



Benzimidazol Türevi Ligandlar İçeren $[Mn(CO)_3(bpy)L]X$ Tipi Komplekslerin DFT/TDDFT Analizi

Elvan ÜSTÜN

Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 52200 Ordu / TÜRKİYE

Received: 06.03.2017; Accepted: 31.07.2017

<http://dx.doi.org/10.17776/csj.349257>

Özet: Karbon monoksit molekülünün doku için sadece toksik değil tedavi edici de olduğunun anlaşılmasından sonra, güvenli ve kontrollü karbon monoksit taşıma ajanı olarak metal karbonil komplekslerinin kullanılmaya başlanması, bu tür komplekslere olan ilginin son yıllarda artmasına neden olmuştur. Bu nedenle pek çok yeni kompleks sentezlenip karakterize edilmiş ve CO-salınım aktiviteleri incelenmiştir. Hedef dokuya en uygun CO-salıcı molekülü bulabilmek için pek çok molekülün sentezi gerekir ki bu durum zaman ve ekonomik kısıtlamalardan dolayı tercih edilen bir yol değildir. Fakat sentezi planlanan bir molekülün DFT/TDDFT hesaplarının yapılması, moleküllerin bir kısım özelliklerinin öngörülmesini sağlayabilir. CO-salınımı açısından bu öngörünün oluşabilmesi için sentezi yapılarak CO-salınımı incelenmiş fazla sayıda molekülün deneysel sonuçları ile teorik/hesaplamalı sonuçlarının karşılaştırılması gerekir. Bu çalışmanın amacı, BP86 ve B3LYP fonksiyonelleri ile kararlılıklarının karşılaştırılması için $[Mn(CO)_3(bpy)L]X$ (bpy: 2,2-bipyridyl; L: N-4-methylbenzylbenzimidazole, N-2,4,6-trimethylbenzylbenzimidazole, N-2,3,5,6-tetramethylbenzylbenzimidazole, N-2,3,4,5,6-pentamethylbenzylbenzimidazole; X: SO_3CF_3 , PF_6) moleküllerini optimize etmek, orbital etkileşimleri için duyarlı bölgelerin saptanması için orbital yapılarını analiz etmek, ana elektronik geçişleri saptamak ve ideal PhotoCORMs için öngörü kazanmaktır.

Anahtar Kelimeler: Mangan karbonil, DFT/TDDFT, elektronik geçiş, CORMs

DFT/TDDFT Analysis of $[Mn(CO)_3(bpy)L]X$ Type Complexes with Benzimidazole Derivative Ligands

Abstract: Metal carbonyl complexes which have used as a safe storing and controllable transporting agent for carbon monoxide have led to increase in interest after the carbon monoxide molecule is not only toxic but also therapeutic for tissue. Many novel metal carbonyl complexes therefore were synthesized and characterized and CO-releasing properties of these complexes were analyzed. Many CO-releasing molecules should be synthesized and analyzed to find ideal one for target tissue, but this is not a preferable way because of the economic and time constraints. DFT/TDDFT calculations of a molecule which was planned to synthesize and analyze could be provide insights for some characteristics of molecules. Experimental results of a great number of synthesized/characterized molecules must be compared with theoretical/computational results to gain insight into CO-releasing properties. The aims of this study are to optimize $[Mn(CO)_3(bpy)L]X$ (bpy: 2,2-bipyridyl; L: N-4-methylbenzylbenzimidazole, N-2,4,6-trimethylbenzylbenzimidazole, N-2,3,5,6-tetramethylbenzylbenzimidazole, N-2,3,4,5,6-pentamethylbenzylbenzimidazole; X: SO_3CF_3 , PF_6) molecules for comparing the stabilities with BP86 and B3LYP functionals, to analyze orbital structures for detecting the susceptible region for orbital interactions, to determine the main electronic transitions and to gain insight for ideal PhotoCORMs.

Keywords: Manganese carbonyl, DFT/TDDFT, electronic transition, CORMs

1. GİRİŞ

Karbon monoksit (CO) molekülü bir metale ligand olarak bağlandığında “karbonil” olarak adlandırılırken bu şekilde sentezlenen koordinasyon bileşiğine de “metal karbonil kompleksleri” denir. 1890 yılında Mond tarafından ilk metal karbonil kompleksi olan Ni(CO)₄ sentezinin ardından [1], bu tür moleküller oldukça farklı alanlarda etkin kullanılmaya başlanmıştır.

