



T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

TANNİK ASİT VE MYRİCETİN'İN Fe(III) İLE OLUŞTURDUĞU  
KOMPLEKSLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ATİKE UZAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTAKYA  
EYLÜL-2006

Mustafa Kemal Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yrd.Doç.Dr.Şana SUNGUR danışmanlığında, Atike UZAR tarafından hazırlanan bu çalışma 22 / 09 / 2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Analitik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Yrd.Doç.Dr. Şana SUNGUR İmza.....

Üye : Prof.Dr.Nureddin ÇOLAK İmza.....

Üye : Yrd.Doç.Dr.Muhsin EZER İmza.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Kod No:

İmza

22 / 09 / 2006

Prof.Dr.Cemal TURAN

Enstitü Müdürü

Bu çalışma M.K.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklenmiştir.

Proje No: 05M0501

**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.**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>ÖZET</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>III</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Demir ile İlgili Genel Bilgiler.....	1
1.2. Metal İyonu ile Ligand Arasındaki İlişkiler .....	3
1.3. Şelatör .....	4
1.4. Şelatörlerin ve Şelat Bileşiklerinin Kullanım Alanları.....	5
1.5. Demir Şelatörleri.....	6
1.5.1. Kaynaklarına Göre.....	6
1.5.2. Su ile Etkileşimlerine Göre.....	7
1.5.3. Stokiyometrilere Göre.....	7
1.6. Tedavi Amaçlı Kullanılan Demir Şelatörlerinin Kritik Özellikleri.....	8
1.6.1 Metal Seçiciliği ve İlgisi.....	8
1.6.2. Komplekslerin Termodinamik Kararlılığı.....	8
1.6.3. Lipofilisite ve Molekül Ağırlığı.....	9
1.6.4. Toksikliği.....	10
1.6.4.1. Metal Seçiciliğinin Azalması.....	10
1.6.4.2. Kompleksin Yapısı.....	10
1.6.4.3. Redoks Aktivitesi.....	11
1.6.4.4. Hidrofilisite.....	11
1.7. Flavonoidler.....	12
1.7.1. Flavonoidlerin Yapısal Özellikleri ve Sınıflandırılması.....	13
1.7.2. Flavonoidlerde Yapı Çeşitliliği.....	15
1.7.3. Flavonoller.....	15
1.7.4. Flavonoidlerin Tıbbi ve Biyolojik Özellikleri.....	16

1.7.5. Flavonoidlerin Antioksidatif Etkileri.....	16
1.8. UV ve Görünür Bölge Absorbsiyon Spektroskopisi ile İlgili Genel Bilgiler.....	18
1.8.1. UV ve Görünür Bölge Absorbsiyon Spektrofotometreleri.....	19
1.8.1.1. Işık Kaynakları.....	20
1.8.1.2. Dedektörler.....	20
1.8.1.3. Monokromatörler (Dalgaboyu Seçicileri).....	21
1.8.2. Spektrofotometre Çeşitleri.....	22
1.8.3. Işık Absorbsiyonunun Nicel Yorumu.....	23
1.8.4. UV ve Görünür Bölge Absorbsiyon Spektroskopisi ile Analitik Uygulamalar.....	24
1.8.5. Komplekslerin Spektrofotometrik İncelenmesi.....	25
<b>2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>31</b>
3.1. Materyal.....	31
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	31
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	32
3.2. Metod.....	32
3.2.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	32
3.2.2. Kompleksin Oluşturduğu pH Aralığının Belirlenmesi.....	33
3.2.3. Spektrofotometrik Çalışma.....	33
3.2.4. Komplekslerin Stokiyometrilerinin Belirlenmesi.....	33
3.2.5. Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi.....	34
3.2.6. Tannik Asit ve Myricetinin Metal İlgilerinin Belirlenmesi.....	34
3.2.7. Tannik Asit ve Myricetinin pKa Değerlerinin Belirlenmesi.....	34
3.2.8. Tannik Asidin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi.....	35
3.2.9. Myricetinin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi.....	35
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
4.1. Kompleksin Oluşturduğu pH Aralığının Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar.....	36
4.2. Spektrofotometrik Çalışma ile İlgili Tartışmalar.....	37
4.3. Komplekslerin Stokiyometrilerinin ve Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar.....	40

4.4. Tannik Asit ve Myricetinin Metal İlgilerinin Belirlenmesi ile İlgili	
Tartışmalar.....	41
4.5. Tannik Asit ve Myricetinin pKa Değerlerinin Belirlenmesi ile İlgili	
Tartışmalar.....	44
4.6. Tannik Asidin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi ile İlgili	
Tartışmalar.....	46
4.7. Myricetinin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi ile İlgili	
Tartışmalar.....	47
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>55</b>

## ÖZET

### TANNİK ASİT VE MYRİCETİN'İN Fe(III) İLE OLUŞTURDUĞU KOMPLEKSLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmanın amacı, birer doğal flavonoid olan tannik asit ve myricetin, Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin incelenmesidir.

Bu amaç için öncelikle, tannik asit ve myricetin Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin pH'a bağlılığı hem potansiyometrik hem de spektrofotometrik çalışma ile saptanmıştır. Sonra, eğim oranı yöntemiyle, oluşan komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri belirlenmiştir. Fe(III) ile tannik asidin pH<3'de 1:1, pH=3-7 arasında 2:1, pH>7'de 4:1 molar oranında kompleksler oluşturduğu saptanmıştır. Fe(III) ile myricetin ise, pH=4 ve pH=5'de 1:2, pH=6'da 1:1 molar oranında kompleksler oluşturmuştur. Tannik asidin Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitleri  $10^5$  ile  $10^{17}$  arasında değer alırken, myricetin Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitleri  $10^5$  ile  $10^9$  arasında değerler almıştır. Gerek tannik asidin gerekse myricetin Cu(II) ve Zn(II)'ye minimum ilgi gösterdiği, Al(III)'e ilgilerinin ise, Fe(III) ile karşılaştırıldığında daha az olduğu saptanmıştır. Tannik asit ile myricetin 0,2 M KOH ile hem sulu hem de susuz ortamda gerçekleştirilen titrasyonlarından belirlenen pK<sub>a</sub> değerlerinin ortalaması tannik asit için 7,1, myricetin için ise 6,65'dir. Ayrıca, tannik asit için logP<sub>oktanol/su</sub> değeri -0,41, myricetin için de 0,23 olarak bulunmuştur.

2006, 55 sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Demir şelatörü, tannik asit, myricetin, UV ve GB Moleküler Absorbsiyon Spektroskopisi, eğim oranı metodu

**ABSTRACT****INVESTIGATION OF CHEMICAL PROPERTIES OF COMPLEXES TANNIC ACID AND MYRICETIN WITH Fe(III)**

Complexes of the tannic acid and myricetin with Fe(III) were investigated.

Firstly, pH dependence of the complexes was determined both potentiometric and spectrophotometric study. Stability constants and stoichiometries of the formed complexes were determined using slope ratio method. Fe(III) was formed complexes with tannic acid of various stoichiometries, wick in the 1:1 molar ratio at  $\text{pH} < 3$ , in the 2:1 molar ratio at  $\text{pH} = 3-7$  and in the 4:1 molar ratio at  $\text{pH} > 7$ . Fe(III) was formed complexes with myricetin in the 1:2 molar ratio at  $\text{pH} = 4$  and 5, in the 1:1 molar ratio at  $\text{pH} = 6$ . Stability constant values were found to be  $10^5-10^{17}$  and  $10^5-10^9$  for Fe(III)-tannic acid complexes and Fe(III)-myricetin complexes. Both tannic acid and myricetin were possessed minimum affinities to Cu(II) and Zn(II). They were had less affinity for Al(III) than affinity for Fe(III). Potentiometric titrations were performed with 0.2 M KOH in aqueous and nonaqueous mediums.  $\text{pK}_a$  values were found to be 7.1 and 6.65 for tannic acid and myricetin. In addition,  $\log P_{\text{octanol/water}}$  values were calculated to be -0.41 and 0.23 for tannic acid and myricetin.

2006, 55 pages

**Key Words:** Iron chelators, tannic acid, myricetin, UV-VS Molecular Absorbtion Spectroscopy, slope ratio method.

## ÖNSÖZ

Demir, yerkabuğunda en fazla bulunan elementlerden biridir ve çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Her yaşam hücresinde, eser miktarda demir bulunmaktadır. İnsan vücudundaki toplam demir miktarı yaklaşık 2-5 gram arasında olup, kişideki hemoglobin miktarına göre değişebilmektedir.

Demirin eksikliği de, fazlalığı da istenilmeyen bir durumdur. Demir eksikliği telafi edilmek istendiğinde, bu defa demir fazlalığı ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumda, vücuttaki demir dengesini koruyacak şelatörler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, hergün besinlerle bir miktar aldığımız, flavonoidler grubundan olan tannik asit ve myricetinin demir ile oluşturduğu kompleksler incelenmiştir.

Bu konuda çalışmamı sağlayan ve çalışmalarım sırasında her zaman desteğini gördüğüm çok değerli danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Şana SUNGUR'a (MKÜ Fen-Ed. Fak. Kimya Böl.) teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamla ilgili grafiklerin ve şekillerin düzenlenmesinde yardımını esirgemeyen Sayın Murat AKSARAY'a (BilgiSARAY Yazılım ve Donanım Ltd. Şti.) teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde sağladıkları maddi katkılardan dolayı, M.K.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkürlerimi sunarım.



**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

ICL670A	4-[3,5-bis-(hidroksifenil)-1,2,4-triazol-1-il]-benzoikasit
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
HBED	N,N'-bis-(2-hidroksibenzil)-etilendiamin- N,N'-diasetikasit
DTPA	Dietilentriaminpentaasetikasit
PIH	Piridoksal izonikotinoil hidrazon
EGTA	Etilenglikol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N,N-tetraasetikasit
TEA	Trietanolamin
BBB	Kan-beyin duvarı
$\epsilon$	Molar absorpsiyon katsayısı
$\lambda$	Dalgaboyu

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Çizelge 1.1. İdeal demir şelatörlerinin $\log P_{\text{oktanol/su}}$ değerleri.....	9
Çizelge 4.1. Tannik asit ile Fe(III)'ün oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri.....	40
Çizelge 4.2. Myricetin ile Fe(III)'ün oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri.....	40
Çizelge 4.3. Tannik asit ile Al(III), Zn(II) ve Cu(II)'nin oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri.....	42
Çizelge 4.4. Myricetin ile Al(III), Zn(II) ve Cu(II)'nin oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri .....	42

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1.1. Stokiyometrilere göre demir şelatörleri.....	7
Şekil 1.2. Tannik asidin yapısı.....	12
Şekil 1.3. Myricetin yapısı.....	12
Şekil 1.4. 1,3-difenilpropan.....	13
Şekil 1.5. Flavanın yapısı.....	14
Şekil 1.6. Flavonun yapısı.....	14
Şekil 1.7. Bir spektrofotometrenin temel bileşenleri.....	19
Şekil 1.8. Kalibrasyon doğrusu.....	25
Şekil 1.9. Sürekli değişme yöntemi.....	26
Şekil 1.10. Mol oranı yöntemi.....	27
Şekil 4.1. Tannik asit ile Fe(III) karışımının NaOH ile potansiyometrik titrasyonuna ait eğri.....	36
Şekil 4.2. Myricetin ile Fe(III) karışımının NaOH ile potansiyometrik titrasyonuna ait eğri.....	37
Şekil 4.3. Tannik asidin absorpsiyon spektrumu.....	38
Şekil 4.4. Tannik asit ile Fe(III) kompleksinin absorpsiyon spektrumu.....	38
Şekil 4.5. Myricetin'in absorpsiyon spektrumu.....	39
Şekil 4.6. Myricetin ile Fe(III) kompleksinin absorpsiyon spektrumu.....	39
Şekil 4.7. Tannik asidin 0,2 M KOH ile titrasyonuna ait eğri.....	44
Şekil 4.8. Tannik asidin 0,2 M KOH ile susuz ortamdaki titrasyonuna ait eğri.....	45
Şekil 4.9. Myricetin'in 0,2 M KOH ile titrasyonuna ait eğri.....	45
Şekil 4.10. Myricetin'in 0,2 M KOH ile susuz ortamdaki titrasyonuna ait eğri.....	46
Şekil 4.11. Tannik asit için kalibrasyon doğrusu.....	46
Şekil 4.12. Myricetin için kalibrasyon doğrusu.....	47

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Demir ile İlgili Genel Bilgiler

Demir, yer kabuğunda en çok bulunan elementlerdendir. İçerisine vanadyum, mangan ve krom katılarak çeşitli çelikler elde edilmektedir. Kromla hazırlanan çelikler, dingil top aksamında ve zırh plakalarının yapımında; wolframlı çelikler, çabuk dönen ve bu nedenle çok fazla ısınan aletlerin yapımında, çelik torna tezgahlarının, kalem uçlarının yapımında; wolfram ve kobalt içeren çelikler ise, sürekli mıknatısların üretiminde kullanılmaktadır (**BOZTEPE, 1997**).

Demir yaşam için gerekli metallerin en önemlisidir. Çok çeşitli hücre olayları için son derece önemli bir metaldir ve her hücrenin az miktarda demire gereksinimi vardır. İnsan vücudundaki demir yaklaşık 4 gram olup bunun 3 gramı alyuvarlardaki hemoglobin tarafından taşınırken, 1 gramı da ihtiyaç durumunda kullanılmak üzere karaciğerde depolanır. Hemoglobin, yapısında demir bulunan heme bağlı dört globin zincirinden oluşan bir tetramerdir. Alyuvarlar olgunlaşınca ve ölünce hemoglobinleri hem ve globin denen parçalara ayrılır. Ortaya çıkan hem, transferin denen bir protein molekülü ile taşınarak yeni alyuvar yapımı için kullanılır. Globin denen protein, aminoasitlerden oluşmaktadır ve yeni globin yapımında kullanılır. Böylece vücuttaki demir dengesi, demirin vücut içinde yeniden kullanılmasıyla korunur (**CANATAN ve AYDINOK, 2005**).

Sağlıklı bir yetişkinde günlük demir absorpsiyonu, idrar ve deri epitel hücreleri ile kaybedilen miktara eşittir. Demir kayıpları genellikle sabittir ve her gün 1 mg demir vücuttan atılır. Sağlıklı bireylerde demir gereksinimi besinlerle karşılanır. Besinlerdeki demirin çoğu üç değerli ferrik demir tuzlarıdır . Fizyolojik pH'da ferrik tuzlar ferrik hidroksite dönüşür ve absorpsiyonu güçleşir. Midedeki asidik ortam ferrik demirin suda çözünmesini ve emilimini kolaylaştırır. Besinler içerisindeki indirgeyici maddeler (askorbik asit gibi) asidik ortamda ferrik demiri iki değerli ferro demir haline indirgerler. Suda iyi çözünen ferro demir, sindirim kanalında daha fazla emilir.

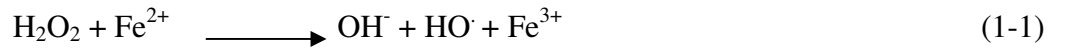
İnsanlarda demir ihtiyacı yaş, cinsiyet ve fizyolojik durumlara göre değiştiği gibi, tüketilen yiyeceklerdeki demirin absorblanmasına ve kişiler arasındaki farklılıklara

göre de değişmektedir. Bir yaşından aşağı bebeklerin günlük demir ihtiyacı 5-7 mg, genç kız ve erkeklerin 12-15 mg, yetişkin erkeklerin 10 mg ve kadınların 15 mg kadardır. Gebelik dönemlerinde kadınların demir ihtiyacı 20 mg civarına çıkmaktadır.

İnsan vücudundaki demirin %25'i depo demiridir. Bunun büyük bir kısmı başta karaciğer olmak üzere kemik iliği, dalak, adale ve dokularda depo edilmiştir, az bir kısmı da plazmada transferin-demir kompleksi şeklindedir. Dokulardaki demir "ferritin" adlı proteine bağlanarak depolanır. Ferritin, ferro demiri oksitler, ferrik demir halinde depolar (**GÜNDÜZÖZ, 1993**).

Demir biyolojik olarak önemli olmasına rağmen, aşırısı da toksik özelliğe sahiptir. Vücutta demir biriktikçe, demiri esas taşıyan protein olan transferin doyma noktasına gelir. Demir, bağlanacak transferin bulamayınca, kanda serbest halde dolaşmaya başlar. Serbest demir, vücut için çok zararlıdır. Transferine bağlanmamış demir kararlı değildir. Kolaylıkla elektron kazanabilir veya kaybedebilir. Eğer demir elektron kazanırsa üç değerlikli ferrik formdan iki değerlikli ferro forma döner. Demir böyle iki ve üç değerlikleri arasında devamlı değişim yaşarsa, serbest radikaller denen, fazlalığında vücutta ileri derecede hasara yol açan çok zararlı maddeler oluşur. Serbest radikallerin oluştuğu tepkimelerden en iyi bilineni Fenton reaksiyonudur (**CANATAN ve AYDINOK, 2005**).

Hidroksil radikal oluşumu;



şeklinde gerçekleşir

Depo demirin direkt bir fizyolojik fonksiyonu yoktur; vücutta yedek demir görevini yapar ve demirin azaldığı durumlarda eksikliği bir süre için telafi eder. Ancak depo demirinin de aşırısı toksiktir. İnsan metabolizması aşırı demiri atmak için etkili bir mekanizmaya sahip değildir. Fazla demir, öncelikle karaciğer hücrelerinde birikir. Ancak karaciğerin demiri depolama kapasitesi sınırlıdır. Karaciğer, daha fazla demiri depolayamadığında, demirin aşırısı kalp, dalak ve pankreas gibi diğer iç organlarda birikmeye başlar. Demir birikimi, düzenli kan nakline ihtiyaç duyan talasemi hastalarında görülür (**GÜNDÜZÖZ, 1993**).

Talasemi, bilinen diğer adıyla Akdeniz Anemisi, alyuvarlarda bulunan hemoglobin molekülünün kalıtsal bir hastalığıdır. Hemoglobin molekülündeki zincirlerin bir ya da birkaçının sentez hızında azalma ya da tümünden yok olma meydana

gelir. Talasemi hastalarında alyuvarların hemoglobin sentezi azaldığı için, hemoglobin miktarı düşüktür. Talasemi majör tedavisinde en sık yapılan işlem, kan nakli ile hemoglobin seviyesinin artırılmasıdır. Düzenli kan nakli sonucunda, insan vücudunun demiri kolaylıkla atan bir mekanizması olmadığından, vücuttaki demir seviyesi yükselir. Bu tedavide, vücuttaki aşırı demiri tutup, kompleks oluşturacak uygun bir şelatör (ligand ya da şelat yapıcı) kullanılır.

