

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

FLAVONOİDLERİN YAPILARI VE ONLARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hüseyin Şafak ERÇEBİ

**EYLÜL 2012
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

FLAVONOİDLERİN YAPILARI VE ONLARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Kimyager Hüseyin Şafak ERÇEBİ

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
"YÜKSEK LİSANS (KİMYA)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 06.09.2012
Tezin Savunma Tarihi : 20.09.2012**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU

Trabzon 2012

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Hüseyin Şafak ERÇEBİ tarafından hazırlanan

FLAVONOİDLERİN YAPILARI VE ONLARIN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 08/05/2012 gün ve 1455 sayılı kararıyla
oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU

Üye : Prof. Dr. Kamil KAYGUSUZ

Üye : Prof. Dr. Uğur ÇEVİK



Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında bilimsel katkılarıyla benden yardımlarını esirgemeyen, değerli danışman hocam Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Hüseyin Şafak ERÇEBİ
Trabzon 2012

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Flavonoidlerin Yapıları ve Onların Fizikokimyasal Özellikleri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU‘ nun sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, analizleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 06/09/2012

Hüseyin Şafak ERÇEBİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
SEMBOLLER DİZİNİ	XII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.1.1. Flavonoidlerin Yapı Özellikleri ve Sınıflandırılması.....	1
1.1.2. Flavonoidlerde Yapı Çeşitliliği	4
1.2. Flavonoid Sınıfları.....	7
1.2.1. Flavonlar.....	8
1.2.2. Flavonoller.....	8
1.2.3. Flavanonlar	9
1.2.4. İzoflavonoidler	11
1.3. Flavonoidlerin Tıbbi ve Biyolojik Özellikleri.....	15
1.3.1. Flavonoidlerin Antioksidatif Etkileri	16
1.3.2. Flavonoidlerin Kanslerle İlgili Özellikleri	22
1.3.3. Flavonoidlerin Antikarsinogenik Etkileri.....	22
1.3.4. Flavonoidlerin Antitoksik ve Hepatoprotektif Etkileri	24
1.3.5. Flavonoidlerin Virüslere Karşı Etkileri	24
1.3.6. Flavonoidlerin Memelilerin Enzim Sistemlerine Etkisi.....	24
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	27
2.1. Moleküler Mekanik Metotlar	27
2.2. Austin Model 1.....	28
3. BULGULAR	29
3.1. Flavonların Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması.....	29
3.2. Flavonollerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması.....	31
3.3. Flavanonların Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması	32
3.4. İzoflavonoidlerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması	34

4.	TARTIŞMA.....	37
5.	SONUÇLAR	38
6.	ÖNERİLER	39
7.	KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

Flavonoidlerin Yapıları ve Onların Fizikokimyasal Özellikleri

Hüseyin Şafak ERÇEBİ

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU

2012, 44 Sayfa

Bu çalışmada birçok biyolojik özelliği ve geniş kullanım alanına sahip flavonid ve flavonid türevleri araştırılmıştır. Ayrıca bu yapıların tıbbi yönden etkilerine değinilmiş olup ne tür bitkilerden elde edildiklerine yer verilmiştir.

Diğer bir yandan bilim insanlarının bu bileşiklere neden önem verdiği ve geçmişten günümüze ne kadar çeşidin tespit edildiğinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Flavon, Flavan, Flavonon.

Master Thesis

SUMMARY

Flavonoids Structures and Their Physicochemical Properties

Hüseyin Şafak ERÇEBİ

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Rza ABBASOĞLU
2012, 44 Pages

In this study, many of the biological and wide in the use of the flavonid and flavonid derivatives are investigated. In addition, these structures, medical aspects of the effects of touched on is what kind of plants are so ungrateful.

On the other hand, the scientists of these compounds cause the importance and the past and present of how much of the kind identified since it is mentioned.

Key Words: Flavone, Flavan, Flavonon, Flavonol.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. 1,3-difenilpropan	2
Şekil 2. Kalkon.....	2
Şekil 3. Auron	2
Şekil 4. Flavan	3
Şekil 5. Flavon	3
Şekil 6. 1,2-difenilpropan iskeleti.....	3
Şekil 7. 1,1-difenilpropan	4
Şekil 8. Flavonoid yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları.....	6
Şekil 9. Hinokiflavone	7
Şekil 10. Bryoflavone	7
Şekil 11. Dihidro-y-piron.....	9
Şekil 12. 7-hidroksiflavanon.....	9
Şekil 13. Pinocembirin ve liquiritigenin	10
Şekil 14. Eriodictyol ve hesperetin	10
Şekil 15. 1,2-fenilpropan.....	11
Şekil 16. 3-fenilkroman (izoflavan).....	11
Şekil 17. İzoflavanon	12
Şekil 18. İzoflavanol	12
Şekil 19. İzoflavon	12
Şekil 20. İzoflav-3-en.....	12
Şekil 21. 3-fenilkumarin	13
Şekil 22. Pterokarpan	13
Şekil 23. Kumaronokroman	13
Şekil 24. Kumestan	13
Şekil 25. Rotenoid.....	14
Şekil 26. Polygonum hidropiper bitkisinden elde edilen	19
Şekil 27. Flavonoidlerin rutin, quercetin ve katekinin yapı özellikleri ile total antioksidan aktiviteleri arasındaki ilişki	21
Şekil 28. Chrysin.....	29
Şekil 29. Apigenin	30
Şekil 30. Agchoustin F.....	30

Şekil 31.	Agchoustin E	30
Şekil 32.	Kumatakenin.....	31
Şekil 33.	Penduletin	31
Şekil 34.	Pochypodol	32
Şekil 35.	Jaceidin	32
Şekil 36.	Pinocembirin.....	33
Şekil 37.	Liguitigenin	33
Şekil 38.	Eriodectyol.....	33
Şekil 39.	Hesperetin.....	34
Şekil 40.	Arvenson.....	35
Şekil 41.	İzoferreirin	35
Şekil 42.	Daidzein.....	35
Şekil 43.	Bowidichione	36

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. MM2 ve AM1 metodları ile flavonların geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması	30
Tablo 2. MM2 ve AM1 metodları ile flavonollerin geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması	32
Tablo 3. MM2 ve AM1 metodları ile flavanonların geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması	34
Tablo 4. MM2 ve AM1 metodları ile izoflavonoidlerin geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması	36

SEMBOLLER DİZİNİ

AM1	: Austin Model
MM2	: Moleküler Mekanik
E_{ger}(kcal/mol)	: Sistem Gerilim Enerjisi
E_{tot} (kcal/mol)	: Sistem Total Enerjisi
ΔH (kcal/mol)	: Oluşum Entalpisi
ϕ (der)	: Dönme Açısı
ϵ_{homo}(eV)	: Highest Occupied Molecular Orbital (Yüksek Enerjili Moleküler Orbital)
ϵ_{lumo}(eV)	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Düşük Enerjili Moleküler Orbital)
μD	: Dipol Moment

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

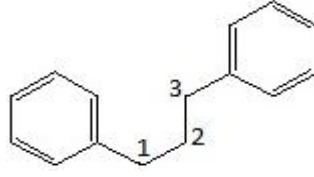
Flavonoidler çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Antiinflamatuvar, antibakteriyel, antialerjik ve antiviral etkiler gösteren bitkisel ilaçların hemen hepsi çeşitli flavonoid türevleri içermektedir. Flavonoidlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipit peroksi radikallerini yakaladığı, bu yüzden de çok iyi bir antioksidan olduğu çeşitli araştırmalar sonunda tespit edilmiştir. [1]

İki fenil halkası ve bir hetero halkasından oluşan bu bileşikler, hetero halkanın farklı yükseltgenme derecelerine göre flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanonoller, flavon-3-oller, flavon-3,4-dioller, antosiyanidinler, auronlar gibi çeşitli alt sınıflara ayrılmıştır. Flavonoidlerin bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte miktarlarının az oluşu ve önemli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları, araştırmacıları bu bileşiklerin sentezine yöneltmiştir. Yeni katalizör sistemlerinin ve etkin sentetik metotların keşfine paralel olarak klasik flavonoid sentez yöntemleri de sürekli olarak geliştirilmiştir.

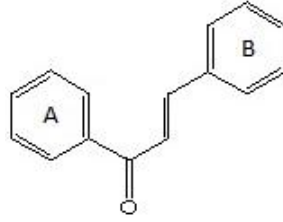
unlardan başka flavonoidlerin antimitojenik ve antikarsinogenik etkilere sahip oldukları da belirtilmiştir. [2,3]

1.1.1. Flavonoidlerin Yapı Özellikleri ve Sınıflandırılması

Flavonoidler bitkilerin sekonder metabolitlerinin önemli bir sınıfıdır. Günümüze kadar bitkilerden izole edilen 4000'den fazla flavonoid özellikli bileşik bilinmektedir. Flavonoidlerin karbon iskeletini, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan (C₆ - C₃ - C₆) yapısı teşkil eder. Fenil halkalarının propan zincirine farklı pozisyonlarda bağlanması nedeniyle, flavonoidler alt sınıflara ayrılırlar. Bu sınıflardan birisi, fenil grublarının propan zincirine 1,3-pozisyonlarında bağlanmasından oluşan ve 1,3-difenilpropan iskeleti içeren flavonoidlerdir. Bunların en basit üyesi flavondur.

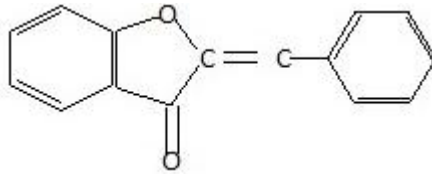


Şekil 1. 1,3-difenilpropan



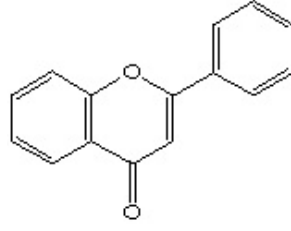
Şekil 2. Kalkon

1,3-difenilpropan yapısındaki propan zinciri, oksijen atomu üzerinden, fenil halkası (A) ile birleşerek, beş veya altı üyeli heterosiklik üçüncü bir halka oluşturabilir. Böylece trisiklik bir sistem meydana gelir. Beş üyeli hetero halkanın oluşması ile meydana gelen trisiklik yapıya auron, türevlerine ise auronoidler denir.

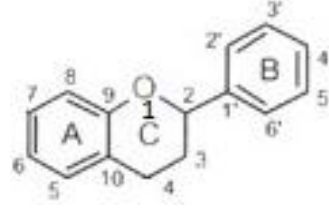


Şekil 3. Auron

Altı üyeli hetero halkanın oluşması ile meydana gelen trisiklik sistem ise, hetero halkanın yükseltgenme derecesine bağlı olarak, iki farklı yapıda bulunabilir. Bunlardan birisi 2-fenilkroman veya fenilbenzopiran iskeletine sahip flavan, diğeri ise 2-fenilbenzo-y-piron iskeleti içeren flavondur.



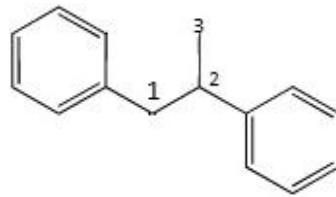
Şekil 4. Flavan



Şekil 5. Flavon

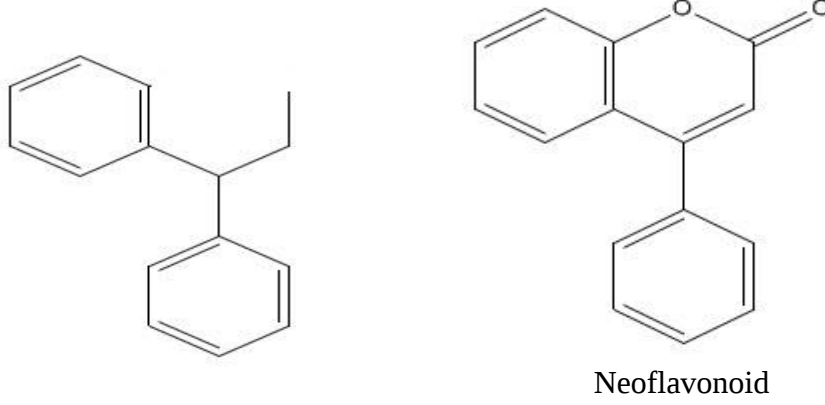
Genellikle flavon türevlerine flavonoidler flavan türevlerine ise flavanoidler denir. Flavan ve flavon yapılarındaki aromatik halkalar **A** ve **B**, hetero halka ise **C** ile gösterilir. **A** ve **C** halkalarındaki (benzopiran çekirdeğinde) karbon atomları oksijen atomundan başlayarak numaralandırılır. **B** halkasındaki atomlar ise, üssü (') rakamlarla numaralandırılır. Bazı yazarlar flavonoid yapısındaki C-9 ve C-10 atomlarını C-8a ve C-4a olarak da göstermektedirler. Yukarıda söz edilen kalkon, auron, flavan ve flavon türevleri 1,3-difenilpropan iskeleti içeren bileşiklerdir.

Fenil gruplarının propan zincirine 1,2-pozisyonlarında bağlanmasıyla 1,2-difenilpropan iskeleti oluşur. 1,2-difenilpropan iskeletinde, propan zincirinin uçtaki karbon atomunun (C-3) oksijen atomu üzerinden aromatik halka ile siklikleşmesi sonucu oluşan hetero halkalı trisiklik yapıya izoflavan denir. İzoflavan yapısındaki hetero halkanın modifikasyonuna bağlı olarak izoflavon, 3-fenilkumarin ve pterokarpan meydana gelir.