Renksiz, kokusuz ve tatsız bir gaz olan CO, yüzyıllardan beri bilinen toksik özellikleri dolayısıyla “sessiz katil” olarak tanımlanır. CO’in hemoglobine bağlanma eğilimi oksijene göre çok yüksek olduğundan (yaklaşık 230 kat), karbon monoksitçe zengin ortamda oksijen yerine bağlanmasının dokuya yeterli oksijenin taşınmasını engellemesi toksik etkinin sebebidir. Kandaki CO seviyesi %10 un üzerine çıktığında gözlenmeye başlayan baş dönmesi ve mide bulantısı gibi zehirlenme belirtileri oran %40 ın üzerine çıktığında koma haline gelmesine sebep olurken, %60 ın üzerinde oluşan kardiyak fonksiyon bozuklukları ile birlikte ölüme kadar giden süreç başlamış olur. Oysa kandaki CO oranının %10 un altında bulunduğu durumlarda herhangi bir belirti gözlenmez [2]. Aslında CO, hemoglobinin degradasyon sürecinde yan ürün olarak sentezlendiği, dokuda her zaman bir miktar bulunduğu [3] ve hastalık durumunda dokudaki CO miktarının arttığı ve bunun iyileşme sürecinde etkili olduğu bilinmektedir [4-6]. Bu etkinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, çalışmalar hemoglobinin degradasyon sürecini katalizleyen heme-oksijenaz enzimi dengesinde etkili olduğunu düşündürmektedir [7]. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma CO’in antiinflamatuvar, antiapoptik, antiproliferatif, antioksidan, antikanser etkilerini gösterir niteliktedir [8-10]. Alınan olumlu sonuçlar konu ile ilgili çalışmaların iki farklı yolla yapılagelmesine sebep olmuştur. Bunlardan ilki CO’in tedavi edici bir molekül olarak etkilerinin ve etki mekanizmalarının incelenmesi [6, 11-14], ikincisi ise derişim ve hız açısından kontrollü bir şekilde CO’in dokuya iletiminin sağlanmasıdır.

CO’in ihtiyaç olan dokuya kontrollü şekilde gönderilmesi için kullanılan yöntem; yapısında CO bulduran bir molekülün dokuya ulaştığında yapısındaki CO’i salmasıdır ve bu moleküller CORMs (CO-releasing molecules) olarak tanımlanır. Kontrollü CO salınımının sağlanması için başta ligand yer-değişirme [15, 16], enzim aktivasyon [17, 18] ve fotoaktivasyon [19-22] olmak üzere çeşitli yollar üzerinden yürüten tepkimeler önerilmiştir. Karanlıktaki çözeltisi CO salınımı yapmadığı halde belirlenmiş dalga boylarında UV-Görünür Bölge ışığı ile etkileştirildiğinde CO salımı yapan moleküllere PhotoCORMs (Photoactivatable CO-releasing molecules) denir.

CO taşıyıcı ve salıcı moleküller söz konusu olduğunda akla ilk gelen aday metal karbonil kompleksleridir [23]. Bu komplekslerin belirli dalga boylarında UV-Görünür Bölge ışığına hassasiyetleri bilindiğinden [24] fotoaktivasyon yolunu kullanmak için önemli aday moleküllerdir. PhotoCORMs moleküllerin gerekli olduğu dokuya ulaştığında derişim ve zaman kontrollü olarak CO salınım yapabilme gibi avantajlarının yanında kullanılan muhtemel düşük dalga boylu ışının dokuda meydana getirmesi muhtemel zararlar gibi dezavantajları da vardır. Bu noktada ideal PhotoCORM en uzun dalga boyu ile derişim ve zaman kontrolü en iyi mümkün olan moleküldür.

Günümüzde sentezlenmemiş bir molekülün dahi olası kimyasal özellikleri ile ilgili fikir sahibi olmak iteratif hesap programları ile mümkündür. Fakat hesaplamalı programlarla gerçek değerler arasında en iyi uyumu elde edebilmek için sentezlenmiş moleküllerle elde edilen değerlerle deneysel değerlerin karşılaştırılması gerekir. Bu daha sonraki benzer moleküllerin benzer özelliklerinin incelenmesinde yol gösterici olacaktır. Adı geçen hesap programları ile Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory: DFT) ve Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Time-Dependent Density Functional Theory: TDDFT) kullanılarak moleküllerin optimizasyonunun yapılarak geometrik özelliklerinin incelenmesi, orbital

yapılarının analiz edilmesi ve elektronik geçişler hakkında oldukça ayrıntılı bilgi edinilmesi mümkündür [25-27]. Bu özellikler bir PhotoCORM molekülün geometrik yapısının incelenmesini, HOMO/LUMO başta olmak üzere orbitallerinin analiz edilmesini ve elektronik geçişlerinin incelenerek tepki vermesi olası UV-Görünür Bölge ışığının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır [28-31].

Bu çalışmada, ORCA paket programı [32-34] kullanılarak daha önce sentezi ve karakterizasyonu tamamlanarak CO-salınım özellikleri incelenmiş [35] $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\text{L}]\text{X}$ (bpy: 2,2-bipyridil; L: N-4-metilbenzilbenzimidazol, N-2,4,6-trimetilbenzilbenzimidazol, N-2,3,5,6-tetrametilbenzilbenzimidazol, N-2,3,4,5,6-pentametilbenzilbenzimidazol; X: SO_3CF_3 , PF_6) moleküllerinin BP86 ve B3LYP fonksiyonelleri yardımıyla optimizasyonu yapılarak kararlılıkları karşılaştırılmış, orbital yapıları incelenerek kimyasal etkileşime yatkın bölgeler incelenmiş ve elektronik geçişleri incelenerek bu geçişlerin CO salınımına etkisi değerlendirilmiş ve daha ideal bir PhotoCORM için öngörü oluşturmaya çalışılmıştır.

