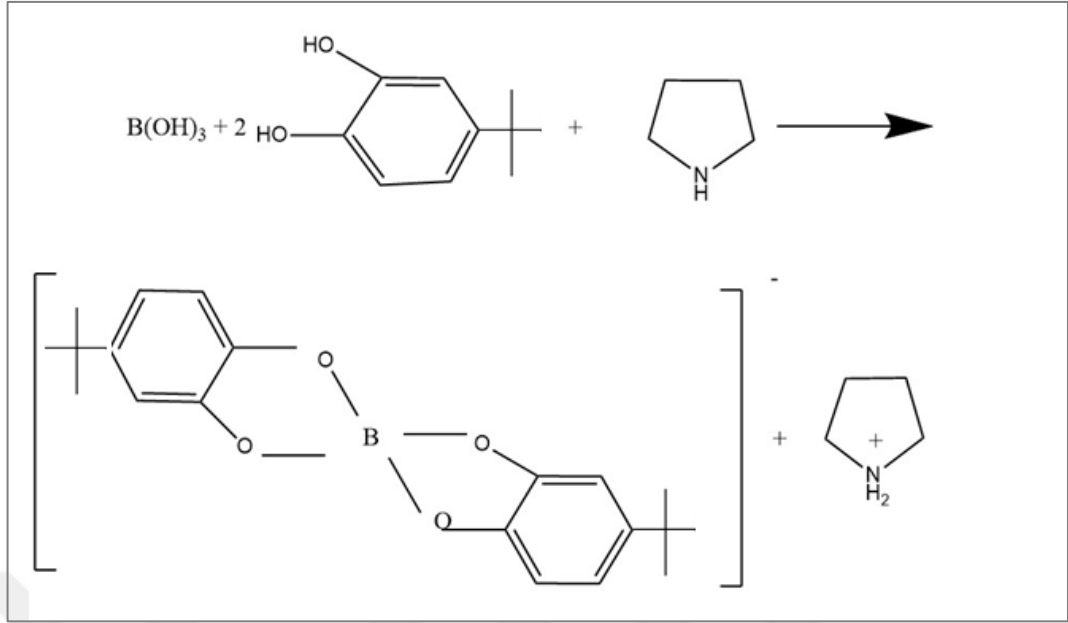
Atom 1	Atom 2	Uzunluk (Å)
B1	O4	1,430
B1	O1	1,432
B1	O2	1,495
B1	O5	1,497
C7	O2	1,324
C7	O3	1,224
C15	N1	1,492
C14	O6	1,226

Çizelge 4.15. [C₁₄H₈BO₆.C₄H₁₀N] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

Atom-Atom-Atom	Bağ Açıları (Å)
O4-B1-O1	109,91
O4-B1-O2	108,66
O1-B1-O2	111,45
O4-B1-O5	112,92
O1-B1-O5	108,11
O2-B1-O5	105,76
C1-O1-B1	115,99
C7-O2-B1	120,12
C8-O4-B1	118,44
C14-O5-B1	122,33
C18-N1-C15	108,0

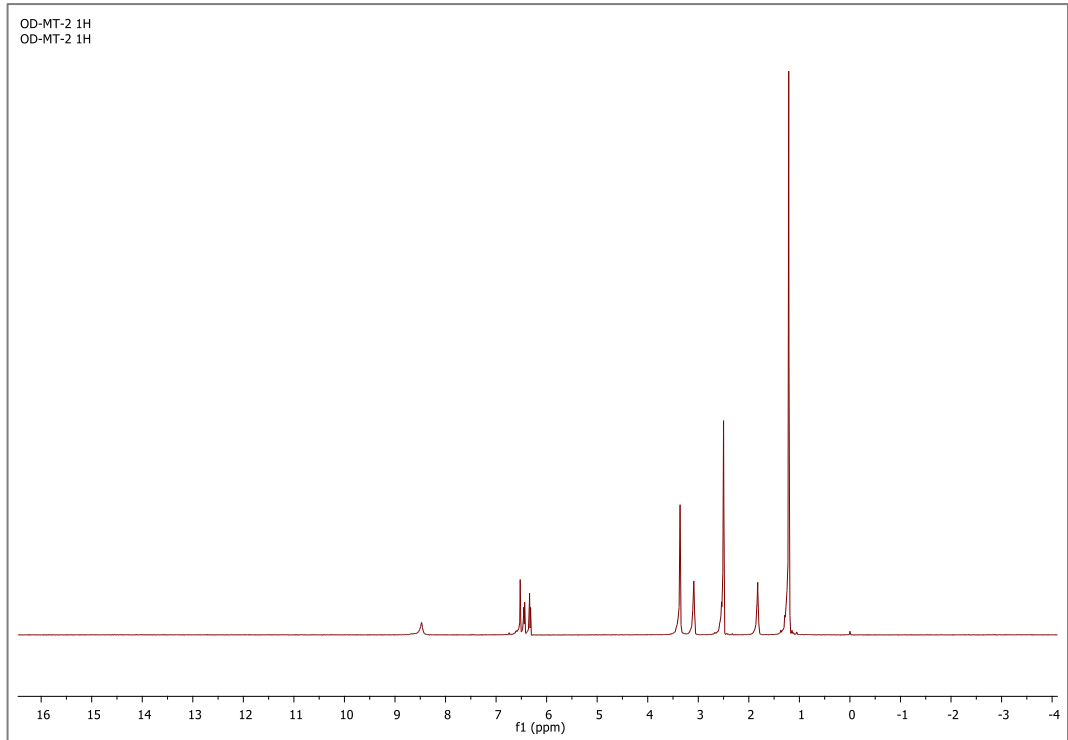
4.1.2.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon borik asit: 4-tertbütilkatekolün: pirolidin 1:2:1 stokiyometrik oranda 50°C’ de sabit sıcaklıkta gerçekleştirildi. Elde edilen ürünü kristallendirmek için DMSO içersinde çözülüp kristallendirilme bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.17’ de verildi.



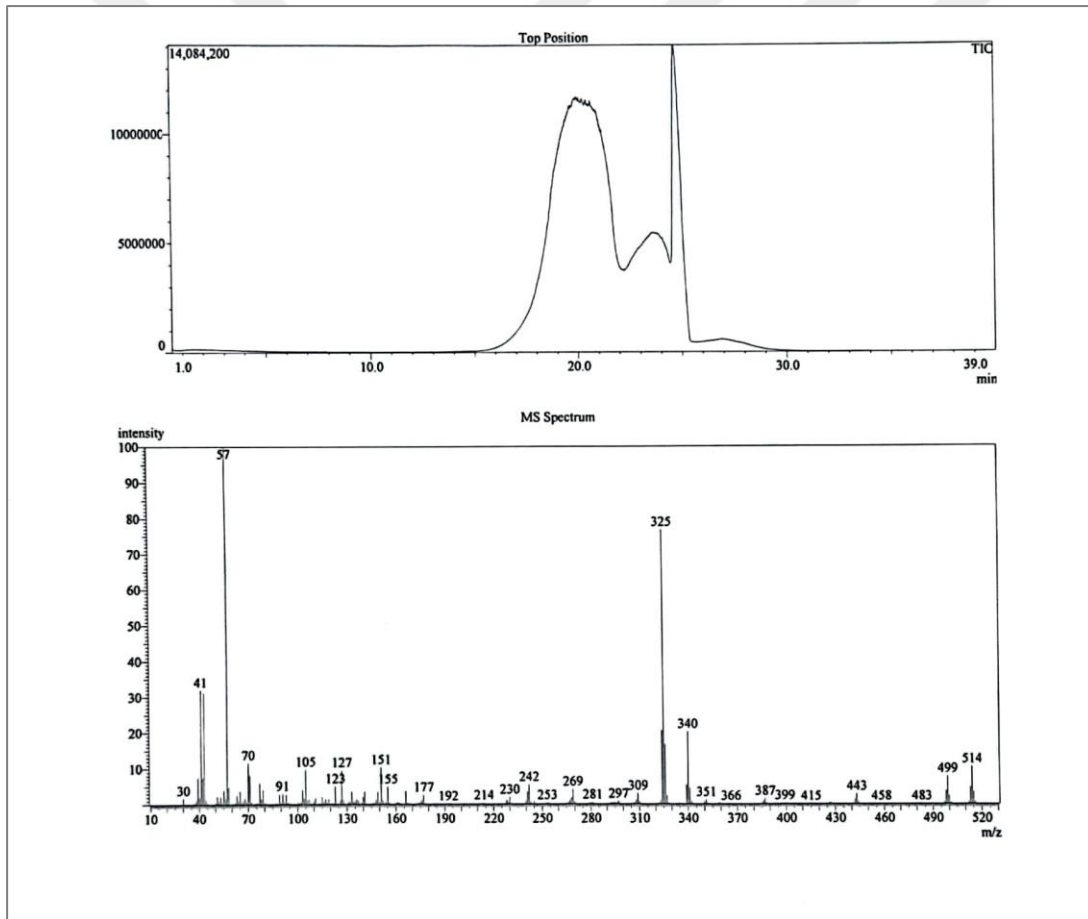
Şekil 4.17. Reaksiyon denemesine ait sentez mekanizması

^1H NMR spektrumu incelendiğinde t-btil katekol'ün aromatik hidrojenlerinin 6.34 (2H), 6.45 (2H) ve 6.52 (2H) ppm kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Pirolidin grubuna ait alifatik hidrojenlerin ise 1.83 (4 H) ve 3.07 (4H) ppm değerlerinde resonans olduğu görülmektedir. Amin hidrojenleri ise 8.47 (2H) ppm'de resonans olmuşlardır (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Reaksiyon denemesine ait ^1H NMR spektrumu

Kütle spektrubu verilerin ayrıntılı incelenmesiyle bu bileşiğe ait bulguların NMR verilerinin doğrular mahiyette olduğu görülmektedir. Spektrumda yer alan bağıl bolluğa sahip 340 m/z değerini 2 mol tert-bütilpirokatekolborat anyonik kompleksinden ileri geldiği düşünülmektedir. En yüksek bağıl bolluğa sahip iyonun ait pik ise 1 metil grubunun kopmasından kaynaklı olduğu düşünülen (2 mol tert-bütilpirokatekolborat anyonik kompleksinden) 325 m/z değeri ile görüldü. Ayrıca m/z değeri 70 olarak görülen pikin pilodinden ileri geldiği düşünülebilir. En yüksek bağıl bolluğa sahip olan tür ise m/z değeri 57 olan ve $-CH$ kopması olarak ilişkilendirilebilir. Bağıl bollukları göreceli olarak daha küçük izlenen diğer piklere ait emin olamadığımız başka pik yorumları yapılabilir (Şekil 4.19).

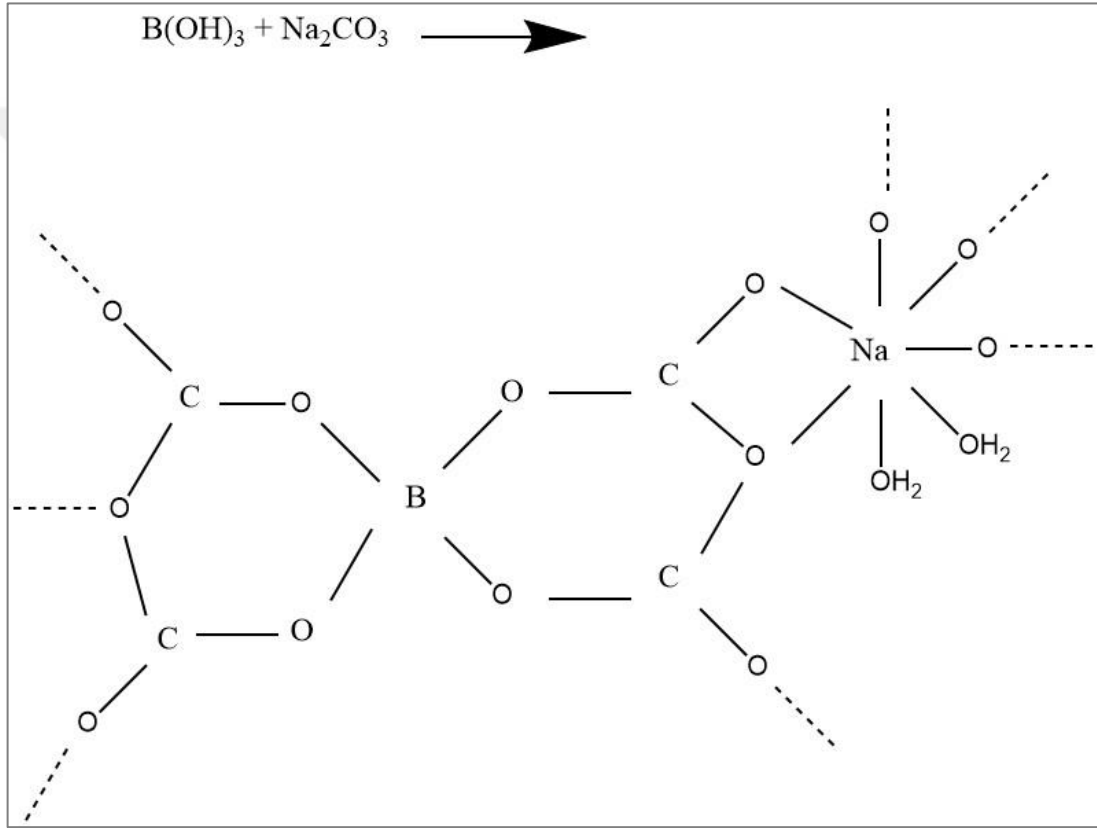


Şekil 4.19. Reaksiyon denemesine ait GC-MS spekturumu

4.1.3. Sodyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyonun Değerlendirilmesi

4.1.3.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

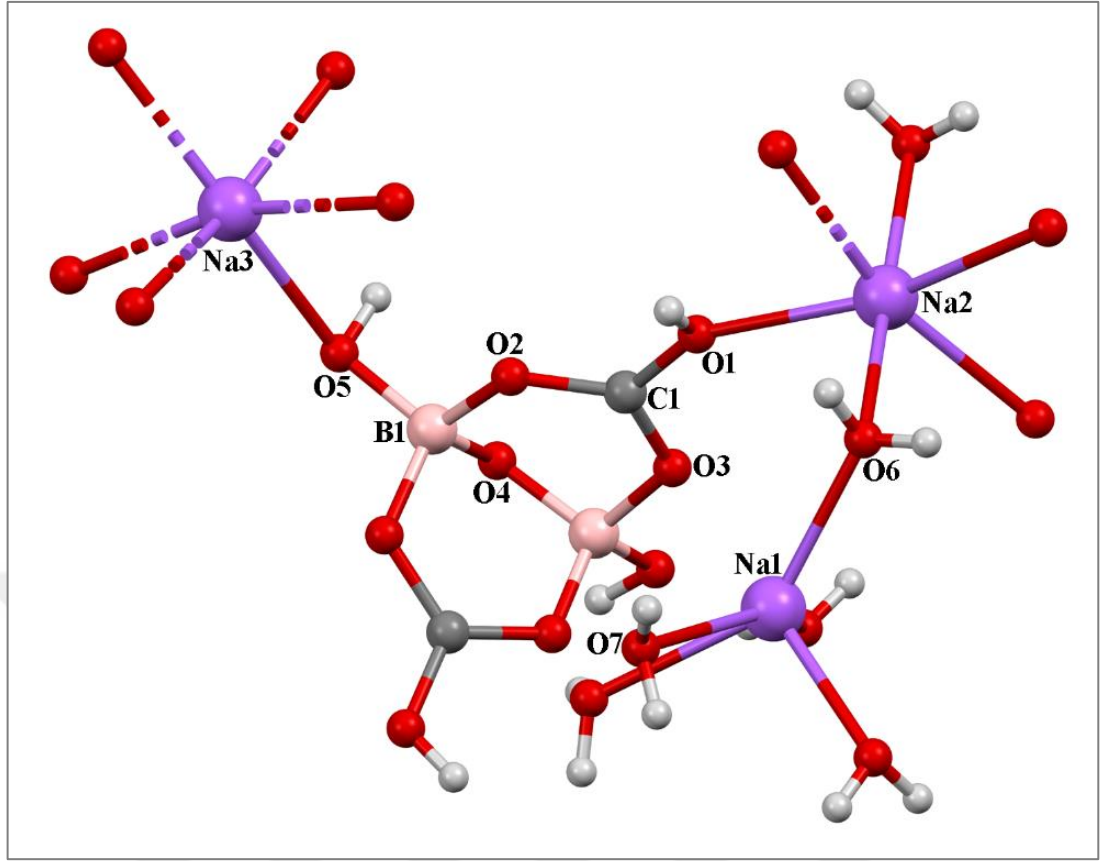
Borik asit: sodyum karbonatın 50°C’ de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyonu sonucu elde edilen ürünün su içersinde kristallendirilmesiyle kaba $[\text{CH}_5\text{BNaO}_6]$ olan kristal X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%31,63). Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.20’ de, X-ışını diyagramı Şekil 4.21’ de, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.16’ da, bağ uzunlukları Çizelge 4.17’ de verildi.



