



T.C.

**ORDU ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**[Mn(CO)<sub>3</sub>(bpy)(L)]<sup>+</sup> (bpy: 2,2-BİPİRİDİN, L: 3-  
KLOBENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL,  
3-METİL BENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**GİZEM AŞCI KÖSE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ORDU 2019**

**T.C.**  
**ORDU ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**[Mn(CO)<sub>3</sub>(bpy)(L)]<sup>+</sup> (bpy: 2,2-BİPİRİDİN, L: 3-KLOROBENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METİL BENZİL BENZİMİDAZOL)  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE CO-SALINIM  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**GİZEM AŞCI KÖSE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ORDU 2019**

## TEZ ONAY

Gizem AŞCI KÖSE tarafından hazırlanan “[Mn(CO)<sub>3</sub>(bpy)(L)]<sup>+</sup> bpy:2,2-BİPİRİDİN, L: 3-KLOROBENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METİL BENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 06.08.2019 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman  
Doç. Dr. Elvan ÜSTÜN

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman  
Doç.Dr. Elvan ÜSTÜN  
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi



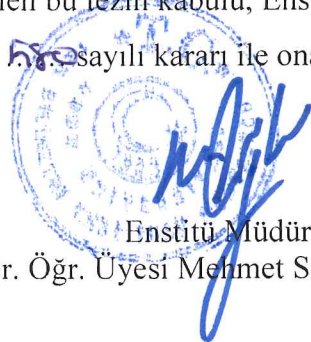
Üye  
Prof.Dr. Birsen Şengül OKSAL  
Kimya Bölümü, Giresun Üniversitesi



Üye  
Dr. Öğr. Üyesi Mutlu SÖNMEZ ÇELEBİ  
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi



05/08/2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 04/08/2019 tarih ve 2019 / 58 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER

## 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.

GİZEM AŞCI KÖSE



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

**“[Mn(CO)<sub>3</sub>(bpy)(L)]<sup>+</sup> bpy:2,2-BİPİRİDİN, L: 3-KLOROBENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 3-METİL BENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ”**

**GİZEM AŞCI KÖSE**

**ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ, 40 SAYFA**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)**

Karbon monoksit, renksiz, kokusuz ve tatsız bir toksik gaz olduğundan sessiz katil olarak bilinir. Diğer taraftan, hemoglobinin degradasyonu sürecinde CO bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır ve CO in insan vücudunda belirli oranlarda her zaman bulunduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, vücutta iyileşme sürecinde dokudaki CO derişiminin arttığını göstermektedir. Bu durum dokuda CO etkilerinin incelenmesini içeren çalışmalar için motivasyon olmuştur. Çalışmalar CO in özellikle vazodilasyon, anti-kanser, antibakteriyel aktivite gösterdiği ve organ transplantasyonu sonrası iyileşme sürecini kısalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar istenen dokuya düzenli CO salınımı yapan moleküllerin araştırılması yönüne doğru araştırmaları ilerlemiştir. CO-salınımı için her ne kadar organik türler ile çalışmalar yapılmış olsa da akla ilk gelen molekül türü yapısında karbon monoksiti ligand olarak bulunduran metal karbonil kompleksleridir. Bu amaçla pek çok metal karbonil sentezlenip CO salınımı incelenerek literatüre kazandırılmıştır. Bu tez kapsamında [Mn(CO)<sub>3</sub>(bpy)L]PF<sub>6</sub> (bpy: 2,2'-bipiridin, L: 3-klorobenzilbenzimidazole, 3-metoksibenzilbenzimidazole, 3-metilbenzilbenzimidazole) tipi metal karbonil kompleksleri sentezlenerek karakterize edilmiştir ve CO-salınım aktiviteleri incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** CO, CORMs, Karbonil, Mangan Kompleksleri, Myo-Assay

## ABSTRACT

“SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CO-RELEASING  
PROPERTIES OF  $[Mn(CO)_3 (BPY)(L)]^+$   
(BPY: 2,2-BIPYRIDYL, L: 3-CHLOROBENZYL BENZIMIDAZOLE, 3-  
METHOXYBENZYL BENZIMIDAZOLE, 3-  
METHYLBENZYL BENZIMIDAZOLE) COMPLEXES”

GİZEM AŞCI KÖSE

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED  
SCIENCES

CHEMISTRY

MASTER THESIS, 40 P.

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)

Carbon monoxide is known as a silent killer since it is a colorless, odorless and tasteless toxic gas. On the other hand, CO appears as a byproduct in the degradation process of hemoglobin, and it is known that CO is always exist in the human body in certain percentage. Recent studies show that the CO concentration in the tissue increases during the healing process in the body. This is the motivation for studies involving the effects of CO in tissue. The researches have shown that CO has vasodilation, anti-cancer, antibacterial activity and shortens the healing process after organ transplantation. These results have improved the research through to searching for molecules that regularly release CO into the tissue. Although some studies have been conducted with organic species for CO-releasing, the first candidate that comes in mind is metal carbonyl complexes that contain carbon monoxide as ligand. For this purpose, many metal carbonyls have been synthesized and CO releasing properties have been investigated and introduced in the literature. In this thesis,  $[Mn(CO)_3(bpy)L]PF_6$  (bpy: 2,2'-bipyridyl, L: 3-chlorobenzylbenzimidazole, 3-methoxybenzylbenzimidazole, 3-methylbenzylbenzimidazole) type manganese carbonyl complexes synthesis and characterized and their CO-releasing properties were analyzed.

**Keywords:** Carbonyl, CO, CORMs, Manganese Complexes, Myo-Assay

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Elvan ÜSTÜN'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

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

Çalışma süresince deneylerimi yaparken ve tezimi yazarken tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her noktasında bana destek olan canım kardeşim Vural AŞCI'ya, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan eşim Furkan'a yürekten teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAY</b> .....	<b>II</b>
<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>VI</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>VII</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>X</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 Karbonmonoksit (CO) molekülü .....	<b>2</b>
2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri).....	<b>3</b>
2.3 Vücudumuzda CO .....	<b>10</b>
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	<b>19</b>
3.1 Ligandların Sentezi.....	<b>19</b>
3.2 Komplekslerin Sentezi.....	<b>19</b>
3.3 Karakterizasyon .....	<b>20</b>
3.4 Moleküllerin Ekstinksiyon Sabitlerinin Tespiti.....	<b>20</b>
3.5 CO-Salınım Özelliklerinin Ölçülmesi .....	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA</b> .....	<b>23</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	<b>29</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>30</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>40</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 CO molekülünün moleküler orbital enerji diyagramı .....	3
Şekil 2.2 Metal atomu karbonil bağlanması	
(a) $\sigma$ bağının oluşumu	
(b) $\pi$ bağının (geri bağlanmanın) oluşumu .....	5
Şekil 2.3 Uç ve köprü karbonil bileşikler .....	6
Şekil 2.4 O- bağlı karbonil kompleksi .....	7
Şekil 2.5 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ve $\text{Fe}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2(\text{CO})_4$ komplekslerinin yapıları. ....	8
Şekil 2.6 Demir elementinin organometal kimyası .....	10
Şekil 2.7 CO molekülünün Hemoglobine bağlanması .....	11
Şekil 2.8 CO'nin kandaki artış oranına bağlı olarak gelişen semptomlar .....	11
Şekil 2.9 Hemoglobinin degradasyonu ile CO in endojen olarak üretilmesi .....	12
Şekil 2.10 CO salınımı yapabilecek moleküller .....	14
Şekil 2.11 CO girişinin vücuda katı madde şeklinde ağız yoluyla sağlanmasının avantajları .....	14
Şekil 3.2 Komplekslerin Farklı Derişimler İçin Alınan UV-Görünür Bölge Spektroskopisi	20
Şekil 3.3 Myoglobin-assay yönteminde izlenen tepkime .....	21
Şekil 4.1 Tez kapsamında sentezlenen mangan karbonil komplekslerinin açık yapısı .....	23
Şekil 4.2 a) Karanlıkta 1 molekülünün absorpsiyon spektrumunu	
b) Karanlıkta seçili dalga boylarında myo-assay çözeltisinde 1 molekülünün absorpsiyon spektrumu .....	24
Şekil 4.3 DMSO içinde 366 nm dışık altında 1 molekülünün absorpsiyon spektrumunun zamanla değişimi. ....	25
Şekil 4.4 1 molekülünde Myo-Assay işleminde spektrum değişimi .....	26
Şekil 4.5 Zamanla karbonmonoksimioglobin derişiminin değişimi .....	27

## ÇİZELGE LİSTESİ

<b>Çizelge 2.1.</b> Fe, Co ve Ni karbonil komplekslerinin titreşim frekans değerleri .....	<b>5</b>
<b>Çizelge 2.2</b> CO karbonil ligandının merkezi atoma vermiş olduğu electron sayılarındaki değişim .....	<b>6</b>
<b>Çizelge 2.3</b> Karbonil komplekslerinde CO gerilme frekansları .....	<b>6</b>
<b>Çizelge 2.4</b> Bazı ikili karbonil kompleksleri .....	<b>7</b>
<b>Çizelge 4.1</b> 1-3 Moleküllerinin Absorbsiyon Maksimumu, Ekstinksiyon Sabiti ve CO-Salınımı Değerleri .....	<b>28</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>COHb</b>	: Karboksihemoglobin
<b>CORMs</b>	: Karbonmonoksit salınımı yapan moleküller
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DFT</b>	: Density Functional Theory (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi)
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>f<sub>osc</sub></b>	: Osilasyon kuvveti
<b>HOMO</b>	: Highest Occupied Molecular Orbital (Dolu olan en yüksek enerjili moleküler orbital)
<b>LLCT</b>	: Ligand to Ligand Charge Transfer (Ligandan liganda yük transferi)
<b>ILCT</b>	: Intra-Ligand Charge Transfer (Ligand içi yük transferi)
<b>LUMO</b>	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Boş olan en düşük enerjili moleküler orbital)
<b>MLCT</b>	: Metal to Ligand Charge Transfer (Metalden liganda yük transferi)
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>PhotoCORMs</b>	: Foto aktiflenebilir CO-salıcı molekül
<b>TDDFT</b>	: Time-dependent density functional theory

## 1. GİRİŞ

Karbon ve oksijen atomlarından oluşan karbonmonoksit (CO) antic çağlardan beri bilinen toksik olan bir maddedir. Oksijene göre Karbonmonoksit molekülünün hemoglobin bağlanma eğilimi yaklaşık olarak 230 kat daha fazladır. Bu durumdan dolayı karbonmonoksitin dokulara çok daha hızlı ve kısa bir sürede ulaşır. Karbonmonoksit bağlanmış hemoglobin oranı %10 seviyesine ulaştığı zaman toksik etki yarattığına dair belirtiler görülmeye başlar. Bu oran %40'lara ulaştığında ise koma ile kendini gösterir ve ölümlü sonuçlanabilen süreç başlamış olur.

Karbonmonoksit molekülünün vücutta endojen olarak üretilen gazlardan biri olduğunun keşfinden yaklaşık 50 yıl sonra bu molekülün tedavi edici özellikleri üzerinde de çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmalarda karbonmonoksiti gaz olarak kullanıldığı durumlarda deneysel ve pratik sorunlar olduğu görülmüştür. Bu sorunu çözmek için ise ihtiyaç duyulduğu ortamda karbonmoksit salınımı yapan moleküller sentezlemek olduğu kanısına varılmıştır. Bu moleküllere en önemli adayın karbonmonoksit molekülünü yapısında ligand olarak bulunduran metal karbonil kompleksleridir. 2000'li yıllardan itibaren karbonmonoksit salınımının ölçülmesi amacıyla birçok metal karbonil kompleksi sentezlenmiştir. Ve önceden sentezlenmiş, karakterizasyonu yapılmış pek çok karbonil kompleksinin karbonmonoksit salınım özellikleri de incelenmiştir.

Bu tez kapsamında  $[Mn(CO)_3(bpy)L] PF_6$ (bpy:2,2-bipiridin, L:3-klorobenzilbenzimidazole, 3-metoksibenzilbenzimidazole, 3-metilbenzilbenzimidazole) tipi karbonil kompleksleri sentezlenerek karakterize edilmiştir ve CO- salınım aktiviteleri incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Karbonmonoksit (CO) molekülü

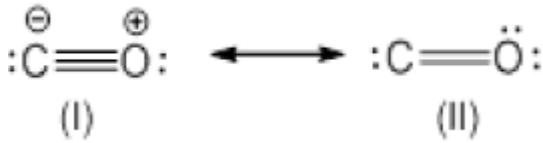
Bir karbon ve oksijen atomunun bir araya gelmesiyle oluşan bileşik karbonmonoksittir. Molekül formülü CO şeklinde ve molekül ağırlığı 28.01 g/mol olan bir bileşiktir. Karbon (C) ve oksijen (O) atomunun kovalent bağ ile bağlanması ile oluşmuştur. CO molekülünün değerlik elektron sayısı  $nv = 1(4) + 1(6) = 10$  dur. Molekül iskeletinde bir bağ gerektiğinden 2 elektron bağda kullanılır. Kalan 8 elektronun 6 tanesi, öncelikle daha elektronegatif atom olan oksijen atomunun oktedini tamamlamak için kullanılır. Arta kalan 2 elektron karbon üzerinde gösterilir. Böylelikle CO in



Yapısı elde edilir. Karbon, oktedini tamamlamamış olmasından dolayı oksijenin üzerindeki iki çift yalın elektron iki pi ( $\pi$ ) bağı oluşturmak üzere oktedini tamamlar. CO için elde edilen elektron-nokta yapısı ise

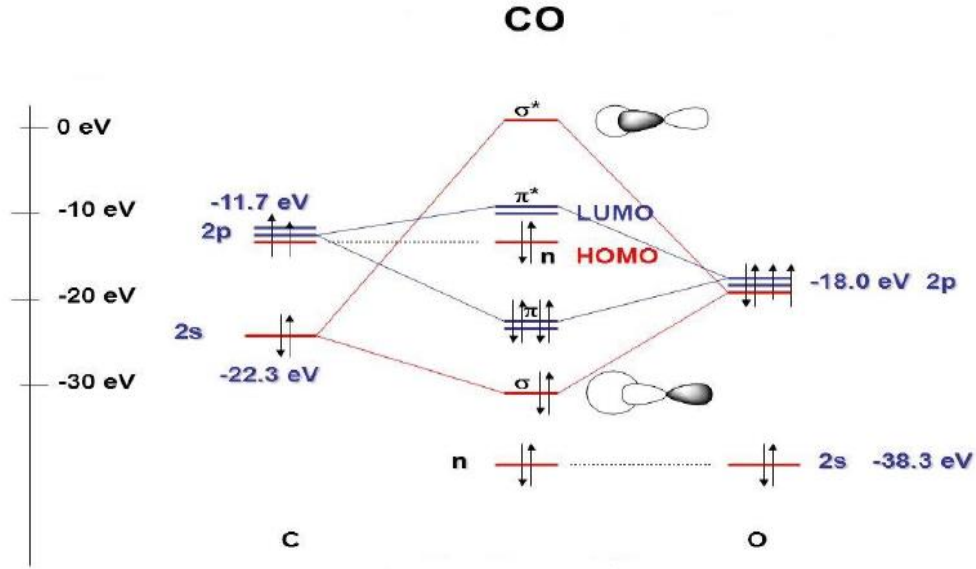


Şeklinde olur. Bu molekülde bulunan atomlar birbirlerine bir sigma ( $\sigma$ ) ve iki  $\pi$  bağı ile bağlıdır. CO bileşiği için yazılabilecek iki rezonans yapı şu şekildedir:



(I) ve (II) rezonans yapılarının kararlılıklarını bakıldığında; formal yükler göz önüne bulundurularak, (II) yapısının daha kararlı olduğu kanaatine varılır. İkinci periyot bulunan elementlerinin oktet kuralına uyan bileşikler oluşturması açısından (I) de ifade edilen yapı daha kararlıdır. Bağ enerjileri de (I) deki yapının daha kararlı olduğunu göstermektedir.

C=O bağ enerjisi 799 kJ mol<sup>-1</sup> iken C≡O bağ enerjisi 1072 kJ mol<sup>-1</sup> şeklindedir. (I) deki yapı, 1072 - 799 = 273 kJ mol<sup>-1</sup> kadar daha yüksektir. CO molekülünün enerji diyagramı Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

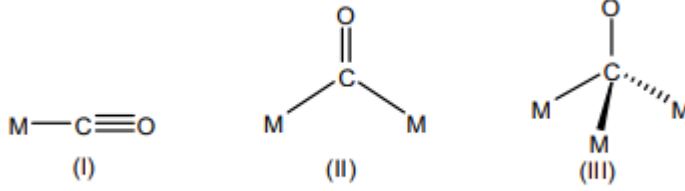


**Şekil 2.1** CO molekülünün moleküler orbital enerji diyagramı

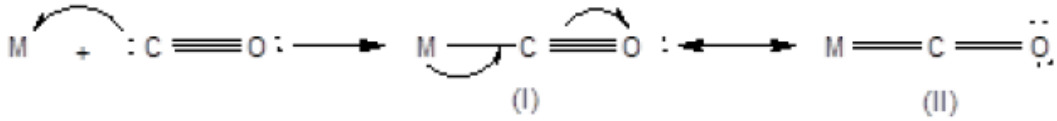
## 2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri)

“Metal karboniller” ya da “metal karbonil kompleksleri” karbonilin geçiş metaline bağlanarak oluşturduğu koordinasyon bileşiklerine denir. Metal karboniller, organometalik bileşiklerin (en az bir metal-karbon (M-C) bağı içeren) sigma bağlı kompleksler grubuna girmektedir. Çünkü karbonil ligandı moleküler orbitalde bulunan sigma karakterli elektronlarını vererek metale bağlanır. Karbonil ligandlarını içeren ilk kompleks 1867’de sentezlenmiştir. Bu kompleks [PtCl<sub>2</sub>(CO)]<sub>2</sub> dir. 1890 yılında Mond tarafından sentezlenen Ni(CO)<sub>4</sub> ise ikili karbonil kompleksidir (İkili karbonil kompleksi sadece aynı tür merkezi atom ve karbonil ligandlarını içerir) (Mond, Langer ve Quincke, 1890). 1891’de Fe(CO)<sub>5</sub> kompleksini, 1907’de Mo(CO)<sub>6</sub> ve Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> komplekslerini, 1927’de Cr(CO)<sub>6</sub> ve 1928’de W(CO)<sub>6</sub> komplekslerini sentezlenmiştir (Hileman, 1976). Çeşitli karbonil kompleksleri sentezlenerek özellikleri incelenmektedir (Chen ve ark., 2001; Pearson ve ark., 2001; Dötz ve ark., 2003; Oh ve ark., 2003; Herrick ve ark., 2004; Dinh ve ark., 2005). CO molekülü, hemen hemen tüm geçiş metalleri ile komplekslerini oluşturur ve organometalik kimyada bu yüzden en sık rastlanan ligandır. Organometalik kimyada vermiş oldukları elektron sayısı ve metal ile bağlanma şekline göre değerlendirilir. CO ligandı üç şekilde bağlanabilir. (I)

de ki bağlanma uç bağlanma şekli olup, (II) ve (III) de ki bağlanma şekilleri köprü bağlanmadır.



Geri bağlanma;  $\pi$ -alıcı ligandların merkezdeki atomdan elektron çifti alarak  $\pi$ -bağının oluşmasına denir. Geri bağlanma ile metal-ligand bağının derecesi artmış olduğundan titreşim frekansında da artma görülür ve bağ kısalır. Merkezi atom ile CO arasındaki bağlanma, rezonans melezi yöntemi ile aşağıdaki gibi gösterilir:



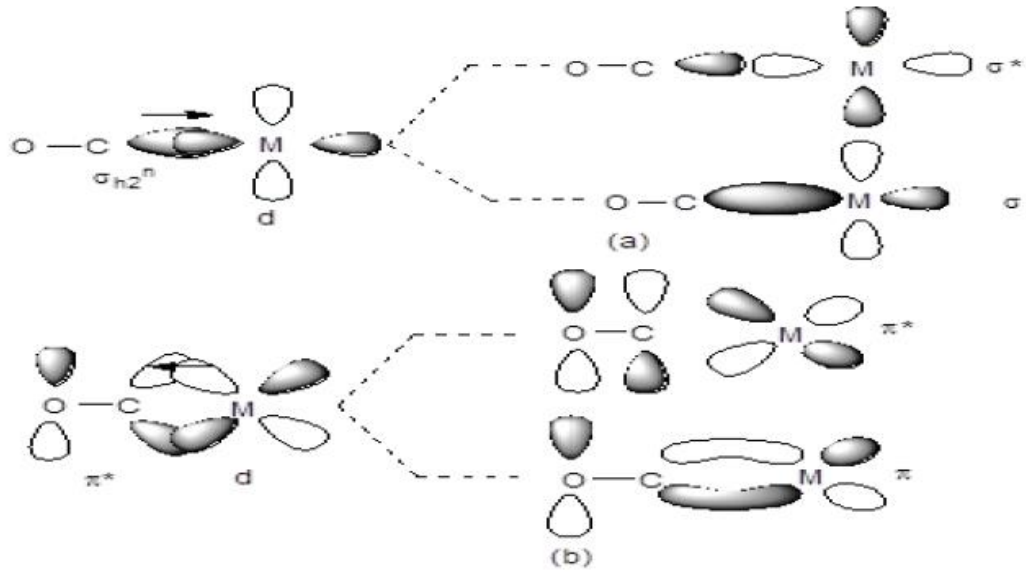
Rezonans yöntemine göre, metal-karbonil bağlanması (I) ve (II) de gösterilen bağlanma gibi olmayıp, gerçek yapı, (I) ve (II) deki yapıların kararlılıkları ölçüsünde katkı yapmış olduğu bir melez yapıdır. (I) yapısından (II) yapısına geçiş sadece geri bağlanma ile olmaktadır. Geri bağlanma ne kadar fazla ise (II) deki yapının katkısı o kadar yüksek olacaktır. Diğer taraftan, geri bağlanma ile C–O bağlantısının bağ derecesi azalmış olacağından, C–O bağı uzar ve aynı zamanda titreşim frekansı düşer. Karbonil komplekslerinde geri bağlanma çoğunlukla C–O titreşim frekansı ölçülerek belirlenir.

Geri bağlanma, merkezdeki atomun yüküne, bu atoma bağlı ligandların indüktif etkisine ve  $\pi$  bağı oluşturma yatkınlığına bağlıdır. Metal-karbonil bağlanması verilen rezonans melezi yapılardan anlaşıldığı gibi, merkezi atomun yükü arttıkça elektron verme eğilimi azalacağından, geri bağlanma ise daha az olur. Çizelge 2.1’de 4. periyot elementleri olan demir (Fe), kobalt (Co), nikel (Ni)’in karbonil komplekslerinin titreşim frekans değerleri verilmiştir. Fe, Co, Ni serisinin karbonil komplekslerinin CO titreşim frekansının soldan sağa artmasından dolayı, merkezi atomun giderek daha pozitif bir yüke sahiptir. Bu yüzden geri bağlanmanın azaldığını görülmektedir.

**Çizelge 2.1.** Fe, Co ve Ni karbonil komplekslerinin titreşim frekans değerleri

	$[\text{Fe}(\text{CO})_4]^{2-}$	$[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$	$\text{Ni}(\text{CO})_4$
$\nu(\text{cm}^{-1})$	1790	1890	2060

Metal ve karbonilin arasındaki bağlanma bir koordine kovalent bağ gibi düşünülebilir. CO molekülünde yüksek enerjili olan  $\sigma$  orbitalinde bulunan elektron çifti metal atomun uygun simetride bulunan boş d orbitaline geçer. Bu durum metal ile CO molekülü arasında bir  $\sigma$  bağını oluşturur. Bu bağ oluşumu yapısında fazla elektron bulunan merkezi geçiş metalinin elektron yoğunluğunun artmasına sneden olduğu için, metal üzerinde bulunan elektronları CO molekülünün boş  $\pi^*$  orbitaline vererek üzerindeki negatif yük yoğunluğunu azaltır. Aynı zamanda metal ile CO molekülü arasında bir geri bağlanmayla  $\pi$  bağı oluşur. Geri bağlanma düşük değerlikli metallerde daha etkilidir Bu yüzden bu metaller daha kararlı kompleksler oluştururlar. Sonuç olarak bu bileşikler oldukça kovalenttir.



**Şekil 2.2** Metal atomu karbonil bağlanması

(a)  $\sigma$  bağının oluşumu

(b)  $\pi$  bağının (geri bağlanmanın) oluşumu



**Çizelge 2.2** CO karbonil ligandının merkezi atoma vermiş olduğu electron sayılarındaki değişim

Ligand	Bağlanma şekli	Verdiği electron sayısı*	
		Yöntem A	Yöntem B
CO (karbonil)	$M-C\equiv O$ (uç)	2	2
	$\begin{matrix} M \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ M \end{matrix}$ (köprü)**	1	1

\*Yöntem A: Nötr atom yöntemi, Yöntem B: Yükseltgenme basamağı yöntemi.

\*\*Köprü bağlanmada, ligand her bir merkezi atoma bir elektron verir.

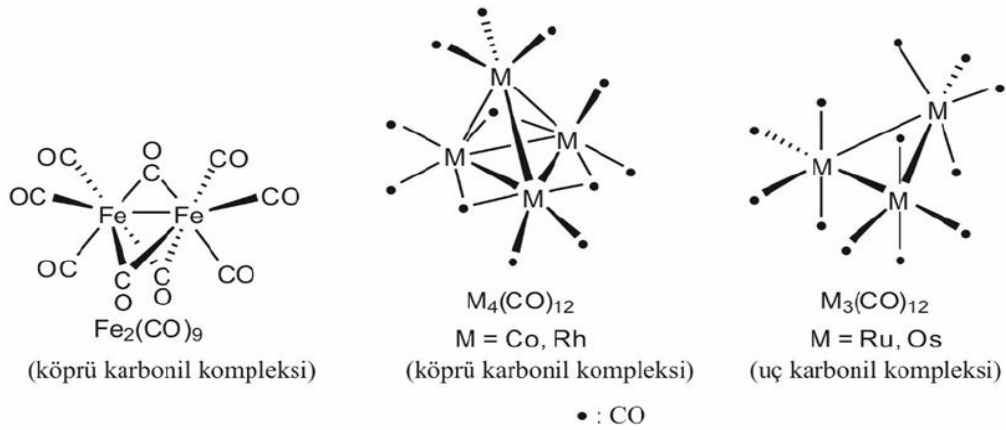
Bağ derecesi ile frekans arttığından  $\nu_{\mu_3-CO} < \nu_{\mu_2-CO} < \nu_{uç-CO}$  yazılabilir.

Çizelge 2.3’de karbonil komplekslerinin uç ve köprü bağlanmalarının CO gerilme frekans değerleri verilmiştir.

**Çizelge 2.3** Karbonil komplekslerinde CO gerilme frekansları

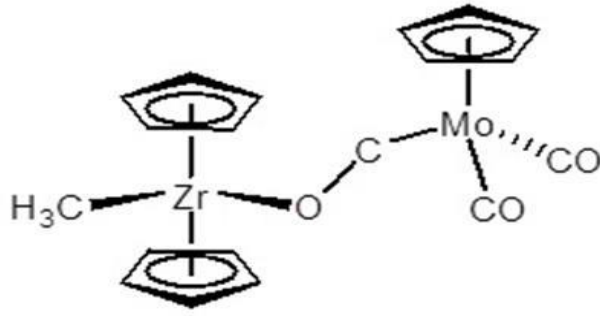
CO bağlanma türü	Uç-CO	$\mu_2$ -CO	$\mu_3$ -CO
Frekans ( $cm^{-1}$ )	1850–2120	1700–1860	1600–1700

CO’in uç ve köprü bağlandığı bazı komplekslerin yapıları Şekil 2.3’de görülmektedir.



**Şekil 2.3** Uç ve köprü karbonil bileşikleri

Bazı durumlarda oksijen tarafından da CO bağlanabilir. Köprü karbonil komplekslerinin  $AlCl_3$  gibi Lewis asitleri ile etkileşiminden O-bağlı kompleksler elde edilmiştir. O-bağlı karbonil kompleksleri izokarboniller olarak da adlandırılır. Şekil 2.4’te O-bağlı karbonil kompleksine örnek verilmiştir.



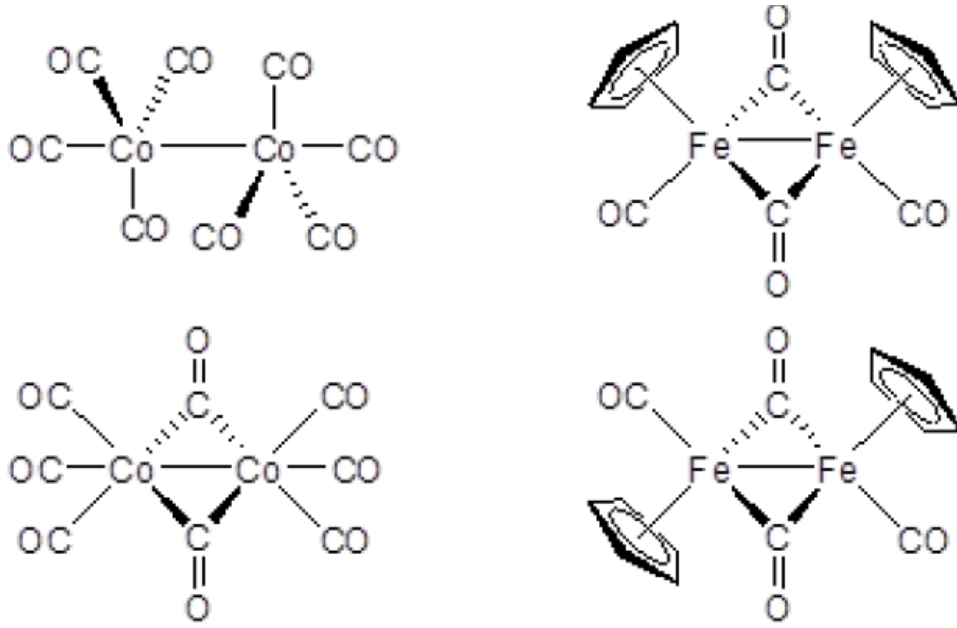
**Şekil 2.4** O- bağı karbonil kompleksi

Tek çekirdekli ve çok çekirdekli şeklinde de karbonil kompleksleri iki grupta incelenir.  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ,  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  ve  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  tek çekirdekli ikili karbonil komplekslerine;  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  ve  $\text{Os}_4(\text{CO})_{16}$  çok çekirdekli karbonil komplekslerine örnek verilebilir. Bazı ikili karbonil kompleksleri ise Çizelge 2.4'te gösterilmiştir.

**Çizelge 2.4** Bazı ikili karbonil kompleksleri

Tek çekirdekli	İki çekirdekli	Üç çekirdekli	Dört çekirdekli
$\text{Cr}(\text{CO})_6$	$\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$	$\text{Tc}_3(\text{CO})_{12}$	$\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	$\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$	$\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$	$\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$
$\text{W}(\text{CO})_6$	$\text{Fe}_2(\text{CO})_9$	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	$\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$
$\text{Fe}(\text{CO})_5$	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	$\text{Os}_3(\text{CO})_{12}$	
$\text{Ru}(\text{CO})_5$	$\text{Rh}_2(\text{CO})_8$		
$\text{Os}(\text{CO})_5$	$\text{Ir}_2(\text{CO})_8$		
$\text{Ni}(\text{CO})_4$			

Tek çekirdekli karbonil komplekslerinde CO, sadece uç bağlanma yaparken, çok çekirdekli komplekslerde uç (terminal) ve/veya köprü bağlanma yapabilmektedir. Şekil 2.5'te görüldüğü gibi  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  karbonil kompleksinin uç ve köprü olmak üzere iki izomeri gösterilmektedir. Yine Şekil 2.5'te görüldüğü gibi  $\text{Fe}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2(\text{CO})_4$  kompleksinde ise iki karbonil uç, iki karbonil ise köprü bağlanmıştır. Bu kompleksin cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomeri bulunmaktadır.



**Şekil 2.5**  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  ve  $\text{Fe}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2(\text{CO})_4$  komplekslerinin yapıları.

Birçok yolla sentezlenebilen ikili karbonil kompleksleride vardır (Chen ve ark., 2001; Pearson ve ark., 2001; Dötz ve ark., 2003; Oh ve ark., 2003; Herrick ve ark., 2004; Dinh ve ark., 2005). En çok kullanılan bazı sentez yöntemleri şöyledir:

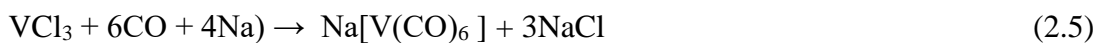
Doğrudan sentez: Geçiş metali olan CO ile doğrudan tepkimeye sokulur (Mond ve ark., 1890). Doğrudan sentez, en kolay nikel ile gerçekleşir. Çünkü nikel, CO ile oda sıcaklığında ve 1 atm de tepkime vermektedir:



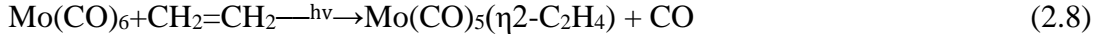
$\text{Ni}(\text{CO})_4$  uçucu ve zehirli bir sıvıdır. Yüksek sıcaklıkta geri yönde tepkime gerçekleşir. İleri ve geri yöndeki tepkimelerin bir arada uygulanması ile saf nikel elde edilir. Demir metalinin CO ile tepkimeye girmesi, yüksek sıcaklık ve basınç gerektirmektedir:



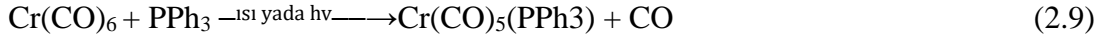
İndirgeyerek karbonilleme: Geçiş metal bileşiği, CO ile ya da CO ile birlikte uygun bir indirgen ile tepkimeye sokulur. Çoğu metal karboniller bu yolla sentezlenebilir:



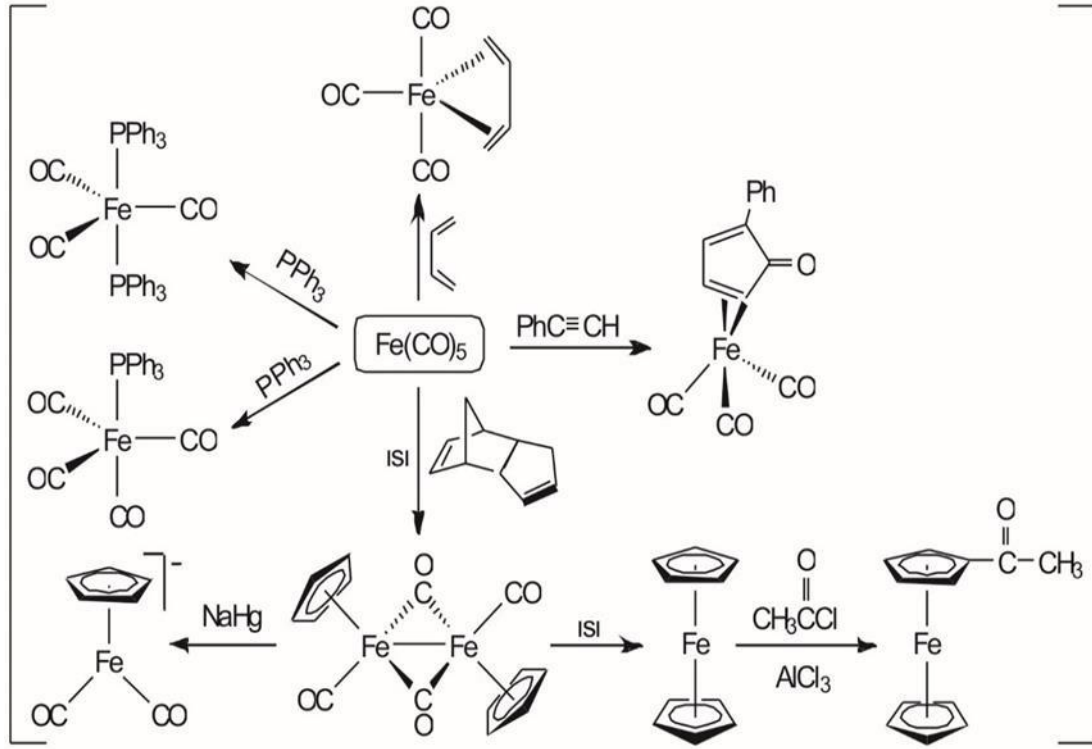
Termal ya da fotokimyasal tepkimeler: Bu yöntemde bir karbonil kompleksinden bir diğer karbonil kompleksi sentezlenebilir:



Karbonil komplekslerinin en yaygın tepkimeleri CO ligandının ayrılmasına dayanır. Isı ya da morötesi ışınlarla başlatılan tepkimede CO'in ayrılması ile 16-elektronlu bir ara ürün oluşur. Bu ara ürün ortamda bulunan bir diğer ligand ile 18-elektronlu kararlı bir kompleks vermektedir:



Bu şekilde birçok karbonil kompleksi ise sentezlenmiştir. Bazı karbonil komplekslerinde CO'in başka bir ligandla yer değiştirmesi oldukça kolaydır.. Örneğin, Ni(CO)<sub>4</sub>'teki dört karbonil de R<sub>3</sub>P ile yer değiştirir, sırasıyla, Ni(CO)<sub>3</sub>(PR<sub>3</sub>), Ni(CO)<sub>2</sub>(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ni(CO)(PR<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ve Ni(PR<sub>3</sub>)<sub>4</sub> oluşur. Fe(CO)<sub>5</sub>'ten sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.6'da şema halinde ifade edilmiştir.



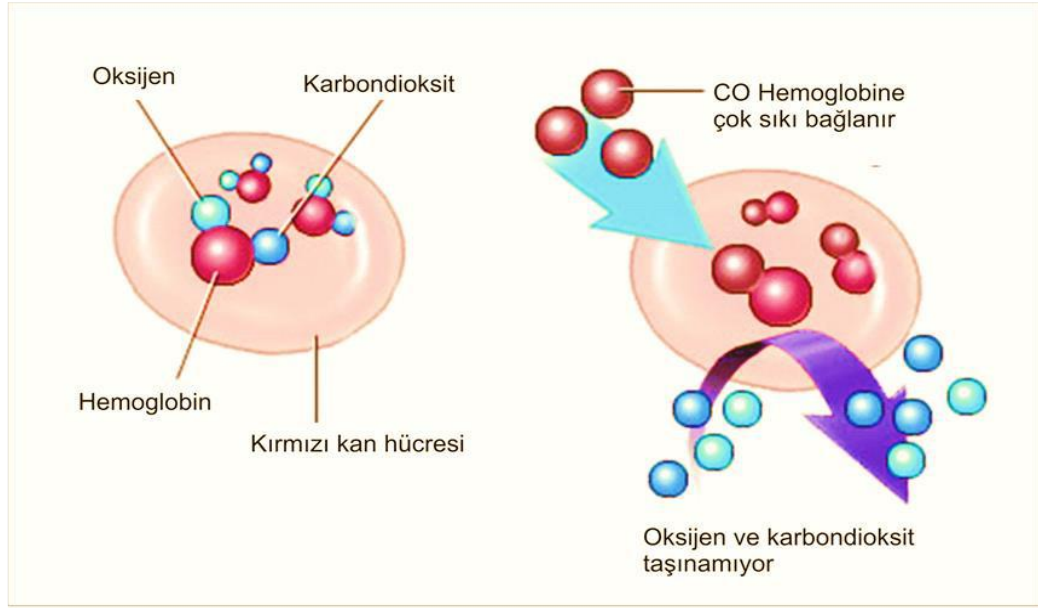
Şekil 2.6 Demir elementinin organometal kimyası

### 2.3 Vücudumuzda CO

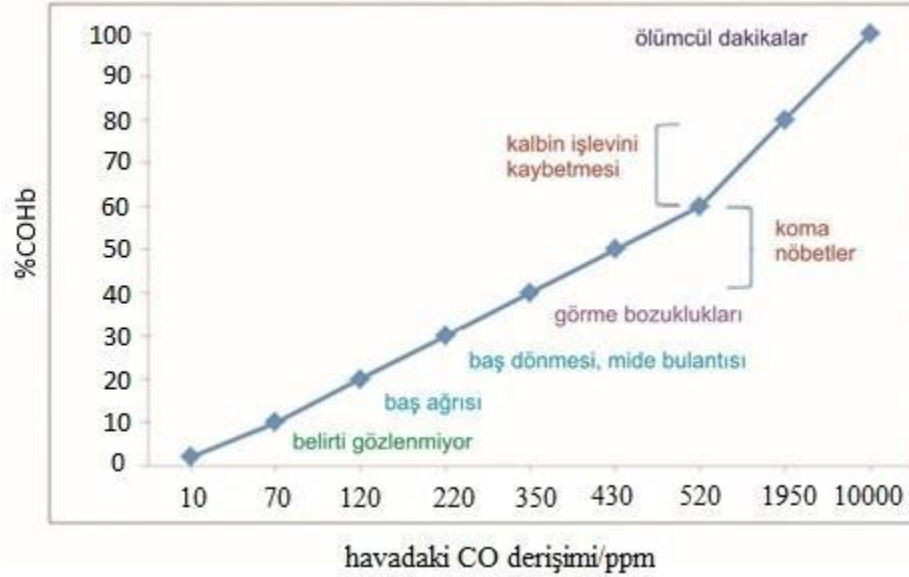
Antik çağlardan beri karbonmonoksit (CO) toksik gaz olarak bilinir. Hemoglobinin yapısında bulunan demire oksijenin bağlanmasıyla dokuya oksijenin taşınması sağlanır. Bu olay gerçekleşirse artık hemoglobin karbonmonoksit taşımış olur. Bir kıyaslama yapıldığında CO in oksijen molekülüne göre hemoglobinde bulunandemire bağlanma eğilimi daha fazladır (yaklaşık 230 kat). Bu yüzden karbonmonoksit oranının yüksek olduğu bir ortamda alınan her nefeste CO bağlanmış olur. Dolayısıyla CO bitmeden dokulara oksijen taşınmaz (Şekil 2.7). Dokulara oksijenin bağlanabilmesi için ortamda bulunan CO in bitmesi gerekir. Kanda karboksi hemoglobin oranında artma meydana gelir. Dokulara oksijen taşınmadığı için hücrelerde ölüm oluşur. Bu durumda çeşitli organlarımız çalışamaz hale gelir. Kandaki CO miktarı belirli orana geldiğinde ölümle sonuçlanma görülür. Şekil 2.8’de kanda bulunan karbonmonoksitin artışı sonucu bazı semptomlar bulunmaktadır.

Kandaki CO oranı %10’un altında olduğu durumlarda ölümcül bir gaz değildir. Ancak %20’li değerlerde baş ağrısı ile kendini gösterir mide bulantısı ve kusma şeklinde

devam eder. %50 değerlerine geldiğinde ise ölüm gerçekleşir (Romao ve ark., 2012; Foresti ve ark., 2008; Mann, 2012; Alberto ve Motterlini, 2007).



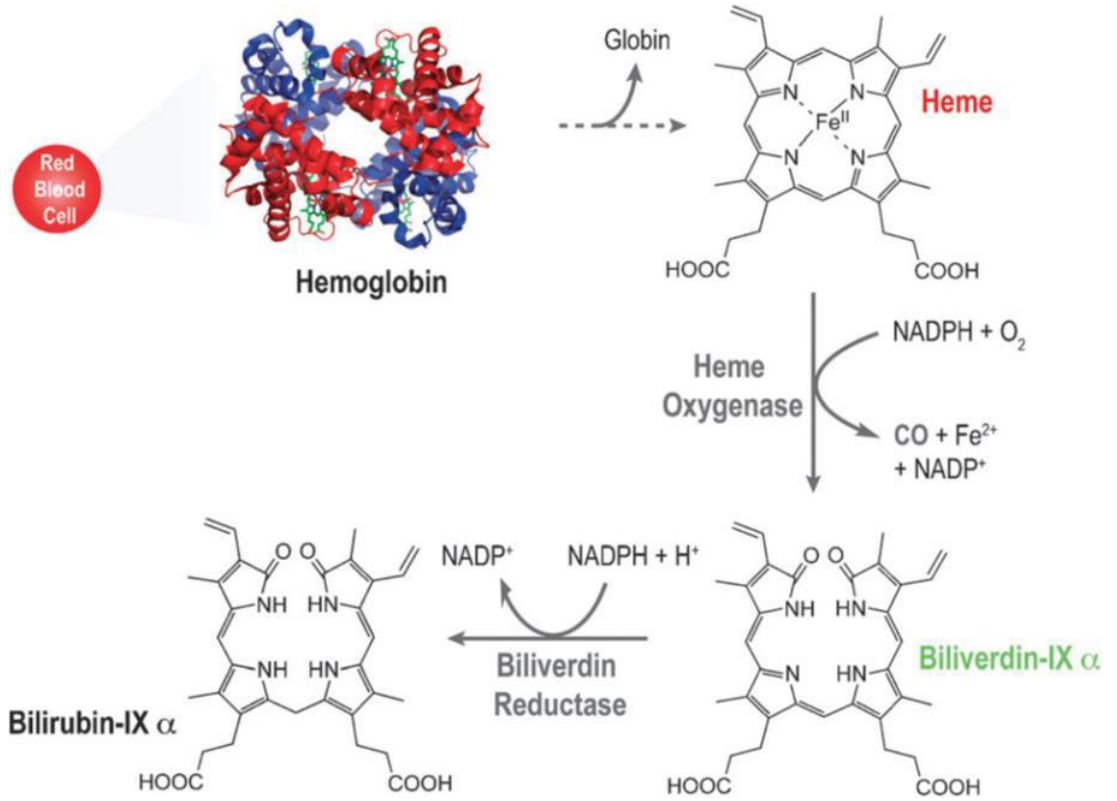
**Şekil 2.7** CO molekülünün Hemoglobine bağlanması



**Şekil 2.8** CO'in kandaki artış oranına bağlı olarak gelişen semptomlar

İnsan vücudunda CO in endojen olarak üretildiği bulgularını 1949 yılında Sjöstrandın yayınlamıştır. Tenhunen ve ark., (1968) vücutta CO in endojen olarak nasıl sentezlendiğini hemoglobinin degradasyonunda (Şekil 2.9) hem molekülünün hem

oksijenaz enzimi ile CO, Fe<sup>+2</sup> ve biliverdin (çok kısa süre sonra bilirubine dönüşmektedir) oluşturduğunu gösteren çalışması ile açıklamıştır. CO in vücudundaki fonksiyonlarının araştırılması için ipuçları vermiş ve hastalık durumunda kanda bulunan CO miktarının sağlıklı durumda ki CO miktarından fazla olduğunu ve bunun iyileşme için gerekli olduğunu gösteren çalışmalar peşinden süregelmiştir. Bunun sonucunda CO in artık tedavi edici etkisi üzerine çalışmalar gündeme yavaş yavaş gelmeye başlamıştır (Ryter ve Otterbein, 2004; Motterlini ve ark., 2005; Motterlini ve Otterbein, 2010, Wu ve Wang, 2005; Johnson ve ark., 2003).



