



T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**[Mn(CO)₃(bpy)(L)]⁺ (bpy: 2,2-BİPİRİDİN, L:
BENZİLBENZİMİDAZOL, 4-
METOKSİBENZİLBENZİMİDAZOL, 4-
KLOBENZİLBENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN CO-
SALINIM ÖZELLİKLERİNE pH ETKİSİ**

ÖZGEHAN CANSU GÜLCÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

ORDU 2019

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

[Mn(CO)₃(bpy)(L)]⁺ (bpy: 2,2-BİPİRİDİN, L: BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-KLORO BENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNE pH ETKİSİ

ÖZGEHAN CANSU GÜLCÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2019

TEZ ONAY

Özgehan Cansu KILIÇ GÜLCÜ tarafından hazırlanan “[Mn(CO)₃(bpy)(L)]⁺ (bpy: 2,2-BİPİRİDİN, L: BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-KLOROBENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNE pH ETKİSİ” 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

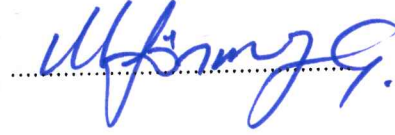
Danışman
Doç. Dr. Elvan ÜSTÜN
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi



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



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



05 / 09 / 2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 06 / 09 / 2019 tarih ve ..2019 / ..580 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

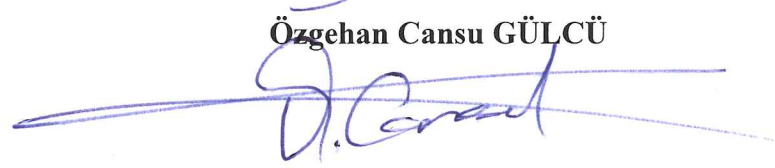


Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER

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.

Özgehan Cansu GÜLCÜ



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)₃(BPY)(L)]⁺ (BPY: 2,2-BİPİRİDİN, L: BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-METOKSİ BENZİL BENZİMİDAZOL, 4-KLOROBENZİL BENZİMİDAZOL) KOMPLEKSLERİNİN CO-SALINIM ÖZELLİKLERİNE PH ETKİSİ

ÖZGEHAN CANSU GÜLCÜ

ORDU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI, 2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ, 35 SAYFA

(DANIŞMAN: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)

Karbon monoksit depolaması ve transferi metal karbonil komplekslerinin son yıllardaki önemli kullanım alanlarından. Bu amaçla, daha önceden karakterizasyonu yapılmış ya da yeni sentezlenerek karakterize edilen metal karbonil komplekslerinin CO-salınım özellikleri ölçülmektedir. Bu ölçüm amacıyla en sık kullanılan ve en bilinen yöntem Myoglobin-Assay dir. Myoglobin-Assay yönteminde deoksimiyoglobinin karbon monoksiti bağlayarak karboksimiyoglobine dönüşüm süreci spektroskopik yöntemlerle takip edilirken ortamı istenen pH değerine tamponlamak mümkündür. Bu yöntemde asitlik genellikle fizyolojik pH olarak bilinen 7.4'e tamponlanır. Oysa CO ihtiyaç duyulan bölgeni pH değeri farklı olabilir. Öyle ki, vücutta mide ile kalın bağırsak asitlikleri arasında büyük farklar vardır. Bu durumda bir molekülün CO-salınım aktivitesinde asitliğin bir fark yaratıp yaratmadığı ve olası değişikliğin nasıl olacağını tespiti önemlidir. Bu tez kapsamında photoCORM olduğu bilinen [Mn(CO)₃(bpy)(L)]⁺ (bpy: 2,2-bipiridin, L: benzilbenzimidazol, 4-metoksibenzilbenzimidazol, 4-klorobenzilbenzimidazol) moleküllerinin pH=6.0, pH=7.6 ve pH=9.0 değerlerinde CO-salınım özellikleri ölçülerek asitlik değişiminin CO-salınım aktivitesini nasıl değiştirdiği analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, CO-Salınımı Yapan Moleküller, Mangan Kompleksleri, Metal Karboniller

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CO-RELEASING PROPERTIES OF $[Mn(CO)_3(BPY)(L)]^+$ (BPY: 2,2-BIPYRIDYL, L: 4- METHOXYBENZYL BENZIMIDAZOLE, 4- METHOXYBENZYLIMIDAZOLE, 4- CHLOROBENZYLIMIDAZOLE) COMPLEXES

ÖZGEHAN CANSU GÜLCÜ

ORDU UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY, 2019

MSC THESIS, 35 p.

(SUPERVISOR: DOÇ. DR. ELVAN ÜSTÜN)

Storage and transfer of carbon monoxide is one of the major uses of metal carbonyl complexes in recent years. For this purpose, the CO-releasing properties of the metal carbonyl complexes which have been previously characterized or newly synthesized are measured. The most commonly used and known method for this measurement is Myoglobin-Assay. In Myoglobin-Assay method, it is possible to buffer the medium to the desired pH value while the visualization by spectroscopic methods of conversion process of deoxy-myoglobin to carboxy-myoglobin by bonded carbon monoxide. In this method, the medium is usually buffered to 7.4, known as physiological pH. However, the required pH values of infirm tissue may be different; ie, the acidity of stomach and intestinal. In this case, it is important to determine whether acidity makes a difference in the CO-releasing activity of a molecule and how the change will be. In this thesis, the CO-releasing properties of $[Mn(CO)_3(bpy)(L)]^+$ (bpy: 2,2-bipyridyl, L: benzylbenzimidazole, 4-methoxybenzylbenzimidazole, 4-chlorobenzylbenzimidazole) were measured at pH = 6.0, pH=7.6, and pH=9.0.

Keywords: Benzimidazole, CO-Releasing Molecules, Manganese Complexes, Metal Carbonyls

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 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, Yrd. Doç. Dr. Mutlu SÖNMEZ ÇELEBİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Melek ÇOL AYVAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Efkân ÇATIKER'e ve Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye teşekkür ederim.

Çalışma süresince deneylerimi yaparken ve tezimi yazarken bana destek olan arkadaşlarım Nesrin ÇOŞKUN KURT'a, Songül KIRLAK KARA'ya Figen AKSU'ya, Tuğba DİLMEN TECİR'e ve Tuğçe DİLMEN'e, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşim Davut GÜLCÜ'ye, annem AYŞEN KILIÇ'a, babam MUSTAFA KILIÇ 'a ve son olarak da hayatıma anlam katan biricik kızım Gülsu Sara GÜLCÜ' ye yürekten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAY	III
TEZ BİLDİRİMİ	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
ÇİZELGE LİSTESİ	X
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karbon monoksit (CO) Molekülü	4
2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri).....	5
2.2.1 Metal Karbonillerde Bağlanma	5
2.2.2 C-O Gerilme Frekansını Etkileyen Faktörler	6
2.2.2.1 Metalin Yüğü.....	6
2.2.2.2 Karbonilin Metale Bağlanma Şekli	7
2.2.2.3 Karbonile Trans Konumdaki Ligandın π Bağlı Oluşturma Yeteneği.....	7
2.3 Metal Karbonillerin Sentezi	8
2.3.1 Doğrudan Katılım.....	8
2.3.2 Redüktif Karbonilasyon.....	9
2.4 Vücudumuzda CO	9
3. MATERYAL ve YÖNTEM	15
3.1 Mn(CO) ₃ (bpy)Br Sentezi.....	15
3.1.1 [Mn(CO) ₃ (bpy){N-(benzilbenzimidazol)}] ⁺¹	15
3.2 Tampon Çözelti Hazırlanması	17
3.3 MYO-ASSAY	17
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	18
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
6. KAYNAKLAR	29
7. ÖZGEÇMİŞ	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Karbon Monoksit Molekülünün Endojen Üretmesi	1
Şekil 1.2 Tez Kapsamında Çalışılmış Moleküllerin Açık Formülleri	2
Şekil 2.1 Moleküler Orbital Enerji Diyagramı	5
Şekil 2.2 Metal Karbonillerde Orbital Etkileşimini Gösteren Bağlanma	6
Şekil 2.3 Karbonilin Metale Bağlanma Şekliyle Değişen Gerilme Titreşim Değerleri Ve Karbonilin Metale Bağlanmasındaki Farklılığı Gösteren IR Aralıkları	7
Şekil 2.4 Karbonile Trans Konumundaki Grubun C-O Titreşim Frekansına Etkisi.....	8
Şekil 2.5 Doğrudan Katılım Yöntemi İle Metal Karbonil Sentezi	8
Şekil 2.6 Redüktif Karbonilasyonla Metal Karbonil Sentezi	9
Şekil 2.7 CO Molekülünün Hemoglobine Bağlanması	9
Şekil 2.8 Hemoglobinin Degredasyonu İle CO'in Endojen Olarak Üretilmesi.....	11
Şekil 2.9 CO Girişinin Vücuda Katı Madde Şeklinde Ağız Yoluyla Sağlanmasının Avantajları.....	12
Şekil 2.10 Photocorm'un Yapısı.....	14
Şekil 3.1 Tampon Çözelti Hazırlanması.....	17
Şekil 4.1 1 molekülünün karanlıkta kararlılık analizi A) DMSO içinde çözünmüş 1 molekülünün maksimum noktasının zamanla değişimi B) DMSO içinde çözünmüş 1 molekülünün 366 nm lik ışıkla etkileştirildiğinde zamanla değişen UV-Görünür Bölge spektrumu C) DMSO içinde çözünmüş 1 molekülünün maksimum absorbansının 366 nm lik ışıkla etkileştirildiğinde zamanla değişimi D) 1 molekülünün myoglobin-assay yönteminde kullanılan çözücü sisteminde absorbansın zamanla değişimi	21
Şekil 4.2 Myoglobin-Assay Deneysel Sisteminin Şematik Gösterimi.....	22
Şekil 4.3 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 1'in Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi	23
Şekil 4.4 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 2'nin Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi	23
Şekil 4.5 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 3'ün Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi	24
Şekil 4.6. Farklı asitliklerde ölçülen CO-salınım değerlerinin zamana bağlı değişiminin doğru denklemi uyumları	25

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Bazı Komplekslerde Karbonile Ait Titreşim Değerleri.....	7
Çizelge 2.2 CO'in Kandaki Artış Oranına Bağlı Olarak Gelişen Semptom Ve Bulgular.....	10
Çizelge 4.1 Moleküllerin Ph=6.0, Ph=7.6 ve Ph=9.0 Değerlerinde CO-Salınım Parametreleri	26

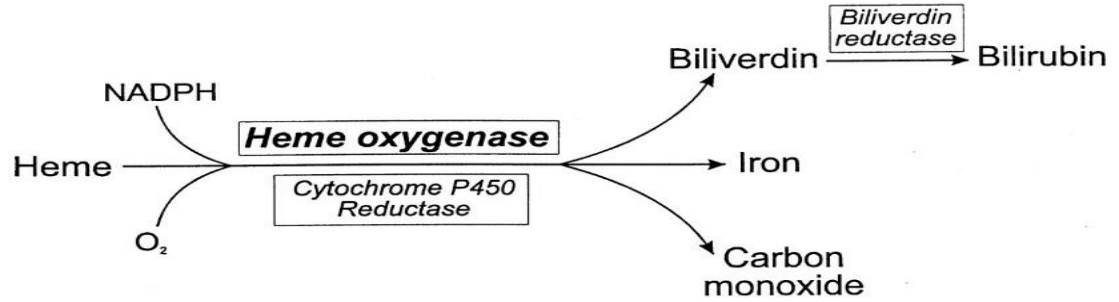
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

CO	: Karbon monoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
CORMs	: Karbon monoksit salınımı yapan moleküller
DFT	: Density Functional Theory (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi)
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek enerjili dolu moleküler orbital)
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En düşük enerjili boş moleküler orbital)
MYO	: Miyoglobin
MYO-ASSAY	: Miyoglobinle Analiz
PhotoCORMs	: Foto aktiflenebilir CO-salıcı molekül
TDDFT	: Time-dependent density functional theory (Zamana bağlı yoğunluk fonksiyoneli teorisi)

1. GİRİŞ

Tatsız, renksiz, kokusuz ve tahriş etmeyen bir gaz olan karbon monoksit (CO) genel olarak toksik olarak bilinmektedir. CO molekülünün toksisitesinin nedeni hemoglobine bağlanma eğiliminin oksijen molekülünden yaklaşık 230 kat daha yüksek olmasıdır. Bu neden ile karbon monoksit hemoglobine kolaylıkla bağlanarak çok kısa sürede dokulara ulaşır. Vücuttaki karbon monoksit bağlanmış hemoglobin oranı %10'un üzerine çıktığında toksik etki belirtileri başlar. Oysa CO yüksek derişimlerde öldürücü olabildiği gibi düşük derişimlerde sitoprotektif etkisi olan bir gazdır. Zaten CO vücutta devamlı var olan ve üretilen bir küçük moleküldür. Hemoglobinin degradasyon sürecinde CO'nun bir yan ürün olarak ortaya çıktığı bilinmektedir ve vücutta sorun olan bölgede hemoglobin degradasyonu artacağından CO derişimi de artmaktadır. Dolayısıyla belirli bir dokudaki CO derişimine etki ederek iyileşme sürecine etki etmek mümkündür. Bu durumlarda iyileşmenin olması istenen bölgeye CO'yi kontrollü ve güvenli bir şekilde göndermek gerekir.

Yapılan çalışmalar hem molekülünün billirubine dönüşümü sırasında karbon monoksit molekülünün endojen olarak ortaya çıktığını göstermektedir.



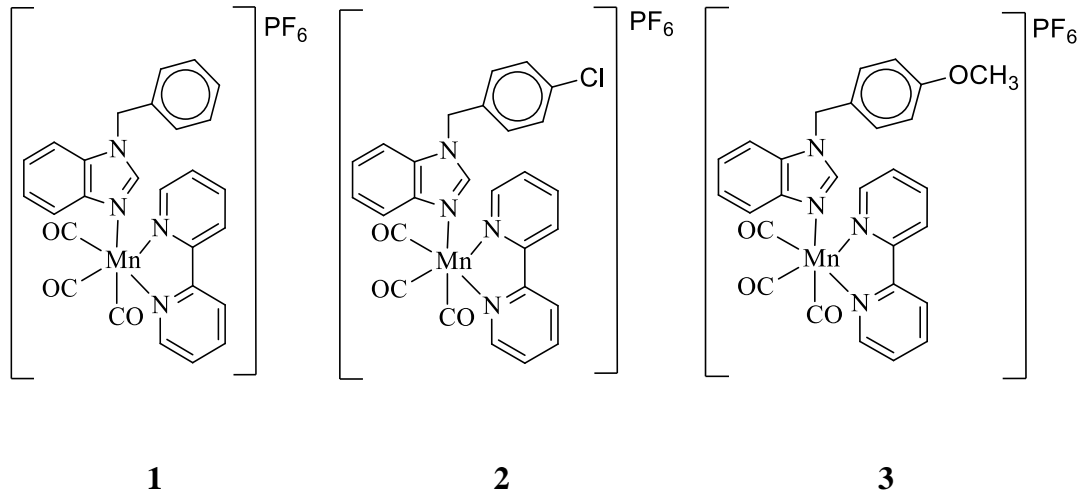
Şekil 1.1 Karbon Monoksit Molekülünün Endojen Üretmesi

Karbon monoksit molekülünün vücutta endojen üretilen gazlardan biri olması onun vücuttaki fonksiyonu ve olası tedavi edici özelliğinin düşünülmesini sağlamıştır. CO in biyolojik aktiviteleri ve tedavi edici özellikleri üzerine yüzlerce çalışma çok çeşitli alanlarda yayınlanmış ve halen yayınlanmaya devam etmektedir. Bu çalışmalara Bang ve ark., (2014) tarafından yapılan antibakteriyel aktivite, Chora ve ark., (2007) tarafından yapılan antioksidan aktivite, Wang ve ark., (2007) tarafından yapılan antiapoptoz aktivite çalışmaları ve Sammut ve ark., (1998) ve Neto ve ark., (2004) tarafından yapılan vazodilatori çalışmaları örnek olarak verilebilir.

Nefes yoluyla istenen dokuya CO göndermenin zorlukları düşünüldüğünde, CO'ü istenen bölgeye ulaştığında kontrollü olarak salan moleküller dizayn etmek bir çözüm olarak değerlendirilebilir. İstenen bölgede hızı ve derişimi kontrol edilebilir CO-salınımı yapan moleküllere kısaca CORMs (CO-releasing molecules) denir.

Karbonil kompleksleri CO'ü yapısında ligand olarak bulundurmaları dolayısıyla önemli bir CORM aday molekül olarak değerlendirilirler. Bu nedenle daha önceden karakterize edilmiş pek çok molekülün CO-salınım aktiviteleri incelendiği gibi bu amaçla yeni moleküller sentezlemeye ve analiz edilmeye devam etmektedir.

Bir molekülün CO-salınım aktivitesini tayin etmek için en bilinen ve sık kullanılan yöntem Miyoglobin-Assay dir. Bu yöntemde hemoglobine çok benzeyen ve tıpkı hemoglobin gibi CO'e afinitesi çok yüksek olan miyoglobin kullanılır. Miyoglobindeki demirin bulunduğu oktahedral bölgede $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ile bir koordinasyon boşluğu yaratılarak bu koordinasyon boşluğunu CO'in doldurması sağlanır. Bu süreç UV-Görünür Bölge Spektroskopisi ile kolayca takip edilerek ölçülebilir.



Şekil 1.2 Tez Kapsamında Çalışılmış Moleküllerin Açık Formülleri

Miyoglobin-Assay yönteminin uygulanması sırasında ortamın istenen bir pH değerine tamponlanması mümkündür. Bu nedenle literatürde bu tamponlama işleminde pH'ın 7.4'te sabitlendiği çalışmalar mevcuttur. Oysa $\text{pH}=7.4$ 'e tamponlanarak tespit edilen CO-salınım aktivitesi örneğin mide de farklı olacaktır. Bu durumda aday molekül

örneğin kalın bağırsakta CO-salıcı olarak kullanılacaksa daha asidik ortamlarda nasıl tepki verdiğinin bilinmesi gerekir.

Literatürde Mn, Re, Fe ve Ru gibi geçiş metallere karbonil kompleksleri üzerine pek çok araştırma vardır. Bunlardan Mn üzerine olan photo-CORM çalışmalarından ise oldukça iyi sonuçların alındığı görülmektedir.

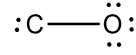
Planlanan tez kapsamında $[Mn(CO)_3(bpy)(L)]^+$ (bpy: 2,2-bipiridin, L: benzilbenzimidazol, 4-metoksibenzilbenzimidazol, 4-klorobenzilbenzimidazol) molekülerinin CO-salınım aktiviteleri pH=6.0, pH=7.6 ve pH=9.0 değerlerinde ölçülerek analiz edilmiş ve pH'a bağlı olarak CO-salınım aktivitesinin değişip değişmediği ve değişiyorsa bu değişimin nasıl olduğu analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

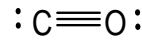
2.1. Karbon monoksit (CO) Molekülü

Karbon monoksit, bir karbon ve bir oksijenden oluşan bir moleküldür. Molekül formülü ise, CO şeklindedir. Molekül ağırlığı 28,01 g/mol, yoğunluğu 1,14 kg/m³, kaynama noktası -191,5 °C, erime noktası -205 °C dir.

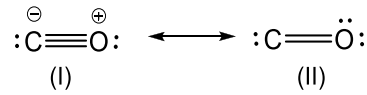
Atom numaraları 6 ve 8 olan karbon ve oksijen kovalent bağ ile bağlıdır. CO molekülünün değerlik elektron sayısı $n_v = 1(4) + 1(6) = 10$ şeklinde hesaplanır. Molekül iskeleti için bir bağ gerektiğinden, 2 e⁻ bağda kullanılır. Kalan 8 elektronun 6'sı ise daha elektronegatif atom olan oksijenin oktedini tamamlamak için kullanılır. Geriye kalan 2 e⁻ ise karbonun üzerinde gösterilir. Böylelikle CO için;



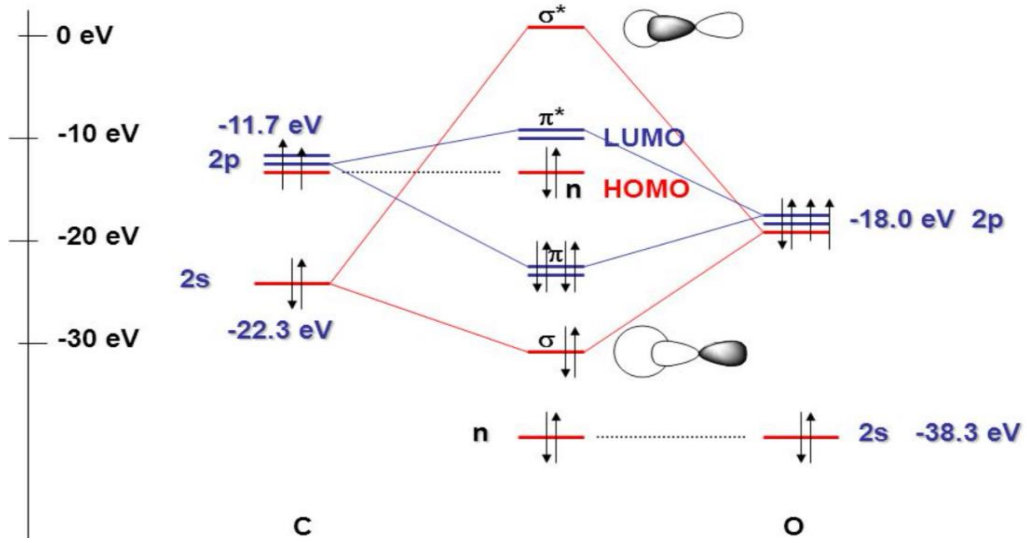
Yapısı oluşur. Karbon, oktedini tamamlamadığından oksijen üzerindeki iki çift yalın e⁻ iki pi (π) bağı oluşturarak oktedini tamamlar. CO için elde edilen elektron-nokta yapısı ise;



şeklindedir. Karbon monoksit bir karbon atomu ile oksijenin bağ yapması sonucu oluşur. Moleküldeki atomlar birbirlerine bir sigma (σ) ve iki π bağı ile bağlanmışlardır. CO molekülü için yazılabilecek iki rezonans yapı vardır.



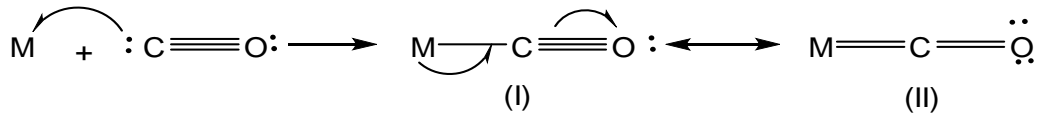
(I) ve (II) yapılarının kararlılıkları incelendiğinde; formal yükler göz önüne alındığında, (II) yapısının daha kararlı olduğu sonucuna varılır. İkinci periyot elementlerinin, oktet kuralına uyan bileşikler oluşturması açısından (I) yapısı daha kararlıdır. Bağ enerjileri de (I) yapısının daha kararlı olduğunu göstermektedir. C=O bağ enerjisi 799 kJ mol⁻¹ gözlenirken C≡O bağ enerjisi 1072 kJ mol⁻¹ dür. (I) yapısı (II) yapısından 1072 - 799 = 273 kJ mol⁻¹ kadar daha yüksek enerjilidir.



Şekil 2.1 Moleküler Orbital Enerji Diyagramı

π -alıcı ligandlar, merkezi atoma elektron çifti vererek σ bağı oluşturur. σ bağı için verdiği elektronlar ya hibrid orbitalinin ya da π -moleküler orbitalinin elektronlarıdır.

π -alıcı ligandların merkezi atomdan elektron çifti alarak π bağı oluşturmaya *geri bağlanma* denmektedir. Geri bağlanma ile metal-ligand bağının derecesi arttığından, bağ kısalır buna bağlı olarak titreşim frekansı artar. Merkezi atom ile CO arasındaki bağlanma, rezonans melez yöntemi ile aşağıdaki şekilde gösterilir:



2.2 Metal Karboniller (Karbonil Kompleksleri)

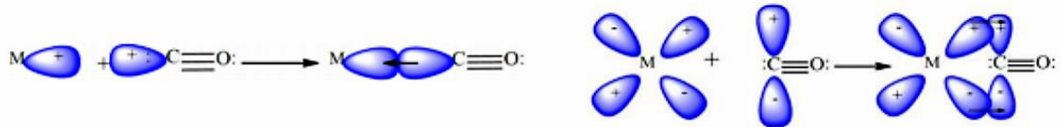
Karbonilin geçiş metaline bağlanarak oluşturduğu koordinasyon bileşiklerine “metal karboniller” ya da “metal karbonil kompleksleri” denir. Metal karboniller, geçiş elementlerinin organometalik kimyasında çok önemlidir. Mond tarafından 1890 yılında ilk metal karbonil olan nikel tetrakarbonil (0) ın sentezinden günümüze bu kompleksler bilim insanlarının ilgi odağı olmuştur. Her geçen yıl çok ve çeşitli kompleksler sentezlenerek bunların özellikleri incelenir. (Chen ve ark., 2001; Pearson ve ark., 2001; Dötz ve ark., 2003; Oh ve ark., 2003; Herrick ve ark., 2004; Dinh ve ark., 2005).

2.2.1 Metal Karbonillerde Bağlanma

Karbon monoksit, karbon ve oksijen arasında lokalize olmuş iki dolu π ve bir tane dolu σ moleküler orbitalinden oluşur. Hatta karbon ve oksijen atomları üzerinde bağ

yapmamış elektronlar vardır. Karbon monoksitin, metale karbon ucundan bağlanması moleküler orbital enerji diyagramı ile açıklanır. Metal ile karbonil arasındaki bağlanmanın iki aşamada gerçekleştiği düşünülebilir. Birinci aşamada; karbonil, en yüksek enerjili orbitalindeki (HOMO) elektron çiftini, ki bu elektronlar karbon karakterli sp hibrit orbitalindedir, metalin uygun simetrisindeki boş olan d orbitaline vererek bir σ bağı oluşturur (koordine kovalent bağı). İkinci aşamada ise metal, elektronlarını karbonilin en düşük enerjili (LUMO) boş orbitaline verir, ki bu orbital de π^* orbitalidir, bir π bağı oluşturur. (geri bağlanma) bu bağlanmaya ait moleküler orbital diyagramı Şekil 2.1’de verilmiştir.

π etkileşimi ile metal, bir başka deyişle σ etkileşimi ile artan elektron yoğunluğunu liganda geri vermektedir. π ve σ etkileşimi sinerjiktir. Yani, biri diğerini belli bir dereceye kadar kuvvetlendirir. Karbon monoksit, σ etkileşimi ile metalin elektron yoğunluğunu ne kadar çok artırırsa, metal de fazla elektron yoğunluğunu azaltmak üzere o ölçüde π etkileşimi yapar. Öte yandan karbon monoksit geri bağlanma ile metalden ne kadar çok elektron alırsa aldığı oranda elektron verir. Sinerjik etkiden dolayı metal-karbon bağı kuvvetlenir. Bu iki yönlü kuvvetin etkisi ise C-O arası gerilme frekansını ve bağı uzunluğunu değiştirir. Orbital etkileşimini gösteren metal karbonillerde bağlanma şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2 Metal Karbonillerde Orbital Etkileşimini Gösteren Bağlanma

2.2.2 C-O Gerilme Frekansını Etkileyen Faktörler

2.2.2.1 Metalin Yüğü

Geri bağlanmaya etki eden en önemli faktör metal karboniller üzerindeki yük veya metalin yükseltgenme basamağıdır. Metalin yükü arttıkça üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmak için, o derecede liganda elektron verir. Sinerjik etkiden dolayı, M-C bağı derecesi artarken C-O bağı derecesi azalır. Böylelikle metal karbon bağı kuvvetlenir ve kısalır. Buna bağlı olarak ise karbon oksijen (C-O) bağı zayıflar ve uzar. Yani karbonil gerilme frekansı düşer.

Çizelge 2.1 Bazı Komplekslerde Karbonile Ait Titreşim Değerleri

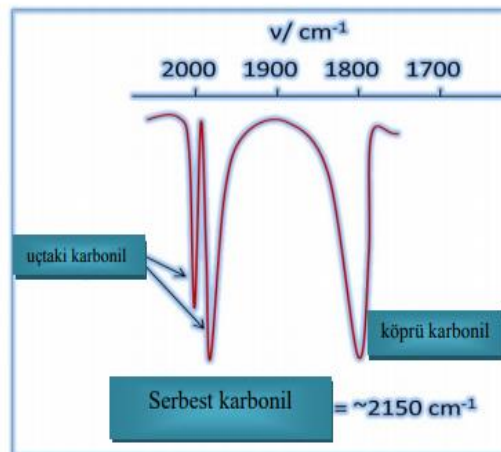
Kompleksler	$\nu(\text{CO})\text{cm}^{-1}$
$[\text{Ti}(\text{CO})_6]^{2-}$	1748
$[\text{V}(\text{CO})]^-$	1859
$\text{Cr}(\text{CO})_6$	2000
$[\text{Mn}(\text{CO})_6]^+$	2100
$[\text{Fe}(\text{CO})_6]^{2+}$	2204

Görüldüğü gibi, en kuvvetli π bağı $[\text{Ti}(\text{CO})_6]^{2-}$ iyonunda oluşmuştur. Çünkü merkezi atom üzerindeki negatif yük arttıkça π bağı oluşumu artar, C-O bağı derecesi azalır. Yani metalin negatif yükü arttıkça C-O bağı gerilme titreşimi azalır.

2.2.2.2 Karbonilin Metale Bağlanma Şekli

Karbonilin metale bağlanma şekliyle C-O bağı derecesi değişir. Karbonilin metale bağlanma şeklinin C-O bağı gerilme titreşimini değiştireceği de beklenir. (Şekil 2.3)

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



Şekil 2.3 Karbonilin Metale Bağlanma Şekliyle Değişen Gerilme Titreşim Değerleri Ve Karbonilin Metale Bağlanmasındaki Farklılığı Gösteren IR Aralıkları

2.2.2.3 Karbonile Trans Konumdaki Ligandın π Bağı Oluşturma Yeteneği

Karbonile trans konumda bulunan bir L ligandının π bağı vermesi, karbonilin geri bağlanma yapmasını önemli ölçüde etkilemektedir. L, karbonile göre zayıf π bağı

yapan bir ligand ise karbonilin titreşim frekansı azalacaktır. Daha kuvvetli π bağı yapan bir ligand ise karbonilin titreşim frekansı artacaktır. Merkezi atomu aynı olan komplekslerde karbonile trans konumda olan ligandın π bağı yapma gücünün azalması ile C-O gerilme bandlarının frekanslarının azaldığı açık bir şekilde görülmektedir. Farklı bir ligand ile karbonil grubunun yer değiştirmesi, komplekste geriye kalan karbonil gruplarının karbon-oksijen ve metal-karbon bağlarının bağ derecelerini etkiler. Bunlardan dolayı karbonilin gerilme frekansında da değişimler olur. Bağlanan ligand karbonilden daha fazla σ bağı yapma özelliğine sahip ise karbonil grubunun gerilme frekansı düşer. (Şekil 2.4)

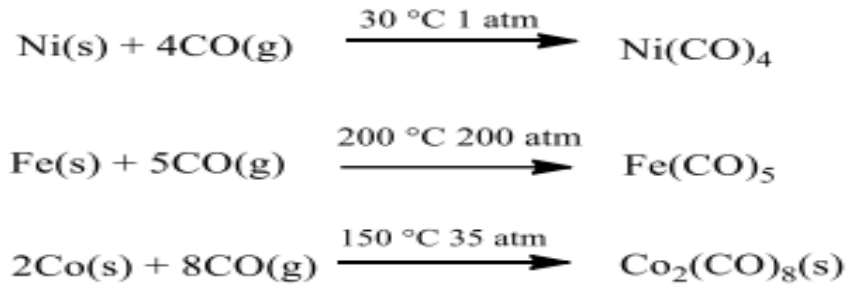
Bileşik	C-O titreşim frekansı /cm ⁻¹
[Mo(CO) ₃ (PCl ₃) ₃]	1989
[Mo(CO) ₃ (PhPCl ₂) ₃]	1943
[Mo(CO) ₃ (Ph ₂ PCl) ₃]	1885
[Mo(CO) ₃ (Ph ₃ P) ₃]	1835

Şekil 2.4 Karbonile Trans Konumundaki Grubun C-O Titreşim Frekansına Etkisi
Görüldüğü gibi, [Mo(CO)₃(PCl₃)₃] kompleksinde C-O gerilme titreşim frekansı yüksektir. Bunun sebebi, bu komplekste trans konumda bulunan grubun (PCl₃) π - bağı verme yeteneğinin, diğer bileşiklerdeki gruplardan daha fazla olmasıdır. Yani, karbonile trans konumdaki grubun π bağı verme yeteneği ile C-O bağ gerilme titreşimi doğru orantılıdır.

2.3 Metal Karbonillerin Sentezi

2.3.1 Doğrudan Katılım

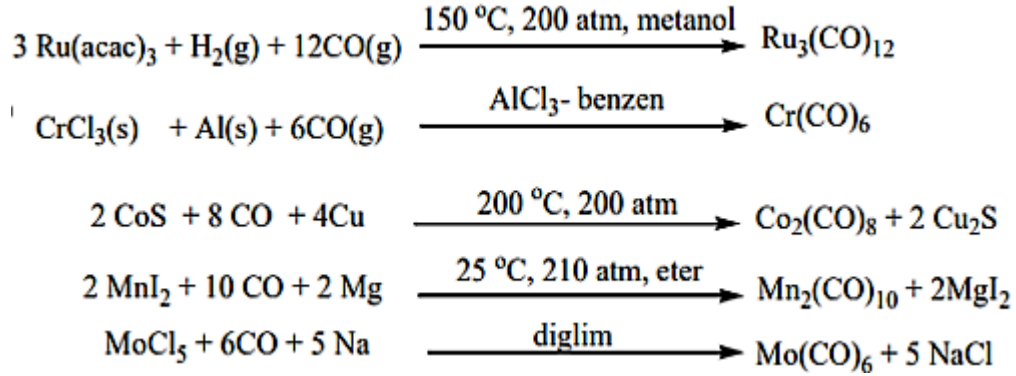
Yalnız Ni(CO)₄ ile Fe(CO)₅ ve Co₂(CO)₈ uygun bir sıcaklık ve basınç altında, ince bölünmüş metal üzerinde karbon monoksit tepkimesinden elde edilir. (Şekil 2.5)



Şekil 2.5 Doğrudan Katılım Yöntemi İle Metal Karbonil Sentezi

2.3.2 Redüktif Karbonilasyon

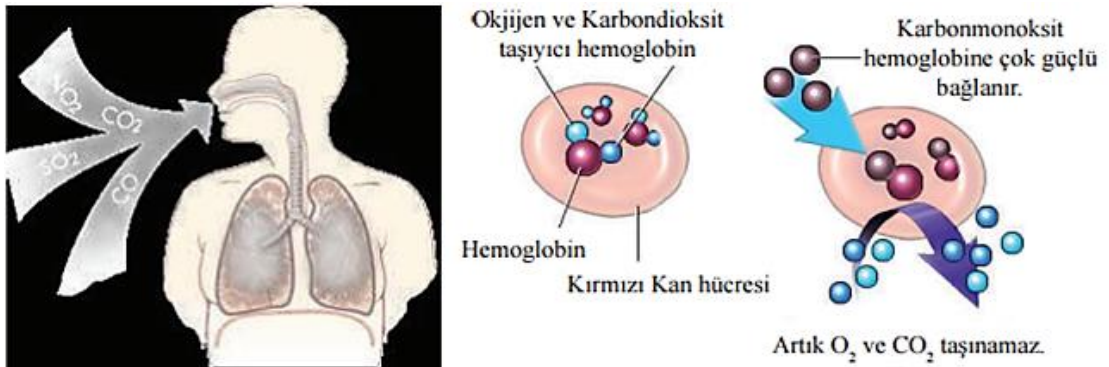
Ru(acac)₃, CrCl₃, Re₂O₇, CCl₃, CoS, Co(CO)₃, CoI₂ vb tuzları Şekil 2.6’da gösterildiği üzere Mg, Ag, Cu, Na gibi uygun bir indirgeyici madde varlığında, karbon monoksit ile tepkimeye girerek birçok metal karbonil kompleksleri elde edilir.



Şekil 2.6 Redüktif Karbonilasyonla Metal Karbonil Sentezi

2.4 Vücudumuzda CO

Karbon monoksit solunduktan sonra akciğerler aracılığıyla kana geçer. Karbon monoksit gazı kırmızı kan hücrelerinin içerisinde bulunan ve dokulara oksijen taşıyan hemoglobine oksijenden ortalama 230 kat daha hızlı bağlanır. Karbon monoksitin hemoglobinle birleşmesi sonucu karboksihemoglobin (COHb) oluşur. Vücudumuzdaki oksijen azalarak karbon monoksit ile yer değiştirir. Kan, dokulara yeterince oksijen taşıyamaz bunun beraberinde kalp, beyin ve diğer organlarımız çalışamaz hale gelir. Bu durumda hastalıklara ve en kötüsü ölümlere neden olur.



Şekil 2.7 CO Molekülünün Hemoglobine Bağlanması

COHb'nin kandaki % oranının artışı ile görülen semptom ve bulgular Çizelge 2.2’de görülmektedir. COHb oranı %20’li değerlerde iken baş ağrısı başlar, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma ile devam eder. Oran % 50’lere vardığında koma ve ölümcül sonuçlar ortaya çıkar. CO zehirlenmesinde ilk belirtiler baş ağrısı, mide bulantısı, baş

dönmesi, halsizlik halidir. Kandaki COHb oranı %50'lere vardığında ölümcül sonuçlar gösterirken, %10'un altında ise ölümcül bir gaz değildir (Alberto ve Motterlini, 2007; Foresti ve ark., 2008; Romeo ve ark., 2012; Mann, 2012).

Çizelge 2.2 CO'nin Kandaki Artış Oranına Bağlı Olarak Gelişen Semptom Ve Bulgular

CO 'in kan Seviyesi	Semptom ve bulgular
% 0-10	Yok
% 10-20	Hafif baş ağrısı, cilt damarlarında genişleme
% 20-30	Baş ağrısı, Şakakta zonklayıcı ağrı
% 30-40	Şiddetli baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı, kusma, bulanık görme, baş dönmesi, kollaps, kırmızı-vişne rengi deri ve dudaklar
% 40-50	Diğerlerine ek olarak nabız ve solunum artışı
% 50-60	Taşikardi, taşipne, Cheyne-Stokes solunumu, koma, konvülsiyon
% 60-70	Koma, konvülsiyon, kardiyak ve solunum depresyonu, muhtemel ölüm
% 70-80	Zayıf nabız, deprese olmuş solunum, solunum yetmezliği ve ölüm

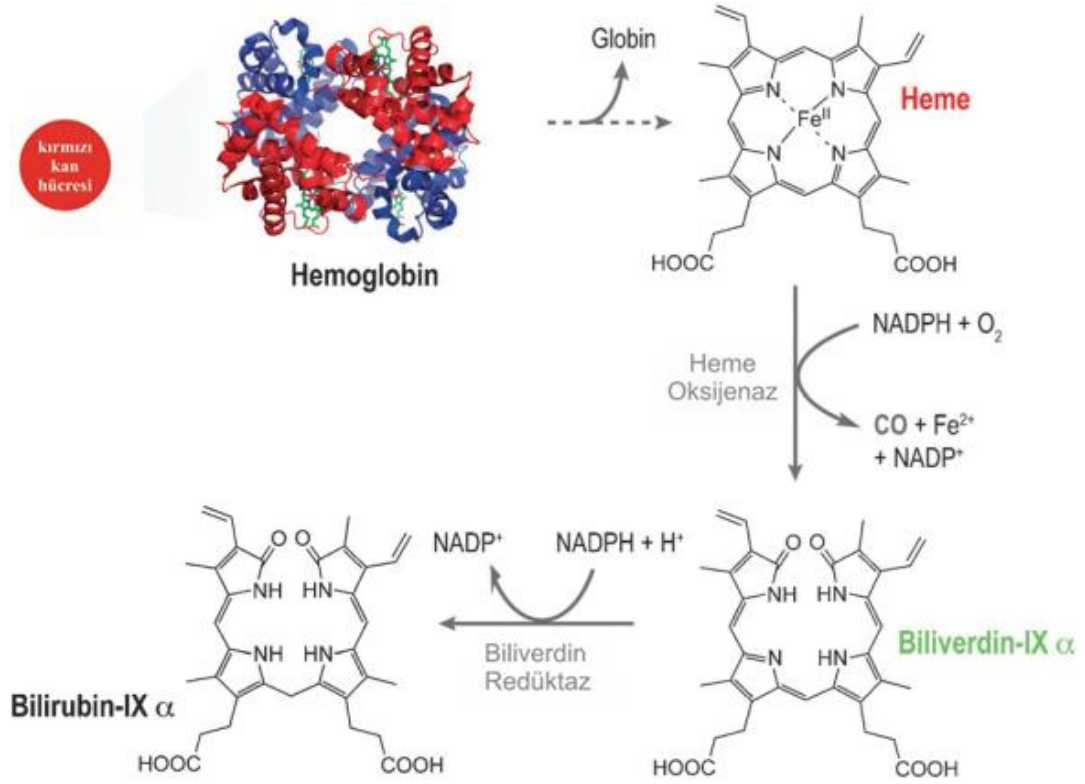
CO'nin insan vücudunda endojen olarak üretildiği 1949 yılında Sjöstrand tarafından keşfedilmiştir. 1968 yılında ise; Marver, Schmid ve Tenhunen hemoglobinin degridasyonunda (Şekil 2.8), hem molekülünün, hem oksijenaz enzimi ile CO, Fe⁺² ve biliverdin (çok kısa süre içerisinde bilirubine dönüşmektedir) oluşturduğunu gösteren çalışması ile CO'nin vücutta endojen olarak sentezlendiğine aydınlık getirmiştir.

Hastalık durumunda kandaki CO miktarının, sağlıklı durumdakinden daha fazla olduğu belirlenmiştir ve bununda iyileşme için gerekli olduğunu gösteren çalışmalar ardından gelmiştir (Johnson ve ark., 2003; Ryter ve Otterbein, 2004; Wu ve Wang, 2005; Motterlini ve ark., 2005; Otterbein ve Motterlini, 2010).

Toksik olan NO, CO ve H₂S molekülünün pek çok hastalıkta iyileştirici etkisi üzerine çalışmalar günümüzde de halen devam etmektedir (Boczkowski ve ark., 2006; Mann ve Motterlini, 2007; Johnson ve ark., 2007; Farrugia ve ark., 2014).

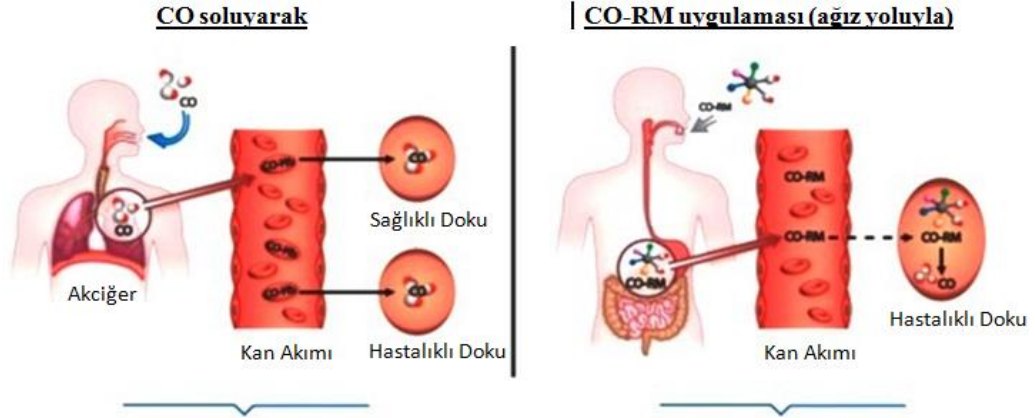
CO molekülünü gaz halinde, hastalıkları tedavi sırasında deneysel ve pratik sorunlar ortaya çıkarmıştır. CO'yi gaz olarak almak tehlikelidir; kontrol edilememektedir.

Tedavi amaçlı olsa da belli bir dozun üzerinde alındığında ölümcül sonuçlara varan sıkıntılı durumlar oluşturmaktadır.



Şekil 2.8 Hemoglobinin Degredasyonu İle CO'in Endojen Olarak Üretimi

Sıkıntılı durumu ortadan kaldırmak adına daha kolay ve uygulanabilir görünen yöntem, kimyasal bir tepkime sonucu CO çıkaran moleküller kullanmak veya yapısında CO bulunduran molekülleri tedavi amacıyla kullanmaktır. Bu amaç doğrultusunda en iyi aday CO molekülünü yapısında ligand olarak bulunduran metal karbonil kompleksleridir. Bir molekülün CO salınımının; muntazam, kontrol edilebilir ve ihtiyaç duyulan zamanda ve istenilen bölgede olması beklenir. CO salınımının çok hızlı gerçekleşmesi de çok yavaş gerçekleşmesi de sorun olarak değerlendirilebilir. Şekil 2.9 'da CO'ü gaz halinde soluyarak ve katı halde ağız yoluyla almanın avantaj ve dezavantajları gösterilmiştir.



Zahmetli
Kontrol edilemiyor
Yüksek
Var
Hastanede

Doz kontrolü
Doku özgünlüğü
CO yüklemesi
Spesifik donanım
Uygulama şekli

Sorunsuz
Kontrol edilebilir
Düşük
Yok
Ayakta

Şekil 2.9 CO Girişinin Vücuda Katı Madde Şeklinde Ağız Yoluyla Sağlanması Avantajları

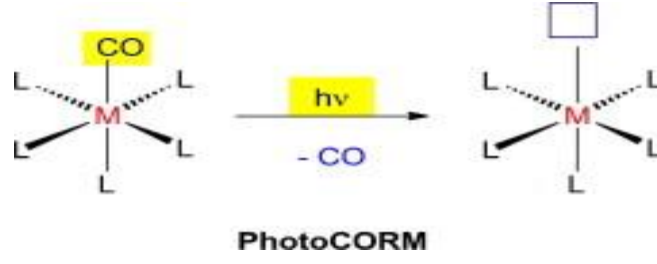
CO salıcı molekülleri kullanmak, CO'in yukarıda bahsedilen istenmeyen etkilerini ortadan kaldırmanın bir nedenidir. CO salınımı incelenen moleküller CORMs (CO-releasing molecules) olarak adlandırılmıştır.

CO ve CORMs moleküllerinin tedavi edici ve biyolojik aktiviteleri üzerine çeşitli çalışmalar yayınlanmış ve günümüzde de yayınlanmaya devam etmektedir.

Bu çalışmalar; Bang ve ark., (2014) tarafından yapılan antibakteriyel aktivite çalışması, Chora ve ark., (2007) tarafından yapılan antioksidan aktivite çalışması, Wang ve ark., (2007) tarafından yapılan antiapoptoz aktivite çalışması Sammut ve ark., (1998) tarafından yapılan vazodilatori çalışması örnek olarak verilebilir. CO ve CO-salıcı moleküller ile ilgili klinik öncesi seviyede pek çok çalışma da devam etmektedir (Motterlini ve ark., 2002; Clark ve ark., 2003; Foresti ve ark., 2004; Ryan ve ark., 2006; Bani-Hani ve ark., 2006; Niesel ve ark., 2008; Hasegawa ve ark., 2010). Karbon monoksit ve CO-salıcı moleküllerin tedavi edici özellikleriyle ilgili klinik öncesi çalışmalar Motterlini ve Otterbein, (2010) tarafından geniş bir biçimde özetlenmiştir.

CO salınımının ölçülmesi amacıyla 2000 li yıllardan bu zamana pek çok metal karbonil kompleksleri sentezlenmiş ve CO salınım özellikleri incelenmiştir. CO salınımı incelenecek metal karbonil komplekslerinin yapısında, CO harici ligandlar da oldukça

önemlidir. CO harici ligandlar; CO salınım kapasitesini, hızını, molekülün çözünürlüğünü ve kararlılığını etkiler. CO salınım incelenen metal karbonil komplekslerinde, molekülün CO salınım özellikleri kadar salınımın gerçekleşmesinden sonra kalacak artık ürünlerinde vücuttaki etkileri önemlidir. Bu nedenden dolayı anti-hipertansif ve antifungal özellikleri bilinen benzimidazol ve imidazolin kullanılmıştır (Çetinkaya ve ark., 1997). Yapılan biyoaktivite çalışmalarında imidazolin; antihiperglisemik, antienflamatuar, antihipertansif, antihiperkolestrolemik ve antidepresan özellikler göstermiştir (Dardonville ve Rozas, 2004; Macinnes ve Duty, 2004; Tyagi ve ark., 2007; Guinchard ve ark., 2007; Schlenk ve ark., 2008; Crouch, 2009; Liu, 2009). Benzimidazol molekülünün biyoaktivite özellikleri ise antifungal, antihipertansif ve antiinflamatuar tesirleridir (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; Haque ve ark., 2012; Bansal ve ark., 2012; Garcia-Gallego ve Bernardes, 2014; Üstün, Çol Ayvaz ve ark., 2016). Kullanılan geçiş metalinin ve kullanılan ligandların vücuttan atılabilir ve bu süreçte toksik bir etki gözlenmemesi gereklidir. Biyoaktivite çalışmalarında CO salınımı özellikleri incelenecek molekülün merkezi atomu da önemlidir. Molekül CO salınımı yaptıktan sonra artık olarak kalan maddenin dokuya zarar vermemesi ayrıca vücut tarafından kolaylıkla dışarı atılması gerekir. Bir kompleks molekülün yapısında ligand olarak bulunan CO molekülü kompleks molekülün yapısından çeşitli yollarla ayrılabilir ya da kopabilir. Bu bir yer değiştirme tepkimesi veya kendiliğinden koparak bozunma tepkimesi olabilir (Romanski ve ark., 2011, 2012; Bohlender ve ark., 2014; Jiang, ve ark., 2014). Metal karbonil komplekslerinin genelde pek çoğunun UV ve Görünür bölge ışığına çok duyarlı olduğu bilinmektedir. Hatta yeni metal karbonil komplekslerinin sentezlenmesi için UV ışığı kullanılır. Dolayısıyla CO-salınımının sağlanması için molekülü belirli dalga boylarında ışıkla etkileştirmek bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Moleküllerin CO salınımının düzenli ve kontrollü sağlanması için, normal durumda kararlı olan ve salınım yapmayan, CO salınımını ihtiyaç duyulan zamanda ve bölgede belirli dalga boyunda UV ya da görünür bölge ışığı ile yapan moleküllere photoCORMs denir.



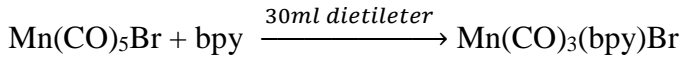
Şekil 2.10 Photocorm'un Yapısı

PhotoCORMs moleküller gün ışığında belirli süre tutulduklarında yapılarındaki karbon monoksitin belli kısmını ya da tamamını saldıkları gözlenirken karanlık ortamda bekletildiklerinde herhangi bir bozunma göstermezler (Kretschmer ve ark., 2011; Huber ve ark., 2012; Pfeiffer ve ark., 2013; Nagel ve ark., 2014; Üstün, Demir ve ark., 2016; Üstün, Çol Ayvaz ve ark., 2016; Üstün, Özgür ve ark., 2016; Üstün ve ark., 2017). Bilimsel çalışmalardaki sonuçlar mangan karbonil komplekslerinin etkili photo-CORM molekülleri olduklarını göstermektedir (Pfeiffer ve ark., 2009; Dördelmann ve ark., 2012; Govender ve ark., 2013).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

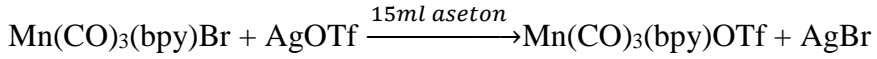
Ligandların sentezi, metal karbonil komplekslerinin sentezi, metal karbonil komplekslerinin izolasyonu ve karakterizasyonu ve sentezlenen moleküllerin CO-salınım özelliklerinin incelenmesi olmak üzere dört deneysel aşamadan oluşmaktadır. Bütün sentez işlemleri Schlenk tekniği kullanılarak inert atmosferde gerçekleştirildi. Sentez aşamasında nem ve oksijenden kaynaklanması muhtemel sorunları engellemek için kullanılacak cam malzemeler kullanılmadan önce vakum altında ısıtılarak nem ve oksijenden arındırıldı ve argon gazı ile dolduruldu. Kullanılan tüm çözücüler ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre saflaştırıldı.

3.1 Mn(CO)₃(bpy)Br Sentezi



Havası ve nemi vakumda ısıtılarak alınan schlenke 30 ml dietileter konularak buble yapıldı. Sonrasında pentacarbonyl manganese bromür ve 2-2-bipiridin konularak 40°C de karanlık, argon gazı altında geri soğutucu/su banyosunda 3 saat reflux e bırakıldı. 3 saat sonrasında por 4 yardımıyla soğuk eter ilavesiyle süzme işlemi yapıldı ve verime bakıldı.

3.1.1 [Mn(CO)₃(bpy){N-(benzilbenzimidazol)}]⁺¹



Havası ve nemi vakumda ısıtılarak alınan schlenke 15 ml aseton Mn(CO)₃(bpy)Br ve AgOTf konularak oda sıcaklığında, karanlık ve argon gazı altında 24 saat karışıma bırakıldı.

24 saatin sonunda molekül ağırlığı 208.26 g.mol⁻¹ olan benzilbenzimidazolden 0.0667g temiz bir schlenke koyuldu ve üzerine selite yardımıyla AgBr alınarak işlem tamamlandı. Ardından güzel bir şekilde havayla teması engellenip 24 saatlik karışıma bırakıldı.

24 saatlik karışımın ardından rotary evaporatöründe kurutma işlemi yapılarak üzerine 1-2 ml metanol koyulup çözdükten sonra derin dondurucuya konuldu.

Bir gün sonrasında süzme işlemi soğuk eter ile por 4 yardımıyla süzme işlemi yapılarak 149.2 mg elde edildi.

3.1.2 [Mn(CO)₃(bpy){N-(4-klorobenzilbenzimidazol)}]⁺

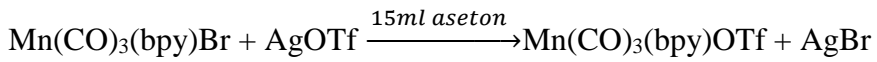
Havası ve nemi vakumda ısıtılarak alınan schlenke 15ml aseton Mn(CO)₃bpyBr ve AgOTf konularak oda sıcaklığında, karanlık ve argon gazı altında 24 saat karışıma bırakıldı.

24 saatin sonunda molekül ağırlığı 686.92 g.mol⁻¹ olan 4-klorobenzilbenzimidazolden 0.0777 mg temiz bir schlenke koyuldu ve üzerine selite yardımıyla AgBr alınarak işlem tamamlandı. Ardından güzel bir şekilde havayla teması engellenip 24 saatlik karışıma bırakıldı. Metanolde çözünmeyince difrize kaldırıldı.

24 saatlik karışımın ardından rotary evaparatöründe kurutma işlemi yapılarak üzerine 1-2 ml metanol koyuldu fakat çözünme gerçekleşmedi. Madde derin dondurucuya konuldu.

Metanol içerisinde beş gün bekletildikten sonra difrizden alınan madde süzüldü ve 118 mg elde edildi.

3.1.3 [Mn(CO)₃(bpy){N-(4-metoksibenzilbenzimidazol)}]⁺³

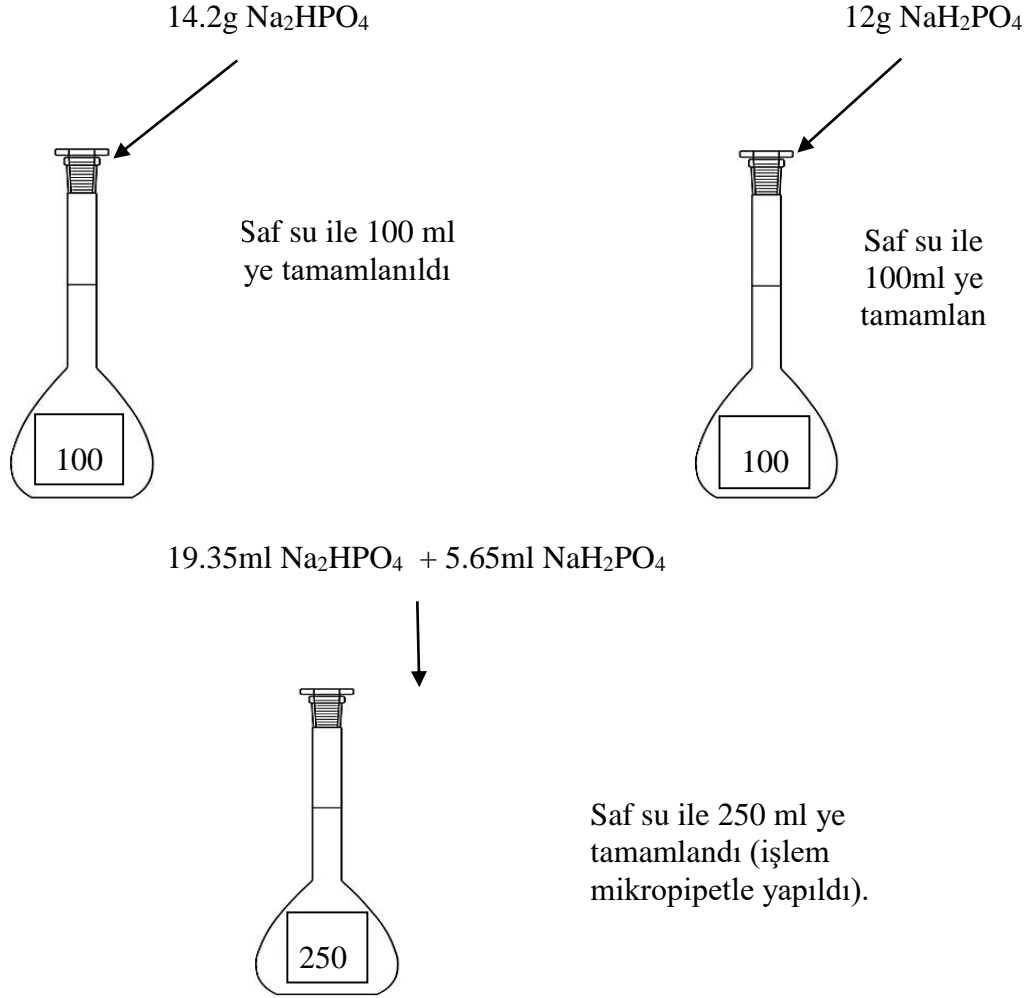


Havası ve nemi vakumda ısıtılarak alınan schlenke 15 ml aseton Mn(CO)₃(bpy)Br ve AgOTf konularak oda sıcaklığında, karanlık ve argon gazı altında 24 saat karışıma bırakıldı.

24 saatin sonunda molekül ağırlığı 238 g.mol⁻¹ olan ligandımızdan 0.0699g temiz bir schlenke koyuldu ve üzerine selite yardımıyla AgBr alınarak süzme işlemi tamamlandı. Schlenk içerisine balık koyularak hava ile teması kesilip karışıma bırakıldı. 24 saatlik karışımın ardından rotary evaparatörüne takıldı. O sırada görünen beyaz çökeleği ondan almak için rotary evaparatöründen alıp 3ml DCM ile çözerek , başka bir balona 10 ml pentan konuldu ve üzerine selite yardımıyla süzüldü ve difrize kaldırıldı.

Ertesi gün difrizden alınan madde soğuk pentan ile por 4 de süzüldü ve 167 mg elde edildi.

3.2 Tampon Çözelti Hazırlanması



Şekil 3.1 Tampon Çözelti Hazırlanması

100 ml, 100 ml, 250 ml'lik balon jöjelerimizi temizledikten sonra yukarıdaki şekilde gösterildiği gibi 14.2 g Na₂HPO₄, 12 g NaH₂PO₄ ve 19.35 ml Na₂HPO₄ + 5.65 ml NaH₂PO₄ maddeleri balon jöjelere konuldu ve üzerleri saf suyla ml lerine tamamlandı.

3.3 MYO-ASSAY

Proje kapsamında sentezlenen moleküllerin CO-salınım özelliklerinin incelenmesinde SHIMADZU marka UV-1800 modeli UV-Görünür Bölge Spektrometresi ve CAMAG marka UV Kabinin UV Lambasının 365nm lik kısmı kullanılmıştır.

