



**BAZI APIGENİN VE KUERSETİN BENZERİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLENMESİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Selinay ÖZEL

**YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selinay Özel

28/06/2021

BAZI APİGENİN VE KUERSETİN BENZERİ BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Selinay ÖZEL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2021

ÖZET

Kanser, DNA'nın hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır. Tedavi süreci kolay değildir ve tedavi amacıyla uygulanan kemoterapinin de çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. Bu nedenlerle yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda flavonoidlerin, kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir. Flavonoidler, bu özellikleri nedeniyle bilim adamlarının ilgisini çekmiş ve etki mekanizmaları, tedavi sürecine katkıları ile metabolik reaksiyonlardaki fonksiyonları üzerine yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur. Ancak bitkilerde çok az oranda bulunması ve bir doz ilaç için bile çok miktarda bitkiye ihtiyaç duyulması nedeniyle bu tür yapıların sentezleri oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar, bugüne kadar keşfedilen 6000'den fazla flavonoid içerisinde apigenin ile kuersetinin kanser tedavisi için en umut verici maddeler olduğunu göstermektedir. Apigenin ve kuersetinin kanser hücreleriyle yaptığı reseptör etkileşimlerinin hidrojen bağları ile sağlanması nedeniyle bu çalışmada, güçlü hidrojen bağı yapabileceği düşünülen flor atomları içeren triflorometil grupları bulunan apigenin ve kuersetin türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu maddelerin kanser hücrelerine karşı biyoetkinliklerinin daha yüksek olması beklenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR ve HR-MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bilim Kodu : 20114
Anahtar Kelimeler : Apigenin, kuersetin, kanser, flavonoid, kemoterapötik madde
Sayfa Adedi : 109
Danışman : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

SYNTHESIS AND LIGHTING THEIR STRUCTURES OF SOME APIGENIN AND QUERSETIN-LIKE COMPOUNDS

(M. Sc. Thesis)

Selinay ÖZEL

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2021

ABSTRACT

Cancer is the uncontrolled or abnormal growth and proliferation of cells as a result of damage to DNA. The treatment process is not easy and chemotherapy applied for treatment has many side effects. For these reasons, new treatment methods are being investigated. Recent studies have shown that flavonoids have the potential to be used in cancer treatment. Due to these properties, flavonoids have attracted the attention of scientists and have led to an increase in studies on their mechanism of action, their contribution to the treatment process and their functions in metabolic reactions. The synthesis of such structures is very important because they are found very low amount in plants and large quantities of plants are needed even for a single dose of drug. Researchs show that among more than 6000 flavonoids discovered to date, apigenin and quercetin are the most promising substances for cancer treatment. In this research, it was aimed to synthesize apigenin and quercetin derivatives have trifluoromethyl groups containing fluorine atoms that can make strong hydrogen bonds because of apigenin and quercetin interact with the receptor by hydrogen bonds. These substances are expected to have higher bioactivity against cancer cells. The structures of the synthesized compounds were elucidated using ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR and LC-MS spectroscopy techniques.

Science Code : 20114

Key Words : Apigenin, quercetin, cancer, flavonoid,chemotherapeutic agent

Page Number : 109

Supervisor : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince yardım ve katkılarını esirgemeyen ve her konuda destek veren, beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Her ihtiyacım olduğunda benimle hiç çekinmeden yorulmadan saatlerini harcayarak deneyimlerini, yol gösterici fikirlerini paylaşan, deneysel çalışmalarım sırasında her zaman yardımcı olan ve çalışmalarımda beni yönlendiren Öğr. Gör. Doğukan DOYDUK'a da teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimim boyunca Gazi Üniversitesi Kimya Bölümü hocalarıma da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Her kararına saygı duyan destekleyen, maddi-manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, var olmamı onların varlıklarına borçlu olduğum ve bu hayatta sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım aileme, annem Meryem ÖZEL, babam Özay ÖZEL ve kardeşim Seray Gül Bersu ÖZEL'e hayatımın her anında yanında oldukları için teşekkür ederim. Destekleri için rahmetli dedem Kaya ÖZEL'e, babaannem Gülhanım ÖZEL'e; halalarım Gülay ÖZEL'e, Tülay ÖZEL'e ve Şenay ÖZEL'e ve kuzenim Ege Meriç Kılıç'a hayatımın her anında yanında oldukları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım sürecinde birlikte çalıştığım değerli laboratuvar arkadaşlarım, Cansu Tuğba KARAMAN, Jalal ABBAS, Nurdan Akdoğan, Güler YAĞIZ ve aynı laboratuvar da çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Manevi destekleri ile her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Ayşe Nur ASLAN'a ve Begüm Berna ÖZBEK'e de teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 05/2019-24 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Bu katkılarından dolayı Gazi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Flavonoitlerin Özellikleri	4
2.1.1. Antimikrobiyal etki	5
2.1.2. Antienflamatuar etki	5
2.1.3. Antikanser etkisi	6
2.1.4. Antiviral aktivite	6
2.1.5. Yaşlanmayı önleyici etkisi	7
2.2. Flavonoitlerin Sınıflandırılması	7
2.2.1. Flavon	8
2.2.2. Flavonol	9
2.2.3. Flavonon	10
2.2.4. İzoflavonoit	10
2.2.5. Kalkon	11
2.2.6. Antosiyaninler	11
2.2.7. Neoflavonoitler	12

	Sayfa
2.2.8. Flavan-3-ol	12
2.3. Apigenin	13
2.3.1. Apigenin fiziksel özellikleri	14
2.3.2. Apigenin sağlığa faydaları	15
2.3.3. Apigenin ve kanser	16
2.4. Kuersetin	17
2.4.1. Kuersetin fiziksel özellikleri	20
2.4.2. Kuersetinin sağlığa faydaları	20
2.4.3. Kuersetin ve kanser	22
3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araç ve Gereçleri	25
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	25
3.1.2. Kullanılan cihazlar	25
3.2. Yöntem	26
3.2.1. Genel	27
3.2.2. Apigenin serisi bileşikler	29
3.2.3. Kuersetin serisi bileşikler	30
4. DENEYSEL KISIM	33
4.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	33
4.1.1. 1-(2,4,6-Trihidroksifenil)etan-1-on bileşiğinin (2) sentezi	33
4.1.2. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (8) bileşiğinin sentezi	34
4.1.3. 1-(2,6-dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on(5) bileşiğinin sentezi	35
4.1.4. p-Hidroksibenzoil klorür(10) bileşiğinin sentezi	36

Sayfa

4.2. Apigenin Serisi Bileşiklerin Sentezleri	37
4.2.1. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin (16) sentezi	37
4.2.2. 7-Hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-5-(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin (17) sentezi	38
4.2.3. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin (18) sentezi	39
4.2.4. 5,7-Bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin (19) sentezi	39
4.3. Kuersetin Serisi	40
4.3.1. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on (24) sentezi	40
4.3.2. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(25) sentezi	41
4.3.3. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(26) sentezi	41
4.3.4. 3-Hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(27) sentezi	42
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	45
5.1. Apigenin Serisi	47
5.1.1. 1-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion(12) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	47
5.1.2. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on (16) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	48
5.1.3. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion(13) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	49
5.1.4. 7-Hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-7-(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(17) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	50
5.1.5. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion(14) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	51
5.1.6. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(18) bileşiğinin yapısının aydınlatılması	52

Sayfa

5.1.7. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion(15) bileşığının yapısının aydınlatılması	53
5.1.8. 5,7-Bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on (19) bileşığının yapısının aydınlatılması	54
5.2. Kuersetin Serisi	56
5.2.1. (<i>E</i>)-3-(4-(Triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)prop-2-en-1-on(20) bileşığının yapısının aydınlatılması	56
5.2.2. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on(24) bileşığının yapısının aydınlatılması	57
5.2.3. (<i>E</i>)-1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşığının(21) yapısının aydınlatılması	58
5.2.4. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşığının(25) yapısının aydınlatılması	59
5.2.5. (<i>E</i>)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşığının(22) yapısının aydınlatılması	60
5.2.6. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşığının(26) yapısının aydınlatılması	61
5.2.7. (<i>E</i>)-3-(4-Hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6 bis(trifloro metil fenil)prop-2-en-1-on bileşığının yapısının aydınlatılması	62
5.2.8. 3-Hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşığının(27) yapısının aydınlatılması	63
6. YORUM VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	69
EK-1. BM1 maddesinin FT-IR spektrumu	70
EK-2. BM1 maddesinin ¹ H-NMR spektrumu.....	70
EK-3. BM1 maddesinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	71
EK-4. BM1 maddesinin HR-MS spektrumu.....	71
EK-5. BM2 maddesinin ATR FT-IR spektrumu	72

Sayfa

EK-6. BM3 ve BM4 maddelerinin HR-MS spektrumu	73
EK-7. Başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu	74
EK-8. Bilinen Apigenin bileşiği ¹ H-NMR spektrumu.....	74
EK-9. 12 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	75
EK-10. 12 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	75
EK-11. 12 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	76
EK-12. 12 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	76
EK-13. 16 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	77
EK-14. 16 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	77
EK-15. 16 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	78
EK-16. 16 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	78
EK-17. 16 numaralı bileşiğin kromatogramı	79
EK-18. 13 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	79
EK-19. 13 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	80
EK-20. 13 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	80
EK-21. 13 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	81
EK-22. 17 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	81
EK-23. 17 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	82
EK-24. 17 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	82
EK-25. 17 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	83
EK-26. 17 numaralı bileşiğin kromatogramı	83
EK-27. 14 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	84
EK-28. 14 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	84
EK-29. 14 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	85

	Sayfa
EK-30. 14 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	85
EK-31. 18 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	86
EK-32. 18 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	86
EK-33. 18 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	87
EK-34. 18 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	87
EK-35. 18 numaralı bileşiğin kromotogramı	88
EK-36. 15 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	88
EK-37. 15 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	87
EK-38. 15 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	89
EK-39. 15 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	90
EK-40. 19 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	90
EK-41. 19 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	91
EK-42. 19 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	91
EK-43. 19 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	92
EK-44. 19 numaralı bileşiğin kromotogramı	92
EK-45. 20 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	92
EK-46. 20 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	93
EK-47. 20 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	93
EK-48. 20 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	94
EK-49. 24 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	94
EK-50. 24 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	95
EK-51. 24 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	95
EK-52. 24 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	96
EK-53. 24 numaralı bileşiğin kromotogramı	96

	Sayfa
EK-54. 21 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	97
EK-55. 21 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	97
EK-56. 21 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	98
EK-57. 21 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	98
EK-58. 25 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	99
EK-59. 25 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	99
EK-60. 25 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	100
EK-61. 25 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	100
EK-62. 25 numaralı bileşiğin kromotogramı	101
EK-63. 22 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	101
EK-64. 22 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	102
EK-65. 22 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	102
EK-66. 22 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	103
EK-67. 26 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	103
EK-68. 26 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	104
EK-69. 26 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	104
EK-70. 26 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	105
EK-71. 26 numaralı bileşiğin kromotogramı	105
EK-72. 23 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	106
EK-73. 23 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	106
EK-74. 23 numaralı bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	107
EK-75. 23 numaralı bileşiğin HR-MS spektrumu	107
EK-76. 27 numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu	108
EK-77. 27 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	108

	Sayfa
EK-78. 27 numaralı bileşğin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	109
EK-79. 27 numaralı bileşğin HR-MS spektrumu	109
EK-80. 27 numaralı bileşğin kromotogramı	110
ÖZGEÇMİŞ	111



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Apigenin fiziksel özellikleri	15
Çizelge 2.2. Kuersetinin fiziksel özellikleri	20



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Flavonoit grubunun genel yapısı	7
Şekil 2.2. Flavon yapısı	8
Şekil 2.3. Flavon türevi bileşikler	9
Şekil 2.4. Flavonol yapısı	9
Şekil 2.5. Flavonon yapısı	10
Şekil 2.6. İzoflavonoit yapısı	10
Şekil 2.7. Kalkon yapısı	11
Şekil 2.8. Antosiyaninlerin yapısı	11
Şekil 2.9. Neoflavonoitlerin yapısı	12
Şekil 2.10. Flavan-3-ol yapısı	12
Şekil 2.11. Apigenin yapısı	13
Şekil 2.12. Kuersetin yapısı	18
Şekil 2.13. Kuersetin türevleri	19
Şekil 3.1. Başlangıç maddelerinin sentezlenmesi (1)	28
Şekil 3.2. Başlangıç maddesinin sentezlenmesi (2)	29
Şekil 3.3. Apigenin türevi bileşiklerin genel sentez basamakları ve elde edilen apigenin türü bileşikler	30
Şekil 3.4. Kuersetin türevi bileşiklerin genel sentez basamakları ve elde edilen kuersetin türü bileşikler	31
Şekil 4.1. 1-(2,4,6-Trihidroksifenil)etan-1-on bileşiğinin (2) sentezi	33
Şekil 4.2. 3,5-Bis(triflorometil)fenol bileşiğinin sentezi(4)	34
Şekil 4.3. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) bileşiğinin sentezi ...	35
Şekil 4.4. 5-(Triflorometil)benzen-1,3-diol bileşiğinin sentezi(7)	35
Şekil 4.5. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on bileşiğinin sentezi(8)	36

Şekil	Sayfa
Şekil 4.6. p-Hidroksibenzoil klorür bileşiğinin sentezi(10)	36
Şekil 4.7. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (16) bileşiğinin sentezinde birinci basamak: 1-(4-(triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion (12) sentezi	37
Şekil 4.8. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (16) bileşiğinin sentezinde ikinci basamak	38
Şekil 4.9. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (28) sentezinde birinci basamak: (E)-3-(3- hidroksi-4- (triflorometil) fenil)-1-(2,4,6-trihidroksi)prop-2-en-1-on (20) bileşiğinin sentezi	40
Şekil 4.10. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (28) sentezinde ikinci basamak	41
Şekil 5.1. Sentezlenen beta dikarbonil bileşiklerinin farklı enol yapıları ve molekül içi farklı hidrojen bağları	43
Şekil 5.2. 1-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı	45
Şekil 5.3. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı	46
Şekil 5.4. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı	47
Şekil 5.5. 5-Hidroksi-2- (4-hidroksifenil)-7-(triflorometil) -4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı	48
Şekil 5.6. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı	49
Şekil 5.7. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı	50
Şekil 5.8. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı	51
Şekil 5.9. 5, 7-Bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı	52
Şekil 5.10. (E)-3-(4-(Triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil) prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı	54
Şekil 5.11. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı	55

Şekil	Sayfa
Şekil 5.12. (<i>E</i>)-1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı	56
Şekil 5.13. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin yapısı	57
Şekil 5.14. (<i>E</i>)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı	58
Şekil 5.15. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin yapısı	59
Şekil 5.16. (<i>E</i>)-3-(4-hidroksi-4-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksifenil-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı	60
Şekil 5.17. 3-Hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4 <i>H</i> -kromen-4-on bileşiğinin yapısı	61

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. ATR FT-IR cihazı	25
Resim 3.2. Erime noktası tayini cihazı	26
Resim 3.3. 300 MHz işletim frekanslı sıvı Bruker 300 MHz AV model NMR spektrometresi	26



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

Hz

Hertz

Kısaltmalar

Açıklamalar

¹³C-APT NMR

¹³C-“Attached Proton Test” Nükleer Manyetik Rezonans

DMSO

Dimetil sülfoksit

FT-IR

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

¹H-NMR

Proton Nükleer Manyetik Rezonans

HR-MS

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi

g.s.a.k.

Geri soğutucu altında kaynatma

1. GİRİŞ

Kanser, DNA'nın hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır. Apigenin ve kuersetin polifenolik bileşik ailesi olan flavonoid üyesidir. Flavonoidler, yüksek antioksidan etkilerinin yanında kanser, yaşlanma, inflamasyon, Parkinson, Alzheimer gibi hastalıkların tedavisinde de etkilidir (Burak ve Çimen, 1999).

Kanser vakalarında son yıllarda ortaya çıkan vaka sayılarında hızlı artış ve kemoterapinin olumsuz etkileri farklı tedavi yöntemleri üzerine araştırmaların artmasına yol açmıştır.

Laboratuvar çalışmaları ile antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri kanıtlanmış olan flavonoidler, günümüzde kansere karşı uygulanan önleyici tedavilerde sıklıkla kullanılan ticari ürünler haline gelmiştir. Kanser etki mekanizmaları incelendikçe, olumlu etkileri, tedavi sürecine katkıları, metabolik reaksiyonlardaki fonksiyonlarından dolayı bilim adamlarının flavonoidlere karşı ilgisi artmaktadır. Ancak bu bileşiklerin bitkilerin içerisinde çok az bulunması ve bir doz ilaç için bile çok miktarda bitkiye ihtiyaç duyulması bu tür yapıların laboratuvar sentezlerinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Apigenin ve kuersetinin kanser etki mekanizması incelendiğinde bunların önce kanser hücrelerinin çoğalmasını kontrol altına aldığı, daha sonra hücreleri apoptoza sürüklediği görülmektedir (Maduric,2018, Jockers,2019, Lamson ve ark.,2000). Apigenin ve kuersetin, çok çeşitli bitkilerde bulunan zengin antioksidanlardır ve çok güçlü antikanser etki gösterdikleri belirtilmektedir. Ayrıca, bunların kanser tedavisinde kemoterapötik maddeler olarak kullanılması için çalışmalar da devam etmektedir.

Apigenin ve kuersetinin reseptör ile etkileşimlerinin hidrojen bağları ile sağlanması nedeniyle bu tez çalışmasında, güçlü hidrojen bağı yapabilecek flor atomları içeren triflorometil grupları bulunan apigenin ve kuersetin türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu maddelerin kanser hücrelerine karşı biyoetkinliklerinin daha yüksek olması beklenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR ve HR-MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Flavonoidler doğal yollardan oluşan polifenollerin en büyük gruplarından. Yeşil bitkilerin büyük bir kısmında rastlanılan flavonoidler, bitkilerin yaprakları, gövdeleri, kabukları, kökleri ve çiçeklerinde bulunmakta ve bitki özütleri üzerine yapılan pek çok çalışmada sıklıkla karşılaşılmaktadır (Ergüzel, 2006; Kumar ve Pandey, 2013).

Fizyolojik olarak aktif ana bileşenler olarak flavonoidleri içeren “preparatlar” insan hastalıklarını tedavi etmek için yüzyıllar boyunca kullanılmıştır. Bu doğal ürün sınıfı giderek çok yönlü bir araştırma konusu haline gelmiş ve birçok araştırmacı tarafından antifungal, antiviral ve antibakteriyel aktiviteye sahip flavonoidler izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır (Cushnie ve Lamb, 2005).

Doğada hemen hemen her bitki çok sayıda farklı flavonoid içermektedir. Bir Macar bilim adamı olan Albert Szent-Gyorgyino tarafından portakaldan izole edilen ve önceleri yeni bir vitamin (P vitamini) olarak sınıflandırılan ve daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda ise farklı bir yapıya sahip olduğu belirlenen bileşik de bir flavonoid türüdür (Juca ve ark., 2020).

Yaklaşık 40 yıl boyunca yapılan çalışmalar sonucunda 4000’den fazla flavonoid izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır (Bilaloğlu ve Harmandar, 2019). Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalarda 6500’e yakın flavonoid izole edilmiş, yapıları ve özellikleri belirlenmiştir (Ergüzel, 2006).

Fotosentez yapan her hücrede bulunan flavonoidler insan diyetinin de ortak bir bileşenini oluştururlar(Cushnie ve Lamb, 2015). Flavonoidler, hücre içerisinde kimyasal haberci olarak davranırlar, hücrenin fizyolojik düzenlenmesinde rol alırlar ve çeşitli hücre döngülerinde de inhibitör etkisi gösterirler (Burak ve Çimen, 1999; Aluani ve ark.,2013).

Sağlık üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle birçok araştırmacı tarafından flavonoidleri izole etmek için çok yoğun bir uğraş verilmektedir. Bu doğal bileşikler, çeşitli nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda vazgeçilmez bir bileşen olarak kabul edilmektedir (Panche ve ark., 2016).

2.1. Flavonoitlerin Özellikleri

Flavonoitlerin daha çok insan sağlığına etkileri üzerine odaklanılmıştır. Birçok flavonoitin antioksidatif aktiviteye, serbest radikal söndürme kapasitesine, kronik kalp hastalıklarının önlenmesine, hepatoprotektif, anti-enflamatuar ve antikanser aktivitelerine sahip olduğu ve potansiyel antiviral aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. Flavonoitler ayrıca bitki sistemlerinde oksidatif stresle mücadelede eden moleküllerdir ve büyüme düzenleyicileri olarak işlev görürler (Kumar ve Pandey, 2013). Biyolojik aktiviteye sahip flavonoitler genellikle biyoflavonoitler olarak adlandırılırlar. Süperoksit, hidroksil ve lipit radikallerini yakalama özelliklerine sahiptirler (Brodowska, 2017). Yapılan çalışmalarda, flavonoitlerin, fenolik yapıdaki ikincil metabolitlerin çeşitli farmakolojik aktivitelerinden de sorumlu oldukları belirlenmiştir (Kumar ve Pandey, 2013; Kahraman, 2002).

Flavonoitler birçok biyokimyasal etkiye sahiptirler;

- Yüksek antioksidan etki
- Enzim ve vitaminler ile çeşitli hastalıklara karşı koruma
- Antiviral aktivite
- Antimikrobiyal aktivite
- Antikanser aktivite
- Antibakteriyel aktivite

Flavonoitlerin insan sağlığı üzerindeki antioksidan özellik göstermesi ve etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Flavonoitlerin doğrudan veya dolaylı olarak antioksidan etki gösterebileceği farklı mekanizmalar da bilinmektedir.

Biyolojik sistemlerde, metabolizmada reaktif oksijen ürünleri oluşmaktadır. Özellikle DNA ile proteinlerde bu ürünlerden kaynaklı hasarlar ortaya çıkar. Çok miktarda reaktif oksijen ürünlerinin oluşması oksidatif strese yol açar. Bunların önlenmesi için de antioksidanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Antioksidan bileşenler, vücutta serbest radikaller (SR) ve reaktif oksijen türleri (ROT) tarafından geliştirilen oksidasyon süreçlerini önleme veya yavaşlatma özelliklerine sahiptirler (Burak ve Çimen, 1999; Juca ve ark., 2020).

Flavonoitler, birçok farklı biyokimyasal özelliğe sahip olsalar da neredeyse her flavonoit grubunun en iyi tarif edilen özelliği, antioksidanlar olarak hareket etme kapasiteleridir.

Flavonoitlerin antioksidan aktiviteleri, yapıda yer alan işlevsel grupların düzenlenmesine bağlıdır. Hidroksil gruplarının konumları ve toplam sayıları, radikal süpürme ve metal iyonlarını sarabilme özelliği gibi çeşitli antioksidan aktivite mekanizmalarını önemli ölçüde etkilerler. B halkasındaki hidroksil grubunun konumu, reaktif oksijen ürünlerinin atılabilmesinde en önemli belirleyicidir. Çünkü hidroksil grubu, peroksit ve peroksinitrit radikallerine hidrojen ve elektron aktararak bağıl olarak daha kararlı bir flavonoit radikalının oluşumuna yol açar (Kumar ve Pandey, 2013).

2.1.1. Antimikrobiyal etki

Flavonoitlerin, mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak bitkiler tarafından sentezlendiği bilinmektedir. Bu nedenle flavonoitlerin, in vitro olarak, çok çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili antimikrobiyal maddeler oldukları bulunmuştur. Flavonoit bakımından zengin farklı türlerden elde edilen bitki ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

Apigenin, galangin, flavon ve flavonol glikozitler, izoflavonlar, flavanonlar ve kalkononlar gibi çeşitli flavonoitlerin güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları ve flavonoitlerin, belirli bir etki bölgesi yerine birden fazla hücresel hedefe yönlenebilecekleri gösterilmiştir. Flavonoitlerin moleküller ile etkileşimlerinden biri de hidrojen bağı ve hidrofobik etkiler gibi kuvvetlerin yanı sıra kovalent bağ oluşumu yoluyla proteinlerle kompleks oluşturmalarıdır. Bu nedenle antimikrobiyal etki biçimlerinin, mikrobiyal adezinleri, enzimleri, hücre zarfı taşıma proteinlerini ve benzerlerini inaktive etme güçleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kumar ve Pandey, 2013).

2.1.2. Antienflamatuar etki

İltihap doku hasarı, mikrobiyal patojen enfeksiyonu ve kimyasal tahrişe yanıt olarak ortaya çıkan normal bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, bağışıklık hücrelerinin kan damarlarından göçü ve hasar bölgesinde araçların serbest bırakılmasıyla başlar. Bu süreçte iltihabın hücrelerden alınması ve yabancı patojenlerin ortadan kaldırılması için reaktif oksijen ürünlerin ve proinflamatuar sitokinlerin salınmasını yaralı dokuların onarılması takip eder. Bazı flavonoit türleri, bağışıklık sistemi ve iltihaplanmaya karşı hücrelerin işlevlerini önemli ölçüde etkilerler. Hesperidin, apigenin, luteolin ve kuersetin gibi bir takım flavonoitlerin önemli

anti- enflamatuar ve analjezik etkilere sahip oldukları bildirilmektedir(Kumar ve Pandey, 2013).

2.1.3. Antikanser etkisi

Kanser, fiziksel, çevresel, metabolik, kimyasal ve genetik faktörleri içeren çok aşamalı bir hastalıktır. Flavonoitler, fenolik asitler, antosiyanidinler ve tanenler gibi birçok polifenolik bileşik, antikanser aktiviteleri de dahil olmak üzere geniş bir farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bu bileşiklerin, hücresel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, inflamasyon, anjiyogenez, metastaz ve çoklu ilaç direncinin tersine çevrilmesi ile ilgili sinyal iletim yollarında farklı enzimleri ve reseptörleri modüle ederek kanserin başlamasına, gelişmesine ve ilerlemesine müdahale ettikleri öne sürülmektedir.

Flavonoitlerin, çoklu moleküler etki mekanizmaları nedeniyle, antikanser terapilerindeki potansiyel uygulamaları önem kazanmıştır. Flavonoitler, kanserin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili immünolojik olayları büyük ölçüde etkilerler. Ayrıca bu bileşikler, hücre döngüsünü durdurma, mutant p53 proteininin aşağı regülasyonu, birçok kanseri tetikleyen enzimin inhibisyonu ve Ras proteinlerinin ekspresyonu ile de hareket etmektedirler (Karak, 2019).

2.1.4. Antiviral aktivite

1940'lardan beri yapılan birçok çalışmadan elde edilen veriler doğal olarak oluşan flavonoitlerin dikkate değer bir anti-viral aktivite de sergilediğini, virüslerin yaşam döngüsü ile ilişkili çeşitli enzimlerin inhibisyonuna yardımcı olduklarını göstermektedir. Flavonoitler ile enzim inhibitör aktivitesi arasında yapısal ve fonksiyonel ilişki gözlenmiştir. Örneğin, flavon-3-olün, HIV-1, HIV-2 ve benzer immün yetmezlik virüsünün enfeksiyonlara neden olan seçici inhibisyonunda flavonlardan ve flavononlardan daha etkili olduğu bulunmuştur (Karak, 2019).

2.1.5. Yaşlanmayı önleyici etkisi

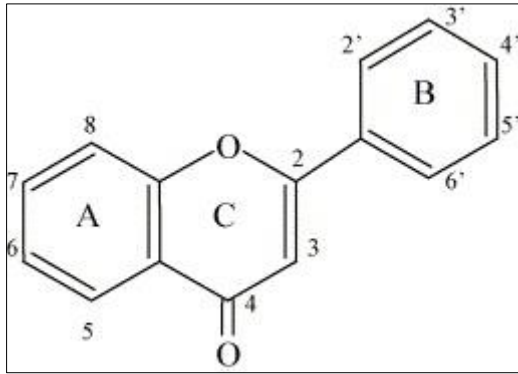
Yaşlanmaya yol açan çeşitli nedenler bulunmaktadır. Bu nedenlerin başında şekerler, DNA, proteinler ve lipitler gibi hücrelerde aşamalı olarak biriken makromoleküllerin yol açtığı oksidatif hasarın etkisi gelmektedir. Bu birikim, artan yaşla birlikte vücudun her zaman düzgün bir şekilde ortadan kaldıramadığı metabolik atık üreten doğal metabolik aktiviteden kaynaklanır.

Antioksidan kapasiteli flavonoidler, metabolizmada yüksek süperoksit ve peroksit radikalleri ile mücadele ederek hücrelerin yaşlanmasını önleyici etki gösterirler(Juca ve ark., 2020).

2.2. Flavonoidlerin Sınıflandırılması

Flavonoid adı, bu bileşiklerin sarı renklerini belirtmek için Latince’de sarı anlamına gelen flavus sözcüğünden türetilerek verilmiştir. Ana yapılarında 15 karbon bulunan bu bileşikler, 2-fenilbenzopiron yapısı içerdikleri için polifenolik bileşikler olarak adlandırılmakta ve iskelet yapılarındaki farklılıklarına göre sınıflandırılmaktadırlar (Kahraman ve ark., 2002).

Flavonoidler aglikonlar, glikozitler ve metillenmiş türevler olarak bulunurlar (Kapak, 2019);

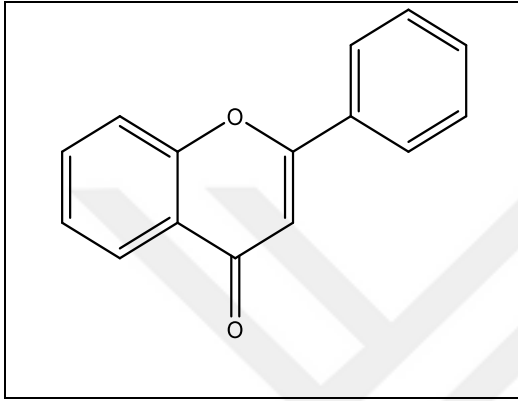


Şekil 2.1. Flavonoid grubunun genel yapısı (Kapak, 2019)

Yapıda ikisi aromatik üç halka bulunmaktadır. Bu halkalar A, B ve C olarak belirtilirler (Kahraman ve ark., 2002).

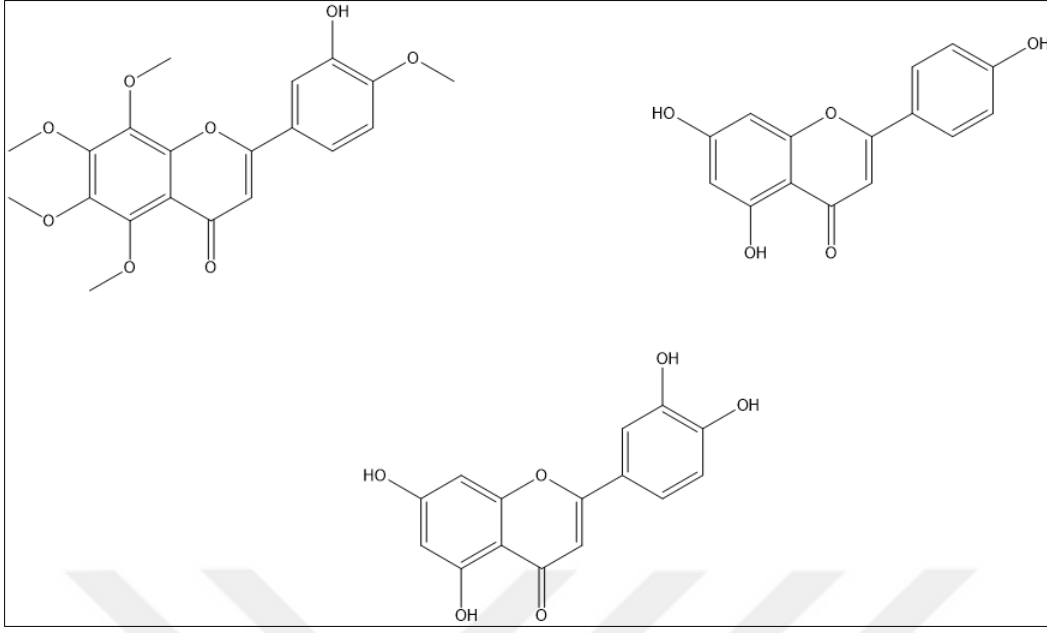
Flavonoitler yapılarında bulunan farklı gruplara ve küçük farklılıklara göre temel olarak 6 sınıfa ayrılırlar. Her bir sınıfın temel yapı iskeleti aşağıda verilmiştir. Flavonoitler, ayrıca B halkasının bağlı olduğu C halkasının doymamışlık ve yükseltgenme derecesine bağlı olarak farklı alt gruplara ayrılabilir (Panche ve ark., 2016).

2.2.1. Flavon



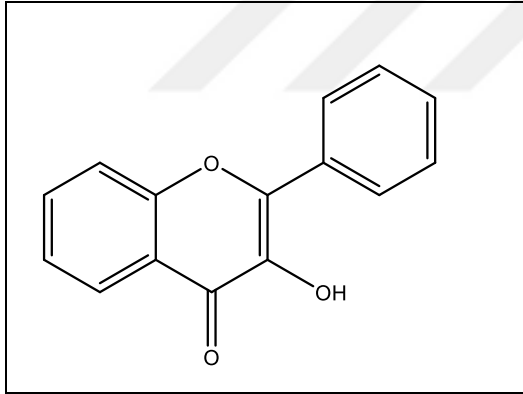
Şekil 2.2. Flavon yapısı

Flavonlar, flavonoitlerin önemli alt gruplarından biridir. Flavonlar yapraklarda, çiçeklerde ve meyvelerde glikozitler olarak yaygın olarak bulunurlar. Kereviz, maydanoz, kırmızı biber, papatya, nane ve ginkgo biloba başlıca flavon kaynakları arasındadır (Panche ve ark., 2016). Luteolin, apigenin ve tangeritin bu flavonoit alt sınıfına aittir. Turunçgillerin kabukları polimetoksi flavonlar, tageretin, nobiletin ve sinensetin bakımından zengindir. C halkasının 2. ve 3. konumları arasında bir ikili bağ ve 4. konumda bir karbonil grubu vardır. Sebze ve meyvelerde bulunan flavonlardan birçoğu A halkasının 5. konumunda bir hidroksil grubuna sahipken, hidroksil grubu bazı yapılarda A halkasının 7. ya da B halkasının 3. ve 4. konumlarında yer almaktadır (Panche ve ark., 2016).



Şekil 2.3. Flavon türevi bileşikler

2.2.2. Flavonol



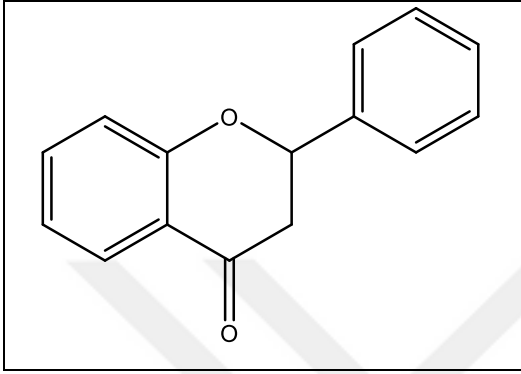
Şekil 2.4. Flavonol yapısı

Flavonoller, proantosiyenin yapı taşlarıdır. Flavonoller de çeşitli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunurlar. En çok çalışılan flavonoller kaempferol, kuersetin, miyersetin ve fisetindir. Soğan, lahana, marul, domates, elma, üzüm ve meyveler zengin flavonol kaynaklarıdır. Meyve ve sebzelerin yanı sıra çay ve kırmızı şarap da bu kaynakların arasında yer alır. Flavonol alımının, antioksidan potansiyeli nedeniyle vasküler hastalık riskini azaltan çok çeşitli sağlık yararları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Panche ve ark., 2016).

Flavonlarla karşılaştırıldığında flavonoller, glikolize edilebilen C halkasının 3. konumunda bir hidroksil grubuna sahiptir. Flavonoller, metil ve hidroksil gruplarının konum farklılıkları

ve farklı glikosilasyon modelleri göz önüne alındığında, meyve ve sebzelerde bulunan belki de flavonoidlerin en yaygın ve en büyük alt grubudur. Örneğin, kuersetin birçok bitkisel gıdada bulunur (Panche ve ark., 2016).

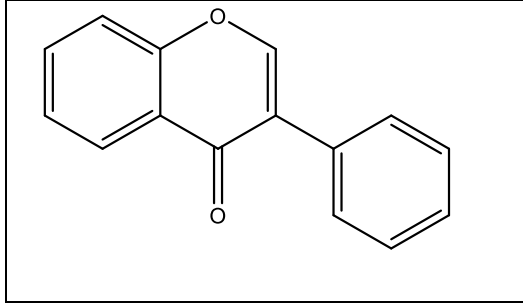
2.2.3. Flavonon



Şekil 2.5. Flavonon yapısı

Flavanonlar genellikle portakal, limon ve üzüm gibi tüm turuncgillerde bulunan önemli bir sınıftır. Hesperitin, naringenin ve eriodictiol, bu flavonoid sınıfının örnekleridir. Bu bileşikler turuncgillerin suyunun ve kabuğunun acı tadından sorumludur. Dihydroflavonlar olarak da adlandırılan flavanonlar, flavonlardan farklı olarak, 2 ve 3 konumları arasındaki ikili bağ içermemektedir ve bu, flavonoidlerin iki alt grubu arasındaki tek yapısal farktır. Son 15 yılda belirlenen flavanonların sayısı önemli ölçüde artmıştır (Panche ve ark., 2016).

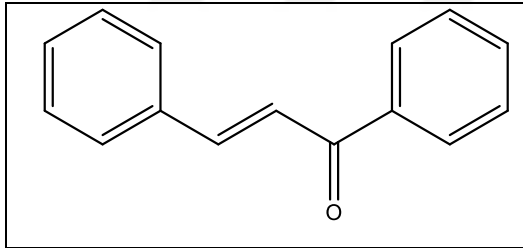
2.2.4. İzoflavonoit



Şekil 2.6. İzoflavonoit yapısı

İzoflavonoitler, flavonoitlerin büyük ve çok farklı bir alt grubudur. Bitkilerde çokça bulunmaktadır. Soya fasulyesi ve diğer baklagillerde bulunur. Yapılan çalışmalar sonucunda izoflavonoitlerin, çeşitli hastalıklar ile mücadelede yüksek bir potansiyele sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bunun yanı sıra izoflavonoitler, hastalıkların neden olduğu hormonal ve metabolik değişikliklere karşı da olumlu etkiler göstermektedir (Panche ve ark., 2016).

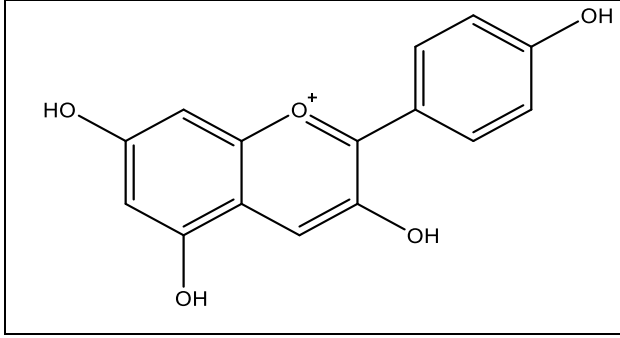
2.2.5. Kalkon



Şekil 2.7. Kalkon yapısı

Kalkonlar da flavonoitlerin bir alt sınıfıdır. Şekil 2.7'de gösterilen temel flavonoit iskelet yapısının "C halkasının" yokluğu ile karakterize edilirler. Bu nedenle, açık zincirli flavonoitler olarak da adlandırılabilirler. Kalkonların başlıca örnekleri arasında phloridzin, arbutin, phloretin ve chalconaringenin bulunur. Kalkonlar domates, armut, çilek, yaban mersini ve bazı buğday ürünlerinde önemli miktarlarda bulunur. Kalkonlar ve bunların türevleri, sayısız biyolojik faydalar nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Panche ve ark., 2016).

2.2.6. Antosiyaninler

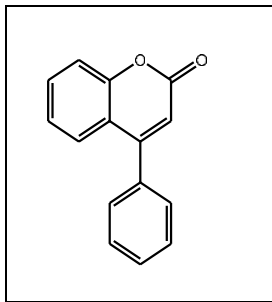


Şekil 2.8. Antosiyaninlerin yapısı

Antosiyaninler bitkiler, çiçekler ve meyvelerdeki renklerden sorumlu pigmentlerdir. Cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin ve peonidin en yaygın olarak incelenen antosiyaninlerdir. Kızılcık, siyah kuş üzümü, kırmızı üzüm, merlot üzümü, ahududu, çilek, yaban mersini, yaban mersini ve böğürtlen gibi çeşitli meyvelerin dış hücre katmanlarında ağırlıklı olarak bulunurlar. Bu bileşiklerin yararlarının yanında kararlılık sağlayıcı etkileri, bunların gıda endüstrisinde çeşitli uygulamalarda kullanılmasına yol açmıştır. Antosiyaninin ayrıca A ve B halkasındaki hidroksil gruplarının metillenmesi ve açılmasına bağlıdır (Panche ve ark., 2016).

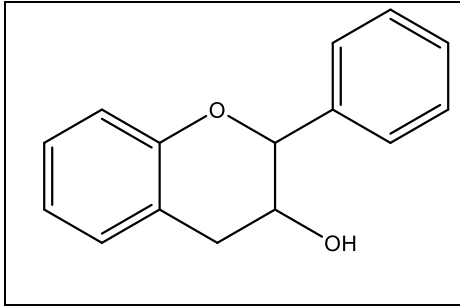
2.2.7. Neoflavonoitler

Neoflavonoitler, polifenolik bileşiklerin bir sınıfıdır. Flavonoitler 2-fenilkromen-4-on omurgasına sahipken, neoflavonoitler 4-fenilkromen-2-on omurgasına sahiptir (Panche ve ark. 2016).



Şekil 2.9. Neoflavonoitlerin yapısı

2.2.8. Flavan-3-ol

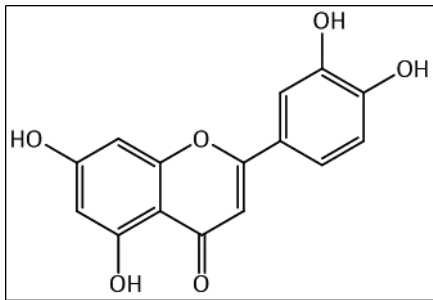


Şekil 2.10. Flavan-3-ol yapısı

Dihidroflavonoller veya kateşinler olarak da adlandırılan flavanonoller, flavanonların 3 konumundan hidroksilenmiş türevleridir. Çok fazla bileşiğinin bulunduğu ve bir alt gruptur. Hidroksil grubu hep C halkasının 3. konumuna bağlı olduğu için flavanollere flavan-3-ol adı verilir. Pek çok flavonoidin aksine, 2 ve 3. konumları arasında bir ikili bağ yoktur. Flavan-3-oller muz, elma, yaban mersini, şeftali ve armutta bol miktarda bulunur (Panche ve ark., 2016).