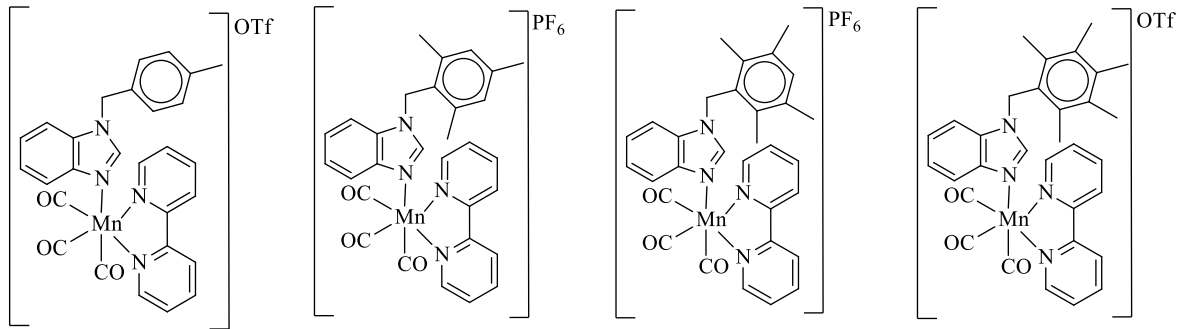
2. HESAPLAMA YÖNTEMİ

Geometri optimizasyonları ve elektronik geçişler ORCA paket programının 2.8 versiyonu kullanılarak yapıldı. Geometri optimizasyonunda hem RI-BP86 hem de RIJCOSX-B3LYP

fonksiyonellerine TZV temel setine tightscf ve grid4 opsiyonları eklenerek kullanıldı. Skalar bağli etkiler için ZORA biçimi tercih edilirken hesaplamaları hızlandırmak amacıyla ayrıca TZV/J yardımcı temel setinden faydalanıldı. Temel set def2-TZVP/def2-TZVP/J olarak düzenlendi. Bütün hesaplamalarda çözücü etkisini değerlendirebilmek için COSMO çözücü modeli su molekülü için kullanıldı. Elektronik geçişlerin hesaplanması sırasında aynı hesaplama girdileri kullanılırken temel olarak sadece RI-BP86 alındı.

3. BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kapsamında incelenen fac- $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\text{L}]\text{X}$ genel formülüne sahip yapısında 2,2-bipiridil ve karbonil ile birlikte benzimidazol türevi ligandlar bulunduran moleküllerin açık yapısı Şekil 1'de verilmiştir. Moleküllerin sentezi, karakterizasyonu yapılmış ve CO-salınım özellikleri Üstün ve ark. tarafından [35] incelenmiştir. Her bir molekülde benzimidazol temel ligandına bağlı benzil yapısının üzerindeki metil sayısı farklı olup bunların hem molekülün orbital yapısına bağlı olarak elektronik yapısında hem de fotoaktivasyon ile CO-salınım özelliklerinde değişikliklere sebep olması beklenir. Metil gruplarının elektron verici özellikleri düşünüldüğünde özellikle merkezi mangan atomu üzerindeki elektron yoğunluğunda meydana getireceği farklılık beklenen değişimlerin sebebidir.



Şekil 1. Benzimidazol türevi ligandlar içeren fac-Mangan(D)trikarbonil bipiridil kompleksleri

CO-salıcı bir molekülün salınım miktarının ölçülmesi için en sık kullanılan deneysel yöntem "Myoglobin Assay" olarak bilinir. Yönteme göre

salınımı ölçülecek molekül derişimi bilinen myoglobin çözeltisi ile inkübe edilir. Myoglobinin normalde UV-Gör. Bölge Spektroskopisinde 557

nm de verdiği band, inkübasyon sonrası azalarak yerini CO salıcı molekülden kopan CO molekülünün myoglobine bağlanarak oluşturduğu karbonmonoksimiyoglobinin (MbCO) 540 nm ve 577 nm deki bandlarına bırakır. Bu değişim CO salınımını

Tablo 1. 1-4 kompleksleri için CO salınım sonuçları [35].

Molekül	MbCO [µM]	Yarı-ömür t _{1/2} [min]	Salınan CO Eşdeğeri
1	20.2	11.4	1.4
2	23.0	13.9	1.5
3	25.8	3.9	1.7
4	32.9	8.7	2.2

görünür ve ölçülebilir hale getirir. Tablo 1’de bu çalışma kapsamında incelenen moleküller için CO salınım özellikleri detaylandırılmıştır. Sonuçlar metil gruplarının sayısının değişimi açısından incelendiğinde; metil gruplarının sayısı arttıkça MbCO derişimindeki artış ve paralel olarak salınan CO eşdeğerindeki artış beklendiği gibidir. Fakat yarı-ömür sonuçlarındaki değişimin belli bir düzeninin olmadığı ise açıktır.

Tablo 2. 1-4 Moleküllerinin BP86 ve B3LYP Fonksiyonelleri ile Hesaplanan Tek Nokta Enerjileri

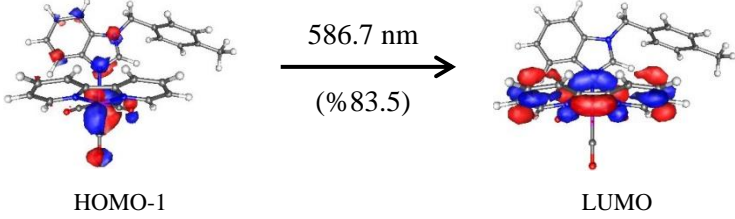
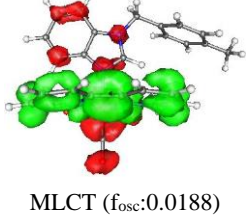
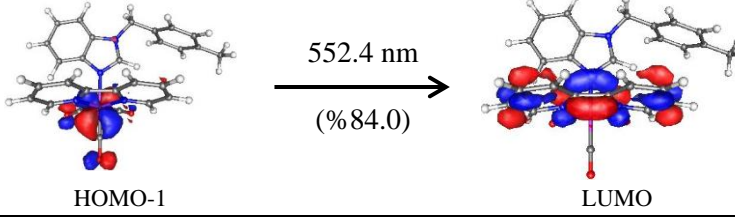
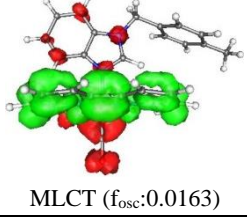
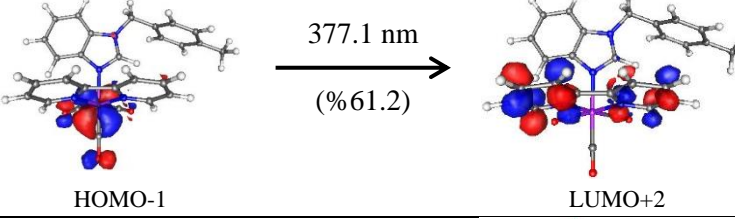
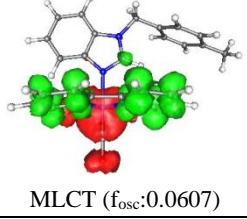
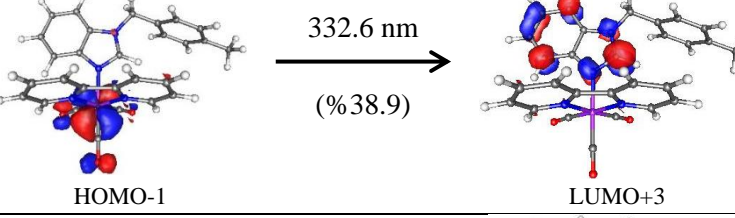
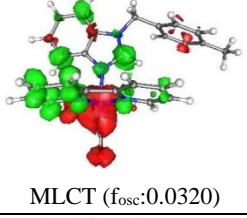
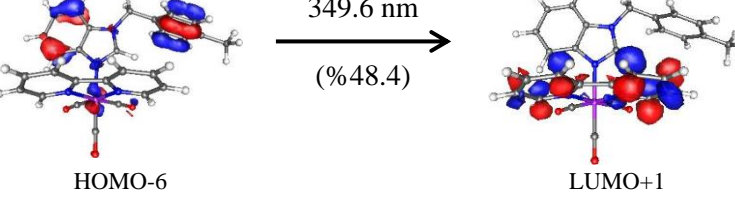
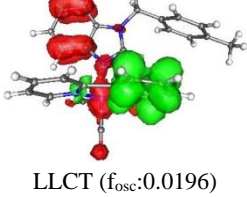
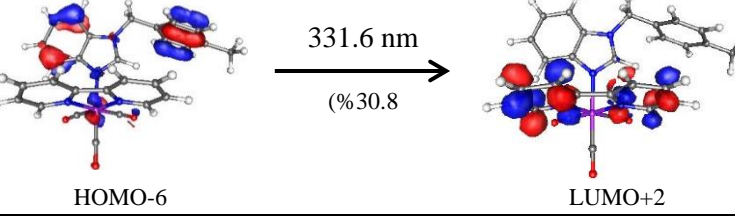
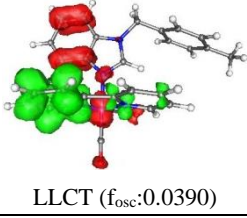
Molekül	Tek Nokta Enerjisi [au]	
	BP86	B3LYP
1	-2674.786	-2673.580
2	-2753.440	-2752.180
3	-2792.764	-2791.476
4	-2832.084	-2830.769

Moleküllerin DFT/TDDFT hesaplamaları yapılarak CO-salınım özellikleri ile molekülün elektronik yapısı arasında bir bağlantının kurulması ve bunun ileride sentezlenmesi muhtemel benzer moleküllerin CO-salınım

özellikleri ile ilgili öngörü oluşturabilmesi ümit edilmiştir. Bu amaçla moleküller öncelikle BP86 ve B3LYP fonksiyonelleri kullanılarak optimize edilmiştir. Optimizasyon işlemi sonrasında her bir molekülün toplam tek nokta enerjisi Tablo 2 de verilmiştir. Sonuçlar beklendiği gibi moleküllerdeki metil sayısı arttıkça enerjinin yükseldiğini göstermektedir.

