

C-GLİKOZİTLERE GENEL BAKIŞ

Nilgün YENİL^{1*}, Selda KUZU¹, Emriye AY¹, Kadir AY¹

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 45140 Manisa, TÜRKİYE

Özet: Bu derlemede, doğada bolca bulunan ve önemli farmakolojik özelliklere sahip olan bazı C-glikozit birimlerinden bahsedilmiş ve pek çok türevi olduğu bilinen C-glikozitlerin son yıllarda üzerinde çok çalışılmış ve önemli biyolojik aktivite gösteren türevlerinin sınıflandırılması yapılmıştır. Bu çalışmada ayrıca biyolojik aktivite gösteren bazı sentetik C-glikozit birimlerinden ve bunlarla ilgili literatür bilgilerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Doğal C-glikozitler, C-nükleozitler, Anthron C-glikozitler, Flavonoid C-glikozitler*

GENERAL VIEW TO C-GLYCOSIDES

Abstract: In this review, C-glycoside units that are abundantly exist on nature and have important pharmacological are considered, and they are classified regarding to their important biological activities reported in the recent studies. Some synthetic C-glycoside units having biological activity are further described based on the literature information in this study.

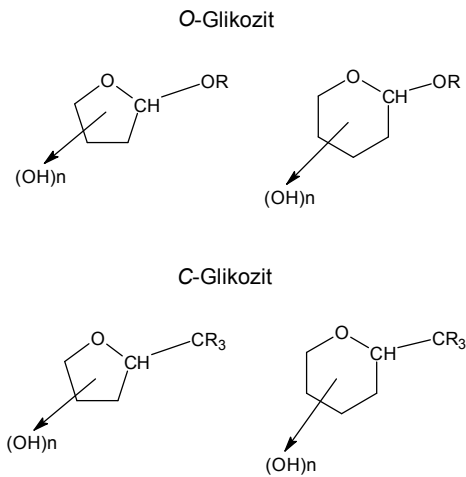
Keywords: *Natural C-glycosides, C-nucleosides, Anthron C-glycosides, Flavonoid C-glycosides.*

***Sorumlu yazar**

nilgun.yenil@bayar.edu.tr

1.GİRİŞ

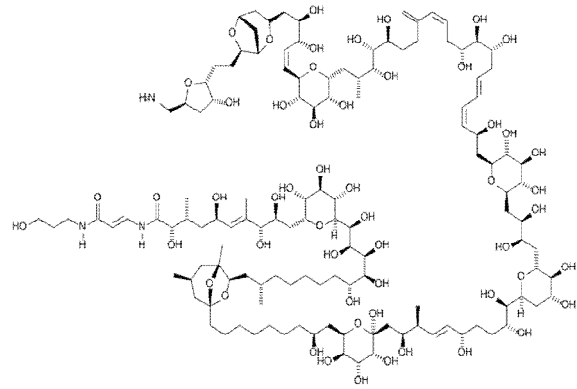
Doğada bol miktarda bulunan *C*-glikozitler, *ekzo*-glikozidik bağın oksijen atomu yerine karbon atomunun geçmesiyle oluşan kimyasal ve enzimatik hidrolize dayanıklı yapılar olarak tanımlanabilir (Şekil.1.) [1,2].



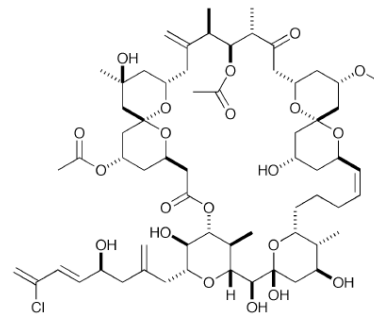
Şekil.1. *O*- ve *C*- glikozitlerin genel gösterimi

Doğal *C*-glikozitlerin pekçok farmakolojik özellik göstermeleri, palytoxin (1), spongistatin (2) ve halichondrin (3) gibi biyolojik olarak önemli makromoleküllerin sentezinde kilit rol oynamaları ve karbohidrat yapılar üzerinde etkili olan enzimlerin işlevselliğini artıran potansiyel inhibitörler olmaları nedeniyle son yıllarda *C*-glikozitlerin sentez çalışmaları üzerindeki ilgi artmıştır [2]. Örneğin; Na⁺-glukoz kotransporter (SGLT) bağırsak ve böbrek kronik membranında bulunmaktadır. Diyabet hastalığını önlemek için SGLT enziminin inhibe edilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde çok fazla glukoz idrar yoluyla atılmakta ve kronik hiperglisemi oluşmaktadır. Bu nedenle, bir *O*-glikozit türevi olan phlozizin, SGLT enzimini inhibe eden bir molekül olarak literatürde rapor edilmiştir.

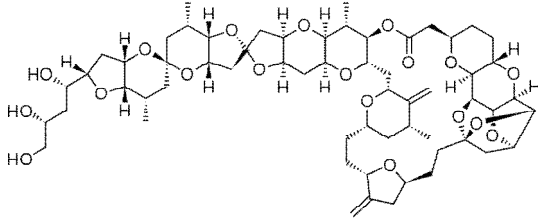
Ayrıca literatür verilerine göre bir seri *O*-glikozit türevinin antidiyabetik ilaç olarak aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Fakat *O*-glikozit türevlerinin ağızdan alınması sonucu glikozidaz enzimi ile bağırsaklarda parçalanıyor olması bir dezavantajdır. Bu durumu iyileştirmek için araştırmacılar ilgili moleküllerin hidrolize uğramayan *C*-glikozit analoglarını sentezlemişlerdir. Sonuçta sentezlenmiş bu moleküller SGLT enzimine karşı kayda değer bir etki göstermemelerine karşılık diyabeti tedavi edici ya da engelleyici ajanlar olarak etkilidir. Ayrıca kan şekerini düşürücü etkilerinin olduğu da yapılan incelemeler sonucu tespit edilmiştir [3].



1

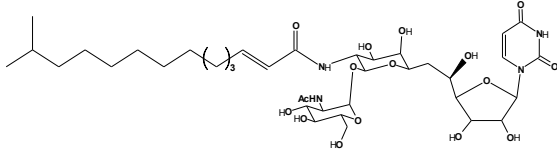


2



3

Doğal yollardan elde edilen bir diğer C-glikozit türevi olan tunikamisinin (4) ise bakteriyel ve ökaryotik N-asetilglukozamin transferaz enzimini inhibe ettiği bilinmektedir[4].

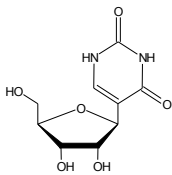


4

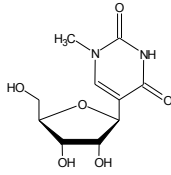
C-Glikozitler içerdikleri aglikon gruplarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Bu derlemede kabaca C-Nükleozitler, Flavonoid C-Glikozitler ve Aril C-glikozitler üzerinde durulmuştur.

2. C-NÜKLEOZİTLER

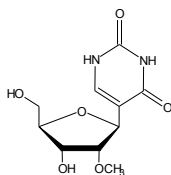
İlk C-nükleozit, 1957 yılında transfer RNA dan izole edilen pseudouridin (5) dir. *Streptomyces platensis*'den izole edilen 1-metilpseudouridin (6) ve 2-O-metilpseudouridin (7) diğer doğal C-nükleozit türevleridir.



5



6



7

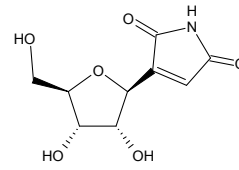
Doğal olarak bulunan pek çok C-nükleozit antibiyotik özellik taşımakta olup antikanser ya da antiviral özellik göstermektedirler. Ayrıca bazıları da gen terapisinde tripleks DNA yapımı için oligonükleotitleri bloke edici olarak kullanıma uygun moleküllerdir [5,6].

2.1. Bazı Doğal C-Nükleozit Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Pek çok doğal C-nükleozit olmasına rağmen bu çalışmada sadece seçilmiş beş türev ve bunların biyolojik aktivitelerinden bahsedilmiştir.

2.1.1. Showdomisin (8):

1964 yılında Nishimura ve arkadaşları tarafından *Streptomyces showdoensis*'den izole edilmiştir. Showdomisin *Streptococcus hemolyticus* ve *Streptococcus pyogenes* başta olmak üzere gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı aktiftir. Ayrıca *in vivo* koşullarda önemli antitümör özellik gösterdiği bilinen [1,7] showdomisin, enzimlerde sülfhidril gruplarıyla kovalent olarak bağlanabildiğinden sık sık biyokimyasal bir ajan olarak kullanılmaktadır. Showdomisinin bir analogu olan 2- α -D-ribofuranosilmaleimid ve onun bazı analogları sentezlenmiş, fakat sentezlenen bu türevlerin hiç bir biyolojik aktivite göstermedikleri literatüre kaydedilmiştir [6].

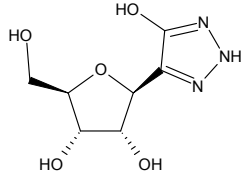


8

2.1.2. Pirazofurin(9):

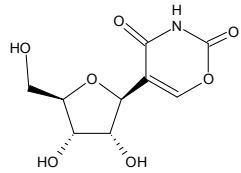
Streptomyces candidus'in fermantasyonundan elde edilen pirazofurin, Walker karsinosarkoma 256, Ca 755 adenokarsinoma, Gardner lenfosarkoma ve özellikle, AKR lösemisine karşı inaktif olmasına rağmen, L-

1210 lösemisine karşı antineoplastik aktivite gösterdiği bildirilmiş olan önemli bir C-nükleozit türevidir [8,9].



9

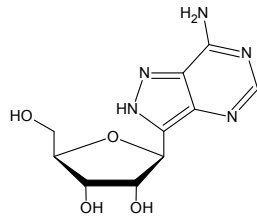
2.1.3. Okzazinomisin (minimisin) (10): Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin çoğalmalarını engellediği gibi bulaşıcı tümörlere karşı önemli aktivite gösterdiği bilinen bir diğer doğal C-nükleozittir [10].



10

2.1.4. Formisin (11):

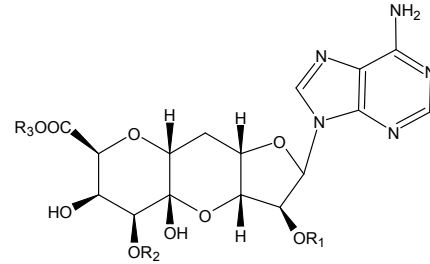
Doğal olarak bulunan bir başka C-nükleozit türevi olan formisin, adenozinin imidazol halkası yerine pirazol halkasının geçtiği izomeri olup antitümör, antiviral ve antibakteriyel özellik göstermektedir [15]. Formisinin deamine edilmiş türevi ise daha az aktiviteye sahiptir. Formisin, *Dictyostelium discoideum*'un RNA'sı ile birleşerek morfojenetik gelişimini engeller. Fakat deamine edilmiş türevi, RNA'nın sentezini tamamen durdurur, ancak morfojenik olarak herhangi bir etki göstermez [6].



11

2.1.5. Herbisidin (12A-12B):

1979 da herbisidin A (12A) ve herbisidin B (12B) (şekil 2) keşfedilmiştir ve herbisidal antibiyotik olarak bitkilerin korunmasında kullanılmaktadır. Bu keşif bitkileri koruyan pek çok yeni antibiyotik bulunmasına yardımcı olmuştur [16].



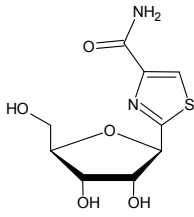
	R ₁	R ₂	R ₃
Herbisidin A:	CH ₃	CH ₃	COC(CH ₂ OH)CH=CH ₂
Herbisidin B:	CH ₃	CH ₃	H

12 A ve 12 B

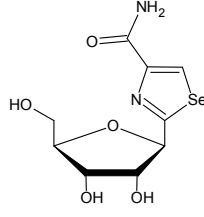
2.2. Sentezlenen Bazı C-Nükleozit Türevleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Sentetik yollardan elde edilebilen tiazofurin (12) (2-β-D-ribofuranoziltiazol-4-karboksamid) ve selenazofurin (13) (2-β-D-ribofuranozilselenazol-4-karboksamid) moleküllerinin antitümör ve antibiyotik özellik gösterdiği tespit edilmiştir [11].

İnozin 5'-fosfat dehidrojenaz (IMPDH) aktivitesi bütün kanser hücrelerinde artar. Tiazofurinin, IMPDH yi seçici olarak bloke ettiği [12] ayrıca yumurtalık kanser hücrelerine, lenfomaya ve akciğer kanser hücrelerine karşı oldukça etkili olduğu bilinmektedir[13]. Selenazofurin ise, influenza B/Lee/40 virüsüne karşı inhibitör özelliği göstermektedir [14].



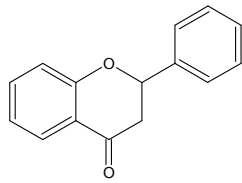
13



14

3. FLAVONOİD C-GLİKOZİTLER

Flavonoidler, bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerdir (15). Bitkilerin pigmentlerinden elde edildikleri için ikincil metabolitler olarak değerlendirilen flavonoidler günümüz sentez çalışmalarında araştırmalarda oldukça önemli bileşikler olarak literatürdeki yerini almıştır. Çünkü P vitamini olarak da adlandırılan bir grup flavonoidin kılcal damarların geçirgenliğini ve kırılmasını önleyici, antioksidan, antiviral, antimikrobiyal, antikarsinojen etkileri, ışığın zararlı etkisinden koruyucu, bitkisel solunum ve fotosentezi düzenleme etkilerine sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir [17,18]. Canlı hayatında önemli olan flavonoidler genelde bitkilerden izole edilse de son yıllarda sentezlerinde önemli adımlar atılmıştır [20].

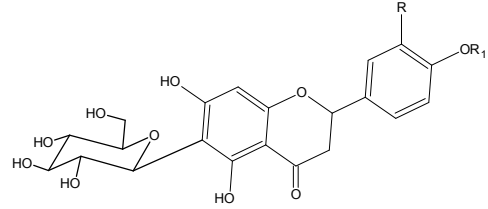


15

Flavonoid C-glikozitler genel olarak, şeker birimine C-C bağı ile anomerik karbonundan bağlanan flavon ve/veya flavone türevlerini içeren yapılar olarak tanımlanabilirler.

Tropikal bir bitki olan ve acı elma olarak da bilinen *Citrullus colocynthis* İran'da geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır.

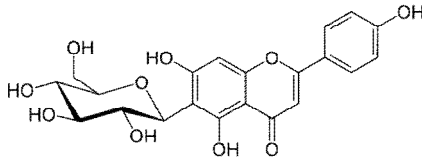
Çocuk düşürme, kabızlık, diyabet, bakteri enfeksiyonlarının tedavisi yanında kanser gibi önemli hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [19]. Bu bitkiden izole edilerek yapısı aydınlatılan moleküllerden üçü C-glikozit yapısı içermektedir.



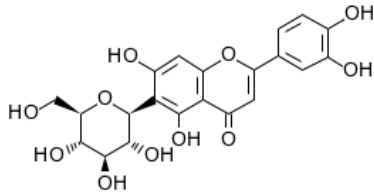
Bileşik	R	R ₁
16 (izoskoparin)	H	Glikozil
17 (izoviteksin)	H	H
18 (izoorientin 3-O-metil eter)	OMe	H

Delazar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada elde edilen bu flavonoid türevlerinin (16-17-18) önemli antioksidan özellik gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu moleküller doku hasarını onarım, iltihaplanma, kanser ve daha pek çok hastalığın tedavisinde önemli katkılar sağlamaktadır [19].

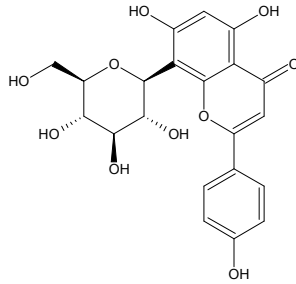
Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) atardamar hastalıkları, ikincil vasküler hastalıklar ve felçin gelişmesinde rol oynamaktadır. Yöresel bir bitki olan *Atractylodes japonica* ve kökleri Asya ülkelerinde ağrı azaltıcı ve romatizma tedavi edici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bu bitkinin seskiterpenoid glikozitleri içerdiği ve lipoksijenazı inhibe ettiği, iltihap giderici olduğu, serbest radikalleri tuttuğu ve LDL'nin oksitlenmesini önemli ölçüde önlediği rapor edilmiştir. Bu aktivitelerin *Atractylodes japonica*'dan izole edilen ve flavonoid C-glikozit türevleri olan izoviteksin (19), izoorientin (20) ve viteksinden (21) kaynaklandığı literatürde kaydedilmiştir [21].



19



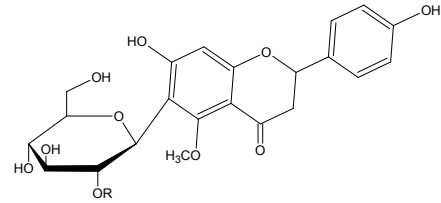
20



21

Türkiye'nin kuzeyinde yetiştiği bilinen *Illecebraceae* ailesinden *Scleranthus uncinatus*, adet kanamalarına karşı etkili biçimde kullanılmakta olan bir bitki türüdür. Yapılan çalışmalar sonucunda bitkiden yeni flavonoid C-glikozit türevleri izole edilmiştir [24].

Yine benzer şekilde, Japonya'da Okinawan halkı tarafından yüksek tansiyon ve şeker hastalığının tedavisinde kullanılan *Ficus pumila* L. bitkisinin yapraklarından antioksidan özellik gösteren 4 tane flavonoid C-glikozit bileşiği ekstrakte edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır [25].



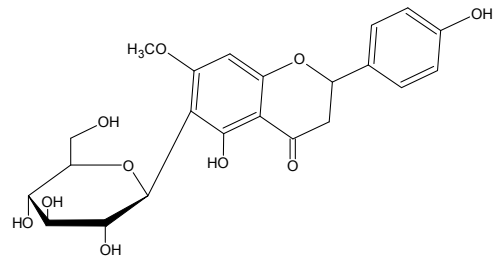
Swertisin: R=H

2''-O-Ramnosiswertisin: R=Ramnosil

22A ve 22B

Aleurites moluccana L. bitkisi Brezilya da halk arasında ateş düşürücü, ağrı kesici ve ishale karşı kullanılan bir bitkidir. Bu bitkiden iki flavonoid C-glikozit türevi olan 2''-O-rhamnosilswertisin (22A) ve swertisin (22B) izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır [22].

Sphaeranthus indicus L.'nin mor yaprakları, Hindistan, Afrika, ve Çin de ishal, kansızlık, tüberküloz, sindirim rahatsızlıkları gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin bütünü oldukça yararlı olup, yaprakları yendiğinde antimikrobiyal ve böcek öldürücü özellik gösterdiği kaydedilmiştir. Mishaira ve arkadaşları tarafından *Sphaeranthus indicus* L. bitkisinden izole edilen ve yapısı aydınlatılan bileşik 5-hidroksi-7-metoksi-6-C-glukozilflavondur (23) [23].

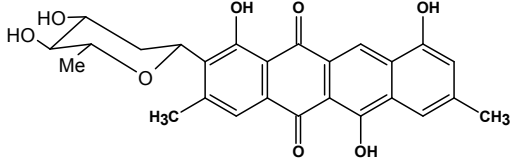


23

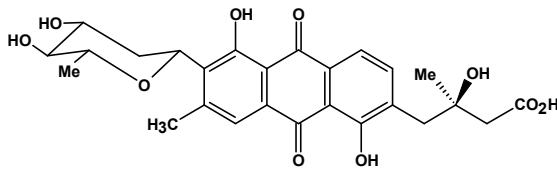
4. ARİL C-GLİKOZİTLER

Doğal olarak bulunan C-glikozitlerin geniş bir sınıfını oluşturan C-aril glikozitler, biyolojik aktiviteleri ve enzimatik hidrolize karşı dirençli olmalarıyla dikkat çekmişlerdir. Doğal yollardan elde edilen galtamisinon (24), vineomisison B2 (25), ve kidamisin (26),

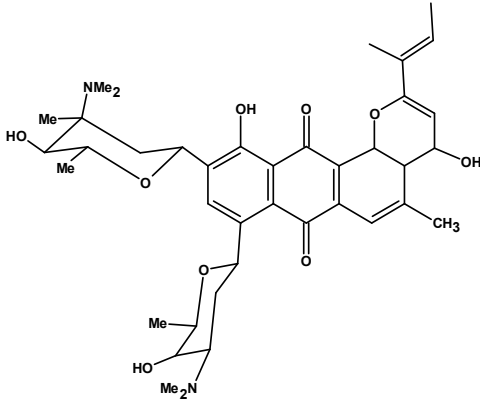
bugün sentetik yollardan elde edilebilmektedir [26].



24

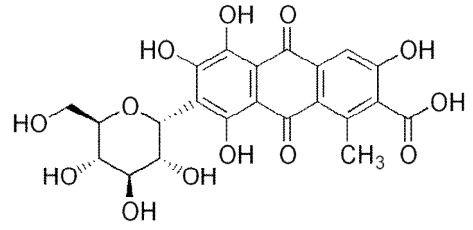


25



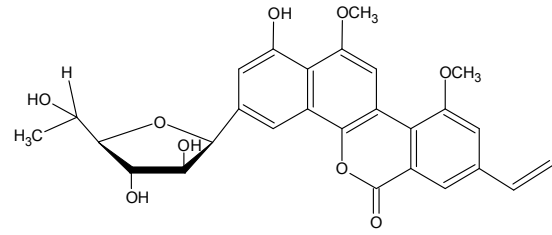
26

Karminik asit (**27**), tropikal Güney ve Ortadoğu Amerika'da yaşayan *Dactylopius coccus* (eski adıyla *Coccus cacti*) böceğinden elde edilen kırmızı renkli bir pigmenttir. Aztek ve Maya uygarlıkları döneminden beri renklendirici olarak kullanılan ve 1991 de sentezlenen bu C-glikozit, C.I. 75470 and C.I., Natural Red 4. ve E 120 koduyla da anılmaktadır [27,28].



27

Gilvokarsin V (**28**) *Streptomyces sp.* den izole edilen antitümör etkisi olan bir diğer C-glikozit türevidir. Bir metabolit olan Gilvokarsin V'nin antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antitümör etki gösterdiği tespit edilmiştir [29].



28

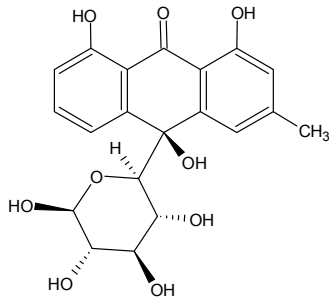
4.1. Anthron C-glikozitler:

Doğal yollardan elde edilebilmelerinin yanı sıra sentetik yollardan da elde edilebilen, Anthron (anthrone) C-glikozitler, anthron iskeletinin 10 numaralı karbonuna şeker biriminin bağlanmasıyla oluşan yapı birimleridir. Bu tür bileşikler doğal yollardan elde edilmektedir. *Cassia garrettiana*, Asya'da halk arasında ilaç olarak kullanılan bir bitkidir. Bu bitkiden elde edilen cassialoin (**29**), anthron C-glikozit sınıfına dahil olan bir moleküldür [30]. Bu molekülün antitümör, antimetastatik özellik gösterdiği [33] ve HIV-1 proteaz enzimini inhibe ettiği kaydedilmiştir. HIV-1 insan bağışıklık sistemi için çok tehlikeli virüslerden biridir. AIDS tedavisinde HIV-1 proteaz ve HIV-1

transkriptaz enzimlerinin inhibe edilmesi gerekmektedir [32].

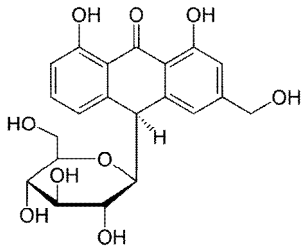
Rheum emodi bitkisinin kökleri Asya da halk arasında müsül, lumbago, kronik bronşit ve astım tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bitkiden üç çeşit yeni anthron C-glikozit türevi izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır [33].

Peru'da yetişen bir başka bitki olan *Picramnia latifolia* köklerinden ve yapraklarından ise, iki yeni anthron C-glikozit türevi izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır. Bu bitkiden izole edilen bir başka C-glikozit türevi ise oksanthron C-glikozit yapısında yeni bir molekül olarak araştırmacılar tarafından tanımlanmış ve insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir [34].



29

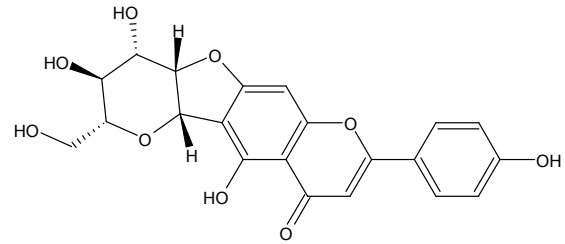
Gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılan Aloin A (Barbaloin) ve Aloin B (İzobarbaloin), diğer anthron C-Glikozit türevleri olup *Aloe* türlerinden izole edilmiştir (30) [35,36].



30

5. SENTEZLENEN BAZI BİYOLOJİK AKTİF FLAVONOİD VE ARİL C-GLİKOZİTLER

İltihaplanmayı giderici etki gösteren flavon iskeletine 6-pozisyonundan mannoz şeker birimi bağlı flavon C-glikozit türevi (31) oolong çayından ekstre edilmiştir. Biyolojik olarak yatarlı aktiviteye sahip bu molekülün sentezi daha önce gerçekleştirmiştir. [37]. Fakat bu flavon C-glikozit türevi için Furuta ve arkadaşları Mitsunobu reaksiyonuyla yeni bir sentez yolu geliştirmişler, ve daha yüksek verimler ile ilgili flavon C-glikozit birimini sentezlemişlerdir [38].



31

Cassialoin (25), Asya da halk arasında ilaç olarak kullanılan *Cassia garrettiana* CRAIB kökünden elde edilen antron C-glikozit türevi bir moleküldür. Koyoma ve arkadaşları biyolojik aktif bu molekülü sentezlemişlerdir [31].

Lapachol ve β -lapachone gibi doğal olarak bulunan naftakinonlar antitümör, bakterisit, fungusid ve virüsid etkiye sahiptirler. Ayrıca β -C-glikopiranozil-benzokinon proesin tirozin fosfataz 1B ve glikojen fosforilaz B enzimlerini inhibe etmektedir. Buradan yola çıkarak sentezlenecek C-glikozil-kinon türevlerinin önemli biyolojik aktiviteler gösterebileceği düşünülmüş, Lin ve arkadaşları tarafından yeni β -C-glikopiranozil-1,4-naftokinon türevi bileşikler sentezlenmiştir [39].

Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki, yaşlı insanların cildinde genç insanlarınkine oranla daha az glikozaminoglikan bulunmaktadır. Bu sebeple bununla ilgili olarak yaşlanma karşıtı, proteoglikan ve glikozaminoglikan sentezini tetikleyen molekül sentezleri ilgi odağı olmuştur. Yeşil kimya prensibiyle sentezlenen, Pro-Xylane olarak adlandırılan molekülün glikozaminoglikan biyosentezini tetiklediği kaydedilmiştir. Bu molekül kozmetik olarak kullanılan, “yeşil” kimyasalların kullanılarak sentezlendiği ilk örnektir [40].

Protein tirozin fosfataz 1B(PTP 1B), tirozin kinaz alıcı-aracı cevabını düzenlediği ve insulin duyarlılığını negatif olarak etkilediği için oldukça önemlidir. Tip 2 diyabet hastalığına bu enzimin neden olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalıkların tedavisinde bu enzimin inhibe edilmesi gerektiğinden, inhibe edici molekül sentezleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Sentezlenen dimerik benzoillenmiş β -C-D-glikozil dimetoksibenzen ya da 1,4-benzokinonların *in vivo* koşullarda PTP 1B enzimini inhibe ettiği kaydedilmiştir [41].

Kaynaklar

[1] Levy, D. E., Tang, C., The Chemistry of C-Glycoside, Pergamon, USA (1995).

[2] Du, Y., Linhardt, R. J., Vlahov, I. R., Recent Advances in Stereoselective C-glycoside Synthesis, Tetrahedron, 54 (33): 9913-9959 (1998).

[3] Tomiyama, H., Kobayashi, Y., Atsushi, N., Tomiyama, A., Tomiyama, N., C-Glycosides and Preparation of Thereof as Antidiabetic Agents, United States Patent No. US 6,627,611 B2 (2003).

[4] Gervay, J., Flaherty, T. M., Holmes, D., Studies on the Synthesis of C-glycoside Sulfones as Potential Glycosyl Transferase Inhibitors, Tetrahedron, 53 (48): 16355-16364 (1997).

[5] Wellington, K. W., Benner, S. A., A Review: Synthesis of Aryl C-glycosides Via the Heck Coupling Reaction, Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 25 (12):1309-1333 (2006).

[6] Hacksell, U., Daves, G. D. Jr., Edt: Ellis, G. P., West, G. B., The chemistry and biochemistry of C-nucleosides and C-aryl glycosides, Progress in Medicinal Chemistry, 22: 1-65 (1985).

[7] Darnall, K. R., Townsend, L. B., Robins, R. K., The Structure of Showdomycin, a Novel Carbon-Linked Nucleoside Antibiotic Related to Uridine, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 57: 548-553 (1967).

[8] Salem, P. A., Bodey, G. P., Burgess, M. A., Murphy, W. K., Freireich, E. J., A Phase I Study of Pyrazofurin. Cancer (Phila.), 40: 2806-2809 (1977).

[9] Westhead, J. E., Price, H. D., Quantitative Assay of Pyrazofurin a New Antiviral, Antitumor, Antibiotic, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 5 (1): 90-91 (1974).

[10] Bernardo, S. D., Weigele, M., C-nucleoside antibiotics. 2. Synthesis of Oxazinomycin (minimycin), Journal of Organic Chemistry, 42 (1):109-112 (1977).

[11] Cai, D. M., Li M. J., Li, D. L., Synthesis of C-Nucleoside Analogues: 2-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-5-yl]1,3-thiazole-4-carboxamide and 2-[2-(mercaptomethyl)-1,3-dioxolan-5-yl]1,3-thiazole-4-carboxamide, Chinese Chemical Letters, 15 (2): 163-166 (2004).

[12] Tricot, G., Jayaram, H. N., Weber, G., Hoffman, R., Tiazofurin - Biological Effects and Clinical Uses, International Journal of Cell Cloning, 8 (3): 161-170 (1990).

[13] Ramasamy, K. S., Averett, D., A Modified Synthesis of Tiazofurin, Nucleosides & Nucleotides, 18 (11-12): 2425-2431 (1999).

[14] Tatar, A., Özkurt, Z., Kiki, İ., Genotoxic Effect of Ribavirin in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Japanese Journal of Infectious Diseases, 58 (5): 313-315 (2005).

- [15] Uchananal, J. G., Stobie, A., Wightman, R., C-Nucleoside Studies. Part XI. Cine-substitution in 1,4-Dinitropyrazoles; Application to the Synthesis of Formycin via Nitropyrazole Derivatives, Canadian Journal of Chemistry, 58 (23):2624-2627 (1980).
- [16] Okuda, S., Herbicides. In The Search for Bioactive Compounds from Microorganisms; Omura, S., Ed.; Springer-Verlag: New York, 224-236 (1992).
- [17] Sağiroglu, A., Özcan, H. M., Bitki Ekstraktlarındaki Flavonoid Aglikonlarının Tayini, 21. Ulusal Kimya Kongresi, İnönü Üniversitesi, Malatya (2007).
- [18] Granados, E. H., Maldonado, L., A Wacker–Cook Synthesis of Isoflavones: Formononetine, Tetrahedron Letters, 50 (14): 1542-1545 (2009).
- [19] Delazar, A., Kosarı, A. R., Nazemiyeh, H., Modaresi, M., Gibbons, S., Nahar L., Sarker, S. D., Flavone C-Glycosides and Cucurbitacin Glycosides from *Citrullus colocynthis*, DARU, 14 (3):109-114 (2006).
- [20] Grotewold, E., The Science of Flavonoids, Springer, USA (2006).
- [21] Kim, Y., Jun, M., Jeong, W., Chung, S., Antioxidant Properties of Flavone C-glycosides from *Atractylodes Japonica* Leaves in Human Low-density Lipoprotein Oxidation, Journal of Food Science, 70 (9): S575-580 (2005).
- [22] Morsch, M., Girardi, L. G. J., Cechinel-Filho W., Meyre-Silva C., Rodrigues C. A., Separation of C-glycoside Flavonoids from *Aleurites moluccana* Using Chitin and Full N-Acetylated Chitin, Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, 57c: 957-959 (2002).
- [23] Mishra, B. B., Yadav, S. B., Rakesh, K. S., Tripathi, V., A Novel Flavonoid C-Glycoside from *Sphaeranthus indicus* L. (Family Compositae), Molecules, 12 (10): 2288-2291 (2007).
- [24] Yaylı, N., Seyman, H., Baltacı, C., Flavone C-Glycosides from *Scleranthus uncinatus*, Phytochemistry, 58 (4): 607-610 (2001).
- [25] Leong, C. N. A., Takao, M., Hanashiro, I., Tamaki, H., Antioxidant Flavonoid Glycosides from the Leaves of *Ficus pumila* L., Food Chemistry, 109 (2): 415-420 (2008).
- [26] Martin, F. S., Unified Strategy for the Synthesis of C-Aryl Glycosides, Pure Applied Chemistry, 75 (1): 63-70 (2003).
- [27] The Merck Index, 11 th Edition, 1850.
- [28] Allevi, P., Anastasia, M., Ciuffreda, P., Fiecchi, A., Scala, A., Bingham, S., Muir, M., Tyman, J., The First Total Synthesis of Carminic Acid, Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 18: 1319-1320 (1991).
- [29] Balitz, D. M., O'Herron, F. A., Bush, J., Vyas, D. M., Nettleton, D. E., Grulich, R. E., Bradner, W. T., Doyle, T. W., Arnold, E., Clardy, J., Antitumor Agents from *Streptomyces Anandii*: Gilvocarcins V, M and E., The Journal of Antibiotics, 34 (12): 1544-1555 (1981).
- [30] Koyama, Y., Yamaguchi, R., and Suzuki, K., Total Synthesis and Structure Assignment of the Anthrone C-Glycoside Cassialoin, Angewandte Chemie, 120 (6): 1100-1103 (2008).
- [31] Kimura, Y., Sumiyoshi, M., Taniguchi, M., Baba, K., Antitumor and Antimetastatic Actions of Anthrone C-Glycoside, Cassialoin Isolated from *Cassia garrettiana* Heartwood in Colon 26-bearing mice, Japanese Cancer Association, 99 (11): 2336-2348 (2008).
- [32] Tewtrakul, S., Subhadhirasakul, S., Rattanasuwan, P., HIV-1 Protease Inhibitory Effects of Some Selected Plants in Caesalpiniaceae and Papilionaceae Families, Songklanakarin Journal of Science and Technology, 25 (4): 509-514 (2003).
- [33] Krenn, L., Pradhan, R., Presser, A., Reznicek, G., Anthrone C-Glycosides from *Rheum emodi*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 52 (4): 391-393 (2004).
- [34] Diaz, F., Chai, H-B., Mi, Q., Su, B., Schunke Vigo, J., Graham, J. G., Cabieses, F., Farnsworth, N. R., Cordell, G. A., Pezzuto, J. M., Swanson, S. M., Kinghorn, A. D., Anthrone and Oxanthrone C-Glycosides from *Picramnia latifolia* Collected in

Peru, Journal of Natural Products, 67 (3):352–356 (2004).

[35] The Merck Index, 12 th Edition, 314.

[36] Grün, M., Franz, G., In vitro Biosynthesis of the C-Glycosidic Bond in Aloin, Planta, 152 (6): 562–564 (1981).

[37] Nakatsuka, T., Tomimori, Y., Fukuda, Y., Nukaya, H., First Total Synthesis of Structurally Unique Flavonoids and Their Strong Anti-inflammatory Effect, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 14 (12): 3201- (2004).

[38] Futura, T., Kimura, T., Kondo, S., Mihara, H., Wakimoto, T., Nukaya, H., Tsuji, K., Tanaka, K., Concise Total Synthesis of Flavone C-Glycoside Having Potent Anti-inflammatory Activity, Tetrahedron, 60 (42): 9375-9379 (2004).

[39] Lin, L., He, X. P., Xu, Q., Chen, G. R., Xie, J., Synthesis of β -C-Glycopyranosyl-1,4-Naphthoquinone Derivatives and Their Cytotoxic Activity, Carbohydrate Research, 343 (4):773-779 (2008).

[40] Cavezza, A., Boulle, C., Guéguiniat, A., Pichaud, P., Trouille, S., Ricard, L., Dalko-Csiba, M., Synthesis of Pro-XylaneTM : A New Biologically Active C-Glycoside in Aqueous Media, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19 (3): 845-849 (2009).

[41] Lin, L., Shen Q, Xie, J., Chen, G.-R., Synthesis of Triazole-linked beta-C-Glycosyl Dimers as Inhibitors of PTP1B, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 16 (22): 9757-9763 (2008).

Geliş Tarihi: 14/07/2009 Kabul Tarihi: 22/03/2010

