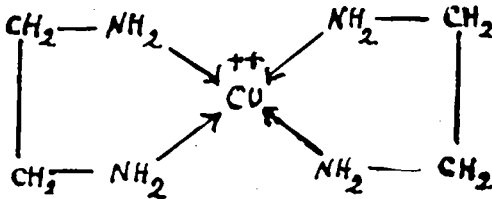


## METAL ŞELATLARI

### Şükrü Gürtunca\*

Metaller, durağan moleküllerle yeni bileşikler yapmak gücündedir. Metal burada, oksidasyon durumundaki birleşme değerinden daha yüksek bir değer taşımaktadır. Bunun klâsik ve tipik bir örneği bakır sülfatın sulu, seyreltik bir çözelti içinde amonyakla mavi bir renk vererek tepkimesidir. Bu tepki sonunda, kristalizasyon yöntemiyle elde edilen ürünün  $\text{CuSO}_4$  olmayıp  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4\text{SO}_4$  olduğu görülür. Çinko, kobalt ve plâtin gibi metaller de amonyakla aynı biçimde kompleksler yapmaktadır. İlk sırada, bu bileşiklerin oluşumu konusunda birbiriyle çelişen çeşitli görüşler ortaya çıkmıştır. Bunların en önemlisi Werner'in koordinasyon kuramıdır. Werner kuramının ana dayanağı "santral atoma göre koordinat grupları kesin, spatial düzen içindedir" postülâsıdır. Daha sonraki gelişmeler, Werner kuramının en özgün (orijinal) yanının bu postülâ olduğunu doğrulamıştır. Nitekim, bakır (II) iyonunun aminoasetik asid ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2\text{-COOH}$ ) yani glisin ile yaptığı bileşik üzerinde önemle durulmuş ve bakır (II) iyonunun 2 molekül glisin ile birleştiği saptanmıştır. Ley, burada bakırın iyonik durumdan çıktığını, başka bir deyişle birleşmenin iyonik olmadığını tanıtlamıştır. Bakır atomu, 2 molekül glisin tutan yeni bir siklik strüktürün bir parçası olmuştur. Tıpkı glisinde olduğu gibi, 2 molekül etilen diamin ( $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ) de bakır(II) iyonu ile bir siklik strüktür yapmaktadır:



\* A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti. Ankara, Türkiye.

Bu tipteki bileşiklere “şelat” adı verilmiştir. Burada siklik strük-türde metallik iyon kaptasyon durumundadır. Sözcüğün kökeni, Grekçe’de çağanoz kışkacı anlamına gelen “chele” dir. Deyim, santral atomu ile ona bağlanan molekül ve iyonları sembolik olarak belirtmektedir (3, 7).

Metal iyonu bir elektron vericisi ile birleşirse bir kompleks (koor dinasyon bileşiği) ortaya çıkar. Verici grubu iki ya da ikiden çok olduğu zaman, siklik bir strüktür oluşur. İşte, şelat deyimi bu bileşiği karşılamaktadır. Vericiye gelince “şelat yapan” ajan olarak tanımlanır. Metal ile verici arasında oluşan çift elektron bağı, bunların karakterine göre ya iyonik ya da kovalent olur. Şelatların en baskın nitelikleri aşağıda belirtilmiştir:

- Şelat yapan ajanlar ancak, pek az sayıda iyonla özel bir biçimde tepki verirler.
- Şelatlar genellikle suda çözünmez; çok kez polar olmayan sıvılarda çözünürler.
- Şelatlar aşırı derecede durağan olabilir. Şelatların bir bölümü ayrılmaksızın volatilize edilebilir.
- Şelatların çoğu renklidir. Renkleri metalin normal tuzlarının renginden farklı olabilir.

Şelat yapan ajanların ilk uygulama alanı nicel ve nitel çözümler olmuştur. Bir bölümü, analitik işlemlerde karıştırıcı nitelikteki özdeklerin ortamdan uzaklaştırılmasına yaramaktadır. Renkli kompleks yapan şelatlar, metallerin tayininde faydalı olmaktadır. 0.001 mikrogram miktarındaki metal bile kolayca saptanabilir. Alizarin ve krom lakı gibi, renkli lakların yapılması ancak şelasyon kuramının gelişme göstermesiyle mümkün olmuştur. Şelatlar, su içindeki demir (III), kalsiyum ve magnezyum iyonlarını elimine etmek için şampuanlara katılır. Şelatlar fizyolojik kimya alanında da, önemli bir yer tutar. Kan pigmenti, klorofil ve sitokrom, yaşamak için kesenkes gerekli şelatlardır. Şelat pigmentlerinin (ftalosianin’ler) kullanılışı da çok yaygındır. Suda çözünbilen şelatların hazırlanmasına yarayan aminopolikarboksilik asitler de bu niteliktedir. Yoğunlaştırılmış fosfatlar ve etilendiaminotetraasetik asid geniş çapta yapılmakta ve negatif katalizator biçiminde değerlendirilmektedir. Bundan başka, suların yumuşatılması ve çözeltilerin durulaştırılmasında olduğu üzere, metallik iyonun tutulmasının zorunlu olduğu bütün durumlarda yararlı olmaktadır. Metallerin separasyonu ile pürifikasyonunu sağlayan bazı yöntemler de, şelatların polar olmayan çözeltilerde erirliği ve volatilitesi temeline göre çalışmaktadır. Zehirlenmelerde