TDDFT kullanılarak moleküllerin her birinin moleküler orbitalleri ayrıca hesaplanmış ve çizilmiştir. Bu hesaplama ve çizimlerin örneği molekül 1 için Tablo 3 de detaylandırılmıştır. Molekülün HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) ve HOMO-1 orbitalleri incelendiğinde en büyük katkının metalin d orbitalleri ile karbonilin π^* orbitallerinden geldiği görülür. Fakat HOMO ya benzimidazol yapısındaki metale bağlı azot molekülünün katkısı dikkat çekerken HOMO-1 orbitaline bu şekilde bir katkının olmaması dikkat çekicidir. Elektronik geçişte öncelikli diğer HOMO orbitallerinde ise HOMO-5 ve HOMO-6 orbitallerinde benzimidazol ligandlarının çok kısıtlı bir metal katkısıyla oluştuğu görülür. HOMO orbitallerinde hiç bipiridil katkısının olmadığına dikkat etmek gerekir. LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) orbitallerine ait çizimler değerlendirildiğinde ise hiçbir LUMO orbitaline metal ve karbonil katkısının olmadığı ve bütün LUMO orbitallerini sadece benzimidazol ve bipiridil ligandlarının oluşturduğu açıktır. Örneğin LUMO, LUMO+1 ve LUMO+2 moleküllerini sadece bipiridil oluştururken LUMO+3 molekülünün sadece benzimidazol tarafından oluşturulduğu görülür. HOMO/LUMO orbitallerinin bu oluşumları incelendiğinde uygun dalga boyunda ışınla etkileşim gerçekleştiğinde elektron akışının Mn/CO orbitallerinden benzimidazol/bipiridil orbitallerine doğru olacağı açıktır.

Tablo 3. Kompleks 1 için TDDFT/BP86 ile Hesaplanan En Önemli Geçişlerin Enerji (nm), Osilatör Kuvveti (f_{osc}), Temel Orbital Katkıları ve Geçiş Türleri.

Hal	Moleküler orbitaller	Temel geçişler
1	 <p>HOMO-1 → LUMO</p> <p>586.7 nm (%83.5)</p>	 <p>MLCT (f_{osc}:0.0188)</p>
2	 <p>HOMO-1 → LUMO</p> <p>552.4 nm (%84.0)</p>	 <p>MLCT (f_{osc}:0.0163)</p>
11	 <p>HOMO-1 → LUMO+2</p> <p>377.1 nm (%61.2)</p>	 <p>MLCT (f_{osc}:0.0607)</p>
19	 <p>HOMO-1 → LUMO+3</p> <p>332.6 nm (%38.9)</p>	 <p>MLCT (f_{osc}:0.0320)</p>
21	 <p>HOMO-6 → LUMO+1</p> <p>349.6 nm (%48.4)</p>	 <p>LLCT (f_{osc}:0.0196)</p>
22	 <p>HOMO-6 → LUMO+2</p> <p>331.6 nm (%30.8)</p>	 <p>LLCT (f_{osc}:0.0390)</p>

Çalışma sırasında singlet ve triplet olmak üzere geçiş halleri ve bu geçişlere katkısı olan bütün orbital etkileşimleri incelenmiş olmasına rağmen bu metinde veri karışıklığına sebep olmadan değerlendirme yapabilmek için sadece 300-600 nm

arasındaki singlet geçişlerin osilatör kuvveti 0.01 de büyük olanları dikkate alınmış ve ayrıca toplam geçişe %20 den fazla katkı veren orbital etkileşimleri değerlendirilmiştir. Kompleks 1 için orbitallerin yanında temel geçişlerle ilgili osilasyon

kuvveti, dalga boyu ve en yüksek katkıyı veren orbital ikilisi Tablo 3 de verilmiştir. Tablonun sağ tarafındaki “Temel geçişler” sütunu incelendiğinde kırmızıdan yeşile geçiş elektron akışının yönünü gösterir. Molekülde en etkin geçişin MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer) olduğu fakat LLCT (Ligand to Ligand Charge Transfer) geçişlerin mümkün olduğu görülür. Bu geçişlerden 1, 2 ve 21 no’lu geçişte benzimidazol yapısının temel geçişlere katkısını görmek mümkün. Fakat bu geçişlerde elektron yoğunluğunun daha çok benzimidazol temel yapısı üzerinde olduğu, metil gruplarının bu geçişlere çizimlerde görünebilecek büyüklükte bir katkı vermediği görülür. Oysa 19 no’lu geçişte benzimidazol elektronun aktığı yön olarak görünmesine rağmen benzil halkası üzerinde görülen elektron yoğunluğu, bu çizimlerde metil grubunun elektron verici etkisinin görüntüsü olarak değerlendirilebilir.

Benzer TDDFT çalışmaları kompleks 2, 3 ve 4 içinde yapılarak Tablo 4-6 da detaylandırılmıştır.

Tablo 4 de görüleceği gibi kompleks 1 ile benzer geçişler yaklaşık aynı dalga boyunda enerjilerde görülmektedir. Kompleks 2 de belirlenen sınırlar içinde daha fazla geçişin olduğu dikkat çekicidir. Kompleks 1 için, belirlenen osilatör kuvvetinden yüksekte metalden karbonil ligandına herhangi bir geçiş etiketlenememiş olmasına rağmen, kompleks 2 de 27 no’lu geçiş oldukça etkin bir MLCT geçiştir.

Kompleks 3 ve 4 için yapılan TDDFT hesaplamaları sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6 da sunulmuştur. Kompleks 3 hesaplamaları kompleks 1 ve 2 ile çok benzerlik göstermesine rağmen, kompleks 4 için yapılan hesaplamaların daha çeşitli ve detaylı oluşu dikkat çekicidir. Diğer komplekslerden farklı olarak 28 numaralı geçişte bir metalden karbonile geçişin ve 32 numaralı geçişte bir ILCT (intraligand charge transfer) geçişin hesaplanması molekülün ilginç noktalarından biridir.

Tablo 4. Kompleks 2 için TDDFT/BP86 ile Hesaplanan En Önemli Geçişlerin Enerji (nm), Osilatör Kuvveti (f_{osc}), Temel Orbital Katkıları ve Geçiş Türleri

Hal	λ_{nm}	f_{osc}	Temel geçişler	Geçiş tipleri
1	586.0	0.0171	140 → 141 (%83.0)	MLCT Mn → L(bpy)
2	552.0	0.0127	138 → 141 (%20.5) 139 → 141 (%67.0)	LLCT L(benzyl) → L(bpy) MLCT Mn → L(bpy)
14	381.9	0.0329	137 → 143 (%35.7) 139 → 143 (%33.8)	LLCT L(benzyl) → L(bpy) MLCT Mn → L(bpy)
15	390.3	0.0209	137 → 143 (%63.4)	LLCT L(benzyl) → L(bpy)
20	339.4	0.0329	139 → 144 (%53.4)	MLCT Mn → L(benzimid)
22	347.5	0.0116	135 → 143 (%75.7)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
24	351.4	0.0182	134 → 142 (%69.3)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
25	331.1	0.0377	134 → 142 (%21.1) 134 → 143 (%47.6)	LLCT L(benzimid) → L(bpy) LLCT L(benzimid) → L(bpy)
27	306.4	0.0123	140 → 145 (%89.3)	MLCT Mn → L(CO)

Tablo 5. Kompleks 3 için TDDFT/BP86 ile Hesaplanan En Önemli Geçişlerin Enerji (nm), Osilatör Kuvveti (f_{osc}), Temel Orbital Katkıları ve Geçiş Türleri.

Hal	λ_{nm}	f_{osc}	Temel geçişler	Geçiş tipleri
2	585.9	0.0171	143 → 145 (%82.7)	MLCT Mn → L(bpy)
3	550.1	0.0174	142 → 145 (%81.7)	MLCT Mn → L(bpy)
15	376.1	0.0573	142 → 147 (%56.5)	MLCT Mn → L(bpy)
21	340.1	0.0342	142 → 148 (%55.1)	MLCT Mn → L(benzimid)
22	355.7	0.0122	139 → 147 (%84.6)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
24	349.4	0.0184	138 → 146 (%68.3)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
28	306.3	0.0125	143 → 149 (%89.1)	MLCT Mn → L(CO)

Tablo 6. Molekül 4 için TDDFT/BP86 ile Hesaplanan En Önemli Geçişlerin Enerji (nm), Osilatör Kuvveti (f_{osc}), Temel Orbital Katkıları ve Geçiş Türleri

Hal	λ_{nm}	f_{osc}	Temel geçişler	Geçiş tipleri
3	587.7	0.0175	147 → 149 (%83.6)	MLCT Mn → L(bpy)
4	551.6	0.0169	145 → 149 (%83.7)	MLCT Mn → L(bpy)
16	377.9	0.0589	145 → 151 (%58.8)	MLCT Mn → L(bpy)
22	338.1	0.0307	145 → 152 (%53.9)	MLCT Mn → L(benzimid)
23	352.3	0.0139	143 → 151 (%81.4)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
24	351.1	0.0182	142 → 150 (%69.7)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
26	331.7	0.0379	142 → 150 (%20.3)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
			142 → 151 (%48.8)	LLCT L(benzimid) → L(bpy)
28	307.5	0.0112	147 → 153 (%82.4)	MLCT Mn → L(CO)
30	325.7	0.0313	140 → 149 (%81.3)	LLCT L(benzyl) → L(bpy)
31	338.4	0.0167	148 → 154 (%83.5)	LLCT L(benzyl) → L(CO)
32	300.2	0.1609	141 → 149 (%27.9)	ILCT L(bpy) → L(bpy)

Moleküller için yapılan TDDFT hesaplamaları toplu olarak değerlendirildiğinde moleküllerin UV/Görünür Bölge Spektrumlarında gözlenen geniş maksimum öncelikli olarak Mn → L(bpy) geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Fakat maksimumun dalga boyuna yakın dalga boylarında gözlenen güçlü LLCT geçişleri moleküllerin spektrumlarında gözlenen genişlemeye sebep olmaktadır. Moleküllerde üçüncül ligand olarak bağlı bulunan benzimidazol türevi ligandların elektronik geçişlerde etkin olduğu güçlü L(benzimid) → L(bpy) etiketli haller incelendiğinde açıktır. Fakat bu etkiye metil gruplarının sayısının etkisini benzimidazolün ve metil gruplarının bağlı olduğu benzil yapısının konjugasyon özellikleri sebebiyle görmek zordur. Fakat bağlı metil gruplarının sayısından ziyade kompleks 2 ve 4 de, orto ve para pozisyonlara bağlı metil gruplarının elektronik geçişlerde benzil gruplarının etkin olduğu elektronik geçişleri daha görünür kıldığı düşünülebilir. Bu durum metil gruplarının sayısı arttıkça CO-salınım miktarının artışı açıklanmaktadır. Bu noktada bu tür çalışmaların deneysel çalışmalara daha çok yol gösterebilmesi için daha çok moleküle detaylandırılması gerektiği anlaşılır.

Değerlendirme:

Koordinasyon bileşiklerinin çeşitli biyoaktif özelliklerinin incelenerek olumlu sonuçlar alınmasının ardından pek çok bileşik sentezlenmiş

ve birçok sentezi eskilere dayanan molekülün biyoaktivitesi incelenmiştir. Metal karbonil kompleksleri kompleks bileşikler arasında iyi bilinen moleküller olmasına rağmen 2000li yılların başından itibaren CO molekülünün vücuttaki etkisinin araştırılmaya başlanmasından sonra tekrar popülaritesi artmıştır. Fakat moleküllerin CO-salınım aktivitesini incelemek için her bir molekülün tekrar sentezlenmesi ve değerlendirilmesi hem vakit hem de ekonomik açıdan külfetlidir. Bu nedenle DFT/TDDFT hesaplamaları ile moleküller hakkında ön fikir elde etmek oldukça mantıklı görünmekle birlikte bu hesaplamalar ile genel geçerliliği olan sonuçlara ulaşmak için pek çok molekül için hesaplar yapılmalıdır. Bu çalışmanın sonuçlarının sağladığı bilgilere bağlı olarak daha küçük ligandlar içeren ya da değişimin takip edileceği fonksiyonel yapının karbonile daha yakın olduğu moleküllerle çalışılması gerekmektedir. Bu özelliklere sahip moleküllerin DFT/TDDFT hesaplamalarının yapılarak CO-salınımı ile ilgili öngörü oluşturma amaçlı çalışmalara devam edilmektedir.

Teşekkür

Katkılarından dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu (TÜBİTAK, Proje No:112T320) ve Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ODÜBAP, Proje No:AR-1657)'ne teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- [1]. Mond L., Langer C., Quincke F., Action of carbon monoxide on nickel, *J Chem Soc* 1890; 57: 749-53.
- [2]. Romão C.C., Blättler W.A., Seixas J.D., Bernardes G.J.L., Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide, *Chem Soc Rev* 2012; 41: 3571-83.
- [3]. Tenhunen R., Marver H.S., Schmid R., The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase, *Biochemistry* 1968; 61:748-55.
- [4]. Hasegawa U., van der Viels A.J., Simeoni E., Wandrey C., Hubbel J.A., Carbon monoxide-releasing micelles for immunotherapy, *J Am Chem Soc* 2010; 132: 18273-80.
- [5]. Ahanger A.A., Prawez S., Kumar D., Prasad R., Tandan S.K., Kumar D., Wound healing activity of carbon monoxide liberated from CO-releasing molecule (CO-RM), *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2011; 384: 93-102.
- [6]. Motterlini R., Haas B., Foresti R., Emerging concepts on the anti-inflammatory actions of carbon monoxide releasing molecules (CO-RMs), *Medical Gas Research* 2012; 2: 28-40.
- [7]. Chau L.Y., Heme oxygenase-1:emerging target of cancer therapy, *Journal of Biomedical Science* 2015; 22: 22.
- [8]. Motterlini R., Otterbein L.E., The therapeutic potential of carbon monoxide, *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 728-43.
- [9]. Üstün E., Ayvaz M.Ç., Çelebi M.S., Aşçı G., Demir S., Özdemir İ., Structure, CO-releasing property, electrochemistry, DFT calculation, and antioxidant activity of benzimidazole derivative substituted $[Mn(CO)_3(bpy)L]PF_6$ type novel manganese complexes, *Inorganica Chimica Acta* 2016; 450: 182-9.
- [10]. Üstün E., Özgür A., Coşkun K.A., Demir S., Özdemir İ., Tutar Y., CO-releasing properties and anticancer activities of manganese complexes with imidazole/benzimidazole ligands, *J Coord Chem* 2016; 69: 3384-94.
- [11]. Mahan V.L., Neuroprotective, neurotherapeutic, and neurometabolic effects of carbon monoxide, *Medical Gas Research* 2012; 2: 32-42.
- [12]. Zacharia V.M., Shiloh M.U., Effect of carbon monoxide on Mycobacterium tuberculosis pathogenesis, *Medical Gas Research* 2012; 2: 30.
- [13]. Patterson E.K., Fraser D.D., Capretta A., Potter R.F., Cepinskas G., Carbon monoxide-releasing molecule 3 inhibits myeloperoxidase (MPO) and protects against MPO-induced vascular endothelial cell activation/dysfunction *Free Radical Biology and Medicine* 2014; 70: 167-73.
- [14]. Babu D., Motterlini, R., Lefebvre, R.A., CO and CO-releasing molecules (CO-RMs) in acute gastrointestinal inflammation, *British Journal of Pharmacology* 2015; 172: 1557-73.
- [15]. Fairlamb I.J.S., Duhme-Klair A.K., Lynam J.M., Moulton B.E., O'Brien C.T., Sawle P., Hammad J., Motterlini R., η^4 -Pyrene iron(0)carbonyl complexes as effective CO-releasing molecules (CO-RMs), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006; 16: 995-8.
- [16]. Zobi F., Blacque O., Jacobs R.A., Schaub M.C., Bogdanova A.Y., 17 e^- rhenium dicarbonyl CO-releasing molecules on a cobalamin scaffold for biological application, *Dalton Trans* 2012; 41: 370-78.
- [17]. Romanski S., Kraus B., Schatzschneider U., Neudörfl J.M., Amslinger S., Schmalz H.G., Acyloxybutadiene Iron Tricarbonyl Complexes as Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs), *Angew Chem Int. Ed* 2011; 50: 2392-96.
- [18]. Botov S., Stamellou E., Romanski S., Guttentag M., Alberto R., Neudörfl J.M., Yard B., Schmalz H.G., Synthesis and Performance of Acyloxy-diene-Fe(CO)₃ Complexes with Variable Chain Lengths as Enzyme-Triggered Carbon Monoxide-Releasing Molecules, *Organometallics* 2013; 32: 3587-94.
- [19]. Niesel J., Pinto A., N'Dongo H.W.P., Merz K., Ott I., Gust R., Schatzschneider U., Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris(pyrazolyl)methane(tpm) manganese

- tricarbonyl complexes, *Chem Commun* 2001; 8: 1798-800.
- [20]. Pierri A.E., Pallaoro A., Wu G., Ford P.C., A Luminescent and Biocompatible PhotoCORM, *J Am Chem Soc* 2012; 134: 18197-200.
- [21]. Rimmer R.D., Pierri A.E., Ford P.C., Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets. Toward developing air-stable photoCORMs labilized by visible light, *Coordination Chemistry Reviews* 2012; 256: 1509-19.
- [22]. Jazzazi T.M.A., Görls H., Gessner G., Heinemann S.H., Westerhausen W., Photosensitive iron(II)-based CO-releasing molecules (CORMs) with vicinal amino and diphenylphosphino substituted chelating ligands, *J Organomet Chem* 2013; 733: 63-70.
- [23]. Johnson T.R., Mann B.E., Clark J.E., Foresti R., Green C.J., Motterlini R., Metal Carbonyls: A New Class of Pharmaceuticals? *Angew Chem Int Ed* 2003; 42: 3722-9.
- [24]. Szymańska-Buzar T., Photochemical reactions of Group 6 metal carbonyls with alkenes *Coordination Chemistry Reviews* 2006; 250: 976-90.
- [25]. Georgieva, N. Trendafilova, G. Bauer, Spectroscopic and theoretical study of Cu(II), Zn(II), Ni(II), Co(II) and Cd(II) complexes of glyoxilic acid oxime, *Spectrochimica Acta Part A* 2006; 63: 403-15.
- [26]. Salassa L., Garino C., Salassa G., Gobetto R., Nevi C., Mechanism of Ligand Photodissociation in Photoactivable $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{L}_2]^{2+}$ Complexes: A Density Functional Theory Study, *J Am Chem Soc* 2008; 130: 9590-7.
- [27]. Datta P., Mukhopadhyay A.P., Manna P., Tiekink E.R., Sil P.C., Sinha C., Structure, photophysics, electrochemistry, DFT calculation, and *in-vitro* antioxidant activity of coumarin Schiff base complexes of Group 6 metal carbonyls *J Inorg Biochem* 2011; 105: 577-88.
- [28]. Gonzalez M.A., Carrington S.J., Fry N.L., Martinez J.L., Mascharak P.K., Syntheses, Structures, and Properties of New Manganese Carbonyls as Photoactive CO-Releasing Molecules: Design Strategies That Lead to CO Photolability in the Visible Region, *Inorg Chem* 2012; 51: 11930-40.
- [29]. Pai S., Hafftlang M., Atongo G., Nagel C., Niesel J., Botov S., Schmalz H.G., Yard B., Schatzschneider U., New modular manganese(I) tricarbonyl complexes os PhotoCORMs: *in vitro* detection of photoinduced carbon monoxide release using COP-1 as a fluorogenic switch-on probe, *Dalton Trans* 2014; 43: 8664-78.
- [30]. Üstün E., Koç Ş., Demir S., Özdemir İ., Carbon monoxide-releasing properties and DFT/TDDFT analysis of $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\text{bpy})\text{L}]\text{PF}_6$ type novel manganese complexes, *J Organomet Chem* 2016; 815: 16-22.
- [31]. Üstün E., Demir S., Coşkun F., Kaloğlu M., Şahin O., Büyükgüngör O., Özdemir İ., A theoretical insight for solvent effect on myoglobin assay of $\text{W}(\text{CO})_4\text{L}_2$ type novel complexes with DFT/TDDFT, *Journal of Molecular Structure* 2016; 1123: 433-40.
- [32]. Neese F., A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry, *J Biol Inorg Chem* 2006; 11: 702-11.
- [33]. Neese F., Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory: From fundamental theory to exchange-coupling, *Coordination Chemistry Reviews* 2009; 253: 526-63.
- [34]. Neese F., The ORCA program system, *WIREs Comput Mol Sci* 2012; 2: 73-8.
- [35]. Üstün E., Özgür A., Coşkun K.A., Demir S., Özdemir İ., Tutar Y., Anticancer activities of manganese-based photoactivatable CO-releasing complexes (PhotoCORMs) with benzimidazole derivative ligands, *Transition Metal Chemistry* 2017; 42: 331-7.