Demir şelatı tedavisinin amacı, aşırı demirin hücrelere zarar vermesini önlemektir. Bu zararın nedeni, demirin  $Fe^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  olmak üzere iki kararlı oksidasyon durumunda da bulunmasıdır. Demirin bu değişimi, normal metabolik bir ürün olan hidrojen peroksit gibi bileşiklerden, hidroksil radikal gibi çok zararlı serbest radikallerin oluşumunu katalizler.

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinden elektron kaybederler. Zararlı etkilere neden olmalarındaki en önemli faktör, bu elektron açığını kapatabilmek için başka atomların elektronlarını paylaşmaya çalışmalarıdır. Serbest radikaller bir dokunun herhangi bir molekülünü etkilerse, bu dokunun işlevini yerine getirememesine neden olur. Etkilenen maddenin biyolojik önemine bağlı olarak, önemli veya önemsiz çeşitli rahatsızlıklara neden olabilir. Genelde oksijen, hidrojen ve hidroksi (OH) tipinde olan serbest radikaller, almak istedikleri elektronu antioksidanlardan sağlarsa bir başka yapıya zarar vermezler (SARAÇ, 2005).

Demir kaynakları genellikle hayvansal kaynaklı yiyecekler, karaciğer, böbrek, kalp, yumurta sarısı, bitkisel yiyeceklerden baklagiller (mercimek, fasulye, soya fasulyesi)dir. Et, balık, tavuk, fındık, yeşil sebzeler orta derecede demir içermektedir. Süt mamulleri, beyaz un, ekmekek, pirinç, patates ve taze meyveler demirce fakirdir (SEVGİCAN, 1977).

## 1.2. Metal İyonu ile Ligand Arasındaki İlişkiler

Metal iyonunu belirli bir geometrik düzen içinde saran iyon veya moleküllere ligand, metal iyonunun ligandlarla oluşturduğu bileşiklere ise kompleks adı verilmektedir. Bu kompleksler, metal iyonu ve onun çevresinde koordine olmuş ligandların taşıdıkları yüklere bağlı olarak anyonik, katyonik veya nötral bir molekül

olabilir. Eğer, ligand bir tane donör atoma sahipse, metal atomu ile oluşturduğu kompleks basit kompleks, birden fazla donör atoma sahipse de, oluşan kompleks şelat adını alır.

Bir metal birden fazla liganda bağlanırsa kompleks oluşumu,



.

.

.



şeklinde gerçekleşir.

Bir ligand birden fazla metale bağlanırsa kompleks oluşumu,



.

.

.



şeklinde gerçekleşir.

### 1.3. Şelatör

“Şelat”ın kelime anlamı, bağlamaktır. Bu işlemi yapan maddelere ise şelatör (ligand veya şelat yapıcı) denir. Şelatörler, metal iyonlarını çok sıkı bir şekilde bağlayan, hem çözünen hem de çözünmeyen kompleksler oluşturabilen moleküllerdir.

Bazı şelatörler basit bir yapıya sahiptir (EDTA gibi). Bazıları ise yaşamsal organizmalar tarafından yapılan proteinlerdir (transferin gibi). Metal iyonlarına bağlanan şelatörlerin ortak özellikleri kimyasal olarak inert olmalarıdır (**KEBERLE, 1964**).

#### **1.4. Şelatörlerin ve Şelat Bileşiklerinin Kullanım Alanları**

Metal komplekslerinin kullanım alanları oldukça yaygındır. İnorganik kimya, fiziko ve organik kimya, farmakoloji, moleküler biyoloji ve çevre gibi alanlarda metal komplekslerinden yararlanır.

Bu bileşikler, hem ticari amaçla hem de analiz ve araştırma çalışmalarında kullanılmaktadır. Metallerin temizlenmesinde, deterjanlarda katkı maddesi olarak, boyar maddelerde, yağların temizlenmesinde, metal iyonlarının konsantrasyonlarını kontrol amacıyla, biyolojik ortamdaki metal iyonlarının kontrolünde, metal indikatörü olarak, metallerin uzaklaştırılmasında ve metallerin titrasyonunda kullanılırlar (**MARTELL ve CALVIN, 1959**).

Şelat bileşikleri geniş ölçüde kalitatif ve kantitatif analizlerde, analitik ayırma ve çöktürmelerde kullanılır. Ayrıca suyun sertliğinin giderilmesinde ve çözeltilerin berraklaştırılmasında bu bileşiklerden faydalanılır.

Bazı ağır metallerin şelatları da tıpta tedavi amacıyla kullanılır. Kurşun, arsenik, civa gibi zehirli metalleri bağlayarak bu metallerin vücuttan atılmasını sağlar.

Tetrasiklin ailesinin antibiyotik ilaçları,  $Ca^{+2}$  ve  $Mg^{+2}$  iyonlarının şelatörleridir ve bu şelatörler kemik ve diş etki ederler.

Günlük beslenmemizde, bazı aminoasitler, çiğ meyve, sebze ve hububatlarında bulunan doğal mineralleri şelat yapıcı olarak kullanırlar.

Asetil asetonun oluşturduğu siklik metal kompleksleri, uçucu oluşları ve polar olmayan çözücülerdeki yüksek çözünürlüklerinden dolayı metallerin saf olarak elde edilmesinde büyük önem taşır.

Metallerin, ele geçmesi güç veya olanaksız yükseltgenme basamakları için kompleksleştirme işleminden yararlanır.

Cu, Ag ve Au gibi birçok metal kaplama işlemlerinde de siyano kompleks iyon çözeltilerinden faydalanılır.



Klorofilde ve hemoglobinde bulunan ve doğal şelatörlerden olan porfirin halkası, klorofilde  $Mg^{+2}$  iyonu ile hemoglobinde ise  $Fe^{+3}$  iyonu ile şelat oluşturur.

Fotoğraf filmi, temel olarak gümüş bromürün jelatindeki süspansiyonudur. Fotoğraf işlemlerinin son aşamasında, katı  $AgBr$  çözünür ve gümüşün sodyum tiyosülfat ile oluşturduğu kompleksin yıkanmasıyla gümüş iyonu ortamdan uzaklaştırılır (UYAR, 1995).

## 1.5. Demir Şelatörleri

Demir şelatörlerinin taşımaları gereken en önemli özellik, demire özgü olmalarıdır. Demir ile bu şelatörlerin oluşturduğu komplekse “demir şelatı” denir.

Demir şelatörleri, kaynaklarına göre (doğal ve sentetik), su ile etkileşimlerine göre (hidrofilik ve hidrofobik) ve stokiyometrilere göre (2, 3 ve 6 dişli) sınıflandırılırlar.

### 1.5.1. Kaynaklarına Göre

#### Doğal Şelatörler

- Su
- Polisakkarit içeren karbonhidratlar
- Birden fazla koordinasyon alanı olan organik asitler
- Lipitler
- Steroitler
- Aminoasitler
- Peptitler
- Fosfatlar
- Nükleotitler
- Tetrapiroller
- Ferrioksaminler
- Fenolik bileşikler vs.

### Sentetik şelatörler

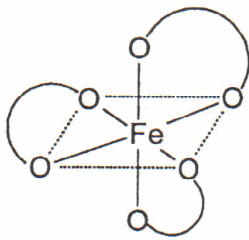
- 2,2- Bipiridil
- Dimerkaptopropanol
- Etilendiamintetraasetikasit (EDTA)
- Etilenglikol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N,N-tetraasetikasit (EGTA)
- Salisilik asit
- Trietanolamin (TEA) vs.

### 1.5.2 Su ile Etkileşimlerine Göre

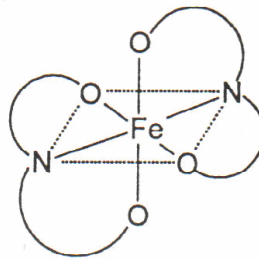
Demir şelatörleri su ile etkileşimlerine göre hidrofilik ve hidrofobik olmak üzere 2'ye ayrılır. Hidrofilik olanlar suyu seven ve suda çözünen, hidrofobik olanlar ise suyu sevmeyen ve suda çözünmeyen şelatörlerdir

### 1.5.3. Stokiyometrilerine Göre

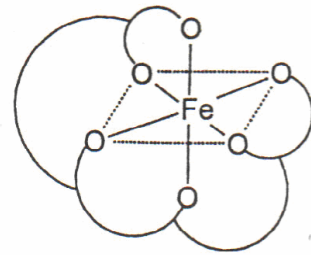
Demir şelatörleri, stokiyometrilerine göre ise 2, 3 ve 6 dişli olmak üzere 3'e ayrılır.



2 dişli ligand  
3:1 kompleks



3 dişli ligand  
2:1 kompleks



6 dişli ligand  
1:1 kompleks

Şekil 1.1. Stokiyometrilerine göre demir şelatörleri

2 dişli ligandlar, demire iki donör atomu ile 3 dişli ligandlar, üç donör atomu ile 6 dişli ligandlar ise altı donör atomu ile bağlanır. Farklı stokiyostrideki şelatların özellikleri de farklıdır.

## **1.6. Tedavi Amaçlı Kullanılan Demir Şelatörlerinin Kritik Özellikleri**

### **1.6.1 Metal Seçiciliği ve İlgisi**

Klinik uygulamalar için kullanılan şelatörlerin metal seçiciliği çok önemlidir. Şelat yapıcılar ya Fe(III) ya da Fe(II) için tasarlanabilir. Yüksek yük yoğunluğundan dolayı Fe(III), oksijen atomları içeren kuvvetli ligandlarla çok kararlı bağlar oluşturur. Aksine düşük yük yoğunluğuna sahip olan Fe(II) zayıf donör atomları içeren şelat yapıcıları tercih eder. Fe(II)'nin tercih ettiği ligandlar ayrıca Cu(II) ve Zn(II) gibi biyolojik olarak önemli +2 değerlikli diğer metallere de ilgi gösterdiğinden toksik olmayan Fe(II)'ye özgü ligandların tasarlanması son derece zordur. Fe(III) şelat yapıcılarının diğer bir avantajı ise, Fe(II) şelat yapıcıları gibi, hızla oto oksidasyona uğramamasıdır.

### **1.6.2. Komplekslerin Termodinamik Kararlılığı**

Metal komplekslerin kararlılığındaki en önemli faktör, oluşan ligand-metal kompleksindeki şelat halkalarının sayısıdır. Halka sayısı arttıkça, liganda atak eden donör atomlarının sayısı da artar. Fe(III) kompleksinin termodinamik kararlılığı, metal 6 dişli bir ligandla birleştiği zaman maksimuma ulaşır. Kararlılıktaki bu artış, serbest metal ve ligandan kompleks oluşumu sırasındaki entropi değişiminden kaynaklanır.

Ligandların Fe(III) ile kompleks oluşturma kabiliyetleri ortamın pH'ına ve pFe(III) değerlerine bağlıdır. pFe(III) değeri ne kadar büyükse ligandın Fe(III)'e ilgisi o kadar fazladır.

### 1.6.3. Lipofilisite ve Molekül Ağırlığı

Klinik uygulamalar için kritik bir özelliktir. Şelat yapıcıların farmakolojik açıdan etkili olabilmesi için ilacın yeterli konsantrasyonda istenilen bölgeye ulaşması gerekir. Bu nedenle ağızdan alınan aktif bir demir şelatı oluşturacak ligandın bağırsaklarda iyice absorblanması, biyolojik zarlardan geçmesi ve karaciğer gibi istenilen bölgeye ulaşması istenir.

Ağızdan absorpsiyonun etkili olabilmesi için, şelat yapıcının yağda çözünür olması gerekir. Böylece bağırsak bölgesine girişi kolaylaşır. Bununla birlikte yağdaki çözünürlüğü (lipofilisitesi) fazla olursa hücrelerin çoğuna ve bazı kritik bölgelere nüfuz eder. Bu da toksik yan etkileri arttırır. Ligandların  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerleri, onların lipofilisite hakkında bilgi verir. Çizelge 1.1’de ideal demir şelatörlerinin  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerleri verilmiştir.

Yine zar geçirgenliği bileşiklerin iyonik hallerinden de etkilenir. Yüksüz moleküller yüklü moleküllerden daha hızlı bir şekilde hücre zarlarından geçebilir. Bu yüzden şelatın yüksüz olması aranan bir özelliktir.

Şelat tasarımında molekül ağırlığı da önemli sınırlamalar getirir. Oral uygulamalarda kullanılacak şelat yapıcının molekül ağırlığının 300’den daha az olması gerekir. Molekül ağırlığı büyük olduğunda şelatörün absorpsiyonu ve difüzyonu zorlaşır.

Çizelge 1.1. İdeal demir şelatörlerinin  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerleri

	$\log P_{\text{oktanol/su}}$
Mide-bağırsak bölgesinde iyi absorblanma	> -1
Etkili karaciğer ekstraksiyonu	> 0
Hücre çevresine zayıf giriş	< -3
BBB’ye zayıf nüfuz etme	< -3

#### **1.6.4. Toksikliği**

Demir şelatı oluşturacak ligandlar pek çok faktörden dolayı toksikliğe neden olur. Bunlar, metal seçiciliğinin azalması, kompleksin yapısı, demir komplekslerinin Fe(II) ve Fe(III) arasındaki döngüsü ve hidrofilitesidir.

##### **1.6.4.1. Metal Seçiciliğinin Azalması**

Demir şelatı oluşturacak ideal bir ligandın Fe(III) için oldukça ysek seçiciliğe sahip olması, biyolojik açıdan önemli diğer metal iyonları ile de şelat oluşturma kabiliyetinin minimum olması gerekir. Ancak pek çok ligand Fe(III)'e karşı ysek ilgi gösterirken Zn(II) gibi metallere de ilgi göstermektedir. Bu durum özellikle karboksilat ve azot içeren ligandlarda görülmektedir. Oksijen içeren ligandlarda ise bu probleme daha az rastlanmaktadır.

##### **1.6.4.2. Kompleksin Yapısı**

Kompleksin yapısı da toksikliği arttıran faktörlerden biridir. Kompleksin, serbest radikal oluşumunu önlemek için, demirin  $H_2O_2$  ve  $O_2$  ile temasını önleyecek şekilde koordine edilmesi gerekir. 6 dişli ligandların çoğu kinetik olarak inerttir ve demir yüzeyinin tamamen maskelenmesiyle hidroksil radikal oluşumu minimuma iner. Eğer ligand demir yüzeyini tamamen maskeleyemeye yetecek boyutta değilse, oluşan kompleks demirin serbest radikal oluşturma kapasitesini arttırır. Hidroksil radikalleri oldukça reaktiftir. şekerleri yağları, proteinleri ve nükleik asitleri içeren birçok biyolojik molekül tipiyle etkileşerek, doku ve organların hasar görmesine ve sonuçta ölmesine yol açar.

#### 1.6.4.3. Redoks Aktivitesi

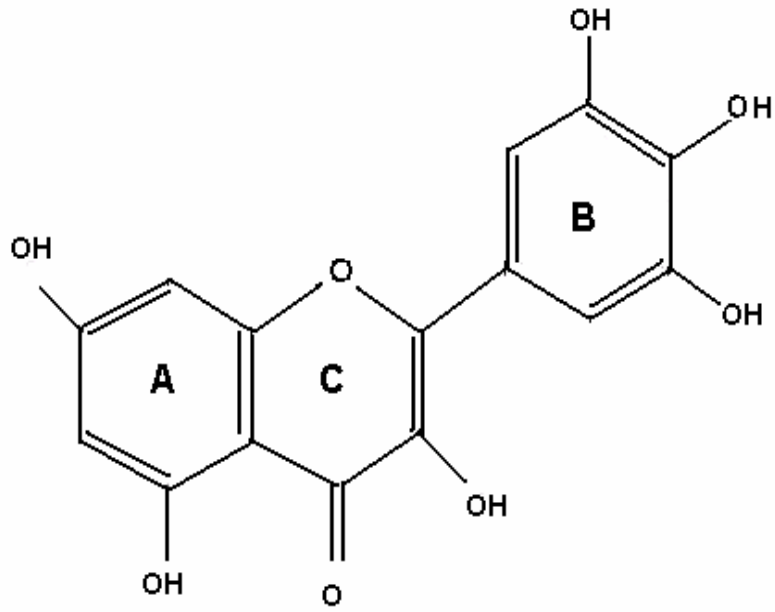
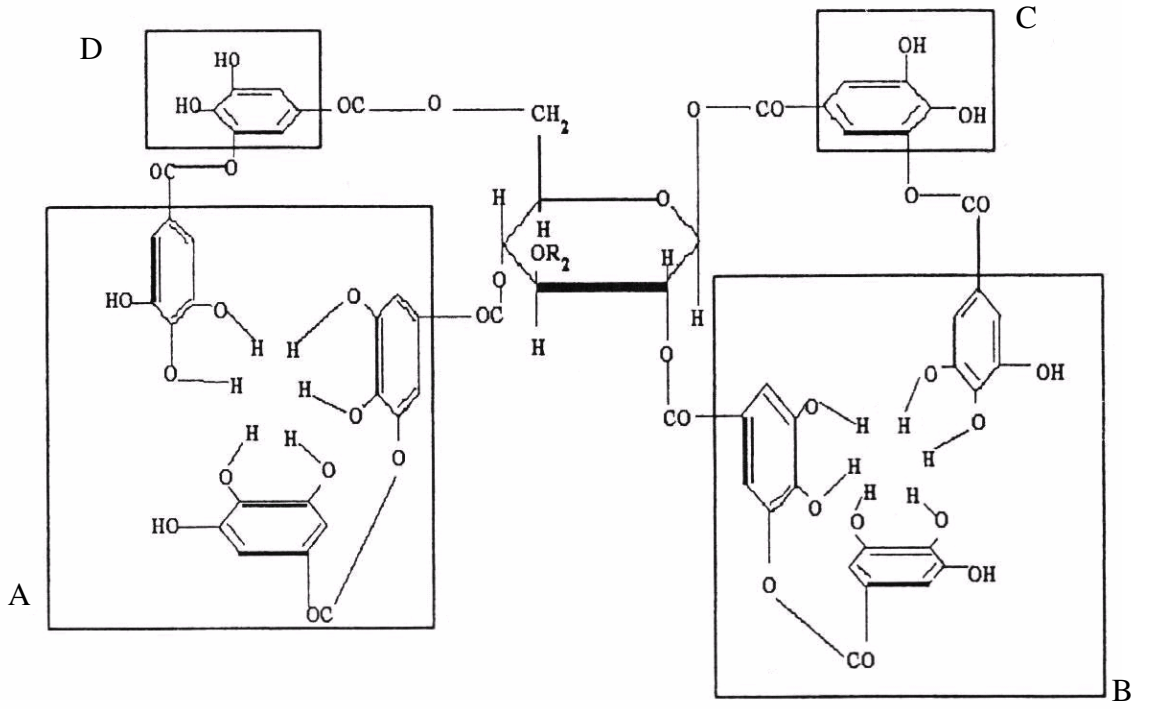
Hem Fe(II) hem de Fe(III) ile bağ oluşturarak redoks reaksiyonu gösteren şelat yapıcılar tercih edilmez. Çünkü, redoks döngüsü etkin oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur.