Şekil 4.20. $[\text{CH}_5\text{BNaO}_6]$ kristalin sentezlenen mekanizması

Bileşiğe ait yapının ayrıntılı tetkiki sonucu asimetrik birimin üç tane sodyum atomu $\text{C}_2\text{H}_2\text{B}_2\text{O}_9$ molekülün yarısının ve bir buçuk su molekülünden oluştuğu görülmektedir. $\text{C}_2\text{H}_2\text{B}_2\text{O}_9$ molekülü içinde yer alan O4 atomu simetri merkezi üzerinde konumlandığından, B1 atom dört oksijen atomuyla koordinasyon yapması sonucu dörtyüzlü geometriye sahip bir kimyasal çevreye sahip olduğu belirlenmiştir [B1-O2=1.492(4) Å, B1-O4=1.466(4) Å, B1-O5=1.444(4) Å, B1-O3ⁱ=1.496(4)]. Kristal yapıda her bir Na atomu evirme merkezine sahip olup Na(I) atomu her biri su ligandına ait olan oksijen atomları üzerinden altılı koordinasyon yapmıştır [Na1-O6=2.462(3) Å

ve Na1-O7=2.489(7) Å]. Na(2) atomunun koordinasyonu altı olup, iki tanesi serbest oksijen atomu üzerinden [Na2-O1=2.464(3) Å], iki tanesi C₂H₂B₂O₉ molekülünün hidroksil oksijeni üzerinden [Na2-O5ⁱ=2.501(3) Å] ve kalan iki tanesi kde su molekülleri üzerinden [Na2-O6=2.462(3) Å] olduğu belirlendi. Na(3) atomu da aynı şekilde altı koordinasyonu tercih edip kimyasal çevresi sadece C₂H₂B₂O₉ biriminin hidroksil grubu içeren O5 numaralı oksijen atomuyla kuşatılmıştır [Na3-O5=2.451(2) Å]. Kimyasal çevresi birbirinden farklı olan üç Na atomunun toplam yükü +1 olup yük dağılımının %50'si Na1 atomuna, %34'ü Na2 atomuna ve %16'sı ise Na3 atomuna aittir. Birim hücrede yer alan toplam altı oksijen atomunun dört tanesi okso grubu (O1, O2, O3 ve O4), birim hücre tarafından yarısı kullanılan bir hidroksil grubu (O5) ve bir tam su molekülü (O6) ve bir de yarım su molekülünden gelen oksijen atomu (O7) olmak üzere yük dengliği sağlanmaktadır. 1,5 molekül su molekülünden gelen hidrojenler (O6 atomuna bağlı H6A ve H6B, O7 atomuna bağlı olan H7) ve bir de hidroksil- grubunun hidrojeni olan (O5 atomuna bağlı olan H5) olmak üzere dört hidrojen atomu da bu yük dengliğinin kurulmasına katkı sağlamıştır. Çevreleri birbirinden farklı Na iyonları, C₂H₂B₂O₉ birimi ve su molekülleri bu kristal için üç boyutlu koordinasyon polimerlerini oluşturmaktadır.



Şekil 4.21. $[\text{CH}_5\text{BNaO}_6]$ kristalin X-ışını diyagramı

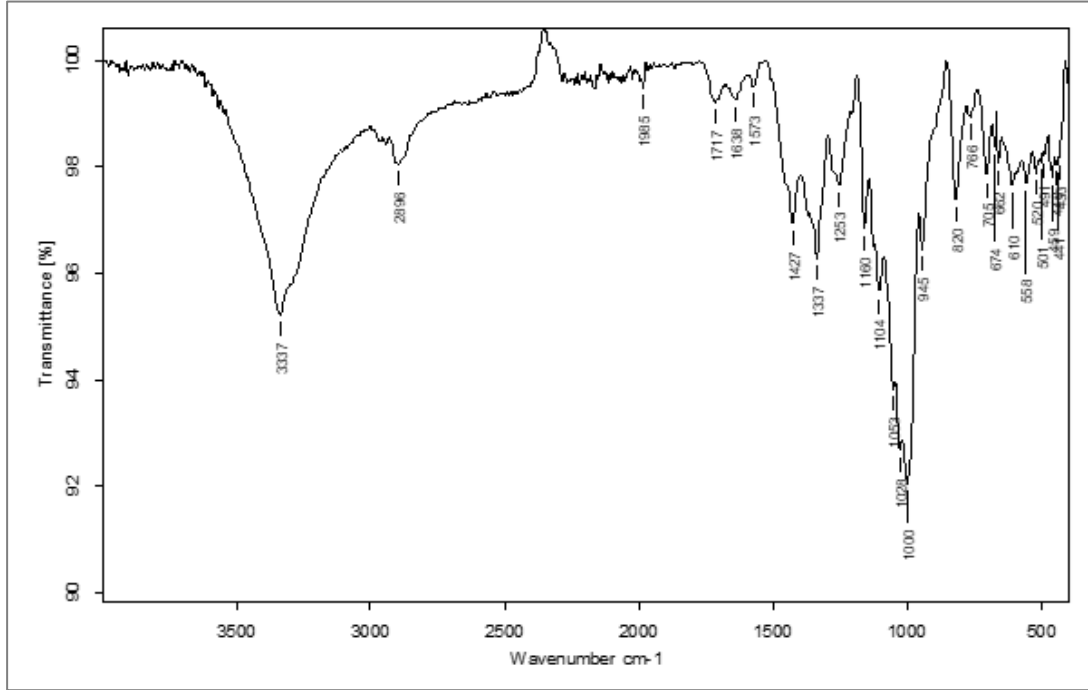
Çizelge 4.16. $[\text{CH}_5\text{BNaO}_6]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O6—H6B...O3	0.85	2.00	2.776	151
O7—H7...O2	0.87	2.57	3.427	170
O7—H7...O1	0.87	2.45	3.047	127

Çizelge 4.17. $[\text{CH}_5\text{BNaO}_6]$ kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ uzunlukları

Atom 1	Atom 2	Uzaklık (Å)
B1	O5	1.445 (4)
B1	O2	1.494 (4)
Na1	O6	2.345 (3)
Na2	O5	2.503 (3)
B1	O4	1.464 (3)
Na1	O7	2.491 (3)
Na2	O1	2.464 (7)
Na3	O5	2.452 (2)

Bileşik içinde bulunan hidroksil sinyalleri 3337 cm^{-1} 'de büyük yayvan olarak görülmektedir. Ayrıca C-C ve C-H bağlarına ait sinyaller beklendiği gibi parmak izi bölgesinde gözükmemektedir (Şekil 4.22).

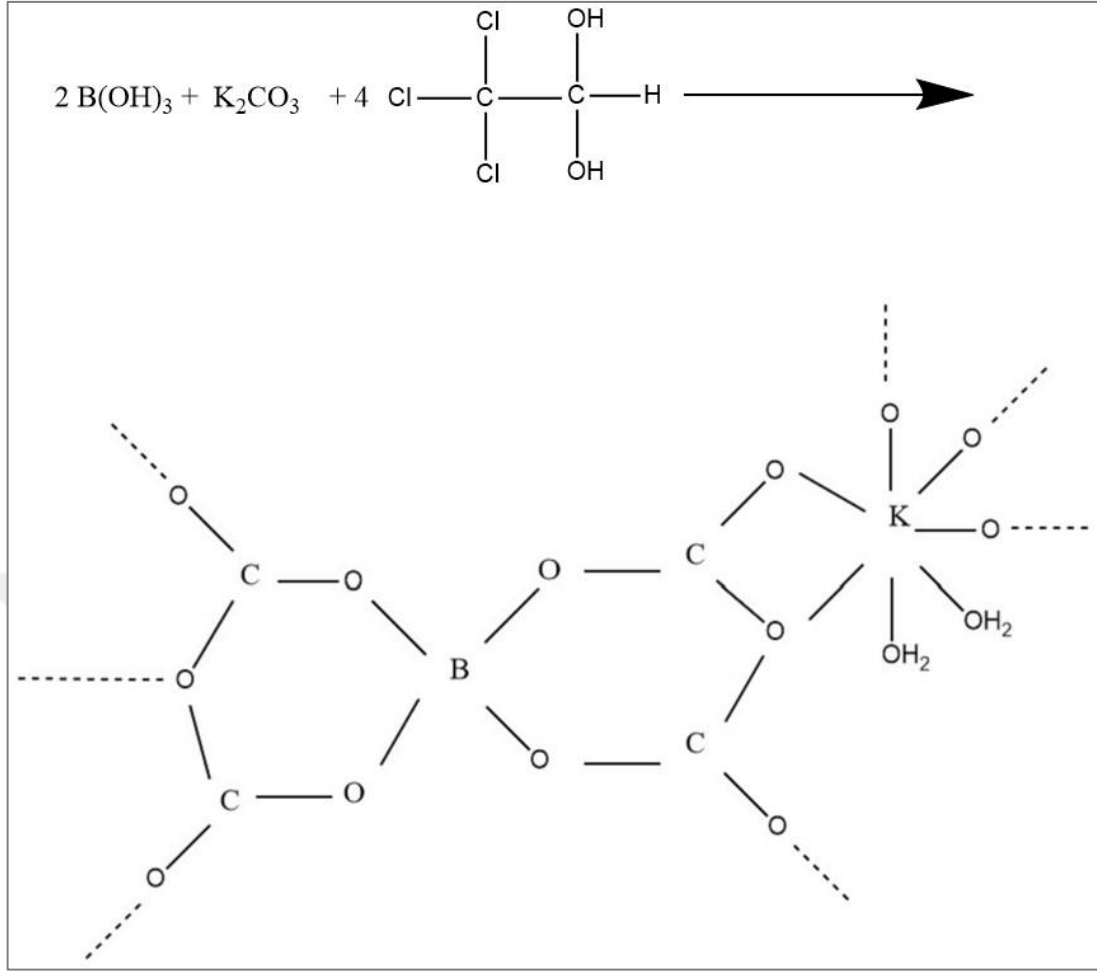


Şekil 4.22. [CH₅BNaO₆] kristalin FT-IR spektrumu

4.1.4. Potasyum Karbonat ile Yürütülen Reaksiyonun Değerlendirilmesi

4.1.4.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Borik asit: kloralhidrat 1:2 stokiyometrik oranında 50°C’ de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşan ürünü su içerisinde kristallendirilmesiyle kaba formülü [C₄H₄BKO₁₂] olan bileşik X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%75,52). Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.23’ de, X-ışını diyagramı Şekil 4.24’ de, hidrojen bağ geometrisi Çizelge 4.18’ de, bağ uzunlukları Çizelge 4.19’ da, bağ açıları Çizelge 4.20’de verildi.

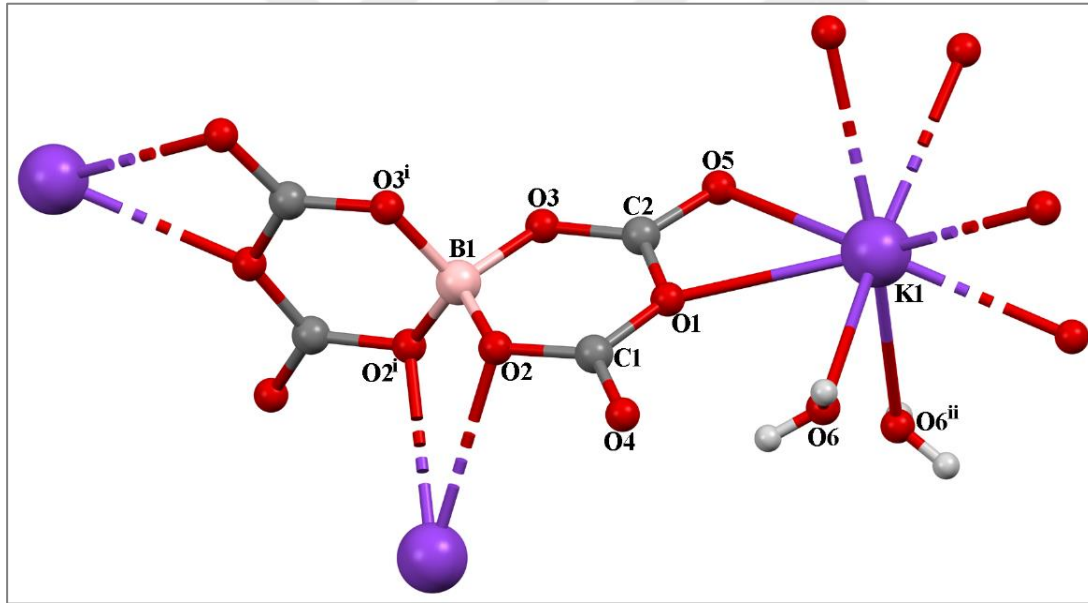


Şekil 4.23. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristalin sentezlenme mekanizması

Bileşiğe ait tek kristal X-ışınları çalışmasının sonuçlarına göre bu yapı iki boyutlu koordinasyon polimerinden oluşmaktadır. Kompleksin birim hücresi bir K(I) iyonu, kaynaşık karbonat molekülünün yarısı ve koordine olmuş su ligandından ibarettir. B1 atomu simetri merkezinde yer alıp dört oksijen atomuyla çevrilidir [B1-O2=1.469(7) Å ve B1-O3=1.478(7) Å].

K1 atomu evirme merkezine sahip olup altı oksijen atomuyla kuşatılmıştır. Bunlardan üçü, [K1-O1=2.820(4) Å, K1-O2ⁱⁱⁱ=3.035(5) Å ve K1-O5=2.857(4) Å] kaynaşık karbonat molekülünden, iki oksijen atomu su ligandından koordine olmuştur [K1-O6=2.903(5) Å]. K(I) iyonu ve bağlaşıp karbonat molekülleri iki boyutlu koordinasyon polimeri oluşturmuştur. Bu iki boyutlu koordinasyon polimerlerine bitişik pozisyonda yer alanlar O-H...O hidrojen bağları ile birleştirilerek üç boyutlu supramoleküler ağ oluşturur. K-O ve B-O bağ mesafeleri, karışık borat ve karbonat komplekslerinde gözlenenlere oldukça benzerdir ($K_9[B_4O_5](OH)_4)_3(CO_3)X \cdot 7 H_2O$ (X=OH ve I) [95]. Reaksiyona girmemiş kloral hidratın bu yapıdaki rolü yadsınamaz

görülmektedir. Çünkü yalnızca iki bileşiğin doğrudan reaksiyonu (potasyum karbonat ve borik asit) ile yürütülen bir çalışma sonucu formülü $K_2[B_4O_5(OH)_4]$ olan tetraborat anyon ürettiği rapor edilmiştir [96]. Bu bileşiği potasyum metali ile sentezleyerek, reaksiyonun tekrarlanabilir olduğunu ve tesadüfi bir oluşum olmadığını açıkça göstermiş olduk. Karbonat iyonlarını sisteme girmesini sağlamak için üç araç olduğunu daha önce bildirilmiştir: doğrudan karbonat veya bikarbonat ilavesi, karbon dioksitin atmosferik fiksasyonu ve ligandların yerinde ayrışması [97]. Yukarıda sıralanan bu olasılıkların sınırları içinde son seçenek en akla yatkın gibi görünüyor. Bununla birlikte, bu ilginç yapının reaksiyon mekanizması hala bir sır olarak kalmaya devam edecek gibi görünüyor ve dolayısıyla daha fazla açıklamaya ihtiyaç duyuluyor, bu reaksiyonu bütün yönleriyle açıklığa kavuşturmak için teorik temele odaklanıyoruz ve bunun nasıl olabileceğini yorumlayabilmek için benzer deneysel çalışmalara devam ediyoruz.



Şekil 4.24. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristalin X-ışını diyagramı

Çizelge 4.18. $[C_4H_4BKO_{12}]$ kristalin hidrojen bağ geometrisi

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O6-H6A...O2	0.83 (3)	2.11 (3)	2.921(6)	167 (8)
O6-H6B...O4	0.83 (3)	1.971 (8)	6.676 (7)	142 (10)

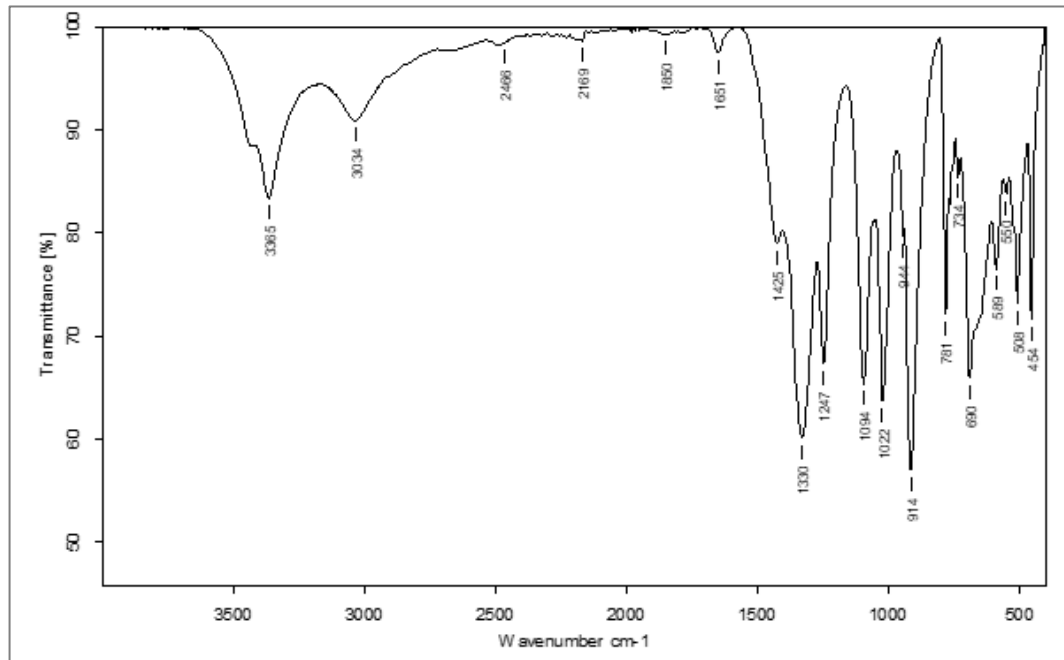
Çizelge 4.19. [C₄H₄BKO₁₂] kristal için seçilmiş bazı atomları arası bağ uzunlukları

Atom 1	Atom 2	Uzaklık (Å)
B1	O2	1.469
B1	O3	1.478
K1	O1	2.820
K1	O5	2.857
K1	O6	2.903