Şekil 6. 1,2-difenilpropan iskeleti

Fenil gruplarının difenilpropan iskeletine 1.1-pozisyonlarında bağlanmasından oluşan ve 1,1-difenilpropan iskeleti içeren bileşikler sınıfına ise neoflavonoidler denir.



Şekil 7. 1,1-difenilpropan

Görüldüğü gibi. – C₆ – C₃ – C₆ (difenilpropan) iskeleti içeren doğal bileşikler, fenil gruplarının propan zincirine bağlanma pozisyonlarına göre flavonoid, izoflavonoid ve neoflavonoidler olmak üzere, üç ana grupta toplanırlar. Bu grupların her biri de çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. Flavonoid yapılarında C₃- sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka, değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Hetero halkanın yükseltgenme derecesi flavonoid- lerin alt sınıflarını belirleyen bir göstergedir. C₃- sisteminin yükseltgenme derecesine bağlı olarak, bilinen flavonoid sınıfları ise bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır.

Flavonoidlerden flavanonlar (dihydroflavonlar), flavanonoller (flavanon-3-oller), flavan-3-oller (katekinler), flavan-3.4-dioller (leucocyanidinler) 2-fenilbenzopiran iskeleti içerirler ve flavan türevidirler. Kalkanoid, dihidrokalkanoid ve auronoidler ise 2-fenilkroman iskeleti içermediklerinden, gerçekte flavonoid değildirler. Ancak, bu bileşikler kimyasal yapı ve biyosentetik yünden flavonoidlere benzer olduklarından flavonoidler sınıfına dahil edilirler.

1.1.2. Flavonoidlerde Yapı Çeşitliliği

Flavonoidlerin yapı çeşitliliği, yalnız difenilpropan iskeletinin farklı yapılarda düzenlenme özelliği ile sınırlı değildir. Aynı zamanda, her sınıf içinde, molekülün

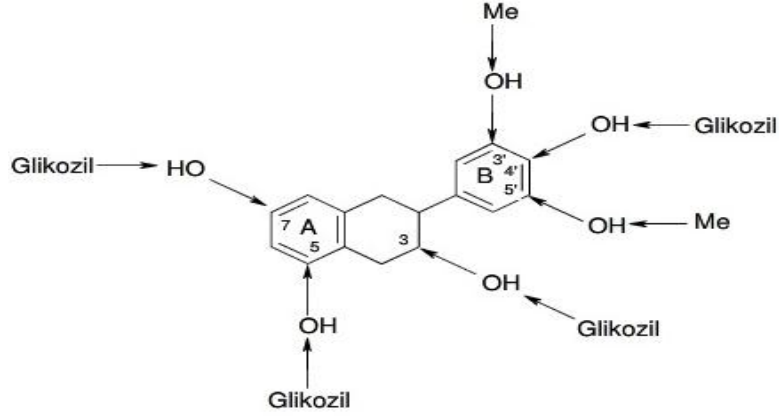
aromatik (A ve B) halkalarına bağlanan substituentlerin sayısı, özelliği ve bağlanma pozisyonları flavonoidlerin yapı çeşitliliğine neden olan faktörlerdir.

Flavonoid yapılarında yer alan en yaygın substituentler hidroksil gruplarıdır. Flavonoidlerin yapısında hidroksil gruplarının bulunması ""biyosentetik yolun sonucudur. Doğal flavonoidlerin yapısında en fazla yedi hidroksil grubunun bulunduğu bilinmektedir. A halkasının genellikle floroglusin tipi hidroksillenmeye (C-5 ve C-7 pozisyonlarında) yatkın olduğu gözlenmiştir. Ancak, A halkasının başka pozisyonlarda da hidroksillendiği flavonoidler doğada yaygındır. Örneğin, C-6 ve C-8 pozisyonlarının hidroksillendiği flavonoidler de çeşitli bitki türlerinde bulunmuştur. B halkasında ise genellikle C-4' pozisyonu, çoğu zamanda C- 3' ve C-5' pozisyonları hidroksillenmiştir. Son iki pozisyondaki (C-3' ve C- 5') hidroksil grupları çoğu kez metillenmiş halde bulunurlar. Aromatik halkalarda hidroksil grubu içermeyen veya C-2' pozisyonu hidroksillenmiş flavonoidler doğada nadir hallerde bulunurlar.

Flavonoidlerin yapısındaki hidroksil grupları, reaktif özelliklerinden dolayı, kolaylıkla alkillenir veya glikozillenirler. Bu nedenle, flavonoidlerin metoksi ve glikozil türevlerine bitkilerde sık rastlanır. Metoksi flavonoidlerin yapılarında birden yediye kadar metoksil grubuna rastlanmaktadır. Ancak, doğada mono-, di- veya trimetoksi flavonoidlere daha sık rastlanır. Flavonoidlerin C-5 ve C-7 pozisyonlarındaki hidroksil grupları nadir hallerde metillenmiş olurlar. Flavonoid yapılarında substituentlerin genel yerleşme pozisyonları aşağıdaki şekilde verilmiştir.

Bitkilerde flavonoidlere çoğunlukla mono-O-glikozitler halinde rastlanır Ancak, di- ve trisakkaritlerle glikozillenmiş flavonoidler de doğada yaygındır. Flavonoidlerin, özellikle antosiyanidin ve flavonollerin. 3-O- glikozitlerine daha sık rastlanır. Ancak C-7, C-4' ve C-5' pozisyonları glikozillenmiş flavonoidlere de doğada rastlanmaktadır. Bitkilerde rastlanan flavonoid glikozitlerin diğer bir türü de C-glikozitlerdir.

Aglikonların glikozillenme derecesi, şeker kalıntılarının aglikona bağlanma pozisyonları, şekerlerin oksit halkasının yapısı ve glikozit bağlarının konfigürasyonu flavonoidlerin çok çeşitliliğini doğuran nedenlerdendir.



Şekil 8. Flavonoid yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları

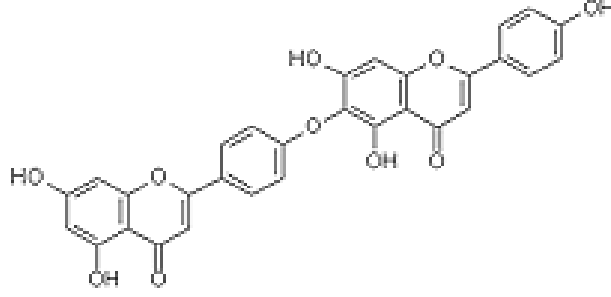
Bitkilerde bulunan, başka bir flavonoid grubu da sulfatlanmış flavonoidlerdir. Bu flavonoidler, molekülde bulunan bir veya bir kaç hidroksile yada şeker kalıntısına sülfat grubunun bağlanmasıyla oluşur.

Hiç şüphesiz, doğada yukarıda sözü edilenlerden farklı pozisyonlarda da hidroksillenmiş, metoksillenmiş veya glikozillenmiş flavonoidler de bulunmaktadır.

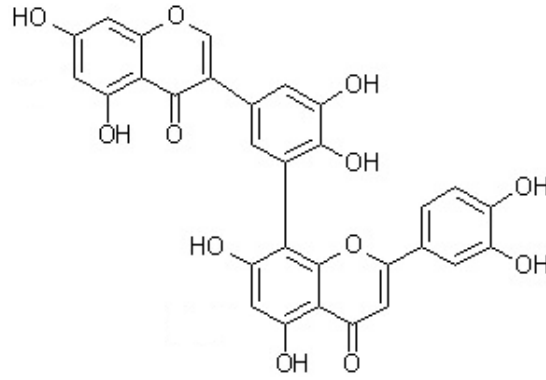
Bitkilerde flavonoidlerin dimer formları da yaygındır. Bu tür bileşikler biflavonoidler olarak adlandırılırlar. Biflavonoidler monomer flavonoid moleküllerinin kondensasyonu sonucu oluşurlar.

Çoğu flavonoidler bu tür reaksiyonlara girme yeteneğine sahiptirler. Biflavonoid yapılarında, flavonoid birimleri birbiriyle -O-, -C- veya -C-C- bağı ile bağlanmıştır. Biflavonoidler ilk olarak 1970'li yıllarda teşhis edilmiştir. Biflavonoid molekülünde iki flavon, iki flavanon veya katekin, flavon ve flavanon birbiriyle birleşmiş haldedir. Monomer katekin birimlerinden oluşan biflavonoidlere proantosiyanidinler de denir. Başka flavonoid sınıflarının örneğin, kalkon, auron ve izoflavonların biflavonoidleri de bilinmektedir. Bitkilerde iki molekül apigeninden oluşan biflavonoidler daha yaygındır.

Biflavonoid yapılarında, flavonoid birimleri değişik yollarla bağlanabilirler: flavonoid birimleri yalnız A-A, B-B, ve C-C halkalarının bağlanmasından oluşabildikleri gibi, aynı zamanda farklı halkaların (örneğin A ve B halkası) bağlanmasıyla da oluşabilirler. Monomer birimleri -C-C- ve -O- bağlı biflavonoidlere ait örnekler aşağıda verilmiştir:



Şekil 9. Hinokiflavone



Şekil 10. Bryoflavone

1.2. Flavonoid Sınıfları

Tüm monomerik flavonoidler iki aromatik halkanın üç karbon atomlu zincir /-C3-/ üzerinden birleşmesiyle oluşan C15 iskeleti içerirler. Difenilpropan yapısındaki propan zincirinin çeşitli yollarla değişikliğe uğramasından farklı flavonoid sınıfları ve alt sınıfları oluşur. Üç karbonlu zincirin oksijen üzerinden aril halkası ile siklikleşmesinden trisiklik sistem oluşur. Altı üyeli heterosiklik halkanın oluşmasıyla flavonoid ve izoflavonoidler, beş üyeli halkanın oluşmasıyla ise auronoidler meydana gelir. İzoflavonoid iskeletinin oksijen üzerinden yeniden siklikleşmesi, tetrasiklik bir sistem olan pterokarpanoidleri oluşturur. Böyle trisiklik veya tetrasiklik sisteme sahip olmayan, aromatik halkalar arasında asiklik sistem içerenlere ise kalkonoidler denir.

Flavonoid yapısı, ayrıca keto ve hidroksil gruplarıyla yada doymamışlığın ilavesiyle de değiştirilebilir. Flavonoidleri iskelet yapısında keto grubunun varlığına göre, “**onoidler**” keto grubu içerenler ve “**anoidler**” keto grubu içermeyenler, olmak üzere iki gruba ayırmak da olasıdır.

Flavon, izoflavon, neoflavon, kalkon ve auron türevleri onoid grubuna flavan, izoflavan, kalkan ve pterokarpan türevleri ise anoid grubuna aittir.

1.2.1. Flavonlar

Flavonlar, flavonoidlerin bitki aleminde yaygın olarak rastlanan bir sınıftır. Flavonların çekirdek iskeleti daha önceki şekillerde verilmiştir. Bu bileşiklerin hetero halkasında C-2 ve C-3 atomları arasında çift bağın bulunması karakteristiktir. Flavonlar, flavononların 2,3-dehidro türevleridir. Bitkilerde hem serbest (aglikon), hem de glikozitleri halinde bulunurlar. Günümüzde bitkilerden 300'ün üstünde flavon aglikon izole edilmiştir.

Flavonların basit üyeleri, aromatik halkalarda hidroksil ve/veya metoksil grupları içeren türevleridir. Yapılarında yalnız oksijen fonksiyonu (hidroksi ve/veya metoksil grupları) içermelerinden dolayı, bu grup bileşiklere, oksijenli veya O-substitue flavonlar da denir. Flavonların O- substitue türevleri doğada yaygındır. Flavonlar yapılarında bulunan, O- substituentlerin (hidroksil ve metoksil gruplarının) sayısına bağlı olarak gruplandırılabilirler.

Yapılarında O-substituentler yanında izoprenil, geranil, metilendioksi ve başka grupların da bulunduğu, değişik flavon türevleri doğada yaygındır. Substituentlerin türüne bağlı olarak flavonlar genellikle, hidroksil ve/veya metoksil içeren (O-substitue) basit flavonlar, yada bu gruplar beraberinde başka substituentleri de içeren karmaşık flavonlar olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar.

1.2.2. Flavonoller

Flavonoller, C halkasının en fazla yükseltgendiği flavonoid sınıfıdır. Bunlar, C-3 pozisyonunda hidroksil grubu içeren 2-fenilbenzo-y-piran çekirdeği içerirler. Bu nedenle, flavonollere 3-hidroksiflavonlar da denilebilir. Flavonoller, flavonoidlerin bitkilerde en çok rastlanan ve yapı çeşidi en fazla olan sınıfıdır.

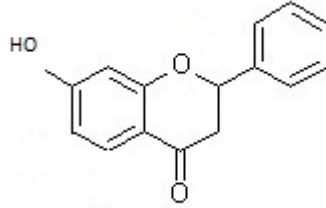
Flavonoller, kristalsi veya amorf özellikli olup, flavonlar gibi açık sarı veya sarı renklidirler. Bu bileşikler genellikle oksijenli ortamda, flavonlara göre daha dayanıksızdırlar.

Flavonolun farklı pozisyonlarda hidroksil ve/veya metoksil grupları içeren türevleri bitki aleminde daha yaygındır. Günümüze kadar bitkilerden 400'ün üstünde flavonol aglikon izole edilmiştir.

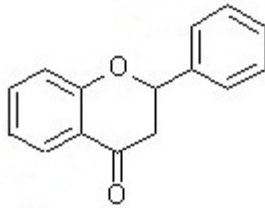
Flavonoller de, flavonlar gibi, yapılarında bulunan hidroksil ve/veya metoksil gruplarının sayısına bağlı olarak gruplandırılabilirler. Flavonol çekirdeğinde hidroksil grubu bulunduğundan, böyle bir sınıflandırmada, C- 3 pozisyonundaki hidroksil grubu dikkate alınmaz. Bitkilerden elde edilen ve farklı pozisyonlarda hidroksil taşıyan flavonoller de mevcuttur.

1.2.3. Flavanonlar

Flavanonların çekirdek yapısını dayanıksız dihidro-y-piron halkası oluşturur. Bu nedenle flavanonlar baz veya asit etkisiyle kolayca parçalanarak uygun halkonlara dönüşürler. Flavanon yapısında bir asimetrik karbon atomu (C-2) bulunduğundan, iki optik izomer yada rasem karışım halinde bulunurlar. Flavanonlara bitkilerde genellikle sola çeviren izomerler halinde rastlanırlar. Flavanonlar genellikle halkonlarla birlikte bulunurlar ve çoğunlukla glikozillenmiş türevleri halinde rastlanırlar. Bu güne kadar 50'den fazla flavanon bitkilerden izole edilerek teşhis edilmiştir.



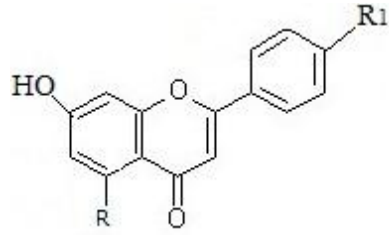
Şekil 11. Dihidro-y-piron



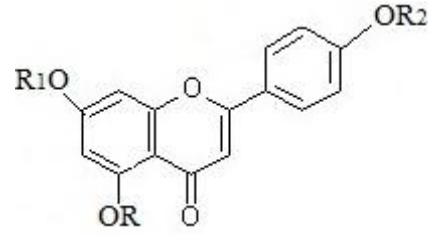
Şekil 12. 7-hidroksiflavanon

Flavanonların farklı pozisyonlarda oksijenlenmiş türevleri bitkilerden izole edilmiştir. Flavanonların basit üyeleri, aromatik halkaları farklı pozisyonlarda oksijenlenmiş (hidroksillenmiş ve/veya metoksillenmiş) bileşiklerdir. Oksijenlenmiş flavanonların en basit yapılı türevi, A halkası monohidroksi grubu içeren, 7-hidroksiflavanondur.

Dihidroksiflavanonlardan 7,4'-dihidroksiflavanon (liquiritigenin) ve başka bitki türlerinde rastlanır. [4]



R=OH; R1=H Pinocembirin
R=H; R1=OH Liquiritigenin
R=R2=H; R1=Me



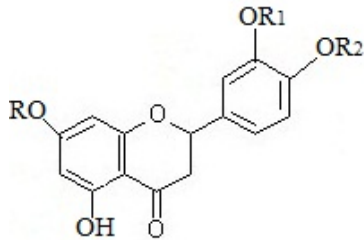
R=R1=R2=H
R1=R2=H; R=Me

Şekil 13. Pinocembirin ve liquiritigenin

5,7,4'-Trihidroksiflavanon (naringenin) flavanonların çok yaygın olan üyelerindendir. [5]

Eriodictyolun monometoksillenmiş türevlerinden 5,7,4'-trihidroksi-3'-metoksiflavanon, 5,7,3'-trihidroksi-4'-metoksiflavanon (hesperetin), 5,3',4'-trihidroksi-7-metoksiflavanon; dimetoksillenmiş türevlerinden 5,3'-dihidroksi-7,4'-dimetoksi- ve 5,4'-dihidroksi - 7,3'- dimetoksiflavanon değişik bitki türlerinden izole edilmişlerdir.

Hesperetin diğer monometoksillenmiş flavanonlara göre bitki aleminde daha yaygındır.



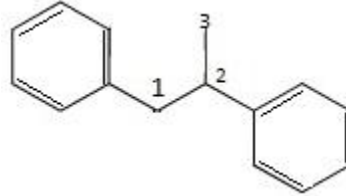
R=R1=R2=H Eriodictyol
R=R2=H; R1=Me Hesperetin

Şekil 14. Eriodictyol ve hesperetin

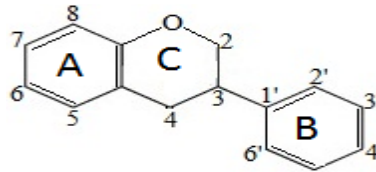
Flavanonların okso gruplarla birlikte diğerk substituentleri de içeren türevleri çeşitli bitki türlerinden elde edilmiştir. Bunlar arasında C- alkilenmiş flavanonlar: C-metilflavanon ve C-prenilflavanonlar yaygındır. Bitkilerden flavanonların çeşitli mono- ve dimetillenmiş türevleri elde edilmiştir.

1.2.4. İzoflavonoidler

İzoflavonoidler biyogenetik bakımdan flavonoidlerle yakın ilişkilidir. Bu bileşikler 1,2-difenilpropan iskeleti içerirler. 1,2- Difenilpropan yapısındaki propan zincirinin uçtaki karbon atomu (C-3), oksijen atomu üzerinden, A aromatik halkasıyla siklikleşmeye yatkındır. Böyle bir siklikleşme sonucu heterohalkalı trisiklik 3-fenilkroman sistemi oluşur. 3-Fenilkroman yapısında atomların numaralanması flavonoid yapısındaki numaralamanın aynısıdır. Başka bir deyimle, kroman sisteminin atomları asal rakamlarla, C-3 pozisyonundaki fenil halkasının karbon atomları ise üssü rakamlarla gösterilirler. İzoflavonoid yapısındaki halkalar flavonoidlerde olduğu gibi işaretlenir. Kroman çekirdeğindeki aril halkası A, C-3 pozisyonundaki halka B ve hetero halka ise C ile gösterilir.

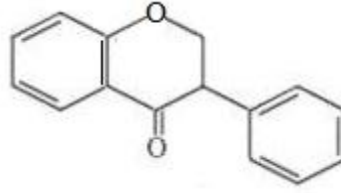


Şekil 15. 1,2-fenilpropan

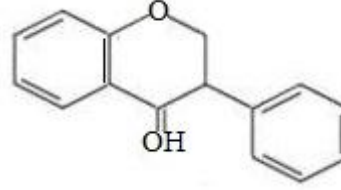


Şekil 16. 3-fenilkroman (izoflavan)

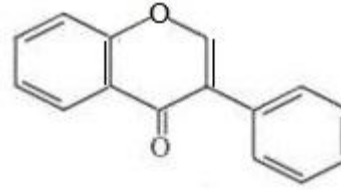
İzoflavonoidler 3-fenilkroman iskeletine keto-, hidroksil grubu ve/veya olefinik bağın bağlanmasıyla modifiye olmuş: izoflavan,



Şekil 17. İzoflavanon

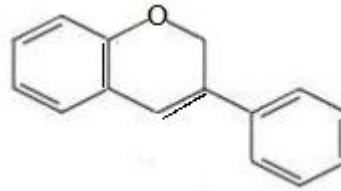


Şekil 18. İzoflavanol

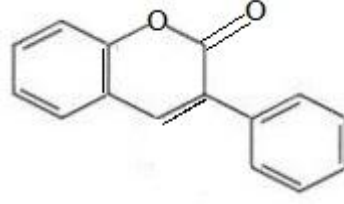


Şekil 19. İzoflavon

İzoflavanon, izoflavanol, izoflavon, izoflav-3-en ve fenilkumarinler gibi alt sınıfları içerirler.

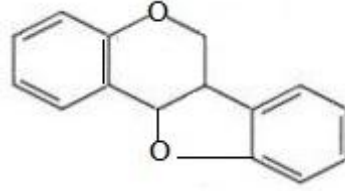


Şekil 20. İzoflav-3-en

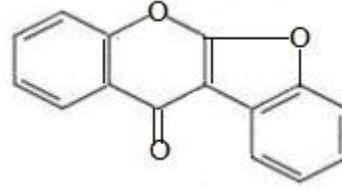


Şekil 21. 3-fenilkumarin

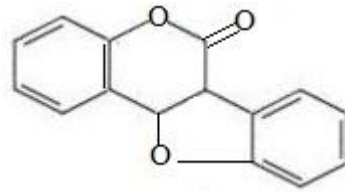
Ayrıca C-halkasının C-2 veya C-4 atomu oksijen atomu üzerinden B halkası ile siklikleşerek tetrasiklik yapıda farklı izoflavonoid grupları: pterokarpanoid, kumaronokroman ve kumestanları oluştururlar.



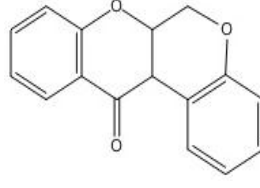
Şekil 22. Pterokarpan



Şekil 23. Kumaronokroman



Şekil 24. Kumestan



Şekil 25. Rotenoid

İzoflavonoidlerin tetrasiklik yapıları başka bir grubu ise rotenoidlerdir. Rotenoidler, heterosiklik halkanın C-2 pozisyonunda metilen grubu taşıyan 3-fenilkroman türevleridir. Bu karbon atomu C-2' pozisyonundaki hidroksille siklikleşerek ilave bir hetero halka oluşturur.

1990 yılı literatürlerini de kapsayan son özetlerde [6], çeşitli bitki kaynaklarından, 870'den fazla izoflavonoid aglikonun (bunlar arasında 65 mikrobik metabolitler de yer almaktadır) belirlendiği gösterilmektedir. İzoflavonoidler, hemen tümüyle Fabaceae (Leguminosae) familyasının Caesalpinioidea ve Mimosoidae alt sınıflarına ait az sayıda bitki türünde belirlenmişlerdir. İzoflavonoidler, doğada bir kaç bitki türünde bulunmalarına rağmen, hayret edilecek kadar çok çeşitli yapılara sahiptirler. Bu çeşitlilik yalnız 3-fenilkromon sisteminde substituentlerin sayı ve cinslerinden değil, aynı zamanda, yapı iskeletinin yükseltgenme derecesi ve yapıda ilave hetero halkaların yer almasından da kaynaklanmaktadır.

Doğal izoflavonoidlerin yapı çeşitliliği bir seri faktörlerden:

- a) Halkalı iskelet sistemlerinin modifikasyonundan (14 farklı grup),
- b) Aromatik halka karbonlarının oksijenlenmesinden,
- c) C- veya O-alk(en)illenmeden: C-veya O-metillenme ve C- veya O-izoprenillenme (veya geranillenme) ve
- d) Substituentlerin modifikasyonundan: substituentlerin oksidasyonu ve fenolik hidroksil grubu ile halkalaşması nedeniyle metilendioksi halka oluşumu ve farklı derecede oksitlenmiş 5 veya 6 üyeli halkaların oluşmasından kaynaklanır.

1.3. Flavonoidlerin Tıbbi ve Biyolojik Özellikleri

Bazı flavonoidlerin biyolojik aktivite göstermesinden dolayı, flavonoidlere karşı ilgi 1940 lı yıllardan itibaren artmaya başlamıştır. Bu ilginin başlıca nedenlerinden biri, 1936 yılında limon kabuklarından elde edilen flavonoidli bir preparatın P-vitamin aktivitesi göstermesi olmuştur.

Flavonoidlerin ilk olarak belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileridir. Bu bileşiklerin kılcal damar sistemine olumlu etkisi, genellikle kan sızdırmanın önlenmesinde, kırılabilirlik ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında kendini göstermiştir. Flavonoidlerden flavon ve flavonoller, katekinler, leykoantosiyonidinler, kılcal damarların tedavisinde etkili oldukları tespit edilmiştir. Borkowski ve ark., (1960) flavonoidlerin kan damarlarına olumlu etkisinin, spazmolitik özelliklerinden ileri geldiğini göstermiştir.

Flavonoidlerin kanın bileşenleri üzerine etkisi de açıklanmıştır. Örneğin, Hedusarum L. türünün toplam flavonoidlerinin eritropoezi (eritrosit oluşumu) teşvik ettiği ve kanda lökositlerin (akyuvarlar) miktarını artırdığı açıklanmıştır. 3-Metilflavonoidlerin kanın formülü elementlerine (bu elementler kan hücrelerinin agregasyon ve sedimentasyonunu önlerler) etki gösterdikleri de belirtilmiştir.

Flavonoidler kan damarlarına etkileri ile birlikte, zayıf kardiyotonik (kalp kuvvetlendirici) maddeler olarak da bilinirler. Bunlar kalp ritimlerinin kısılmasını sınırlama ve amplitüdü artırma özelliği gösterirler. Başka bir araştırma sonuçlarına göre quercetin, rutin ve bazı flavonoller zayıf (hipodinamik) kalbi kuvvetlendirme, nabızı normalleştirme özelliğine sahiptirler. Bazı flavonoidlerin zayıf hipotansif etki gösterdikleri de açıklanmıştır.

Flavonoidlerin en önemli özelliklerinden biri de, karaciğer fonksiyonuna olumlu etkileridir. Flavonoidlerin safra salgılanmasını hızlandırdıkları, karaciğerin barbiturat ve arsenik gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etki ettikleri açıklanmıştır. Flavonoidlerin detoksikasyon etkisinin nedenlerinden birinin, idrar kovucu özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bazı flavonoidler barsakların kuvvetini yükselterek, hazım prosesine olumlu etki gösterirler.

Flavonoidlerin pratik kullanım amacı ile incelenmeleri 1970 li yıllarda daha da hızlanmağa başlamıştır. Gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Örneğin, bu

tür bileşiklerin antioksidan özelliğe [7,8], antimikrobiyal, antiülserojenik, antiviral, hepatoprotectiv, hipolidemik [9-12] ve iltihaba karşı etkiye sahip oldukları açıklanmıştır. [13,14] Bunlardan başka flavonoidlerin (quercetin ve kaempferolun) antimutajenetik ve antikarsinogenik etkilere sahip oldukları in vitro ve in vivo şartlarda belirlenmiştir. [15-18]

1.3.1. Flavonoidlerin Antioksidatif Etkileri

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

Son zamanlarda besin kimyası ve koruyucu tıbbın bitki kaynaklı doğal antioksidanlara karşı ilgisi artmaktadır. Bunun nedeni, sentetik antioksidanların (butilhidroksianizol ve butilhidroksitoluen gibi) kanserojen olarak düşünülmesidir. Doğal antioksidanlar ise, insan organizması için genellikle zararsız olup yan etki göstermezler. Doğal antioksidanlar gıda sanayinde besinlerin bozunmasını önlemek, lipidlerin ve vitaminlerin parçalanmasını, besin rengini korumak için kullanılan önemli katkı maddeleridir. Flavonoidlerin antioksidatif özelliklerinden dolayı onlara karşı ilgi gittikçe artmaktadır.

Canlı organizmanın, serbest radikallerin etkisinden korunması için, antioksidatif korunma sistemine sahip olduğu bilinmektedir. Bazı durumlarda, antioksidatif koruyucu sistemin yetersiz kalmasından dolayı, serbest radikal oluşumunda belli bir artma meydana gelir. Bu ise, serbest radikal mekanizmalı hasarın meydana çıkmasına neden olur. Bu etkiyi ifade etmek için "oksidatif baskı" terimi kullanılır. Eğer düşük seviyede bir oksidatif baskı meydana çıkarsa, dokular bunu karşılayacak şekilde ekstra antioksidan savunma sistemi oluştururlar. Ancak, meydana çıkan şiddetli bir oksidatif baskı hücrelerin hasarına, hatta ölümüne neden olur. Serbest radikallerin sebep olduğu hücre ölümü, doku ölümüne ve beyin damarlarının tahribatına kadar ilerliyebilir. Oksidatif baskıyı artıran etkenlerden biri, serbest radikallerin oluşmasına ve antioksidanların azalmasına neden olan bazı toksinlerdir. Kısmen diğer bir sebebin de, bazı ilaçların yan etkileri olduğu bilinmektedir. Serbest radikallerin yüzden fazla insan hastalığında yer aldığı tespit edilmiştir.

Organizmada bulunan bileşiklerin çoğu radikal özellikli değildir. Buna rağmen oluşturulan her hangi bir serbest radikal nonradikallerle tepkide bulunabilir. Bu tepkimeden oluşan serbest radikal mekanizmalı zincir reaksiyonu yeni radikallerin meydana çıkmasına neden olur.

Aktif oksijen formları olan süper oksit ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($HO^{\cdot}$) normal metabolizmanın yan ürünleridir ve oksidatif baskı sırasında biyolojik molekülere hücum ederek, hücre ve dokuların hasar görmesine neden olurlar. Aktif oksijen formları ve diğer serbest radikallerin çeşitli hastalıklarda doku zedelenmelerine neden oldukları tespit edilmiştir. [19] Bu radikallerin ayrıca inflamasyon, immunizasyon, ihtiyarlama, mutajeniklik ve karsinojeniklik gibi değişik fizyolojik ve patolojik durumları da etkiledikleri bilinmektedir. [20]

Oksijenin aktif formlarının etkilerine ilk sırada maruz kalan doku bileşenlerinden başlıcaları, lipidlerin doymamış asitleri ve hücre membranlarının temel kısımlarını oluşturan fosfolipidlerdir. Lipidlerin peroksitlenmesi sonucu oluşan peroksil radikalleri, hidroperoksitler ve parçalanma ürünleri, daha sonra bir seri prosesleri başlatırlar. Bu prosesler hücre membranlarının çalışmasını bozan ve genetik sistem de dahil olmak üzere hücrenin esas bileşenlerini zedeleyen faktörlerdir.

Doğal flavonoidler içinde antioksidan özellikli bileşiklerin belirlenmesi ve bunların antioksidatif etkilerinin açıklanması flavonoidlere karşı ilginin daha da artmasına neden olmuştur.

Son zamanlarda yürütülen bu amaca yönelik araştırmalar, bazı flavonoidlerin (en fazla incelenen quercetindir) süper oksit [21,22] ve hidroksil radikallerini [23-26] ortadan kaldırdığını; lipid peroksil radikallerini indirgediğini [27,28] ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur. [29,30]

Flavonoidlerin alt sınıflarından biri olan katekinler, insan besininin genel bileşeni olarak tanınmaktadır. Ayrıca, yeşil çay yapraklarında, nispeten bol miktarda (-)-epikatekin, (-)-epikatekingallat, (-)-epigallokatekin ve (-)-epigallokatekingallat bulunmaktadır. Katekinler antimutajenik ve antikanserojenik aktivite gibi biyolojik özelliklerinden dolayı son yıllarda büyük ilgi çekmektedirler. Bu nedenle, çay ekstraktları ve çay bileşenlerinin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi için geniş çaplı araştırmalar yürütülmektedir.

Çayın antipiretik, diüretik ve diğer bazı özellikleri daha önceden bilinmektedir. Diğer yünden, bazı araştırmalar çay tüketiminin kanserin önlenmesinde belirli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. [31]

Ancak, son yıllarda, çayın farmakolojik özellikleri yeniden incelenerek, çay bileşenlerinin antioksidatif [32], antimutajenik [33-35] ve antikanserojenik aktiviteye sahip olduğu [36] belirlenmiştir.

Yeşil çayın antioksidan ve antikarsinojenik etkileri ile ilgili olarak, çay bileşenlerinin aktif oksijen formları, hidrojen peroksit ve superoksit karşı antioksidatif aktivite gösterdiği, oksijen radikalleri ve hidrojen peroksitin neden oldukları sitotoksikliği ve hücre kültürlerinde hücreler arası etkilenmeyi önlediği bildirilmiştir. [37] Başka bazı araştırmalar neticesinde de, katekin ve bazı flavonoidlerin oksijen radikallerini ortadan kaldıran önemli antioksidanlar oldukları gösterilmiştir. [38-44]

Çeşitli çay ekstraktlarının antioksidan aktivitesi ile antimutajenik etkileri arasındaki ilişki [45] Yen ve Chen tarafından araştırılmıştır. Çay ekstraktlarının kuvvetli antimutajenik ve antioksidan aktiviteye, indirgeme gücüne (reducing power), aktif oksijen ve serbest radikalleri ortadan kaldırma (tutma) özelliğine sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Oksijenin aktif formlarını tutuklayan bileşiklerin, çeşitli mutajenler tarafından doğurulan mutasyonu bastırdıklarını göstermişlerdir. Diğer yünden, çay ekstraktlarının süper oksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin kuvvetli tutuklayıcısı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Böylece, oksijenin aktif formlarını tutuklayan çay ekstraktlarının antioksidatif ve antimutajenik aktiviteleri doğrulanmıştır. [46,47]

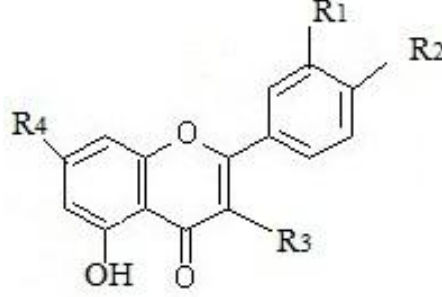
Bu bileşiklerin antioksidatif etkileri, kansere yol açan proseslerin ihtiva ettikleri oksijen radikallerini ve lipid peroksidasyonunu önlemek açısından çok önemlidir. Çok sayıda araştırma, katekinlerin biyolojik doku ve hücre altı fraksiyonlarda yer alan lipid peroksidasyonunu önlediğini göstermiştir. [48-54]

Tributil hidroperoksit etkisiyle iri farelerin karaciğer ve böbreklerinde oluşturulan lipid peroksitlenmesinin çay katekinlerinin etkisiyle önlendiğini göstermişlerdir. Ancak, katekinlerin oksijen radikallerinin hücumlarına duyarlılığı yüksek olan biyomembranlardaki antioksidatif aktiviteleri hakkında bilgiler maalesef çok azdır. [55]

Model sistem olarak unilamellar lipozomlar içeren fosfolipid bilayerlerde serbest radikal oluşturucu olarak, suda çözünen azo bileşik kullanarak, katekinlerin antioksidatif aktiviteleri araştırılmıştır. [56] Bu amaçla çay katekinleri (-)-epikatekin, (-)-epikatekingallat ve bitki kaynaklı besinlerde yaygın olan flavonoid olarak quercetin kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin sulu ortamda oksijen radikallerinin etkisiyle başlatılan membran lipidlerinin peroksidasyonunu α -tokoferole göre daha aktif olarak önleyen lipofilik antioksidanlar olduğunu göstermiştir.

Polugonum hidropiper türünden elde edilen flavonoidlerin (quercetin, isoquercitrin, 3'-O-metilquercetin ve 7,4'-O-dimetilquercetin) antioksidatif aktiviteleri [57] tarafından araştırılmıştır. Bu flavonoidler ferritiosiyanat yöntemi ile ölçülen antioksidatif

aktivitelerine göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır. Bu bileşiklerin her birinin doğal antioksidan α -tokoferola göre daha aktif olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerden izoquercitrin ve 7,4'-O-dimetilquercetin daha yüksek antioksidatif aktivite gösterdikleri açıklanmıştır.



R1	R2	R3	R4	
OCH3	OH	OH	OCH3	7,4'-O-Dimetilquercetin
OH	OCH3	OH	OH	Isoquercitrin
OH	OH	OH	OH	Quercetin
OH	OH	O-Glc.	OH	3'-O-Metilquercetin

Şekil 26. Polygonum hidropiper bitkisinden elde edilen

Polygonum hidropiper flavonoidlerinden izoquercitrinin daha yüksek antioksidan aktivite göstermesi ve quercetin başka glikozitlerinin de peroksidasyonu etkili olarak inhibe etmesi, glikozillenmenin antioksidan etkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Thymus vulgaris bitkisinden izole edilen bazı 7- O-metilflavonların da yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri açıklanmıştır. [58] Bu sonuçlara göre, metoksillenmenin flavonoidlerin antioksidan aktivitesine katkıda bulunduğunu düşünülmektedir.

Polygonum hidropiper bitkisinden elde edilen sulfatlanmış flavonoidlerin, (quercetin 3-sulfat, rhamnetin 3,7- disulfat ve tamarixetin 3-O- β -glukozit-7-sulfatın), lipidlerin peroksidlenmesine ve superoksit anyonlarının oluşumuna etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşiklerin her birinin, doğal antioksidan α -tokoferola göre, daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği açıklanmıştır. Bunlardan rhamnetin 3,7- disulfatın daha kuvvetli antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Quercetin ve sulfatlanmış flavonoidlerin superoksit anyonun oluşumuna etkileri de araştırılmıştır. Rhamnetin 3,7-disulfatın ksantin-ksantin oksidaz varlığında oluşan superoksiti ortadan kaldırmakta daha etkili olduğu bulunmuştur. Isorhamnetin 3,7-disulfatın kuvvetli inhibe edici etki göstermesi nedeniyle,

sulfatlanmanın flavonoidlerin antioksidatif özelliklerine olumlu etki gösterdiği söylenilebilir. [59]

Flavonoid radikallerinin indirgenme potansiyalleri alkil peroksil ve superoksit radikallerinin indirgeme potansiyellerine göre daha düşüktür. Bu yüzden flavonoidler bu oksit türlerini deaktive eder ve reaksiyonlarının verebileceği zararlı sonuçları önlerler. [60,61] Yukarıda sözü edilenlerden görüldüğü gibi, çeşitli flavonoidlerin antioksidatif aktiviteleri iyice araştırılmıştır.

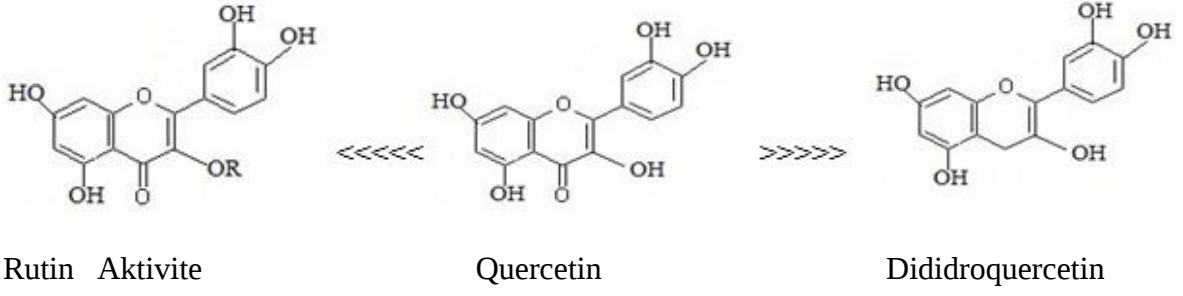
Flavonoidlerin yapı özellikleri ile antioksidan aktiviteleri arasındaki bağıntı bir kaç grup tarafından araştırılmıştır. Flavonoidlerin serbest radikalleri etkili olarak ortadan kaldırması için bazı kimyasal kriterlerin gerekli olduğu açıklanmıştır. [62,63] Flavonoidlerin yapısında 3-OH, C-2 ve C-3 atomları arasında doymamış bağ ve C-4 pozisyonunda (piron halkasında) karbonil grubu bulunmasının antioksidan özelliğe olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. C halkasındaki 2,3-çift bağın 4-okso grubuyla konjugasyonu B-halkasının elektron delokalizasyonuna katkıda bulunur. [64] A ve C halkalarında bulunan C-3 ve C-5 hidroksil grupları ise 4-okso grubuyla birlikte maksimum radikal uzaklaştırma etkisi sağlar. Molekülde 3',4'-pozisyonlarında hidroksil grubunun bulunması da antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. B halkasında bulunan o-dihidroksi grubu elektron delokalizasyonuna etki ederek, yüksek kararlılıkta flavonoid radikalının oluşmasına neden olur. İzoflavonlar, yapılarında bulunan 4- karbonil ve 5-hidroksi grubunun, oluşan izoflavon radikaline sağladıkları kararlılık nedeniyle, flavonlara göre daha aktiftirler. [65]

3,4-Dihidroksikalkonlar, kalkon türevi radikalının yüksek elektron delokalizasyonu nedeniyle, örneğin butein, analogik flavonlara göre daha aktif antioksidan özellik gösterirler.

Çeşitli araştırmacılar tarafından, o-dihidroksi flavonoidlerin antioksidan etkilerine metalle kelatlaşma mekanizmasının önemli etki gösterdiği de açıklanmıştır.

Bu bilgilere dayanarak flavonoidlerin (örneğin, quercetin) flavanollerden (örneğin, katekin) daha etkili antioksidan olduğu ileri sürülmüştür.

Bazı polifenollerin sulu çözeltide oluşturulan radikallere karşı antioksidan aktiviteleri (toroloksa ekuivalent antioksidan aktiviteleri) ve yapı formülleri verilmiştir.



Şekil 27. Flavonoidlerin rutin, quercetin ve katekinin yapı özellikleri ile total antioksidan aktiviteleri arasındaki ilişki

Flavonollerin yapısında bulunan hidroksil gruplarının pozisyonları ile antioksidatif aktivite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Quercetin'in de morin, kaempferol ve luteolin gibi etkili antioksidan olduğu gösterilmiştir. [66]

Husain ve meslekdaşları myricetin, quercetin ve rhamnetinin hidroksil radikale karşı tutuklama (antioksidan) özelliği gösterdiğini ve bu etkinin B aromatik halkasında bulunan hidroksil gruplarının sayısına bağlı olarak arttığını göstermiştir.

P. hidropiper bitkisinden izole edilen dimetilquercetinlerin lipid peroksidasyonunun etkili inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle 7,4- dimetilquercetin'in yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Thymus vulgaris türünden elde edilen bazı 7-metilflavonların da yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri açıklanmıştır. [67] Bu deneysel sonuçlar gösterir ki, flavonol yapısında metoksil gruplarının bulunması da antioksidatif aktiviteye katkıda bulunur.

Antosiyaninler çiçek ve meyvelerin renklerinden sorumlu bileşikler olup, besin ve farmasötik ürünlerin boyanmasında kullanılırlar. [68] Günümüze kadar antioksidan özelliği test edilen antosiyaninlerin sayısı fazla değildir. Ancak, test edilen antosiyaninlerin çok yüksek antioksidatif aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Örneğin, antosiyaninlerin üzüm kabuğundan izole edilen ekstraktı çok iyi antioksidatif aktivite göstermiştir. Açılınmış malvidin glikozit, üzüm kabuğunun majör bileşeni, linoleik asidin oksidasyonunda oldukça yüksek aktivite göstermiştir. [69]

1.3.2. Flavonoidlerin Kanserle İlgili Özellikleri

Flavonoidler günlük yiyeceklerimizin bileşenidir [70] ve bunların genotoksik etkileri her geçen gün artmakta ve dikkat çekmektedir. Flavonoidlerin genotoksik etkilerini belirlemek için çeşitli araştırmalarla:

- a) Değişik flavonoidlerin *Salmonella typhimurium* türleri ve diğer mikroorganizmaların mutajen özelliklerine etkisi denenmiştir;
- b) Flavonoid içeren bitkilerin mutajen özellikleri;
- c) Non-mikrobiyolojik sistemlerde in vitro ve in vivo genetik etkileri ve
- d) Deney hayvanları kullanarak karsinojen özellikleri test edilmiştir.

1.3.3. Flavonoidlerin Antikarsinojenik Etkileri

Besinlerle alınan taze sebze ve meyvelerin bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterdiğine dair önemli deliller mevcuttur. Genellikle bu koruyucu etkinin, besinlerde bulunan antioksidan özellikli bileşiklerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bununla beraber son yıllarda, yürütülen çalışmalar yüksek bitkilerden elde edilen polifenolik bileşiklerin [71,72] antioksidan etki veya farklı bir mekanizma ile antikanserojen etki gösterdikleri ileri sürülmektedir. Özellikle, içilen şarap ve çayın in vitro ve in vivo koşullarda antioksidatif etki gösterdiği açıklanmıştır. [73-78]

Flavonoidlerden quercetinin, karakteristik bir karsinojen bileşik olan, polinükleer aromatik hidrokarbon benz[α]pirenin (BP) mutajenik (genetik değişiklik yapma) aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Quercetinin farelerin kolon epithelial hücrelerinde benz[α]pirenin doğurduğu çekirdek zedelenmelerini de inhibe ettiği açıklanmıştır. Bundan başka, quercetinin fare cildinde 7,12-dimetilbenz[α]antrasen (DMBA), BP, N-metil-N-nitrozoüre ve BP-7,8,-dihidrodiol-9,10-epoksit etkisiyle oluşturulan tümorogenezisi de önlediği gösterilmiştir. Wattenberg ve Leong tarafından 3,5,7,3',4'-pentametoksiquercetinin fare besilerine ilavesiyle, farelerde oluşturulan akciğer adenomasının büyük ölçüde önlendiği gösterilmiştir. Sonraki yıllarda, farelerin besilerine % 5 civarında quercetin ilavesinin, DMBA etkisiyle oluşturulan meme kanserini % 48 oranında önlediği de belirlenmiştir. Ancak, meme kanserinin inhibe mekanizması açıklanmamıştır. Quercetinin iri farelerde azooksimetanol ile oluşturulan kolon kanserini de inhibe ettiği gösterilmiştir. [79]

Flavonoidlerin sitotoksik ve antimitotik etkiler gösterdikleri de belirtilmiştir. [80] Polanisia dodecandra bitkisinden izole edilen 5,3'-dihidroksi-3,6,7,8,4'-pentametoksiflavonol ve 5,4'-dihidroksi-3,6,7,8,3'-pentametoksiflavonolun bazı kanser türlerine karşı aktivitelerini araştırmışlardır. Bu araştırmada 5,3'-dihidroksi- 3,6,7,8,4'-pentametoksiflavonolun in vitro koşullarda merkezi sinir sistemi kanserine, akciğer kanseri hücrelerine, yumurtalık kanseri hücrelerine, kalın barsak kanseri hücrelerine, böbrek kanseri hücrelerine, melanoma hücrelerine ve iki değişik lösemi hücresine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca GI50 mikromol konsantrasyonlarla nonamolar konsantrasyonlar arasında etkili olmuş (GI50-%50 inhibe aktivitesi gösteren konsantrasyondur) ve tüm denenen tümör hücrelerine karşı kuvvetli sitotoksik etki göstermiştir. Buna karşılık 5,4'-dihidroksi-3,6,7,8,3'- pentametoksiflavonol denenen sistemlerin çoğuna karşı önemli bir inhibe etkisi göstermemiş (GI50>4mm/ml), yalnız medulloblastoma tümör hücrelerine karşı etkili olmuştur. Bu iki bileşiğin yapıları arasındaki fark ise, yalnız B halkasında C-3' ve C-4' pozisyonlarında hidroksil ve metoksil gruplarının yerinin değişmesinden ibarettir.

Antimutajenler etki tarzlarına bağlı olarak, desmutajen ve biyoantimutajenler olarak sınıflandırılırlar. [81] Desmutajenlik DNA'ya hasar verdikten sonra, mutajeni nötralize aktivitesi olup bazı testlerde antimutajenlik olarak değerlendirilmektedir. Biyoantimutajenlik ise DNA'nın mutajen etkisiyle hasarından sonra, mutajenezis prosesinin bastırılma aktivitesidir.

Quercetin, luteolin ve galangin yapılarındaki farklılığa rağmen kuvvetli antioksidan olarak bilinirler. [82] Luteolinin quercetine göre daha kuvvetli antioksidan olduğunu ve antioksidatif etki için C-3',C-4' pozisyonlarında mutlaka hidroksil grubu bulunmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Böylece, bu flavonoidlerin desmutajenik etkileri ile beraber antioksidan aktiviteye sahip oldukları da açıklanmıştır.

Bu nedenle, flavonoidlerin olası desmutajenik etki mekanizma yollarından biri, DNA'nın hasarından sonra radikallerin yakalanmasıdır. Bu flavonoidler genellikle yenilen sebze, meyve ve çayda yeterli miktarda bulunurlar. [83]

Flavonoidlerin benzo[α]piren, dimetilbenz[α]antrasen, N- nitrozometilüre ve metilkolantrenin karsinogenezisini de inhibe etdikleri iyi bilinmektedir. [84-87]

1.3.4. Flavonoidlerin Antitoksik ve Hepatoprotektif Etkileri

X-ışınların kapiller geçirgenliğin artmasına neden olduğu bilinmektedir. İki flavonoid ve bir "citrus biflavonoid" karışımının fare barsaklarında X-ışınlarının neden olduğu kapiller geçirgenliğe etkisini araştırmıştır.[88] Her üç bileşik mavi Evans boyasının barsaklara sızmasını azaltmış ve X-ışınlarına karşı yüksek koruyucu aktivite göstermiştir. Flavonoidlerin hasarlara neden olan ışın etkisine karşı koruyucu özelliklerinden faydalanmak için yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.3.5. Flavonoidlerin Virüslere Karşı Etkileri

Flavonoidlerin virüslere karşı aktivite gösterdiği 1940 lı yıllardan itibaren bilinmektedir. [89] Flavonoidlerden: quercetin, morin, rutin, dihidroquercetin (taxifolin), dihidrofisetin, leykoeyanidin, pelargonidin, kloritir, apigenin, katekin, hesperidin ve naringenin bazı virüslere karşı etkili olduğu belirlenmiştir. Virüslere karşı etkinin aglikonlar için karakteristik olduğu ve C-3 pozisyonunda hidroksil varlığının aktiviteye katkıda bulunduğu Ishitsuka ve arkadaşları (1982) tarafından ileri sürülmüştür.

1.3.6. Flavonoidlerin Memelilerin Enzim Sistemlerine Etkisi

Bazı flavonoidlerin patolojik olaylara karışan farklı enzimlere, örneğin adenazin deaminaz, [90] angiotenzin-döndürücü enzim, [91] siklooksigenaz ve lipooksigenaz, protein tirozin kinaz [92] ve HIV-1 proteinaza [93] etkileri araştırılmıştır. Flavonoidlerin in vitro şartlarda memelilerin enzim sistemlerine gösterdikleri etkiyle yapıları arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Flavonoidlerin bazı enzimlere etkisi aşağıda verilmiştir.

Histidin dekarboksilaz ve dihidroksifenilalanin dekarboksilaz (DOPA). Martin ve meslekdaşları (1949) quercetin ve (+)-katekin gibi yaygın flavonoidlerin histidin dekarboksilazı inhibe ettiğini göstermiştir. Naringenin histidin dekarboksilazın zayıf inhibitörü olduğu ve aynı zamanda mide antiülser aktivite gösterdiği de belirlenmiştir. Orobol ve 5,7,3,4'-tetrahidroksi-8-metoksiflavonolun DOPA'nın etkili bir inhibitörü olduğu ve farelerin spontan hipotansiyonunda önemli hipotansif etki gösterdiği açıklanmıştır. Histidin dekarboksilazı başka flavonoidlerin de inhibe ettiği bilinmektedir. Umezavva ve

arkadaşları (1975) yukarıda adı geçen ve bazı başka flavonoidlerin katekol-O-metiltransferazı da inhibe ettiğini göstermiştir.

Protein kinaz C (PKC). Bu enzim serin- ve treonin- fosforilleştirici enzim olarak, tümör hızlandırılması, salgı prosesleri, uyarıcı hücre fonksiyonları ve T-limfosit fonksiyonunu da içine alan geniş kapsamlı aktivite gösterir. Araştırmacılar [94] PKC'nın belirli flavonoidler tarafından in vitro inhibe edilebildiğini belirlemişlerdir. Feriolla ve arkadaşları (1989) fare beyninin kısmen saflaştırılmış PKC'ne flavonoidlerin etkisini araştırarak fisetin, quercetin ve luteolinin bu enzimin aktif inhibitörü olduğunu göstermiştir.

Protein tirozin kinazlar (PTK) hücre büyümesi ve transformasyonu için gerekli olan sinyal iletiminde görev alırlar. Bu nedenle, değişime uğrayan hücrelerin büyümesinin kontrolünde potansiyel bir faktördürler. [95]

Bu bileşiklerin inhibe etme aktivitelerinin karşılaştırılması, flavonolun (quercetin) 3-hidroksil grubunun glikozillenmesinin aktiviteyi önemli ölçüde aşağı düşürdüğünü göstermektedir (kaempferol ile kaempferol 3-O-a-ramnopiranozit ve 3-Oa-arabinozitin aktivitelerinin karşılaştırılması). Diğer yönden bazı flavonollerin inhibe edici aktivitelerine B-halkasındaki hidroksil gruplarının etkileri belirlenmiştir. Bu araştırmadan aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

- a) Yapıda C-4' pozisyonunda hidroksil grubunun bulunması aktivite için önemlidir (kaempferol ve galanginin karşılaştırılması).
- b) Serbest 4'-OH grubunun metoksil grubu ile substitue olması aktiviteyi önemli olarak azaltır (kaempferol ve kaempferidin karşılaştırılması).
- c) Kaempferolun 4'-OH grubunun 2'-pozisyonuna yer değişmesi (datiscetin) aktivitenin azalmasına neden olur.
- d) Kaempferolun 4'-OH grubuna orto- pozisyonda hidroksil grubunun ilave edilmesi (quercetin) aktivite gücüne etki etmez; ancak orto- pozisyona meta hidroksil grubunun eklenmesi (morin) aktiviteyi artırır. Elde edilen sonuçlar, protein tirozin kinazın inhibesi için flavonoidlerin gereken yapı şartlarına ait önemli bilgiler verir.

Bazı flavonoidlerin: flavonlardan apigenin, luteolin, 3', 4'-dihidroksiflavonun ve flavonollerden kaempferol, quercetin, morin, myricetin, eriodietylol ve taxifolinin çeşitli patolojik olaylarda (keskin pankreatite, iltihablı proseslere, tümör saldırılarının değişik

fazlarına, çeşitli kanser türlerine) yer alan iki enzime, tripsin ve leysin proteinaza etkilerini araştırmıştır. [96]

Araştırılan tüm flavonoidlerin tripsini inhibe ettiği, ancak luteolin, 3',4'-dihidroksiflavon ve quercetin ise ayrıca leysin proteinazı (leysin aminopeptidaz) da inhibe ettiği bulunmuştur. Farklı flavonoidlerin, tripsini inhibe etme değerleri, bu enzimin inhibesi için belirli bir yapı özelliğinin gerekli olduğunu göstermiştir. Flavonoidlerin yapısında 5-OH ve 7-OH varlığının inhibe edici aktivite için, önemli olduğu belirlenmiştir.

Bu hidroksil grupları flavonoide yakın mesafede bulunan amino asit birimleri veya tripsin molekülünün aktif bölümleri ile hidrojen bağı oluşmasında rol oynayabilirler. HIV-proteinazı önleyen flavonoidler için de, moleküllerarası bağ oluşmasının tahmin edildiği önceden bildirilmiştir. [97] Yapıda C-2,3 çift bağı ve C halkasında C-3' ve C-4' pozisyonlarında hidroksil gruplarının bulunması flavonoidlerin aktifliklerini artırmak için önemlidir.

Leysin aminopeptidazın inhibesinde ise C-2,3 çift bağ içeren flavonoidler daha etkili olmuştur.

Flavonoidlerin 5-lipoksigenaz ve siklooksigenazı [98] ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettikleri; hücrenin immün ve inflamatuvar fonksiyonlarına çeşitli etki gösterdikleri bulunmuştur. [99]

Flavonoidler insanların günlük beslenmelerinde genellikle meyve ve sebzelerle alınırlar. Batılıların günlük gıdaları, yaklaşık 1g karışık çeşitli flavonoidler içerir. Bu miktar, organizmanın sıvı kütlesi ve dokularını farmakolojik olarak gereken konsantrasyonda tutmak için yeterlidir. Flavonoidlerin besin değeri yoktur, ancak insan sağlığı için son derece önemlidirler. Son zamanlarda, bazı besinlerle (çay, soğan, vb) flavonoidlerin sürekli alınması ihtiyar insanlarda kalbin koronar hastalıklarının riskini düşürdüğü açıklanmıştır. [100]

Günümüzde flavonoidlerle ilgili araştırmaların geniş çapta ve hızla yürütülmesi bu bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri hakkında geniş bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Sonuç olarak, flavonoidler geniş spektrumlu antiallerjik, antihipertanzif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antimutajenik, antineoplastik, antiülserojenik, antiviral, hepatoprotektif, hipolipidemik ve başka önemli özelliklere sahiptirler. [101]

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Flavonoidlerin yapıları ve onların biyolojik aktiviteleri ile fizikokimyasal özellikleri arasındaki bağlantılar araştırılmıştır. Bu araştırmalarda moleküler mekanik metodu (MM2) ile gerilim enerjileri hesaplanmıştır. Geometrik ve elektron özelliklerinin de kuantum kimyasının yarı empirik AM1 metodu ile hesapladık. Ayrıca HYPERCAM programını da kullanarak bir takım veriler hesapladık. Bu parametreler ışığında üzerinde çalışılan moleküllerin biyolojik yönden aktiviteleri hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Bu araştırma kapsamında flavon, flavonol, flavanon ve izoflavonoid olmak üzere dört başlık altında çalışılarak bunların fizikokimyasal parametreleri hesaplanmıştır.

2.1. Moleküler Mekanik Metotlar

Moleküler mekanik hesaplamalar, moleküler sistemdeki elektronları açık bir şekilde göz önüne almaz. Bir molekül, yaylarla birbirine bağlanmış kütlelerden oluşan bir sisteme benzer tarzda, harmonik kuvvetlerle etkileşen kütleler topluluğu olarak ele alınır. Burada kütleler, elektronların etrafında küresel olarak dağıldığı atom çekirdeklerini, yaylar ise atomlar arası kimyasal bağları temsil eder [102].

Atomlar arası etkileşimler iki kısma ayrılır; [103]

1. Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşimler

- a. Gerilme
- b. Açılma
- c. Burulma
- d. Düzlem dışı açılma

2. Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler

- a. Van der Waals etkileşimleri
- b. Elektrostatik etkileşimler

Moleküldeki bağlar ve açılar birbirine bağlıdır. Bundan dolayı, oluşan bir gerilme, bükülme veya burulma hareketi komşu bağları ve bağ açılarını etkiler. Bu tür çiftleşme ile oluşan etkileşimlerin enerjisi genelde saf etkileşimlere göre daha küçük gözlenir. Çiftleşme ile oluşan etkileşimler, burulma-bükülme, gerilme-bükülme gibi etkileşimler olarak verilir.

Atomlar arası etkileşimlerin her biri potansiyel enerji ile tanımlanır. Molekülün toplam potansiyel enerjisi bu etkileşimlere karşılık gelen potansiyel enerjilerin toplamıdır [104,105].

$$E_{\text{TOPLAM}} = E_{\text{GERİLME}} + E_{\text{AÇIKÜLME}} + E_{\text{BURULMA}} + E_{\text{VANDERWAALS}} + E_{\text{ELEKTROSTATİK}}$$

2.2. Austin Model 1

AM1 metodu yarı deneysel bir metoddur. Bu metotta moleküler özelliklerin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılamayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabileceği gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir [106].

3. BULGULAR

Flavon, flavonol, flavanon, izoflavonoid lerin geometrileri MM2 ve AM1 metodlarıyla optimize edilerek bileşiklerin kararlı konformasyonları belirlenmiştir.

Bileşiklerin geometrik ve elektron yapıları moleküler mekanik ve kuantum kimyasının metodları ile incelenerek onların fizikokimyasal özellikleri hesaplanmıştır.

Bu bileşiklerin kuantum kimyasal parametreleri ile biyolojik aktiviteleri arasında belirli bağıntıların olduğu saptanmıştır.

3.1. Flavonların Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması

Tablodan da anlaşıldığı üzere araştırılmış olan flavonlardan membrandan geçişi en kolay olan APIGENIN dir. Sebebi μD sinin diğerlerine göre daha yüksek olmasıdır.

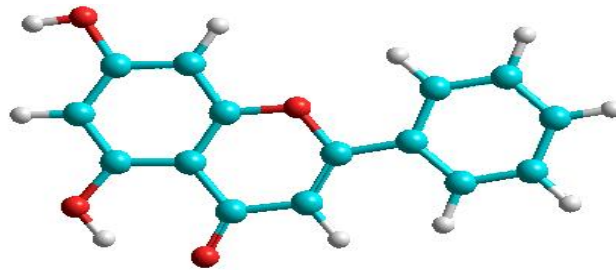
Gerilim enerjisi en yüksek olan AGCHOUSTIN E dir. Sebebi ise substitue grupların büyük oluşu ve birbirleri ile etkileşimi diğerlerine göre daha fazla olmasıdır.

İyonlaşma potansiyeli en fazla olan molekül CHRYSIN dir.

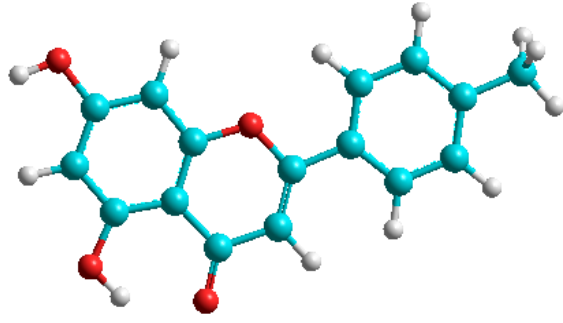
CHRYSIN' in substitue gruplarının etkileşiminin zayıf olması nedeni ile dönme açısı 0'dır. Yani düzlemseldir.

Elektron aktivitesi en yüksek olan AGCHOUSTIN F dir. Sebebi ise $\epsilon_{lumo(eV)}$ in diğerlerine göre daha düşük olmasıdır.

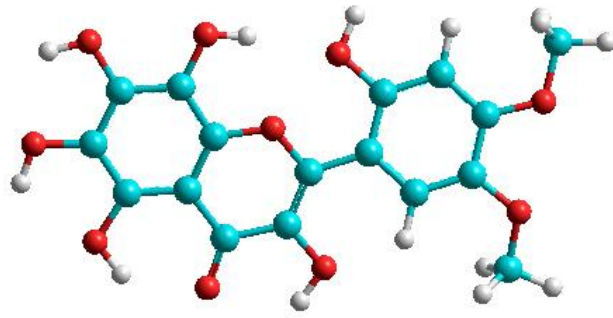
Dönme açısı en yüksek olan AGCHOUSTIN E dir. Sebebi ise yan grupların etkileşimin yani birbirlerini çekme ve itmelerinin daha yüksek olmasıdır.



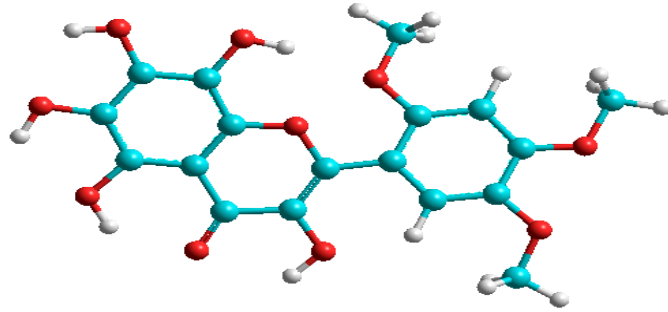
Şekil 28. Chrysin



Şekil 29. Apigenin



Şekil 30. Agchoustin F



Şekil 31. Agchoustin E

Tablo 1. MM2 ve AM1 metodları ile flavonların geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması

Flavonlar	E_{ger} (kcal/mol)	E_{tot} (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ϕ (der)	$\epsilon_{homo}(eV)$	$\epsilon_{lumo}(eV)$	μD
CHRY SIN	9.828	-3407.696	-85.090	0	-9.234	-0.956	2.928
API GENIN	9.512	-3690.703	-93.003	0.062	-9.168	-0.939	3.337
AGCHOUSTIN F	13.283	-4553.146	-322.998	20.711	-8.467	-1.097	2.767
AGCHOUSTIN E	18.192	-4821.829	-316.537	25.001	-8.414	-1.064	2.824

3.2. Flavonollerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması

Tablodan da anlaşıldığı üzere araştırılmış olan flavonollerden mebrandan geçişi en kolay olan Kumatakenin' dir. Sebebi μ_D sinin diğerlerine göre daha yüksek olmasıdır.

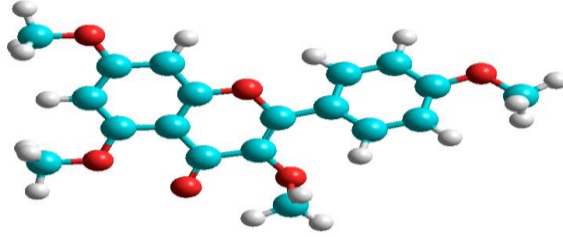
Gerilim enerjisi en yüksek olan Pachypodol' dir. Sebebi ise subsitue grupların büyük oluşu ve birbirleri ile etkileşimi diğerlerine göre daha fazla olmasıdır.

İyonlaşma potansiyeli en fazla olan molekül Penduletin' dir.

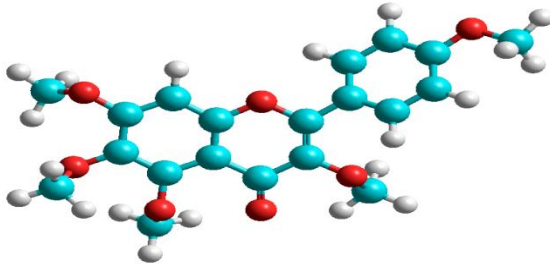
Jaceidin'in subsitue gruplarının etkileşiminin kuvvetli olması nedeni ile dönme açısı en yüksek olan moleküldür.

Elektron aktivitesi en yüksek olan Jaceidin' dir. Sebebi ise $\epsilon_{lumo(eV)}$ ' in diğerlerine göre daha düşük olmasıdır.

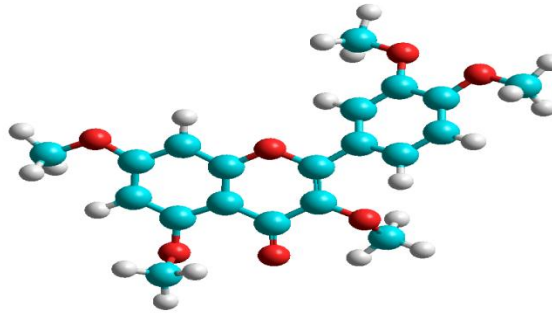
Penduletin, Pachypodol ve Jaceidin'in μ_D sinin 0 olmasından dolayı polaritesi düşüktür ve bunlar apolar moleküllerdir ve membrandan geçişleri polar moleküllere göre daha zordur.



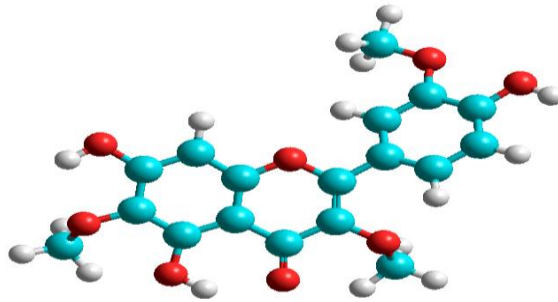
Şekil 32. Kumatakenin



Şekil 33. Penduletin



Şekil 34. Pochypodol



Şekil 35. Jaceidin

Tablo 2. MM2 ve AM1 metodları ile flavonollerin geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması

Flavonoller	E_{ger} (kcal/mol)	E_{tot} (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ϕ (der)	$\epsilon_{homo}(eV)$	$\epsilon_{lumo}(eV)$	μD
Kumatakenin	27.804	-4678.726	-136.6257	27.15	-8.655	-0.5728	2.791
Penduletin	32.219	-5045.367	-168.6145	32.614	-8.859	-0.8109	0
Pachypodol	32.962	-5046.994	-170.2416	31.186	-8.606	-0.7628	0
Jaceidin	21.726	-4618.371	-232.2468	31.188	-8.813	-0.9678	0

3.3. Flavanonların Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması

Tablodan da anlaşıldığı üzere araştırılmış olan flavanonlardan mebrandan geçişi en kolay olan Pinocembirin dir. Sebebi μD sinin diğerlerine göre daha yüksek olmasıdır.

Gerilim enerjisi en yüksek olan Hesperetin' dir. Sebebi ise subsitue grupların büyük oluşu ve birbirleri ile etkileşimi diğerlerine göre daha fazla olmasıdır.

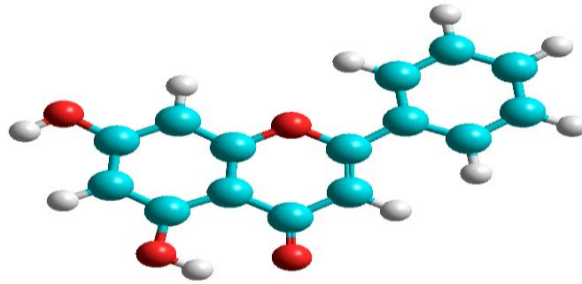
İyonlaşma potansiyeli en fazla olan molekül Pinocembirin dir.

Hesperetin'in substitue gruplarının etkileşiminin kuvvetli olması nedeni ile dönme açısı en yüksek olan moleküldür.

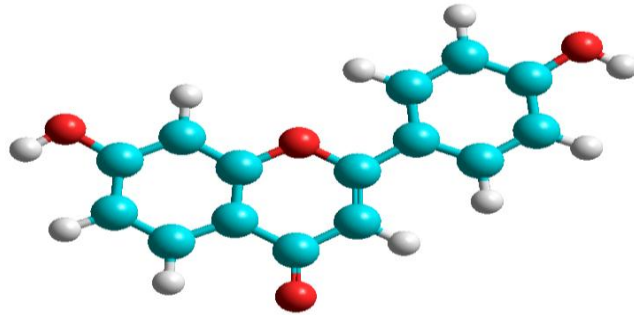
Elektron aktivitesi en yüksek olan Liguitigenin dir. Sebebi ise $\epsilon_{\text{lumo(eV)}}$ in diğerlerine göre daha düşük olmasıdır.

Hesperetin'in μD sinin 0 olmasından dolayı polaritesi düşüktür ve bu apolar moleküldür ve membrandan geçişi polar moleküllere göre daha zordur.

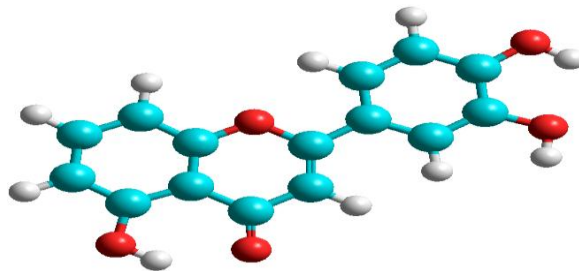
Eriodectyol molekülünün substitue gruplarının etkileşimlerinin zayıf olması nedeni ile dönme açısı 0 dır. Yani molekül düzlemseldir.



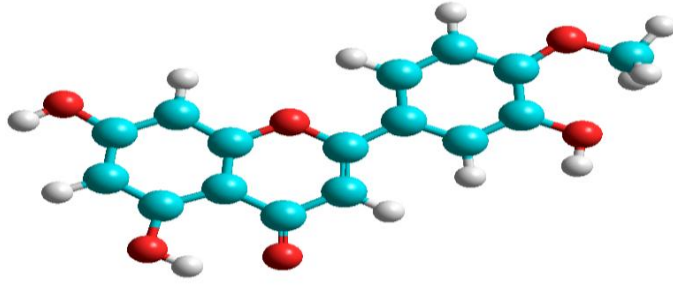
Şekil 36. Pinocembirin



Şekil 37. Liguitigenin



Şekil 38. Eriodectyol



Şekil 39. Hesperetin

Tablo 3. MM2 ve AM1 metodları ile flavanonların geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması

Flavanonlar	E_{ger} (kcal/mol)	E_{tot} (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ϕ (der)	$\epsilon_{homo}(eV)$	$\epsilon_{lumo}(eV)$	μD
Pinocembirin	9.8282	- 3407.6960	-85.0899	0.0188	-9.2337	-0.9564	2.928
Liguitigenin	10.3799	- 3405.0632	-82.4572	0.05	-9.0936	-0.8451	1.479
Eriodectyol	8.1245	- 3510.4572	-128.2922	0	-9.0433	-1.0433	2.21
Hesperetin	13.8419	- 3881.3535	-164.5355	4.84	-8.9348	-0.9884	0

3.4. İzoflavonoidlerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Hesaplanması

Tablodan da anlaşıldığı üzere araştırılmış olan izoflavonoidlerin membrandan geçişi zordur. Sebebi μD 0 olmasıdır.

Gerilim enerjisi en yüksek olan Bowidichione' dir. Sebebi ise substitue grupların büyük oluşu ve birbirleri ile etkileşimi diğerlerine göre daha fazla olmasıdır.

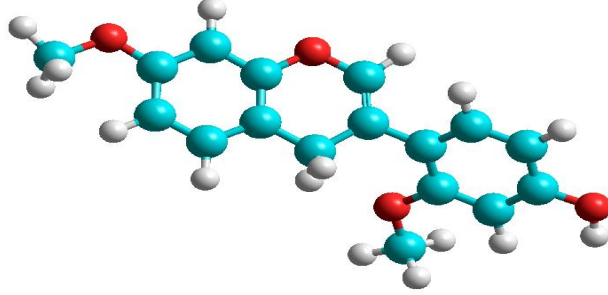
İyonlaşma potansiyeli en fazla olan molekül Bowidichione dir.

Daidzein'in substitue gruplarının etkileşiminin kuvvetli olması nedeni ile dönme açısı en yüksek olan moleküldür.

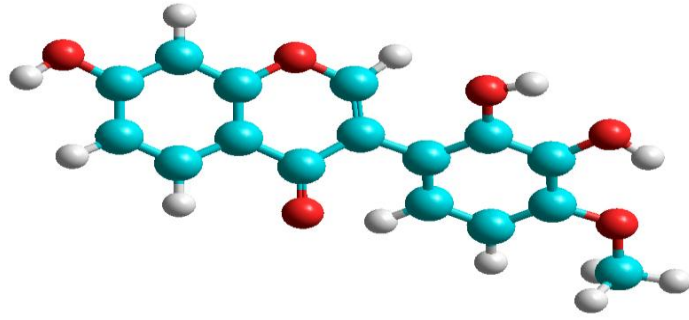
Elektron aktivitesi en yüksek olan Bowidichione dir. Sebebi ise $\epsilon_{lumo}(eV)$ ' in diğerlerine göre daha düşük olmasıdır.

Bu moleküllerin μD sinin 0 olmasından dolayı polaritesi düşüktür ve bunlar apolar moleküllerdir ve membrandan geçişleri polar moleküllere göre daha zordur.

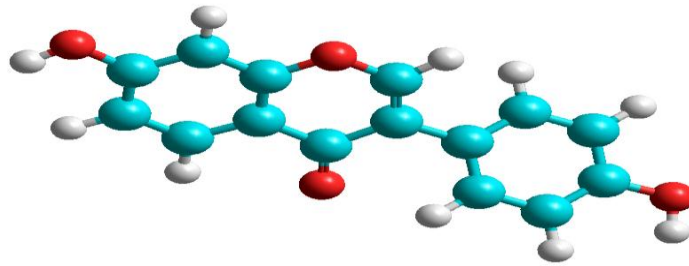
Gerilim enerjisi en düşük olmasına rağmen dönme açısı en yüksek olan Arvenson molekülüdür. Sebebi ise metoksi grubunun diğer moleküllerle arasında olan itme kuvvetinden kaynaklıdır.



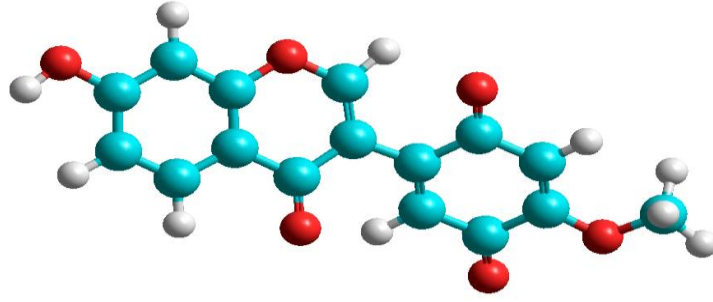
Şekil 40. Arvenson



Şekil 41. İzoferreirin



Şekil 42. Daidzein



Şekil 43. Bowidichione

Tablo 4. MM2 ve AM1 metodları ile izoflavonoidlerin geometrik ve elektronik parametrelerinin hesaplanması

İzoflavonoidler	E_{ger} (kcal/mol)	E_{tot} (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ϕ (der)	$\epsilon_{homo}(eV)$	$\epsilon_{lumo}(eV)$	μD
Arvenson	11.7470	-4064.8633	-87.8653	52.86	-8.3530	0.0748	0
İzoferreirin	26.8173	-3881.7982	-164.9802	36.64	-8.6444	-0.4651	0
Daidzein	19.2909	-3406.4639	-83.8579	38.01	-8.7326	-0.600	0
Bowidichione	55.0402	-3737.0794	-124.4655	35.58	-9.5309	-1.6347	0

4. TARTIşMA

Flavon, flavonol, flavanon, izoflavonoid lerin geometrik ve elektron yapılarının incelenmesi ve onların biyolojik aktiviteleri arasında belirli bağıntıların belirlenmesi daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan bileşiklerin sentezlenmesi için altyapı oluşturmaktadır.

5. SONUÇLAR

Flavonoidlerin fizikokimyasal özellikleri araştırıldı.

Birtakım flavonoidin konformasyon analizi yapıldı. Aynı zamanda bunların elektron yapıları incelendi.

Quantum kimyasal hesaplamaların sonucunda bu bileşiklerin quantum kimyasal parametreleri hesaplandı.

Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi ile kimyasal parametreler arasında bağıntıların olduğu tespit edildi.

Aynı zamanda bu bileşiklerin moleküler mekanik metodlarıyla (MM2) konformasyonel analizi yapıldı.

Bu bileşiklerin kararlı hallerinin dönme açıları MM2 ve AM1 metodlarıyla belirlendi.

6. ÖNERİLER

Son yıllarda flavonoidlerin ve türevlerinin önemi bilim dünyası tarafından daha çok anlaşılmış olup bu maddeler üzerine geniş ve detaylı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca flavonoidler biyolojik aktiviteleri olan bileşiklerdir. Canlı sağlığı için araştırılması gereken maddelerdir. Bu araştırmaların flavonoidlerin yapısının aydınlatılmasında yararlı olacağı düşüncesindeyim.

7. KAYNAKLAR

1. McClure J.W. (Eds.Cody, V., Middleton, E. And Harborne, J.B.), Alan R. Liss, New-York, 1986, 77-85.
2. Huang, <M.-T., Wood,A.W., Newmark, H.L., Sayer,J.M., Yagi, H., Jerina, D.M., Conney A.H., Carcinogenesis, 1983, 4,1631.
3. Deschner, E.E., Ruperto, J., Wong, G., Newmark, H.L., Carcinogenesis, 1991, 7,1193.
4. Ravi, P., Narayanan, V and Raman, P.V., Fitoterapia, 1990, 61, 191.
5. Bohm. B.A., Fong, G., Hiebert, M., Jamal, A. and Crins, W.J., Phytochemistry, 1992, 31, 1261.
6. Dewick, P.M. in the Flavonoids: Advences in Research Sinse 1986 (Harborne, J.B., ed.), Chapman Hall London, 1994, p. 117.
7. Bors, W. and Saran, M., 1987.
8. Pratt ve Hudsn, 1990.
9. Wagner, H., Planta Med., 1989, 55, 235.
10. Wagner, H., Elbi, G., Lotter, H. and Guinea, N., Pharm. Pharnacol., 1991, 1,15.
11. Vlietinick ve ark., 1988.
12. Hikino, H. and Kiso,Y., in: "Economic andNedicinal Plant Research," Ed. by Wagner, H., Hikino,H., and Farnsworth N.R., Academic Press, London, 1988.
13. Moroney. M.A., Alcanaz, M.J., Forder, R.A.. Carey, F., Hoult, J.R.S., J. Pharm. Pharmacol, 1988, 40, 787.
14. Vlaskovska, M., Drenska, D., Ovcharov, R., Probl. Vutr. Med., 1990, 18.
15. Kato.R., Nakadate.T., Yamamoto, S., Sugimura, T., Carcinogene-sis, 1983, 4. 1301.
16. Huang, M.-T., Wood,A.W., Newmark, II.L., Sayer.J.M., Yagi, H., Jerina, D.M., Conney, A.H., Car cino gene sis, 1983, 4,1631.
17. Verma, A.K., Johnson, J.A., Gould, M.N., Tanner, M., Cancer Res., 1988, 48, 5754.

18. Deschner. E.E., Ruperto, J., Wong,G., Nevvmark, H.L., Carcinoge- nesis, 1991, 7, 1193.
19. Halliweel, 1992.
20. Namiki, M., Crit. Rev. Food. Sci. Nutr., 29 (1990), 273.
21. Bors.W., Heller. W., Michel, C. and Saran, M., Meihods Enzymol, 1990, 186,343.
22. Tsujimoto,Y., Hashizume, H. and Yamazaki. M., İni. J. Biochem, 1993 25,491.
23. Yuting, C., Rongliang, Z., Zhongjian, J. and Yong, J., Free Radical. Biol. Med., 1990, 9,19.
24. Zhou.Y.C.and Zheng, R.L., Biochem. Pharmacol, 1991, 42,1177.
25. Cottel ve ark., 1992.
26. Hanasaki, Y., Ogawa.S. and Fukui, S., Free Radikal Biol. Med., 1994, 16, 845.
27. Erben-Russ. M., Michel, C.. Bors, W. and Saran, M., J. Phys. Chem., 1987a, 91,2362.
28. 28. Javanovic, S.V., Steenken, S., Tosic, M., Marjonovic, B. and Simic, M.G., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116,4846.
29. Fraga, C.G., Martino, V.S., Ferraro, G.E. Coussio, J.D. and Boveris, A., Bioghem. Pharmacol, 1987, 36,717.
30. Negre-Salvayre, A., Alomar, Y., Troly. M. and Salvayre, R., Biochim. Biophys. Ağa, 1991, 1096,291.
31. Oguni, İ., Nasu, K., Kanaya,S., Ota, Y., Yamamoto, S. and Nomura T. Jpn. J. Nutr., 1989, 4793.
32. Satoshi, S. and Hara. Y., Fragrance, 1990, Now, 24.
33. Kada, T.K., Kaneko, S., Matsuzaki T.M., Hara, Y., Mutat. Res., 1985, 150, 127
34. Jain, A.K., Shimoi, K., Nakamura,Y,, Kada,T., Hara.Y., Tomita, İ., Mutat. Res., 1989, 10,1.
35. Yen, G.C. and Chen, H.Y., J. Food Prot., 1994, 57.54.
36. İsao. T., FragranceJ., 1990, Nov, 54.
37. Ruch. R.J.. Cheng, S.J. and Klaunig, J.E., Carcinogenesis, 1989, 10, 1003.

38. Sorata, Y., Takahama, U., Kimura, M., *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, 799.
39. Erben-Russ. M., Michel, C., Bors, W. and Saran, M., *J. Phys. Chem.*, 1987a, 91,2362.
40. Husain. S.R., Cillard. J. and Cillard, P., *Phytochemistry*, 1987, 26,2489.
41. Chen, Y., Zheng, R., Jia.Z. and Ju.Y., *Free Radical. Biol. Med.*, 1990, 9, 19.
42. Sichel, G., Corsaro, C., Scalia, M., Di Bilio A.J. and Bonomo, R.P., *Free Radical. Biol. Med.*, 1991, 11, 1.
43. Wang. P.-F. and Zheng, R.-L., *Chem. Phys. Lipids*, 1992, 63, 37.
44. Ho, C.-T., Chen, Q., Shi, H., Zhang. K.-Q. and Rosen, R.T., *Prev. Med.*, 1992, 21,520.
45. Yen, G.-C. and Chen H.-Y., *JAgric. Food Chem.*, 1995, 43, 27.
46. Kim, S.B., Kim. I.S., Yeum. D.M. and Park, Y.H., *Mutat. Res.*, 1991, 254, 65.
47. Ueno, FI., Nakamuro, K., Sayato, Y. and Okada, S., *Mutat. Res.*, 1991, 251, 99
48. Torell, J., Cillard, J. and Cillard, P., *Pytochemistry*, 1986, 25, 383.
49. Fraga, C.G., Martino, V.S., Ferraro, G.E. Coussio, J.D. and Boveris, A., *Bioghem. Pharmacol*, 1987, 36,717.
50. Okuda, T., Kimura.Y., Yoshida, T., Hatano, T., Okuda.H. and Arichi, S., *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31, 1625.
51. Namiki. N. and Osawa, T., *Bazik. Life Sci*, 1986,. 39,131.
52. Cholbi, M.R., Paya, M. and Alcaraz, M.J., *Expermentia*, 1991, 47,195.
53. Negre-Salvayre, A., Alomar, Y., Troly. M. and Salvayre, R., *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, 1096,291.
54. Decharneux, T., Dubois, F., Beauloye, C., Coninck, S.W. and Wattiaux, R., *Biochem. Pharmacol*, 1992, 44, 1243.
55. Sano. M, Takahasi, Y., Komatsu, C., Nakamura. Y., Shimoi, K., Tomita. I., Oguni. I., Nasu, K., Obata.K., Konomoto, H., Masuzawa, T. and Suzuki, N., in *Proceeding of International Sumposium on Tea Science*, 1991, 304.
56. Terao, J., Piskuli, M. and Yao, Q. *Arch. Biochem. Biophys*, 1994, 308, 278.
57. Haraguchi. M., Hashimota, K., Yagi, A., *J. Agric. Food Chem.*, 1992, 40, 1349

58. Miura, K. and Nakatani, N., *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53,3043.
59. Yagi, A., Uemura, T., Okamura, N., Haraguchi, T., jmoto, T. and Hashimo-ta, K., *Phytochemistry*, 1994, 35,885.
60. Wardman, P., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1989, 18. 1637
61. Javanovic, S.V., Jankovic, Ā. and Josimovic, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114. 9018.
62. Bors.W., Heller. W., Michel, C. and Saran, M., *Meihods Enzymol*, 1990, 186,343.
63. Sichel, G., Corsaro, C., Scalia, M., Di Bilio A.J. and Bonomo, R.P., *Free Radical. Biol. Med.*, 1991, 11, 1.
64. Bors.W., Heller. W., Michel, C. and Saran, M., *Meihods Enzymol*, 1990, 186,343.
65. Dziedzic, S.Z., Hudson, B.J.F., *Food. Chem.*, 1983, 11,161.
66. Torell, J., Cillard, J. and Cillard, P., *Pytochemistry*, 1986, 25, 383.
67. Miura, K. and Nakatani, N., *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53,3043.
68. Francis. F.J., *Trends FoodSci. Technol*, 1992, 3,27.
69. Tamura. H. and Yamagami, A., *J. Agric. Food Chem.*, 1994, 42, 1612.
70. Pierpoint, W.S., in *Plants Flavono'ids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure- Activity Relationshios* (eds Cody. V. Middleton, E. and Harborne, J.B.) Alan R. Liss, New-York, 1986, pp. 125-40.
71. Harborne, J.B., in *Plant Flavonoides in Biology and Medicine* (Cody, B., Middleton E. and Harbornr, J.B., Eds.,) 15, A.R. Liss, New York, 1986.
72. Harborne, J.B. in *Plant Flavonoides in Biology and Medicine* (Cody, B., Middleton E. and Harbornr, J.B., Eds.,) 15, A.R. Liss, New York, 1986.
73. Ruch. R.J.. Cheng, S.J. and Klaunig, J.E., *Carcinogenesis*, 1989, 10,1003.
74. Namiki, M., *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 1990, 29, 273
75. Renaud, S., and De Lorgeril, M., *Lancet*, 1992, 339,1523.
76. Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks E. and Kinsella J.E., *Lance*, 1993, 341,454.
77. Serafini, M., Ghiselli, A. and Fcito-LuzzĀ, A., *Lancet*, 1994, 344, 626.

78. Kondo, M., Matsumoto, A., Kurata, H., Tanahashi, H., Koda, H., Amachi, T. and Itakura, H., *Lancet*, 1994, 344, 1152.
79. Deschner, E.E., Ruperto, J., Wong, G., Nevvmark, H.L., *Carcinogenesis*, 1991, 7, 1193.
80. Shi, Q., Chen, K., Li, L., Chang, J.-J.; Autri, C., Kozuka, M., Konoshima, T., Estes, J.R., Lin, C.M., Hamel, E., McPall, A.T., McPall, D.R. and Lee, K.-H., *J. Nal. Prod.*, 1995, 58, 475.
81. Kada, T. and Shimoi, K., *BioEssays*, 1987, 7, 113.
82. Cholbi, M.R., Paya, M. and Alcaraz, M.J., *Experientia*, 1991, 47, 195.
83. Hertog, M.G.L., Hollman, P.C.H. and van de Putte, B., *J. Agric. Food Chem.*, 1993a, 41, 1242.
84. Huang, M.-T., Chang, R.L., Fortner, J.G. and Conney, A.H., *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, 6829.
85. Verma, A.K., Johnson, J.A., Gould, M.N., Tanner, M., *Cancer Res.*, 1988, 48, 5754.
86. Mukhtar, H., Das, M., Khan, W.A., Wang, Z.Y., Bik, D.P. and Bickers, D.R., *Cancer Res.*, 1988, 48, 2361.
87. Bon, A.-M., Siess, M.-H., Suschetet, M., *Chem.-Biol. Interact.*, 1992, 83, 65.
88. Parmar, N.S. and Ghosh, N.N., *Indian J. Exp. Biol.*, 1977, 15, 311.
89. Selvvay, J.W.T., in *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical Pharmacological and Structure-Activity Relationships*, 1986.
90. Koch, H.P., Jager, W., Groh, U. and Plank, J., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1992, 14, 413.
91. Wagner, H., Elbi, G., Lotter, H. and Guinea, N., *Pharm. Pharmacol.*, 1991, 1, 15.
92. About-Shoer, M., Ma, G.-E., Li, X.-H., Koonchanok, N.M., Gehlen, R.L. and Chang, C.-J., *J. Nal. Prod.*, 1993, 56, 967.
93. Brinkworth, R.I., Stoermer, M.J. and Fairlie, P., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, 188, 631.
94. Ferriola, P.C., Cody, V. and Middleton, E., *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38, 1617.
95. About-Shoer, M., Ma, G.-E., Li, X.-H., Koonchanok, N.M., Gehlen, R.L. and Chang, C.-J., *J. Nal. Prod.*, 1993, 56, 967.

96. Parellada, J. and Guinea, M., J. Nat. Prod., 1995, 58, 823.
97. Brinkworth, R.İ., Stoermer, M.J. and Fairlie. P., Biochem. Biophys. Res. Commun, 1992, 188. 631.
98. Laughton, M.J., Evans, P.E., Moreneyy, M.A., Hoult, J.R.S., Hallivvell.B., Biochem. Pharmacol, 1991, 42,1673
99. Decharneux, T., Dubois, F.. Beauloye, C., Coninck, S.W. and Wattiaux, R., Biochem. Pharmacol, 1992, 44, 1243.
100. Hertog, M.G.L., Fesrens, E.J.M., Hollman, P.C.H., Katan, M.B. and Kromhout, D., Lancet, 1993, 342, 1007
101. Jahromi, M.A., Ray. A.B. and Chansoura, J.P.N., J. Nal. Prod, 1993, 56, 989.
102. Yıldız, A., Genç, Ö. ve BektaĖ, S., Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1997..
103. Höltje, H. D., Sippl, W., Rognan, D., Folkers, G., “Molecular Modeling” , 2nd ed., Wiley-VCH, 18-78, 2003.
104. Çelik, Ė., Akkurt, M., Ėde, S., Tutar, A., Çakmak, O., C₇H₈Br₄ Molekülünün Konformasyon Analizi ve Kuantum Mekanik Yöntemle Optimizasyonu, Elde Edilen Elektronik ve Yapısal Parametrelerin X-Işınları Yapı Analiz Sonuçları ile Karşılaştırılması. G.Ü. Journal of Science, 2003, 16 (1), 27-35.
105. Leach, A. E., “Molecular modelling principles and applications”, Paerson Education Limited, 457-501, England, 2001.
106. Ercan Erdoğan, Yüksek Lisans Tezi, Fizik, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Haziran, Ankara, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Trabzon’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Trabzon’da tamamladı. 2004 - 2005 eğitim - öğretim yılında KTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne girdi. 2008 yılında bu bölümden “Kimyager” unvanını alarak mezun oldu. 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek lisana başladı. Yabancı dili İngilizce’dir.