#### 1.6.4.4. Hidrofilisite

Demir şelatlarının kan-beyin duvarına (BBB) nüfuz etme eğilimi molekül ağırlığı kadar dağılım katsayısına da bağlıdır.  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  -3'ten küçük olan moleküllerin nüfuz etme eğilimi yetersizdir. Hidrofobik moleküller, bu değerden daha yüksek dağılım katsayısına sahip olduklarından zarlardan geçebilirler. Ancak ligandların hidrofilik doğası, demir şelatlarının BBB gibi kritik zar engellerini geçme yeteneğini sınırlandırır ve böylece toksik problemler azalır (LIU ve HIDER, 2002).

### 1.7. Flavonoidler

Bu çalışmada tannik asit (şekil 1.2) ve myricetin (şekil 1.3) gibi flavonoid kökenli moleküllerle çalışılmıştır.

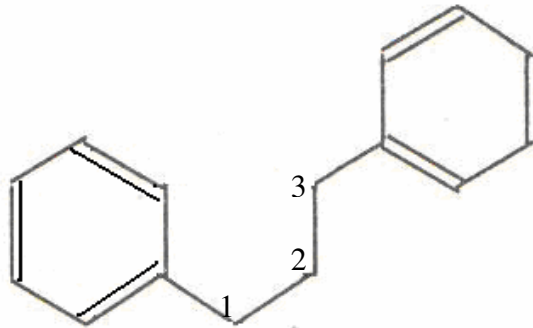


Flavonoidler, günlük tükettiğimiz birçok yiyecekte (sebzeler, meyveler, çay, kahve vb.) bulunan, insan sağlığı açısından son derece yararlı fenolik bileşiklerdir. İnsan vücuduna, tüketilen yiyeceklerle günde yaklaşık 1g flavonoid girmektedir. Antioksidan özelliğe sahip oldukları için, serbest radikallerin etkilerini nötralize ederek kanser, kalp, akciğer, şeker ve ülser gibi birçok hastalığı önleyici olarak kullanılmaktadırlar (CARLO ve ark., 1999).

### 1.7.1. Flavonoidlerin Yapısal Özellikleri ve Sınıflandırılması

Flavonoidler, benzo- $\gamma$ -piron halkasının doyma derecesine ve halkadaki farklı substituentlerin varlığına bağlı olarak gruplandırılan benzo-  $\gamma$ -piron türevleridir.

Flavonoidlerin karbon iskeletini, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenil propan ( $C_6-C_3-C_6$ ) yapısı teşkil eder (Şekil 1.4).

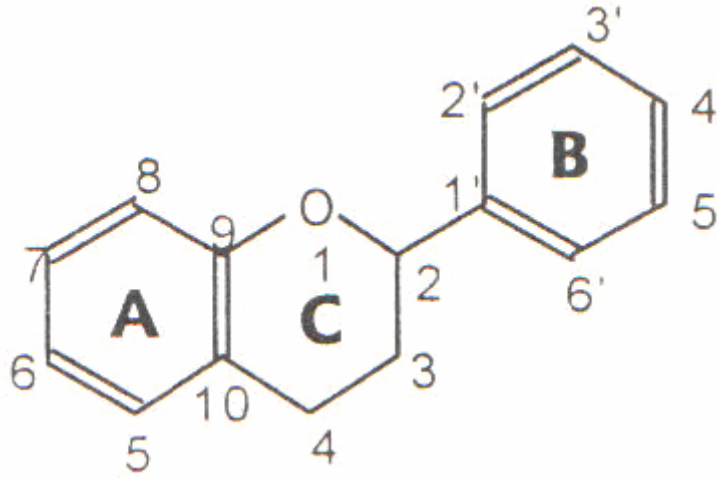


Şekil 1.4. 1,3-difenilpropan

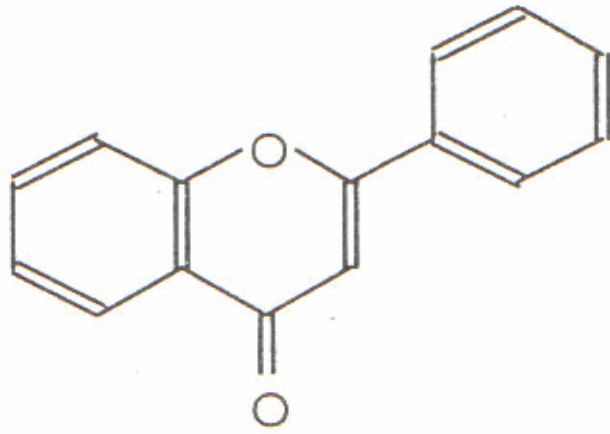
Fenil halkalarının propan zincirine farklı pozisyonlarda bağlanması nedeniyle, flavonoidler alt sınıflara ayrılırlar. 1,3-difenilpropan yapısındaki propan zinciri, oksijen atomu üzerinden, fenil halkası (A) ile birleşerek, beş veya altı üyeli heterosiklik üçüncü bir halka oluşturabilir. Böylece trisiklik bir sistem meydana gelir. Altı üyeli hetero halkanın oluşması ile meydana gelen trisiklik sistem, hetero halkanın yükseltgenme derecesine bağlı olarak, iki farklı yapıda bulunabilir. Bunlardan birisi 2-fenilkroman



veya fenilbenzopiran iskeletine sahip flavan (Şekil 1.5), diğeri ise 2-fenilbenzo- $\gamma$ -piron iskeleti içeren flavondur (Şekil 1.6).



Şekil 1.5. Flavanın yapısı



Şekil 1.6. Flavonun yapısı

Genellikle flavon türevlerine flavonoidler, flavan türevlerine ise flavanoidler denir. Flavon ve flavan yapılarındaki aromatik halkalar A ve B, hetero halka ise C ile gösterilir. A ve C halkalarındaki karbon atomları oksijen atomundan başlayarak numaralandırılır. B halkasındaki atomlar ise, üssü ( ' ) rakamlarla numaralandırılır.

Flavonoid yapılarında C<sub>3</sub> sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka, değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Hetero halkanın yükseltgenme derecesi flavonoidlerin alt sınıflarını belirleyen bir göstergedir.

### 1.7.2. Flavonoidlerde Yapı Çeşitliliği

Flavonoidlerde, molekülün aromatik (A ve B) halkalarına bağlanan substituentlerin sayısı, özelliği ve bağlanma pozisyonları yapı çeşitliliğine neden olan faktörlerdir. Flavonoid yapılarında yer alan en yaygın substituentler hidroksil gruplarıdır. Flavonoidlerin yapısında hidroksil gruplarının bulunması biyosentetik yolun sonucudur. Doğal flavonoidlerin yapısında en fazla yedi hidroksil grubunun bulunduğu bilinmektedir.

Flavonoidlerin yapısındaki hidroksil grupları, reaktif özelliklerinden dolayı, kolaylıkla alkilenir veya glikozillenir. Bu nedenle, flavonoidlerin metoksi ve glikozil türevlerine doğada sık rastlanır.

Bitkilerde bulunan başka bir flavonoid grubu da sülfatlanmış flavonoidlerdir. Bu flavonoidler, molekülde bulunan bir veya birkaç hidroksile ya da şeker kalıntısına sülfat grubunun bağlanmasıyla oluşur.

Bitkilerde flavonoidlerin dimer formları da yaygındır. Bu tür bileşikler biflavonoidler olarak adlandırılırlar. Biflavonoidler monomer flavonoid moleküllerinin kondensasyonu sonucu oluşurlar.

### 1.7.3. Flavonoller

Flavonoller, C halkasının en fazla yükseltgendiği flavonoid sınıfıdır. Bunlar, C-3 pozisyonunda hidroksil grubu içeren 2-fenilbenzo- $\gamma$ -piron molekülleridir. Bu nedenle, flavonollere 3-hidroksiflavonlar da denilebilir. Flavonoller, flavonoidlerin bitkilerde en çok rastlanan ve yapı çeşidi en fazla olan sınıfıdır.

Flavonoller, kristalsi veya amorf özellikli olup, açık sarı veya sarı renklidirler. Flavonolun farklı pozisyonlarda hidroksil veya metoksil grupları içeren türevleri bitki aleminde daha yaygındır.

Flavonoller, yapılarında bulunan hidroksil veya metoksil gruplarının sayısına bağlı olarak gruplandırılabilirler (**BİLALOĞLU VE HARMANDAR, 2004**).

#### **1.7.4. Flavonoidlerin Tıbbi ve Biyolojik Özellikleri**

Flavonoidlerin ilk olarak belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileridir (**RUZSNYAK ve SZENT-GYORGY, 1936**). Bu bileşiklerin kılcal damar sistemine olumlu etkisi, genellikle kan sızdırmanın önlenmesinde, kırılganlık ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında kendini göstermiştir.

Flavonoidlerin kanın bileşenleri üzerine etkisi de açıklanmıştır. Alyuvar oluşumunu teşvik ettiği ve kanda akyuvarların sayısını arttırdığı belirtilmiştir.

Flavonoidler, zayıf kalp kuvvetlendirici olarak da bilinirler. Bunlar kalp ritimlerinin düzenlenmesinde etkilidirler. Başka bir araştırma sonuçlarına göre bazı flavonoller zayıf kalbi kuvvetlendirme ve nabızı normalleştirme özelliğine sahiptirler.

Flavonoidlerin pratik anlamda kullanım amacı ile incelenmeleri 1970'li yıllarda hızlanmaya başlamıştır. Gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirtilmiştir. Örneğin, bu tür bileşiklerin **LARSON (1988)** antioksidan özelliğe, **PRATT ve HUDSN (1990)** antimikrobiyal, **WAGNER (1989)**, **HIKINO ve KISO (1988)** antiülserik, antiviral, hepatoprotectiv ve hipolidemik, **MORONEY ve ark. (1988)** iltihaba karşı etkiye, **KATO ve ark. (1983)**, **HUANG ve ark. (1983)**, **VERMA ve ark. (1988)**, **DESCHNER ve ark. (1991)** antimitojenik ve antikarsinojenik etkiye sahip olduklarını açıklamışlardır.

#### **1.7.5. Flavonoidlerin Antioksidatif Etkileri**

Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda organik bileşiklerin serbest radikal mekanizmalı oksidasyonunu önleyen bileşiklerdir.

Canlı organizmanın, serbest radikallerin etkisinden korunmak için, antioksidatif koruma sistemine sahip olduğu bilinmektedir. Bazı durumlarda, antioksidatif koruyucu

sistemin yetersiz kalmasından dolayı, serbest radikal oluşumunda belli bir artma meydana gelir. Bu ise, serbest radikal mekanizmalı hasarın oluşumuna neden olur. Bu etkiyi ifade etmek için “oksidatif baskı” terimi kullanılır. Eğer düşük seviyede bir oksidatif baskı ortaya çıkarsa, dokular bunu karşılayacak şekilde ekstra antioksidan savunma sistemi oluştururlar. Ancak, meydana çıkan şiddetli bir oksidatif baskı hücrelerin hasarına hatta ölümüne neden olur. Serbest radikallerin sebep olduğu hücre ölümü, doku ölümüne ve beyin damarlarının tahribatına kadar ilerleyebilir. Oksidatif baskıyı arttıran etkenlerden biri, serbest radikallerin oluşmasına ve antioksidanların azalmasına neden olan bazı toksinlerdir.

Organizmada bulunan bileşiklerin çoğu radikal özellikli değildir. Buna rağmen oluşturulan herhangi bir serbest radikal bu bileşiklerle tepkide bulunabilir. Bu tepkimeden oluşan, serbest radikal mekanizmalı zincir reaksiyonu yeni radikallerin oluşmasına neden olur.

Aktif oksijen formları olan süper oksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikalleri ( $OH^{\cdot}$ ) normal metabolizmanın tam ürünleridir ve oksidatif baskı sırasında biyolojik moleküllere hücum ederek, hücre ve dokuların zarar görmesine neden olurlar. **HALLIWEEL (1992)**, aktif oksijen formları ve diğer serbest radikallerin çeşitli hastalıklarda doku zedelenmelerine neden olduklarını belirtmiştir.

Oksijen aktif formlarının etkilerine maruz kalan doku bileşenlerinden başlıcaları, lipidlerin doymamış asitleri ve hücre zarlarının temel kısımlarını oluşturan fosfolipidlerdir. Lipidlerin peroksitlenmesi sonucu oluşan peroksit radikaller, hidroperoksitler ve parçalanma ürünlerini, daha sonra da bir seri prosesler başlatırlar. Bu prosesler hücre zarlarının çalışmasını bozan ve genetik sistemde dahil olmak üzere hücrenin esas bileşenlerini zedeleyen faktörlerdir.

Doğal flavonoidler içinde antioksidan özellikli bileşiklerin belirlenmesi ve bunların antioksidatif etkilerinin açıklanması flavonoidlere karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yürütülen bu amaca yönelik araştırmalar, bazı flavonoidlerin (en fazla incelenen quercetindir) süper oksit (**BORS ve ark., 1990; TSUJIMOTO ve ark., 1993**) ve hidroksil radikallerini (**YUTING ve ark., 1990; ZHOU ve ark., 1991; HANASAKI ve ark., 1994**) ortadan kaldırdığını, lipid peroksit radikallerini indirgediğini (**ERBEN-RUSS ve ark., 1987a; JAVANOVIC ve ark., 1994**) ve lipid

peroksidasyonunu inhibe ettiğini (FRAGA ve ark., 1987; NEGRE-SALVATRE ve ark., 1991) ortaya koymuştur.

Flavonoidlerin yapı özellikleri ile antioksidan aktiviteleri arasındaki bağlantı birkaç grup tarafından araştırılmıştır (LETAN, 1966; HUDSON ve LEWIS, 1983; DAS ve PEREIRA, 1990; SHAHIDI, 1991). Flavonoidlerin serbest radikalleri etkili olarak ortadan kaldırması için bazı kimyasal kriterlerin gerekli olduğu BORS ve ark. (1990) ve SICHEL ve ark. (1991) tarafından açıklanmıştır. Flavonoidlerin yapısında 3-OH, C-2 ve C-3 atomları arasında doymamış bağ ve C-4 pozisyonunda (piron halkasında) karbonil grubu bulunmasının antioksidan özelliğe olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. C halkasındaki 2,3-çift bağın 4-oxo grubuyla konjugasyonu, B-halkasının elektron delokalizasyonuna katkıda bulunur (BORS ve ark., 1990). A ve C halkalarında bulunan C-3 ve C-5 hidroksil grupları ise 4-oxo grubuyla birlikte maksimum radikal uzaklaştırma etkisi sağlar. Molekülde 3', 4' pozisyonlarında hidroksil grubunun bulunması da antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. B halkasında bulunan o-dihidroksi grubu elektron delokalizasyonuna etki ederek, yüksek kararlılıkta flavonoid radikalinin oluşmasına neden olur (BİLALOĞLU ve HARMANDAR, 2004).

### 1.8. UV ve Görünür Bölge Absorbsiyon Spektroskopisi ile İlgili Genel Bilgiler

Moleküler UV ve görünür bölge absorpsiyon spektroskopisi, inorganik, organik ve biyokimyasal türlerin kantitatif analizinde kullanılır. UV ve görünür bölge ışınlarının moleküller tarafından absorpsiyonu, bir veya daha çok sayıda elektronik absorpsiyon bandı şeklinde olur ve bu bantlar, pek çok sayıda yakın dalgaboylu çizgilerden oluşur. Her çizgi, bir elektronun temel halden uyarılmış elektronik hallerden birine geçmesi sonucu oluşur. Bu elektronik geçişle birlikte, titreşim ve dönme enerji düzeyleri arasında da geçişler olduğu için absorpsiyon bantları gözlenir.

Herhangi bir molekülde, belli bir dalgaboyu aralığındaki ışığın absorpsiyonundan sorumlu olan fonksiyonel gruba “kromofor grup”, ışığı absorblamadığı halde kromofor grupların absorbladığı ışığın dalgaboyunu daha büyük değerlere kaydıran ve absorpsiyon katsayısını arttıran gruplara ise, “okzokrom grup” adı verilir.

Moleküllerde, aralarında elektronik geçişlerin olduğu molekül orbitallerinin enerjileri birçok faktör tarafından etkilenebilir. Bunlar, çözücü ve substitüentlerin etkisi ile konjugasyon etkisi olarak sıralanabilir. Bileşiklerin, çözeltilerinin ışığı absorblama özelliği incelenirken, kullanılan çözücünün absorpsiyonunun göz önünde tutulması gerekir. Her bir çözücü için, belli bir dalgaboyu sınırının altında, maddelerin absorpsiyon bantları incelenemez, çünkü bu sınırdan sonra çözücü ışığı absorblar. Bunun sonucunda da absorpsiyon bandı daha uzun dalgaboylarına kayar. Bu sonucu doğuran diğer bir etken konjugasyon etkisidir.

Çözeltide bir elektron verici ve bir elektron alıcı molekül beraber bulunuyorsa, böyle bir sistemin ışığı absorblaması sonucu elektron, vericiden alıcıya aktarılır, yani bir fotoredoks olayı gerçekleşir. Bu tür absorpsiyon bandına “yük transferi bandı” adı verilir. Pek çok inorganik ve organik kompleks, yük transferi bandında absorpsiyon gösterdikleri için, “yük transferi kompleksleri” adını alır. Bu tür komplekslerde, metal iyonu genellikle elektron alıcı konumundadır.

### 1.8.1. UV ve Görünür Bölge Absorpsiyon Spektrofotometreleri

Maddenin ışığı absorblamasını incelemek için kullanılan düzeneğe absorpsiyon spektrometresi veya absorpsiyon spektrofotometresi adı verilir. Bir spektrofotometre düzeneği Şekil 1.7’de görüldüğü gibi başlıca, ışık kaynağı, dalga boyu seçicisi ve dedektörden oluşur.



Şekil 1.7. Bir spektrofotometrenin temel bileşenleri

Bu ana bileşenlere ek olarak spektrofotometrelerde ışığı toplamak, odaklamak, yansıtmaq, iki demete bölmek ve örnek üzerine belli bir şiddette göndermek amacıyla

mercekler, aynalar, ışık bölücüleri ve giriş-çıkış aralıkları vardır. Örnek ise, kullanılan dalgaboyu bölgesinde ışığı geçiren maddeden yapılmış örnek kaplarına konularak ışık yoluna yerleştirilir.

