



T. C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ $[\text{Mn}(\text{phen})(\text{CO})_3\text{L}]\text{X}$ TİPİ METAL KARBONİL
KOMPLEKSLERİNİN CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNİN
ANALİZİ**

ŞENAY ŞENTÜRK BODUR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

ORDU 2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

ŞENAY ŞENTÜRK BODUR

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YENİ [Mn(phen)(CO)₃L]X TİPİ METAL KARBONİL KOMPLEKSLERİNİN CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNİN ANALİZİ

ŞENAY ŞENTÜRK BODUR

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ, 31 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)

Karbon monoksit bir karbon ve bir oksijen atomlarından oluşan, kokusuz, tatsız, renksiz ve tahriş etmeyen bir gazdır ve eski çağlardan bugüne dek zehirli bir madde olduğu bilinmektedir. Karbon monoksit hemoglobinin parçalanmasında endojen olarak sentezlenir ve her zaman insan vücudunda bulunmaktadır. Yaraları iyileştirme, anti-sıtma, vazodilasyon, antibakteriyal, anti-apoptoz ve anti-kanser etkisi ve organ nakli sonrasında tedavi süresini kısalttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda bir çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde CO taşıyıcı ve salınım maddesi olarak metal karbonil kompleksleri kullanılır. Bu çalışmada yeni [Mn(phen)(CO)₃L]X tipi (phen: o-fenantrolin; L: 4- siyanobenzilbenzimidazol, 4- metoksibenzilbenzimidazol, 4-fenilbenzilbenzimidazol; X:OTf veya PF₆) sentezlenecek, karakterize edilecek ve CO salma özellikleri için analiz edildi.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, CO salan, CORM'ler, Manganez Karboniller.

ABSTRACT

ANALYSIS OF CO-RELEASING PROPERTIES OF NEW [Mn(phen)(CO)₃L]X TYPE METAL CARBONYL COMPLEXES

ŞENAY ŞENTÜRK BODUR

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

CHEMISTRY

MASTER THESIS, 31 PAGES

(SUPERVISOR: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)

Carbon monoxide is an odorless, tasteless, colorless and non-irritating gas consisting of one carbon and one oxygen atom, and it has been known as a toxic substance since ancient times. Carbon monoxide is synthesized endogenously in the degradation of hemoglobin and human body always have certain amount of carbon monoxide. It has been observed that carbon monoxide has wound healing, anti-malarial, vasodilation, antibacterial, anti-apoptosis and anti-cancer effects, and shortening the treatment period after organ transplantation. Many studies have been carried out because of these remarkably good results. Today, metal carbonyl complexes are used as CO carrier and release agents. In this study, new [Mn(phen)(CO)₃L]X type (phen: o-phenanthroline; L: 4-cyanobenzylbenzimidazole, 4-methoxybenzylbenzimidazole, 4-phenylbenzylbenzimidazole; X:OTf or PF₆) complexes were synthesized, characterized, and their CO release properties were analyzed .

Keywords: Benzimidazole, CO release, CORMs, Manganese Carbonyls.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve yazımı esnasında her konuda desteğini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Elvan ÜSTÜN'ne sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans derslerime giren ve değerli bilgilerinden faydalandığım Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye, Prof. Dr. Salih ALKAN'a, Doç. Dr. Mutlu SÖNMEZ ÇELEBİ'ye ve Doç. Dr Melek ÇOL AYVAZ'a teşekkür ederim.

Aynı zamanda, hayat arkadaşım ve en büyük destekcim Ali BODUR'a, manevi destekleri için kardeşim Uz. Kimyager Asiye ŞENTÜRK KOÇ'a, ablam Emine ŞENTÜRK MESCI, annelerime, çocuklarım Oğuz Ali ve Ayşenur Azra'ya, en önemlisi de ufkuma ışık tutan, başarılarını örnek aldığım babam Harun ŞENTÜRK'e ve Babil Laboratuvar iş arkadaşlarıma, Laboratuvar Müd. Firuze YILMAZ, özellikle Moleküler Biyolog Gökhan KAYA ve Uz. Biyolog Çağla IŞIK'a (tez yazım aşamasında başlarımı çok ağrıttım) desteklerini esirgemedikleri için teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karbon Monoksit	2
2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri)	3
2.2.1 Metal Karbonillerin Bağlanması	4
2.2.2 C-O Gerilme Frekansını Etkileyen Etkenler	4
2.2.2.1 Metaldeki Yük.....	4
2.2.2.2 Karbonilin Metale Bağlanması	5
2.2.2.3 Trans Konumdaki Ligandın Karbonile Bağlanması ve π Bağı Yapma Yeteneği	6
2.3 Metal Karbonillerin Sentezi	7
2.3.1 Doğrudan Katılım.....	7
2.3.2 Redüktif Karbonilasyon	7
2.4 İnsan Vücudunda Bulunan CO.....	7
3. MATERYAL YÖNTEM	13
3.1 Genel Bilgiler	13
3.2 Moleküllerin Sentezi	13
3.3 Molar Absorbsiyon Sabitinin Tespiti	15
3.4 CO Salınım Özelliklerinin İncelenmesi	15
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	17
4.1 Karakterizasyon.....	17
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	25
6. KAYNAKLAR	27
ÖZGEÇMİŞ	31

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	CO'in Moleküler Orbital Enerji Diyagramı 3
Şekil 2.2	Metal Karbonillerde Orbital Etkileşimi..... 4
Şekil 2.3	Karbonilin Metale Bağlanmasıyla Farklılık Gösteren Gerilme Titreşim Miktarları ve Karbonilin Metale Bağlanması Sonucu Meydana Gelen Değişikliği Gösteren İnfared Aralıkları..... 5
Şekil 2.4	Trans Konumunda Bulunan Grubun Karbonile C-O Titreşim Frekansı/ cm^{-1} Etkisi 6
Şekil 2.5	Metal Karbonil Sentezi (Doğrudan Katılım Yöntemiyle)..... 7
Şekil 2.6	Metal Karbonilin Redüktif Karbonilasyon Yöntemiyle Sentezi 7
Şekil 2.7	Hemoglobine Karbon Monoksitin Bağlanması..... 8
Şekil 2.8	CO'in Kandaki Artış Oranına Bağlı Olarak Gelişen Semptom ve Bulgular 9
Şekil 2.9	Hemoglobinin Bozunması Sonucu Karbon Monoksitin Endojen Olarak Üretilmesi 10
Şekil 2.10	İnsan Vücuduna CO'in Katı veya Gaz Halinde Girişinin Avantajları ve Dezavantajları..... 11
Şekil 3.1	Benzimidazol Türevi Moleküllerin Sentezi 13
Şekil 3.2	[Mn(CO) ₃ (phen)L]X Moleküllerin Sentez Şeması 14
Şekil 3.3	Oksimiyoglobin, Karboksimiyoglobin, Deoksimiyoglobin Moleküllerinin UV-Görünür Bölge Spektrumları..... 16
Şekil 3.4	Miyoglobin-Assay Yönteminde İzlenen Tepkime 17
Şekil 4.1 1	Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu 20
Şekil 4.2 1	Molekülü ile Karbonmonoksimiyoglobin Derişiminin Zamanla Değişimi 20
Şekil 4.3	Deoksimiyoglobinin 1 Molekülü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimiyoglobine Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi..... 21
Şekil 4.4 2	Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu 21
Şekil 4.5 2	Molekülü ile Karbonmonoksimiyoglobin Derişiminin Zamanla Değişimi 22
Şekil 4.6	Deoksimiyoglobinin 2 Molekülü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimiyoglobine Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi..... 22
Şekil 4.7 3	Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu 23
Şekil 4.8 3	Molekülü ile Karbonmonoksimiyoglobin Derişiminin Zamanla Değişimi 23
Şekil 4.9	Deoksimiyoglobinin 3 Molekülü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimiyoglobine Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi..... 24

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1 Moleküllerin Tespit Edilen Dalga Boylarındaki Molar Absorbsiyon Katsayıları	19
Tablo 4.2 Mangan Komplekslerinin 365 nm Işık Kaynağı Kullanılarak Elde Edilen CO-Salınım Özellikleri	24

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

CO	:	Karbon monoksit
COHb	:	Karboksihemoglobin
CORMs	:	Karbon monoksit salınımı yapan moleküller
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
FTIR	:	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
LUMO	:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Boş olan en düşük enerjili moleküler orbital)
PhotoCORMs	:	Foto aktiflenebilir CO-salıcı molekül
HOMO	:	Highest Occupied Molecular Orbital - En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans

1. GİRİŞ

Karbon monoksit (CO) bir karbon ve bir oksijen atomlarından oluşur. CO; kokusuz, tatsız, renksiz ve tahriş etmeyen bir gazdır. CO antikçağlardan beri toksik bir madde olduğu bilinmektedir. Karbonmonoksit molekülünün hemoglobin bağlanma eğilimi oksijene göre yaklaşık olarak 230 kat daha fazladır. Bundan dolayı karbonmonoksitin dokulara daha kısa sürede ve daha hızlı ulaşır. Vücuttaki CO bağlanmış hemoglobin oranı; %10 seviyesini geçtiğinde toksik etki göstermeye başladığı gözlenmiştir. Bu oran %40'lara ulaştığında ise insan komaya girmeye başlar ve ölüme kadar sonuçlanan süreç başlamış olur.

CO molekülünün vücutta endojen olarak üretilen gazlardan biri olduğu keşfedildikten sonra bu molekülün tedavi edici özellikleri üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda gaz olarak kullanılan CO, bu durumlarda deneysel ve pratik sorunlar olduğu görülmüştür. Bu sorunu gidermek için ise ihtiyaç duyulan ortamda CO salınımı yapan moleküller sentezlemek olduğu düşüncesine yani kanısına varılmıştır. Bu moleküllere en önemli aday CO molekülünü yapısında ligand olarak bulunduran metal karbonil kompleksleridir. 2000'li yıllardan sonra karbonmonoksit salınımının ölçülmesi amacı ile birçok metal karbonil kompleksi sentezlenmiştir. Ve önceden sentezlenmiş, karakterizasyonu yapılmış pek çok karbonil kompleksinin CO salınım özellikleri de incelenmiştir.

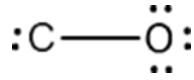
Bu çalışmada yeni $[Mn(phen)(CO)_3L]X$ tipi (phen: o-fenantrolin; L: 4-siyanobenzilbenzimidazol, 4-metoksibenzilbenzimidazol, 4-fenilbenzilbenzimidazol; X:OTf veya PF₆) sentezlenecek, karakterize edilecek ve CO salma özellikleri için analiz edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karbon Monoksit

Molekül formülü CO olan karbon monoksit bir karbon ve bir oksijen atomundan oluşmaktadır. 28,01 g/mol molekül ağırlığında, 1,14 kg/m³ yoğunluğunda, -191,5 °C kaynama noktasında ve -205 °C erime noktasındadır.