en ussal ve en etkin sağıtım şelatlarla yapılmaktadır. Dekontaminant, germisid ve metal tamponu biçiminde uygulanmaları, şelatların son yılların en ilginç gelişmesi olarak önde gitmelerinin başlıca nedenleri arasındadır.

Şelatların çeşitli kollarda kullanılması, şelat yapıcı ajan (ligand) ile metal iyonu ya da iyonlar arasındaki özel ve seçkin etkiye ve yine bilinen bir ortamda metal iyonunun yoğunluğunun kontrol edilmesine dayanır. Her iki etki de ligand ile metal arasında biçimlenen bağının kuvveti ile orantılıdır. Bu nedenle şelatların durağanlığında rolü bulunan etkenlerin kesinlikle bilinmesi gerekir (7, 8).

#### *Şelatların durağanlığı:*

Bir şelatın durağanlığının ölçüsü, metal ile ligand atomu arasındaki bağlantının sağlamlığıdır. Bu bağlantıya etkiyen faktörler aşağıya çıkarılmıştır.

a) – Metal atomunun karakteri.

b) – Ligandın bazik gücü. Bu güç ne kadar büyükse ligand o oranda durağan kompleks yapmak eğilimindedir. Başka başka etkenlerle ligandın bu gücü değişebilir. Özellikle organik moleküllerde çeşitli süstitüent gruplarının etkisi altında kalır.

c) – Oluşan siklik yapının oylumu. Bu durum, asidik ya da koordinat gruplarının ligand molekülündeki lokasyonu ile ilgilidir. En durağan şelatlar, 5 üyeli halka sistemi yapan doymuş ligandlar ile 6 üyeli halka sistemi yapan doymamış ligandları tutanlardır.

ç) – Halka sayısı. Genellikle bir metalin şelatı, analogu olan non-şelat kompleksten daha durağandır. (Bir şelat olan etilen diamin-nikel kompleksi, non-şelat hexammin kompleksinden daha durağandır). Bundan ayrı olarak şelasyon ne kadar ekstansif olursa, sistem o oranda durağandır. Amonyak gibi yalnız bir tek noktadan bağlanan moleküle, unidentat ligand denir. İki grubu bulunan etilen diamin ve glisin ise, metal atomuna bidentat olarak tutunur. 3, 4, 5, 6, 7 ve daha çok sayıda verici grubu tutanlar, birden çok halkalı strüktürleri yaparlar ve o oranda da durağandırılar.

d) – Sterik etkenler. Ligand molekülünün büyüklüğü ile spatial dağılımı şelatın durağanlığına etkir. Büyük ve kaba ligandlar, analogları küçük ligandlara göre daha az durağan kompleksler yapmaktadır.

e) – Rezonans. Şelat halkasının durağanlığı rezonatör strüktürlerin bulunup bulunmadığına göre de değişiklik gösterir. Gerekli

rezonatör strüktürlerine sahip ligandlar daha durağan karakterde şelat yaparlar.

*Biyolojik sistemlerde şelatların önemi:*

Bir çözelti içindeki metal iyonları, metal tamponlarla denetlenebilir. Bunlar etki yönünden pH tamponlarının analoğu olup, metal iyonunun zayıf, fakat değişmeyen bir yoğunluğunu meydana getirirler. Algların bakır iyonu ile vital bir ilişkisi vardır. Bakır olmadığı zaman alglarda yetmezlik belirtileri başgösterir. Yalnız, gerekli optimal bakırın belli ve aşağı bir düzeyde olması zorunludur. Bakırın normal bir tuzu istenilen yoğunlukta da olsa, alg için yararlı değildir; çünkü bakırın şelat durumunda olması gerektir. Bu bakımdan aquatik otlarla savaşa bakır şelatları ile olumlu sonuç elde edilememektedir.