2.3. Apigenin

Apigenin, 4',5,7-trihidroksiflavon, günlük bir diyetle bulunan baskın monomerik flavonoidlerden biridir. Apigenin, flavon sınıfına ait en değerli narenciye biyoflavonoidlerinden biridir ve birçok meyve ve sebze, ayrıca damarlı bitkilerin yapraklarında ve saplarında bulunur. Apigenin, kısmen düşük toksitesi ve çoklu faydalı biyoaktiviteleri nedeniyle araştırmacılar arasında dikkat çekmiştir (Wang ve ark., 2019).



Şekil 2.11. Apigenin yapısı

Sebze, meyve ve maydanoz, üzüm, elma, papatya çayı ve kırmızı şarap gibi içeceklerde bol miktarda bulunur. Apigenin ayrıca Çin şifalı bitkilerindeki aktif bileşenlerden biridir ve doğal formunda, genellikle glikozit yapısında bulunur. Apigenin, son zamanlarda yapılan bir çalışmada Biyofarmasötik Sınıflandırma Sisteminin sınıf II ilacı olarak sınıflandırılmıştır (Yan ve ark., 2017).

Bitkilerdeki en önemli flavonoidlerden biri olan apigenin, biyolojik fonksiyonları açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Sağlığa faydaları ve kanser önleme etkileri dahil olmak üzere çok farklı yönleri odaklanan apigenin biyoaktiviteleri üzerinde çeşitli incelemeler bulunmaktadır. Özellikle, apigeninin farmakolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda araştırma grubu çalışmakta ve bu konuda çok sayıda araştırma sonuçları paylaşılmaktadır.

Apigenin üzerindeki ilk araştırmalar 1960'larda başladı ve 1980'lerde kanser önleyici madde olarak kullanılması önerildi. Bildirilen apigenin biyolojik fonksiyonları arasında antioksidan, anti-mutajenik, antikanserojen, anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve anti-progresyon etkileri yer almıştır. Apigeninde 2,3 nolu karbonlar arasındaki ikili bağın ve B-halkasının 4'- konumunda yer alan hidroksil grubunun yapıyı daha reaktif hale getirdiği düşünülmektedir (Wang ve ark., 2019).

Apigenin, antioksidan ve anti-inflamatuar olarak fizyolojik fonksiyonları, kan basıncını düşürmedeki rolü ve antibakteriyel ve antiviral özellikleri nedeniyle yüzyıllardır geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu etkilere ek olarak, apigeninin son yıllarda tümör baskılama etkinliğine sahip olduğu da kanıtlanmıştır.

Apigeninin farmakolojik etkileri de dikkat çekmektedir. Kanser ve viral enfeksiyonlar, inflamasyon ve immünomodülasyon, nörolojik, psikiyatrik, diyabet gibi çeşitli hastalıklarda farmakolojik ve biyolojik etkileri göz önüne alındığında, apigeninin büyük terapötik potansiyele sahip olduğu görülmektedir (Sen ve ark., 2016).

2.3.1. Apigenin fiziksel özellikleri

Apigenin sarı renkli katı bir maddedir. IUPAC isminden daha çok verilen özel isimleri ile bilinmektedirler. Eter, metanol, piridin, asetik asitte iyi çözünürken suda çözünürlüğü çok düşüktür. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin>). Apigeninin fiziksel özellikleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Apigenin fiziksel özellikleri

Formülü	C ₁₅ H ₁₀ O ₉
Molekül kütlesi	270,24 g/mol
Erime noktası	347,5 °C
Suda Çözünürlüğü	183 mg/L(25°C)

2.3.2. Apigenin sağlığa faydaları

Apigenin, mutajenik ve toksik olmayan bir biyoflavonoit olarak tanımlanır. Apigenin üzerinde yapılan birçok in vitro çalışmada anti-proliferatif, antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleyici özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Farmakolojik aktivitesi çok yüksek olduğu için yüzyıllar boyunca geleneksel veya alternatif bir ilaç olarak kullanılmıştır. Örneğin, yüksek seviyelerde apigenin içeren çarkıfelek, astım, uzlaşmaz uykusuzluk, Parkinson hastalığı, nevralji ve zona tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmıştır. Apigenin, antifogistik, antispazmodik ve antibakteriyel etkileri ile tanınan papatyanın önemli bir bileşenidir (Patel ve ark., 2007).

Apigeninin biyolojik fonksiyonları arasında antioksidan, anti-mutajenik, antikanserojen, antiinflamatuvar, anti-proliferatif özellikleri bulunur. Birçok çalışma, apigeninin çeşitli kanser hücreleri üzerinde sitostatik ve sitotoksik etkilere sahip olduğunu, ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, iskemi / reperfüzyon kaynaklı kalp hasarı ve otoimmün miyokarditi önlediğini, kimyasallar ve iskemi / reperfüzyon kaynaklı karaciğer hasarını engellediğini ortaya koymuştur. Apigenin, astımı, bleomisine bağlı pulmoner fibrozu, anormal davranışı ve oksijen ve glukoz yoksunluğuna / reperfüzyona bağlı nöral hücre apoptozunu inhibe eder. Pankreatiti, tip 2 diyabeti ve komplikasyonunu, osteoporozu ve

kollajen kaynaklı artriti iyileştirir. Bu biyolojik etkilerinden dolayı potansiyel bir sağlık geliştirici ajan olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2017).

İn vitro ve in vivo olarak gerçekleştirilen bir dizi araştırma, apigeninin memeli sistemlerindeki çeşitli biyolojik etkilerinin, esas olarak antioksidan etkileri ve serbest radikal süpürülmesindeki özelliklerine bağlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca apigenin, anti-mutajenik, antiinflamatuvar ve antiviral etkiler göstermektedir. Apigeninin hücre döngüsünü inhibe etme, oksidatif stresi azaltma, detoksifikasyon enzimlerinin etkinliğini artırma, apoptozu indüklemeye ve bağışıklık sistemini uyarmadaki etkileri de bilinmektedir (Yang ve ark., 2001; Thiery-Vuillemin ve ark., 2005).

Şimdiye kadar toplanan tüm kanıtlar apigeninin dünyadaki en yaygın rahatsızlıklar olan kansere, kardiyovasküler hastalıklara, artrit ve diyabete karşı koruyucu etki gösterdiğini açıkça göstermektedir. Bu bileşik ayrıca Alzheimer hastalığı, PD, AIDS, otoimmün bozukluklar ve reperfüzyon hasarına karşı önleyici ve terapötik etkiler de göstermiştir. Apigeninin potansiyel etkilerinin incelendiği çalışmalardan bazıları in vitro kültürlerde yapılırken bazıları hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. İnsan denemeleri yalnızca diyet takviyeleri şeklinde yapılmaktadır. Elde edilen sonuçların doğrulanması için insanlarda apigenin için daha ileri testler de yapılmaktadır. Apigeninin bağırsakta hızlı emilimi ve yavaş eliminasyonu biyoyararlanımını artırarak onu iyi bir terapötik ajan haline getirir. Miseller, lipozomlar, nanokompozitler ve diğerleri gibi yeni ilaç dağıtım sistemlerinin keşfi, gelecekte bu tür ilaçların kullanılma potansiyelini daha da artırmaya yardımcı olabilecektir. Apigenin moleküler hedefleri olarak iki düzineden fazla farklı hücresel protein ve enzim tanımlanmıştır. Yüksek verimli ligand etkileşim teknolojisi ve mikrodizi teknolojisi, apigeninden etkilenen daha fazla moleküler hedef ve genleri ortaya çıkarmaya başlamıştır (Ali ve ark., 2017; Solmaz, 2012).

Antiviral etki: Virüslerin neden olduğu çok sayıda hastalık vardır. Büyük çoğunluğunun da tedavisi henüz bulunamamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda apigeninin enterovirüs 71 (EV71), herpes simpleks virüsü HSV-1 ve HSV-2, hepatit C virüsü, grip virüsü, el, ayak ve ağız hastalığı virüsü ve Afrika domuz ateşi dahil olmak üzere birden fazla virüsü inhibe edebildiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2019).

Antiparazitik etki: Leishmaniasis, her yıl yaklaşık 2 milyon yeni vaka ile dünya çapında 12 milyondan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır. Protozoa paraziti *L. amazonensis*'den kaynaklanır. 24 saatlik Apigenin tedavisi ile inhibe olduğu görülmüştür (Wang ve ark., 2019).

Apigeninin serbest radikalleri temizleyerek antioksidan etkiler gösterdiği de bildirilmiştir. Özellikle apigenin, serebral iskemi gibi nörolojik bozukluklarda oksidatif strese karşı nöroprotektif bir etkiye sahiptir. Yapılan incelemeler sonucunda apigeninin, periferik nörodejeneratif hastalıkları tedavi etmek için iyi bir iyileştirici madde adayı olabileceği belirtilmektedir (Kim ve ark., 2019).

2.3.3. Apigenin ve kanser

Kanser günümüzde her yaştan insanı etkileyen, hayatı tehdit eden en ciddi hastalıklardan biridir ve dünya çapında ölüm ve hastalıkların önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. İstatistikler, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en yaygın ikinci ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Kanser hücreleri, mutasyonlar ve genetik dengesizliklerle karakterize edilir, bu da sonuç olarak hücre döngüsünün bozulmuş düzenlenmesine, kontrolsüz çoğalmaya ve apoptozun üstesinden gelmesine ve benzer kontrol noktası mekanizmalarına yol açar. Antikanser tedavilerinde genellikle hızlı bölünen hücreleri hedefleyen bileşikler kullanılır. Bu yaklaşımın ne yazık ki sindirim sistemi, saç kökleri ve epitel hücreleri gibi hızlı bölünen hücreleri de etkileyen olumsuz yan etkileri vardır. Dahası, ağırlaştırıcı koşullardan biri, birçok kanser hücresinin geleneksel tedavi biçimlerine kademeli olarak direnç geliştirmesidir. Bu nedenle, son yıllardaki birçok çalışma, normal hücreler üzerinde çok az etkisi olacak veya hiç etkisi olmayacak etkili bir antikanser tedavisinin geliştirilmesine odaklanmıştır (Yan ve ark., 2017; Iwashina ve ark., 2013).

İlk olarak, Birt ve ark. 1986 yılında, apigenin antikanser aktiviteleri olduğunu açıklamışlardır. Sonraki yıllarda apigeninin çeşitli kanser türlerine karşı antitümör etkinliği gösterdiğini belirten daha fazla kanıt sunulmuştur (Yan ve ark., 2017).

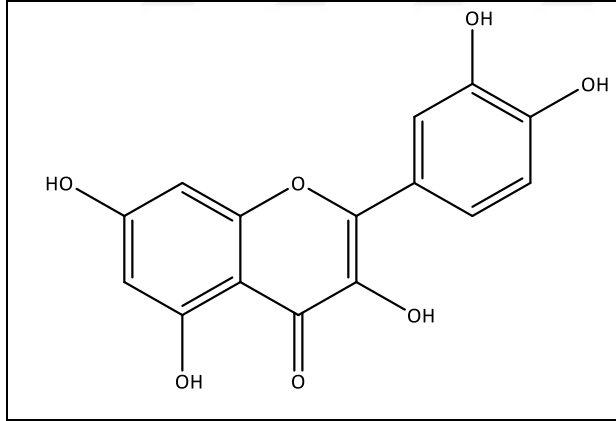
Doğal olarak oluşan bir flavonoit bileşiği olan apigeninin, düşük yan etkilerinin yanında tek başına ve diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde çeşitli kanserlere karşı güçlü

antikanser aktivitelere sahip olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (Yan ve ark., 2017).

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma da bu özel doğal bileşiğin potansiyel antioksidan, antienflamatuar ve antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle apigenin, yapısal olarak ilişkili diğer flavonoidler ile karşılaştırıldığında, yan etkilerinin çok az olması ve normal ile kanserli hücreler üzerinde dikkate değer etkileri nedeniyle olası bir kemoterapötik etki gösterebilecek bir madde olarak büyük ilgi uyandırmıştır. Mevcut literatüre dayanılarak, apigenin kullanımının gelecekte bir antikanser yöntemi olarak faydalı etkiler sağlayacağı ümit edilmektedir (Madunic ve ark., 2017).

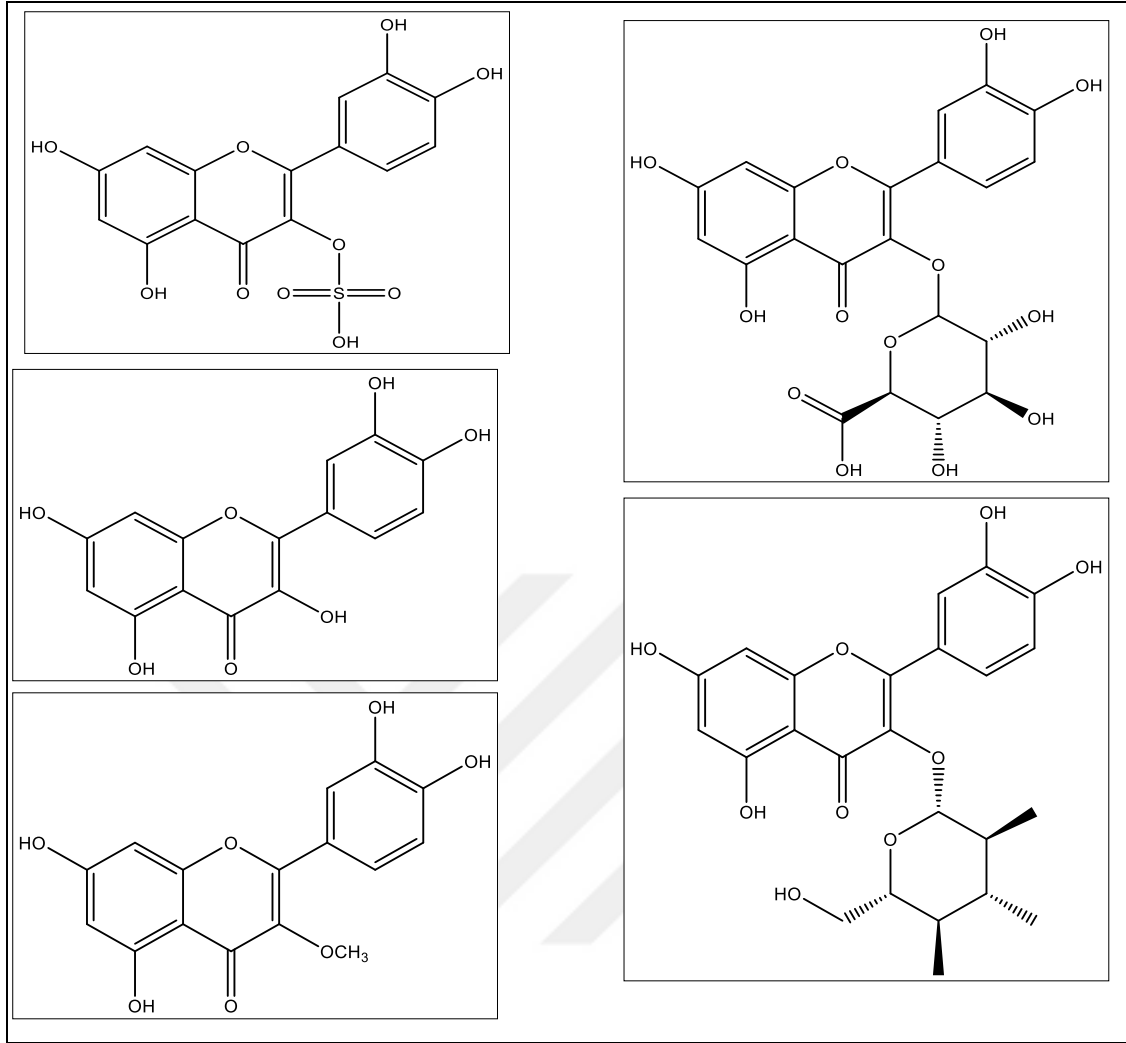
2.4. Kuersetin

Kuersetin, kimyasal adı 3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon olan doğal ve sarı kristal bir tozdur. Molekül yapısında 2 konumunda sübstitüent olarak iki hidroksil grubu bulunduran bir fenil halkası taşıyan flavonol yapısında bir flavonoidtir.



Şekil 2.12. Kuersetin yapısı

Kuersetin 3,5,7,3' ve 4'-konumlarında hidroksil grupları yer almaktadır. Kuersetinin yaygın türevleri Şekil 2.13'te gösterilmiştir (Li ve ark., 2016).



Şekil 2.13. Kueretin türevleri

Kueretin bitkilerde ve bitki besin kaynaklarında, neredeyse her yerde bulunan, geniş bir polifenolik flavonoit bileşiği sınıfına aittir (Davis ve ark., 2000). Kueretin bitkilerde, özellikle sebze ve meyvelerde yüksek miktarda bulunur (Yalçın ve ark., 2017). Bir bitki pigmenti olan kueretin çoğunlukla soğan, üzüm, çilek, kiraz, brokoli ve narenciye meyvelerinde bulunan güçlü bir antioksidan flavonoit ve daha özgün olarak bir flavonoldür. Çeşitli ilaç toksisitelerinin neden olduğu doku hasarına karşı koruyucu yeteneklere sahip olduğu bilinen çok yönlü bir antioksidandır (Davis ve ark., 2016).

Nobel Ödülü sahibi Albert Szent Gyorgyi tarafından biyoflavonoitler ve sağlıkla ilgili çok çeşitli faydalarının 1930'larda keşfedilmesinden sonra bilim insanlarının kueretin üzerine çalışmaları yoğunlaştı (<http://galileo.rice.edu/Catalog/NewFiles/duchesne.html>).

Kuersetin isminin simya, tıp ve farmakoloji ile ilgilenen bir ortaçağ bilim adamı olan Joseph Quercetanus Duchesne'ye dayandığı ya da Quercus Tinctoria'dan (Amerikan meşesinden) geldiği düşünülmektedir (<http://galileo.rice.edu/Catalog/NewFiles/duchesne.html>).

Diyetle alınan kuersetinin miktarlarında ve yapılarındaki glikozit bağlarında farklılıklar bulunmaktadır. Fenolik gruplara bağlanan şekerlerin sayısı bir ya da daha fazla olabilmektedir. Kuersetinin yapısındaki şeker gruplarının artmasının sağladığı en büyük avantaj sudaki çözünürlüğünün artmasıdır (Yalçın ve ark., 2017). Kuersetin de antioksidan, anti-inflamatuar, antiproliferatif olmak üzere birçok farklı biyolojik aktivite sahip bir moleküldür. Kuersetin, yapılan çalışmalar sonucunda doğal kanser önleyici ajan olarak tanımlanmıştır ve sahip olduğu özellikler nedeniyle kanser tedavisinde kullanılan diğer anti-kanser ajanlar ile birlikte kullanılabileceği düşünülmektedir (Altundağ ve ark., 2016). Ancak toksik etkileri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Etki mekanizması ve metabolizmadaki rolü hakkında pek çok nokta tam olarak aydınlatılmamıştır. Bitkilerin içerisinde çok az miktarlarda bulunması ve sudaki çözünürlüğünün çok düşük olması nedeniyle besinlerden alınan kuersetin miktarı, kanserden korunmak ve biyolojik etkinliklerinin yeterince görülebilmesi için yeterli değildir (Moretti ve ark., 2016; Suksiriworapong ve ark., 2016).

2.4.1. Kuersetin fiziksel özellikleri

Kuersetin sarı renkli katı bir maddedir. IUPAC isminden daha çok verilen özel isimleri ile bilinmektedirler. Eter, metanol, piridin, asetik asitte iyi çözünürken suda çözünürlüğü çok düşüktür (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>).

Fiziksel özellikleri ise Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Kuersetinin fiziksel özellikleri

Formülü	C ₁₅ H ₁₇ O ₉
Molekül kütlesi	302,24 g/mol
Erime noktası	313-316,5 °C
Suda Çözünürlüğü	60 mg/L(16 °C)

2.4.2. Kuersetinin sağlığa faydaları

Kuersetin güçlü bir flavonoidtir ve anti-inflamatuar etkiler, kardiyovasküler koruma ve antikanser aktivitesi gibi insan sağlığı üzerinde çeşitli yararlı etkileri olduğu bildirilmektedir. Gastro-koruma, anti-hipertansiyon, bağışıklık modülasyonu uygulayan bir antikanser, anti-tümör, anti-ülser, anti-alerji, anti-viral, anti-inflamasyon ve anti-diyabet ajanıdır (Vafadar ve ark., 2020).

Kuersetin en önemli görevlerinin başında metabolizmayı hızlandırması gelmektedir. Kuersetin, yağ yıkımını hızlandırmakta ve toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca çok güçlü bir antioksidandır, kolesterolü düşürmekte, kalp hastalıkları ve akciğer kanseri riskini azaltmaktadır. Kuersetinin akciğerleri ve solunum yollarını sigara ve kirli havanın etkilerinden korumaya yardımcı olduğu saptanmıştır. Alerji ve astım tedavisi için de genellikle tavsiye edilmektedir. Aynı zamanda kuersetin, vücuttaki hücreleri serbest radikallerin zararlarından da korumaktadır. Flavonoid tüketiminin artması ile koroner kalp hastalığı görülmesi arasında ters bir ilişki vardır. Japonya’da yürütülen bir çalışmada kuersetin alımının artmasıyla plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol derişimlerinin azaldığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalar sonucunda kuersetinin beyin, kalp ve dokularda özellikle toksik bileşikler ve oksidatif strese neden olan faktörlere karşı koruyucu etki gösterdiği ve serbest radikalleri de temizlediği belirlenmiştir (Shah ve ark., 2016). Kuersetinin yapısında, antioksidan aktiviteden sorumlu işlevsel grup olarak üç hidroksi grubu bulunur (Yalçın ve ark., 2017).

Kuersetin nörölojik etkileri de incelenmiş sıçan beyinde yapılan çalışmalarda Alzaymıra karşı olumlu etkiler gösterdiği, asetilkolin esteraz enzimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Başka bir çalışmada ise kuersetinin sıçan beyinde yer alan nöronlarındaki 6-hidroksidopamine bağlı oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. En dikkat çeken sonuçlardan biri ise kuersetin tedavisinin, hücre içi glutatyon içeriğini tüketerek sinir sisteminin çalışmasını etkilediğinin belirlenmesidir (Kumar ve ark.,2017).

İn vitro çalışmalarda kuersetinin güçlü bir antiviral ajan olarak davrandığı bildirilmiştir. Herpes simpleks tip I, parainfluenza tip 3, solunum sinsityal, Sindbis gibi zarflı virüsler ile yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda kuersetinin antiviral etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu

etkinin viral büyümeyi azaltma, antioksidan aktivitesinden bağımsız olarak enfekte olmuş hücrelerin DNA'sını inhibe etme, viral polimerazı inhibe etme ve viral nükleik asit veya viral proteinlerini bağlama özelliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çeşitli virüsler üzerine çalışmalar ve araştırmalar devam etmektedir (Kumar ve ark., 2017; Aluani ve ark., 2016).

Kuersetin iltihaplanma sürecini doğrudan inhibe edebilmektedir. Kuersetin ayrıca, histamin ve diğer alerjiye neden olan maddelerin hem üretimini hem de vücuda salınım mekanizmasını inhibe etmektedir. Kuersetin bağışıklık hücrelerinde histaminin açığa çıkmasının engellenmesine de yardımcı olmaktadır (David ve ark., 2016).

Astım, solunum yollarını daraltan, böylece nefes almada zorluk çekilmesine yol açan kronik bir akciğer hastalığıdır. Kuersetinin astım belirtilerini hafiflettiği, enflamatuvar bağışıklık hücrelerinin sayısında ve aktivasyonunda azalmaya neden olduğu, histamin seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir. En düşük derişimlerde bile kuersetinin, standart astım ilaçları ve hava akışına direnci azaltan steroidlere kıyasla astıma karşı daha etkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca eozinofil ve nötrofil kaydı, bronş epitel hücre aktivasyonu, mukus ve kollajen üretimi ve hava yolu hiperaktivitesi gibi astım patolojilerini azalttığı bildirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar, hasta insanlarda astımı önlemek veya tedavi etmek için kuersetin uygulamasının olası olduğunu ortaya koymuştur (David ve ark., 2016).

Kalp hastalıkları gelişmiş ülkelerde başlıca ve önde gelen ölüm nedenidir. Kalp hastalıklarının nedenleri ve kalp hastalığının ortaya çıkmasına neden olan mekanizma hala bir gizem olarak kalsa da oksidatif stres ve inflamasyonun hayati bir rol oynadığı belirlenmiştir. Kuersetinin, kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarının giderilmesinde kullanılan antioksidan ve antienflamatuvar ilaçlara güvenli bir alternatif olması beklenmektedir. Hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalar, kuersetinin kan basıncı ve sitokin kaynaklı C-reaktif protein (CRP) ekspresyonu da dahil olmak üzere kalp hastalığı ile ilişkili risk faktörlerinin birçoğunu olumlu şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Kuersetin, ayrıca güçlü bir vazodilatör ajan olarak tanımlanmıştır (Kumar ve ark., 2017).

2.4.3. Kuersetin ve kanser

Oksidatif DNA hasarı, kanserin bilinen bir risk faktörüdür. Kuersetin gibi antioksidanların, hücrelerin reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stresten korunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Antioksidanların, reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin olumsuz etkilerini gidererek özellikle bazı kanser türlerinin başlangıcını önleyebileceğine ya da geciktirebileceğine ilişkin kanıtlar arttıkça, bu bileşiklere karşı ilgi de artmaktadır (Bagel ve ark., 2012).

Kanser hücreleri ile normal hücreler kıyaslandığında en belirgin farklardan biri sürekli prooksidan halde kalmaları yani bu hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROT) seviyesinin normal hücrelere göre çok daha yüksek olmasıdır. ROT artışı kanser hücrelerinde adaptif stres yanıtlarını uyarak etkinleşmelerini sağlamaktadır (Yalçın ve ark., 2017).

Meyve ve sebzelerden elde edilen kuersetin ve diğer flavonoidler, kanserin önlenmesine yardımcı olduğu düşünülen önemli bileşiklerdir. Kuersetinin hücre kültürleri üzerindeki antikarsinojenik etkisini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmış, kuersetinin kanser hücrelerinin büyümesinin yavaşlattığı ve apoptozun gelişmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Kanser hücrelerinde apoptozun indüksiyonunun, yeni antikanser ilacının geliştirilmesinde hayati bir adım olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan bazı hayvan deneylerinde belirli tip kanserlerden, özellikle kolon kanserinden korunmada kuersetinin yardımcı olduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2017). Kolon kanserinin dışında meme, lösemi, yumurtalık, yassı hücre, endometriyal, gastrik ve non-kanser dahil olmak üzere çok sayıda kanser hücrelerinde de çalışmalar yapılmıştır. Kuersetin, anti-proliferatif etki gösterdiği için kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını önleyen kemoterapötik bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Etkili dozaj aralıklarının ve protokollerinin belirlenmesi için bu alanda daha fazla klinik odaklı araştırmanın yapılması gerekmektedir (Shah ve ark., 2016; Gibellini ve ark., 2011; Hu ve ark., 2017).

Kuersetinin etki mekanizmasını açıklayabilmek için hücre kültürü çalışmaları da yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda mekanizma tam olarak belirlenememiş olsa da kuersetinin hem kanser hem de normal hücreler üzerindeki biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Kuersetinin, kemopreventif (kanserden korunma) ve kemoterapötik etkiler gösterdiği için ilaç geliştirme programlarında öncü molekül olma

potansiyeli bulunmaktadır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (Gibellini ve ark., 2011; Patel ve ark., 2011).

Yapılan bütün çalışmalardan elde edilen sonuçların hepsi göz önüne alındığında kuersetin, kanser tedavisinde kullanılabilecek bir potansiyele sahiptir. Ancak antikanser etkisinin daha etkin olabilmesinin sağlanabilmesi için kuersetini hedef dokuya çok daha kolay bir şekilde ulaştırabilecek yeni yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kuersetin biyoyararlanımının artması ve antikanser etkisinde artış olabilmesi için nanopartiküllerinin ya da türevlerinin sentezlenmesi gerektiği savunulmaktadır (Yalçın ve ark., 2017; Mutlu Altındağ ve ark., 2016).



3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

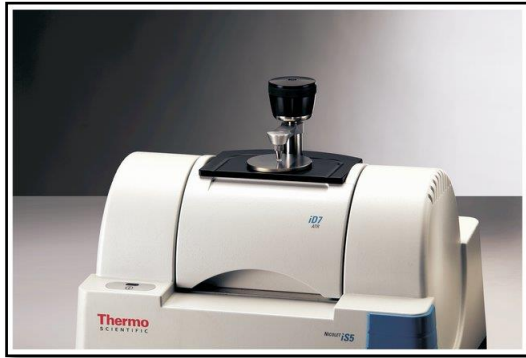
Sentez çalışmalarında kullanılan kimyasal maddeler ve yapıların aydınlatılması için kullanılan cihazlar bu bölümde verilmiştir.

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Alüminyum klorür, karbon disülfür, 4-hidroksibenzoik asit, tiyonil klorür, floroglusinol(trihidroksibenzen), hidrojen peroksit, 3,5-bis(triflorometil)anilin, 3,5-diaminobenzotriflorür, 3,4-dihidroksibenzaldehit, 4-hidroksi-3-(triflorometil)benzaldehit, asetik asit Merck, Aldrich ve Acros firmalarından ticari olarak temin edilmiştir. Kullanılan kimyasal maddeler, sentezler için yeterli saflıkta olduklarından daha ileri bir saflaştırma işlemi uygulanmamıştır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

a) FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR cihazı ve Mattson-1000 FT-IR cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde alınmıştır.



Resim 3.1. ATR FT-IR cihazı

b)Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP-30 erime noktası cihazıyla ölçülmüştür.



Resim 3.2. Erime noktası tayini cihazı

c) ^1H -NMR ve ^{13}C -APT NMR spektrumları Bruker 300 MHz NMR Spektroskopisi ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alınmıştır.



Resim 3.3. 300 MHz işletim frekanslı sıvı Bruker 300 MHz AV model NMR spektrometresi

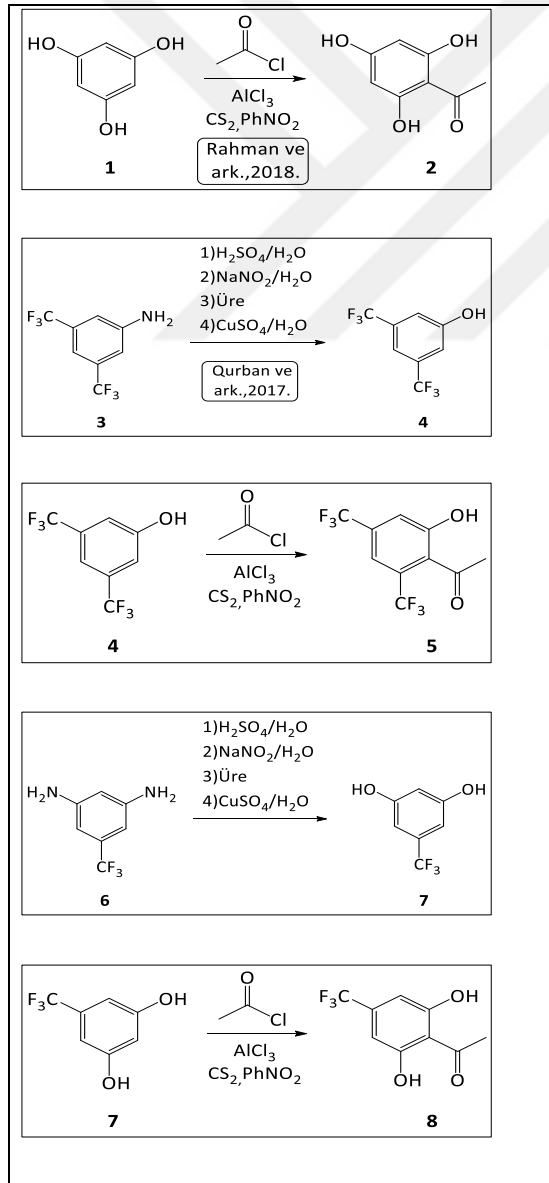
3.2. Yöntem

Tez çalışmasında yapılan apigenin ve kuersetin serisi bileşiklerin genel sentez yöntemleri ile her iki seride de ortak olarak kullanılan başlangıç maddelerinin sentezleri bu bölümde açıklanmıştır.

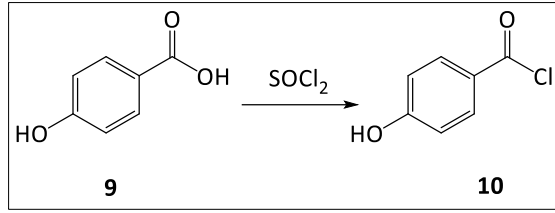
3.2.1. Genel

Apigenin ve kuersetin benzeri bileşiklerin eldesi çalışmalarında 16'sı yeni 22 madde sentezlenmiş, saflaştırılmış; bilinen maddeler literatürdeki özellikleri ile karşılaştırılarak uygun olanlar daha ileri bir analiz yöntemine tabi tutulmadan sonraki sentez basamağında kullanılmıştır. Yeni bileşiklerin yapıları ise spektroskopik yöntemlerle aydınlatılarak yapıları doğrulandıktan sonra sonraki sentez basamağına geçilmiştir.

İlk olarak her iki seride de çıkış bileşikleri olarak kullanılan dört farklı başlangıç maddesi (Bileşik 1, 2, 3 ,4) sentezlenmiştir. Bunlar:



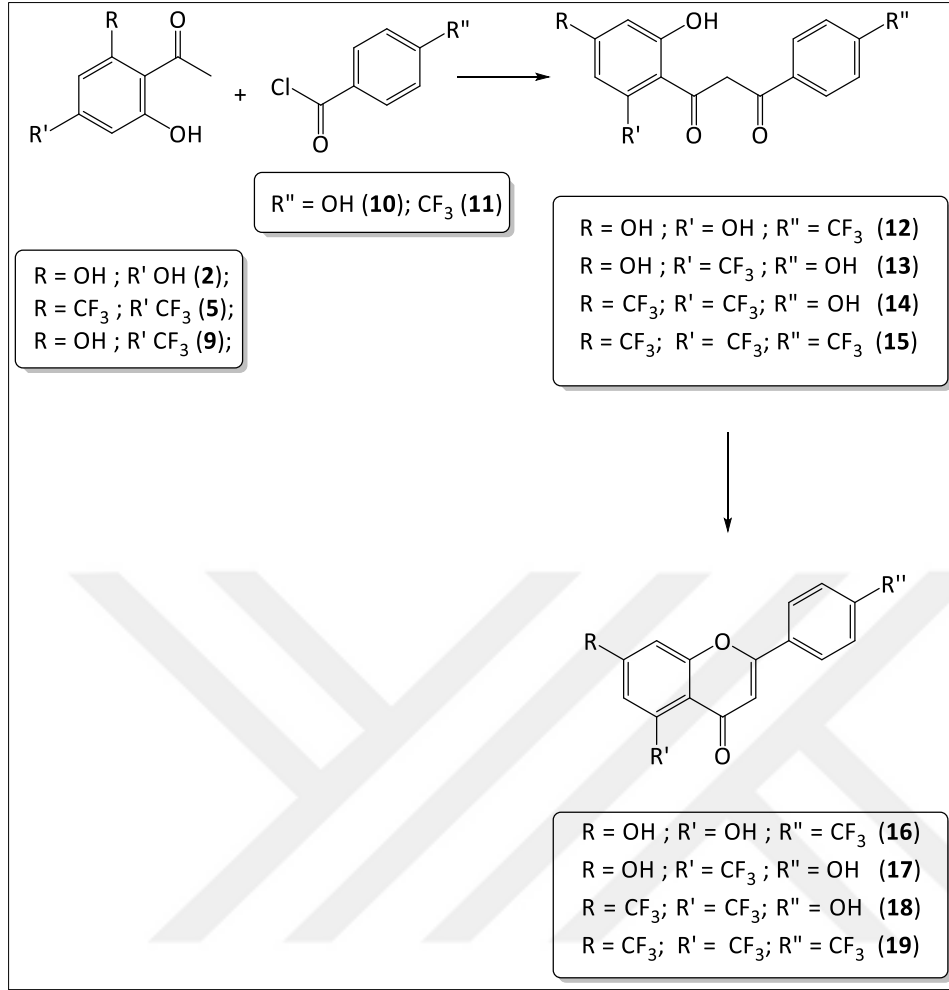
Şekil 3.1. Başlangıç maddelerinin sentezlenmesi 1



Şekil 3.2. Başlangıç maddesinin sentezlenmesi 2

3.2.2. Apigenin serisi bileşikler

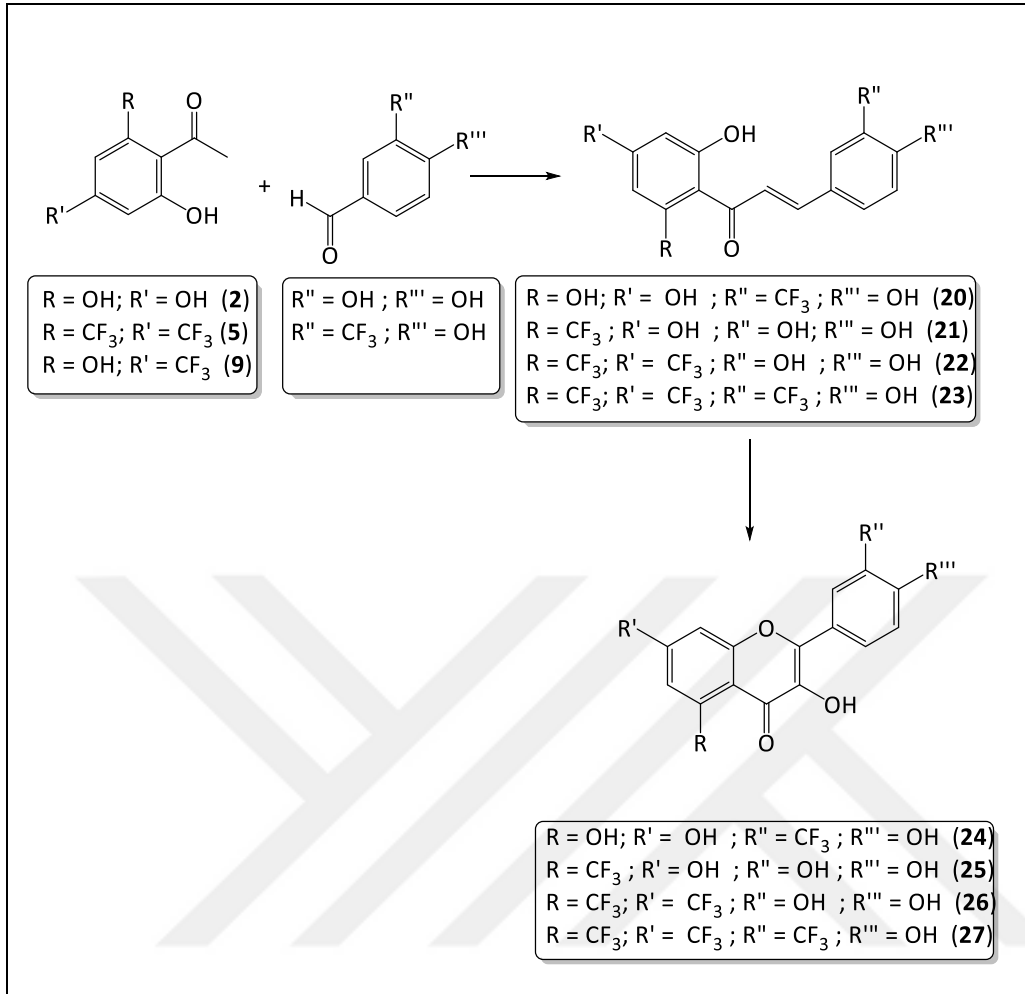
Apigenin serisi bileşiklerin sentezleri, aşağıda verilen genel sentez şemasına göre yapılmıştır. İlk basamakta, sübstitüe asetofenon türevi bileşikler ile sübstitüe benzoil klorürlerin trietilamin varlığında gerçekleştirilen tepkimesinden β -hidroksi-1,3-diketo yapısında bileşikler elde edilir. Sonraki basamakta ise β -hidroksi-1,3-diketo yapısındaki bileşikler asidik ortamda halka kapama tepkimeleri ile apigenin benzeri bileşiklere dönüştürülür (Swaminathian ve ark., 2014). Her basamakta elde edilen ürünler değişik yöntemlerle saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



Şekil 3.3. Apigenin türevi bileşiklerin genel sentez basamakları ve elde edilen apigenin türü bileşikler

3.2.3. Kuersetin serisi bileşikler

Kuersetin serisi bileşiklerin sentezleri, aşağıda verilen genel sentez şemasına göre yapılmıştır. İlk basamakta, sübstitüe asetofenon türevi bileşikler ile sübstitüe benzaldehitlerin bazik ortamda etkileştirilmeleri ile kalkon bileşikleri elde edilir. İkinci basamakta, ilk basamakta elde edilen kalkonların ikili bağları, peroksit ile yükseltgenerek epoksitlerine dönüştürülürler. Son basamakta ise epoksi bileşikleri, asit varlığında diol üzerinden halkalaşma tepkimesi ile kuersetin benzeri bileşiklere dönüştürülür. Her basamakta elde edilen ürünler değişik yöntemlerle saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



Şekil 3.4. Kuersetin türevi bileşiklerin genel sentez basamakları ve elde edilen kuersetin türü bileşikler

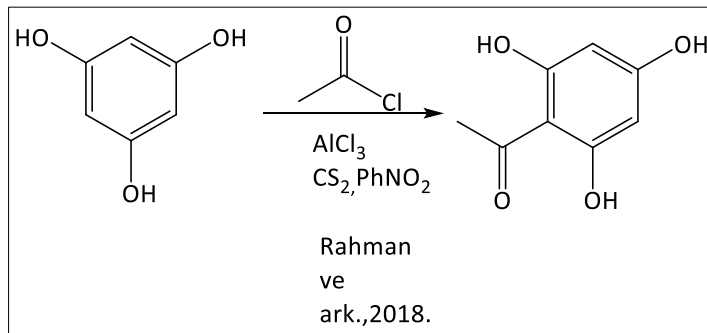
4. DENEYSEL KISIM

4.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Üç tanesi asetofenon türevi ve p-hidroksibenzoil klorür olmak üzere 4 farklı başlangıç maddesi sentezine ait bilgilere bu bölümde yer verilmiştir.

