

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**7,4'-di-O-B-D-GLİKOPİRANOZİL-APİGENİN
TOTAL SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Fatih SÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU

Temmuz 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**7,4'-di-O-B-D-GLİKOPİRANOZİL-APIGENİN
TOTAL SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Fatih SÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 23 / 07 /2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Jüri Başkanı**

**Doç. Dr. Mustafa ARSLAN
Üye**

**Yrd. Doç. Dr. Savaş
CANBULAT
Üye**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince yüksek bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana sürekli destek olan Sayın Doç. Dr. Mustafa ARSLAN, Öğretim Görevlisi Mustafa ZENGİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU, Öğretim Görevlisi Şenol BEŞOLUK ve Araştırma Görevlisi Hülya DUYMUŞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca, başta bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Osman AYDIN olmak üzere, teşvik ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden maddi manevi yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli aileme ve aynı evi paylaştığım arkadaşım Ömer ÖZEL' e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, yüksek lisans çalışmalarım süresince onu ihmal etmeme rağmen, her türlü olumsuzlukta bana güç veren, her şeyin daha güzel olmasının sebebi sevgili nişanlım Ebru AVCI' ya gösterdiği sabır ve anlayıştan dolayı teşekkür ediyorum.

Temmuz 2007

Fatih SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLOLAR LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ	3
2.1. Flavonoidler	3
2.1.1. Flavonoidlerin yapı özellikleri ve sınıflandırılması	3
2.1.2. Flavonoidlerin biyosentezi	5
2.1.3. Flavonoidlerin biyolojik önemi	7
2.1.4. Flavonoidlerin spektroskopik özellikleri	8
2.1.4.1. ¹ H NMR spektroskopisi	8
2.1.4.2. ¹³ C NMR spektroskopisi	8
2.1.4.3. Kütle spektroskopisi	10
2.2. Flavonoidlerin Sentezi	11
2.2.1. Flavonoidlerin klasik sentez yöntemleri	12
2.2.1.1. Kostanecki flavon sentezi	12
2.2.1.2. Baker-Venkataraman düzenlenmesi	13
2.2.1.3. Kalkon-flavanon izomerizasyonu	14

2.3. Flavonoid Glikozitler	14
2.3.1. Flavonoid <i>O</i> -glikozitler	16
2.3.2. Flavonoid <i>C</i> -glikozitler	18
2.3.3. Flavonoid glikozitlerin spektroskopik özellikleri	19
2.3.3.1. ¹ H NMR spektroskopisi	19
2.3.3.2. ¹³ C NMR spektroskopisi	20
2.3.3.3. Kütle spektroskopisi	21
2.3.4. Flavonoid glikozitlerin sentezi	22
2.3.4.1. Flavonoid türevlerine glikozitlerin bağlanması ..	23
2.3.4.2. Flavanon türevlerinin yükseltgenmesi	25
2.3.4.3. Koruma gruplarının kaldırılması	27
2.3.5. Apigenin 7,4'-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozit molekülünün retrosentezi	29
2.3.6. Apigenin 7,4'-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozit molekülünün total sentezi	30

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOD	32
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	32
3.2. Deneysel Yöntemler	33
3.2.1. Yöntem A: β- <i>d</i> -pentaasetilglikopiranoz (2) sentezi	33
3.2.2. Yöntem B: 2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> -glikopiranozil bromür (3) sentezi	33
3.2.3. Yöntem C: 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> -glikopiranozil) naringenin (5) sentezi	34
3.2.4. Yöntem D: 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> -glikopiranozil) 6,4'-diasetil- naringenin (6) sentezi	35
3.2.5. Yöntem E: 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> -glikopiranozil) 6,4'-diasetil-apigenin (7) sentezi	35
3.2.6. Yöntem F: 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> -glikopiranozil)- apigenin (8) sentezi	36
3.2.7. Yöntem G: 7,4'-di- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>d</i> - glikopiranozil)-apigenin (9) sentezi	36

3.2.8. Yöntem H: 7,4'-di- <i>O</i> - β - <i>d</i> -glikopiranozil-apigenin (10) sentezi	37
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR	38
BÖLÜM 5. SONUÇLAR	44
BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	51
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
°C	: Santigrat derece
d	: dublet (ikili)
DBU	: 1,8-Diazobisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	: dubletin dubleti
DDQ	: 2,3-Diklor-5,6-disiyan-1,4-benzokinon
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsulfoksit
DTBMP	: 2,6-di-tert-bütil-4-metilpiridin
g	: gram
Gly	: Glikozil
Hz	: Hertz
LiHMDS	: Lityum polianyonlar
m	: multipler (çoklu)
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
mL	: mililitre
mmol	: milimol
NBS	: N-Brom Suksinimit
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
OMOM	: Metoksimetileter
o.s.	: Oda sıcaklığı
Otr	: Tritil(trifenilmetil)eter
PKC	: Protein Kinaz C-theta
ppm	: milyonda bir
s	: singlet (tekli)
TBAB	: Tetrabutylamonyumbromür

TBS	: Tersiyer butilsilil
THF	: Tetrahidrofuran
TMG	: 1,1,3,3-tetrametilguanidin
TTA	: Talyum (III) asetat
TTS	: Talyum (III) toluen-p-sülfonat
UV	: Ultra viole
δ	: kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Flavonoidlerin ana iskeletini oluşturan 1,3-difenilpropan yapısı...	3
Şekil 2.2. Flavonoid yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları	5
Şekil 2.3. Flavonoidlerin biyosentezi	6
Şekil 2.4. Flavonoidlerin kütle fragmentleri	11
Şekil 2.5. Benzopiranon iskeletinin sentezi için retrosentez yaklaşımlar	12
Şekil 2.6. Kostanecki sentezi	13
Şekil 2.7. Baker-Venkataraman düzenlenmesi	13
Şekil 2.8. 1,3-diketon eldesi için diğer bazı yöntemler	14
Şekil 2.9. Kalkon eldesi ve flavanon izomerizasyonu	14
Şekil 2.10. Flavanoid C- ve O-glikozitlerin oluşumu ve yapısı	15
Şekil 2.11. Flavonoidlerin α - ve β -glikozit yapıları	16
Şekil 2.12. Apigeninin 7- pozisyonuna bağlanabilen bazı şeker birimleri ve yapıları	17
Şekil 2.13. Pentozit ve heksozitlerin kütle fragmentleri	21
Şekil 2.14. Glukuronidlerin kütle fragmentleri	22
Şekil 2.15. Flavonoid C-glikozitlerin kütle fragmentleri	22
Şekil 2.16. Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glikopiranozit molekülü için retrosentez yaklaşımlar	29
Şekil 2.17. Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glikopiranozit total sentezi	31
Şekil 5.1. 7,4'-di-O- β -d-glikopiranozil-apigenin molekülünün numaralandırılmış yapısı	44
Şekil A.1. β -d-pentaasetilglikopiranoz (2) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	56
Şekil A.2. β -d-pentaasetilglikopiranoz (2) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	57

Şekil A.3. 2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil bromür (3) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	58
Şekil A.4. 2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil bromür (3) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	59
Şekil A.5. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-naringenin (5) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	60
Şekil A.6. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-naringenin (5) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	61
Şekil A.7. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (6) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	62
Şekil A.8. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (6) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	63
Şekil A.9. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	64
Şekil A.10. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	65
Şekil A.11. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-apigenin (8) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	66
Şekil A.12. 7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-apigenin (8) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	67
Şekil A.13. 7,4'- <i>di-O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-apigenin (9) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	68
Şekil A.14. 7,4'- <i>di-O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>d</i> -glikopiranozil)-apigenin (9) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	69
Şekil A.15. 7,4'- <i>di-O</i> - β - <i>d</i> -glikopiranozil-apigenin (10) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)	70
Şekil A.16. 7,4'- <i>di-O</i> - β - <i>d</i> -glikopiranozil-apigenin (10) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)	71

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1	Flavonoidlerin hetero halkadaki -C ₃ - yapısına göre sınıflandırılması	4
Tablo 2.2	Flavonoidlerde bulunan çeşitli protonların kimyasal kayma değerleri	8
Tablo 2.3	Naringenin ve apigenin karbonlarının DMSO-d ₆ çözücüsündeki kimyasal kayma değerleri	9
Tablo 2.4	Bazı flavonoid C- ve O- glikozitlerin şeker karbonlarının ¹³ C NMR rezonansları	21
Tablo 2.5	Flavonoid türevlerine glikozit bağlanma yöntemlerinde önemli uygulamalar	23
Tablo 2.6.	Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler	26
Tablo 2.7.	Koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılmasında önemli uygulamalar	28
Tablo 5.1.	7,4'-di-O-β-d-glikopiranozil-apigenin molekülünün, bulunan ve literatür ¹ H ve ¹³ C NMR dataları.....	47

ÖZET

Anahtar kelimeler: Flavonoid glikozitler, Flavonoidler, Apigenin

Flavonoidler ve diğler polifenol glikozitler bitkilerde doğal ürün olarak yaygınca bulunurlar. Çoğu flavonoid bitkilerin yetişmesinde ve gelişmesinde önemli biyolojik aktiviteler gösterir ayrıca antimikrobiyal, antikanser ve antioksidant özelliklerine sahiptir. Polifenolik glikozitlerin geniş kullanım alanları ve biyolojik öneminden dolayı, doğal ürünlerin bu gruplarının sentezleri için yapılan çalışmalar bilinmektedir.

Apigenin 7,4'-*O*-di- β -D-glikopiranozit, *Salvia patients* bitkisinin taç yaprağında yoğun bir şekilde bulunur ve buradan izole edilmiştir.

Bu çalışmada, doğal bir ürün olan apigenin 7,4'-*O*-di- β -D-glikopiranozit, ticari olarak kolay elde edilebilir ve ucuz bir bileşik olan naringeninden, başlanarak sentezlenecektir. Total sentez, glikozilasyon, seçici deasetilasyon ve yükseltgenme basamaklarını içeren 5-6 adımda kabul edilebilir bir verimle gerçekleştirilmiştir.

TOTAL SYNTHESIS OF APIGENIN 7,4'-*O*-di- β -D-GLUCOPYRANOSIDE

SUMMARY

Key Words: Flavonoid glucosides, Flavonoids, Apigenin

Flavonoid and other polyphenol glycosides are widely distributed natural product in plants. Many flavonoids show biological activities important in the growth and development of plants, and more interestingly, represents potential drug candidates having antimicrobial, anticancer and antioxidant properties. Despite of the wide occurrence and biological importance of polyphenolic glycosides, synthetic efforts towards efficient preparation of this group of natural products are rarely reported.

Apigenin 7,4'-*O*-di- β -D-glucopyranoside were recently isolated from petals of *Salvia patens* respectively.

In this study, these naturally occurring flavonoid *O*-glucosides were synthesized starting from naringenin, a low cost and industrially available compound. Total synthesis were carried out using five or six steps including selective glycosidations, deacetylation and successful oxidation with acceptable yields. ^1H NMR, ^{13}C NMR and mass spectrums of all the final products were elucidated.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Flavonoidler çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Flavonoidlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipit peroksi radikallerini yakaladığı, bu yüzden de çok iyi bir antioksidant olduğu çeşitli araştırmalar sonunda tespit edilmiştir [1].

İki fenil ve bir heterohalkadan oluşan bu bileşikler, hetero halkanın farklı yükseltgenme derecelerine göre flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanonoller, kalkonlar, dihidrokalkonlar, antosiyanidinler gibi çeşitli alt sınıflara ayrılmıştır [2].

Flavonoid glikozitleride benzer olarak bitki aleminde yaygın olarak bulunan [2], antioksidant [3], hepatoprotektant [4], UV-ışığa karşı koruyucu [5], antibakteriyel ve antikanserojen [6] gibi çok farklı biyolojik etkiye sahip bileşiklerdir.

Bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte, miktarlarının az oluşu ve önemli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları, araştırmacıları bu bileşiklerin izolasyonu ve sentezine yöneltmiştir.

Flavon ve flavonol glikozitlerden 1975 yılında sadece 360 tanesinin yapısı bilinirken, takip eden beş yıl boyunca bu sayı ikiye katlanarak 720 yapıyı bulmuştur. 1981-1985 yılları arasında da 90 tane daha yeni flavon glikozit bileşiği keşfedilmiştir [7]. Günümüze kadar dört binden fazla flavonoid ve flavonoid glikozit türevlerinin bitkilerden izole edildiği bilinmektedir [8].

Yeni katalizör sistemlerinin ve etkin sentetik metotların keşfine paralel olarak klasik flavonoid ve flavonoid glikozit türevlerinin sentez yöntemleri de sürekli olarak geliştirilmiştir.

Bu çalışmada, *Salvia patents* bitkisinin taç yaprağından [7] izole edilen ve daha önce total sentezi yapılan [2,26], 'apigenin 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozit' bileşiminin yeni bir total sentez yöntemi ile sentezlenmesi amaçlanmıştır. İlk olarak, naringenin bileşiminin 7 pozisyonuna D-glikozil grubunun bağlanması, daha sonra da, bu bileşimin apigenine okside edilerek 4' pozisyonuna ikinci D-glikozil grubunun bağlanması planlanmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

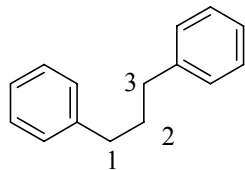
2.1. Flavonoidler

Flavonoidler bitkilerden izole edilen bileşikler olup doğada yaygın olarak bulunurlar. Genellikle meyve, sebze, tohum, çiçek ve yapraklarda rastlanır. Geleneksel tıpta son yirmi yılda flavonoidlere karşı ilgi artmış ve yapılan araştırmalar sonucu, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir.

Son yıllarda flavonoidlerin endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılması için yürütülen araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu bileşiklerin antioksidant özellikleri, çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metallere bileşik oluşturma ve tabaklama maddelerinin bileşenine katılmalarından dolayı, besin, tekstil, deri, metalurji, tıp, ziraat ve benzer alanlarda kullanılmaya olasıları artmaktadır [1].

2.1.1. Flavonoidlerin yapı özellikleri ve sınıflandırılması

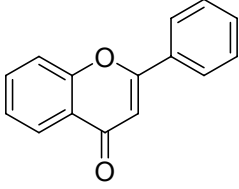
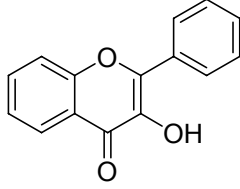
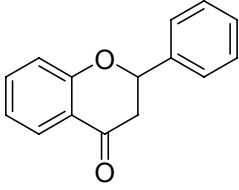
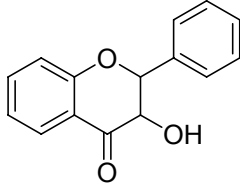
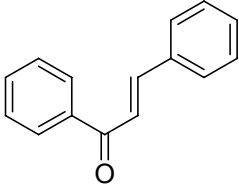
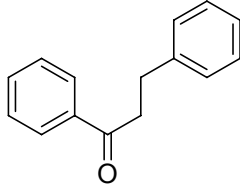
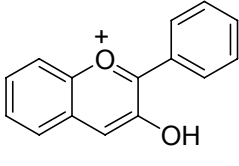
Günümüze kadar bitkilerden izole edilen 4000'den fazla flavonoid kökenli bileşik bilinmektedir [2]. Flavonoidlerin karbon iskeletini, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan ($C_6-C_3-C_6$) yapısı oluşturur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Flavonoidlerin ana iskeletini oluşturan 1,3-difenilpropan yapısı

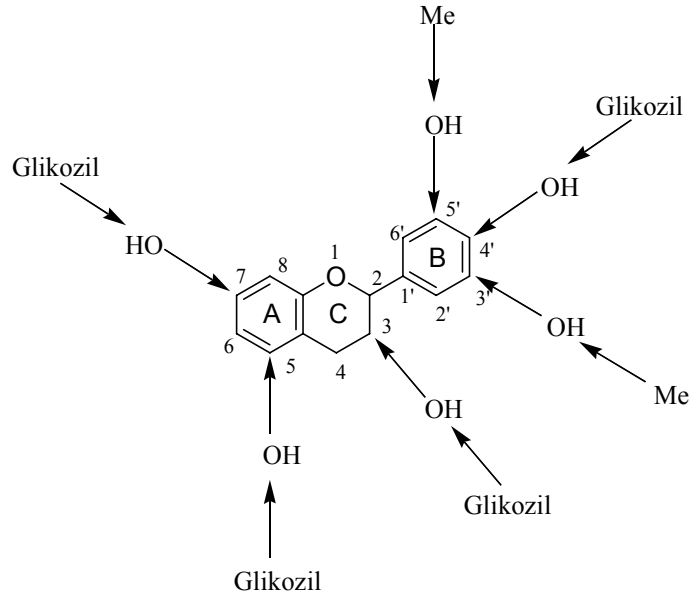
Difenil propan iskeleti içeren doğal bileşikler, fenil gruplarının propan zincirine bağlanma pozisyonlarına göre flavonoid, izoflavonoid ve neoflavonoidler olmak üzere üç ana grupta toplanırlar. Bu grupların her biride çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. Flavonoid yapılarında C₃-sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Buna bağlı olarak bilinen flavonoid sınıflarından bazıları Tablo 2.1’de verilmiştir [1].

Tablo 2.1. Flavonoidlerin hetero halkadaki -C₃- yapısına göre sınıflandırılması

	
Flavonlar	Flavonoller
	
Flavanonlar	Flavanonoller
	
Kalkonlar	Dihidrochalkonlar
	
Antosiyanidinler	

Flavonoidlerin yapı çeşitliliği, yalnız difenil propan iskeletinin farklı yapılarda düzenlenme özelliği ile sınırlı değildir. Aynı zamanda, her sınıf içinde, aromatik halkalara bağlı sübstituentlerin sayısı, türü ve pozisyonları flavonoidlerin yapı

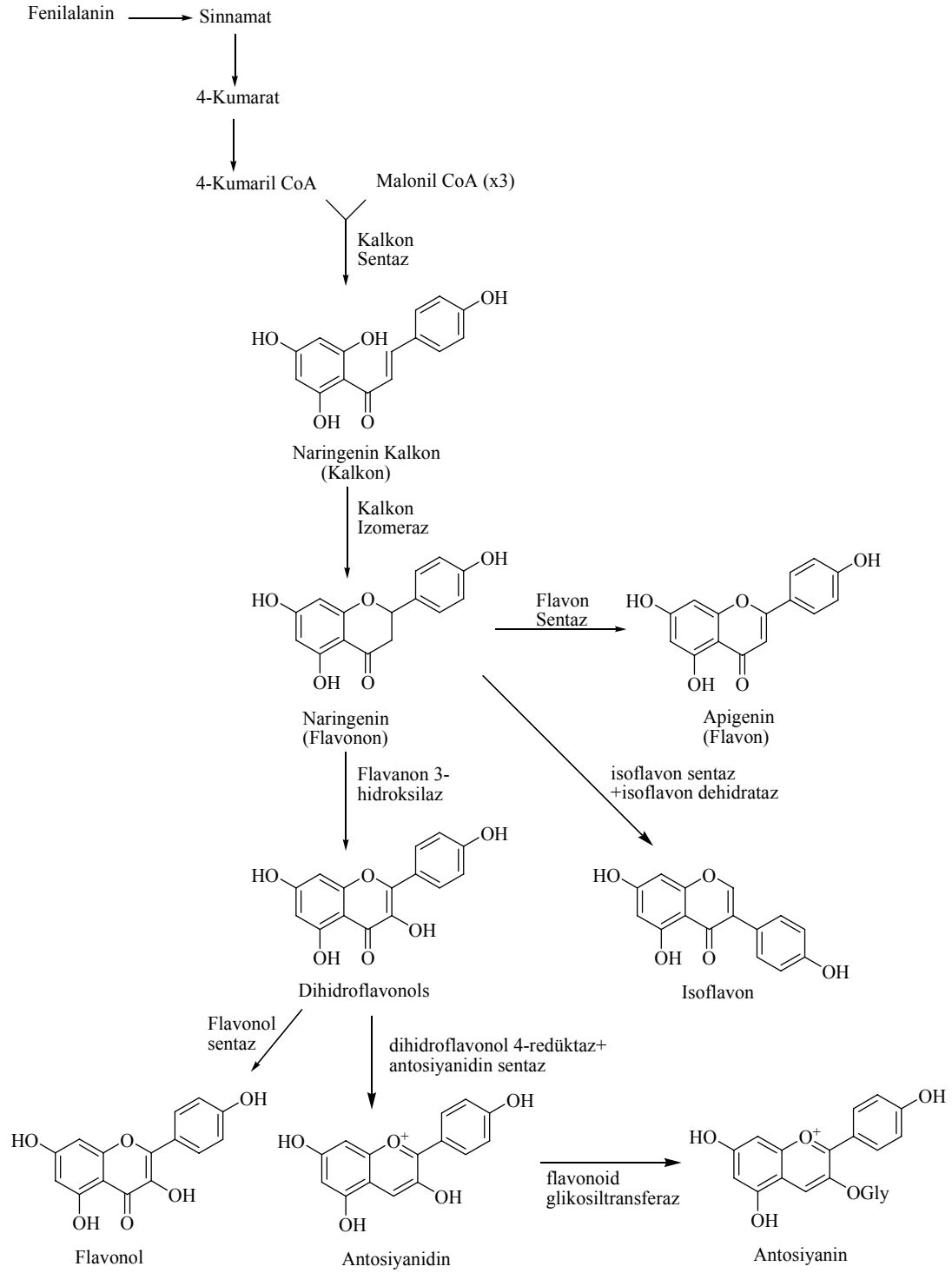
çeşitliliğine neden olan faktörlerdir. Flavonoid yapılarında substituentlerin genel yerleşme pozisyonları Şekil 2.2’de verilmiştir [1].



Şekil 2.2. Flavonoid yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları

2.1.2. Flavonoidlerin biyosentezi

Biyosentez araştırmalarından elde edilen bilgilere göre flavonoidlerin A halkasının asetil koenzim-A moleküllerinden veya üç molekül malonil koenzim A'dan, B ve C halkalarının ise fenil alanin gibi fenil propanoid bileşiklerinden meydana geldiği saptanmıştır. A halkasını meydana getiren asetat üniteleri ile B ve C halkalarını meydana getiren fenil propanoid bileşiklerinin kondensasyonu ile kalkanlar oluşur [9]. Yükseltgenme, indirgenme, alkilasyon, açılasyon ve düzenlenme gibi esas iskelet üzerinde değişikliklerle oluşan flavonoidlerin biyosentezi Şekil 2.3’de verilmiştir [10,11,12].



Şekil 2.3. Flavonoidlerin biyosentezi

2.1.3. Flavonoidlerin biyolojik önemi

Bazı flavonoidlerin biyolojik aktivite göstermesinden dolayı, flavonoidlere karşı ilgi 1940'lı yıllardan itibaren artmaya başlamıştır. Bu ilginin başlıca nedenlerinden biri, 1936 yılında limon kabuklarından elde edilen flavonoidli bir preparatın P-vitamin aktivitesi göstermesi olmuştur [1].

Flavonoid araştırmalarının en aktif alanını insan sağlığına sağladığı katkılar oluşturmaktadır. Farklı araştırma grupları flavonoidlerin, antiinflamatuvar, antioksidant, antimikrobiyal, antibakteriyal ve antikanserojenik etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir [13,14,15].

Flavonoidlerin ilk olarak belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileridir. Bu bileşikler kılcal damarlarda kan sızdırmanın önlenmesinde, kırılgnalık ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında olumlu etkiler göstermişlerdir.

Flavonoidler kan damarlarına etkileri ile birlikte, zayıf kalp kuvvetlendirici maddeler olarakta bilinirler. Başka bir araştırma sonuçlarına göre quercetin, rutin ve bazı flavonoller zayıf kalbi kuvvetlendirme, nabzı normalleştirme özelliğine sahiptirler.

Flavonoidlerin en önemli özelliklerinden biri de, karaciğer fonksiyonuna olumlu etkileridir. Flavonoidlerin safra salgılanmasını hızlandırdıkları, karaciğerin barbiturat ve arsenik gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etki ettikleri açıklanmıştır [1].

Flavonoidlerin bitkilere renk verme, UV ışınlarından koruma gibi özellikleri olduğuda tespit edilmiştir. Bu nedenle kozmetik ürünlerde özellikle koruyucu kremlerde önemli bir katkı maddesi olarak kullanılmaktadır [16]. Bunlardan başka flavonoidler, bitkilerde enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına etki ederler. Ayrıca solunumu ve fotosentezi düzenleme ve bulaşıcı hastalıklara karşı savunma fonksiyonlarına sahiptirler [17].

2.1.4. Flavonoidlerin spektroskopik özellikleri

2.1.4.1. ¹H NMR spektroskopisi

Flavonoidlerin proton sinyalleri genellikle 0-10 ppm aralığında ortaya çıkar. Farklı proton gruplarının kimyasal kayma değerleri Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Flavonoidlerde bulunan çeşitli protonların kimyasal kayma değerleri

Kimyasal Kayma (ppm)	Proton Türleri
2.0-3.0	Ar-COCH ₃ ve Ar-CH ₃
2.5-3.5	Flavanonların H-3’ü (iki proton multiplet)
3.5-4.5	Ar-OCH ₃
5.0-5.5	Flavanonların H-2’si (bir proton dd)
6.0-6.5	Flavonların H-3’ü (bir proton singlet)
6.5-8.0	A- ve B- halka protonları
12.0-14.0	Kalkonlarda 2’-OH protonu

¹H NMR spektrumu almak için gereken örnek miktarı eski cihazlarda 5-25 mg iken, çağdaş Fourier Transform NMR cihazlarında bu miktar 0,1-10 mg arasındadır. Bileşiklerin NMR spektrumları çözeltileri halinde alındığından, molekül yapısında proton içermeyen çözücülerin kullanılması gerekir. CDCl₃ düşük polariteli aglikonlar için ideal bir çözücüdür. Ancak, serbest hidroksil grubu veya glikozil grubu içeren flavonoidler için çözücü olarak polaritesi yüksek olan DMSO-d₆ kullanılmaktadır [1,8].

2.1.4.2. ¹³C NMR spektroskopisi

Flavonoidler, değişik alt sınıflarının temel karbon iskeletinde, farklı özelliklerde karbon atomları içerirler. Aromatik halkaların substitue derecesi, temel flavonoid yapısında bulunan kuaterner rezonanslarının ve yapıdaki eşdeğer olmayan karbon atomlarının toplam sayısı ¹³C NMR spektrumundan kolayca belirlenebilir. Flavonoid

aglikonundaki karbonil grubu δ 170-210 ppm civarında gözlenir. Aromatik ve olefinik karbonlardan oksijene komşu olanlar δ 130-165 ppm arasında gözlenirken, oksijene bağlı olmayanlar daha yukarı alanda δ 95-130 ppm civarında sinyal verirler. Aromatik $-\text{OCH}_3$ karbonları δ 50-60 ppm, aromatik $-\text{CH}_3$ ve COCH_3 gruplarının metil karbonları ise δ 15-20 ppm arasında belirirler. Ayrıca, flavanonların heterosiklik C halkasının oksimetin karbonu (C-2) ve alifatik metilen karbonu (C-3) sırasıyla 70-80 ppm ve 40-46 ppm'de rezonans olurlar [1,8,9].

Apigenin ve naringenin bileşiklerinin DMSO- d_6 çözücüsündeki ^{13}C NMR spekturumundaki kimyasal kayma değerleri Tablo 2.3'de verilmiştir [9].

Tablo 2.3. Naringenin ve apigenin karbonlarının DMSO- d_6 çözücüsündeki kimyasal kayma değerleri

Kimyasal Kayma (ppm)		Atom
Naringenin	Apigenin	
79.2	164.1	C-2
42.7	102.8	C-3
196.4	181.8	C-4
164.5	161.1	C-5
96.2	98.8	C-6
166.5	163.8	C-7
95.2	94.0	C-8
163.6	157.3	C-9
102.4	103.7	C-10
130.0	121.3	C-1'
128.3	128.4	C-2'
115.4	116.0	C-3'
157.8	161.5	C-4'
115.4	116.0	C-5'
128.3	128.4	C-6'

^{13}C NMR analizi için gerekli olan minimum madde miktarı 3-5 mg olsa da, iyi bir spektrumun daha kısa sürede alınabilmesi için 10-50 mg kadar numunenin kullanılması önerilmektedir [8].

2.1.4.3. Kütle spektroskopisi

Kütle spektroskopisi flavonoidlerin yapı özelliklerinin, özellikle molekül ağırlığının belirlenmesinde önemli bir metottür. Bileşiklerin yapı analiziyle ilgili pek çok bilginin günümüzde NMR spektroskopisiyle elde edilmesi mümkün olmasına rağmen, kütle spektroskopisi özellikle miktarı az olan maddelerin (miligram seviyesinin altında) yapı tayini için önemlidir.

Kütle spektrumu molekülün elektron bombardımanıya oluşan fragmentlere karşılık gelen sinyallerden oluşur. Bir molekülün ya da iyonun parçalanma yolu bileşiğin karbon iskeletine ve yapıda bulunan işlevsel gruplara bağlıdır. Flavonoidlerin molekül ağırlığını belirlemek için kütle spektrumunda önce moleküler iyonu (M^+), sonra da moleküler iyonun parçalanma yolunu belirleyerek, parçalanmadan oluşan düşük molekül ağırlıklı major piklere ait iyonlar tespit edilir. Kütle spektroskopisinde flavonoidler parçalanırken molekülden aşağıdaki kayıplar oluşabilir [8].

M^+-1 ; Hidrojen kaybı, çoğu flavonoid türleri için geçerlidir.

M^+-15 ; Metil grubu kaybı, metoksi grubu içeren flavonoidlerde görülür.

Özellikle C-6 ve C-8 pozisyonlarında metoksil grupları varsa, oluşan M^+-15 iyonu M^+ 'ya göre daha şiddetli pik verir.

M^+-18 ; Su kaybı, çoğunlukla flavonol, flavan-3,4-dioller ve C-glikozitlerin spektrumlarında gözlenir.

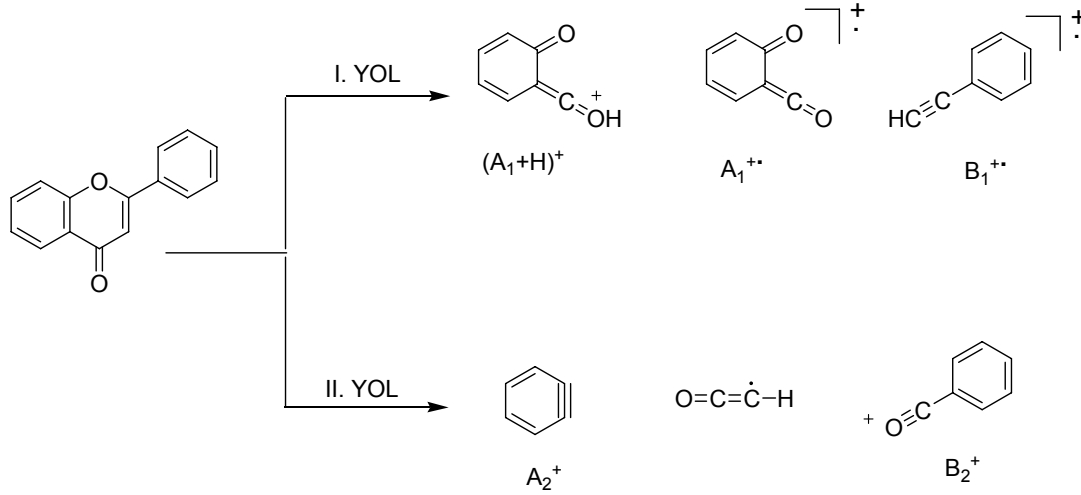
M^+-28 (29); CO (COH) kaybı, heterosiklik C halkasından keto grubunun çıkmasıyla oluşur.

M^+-31 ; OCH_3 kaybı, 2'-metoksil içeren flavonoidlerde görülür.

M^+-43 ; CH_3 ve CO kayıplarının birlikte gerçekleşmesiyle oluşur.

M^+ iyonunun A ve B halka fragmentlerini içeren kısımlara parçalanması yapı analizi bakımından faydalı bilgiler verir. Bu parçalanma genellikle, birbiriyle rekabet eden

iki yoldan biri üzerinden yürür (Şekil 2.4). Bu iki parçalanma yolundan birinin üstünlük kazanması aglikonun yapı özelliğine bağlıdır. Flavon ve izoflavonlar A_1^+ veya $(A_1+H)^+$ ve B_1^+ ; flavonoller $(A_1+H)^+$ ve B_2^+ ; flavanonlar A_1^+ , $(A_1+H)^+$ ve $(B_1+2H)^+$; dihidroflavonoller ise A_1^+ ve $(B_1+H_2O)^+$ parçalarını oluşturmaya yatkındırlar [8,9].



Şekil 2.4. Flavonoidlerin kütle fragmentleri

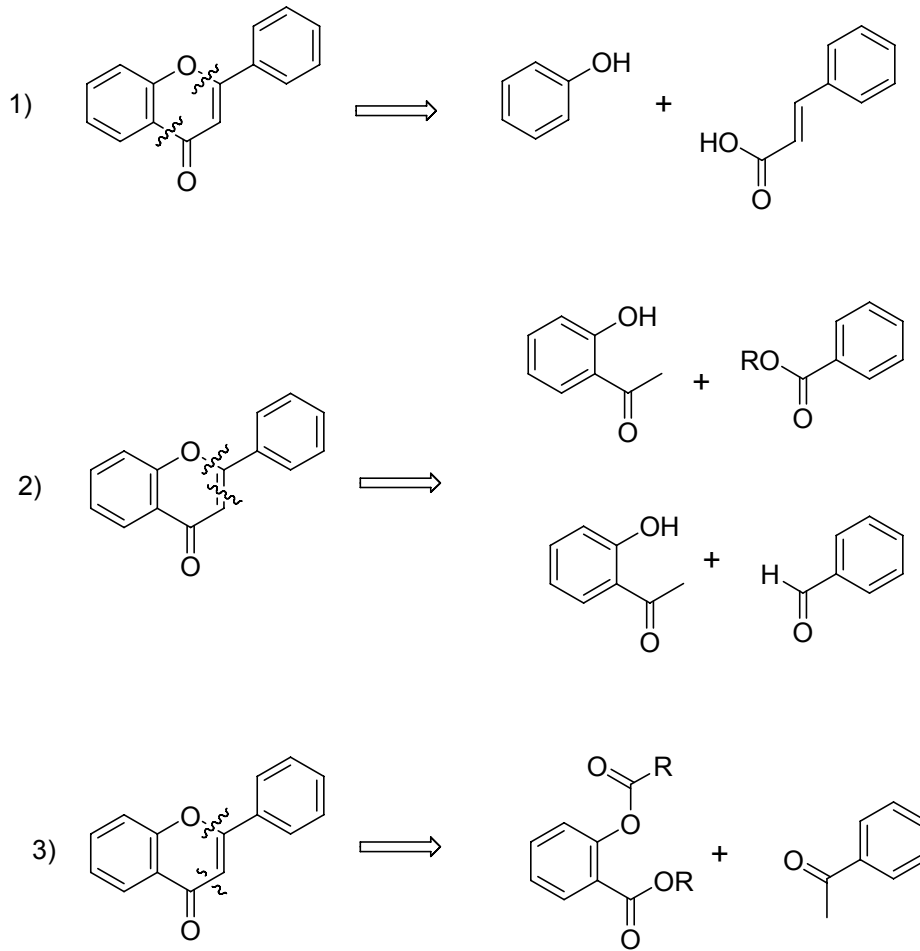
2.2. Flavonoidlerin Sentezi

Flavonoidler bitkilerde yaygın olarak bulunmalarına rağmen, oranlarının az oluşu (0,1-0,9 mg/kg) ve önemli farmakolojik etkilere sahip olmaları, bu bileşiklerin sentezine olan ilgiyi arttırmıştır.

Flavonoid sentezi için kullanılan metodlar genel olarak iki kategoriye ayrılabilir:

- i) Heterohalka sentez sırasında oluşur
- ii) Heterohalka başlangıç maddesinde vardır, ancak yükseltgenme derecesi farklıdır.

Sentetik yaklaşımların büyük çoğunluğu flavonoidlerin sahip olduğu 4H-1-benzopiran-4-on halka sisteminin oluşumuna göre şekillenir. Bu benzopiranon halkasının eldesi için üç farklı retrosentez önerilmektedir (Şekil 2.5) [18].

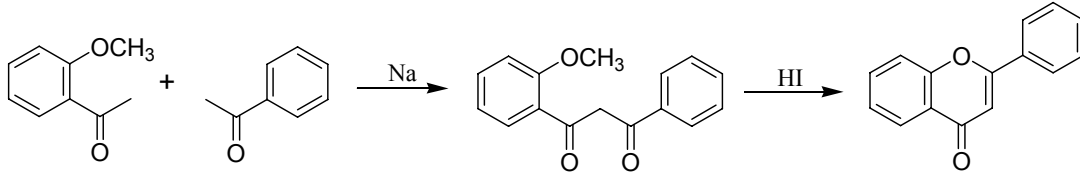


Şekil 2.5. Benzopiranon iskeletinin sentezi için retrosentez yaklaşımlar

2.2.1. Flavonoidlerin bazı klasik sentez yöntemleri

2.2.1.1. Kostanecki flavon sentezi

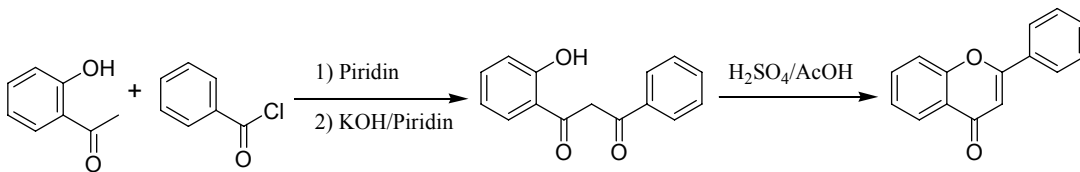
Flavonlar ilk kez von Kostanecki tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.6) [19]. Flavonların genel sentez yöntemlerinden biri olan bu reaksiyonda, öncelikle, o-metoksi asetofenon ile asetofenon metalik sodyum varlığında 1,3-diketona dönüşür. Daha sonra, bu ürünün kuvvetli asit ile muamelesiyle siklodehidrasyon sonucu flavon elde edilir.



Şekil 2.6. Kostanecki sentezi.

2.2.1.2. Baker-Venkataraman düzenlenmesi

1,3-Diketon ara ürününün oluşumu için bir diğer yöntem 2-hidroksi asetofenonun *O*-açillenmesi ile açiloksiaçilbenzen ara ürününün oluşması, daha sonra da Baker-Venkataraman düzenlenmesidir [20,21]. Açiloksiaçilbenzen ara ürününün piridin içinde baz ile reaksiyonu sonucu oksijen atomuna bağlı olan açil grubunun diğer açil grubunun karbon atomuna göçünü içeren bir düzenlenme gerçekleşir. Bu molekül içi düzenlenme Baker-Venkataraman düzenlenmesi olarak bilinir. Bu metodun en önemli avantajı göç eden açil grubunun alifatik veya aromatik uzantıya sahip olabilmesidir. Dolayısıyla, flavon sentezi için uygundur. Düzenlenme potasyum karbonat, potasyum hidroksit, sodyum hidroksit, metalik sodyum ve sodyum hidrür gibi bazik bileşenlerin yardımıyla gerçekleştirilebilir. Son aşamadaki siklizasyon sülfürik asit/ etanol veya sülfürik asit/ asetik asit gibi asidik ortamlarda ısıtılması ile gerçekleştirilebilir (Şekil 2.7).

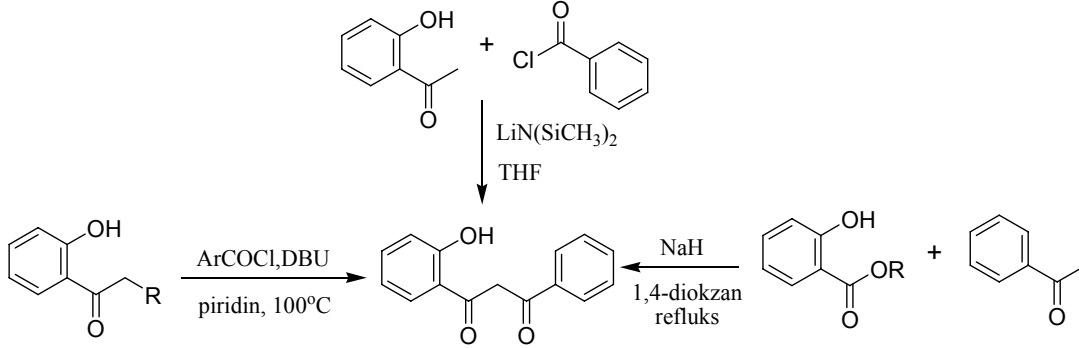


Şekil 2.7. Baker-Venkataraman düzenlenmesi

4*H*-1-benzopiran-4-on iskeletinin oluşturulması ve flavon sentezi için 1,3-diketon yaygın olarak kullanılan bir ara üründür. 1,3-diketon eldesi için kullanılan diğer bazı yöntemler şunlardır:

- i) hidroksiasetofenondan elde edilen lityum enolatın direk açılması.
- ii) aril veya alkonol klorürlerin DBU katalizörlüğünde asetofenonlarla reaksiyonu.

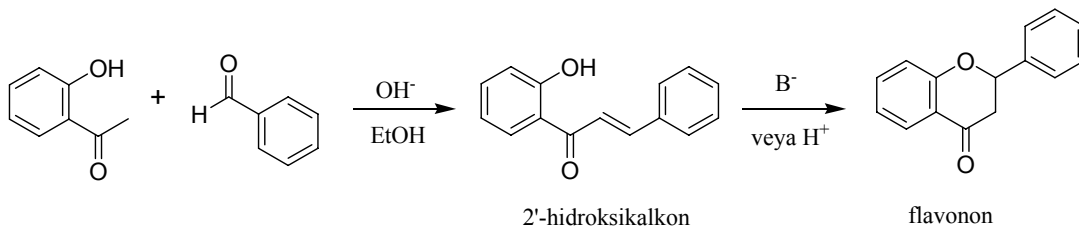
- iii) salisilik asit esterleri ile asetofenonun sodyum hidrür varlığında 1,4-diokzanda reaksiyonu (Şekil 2.8) [22,23].



Şekil 2.8. 1,3-diketon eldesi için diğer bazı yöntemler

2.2.1.3. Kalkon-flavanon izomerizasyonu

Kalkonların, biyosentez sırasında farklı flavonoid gruplarının önceli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, kalkon-flavanon izomerizasyonun flavonoid sentezlerinde önemli bir yeri vardır. Flavanon sentezinde kullanılan en yaygın metod, bazik ortamda 2'-hidroksiasetofenon türevlerinin uygun bir benzaldehit ile alkali ortamda kalkon vermesi, daha sonra da asit yada baz etkisiyle izomeri olan Flavanon eldesidir (Şekil 2.9) [1,2].

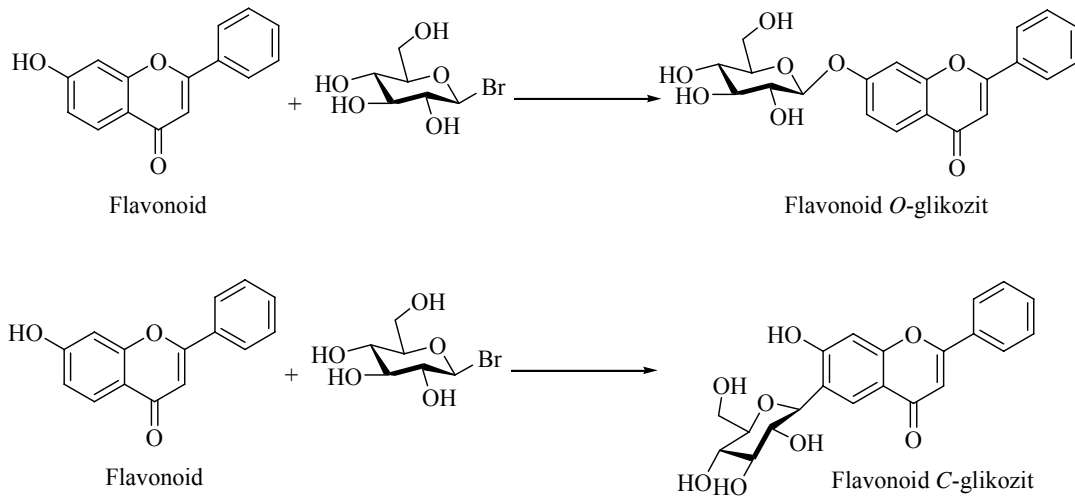


Şekil 2.9. Kalkon eldesi ve flavanon izomerizasyonu

2.3. Flavonoid Glikozitler

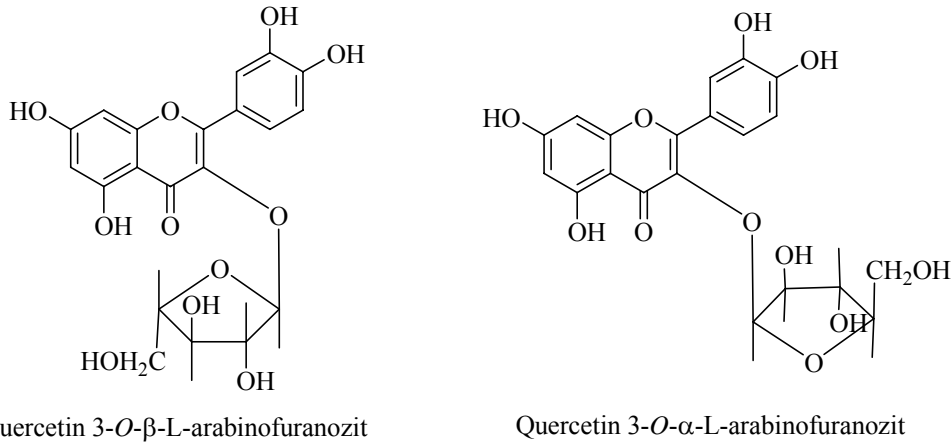
Flavonoid glikozitler, aglikon molekülünün farklı pozisyonlarına bir veya birkaç şeker grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. Flavonoid glikozitler, şeker molekülünün aglikon molekülüne bağlanma özelliğine göre *O*- ve *C*- glikozitler

olarak iki gruba ayrılırlar. Flavonoid *O*-glikozitler şeker veya şekerlerin, aglikonun fenolik veya alkolik hidroksil grubuna, hemiasetal bağ aracılığı ile bağlanmasından oluşan bileşiklerdir. Flavonoid *C*-glikozitler ise şeker biriminin, C-1 atomu üzerinden, karbon-karbon bağı yaparak flavonoid molekülüne doğrudan bağlanmasından oluşurlar. *O*-glikozitler doğada *C*-glikozitlere göre daha yaygındır. Şeker birimlerinin aglikona bağlanma formları, başka bir deyimle *O*- ve *C*-glikozitlerin oluşması, bir örnekle Şekil 2.10'da gösterilmiştir [1].



Şekil 2.10. Flavanoid *C*- ve *O*-glikozitlerin oluşumu ve yapısı

Flavonoid glikozitler, yapılarında bulunan şekerlerin yarı asetal hidroksil grubunun konfigürasyonuna bağlı olarak, α - veya β - glikozitlere ayrılırlar. Örnek olarak quercetin, L-arabinofuranozitin farklı anomerleri ile oluşturduğu glikozitler, quercetin 3-*O*- α -L-arabinofuranozit ve quercetin 3-*O*- β -L-arabinofuranozit gösterilebilir (Şekil 2.11) [1].



Şekil 2.11. Flavonoidlerin α - ve β -glikozit yapıları

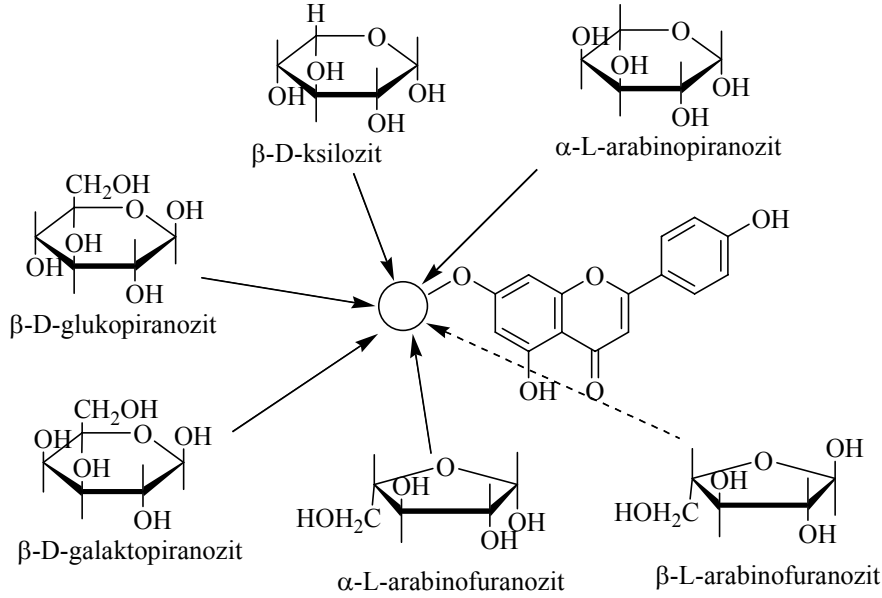
Doğada bulunan flavonoid glikozitlerin çoğu monosakkarit grupları içerir. Ancak yapılarında oligosakkaritlerin (disakkarit, trisakkarit, vb.) yer aldığı glikozitlerde bitki aleminde yaygındır. Molekülünde monosakkarit, disakkarit veya trisakkarit içeren flavonoid glikozitlere, sırayla monozit, biozit ve triozit denir. Aglikon molekülünün iki hidroksil grubunun glikozillenmesinden oluşan glikozitlere ise diglikozit veya bimonozitler denir [1].

2.3.1. Flavonoid *O*-glikozitler

Flavonoidler doğada çoğunlukla *O*-glikozitler halinde yaygındırlar. Flavonoid *O*-glikozitler aglikon molekülünün bir veya daha fazla hidroksil grubuna şekerlerin, asite karşı dayanıksız hemiasetal bağ aracılığıyla, bağlanmasından oluşan doğal bileşiklerdir. Flavonoid aglikonların yapısında bulunan farklı pozisyonlardaki hidroksil gruplarının hepsi glikozillemeye yatkındır. Ancak belirli pozisyonlarda bulunan hidroksil gruplarının glikozillenme olasılığı daha fazladır. Örneğin flavon, flavanon, izoflavon ve dihidroflavonlarda C-7, flavonol ve dihidroflavanollerde C-3 ve C-7, antosiyanidinlerde ise C-3 ve C-5 pozisyonlarındaki hidroksil grupları daha kolay glikozillenir.

Doğada çok değişik yapılara sahip flavonoid *O*-glikozitler tespit edilmiştir. Flavonoid glikozitlerin yapı çeşitliliği, aglikonun aynı veya değişik pozisyonlarına çeşitli şekerlerin farklı tautomer formlarda ve konfigürasyonlarda bağlanmasından

kaynaklanır. Apigeninin C-7 pozisyonuna değişik monosakkarit birimlerinin bağlanmasından oluşan glikozitlerin bazıları Şekil 2.12’de verilmiştir [1].



Şekil 2.12. Apigeninin 7- pozisyonuna bağlanabilen bazı şeker birimleri ve yapıları

Flavonoid glikozitlerin yapılarında şeker kalıntıları mono-, di- ve oligosakkaritler halinde bulunurlar. Ancak monosakkarit birimleri içeren glikozitler doğada daha yaygındır. Glikozit yapılarında monosakkaritlerden D-glikoza daha sık rastlandığı tespit edilmiştir. Bu monosakkaritler glikozit yapılarında genellikle piranoz formunda bulunur ve β - konfigürasyonunda bağlanırlar.

Günümüze kadar flavonoid *O*- glikozitlerinyapılarında 41 disakkarit tespit edilmiştir. Bu disakkaritler yapılarındaki monosakkaritlerin bağlanma düzenine göre pentoz-pentoz, heksoz-heksoz, pentoz-uronik asit ve uronik asit-uronik asit gruplarına ayrılırlar. Disakkaritlerin yapısında bulunan monosakkaritler daha çok β - bağı ile bağlanmış haldedir.

Şeker birimlerinin aglikona bağlanma pozisyonlarının sayısı genellikle bir veya iki, çok nadiren üç olabilir. Şeker birimleri flavonların C-7 hidroksil grubuna bağlanır. Örneğin apigeninin C-7 pozisyonundaki hidroksil grubu en aktif yerdir. C-7 pozisyonundan sonra diğer hidroksiller şeker grubuna atak yaparlar ve bu durumda

apigenin 7,4'-diglikozitler oluşur. Bu bileşikler porsuk ağacının polenlerinde yoğun bir şekilde bulunurlar.

Flavon glikozitler bitki ekstraktlarında sudaki düşük gezerlikleri yoluyla flavonol glikozitlerden ayrılabilir. 7-pozisyonuna şeker birimi bağlı olan flavon glikozitler asidik hidrolize aşırı dirençli olmaları ile flavonol glikozitlerden farklılık gösterir.

Flavon glikozitler nispeten yüksek erime sıcaklığına sahiptir ve sulu çözeltilerdeki kristelizasyonlarında hidrat formundadırlar. Bu bileşiklerin zorluk çıkartan yanı çözümlülüklerinin çok az olmasıdır. Bu bileşikler bitkilerde çözülmüş formda gibi görünmelerine rağmen, izolasyonları sırasında hem suda hemde organik solventlerde çözülmemesi zorluk yaratır [1].

2.3.2. Flavonoid C-glikozitler

Flavonoid C-glikozitler, şeker birimi veya birimlerinin, aglikonun aromatik halkasının 6-, 8- pozisyonlarına doğrudan karbon-karbon bağı ile bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir [1]. C-glikozitlerin bazı kimyasal özellikleri, şeker kalıntısının aglikona bağlanma tipine bağlı olarak, O-glikozitlerden farklıdırlar. Örneğin, C-glikozitler O-glikozitlerin hidrolizlenme koşullarında hidrolizlenmezler. O-glikozitler 2N HCl-EtOH (1:1) içinde 4saat ısıtılarak hidroliz olurken C-glikozit türevleri tamamen etkisizdir [7].

Flavonoid C-glikozitlerin yapısındaki şeker birimi, genellikle aglikonun fenolik hidroksil grubu ile komşu pozisyonundaki karbon atomuna bağlanır. Buna bağlı olarak fenolik hidroksil grubunun C-glikozit bağının oluşmasında aktifleştirici rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Günümüze kadar flavonoid C-glikozitlerin yapılarında, β -D-glukopiranoz, α -D-glukopiranoz, β -D-galaktopiranoz, β -D-ksilopiranoz, α -L-arabinopiranoz ve β -L-arabinopiranoz vb. şeker birimleri tespit edilmiştir.

Flavonoidlerin mono-*C*-glikozitlerine, diğer *C*-glikozit gruplarına göre, doğada daha sık rastlanır. Mono-*C*-glikozilflavonoidlerin yapısında şeker birimi genellikle aglikonun C-6 veya C-8 pozisyonlarına bağlanmıştır. Benzer olarak doğada rastlanan di-*C*-glikozilflavonoidlerin yapısındaki şekerler genellikle 6,8-pozisyonlarında yer alır. Günümüze kadar bitkilerden izole edilen di-*C*-glikozitlerin çoğunluğunu di-*C*-glikozilflavonlar oluşturur. Flavonlar içinde ise, apigenin ve luteolin 6,8-di-*C*-glikozitleri daha fazla yaygındır [1].

2.3.3. Flavonoid glikozitlerin spektroskopik özellikleri

2.3.3.1. ¹H NMR spektroskopisi

Son zamanlara kadar, flavonoid glikozitlerin ¹H NMR spektrumlarından, yapıda bulunan şeker birimleri hakkında elde edilen bilgiler çok sınırlıydı. Bunun nedenlerinden biri, kullanılan çözücünün (DMSO-*d*₆) hidroskopik özelliğinden dolayı zamanla mutlak kuru tutulma zorluğudur. Öyle ki, çözeltide bulunan suyun sinyalleri genellikle, düşük miktar örneklerin analizinde 3.3 ppm bölgesinde yoğunlaşarak anomerik proton sinyalleri ile örtüşürler. İkincisi ise alan kuvveti 300 MHz'den az olan spektrometrelerin genellikle şeker komplekslerini analiz etmek için yeterli olmamasıdır. Glikozitlerin ¹H NMR spektrometrik analizinde rastlanan bu yetersizlikler, glikozitlerin perasetil türevlerini kullanarak ortadan kaldırılmıştır. Perasetil türevleri genellikle CDCl₃ de kolayca çözünür, şeker protonlarının sinyalleri spektrumda geniş bir alanda yer alır ve spektrometrenin aşağı alanında ayırt edilebilirler.

Flavonoidlere bağlı pek çok şeker C-H protonlarının kimyasal kayma değeri 3.5-4 ppm'dir. Glikozitlerin ¹H NMR spektrumlarındaki anomerik proton sinyali yapıda bulunan şeker birimi hakkında çok önemli bilgi verebilir. Örneğin, H-1/H-2 etkileşme sabiti poliglikozit yapısındaki hangi şekerin aglikona bağlandığının göstergesidir. Bu etkileşme sabiti aynı zamanda α- veya β-glikozit bağının işaretidir. Örneğin, β-glukopiranozitlerin H-1/H-2 etkileşme sabiti 7-8 Hz, α-glukopiranozitlerinki ise 3-4 Hz olduğundan, etkileşme sabitinin değerinden α- veya

β - bağılı glukopiranozitler birbirinden kolayca ayırt edilebilir. Bazı piranozitlerin H-1/H-2 etkileşme sabiti aşağıda verilmiştir [1].

- a. β -D-glikoz, β -D-galaktoz, β -D-ksiloz: 7-8 Hz;
- b. α -D-glikoz, α -D-galaktoz, α -D-ksiloz: 3-4 Hz;
- c. β -L-ramnoz: 1Hz; α -L-ramnoz: 2Hz;
- d. β -L-arabinoz: 2.5 Hz; α -L-arabinoz: 8 Hz.

2.3.3.2. ^{13}C NMR spektroskopisi

^{13}C NMR spektroskopisi hidroksillenmiş veya metoksillenmiş flavonoidlerin incelenmesinde başarı ile kullanıldığı gibi, flavonoid molekülünde bulunan şeker birimlerinin belirlenmesi içinde çok yararlı bir metottur.

Flavonoid çekirdeğine *O*- veya *C*- bağılı şekerlerin C-13 rezonans sinyalleri farklı alanlarda yer alırlar (Tablo 2.4) [1]. Genellikle, glikozitlerin yapısında şeker kalıntılarının bulunması flavonoidin ^{13}C NMR spektrumunda aşağıdaki değişikliklere neden olur [1].

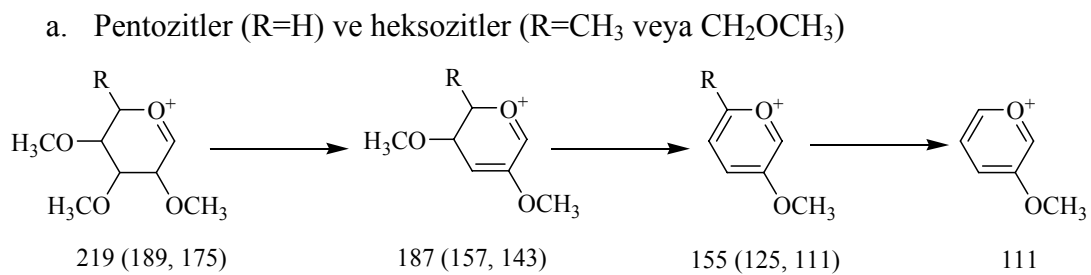
1. Flavonoid hidroksilinin *O*-glikozillenmesi, hidroksilin bağlandığı karbon sinyalini 2 ppm civarında yukarı, orto- ve özellikle para- pozisyonlarında bulunan sinyallerini ise 1-4 ppm aşağı alana kaydırır.
2. *C*-glikozillenme aglikonun, şeker biriminin bağlandığı karbon atomu sinyalini 10 ppm aşağı alana kaymasına neden olduğu halde, diğer karbon atomlarının sinyallerini etkilemez.
3. Şeker biriminin glikoz ile glikozillenmesi, karbon sinyalini 8 ppm aşağı alana kaymasına, komşu karbon atomları sinyallerinin ise 1-3 ppm yukarı alana kaymasına neden olur.
4. Şeker birimlerinin açillenmesi genellikle açillenen karbon atomu sinyalini yaklaşık 2 ppm yukarı alana, komşu karbon atomlarının sinyallerini ise 1-2 ppm aşağı alana kaydırır.

Tablo 2.4. Bazı flavonoid C- ve O- glikozitlerin şeker karbonlarının ^{13}C NMR rezonansları

Glikozit tipi	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
7-O-glikozit	100.2	73.3	76.6	69.8	77.7	60.9
8-C-glikozit	73.9	71.4	78.8	70.8	81.4	61.5
3-O-galaktozit	102.3	71.3	73.4	68.0	75.8	60.8
8-O-galaktozit	73.9	68.5	75.4	69.1	80.5	61.3
3-O- α -ramnozit	101.9	70.4	70.6	71.5	70.1	1.3
3-C- α -ramnozit	77.3	75.0	75.5	72.2	72.2	18.1
2'-O-ksilozit	102.4	73.7	75.9	69.4	65.5	
6-C-ksilozit	74.6	70.3	78.5	70.0	70.0	
3-O- α -arabinozit	101.8	71.7	70.8	65.9	64.1	
3-O- α -arabinofuranozit	108.1	82.1	77.2	86.2	61.0	
8-C-arabinozit	74.4	68.2	74.5	68.9	71.0	
3-O-glukuronit	101.1	73.7	75.9	71.3	75.9	169.7
3-O-allozit	99.9	71.6	71.6	67.2	75.1	61.3
2''-O-apiozit	109.0	76.5	79.1	74.0	64.4	

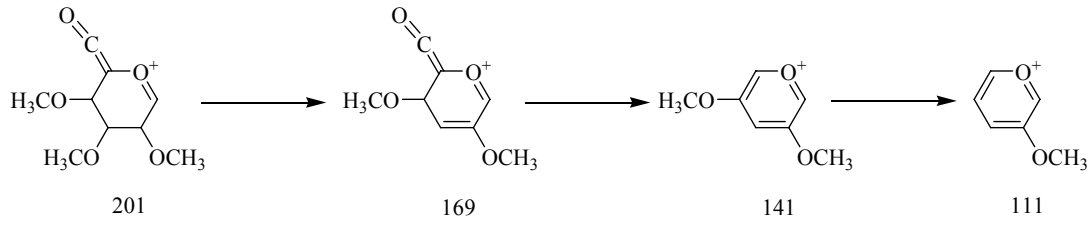
2.3.3.3. Kütle spektroskopisi

Flavonoidlerin 3-, 5- ve 4'-O-glikozitlerinin permetil veya perdoterometil eterleri şeker kalıntılarını kolayca kaybederek genelde düşük şiddetli (%0.1-2) moleküler iyonlar verirler. Ancak eşdeğer 7-glikozitler ise yüksek şiddete sahip (%10-90) normal moleküler iyonlar oluştururlar.



Şekil 2.13. Pentozit ve heksozitlerin kütle fragmentleri

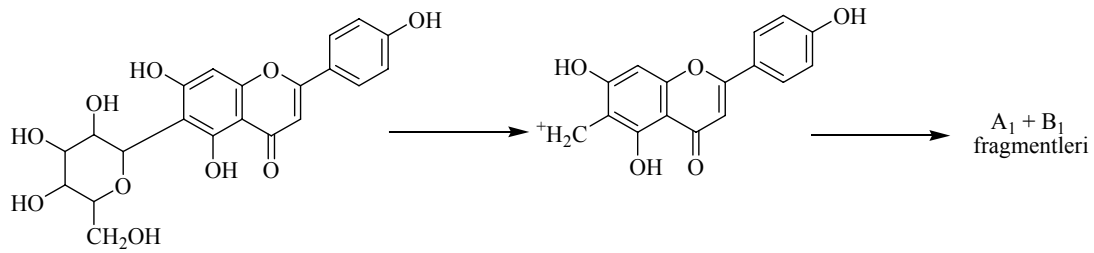
b. Glükuronidler



Şekil 2.14. Glükuronidlerin kütle fragmentleri

Permetillenmiş mono-*O*-glikozitlerden ayrılan şeker parçalarından MeOH birimleri peşpeşe kopar ve bu oluşan parçalar glikozit molekülünde bulunan şeker tipinin belirlenmesine yardım eder. Di- ve tri- glikozitlerde ise ayrı ayrı şekerlerin peş peşe kaybı normaldir [1].

Türevsiz *C*-glikozitlerin kütle spektroskopisi nadir hallerde moleküler iyon verir ve bu yüzden şeker birimi hakkında az bilgi elde edilir. Ancak, bunların spektrumunda *C*- bağlı şekerin CH₂ kalıntısını içeren aglikona uygun temel iyon piki yer alır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Flavonoid *C*-glikozitlerin kütle fragmentleri

Bu iyonun molekül ağırlığı aglikon tipini belirlemek için faydalıdır. Oluşan bu iyon yukarıda gösterildiği gibi sonradan A- ve B- halka kısımlarına parçalanır [1].

2.3.4. Flavonoid glikozitlerin sentezi

Flavonoid glikozitlerin bitkilerde yaygın olarak bulunmalarına rağmen, önemli farmakolojik etkilere sahip olmaları, bu bileşiklerin sentezine olan ilgiyi arttırmıştır.

Günümüzde bazı flavonoid türevlerinin yaygın, kolay temin edilebilir ve ucuz oluşundan dolayı, araştırmacılar flavonoidleri sentezleyerek elde etmekten çok piyasadan temin etmeye yönelmiştir.

Flavonoid glikozidlerin sentezi, flavonoid sentezi ve şeker birimlerinin takılması şeklinde iki kısma ayrılabilir. Flavonoidlerin sentezi Bölüm 2.2.'de incelenmişti. Bu bölümde şeker birimlerinin flavonoidlere bağlanma metodları incelenecektir.

2.3.4.1. Flavonoid türevlerine glikozitlerin bağlanması

Flavonoid türevlerine glikozitlerin bağlanmasında çok çeşitli metotlar vardır. Ancak flavonoid grubunda birden fazla hidroksil grubu olması durumunda, istenmeyen yan ürünlerin oluşması, ana ürünün yan üründen ayrıştırılması ve verim kaybı gibi sıkıntılar çıkarabilir. Bu zorlukları aşabilmek için diğer hidroksil gruplarının korunması veya diğer hidroksil gruplarının reaktivitesinin düşük olduğu bileşiklerden yola çıkılması (örneğin, apigenin yerine naringenin senteze başlanması) yollarına başvurulabilir.

Flavonoid türevlerine glikozitlerin bağlanması hakkında yapılan son yıllardaki çalışmaların en önemlileri Tablo 2.5'de verilmiştir.

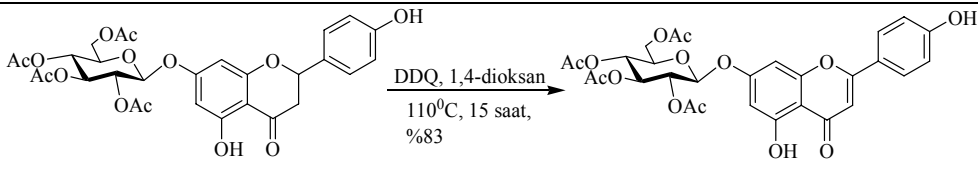
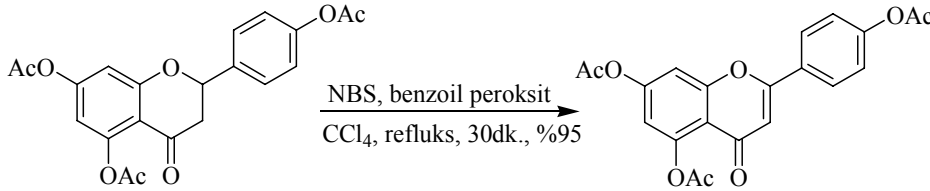
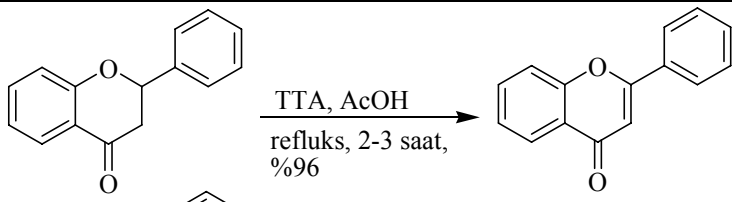
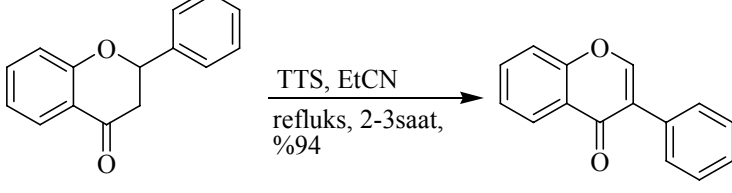
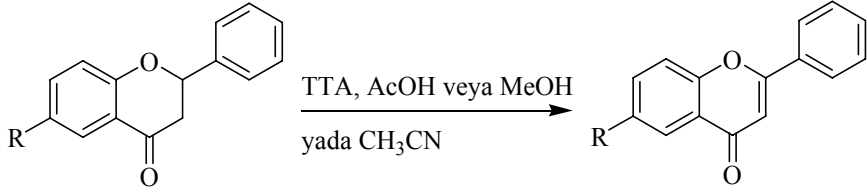
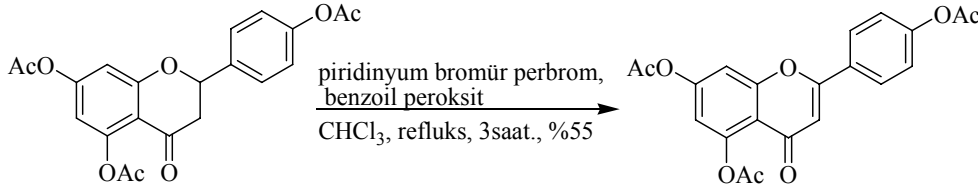
Tablo 2.5. Flavonoid türevlerine glikozit bağlanma yöntemlerinde önemli uygulamalar

	Kaynak
	24
	25,26

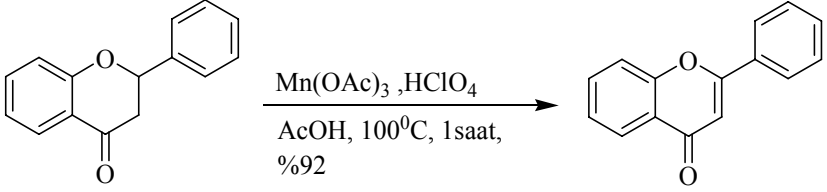
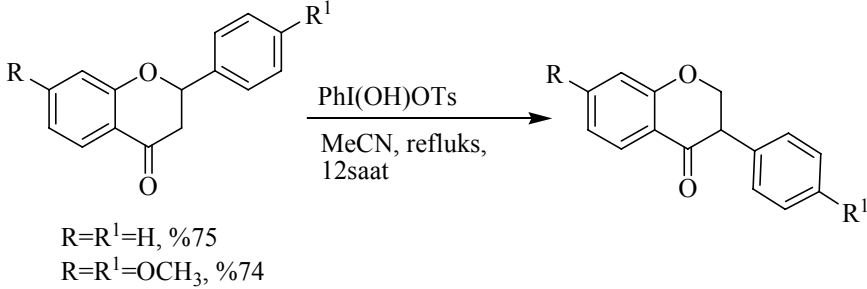
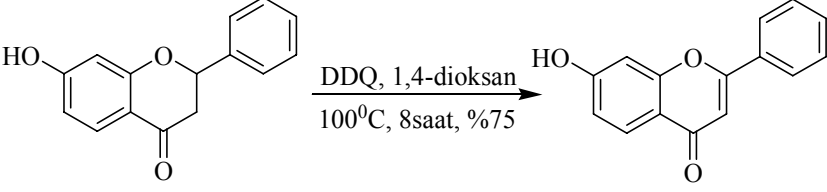
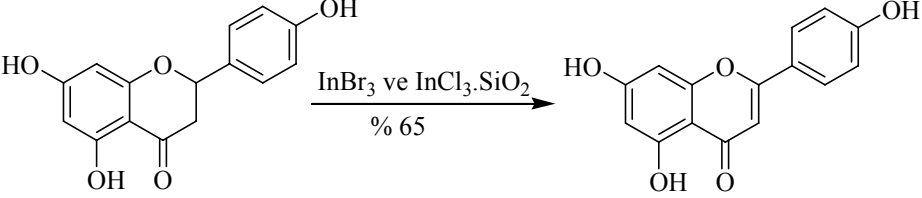
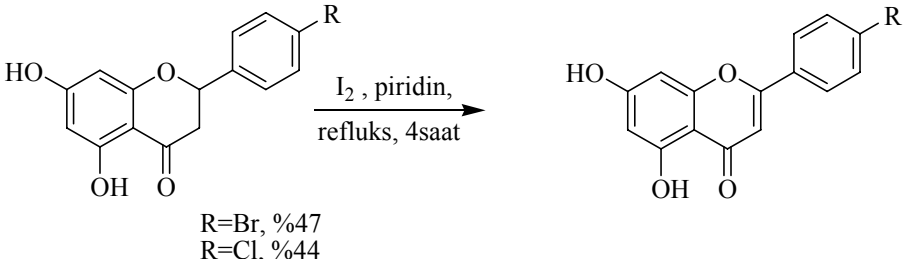
Tablo 2.5. (Devam) Flavonoid türevlerine glikozit bağlanma yöntemlerinde önemli uygulamalar

	27
	28
	29
	30
<p style="text-align: center;"> $R^1 = R^2 = H$ $R^1 = OH, R^2 = H$ $R^1 = H, R^2 = Me$ $R^1 = OH, R^2 = Me$ </p>	31

Tablo 2.6. Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler

	Kaynak
	26
	33
 	34
 <p>R=H, in AcOH, 3saat, reflüks, %96. R=CH₃, in AcOH, 3saat, reflüks, %98. R=H, in MeOH, 20saat, reflüks, %88 R=CH₃, in MeOH, 20saat, reflüks, %88 R=H, in CH₃CN, 24saat, reflüks, %84 R=CH₃, in CH₃CN, 24saat, reflüks, %84</p>	35
	36

Tablo 2.6. (Devam) Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler

 <p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{AcOH, 100}^{\circ}\text{C, 1saat, \%92}]{\text{Mn(OAc)}_3, \text{HClO}_4}$ </p>	37
 <p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{MeCN, reflux, 12saat}]{\text{PhI(OH)OTs}}$ </p> <p>R=R¹=H, %75 R=R¹=OCH₃, %74</p>	38
 <p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{100}^{\circ}\text{C, 8saat, \%75}]{\text{DDQ, 1,4-dioksan}}$ </p>	39
 <p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{\% 65}]{\text{InBr}_3 \text{ ve } \text{InCl}_3 \cdot \text{SiO}_2}$ </p>	40
 <p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{reflüks, 4saat}]{\text{I}_2, \text{piridin}}$ </p> <p>R=Br, %47 R=Cl, %44</p>	41

2.3.4.3. Koruma gruplarının kaldırılması

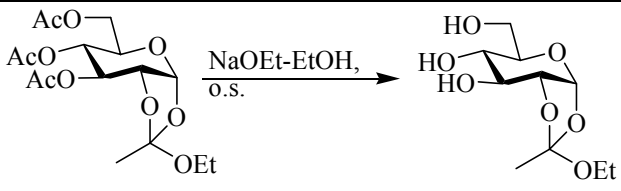
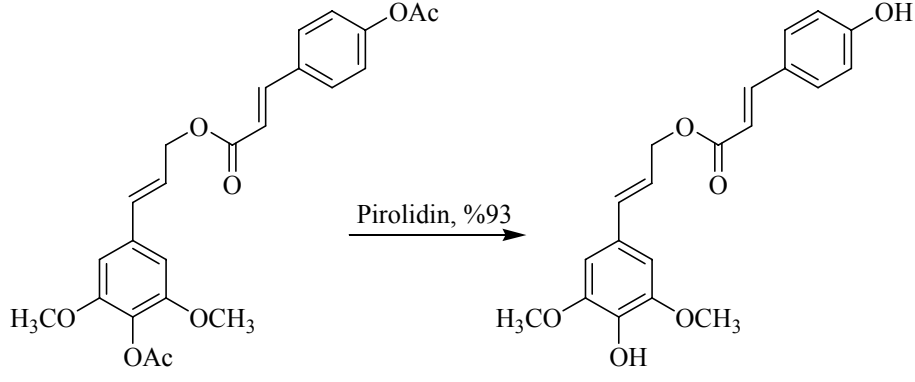
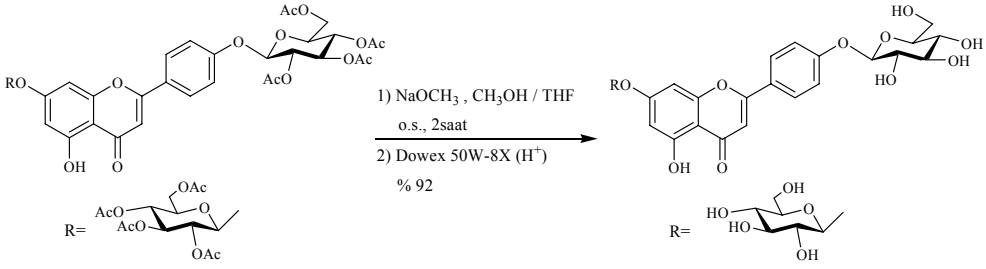
Flavonoid glikozitlerin total sentezinin flavonoid grubuna şeker birimlerinin takılması ve yükseltgenme basamaklarında, açıkta olan hidroksil gruplarının organik solventlerde çözünmeyi zorlaştırması ve ana ürünün saflaştırılması sırasında çeşitli sıkıntılar çıkartmaları istenmeyen durumlardır. Araştırmacılar açıkta olan hidroksil

gruplarını çeşitli yöntemlerle koruyarak (asetilleme, benzilleme, metilleme, benzoilleme vb.) bu sıkıntıları kolaylıkla aşmışlardır.

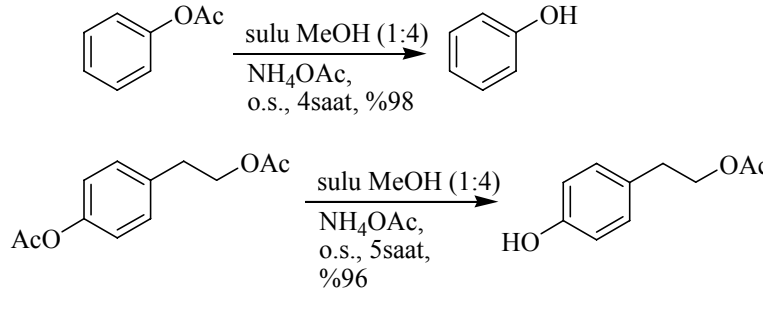
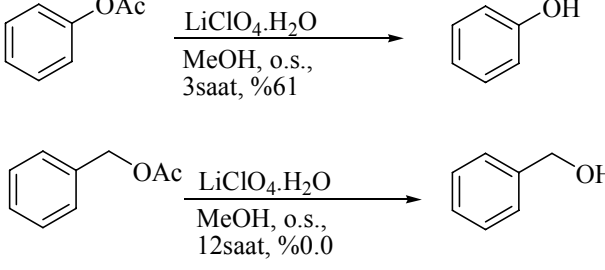
Total sentezde hedefteki ürün flavonoid di-glikozit ise bu korumanın tamamen kaldırılması, ikinci glikozit grubunun bağlanması esnasında, aynı sıkıntıları ortaya çıkaracaktır. Bu durumda koruma gruplarının seçici olarak kaldırılması, yani şeker biriminin hidroksil grupları korunmaya devam ederken aromatik hidroksil gruplarının korumasının kaldırılması, daha doğru bir yol olacaktır.

Tablo 2.7’de koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılması üzerine son yıllarda yapılan bazı çalışmalar verilmiştir.

Tablo 2.7. Koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılmasında önemli uygulamalar

	Kaynak
	30
	42
	26

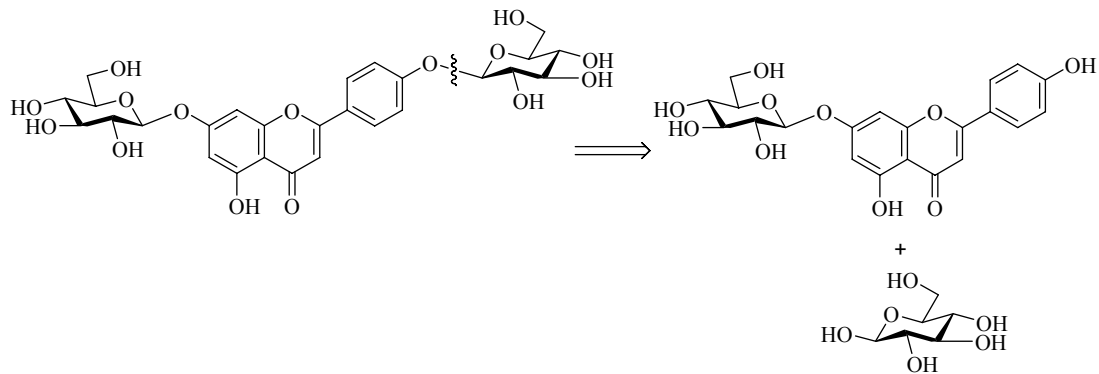
Tablo 2.7. (Devam) Koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılmasında önemli uygulamalar

	43
	44

2.3.5. Apigenin 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozit molekülünün retrosentezi

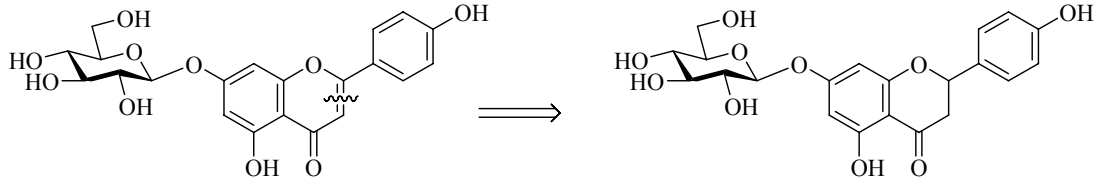
Apigenin 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozit molekülü için önerilen retrosentez Şekil 2.16'da verilmiştir.

1)

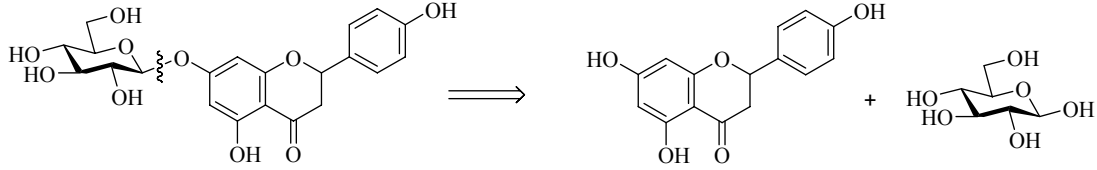


Şekil 2.16. Apigenin 7,4'-di-*O*- β -D-glukopiranozit molekülü için retrosentez yaklaşımlar

2)



3)

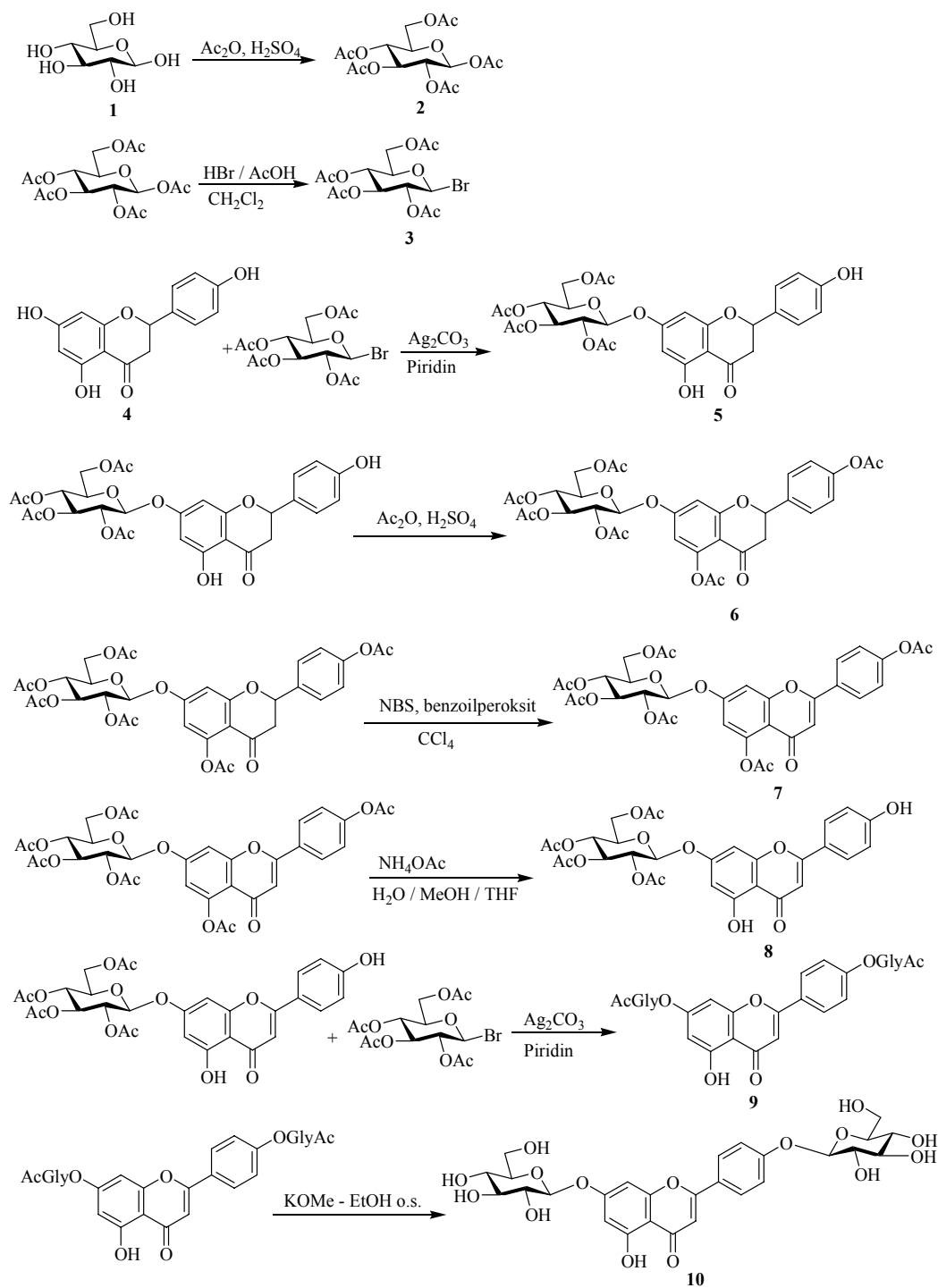


Şekil 2.16. (Devam) Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glukopiranozit molekülü için retrosentez yaklaşımlar

2.3.6. Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glikopiranozit molekülünün total sentezi

Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glikopiranozit molekülünün total sentezinde naringenin bileşiğinden yola çıkıldı. Daha sonra sırası ile glikozilasyon, asetilasyon, oksidasyon, seçimli deasetilasyon, di-glikozilasyon ve deasetilasyon basamakları gerçekleştirilerek hedef molekül sentezlendi. Total sentez sırasında şeker gruplarının ve flavonoid molekülündeki reaksiyona girmesi istenmeyen hidroksil grupları asetil grubu ile korundu. Bu sayede herhangi bir istenmeyen durumla karşılaşılmadı.

Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glikopiranozit molekülünün total sentezi Şekil 2.17'de verilmiştir.



Şekil 2.17. Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glukopiranozit total sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

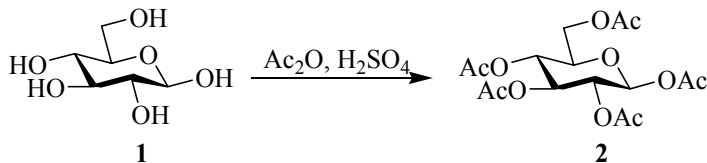
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde MICROMASS Quattro LC-MS-MS cihazında alındı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı [45,46].

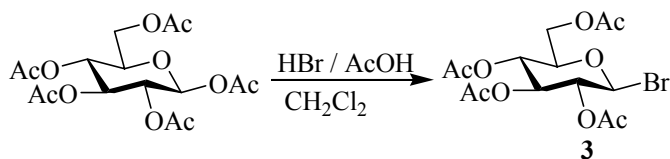
3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Yöntem A: β -*d*-pentaasetilglukopiranoz (2) sentezi



0.33 mol 59.4 g *d*-glukozmonohidrat 100 mL'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 2.81 mol 286.7 g asetikanhidrit ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak üzerine 3 damla sülfirik asit eklendi ve 10 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Balonun üzerine geri soğutucu takılarak 2 saat yağ banyosunda 100 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti 150 g su-buz karışımı üzerine dökülerek kuvvetlice karıştırıldı. Ham ürün cam krozeden süzülerek 300 mL soğuk su ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde 50 °C'de 12 saat kurutuldu. 30 mL etanolde tekrar kristallendirildi [47].

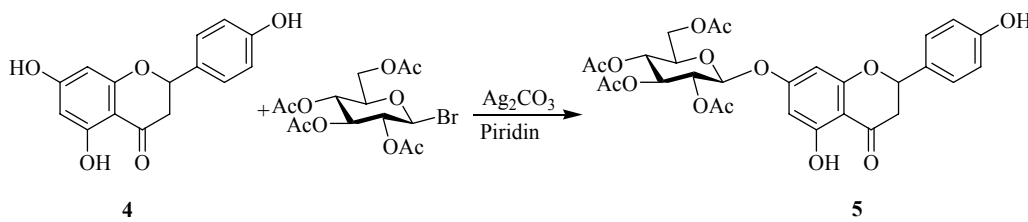
3.2.2. Yöntem B: 2,3,4,6-Tetraasetil- β -*d*-glukopiranozil bromür (3) sentezi



100 mL'lik dibi yuvarlak bir balon içine konulan 0.074 mol 28.9 g β -*d*-pentaasetilglukoz kalsiyumklorür ile kurutulmuş 400 mL metilen klorür ile çözüldü. 50 mL'lik damlatma hunisine 0.44 mol 26.4 g asetikasit içerisinde hidrojenbromür çözeltisi alınarak yarım saat içerisinde damlatıldı. Balondaki çözelti oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra beher içerisindeki 500 mL su-buz karışımı üzerine dökülerek yarım saat daha karıştırılmaya devam edildi. Karışım ayırma hunisine alınarak organik faz ayrıldı ve 3 kez 170 mL %7.5'lik

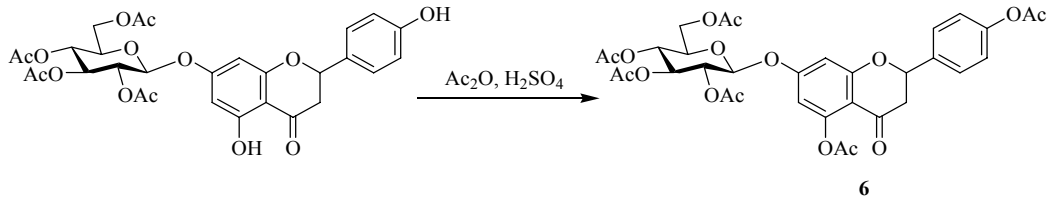
sodyumbikarbonat çözeltisi ile 1 kezde 200 mL su ile yıkandı. Organik faz kalsiyumklorür ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü, rotary evaporatör ile buharlaştırıldı. Yağmsı ham ürün izopropil eter ile kristallendirildi. Kristaller cam krozeden süzülerek vakum etüvünde 50 °C’de 12 saat kurutuldu [48].

3.2.3. Yöntem C: 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-naringenin (5) sentezi



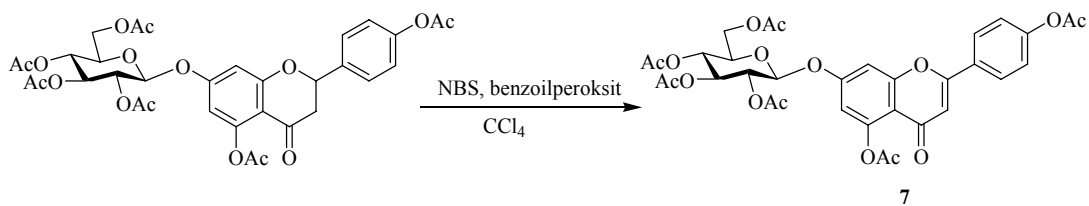
100 mL’lik dibi yuvarlak balona 1.25 mmol 0.51 g 2,3,4,6-Tetraasetil-β-*d*-glukopiranosil bromür, 1.25 mmol 0.34 g gümüş karbonat, 1.00 mmol 0.27 g naringenin (4) konuldu ve üzerine 7 mL piridin eklenerek 3 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım metanol ile silikajelden süzüldü ve metanol rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün 100 mL etilasetat ile çözüldü ve çözelti 3 kez 100 mL 1 N hidroklorik asit, 2 kez 100 mL doymuş tuz çözeltisi ve 2 kez 100 mL su ile yıkandı. Organik faz magnezyumsülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisinde silika jelde hegzan:etilasetat (1:1) çözeltisinden geçirilerek ileri derecede saflaştırıldı [26].

3.2.4. Yöntem D: 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (6) sentezi



0.33 mmol 0.20 g 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glukopiranosil)-naringenin 100 mL'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 2.81 mmol 0.29 g asetikanhidrit ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak üzerine 3 damla sülfirik asit eklendi ve 10 dakika buz banyosunda 30 dakika oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözelti 150 g su-buz karışımı üzerine dökülerek kuvvetlice karıştırıldı. Ham ürün cam krozeden süzülerek 300 mL soğuk su ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde 50 °C'de 12 saat kurutuldu. 30 mL metanolde tekrar kristallendirildi [47].

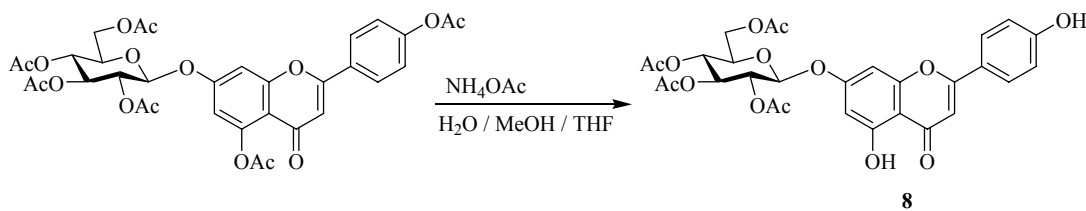
3.2.5. Yöntem E: 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) sentezi



100 mL'lik dibi yuvarlak iki boyunlu bir balona 1.0 mmol 0.69 g 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glukopiranosil)-6,4'-diasetil-naringenin, 3.0 mmol 0.53 g NBS, yaklaşık 1.0 mg kadar benzoilperoksit ve 50 mL karbontetraklorür koyuldu. Balonun boyunlarından birine içinde 50 mL karbontetraklorür olan damlatma hunisi, diğerine su soğutuculu destilasyon köprüsü konuldu. Balon yağ banyosunda 15 dakika ısıtıldıktan sonra brom gazı çıkışı başladı. Çözücü ile brom gazını destilasyon köprüsü sayesinde ortamdan uzaklaştırmak için ısı refluks sıcaklığına kadar arttırıldı.

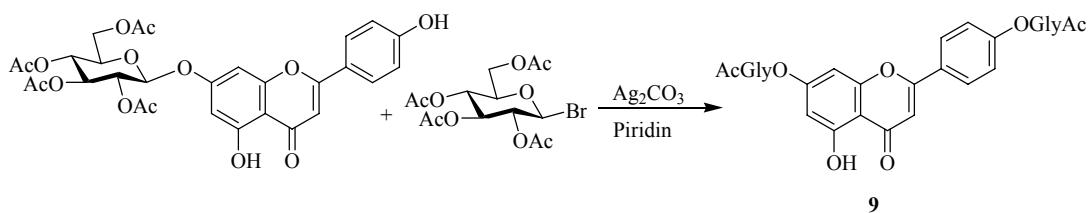
Balonda çözücü azaldıkça yan boyundan taze çözücü eklendi. Destillenen karbontetraklorürün rengi berraklaşınca ortama tekrar az bir miktar benzoilperoksit eklendi. Reaksiyon 30 dakika bu şekilde sürdürüldü. Balondaki çözücü 25 mL kalana kadar uzaklaştırıldı. Karışım 0 °C'ye soğutuldu. Oluşan katı cam krozeden süzüldü ve 100 mL sıcak su ile yıkandı. Ham ürün metanolde kristallendirildi [33].

3.2.6. Yöntem F: 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-*D*-glükopiranozil)-apigenin (8) sentezi



1.0 mmol 0.69 g 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-*D*-glükopiranosil)-6,4'-diasetil-apigenin su methanol THF (1:4:8, 20 mL) karışımında çözülerek 100 mL'lik dibi yuvarlak balona konuldu ve üzerine 16.0 mmol 1.23 g sodyumasetat eklendi. Karışım 50 °C'de 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü yaklaşık 5 mL kalana kadar rotary evaporator ile buharlaştırıldı ve 3 kez 10 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz kalsiyumklorür ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen ham ürün metanol ile kristallendirildi [43].

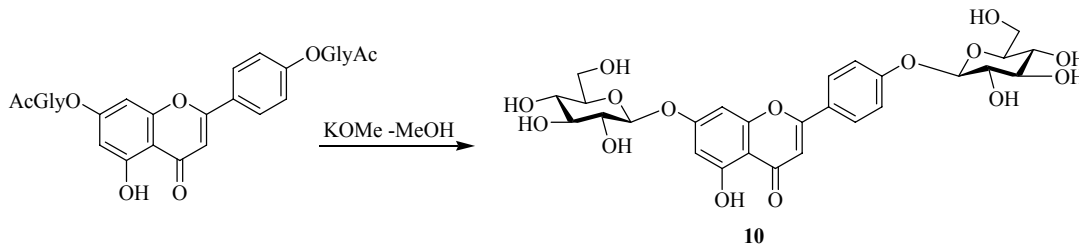
3.2.7. Yöntem G: 7,4'-di-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-*D*-glükopiranozil)-apigenin (9) sentezi



100 mL'lik dibi yuvarlak balona 2.5 mmol 1.03 g 2,3,4,6-Tetraasetil-β-*D*-glükopiranosil bromür, 2.5 mmol 0.69 g gümüş karbonat, 1.0 mmol 0.60 g 7-*O*-

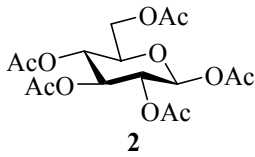
(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*d*-glikopiranozil)-apigenin konuldu ve üzerine 7mL piridin eklenerek 3 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım metanol ile silikajelden süzödü ve metanol rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün 100 mL etilasetat ile çözüldü ve çözelti 3 kez 100mL 1 N hidroklorik asit, 2 kez 100 mL doymuş tuz çözeltisi ve 2 kez 100 mL su ile yıkandı. Organik faz magnezyumsülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzödü ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisinde silika jelde hegzan:etilasetat (1:4) çözeltisinden geçirilerek ileri derecede saflaştırıldı [26].

3.2.8. Yöntem H: 7,4'-di-*O*- β -*d*-glikopiranozil-apigenin (10) sentezi



100 mL'lik dibi yuvarlak balona 0.11 mmol 0.10 g 7,4'-di-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*d*-glikopiranozil)-apigenin konuldu ve 3 mL metanolde çözüldü. Çözelti üzerine 0.44 mmol 0.31 g potasyummetoksit ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 1 N hidroklorik asit ile nötrale edildi. Oluşan çökelek cam krozedden süzödü ve vakum etüvünde 50 °C'de 12 saat kurutuldu. Ham ürün metanol ile kristallendirildi [30].

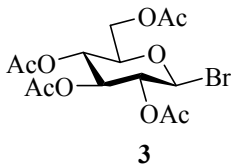
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR



β -*d*-pentaasetilglukopiranoz: 6.6 g (36.6 mmol) *d*-glukozmonohidrat kullanılarak yöntem A' ya göre % 94 verimle 13.4 g (34.4 mmol) 2 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.1 ve Şekil A.2'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 4.24 (1H, dd, j = 4.1, 3.6 Hz), 5.08-5.15 (2H, m), 5.48 (1H, t, j = 10.0 Hz), 6.33 (1H, d, j = 3.5 Hz).

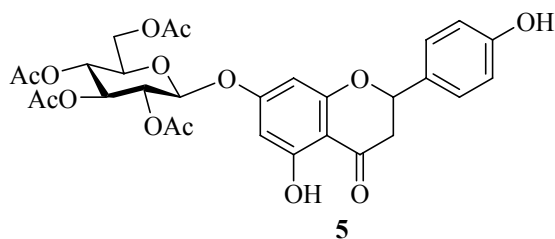
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 20.8, 20.9, 20.9, 21.1, 61.6, 68.0, 69.3, 70.0 (x2), 89.2, 169.0, 169.6, 169.9, 170.5, 170.9.



2,3,4,6-Tetraasetil- β -*d*-glukopiranozil bromür: 4.0 g (10.2 mmol) β -*d*-pentaasetilglukoz kullanılarak yöntem B' ye göre % 89 verimle 3.7 g (9.0 mmol) 3 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.3 ve Şekil A.4'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 4.13 (1H, d, j = 10.9 Hz), 4.29-4.36 (2H, m), 4.85 (1H, dd, j = 4.1, 3.8 Hz), 5.17 (1H, t, j = 9.6 Hz), 5.56 (1H, t, j = 9.4 Hz), 6.62 (1H, d, j = 4.1 Hz).

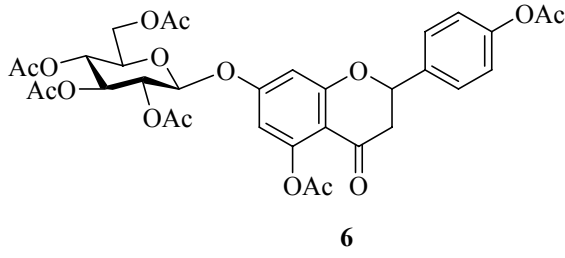
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 20.8, 20.9 (x2), 61.1, 67.3, 70.3, 70.8, 72.3, 86.8, 169.7, 170.0, 170.1, 170.8.



7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-naringenin: 2.0 g (7.2 mmol) naringenin (4), 3.7 g (9.0 mmol) 2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranosil bromür (3), 2.5 g (9.0 mmol) gümüş karbonat kullanılarak yöntem C' ye göre % 71 verimle 3.3 g (5.5 mmol) 5 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.5 ve Şekil A.6'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.80 (1H, d, j = 17.0 Hz), 3.11 (1H, t, j = 13.2 Hz), 3.82-3.89 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 5.13 (2H, dd, j = 4.4, 10.8 Hz), 5.23-5.35 (3H, m), 6.12 (2H, d, j = 10.2 Hz), 6.89 (2H, d, j = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, j = 8.5 Hz), 11.9 (1H, s, OH).

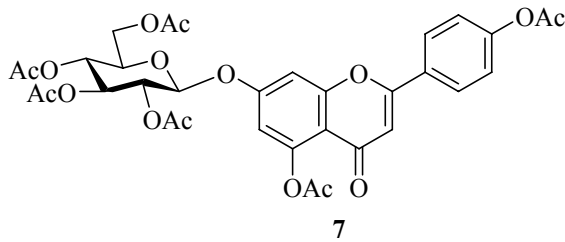
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (x2), 20.9, 42.6, 42.7, 62.1, 68.3, 71.0, 72.3, 72.8, 79.5 (x2), 96.4, 97.5, 97.8, 104.5, 115.9, 128.2 (x2), 129.6, 157.3, 163.1, 164.0, 164.5, 169.8, 169.9, 170.6, 171.3, 197.0, 197.1.



7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin: 3.0 g (5 mmol) 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranosil)-naringenin (5) kullanılarak yöntem D' ye göre % 80 verimle 2.7 g (3.9 mmol) 6 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.7 ve Şekil A.8'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.75 (1H, d, j = 16.7 Hz), 3.02 (1H, t, j = 13.8), 3.87-3.92 (1H, m), 4.19-4.22 (2H, m), 5.10-5.17 (2H, m), 5.27-5.30 (2H, m), 5.45 (1H, dd, j = 2.7, 2.3 Hz), 6.36 (1H, d, j = 2.3 Hz), 6.54 (1H, d, j = 2.1 Hz), 7.15 (2H, d, j = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, j = 8.5 Hz).

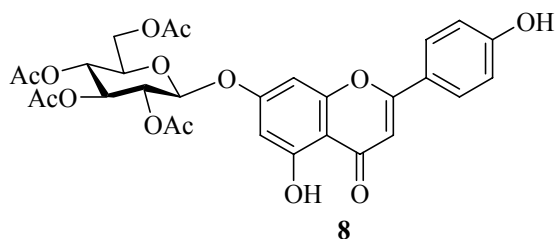
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 20.8 (x2), 20.9, 21.3, 21.4, 45.3, 62.1, 68.3, 71.0, 72.6, 72.7, 79.4 (x2), 98.0, 102.5, 102.7, 106.5, 106.6, 109.8, 122.3, 127.6, 127.7, 135.8, 151.2, 152.0, 152.1, 162.1, 162.2, 164.0, 169.4, 169.5, 169.6, 169.8, 170.4, 170.8, 188.8.



7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin: 1.4 g (2 mmol) 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranosil)-6,4'-diasetil-naringenin (6) ve 1.1 g (6 mmol) NBS kullanılarak yöntem E' ye göre % 95 verimle 1.3 g (1.9 mmol) 7 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.9 ve Şekil A.10'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.99 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.32 (6H, s), 4.16-4.18 (2H, m), 4.36-4.37 (1H, m), 5.05 (1H, t, j = 9.6 Hz), 5.15 (1H, t, j = 8.8 Hz), 5.40 (1H, t, j = 9.4 Hz), 5.85 (1H, d, j = 7.6 Hz), 6.87 (2H, d, j = 3.8 Hz), 7.35 (2H, d, j = 3.8 Hz), 7.39 (1H, s), 8.13 (2H, d, j = 11.2 Hz).

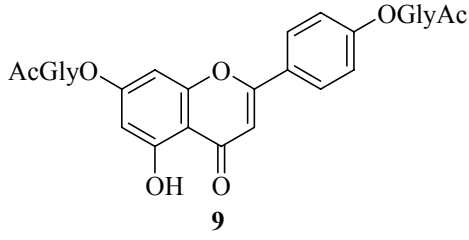
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 20.9, 21.0 (x2), 21.1, 21.6 (x2), 62.4, 68.5, 71.1, 71.9, 72.5, 97.0, 103.3, 108.4, 109.5, 112.7, 123.3, 128.5, 128.8, 129.3, 129.9, 133.6, 150.7, 153.8, 158.5, 160.3, 161.5, 168.0, 169.5, 169.6, 169.8, 170.1, 170.3, 170.7, 176.0.



7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin: 1.3 g (1.9 mmol) 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranosil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) ve 2.3 g (30.4mmol) amonyumasetat kullanılarak yöntem F' ye göre % 88 verimle 1.0 g (1.6 mmol) 8 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.11 ve Şekil A.12'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 5.00 (1H, t, j = 9.7 Hz), 5.08 (1H, t, j = 8.2 Hz), 5.38 (1H, t, j = 9.3 Hz), 5.73 (1H, d, j = 7.9 Hz), 6.43 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.91 (2H, d, j = 8.8 Hz), 7.94 (2H, d, j = 8.8 Hz), 10.40 (1H, s, OH), 13.02 (1H, s, OH).

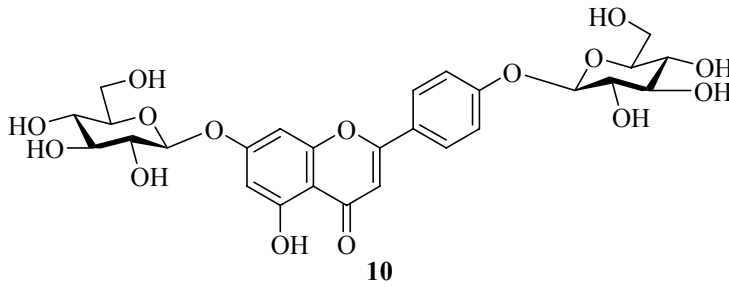
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 20.9, 21.0 (x2), 21.1, 62.3, 68.6, 71.1, 71.8, 72.5, 95.8, 97.1, 99.9, 103.9, 106.6, 116.7, 121.6, 129.3, 157.5, 162.0, 162.1, 162.2, 165.1, 169.8, 170.0, 170.3, 170.7, 182.7.



7,4'-di-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin: 0.3 g (0.5 mmol) 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin (8), 0.51 g (1.25 mmol) 2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranosil bromür ve 0.35 g (1.25 mmol) gümüşkarbonat kullanılarak yöntem G' ye göre % 78 verimle 0.36 g (0.4 mmol) 9 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.13 ve Şekil A.14'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.96 (6H, s), 2.00 (6H, s), 2.01 (12H, s), 4.08-4.18 (4H, m), 4.29-4.31 (2H, m), 4.97-5.12 (4H, m), 5.39 (2H, dd, j = 7.6, 7.6 Hz), 5.73 (2H, dd, j = 2.1, 2.1 Hz), 6.45 (1H, d, j = 2.0 Hz), 6.81 (1H, d, j = 2.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.16 (2H, d, j = 8.8 Hz), 8.08 (2H, d, j = 8.8 Hz), 12.90 (0.5H, s, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 20.9, 21.0 (x2), 21.1, 21.2, 62.2 (x2), 68.6, 71.2 (x2), 71.7, 71.8, 72.5, 96.0, 97.0 (x2), 99.9, 105.2, 106.7, 117.3, 125.5, 129.2, 157.6, 159.8, 162.0, 162.3, 164.2, 169.9 (x2), 170.0, 170.1, 170.4, 170.7, 170.8, 182.9.



7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin: 0.16 g (0.17 mmol) 7,4'-di-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin (9) kullanılarak yöntem H' ye göre % 93 verimle 0.10 g (0.17 mmol) 10 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.15 ve Şekil A.16'de verilmiştir.

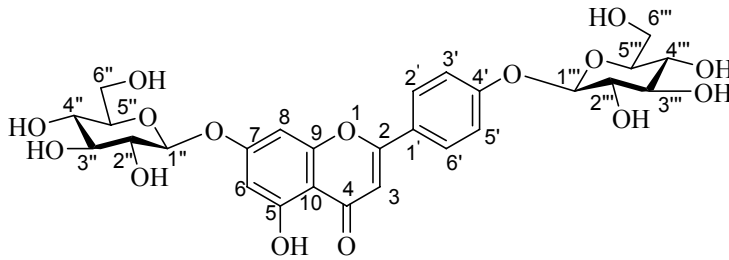
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 3.13-3.18 (2H, m), 3.21-3.26 (10x0.5H, m, OH), 3.42-3.47 (6H, m), 3.68 (4H, d, j = 10.0 Hz), 5.01-5.07 (2H, m), 6.43 (1H, d, j = 1.4 Hz), 6.85 (1H, d, j = 1.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.18 (2H, d, j = 8.6 Hz), 8.05 (2H, d, j = 8.6 Hz), 12.90 (0.5H, s, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 61.2 (x2), 70.2 (x2), 73.8 (x2), 77.1 (x2), 77.8 (x2), 95.6, 99.9, 100.5 (x2), 104.7, 106.1, 116.7, 117.3, 124.4, 129.0, 129.3, 157.7, 161.1, 161.8, 163.7, 164.3, 182.8.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Total sentez basamaklarında kullanılan tüm çözücüler saflaştırılarak kullanılmıştır. NMR spektrumları için kullanılan DMSO-d₆ çözücüsünün pikleri ¹H NMR spektrumunda 3.2-3.6 ppm arasında ¹³C NMR spektrumunda da 39.2-40.9 ppm arasında görülmektedir. Aynı zamanda DMSO-d₆ çözücüsünün içerdiği su pikleri de 2.49 ppm civarında görülür.

7,4'-di-*O*-β-*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün numaralandırılmış yapısı Şekil 5.1'de verilmektedir.



Şekil 5.1. 7,4'-di-*O*-β-*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün numaralandırılmış yapısı

2 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.1) 2.02-2.19 ppm arasında beş tane asetil grubu metil proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ¹³C NMR spektrumunda (Şekil A.2) görüleceği gibi beşer tane 20.7-21.1 ppm arasında asetil grubu metil karbon pikleri ve 169.0-170.9 ppm arasında asetil grubu karbonil karbonu pikleri bulunmaktadır.

3 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.3) 2.04-2.11 ppm arasında dört tane asetil grubu metil pikleri, 2 nolu bileşikten bir tane asetil grubu koptuğunu göstermektedir. 3 nolu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda da (Şekil A.4) 169.8-170.8 ppm arasındaki dört tane asetil grubu karbonil karbonu pikleri ve 20.8-20.9 ppm

arasındaki dört tane asetil grubu metil karbonu pikleri ^1H NMR spektrumunu desteklemektedir.

5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.5) naringenin (4) molekülüne ait 2.8, 3.1, 6.9, 7.3 ve 11.9 ppm'deki piklerin yanı sıra 3.84-5.36 ppm arasındaki glikozil ve 2.04-2.20 ppm arasındaki dört tane asetil grubu metil protonu pikleri göz önüne alınarak 4 nolu bileşiğe 3 nolu bileşiğin bağlandığını söyleyebiliriz.

5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.5) 11.94 ppm'de görülen $\text{C}_5\text{-OH}$ piki 6 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.7) görülmemektedir. Öte yandan 2.33 ppm'de ve 2.39 ppm'de bulunan $\text{C}_5\text{-OAc}$ ve $\text{C}_4\text{-OAc}$ metil pikleri 6 nolu bileşiğin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca 6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.8) 169.4-170.7 ppm arasında altı adet asetil grubu karbonil karbon piki vardır.

6 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.7) $\text{C}_2\text{-H}$ protonuna ait 5.27-5.30 ppm'deki ve $\text{C}_3\text{-2xH}$ protonlarına 2.75-3.02 ppm'deki pikler 7 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.9) görülmemektedir ve 7 nolu bileşiğin $\text{C}_3\text{-H}$ protonu 7.39 ppm'de singlete rezonans olmuştur. 6 nolu bileşiğin C-2 ve C-3 karbonu sırasıyla 42.3 ve 79.4 ppm'de rezonans olurken (Şekil A.8), 7 nolu bileşiğin C-2 karbonu 168.0 ppm'de C-3 karbonunda 112.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Şekil A.10).

8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.11) $\text{C}_4\text{-OH}$ protonuna ait pik 10.42 ppm'de, $\text{C}_5\text{-OH}$ protonuna ait pik 13.01 ppm'de görülmektedir. Ayrıca 7 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.9) 2.32 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri 8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca 7 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.10) 169.5-170.7 ppm arasındaki altı tane asetil grubu karbonil piki, 8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.12) 169.8-170.7 ppm arasında dörde düşmüştür.

8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.11) $\text{C}_4\text{-OH}$ protonu 10.42 ppm'de rezonans olurken, 9 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.13)

görülmemektedir. 9 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 4.08-5.73 ppm arasındaki glikozil proton piklerinin integrasyonundan, 8 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 4.08-5.73 ppm arasındaki glikozil protonlarının, beklenildiği gibi iki katı olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca 8 nolu bileşiğin C-4' karbonu 121.6 ppm'de rezonans olurken (Şekil A.12), 9 nolu bileşiğin C-4' karbonu 125.5 ppm'de rezonans olmaktadır.

9 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.13) 1.96-2.01 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri 10 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.15) görülmemektedir. Öte yandan 10 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 3.21-3.32 ppm arasında glikozil grubu CH-OH pikleri görülmektedir. Ayrıca 9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.14) 20.9-21.2 ppm ve 169.9-170.7 ppm'de asetil grubu metil ve karbonil pikleri 10 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.16) görülmemektedir.

Bu sonuçlardan total sentezini hedeflediğimiz 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün elde edildiğini söyleyebiliriz.

7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün, bulunan ve literatür ^1H ve ^{13}C NMR dataları Tablo 5.1'de verilmiştir [26,49].

Tablo 5.1. 7,4'-di-*O*- β -*D*-glükopiranozil-apigenin molekülünün, bulunan ve literatür ^1H ve ^{13}C NMR dataları

C	$\delta(^1\text{H})$		$\delta(^{13}\text{C})$	
	Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür
2	-	-	163.7	163.6
3	6.98 s	6.97 s	104.7	104.1
4	-	-	182.8	182.0
5	12.90 (OH), s	12.88 (OH), s	164.3	163.0
6	6.43 d	6.47 d	99.9	99.7
7	-	-	161.8	161.1
8	6.86 d	6.86 d	95.6	95.1
9	-	-	161.1	160.4
10	-	-	106.1	105.4
1'	-	-	124.4	123.8
2'	8.05 d	8.07 d	129.3	128.3
3'	7.18 d	7.21 d	117.3	116.7
4'	-	-	157.7	157.0
5'	7.18 d	7.21 d	116.7	116.7
6'	8.05 d	8.07 d	129.0	128.3
1''	5.01-5.07 m	5.07 d	100.5	100.0
2''	3.42-3.47 m	3.30 m	73.8	73.1
3''	3.42-3.47 m	3.31 m	77.1	76.4
4''	3.13-3.18 m	3.19 m	70.2	69.8
5''	3.42-3.47 m	3.47 m	77.8	77.0
6''	3.68 d	3.72 m	61.2	60.6
1'''	5.01-5.07 m	5.03 d	100.5	100.0
2'''	3.42-3.47 m	3.30 m	73.8	73.1
3'''	3.42-3.47 m	3.31 m	77.1	76.4
4'''	3.13-3.18 m	3.19 m	70.2	69.8
5'''	3.42-3.47 m	3.41 m	77.8	77.0
6'''	3.68 d	3.49 m	61.2	60.6

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yapılan total sentez sırasıyla glikozilleme, asetilleme, yükseltgeme, seçici deasetilleme, diglikozilleme ve komple deasetilleme basamaklarını içermektedir.

Glikozilleme basamağı kaynak [25] ve [26]'ya göre yapılmıştır. Bu kaynaklarda %80 verim ile elde edilen ürün, total sentezimizde %71 verim ile elde edilmiştir. Bu verim kaybına deneyimizde kinolin yerine piridin kullanılması neden olabilir.

Bu basamakta flavonon türevleri kullanılmasına dikkat edilmelidir. Naringenin (4) yerine apigenin türevleri kullanılırsa istenmeyen yan ürünler oluşabilir. Bu durum verimimizi olumsuz yönde etkileyecektir. Apigenin molekülünün naringenine göre oldukça pahalı bir madde olması, total sentezimize naringeninden başlamamız için bir neden olmuştur. Naringeninden apigenin elde edilmesi hem ucuz hemde kolay bir yöntemdir.

Glikozilleme basamağındaki bir diğer hususta, kaynakların çoğunda görüldüğü gibi, genelde flavon türevleri glikozillenmiştir. Bu yöntemlerin flavonon türevlerinde ne şekilde sonuçlar vereceği incelenmelidir.

Asetilleme basamağında ılıman şartlar, ucuz ve elimizde bulunan kimyasallar kullanıldığı için bir sıkıntıyla karşılaşılması.

Yükseltgeme basamağı bu tip total sentezlerde düşük verim, ürünün başlangıç maddesi ve yan ürünlerden ayrıştırılarak saflaştırılması gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkartmaktadır. Bu çalışmada uygulanan yöntem verim (%95), tek ürünün oluşması ve ürünün sadece süzme ve sıcak su ile yıkama gibi kolay bir şekilde elde edilmesi bakımından oldukça uygun ve başarılıdır.

Bu basamak ile ilgili yapılan son çalışmalardan, verimin düşük olması ve kolon kromatografisi ile saflaştırma gerektirdiği için kaçınılmıştır. kaynak [34], [35] ve [37]'de yüksek verimle yapılan yükseltgenme basamağında, başlangıç maddelerinde glikozil grubu olmamasına dikkat çekmek gerekir. Bu yöntemlerin 6 nolu bileşiğimize uygulandığı zaman, tek ürün ve yüksek verim bakımından ne şekilde sonuç vereceği incelenebilir.

Seçici deasetilleme basamağı uygun katalizörün seçilmesi bakımından sorun çıkaran bir aşamadır. Bu aşamada komple deasetilleme yapılacak olsaydı, C-7 pozisyonundaki glikopiranozilin beş tane OH- grubu, hem ürünü geri kazanmada hemde diglikozilleme basamağında sıkıntı yaratabileceği için seçici deasetilleme metotları uygulanmıştır.

Seçici deasetilleme basamağı çalışmamızda kaynak [43]'e göre yapılmış ve başarılı sayılabilecek bir sonuç ortaya çıkmıştır. İliman şartlar gerektirdiği, kolay elde edilebilen ve ucuz bir reaktif kullanılmasından dolayı diğer yöntemler denenmemiştir.

Diglikozilleme basamağı total sentezimizin en zor aşamasıdır. Kaynak [25] ve [26]'da bu basamak %70 verim ve ılıman şartlarda çok kolay gerçekleştirilmiştir. Kullanılan bu reaktifler elimizde olmadığı ve temin edilemediği için bu basamakta sıkıntılar çıkmıştır ve glikozilleme basamağındaki yöntem ile diglikozilleme yapılmıştır. Bu yöntemle ilk denemelerde %42 gibi düşük bir verim elde edildi. Ancak glikozilbromürün mol oranları artırılarak yapılan diğer çalışmalarda %78 verim elde edilmiştir. Bu basamağın tek dezavantajı madde saflaştırmak için kolon kromatografisi uygulanmasıdır.

Son basamağımız olan komple deasetilleme basamağı %93 gibi yüksek bir verimle ve ılıman şartlarda kolaylıkla gerçekleştirilmiştir.

Kaynak [26]'da yapılan total sentezde nihai verim %42'dir. Bu çalışmadaki nihai ürün ise %34'dür. Bunun nedeni ise her iki glikozilleme basamaklarındaki sıkıntılardır. Bu sıkıntıların aşılması durumunda total sentezimiz iyi bir verim, ılıman

şartlar, zaman ve çözücü tasarrufu bakımından oldukça başarılı ve tercih edilen bir yöntem olacaktır.

Bu alışma, total sentez yöntemlerine farklı bir bakış açısı getirerek temel bilimlere çeşitli katkılar sağlamıştır.

KAYNAKLAR

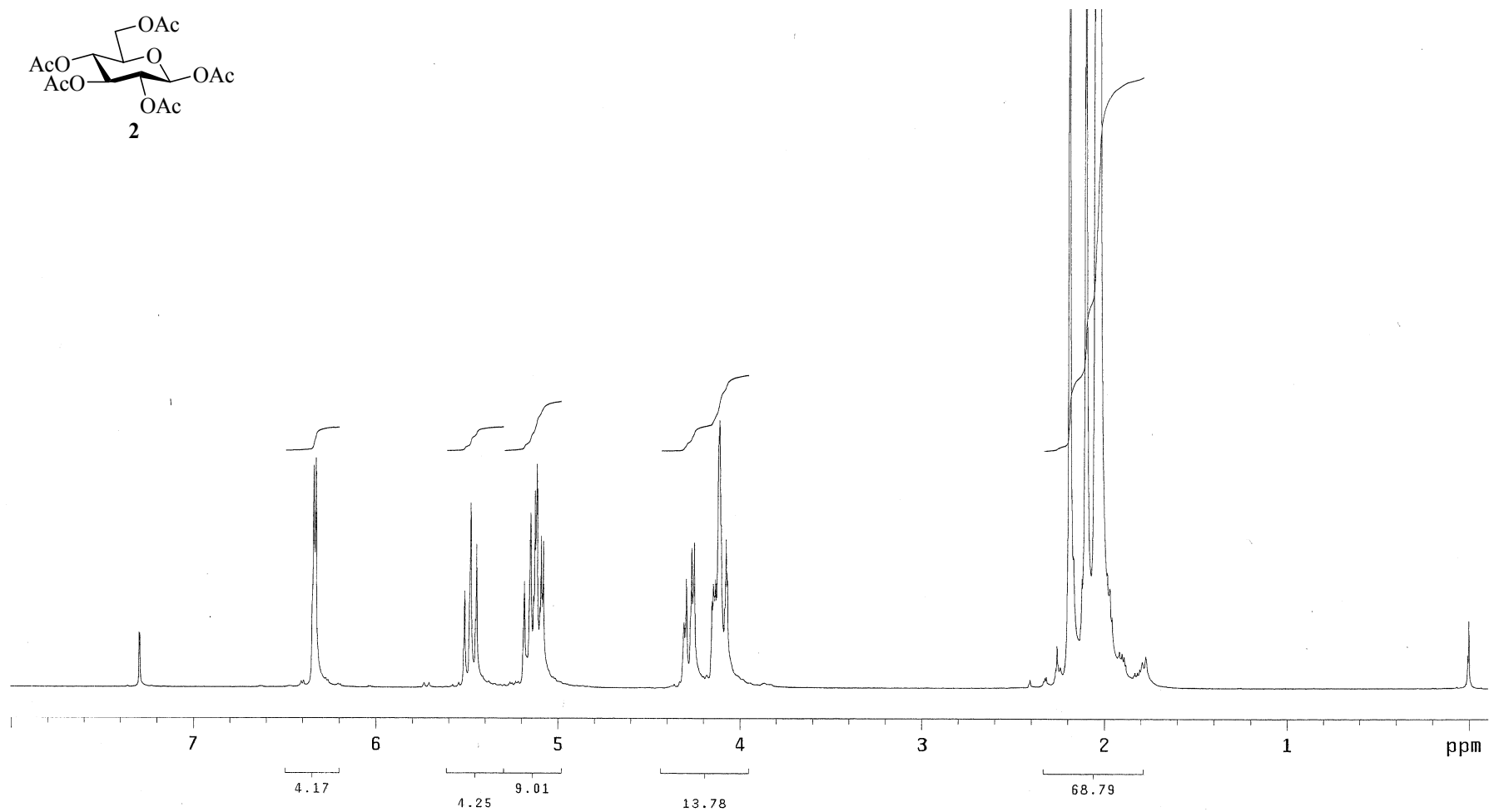
- [1] BİLALOĞLU, G. V., HARMANDAR, M., “Flavonoidler”, Aktif Yayınevi, İstanbul, 1997.
- [2] HARBORNE, J. B., “The Flavonoids: Advances in Research Since 1980”, Chapman and Hall, London, 1988.
- [3] HERTOĞ, M. G. L., FESKEN, E. J. M., HOLMAN, P. C. H., KAFAN, M. B., KROMBOUT, D., Lancet, 1993, 342, 1007.
- [4] KREN U., MINGHETTI, A., SEDMERA, P., HAVLICEK, V., PRIKRILOVA, H., CRESPI-PERELLINO, N., Phytochemistry, 1998, 47, 217.
- [5] MARKHAM, K. R., TANER, G. J., CAOSI-ZIT, M., WHITECROSS, M. I., NAYUDU, M., MITCHELL, K. A., Phytochemistry, 1998, 49, 1913.
- [6] HARBORNE, J. B., BAXTER, H., “The Handbook of Natural Flavonoids”, John Wiley and Sons, Chichester, 1999, Vol 1.
- [7] HARBORNE, J. B., “Comparative Biochemistry of the Flavonoids”, Academic Press, London, 1967.
- [8] MARKHAM, K. R., “Techniques of Flavonoid Identification”, Academic Press, London, 1982.
- [9] KÜÇÜKİSLAMOĞLU, M., “*Consolida armeniaca* (Stapf ex Huth) Schröd. Bitkisi Çiçeklerinin Flavonoidleri Yönünden Analizi”, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1996.
- [10] BYRNE, P. F., MCMULLEN, M. E., SNOOK, M. E., MUSKET, T. A., THEURI, J. M., WIDSTROM, N. W., WISEMAN, B. R., COE, E. H., “Quantitative Trait Loci and Metabolic Pathways: Genetic Control of The Concentration of Maysin, A Corn Earworm Resistance Factor, in Maize Silks”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 8820-8825.
- [11] LI, F. X., JIN, Z. P., ZHAO, D. X., CHENG, L. Q., FU, C. X., MA, F., “Overexpression of The Saussurea Medusa Chalcone Isomerase Gene in *S. Involucrata* Hairy Root Cultures Enhances Their Biosynthesis of apigenin”, Phytochemistry, 2006, 67, 553-560.

- [12] MARTENS, S., MITHÖFER, A., "Flavones and Flavone Synthases", *Phytochemistry*, 2005, 66, 2399-2407.
- [13] HARBORNE, J. B., WILLIAMS, C. A., "Advances in Flavonoid Research Since 1992 –a Review", *Phytochemistry*, 2000, 55, 481-504.
- [14] HSIEH, H. K., LEE, T. H., WANG, J. P., WANG, J. J., LIN, C. N., "Synthesis and Antiinflammatory Effect of Chalcones and Related Compounds", *Pharmaceutical Research*, 1998, 15, 39-46.
- [15] LE MARCHAND, L., "Cancer Preventive Effects of Flavonoids- A Review", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002, 56, 296-301.
- [16] SHIRLEY, B. W., "Flavonoid Biosynthesis: 'New' functions for an 'Old' Payhway", *Trends Plant Sci.*, 1996, 1, 377-382.
- [17] ZEBACK, R., DRESSLER, K., HESS, D., "Flavonoid Compounds from Polen and Stigma of *Petunia hybridia*: Inducers of the *vir* region of *Agrobacterium tumafacions* Ti Plasmid", *Plant Sci.*, 1989, 62, 83-91.
- [18] GEISSMAN, T. A., "The Chemistry of Flavonoid Compounds", The Maximillan Company, New York, 1962.
- [19] FINAR, I. L., "Organic Chemistry", Longman Scientific and Technical Publishing, 1991, v.2, p.782.
- [20] BAKER, W., "Molecular Rearrangement of Some o-Acyloxyacetophenones and the Mechanism of the Production of 3-Acylochromones", *J. Chem. Soc.*, 1933, 1381.
- [21] MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K., "Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XIV. The Action of Sodamide on 1-Acyloxy-2-acetonaphtones", *J. Chem. Soc.*, 1934, 1767.
- [22] HARIKRISHNAN, L. S., SHOWALTER, H. D. H., "A Novel synthesis of 2,3-disubstituted benzopyran-4-ones and application to the solid phase", *Tetrahedron*, 2000, 56, 515-519.
- [23] ARES, J. J., OUTT, P. E., KAKODKAR, S.V., BUSS, R. C., GEIGER, J. C., "A Convenient Large Scale Synthesis of 5-Methoxyflavone and Its Application to Anolog Preparation", *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7903-7905.
- [24] DU, Y., WEI, G., LINHARDT, J. L., "The First Total Synthesis of Calabricoside A", *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 6887-6890.
- [25] KONDO, T., OYAMA, K. I., YOSHIDA, K., "Chiral Molecular Recognition on Formation of a Metalloanthocyanin: A Supramolecular Metal Complex Pigmenr from Blue Flowers of *Salvia patens*", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40(5), 894-897.

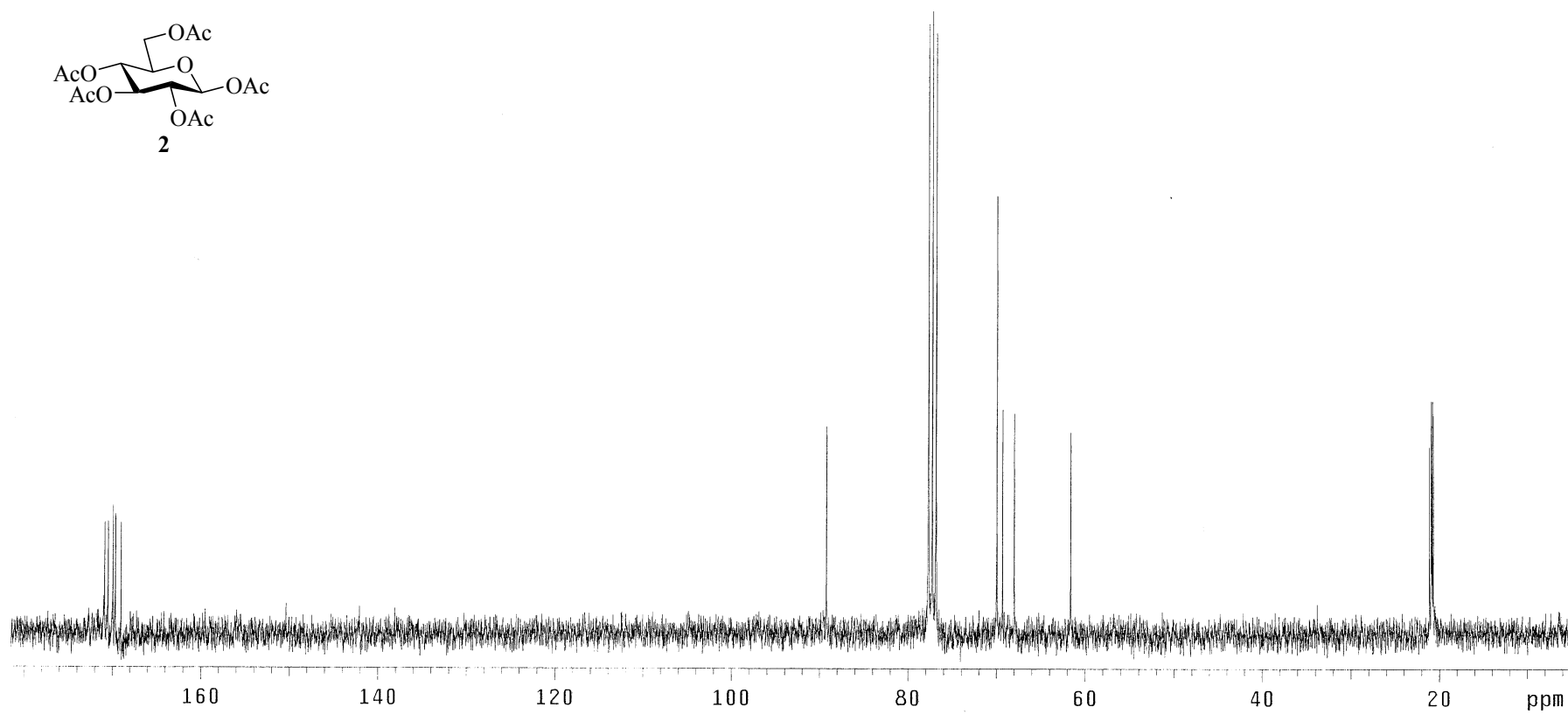
- [26] OYAMA, K. I., KONDO, T., "Total Synthesis of Apigenin 7,4'-di-*O*- β -*D*-glukopiranozit, a Component of Blue Flower Pigment of *Salvia patents*, and Seven Chiral Analogues", *Tetrahedron*, 2004, 60, 2025-2034.
- [27] SHIOZAKI, M., "Synthesis of 4',8-dihydroxyisoflavon-7-yl- α -*D*-Arabinofuranoside", *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 1477-1482.
- [28] CUI, J. M., FANG, G., DUAN, Y. B., LIU, Q., WU, L. P., ZHANG, G. H., WU, S., "Total Synthesis of Scutellarin-7-Glucuronide", *Jour. As. Natl. Prod. Res.*, 2005, 7(4), 655-660.
- [29] CHEN, Z., HU, Y., WU, H., JIANG, H., "Synthesis and Biological Evaluation of Flavonoids as Vasorelaxant Agents", *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*, 2004, 14, 3949-3952.
- [30] ZHU, C., PENG, W., LI, Y., HAN, X., YU, B., "Synthesis of 3-*O*-(β -*D*-xylopyranosyl)-(1-2)- β -*D*-glucopyranosyl)-3-*O*-(β -*D*-glucopyranosyl) Tamarixetin, The Putative Structure of Aescuflavoside A from The Seeds of *Aesculus Chinensis*", *Carbohydrate Research*, 2006, 341, 1047-1051.
- [31] LEWIS, P., KALTIA, S., WAHALA, K., "The Phase Transfer Catalysed Synthesis of Isoflavone-*o*-Glucosides", *J. Chem. Soc.*, 1998, *Perkin Trans. 1*, 2481-2483.
- [32] SATO, S., AKIYA, T., NISHIZAWA, H., SUZUKI, T., "Total Synthesis of Three Naturally Occuring 6,8-di-*C*-Glycosylflavonoids: Phloretin, Naringenin, and Apigenin bis-*C*- β -*D*-Glucosides", *Carbohydrate Research*, 2006, 341, 964-970.
- [33] LOOKER, J. H., HOLM, M. J., "A New Procedure for the Dehydrogenation of Flavanones with *N*-Bromosuccinimide", *J. Org. Chem.*, 1959, 56, 567-568.
- [34] KHANNA, M. S., SINGH, O. V., GARG, C. P., KAPOOR, R. P., "Oxidation of Flavanones Using Thallium (III) Salts: A New Route for the Synthesis of Flavones and Isoflavones", *J. Chem. Soc.*, 1992, *Perkin Trans. 1*, 2565-2568.
- [35] SINGH, O. V., KAPOOR, R. P., "Dehydrogenation of Flavanones to Flavones Using Thallium (III) Acetate (TTA)", *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 1459-1462.
- [36] LORETTE, N. B., GAGE, T. B., WENDER, S. H., "The Use of *N*-Bromosuccinimide and Pyridinium Bromide Perbromide in the Conversion of Flavanones into Flavones", *Cont. Dep. Chem. Uni. Okl.*, 1951, 2, 930-933.
- [37] SINGH, O. V., RAJ, G., "Manganese (III) Acetate Mediated Oxidation of Flavanones, *Synthetic Communications*, 2005, 35, 2723-2728.

- [38] PRAKASH, O., PAHUJA, S., GOYAL, S., SAWHNEY, S. N., MORIARTY, R. M., "1,2-Aryl Shift in the Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones: A New Useful Synthesis of Isoflavones", *Synlett Lett.*, 1990, 337-338.
- [39] SHANKER, G. C., MALLAIAH, B. V., SRIMANNARAYANA, G., "Dehydrogenation of Chromanones and Flavanones by 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ): A Facile Method for the Synthesis of Chromones and Flavones", *Synthesis*, 1982, 310-311.
- [40] AHMED, N., ALI, H., Van LIER, J. E., "Silica Gel Supported InBr_3 and InCl_3 : New Catalysts for the Facile and Rapid Oxidation of 2'-Hydroxychalcones and Flavanones to Their Corresponding Flavones under Solvent Free Conditions", *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 253-256.
- [41] MAVEL, S., DIKIC, B., PALAKAS, S. EMOND, P., et.al., "Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Flavone Derivatives as Potential Radioligands for Imaging the Multidrug Resistance-Associated Protein 1 (ABCC1/MRP1)", *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 2006, 14, 1599-1607.
- [42] LU, F., RALPH, J., "Facile Synthesis of 4-Hydroxycinnamyl p-Coumarates", *J. Agric. Food Chem.*, 1998, 46, 2911-2913.
- [43] RAMESH, G., MAHENDER, G., RAVINDRANATH, N., DAS, B., "A Mild, Highly Selective and Remarkably Easy Using Ammonium Acetate as a Neutral Catalyst in Aqueous Medium", *Tetrahedron*, 2003, 59, 1049-1054.
- [44] RAJABI, F., SAIDI, M. R., "A Cheap, Simple, and Versatile Method for Acetylation of Alcohols and Phenols and Selective Deprotection of Aromatic Acetates Under Solvent-Free Condition", *Synthetic Communications*, 2005, 35, 483-491.
- [45] FURNISS, B. S., "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th Edn., Longman, Harlow, England, 1989.
- [46] PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. R., "Purification of Laboratory Chemicals", 2nd Edn., Pergamon Pres, Oxford, England, 1982.
- [47] REDEMANN, C. E., NIEMANN, C., "Acetobromoglucose", *Organic Synthesis*, Vol. 3, 11-14.
- [48] GOGGIN, K. D., HAMMEN, P. D., KNUTSON, K. L., LAMBERT, J. F., WALINSKY, S. W., WATSON, H. A., "Commercial Synthesis of α -D-Cellobiosyl Bromide Heptacetate", *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1994, 60, 253-256.
- [49] VEITCH, N. C., GRAYER, R. J., IRWIN, J. L., TAKEDA, K., "Flavonoid Cellobiosides from *Salvia uliginosa*", *Phytochemistry*, 1998, 48(2), 389-393.

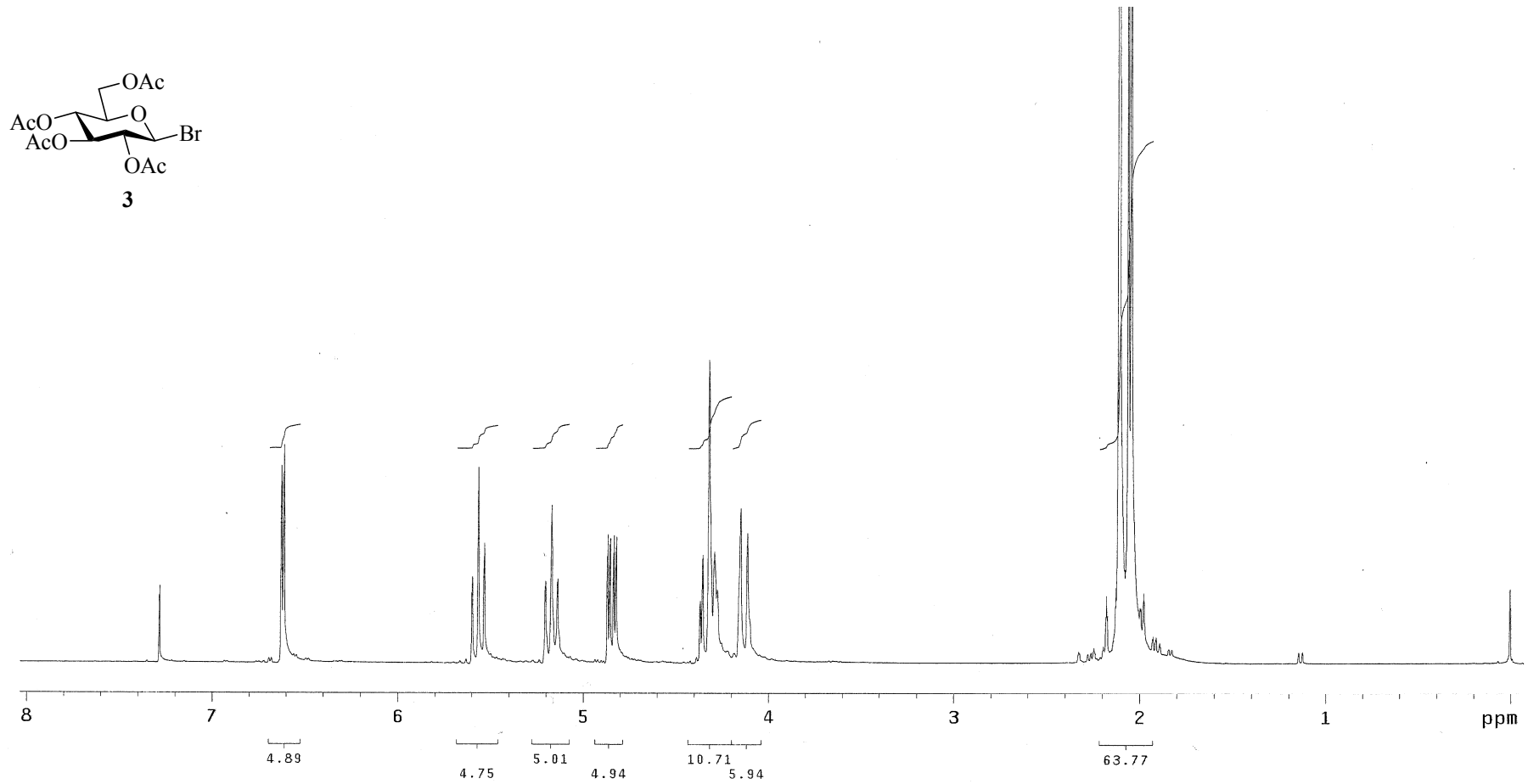
EKLER



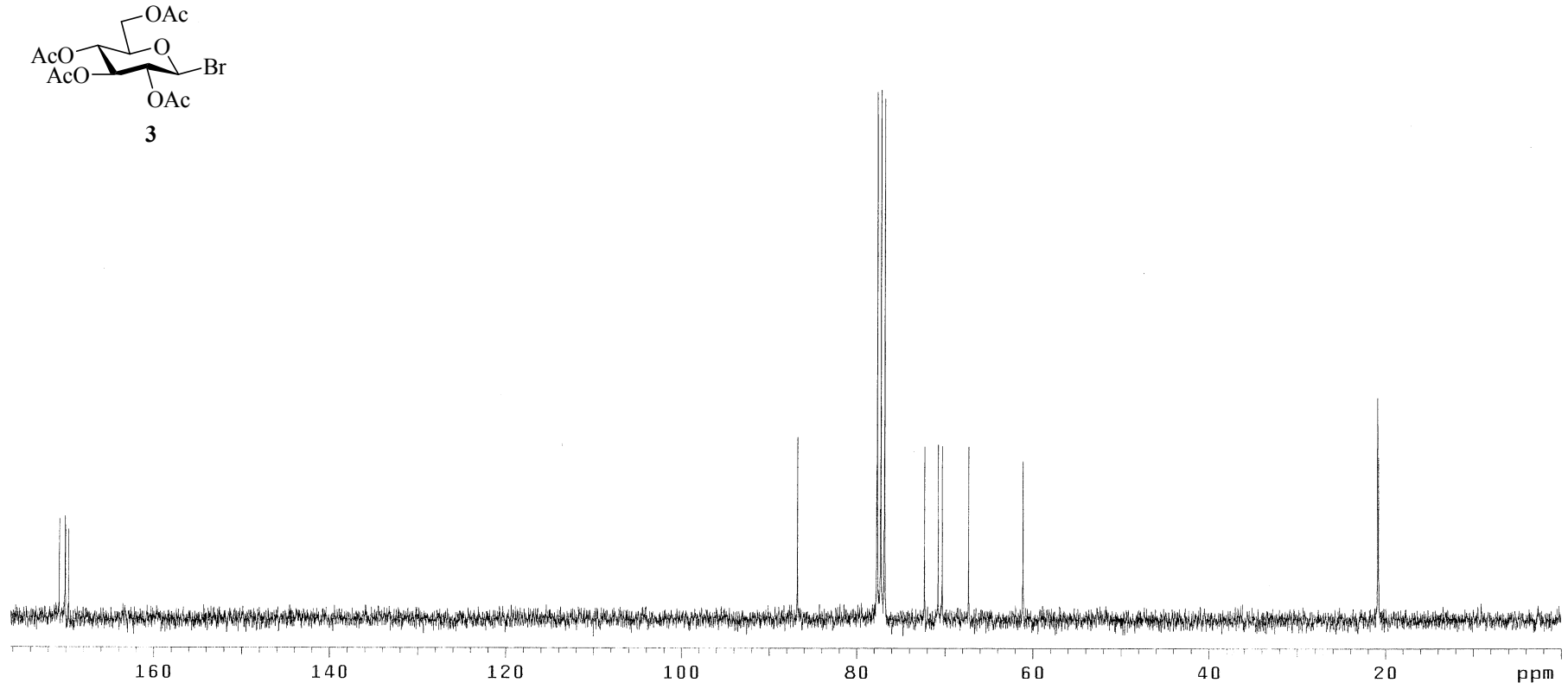
Şekil A.1. β -D-pentaasetilglükopiranoz (2) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



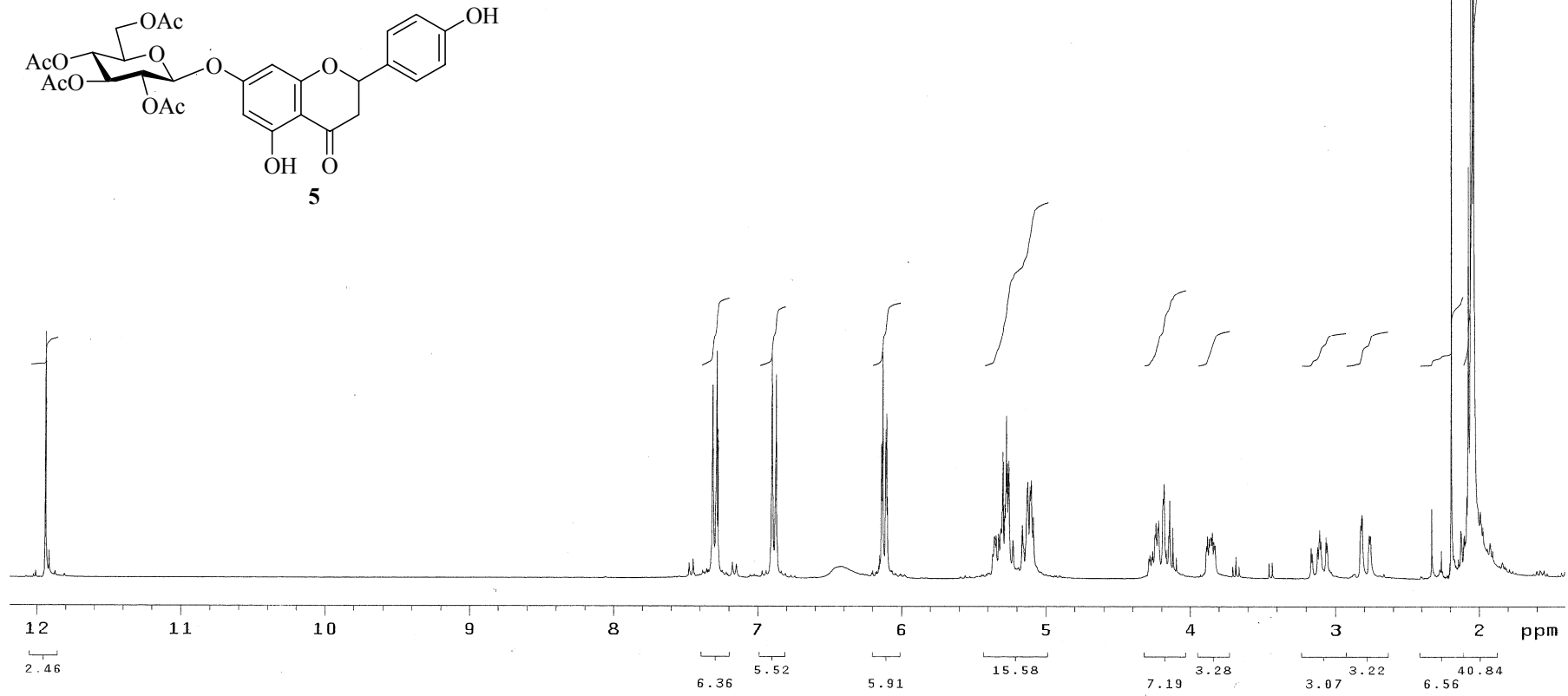
Şekil A.2. β -D-pentaasetilglükopiranoz (2) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



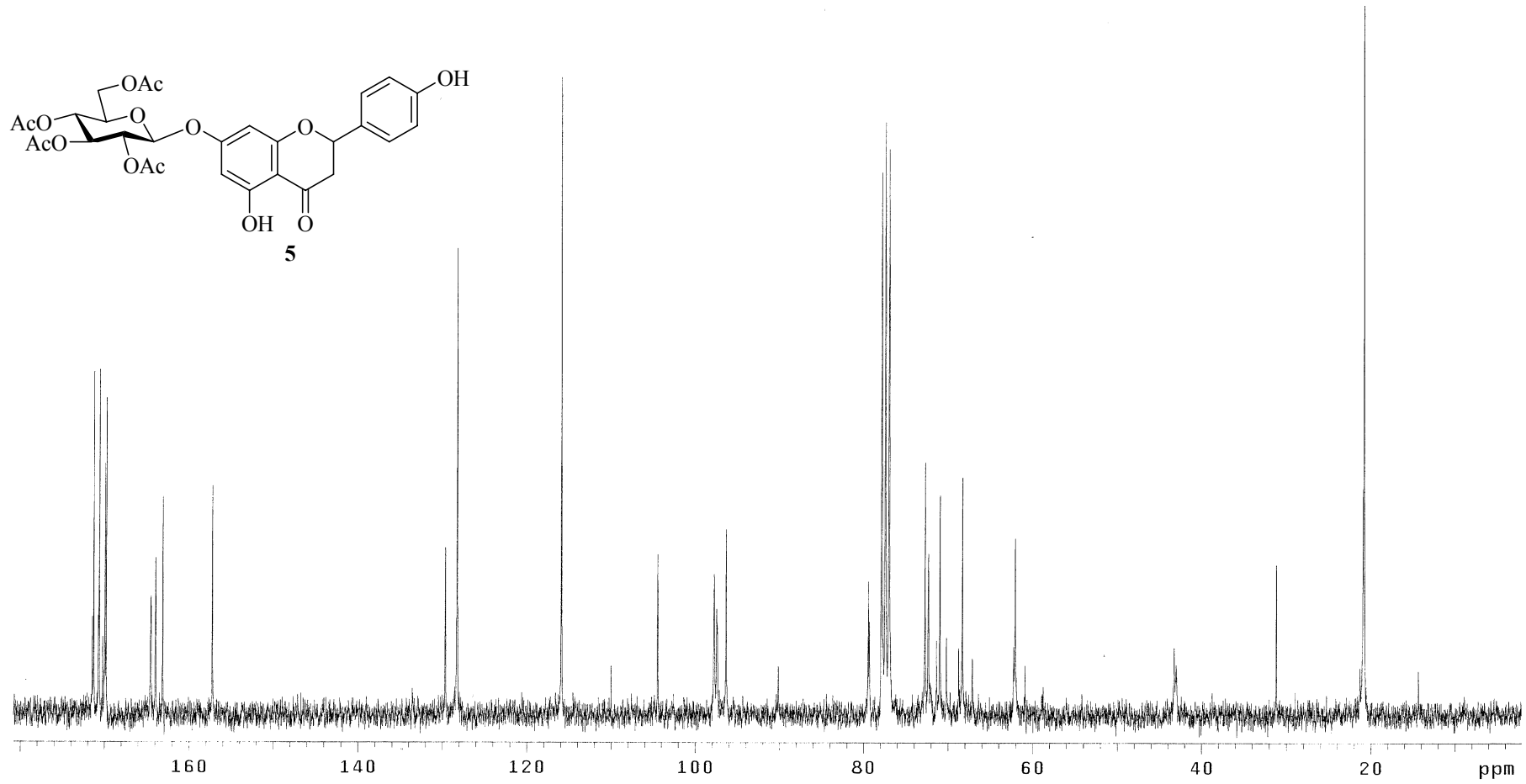
Şekil A.3. 2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil bromür (3) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



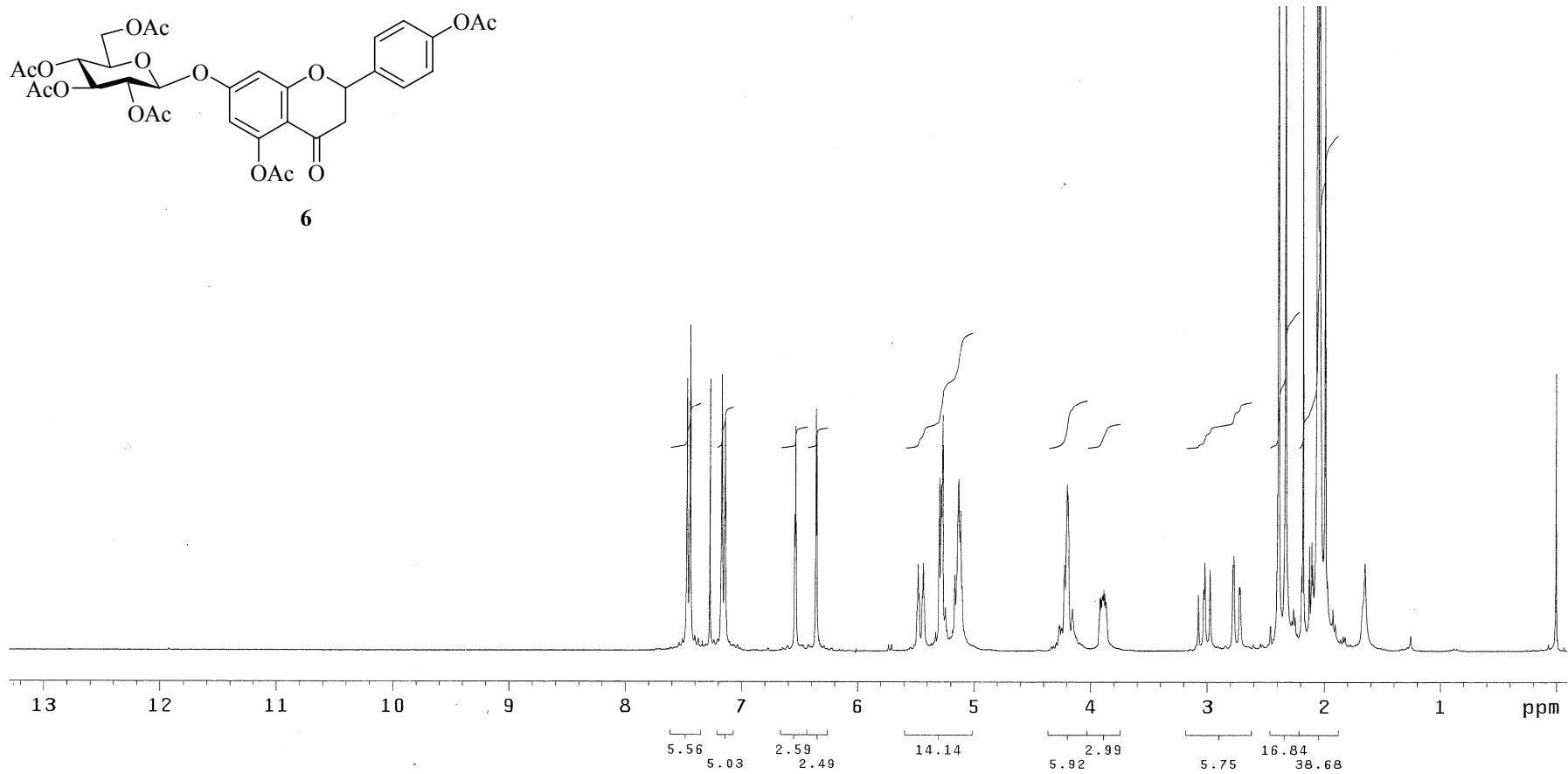
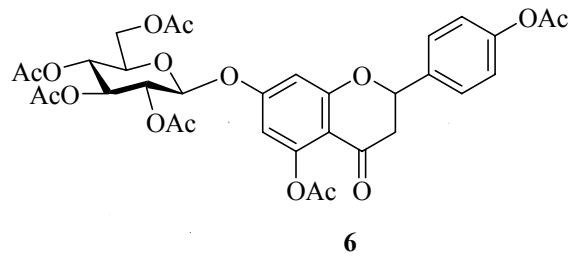
Şekil A.4. 2,3,4,6-Tetraasetil-β-*d*-glukopiranozil bromür (3) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



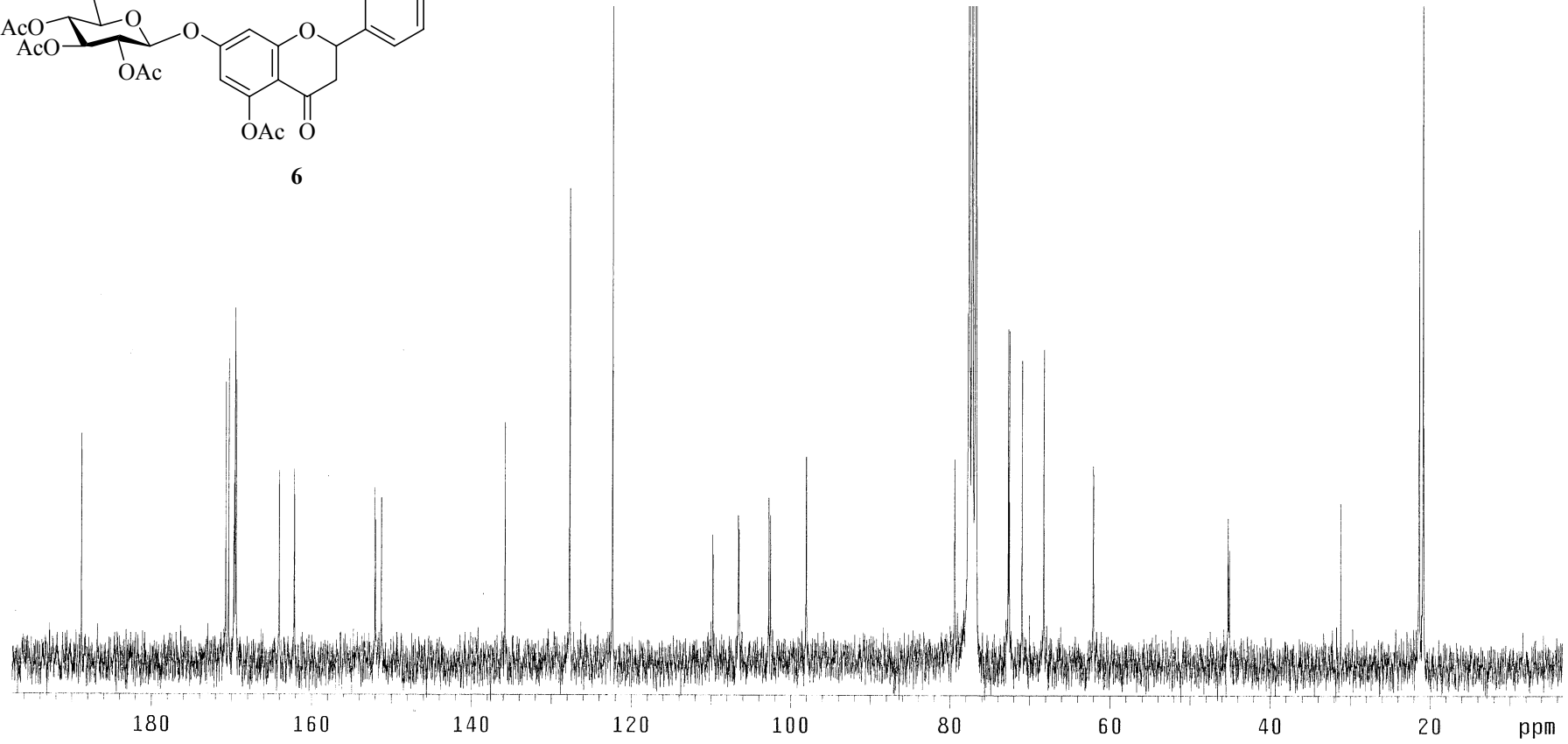
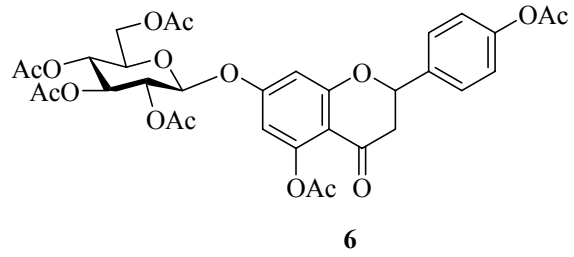
Şekil A.5. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-naringenin (5) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



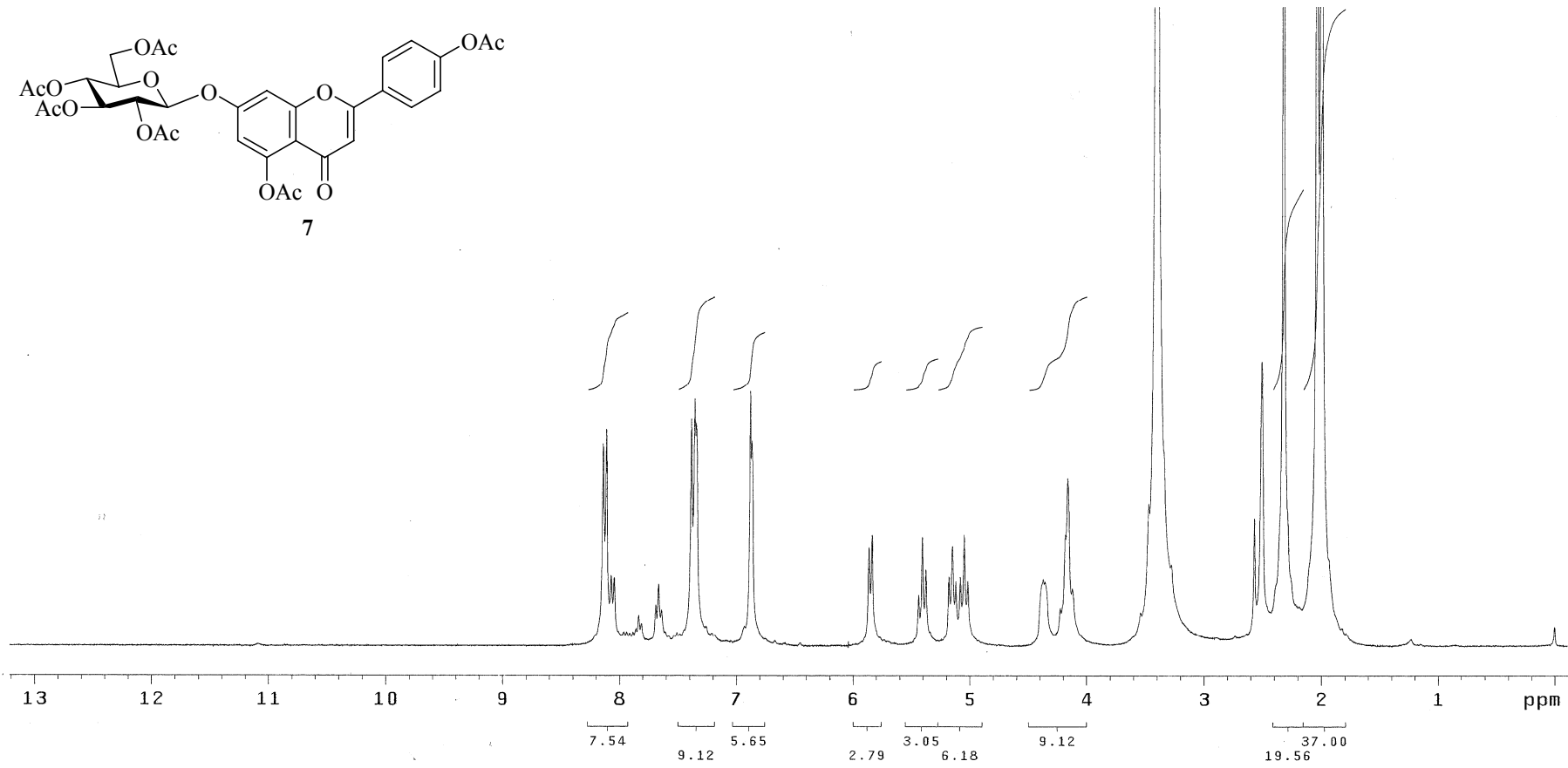
Şekil A.6. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-naringenin (5) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



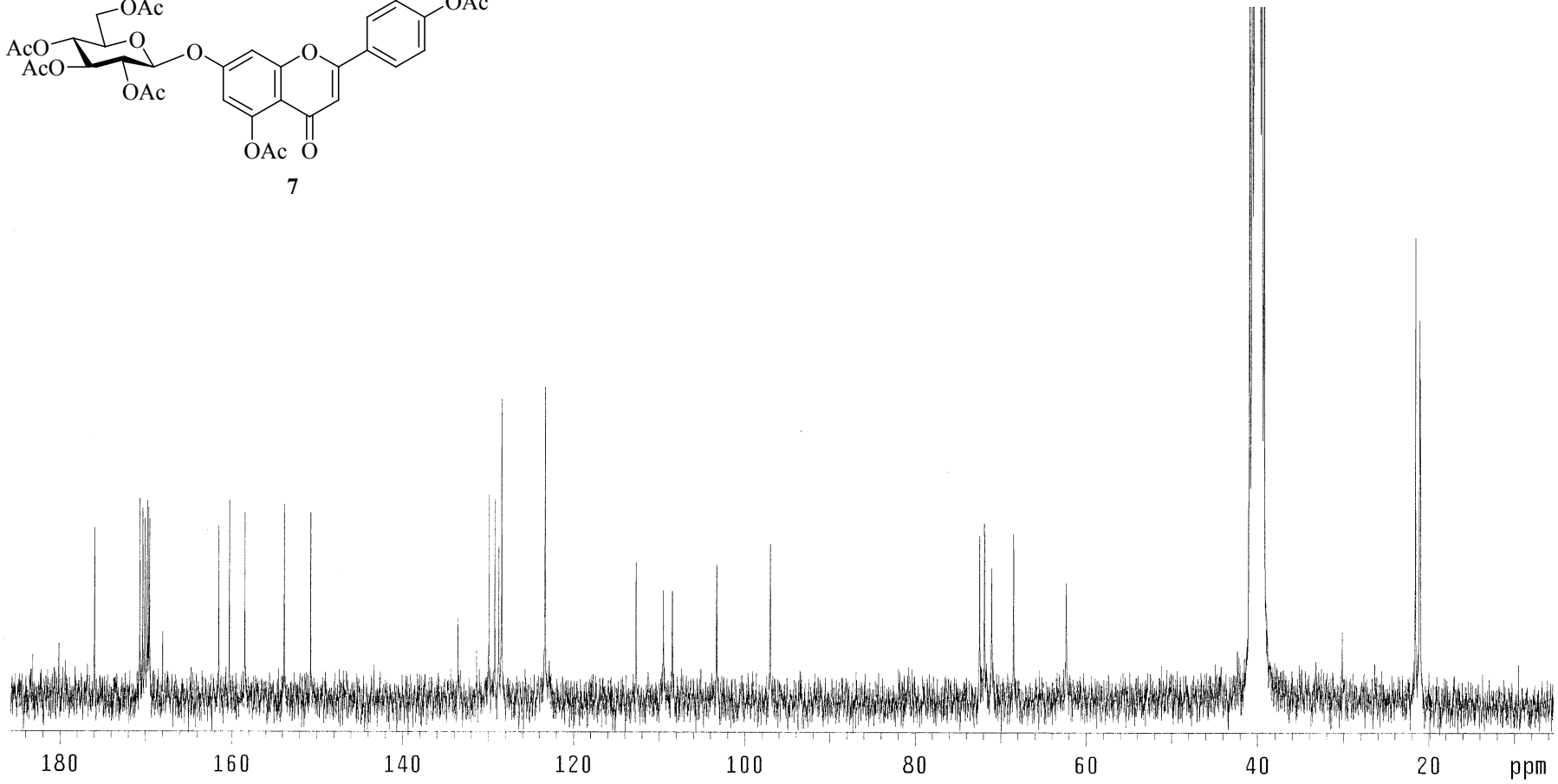
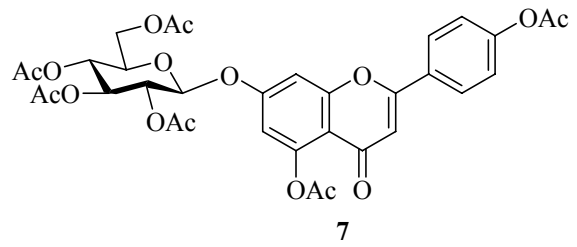
Şekil A.7. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glukopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (6) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



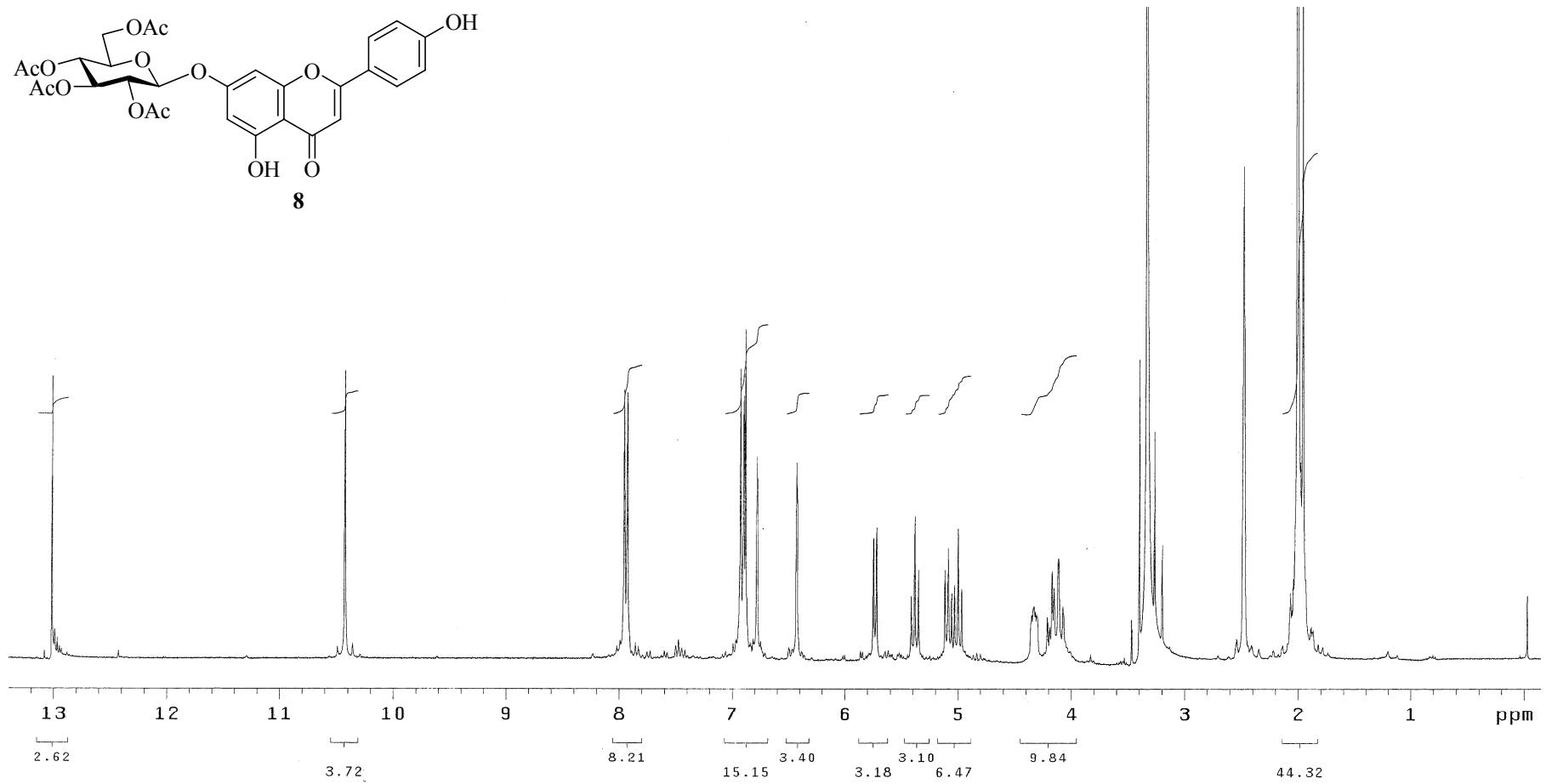
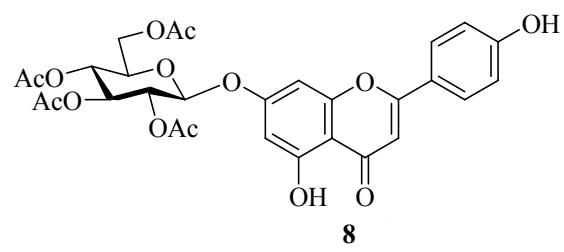
Şekil A.8. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil)-6,4'-diasetil- naringenin (6) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



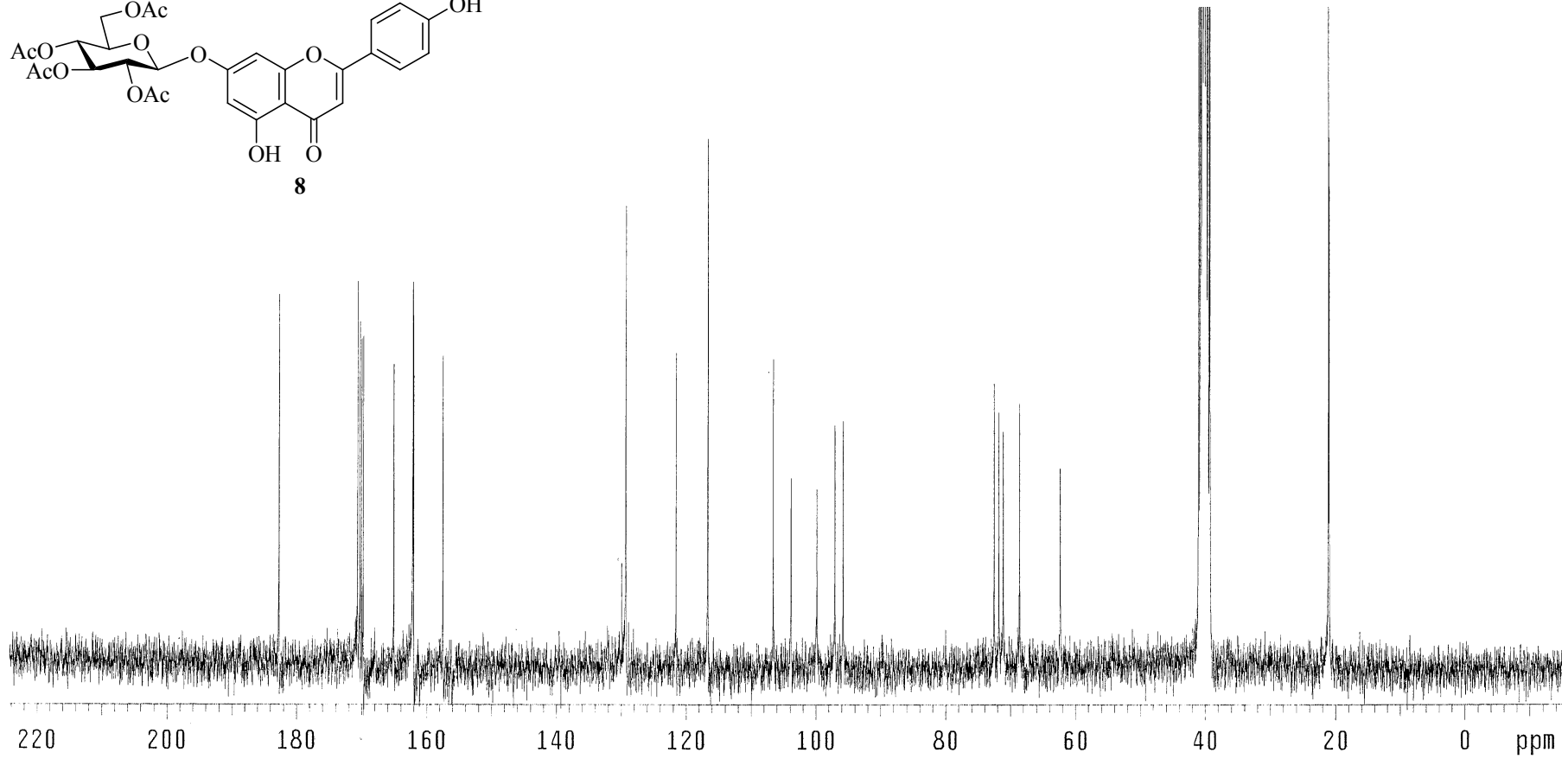
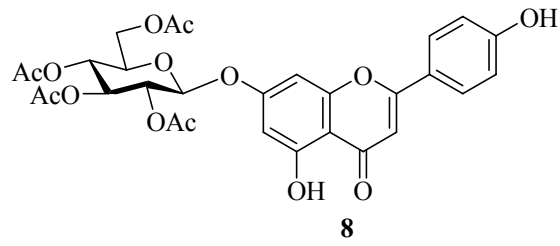
Şekil A.9. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil-β-d-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



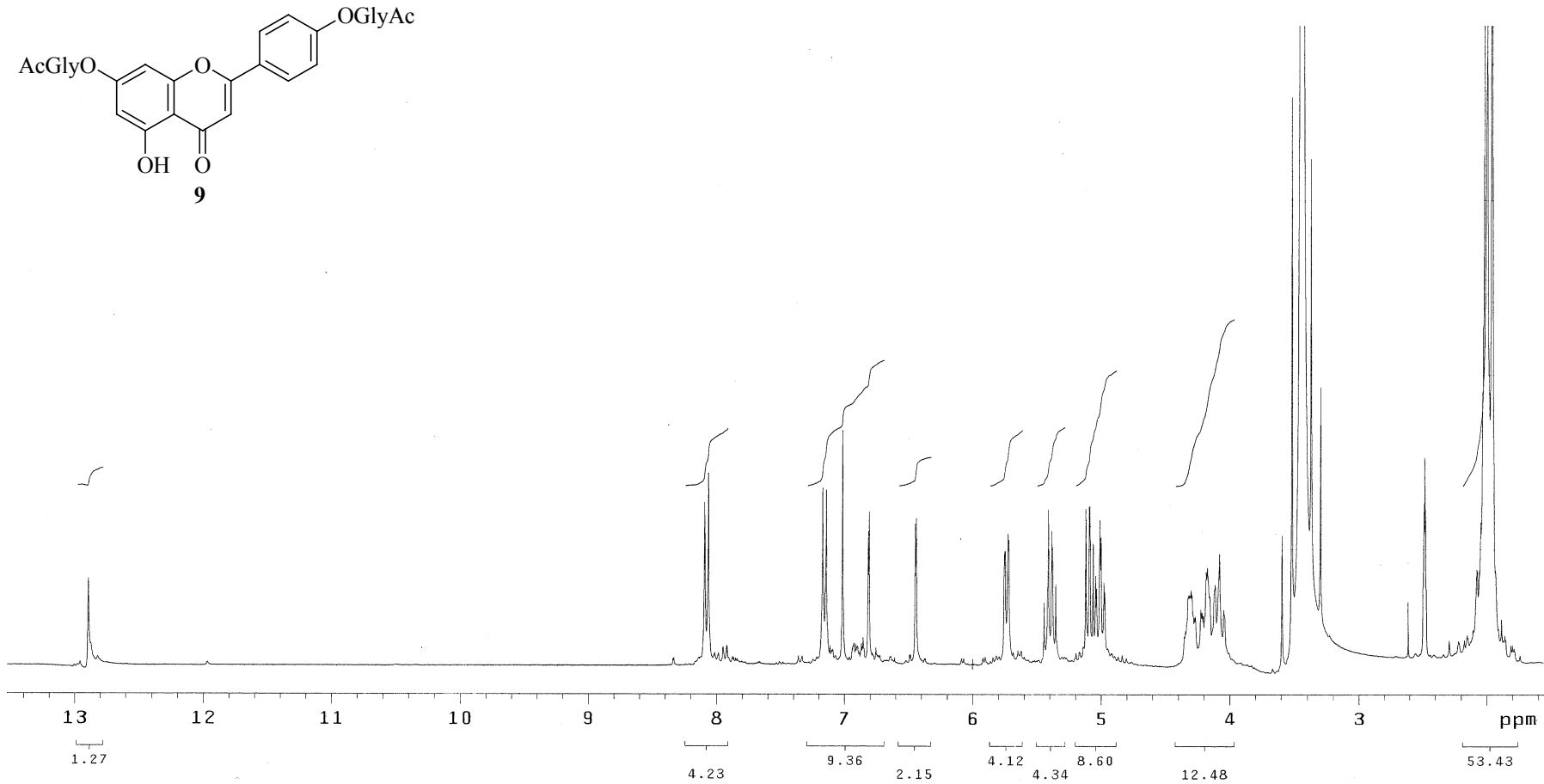
Şekil A. 10. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (7) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



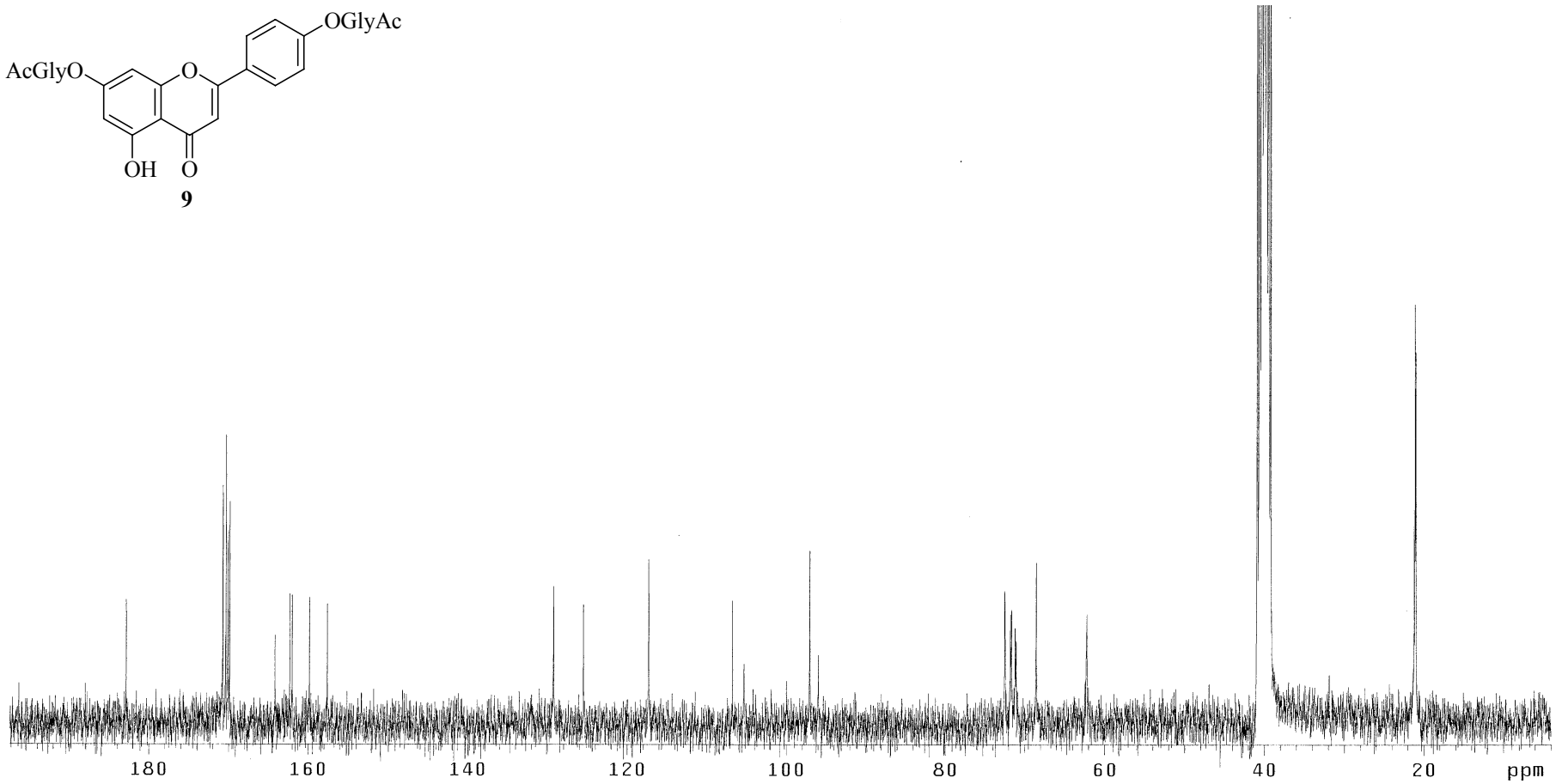
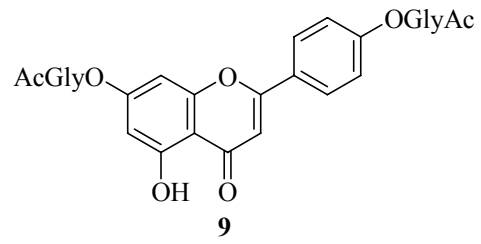
Şekil A.11. 7-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin (8) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



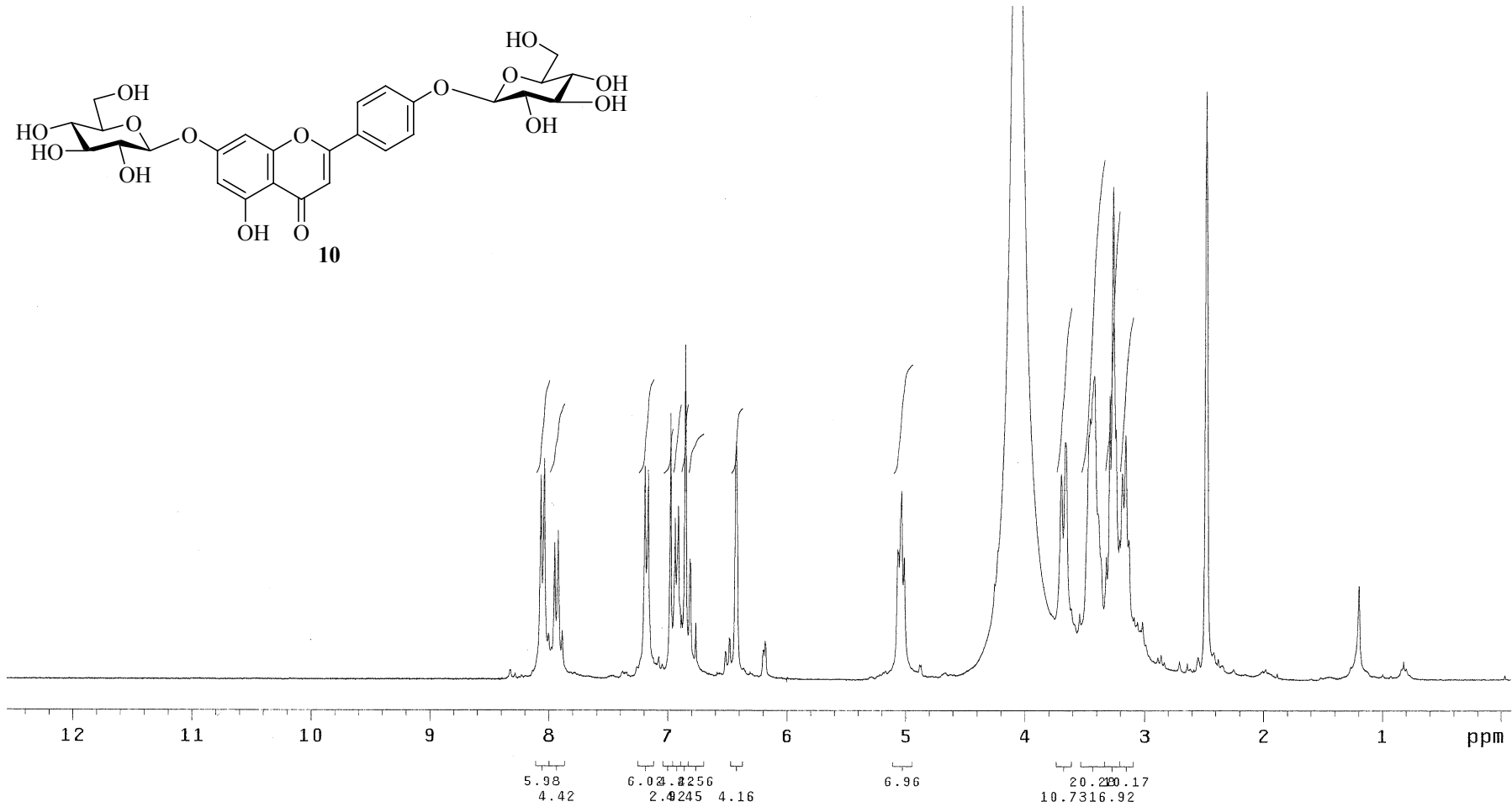
Şekil A.12. 7-*O*-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin (8) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



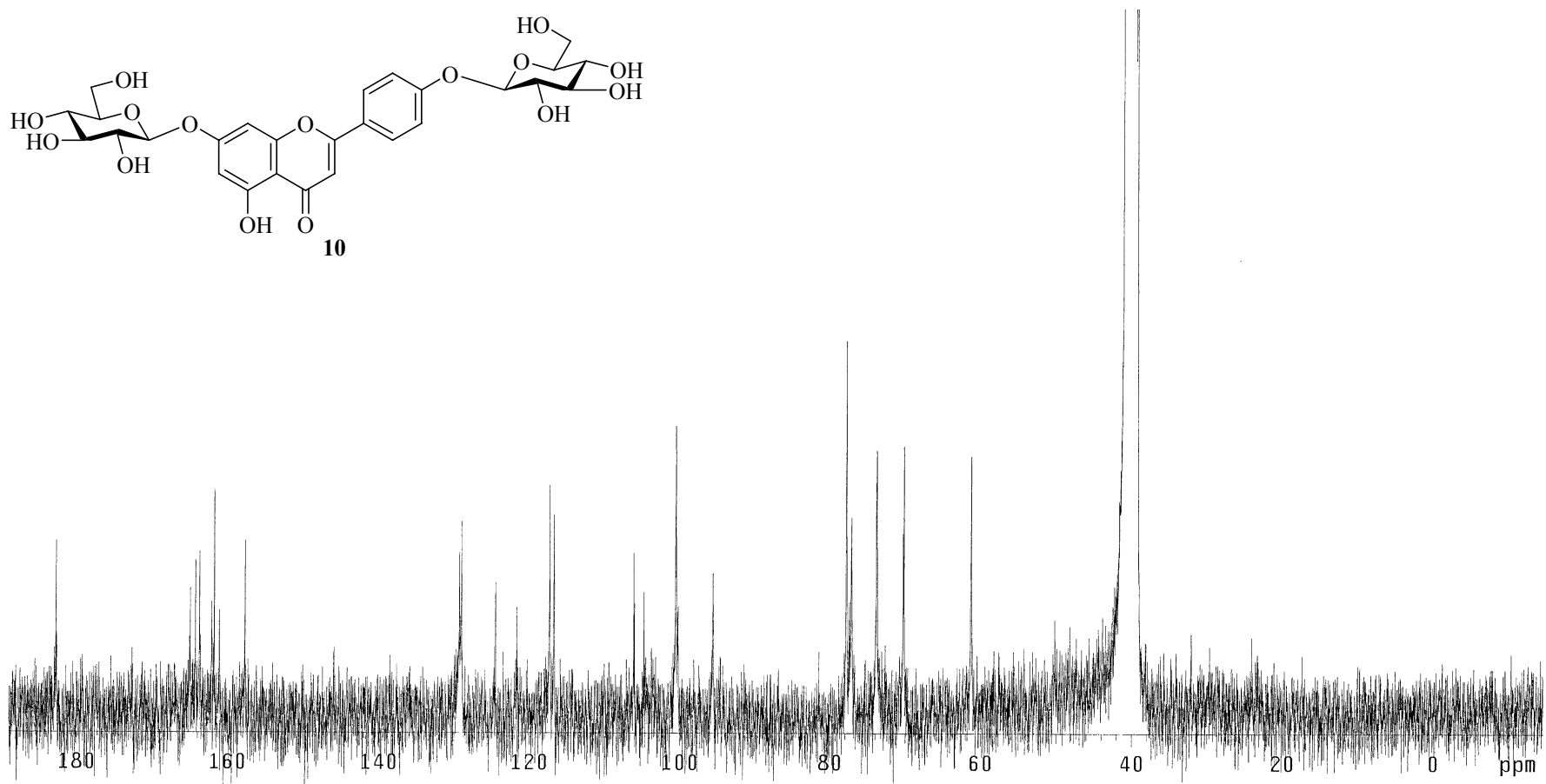
Şekil A.13. 7,4'-di-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (9) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



Şekil A.14. 7,4'-di-O-(2,3,4,6-Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (9) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



Şekil A.15. 7,4'-di-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (10) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Şekil A.16. 7,4'-di-*O*-β-*D*-glikopiranozil-apigenin (10) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Fatih Sönmez, 1980 yılında Bursa'da doğdu, ilk öğrenimini Bursa'da tamamladı. 2004 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2004 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. Aralık 2006 yılından beri Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.