#### **1.8.1.1. Işık Kaynakları**

Ultraviyole bölgede en çok kullanılan lambalar, hidrojen veya döteryum elektriksel boşalım lambalarıdır. Düşük basınçta (5 mmHg) H<sub>2</sub> veya D<sub>2</sub> gazı içeren bu lambalarda 40 voltluk doğru akım uygulanarak elektriksel boşalım elde edilir. Bu lambalar, 180 nm ile 380 nm arasında ışık yayar. Daha pahalı ve daha uzun ömürlü olan D<sub>2</sub> lambasının yaydığı ışığın şiddeti H<sub>2</sub> lambasına göre çok daha fazladır. UV ve görünür bölgenin tümünde (150 nm - 700 nm) kullanılacak bir başka şiddetli ve sürekli ışık kaynağı, Xe ark lambasıdır. Bundan başka civa buhar lambası da her iki bölgede ışımaya yapabilen bir ışık kaynağıdır.

Kuartz 200 – 320 nm arasındaki ultraviyole ışığı geçirdiğinden, bu bölgedeki ışıkla çalışabilmek için, lambaların pencereleri, mercekler, örnek kaplarının duvarları ve dedektörün giriş penceresi kuartzdan yapılır. 320 – 700 nm arasındaki bölgede ise, bu kısımların camdan yapılmış olması yeterlidir.

#### **1.8.1.2. Dedektörler**

Maddenin ışığı absorblayıp absorblamadığını anlamak için, ışık kaynağından gelen ışığın şiddetinin ölçülmesi amacıyla spektrofotometrelerde kullanılan bileşene dedektör adı verilir. Bir dedektörün ışığa duyarlı olması, ışık şiddeti ile doğru orantılı bir sinyal üretmesi, üzerine düşen ışığa cevap vermesi, yani sinyal üretme süresinin kısa olması, kararlı olması ve üretilen elektriksel sinyalin yardımcı devrelerle çoğaltılabilmesi istenir. Ultraviyole ve görünür bölgede kullanılabilen üç tür dedektör vardır.

##### ***Fotovoltanik Dedektörler***

Fotovoltanik dedektörlerde ışık, Se veya Si gibi bir yarıiletken madde tarafından absorblandığında, iletkenlik bandına geçen elektronlar nedeniyle, bu yarıiletkenle

temasta olan bir metal filmi (Ag) arasında bir gerilim farkı oluşur. PbS, CdSe ve CdS gibi yarıiletken maddelerle ise fotoiletken dedektörler yapılır. Bu tür dedektörlerde, ışık absorpsiyonu ile iletkenlik bandına çıkarılan elektronlar, ışık şiddeti ile orantılı bir elektrik akımı oluşturur.

#### ***Fototüp Dedektörleri***

Fototüp dedektörlerinde, alkali metal oksit filmlerden yapılmış fotokatotlar üzerine düşen fotonlar bu yüzeyden elektron koparır ve elektronlar bir anotta toplanarak elektrik akımına çevrilir.

#### ***Fotoçoğaltıcı Tüp Dedektörleri***

Bu tip dedektörlerde ise, fotokatot yüzeyinden foton çarpması ile fırlatılan elektronlar dinot denilen yüzeylere doğru, elektriksel alanda hızlandırılır ve dinoda çarpan her bir elektron, dinot yüzeyinden 3-5 elektron daha koparır. Böylece sayıları giderek artan elektronlar en sonunda bir anotta toplanarak elektrik akımına çevrilir.

Bir absorpsiyon spektrumundaki değişmelerin sadece incelenen örneğin özelliği olduğundan emin olabilmek için, absorbans ölçümünün yapıldığı her dalgaboyunda kaynaktan yayılan ışığın eşit şiddette ve dedektörün duyarlılığının her dalgaboyunda aynı olması istenir. Bu yüzden kaynağın şiddetinin az olduğu ve dedektörün duyarlılığının düşük olduğu dalgaboylarında ışığın geçtiği aralık geniş tutulur ve daha şiddetli ışık elde edilir. Ancak bu durumda, ışığın bant genişliği büyük olduğu için monokromatiklikten sapmalar olur.

### **1.8.1.3. Monokromatörler (Dalgaboyu Seçicileri)**

Absorbansın ölçülmesi sırasında, ışık kaynağından gelen polikromatik ışıktan tek bir dalgaboyunda ışık seçilerek örneğe gönderilir. Polikromatik ışıktan monokromatik ışık elde edilmesini gerçekleştiren düzeneğe monokromatör adı verilir. Monokromatör olarak prizmalar veya optik ağ adını alan parçalar kullanılır.

Prizmalarda dalgaboyunun seçilmesi, farklı dalgaboylarındaki ışığın prizmaya girişte ve çıkışta farklı miktarlarda kırılması ilkesine dayanır. Prizma ışık kaynağına doğru döndürülerek çeşitli dalgaboyu değerlerine sahip ışığın bir aralıktan geçerek madde ile etkileşmesi sağlanır.



Prizmanın yapıldığı maddenin kırılma indisi, içinden geçen ışığın dalgaboyuna bağlı olduğundan prizmayı terk eden ışığın yüzeyle yaptığı açı da dalgaboyunun bir fonksiyonunu oluşturur.

### 1.8.2. Spektrofotometre Çeşitleri

#### *Tek Işık Yollu Spektrofotometreler*

En basit bir spektrofotometrede kaynaktan çıkan ışık, bir mercek ile toplanarak monokromatöre gönderilir ve dalgaboyu seçiminden sonra bir aralıktan geçirilerek örnek üzerine düşürülür. Örneğin ışığı absorblama miktarı uygun bir dedektörle ölçülür. Bu sinyal elektronik olarak çoğaltılır ve bir galvonometrede okunur. Bu bileşenlerin tümünün aynı ışık yoluna yerleştirildiği böyle bir spektrofotometreye, tek ışık yollu spektrofotometre adı verilir.

Bu aletin başlıca üç ayar düğmesi vardır. Bunlardan biri, alette kullanılan optik ağ veya prizmayı mekanik olarak döndürmeyi sağlayan düğmedir. Işık yolu tamamen kapatılarak galvonometre “sıfır” geçirgenlik ayarını yapmak için ikinci bir düğme kullanılır. Bir üçüncü düğmeyle de ışığın geçtiği aralığın eni değiştirilir. Ölçümün yapılacağı dalgaboyu birinci düğme ile ayarlandıktan sonra ışık yolu kapatılarak ikinci düğme ile “sıfır” ayarı yapılır. Daha sonra üçüncü düğme ile ışığın geçtiği aralığın eni değiştirilerek ve örnek kabında sadece çözücü kullanılarak galvonometre 100 değerine getirilir. Bu işlemler, yani “sıfır” ve “yüz” ayarları, her dalga boyunda yeniden yapılmalıdır. Ancak bu iki ayarlamadan sonra içinde örneğin bulunduğu çözelti ile geçirgenlik ölçülürse, örneğe ait absorpsiyon spektrumu, ışık kaynağındaki siddet değişmesinden ve dedektördeki duyarlık farklarından bağımsız olarak ortaya çıkar.

#### *Çift Işık Yollu Spektrofotometreler*

Her dalga boyunda “sıfır” ve özellikle “yüz” ayarlarının yapılması oldukça zaman alıcı bir işlemdir. Spektrofotometrede, monokromatörden çıkan ışığın eşit şiddette iki demete bölünerek birinin örneğe, diğersinin ise sadece çözücünün bulunduğu kaba gönderilmesi ile bu işleme gerek kalmaz. Böylece örnekteki geçirgenlik değeri sürekli olarak çözücününki ile karşılaştırılmış olur. İkiye ayrılan ışık, iki ayrı dedektörle algılanır ve dedektörlerde oluşan sinyallerin oranı ölçülür. Bu tür aletlere çift ışık yollu

spektrofotometreler denir. Burada iki dedektörün tam uyumlu olması, yani eşit şiddetteki ışık ile aynı sinyali oluşturması gerekir.

Çift ışık yollu spektrofotometrelerde, tek dedektör kullanılarak da ölçüm yapmak mümkündür. Bunun için örnekten ve çözücüden geçen ışık demetleri dedektör üzerine, dedektör önüne yerleştirilmiş dönen bir ışık bölücü yardımıyla ve ardı ardına gönderilir. Gelen bu ışık demetlerinin oluşturdukları sinyal ise, alternatif yani periyodik türden olur. Işık bölücünün frekansına ayarlı bir elektronik çoğaltıcı yardımı ile bu alternatif sinyal kaydedilir. Her iki ışık yolundan birbiri peşine gelen ışığın şiddetleri eşit ise, dedektörde herhangi bir sinyal oluşmaz. Örnek bölmesinden geçen ışığın, absorpsiyon nedeniyle azalması durumunda ise, dedektöre gelen sinyal alternatif sinyal olarak algılanır. Çift ışık yollu aletlerde, ışık kaynağının şiddetindeki değişimlerden doğan hatalar ortadan kalkar.

### 1.8.3. Işık Absorpsiyonunun Nicel Yorumu

Absorblanan fotonların sayısı, ortamdaki absorpsiyon yapan türlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Monokromatik ve  $I_0$  şiddetinde ışımaya,  $b$  uzunluğunda ve  $n$  sayıda absorpsiyon yapabilen tanecik içeren bir ortamdan geçtikten sonra, ortamı  $I$  şiddetinde terk eder.

Kabın çeperlerinde ortaya çıkan yansımalar ve çözültide asılı halde bulunabilecek taneciklerin neden olduğu saçılma gibi etkileşimler sonucu ortaya çıkan şiddet azalmaları dikkate alınmazsa  $I_0 \rightarrow I$  şiddet azalmasının nedeni sadece ortamdaki türlerin ışımayı absorblamasıdır.

$$\log \frac{I_0}{I} = \epsilon bC \quad (1-10)$$

Beer-Lambert yasası adı verilen bu eşitlikte  $\log I_0/I$  absorbans adını alır ve  $A$  ile gösterilir.

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon bC \quad (1-11)$$

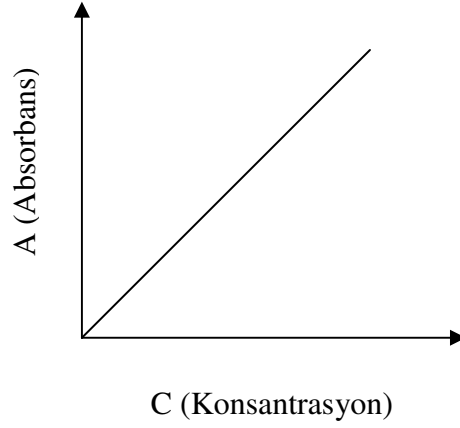
$A$  ile  $C$  arasındaki bu basit doğrusal ilişkiden analitik uygulamalarda yararlanır. Eşitlikte derişim  $C$  mol/L, örnek kabının kalınlığı  $b$  ise cm birimindedir.  $\epsilon$ , molar

sönüm veya molar absorpsiyon katsayısı ya da molar absorbtivite olup, birimi L/mol.cm'dir. A ise absorbans adını alır. A'ya optik yoğunluk veya sönüm adları da verilir.

Beer-Lambert eşitliğinin geçerli olabilmesi için uygulanan ışığın gerçekten monokromatik yani tek dalgaboyu değerinde olması, absorpsiyon olayının örneğin her yerinde eşit miktarda olması yani, örneğin homojen olması, ayrıca birden fazla ışığı absorblaması halinde, her bir bileşenin, diğerlerinin absorpsiyonunu etkilememesi gerekir. Bu koşulların sağlanması halinde, A ile C arasındaki ilişki doğrusaldır. Genellikle C değerinin küçük olduğu durumlarda bu doğrusallık sağlanır. Daha derişik çözeltilerde, tanecikler arasındaki etkileşmeler önem kazanır ve bu etkileşmeler A ile C arasındaki doğrusallık ilişkisinin bozulmasına neden olur.

#### **1.8.4. UV ve Görünür Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi ile Analitik Uygulamalar**

UV ve görünür bölge absorpsiyon spektroskopisi ile nitel analiz pek yapılmaz. Fakat bu yöntem, nicel analiz için çok uygundur. Bir maddenin nicel analizinin yapılacağı dalgaboyu ve kullanılacak çözücüyü kararlaştırmak için, örneğin absorpsiyon spektrumunu bilmek gerekir. Spektrum incelenerek Beer-Lambert eşitliğine uyulan ve maksimum absorbans veren bir dalgaboyu seçilir. Çözeltide analizi yapılacak türden başka türler de bulunuyorsa, bunların ışığı absorblamadığı dalgaboylarının seçilmesine özen gösterilir. Çözücünün ve çözeltide bulunan başka türlerin ışığı absorblamadığı, Beer-Lambert eşitliğine uyulduğu ve nicel analizin en duyarlı bir biçimde yapılabileceği dalgaboyu değeri saptandıktan sonra, analizi yapılacak maddeyi içeren ve derişimleri bilinen bir dizi standart çözelti ile bu dalgaboyunda A (absorbans) değerleri ölçülür. A değerleri, standart çözeltilerin bilinen derişimlerine karşı grafiğe geçirilir. Bu doğruya "kalibrasyon doğrusu" veya "çalışma doğrusu" adı verilir (Şekil 1.8) Nicel analiz kalibrasyon doğrusunun doğrusal olduğu bölgede yapılır. Konsantrasyonu bilinmeyen örneğin A değeri ölçülür ve kalibrasyon doğrusunda bu değere karşılık gelen konsantrasyon saptanır.



Şekil 1.8. Kalibrasyon doğrusu

Molar absorpsiyon katsayısının değerinin bilindiği durumlarda, Beer-Lambert eşitliğinin nicel analizde doğrudan kullanılması da mümkündür. Kalibrasyon doğrusunu kullanırken molar absorpsiyon katsayısının önceden bilinmesine gerek yoktur. İstendiğinde bu katsayı doğruların eğiminden hesaplanabilir.

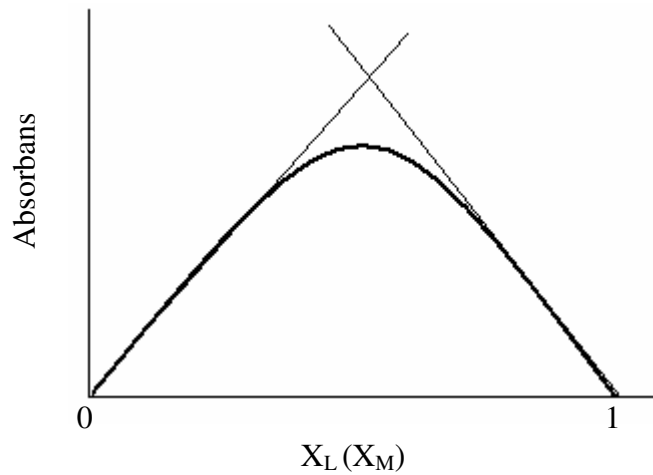
### 1.8.5. Komplekslerin Spektrofotometrik İncelenmesi

Spektrofotometrik ölçümlerle, ışığı absorblayan bir geçiş metali iyonu kompleksindeki, metal iyonu/ligand oranı, yani kompleksin stokiyometrisi belirlenebilir. Bu amaç için kullanılan 3 yöntem vardır. Bunlar;

1. Sürekli değişme yöntemi
2. Mol oranı yöntemi
3. Eğim oranı yöntemidir.

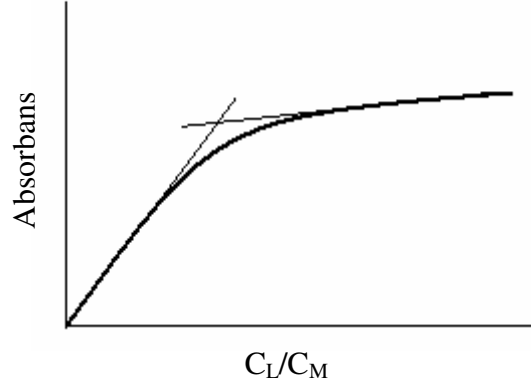
Sürekli değişme yönteminde; ligand derişimi ( $C_L$ ) ve metal iyonu derişimi ( $C_M$ ) toplamının ( $C_L + C_M$ ), sabit tutulduğu bir dizi çözelti hazırlanır ve her bir çözeltiyle kompleksin absorbansı ölçülür. Bu A değerleri, metal iyonunun veya ligandın mol kesrine (X) karşı grafiğe geçirilir. Elde edilen eğrilerin yükselen ve alçalan kısımlarının uzatılması ile oluşturulan iki doğru parçaları kesiştirilir. Kesim noktasına karşı gelen mol kesirlerinin oranı ( $X_M/X_L$ ), kompleksin formülünde bulunan metal iyonu/ligand oranını verir. Bu değer 0.5 ise  $ML$ , 0.33 ise  $ML_2$ , 0.25 ise  $ML_3$ , 0.20 ise  $ML_4$  kompleksi

söz konusudur. Elde edilen grafikte, özellikle stokiyometrik orana yakın olan yerlerde gözlenen doğrusallıktan sapmalar kompleks dengesinde, bir miktar kompleksin bozunmasından ve ışığı absorblayan ML türü yerine, ışığı absorblamayan M ve L türlerini oluşturmasından kaynaklanır. Bu sapma miktarının ölçülmesi ile kompleksin denge sabiti hesaplanabilir.



Şekil 1.9. Sürekli değişme yöntemi

Mol oranı yönteminde, ligand derişiminin değiştirildiği ve metal iyonu derişiminin sabit tutulduğu bir dizi çözelti hazırlanır. Bu çözeltilerin her biri ile ışığı sadece kompleksin absorblayacağı dalgaboyunda absorbans ölçülür. Bu değerler  $C_L/C_M$  oranına karşı grafiğe geçirildiğinde Şekil 1.10'daki grafik elde edilir. Bu eğrinin doğrusal kısımları birbirine doğru uzatılarak kesitiirilir. Kesim noktasındaki  $C_L/C_M$  oranı, kompleksteki stokiyometrik orana eşittir. Kesim noktası civarındaki bir derişimde ölçülen A değeri ile aynı derişim değerinde doğru üzerinde okunan teorik A değeri oranını kullanarak, kompleksin kararlılık sabiti hesaplanır.