Çizelge 4.20. [C₄H₄BKO₁₂] kristal için seçilmiş bazı atomlar arası bağ açıları

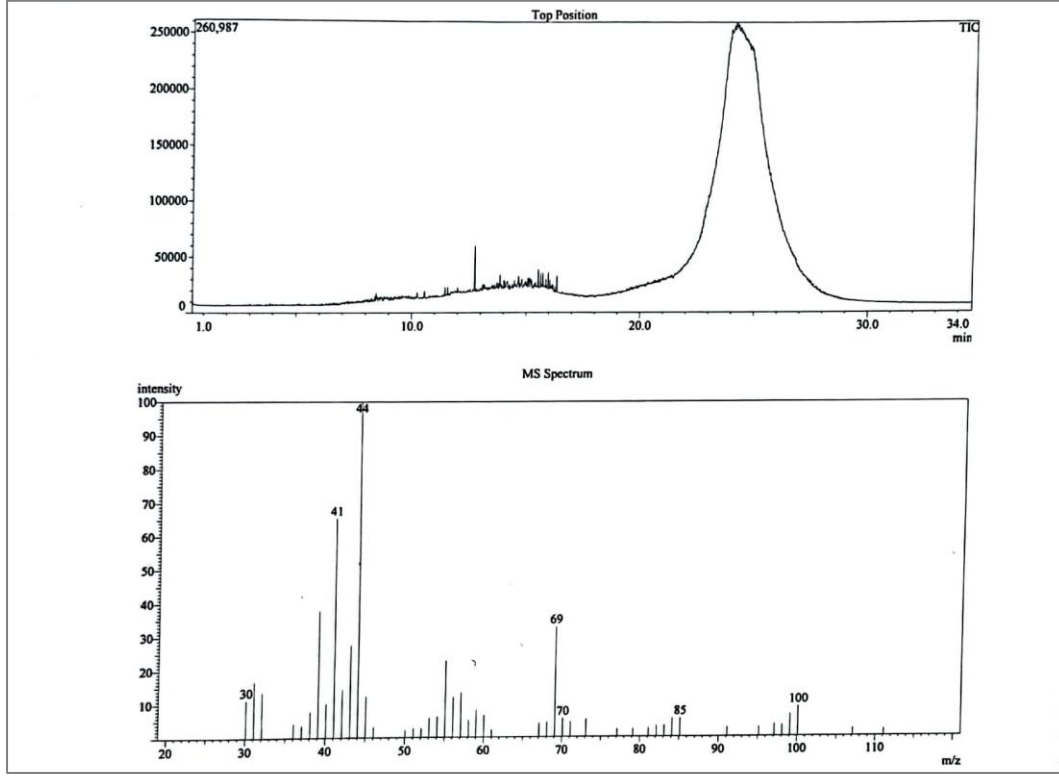
Atom-Atom-Atom	Bağ Açıları (Å)
O5-C2-K1	58.1
O2-B1-O3	111.3
O1-K1-C2	24.28
C1-O1-C2	119.7
C2-O3-B1	123.5
K1-O6-H6A	118
K1-O6-H6B	119
H6A-O6-H6B	103

Bileşik içinde bulunan hidroksil sinyalleri 3366 cm⁻¹'de büyük yayvan olarak görülmektedir. Ayrıca C-C ve C-H bağlarına ait sinyaller beklendiği gibi parmak izi bölgesinde gözükmemektedir (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. [C₄H₄BKO₁₂] kristalin FT-IR spektrumu

Kristale ait GS-MS spektrumunda görülen en yüksek bağıl bolluğa sahip iyonun m/z değeri 44 olan ve büyük bir ihtimalle CO₂'den kaynaklı olan pikdir. 2. en yüksek bağıl bolluğa sahip olan ve m/z değeri 41 olan pik büyük bir olasılıkla su molekülüne ait olan hidrojenlerin kopmasından kaynaklı olabilir (Şekil 4.26).

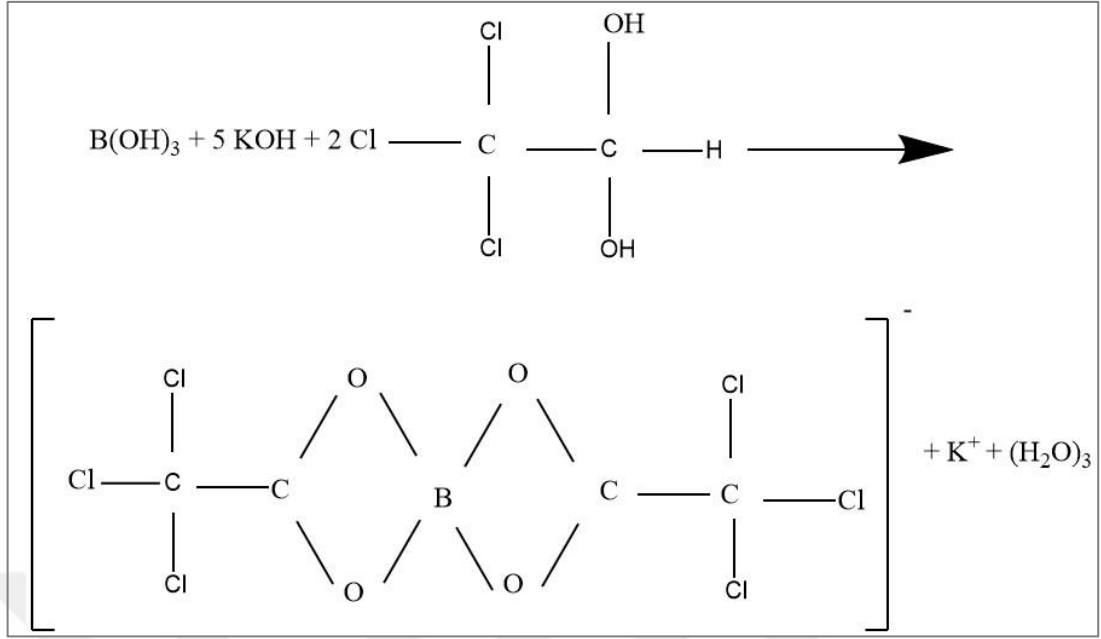


Şekil 4.26. [C₄H₄BKO₁₂] kristalinin GC-MS spekturumu

4.1.5. Kloralhidrat ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

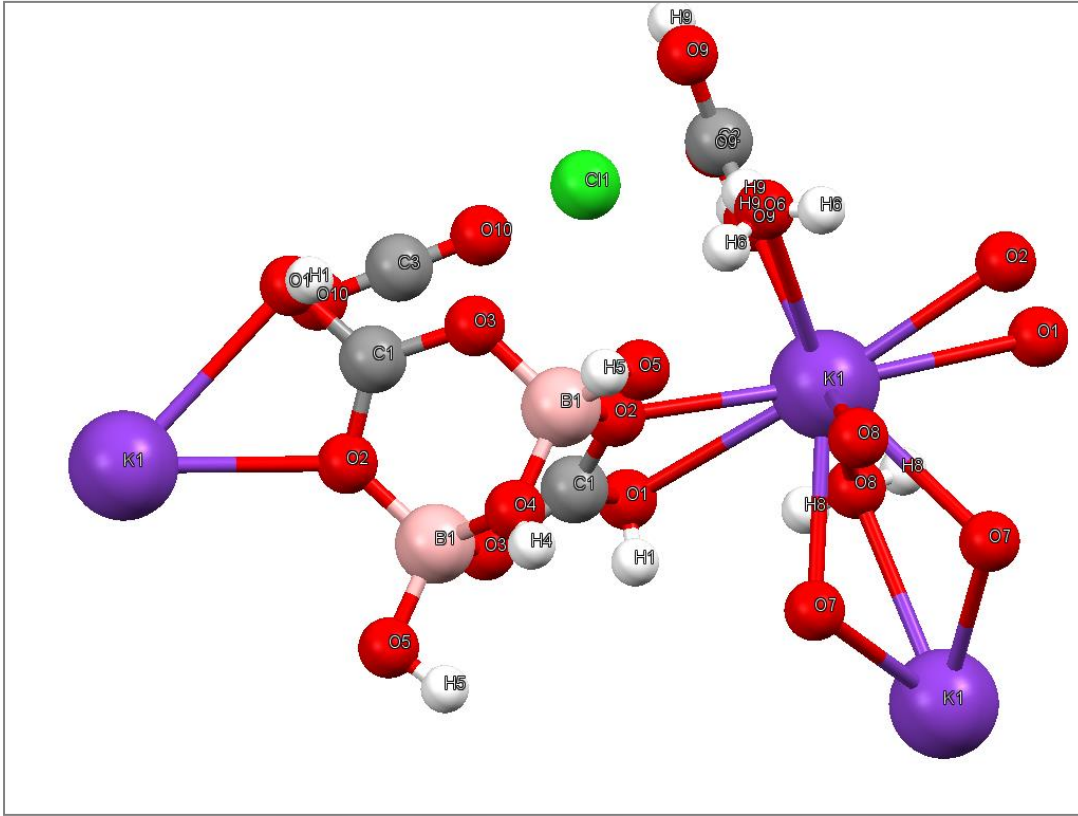
4.1.5.1. Kristaline Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Borik asit: potasyum hidroksit: kloral hidratın 1:5:2 stokiometrik oranında 50°C' de sabit sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşan ürün su içerisinde kristallendirilmesiyle kaba formülü $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ olan kristal X-ışını difraktometresi ile tespit edildi (verim=%78,28). Bileşiğin sentezlenen mekanizması Şekil 4.27' de, X-ışını diyagramı Şekil 4.28' de verildi.



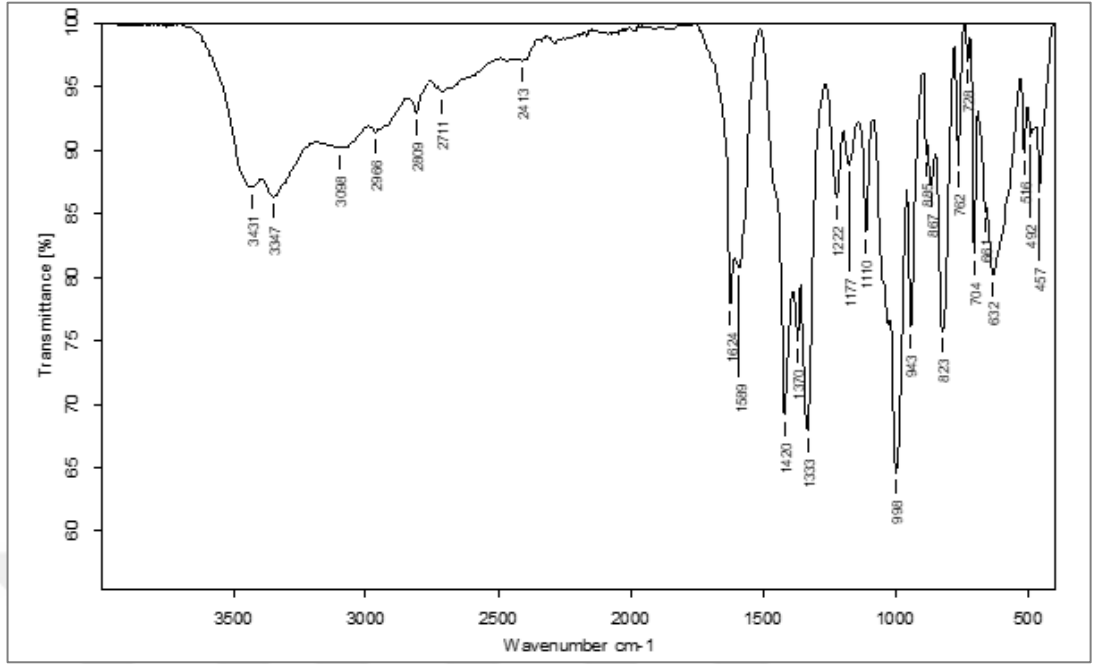
Şekil 4.27. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin sentezlenen mekanizması

Daha önceki tecrübelerimize dayanarak oldukça bazik bir ortamda gerçekleştirilen reaksiyonda ilginç bir bileşik elde etmek umuduyla borik asit: potasyum hidroksit: kloral hidrat (1:5:2) tepkimeye sokuldu. Uzun uğraşlarımız sonucu bileşiğin yük denkliliğini sağlamaya yönelik gayretler bir nebze sonuç verdi ve kristalin ayrıntılı kaba formülünün $K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2$ olduğuna kanaat getirildi. Çok daha ayrıntılı kaba formül düzenlemesiyle bileşiğe ait kaba formülün $K_3^{3+}[(HCO_3)^-(OH)B^{3+}(OH)B^{3+}(OH)(HCO_3)^-]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2$ olduğu düşünülmektedir.



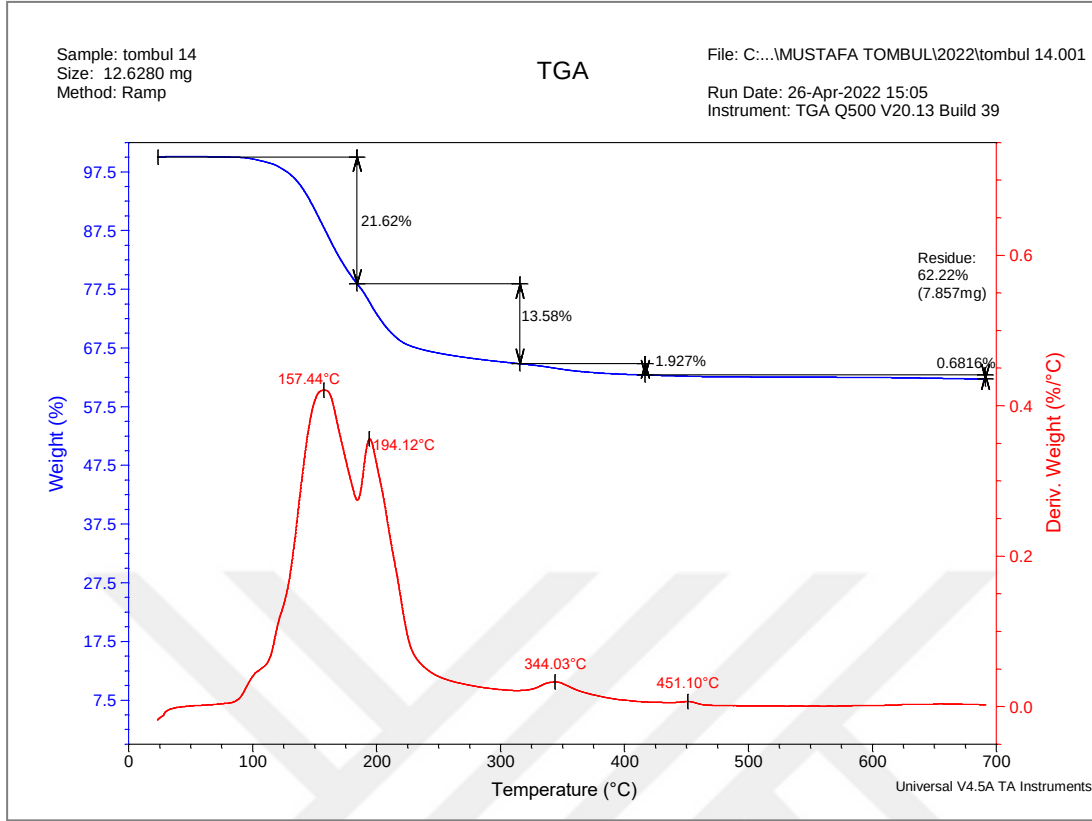
Şekil 4.28. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin X-ışını diyagramı

Bileşik içinde bulunan hidroksil sinyalleri 3347 cm^{-1} 'de büyük yayvan olarak görülmektedir. Ayrıca C-C ve C-H bağlarına ait sinyaller beklendiği gibi parmak izi bölgesinde gözükmemektedir (Şekil 4.29).

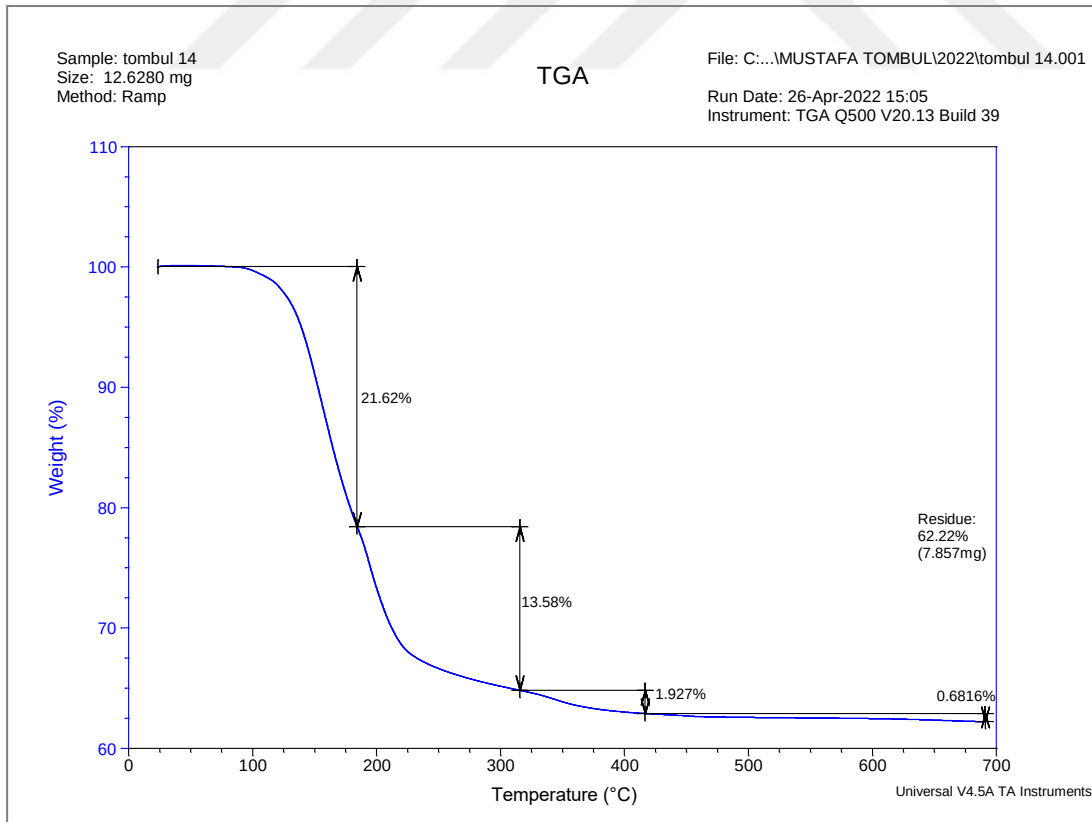


Şekil 4.29. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin FT-IR spektrumu

Formülü hakkında değişik yorumlar getirilebilecek olan bu kristale ait bilgilerden emin olabilmek için bileşin DSC-TGA analizi gerçekleştirildi. DSC’de adsorbe olmuş suya ait olabilir. 100-175 °C aralığında 21,62%’lik kısmı hidroksil gruplarının kırılmasına atfedilebilir. 175-300 °C aralığında en yüksek bozunma hızı 194,12 °C olarak görünmektedir, bu durum muhtemelen yapıdan CO_2 uzaklaşmasından kaynaklı olabilir. DSC’de erime sıcaklığı 184,94 °C olabilir. TGA’da 700 °C’de 62,22%’lik kısmın bozunmadan kaldığı görülüyor, bu durum bize kristalin oldukça kararlı ve sağlam olduğu hakkında bilgi veriyor (Şekil 4.30).