4.1.1. 1-(2,4,6-Trihidroksifenil)etan-1-on bileşiğinin (2) sentezi

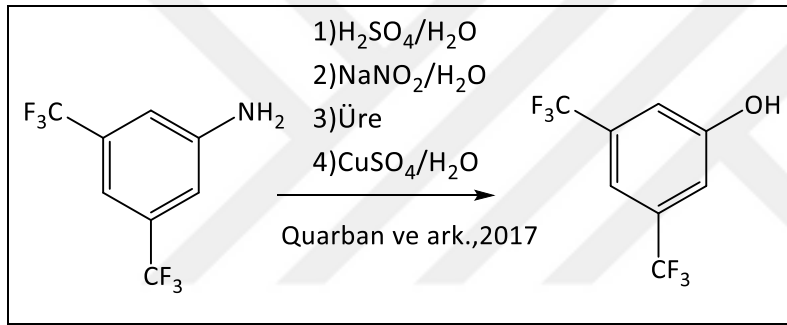
Uygun miktar trihidroksibenzen (0,126 gram, 1 eşdeğer mol) 0,58 mL CS₂'de çözülerek üzerine 0,055 g (4,1 eşdeğer mol) AlCl₃ ve ardından damla damla 1 mL nitrobenzen eklendi. Geri soğutucu altında yarım saat oda sıcaklığında karıştırılan tepkime karışımının sıcaklığı 55 °C'a yükseltildi. Karıştırma işlemi 30 dakika daha sürdürüldü. Daha sonra ayrı bir kaptaki hazırlanan 0,14 mL asetil klorür ve 0,1 mL nitrobenzen karışımı tepkime balonuna damla damla eklendi. Tepkime karışımı bir gece boyunca geri soğutucu altında 55 °C'da karıştırıldı. Tepkime, ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek (heksan:etil asetat 2:1) sonlandırıldı. Tepkime karışımı su-buz karışımı içine dökülerek üzerine 1 mL 3 M HCl ilave edildi ve dietil eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı alındı ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Alınan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası: 215-218 °C, [Lit:218-219 °C] (Rahman ve ark.,2018). Verim %60. Erime noktası, kristal yapısı ve rengi literatürde verilenlerle uyumlu olduğundan başka bir işlem yapılmadan bir sonraki basamakta doğrudan kullanıldı.



Şekil 4.1. 1-(2,4,6-trihidroksifenil)etan-1-on bileşiğinin (2) sentezi

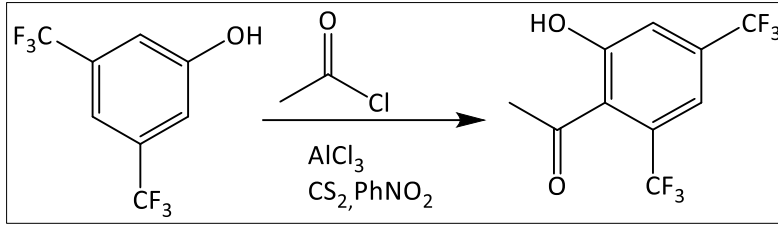
4.1.2. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (8) bileşiğinin sentezi

0,230 gram 3,5-bis(triflorometil)anilin (6), 2 mL su ve sülfürik asit karışımında (9 M) çözüldü. Ayrı bir kapta 0,5 gram sodyum nitrit 2 mL suda çözülerek tuz-buz banyosunda 0°C'a soğutuldu. Soğutulan sodyum nitrit çözeltisi 3,5-bis(triflorometil)anilin ve sulu sülfürik asit karışımına damla damla eklendi. Ortamdaki fazla nitroz asidin uzaklaştırılması için tepkime ortamına 0,3 g üre ilave edildi. Daha sonra, tepkime karışımı üzerine 15 mL doygun CuSO_4 çözeltisi eklenerek 190 °C'da gece boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Tepkime İTK ile (petrol eteri: etil asetat 6:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Dietil eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı alındı ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Alınan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı yağimsı madde elde edildi.



Şekil 4.2. 3,5-bis(triflorometil)fenol bileşiğinin sentezi(4)

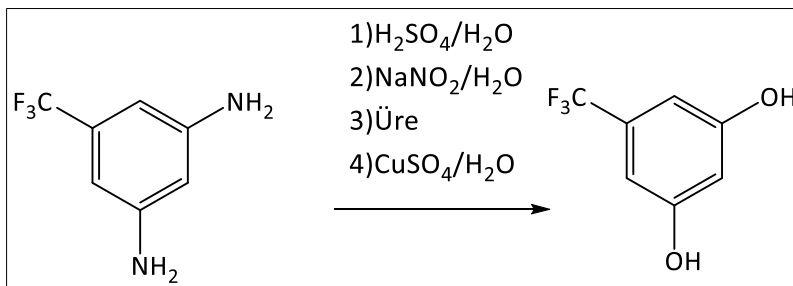
Sentezlenen 3,5-bis(triflorometil)fenolden (4) 0,130 gram alınarak 0,6 mL CS_2 'de çözüldü ve çözelti üzerine 0,0545 g (4,1 eşdeğer mol) AlCl_3 ve ardından damla damla 1 mL nitrobenzen eklendi. Geri soğutucu altında yarım saat oda sıcaklığında karıştırılan tepkime karışımının sıcaklığı 55 °C'a yükseltildi. Karıştırma işlemi 30 dakika daha sürdürüldü. Daha sonra ayrı bir kapta hazırlanan 0,14 mL asetil klorür ve 0,1 mL nitrobenzen karışımı tepkime balonuna damla damla eklendi. Tepkime karışımı bir gece boyunca geri soğutucu altında 55 °C'da karıştırıldı. Tepkime, ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek (heksan:etil asetat, 2:1) sonlandırıldı. Tepkime karışımı su-buz karışımı içine dökülerek üzerine 1 mL 3 M HCl eklendi. Dietileter ile ekstrakte edildi. Eter, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim: %72.



Şekil 4.3. 1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) bileşiğinin sentezi

4.1.3. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on(5) bileşiğinin sentezi

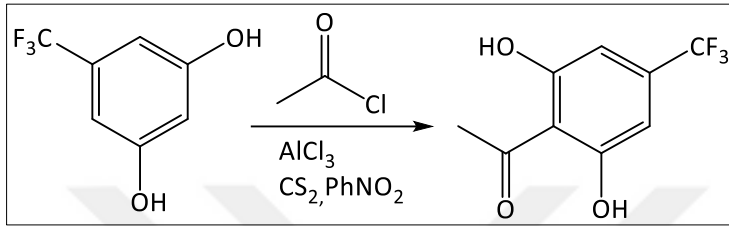
0,178 gram 5-(triflorometil)benzen-1,3-diamin 2 mL 9 M'lık sulu sülfürik asit(9 M) içerisinde çözüldü. Ayrı bir kaptaki, 1 gram sodyum nitrit 4 mL suda çözüldü. Bileşik 5'in sülfürik asitteki çözeltisinin sıcaklığı tuz-buz banyosunda 0 °C'a soğutuldu ve üzerine, hazırlanmış olan sodyum nitrit çözeltisi damla damla eklendi. Yarım saat sonra fazla nitroz asidin uzaklaştırılması için tepkime ortamına 0,3 gram üre ilave edildi. Tepkime karışımı üzerine 15 mL doymuş CuSO_4 çözeltisi eklenerek karışım, 230 °C'da gece boyunca (yaklaşık 15 saat) süreyle geri soğutucu altında karıştırıldı. Tepkime İTK ile (petrol eteri:etil asetat, 6:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Dietil eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı alındı ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Alınan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol ile kristallendirildi. Erime noktası: 62-65°C, [Lit:64-65 °C] (Qurban ver ark.,2017), verim:%72.



Şekil 4.4. 5-(Triflorometil)benzen-1,3-diol bileşiğinin sentezi(7)

Sentezlenen 5-(triflorometil)benzenden (7) 0,130 gram alınarak 0,6 mL CS_2 'de çözüldü ve çözelti üzerine 0,0545 g(4,1 eşdeğer mol) AlCl_3 ve ardından damla damla 1 mL nitrobenzen eklendi. Geri soğutucu altında yarım saat oda sıcaklığında karıştırılan tepkime karışımının sıcaklığı 55 °C'a yükseltildi. Karıştırma işlemi 30 dakika daha sürdürüldü. Daha sonra ayrı bir kaptaki hazırlanan 0,14 mL asetil klorür ve 0,1 mL nitrobenzen karışımı tepkime balonuna

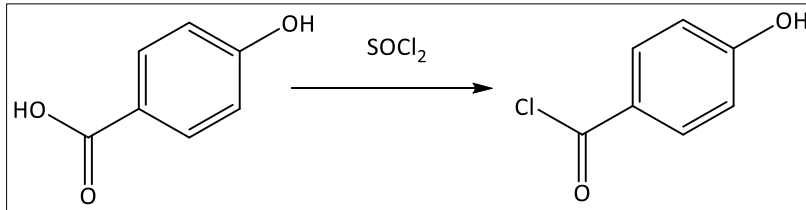
damla damla eklendi. Tepkime karışımı bir gece boyunca (yaklaşık 15 saat) geri soğutucu altında 55°C 'da karıştırıldı. Tepkime İTK ile (heksan:etil asetat, 2:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Tepkime karışımı su-buz karışımı içine dökülerek üzerine 1 mL 3 M HCl ilave edildi ve dietil eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı alındı ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Alınan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası: 78°C , verim: %60.



Şekil 4.5. 1-(2,6-dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on bileşiğinin sentezi(8)

4.1.4. p-Hidroksibenzoil klorür(10) bileşiğinin sentezi

Uygun miktarda p-idroksibenzoik asit (0,5 g., 3,62 mmol), 10 mL tiyonil klorür ile 85°C 'da geri soğutucu altında 2 saat karıştırıldı. Daha sonra basit damıtma ile ortamda kalan tiyonil klorür uzaklaştırıldı.



Şekil 4.6. p-Hidroksibenzoil klorür bileşiğinin sentezi(10)

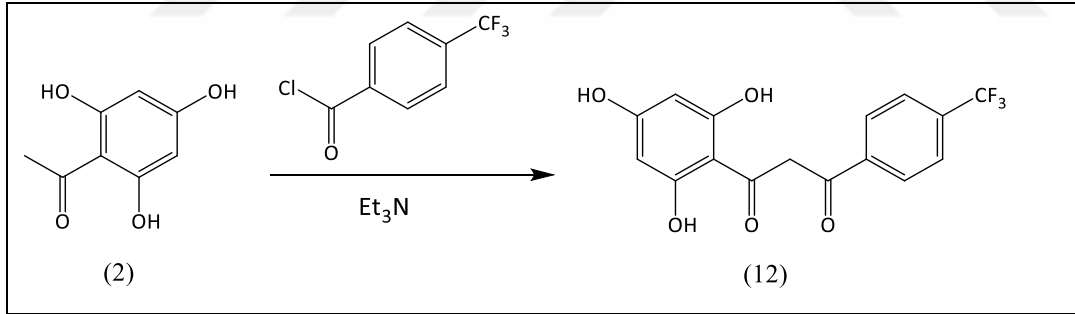
4.2. Apigenin Serisi Bileşiklerin Sentezleri

Apigenin serisinde sentezlenen bileşikler bu bölümde açıklanmıştır.

4.2.1. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin (16) sentezi

Birinci basamak: 1-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion (12) sentezi

0,168 gram (1 mmol) 1-(2,4,6-trihidroksifenil)etan-1-on (2) ve 4-(triflorometil)benzoil klorür (1,1 eşdeğer mol) 7 mL trietilamin içerisinde geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Tepkime İTK ile (heksan:etil asetat 3:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu ve karışımın üzerine 10 mL su eklenerek diklorometan ile özütleme yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 1-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion (16) sarı renkli yağmsı bir madde olarak elde edildi. Verim: %70.

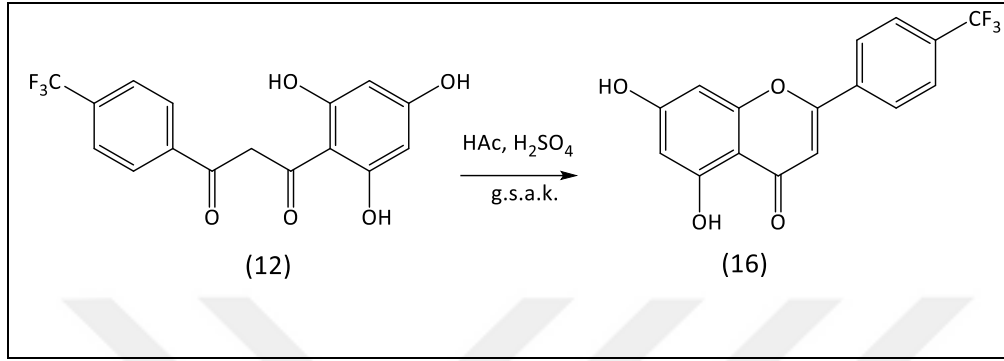


Şekil 4.7. 5,7-Dihidroksi-2- (4-(triflorometil)fenil) -4H-kromen-4 –on (16) bileşiğinin sentezinde birinci basamak: 1-(4-(triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion (12) sentezi

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan 1-(4-(triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion(12) (0,34 gram, 1 mmol) üzerine 2 mL asetik asit ile ve 1-2 damla sülfürik asit eklendi. Bir gece boyunca (yaklaşık 16 saat) geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime İTK ile (heksan:etil asetat, 1:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı soğumaya bırakıldı. Daha sonra, beyaz çökelek oluşumu bitene kadar karışım üzerine damla damla su

eklendi. Elde edilen madde süzülerek alındı. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolondan alınan 5,7-dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4*H*-kromen-4-on bileşiği (16) metanol ile kristallendirildi. Sarı renkli toz katının erime noktası 215°C-217 °C olarak belirlendi. Verim: %65.



Şekil 4.8. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4*H*-kromen-4-on (16) bileşiğinin sentezinde ikinci basamak

4.2.2. 7-Hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-5-(triflorometil)-4*H*-kromen-4-on bileşiğinin (17) sentezi

Birinci basamak: 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil) propan-1,3-dion(13) sentezi

0,272 gram (1 mmol) 1-(2,6-dihidroksi)-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (13) ile 0,171 gram (1,1 eşdeğer mol) 4-hidroksibenzoil klorür (10) alındı ve Madde 4.2.1.1’de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı yağmsı bir madde elde edildi. Verim: %68.

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan 1-(2,6-dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion (13) bileşiğine Madde 4.2.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. 7-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-5-(triflorometil)-4*H*-kromen-4-on (17) sarı yağmsı madde olarak elde edildi. Verim: %70.

4.2.3. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin (18) sentezi

Birinci basamak: 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion (14) bileşiğinin sentezi

0,220 gram (1 mmol) 1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) ile 0,171 gram (1,1 eşdeğer mol) 4-hidroksibenzoil klorür (10) alındı ve Madde 4.2.1.1’de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı yağmsı bir madde elde edildi. Verim: %64.

İkinci basamak:

İlk basamakta sentezlenmiş olan 1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion (14) bileşiğine Madde 4.2.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. 2-(4-hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin (18) sarı yağmsı madde olarak elde edildi. Verim: %70.

4.2.4. 5,7-bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin (19) sentezi

Birinci basamak: 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion(15) bileşiğinin sentezi

0,22 gram (1 mmol) 1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) ile 0,28 gram (1,1 eşdeğer mol) 4-(triflorometil)benzoil klorür (10) alındı ve Madde 4.2.1.1’de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı yağmsı bir madde elde edildi. Verim: %64.

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan 1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion(15) bileşiğine Madde 4.2.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. 5,7-bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiği (19) sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi. Erime noktası: 279 °C – 280 °C .Verim: %70.

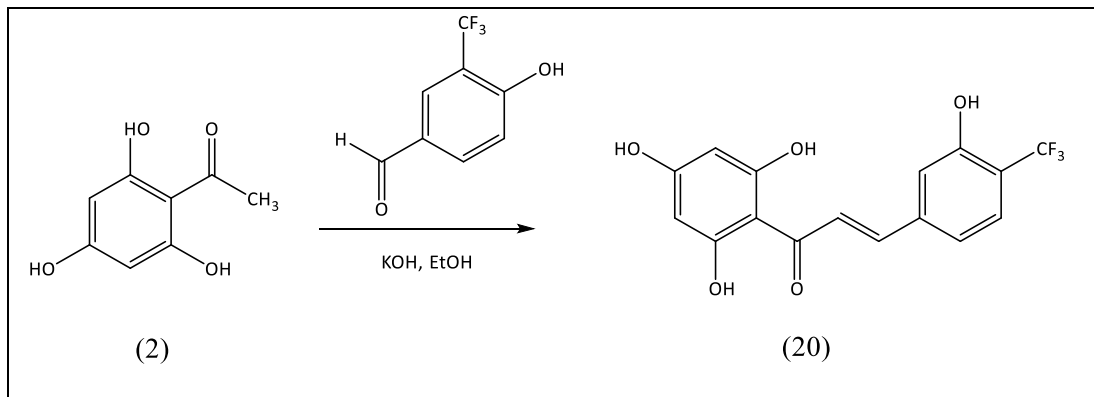
4.3. Kuersetin Serisi

Kuersetin serisinde sentezlenen bileşikler bu bölümde açıklanmıştır.

4.3.1. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4*H*-kromen-4-on (28) sentezi

Birinci basamak: (E)-3-(3-Hidroksi-4-(triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksi)prop-2-en-1-on (20) bileşiğinin sentezi

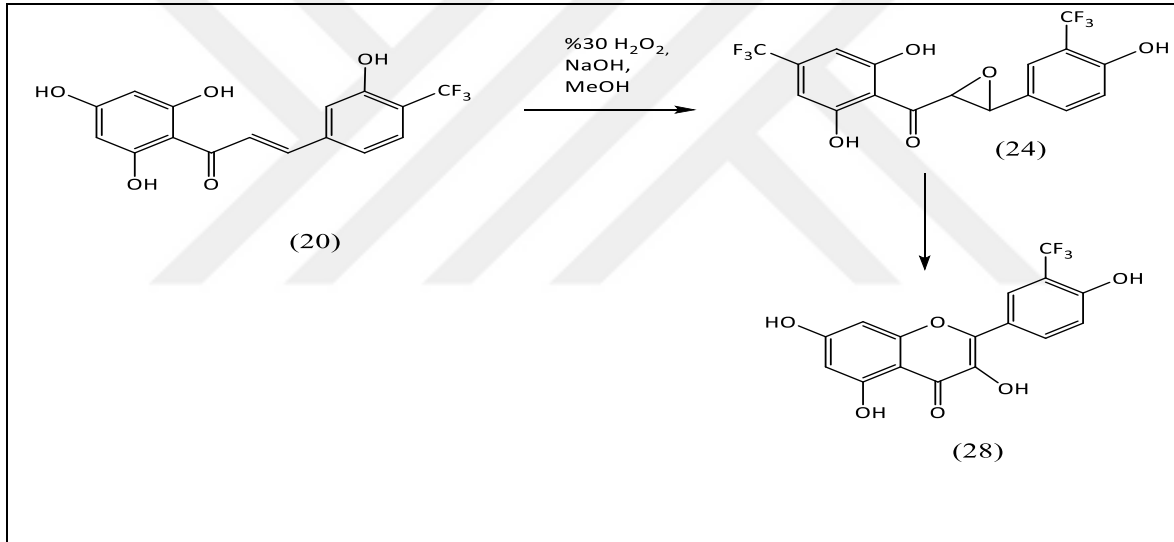
0,168 gram 1-(2,4,6-trihidroksifenil)etan-1-on (2) (1 mmol) ile 4-hidroksi-3-(triflorometil)benzaldehit (0,190 gram, 1 mmol) 5 mL etanol içerisinde oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldı ve üzerine kütlece %50'lik olarak hazırlanmış olan potasyum hidroksit çözeltisinden 1 mL eklendi. Karıştırma işlemi geri soğutucu altında oda sıcaklığında 18 saat daha sürdürüldü. Tepkime İTK ile (diklorometan:metanol 4:1) kontrol edilerek sonlandırıldı. Tepkime karışımı su-buz karışımı içerisine dökülerek yeterli miktarda 3M HCl çözeltisi ile asitlendirildi. Karışım etil asetat ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Alınan katı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı renkli katının erime noktası 245 °C olarak belirlendi. Verim: %72.



Şekil 4.9. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4*H*-kromen-4-on (28) sentezinde birinci basamak: (E)-3-(3-hidroksi-4-(triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksi)prop-2-en-1-on (20) bileşiğinin sentezi

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan (*E*)-3-(3-hidroksi-4-(triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksi)prop-2-en-1-on (20) bileşiğinden 0,34 g (1 mmol) 10 mL metanol içerisinde çözüldü. Üzerine kütlece %20'lik olarak hazırlanmış olan NaOH çözeltisinden 2 mL eklendi. Ardından 1 mL %30'luk hidrojen peroksit çözeltisi damla damla ilave edilerek karışım geri soğutucu altında yaklaşık 10 saat süreyle kaynatıldı. Tepkime İTK ile (heksan:etil asetat 2:1) kontrol edilerek sonlandırıldı ve soğumaya bırakıldı. Soğuyan tepkime karışımı, 2 mL -20 °C'a kadar soğutulmuş derişik asetik asit çözeltisi üzerine döküldü. Oluşan katı su ile yıkandı, etil asetat ile ekstrakte edildi ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı yağimsı bir madde elde edildi (24).Verim: %65.



Şekil 4.10. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (24) sentezinde ikinci basamak

4.3.2. 2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4H-kromen-4-on(25) sentezi

Birinci basamak: (*E*)-1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)prop-2-en-1-on (21) bileşiğinin sentezi

1-(2,6-Dihidroksi)-4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (8) (1 mmol, 0,27 gram) ile 3,4-dihidroksibenzaldehit(1 mmol, 0,138 gram) alındı ve Madde 4.3.1.1'de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim : %70.

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan (*E*)-1-(2,6-dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(3,4-dihidroksifenil)prop-2-en-1-on (21) bileşiğinden 0,340 gram (1 mmol) alındı ve Madde 4.3.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim: %65.

4.3.3. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4*H*-kromen-4-on(26) sentezi

(*E*)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on(22) bileşiğinin sentezi

1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) (1 mmol, 0,220 gram) ile 3,4-dihidroksibenzaldehit(1 mmol, 0,138 gram) alındı ve Madde 4.3.1.1’de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim : %63.

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan (*E*)-3-(3,4-dihidroksifenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (22) bileşiğinden 0,392 g (1 mmol) alındı ve Madde 4.3.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim: %65.

4.3.4. 3-hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4*H*-kromen-4-on(27) sentezi

Birinci basamak: (*E*)-3-(4-Hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil) fenil)prop-2-en-1-on(23) bileşiğinin sentezi

1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)etan-1-on (5) (1 mmol, 0,220 gram) ile 1-hidroksi-3-(triflorometil)benzaldehit (0,190 gram, 1 mmol) alındı ve Madde 4.3.1.1’de belirtilen işlemler uygulandı. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim : %60.

İkinci basamak

İlk basamakta sentezlenmiş olan (*E*)-3-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on(23) bileşiğinden 0,444 g (1 mmol) alındı ve Madde 4.3.1.2 belirtilen işlemler uygulanarak halka kapatma tepkimesi gerçekleştirildi. Sarı renkli yağimsı bir madde elde edildi. Verim: %65.

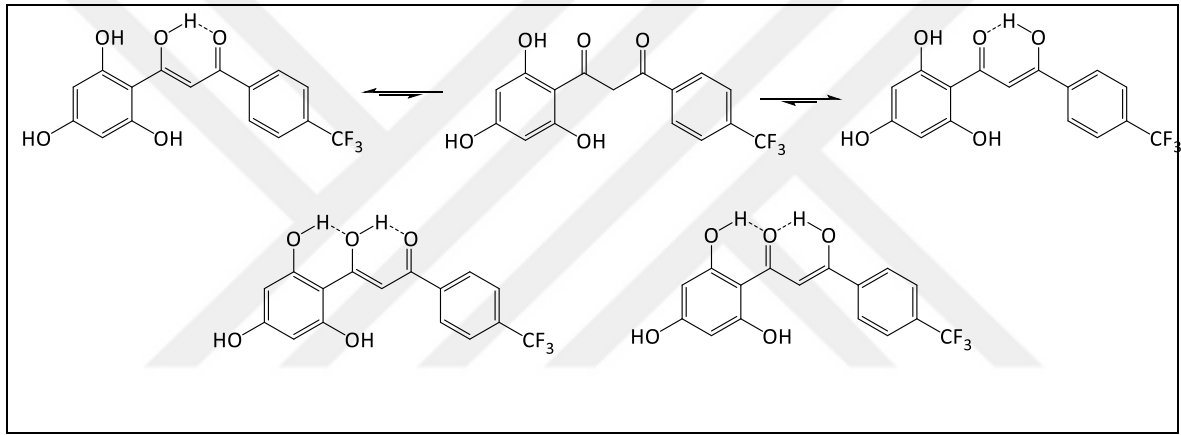




5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen bileşiklerin spektrumları Ekler içerisinde verilmiş, spektrumlar, literatürde yer alan benzer bileşiklerin spektrumları da göz önüne alınarak yorumlanmıştır.

Apigenin serisinin ilk basamak ürünleri olan asimetrik beta dikarbonil bileşikleri değişik oranlarda farklı enol yapıları oluşturabilmekte ve aromatik halka üzerinde karbonil grubuna orto konumlarından bağlı komşu hidroksi grupları ile de molekül içi farklı hidrojen bağları kurabilmektedirler.



Şekil 5.1. Sentezlenen beta dikarbonil bileşiklerinin farklı enol yapıları ve molekül içi farklı hidrojen bağları

Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin tamamında en az bir triflorometil grubu bulunmaktadır. Flor atomunun dört bağ üzerinden yaklaşık 4 Hz eşleşme sabiti değeriyle spin-spin eşleşmesine girerek onların piklerini bir kez daha (bir CF_3 grubunda 3 F olduğundan ayrıca dörde) yarabilmesi de (sentezlenen birçok bileşikte birden fazla CF_3 grubu bulunmaktadır) ^1H NMR spektrumlarının karmaşık hale gelmesine yol açmaktadır. Bu nedenle spektrum yorumunda integral değerleri verilmemiş her bir pik de ayrı ayrı yorumlanmamıştır.

CF_3 gruplarının etkisinin ve yöntemin doğruluğunun belirlenebilmesi için, tezde apigenin sentezi için uygulanan yöntem, CF_3 grubu içermeyen ve bilinen bir apigenin sentezinde uygulanmıştır. Elde edilen bileşiğin erime noktası ve alınan ^1H NMR spektrumu Ek 8' de verilmiştir. Bu sonuçlar, uygulanan yöntemin doğruluğunu ve alınan spektrum da

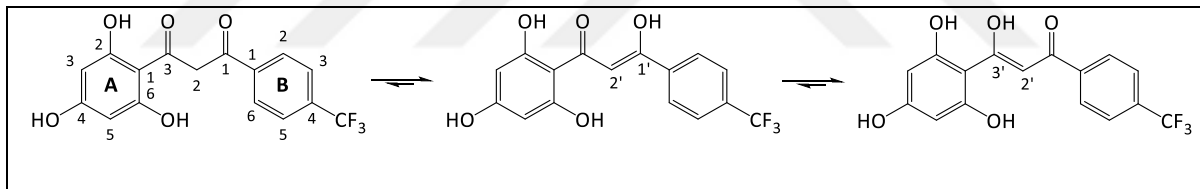
triflorometil gruplarının tezde elde edilen proton NMR spektrumları üzerindeki etkisini açık olarak belirtmektedir.

^{13}C NMR spektrumlarında da benzer şekilde flor atomlarının bir, iki ve üç bağ (hatta bazen 4 bağ) üzerinden farklı J değerleriyle karbon atomları ile spin spin etkileşmesine girmesi ve komşu her bir karbonun sinyalinin dörde yarılması ^{13}C -APT NMR spektrumunu da oldukça karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle ^{13}C -APT NMR spektrumlarındaki bütün pikler de yine ayrı ayrı yorumlanmamış, yalnızca karakteristik bazı piklere değinilmiştir.

Yapıların doğrulanması ve saflık kontrolü için ayrıca HR-MS spektrumları, element analizleri (katı ürünler için) ve kromatogramlar kullanılmıştır.

5.1. Apigenin Serisi

5.1.1. 1-(4-(Triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion(12) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.2. 1-(4-(triflorometil)fenil)-3-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı

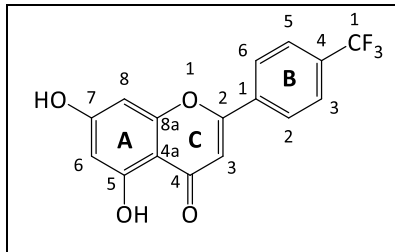
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 9) $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ aralığında fenollere ait O-H gerilme bandları; 3040 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilme bandı; 1651 cm^{-1} ve 1611 cm^{-1} 'de C=O gerilme bantları; $1600\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 10) (δ) 12,78; 12,22; 12,09 ve 11,80 ppm'deki pikler aromatik halka üzerinde (A2, A6, 1' ve 3' karbonlarında) yer alan hidrojen bağı yapabilecek –OH ve enol hidrojenlerine; 6,38 ppm'deki birli pik enol tautomerinin ikili bağ karbon (2') hidrojenine; 4,52 ppm'de bulunan birli pik de keto tautomerinin metilen (2) hidrojenlerine karşılık gelmektedir. Hidrojen bağı yapmayan fenolik hidrojenler ve aromatik halka hidrojenleri 6,31-8,3 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 11) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonlarına (1 ve 3) ait olan pikler 192,3 ve 180,0 ppm'de; trihidroksi grubu bulunan aromatik halkanın bu grupları bulunduran karbonları (A2, A4 ve A6) 168,62 ppm'de; enol yapının oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (1' ya da 3') ait pik 167,15 ppm'de; diketo yapının metilen karbonuna (2) ait pik ise 57,87 ppm'de görülmektedir. CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonu da yine pozitif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise; enol yapının hidrojen içeren ikili bağ karbonu (2') 131,25 ppm'de; trihidroksi grupları arasında kalan aromatik CH karbonları (A3 ve A5) 95,25 ve 94,97 ppm'de yer almaktadır. CF_3 karbonuna göre orto konumunda bulunan karbonlar (özdeş B3 ve B5) yarılmış olarak ve diğer CH karbonları da yine negatif genlikte ve beklenen bölgede yer almaktadırlar.

Bileşiğin HR-MS spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ 339,0425 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 339,2460) (Ek 12).

5.1.2. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on (16) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.3. 5,7-Dihidroksi-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 13) $3600\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1698 cm^{-1} C=O ikili bağ gerilme bandı; 1608 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait bağ gerilme bandı; $1507,1420\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

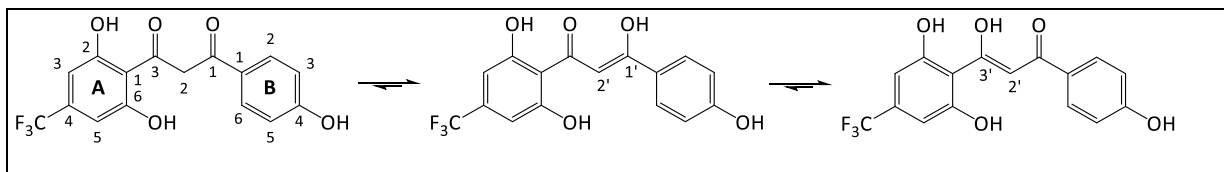
Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 14); aromatik halka üzerinde karbonil grubuna komşu (karbonil oksijeni ile hidrojen bağı yapan) A5 karbonundaki fenolik –OH hidrojeni 12,03 ppm'de (b); C halkasındaki (C3'te) ikili bağ hidrojeni 6,33 ppm'de (b) görülmektedir. B halkasındaki hidrojenlere ait pikler 8,24 – 7,79

ppm aralığında (çok sayıda ikililer olarak); A halkasındaki (hidrojen bağı yapamayan, A7'deki) fenolik hidrojene ait pik 6,54 ppm'de (b); A halkasındaki (A6 ve A8'deki) iki hidrojen atomuna ait pikler ise 7,5-7,7 ppm aralığındadır.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 15) incelendiğinde ise, pozitif genlikte (δ) karbonil karbonuna (C4) ait pik 192,0 ppm'de; A halkasında hidroksi grubu bağlı karbonlar (A5 ve A7) ile C halkasındaki oksijene bağlı karbona (8a) ait pikler 162,60; 161,88 ve 158,07 ppm'de; karbonil grubuna bağlı A halkası karbonu (4a) 104,02 ppm'de; C2 karbonu 165,79 ppm'de yer almaktadır. B halkasının 1 ve 4 nolu karbonları ile $-\text{CF}_3$ karbonuna ait pikler yine pozitif genlikte yarılmış olarak bulunmaktadır. A halkasının 6 ve 8 karbonları 95,04 ve 100,14 ppm'de; C3 karbonu 131,95 ppm'de; B halkasının özdeş 3,5 ve özdeş 2,6 karbonları florlar tarafından yarılmış olarak 120-140 ppm aralığında negatif genlikte gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ 321,0321 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 321,0370) (Ek 16). Elementel analiz: % Karbon (Hesaplanan:59,6377; bulunan: 59,6148); % Hidrojen (Hesaplanan:2,8153; bulunan: 2,8114). Bileşiğe ait kromatogram da Ek 17'de verilmiştir.

5.1.3. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion(13) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.4. 1-(2,6-Dihidroksi-4-(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı

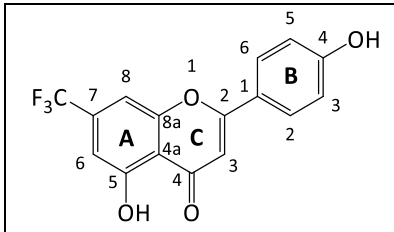
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 18) incelendiğinde $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1704 ve 1695 cm^{-1} de C=O gerilme bandı; 1605 cm^{-1} 'de enol yapının C=C gerilme bandı; $1591 - 1443\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 19) (δ) 10,49; 9,86; 9,17 ve 8,21 ppm'deki pikler aromatik halka üzerinde (A2, A6, 1' ve 3' karbonlarında) yer alan hidrojen bağı yapabilecek –OH ve enol hidrojenlerine; 4,83 ppm'deki birli pik enol tautomerinin ikili bağ karbon (2') hidrojenine; 3,51 ppm'de bulunan birli pik de keto tautomerinin metilen (2) hidrojenlerine karşılık gelmektedir. B halkasındaki fenolik hidrojen ve aromatik halka hidrojenleri 6,69-7,97 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 20) incelendiğinde, spektrum çift sayıda hidrojen içeren karbonlar negatif genlikte olacak şekilde alındığından karbonil karbonlarına ait pikler 194,52 ve 188,57; dihidroksi grubu bulunan aromatik halkanın bu grupları bulunduran karbonları (A2 ve A4) 168,33 ppm'de; B4 karbonu 162,74 ppm'de; enol yapının oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (1' ya da 3') ait pik 167,38 ppm'de; diketo yapının metilen karbonuna (2) ait pik ise 61,75 ppm'de görülmektedir. CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonu da (A4) yine negatif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Pozitif genlikte ise; enol yapının hidrojen içeren ikili bağ karbonu (2') 132,15 ppm'de; triflorometil grubuna komşu özdeş aromatik CH karbonları (A3 ve A5) ile A halkasındaki özdeş B3, B5 ve özdeş B2, B6 CH karbonları yine pozitif genlikte ve beklenen bölgede yer almaktadırlar.

Bileşiğin HR-MS spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M-H}]^-$ 339,0434 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 339,0480) (Ek 21).

5.1.4. 5-Hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-7-(triflorometil)-4H-kromen-4-on(17) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.5. 5-Hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-7-(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 22) 3600-3100 cm^{-1} 'de O-H gerilme bandı; 1698 cm^{-1} de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1608 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait

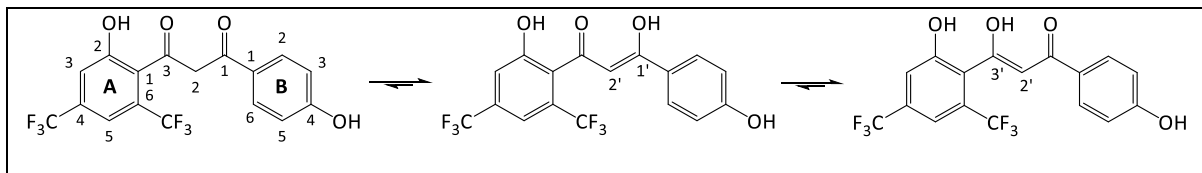
bağ gerilme bandı; 1501 - 1449 cm^{-1} bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 23); aromatik halka üzerinde karbonil grubuna komşu (karbonil oksijeni ile hidrojen bağı yapan) A5 karbonundaki fenolik –OH hidrojeni 10,42 ppm’de; C halkasındaki (C3’te) ikili bağ hidrojeni 6,59 ppm’de görülmektedir. A B halkasındaki fenolik hidrojen ile A ve B halkasındaki hidrojenlere ait pikler 6,80 – 7,86 ppm aralığında (çok sayıda ikililer olarak) yer almaktadır.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 24) incelendiğinde ise, pozitif genlikte karbonil karbonuna (C4) ait pik 178,75 ppm’de; A halkasında hidroksi grubu bağlı karbona (A5); B halkasındaki hidroksi grubu bağlı karbona (B4); C halkasındaki oksijene bağlı karbona (8a) ve C2 karbonlarına ait pikler 167,09; 163,74; 161,67 ve 158,90 ppm’de; karbonil grubuna bağlı A halkası karbonu (4a) 109,65 ppm’de yer almaktadır. A halkasının 7 nolu karbonu ile $-\text{CF}_3$ karbonuna ait pikler yine pozitif genlikte yarılmış olarak bulunmaktadır. C3 karbonu 131,98 ppm’de; A halkasının 6 ve 8 karbonları florlar tarafından yarılmış olarak; B halkasının özdeş 3,5 ve özdeş 2,6 karbonları 109 - 130 ppm aralığında negatif genlikte gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HRMS spektrumu (Ek 25) ve kromatogram Ek 26’da verilmiştir.

5.1.5. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion(14) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.6. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı

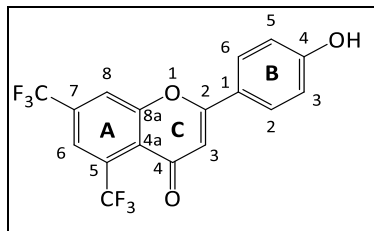
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 24) 3600-3100 cm^{-1} aralığında fenollere ait O-H gerilme bandları; 1729 cm^{-1} (CF_3 ’ün alan etkisi nedeniyle) ve 1687 cm^{-1} de C=O gerilme bantları; 1611 cm^{-1} de enol yapısının C=C ikili bağ gerilmesi ve 1514-1445 cm^{-1} bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 28) (δ) 11,70 ppm'deki pik enol hidrojenine, 8,96 ppm'deki pik A halkasındaki fenolik hidrojenine; 5,22 ppm'deki birli pik enol tautomerinin ikili bağ karbon (2') hidrojenine; 4,08 ppm'de bulunan birli pik de keto tautomerinin metilen (2) hidrojenlerine karşılık gelmektedir. Hidrojen bağı yapmayan B4'teki fenolik hidrojen; B halkasındaki özdeş B3 ve B5 ile özdeş B2 ve B6 hidrojenleri; A halkasındaki A3 ve A5 hidrojenleri (florlar tarafından yarılmış olarak) 7,27-8,35 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 29) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonlarına (1 ve 3) ait olan pikler 194,53 ve 188,57 ppm'de; hidroksi grubu bulunduran aromatik halka karbonları (A2 ve B4) ile enol yapının oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (1' ya da 3') ait pikler 162,74 ve 161,16 ppm'de; diketo yapının metilen karbonuna (2) ait pik ise 61,51 ppm'de görülmektedir. CF_3 karbonları ve bu karbonların bağlı olduğu aromatik halka karbonları da (A4, A6) yine pozitif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise; enol yapının hidrojen içeren ikili bağ karbonu (2') 131,32 ppm'de; B halkasının özdeş B3 ve B5 karbonları 96,17 ppm'de; özdeş B2 ve B6 karbonları 116,02 ppm'dedir. A halkasındaki CF_3 karbonuna komşu karbonlar (A2 ve A5) flor atomları tarafından yarılmış olarak beklenen bölgede yer almaktadırlar.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,0735 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan:392,0480) (Ek 30).