Şekil 1.10. Mol oranı yöntemi

İncelenen kompleks kararlı ise, ilk iki yöntem kullanılır. Üçüncü yöntem ise, zayıf bir kompleksin stokiyometrisini bile belirleyebilecek güçte, özel bir spektrofotometrik yöntemdir. Eğim oranı yönteminde, iki dizi çözelti hazırlanır. Birinci dizide ligand derişimi sabit ve oldukça büyük tutulurken metal derişimi değiştirilir. İkinci dizide ise, metal iyonu derişimi sabit ve büyük, ligand değişken ve küçük tutulur. Böylece bu iki dizi çözeltilerde ligand veya metal iyonu derişimi fazla olduğundan,



dengeyi sağa doğru kaydırılır ve ML kompleksinin olabildiğince oluşması sağlanır. Bu çözeltilerin her birinde kompleksin absorbansı ölçülür. Birinci dizi ile yapılan ölçümler sonunda elde edilen A değerleri metal iyonu derişimine karşı grafiğe geçirilir. Bu grafiğin eğimi  $E_m$ ,

$$E_m = \frac{\epsilon_{ML} b}{m} \quad (1-13)$$

eşitliğine göre  $m$ , stokiyometri katsayısı ile ilişkilidir. İkinci dizi ile yapılan ölçümlerden elde edilen A değerleri de ligand derişimine karşı grafiğe geçirilirse elde edilen doğrunun eğimi  $E_l$ ,

$$E_l = \frac{\epsilon_{ML} b}{l} \quad (1-14)$$

eşitliği ile verilir ve  $l$  stokiyometri katsayısı ile ilişkilidir. Elde edilen bu eğim değerlerinin birbirine bölünmesi ile kompleksteki stokiyometrik katsayıların oranı olan  $l/m$  değeri bulunmuş olur (YILDIZ ve ark., 1997).

## ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

**HIDER ve ark. (1981)**, katekollerin demir(III)'e karşı yüksek ilgiye sahip olduklarını belirtmişler, bunun nedenini de oksijen atomlarının yüksek elektron yoğunluğu sonucunda +3 yüklü metal katyonlarıyla son derece güçlü etkileşime girmelerine bağlamışlardır. Bununla birlikte bu yük yoğunluğu, protonlara karşı da ilgi gösterdiğinden, katekol ile katyonların bağlanmasının pH'a duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. 2 dişli katekollerden N,N-dimetil-2,3-hidroksibenzamid'in pH:5.5-7.5 arasında 2:1 kompleks oluşturduğunu bulmuşlardır.

**PIPPARD ve ark. (1986)**, aminokarboksilat grubundan olan EDTA (etilendiamintetraasetikasit) ve DTPA (dietilentriamintetraasetikasit) gibi bazı polikarboksilat ligandlarının demir ile şelat oluşturma kabiliyetlerini incelemişler, bu moleküllerin demir(III) seçiciliklerinin oldukça zayıf olduğunu bulmuşlardır. Seçiciliklerindeki bu azalmanın sonucu olarak, hastalarda çinko kaybı meydana geldiğini belirtmişlerdir.

**SUMMERS ve ark. (1988)**, Hidroksamatların da katekoller gibi +3 yüklü katyonlara karşı ilgi gösterdiklerini, protonlara karşı ilgilerinin düşük olmasından dolayı katekol ligandlarınınkinden daha düşük pH'larda kompleks oluşturduklarını belirlemişlerdir. pH:7'de asetohidroksamik asit gibi 3:1 komplekslerinin etkin olduğunu, ancak pH:7,4'de, 2 dişli hidroksamat ligandlarının demire olan ilgisinin yetersiz kaldığını belirtmişlerdir.

**RYABUKHIN ve ark. (1988)**, ICL670A'nın Fe(III) ile net yükü -3 olan 2:1 kompleks oluşturduğunu bulmuşlardır. Triazollerin iki biçimde bulunabildiğini belirlemişlerdir. Tiazoller, ya 3 dişli yapıda, ya da polimerik kompleks oluşturmaya gösterdiği eğilimden dolayı 2 dişli yapıda bulunabilirler. Koordinasyona katılan ligandların %50'si azot olduğundan Zn(II)'ye de ilgi gösterirler (**LIU ve HIDER, 2002**).

**HAHN ve ark.(1990)**, desferritiosinlerin nötr pH'da yapılarındaki bir fenolat oksijeni, bir karboksilat oksijeni ve bir azot atomu kullanarak Fe(III) ile 2:1 kompleks oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.

**ANDEREGG VE RABER (1990)**, desferritiosinlerin Fe(III)'e ilgilerinin yüksek olduğunu ( $\log\beta:29,6$ ), ancak yapılarındaki azot ve karboksilatların varlığından dolayı Zn(II)'ye de bağlandıklarını belirlemişlerdir ( $\log\beta:15,3$ ).

**CLARKE ve ark.(1992)**, hidroksipiridinon ligandlarının metallerle oluşturdukları şelatları 3 gupta incelemişlerdir. Bunlar; 1-hidroksipiridin-2-on, 3-hidroksipiridin-2-on, 3-hidroksipiridin-4-on'dur. Bunlardan piridin-4-on'un Fe(III) için en yüksek ilgiye sahip olduğu ve 3:1 kompleks oluşturduğu bulunmuştur. Bu kompleksin geniş bir pH aralığında kararlılık gösterdiği, çünkü protonlara ilgisinin düşük olduğu belirtilmiştir.

**GRADY ve ark. (1994)**, aminokarboksilatlardan HBED (N,N'-bis(2-hidroksibenzil)etilendiamin- N,N'-diasetikasit) üzerinde çalışmışlar,  $\log K=40$  ve  $pFe^{+3}=31$  değerlerinden dolayı Fe(III)'e kuvvetli bir şekilde bağlandığını belirtmişlerdir.

**ZBIBDEN (1997)**, hidroksipiridinonların  $pFe^{+3}$  değerini arttırmayı amaçlayan çalışmalar yapmıştır. Yüksek  $pFe^{+3}$  değerli şelatörlerin, düşük ligand konsantrasyonlarında sadece demiri daha etkili tutmayı, aynı zamanda daha az ayrıştırdığını ve bu nedenle komplekslerin daha düşük konsantrasyonlarda oluştuğunu bulmuştur. Hidroksipiridinonların yapılarında aromatik substituent bulunan türevlerinde, aromatik grubun demir kompleksinde kararlılık sağladığını ve  $pFe^{+3}$  değerlerinin arttığını belirtmiştir (**LIU ve HIDER, 2002**).

**BROWN ve ark. (1998)**, quercetin, kaempferol, rutin ve luteolinin Cu(II) ile oluşturdukları kompleksleri incelemişlerdir. Flavonoidlerin B halkasındaki 3',4'-dihidroksi gruplarının,  $Cu^{+2}$  ile şelat oluşumuna ve antioksidant aktiviteye katkısı olduklarını belirtmişlerdir. Flavonoid yapısındaki 3-OH grubunun quercetin ve kaempferolün oksidasyonunu arttırdığı, luteolin ve rutinde ise 3-OH grubu olmadığından  $Cu^{+2}$  iyonunun varlığında oksidasyonun kolayca gerçekleşmediğini ortaya koymuşlardır.

**RAI ve ark. (1999)**, 1-hidroksipiridin-2-on ve 3-hidroksipiridin-2-on gibi bazı 6 dişli ligandları araştırmışlar ve 6 dişli ligandların  $pFe^{+3}$  değerlerinin 2 dişli ligandlardan 7-8 log birimi daha fazla olduğu halde, oluşum sabitlerinin 2 log birimi az olduğunu bulmuşlardır. Doğru geometrinin sağlanması için, şelat yapıcı oksijenlerin, moleküler yapının orto pozisyonuna bağlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

**HERSHKO ve ark. (2001)**, triazolollerin iki fenolat oksijeni ve bir triazol azotundan Fe(III) ile oluşturdukları şelatı incelemişlerdir. ICL670A olarak adlandırılan bileşiğin  $pFe^{+3}$  değeri 22,5'tir.  $\log P_{su/oktanol}$  : 3,8 olduğundan son derece hidrofobiktir.



**LIU ve HIDER (2002)**, PIH'ın pH: 4-8 aralığında 2:1 kompleks oluşturduğunu ve Fe(III)'e ilgisinin diğer 3 dişli ligandlardan daha fazla olduğunu, ancak hem serbest hem de bağlı durumda ayrışabilir çok sayıdaki protonlardan dolayı PIH ve benzeri ligandların oluşturduğu Fe(III) komplekslerinin komplike olduklarını belirtmişlerdir.

**FERNANDEZ ve ark. (2002)**, metallerin flavonoidlerle 1:1, 1:2, 2:2 ve 2:3 molar oranında kompleksler oluşturabildiklerini, ancak en çok tercih edilen stokiyometrinin 1:2 olduğunu belirtmişlerdir. Flavonların ve flavononların metale 5-hidroksi ve 4-okso gruplarından bağlandıklarını bildirip, flavonoidlerin  $Cu^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  ile 1:1 ve 1:2 molar oranında kompleks oluşturduklarını açıklamışlardır. Ayrıca çalışmalarında şelat oluşum alanlarını da belirtmişlerdir. Buna göre, 4-okso grubu ve 3, 5, 3', 4' pozisyonlarında hidroksil grubu bulunduran flavonoidlerin şelat oluşturmaları için üç olasılık vardır: 3-OH ile 4-okso grupları arası, 5-OH ile 4-okso grupları arası ve B halkasındaki orto-hidroksi grupları arası. Catechin gibi 4-okso grubu bulundurmayanlar ise sadece B halkasındaki 3', 4' pozisyonlarından bağlanarak şelat oluşturur.

**KOSTYUK ve ark. (2004)**, rutin, taxikolin, luteolin ve epicatechinin Fe(II), Fe(III) ve Cu(II) ile oluşturdukları komplekslerin, radikal oluşumunu önlemede tek başına flavonoidlerden daha etkili olduklarını, en etkili komplekslerin bakır kompleksleri olduğunu belirtmişlerdir.

**DE SOUZO ve GIOVANI (2005)**, quercetin, rutin ve galanginin Al(III) ve Zn(II) ile oluşturdukları komplekslerin elektrokimyasal, spektral ve termal davranışlarını incelemişlerdir. Spektral sonuçlar, şelat oluşum alanlarını göstermekte olup bu alanların, quercetin için 3-OH, 4-okso ve 3', 4' -dihidroksi; rutin için 3', 4' -dihidroksi ve 7-OH; galangin için ise 3-OH, 4-okso grupları olduğunu belirtmişlerdir. Elektrokimyasal verilerden yararlanarak serbest flavonoidlerin oluşturduğu komplekslerin, oksidasyon potansiyellerinde azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu verilerin değerlendirilmesiyle, komplekslerin antioksidan özellikleri hakkında da önemli bilgilere ulaşılmıştır. Düşük potansiyel değerlerinin yüksek antioksidan aktivite demek olduğu ve Al(III) ile oluşan komplekslerin Zn(II) ile oluşan komplekslerden daha antioksidant olduğu belirtilmiştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyisel çalışmalar sırasında aşağıdaki kimyasal maddeler kullanılmıştır. Kimyasal maddeler kullanılmadan önce herhangi bir saflaştırma işleminden geçirilmemiştir. Kimyasal maddelerin adı, formülü, alındıkları firma ve katalog numaraları aşağıda verilmiştir.

<u>Kimyasal madde adı ve formülü</u>	<u>Firma adı ve katalog numarası</u>
Potasyum klorür (KCl)	Merck 1.04935
Sodyum klorür (NaCl)	Carlo Erba 368257
Potasyum hidroksit (KOH)	Merck 1.05021
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck 1.06462
Amonyak (NH <sub>3</sub> )	Merck 1.05426
1,10-fenantrolin	Merck 1.07225
Sodyumbikarbonat (NaHCO <sub>3</sub> )	Merck 1.06323
Hidroklorik asit (HCl)	Merck 1.00314
Oktanöl (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> OH)	Merck 8.20931
Metil alkol (CH <sub>3</sub> OH)	Merck 8.22283
Etil alkol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	Merck 8.18761
Tannik asit (C <sub>76</sub> H <sub>52</sub> O <sub>46</sub> )	Riedel-detlaen 16201
Myricetin (C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub> )	Sigma 014K2535
Demir(III)klorür heksahidrat [FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O]	Merck 1.03943
Çinko nitrat heksahidrat [Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O]	Merck 1.08836
Bakır (II) nitrat trihidrat [Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .3H <sub>2</sub> O]	Merck 1.02753
Alüminyum nitrat nonahidrat [Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .9H <sub>2</sub> O]	Merck 1.01086

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışma süresince kullanılan cihazlar ve özellikleri aşağıda verilmiştir.

<u>Cihazın adı</u>	<u>Özellikleri</u>
UV	UV-1208 SHIMADZU
pH metre	İnoLab. wtw serisi
Manyetik karıştırıcı	Hheildolph MR 3001 Model,
Etüv	Nüve FN 400
Analitik terazi	Sartorius BL210S

### 3.2. Metod

#### 3.2.1. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

- KCl : 0,1M KCl'in sudaki ve metil alkoldeki çözeltileri hazırlandı.
- KOH : 0.2 M KOH'in sudaki ve metil alkoldeki çözeltileri hazırlandı.
- HCl : Şişe üzerindeki özellikler kullanılarak ( $d:1,19 \text{ g/cm}^3$ , %37'lik) 0,2 M ve 6 N'lik HCl çözeltisi hazırlandı.
- Tannik asit :  $10^{-4}$  M,  $3 \cdot 10^{-4}$  M,  $4 \cdot 10^{-4}$  M,  $5 \cdot 10^{-4}$  M,  $6 \cdot 10^{-4}$  M,  $7 \cdot 10^{-4}$  M,  $8 \cdot 10^{-4}$  M,  $9 \cdot 10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M tannik asitin sudaki çözeltileri hazırlandı.
- Myricetin :  $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M,  $5 \cdot 10^{-5}$  M,  $6 \cdot 10^{-5}$  M,  $7 \cdot 10^{-5}$  M,  $8 \cdot 10^{-5}$  M,  $9 \cdot 10^{-5}$  M myricetin'in etanoldeki çözeltileri hazırlandı.
- $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  :  $10^{-4}$  M,  $3 \cdot 10^{-4}$  M,  $4 \cdot 10^{-4}$  M,  $5 \cdot 10^{-4}$  M,  $6 \cdot 10^{-4}$  M,  $7 \cdot 10^{-4}$  M,  $8 \cdot 10^{-4}$  M,  $9 \cdot 10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M'lık sudaki çözeltileri hazırlandı.
- Çinko, bakır ve alüminyum çözeltileri :  $10^{-4}$  M,  $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M'lık çözeltileri hazırlandı.

### 3.2.2. Kompleksin Oluştuğu pH Aralığının Belirlenmesi:

20 mL  $10^{-4}$  M tannik asit ve  $10^{-4}$  M  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözeltisi alındı. Karışım 0.02 M NaOH çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre edildi. 0.1 mL'lik her ilaveden sonra pH elektrodu ile çözeltinin pH'ı ölçüldü. pH değişimi eklenen NaOH çözeltisinin hacmine karşı grafiğe geçirildi. Aynı prosedür tannik asit yerine  $10^{-4}$  M myricetin alınarak da tekrarlandı.

### 3.2.3. Spektrofotometrik Çalışma:

İlk önce, 5 mL  $2 \cdot 10^{-4}$  M tannik asit alındı. pH 2-10 arasında 6 N HCl veya katı  $\text{NaHCO}_3$  ile ayarlandı. Shimadzu 1208 marka UV spektrofotometrisi ile 300-550 nm arasında absorpsiyon spektrumu alındı. Sonra, 1 mL  $10^{-3}$  M tannik asit ve 1 mL  $5 \cdot 10^{-3}$  M  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözeltisinden alınıp su ile 5 mL'ye seyreltildi. pH benzer şekilde ayarlandı. Absorpsiyon spektrumu 300-800 nm arasında alındı. Daha sonra, 5 mL  $2 \cdot 10^{-4}$  M myricetin alınarak, pH'ı 2-8 arasında benzer şekilde ayarlandı ve absorpsiyon spektrumları 300-500 nm arasında incelendi. Son olarak da, 2 mL  $5 \cdot 10^{-4}$  M myricetin ve 1 mL  $2 \cdot 10^{-3}$  M  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözeltisinden alınıp su ile 5 mL'ye seyreltildi. pH aynı şekilde ayarlanarak yine 300-500 nm arasında spektrumları alındı.

### 3.2.4. Komplekslerin Stokiyometrilerinin Belirlenmesi:

İki dizi çözelti hazırlandı. Birinci dizide ligand derişimi sabit ( $10^{-4}$  M) ve oldukça büyük tutulurken Fe(III) derişimi değiştirildi ( $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M). İkinci dizide ise, Fe(III) iyonu derişimi sabit ve büyük ( $10^{-4}$  M), ligand derişimi değişken ( $10^{-5}$  M,  $2 \cdot 10^{-5}$  M,  $3 \cdot 10^{-5}$  M,  $4 \cdot 10^{-5}$  M) tutuldu. Bu çözeltilerin her birinde kompleksin absorbansı ölçüldü. Birinci dizi ile yapılan ölçümler sonunda elde edilen absorbans değerleri Fe(III) iyonu derişimine karşı grafiğe geçirildi. Grafiğin eğiminden  $\epsilon_{\text{ML}} \cdot b/m$  değeri elde edildi. İkinci dizi ile yapılan ölçümlerden elde edilen absorbans değerleri de ligand derişimine karşı grafiğe geçirilerek elde edilen doğrunun eğiminden  $\epsilon_{\text{ML}} \cdot b/l$  değeri belirlendi. Bu eğim değerlerinin birbirine bölünmesiyle m/l değeri

bulundu. Bu değerlerden yararlanılarak da komplekslerin stokiyometrilere belirlendi. Bu prosedür hem tannik aside, hem de myricetine uygulandı.

### **3.2.5. Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi:**

Öncelikle, belirlenen m ve l değerlerinden yararlanılarak  $\epsilon_{ML}$  değeri hesaplandı. Hesaplanan  $\epsilon_{ML}$  değerinden, kompleks için ölçülen absorbans (A) değerinden ve  $A = \epsilon \cdot b \cdot C$  eşitliğinden yararlanılarak kompleksin konsantrasyonu belirlendi. Sonra da, 1-2 ile 1-9 arasındaki eşitliklerin uygun olanı kullanılarak komplekslerin kararlılık sabitleri (K) hesaplandı.

### **3.2.6. Tannik Asit ve Myricetin Metal İlgilerinin Belirlenmesi:**

Her bir metalin (Al(III), Zn(II), Cu(II) ) tannik asit ve myricetin ile oluşturduğu komplekslerin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyları belirlendi. Komplekslerin stokiyometrilere 3.2.4'de anlatılan eğim oranı metoduyla, aynı şartlarda belirlendi. Komplekslerin kararlılık sabitleri de, 3.2.5.'de belirtildiği gibi hesaplandı.

### **3.2.7. Tannik Asit ve Myricetin pKa Değerlerinin Belirlenmesi**

Tannik asidin ve myricetin derişik çözeltilerinden yararlanılarak,  $2,9 \cdot 10^{-5}$  M'lık çözeltileri hazırlandı (seyreltme için 0,1 M KCl çözeltisi kullanıldı). Birer zayıf asit olan tannik asit ve myricetin 25 mL'si alındıktan sonra 0,2 M HCl çözeltisi kullanılarak asitlikleri artırıldı. Dengeye ulaşana kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Dengeye ulaştıktan sonra, otomatik pipet kullanılarak 0,2 M KOH çözeltisinden 0,1 mL'lik ilavelerle titrasyon gerçekleştirildi. Aynı işlemler, tannik asitin etil alkoldeki, KCl ve KOH'in metil alkoldeki çözeltileri kullanılarak susuz ortamda da yapıldı.

### 3.2.8. Tannik Asidin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi

$3.10^{-4}$  M,  $4.10^{-4}$  M,  $5.10^{-4}$  M,  $6.10^{-4}$  M,  $7.10^{-4}$  M,  $8.10^{-4}$  M ve  $9.10^{-4}$  M'lık tannik asit ve  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin aynı derişimli olanlarından eşit hacimlerde alınarak karıştırıldı ve 1 damla 1,10-fenantrolin eklenerek UV'de A (absorbans) değerleri okundu. Her derişim için aynı işlem yapıldı ve elde edilen A değerleri bu derişimlere karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu elde edildi.

10 mL  $5.10^{-4}$  M tannik asit çözeltisi ile 10 mL oktanol ayırma hunisinde kuvvetli bir şekilde karıştırıldı. Faz ayrımının sağlanabilmesi için NaCl eklendi. Faz ayrımı gerçekleştikten sonra alttaki sulu faz alındı. Bu fazdan alınan hacme eşit hacimde ve aynı derişimde demir çözeltisi karıştırıldı ve 1 damla 1,10-fenantrolin eklenerek UV'de A değeri okundu. Kalibrasyon doğrusundan yararlanılarak, bu A değerine karşılık gelen tannik asit konsantrasyonu bulundu ve  $P = [C]_{\text{org}} / [C]_{\text{aq}}$  eşitliği kullanılarak  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değeri hesaplandı.

### 3.2.9. Myricetin'in Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi

$3.10^{-5}$ ,  $4.10^{-5}$ ,  $5.10^{-5}$ ,  $6.10^{-5}$ ,  $7.10^{-5}$ ,  $8.10^{-5}$  ve  $9.10^{-5}$  M'lık myricetin çözeltileri hazırlandı. Her bir çözeltiye 1 damla derişik  $\text{NH}_3$  eklendi ve UV'de A değerleri okundu. Bu değerler, kullanılan derişimlere karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu elde edildi.

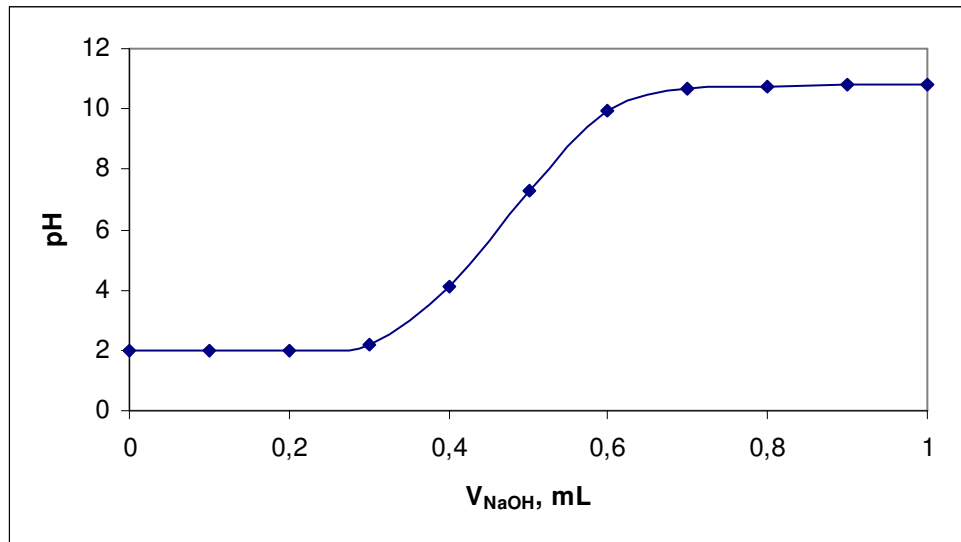
10 mL  $7.10^{-5}$  M myricetin çözeltisi ile 10 mL oktanol ayırma hunisinde iyice çalkalanarak karıştırıldı ve faz ayrımı sağlandı. Alttaki sulu fazdan alınan çözeltiye 1 damla derişik  $\text{NH}_3$  eklenerek UV'de A değerleri okundu. Kalibrasyon doğrusundan yararlanılarak, bu A değerine karşılık gelen myricetin konsantrasyonu bulundu ve  $P = [C]_{\text{org}} / [C]_{\text{aq}}$  eşitliği kullanılarak  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değeri hesaplandı.

#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

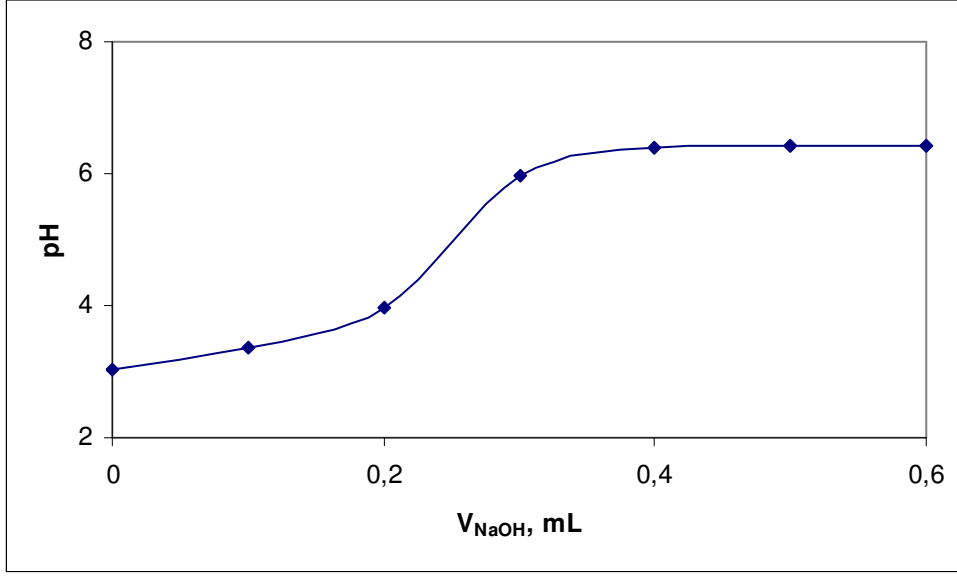
Yapılan tüm deneysel çalışmalar, bu teze kaynak oluşturan önceki çalışmalar ve elde edilen bulgular tartışıldı. Araştırma bulguları ve tartışma, materyal ve metod kısmındaki alt başlıklara uygun olarak verildi.

##### 4.1. Kompleksin Oluştuğu pH Aralığının Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar

Potansiyometrik titrasyon, kompleksin oluştuğu pH aralığını bulmakta kullanılan son derece uygun bir methodur. Şekil 4.1'den, tannik asidin Fe(III) ile pH = 2-10 arasında, Şekil 4.2'den de, myricetinin Fe(III) ile pH = 4-6 arasında kompleks oluşturabileceği belirlenmiştir.



Şekil 4.1. Tannik asit ile Fe(III) karışımının NaOH ile potansiyometrik titrasyonuna ait eğri

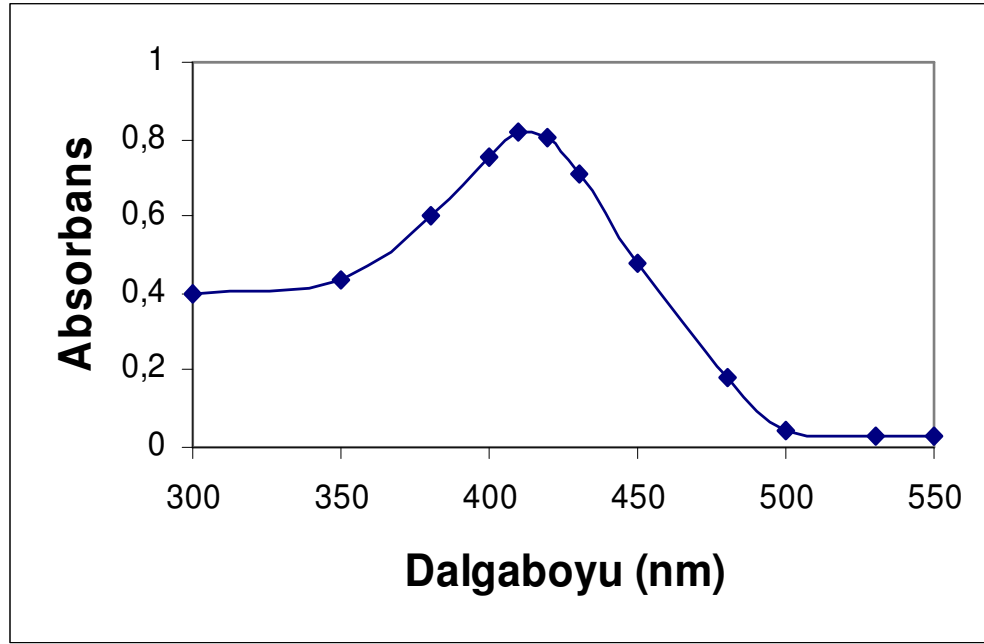


Şekil 4.2. Myricetin ile Fe(III) karışımının NaOH ile potansiyometrik titrasyonuna ait eğri

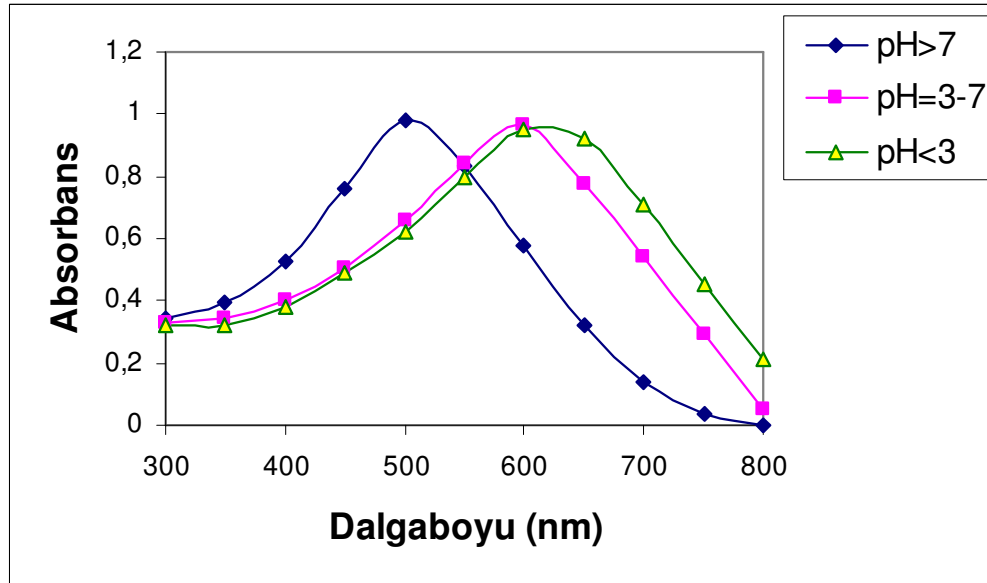
#### 4.2. Spektrofotometrik Çalışma ile İlgili Tartışmalar

Gerek tannik asidin gerekse myricetin Fe(III) ile oluşturduğu kompleksler renkli olduğu için spektrofotometrik çalışma tercih edilmiştir. Tannik asidin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyu 410 nm olarak belirlenmiş ve bu değer pH ile değişmediği gözlenmiştir (Şekil 4.3). Tannik asit ile Fe(III) kompleksinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyları pH < 3 için 620 nm, pH = 3-7 için 600 nm, pH > 7 için ise 500 nm olarak saptanmıştır (Şekil 4.4). Myricetin 380 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı, absorpsiyon şiddetinin pH ile değiştiği ve pH = 4'de maksimum şiddete ulaştığı görülmüştür (Şekil 4.5). Myricetin Fe(III) ile oluşturduğu komplekslerin ise, maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyları pH = 4 için 420 nm, pH = 5-6 için ise, 440 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 4.6). Hem myricetin, hem de tannik asit Fe(III) ile kompleks oluşturduğunda dalgaboylarında batokromik etki meydana gelmektedir.

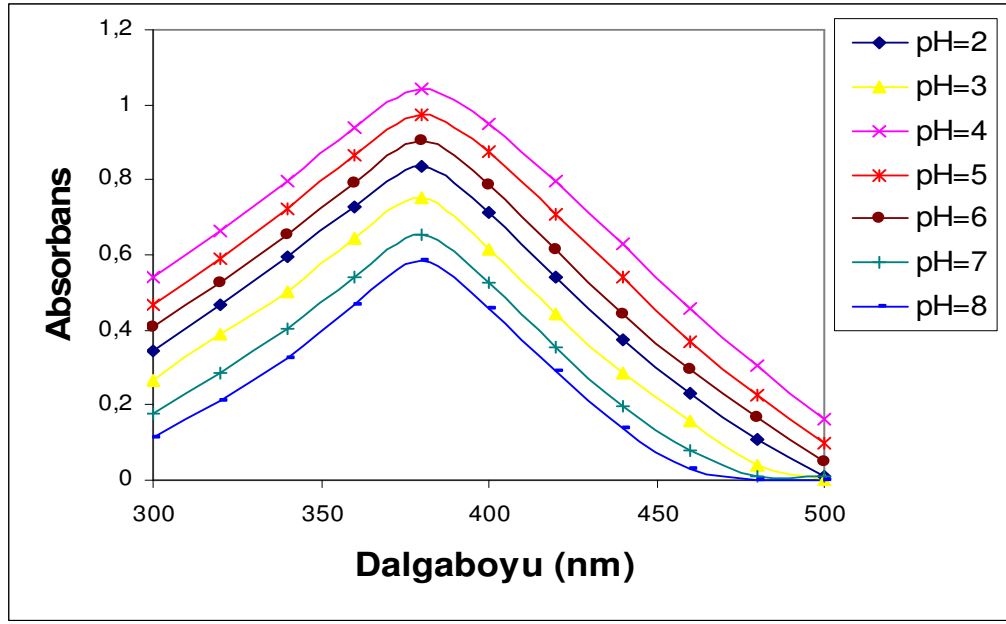




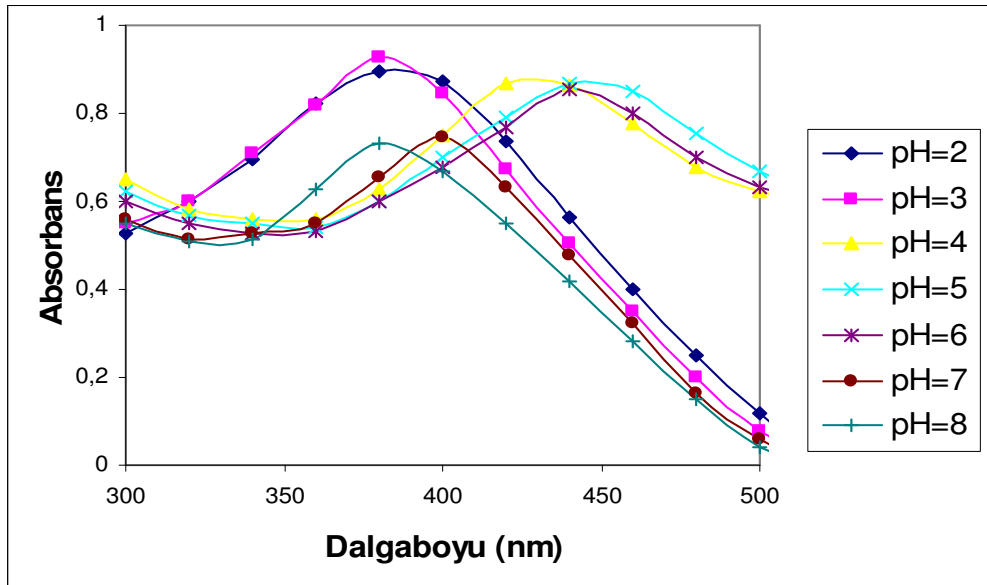
Şekil 4.3. Tannik asidin absorpsiyon spektrumu



Şekil 4.4. Tannik asit ile Fe(III) kompleksinin absorpsiyon spektrumu



Şekil 4.5. Myricetin'in absorpsiyon spektrumu



Şekil 4.6. Myricetin ile Fe(III) kompleksinin absorpsiyon spektrumu

### 4.3. Komplekslerin Stokiyometrilerinin ve Kararlılık Sabitlerinin Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar

Eğim oranı yöntemi, diğer yöntemlerle belirlenemeyen kararsız komplekslerin bile stokiyometrilerini ve kararlılık sabitlerini belirlemede kullanılan üstün bir yöntemdir. Eğim oranı yöntemi kullanılarak tannik asidin Fe(III) ile pH = 2’de ML, pH = 5’de M<sub>2</sub>L, pH = 8’de M<sub>4</sub>L, myricetin ise, Fe(III) ile pH = 4 ve pH = 5’de ML<sub>2</sub>, pH = 6’da ML komplekslerini oluşturdukları belirlenmiştir. Bu komplekslere ait stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri çizelge 4.1 ve 4.2 ‘de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Tannik asit ile Fe(III)’ün oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri

pH	M/L	A	E <sub>L</sub>	L/M	A	E <sub>M</sub>	E <sub>L</sub> /E <sub>M</sub>	Stokiyometrisi	K
2	1/1	0.307	33060	1/1	0.088	33000	1.00	ML	1.5.10 <sup>5</sup>
	1/2	0.638		1/2	0.418				
	1/3	0.968		1/3	0.748				
	1/4	1.299		1/4	1.078				
5	1/1	0.167	22840	1/1	0.191	11440	1.99	M <sub>2</sub> L	3.4.10 <sup>9</sup>
	1/2	0.395		1/2	0.305				
	1/3	0.624		1/3	0.420				
	1/4	0.852		1/4	0.534				
8	1/1	0.079	27310	1/1	0.141	6840	3.99	M <sub>4</sub> L	2.8.10 <sup>17</sup>
	1/2	0.362		1/2	0.209				
	1/3	0.723		1/3	0.278				
	1/4	0.869		1/4	0.346				