Hesaplanmasında kullanılan DMSO, CO-Salınım Özelliklerinin İncelenmesi sırasında kullanılan DMSO, Na₂S₂O₄, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄ ve Myoglobin maddeleri Sigma Aldrich firmasından satın alınmıştır.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bilindiği üzere dokuya oksijenin taşınması hemoglobin ile yapılır. Hemoglobin molekülünün merkezinde oktahedral geometride konumlanmış demir atomunun aksiyel konumuna bağlanan oksijen kan dolaşımı ile hemoglobinin vücutta ulaştığı bütün bölgelere kolaylıkla ulaşır. Diğer yandan karbon monoksit molekülünün hemoglobine bağlanma isteği oksijenden 230 kat daha fazla olduğundan CO oranı normalden fazla olan ortamda dokuya oksijenin taşınmasında sorun yaşanır. Öyle ki kandaki karbon monoksit bağlı hemoglobin oranı ortamın karbon monoksit oranından yüksek olabilir. Aslında karbon monoksitin toksik bir madde olduğu eski çağlardan beri bilinmektedir. Molekül renksiz, kokusuz ve tatsız olması dolayısıyla zehirleme sürecinde duyu organları ile fark edilmesinin zorluğu dolayısıyla “sessiz katil” olarak bilinir. Kandaki karboksihemoglobin oranı %40'lara gelene kadar baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve görme bozuklukları gibi basit ve anlaşılabilir belirtiler göstermesine rağmen; oran %40'ların üzerine çıktığında koma ile başlayan süreç %60'ın üzerinde kalbin işlevini kaybetmesi ile başlayan ölümcül dakikalara ulaşılır. Oysa kandaki karboksihemoglobin oranı %10'un altındayken herhangi bir semptom göstermez. Zaten vücutta hemoglobinin degradasyon sürecinde karbon monoksitin bir yan ürün olarak ortaya çıktığı bilinmekteydi. Yani vücutta her zaman bir miktar karbon monoksit bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ayrıca vücutta sorun olan bölgede CO miktarının arttığını ve bu artışın sorunun giderilmesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Bu durum CO molekülünün bir tedavi ajanı olarak kullanılmasının araştırıldığı çalışmalar ile devam etti. Dokuda tedavi için CO i gaz olarak göndermek doz kontrolünün sağlanamaması ve doku seçiminin yapılamaması gibi sorunlara sebep olmasının yanında hastanede ve özel cihazlara ihtiyaç duyularak yapılması gibi handikapları vardır. Bu nedenle dokuda CO'yi istenen bölgeye ulaştırdıktan sonra salınım yapan moleküllerin kullanılması bu sorunların çözümü olarak görünmekte ve bu tür CO-salınımı yapan moleküllere (CO-releasing molecules) CORMs denir. CO salınımında kullanıldığı bilinen çeşitli molekül türleri vardır. Organik türler arasında en bilinenleri α - α -dialkilaldehyt, okzalatlardan, karboksilatlar ve silakarboksilatlardır. İnorganik moleküller arasında ise en önemli aday ise yapısında CO'yi ligand olarak bulunduran metal karbonil kompleksleridir.

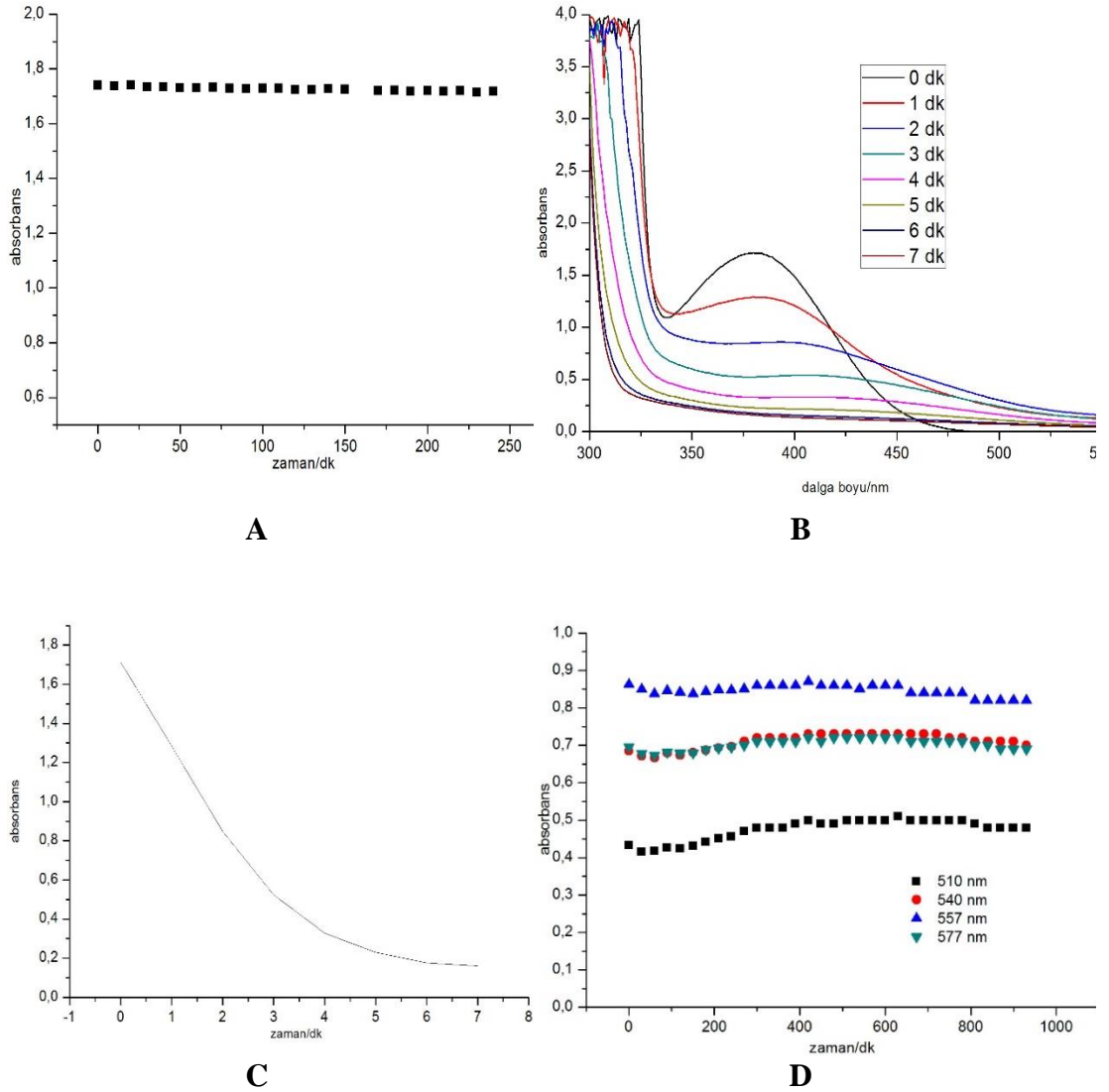
CO-salıcı moleküllerin dokuya ulaştıktan sonra CO salınımını gerçekleştirmesi için çeşitli yöntemler vardır. Bunlar arasında termal ve enzimatik salınımın olduğu yöntemler dikkate değer sonuçlar elde edilmesini sağlamakla beraber fotokimyasal olarak CO-salınımı tetiklemek çok popülerdir ve sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca CO salınımı aday moleküllerinden metal karbonil komplekslerinin pek çoğu fotoaktif moleküller olduğu için pek çok fotoaktiflenebilir CO-salıcı molekül (photoCORM) çeşitli metallerin karbonil kompleksleridir. Pek çok farklı metalin farklı ligandlar içeren karbonil komplekslerinin CO-salınım özellikleri incelenmiştir. Mangan metali pek çok kompleksi çeşitli biyoaktivite çalışmalarında değerlendirilmiş biyouyumluluğu yüksek kabul edilen metallere biridir.

Bir kompleks molekülün metali gibi metale bağlanmış ligandlar da molekülün pek çok özelliğinde büyük değişikliklere sebep olur. Hatta aynı ligand türünün farklı süstituentlerle çeşitlendirilmesi sonucunda elde edilen moleküllerin pek çok özelliği farklı olabilir. Bu tür çalışmalarda daha önceden karakterizasyonu ve analizi detaylı yapılmış hatta biyoaktivitesi değerlendirilmiş moleküllerin kullanılması beklentiler açısından olumlu sonuçlar doğurabileceği gibi sinerjik etki beklentisi de olabilir. Azol türevi imidazolin ve imidazol gibi moleküller bilim insanları tarafından çok çeşitliliği sentezlenerek pek çok özelliği incelenmiş moleküller olmakla birlikte benzerlerinin vücutta çeşitli aktiviteleri olduğu bilinmektedir.

CO-salınım miktarının analiz edilmesi için en bilinen ve en sık kullanılan yöntem myoglobin-assay olarak bilinir. Yöntem, deoksimiyoglobinin karboksimiyoglobine dönüşmesi prosesinin UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi ile takip edilmesine dayanır. Deoksimiyoglobin spektrumunda 557 nm de tek bir maksimum verirken; karboksimiyoglobinin 540 nm ve 577 nm de iki tane maksimum verir. Bu değişim ise CO salınımını gözlenebilir ve ölçülebilir hale getirir.

Fotoaktiflenebilir CO-salıcı moleküllerin CO-salınımı miktarının ölçülebilmesi için; moleküllerin karanlıkta çözelti ortamında kararlıyken belirli dalga boyunda ışıkla etkileştirildiğinde düzenli bir şekilde salınım yapması beklenir. Bu çalışma kapsamında incelenen moleküllerin karanlıkta kararlı oldukları teyit edilmiştir. Bu amaçla moleküllerin UV-Görünür Bölge spektrumlarını almak için dimetilsülfoksit (DMSO) içinde hazırlanan çözeltilerinin spektrumları alınmış ve moleküllerin

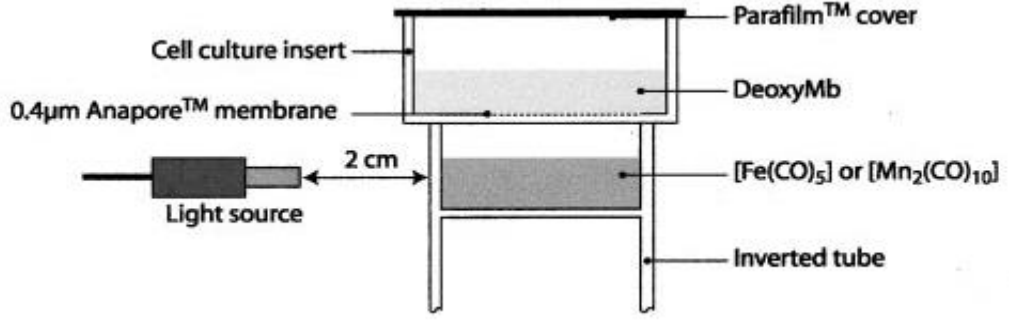
maksimumları belirlenmiştir. Moleküllerin DMSO içindeki bu çözeltileri karanlıkta tutularak 10 dakikalık aralıklarla spektrumları alınmıştır. **1** molekülünün maksimum verdiği dalga boyundaki absorbansının zamanla değişimi Şekil 4.1(A)'da incelenebilir. Süreç boyunca ölçülen absorbansın sabit kalması ölçülen süre içinde molekülün kararlı ve bozulmadan kaldığının göstergesidir. Diğer taraftan aynı molekülün DMSO içindeki çözeltisinin ilk hazırlandığı zamandaki UV-Görünür Bölge Spektrumunda 366 nm ışığa tutulduğunda meydana gelen değişim Şekil 4.1(B)'de incelenebilir. Başlangıçta (siyah renkli spektrum – 0 dk) belirgin şekilde gözlenen maksimum absorbansın 1'er dakikalık ışığa tutulduktan sonra meydana gelen değişimler dikkat çekicidir. 7 dk'lık fotoindükleme sonrasında absorbansta gözlenen düşüş bozulmanın bir göstergesidir. Benzer şekilde 366 nm'lik ışıkla etkileştirme sonrasında zamanla maksimum dalga boyunda absorbansta meydana gelen değişim Şekil 4.1(C)'de de takip edilebilir. Karanlıkta kararlılıkla ilgili denemeler her 3 molekül içinde yapılmış olmasına rağmen sadece **1** molekülünün grafike edilmiş sonuçları Şekil 4.1'de verilmiştir. Ayrıca moleküllerin sadece DMSO ya da diğer çözücüler içinde değil deneysel prosedürler boyunca kullanılacak çözücü sistemlerinde de kararlı olduğundan emin olmak gerekir. Daha sonra detaylandırılacağı üzere myoglobin-assay tampon çözelti içinde çalışılmaktadır. Şekil 4.1(D)'de myoglobin-assay için hazırlanan örnek çalışma sisteminde 30'dk aralıklarla alınan absorbans ölçümlerini göstermektedir. Myoglobin-assay prosedüründe önemli kabul edilen 510 nm, 540 nm, 557 nm ve 577 nm de alınan ölçümlerin küçük salınımlar haricinde sabit kaldığı dikkate değerdir. Bu durum myoglobin-assay prosedürü sırasında da karanlıkta tutulması koşuluyla molekülün kararlı olduğunu gösterir.



Şekil 4.1 1 molekülünün karanlıkta kararlılık analizi **A)** DMSO içinde çözülmüş 1 molekülünün maksimum noktasının zamanla değişimi **B)** DMSO içinde çözülmüş 1 molekülünün 366 nm lik ışıkla etkileştirildiğinde zamanla değişen UV-Görünür Bölge spektrumu **C)** DMSO içinde çözülmüş 1 molekülünün maksimum absorbansının 366 nm lik ışıkla etkileştirildiğinde zamanla değişimi **D)** 1 molekülünün myoglobin-assay yönteminde kullanılan çözücü sisteminde absorbansın zamanla değişimi

Myoglobin-assay prosedüründe öncelikle oktahedral koordinasyon yapısındaki aksiyel bölgesinde $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ile boşluk oluşturulmuş myoglobin çözeltisi istenen pH değerine tamponlanarak içine CO-salınım ölçümü yapılacak çözeltinin örneği ilave edilir. Bu çalışma kapsamında molekül derişimi $15 \mu\text{M}$ iken myoglobin çözeltisinin $60 \mu\text{M}$ hazırlanması uygun görülmüştür. Çünkü moleküldeki her bir CO molekülünün salındığı düşünüldüğünde myoglobinin aşırısı salınan bütün CO'in bağlanabilmesi

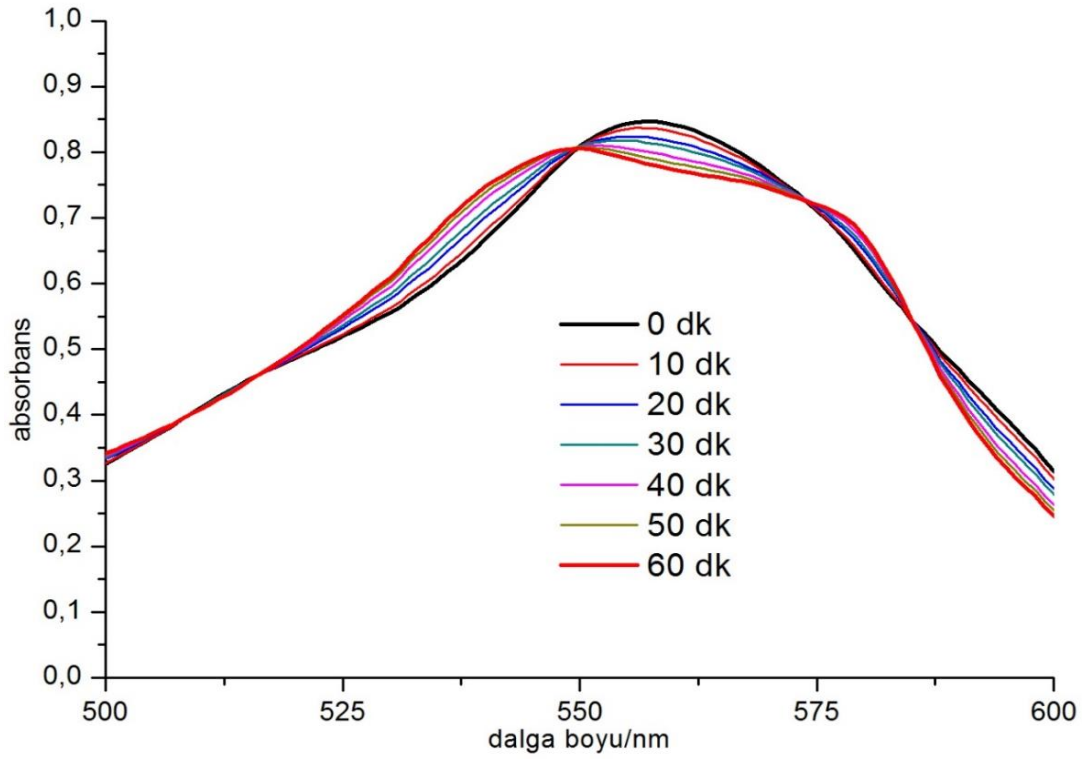
açısından önemlidir. Yönetim deneysel sisteminin şematik gösterimi Şekil 4.2'den incelenebilir.



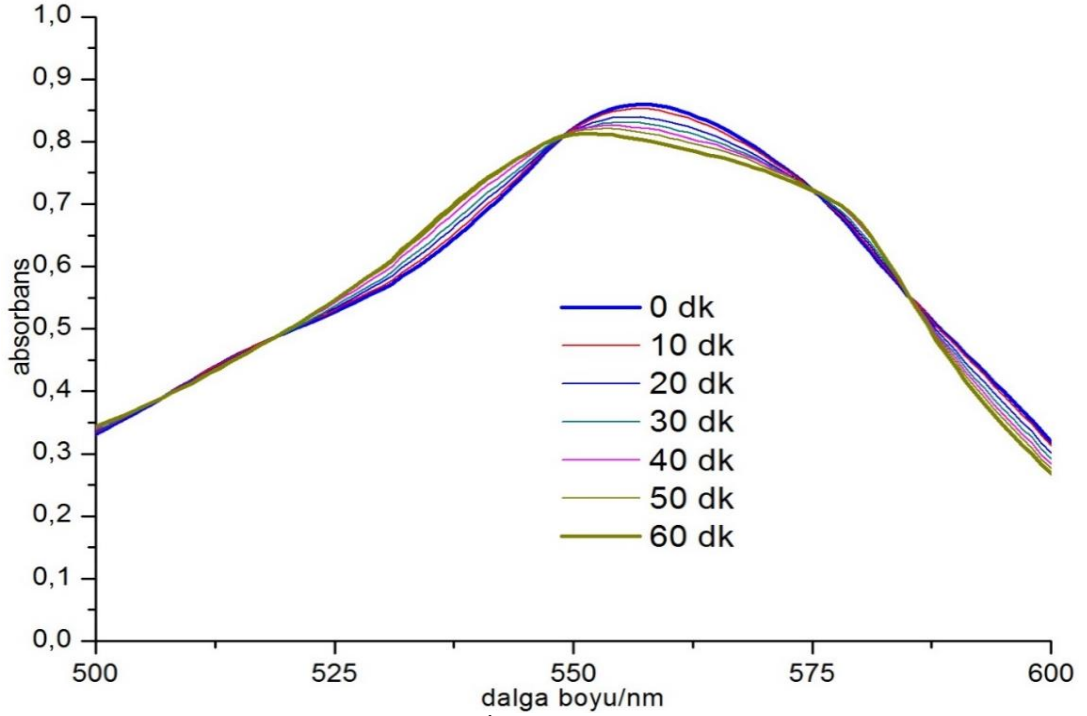
Şekil 4.2 Myoglobin-Assay Deneysel Sisteminin Şematik Gösterimi

Yukarıda belirtildiği üzere miyoglobin-assay prosedüründe 557 nm de maksimum veren deoksimiyoglobin derişimi zamanla azalırken 540 nm ve 577 nm de maksimum veren karboksimiyoglobin derişimi belirli dalga boyunda ışık etkileşimi ile salınan CO nedeniyle artar. Bu değişim spektrumu çok belirgindir ve pH=7.6 değeri için **1**, **2** ve **3** molekülleri için elde edilen spektrumların örnekleri Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmektedir.

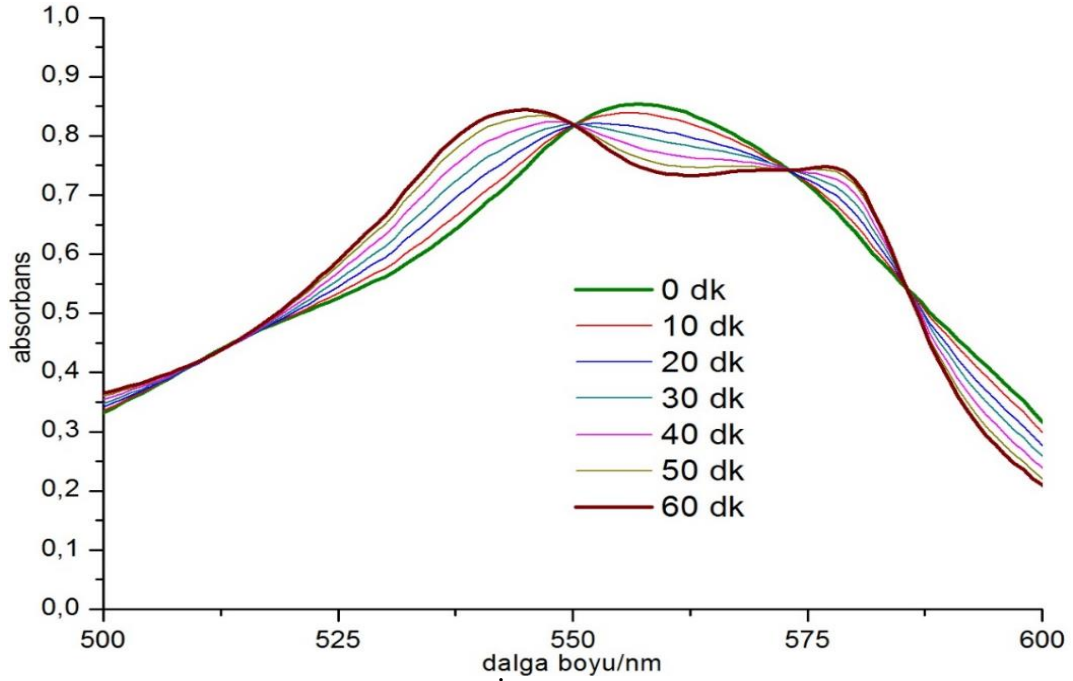
Bilindiği gibi Lambert-Beer Yasası absorpsiyon ile derişim arasındaki bağlantıyı vermektedir. Bu yasa kullanılarak zamana bağlı olarak karboksimiyoglobin derişiminin bağlantısını kurmak mümkündür. Zamanla karboksimiyoglobin derişiminin doğrusal olduğu deneysel sonuçlarla tespit edilmiştir (Şekil 4.6). Bu yolla moleküllerin toplam salınan CO derişimini, % CO salınımını ve her bir molekülün CO salınımı bakımından yarılanma ömrünü tespit etmek mümkündür.



Şekil 4.3 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 1'in Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi



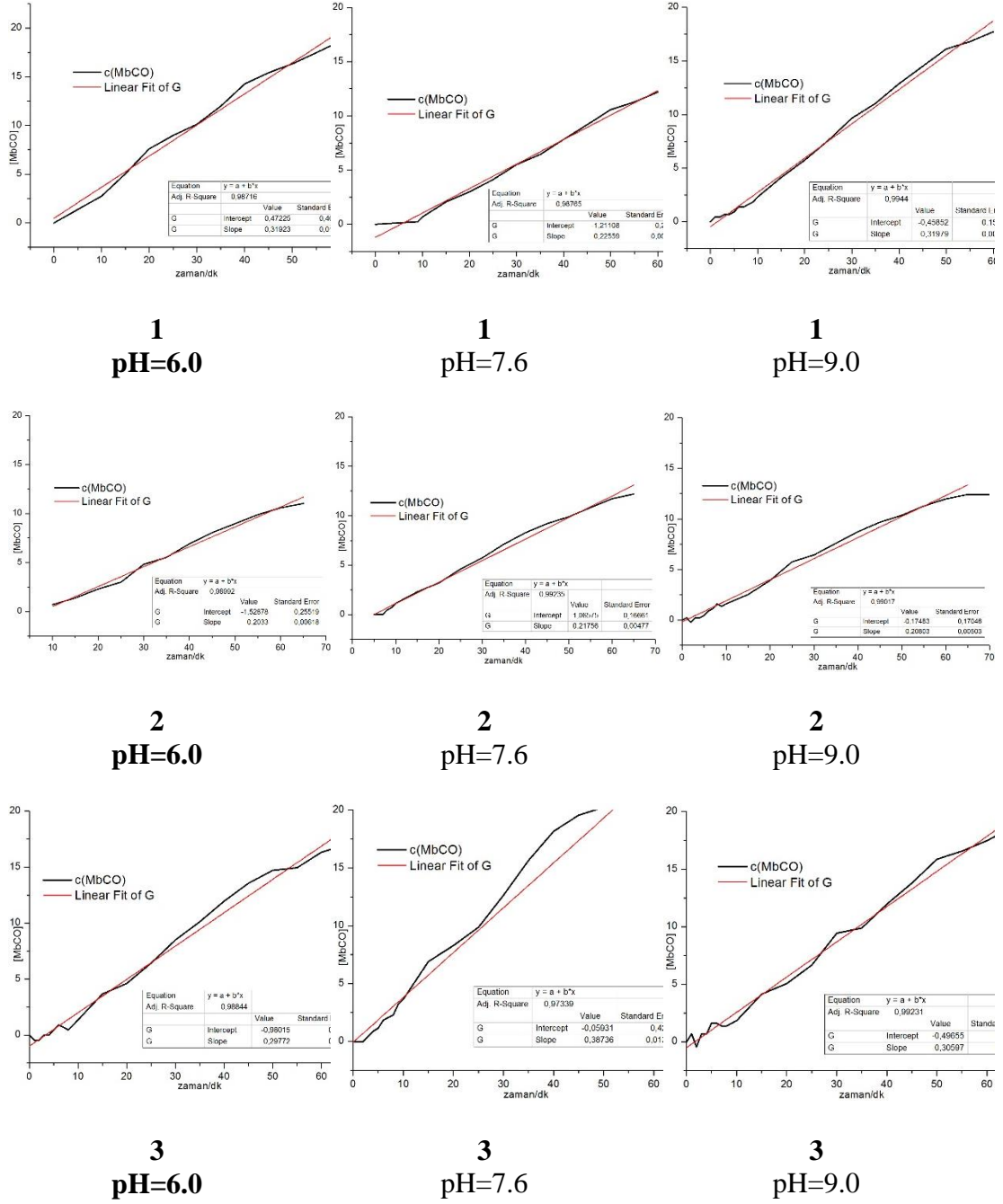
Şekil 4.4 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 2'nin Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi



Şekil 4.5 366 Nm'lik UV Lamba İle Uyarılmış Molekül 3'ün Miyoglobinde Meydana Getirdiği Değişimin UV-Görünür Bölge Spektrumunda Takip Edilmesi

Bilimsel kaynaklarda sentezlenen moleküllerin CO-salınım özelliklerinin incelenmesi sırasında genellikle fizyolojik pH değerine tamponlanmış çözeltiler kullanılmaktadır. Oysa vücuttaki pek çok organ ve dokunun farklı pH değerlerine sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin ince ve kalın bağırsakta pH 4-7 arasında iken oniki parmak bağırsağında pH 7-8.5 arasında değişmektedir. Oysa midenin alt ve üst kısmında bile pH oldukça farklıdır ve üst midede 6 ya kadar pH mümkün iken alt midede bu değer 1.5 bile olabilmektedir. Bu durum sadece fizyolojik pH değerinde in vitro ölçümlerin moleküllerin CO salınımı değerlendirmesinde yeterli olmadığını göstermektedir. Bu durumda aslında molekülün biyoaktivitesi tespit edildiğinde CO salınımını yapması istenen/beklenen bölgenin pH değerine göre tespit yapılması doğrudur. Fakat literatür taraması bu tür bir çalışmanın yapılmadığını göstermektedir. Bu nedenle bu çalışma asitliğe bağlı olarak CO salınımında meydana gelen değişimi ölçmeyi hedeflemiştir.

Her bir molekül için pH=6.0, pH=7.6 ve pH=9.0 değerlerinde myoglobin assay yöntemi kullanılarak CO-salınım ölçümü tespiti yapılmıştır. Moleküllerin CO-salınım değerleri ölçümü üçlü deneyler şeklinde çalışılmıştır. Her bir deneyin Şekil 4.6'da birer örneği verilen grafikleri çizilerek yarılanma ömürleri, oluşturduğu toplam karboksimiyoglobin derişimi ve CO ekivalensi hesaplanmıştır.



Şekil 4.6. Farklı asitliklerde ölçülen CO-salınım değerlerinin zamana bağlı değişiminin doğru denklemi uyumları

[Mn(CO)₃(bpy)L]PF₆ tipi (L=benzilbenzimidazol [1], 4-klorobenzilbenzimidazol [2], 4-metoksibenzilbenzimidazol [3]) molekülleri için CO-salınımı değerleri Çizelge 4,1'de verilmektedir. Tablodan anlaşılacağı üzere de asitlik durumunun CO-salınım değerinde değişikliğe sebep olduğu açıktır. Öyle ki asitlik değişimi sadece CO salınım miktarının göstergesi olarak değerlendirilebilecek karboksimiyogloblin derişimini

değil hem CO salınımının hızını hem de salınım yapan molekülün CO ekivalensini de değiştirmektedir. Bu demek oluyor ki asitlik değeri sadece salınan CO miktarında değil salınımın kinetiği kabul edilebilecek hızda da değişikliğe sebep olmaktadır. Diğer taraftan CO ekivalensindeki değişim bozulma mekanizmasına da bir etkinin olduğunu göstermektedir. Bu durum bu çalışmanın ana fikri olan CO salınımının değişiminin pH değerine bağlı olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncesini doğrulamaktadır.

Çizelge 4.1 Moleküllerin Ph=6.0, Ph=7.6 Ve Ph=9.0 Değerlerinde CO-Salınım Parametreleri

Molekül	pH	[MbCO]	$t_{1/2}$	eq.CO
1	6.0	17.94	24.22	1.20
	7.6	12.11	28.38	0.81
	9.0	16.94	23.58	1.13
2	6.0	9.97	31.44	0.66
	7.6	11.35	33.94	0.76
	9.0	12.73	34.52	0.85
3	6.0	23.00	17.91	1.53
	7.6	21.50	18.44	1.43
	9.0	17.02	23.19	1.13

Aslında moleküllerin süstitüe türlerine ve asitlik değişimine bağlı olarak düzenli bir değişimi gözlenebilmesi bu çalışmanın başlangıcında ümit edilmişti. Fakat yapılan deneysel çalışmaların sonuçları CO-salınımının ölçümü için gösterge kabul edilen karboksimiyoglobin derişimi, yarılanma ömrü ve salınan CO ekivalensi değerlerinin hiçbirinde düzenli denilebilecek bir değişime yol açmadı. Örneğin **2** molekülünde pH arttıkça karboksimiyoglobin derişiminin arttığı ve yarılanma ömrünün arttığı görülür. Oysa **3** molekülünde **2**'nin aksine pH arttıkça karboksimiyoglobin derişimi azalmakta ama **2** ye benzer şekilde yarılanma ömrü uzamaktadır. Diğer taraftan **1** molekülünde pH değişimine bağlı bir düzen söz konusu görünmemektedir. Bu tür genel geçer yorumlarda bulunmak için çalışılan molekül sayısının az olduğu ve bu tür çalışmaların çoğaltılması gerektiği yorumlanabilir.

Diğer yandan çalışılan her üç molekülde de belirlenen asitlik değerinden bağımsız olarak süstitüe grupların değişimi ile CO salınımı göstergelerinde düzenli bir değişimin olduğu görülür. En asitlik ortamı oluşturan pH=6.0 değeri için bakıldığında en fazla karbonmonoksit oluşturan molekülün **2** molekülü olduğu ve bunları **1** ve **3** molekülünün takip ettiği görülür. Buna karşılık benzer şekilde yarılanma ömrü en uzun olan molekülün **2** olduğu ve benzer şekilde bu molekülü **1** ve **3** takip etmektedir. Benzer değişim pH=7.6 ve pH=9.0 değerleri içinde gerçekleşmektedir. Bu durum asitlikten bağımsız olarak süstitüe grubun CO-salınımında meydana getirdiği değişimin incelenmesini sağlamıştır. Bu sonuçlara göre en etkili CO salınımı yapan molekül **2** iken bu molekül en yavaş bir şekilde CO-salınımını yapan molekül olarak değerlendirilir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında photoCORM olduğu bilinen $[Mn(CO)_3(bpy)(L)]^+$ (bpy: 2,2-bipiridin, L: benzilbenzimidazol, 4-metoksibenzilbenzimidazol, 4-klorobenzilbenzimidazol) moleküllerinin pH=6.0, pH=7.6 ve pH=9.0 değerlerinde CO-salınım özellikleri ölçülerek asitlik değişiminin CO-salınım aktivitesini nasıl değiştirdiği analiz edilmiştir.

CO-salınımı özelliklerinin incelenmesi için en çok kullanılan ve en bilinen yöntem olan Myoglobin-Assay kullanılmıştır. Yöntem CO-salıcı molekülden kopan CO molekülünün kimyasal yollarla myoglobindeki demir atomunda meydana getirilen koordinasyon boşluğunu doldurması sistemine bağlıdır. Kimyasal olarak oksimiyoglobinden elde edilen deoksimiyoglobin UV-Görünür Bölge spektrumunda 557 nm de tek band verirken, karbon monoksitin bağlanması ile elde edilen karboksimiyoglobin 540 nm ve 577 nm de iki band vermektedir. Bu değişim CO-salınım aktivitesini gözlenir ve ölçülebilir kılar. Deneysel çalışmalar her bir pH değeri için 3 set halinde çalışılmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalar göstermektedir ki; pH değişimi moleküllerin CO-salınım özelliklerinde değişikliğe sebep olmaktadır. Bu nedenle, bu tezin temel hipotezi olan farklı dokularda CO-salınımının farklı olması gerektiği ispatlanmıştır. Çünkü molekülün süstitüe grupları değiştikçe CO-salınım özellikleri değiştiği gibi pH değiştikçe de CO-salınım özellikleri değişmektedir.

Fakat pH değişimi ile CO-salınımı özelliklerinin nasıl değiştiği ile ilgili bir sonuç elde edilememiştir. Dolayısıyla salınım değişikliği açık olmakla birlikte değişimin ne yönlü olduğu ile ilgili bir hüküm vermek mümkün değildir. Bu durumda, asitliğe bağlı olarak CO-salınım özelliklerinin değişimi ile ilgili çalışmaların detaylandırılması gerektiği açıktır. Daha fazla molekül için CO-salınım aktivitesi ölçümü yapılmalı ve asitlik/bazlık bölgelerindeki pH değerleri artırılmalıdır.

Ayrıca, konu ile ilgili karar süreçlerinde moleküllerin bütünsel ve bölgesel aktivitesinin analiz edilebilmesi için DFT/TDDFT hesaplamalarının yapılmasının faydalı olacağı değerlendirilebilir.

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.
- Bang, C. S., Kruse, R., Demirel, I., Önnberg, A., Söderquist, B., & Persson, K. (2014). Multiresistant uropathogenic extended-spectrum β -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- 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
- 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. (2014). Light-triggered CO release from nanoporous non-wovens. *Journal American Materials Chemistry B*, 2, 1454-1463.
- 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-(diphenylphospino) benzaldehyde (P∩O) and o-[(diphenylphospino) benzylidene] analine (P∩N). *The International Inorganic Chemistry*, 315, 147-152.
- Chora, A., Fontoura, P., Cunha, A., Pais, F., Cardoso, S., & Ho, P. (2007). Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress autoimmune neuroinflammation. *The Journal 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(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. *Tetrahedron*, 65, 2387–2397.
- 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.
- 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)₃(tpm)]⁺w. *ChemComm*, 48, 11528–11530.
- 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., 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.
- Foresti, R., Hammad, J., Clark, J., Johnson, T., Mann, B., & Friebe, A. (2004). Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *British Journal of Pharmacology*, 142, 453-460.
- 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.
- 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.
- 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. (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.
- Kretschmer, R., Gessner, G., Görls, H., Heinemann, S., & Westerhausen, M. (2011). Dicarbonyl-bis(cycteamine)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 benzimidazole compounds. *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.
- 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.
- 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., 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.
- Neto, J., Nakao, A., Kimizuka, K., Romanosky, A., Stolz, D., & Uchiyama, T. (2004). Protection of transplant-induced renal ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide. *American Journal of Physiology*, 287, 79–89.
- 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.
- Pfeiffer, H., Sowik, T., & Schatzschneider, U. (2013). Bioorthogonal oxime ligation of a $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{N}-\text{N})$ CO-releasing molecule (CORM) to a TGF-binding peptide. *Journal of Organometallic Chemistry*, 734, 17–24.
- Romao, C., Blatter, W., Seixas, J., & Bernardes, G. (2012). Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. *Chemical Society Reviews Journal*, 41, 3571-3583.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 [Mn(CO)₃(bpy)L]PF₆ type novel manganese complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 450, 182–189.
- Üstün, E., Demir, S., Coşkun, F., Kaloğlu, M., Şahin, O., & Büyükgüngör, O. (2016). A theoretical insight for solvent effect on myoglobin assay of W(CO)₄L₂ 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, 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.

Wu, L., & Wang, R. (2005). Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacological Reviews Journal*, 57, 585–630.

7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Özgehan Cansu GÜLCÜ
Doğum Yeri	Trabzon
Doğum Tarihi	16.11.1989
Uyruğu	T.C.
Telefon	05434118824
E-Posta Adresi	cansu--klc@hotmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölüm	Kimya
Mezuniyet Tarihi	04.02.2015
Pedagojik Formasyon	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	21.01.2015
Yüksek Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	2019