5.1.6. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on(18) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.7. 2-(4-Hidroksifenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 31) 3600-3100 cm^{-1} 'de O-H gerilme bandı; 1699 cm^{-1} C=O ikili bağ gerilme bandı; 1609 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait

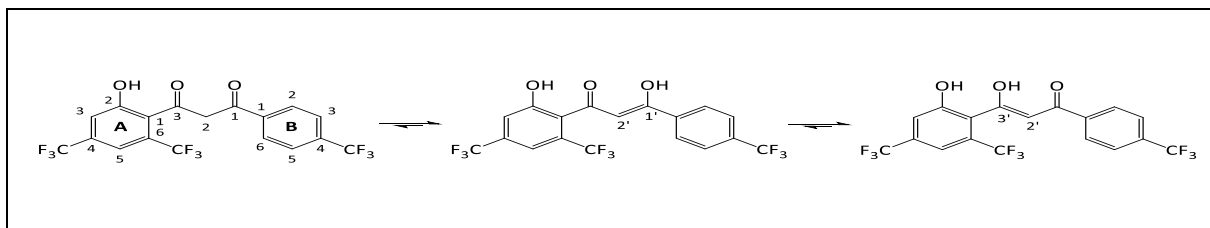
bağ gerilme bandı; 1590 -1449 cm^{-1} bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 32); B5 karbonundaki fenolik –OH hidrojeni 10,23 ppm’de (b); C halkasındaki ikili bağ hidrojeni (C3’teki) 6,56 ppm’de (b) görülmektedir. A halkasındaki hidrojenlere ait pikler (flor atomları tarafından yarılmış olarak) ve B halkasındaki hidrojenlere karşılık gelen pikler karmaşık olarak 7,10 – 7,86 ppm aralığında yer almaktadır.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 33) incelendiğinde, pozitif genlikte karbonil karbonuna (C4) ait pik 178,75 ppm’de; B halkasında hidroksi grubu bağlı karbon (B4) ile A halkasındaki oksijene bağlı karbona (8a) ve C halkasındaki oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (C2) ait pikler 169,42; 166,93 ve 155,36 ppm’de yer almaktadır. A halkasının 5 ve 7 nolu karbonları ile $-\text{CF}_3$ karbonuna ait pikler yine pozitif genlikte yarılmış olarak karmaşık halde bulunmaktadır. C3 karbonu 131,98 ppm’de; B halkasının özdeş 3,5 karbonları 105,69 ppm’de ile özdeş 2,6 karbonları 115,97 ppm’de, A halkasının 6 ve 8 nolu karbonları yine flor atomları tarafından yarılmış olarak 128 – 131 ppm aralığında negatif genlikte gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,2369 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan:375,0460) (Ek 34). Bileşiğe ait kromatogram da Ek 35’de verilmiştir.

5.1.7. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion(15) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.8. 1-(2-Hidroksi-4,6-bis(triflorometil)fenil)-3-(4-(triflorometil)fenil)propan-1,3-dion bileşiğinin yapısı

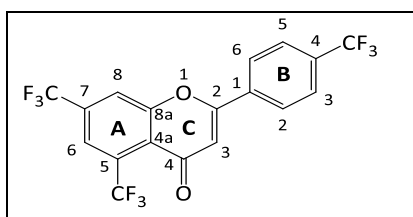
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 36) 3500-3100 cm^{-1} aralığında fenollere ait O-H gerilme bandları; 1734 cm^{-1} (CF_3 'ün alan etkisi nedeniyle) ve 1734 cm^{-1} de C=O gerilme bantları; 1629 cm^{-1} de enol yapısının C=C ikili bağ gerilmesi ve 1582 - 1462 cm^{-1} bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 37) (δ) 11,04 ppm'deki pik enol hidrojenine; 8,48 ppm'deki pik A halkasındaki fenolik hidrojene; 5,92 ppm'deki birli pik enol tautomerinin ikili bağ karbon (2') hidrojenine; 3,81 ppm'de bulunan birli pik de keto tautomerinin metilen (2) hidrojenlerine karşılık gelmektedir. A ve B halkasındaki hidrojenler (A3, A5 ve B3, B5 karbonlarındaki hidrojenler flor atomları tarafından yarılmış olarak) 6,82-8,52 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 38) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonlarına (1 ve 3) ait olan pikler 190,11 ve 177,79 ppm'de; hidroksi grubu bulunduran aromatik halka karbonu (A2) ile enol yapının oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (1' ya da 3') ait pikler 166,90 ve 164,20 ppm'de; diketo yapının metilen karbonuna (2) ait pik ise 52,45 ppm'de görülmektedir. CF_3 karbonları ve bu karbonların bağlı olduğu aromatik halka karbonları da (A4, A6 ve B4) yine pozitif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise; enol yapının hidrojen içeren ikili bağ karbonu (2') 128,34 ppm'de; A ve B halkasının CH karbonları (CF_3 karbonuna komşu karbonlar flor atomları tarafından yarılmış olarak) 95,04-125,59 ppm aralığında yer almaktadırlar.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 466,4319 m/z değerinde gözlenmiştir(Hesaplanan:466, 0230) (Ek 39).

5.1.8. 5,7-Bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on(19) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.9. 5, 7-Bis(triflorometil)-2-(4-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 40) incelendiğinde 1734 cm^{-1} de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1639 cm^{-1} 'de C=C ikili bağ gerilme bandı; $1590\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C ikili bağ gerilmelerine ait bandlar gözlenmiştir.

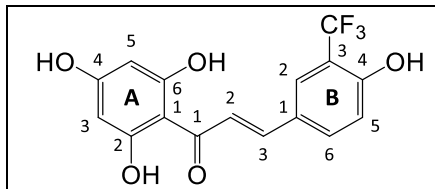
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 41); C halkasındaki ikili bağ hidrojeni $5,75\text{ ppm}$ 'de (b); A ve C halkasındaki aromatik halka hidrojenleri $7,25\text{-}8,25$ aralığında gözlenmiştir.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 42) incelendiğinde, pozitif genlikte karbonil karbonuna (C4) ait pik $179,82\text{ ppm}$ 'de; A halkasındaki oksijene bağlı karbona (8a) ve C halkasındaki oksijene bağlı ikili bağ karbonuna (C2) ait pikler $167,45$ ve $165,75\text{ ppm}$ 'de yer almaktadır. A ve B halkalarının karbonları (içerdikleri H sayısına göre pozitif ya da negatif genliklerde ve F atomlarına dört bağa kadar komşu olanlar farklı eşleşme sabitleriyle yarılmış olarak) $101\text{ -- }163\text{ ppm}$ aralığında karmaşık bir şekilde gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HR-MS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ $427,3590\text{ m/z}$ değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: $427,0380$) (Ek 43). Elementel analiz: % Karbon (Hesaplanan: $50,7224$; bulunan: $50,7144$); % Hidrojen (Hesaplanan: $1,6554$; bulunan: $1,6541$). Bileşiğe ait kromatogram da Ek 44'de verilmiştir.

5.2. Kuersetin Serisi

5.2.1. (E)-3-(4-(Triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)prop-2-en-1-on(20) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.10. (E)-3-(4-(Triflorometil)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil) prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı

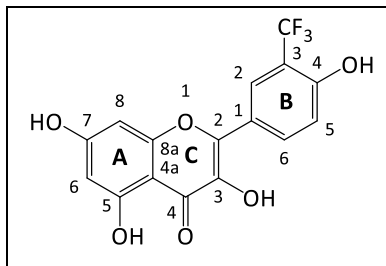
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 45) incelendiğinde $3600-2500\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1698 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1605 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait gerilme bandı; $1590-1433\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde aromatik halka C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 46) (δ) 9,87 ppm'deki pik A halkası üzerindeki hidrojen bağı yapabilecek (A2'deki) –OH hidrojenine (s, 1H); 9,69 ppm'deki birli pik (2H) A halkasındaki diğer iki fenolik hidrojene; 6,87-6,93 ppm'deki ikili pikler C2 ve C3 hidrojenlerine aittir. A halkasındaki A3 ve A5 hidrojenleri birli olarak 7,22 ppm'de ve B halkasındaki fenolik hidrojen ile aynı halkadaki protonlar da 7,07 – 8,19 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 47) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonuna (1) ait olan pik 203,42 ppm'de; A ve B halkalarının hidroksi grubu bağlı karbonları (A2, A4, A6 ve B4) 164,76; 164,48; 163,56 ve 161,37 ppm'de görülmektedir. CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonu da yine pozitif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise yapının ikili bağ karbonları (2 ve 3) ile A ve B halkasının CH karbonları (A3, A5, B2, B5 ve B6) 95 – 129 ppm aralığında (CF_3 karbonu ile spin-spin eşelemesine girebilecek karbonlar çoklu yarılmış olarak) yer almaktadır.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ 339,1937 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 339,0480) (Ek 48).

5.2.2. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on(24) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.11. 3,5,7-Trihidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

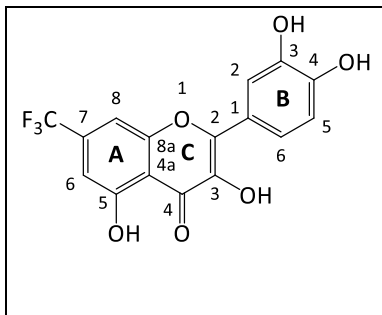
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 54) incelendiğinde $3600-3100\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1703 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1644 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait gerilme bandı; $1590-1464\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde aromatik halka C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 55) (δ) 12,01 ppm'deki pik A halkası üzerindeki hidrojen bağı yapabilecek (A2'deki) –OH hidrojenine (s); 11,81; 10,81 ve 9,98 ppm'deki birli pikler A ve B halkasındaki diğer dört fenolik hidrojene aittir. A ve B halkalarındaki hidrojenler (A3, A5 hidrojenleri ayrıca florlar tarafından da yarılmış olarak) ve ikili bağ hidrojenleri (2 ve 3) 5,9 – 8,3 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 56) incelendiğinde, negatif genlikte (çift sayıda H içeren karbonlar negatif genlikte olacak şekilde alındığından) karbonil karbonuna (1) ait olan pik $192,20\text{ ppm}$ 'de; A ve B halkalarının hidroksi grubu bağlı karbonları (A2, A6, B3, B4) $160,58$; $152,52$; $146,09$ ve $144,47\text{ ppm}$ 'de görülmektedir. CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonu da yine negatif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Pozitif genlikte ise yapının ikili bağ karbonları (2 ve 3) ile A ve B halkasının CH karbonları (A3, A5, B2, B5 ve B6) $114,72 - 129,20\text{ ppm}$ aralığında yer almaktadır.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ $339,1928\text{ m/z}$ değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: $339,0480$) (Ek 57).

5.2.4. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4H-kromen-4-on Bileşiğin(25) yapısının aydınlatılması



Şekil 5.13. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

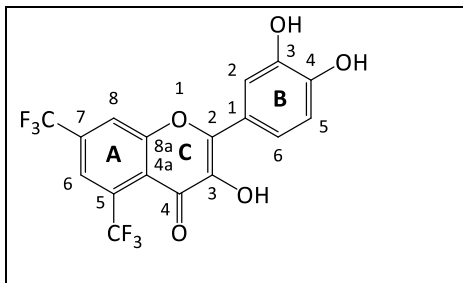
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 63) incelendiğinde $3600-2400\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1703 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1616 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait gerilme bandı; $1583-1464\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde aromatik halka C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 64) 9,68 ppm'deki pik A halkası üzerindeki (A2'deki) –OH hidrojenine (s); 7,99 ve 7,96 ppm'deki pikler B halkasındaki diğer iki fenolik hidrojene aittir. A ve B halkalarındaki hidrojenler (A3, A5 hidrojenleri ayrıca florlar tarafından da yarılmış olarak) ve ikili bağ hidrojenleri (2 ve 3) 6,7 – 7,8 ppm aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 65) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonuna (1) ait olan pik $191,16\text{ ppm}$ 'de; A halkasının hidroksi grubu bağlı karbonu (A2) $161,62\text{ ppm}$ 'de; B halkasının hidroksi grubu bağlı karbonları (B3, B4) $148,34$ ve $146,09\text{ ppm}$ 'de görülmektedir. CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonu da yine pozitif genlikte çoklular olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise yapının ikili bağ karbonları (2 ve 3) ile A ve B halkasının CH karbonları (A3, A5, B2, B5 ve B6) $114 - 135\text{ ppm}$ aralığında (CF_3 karbonu ile spin-spin eşelemesine girebilecek karbonlar çoklu yarılmış olarak) yer almaktadır.

Bileşiğe ait HRMS spektrumu Ek 66'da verilmiştir.

5.2.6. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on Bileşiğinin(26) yapısının aydınlatılması



Şekil 5.15. 2-(3,4-Dihidroksifenil)-3-hidroksi-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 67) 3600-2900 cm^{-1} 'de O-H gerilme bandı; 1702 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1601 cm^{-1} 'de C=C ikili bağ gerilmesine; 1601-1446 cm^{-1} bölgesinde benzen halkalarına ait aromatik C=C bağ gerilmelerine ilişkin bantlar gözlenmiştir.

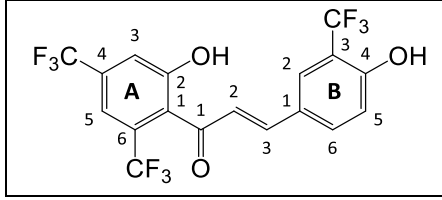
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu (Ek 68) incelendiğinde (δ , ppm) 10,61; 8,48 ppm'de aromatik halka üzerinde bulunan –OH gruplarına karşılık geldiği; 8,44-7,27 ppm aralığında C(2), C(3), C(6), C(10), C(13) ve C(14) karbonlarındaki protonlara ait çoklu pik gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 69); C3 karbonunda bulunan enol hidrojeni 10,61 ppm'de, B halkasındaki (B3 ve B4'deki) diğer fenolik OH hidrojenleri 8,44 ve 8,43 ppm'de görülmektedir. A ve B halkasındaki hidrojenlere ait pikler ise 7,1-8,0 ppm aralığındadır.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 70) incelendiğinde, negatif genlikte (çift sayıda H içeren karbonlar negatif genlikte olacak şekilde alındığından) karbonil karbonuna (C4) ait pik 167,41 ppm'de; B halkasında hidroksi grubu bağlı karbonlar (B3, B4); C halkasındaki ikili bağ karbonları (C2, C3) ile yine C halkasındaki 8a karbonuna ait pikler 156,01; 152,62; 146,35; 132,10; 130,89 ppm'de; karbonil grubuna bağlı A halkası karbonu (4a) 115,95 ppm'de yer almaktadır. A halkasının 5 ve 7 nolu karbonları ile $-\text{CF}_3$ karbonuna ait pikler yine negatif genlikte yarılmış olarak bulunmaktadır. A halkasının 6 ve 8 karbonları ile B halkasının 2, 5 ve 6 nolu karbonları 114-130 ppm aralığında pozitif genlikte gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HR-MS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,0084 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 406,0280) (Ek 71). Bileşiğe ait kromatogram da Ek 72'de verilmiştir.

5.2.7. (E)-3-(4-Hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6 bis (triflorometil) fenil)prop-2-en-1-on(23) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.16. (E)-3-(4-Hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis (triflorometil) fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin yapısı

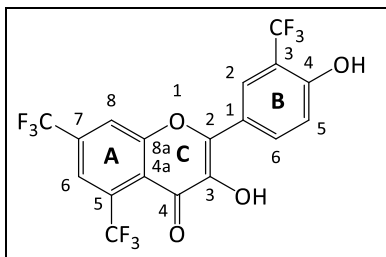
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu (Ek 72) incelendiğinde $3600-2400\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H gerilme bandı; 1703 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1667 cm^{-1} 'de C=C ikili bağına ait gerilme bandı; $1595-1447\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde aromatik halka C=C bağ gerilmeleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 73) $10,61\text{ ppm}$ 'deki pik A halkası üzerindeki (A2'deki) –OH hidrojenine (s); $9,87\text{ ppm}$ 'deki pik B halkasındaki diğer fenolik hidrojene aittir. A ve B halkalarındaki hidrojenler (A3, A5, B2 hidrojenleri ayrıca florlar tarafından da yarılmış olarak) ve ikili bağ hidrojenleri (2 ve 3) $7,0 - 8,40\text{ ppm}$ aralığında yer almaktadırlar.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 74) incelendiğinde, pozitif genlikte, karbonil karbonuna (1) ait olan pik $191,59\text{ ppm}$ 'de; A halkasının hidroksi grubu bağlı karbonu (A2) $161,42\text{ ppm}$ 'de; B halkasının hidroksi grubu bağlı karbonu $152,60\text{ ppm}$ 'de görülmektedir. B Halkasının 1 nolu karbonu $119,21\text{ ppm}$ 'de; CF_3 karbonu ve bu karbonun bağlı olduğu aromatik halka karbonları da yine pozitif genlikte olarak yer almaktadır. Negatif genlikte ise yapının ikili bağ karbonları (2 ve 3) ile A ve B halkasının CH karbonları (A3, A5, B2, B5 ve B6) $114 - 139\text{ ppm}$ aralığında (CF_3 karbonu ile spin-spin eşelemesine girebilecek karbonlar çoklu yarılmış olarak) yer almaktadır.

Bileşiğe ait HRMS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ $444,3386\text{ m/z}$ değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: $444,0410$) (Ek 75).

5.2.8. 3-Hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on(27) bileşiğinin yapısının aydınlatılması



Şekil 5.17. 3-Hidroksi-2-(4-hidroksi-3-(triflorometil)fenil)-5,7-bis(triflorometil)-4H-kromen-4-on bileşiğinin yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumunda (Ek 76) 3600-2400 cm^{-1} 'de O-H gerilme bandı; 1730 cm^{-1} 'de C=O ikili bağ gerilme bandı; 1610 cm^{-1} 'de C=C ikili bağ gerilmesine ve 1600-1465 cm^{-1} de aromatik halkanın C=C ikil bağ gerilmelerine ilişkin bandlar gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda (Ek 77); C3 karbonunda bulunan enol hidrojeni 9,60 ppm'de çıkarken geri kalan bütün hidrojenler 6,4 – 8,40 aralığında (florların etkisi ile) karmaşık olarak yer almaktadır.

^{13}C -APT NMR spektrumu (Ek 78) incelendiğinde, pozitif genlikte karbonil karbonuna (C4) ait pik 173,66 ppm'de; B halkasında hidroksi grubu bağlı karbon (B4) ile; C halkasındaki ikili bağ karbonları (C2, C3) ile yine C halkasındaki 8a karbonuna ait pikler 158,63; 146,83; 142,06 ve 137,09 ppm'de; karbonil grubuna bağlı A halkası karbonu (4a) 135,76 ppm'de yer almaktadır. A ve B halkalarının A5, A7 ve C3 nolu karbonları ile $-\text{CF}_3$ karbonuna ait pikler (yarılmış olarak) ve B halkasının 1 nolu karbonu yine pozitif genlikte 115 - 132 ppm aralığında bulunmaktadır. A halkasının 6 ve 8 karbonları ile B halkasının 2, 5 ve 6 karbonları 124 – 136 ppm aralığında negatif genlikte gözlenmiştir.

Bileşiğe ait HR-MS spektrumundan elde edilen moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,2852 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 459,0278) (Ek-79). Bileşiğe ait kromatogram da Ek 80'de verilmiştir.

6. YORUM VE ÖNERİLER

Apigenin ve kuersetin, çok çeşitli bitkilerde bulunan zengin antioksidanlardır ve çok güçlü antikanser etki gösterdikleri belirtilmektedir. Ayrıca, bunların kanser tedavisinde kemoterapötik maddeler olarak kullanılması için çalışmalar devam etmektedir.

Apigeninin kanser tedavisi için yardımcı bir kemoterapötik madde olarak kullanılması amacıyla geliştirilen çeşitli yöntemlerden elde edilen veriler kanser tedavisi için umut verici bir madde olduğunu göstermektedir. Geliştirilen apigenin benzeri maddeler ile kemoterapinin olumsuz etkilerinin hafifletileceği düşünülmektedir. Kuersetinin kemopreventif(kanserden koruma) ve kemoterapötik etkileri gösterdiği için ilaç geliştirme programlarında öncü molekül olma potansiyeli bulunmaktadır.

Artan kanser vakaları nedeniyle apigenin ve kuersetinin metabolik reaksiyonlardaki fonksiyonlarından dolayı bilim adamlarının bunlara ilgisi artmıştır. Ancak bitkilerin içerisinde çok az bulunmaları nedeniyle bir doz ilaç için bile çok miktarda bitkiye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle de bunların ve biyoetkinlikleri arttırılmış türevlerinin sentezleri oldukça önem kazanmıştır.

Apigenin ve kuersetinin reseptör ile etkileşimleri hidrojen bağları ile güçlü hidrojen bağı yapabilecek flor atomları içeren triflorometil grupları takılarak farkedirilmiş, kanser hücrelerine karşı biyoetkinliklerinin daha yüksek olması beklenen apigenin ve kuersetin benzeri yeni bileşikler sentezlenmiştir. Bu çalışmada ara basamaklar dahil 16 tanesi yeni 22 tane bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR ve HR-MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Elde edilen apigenin ve kuersetin benzeri bileşiklerin biyoetkinliklerinin, akciğer kanseri hücre kültürü hattında incelenmesi planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017). Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6), 1197-1238.
- Aluani, D., Tzankova, V., Yordanov, Y., Zhelyazkova, A., Georgieva, E., & Yoncheva, K. (2016). Quercetin: An overview of biological effects and recent development of drug delivery systems. *Pharmacia*, 63, 52-60.
- Baghel, S. S., Shrivastava, N., Baghel, R. S., Agrawal, P., & Rajput, S. (2012). A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 146-60.
- Bilaloğlu, G. V., & Harmandar, M. (1999). Flavonoidler, Bakanlar Matbaacılık Ltd. Şti., İstanbul, 336.
- Brodowska, K. M. (2017). Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 7(2), 108-123.
- Burak, M., Çimen, Y. (1999). Flavonoidler ve antioksidan özellikleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 19(5), 296-304.
- Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343-356.
- David, A. V. A., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), 84.
- Davis, W., Lamson, M. S., Matthew, S., & Brignall, N. D. (2000). Antioxidants and cancer III: quercetin. *Alternative Medicine Review*, 5(3), 196-208.
- Ergüzel, E. T. (2006). *Quercetin (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroksiflavon)'in bakır (II) ve çinko (II) komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 118-120.
- Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J. P., De Biasi, S., Roat, E., & Cossarizza, A. (2011). Quercetin and cancer chemoprevention. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 2011, 1-16.
- İnternet: Duchesne [Quercetanus], Joseph. URL: <http://galileo.rice.edu/Catalog/NewFiles/duchesne.html>, Son Erişim Tarihi: 22.06.2021.
- İnternet: Quercetin. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>, Son Erişim Tarihi: 22.06.2021
- İnternet: Apigenin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin>, Son Erişim Tarihi: 22.06.2021

- Hu, K., Miao, L., Goodwin, T. J., Li, J., Liu, Q., & Huang, L. (2017). Quercetin remodels the tumor microenvironment to improve the permeation, retention, and antitumor effects of nanoparticles. *ACS Nano*, 11(5), 4916-4925.
- Iwashina, T. (2013). Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales. *Bulletin of the National Museum of Nature and Science*, 39, 25-51.
- Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. D. S., Barriga, J. R. D. M., Dias, K. C. F., Vasconcelos, S. M. M. (2020). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural Product Research*, 34(5), 692-705.
- Kahraman, A., Serteser, M., & Köken, T. (2002). Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3(1), 1-8.
- Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: An overview. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 10(4), 1567-1574.
- Kim, M., Jung, J., Jeong, N. Y., & Chung, H. J. (2019). The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. *Anatomical Science International*, 94(4), 285-294.
- Kumar, R., Vijayalakshmi, S., & Nadanasabapathi, S. (2017). Health benefits of quercetin. *Defence Life Science Journal*, 2(2), 142-151, 1-17.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1-16.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- Moretti, E., Mazzi, L., Bonechi, C., Salvatici, M. C., Iacoponi, F., Rossi, C., & Collodel, G. (2016). Effect of quercetin-loaded liposomes on induced oxidative stress in human spermatozoa. *Reproductive Toxicology*, 60, 140-147.
- Mutlu Altundağ, E., Kasacı, T., Yılmaz, A. M., Karademir, B., Koçtürk, S., Taga, Y., & Yalçın, A. S. (2016). Quercetin-induced cell death in human papillary thyroid cancer (B-CPAP) cells. *Journal Of Thyroid Research*, 2016, 1-11.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal Of Nutritional Science*, 5, 1-15.
- Pandurangan, N., Bose, C., & Banerji, A. (2011). Synthesis and antioxygenic activities of seabuckthorn flavone-3-ols and analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(18), 5328-5330.
- Patel, R. V., Mistry, B. M., Shinde, S. K., Syed, R., Singh, V., & Shin, H. S. (2018). Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 155, 889-904.

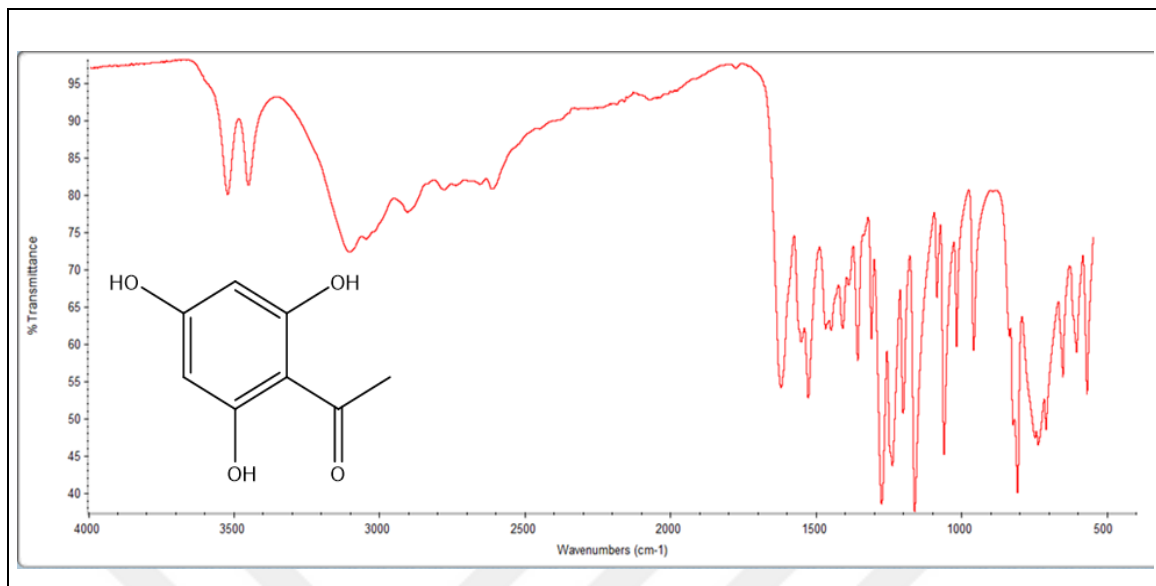
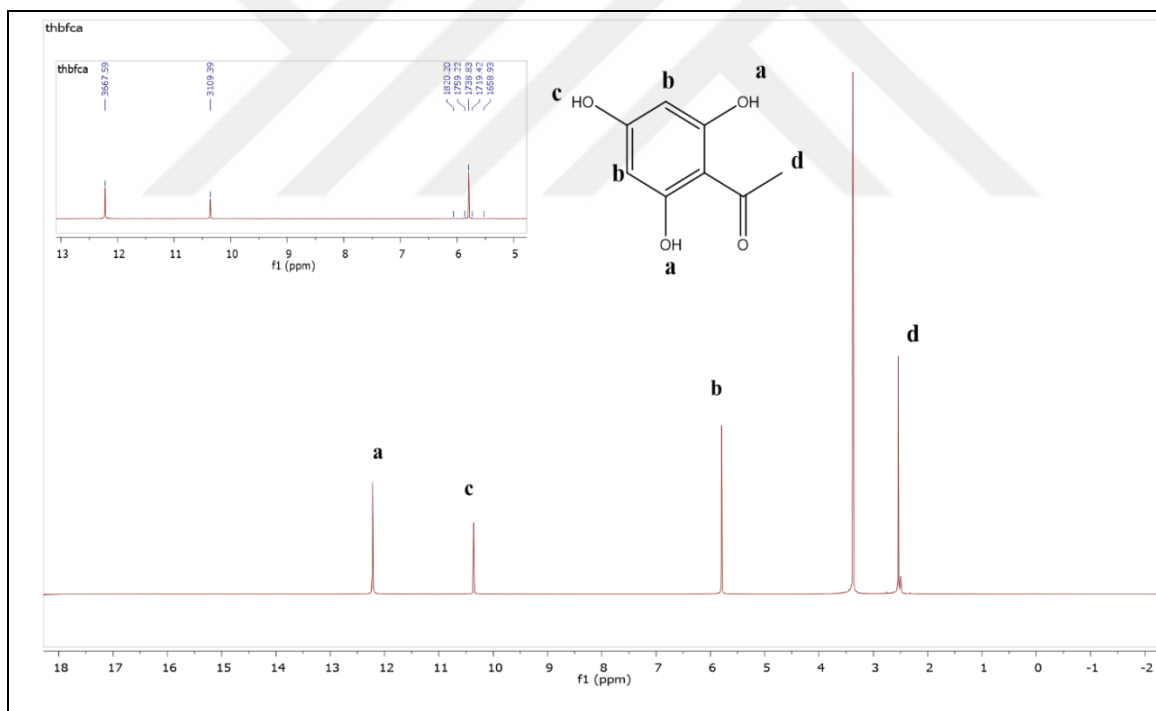
- Qurban, J., Elsherbini, M., & Wirth, T. (2017). Electron-Deficient Chiral Lactic Acid-Based Hypervalent Iodine Reagents. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(22), 11872-11876.
- Rahman, M. M., Shiu, W. K., Gibbons, S., & Malkinson, J. P. (2018). Total synthesis of acylphloroglucinols and their antibacterial activities against clinical isolates of multi-drug resistant (MDR) and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 155, 255-262.
- Sen, P., Sahu, P. K., Haldar, R., Sahu, K. K., Prasad, P., & Roy, A. (2016). Apigenin naturally occurring flavonoids: occurrence and bioactivity. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 4, 56.
- Shah, P. M., Priya, V. V., & Gayathri, R. (2016). Quercetin-a flavonoid: a systematic review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(8), 878.
- Solmaz, S. (2012). *Kronik Myeloid Lösemi Hücreleri Üzerinde Apigenin'in Etkileri: İmatinib Duyarlı Ve İmatinib Dirençli Durumlarda Olası Mekanizmalar*, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 10-40.
- Suksiriworapong, J., Phoca, K., Ngamsom, S., Sripha, K., Moongkarndi, P., & Junyaprasert, V. B. (2016). Comparison of poly (ϵ -caprolactone) chain lengths of poly (ϵ -caprolactone)-co-d- α -tocopheryl-poly (ethylene glycol) 1000 succinate nanoparticles for enhancement of quercetin delivery to SKBR3 breast cancer cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 101, 15-24.
- Swaminathan, M., Chee, C. F., Chin, S. P., Buckle, M. J., Rahman, N. A., Doughty, S. W., Chung, L. Y. (2014). Flavonoids with M1 muscarinic acetylcholine receptor binding activity. *Molecules*, 19(7), 8933-8948.
- Vafadar, A., Shabaninejad, Z., Movahedpour, A., Fallahi, F., Taghavipour, M., Ghasemi, Y., & Razi, E. (2020). Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell & bioscience*, 10(1), 1-17.
- Wang, M., Firman, J., Liu, L., & Yam, K. (2019). A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota. *BioMed research international*, 2019, 1-18.
- Yalçın, A. S., Yılmaz, A. M., Altundağ, E. M., & Koçtürk, S. (2017). Kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin anti-kanser etkileri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21, 19-29.
- Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & Bioscience*, 7(1), 50.
- Zhou, X., Wang, F., Zhou, R., Song, X., & Xie, M. (2017). Apigenin: A current review on its beneficial biological activities. *Journal of Food Biochemistry*, 41(4), 12376.

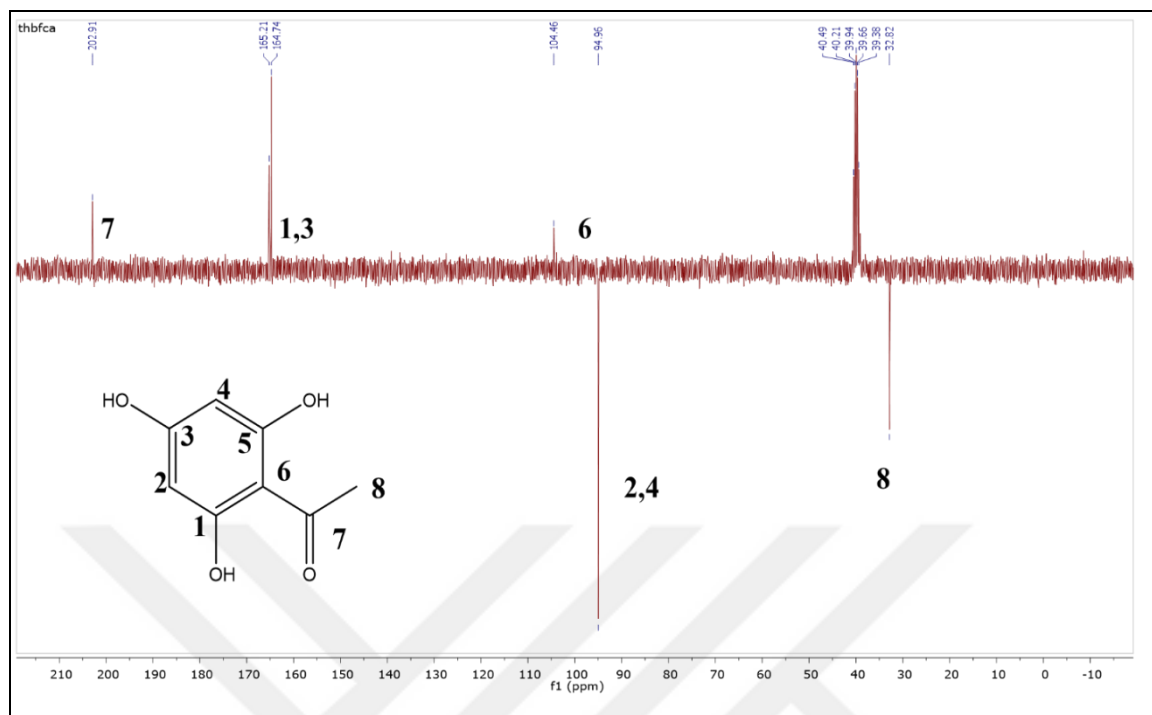




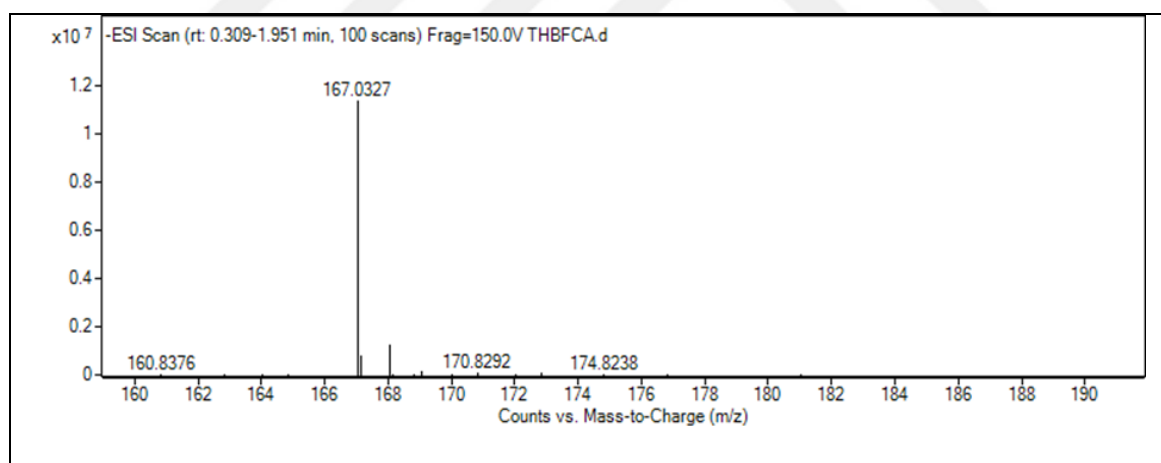
EKLER

EK-1. BM1 maddesinin FT-IR spektrumu

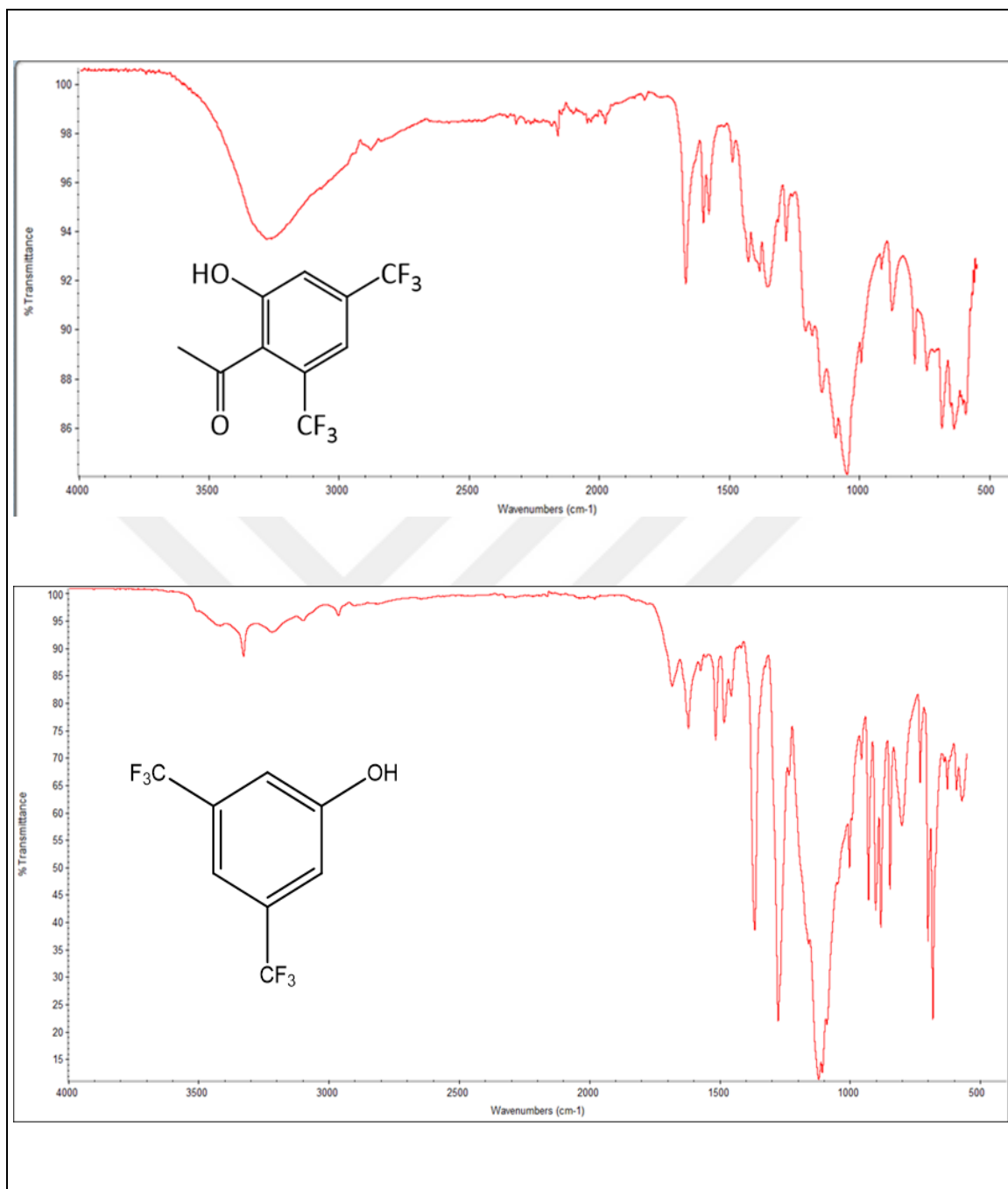
EK-2. BM1 maddesinin ¹H-NMR spektrumu

EK-3. BM1 maddesinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

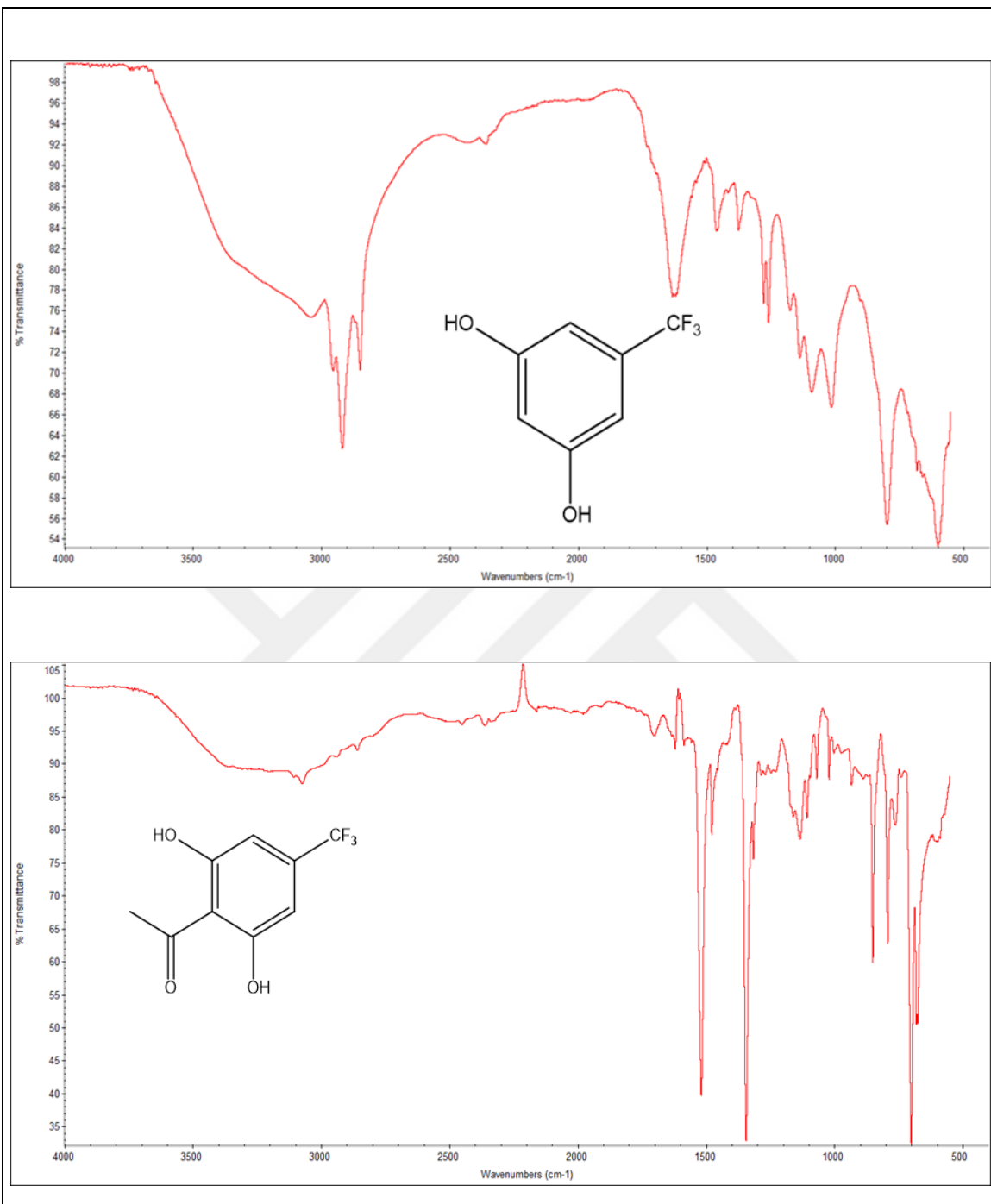
EK-4. BM1 maddesinin HR-MS spektrumu



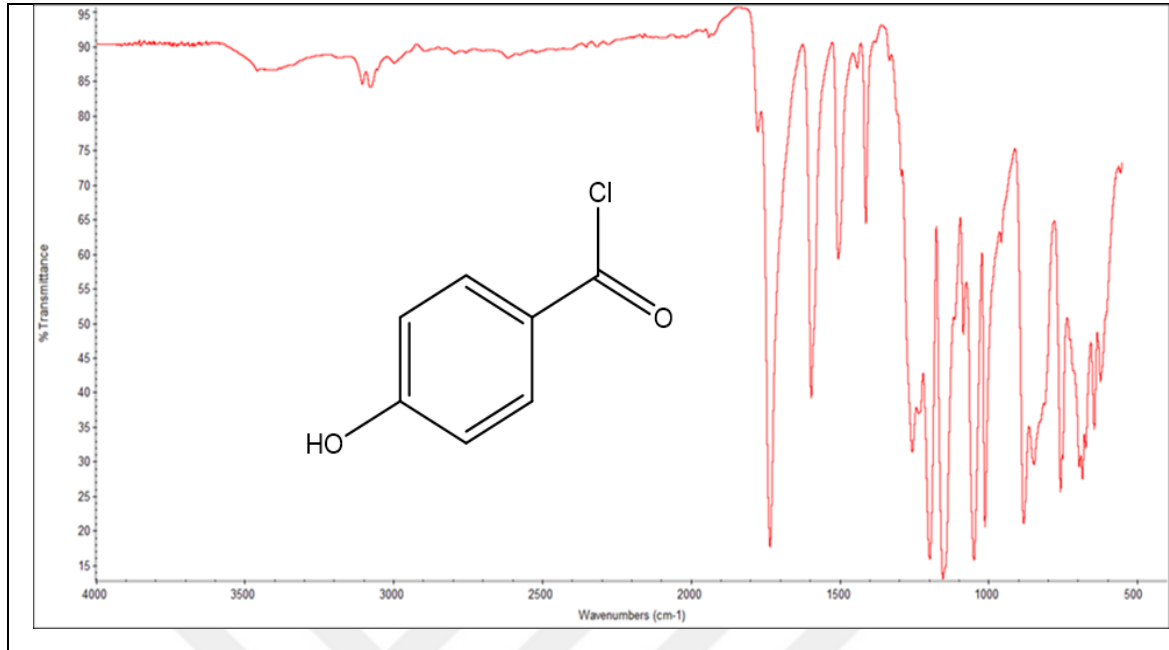
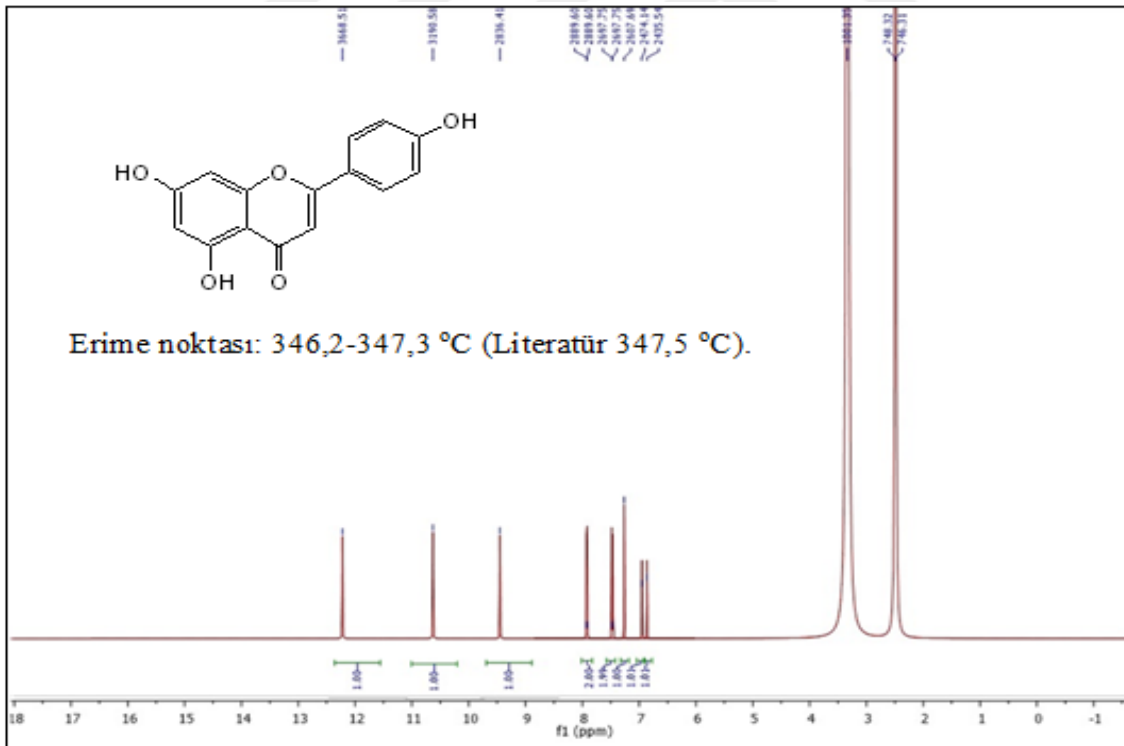
EK-5. BM2 maddesinin ATR FT-IR spektrumu



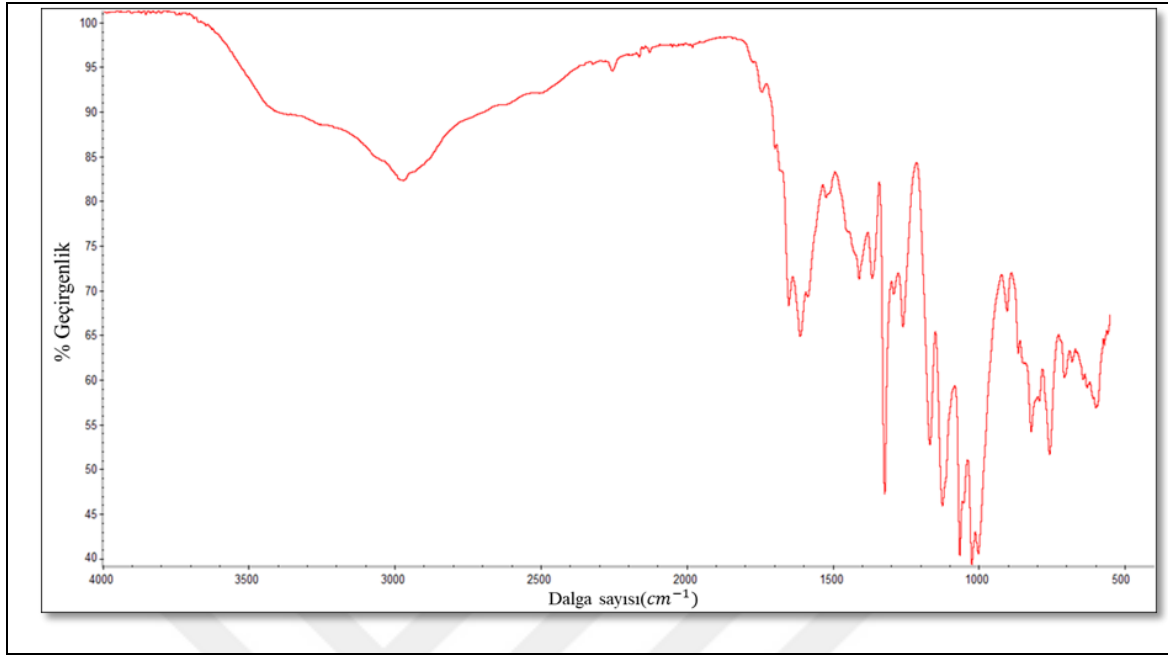
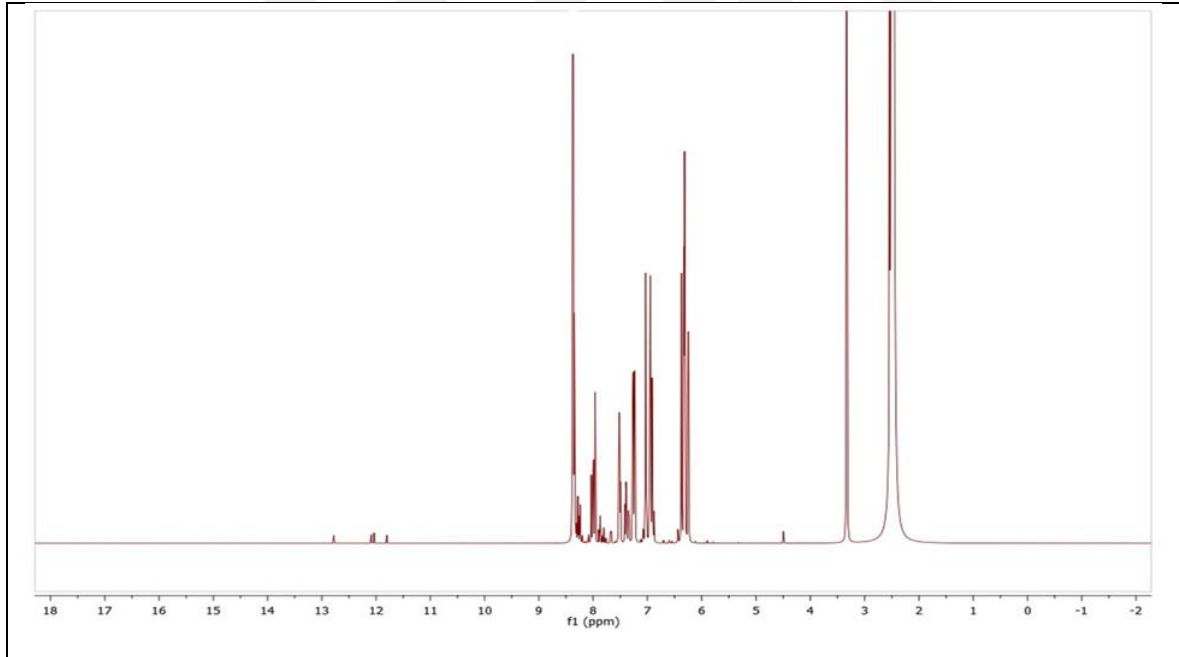
EK-6. BM3 ve BM4 maddelerinin FT-IR spektrumu

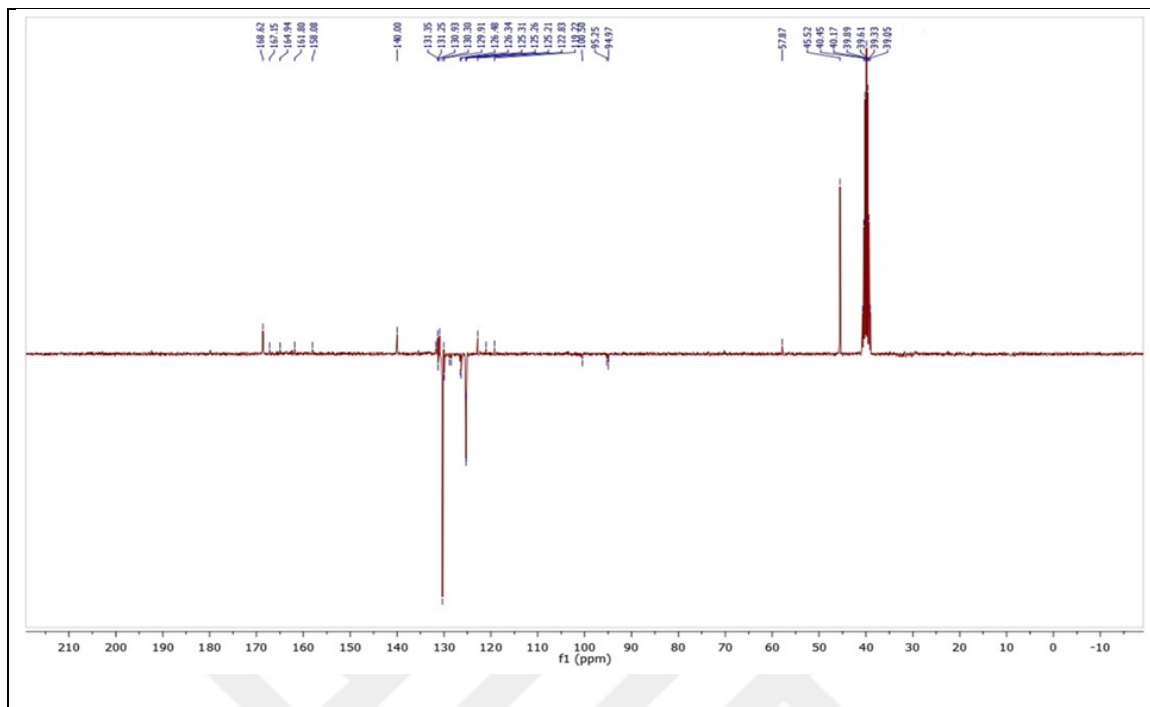


EK-7. Başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu

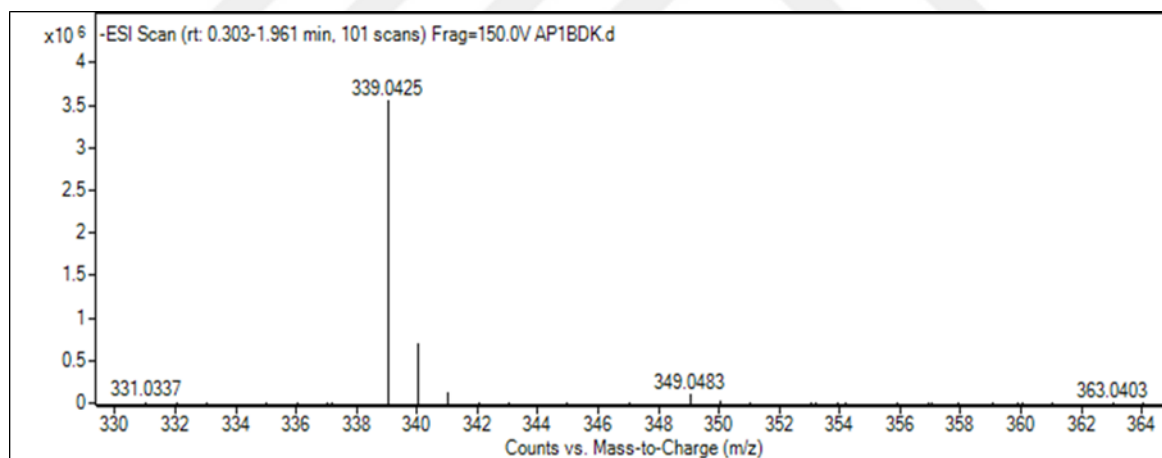
EK-8. Bilinen Apigenin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-9. 12 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

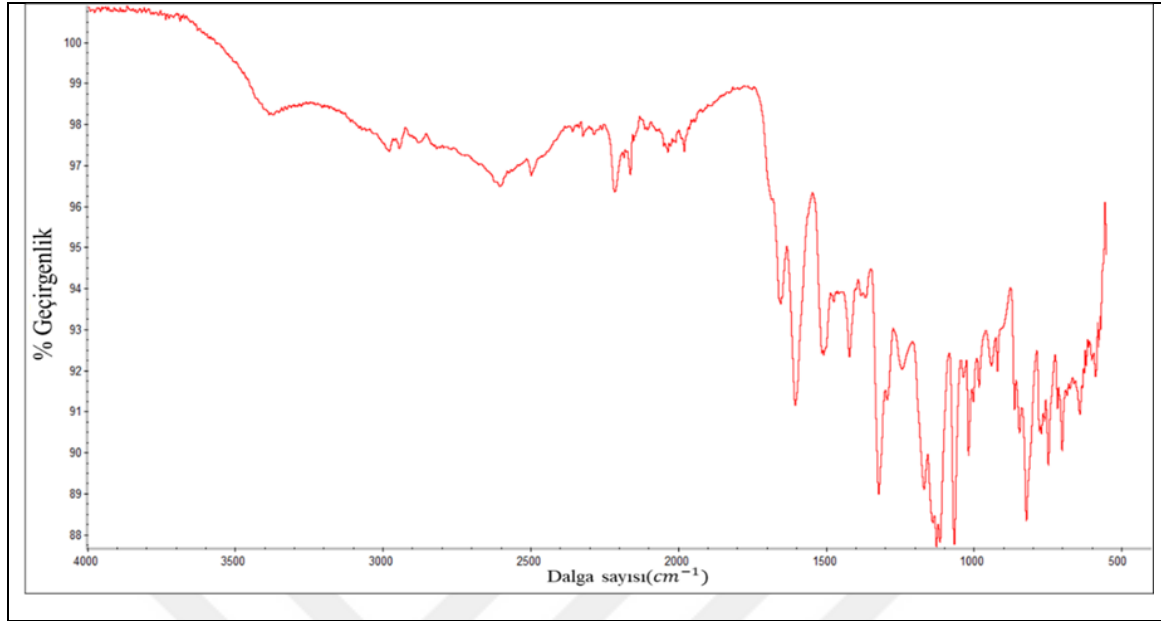
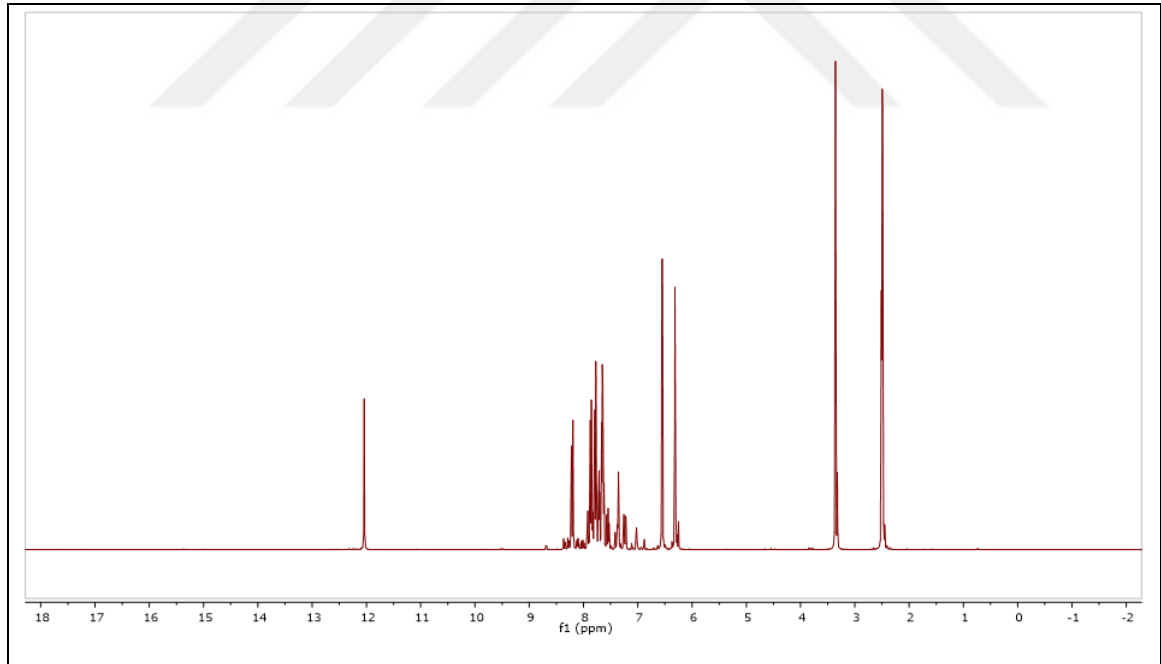
EK-10. 12 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

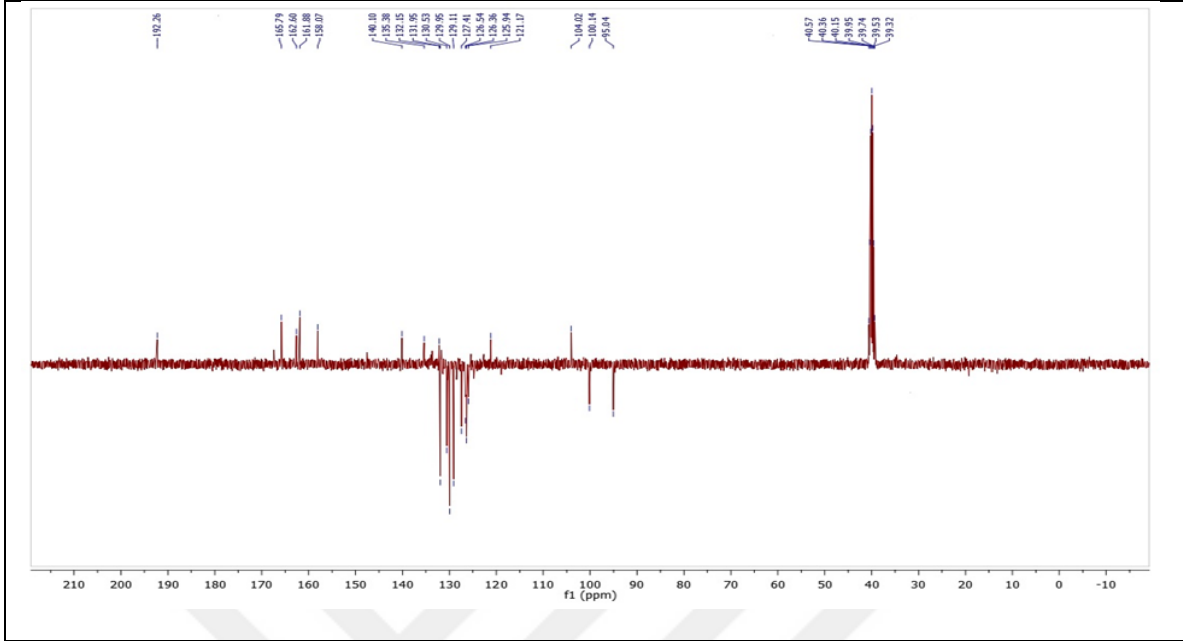
EK-11. 12 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-12. 12 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

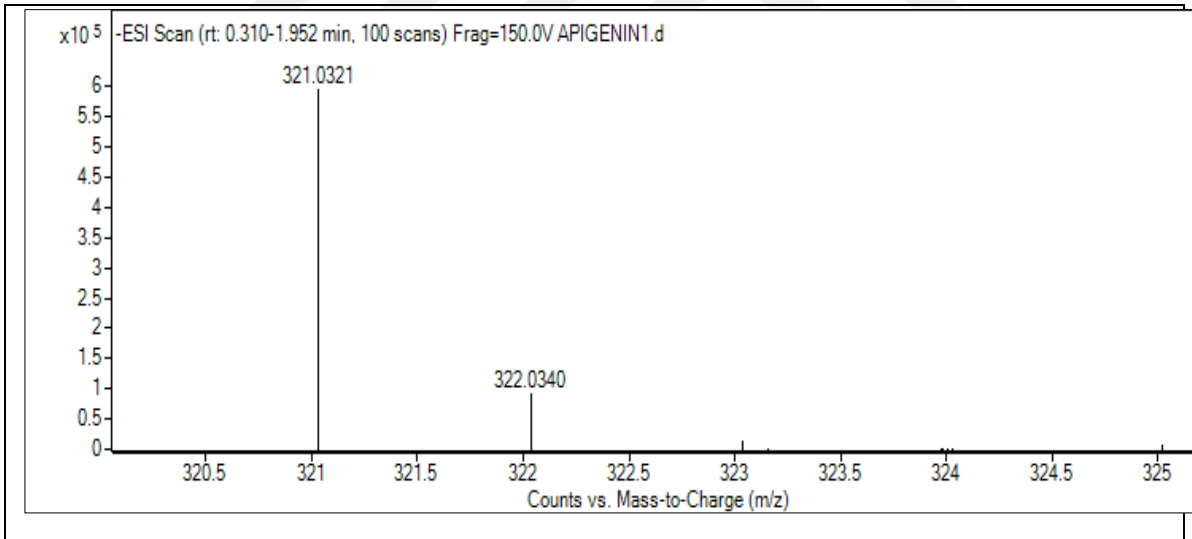


EK-13. 16 numaralı bileşğinin FT-IR spektrumu

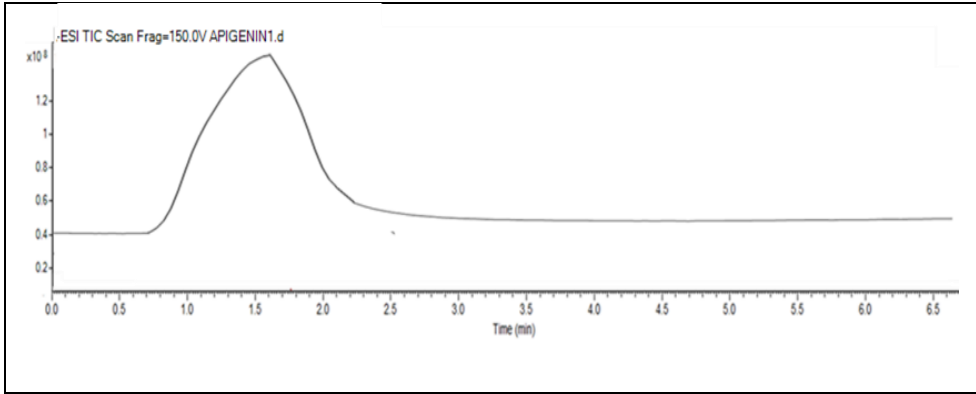
EK-14. 16 numaralı bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-15. 16 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

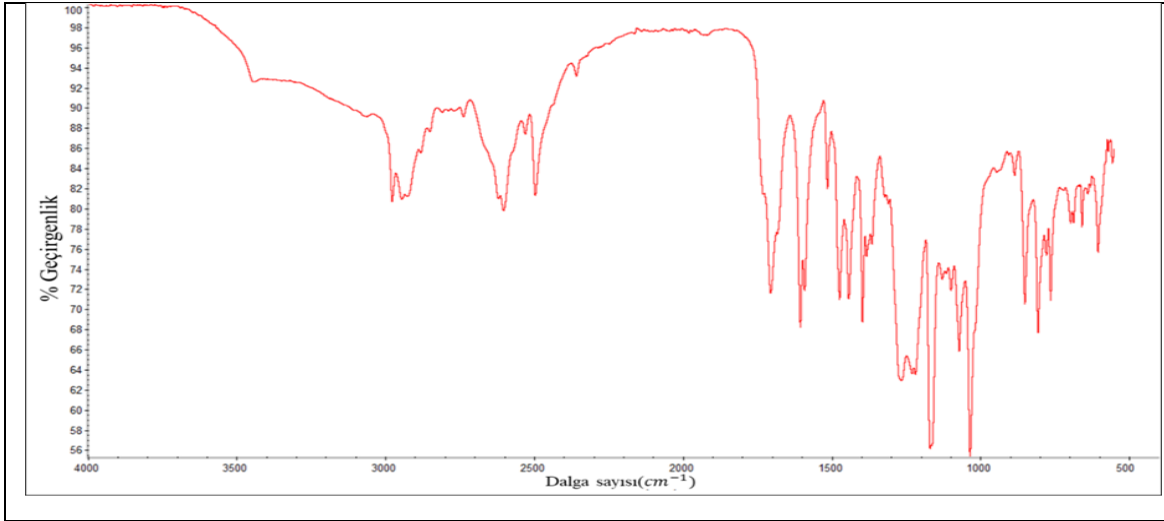
EK-16. 16 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu



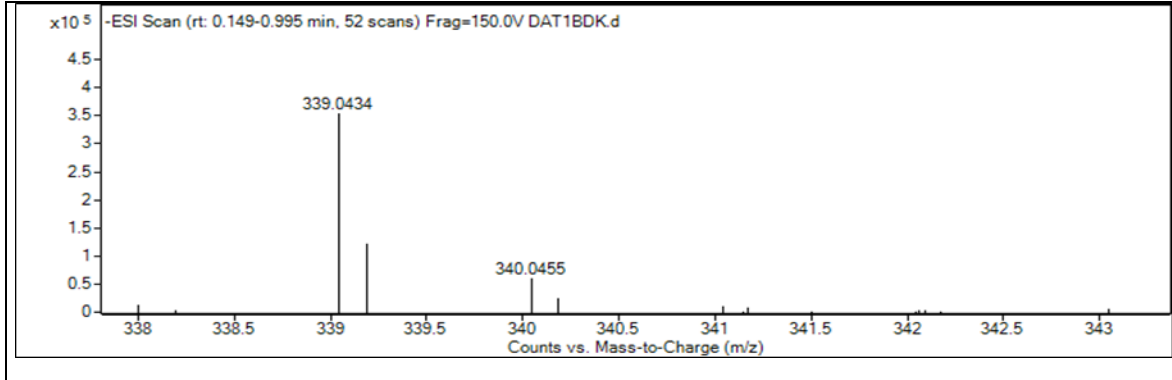
EK-17. 16 numaralı bileşimin kromatogramı



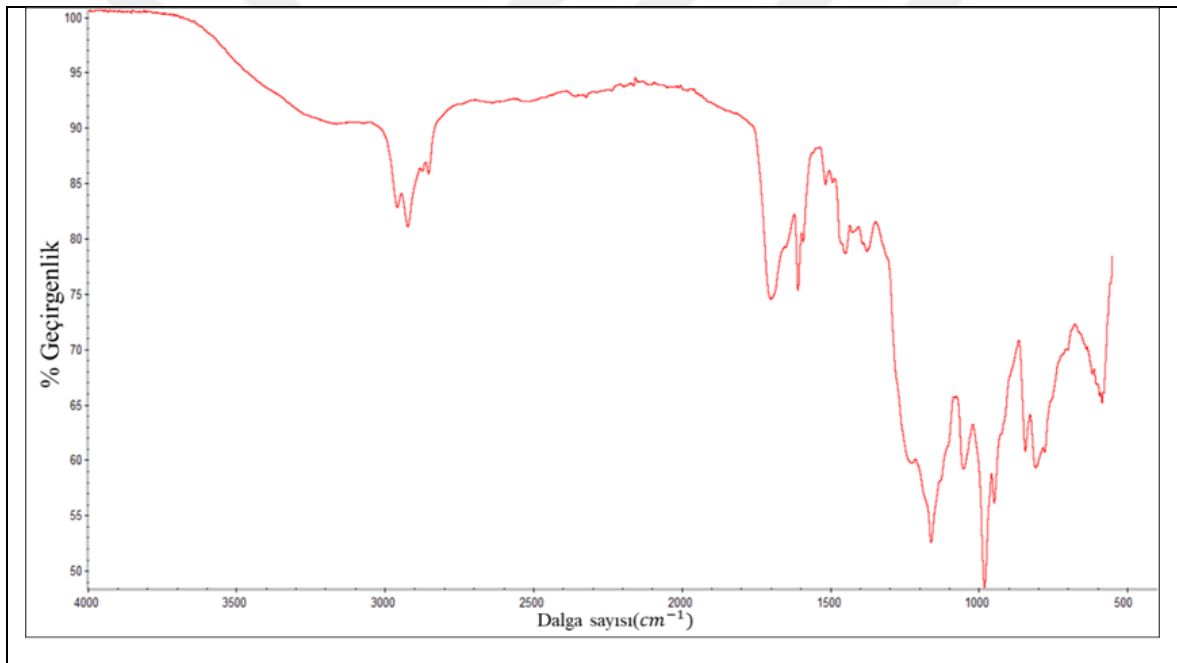
EK-18. 13 numaralı bileşimin FT-IR spektrumu

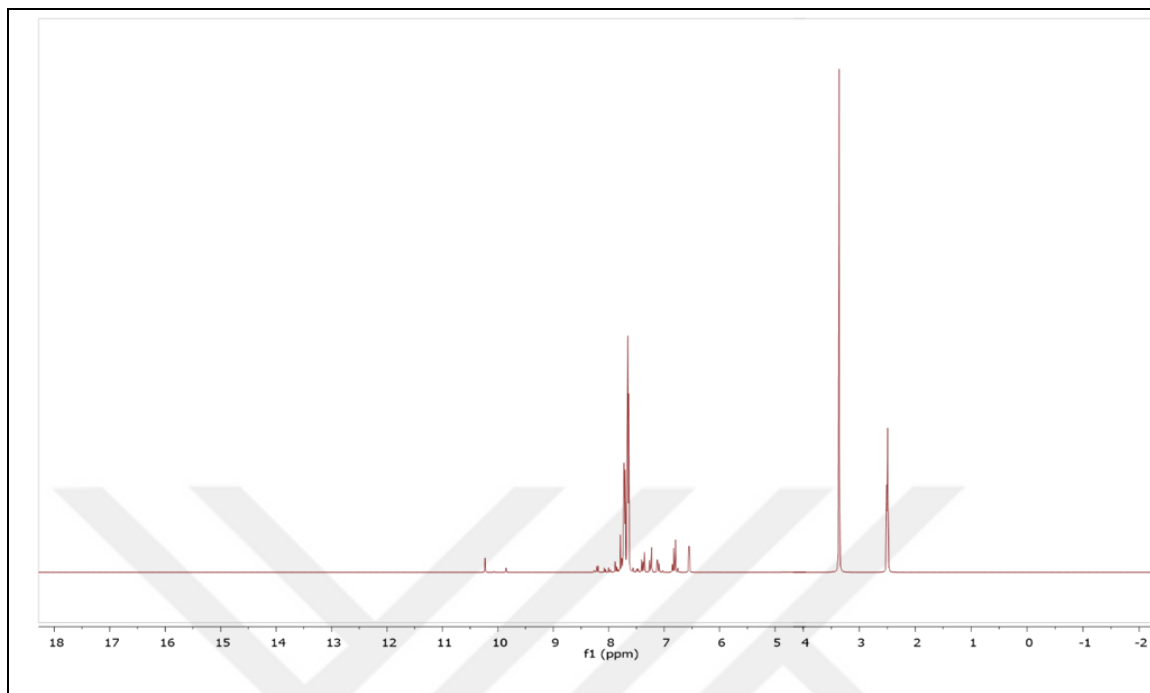
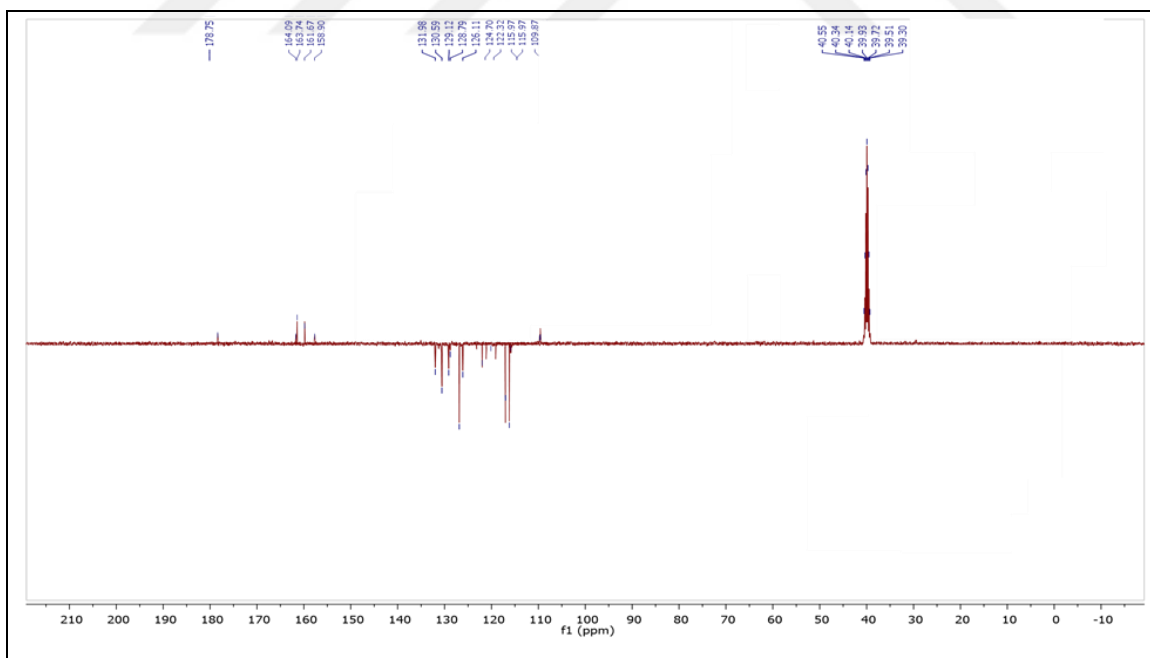


EK-21. 13 numaralı bileşiminin HR-MS spektrumu

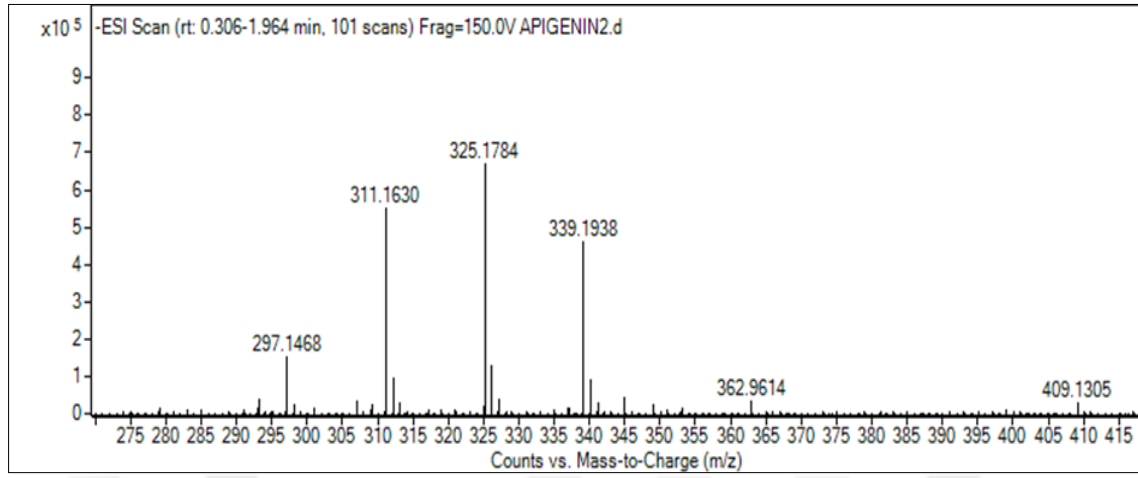


EK-22. 17 numaralı bileşiminin FT-IR spektrumu

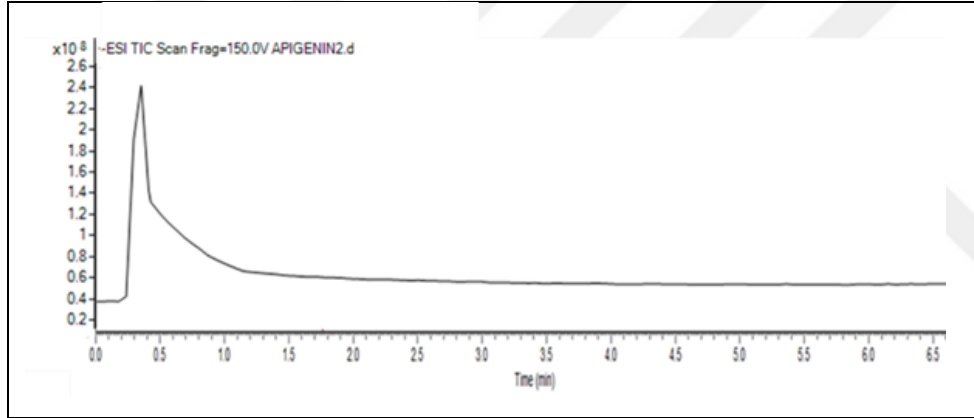


EK-23. 17 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-24. 17 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

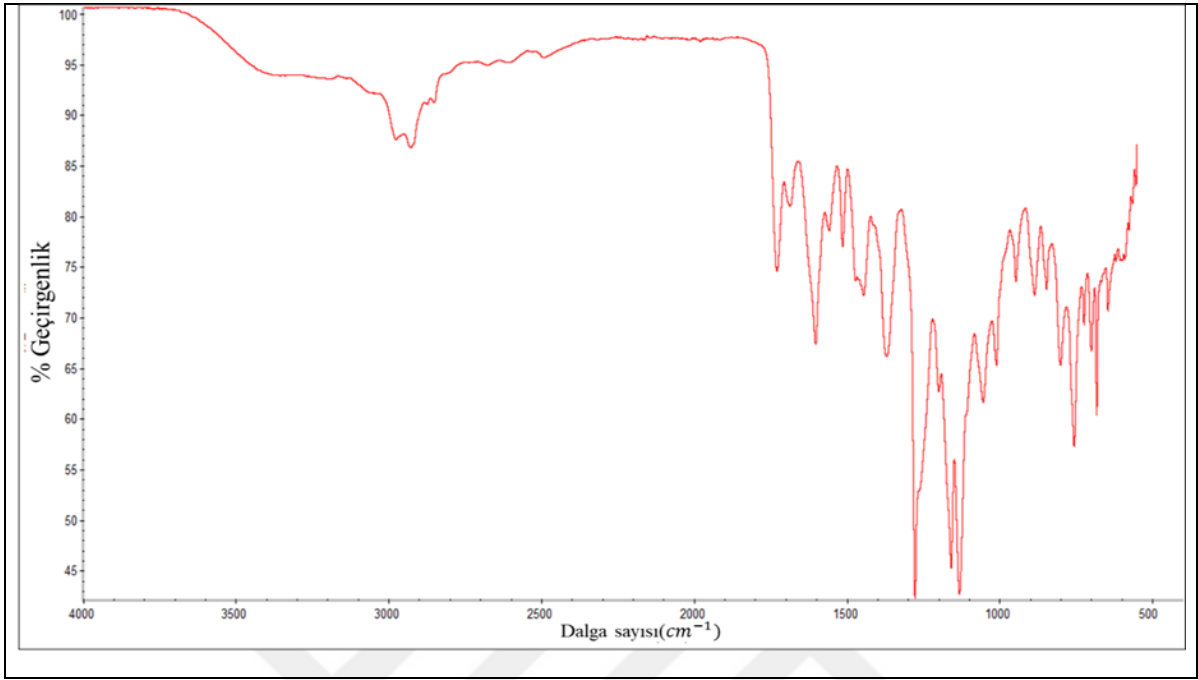
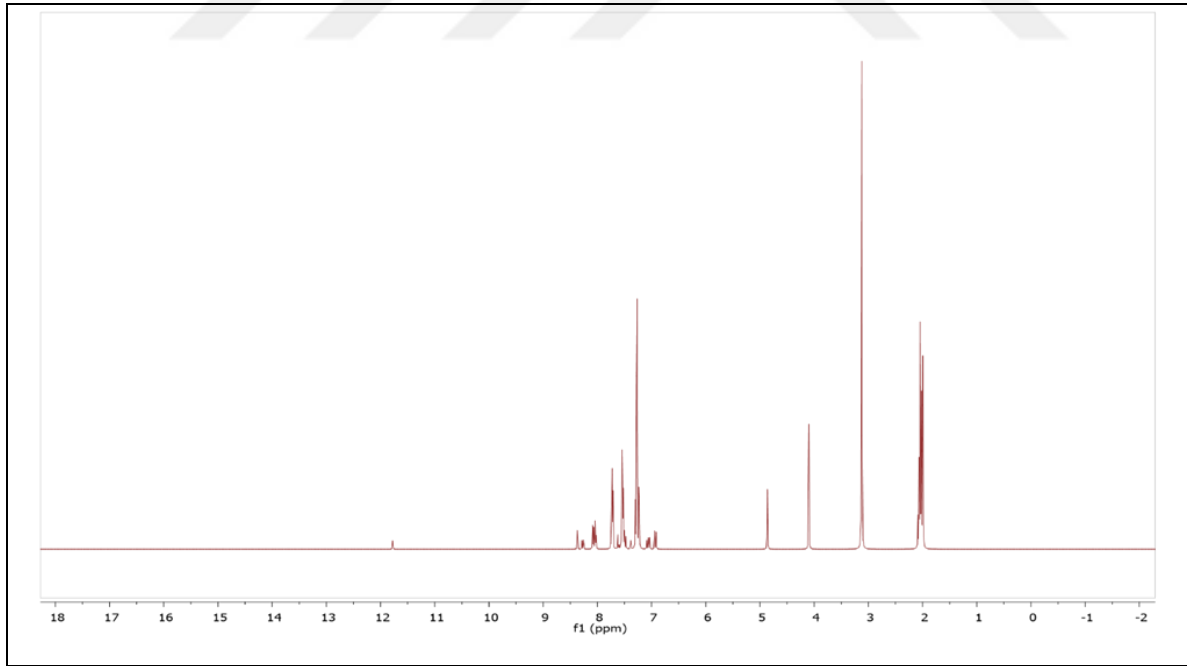
EK-25. 17 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

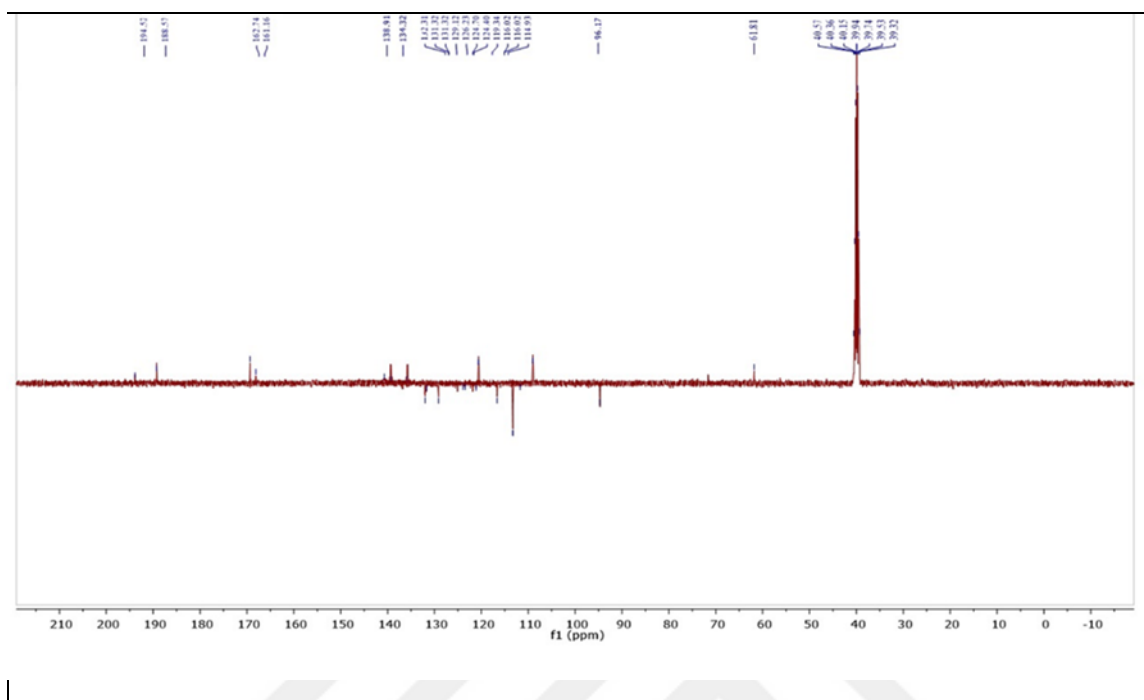


EK-26. 17 numaralı bileşiğinin kromatogramı

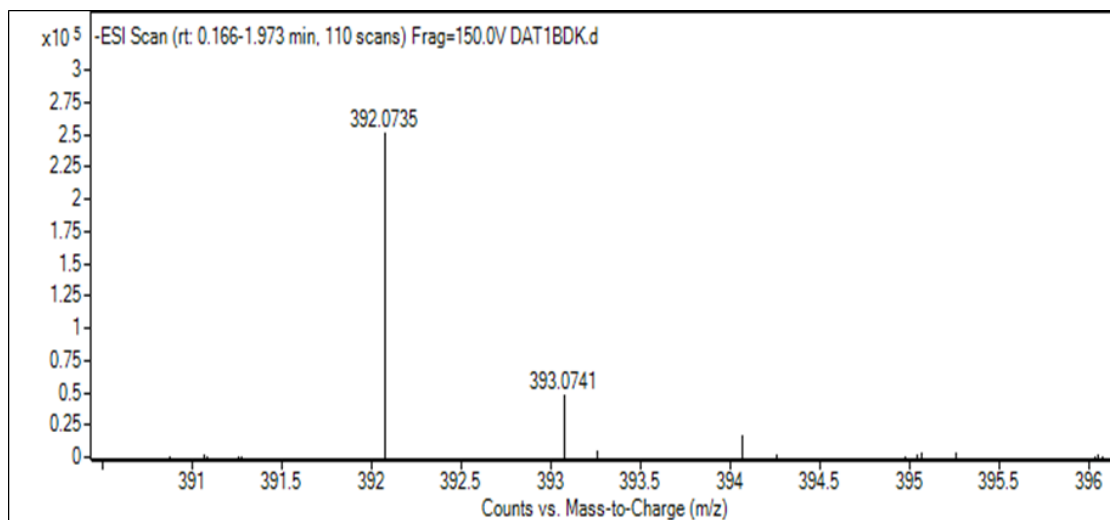


EK-27. 14 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

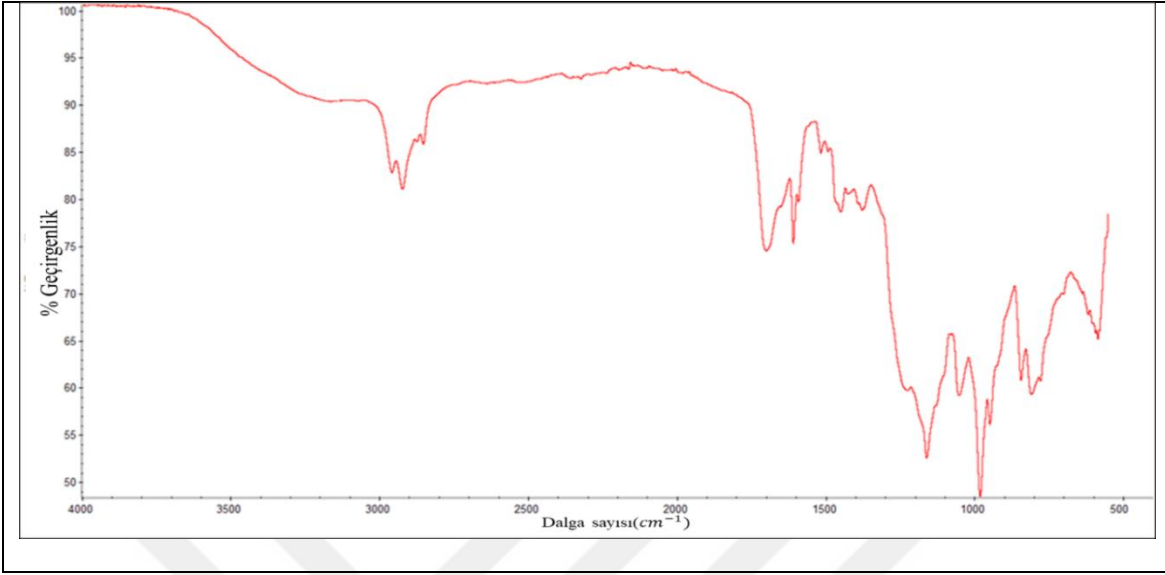
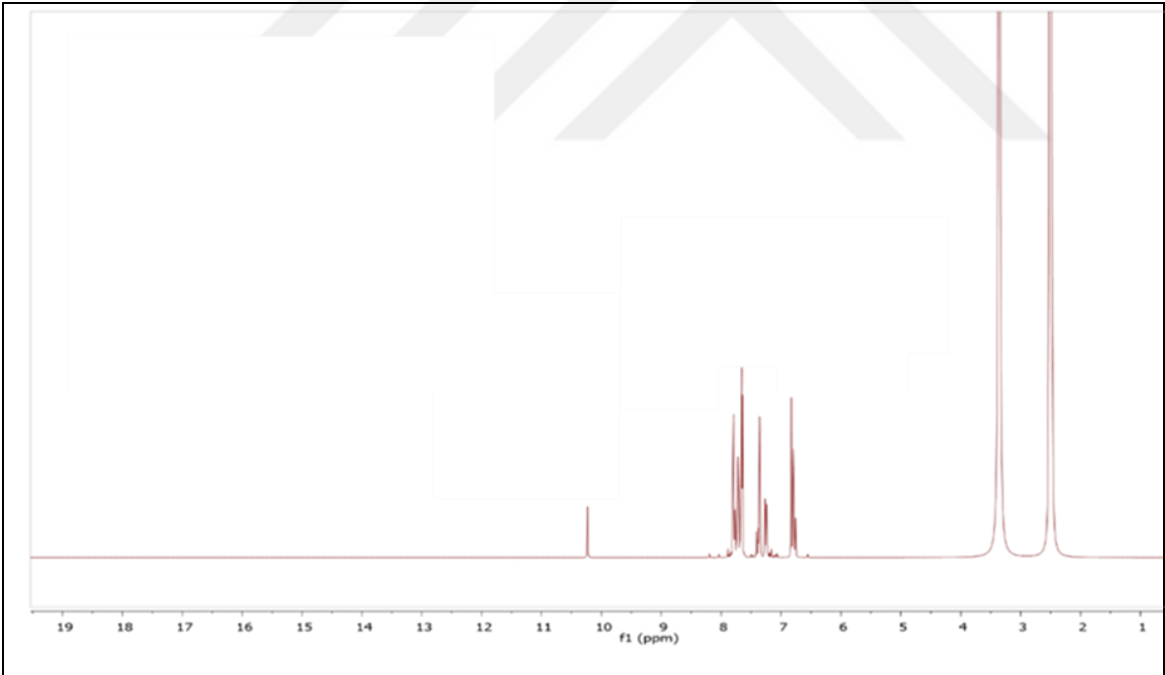
EK-28. 14 numaralı bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

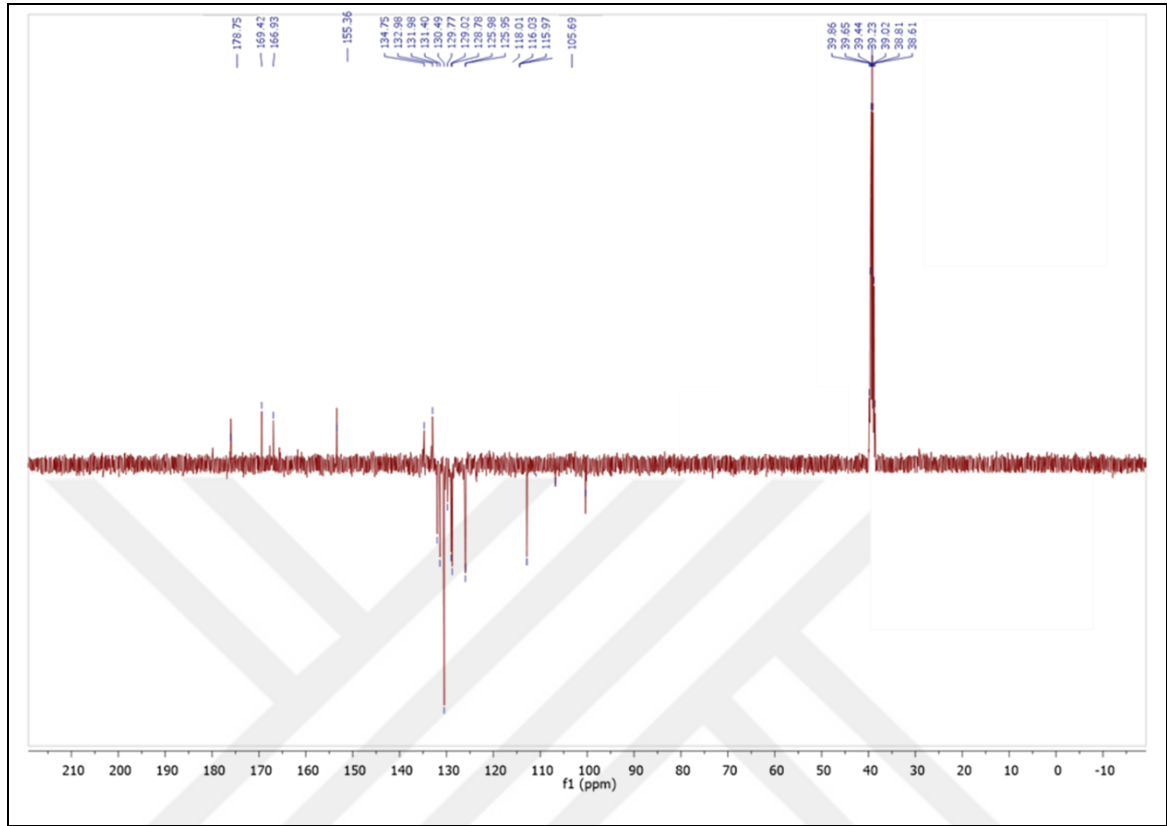
EK-29. 14 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-30. 14 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

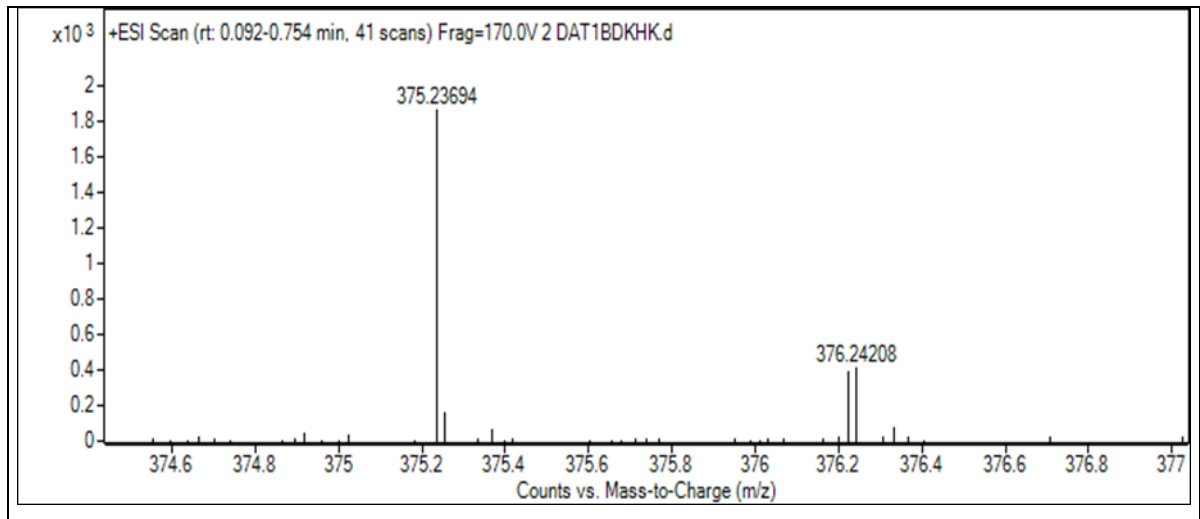


EK-31. 18 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

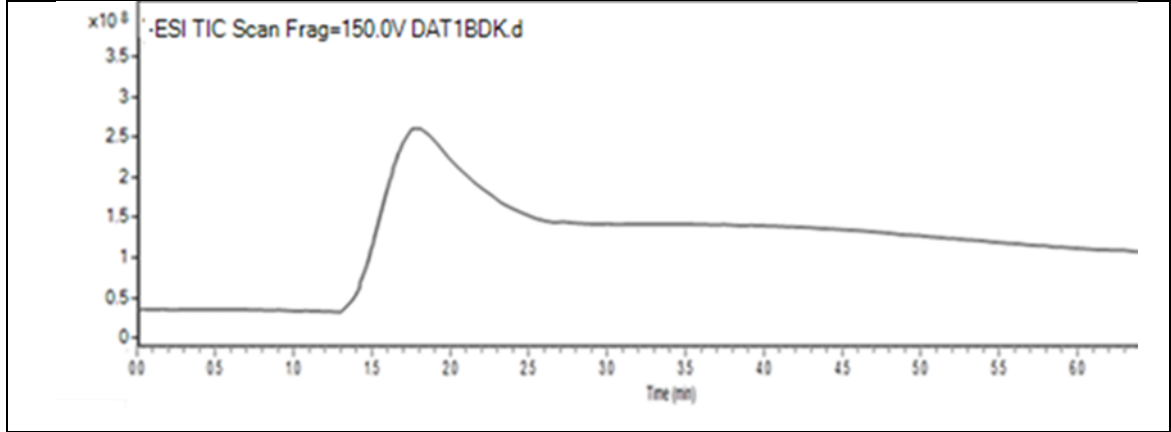
EK-32. 18 numaralı bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-33. 18 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

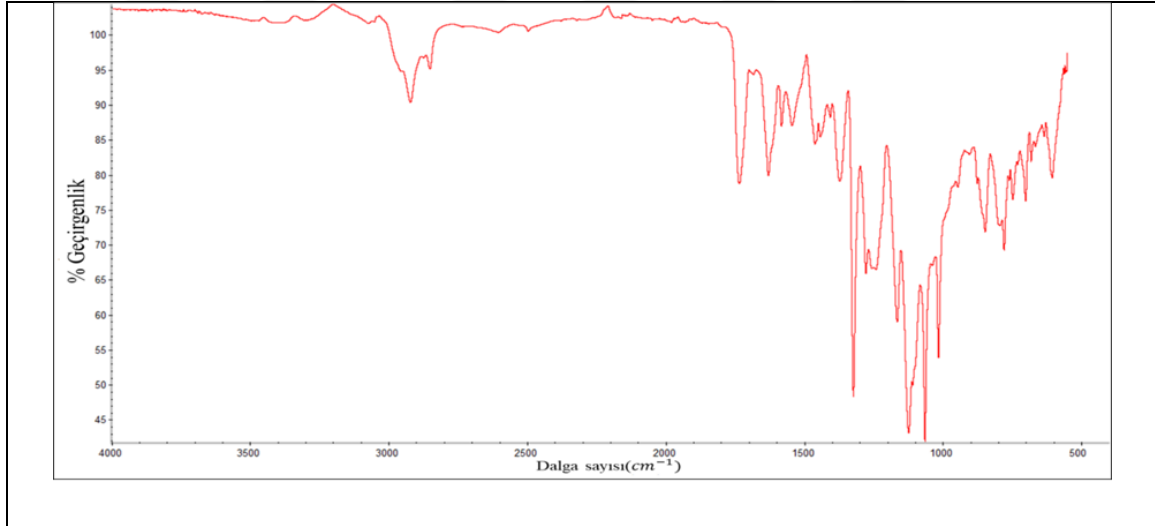
EK-34. 18 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

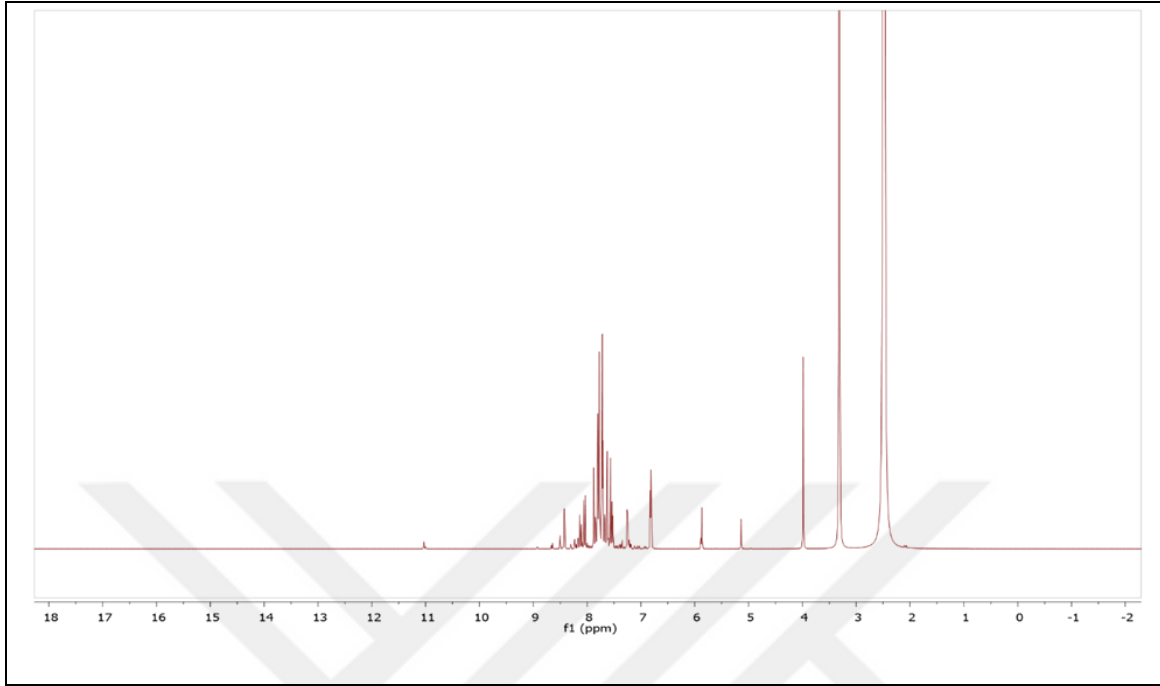
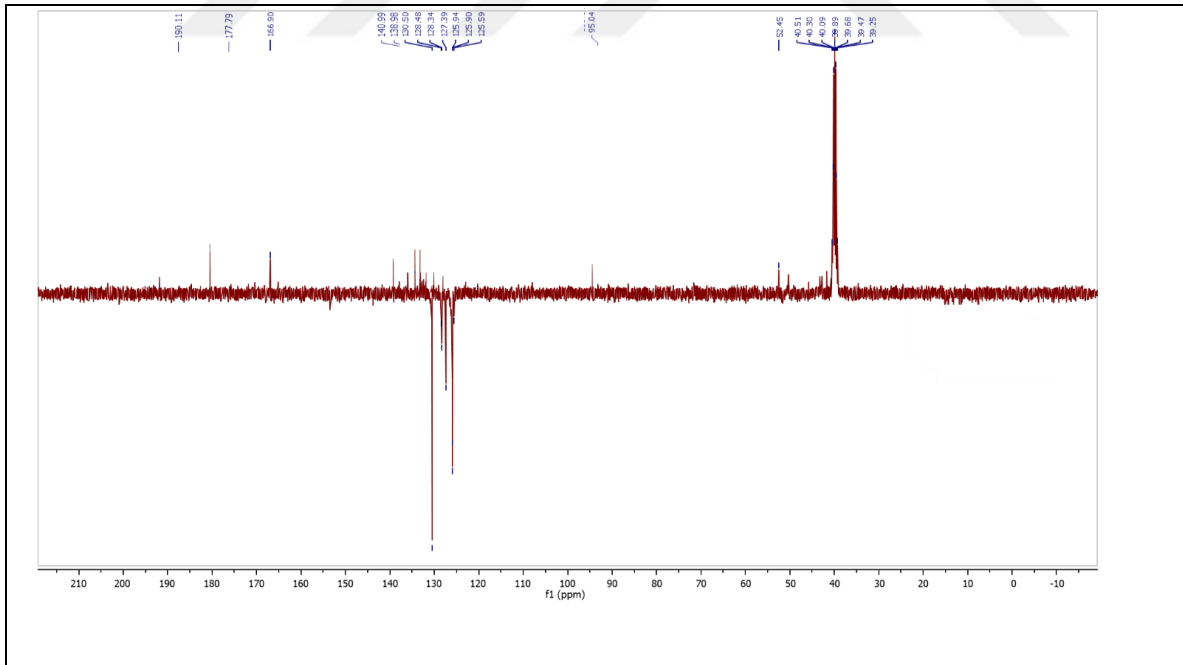


EK-35. 18 numaralı bileşiminin kromatogramı

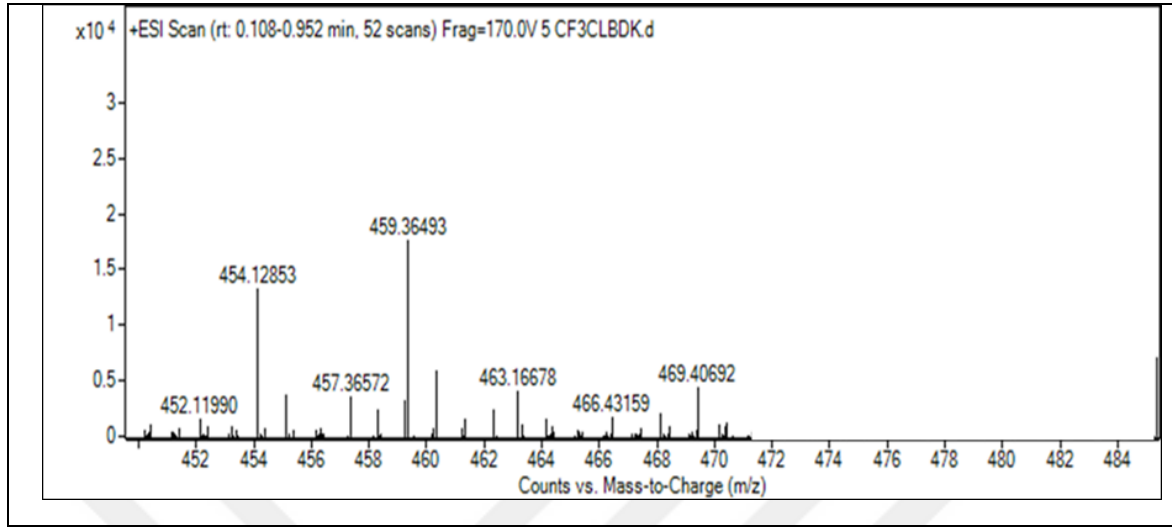


EK-36. 15 numaralı bileşiminin FT-IR spektrumu

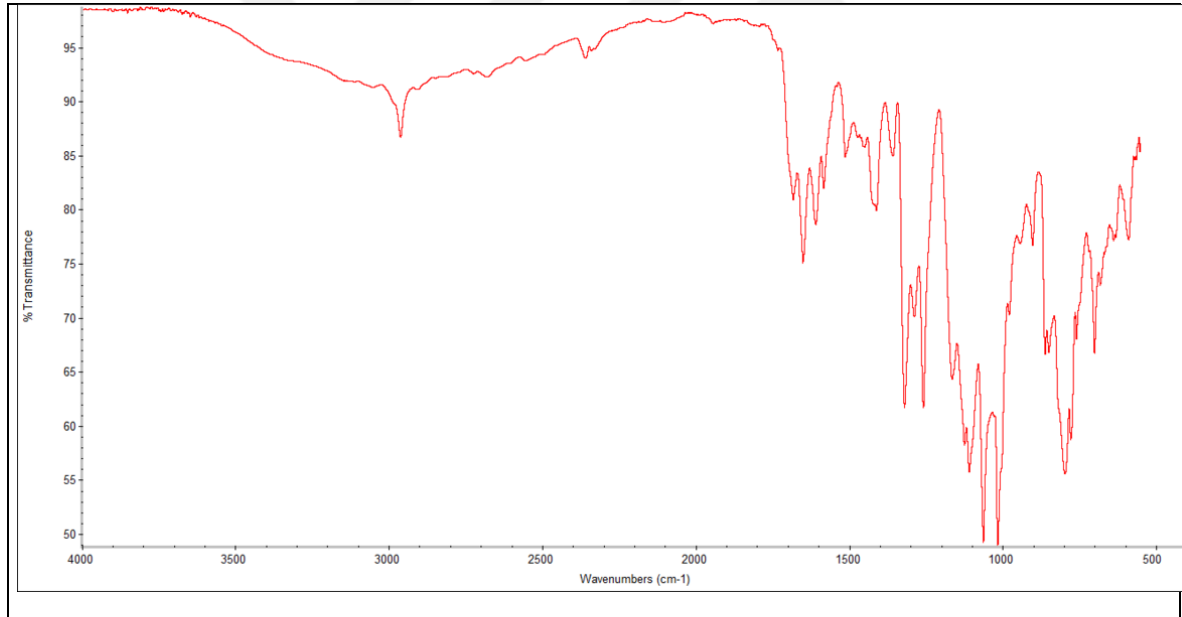


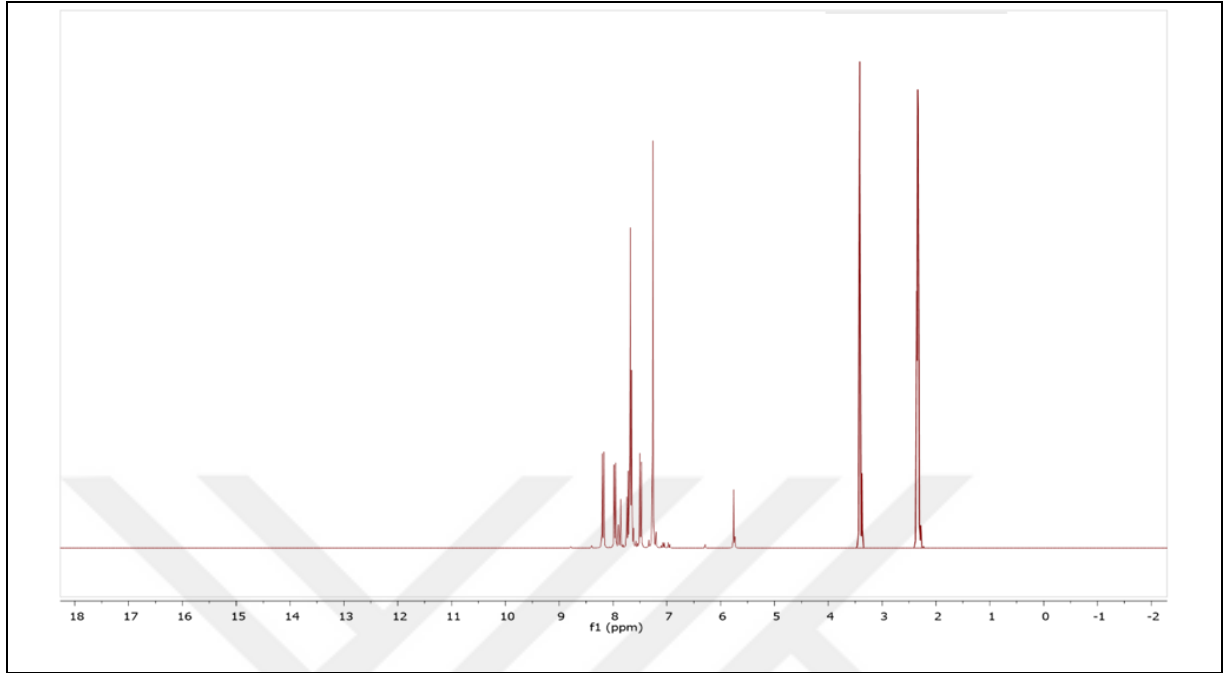
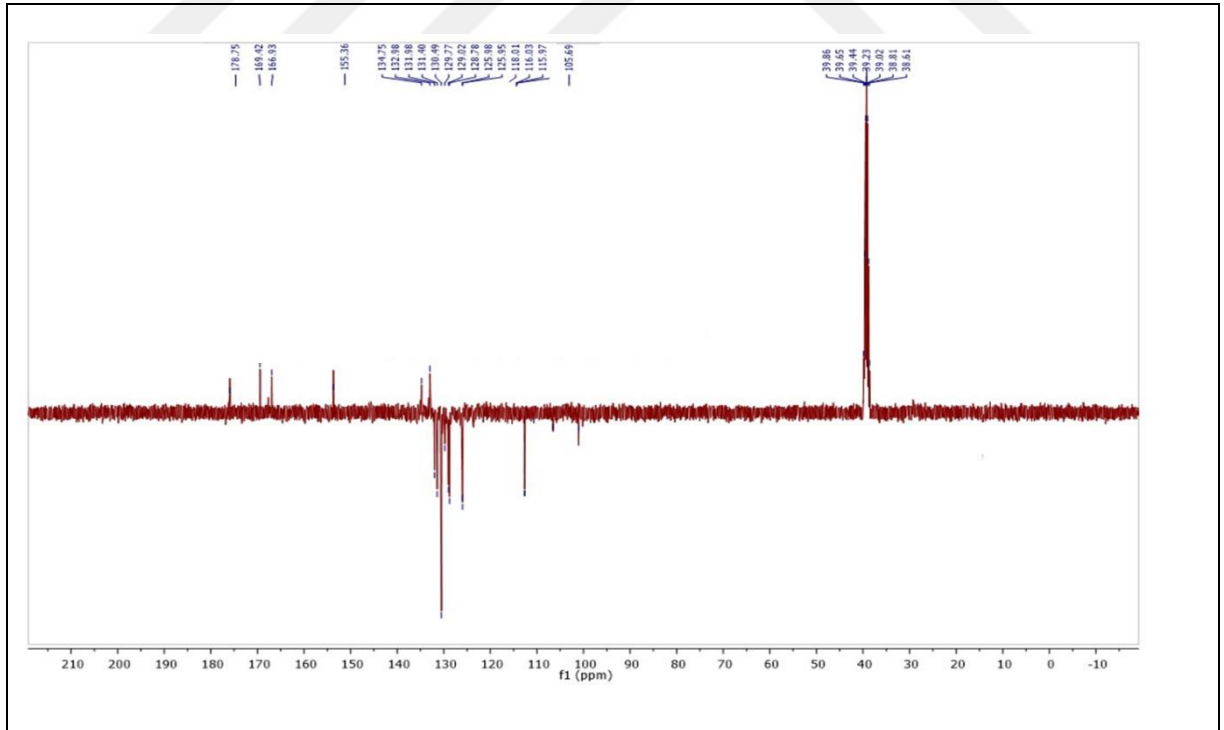
EK-37. 15 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-38. 15 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-39. 15 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

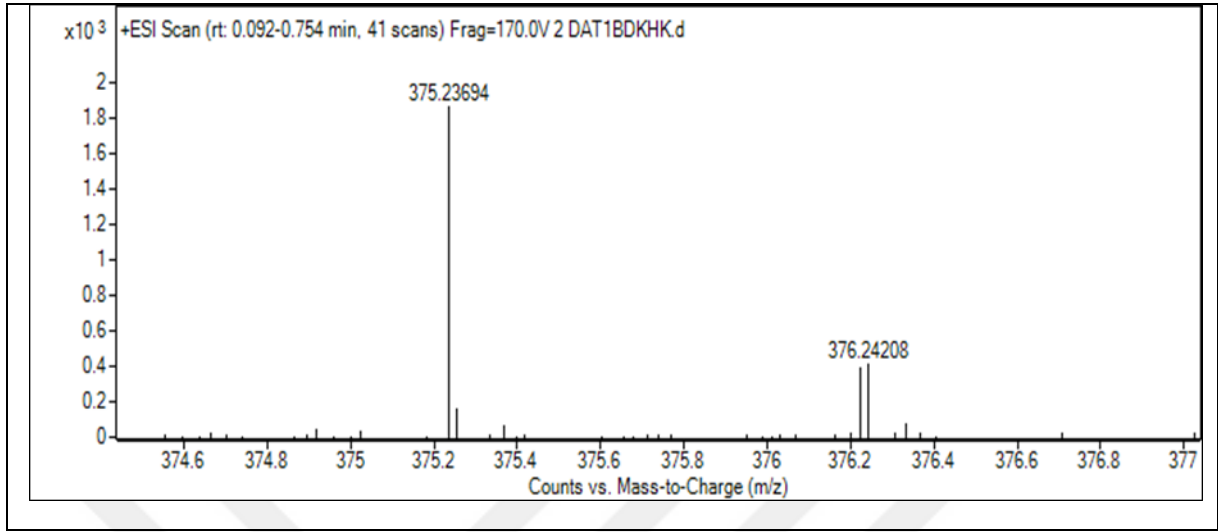


EK-40. 19 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

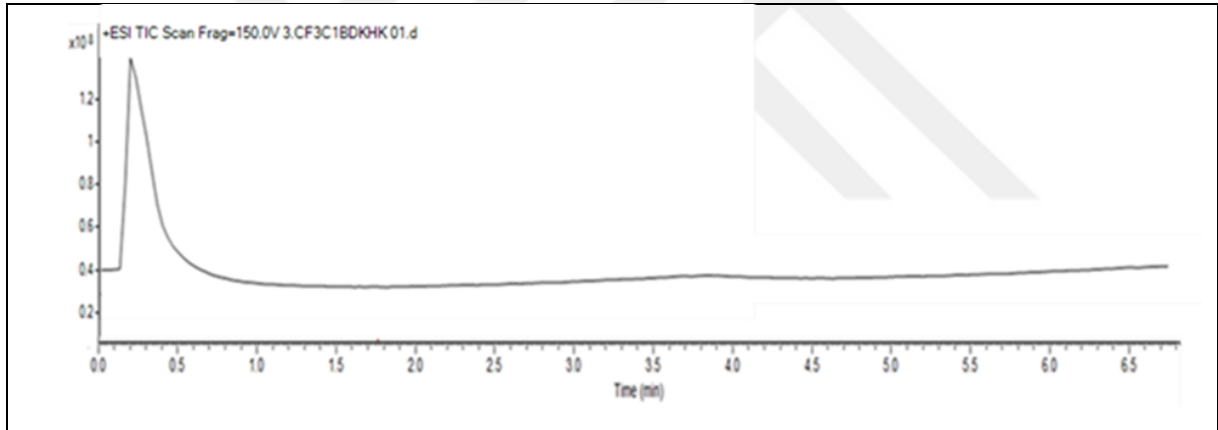


EK-41. 19 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-42. 19 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

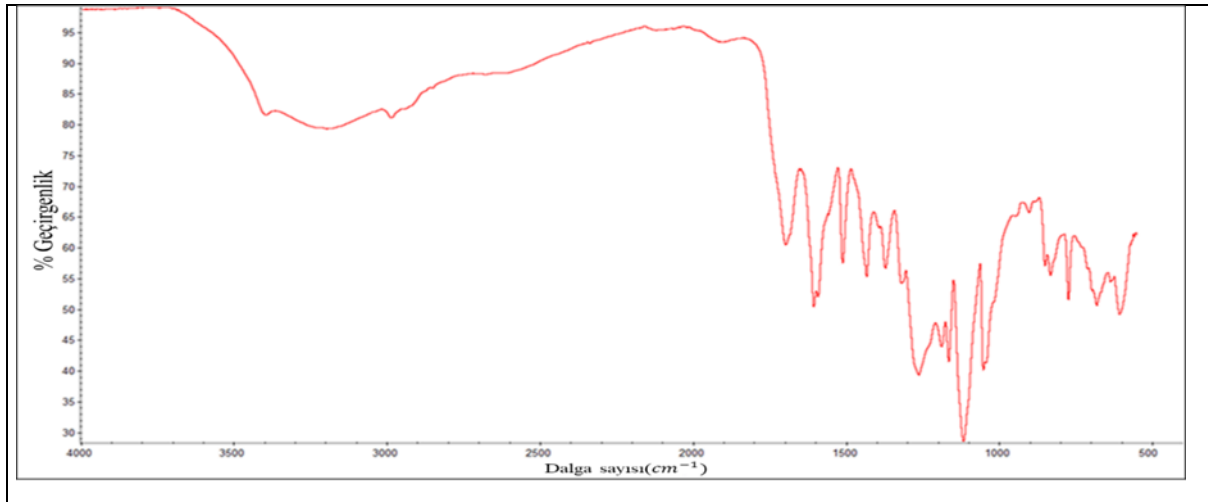
EK-43. 19 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

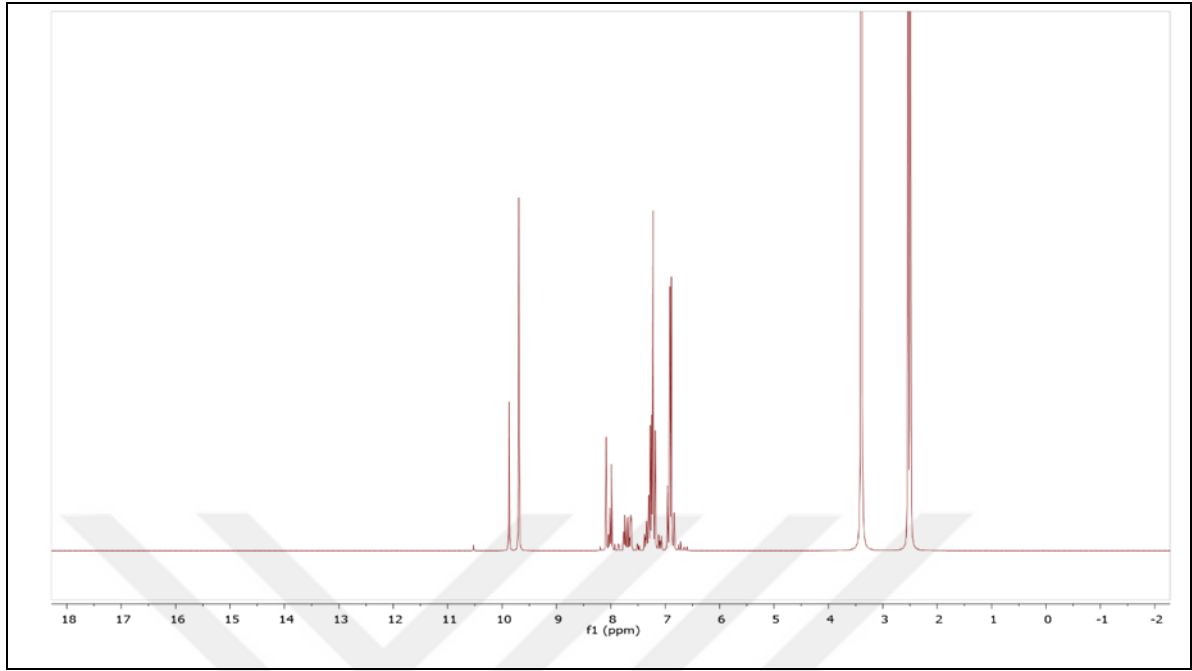
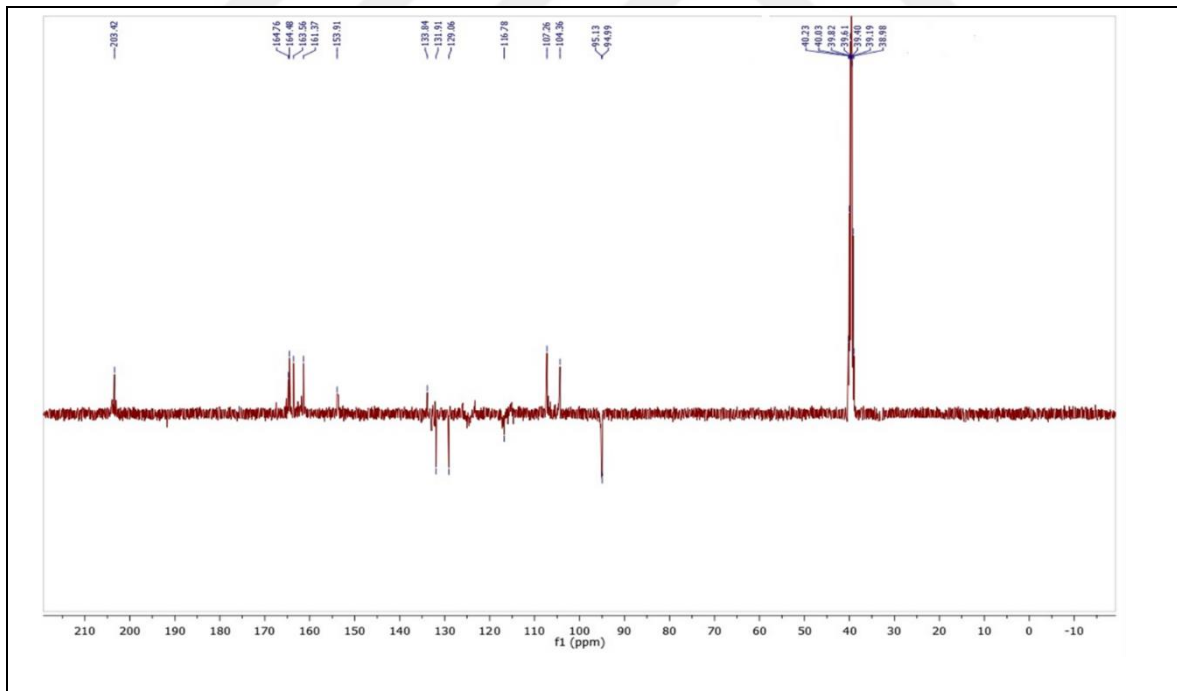


EK-44. 19 numaralı bileşiğinin kromatogramı

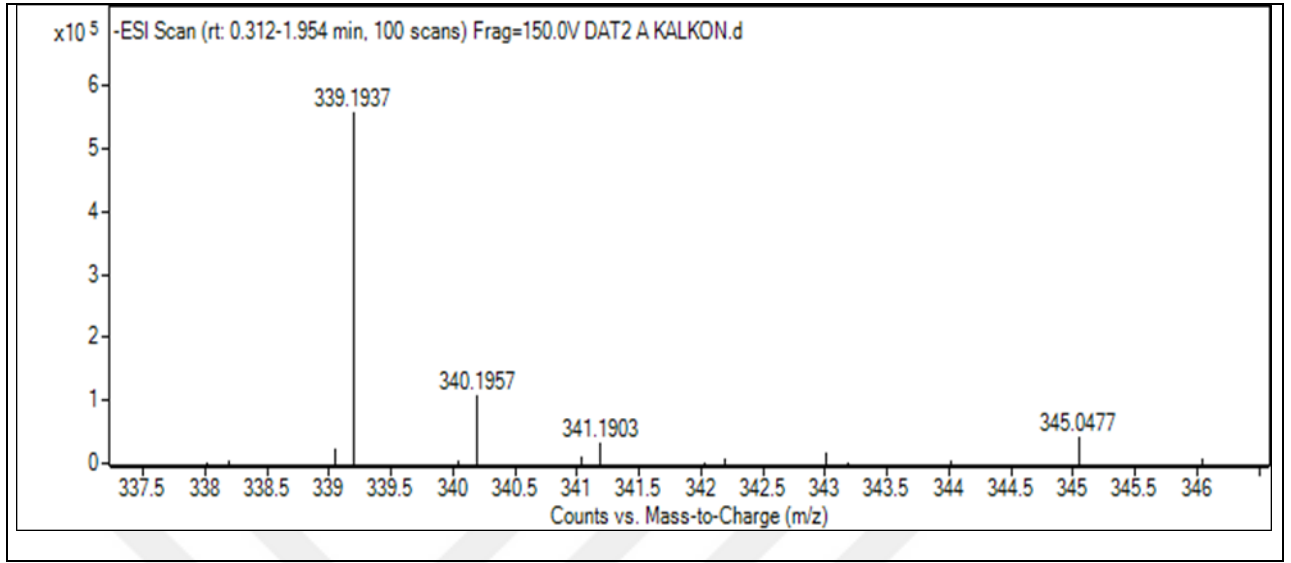


EK-45. 20 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

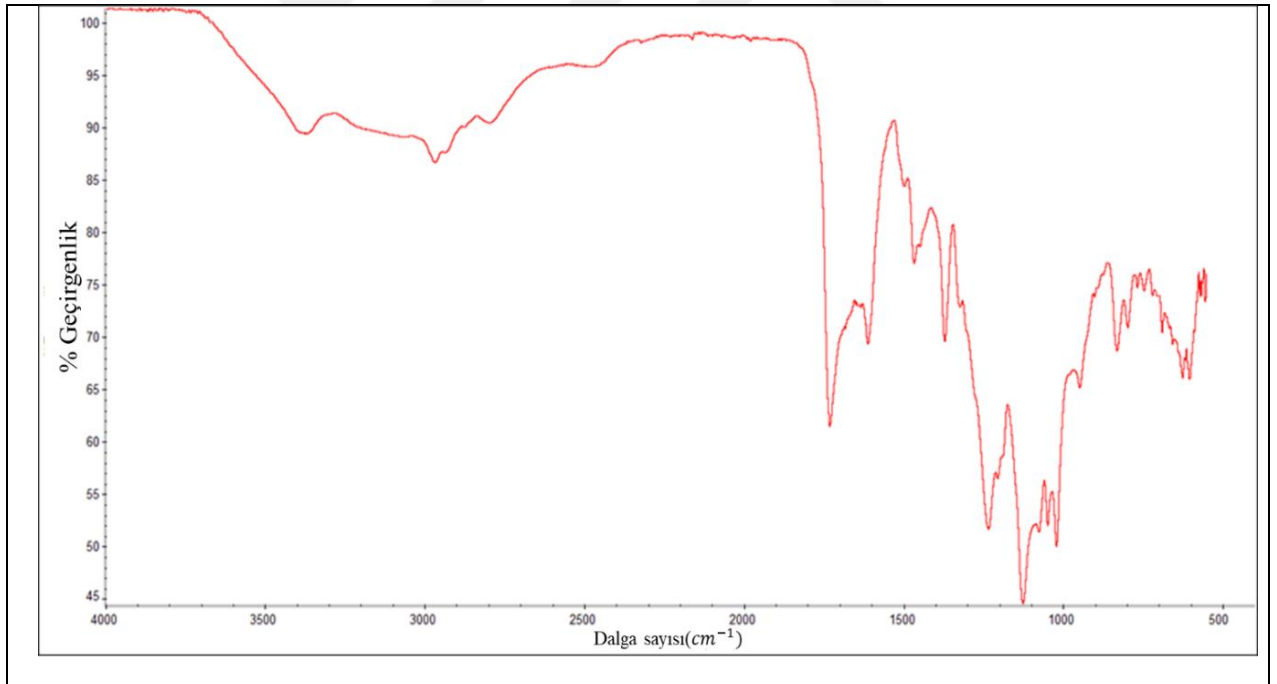


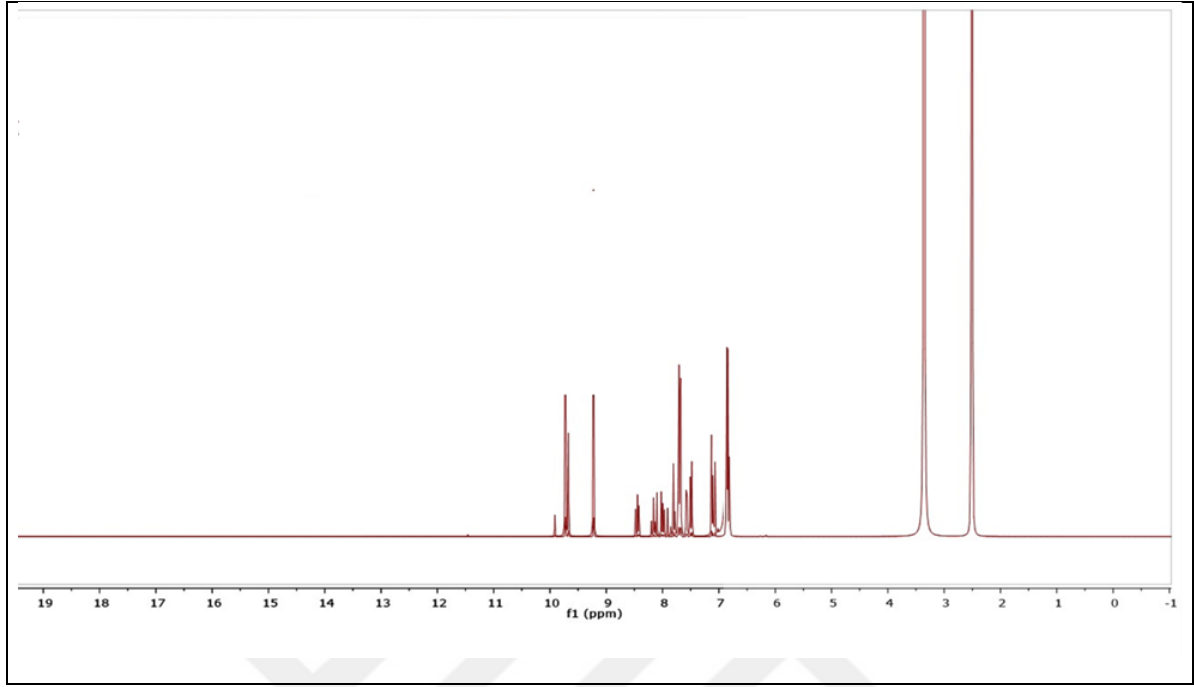
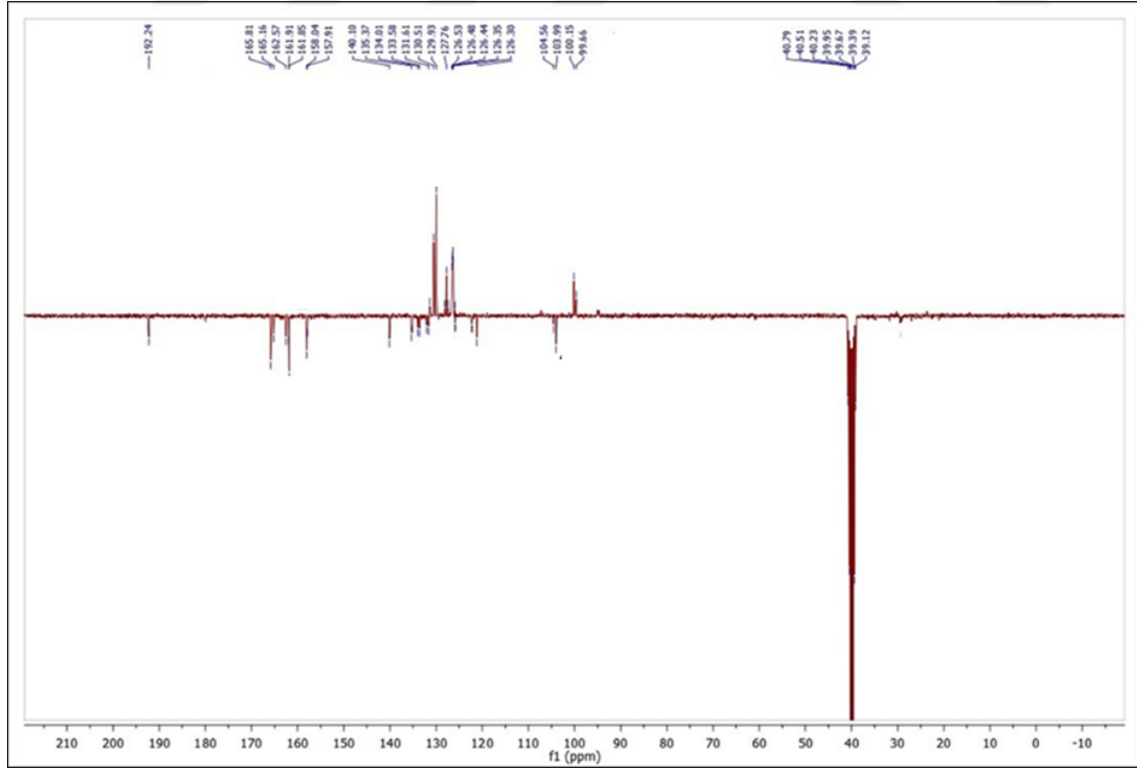
EK-46. 20 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-47. 20 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-48. 20 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

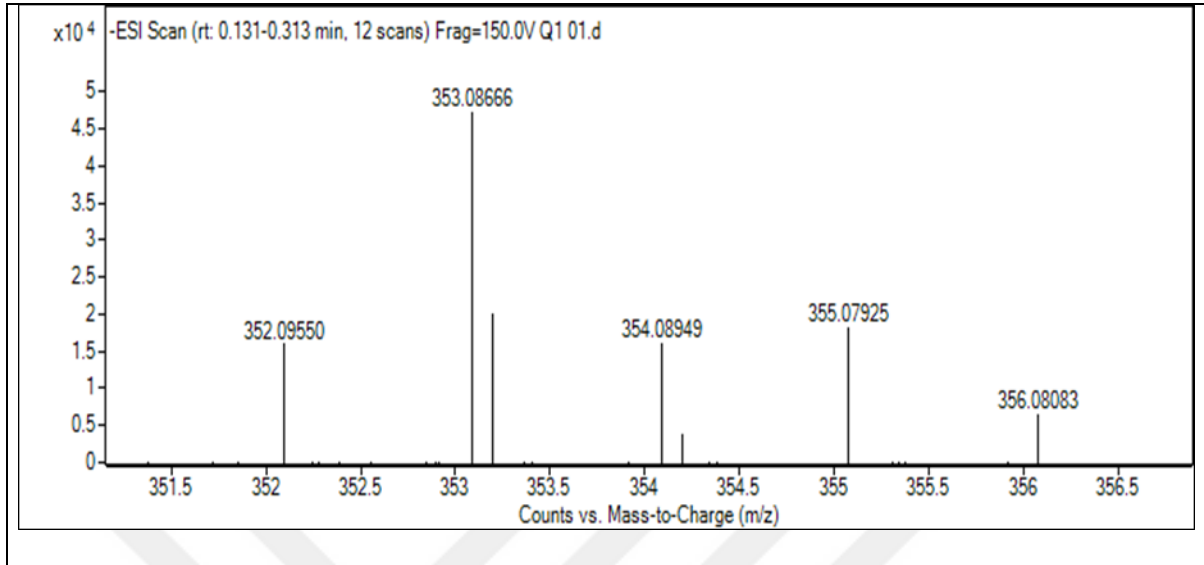


EK-49. 24 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

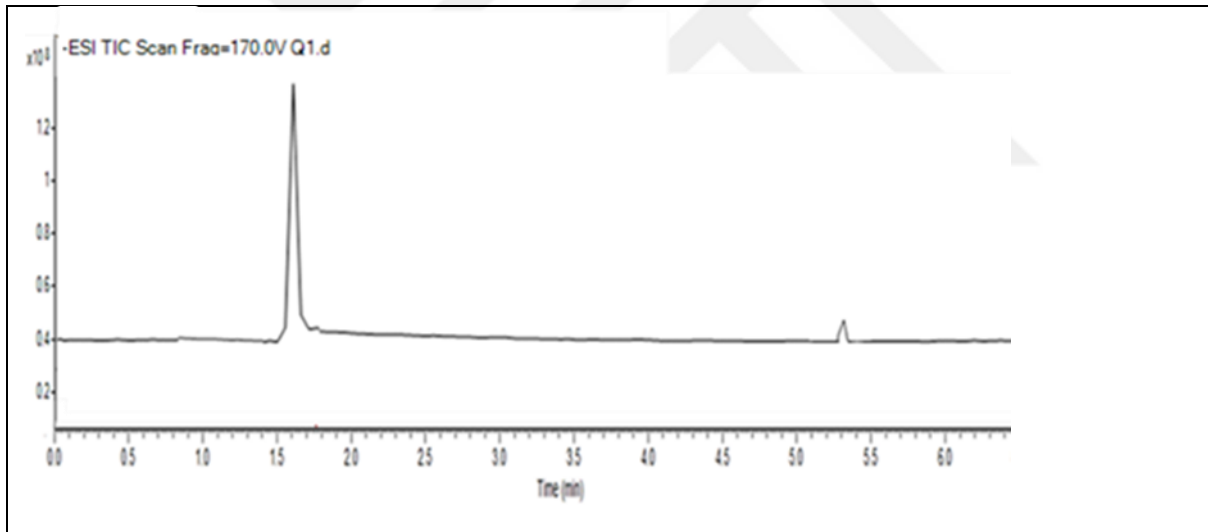


EK-50. 24 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-51. 24 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

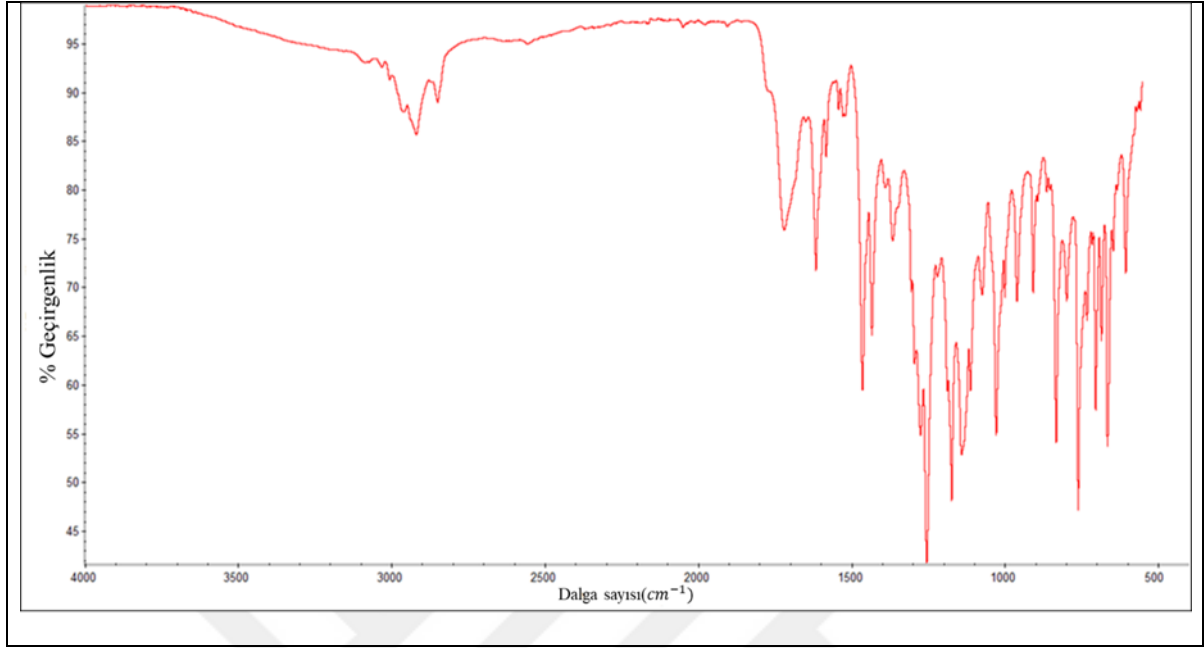
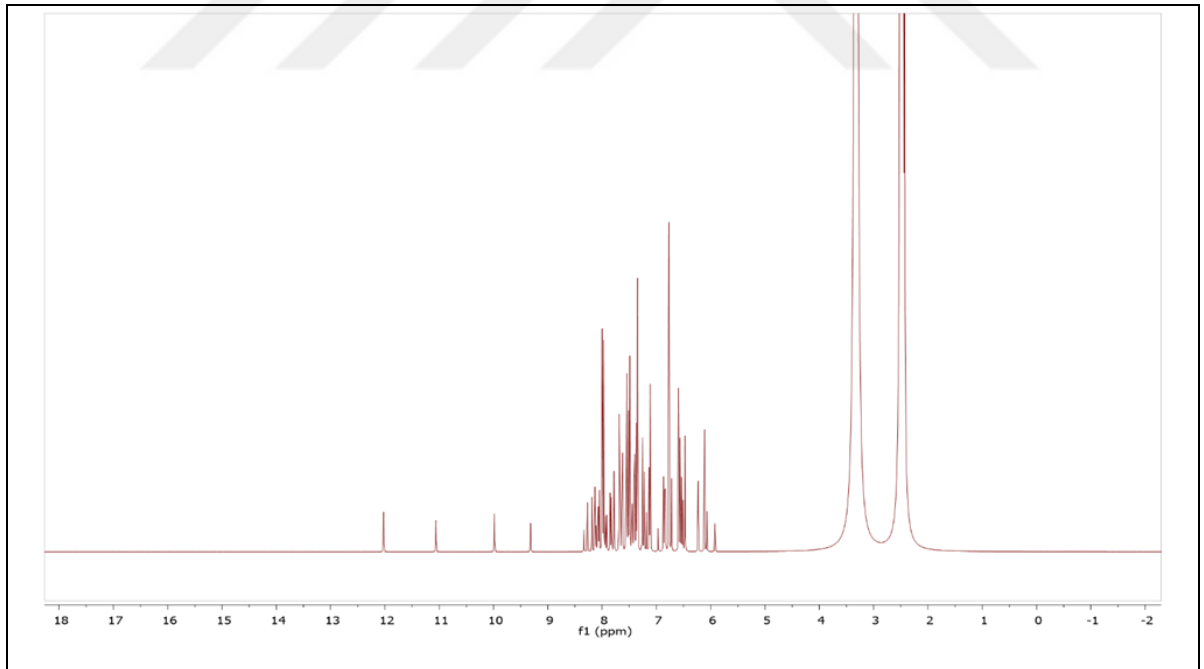
EK-52. 24 numaralı bileşiminin HR-MS spektrumu

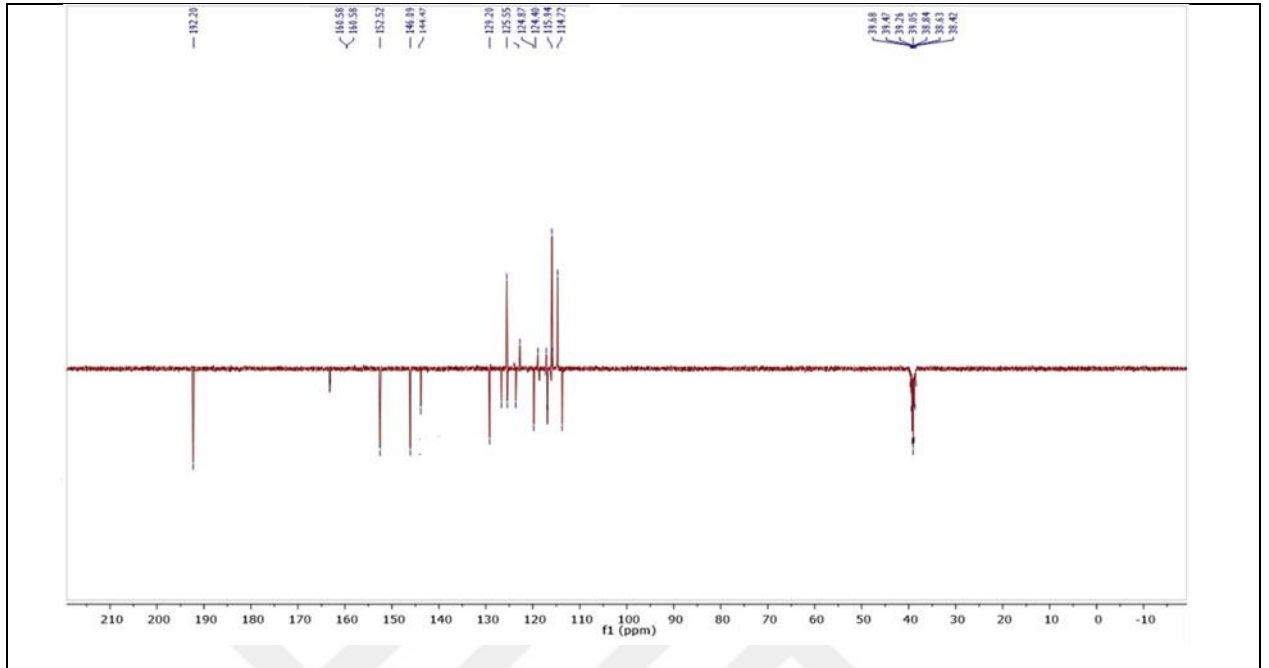


EK-53. 24 numaralı bileşiminin kromatogramı

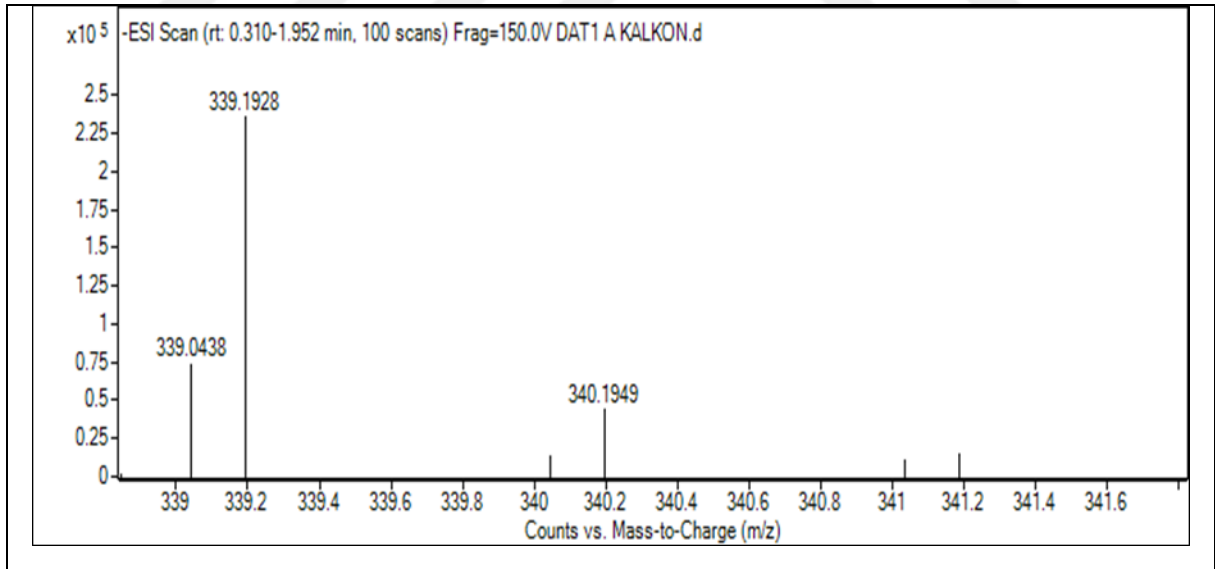


EK-54. 21 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

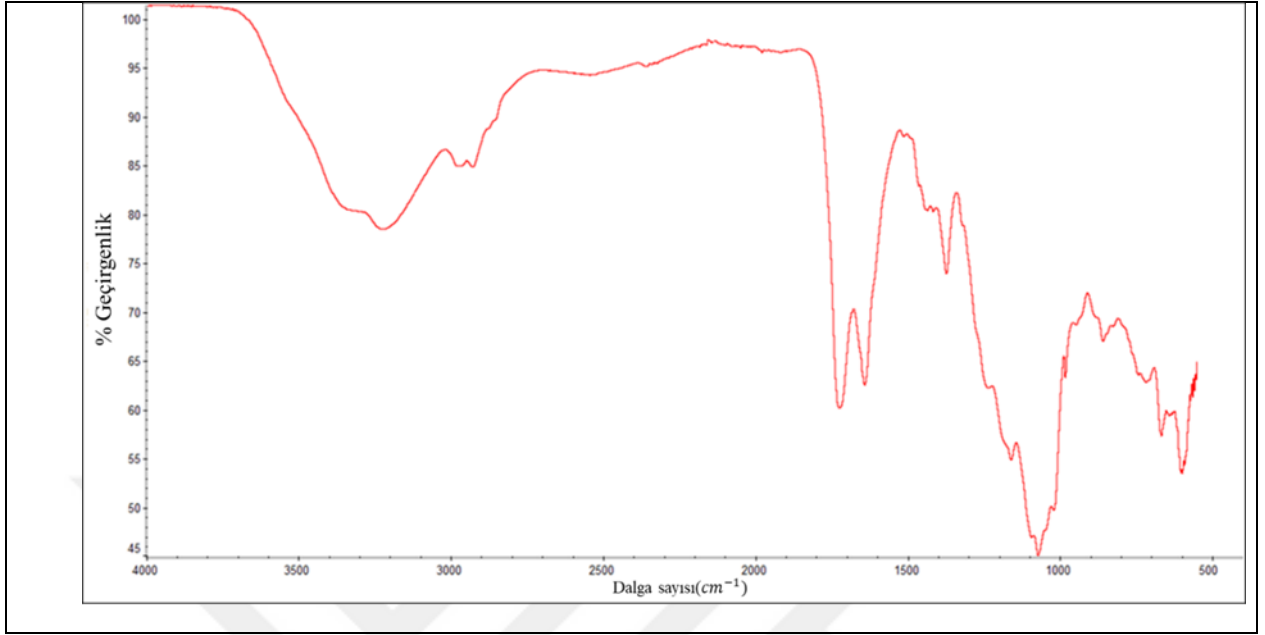
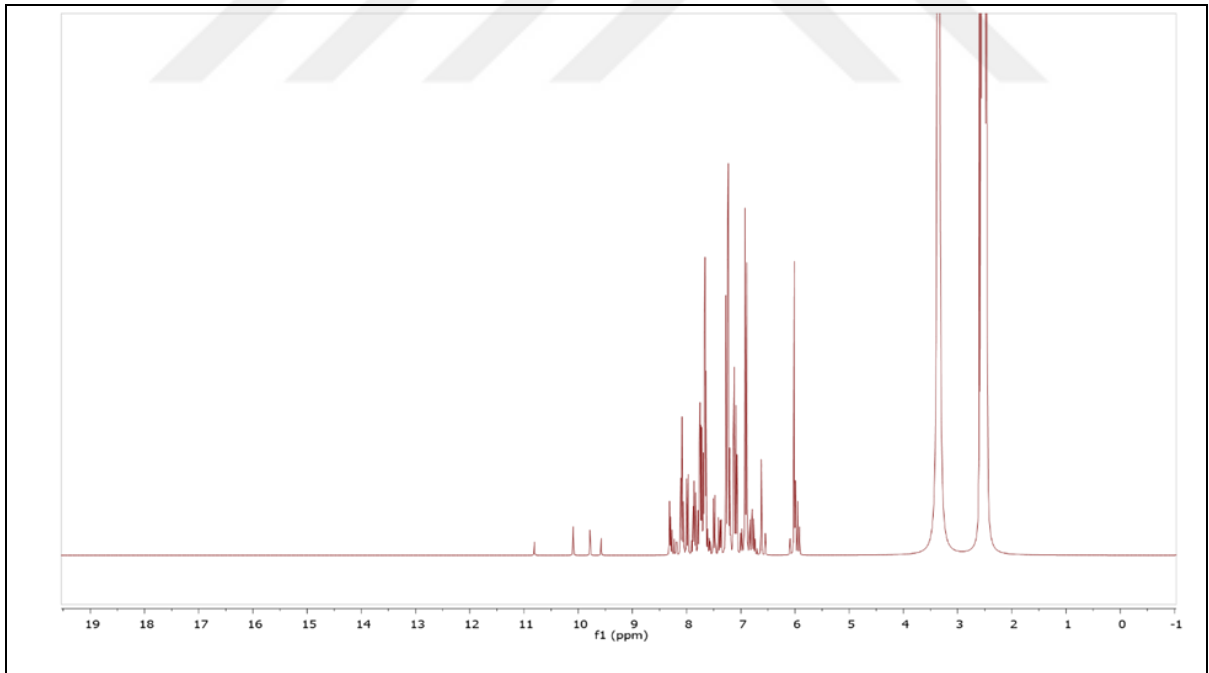
EK-55. 21 numaralı bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

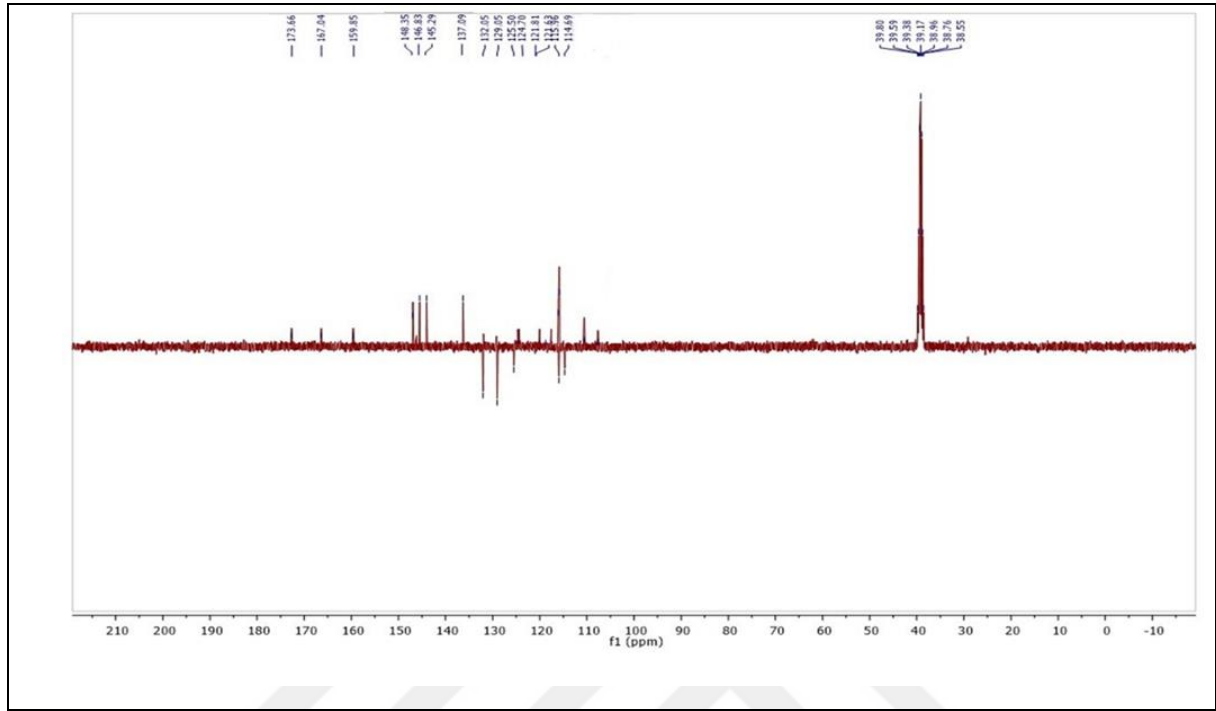
EK-56. 21 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-57. 21 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

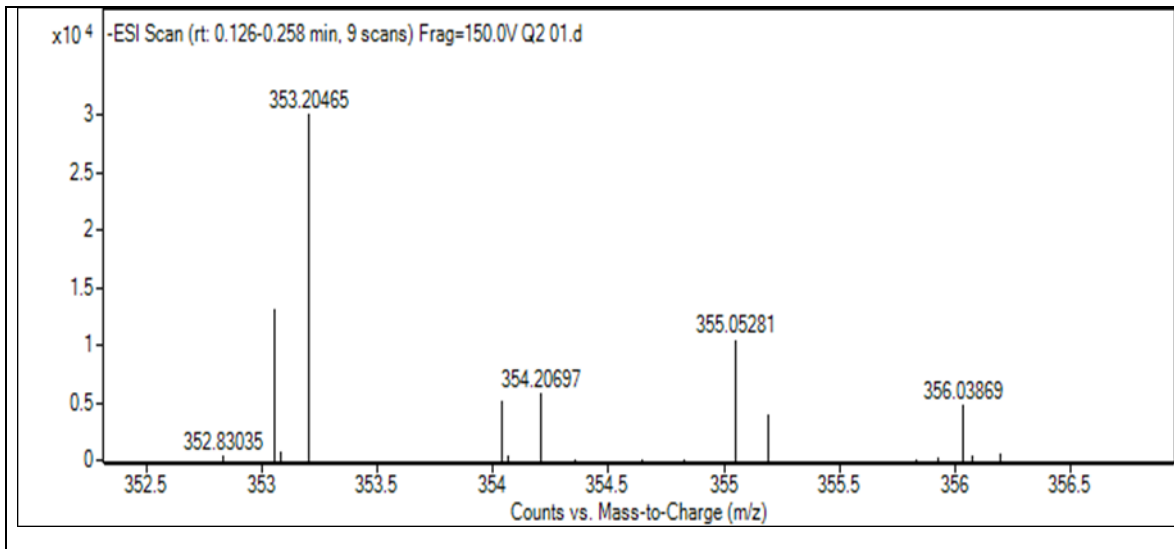


EK-58. 25 numaralı bileşimin FT-IR spektrumu

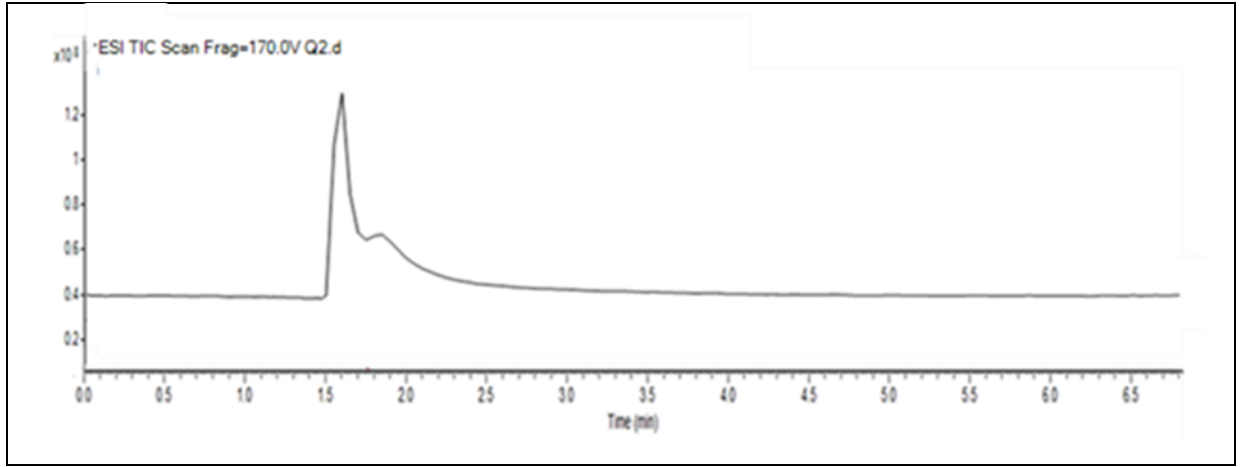
EK-59. 25 numaralı bileşimin ¹H-NMR spektrumu

EK-60. 25 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

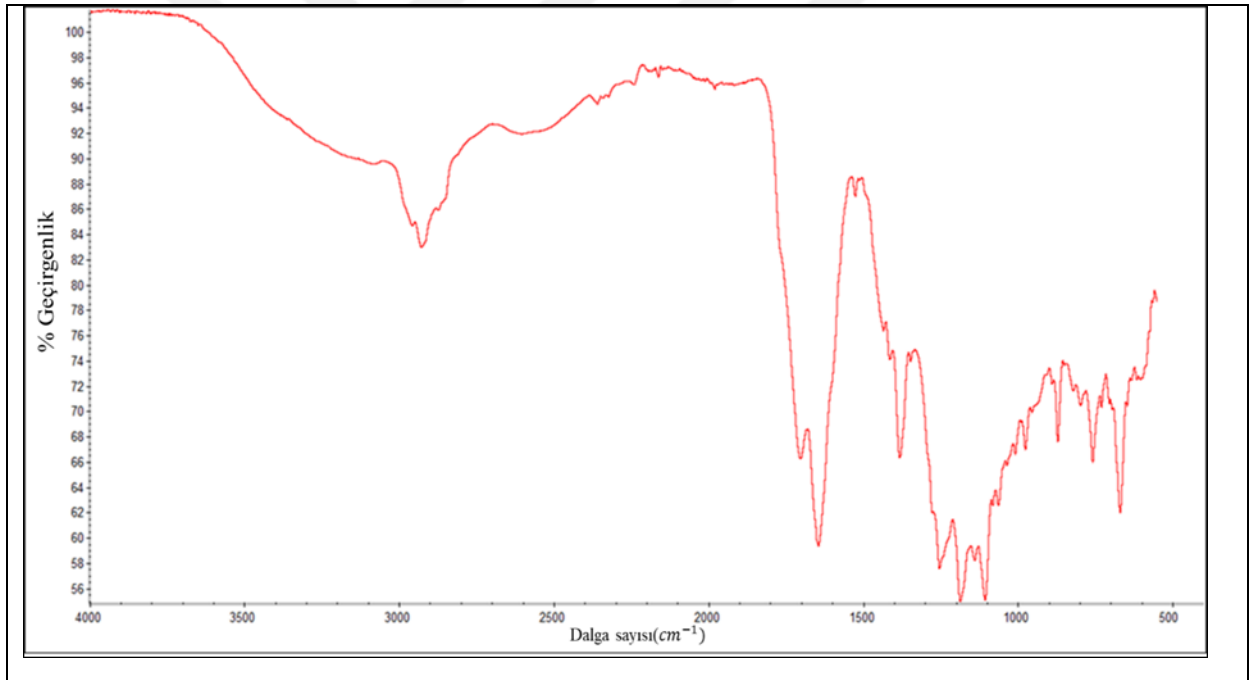
EK-61. 25 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