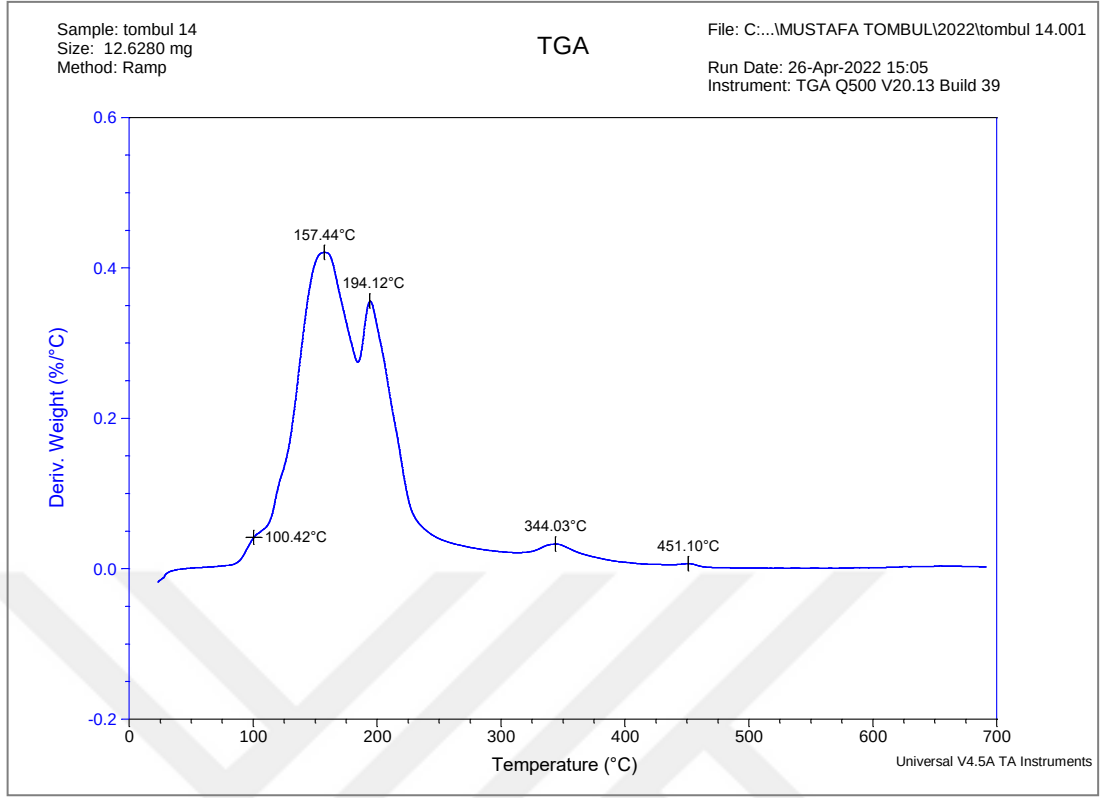


(a)

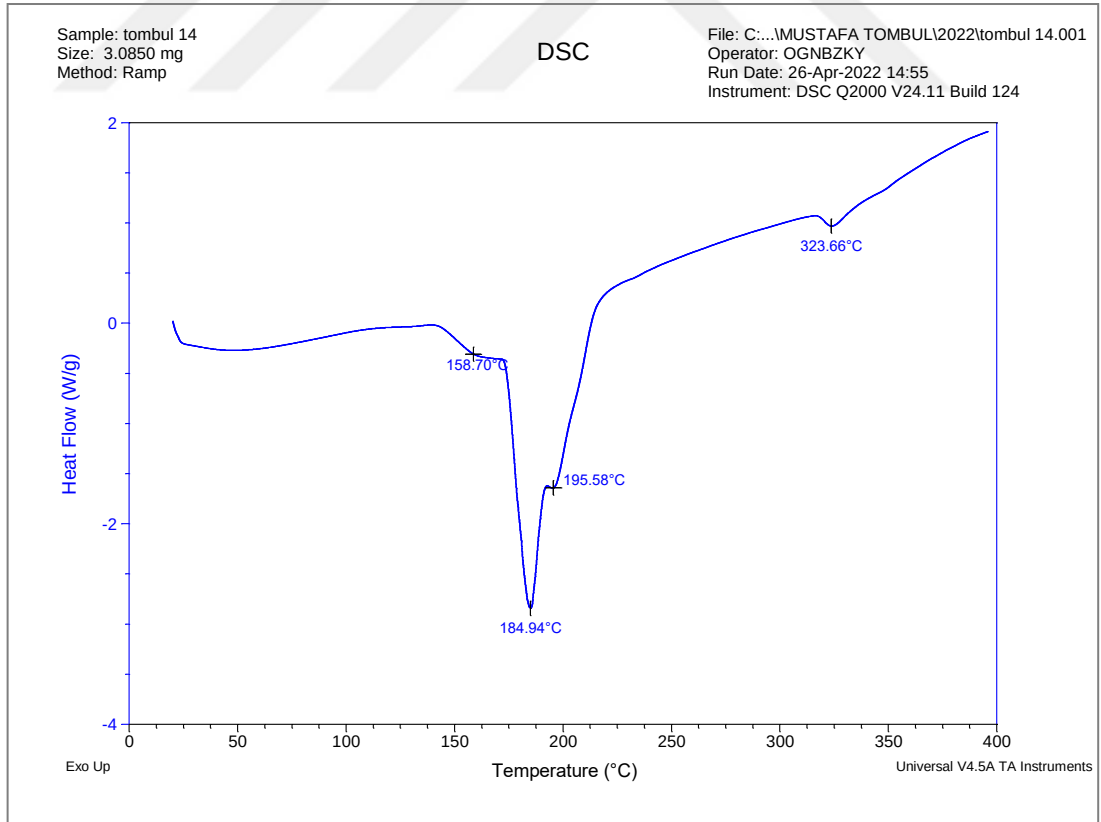


(b)

Şekil 4.30. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^2-Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin TGA-DSC spektrumu



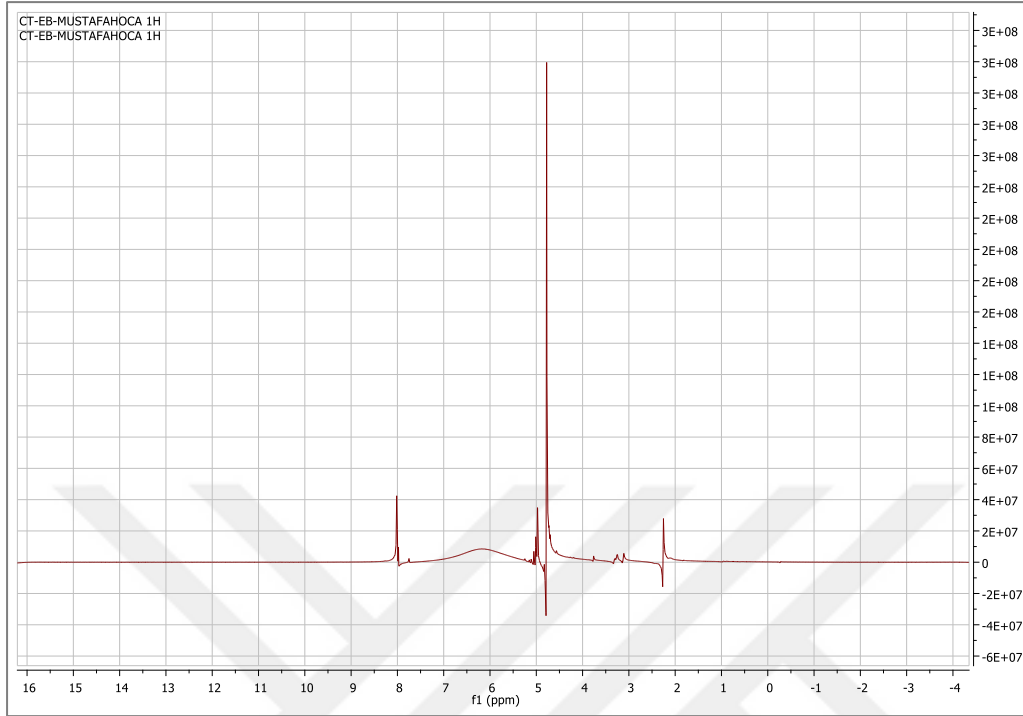
(c)



(d)

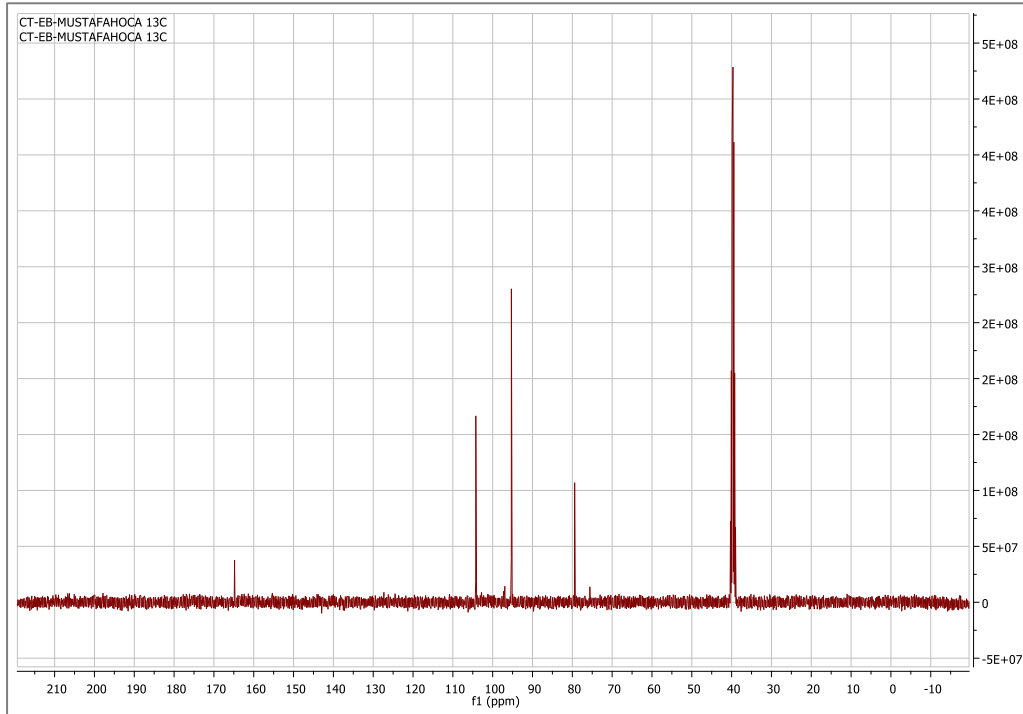
Şekil 4.30. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^2-Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin TGA-DSC spektrumu (devamı)

Kristal çözücünde çözünmediği için beklenen grup pikleri gözlenmemiştir (Şekil 4.31).

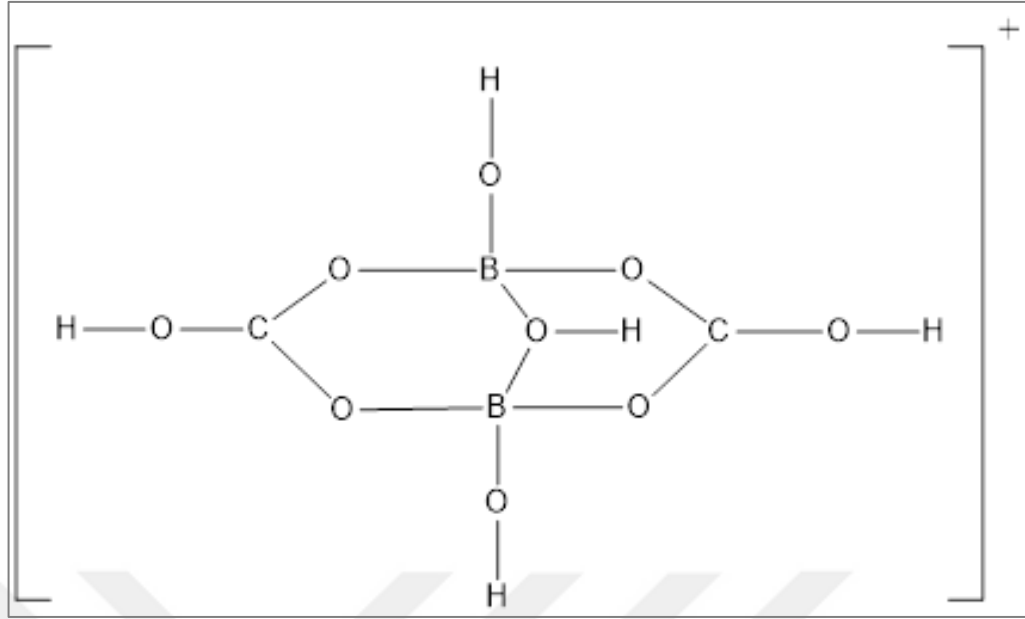


Şekil 4.31. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin ^1H -NMR spektrumu

Kristal çözücünde çözünmediği için pikler gözlemlenmemiştir (Şekil 4.32).

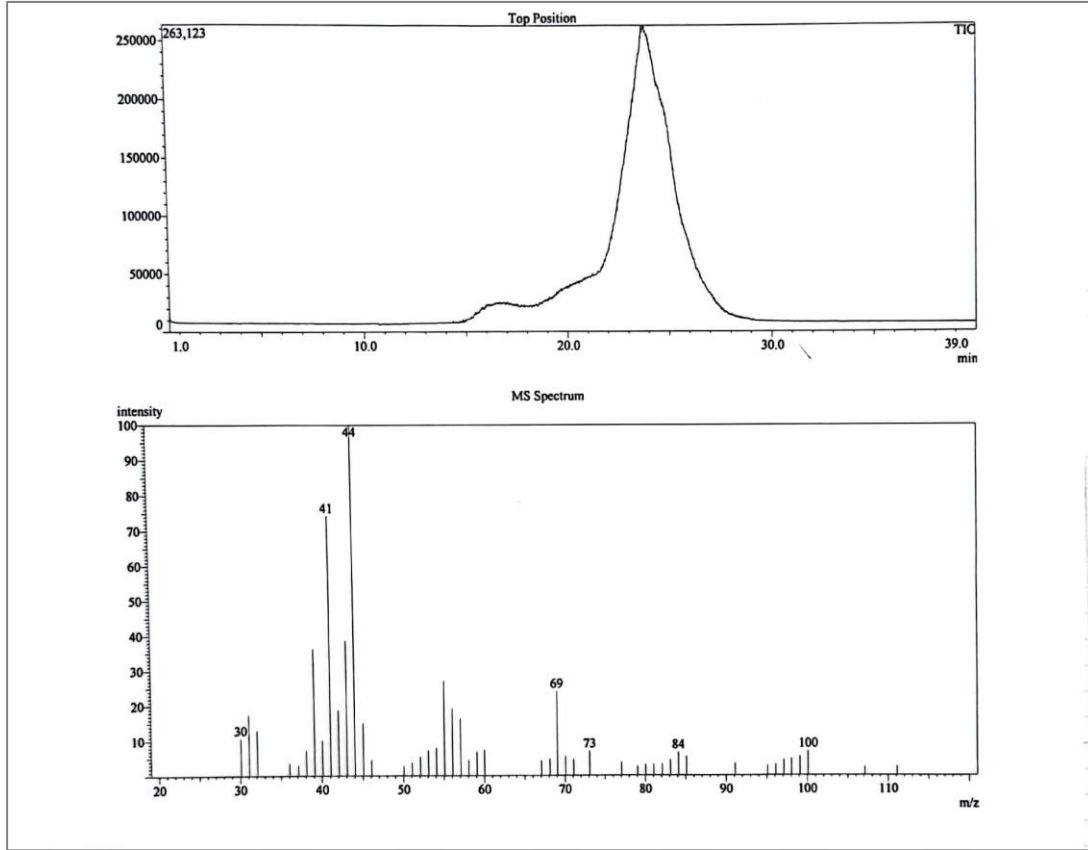


Şekil 4.32. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.33. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalde bor birimi içeren kısım

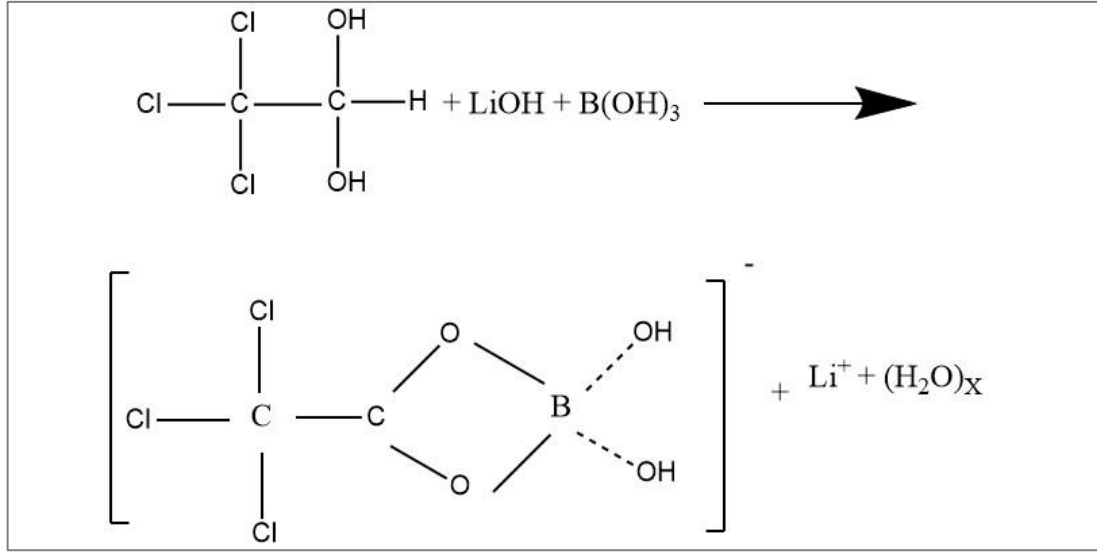
Formülünü bulmaya çalıştığımız bu kristalde kesin olarak varlığından emin olduğumuz gruplar su molekülü (3 tane), hidroksil grubu (2 tane), karbonat/bikarbonat grubu (1 tane), klor atomu (6 tane), K atomu (3 tane), CO_2 (1 tane) ve iki bor içeren karbonat ve hidroksil gruplarıyla kaynaşık olan birim (6 tane). Bul bilgiler temeline dayalı olarak bileşiğe ait detaylı formülün $K_3^{3+}[(HCO_3)^-(OH) \cdot B^{3+}(OH) \cdot B^{3+}(OH) \cdot (HCO_3)^-]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2$ olabileceğini öngörebiliriz. Bor içeren birimle ilgili bazı şüphelerimiz mevcut, yük denkliğini sağlamak amacıyla iki bor atomunu birbirine bağlayan köprü oksijen atomuna hidrojenin bağlanması rastlanılan bir durum olmamakla birlikte uç oksijen atomlarında olduğu gibi bu köprü atomuna da hidrojen ilave edilerek formül tamamlanmaya çalışıldı (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. $[K_3^{3+}[B_2C_2O_4(OH)_5]_6^{6+}(HCO_3)_2^{2-}(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2]$ kristalinin GC-MS spektrumu

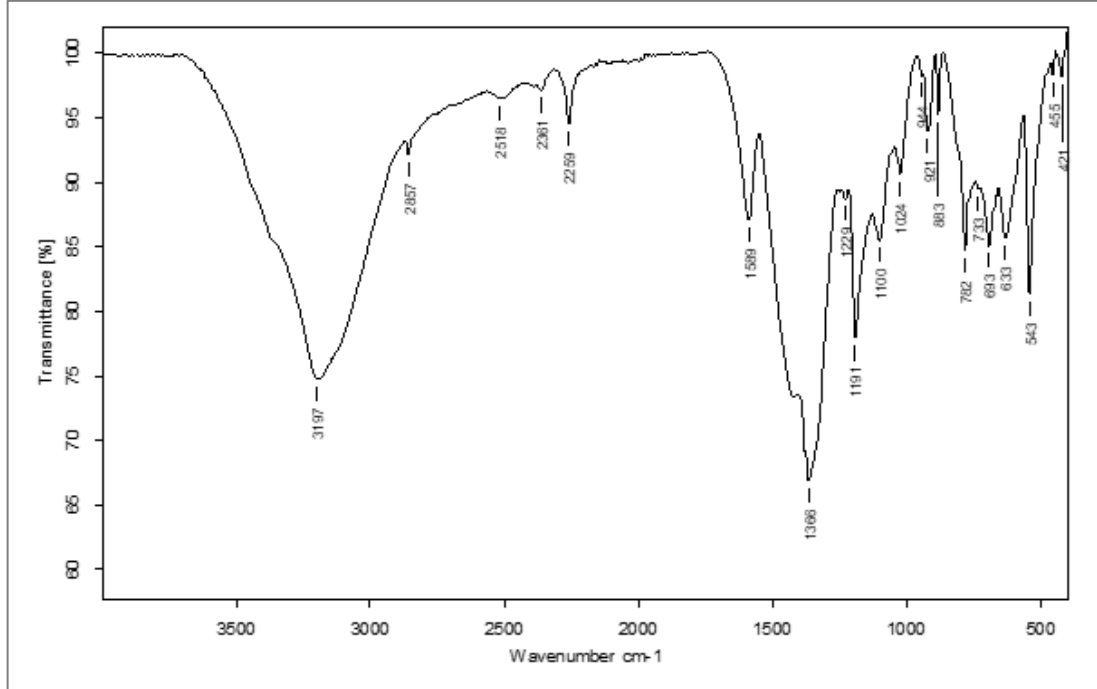
4.1.5.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon kloral hidrat: lityum hidroksit: borik asitin 1:1:1 stokiyometrik oranda 50°C’ de sabit sıcaklıkta gerçekleştirildi. Elde edilen katıyı kristallendirmek için suda çözülüp kristallendirilmeye bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.35’ de verildi.



Şekil 4.35. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması

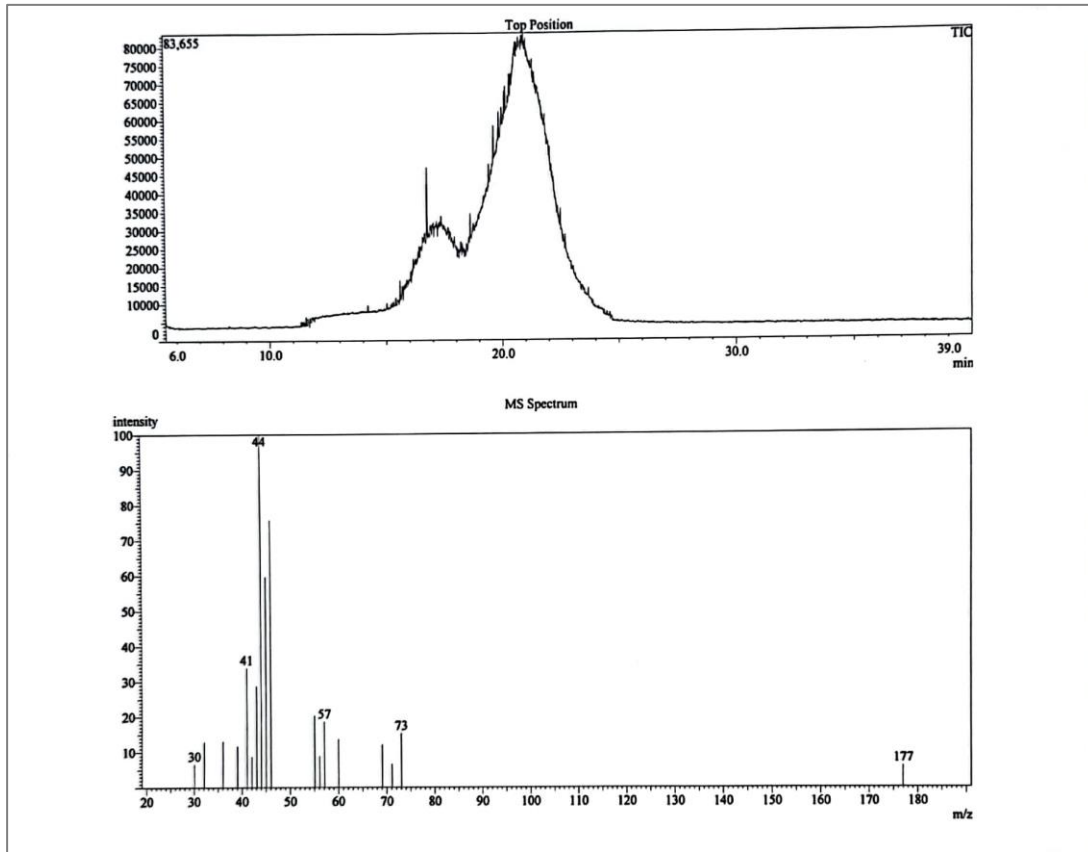
Bileşik içinde bulunan hidroksil sinyalleri 3197 cm^{-1} 'de büyük yayvan olarak görülmektedir. Ayrıca C-C ve C-H bağlarına ait sinyaller beklendiği gibi parmak izi bölgesinde gözükmemektedir. Bu sinyallerin yanında eterik C-O bağı 1589 cm^{-1} 'de keskin bir sinyal vermiştir (Şekil 4.36).



Şekil 4.36. Reaksiyon denemesine ait FT-IR spektrumu

Farklı reaksiyon stokiyometrisine göre denenen bu tepkimeye ait kütle spektrumunun derinlemesine incelenmesiyle kroralhidratın bileşenlerden birisi olduğu reaksiyonların hepsinde de görülen benzer pikler tespit edildi. Bileşikte görülen en yüksek bağıl

bolluğa sahip iyonla ait pik m/z değeri 44 olan ve çok büyük bir olasılıkla CO_2 'den kaynaklandığı düşünülen piktir. Diğer örneklerde de görüldüğü üzere ikinci en yüksek bağıl bolluğa sahip olan ve m/z değeri 41 olan pik büyük bir olasılıkla su molekülüne ait olan hidrojenlerin kopması sebebiyle olabilir. 44 ve 41 m/z değerine sahip olan ve sırasıyla en büyük bolluk yüzdesini gösteren bu iki değer kloralhidratla ilgili yürütülen reaksiyonların tamamında ortak değerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Üçüncü en yüksek bolluk yüzdesine sahip olan pik değeri 57 olup molekülden $-\text{CH}$ kopmasına karşılık gelebilir. Bolluk yüzdesi büyük olan diğer bir pik ise 73'te görüldü, kuvvetle muhtemel oksijen ayrılması olarak düşünülebilir (Şekil 4.37).



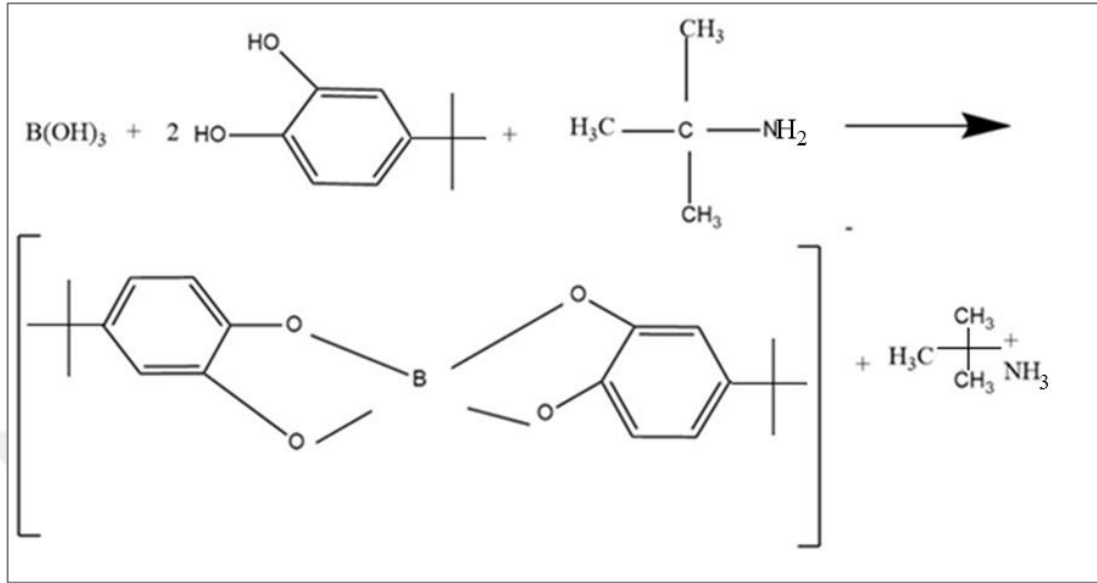
Şekil 4.37. Reaksiyon denemesine ait GC-MS spektrumu

4.1.6. Ter-bütülin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

4.1.6.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

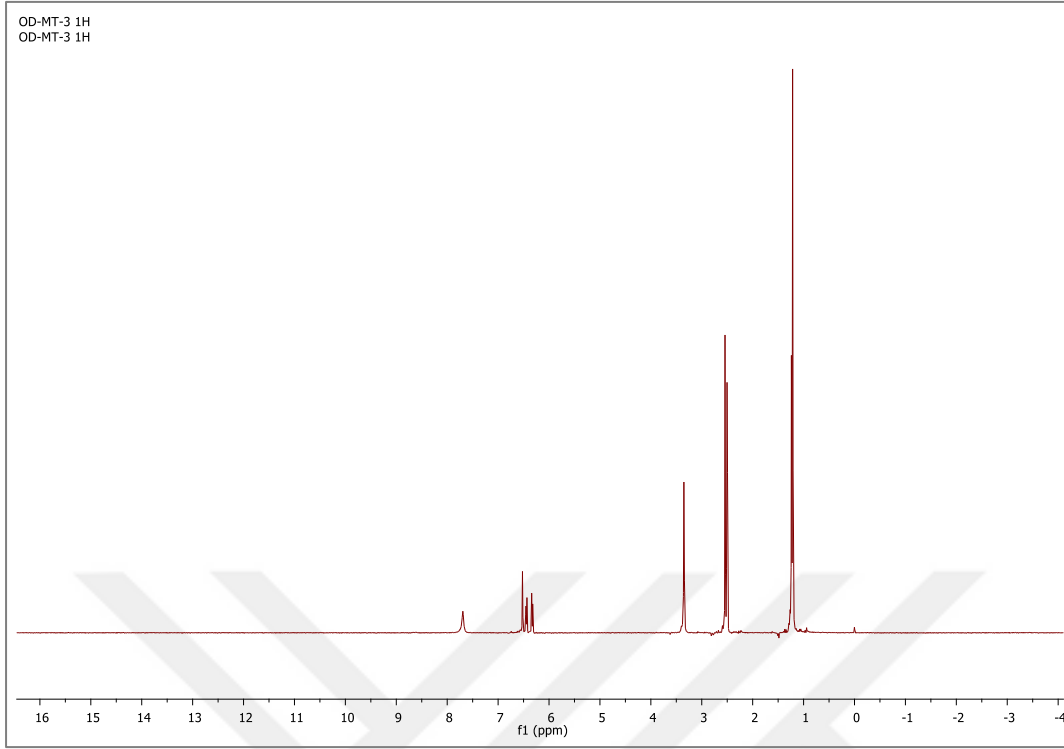
Reaksiyon borik asit: 4-tertbütülnin 1:2 stokiyometrik oranında 50°C ' de sabit sıcaklıkta reaksiyon gerçekleştirildi. Elde edilen katı kristallendirilmek

aseton/DMSO’ da çözölüp kristallenmeye bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.38’ de verildi.



Şekil 4.38. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması

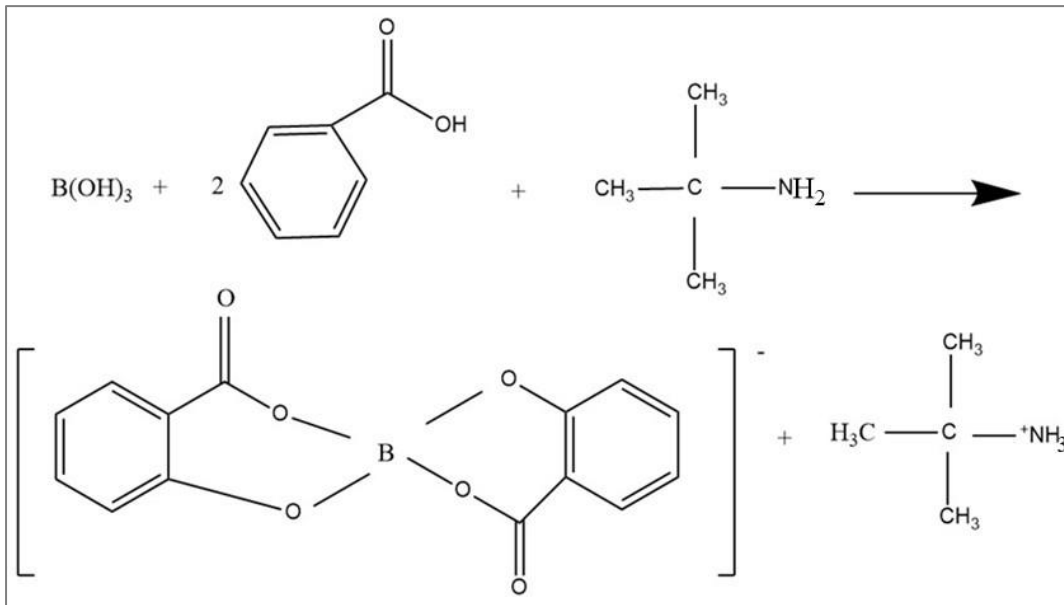
^1H NMR spektrumu incelendiğinde t-bütil katekol’ün aromatik hidrojenlerinin 6.34 (2H), 6.44 (2H) ve 6.52 (2H) ppm kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görölmektedir. ter-bütil amin grubuna ait alifatik hidrojenlerin ise 1.78 (9 H) ppm değerlerinde resonans olduğu görölmektedir. Amin hidrojenleri ise 7.30 (2H) ppm’de resonans olmuşlardır (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Reaksiyon denemesine ait ^1H NMR spektrumu

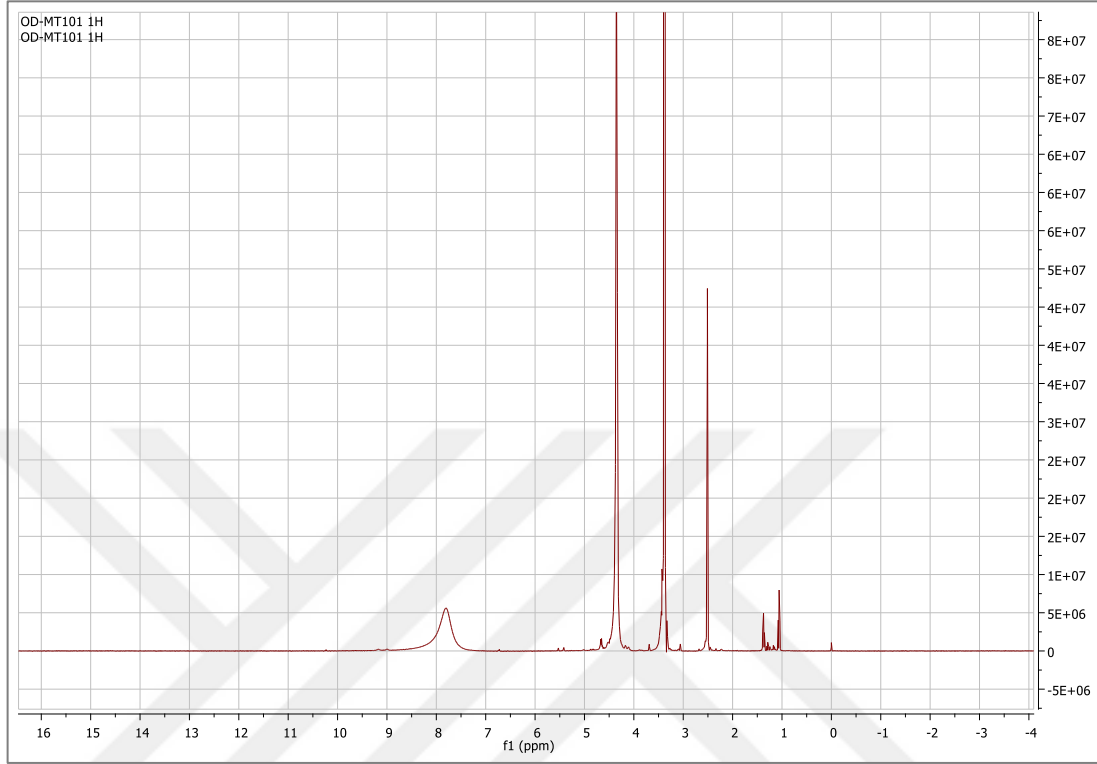
4.1.6.2. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon borik asit: salisilik asit 1:2:1 stokiyometrik oranında geri soğutucuda gerçekleştirildi. Elde edilen ürün kristallendirilmek üzere etanolde çözülüp kristallendirilmeye bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.40’ da verildi.