Şelatların iz elementlerle de sıkı bir ilişkisi vardır. Şimdiye kadar biyolojik sistemlerde saptanan element sayısı 38'dir. Bunlardan 15'i hem bitkiler ve hem de hayvanlar için büyük önem taşımaktadır. Bitkiler için gerekli elementler Al, Cu, Ba, B, Zn, Co, Mn, Mo ve V'dir. Hayvanlarda ise Cu, B, Zn, Fe, F, I, Co, Mn, Mo ve V elementleri başta gelir. Doğal olarak biyolojik sistemlerde bulunan şelatlar; proteinlerin hidroliz ve sentezi, oksijen ve karbon dioksidin taşınması, dekarboksilasyon, redoks tepkimelerinin katalizi gibi, canlıyapı (organizma) için ağır ve vital karakterdeki görevlerin yürütülmesinden sorumlu bulunmaktadır. (2, 9, 10).

Biyolojik sistemlerde şelatlar arasında hemoglobinin ile klorofilin prostetik grupları da bulunur. Bunlar porfin türevleri olup katalaz, peroksidaz ve sitokromu kapsar. Bundan başka, siyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>)'de de kobalt (III) ve porfirin şelatı bulunmaktadır.

Hemoglobin, demir (II) ve porfin türevidir. Oksijenin taşınmasında ve tutulmasında anzim gibi görev görür. Bu da, şelattaki demir atomuna oksijenin bağlanmasıyla olur. Substrat olarak, oksijenle demirin birleşmesinden daha sağlam birleşen gruplar, hemoglobinin oksijeni tutma görevini bütün olarak bloke edebilirler. Örneğin, karbon monooksid ve siyanür iyonu bu işi kolaylıkla yapmaktadır.

Bundan başka, biyolojik sistemlerde bazı organik gruplar, metal iyonunun önderliğinde birbirleriyle kaynaşır ve birleşirler. Bu bakımdan özellikle fosfataz anzimleri ilgi çeker. Etkinlik yönünden ele alınırsa, bu anzimlerin hepsi ya mangan, ya da magnezyuma gerekseme göstermektedir. Fosfat transferi ile görevli bulunan bu anzimler, difosfat ve pirofosfat grupuna sahip bulunan koenzimlerle işbirliği yapmaktadırlar. Yukarıdaki gruplar da metal iyonu ile şelat yaparlar.

Hattâ eş zamanda anzim ve koenzimlerin metal iyonu ile kombine olduğu olağan sayılmaktadır. Burada söz konusu edilen özellikle ADP (adenosin difosfat), ATP (adenosin trifosfat), CoA (koenzim A), DPN (difosforopiridin nükleotid) ve TPN (trifosforopiridin nükleotid) koenzimleridir.

Bir başka ilginç olay da, biyolojik sistemlerde demirin oynadığı roldür. Bitkilerde demir klorofil sentezine katalitik olarak katılır. Bu tepkinin kimya yönü karmaşık olmakla birlikte, demir (III) iyonu üroporfirini teşkil için pirrol gruplarının kombinasyonunu yönetmektedir. Demirin koordinat bağları, porfobilinojen grupları düzenli olarak kondanse etmekle, siklik tipte porfirinin oluşmasına yardımcı olur. Klorofil bir demir şelatı değildir. Ancak, porfirin oluşuktan sonra demirin yerine magnezyum geçer.

#### *İz elementlerin taşınması:*

Fizyolojik pH'da ağır metaller bütün olarak erimiş hidroliz ürünlerine çevrilememektedir. Çünkü fizyolojik pH oldukça yüksek bir düzeydedir. Bu yüzden hayvansal sistemlerde önemli yoğunlukta iz metal iyonları yer almamaktadır. Ancak iz element taşıyıcısı olan ve şelat doğurucu güçte ve karakterde olan bazı hidroksi asitler bulunur. Hidroksi asit anyonları özellikle laktat, malat ve sitratlardır. Cıva ve kurşun gibi bazı ağır metaller serum proteinleri ile birleşerek durağan kompleksler yaparlar. Bunların biyolojik bir görevi yoktur. Gerçekte kolloidal oldukları halde -Ca, K, Mg ve Na bir yana bırakılırsa- kan serumunda, metallerin çoğu protein kompleksleri durumunda taşınmaktadır.

#### *Biyolojik sistemler ve sentetik şelatlar:*

Doğal olmayan şelatların biyolojik sistemlere sokuluşu çeşitli etki doğurmaktadır. Böyle durumlarda anzim-metal işbirliği inhibisyona uğrar. Anzime olan gereksemeye göre canlıya ya ölür, ya da zayıflar. Şelatların bu niteliği bakteri ve fungus'larla savaşta yararlı sonuçlar vermektedir. Aureomycin, isoniazid, PAS (para-amino salisilik asid) gibi ilaçlar da şelat doğurucu özelliktedir. Antibakteriyel nitelikte şelasyon arasında da ilgi bulunmaktadır. Bütün monohidroksikinolin'ler içinde antibakteriyel etkide olan salt 8-hidroksikinolin'dir. Bu özdek şelat yapıcı karakterdedir. Bundan ayrı olarak şelasyon olayında rolü bulunmayan inert grupların süstitüsüyonu da bazı durumlarda etkinliği arttırır. Örneğin, şelasyonla 5-metil-8-hidroksikinolin'in etkinliği çoğalır. Bunun tersi de olabilir. 2-pozis-

yonu çok kez ya sterik etkiyle, ya da ligandın bazik gücünün azalmasıyla şelasyonu inhibe eder (7).

*Şelatların hayvan beslemedeki önemi:*

Şelatlar, metabolizma olayında önemli bir etken olarak belirir. Metabolizma sırasında ligandın değişmesi, ya da pH'da metabolik bir dengesizlik, metal iyonunun yoğunluğuna etkir. Metal yönünden yetersiz olan bitkisel yemler, hayvanlarda yetmezlik doğurur. Bitkilerin yetiştirilmesinde metal şelatlarının kullanılması ile bitkileri tüketen hayvanların yeter oranda metal almaları sağlanabilir. Bu konu, özellikle hidroponik ortamda büyüyen bitkiler için önemlidir. Bu amaçla çok kez CDTA (cyclohexanediaminetetraacetic acid), DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid), EDDHA [ethylenediaminedi (o-hydroxyphenylacetic acid)] ve EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) yararlı olmaktadır. Sentetik olan şelat yapıcı öğeler de hayvansal canlıyapıda kolaylıkla birirmektedir. Bu yolla hayvan metali çevreden karşılayabilir. Metal şelatları doğrudan doğruya hayvanın suyuna ya da yemine de katılabilir. Dencyler, iz elementleri vücuda sokmak için en elverişli yolun, yemin bu metalleri bol oranda tutması olduğunu doğrulamıştır. Bununla beraber, yeter sayıda animal denemeler yapılmış sayılamaz. Yalnız, metal şelatlarının yeme katılması, inorganik metal tuzlarına oranla, metalin oral injesyonunu çoğalttığı apaçık ortadadır (5, 8, 9).

Anemik kondisyon, iz metal yetmezliğinin en çok görülen bir belirtisidir. Demir şelatları burada olumlu sonuçlar vermektedir. Bakır (II)-EDTA şelatı köpeklerde inorganik bakır tuzlarından dört kat daha etkilidir.

Şelatlar yemlerin saklanması da yararlı sonuçlar vermektedir. Bitkisel yağların hidrogenasyonunda katalitik olarak çok kez nikel kullanılır. Bu nedenle yağa nikel karışabilir. Bakır, demir ve nikel gibi metaller kimyasal oksidasyon tepkilerine katalitik olarak etkiyerek çeşitli konstituentleri tahrip eder. Sonuçta salt oksidatif tahrip meydana gelmekle kalmamakta, sabun ve yağların oksidatif acılaşması da artmaktadır.

Besinlere zararlı oranda metaller bulaştığı zaman da şelat yapıcı ajanlara başvurulur. Tatlı içkilere az miktarda EDTA katılırsa metal kaplardan içkiye sızabilen iz elementler şelat halinde tutulur. Reçel ve meyva peltelerine Ca, Mg ve polivalan katı metal bileşiklerinden ileri gelen bulanıklığı ortadan kaldırmak için de şelatlar katılmaktadır. EDTA ayrıca kurşun bileşiklerinin püskürtülmesi sonunda meyvalar üzerinde biriken kalıntıyı gidermek için de kullanılmaktadır. EDTA

+metal şelatları suda kolay eridiğinden zararlı öğeler suyla sürüklenir ve ayrılır.

