

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2,5-DİHİDROKSİ-1,4-BENZOKİNON İLE NARİNGENİNDEN KİNON-
FLAVONOİD BAĞLI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

TUĞBA TUNCELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer Zaim

EDİRNE- 2016

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onay



Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin **Yüksek Lisans tezi** olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım



Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Kimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ömer ZAIM
Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından **Kimya Anabilim Dalında** bir **Yüksek Lisans tezi** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

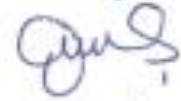
Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ömer ZAIM

Doç. Dr. Temine ŞABUDAK

Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT

İmza



Tarih: 15/01/2016

**T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYAYÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI**

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

15/01/2016

Tuğba TUNCELI



Yüksek Lisans Tezi

2,5-Dihidroksi-1,4-Benzokinon ile Naringenininden Kinon-Flavonoid Bağlı Bileşiklerin
Sentezi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Flavonoidler ve kinonlar biyolojik olarak son derece önemli bileşikler olmaları sebebiyle geniş uygulama alanına sahiptirler ve reaksiyonları yoğun ilgi görmektedirler. Biz tez çalışmamızda, bir flavonoid olan naringenin (**11**) ile 1,2-dibromoetan (**158**) reaksiyonu sonucunda 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) ürününü elde ettik. Hidrokinon (**71**) ile 1,2-dibromoetan (**158**) reaksiyonu sonucunda da 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen (**160**) ve 4-(2-bromoetoksi)fenol (**161**) olmak üzere iki ürün elde ettik. Daha sonra hidrokinon (**71**) ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) reaksiyonu sonucunda (**162**) nolu ürün sentezlendi. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) (**163**) ile naringenin (**11**) reaksiyonu sonucu (**164**) nolu ürün sentezlendiği düşünüldü. Sentezlenen bileşiklerden ikisinin (**162**, **164**) yeni bileşik olduğu anlaşılmış ve elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H, ¹³C NMR, DEPT, IR ve kütle spektroskopisi tekniklerinden yararlanılarak doğrulanmıştır.

Yıl : 2016

Sayfa Sayısı : 99

Anahtar Kelimeler : Flavonoid, naringenin, hidrokinon, biyolojik aktivite, sitotoksiste

Master's Degree Thesis

Synthesis of Quinone-Flavonoid Bonded Compounds from 2,5-Dihydroxy-1,4-Benzoquinone and Naringenin

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Because flavonoids and quinones are biologically very important compounds, they have large application areas and their reactions attract intensive amount of interest. In this study, we obtained 7-(2-bromoethoxy)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)couroman-4-on (**159**) from the reaction of naringenin which is a flavonoid (**11**) and 1,2-dibromoethane (**158**). Reaction of hydroquinone (**71**) and 1,2-dibromoethane (**158**) gives two products namely 1,4-bis(2-bromoethoxy)benzen (**160**) and 4-(2-bromoethoxy)phenol (**161**). Then hydroquinone (**71**) and 7-(2-bromoethoxy)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)couroman-4-on (**159**) reacts to give product (**162**). 3,6-dioxocyclohexa-1,4-diene-1,4-diyl bis(2-bromoacetate) (**163**) and naringenin (**11**) reacts to give product (**164**). Two of the synthesized products (**162 and 164**) are new compounds to the literature and ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, IR ve mass spectroscopy techniques are used to proof structures of them.

Year : 2016

Number of Pages : 99

Keywords : Flavonoid, naringenin, hydroquinone, biological activity, cytotoxicity

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimimde değerli görüşlerinden yararlandığım, tez çalışmamı birlikte yürütme imkanı bulduğum, laboratuvar çalışmalarım süresince engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her türlü sıkıntı ve zorlukta bana yardımcı olan, manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım, saygı değer hocam Prof. Dr. Ömer ZAIM'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda bilgi ve emeğini esirgemeyen, tez çalışmama olumlu katkılarıyla yön veren, ihtiyaç duyduğum her zaman manevi desteğini hissettiğim, Araş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN'a,

Organik kimya laboratuvarının tadilatı sonrası yenilenen cihazlarıyla daha iyi imkanlara sahip çalışma ortamı sunduğu için Prof. Dr. Mesut KAÇAN ve emeği olan tüm hocalarımıza,

Laboratuvarda tecrübelerini bizlerle paylaşmayı esirgemeyen Araş. Gör. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Araş. Gör. Gülce ÖZCAN, Araş. Gör. Ali Osman KARATAVUK, Araş. Gör. Dr. Zuhale HOŞGÖR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvarda birlikte çalışmaktan ve olmaktan mutlu olduğum ihtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan canım arkadaşım Kübra AKAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışma arkadaşlarım Betül ERKUŞ, Ömer GÜL, Büşra ERTAŞ, Anıl DELİORMAN, Abdullah ÇELİK, Bahri GÜÇLÜ, Refik Poyraz DİNDAR, İlyas ÇALIŞKAN'a teşekkür ederim.

Bugüne kadar olan bütün başarılarımın asıl mimarları olan hayatımda en çok değer verdiklerim babam Turgut TUNCELİ, annem Neriman TUNCELİ, ablam Tuğçe TUNCELİ'ye maddi ve manevi destekleri için sonsuz teşekkürler ederim.

2015/48 proje nolu tez çalışmama desteklerinden dolayı TÜBAP'a teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında vefat eden canım dedem rahmetli Arif KIR'a Allah'tan rahmet diler ve yokluğunda bile manevi desteğini üzerimde hissettiğim için tezimi ona ithaf ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	2
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Flavonoidler	2
2.2. Flavonoidlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.3. Flavonoidlerin Sınıflandırılması	3
2.3.1. Flavonoller	4
2.3.2. Flavanonlar	5
2.3.3. Kateşinler	6
2.3.4. Flavonlar	7
2.3.5. Antosiyanidinler	7
2.3.6. İzoflavonoidler	8
2.4. Flavonoidlerin Eldesi	11
2.4.1. Von-Konstanecki Metodu	11
2.4.2. Baker-Venkataraman Metodu	12
2.4.3. Ganguly'nin Flavon Sentezi	12
2.4.4. Suzuki Eşleşme Reaksiyonu ile Kalkon Sentezi	13

2.4.5. Flavonoidlerin Biyosentezi	14
2.4.6. Flavanon ve Kalkonların Dehidrojenasyonu.....	15
2.5. Flavonoidlerin Reaksiyonları.....	17
2.5.1. Flavonoidlerin Siyonohidrin reaksiyonu.....	17
2.5.2. Naringenin-L-Alanin aminoasit ester sentezi.....	18
2.5.3. Flavonoidlerin alkil halojenürlü bileşiklerle reaksiyonu.....	18
2.5.4. Flavonoidlerin metil iyodürleri ile Oksim, Semikarbazon ve Hidrazonların Eldesi.....	19
2.5.5. Flavonların SOCl_2 ve SO_2Cl_2 ile Reaksiyonları.....	19
2.5.6. Flavonoidlerin Aldol Kondenzasyonu	20
2.6. Flavonoidlerin Kullanım Alanları.....	20
2.7. Flavonoidlerin Canlılar Üzerindeki Etkileri	21
2.7.1. Antitümör etki	22
2.7.2. Antitrombotik etki	22
2.7.3. Antialerjik etki	22
2.7.4. Antiinflamatuvar etki	23
2.7.5. Antiviral etki	23
2.7.6. Aterosklerosis ve koroner kalp hastalıklarından koruma etkisi	23
2.7.7. Vasodilatasyon etki	24
2.7.8. Analjezik etki	24
2.7.9. Hücresel bağışıklık sistemi etkisi.....	25
2.7.10. Antiülser etki	25
2.7.11. Antihepatotoksik etki	25
2.7.12. Antibakteriyel etki.....	25
2.7.13. Antioksidan etki	26
2.7.14. Spazmolitik etki	26
2.8. Kinonlar	28
2.9. Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	28

2.10. Kinonların Adlandırılması	29
2.11. Kinonların ve Hidrokinonların Eldesi.....	30
2.11.1. Triasetoksi türevlerinden asidik ya da bazik koşullar altında hidrokinon eldesi	30
2.11.2. α -D-fruktofuranozun dehidrasyonu ile hidrokinon eldesi.....	31
2.11.3. Hidrokinonların yükseltgenmesi ile kinonların eldesi	31
2.11.4. Quinik asitin oksidasyonu sonucunda p-benzokinon eldesi.....	32
2.11.5. Anilin'in yükseltgenmesi ve indirgenmesi ile kinonların eldesi.....	32
2.11.6. Anilin'in serbest radikalik mekanizma ile yükseltgenmesi.....	33
2.11.7. Aminofenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon eldesi	33
2.11.8. Difenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi ...	34
2.11.9. 3-metoksi-katekol'ün yükseltgenmesi ile 3-metoksi-1,2-benzokinon eldesi	34
2.11.10. 4-metil-katekol'ün yükseltgenmesi ile 4-metil-1,2-benzokinon eldesi... 35	
2.11.11. 2,6-Naftalendiolün yükseltgenmesi ile kinonların eldesi.....	35
2.11.12. Fremy tuzu kullanılarak p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi	36
2.11.13. Trimetoksi türevlerine sahip bir bileşiğin demetilasyonu ile kinon eldesi	37
2.11.14. Naftokinonların sentezi	37
2.11.15. Maesanin eldesi	38
2.11.16. 1,5-dihidroksinaftalon asetilleme reaksiyonu sonucunda kinon eldesi ...	38
2.11.17. Rubiadin eldesi.....	39
2.12. Kinonların ve Hidrokinonların Reaksiyonları	39
2.12.1. p-benzokinon ile tipik bir molekül içi Diels-Alder Siklokatalizma reaksiyonu	40
2.12.2. p-benzokinon ile üç değerlikli fosfor bileşiklerinin reaksiyonları	40
2.12.3. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun diazonyum tuzları arillenme reaksiyonu.....	41
2.12.4. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun 2-bromopropanal ile alkillenme reaksiyonu	41

2.12.5. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun alkilasyon metodu ile Lapachole Sentezi...	42
2.12.6. Hidrokinonların halkalaşma reaksiyonu ile β -lapakon eldesi	42
2.12.7. p-benzokinondan Diels Alder Reaksiyonu K ₃ vitamini Eldesi	43
2.12.8. 2-hidroksi-1,4-naftokinon ve 3,4-dibromo-2-bütanon reaksiyonu.....	43
2.12.9. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun oksidasyon reaksiyonu	44
2.12.10. p-benzokinonun tiyofen dioksit türevi ile spesifik Diels-Alder reaksiyonu	44
2.12.11. p-benzokinona brom katılma reaksiyonu	44
2.13. Kinonların ve Hidrokinonların Kullanım Alanları	45
BÖLÜM 3.....	48
MATERYAL VE METOT	48
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
3.2. Kullanılan Cihazlar	49
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler	50
BÖLÜM 4.....	57
DENEYSEL KISIM	57
4.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi	57
4.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi.....	58
4.3. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un reaksiyonu.....	60
4.4. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) sentezi	61
4.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin'in reaksiyonu	62
BÖLÜM 5.....	64
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	64
BÖLÜM 6.....	70
EK-A.....	70
KAYNAKLAR.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	99

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

cm ⁻¹	dalga sayısı birimi
δ	kimyasal kayma
mmol	milimol
o.s.	oda sıcaklığı
°C	santigrat

Kısaltmalar

d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
ADP	Adenozindifosfat
CAN	Seryum (IV) amonyum nitrat
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DDQ	2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon
DMAP	Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
E.N.	Erime noktası
TFA	Trifloroasetikasit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
NBS	N-bromosüksinimid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Flavan çekirdeği	3
Şekil 2.2. Flavonoidlerin genel yapısı	4
Şekil 2.3. Quercetin	5
Şekil 2.4. Naringenin	6
Şekil 2.5. Hesperetin.....	6
Şekil 2.6. Kateşin.....	7
Şekil 2.7. Apigenin ve Baicalein	7
Şekil 2.8. Delphinidin.....	8
Şekil 2.9. Genistein.....	8
Şekil 2.10. 6-hidroksi-7-metoksineoflavan	8
Şekil 2.11. Amentoflavon.....	9
Şekil 2.12. Von-Konstanecki Metodu	11
Şekil 2.13. Baker-Venkataraman Metodu	12
Şekil 2.14. Ganguly'nin Flavon Sentezi	13
Şekil 2.15. Suzuki reaksiyonu	14
Şekil 2.16. Flavonoid biyosentezi	15
Şekil 2.17. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi	15
Şekil 2.18. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi	16
Şekil 2.19. Kalkonlardan hareketle flavon sentezi	17
Şekil 2.20. Naringenin-L-alanin sentezi	18
Şekil 2.21. 7-O-geranlyformononentin sentezi	18
Şekil 2.22. Flavonların SOCl ₂ ve SO ₂ Cl ₂ ile Reaksiyonları	19

Şekil 2.23. Flavonoidlerin Aldol Kondenzasyonu	20
Şekil 2.24. Hispidulin ve Amentoflavon	22
Şekil 2.25. Hypolaetin-8-glukozit	23
Şekil 2.26. Khellin ve Recordil	24
Şekil 2.27. Gossypin.....	24
Şekil 2.28. Hesperidin Metil Kalkon ve (+)-Siyanidol-3	25
Şekil 2.29. Mirisetin	26
Şekil 2.30. Kinon ve Türevleri	29
Şekil 2.31. 2-hidroksi-p-benzokinon eldesi.....	30
Şekil 2.32. 1,2,4-trihidroksibenzen eldesi	31
Şekil 2.33. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon eldesi.....	31
Şekil 2.34. Quinik asitin oksidasyonu ile p-benzokinon eldesi.....	32
Şekil 2.35. p-benzokinon ve Hidrokinon eldesi	32
Şekil 2.36. Anilin'in yükseltgenmesi ile p-benzokinon eldesi	33
Şekil 2.37. 2-kloro-p-benzokinon eldesi	33
Şekil 2.38. Difenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi	34
Şekil 2.39. 3-metoksi-1,2-benzokinon eldesi	34
Şekil 2.40. 4-metil-1,2-benzokinon eldesi.....	35
Şekil 2.41. KO ₂ kullanılarak o-benzokinon ve p-benzokinon eldesi	35
Şekil 2.42. Fremy tuzu kullanılarak p-benzokinon eldesi	36
Şekil 2.43. Fremy tuzu kullanılarak o-benzokinon eldesi	36
Şekil 2.44. Fremy tuzu kullanılarak o-benzokinon eldesi	36
Şekil 2.45. Trimetoksi türevine sahip bir bileşiğin demetilasyonu	37
Şekil 2.46. 5-asetoksinaftokinon eldesi	37
Şekil 2.47. Maesanin eldesi	38
Şekil 2.48. 2-bromo-5-asetoksinaftokinon eldesi	38

Şekil 2.49. Rubiadin eldesi	39
Şekil 2.50. p-benzokinonun Diels-Alder reaksiyonu	40
Şekil 2.51. p-benzokinonun trifenilfosfin ile reaksiyonu	40
Şekil 2.52. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun arillenme reaksiyonu	41
Şekil 2.53. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun alkillenme reaksiyonu	41
Şekil 2.54. Lapachole Sentezi	42
Şekil 2.55. β -lapakon eldesi.....	42
Şekil 2.56. K ₃ Vitamini	43
Şekil 2.57. Furan ve Dehidrofuran karışımlarının eldesi	43
Şekil 2.58. 2,2-dikloroindane-1,3-dion eldesi	44
Şekil 2.59. 1,4-benzokinonun tiyofen dioksit türevi ile reaksiyonu.....	44
Şekil 2.60. p-benzokinona Br ₂ katılma reaksiyonu.....	45
Şekil 2.61. K ₁ vitamini	45
Şekil 2.62. 2-aminoantrakinon (sarı renk).....	46
Şekil 2.63. p- Kloranil, DDQ ve tetrasiyano-p-benzokinon.....	47
Şekil 3.1. 152 nolu ürünün sentezi	50
Şekil 3.2. 152 nolu ürünün sentezi	50
Şekil 3.3. 5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4-oksokuroman-7-il-2-bromoasetat sentezi. 51	
Şekil 3.4. 1,4-fenilen bis(2-bromoasetat) sentezi	51
Şekil 3.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil dietil dikarbonat sentezi.....	52
Şekil 3.6. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi.....	52
Şekil 3.7. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi.....	53
Şekil 3.8. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzenve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi	53
Şekil 3.9. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi	54
Şekil 3.10. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)	54
kuroman-4-on reaksiyonu.....	54

Şekil 3.11. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) sentezi.....	55
Şekil 3.12. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin reaksiyonu.....	55
Şekil 4.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi.....	57
Şekil 4.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi	58
Şekil 4.3. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi	59
Şekil 4.4. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un reaksiyonu	60
Şekil 4.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) reaksiyonu	61
Şekil 4.6. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin reaksiyonu.....	62
Şekil 5.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on.....	65
Şekil 5.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen.....	66
Şekil 5.3. 4-(2-bromoetoksi)fenol	67
Şekil 5.4. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği	68
Şekil 5.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat).....	69
Şekil 5.6. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği ..	69
Şekil 6.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on ¹ H spektrumu	70
Şekil 6.2. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on ¹³ C spektrumu	71
Şekil 6.3. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on DEPT spektrumu	72
Şekil 6.4. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on IR spektrumu	73
Şekil 6.5. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on +TOF MS spektrumu	74

Şekil 6.6. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un 24 saatlik inkubasyon periyodu sonrası MCF 7 meme kanseri hücre hatlarında MTT testi sonucu ölüm oranları	75
Şekil 6.7. MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un uygulanması sonrasında çeşitli gen ekspresyonları ...	76
Şekil 6.8. MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un uygulanması sonrasında çeşitli gen ekspresyonları ...	77
Şekil 6.9. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ¹ H spektrumu	78
Şekil 6.10. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ¹³ C spektrumu	79
Şekil 6.11. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen IR spektrumu.....	80
Şekil 6.12. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen +TOF MS spektrumu	81
Şekil 6.13. 4-(2-bromoetoksi)fenol ¹ H spektrumu	82
Şekil 6.14. 4-(2-bromoetoksi)fenol ¹³ C spektrumu	83
Şekil 6.15. 4-(2-bromoetoksi)fenol IR spektrumu	84
Şekil 6.16. 4-(2-bromoetoksi)fenol +TOF MS spektrumu.....	85
Şekil 6.17. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği ¹ H spektrumu	86
Şekil 6.18. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği ¹³ C spektrumu	87
Şekil 6.19. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği IR spektrumu.....	88
Şekil 6.20. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği +TOF MS spektrumu	89
Şekil 6.21. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ¹ H spektrumu	90
Şekil 6.22. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği IR spektrumu	91
Şekil 6.23. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği +TOF MS spektrumu.....	92

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Flavonoidlerin bazı doğal kaynakları	10
Tablo 2.2. Flavonoidlerin insanlar ve hayvanlar üzerindeki potansiyel etkileri.....	27

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Flavonoidler; bitkisel kökenli bileşiklerdir, güçlü antioksidan özellikleri ile iltihabı azaltır, sağlıklı damar oluşumunu teşvik eder ve hücre hasarı önleyip, onararak yaşlanmayla mücadele ederler. Flavonoidlerin Demans, Alzheimer hastalığı ve bazı kanserlere karşı da korunmada etkin olduğu bilinmektedir. Meyve ve sebzelerde yüksek düzeyde bulunan flavonoidlerin sağlık üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır.

Kinonlar bazı ilaç bileşimlerinde kullanılan faydalı bileşiklerdir. Bu bileşikler çoğunlukla küf, mantar gibi bitkisel kaynaklardan izole edilmişlerdir. Kinon bileşiklerinin biyolojik önemi; antikanser, antifungal, antibakteriyel ve sıtma ile ilgili çalışmalarla bağlantılı birçok deneysel ve klinik ilacın biyolojik aktivitelerinin temelini oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Kinon bileşiklerinin azot içeren türevlerinin de antitümör ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir.

Tek başlarına hem kinonlar hem de flavonoidler biyolojik anlamda önemli bileşiklerdir. Bu nedenle onları kimyasal yöntemlerle birbirlerine bağlamak özelliklerinin gelişmesini sağlayabilir.

Bu çalışmada biz iki ekivalent naringenini, bir ekivalent 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinona çeşitli reaktifler kullanarak bağlamaya çalışacağız. Bu çalışmanın amacı; bir flavanon olan naringenine dikkat çekmek ve kinon bağlı naringenin sentezini gerçekleştirmektir. Sentezlenen yeni moleküllerin biyolojik, antibakteriyel, antifungal aktiviteleri ve sitotoksik etkileri de incelenecektir. Bu bileşiklerin farmakolojik özellikleri, yapı fonksiyonları ve kaynakları hakkında güncel yaklaşımlar sunulacaktır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. Flavonoidler

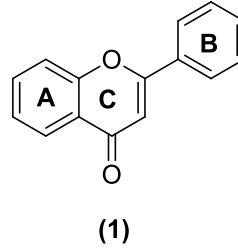
Flavonoidler, tüm damarlı bitkilerde bulunan doğal olarak meydana gelen yaklaşık 4000 grubu olan bileşiklerdir. Flavonoidler ile ilgili ilk çalışma 1936 yılında Rusznyak ve Szent-Gyorgyi tarafından yayınlanmıştır ve flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir [1]. Flavonoidler, enzimlerin aktivitesini modüle edebilen ve bazı hücre sistemlerinin davranışlarını etkileyebilen, antihepatotoksik, antialerjik, antisteoporatik, antiinflamatuvar ve hatta antitümör aktivitelere sahip önemli olabileceğini düşündüren bileşiklerdir.

Flavonoidler, halen günlük diyetinde büyük miktarlarda tüketilen ve bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan doğal ürünlerdir. Onlar, çiçeklerdeki kırmızı, turuncu ve sarı birçok ton ve renklerle ilgili olup çiçeklerin sonbaharda açılmalarından sorumlu pigmentlerdir. Flavonoidler yüzyıllardan beri bitki pigmentleri olarak bilinmektedir. Bu pigmentlerde, bitkilerde normal büyüme, gelişme ve savunma için önemlidir. Flavonoidler, meyve ve sebzelerde bulunan insan beslenmesinde önemli bileşenlerdir. Kırmızı şarap, çay, kahve ve bira gibi içecekler flavonoidleri büyük miktarlarda içerirler. Günlük diyet yaklaşık olarak günde 1g flavonoid alınmasını içerir. Birçok şifalı bitki ve bitkisel ilaçta bulunan flavonoidler tüm dünyada halk hekimliğinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu bileşiklerin sadece bitkiler için değil, aynı zamanda hayvanlar ve insanlar da dahil olmak üzere canlılar için son derece önemli olduğu ileri sürülmektedir.

Flavonoidler, muhtemelen bir milyar yıldır bitki krallığında var olmuştur. İnsanlar ve bitkisel flavonoidler arasındaki bu uzun etkileşim bu kimyasalların biyokimyasal ve fizyolojik aktivitelerinin çok fazla ilgi görmesine neden olmuştur [2].

2.2. Flavonoidlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Flavonoidler en büyük polifenol grubunu oluşturan ve difenilpropanlar ile benzer bir yapıya sahip olan bileşiklerdir. Flavan çekirdeği ile karakterize edilen flavonoidler iki benzen halkasının (A ve B) oksijen içeren bir piren halkası (C) ile bağlanması ile oluşmaktadır [3].

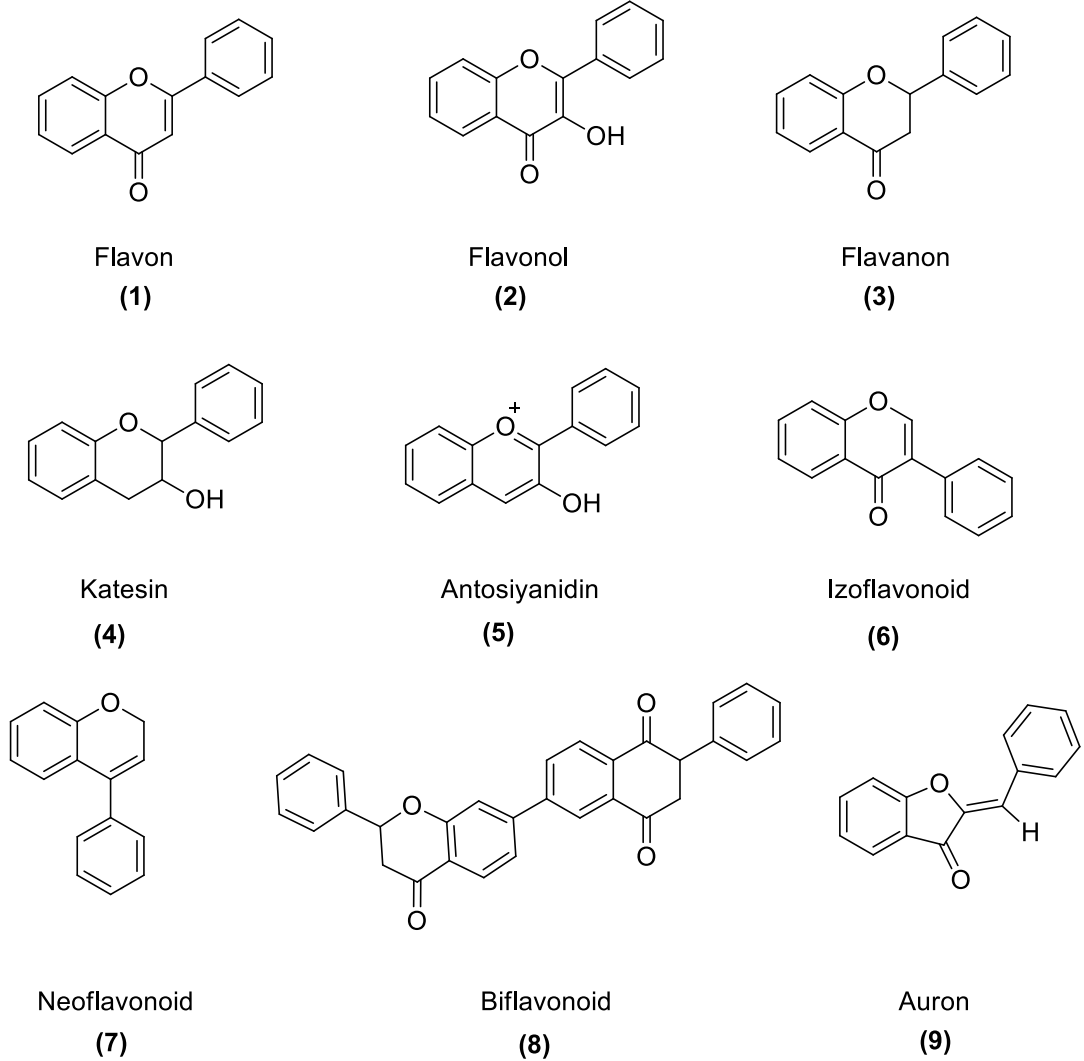


Şekil 2.1. Flavan çekirdeği

2.3. Flavonoidlerin Sınıflandırılması

Flavonoidler, önemli antioksidan ve kenetlenme özellikleri ile ikincil bitkilerin fenolik bir sınıfını oluştururlar. Birçok meyve ve sebze de yüksek oranlarda bulunan sarı-beyaz pigmentlerdir. Bitkilerin çoğunda bulunan bu antioksidan, yine antioksidan olan C ve E vitamininden çok daha fazla miktarlarda bulunduğu için özellikle meyve ve sebze ağırlıklı bir diyet ile vücuda fazla miktarlarda alınabilir. Flavonoidler meyve ve sebzelerin yanı sıra çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde de bulunmaktadır. Temel kaynakları, meyve ürünleri, sebzeler, içecekler, kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlardır. Elma, çilek, üzüm gibi meyveler, çikolata ve özellikle çay, belli oranlarda flavonoid içerirler [4]. Flavanonlar, C₆-C₃-C₆ şeklinde üç halka iskeletine sahiptirler. Halkalar sırasıyla A-C-B şeklinde ifade edilmektedirler [5]. Flavanonların antioksidan aktivitesinin onların taşıdıkları hidroksil fonksiyonları ile ilgili olduğu bilinmektedir [6]. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışmalarla flavonoidlerin kanser, kalp-damar hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere pek çok hastalığın önlenmesinde faydalı etkilerini gözlenmiştir. Flavonoidlerin biyolojik özellikleri ve mekanizmaları incelendiği zaman bu bileşiklerin sağlıkla ilgili önemli etkileri onların tıbbi ve biyolojik araştırma konuları haline gelmesini sağlamaktadır. Son zamanlarda, bazı flavonoidler ilaca direnç modülasyonu

ile benzersiz biyolojik özelliklere sahip olmaları nedeniyle oldukça fazla ilgi görmektedirler [7]. Flavonoidlerin ana sınıflarını, flavonoller, flavanonlar, izoflavonlar, flavonlar, antosiyaninler ve kateşinler oluşturur. Neoflavonoidler, biflavonoidler ve auronlar da flavonoidler sınıfına dahil edilmiştir.

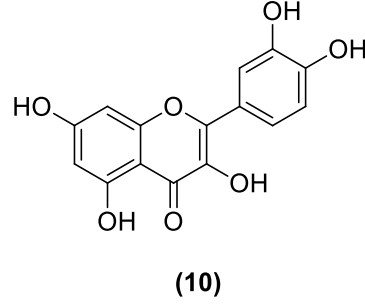


Şekil 2.2. Flavonoidlerin genel yapısı

2.3.1. Flavonoller

Bitkisel besinlerin büyük çoğunluğunda bulunur özellikle sebze yapraklarında, elma, soğan, brokoli, böğürtlen ve ahududularında bulunur. Quercetin, 3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon olarak adlandırılır ve polifenolik flavonoid bileşiklerinin geniş bir

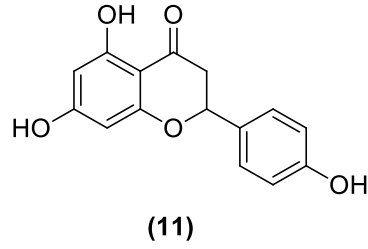
sınıfına aittir [8]. Meyve ve sebzelerde bol miktarlarda bulunan Quercetin, suda az çözünebilen flavonoidlerdendir. Lösemi, kolon, meme, akciğer, hepatoma ve prostat dahil olmak üzere antikanser etkilere sahip olduğu söylenmektedir [9]. Quercetin'in kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini azalttığı da gözlenmiştir.



Şekil 2.3. Quercetin

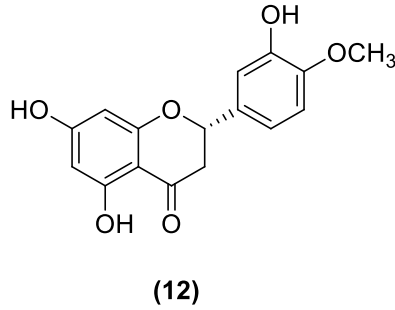
2.3.2. Flavanonlar

Naringenin; greyfurtta bulunan bir flavonoid çeşidi olup flavanon sınıfına dahildir. Özellikle turunçgillerde ve domateste bulunan naringenin farklı kanser hücrelerinde antiproliferatif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Kolon kanseri, göğüs kanseri ve rahim kanseri bu kanser çeşitlerinden bazılarıdır [10]. Naringenin, kimyasalların etkilerini önleyici özelliklere sahip olmasının yanı sıra, antitrombik, antiinflamatuvar, antiöstrojenik gibi çok sayıda farmakolojik etkilere sahiptir [11]. Bir flavanon olan naringenin doğada yaygın olarak bulunur ve farklı birçok bitkiden kolayca elde edilebilir. Onların koruyucu etkileri membranların karşı lipid peroksidasyonu, çeşitli fizyolojik ve patolojik bozukluklar, yaşlanma, iltihaplanma, oksijen ve kimyasal maddelerin toksitesesi olarak büyük ölçüde bildirilmiştir [12]. Alzheimer hastalığının tedavisi için güvenli ve daha etkili bir asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri belirlemek için bazı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarla aktif bileşen naringenin olarak belirlenmiştir. Naringenin'in doza bağlı bir şekilde AChE inhibe ettiği belirlenmiştir. Farelerin kullanıldığı in vivo çalışmalarda naringenin skopolamin kaynaklı olarak hafıza kaybını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmalarla naringenin, Alzheimer hastalığını önleyen yararlı bir kimyasal ajan olabileceği düşünülmektedir [13].



Şekil 2.4. Naringenin

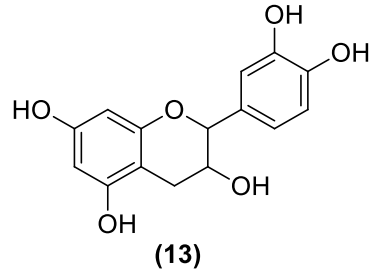
Hesperetin; 3',5,7-trihidroksi-4'-metoksiflavon flavonoidlerin bir alt grubu olan flavanon bileşiklerindedir ve genellikle narenciye türlerinde bulunur. Hesperetin, biyoaktif bir flavonoid (Vitamin P) olup, Çin'de tıbbi ilaç olarak kullanılmaktadır [14]. Hesperetin çok güçlü bir radikal yakalayıcısı, antioksidan, antimitojenik, antikanser özelliklere sahip bir bileşiktir [15]. Ayrıca yağ çözücü, kolesterol düşürücü etkileri vardır. Yapılan araştırmalar kolon, meme ve gastrointestinal gibi çeşitli kanser türlerine karşı koruduğu gözlenmiştir.



Şekil 2.5. Hesperetin

2.3.3. Kateşinler

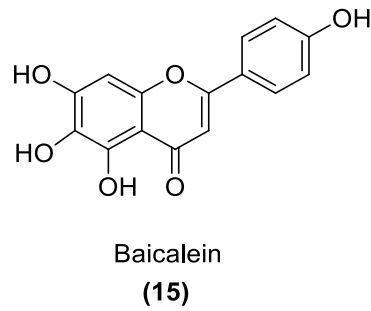
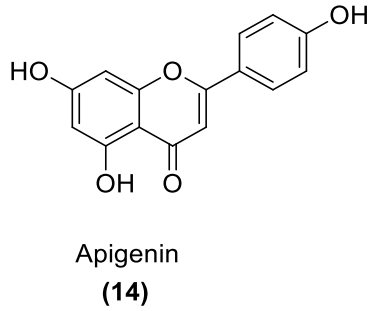
Kateşin ve epikateşin elma, üzüm, şeftali, gibi çeşitli meyve ve sebzelerde yaygın olarak mevcuttur. Kateşinlerin yüksek konsantrasyonları en çok çay ve kırmızı şarapta bulunur.



Şekil 2.6. Kateşin

2.3.4. Flavonlar

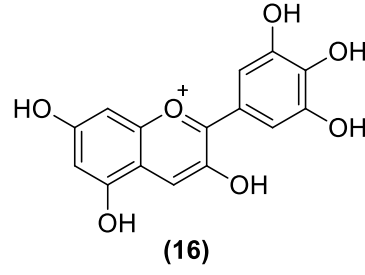
Apigenin, baicalein ve luteolin en bilinen flavonlardandır. Kırmızı biberde çok miktarda bulunurken tahıllarda, otlarda ve sebze yapraklarında daha az miktarlarda bulunurlar.



Şekil 2.7. Apigenin ve Baicalein

2.3.5. Antosiyanidinler

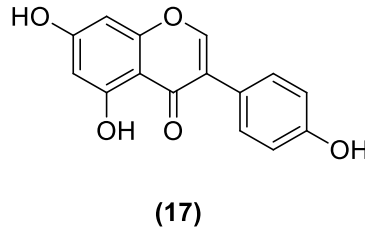
Antosiyanidinler; elma ve birçok küçük taneli meyvelerin kırmızı, mavi ve mor renklerinden sorumludurlar. Sıklıkla görülen antosiyanidinler pelargonidin, siyanidin, delphinidin ve malvidin içerir. Antosiyanidinler C halkasındaki değişiklik ile yapı olarak farklılık gösterirler. Ancak biyolojik özellikleri flavonoidlerle benzerlik taşımaktadır.



Şekil 2.8. Delphinidin

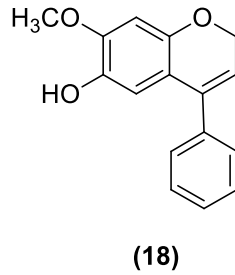
2.3.6. İzoflavonoidler

Genistein ve daidzein izoflavonoidler sınıfına dahildir. Soya bazlı besinler ve soya fasulyesinde çoğunlukla bulunur. Diğer besinlerde düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için meyve ve sebzelerde varlığından bahsedilmez.



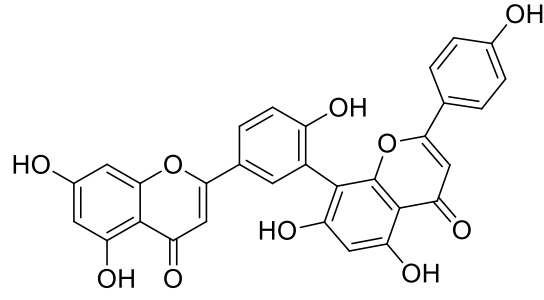
Şekil 2.9. Genistein

Neoflavonoidler: Bu gruptaki bileşikler 4-aril kroman iskeleti taşırlar.



Şekil 2.10. 6-hidroksi-7-metoksineoflavan

Biflavonoidler: İki ekivalent flavonoidin kondenzasyonu ile oluşan dimerlerdir [16].



(19)

Şekil 2.11. Amentoflavon

Tablo 2.1. Flavonoidlerin bazı doğal kaynakları

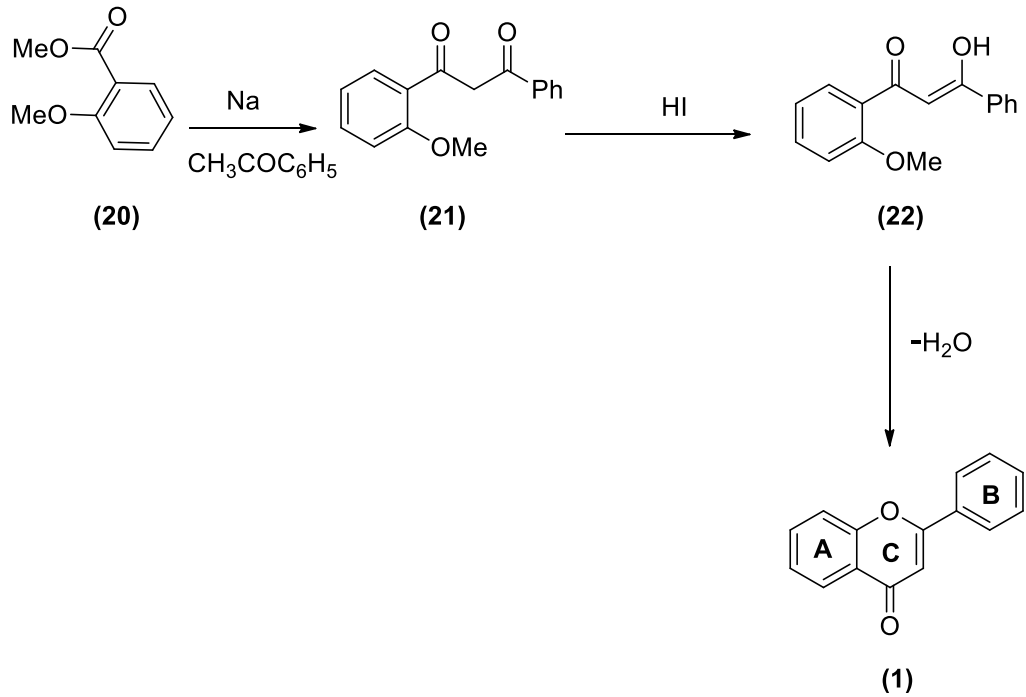
<i>Flavonoid</i>	<i>Kaynak: beslenme ürünleri ve ilaç bitkileri</i>
Flavonlar	
Apigenin	Petroselinum sativum, Apium graveolens
Flavon glikozitleri	
Baicalin	Scutellaria baicalensis
Flavonoller	
Quercetin	Allium cepa, Solanum lycopersicum, Vaccinium macrocarpon Vitis vinifera, Olea europea, Thea sinensis, Crataegus cuneata, Glycirriza glabra, Pueraria thumbergiana, Morus alba
Kaempferol	Cichorea endivia, Vitis vinifera, Thea sinensis, Raphanus sativus
Myricetin	Vaccinium macrocarpon, Thea sinensis, Vitis Vinifera
Flavonol glikozitleri	
Rutin	Sophora japonica, Fagopyrum esculentum, Eucaliptus macrohyncha, Stellaria media
Flavan-3-ol	
Kateşin	Thea sinensis, Vitis vinifera
Flavanonlar	
Naringenin	Eucalyptus globulus
Flavanonoller	
Taxifolin	Citrus meyveleri (limon)
Isoflavonlar	
Genistein	Soya hispida, Stellaria media, Pueraria lobata

2.4. Flavonoidlerin Eldesi

Flavonların biyolojik özelliklerinden dolayı yoğun sentetik çalışmalarla çeşitli flavonların sentezi gerçekleştirilmiştir. Flavonların sentezi için bir dizi yöntem mevcuttur [17].

2.4.1. Von-Konstanecki Metodu

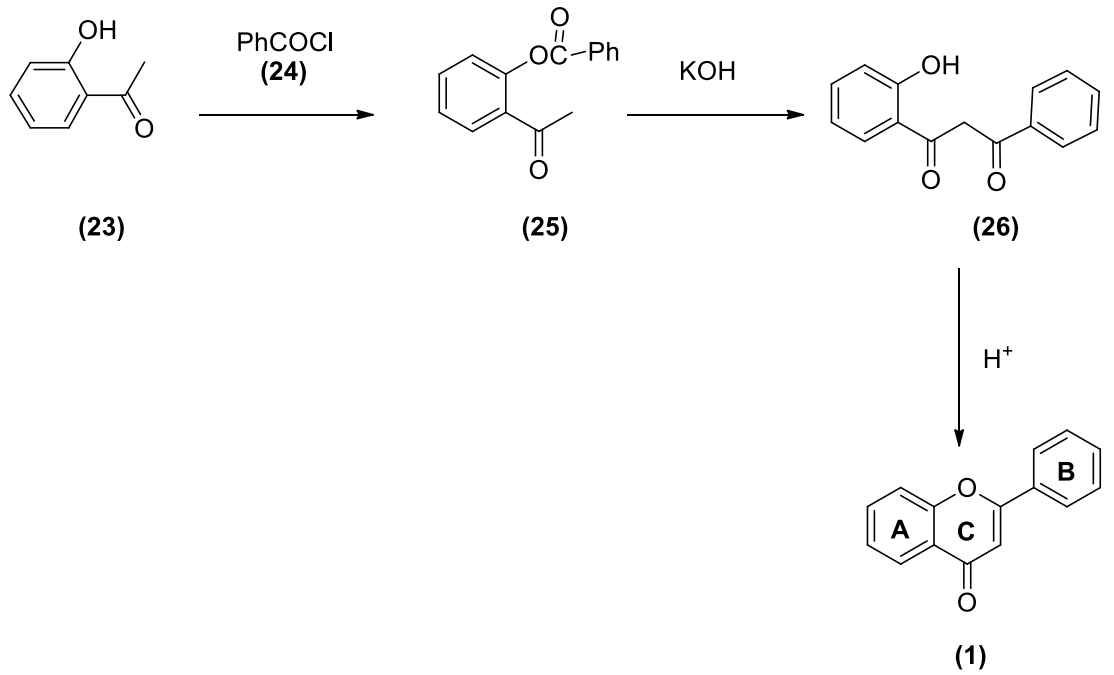
Şekil 2.12’de gösterildiği gibi Von-Konstanecki metodu flavonların sentezlenmesi için genel bir yöntemdir. (21) nolu ürünü meydana getirmek üzere, sodyum varlığında asetofenon ve o-metoksibenzoat’ın reaksiyonu gerçekleştirilir. Bu reaksiyon Claisen kondenzasyonu ile oluşur. Reaksiyonda (21) nolu bileşiğin bir asit ile muamelesi sonucunda (22) nolu ürün oluşur ve bu üründen suyun uzaklaştırılmasının ardından (1) nolu flavon elde edilir [18].



Şekil 2.12. Von-Konstanecki Metodu

2.4.2. Baker-Venkataraman Metodu

Şekil 2.13’de gösterildiği gibi Baker-Venkataraman yaklaşımı flavonların sentezi için en uygun yollardan biridir. Baker-Venkataraman reaksiyonunda, 2-hidroksiasetofenon (**23**) bileşiği (**25**) nolu estere dönüştürülür, daha sonra 1,3-diketon (**26**) vermek üzere potasyum hidroksit ve piridin varlığında intramoleküler Claisen kondenzasyonu ile yer değiştirme gerçekleştirilir. Daha sonra (**26**) nolu bileşik, buzlu asetik asit ile ısıtma ya da konsantre sülfürikle muamele edilerek sert koşullar altında (**1**) nolu flavon elde edilmiştir.

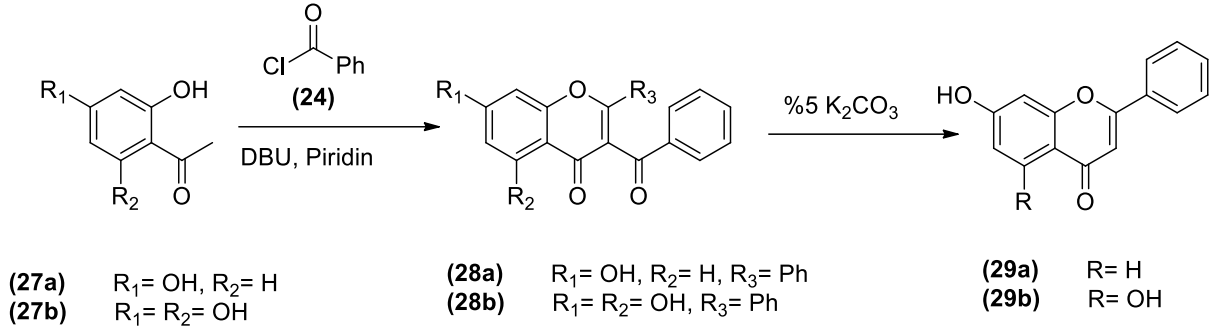


Şekil 2.13. Baker-Venkataraman Metodu

2.4.3. Ganguly'nin Flavon Sentezi

Ganguly ve arkadaşları Baker-Venkataraman reaksiyonunun deneysel koşullarını geliştirmişler ve uzun yıllar süren çalışmalarla çeşitli gruplar üzerine araştırmalar yapılmıştır. Modifiye edilmiş Baker-Venkataraman reaksiyonu kullanılarak, flavonların öncüleri olan 3-açılflavonların yeni bir sınıfı sentezlenmiştir [19].

Bu çalışmada 2',4'-dihidroksiasetofenon (**27a**) ve 2',4',6'-trihidroksiasetofenon (**27b**) gibi bileşikler piridin ve 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) varlığında açıl klorür (**24**) ile ısıtılmıştır, reaksiyon sonucunda (**28a**) ve (**28b**) olmak üzere 3-açıl flavonlar elde edilmiştir. Şekil 2.14'de gösterildiği gibi (**28a**) ve (**28b**) bileşikleri %5'lik K₂CO₃ sulu çözeltisi ile ısıtıldığında (**29a**) ve (**29b**) bileşikleri elde edilmiştir.



Şekil 2.14. Ganguly'nin Flavon Sentezi

2.4.4. Suzuki Eşleşme Reaksiyonu ile Kalkon Sentezi

2003 yılında, Edrarir ve çalışma arkadaşları benzoil klorür ve fenilvinilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonuna göre kalkonların etkili bir sentezini rapor etmişlerdir.

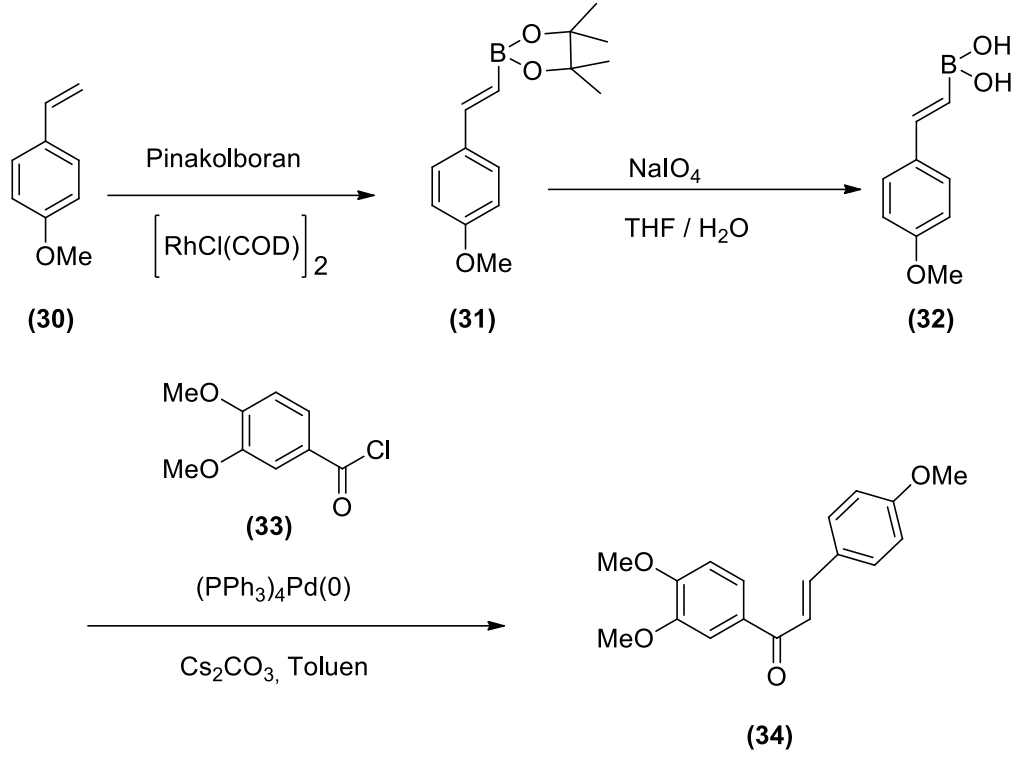
Parametoksistiren'in (**30**) dehidrojenatif borilasyonu ile fenilvinilboronik asit hazırlanmıştır, rodyum kompleksi, [RhCl(COD)]₂ ve pinakolboran oksidatif katılma dehidrojenasyon katalizi ile p-metoksifenilboronik asit pinakol ester (**31**) elde edilmiştir. Suzuki eşleşme adımı için gerekli p-metoksifenilvinilboronik asit (**32**) oluşturmak üzere THF/H₂O varlığında sodyum periodat kullanılarak oksidatif parçalanma yöntemi izlenmiştir [20].

Aşağıdaki koşullar altında (**32**) ve (**33**) arasındaki eşleşme reaksiyonu sonucunda 3',4',4'-trimetoksikalkon (**34**) elde edilmiştir:

Çözücü: Susuz Toluen

Katalizör: Tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0)

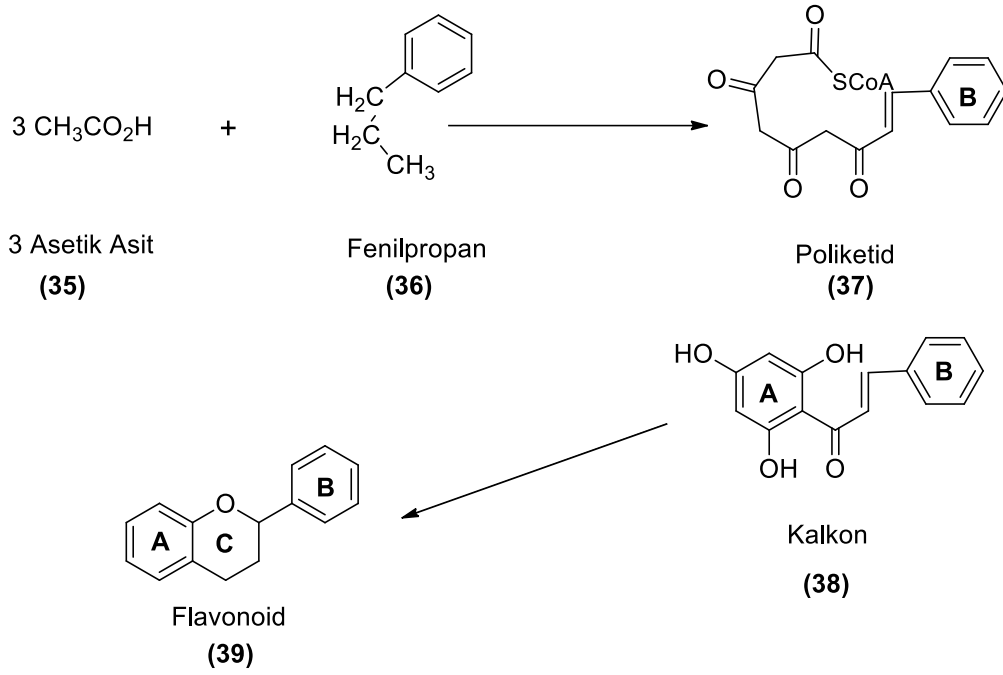
Baz: Sezyum Karbonat.



Şekil 2.15. Suzuki reaksiyonu

2.4.5. Flavonoidlerin Biyosentezi

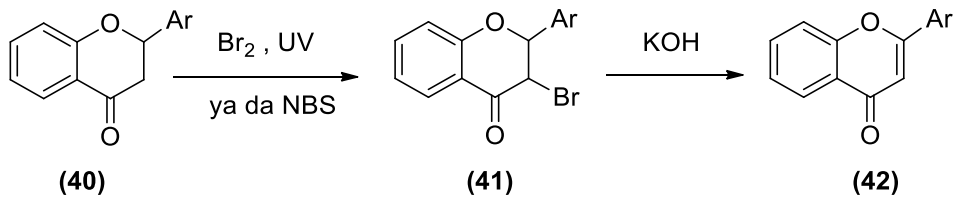
Flavonoidler, şikimik asit ve açılpolimalonat bileşiklerinin bir kombinasyonu ile sentezlenir. Başlangıç bileşiği olarak şikimik asitten sentezlenen sinamik asit türevi (fenilpropan) olacak şekilde üç asetat kalıntıları yapıya dahil edilir ve Şekil 2.16'da görüldüğü gibi bir poliketid sentezi gerçekleştirilir. Bu sentezi bir halka kapanma reaksiyonu izler. Daha sonra hidroksililasyonlar ve indirgenmeler sayesinde, bitkilerden elde edilen flavonoidlerin farklı sınıflarını oluşturmak mümkündür [21].



Şekil 2.16. Flavonoid biyosentezi

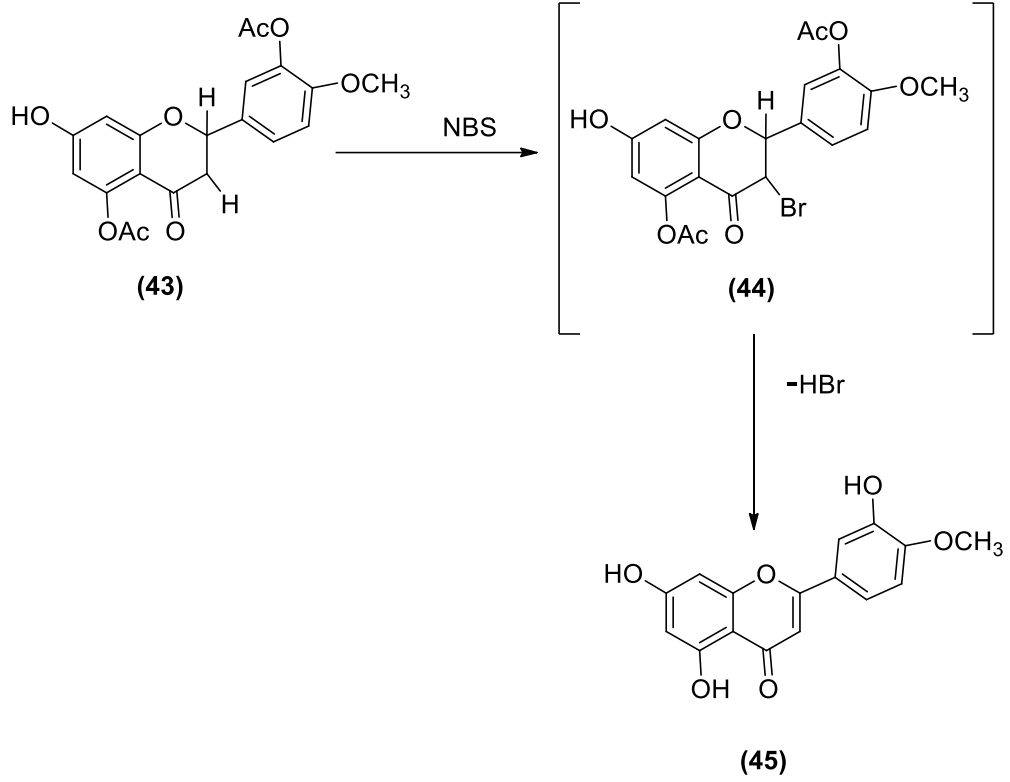
2.4.6. Flavanon ve Kalkonların Dehidrojenasyonu

İlk kez Kostanechi ve Tambar tarafından yapılan reaksiyonlarda flavanonlar 3. konumdan bromlandıktan sonra alkollü potasyum hidroksit ile dehidrohalojenasyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Zemplen ve Bognar çalışmalarında hidroksiflavanon asetat türevlerine yer vererek UV ışığı altında 3. konumdan bromlayarak flavonların sentezini gerçekleştirmişlerdir [22].



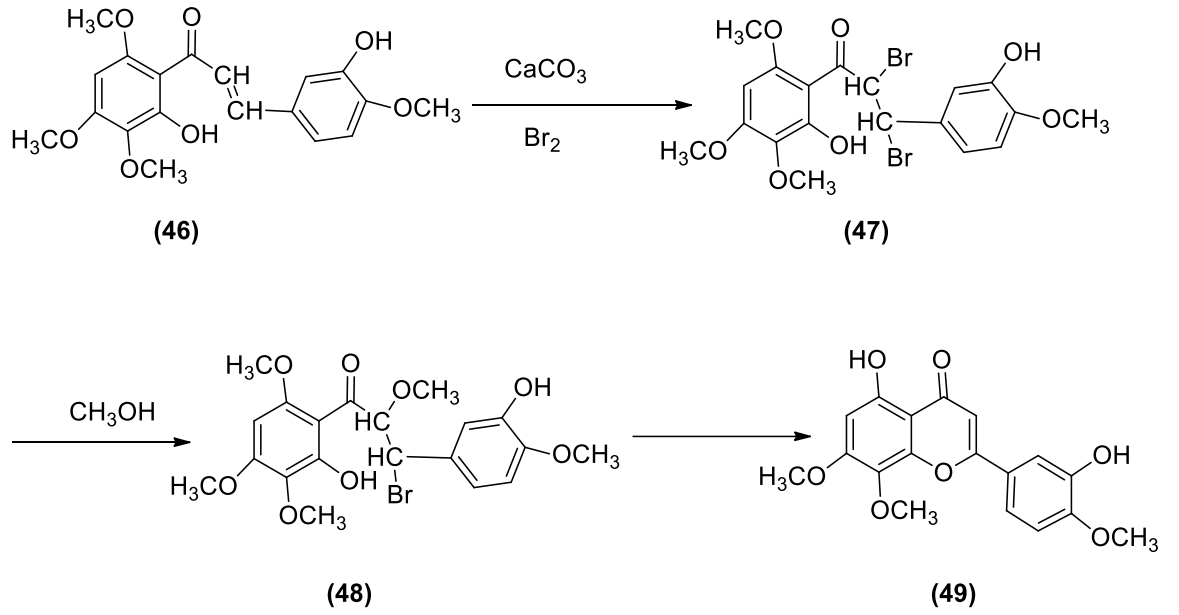
Şekil 2.17. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi

Bromlama için diğere bir yöntem şöyle ifade edilmiştir; flavanonların yine asetat türevleri ile N-bromosüksinimid ya da piridinyumbromür perbromür ile bromlama yapılmış, ardından alkollü sodyum hidroksit ile aynı anda hem dehidrohalojenasyon hem de deasetilasyon yapılarak istenilen flavanon bileşikleri elde edilmiştir [23].



Şekil 2.18. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi

Kalkonların etilenik bağı, CaCO₃ varlığında, bromlanarak α,β-dibromokalkon türevleri elde edilmiş daha sonra metanolla sıcakta muamele edilerek α-bromokalkon türevlerine geçilmiştir. Son olarak termal halkalaşma ve kısmi demetoksilasyonla flavon türevleri elde edilmiştir [24].



Şekil 2.19. Kalkonlardan hareketle flavon sentezi

2.5. Flavonoidlerin Reaksiyonları

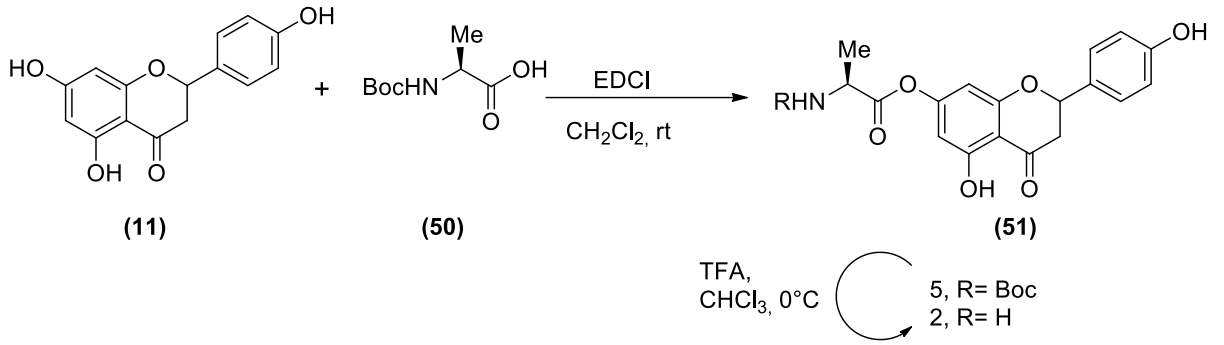
Çifte bağ ve karbonil grubu konjuge bir sistemdir ve çifte bağ çeşitli indirgenme ve katılma reaksiyonlarına uğratılabilir. Flavonlar 3. ya da 5. konumlarında hidroksil grubu içerdiklerinde, karbonil grubu ile oluşan hidrojen bağları nedeniyle bazlıkları azalmaktadır. Bu nedenle flavonlar karbonil grubunun karakteristik reaksiyonlarını genellikle vermezler [25].

2.5.1. Flavonoidlerin Siyohidrin reaksiyonu

Flavonun etanollü çözeltisi, HCl 'li ortamda, Mg teli veya tozu ile muamele edildiğinde sarıdan kırmızıya doğru değişen bir redüksiyon ürünü oluşur. Bu reaksiyon "Shinoda Testi" olarak bilinmektedir [26].

2.5.2. Naringenin-L-Alanin aminoasit ester sentezi

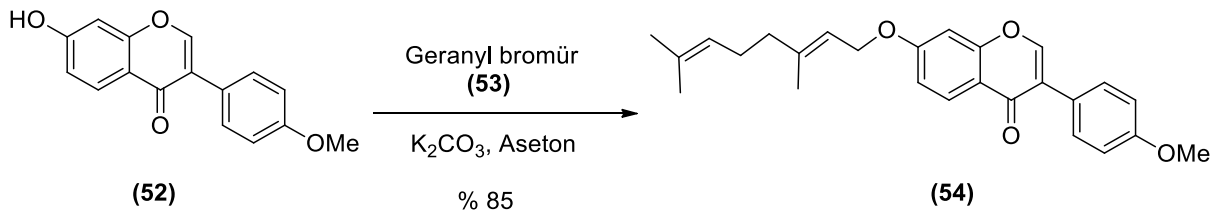
Bu reaksiyon öncelikle THF, DMF gibi çözücüler kullanılarak EDCI ve DMAP varlığında denenmiş ancak çözünürlük sağlanamamıştır. Bu nedenle naringenin ve N-Boc-L-alanin CH_2Cl_2 ortamında oda sıcaklığında EDCI ile muamele edilmiştir. Elde edilen ürün CHCl_3 ile çözülerek TFA ile reaksiyonu sonucu %65'lik verimle naringenin-L-alanin sentezlenmiştir [27].



Şekil 2.20. Naringenin-L-alanin sentezi

2.5.3. Flavonoidlerin alkil halojenürlü bileşiklerle reaksiyonu

Bu reaksiyonda aseton varlığında K_2CO_3 bazı kullanılarak geranyl bromür ile O-alkilasyon gerçekleştirilmiştir ve reaksiyon sonucunda %85 verimle 7-O-geranlyformonentin elde edilmiştir [28].



Şekil 2.21. 7-O-geranlyformonentin sentezi

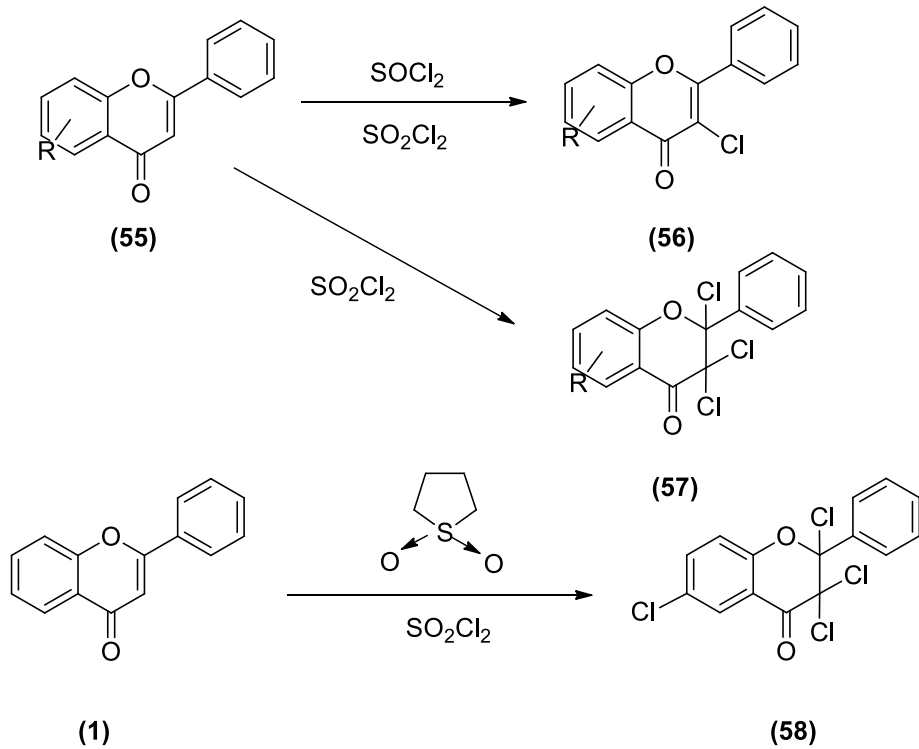
2.5.4. Flavonoidlerin metil iyodürleri ile Oksim, Semikarbazon ve Hidrazonların Eldesi

Flavonoidlerin kükürtlü analogları olan 4-tiyoflavonlar, hidroksilamin ve hidrazin hidratla tekabül eden imin türevlerini oluştururken 4-tiyoflavonlardan daha fazla reaktif olan bileşiklerin metil iyodürleri ile oksim, semikarbazon, hidrazonların oluştuğu bildirilmiştir [29].

2.5.5. Flavonların SOCl₂ ve SO₂Cl₂ ile Reaksiyonları

Flavonların SOCl₂ ve SO₂Cl₂ reaksiyonları ile genellikle 3-kloroflavon türevleri elde edilmiştir. SO₂Cl₂ ile yapılan reaksiyonlar sonucunda 2,3,3-trikloroflavonun elde edildiği de rapor edilmiştir.

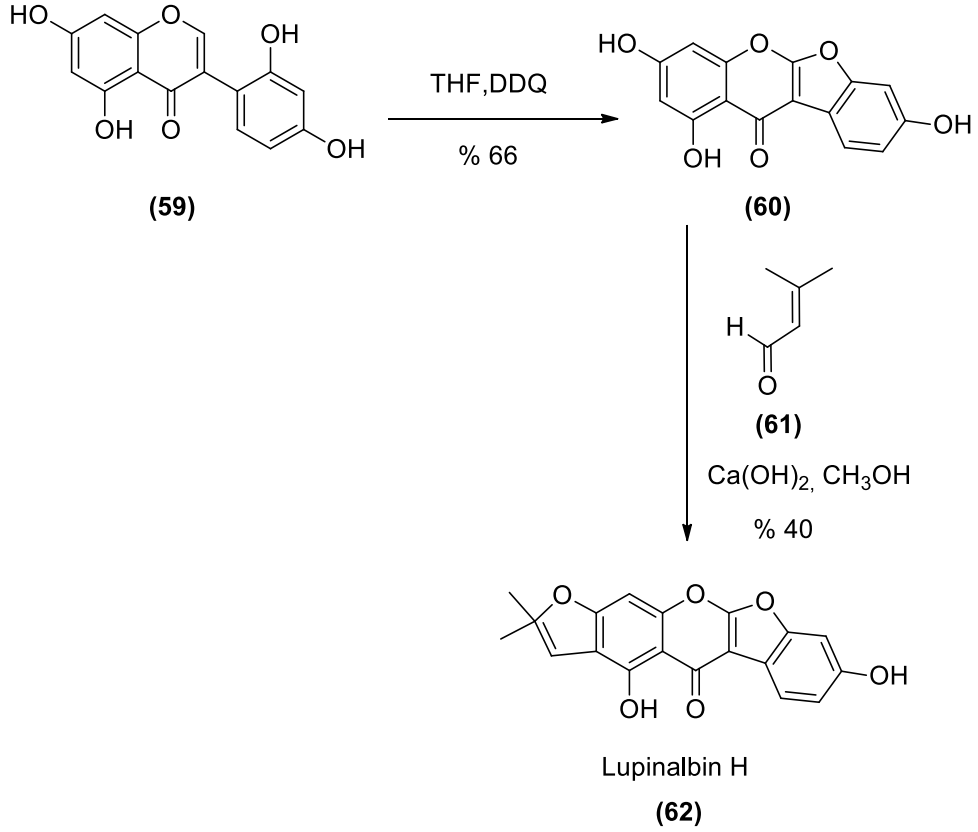
1977 yılında yapılan çalışmalarda flavonun sülfolan içinde SO₂Cl₂ ile reaksiyonunda tetrakloroflavanon elde edildiği bildirilmiştir [30].



Şekil 2.22. Flavonların SOCl₂ ve SO₂Cl₂ ile Reaksiyonları

2.5.6. Flavonoidlerin Aldol Kondenzasyonu

Selepe ve çalışma arkadaşları 2'-hidroksigenistein'den siklodehidrojenasyon ile Lupinalbin A elde etmişler. Yer seçici dimetilpiran A halkasında bir aldol tipi kondenzasyon ile Lupinalbin H sentezlenmiştir [31].



Şekil 2.23. Flavonoidlerin Aldol Kondenzasyonu

2.6. Flavonoidlerin Kullanım Alanları

Flavonoidler en yüksek yapıli bitkilerden basit yapıli mantarlara kadar hemen her bitki türünde yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Bakteri ve yosunların büyük bir kısmında bulunmazlar. Flavonoidlere genellikle bitkilerin çiçek, yaprak, gövde, kök, kabuk, dal, meyve gibi tüm organlarında rastlanmaktadır.

Flavonoidler bitkilerde antioksidan, enzim inhibitörü ve aynı zamanda ışıktan koruma gibi bazı önemli özelliklere sahiptirler. Bitkilerde enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına da etki etmektedirler. Bitkilerde azotun tutulmasını düzenleyen

bakteriyel genlerin aktifleştirilmesinde yer alırlar. Ayrıca solunumu ve fotosentezi düzenleme, bulaşıcı hastalıklara karşı savunma fonksiyonlarına sahiptirler.

Flavonoidlerin endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılmasıyla ilgili araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu bileşiklerin antioksidan özellikleri, tabaklama maddelerinin (tanenlerin) bileşenine katılmalarından dolayı, besin, tekstil, deri, metalurji, tıp, ziraat gibi alanlarda kullanımı ve çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metaller ile tepkimede bulunma gibi özellikleri ile kullanılma olasılıkları artmaktadır.

Uv ışınlarından koruma özelliklerine sahip olmaları nedeniyle bazı flavonoidler kozmetik ürünlerde, özellikle kremlerde önemli katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca flavonoidler metal iyonları ile reaksiyon verme kapasitesine sahip olduklarından analitik amaçla uranyum, zirkonyum, titan ve diğer metallerin tayininde kullanılabilirler. Flavonoidlerin askorbik asit ile beraber et ve et ürünlerinin proteolizini hızlandırdığı için et ve konserve endüstrisinde de kullanımı söz konusu olmaktadır.

Flavonoidlerin kullanım amacı göz önüne alınarak incelenmeleri 1970'li yıllarda daha da hızlanmaya başlamıştır. Gerçekleştirilen araştırmalar sonucu flavonoidlerin çok çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir [32].

2.7. Flavonoidlerin Canlılar Üzerindeki Etkileri

Flavonoidlerin canlılar üzerinde çeşitli özellikleri olduğu bildirilmiştir. Bu özellikleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1. Antitümör etkisi
2. Antitrombotik etki
3. Antialerjik etki
4. Antiinflamatuvar etki
5. Antiviral etki
6. Aterosklerosis ve kronik kalp hastalıklarından koruma etkisi
7. Vasodilatasyon etkisi
8. Analjezik etki
9. Hücresel bağışıklık sistemi etkisi
10. Antiülser etki
11. Antihepatotoksik etki
12. Antibakteriyel etki

13. Antioksidan etki
14. Spazmolitik etki[33].

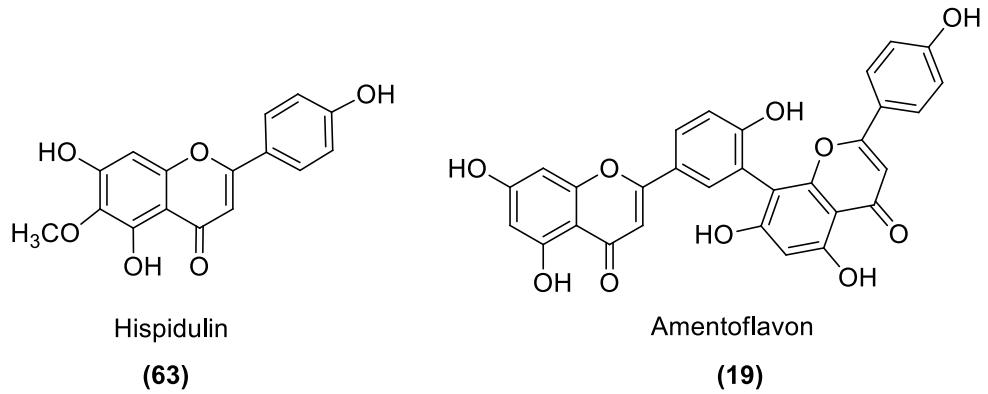
2.7.1. Antitümör etki

Flavonoidler hücreler arası iletişimi arttırmakla ilgili reseptörleri bloke ederek antiproliferatif etki göstererek, Laktat transportunu inhibe ederek, vasküler dokunun endoteliumundaki nitrikoksit (NO) sentezinin regülasyonunu düzenlemek suretiyle antitümör etkisi gösterirler.

Antiinflamatuvar etkisi bilinen flavon-8-asetik asitin hayvanlar üzerinde antitümör etkisi incelenmiş ve bir tümör çeşidi olan kolon adenosarkoma 38'e karşı olumlu etki gösterdiği saptanmıştır [34].

2.7.2. Antitrombotik etki

Yapısında 1,4-benzodioksan grubu taşıyan türevlerin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin ADP, kollajen ve trombin tarafından oluşturulan platelet agregasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir [34].



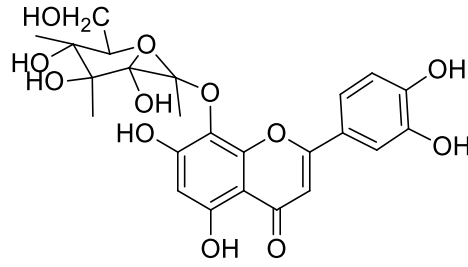
Şekil 2.24. Hispidulin ve Amentoflavon

2.7.3. Antialerjik etki

Flavonoidler antialerjik etkilerini mast hücre ve histamin salınımını inhibe ederek gösterirler [35].

2.7.4. Antiinflamatuvar etki

Villar ve arkadaşları hypolaetin-8-glukozitin antiinflamatuvar ve antiülser etkilerini belirlemişlerdir. Bu nedenle aspirin tipi antiinflamatuvar ilaçlara alternatif olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Mast hücre ve histamin salınımını ve lukotrien sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etkilerini gösterdiklerini rapor etmişlerdir [35].



(64)

Şekil 2.25. Hypolaetin-8-glukozit

2.7.5. Antiviral etki

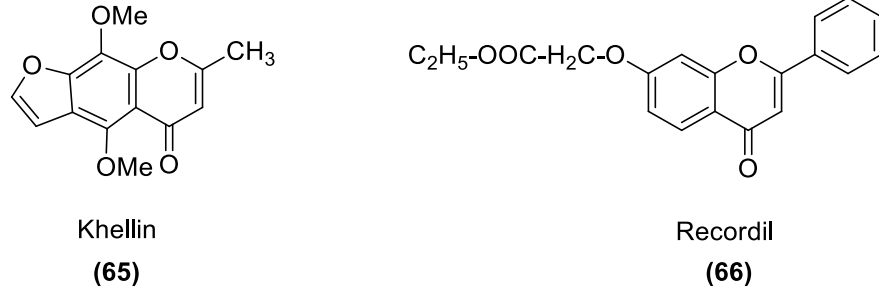
Flavonoidlerin antiviral etkileri bilinmesine rağmen bu bileşiklerin aktivitelerini geliştirmek için yapılan çalışmalar yeterli değildir. Flavonoidlerin antiviral etkisinin viral proteinlere bağlanma yeteneği ile ilgili olduğu düşünülmektedir [35].

2.7.6. Aterosklerosis ve koroner kalp hastalıklarından koruma etkisi

Flavonoidler serbest radikalleri yakalayarak, siklooksigenaz ve lipoksigenaz enzimlerini inhibe ederek lipid peroksidasyonunu önlerler böylece aterosklerotik plakların büyümesine engel olurlar. Ayrıca antitrombotik etkisi nedeniyle aterosklerozisten korumaktadırlar. Quercetin'in in vitro olarak kan plazmasındaki kolesterolün seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir. Bu da birçok çalışmada flavonoidlerin aterosklerozdaki koruyucu etkilerinin araştırılması için öncü olmuştur [34].

2.7.7. Vasodilatasyon etki

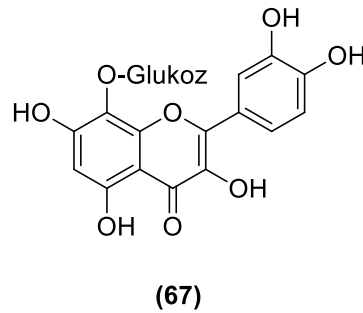
Khellin bileşiği koroner vazodilatör aktivitesi ile bilinen doğal bir bileşiktir. Khellin ve türevleri ile başlayan çalışmalar recordil bileşiği ile devam etmiştir. Bu araştırmalar sonrasında flavonoidlerin NO sentezini düzenleyerek koroner dolaşıma etki ettikleri anlaşılmıştır [34].



Şekil 2.26. Khellin ve Recordil

2.7.8. Analjezik etki

Flavonoid türevi olan gossypin'in analjezik aktivitesinin olduğu belirlenmiş ve bu etkide opioid reseptörlerinin rolü olduğu anlaşılmıştır. Analjezik özelliğe sahip flavon iskeletinin 5. konumunun süstitüe edilmesi analjezik etkisini arttırmaktadır. Bu nedenle glukozitlerin –OH türevlerine göre daha fazla analjezik özelliğe sahip olduğu görülmüştür.



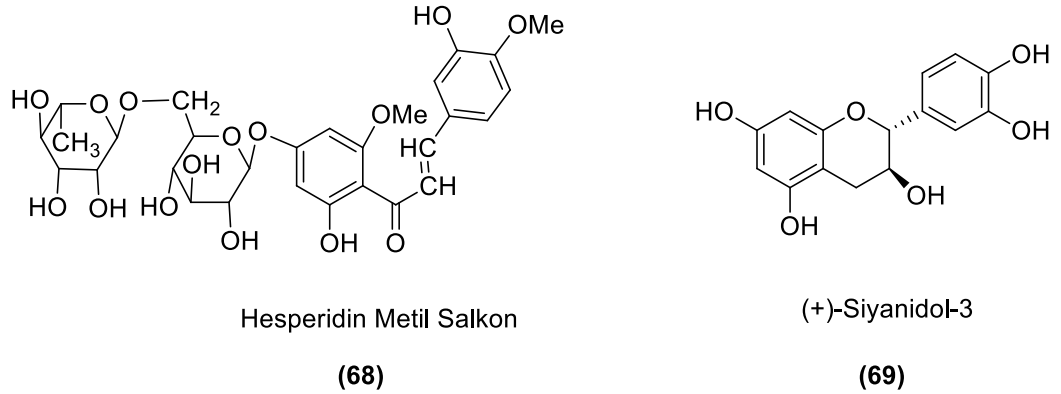
Şekil 2.27. Gossypin

2.7.9. Hücresel bağışıklık sistemi etkisi

Flavonoidler bu etkilerini makrofajların fagositoz etkisini, mast hücrelerinin aktivasyonunu ve nötrofiller tarafından oksidanların salınımını baskılayarak gösterirler. Flavonoidlerin yüksek konsantrasyonda stimülasyon etkisi gösterirlerken, düşük konsantrasyonda tam tersi etkiye sahiptirler. Lenfosit proliferasyonuna neden olurlar [34].

2.7.10. Antiülser etki

Vogin ve Rossi çalışmalarında hesperidin metil kalkon ve bazı biflavonoid komplekslerinin tek başlarına ya da askorbik asitle bağlı türevlerinin gastrik ülserde etkilerini incelemiştir. Bu flavonoidlerin histamin ülserinin şiddetini azalttığını belirlemiştir. Deneysel çalışmalarda (+)-Siyanidol-3'ün etkileri incelenmiş ve gastrik ülser aktivitesi gözlenmiştir.



Şekil 2.28. Hesperidin Metil Kalkon ve (+)-Siyanidol-3

2.7.11. Antihepatotoksik etki

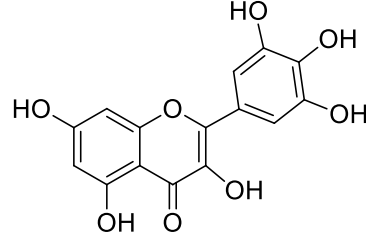
Flavonoidlerin antihepatotoksik aktivitesini ilk kez Hahn ve arkadaşları silibin üzerindeki araştırmaları sonucu belirtmişlerdir.

2.7.12. Antibakteriyel etki

(-)-Epigallokateşin ve benzer birçok flavonoidin antibakteriyel etkileri araştırılmış ve B halkasında serbest 3', 4', 5'-tri-OH ve 3. konumundaki serbest -OH'ın antibakteriyel aktivite için gerekli olduğu anlaşılmıştır.

2.7.13. Antioksidan etki

Flavonoidler ve lignanlar fenolik –OH gruplarına göre antioksidan aktivite gösterirler. Mirisetin B halkasında bulunan üç tane –OH grubu ile flavonoidler içinde en aktif olanlardan biridir [35].



(70)

Şekil 2.29. Mirisetin

2.7.14. Spazmolitik etki

1,4-benzokinon yapısı taşıyan flavon türevi olan bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin asetilkolin, BaCl₂ ve histamin agonistlerine karşı spazmolitik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda bu bileşiklerin önemli oranda antagonist aktivite gösterdiği saptanmıştır [35].

Tablo 2.2. Flavonoidlerin insanlar ve hayvanlar üzerindeki potansiyel etkileri

Analgesic	Antiinflamatuvar
Hesperidin	Apigenin
Antialerjik	Chrysin
Khellin	Gossypin
Quercetin	Hibrifolin
Antiangious	Luteolin
Izoflavon	Myricetin
Antiatherogenic	Nepetin
Quercetin	Quercetin
Antikanser	Quercitirn
Baicalein	Antiosteoporotik
Kateşin	İpriflavon
Nobiletin	Antispasmotik
Quercetin	Apigenin
Rutin	Kateşin
Tangeretin	Chrysin
Tricin	Flavon
Antidiabetik	Kaempferol
Quercetin	Quercetin
Antidiarrhoeal	Antiülser
Apigenin	Kaempferol
Kaempferol	Quercetin
Morin	Rutin
Myricetin	Solon
Naringenin	Vaskular koruma
Antihepatotoksik	Antosiyanidin
Gossypin	Citrin
Hispulidin	Rutoside

2.8. Kinonlar

19. yüzyılın ortalarından bu yana, kimyagerler çeşitli kinonların kimyasal özellikleri üzerine çalışmaktadırlar. Kinonlar, organik bileşiklerin geniş uygulama alanına sahip özel bir sınıfını oluşturmaktadırlar [36]. Kinonlar sikloheksadien dionlardır. Bu bileşiklerde karbonil grubu halkanın bir parçası haline gelmiştir. Oksijen atomları orto veya para pozisyonlarında olabilir fakat meta kinonlar mevcut değildir.

Kinonlar, bir halkaya bağlı olan iki çift bağ ile karakterize edilirler. Aromatik halkalarda, eşlenik durumda üç çifte bağ bulunmasına karşın kinonlarda iki tane eşlenik çifte bağ vardır. Bu nedenle halka sistemleri benzenoid ve kinoid halkalar olarak iki sınıfa ayrılabilir. Benzenoid bir bileşik olan benzen veya bazı benzen türevleri, oksitleme ile kinoid sistemlere çevrilirler [37].

2.9. Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

p-benzokinon erime noktası 115-116 °C olan, parlak sarı kristaller halinde bulunur. Kolaylıkla süblime olur, su buharı ile destillenebilir, aksırmaya sebep olan garip bir kokusu vardır, su, alkol, eter gibi organik çözücülerde çözünür.

Hidrokinon, $C_6H_6O_2$ genel formülüne sahip beyaz kristal yapılı bir bileşiktir.

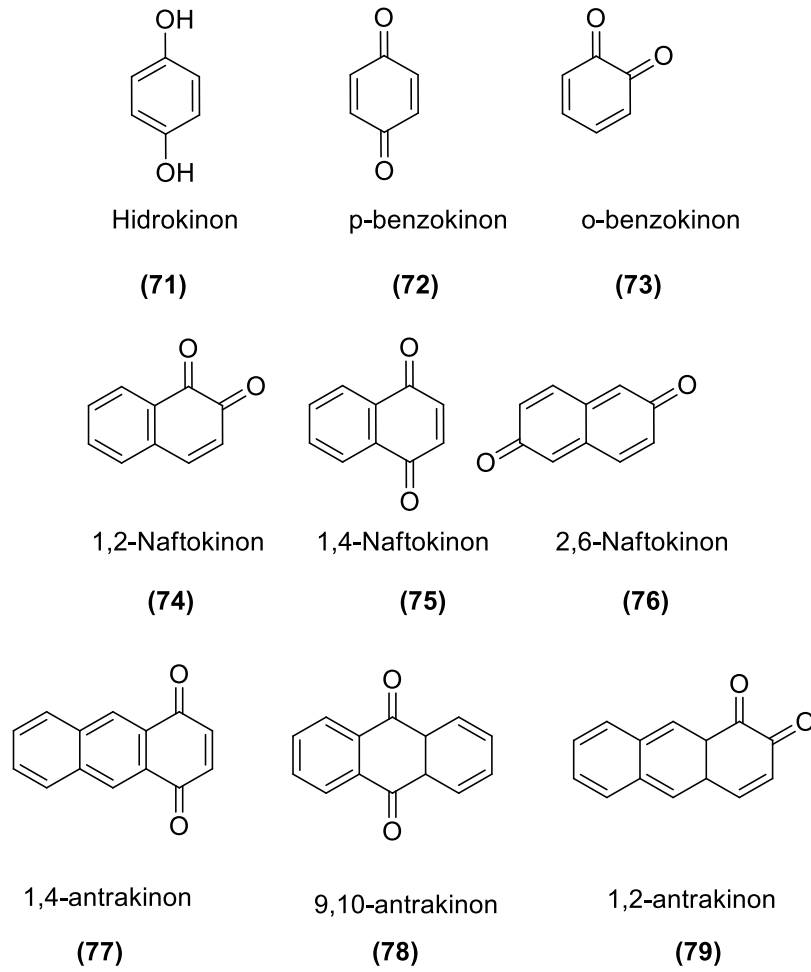
2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon, 1,4-benzokinonun iki hidrojeninin hidroksil (OH) grupları ile yer değiştirilmesi ile türetilen $C_6H_4O_4$ genel formülüne sahip organik bir bileşiktir [38].

Kinonlar (daha karışık aromatik sistemlere sahip olan bazıları); küf, mantar gibi bitkisel kaynaklardan izole edilmişlerdir. Çoğu hallerde canlı organizmalarda meydana gelen yükseltgeme, indirgeme çevrimlerinde kinonların rol aldığı görülmektedir [39].

Kinonlar çok fazla konjüge olmaları nedeniyle renklidirler. Örneğin p-benzokinon sarı, o-kinonlar kırmızı renklidir, aromatik bileşiklere göre daha kolay parçalanırlar ve güzel kristallenebilen keskin kokulu maddelerdir. Ayrıca kinonlar yine çok konjüge olmalarından dolayı kararlıdırlar ve hidrokinonlara göre enerji bakımından daha dengelidirler. Bu kolay dönüşüm uygun bir yükseltgeme-indirgeme sistemi sağlar. Pekçok reaksiyon yük-transfer olayı ile açıklanmaktadır. Kinonların aromatik hidrokinon sistemi oluşturma eğilimi pek çok özelliğinde etkili olur [40].

2.10. Kinonların Adlandırılması

Kinonların adlandırılmaları, yapılarını meydana getiren aromatik bileşiğin hidrojenine göre yapılır. Örneğin, benzenden türeyen kinonlara o- ve p-benzokinon, toluen ve ksilenden türeyene toluo- ve ksilo- kinon, naftalen ve antrasenden meydana gelene nafto- ve antra- kinon adları verilir. Naftalen, altı kinon oluşturma yeteneğine sahiptir, bunlardan bilinen üçü 1,2-, 1,4 ve 2,6-naftokinonlardır. Antrasen, 8 kinon oluşturabilir, bunlardan üçü bilinmektedir [41].



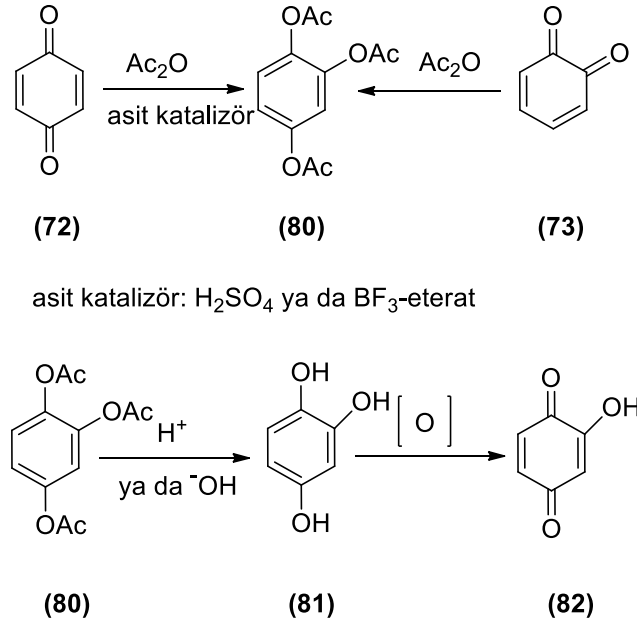
Şekil 2.30. Kinon ve Türevleri

2.11. Kinonların ve Hidrokinonların Eldesi

Kinonlar sadece ara ürünler olarak faydalı değildir, aynı zamanda da farmakolojik olarak aktif bileşiklerdir. Bu nedenle kinonların sentezi organik kimya alanında önem taşımaktadır [42].

2.11.1. Triasetoksi türevlerinden asidik ya da bazik koşullar altında hidrokinon eldesi

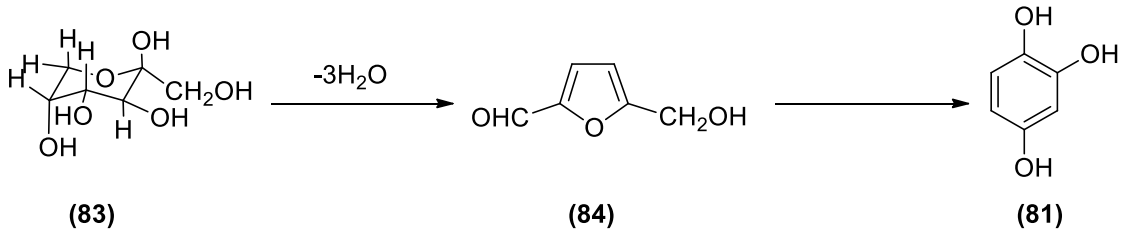
Hidrokinon kısmının hazırlanması için geniş uygulama alanına sahip bir yöntem Thiele-Winter asetoksillemeyden geçer. Bir asidik katalizör varlığında bir asetik anhidrid ile 1,4- ya da 1,2- kinon türevlerinin reaksiyonu bu yöntemi içerir. Triasetoksi türevleri asidik ya da bazik koşullar altında hidrokinon türevlerine hidroliz edilirler. Daha sonra istenilen hidrokinon bileşikleri oksitlenir. Birçok durumda, özellikle bazik koşullar altında atmosferik oksijenle oksidasyon yürür. 2-hidroksi-p-benzokinon için reaksiyon yürüyüşü şekil 2.31’de verilmiştir [43].



Şekil 2.31. 2-hidroksi-p-benzokinon eldesi

2.11.2. α -D-fruktofuranozun dehidrasyonu ile hidrokinon eldesi

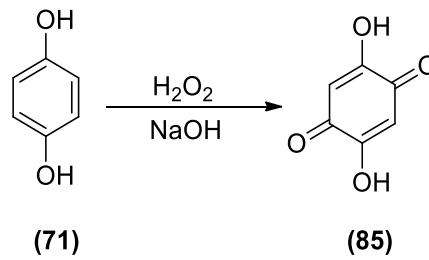
Bazı hidrokinonların sentezlerinin oksidasyondan tamamen farklı bir yolla yapılması düşünülmüştür. Bu nedenle karbohidratların ısı ile dehidrasyonu ele alınmıştır. Bu çalışmada α -D-fruktofuranoz karbohidrat bileşiğinin dehidrasyonu sonucunda 5-hidroksimetilfurfural ara ürünü meydana gelmiştir Daha sonra ısıtıldığında 1,2,4-trihidroksibenzen elde edilmiştir [43].



Şekil 2.32. 1,2,4-trihidroksibenzen eldesi

2.11.3. Hidrokinonların yükseltgenmesi ile kinonların eldesi

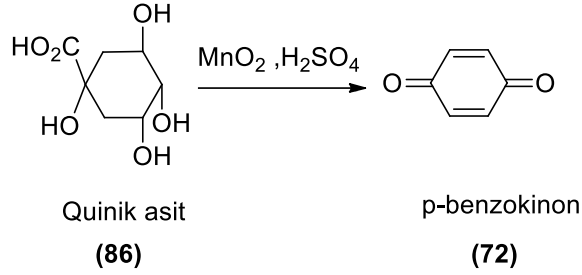
Alkali çözelti içinde hidrojen peroksit ile 1,4-dihidroksibenzen'in oksidasyonu sonucunda 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon elde edilmiştir.



Şekil 2.33. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon eldesi

2.11.4. Quinik asitin oksidasyonu sonucunda p-benzokinon eldesi

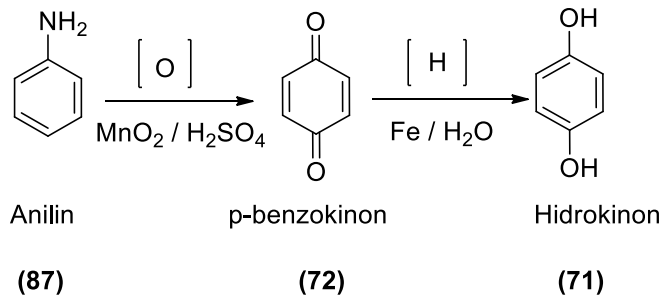
1830'ların sonlarında Liebig'in laboratuvarında Quinik asit'in MnO_2 ve H_2SO_4 ile oksidasyonu sonucunda p-benzokinon'un ilk kez sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon, dehidrasyon, dekarboksilasyon ve oksidasyon içerir [44].



Şekil 2.34. Quinik asitin oksidasyonu ile p-benzokinon eldesi

2.11.5. Anilin'in yükseltgenmesi ve indirgenmesi ile kinonların eldesi

Kinonlar indirgeme ile dihidroksi fenollere yani hidrokinonlara dönüştürülürler. Başlangıç maddesi olarak anilin kullanıldığında öncelikle MnO_2 ve H_2SO_4 ile oksidasyon gerçekleştirilmiştir. Böylece reaksiyon sonucunda p-benzokinon elde edilmiştir. Daha sonra ise p-benzokinonun Fe ve H_2O ile indirgenmesi sonucunda hidrokinon oluştuğu gözlenmiştir. Hidrokinon yerine kinol ismi de yaygın olarak kullanılmaktadır [45].

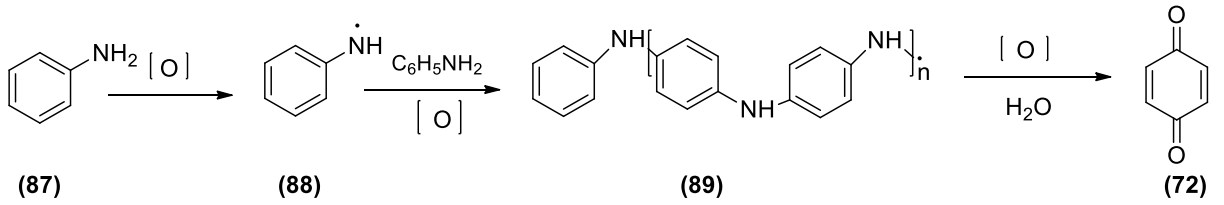


Şekil 2.35. p-benzokinon ve Hidrokinon eldesi

2.11.6. Anilin'in serbest radikalik mekanizma ile yükseltgenmesi

Kinonları elde etmek için bunlara tekabül eden benzen türevleri yükseltgenir. Bu yükseltgenme en kolay olarak o- ve p- hidroksi ve amino grubu içeren bileşiklerin yani difenollerin, aminofenollerin ve diaminlerin kolayca gerçekleştirilebilen reaksiyonlarından meydana gelir. Reaksiyondaki dehidrojenleme sonucunda çift bağlar kinoid sistemine dönerler.

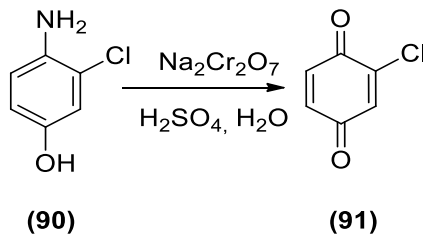
Kinonlar anilinin yükseltgenmesiyle elde edilebilirler. Anilin, sülfat asitli dikromat çözeltisi içinde, serbest radikalik mekanizması ile yürüyen bir reaksiyon verir. Öncelikle anilin siyahı denilen koyu renkli bir ara ürün meydana gelir. Bunun daha ileri yükseltgenmesi ve hidrolizi ile kinon elde edilir [45].



Şekil 2.36. Anilin'in yükseltgenmesi ile p-benzokinon eldesi

2.11.7. Aminofenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon eldesi

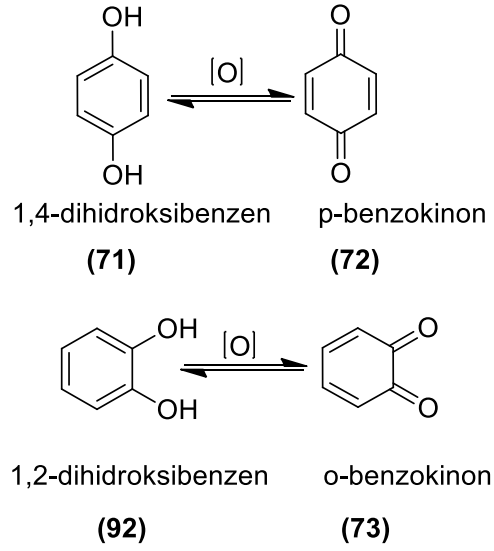
Aminofenol bileşiklerinin $Na_2Cr_2O_7$ ve H_2SO_4 varlığında benzokinon oluşturduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.37. 2-kloro-p-benzokinon eldesi

2.11.8. Difenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi

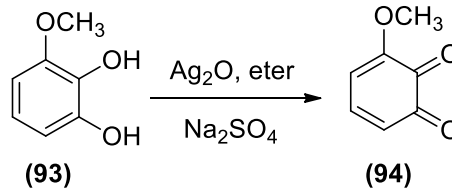
Fenoller genelde kolayca yükseltgenebilen maddelerdir. Örnek olarak 1,4-dihidroksibenzen (hidrokinon) açık havada dahi zamanla kinona yükseltgenir. Yükseltgenme sonucu çok renkli bileşikler verir. 1,4-dihidroksibenzen yükseltgendiği zaman p-benzokinon oluşur. 1,2-dihidroksibenzen yükseltgendiği zaman ise o-benzokinon oluşur [46].



Şekil 2.38. Difenollerin yükseltgenmesi ile p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi

2.11.9. 3-metoksi-katekol'ün yükseltgenmesi ile 3-metoksi-1,2-benzokinon eldesi

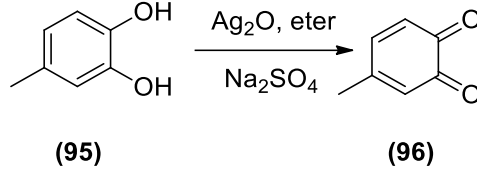
3-metoksi-katekol'ün gümüş oksitle oksidasyonu ile 3-metoksi-1,2-benzokinon elde edilmiştir [47].



Şekil 2.39. 3-metoksi-1,2-benzokinon eldesi

2.11.10. 4-metil-katekol'ün yükseltgenmesi ile 4-metil-1,2-benzokinon eldesi

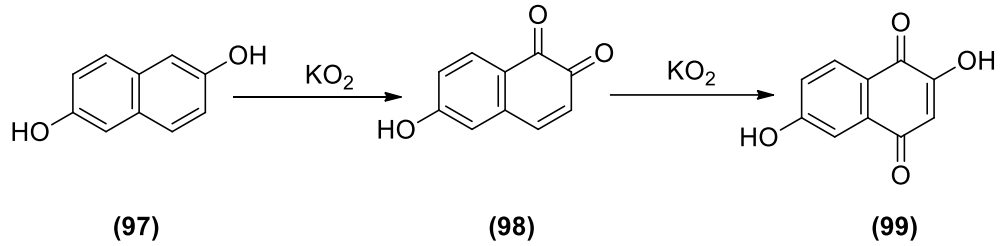
4-metil-katekol'ün gümüş oksitle oksidasyonu ile 4-metil-1,2-benzokinon elde edilmiştir [47].



Şekil 2.40. 4-metil-1,2-benzokinon eldesi

2.11.11. 2,6-Naftalendiolün yükseltgenmesi ile kinonların eldesi

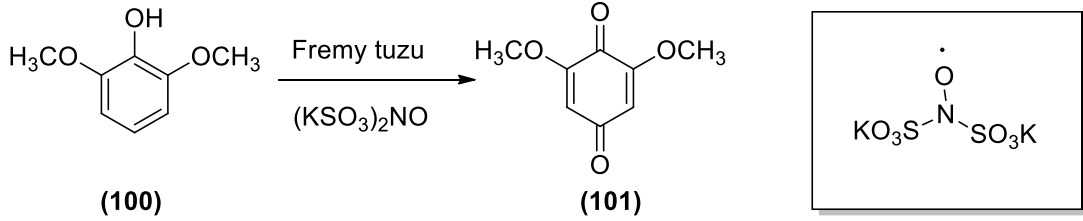
Oliveros ve arkadaşları naftalendiollerin hidronaftokinon türevlerine karşılık gelen bir dizi dönüşümü için tekli oksijen kullanmışlardır, ancak bir sonraki çalışmada aynı yazarlar tarafından katı KO_2 kullanılarak daha iyi sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir 2,6-Naftalendiol oksidasyonu sonucu oluşan dihidrokinon karakteristik bir örnektir [43].



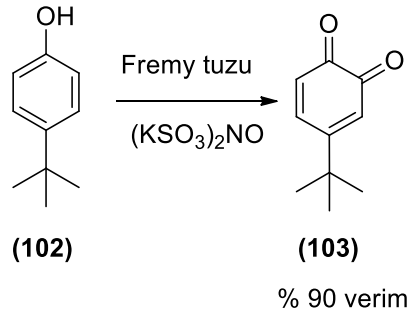
Şekil 2.41. KO_2 kullanılarak o-benzokinon ve p-benzokinon eldesi

2.11.12. Fremy tuzu kullanılarak p-benzokinon ve o-benzokinon eldesi

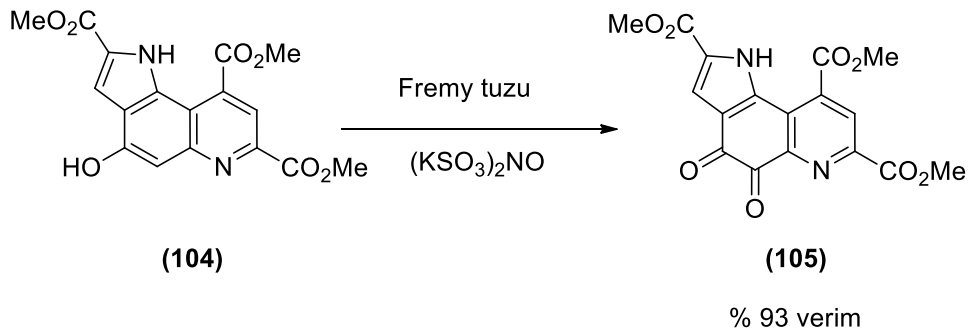
Fremy tuzu anilin türevlerini kinonlara oksitleyebilir. Para konumunda süstitüent bağlı değilse Fremy tuzu p-kinon, süstitüent bağlı ise o-kinon verir [48].



Şekil 2.42. Fremy tuzu kullanılarak p-benzokinon eldesi



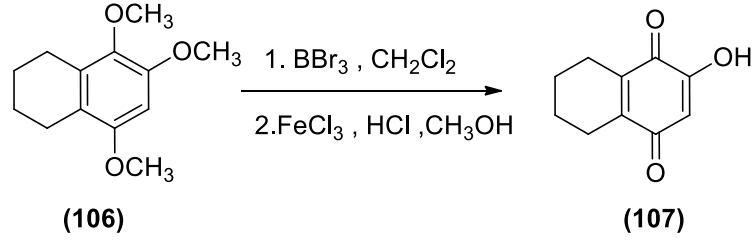
Şekil 2.43. Fremy tuzu kullanılarak o-benzokinon eldesi



Şekil 2.44. Fremy tuzu kullanılarak o-benzokinon eldesi

2.11.13. Trimetoksi türevlerine sahip bir bileşiğin demetilasyonu ile kinon eldesi

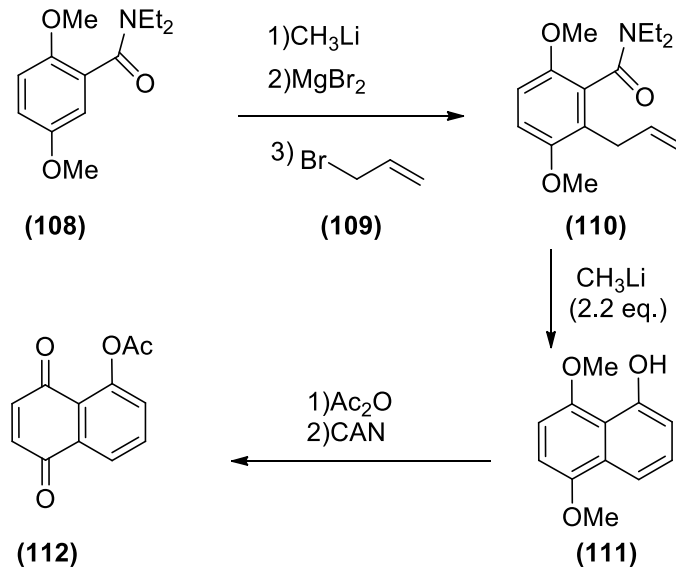
Trimetoksi türevlerine sahip bir bileşiğin demetilasyonu sonrasında hidrokinon bileşiğinin oksitlenmesi ile kinonlar hazırlanabilir. Bu yaklaşım 6-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,8-dion bileşiğinin hazırlanması için kullanılmıştır [43].



Şekil 2.45. Trimetoksi türevine sahip bir bileşiğin demetilasyonu

2.11.14. Naftokinonların sentezi

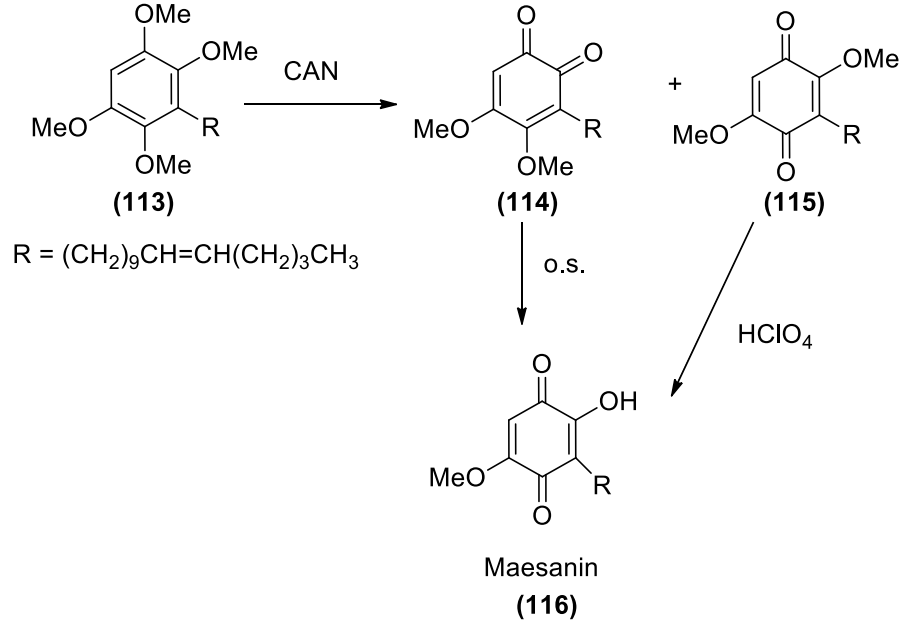
Naftokinonların sentezlenmesi için literatürde çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Örneğin, pek çok mono- ve dimetoksinaftol ara ürünlerinden yereşici sentez ile %50-60 verime karşılık gelen kinonlar elde edilmiştir [45].



Şekil 2.46. 5-asetoksinaftokinon eldesi

2.11.15. Maesanin eldesi

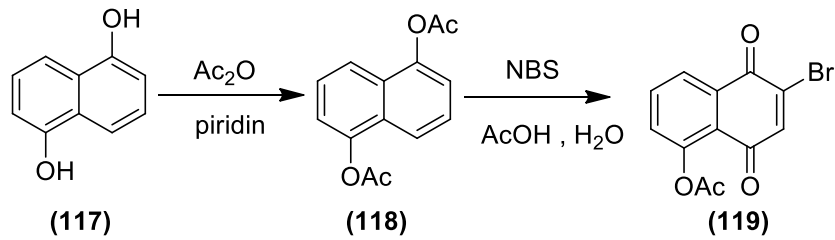
Samadi ve arkadaşları 1,2,4,5-tetrametoksibenzen'i uygun bir alkilbromür ve BuLi ile alkillemişler ve CAN ile oksidatif demetilasyonu gerçekleştirmişlerdir. [49].



Şekil 2.47. Maesanin eldesi

2.11.16. 1,5-dihidroksinaftalon asetilleme reaksiyonu sonucunda kinon eldesi

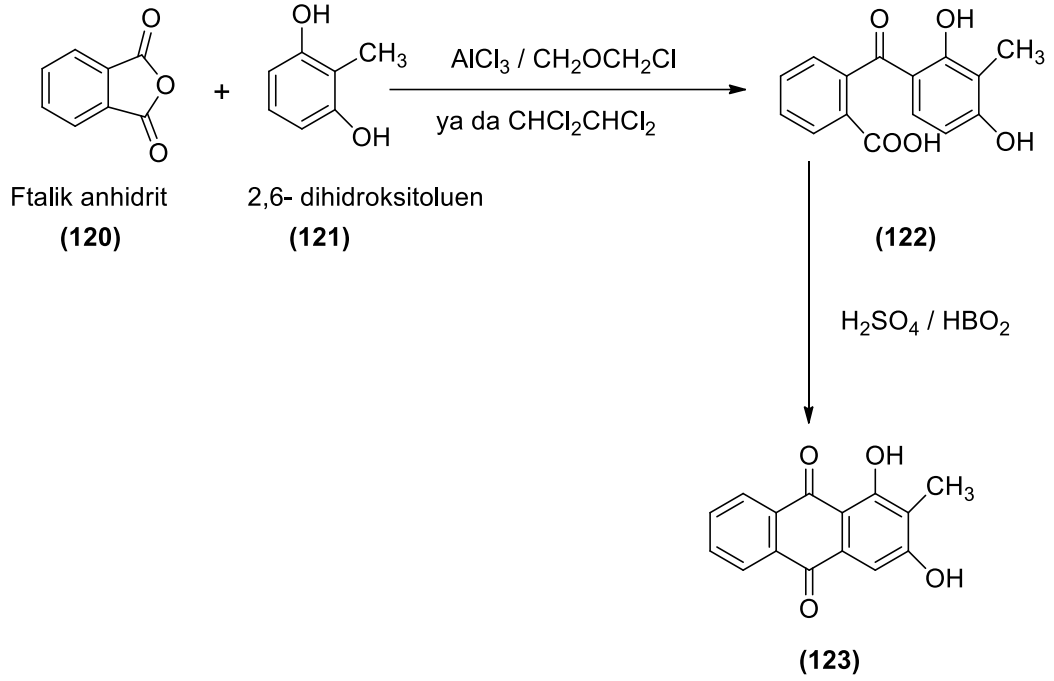
S.Mithani, 1,5-dihidroksinaftalon'un piridin varlığında asetilleme reaksiyonu ile 1,5-diasetoksinaftalon'u sentezlemiştir. Asetik asit ve H₂O varlığında NBS ile reaksiyonundan 2-bromo-5-asetoksinaftokinon elde edilmiştir.



Şekil 2.48. 2-bromo-5-asetoksinaftokinon eldesi

2.11.17. Rubiadin eldesi

Rubiaceae köklerinden elde edilen doğal boyalardan biri olan Rubiadin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Öncelikle ftalik anhidrit ve 2,6-dihidroksitoluen'in AlCl_3 ile Friedel-Craft reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünün H_2SO_4 ve HBO_2 ile halkalaşma reaksiyonu sonucunda rubiadin sentezlenmiştir [50].



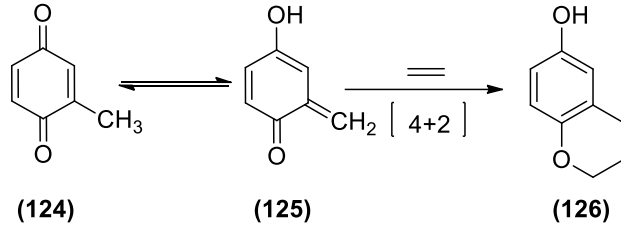
Şekil 2.49. Rubiadin eldesi

2.12. Kinonların ve Hidrokinonların Reaksiyonları

Çoğu hallerde canlı organizmalarda meydana gelen yükseltgenme-indirgenme çevrimlerinde kinonların rol aldığı görülmektedir. Kinon bileşiklerinin gösterdiği özellikler ve kendilerine buldukları uygulama alanları kinon çekirdeği içeren yeni ajanların sentezini teşvik etmektedir. [41].

2.12.1. p-benzokinon ile tipik bir molekül içi Diels-Alder Siklokatalıma reaksiyonu

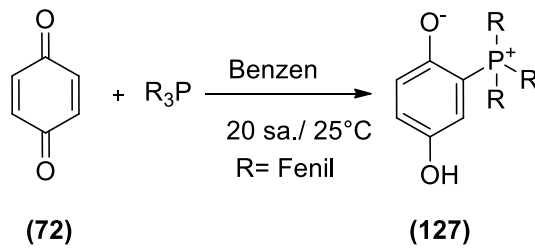
Trauner ve arkadaşları tarafından 1,4-benzokinona tipik bir molekül içi Diels-Alder siklokatalması rapor edilmiştir. Alkil sübtitüe 1,4-benzokinonun tautomerizasyonu ile o-kinon metilen oluşur. Daha sonra bu bileşiğin bir dien ile reaksiyonu sonucunda siklokatalıma ürünü elde edilmiştir [48].



Şekil 2.50. p-benzokinonun Diels-Alder reaksiyonu

2.12.2. p-benzokinon ile üç değerlikli fosfor bileşiklerinin reaksiyonları

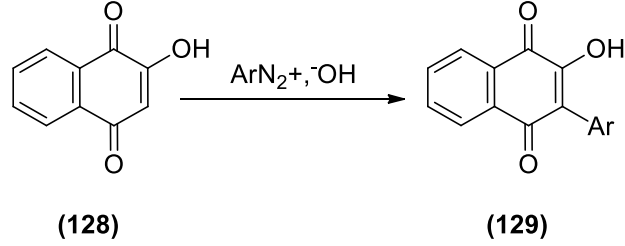
Ramirez ve arkadaşları tarafından para kinonlar ile üç değerlikli fosfor bileşiklerinin reaksiyonları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada p-benzokinonun trifenilfosfin ile benzen varlığında reaksiyonu sonucunda istenilen ürün elde edilmiştir [51].



Şekil 2.51. p-benzokinonun trifenilfosfin ile reaksiyonu

2.12.3. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun diazonyum tuzları arillenme reaksiyonu

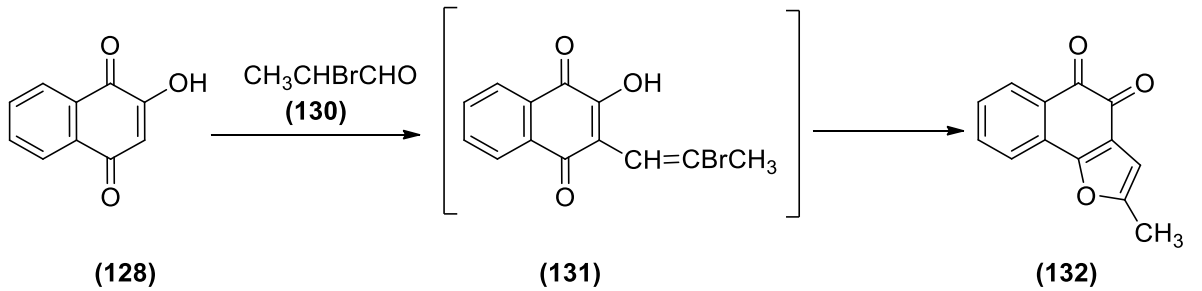
Hidrokinonların doğrudan arillenmesi çok yaygın değildir. Eski bir yöntemde 2-hidroksi-1,4-naftokinon bazik koşullar altında diazonyum tuzları ile arillendirilmiştir [43].



Şekil 2.52. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun arillenme reaksiyonu

2.12.4. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun 2-bromopropanal ile alkillenme reaksiyonu

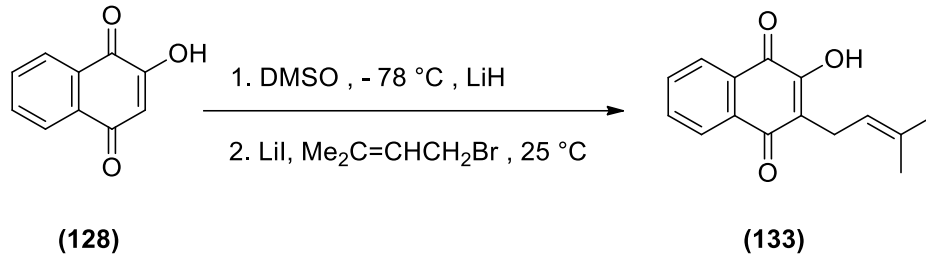
Furokinonların büyük çoğunluğu, özellikle naftofuranodionlar, biyolojik aktivite olarak geniş bir spektrum sergileyen doğal ürünlerdir. Bu nedenle furan türevlerine karşılık gelen hidrokinonların halkalaşması en ilginç özelliklerindedir. Bu nedenle bunların kimyasal özellikleri ve çeşitli halkalaşma yöntemleri geliştirilmiştir. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun 2-bromopropanal ile reaksiyonunda C-2 alkillenmiş ve orto-furokinon türevi elde edilmiştir [43].



Şekil 2.53. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun alkillenme reaksiyonu

2.12.5. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun alkilasyon metodu ile Lapachole Sentezi

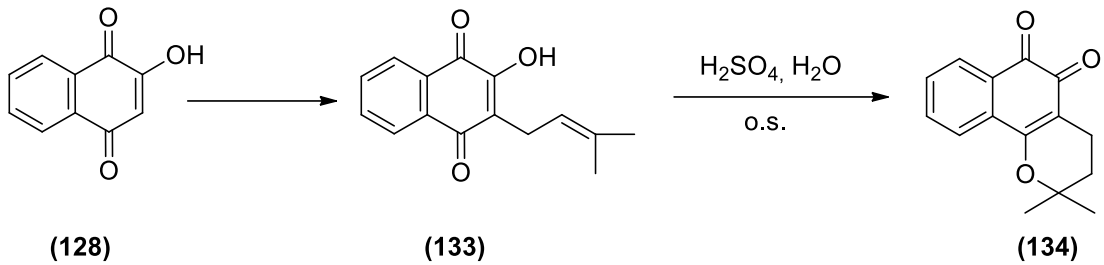
2-hidroksi-1,4-naftokinonun ilginç bir alkilasyon metodu ile Lapachole Sentezi olarak bildirilmiştir. Bir lityum tuzu olan 2-hidroksi-1,4-naftokinon, dimetilsülfoksit içinde dondurulmuş bir kinon çözeltisine lityum hidrür ilave edilmesi ile hazırlanmıştır. Çözeltinin çözünmesinin ardından lityum tuzu yavaş yavaş oluşmuştur ve daha sonra 3,3-dimetilallil bromür ile alkilasyon yapılmıştır. Sonuç olarak %30 verimle arzu edilen alkil türevi elde edilmiştir [52].



Şekil 2.54. Lapachole Sentezi

2.12.6. Hidrokinonların halkalaşma reaksiyonu ile β-lapakon eldesi

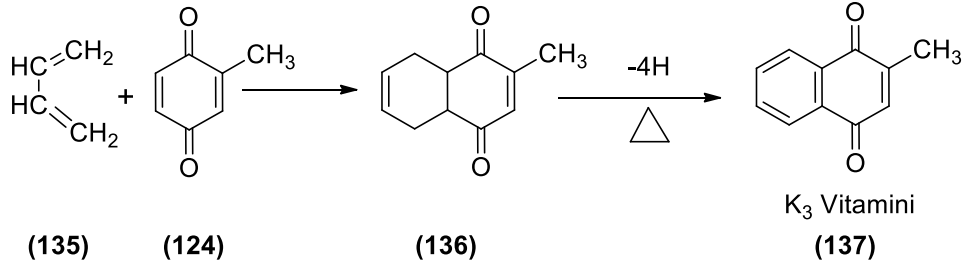
Bu çalışmada 2-hidroksi-1,4-naftokinonun alkilasyonu ile lapakol hazırlanmıştır. Daha sonra lapakolun oda sıcaklığında sülfürik asit ile reaksiyonu sonucunda β-lapakon elde edilmiştir [52].



Şekil 2.55. β-lapakon eldesi

2.12.7. p-benzokinondan Diels Alder Reaksiyonu K₃ vitamini Eldesi

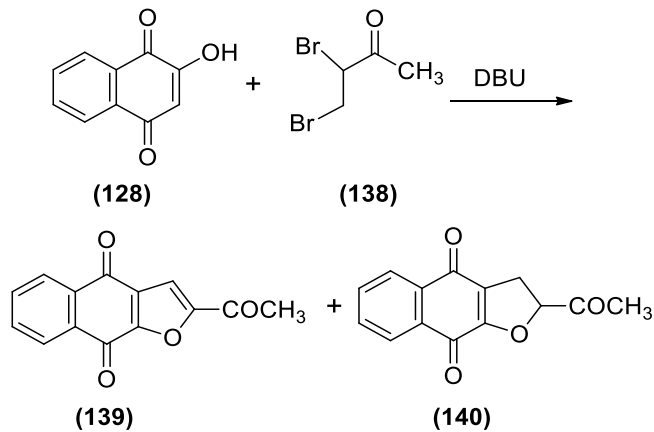
Benzokinona bir dienin katılması, dien sentezinin (diels alder reaksiyonu) ilk bilinen örneklerindendir. Bütadien ile 2-metil-p-benzokinon reaksiyonu sonucunda oluşan ürüne ısı verilerek K₃ vitamini olarak bilinen 2-metil-1,4-naftokinon sentezlenmiştir [53].



Şekil 2.56. K₃ Vitamini

2.12.8. 2-hidroksi-1,4-naftokinon ve 3,4-dibromo-2-bütanon reaksiyonu

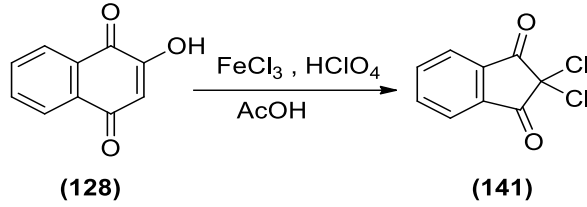
2-hidroksi-1,4-naftokinon ve 3,4-dibromo-2-bütanon kullanılarak benzer bir reaksiyon sonucunda furan ve dehidrofuran karışımı elde edilmiştir. Bu bileşikler önemli antineoplastik aktivitesine sahip doğal ürünlerdir [54].



Şekil 2.57. Furan ve Dehidrofuran karışımlarının eldesi

2.12.9. 2-hidroksi-1,4-naftokinonun oksidasyon reaksiyonu

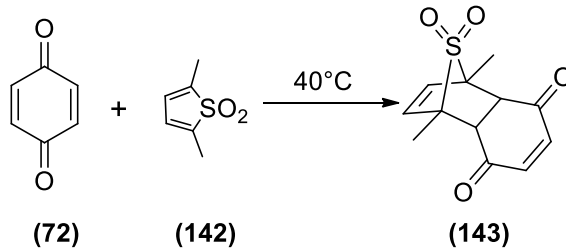
2-hidroksi-1,4-naftokinonun oksidasyon reaksiyonu ile 2,2-dikloroindane-1,3-dion eldesi rapor edilmiştir.



Şekil 2.58. 2,2-dikloroindane-1,3-dion eldesi

2.12.10. p-benzokinonun tiyofen dioksit türevi ile spesifik Diels-Alder reaksiyonu

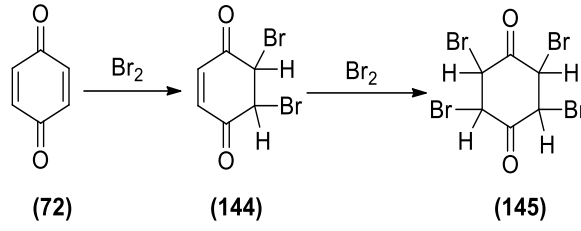
1,4-benzokinon tiyofen dioksit türevi ile spesifik bir Diels Alder reaksiyonu verir [48].



Şekil 2.59. 1,4-benzokinonun tiyofen dioksit türevi ile reaksiyonu

2.12.11. p-benzokinona brom katılma reaksiyonu

p-benzokinon çift bağlarına Br₂ katılırsa 2,3-dibromürü ve 2,3,5,6-tetrabromürü verir.

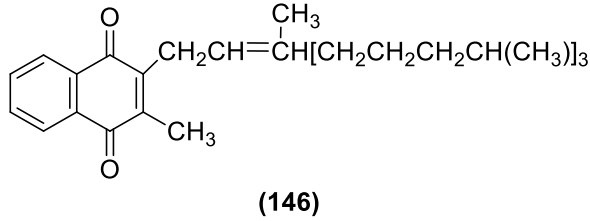


Şekil 2.60. p-benzokinona Br₂ katılma reaksiyonu

2.13. Kinonların ve Hidrokinonların Kullanım Alanları

Kinon türevlerinin bazıları; böbrek, akciğer, beyin ve kalp gibi organların hastalıklara karşı korunmasında ve tedavisinde kullanılır. Eczacılıkta bazı ilaç bileşimlerinde de kullanılan kinon bileşikleri tıbbi alanda faydalı bileşiklerdir [55].

Kinonların birçoğu vitamin aktivitesine (K₁, K₂) sahiptir. K₁ vitamini önemli bir beslenme faktörüdür. Kanın pıhtılaşma özelliklerinin sürdürülmesinde yararlıdır ve 1,4-naftokinon yapısı içerir.



Şekil 2.61. K₁ vitamini

Kinonların bazıları bakteriostat (ftiokol); bazıları sıtmaya karşı (hidrolapakol); bazıları uyarıcı (plumbagin) olarak kullanılır. Biyolojik olarak aktif kinonlara örnek olarak plastokinon ve ubikinon (koenzim Q) verilebilir. Bunlar bazı hayvan, bitki ve mikroorganizmalardaki bazı biyokimyasal reaksiyonları kataliz ederler. Bu bileşikler, koenzimlerin birinden diğerine elektron transfer edebilmek için uygun redoks aktivitesinde, büyüklük ve görünüşte olmalıdır. Koenzim Q, mitokondriler içinde aerobik koşullarda yükseltgenmiş kinon şeklinde ve anaerobik koşullarda indirgenmiş kinol şeklinde bulunur. Fotosentez ve solunum gibi biyolojik redoks tepkime

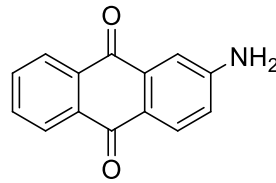
zincirlerinde önemli rol oynarlar. Fosforlandırılmış kinollerin yükseltgen fosforilasyonunda ve solunum çevrimi üzerine önemli araştırmaları vardır.

Doymamış yan zincirli benzokinon ve antrakinin, polimer zinciri boyunca kinon yapıları içeren polimerler verebilirler. Bu polimerler, hidrojen peroksidin üretilmesinde, sudan oksijenin uzaklaştırılmasında, suyun saflaştırılmasında, sudaki atıkların uzaklaştırılmasında, yardımcı biyokimyasal reaksiyonlarda, gastrointestinal ülserlerin tedavisinde ve renkli fotoğraf sistemleri için dağılmayan indirgeyici araçlarda kullanılır.

Tetrakloro p-benzokinon, tetrabromo-p-benzokinon ve 2,3-diklor- ve 2,3-dibrom-1,4-naftakinonun türevleri gibi halojenlenmiş kinonlar mantar öldürücü etki gösterirler [56].

Kinonların birçoğu biyolojik önem taşır. Streptomyces peucetius bakterilerinin metaboliti olan daunomisin, çeşitli deneysel tümörlerin gelişmesini kuvvetle engelleyen bir antibiyotiktir. Çeşitli hayvansal tümörlere karşı tedavi amacı ile kullanılır. Streptonigrinin, antikanser özelliği taşıdığı gözlenmiştir. Mitomisinler ise Streptomyces caespitosus'dan elde edilen bir grup antitümör antibiyotığıdır.

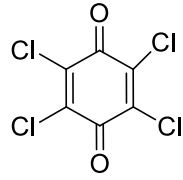
p-benzokinon ve hidrokinondan hazırlanmış kinhidron elektrodu pH tayininde kullanılır. Analitik olarak reaktiftirler. Hidrokinon fotoğrafçılıkta geliştirme banyolarının hazırlanmasında kullanılır. Ayrıca kinonlar renklendirici özelliklerinden dolayı boya endüstrisinde önemli bileşiklerdir [41]. Boya endüstrisinde ve organik sentezlerde yaygın olarak kullanılmalarının yanında son yıllarda luminoforez olarak fotoğrafçılıkta ve katalizör olarak da kimyasal proseslerde kullanılmaktadırlar.



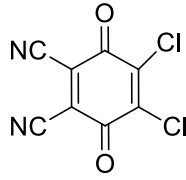
(147)

Şekil 2.62. 2-aminoantrakinin (sarı renk)

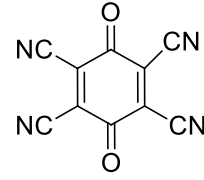
p-kloranil, 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) ve tetrasiyano-p-benzokinon gibi iyi bilinen kinonlar güçlü bir oksidasyon özelliğine sahiptirler ve bu oksitleyiciler organik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar [13].



p-kloranil
(148)



DDQ
(149)



Tetrasiyano-p-benzokinon
(150)

Şekil 2.63. p- Kloranil, DDQ ve tetrasiyano-p-benzokinon

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Naringenin	(Aldrich)
2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon	(Aldrich)
Hidrokinon	(Merck)
1,2-dibromoetan	(Merck)
Fosgen	(Merck)
Kloroetilformat	(Merck)
Bromoasetilbromür	(Merck)
Sodyum Hidroksit	(Merck)
Potasyum Karbonat	(Merck)
HCl	(Aldrich)
Dötero-Aseton	(Merck)
Magnezyum Sülfat	(Merck)
Piridin	(Merck)
Trietilamin	(Merck)
N,N-Dimetil Formamit	(Merck)
Diklorometan	(Teknik)
Etil Asetat	(Teknik)
Hekzan	(Teknik)
Silikajel 60	(Aldrich)
Metanol	(Aldrich)
Aseton	(Teknik)
Destile su	

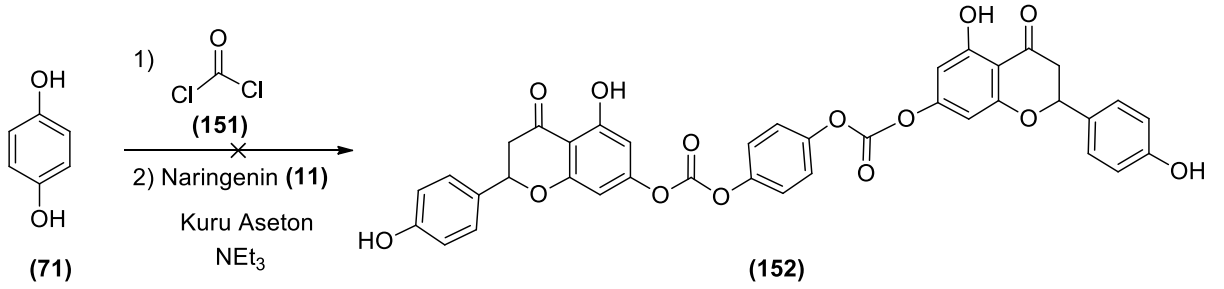
3.2. Kullanılan Cihazlar

- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labortechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademeye kadar hız ayarlı karıştırıcı
- Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-manyetik, 300 °C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450 °C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört haneli terazi
- Nüve EV= (Vakum etüvü, 250 °C, -760mmHg vakummetre)
- Likit Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC - Q/TOF)
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometre
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi

3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

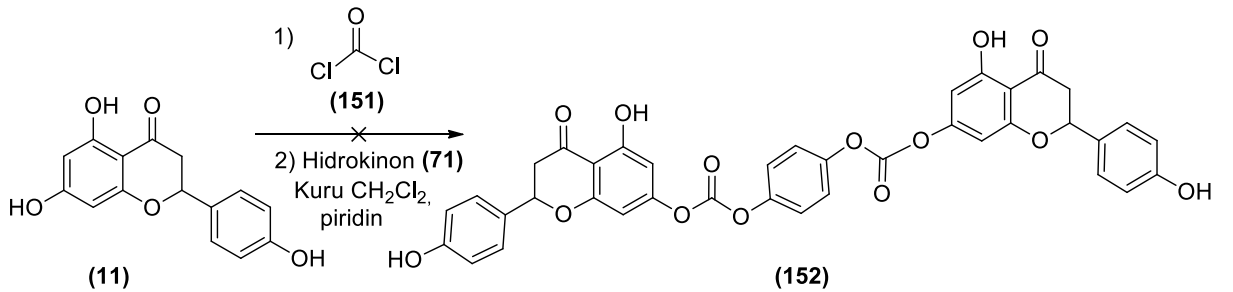
Yapılan çalışmalar literatürde kullanılan yöntemler göz önüne alınarak gerçekleştirildi.

Hidrokinon (71) kuru aseton ve NEt_3 varlığında fosgen (151) ile yarım saat süreyle tuz-buz banyosunda karıştırıldı. Daha sonra aseton içerisindeki naringenin (11) çözeltisi damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. 1 gece boyunca azot gazı altında oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi ancak istenilen ürün elde edilemedi.



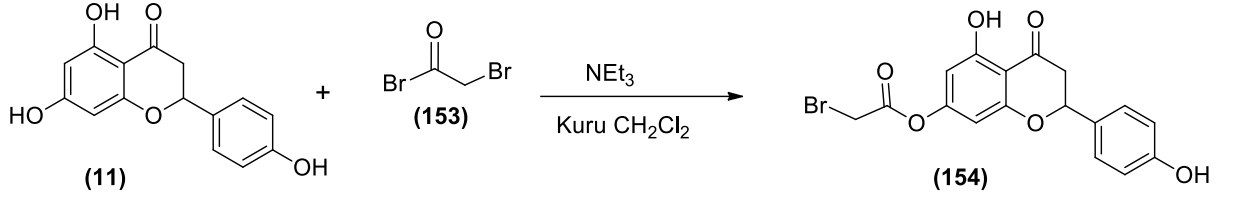
Şekil 3.1. 152 nolu ürünün sentezi

Fosgenle yapılan denemelerde hidrokinon ve naringenin'in reaksiyona başlangıç sıraları değiştirilerek, farklı çözücü ve bazlar kullanılarak, kullanılan süreler uzatılarak, sıcaklıklarda değişiklikler yapılarak çalışmalara devam edilmiştir. Yapılan bu denemelerle başarılı sonuca ulaşılamadı.



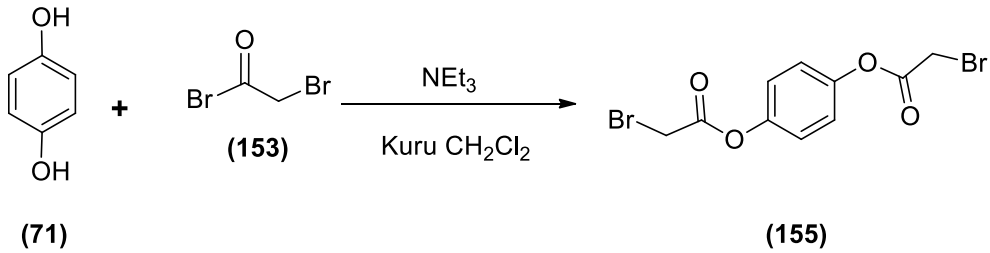
Şekil 3.2. 152 nolu ürünün sentezi

Naringenin (**11**) kuru CH_2Cl_2 ve NEt_3 varlığında bromoasetilbromür (**153**) ile reaksiyona sokuldu ve 5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4-oksokuroman-7-il-2-bromoasetat (**154**) nolu ürün elde edildi. Kolon kromatografisi yapılarak elde edilen ürün saflaştırılmak istendi. Ancak kolon sonrasında ürünün başlangıç maddesine hidroliz olduğu anlaşıldı ve yapının kararsız olduğuna karar verildi.



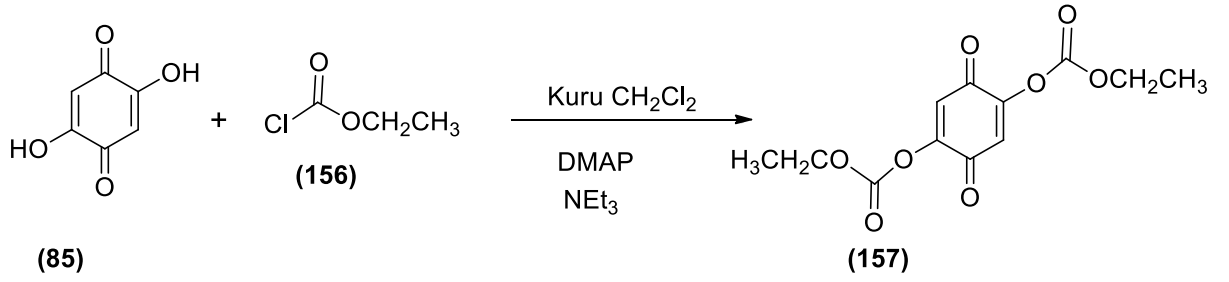
Şekil 3.3. 5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4-oksokuroman-7-il-2-bromoasetat sentezi

Hidrokinon (**71**) kuru CH_2Cl_2 ve NEt_3 varlığında bromoasetilbromür (**153**) ile tuz-buz banyosunda 2 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında gün boyu karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonucunda 1,4-fenilen bis(2-bromoasetat) (**155**) elde edildiği düşünüldü.



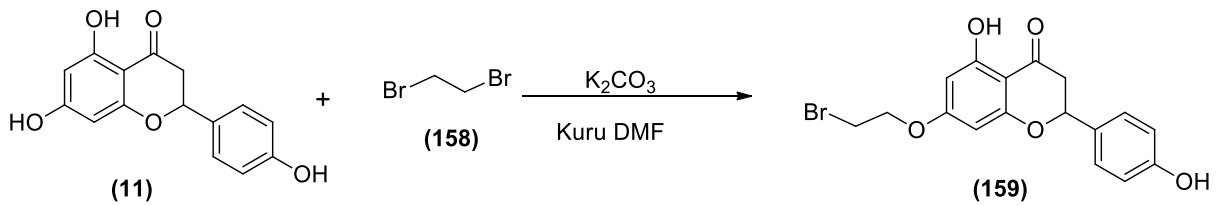
Şekil 3.4. 1,4-fenilen bis(2-bromoasetat) sentezi

2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon (**85**) kuru CH_2Cl_2 içerisinde DMAP ve NEt_3 varlığında kloroetilformat (**156**) ile tuz-buz banyosunda reaksiyona sokuldu ve daha sonra 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Koyu renkli ürün 3,6-diksoşiklohekza-1,4-dien-1,4-diil dietil dikarbonat (**157**) elde edildiği düşünüldü.



Şekil 3.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil dietil dikarbonat sentezi

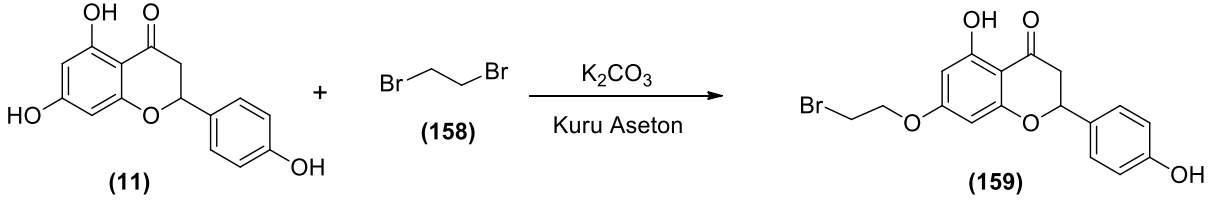
Naringenin (**11**) kuru DMF içerisinde K_2CO_3 varlığında 1,2-dibromoetan (**158**) ile 1 gece boyunca ısıtıldı ve reaksiyon sonucunda TLC’de yakın aralıklarda birçok spot gözlemlendi. DMF’i ortamdan uzaklaştırmak ve istenilen ürünü elde edebilmek için kolon kromatografisi uygulandı. Sarı yağimsı bir ürün olarak 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) bileşiği elde edildiği düşünüldü.



Şekil 3.6. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi

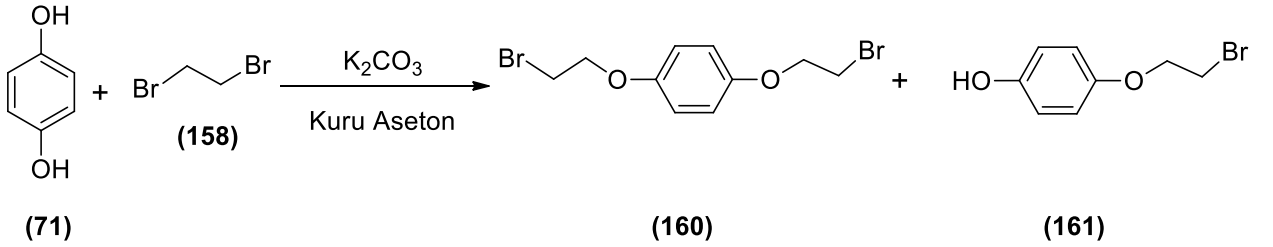
DMF ile yapılan bu deneme sonucunda TLC’de istenilen ürünün yanı sıra birçok yan ürün oluşması ve kolon kromatografisi ile ürünün ayrılmasının ardından verimin beklenenden düşük olması nedeniyle farklı çözücü ile denemeler yapılmasının verimi arttırabileceği düşünüldü.

Naringenin (**11**) kuru aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında 1,2-dibromoetan (**158**) ile 24 saat süreyle reaksiyona sokulmuş %89 verim ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) bileşiği elde edilmiştir.



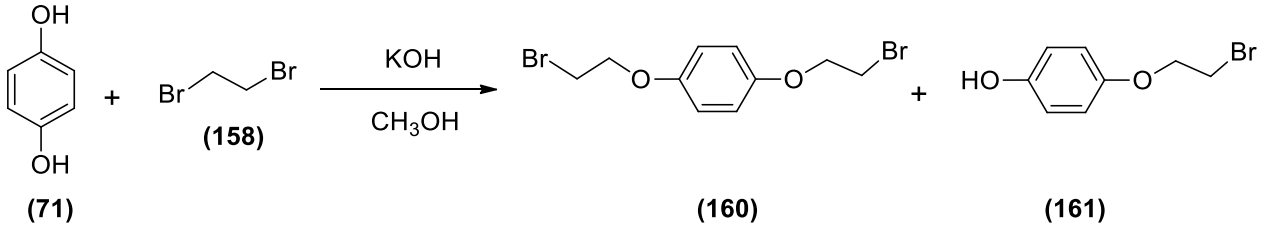
Şekil 3.7. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi

Hidrokinon (**71**) kuru aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında 1,2-dibromoetan (**158**) ile 1 gün boyunca azot gazı altında ısıtıldı ve %6 verim ile 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen (**160**) ve %23 verim ile 4-(2-bromoetoksi)fenol (**161**) bileşikleri elde edildi.



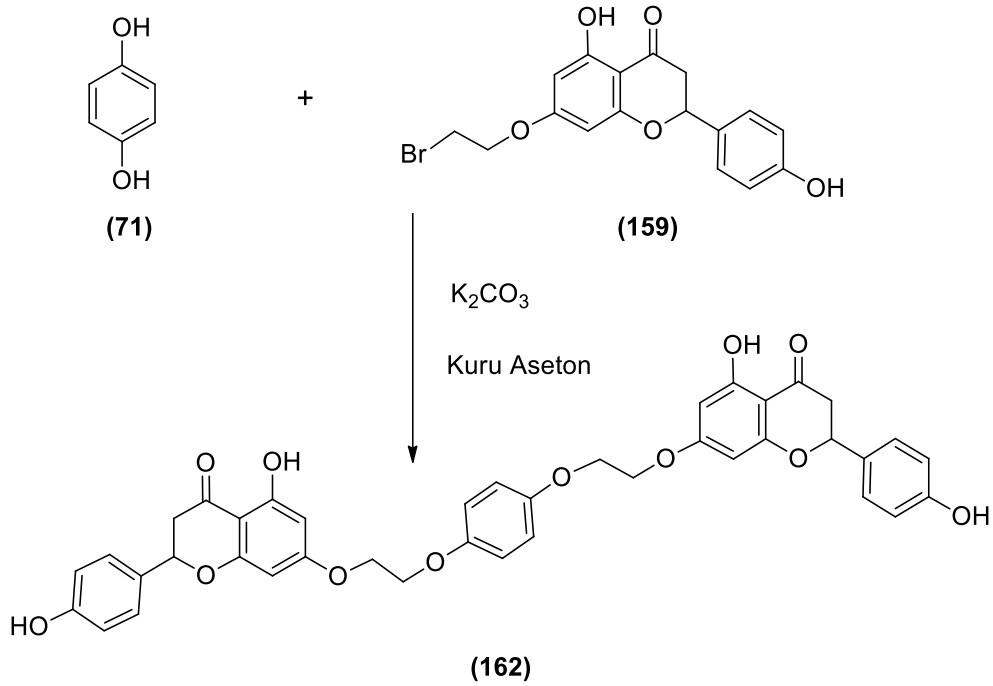
Şekil 3.8. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi

Hidrokinon (**71**) kuru aseton içerisinde KOH varlığında 1,2-dibromoetan (**158**) ile 1 gün boyunca azot gazı altında ısıtıldı ve %6 verim ile 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen (**160**) ve %23 verim ile 4-(2-bromoetoksi)fenol (**161**) bileşikleri elde edildi.



Şekil 3.9. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi

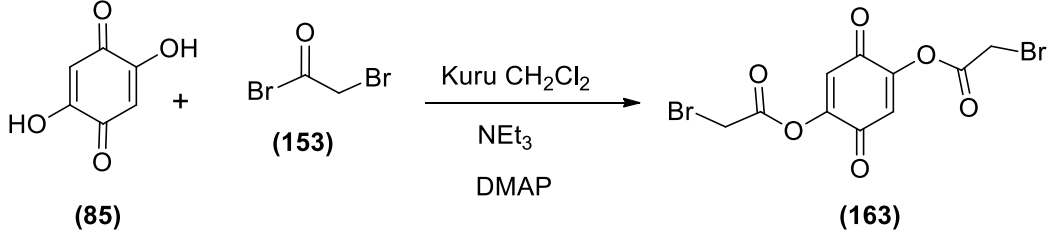
Hidrokinon (**71**) kuru aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) nolu ürün ile 1 gece boyunca ısıtıldı ve %74 verim ile (**162**) nolu bileşik elde edildi.



Şekil 3.10. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil) kuroman-4-on reaksiyonu

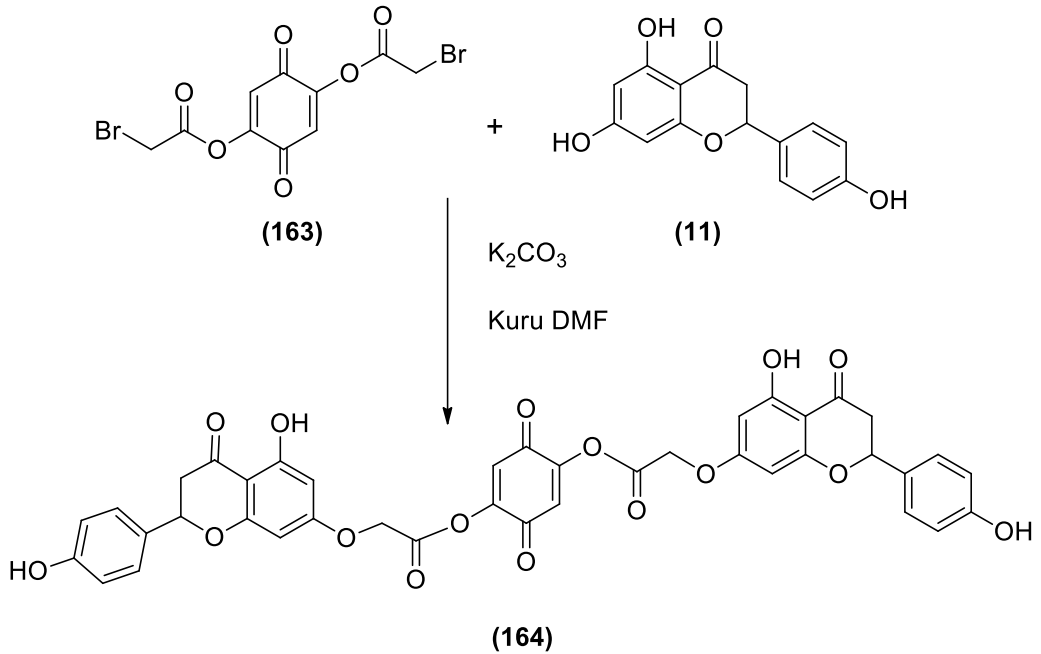
2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon (**85**) kuru CH_2Cl_2 içerisinde DMAP ve NEt_3 varlığında bromoasetilbromür (**153**) ile tuz-buz banyosunda reaksiyona sokuldu ve daha

sonra 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. %10 verimle 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) (**163**) elde edildi.



Şekil 3.11. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) sentezi

3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) (**163**) kuru DMF içerisinde K₂CO₃ varlığında naringenin (**11**) ile 1 gece boyunca ısıtıldı ve %84 verim ile (**164**) nolu bileşik elde edildi.



Şekil 3.12. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin reaksiyonu

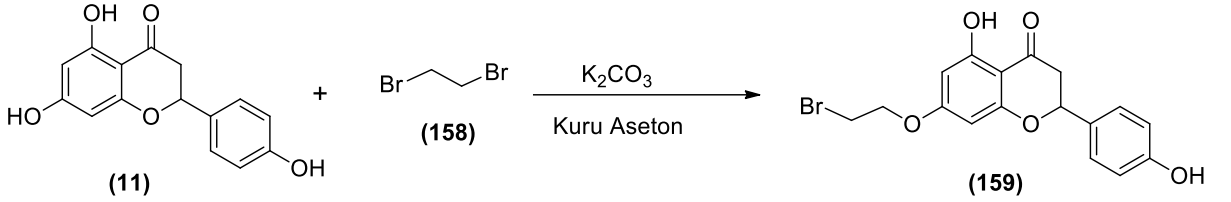
Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında kristallendirme ve kolon kromatografisi gibi yöntemler uygulandı. Etilasetat gibi organik çözücülerin kurutulmasında $MgSO_4$ kurutucu olarak kullanıldı. Bazı reaksiyonlarda ortamı nemden uzaklaştırmak için azot gazı ve argon gazı kullanıldı. Süzme işlemleri genellikle vakum altında porselen huni yardımıyla gerçekleştirildi. Ayrıca çözücülerin uzaklaştırılması için rotary evaporatör kullanıldı.

Bu çalışmamızda, 5 farklı bileşik sentezlendi. IR, NMR ve Kütle spektrometreleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi



Şekil 4.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on sentezi

Azot gazı altında 3,035 gr (12,5 mmol) naringenin (**11**) 150 ml kuru aseton ile 30 dakika süreyle karıştırılarak homojen olarak çözünmesi sağlandı. Sarı renkli bir çözelti elde edildi. Daha sonra üzerine 3,523 gr (25 mmol) K₂CO₃ ilave edildi ve ısıtıldı. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına 15 ml (175 mmol, d=2,18 gr/ml) 1,2-dibromoetan (**158**) damla damla eklenerek ısıtılmaya devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek 1 gün sonra sonlandırıldı. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon ortamındaki çözücü vakum evaporatörü ile uzaklaştırıldı. Elde edilen katı etilasetat ile ekstrakte edilip organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Hekzan:Etilasetat (1:2) çözücü sistemi kullanılarak alınan TLC sonucunda tek spot gözlemlendi. %89 verim ile 3,723 gr sarı renkli 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) bileşiği elde edildi.

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 2,78-2,98 (m, 2H, CH₂), 3,22-3,32 (m, 2H, CH₂), 3,82 (t, 2H, CH₂), 4,48 (t, 2H, CH₂), 5,56-5,51 (m, 1H, CH), 6,11 (s, 1H, CH), 6,12 (s, 1H, CH), 6,95 (d, 2H, CH), 7,45 (d, 2H, CH), 8,59 (s, 1H, OH), 12,18 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (75 MHz, CD₆CO)δ : 29,98 (1C, CH₂), 43,83 (1C, CH₂), 68,82 (1C, CH₂), 82,83 (1C, CH), 95,29 (1C, CH), 96,89 (1C, CH), 103,05 (1C, C), 118,78 (2C, CH), 128,41 (2C, CH), 131,35 (1C, C), 157,53 (1C, C), 161,62 (1C, C), 164,61 (1C, C), 165,8 (1C, C), 198,87 (1C, CO)

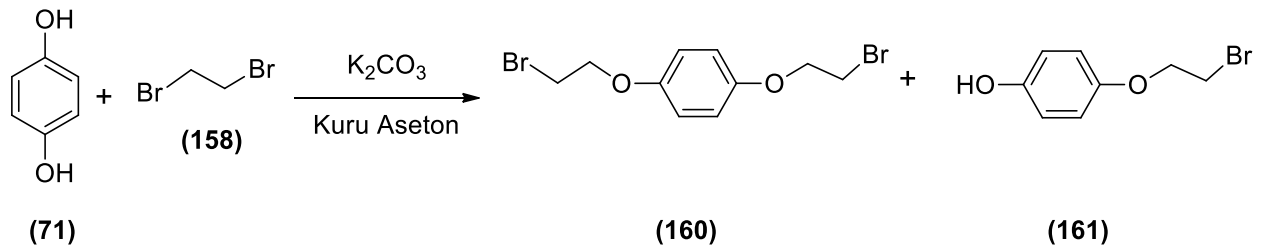
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 3333, 1625, 1569, 1454, 1030, 840,

LC-Q/TOF (Deneyisel): 379.0538

LC-Q/TOF (Teorik): 379.0181

E.N.: 150-162°C

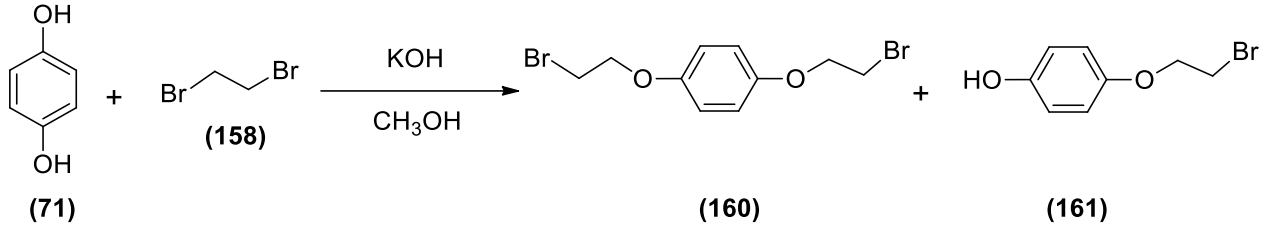
4.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi



Şekil 4.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi

Azot gazı altında 0,1452 gr (5 mmol) hidrokinon (**71**) 50 ml kuru aseton ile 30 dakika süreyle karıştırılarak homojen olarak çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine 5,146 gr (35 mmol) K₂CO₃ ilave edildi ve ısıtıldı. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına 4 ml (40 mmol, d=2,18 gr/ml) 1,2-dibromoetan (**158**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 gece boyunca ısıtılmaya devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon ortamındaki katı kısımlar süzülerek uzaklaştırıldı. Elde edilen süzüntüye H₂O ilave edildi ve pH=2-3 oldu. Reaksiyon karışımı etilasetat ile ekstrakte edildikten sonra ekstraktlar H₂O ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Hekzan:etilasetat (5:1) çözücü sistemi kullanılarak alınan TLC sonucunda 3 spot görüldü.

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 3.75 (t, 2H, CH₂), 4.28(t, 2H, CH₂), 6.82 (m, 4H, CH₂), 7.95(s, 1H, OH)



Şekil 4.3. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ve 4-(2-bromoetoksi)fenol sentezi

Argon gazı altında 0,337 gr (3 mmol) hidrokinon (**71**) 50 ml metanol ile karıştırılarak 30 dakika süreyle homojen olarak çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine 0,6497 gr (12 mmol) KOH ilave edildi ve ısıtıldı. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına 10 dakika boyunca 4 ml (40.6 mmol, d=2,18 gr/ml) 1,2-dibromoetan (**158**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 gece boyunca ısıtılmaya devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon ortamındaki katı kısımlar süzülerek uzaklaştırıldı. Elde edilen süzüntüye H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı etilasetat ile ekstrakte edildikten sonra ekstraktlar H₂O ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Hekzan:etilasetat (5:1) çözücü sistemi kullanılarak alınan TLC sonucunda 3 spot görüldü.

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 3.58 (t, 2H, CH₂), 4.12 (t, 2H, CH₂), 6.62 (m, 4H, CH₂), 7.79 (s, 1H, OH)

İki deneyin NMR sonuçları karşılaştırıldı ve her ikisinin de aynı ürünleri içeren birer karışım olduğu düşünüldü. TLC’de görülen 3 spot göz önüne alınarak karışım hekzan:etilasetat (5:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %6 verim ile 0,08 gr, 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen (**160**) ve %23 verim ile 2,11 gr 4-(2-bromoetoksi)fenol (**161**) beyaz renkli kristaller halinde elde edildi.

1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen:

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 3.78 (t, 4H, CH₂), 4.34 (t, 4H, CH₂), 6.97 (s, 4H, CH),

¹³C-NMR (75 MHz, CD₆CO)δ : 30.54 (2C, CH₂), 68.82 (2C, CH₂), 116.04 (4C, CH), 151.88 (2C, C)

FAR-FT-IR (cm⁻¹): 2968, 2929, 2864, 1605, 1455, 1015, 822

LC-Q/TOF (Deneyisel): 322.9288

LC-Q/TOF (Teorik): 322.9282

E.N.: 116,3-121,1°C

4-(2-bromoetoksi)fenol:

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 3.75 (t, 2H, CH₂), 4.29 (t, 2H, CH₂), 6.87-6.78 (m, 4H, CH), 7.96 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (75 MHz, CD₆CO)δ : 30.66 (1C, CH₂), 68.98 (1C, CH₂), 116.03 (2C, CH), 116.18 (2C, CH), 150.3 (1C, C), 152.8 (1C, C)

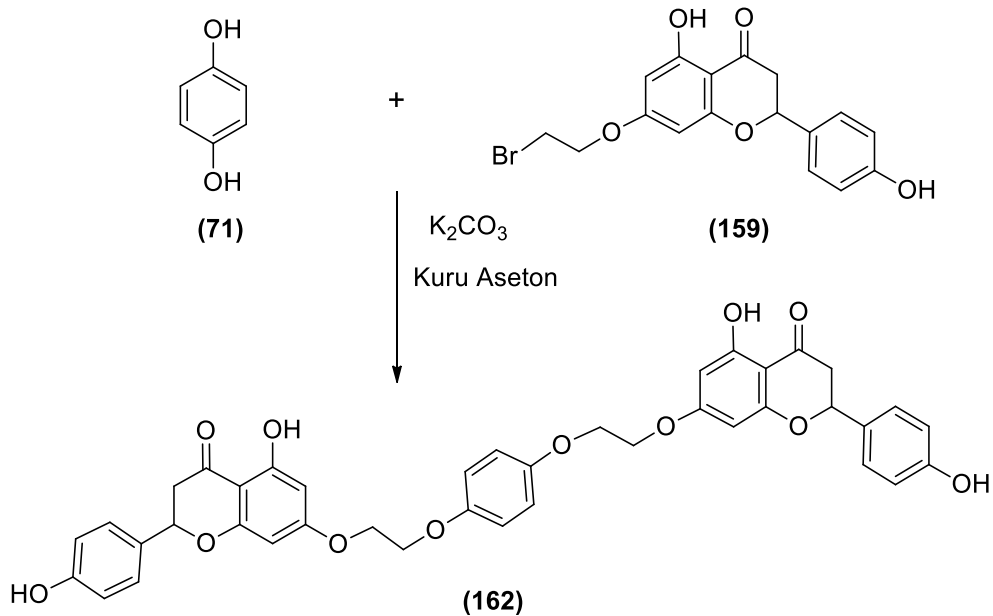
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 3349, 1606, 1505, 1453, 1013, 824

LC-Q/TOF (Deneyisel): 214.9502

LC-Q/TOF (Teorik): 214.9707

E.N.: 106,4-112,7°C

4.3. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un reaksiyonu



Şekil 4.4. Hidrokinon ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un reaksiyonu

Azot gazı altında 0,1118 gr (1 mmol) hidrokinon (**71**) 50 ml kuru aseton ile 30 dakika süreyle karıştırıldı ve homojen olarak çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine 0,5643 gr (2 mmol) K₂CO₃ ilave edildi ve ısıtıldı. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına 0,5463 gr (2 mmol) 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on (**159**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 gece boyunca ısıtılmaya devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon karışımı süzüldü ve çözücü vakum evaporatörü ile uzaklaştırıldı. Etilasetat ile yıkandı. %74 verim ile 0,53 gr kahverengi (**162**) nolu bileşik elde edildi.

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 2,78-2,98 (m, 4H, CH₂), 3,22-3,32 (m, 4H, CH₂), 4,61 (s, 8H, CH₂), 5,56-5,51 (m, 2H, CH), 6,18 (s, 2H, CH), 6,19 (s, 2H, CH), 6,48 (d, 4H, CH), 6,92 (s, 4H, CH), 7,25 (d, 4H, CH), 8,55 (s, 2H, OH), 12,06 (s, 2H, OH)

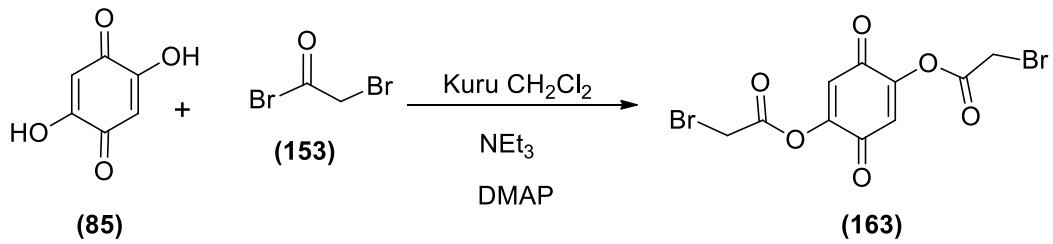
¹³C-NMR (75 MHz, CD₆CO)δ : 43,02 (2C, CH₂), 68,62 (2C, CH₂), 82,5 (2C, CH), 94,39 (2C, CH), 95,29 (2C, CH), 104,63 (2C, C), 111,53 (4C, CH), 116,63 (4C, CH), 125,41 (4C, CH), 130,72 (2C, C), 155,45 (2C, C), 157,53 (2C, C), 162,06 (2C, C), 164,62 (2C, C), 166,61 (2C, C), 197,85 (2C, CO)

FAR-FT-IR (cm⁻¹): 2923, 2854, 1610, 1571, 1197

LC-Q/TOF (DeneySEL): 705.1960

LC-Q/TOF (Teorik): 705.1972

4.4. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) sentezi

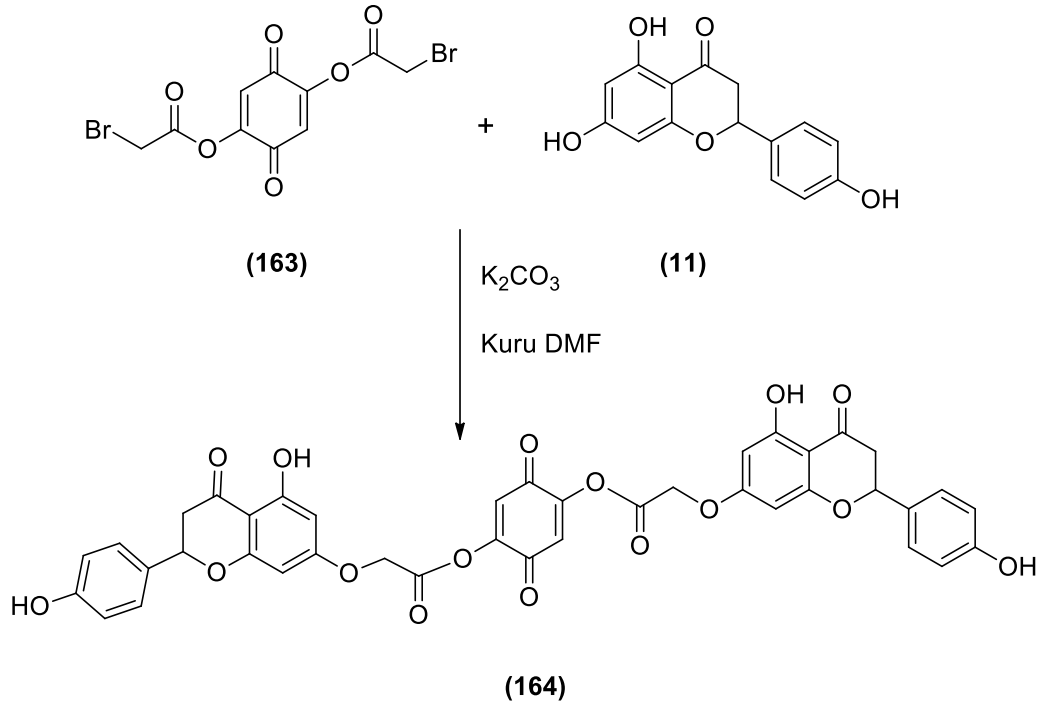


Şekil 4.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) reaksiyonu

Argon gazı altında 0,3558 gr (2,5 mmol) 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon (**85**) 100 ml kuru CH₂Cl₂ ile tuz-buz banyosunda 30 dakika süreyle karıştırıldı ve homojen olarak çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine 0,067 gr (0,55 mmol) DMAP ve 0,8 ml (5,5 mmol, d=0,73 gr/ml) NEt₃ ilave edildi. 10 dakika sonra reaksiyon ortamına damla damla olacak şekilde 0,9 ml (10 mmol, d=2,32 gr/ml) bromoasetilbromür (**153**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda 2 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon ortamındaki çözücü vakum evaporatörü ile uzaklaştırıldı. Elde edilen katı etilasetat ile ekstrakte edilip organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. %10 verim ile 0,092 gr kırmızı renkli 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) (**163**) elde edildi.

¹H-NMR (300 MHz, CD₆CO) δ : 4.84 (s, 4H, CH₂), 7.61 (s, 2H, CH)

4.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin'in reaksiyonu



Şekil 4.6. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ile naringenin reaksiyonu

Argon gazı altında 0,092 gr (0,2 mmol) 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) (**163**) 15 ml kuru DMF ile karıştırılarak 30 dakika homojen olarak çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine 0,55 gr (4 mmol) K₂CO₃ ilave edildi ve ısıtıldı. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına 0,1475gr (0,5 mmol) naringenin (**11**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 gece boyunca ısıtılmaya devam edildi. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon ortamındaki çözücü vakum evaporatörü ile uzaklaştırıldı. %84 verim ile 0,157 gr kiremit kırmızısı renkli (**164**) nolu bileşik elde edildi.

FAR-FT-IR (cm⁻¹): 3251, 1578, 1005

LC-Q/TOF (Deneyisel): 765.1746

LC-Q/TOF (Teorik): 765.1455

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada naringenin (**11**), hidrokinon (**71**), ve 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon (**85**) başlangıç maddeleri ve çeşitli reaktifler kullanılarak kinon-flavonoid bağlı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

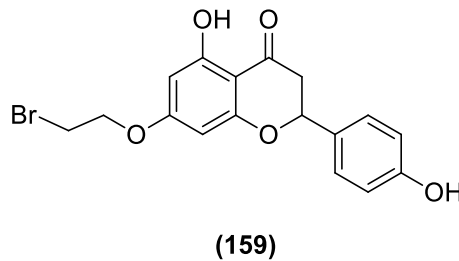
Öncelikle naringenin (**11**) ve hidrokinon (**71**) bileşiklerinin 1,2-dibromoetan (**158**) ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir ve 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil) kuroman-4-on (**159**), 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen (**160**) ve 4-(2-bromoetoksi)fenol (**161**) ürünleri elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen ürünlerle çeşitli reaksiyonlar denenerek (**162**) ve (**164**) olmak üzere kinon-flavonoid bağlı iki yeni bileşik sentezlenmiştir.

Naringenin'den (**11**) elde ettiğimiz 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (**159**) ¹H-NMR spektrumunda başlangıç maddesi naringenin'in (**11**) NMR'ında bulunan 9.61 ppm'deki singlet pikin (-OH) kayboduğu anlaşılmıştır. 3.82 ppm'deki triplet 2H pikinin -BrCH₂ ve 4.48 ppm'deki triplet 2H pikinin -OCH₂ olduğu tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 43.83, 82.83, 95.29, 96.89, 103.05, 118.78, 128.41, 131.35, 157.53, 161.62, 164.61, 165.8 ve 198.87 ppm'deki pikler naringenin bileşiği üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır, 29.98 ppm'deki pik -BrCH₂ ve 68.82 ppm'deki pik -OCH₂ gruplarındaki C atomlarının varlığını göstermiştir. DEPT spektrumunda 3 tane -CH₂ olması -CH₂CH₂Br ve kuroman halkası üzerindeki -CH₂ varlığını göstermektedir. 5 tane -CH ise benzen halkaları üzerindeki -CH gruplarına aittir. Ayrıca alınan IR spektrumunda başlangıç maddesinde bulunan 3033 cm⁻¹'deki -OH absorpsiyon bandının 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (**159**) IR spektrumunda Br'un etkisiyle 3333 cm⁻¹'e kaydığı, karbonil (C=O) grubunun 1625 cm⁻¹'de görüldüğü tespit edilmiştir. Parmak izi bölgesinde 1030 cm⁻¹'de C-O ve 840 cm⁻¹'de C-Br'un absorpsiyon bandları

gözlenmiştir. Kütle analizi yapılan maddenin değeri 379.0538 [M+H] (hesaplanan:379.0181) olarak görülmüştür.

Böylece naringenin'in (11) 1,2-dibromoetan (158) reaksiyonu ile 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (159) sentezlendiği doğrulanmıştır.

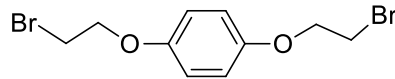
Şekil 6.6'da 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un 24 saatlik inkubasyon periyodu sonrası MCF 7 meme kanseri hücre hatlarında MTT testi sonucu ölüm oranları verilmiştir. Şekil 6.7'de MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (159) uygulanması sonrasında Glutasyon sentetaz (GS), katalaz (CAT), Mn-Süperoksit dismutaz (SOD2), CuZn-Süperoksit dismutaz (SOD), Isışık proteinleri (HSP26,HSP60), G1/S faz geçiş sorumlu protein Cyclin D1 gen ekspresyonları görülmektedir. Şekil 6.8'de MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (159) uygulanması sonrasında apoptoz sorumlu tümör nekroz faktör alfa (Tnfa), P53, antiapoptotik-apoptoz inhibitör gene ailesine ait survivin, livin, BCL-2, CAIP 1 ve CAIP 2, pro-apoptotik ve apoptoz aktivatör gene ailesine ait BAX, Apaf 1, sitokrom oksidase C (Cyt C), Kaspase 3 gen ekspresyonları incelenmiştir. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (159) 24 saatlik uygulamada MCF 7 meme kanseri hücre hatlarında özellikle 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında %70-80'lik bir hücre ölümü oluşturduğu belirlenmiştir. Bu ölümler yapılan qRT-PCR çalışmasında önemli gen ekspresyonları ile araştırılmış, özellikle 100 ve 200 µM konsantrasyonlarda oksidatif hasar ile başlayan, hücre döngüsünü yavaşlatarak, çalışılan tüm apoptoz inhibitörlerin etkisini baskılayarak hücreleri apoptozla götüren bir hücre sinyalizasyonu olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 5.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on

Hidrokinon'dan (**71**) elde ettiğimiz 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen'in (**160**) ¹H-NMR spektrumunda, başlangıç maddesi hidrokinon'un (**71**) NMR'ında bulunan 7.51 ppm'deki singlet pikin (-OH) kaybolduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle bileşiğin simetrik olduğu düşünülmüştür. NMR'daki 6.97 ppm'deki singlet benzen halkası üzerindeki 4H pikinin -CH, 3.78 ppm'deki triplet 2H pikinin -BrCH₂ ve 4.34 ppm'deki triplet 2H pikinin -OCH₂ olduğu tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 116.04, 151.88 ppm'deki pikler hidrokinon bileşiği üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır, 30.54 ppm'deki pik -BrCH₂ ve 68.82 ppm'deki pik -OCH₂ gruplarındaki C atomlarının varlığını göstermiştir. Ayrıca alınan IR spektrumunda başlangıç maddesinde bulunan 3151 cm⁻¹'deki büyük yayvan absorpsiyon bandının benzen halkalarına bağlı bulunan -OH gruplarından kaynaklandığı ve 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen'in (**160**) IR spektrumunda bu değer -CH₂CH₂Br gruplarının bağlanmasıyla kaybolduğu görülmüştür. 1606 cm⁻¹'de benzen halkası üzerindeki C=C absorpsiyon bandlarının varlığı anlaşılmıştır. Parmak izi bölgesinde 1015 cm⁻¹ C-O ve 822 cm⁻¹ de Br'un varlığından kaynaklanan absorpsiyon bandları gözlenmiştir. Kütle analizi yapılan maddenin değeri 322.9288 [M+H] (hesaplanan:322.9282) olarak görülmüştür.

Böylece hidrokinon'un (**71**) 1,2-dibromoetan (**158**) reaksiyonu ile 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen'in (**160**) sentezlendiği doğrulanmıştır.



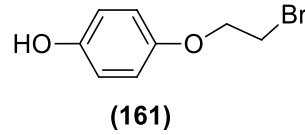
(**160**)

Şekil 5.2. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen

Hidrokinon'dan (**71**) elde ettiğimiz 4-(2-bromoetoksi)fenol'ün (**161**) ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç maddesi hidrokinon'un (**71**) NMR'ında bulunan 7.51 ppm'deki singlet pikin (-OH) kaybolduğu anlaşılmıştır. 7.96 ppm'deki singlet pikin (-OH), 3.75 ppm'deki triplet 2H pikinin -BrCH₂ ve 4.29 ppm'deki triplet 2H pikinin -OCH₂ olduğu tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 116.03, 116.18, 150.3, 152.8 ppm'deki pikler hidrokinon bileşiği üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır, 30.66

ppm'deki pik $-BrCH_2$ ve 68.98 ppm'deki pik $-OCH_2$ gruplarındaki C atomlarının varlığını göstermiştir. Alınan IR spektrumunda başlangıç maddesinde bulunan 3151 cm^{-1} 'deki büyük yayvan absorpsiyon bandının $-OH$ grubundan kaynaklandığı, 4-(2-bromoetoksi)fenol'ün (**161**) IR spektrumunda bu değerin Br'un etkisiyle 3349 cm^{-1} 'e kaydığı tespit edilmiştir. 1606 cm^{-1} 'de benzen halkası üzerindeki C=C absorpsiyon bandlarının varlığı anlaşılmıştır. Parmak izi bölgesinde 1013 cm^{-1} C-O ve 824 cm^{-1} 'de Br'un varlığından kaynaklanan absorpsiyon bandları gözlenmektedir. Kütle analizi yapılan maddenin değeri 214.9502 [M-H] (hesaplanan:214.9707) olarak görülmüştür.

Böylece hidrokinon'un (**71**) 1,2-dibromoetan (**158**) reaksiyonu ile 4-(2-bromoetoksi)fenol'ün (**161**) sentezlendiği doğrulanmıştır.

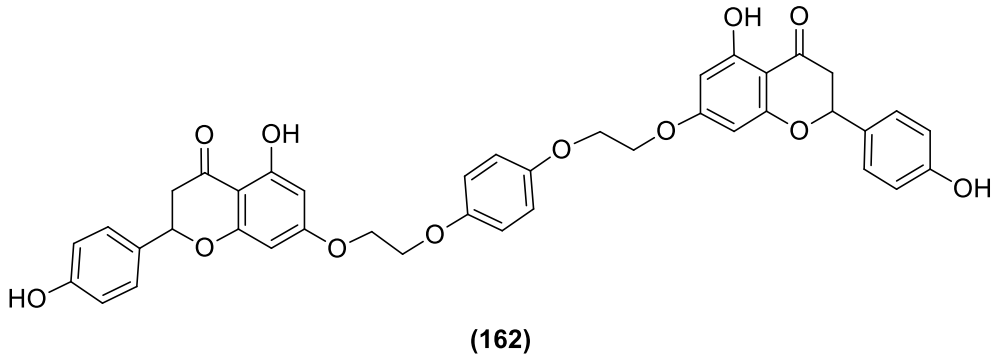


Şekil 5.3. 4-(2-bromoetoksi)fenol

Hidrokinon (**71**) ve 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (**159**) reaksiyonu sonucu elde ettiğimiz hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiğinin (**162**) 1H -NMR spektrumunda başlangıç maddesi 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (**159**) NMR'ında bulunan 3.82 ppm 'deki triplet 2H pikinin $-BrCH_2$ ve 4.48 ppm 'deki triplet 2H pikinin $-OCH_2$ kaybolduğu tespit edilmiştir. 4.61 ppm 'deki singlet 2H pikinin $-OCH_2$ 'ye ve 6.92 ppm 'deki singlet 4H pikinin benzen halkası üzerindeki $-CH$ 'e ait olduğu tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise $43.02, 68.62, 82.5, 94.39, 95.29, 104.63, 111.63, 125.41, 130.72, 155.53, 162.06, 163.62, 164.62, 197.85\text{ ppm}$ 'deki pikler naringenin bileşiği üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır, 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un (**159**) ^{13}C -NMR spektrumunda bulunan 29.98 ppm 'deki pik $-BrCH_2$ ve 68.82 ppm 'deki pik $-OCH_2$ 'ye ait karbon atomlarının kaybolduğu görülmüştür. 115.53 ppm 'deki pikin hidrokinonun benzen halkası üzerindeki $-CH$ 'e, 151.45 ppm 'deki pikin hidrokinonun benzen halkası üzerindeki $-C$ 'larına ait olduğu anlaşılmıştır. Alınan IR spektrumlarında başlangıç maddeleri olan hidrokinon'un (**71**) 3151 cm^{-1} 'deki ve 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un

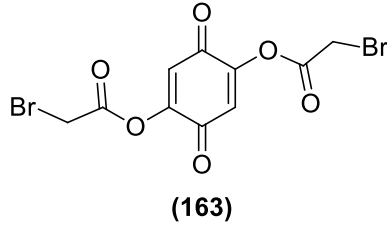
(159) 3333 cm⁻¹'deki absorpsiyon bandlarının, (162) nolu bileşiğin IR spektrumunda gözlenmediği tespit edilmiştir. 1610 cm⁻¹'de C=O absorpsiyon bandlarının varlığı anlaşılmıştır. Parmak izi bölgesinde 1197 cm⁻¹' de C-O varlığından kaynaklanan absorpsiyon bandları gözlenmektedir. Kütle analizi yapılan maddenin değeri 705.1960 [M-H] (hesaplanan:705.1972) olarak görülmüştür.

Böylece hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiğinin (162) sentezlendiği doğrulanmıştır.



Şekil 5.4. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği

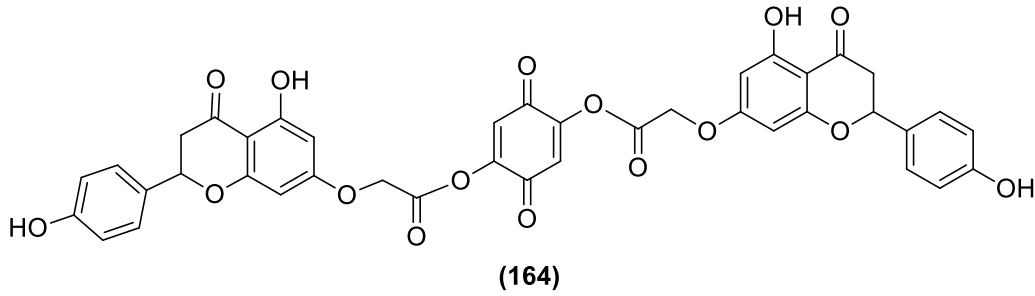
2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon'dan (85) elde ettiğimiz 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat)'ın (163) ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç maddesi 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon'un (85) NMR'ında bulunan 9.81 ppm'deki singlet pikin (-OH) kaybolduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle elde edilen bileşiğin simetrik olduğu düşünülmüştür. 7.61 ppm'deki singlet 2H pikinin benzen halkası üzerindeki -CH olduğu ve 4.84 ppm'deki singlet 4H pikinin -BrCH₂ olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5.5. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat)

(164) nolu bileşik için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu çözünürlük sağlanamadığı için alınamadı. Alınan IR spektrumlarında C=O grupları gözlemlenemedi. Kütle analizi yapılan maddenin değeri 765.1746 $[\text{M}+\text{H}]$ (hesaplanan:765.1455) olarak görülmüştür.

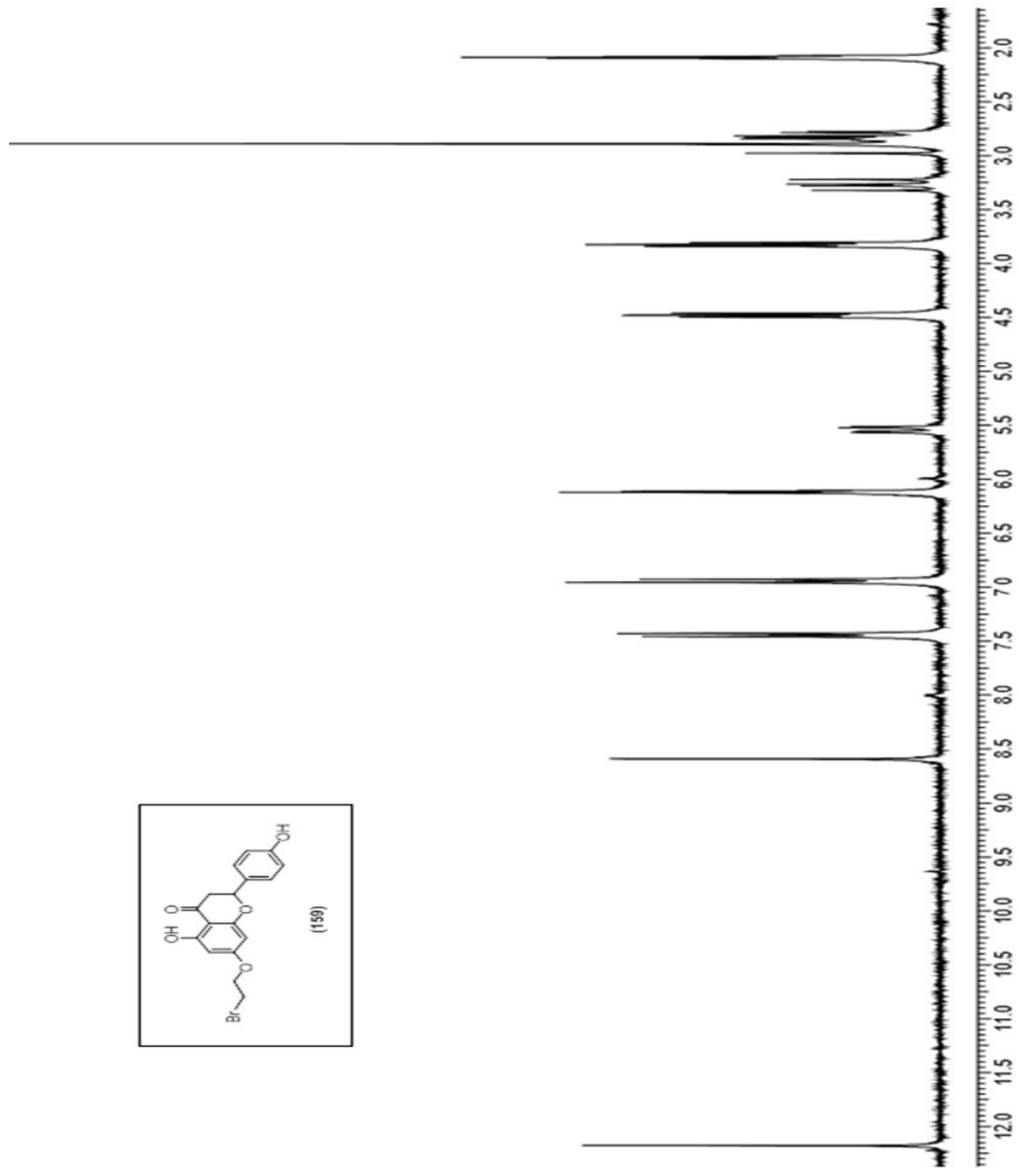
Kütle sonucuna göre 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiğinin (164) sentezlendiği düşünüldü.



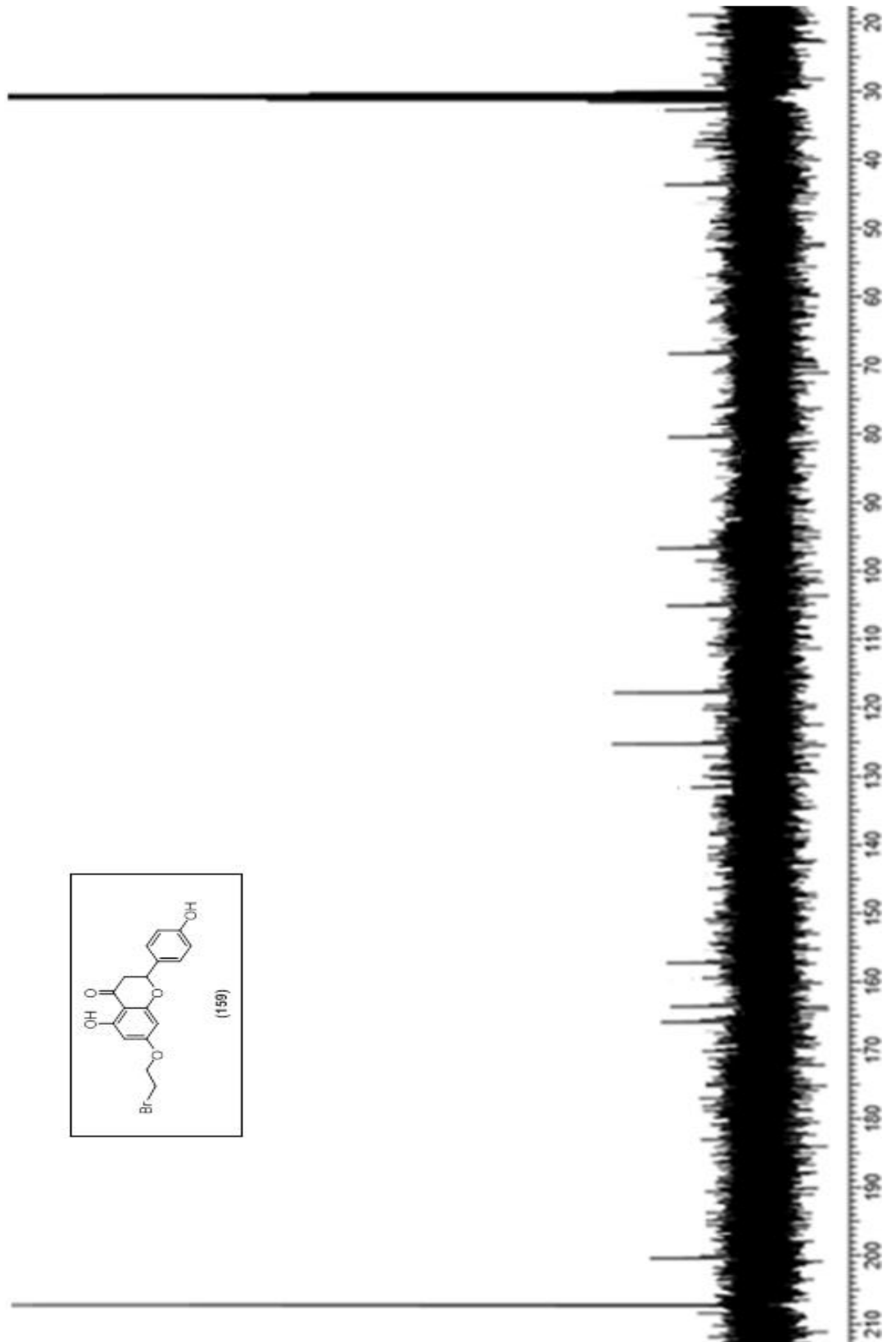
Şekil 5.6. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği

BÖLÜM 6

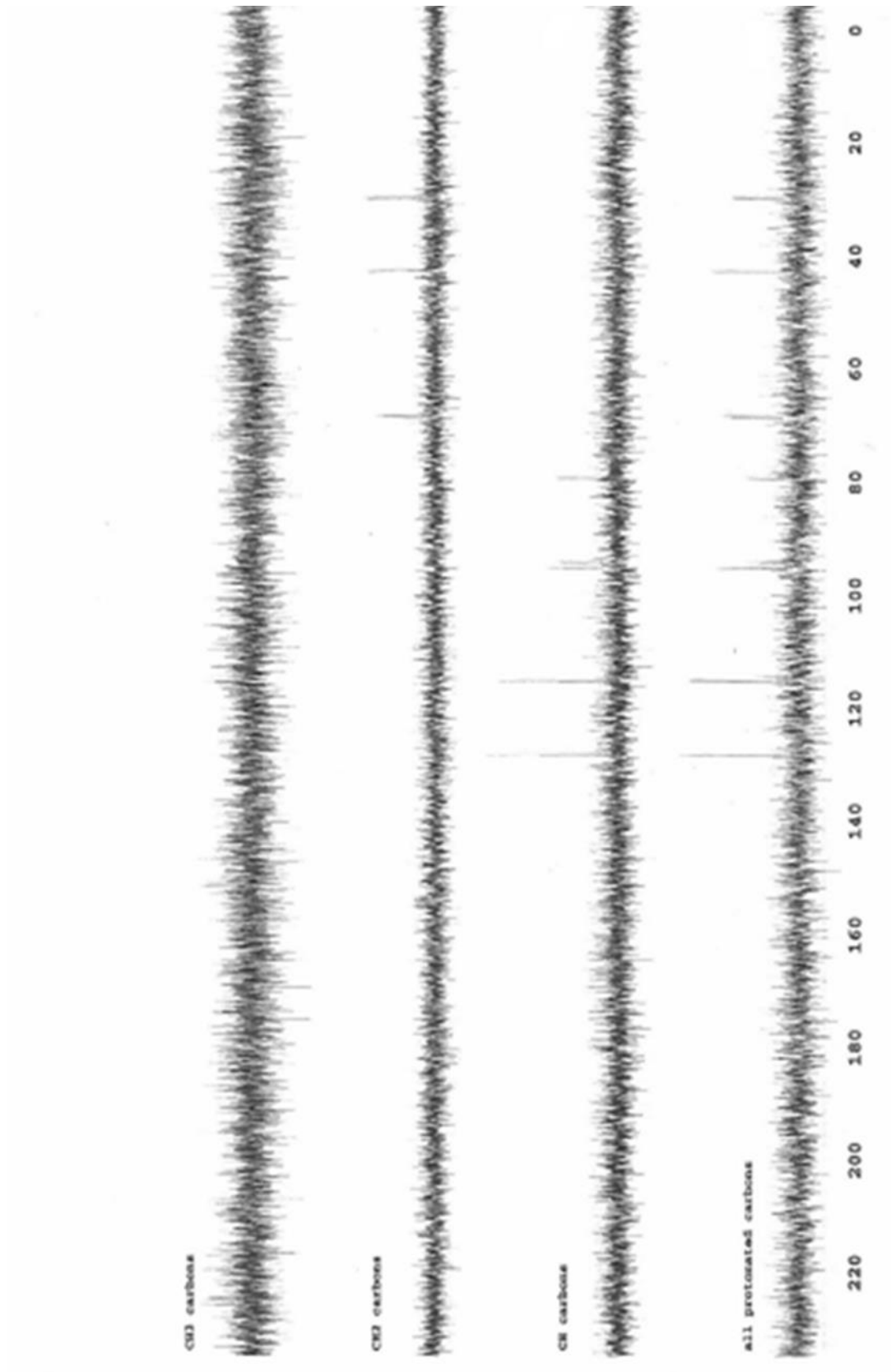
EK-A



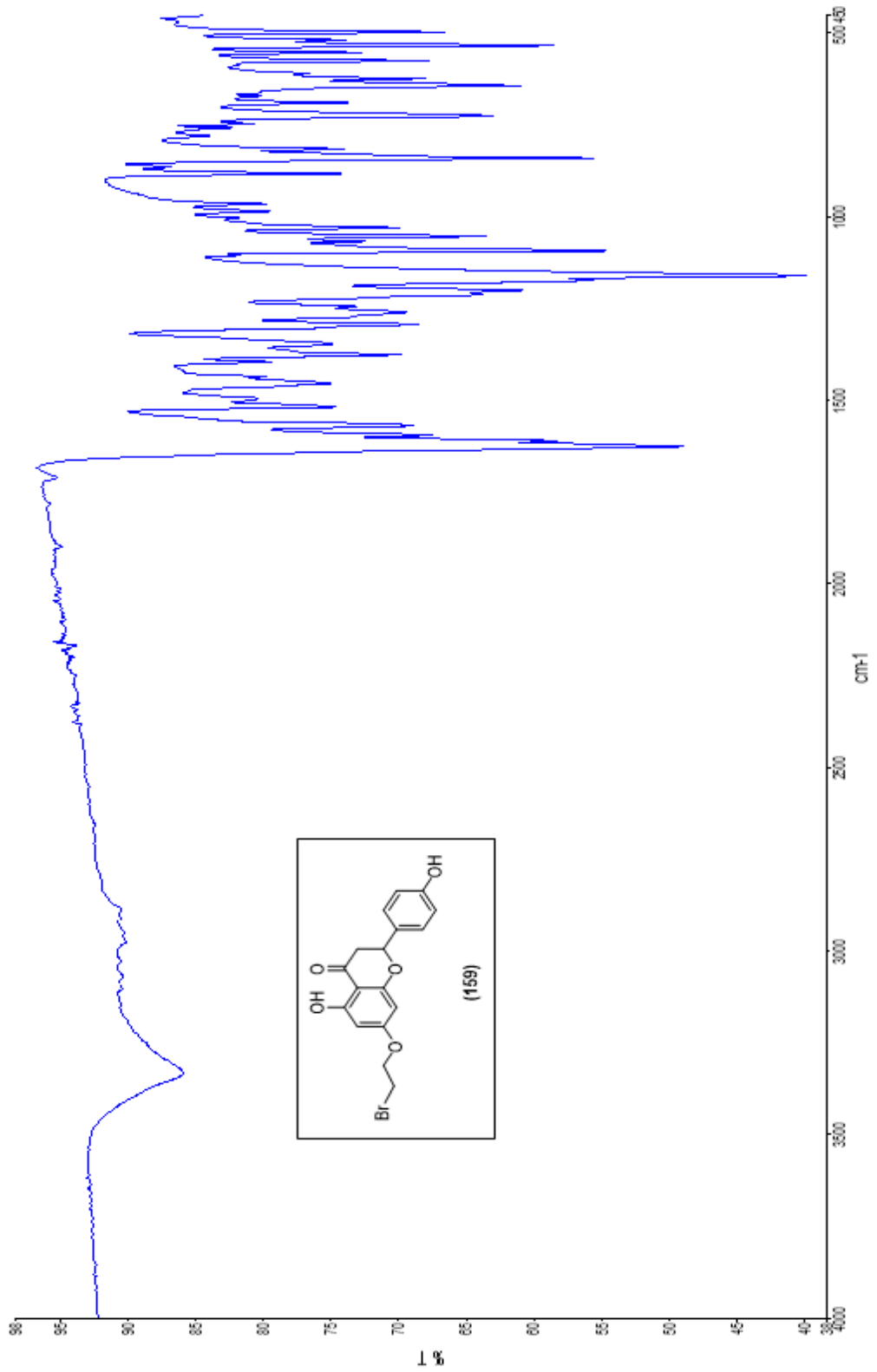
Şekil 6.1. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on ¹H spektrumu



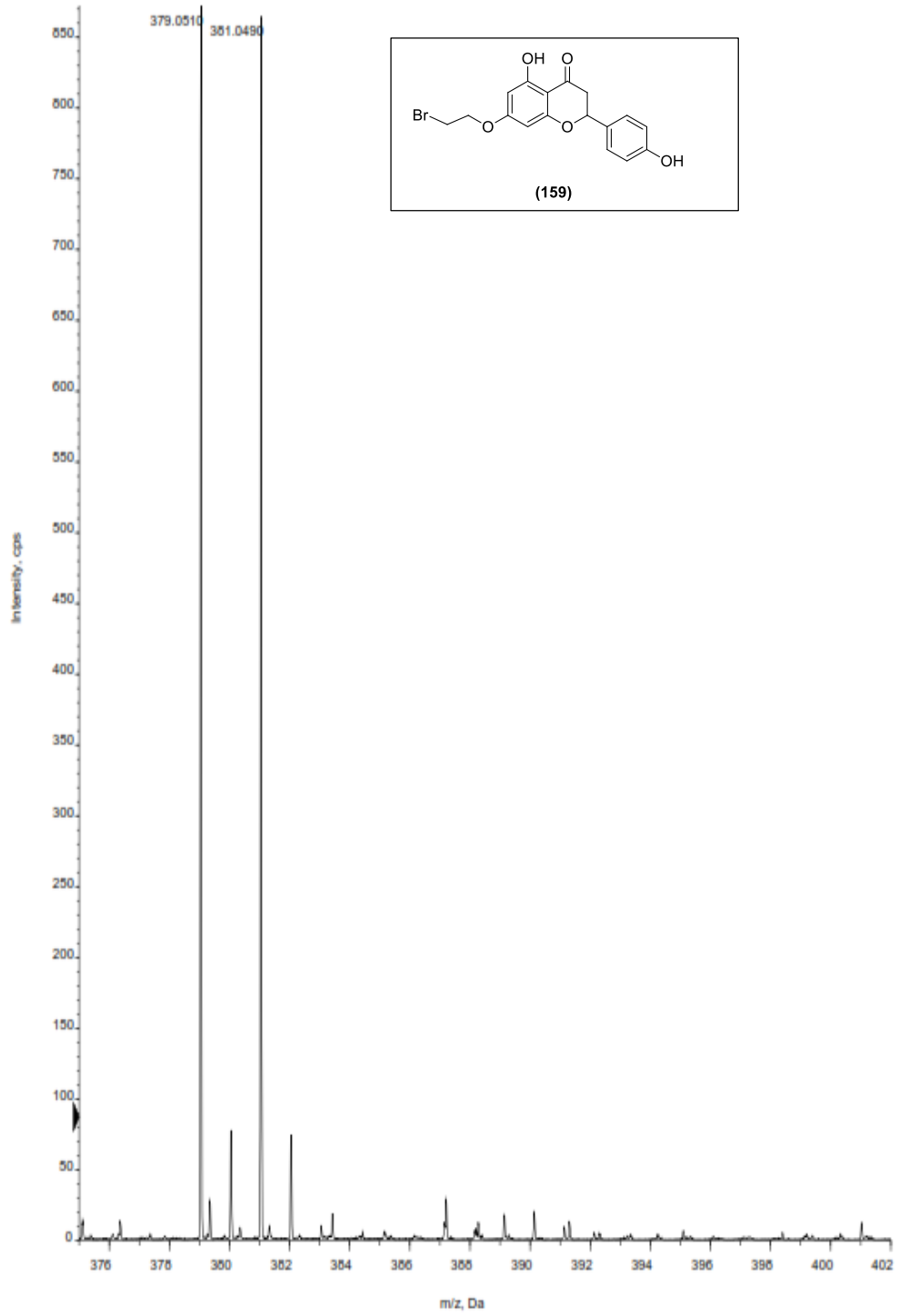
Şekil 6.2. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on ^{13}C spektrumu



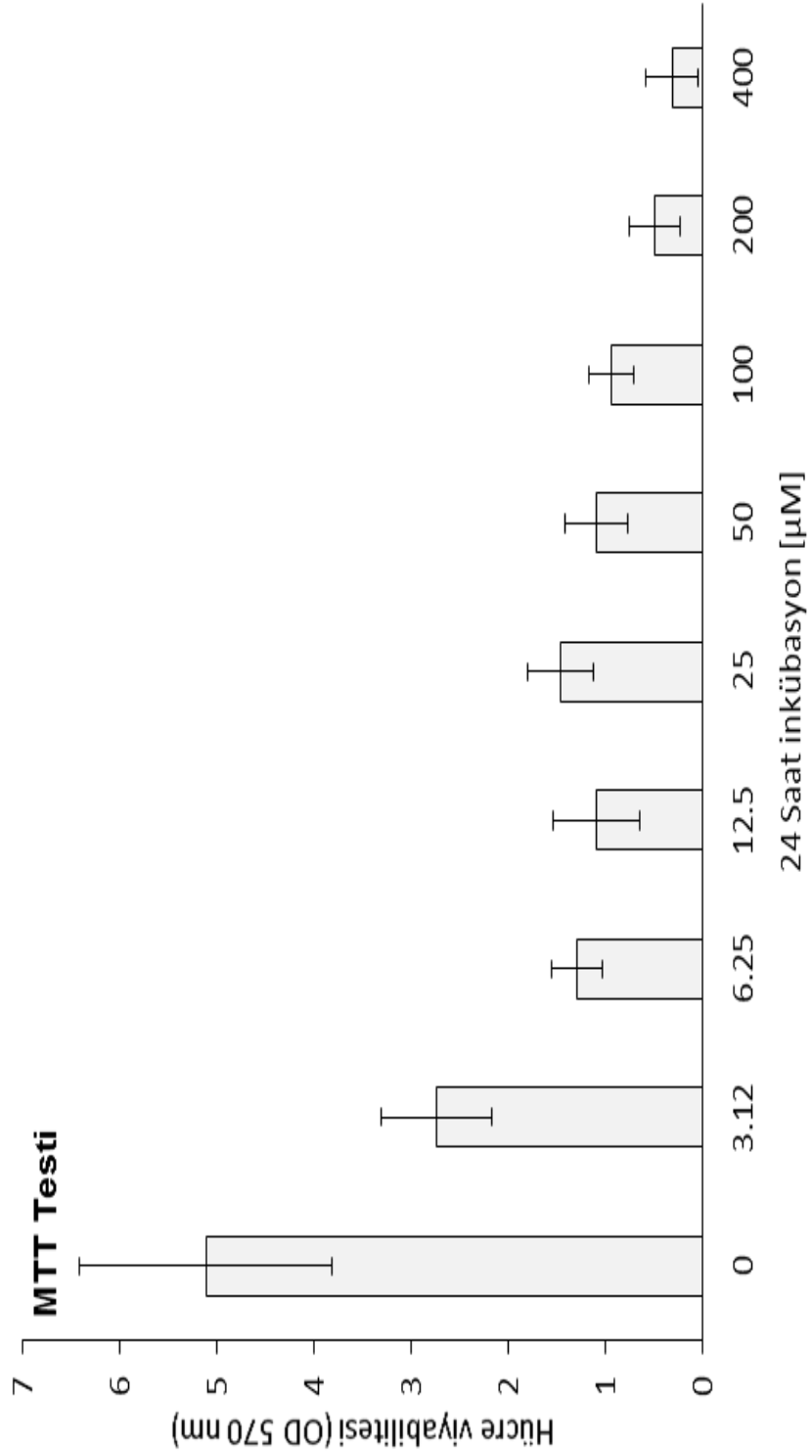
Şekil 6.3. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on DEPT spektrumu



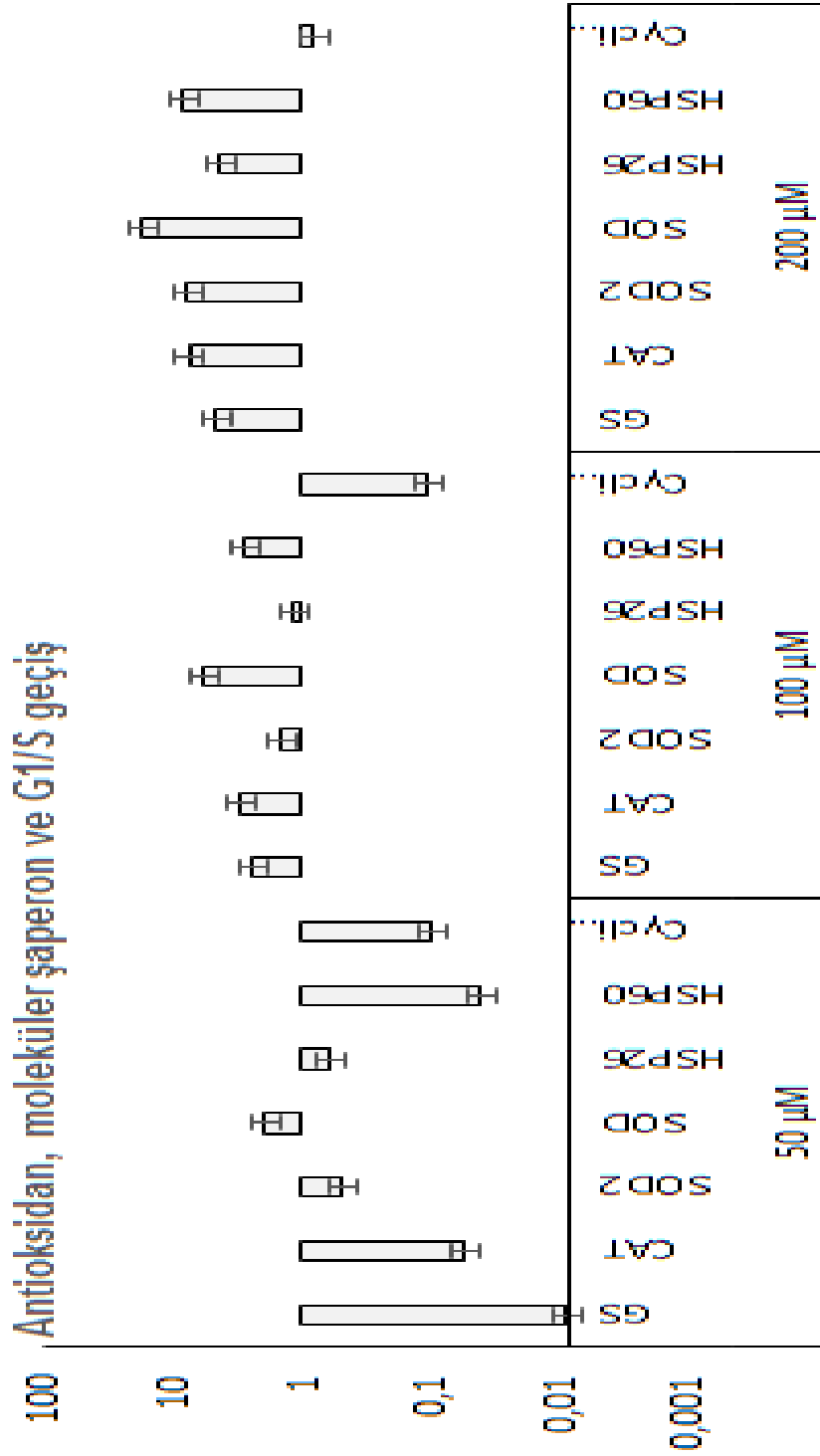
Şekil 6.4. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on IR spektrumu



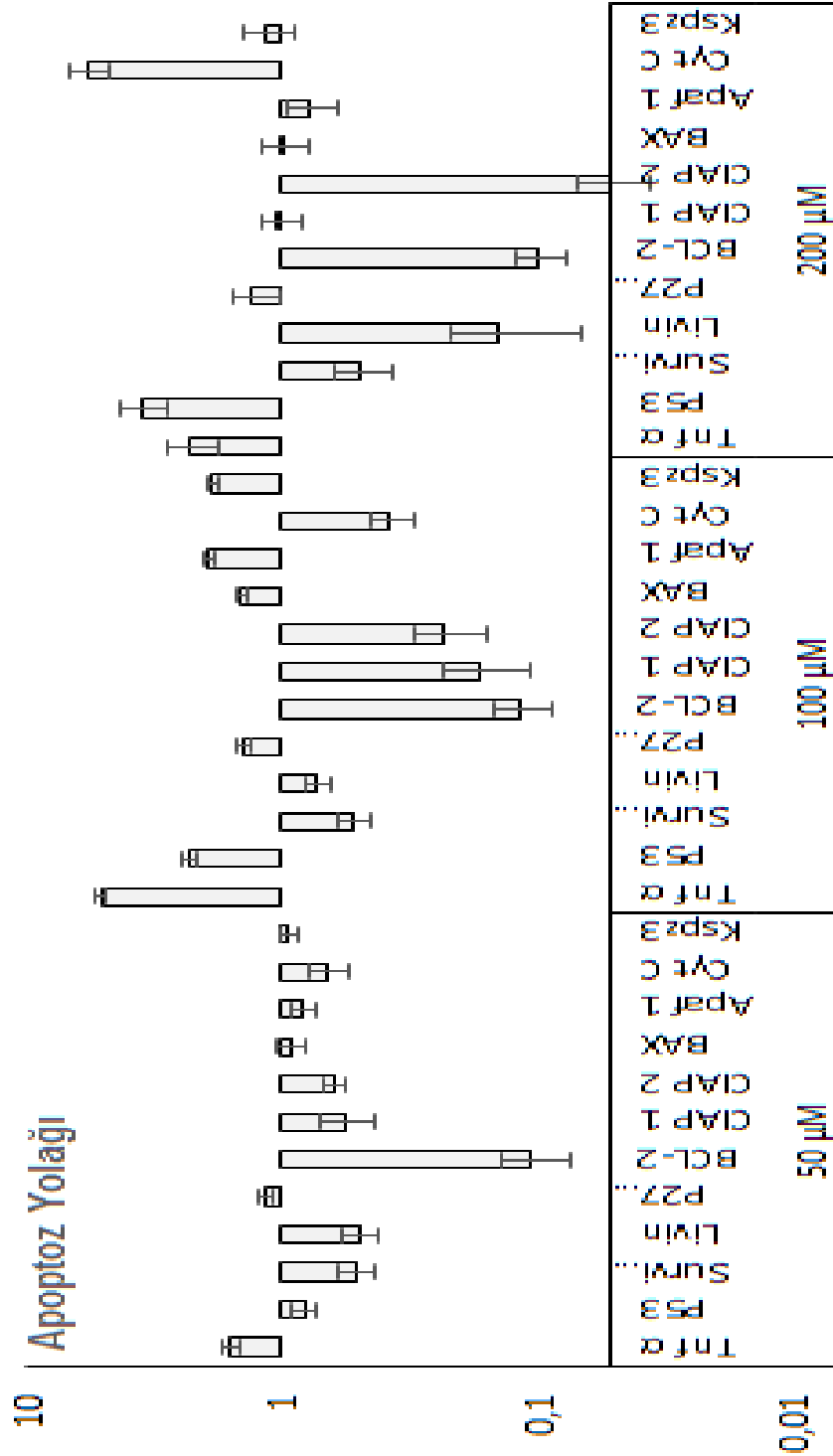
Şekil 6.5. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on +TOF MS spektrumu



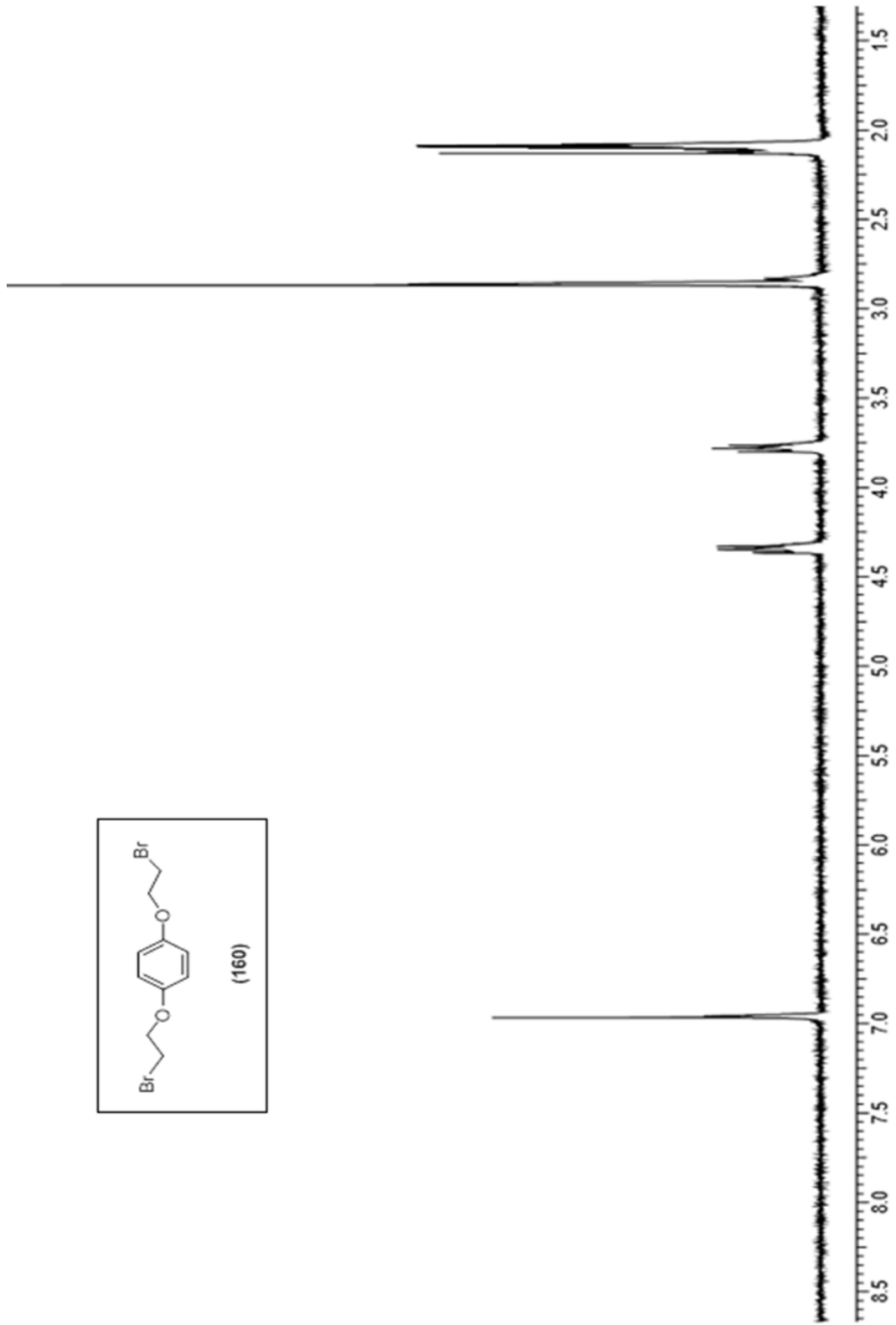
Şekil 6.6. 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un 24 saatlik inkübasyon periyodu sonrası MCF 7 meme kanseri hücre hatlarında MTT testi sonucu ölüm oranları



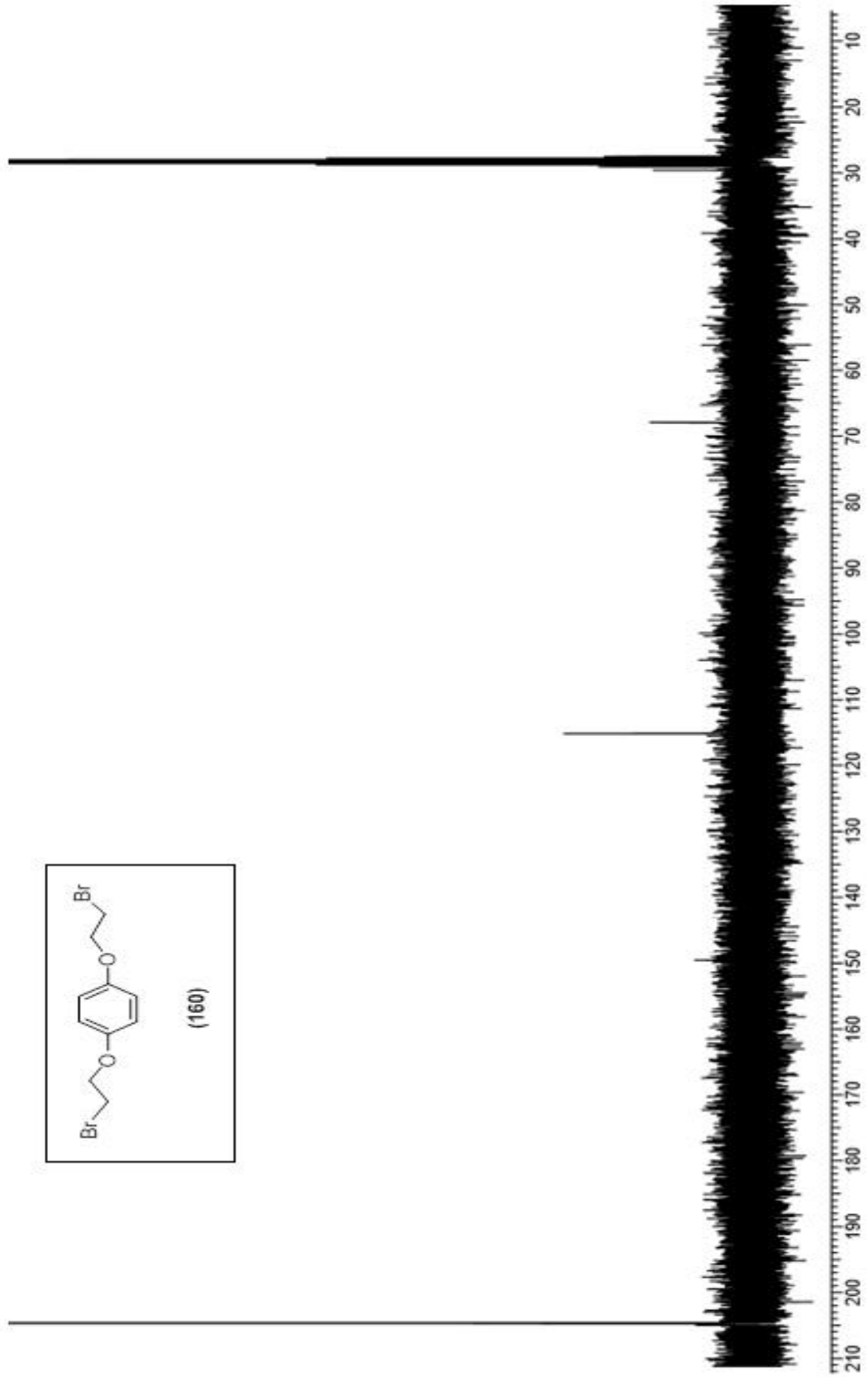
Şekil 6.7. MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un uygulanması sonrasında çeşitli gen ekspresyonları



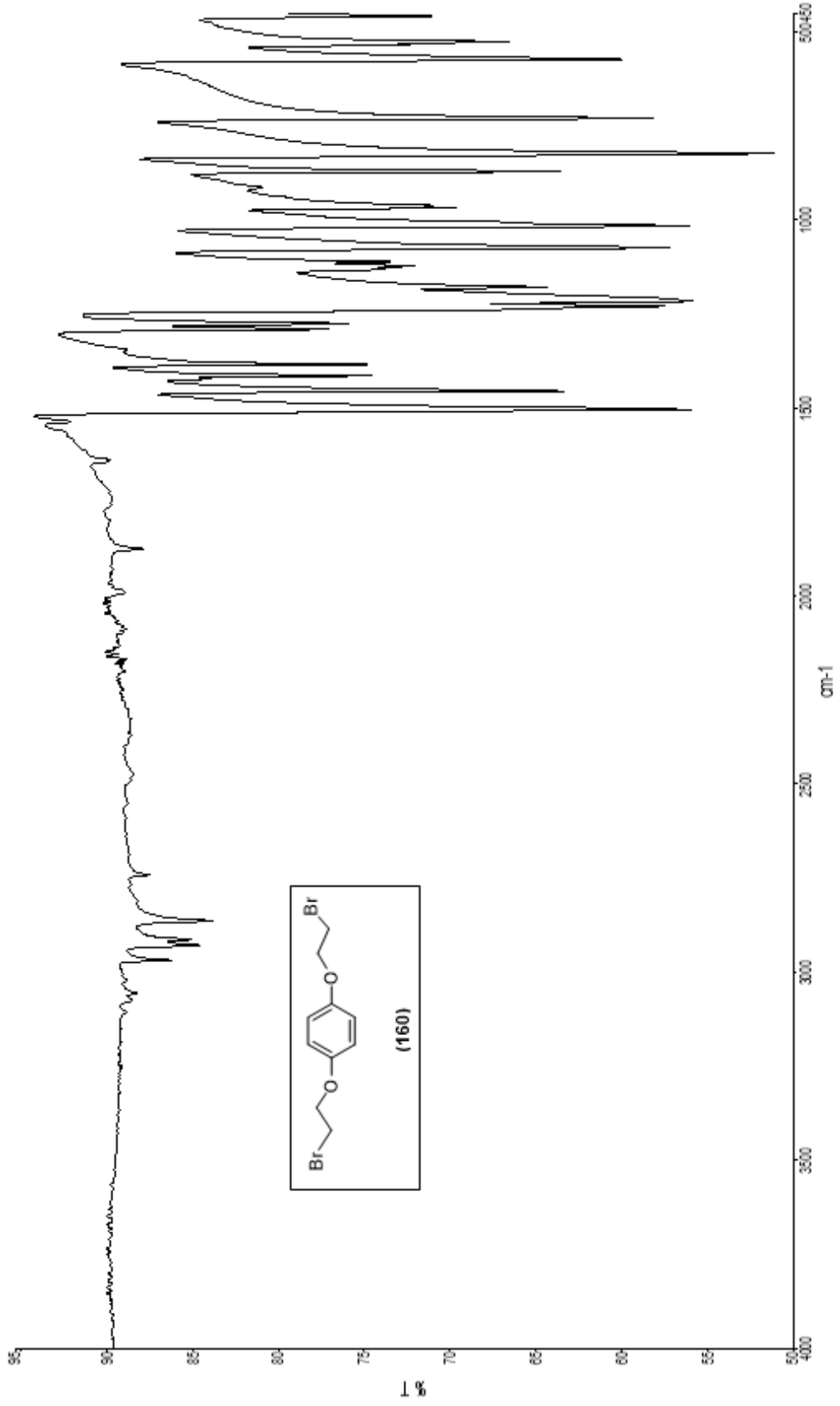
Şekil 6.8. MCF 7 hücre hatlarında 24 saatlik 7-(2-bromoetoksi)-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)kuroman-4-on'un uygulanması sonrasında çeşitli gen ekspresyonları.



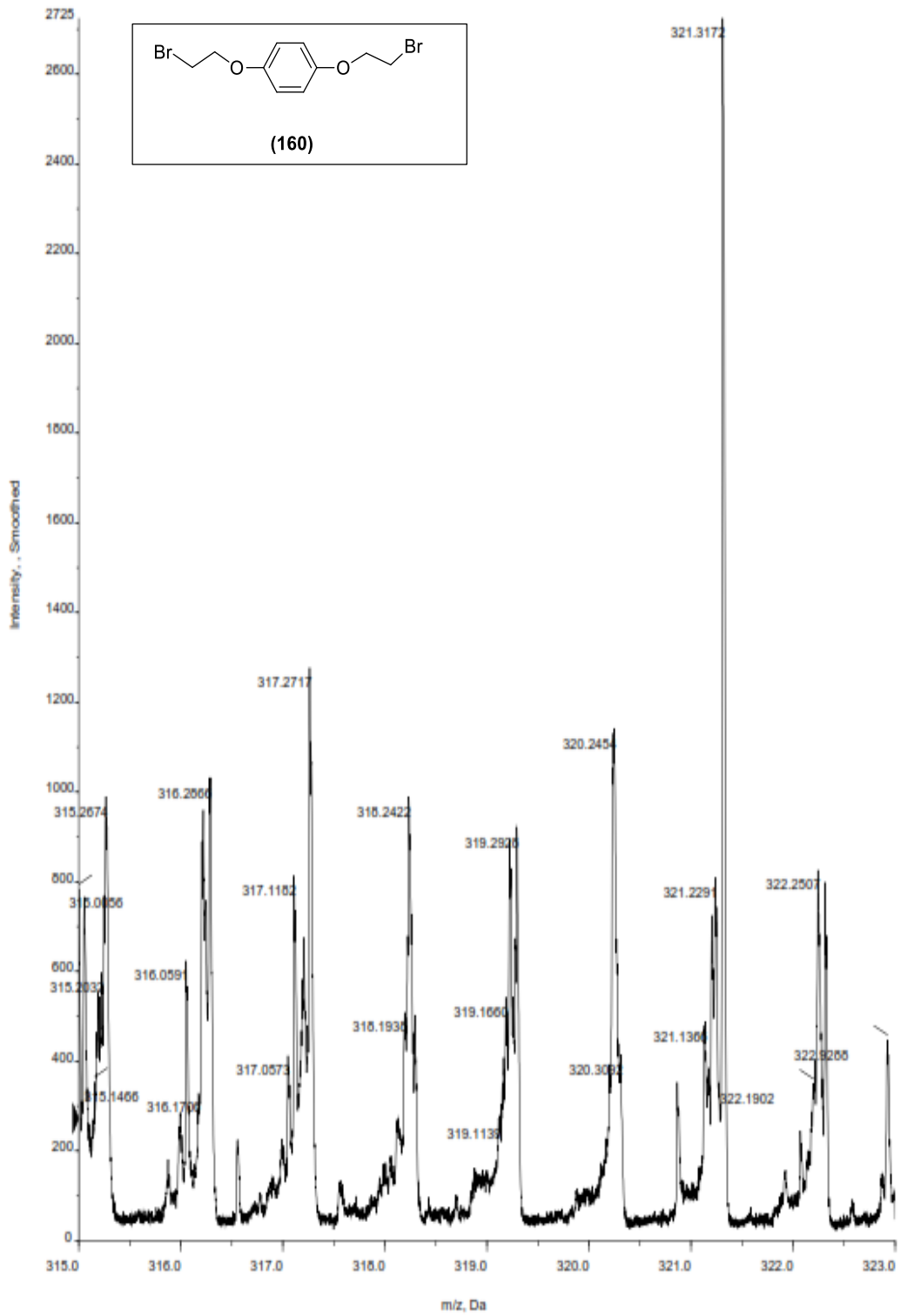
Şekil 6.9. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ^1H spektrumu



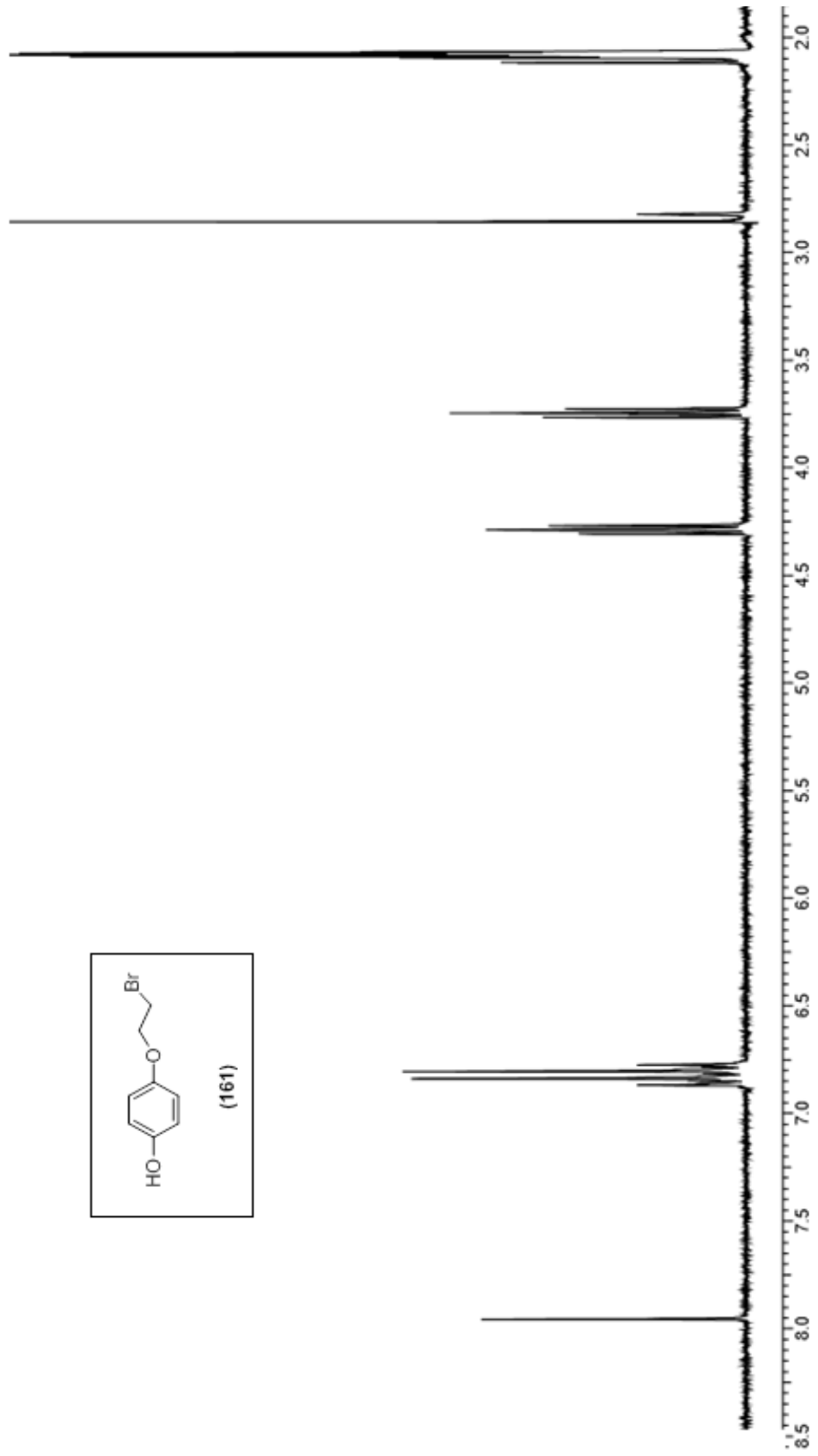
Şekil 6.10. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen ^{13}C spektrumu



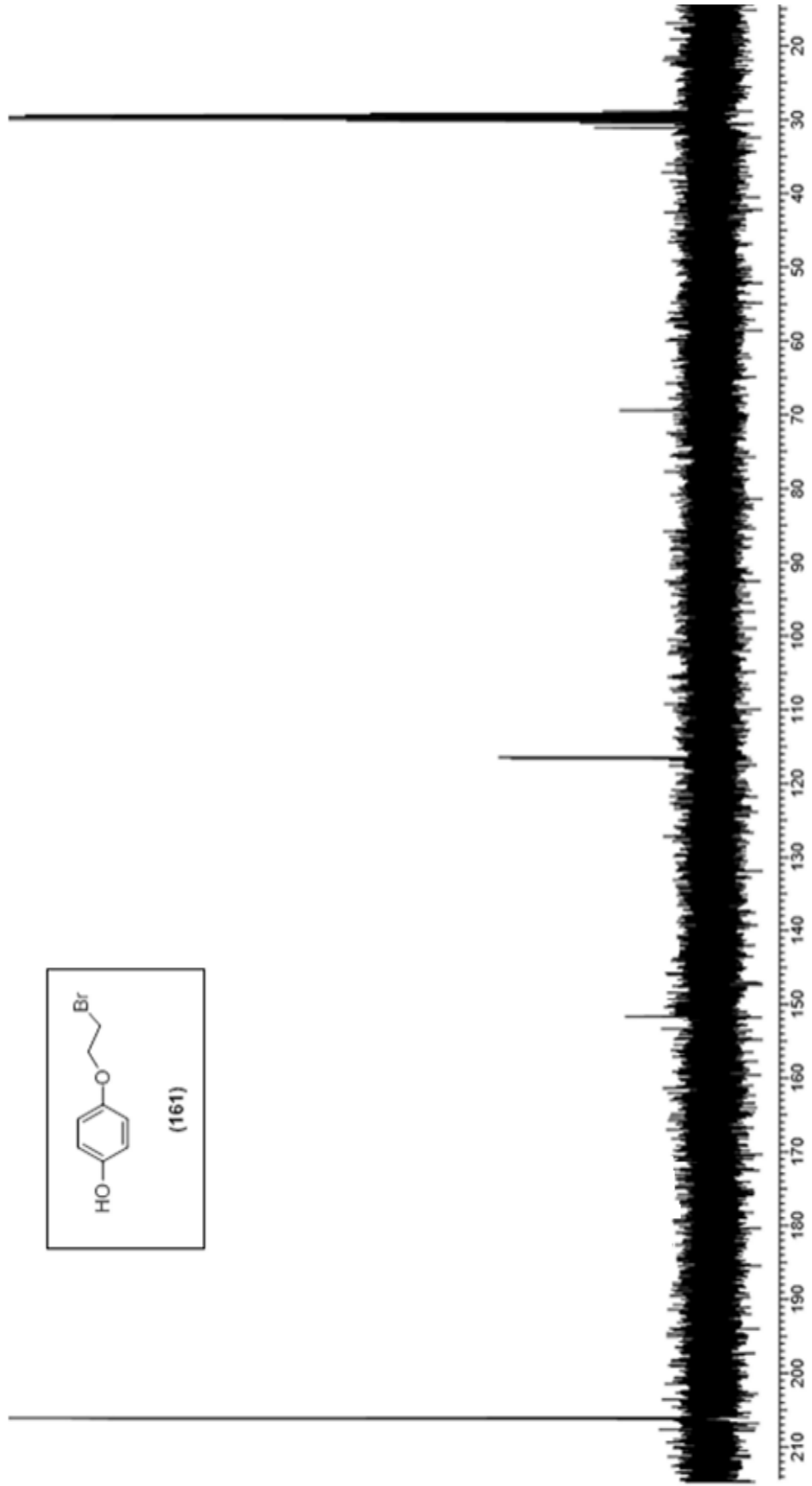
Şekil 6.11. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen IR spektrumu



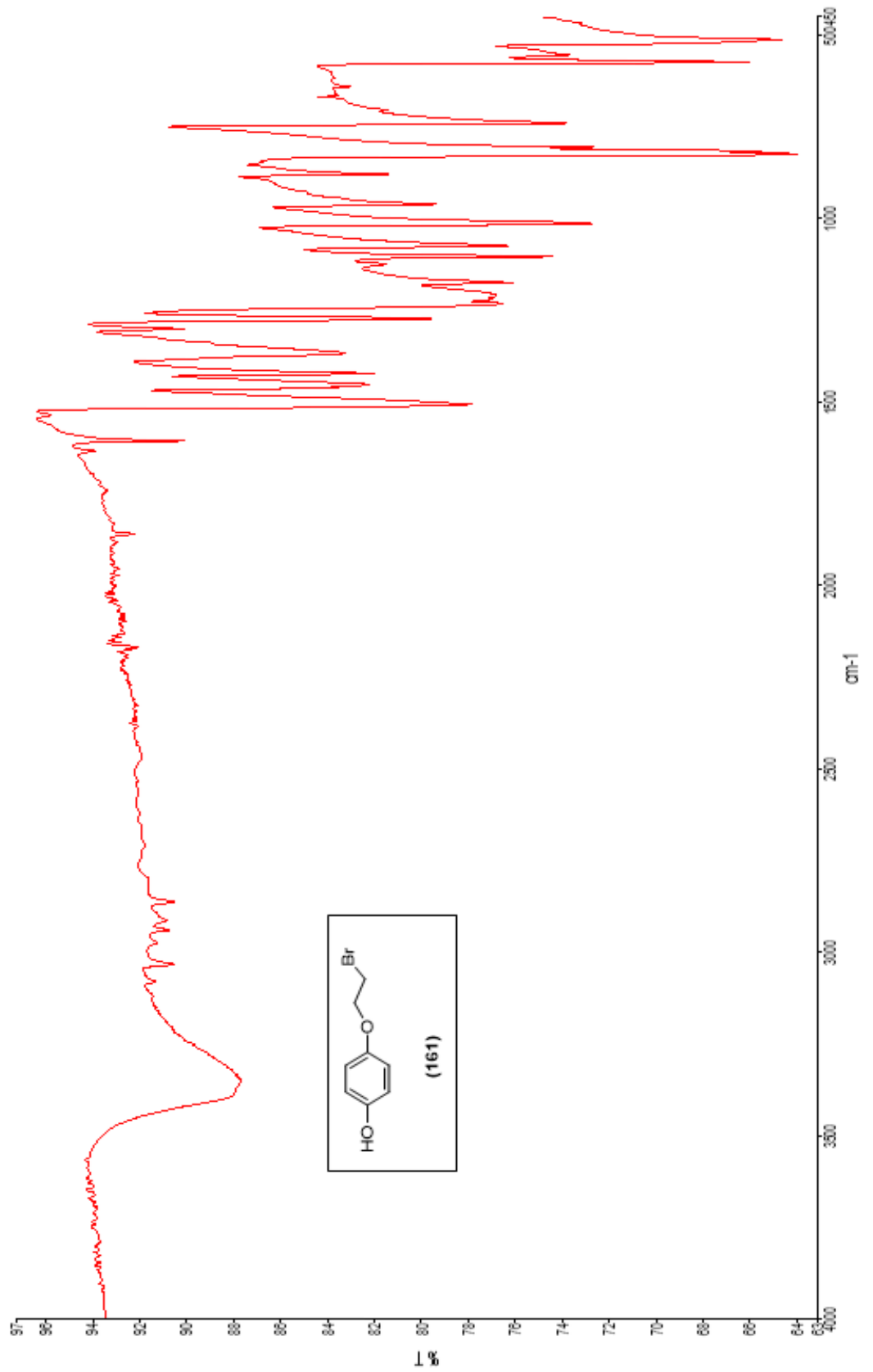
Şekil 6.12. 1,4-bis(2-bromoetoksi)benzen +TOF MS spektrumu



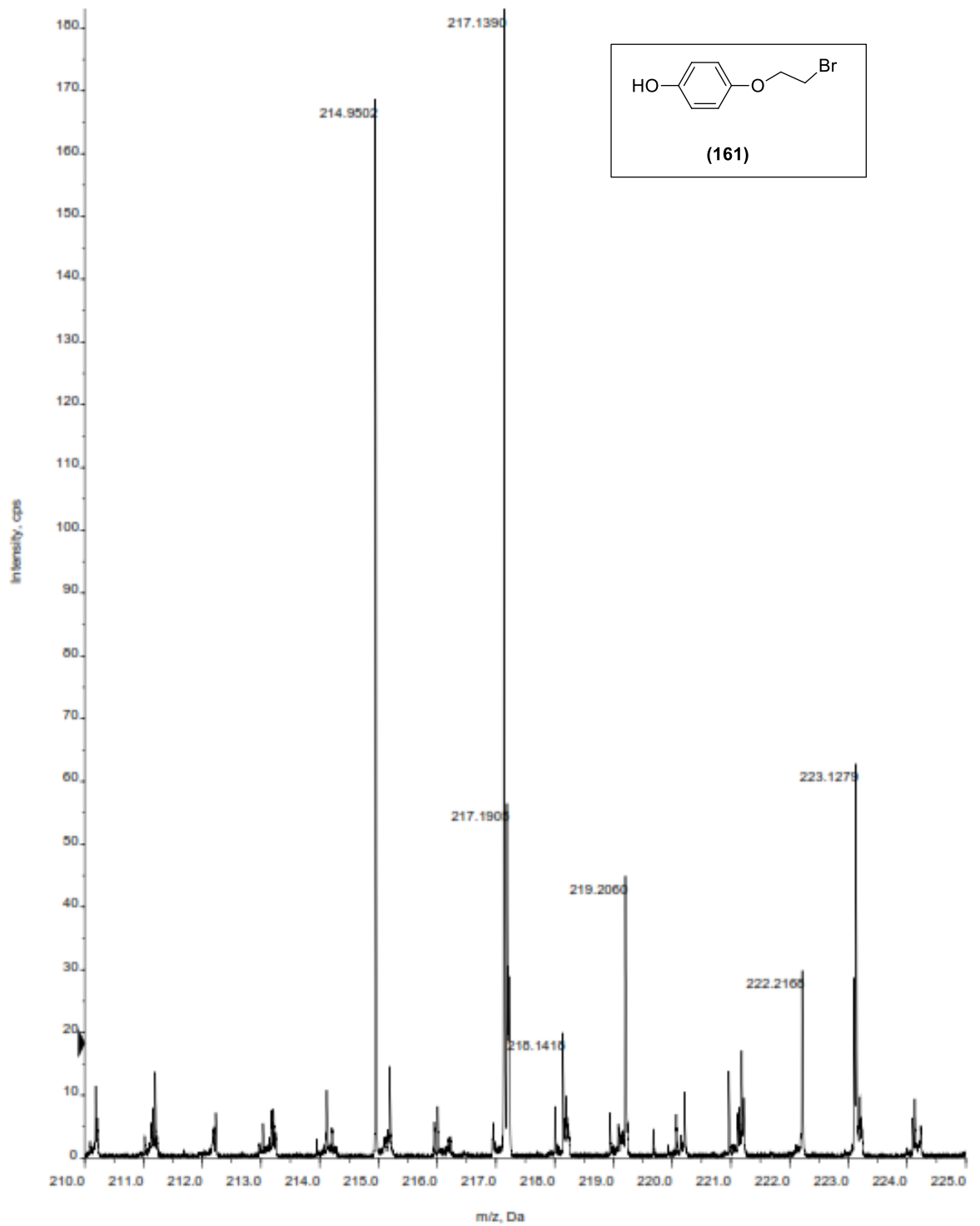
Şekil 6.13. 4-(2-bromoetoksi)fenol ^1H spektrumu



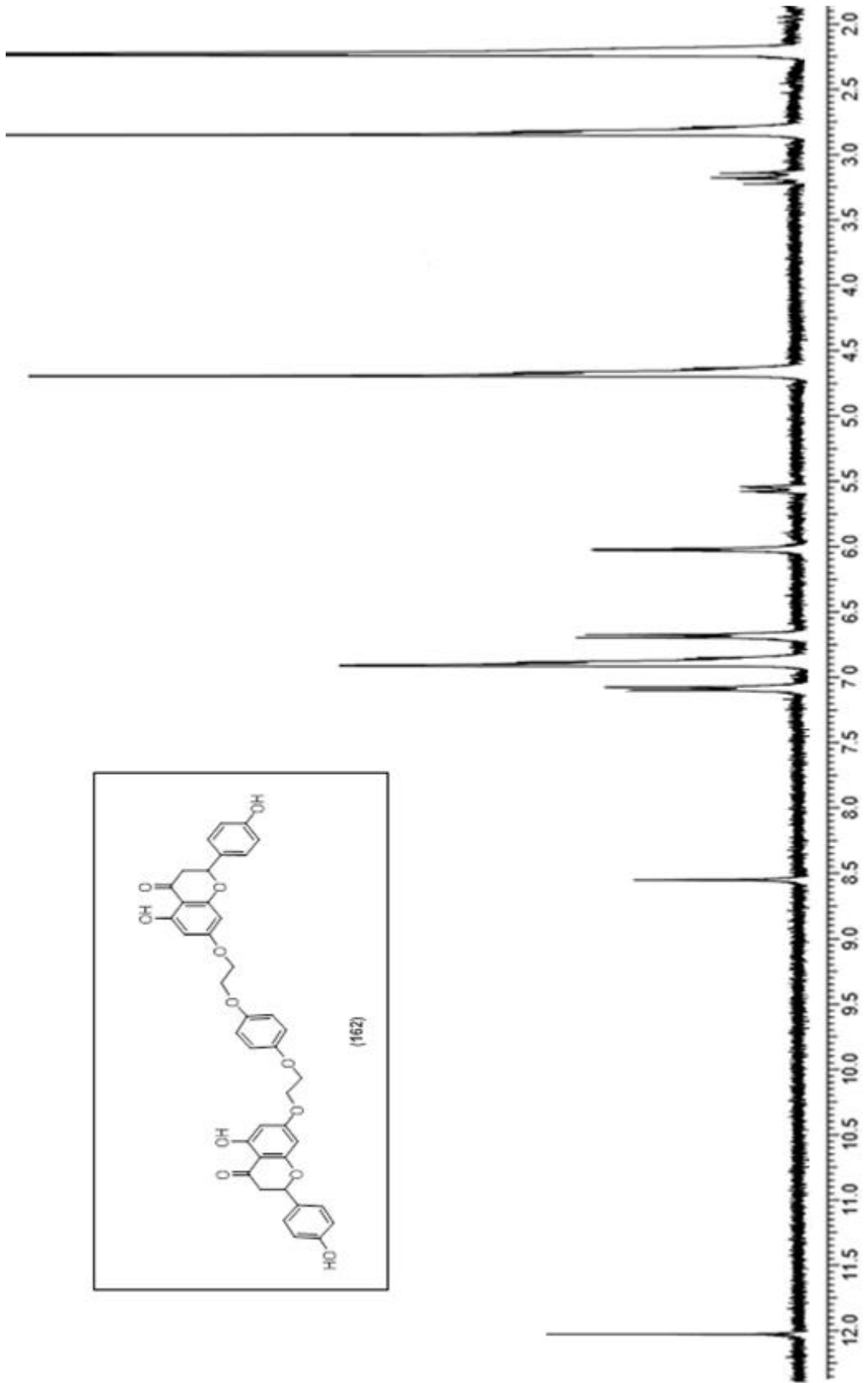
Şekil 6.14. 4-(2-bromoetoksi)fenol ^{13}C spektrumu



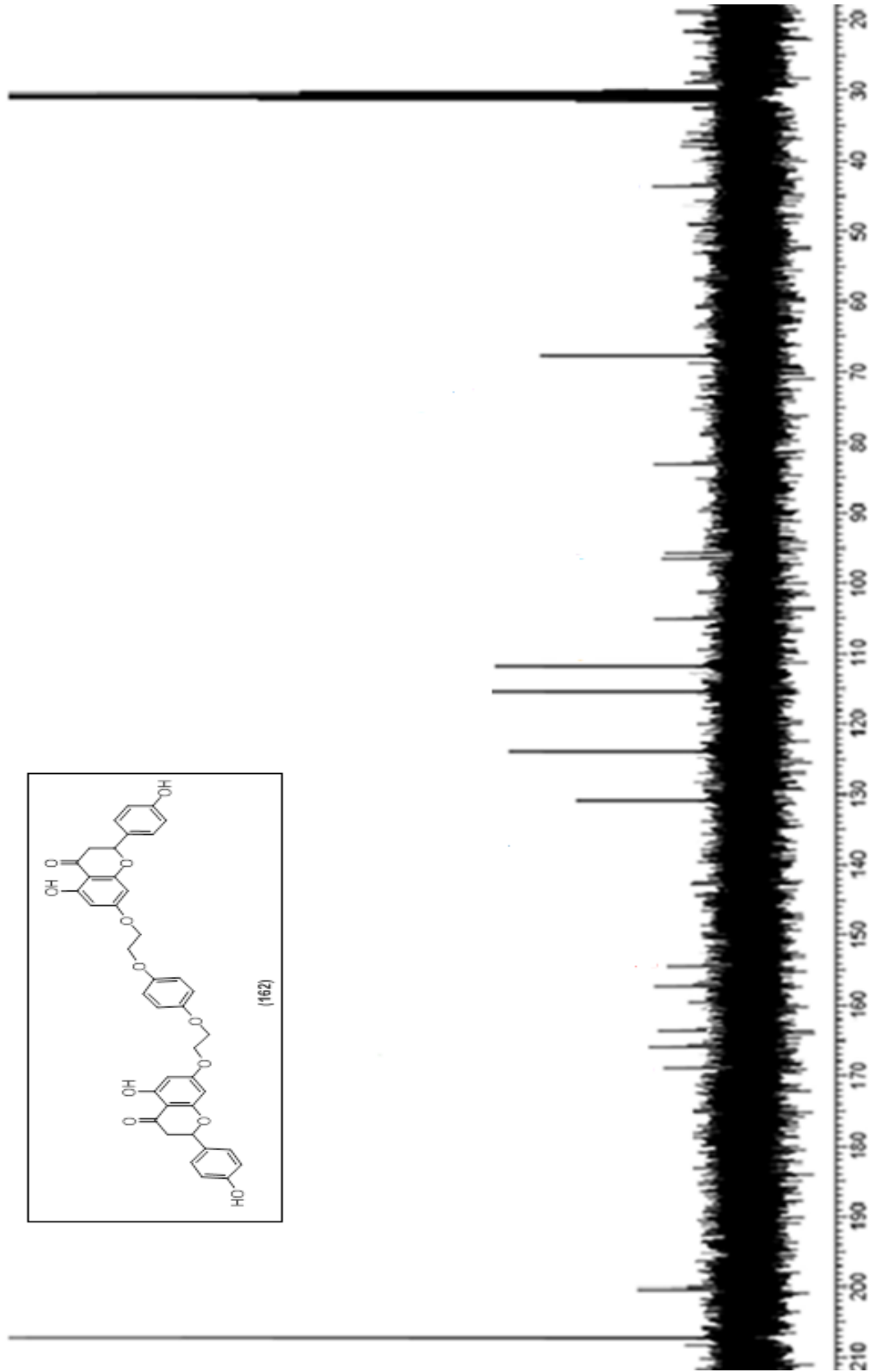
Şekil 6.15. 4-(2-bromoetoksi)fenol IR spektrumu



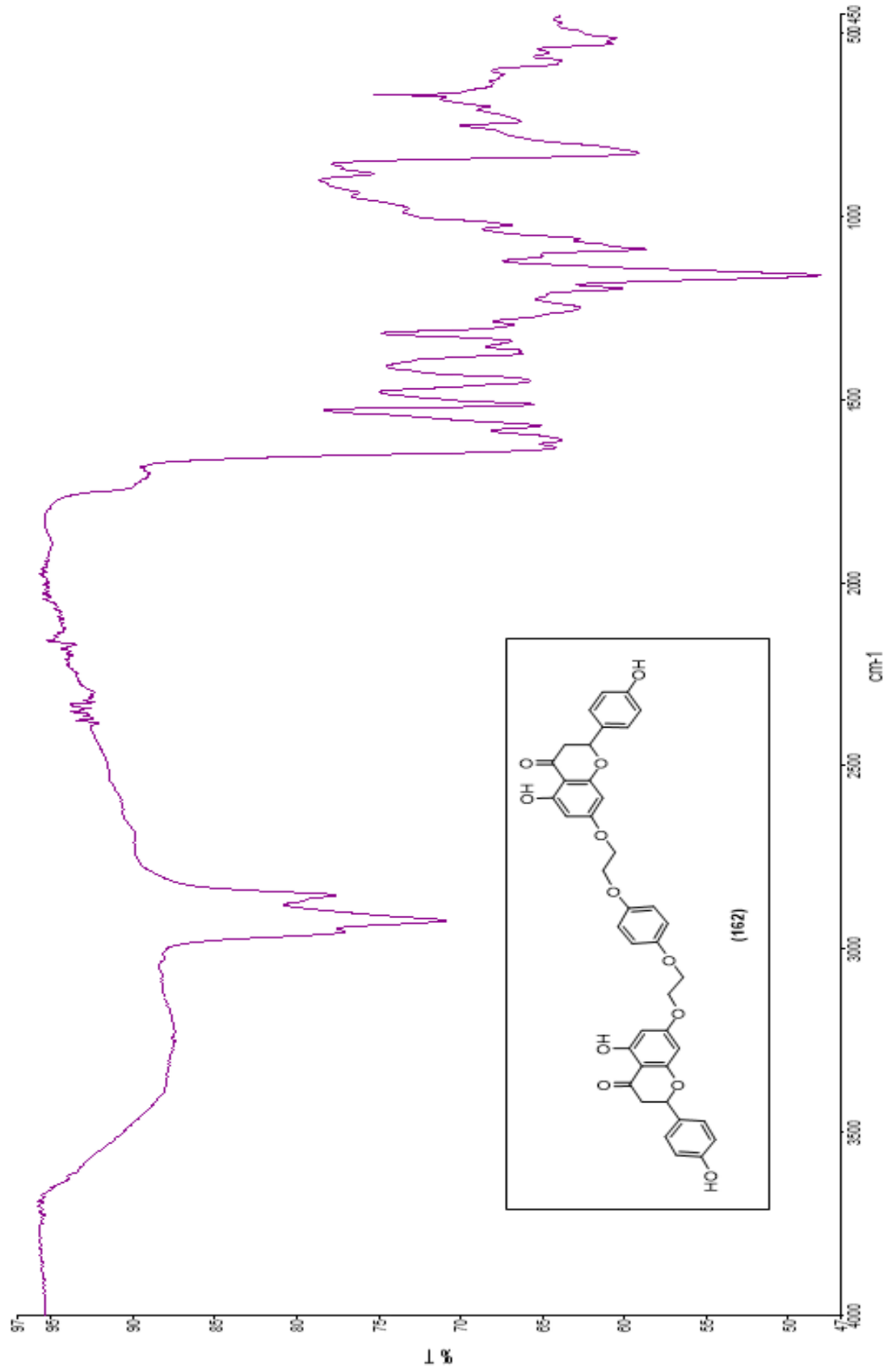
Şekil 6.16. 4-(2-bromoetoksi)fenol +TOF MS spektrumu



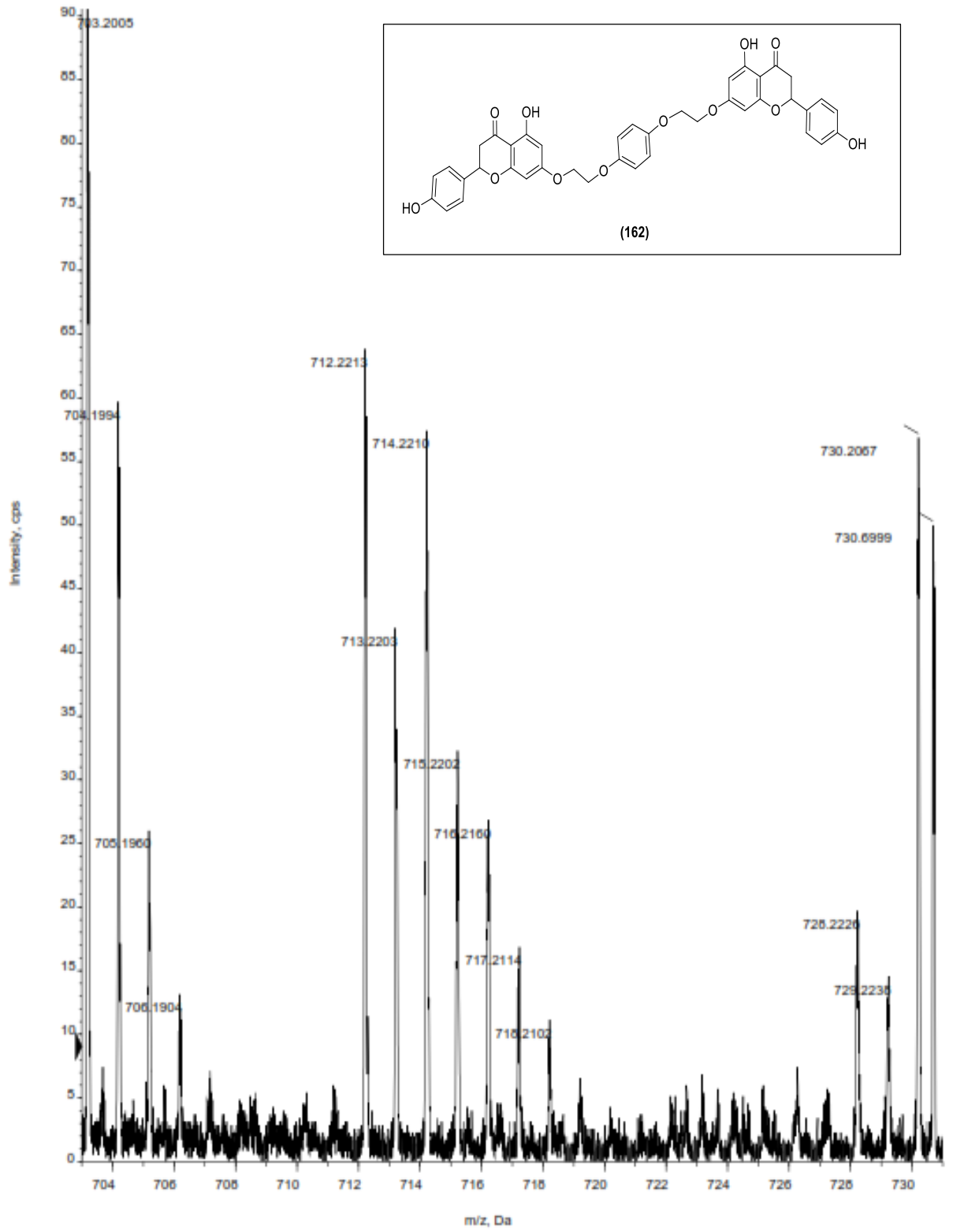
Şekil 6.17. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği ¹H spektrumu



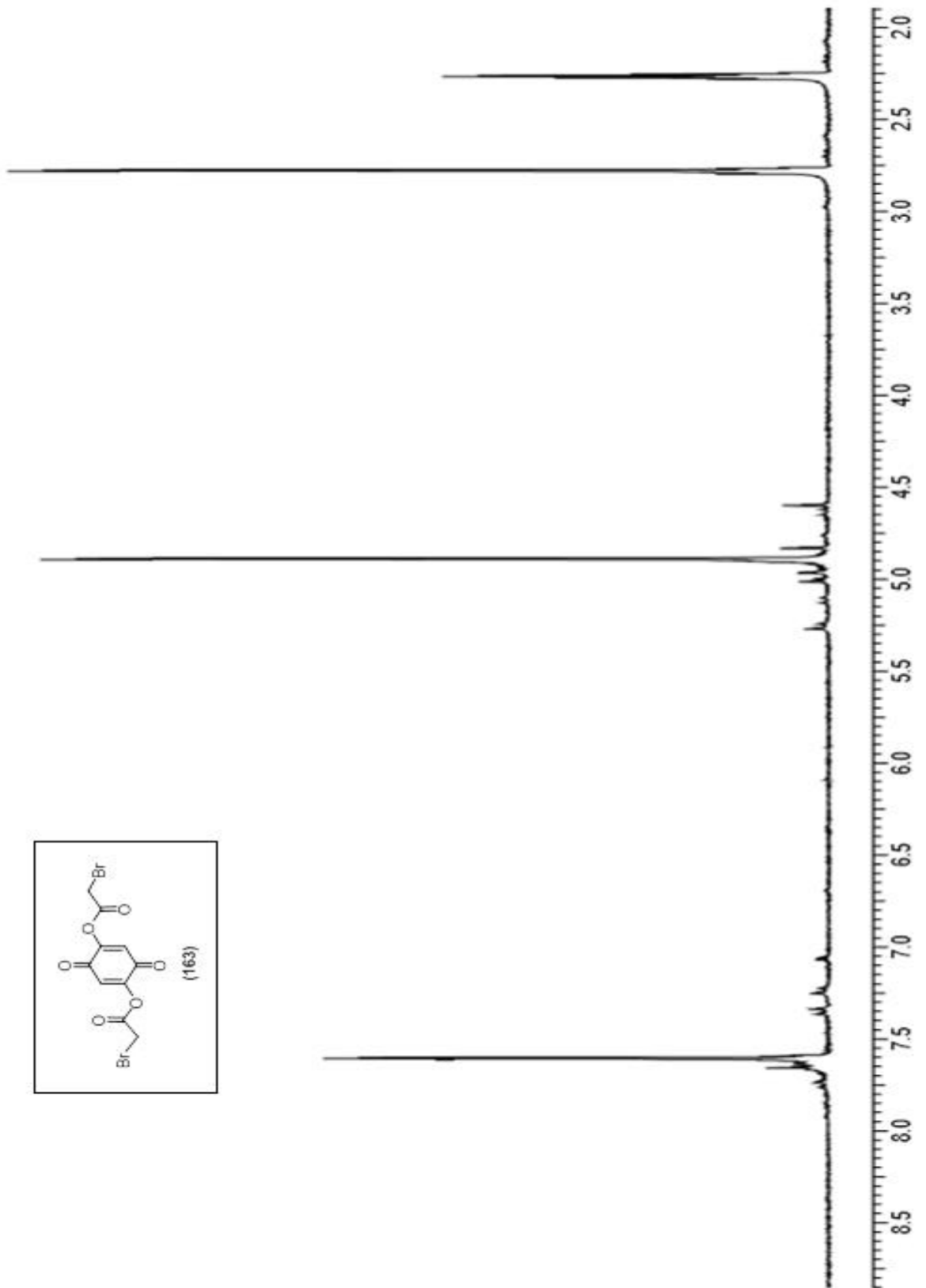
Şekil 6.18. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği ^{13}C spektrumu



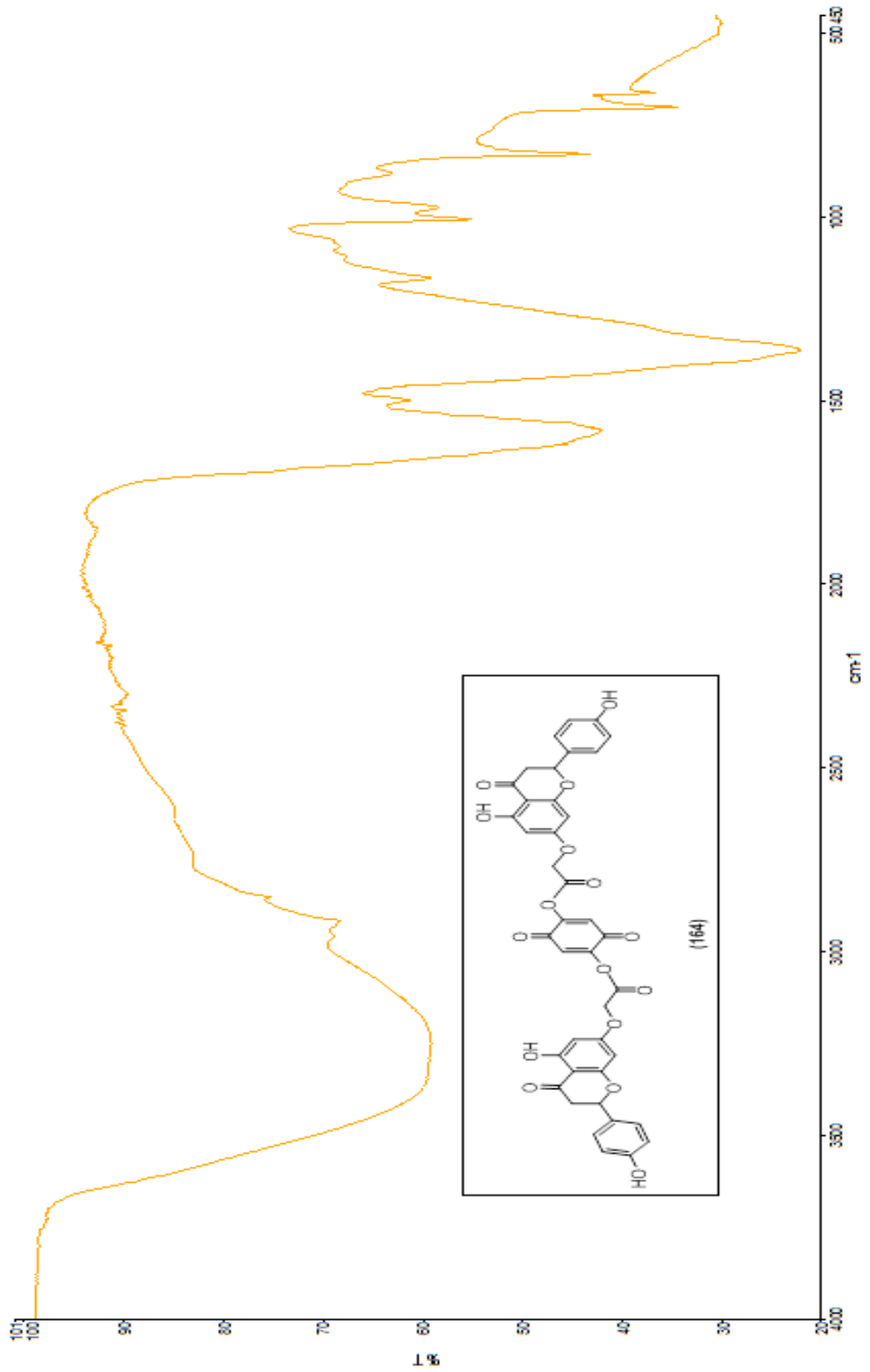
Şekil 6.19. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği IR spektrumu



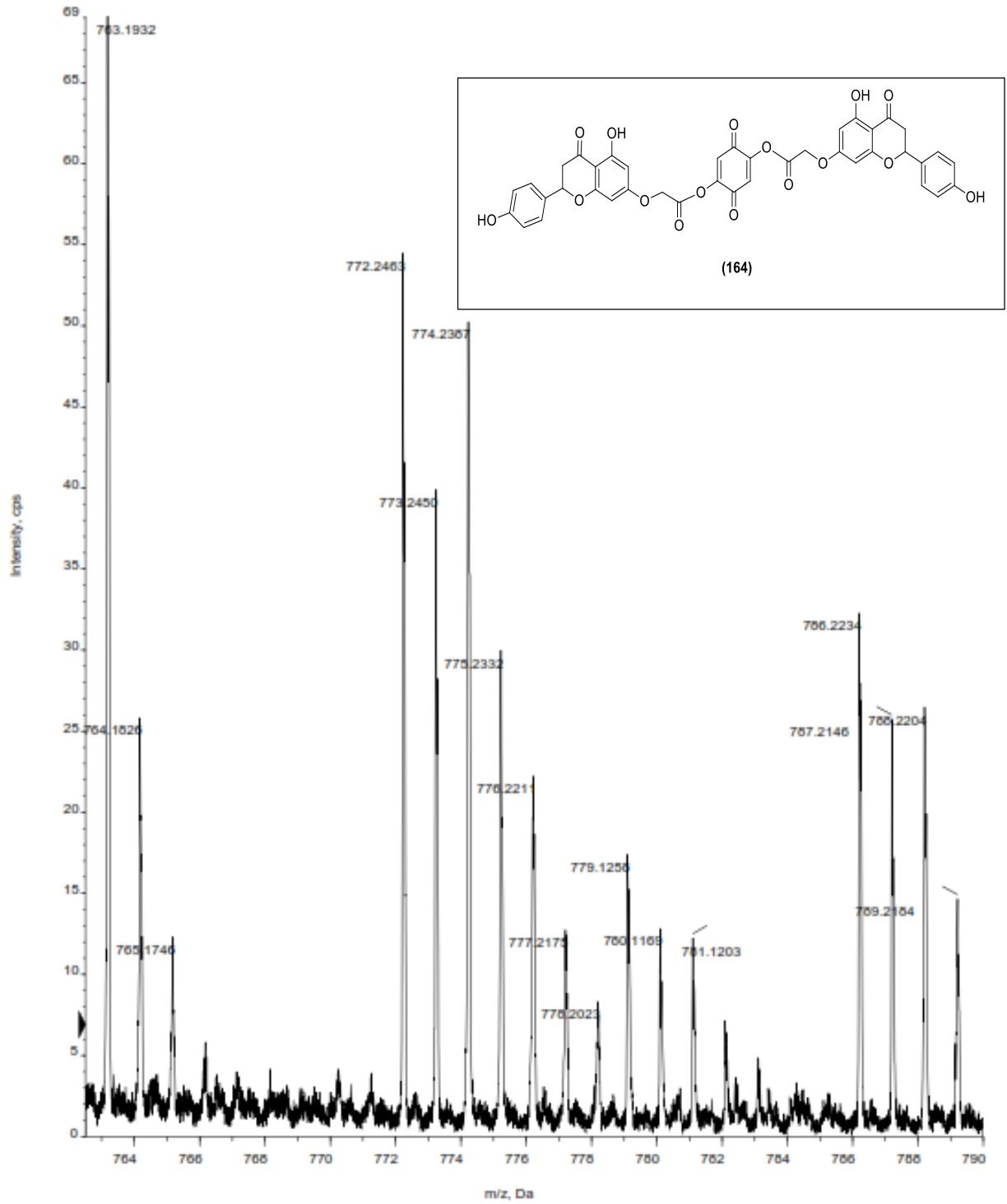
Şekil 6.20. Hidrokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği +TOF MS spektrumu



Şekil 6.21. 3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,4-diil bis(2-bromoasetat) ¹H spektrumu



Şekil 6.22. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinon-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği IR spektrumu



Şekil 6.23. 2,5-dihidroksi-1,4-benzokinin-naringenin bağlı kinon-flavonoid bileşiği
+TOF MS spektrumu

KAYNAKLAR

- [1] Rusznyak S.P, Szent-Gyorgyi A., "***Vitamin P: Flavonols as vitamin.***", Nature, 138, 27, (1936).
- [2] Giulia D. C., Nicolo M., Angelo A. I., v.d., "***Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs***", Elsevier Science Inc., 65, 337-353, (1999).
- [3] Erlund I., "***Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology.***", Nutr Res, 24, 851–874, (2004).
- [4] Yoona H., Kim T., v.d., "***Design, synthesis and inhibitory activities of naringenin derivatives on human colon cancer cells***", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23, 232–238,(2013).
- [5] Petrusa E., Braidot E. v.d., "***Plant Flavonoids-Biosynthesis, Transport and Involvement in Stress Responses***", International Journal of Molecular Sciences, 14, 14950-14973, (2013).
- [6] Chena J., Huang W., Lian G., Lin F., "***The efficient total synthesis of bis-glycosyl apigenin from naringenin: a greener way.***" Carbohydrate Research 344, 2245–2249,(2009).
- [7] Xiao Z., Wang X., v.d., "***Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinoloneflavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms***", European Journal of Medicinal Chemistry, 80, 92-100, (2014).

- [8] Kocabaş N., "***Homosisteinin indüklediği oksidatif stres üzerinde quercetinin koruyucu etkisi.***", Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.B.D. Afyonkarahisar, (2008).
- [9] Kızılkıçlı Ö., "***Salvia cryptantha montbret & aucher ex bentham ve salvia pomifera l. türlerinin metanol, etanol ekstraktlarının ve uçucu yağlarının antibakterial, antifungal ve antitüberküloz aktivitelerinin tayini.***", Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji A.B.D. Balıkesir, (2007).
- [10] Totta P., Acconcia F., Leone S., v.d., "***Mechanisms of Naringenin-induced Apoptotic Cascade in Cancer Cells: Involvement of Estrogen Receptor α and β Signalling***", International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 56, 491–499, (2004).
- [11] Hossam M., Mohammed F., v.d., "***Abatement by Naringenin of Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity in Rats***", Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., 17, 291-300, (2005).
- [12] Lim Y., Kim H., Kang S., Park K., Kim B., Lim Y., v.d., "***Synthesis of Naringenin Amino Acid Esters as Potential CDK2 Inhibitors***", Bull. Korean Chem. Soc., 26, 2065, (2005).
- [13] Ho J., Mi J., Jung M., v.d., "***Naringenin from Citrus junos Has an Inhibitory Effect on Acetylcholinesterase and a Mitigating Effect on Amnesia***", Department of Food Science and Technology, 17, 151–157, (2004).
- [14] Shimoda K., Hamada H., Hamada H., "***Glycosylation of hesperetin by plant cell cultures.***", Phytochemistry, 69, 1135–1140, (2008).
- [15] Erlund I., Meririnne E., Alfthan G., Aro A., "***Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice.***", J. Nutr., 131, 235–241, (2001).

- [16] Erlund I., ***“Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology”***, Nutrition Research 24, 851-874, (2004).
- [17] Nakanishi K., Natural Products Chemistry. Vol 2. Tokyo: Kodansha Ltd. 225-228.
- [18] Ganguly A.K., Kaur S., Mahata P.K., Biswas D., Pramanik, B.N. Ve Chan T.M., ***“Synthesis and Properties of 3-acyl- γ -pyrones, A Novel Class of Flavones and Chromones.”***, Tetrahedron Letters, 46, 4119- 4121, (2005).
- [19] Edrarir S., Cotelte N., Bakkour, Y., ve Rolando C., ***“An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction.”***, Tetrahedron Letters, 44, 5359- 5363, (2003).
- [21] Samuelsson G., ***“Drugs of Natural Origin. Textbook of Pharmacognosy.”***, Swedish Pharmaceutical Press Editor, (1993).
- [22] Zemplen G., Bogнар R., ***“Umwandlung des hesperetins in diosmetin, des hesperidins in diosmin und des isosakuranetins in acecetin.”***, Ber., 76, 452, (1943).
- [23] Rybachenko A.I., Titov P., v.d., ***“Acid base properties and structure of natural flavonoid compounds.”***, UkrR.Khim., 47(9), 944-948, (1981).
- [24] Farkas L., Major A., Strelisky J., ***“Umwandlung des 7-methyl-wogonins zu 7-methyl-oxoxylin A.”***, Ber., 96, 1684-1687, (1963).
- [25] Shinoda J., ***“Color reaction of flavonone and flavanone derivative and the like.”***, J. Pharm. Soc. Japan, 48, 214, (1928).
- [26] Rybachenko A.I., Titov P., v.d., ***“Acid base properties and structure of natural flavonoid compounds.”***, UkrR.Khim., 47(9), 944-948, (1981).

- [27] Jinyoung K., v.d., **"Synthesis of Naringenin AminoAcid Esters as Potential CDK₂ Inhibitors."**, Bull Korean Chem. Soc. 26, 2065, (2005).
- [28] Felpin F., Lory C., v.d., **"Practical and efficient entry to isoflavones by Pd(O)/C-mediated Suzuki-Miyaura reaction. Total synthesis of geranylated isoflavones."**, Tetrahedron, 63, 3010- 3016, (2007).
- [29] Baker W., Harborne J.B., Ollis W.D., **"Some properties of 4-thionflavone and its methiodide, and of 4-thiochromones."**, J. Chem. Soc., 1303, (1952).
- [30] Merchant J.R., Shiral S.S., **"Sulfonyl chloride-sulfolane, a powerful chlorinating agent."**, Curr. Sci., 46(1), 12-13, (1977).
- [31] Selepe M.A., Drewes S.E., **"Total Synthesis of the pyranocoumaronochromone lupinalbin H. 3-acyl- γ -pyrones, A Novel Class of Flavones and Chromones."**, Tetrahedron, 67, 8654- 8658, (2011).
- [32] Smith D. A., Banks S. W., **"Plants Flavonoids in Bology and Medicine Biochemical, Pharmacological and Structure Activity Relationship"**, 113-124, (1986).
- [33] KahramanA., Serteser M., Koken T., **"Flavonoids"**, Afyon Kocatepe Universitesi, Kocatepe Tıp Dergisi 3, 01-08, (2002).
- [34] Formica J.V., Regelson W., **"Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids."**, Fd. Chem.Toxic., 33 (12), 1061-1080, (1995).
- [35] Stavric B., **"Role of chemopreventers in human diet."**, Clin. Biochem., 27(5), 319-332, (1994).
- [36] Benites J., Valderrama J.A., **"Studies on quinones. Part 42: Synthesis of furylquinone and hydroquinones with antiproliferative activity against human tumor cell lines"**, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, 862-868, (2008)

- [37] Solomons T.W.G., Organic Chemistry, Sixth Edition, John WILEY & Sons., Inc.U.S.A., 978-979, (1996).
- [38] Sahar I. Mostafa, **"Complexes of 2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone and chloranilic acid with second and third row transition elements."**, Journal Transition Metal Chemistry, 24, 306-310, (1999).
- [39] Morrison ve Boyd, Organic Chemistry, Sixth Edition Prentice-Hall, Inc, 684-685, (1992).
- [40] Astreitwieser A., Heatcock C.H., Introduction to Organic Chemisrty, Collier Mac Millan International Editions U.S.A Sy 1024, (1976).
- [41] Deveoğlu O., ve Karadağ R.,**"Genel Bir Bakış: Doğal Boyarmaddeler"**, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi, 23(1), 21-32, (2011).
- [42] Tohma H., Morioko H., v.d.,**"Novel and efficient synthesis of p-quinones in water via oxidative demethylation of phenol ethers using hypervalant iodine (III) reagents"**, Tetrahedron Letters, 42, 6899-6902, (2001).
- [43] Spyroudis Spyros,**"Hydroxyquinones: Synthesis and Reactivity"**,Molecules, 5, 1291-1330, (2000).
- [44] Ran N., Knop D. R., v.d.,**"Benzene-Free Synthesis of Hydroquinone"**,J. Am. Chem. Soc., 123, 10927-10934, (2001).
- [45] Carriere M. B., **"Synthesis and Reactions of Quinones with some possible biological applications"**,Master of Science in Chemistry, (1998).
- [46] Underwood H. W., ve Walsh W. L.,**"Quinone"**,Organic Syntheses, 2, 553, (1943).

- [47] DuVall S. H. ve McCreery R. L., "*Self-catalysis by Catechols and Quinones during Heterogeneous Electron Transfer at Carbon Electrodes*", J. Am. Chem. Soc., 122, 6759-6764, (2000).
- [48] Abraham I., Joshi R., v.d., "*Recent advances in 1,4-benzoquinone chemistry*", J. Braz. Chem. Soc., 22, (2011).
- [49] Poigny S., Guyot M., ve Samadi M., "*Total Synthesis of Measenin and Analogues*", Tetrahedron, 54, 14791-14802, (1998).
- [50] Takano T. v.d., "*Facile synthesis of rubiadin by microwave heating*", Journal of Wood Science, 52, 90-92, (2006).
- [51] Denney D. B., ve Pendse A. D., "*Reactions of Tris (diethylamino) phosphine with some Quinones*", Phosphorus and Sulfur, 5, 249-250, (1978).
- [52] Sun J. S., Geiser A. H., ve Frydman B., "*A preparative Synthesis of Lapachol and Related Naphtoquinones*", Tetrahedron Letters, 39, 8221-8224, (1998).
- [53] March P., Figueredo M., v.d., "*Diels Alder Reactions of Masked p-Benzoquinones*", Tetrahedron, 56, 3603-3609, (2000).
- [54] Hagiwara H., Sato K., Suzuki T., Ando M., "*Tandem nucleophilic reaction leading to hydrofurans. Application to one-pot synthesis of antitumor naphthofuran natural product.*", Heterocycles, 51, 497-500, (1999).
- [55] Shinji T., Kohei N., U.S. Pat: 5, 106, 858, (1992).
- [56] Elbert C.L., Merlin P.H., U.S. Pat: 2, 430, 722, (1947).

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Balıkesir’de doğdum. İlköğrenimimi Bursa Altıparmak Fethi Açıncıçek İlköğretim Okulu ve Çorlu 75.yıl M. Ali Kayan İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Çorlu Ticaret Borsası Lisesinde tamamladım. 2008 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü (İ.Ö.) kazandım. 2010 yılında Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Pedagojik Formasyon Eğitimi aldım. 2012 yılında Kimya Bölümünden mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladım.