

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KLİK KİMYASI KULLANILARAK YENİ BORONAT ESTERLERİN
SENTEZİ: SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLER VE BİYOLOJİK
UYGULAMALARI**

Anas ALSHHAB

KİMYA ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2022**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Bor Elementi.....	3
1.2. Borlu Bileşikler.....	3
1.3. Borlu Bileşiklerin Kullanım Alanları.....	5
1.4. Boronat Esterler.....	6
1.4.1. Boronat esterlerin sentezi.....	6
1.5. Boronat Esterlerin Kullanım Alanları.....	8
1.6. Klik Kimyası.....	8
1.6.1. Triazoller.....	10
1.6.2. 1,2,3 Triazollerin sentezi.....	11
1.6.3. 1,2,3 Triazollerin biyolojik aktiviteleri.....	12
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	30
3.1. Materyal.....	30
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler.....	30
3.1.2. Kullanılan kimyasallar.....	30
3.1.3. Kullanılan cihazlar.....	31
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. Boronat ester (B₁) sentezi.....	32
3.2.2. Azid içeren boronat ester (B₂) sentezi.....	33
3.2.3. Triazol grup içeren boronat esterlerin (B₃-B₅) sentezi.....	34
3.2.4. DPPH radikal temizleme aktivitesi.....	36
3.2.5. Gücü azaltma işlemi.....	37
3.2.6. Anti-bakteriyel aktivite.....	37
3.2.7. DNA bağlama aktivitesi.....	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	39
4.1. Sentez ve Karakterizasyon.....	39
4.2. Spektroskopik Çalışmalar.....	40
4.3. Sentezlenen Boronat Esterlerin Biyolojik Uygulamaları.....	57
4.3.1. DPPH radikal süpürme aktivitesi.....	57
4.3.2. Güç aktivitesinin azaltılması.....	58
4.3.3. Anti-bakteriyel çalışmalar.....	59
4.3.4. DNA bağlanma aktivitesi.....	60
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KLİK KİMYASI KULLANILARAK YENİ BORONAT ESTERLERİN SENTEZİ: SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLER VE BİYOLOJİK UYGULAMALARI

Anas ALSHHAB

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Yıl: 2022, Sayfa: 71

Bugüne kadar yapılan birçok bilimsel çalışma sonucunda elde edilen verilere göre bor içeren biyoaktif organik bileşiklerin insanlar için faydalı olduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde birçok bor içeren bileşik bilinmekte ve bunların farklı uygulama alanlarındaki kullanımlarının araştırılması hala devam edilmektedir. Bor içeren bileşiklerin toksik olmadıkları, aksine çok yönlü bir atom oldukları ve farklı ilaç tasarımlarında etkin rol oynadıkları ortaya çıktıktan sonra birçok uygulama alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bilinen bor içeren bileşikler arasında organik temelli bor bileşiklerinin yüksek oranda biyo yararlı olduğu bilinmektedir. Bor içeren organik bileşikler arasında boronat esterlerin güçlü bir anti-bakteriyel, anti-oksidan ve güçlü DNA bağlayıcı ajan olarak ön plana çıktığı görülmektedir. Yapılan detaylı literatür taraması sonucunda klik kimyası yaklaşımı kullanılarak 1, 2, 3-triazol grupları içeren boronat esterlerin sentezi ve uygulamalarının olmadığı veya nadir olduğu bilinmektedir. Bu tez çalışmasından farklı biyolojik çalışmalar için hedef bileşikler olarak triazol gruplarını içeren boronat esterler hazırlanmış ve yapıları karakterize edilmiştir. Bu çalışmada, hedef bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için NMR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi, kütle spektrometresi, elementel analiz ve erime noktası ölçümü teknikleri kullanılmıştır. Yapıları detaylı olarak karakterize edilen bu bileşiklerin daha sonra farklı biyolojik uygulamaları incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Boronat ester, Klik kimyası, 1,2,3-triazol, Spektroskopi, Biyolojik çalışmalar

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF NEW BORONATE ESTERS USING CLICK CHEMISTRY: SPECTROSCOPIC PROPERTIES AND ITS BIOLOGICAL APPLICATIONS

Anas ALSHHAB

**HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet KILIÇ

Year: 2022, Page: 71

According to the evidence obtained as a result of many scientific studies conducted to date, it has been revealed that organic compounds containing boron are bioactive and beneficial for humans. Today, many boron-containing compounds are known and their use in different application areas is still being investigated. After it became clear that boron-containing compounds are not toxic, on the contrary, they are versatile atoms and play an active role in different drug designs, they have begun to be used in many application areas. Among the known boron-containing compounds, organic-based boron compounds are known to be highly bioavailable. Among the organic compounds containing boron, boronate esters seem to come to the fore as a strong antibacterial, antioxidant and strong DNA binding agent. As a result of the detailed literature review, it is known that the synthesis and application of boronate esters containing 1, 2, 3-triazole groups using click chemistry approach is not or is rare. From this thesis study, boronate esters containing triazole groups as target compounds for different biological studies were prepared and their structures were characterized. In this study, NMR spectroscopy, UV-Vis spectroscopy, FT-IR spectroscopy, mass spectrometry, elemental analysis and melting point measurement techniques were used to elucidate the structures of target compounds. Different biological applications of these compounds, whose structures were characterized in detail, were then investigated.

KEYWORDS: Boronate ester, Click chemistry, 1,2,3-triazole, Spectroscopy, Biological studies

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusu ve bu tezle ilgili yapılan laboratuvar çalışmalarında bana yol gösteren her türlü bilimsel destek veren, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlamasından yardımcı olan değerli danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet KILIÇ' a çok teşekkür ederim. Bununla birlikte biyolojik uygulama çalışmalarında bana büyük destek veren Siirt Üniversitesinden Prof. Dr. Veysi OKUMUŞ'a da ayrıca teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım ve teorik anlam da her zaman yardımını esirgemeyen ve bilgisini paylaşan uzman kimya mühendisi Levent BEYAZSAKAL 'a minnetlerimi sunarım. Ayrıca bu zamana kadar eğitim hayatım dâhil hayatımın her safhasında maddi ve manevi anlamda yanımda olan pek kıymetli aileme ayrıca teşekkür ederim.



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Bir boronat ester oluşumunun genel şeması (a), Dehidrasyon yoluyla bir MIDA-boronat esterinin oluşumu (b).....	7
Şekil 1.2. 1,2,3-triazollerin sentez stratejisi.....	12
Şekil 1.3. 1, 2, 3-triazol bileşiklerin biyolojik aktiviteleri.....	13
Şekil 2.1. Trigonal-düzlemsel boronat esterlerin sentezi.....	15
Şekil 2.2. Tetrahedral boronat esterlerin sentezi.....	16
Şekil 2.3. Kiral bor komplekslerinin sentezi.....	17
Şekil 2.4. İmin grupları içeren boronat esterlerin sentezi.....	18
Şekil 2.5. N-Heterosiklik Karben (NHC) ile stabilize edilmiş boronat esterlerin sentez şeması.....	20
Şekil 2.6. Florlu arilboronik esterlerin sentez şeması.....	21
Şekil 2.7. Üç ve dört değerlikli boronat esterlerin (B ₁ ve B ₂) reaksiyon yolu ve yapı şeması.....	22
Şekil 2.8. Ugi-4CR'ler tarafından sentezlenen biyoaktif türevler.....	23
Şekil 2.9. Bakır katalizli ligand kontrollü karbonilatif borofonksiyonelizasyonunu sentezi.....	24
Şekil 2.10. Klık kimyası ile sentezlenen triazollerin şeması.....	24
Şekil 2.11. Klık kimyası yoluyla NMDG'nin manyetik silika nanopartiküller üzerine kovalent bağlanması.....	25
Şekil 2.12. 5-feniltetrazol oluşumu için reaksiyon parametrelerinin optimizasyonu.....	26
Şekil 2.13. NH ₄ OAc katalizli [2+3] siklo ilaveli mekanizma.....	27
Şekil 2.14. [2] pytri özellikli rotaksan bakır(I)/bakır(II) anahtarlı sentezlenen tripy bileşikleri.....	28
Şekil 2.15. Siklopentadiene bağlı molekül İçi Siklo katılma örnekleri.....	29
Şekil 2.16. Çeşitli biyolojik özelliklere sahip triazollerin metalsiz sentezi.....	30
Şekil 3.1. Boronat ester (B ₁) sentez şeması.....	33
Şekil 3.2. Azid gruplarını içeren boronat ester (B ₂) bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 3.3. Triazol gruplarını içeren boronat ester (B ₃ -B ₅) sentezi.....	37
Şekil 4.1 Triazol gruplarını içeren boronat ester (B ₃ -B ₅) sentez şeması.....	40
Şekil 4.2. Boronat ester (B ₁) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 4.3. Boronat ester (B ₂) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 4.4. Boronat ester (B ₃) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	43
Şekil 4.5. Boronat ester (B ₄) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	43
Şekil 4.6. Boronat ester (B ₅) bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	44
Şekil 4.7. Boronat ester (B ₁ -B ₅) bileşiklerinin CH ₃ CN içindeki UV-Vis spektrumları.....	45
Şekil 4.8. Boronat ester (B ₁ -B ₅) bileşiklerinin EtOH içindeki UV-Vis spektrumları.....	45
Şekil 4.9. Boronat ester (B ₁) bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	48
Şekil 4.10. Boronat ester (B ₂) bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	49
Şekil 4.11. Boronat ester (B ₃) bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	50
Şekil 4.12. Boronat ester (B ₄) bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	51
Şekil 4.13. Boronat ester (B ₅) bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	52
Şekil 4.14. Boronat ester (B ₁) bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.15. Boronat ester (B ₂) bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.16. Boronat ester (B ₃) bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.17. Boronat ester (B ₄) bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.18. Boronat ester (B ₅) bileşiğinin ¹¹ B NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.19. Boronat ester (B ₁) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu.....	56
Şekil 4.20. Boronat ester (B ₂) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu.....	56
Şekil 4.21. Boronat ester (B ₃) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu.....	56
Şekil 4.22. Boronat ester (B ₄) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu.....	57
Şekil 4.23. Boronat ester (B ₅) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu.....	57
Şekil 4.24. Sentezlenen boronat esterlerin (B ₁ -B ₅) DPPH radikal süpürme aktiviteleri.....	58
Şekil 4.25. Sentezlenen boronat esterlerin (B ₁ -B ₅) güç azaltma aktiviteleri.....	59
Şekil 4.26. Sentezlenen boronat esterlerin DNA bağlama aktiviteleri.....	60

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
THF	Tetrahidrofuran
CHCl ₃	Kloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
DMSO	Dimetil Sülfoksit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
UV-Vis	Ultraviole-Görünür Alan Spektroskopisi
BOREN	Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
BNCT	Bor Nötron Yakalama Terapisi
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
MBC	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon

1. GİRİŞ

Bor ve bor içeren bileşikler cam endüstrisinden seramik endüstrisine, temizlik ürünlerinden geç yakıcı maddelere, tarımdan metalürjiye, nükleer uygulamalara kadar kullanıldığı her alanda önemli bir bileşik grubu olup ve farklı alanlardaki kullanımı her geçen gün artmaktadır. Bilinen elementlerde elmasan sonra en sert element olarak kabul edilen bor, birkaç amorf ve altı polimorfik allotropa sahiptir (Werheit, 2010). Doğadaki diğer elementlerle karşılaştırıldığında bor dünyada 51. elementtir. Bor içerisinde yaklaşık 230 mineral bulunur ve yeryüzünde serbest halde bulunamaz. Amorf bor herhangi bir madde ile hemen reaksiyona girebilirken kristalli olan bor, herhangi bir madde ile reaksiyona girmemektedir. Kristal özelliği arttıkça reaksiyona girme eğilimi azalır, ancak su ile yüksek sıcaklıklarda reaksiyona girer ve borik asit oluşturur (Demir, 2006). Son yüzyılda sanayi ve endüstrinin birçok alanında kullanılan bor elementi; başta, yalıtım, seramik, temizlik malzemeleri, yangın söndürücüler, tarım alanları, malzeme mühendisliği teknolojileri, sağlık, deterjan, kozmetik, inşaat sektörü, çimento gibi birçok sektörün imalatında kullanılmaktadır (Garrent, 1998). Örnek olarak bor elementi çeliğin sertliğini ve dayanıklılığını arttırmak için kullanılır. Çeliğin yapısına 50 ppm'e kadar bor eklenebilir. Bu işleme borlama denir. Borlama ile üretim yapılan çeliklerin yüzeyleri çeliği daha fazla sert hale getirmek için kullanılır. Dolayısıyla ağır sanayilerde kullanılmak üzere üretilen bazı çelik türleri (büyük matkaplar, inşaat makinelerinin hidrolik makineleri gibi) oldukça kuvvetli duruma gelmektedir (Şengönül ve ark., 2016). Bor içeren malzemeler cam ve bunların türevlerinin hazırlanmasında oldukça fazla tercih edilmektedir. Cam endüstrisinde bor ve türevlerinin uygun yalıtım ara yüzey maddesi olarak tercih edilen cam elyaflarında sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda uçaklar, uzay gemileri gibi aerodinamik endüstrilerde ve aerodinamik özellikleri esas alan tüm hava platformlarında kullanılmaya başlanmıştır (Yiğitbaşıoğlu, 2004). Bor bileşikleri, yakıtın bir parçası olarak uçaklarda kullanılabilir. Yanıcı olmasına rağmen yüksek yanıcılık özelliğine sahip olduğundan ulaşım sektöründe kullanımı oldukça ilgi çekmektedir. Bor bileşikleri füze (roket vb.) yakıtlarında da kullanılabilir, çünkü bor bileşikleri onlara yüksek performans göstermektedir (Çetin ve ark., 2003). Nötron tutma özelliklerinden

dolayı bor karbür (B_4C), bor-temelli özel çelik yapılar ve yapısı iyi bilinen bor-titanyum özel alaşımları gibi birçok bileşik özel tasarımlı nükleer reaktörlerde ortaya çıkan atıkların dikkatli bir şekilde depolanmasında kullanıldığı bilinmektedir (Karaçay ve ark., 2012). Birçok canlı türünün metabolizmasında Ca (kalsiyum), Mg (magnezyum) ve P (fosfor) dengesini sağladığı bilinen bor içeren bileşiklerin ayrıca farklı kemiklerin ve kasların gelişimi ile direncini artırdığı bilinmektedir. Bor içeren bileşiklerin bilinen bu faydalarının yanında alerjik belirti tedavileri ve psikolojik bozukluklar ile ilgili kullanılan ilaçlarda da etkinliği var olduğu bilinmektedir. Bor bileşikleri kanser hücrelerinin yok edilmesinde kullanıldığı için aynı zamanda tıp alanında da yaygın olarak tercih edilmektedir (Meydan, 2019). $NaBO_3 \cdot nH_2O$ formülüne sahip olduğu bilinen bor türevlerinden biri olan sodyum perborat bileşiği birçok temizlik ve hijyen malzemelerinin hazırlanmasında kullanıldığı için sağlık endüstrisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ağartıcı, bakterisit, beyazlatıcı özelliklere sahip olan farklı bor içeren bileşikler ve bu bileşiklerin farklı kimyasal yapılardaki türevleri içerisinde fazla oranda bulunan aktif O_2 (oksijen) nedeniyle temizleme basamaklarında etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca kozmetik alanlarda yumuşatma, güçlendirme ve yoğun olarak birçok işlemi gerçekleştirdiği bilinmektedir (Yenmez, 2009). Kulemanit yapısındaki bor türevlerinin ise daha çok inşaat sektöründe önemli bir yere sahip olan çimento ve türevlerinin hazırlanmasında kullanıldığı, ayrıca çimento yapısına az su ve gaz geçirgenliği ile dayanıklılık gibi özellik kazandırdığından inşaat sektörünün gelişiminde ciddi katkılar sunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte birçok alanda kullanılan bor ve türevlerinin küresel ısınmaya ve iklim değişikliğine neden olan CO_2 salınım miktarını % 25-30 oranında azaltarak çevre ve ekosistemimize ciddi faydalar sunduğu da bilinmektedir (Yenialaca, 2009). Bitki hücre fonksiyonları üzerinde birçok etkisi olan bor elementi, başta hücre bölünmesi ve fotosentez süreçlerinde çeşitli görevler üstlenmektedir. Şeker metabolizması üzerindeki etkilerinden dolayı bor olmadan bitkilerin yeterli meyve veya tohum üretemediği tespit edilmiştir. Kök, çiçek ve tomurcuk gibi birçok yapıda bor elementi ana elementlerden biri olarak gösterilmektedir (Ediz ve ark., 2001). Yangın söndürücüler veya yavaşlatıcılar gibi malzemelerde de bor bileşikleri kullanılır. Günümüzde birçok endüstriyel ve yaşamsal alanda kullanılan PVC gibi farklı polimer türlerinin çinko borat yapısındaki bor bileşiklerinin katkı maddesi olarak

yapıya katılmasıyla yanmaya dayanıklı polimerler elde edilmektedir. Bununla birlikte yanma durumunda çevreyi oldukça kirleten farklı zehirli gazların doğaya salınımının engellenmesi mümkün olmaktadır (Aydın ve ark., 2016).

1.1. Bor Elementi

Bor element olarak, boş p orbitaline sahip olması, nötronlar tarafından indüklenen nükleer fisyon, biyolojik hedeflerle çeşitli bağlar oluşturma becerisi, geniş farmakolojik aktivite yelpazesi ve metallomimetik gibi ayırt edici özellikleri nedeniyle yeni etkin ilaçların hazırlanması ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Genellikle zehirli olmadığı bilinen bor bileşikleri ve bunların türevleri etkili izotermiler olarak hareket eder ve güçlü farmakolojik aktiviteleri ortaya çıkarmada oldukça özellikli olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin bir diğer önemli avantajı, farmasötik endüstrisinde karbon eşdeğerlerine göre daha düşük maliyetle kolayca üretilabilen daha az karmaşık molekülleri içermeleridir. Ayrıca, bu bileşiklerin çeşitli biyolojik hedeflerle etkileşime girdiklerinden moleküler tasarımda oldukça faydalı oldukları bulunmuştur. Şu anda, günümüzde hastalıkların artışı ile yeni kemoterapötik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda bor temelli bileşikler hem mevcut hem de yeni hastalıklarla savaşmak için heyecan verici yeni bileşikler olabileceği tahmin edilmektedir. Bor kimyasına artan ilginin, sentetik yolları optimize etmesi ve güçlü terapötik ajanların geliştirilmesi için yeni paradigmlar sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Das ve ark., 2022).

1.2. Bor Bileşikleri

Saf bor, bor hidritlerin ve halojenürlerin pirolizi veya bor klorür ile bromürün hidrojen ile indirgenmesiyle elde edilebilir. Bor, kristal halinde inerttir, kaynayan hidroklorik asit veya hidroflorik asitten etkilenmez. İnce toz haline getirilmiş bor, sıcak yoğunlaştırılmış nitrik asit tarafından yavaş yavaş oksitlenir. Diğer pek çok sıcak yoğunlaştırılmış oksitleyici ajan bora çok yavaş saldırmaz veya yapmaz. Bor bileşiklerinin uygulamalarına bakıldığında;

Boratlar daha çok cam üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca yangın geciktiricilerde, deri tabaklama endüstrilerinde, kozmetiklerde, fotoğraf malzemelerinde, sabun ve temizleyicilerde, yapıştırıcılarda ve yüksek enerjili yakıtlarda kullanılırlar. Hamamböceği kontrolünde kullanılan bazı pestisitler ve bazı ahşap koruyucular da boratlar içerir.

Boraks metallerin lehimlemesinde, kaynakta temizleme sıvısı olarak, sır ve emaye imalatında (örneğin buzdolaplarının ve çamaşır makinelerinin çeliğini kaplamak için), tabaklamada, temizleme bileşiklerinde, ahşabı yapay olarak yaşlandırmak için, ahşaba karşı koruyucu olarak kullanılır. Mantar (tek başına veya diğer antiseptiklerle birlikte) ve yanmaz kumaşlarda. Ayrıca derilerin küflenmesinde ve korunmasında, hamamböceği kontrolünde ve yıkama tozlarında su yumuşatıcı olarak kullanılır (Meydan, 2019).

Borik asit, hava koşullarına ve yangına dayanıklı kumaşlarda, koruyucu olarak, çimento, çanak çömlek, porselen, emaye, cam, borat, deri, halı, şapka, sabun ve yapay mücevher üretiminde ve nikel kaplama banyolarında kullanılır. Aynı zamanda kozmetik üretiminde, merhemlerde ve göz yıkamada, hafif bir antiseptik olarak, baskı ve boyamada, fotoğrafçılıkta, fitillerin emdirme işlemlerinde, çeliğin sertleştirilmesinde, kaynak eritiliminde, bakır lehimlemede, hamamböcekleri için böcek ilacı olarak ve halı böcekleri ve turuncgiller için mantar kontrolünde de kullanılmaktadır. Bor oksit metalürjide, silikatlarda silikon dioksit analizinde, üfleme borusu analizinde, bor üretimi için, ısıya dayanıklı cam eşyalarda, boyalar için yangına dayanıklı katkı maddesi olarak, elektronikte ve herbisit olarak kullanılmaktadır. Bor karbür aşındırıcı olarak, sert ve kimyasallara dayanıklı seramiklerin veya aşınmaya dayanıklı aletlerin imalatında, ateşe dayanıklı malzeme endüstrisinde, hafif seramik-metal karışımında, zırh karolarında, radyasyondan korunma ve zırhlamada, nükleer endüstride kontrolde kullanılmaktadır. Nükleer reaktörlerdeki çubuklar (termal nötronları absorbe etmek için yüksek yakalama kesiti), diğer bor içeren malzemeleri (örneğin titanyum borür) üretmek için hammadde olarak ve katı yakıtta (kanallı roketler için itici gaz). Bor nitrür, ateşe dayanıklı malzeme, laboratuvar reaktifi ve aşındırıcı olarak kullanılır. Bor triklorür metal alaşımlarının imalatında ve

saflaştırılmasında, demir ve çeliğin birleştirilmesinde, lehim eritmelerinde ve elektrik dirençlerinin imalatında kullanılmaktadır. Ayrıca ısıya dayanıklı fırınlarda magnezyum yangınlarını söndürmek için de kullanılır. Bor triflorür, çeşitli organik reaksiyonları teşvik etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bor filamentleri, fiber optik araştırmalarında ve gelişmiş havacılık yapılarında kullanılan yüksek mukavemetli, hafif malzemelerdir. Bu bor bileşiklerinin bazı özellikleri şu şekildedir; Boraks suda ve gliserinde çözünür, alkolde çok az çözünür ve asitlerde çözünmez. Borik asit zayıf bir asittir. Su, gliserin, eter, arklı alkoller ve sıvı amonyakta çözünür ve asetonda az çözünür. Borik asit, borakstan veya bor halojenürleri veya hidritleri hidrolize ederek elde edilebilir. Bor oksit kristalleri sıcak suda çözünür soğuk suda ise az çözünür. İnce öğütülmüş bor oksit, borik asit oluşturmak için suyla kuvvetli bir şekilde reaksiyona girer. Amorf formundaki bor oksit ayrıca alkol, gliserol ve asitlerde çözünür. Bor oksit, borik asidin kaynaştırılmasıyla elde edilebilir. Bor karbür su ile karışmaz ve sıcak hidroflorik, nitrik veya kromik asitlerin saldırıları dâhil çoğu kimyasal etkiye karşı oldukça dirençlidir. Kırmızı ısıda erimiş alkaliler tarafından ayrışır. Oksijen alevinde yanmaz. Bor nitrür suda çözünmez. Bor triklorür, güçlü tahriş edici ve aşındırıcı etkiye sahip hidroklorik asit ve yağlı sıvılar üretmek için su veya alkol tarafından ayrıştırılır. Bor tribromür, hidrobromik asit üretmek için su veya alkol tarafından ayrıştırılmaktadır. Bor triflorür su, eterler, alkoller ve aminlerle reaksiyona girmektedir (Meydan, 2009).

1.3. Bor Bileşiklerinin Kullanım Alanları

Bor elementi sertlik ve ısı direnci gibi önemli özellikleri nedeniyle değerli bir metaldir. Bu nedenle son yıllarda oldukça ilgi görmekte ve çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanımının yanı sıra tüketimleri her gün geçtikçe artmıştır. Bor elementlerinin yaklaşık % 10'u doğrudan mineral olarak tüketilmekte, kalan kısmı ise bor ürünleri elde etmek için kullanılmaktadır. 21. Yüzyılda teknolojik gelişmelerle birlikte temizlik, ağartma, elektrik ve elektronik, bilgisayar, ilaç, kâğıt, kozmetik ve kimya endüstrileri ile metalürji, tıp, tarım, havacılık, uzay araştırmaları gibi farklı alanlarda kullanımları ve ihtiyaçları belirgin şekilde artmıştır (Gurubasavaraj ve ark., 2018). Örneğin, savunma sanayinde zırhlı ve seramik plakaların elde edilmesinde, askeri

zırhlı araçlarda yaygın olarak (Dresch ve ark., 2021) ve ateşli silah namluları ve kartuşlarında kullanılmaktadır (Gosset, 2020). Cam endüstrisinde, bor metalinin oksit formu, borosilikat camları, laboratuvar camları, bor camları, payreks, yalıtımlı ve tekstil cam elyafı elde etmek için bir cam oluşturuıcı olarak kullanılır (Kakiage ve ark., 2019). Cam seramikler, şişeler, diğer düz camlar, otomotiv camları, elektronik ve bilgisayar sektöründe; mikrodalga tüpleri, sensörler, süper iletkenler, yarı iletkenler, mıknatıslar, elektron yayıcılar, mikroçipler, CD sürücüler, akım plakaları, LCD ekranlar, bilgisayar ağları gibi çeşitli malzemelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır, ayrıca ısıya dayanıklı, fiber optik kablolar, vakum tüpleri, dielektrik malzemeler, elektrik kapasitörleri, gecikmeli sigortalar, piller, lazer yazıcı tonerleri olarak ta kullanılmaktadır (Ekinci ve ark., 2022). Bu alanlara ek olarak, bor bileşikleri nükleer atık depolamada (kolemanit cam bloklar) nötron emici ve reaktör kontrol çubukları olarak önemli bir rol oynamaktadır (Köroğlu ve ark., 2017).

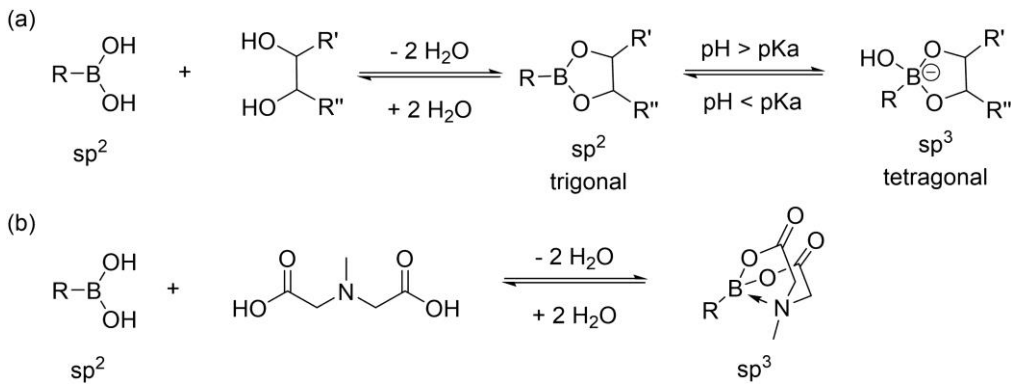
1.4. Boronat Esterler

Bor bileşikleri ve türevleri, ayırt edici özellikleri, çeşitli kimyasal yapıları, spektroskopi özellikleri, tıbbi uygulamaları ve katalizdeki uzun geçmişi nedeniyle sentetik kimyada ve endüstriyel işlemlerde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Spesifik olarak, farklı fonksiyonel grup içeren ve farklı uygulamalar için kullanılan boronat veya boronik esterler, bor bileşiklerinin önemli bir sınıfı olarak son zamanlarda göze çarpmaktadır. Boronat veya boronik esterlerinin birçok uygulamaları ve çeşitli elektronik özellikleri nedeniyle araştırmacıların ve sentetik endüstrinin ilgisini çekmektedir. Özellikle, fonksiyonelleştirilmiş dioksaborinan türevleri, boronik asitler, boronik esterler, Piers' boranları, organotrifloroboratlara, diboranlar gibi çok sayıda organobor türevleri, organik sentezlerde katalizörler veya reaktifler olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır (Kilic ve ark., 2022).

1.4.1. Boronat Esterlerin Sentezi

İlk olarak Fransız Kimyagerler Gay-Lussac ve Thenard tarafından keşfedilen bor atomu, periyodik tablonun beşinci elementidir ve üç değerlik elektronuna sahiptir

(elektron dağılımı: $1s^2 2s^2 2p^1$). Saf bor dünyada çok nadir bulunur ve esas olarak çeşitli oranlarda bor oksit içeren mineraller olarak bulunmaktadır. En çok bilinen mineraller ise tinkal ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), saf olmayan boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) ve borik asittir (H_3BO_3) olarak bilinir. Doğal borat kompleksleri mikroorganizmalar ve algler tarafından üretilirken, doğal olarak oluşan organobor bileşikler bugüne kadar pek bilinmemektedir (Kan, 2017; Dembitsky ve ark., 2017). Bununla birlikte, karbon-bor bağları içeren bileşikler sentezlemek için çok çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (Fyfe ve ark., 2017; Nandy ve ark., 2021). Bu bileşikler arasında, bor atomunun boş bir p orbitaline sahip bir sp^2 geometrisine ve trigonal düzlemsel geometriye sahip olduğu üç değerlikli formlarında en yaygın olarak bulunan boronik asitler özellikle ilgi çekicidir (DeFrancesco ve ark., 2016). 1,2 ve 1,3 diollerle tersinir olarak bağlanma yetenekleri nedeniyle boronik asitler, sakkarit sensörleri olarak geniş uygulamalar bulmuştur (Zhang ve ark., 2017). Boronat esterleri klasik olarak susuz organik ortamda dehidrasyon ile oluşurken, boronik asitler ve boronat esterleri sulu ortamda denge halindedir (Şekil 1.1). Düşük pH'da tercih edilmeyen hidroksil anyonlarının eklenmesi, bor atomunun boş p orbitalinin kompleksleşmesiyle dengeyi bir hidroksi boronat ester oluşumuna doğru kaydırır. O-B-O ve B-O-C açıları için 120° 'den 109° 'ye bor atomu etrafındaki açı geriliminin serbest bırakılmasının bir sonucu olarak, tetrahedral sp^3 geometrisine sahip bir negatif yüklü dört değerli bileşik ortaya çıkar (Hall, 2011; Brooks, 2018; Furikado, 2014).



Şekil 1.1. (a) Bir boronat ester oluşumunun genel şeması, (b) Dehidrasyon yoluyla bir MIDA-boronat esterinin oluşumu.

