

RAMAZAN TUNÇ	DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	TEZLİ YÜKSEK LİSANS	DIYARBAKIR-2022
--------------	------------------------------------	---------------------	-----------------



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI DOĞAL BİLEŞİKLER İLE BORONİK ASİT
ESTERLERİNDEN SENTEZLENMİŞ YENİ BOR TÜREVLİ
BİLEŞİKLERİN ELASTAZ VE KOLLAJENAZ ENZİM
AKTİVİTELERİNİN (ANTIAGING) BELİRLENMESİ**

**Ramazan TUNÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdulselam ERTAŞ**

DİYARBAKIR- 2022



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI DOĞAL BİLEŞİKLER İLE BORONİK ASİT
ESTERLERİNDEN SENTEZLENMİŞ YENİ BOR TÜREVLİ
BİLEŞİKLERİN ELASTAZ VE KOLLAJENAZ ENZİM
AKTİVİTELERİNİN (ANTIAGING) BELİRLENMESİ**

**Ramazan TUNÇ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdulselam ERTAŞ**

DİYARBAKIR- 2022



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ramazan TUNÇ 'un hazırladığı “Bazı Doğal Bileşikler ile Boronik Asit Esterlerinden Sentezlenmiş Yeni Bor Türevli Bileşiklerin Elastaz ve Kollajenaz Enzim Aktivitelerinin (Antiaging) Belirlenmesi” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Abdulselam ERTAŞ

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Prof.Dr.Engin TİLKAT

Üye Prof.Dr.Abdulselam ERTAŞ

Üye Doç.Dr.İsmail YENER

Tarih: 15/06/2022

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

26/05/2022

Ramazan TUNÇ

İMZA

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez konumun belirlenmesi, yürütülmesi ve bütün çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve rehberliğini benden esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. Abdulselam Ertaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yine çalışmamda kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren ve çalışmamda desteğini benden esirgemeyen ikinci tez danışman hocam Prof. Dr. Hamdi Temel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İsmail Yener'e ve Tez çalışmamda sentezlen doğal bileşiklerin materyalini veren Dr. Metin Atlan'a teşekkür ederim.

Son olarak benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili ailem ve Eczacılık Fakültesi çalışanları olmak üzere tüm değerli dostlarıma sonsuz teşekkürler.

Bu araştırma (Yüksek Lisans) Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir. Proje Numarası: Eczacılık.22.003, Yıl: 2022.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ	IV
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
1. ÖZETLER	- 1 -
1.1. Türkçe Özet.....	- 1 -
1.2. Abstract	- 3 -
2. GİRİŞ	- 5 -
3. GENEL BİLGİLER.....	- 8 -
3.1. Bor Elementi	- 8 -
3.2. Gıdalarda Bor.....	- 8 -
3.3. Günlük Hayatta Bor	- 8 -
3.4. Bor Bileşikleri.....	- 9 -
3.5. Fiziksel Özellikleri.....	- 9 -
3.6. Boronik Esterler	- 10 -
3.7. Boronik Esterlerin Sentez Yöntemleri	- 10 -
3. 8. Fenolik Bileşikler.....	- 10 -
3.9. Flavonoidler	- 11 -
3.10. Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Yaklaşımlar ve Ürün Bileşenleri	- 11 -
3.11. Yaşlanma Karşıtı Yaklaşımlar	- 13 -
3.12. Literatürde Bor Bileşikleri ve Anti-aging Çalışmalar.....	- 15 -
4. GEREÇ VE YÖNTEM	- 35 -
4.1. Çalışılan Bileşiklerin Sentezlenmesi ve Stok Çözeltilerinin Hazırlanması.....	- 35 -
4.1.1. Bor türevli ligandların sentezi.....	- 35 -
4.1.2. Çalışılan Bileşikler.....	- 35 -
4.2. Çalışılan bileşiklerin anti-aging özelliklerinin belirlenmesi	- 36 -
4.2.1. Kollajenaz Enzim Aktivitesi	- 36 -
4.2.2. Elastaz Enzim Aktivitesi	- 36 -
5. BULGULAR	- 38 -
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	- 39 -
7. ÖZGEÇMİŞ	- 51 -
8. ORJİNALLİK RAPORU	53

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

BA	: Boronik asit
BH ₃	: Trihidroboran
BTZ	: Bortezomib
B ₂ O ₃	: Bor oksit
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
GAP	: Grup destekli saflaştırma
HPBI	: 2-(2'-hidroksifenil)-1H-benzimidazol
HNE	: İnsan nötrofil elastaz
H ₃ BO ₃	: Borik Asit
HTy	: Hidroksitirozol
HPBI	: 2-(2'-hidroksifenil)-1H-benzimidazol
MBC	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyonları
NR	: Novolak reçinesi
O ₂ [•]	: Süperoksit radikali
OH [•]	: Hidroksil radikali
PBPR	: Podifiye fenolik reçine
PBA	: Fenil boronik asit
PCA	: Polikafeik asit
RO [•]	: Alkoksi radikalleri
ROOH	: Hidroperoksitler
ROS	: Reaktif oksijen türleri
s	: Saat
Ty	: Tirazol
UVA	: Ultraviole A

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Deriye uygulanan kozmetik ürünlerinde kullanılan bazı bitkiler ve kullanım amaçları (Çomoğlu 2012).....	- 15 -
Tablo 2. Çalışılan bileşiklerin isimleri ve kodları	- 35 -
Tablo 3. Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon).....	- 38 -



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Boronik ester sentezi - 10 -



1. ÖZETLER

Bazı Doğal Bileşikler ile Boronik Asit Esterlerinden Sentezlenmiş Yeni Bor Türevli Bileşiklerin Elastaz ve Kollajenaz Enzim Aktivitelerinin (Antiaging) Belirlenmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Ramazan TUNÇ

Danışmanı: Prof. Dr. Abdulselam ERTAŞ

Anabilim Dalı: Analitik Kimya

1.1.Türkçe Özet

Amaç:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve antiviral özelliklere sahip bor içerikli bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde birçok olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Daha önce grubumuz tarafından 3-metoksi katekol, kersetin, kateşin, rosmarinik asit gibi doğal kaynaklı bazı bileşiklerin çeşitli boronik asitlerin etkileştirilmesi ile sentezlenen bileşikler değişik spektroskopik metotlarla karakterize edilmiştir. Bu tez çalışmasında karakterize edilen bu bileşiklerin elastaz ve kollajenaz enzim aktiviteleri belirlenerek antiaging potansiyelleri ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Daha önce tarafımızdan grubumuz sentezlenen 3-metoksi katekol, kersetin, kateşin, rosmarinik asit gibi doğal kaynaklı bazı bileşiklerin çeşitli boronik asitlerin etkileştirilmesi ile sentezlenen ve karakterize bileşikler kullanılmıştır. Kollajenaz enzimini içeren çözelti üzerine 20 µg/mL konsantrasyonlardaki örnekler eklenmiştir. Örnek çözeltileri 30 dakika 25°C’de ilk inkübasyonun ardından tüm çözeltilere 1 mM 0.05 mL N-(3-[2-Furyl]acryloyl)-Leu-Gly-Pro-Ala (kollajenaz enzimi substratı) çözeltisinden ilave edilerek 340 nm’de, köre karşı absorbans değerleri okunmuştur. Elastaz enzim aktivite yönteminde ise substrat olarak N-süksinil-(Ala)3-nitroanilide kullanılmış ve absorbanslar 410 nm’de okunmuştur.

Bulgular:

Genel olarak çalışılan örneklerin RAT21 (%İnhibisyon: 57.42 ± 1.17) hariç kollajenaz enzim aktivitelerin düşük veya olamadığı tespit edilmiştir. Elastaz enzim aktivitlerinin ise orta ve yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Özellikle RAT-7 bileşiğinin (%İnhibisyon: 70.25 ± 1.26) elastaz yönteminde kullanılan standart referans madde olan oleanolik asitten (%inhibisyon: 45.56 ± 0.36) daha aktif olduğu belirlenmiştir.

Sonuç:

Doğal bileşiklerin çeşitli boronik asitlerle oluşturduğu bileşiklerin özellikle kayda değer elastaz enzim aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Dolayısıyla bu bileşiklerin elastaz enzimine yönelik antiaging potansiyelleri olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Bor; Boronik asit esteri; Elastaz; Kollajenaz; Cilt yenileyici

Determination of elastase and collagenase enzyme activities (antiaging) of new boron derived compounds synthesized from some natural compounds and boronic acid esters.

Student's Surname and Name: TUNÇ Ramazan

Advisor of Thesis: Prof. Dr. Abdulselam ERTAŞ

Seconder Adviser of Thesis: Prof. Dr. Hamdi TEMEL

Department: Analytical Chemistry

1.2. Abstract

Aim:

In recent studies, it has been determined that boron-containing compounds with antioxidant, antimicrobial, anticancer and antiviral properties have many positive effects on human and animal health. Compounds previously synthesized by our group by activating various boronic acids of some naturally derived compounds such as 3-methoxy catechol, quercetin, catechin, rosmarinic acid have been characterized by different spectroscopic methods. In this thesis, it was aimed to determine the elastase and collagenase enzyme activities of these characterized compounds and to reveal their antiaging potential.

Material and Method:

Some compounds of natural origin such as 3-methoxy catechol, quercetin, catechin, rosmarinic acid, previously synthesized by us, and compounds synthesized and characterized by activating various boronic acids were used. Samples at concentrations of 50 µg/mL were added to the solution containing the collagenase enzyme. After the first incubation of the sample solutions at 25°C for 30 minutes, 1 mM of 0.05 mL of N-(3-[2-Furyl]acryloyl)-Leu-Gly-Pro-Ala (collagenase enzyme substrate) was added to all solutions at 340 nm. , the absorbance values against the blank were read. In the elastase enzyme activity method, N-succinyl-(Ala)3-nitroanilide was used as a substrate and absorbances were read at 410 nm.

Results:

In general, it was determined that the collagenase enzyme activities were low or non-existent, except for RAT21 (%Inhibition: 57.42±1.17) of the studied samples.

Elastase enzyme activities were determined to be at medium and high levels. In particular, it was determined that RAT-7 compound (%Inhibition: 70.25 ± 1.26) was more active than oleanolic acid (inhibition: 45.56 ± 0.36), which is the standard reference substance used in the elastase method.

Conclusion:

It has been determined that the compounds formed by natural compounds with various boronic acids show especially remarkable elastase enzyme activity. Therefore, it can be said that these compounds have antiaging potential for elastase enzyme.

Key Words: Boron; Boronic acid ester; Elastase; Collagenase; Antiaging

2. GİRİŞ

Babililerin, yaklaşık 4000 yıl önce altın elde etmek amacıyla kullandığı Bor; Arapça Buraq ya da Farsça Burah kelimelerinden geldiği tahmin edilmektedir. En eski boraks kaynağı olduğu düşünülen Tibet göllerinden elde edilen boraks bu amaçla kullanılmıştır. Tarihte boratlar; Yunanlılar ve Romalılar tarafından temizlikte kullanılmış, Arapların ise boratları yaklaşık 1500 yıl önce ilaç yapımında kullandığı bildirilmiştir. Borik asit 1702 yılında boraks kullanılarak elde edilmiştir ve 1732 yılında boraksın kimyasal yapısı tanımlanmıştır. İlk kez elementel bor 1808 yılında Sir Humprey Davy ve Gay Lussac tarafından yapılan çalışmalar sonucu potasyum elementi ve bor oksidin ısıtılması sonucu elde edilmiştir (1,2).

Atom numarası 5 olan Bor, periyodik tabloda 3A grubunda ve 2. periyotta bulunur. “B” elementel sembolüyle gösterilen Bor; atom ağırlığı 10,811 g/mol, yoğunluğu 2,08 g/cm³, erime noktası 2.200°C ve kaynama noktası 2.250°C olan kristal şeklinde siyah ya da şekilsiz yeşilimsi-sarı renkli, kendi grubunun tek nonmetali yarı iletken özellik gösteren bir elementtir.

Proton verici olmamasına rağmen hidroksil iyonlarını alarak Lewis asidi olarak davranan Bor; değerlik kabuğundaki 3 elektronuyla kovalent bağlı bileşikler yapar. Borun organik bileşiklerdeki komşu hidroksil gruplarıyla kompleks oluşturma eğilimi yüksektir (3,4). Bor çeşitli elementlerle düzgün dörtyüzlü veya düzlem üçgen yapısını oluşturur. Kuvvetli oksijen çekiciliğinden dolayı borat ve diğer okso bileşikleri oluşturur. Bor oksijenle bağ yapmaya meyillidir. Bundan dolayı çok farklı bor-oksijen bileşikleri mevcuttur. Bor doğada serbest halde bulunmaz genellikle diğer elementlerin oksitleriyle B₂O₃ şeklinde bulunur. Doğada 230 çeşit bor mineralleri mevcuttur. Bor minerallerinde genellikle Na, Ca, Mg gibi metaller bulunur. Bunlardan en önemli olanları sodyum ve kalsiyum borat olan; Üleksit, Tinkal ve Kolenamittir. Borun oksijen ve metal ile olan bileşikleri borat olarak adlandırılır (5).

Bor; fiberglas, cam, seramik, emaye, alüminyum, plastik, fotoğraf, tekstil, kozmetik, temizlik (deterjan ve ağartıcılar), gübre, kağıt, metal, boya, ilaç, antiseptik, tarım ilaçları (pestisit, insektisit) ve gıda (kola, gofret) üreten endüstri dallarında, muhtelif yapıştırıcı, yangın söndürücü, matbaa mürekkepleri, zımpara, elektrik

yalıtım, diğer izolasyon malzemelerinin üretiminde, bilgisayar disk sürücüler ve nükleer reaktörlerde kullanılmaktadır (6).

Yunanca kosmein kelimesinden türeyen kozmetik; güzelleştirmek, çeki düzen vermek, dekore etmek anlamlarına gelmektedir. Bu sözcüğün anlamı aynı zamanda, ‘bakmak, bakım ve vücut ile aklın harmonisi’ olduğu söylenebilir (7). Hazırlanan bir kozmetik ürün, cildin en üst tabakalarına nüfuz ederek; cildi nemlendiren, vücudu temizleyen, cildi zararlı ışıklardan koruyan, besleyen ve hoş koku veren preparatlardır. Kozmetik ürün; insan vücudunun genel olarak farklı dış kısımlarında bulunan deri, tırnak, kıl, saç, dudak ve genital organ gibi bölgeler ve ağız, diş veya mukozaya uygulanmak amacıyla hazırlanmıştır. Kullanım amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve herhangi bir zararlı etkiden korumak suretiyle muhafaza etmek, görünümünü güzelleştirerek değiştirmek, vücut kokularını düzeltmek olan, saç boyaları ve saç açıcıları da dâhil bütün preparat ve/veya maddelerdir (8).

Anti-aging, yaşlanma karşıtı anlamında kullanılır; yaşlanmayı yavaşlatan, önleyen veya tersine çeviren yaklaşımları ifade eder. Yaşlanma, sırasıyla kronolojik yaşamızı ve biyolojik yaşamızı belirleyen mekanik saat ve biyolojik saat olmak üzere iki ayrı saat tarafından yönetilen zamana bağlı bir olaydır (9). Yaşlanma sürecinin ilk ve en erken bariz habercileri, artan yaşla birlikte cilt morfolojisi ve fizyolojisinin bozulmasında giderek kendini gösterir (10).

Yaşlanma, dermal matrisin yeniden şekillenmesini ve onarımını düzenleyen enzimler arasındaki hassas dengeyi bozarak kollajen üretiminin ve diğer bağ dokuların kaybına neden olur (11). Yaşlanmış bir dermis açıkça savunmasız olsa da, yaşlanmayla ilişkili başka görünmez riskler de vardır. Üzerinde çokça çalışılan risklerden biri, hem aşırı hücre dışı hem de hücre içi strese yanıt olarak organizmada olduğu kadar kültürde de meydana gelen hücresel yaşlanmadır. Yaşlanmış hücrelerin, insanlar da dahil olmak üzere çeşitli hayvanlarda yaşamları boyunca biriktiği bilinmektedir. Çoğu durumda, yaşlanma programı hücreleri dokulardan elimine etmeden yalnızca hücre döngüsü durdurmasına yönlendirir, böylece onları canlı ve işlevsel bırakır. Yaşlanma ayrıca büyüme faktörleri, interlökinler ve kemokinler gibi birkaç çözünür ve çözünmeyen faktör ailesini içeren yaşlanma ile

ilişkili salgi fenotipleri olarak bilinen etkilenen hücrelerin gen ekspresyonunda kapsamlı değişikliklere yol açabilir (12).

Son araştırmalar, doğal yaşlanma karşıtı cilt bakım ürünü formülasyonları için keşfedilebilecek yapraklar, meyveler, prina, tohumlar, çiçekler, dallar vb. gibi çeşitli bitki kaynaklarından elde edilen zengin doğal mirasımızdan daha fazla kaynak belirleme potansiyelini ve uygunluğunu göstermiştir. Bu trend anlatılar, sentetik bileşenlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki sürdürülebilirlik endişesi ve etkisi nedeniyle araştırmacılar ve tüketiciler arasında ilgi görmeye başladı. Temel olarak hormetik yolları takip eden doğal yaşlanma karşıtı bileşenler, nemlendirici ajanlar olarak faydalıdır. Cilt onarım maddeleri olarak; antioksidanlar, vitaminler, hidroksi asitler, cilt aydınlatıcı maddeler, anti-inflamatuar maddeler ve güneş kremi bileşenleri mevcuttur.

Cildin temel kişisel kimlik olduğu gerçeği göz önüne alındığında, çoğu şimdi cildin yaşlanma sürecine karşı çareler arıyor ve bu nedenle “anti-aging ürünler” olarak adlandırılan yeni bir keşif için kapı açıyor. Yaşlanma karşıtı kozmetik endüstrisi patlama yaşıyor. Yaşlanma karşıtı tedaviler bulma olasılığı, dermatolojik araştırma ve kozmetik endüstrisinin ön saflarında yer almaktadır. Bireyin benlik duygusu ve fiziksel görünümü birbirinden ayrılamaz. Bu nedenle, benlik saygısı ve benlik tutarlılığı, tüketicilerin kozmetiklere ve diğer kişisel bakım ürünlerine ve hizmetlerine yönelik tutumlarını tanımlayan iki temel benlik kavramı güdüsüdür (13).

Deri, insan vücudunun en büyük ve en hızlı büyüyen organıdır. Cilt, çevresel ve mekanik koruma, uyarınları algılama, termoreğülasyon, D vitamini sentezi, immün gözetim ve nem regülasyonu gibi birçok önemli fizyolojik süreci üstlendiği ve düzenlediği için bir organ olarak kabul edilir (14). Deri ayrıca bir birey ile toplumun diğer üyeleri arasındaki sosyal bir ara yüzü temsil eder (15).

Daha önce grubumuz tarafından 3-metoksi katekol, kersetin, kateşin, rosmarinik asit gibi doğal kaynaklı bazı bileşiklerin çeşitli boronik asitlerin etkileştirilmesi ile sentezlenen bileşikler değişik spektroskopik metotlarla karakterize edilmiştir (15,16). Bu tez çalışmasında ise karakterize edilen bu bileşiklerin elastaz

ve kollajenaz enzim aktiviteleri belirlenerek antiaging potansiyelleri ortaya konulması amaçlanmaktadır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Bor Elementi

Periyodik sistemde 3. grubunun başı ve atom numarası 5 olan bor elementinin ^{10}B ve ^{11}B olarak iki kararlı izotopu vardır. Yeryüzünde bor en fazla toprak, su ve kayada bulunur (16). Çok sert ve ısıya dayanıklı olan bor ilk bakışta beyaz bir kayaya benzer. Bor doğada serbest halde bulunmayıp bileşikleri halinde bulunmaktadır. Bor'un toz formundaki amorf yapılı rengi koyu kahverengi, sert ve çok gevrek yapılı monoklinik kristal halinin rengi ise sarımsı kahverengidir (1).

3.2. Gıdalarda Bor

Bor; insan, hayvan ve bitki hücreleri tarafından sentezlenemediği için gıda yoluyla dışardan alınması gereken bir iz elementtir (4). Borun ana kaynağı narenciye dışındaki meyveler, yeşil yapraklı sebzeler (özellikle doğal olarak kimyasal ve gübresiz yetişenler), ceviz-fındık gibi sert kabuklu kuru yemişler, avokado, baklagiller ve mantarlar gibi meyve ve sebzelerdir. Hayvansal gıdalarda az bulunan bor; şarap ve bira gibi içeceklerde yüksek oranda bulunmaktadır. Öte yandan bor içme suyu ve ticari gübrelerde de yüksek oranda bulunmaktadır (3).

3.3. Günlük Hayatta Bor

Bor; kozmetik ürünlerde, deterjanlar ve biyosidal ürün içeriklerinde kullanılarak günlük yaşamımızda yer almaktadır. Bor katkılı bileşikler; nemlendiriciler, kişisel bakım ürünleri, krem ve fondöten gibi kozmetik formülasyonlarda kullanılarak deride yumuşaklık sağlayarak cildin antiseptik ve kapaticılık gibi özellikleri arttırmaktadır. Suyu yumuşatma etkisi, mikrop öldürücü özelliği arttırmak ve beyazlatıcı etkisinden dolayı sabun ve deterjanlara bor içerikli bileşikler eklenmektedir. Örnek olarak deterjanlara eklenen sodyum perborat, aktif bir oksijen kaynağı olduğundan etkili bir ağartıcıdır. Mikroplarla mücadele, mantar istilaları, zararlı organizmaların önlenmesi ve bazı zararlıların yok edilmesinde kullanılan biyodisal ürünler (merhemler, göz damlaları, lens solüsyonları, gargaralar,

sabun ve bazı temizlik ürünleri, pestisitler, insektisitler, ahşap koruyucular) bor içerikli olarak üretilmektedir (4).

3.4. Bor Bileşikleri

Doğada borun 250'den fazla bileşiği bulunmaktadır. Borun oksijene yüksek afinitesi olduğundan borat adı verilen çok sayıda bor-oksijen bileşikleri mevcuttur. Bu bileşikler arasında en basit yapıda olanlar borik asit (H_3BO_3) ve bor oksit (B_2O_3)'tir. Tabiatta bor; magnezyum, kalsiyum ve sodyum elementleriyle doğal olarak bileşikler oluşturur bunlara doğal boratlar denilmektedir (17).

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

3.5. Fiziksel Özellikleri

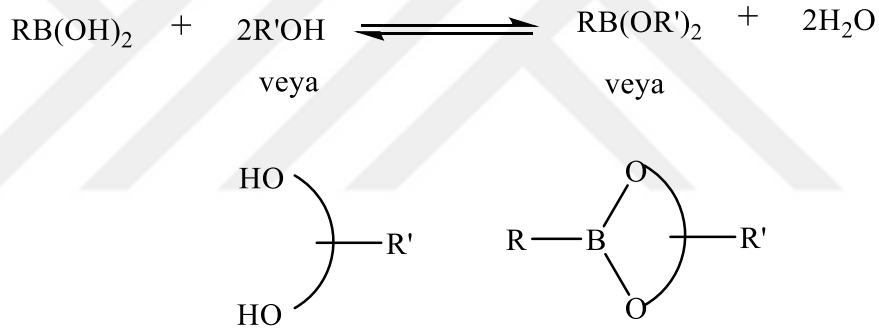
Boronik asitler, açık havada koşullarında herhangi bir özel önlem alınmadan kullanılabilen beyaz kristal yapılı katı bileşiklerdir. Normal şartlar altında boronik asitler, kimyasal olarak kararlı ve raf ömrü uzun bileşiklerdir. Yüksek sıcaklıklarda dahi borinik ve borik asitlere ayrışmazlar ancak oluşabilecek atmosferik oksidasyon ya da otooksidasyonun önlenmesi amacıyla inert atmosferde saklanması gerekmektedir. Boronik asitler, su tutucu ajanlar ya da evaporasyon ile dehidrate olduklarında halkalı ve lineer oligomerik anhidritlerini oluştururlar.

3.6. Boronik Esterler

Boronik asitlerdeki hidroksil gruplarının yerine ariloksi ya da alkoksi grubunun geçmesiyle boronik ester veya boronat ester yapıları oluşur. Boronat esterlerin hidroksil grupları olmadığından polarlığı boronik asitlerden düşüktür (18).

3.7. Boronik Esterlerin Sentez Yöntemleri

Boronat esterler, birkaç farklı yöntem kullanılarak sentezlenebilir. Bunlardan en yaygın kullanılanı dioller ile stokiometrik oranda boronik asitlerin uygun çözücülerde ısıtılmasıyla elde edilmesidir (Şekil 1.). Kullanılan çözücünün su ile azeotropik karışım oluşturmaması istenildiğinden benzen, toluen ve dioksan gibi uygun çözücüler kullanılabileceği gibi ortaya çıkan suyun uzaklaştırılması için su çekici ajanlar kullanılabilir (19).



Şekil 1. Boronik ester sentezi

3. 8. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, aromatik halkaya bir veya daha fazla hidroksil gruplarının bağlanması sonucu oluşan yapılardır. En az bir tane benzen halkasına birden fazla fenolik hidroksil gruplarının bağlanmasıyla oluşan yapılar polifenol olarak adlandırılır. Fenolik bileşikler bitkilerin karakteristik maddeleridir. Bu yapılar çoğunlukla serbest halde bulunmayıp glikozit ya da ester yapısında bulunurlar (20,21).

3.9. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bulunan antioksidanlardır. Esas olarak glikozitler olarak, yani çeşitli şekerlerle bağlantılı olarak bulunurlar. Aynı zamanda flavonoidler; meyve, sebze, çay, şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunan fitokimyasallar olarak bilinir. Bu fitokimyasalların; antioksidan, antiinflamatuvar, antitümoral, antialerjik, antiplatelet gibi etkileri mevcuttur. Bunun yanında kalp rahatsızlıkları, kemik kaybı ve kanserin önlenmesinde koruyucu rol oynayabileceği de bilinmektedir (22). Bu bileşikler *in vitro* şartlarda östrojen ve diğer cinsiyet hormonlarını etkileyerek, oksidasyon veya inflamasyonu önleyerek, apoptozisi düzenleyerek birçok antikanserojen özellik sergilemekte ve kanser riskini azaltmaktadırlar (23).

3.10. Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Yaklaşımlar ve Ürün Bileşenleri

İnsan ömrü uzadıkça, birçok insan dış güzelliği yönetmek için zaman ve para harcar. Bununla birlikte, dış güzelliği yönetmenin yan etkilere neden olma veya etkinin kalıcı olmaması gibi bir dezavantajı vardır. Bu nedenle, güzellik yönetiminde etkinliği, çevre dostu olmayı ve sürdürülebilirliği en üst düzeye çıkarmak için araştırma ve geliştirme gereklidir.

Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (2022); *Bahera*, *Phyllanthus emblica*, *Triphala* ve *Carica papaya*'dan elde edilen ekstraktların cilt kırışıklığı ve elastikiyet artışı gibi yaşlanma karşıtı etkilerini deneysel olarak belirlemek ve beyazlatma ve kırışıklık fonksiyonel kozmetik malzemeleri olarak gelişimlerini doğrulamaktır. Bu çalışmada çevre dostu *Terminalia bellirica*, *amla* (*P. emblica*), *Triphala* ve *Carica papaya* kullanılarak katı bir karışım hazırlanmış ve deneysel örnekler çıkarılmıştır. Deneysel örneklerin etkinliğini test etmek için antioksidan testleri, antibakteriyel aktivite testleri, polifenol ve flavonoid içeriği ve koku giderme testleri yapılmıştır. *Bahera*, *Phyllanthus emblica*, *Triphala* ve *Carica papaya* özütlerinin beyazlatma ve kırışıklık iyileştirme üzerinde önemli etkileri olduğunu ve yardımcı çözücü olarak etanol bazlı özütlerin kullanılmasının etkilerinin daha da arttığı bulunmuştur. Başka bir deyişle, *Bahera*, *P. emblica*, *Triphala* ve *Carica papaya* özleri antioksidan, beyazlatıcı ve kırışıklık önleyici etkiler

göstermiştir ve yardımcı çözücü olarak etanol kullanan özütler daha yüksek etkiler göstermiştir. Özellikle, bir yardımcı çözücü olarak optimal etanol konsantrasyonunun etkinliği %70'te maksimize ettiği bulunmuştur (24).

Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada; cilt yaşlanması, ağırlıklı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif stresin kümülatif bir sonucudur. Solunum, kirleticiler, toksinler veya ultraviyole A (UVA) radyasyonu, UVA radyasyonuna atfedilen cilt hasarının %80'i ile ROS üretir. Yaşlanma karşıtı peptitler ve proteinler, cilt yaşlanmasını önlemek ve cilt sağlığını korumak için ROS'u çıkarmak için değerli bileşikler olarak kabul edilir. Yapılan bu çalışmada, cilt yaşlanma teorisi, yaşlanma karşıtı peptitler ve proteinler ile mekanizma ve ilişkiye odaklanılarak gösterilmiştir. Yaşlanma karşıtı peptitlerin ve proteinlerin cilt üzerindeki etkileri, sınıflandırılması ve taşıma yolları özetlenmiş ve tartışılmıştır. Son on yılda, cilt yaşlanması için proteinlerin ve peptitlerin dermal dağıtımındaki zorlukların üstesinden gelmek için birkaç yeni formülasyon ve ileri strateji geliştirilmiştir. Bu makale aynı zamanda yaşlanmayı geciktiren proteinlerin ve peptitlerin cilt yoluyla verilmesindeki en son gelişmelerin derinlemesine bir incelemesini de sağlar. Bu çalışmalara dayanarak, bu derleme, yaşlanma karşıtı peptitler ve proteinler için topikal uygulanabilirlik elde etmek için birkaç yarı katı dozaj formu araştırılmıştır (25).

Kişisel temizlik ve bakım ürünleri olan kozmetiklerin hammadde ve bitmiş ürün olarak tarihi oldukça eskilere dayanmaktadır. Çeşitli coğrafyalarda yapılan arkeolojik kazılarda Eski Mısır'da M.Ö. 4000'lerde ve Eski Yunan'da M.S. 130-200'de ve de Galenos'un yazdığı Local Remedies isimli kitabında kozmetiklere ilişkin unsurlara rastlanılmıştır (26-28). Günlük bakımın vazgeçilmez unsuru olan kozmetik ürünlerin beklenen veya hedeflenen özellikleri için bileşimlerdeki hammadde veya sistemlerin etkisi önem kazanmış ve böylece yeni hammaddelerin üretimi ve yeni teknolojilerin kullanımı artmıştır. Doğal hammaddelerde; 1960 yılı sonlarında Avrupa'da başlayan 'yeşil hareket' ile kozmetik sektöründe yeni doğal içerikler önem kazanmış ve bitkisel, denizcilik, mineral vb. alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Menşeli ve hatta organik kozmetik hammaddeleri, karışımları ve bitmiş ürünler pazarda yerlerini kısa sürede bulmuşlardır. Cilt yaşlanması; zamanla farklı

organ, doku ve hücrelerde farklı yollardan gelişen ve belirgin bir şekilde gerçekleşen doğal yaşlanma mozaiğinin bir parçasıdır. Cilt yaşlanması, içsel ve dışsal faktörlerin birleşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan karmaşık bir biyolojik süreçtir. İç faktörler olarak; genetik faktörler, hücre metabolizması, hormonlar ve metabolik olaylar etkilidir. Dış etkenler olarak; ışığa, kirliliğe, radyasyona, kimyasallara ve toksinlere sürekli maruz kalmanın etkili olduğu söylenebilir. Bu faktörler ciltte fizyolojik ve yapısal değişikliklere ve her cilt tabakasında biyolojik süreçlere neden olur. Özellikle güneş ışığına maruz kalındığında cildin dış görünümünde değişikliklere neden olabilirler. Genellikle yaşlı ciltlerde; İncelme, elastikiyette azalma, lekelenme, cilt parlaklığında azalma, cilt gerginliğinde azalma, epidermisin incilmesi, kırışıklık ve sarkma gibi etkiler görülür. Bu, ciltte epidermal onarım mekanizmalarının zamanla bozulma mekanizmalarından daha yavaş ortaya çıkmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Özellikle çeşitli faktörlerle kollajen yıkımının artması sonucu ciltteki kollajen miktarının azalması yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir etkidir (29). Bu faktörler ciltte fizyolojik ve yapısal değişikliklere ve her cilt tabakasında biyolojik süreçlere neden olur. Ancak özellikle güneş ışığına maruz kalındığında cildin dış görünümünde değişikliklere neden olabilirler. Genellikle yaşlı ciltlerde; incelme, elastikiyette azalma, lekelenme, cilt parlaklığında azalma, cilt gerginliğinde azalma, epidermisin incilmesi, kırışıklık ve sarkma gibi etkiler görülür (30). Bu, ciltte epidermal onarım mekanizmalarının zamanla bozulma mekanizmalarından daha yavaş ortaya çıkmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Özellikle çeşitli faktörlerle kollajen yıkımının artması sonucu ciltteki kollajen miktarının azalması yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir etkidir (31,32).

3.11. Yaşlanma Karşıtı Yaklaşımlar

Öncelikle cildi tahrip eden çevresel faktörlere karşı önlem almak gerekir. Stratum corneum tabakasının nem kaybı önlenmeli, bu tabakadaki doğal nemlendirici faktörlerin üretimi azaltılırsa nem yerine konulmalı ve su kaybı önlenmelidir. Genelde bu amaçla kullanılan ürünlerdir; doğal nemlendiriciler, bağ dokusu proteinleri ve biyofaktörler içeren ürünler. Son yıllarda organizmada doğal olarak bulunan nemlendirici maddelerin formüllere dahil edilmesi dikkat çekicidir.

Bu amaçla en çok kullanılan maddeler olarak; üre, laktik asit, sodyum pirolidon karboksilat, kollajen, elastin, mukopolisakkaritler, retikülin, retinol ve alfatokoferol şeklindedir (33). Bu maddeler krem, losyon, solüsyon gibi klasik formülasyon formlarında hazırlanabileceği gibi özel taşıyıcı sistemlerde de verilebilir. Kozmetik amaçlı tasarlanan en gelişmiş ürünler, genellikle yenilikçi taşıyıcı sistemler içeren yaşlanma karşıtı ürünlerdir. Yeni anti-aging ürünleri klasik ürünlerin yanı sıra cildi dış etkenlerden koruyan ve hücreleri yenileyen aktif maddeler içerir ve kozmetikten çok tıp alanına yaklaşır. Bu tür kozmetik ürünlerde taşıyıcı sistem olarak lipozom, niozom, nanozom, siklodekstrin, fitozom veya oleozomlar kullanılabilir ve uzun süreli etkili ürünler hazırlanabilir. Lipozomların farklı etken maddelerle hazırlanmış piyasa müstahzarları vardır ve hazırlanan lipozomlar solüsyon, jel, emülsiyon şeklinde formüle edilebilir ve içerdikleri etken maddeler kontrollü bir şekilde cilde uygulanabilir (32,34).

Günümüzde kollajen ve/veya elastin içeren birçok yaşlanma karşıtı ürün piyasada bulunmaktadır (33). Yaşlanmış ciltte kırışıklıklar, yüzeysel epidermiste ve ayrıca dermisteki kollajen veya elastin yıkımına bağlı olarak meydana gelebilir (35). Stratum corneum tabakasındaki hücre içi lipidlerin cildin genç görünümünün korunmasında büyük rolü vardır. Yaşlanma karşıtı aktif maddeler arasında; nemlendiriciler ve dolgunlaştırıcılar, hücre yenileyici ve onarıcılar, antioksidanlar, dermiste onarım sağlayan maddeler, kollajen sentezini uyarak cilt elastikiyetini artıran ve foto yaşlanmadan koruyan maddeler. Bazı aktif bileşenlerin birden fazla etkisi olabilir. Yaşlanma karşıtı formülasyonların bileşimine giren iki ana madde grubu vardır. Bunlar antioksidan maddeler ve hücre düzenleyici maddelerdir (32).

Deride kullanılan kozmetik ürünlerin bir kısmı bitkisel kökenlidir. Deriye uygulanan kozmetik ürünlerde kullanılan bazı bitkisel kaynaklı maddeleri ve bunların kullanılış amaçlarını aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz (Tablo 1.) (36).

Tablo 1. Deriye uygulanan kozmetik ürünlerinde kullanılan bazı bitkiler ve kullanım amaçları (36).

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

3.12. Literatürde Bor Bileşikleri ve Anti-aging Çalışmalar

Sui ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada Aril boronik asitlerin hemiasetallerle bakır aracılı birleştirme reaksiyonu kullanılarak fenolik glikozitlere erişmek için verimli ve yeni bir metodoloji olduğu tespit edilmiştir. Reaksiyon normal olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.0 eşdeğeri) ve piridin (2.0 eşdeğeri) varlığında 40 °C'de gerçekleştirilmiştir. Bu protokol, geniş substrat kapsamı, operasyonel basitlik ve sayısız olaya yol açmasıyla diğerlerinden fenolik glikozitlerin mükemmel verimleri nedeniyle ayrılmıştır (37).

Martinez-Aguirre ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, fenilboronik asit (PBA), genellikle protein araştırması ve etiketlemesi için kullanılan 2-(2'-hidroksifenil)-1H-benzimidazol (HPBI) dahil olmak üzere amino fenolik bileşiklerle suda pH 7.4'te $1.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ kadar büyük değerlere ulaşan stabilite sabitleri ile nötr tetrahedral N, O koordineli 6 üyeli siklik kompleksler oluşturur. İzole edilmiş komplekslerin kristal yapıları, boronat eklentileri için alışılmadık derecede yüksek bor atomunun tetrahedral karakterinin derecesini, yüksek çözelti stabiliteleriyle uyumlu olarak kısa B-N bağları ile gösterir. PBA'nın HPBI ile kompleksleşmesi, ligandın "enol" formunun floresansında güçlü bir artışa neden olur, boyanın bir proteine (sığır serum albümini) afinitesini artırır ve emisyon maksimumundaki kaymayı daha belirgin hale getirir. Bir amino HPBI türevi ve daha

güçlü bir boronik asit benzoksaborol ile benzer, ancak daha büyük etkiler gözlenir. Böylece, serbest HPBI için proteine yaklaşık $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bağlanma sabiti, 5-amino-HPBI ile benzoksaborol kompleksi için $1.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 'e yükselir ve bu da onu verimli bir kovalent olmayan protein etiketlemesi veya biyo-birleşme için uygun hale getirdiği bildirilmiştir (38).

Başka bir çalışmada, fenilboronik asit (PBA) modifiye fenolik reçine (PBPR), iyi işlenebilirliği ve yüksek kömür verimi nedeniyle en önemli fenolik reçinelerden (PR) biridir. Bununla birlikte, PR ve PBPR'nin piroliz mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır, bu da bu materyallerin sentezi, geliştirilmesi ve uygulanmasına sınırlamalar getirmektedir. Bu çalışmada, PBPR'nin piroliz işlemi, novolak reçinesi (NR) ve PBA çapraz bağlı NR (PBNR) ile yüksek sıcaklıklarda çalışılmış ve ayrıca PBPR'nin yüksek kömür veriminin nedenleri araştırılmıştır. Sonuçlara göre, NR'nin pirolizi, moleküler omurgadaki kovalent tekli bağların parçalanma reaksiyonu ile başlamaktadır. C-C tek bağlarının bölünmesiyle oluşan monofenoller ve bisfenoller gibi uçucu organik bileşiklerin (VOC'ler) salınması, yüksek sıcaklıklarda NR'nin azalan kömür veriminin ana nedenidir. Bu arada, artan NR moleküler ağırlığı ve NR'nin çapraz bağlanması, yüksek kömür verimi reçinesinin elde edilmesinde faydalı olan VOC'lerin oluşum olasılığını azaltabilir. PBPR'de boronik ester bağları, VOC'lerin oluşumunu daha zor hale getirir ve reçinenin yüksek kömür verimine katkıda bulunur. Mevcut çalışma, yüksek sıcaklıklarda yüksek termal kararlılıklarını ve kömür verimini sağlamak için PR ve PBPR'nin piroliz mekanizmasını derinlemesine anlamak için yol gösterici bir önem sağlar (39).

Chatterjee ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, fenolik bileşikler, topraktaki aromatik bileşiklerin bakteriyel biyolojik bozunmasında önemli ara maddeler olduğu vurgulanmıştır. *Arthrobacter* sp. suşun, dioksijen kullanılarak farklı ikame edilmiş fenilboronik asitlerin karşılık gelen fenollere dönüştürülmesi yoluyla boronik asit monooksijenaz aktivitesi sergilediği gösterilmiştir. Organoboronik asitlerin C-B bağlarını parçalamak için bir dizi yöntem bildirilmiş olsa da, oksidan olarak dioksijen kullanılarak bu aktiviteyi sergileyen biyomimetik demir kompleksi hakkında bir rapor bulunmamaktadır. Bu doğrultuda, bir (demir (II)-benzilat kompleksinin $[(\text{Tp}(\text{Ph}_2))\text{Fe-II}(\text{benzilate})]$ ($\text{Tp}(\text{Ph}_2) = \text{hydrotris}(3,5-$

diphenyl-pyrazol-1-yl)borate), oksidatif dekarboksilasyonu üzerine üretilen bir nükleofilik demir oksijen oksidanın organoboronik asitlere karşı reaktivitesi araştırılmıştır. Oksidan, dioksijenden bir oksijen atomunun eklenmesiyle farklı aril/alkilboronik asitler karşılık gelen oksijenli ürünlere dönüştürür. Bu yöntem, terminal oksidan olarak dioksijen ile boronik asitlerin oksijenlenmesi için etkili bir protokolü temsil ettiği tespit edilmiştir (40).

Bian ve arkadaşlarının (2020) yaptığı bir çalışmada, Lewis bazları ve polioller ile tersinir ve kovalent bağlanma nedeniyle, floresan sensörler olarak boronik asit bileşiklerinin karbonhidratları, iyonları, hidrojen peroksiti ve benzerlerini tanıdığı yaygın olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, katekol veya katekol türevlerinden ziyade kafeik asidin yüksek düzeyde seçici tanınması için boronik asit sensörleri henüz bildirilmemiştir. Burada, boronik aside dayalı çift tanıma bölgelerine sahip yeni bir suda çözünür sensör 5c rapor edilmiştir. $2.3 \times 10^{-4} \text{ M}$ kafeik asit eklendiğinde, sensör 5c'nin floresan yoğunluğu iç filtre etkisi (IFE) yoluyla %99,6 azaldığı, çünkü uyarma spektrumu, nötr koşul altında kafeik asidin absorpsiyon spektrumu ile örtüşürken, floresan karbonhidratlar ve diğer katekol türevleri dahil olmak üzere diğer analitler ile bağlandıktan sonra belirgin bir şekilde arttı veya değişmediği belirlenmiştir. Ek olarak, kafeik aside tepki süresi oda sıcaklığında hızlı ve yüksek bir bağlanma sabiti ($9245,7 \pm 348,3 \text{ M}^{-1}$) ve düşük LOD ($1.81 \times 10^{-6} \text{ M}$) hesaplanmıştır. Ayrıca, kafeik asit tabletlerinde kafeik asit içeriğinin belirlenmesine çalışılmış ve geri kazanım oranının yeterli olduğu görülmüştür. Bu nedenle, sensör 5c, gerçek örneklerde biyolojik olarak anlamlı kafeik asidi tespit etmek için, potansiyel bir araç olarak kullanılabildiği bildirilmiştir (41).

Aguilar ve arkadaşları (2020) yaptıkları bir çalışmada, bitki materyallerinden elde edilen fenolikler, çeşitli tıbbi özellikleri nedeniyle nanotıp araştırmalarında dikkat çekmiştir. Kahve çekirdeklerinde bol miktarda bulunan fenolik bir bileşik olan kafeik asidin, reaktif oksijen türlerini (ROS) indükleyen özellikleri nedeniyle antikanser etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Burada, katekol-boronik asit konjugasyonu ve Fe (III) iyon çapraz bağlama yoluyla kafeik asit molekülü ve sentetik antikanser ilacı bortezomib kullanılarak supramoleküler bir nanotıp tasarlanmıştır. Bortezomib, proteazom inhibe edici bir ilaçtır ve boronik asit fonksiyonel grubu, kafeik asidin

katekol kısmına bağlanabilir. Hücre içi endositoz yoluyla bortezomib iletebilen bir nanoparçacık formülasyonuna sahip olarak, katekol-boronik asit konjugasyonu ayrılabilir, bu da boronik asit fonksiyonel grubunu hücrenin 26S proteazomuna bağlanmak üzere serbest bırakır. Kafeik asidin ROS indükleyici özelliği ayrıca bortezomib yükünü tamamlar, çünkü ikincisi NF- κ B inhibisyonu yoluyla hücrenin hayatta kalma mekanizmasını baskıladığı saptanmıştır (42).

Kettum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2020), biyokütleden türetilen aromatik hidrokarbonlar, ince kimyasallar ve yakıt üretmek için umut verici kimyasal ara ürünlerdir. Bununla birlikte, aromatik hidrokarbonlar çoğunlukla yüksek basınç koşulları altında katalitik piroliz ile elde edilmiştir. Bu çalışmada, boronik asit ile işlevselleştirilmiş KIT-6 mezogözenekli silika (Ca/Ni/BOH-NH-KIT-6) üzerinde desteklenen Ca ve Ni içeren bir kompozit katalizör geliştirilmiştir. Bu katalizör, entegre katalitik yükseltme ve Napier otunun atmosferik basınç altında pirolizi sırasında aromatik hidrokarbonlar için (%50'ye kadar) yüksek seçicilik sergilediği belirlenmiştir. Aromatik hidrokarbon seçiciliği, Ni'nin KIT-6 desteği üzerindeki dağılımına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Ni'nin katalizör üzerindeki stabilitesi, Ca ilave edilerek geliştirilmiş ve Ni'nin iyi dağılımı, fenolik bileşiklerin aromatik hidrokarbonlara oksijensizleşmesini desteklediği belirlenmiştir. Ayrıca, Ca ilavesi aromatik hidrokarbonlar, özellikle monoaromatik hidrokarbonlar için seçiciliği arttırdığı vurgulanmıştır. Bu nedenle, aromatik hidrokarbonlar için Ca/Ni/BOH-KIT-6 katalizörünün yüksek seçiciliği, biyokütlenin katalitik pirolizi sırasında aromatiklerin artan üretimine bağlanabildiği bildirilmiştir (43).

Başka bir çalışmada Fang ve arkadaşları (2019), aril boronik asitlerin ilgili fenollerine ipso-hidroksilasyonu için metalsiz ve bazsız Cl_3CCN aracılı bir yöntem geliştirilmiş, bu da kilit bir kararsız Lewis eklentisi ara ürünü tarafından desteklenmiştir. Bu dönüşüm, geniş işlevsel grup toleransına sahiptir ve geç aşama işlevselleştirmede başarılı olmuştur. Basit bir araştırmadan sonra, iki yol (radikal/iyonik mekanizma) önerilmiş ve mavi ışığın faydalı etkisinin daha fazla araştırılması gerekmektedir vurgulanmıştır (44).

Latha ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2019), Arilboronik asitlerin basit ve hafif bir oksidatif ipso-hidroksilasyonu, ortam reaksiyon koşulu

altında bir oksidan olarak iyi huylu hidrojen peroksit varlığında basit ve asil metal, nikel bazlı kullanılabilir heterojen katalizör Ni(HBTC)BPY MOF (HBTC = benzene-1,3,5-tricarboxylate, BPY = 4,4'-bipyridine) kullanılarak elde edilmiştir. Ni(HBTC)BPY MOF, kısa sürede çeşitli arilboronik asitlerden fenollerin oluşumuna yönelik mükemmel katalitik aktivite sergilemiş ve aktivitesinde kayda değer bir kayıp olmaksızın beş defaya kadar yeniden kullanılabilmiştir. Ayrıca hassas işlevselliklerin varlığında bile yüksek fonksiyonel grup toleransı göstermiş ve heterosikllerde hidroksil grubu elde etmek için de kullanışlı olduğu saptanmıştır (45).

Yapılan bir araştırmada, antibiyotiğe dirençli bakteriler gelişmeye devam ettiğinden, hastane enfeksiyonlarıyla mücadele için antibakteriyel ajanların araştırılması bu zamanın bir sorunu olmuştur. İndolin süstitüentlerinin aminoalkilfenollerin antibakteriyel özellikleri üzerindeki etkisi incelenmiş, bu da minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) 1,18 µM kadar düşük bir bileşik kütüphanesinin geliştirilmesine yol açmıştır. İki yeni aminoalkilfenol, gram pozitif bakterilerin bir referans suşu paneline karşı MIC ve minimum bakterisidal konsantrasyonlar (MBC) belirlenmesinden sonra özellikle umut verici olarak belirlenmiş ve ayrıca 40 klinik izolata (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* ve *Listeria monocytogenes*) karşı doğrulanmıştır. Aynı iki aminoalkilfenol, iki *in vivo* modele (*Artemia salina* ve *Saccharomyces cerevisiae*) karşı düşük toksisite sergilemiştir. Aynı bileşiklerin *in vitro* sitotoksosite değerlendirmesi (insan keratinositleri ve insan embriyonik akciğer fibroblast hücre dizileri üzerinde) de gerçekleştirilmiştir. 1.7-5.1 mM aralığında IC₅₀ değeri ile fibroblast hücre hatları üzerinde özellikle toksik bir etki göstermişlerdir, bu durum klinik kullanımlarını daraltmaktadır. Aminoalkilfenollerin, özellikle indolinden türetilen fenolik Mannich bazlarının antibakteriyel özelliklerinde istenen artışa, indolinil ikame edicisine ilave bir nitro grubu eklenerek veya Petasis borono-Mannich reaksiyonunda boronik asit kullanım yoluyla eklenen benzil grubundaki bir biyoizosterik triflorometil ikame edicisi ile bir metil ikame edilerek ulaşılmıştır. Özellikle, ek bir nitro grubunun eklenmesi, aminoalkilfenollere ilave toksisite kazandırmadığı belirlenmiştir (46).

Aguilar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), doğal fenolik molekül kafeik asit, bir anti/pm-oksidan, anti-kanser ve anti-inflamatuar ajan olarak biyolojik sistemler üzerinde umut verici etkiler göstermektedir. Nanoparçacık işlevselleştirme tasarımlarında, çoğu organik nanoparçacık kaplama, yalnızca kemoterapötikleri taşıma ve ligandı hedefleme yetenekleri için kullanılmaktadır. Bu çalışmada, 5 nm boyutunda çok işlevli bir kaplama elde etmek için hazırlanan altın nanoparçacıkların üzerine kafeik asidin, UV ışığı ve oto-oksidasyon polimerizasyonu altında elde edilmesi yoluna gidilmiştir. Elde edilen polikafeik asit (PCA) kaplaması, hem boronik asit içeren bileşikler, kemoterapötik bortezomib (BTZ) hem de kanser hedefleyen ligand folatı konjuge etmek için kullanılırken, hücre içi proteinlere ve DNA'ya zarar verebilecek mitokondriyal reaktif oksijen türlerini indükler. Bu, ilaç yükünü, bortezomib'in hücre hayatta kalma inhibisyon özelliklerini tamamlamaktadır. İlaç, hedefleyici ligand ve kaplama kompleksleşmesinin tümü, bir tümörde ve endozomal mikro-ortamda bulunabilen asidik pH koşulu (<5.0) altındaki pH'da bölünebilmektedir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, geliştirilen nanoparçacıkların kanser sitotoksitesini ve tümör önleyici özelliklerini göstermiştir (47).

Başka bir çalışmada, bir dizi boronik esterlin baz katalizli hidrolizinin ($\text{ArB(OR)}_2 \rightarrow \text{ArB(OH)}_2$) ve protodeborasyonun ($\text{ArB(OR)}_2 \rightarrow \text{ArH}$) kinetiği ve mekanizması, sekiz farklı poliol ve 10 polifloroaril ve heteroaril parçası, yerinde ve durdurulmuş akış NMR spektroskopisi (^{19}F , ^1H ve ^{11}B), pH-hızı bağımlılığı, izotop sürüklenmesi, ^2H KIE'ler ve KS-DFT hesaplamaları ile araştırılmıştır. Çalışma, temel sulu-organik koşullar altında boronik esterlerin fenomenolojik stabilitesinin oldukça nüanslı olduğunu ortaya koymaktadır. Yaygın varsayımın aksine, esterleştirme, karşılık gelen boronik asitle karşılaştırıldığında mutlaka daha fazla stabilite sağlamadığı belirtilmiştir. Ayrıca, esterlin boronik aside hidrolizi, pH boronik asid/esterin pK_a 'sına yakın olduğunda kendi kendine, oto- ve oksidatif (fenolik) kataliz ile arttırılan genel protodeborasyon işleminin baskın bir bileşeni olabildiği saptanmıştır (48).

Gujjarappa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2020), arilboronik asitler, aril boronat esterler ve aril trifloroboratların aril alkollere verimli bir amino asit aracılı ipso-hidroksilasyonu ile tanımlanmıştır. Arilboronik asitler, aril boronat esterler ve aril trifloroboratların aril alkollere verimli bir amino asit aracılı ipso-

hidroksilasyonu tarif edilmiştir. Mevcut protokol, solvent olarak DMF'de aerobik koşullar altında trietilamin varlığında alt stokiometrik miktarda l-histidin kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amino asit aracılı süreç, yerinde hidrojen peroksit üretimi yoluyla organoboronların hidroksilasyonu için alternatif bir yol sağlamaktadır. Mevcut protokol, aril alkollerin hazırlanması için organokatalizörler olarak amino asitlerin sentetik kullanımını araştırmıştır. L-histidin, havadaki oksijenin, termal uyarma işlemi ve ardından Et₃N'nin termal bozunması yoluyla hidrojen peroksit dönüşürülmesinde önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Geliştirilen yaklaşım, mükemmel bir verimle ve yetkin fonksiyonel grup toleransı ile çok sayıda bileşik için geçerli olduğu bildirilmiştir (49).

Casulli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2020), beta-siklodekstrinler (β -CDs) ve 4-Fc-PB/doğal- β -CDs adlı boronik asit ile kimyasal olarak modifiye edilmiş bir ferrosen arasında bir supramoleküler kompleksin kullanımı sayesinde, fruktozun son derece seçici bir tespiti için yeni bir elektrokimyasal tahlilini tarif etmektedir. Başka bir β CDs türü, 4-Fc-PB/3-fenilboronik- β -CDs, glukozun saptanması için önerilmektedir. Yeni elektrokimyasal araştırmada, ¹H nükleer manyetik rezonans, kütle spektroskopisi ve element analizi ile üstün elektrokimyasal performans, hassasiyet ve algılama limiti açısından değerlendirilerek tamamen karakterize edilmiştir. Mevcut çalışmanın yeniliği, uygun bağlanma gruplarının eklenmesiyle hedef molekül ile spesifik kimyasal etkileşimlere dayanan benzersiz bir algılama mekanizması ile elektrokimyada ilk kez kullanılan CDs' nin rolünde yatmaktadır. Yüksek derecede seçici bir fruktoz tespiti elde edilmiş ve önerilen tespit mekanizmasının, supramoleküler kompleksin spesifik gruplarının kombinasyonunu değiştirerek diğer molekülleri elektrokimyasal olarak algılamanın yeni bir yolunu temsil ettiğine inanılmaktadır. Fruktozun hızlı, kolay, ucuz ve son derece seçici bir tespiti, piyasada henüz mevcut olmadığından, burada çok büyüyen bir alan olan elektrokimyasal yöntemler kullanılarak elde edilen bulguların son derece önemli olduğu saptanmıştır (50).

Zheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2020), hassas fiziksel yapı düzenlemesi ve kimyasal modifikasyonu olan bir dizi polistiren-divinilbenzen reçinesi başarıyla sentezlenmiştir. Friedel-Crafts reaksiyon koşullarının düzenlenmesi, çeşitli BET yüzey alanlarına ve gözenek yapılarına sahip birkaç

fiziksel reçineyle sonuçlanırken, 1,3-propandiolün adsorpsiyonu, moleküler boyutun ve diğer fiziksel özelliklerin hidrofilik bileşiklerin adsorpsiyonuna orta derecede bir katkı sağladığı ortaya çıkarmıştır. 1,3-Propandiol ile nitrojen, oksijen ve boron fonksiyonel grubu modifiye reçineler arasındaki adsorpsiyon süreçleri daha fazla araştırılmış ve PS-3NB ve PS-SBT adlı boronik asit modifiye reçineler, ticari reçine CHA-111'den daha yüksek adsorpsiyon kapasiteleri sergilemiştir. PS-3NB ve PS-SBT'nin adsorpsiyon kapasitesi, ticari reçine CHA-111'den %37 ve %35 daha yüksek olduğu ve sırasıyla 17.54 mg g⁻¹ ve 17.23 mg g⁻¹'e ulaştığı tespit edilmiştir. Ayrıca, adsorpsiyon mekanizması, boronik asit içeriğinin, çözelti pH'ının ve adsorbat hidrofobikliğinin birincil adsorpsiyon itici güçler olduğunu göstermiştir. Burada, boronik asit ve diol molekülü arasındaki spesifik afinite yoluyla hidrofilik polioller seçici olarak adsorbe etmek için polistiren-divinilbenzen malzemelerini boronik asitle modifiye etmek için bir yöntem sağlanmıştır (51).

Başka bir çalışmada Lai ve arkadaşları (2020); 3,4-O-karbonat glikaller ve boronik asitlerle, oda sıcaklığında açık hava koşulları altında 1,2-bis(fenilsülfinil)etan paladyum(II) asetat ile katalize edilen yeni bir stereoselektif C-glikosilasyon metodolojisi geliştirilmiştir. Bu hafif yöntemin çalışması basittir, substrat aralığında geniştir ve alkollü/fenolik hidroksil ve amino gruplarına toleranslıdır. Test edilen tüm substratlar için yüksek mükemmel verimler gözlemlendi ve esas itici güç olarak dekarboksilasyon tarafından katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Bu arada, yüksek 1,4-trans-seçicilik, önerildiği gibi sterik etkilerle elde edilmiştir (52).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), B-O bağlarının geleneksel polimer ağlarına eklenmesi ile, yeni yapılara ve benzersiz özelliklere sahip polimer malzemeler üretilmiştir. Özellikle, B-O bağlarının daha yüksek bağ enerjisi, polimerlerin termal stabilitesini önemli ölçüde iyileştirmiş, bu arada ısıya ve ortama duyarlılıkları, çapraz bağlı yapılara sahip polimer malzemelerin yeniden işlenmesini ve geri dönüştürülmesini gerçekleştirebilmiştir. Son yıllarda, bor içeren çapraz bağlı polimerler alanını büyük ölçüde zenginleştiren, farklı yapısal özelliklere ve işlevlere sahip B-O bağlarına dayalı çapraz bağlı polimerler geliştirilmiştir. Son on yılda yapılan araştırmalar borik/boronik asit ve bunların türevleri ile modifiye edilmiş fenolik reçineler üzerine odaklanmıştır ve mükemmel özelliklere sahip bir

dizi ablatif dirençli polimer ve dinamik çapraz bağlı polimer geliştirilmiştir. Bu çalışmada, farklı yapı ve işlevlere sahip B-O bağlarına dayalı çapraz bağlı polimerler ve sentez, yapı ve özellikleri üzerine yapılan araştırmaların ilerlemesi vurgulanmaktadır. Polimerlerin termal stabilitesini geliştirmek ve B-O bağlarına dayalı çapraz bağlı polimerlerin rejenerasyonunu sağlamak için temel prensipler detaylandırılmıştır. B-O bağlarına dayalı çapraz bağlı polimerler için gelecekteki zorluklar ve geliştirme eğilimleri de eleştirel olarak tartışılmaktadır (53).

Yapılan başka bir çalışmada, arilboronik asitlerin yeni bir rongalit destekli metal içermeyen aerobik ipso-hidroksilasyonu geliştirilmiştir. Bu yöntemde, bir radikal indikatör olarak düşük maliyetli rongalit ve ipso-hidroksilasyon için yeşil bir oksitleyici madde olarak O₂ kullanılmıştır. Bu çalışma, oda sıcaklığında mükemmel verim sağlayan çok çeşitli fonksiyonel gruplarla uyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, süperoksit radikal anyonlarının C-B bölünmesindeki rolüne ilişkin mekanik anlayış, DFT çalışmalarına dayalı olarak da sağlanmıştır (54).

Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), Arenlerin sürdürülebilir, yönlendirilmemiş ve seçici katalitik hidroksilasyonu, aril karbon-hidrojen bağlarının nispi eylemsizliği, fenolik ürünlerin aşırı oksitlenmiş yan ürünlere yol açan daha yüksek reaktivitesi ve sıklıkla yetersiz bölgesel seçicilik nedeniyle devam eden bir araştırma zorluğu olmaya devam etmektedir. Biyolojik olarak esinlenilmiş bir L-sistin türevli ligand tarafından koordine edilen demirin, terminal oksidan olarak hidrojen peroksit ile yönlendirilmemiş aren karbon-hidrojen hidroksilasyonunu katalize edebildiğini bildiriyoruz. Reaksiyon, geniş substrat kapsamı, mükemmel seçiciliği ve iyi verimi ile ayırt edilir ve alkoller, polifenoller, aldehitler ve hatta bir boronik asit gibi oksidasyona duyarlı fonksiyonel gruplarla uyumluluk gösterir. Bu yöntem, çoklu karbon-hidrojen hidroksilasyonları yoluyla polifenollerin sentezinin yanı sıra doğal ürünlerin ve ilaç moleküllerinin geç aşamada işlevselleştirilmesi için çok uygun olduğu bildirilmiştir (55).

Annunziata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), tirozol (Ty) ve hidroksitirozol (HTy), zeytinyağı ve şarapta bulunan ve gıda, nutrasötik ve kozmetik uygulamalar için yaygın olarak kullanılan değerli diyet fenolik bileşiklerdir. Ty ve HTy, antioksidan, antimikrobiyal ve antienflamatuar özellikler dahil olmak üzere

sağlıkla ilgili bir dizi biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu çalışmada, bir gaz/sıvı iki fazlı sistemde *Agaricus bisporus*'tan serbest tirozinaz tarafından katalize edilen Ty'nın HTy'ye kemo- ve bölgesel seçici oksidasyonu için sürdürülebilir, biyokatalizli bir akış protokolü geliştirilmiştir. Sulu akış akımı daha sonra, biyokatalizörü ve fazla askorbik asidi içeren su ortamını yeniden sirküle etmek için hat içi özütlenmiş, böylece işlemin maliyet-verimliliği geliştirildi ve kendi kendine yeterli bir kapalı döngü sistemi oluşturulmuştur. Organik katman, HTy'yi yakalayabilen ve reaksiyona girmemiş Ty'ı çözelti içinde bırakabilen destekli boronik asit kullanılarak bir yakala ve bırak prosedürü ile hat içinde saflaştırılmıştır. Ayrıca asetat türevleri (TyAc ve HTyAc), birincil alkol üzerinde seçici olarak hareket edebilen *Mycobacterium smegmatis*'ten (MsAcT) hareketsizleştirilmiş bir asiltransferaz ile paketlenmiş bir biyoreaktörden yararlanılarak üretilmiştir. Optimize edilmiş koşullar altında, %75 verimle yüksek değerli HTy elde edilirken, TyAc ve HTyAc, sadece 10 dakikalık kalma süresinde %80'e varan verimlerle izole edilmiştir (56).

Yapılan bir çalışmada (2021) Siarkiewicz ve arkadaşları, *in vivo* uygulamalar için redoks problemlerinin geliştirilmesine yönelik, yakın kızılötesi floresan sensörlere ve uygun spektral özellikleri sayesinde popülerlik kazanan triyanofurana dayalı floroforlara odaklanmıştır. Triyanofuran bazlı boronat probu (TCF-BA), seçilmiş biyolojik oksidanların *in vitro* ve *in vivo* spesifik floresan tespiti için önerilmiştir. Burada, hücre içinde milimolar konsantrasyonlarda bulunan küçük bir molekül olan biyotiyol, glutatyon varlığında ve yokluğunda TCF-BA'nın hidrojen peroksit, hipoklorit ve peroksinitrit karşı ayrıntılı kimyasal reaktivitesini rapor edilmektedir. Fizyolojik olarak ilgili glutatyon konsantrasyonunda, TCF-BA probunun bir eklenti oluşturduğunu ve bu da probun test edilen oksidantlara karşı reaktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Yalnızca peroksinitrit, GSH varlığında TCF-BA'yı verimli bir şekilde oksitlemiş, floresan fenolik oksidasyon ürünü TCF-OH da glutatyon ile reaksiyona girerek floresan yoğunluğunun azalmasına neden olmuştur. Bu gözlem, TCF bazlı problemlerle bildirilen sonuçların, istenen analite ek olarak hücre içi glutatyondaki değişikliklerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, peroksinitrit karşı benzer reaktiviteye sahip olan 1-naftalin boronik asitten türetilen modifiye edilmiş bir probu (TCF-BA-2) rapor etmektedir. TCF-BA-2 probu glutatyon ile reaksiyona girse de oksidasyon ürünü TCF-OH-2'nin absorpsiyon

spektrumu glutatyondan etkilenmez ve bu nedenle biyolojik sistemlerde peroksinitrit oluşumunun gerçek zamanlı izlenmesi için uygulanabildiği belirlenmiştir (57).

Pratihari ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2019), yeni Schiff Baz ligandları (H_2L^1 & H_2L^2) salisilaldehit (2-((2-aminofenil) diazenil)-N-alkilalanilin) ile reaksiyonuyla sentezlenmiş ve bu kompleksin hazırlanmasında Cu(II), Ni(II) ve Pd(II) metal iyonları kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısal özellikleri UV-Vis, IR ve 1H NMR spektroskopisi ile incelenmiştir. Schiff bazının (H_2L^1) ve iki metal kompleksinin Cu(L^1) ve Ni(L^2) kristal yapıları, tek kristal X-ışını kırınımı ile belirlenmiştir. Çalışmalar sentezlenen Schiff bazlarının tetradentat (N, N, N, O) ligandları olarak var olduğunu ve amido nitrojen, azo nitrojen, azometin nitrojen ve fenolik oksijen atomlarının donör atomları aracılığıyla metal iyonlarına bağlandığını ortaya koymuştur. Cu(L^1) ve Ni(L^1)'in redoks özelliği ve H_2L^1 ligandının ve Cu(L^1) ve Ni(L^1) komplekslerinin emisyon davranışı incelenmiştir. Cu(L^1) kompleksi, oksidan olarak H_2O_2 kullanılarak benzil alkolün benzildehite (çözücü içermeyen koşullar altında) oksidasyonuna karşı mükemmel katalitik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Kompleks Pd(L^1), yumuşak reaksiyon koşulları altında yüksek verimlere karşılık gelen biarilleri üretmek için çeşitli aril halojenürlerin fenil boronik asit ile Suzuki-Miyaura çapraz bağlama reaksiyonunda yüksek verimli katalizör görevi gördüğü vurgulanmıştır. Hem Cu(L^1) hem de Pd(L^1) katalizörleri, basit kromatografik ayırma ile kolayca geri kazanılmış ve bir sonraki katalitik döngü için yeniden kullanılmıştır (58).

Atashkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2019), yeniden kullanılabilir heterojen bir nanokatalizör olarak $NiFe_2O_4$ ' in manyetik nanopartiküller kullanılarak CO bağı aktivasyonu yoluyla simetrik olmayan ve simetrik diaril sülfürlerin tek kap ve kokusuz sentezi için yeşil metodolojiler sunmaktadır. Simetrik olmayan sülfürlerin sentezi, asetatlar, triflatlar ve tosilatlar gibi fenolik esterlerin, baz varlığında tiyolasyon ajanları olarak arilboronik asit/S-8 veya trifeniltin klorür/S-8 ve 60-85 °C'de çözücü olarak poli (etilen glikol) içinde bir katalizör olarak $NiFe_2O_4$ manyetik nanoparçacıkların varlığında çapraz bağlanma reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, 120 °C'de dimetilformamid içinde kükürt kaynağı olarak S-8 ve katalizör olarak $NiFe_2O_4$ kullanılarak fenolik bileşiklerden simetrik diaril sülfürlerin sentezi tarif edilmektedir. Bu protokolleri

kullanarak, çeşitli simetrik olmayan ve simetrik sülfürlerin sentezi, manyetik olarak yeniden kullanılabilir bir bimetalik nanokatalizör kullanımı, tiyoller ve aril halojenürlerin kullanılmasından kaçınılması nedeniyle mevcut protokolleri kullanmaktan daha kolay hale gelmiştir (59).

Stock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2019), polimer malzemeler üzerinde desteklenen boyalar, anyonik analit tespiti için optik cihazların elde edilmesinde uygunluk göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, Merrifield reçinesi, anyonik türlerin tespiti için kemosenör ve kemodozimetre yaklaşımlarında kullanılmak üzere Brooker'in merosiyanininden türetilen protonlanmış veya silillenmiş perikromik problemler ile işlevselleştirilmiştir. Fenolik ve silile işlevselleştirilmiş reçineler, kızılötesi spektrofotometri, termogravimetrik analiz, taramalı elektron mikroskobu, optik ve eş odaklı mikroskobik teknikleri ile karakterize edilmiştir. Bu malzemeler, H_2PO_4^- , CN^- , CH_3COO^- ve F^- tespiti için kromojenik ve florojenik sistemler olarak triklorometan içinde incelenmiştir. Ayrıca, işlevselleştirilmiş polimerler lazer taramalı konfokal mikroskopi ile analiz edilmiş ve boyanın Merrifield reçinesinde farklı mikro-ortamlarda dağılmış olması gerçeğinden dolayı her durumda multifloresans göstermiştir. Bu cihazlar, anyonik analitlerin tespitinde daha hızlı ve daha basit sonuçlar elde etmek için çok değişkenli görüntü analizi yoluyla çalışılma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (60).

Yapılan bir çalışmada (2020) Peppoloni ve arkadaşları, *Pseudomonas aeruginosa*, büyük biyofilm oluşturma kapasitesi göz önüne alındığında, genellikle ciddi cihazla ilişkili enfeksiyonların etken maddesi olan gram negatif bir hastane patojenidir. *P. aeruginosa*, birçok bakteri tarafından kullanılan bir hücreden hücreye iletişim mekanizması olan Quorum Sensing (QS) tarafından biyofilm üretimi de dahil olmak üzere çok sayıda virülans faktörünün ifadesini hassas bir şekilde düzenlemektedir. Bakteriyel büyümeyi etkilemeden QS kontrollü patojenitenin seçici inhibisyonu, *P. aeruginosa*'nın iyi bilinen ve yaygın ilaç direncinin üstesinden gelmek için umut verici yeni bir stratejiyi temsil ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, özellikle beta-laktamaz inhibitörü olarak tasarlanmış bir boronik asit türevi olan SM23'ün *P. aeruginosa* tarafından biyofilm oluşumu ve virülans faktörleri üretimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak, SM23'ün: (1) bakteriyel büyümeyi etkilemeden biyofilm gelişimini ve piyoverdin, elastaz ve piyosiyenin gibi çeşitli

virölans faktörlerinin üretimini inhibe ettiğini gösterdiği; (2) QS ile ilgili iki otoindükleyici molekül olan 3-okso-C₁₂-HSL ve C₄-HSL seviyelerini, sönümlü bir lasR/lasI sistemi ile uyumlu olarak azalttığı; (3) *P. aeruginosa* ile şartlandırılmış ortam ile önceden inkübe edilmiş olan bakteri hücrelerine bağlanmadığı; ve (4) klinik ortamları yakından taklit eden yeni bir *in vitro* model tarafından değerlendirildiği üzere, *P. aeruginosa* tarafından endotrakeal tüpler üzerinde hem biyofilm oluşumunu hem de pyoverdinin üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Birlikte ele alındığında, elde edilen sonuçlar, beta-laktamazı inhibe etmenin yanı sıra, SM23'ün *P. aeruginosa* biyofilminin güçlü bir inhibitörü olarak da hareket edebileceğini ve bunun biyofilm ile ilişkili *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel bir uygulamaya sahip olabileceğini düşündürmektedir (61).

Antonio ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2018), boronik asitler (BA'lar), biyolojik olarak aktif bileşikler ve fonksiyonel biyomalzemeler tasarlamak için yaygın olarak kullanılan önemli bir fonksiyondur. Boronik asitler açık kabuk, BA'ların endojen nükleofillerle spesifik olmayan reaktivitesine ve istenmeyen hedef dışı etkilere yol açabilir. Bu çalışmada, diazaborinler, serin proteaz inhibisyonu için boron fonksiyonunun aromatik bor bazlı bir heterosikl formunda stabilize edildiği yeni bir bor bazlı savaş başlığı sınıfı olarak sunulmaktadır. Diazaborinler herhangi bir kromatografik işlem olmaksızın %96' ya varan verimlerle tek bir adımda kolayca sentezlenmiş ve düşük konsantrasyonlarda IC₅₀ değerleri ile insan nötrofil elastaz (HNE) serin proteazı geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Diazaborinler, yakından ilişkili beş serin proteazdan oluşan bir panele karşı hiçbir inhibisyon gözlemlenmediğinden, HNE'ye karşı da seçici olmuştur. Bu sistem üzerinde gerçekleştirilen sentetik ve teorik çalışmalar, BA'lara benzer şekilde, reaksiyon mekanizmasının, diazaborin bor merkezi ile katalitik serin oksijen arasında tersinir bir kovalent bağ oluşumunu içerdiğini göstermektedir. Son olarak, BA'lardan farklı olarak, diazaborinlerin pH 7.4 fosfat tamponunda ve insan plazmasında çok kararlı olduğu gösterilmiştir (62).

Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2017); alkil boronik asitlerin ve esterlerin yaygın kullanımı, hazırlanmalarıyla ilgili zorluklar nedeniyle sıklıkla engellenmektedir. Yapılan bu çalışmayla, bol miktarda karboksilik ikame edicilerden

yoğun şekilde işlevselleştirilmiş alkil boronat esterlerine hızla erişmek için basit ve pratik bir yöntemi açıklanmaktadır. Bu geniş kapsamlı nikel katalizli reaksiyonda, bir karboksilik asit grubunu bir boronat ester ile değiştirmek için amid bağı oluşumu ile aynı etkinleştirme prensibi kullanılmıştır. Peptidlere uygulama, genellikle yüksek stereoselektiviteye sahip alfa-amino boronik asitlerin amaca uygun preparasyonlarına izin vermiş, böylece alkil boronik asit ilaçları Velcade ve Ninlaro'nun yanı sıra ikonik antibiyotik vankomisin boronik asit versiyonunun sentezini kolaylaştırmıştır. Reaksiyon ayrıca, tersine çevrilebilir kovalent bağlanma özellikleri sunan güçlü insan nötrofil elastaz inhibitörlerinin keşfini ve kapsamlı biyolojik karakterizasyonunu mümkün kılmıştır (63).

Bir enzim inhibitörünün seçiciliği, onun bir alet bileşiği olarak kullanışlılığının veya bir ilaç olarak güvenliğinin kilit bir belirleyicisidir. Yine de seçicilik, ilaç keşif sürecinin ilk aşamalarında hiçbir zaman kapsamlı bir şekilde değerlendirilmez ve ancak daha sonraki aşamalarda nadiren değerlendirilir, çünkü teknik sınırlamalar aksini yapmayı yasaklar. Yapılan bir çalışmada, inhibitör potansi ve özgülüğünü eşzamanlı olarak değerlendirmek için, yüksek verimli bir yöntem olan EnPlex'i rapor edilmiş ve uygulamasını 96 serin hidrolaza pilot olarak sunulmuştur. Yaygın olarak kullanılan serin hidrolaz inhibitörlerinin EnPlex analizi, daha önce tanınmayan çok sayıda hedef dışı etkileşimi ortaya çıkarmakta, bunların bazıları daha önce kafa karıştırıcı yan etkileri açıklamaya yardımcı olmaktadır. Ek olarak, boronik asit ve nitril içeren bileşiklerin hidrolaza yönelik bir kitaplığının EnPlex taraması, lider adayların daha etkin bir şekilde önceliklendirilebileceği hem güç hem de seçicilik boyutlarında yapı-aktivite ilişkileri sağlamıştır. Bir dizi dipeptidil peptidaz 4 inhibitörünün takibi, EnPlex'in hayvan modellerinde gerçekten etkililiği ve güvenliği öngördüğünü göstermiştir. Bu sonuçlar, yüksek verimli, süper aile çapında seçicilik profili oluşturmanın fizibilitesini ve değerini göstermiş ve bu tür profil oluşturmanın ilaç keşfinin en erken aşamalarına dahil edilebileceğini önermiştir (64).

Xie ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2014), antikanser ilacı Velcade'ye yeni bir yaklaşım olarak, kiral bir N-fosfinil yardımcı maddesi ile sabitlenmiş bir iminin asimetrik borilasyonu gerçekleştirilerek geliştirilmiştir. 7 aşamalı sentez boyunca, özellikle imin sentezinde ve asimetrik borilasyon

reaksiyonlarında, işlemler ve çalışma, GAP (grup destekli saflaştırma) kimyası kavramını tanımlayan herhangi bir kolon kromatografik saflaştırma olmadan basit ve kolay yollarla gerçekleştirilmiştir. Optik olarak saf izomerin (dr>99:1), asimetrik borilasyon reaksiyonunun ham karışımının heksan ile yıkanmasıyla kolaylıkla elde edilebileceği bulunmuş; kiral N-fosfinil yardımcı maddesi, korumanın kaldırılması tamamlandıktan sonra kolaylıkla geri kazanılmıştır. Asimetrik borilasyon reaksiyonu için birkaç başka N-fosfinilimin de araştırılmıştır. Borilasyon ürününün mutlak konfigürasyonu, tek kristal X-ışını kırınım analizi ile doğrulanmıştır (65).

Yapılan bir çalışmada (1992) Kinder ve arkadaşları, Kimotripsin ve elastaz için özgülüğü olan di- ve tripeptit boro-amino asit analog proteaz inhibitörleri, B16BL6 deneysel metastatik tümör modelinde farelerin akciğerlerinde oluşan melanotik odakların sayısında azalma olduğu belirlenmiştir. Bu etkiler, daha önce bildirilen leupeptin veya diğer doğal kimotripsin inhibitörlerinden önemli ölçüde daha düşük konsantrasyondaydı. Bu sonuçlar, metastatik sürece elastaz ve kimotripsinin katılımını desteklemektedir (66).

Yan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), çay polifenoller, kanser önleyici, antioksidan ve obezite önleyici kapasiteleri nedeniyle umut verici sağlık moleküllerinden biri haline geldi ve çayı dünya çapında en popüler ve fonksiyonel içecekler arasında yaptı. Bununla birlikte, analoglar genellikle polihidroksi ile benzer kimyasal yapılara sahip olduklarından, çay polifenollerinin hassas ve basit tespiti ve ayırt edilmesi zordur. Burada, çay polifenollerinin bir alt grubu olan kateşin moleküllerinin (Epicatechin, Epicatechin gallate, Epigallocatechin, Epigallocatechin gallate) tespiti ve ayrımı için fenilborik asit grubu (PDI-PBA) ile etiketlenen bir katyonik perilen diimid molekülüne dayalı bir kendi kendine montaj sistemi oluşturulmuştur. PDI-PBA, PDI-PBA üzerindeki PBA grupları ve çay polifenollerinin üzerindeki cis-dioller arasındaki dinamik borat ester bağlarıyla çay polifenollerini tanıyabildiği belirlenmiştir. Ayrıca, PDI-PBA'nın floresan söndürme oranları, benzersiz kimyasal yapıya, özellikle cis-diol sayılarına sahip her çay polifenolünün indüklediği farklı agregasyon dereceleriyle belirlenmiştir. Böylece seçici ayırım, lineer diskriminant analizi (LDA) ile kolaylıkla gerçekleştirilebildiği vurgulanmıştır. Geliştirilen sistem esas olarak prob ve substratlar arasındaki dinamik borat ester bağlarına, PDI-PBA'nın kendi kendine montajına ve çay polifenollerinin polihidroksi

karakteristiğine dayanmaktadır. Bu çalışma, çay polifenollerinin hassas tespiti ve ayrımı için yeni bir strateji sunmuştur (67).

Chang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2014), Sialyl Lewis X (sLex), yalnızca kanser için bir belirteç olarak değil, aynı zamanda kanserli hücrelerin kötü huylu davranışıyla ilişkili bir antijen olarak kabul edilen bir karbonhidrat olduğu vurgulanmış, sLex için potansiyel sensörler olarak üç floresan boronik asit sensörünü sentezlenmiştir. Sensör-sLex antijen bağlanmasını değerlendirmek için bir flüoresans analizörü tarafından ışıkla indüklenen elektron transferi kullanılmıştır. Reaksiyon, karışık sulu çözelti içinde gerçekleştirilmiş ve sensör 3'ün, 10 nM de sLex'e bağlandıktan sonra en güçlü floresan artışı gösterdiği belirlenmiştir. Hücre hattı kültürü deneylerinde, Sensör 1'in HepG2, Colo 205 ve COS-7 hücreleri için sLex ekspresyonunu pozitif ve MDA-MB-231 hücreleri için negatif olarak etiketlediği gösterilmiş; sensör 2, HepG2, PLC/PRF/5 ve Colo 205 hücreleri için çok pozitif ve MDA-MB-231 ve COS7 hücreleri için negatif sonuç verdiği ve sensör 3, PLC/PRF/5 ve HepG2 hücreleri için çok pozitif ve MDA-MB-231 ve COS7 hücreleri için negatif sonuç verdiği belirlenmiştir. MTT sitotoksikite deney sonuçları, üç sensörün toksik olmadığını göstermiş ve Hoechst 33258 deneyleri hiçbir apoptoz meydana gelmediğini göstermiştir (68).

Yapılan bir çalışmada, melamin ve 3-aminofenilboronik asit kullanılarak basit bir şekilde iki aşamalı sentez işlemiyle üretilen aminoboronik asit ile işlevselleştirilmiş karbon nitrür kuantum noktalarına (g-CNQDs/3APBA) dayanan oldukça hassas bir fotoluminesans glikoz sensörü belirlenmiştir. g-CNQD'ler ve boronik asit grupları arasındaki kovalent bağları tanıtarak, "on-off-on" tabanlı çoklu kimyasal sensör olarak etkin bir şekilde kullanılmıştır. g-CNQD'ler/3APBA, şimdiye kadar bildirilen g-CNQD'lere dayalı floresan sensörler arasında en yüksek QY olan %78.5 kadar yüksek kuantum verimleri (QY'ler) sergilediği bildirilmiştir. Malzeme, 0-10 mM'lik geniş bir lineer aralık ve mükemmel seçicilik ile 42 nM kadar düşük bir algılama sınırı göstermiştir. Ek olarak, gerçek bir kan testinde ticari bir glukometre ile karşılaştırılabilir performans sergilediği vurgulanmıştır. Mükemmel biyogörüntüleme özellikleri ve düşük sitotoksitesi nedeniyle g-CNQDs/3APBA, biyomedikal ve klinik uygulamalar için bir algılama materyali olarak umut verici bir aday olmuştur (69).

Sánchez ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2004), 2,4-Pentandion ($\frac{1}{4}$ asetilaseton) 2-aminoetan, 1,2-diaminoetan ve 1,3-diaminopropan ile reaksiyona sokularak yapısal ve elektronik olarak ilişkili olan salisilaldehitten türetilen ilgili ligandlardan (salaminolH₂ ve salenH₂); acacaminolH₂, acacenH₂ ve acpenH₂ adlı NO₂ ve N₂O₂ tipi ligandlar elde edilmiştir. AcacaminolH₂'nin fenilboronik asit ile reaksiyonu üzerine, bir adet üç ve bir adet dört koordinatlı boron atomunun yanı sıra bir adet altı üyeli ve bir adet yedi üyeli heterosiklik halka içeren bir dinükleer monomerik kompleks elde edilmiştir. SalaminolH₂ ile, merkezi 10 üyeli bir heterosikl içeren bir dimerik kompleks rapor edildiğinden, 2,4-pentan edion ve salisilaldehit türevli ligandlar karşılaştırıldığında, reaktivitede farklılıklar olabileceği açıkça ortaya çıkmaktadır. AcacenH₂ ve acacpenH₂'den hazırlanan bor komplekslerinin moleküler bileşimleri, karşılık gelen salen ve salpen türevlerine benzer, ancak altı üyeli şelat halkalarında iki metil grubunun varlığı, en önemlisi teknenin distorsiyonu merkezi heterosiklik halkanın yapısı olan bazı yapısal değişiklikler ürettiği belirlenmiştir. Bu, hesaplama yöntemleriyle tahmin edilmiş ve komplekslerden biri için deneysel olarak doğrulanmıştır. Bir başka önemli gözlem, burada açıklanan ürünlerin salisilaldehit türevlerinden çok daha fazla çözünür olduğu vurgulanmıştır. Yan ürün olarak acacenH₂'nin 1,3,5-trifenilboroksin ile eklenmesi kristalleştirilmiştir. Bu çalışmayı gerçekleştirmek için element analizi, IR ve NMR (1H, 13C, 11B) spektroskopisi, kütle spektrometrisi, ab initio teorik hesaplamalar ve X-ışını kristalografisi uygulanmıştır (70).

Bor; insan steroid hormon düzeylerini etkilemektedir, Cui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2004), dolaşımdaki testosteron ve östradiol düzeylerinin prostat kanseri riskini değiştirdiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, diyet bor alımı ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki herhangi bir epidemiyolojik çalışma tarafından değerlendirilmemiştir. ABD'de diyet bor alımı ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırılmış yapılan analiz sonucu, üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinden (NHANES III) elde edilen verilere dayanmaktadır. 95 prostat kanseri vakasının bor alımını 8.720 erkek kontrolünkiyle karşılaştırarak kesitsel vaka kontrol çalışması tasarımı kullanılmış; yaş, ırk, eğitim, sigara, vücut kitle indeksi, diyet kalori alımı kontrol edildikten sonra ve alkol tüketimi, artan diyet bor alımı, bir doz-yanıt modeli ile prostat kanseri riskinin azalmasıyla

ilişkilendirilmiştir. Düzeltilmiş olasılık oranı, en düşük çeyreğe kıyasla bor alımının en yüksek çeyreği için 0.46 olduğu belirtilmiştir (%95 güven aralığı:0.21-0.98) (eğilim için $P=0.0525$). Küçük vaka örneklem büyüklüğü ve kesitsel çalışma tasarımının doğası nedeniyle gözlenen ilişki dikkatle yorumlanması gerektiği belirtilmiş, ancak daha fazla araştırmayı hak ettiği vurgulanmıştır (71).

Orabi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2013), proteazom inhibisyonunun, hücre döngüsünün G1 fazında büyüme durmasına ve/veya apoptoz indüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu inhibitörlerin bazılarının, birkaç insan normal hücre hattında apoptozu indüklediği bulunmuştur. Bu seçici aktivite, proteazom inhibisyonunu yeni nesil antikanser ilaçları için umut verici bir hedef haline getirmiştir. Onkolojide terapötik bir hedef olarak proteazomun klinik doğrulaması, dipeptit boronik asit türevi tarafından sağlanmıştır; bortezomib. Bortezomib'in multipl miyelom ve bazı Hodgkin dışı lenfoma formlarında tek bir ajan olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bilinen bir fenolik asit olan sirinik asit (4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoik asit), Tamarix aucheriana'nın metanol özünden izole edilmiş ve proteazom inhibe edici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (72).

En yaygın ve yıkıcı yara biçimleri olan yanık yaralanmalarına genellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, inflamasyon, azalmış anjiyogenez, yetersiz hücre dışı matris üretimi ve büyüme faktörü stimülasyonunun eksikliği eşlik eder. Demirci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2015), bor ve pluronik blok kopolimerler ile formüle edilmiş yeni bir antimikrobiyal karbopol bazlı hidrojel, *in vitro* hücre kültürü teknikleri ve deneysel bir yanık modeli kullanılarak iyileşme aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Hücre canlılığı, gen ekspresyonu ve yara iyileştirme deneyleri, jel formülasyonunun yara iyileşme potansiyelini arttırdığını göstermiştir. *In vitro* tüp benzeri yapı oluşumu ve histopatolojik incelemeler, jelin sadece fibroblastik hücre aktivitesi ile yara kapanmasını arttırmadığını, aynı zamanda vaskülerizasyon sürecini de uyardığını ortaya koymuştur. Ayrıca jel formülasyonu bakteri, maya ve mantarlara karşı dikkate değer antimikrobiyal etkiler göstermiştir. Kollajen, α -düz kas aktin, transforme edici büyüme faktörü- β 1, vimentin ve vasküler endotelial büyüme faktörü dahil olmak üzere migrasyon, anjiyogenez ve kasılma ile ilgili protein ekspresyonları jel ile tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Makrofaj-spesifik antijen, yanık yaralarında, yara bölgesine ilk

makrofaj göçünün ve inflamasyon fazının azalmasının rolünü gösteren salınımlı bir ifade göstermiştir. Bu, bor içeren hidrojenlerin yanık yaralarını etkili bir şekilde iyileştirebildiğini gösteren ilk çalışmadır. Formülasyon, hücre göçünün stimülasyonu, büyüme faktörü ekspresyonu, inflamatuvar yanıt ve vaskülarizasyonu içeren karmaşık mekanizmalar yoluyla yanık yarasının iyileşmesini desteklemiştir (73).

Yapılan başka bir çalışmada (2011) Nielsen ve arkadaşları, çeşitli deneysel modellerden elde edilen kanıtlar, Bor'un insanlar için biyoaktif ve faydalı (belki de gerekli) bir element olduğunu göstermektedir. Bor'un rapor edilen faydalı eylemleri arasında artrit hafifletme veya risk azaltma, kemik büyümesi ve bakımı, merkezi sinir sistemi işlevi, kanser riskini azaltma, hormon kolaylaştırma ve bağışıklık tepkisi, iltihaplanma ve oksidatif stres modülasyonu yer almaktadır. Borun çeşitli etkileri, birçok biyokimyasal süreçte yer alan bir varlığın oluşumunu ve/veya aktivitesini etkilediğini göstermiştir. S-adenosilmetiyonin ve oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) gibi çok sayıda reaksiyonda yer alan bileşiklerin riboz kısmı ile boroesterlerin oluşumu, bor biyo aktivitesinin nedeni olabileceği belirtilmiştir. Hem hayvan hem de insan verileri, bor alımını 1.0 mg/d' dan yüksek olması gerektiğini göstermektedir. Birçok insan bu miktardan daha az tüketir. Bu nedenle, düşük bor alımı, meyve, sebze, kuruyemiş ve bakliyatın zengin diyetlerle önlenebilecek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (74).

Bor mineralleri ve türevleri, uygarlığın ortaya çıkışından bu yana çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2018), bor içeren bazı bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde antioksidan, antimikrobiyal ve antiviral özellikleri olduğu vurgulanmıştır. Dünyada ve Türkiye'de bor içeren antioksidan ve antikanser bileşiklerin etkilerine yönelik çalışmalar olmasına rağmen antibakteriyel aktiviteye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, su hayvanları için önemli olan bakterileri seçerek, kuersetin ve fenil boronik asit türevlerinden oluşan yeni sentezlenmiş bor bileşiklerinin (BC'ler) antibakteriyel etkisini belirlemek olduğu vurgulanmıştır. *Vibrio anguillarum* ATCC 43305 ve *E. coli* ATCC 25922 ayrıca ek olarak *Vibrio vulnificus* alan izolatları kullanılmıştır. İnkübasyon süresinden sonra, seri olarak seyreltilmiş numunenin ilk kuyucuğunda büyüme olmaması, MIC'si olarak kabul edilmiştir. BA'nın MIC'leri

Vibrioanguillarum ATCC 43305, *Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli* ATCC 25922 bakteri aktivitelere karşı sırasıyla 0.70 mg/mL, 0.77 mg/mL ve 7.80 mg/mL olarak elde edilmiştir. BC'lerin MİK'leri sırasıyla 0,83 mg/mL, 0,87 mg/mL ve 6,50 mg/mL olarak elde edilmiştir. Sonuç olarak, MIC sonuçları boron ve daha sonra ovel bor bileşiklerinin bakterilerin inhibisyonu için kullanılabileceğini göstermiştir. Gelecekteki çalışmalar, yeni antibiyotik ajanlar olarak bor bileşiklerinin kullanımında yeni bir fırsat yaratabildiği vurgulanmıştır. Ayrıca gelecekte sudaki bakterilerin MIC değerleri, atık suların arıtılmasında kullanılmak üzere değerlendirilmektedir (75).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışılan Bileşiklerin Senztezlenmesi ve Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

4.1.1. Bor türevli ligandların sentezi

Daha önce grubumuz tarafımızdan sentezlenen 3-metoksi katekol, kersetin, kateşin, rosmarinik asit gibi doğal kaynaklı bazı bileşiklerin çeşitli boronik asitlerin etkileştirilmesi ile sentezlenen ve karakterize edilmiş bileşikler kullanılmıştır (15,16).

4.1.2. Çalışılan Bileşikler

Çalışılan bileşiklerin isimleri ve kodları aşağıdaki tabloda verilmiştir

Tablo 2. Çalışılan bileşiklerin isimleri ve kodları

Örnek kodu	Ana bileşikler	Oluşan bileşik ismi
RAT-1	Kateşin + Fenil boronik asit	2-(2-fenilbenzo [d][1,3,2] dioksaborol-5-il) kroman-3,5,7-triol
RAT-2	Kateşin + 1,4-Fenil diboronik asit	(4-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2-il)fenil)boronik asit
RAT-3	Kersetin + 1,4-fenil diboronik asitin	(4-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo [d][1,3,2] dioksaborol-2-il) fenil) boronik asit
RAT-4	2Kateşin + 1,4-fenil diboronik asitin	2,2'-(1,4-fenilenbis(benzo[d][1,3,2]dioksaborol-2,5-diil))bis(kroman-3,5,7-triol)
RAT-5	Kersetin+4-metok bor.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)-4H-kromen-4-bir
RAT-6	Kersetin + 6-met.-3-piri. Bor.	3,5,7-trihidroksi-2-(2-(6-metoksipiridin-3-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-yl)-4H-kromen-4-bir
RAT-7	Kersetin + 3-formil-4-met. Bor.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksi-4-okso-4H-kromen-2-il) benzo [d] [1,3,2] dioksaborol-2-yl) benzaldehid
RAT-8	Kateşin+ Fenil boronik asit	2-(2-fenilbenzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol
RAT-9	Kateşin + 4-metok.bor	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol
RAT-10	Kateşin + 3-formil-4-met.	2-(2-(4-metoksifenil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol
RAT-11	3-Formil fenil boro.	2-metoksi-5-(5-(3,5,7-trihidroksikroman-2-il)benzo[d][1,3,2] dioksaborol-2-il) benzaldehid
RAT-12	3-Metoksi katekol/ fenil boronik asit	4-metoksi-2-fenilbenzo [d] [1,3,2] dioksaborole
RAT-13	3-Metoksi katekol/4-metoksi fenil boronik asit	4-metoksi-2-(4-metoksifenil) benzo [d] [1,3,2] dioksaborole
RAT-14	3-Metoksi katekol/6-metoksi naftalen boronik asit	4-metoksi-2-(6-metoksinaftalin-2-il) benzo [d] [1,3,2] dioksaborole
RAT-15	3-Metoksi katekol/ 1,4-fenil diboronik asit (1	4-(4-metoksibenzo [d] [1,3,2] dioksaborole-2-il) fenil boranik asit

	mmol-1mmol)	
RAT-16	3-Metoksi katekol/1,4-fenil diboronik asit (2 mmol-1 mmol)	1,4-bis (4-metoksibenzo [c] [1,3,2] dioksaborole-2-il) benzen
RAT-17	3-Metoksi katekol/3-formil-4-metoksi fenilboronik asit	5-metoksi 2-(4-metoksibenzo [c] [1,3,2] dioksaborole-2-il) benzaldehit
RAT-18	3-Metoksi katekol/3-formil fenil boronik asit	2-(4-metoksibenzo [c] [1,3,2] dioksaborole-2-il) benzaldehit
RAT-19	3-Metoksi katekol/4-sülfamoyilbenzenboronik asit	4-(4-metoksibenzo [c] [1,3,2] dioksaborole-2-il) benzensülfonamid
RAT-20	Kateşin + 6-metoksi naftalen boronik asit	2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol
RAT-21	Propil gallat/ fenil boronik asit	2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)benzo[d][1,3,2]dioksaborol-5-il)kroman-3,5,7-triol

4.2. Çalışılan Bileşiklerin Anti-aging Özelliklerinin Belirlenmesi

4.2.1. Kollajenaz enzim aktivitesi

Kollajenaz inhibisyon aktivite tayini Thiring ve ark. (2009) tarafından geliştirilen protokole göre küçük değişiklikler yapılarak belirlenmiştir. 50 µL fosfat tamponu (pH: 7,5) üzerine hazırlanan tek konsantrasyonlardaki bileşiklerden 20 µL ve 0, 8 U/mL kollajenaz içeren çözeltilerden 10 µL ilave edilmiştir. Kontrol çözeltilisine çalışılan bileşiklerden konulmamış, kör için ise enzim yerine enzim miktarı kadar dimetilsülfoksit çözeltisi kullanılmıştır. Kör, kontrol ve örnek çözeltileri 15 dakika 37°C'de ilk inkübasyona bırakılmıştır. Bu ilk inkübasyonun ardından tüm çözeltilere 1 mM 20 mL N-(3-[2-Furyl]acryloyl)-Leu-Gly-Pro-Ala (kollajenaz enzimi substratı) çözeltisinden ilave edilerek 37°C'de 20 dakikalık ikinci bir inkübasyona bırakılmıştır. Tek derişimdeki bileşiklerin ve kontrol çözeltisinin UV spektrofotometresinde 340 nm'de, köre karşı absorbands değerleri okunmuştur (76).

4.2.2. Elastaz enzim aktivitesi

Elastaz inhibisyon aktivite tayini Kraunsoe ve ark. (1999) tarafından geliştirilen protokole göre küçük değişiklikler yapılarak belirlenmiştir. Çalışılan bileşiklerin tek konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmıştır. 40 µL Tris-HCl tamponundan (pH: 7,8; 0,2M) üzerine hazırlanan tek konsantrasyonlardaki bileşiklerden 10 µL ve elastaz içeren çözeltilerden 20 µL ilave edilmiştir. Kör, kontrol ve örnek çözeltileri 10

30 dakika 30°C’de ilk inkübasyona bırakılmıştır. Bu ilk inkübasyonun ardından tüm çözeltilere hazırlanan bu karışım 15 dakika 30°C’de inkübe edilerek örnek tüpleri ve kontrol çözeltilerinin üzerine inkübasyondan sonra 20 µL, 1,015 mM N-süksinil-(Ala)3-nitroanilide çözeltisi ilave edilmiş ve 30 dakika 30°C inkübasyona bırakılmıştır ve daha 410 nm’de köre karşı absorbans değerleri okunmuştur (77).



5. BULGULAR

Çalışılan bileşiklerin antiaging potansiyeleri elastaz ve kollajenaz enzim aktiviteleri belirlenerek tespit edilmiştir. Elastaz enzim aktivitesinde standart referans madde olarak oleanolik asit, kollajenaz enzim aktivite yönteminde ise epikateşin gallat kullanılmıştır.

Tablo 3. Türlerin enzim aktiviteleri (% inhibisyon)

Örnek	Elastaz	Kollajenaz	Örnek	Elastaz	Kollajenaz
RAT-1	13.67±0.12	AD	RAT-13	AD	5.76±0.02
RAT-2	AD	14.85±0.16	RAT-14	30.73±0.78	AD
RAT-3	40.19±0.78	AD	RAT-15	8.53±0.06	AD
RAT-4	13.85±0.15	7.32±0.08	RAT-16	4.53±0.01	7.32±0.06
RAT-5	57.82±1.07	AD	RAT-17	7.19±0.05	8.10±0.10
RAT-6	42.72±0.98	AD	RAT-18	6.75±0.03	AD
RAT-7	70.25±1.26	AD	RAT-19	19.63±0.18	AD
RAT-8	24.51±0.54	AD	RAT-20	25.84±0.28	11.99±0.13
RAT-9	12.97±0.18	AD	RAT-21	32.37±0.87	57.42±1.17
RAT-10	13.85±0.19	16.15±0.11	Oleanolik asit	45.56±0.36	-
RAT-11	50.71±1.21	AD	Epikateşin gallat	-	84.42±1.32
RAT-12	AD	6.02±0.03			

Genel olarak çalışılan bileşiklerin elastaz enzim aktivitesinin orta-yüksek, kollajenaz enzim aktivitelerinin ise RAT-21 hariç düşük veya olmadığı tespit edilmiştir. Elastaz enzim aktivitesinde özellikle RAT-5 (%İnhibisyon: 57.82±1.07), RAT-7 (%İnhibisyon: 70.25±1.26) ve RAT-11 (%İnhibisyon: 50.71±1.21) bileşiklerinin standart referans olarak kullanılan oleanolik asitten (%İnhibisyon: 45.56±0.36) daha aktif olduğu belirlenmiştir. Kollajenaz enzim aktivitesinde ise RAT-21 örneği (%İnhibisyon: 57.42±1.17) hariç diğer örneklerin düşük aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Kollajenaz enzim aktivitesinde standart olarak kullanılan epikateşin gallat bileşiğinin %inhibisyon değeri 84.42±1.32 olarak belirlenmiştir.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yunanca kosmein kelimesinden türeyen kozmetik; güzelleştirmek, çeki düzen vermek, dekore etmek anlamlarına gelmektedir (7). Hazırlanan bir kozmetik ürün, cildin en üst tabakalarına nüfuz ederek; cildi nemlendiren, vücudu temizleyen, cildi zararlı ışıktan koruyan, besleyen ve hoş koku veren preparatlardır. Kozmetik ürün; insan vücudunun genel olarak farklı dış kısmında bulunan deri, tırnak, kıl, saç, dudak ve genital organ gibi bölgeler ve ağız, diş veya mukozaya uygulanmak amacıyla hazırlanmıştır. Kullanım amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve herhangi bir zararlı etkiden korumak suretiyle muhafaza etmek, görünümünü güzelleştirerek değiştirmek, vücut kokularını düzeltmek olan, saç boyaları ve saç açıcıları da dâhil bütün preparat ve/veya maddelerdir. (8). Anti-aging, yaşlanma karşıtı anlamında kullanılır; yaşlanmayı yavaşlatan, önleyen veya tersine çeviren yaklaşımları ifade eder. Yaşlanma, sırasıyla kronolojik yaşımızı ve biyolojik yaşımızı belirleyen mekanik saat ve biyolojik saat olmak üzere iki ayrı saat tarafından yönetilen zamana bağlı bir olaydır (9). Yaşlanma sürecinin ilk ve en erken bariz habercileri, artan yaşla birlikte cilt morfolojisi ve fizyolojisinin bozulmasında giderek kendini gösterir (10).

Son araştırmalar, doğal yaşlanma karşıtı cilt bakım ürünü formülasyonları için keşfedilebilecek yapraklar, meyveler, prina, tohumlar, çiçekler, dallar vb. gibi çeşitli bitki kaynaklarından elde edilen zengin doğal mirasımızdan daha fazla kaynak belirleme potansiyelini ve uygunluğunu göstermiştir. Bu trend anlatılar, sentetik bileşenlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki sürdürülebilirlik endişesi ve etkisi nedeniyle araştırmacılar ve tüketiciler arasında ilgi görmeye başladı. Temel olarak hormetik yolları takip eden doğal yaşlanma karşıtı bileşenler, nemlendirici ajanlar potansiyel olarak faydalıdır. Cilt onarım maddeleri olarak; antioksidanlar, vitaminler, hidroksi asitler, cilt aydınlatıcı maddeler, anti-inflamatuar maddeler ve güneş kremi bileşenleri mevcuttur.

Cildin temel kişisel kimlik olduğu gerçeği göz önüne alındığında, çoğu şimdi cildin yaşlanma sürecine karşı çareler arıyor ve bu nedenle “anti-aging ürünler” olarak adlandırılan yeni bir keşif için kapı açıyor. Yaşlanma karşıtı kozmetik endüstrisi patlama yaşıyor. Yaşlanma karşıtı tedaviler bulma olasılığı, dermatolojik araştırma ve kozmetik endüstrisinin ön saflarında yer almaktadır. Bireyin benlik

duygusu ve fiziksel görünümü birbirinden ayırlamaz. Bu nedenle, benlik saygısı ve benlik tutarlılığı, tüketicilerin kozmetiklere ve diğer kişisel bakım ürünlerine ve hizmetlerine yönelik tutumlarını tanımlayan iki temel benlik kavramı güdüsüdür (13).

Deri, insan vücudunun en büyük ve en hızlı büyüyen organıdır. Cilt, çevresel ve mekanik koruma, uyarınları algılama, termoregülasyon, D vitamini sentezi, immün gözetim ve nem regülasyonu gibi birçok önemli fizyolojik süreci üstlendiği ve düzenlediği için bir organ olarak kabul edilir (14). Deri ayrıca bir birey ile toplumun diğer üyeleri arasındaki sosyal bir ara yüzü temsil eder (15).

Aguilar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2021), doğal fenolik molekül kafeik asit, bir anti/pm-oksidan, anti-kanser ve anti-inflamatuar ajan olarak biyolojik sistemler üzerinde umut verici etkiler göstermiştir. Elde edilen polikafeik asit (PCA) kaplaması, hem boronik asit içeren bileşikler, kemoterapötik bortezomib (BTZ) hem de kanser hedefleyen ligand folatı konjuge etmek için kullanılırken, hücre içi proteinlere ve DNA'ya zarar verebilecek mitokondriyal reaktif oksijen türlerini indirgediği belirtilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, geliştirilen nanotıbbın kanser sitotoksitesini ve tümör önleyici özelliklerini göstermiştir (42).

Yapılan bir çalışmada (1992) Kinder ve arkadaşları, Kimotripsin ve elastaz için özgülüğü olan di- ve tripeptit boro-amino asit analog proteaz inhibitörleri, B16BL6 deneysel metastatik tümör modelinde farelerin akciğerlerinde oluşan melanotik odakların sayısını azalttığı belirtilmiştir. Bu etkiler, daha önce bildirilen leupeptin veya diğer doğal kimotripsin inhibitörlerinden önemli ölçüde daha düşük konsantrasyonda olduğu vurgulanmıştır. Bu sonuçlar, metastatik sürece elastaz ve kimotripsinin katılımını desteklemektedir (66).

Yapılan bir çalışmada (2004) Cui ve arkadaşları; bor, insan steroid hormon düzeylerini etkilediği vurgulanmış, dolaşımdaki testosteron ve östradiol düzeylerinin prostat kanseri riskini değiştirdiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, diyet bor alımı ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki herhangi bir epidemiyolojik çalışma tarafından değerlendirilmemiştir. Yaş, ırk, eğitim, sigara, vücut kitle indeksi, diyet kalori alımı kontrol edildikten sonra ve alkol tüketimi, artan diyet bor alımı, bir doz-yanıt modeli ile prostat kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Küçük vaka

örnekleme büyüklüğü ve kesitsel çalışma tasarımının doğası nedeniyle gözlenen ilişki dikkatle yorumlanmalıdır, ancak daha fazla araştırmayı hak etmektedir (71).

Demirci ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2015), en yaygın ve yıkıcı yara biçimleri olan yanık yaralanmalarına genellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, inflamasyon, azalmış anjiyogenez, yetersiz hücre dışı matris üretimi ve büyüme faktörü stimülasyonunun eksikliği eşlik ettiği belirtilmiştir; bor ve pluronik blok kopolimerler ile formüle edilmiş yeni bir antimikrobiyal karbopol bazlı hidrojel, *in vitro* hücre kültürü teknikleri ve deneysel bir yanık modeli kullanılarak iyileşme aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Hücre canlılığı, gen ekspresyonu ve yara iyileştirme deneyleri, jel formülasyonunun yara iyileşme potansiyelini arttırdığını gösterdiği belirlenmiştir. Bu, bor içeren hidrojellerin yanık yaralarını etkili bir şekilde iyileştirebildiğini gösteren ilk çalışmadır. Formülasyon, hücre göçünün stimülasyonu, büyüme faktörü ekspresyonu, inflamatuvar yanıt ve vaskülarizasyonu içeren karmaşık mekanizmalar yoluyla yanık yarasının iyileşmesini desteklemiştir (73).

Bor mineralleri ve türevleri, uygarlığın ortaya çıkışından bu yana çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2018), bor içeren bazı bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde antioksidan, antimikrobiyal ve antiviral özellikleri olduğu belirtilmiş, Dünyada ve Türkiye'de bor içeren antioksidan ve antikanser bileşiklerin etkilerine yönelik çalışmalar olmasına rağmen antibakteriyel aktiviteye yönelik yeterli sayıda çalışma olmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmanın amacı, su hayvanları için önemli olan bakterileri seçerek, kersetin ve fenil boronik asit türevlerinden oluşan yeni sentezlenmiş bor bileşiklerinin (BC'ler) antibakteriyel etkisini belirlemektir. Sonuç olarak, MIC sonuçları boron ve bor bileşiklerinin bakterilerin üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Gelecekteki çalışmalar, yeni antibiyotik ajanlar olarak bor bileşiklerinin kullanımında yeni bir fırsat olduğu belirlenmiştir. Ayrıca gelecekte sudaki bakterilerin MIC değerleri, atık suların arıtılmasında kullanılmak üzere değerlendirilmektedir (75).

Dr. Metin Atlan doktora tez çalışmasında 8 farklı boronik asit bileşikleriyle bitkisel kökenli fenolik bileşik olan kersetin ve kateşinden elde edilen 14 adet bor

türevli bileşiklerin yapı ve analizleri aydınlatıldıktan sonra antioksidan, antikolinesteraz, antiüreaz, antitirozinaz ve toksik-sitotoksik etkilerine bakılmıştır. Antioksidan aktiviteleri genel olarak çok yüksek olduğu aynı şekilde bu bileşiklerin antikolinesteraz aktivitelerinde; bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonunda standarttan daha aktif oldukları belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin bazılarının tirozinaz enzim aktivitelerinde oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir (15,16).

Literatürde boronik asit ve çeşitli bileşiklerinin biyoaktif potansiyelleri olduğu görülmektedir. Ayrıca kozmetik formülasyonlarda antieflamatuvar, antioksidan, yara iyileştirici etki ve antimikrobiyal gibi istenen özellikleri gösterdikleri görülmektedir. Literatür ile paralel olarak bu bileşiklerin ayrıca elastaz enzim aktivite potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

Çalışılan bileşik sınıfları içerisinde özellikle kersetinin çeşitli boronik asitlerle oluşturduğu bileşiklerin (RAT-3, RAT-5, RAT-6 ve RAT-7) özellikle kayda değer elastaz enzim aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Propil gallat bileşiğinin fenil boronik asitle oluşturduğu bileşiğin (RAT-21) ise orta derece kollajenaz enzim aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak özellikle kersetin ve propil gallat bileşiklerinin çeşitli boronik asitlerle oluşturdukları bileşiklerin antiaging potansiyelleri nedeniyle kozmetik sanayide kullanılma potansiyelleri olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Moseman RF. Chemical Disposition of Boron in Animals and Humans. Environ Health Perspect. 1994; 102(7):113-117.
2. Saglam M, Köseoglu S, Enhos S. Periontolojide Bor. Saglik Bilim Derg. 2013; 22(1):70-75.
3. Tara AD, Stella LV. The Physiological Effects of Dietary Boron. Crit Rev Food Sci Nutr. 2003; 43(2):219–231.
4. Boren (Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü). 2019. <https://www.boren.gov.tr/Sayfa/bor-elementi/23.15.04.2022>.
5. Demirtas A. Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. Atatürk Üniv Ziraat Fak Derg. 2010; 41(1):75-80.
6. Velioglu S, Simsek A. İnsan Sağlığı ve Beslenme Açısından Bor. Anadolu Univ Bilim Teknol Derg. 2003; 4(2):123-130.
7. Yazan Y. Kozmetik hammaddeler. Kozmetik Bilimi. Nobel tıp kitabevleri 1st ed. İstanbul. 2010. p:10-90.
8. Temel Kozmetik. Güzellik ve Saç Bakım Hizmetleri, Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara. 2011. p:43.
9. Malik A, Hoenig LJ. Can Aging Be Slowed Down? Clin Dermatol. 2019; 37:306-311.
10. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic Aspects of Skin Aging, Prevention and Local Treatment. Clin Dermatol. 2019; 37(4):365-372.
11. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of The Aging Skin. Adv Wound Care. 2013; 2(1): 5–10.
12. Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, Kodet O, Duskova M, Smetana K, Lacina L. Skin Aging: The Dermal Perspective. Clin Dermatol. 2019; 37(4):326-335.

13. Daia B, Pelton LE. Exploring Consumers' Skincare Retail Patronage. J Retail Consum Serv. 2018; 43:269-277.
14. Anderson J, Anderson Y, Diyabalanage T. Paving The Way With Actives for Skincare. Planta Med. 2015; 81(23): 81 - IL23.
15. Atlan M. Bitkisel Kökenli Fenoliklerle Bor İçerikli Bileşikler Hazırlanarak Gümüş Nano Kremlerin Üretilmesi. D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2019, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Hamdi TEMEL).
16. Temel H. 3-Metoksi Katekol ile Boronik Asit Türevlerinden Elde Edilen Yeni Bor İçerikli Bileşiklerin *In Vitro* Antioksidan, Antikolinesteraz, Antiüreaz, Antitirozinaz ve Sitotoksik Etkinliklerinin Araştırılması. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2020, Ankara (Prof. Dr. Emine BAYDAN).
17. Kuru R. İnsanlarda Diyet ile Alınan Bor Miktarının Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018, İstanbul (Danışman: Prof.Dr.Ayşen Yarat).
18. Hall DG. Structure and Properties of Boronic Acid Derivatives. In: Hall DG eds. Boronic Acids. 1st. ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2011, p:43-67.
19. Duggan PJ, Tyndall EM. Boron Acids as Protective Agents and Catalysts in Synthesis. J Chem Soc. 2002; 1(11):1325–1339.
20. Oral RA. Bitkisel Kaynaklı Fenolik Bileşiklerin Üretilmesi, Bazı Fenolik Bileşiklerin ve Ekstratların Maillard Reaksiyon Ürünleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. ER. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011, Kayseri (Doç. Dr. Mahmut DOĞAN).
21. Durukan E. Catechin Uygulamasının Egzersizdeki Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Düzeyleri Üzerine Etkisi. G. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2012, Ankara (Prof. Dr. Mehmet GÜNAY).

22. Sasaki M, Nakamura H, Tsuchiya S, Horie S, Kashiwayanagi M, Saito T, Murayama T. Quercetin-Induced PC12 Cell Death Accompanied by Caspase-Mediated DNA Fragmentation. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(4):682–686.
23. Gates MA, Vitonis AF, Tworoger SS, Rosner B, Titus-Ernstoff L, Hankinson SE, Cramer DW. Flavonoid Intake and Ovarian Cancer Risk in A Population-Based Case-Control Study. *Int J Cancer.* 2009; 124(8):1918–1925.
24. Choi M. Anti-Aging Effects of *Terminalia bellirica*, *Phyllanthus emblica*, *Triphala*, and *Carica papaya* Extracts for Sustainable Youth. *Biomed Biotechnol Res J.* 2022; 14(2):676.
25. Liu T, Nisar MF, Wang M, Chen S, Chang L, Karisma VW, Diao Q, Xue M, Tang X, Pourzand C, Yang J, Zhong JL. Eriodictyol Protects Skin Cells from UVA Irradiation-Induced Photodamage by Inhibition of The MAPK Signaling Pathway. *J Photoch Photobio B.* 2022; 226: 112350.
26. Draleos ZD. Cosmetics, Categories, and The Future. *Dermatol Ther.* 2012; 25: 223–228.
27. Schneider G, Gohla S, Schreiber J, Kaden W, Schönrock U, Schmidt-Lewerkühne H, Kuschel A, Petsitis X, Pape W, Ippen H, Diembeck W. Skin Cosmetics. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH, 2005, p:24-219.
28. Kışlalıolu S. Kozmetoloji Bilimi. In: Yazan Y, eds. *Kozmetik Bilimi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004, p:3-9.
29. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G. Human Models of Aging and Longevity. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8:1393-405.
30. Chasteen AL, Bashir NY, Gallucci C, Visekruna A. Age and Antiaging Technique Influence Reactions to Age Concealment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011; 66:719-724.
31. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A Histological Study of Human Wrinkle Structures: Comparison Between Sun-Exposed Areas of The Face,

- With or Without Wrinkles, and Sun-Protected Areas. *Br J Dermatol.* 1999; 140:1038-47.
32. Evren AY, Sakine TT. Anti-Aging Cosmetics Approaches And Components In Products. *BAUN Sag Bil Derg.* 2016; 5(2):99-109.
 33. Trelles MA. Phototherapy in Anti-Aging and its Photobiologic Basics: A New Approach to Skin Rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2006; 5(1):87-91.
 34. Yenilmez E, Yazan Y. Release of Vitamin E from Different Topical Colloidal Delivery Systems and Their *In Vitro-In Vivo* Evaluation. *Turk J Pharm Sci.* 2010; 7(2):167-188.
 35. Vedamurthy M. Antiaging Therapies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006; 72(3):183-186.
 36. Comoglu, T. Kozmetikler. *Marmara Pharm J.* 2012; 16(1):1-8.
 37. Sui JJ, Xiong DC, Ye XS. Copper-Mediated O-Arylation of Lactols With Aryl Boronic Acids. *Chin Chsuiem Lett.* 2019; 30(8):1533-1537.
 38. Martinez-Aguirre MA, Alamo MF, Trejo-Huizar KE, Yatsimirsky AK. Boronic Acid Complexes With Amino Phenolic N, O-Ligands and Their Use for Non-Covalent Protein Fluorescence Labeling. *Bioorg Chem.* 2021; 113(3):104-193.
 39. Xing XL, Zhang P, Zhao YH, Ma F, Zhang XT, Xue F, Wang SJ, Jing XL. Pyrolysis Mechanism of Phenylboronic Acid Modified Phenolic Resin. *Polym Degrad Stab.* 2021; 19(1):109-172
 40. Chatterjee S, Paine TK. Oxygenation of Organoboronic Acids by a Nonheme Iron (II) Complex: Mimicking Boronic Acid Monooxygenase Activity. *Inorg Chem.* 2015; 54(20):9727-9732.
 41. Bian ZC, Fang GQ, Wang R, Zhan DX, Yao QQ, Wu ZY. A. Water-Soluble Boronic Acid Sensor for Caffeic Acid Based on Double Sites Recognition. *Rsc Adv.* 2020; 10(47):28148-28156.
 42. Aguilar LE, Jang SR, Park CH, Lee KM. Supramolecular Caffeic Acid and Bortezomib Nanomedicine: Prodrug Inducing Reactive Oxygen Species and Inhibiting Cancer Cell Survival. *Pharmaceutics.* 2020; 12(11):1082.

43. Kettum W, Tran TTV, Kongparakul S, Reubroycharoen P, Wang J, Guan GQ, Ding MY, Samart C. High Selective Monoaromatic Hydrocarbon Production Via Integrated Pyrolysis and Catalytic Upgrading of Napier Grass Over Ca/Ni/Boronic Acid/KIT-6. *Biomass Convers Biorefin.* 2020; 10(2):423-434.
44. Fang YD, Zhao R, Yao Y, Liu Y, Chang DH, Yao M, Shi L. Trichloroacetonitrile As an Efficient Activating Agent for The Ipso-Hydroxylation of Arylboronic Acids to Phenolic Compounds. *Org Biomol Chem.* 2019; 17(32):7558-7563.
45. Latha G, Devarajan N, Karthik M, Suresh P. Nickel-Catalyzed Oxidative Hydroxylation of Arylboronic Acid: Ni(HBTC)BPY MOF as an Efficient and Ligand-Free Catalyst to Access Phenolic Motifs. *Catal Commun.* 2019; 136:105911.
46. Rimpilainen T, Nunes A, Calado R, Fernandes AS, Andrade J, Ntungwe E, Spengler G, Szemerédi N, Rodrigues J, Gomes JP. Increased Antibacterial Properties Of Indoline-Derived Phenolic Mannich Bases. *Eur J Med Chem.* 2021; 22000:113459.
47. Aguilar LE, Chalony C, Kumar D, Park CH, Kim CS. Phenol-Boronic Surface Functionalization of Gold Nanoparticles; to Induce ROS Damage While Inhibiting The Survival Mechanisms of Cancer Cells. *Int J Pharm.* 2021; 596:120267.
48. Hayes HLD, Wei R, Assante M, Geogheghan KJ, Jin N, Tomasi S, Noonan G, Leach AG, Lloyd-Jones GC. Protodeboronation of (Hetero)Arylboronic Esters: Direct Versus Prehydrolytic Pathways and Self-/Auto-Catalysis. *J Am Chem Soc.* 2021; 143(36):14814-14826.
49. Gujjarappa R, Vodnala N, Garg A, Hazra CK, Gupta S, Malakar CC. Amino-Acid-Mediated Aerobic Oxidation of Organoborons for The Synthesis of Phenolic Derivatives Using Single Electron Transfer. *Chemistryselect.* 2020; 5(8):2419-2423.
50. Casulli MA, Taurino I, Hashimoto T, Carrara S, Hayashita T. Electrochemical Assay for Extremely Selective Recognition of Fructose Based on 4-Ferrocene-Phenylboronic Acid Probe and beta-Cyclodextrins Supramolecular Complex. *Small.* 2020; 16(44):2003359.

51. Zheng KX, Jiang L, Yu ST, Xian M, Song ZQ, Liu SW, Xu C. The Design and Synthesis of High Efficiency Adsorption Materials for 1,3-Propanediol: Physical and Chemical Structure Regulation. *Rsc Adv.* 2020; 10(62):380085-38096.
52. Lai MN, Othman KA, Yao H, Wang QY, Feng YK, Huang NY, Liu MG, Zou K. Open-Air Stereoselective Construction of C-Aryl Glycosides. *Org Lett.* 2020; 22(3):1144-1148.
53. Zhang XT, Zhao YH, Wang SJ, Jing XL. Cross-Linked Polymers Based on B-O Bonds: Synthesis, Structure and Properties. *Mater Chem Front.* 2021; 5(15):5534-5548.
54. Golla S, Poshala S, Pawar R, Kokatla HP. Rongalite-Promoted Metal-Free Aerobic Ipso-Hydroxylation of Arylboronic Acids Under Sunlight: DFT Mechanistic Studies. *Tetrahedron Lett.* 2020; 61(9):151539.
55. Cheng L, Wang HH, Cai HR, Zhang J, Gong X, Han W. Iron-Catalyzed Arene C-H Hydroxylation. *Science.* 2021; 374(6563):77-90.
56. Annunziata F, Contente ML, Pinna C, Tamborini L, Pinto A. Biocatalyzed Flow Oxidation of Tyrosol to Hydroxytyrosol and Efficient Production of Their Acetate Esters. *Antioxidants.* 2021; 10(7):1142.
57. Siarkiewicz P, Michalski R, Sikora A, Smulik-Izydorczyk R, Szala M, Grzelakowska A, Modrzejewska J, Bailey A, Nycz JE, Kalyanaraman B. On The Chemical Reactivity of Tricyanofuran (TCF)-Based Near-Infrared Fluorescent Redox Probes-Effects of Glutathione on The Probe Response and Product Fluorescence. *Dyes Pigm.* 2021; 192:109405.
58. Pratihari JL, Mandal P, Lai CK, Chattopadhyay S. Tetradentate Amido Azo Schiff Base Cu(II), Ni(II) And Pd(II) Complexes: Synthesis, Characterization, Spectral Properties, and Applications to Catalysis in C-C Coupling and Oxidation Reaction. *Polyhedron.* 2019; 161:317-324.
59. Atashkar B, Rostami A, Rostami A, Zolfigol MA. Nife₂o₄ As A Magnetically Recoverable Nanocatalyst for Odourless C-S Bond Formation Via The Cleavage of C-O Bond in The Presence of S-8 under Mild and Green Conditions. *Appl Organomet Chem.* 2019; 33(3):4691.

60. Stock RI, Dreyer JP, Nunes GE, Bechtold IH, Machado VG. Optical Chemosensors and Chemodosimeters for Anion Detection Based on Merrifield Resin Functionalized with Brooker's Merocyanine Derivatives. *Acs Appl Polym Mater.* 2019; 1(7):1757-1768.
61. Peppoloni S, Pericolini E, Colombari B, Pinetti D, Cermelli C, Fini F, Prati F, Caselli E, Blasi E. The Beta-Lactamase Inhibitor Boronic Acid Derivative SM23 as A New Anti-Pseudomonas Aeruginosa Biofilm. *Front Microbiol.* 2020; 11(35):35.
62. Antonio JPM, Goncalves LM, Guedes RC, Moreira R, Gois PMP. Diazaborines as New Inhibitors of Human Neutrophil Elastase. *Acs Omega.* 2018; 3(7):7418-7423.
63. Li C, Wang J, Barton LM, Yu S, Tian MQ, Peters DS, Kumar M, Yu AW, Johnson KA, Chatterjee AK. Decarboxylative Borylation. *Science.* 2017; 356(6342):7355.
64. Bachovchin DA, Koblan LW, Wu WG, Liu YX, Li YH, Zhao P, Woznica I, Shu Y, Lai JH, Poplawski SE. A High-Throughput, Multiplexed Assay for Superfamily-Wide Profiling of Enzyme Activity. *Nat Chem Biol.* 2014; 10(8):656-663.
65. Xie JB, Luo J, Winn TR, Cordes DB, Li GG. Group-Assisted Purification Chemistry for The Synthesis of Velcade Via Asymmetric Borylation of N-Phosphinyliimines. *Beilstein J Org Chem.* 2014; 10:746-751.
66. Kinder DH, Elstad CA, Meadows GG, Ames MM. Antimetastatic Activity of Boro-Amino Acid Analog Protease Inhibitors Against B16bl6 Melanoma *In vivo.* *Inv Metast.* 1992; 12(5):309-319.
67. Yan M, Shen X, Zhong SN, Diao MX, Zhao CH, Xu YY, Zhang TH. Self-Assembly System Based on Water-Soluble Perylene Diimide for Sensitive Detection and Discrimination of Tea Polyphenols. *Dyes Pigm.* 2021; 186:108989.
68. Chang MH, Chang CN. Synthesis of Three Fluorescent Boronic Acid Sensors for Tumor Marker Sialyl Lewis X in Cancer Diagnosis. *Tetrahedron Lett.* 2014; 4437-4441.

69. Ngo YLT, Chung JS, Hur SH. Aminoboronic Acid-Functionalized Graphitic Carbon Nitride Quantum Dots For The Photoluminescence Multi-Chemical Sensing Probe. *Dyes Pigm.* 2019; 168:180-188.
70. Sánchez M, Sánchez O, Höpfl H, Ochoa ME, Castillo D, Farfán N, Rojas-Lima S. New Boronates Prepared from 2,4-Pentanedione Derived Ligands of The NO₂ and N₂O₂ Type – Comparison to The Complexes Obtained from The Corresponding Salicylaldehyde Derivatives. *J Organomet Chem.* 2004; 689:811-822.
71. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, Eckhert CD. Dietary Boron Intake and Prostate Cancer Risk. *Oncol Rep.* 2004; 11:887-892.
72. Orabi KY, Abaza MS, El Sayed KA, Elnagar AY, Al-Attiyah R, Guleri RP. Selective Growth Inhibition of Human Malignant Melanoma Cells By Syringic Acid-Derived Proteasome Inhibitors. *Cancer Cell Int.* 2013; 13:82.
73. Demirci S, Dogan A, Karakus E, Halici Z, Topcu A, Demirci E, Sahin F. Boron and Poloxamer (F68 and F127) Containing Hydrogel Formulation for Burn Wound Healing. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 168:169–180.
74. Nielsen FH, Meacham SL. Growing Evidence for Human Health Benefits of Boron. *J Evid Based Integr Med.* 2011; 16(3):169-180.
75. Aydın FG, Baydan E, Temel H, Arslanbas E, Atlán A, Ertas A. Determination of *in vitro* antibacterial activities of new synthesized boron compounds. *ICINSE.* 2018; 67-72.
76. Thiring TSA, Hili P, Naughton DP. Anti-collagenase, Anti-elastase and Anti-oxidant Activities of Extracts From 21 Plants. *Bmc Complement Altern Med.* 2009; 4(9):27.
77. Kraunsoe JAE, Claridge TDW, Lowe G. Inhibition of Human Leukocyte and Porcine Pancreatic Elastase By Homologues of Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor. *Biochem.* 1996; 35:9090-9096.

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı	RAMAZAN	Soyadı	TUNÇ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-posta			

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2016
Lise	NAMIK KEMAL LİSESİ	2007

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
ECZACI	ECZANE ECZACILIĞI	2016 ..

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	68,75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,57124	81,15703	78,72932
(Diğer) Puanı			

8. ORJİNALLİK RAPORU

Ramazan Tunç TEZ			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 21	% 21	% 1	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%8	
2	es.scribd.com İnternet Kaynağı	%5	
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2	
4	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%2	
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1	
6	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	%1	
7	9lib.net İnternet Kaynağı	%1	
8	iksadyayinevi.com İnternet Kaynağı	<%1	
9	www.kuanta.bio İnternet Kaynağı	<%1	