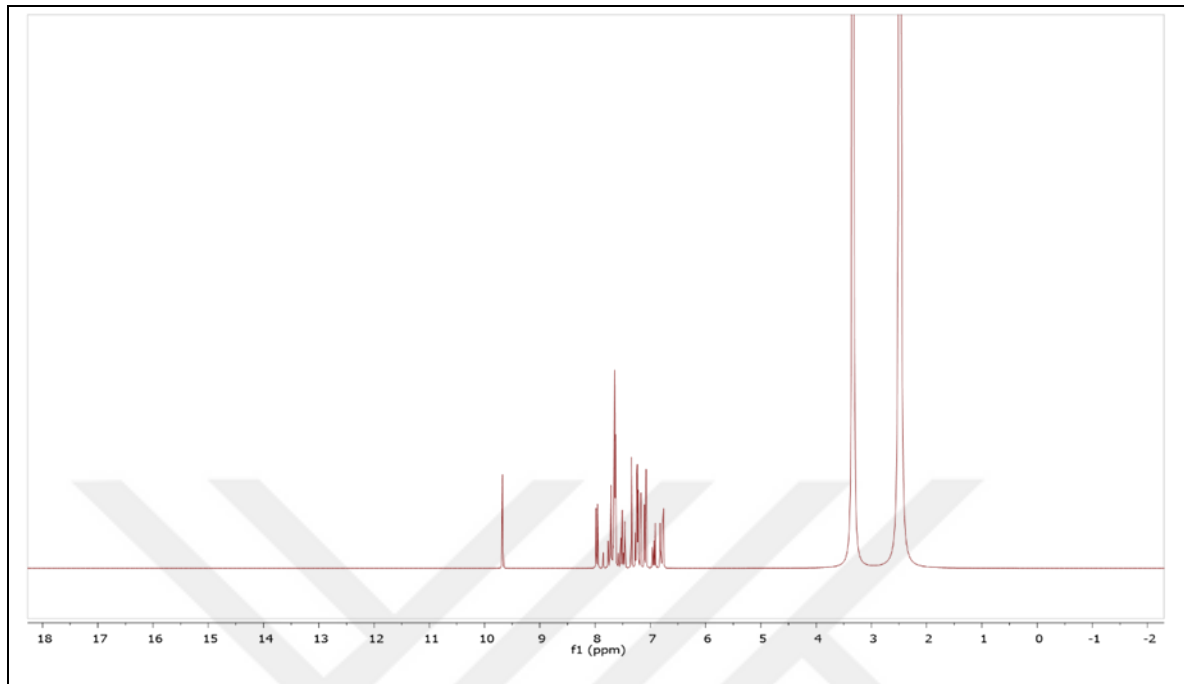
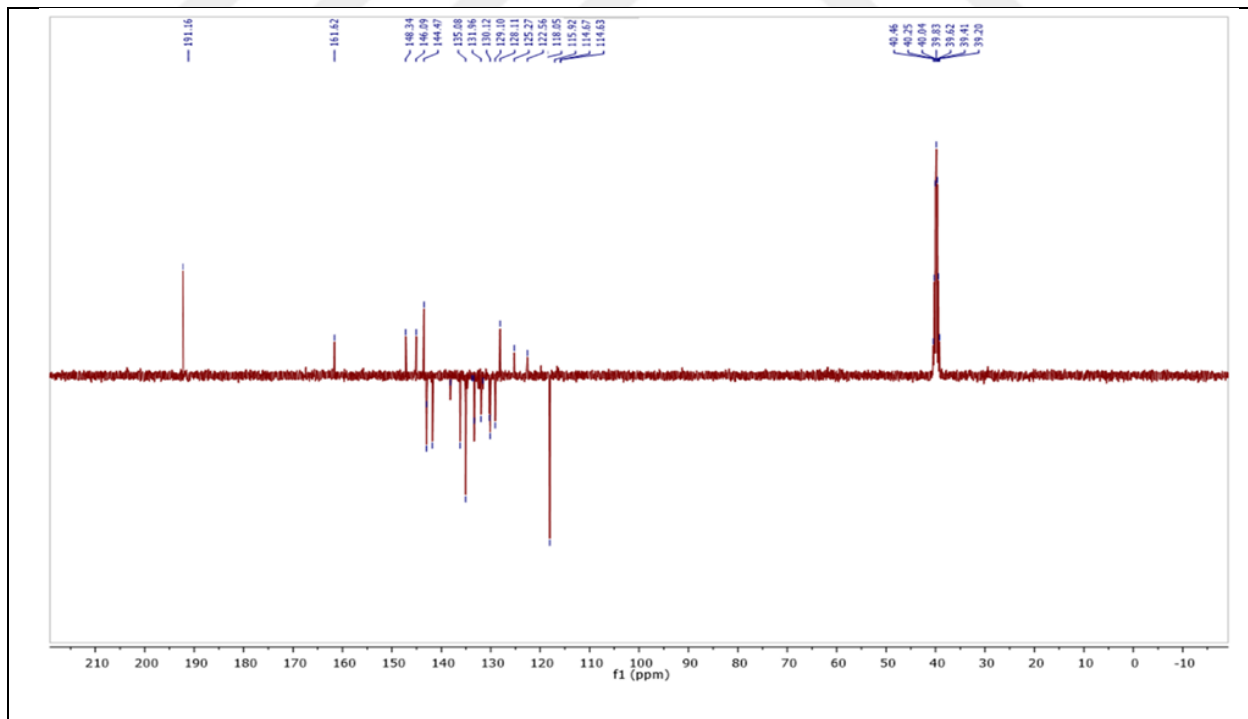


EK-62. 25 numaralı bileşiminin kromatogramı

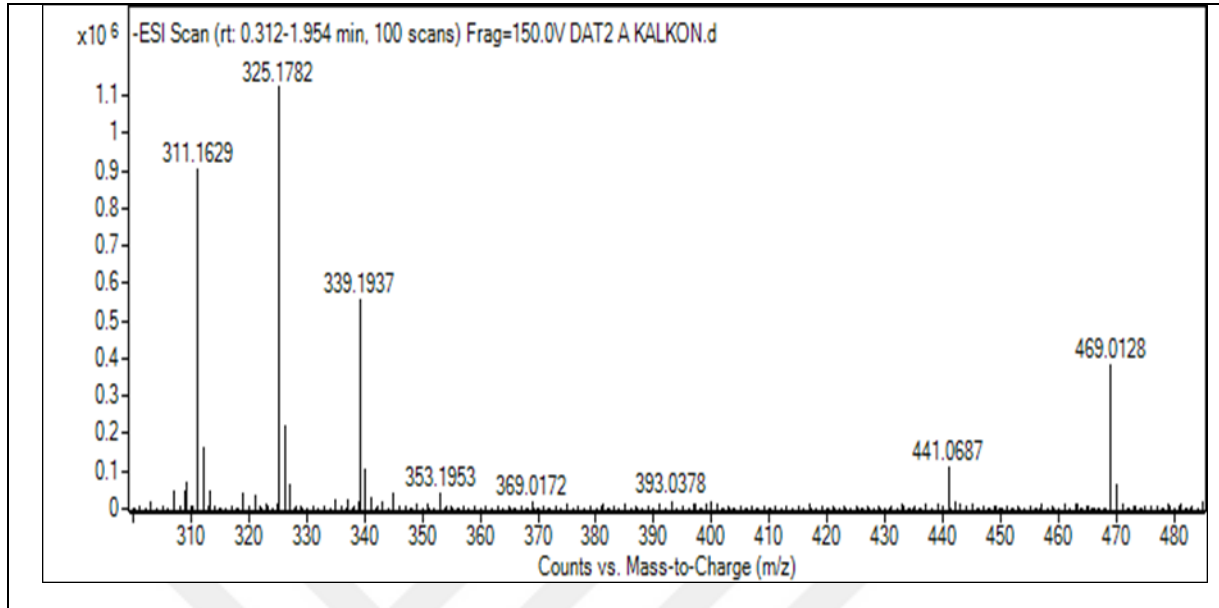


EK-63. 22 numaralı bileşiminin FT-IR spektrumu

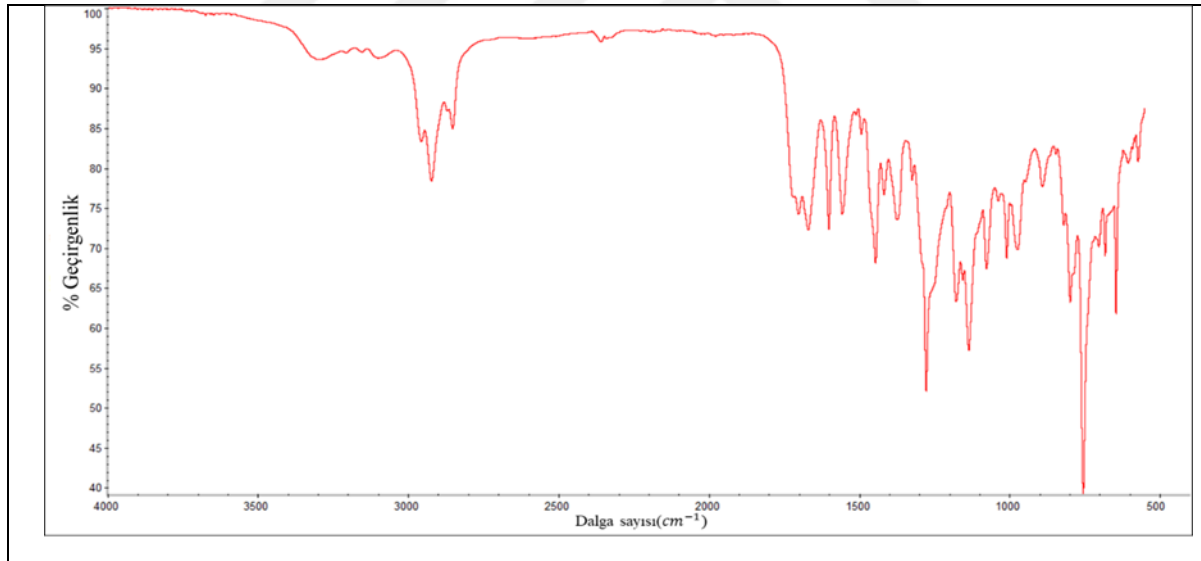


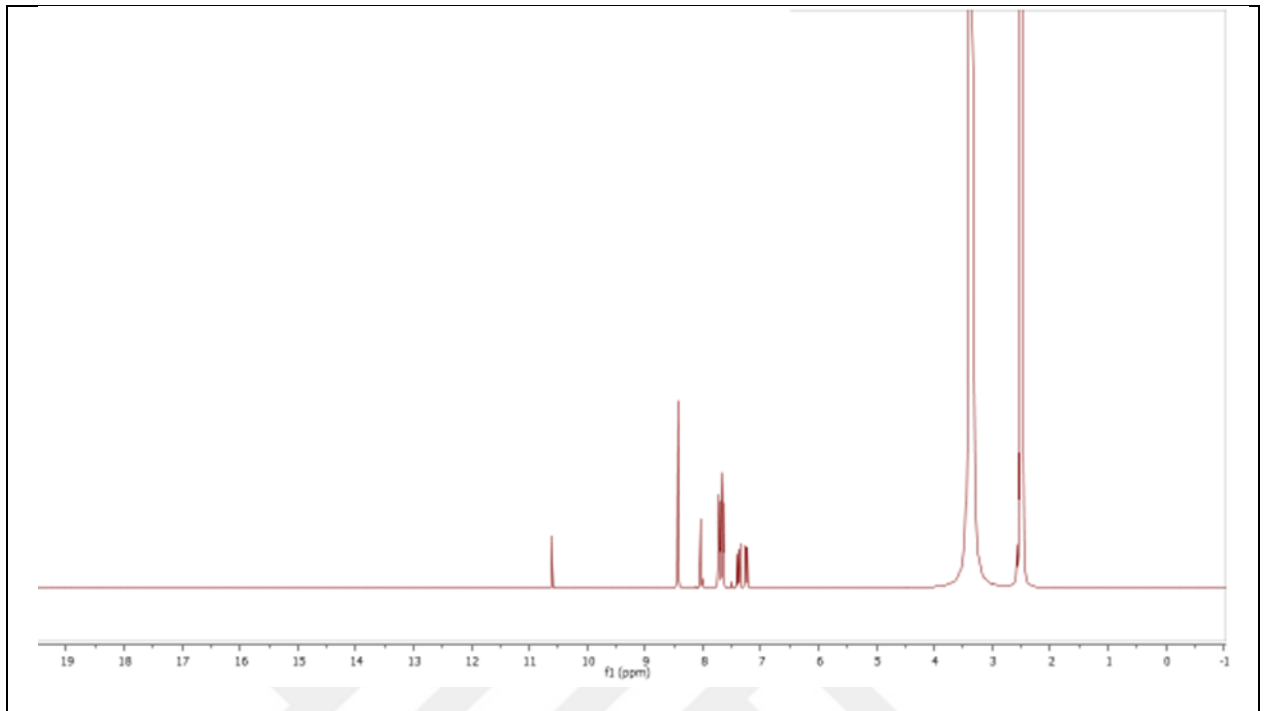
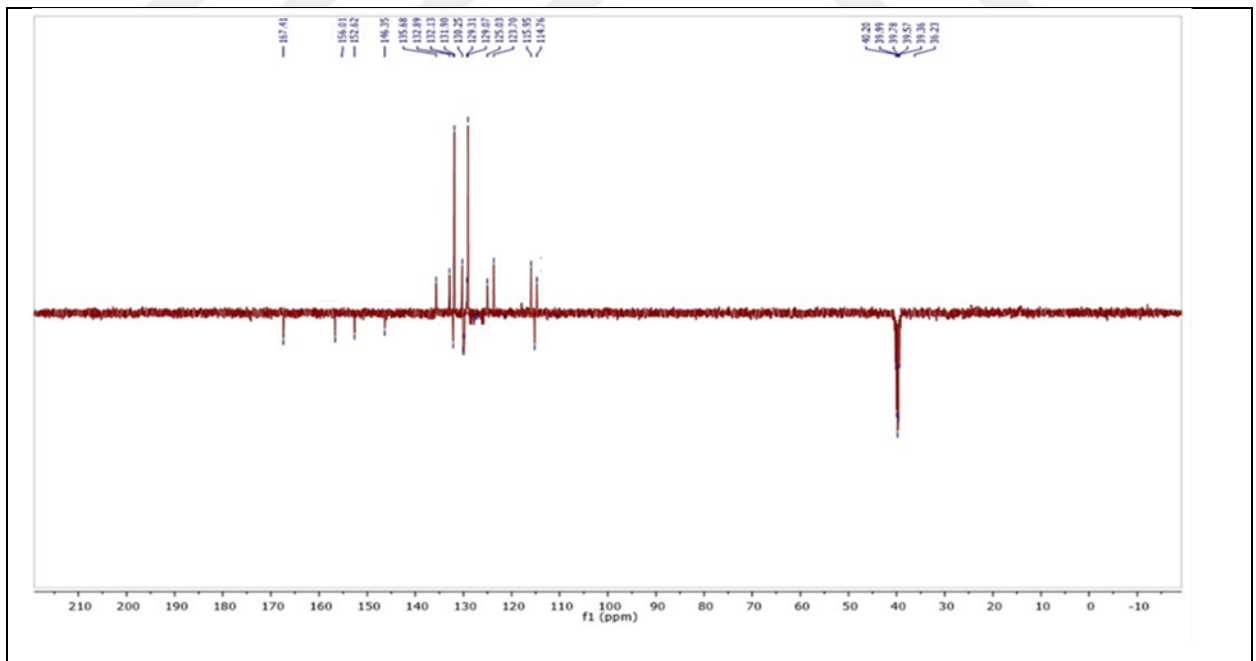
EK-64. 22 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-65. 22 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-66. 22 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

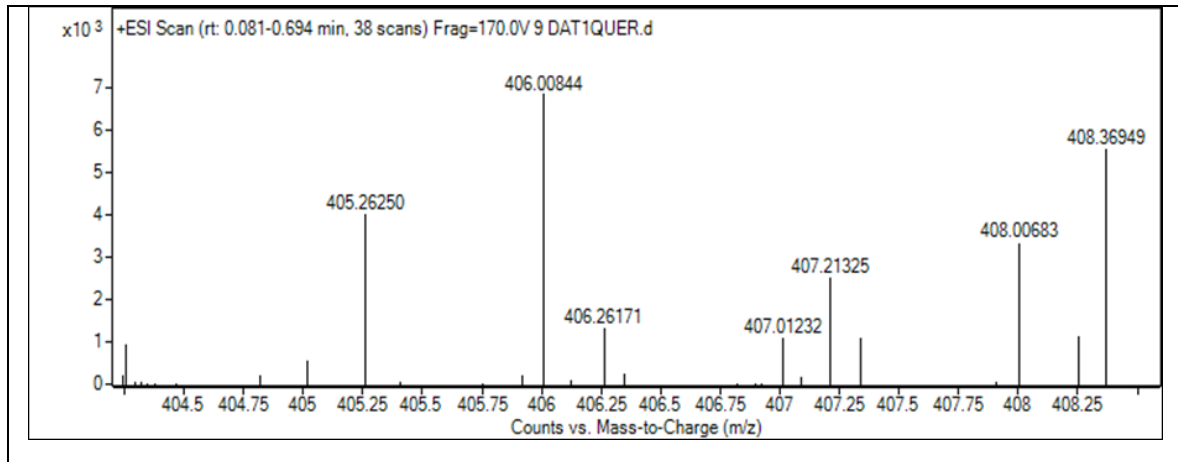


EK-67. 26 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

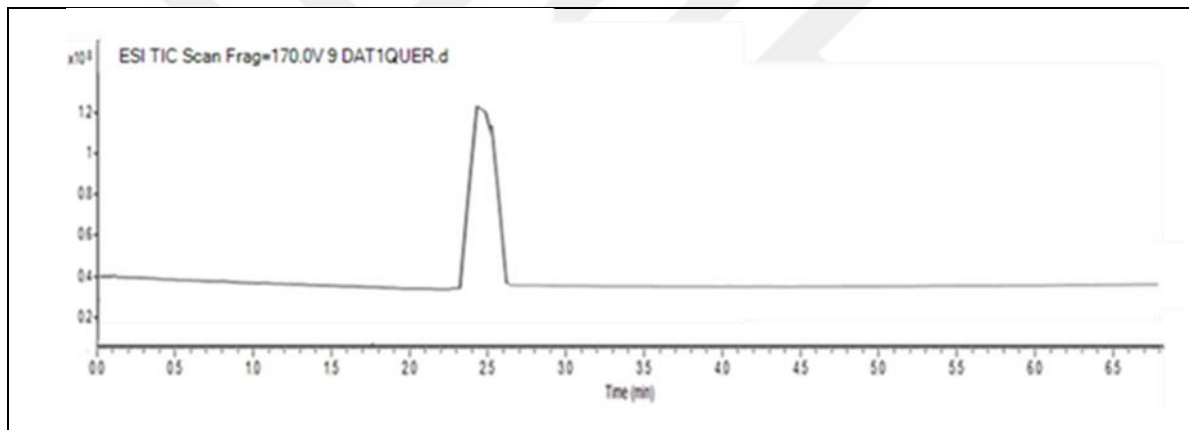


EK-68. 26 numaralı bileşiğinin ^1H -NMR spektrumuEK-69. 26 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

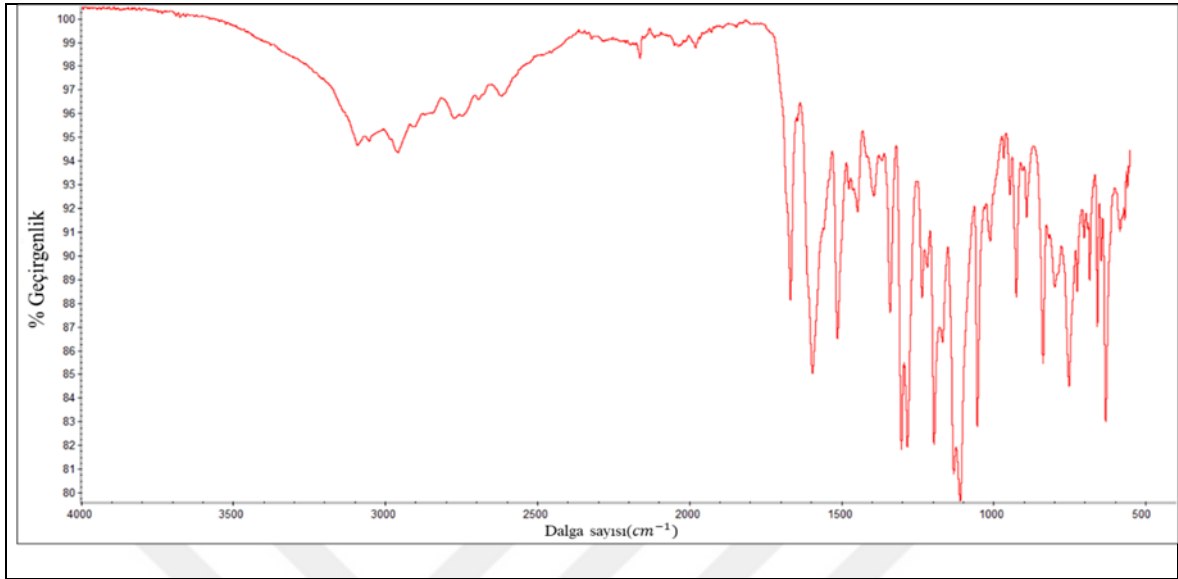
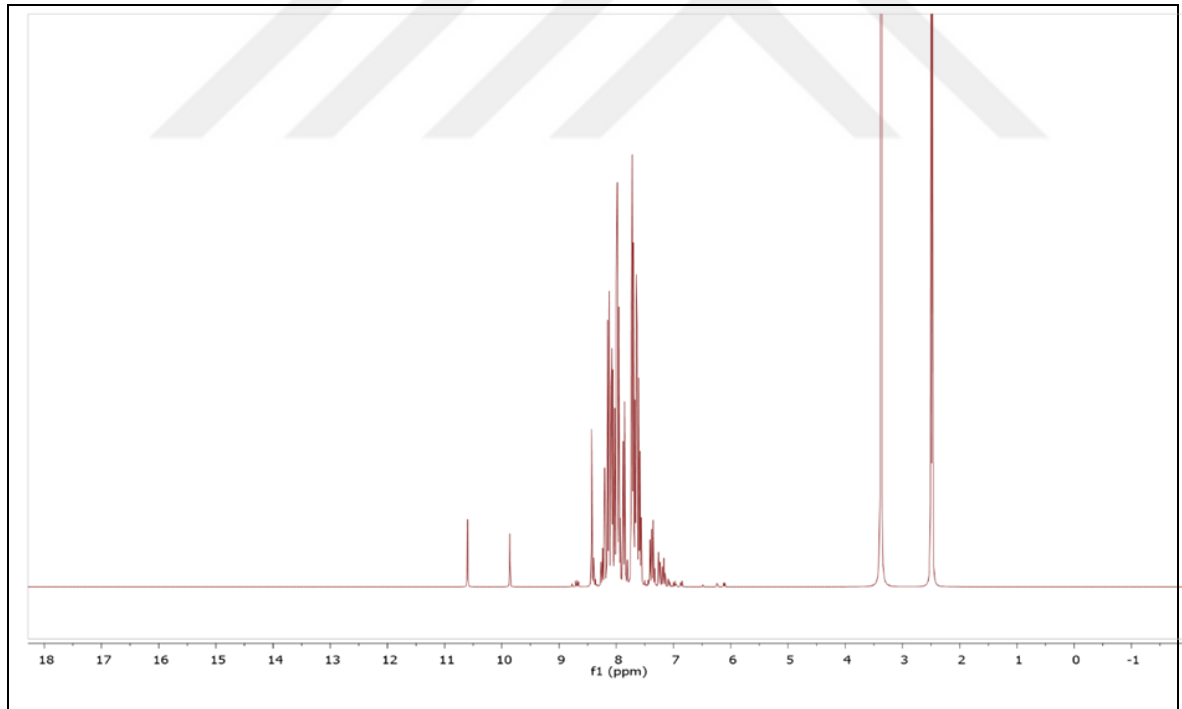
EK-70. 26 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

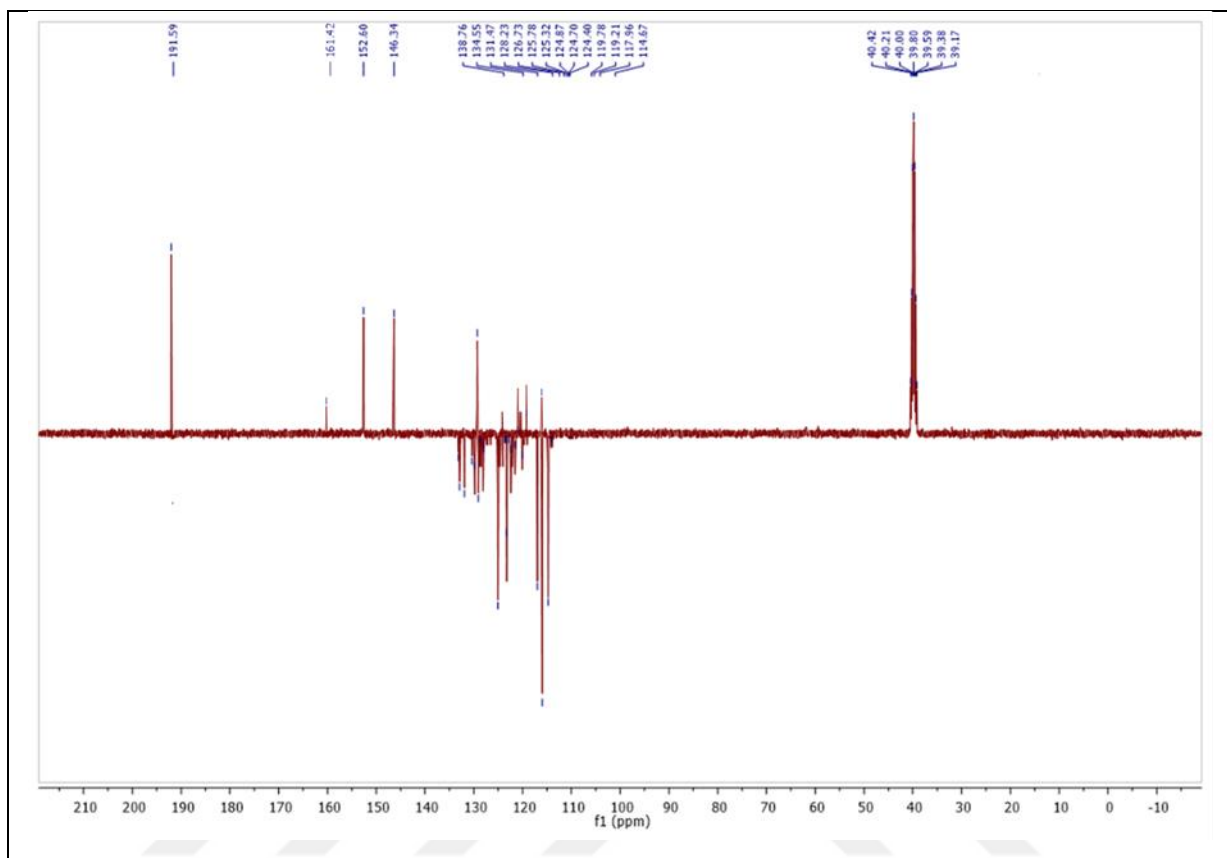


EK-71. 26 numaralı bileşiğinin kromatogramı

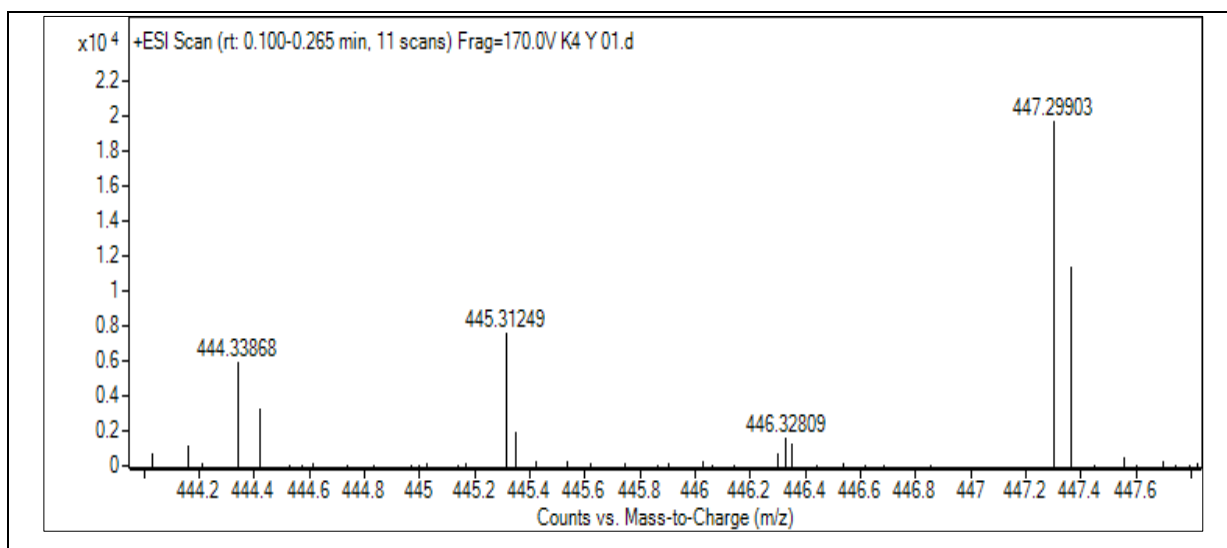


EK-72. 23 numaralı bileşiminin FT-IR spektrumu

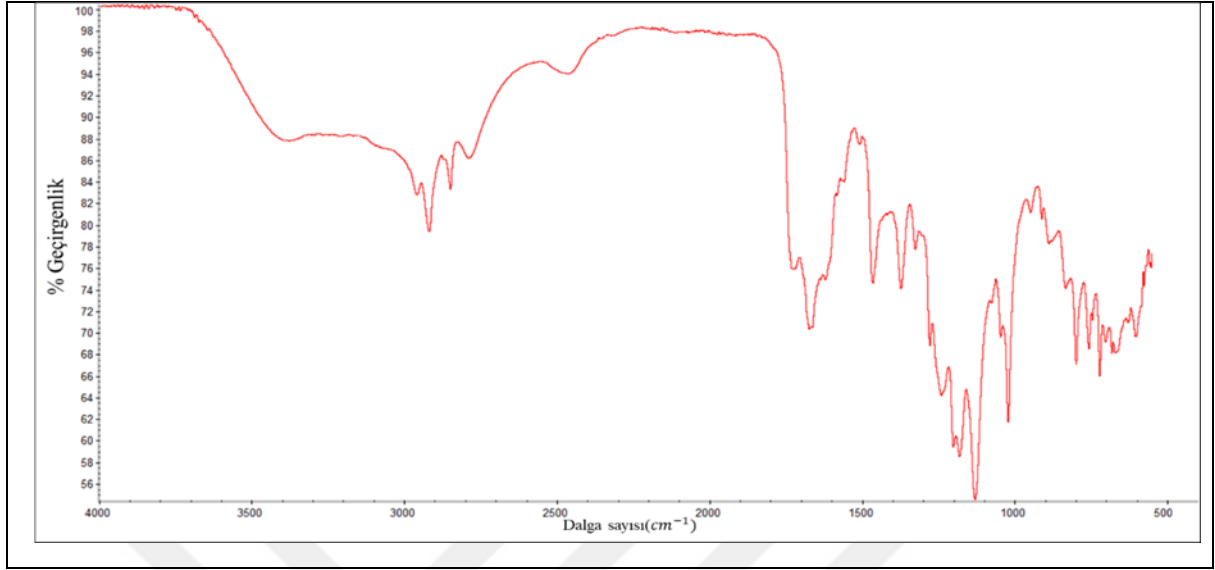
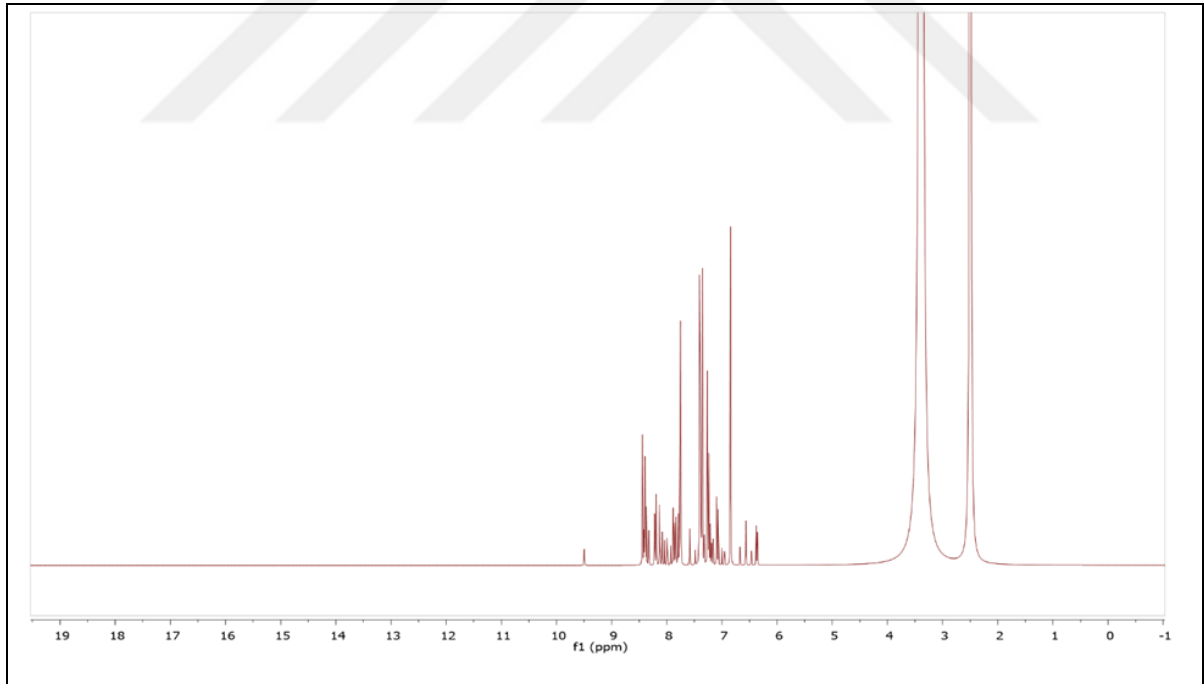
EK-73. 23 numaralı bileşiminin ¹H-NMR spektrumu

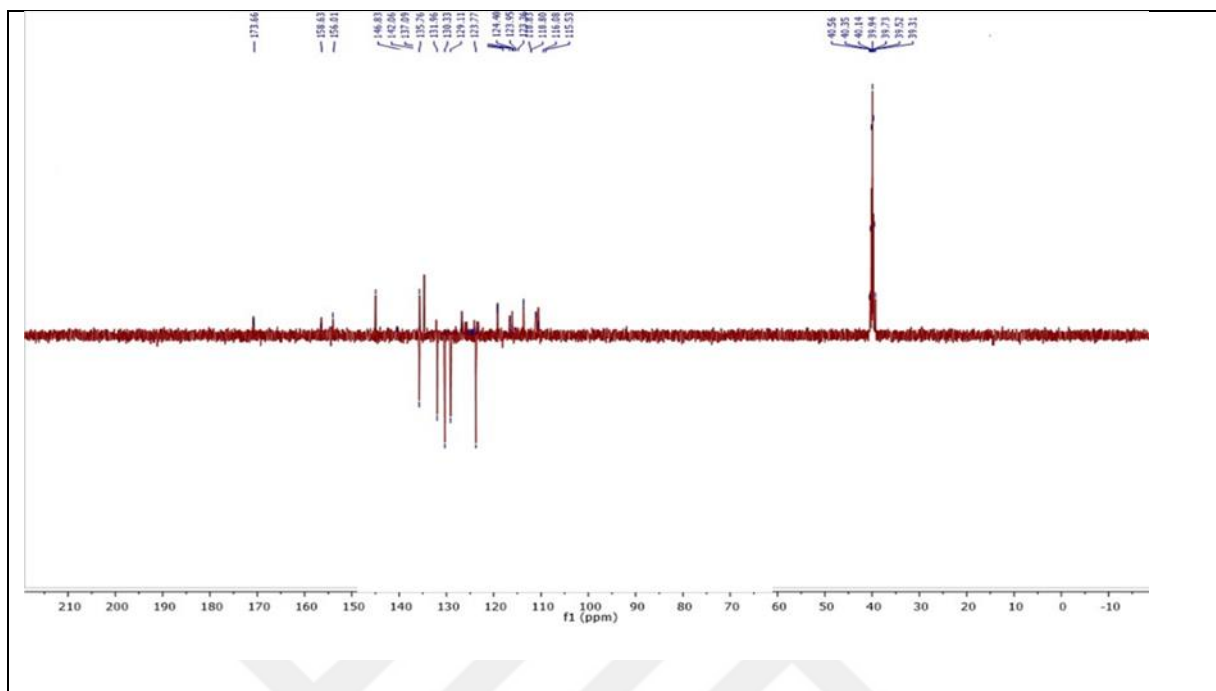
EK-74. 23 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-75. 23 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu

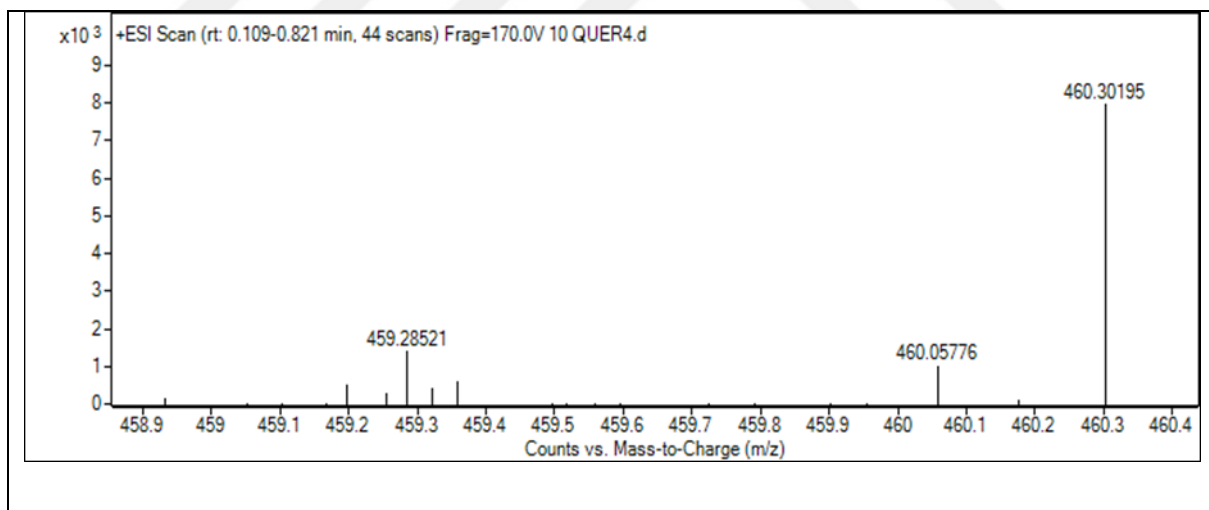


EK-76. 27 numaralı bileşiğinin FT-IR spektrumu

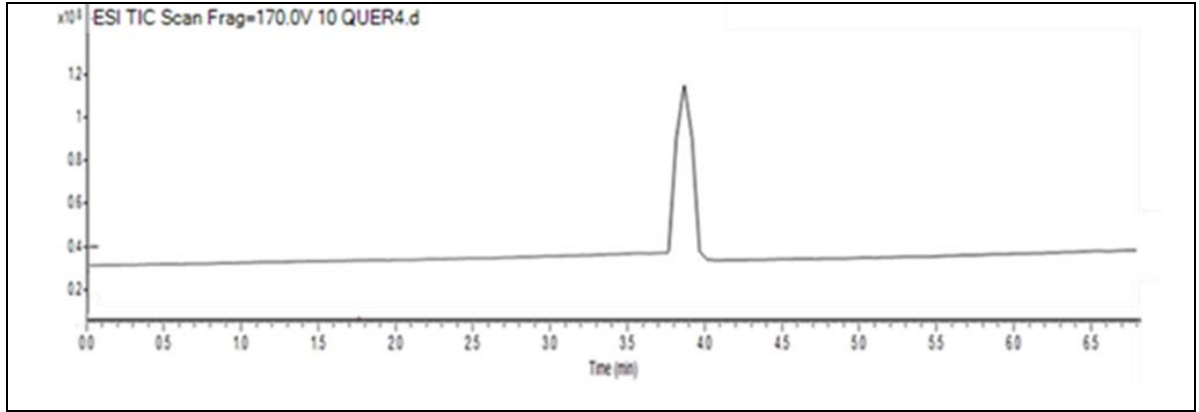
EK-77. 27 numaralı bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-78. 27 numaralı bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-79. 27 numaralı bileşiğinin HR-MS spektrumu



EK-80. 27 numaralı bileşğinin kromatogramı





GAZİ GELECEKTİR..