1.5. Boronat Esterlerin Kullanım Alanları

Boronat veya boronik esterlerin oluşumu, boronik asitleri oksidasyon reaksiyonlarına karşı korumak için de kullanılabilir (Hall, 2011). Bu amaç için en yaygın olarak pinakol ve katekol olmak üzere birkaç diol kullanılır. Son zamanlarda Burke ve arkadaşları tarafından geliştirilen üç değerlikli ligand N-metiliminodiasetik asit (MIDA), boron atomunun boş p orbitalinin nitrojen atomu tarafından kompleksleştirilmesi yoluyla boronat esterleri kararlı hale getirme yetenekleri nedeniyle de yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.1.b) (Gillis, 2009; Gonzales ve ark., 2016). Yapılan uygulamaların çoğunda, mekanizmanın geometrisini kontrol etmek için boronik asitlerin alkoller, özellikle *cis*-1,2- ve *cis*-1,3-dioller ile etkileşimine dayanır (Lorand, 1959). Bu nedenle, son otuz yılda boronik asitler, sakkaritler, polisakkaritler veya glikoproteinlerin tespiti için problemlerin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhang, 2017; McClary, 2013; Williams, 2021). Ayrıca, boronik asitlerin sakkaritlere bağlanma gücü, hidroksil gruplarının uyumu ve nispi konumu ile belirlenir. Böylece benzer sakkarit yapıdaki moleküller arasında yapısal bir farklılaşmaya izin verir. Boronik asit bazlı polimerler, 70'lerden beri deoksi ve ribonükleosit karışımlarının ayrılması için de kullanılmıştır (Schott, 1972; Schott ve ark., 1973; Megane ve ark., 2022).

1.6. Klik Kimyası

2022 Nobel ödülüne konu olan kimyasal sentez incelendiğinde "klik" kimyası özel reaksiyon olmamakla birlikte, doğada örnekleri izleyen ve aynı zamanda küçük parçaların birimlere katılarak yeni sentez ürünlerinin elde edilmesini sağlayan reaksiyon yöntemleridir. Birçok uygulamada, klik reaksiyonları bir biyomolekül ile bir reseptör molekülü birleştirir. Klik kimyası biyolojik koşullarla sınırlı değildir, aynı zamanda farmakolojik ve çeşitli biyomimetik uygulamalarda "klik" reaksiyonu kavramı kullanılmıştır (Li ve ark., 2022). Bununla birlikte, biyomoleküllerin tespiti, lokalizasyonu ve niteliklerinin belirlenmesinde özellikle faydalı hale getirilmiştir. Klik reaksiyonları tek bir kapta meydana gelir, su tarafından rahatsız edilmez, minimal ve zararlı yan ürünler üretir ve "yay yüklüdür" yüksek reaksiyon özgüllüğü ile (bazı

durumlarda hem bölgesel hem de stereo özgüllikle birlikte) tek bir reaksiyon ürününün hızlı ve geri döndürülemez bir şekilde yüksek verimine sahip olan yüksek termodinamik itici güç ile karakterize edilir. Bu nitelikler, klik reaksiyonlarını karmaşık biyolojik ortamlarda molekülleri izole etme ve hedefleme sorununu uygun hale getirir. Bu tür ortamlarda, ürünlerin buna göre fizyolojik olarak kararlı olması ve herhangi bir yan ürünün zehirli olmaması gerekir (*in-vivo* sistemler için) (Li ve ark. , 2022). Bilim insanları, özellikli ve kontrol edilebilir biyo-ortogonal reaksiyonlar geliştirerek, karmaşık hücre zarlarında belirli hedeflere ulaşma olasılığını ortaya çıkardılar. Son zamanlarda, bilim insanları, canlı hücrelerde kullanılmak üzere klik kimyasını uyarladılar. Daha yakın zamanlarda, reaktif grupları içeren doğal olmayan amino asitlerin proteinlere dâhil edilmesi ve nükleotidlerin modifikasyonu dâhil olmak üzere, klik reaksiyonuna dâhil olan biyomoleküllerin üzerine ve içerisine yerleştirmek için yeni yöntemler kullanılmıştır. Bu teknikler, klik kimyasının kasıtlı ve özel olarak modüler birimleri çeşitli uçlara bağlayarak temel bir rol oynadığı gösterir ve kimyasal biyoloji alanının bir bölümünü temsil eder. "Klik kimyası" terimi, 1998'de K. Barry Sharpless tarafından ortaya konulmuştur (Li ve ark., 2022). Klik kimyası, biyokonjugasyon adı verilen bir işlem olup belirli bir biyomoleküle ilgili bir substrat eklemek için kullanılan yöntemdir. Floroforları ve diğer haberci molekülleri ekleme olasılığı, klik kimyasını hem eski hem de yeni biyomolekülleri tanımlamak, bulmak ve karakterize etmek için çok güçlü bir araç haline getirmiştir (Christopher ve ark., 2008). Özellikle en başta, GFP birçok proteinin N- veya C- terminalinde (ucunda) şekilde (ve hala ifade edilmektedir) ifade edilmiştir. Ancak, bu yaklaşım çeşitli zorluklarla birlikte gelir. Örneğin, GFP çok büyük bir birimdir ve genellikle ilgili proteinin katlanmasını etkileyebilir. Ayrıca, GFP eklentisi, her iki terminalde (ucunda) de ifade edilerek, istenen proteinin hedeflenmesini ve ifade edilmesini etkileyebilir. Son olarak, bu yöntem kullanılarak, GFP, diğer önemli biyomoleküler sınıfları (nükleik asitler, lipidler, karbonhidratlar, vb.) erişilemeyecek şekilde bırakarak, yalnızca proteinlere eklenebilmiştir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için kimyagerler, biyoortogonal reaksiyon ortaklarının çiftlerini belirleyerek ilerlemeyi seçmişlerdir. Böylece küçük dış kaynaklı moleküllerin biyomoleküler problemler olarak kullanılmasına izin verdiler. Haberci molekülün hedefe bağlanması üzerine bir floresan sinyali vermek için bu problemlerden birine bir florofor eklenebilir bu olay tıpkı

GFP'nin hedefle ifade edildiğinde floresan yayması gibidir. Bu tekniğin biyolojik sistemlerde kullanışlı olması için, klik kimyasının biyolojik koşullarda çalışması, az ve ideal olarak toksik olmayan yan ürünler üretmesi, tercihen aynı koşullarda tek ve kararlı ürünlere sahip olması ve hızla devam etmesi gerekir bu sayede tek kapta yüksek verim elde edilir. Staudinger ligasyonu ve Huisgen 1,3-dipolar siklo katılması gibi mevcut reaksiyonlar, bu tür reaksiyon koşulları için değiştirilmiş ve optimize edilmiştir. Günümüzde bu alandaki araştırmalar, yalnızca yeni reaksiyonları anlamak ve geliştirmek için değil; bilinen reaksiyonları yeniden kullanmak, yeniden anlamak ve aynı zamanda reaksiyon ortaklarını canlı sistemlere dâhil etmek için kullanılan yöntemleri genişletmek, yeni reaksiyon ortakları tasarlamak ve biyokonjugasyon uygulamalarını geliştirmekle ilgilidir (Christopher ve ark., 2008).

Klik kimyasının farklı uygulama alanlarındaki önemi ve oldukça fazla tercih edilmesinin gerekçeleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir;

1. Klik kimyasının reaksiyonları uygun şartlarda oldukça hızlı ve kantitatifdir.
2. Reaksiyonları kolay kolay geri döndürülemez.
3. Klik kimyasının reaksiyonları doğal bulunan tüm fonksiyonel gruplarla uyum içindedir.
4. Yumuşak koşullarda bile reaksiyonları su ile uyumludur.
5. Reaksiyon pH'a duyarlı değildir (pH 4-11 aralığında).
6. Klik tepkimeleri tarafından oluşturulan triazol kısmı, geometri ve polarite açısından amid bağına benzerdir.
7. Belirli şartlarda altındaki klik tepkimeleri sonucu oluşan triazol kararlıdır (mesela; oksidasyona, hidrolize, enzimatik bozunmaya karşı).
8. Azitler ve alkinlerin peptidlere dâhil edilmesi kolaydır.

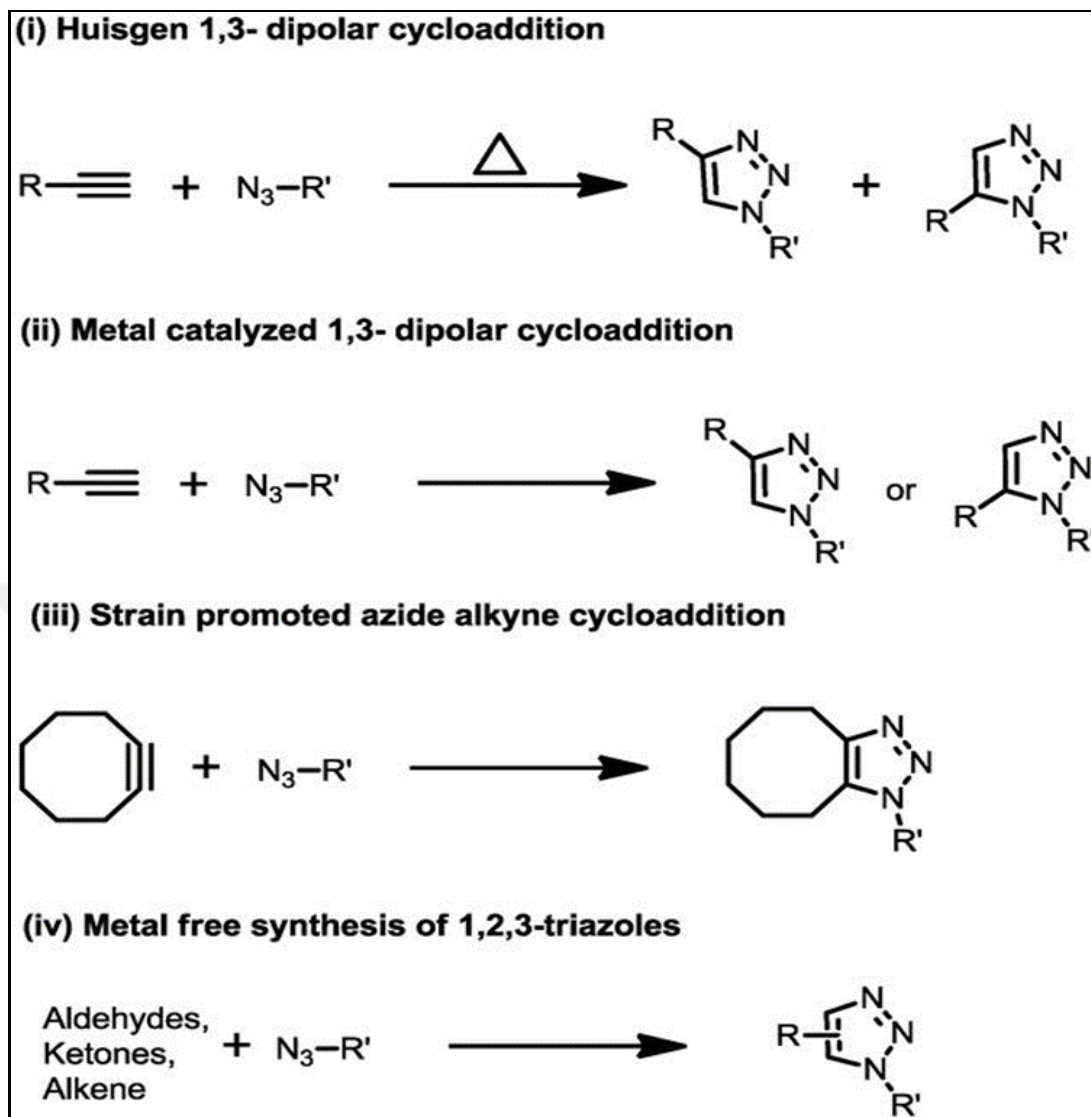
1.6.1 Triazoller

Yapısında azot atomu barındıran hetero-halkalı bileşikler organik kimya alanında olduğu gibi ilaç sanayisinde de önemli bir yere sahiptir (Deiters ve ark., 2004; Dhakshinamoorthy ve ark., 2014). Bu bileşikler arasında yer alan triazoller beş üyeli halka sisteminde olup, genellikle üç azot atomu bulunduran yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, triazoller $C_2H_3N_3$ şeklinde kapalı bir formüle sahip

izomerik kimyasal bileşiklerin yeni bir sınıfı olarak organik kimyada yer alır. $C_2H_3N_3$ molekül formülüne sahip triazoller 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller olarak iki farklı sınıf altında incelenmektedir (Sahu ve ark., 2013). Triazol çekirdek yapısının kararlı bir yapıda olmasının temel sebebi aromatik olduğundan kaynaklanmaktadır. Bu aromatik yapı, azot atom üzerinde yer alan ortaklaşmamış iki elektrona ek olarak, π bağları ile bağlanmış bir atomdan π elektronun verilmesi ile oluştuğu öngörülmektedir (Kotelevski ve ark., 2001). Ayrıca bu bileşiklerin kararlı olmalarını sağlayan tautomerizmin, triazollerin her iki yapı izomerinde var olduğu gerçeğidir (Obot ve ark., 2012). Araştırmacı Michael Arthur 1893 yıllarında, kapalı bir tüpte içerisinde $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ de fenilazid ve dimetilbüt-2-endoat adındaki iki madde arasında triazollerin oluştuğunu keşfetmiştir (Arthur, 1893).

1.6.2. 1, 2, 3 Triazollerin sentezi

Triazollerin sentezi ile ilgili literatürde birçok yöntem bilinmektedir (Şekil 1.2). Bu yüzden 1,2,3-triazollerin sentezi kapsamlı bir araştırma konusu olmuştur. Kısaca triazoller siklokatılma tepkimesi ile Huisgen tarafından geliştirilen termal şartlarda azidler ile alkinlerin etkileştirilmesiyle sentezlenmiştir. Bu önemli bileşiklerin hazırlanmasına yönelik sentetik yöntemler genel olarak dört sınıfa ayrılabilir. (Jalani ve ark., 2017).

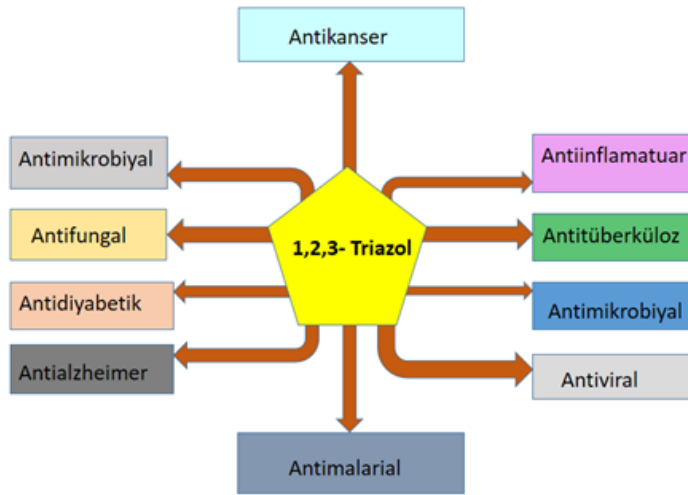


Şekil 1.2. 1,2,3-triazollerin sentez stratejisi. (i) Huisgen 1,3-dipolar siklo katılması (ii) Metal katalizli 1,3-dipolar siklo katılması (iii) Gerinim destekli azid alkin siklo katılması (iv) 1,2,3-triazollerin metal içermeyen sentezi (Jalani ve ark., 2017)

1.6.3. 1, 2, 3 Triazollerin biyolojik aktiviteleri

1, 2, 3-triazoller metabolik bozulmaya karşı kararlı olup, kolayca biyomoleküler hedeflerin bağlanması sağlayan ve çözünürlüğü artırabilen hidrojen bağı oluşturur. Bu benzersiz özellikleri nedeniyle 1, 2, 3-triazoller, ilaç keşfinde çok büyük öneme sahiptir. 1, 2, 3-triazolün yapısal çerçevesi, farklı fonksiyonel grupları taklit etmesini sağlayarak, anti-kanser ve anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-diyabetik, anti-enflamatuar, anti-alzheimer ve anti-oksidan gibi birçok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip yeni aktif moleküllerin sentezi için geniş bir yelpazede kullanımı sağlar (Şekil 1.3.) (Wang ve

ark., 2016). Bütün bu yöntemler, katı, sıvı ve çözelti sentezleri yoluyla yeni ilaç analoglarının başarılı tasarımına izin vermiştir. 1, 2, 3-triazol kısmı, geniş farmasötik potansiyeli nedeniyle yoğun araştırma çalışmalarına konu olmaktadır. Son otuz yılda, birçok araştırmacı grubu, biyolojik olarak önemli triazol içeren yapılarını yeni bileşiklerin sentezi için yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi üzerinde çalışmaktadır. 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren veya bu grupları bağlayan moleküller, kuvvetli yükseltgeyici ve indirgeyici bir maddenin yer aldığı ortamlarda dahi yüksek kararlılık sergiledikleri bilinmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin güçlü moleküller arası etkileşimleri (hidrojen bağı, dipol-dipol bağı ve π etkileşimleri) yapma eğilimleri nedeniyle çözünürlüklerinin arttığı ve bunun sonucunda biyomolekülerin hedef moleküllere kolay bir şekilde bağlanabildikleri, böylece tıbbi kimya alanında çoğunlukla tercih edildiği bilinmektedir (Bonandi, 2017; Dalvie ve ark., 2002).

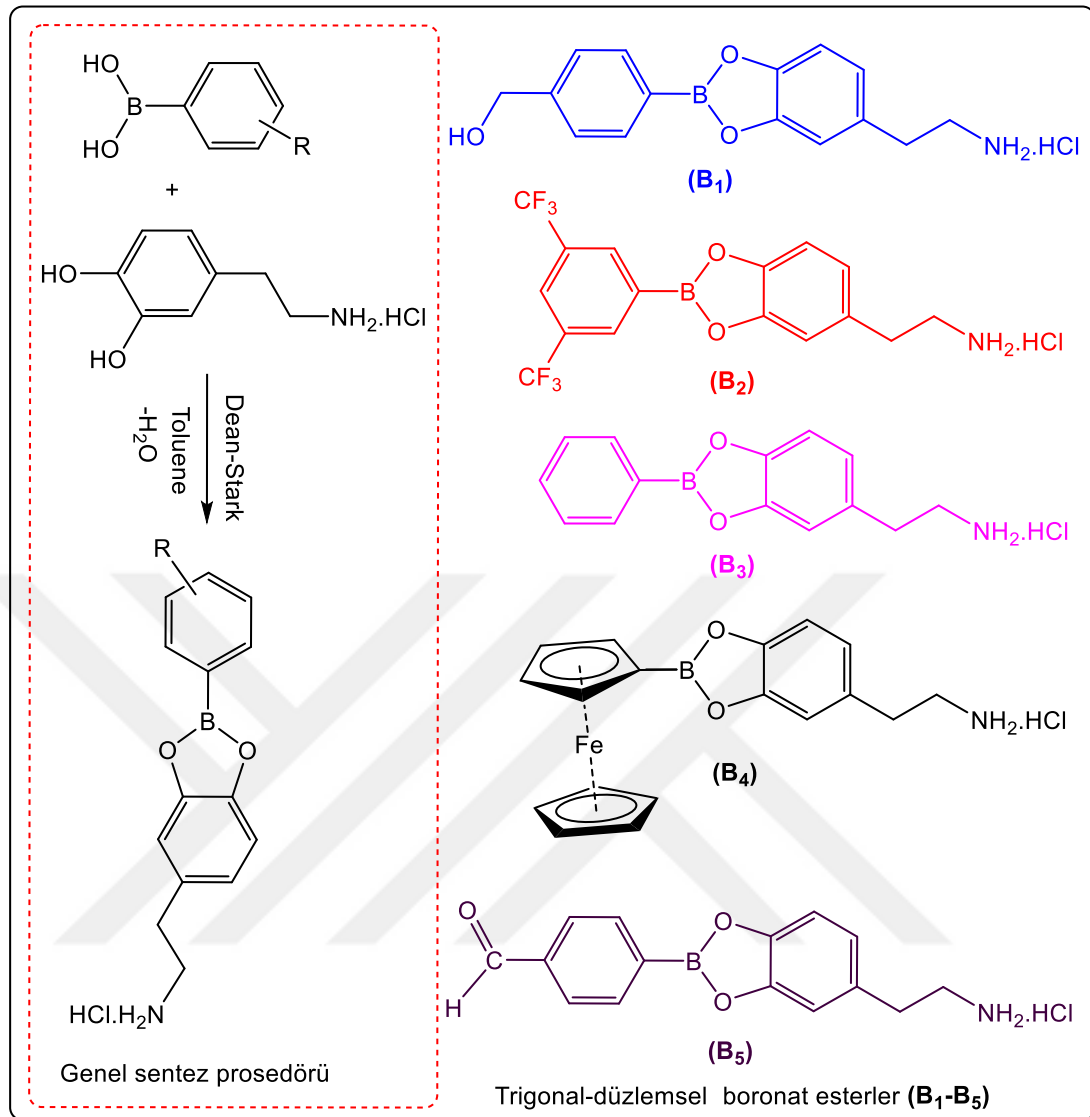


Şekil 1.3. 1, 2, 3-triazol bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

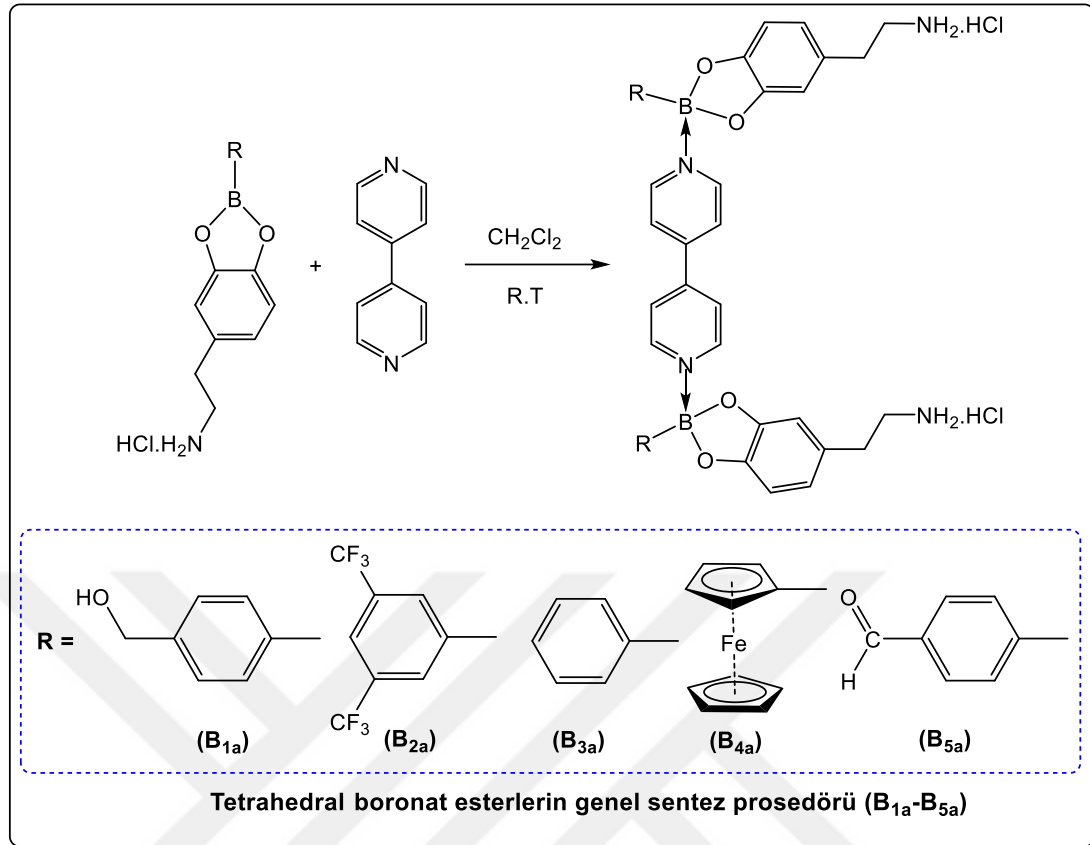
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Yapılan detaylı literatür taraması sonucunda klik kimyası yaklaşımı kullanılarak 1, 2, 3-triazol grupları içeren boronat esterlerin sentezi ve uygulamalarının olmadığı veya nadir olduğu bilinmektedir. Bor kimyasına yeni bir alan açmak ve boronat esterlerin uygulama alanlarına yenilerini katmak için bu bileşiklerin sentezi önem kazanmıştır. Yapılan kaynak taramaları referans alınarak yeni bor bileşikleri özellikle de boronat esterlerin sentezi ile klik kimyası yaklaşımı kullanılarak hazırlanan bileşikler ve bu bileşiklerin kullanım alanları üzerine birçok çalışmanın yapıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların bazıları incelenerek aşağıda verilmiştir.

Kilic ve arkadaşları bir dizi dopamin temelli tek ve iki çekirdekli boronat esterleri Dean-Stark sistemini kullanarak sentezlemiş ve bunları organokatalizör olarak uygun koşullar altında CO₂ ile farklı epoksitlerin siklokatılma reaksiyonu sonucu halkalı karbonatlara dönüşümünde katalitik etkinliklerini test etmişlerdir (Şekil 2.1 ve 2.2). Bu katalizörlerin kararlı, verimli ve yeşil metal içermeyen bileşik olarak ortaya koymuşlardır. Daha sonra sentezlenen dopamin temelli trigonal-düzlemsel ve tetrahedral boronat esterlerin yapıları erime noktası, element analizi, ¹H, ¹³C ve ¹¹B NMR spektra, FT-IR spektra, UV-Vis spektra ve LC-MS/MS ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen organoboron katalizörler arasında ferrosen grup içeren boronat esterinin, epiklorohidrinin karboksilasyonu için 100 °C'de ve 1,6 MPa CO₂ basıncında en yüksek aktiviteyi göstererek sadece 2 saat sonra % 96,3 katalitik dönüşüm gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır. Trigonal-düzlemsel ve tetrahedral boronat ester katalizörlerinin yüksek katalitik performansını gösterdiği belirlendikten sonra epoksit, baz, sıcaklık, CO₂ basıncı, reaksiyon süresi ve katalizör miktarının etkisi gibi parametrelerin katalitik dönüşüm üzerindeki etkisi detaylı olarak incelenmiştir. Optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında, Tek çekirdekli bileşiklerle karşılaştırıldığında, iki çekirdekli boronat esterlerin katma değeri yüksek ve ticarileşen bir ürün olarak CO₂'nin halkalı organik karbonatlara kimyasal dönüşümü için yüksek katalitik aktivite ve seçicilik gösterdiğini ifade etmişlerdir (Kilic ve ark., 2021).



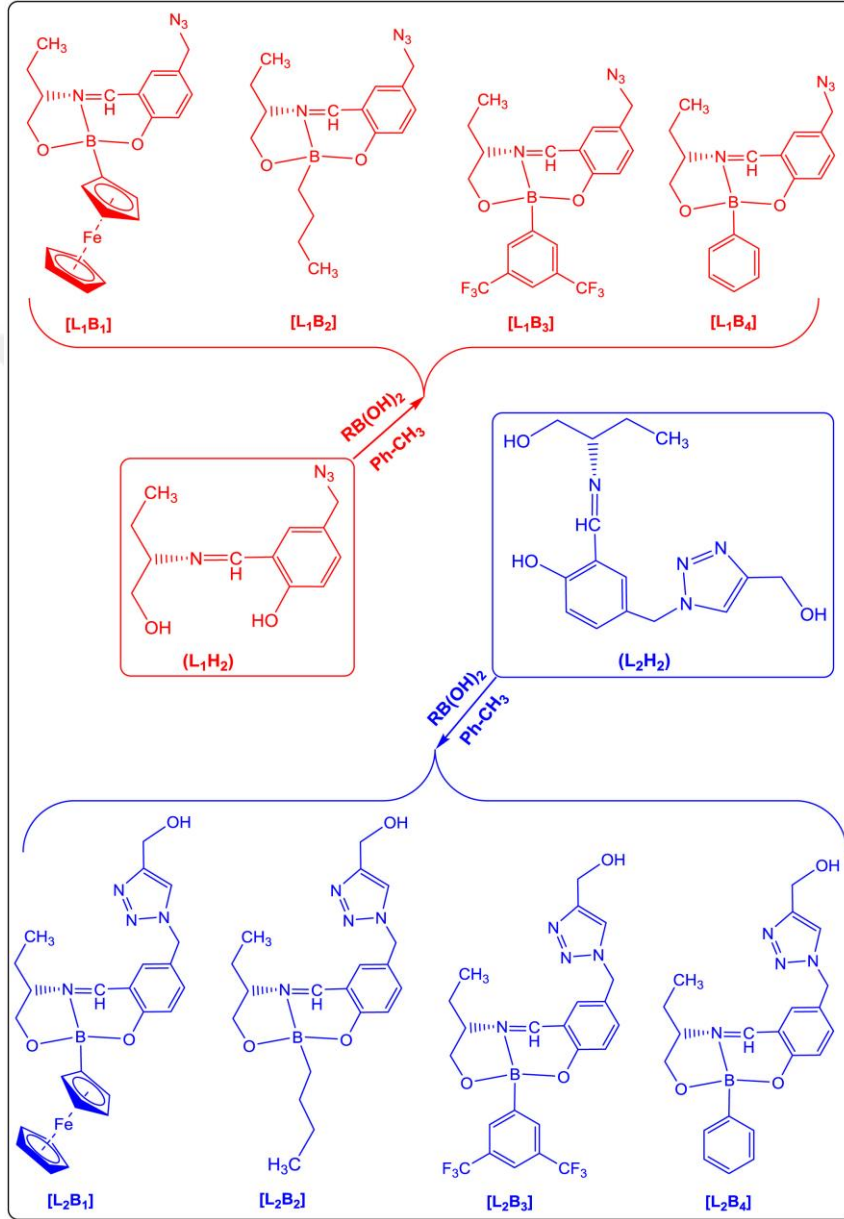
Şekil 2.1. Trigonal-düzlemsel boronat esterlerin sentezi (Kilic ve ark., 2021)



Şekil 2.2. Tetrahedral boronat esterlerin sentezi (Kilic ve ark., 2021)

Kilic ve çalışma ekibi iki yeni kiral Schiff bazı ligandını sentezlemek için klik tepkime yaklaşımını kullanarak salisilaldehit ile farklı kiral primer aminlerin reaksiyonu sonucu farklı kimyasal yapılarıdaki hedef Schiff baz ligandlarını sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.3). Başarılı bir şekilde sentezlenen ve yapıları farklı analitiksel tekniklerle açıklanan bu yeni kiral Schiff bazı ligandları ile farklı boronik asitlerin uygun koşullardaki reaksiyonu sonucu bor içeren yeni Schiff bazı kompleksleri sentezlenmiştir. Bu çalışma kapsamında hedeflenen tüm bileşiklerin yapılarının karakterizasyonu için ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi, elemental analiz, LC-MS/MS spektrometresi ve UV-Vis spektroskopisi gibi farklı spektroskopik teknikler tercih edilmiştir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen Schiff baz ligandları ve bunları bor içeren türevlerinin yapıları tam olarak ortaya konulduktan sonra özellikle kiral grup içeren bor bileşikleri katalizör olarak asimetrik transfer hidrojenasyon tepkimelerinde katalitik etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan katalitik çalışmalar sonucunda klik yaklaşımı kullanılarak sentezlenen kiral bor bileşiklerinin organokatalizör olarak transfer hidrojenasyon

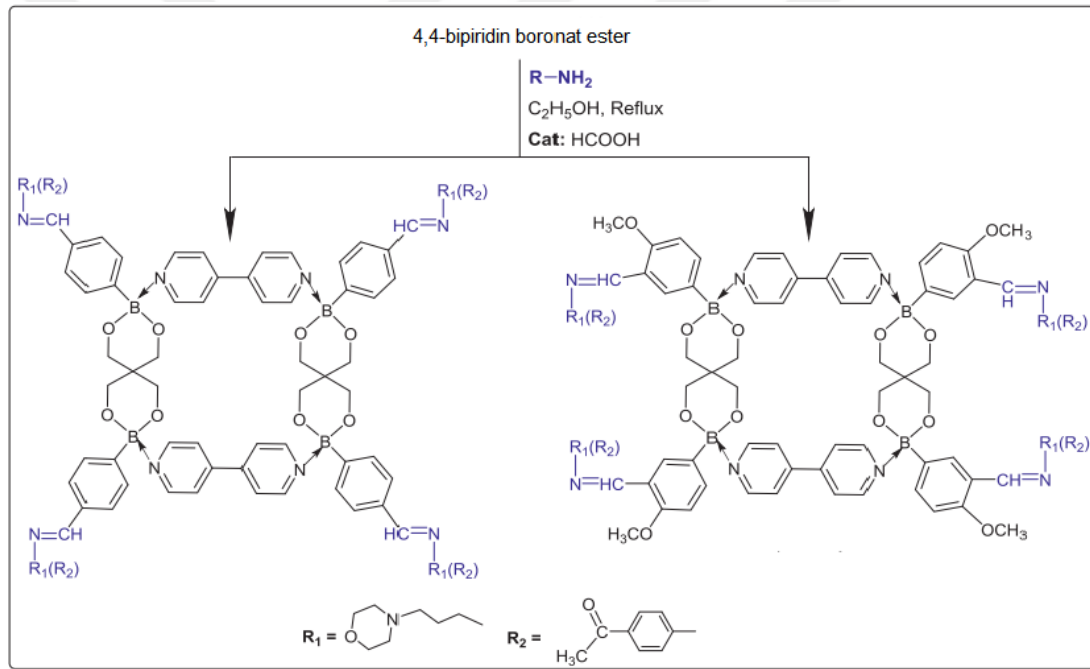
tepkimelerinde kullanılabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca katalitik çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerin seçiciliği ve enantiyomerik saflığı, sentezlenen Schiff bazı ligandlarının üzerindeki grupların sterik ve elektronik özelliklerine bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Kilic ve ark., 2019).



Şekil 2.3. Kiral bor komplekslerinin sentezi (Kilic ve ark., 2019)

Kilic ve arkadaşları, çeşitli bakterilere karşı sitotoksisiteyi verimli bir şekilde azaltabilen ve 4,4-bipiridin reaksiyon sonucu koordinasyon ($B \leftarrow N$) bağı oluşturabilen yeni bir seri biyoaktif makrosiklik boronat esterlerinin sentezini yapmışlardır (Şekil 2.4). Antimikrobiyal ajanlar için yeni sentezlenen biyoaktif makrosiklik boronat

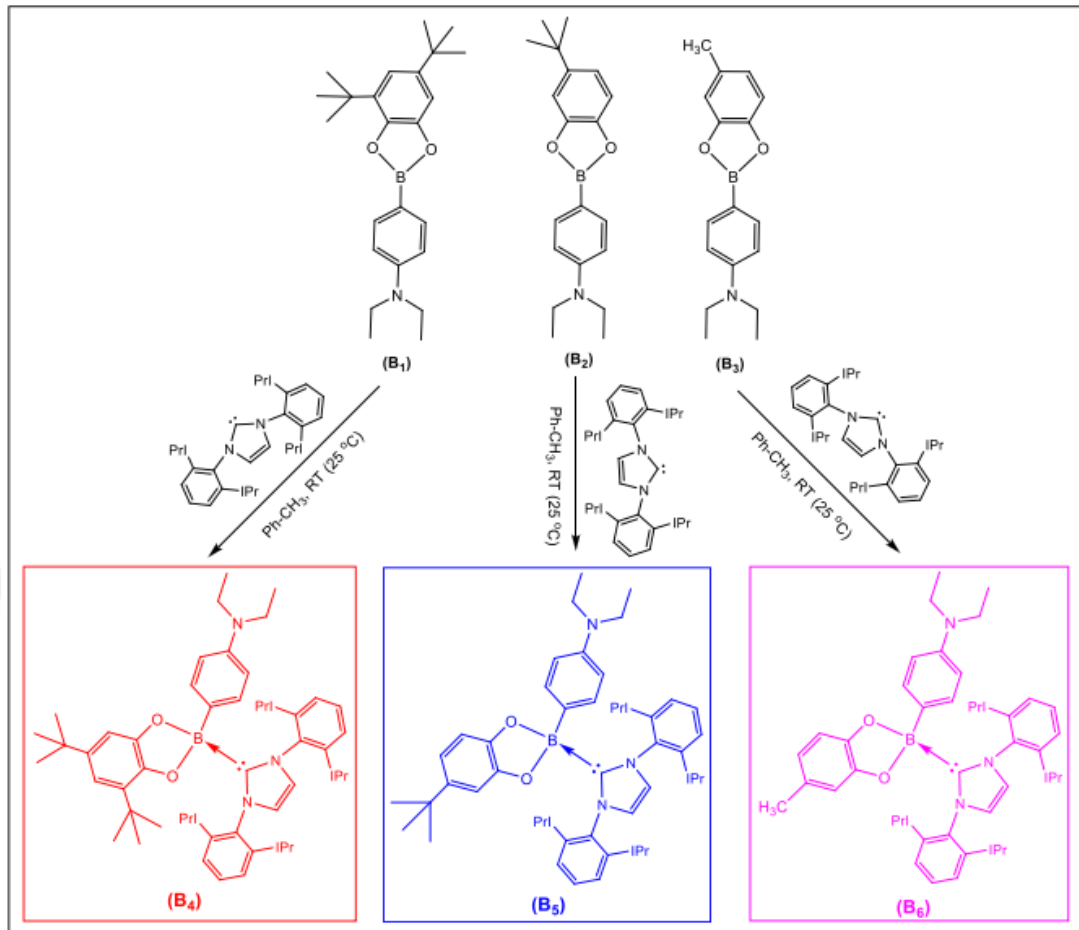
esterlerinin yapı karakterizasyonu için erime noktası, element analizi, ^1H , ^{13}C ve ^{11}B NMR spektroskopisi, Infrared spektroskopisi, Elektronik spektroskopisi, floresan spektroskopisi ve LC-MS/MS spektrometrisi teknikleri kullanılmışlardır. Sentezlenen bu makro yapıdaki bor bileşiklerinin anti-mikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde en iyi aktivite gösteren bor bileşiklerini belirlemişlerdir. Genel olarak değerlendirildiğinde bu bor bileşiklerinin streptomisin, sefazolin ve kloramfenikol antibiyotiklere göre daha yüksek aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca yapılan antioksidan çalışmaları boronat esterlerinin standartlara çok yakın aktivite gösterdiğini ve Trx ve Prg standartlarına göre daha iyi aktivite gösterdiğini açıklamışlar (Kilic ve ark., 2021).



Şekil 2.4. İmin grupları içeren boronat esterlerin sentezi (Kilic ve ark., 2021)

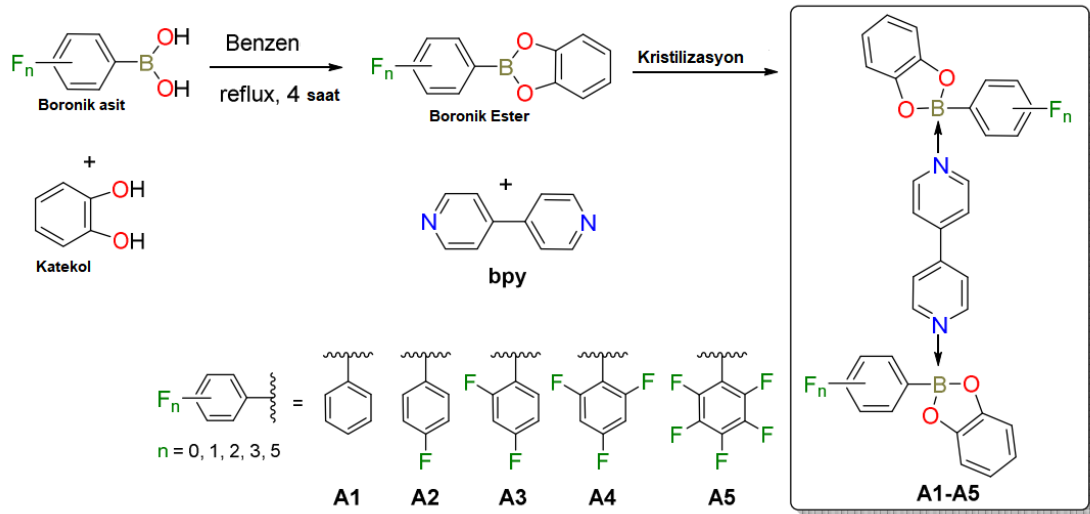
Kilic ve arkadaşları kolay sentezlenebilir ve değiştirilebilir boronat esterlerin yeni bir sınıfı ile bunlara karşılık gelen N-Heterosiklik Karben (NHC) ile karalı hale getirilmiş boronat esterleri, yan ürün olarak oluşan suyu uzaklaştırmak için Dean-Stark aparatını kullanarak geri soğutucu altında sentezlemişlerdir (Şekil 2.5). Sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleşen bu bor içeren bileşiklerin olası yapıları NMR (^1H , ^{13}C ve ^{11}B) spektroskopisi, elementel analizi, FT-IR spektroskopisi, UV-Vis spektroskopisi ve LCMS/MS spektrometresi ile karakterize etmişlerdir. Yeni boronat

esterler ve bunlara karşılık gelen N-Heterosiklik Karben (NHC) ile kararlı hale getirilen boronat esterlerinin antimikrobiyal aktiviteleri 7 bakteri türü ve 3 mantar türüne karşı araştırmışlardır. Sentezledikleri boronat esterler iyi anti-mikrobiyal aktivite gösterdiklerini söylemişlerdir. Ayrıca (NHC) ile kararlı hale getirilmiş boronat esterler, antibiyotik ilaçlara göre daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiğini saptamışlardır. Yine (NHC) ile kararlı hale getirilmiş (B_5) boronat esterinin tek başına uygulandığında H_2O_2 +DMSO'nun süpürücü etkisini ortadan kaldırdığı ve plazmit DNA'yı yüksek oranda kararlı duruma getirdiğini gözlemlemişlerdir. Bunun yanında, boronat esterleri (B_1 ve B_3) ve bunlara karşılık gelen N-Heterosiklik Karben (NHC)-stabilize boronat esterleri (B_4 ve B_6), antioksidanların radikal süpürücü aktivitesi test etmişlerdir. Mevcut kullanılan bazı standart bileşiklerle kıyaslandığında bu çalışmada sentezlenen bor bileşiklerinin önemli antioksidan aktiviteye sahip olduklarını söylemişlerdir. Elde edilen veriler DPPH radikal giderme aktiviteleri mevcut bilinen standartlarla karşılaştırıldığında ise, sentezlenen boronat esterlerin referans alınan bazı ilaçlara göre düşük aktiviteye sahip olduğunu açıklamışlardır (Kilic ve ark., 2020).



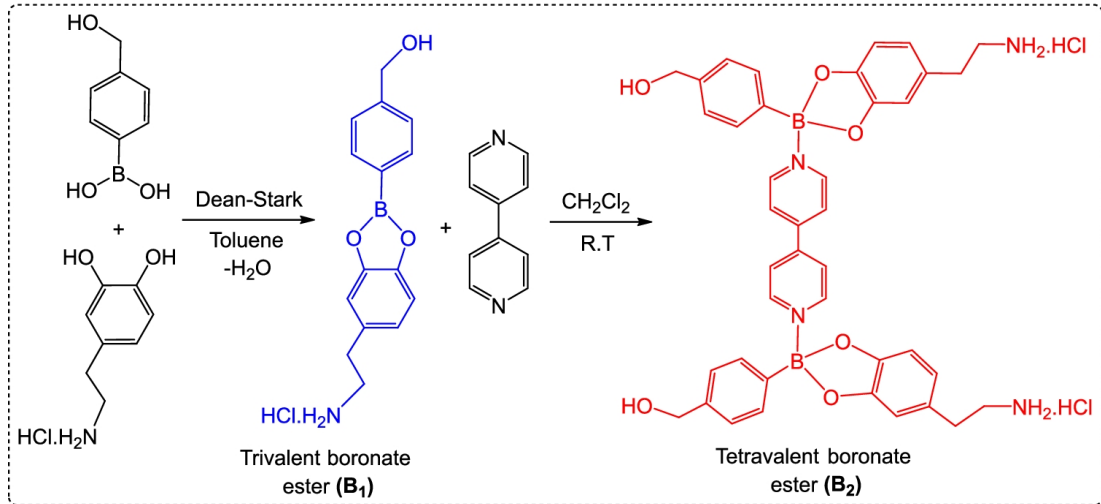
Şekil 2.5. N-Heterosiklik Karben (NHC) ile kararlı hale getirilmiş boronat esterlerin sentez şeması (Kilic ve ark., 2020)

Campillo-Alvarado ve çalışma arkadaşları 4,4'-bipiridin bileşiğini nötral baz kullanarak N→B koordinasyon bağları ile kararlı hale getirilen bir dizi florlu arilboronik ester bileşiklerini sentezlenmiştir (Şekil 2.6). Katekolden türetilen arilboronik esterlerdeki florlama derecesinin, koordineli boronik ester kısımlarının moleküler yapısını ve moleküller arası etkileşimlerini, kristal kafesleri sürdüren C–H...F ve F...F kontakları aracılığıyla ortaya çıktığını göstermişlerdir. 2,4-diflorofenilboronik asidin katekol esterinden türetilen hedef bileşiğin, çözücüler, kristaller ve bir yardımcı kristal çözücüsünü veren çok sayıda aromatik grup ile makro yapıdaki komplekslerin oluşumunu incelemişlerdir (Campillo ve ark., 2018).



Şekil 2.6. Florlu arilboronik esterlerin sentez şeması (Campillo ve ark., 2018)

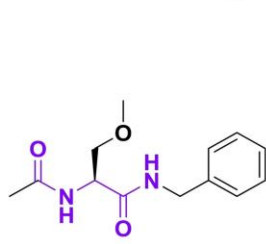
Akdemir ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada üç- ve dört koordineli boronat ester ($C_{15}H_{16}BNO_3HC_1$ (B_1) ve $C_{40}H_{42}B_2Cl_2N_4O_4$, (B_2)) yapısında bazı bor içeren bileşikler sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Bu çalışma kapsamında sentezlenen boronat esterler ilk olarak farklı elektrolit çözeltilerinin varlığında süper kapasitör uygulamalarında elektrot olarak ve bunların spesifik kapasitanslarını ölçmek için kullanmışlardır. Yapılan elektrokimyasal ölçümler sonucunda, dört koordinasyonlu boronat ester (B_2) bileşiği özgül kapasitans elektrot olarak her iki farklı elektrolit çözeltisinin varlığında üç koordinasyonlu boronat ester (B_1) elektrottan daha yüksek kativite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca her iki malzemenin (B_1 ve B_2 boronat esterleri) morfolojik özellikleri incelendiğinde, yüzey alanı ölçümü sonucunda tetrahedral yapısındaki boronat esterinin (B_2) daha gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve yüzey alanının düzlemsel trigonal boronat esterden (B_1) daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu araştırmanın bir sonucu olarak, dört koordineli boronat esterinin (B_2) gelecekte süper kapasitör enerji depolama uygulamaları için umut verici bir malzeme olarak kullanılabileceği göstermişlerdir (Akdemir ve ark., 2022).



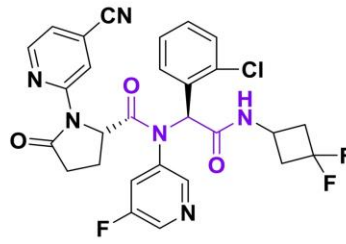
Şekil 2.7. Üç ve dört koordineli boronat esterlerin (B₁ ve B₂) reaksiyon yolu ve yapı şeması (Akdemir ve ark., 2022)

Qui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada farklı amaçlar için sentezledikleri organoboron bileşiklerinin yapılan çalışma sonucunda düşük toksisiteleri, yüksek kararlılıkları, Lewis asidik özellikleri, çok yönlü kimyasal özellikleri ve nükleofilik özellikleri nedeniyle güçlü kovalent bağlar oluşturduklarını ifade etmişlerdir (Şekil 2.8). Bu çalışma kapsamında sentezlenen bor içeren bileşiklerin tüm özellikleri ortaya konulduktan sonra, bu bileşiklerin farklı katalitik reaksiyonlarda, tıbbi kimya uygulamalarında, farklı hastalıklar için ilaç adayı olarak, kemosensörlerde ve polimer uygulamalarında yaygın olarak kullanılabilecekleri ifade edilmiştir. Özellikle dört-koordineli ve tetrahedral geometrilili bor içeren bileşiklerin, tek pota modifiye mikrodalga destekli Ugi-4CR reaksiyonu yoluyla gram ölçeğinde verimli bir şekilde nasıl birleştirileceği ve bu çalışmada sentezlenen hedef boronat esterlerin daha sonra uygun şartlarda boronik asitlere dönüştürülebileceğini söylemişlerdir (Qui ve ark., 2022).

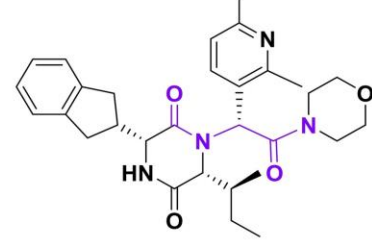
a) Pharmaceutical agents



Anticonvulsant agent
Vimpat®

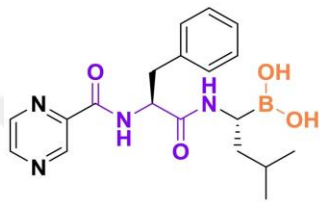


Anticancer agent
Tibsovo®



Oxytocin receptor antagonist
Epelsiban

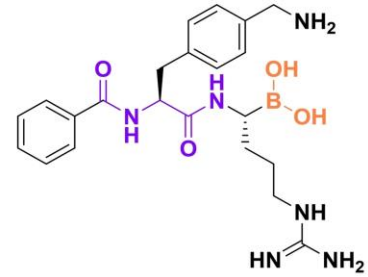
b) Boron-containing agents



Anticancer agent
Velcade®



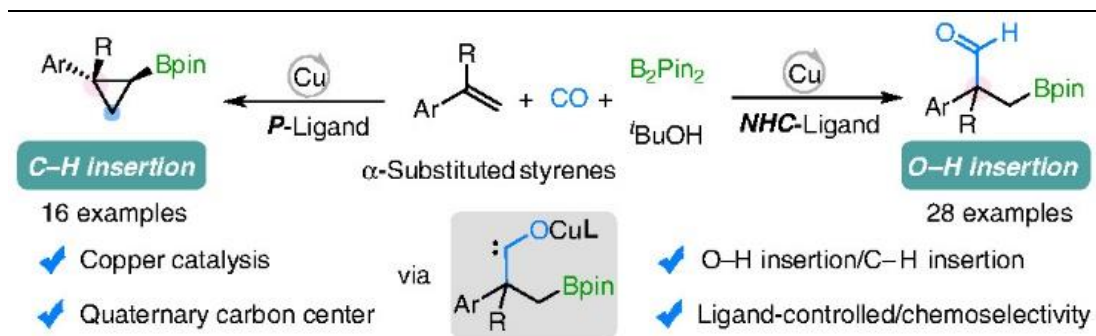
Anticancer agent
Ninlaro®



Antiviral agent
Flavivirus NS3 protease inhibitor

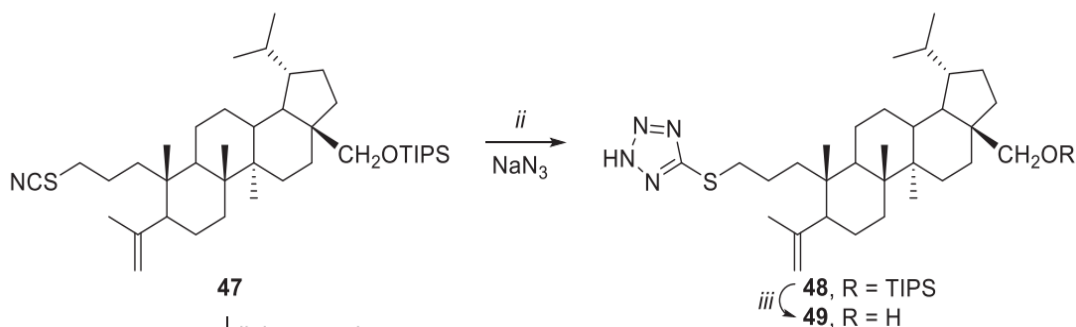
Şekil 2.8. Ugi-4CR'ler tarafından sentezlenen bor içeren biyoaktif bileşikler (Qui ve ark., 2022).

Yuan ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmalarında α -ikameli stirenlerin bakır katalizli ligand kontrollü seçici karbonilatif borofonksiyonelizasyonunu çalışmışlardır (Şekil 2.9). Bu reaksiyon için dörtlü karbon bir merkezi taşıyan çeşitli sentetik olarak yararlı β -boril dörtlü aldehytleri ve siklopropil boronat esterleri sentezlemek için genel ve çok yönlü bir metot ortaya koyduklarını açıklamışlardır. Sunulan bu çalışmada ligand olarak NHC (IMes= 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2) ile karben ara ürünü alkolün O-H bağıyla reaksiyona girerken, karben ara maddesi C-H bağına giren ligand olarak ise fosfin ligandı [1,2-bis(difenilfospino)etan] kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar ışığında bir karben ara ürününün oluşum mekanizması ve bu reaksiyon mekanizmasının dönüşümü için kilit adım olarak neler rol oynadığının üzerinde tartışmalar yapmışlardır (Yuan ve ark., 2022).



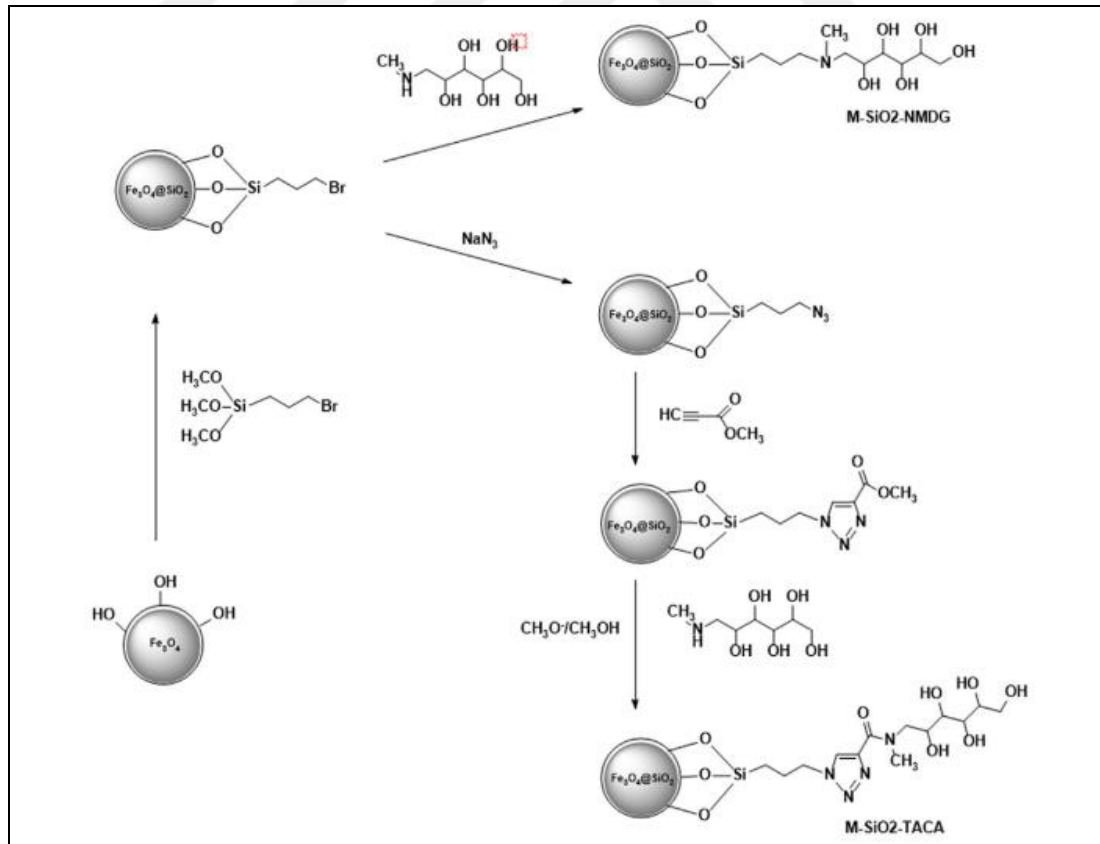
Şekil 2.9. Bakır katalizli ligand kontrollü seçici karbonilatıf borofonksiyonelizasyon sentez şeması (Yuan ve ark., 2022)

Kuczynska ve arkadaşları Lupan yapısına dayalı yeni sitotoksik türevlerin araştırılmasında, *eko*-lupan azidleri 1,3-dipolar siklo ekleme (CuAAC) koşulları altında bir dizi alkin ile birleştirip 1, 2, 3-triazoller klik kimyası yöntemiyle sentezlemişlerdir (Şekil 2.10). Başlangıç materyalleri olarak *para* pozisyonunda farklı sübstitüentlere sahip fenilalkinler kullanmışlardır. Benzer şekilde, *seco*-lupane tiyosiyanatın sodyum azid ile birleştirilmesi 5-tiotetrazol elde etmişlerdir. On üç türevin sitotoksitesitesi ve ayrıca fenil halkasındaki sübsite grupların 1, 2, 3-triazollerin aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu ürünlerin bazıları için sınırlı aktivite gözlemlemişlerdir. Çalışılan bileşiklerin çoğu kanser hücre dizilerinde ve sağlıklı fibroblastlarda etkisiz olduğunu söylemişlerdir. Triazol 46 CEM ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite sergilediğini, ancak normal insan BJ fibroblastları için de toksik olduğunu, diğer iki türev triazol 45 ve tetrazol 49 düşük sitotoksiste sergilediğini açıklamışlar. Bileşik 49, normal fibroblastlara kıyasla tümör hücre hatlarına karşı iyi seçicilik gösterdi. Bu bileşik, normal insan fibroblastlarının büyümesini etkilemediğini ve bu nedenle geniş bir terapötik pencereye sahip olduğunu ifade etmişlerdir (Kuczynska ve ark., 2022).



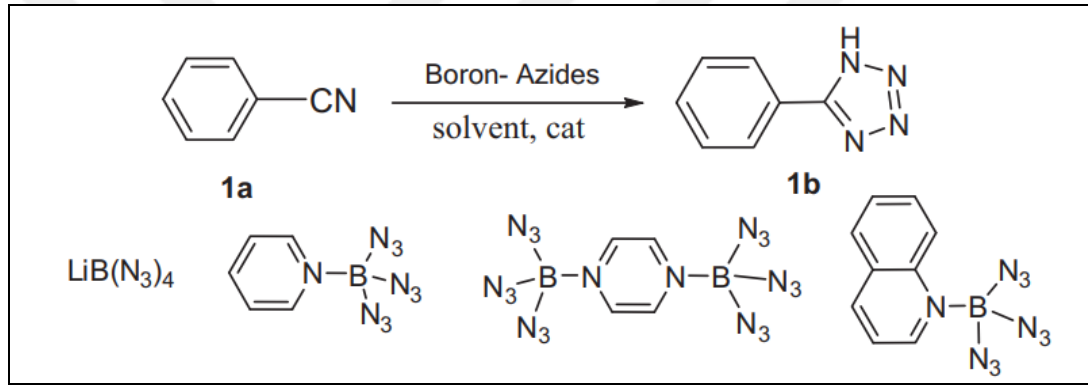
Şekil 2.10. Klik kimyası ile sentezlenen triazollerin şeması (Kuczynska ve ark., 2022)

Tural ve arkadaşları klik yaklaşımı ile manyetik nanoparçacıklara bağlı N-metil-D-glukamine dayalı yeni, manyetik nano-sorbent, klik kimyası birleştirme yöntemi kullanılarak hazırlamışlardır (Şekil 2.11). Bor emme kapasitesi, N-metil-D-glukamin doğrudan bağlı nano-sorbent ile karşılaştırmışlar. Manyetik sorbentlerin karakterizasyonu, XRD difraksiyonu, SEM (taramalı elektron mikroskobu), TEM (transmisyon elektron mikroskobu), dinamik ışık saçılımı, TGA-DTA Analizi, FT-IR spectra ve titreşimli numune manyetometresi gibi çeşitli tekniklerle araştırmışlar. Sorbentlerin bor emme kapasitesi, sorbent konsantrasyonu, sorbent dozajı, çözeltinin pH'ı ve temas süresi gibi sorpsiyonu etkileyen çeşitli temel faktörler incelenerek karşılaştırmışlar. Langmuir ve Freundlich ve Dubinin-Radushkevich adsorpsiyon izotermi modelleri uygulayarak doğrudan ve klik birleştirme ile elde edilen sorbentlerin yüzde çıkarma ve sorpsiyon kapasite verimleri sırasıyla % 49.5, %98.7 ve 6.68 mg/g, 13.44 mg/g olarak bulmuşlar. Her iki sorbentin de Langmuir izotermiyle uyumlu olduğu bulunduğunu ve bor soğurma kinetiği, sözde ikinci derece kinetiğine uygun olduğunu açıklamışlardır (Tural ve ark., 2018).

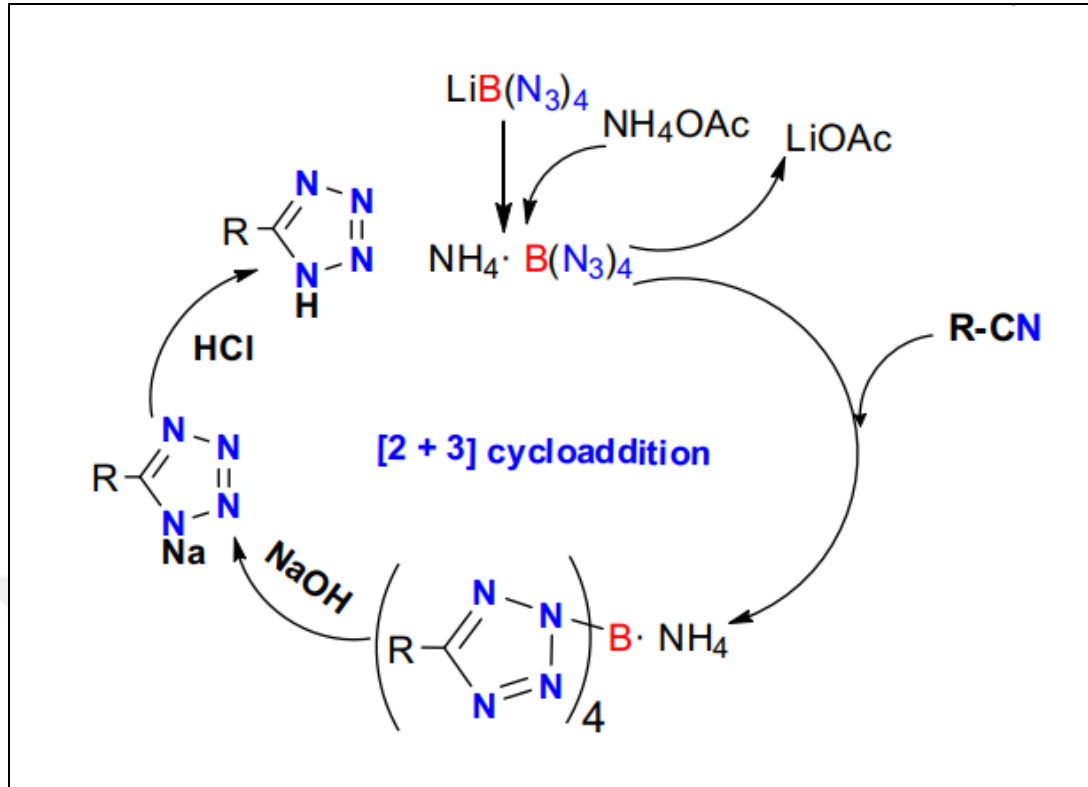


Şekil 2.11. Klik kimyası yoluyla NMDG'nin manyetik silika nanopartiküller üzerine kovalent bağlanması (Tural ve ark., 2018)

Yao ve arkadaşları bor-azidlerin ve nitrillerin klik kimyası yaklaşımı ile 1,3-dipolar siklo ilavesi yaparak 5-ikameli *1H*-tetrazollerin sentezlenmesinin yeni metallsiz katalizini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.12 ve 2.13). Sonuç olarak, bor azidlerin ve nitrillerin (2+3) siklo ilavesi yoluyla 5-ikameli *1H*-tetrazollerin hazırlanması için basit ve etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem, organik kimya ve tıbbi kimya için çeşitli moleküller sağlayarak önceki yöntemlere göre basit, ekonomik ve pratik avantajlar gösterdiğini söylemişlerdir (Yao ve ark., 2013). Bu yöntemin daha sonra yapılacak birçok bilimsel çalışma için bir yol gösterici olabileceğini ifade etmişlerdir. Uygun koşullarda yapılacak klik tepkimeleri için bu çalışmanın bir lokomotif olabileceğini ortaya koymuşlardır.

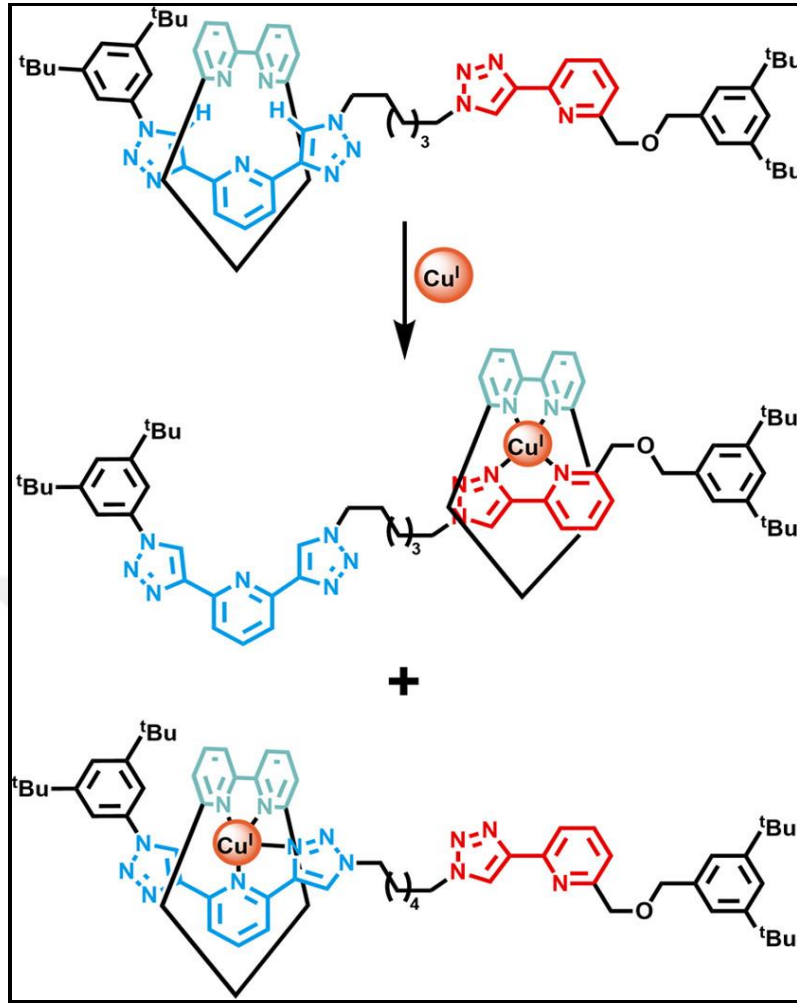


Şekil 2.12. 5-feniltetrazol oluşumu için reaksiyon parametrelerinin optimizasyonu (Yao ve ark., 2013)



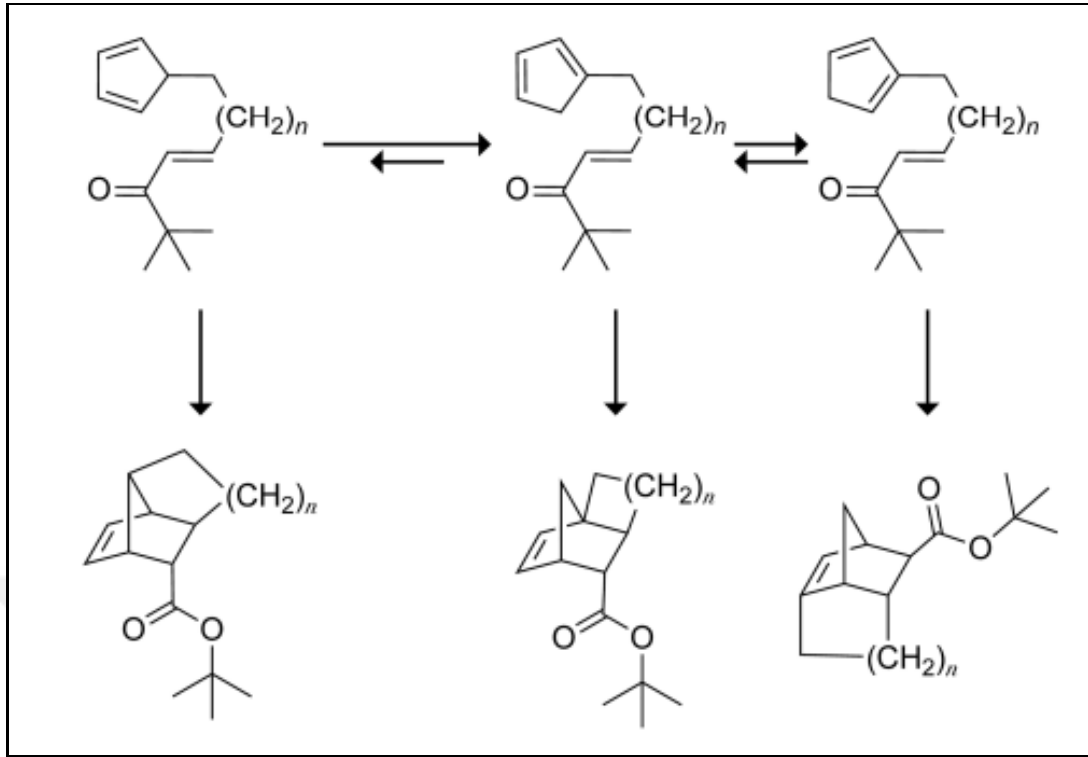
Şekil 2.13. NH_4OAc katalizli [2+3] siklo ilaveli mekanizma (Yao ve ark., 2013)

Ross ve arkadaşları, iki dişli (pytri, L_1 veya bpytri, L_2) ve üç dişli metal merkezlerini içeren iki yeni ditopik ligand sentezleyerek bunun heteroleptik 6,6'-imesityl-2,2'-bipiridin (diMesbpy) komplekslerini hazırlamışlardır (Şekil 2.14). Daha sonra bu ligandları kullanarak bir dizi model bakır (I) ve bakır (II) diMesbpy komplekslerini sentezlemişler. Bileşiklerin karakterizasyonu için nükleer manyetik rezonans (NMR), UV-Vis spektroskopileri, yüksek çözünürlüklü elektrosin iyonizasyon kütle spektrometrisi ve X-ışını kristalografisi tekniklerini kullanmışlar. Ayrıca, dört koordinatlı bir hipodentat κ^2 tarzında nominal olarak üç dişli üçlü bağlanma bölgesine koordine edilmiş ikinci bir $[\text{Cu}(\text{diMesbpy})]^+$ içerdiğini ifade etmişler. Model kompleksleri ile yapılan karşılaştırma deneyleri, iki dişli pytri tipi ligandların bağlanma kuvvetinin, κ^2 -üçlü ligandı ile benzer olduğunu ve seçiciliğin olmamasına yol açtığını göstermişlerdir. Sonuçlar, pytri/tripy ve bpytri/tripy ligand çiftlerinin, bakır(I) durumunda seçicilik olmaması nedeniyle daha yaygın bpy/phen-terpy ortaklarının yerine kullanılamayacağını ifade etmişler (Ross ve ark., 2021).



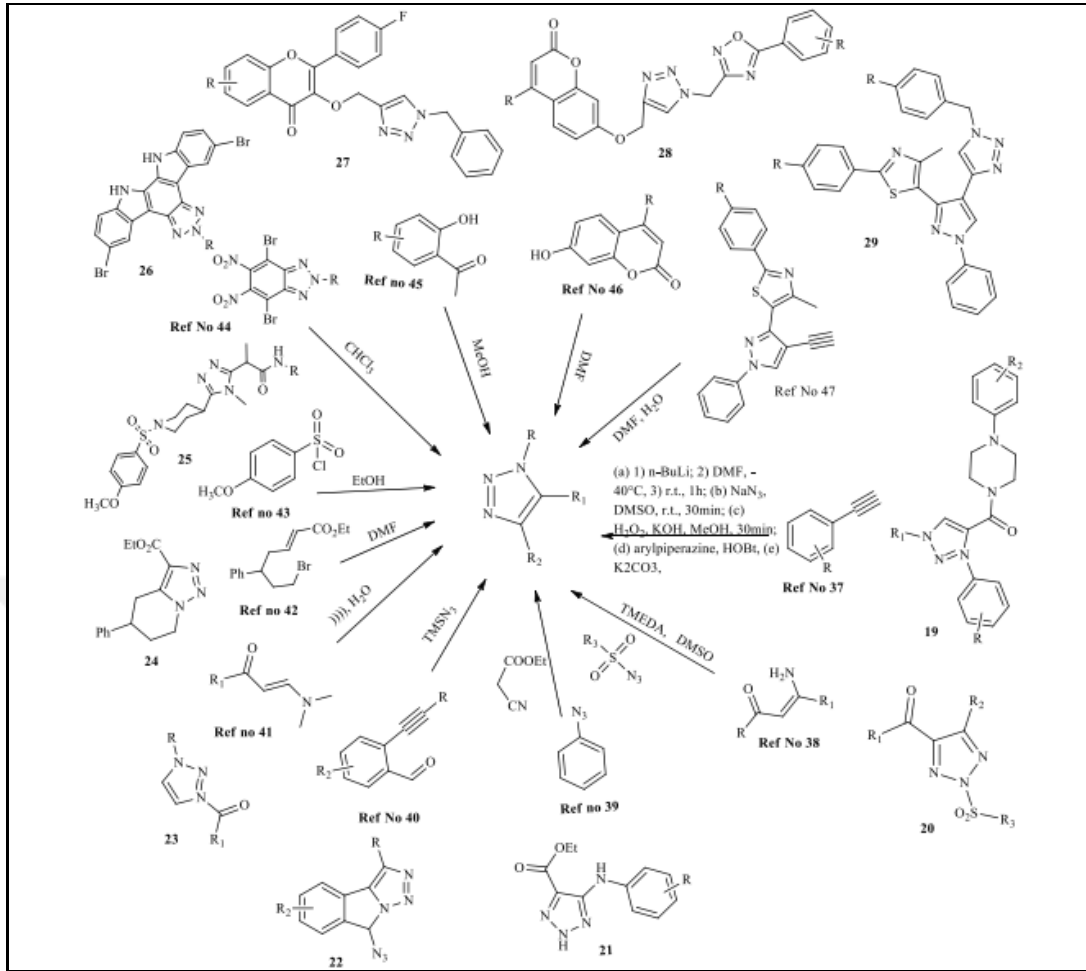
Şekil 2.14. Rotaksan[2] bakır(I)/bakır(II) merkezli sentezlenen tripy bileşikler (Ross ve ark., 2021).

Levandowski ve Raines, siklopentadien bileşiğinin, normal elektron alıcı (dönör) Diels-Alder reaksiyonlarında en reaktif dienlerden biri olduğunu söylemişlerdir. Siklopentadien siklo katılma yüksek reaktiviteleri ve verimleri, onların klik reaksiyonları olarak ideal olduğunu ifade etmişler (Şekil 2.15). Klik kimyası yöntemiyle yaptıkları çalışmada siklopentadien siklo katılma tarihçesini ve ayrıca siklopentadien klik reaksiyonlarının uygulamalarını tartışmışlardır. Siklopentadien ve siklopentadien türevlerinin reaktivitesi ve kararlılığı üzerine deneysel ve teorik çalışmalar yapmışlar (Levandowski ve Raines, 2021).



Şekil 2.15. Siklopentadiene bağlı molekül içi siklo-katılma örnekleri (Levandowski ve Raines, 2021)

Bhagat ve arkadaşlarını yaptığı çalışmalarda, çeşitli biyolojik özelliklere sahip yeni triazol motifleri, çok yönlü sentetik yöntemler kullanılarak başarıyla sentezlemişler (Şekil 2.16). Bu çalışmada çeşitli ligand-reseptör etkileşimleri hakkında bilgi sağlayarak çeşitli kanser hücre hatları için artan seçiciliğe sahip yenilikçi yeni triazol temelli kanser önleyici ilaçların rasyonel tasarımını ve geliştirilmesini kolaylaştırmayı amaçlamışlar. Analjezik, anti-inflamatuar, anti-HIV, anti-diyabetik ve anti-protozoal aktiviteler ve çeşitli biyolojik özelliklere sahip yeni triazol motifleri, çok yönlü sentetik yöntemler kullanılarak başarıyla sentezlediklerini ifade etmişler. Ayrıca, çeşitli ligand-reseptör etkileşimleri hakkında bilgi sağlayarak bilinen kanser hücre hatları için artan seçiciliğe sahip yeni ve etkin triazol temelli anti-kanser özelliği gösteren ilaç aday bileşiklerin özellikleri ortaya konulmuştur (Bhagat ve ark., 2022).



Şekil 2.16. Çeşitli biyolojik özelliklere sahip triazol bileşiklerinin sentezi şeması (Bhagat ve ark., 2022).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Klik kimyası yaklaşımı ile sentezlenen 1,2,3-triazol grup içeren boronat esterlerin sentezi için farklı hacimlerdeki reaksiyon sistemleri, geri soğutucular, damlatma hunisi, ayırma hunisi, erlen mayer, kılcal borular, beherler, büretler, vakum evaporatör
- Termometre destekli manyetik karıştırıcılar, sentezler için mıknatıs özelliği gösteren manyetikler
- Dijital soğutucular, Manyetik ısıtıcılar, maddelerin saflaştırılması için soğutucu sistemleri
- Sıcaklık göstergesi 0 ile 300 °C arasında değişen dijital termometre
- Ölçekli pipetler ve uçları
- Boronat esterlerin erime noktası için kılcal tüpler
- Ar ve N₂ gazı
- FT-IR ölçümleri için ATR sistemi
- Reaksiyonların takibi için TLC sistemi
- UV-Vis spektroskopisi ölçümleri için kuvars küvetler
- Madde miktarları ölçümleri için dijital terazi
- Reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan zehirli gazlar için çeker ocak sistemleri
- Nüce süzme sistemleri ve süzgeç kâğıtları

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- Metilen klorit, Saf su, n-hekzan, Aseton, Etil alkol, Metil alkol, Tetrahidrofuran, Benzen, Dietil eter, Tolüen ve Kloroform
- Pentaeritriol
- 3-(Bromometil)fenilboronik asit

- Sodyum azid
- Propargil alkol
- Glisil Propargil Eter
- Fenilasetilen
- CuSO₄/Sodyum askorbat
- Hedef bileşiklerin sentezi ve kristallendirme çalışmalarında kullanılan kimyasal maddelerin tamamı ticari olarak Sigma-Merck, Aldrich ve Fluka firmalarından satın alınmıştır ve kimyasal işleme tabi tutulmadan kullanılmıştır.

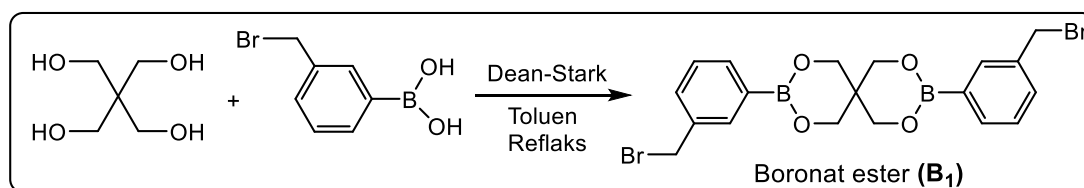
3.1.3 Kullanılan cihazlar

- **¹H NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **¹³C NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **¹¹B NMR:** Agilent Technologies 400 MHz NMR Spektroskopisi
- **UV-Vis Spektrometresi:** Perkin Elmer Lamda 25 UV-Vis Spektroskopisi.
- **FT-IR:** Perkin Elmer spektrum RXI FT-IR Spektroskopisi.
- **Etüv:** Termal Lab H11420BD.
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** Stuart Scientific Melting Point Apparatus.
- **Elemental Analiz:** CHNS-932 LECO ölçüm cihazı
- **Hassas Terazî:** Precision Balance MS603TS/00
- **Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS):** Shimadzu LC-MS 8040 model Kütle Spektrometresi
- **Rotary Evaporator:** Buchi Rotavapor-Waterbath R-114.

3.2. Yöntem

3.2.1. Boronat ester (**B₁**) sentezi

Bu tez çalışması kapsamında sentezi hedeflenen boronat ester (**B₁**) için çift boyunlu 100 mL'lik reaksiyon balonuna önce pentaeritriol (0,36 mmol, 0.5 g) eklendi ve 30 mL tolüen içinde çözünmesini sağlamak için oda koşullarında sürekli olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon balonunda tam olarak çözünen pentaeritriol üzerine manyetik karıştırıcı altında yavaş yavaş 3-(bromometil)fenilboronik asit (0,73 mmol, 1,57 g) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon esnasında oluşan suyu uzaklaştırmak için hazırlanan Dean-Stark sisteminde reaksiyon 24 saat kaynatılarak karıştırıldı ve kimyasal reaksiyonun takibi TLC tekniği ile yapıldı. Reaksiyonların TLC ile tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oda koşullarına getirilen karışımlardan tolüenin fazlası vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen saf ürün süzgeç kâğıdından süzülerek toplandı ve 3-4 kez n-hekzan ile yıkandı. Hedef bileşiğin saf olarak elde edilmesi için $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (1/3) çözücü sisteminde yeniden kristalleştirildi. Son olarak elde edilen beyaz renkli boronat ester (**B₁**) desikatörde vakum altında kurutuldu. Saf olarak elde edilen boronat ester (**B₁**) spektroskopik ve biyolojik çalışmalar için saklandı (Şekil 3.1.).



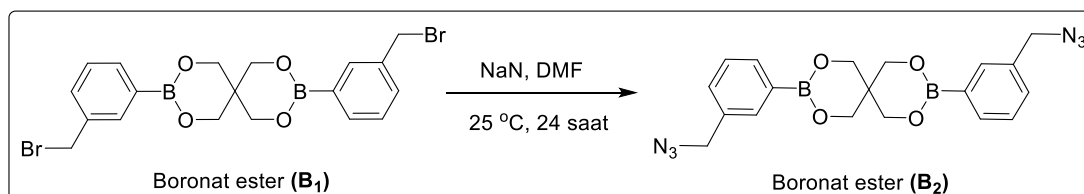
Şekil 3.1. Boronat ester (**B₁**) sentez şeması

Boronat ester (B₁**) için elde edilen sonuçlar:** Verim (%): 88, Erime Noktası = 155 °C, Elemental Analiz (Hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{B}_2\text{Br}_2\text{O}_4$: M.A 493.79 g/mol) (%): C, 46.22; H, 4.07. Hesaplanan: C, 46.20; H, 4.08. FT-IR (ATR, $\nu_{\text{max}}\text{-cm}^{-1}$): 3025 $\nu(\text{Ar-CH})$, 2959-2896 $\nu(\text{Alif-CH})$, 1472-1432 $\nu(\text{C=C})$, 1314 $\nu(\text{B-O})$, 1093 $\nu(\text{C-O})$ ve 1079 $\nu(\text{B-C})$. LC-MS/MS (Scan ESI^+): $m/z = 493.80 [\text{M}]^+$ ve $494.79 [\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 7.81-7.33 (m, 8H, Ar-CH), 4.68 (s, 4H, Br-CH_2) ve

4.03 (s, 8H, B-O-CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 137.80, 135.49, 134.95, 133.84, 131.97, 131.35 ve 128.41 (Ar-CH), 64.44 (B-O-CH₂), 41.75 (-C-CH₂-O) ve 35.05 (-CH₂-Br). ¹¹B NMR (DMSO-d₆, 192.5 MHz, 23 °C, δ ppm): 26.33. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 206 ve 280 (CH₃CN içinde); 206, 238 ve 278 (C₂H₅OH içinde).

3.2.2. Azid içeren boronat ester (B₂) sentezi

Azid içeren gruplarını içeren hedef boronat ester (B₂) sentezi için çift boyunlu 100 mL'lik reaksiyon balonuna ilk olarak boronat ester (B₁) (0,246 mmol 0,5 g) konuldu ve 8 ml dimetilformamid (DMF) içerisinde çözünmesi sağlandı. Daha sonra oda koşullarında reaksiyon balonuna küçük porsiyonlar halinde yavaş yavaş sodyum azid (NaN₃) (0,013 mmol 0,2 g) eklendi ve reaksiyon sürekli olarak karıştırıldı. Oda koşullarında reaksiyon 24 saat daha sürekli manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve elde edilen saf ürün süzgeç kâğıdından süzülerek toplandı. Hedef azid gruplarını içeren boronat ester (B₂) 2-3 kez n-hekzan ile yıkandı ve CHCl₃/CH₃OH (1/3) çözücü sisteminde yeniden kristalleştirildi. Saf olarak elde edilen boronat ester (B₂) spektroskopik ve biyolojik çalışmalar için saklandı (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Azid gruplarını içeren boronat ester (B₂) bileşiğinin sentezi

Boronat ester (B₂) için elde edilen sonuçlar: Verim (%): 84, Erime Noktası = 80 °C, Elemental Analiz (Hesaplanan C₁₉H₂₀B₂N₆O₄) (M.A: 418.03 g/mol) (%): C, 54.59; H, 4.82; N, 20.10. Deneysel: C, 54.56; H, 4.78; N, 20.16. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹): 3047 ν(Ar-CH), 2935-2863 ν(Alif-CH), 2098 ν(N₃), 1479-1433 ν(C=C), 1309 ν(B-O), 1100 ν(C-O) ve 1082 ν(B-C). LC-MS/MS (Scan ESI⁺): m/z = 418.03 [M]⁺ ve 419.05 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 8.28 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.72 (s, 2H, Ar-CH), 7.60 (d, 2H, J = 12.0 Hz, Ar-CH), 7.34 (t, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 4.40 (s, 4H, N₃-CH₂) ve 3.63 (s, 8H, B-O-CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz;

DMSO- d_6): δ (ppm) 135.07, 134.64, 134.30, 134.01, 133.65, 130.90, 130.50 ve 128.17 (Ar- $\underline{\text{CH}}$), 62.63 (B-O- $\underline{\text{CH}_2}$), 54.33 (- $\underline{\text{C}}$ -CH₂-O) ve 41.65 (- $\underline{\text{CH}_2}$ -N₃). ¹¹B NMR (DMSO- d_6 , 192.5 MHz, 23 °C, δ ppm): 26.73. UV-Vis (λ_{max} /(nm)): 217 ve 276 (CH₃CN içinde); 208, 221, 269 ve 277 (C₂H₅OH içinde).

3.2.3. Triazol grup içeren boronat esterlerin (B₃-B₅) sentezi

Bu tez çalışması kapsamında asıl hedef olarak belirlenen 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat esterlerin (B₃-B₅) sentezi için üç farklı çift boyunlu 100 mL'lik reaksiyon balonuna 0,30 g azid gruplarını içeren boronat ester (B₂), 0,28 g CuSO₄ ve 0,36 g sodyum askorbat (C₆H₇NaO₆) 25 mL THF/DCM ve 3 mL amonyak içerisinde çözünmesi sağlandı. Daha sonra sırasıyla her bir reaksiyon balonuna 0, 15 g propargil alkol (B₃ için), 0,24 g glisidil propargil eter (B₄ için) ve 0,21 g fenilasetilen (B₅ için) yavaş yavaş damlalar şeklinde eklendi. Tüm maddeler eklendikten sonra her üç reaksiyon oda koşullarında 24 saat boyunca sürekli karıştırıldı ve hedef bileşiklerin oluşumu TLC tekniği ile takip edildi. Her reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldıktan sonra çözeltinin rengi açık sarıdan beyaz renge dönüştüğü gözlemlendi. Bu reaksiyonlardan daha sonra elde edilen organik fazın çözücüsü vakumlu evaporatör ile buharlaştırıldı ve elde edilen katı saf ürünler CHCl₃/CH₃OH (1:3) içerisinde yeniden kristallanması sonucu saf ve yüksek verimlerde klik kimyası kullanılarak yeni boronat esterler (B₃-B₅) elde edildi (Şekil 3. 3). Saf olarak oluşan 1, 2, 3-triazol içeren boronat esterler (B₃-B₅) süzildükten sonra vakum altında spektroskopik ve biyolojik çalışmalar için saklandı.

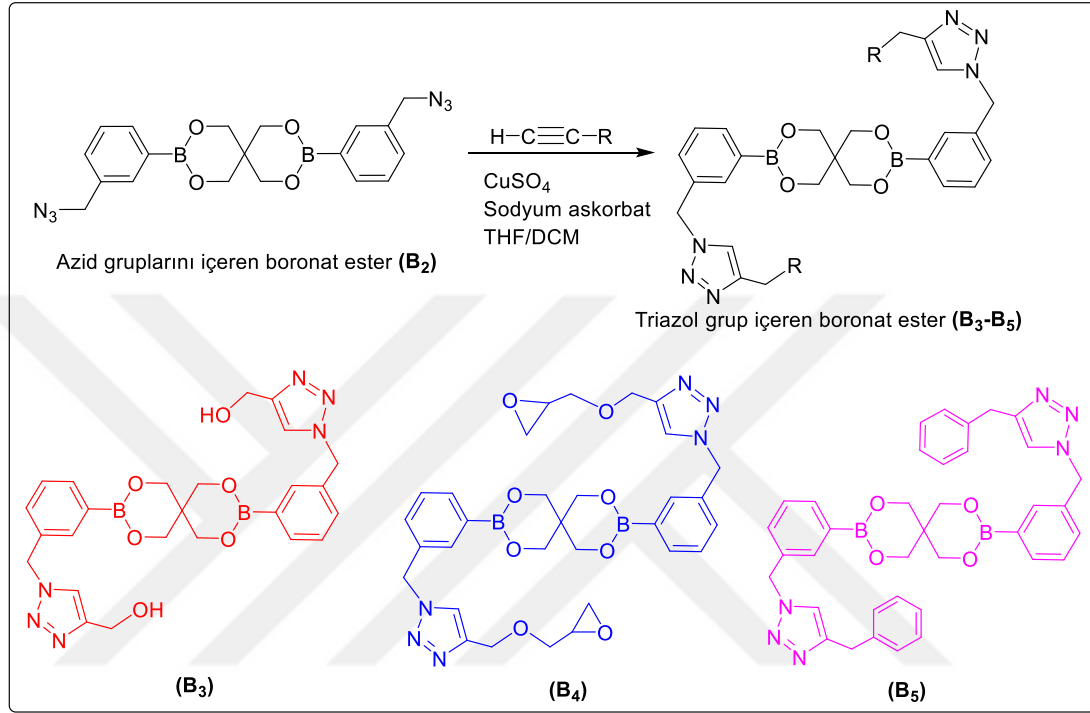
Boronat ester (B₃) için elde edilen sonuçlar: Verim (%): 80, Erime Noktası = 91 °C, Elemental Analiz (Hesaplanan C₂₅H₂₈B₂N₆O₆) (M.A: 530.16 g/mol) (%): C, 56.64; H, 5.32; N, 15.85. Deneyisel: C, 56.61; H, 5.29; N, 15.93. FT-IR (ATR, ν_{max} -cm⁻¹): 3188 ν (triazol-OH), 3042 ν (Ar-CH), 2989-2835 ν (Alif-CH), 1596 ν (triazol-C=C), 1437 ν (triazol-N=N), 1341 ν (B-O), 1101 ν (C-O) ve 1063 ν (B-C). LC-MS/MS (Scan ESI⁺): m/z = 530.16 [M]⁺ ve 531.16 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 8.27 (s, 2H, triazol-CH), 7.98 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.74 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.34 (t, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.11 (s, 2H, Ar-CH), 5.43 (s, 4H, triazol-

N-CH₂), 4.46 (s, 2H, triazol-CH₂-OH), 4.17 (s, 8H, B-O-CH₂) ve 4.00 (s, 4H, triazol-CH₂-OH). ¹³C-NMR (100 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 135.17, 134.84, 134.33, 130.97, 130.58 ve 128.30 (Ar-CH), 143.24 (triazol-C-), 122.87 (triazol-CH-), 64.60 (B-O-CH₂), 62.43 (triazol-N-CH₂), 54.15 (triazol-CH₂-OH) ve 41.84 (-C-CH₂-O). ¹¹B NMR (DMSO-d₆, 192.5 MHz, 23 °C, δ ppm): 24.75. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 219 ve 276 (CH₃CN içinde); 206, 223 ve 276 (C₂H₅OH içinde).

Boronat ester (B₄) için elde edilen sonuçlar: Verim (%): 77, Erime Noktası = 181 °C, Elemental Analiz (Hesaplanan C₃₁H₃₆B₂N₆O₈) (M.A: 642.28 g/mol) (%): C, 57.97; H, 5.65; N, 13.08. Deneysel: C, 57.93; H, 5.63; N, 13.14. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹): 3056 ν(Ar-CH), 2957-2845 ν(Alif-CH), 1613 ν(triazol-C=C), 1457 ν(triazol-N=N), 1362 ν(B-O), 1133 ve 1104 ν(C-O) ve 1061 ν(B-C). LC-MS/MS (Scan ESI⁺): m/z = 642.28 [M]⁺ ve 643.27 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 8.29 (s, 2H, triazol-CH), 7.61 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.43 (s, 2H, Ar-CH), 7.18 (t, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 6.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 5.44 (s, 4H, triazol-N-CH₂), 4.64 (s, 4H, triazol-CH₂-O-), 3.98 (s, 8H, B-O-CH₂), 2.05 (s, 4H, O-CH₂), 1.21 ve 0.82 (s, 4H, O-CH₂) ve 1.05 (s, 2H, O-CH). ¹³C-NMR (100 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 135.07, 134.64, 134.34, 134.30, 134.01, 133.65, 130.90, 130.50, 128.34 ve 128.17 (Ar-CH), 143.34 (triazol-C-), 124.89 (triazol-CH-), 72.15 ve 68.37 (-O-CH₂), 64.65 (B-O-CH₂), 60.63 (triazol-N-CH₂), 54.10 ve 44.28 (O-CH-CH₂-O) ve 41.15 (-C-CH₂-O). ¹¹B NMR (DMSO-d₆, 192.5 MHz, 23 °C, δ ppm): 25.30. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 218 ve 284 (CH₃CN içinde); 206, 226 ve 286 (C₂H₅OH içinde).

Boronat ester (B₅) için elde edilen sonuçlar: Verim (%): 78, Erime Noktası = 108 °C, Elemental Analiz (Hesaplanan C₃₅H₃₂B₂N₆O₄) (M.A: 622.30 g/mol) (%): C, 67.55; H, 5.18; N, 13.51. Found: C, 67.51; H, 5.15; N, 13.60. FT-IR (ATR, ν_{max}-cm⁻¹): 3156 ve 3057 ν(Ar-CH), 2954-2843 ν(Alif-CH), 1606 ν(triazol-C=C), 1484 ν(triazol-N=N), 1310 ν(B-O), 1076 ν(C-O) ve 1047 ν(B-C). LC-MS/MS (Scan ESI⁺): m/z = 622.30 [M]⁺ ve 623.29 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 8.59 (s, 10H, Ar-CH), 8.08 (s, 2H, triazol-CH), 7.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-CH), 7.39 (s, 6H, Ar-CH), 5.60 (s, 4H, triazol-N-CH₂), ve 3.91 (s, 8H, B-O-CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 143.17, 135.60, 135.30, 134.31, 134.13, 133.80, 133.53,

132.11, 131.03, 129.32, 129.12, 128.32, 125.63 ve 121.94 (Ar-CH), 147.07 (triazol-CH-), 130.10 (triazol-CH-), 64.43 (B-O-CH₂), 60.16 (triazol-N-CH₂) ve 41.72 (-CH₂-O). ¹¹B NMR (DMSO-d₆, 192.5 MHz, 23 °C, δ ppm): 19.46. UV-Vis (λ_{max}/(nm)): 225, 245 ve 321 (CH₃CN içinde); 210, 225, 245 ve 325 (C₂H₅OH içinde).



Şekil 3.3. 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) sentezi

3.2.4. DPPH radikal temizleme aktivitesi

Sentezi ve yapıları başarılı bir şekilde belirlenen hedef boronat esterlerin (**B₁-B₅**) DPPH radikal temizleme aktivitelerini ortaya koymak için ilk olarak bu bileşiklerin DMSO içerisinde farklı derişimlerde (25, 50, 100, 150, 200 µg/mL) hazırlanan örneklerinden 500 µl tüplere konuldu. Daha sonra tüm test edilecek boronat esterlere metanol içerisinde hazırlanan 2000 µl DPPH solüsyonu (%0.04) 25 °C'de ilave edildi ve 40 dakika inkübe edildi. Negatif kontrol grubu için 500 µl DMSO ve 2000 µl DPPH'ın metanol içindeki solüsyonu kullanıldı. Trolox'un pozitif kontrol olarak kullanıldığı çalışmada negatif kontrol, pozitif kontrol ve test bileşiklerinin 517 nm dalga boyundaki absorbansları ölçülmüştür (Gümüş ve ark., 2020).

3.2.5. Gücü azaltma işlemi

Bu çalışmada için ilk olarak DMSO içerisinde farklı derişimlerde (25, 50, 100, 150, 200 µg/mL) hazırlanan 625 µl numune farklı tüplere yerleştirildi. Daha sonra hazırlanan örnekleri içeren tüplere 200 mM derişimde 0,625 mL sodyum fosfat tamponu (pH 6,6) ve 0,625 mL %1 potasyum ferrisiyanür ilave edildi. Nihai çözelti karışımı, 50 °C'de 20 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra test bileşiklerine 0.625 ml %10 trikloroasetik asit eklendi ve yeni solüsyon karışımı 1000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Bunun devamında ise 1,25 ml çözelti süpernatant, 1.25 ml steril su ve 0,5 ml % 0,1'lik demir klorür (FeCl₂) ile homojen oluncaya kadar sürekli karıştırıldı. Pozitif kontrol olarak α-tokoferolün kullanıldığı çalışmada, örnekler ve kontrol grubu için 700 nm'de absorbanslar ölçülmüştür (Kilic ve ark., 2020).

3.2.6. Anti-bakteriyel aktivite

Yeni sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₁-B₅**) anti-bakteriyel aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir (Tarhan ve ark., 2021). Patojen Gram negatif bakteri olarak *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) ve *Escherichia coli* (ATCC 10536), Gram pozitif bakteri olarak *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) ve *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) kullanıldı. Pozitif kontrol grubu olarak 10 µg İmipenem diskleri kullanıldı.

3.2.7. DNA bağlama aktivitesi

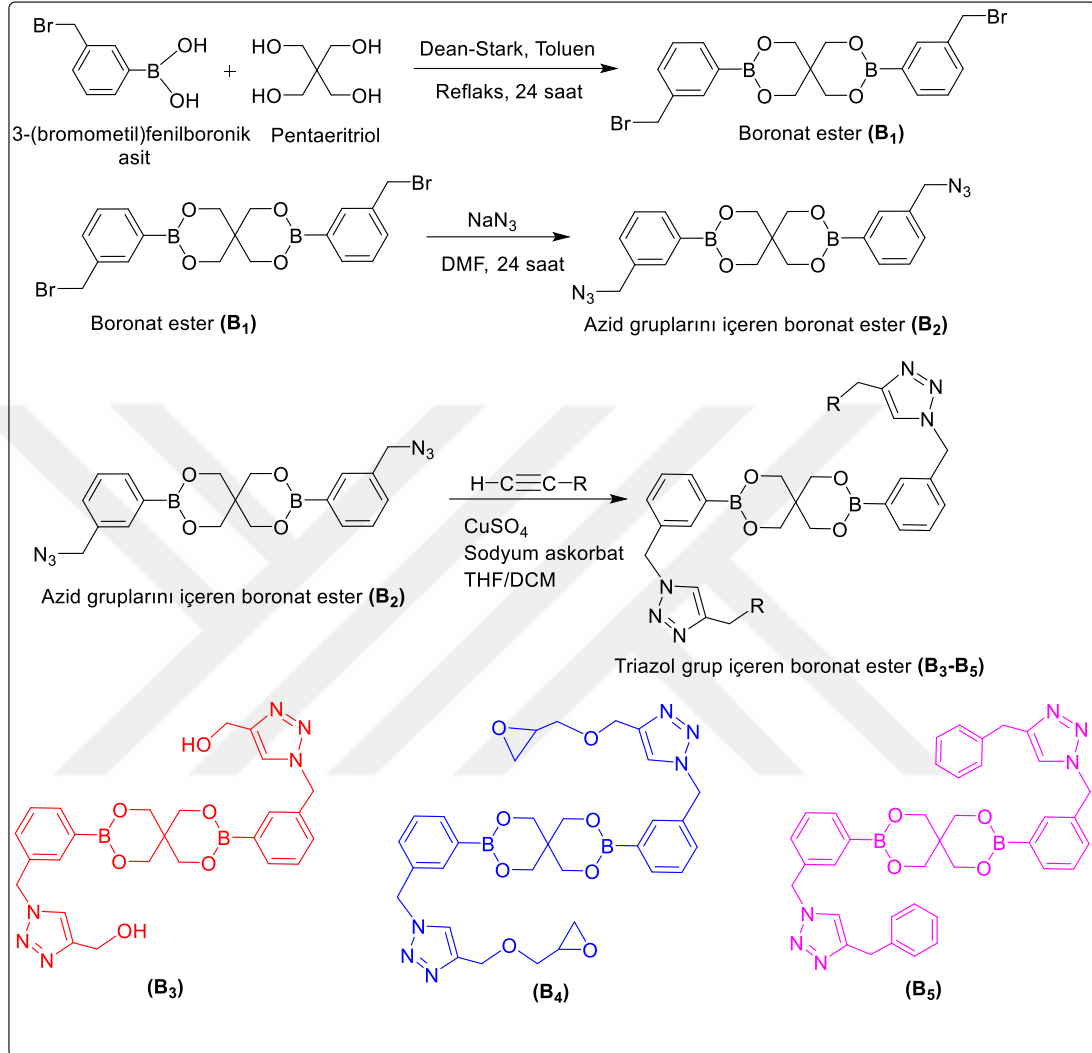
Hazırlanan numuneler 500 µg/ml'lik bir derişimde DMSO içinde hazırlandı. Örnek solüsyondan 8 µl alınarak 0.2 ml hacimli ependorf tüplere yerleştirildi. Daha sonra 2.0 µg/ml derişimlerde hazırlanan 5 µl CT-DNA numune tüplerine eklendi. DNA ile karıştırılan numuneler 4 saat süreyle 37 °C'ye ayarlanmış inkübatöre yerleştirildi. Örnekler %0,05 konsantrasyonda 8 µl etidyum bromür içeren % 0,8 konsantrasyonlu 100 ml agaroz jel üzerinde çalışıldı ve elektroforez sonunda jelin UV ışığı altında fotoğrafı çekildi (Ağırtaş ve ark., 2017).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Boronat Esterlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Hazırlanan bu tez çalışmasının ilk basamağında Dean-Stark sistemi kullanılarak diol grubu olarak seçilen pentaeritriol ile boronik asit olarak belirlenen 3-(Bromometil)fenil boronik asitin 30 ml tolüen içerisinde reaksiyonunun 24 saat reflüks edilmesi sonucu hedeflenen bileşik olan boronat ester (**B₁**) bileşiği sentezlendi (Şekil 4.1). Daha sonra yapısı detaylı olarak açıklanan boronat ester (**B₁**) bileşiği ile sodyum azidin (NaN_3) uygun koşullar altında reaksiyonu sonucu azid gruplarını içeren hedef boronat ester (**B₂**) sentezlendi (Şekil 4.1). % 84 verimle elde edilen azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) bileşiğinin yapısı karakterize edildikten sonra, asıl hedef olarak belirlenen 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerini sentezlemek için boronat ester (**B₂**) ve farklı alkinlerin THF/DCM çözücü sisteminde 24 saat oda koşullarında sürekli karıştırılması sonucu triazol gruplarını içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşikleri sentezlendi. Sentezi hedeflenen boronat ester bileşiklerinin reaksiyonları TLC tekniği ile takip edildi ve kimyasal saflaştırma işlemleri sonrasında % 77-80 verim aralığında elde edildi. Sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₁-B₅**) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CH_2Cl_2 , CH_3OH , CHCl_3 , CH_3CN , DMSO ve DMF gibi birçok organik çözücüde çözüldüğü gözlemlendi. Hedeflenen boronat ester bileşikleri saflaştırıldıktan yapıları element analiz ve ^1H , ^{13}C ve ^{11}B NMR spectra, FT-IR spectra, UV Vis spectra ve LC-MS/MS spektrometresi gibi çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak karakterize edildi. Birçok çözücü ortamında ve farklı ortam koşullarında boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₁-B₅**) tel kristal yapıları elde edilmesi için yapılan çalışmalardan olumlu sonuç alınmadı. Ancak kullanılan diğer tüm spektroskopik değerlendirmeler sonucunda sentezlenen sentezi hedef bileşiklerin önerilen yapılarla uyumlu olduğu görülmüş ve bu sonuçlar hedeflenen bileşiklerin oluşumunu doğrulamıştır (Şekil 4.1.). Daha sonra yapıları farklı tekniklerle belirlenen boronat ester (**B₁**), azid gruplarını

içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₁-B₅**) biyolojik çalışmalar için vakum altında saklanmıştır.

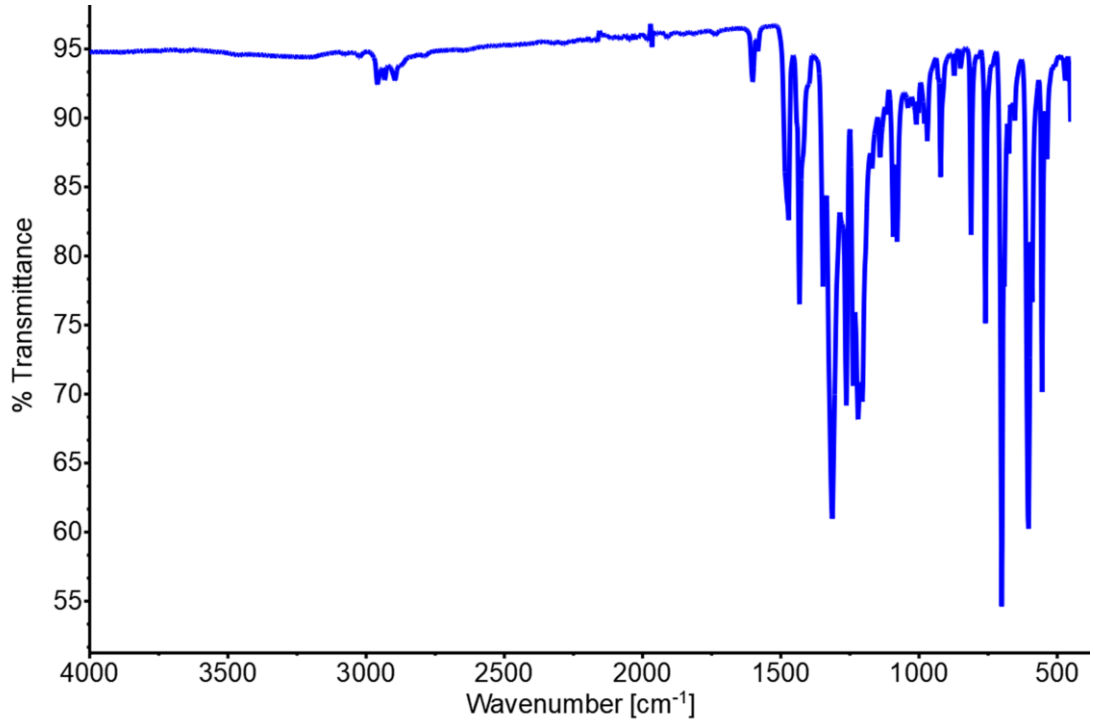


Şekil 4.1. Sentezlenen boronat esterlerin (**B₁-B₅**) sentez şeması

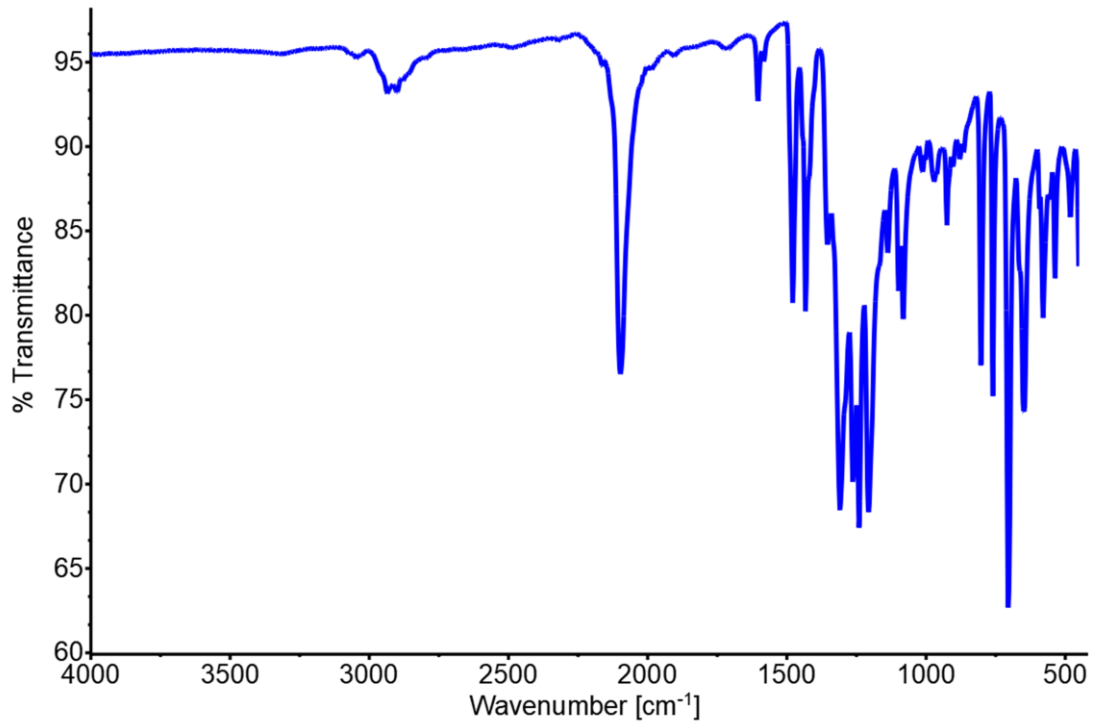
4.2. Boronat Esterlerin Spektroskopik Özellikler

Bu tez kapsamında sentezlenen hedef boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerinin yapıları farklı analitiksel teknikler (^1H , ^{13}C ve ^{11}B NMR, FT-IR, UV Vis, Elementel analiz ve LC-MS/MS) kullanılarak yapılar aydınlatıldı. Sentezi başarılı bir şekilde bitirilen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat ester (**B₃-B₅**) yapı aydınlatılması için ilk olarak infrared spektroskopisi (FT-IR)

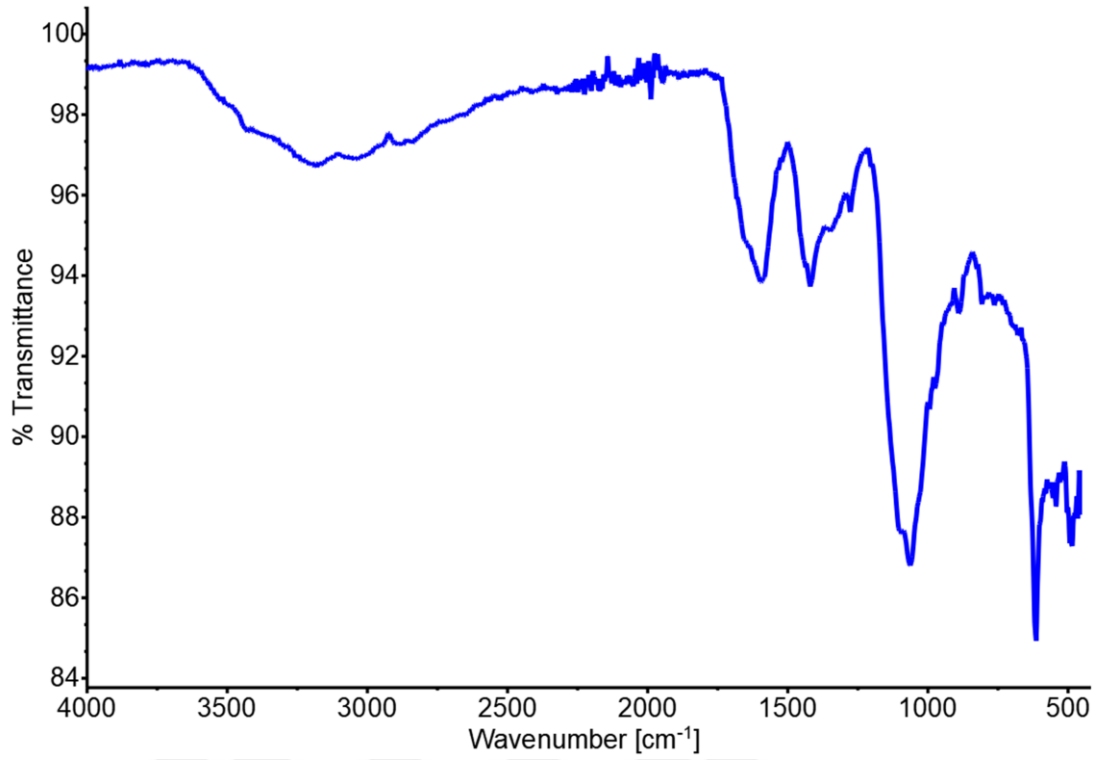
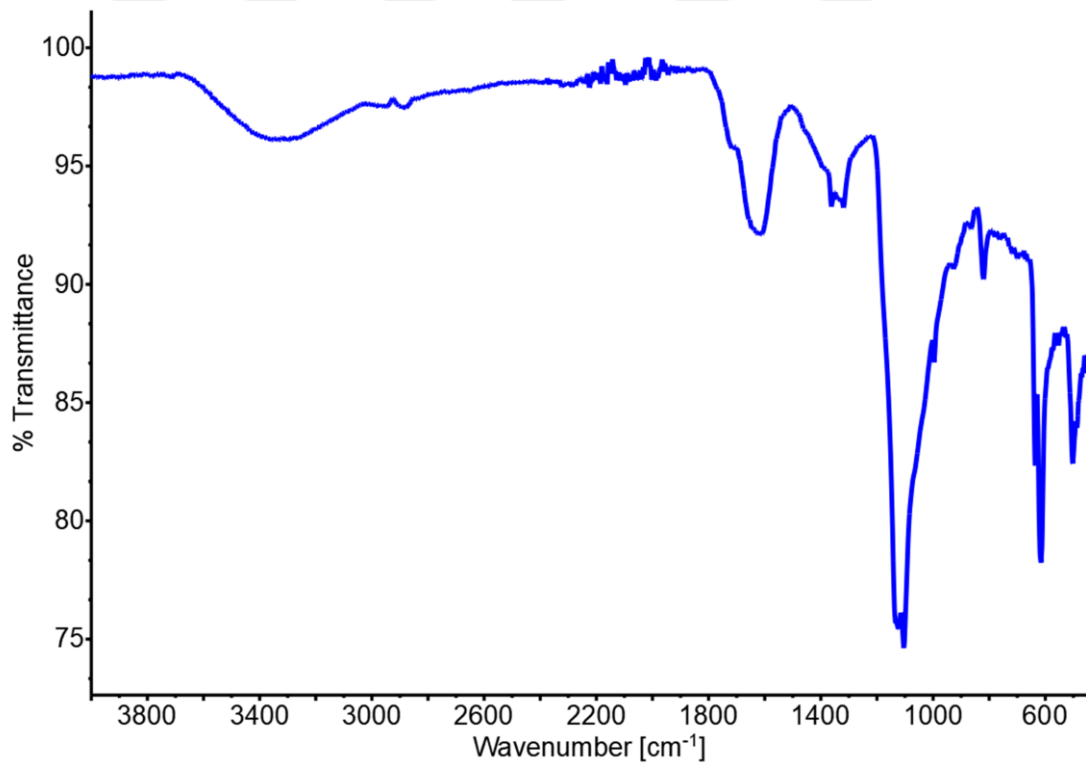
kullanıldı. Hedef boronat esterlere (**B₁-B₅**) ait FT-IR eğilme ve gerilme frekanslarının sonuçları Şekil 4.2-4.6 ile Materyal ve Yöntem kısmında verildi. Boronat ester (**B₁**) için en karakteristik FT-IR gerilme titreşimlerine ait pikler 3025 cm⁻¹ ν (Ar-CH), 2959-2896 cm⁻¹ ν (Alifatik-CH), 1314 cm⁻¹ ν (B-O), 1093 cm⁻¹ ν (C-O) ve 1079 cm⁻¹ ν (B-O) aralığında ortaya çıkmıştır. Özellikle pentaeritriol ile 3-(bromometil)fenilboronik asit arasında meydana gelen reaksiyon sonucu oluşan boronat ester yapısındaki -OH gruplarının kaybolması ve bunun yerine (B-O) ve (B-C) gruplarına ait yeni titreşim piklerinin ortaya çıkması hedeflenen boronat ester (**B₁**) sentezlediğini gösteren en önemli kanıtlardan biridir (Kilic ve ark., 2021). Azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) infrared spektrumu incelendiğinde bu bileşiğin oluştuğunu gösteren en sonuç beklenildiği gibi brom gruplarının kaybolduğu ve karakteristik ν (N₃) pikinin 2098 cm⁻¹ de ortaya çıktığı görülmüştür (Shamala ve ark., 2016; Kilic ve ark., 2016). Bunun yanında diğer önemli gerilme ve eğilme titreşim frekansları sırasıyla 3047 cm⁻¹ ν (Ar-CH), 2935-2863 cm⁻¹ ν (Alifatik-CH), 1309 cm⁻¹ ν (B-O), 1100 cm⁻¹ ν (C-O) ve 1082 cm⁻¹ ν (B-O) güçlü bir ortaya çıkmıştır. Bu karakteristik piklerin ortaya çıkmış olması ve titreşim bantlarının boronat ester (**B₁**) ile kıyaslandığında FT-IR spektrumunda fonksiyonel gruplara ait piklerde meydana gelen kaymalar azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) sentezlendiğini göstermektedir. Bu tez çalışması kapsamında asıl hedef olan 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) FT-IR spektrumları incelendiğinde 2098 cm⁻¹ de ortaya çıkan ν (N₃) gruplarına ait piklerin kaybolduğu, bunun yerine karakteristik ν (triazol-C=C) ve ν (triazol-C=C) gruplarına ait piklerin sırasıyla 1613-1596 ve 1484-1437 cm⁻¹ ortaya çıkması hedeflenen bileşiklerin sentezlendiğini göstermektedir (Kilic ve ark., 2015; Mohammadsaleh ve ark., 2021). Bu karakteristik eğilme ve gerilme titreşimlerinin yanında klik yaklaşımı kullanılarak sentezlenen 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) FT-IR spektrumunda ayrıca triazol grupları ve boronat esterlere ait diğer (Ar-CH, Alifatik-CH), B-O, C-O ve B-O gerilme ve eğilme titreşimleri) her iki türe ait karakteristik bantlarının ortaya çıkması triazol grupların boronat esterler üzerinde oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca hazırlanan boronat esterlerin (**B₁-B₅**) diğer aromatik ve alifatik gruplarına ait gerilme ve eğilme frekansları ait pikler de hedeflenen bileşiklerin sentezlendiğini ve önerilen yapılarla uyum içinde olduğu görülmüştür.

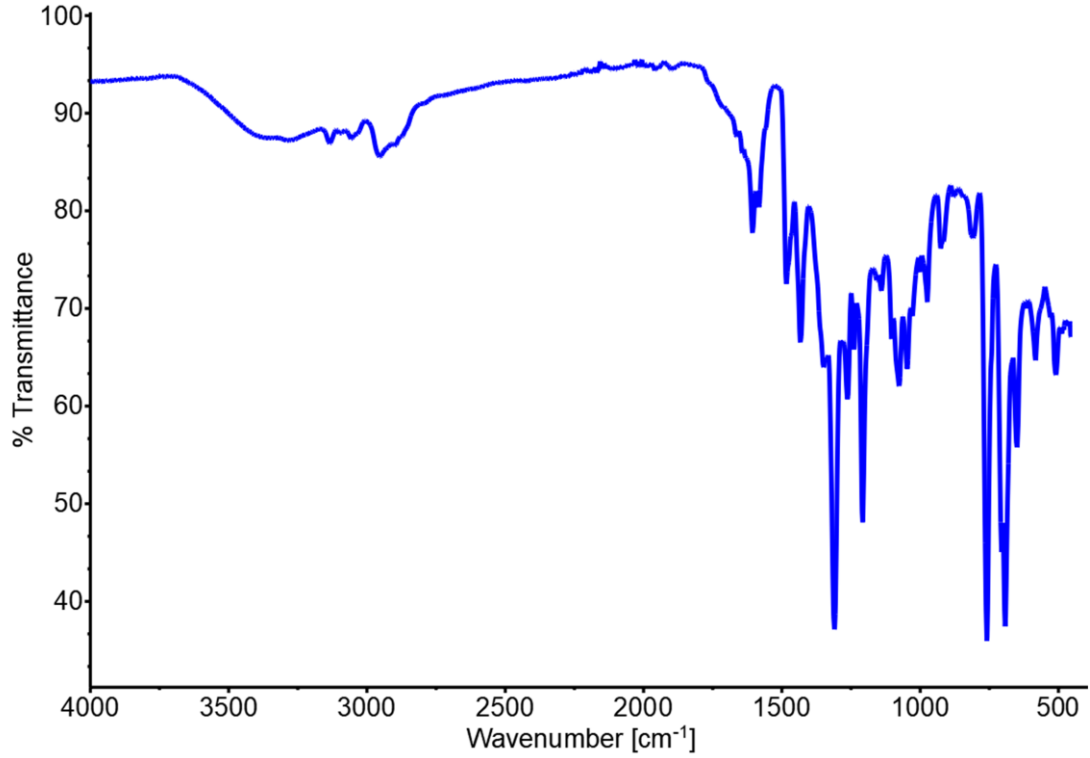


Şekil 4.2. Boronat ester (**B₁**) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.3. Boronat ester (**B₂**) bileşiğinin FT-IR spektrumu

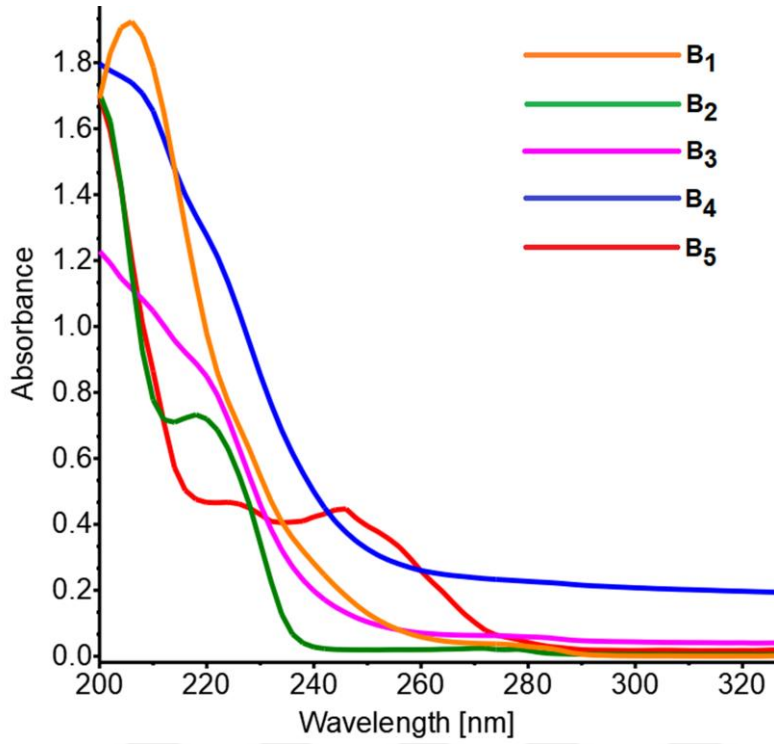
Şekil 4.4. Boronat ester (**B₃**) bileşiğinin FT-IR spektrumuŞekil 4.5. Boronat ester (**B₄**) bileşiğinin FT-IR spektrumu



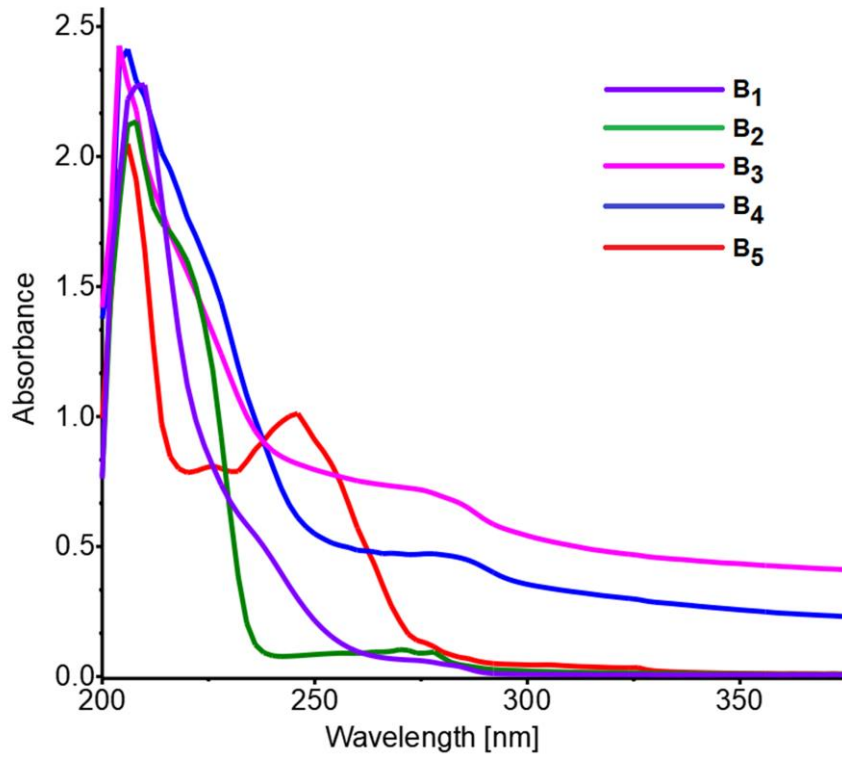
Şekil 4.6. Boronat ester (**B₅**) bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bu tez çalışmasında kapsamında sentezlenen tüm boronat esterlerin (**B₁-B₅**) elektronik geçiş çalışmaları Ultraviyole-Görünür bölge spektroskopisi ile oda koşullarında asetonitril (CH_3CN) ve etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) çözücülerinde alınmıştır. İlgili absorpsiyon spektrumları ve elde edilen sonuçlar Materyal ve Metot bölümünde ve Şekil 4.7-4.8’de verilmiştir. Tüm boronat esterlerin (**B₁-B₅**) içerdikleri aromatik halka sistemleri, azometin ($\text{CH}=\text{N}$) grupları veya sp^2 hibritleşmesine sahip düzlemsel üçgen geometrisindeki bor merkezlerinin boş p orbitaline sahip olmasından dolayı gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ veya $\pi \rightarrow$ boş B p-orbitaline gerçekleşen elektronik geçişlerin gözlenmesi hedeflenen boronat esterlerin (**B₁-B₅**) oluştuğunu ortaya koymaktadır (Cheng ve ark., 2013). Boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) UV-Vis absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, asetonitril çözücüsünde 206-321 ve etil alkol çözücüsünde ise 206-325 nm arasında farklı λ_{max} değerlerine sahip geçişlerin olduğu görüldü. Elde edilen sonuçlara göre 206-276 nm arasındaki gözlenen elektronik geçişler $\pi \rightarrow \pi^*$ veya $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık geldiği, 277-325 nm arasında ortaya

çıkan geçişlerin ise $\pi \rightarrow$ boş B p-orbitali geçişlerinden kaynaklandığı söylenebilir (Kilic ve Söylemez, 2022).



Şekil 4.7. Boronat ester (**B₁-B₅**) bileşiklerinin CH₃CN içindeki UV-Vis spektrumları



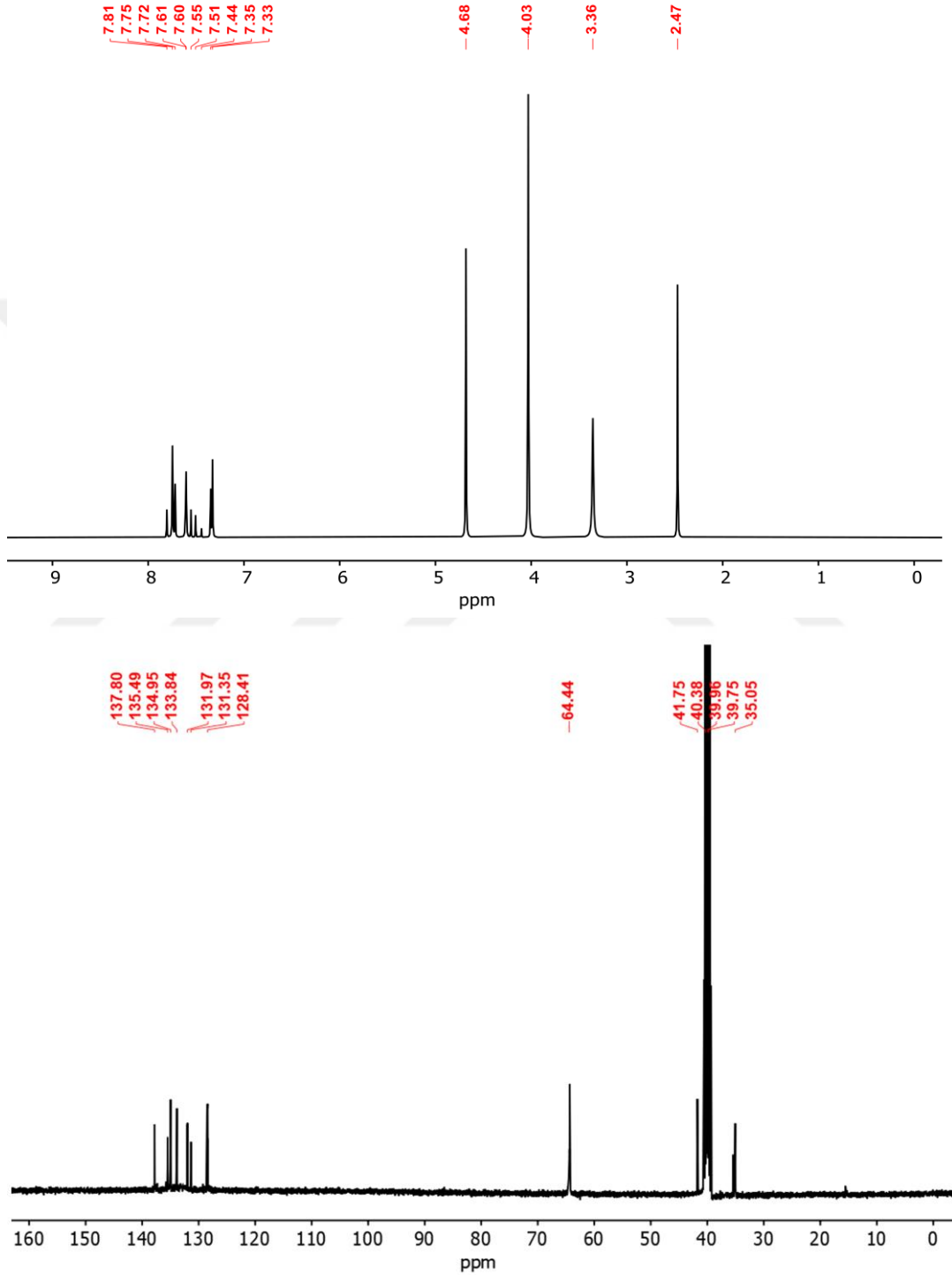
Şekil 4.8. Boronat ester (**B₁-B₅**) bileşiklerinin EtOH içindeki UV-Vis spektrumları

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) oluştuğunu göstermek için başvurulmuş bir diğer önemli spektroskopik yöntem oda sıcaklığında DMSO-d₆ çözücüsünde alınan NMR tekniğidir. Tüm NMR (¹H, ¹³C ve ¹¹B) sonuçları değerlendirildiğinde elde edilen kimyasal kaymalara göre hedef bileşiklerin önerilen yapılarla uyumlu olduğu ve elde edilen ¹H, ¹³C ve ¹¹B NMR sonuçları Şekil 4.9-4.18’de verilmiştir. Çalışmanın ilk basamağında sentezlenen boronat ester (**B₁**) bileşiği için en önemli karakteristik ¹H NMR kimyasal kaymaları sırasıyla 4.68 ve 4.03 ppm de gözlenen ve Br-CH₂ ile B-O-CH₂ protonlarına karşılık gelen kimyasal rezonanslardır. Bunun yanında aromatik protonlara karşılık kimyasal kaymalar ise 7.81-7.33 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Boronat ester (**B₁**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde aromatik karbonlara ait kimyasal kaymaların 137.80-128.41 ppm aralığında ortaya çıktığı görüldü. Aromatik karbonlara ait kimyasal kaymaların yanında B-O-CH₂, -C-CH₂ ve Br-CH₂ gruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları ise sırasıyla 64.44, 41.75 ve 35.05 ppm de ortaya çıkmıştır. Hem ¹H NMR hem de ¹³C NMR spektrum sonuçları incelendiğinde elde edilen sonuçlar bize hedef bileşik boronat esterinin (**B₁**) oluştuğunu kanıtlamaktadır (Soylemez ve Kilic, 2022). Boronat ester (**B₁**) ve NaN₃ bileşiğinin uygun koşullardaki reaksiyonu sonucu sentezlenen azid grupları içeren boronat esterinin (**B₂**) ¹H NMR spektrumu incelendiğinde en karakteristik proton sinyallerin 4.40 ve 3.63 ppm de ortaya çıkan ve N₃-CH₂ ile B-O-CH₂ gruplarına karşılık gelen kimyasal kaymalar olduğu söylenebilir. Bu karakteristik kimyasal kaymalar dışında 8.28-7.34 ppm aralığında aromatik protonlardan (Ar-CH) kaynaklanan kimyasal rezonanslar da gözlemlenmiştir. Azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde aromatik karbonlara ait kimyasal kaymaların 135.07-128.17 ppm aralığında ortaya çıktığı gözlemlendi. Aromatik karbonlara ait kimyasal kaymaların yanında B-O-CH₂, -C-CH₂ ve N₃-CH₂ gruplarına ait karbonların kimyasal sinyalleri ise sırasıyla 62.63, 54.33 ve 41.65 ppm de ortaya çıkmıştır. Elde edilen tüm proton ve karbon sinyallerine göre azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) bileşiğinin oluştuğu doğrulanmıştır (Kilic ve ark., 2016; Cheng ve ark., 2013). Bu tez çalışması kapsamında asıl hedef olarak sentezlenen triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) oluştuğunu gösteren en önemli 1, 2, 3-triazol halkasının varlığıdır. Bu bağlamda ¹H NMR spektrumlar incelendiğinde 1, 2,

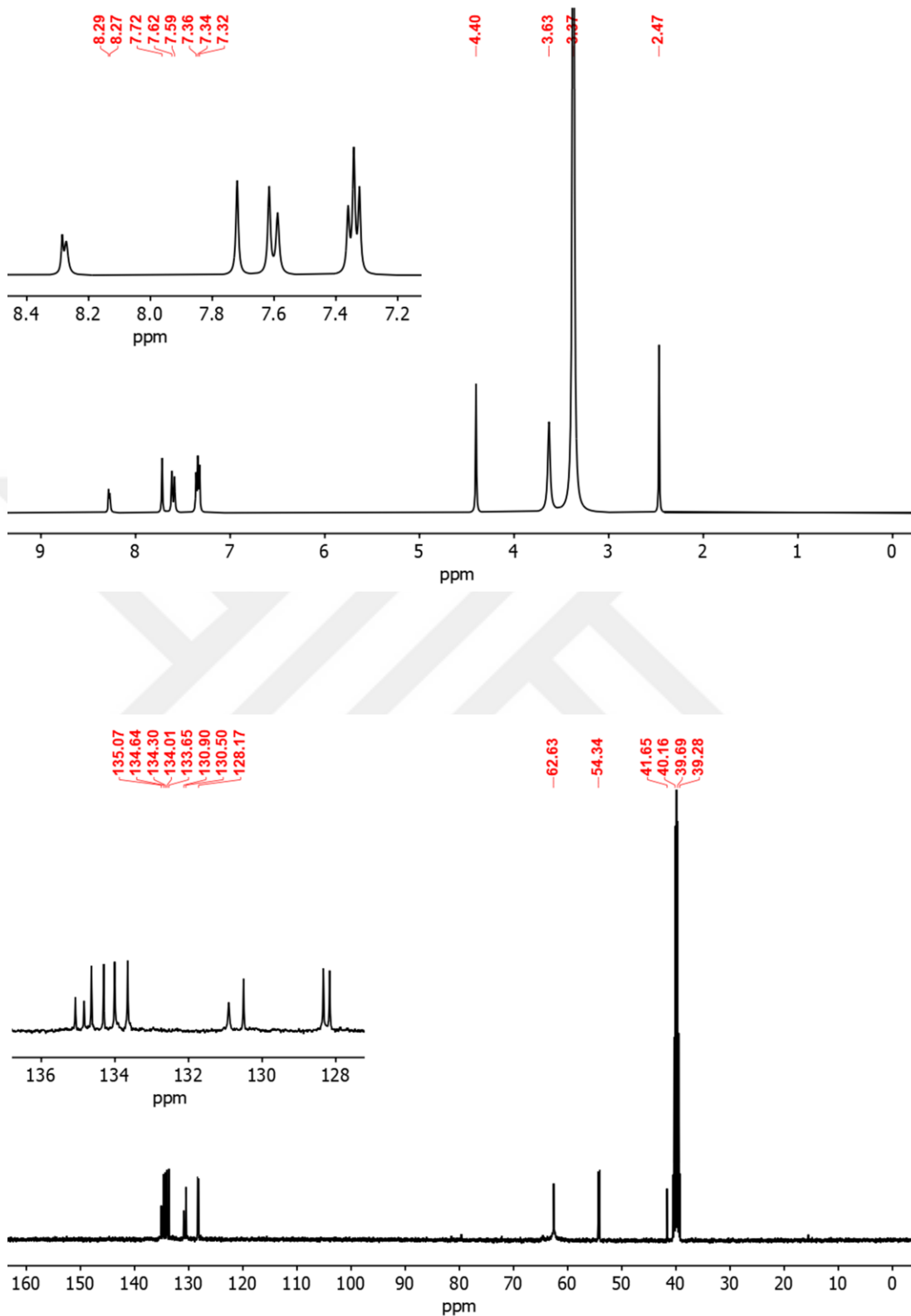
3-triazol halkasına ait protonların kimyasal kaymaların 8.29-8.08 (triazol- $\underline{CH}$) ve 5.60-5.43 ppm (triazol-N- $\underline{CH_2}$) aralığında singlet olarak ortaya çıktığı görülmektedir. 1, 2, 3-triazol halkasına bağlı grupların aromatik ve alifatik protonlara ait kimyasal kaymaların da beklenen aralıkta gözlemlenmesi hedef bileşikler olarak sentezlenen boronat esterlerin (**B₃-B₅**) oluştuğunu gösteren en önemli kanıttır (Kantheti ve ark., 2014). Diğer karakteristik ^1H NMR kimyasal kaymaları sırasıyla 8.59-6.53 ve 4.17-3.91 ppm aralığında görülen ve aromatik halkalar (Ar- $\underline{CH}$) ile B-O- $\underline{CH_2}$ protonlarına ait kimyasal kaymalardır. Ayrıca beklenen bölgedeki diğer aromatik ve alifatik grupların protonlarına ait kimyasal kaymaların da ortaya çıkmış olması triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) sentezlendiğini göstermektedir. Triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde boronat ester (**B₁**) ve azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) karbon sinyallerinden farklı olarak 147.07-143.24 (triazol- $\underline{C-}$), 130.10-122.87 (triazol- $\underline{CH-}$) ve 62.43-60.16 (triazol-N- $\underline{CH_2}$) ppm aralığından triazol halkasından kaynaklı üç farklı karbon sinyalinin gözlenmesi hedeflenen triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) sentezlendiğini göstermektedir. Bununla birlikte, 143.17-121.94, 64.60-64.43 ve 41.84-41.15 ppm aralığında ortaya çıkan diğer karakteristik karbon sinyalleri sırasıyla (Ar- $\underline{CH}$), (B-O- $\underline{CH_2}$) ve ($\underline{C-CH_2}$) gruplarının karbon atomundan kaynaklı olduğu söylenebilir. Ayrıca, triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) ^{13}C NMR spektrumlarında triazol halkası üzerindeki diğer gruplara ait karbon atomlarının sinyalleri 72.15-44.28 ppm aralığında gözlemlendi. Sonuç olarak tüm ^{13}C NMR kimyasal kaymaları incelendiğinde, triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) sentezlendiği ve önerilen yapılarla uyum içinde olduğu tespit edildi.

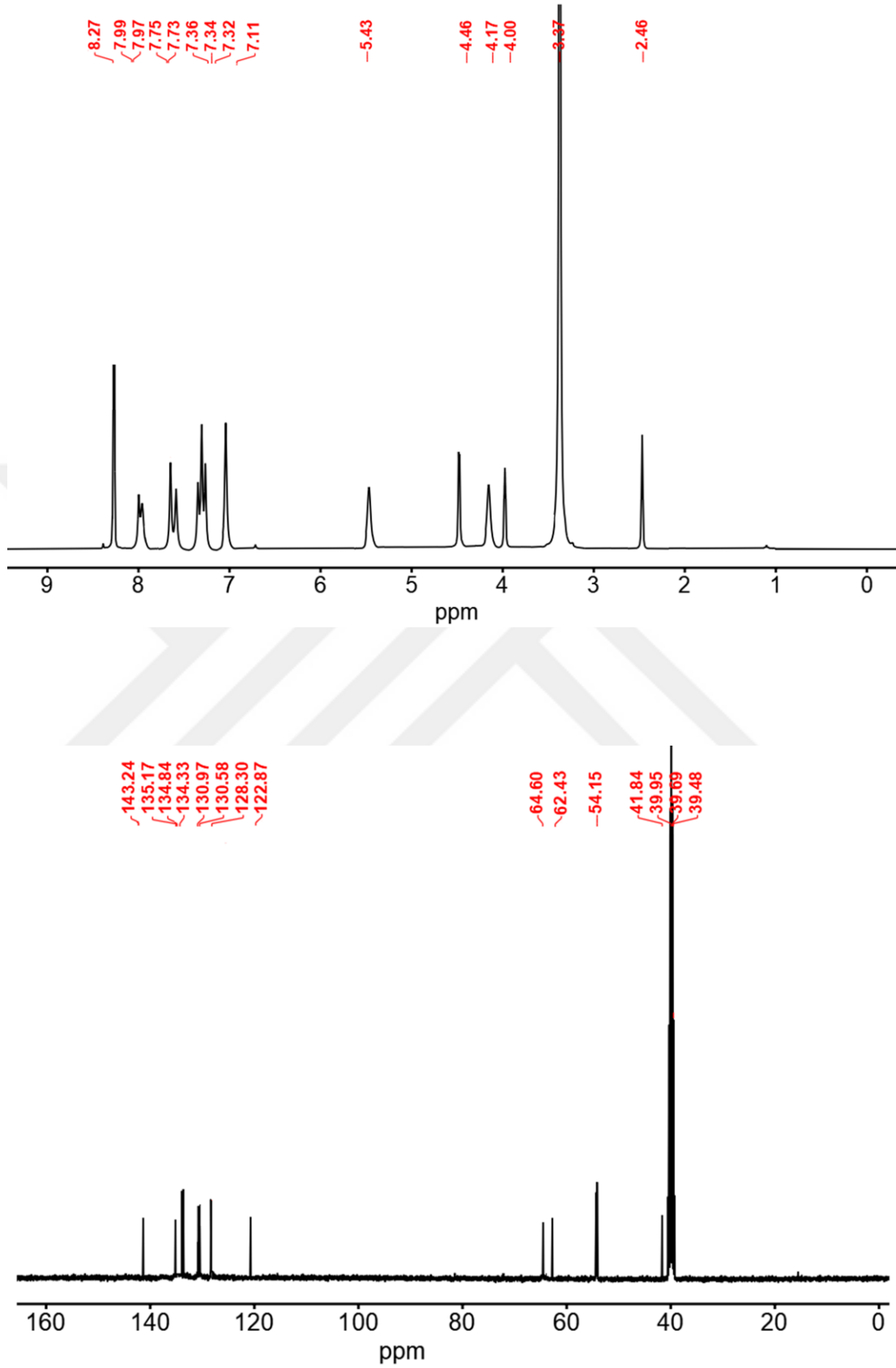
Boronat esterlerin farklı çözücüler içerisinde alınan ^{11}B NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinin yeri, boronat esterin trigonal düzlemsel mi yoksa tetrahedral geometri mi olduğuna dair güçlü bir kanıt verir (Nöth ve Wrackmeyer, 1978; Severin ve ark., 2013). Genellikle sp^2 hibritleşmesi ve trigonal düzlem geometrili boron merkezlerine sahip boronat esterler yaklaşık $\delta = 30$ ppm civarında kimyasal kaymalar gösterirken, sp^3 hibritleşmesi ve tetrahedral geometrili boron merkezlerine sahip boronat esterler ise $\delta = 0$ ila 10 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır (Kilic ve ark., 2021). Bu tez kapsamında sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları

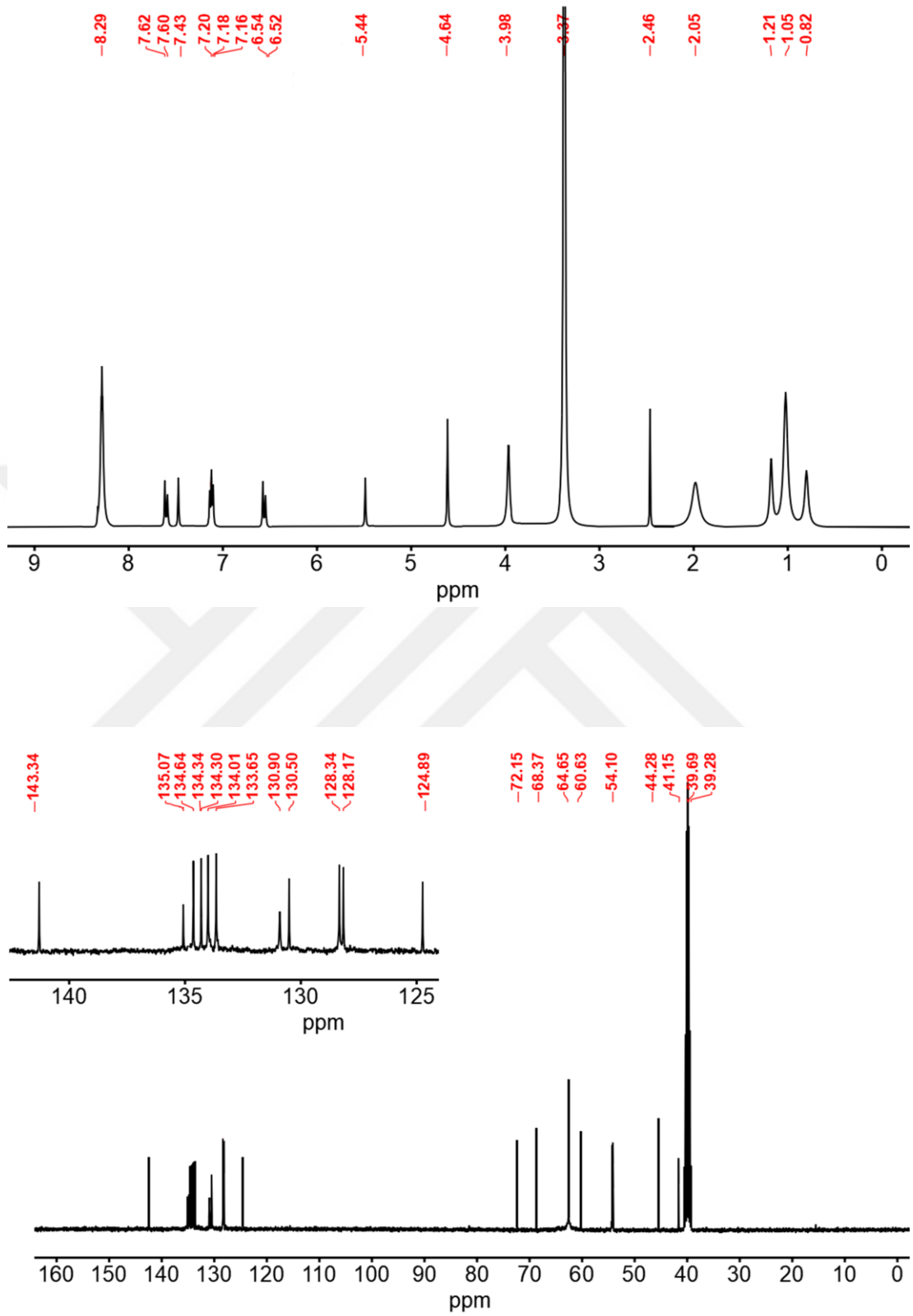
içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerinin ¹¹B NMR kimyasal kayma değerlerinin 26.73-19.46 ppm aralığında çıkması sentezi hedeflenen tüm boronat esterlerin oluştuğu ve geometrilerinin de düzlemsel üçgen yapıda olduğunu ortaya koymaktadır.

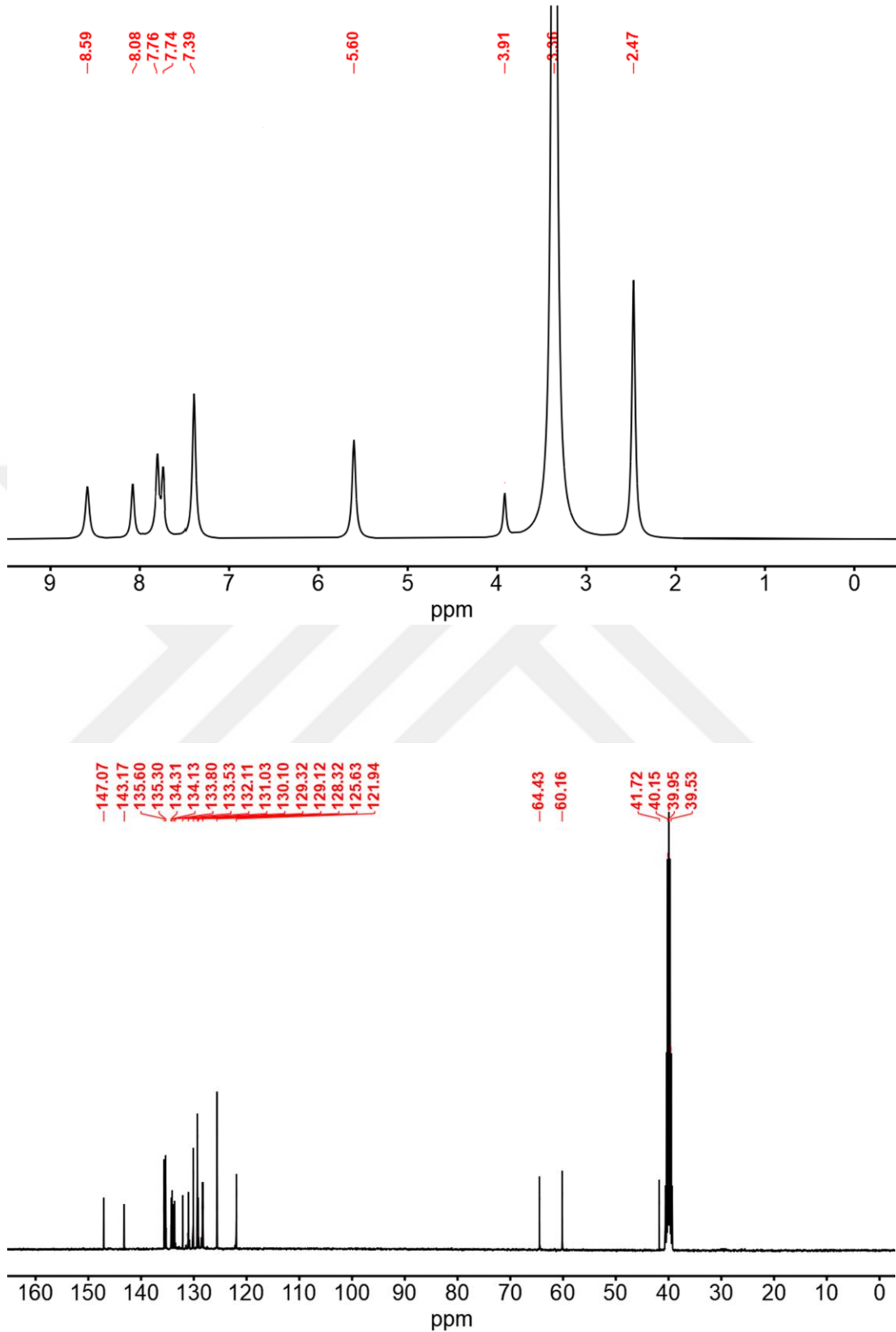


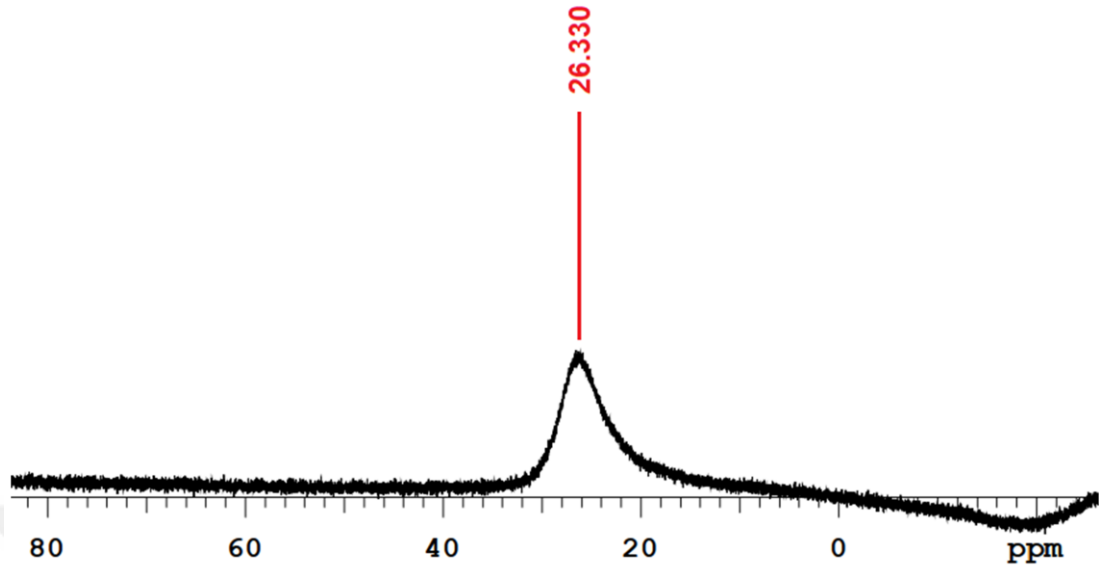
Şekil 4.9. Boronat ester (**B₁**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

Şekil 4.10. Boronat ester (**B₂**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

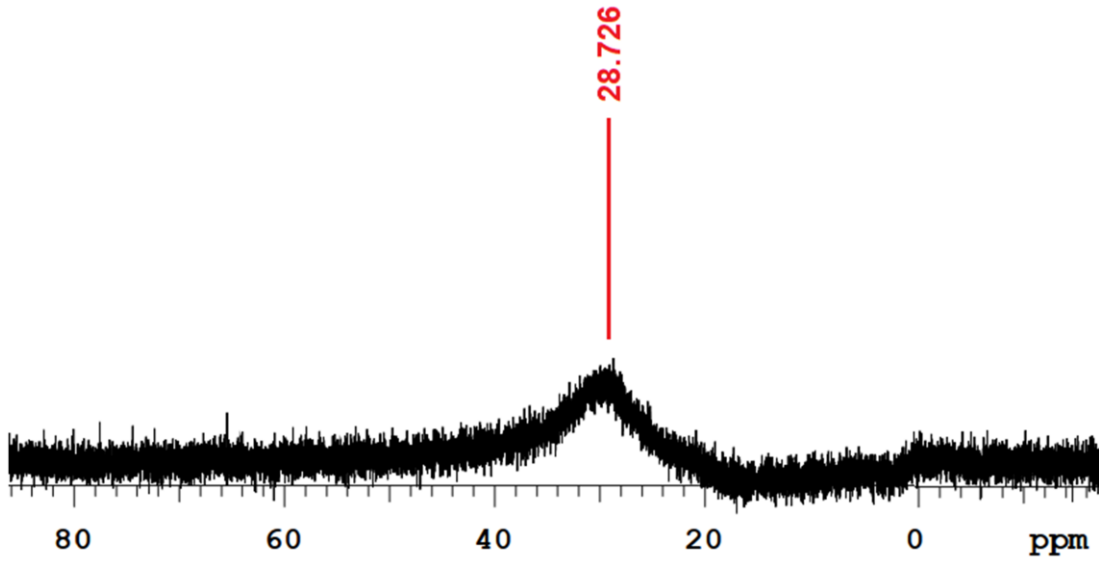
Şekil 4.11. Boronat ester (**B₃**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

Şekil 4.12. Boronat ester (**B₄**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

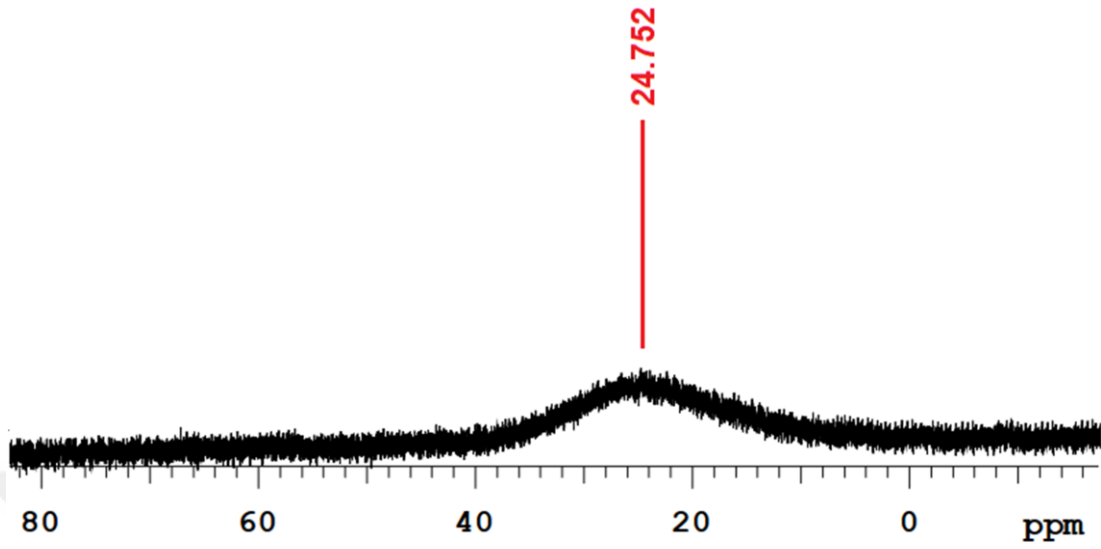
Şekil 4.13. Boronat ester (**B₅**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



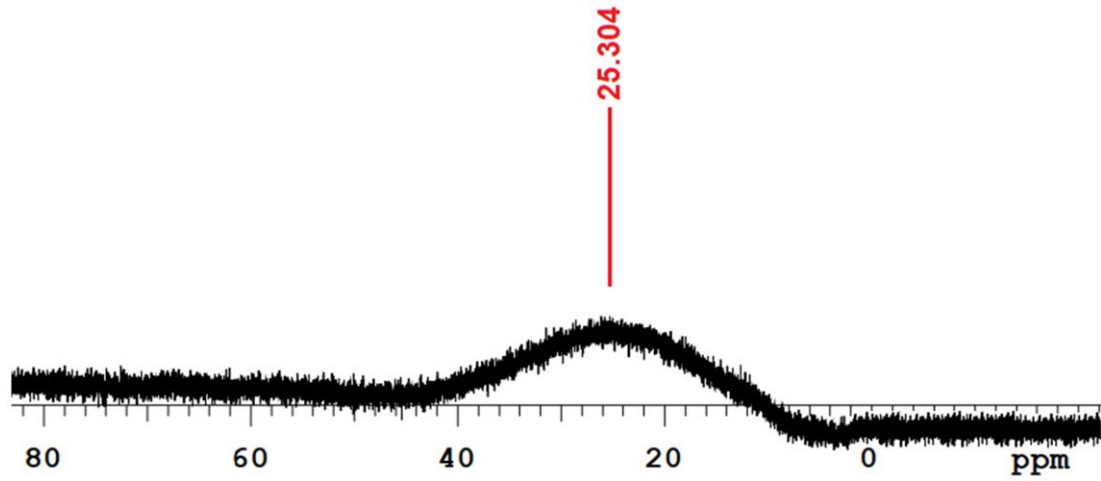
Şekil 4.14. Boronat ester (**B₁**) bileşiğinin ^{11}B NMR spektrumu



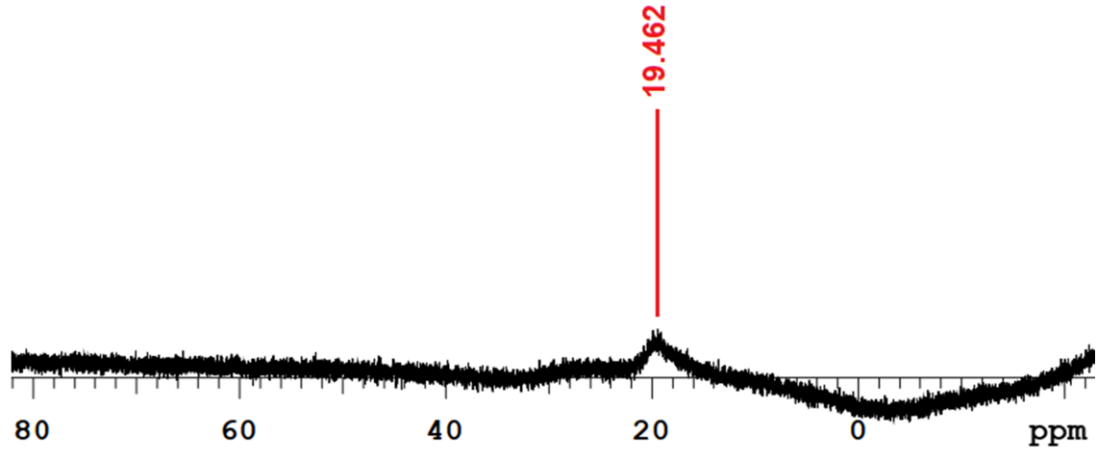
Şekil 4.15. Boronat ester (**B₂**) bileşiğinin ^{11}B NMR spektrumu



Şekil 4.16. Boronat ester (**B₃**) bileşiğinin ^{11}B NMR spektrumu

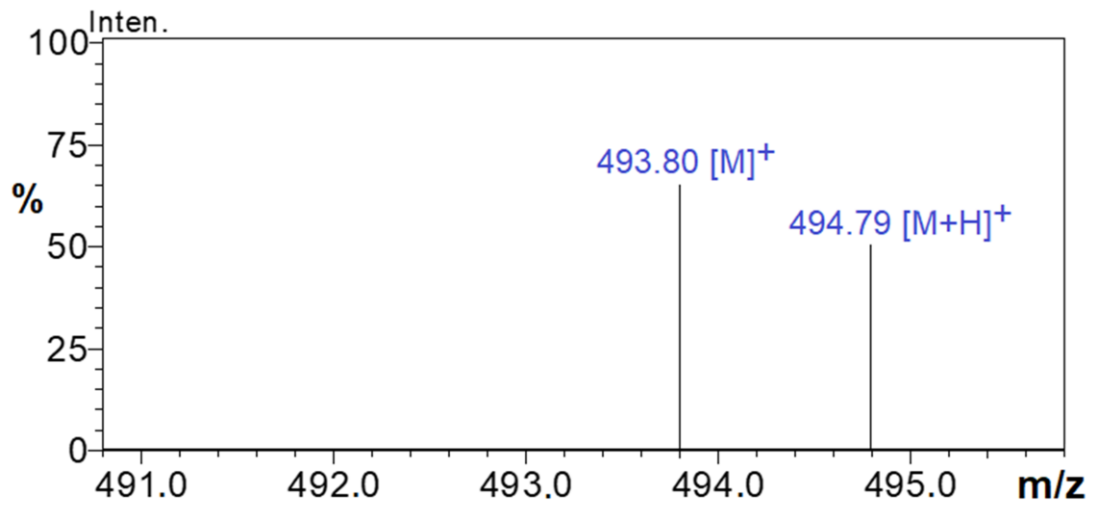
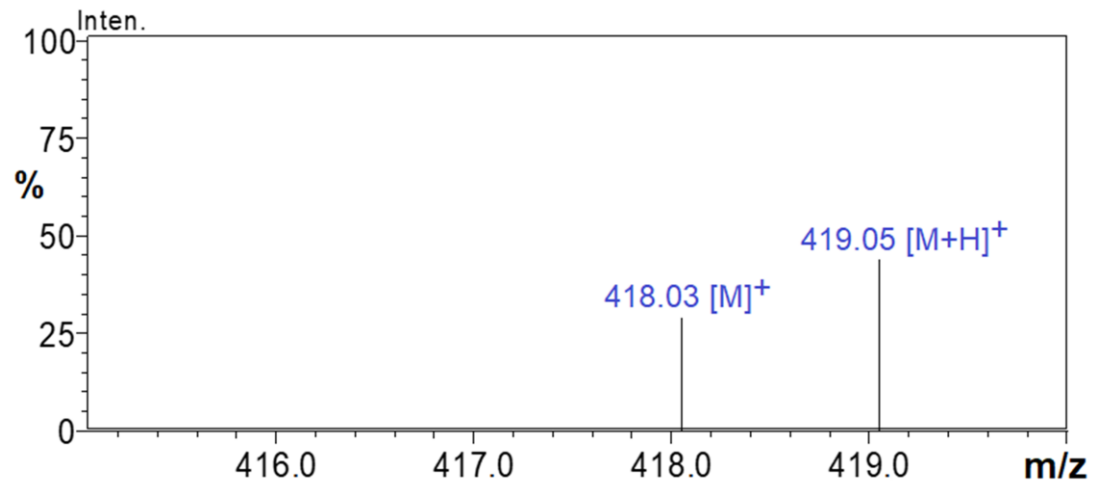
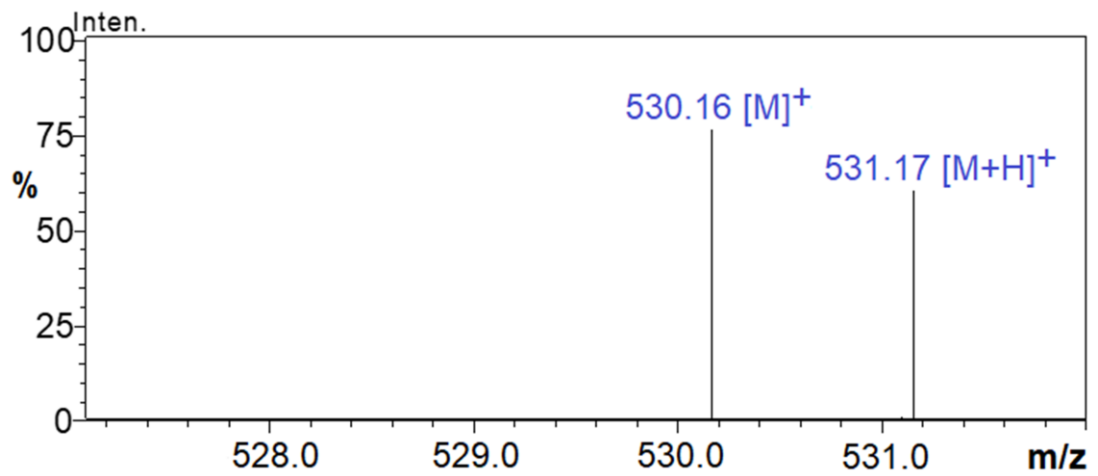


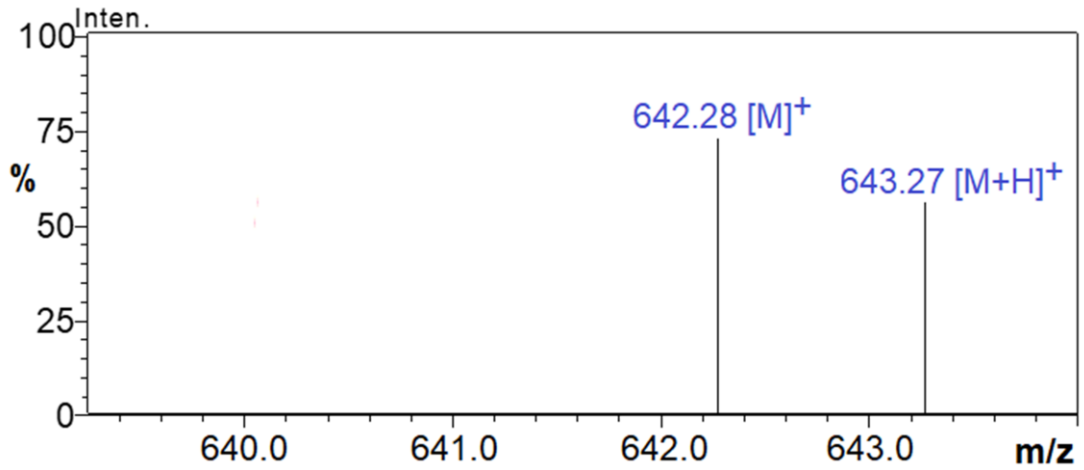
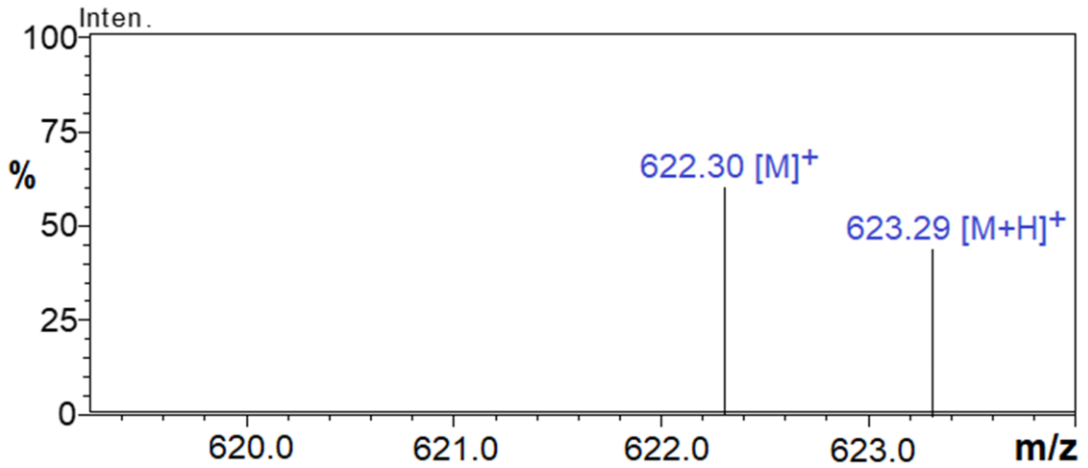
Şekil 4.17. Boronat ester (**B₄**) bileşiğinin ^{11}B NMR spektrumu



Şekil 4.18. Boronat ester (**B₅**) bileşiğinin ¹¹B NMR spektrumu

Bu tez kapsamında sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerinin yapılarını aydınlatma için başvurulmuş bir başka teknik de LC-MS/MS spektrometresi olup, bu cihazda pozitif iyonizasyon elektron sprey (ESI-MS) tekniği ve SIM yöntemi kullanılarak metanol içinde incelendi. Bu spektrometrik teknik ile tez kapsamında sentezlenen tüm boronat esterlerin (**B₁-B₅**) önerilen moleküler formülleri ile moleküler formül ağırlıklarının m/z değerleri karşılaştırılarak hedef bileşiklerin oluşup oluşmadığı tartışıldı. Yapılan spektrometrik analizler sonucunda elde edilen LC-MS/MS spektrumları Şekil 4.19-4. 23 de sunulmuştur. Boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) LC-MS/MS spektrumları incelendiğinde moleküler iyon piklerinin sırasıyla m/z = 493.80 [M]⁺ ve 494.79 [M+H]⁺ Da (**1**), m/z = 418.03 [M]⁺ ve 419.05 [M+H]⁺ Da (**2**), m/z = 530.16 [M]⁺ ve 531.16 [M+H]⁺ Da (**3**), m/z = 642.28 [M]⁺ ve 643.27 [M+H]⁺ Da (**4**) ve m/z = 622.30 [M]⁺ ve 623.29 [M+H]⁺ Da (**5**) değerlerinde ortaya çıkmıştır. Değerlendirilen LC-MS/MS sonuçlarına göre sentezi hedeflenen tüm boronat ester (**B₁-B₅**) bileşiklerinin sentezlendiği, moleküler iyon piklerinin pozisyonu ve izotopik dağılım şekillerinin tüm boronat esterleri için [M]⁺ ve [M+H]⁺ fragmanlarına karşılık geldiği belirlendi.

Şekil 4.19. Boronat ester (**B₁**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumuŞekil 4.20. Boronat ester (**B₂**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumuŞekil 4.21. Boronat ester (**B₃**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu

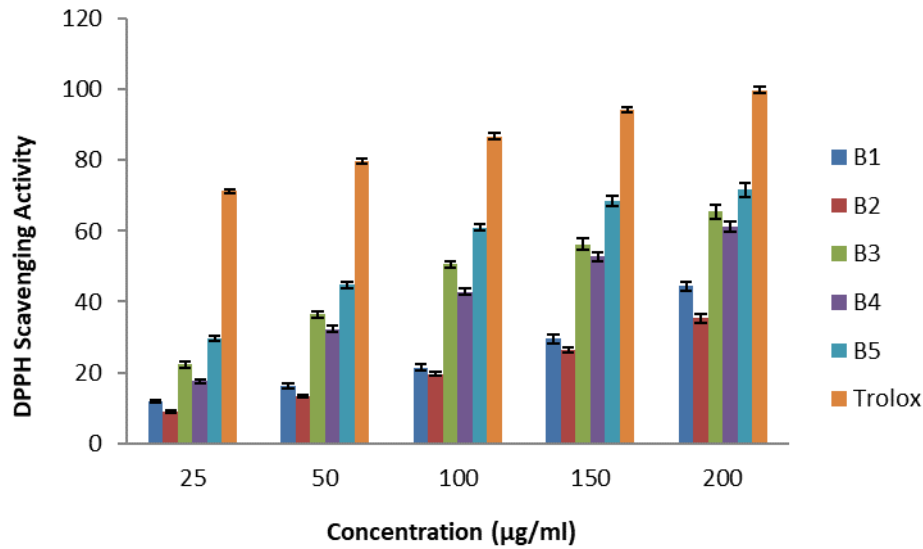
Şekil 4.22. Boronat ester (**B₄**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumuŞekil 4.23. Boronat ester (**B₅**) bileşiğinin LC-MS/MS spektrumu

4.3. Sentezlenen Boronat Esterlerin Biyolojik Uygulamaları

4.3.1. DPPH radikal süpürme aktivitesi

DPPH radikal süpürme yöntemi, serbest radikal yakalama aktivitesini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde antioksidanlar ortamdaki radikallerden hidrojen alır ve DPPH radikalinin koyu menekşe rengi zamanla daha açık hale gelir. DPPH radikal süpürme aktivitesi yöntemi ile çözelti absorbanlarındaki azalma ölçülerek belirlenir (Ağırtaş ve ark., 2017). Sentezlenen boronat esterlerin DPPH süpürme kapasitesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada konsantrasyon artışına paralel olarak aktivitelerin de arttığı Şekil 4. 24'de görülmektedir. 200 µg/ml konsantrasyonda sırasıyla boronat ester (**B₅**) (% 71,59 ±

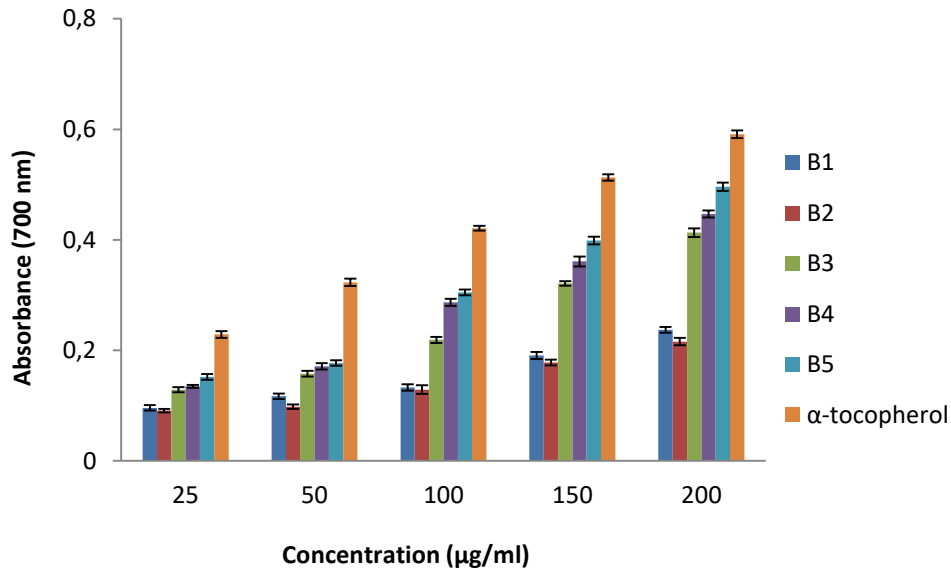
1,85), (**B₃**) (% 65,45 $\pm$ 2,21), (**B₄**) (% 61,23 $\pm$ 1,47), (**B₁**) (% 44,37 $\pm$ 1,34) ve (**B₂**) (% 36,29 $\pm$ 1,21) tarafından sergilenen maksimum aktivite sıralaması ortaya çıkmıştır. Standart ilaç olarak kullanılan Trolox maddesi, test edilen tüm konsantrasyonlarda sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerden (**B₃-B₅**) daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edildi.



Şekil 4.24. Sentezlenen boronat esterlerin (**B₁-B₅**) DPPH radikal süpürme aktiviteleri

4.3.2. Güç aktivitesinin azaltılması

Organik veya inorganik bileşiklerin demir indirgeme gücü aktiviteleri, antioksidan kapasiteleri hakkında önemli göstergeler sağlar. İndirgeyici güç aktivitesine sahip bileşikler, elektron vericileri oldukları için lipid peroksidasyon adımlarındaki oksidatif ara maddeleri azaltabilirler. Bu nedenle antioksidan ajan olarak kullanılabilirler (Dündar ve ark., 2013). Sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) indirgeme gücü aktiviteleri, Şekil 4. 25'te gösterildiği gibi konsantrasyonun artışı ile arttığı görülmüştür. 200 µg/ml konsantrasyonda 0,227 $\pm$ 0,0073 ile en zayıf aktiviteyi (**B₁**) sergilerken, en güçlü aktiviteyi 0,476 $\pm$ 0,014 ile (**B₅**) sergiledi. Sentezlenen boronat esterlerin (**B₁-B₅**) çalışılan tüm konsantrasyonlarda sırasıyla (**B₅**) > (**B₄**) > (**B₃**) > (**B₁**) > (**B₂**) olarak bulundu. Ayrıca pozitif kontrol olarak kullanılan standart madde α -tokoferol test bileşiklerinden daha fazla indirgeme gücü aktivitesi gösterdiği belirlendi.



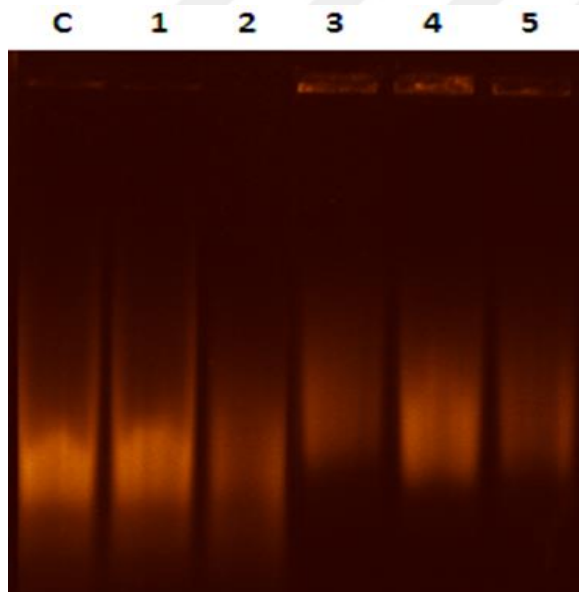
Şekil 4.25. Sentezlenen boronat esterlerin (**B₁-B₅**) güç azaltma aktiviteleri

4.3.3 Anti-bakteriyel çalışmalar

Bu tez kapsamında başarılı bir şekilde sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) antibakteriyel etkinlikleri *P. Aeruginosa*, *E. Coli*, *S. Aureus* ve *E. Hirae* bakterilerine karşı belirlendi. Yapılan anti-bakateriyel çalışmalar sonucunda sadece (**B₅**) bileşiğinin *S. Aureus* (8 mm) ve *E. Hirae* (10 mm) bakterilerine karşı zayıf anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğu, diğer boronat esterlerin (**B₁-B₄**) ise herhangi bir aktivite göstermediği belirlendi. Araştırma grubumuzun daha önce bildirdiği ve yeni sentezlenen 6 bor bileşiğini test ettiği anti-bakteriyel çalışmada da, yeni bileşiklerden sadece birinin aktiviteye sahip olduğu belirlenmişti. Söz konusu çalışmada aktif olan bor bileşiğinin *E. Hirae* bakterisine karşı 8 mm çapında, *S. Aureus*'a karşı ise 9 mm çapında inhibisyon zonları oluşturduğu görülmüştü (Kilic ve ark., 2022). Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen boronat esterlerin (**B₃-B₅**) anti-bakteriyel aktivite sonuçları, daha önceki çalışmamızın sonuçlarına yakındır. Standart madde olarak kullanılan 10 µg Imipenem, hem *E. Hirae* (30 mm) hem de *S. Aureus* (27 mm) bakterilerine karşı çok daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

4.3.4. DNA bağlanma aktivitesi

DNA bağlama aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan agaroz jel elektroforezi saflaştırılmış nükleik asit, proteinlerin veya herhangi molekülün kütle, yük ve şekillerine göre jel üzerinde hareket etmesi esasına dayanan yaygın bir moleküler inceleme yöntemidir. Bu yöntemde sentezi yapılan hedef bileşiklerin DNA molekülüne interkalatif (bir molekül iki molekül arasına tersinir şekilde girmesi) veya elektrostatik bağlanması sonucunda DNA'nın jel üzerindeki hareketinin azalması ile belirlenir (Gümüş ve ark., 2018). Bu bilgiler ışığında yeni sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid grupları içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterlerin (**B₃-B₅**) agaroz jel elektroforez sonuçları Şekil 4. 26'da gösterilmiştir. Yapılan DNA bağlama çalışmalarının sonuçları incelendiğinde triazol gruplarını içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerinin daha iyi bağlanma aktivitesine sahip olduğu, buna karşın boronat ester (**B₁**) ve (**B₂**) ise kontrol grubuna benzer hareket ettiği ve aktivite göstermediği belirlenmiştir.



Şekil 4.26. Sentezlenen boronat esterlerin DNA bağlama aktiviteleri. Şerit C, Kontrol, CT- DNA; Şerit 1, CT- DNA + 200 µg/mL of (**B₁**); Şerit 2, CT- DNA + 200 µg/mL of (**B₂**); Şerit 3, CT- DNA + 200 µg/mL of (**B₃**); Şerit 4, CT- DNA + 200 µg/mL of (**B₄**); Şerit 5, CT- DNA + 200 µg/mL of (**B₅**).

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Klik kimyası ilk kez 2001 yılında bilim insanları tarafından araştırılmaya ve uygulamalara başladığından bu yana yan ürün içermeyen yüksek verimi, hızlı reaksiyon hızı, basit reaksiyonu ve biyo uyumluluğu nedeniyle kimya alanında popüler bir araştırma konusu olarak gelişmeye devam etmiştir. Özellikle hidrojellerin hazırlanması için çeşitli alanlarda iyi uygulamalar elde etmiştir. Biyotıbbın gelişimi ile hidrojeller için yeni fırsatlar sunan klik kimyası hücre kültürü, 3D biyo baskı ve ilaç salınımı dâhil olmak üzere çeşitli yenilikçi hidrojellerin hazırlanması için bir kimyasal araç olarak kütüphane görevi sağlamıştır. Klik kimyası, hafif koşullar altında iki molekül arasında kendiliğinden, hızlı, oldukça seçici ve yüksek verimli bir kimyasal reaksiyondur. Örnek olarak bir hidrojel alırsak, sentezi sırasında hiçbir yan ürün yoktur veya tek yan ürün sudur. Keşfedilmesinden bu yana klik kimyası, tıpta uygulamalarla birçok fonksiyonel maddenin ve yeni materyallerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Ayrıca klik kimyası, 2001 yılında Sharpless ve arkadaşları tarafından önerilen bir kavramdır. Bu kavram bilim çevrelerinde hızlı bir şekilde kabul görmeye başlamış ve sentetik kimyada bir atılım yaparak, kimyanın neredeyse tüm alanlarında araştırmacılara ilham kaynağı olmuştur. Ayrıca klik kimyası, belirli bir reaksiyon değil aynı özelliklere sahip birçok reaksiyon için genel bir terimdir. Klik kimyasının reaksiyon hızı, yüksek seçiciliği, basit reaksiyon koşulları ve neredeyse hiç yan ürünü olmayışı araştırmacıların daha fazla dikkatini çekmiştir. Klik kimyası ile yapay kimyasal reaksiyonlar, canlı hücre yüzeylerinde, sitozolde ve canlı vücutlarda kontrol edilebilir bir şekilde laboratuvar dışında da kullanılabilirliği de ortaya çıkmıştır. Biyotıptaki bazı görevleri basitleştirebilecek özel işlevlere sahip yeni malzemeler genellikle teknolojik ilerlemelerin sonucudur. Klik kimyası, hafif sulu ortamlarda basit ve yüksek verimli, diğer reaksiyonlara kıyasla kolayca izole edilmiş ürünler oluşturan bir kimyasal konjügasyon reaksiyonları sınıfını tanımlar. Klik kimyası teknolojisindeki gelişmeler ve biyomedikal alandaki farklı uygulamalarından dolayı bu tür çalışmalara olan talep her geçen gün artmaktadır. Bu süreçte yeni etkin çalışma ve uygulama alanlarının da artacağı öngörülmektedir.

Heterosiklik kimya; tıbbi kimyanın geniş, önemli ve en çok çalışılan alanlarından biridir. Heterosiklik biyoaktif moleküller, nitrojen gibi çeşitli heteroatomlara sahiptir. Oksijen, kükürt ve diğer önemli biyolojik uygulamalara sahip atomlar içerir. Azot atomları içeren heterosiklik biyoaktif moleküllerin incelenmesi, tıbbi kimyanın en önemli alanlarından biridir. Azoller ve türevleri, anti-bakteriyel aktivitelerde dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik etkiler gösterir. 1, 2, 3-triazol yapıları, geniş uygulamalar bulan güçlü bir nitrojen taşıyan heterosiklik bileşiklerdir. 1, 2, 3-triazol, aromatik bir karakter veren 6π delokalize elektron halka sistemine sahip doymamış, beş üyeli bir heterosikliklidir. 1, 2, 3-triazol üç nitrojen ve iki karbondan oluşur. Beş atomun tamamı sp^2 hibritlemesi yapmıştır. Bir N atomu pirol türünde, diğer iki atom ise piridin türündedir.

Bu tez çalışmasının ilk basamağında Dean-Stark sistemi kullanılarak diol grubu olarak seçilen pentaeritriol ile boronik asit olarak belirlenen 3-(Bromometil)fenil boronik asitin 30 ml tolüen içerisinde reaksiyonunun 24 saat kaynatılması sonucu ilk hedeflenen bileşik olan boronat ester (**B₁**) sentezlendi. Daha sonra yapısı detaylı olarak açıklanan boronat ester (**B₁**) bileşiği ile sodyum azidin (NaN_3) uygun koşullar altında reaksiyonu sonucu azid gruplarını içeren hedef boronat ester (**B₂**) sentezlendi. Daha sonra azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) bileşiği ile farklı alkil halojenürlerin klik yaklaşımı kullanılarak bu tez çalışmasında asıl hedef olarak belirlenen 1, 2, 3-triazol gruplarını içeren boronat ester (**B₃-B₅**) bileşikleri başarılı bir şekilde sentezlendi. Sentezi hedeflenen tüm boronat ester (**B₃-B₅**) bileşiklerinin reaksiyonları TLC tekniği ile takip edildi ve kimyasal saflaştırma işlemleri sonrasında % 77-80 verim aralığında elde edildi. Sentezlenen boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₁-B₅**) C_2H_5OH , CH_2Cl_2 , CH_3OH , $CHCl_3$, CH_3CN , DMSO ve DMF gibi birçok organik çözücüde çözüldüğü gözlemlendi. Sentezlenen tüm boronat esterler saflaştırıldıktan sonra yapıları ^1H ve ^{13}C NMR, FT-IR, UV Vis, LC-MS/MS ve element analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Birçok çözücü ortamında ve farklı ortam koşullarında boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₁-B₅**) tek kristal yapıları elde edilmesi için yapılan çalışmalardan olumlu sonuç alınmadı. Ancak kullanılan diğer tüm spektroskopik değerlendirmeler sonucunda sentezlenen hedef bileşiklerin

önerilen yapılarla uyumlu olduğu görülmüş ve bu sonuçlar hedeflenen bileşiklerin oluşumunu doğrulamıştır. Yapıları detaylı bir şekilde açıklanan boronat ester (**B₁**), azid gruplarını içeren boronat ester (**B₂**) ve triazol grup içeren boronat esterler (**B₃-B₅**) farklı biyolojik uygulamalarda test edildi. Yapılan biyolojik çalışmalar sonucunda tüm boronat esterlerin (**B₁-B₅**) anti-oksidan, anti-bakteriyel ve DNA bağlama aktiviteleri değerlendirildi. Bu tez çalışmasının asıl sentez amacı olan triazol grup içeren boronat esterlerden (**B₅**) bileşiğinin maksimum DPPH ve azaltıcı güç aktivitesi gösterdiği belirlendi. (**B₅**) bileşiği dışında hiçbir bileşiğin anti-bakteriyel aktiviteye sahip olmadığı, (**B₅**) bileşiğinin ise sadece iki patojenik bakteriye karşı zayıf aktivite gösterdiği gözlemlendi. Öte yandan, triazol grup içeren boronat esterler (**B₃-B₅**) kanser gibi hastalıklar için potansiyel terapötik aday olabileceği DNA'yı bağlama yeteneğine sahip olmasından belirlenmiştir. Bununla birlikte elde edilen biyolojik çalışmalar sonucunda bu tür bileşikler üzerinde bazı değişiklikler yapılarak bunların başka uygulamalarda ve ilaç adayı olarak da değerlendirilebileceği ön görülmüştür.

Ayrıca yapılan literatür araştırmasında 1, 2, 3-triazol grup içeren boronat esterlerin klik kimyası yaklaşımı ile sentezi, biyolojik ve tıptaki potansiyel pratik uygulamalarının yetersiz olmasından dolayı bu tip bileşiklerin farklı türevlerinin sentezlenmesi ve karakterize edilmesi yeni araştırmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir. Böylece bu alanda yeni araştırmaların ortaya çıkması ve yeni genç araştırmacıların bu alanda uzmanlaşmasına da olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- AĞIRTAŞ, M. S., CABIR, B., OZDEMİR, S., OKUMUS, V. and ASLANTAŞ, A. 2017. Synthesis, Aggregation, Antioxidant and DNA-Binding Properties of Metallophthalocyanines Bearing 5-Tert-butyl-2-hydroxyphenoxy Groups. *Chemistry Select.* 2: 11352-11357.
- AKDEMİR, M., HANSU, T. A., KILIC, A., BEYAZSAKAL, L., KAYA, M. and HOROZ, S., 2022. Investigation of electrochemical properties of tri-and tetravalent boronate ester compounds for supercapacitor applications. *Ionics*, 28(11), 5199-5210.
- AYDIN Y. D., GÜRÜ M., AYAR B. ve ÇAKANYILDIRIM Ç. 2016. Bor bileşiklerinin alev geciktirici ve yüksek sıcaklığa dayanıklı pigment olarak uygulanabilirliği, *Bor Dergisi*, 1(1): 33-39.
- BHAGAT D. S., BUMBRAH G. S., CHAWLA P.A., GURNULE, W. B. and SHEJUL, S. K. 2022. Recent Advances in Synthesis and Anticancer Potential of Triazole-Containing Scaffolds. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 22(16): 2852-2875.
- BONANDI, E., CHRISTODOULOU, M. S., FUMAGALLI, G., PERDICCHIA, D., RASTELLI, G. and PASSARELLA, D. 2017. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10): 1572-1581.
- BROOKS, L.A. W., DENG, C. C., SUMERLIN, B. S. 2018. Structure-reactivity relationships in boronic acid-diol complexation. *ACS Omega*, 3(12) :17863-17870.
- CAMPILLO-ALVARADO, G., VARGAS-OLVERA, E. C., HÖPFL, H., HERRERA-ESPAÑA, A. D., SÁNCHEZ-GUADARRAMA, O., MORALES-ROJAS, H., MACGILLIVRAY, L. R., RODRÍGUEZ-MOLINA, B. and FARFÁN, N. 2018. Self-Assembly of Fluorinated Boronic Esters and 4,4'-Bipyridine into 2:1 N→B Adducts and Inclusion of Aromatic Guest Molecules in the Solid State: Application for the Separation of o,m,p-Xylene. *Cryst. Growth Des.*, 18: 2726-2743.
- CHENG, J., WEI, K., MA, X., ZHOU, X. and XIANG, H. 2013. Synthesis and Photophysical Properties of Colorful Salen-Type Schiff Bases. *J. Phys. Chem. C.*, 117 (32): 16552-16563
- CHRISTOPHER, D. H., XIN-MING, L. and DONG, W. 2008. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutical Research*, 25: 2216-2230.
- ÇETİN, İ. A., ORDU İ. ve KOLİP A. 2003. Yakıt Hücresi Teknolojisinde Bor Uygulamaları, *Sakarya University Journal of Science*, 7(2): 257-264
- DALVIE, D. K., KALGUTKAR, A. S., KHOJASTEH-BAKHT, S. C., OBACH, R. S. and O'DONNELL, J. P. 2002. Biotransformation reactions of five-membered aromatic heterocyclic rings. *Chemical Research in Toxicology*, 15(3): 269-299.
- DAS, B. C., SHAREEF, M. A, DAS, S., NANDWANAA, N. K., DAS, Y., SAITOC, M. and WEISSD, L. M. 2022. Boron-Containing heterocycles as promising pharmacological agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 63: 116748.
- DEBIAIS, M., VASSEUR, J.-J. and SMIETANA, M. 2022., Applications of the Reversible Boronic Acids/Boronate Switch to Nucleic Acids. *The Chemical Record*, 22(8): e202200085.

- DEFRANCESCO, H., DUDLEY, J. and COCA, A. 2016. Boron Chemistry: An Overview. American Chemical Society, 1236: 1-25.
- DEITERS, A. and MARTIN, S. F. 2004. Synthesis of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis. *Chem. Rev.*, 104: 2199-2238
- DEMBITSKY, V. M. and GLORIOZOVA, T.A. 2017. Naturally Occurring Boron Containing Compounds and Their Biological Activities. *Journal of Natural Products and Resources*, 3(2): 147-154.
- DEMİR, C. 2006. Bor Minerallerinin Enerji Kaynağı Olarak Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü Yüksek Lisans Tezi, Konya, 54 s.
- DHAKSHINAMOORTHY, A. and GARCIA, H. 2014. Metal-organic frameworks as solid catalysts for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Chemical Society Reviews*, 43: 5750-5765.
- DUNDAR, A., OKUMUS, V., OZDEMİR, S. and YILDIZ, A. 2013. Antioxidant properties of cultured mycelia from four *Pleurotus* Species produced in submerged medium. *International Journal of Food Properties*. 16(5): 1105-1116.
- DRESCH, A. B., VENTURINI, J., ARCARO, S., MONTEDO, O. R. K. and BERGMANN, C. P. 2021. Ballistic ceramics and analysis of their mechanical properties for armour applications: a review. *Ceram. Int.* 47: 8743-8761.
- EDİZ, N. ve ÖZDAĞ, H. 2001. Bor Mineralleri ve Ekonomisi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2: 133-151.
- EKINCI, N., EL-AGAWANY, F.I., GUROL, A., RAMMAH, Y.S., EMAD M. AHMED, YILMAZ, D., AYGUN, B. and SOMER. M., 2022. Physical properties, experimental and theoretical gamma-ray shielding properties of some boron compounds. *Radiation Physics and Chemistry*, 194: 110012.
- FURIKADO, Y., NAGAHATA, T., OKAMOTO, T., SUGAYA, T., IWATSUKI, S., INAMO, M., TAKAGI, H.D., ODANI, A. and ISHIHARA, K. 2014. Universal Reaction Mechanism of Boronic Acids with Diols in Aqueous Solution: Kinetics and the Basic Concept of a Conditional Formation Constant. *Chemistry a European Journal*, 20(41): 13194-13202.
- GARRETT, D. 1998. Borates: Handbook of Deposits, Processing, Properties and Use, San Diego, Academic Press, 11-14.
- GILLIS, E. P. and BURKE, M. D. 2009. Iterative Cross-Coupling with MIDA Boronates: Towards a General Platform for Small Molecule Synthesis. *Aldrichimica Acta*, 42(1): 17-27.
- GONZALEZ, J. A., OGBA, O. M., MOREHOUSE, G. F., ROSSON, N., HOUK, K. N., LEACH, A. G., H-Y CHEONG, P., BURKE, M.D. and LLOYD-JONES, G. C. 2016. MIDA boronates are hydrolysed fast and slow by two different mechanisms. *Nat Chem*, 8(11): 1067-1075.
- GOSSET, D. 2020. 7.18-basic properties of boron carbide. In: Konings, R.J.M., Stoller, R. E. (Eds.), *Comprehensive Nuclear Materials*, Second ed. Elsevier, Oxford, pp. 539-553.
- GUNDUZ, M.K., BOLAT, M., KAYMAK, G., BERIKTEN, D. and KOSE, D. A. 2022. Therapeutic Effects of Newly Synthesized Boron Compounds (BGM and BGD) on Hepatocellular Carcinoma. *Biological Trace Element Research* 200: 134-146.
- GURUBASAVARAJ, P. M., GAO, S. and HOSMANE, N. 2018. 2.3 boron. In: Dincer, I. (Ed.), *Comprehensive and Energy Systems*. Elsevier, Oxford, 72-87.

- GÜMÜŞ, A., OKUMUŞ, V. and GÜMÜŞ, S. 2020. Synthesis, biological evaluation of antioxidant-antibacterial activities and computational studies of novel anthracene- and pyrene-based Schiff base derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 44: 1200-1215.
- GÜMÜŞ, A., OKUMUŞ, V. and GÜMÜŞ, S. 2018. Synthesis of 2-substituted 8-propargyloxyquinoline derivatives and determination of their antioxidant, antibacterial and DNA binding activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 42: 1358-1369.
- HORNE, W. S., YADAV, M. K., STOUT, C. D. and GHADIRI, M. R. 2004. Heterocyclic peptide backbone modifications in an r-helical coiled coil. *Journal of the American Chemical Society*, 126: 15366-15367.
- JALANI, H.B., KARAGÖZ, A.Ç. and TSOGOEVA, S. B. 2017. Synthesis of substituted 1, 2, 3-triazoles via metal-free click cycloaddition reactions and alternative cyclization methods. *Synthesis*, 49: 29-41.
- JAMES FYFE, W. B. and ALLAN WATSON, J. B. 2017. Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. 3(1): 31-55.
- JENNIFER KAN, S. B., HUANG, X., GUMULYA, Y., CHEN, K. and ARNOLD, F. H. 2017. Genetically programmed chiral organoborane synthesis. *Nature*, 552: 132-136.
- KAKIAGE, M. and KOBAYASHI, T. 2019. Fabrication of boron carbide fibers consisting of connected particles by carbothermal reduction via electrospinning. *Mater. Lett.* 254: 158-161.
- KANTHETI, S., NARAYAN, R. and RAJU, K.V.S.N. 2014. Click Chemistry Engineered Hyperbranched Polyurethane-Urea for Functional Coating Applications. *Ind. Eng. Chem. Res.* 53(20): 8357-8365.
- KARAÇAY E., ALP E. ve CABBAR H. C. 2012. Sol-Jel Yöntemiyle Bor Karbür Üretimi ve Karakterizasyonu, Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi, 27(2): 417-428.
- KILIC, A., AKDAĞ, S., AYTAĞ, E., DURGUN, M. and ULUSOY, M. 2016. Design, synthesis and characterization of novel dioxime ligand-based cobaloxime compounds for application in the coupling of CO₂ with epoxides. *New J. Chem.* 40: 7901-7910.
- KILIC, A., AYTAĞ, E. and BEYAZSAKAL, L. 2021. A Novel Dopamine-Based Boronate Esters with the Organic Base as Highly Efficient, Stable, and Green Catalysts for the Conversion of CO₂ with Epoxides to Cyclic Carbonates. *Energy Technol.*, 9: 2100478.
- KILIC, A., BALCI, T.E., ARSLAN, N., AYDEMİR, M., DURAP, F., OKUMUŞ, V. and TEKİN, R. 2020. Synthesis of cis-1, 2-diol-type chiral ligands and their dioxaborinane derivatives: application for the asymmetric transfer hydrogenation of various ketones and biological evaluation, *Appl. Organomet. Chem.* 34(10): 1-19.
- KILIC, A., KAYA, I. H., OZASLAN, I., AYDEMİR, M. and DURAP, F. 2018. Catechol-type ligand containing new modular design dioxaborinane compounds: use in the transfer hydrogenation of various ketones, *Catal. Commun.* 111: 42-46.
- KILIC, A., KAYAN, C., AYDEMİR, M., DURAP, F., DURGUN, M., BAYSAL, A., TAS, E. and GUMGUM, B. 2011. Synthesis of new boron complexes:

- application to transfer hydrogenation of acetophenone derivatives. *Appl. Organometal. Chem.*, 25: 390-394.
- KILIC, A., OZBAHCECI, O., DURGUN, M., and AYDEMIR, M. 2019. Different Hemi-Salen/Salan Ligand Containing Binuclear Boron-Fluoride Complexes: Synthesis, Spectroscopy, Fluorescence Properties, and Catalysis. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 39(3): 248-265.
- KILIC, A., PATLAK, B., AYDEMIR, M., and DURAP, F. 2022. Preparation of catechol boronate esters enabled by N→B dative bond as efficient, stable, and green catalysts for the transfer hydrogenation of various ketones, *Inorg. Chim. Acta*, 534: 120812.
- KILIC, A., SAVCI A., ALAN, Y. and BEYAZSAKAL, L. 2020. The synthesis of novel boronate esters and N-Heterocyclic carbene (NHC)-stabilized boronate esters: Spectroscopy, antimicrobial and antioxidant studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 917: 121268.
- KILIC, A., SAVCI, A., ALAN, Y. and BIRSEN, H., 2021. Synthesis and spectroscopic properties of 4, 4'-bipyridine linker bioactive macrocycle boronate esters: photophysical properties and antimicrobial with antioxidant studies, *J. Organomet. Chem.* 941: 121807.
- KILIC, A., YASAR, E. and AYTAR, E., 2019. The neutral boron [(L₁₋₃)BPh₂] and cationic charged boron [(L_{1a-3a})BPh₂] complexes for chemical CO₂ conversion to obtain cyclic carbonates at ambient conditions. *Sustainable Energy Fuels*, 3: 1066-1077.
- KILIC, A., KELES, A., AYTAR, E., DURGUN, M. and ULUSOY, M. 2015. Synthesis of the Multinuclear Cobaloxime Complexes via Click Chemistry as Catalysts for the Formation of Cyclic Carbonates from Carbon Dioxide and Epoxides. *J. Chem. Sci.* 127(9): 1665-1674.
- KILIC, A., KARATAS, M. E., BEYAZSAKAL, L. and OKUMUS, V. 2022. Preparation and spectral studies of boronate ester modified magnetite iron nanoparticles (Fe₃O₄@APTES-B) as a new type of biological agents. *Journal of Molecular Liquids*. 361(1): 119602.
- KOLB, H.C., FINN, M. G. and SHARPLESS, K.B., 2001. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 40(11): 2004-2021.
- KOTELEVSKII, S. I. and PREZHDO, O. V. 2001. Aromaticity indices revisited: refinement and application to certain five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron*, 57: 5715-5729.
- KUCZYNSKAA, K., BONCZAK, B., RÁROVÁC, L., KVASNICOVÁC, M., STRNADD, M., PAKULSKI, Z., CMOCHA, P. and FIAŁKOWSKI, M. 2022. Synthesis and cytotoxic activity of 1,2,3-triazoles derived from 2,3-seco-dihydrobetulin via a click chemistry approach. *Journal of Molecular Structure*, 1250: 131751.
- KUIVILA, H. G., KEOUGH, A. H. and SOBOCZENSKI, E. J. J. 1957. Areneboronates from diols and polyols. *Org. Chem.* 19: 780.
- KUIVILA, H.G., KEOUGH, A. H. and SOBOCZENSKI, E. J. 1954. Areneboronates from diols and polyols. *J. Org. Chem.*, 19(5): 780-783.
- LEVANDOWSKI, B. J. and RAINES, R. T. 2021. Click Chemistry with Cyclopentadiene. *Chem. Rev.*, 121(12): 6777-6801.

- LI X. and XIONG, Y. 2022. Application of “Click” Chemistry in Biomedical Hydrogels. *ACS Omega*, 7(42): 36918-36928
- LORAND, J. P and EDWARDS, J. O 1959. Polyol Complexes and Structure of the Benzeneboronate Ion. *J. Org. Chem.* 24(6): 769-774.
- MAITY, A., GRENADIER, S. J., LI, J., LIN, Y. J. and JIANG, H. X. 2020. High efficiency hexagonal boron nitride neutron detectors with 1 cm² detection areas. *Appl. Phys. Lett.*, 116: 142102.
- MCCLARY, C. A. and TAYLOR M. S. 2013. Applications of organoboron compounds in carbohydrate chemistry and glycobiology: analysis, separation, protection, and activation, *Carbohydrate Research*, 381: 112-122.
- MEYDAN, E. 2019. Boron Compounds with Magnetic Properties and Their Application Areas in Industry. *Journal of Scientific Perspectives*. 3(1): 11-20.
- MICHAEL, A. 1893. Ueber die einwirkung von diazobenzolimid anf acet y lendicarbonsauremethylester. *Journal Für Praktische Chemie*, 48(1): 94-95.
- MOHAMMADSALEH, F., JAHROMI, M. D., HAJIPOUR, A. R., HOSSEINI S. M. and NIKNAM, K. 2021. 1,2,3-Triazole framework: a strategic structure for C–H/X hydrogen bonding and practical design of an effective Pd-catalyst for carbonylation and carbon-carbon bond formation. *RSC Adv.*, 11: 20812-20823.
- NANDY, S., PAUL, S., DAS, K. K., KUMAR, P., GHORAI, D. and PANDA, S. 2021. Synthesis and reactivity of alkynyl boron compounds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19: 7276-7297.
- NEDUNCHEZHIAN, K. and CLIN. J. 2016. Boron Neutron Capture Therapy-A Literature Review, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(12): ZE01-ZE04.
- NOTH, H. and WRACKMEYER, B. 1978. NMR Spectroscopy of Boron Compounds (Eds.: P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfeld), *NMR-Basic Principles and Progress*, Vol. 14, Springer-Verlag, Berlin.
- OBOT, I. B. and JOHNSON, A. S. 2012. Ab initio, DFT and TD-DFT electronic absorption spectra investigations on 3, 5-diamino-1, 2, 4-triazole. *Elixir Comp. Chem.*, 43: 6658- 6661.
- REDDY, E. R., TRIVEDI, R., KUMAR, B. S., SIRISHA K., SARMA, A. V. S., SRIDHAR, B. and PRAKASHAM, R. S. 2016. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of novel Schiff base tethered boronate esters of 1,2-Oisopropylidene- α -D-xylofuranose. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 3447-3452.
- REICHVILSER, M. M., HEINZL, C. and KLUFERS, P. 2010. Boronic acid mono- and diesters of the aldopentoses. *Carbohydr. Res*, 345(4): 498-502.
- ROSS, D. A. W., FINDLAY, J. A., VASDEV, R. A. S. and CROWLE, J. D. 2021. Can 2-Pyridyl-1,2,3-triazole “Click” Ligands be Used to Develop Cu(I)/Cu(II) Molecular Switches. *ACS Omega*, 6: 30115-30129.
- RYZHII, V., OTSUJI, T. and SHUR, M. 2020. Graphene based plasma-wave devices for terahertz applications. *Appl. Phys. Lett.*, 116: 140501.
- SAHU, N., SAHU, J. K. and KAUSHIK, A. 2013. A review on “triazoles”: their chemistry and pharmacological potentials. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 03(04): 108-113.
- SAINT-GOBAIN. 2021. <https://www.bn.saint-gobain.com/> (accessed: January 2021).

- SHAMALA, D., SHIVASHANKAR, K. and MAHENDRA, C. M. 2016. Synthesis of N₁ and N₂ coumarin substituted 1,2,3-triazole isomers via click chemistry approach. *Synth. Commun.* 46(5): 433-441.
- SCHOTT, H., RUDLOFF, E., SCHMIDT, P., ROYCHOUDHURY, RANAJIT. and KOESSEL, H. 1979. Dihydroxyboryl-substituted methacrylic polymer for the column chromatographic separation of mononucleotides, oligonucleotides, and transfer ribonucleic acid. *Biochemistry* 12(5): 932-938.
- SCOREI, R. I. and POPA, R. 2010. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 10: 346.
- SHEEPWASH, E., ZHOU, K., SCOPELLITI, R. and SEVERIN, K. 2013. Self-Assembly of Arylboronate Esters with Pyridyl Side Chains. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2558-2563.
- SOYLEMEZ, R. and KILIC, A. 2022. A new boronic acid and boronate esters containing polymer groups: Synthesis and investigation of their spectroscopic properties. *Boron* 7(3): 487-492,
- ŞENGÖNÜL M., DURGUN İ., DÖKMETAS N., KALKAN, H. ve KAFTANOĞLU B. 2016. Bor Nitrür Kaplamanın, Kaynak Çapaklarının Metal Aparat Yüzeylerine Yapışma Davranışlarına Etkisi, *Makine Tasarım ve İmalat Dergisi*, 14(1): 23-30.
- TARHAN, T., DÜNDAR, A., OKUMUŞ, V., ÇULHA, M. 2021. Synthesis and Characterization of Bionanomaterials and Evaluation of Their Antioxidant, Antibacterial and DNA Cleavage Activities. *Chemistry Select.*, 6(17): 4217-4223.
- TURAL, S., ECE, M.Ş. and TURAL, B. 2018. Synthesis of novel magnetic nano-sorbent functionalized with N-methyl-Dglucamine by click chemistry and removal of boron with magnetic separation method. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 162: 245-252.
- WANG, G., PENG, Z., WANG, LI, J. and LI, X. 2016. Synthesis and biological evaluation of novel 2, 4, 5-triarylimidazole-1,2,3-triazole derivatives via click chemistry as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 5719-5723.
- WERHEIT H., FILIPOV V., KUHLMANN U., SCHWARZ U., ARMBRUSTER M., LEITHE-JASPER A., TANAKA T., HIGASHI I., LUNDSTROM T. and GURIN V. N. 2010. Raman effect in icosahedral boron rich solids, *Science and Technology of Advanced Materials*, 11: 21-27.
- WILLIAMS, G. T., KEDGE, J. L. and FOSSEY, J. S. 2021. Molecular Boronic Acid-Based Saccharide Sensors. *ACS Sens.*, 6: 508-1528.
- QIU, S. B., XIAO, J. H., CHEN, P. R., AI, G. L., PAN, K. L., CHEN, J. K. AND PAN, P. S. 2022. Robust Synthesis of Tetra-Boronate Esters Analogues and the Corresponding Boronic Acids Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(31), e202200379.
- YAO, Y. W., ZHOU, Y., LIN, B. P. and YAO, C. 2013. Click chemistry for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from boron-azides and nitriles. *Tetrahedron Letters*, 54: 6779-6781.
- YENİALACA, Ç. 2009. Bor ve Kullanım Alanları, Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi, Fizik Eğitimi Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 92 s.

- YENMEZ, N. 2009. İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Coğrafya Bölümü Coğrafya Dergisi Stratejik Bor Maden Olarak Bor Minerallerin Türkiye İçin Önemi. 19, 59-94.
- YİĞİTBAŞIOĞLU, H. 2004. Türkiye İçin Önemli Bir Maden: Bor Ankara Üniversitesi, Coğrafi Bilimler Dergisi, Cilt 2(2): 13-25.
- YUAN, Y., ZHANG, Y., XU, J. X., AND WU, X. F. 2022. Copper-Catalyzed Ligand-Controlled Selective Borocarbonylation of α -Substituted Styrenes Toward β -Boryl Aldehydes and Cyclopropyl Boronate Esters. CCS Chemistry, 1-10.