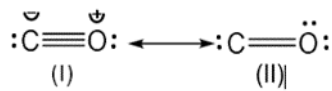
8O ve 6C atomları; aralarında kovalent bağ ile bağ yaparlar. Karbon monoksit molekülünün değerlik elektron sayısı (nv) 10 dur. Değerlik elektronlarının iki tanesi molekül iskeleti oluşturmak için bağ yapımında kullanılır. 8 elektron geriye kalır, bunun 6 tanesi elektronegatif atom olan oksijenin oktedini tamamlamakta kullanılır. Kalan elektronlarda karbon üzerinde gösterilir ve aşağıda belirtilen yapı oluşturulur;



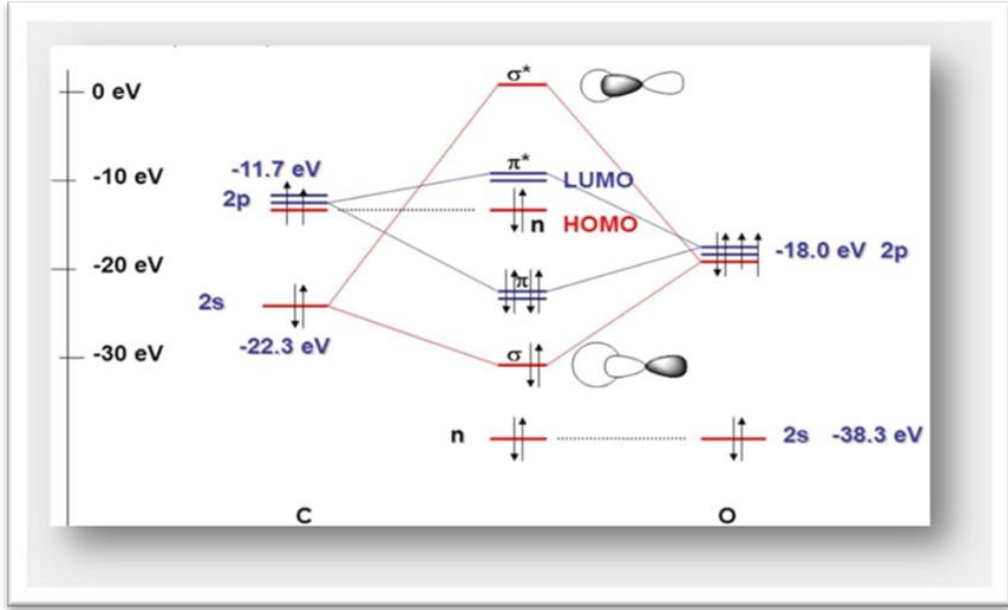
C atomu oktet yapısını oluşturamadığı, için oksijenin yapısındaki iki çift elektron ile arasında iki adet π bağı kurarak kararlı hale dönüşür. Oktet yapısını tamamlayarak kararlı hale gelen karbon monoksitin elektron-nokta yapısı aşağıdaki gibidir.



Karbon ve oksijen atomları arasında σ (1tane) ve π (2 tane) bağı kurularak CO bileşiği için oluşabilecek rezonans yapılar gösterilmiştir;



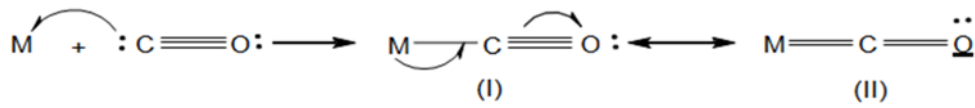
Formal yükler dikkate alınarak verilen rezonans yapıların kararlılıkları incelendiğinde; (II)'deki yapının daha kararlı olduğu sonucuna varılmaktadır. Bağ enerjilerine bakıldığında ise (I) yapısının daha kararlı olduğu görülmektedir. Buna ek olarak (I)'de gösterilen yapı daha kararlıdır çünkü ikinci periyot elementleri oktet kuralına uyan bileşiklerdir. Bağ enerjilerine bakıldığında; (II)'deki yapının enerjisi 799 kJ/mol ve (I)'deki yapının enerjisi ise 1072 kJ/mol dür. Bağ enerjileri arasındaki fark hesaplandığında $1072 - 799 = 273$ kJ/mol elde edilmektedir. Bu farkta (I) yapısının (II) yapısından daha yüksek enerjili olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 2.1 CO'nin Moleküler Orbital Enerji Diyagramı

π -alıcı ligandların merkezi atoma hibrid orbitali ya da π -moleküler orbitali elektronları vermesi ile sigma (σ) bağı oluşmakta, merkezi atomdan elektron çifti alınmasıyla ise π bağı oluşmaktadır. Elektron çifti alması olayına geri bağlanma adı verilir.

Elektron çifti alınması ile metal-ligand bağ derecesi artar ve buna bağlı olarak bağ kısılarak titreşim frekansı yükselir. Rezonans melez yöntemiyle merkezi atom ve CO arasındaki bağlanma aşağıda gösterildiği gibi gerçekleşmektedir.



2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri)

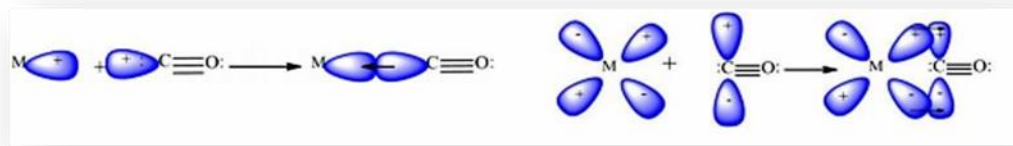
Geçiş elementlerinin organometalik kimyasında önemli olan 'Metal karboniller' veya 'metal karbonil kompleksleri' olarak adlandırılan yapı, karbonilin geçiş metaline bağlanması sonucu oluşan koordinasyon bileşikleridir. 1890 da Mond tarafından ilk defa metal karbonil sentezlenmiştir. Sentezlenen karbonil nikel tetrakarbonildir. Bilim adamlarının ilgisini çekmiştir bu kompleksler. Birçok

kompleks sentezlenmiş ve bu komplekslerin özellikleri incelenmiştir. (Chen ve ark., 2001; Dötz ve ark., 2003; Oh ve ark., 2003; Dinh ve ark., 2005).

2.2.1 Metal Karbonillerin Bağlanması

CO, C ile O arasında uygun hale gelip π (iki tane) ve σ (bir) moleküler dolu orbitalinden meydana gelir. CO, C ucundan metale bağlanması moleküler orbital enerji diyagramıyla açıklanmaktadır. Karbonil ile metal arasında bağ kurma da birinci aşama; karbonilin sp hibrit orbitalinden, metalin d orbitaline elektron çifti vererek σ bağı oluşturur. Oluşan bu bağa koordine kovalent bağ denir. İkinci aşama; karbonilin LUMO yani enerjisi en düşük olan boş orbitaline verir metal. Bu orbital π^* dir ve bu bağada pi bağı denir. Geri bağlanma diyagramı Şekil 1'deki gibidir.

Metal ile π etkileşimi, σ etkileşimiyle liganda fazla elektron yoğunluğunu geri verir. π ile σ birbirlerini belli bir oranda kuvvetlendirir. CO'de metalin fazla elektron yoğunluğunu azaltması π ve metalin elektron yoğunluğunun artmasıyla oluşan etkileşim σ 'dır. Diğer taraftan CO geri bağlanmayla metalden çok fazla elektron alır ve elektronu aldığı kadar verir. Metal-karbon bağı kuvvetlidir, bunun nedeni ise sinerjik etkidir. C-O arasındaki ki bu iki yönlü kuvvetin etkisini bağın uzunluğu ile gerilme frekansı değiştirir. Şekil 2.2'de orbital etkileşimini gösteren metal karbonillerde ki bağlanma gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Metal Karbonillerde Orbital Etkileşimi

2.2.2 C-O Gerilme Frekansını Etkileyen Etkenler

2.2.2.1 Metaldeki Yük

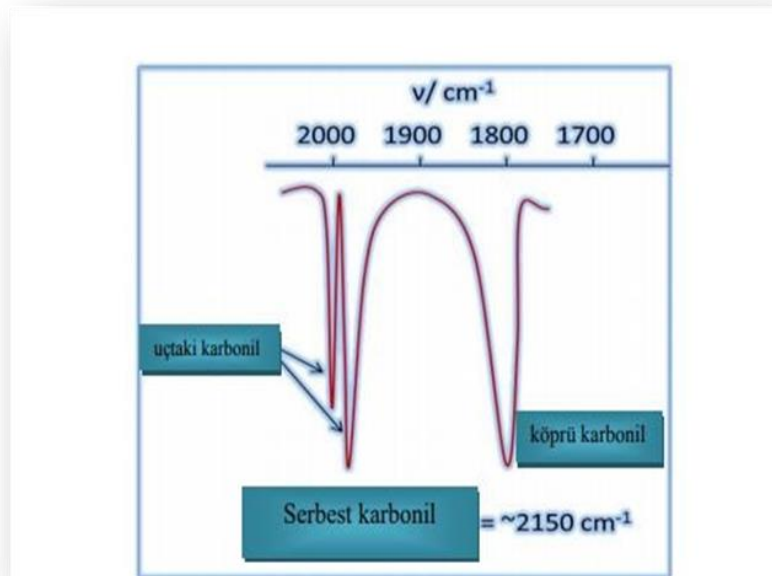
Metal karboniller üzerindeki yük veya metalin yükseltgenme basamağı geri bağlanmaya etki eden en önemli faktördür. Metalin yükünün artmasıyla, metalin elektron yoğunluğunu düşürmek için arttığı oranda elektronu liganda verir. Sinerjik etkiden dolayı M-C'nin bağ derecesi artarken C-O'nun azalır. Bu sebepten M-C bağı

kısalır ve kuvvetlenir. Bu nedenden dolayı C-O'nun bağı uzar hem de zayıflar ve buna bağlı olarak karbonilin gerilme frekansı düşer.

2.2.2.2 Karbonilin Metale Bağlanması

Bağlanma şekli ile bağ derecesi (C-O) değişir.

Karbonil Tipi	$\nu_{(CO)}\text{cm}^{-1}$
Serbest Karbonil	2143
Uç Konumundaki karbonil	1850-2120
Köprü konumundaki karbonil	1700-1850



Şekil 2.3 Karbonilin Metale Bağlanmasıyla Farklılık Gösteren Gerilme Titreşim Miktarları ve Karbonilin Metale Bağlanması Sonucu Meydana Gelen Değişikliği Gösteren İnfared Aralıkları

Şekil 2.3 deki gibi C-O bağ gerilme titreşimini karbonilin metale bağlanma şeklinin değiştirmesi beklenir.

2.2.2.3 Trans Konumdaki Ligandın Karbonile Bağlanması ve π Bağı Yapma Yeteneği

Trans şekilde olan bir L ligandın karbonil ile π bağı oluşturması, karbonilin geri bağlanmasını büyük oranda etki etmektedir. L ligandı, karbonilin titreşim frekansını zayıf π bağı oluşturan bir ligand karbonile oranla azaltacaktır ve daha güçlü π bağı oluşturan bir ligand ise titreşim frekansını arttıracaktır. Bundan dolayı merkezi atomu birebir olan komplekslerde ise karbonile trans olarak bulunan ligandın π bağı oluşturma etkisinin azalması ile gerilme bandlarının (C-O'nun) frekanslarının düşmesi net olarak gözlenmektedir. Başka bir ligand gruplarının ve karbonilin yerlerinin değişmesi, kompleks içerisinde geri kalan karbonil gruplarının metal-karbon ve oksijen-karbon bağlarının bağ seviyeleri etki gösterirler. Bu nedenle karbonilde gerilme frekansı değişimleri meydana gelir. Bağlanan ligandlar karbonillerden daha çok σ bağı oluşturma etkisine sahip ise karbonillerin gerilme frekansı da azalır (Şekil 2.4).

Bileşik	C-O titreşim frekansı/ cm^{-1}
$[\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{PCl}_3)_3]$	1989
$[\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{PhPCl}_2)_3]$	1943
$[\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{Ph}_2\text{PCl})_3]$	1885
$[\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{Ph}_3\text{P})_3]$	1835

Şekil 2.4 Trans Konumunda Bulunan Grubun Karbonile C-O Titreşim Frekansı/ cm^{-1} Etkisi

Şekil 4'de görüldüğü üzere $[\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{PCl}_3)_3]$ kompleksinin gerilme titreşim frekansı C-O'da fazladır. Nedeni trans konumda olan (PCl₃) grubunun π bağı verme yeteneği diğer gruplardan daha fazladır. C-O bağ gerilim titreşimi ile karbonile trans konumdaki grubun π bağı vermesi doğru orantılıdır.

2.3 Metal Karbonillerin Sentezi

2.3.1 Doğrudan Katılım

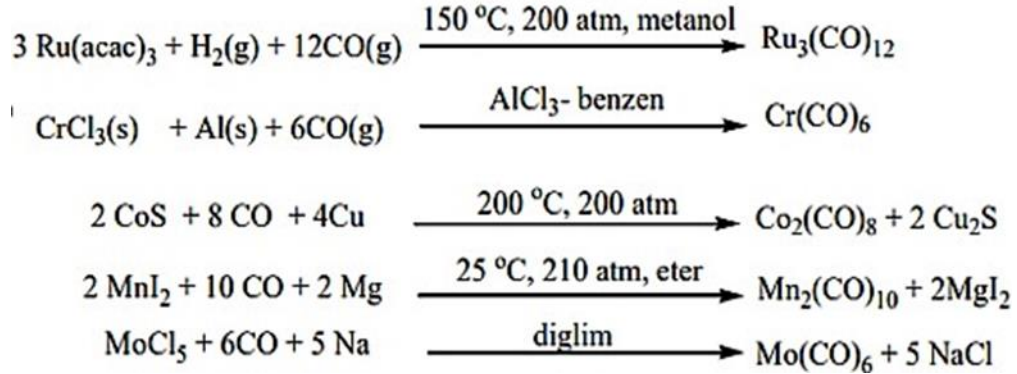
Fe(CO)₅, Co₂(CO)₈ ile Co₂(CO)₈ ideal sıcaklıkla beraber basınç altında CO'nin ince bölünmüş metalle tepkimesinden oluşur.

Ni(s) + 4CO(g)	$\xrightarrow{30\text{ }^\circ\text{C } 1\text{ atm}}$	Ni(CO) ₄
Fe(s) + 5 CO(g)	$\xrightarrow{200\text{ }^\circ\text{C } 200\text{ atm}}$	Fe(CO) ₅
2Co(s) + 8 CO(g)	$\xrightarrow{150\text{ }^\circ\text{C } 35\text{ atm}}$	Co ₂ (CO) ₈ (s)

Şekil 2.5 Metal Karbonil Sentezi (Doğrudan Katılım Yöntemiyle)

2.3.2 Redüktif Karbonilasyon

CO ile tepkimeye giren Ag, Cu, Mg ve Na gibi uygun bir indirgeyici madde varlığında tuzlardan (CrCl₃, CCl₃, CoS, Co(CO)₃, CoI₂, Re₂O₇, Ru(acac)₃ gibi) pekçok M-C kompleksleri meydana gelir.

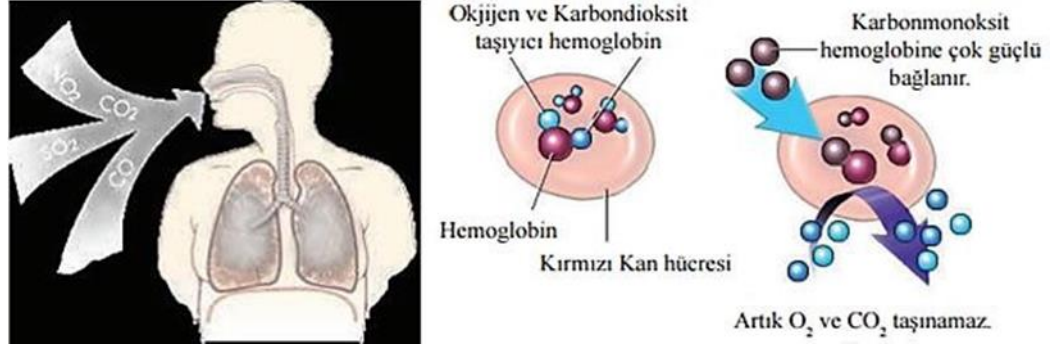


Şekil 2.6 Metal Karbonilin Redüktif Karbonilasyon Yöntemiyle Sentezi

2.4 İnsan Vücudunda Bulunan CO

Solunum ile akciğerlere alınan karbon monoksit gazı kana geçerek eritrositler içinde bulunan ve dokulara oksijen taşıyan hemoglobine bağlanır. Karbon monoksit hemoglobine oksijenden daha hızlı (230 kat) bağlanmaktadır. CO'nun hemoglobine bağlanması sonucu oluşan yapıya COHb (karboksihemoglobin) adı verilir. Karbon monoksitin hemoglobine bağlanması sonucunda vücuttaki oksijen miktarı azalmaya başlar. Artan karbon monoksit miktarı sonucunda kan ile doku ve organlara yeterince

oksijen taşınmadığı için iç organları görevini yerine getiremez hale gelir. Buna bağlı olarak ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir, hatta ölüm ile sonuçlanabilir.



Şekil 2.7 Hemoglobine Karbon Monoksitin Bağlanması

Karboksihemoglobinin kandaki % oranının artmasıyla görülen bulgular ve semptomlar; %0-10 seviyesinde hiçbir şey görülmemektedir. %10-20'lerde baş ağrısı (hafif), tendeki damarlarda genişleme, %20-30'da baş ağrısı ve zonklayıcı ağrı şakaklarda başlar. %30-40 da halsizlik, baş ağrısı şiddetli görünmekte, baş dönmesi, görmede bulanıklık, bulantı, kusma, deri ve dudaklarda kırmızı renk gözlenir. %50-60'da koma, taşikardi, solunumun artması, vücutta istemsiz kasılmalar (nöbet), periyodik solunum yani Cheyne-Stokes solunumu gözlenir. %60-70 aralığında vücutta istemsiz kasılmalar, koma, kardiyolojik aritmi ve akciğerlere yeterli oranda oksijen gitmemesi ve ölüm ihtimali olabilir. %70-80'lere ulaştığında nabızda yavaşlama, hipoventilasyon, solunum yetmezliği ve ölüm gerçekleşir.



Şekil 2.8 CO'nin Kandaki Artış Oranına Bağlı Olarak Gelişen Semptom ve Bulgular

CO zehirlenmesinde görülen semptomların başında halsizlik, baş ağrısı ve dönmesi, mide bulantısı gelmektedir. COHb'nin oranı %10'un altında olduğunda ölümcül bir etki göstermemektedir. COHb oranı %20'lerde iken baş ağrısı başlar, buna başta dönme, bulantı ve kusma eşlik eder. Koma ve ölümcül sonuçlar ortaya çıkmaya başladığında ise COHb oranı %50'lerdedir. (Alberto ve Motterlini, 2007; Mann, 2012).

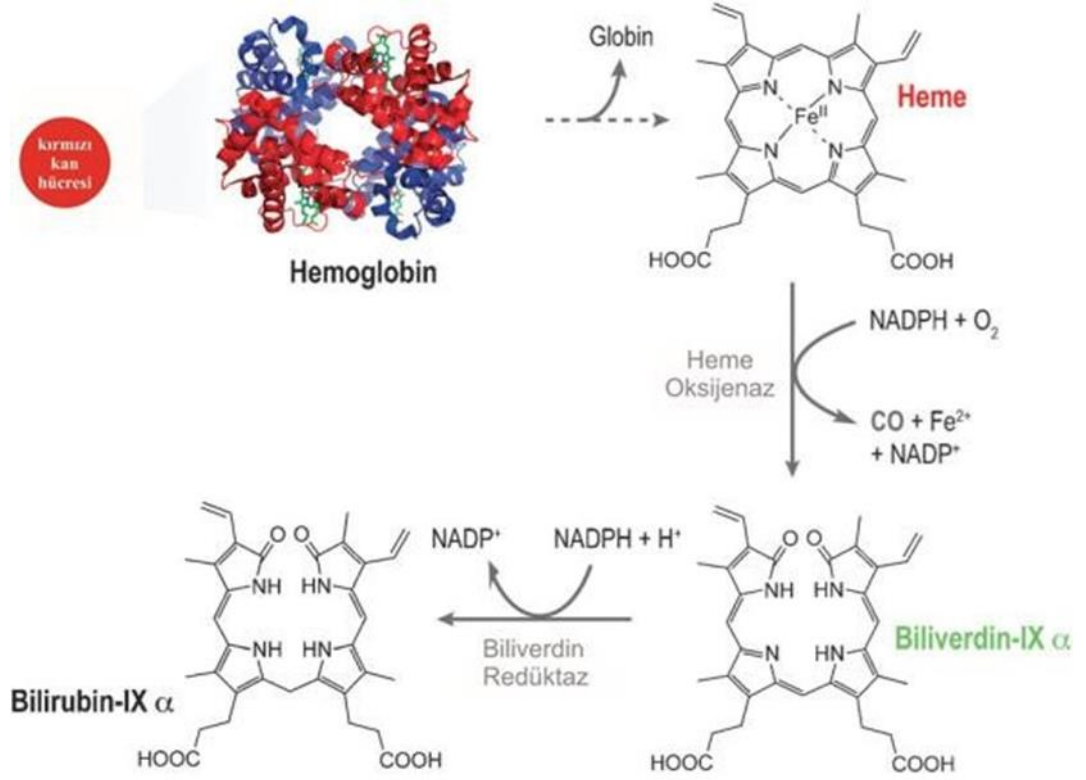
1949 yılında Sjöstrand tarafından CO'nin insan vücudunda endojen olarak üretildiği bulunmuştur. Tenhunen, Schmid ve Marver 1968 yılında şekil 2.9'de görüldüğü gibi hemoglobinin degradasyonunda, hem oksijenaz enzimi, hem molekülünün ile CO, Fe⁺² ve biliverdin meydana getirdiğini göstere çalışmasıyla CO'nin vücutta endojen olarak sentezlendiğini belirtmiştir.

Sağlıklı durumda kandaki CO miktarı düşükken hastalıklı durumda çok fazla olduğu belirlenmiş ve bunun da tedavi edilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Johnson ve ark., 2003; Motterlini ve ark., 2005).

Toksik etkisi olan H₂S, NO ve CO moleküllerinin çok fazla hastalıkta tedavi etmek amacıyla birçok çalışma günümüze kadar süregelmiştir. (Boczkowski ve ark., 2006; Farrugia ve ark., 2014).

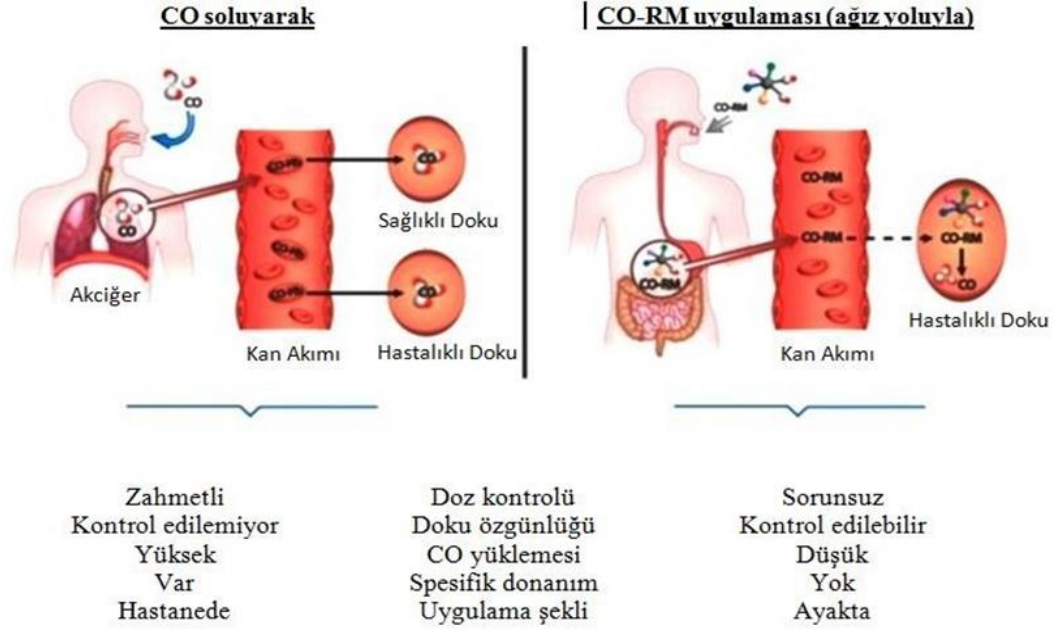
Gaz halindeki karbon monoksit molekülünün neden olduğu olumsuz nedenleri yani hastalıkları iyileştirmek için kullanıldığı esnada sorunlar meydana gelmiştir (pratik ve deneysel). CO gazını solumak tehlikeli, zahmetli ve takip edilememektedir.

Tedavi amaçlı kullanılan CO; tedavi dozunun üzerinde alındığında sıkıntılı ve ölümcül sonuçlara oluşmasına neden olmaktadır.



Şekil 2.9 Hemoglobinin Bozunması Sonucu Karbon Monoksitin Endojen Olarak Üretilmesi

Bu sorunları yok etmek için daha basit ve kullanılması kolay olan yöntem; yapısında CO bulunduran molekülleri tedavi amacı ile kullanmak veya kimyasal tepkimeler sonucu CO çıkaran molekülleri kullanmaktır. Bu nedenden dolayı en doğru alternatif metal karbonil komplekslerinin yapısında ligand olarak bulunan CO molekülüdür. Bir molekül de CO salınımı: Kontrol edilebilir, düzenli, gereksinim duyulduğu zamanda ve ihtiyaç duyulan yerde olması beklenmektedir ve bu nedenlerden dolayı çok yavaş veyahut da çok hızlı gerçekleşmesi her iki şekilde de sorun olmaktadır. CO'in gaz halde solunması veya katı halde alınmasının avantajları ve dezavantajları Şekil 2.10 'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10 İnsan Vücudana CO'nin Katı veya Gaz Halinde Girişinin Avantajları ve Dezavantajları

CO salınım molekülleri kullanmanın amacı şekil 2.10 da verilen olumsuz etkileri ortadan kaldırmaktır. CO salınımını meydana getiren moleküllere CO-releasing molecules yani kısa adıyla CORMs adı verilmektedir. Karbon monoksit ve CORMs moleküllerinin iyileştirmek için ve biyolojik aktivite etkileri üzerine farklı çalışmalar yayınlanmış. Yapılan bu çalışmalar günümüze kadar da devam etmiştir.

Bu çalışmalara örnek olarak; 2014 yılında Bang ve arkadaşlarıyla beraber gerçekleştirilen antibakteriyel aktivite üzerine, 2007 yılında; Chora ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen antioksidan aktivite ve Wang ve arkadaşları antiapoptoz aktivite üzerine, 2006 yılında Chlopicki antikoagülatif aktivite üzerine, 1998 yılında Sammut ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen vazodilatör üzerine yaptıkları çalışmalar. CO ve CO-salıcı moleküller ile klinik öncesi seviye de bir çok çalışma da devam etmektedir (Bani-Hani ve ark., 2006; Clark ve ark., 2003; Foresti ve ark., 2004; Hasegawa ve ark., 2010; Motterlini ve ark., 2002; Niesel ve ark., 2008;). 2010 yılında Motterlini ve Otterbein tarafından yapılan klinik çalışmalarda CO ve CO-salıcı moleküllerinin tedavi edici özellikleri özetlenmiştir.

Bir çok metal karbonil kompleksleri 2000'li yıllardan sonra sentezlenmiş ve CO salınım özellikleri incelenerek; CO salınımının ölçümü yapılmıştır. Ayrıca CO harici ligandlar, karbon monoksit salınımını incelenecek olan metal karbonil

komplekslerinin yapısında önemli bir yere sahip olmakla beraber CO salınım hızını, kapasitesini, kararlılığını ve molekülün çözünürlüğünü büyük oranda etkilemektedir. Buna ek olarak; bu komplekslerin karbon monoksit salınım özellikleriyle beraber salınımdan sonra geriye kalan atık ürünlerle birlikte vücutta bıraktığı izlerde önemlidir. Vücutta kalan bu etkileri ortadan kaldırmak amacıyla özellikleri bilinen antifungal ve anti-hipertansif maddelerden benzimidazol ve imidazolin kullanılmış (Çetinkaya ve ark., 1997). Imidazolinle yapılan biyoaktivite çalışmalarında; antihiperkolestolemik, antihipertansif, antidsepresan, antienflamatuar ve antihiperglisemik özellikler göstermektedir (Crouch, 2009; Dardonville ve Rozas, 2004; Guinchard ve ark., 2007; Liu, 2009; Tyagi ve ark., 2007). Antiinflamatuvar, antihipertansif ve antifungal etkileri göstermektedir Benzimidazol molekülünün biyoaktivitesi (Arjmand ve ark., 2005; Bansal ve ark., 2012; Clark ve ark., 1996; Haque ve ark., 2012; Küçükbay ve ark., 2003; Özdemir ve ark., 2005; Shah ve ark., 2008; Üstün ve ark., 2016; Haque ve ark., 2012). Kullanılan geçiş metallerin ve ligandların vücuttan atılması ve vücuttan atılması sırasında toksik etkisinin bulunmaması gereklidir.

CO salınımının özellikleri incelenmesinde molekülün merkezinde bulunan atom önemlidir. Molekülün CO salınımını gerçekleştirmesinden sonra dokuya geri kalan atıkların zarar vermemesi gerekir ve vücuttan kolay bir şekilde dışarı atılması gereklidir. Bunuda kompleksten farklı yollarla ayırabilir. CO molekülü kompleks molekülünün yapısından ayrılması ya da kopması; kendiliğinden koparak bozunma tepkimesi ile veya yer değiştirme tepkimesiyle gerçekleşir (Bohlender ve ark., 2014; Jiang, Long, Wang, Chen, Liu, 2014). Görünür Bölge ve UV ışığına karşı metal karbonil komplekslerinin bir çoğu oldukça hassastır. Yeni metal karbonil komplekslerinin sentezinde UV ışığı kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Dolayısı ile CO-salınımının gerçekleşmesi için molekülü belirlenen dalga boylarında UV ışığı ile etkileşim haline sokmak bir yöntem olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Bu bağlamda belirlenen dalga boylarında ki ışığın CO-salınımında kullanılır ve kullanılan CO-salıcı moleküllere photoCORMs denilmektedir. PhotoCORMs moleküller, gün ışığı etkisinde belirli bir zaman bekletildiklerinde yapılarındaki karbon monoksitin bir miktarını veyahutda tamamını salmalarına karşı, ışığın olmadığı karanlık ortamda belirli bir süre tutulduklarında bozunma sağlamazlar (Demir ve ark., 2016; Huber ve

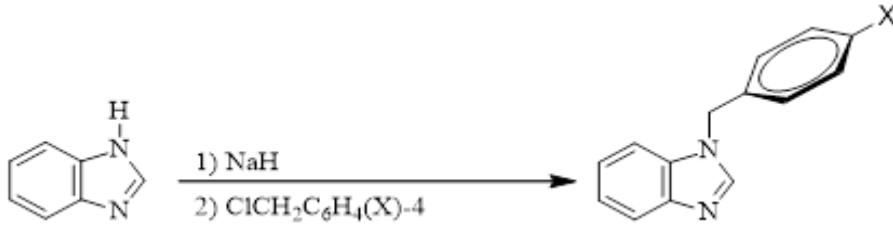
ark., 2012; Kretschmer ve ark., 2011; Nagel ve ark., 2014; Üstün ve ark., 2017). Mangan karbonil komplekslerinin bilimsel bazı makaleler de etkili bir PhotoCORM molekülleri olduğunu açıklar (Pfeiffer ve ark., 2009; Govender ve ark., 2013).

3. MATERYAL YÖNTEM

3.1 Genel Bilgiler

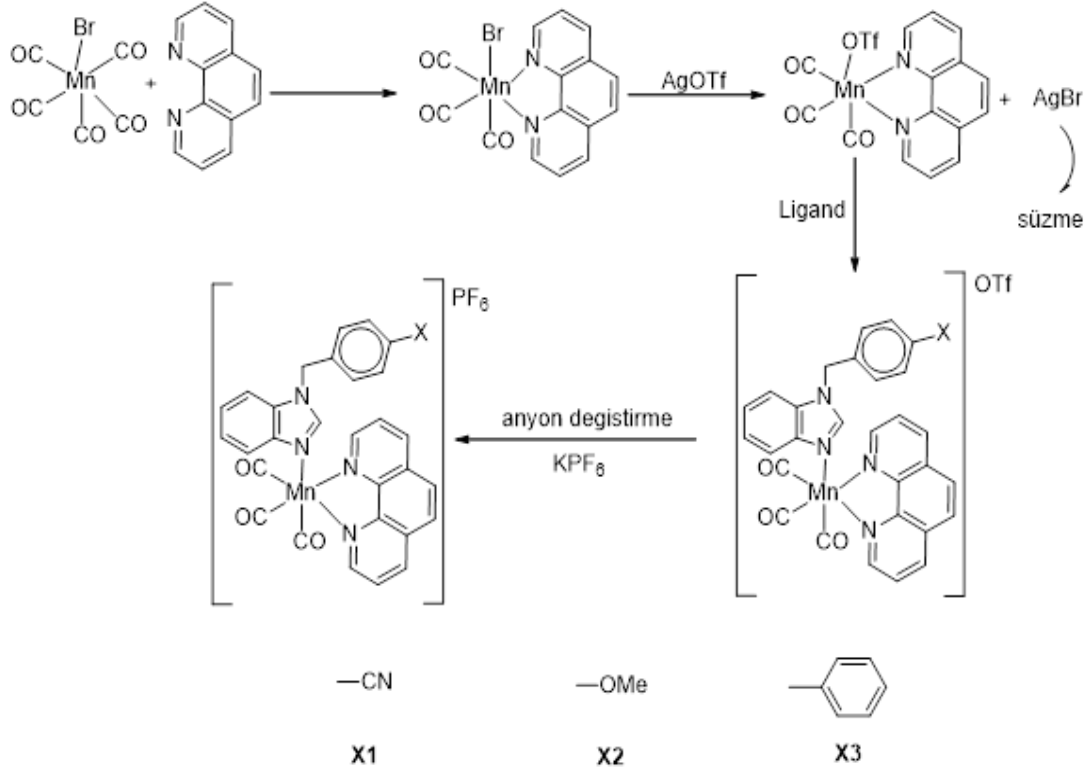
Bütün moleküllerin sentezi argon atmosferinde Schlenk tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentez sırasında gerekli karanlığın sağlanması için bütün düzenekler alüminyum folyo ile kaplanmış ve ölçüm çalışmalarında laboratuvar karartılmıştır. Sentezlenen komplekslerin karakterizasyonu Ordu Üniversitesi Kimya Bölümünde bulunan Shimadzu IRAffinity-1 cihazı ile ATR yöntemi kullanılarak alınan IR spektrumu, İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Bruker Ultra Shield 300 MHz cihazı ile alınan NMR spektrumu, kütle spektrumu ise İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Agilent 1100 Series cihazı kullanılarak yapılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen moleküllerin CO-salınım özelliklerinin incelenmesinde SHIMADZU marka UV-1800 modeli UV-Görünür Bölge Spektrometresi ve el yapımı 365 nm lik UV Lambası kullanılmıştır. Deneysel prosedürün tamamında kullanılan bütün kimyasallar Sigma Aldrich firmasından satın alınmıştır.

3.2 Moleküllerin Sentezi



Şekil 3.1 Benzimidazol Türevi Moleküllerin Sentezi

Hekzan ile yıkanıp kurutulmuş sodyum hidrür (10 mmol) havası boşaltılmış şilenge eklenerek üzerine tetrahidrofur (50 mL) ilave edildi ve oda sıcaklığında benzimidazol (10 mmol) azar azar ilave edildi. Gaz çıkışı bittikten sonra çözeltiliye alkil halojenür (10.1 mmol) eklendi. Oluşan çözelti bir gece oda sıcaklığında, 3 saat su banyosunda karıştırıldı. Çözelti soğutuldu ve tetrahidrofur vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine diklormetan (40 mL) ilave edildi ve filtreden süzülde. Ham ürün diklorometan/dietileter karışımında kristallendirildi. (Şekil 3.1).



Şekil 3.2 [Mn(CO)₃(phen)L]X Moleküllerin Sentez Şeması

Ticari olarak temin edilmiş Mn(CO)₅Br (1,00 mmol) in kuru THF içinde hazırlanmış çözeltisine 1,10-fenantiraolin (1,20 mmol) argon altında ilave edildikten sonra karanlıkta 45 dakika geri soğutucu altında kaynatılarak Mn(phen)(CO)₃Br başlangıç kompleksi sentezlenir. Çözücüsü rotary evaporatörde çekilen ürünün çözülecek kadar aseton ilavesiyle hazırlanan çözeltisi üstüne pentanın aşırısı ilave edilerek çöktürülmüş ve çökeltinin olgunlaşması için 1 gece derin dondurucuda bekletildikten sonra süzülerek ayrılmıştır. 1.00 mmol Mn(phen)(CO)₃Br ün asetondaki çözeltisine 1.20 mmol AgOTf ilave edildikten sonra karışım argon altında ve karanlıkta oda sıcaklığında 1 gece karıştırılmış ve AgBr çökeltisi süzülerek ayrılmıştır. Elde edilen Mn(phen)(CO)₃OTf çözeltisine stokiyometrik oranda ligand ilavesinden sonra 24 saat karıştırılması sonrasında, [Mn(phen)(CO)₃L]OTf kompleksi elde edilmiş olur. Şilenk içindeki aseton buharlaştırıldığında elde edilen çökelek yeteri miktarda metanolde çözüldükten sonra 1:1 oranında methanol:su karışımında hazırlanan KPF₆ çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek [Mn(phen)(CO)₃L]PF₆ formundaki son ürün elde edilir. Derin dondurucuda olgunlaşması için bir gece bekletilen ürün süzülerek sonraki

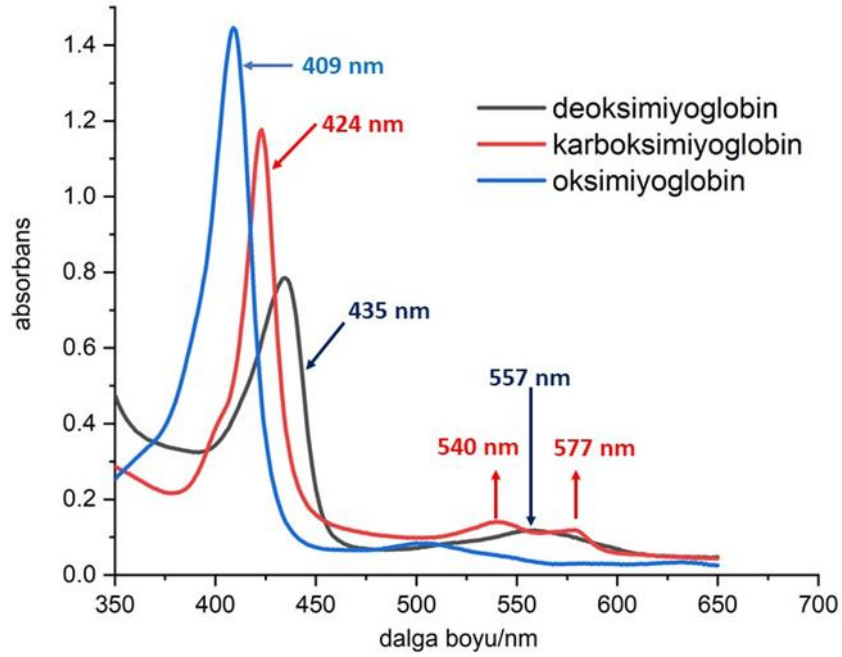
deneysel aşamalarda kullanılmak üzere kuru ve serin yerde argon altında saklanır (Şekil 3.2).

3.3 Molar Absorbsiyon Sabitinin Tespiti

Karakterizasyonu tamamlanarak yapısı ve mol kütlesi aydınlatılan molekülün her bir sette 5 örnek olmak üzere 3 set halinde toplam 15 farklı derişimde çözeltileri hazırlanır. Moleküllerin UV-Görünür Bölge Spektrumunda maksimum verdiği noktaların absorbansı farklı derişimler için okunur. Lambert-Beer Yasası kullanılarak belirli dalga boyları ve her bir derişim için ekstinksiyon sabiti (molar absorbsiyon sabiti) hesaplanır ve hesaplanan katsayıların ortalaması molekül için o dalga boyunda ekstinksiyon sabiti olarak kabul edilir.

3.4 CO Salınım Özelliklerinin İncelenmesi

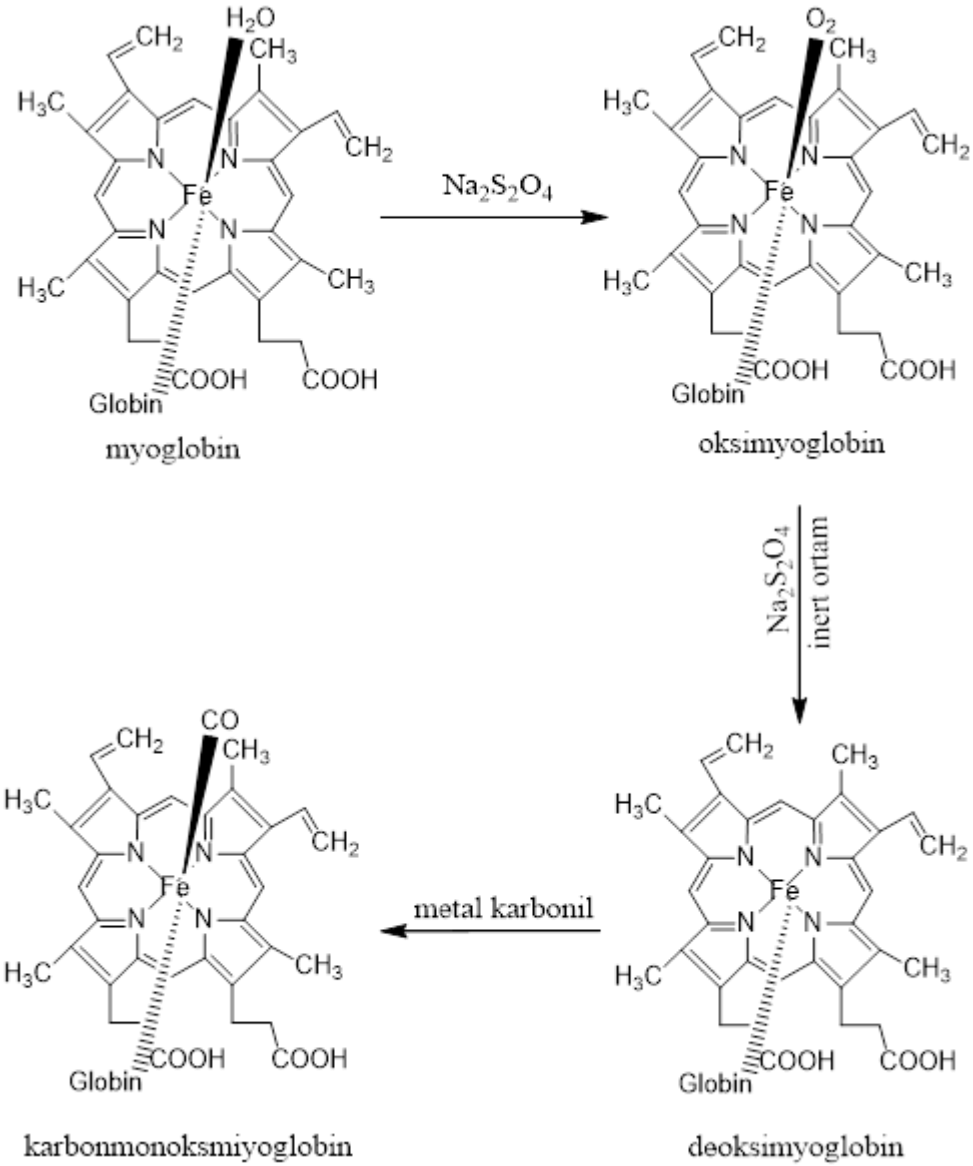
CO-kaynağı olarak kullanılan molekülden CO-salınım özelliklerinin tespit edilmesinde en sık kullanılan yöntem Miyoglobın Assay olarak bilinir. Bu yöntem deoksimiyoglobinin yüksek CO' e olan yüksek afinitesinin CO salınım tespitinde kullanılması temeline dayanır. Miyoglobın-Assay kapsamında kullanılmak üzere ticari olarak satın alınan miyoglobinde globininin karşısında bulunan koordinasyon bölgesinde su molekülü bulunur. Bu moleküle sodyum sülfid ile muamele edildiğinde yapı önce oksimiyoglobine daha sonra da deoksimiyoglobine dönüşür. Miyoglobın molekülünün CO e olan yüksek bağlama eğilimi deoksi formunda olan molekülün CO ile karşılaşması durumunda çok hızlı bir şekilde bağlamasını sağlar. Bu durumda oluşan yeni forma karboksi miyoglobın denir. Bahsedilen her bir miyoglobın formunun UV-Görünür Bölge Spektroskopisinde farklı bölgelerde bandlar verdiği bilinmektedir. Miyoglobın-Assay de sodyum tuzu ile deoksi miyoglobine dönüştürülmüş formun karboksi miyoglobine dönüşümü takip edilir. Deoksi miyoglobın 557 nm de maksimum verirken karboksi miyoglobın 540 nm ve 577 nm de olmak üzere iki band verir. CO-salınım yapan molekül ile etkileştirilen deoksi miyoglobın salınan CO i hızla yakalayarak karboksimiyoglobine dönüşür. Bu dönüşüm UV-Görünür Bölge Spektroskopisinde kalitatif ve kantitatif olarak takip edilir. Bu işlemin bütününe ise Assay denir.



Şekil 3.3 Oksimiyoglobin, Karboksimiyoglobin, Deoksimiyoglobin Moleküllerinin UV-Görünür Bölge Spektrumları

Miyoglobin-assay kapsamında deoksimiyoglobinin son derişimi $60 \mu\text{M}$ iken CO-salıcı molekülün son derişimi $15 \mu\text{M}$ olarak ayarladır. Etkileşim ortamı $\text{pH}=7.4$ e PBS ile tamponlanır ve çalışmaların tamamı karanlıkta yürütülür. Son çözelti 365 nm ışık veren lambanın önüne 2 cm uzaklığa konarak CO-salınımının sağlanması üzere lamba ile belirli zaman sürelerince etkileştirilir. 0 dan başlayarak CO-salınımının tamamen gerçekleştiği tespit edilen zamana kadar işleme devam edilir ve belirli zaman aralıkları ile UV-Görünür Bölge Spektrumu kaydedilir.

Elde edilen UV-Görünür Bölge Spektrumu Lambert Beer yasasına göre analiz edilerek CO-salıcı molekül tarafından salınan CO in toplam miktarı ve salınım hızının ifadesi olan yarılanma ömrü tespit edilir. Yarılanma ömrü CO salıcı moleküldeki CO derişiminin yarıya düştüğü zaman olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.4 Miyoglobin-Assay Yönteminde İzlenen Tepkime

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1 Karakterizasyon

[Mn(CO)₃(phen)(4-siyanobenzilbenzimidazol)]PF₆ [1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.89 (s, 2H₂(NC₅H₄N)), 8.28 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.06 (s, 6H, 2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 6.65 (s, 2H, NCH₂C(CH₃)CH₂), 6.18 (s, 1H, NCHN), 5.07 (s, 2H NCH₂C(CH₃)CH₂), 2.53 (s, 3H, NCH₂C(CH₃)CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.22, 155.65, 154.95, 146.49, 141.70, 141.19(2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 140.55, 139.80, 134.83, 132.79, 129.42, 129.17 ((2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N)), 128.36 (NCHN), 128.20, 127.50, 127.22, 125.47,

125.30, 124.88, 118.08, 113.12 ((2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N)), 48.21, 40.61, 40.40, 40.19 (NCH₂C₆H₂(CH₃)₃), 39.98, 39.77, 39.57, 39.36 (NCH₂C(CH₃)CH₂). IR (cm⁻¹, ATR): 1743 (m, C-N), 1982, 2037(s, CO)

[Mn(CO)₃(phen)(4-metoksibenzilbenzimidazol)]PF₆ [2]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.98 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.828 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.73 (s, 4H, 2(NC₅H₄N)), 6.72 (s, 2H, 2(NC₅H₄N) ve NCHN), 4.97 (s, 4H, NC₆H₄N), 2.79 (s, 4H, NCH₂CHC(CH₃)₂), 2.53 (s, 5H, NCH₂CHC(CH₃)₂). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.22, 155.65, 154.95, 146.49, 141.70, 141.19, 140.55, 139.80, 134.83, 132.79, 129.42, 129.17, 128.36 (2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 128.20 (NCHN), 127.50, 127.22, 125.47, 125.30, 124.88, 118.08, 113.12 ((2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 48.2, 40.61, 40.40, 40.19, 39.98, 39.77, 39.57, 39.36 NCH₂CHC(CH₃)₂. IR (cm⁻¹, ATR): 1697 (m, C-N), 1944, 2044.5 (s, CO)

[Mn(CO)₃(phen)(4-fenilbenzilbenzimidazol)]PF₆ [3]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 8.57 (s, 2H, 2(NC₅H₄N)), 7.99 (s, 4H, 2(NC₅H₄N)), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NC₆H₄N), 7.35 – 7.24 (m, 4H, NC₆H₄N ve NCHN), 5.31 (s, 2H, NCH₂CH₂O ve OCHCH₂), 4.97 (s, 4H, NCH₂CH₂O ve OCHCH₂), 2.09 (s, 1H, NCH₂CH₂O ve OCHCH₂), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.18, 146.12, 139.11, 130.39, 129.33 ((2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 128.95 (NCHN), 127.92, 126.54, 124.82, 124.05, 117.81, 112.18 ((2(NC₅H₄N) ve NC₆H₄N), 66.01, 49.21, 22.25, 21.57 (NCH₂CHC(CH₃)₂). IR (cm⁻¹, ATR): 1743 (m, C-N), 1960, 2037 (s, CO)

Tez kapsamında sentezi planlanan moleküllerin karakterizasyonu için ¹H NMR, ¹³C NMR ve FT-IR kullanılmıştır. Bu yöntemler kapsamında elde edilen veriler yukarıda özetlenmiş ve özellikle büyük organik ligandlar içeren kompleks moleküller için önemli olduğu kabul edilen ¹H NMR spektrumu tam olarakta beklendiği gibi elde edilmiştir. Ayrıca moleküllerin UV-Görünür Bölge Spektroskopisi kullanılarak CO-salınım özellikleri tespit edildiğinden molar absorpsiyon sabitleri de tespit edilmiştir. Molar absorpsiyon sabitinin tespiti sırasında herbir molekülün 5 farklı derişimde çözeltileri hazırlanmış ve bu çalışma 3 set halinde analiz edilmiştir. Moleküllerin her üçünde 272 nm de keskin bir pik verirken **1**, **2**, ve **3** molekülü sırasıyla 371, 370, ve

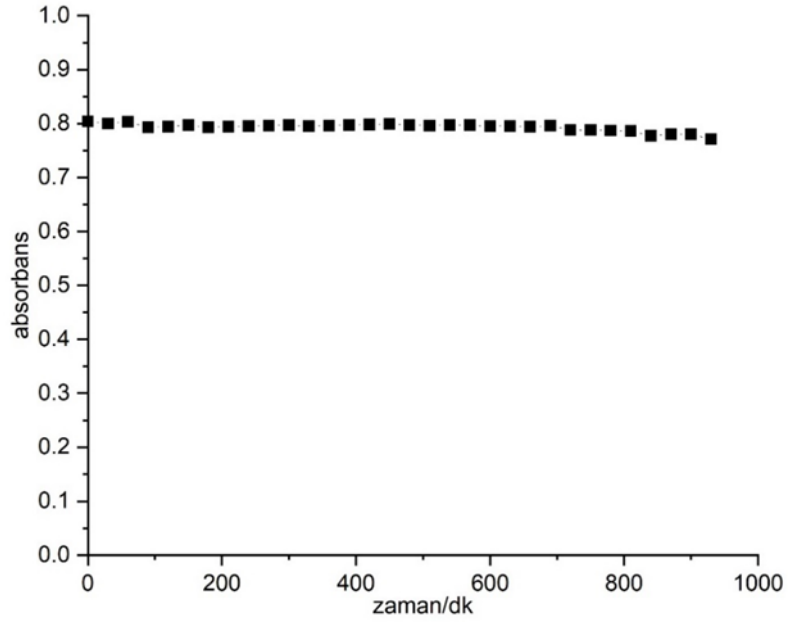
373 nm de yayvan bandlar vermişlerdir. Bu bandlara ait molar absorpsiyon sabitleri Tablo 4.1 de sunulmaktadır.

Tablo 4.1 Moleküllerin Tespit Edilen Dalga Boylarındaki Molar Absorpsiyon Katsayıları

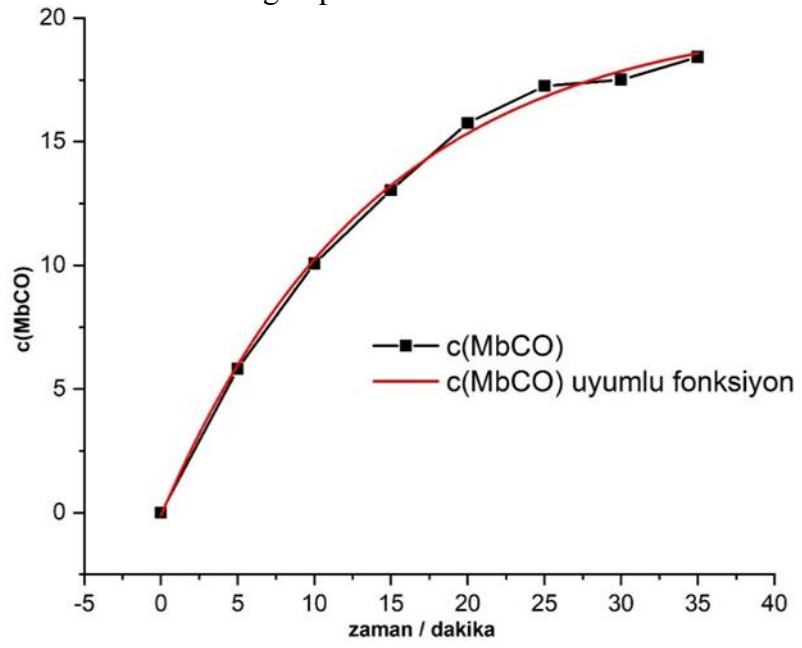
Molekül	1		2		3	
Dalga boyu (nm)	272	371	272	370	272	373
ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	13759.9	2327.1	13141.9	2990.3	14997.4	2746.8

Moleküllerin belirli dalga boylarında ışık ile uyarılmış CO-salınımının tespitinden önce moleküllerin karanlıkta çözelti ortamında kararlı olduğu ve herhangi bir salınım yapmadığının tespiti gerekir. Bu nedenle moleküllerin her biri için karanlık testleri yapılmıştır. Yapılan karanlık testleri hem DMSO çözeltilisinde hem de myoglobin-assay çözeltilisinde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Moleküllerin DMSO da hazırlanmış çözeltisi 16 saat boyunca karanlıkta tutulmuş her 30 dk da bir UV-Görünür Bölge Spektrumu kaydedilmiştir. Bu spektrumları moleküllerin her birinin maksimum dalga boyunda absorpsiyonları şekillerde sunulmuş ve bütün moleküllerde küçük fluktasyonlar haricinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Ayrıca Miyoglobin-Assay çözeltilisinde myoglobin konulmadan elde edilen karanlık deneyleri de 4 saat boyunca 10 dk da bir ölçülmüş ve herhangi bir değişim gözlenmemiştir.

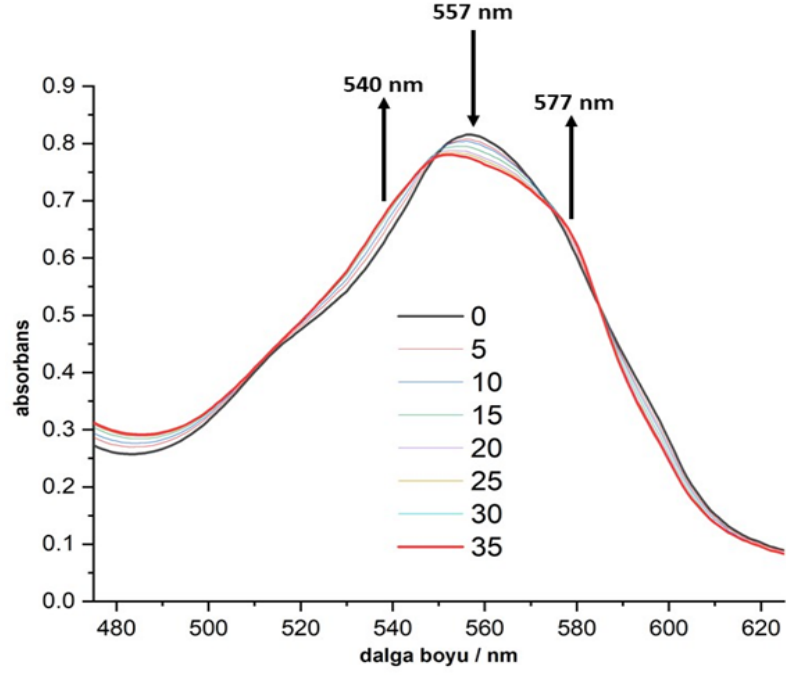
Miyoglobin Assay işlemi kapsamında yapılan deneylerde başlangıçta CO salınımının daha hızlı olduğu, salınımın zamanla azaldığı ve sonra bir plato oluşturarak salınımın durduğu tespit edilmiştir. Bu polinomal dönüşüm şekillerde sunulmaktadır. Moleküllerin CO-salınımının sayısal değerlerinin tespit edilmesi için değişime uygun fonksiyon tespit edilmiş ve bu fonksiyona bağlı olarak maksimum CO-salınım miktarı, % salınım miktarı ve yarılanma ömrü tespit edilmiştir.



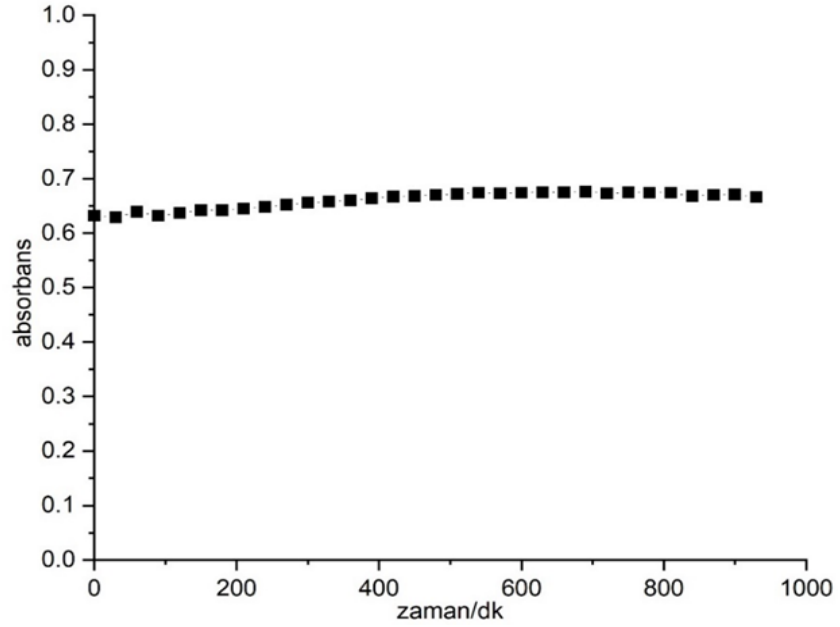
Şekil 4.1 1 Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu



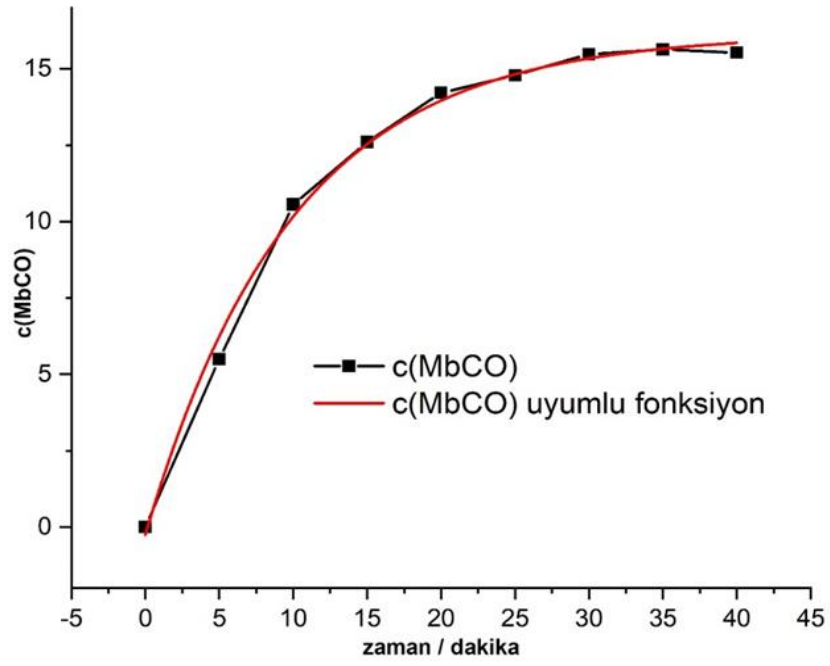
Şekil 4.2 1 Molekülü ile Karbonmonoksimiyoğlobin Derişiminin Zamanla Değişimi



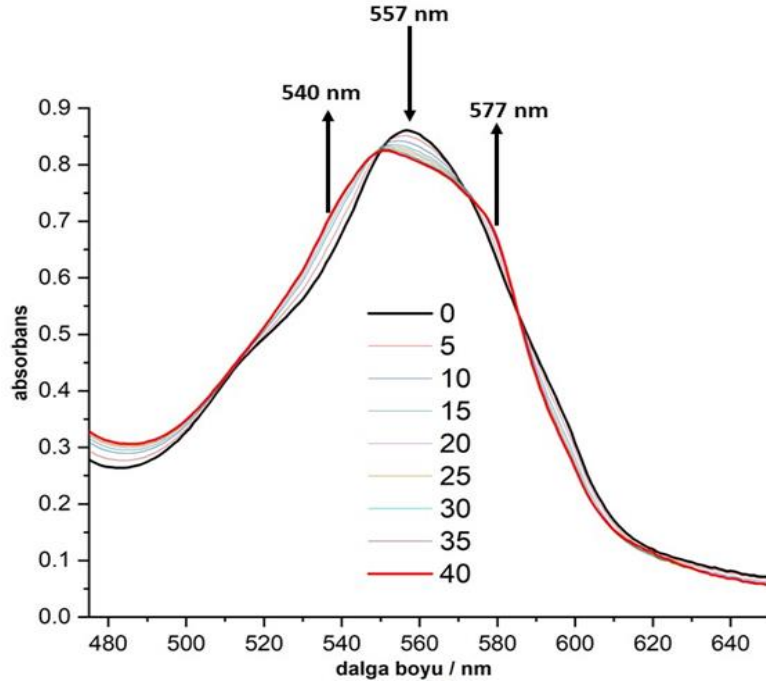
Şekil 4.3 Deoksimiyoglobinin 1 Molekülü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimiyoglobine Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi



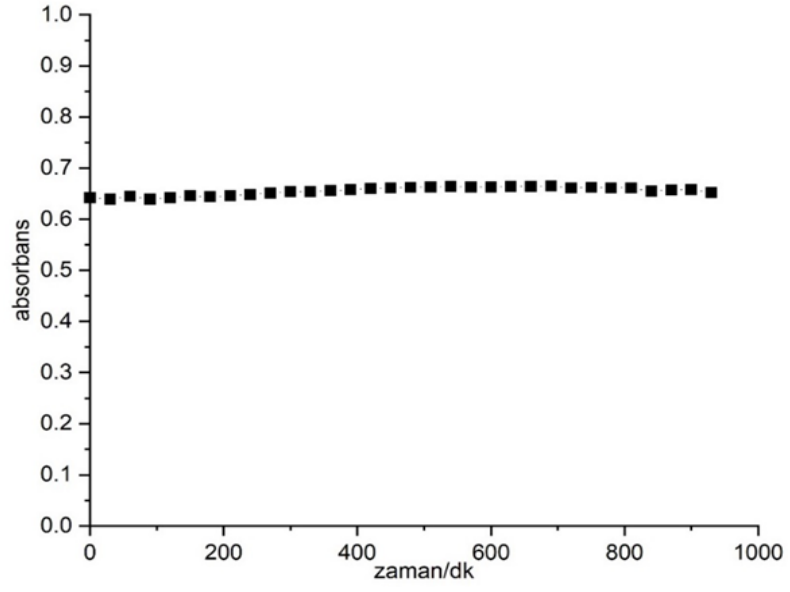
Şekil 4.4 2 Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu



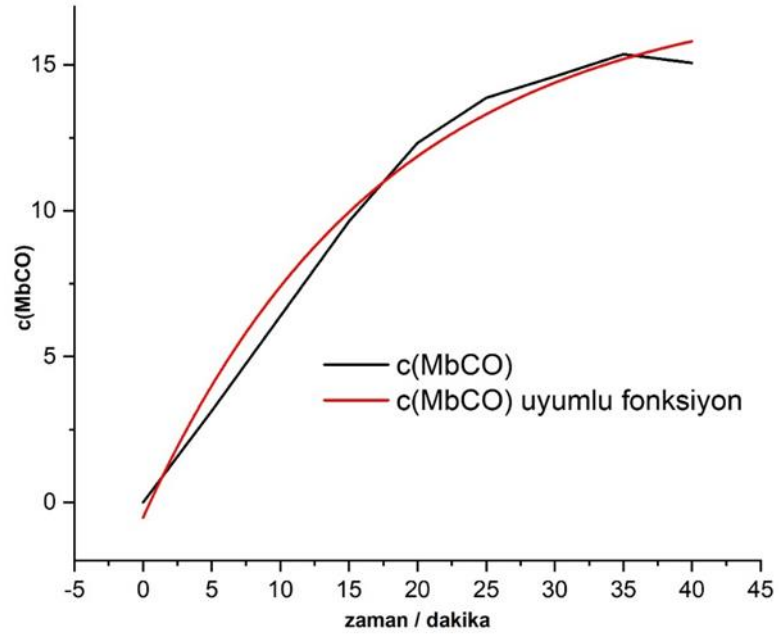
Şekil 4.5 2 Molekölü ile Karbonmonoksimiogloblin Derişiminin Zamanla Değişimi



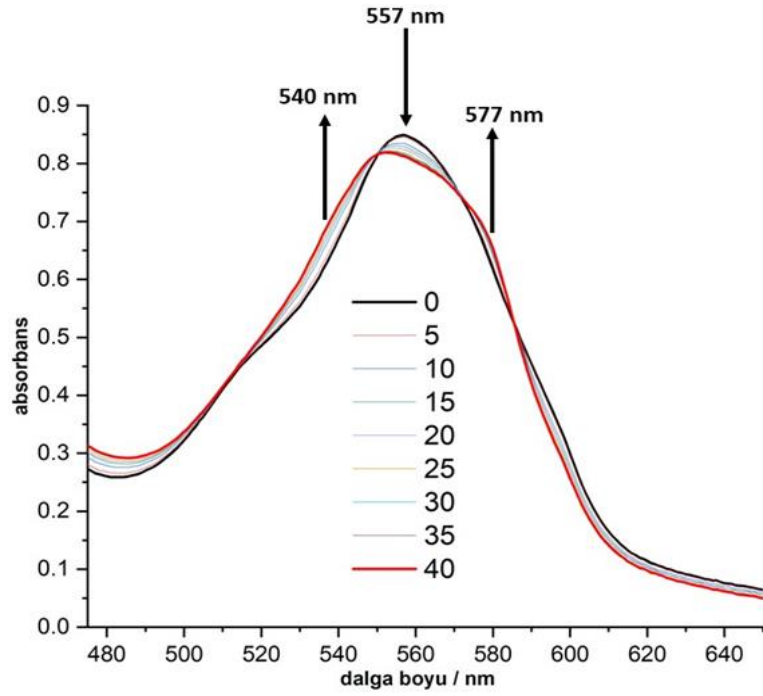
Şekil 4.6 Deoksimiogloblinin 2 Molekölü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimioglobline Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi



Şekil 4.7 3 Molekülünün Karanlıkta Zamana Bağlı UV-Görünür Bölge Spektrumu



Şekil 4.8 3 Molekülü ile Karbonmonoksimiyoğlobin Derişiminin Zamanla Değişimi



Şekil 4.9 Deoksimiyoglobinin 3 Molekülü ile Etkileştirilerek Karbonmonoksimiyoglobine Dönüşümünün UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile Takip Edilmesi

Tablo 4.2 Mangan Komplekslerinin 365 nm Işık Kaynağı Kullanılarak Elde Edilen CO-Salınım Özellikleri

Kompleks	MbCO Derişimi [µM]	Yarılanma Ömrü, $t_{1/2}$ [dk]	Salınan CO Eşdeğeri	Salınan CO yüzdesi [%]
1	18.42	9.88	1.23	41.00
2	15.53	7.02	1.04	34.67
3	15.06	12.63	1.00	33.33

Elde edilen deneysel sonuçların Lambert-Beer yasası kullanılarak yapılan matematiksel fonksiyon analizi ile Tablo 4.2’de sunulan sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda moleküllerde elde edilen yarılanma ömrü dışındaki sonuçlar moleküllerin CO-salınım kapasitesinin bir ölçüsü iken yarılanma ömrü salınım hızının bir ölçüsü olarak kabul edilir. Elde edilen sonuçlar arasında en yüksek CO-salınım miktarına 1 molekülü sahiptir. Bu molekül 18.42 μM karboksi miyogloblin oluşmasını sağlarken yapısındaki toplam CO in %41 ini salmıştır. Bu salınım değeri her bir moleküldeki 3 CO molekülünden 1.23 tanesinin salındığı anlamını taşımaktadır. Diğer taraftan bu konudaki en zayıf molekül 3 moleküldür. Bu molekül 15.06 μM karboksi miyogloblin oluşmasını sağlarken yapısındaki toplam CO in sadece %33.33 ünü salmaktadır. Bu değer kompleksin yapısındaki 3 CO den 1 tanesinin salındığı anlamını diğer iki CO in ise salınmadan kaldığı anlamını taşımaktadır.

Moleküllerin CO salınım aktivitesi en hızlı olan molekülün ise 2 molekülü olduğu tespit edilmiştir. Bu molekül yapısındaki toplam CO miktarının yarısını sadece 7.02 dakikada salabilir. Fakat en zayıf molekülün ise 3 olduğu tespit edilmiştir. Bu molekül yapısındaki toplam CO in yarısını 12.63 dakikada salabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

* Tez kapsamında $[\text{Mn}(\text{phen})(\text{CO})_3\text{L}]\text{X}$ tipi (phen: o-fenantrolin; L: 4-siyanobenzilbenzimidazol, 4-metoksibenzilbenzimidazol, 4-fenilbenzilbenzimidazol) yeni metal karbonil kompleksleri sentezlenmiştir.

*Sentezlenen kompleksler NMR ve FTIR kullanılarak karakterize edildi ve literatüre kazandırıldı.

* Moleküllerin DMSO ve Miyogloblin-Assay çözeltisi içinde karanlıkta kararlı olduğu halde uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında yapısındaki CO moleküllerinin koptuğu tespit edildi.

*Sentezlenen ve karakterize edilen moleküllerin CO salını aktivitesi Miyogloblin-Assay yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre en fazla CO-salan molekül **1** iken CO-salınımını en hızlı yapan molekülün **2** olduğu tespit edilmiştir.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ışığında şu önerilerde bulunulabilir.

-CO in tedavi edici özellikleri ile ilgili güncel araştırmalar da dikkate alındığında daha fazla ve çeşitli CO-salınım yapan molekülün sentezi karakterizasyonu yapılmalı ve literatüre kazandırılmalıdır.

-Yapılan çalışmalar farklı pH, farklı dalga boyu gibi kriterlerin çoğaltılmasıyla çeşitlendirilmelidir.

-Farklı sübstitüentler içeren ve konjugasyonun daha yüksek olduğu tek dişli ligandlar kullanılarak çalışmalar çeşitlendirilebilir.

-Yapılan çalışmalar sadece CO-salınım aktivitesi incelenmesi ile kalmamalı, salınımın biyoaktivite etkileri de incelenmelidir.

6. KAYNAKLAR

- Alberto, R., & Motterlini, R. (2007). Chemistry and biological activities of CO-releasing molecules (CORMs) and transition metal complexes. *Dalton Transactions*, 11, 1651-1660.
- Arjmand, F., Mohani, B., & Ahmad, S. (2005). Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu(II) complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 1103-1110.
- Bani-Hani, M. G., Greenstein, D., Mann, B. E., Green, C. J., & Motterlini, R. (2006). A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) attenuates lipopolysaccharide- And interferon- γ -induced inflammation in microglia. *Pharmacological Reports*, 58, 132-144
- Bansal, Y., & Silakari, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles a review. *Bioinorganic and Medicinal Chemistry Journal*, 20, 6208-6236
- Çetinkaya, B., Çetinkaya, E., Hitchcock, P., Lappert, M., & Özdemir, İ. (1997). Synthesis and characterization of 1-alkyl-2-imidazoline complexes of noble metals: crystal structure of trans [PtCl₂{N=C(H)N(Et)CH₂CH₂}(PEt₂)]. *Journal Chemistry Society Dalton Transactions*, 8, 1359-1362.
- Chen, X., Femia, F. J., Babich, J., & Zubieta, J. (2001). Synthesis and characterization of rhenium (I) tricarbonyl complexes with the bidantate ligands o-(diphenylphosphino) benzaldehyde (P∩O) and o-[(diphenylphosphino) benzylidene] analine (P∩N). *The International Inorganic Chemistry*, 315, 147-152.
- Clark, G. R., Gray, E. J., & Neidle, S. (1996). Isohelicity and Phasing in Drug-DNA Sequence Recognition: Crystal Structure of a Tris(benzimidazole)-Oligonucleotide Complex. *Biochemistry*, 35(43), 13745-13752.
- Clark, J. E., Naughton, P., Shurey, S., Green, C. J., Johnson, T. R., & Mann, B. E. (2003). Cardioprotective Actions by a Water-Soluble Carbon Monoxide-Releasing Molecule. *Circulation Research*, 93, 2-8.
- Crouch, R. D. (2009). Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines.
- Dardonville, C. & Rozas, I. (2004). Imidazoline Binding Sites and Their Ligands: An Overview of the Different Chemical Structures. *Medicinal Research Reviews*, 24(5), 639-661.
- Dinh, L., Hampel, F., & Gladysz, J. (2005). Syntheses and structure of missing links among polybromocyclopentadienyl rhenium and manganese tricarbonyl complexes. *Journal Organometallic Chemistry*, 690, 493-503.
- Dötz, K., Szesni, N., Nieger, M., & Nöttigen, K. (2003). Reaction of complex ligands: Part 95. Chromium tricarbonyl complexes of polysubstituted naphthohydroquinones: Regioselective synthesis via [3+2+1]-benzannulation and haptotropic rearrangement. *Journal Organometallic Chemistry*, 671, 58-74
- Farrugia, G. & Szurszewski, J. H. (2014). Carbon Monoxide, Hydrogen Sulfide, and Nitric Oxide as Signaling Molecules in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*, 147(2), 303-313.

- Foresti, R., Hammad, J., Clark, J., Johnson, T., Mann, B., & Friebe, A. (2004). Vasoactive properties of CORM-3, anovel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *British Journal of Pharmacology*, 142, 453-460.
- Govender, P., Pai, S., Schatzschneider, U., & Smith, G. (2013). Next generation PhotoCORMs: polynuclear tricarbonylmanganese(I)-functionalized polypyridyl metallodendrimers. *Journal of Inorganic Chemistry*, 52, (9), 5470-5478.
- Guinchard, X., Valle'e, Y., & Denis, J. N. (2007). Total Synthesis of Marine Sponge Bis(indole) Alkaloids of the Topsentin Class. *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 3972-3975.
- Haque, R., Iqbal, M., Ahamed, M., Majid, A., & Hameed, Z. (2012). Design, synthesis and structural studies of meta-xylyl linked bis-benzimidazolium salts: potential anticancer agents against human colon cancer. *Chemistry Central Journal*, 6, 68.
- Hasegawa, U., Van der Vlies, A., Simeoni, E., Wandrey, C., & Hubbell, J. (2010). Carbon monoxide-releasing micelles for immunotherapy. *Journal American Chemistry Society*, 132, 18273-18280.
- Herrick, R., Wrona, I., McMicken, N., Jones, G., Ziegler C., & Shew, J. (2004). Preparation and characterization of rhenium(I) compounds with amino ester derivatived dimine ligands. Investigations of Luminescence. Crystal structures of $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{pyca-}\beta\text{-Ala-OEt})$ and $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{pyca-L-Asp(OMe)-OMe})$. *Journal Organometallic Chemistry*, 689, 4848-4855.
- Huber, W., Linder, R., Niesel, J., Schatzschneider, U., Spingler, B., & Kunz, P. C. (2012). A comparative study of tricarbonylmanganese photoactivatable CO releasing molecules (PhotoCORMs) by using the myoglobin assay and time-resolved IR spectroscopy. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 19, 3140–3146.
- Johnson, T., Mann, B., Clark, J., Foresti, R., Green, C., & Motterlini, R. (2003). Metal Carbonyls: A New Class of Pharmaceutical. *Gesellschaft Deutscher Chemiker*, 42, 3722-3729
- Kretschmer, R., Gessner, G., Görls, H., Heinemann, S., & Westerhausen, M. (2011). Dicarbonyl-bis(cysteamine)iron(II): A light induced carbon monoxide releasing molecule based on iron (CORM-S1). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105, 6-9.
- Küçükbay, H., Durmaz, R., Orhan, E., & Günal, S. (2003). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazolecompounds. *II Farmaco Journal*, 58, 431-737.
- Liu, H. & Du, D. (2009). Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines and Their Applications in Homogeneous Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351, 489 – 519.
- Mann, B. E. (2012). CO-Releasing Molecules: A Personal View. *Organometallics*, 31(16), 5728-5735.

- Motterlini, R., Clark, J. E., Foresti, R., Sarathchandra, P., Mann, B. E. & Green, C. J. (2002). Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities. *Circulation Research*, 90, 17-24.
- Motterlini, R., Sawle, P., Foresti, R., Mann, B. E., Johnson, T. R., & Green, C. J. (2005). Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs) attenuate the inflammatory response elicited by lipopolysaccharide in RAW264.7 murine macrophages. *British Journal of Pharmacology*, 145, 800-810.
- Nagel, C., McLean, S., Poole, R. K., Braunschweig, H., Kramer, T., & Schatzschneider, U. (2014). Introducing $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpa-}\kappa\text{3N})]^+$ as a novel photoactivatable CO-releasing molecule with well defined iCORM intermediates – synthesis, spectroscopy, and antibacterial activity. *Dalton Transactions*, 43, 9986–9997.
- Niesel, J., Pinto, A., Peindy N'Dongo, H. W., Merz, K., Ott, I., & Gust, R. (2008). Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris (pyrazolyl) methane (tpm) manganese tricarbonyl complex. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 1798–1800.
- Oh, M., Reingold, J., Carpenter, G., & Sweigart, D. (2003). Hydrogen-bonded networks from η^5 -semiquinone complexes of manganese tricarbonyl. *Journal Organometallic Chemistry*, 687, 78-84.
- Özdemir, İ., Şahin, N., Gök, Y., Demir, S., & Çetinkaya, B. (2005). In situ generated 1-alkylbenzimidazole-palladium catalyst for Suzuki coupling of aryl chlorides. *Journal of Molecular Catalyst A: Chemical*, 234, 181-185.
- Pearson, R. G., Ungermann, C., Landis, V., Moya, S. A., Cohen, H., & Walker, H. (2001). Homogeneous Catalysis of the Water Gas Shift Reaction by Ruthenium and Other Metal Carbonyls. Studies in Alkaline Solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 101(20), 5922-5929.
- Pfeiffer, H., Rojas, A., Niesel, J., Schatzschneider, U. 2009. Sonogashira and 'Click' reactions for the N-terminal and side-chain functionalization of peptides with $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpm})]^+$ -based CO-releasing molecules (tpm=tris(pyrazolyl)methane. *Dalton Transactions Journal*, 22: 4292-4298.
- Shah, D., Sharma, M., Bansal, Y., Bansal, G., & Singh, M. (2008). Angiotensin II-AT1 receptor antagonists: Design, synthesis and evaluation of substituted carboxamido benzimidazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1808-1812
Tetrahedron, 65, 2387–2397.
- Tyagi, R., Tyagi, K., & Pandey, S. K. (2007). Imidazoline and its derivatives: an overview. *Journal of Oleo Science*, 56: 211-222.
- Üstün, E., Çol Ayvaz, M., Sönmez Çelebi, M., Aşci, G., Demir, S., & Özdemir, I. (2016). Structure, CO-releasing property, electrochemistry, DFT calculation, and antioxidant activity of benzimidazole derivative substituted $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\text{L}]\text{PF}_6$ type novel manganese complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 450, 182–189

Üstün, E., Özgür, A., Coşkun, K. A., Demir Düşünceli, S., Özdemir, İ., & Tutar, Y. (2017). Anticancer activities of manganese-based photoactivatable CO-releasing complexes (PhotoCORMs) with benzimidazole derivative ligands. *Transition Metal Chemistry*, 42 (4), 331–337.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Şenay ŞENTÜRK BODUR
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.
Telefon	
E-Posta Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Fakülte	Ziraat Fakültesi
Bölümü	Gıda Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	11.06.2017
Ön Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Yüksek Okul	Ulubey MYO
Bölüm	Gıda Teknolojisi
Mezuniyet Tarihi	25.06.2013
Ön Lisans	
Üniversite	Osmangazi Üniversitesi
Yüksek Okul	SMYO
Bölüm	Protez ve Ortez
Mezuniyet Tarihi	22.06.1998