**Şekil 2.9** Hemoglobinin degradasyonu ile CO in endojen olarak üretilmesi

Aslında günümüzdeki bilim dünyası için toksik olarak bilinen bir gazın aynı CO gibi tedavi edici özellikler taşıyabilmesi sıradışı olmaktan uzak bir fikirdir. Çünkü NO gibi toksik etkisi bilinen bir molekülün iyileştirici etkisi üzerine çalışmalar halen süregelmektedir (Mann ve Motterlini, 2007; Johnson ve ark., 2007; Boczkowski ve ark., 2006, Farrugia ve ark., 2014). Son yıllarda da NO ve CO nun yanında H<sub>2</sub>S ile ilgili çalışmalar da artmıştır.

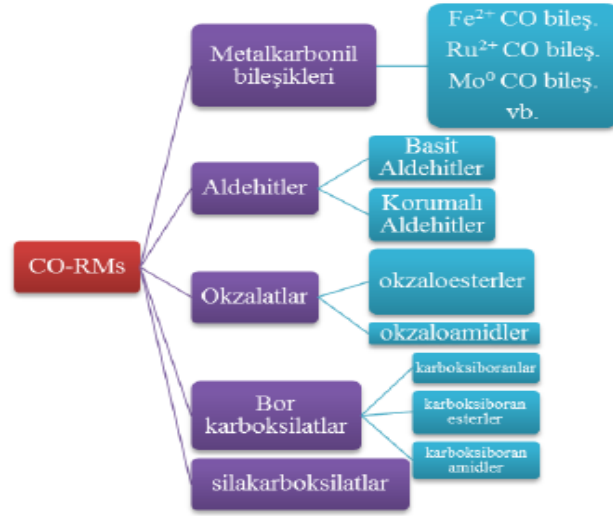
Belirli miktardan fazla alındığında CO gibi yüksek toksik etkiye sahip molekülün tedavi etmek için kullanıldıklarında çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü miktarı aşıldığında istenmeyen sonuçlar doğurabilir. 1975'te yapılan bir çalışmada CO ce zengin (%13 CO) olan bir ortamda bir grup köpeğin nefes alması sağlanmıştır. 15 dakika içinde bu köpeklerin öldükleri gözlenmiştir. Köpeklerin kanındaki CO oranı %54 ile %90 arasında olduğu görülmüştür. Yani gaz olarak alınan CO in olası tehlikelerini engellemek oldukça zordur.

Bu yüzden uygulanabilir görünen ve daha basit yöntem yapısında CO bulunduran ya da ya da kimyasal tepkime sonucu CO çıkaran moleküller kullanılmaktadır. Bu tür moleküller CORMs (CO-releasing molecules – CO-salan moleküller) olarak adlandırılır. Kimyasal tepkime sonrasında CO çıkışı sağladığı için CORMs olarak kullanmaya uygun molekülleri Şekil 2.10'da özet şeklinde göstermektedir.

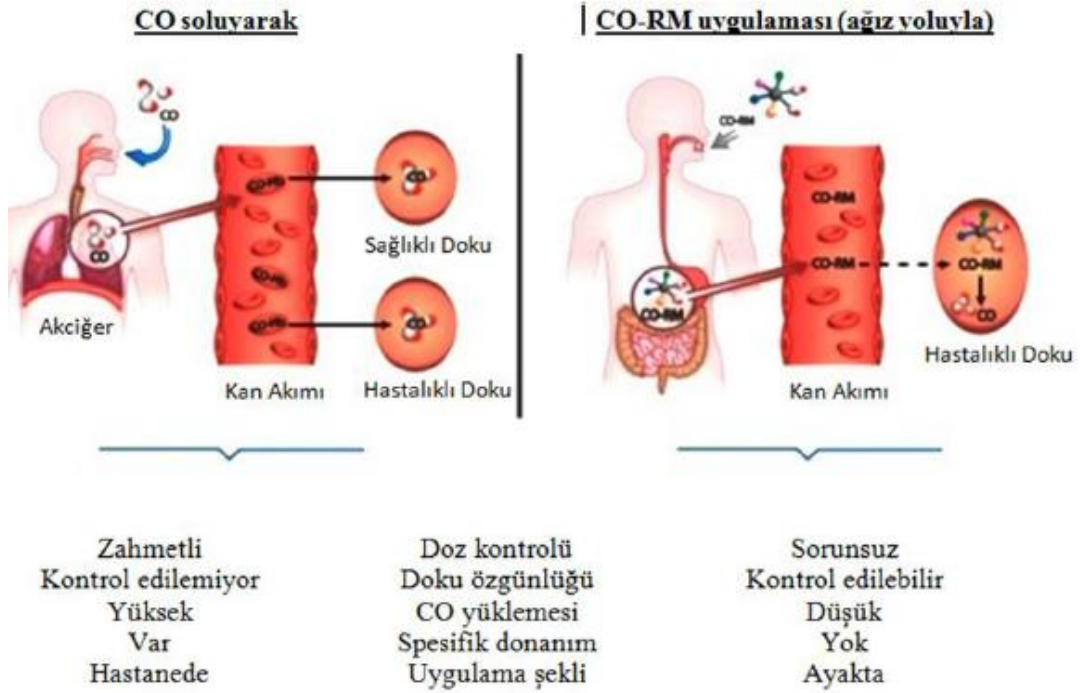
Bilimsel kaynaklarda karboksilat örnekleri (Motterlini ve ark., 2005, Heinemann ve ark., 2014) varır. Fakat CO-salıcı moleküller söz konusu olduğunda akla ilk gelen örnekler yapısında ligand olarak CO bulunduran metal karbonil kompleksleridir. Metal karbonil kompleksleri başta olmak üzere CO-salıcı molekülleri kullanmak karbonmonoksitin yukarıda da bahsedilen pek çok istenmeyen etkisi ortadan kaldırmanın bir yoludur. Bir molekülün CO salınımının düzenli, kontrol edilebilir ve ihtiyaç duyulan, zamanda ve bölgede olması beklenir. CO salınımının çok hızlı olması da çok yavaş olması da sorun olarak değerlendirilebilir. Şekil 2.10'da CO'ı gaz olarak ya da katı olarak ağız yoluyla almanın avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

CO salıcı molekülleri kullanmak, CO'nun istenmeyen durumlarını engellemenin bir yoludur. CO ve CORMs moleküllerinin tedavi edici ve biyolojik aktiviteleri üzerine çeşitli çalışmalar yayınlanmış ve günümüzde de yayınlanmaya devam etmektedir.





Şekil 2.10 CO salınımı yapabilecek moleküller



Şekil 2.11 CO girişinin vücuda katı madde şeklinde ağız yoluyla sağlanmasının avantajları

Bu çalışmalara örnek olarak Chora ve ark., (2007), tarafından yapılan antioksidan aktivite, Bang ve ark., (2014), tarafından yapılan antibakteriyel aktivite, Wang ve ark., (2007) tarafından yapılan antiapoptoz aktivite çalışmaları Chlopicki, (2006) tarafından yapılan antikoagülatif aktivite, Sammut ve ark., (1998) tarafından yapılan vazodilatör verilebilir.

CO ve CO-salıcı moleküller ile klinik öncesi seviyede pek çok çalışmada devam etmektedir (Motterlini ve ark., 2002; Clark ve ark., 2003; Foresti ve ark., 2004; Bani-Hani ve ark., 2006; Ryan ve ark., 2006; Niesel ve ark., 2008; Hasegawa ve ark., 2010). Motterlini ve Otterbein, (2010) tarafından CO ve CO salıcı moleküllerin klinik öncesi çalışmalarında tedavi edici özellikleri incelenmiştir.

2000 li yıllardan itibaren CO salınımının ölçülmesi amacıyla pek çok metal karbonil kompleksleri sentezlenmiştir. Ve CO salınım özellikleri incelenmiştir. Burada aynı zamanda metal karbonil komplekslerinin yapısında CO harici ligandlar da önemlidir. Bu ligandlar CO salınım kapasitesini, molekülün çözünürlüğünü, hızını ve kararlılığını etkilemede büyük rol oynar. CO salınım incelenen metal karbonil komplekslerinde kalacak artık ürünün de vücuttaki etkileri göz ardı edilmemelidir. Bu amaçla anti-hipertansif ve antifungal özellikleri bilinen benzimidazol ve imidazolin kullanılmıştır (Çetinkaya ve ark., 1997).

Yapılan biyoaktivite çalışmalarında imidazolin antiinflamatuvar, antihiperglisemik, antihipertansif, antidepresan ve antihiperkolestrolemik özellikler göstermiştir (Dardonville ve Rozas, 2004; Guinchard ve ark., 2007; Tyagi ve ark., 2007; Schlenk ve ark., 2008; Crouch, 2009; Liu, 2009). Benzimidazol molekülünün biyoaktivite özellikleri ise antifungal, antihipertansif ve antiinflamatuvar etkileridir (Clark ve ark., 1996; Mishra ve Sinha, 2002; Küçükbay ve ark., 2003; Arjmand ve ark., 2005; Özdemir ve ark., 2005; Sondhi ve ark., 2006; Shah ve ark., 2008; Bansal ve ark., 2012; Haque ve ark., 2012; Garcia-Gallego ve Bernardes, 2014; Üstün, Çol Ayyaz ve ark., 2016). Kullanılan ligandların ve kullanılan geçiş metallerinin de vücuttan atılabilmesi aynı zamanda toksik etki yapmaması gereklidir.

CO salınımı özelliği incelenecek olan molekülün merkezi atomu da önemlidir. Bir komplekste ligand olarak bulunan CO molekülü birçok yollarla kopabilir. Bu kendiliğinden koparak bozunma tepkimesi ve yer değiştirme tepkimesi şeklinde olabilir (Romanski ve ark., 2012; Bohlender ve ark., 2014; Jiang ve ark., 2014). Metal karbonil komplekslerinin çoğu UV ve Görünür bölge ışığına hassas olduğu bilinmektedir. Hatta UV ışığı kullanarak yeni metal karbonil komplekslerinin sentezlenmesinde kullanılan yöntemdir. Dolayısıyla belirli dalga boylarında UV ışığı kullanılarak CO-salınımının sağlanması için bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Belirli dalga boylarında ışığının

CO-salınımı için kullanıldığı CO-salıcı moleküllere ise photoCORMs denir. PhotoCORMs moleküller gün ışığında yapılarındaki karbonmonoksitin tamamını ya da bir kısmını salarlar fakat karanlık ortamda durduruldukları zaman herhangi bir bozunma göstermezler (Kretschmer ve ark., 2011; Huber ve ark., 2012; Pfeiffer ve ark., 2013; Nagel ve ark., 2014; Üstün, Çol Ayvaz ve ark., 2016; Üstün, Demir ve ark., 2016; Üstün, Özgür ve ark., 2016; Üstün ve ark., 2017). Bilimsel kaynaklar mangan karbonil komplekslerinin etkili PhotoCORM molekülleri olduklarını göstermektedir (Pfeiffer ve ark., 2009; Dördelmann ve ark., 2012; Govender ve ark., 2013).

Tetrakarbonilin keşfedilmesinden bir asır önce, metal karboniller farmasötik kimyada çok önemli bir rol oynuyordu (Mond ve ark., 1890). Bu kompleksler artık faydalı biyomoleküller olarak saptanmaktadır. CO yoğunlaştırılması üzerindeki çalışma, CO depolama ve taşıma için önemli kabul edilen metal karbonilin kompleksleri antienflamatuar, antioprototik, antipliferatif dokuları hipoksi veya iskemi refüzyon hasarına karşı korur ve vazodilatasyona sebep olur (Motterlini ve Otterbein, 2010). Bu çalışma gösteriyorki bir dokudaki CO miktarının endojen artışı, probleminin giderilmesinde ve hücre içi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (Mann ve Motterlini, 2007).

Ayrıca bu çalışma kardiyovasküler hastalıkların, enflamatuar bozuklukların ve organ prelinik hayvan modellerinde kayda değer bir öneme sahip olduğunu göstermiştir (Ryter ve Otterbein, 2004).

Reaktif oksijen türleri (ROS) oldukça reaktif moleküllerdir ve hücre yapılarına karbonhidratlar, nükleik asitler, lipitler, proteinler gibi hasar verebilir ve onların fonksiyonlarını değiştirebilir. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidant içeren antioksidan sistemleri genellikle ROS'un zararlı etkilerini engellemede etkindir. Oksidantın yararı yönünde antioksidant ve oksidant arasında dengedeki kayma oksidatif stres olarak adlandırılır. Ve oksidatif stres içindeki değişiklikler, antioksidan kapasitesindeki karşılıklı değişiklikler ile ilişkilidir (Motterlini ve ark., 2012). Srisook ve diğerleri çalışan CORM 2 molekülünü göstermek için CO, ROS üretimini engelleyebilir (Srisook ve ark., 2006). Özellikle O<sub>2</sub> ve NO RAW hücre hattı büyük fagosit hücresi murin (fare ve sıçana ait) ile destekçi ve diğerleri, CORM 3 ile CO'nun

antioksidan etkisi altında cerrahi manipüle fare bağırsağı üzerinde çalıştı (DeBacker ve ark., 2009).

Corm 3 ile tedavinin kısmen azaltılmış olduğunu ortaya çıkardı, dış kas tabakasındaki oksidatif stres azaldı ve CO nun HO-1'i başlatan yeteneğine ek olarak doğrudan koruyucu etkisini doğruladı (DeBacker ve ark., 2009). Bununla birlikte oksidatif patlamanın erken engellenmesi tamamen mukasoda (zar) HO nun endoksiyonu üzerine bağlıdır. Benzer şekilde Laman ve diğerleri CORM-3 ile aydınlatmak için çalıştı CO ROS'a bağlı olarak vasküler endotel hücrelerde kan damarlarını genişleten ve daraltan gibi davrandığını gördü (Lamon ve ark., 2009).

Eylem mekanizması hakkında çelişkiler olmasına rağmen CO ve CORM lar gerçekten antioksidan aktivite noktasında kontrol etmeye değerler ve hücre dışında yapay ortamdaki moleküler antioksidan, olası terapötik uygulamalar için direktif olurken CORM un alışılmışın dışında çalışarak önemli katkı sağlayabilir.

Bir benzen halkası ile bir imidazole halkasının birleşmesinden oluşan bileşik benzimidazol türevleri kan basıncını düşüren (Naik ve ark., 2010), iltihap önleyici (Sabat ve ark., 2006), mikroplara karşı (Garuti ve ark., 2000) bir virüsün tesirini önleyen tümörlere karşı (Kabanos ve ark., 1992), pıhtılaşma önleyici (Ueno ve ark., 2004), diabete karşı etkisi olan etmenler olarak kanıtlanmıştır (Zhang ve ark., 2005). Benimidazol türevlere antioksidanlara da faydalıdır. Geçiş noktası tümleşikleri benzimidazole ile biyoorganik sistemlerde test edilebilir ve terapötik uygulamalarda sinerjik etki gösterebilir.

CO nun dokuya uygun miktarda güvenli iletimi önemlidir ve bu görev için en azimli umut veren etmenler metal karbonil tümleşiklerdir. Geçiş metallerin karbonil tümleşiklerinin çoğu karbonil kaybına karşılık gelen birincil tepki reaksiyonu en düşük şarj transferleri emilimi içine fotoreaktif aydınlanma olduğu bulunmuştur.

Şarj aktarım geçişleri metal karbonillere bağlanarak kompleks oluşturan bileşikler redoks reaksiyonlarına yol açabilir. Köklü üretme ve metal merkezindeki azalma ile sonuçlanır. Bandı bir kaç elektronik geçişlerin nasıl gizlendiğini gösterir (Farrer ve ark., 2009).

DFT ve TDDFT sınıflandırılarak uyarılmış durum ve metal komplekslerinin geçiş yollarının ayrışmaları için güçlü ve verimli araçlardır. Bu da biyolojik uygulamalar için uygun özelliklere sahip yeni moleküllerin geliştirilmesi için gereklidir.

Benzer hesaplamalarla daha iyi karboniller için gözlenen redoks davranışını açıklamak için ve metal karbonillerin oksitleyici veya azaltma eşdeğerleri belirli konumu için kullanıldı (Datta ve ark., 2011).

CO nun bioaktivite sinin analizleri hakkındaki çalışmalar ve yeni CO sağlayan serbest moleküllerin sentezlerinin önemini doku içinde CO fonksiyonu hakkındaki olumlu somuçlarda sonra dikkate alındı.Referans listesinden bellidirki yeni CORM lar daha avantajlı yarı ömre ve tamamen daha serbest senteze sahip olmasına ragmen CO nun biyolojik fonksiyonları hakkındaki araştırma CORM un kolayca sentezlenebilirliği veya ticari olarak elde edilebilirliği odaklı olmuştur (Mottelini ve ark., 2012). Daha fazla araştırma ve rehberliğe kolaylık sağlamak için yeni moleküllerimize çeşitli alanlarda sonuçlar vermeyi başardık.

Bu çalışmada bezimimidazol türevleri yeni tip manganez kompleksleri sentez edilmiştir. Bileşiklerin yapıları element analizleri ve LC-MS, IR, C-NMR, H-NMR tarafından aydınlatılmıştır.

Hücre dışında bulunan temel seviyedeki moleküller antioksidan aktivite redoks özellikleri ve CO serbest bırakma özellikleri de burada açıklanmıştır. Uyarılmış duruk karaktirasyonu ORCA paket program ile DFT/TDDFT tarafından realiz edildi (Neese, 2006).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

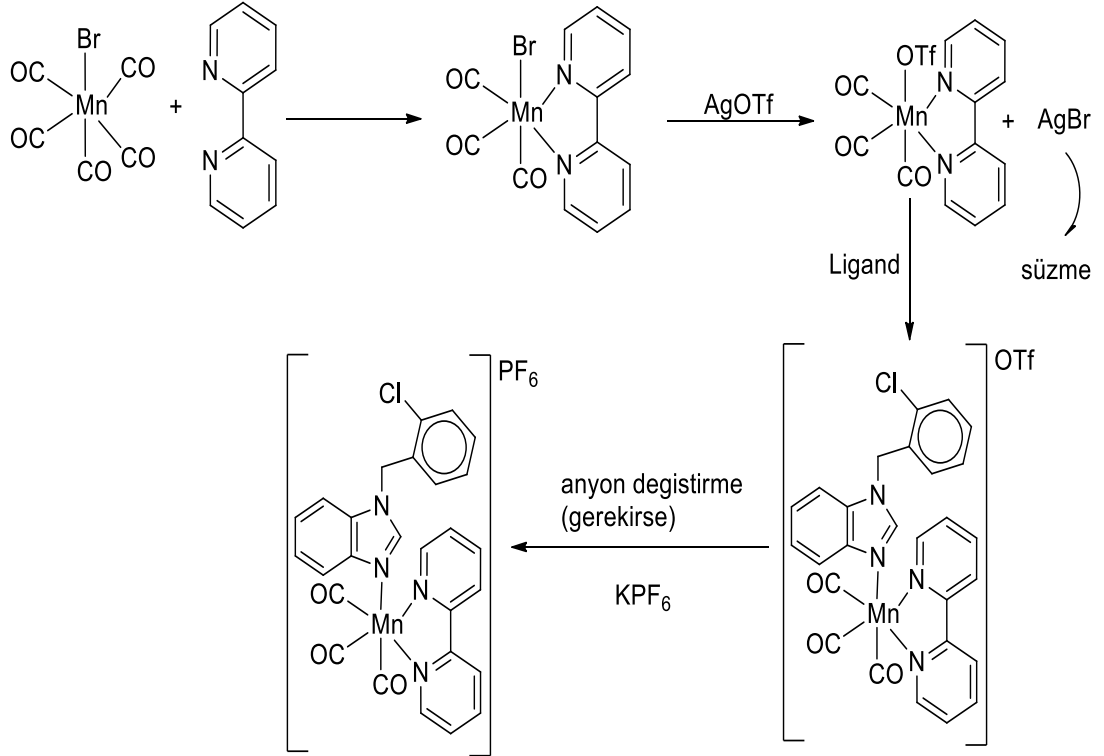
Bütün sentez işlemleri Silenk Tekniği kullanılarak inert atmosfer altında yapılmıştır. Sentezde kullanılan bütün organik çözücüler uygun şekilde kurutulmuş kullanılmıştır.

#### 3.1 Ligandların Sentezi

Tez kapsamında kullanılan ligandlar; İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarında Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR ve ekibi tarafından sentezlenerek temin edilmiştir.

#### 3.2 Komplekslerin Sentezi

Havası boşaltılmış şilenge  $Mn(CO)_5Br$  ve 2,2-bipiridin dietileter içine alınarak geri soğutucu altında  $Mn(CO)_5(bpy)Br$  elde edilir. Havası boşaltılmış temiz ve kuru bir şilenkte  $Mn(CO)_5(bpy)Br$  ve  $AgOTf$  aseton içinde bir gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çöken  $AgBr$  süzülerek ayrılır. Karışıma ligand ilave edildikten sonra 1 gün daha karıştırıldıktan sonra ürün elde edilir. Ürün iyon değiştirilerek  $PF_6$  tuzu halinde elde edilir.



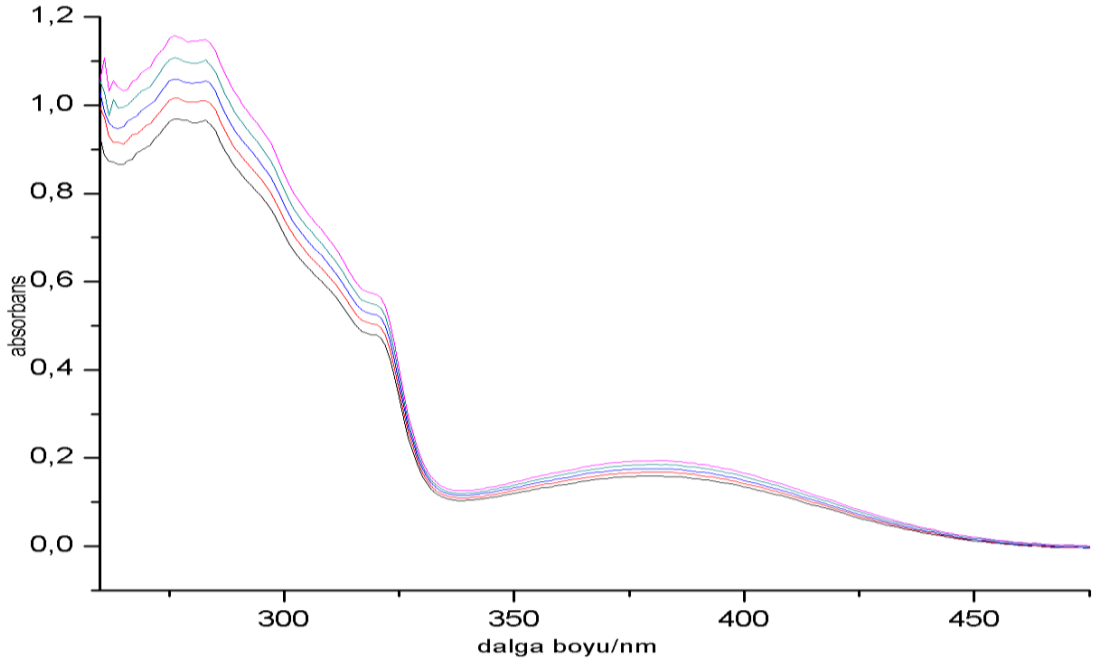
Şekil 3.1 Mangane karbonil kompleksi için tepkime yolu

### 3.3 Karakterizasyon

Tez kapsamında sentezlenen ligandların karakterizasyonu Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan IR-Affinity-1 (Shimadzu) cihazı alınan IR spektrumu, İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Bruker Ultra Shield 300 MHz cihazı ile alınan NMR spektrumu ve CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz cihazı ve kütle spektrumu ise İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Agilent 1100 Series ciile alınan elementel analiz sonuçları kullanılarak yapılmıştır.

### 3.4 Moleküllerin Ekstinksiyon Sabitlerinin Tespiti

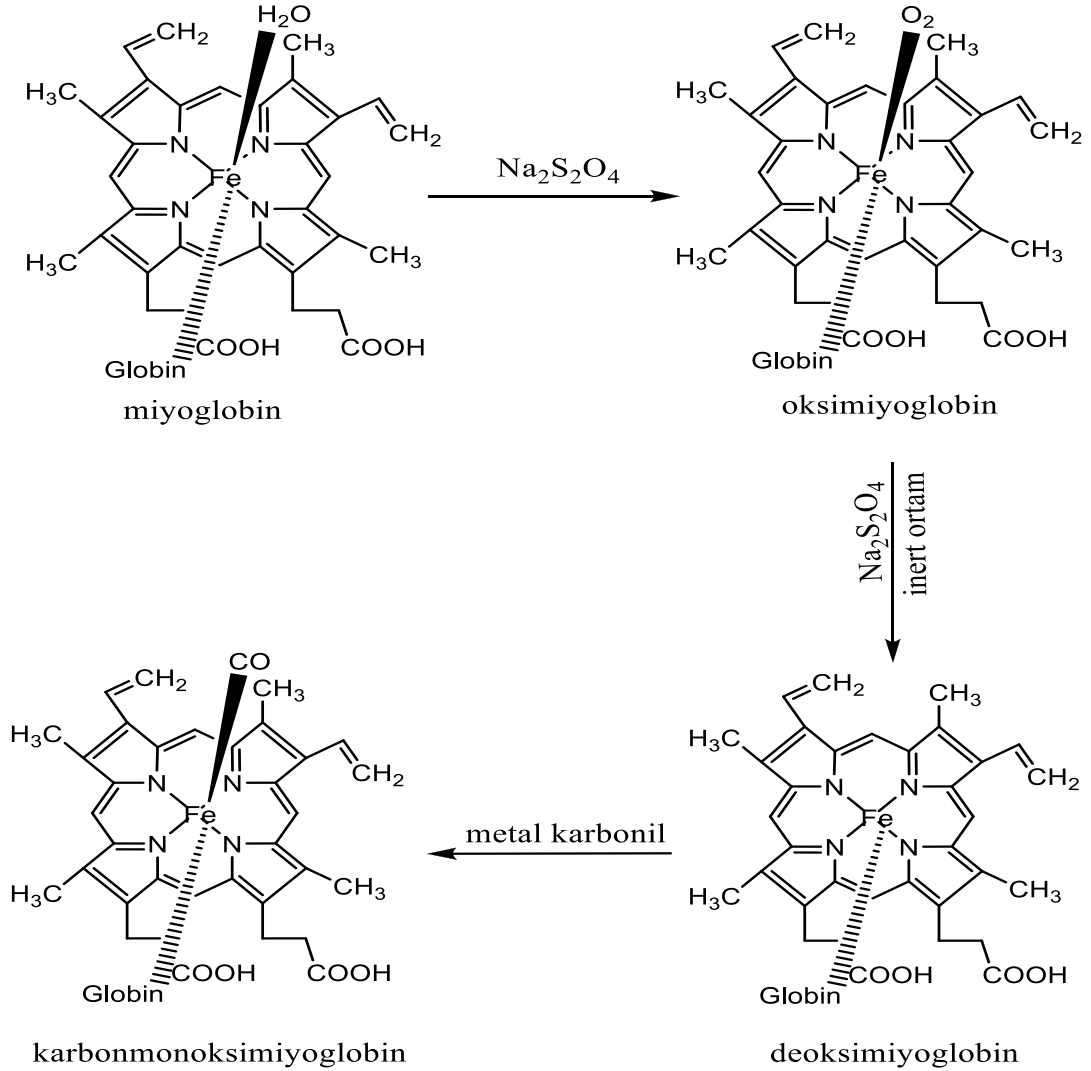
Karakterizasyonu tamamlanarak yapısı ve mol kütlesi aydınlatılan molekülün her bir sette 5 örnek olmak üzere 3 set halinde toplam 15 farklı derişimde çözeltileri hazırlanır. Moleküllerin UV-Vis Spektrumunda maksimum verdiği noktaların absorbansı farklı derişimler için okunur. Lambert-Beer Yasası kullanılarak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



Şekil 3.2 Komplekslerin Farklı Derişimler İçin Alınan UV-Görünür Bölge Spektroskopisi

### 3.5 CO-Salınım Özelliklerinin Ölçülmesi

Komplekslerin çözeltisi sodyumdiyotit ile indirgenmiş myoglobin çözeltisi ile pH=7.4'e tamponlanmış ortamda etkileştirilir ve UV ışını altındaki değişim spektroskopik yöntemle takip edilir. Beklenen; sodyumdiyotit ile indirgenerek deksimiyoglobine dönüştürülen myoglobin zamanla kompleksin saldığı CO ile etkileşerek karbonmonoksimiyoglobine dönüşmesidir. Değişimin spektrofotometrik olarak takip edilmesinin yolu deksimiyoglobin için karakteristik olan 557 nm deki absorpsiyon maksimumunun kaybolarak yerini karbonmonoksimiyoglobin için karakteristik olan 540 nm ve 577 nm deki maksimumlara bırakmasıdır.



Şekil 3.3 Myoglobin-assay yönteminde izlenen tepkime

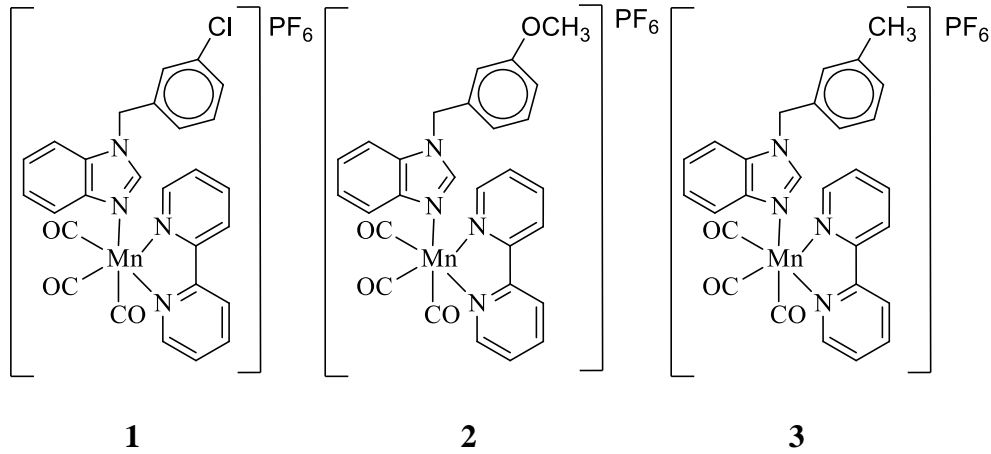


Molekölün DMSO içinde ve karanlıkta kararlılığına bakıldığı gibi pH=7.4'e tamponlanmış myoglobin çözeltisi içindeki kararlılığına da bakılır. Bu nedenle CO-salınımının ölçülmesi sırasında kullanılan çözeltinin aynısı hazırlanarak 510 nm, 540 nm, 557 nm ve 577 nm deki ölçümleri de alınmış ve karanlıkta 30 dakikalık aralıklarla 16 saat yapılan ölçümün absorbansının bu dalga boyları içinde sabit kaldığı teyit edilir.

Bu çalışmada;  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(2,2\text{-bipiridin})(\text{imidazol})]^{+(1)}$ ,  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(2,2\text{bipiridin})(\text{metilimidazol})]^{+(2)}$ ,  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(2,2\text{-bipiridin})(\text{fenilimidazol})]^{+(3)}$ ,  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(2,2\text{-bipiridin})(\text{benzimidazol})]^{+(4)}$  komplekslerinin geometri optimizasyonları ve elektronik geçişler ORCA (Neese, 2006, 2009, 2012) paket programının 2.8 versiyonu kullanılarak yapıldı. Geometri optimizasyonunda hem RIBP86 hem de RIJCOSX-B3LYP fonksiyonellerine TZV temel setine tightscf ve grid4 opsiyonları eklenerek kullanıldı (Goerigk ve Grimme, 2011). Skalar bağıl etkiler için ZORA biçimi tercih edilirken hesaplamaları hızlandırmak amacıyla ayrıca TZV/J yardımcı temel setinden yararlanıldı. Temel set def2-TZVP/def2-TZVP/J olarak düzenlendi. Bütün hesaplamalarda çözücü etkisini değerlendirebilmek için COSMO çözücü modeli kullanıldı. Elektronik geçişlerin hesaplanması sırasında aynı hesaplama girdileri kullanılırken temel olarak sadece RI-BP86 alındı.

#### 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Tez kapsamında  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\{\text{N}-(3\text{-chlorobenzyl})\text{benzimidazole}\}]\text{PF}_6$  (1),  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\{\text{N}-(3\text{-methoxybenzyl})\text{benzimidazole}\}]\text{PF}_6$  (2),  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\{\text{N}-(3\text{-methylbenzyl})\text{benzimidazole}\}]\text{PF}_6$  (3) molekülleri sentezlenerek karakterize edilmiştir.



Şekil 4.1 Tez kapsamında sentezlenen mangan karbonil komplekslerinin açık yapısı

##### **$[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\{\text{N}-(3\text{-chlorobenzyl})\text{benzimidazole}\}]\text{PF}_6$ (1)**

Yield: 135.00 mg (69.6%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm)= 5.36 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 6.91 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 8.04 (s, 1H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.88-7.65 (m, 5H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.40-7.19 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.55 (t,  $J=3.9$ , 1H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 8.31 (d,  $J=12.3$ , 2H,  $\text{NC}_{10}\text{H}_8\text{N}$ ), 8.62 (d,  $J=6.0$ , 2H,  $\text{NC}_{10}\text{H}_8\text{N}$ ), 9.48 (d,  $J=3.6$ , 2H,  $\text{NC}_{10}\text{H}_8\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 47.16 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 137.78 ( $\text{NCHN}$ ), 145.77, 144.38, 140.92, 132.84, 130.54, 127.064, 125.87, 123.30, 117.12, 116.68, 113.42, 112.32 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 154.96, 154.63, 140.29, 128.03, 124.00 ( $\text{NC}_{10}\text{H}_8\text{N}$ ). LCMS:  $m/z$  571.034  $[\text{M}-\text{bpy}]^+$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ , ATR):  $\nu=1446.6.7$ , 1473.6 (s, C-H), 1604.8 (s, C-N), 1925.0, 2033.0 (s, CO).

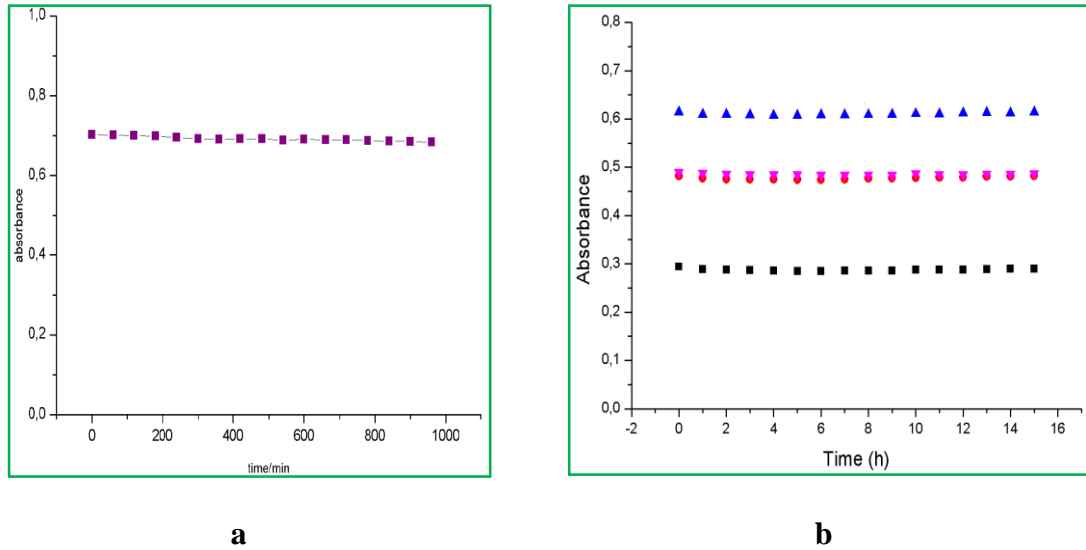
##### **$[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\{\text{N}-(3\text{-methoxybenzyl})\text{benzimidazole}\}]\text{PF}_6$ (2)**

Yield: 163.02 mg (84.6%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm)= 3.67 (s, 3H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 9.48 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 9.70-6.43 (m, 16H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ,  $\text{NC}_{10}\text{H}_8\text{N}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 48.43 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 55.55 ( $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 137.38 ( $\text{NCHN}$ ), 159.82,

155.51, 146.31, 141.87, 139.0, 133.54, 119.70, 117.63, 112.94 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 155.23, 140.88, 130.31, 124.54, 113.78 (NC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N). LCMS: m/z 576.15 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>. IR (cm<sup>-1</sup>, ATR):  $\nu$ = 1442.7, 1492.9, 1516.1 (s, C-H), 1604.8 (s, C-N), 2033.0, 1928.8 (s, CO).

**[Mn(CO)3(bpy){N-(3-methylbenzyl)benzimidazole}]PF<sub>6</sub> (3)**

Yield: 167.30 mg (88.8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)= 2.19 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 9.47 (s, 2H, NC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N), 5.30 (s, 2H, NC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N), 8.51-6.72 (m, 15H, NC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) =20.85 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 47.86 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 136.34 (NCHN), 145.67, 144.84, 141.28, 135.18, 132.88, 128.45, 127.66, 124.54, 124.27, 123.77, 123.02, 117.05 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 154.95, 154.69, 140.30, 137.88, 123.97 (NC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N). LCMS: m/z 551.13 [M-bpy]<sup>+</sup>. IR (cm<sup>-1</sup>, ATR):  $\nu$ = 1442.7, 1516.0 (s, C-H), 1604.8 (s, C-N), 2036.8, 1944.5 (sh) 1928.8, 1925.0 (s, CO).

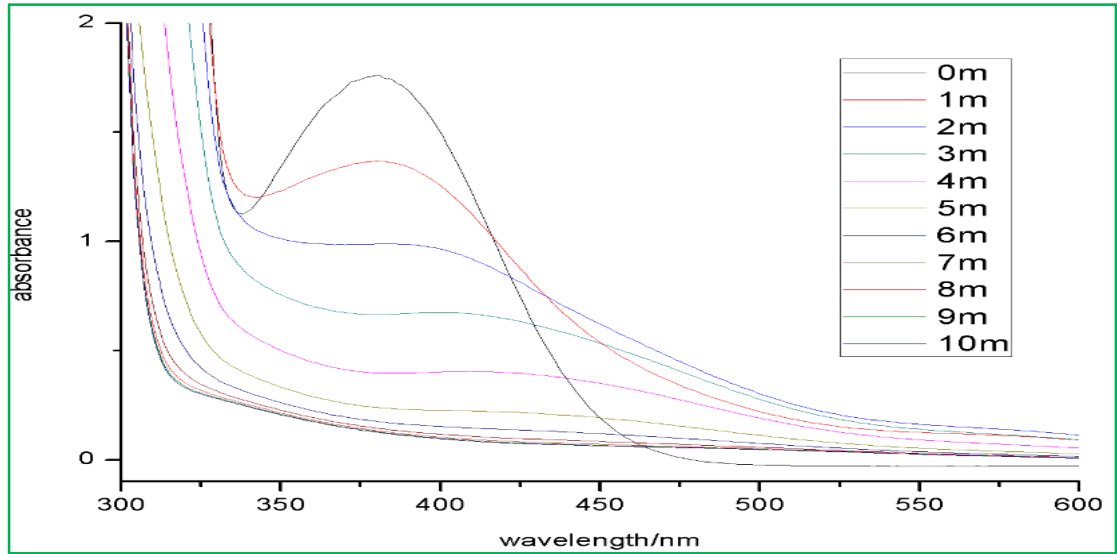


**Şekil 4.2** a) Karanlıkta 1 molekülünün absorpsiyon spektrumunu

b) Karanlıkta seçili dalga boylarında myo-assay çözeltisinde 1 molekülünün absorpsiyon spektrumu

CO-salınımının gerçekleştirilmesi için kullanılan yollardan biri de moleküllerin belirli dalga boylarında UV ya da görünür bölge ışını ile etkileştirilerek salınımın sağlanmasıdır. Bu tez kapsamında sentezlenerek karakterize edilen moleküllerin fotoaktifleme ile CO salınımı yapımları planlanmıştır. Moleküllerin CO salınımı

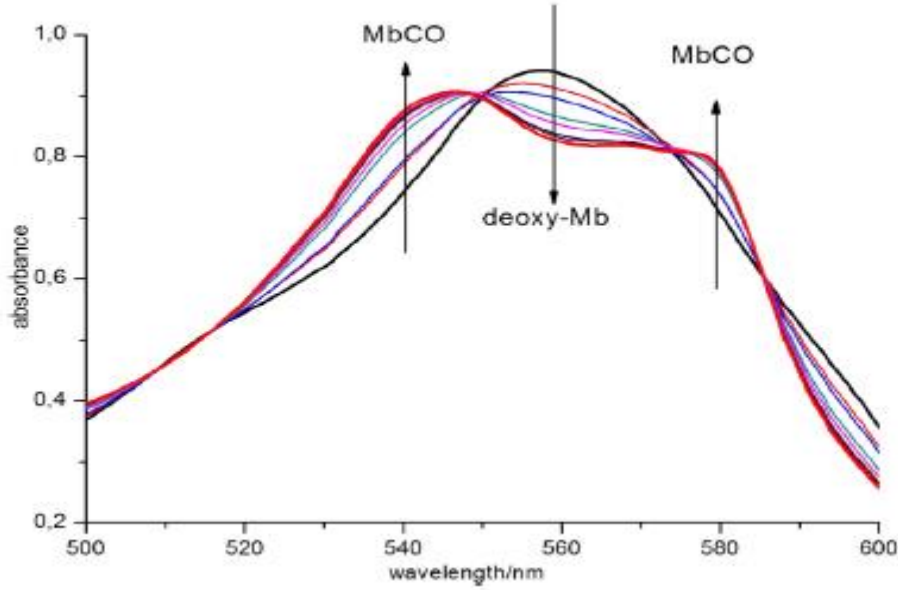
ölçümlerinin yapılmasından önce moleküllerin karanlıkta kararlı olduğundan emin olunması gerekir. Bu amaçla hazırlanan çözeltilerin belirli sürelerde kararlı olması ve CO salınımı yapmaması beklenir. Bu amaçla öncelikle her bir molekülün DMSO içinde hazırlanan çözeltileri karanlık ortamlarda bekletilerek UV-Görünür Bölge Spektrumları alınmıştır. Şekil 5.a'da 1 molekülünün DMSO içindeki spektrumunda ölçülen maksimum olan 379 nm deki absorbansları görülmektedir. Molekülün spektrumunda anlaşılmaktadır ki molekül DMSO içinde oldukça kararlıdır. Molekülün karanlık kararlılığı konusunda emin olabilmek için değerlendirilmesi gereken diğer yol ise Myoglobin-Assay için kullanılan çözelti sisteminde de molekülün kararlılığının teyit edilmesidir. Şekil 5.b'de 1 molekülünün bu amaçla alınan spektrumlarından çizilmiştir. Şekilde siyah 510 nm, kırmızı 540 nm, pembe 577 nm ve mavi ise 557 nm de alınan spektrumların zamanla değişimini göstermektedir. Molekülün Myoglobin-Assay örnek çözeltilisinde de kararlılığını koruduğu açıktır.



**Şekil 4.3.** DMSO içinde 366 nm ışık altında 1 molekülünün absorpsiyon spektrumunun zamanla değişimi.

Fotoaktifleme ile CO-salınımı ölçümü yapılacak moleküllerin karanlıkta kararlılığının ölçülmesi kadar belirlenen dalga boyunda CO-salınımı yaptığının da teyit edilmesi gerekir. Moleküllerin UV-Görünür Bölge spektrumlarında maksimum verdiği noktalar eldeki imkânlar dâhilinde genellikle fotoaktifleme dalga boyu olarak kullanılır. Bu çalışma kapsamında 366 nm lik UV-lamba kullanılmıştır. Bu amaçla yapılan

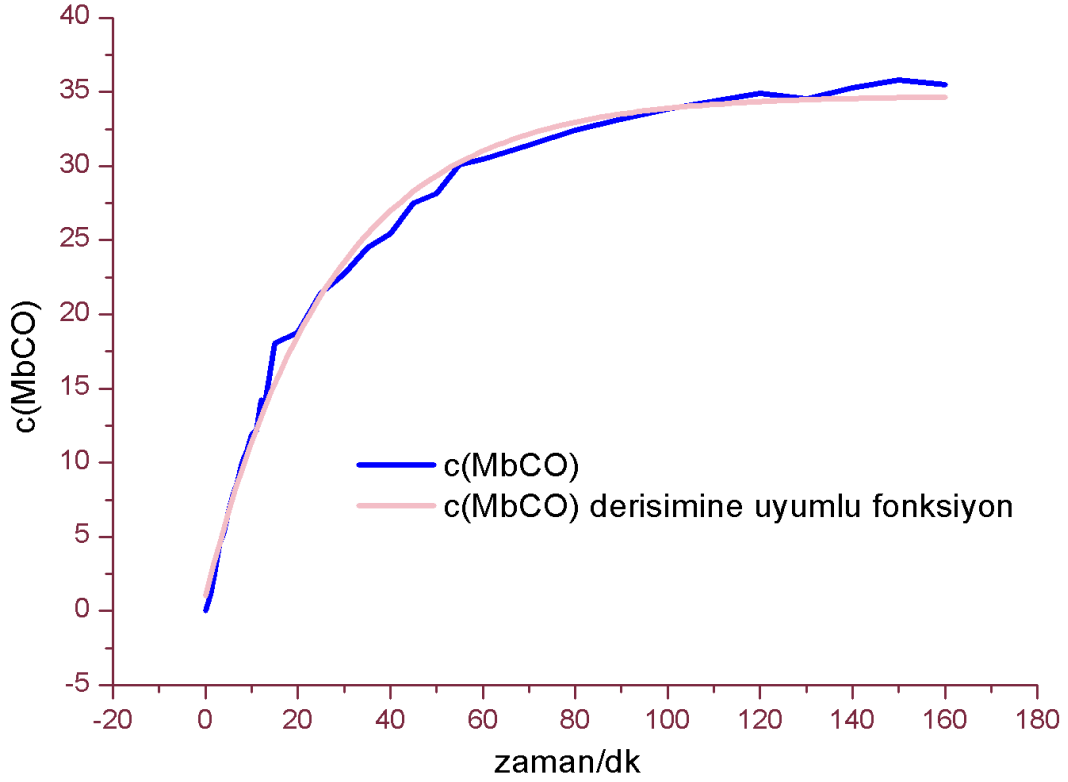
denemelerden 1 molekülü için elde edilen sonuçlar Şekil 6'da gösterilmektedir. İlk alınan ölçüm 0 dakika olarak işaretlenmiştir. Devam eden sürelerde molekülün maksimum noktasında meydana gelen değişim molekülde meydana gelen değişimin hem bir göstergesidir hem de CO salınımı yaparak bozulmasının bir göstergesidir. Yapılan çalışmada dakika 10 da neredeyse CO salınımının tamamen gerçekleştiğini kabul etmek yanlış olmaz.



**Şekil 4.4** 1 molekülünde Myo-Assay işleminde spektrum değişimi

Moleküllerin CO salınımını ölçmek için en sık kullanılan yöntem Myoglobin-Assay olarak bilinir. Myoglobin molekülünün sodyum ditiyonit ile deoksimiyoglobine dönüştürülmüş halinin UV-Görünür Bölge Spektrumunda 557 nm de bir maksimum elde edilir. Diğer taraftan moleküldeki koordinasyon boşluğuna CO bağlanması ile elde edilen karbonmonoksimiyoglobinin UV-Görünür Bölge spektrumunda 540 nm ve 577 nm de iki tane maksimum gözlenir. Bu iki spektrumun izobestik noktalarından biri 510 nm dir. Miyoglobin molekülünün deoksi- formu ile karboksi- formu arasındaki bu fark değişimin hem gözlenebilir hem de kantitatif olarak ölçülebilmesini sağlar. Myoglobin-Assay de bu değişim molekülün uygun çözelti ortamında CO salıcı molekül ile etkileştirilmesi ile elde edilir. Bu amaçla her bir molekül belirli pH değerlerine tamponlanmış çözeltilerde deoksimiyoglobin ile etkileştirilir. Belirli aralıklarla belirli dalga boyunda UV ışığı tutulan çözeltilerde meydana gelen CO

molekülleri CO'ye karşı afinitesi çok yüksek olan myoglobine tutunarak karboksimiyoglobin oluşturur. Her bir işlemten sonra basamak basamak deoksimiyoglobin karboksimiyoglobine dönüşür. Bu değişim Şekil 7'de 1 molekülü için elde edilene benzer bir grafik elde edilmesini sağlar. Bu işleme herhangi bir değişim gözlenmeyene kadar devam eder.



**Şekil 4.5** Zamanla karbonmonoksimiyoglobin derişiminin değişimi

Myoglobin-Assay işlemi sırasında 510 nm, 540 nm ve 557 nm'de elde edilen absorbanslar kaydedilir. Zamana bağlı olarak 540 nm'de elde edilen absorbans değişimi oluşan karboksimiyoglobinin bir ölçüsü olarak değerlendirilebilir. Bilindiği üzere Lambert-Beer yasası absorbans ile derişim arasındaki bağlantının kurulmasını sağlar. Şekil 8'de zamana bağlı olarak karboksimiyoglobin derişiminde meydana gelen değişim 1 molekülü için grafiğe alınmıştır. Şekildeki mavi çizim deneysel olarak elde edilen karboksimiyoglobin derişimini göstermektedir. Bu grafiğe en uygun eğri denklemine uygun kesme noktası ve eğim değerleri ile CO salınımı ile ilgili bütün sonuçların elde edilmesi mümkündür. Elde edilen sonuçlar Çizelge 1'de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.1** 1-3 Moleküllerinin Absorbsiyon Maksimumu, Ekstinksiyon Sabiti ve CO-Salınımı Değerleri

Molekül	MbCO Derişimi [ $\mu\text{M}$ ]	Yarı-Ömür $t_{1/2}$ [dk]	Salınan CO Ekvivalensi	Salınan CO Oranı [%]	Dalgaboyu [nm]	$\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ]
1	32.84	9.37	2.19	72.97	379	3698.8
2	27.73	11.07	1.85	61.67	378	3465.0
3	29.45	7.31	1.96	65.33	380	2604.2

Tablo 1’de bütün moleküllerin deneysel sonuçları özetlenmiştir. Deneysel sonucunda en fazla karboksimiyoglobinin 1 molekülü tarafından oluşturulduğu görülmektedir. 1 molekülü 32.84  $\mu\text{M}$  karboksimiyoglobin oluşmasını sağlarken 2 ve 3 molekülleri sırasıyla 27.73  $\mu\text{M}$  ve 29.45  $\mu\text{M}$  karboksimiyoglobin oluşmasını sağlamaktadır. Buradan çıkarılan sonuca göre 1 molekülündeki 3 karbonilden 2.19 tanesinin salındığını yani moleküldeki toplam karbon monoksitin %72.97’sinin salındığını göstermektedir. Salınan CO yüzdesi molekül 2 ve 3 için sırasıyla %61.67 ve %65.33 olarak ölçülmüştür. CO salınımı yapan moleküller değerlendirilirken molekülün ne kadar CO saldığı önemli bir kriterdir. Bu durum hem ne kadar CO elde edilebileceğinin bir ölçüsü iken hem de muhtemel bozulma ürününün ne olduğu ile ilgili değerlendirmenin yapılabilmesi açısından önemlidir.

Diğer taraftan molekülün CO salınımını ne kadar zamanda yaptığı da önemlidir. Bu amaçla moleküllerin CO salınımını ne kadar zamanda yaptığının da analiz edilmesi gerekir. Bu çalışma için yarılanma ömrü çözeltideki toplam CO miktarının yarısının salınımı için geçen süre olarak tanımlanmıştır. Bu noktada görülür ki bu çalışma kapsamında 1 molekülü en fazla CO i salıyorken 3 molekülü yapısındaki CO i en hızlı salan molekül olarak değerlendirilebilir. 1 ve 2 moleküllerinin ise yarılanma ömrü sırasıyla 9.37 ve 11.07 dakika olarak bulunmuştur.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

\* $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\text{L}]\text{PF}_6$  (bpy: 2,2'-bipiridin, L: 3-klorobenzilbenzimidazole, 3-metoksibenzilbenzimidazole, 3-metilbenzilbenzimidazole) tipi metal karbonil kompleksleri yüksek verimle sentezlenmiştir.

\* Sentezlenen bu yeni kompleksler karakterize edilerek literatüre kazandırılmıştır.

\* Komplekslerin karanlıkta tutulduğunda çözelti formunda kararlı oldukları halde belirli dalga boyunda UV ile etkileştirildiğinde yapısındaki CO saldığı UV-Görünür Bölge Spektroskopisi ile teyit edilmiştir.

\* Sentezlenen ve karakterize edilen kompleksler Myoglobin-Assay yöntemiyle CO-salınımı özellikleri bakımından incelenmiştir. Sentezlenen 1 numaralı kompleks en yüksek miktarda CO salınımı yaparken 3 molekülünün en hızlı CO-salınımını yaptığı tespit edilmiştir.

*Yapılan çalışmalar ışığında;*

-CO-salınımı çalışmalarının henüz güncelliğini koruyan bir araştırma alanı olması münasebetiyle daha çok ve çeşitli karbonil komplekslerinin sentezlenmesinin uygun olduğu düşünülebilir.

-Yapılan çalışmalar kapsamında 366 nm lik UV lamba kullanılması ilerleyen aşamalarda dokuya zarar verebilir. Bu nedenle daha yüksek dalga boylu ışıklarla salınım yapan moleküllerin sentezi daha uygun olacaktır.

-Çalışmalarda süstitüent olarak elektronegatif atomlar bağlı olduğunda CO-salınımı daha fazla iken elektropozitif süstitüentlerde daha hızlı bir salınımın olduğu gözlenmektedir. Daha net sonuçlara ulaşmak için çalışmaların çeşitlendirilmesi gerektiği açıktır.

-Sentezlenen moleküllerin aktivitesinin sadece CO-salınımı ile kalmamalı ve başka biyoaktivite özellikleri ile çeşitlendirilmesi gerektiği açıktır.



## 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.
- Atkin, A., Lynam, J., Moulton, B., Sawle, P., Motterlini, R., Boyle, N. et al. (2011). Modification of the deoxy-myoglobin/carbonmonoxy-myoglobin UV-Vis assay for reliable determination of CO-release rates from organometallic carbonyl complexes. *Dalton Transactions Journal*, 40, 5755-5761.
- Bang, C. S., Kruse, R., Demirel, I., Önnberg, A., Söderquist, B., & Persson, K. (2014). Multiresistant uropathogenic extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli are susceptible to the carbon monoxide releasing molecule-2 (CORM-2). *Microbial Pathogenesis*, 66, 29–35.
- 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- $\gamma$ -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
- Boczkowski, J., Poderoso, J., & Motterlini, R. (2006). CO-metal interaction: vital signaling from a lethal gas. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Journal*, 31(11), 614-621.
- Bohlender, C., Glaser, S., Klein, M., Weisser, J., Thein, S., Neubauer, U. et al. (2014). Light-triggered CO release from nanoporous non-wovens. *Journal American Materials Chemistry B*, 2, 1454-1463.
- Carrington, S., Chakraborty, I. & Mascharak, P. (2014). Photodelivery of CO by designed photoCORMs: Correlation between absorption in the visible region and metal-CO bond labilization in carbonyl complexes. *Journal ChemMedChem*, 9, 1266-1274.
- Chakraborty, D., Ambashta, R. & Manogaran, S. (1996). Force Field and Assignment of the Vibrational Spectrum of Anthracene: Theoretical Prediction. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(1), 13963–13970.
- Chen, X., Femia, F. J., Babich, J., & Zubieta, J. (2001). Synthesis and characterization of rhenium (I) tricarbonyl complexes with the bidantate ligands o (diphenylphospino) benzaldehyde (P $\cap$ O) and o-[(diphenylphospino) benzylidene] analine (P $\cap$ N). *The International Inorganic Chemistry*, 315, 147-152.
- Chora, A., Fontoura, P., Cunha, A., Pais, F., Cardoso, S., & Ho, P. (2007). Hemeoxygenase-1 and carbon monoxide suppress autoimmune neuroinflammation. *TheJournal of Clinical Investigation*, 117, 438–447.

- 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, 13745-13752.
- Clark, J. E., Naughton, P., Shurey, S., Green, C. J., Johnson, T. R., Mann, B. E. et al. (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. *Tetrahedron*, 65, 2387-2397.
- 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 [PtCl<sub>2</sub>{N=C(H)N(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>}(PEt<sub>2</sub>)]. *Journal Chemistry Society Dalton Transactions*, 8, 1359-1362.
- 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.
- Datta, P., Mukhopadhyay, A.P., Manna, P., Tiekink, E.R.T., Sil, P.C., & Sinha, C. (2011). Structure, photophysics, electrochemistry, DFT calculation, and in-vitro antioxidant activity of coumarin Schiff base complexes of Group 6 metal carbonyls. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 105(4), 577-588.
- DeBacker, E., Elinck, B., Blanckaert, L., Leybaert, R., Motterlini, R., & Lefebvre, L. (2009). Water-soluble CO-releasing molecules reduce the development of postoperative ileus via modulation of MAPK/HO-1 signalling and reduction of oxidative stress. *Gut*, 58(3), 347-356.
- 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.
- Dördelmann, G., Meinhardt, T., Sowik, T., Krueger, A., & Schatzschneider, U. (2012). CuAAC click functionalization of azide-modified nanodiamond with a photoactivatable CO-releasing molecule (PhotoCORM) based on [Mn(CO)<sub>3</sub>(tpm)]<sup>+</sup>. *ChemComm*, 48, 11528-11530.
- Dördelmann, G., Pfeiffer, H., Birkner, A., & Schatzschneider, U. (2011). Silicium dioxide nanoparticles as carriers for photoactivatable co-releasing molecules (PhotoCORMs). *Inorganic Chemistry*, 50, 4362-4367.
- 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.
- Fairlamb, I., Duhme-Klair, A., Lynam, J., Moulton, B., O'Brien, C., Sawle, P. et al. (2006). η<sup>4</sup>-pyrone iron(0)carbonyl complexes as effective CO-releasing molecules (CO-RMs). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 995-998.
- Fairlamb, I., Lynam, J., Moulton, B., Taylor, I., Duhme-Klair, A., Sawle, P. et al. (2007). η<sup>1</sup>-2-pyrone metal carbonyl complexes as CO-releasing molecules

- (CO-RMs): A delicate balance between stability and CO liberation. *Dalton Transactions*, 33, 3603-3605.
- Farrer, N.J., Salassa, L., & Sadler, P.J. (2009). Photoactivated chemotherapy (PACT): the potential of excited-state d-block metals in medicine. *Dalton Transactions*, 48, 10690-10701.
- 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., Bani-Hani, M., & Motterlini, R. (2008). Use of carbon monoxide as a therapeutic agent: promises and challenges. *European Journal of Intensive Care Medicine*, 34, 649-658. 157
- Foresti, R., Hammad, J., Clark, J., Johnson, T., Mann, B., Friebe, A. et al. (2004). Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *British Journal of Pharmacology*, 142, 453-460.
- Gang, X., Zhao, X., Song, H., Wang, J., & Tang, L. (2006). Synthesis and crystal structure of (L)<sub>2</sub>W(CO)<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (L=1-phenacylimidazole). *Chinese Journal of Structural Chemistry*, 25(6), 663-666.
- Garcia-Gallego, S., & Bernardes, G. (2014). Carbon-monoxide-releasing molecules for the delivery of the therapeutic CO in vivo. *A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker*, 53, 2-12.
- Garuti, L., Roberti, M. & Gentilomi, G. (2000). Farmaco. *Synthesis and antiviral assays of some 2-substituted benzimidazole-N-carbamates*, 55, 35–39.
- Goerigk, L. & Grimme, S. (2011). A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13, 6670–6688.
- Gonzales, M., & Mascharak, P. (2014). "Photoactive metal carbonyl complexes as potential agents for targeted CO delivery". *Journal of Inorganic Biochemistry*, 133, 127-135.
- 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.
- Gross, E. K. U., Ullrich, C., & Gossman U. (1995). Density Functional Theory of Time Dependent systems: Density Functional Theory, Ed.: Gross E.K.U. & Dreizler R., Plenum Press, New York, USA, 149-337.
- Guinchar, 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.
- Heinemann, S. H., Hoshi, T., Westerhausen, M. & Schiller, A. (2014). Carbon monoxide – physiology, detection and controlled release. *ChemComm*, 50, 3644–3660.
- 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.
- Hewison, L., Crook, S., Johnson, T., Mann, B., Adams, H., Plant, S. et al. (2010). Iron indenyl carbonyl compounds: CO-releasing molecules. *Dalton Transactions Journal*, 39, 8967-8975. 158
- Hileman, J. C., Huggins, D. K., & Kaesz, H. D. (1962). Derivatives of Technetium Carbonyl. Synthesis and Properties of the Carbonyl Halides and the Pentacarbonyl Hydride. *Inorganic Chemistry*, 1 (4), 933–938.
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), 864–B871.
- 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.
- Jaouen, G., & Vessieres, A. (1993). Bioorganometallic Chemistry: A future direction for transition metal organometallic chemistry. *Journal American Chemistry Society*, 26, 361-369.
- Jaouen, G., Top, S., Vessieres, A., & Alberto, R. (2000). New paradigms for synthetic pathways inspired by bioorganometallic chemistry. *Journal Organometallic Chemistry*, 600, 23-26.
- Jiang, X., Long, L., Wang, H., Chen, L., & Liu, X. (2014). Diiron hexacarbonyl complexes as potential CO-RMs: CO-releasing initiated by a substitution reaction with cycteamine and structural correlation to bridging linkag. *Dalton Transactions*, 43, 9968-9975.
- 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.
- Johnson, T., Mann, B., Teasdale, I., Adams, H., Foresti, R., Green, C. et al. (2007). Metal carbonyls as pharmaceuticals?  $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{glycinate})]$ , a CO-releasing molecule with an extensive aqueous solution chemistry. *Dalton Transactions Journal*, 15, 1500-1508.
- Kabanos, T. A., Kersmidas, A. D., Mentzafos, D., Russo, U., Terzis, A. & Tsangaris, J. M. (1992). Synthesis, structural and physical studies of tin (IV) complexes with 2-

- (2-pyridyl) benzimidazole. *Journal of The Chemical Society, Dalton Transactions*, 18, 2729–2734.
- Kohn, S., & Sham, L.J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review Journal*, 140, A1133 - A1138.
- 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.
- Kunz, P., Huber, W., Rojas, A., Schatzschneider, U., & Spingler, B. (2009). Tricarbonylmanganese(I) and -rhenium(I) complexes of imidazol-based phosphane ligands: Influence of the substitution pattern on the CO release properties. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 35, 5358-5366.
- Küçükbay, H., Durmaz, R., Orhan, E., & Günal, S. (2003). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds. *II Farmaco Journal*, 58, 431-737.
- Lamon, B., Zhang, F., Puri, N., Brodsky, S., Goligorsky, M., & Nasjletti, A. (2009). Dual pathways of carbon monoxide-mediated vasoregulation: modulation by redox mechanisms. *Circulation Research*, 105(8), 775-783.
- Law, N., Caudle, M., & Pecoraro, V. (1998). Manganese Redox Enzymes and Model Systems: Properties, Structures, and Reactivity. *Advances in Inorganic Chemistry Journal*, 46, 305. 159
- 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.
- Liu, H., Wang, P., Zhao, Q., Chen, X., Liu, B., Zhang, B. et al. (2014). Synthesis, toxicity and biodistribution of CO-releasing molecules containing M(CO)<sub>5</sub> (M=Mo, W and Cr). *Applied Organometallic Chemistry*, 28, 169-179.
- Mann, B. E. (2012). CO-Releasing Molecules: A Personal View. *Organometallics*, 31(16), 5728-5735.
- Mann, B., & Motterlini, R. (2007). CO and NO in medicine. *Journal Chemical Communications*, 41, 4197-4208.
- Mishra, L. & Sinha, R. (2002). tris-(Benzimidazol-2-yl-methyl) as a Versatile Building Block in Ru ( II ) Polypyridyl Chemistry. *Monatshefte für Chemie*, 133, 59-69.
- Mond, L., Langer, C., & Quinche, F. (1890). Action of Carbon Monoxide on Nickel. *Journal of the Chemical Society*, 57, 749-753.
- Motterlini, R., & Otterbein, L. (2010). The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nature Reviews Drug Discovery Journal*, 9, 728-743.
- 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., Haas, B., & Foresti, R. (2012). Emerging concepts on the anti-inflammatory actions of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs). *Medical Gas Research*, 28.
- 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  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{tpa-}\kappa^3\text{N})]^+$  as a novel photoactivatable CO-releasing molecule with well defined iCORM intermediates – synthesis, spectroscopy, and antibacterial activity. *Dalton Transactions*, 43, 9986–9997.
- Naik, P., Murumkar, P., Giridhar, R., & Yadav, M. (2010). Angiotensin II receptor type 1 (AT1) selective nonpeptidic antagonists--a perspective. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(18), 8418-8456.
- Neese, F. (2006). A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11, 702–711.
- Neese, F. (2006). A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11(6), 702-711.
- Neese, F. (2009). Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory: From fundamental theory to exchange-coupling. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 526–563.
- Neese, F. (2012). The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science.*, 2(1), 73–78.
- Neto, J., Nakao, A., Kimizuka, K., Romanosky, A., Stolz, D., Uchiyama, T. et al. (2004). Protection of transplant-induced renal ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide. *American Journal of Physiology*, 287, 79–89.
- Neves, C. M. S. S., Rodrigues, A. R., Kurnia, K. A., Esperança, J. M. S. S., Freire, M. G. & Coutinho, J. A. P. (2013). Solubility of non-aromatic hexafluorophosphate-based salts and ionic liquids in water determined by electrical conductivity. *Fluid Phase Equilib.*, 358, 50–55. 160
- Niesel, J., Pinto, A., Peindy N'Dongo, H. W., Merz, K., Ott, I., Gust, R. et al. (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  $\eta^5$ -semiquinone complexes of manganese tricarbonyl. *Journal Organometallic Chemistry*, 687, 78-84.
- Ong, K., Tan, T., & Cheung, W. (1997). Potassium permanganate poisoning a rare cause of fatal self poisoning. *Emergency Medicine Journal*, 14, 43–45.

- 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. et al. (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.
- Pfeiffer, H., Sowik, T., & Schatzschneider, U. (2013). Bioorthogonal oxime ligation of a  $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{N-N})$  CO-releasing molecule (CORM) to a TGF-binding peptide. *Journal of Organometallic Chemistry*, 734, 17–24.
- Rimmer, R., Pierri, A., & Ford, P. (2012). Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets. Toward developing air stable photoCORMs labilized by visible light. *Coordination Chemistry Reviews Journal*, 256, 1500-1519.
- Romanski, S., Kraus, B., Guttentag, M., Schlundt, W., Rücker, H., Adler, A. et al. (2012). Acyloxybutadiene tricarbonyl iron complexes as enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs): a structure-activity relationship study. *Dalton Transactions Journal*, 41, 13862-13875.
- Romanski, S., Rücker, H., Stammellou, E., Guttentag, M., Neudörfl, J., Alberto, R. et al. (2012). Iron diphenylphosphate tricarbonyl complexes as water-soluble enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs). *American Society Chemical Journal*, 31, 5800-5809.
- Romao, C., Blatter, W., Seixas, J., & Bernardes, G. (2012). Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. *Chemical Society Reviews Journal*, 41, 3571-3583.
- Rosa, A., Ricciardi, G., Baerends, E. J. & Stufkens, D. J. (1996). Metal-to-ligand charge transfer (MLCT) photochemistry of fac- $\text{Mn}(\text{Cl})(\text{CO})_3(\text{H-DAB})$ : A density functional study. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(Cl), 15346–15357. 161
- Ryan, M., Jernigan, N., Drummond, H., McLemore, G., Rimoldi, J., Poreddy, S., Gadepalli, R., & Stec, D. (2006). Renal vascular responses to CORM-A1 in the Mouse. *Pharmacological Research Journal*, 54, 24-29.
- Ryter, S., & Otterbein, L. (2004). Carbon monoxide in biology and medicine. *BioEssays Journal*, 26, 270–280.
- Ryter, S., & Otterbein, L. (2004). Carbon Monoxide in Biology and Medicine. *Bioessays*, 26(3), 270-280.
- Sabat, M., VanRens, J., Laufersweiler, M., Brugel, T., Maier, J., Golebiowski, A., & Janusz, M. (2006). The development of 2-benzimidazole substituted

- pyrimidine based inhibitors of lymphocyte specific kinase (Lck). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(16), 5973-5977.
- Sammut, IA., Foresti, R., Clark, J., Exon, D., Vesely, M., & Sarathchandra, P. (1998). Carbon monoxide is a major contributor to the regulation of vascular tone in aortas expressing high levels of haeme oxygenase-1, *Br. Journal Pharmacological*, 125, 1437–1444.
- Scapens, D., Adams, H., Johnson, T., Mann, B., Sawle, P., Aqil, R. et al. (2007).  $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})\text{Fe}(\text{CO})_2\text{X}]$ , X=Cl, Br, I, NO<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me and  $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})\text{Fe}(\text{CO})_3^+$ , R=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Me (n=0-2), and CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH: a new group of CO-releasing molecules. *Dalton Transactions Journal*, 43, 4962-4973.
- Schatzschneider, U. (2010). Photoactivated Biological Activity of Transition-Metal Complexes. *European Journal Inorganic Chemistry*, 10, 1451-1467.
- Schatzschneider, U. (2011). Photo-CORMs: Light-triggered release of carbon monoxide from the coordination sphere of transition metal complexes for biological applications. *Inorganica Chimica Acta Journal*, 374, 19-23.
- Schlenk, M., Ott, I., & Gust, R. (2008). Cobalt-alkyne complexes with imidazoline ligands as estrogenic carriers: synthesis and pharmacological investigations. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 7318-7322.
- 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.
- Sjöstrand, T. (1949). Endogenous formation of carbon monoxide in man. *Nature International Weekly Journal of Science*, 164, 580-581.
- Sondhi, S., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., & Meijer, L. (2006). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioinorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 3758-3765.
- Srisook, K., Han, S.S., Choi, H.S., Li, M.H., Ueda, H., Kim, C. & Cha, Y.N. (2006). *Biochem. Pharmacol.* 71, 307–318
- Tenhunen, R., Marver, H., & Schmid, R. (1968). The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase, *Proceeding of the National Academy of Sciences*. 61, 748–755.
- Tilset, M., Fjeldahl, I., Hamon, J. R., Hamon, P., Toupet, L., Saillard, J. Y. et al. (2001). Theoretical, thermodynamic, spectroscopic, and structural studies of the consequences of one-electron oxidation on the Fe-X bonds in 17- and 18-electron Cp\*Fe(dppe)X complexes (X=F, Cl, Br, I, H, CH<sub>3</sub>). *Journal of the American Chemical Society*, 123(428), 9984–10000.
- Tyagi, R., Tyagi, K., & Pandey, S. K. (2007). Imidazoline and its derivatives: an overview. *Journal of Oleo Science*, 56, 211-222.
- Ueno, H., Katoh, S., Yokota, K., Hoshi, J.I., Hayashi, M., Uchida, I., Aisaka, K., Hase, Y. & Cho, H. (2004). Structure–activity relationships of potent and selective factor Xa inhibitors: benzimidazole derivatives with the side chain oriented to



- the prime site of factor Xa. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4281.
- Üstün, E., Çol Ayvaz, M., Sönmez Çelebi, M., Aşci, G., Demir, S., & Özdemir, I. (2016). Structure, CO-releasing property, electrochemistry, DFT calculation, 162 and antioxidant activity of benzimidazole derivative substituted  $[Mn(CO)_3(bpy)L]PF_6$  type novel manganese complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 450, 182–189.
- Üstün, E., Demir, S., Coşkun, F., Kaloğlu, M., Şahin, O., Büyükgüngör, O. et al. (2016). A theoretical insight for solvent effect on myoglobin assay of  $W(CO)_4L_2$  type novel complexes with DFT/TDDFT. *Journal of Molecular Structure*, 1123, 433–440.
- 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.
- Üstün, E., Özgür, A., Coşkun, K. A., Demir, S., Özdemir, İ., & Tutar, Y. (2016). CO-releasing properties and anticancer activities of manganese complexes with imidazole/benzimidazole ligands. *Journal of Coordination Chemistry*, 69 (22), 3384–3394.
- Wang, P., Liu, H., Zhao, Q., Chen, Y., Liu, B., Zhang, B. et al. (2014). Synthesis and evaluation of drug-like properties of CO-releasing molecules containing ruthenium and group 6 metals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 199-215.
- Wang, X., Wang, Y., Kim, H., Nakahira, K., Ryter, S., & Choi, A. (2007). Carbon monoxide protects against hyperoxia-induced endothelial cell apoptosis by inhibiting reactive oxygen species formation. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 1718–1726.
- Weigend, F. & Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(18), 3297.
- Wu, L., & Wang, R. (2005). Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacological Reviews Journal*, 57, 585–630.
- Wysokiński, R., Hernik, K., Szostak, R. & Michalska, D. (2007). Electronic structure and vibrational spectra of cis-diammine(oxalato)platinum(II), a potential cisplatin analogue: DFT and experimental study. *Chemical Physics*, 333, 37–48.
- Yang, Y., Li, B., Zhang, L., & Guan, Y. (2014). Triphenylamine based benzimidazole and benzothiazole: Synthesis and applications in fluorescent chemosensors and laser dyes. *Journal of Luminescence*, 145, 895–898.
- Yapıörer, E. (2010). TeO<sub>2</sub> Kristalinin Lineer ve Lineer Olmayan Optik Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilimdalı, Adana.

- Young, R., Critchley, J., Young, K., Freebairn, R., Reynolds, A., & Lolin, Y. (1996). Fatal acute hepatorenal failure following potassium permanganate ingestion. *Human & Experimental Toxicology*, 15, 259–261. 163
- Zhang X., Urbanski M., Patel M., Cox G.G., Zeck R.E., Bian H., Conway B.R., Beavers M.P., Rybczynski P.J., Demarest K.T. (2005). Indole-glucosides as novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Part 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(6), 1696-1701.
- Zobi, F., & Blacque, O. (2011). Reactivity of 17 e- complex [Re(II)Br<sub>4</sub>(CO)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> with bridging aromatic ligands. Characterization and CO-releasing properties. *Dalton Transactions Journal*, 40, 4994-5001.
- Zobi, F., Blacque, O., Jacobs, R., Schaub, M., & Bogdanova, A. (2012). 17 e- rhenium dicarbonyl CO-releasing molecules on a cobalamin scaffold for biological application. *Dalton Transactions Journal*, 41, 370-378.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	Gizem AŞÇI KÖSE
Doğum Yeri	Samsun
Doğum Tarihi	18.10.1991
Uyruğu	T.C.
Telefon	05423283657
E-Posta Adresi	gizemascii@gmail.com
<b>EĞİTİM BİLGİLERİ</b>	
<b>Lisans</b>	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölüm	Kimya
Mezuniyet Tarihi	11.01.2015
<b>Pedagojik Formasyon</b>	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	21.01.2015
<b>Yüksek Lisans</b>	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	2019