*Şelat yapıcı ajanların ağır metallerle zehirlenmelerin sağıtımındaki yeri ve önemi:*

Şelat yapıcı ajanlar toksik etkide olan metallerin iyonik biçimini tutmak amacıyla zehirlenmelerde uygulanmaktadırlar. Bu reaktifler aynı zamanda erimenin önünü alarak canlıyapıda metalin şelat halinde çabucak atılmasına yardım eder. Sentetik şelat yapıcı ajanlar ortamdaki demiri, erimiş demir şelatı biçimine sokar. Akut berilliyumla zehirlenmede aurintrikarboksilik asidin amonyum tuzu antidot olarak değerlendirilmektedir. Taze meyvalarda bulunan sitrik asid, nikel ile kompleks yaptığından şelat yapıcı ajan olarak uygulanır. BAL (2, 3-Dimercaptopropanol) da toksik metallerle şelat yapar. Cıva ile zehirlenmelerde BAL'in EDTA'ya üstün olduğu söylenir. EDTA özellikle kurşunla zehirlenmede disodyum kalsiyum EDTA biçiminde uygulanır (1, 4, 6).

Kalsiyum EDTA, demirin atılmasına da yarar. Demirle daha durağan bir bileşik yaptığından demir kalsiyumun yerine geçer ve şelat olarak atılır. Kurşun ile zehirlenmede de kurşun ile EDTA şelat yapmaktadır. Bu durumda kalsiyum liberasyonu başgösterir ve dokularda kalsiyum yerini kurşuna bırakır. Kurşun + EDTA kompleksi eriyen, toksik olmayan ve böbrekler aracılığıyla atılan bir bileşiktir. Kemiğin kurşuna karşı tutkusu yumuşak dokulardan daha baskındır. EDTA'nın ana etkisi kemikteki kurşuna yönelmiştir. Kurşunun yumuşak dokularda indirgenmesi ikinci kez kemiğe yayılmasından ileri gelir. Bakırla zehirlenmede de bunun analogu bir durum vardır. Dokularda toplanmış bakır, BAL ve EDTA ile kolaylıkla tutulabilir (6).

Disodyum kalsiyum EDTA radyoaktif dekontaminasyon aracı biçiminde de uygulanır. Radyoaktif ürünlerin vücuttan uzaklaştırılmasını da sağlar. Özellikle plutonium ve yttrium ile zehirlenmede güvenilir bir antidottur. Plutonium'un etkisi kemik iliği üzerindedir ve osteosarkom ile kemik yangısı yapar. Hemen EDTA verilirse plutonium + EDTA kompleksi oluşur ve vücuttan atılması sağlanır.

X-ışınlarıyla yürütülen deneyler, şelatların diağnozda da aydınlatıcı olacağını göstermektedir. Bu amaçla X-ışınının geçişini önleyen bazı ağır metallerin vücuda sokulması gerektir. Ağır metaller toksik niteliktedir, üstelik eriyen inorganik biçimde verilemezler. Oysa, EDTA ile birlikte verilen şelatlar bu nitelikte değildir.

## Literatür

- 1 - **Aronson, A. L. and Hammond, P. B.** (1964): *Effect of Two Chelating Agents on the Distribution and Excretion of Lead.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 146, 241-251.
- 2 - **Brown, J. C. and Tiffin, L. O.** (1962): *Properties of Chelates and Their Use in Crop Production.* J. Agric. Food Chem. 10, 192-195.
- 3 - **Chesnin, L.** (1963): *Chelation and Trace Elements. Nutritoin of Corn.* J. Agric. Food Chem. 11, 118-122.
- 4 - **Gürtunca, Ş.** (1967): *Beyaz Fare, Kobay ve Tavşan'da Deneysel Akut Arsenik Zehirlenmesinde Mide-Bağırsak İçeriği ve Karaciğerde Kimyasal Seri Yöntemle Miktar Tayini Üzerinde Araştırmalar.* (Yayınlanmamıştır).
- 5 - **Haertl, E. J.** (1963): *Metal Chelates in Plant Nutrition.* J. Agric. Food Chem., 11, 108-111.
- 6 - **Hammond, P. B., Aronson, A. L. and Olson, W. C.** (1967): *The Mechanism of Mobilization of Lead by Ethylene diaminetetraacetate.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 157, 196-206.
- 7 - **Martell, A. E. and Calvin, M.** (1952): *Chemistry of Metal Chelate Compounds.* Prentice-Hall, New York.
- 8 - **Rubin, M. and Princiotto, J. V.** (1963): *Chelation As a Basic Biological Mechanism.* J. Agric. Food Chem., 11, 98-102.
- 9 - **Scott, M. L. and Zeigler, T. R.** (1963): *Evidence for Natural Chelates Which Aid in the Utilization of Zinc by Chicks.* J. Agric. Food Chem., 11, 123-125.
- 10 - **Warburg, O.** (1949): *Heavy Metal Prosthetic Groups.* Oxford University Press, London.