Şekil 4.40. Reaksiyon denemesine ait muhtemel mekanizması

^1H -NMR spektrumunda muhtemelen tam çözünme olmadığı için beklenen aromatik gruplar gözlemlenmemiştir (Şekil 4.41).

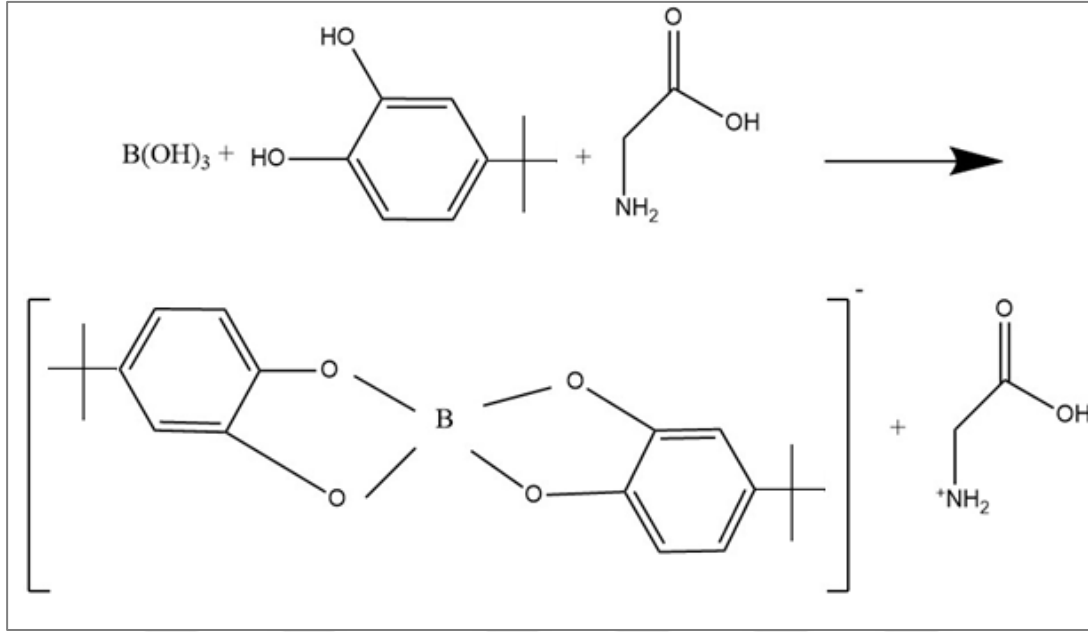


Şekil 4.41. Reaksiyona denemesine ait ^1H NMR spektrumu

4.1.7. Glisin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

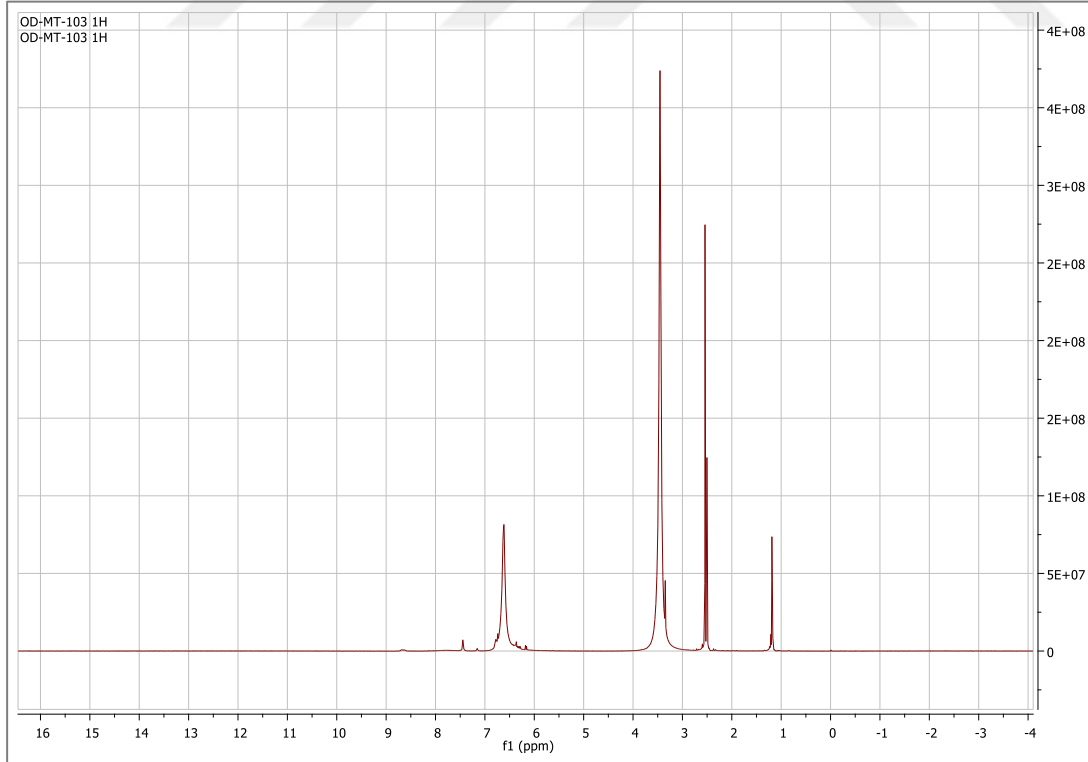
4.1.7.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon borik asit: 4-tertbütülkatekol: glisin 1:1:1 stokiyometrik oranında geri soğutucuda gerçekleştirildi. Elde edilen katı ürünü kristallendirmek için aseton/DMSO' da çözülüp kristallenmeye bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.42' de verildi.



Şekil 4.42. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması

^1H NMR 6.7 ppm civarındaki sinyal aromatik grup var gibi ima etse de tert bütıl grubunun olmaması bileşiğin varlığını ispat edemez. D_6 -DMSO sinyali 2.5 ppm'de ve su piki ise 3.3 ppm civarında gözükmemektedir (Şekil 4.43).

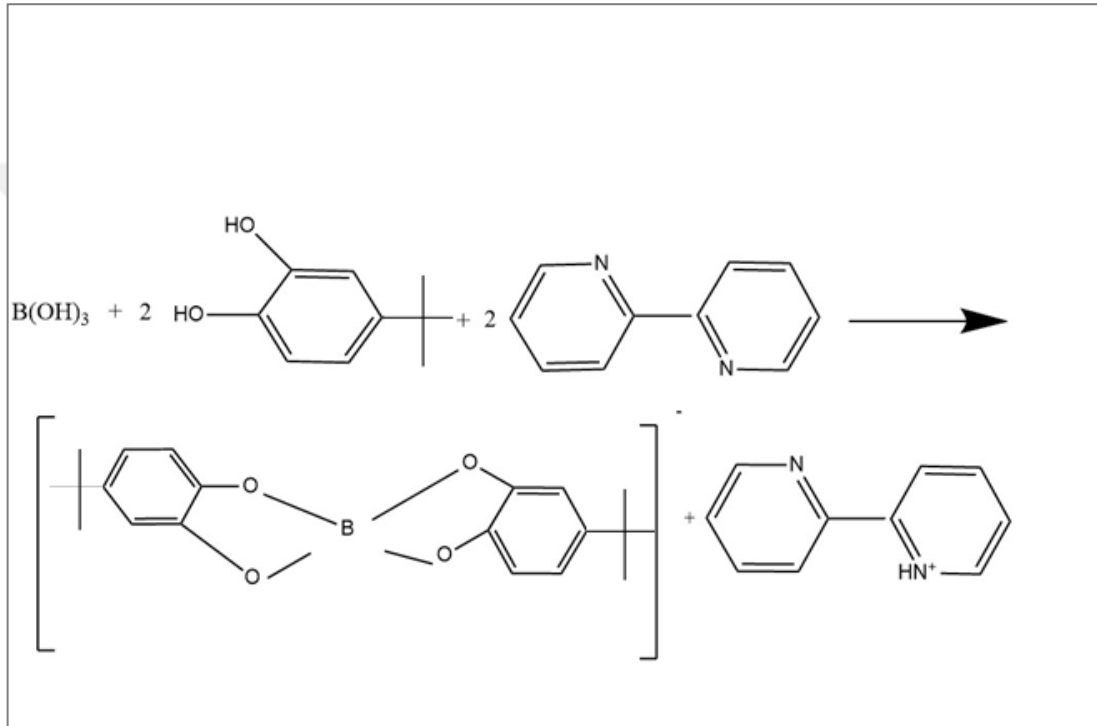


Şekil 4.43. Reaksiyon denemesine ait ^1H NMR spektrumu

4.1.8. 4,4'-bipiridin ile Yürütülen Reaksiyonların Değerlendirilmesi

4.1.8.1. Reaksiyonuna Ait Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon borik asit: 4-tertbutülkatekol: 4,4'-bipiridin 1:2:2 stokiyometrik oranında geri soğutucu da gerçekleştirildi. Elde edilen katı kristallendirilmek üzere aseton/DMSO' da çözülüp kristallendirilmeye bırakıldı. Beklenen yapıya ait tepkime mekanizması Şekil 4.44'te verildi.



Şekil 4.44. Reaksiyon denemesine ait muhtemel sentez mekanizması

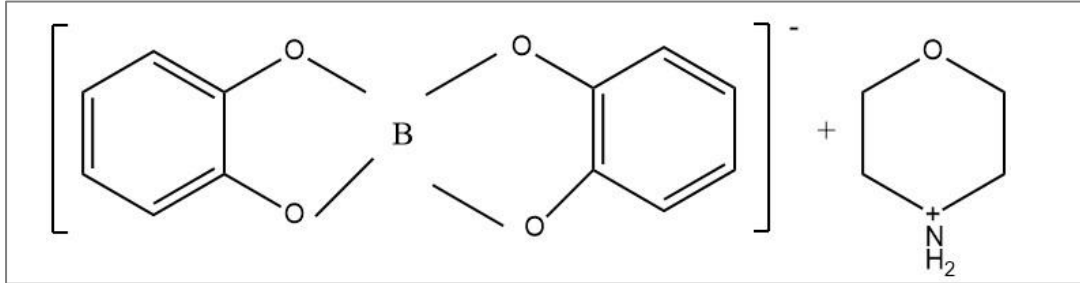
Yukarıda verilen reaksiyona ait tek kristal elde edildi ve X-ışını ile yapı tayini yapıldı. Ancak beklenen bileşik oluşmadı, elde edilen kristalin katyon oluşturu tür olan 4,4'-bipiridin'den ibaret olduğu tespit edildi.

4.2. Seçilen Kristallerin Biyolojik Aktivitelerinin Araştırma Bulguları ve Tartışma

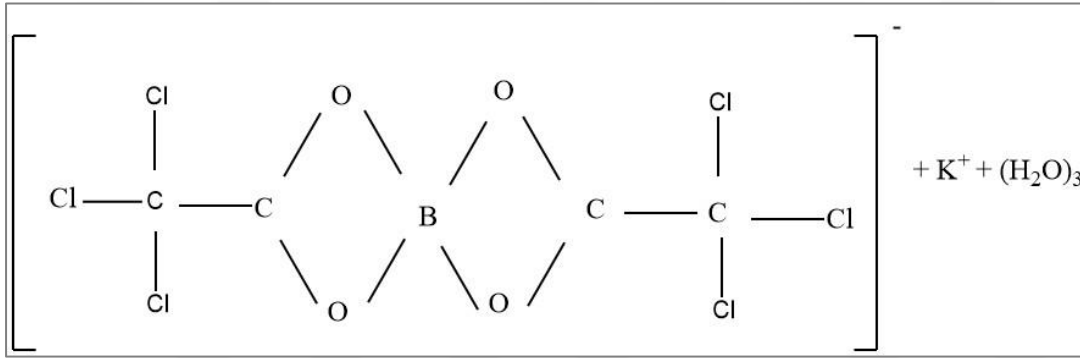
4.2.1. Toksisite Sonuçların Değerlendirilmesi

Her bir örnek için ortamdaki DPPH serbest radikallerinin inhibe edilen yüzde miktarı ve IC50 (başlangıçtaki DPPH radikallerinin %50'sini süpürmek için gereken ekstraktın miktarı) miktarları çizelge 4.22 incelendiğinde, özellikle MT+ET 10

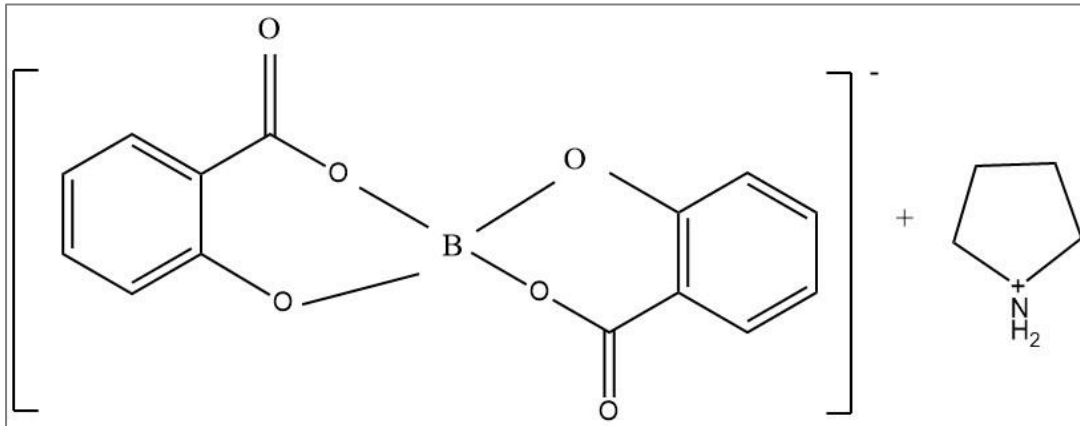
bileşiğinin yüksek oranda inhibisyon gösterdiği; bunu takiben diğer örneklerin MT+ET 5 > MT+ET 6 > MT+ET 1 > MT3 sırasıyla antioksidan aktivite sergilediği tespit edilmiştir.



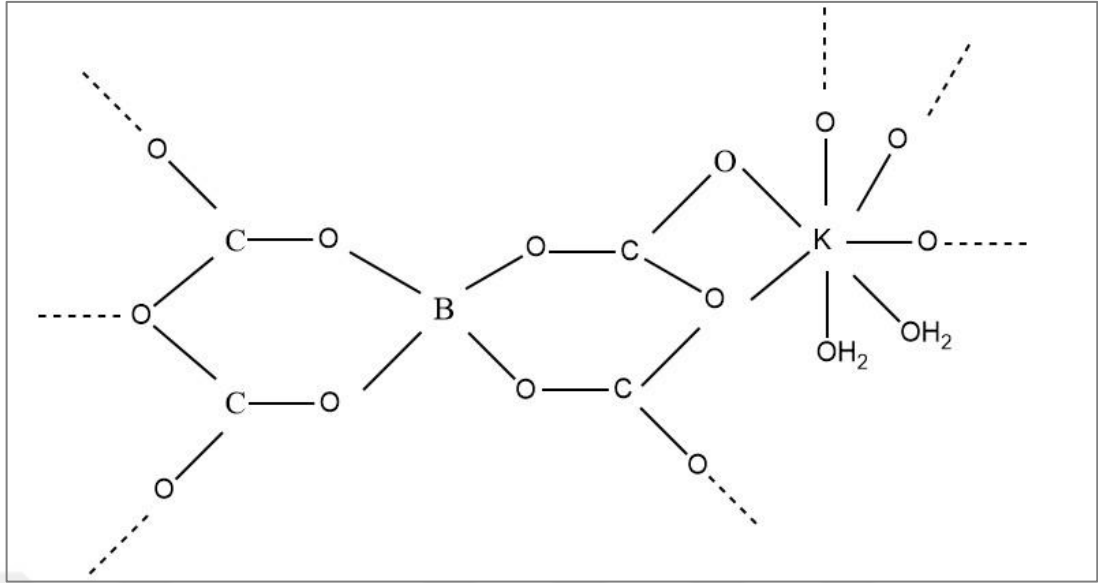
Şekil 4.45. MT+ET 10 [B(OH)₃ + Pirokatekol + Morfolin] ürünü



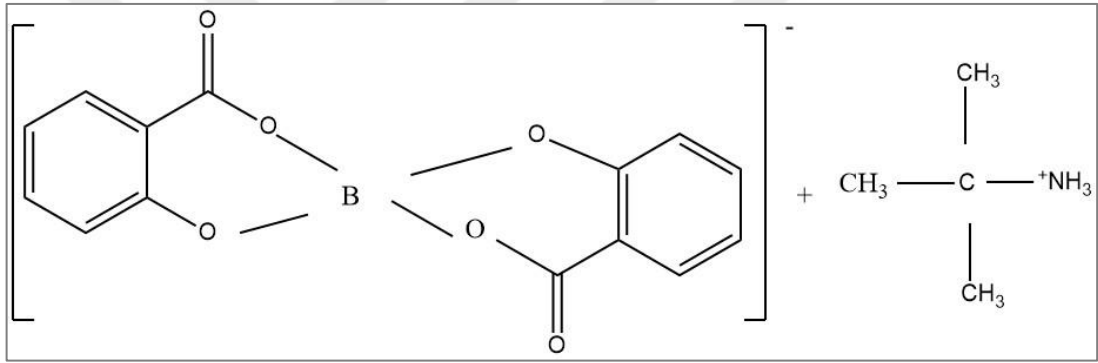
Şekil 4.46. MT+ET 5 [B(OH)₃ + KOH + Kloralhidrat] ürünü



Şekil 4.47. MT+ET 6 [B(OH)₃ + Salisilik asit + Pirolidin]



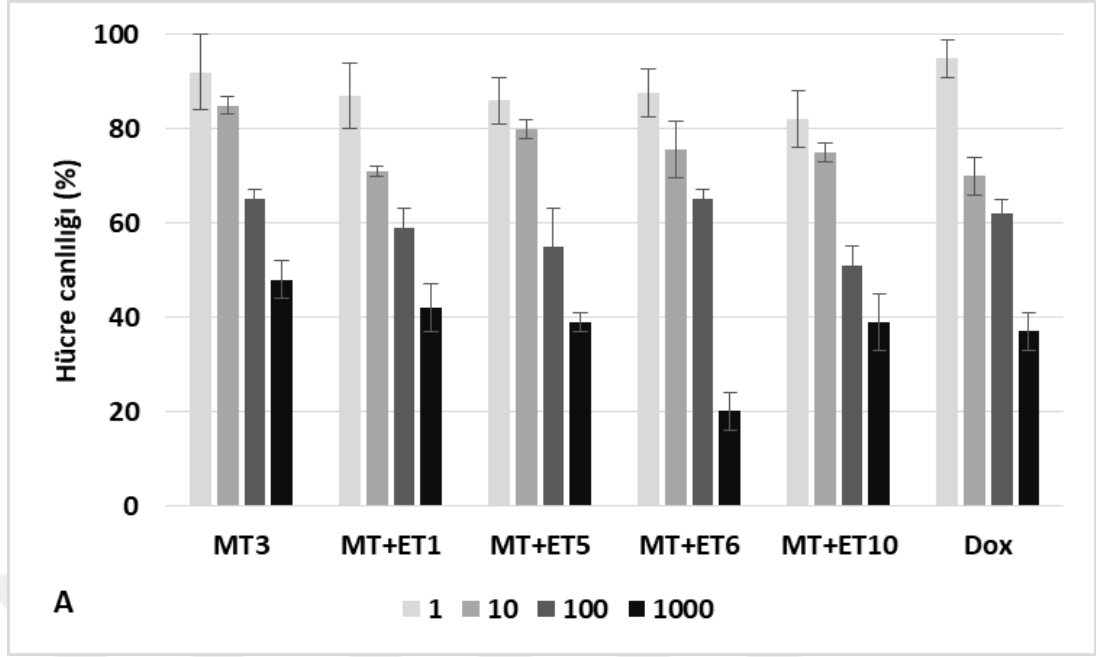
Şekil 4.48. MT3 $[B(OH)_3 + \text{Kloralhidrat} + K_2CO_3]$ ürünü



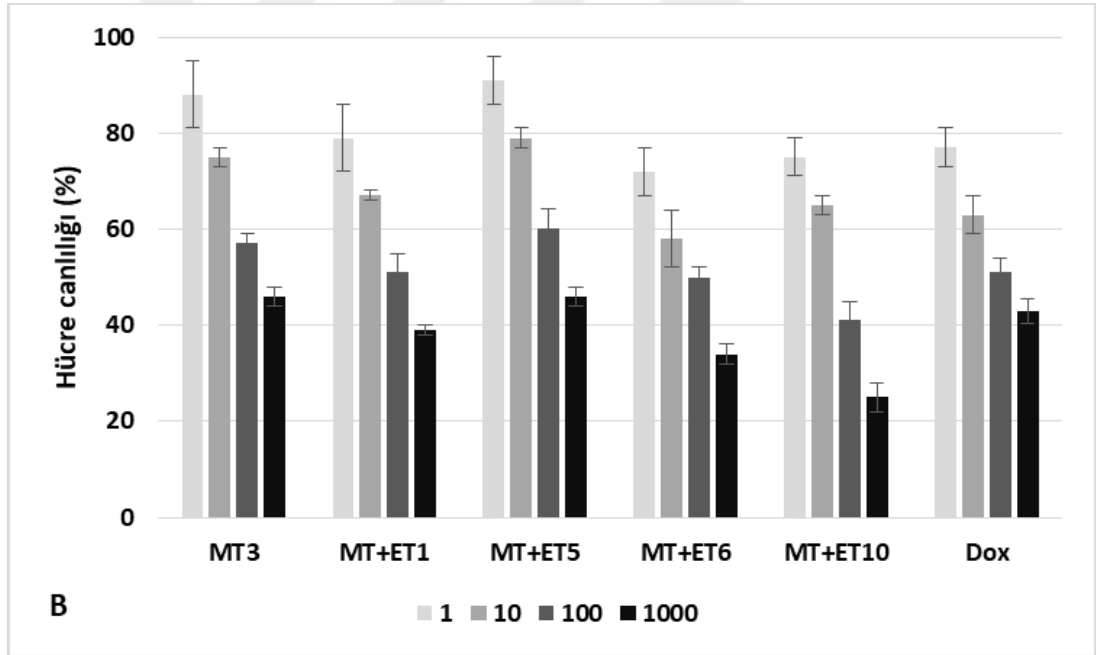
Şekil 4.49. MT+ET 1 $[B(OH)_3 + \text{Salisilik asit} + \text{ter-bütülin}]$ ürünü

Çizelge 4.21. Antioksidan aktivite (DPPH yöntemi)

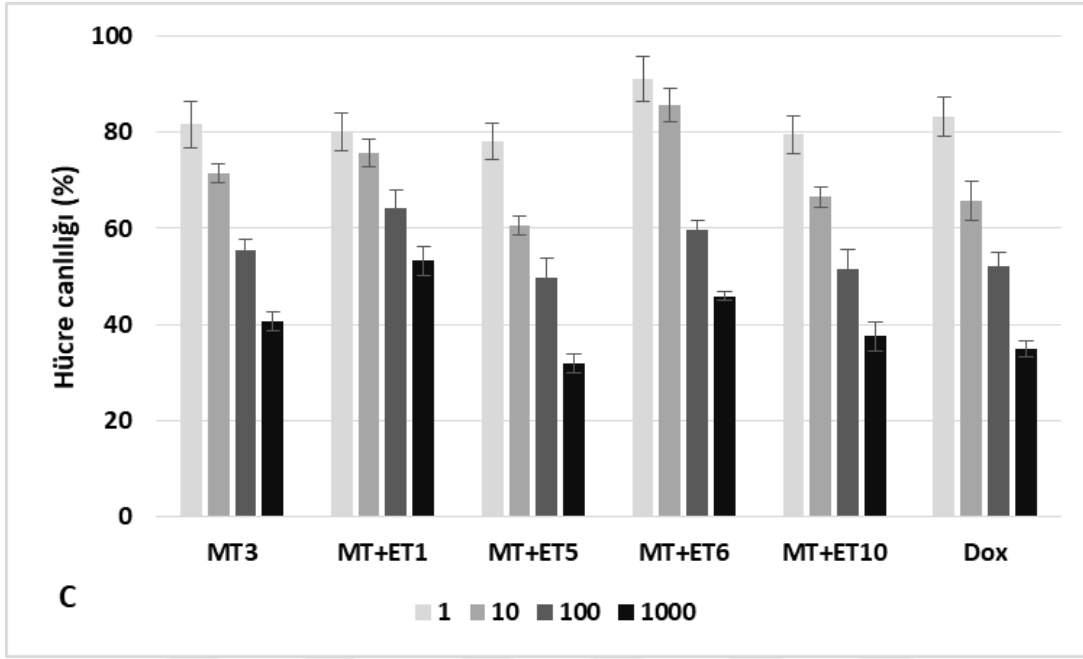
	Concentration (mg/L))	Absorbance	%RSA	IC50
MT3	1	1.2 (Blank 1.3)	7.69	952.5
	10	1	23.07	
	100	0.78	40	
	1000	0.65	50	
MT+ET1	1	0.972 (Blank 1.3)	25.23	453.75
	10	0.758	41.69	
	100	0.65	50.02	
	1000	0.47	63.84	
MT+ET5	1	0.95	26.9	183.7
	10	0.65	50	
	100	0.52	60	
	1000	0.32	75.34	
MT+ET6	1	0.95	26.92	272.645
	10	0.87	33.07	
	100	0.45	65.38	
	1000	0.32	75.38	
MT+ET10	1	0.8 (Blank 1.4)	42.85	95.16393
	10	0.75	46.42	
	100	0.6	87.14	
	1000	0.4	71.42	
α -Tocopherol	1	0.7	36.3	46.65
	10	0.5	54.5	
	100	0.45	59	
	1000	0.25	77.2	



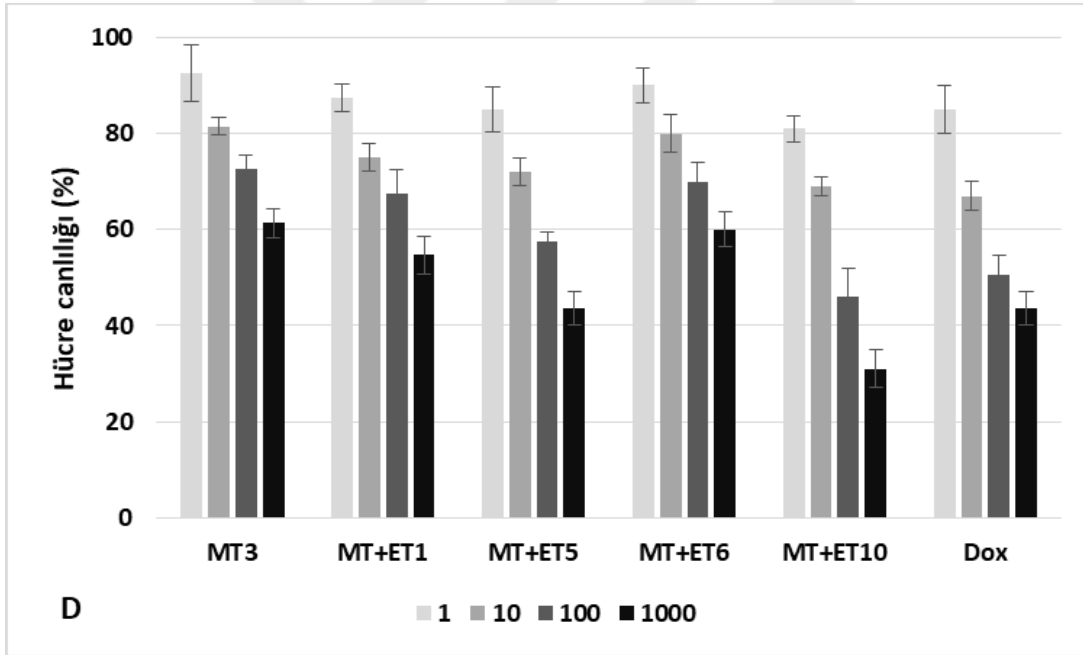
Şekil 4.50. A549 (akciğer kanser hücre hattı)



Şekil 4.51. HeLa (insan serviks kanser hücre hattı)



Şekil 4.52. MCF7 (insan meme kanser hücre hattı)



Şekil 4.53. HEK 293 (insan sağlıklı böbrek hücre hattı)

Çizelge 4.22. Sitotoksisite uygulamaları sonucu maddelerin hücre hatları üzerindeki IC50 değerleri

Örnek	A549	HeLa	MCF-7	HEK 293
	IC 50 (mg/L)			
MT3	75±7	92±8	77±8	65.9±7
MT+ET 1	105±9	33.4±5	75±8	69.1±7
MT+ET 5	59±6	41±5	58±6	41±4
MT+ET 6	108±9	25±4	52±6	34±3
MT+ET 10	45±5	49±5	48±5	55.4±6
Doxorubicin	9.6±3	3.1±2	4.2±2	7.85±3

Çalışmada MT3, MT+ET1, MT+ET5, MT+ET6, MT+ET10 bileşiklerinin farklı konsantrasyonları kullanılmıştır. Her 5 maddenin de kanser hücre hatları (A549, HeLa, MCF-7) ve normal hücre hattı HEK üzerindeki sitotoksik etkisi MTT testi aracılığı ile hücrelerin %50' sinin çoğalmasını inhibe eden konsantrasyon olarak tanımlanan IC50 değerleri farklılıklar göstermiştir (Çizelge 4.22). MT+ET1 örneğinin en etkili olduğu hücre hattı HeLa olarak tespit edilirken, MT+ET 10 örneği A549, HeLa ve MCF-7 hücre hatlarında sırasıyla 45±5 mg/L ve 49±5 mg/L ve 48±5 mg/L bir IC50 değeri ile sitotoksisiteye neden olmuştur. MT+ET 6 örneği ise HeLa hücrelerinde 25±4 mg/L bir IC50 değeri ile sitotoksisiteye neden olmuştur. MT+ET6 örneği ise HeLa hücrelerinde 25±4 mg/L bir IC50 değeri ile sitotoksisiteye neden olmuştur.

4.2.2. Antimikrobiyal Yöntem (MIC Metodu) Sonucu Değerlendirilmesi

Çizelge 4.23. MIC metodu sonuçları

Microorganisms	MT3	MT+ET1	MT+ET5	MT+ET6	MT+ET10	Gentamycin
<i>Escherichia coli</i> ATCC 23999	1000	1000	100	100	1000	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 2318	1000	1000	1000	1000	100	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1000	1000	100	100	100	1
<i>Salmonella typhimurium</i> CCM 5445	1000	1000	1000	1000	1000	1
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 7064	100	1000	100	10	100	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538/P	100	100	100	100	100	4
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1000	100	1000	100	100	16
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1000	100	100	100	100	2

Örneklerin antimikrobiyal aktiviteleri 4-512µg/ml doz aralığında gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhimurium*) ve gram pozitif (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*

faecalis ve Staphylococcus epidermidis) bakteri suşları kullanılarak değerlendirilmiş ve gentamisin kontrol olarak kullanılmıştır. Çizelge 4.23 bakıldığında MT3 B.creus ve S.aureus'ya karşı, MT+ET1 S.epidermis ve E.faecalis karşı, MT+ET5 P.aeruginosa, B.cereus ve S.aureus'ya karşı, MT+ET10 B.cereus, S.aureus ve S.epidermis karşı düşük konsantrasyonlarda (64 µg/mL) etkili olduğu görülmüştür. MT+ET6 B.cereus ve S.aureus'ya karşı 32µg/mL ve S.epidermis'e karşı 64µg/mL dozlarda etkili olduğu gözlemlenmiştir.

4.2.3. Antimutajenite Testi (AMES test) Sonucu Değerlendirilmesi

Çizelge 4.24. AMES testi sonuçları

Örnek	Konsantrasyon (mg/L)	his ⁺ revertants/plate (X ± SEM)			
		TA 98		TA 100	
		+S9mix	-S9mix	+S9mix	-S9mix
MT3	1	29±2	31±2	123±10	111±9
	10	51±4	27±2	141±12	149±12
	100	125±9	103±8	230±17	221±17
	1000	261±12	248±11	380±23	408±25
MT+ET1	1	38±3	33±2	108±8	146±12
	10	51±4	35±3	128±10	161±13
	100	153±10	141±10	210±16	208±16
	1000	345±19	306±19	356±22	405±30
MT+ET5	1	42±4	22±2	103±7	127±10
	10	37±3	47±4	125±10	145±13
	100	105±9	137±10	270±19	242±18
	1000	189±11	260±15	352±22	298±21
MT+ET6	1	49±4	28±2	142±11	118±8
	10	53±4	36±3	176±14	132±10
	100	162±11	138±10	265±19	342±22
	1000	259±14	290±15	457±28	432±26
MT+ET10	1	27±2	36±3	102±7	118±9
	10	33±2	49±4	178±14	151±13
	100	143±10	172±11	242±17	295±19
	1000	238±14	225±13	412±26	395±22
Kontrol		Strain	S9	his ⁺ revertants/plate (X ± SEM)	
Benzo[a]pyrene	5	TA 98	+	753±30	
	5	TA 100	+	821±35	
2-Nitrofluorene	5	TA 98	-	1021±34	
Sodium azide	10	TA 100	-	1325±47	

Çalışmada örneklerin mutajenik etkilerinin olup olmadığını tespit etmek için örnekler (1, 10, 100, 1000 mg) hem S9 metabolik aktivasyon varlığında hem de yokluğunda

Salmonella typhimurium TA 98 ve 100 suşları üzerinde değerlendirildi. Örnekler tarafından üretilen kimyasal konsantrasyonlar ve sonuçta ortaya çıkan his + revertantları, kontroller tarafından üretilenlerle karşılaştırıldığında, örneklerin 1000 mg/ml konsantrasyonu bile mutajenite göstermedi.





5. SONUÇLAR

Borik asidin diol veya hidroksiasit bileşikleri ile 1:2 stokiyometrik oranında katyon oluşturabilen türlerin mevcudiyetinde reaksiyon vermesi suretiyle sekiz adet yapısı X-ışınları difraktometrisi ile belirlenen yeni borat kompleksi elde edildi. Katyon oluşturabilen tür olarak *morfolin* kullanıldığında borik asitle tepkime vermesi sağlanan bileşikler (sırasıyla pirokatekol, 3-hidroksinaftalin-2-karboksilik asit, salisilik asit ve 2,3-naftalindiol) olup kaba formülleri $(\{C_6H_4O_2\}_2B)^-(C_4H_8ONH_2)^+ \cdot H_2O$ **(1)**, $(\{C_{11}H_6O_3\}_2B)^-(C_4H_8ONH_2)^+$ **(2)**, $(\{C_7H_4O_3\}_2B)^-(C_4H_8ONH_2)^+$ **(3)**, $(\{C_{10}H_6O_2\}_2B)^-(C_4H_8ONH_2)^+$ **(4)**'dir. Katyonik tür olarak pirolidin kullanıldığında sentezlenen bileşin formülü ise $(\{C_7H_4O_3\}_2B)^-(C_4H_8NH_2)^+$ **(5)**'dir. Borik asit ve sodyum karbonat reaksiyonundan elde edilen yapının basit formülü CH_4BNaO_6 **(6)** olarak tespit edildi. Diol türevi olarak rol üstlenen kloral hidratla ilgili yürütülen iki reaksiyonda katyon olarak etki eden potasyum karbonat kullanıldığında, sonuçtaki ürün içinde kloralhidrat olmamasına rağmen (basit formül, $[C_4H_4BKO_{12}]$) **(7)** iki bileşenin kendi arasındaki reaksiyonunda (borik asit asidin potasyum karbonatla doğrudan reaksiyonu) aynı ürünün elde edilemediği ve dolayısıyla kloral hidratın bahse konu olan bu reaksiyonda katalizör benzeri bir etki gösterdiği görüldü. Kloral hidrat ve borik asidin oldukça bazik ortamda (1:5:2 stokiyometrik oranında) reaksiyonunda nihai ürünün tam formülü henüz bilinmemesine rağmen klor içerdiği X-ışını verilerine göre belirlendi. Yapısı tayin edilen bu bileşiğe ait basit formülün diborat birimlerinden oluşan $K_3^{3+}[(HCO_3)^-(OH)B^{3+}(OH)B^{3+}(OH)(HCO_3)^-]_6^{6+}(HCO_3)^-(OH)_2^{2-}Cl_6^{6-} \cdot 3H_2O \cdot CO_2$ **(8)** olduğu düşünülmektedir. Bileşiğe ait FT-IR ve DCS-TGA verileri bu öngörüü desteklemektedir.

Tersiyer bütıl amin, glisin, 4,4-bipiridin ile yapılan denemelerde spektroskopik ve kristalografik bulgular temeline dayalı olarak beklenen ürünlerin elde edilmediği tespit edilmiştir. Reaksiyon şartlarının değiştirilmesi (reaksiyon süresi, sıcaklık, pH vb.) hedeflenen bileşikler elde edilmesini mümkün kılabilir.

Biyolojik aktivite sonuçları açısından incelenen 5 örnek üzerinden değerlendirildiğinde toksisiteye göre yüksek oranda inhibisyon gösteren bileşiğin borik asit, pirokatekol ve morfolin reaksiyonunun ürünü olan kristal $(\{C_6H_4O_2\}_2B)^-$

$(C_4H_8ONH_2)^+ \cdot H_2O$ (**1**), olduğu tespit edildi. Sitotoksisite uygulamaları sonucu maddelerin hücre hatları üzerindeki IC50 değeri açısından farklılıklar görüldü.

Örneklerin antimikrobiyal aktiviteleri bakımından farklı bakterilere karşı etkili dozlar belirlendi. Antimutajenite Test sonuçlarına göre örneklerin 1000 mg/mL konsantrasyonu bile mutajenite göstermediği görüldü.



KAYNAKLAR

- [1] Yılmaz, A. (2002). Her Derde Deva Hazinemiz Bor. Tubitak Bilim ve Teknik Dergisi, Ankara, Türkiye.
- [2] Ediz, N. ve Özdağ, H. (2001). Bor Mineralleri ve Ekonomisi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Sayı 2, Kütahya, Türkiye.
- [3] Helvacı, C. (2004). Türkiye Borat Yatakları: Jeolojik Konumu, Ekonomik Önemi ve Bor Politikası, 5. Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu. İzmir, Türkiye.
- [4] Özkan, Ş.G., Çebi, H., Delice, S., Doğan, M., (1997). 2. endüstriyel hammaddeler sempozyumu. İzmir, Türkiye.
- [5] Madencilik ÖİK Raporu Endüstriyel Hammaddeler Alt Komisyonu Kimya Sanayii Hammaddeleri Cilt 2 (Bor Tuzları- Trona- Kaya Tuzu- Sodyum Sülfat Stronsiyum) Çalışma Grubu Raporu.
- [6] Beatty, Richard, (2005). “boron” the elements, Marshall Cavendish Corp.
- [7] Adair, Rick, (2007). “boron” understanding the elements of periodic table. The Rosen Publishing Group.
- [8] Özkan, Ş.G., Lyday, P.A., (1995). “Physical and Chemical Treatment of Boron Ores”, SME’s Annual Meeting, Preprint 95-186, Denver, USA.
- [9] D.P.T. (1995). Bor Mineralleri, Trona, Sodyum Sülfat, Stronsiyum Mineralleri, Tuz. 2414- ÖİK:474
- [10] Cotton, F.A., Wilkinsin, G., Gaus, P.L., Basic İnorganic Chemistry. Second Edition, 1987.
- [11] Elliott, P.J. and Ross, J.S. (2001). "The proteasome: a new target for novel drug therapies", Am. J. Clin. Pathol.,116, 637-546.
- [12] Adams, R.M. (1964). "Boron, Metallo-boron compounds and boranes", Interscience Publishers, 78(4), 275-290.
- [13] Tunalı, N.K. and Özkar, S. (2011). Anorganik Kimya. Gazi Kitabevi, 496, Ankara.
- [14] Kurtuluş, F.D., Bazı Metal İçerikli Borat, Fosfat ve Borfosfat Bileşiklerinin Hidrotermal ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, 2003.
- [15] Demirhan, N. (1993). Boraks ve Metanolden Borik Asit Eldesinde Karbondioksit ile Verimin Artırılması ve Optimum Şartların Tayini. Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

- [16] Smith, R.A. (2011). *Ulman's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 7th ad., John Wiley and Sons.USA.
- [17] Özkar, S., Çetinkaya, B., Gül, A.ve Gök, Y. (1999). *Anorganik Kimya*, Bilim Yayıncılık.
- [18] Lee J. D. (1991). *Concise Inorganic Chemistry*, 4th Edition, Published by Chapman and Hall, London, England.
- [19] Burns,P. C., Grice, J. D., and Hawthorne, F.C., *Can. Mineral.*, (1995) 33, 1131.
- [20] A. P. Topnikova and E. L. Belokoneva, *Russ. Chem. Rev.*, (2019) 88, 204.
- [21] Huppert, H., and Von Der Eltz. B., *J. Am. Chem. Soc.*, (2002) 124, 9376.
- [22] Zhang, X., Wu, H., Yu, H., Yang, Z., and Pan, S., *Sci China Mater* (2019) 62,1023.
- [23] Wu, H.P., Yu, H. W., Pan, S. L., Huang, Z. J., Yang, Z. H., Su, X., and Poeppelmeier, K. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2013) 52, 3406.
- [24] Ok, M. K., Chi, E. O., and Halasyamani, P. S., *Chem. Soc. Rev.*, (2006) 35, 710.
- [25] Li, R. K., and Ma, Y., *CrystEngComm*, (2012) 14, 5421.
- [26] Solntsev, V. P., Tsvetkov, E. G., Gets, V. A., and Antsygin, V. D., *J. Cryst. Growth* (2002) 236, 290.
- [27] Luo, M., Song, Y., Liang, F., Ye, N., and Linc, Z., *Inorg. Chem. Front.*, (2018) 5, 916.
- [28] Hadjadj, N., Dems, M. A. E., Meraziga H., and Bendjeddoua, L., *Acta Crystallogr., Sect.* (2018) 5, 916.
- [29] Huang, C., Zhang, F., Cheng, S., Yang, Z., Li, H., and Pan, S., *Chem. Eur. J.*, (2020) 26, 16628.
- [30] Bishop, M., Bott, S. G., and Barron, A. R., *Dalton Trans.*, (2000) 3100.
- [31] Amaral, A. F., Margues, M. M., Silva da J. A. L., and Silva da J. J. R. F., *New J. Chem.*, (2008) 32, 2043.
- [32] Hunt, C. D., Trace, J., *Elem. Exp. Med.*, (2003) 16, 291.
- [33] Chapelle, S., and Verchere, J. F., *Tetrahedron* (1988) 44, 4469.
- [34] Errington R. J., Tombul M., Walker, G. L. P., Clegg, W., Heath, S. L., and Horsburgh, L., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1999) 3533.
- [35] Tombul M., Errington R. J., Coxall, R. A., and Clegg, W., *Acta Crystallogr., Sect. C*, (2003) 59, 231.

- [36] Tombul M., Güven, K., Büyükgüngör, O., Aktaş, H., and Durlu, N. T., *Acta Crystallogr., Sect. C*, (2007) 63, 430.
- [37] Tombul, M., Güven, K., and Durlu, N. T., *J. Chem. Cryst.*, (2009) 39, 445.
- [38] Coddington, J. M. and Taylor M. J., *J. Coord. Chem.*, (1989) 20, 27.
- [39] Othmer K., Smith, R., Boric Oxide, Boric Acid and Borates. *Encyclopedia of Chemical Technology*, (1990) No:4.
- [40] Bishop, M., Bott, S. G., and Barron, A. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000) 3100.
- [41] Becker P.,(2001). A Contribution to Borate Crystal Chemistry: Rules for the Occurrence of Polyborate Anion Types, *Z. Kristallogr.*, 216, 523-533.
- [42] Garret E., (1998). *Borates Handbook of Deposits, Processing, Properties and Use*, 1st Edition, Academic Press, USA.
- [43] Moe, J. K., (1969). The structure of Vitreous and Liquid Boron Oxide. *J. Of Non-Crystalline Solids*, 1, 269-284.
- [44] Shiyang, J., Shuping, G., X., Bing, L. and Rongzu, H., Thermochemistry of Hydrated Magnesium Borates. *Journal of Chemical Thermodynamics*, (1997) 29, 491-497.
- [45] Moore, P. B. and Araki, T., Roweite, $\text{Ca}_2\text{Mn}^{2+}(\text{OH})_4[\text{B}_4\text{O}_7(\text{OH})_2]$: It's atomic Arrangemet. *American Mineralogist*, (1974) 59,60.
- [46] Ozals, J., *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis., Kim. Ser.*, 356, 1977.
- [47] Zviedre, I. and Evins, A. I., *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis., Kim.Ser.*, 395, 1974.
- [48] Corozzo, E., Menchetti, S. and Sobelli, C., *Acta Crystallogr.*, B31, 1993, 1975.
- [49] Farmer, J. B., *Radiochem. Adv. Inorg. Chem.*, 25, 187, 1982.
- [50] Abdullaev, G. K., Mamedov, K. S., and Dzhafarov, G. G., *Azerb. Khim. Zh.*, 115, 1977.
- [51] Abdullaev, G. K., and Mamedov, K. S., *Kristallografia*, 22, 271, 1977.
- [52] Abdullaev, G. K., Mamedov, K. S., Amiraslanov, I. R., and Mogerromov, A. I., *Zh. Struktr. Khim.*, 18, 410, 1977.
- [53] Abdullaev, G. K., and Mamedov, K. S., *Kristallografia*, 22, 389, 1977.
- [54] Abdulaev, G. K., Mamedov, K. S., and Dzhafarov, G. G., *Azerb. Khim. Zh.*, 125, 1978.
- [55] K. K. Palkina, V. G. Kuznetsov, and L. G. Maruga, *Zh. Struktr. Khim.*, 14, 1053, 1973.

- [56] Abdullaev, G. K., Mamedov, K.S., and Amirov, S. T., Kristallografia, 18, 1075, 1973.
- [57] Abdullaev, G. K., and Mamedov, K. S., Zh. Struktr. Khim., 15,157, 1974.
- [58] Abdullaev, G. K., and Mamedov, K. S., Zh. Struktr. Khim., 17, 188, 1976.
- [59] Wells F., (1984). Structural Inorganic Chemistry, 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, UK., 851-860.
- [60] Rowsell J. L. C., Taylor N. J., Nazar L. F., (2003), Crystallographic investigation of the Co-B-O system, J. Solid State Chem., 174, 189-197.
- [61] Berger S. V., (1950), The Crystal Structure of Cobalt Pyroborate, Acta Chem.Scand., 4, 1054- 1065.
- [62] Wells F., (1984), Structural Inorganic Chemistry, 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, UK., 851-860.
- [63] Bayça S. U., Köseoğlu K. ve Batar T., Bor Mineral ve Bileşiklerinin Endüstride Başlıca Kullanım Alanları.
- [64] Sarıhan E., Bor Sektör Profili, 2006.
- [65] Murray, F. J., A. Human Health Assessment of Boron. Biol Trace Elem Res, 66: 331-341, 1998.
- [66] Hubbard, S. A., Comparative Toxicology of Borates. Biol Trace Elem Res., 66 (1-3), 343-357, 1998.
- [67] Jansen, J. A., Andersen, J. Schou, J. S., Boric Acid Single Dose Pharmacokinetics After Intravenous Administration to Man. Arch Toxicol., 55: 64-67, 1984.
- [68] Jansen J. A., Schou, J. S., Aggerback, A., Gastrointestinal Absorption and In Vitro Release of Boronic Acid from Water Emulsifying Ointments. Food Chem. Toxicol., 22: 49-53, 1984.
- [69] Strum D. M., Boron The Fifth Element MD, FACP Medical Oncologist Specializing in Prostate Cancer, 1-17, 2003.
- [70] Reis, R. L., Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. CRC Pres LLC, Florida, 339-349, 2005.
- [71] Pizzoferrato, A., Vespuci, A., Ciapetti, G., Stea, S., Biocompatibility Testing of Prosthetic Implant Materials by Cell-cultures. Biomaterials, 6, 334-335, 1986.
- [72] Tatishi, P., Round-robin Test For Standardisation of Biocompatibility Test Procedure by Cell-cultureMethod. Adv. Biomater., 12,88,1993.

- [73] Wake, N.C., Grecht, P.D., Mikos, L., Effects of Biodegradable Polymer Particles on RAT Marrow-derived Stromal Osteoblasts In Vitro, *Biomaterials*, 20, 1256-57, 1989.
- [74] Buther, M., *Animal Cell Culture and Technology*, 2nd. Edition, BIOS Scientific Publishers, 2006.
- [75] ISO Document, Biological Compatibility of Medical Devices, Part 4: Tests For Cytotoxicity, in vitro Methods, International Organisation of Standardisation, Newyork, 1998.
- [76] Mazurek, M., and Perlin, A. S., *Can. J. Chem.*, 41, 2403, 1963.
- [77] Oertel, P. R., *Inorg. Chem.*, 11, 544, 1972.
- [78] Coddington, J. M., and Taylor, M. J., *J. Coord. Chem.*, 20, 27, 1989.
- [79] Dale, J., *J. Chem. Soc.*, 922, 1961.
- [80] Taylor, M. J., Grigg, A. J., and Rickard, C. E. F., *Polyhedron*, 11, 889, 1992.
- [81] İskefiyeli, Z. (2014). Damlatma ile Yeni DPPH ve FRAP Antioksidan Tayin Yöntemlerinin Geliştirilmesi ve Uygulanması, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [82] Haida, Z., and Hakiman, M. A., comprehensive review on the determination of enzymatic assay and nonenzymatic antioxidant activities. *Food science & nutrition* 7 (5) (2019) 1555-1563.
- [83] Pekal, A., Pyrzynska, K., Effect of pH and metal ions on DPPH radical scavenging activity of tea *International journal of food sciences and nutrition*. 66 (1) (2015) 58-62.
- [84] Shamberger J.R., Cynthia L., Beaman K.D., Kasten B.L., 1979. Antioksidants Reduce the Mutagenic Effect of Malonaldehyde and β -propiolactone. *Mutation Research*, 66: 349-355.
- [85] Rosin M.P., Stich H.F., 1978. The Inhibitory Effect of Cysteine on the Mutagenic Activities of Several Carcinogens. *Mutation Research*, 54: 73-81.
- [86] Victorin K., Busk L., Ahlborg U.G., 1987. Retinol (Vitamin A) Inhibits the Mutagenicity of O-aminoazotoluene Activated by Liver Microsomes from Several Species in the Ames Test. *Mutation Research*, 179: 41-48.
- [87] Alekperov U.K., Ames B.N., Kada T., Wattenberg L.W., 1986. Inhibitors of Mutagenesis and Their Relevance to Carcinogenesis: Report by ICPENC Expert Group on Antimutagens and Desmutagens. *Mutation Research*, 168: 47-65.
- [88] Maron D.M., Ames B.N., 1983. Revised Methods for The Salmonella Mutagenicity Test. *Mutation Research*, 113: 173-215.

- [89] Ames B.N., Lee F.D., Durston W.E., 1973. An Improved Bacterial Test System for The Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70: 782-786.
- [90] Mortelmans K., Zeiger E., 2000. The Ames Salmonella/Microsome Mutagenicity Test. *Mutation Research*, 455: 29-60.
- [91] Shi L., Ge H.M., Tan S.H., Li H.Q., Song Y.C., Zhu H.L., Tan R.X., 2007. Synthesis and Antimicrobial Activities of Schiff Bases Derived from 5-Chloro-Salicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42: 558-564.
- [92] Sakura A., Suzuki S., Satoh T., 2004. Improvement of the Ames Test Using Human Liver S9 Preparation. In: Yan, Z. ve Caldwell, G., Eds. *Optimization in Drug Discovery: in vitro Methods*. Humana Press. 325-336.
- [93] Sevgi, F. (2010). İndollerin Bazı Dioksim Türevlerinin Sentezi, Mikrodalga ile Furazanlara Dönüştürülmesi ve Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi, Türkiye.
- [94] Brooks G.F., Carroll K.C., Butel J.S., (2009). *Tıbbi Mikrobiyoloji* (24th ed.). Noel Tıp Kitabevi, 161-229 p.
- [95] Liu, L., Yang, Y., Huang, J., Dong, X., Yang, Z., and Pan, S., *Chem.-Eur. J.*, 2017, 23, 10451. 24.
- [96] Dhatchaiyini, M. K., NizamMohideen, M., Rajasekara, G., and Bhaskarana, A., *IUCrData*, 2019, 4, x190128.
- [97] Chesman, A. S. R., Turner, D. R., Moubaraki, B., Murray, K. S., Deacon, B. G., and Batten, S. R., *Dalton Trans.*, 2012, 41, 10903.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elmas TÜRKMENOĞLU

Doğum Tarihi :

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

Lisans : Kırıkkale Üniversitesi/2015

Yayınları : Türkmenoğlu E., Tombul M., Şahin O., “Unpresented Formation of Potassium Borate Based Carbonate from Chloral Hydrate, Potassium Carbonate and Boric Acid” X-Ray Structure Analysis Online 2021, Vol. 37, Kırıkkale, 2021.