Çizelge 4.2. Myricetin ile Fe(III)’ün oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri

pH	M/L	A	E <sub>L</sub>	L/M	A	E <sub>M</sub>	E <sub>L</sub> /E <sub>M</sub>	Stokiyometrisi	K
4	1/1	0.332	18540	1/1	0.301	37060	0.50	ML <sub>2</sub>	2.5.10 <sup>9</sup>
	1/2	0.460		1/2	0.672				
	1/3	0.649		1/3	1.042				
	1/4	0.887		1/4	1.413				
5	1/1	0.227	19720	1/1	0.068	39600	0.49	ML <sub>2</sub>	1.1.10 <sup>9</sup>
	1/2	0.395		1/2	0.464				
	1/3	0.540		1/3	0.860				
	1/4	0.836		1/4	1.256				
6	1/1	0.196	20110	1/1	0.749	20100	1.00	ML	3.6.10 <sup>5</sup>
	1/2	0.362		1/2	0.950				
	1/3	0.576		1/3	1.151				
	1/4	0.795		1/4	1.352				

#### 4.4. Tannik Asit ve Myricetin'in Metal İlgilerinin Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar

İdeal bir demir şelatörü Fe(III)'e yüksek ilgi gösterirken, biyolojik açıdan önemli diğer metallere minimum ilgi göstermelidir. Ancak, Fe(III)'e yüksek ilgi gösteren ligandların çoğu, Zn(II), Cu(II) ve Al(III) gibi iyonlara da ilgi göstermektedir. (LIU ve HIDER, 2002). Bu nedenle, bu üç iyonun tannik asit ve myricetinle oluşturduğu kompleksler ve kararlılık sabitleri incelenmiştir. Eğim oranı metodu kullanılarak tannik asidin Al(III) ile pH = 2'de ML, pH = 5'de M<sub>2</sub>L, pH = 8'de M<sub>4</sub>L; Cu(II) ve Zn(II) ile pH = 2,5 ve 8'de ML, myricetin'in Al(III) ile pH = 4 ve 5'de ML<sub>2</sub>, pH = 6'da ML; Cu(II) ve Zn(II) ile de pH = 4, 5 ve 6'da ML komplekslerini oluşturdukları belirlenmiştir. Bu çalışmaya ait veriler çizelge 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Tannik asit ile Al(III), Zn(II) ve Cu(II)'nin oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri

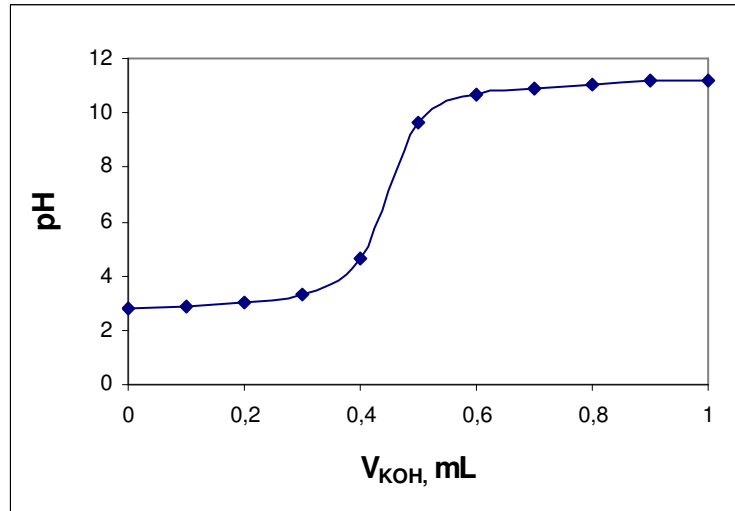
M	pH	M/L	A	E <sub>L</sub>	L/M	A	E <sub>M</sub>	E <sub>L</sub> /E <sub>M</sub>	Stokiyometrisi	K
Al	2	1/1	0.092	33660	1/1	0.523	33700	0.99	ML	3860
		1/2	0.429		1/2	0.860				
		1/3	0.765		1/3	1.197				
		1/4	1.102		1/4	1.534				
	5	1/1	0.073	34160	1/1	0.009	17080	2.00	M <sub>2</sub> L	2.3.10 <sup>7</sup>
		1/2	0.415		1/2	0.029				
		1/3	0.756		1/3	0.300				
		1/4	1.098		1/4	0.488				
	8	1/1	0.022	25600	1/1	0.006	6388	4.00	M <sub>4</sub> L	6.4.10 <sup>15</sup>
		1/2	0.278		1/2	0.013				
		1/3	0.534		1/3	0.025				
		1/4	0.790		1/4	0.036				
Cu	2	1/1	0.065	24460	1/1	0.214	24500	0.99	ML	3703
		1/2	0.310		1/2	0.459				
		1/3	0.554		1/3	0.704				
		1/4	0.799		1/4	0.949				
	5	1/1	0.108	35940	1/1	0.201	35900	1.00	ML	4418
		1/2	0.467		1/2	0.560				
		1/3	0.827		1/3	0.919				
		1/4	1.186		1/4	1.278				
	8	1/1	0.073	18300	1/1	0.771	18200	1.00	ML	6944
		1/2	0.256		1/2	0.953				
		1/3	0.439		1/3	1.135				
		1/4	0.622		1/4	1.317				
Zn	2	1/1	0.074	32600	1/1	0.275	32640	0.99	ML	3057
		1/2	0.400		1/2	0.601				
		1/3	0.726		1/3	0.928				
		1/4	1.052		1/4	1.254				
	5	1/1	0.143	34530	1/1	0.099	34530	1.00	ML	7370
		1/2	0.387		1/2	0.444				
		1/3	0.759		1/3	0.789				
		1/4	1.170		1/4	1.135				
	8	1/1	0.100	22540	1/1	0.182	22000	1.02	ML	8567
		1/2	0.325		1/2	0.402				
		1/3	0.551		1/3	0.622				
		1/4	0.776		1/4	0.842				

Çizelge 4.4. Myricetin ile Al(III), Zn(II) ve Cu(II)'nin oluşturduğu komplekslerin stokiyometrilere ve kararlılık sabitleri

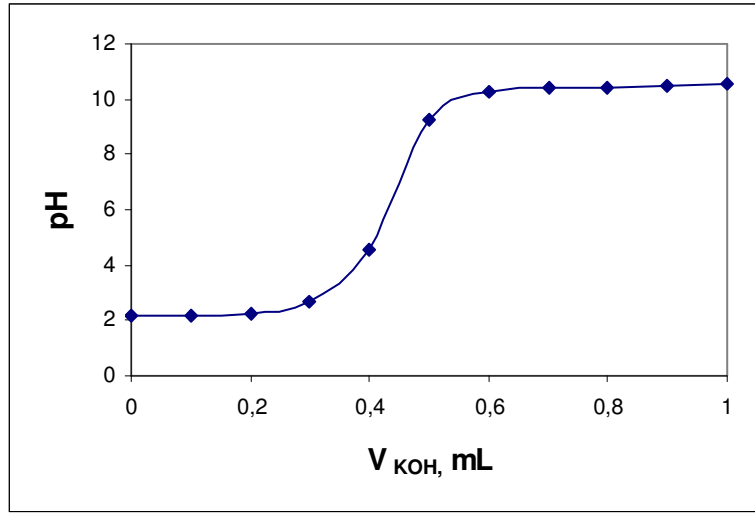
<b>M</b>	<b>pH</b>	<b>M/L</b>	<b>A</b>	<b>E<sub>L</sub></b>	<b>L/M</b>	<b>A</b>	<b>E<sub>M</sub></b>	<b>E<sub>L</sub>/E<sub>M</sub></b>	<b>Stokiyometrisi</b>	<b>K</b>
<b>Al</b>	4	1/1	0.008	10090	1/1	0.037	20100	0.50	ML <sub>2</sub>	3.9.10 <sup>7</sup>
		1/2	0.027		1/2	0.238				
		1/3	0.106		1/3	0.439				
		1/4	0.318		1/4	0.640				
	5	1/1	0.011	11240	1/1	0.072	22480	0.50	ML <sub>2</sub>	3.8.10 <sup>7</sup>
		1/2	0.029		1/2	0.295				
		1/3	0.118		1/3	0.521				
		1/4	0.356		1/4	0.746				
	6	1/1	0.045	12900	1/1	0.239	12960	0.99	ML	5580
		1/2	0.101		1/2	0.369				
		1/3	0.303		1/3	0.498				
		1/4	0.408		1/4	0.628				
<b>Cu</b>	4	1/1	0.043	15700	1/1	0.064	15740	0.99	ML	3801
		1/2	0.200		1/2	0.221				
		1/3	0.357		1/3	0.379				
		1/4	0.514		1/4	0.536				
	5	1/1	0.018	9200	1/1	0.054	9240	0.99	ML	2470
		1/2	0.110		1/2	0.146				
		1/3	0.202		1/3	0.239				
		1/4	0.294		1/4	0.331				
	6	1/1	0.017	10600	1/1	0.013	10600	1.00	ML	1936
		1/2	0.123		1/2	0.119				
		1/3	0.229		1/3	0.225				
		1/4	0.335		1/4	0.331				
<b>Zn</b>	4	1/1	0.070	14710	1/1	0.189	14800	0.99	ML	9460
		1/2	0.222		1/2	0.337				
		1/3	0.364		1/3	0.485				
		1/4	0.513		1/4	0.633				
	5	1/1	0.054	15670	1/1	0.192	15700	0.99	ML	5431
		1/2	0.196		1/2	0.349				
		1/3	0.359		1/3	0.506				
		1/4	0.522		1/4	0.663				
	6	1/1	0.060	22700	1/1	0.158	22740	0.99	ML	3684
		1/2	0.287		1/2	0.385				
		1/3	0.514		1/3	0.613				
		1/4	0.741		1/4	0.840				

#### 4.5. Tannik Asit ve Myricetinin pKa Değerlerinin Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar

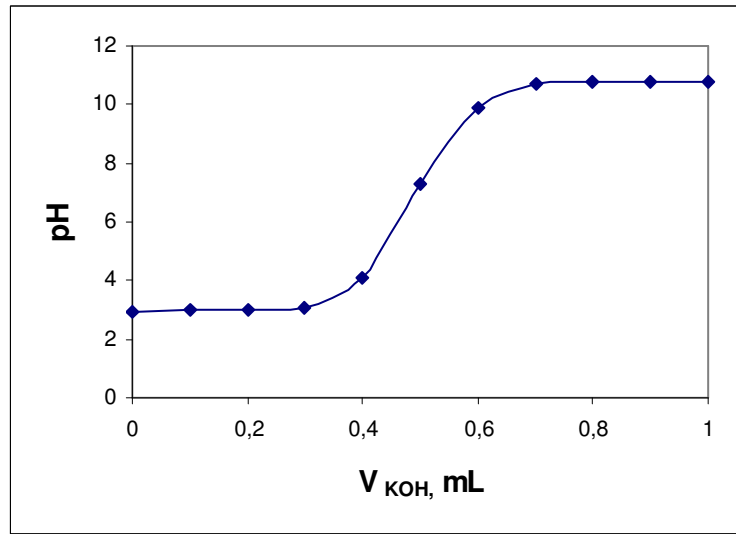
Tannik asidin de, myricetinin de, 0.2 M KOH ile titrasyonları hem sulu hem de susuz ortamda gerçekleştirildi. Sulu ortamda tannik asit için de (Şekil 4.7), myricetin için de (Şekil 4.9) tek bir dönüm noktası elde edildiği için, titrasyonlar susuz ortamda da yapıldı. Ancak, susuz ortamda da yine tek bir dönüm noktası elde edildi. Susuz ortam titrasyonlarına ait eğriler de Şekil 4.8 ve 4.10'da gösterilmiştir. Sulu ortamda gerçekleştirilen titrasyon eğrilerinden tannik asidin  $pK_a = 7.0$  ( $K_a = 10^{-7}$ ), myricetinin  $pK_a = 6.7$  ( $K_a = 2 \cdot 10^{-7}$ ) susuz ortamda gerçekleştirilen titrasyon eğrilerinden ise tannik asidin  $pK_a = 7.2$  ( $K_a = 6.3 \cdot 10^{-8}$ ), myricetinin  $pK_a = 6.6$  ( $K_a = 2.5 \cdot 10^{-7}$ ) olarak bulunmuştur.



Şekil 4.7. Tannik asidin 0.2 M KOH ile titrasyonuna ait eğri

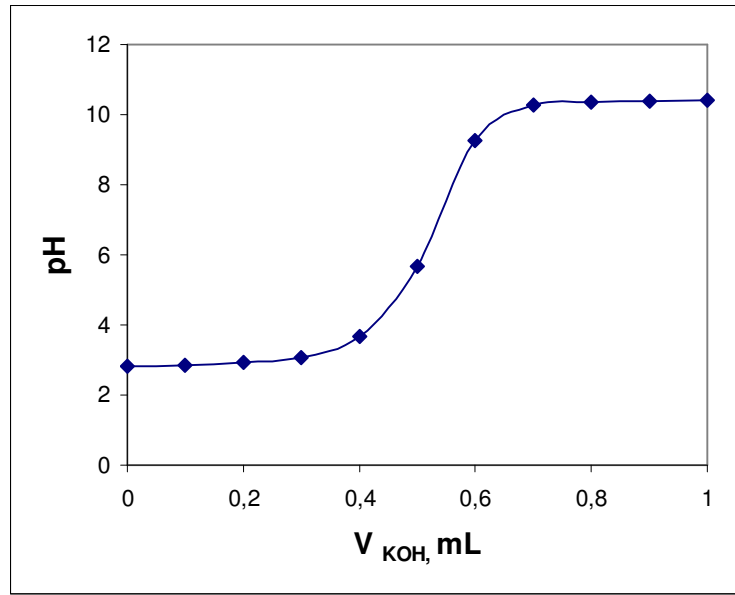


Şekil 4.8. Tannik asidin 0.2 M KOH ile susuz ortamdaki titrasyonuna ait eğri



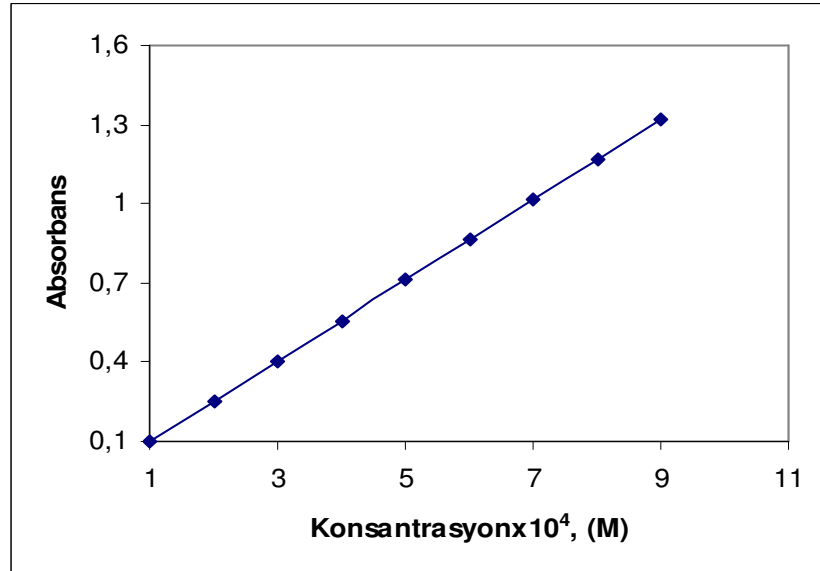
Şekil 4.9. Myricetin'in 0.2 M KOH ile titrasyonuna ait eğri





Şekil 4.10. Myricetin'in 0.2 M KOH ile susuz ortamdaki titrasyonuna ait eğri

#### 4.6. Tannik Asidin Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar



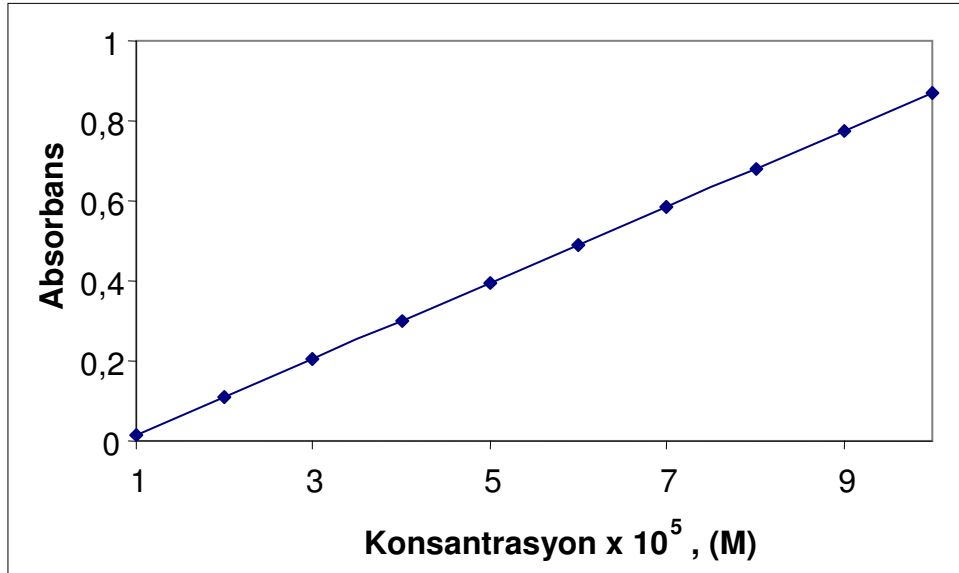
Şekil 4.11. Tannik asit için kalibrasyon doğrusu

Tannik asit için elde edilen kalibrasyon doğrusu Şekil 4.11’de gösterilmiştir. 10 mL  $5.10^{-4}$  M tannik asit çözeltisi ile eşit hacimdeki oktanol karışımının ekstraksiyonundan elde edilen sulu fazın absorbansı 0.497 olarak ölçüldü. Kalibrasyon doğrusundan yararlanılarak bu değere karşılık gelen tannik asit konsantrasyonu  $3.6.10^{-4}$  M olarak bulundu.

$$P = \frac{[5.10^{-4} - 3.6.10^{-4}]}{3.6.10^{-4}} = 0.39 \quad \log P_{\text{oktanol/su}} = -0.41 \text{ olarak hesaplandı.}$$

Çizelge 1.1’de belirtilen ideal demir şelatörlerinin  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerleri ile karşılaştırıldığında,  $-0.41 > -1$  olduğu için tannik asit mide-bağırsak bölgesinden iyi absorblanma özelliğine sahiptir.  $-0.41 > 0$  olmadığı için karaciğerden verimli bir şekilde ekstrakte edilmez.  $-0.41 < -3$  olmadığı için ise, timüs (boyunaltı bezi), kas, kalp, kemik iliği gibi periferel hücrelere ve BBB’ye girebilir.

#### 4.7. Myricetin’in Dağılım Katsayısının ( $\log P_{\text{oktanol/su}}$ ) Belirlenmesi ile İlgili Tartışmalar



Şekil 4.12. Myricetin için kalibrasyon doğrusu

Myricetin için elde edilen kalibrasyon doğrusu Şekil 4.12’de gösterilmiştir. 10 mL  $7.10^{-5}$  M myricetin çözeltisi ile eşit hacimdeki oktanol karışımının ekstraksiyonundan elde edilen sulu fazın absorbansı 0.169 olarak ölçüldü. Kalibrasyon doğrusundan yararlanılarak bu değere karşılık gelen myricetin konsantrasyonu  $2.6.10^{-5}$  M olarak bulundu.

$$P = \frac{[7.10^{-5} - 2.6.10^{-5}]}{2.6.10^{-5}} = 1.69 \quad \log P_{\text{oktanol/su}} = 0.23 \text{ olarak hesaplandı.}$$

Çizelge 1.1’de belirtilen ideal demir şelatörlerinin  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerleri ile karşılaştırıldığında,  $0.23 > -1$  olduğu için myricetin mide-bağırsak bölgesinden iyi absorblanma özelliğine sahiptir.  $0.23 > 0$  olduğu için karaciğerden verimli bir şekilde ekstrakte edilebilir.  $0.23 < -3$  olmadığı için, timüs (boyunaltı bezi), kas, kalp, kemik iliği gibi periferel hücrelere ve BBB’ye girebilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, birer doğal flavonoid olan tannik asit ve myricetinin Fe(III) ile oluşturdukları komplekslerin bazı kimyasal özellikleri incelenmiştir.

Yapılan deneyler sonucunda, tannik asidin Fe(III) ile 2-10 gibi oldukça geniş bir pH aralığında kompleksler oluşturduğu, bu komplekslerin kararlılık sabitlerinin  $1.5 \cdot 10^5$  -  $2.8 \cdot 10^{17}$  gibi yüksek değerlere sahip olduğu, Cu(II) ve Zn(II)'ye minimum ilgi gösterdiği, Al(III)'e ilgisinin de, Fe(III) ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat daha az olduğu belirlenmiştir.

Demirin, tannik asidin A ve B'deki hidroksil gruplarına bağlanma olasılığı, C ve D'deki hidroksil gruplarına bağlanma olasılığından çok daha yüksektir (**BRUNE ve ark., 1991**). Düşük pH'larda, tannik asit protonlanmış halde olduğu için, sadece bir tane Fe(III), A veya B'deki komşu hidroksil gruplarından birisine bağlanabilir. Fe(III)'ün kalan siteleri su molekülleriyle çevrilir. Biraz daha yüksek pH'larda, tannik asit yine protonlanmış halde olduğu için, iki tane Fe(III)'ün biri A'daki, diğeri B'deki komşu hidroksil gruplarından birisine bağlanabilir. Benzer şekilde, Fe(III)'ün kalan siteleri su molekülleriyle çevrilir. Her iki durumda da, tannik asit iki dişli ligand gibi davranır. Yüksek pH'larda, tannik asit protosuz halde olduğu için, iki tane Fe(III) A ve B'deki komşu hidroksil gruplarına bağlanabilir. Bu durumda, tannik asit 6 dişli ligand gibi davranır. İki tane Fe(III) de, C ve D'deki komşu hidroksil gruplarına bağlanabilir. Bu durumda da, 2 dişli ligand gibi davranır. Böylece, yüksek pH'larda tannik aside toplam 4 tane Fe(III) bağlanabilir.

Myricetin ile yapılan deneyler sonucunda ise, myricetinin Fe(III) ile 4-6 gibi daha dar bir pH aralığında kompleksler oluşturduğu, bu komplekslerin kararlılık sabitlerinin  $3.6 \cdot 10^5$  ile  $2.5 \cdot 10^9$  arasında değerlere sahip olduğu, Cu(II) ve Zn(II)'ye minimum ilgi gösterdiği, Al(III)'e ilgisinin de, Fe(III) ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat daha az olduğu görülmektedir.

Fe(III), myricetine 3 hidroksil grubu ile 4 okso grubundan, 5 hidroksil grubu ile 4 okso grubundan ya da B halkasındaki orto hidroksil gruplarından bağlanabilir. C halkasında bulunan çift bağ, halkanın rijit bir yapıya sahip olmasına neden olduğu için, 3 hidroksil / 4 okso grubu ve 5 hidroksil / 4 okso grubu birbirlerine daha çok yaklaşıp. Bu nedenle, aynı anda iki Fe(III) iyonu bu pozisyonlardan bağlanamaz.

Myricetin küçük bir molekül olduğu için, bir Fe(III) ile iki tane myricetin molekülü kompleks oluşturabilir.

Tannik asit ve myricetin, flavonoidler grubunun antioksidatif özelliklerini taşır. Bu özelliği ile demirin +2 ve +3 değerleri arasındaki değişiminin olumsuz etkilerini yok eder. Hidroksil radikallerini inhibe ederek, vücuttaki biyolojik moleküllerin zarar görmesini engeller.

Tannik asidin, molekül ağırlığının 1701,23 g/mol gibi oldukça büyük bir değer olduğu, Fe(III)'e ilgisinin Al(III)'e ilgisinden çok büyük olmadığı ve  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değerinden yola çıkarak, istenilen bölgelere ulaşamayacağı düşünülürse, talasemi tedavisinde kullanılamayacağı düşünülmektedir.

Myricetin, molekül ağırlığı 318,24 g/mol'dür. Myricetin tedavi amacıyla kullanılabilmesi için molekül ağırlığının 300'den az olması gerektiği, Fe(III)'e ilgisinin Al(III)'e ilgisinden çok daha büyük olmadığı ve fizyolojik pH'da kompleks oluşumunun gerçekleşmediği düşünüldüğünde, bu amaçla kullanıma uygun olmadığı kanısına ulaşılabılır. Ancak  $\log P_{\text{oktanol/su}}$  değeri göz önüne alındığında myricetin mide-bağırsak ve karaciğer gibi istenilen bölgelere ulaşacağı, talasemi tedavisinde kullanılan bazı şelatörlerin akyuvarların yok olmasına neden olurken, flavonoidlerin vücuttaki akyuvarların sayısını arttırdığı düşünülürse, myricetin fizyolojik pH'dan daha düşük pH değerlerinde demiri uzaklaştırma kabiliyeti olduğu varsayılabilir. Bununla beraber, bu varsayımın tıp ve talasemi tedavisi ile ilgilenen araştırmacılar tarafından tartışılması ve değerlendirilmesi gerektiği de bir gerçektir.

Son zamanlarda, flavonoidlerin antioksidatif etkilerinin açıklanmasıyla flavonoidlere olan ilgi daha da artmıştır. Daha ileri çalışmalarda, diğer flavonoidler ve bu flavonoidlerin Fe(III) ile oluşturdukları kompleksler incelenerek, tedavi amacıyla kullanılabilirlikleri araştırılabilir.

**KAYNAKLAR**

- ANDEREGG, G., RABER, M., 1990. Metal complex formation of new siderophore desferrithiocin and of three related ligands. **J.Chem.Soc.Chem.Commun.**, (17):1194-1195.
- BİLALOĞLU, G.V., HARMANDAR, M., 2004. **Flavonoidler**. Aktif yayınevi. İstanbul. 354s.
- BORS, W., HELLER, W., MICHEL, C., SARAN, M., 1990. Flavonoids an, antioxidants: determination of radical scavenging efficiencies. **Methods Enzymol**, 186: 343-355.
- BOZTEPE, H., 1997. Ç.Ü.Fen-Edebiyat Fakültesi. Kimya Bölümü. Anorganik Kimya Ders Notları. Adana.
- BROWN, J.E., KHODR, H., HIDER, R.C., RICE-EVANS, C.A., 1998. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>+2</sup> ions: implications for their antioxidant properties. **Biochemical Journal**, 330:1173-1178.
- BURUNE, M., HALBERG, L., SKANBERG, A., 1991. Determination of iron binding by phenolic groups in foods. **Journal of Food Science**, 56:128-167.
- CANATAN, D., AYDINOK, Y., 2005. **Talasemi Hakkında Herşey**. Dünya Talasemi Federasyonu Yayınları. Antalya. 161s.
- CARLO, G.D., MASCOLO, N., IZZO, A.A., CAPASSO, F., 1999. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. **Life Sciences**, 65(4):337-353.
- CLARKE, E.T., MARTELL, A.E., REIBENSPIES, J., 1992. Crystal structure of the tris 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone (DMHP) complex with the Fe(III) ion. **Inorganica Chimica Acta.**, 196(2):177-183.
- DAS, N.P., REREIRA, T.A.J., 1990. Effect of flavonoids on thermal autoxidation of palm oil. Structure-activity relation ship. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, 67:255-258.
- DESCHNER, E.E., RUPERTO, J., WONG, G., NEWMARK, H.L., 1991. Qercetin and rutin as inhibitors of Azoxymethanol - induced colonic Neoplasia. **Carcinogenesis**, 7:1193-1196.
- DE SOUZO, R.F., DE GIOVANI, W.F., 2004. Synthesis, spectral and electrochemical properties of Al(III) and Zn(II) complexes with flavonoids. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 61:1985-1990.
- DISLER, P.B., LYNCH, S.R., CHARLTON, R.W., TORRANCE, J.D., BOTHWELL, T.H., WALKER, R.B., 1975. The effect of tea on iron absorbtion. **Gut**, 16(3):193-200.
- ERBEN-RUSS, M., BORS, W., SARAN, M., 1987. Absolute rate constant of alkoxyl radical reactions in aqueous solution. **J.Phys.chem.**, 91:2362-2365.
- FERNANDEZ, M.T., MİRA, M.L., FLORENCİO, M.H., JENNİNGS, K.R., 2002. Iron and copper chelation by flavonoid: an electrospray mass spectrometry study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 92:105-111.
- FRAGA, C.G., MARTINO, V.S., FERRARO, G.E., COUSSIO, J.D., BOVERIS, A., 1987. Flavonoids as antioxidant evaluated by in vitro and in situ liver chemiluminescence. **Bioghem Pharmacol**, 36(5):717-720.
- GRADY, R.W., SALBE, A.D., HILGARTNER, M.W., GIERDINA, P.J., 1994. Results from a phase I. clinical trial of HBED. **Adv.Exp.Med.Biol**, 356: 351-359.

- GÜNDÜZÖZ, A., 1993. **Pridoksal İzonikotinoil Hidrazonun Demir Şelatörü Olarak Kullanımı**. Erciyes Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 72s. Kayseri.
- HAHN, F.N., MCMURRY, T.J., HUGI, A., RAYMOND, K.N., 1990. Coordination chemistry of microbial iron transport. Structural and spectroscopic characterization of diastereomeric chromium(III) and cobalt(III) complexes of desferrithiocin. **Journal of the American Chemical Society**, 112(5):1854-1860.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C., CROSS, C.E., 1992. Free radicals and antioxidants and human disease: Where are we now? **Journal of Laboratory Clinical Medicine**, 119:598-620.
- HANASAKI, Y., OGAWA, S., FUKUI, S., 1994. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effect of flavonoids. **Free Radikal Biology and Medicine**, 16(6):845-850.
- HERSHKO, C., KONIJN, A.M., NICK, H.P., BREUER, W., CABANTCHIK, Z.I., LINK, G., 2001. ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. **Blood**, 97:1115-1122.
- HIDER, R.C., MOHD-NOR, A.R., SILVER, J., MORRISON, I.E.G., REES, L.V.C., 1981. Model compounds for microbial iron transport compounds. Part I. Solution chemistry and Mössbauer study iron(II) and iron(III) complexes from phenolic and catecholic systems. **Journal of the Chemical Society Dalton Trans**, 2: 609-622.
- HIKINO, H., KISO, Y., 1988. Economic Medicinal Plant Research. (H. WAGNER, H. HIKINO, N.R. FRANSWORTH, Editor). **Academic Pres.**, 2(39):698. London
- HUANG, M.T., WOOD, A.W., NEWMARK, H.L., SAYER, J.M., YAGI, H., JERINA, D.M., CONNEY, A.H., 1983. Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol-epoxides of phenolic aromatic hydrocarbons by phenolic plant flavonoids. **Carcinogenesis**, 4(12):1631-1637.
- HUDSON, B.J.F., LEWIS, J.I., 1983. Polyhydroxy flavonoid antioxidants for edible oils. Structural criteria for activity. **Food Chemistry**, 10:47-55.
- JAVANOVIC, S.V., STEENKEN, S., TOSIĆ, M., MARJONOVIC, B., SIMIC, M.G., 1994. Flavonoids as Antioxidants. **Journal of the American Chemical Society**, 116(11):4846-4851.
- KATO, R., NAKADATE, T., YAMAMOTO, S., SUGIMURA, T., 1983. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and ornithine decarboxylase activity by quercetin: possible involvement of lipoxygenase inhibition. **Carcinogenesis**, 4(10):1301-1305.
- KEBERLE, H., 1964. The biochemistry of desferrioxamine and its relation to iron metabolism. **Ann. New York Acad.Sci**, 119:758-775.
- KOSTYUK, V.A., POTAPOVICH, A.I., STRIGUNOVA, E.N., KOSTYUK, T.V., AFANAS'EV, I.B., 2004. Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 428:204-208.
- LARSON, R.A., 1988. The antioxidants of higher plants. **Phytochemistry**, 27(4): 969-978.

- LETAN, A., 1966. The relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives: I. Primary activity. **J. Food. Sci.**, 31:518-523.
- LIU, Z.D., HIDER, R.C., 2002. Design of iron chelators with therapeutic application. **Coordination Chemistry Reviews**, 232:151-171.
- LOWTHER, N., TOMLINSON, B., FOX, R., FALLER B., SERGEJEW, T., DONNELLY, H., 1998. Caco-2-cell permeability of a new (hydroxybenzyl)-etilendiamine oral iron chelator: Correlation with physicochemical properties and oral activity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 87:1041-1045.
- MARTELL, E.A., CALVIN, M., 1959. **Chemistry of the Metal Chelate Compounds**. Prentice-Hall, 511-512s, N.J.
- MORONEY, M.A., ALCANAZ, M.J., FORDER, R.A., CAREY, F., HOULT, J.R.S., 1988. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. **Journal of the Pharm. Pharmacol.**, 40:787-792.
- NAMIKI, M., 1990. Antioxidants/antimutagens in food. **Critical Reviews in Food Science Nutrition.**, 29:273-300.
- NEGRE-SALVAYRE, A., ALOMAR, Y., TROLY, M., SALVAYRE, R., 1991. Ultraviolet-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effect of lipid peroxides on cultured cells. III. The protective effect of antioxidants (prubucol, catechin, vitamin E) against the cytotoxicity of oxidized LDL occurs in two different ways. **Biochimica et Biophysica Acta.**, 1096:291-300.
- PIPPARD, M.J., JACKSON, M.J., HOFFMAN, K., PETROU, M., MODEL, C.B., 1986. Effective chelation of iron in thalassaemia with the oral chelators 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. **Scand. Journal of Haematol**, 36:466.
- PRATT, D.E., HUDSON, B.J.F., 1990. In Food Antioxidants. (B.J.F. HUDSON, Editör). **Elsevier**, 171. London.
- RAI, B.L., KHODR, H., HIDER, R.C., 1999. Synthesis, physico-chemical and iron(III)-chelating properties of novel hexadentate 3-hydroxy-2-(1H) pyridinone ligands. **Tetrahedron**, 55(4):1129:1142.
- RUZSNYAK, S., SZENT-GYORGY, A., 1936. Vitamin P: Flavonols as vitamin. **Nature**, 138:27.
- SARAÇ, M., 2005. **Doğanın Şifalı Eli**. Doğan Kitapçılık AŞ. İstanbul. 183s.
- SEVGİCAN, F., 1977. **İnorganik Elementler ve Metabolizması**. E.Ü.Z.F. Yayınları. No:270. İzmir.
- SHAHIDI, F., WANASUNDARA, P., HONG, C., 1991. In phenolic compounds in food and their effects on health I. AGS Symposium Series 506: **American Chemical Society**: Washington. DC, pp. 214.
- SICHEL, G., CORSARO, C., SCALIA, M., DI BILIO, A.J., BONOMO, R.P., 1991. In vitro scavenger activity of some flavonoids and melanins against O<sub>2</sub>. **Free Radical Biology Medicine**, 11(1):1-8.
- SUMMERS, J.B., GUNN, B.P., MARTIN, J.G., MAZDIYASNI, H., STEWART, A.O., YOUNG, P.R., GOETZE, A.M., BOUSKA, J.B., DYER, R.D., BROOKS, D.W., CARTER, G.W., 1988. Orally active hydroxamic acid inhibitors of leukotriene biosynthesis, **Journal of Medicinal Chemistry**, 31(1):3-5.
- TSUJIMOTO, Y., HASHIZUME, H., YAMAZAKI, M., 1993. Superoxide radical scavenging activity of phenolic compounds. **International Journal of Biochemistry**, 25(4):491-494.



- UYAR, T., 1995. **Genel Kimya-Prensipler ve Modern Uygulamalar**. Ankara. 893-898s.
- VERMA, A.K., JOHNSON, J.A., GOULD, M.N., TANNER, M., 1988. Inhibition of 7,12- dimethylbenz(a)anthracene- and- N- nitrosomethylurea - induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. **Cancer Res.**, 48:5754-5788.
- VOGEL, G., 1971. The effect of grugs of plants origin on capillary permeability and the lymphatic system. In. **Pharmacognosy and Phytochemistry**, p371. Berlin.
- WAGNER, H., 1989. Search for new plant constituent with potential antiphlogistic and anti allergic activity. **Planta Medica**, 55:235-241.
- YILDIZ, A., GENÇ, Ö., BEKTAŞ, S., 1997. **Enstrümental Analiz Yöntemleri**. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 44-63s. Ankara.
- YUTING, C., RONGLIANG, Z., ZHONGJIAN, J., YONG, J., 1990. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. **Free Radical Biol. Med.**, 9:19-21.
- ZHOU, Y.C., ZHENG, R.L., 1991. Phenolic compounds and an analog as superoxide anion scavengers and antioxidants. **Biochemical Pharmacology**, 42(6):1177-1179.

## ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Antakya'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Antakya'da tamamladım. 1994 yılında girdiğim Mustafa Kemal Üniversite Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 1999 yılında bitirdim. Eylül 2003'de Mustafa Kemal Üniversite Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım.