

**APIGENİN 7-O- β -D-SELLOBİOSİD-4'-O- β -D-
GLİKOPİRANOSİD'İN TOTAL SENTEZİ**

Proje No: 105T251

Doç.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Yrd.Doç.Dr. Mehmet NEBİOĞLU
Yrd.Doç.Dr. Şenol BEŞOLUK
Arş.Gör. Fatih SÖNMEZ

MAYIS 2008
SAKARYA

ÖNSÖZ

Bu çalışmada 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin, 7-*O*- β -D-sellobiyozil apigenin ve 7,4'-*O*-di- β -D-glikopiranozil apigenin bileşiklerinin total sentezi gerçekleştirilmiştir.

TÜBİTAK tarafından 105T251 nolu proje ile desteklenen bu çalışma Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Bu çalışma ile flavonoit *O*-glikozitlerin total sentezinde kullanılan özellikle oksidasyon ve seçici deasetilleme basamakları geliştirilerek, yüksek verim, ılıman şartlar, zaman ve çözücü tasarrufu bakımından çokça tercih edilebilecek bir yöntem ortaya çıkarılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve Kütle spektrumları alınarak yapıları doğrulanmıştır.

Bu çalışmaya katkılarından dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xv
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ	3
2.1. Flavonoitler	3
2.1.1. Flavonoitlerin yapı özellikleri ve sınıflandırılması	3
2.1.2. Flavonoitlerin biyosentezi	5
2.1.3. Flavonoitlerin biyolojik önemi	7
2.1.4. Flavonoitlerin 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. <i>Salvia</i> Bitkisi	11
2.3. Flavonoitlerin Sentezi	12
2.3.1. Flavonoitlerin bazı klasik sentez yöntemleri	13
2.3.1.1. Kostanecki flavon sentezi	13
2.3.1.2. Baker-Venkataraman düzenlenmesi	14
2.3.1.3. Kalkon-flavanon izomerizasyonu	15

2.4. Flavonoit Glikozitler	15
2.4.1. Flavonoit <i>O</i> -glikozitler	17
2.4.2. Flavonoit <i>C</i> -glikozitler	19
2.4.3. Flavonoit glikozitlerin spektroskopik özellikleri	20
2.4.3.1. ¹ H NMR spektroskopisi	20
2.4.3.2. ¹³ C NMR spektroskopisi	21
2.4.3.3. Kütle spektroskopisi	22
2.4.4. Flavonoit glikozitlerin sentezi	23
2.4.4.1. Flavonoit türevlerine glikozitlerin bağlanması ..	24
2.4.4.2. Flavanon türevlerinin yükseltgenmesi	26
2.4.4.3. Koruma gruplarının kaldırılması	28
BÖLÜM 3.	
GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	31
3.2. Deneysel Yöntemler	32
3.2.1. Yöntem A: Şeker birimlerinin asetillenmesi	32
3.2.2. Yöntem B: Anomerik bromlama	32
3.2.3. Yöntem C: 7- <i>O</i> -Glikozilleme	33
3.2.4. Yöntem D: Fenolik hidroksil gruplarının asetillenmesi ..	33
3.2.5. Yöntem E: Naringenin apigenine yükseltgenmesi	34
3.2.6. Yöntem F: Seçici deasetilleme	34
3.2.7. Yöntem G: 4'- <i>O</i> -Glikozilleme	35
3.2.8. Yöntem H: Deasetilleme	35
BÖLÜM 4.	
BULGULAR	36
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	47
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	59

KAYNAKLAR	62
EKLER	66
Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları	67
Proje Ekibi	122
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU	123

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
AcCell	: Heptaasetil sellobiyozil
AcGly	: Tetraasetil glikopiranozil
Cell	: Sellobiyozil
°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	: Glikopiranozil
Hz	: Hertz
LiHMDS	: Lityum polianyonlar
m	: multiplet (çoklu)
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
mL	: mililitre
mmol	: milimol
NBS	: N-Brom Suksinimit
NMR	: Nukleer manyetik rezonans
OMOM	: Metoksimetileter
o.s.	: Oda sıcaklığı
Otr	: Tritil(trifenilmetil)eter
ppm	: milyonda bir

s	: singlet (tekli)
t	: Triplet (üçlü)
TBAB	: Tetrabutylamonyumbromür
TBS	: Tersiyer butilsilil
THF	: Tetrahidrofuran
TMG	: 1,1,3,3-tetrametilguanidin
TTA	: Talyum (III) asetat
TTS	: Talyum (III) toluen-p-sülfonat
δ (ppm)	: kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -sellobiyozil-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozil apigenin bileşiğinin sentez stratejisi	2
Şekil 2.1.	Flavonoitlerin ana iskeletini oluşturan 1,3-difenilpropan yapısı...	3
Şekil 2.2.	Flavonoit yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları	5
Şekil 2.3.	Flavonoitlerin biyosentezi	6
Şekil 2.4.	Flavonoitlerin kütle fragmentleri	11
Şekil 2.5.	<i>Salvia uliginosa</i> bitkisi	12
Şekil 2.6.	Benzopiranon iskeletinin sentezi için retrosentez yaklaşımlar	13
Şekil 2.7.	Kostanecki sentezi	13
Şekil 2.8.	Baker-Venkataraman düzenlenmesi	14
Şekil 2.9.	1,3-diketon eldesi için diğer bazı yöntemler	15
Şekil 2.10.	Kalkon eldesi ve flavanon izomerizasyonu	15
Şekil 2.11.	Flavanoid <i>C</i> - ve <i>O</i> -glikozitlerin oluşumu ve yapısı	16
Şekil 2.12.	Flavonoitlerin α- ve β-glikozit yapıları	16
Şekil 2.13.	Apigeninin 7- <i>O</i> pozisyonuna bağlanabilen bazı şeker birimleri ve yapıları	18
Şekil 2.14.	Pentozit ve heksozitlerin kütle fragmentleri	22
Şekil 2.15.	Glukuronidlerin kütle fragmentleri	23
Şekil 2.16.	Flavonoit <i>C</i> -glikozitlerin kütle fragmentleri	23
Şekil 5.1.	7,4'-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozil-apigenin bileşiğinin total sentezi	47
Şekil 5.2.	7,4'-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün numaralandırılmış yapısı	48
Şekil 5.3.	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -sellobiyozil-apigenin bileşiğinin total sentezi	52
Şekil 5.4.	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün numaralandırılmış yapısı	53

Şekil 5.5.	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -sellobiyozil-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozil-apigenin bileşiğinin total sentezi	54
Şekil 5.6.	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -sellobiyozil-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün numaralandırılmış yapısı	55
Şekil A.1.	β- <i>D</i> -pentaasetilglikopiranoz (a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	67
Şekil A.2.	β- <i>D</i> -pentaasetilglikopiranoz (a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	68
Şekil A.3.	2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil bromür (1a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	69
Şekil A.4.	2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil bromür (1a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	70
Şekil A.5.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6 – Tetraasetil - β - <i>D</i> -glikopiranozil)- naringenin (2a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	71
Şekil A.6.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6 – Tetraasetil - β - <i>D</i> -glikopiranozil)- naringenin (2a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	72
Şekil A.7.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6 – Tetraasetil - β - <i>D</i> -glikopiranozil)- naringenin (2a) molekülünün IR spektrumu	73
Şekil A.8.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (3a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	74
Şekil A.9.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (3a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	75
Şekil A.10.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (3a) molekülünün IR spektrumu	76
Şekil A.11.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ...	77
Şekil A. 12.	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ...	78
Şekil A. 13	7- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil-β- <i>D</i> -glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4a) molekülünün IR spektrumu	79

Şekil A.14.	7 - <i>O</i> - (2,3,4,6- Tetraasetil – β - <i>D</i> - glikopiranozil)- apigenin (5a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	80
Şekil A.15.	7 - <i>O</i> - (2,3,4,6- Tetraasetil – β - <i>D</i> - glikopiranozil)- apigenin (5a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	81
Şekil A.16.	7 - <i>O</i> - (2,3,4,6- Tetraasetil – β - <i>D</i> - glikopiranozil)- apigenin (5a) molekülünün IR spektrumu	82
Şekil A.17.	7,4'-di- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>D</i> -glikopiranozil)- apigenin (6a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	83
Şekil A.18.	7,4'-di- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>D</i> -glikopiranozil)- apigenin (6a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	84
Şekil A.19.	7,4'-di- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetraasetil- β - <i>D</i> -glikopiranozil)- apigenin (6a) molekülünün IR spektrumu	85
Şekil A.20.	7,4'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glikopiranozil- apigenin (7a) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	86
Şekil A.21.	7,4'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glikopiranozil- apigenin (7a) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	87
Şekil A.22.	7,4'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glikopiranozil- apigenin (7a) molekülünün IR spektrumu	88
Şekil A.23.	7,4'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün kütle spektrumu	89
Şekil A.24.	. β - <i>D</i> -oktaaasetilsellebioz (b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	90
Şekil A.25.	β - <i>D</i> -oktaaasetilsellebioz (b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	91
Şekil A.26.	Heptaasetil- β - <i>D</i> -sellobiyozil bromür (1b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	92
Şekil A.27.	Heptaasetil- β - <i>D</i> -sellobiyozil bromür (1b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	93
Şekil A.28.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β - <i>D</i> -sellobiyozil)-naringenin (2b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	94
Şekil A.29.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β - <i>D</i> -sellobiyozil)-naringenin (2b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	95

Şekil A.30.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-naringenin (2b) molekülünün IR spektrumu	96
Şekil A.31.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (3b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	97
Şekil A.32.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (3b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	98
Şekil A.33.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (3b) molekülünün IR spektrumu	99
Şekil A.34.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (3b) molekülünün kütle spektrumu	100
Şekil A.35.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	101
Şekil A. 36.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	102
Şekil A. 37.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4b) molekülünün IR spektrumu	103
Şekil A. 38.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4b) molekülünün kütle spektrumu	104
Şekil A.39.	7- <i>O</i> -β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	105
Şekil A.40.	7- <i>O</i> -β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	106
Şekil A.41.	7- <i>O</i> -β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün IR spektrumu ...	107
Şekil A.42.	7- <i>O</i> -β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün kütle spektrumu	108
Şekil A.43.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (5b) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	109
Şekil A.44.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (5b) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	110
Şekil A.45.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (5b) molekülünün IR spektrumu	111
Şekil A.46.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (5b) molekülünün kütle spektrumu	112

Şekil A.47.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'- <i>O</i> -(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6b) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)	113
Şekil A.48.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'- <i>O</i> -(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6b) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)	114
Şekil A.49.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'- <i>O</i> -(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6b) molekülünün IR spektrumu	115
Şekil A.50.	7- <i>O</i> -(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'- <i>O</i> -(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6b) molekülünün kütle spektrumu	116
Şekil A.51a.	7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)	117
Şekil A.51b.	7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)	118
Şekil A.52.	7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)	119
Şekil A.53.	7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün IR spektrumu	120
Şekil A.54.	7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil-apigenin (7b) molekülünün kütle spektrumu	121

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Flavonoitlerin hetero halkadaki -C ₃ - yapısına göre sınıflandırılması	4
Tablo 2.2.	Flavonoitlerde 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 flavonoit C- ve O- glikozitlerin şeker karbonlarının ¹³ C NMR rezonansları	22
Tablo 2.5.	Flavonoit türevlerine glikozit bağlanma yöntemlerinde önemli uygulamalar	24
Tablo 2.6.	Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler	26
Tablo 2.7.	Koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılmasında (deasetilleme) önemli uygulamalar	29
Tablo 5.1.	7,4'-di-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün, bulunan ve literatür ¹ H ve ¹³ C NMR dataları	51
Tablo 5.2.	7-O-β-D-sellobiyozil-apigenin molekülünün (5) bulunan ve literatür ¹ H ve ¹³ C NMR dataları	53
Tablo 5.3.	7-O-β-D-sellobiyozil-4'-O-β-D-glikopiranozil-apigenin molekülünün (7b) bulunan ve literatür ¹ H ve ¹³ C NMR dataları	58

ÖZET

Anahtar kelimeler: Flavonoit glikozitler, Flavonoitler, Apigenin

Flavonoitler ve diğler polifenol glikozitler bitkilerde doğal ürün olarak yaygınca bulunurlar. Çoğu flavonoit 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.

7-*O*-β-D-sellobiyozil-4'-*O*-β-D-glikopiranozil apigenin, 7-*O*-β-D-sellobiyozil apigenin ve 7,4'-*O*-di-β-D-glikopiranozil apigenin bileşikleri *Salvia uliginosa* bitkisinden izole edilmiştir.

Bu çalışmada, doğal ürünler olan bu flavonoit *O*-glikozitler, ticari olarak kolay elde edilebilir ve ucuz bir bileşik olan naringeninden başlanarak sentezlenmiştir. Total sentez, glikozilasyon, seçici deasetilasyon ve yükseltgenme basamaklarını içeren 5-6 aşamada kabul edilebilir bir verimle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve kütle spektrumları alınarak yapıları aydınlatılmıştır.

TOTAL SYNTHESIS OF APIGENIN 7-O- β -SELLOBIOSID-4'-O- β -D-GLIKOPİRANOSİD

SUMMARY

Key Words: Flavonoid glycosides, 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, represent 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-O- β -D-cellobioside-4'-O- β -D-glycopyranoside, apigenin 7-O- β -D-cellobioside and apigenin 7,4'-O-di- β -D-glycopyranoside were recently isolated from petals of *Salvia uliginosa*.

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

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Flavonoitler çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Flavonoitlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipit peroksi radikallerini yakaladığı, bu yüzden de çok iyi bir antioksidant olduğu çeşitli araştırmalar sonunda tespit edilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).

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 (HARBORNE, 1988).

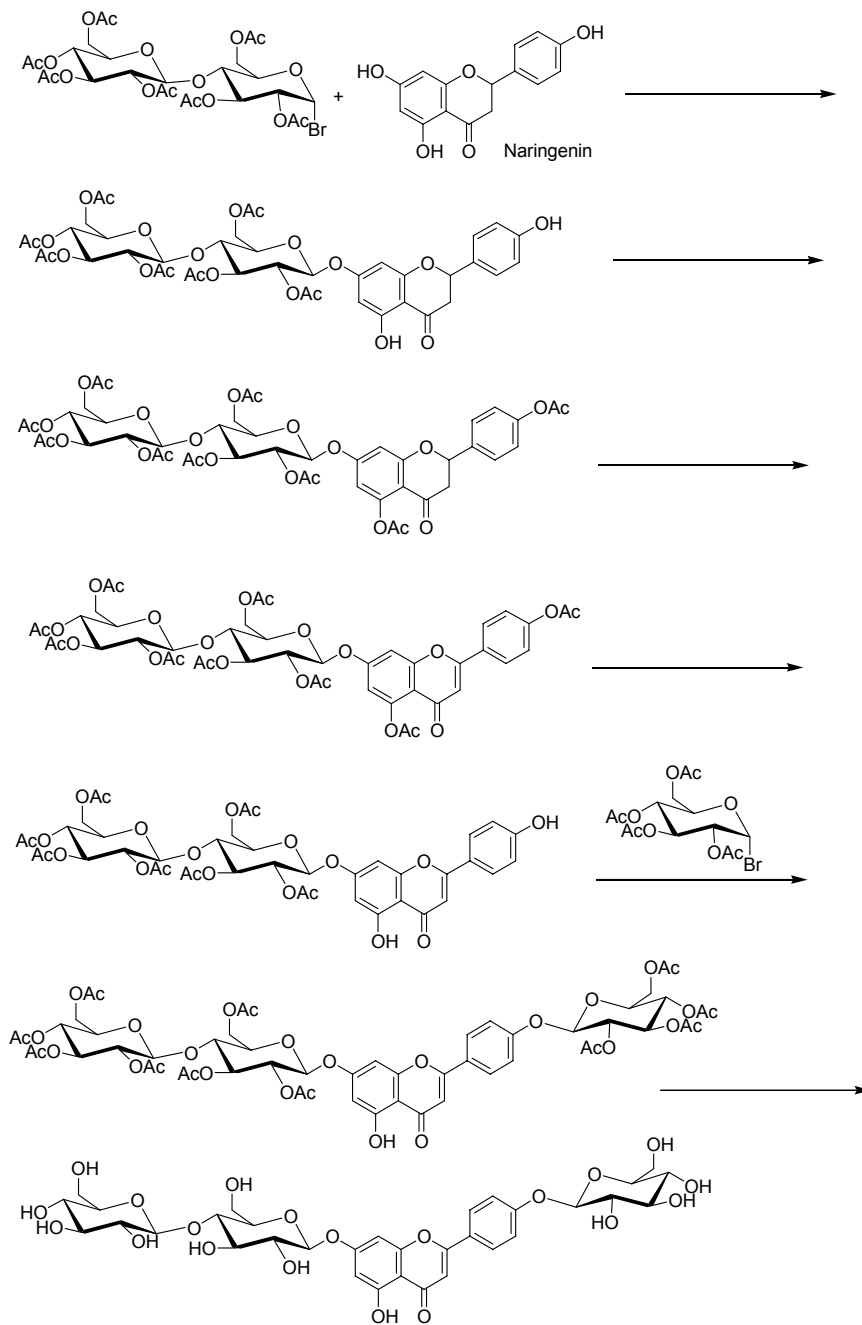
Flavonoit glikozitleride benzer olarak bitki aleminde yaygın olarak bulunan (HARBORNE, 1988), antioksidant (HERTOG, 1993), hepatoprotektant (KREN, 1998), UV-ışığa karşı koruyucu (MARKHAM, 1998), antibakteriyel ve antikanserojen (HARBORNE, 1999) gibi çok farklı biyolojik etkiye sahip bileşiklerdir.

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 (HARBORNE, 1988). 1980'li yıllara kadar dört binden fazla flavonoit ve flavonoit glikozit türevlerinin bitkilerden izole edildiği bilinmektedir (MARKHAM, 1982).

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

Bu çalışmada, *Salvia uliginosa* bitkisinden izole edilen (VEITCH, 1998) ve daha önce total sentezi yapılmamış olan 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin ve 7-*O*- β -D-sellobiyozil apigenin bileşiklerinin total sentezinin ilk defa gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca daha önce total sentezi yapılan (OYAMA, 2004), 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin bileşiğinin total sentez yönteminin geliştirilmesi de amaçlanmıştır. Bu sentezler için izlenecek genel strateji Şekil 1.1'de verilmektedir.



Şekil 1.1. 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin bileşiğinin sentez stratejisi

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

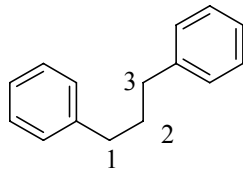
2.1. Flavonoitler

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

Son yıllarda flavonoitlerin endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılması için yürütülen araştırmaların sayısı artmaktadır. Bu bileşiklerin antioksidant özellikleri, çeşitli ürün ve malzemeleri boyama yetenekleri, metallerle bileşik oluşturma ve tabaklama maddelerinin bileşenine katılmalarından dolayı, besin, tekstil, deri, metalurji, tıp, ziraat ve benzer alanlarda kullanılma olasılıkları artmaktadır (BİLALOĞLU, 1997).

2.1.1. Flavonoitlerin yapı özellikleri ve sınıflandırılması

Son yıllara kadar bitkilerden izole edilen 4000'den fazla flavonoit kökenli bileşik bilinmektedir (HARBORNE, 2001). Flavonoitlerin 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).

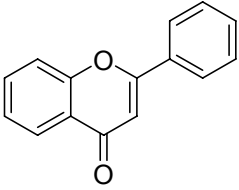
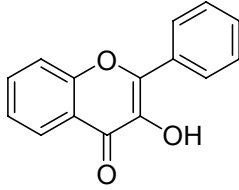
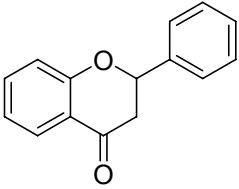
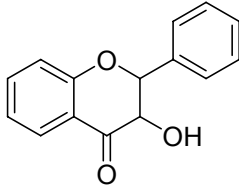
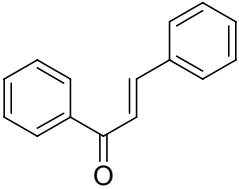
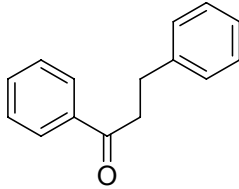
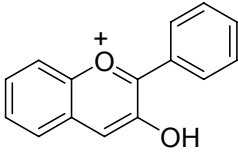


Şekil 2.1. Flavonoitlerin ana iskeletini oluşturan 1,3-difenilpropan yapısı

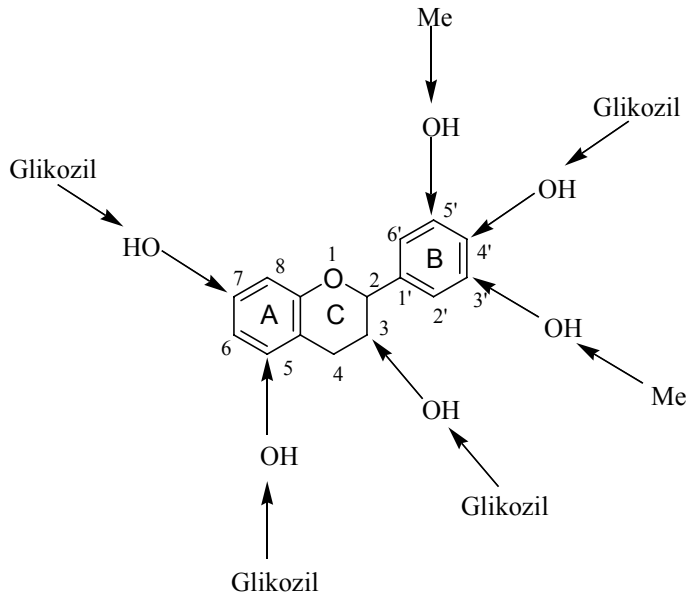
Difenil propan iskeleti içeren doğal bileşikler, fenil gruplarının propan zincirine bağlanma pozisyonlarına göre flavonoit, izoflavonoit ve neoflavonoitler olmak üzere üç ana grupta

toplanırlar. Bu grupların her biride çeşitli alt sınıflara ayrılırlar. Flavonoit yapılarında C₃-sisteminin oluşturduğu heterosiklik halka değişik yükseltgenme derecelerinde bulunabilir. Buna bağlı olarak bilinen flavonoit sınıflarından bazıları Tablo 2.1'de verilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).

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

	
Flavonlar	Flavonoller
	
Flavanonlar	Flavanonoller
	
Kalkonlar	Dihidrokkalkonlar
	
Antosiyanidinler	

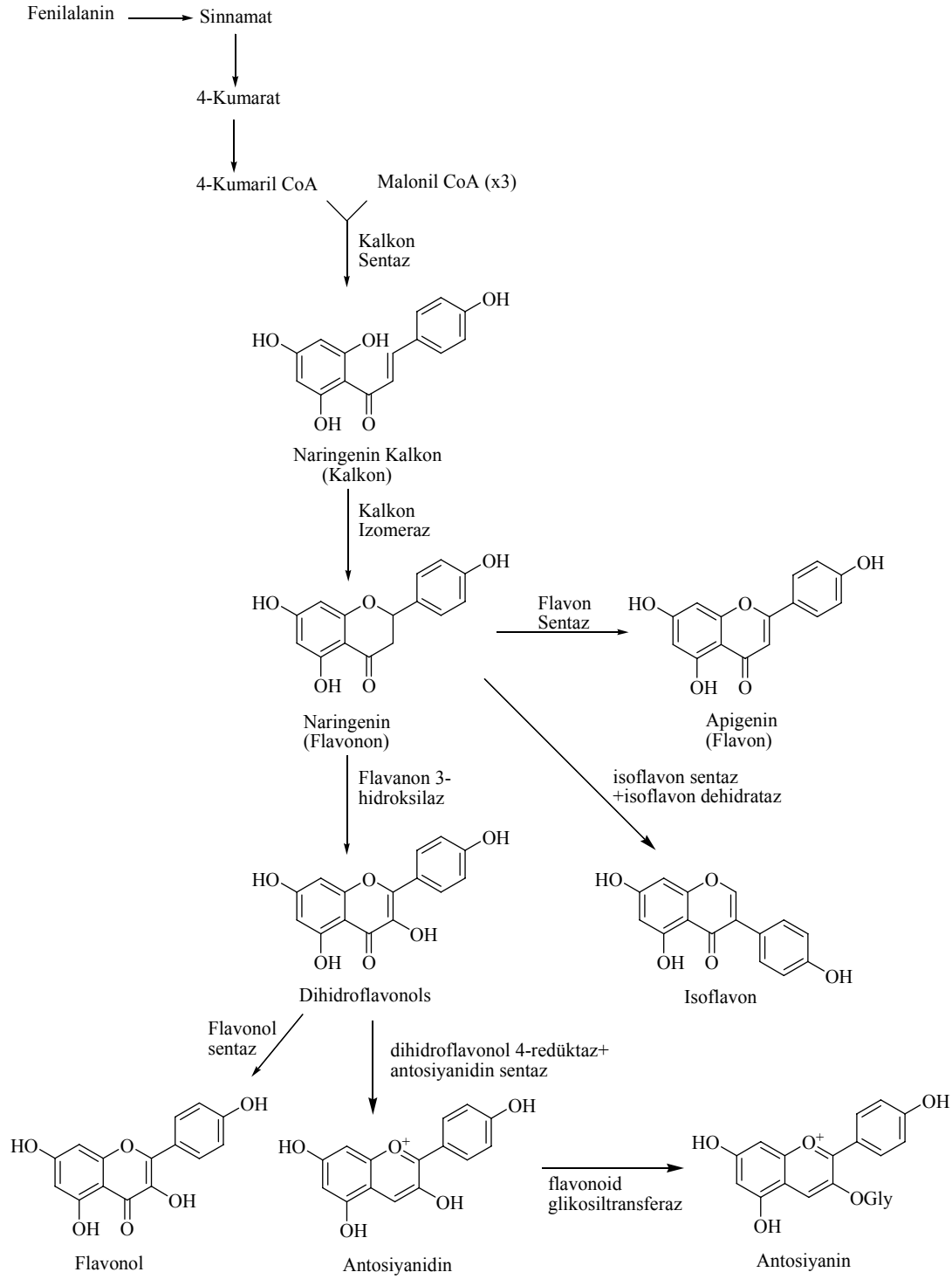
Flavonoitlerin yapı çeşitliliği, yalnız difenil propan iskeletinin farklı yapılarda düzenlenme özelliği ile sınırlı değildir. Aynı zamanda, her sınıf içinde, aromatik halkalara bağlı sübstituentlerin sayısı, türü ve pozisyonları flavonoitlerin yapı çeşitliliğine neden olan faktörlerdir. Flavonoit yapılarında sübstituentlerin genel yerleşme pozisyonları Şekil 2.2'de verilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).



Şekil 2.2. Flavonoit yapılarında substituentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları

2.1.2. Flavonoitlerin biyosentezi

Biyosentez araştırmalarından elde edilen bilgilere göre flavonoitlerin 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 kalkonlar oluşur (KÜÇÜKİSLAMOĞLU, 1996). Yükseltgenme, indirgenme, alkilasyon, açılasyon ve düzenlenme gibi esas iskelet üzerinde değişikliklerle oluşan flavonoitlerin biyosentezi Şekil 2.3'de verilmiştir (BYRNE, 1996, MARTENS, 2005, LI, 2006).



Şekil 2.3. Flavonoitlerin biyosentezi

2.1.3. Flavonoitlerin biyolojik önemi

Bazı flavonoitlerin biyolojik aktivite göstermesinden dolayı, flavonoitlere karşı ilgi 1940'lı yıllardan itibaren artmaya başlamıştır. Bu ilginin başlıca nedenlerinden biri, 1936 yılında limon kabuklarından elde edilen flavonoitli bir preparatın P-vitamin aktivitesi göstermesi olmuştur (BİLALOĞLU, 1997).

Flavonoit araştırmalarının en aktif alanını insan sağlığına sağladığı katkılar oluşturmaktadır. Farklı araştırma grupları flavonoitlerin, antiinflamatuvar, antioksidant, antimikrobiyal, antibakteriyal ve antikanserojenik etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir (HSIEH, 1998, HARBORNE, 2000, LE MARCHAND, 2002).

Flavonoitlerin 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.

Flavonoitler kan damarlarına etkileri ile birlikte, zayıf kalp kuvvetlendirici maddeler olarak bilinirler. Başka bir araştırma sonuçlarına göre kuarsetin, rutin ve bazı flavonoller zayıf kalbi kuvvetlendirme, nabızı normalleştirme özelliğine sahiptirler.

Flavonoitlerin en önemli özelliklerinden biri de, karaciğer fonksiyonuna olumlu etkileridir. Flavonoitlerin safra salgılanmasını hızlandırdıkları, karaciğerin barbiturat ve arsenik gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etki ettikleri açıklanmıştır (BİLALOĞLU, 1997).

Flavonoitlerin bitkilere renk verme, UV ışınlarından koruma gibi özellikleri olduğunda tespit edilmiştir. Bu nedenle kozmetik ürünlerde özellikle koruyucu kremlerde önemli bir katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (SHIRLEY, 1996). Bunlardan başka flavonoitler, bitkilerde enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına etki ederler. Ayrıca solunumu ve fotosentezi düzenleme ve bulaşıcı hastalıklara karşı savunma fonksiyonlarına sahiptirler (ZEBACK, 1989).

2.1.4. Flavonoitlerin spektroskopik özellikleri

2.1.4.1. ¹H NMR spektroskopisi

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

Tablo 2.2. Flavonoitlerde 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 multipler)
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 çözelti 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 flavonoitler için çözücü olarak polaritesi yüksek olan DMSO-d₆ kullanılmaktadır (BİLALOĞLU, 1997, MARKHAM, 1982).

2.1.4.2. ¹³C NMR spektroskopisi

Flavonoitler, değişik alt sınıflarının temel karbon iskeletinde, farklı özelliklerde karbon atomları içerirler. Aromatik halkaların substitue derecesi, temel flavonoit yapısında bulunan kuaterner rezonanslarının ve yapıdaki eşdeğer olmayan karbon atomlarının toplam sayısı ¹³C NMR spektrumundan kolayca belirlenebilir. Flavonoit 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 $-OCH_3$ karbonları δ 50-60 ppm, aromatik $-CH_3$ 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 (BİLALOĞLU, 1997, MARKHAM, 1982, KÜÇÜKİSLAMOĞLU, 1996).

Apigenin ve naringenin bileşiklerinin DMSO- d_6 çözücüsündeki ^{13}C NMR spekturumundaki kimyasal kayma değerleri Tablo 2.3'de verilmiştir (KÜÇÜKİSLAMOĞLU, 1996).

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

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

^{13}C NMR analizi için gerekli olan minimum madde miktarı 5-10 mg olsa da, iyi bir spektrumun daha kısa sürede alınabilmesi için 20-50 mg kadar numunenin kullanılması önerilmektedir (MARKHAM, 1982).

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 (MARKHAM, 1982).

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.

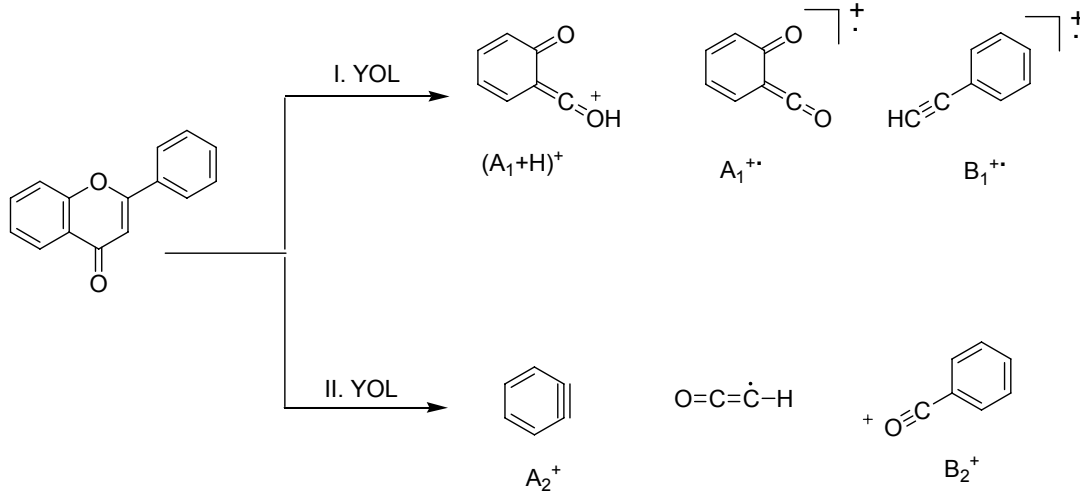
M^+-28 (29); CO (COH) kaybı, heterosiklik C halkasından keto grubunun çıkmasıyla oluşur.

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 (MARKHAM, 1982, KÜÇÜKİSLAMOĞLU, 1996).



Şekil 2.4. Flavonoitlerin kütle fragmentleri

2.2. *Salvia* bitkisi

Salvia, Lamiaceae familyasına ait 900 kadar tür içeren önemli bir bitki sınıfıdır ve bazı türleri dünyanın çeşitli bölgelerinde ilaç ve yemek yapımı için yetiştirilmektedir. *Salvia* L. türlerinde çoğunlukla flavonlar, flavonoller ve bunların glikozitleri şeklinde olmak üzere çeşitli flavonoitler yaygın olarak bulunmaktadır. Son yıllarda bu bitkilerden biyolojik olarak aktif bileşenlerinin izole edilmesi ve tanımlanması üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır (LU, 2002).

Salvia L. sınıfındaki çoğu türler, pembeden kırmızıya ve maviden mora, çok belirgin farklı renklerdeki çiçekleriyle tanınmaktadırlar. Bu renklerin oluşumunda renkli antosiyanin ve renksiz flavonoit kopigmentleri ile metal iyonlarının kompleksi rol oynamaktadır.

Salvia uliginosa, Güney Amerika'ya ait uzun ömürlü şifalı bir bitkidir ve göz alıcı gök mavisi çiçekleri nedeniyle (Şekil 2.5) ilk defa Royal Botanic Gardens'de ekilerek geliştirilmiştir. 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin, 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin ve 7-*O*- β -D-sellobiyozil apigenin bileşikleri *Salvia uliginosa* bitkisinin taç yaprağından izole edilmiştir (VEITCH 1998).



Şekil 2.5. *Salvia uliginosa* bitkisi

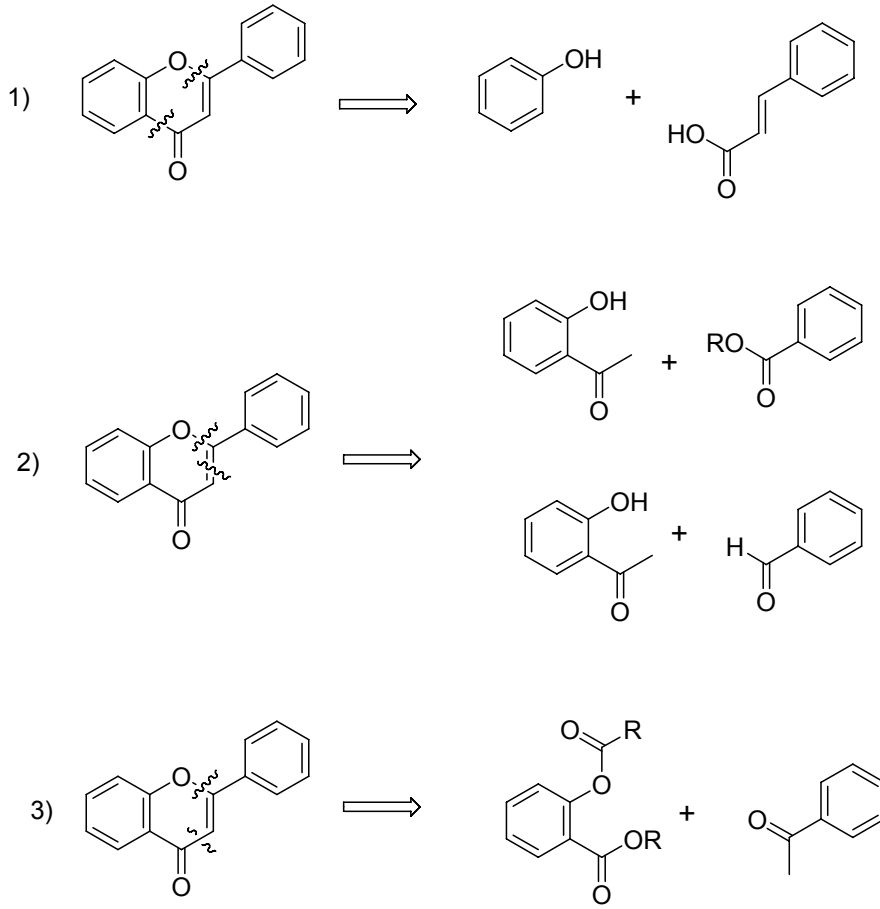
2.3. Flavonoitlerin Sentezi

Flavonoitler 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.

Flavonoit 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 flavonoitlerin sahip olduğu 4*H*-1-benzopiran-4-on halka sisteminin oluşumuna göre şekillenir. Bu benzopiranon halkasının eldesi için üç farklı retrosentez önerilmektedir (Şekil 2.6) (GEISSMAN, 1962).

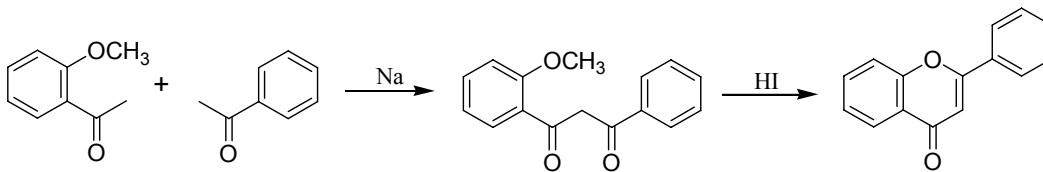


Şekil 2.6. Benzopiranon iskeletinin sentezi için retrosentez yaklaşımlar

2.3.1. Flavonoitlerin bazı klasik sentez yöntemleri

2.3.1.1. Kostanecki flavon sentezi

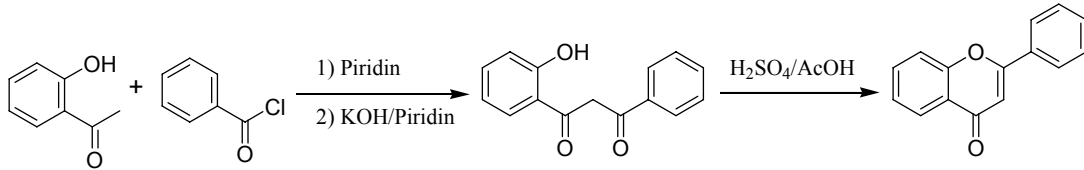
Flavonlar ilk kez von Kostanecki tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.7) (FINAR, 1991). Flavonların genel sentez yöntemlerinden biri olan bu reaksiyonda, öncelikle, o-metoksi asetofenon ile asetofenon metalik sodyum varlığında 1,3-diketona dönüşür. Daha sonra, bu ürünün kuvvetli asit ile muamelesiyle siklodehidrasyon sonucu flavon elde edilir.



Şekil 2.7. Kostanecki sentezi.

2.3.1.2. Baker-Venkataraman düzenlenmesi

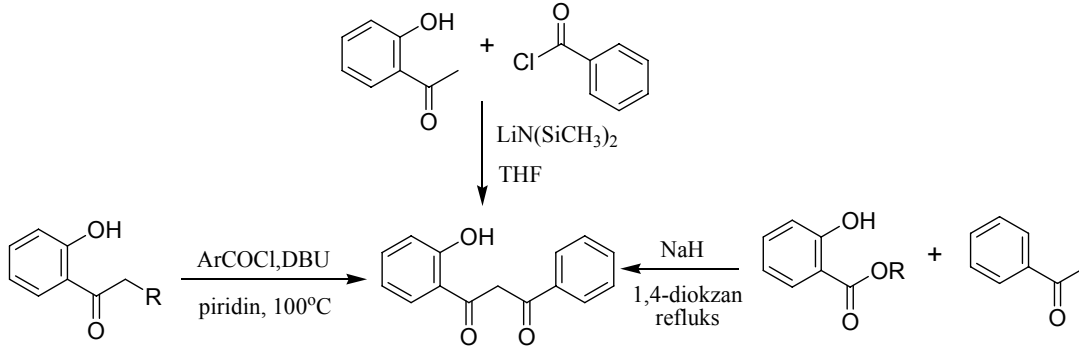
1,3-Diketon ara ürününün oluşumu için bir diğer yöntem 2-hidroksi asetofenonun *O*-açillenmesi ile açiloksaçilbenzen ara ürününün oluşması, daha sonra da Baker-Venkataraman düzenlenmesidir (BAKER, 1933, MAHAL, 1934). Açiloksaçilbenzen ara ürününün piridin içinde baz ile reaksiyonu sonucu oksijen atomuna 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 2.8).



Şekil 2.8. 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:

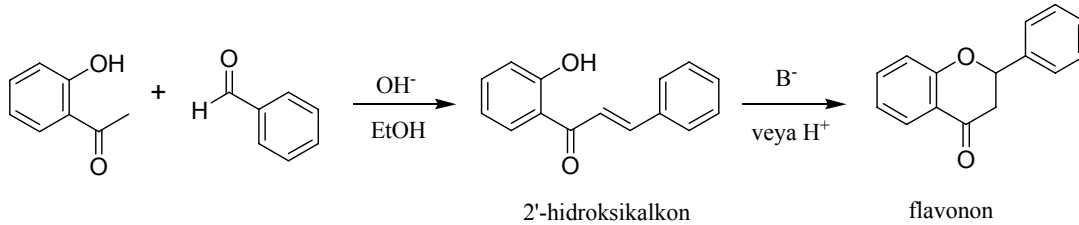
- i) hidroksiasetofenondan elde edilen lityum enolatın direk açilasyonu.
- ii) aril veya alkonoil klorürlerin DBU katalizörlüğünde asetofenonlarla reaksiyonu.
- iii) salisilik asit esterleri ile asetofenonun sodyum hidrür varlığında 1,4-dikonda reaksiyonu (Şekil 2.9) (ARES, 1993, HARIKRISHNAN, 2000).



Şekil 2.9. 1,3-diketon eldesi için diğer bazı yöntemler

2.3.1.3. Kalkon-flavanon izomerizasyonu

Kalkonların, biyosentez sırasında farklı flavonoit gruplarının önceli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, kalkon-flavanon izomerizasyonun flavonoit 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 2.10))HARBORNE, 1988, BİLALOĞLU, 1997).

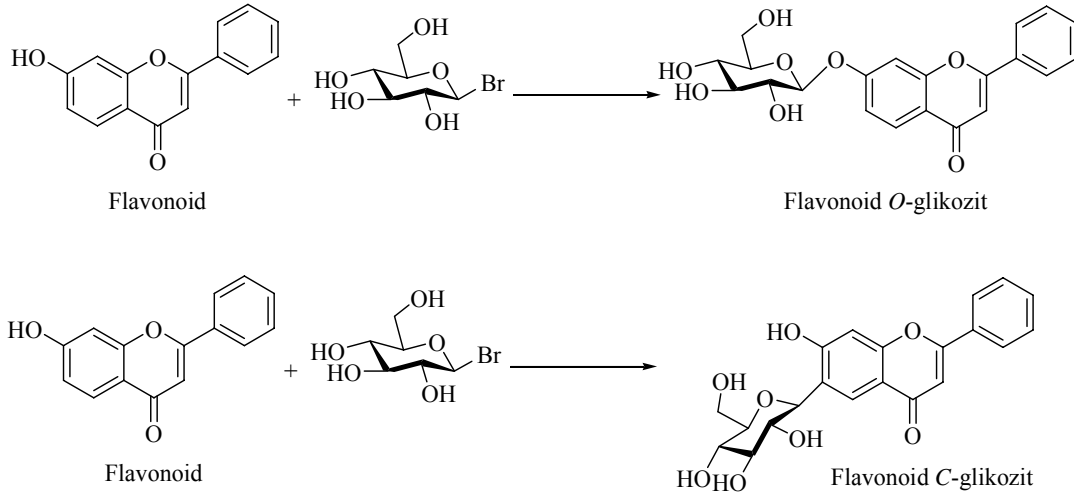


Şekil 2.10. Kalkon eldesi ve flavanon izomerizasyonu

2.4. Flavonoit Glikozitler

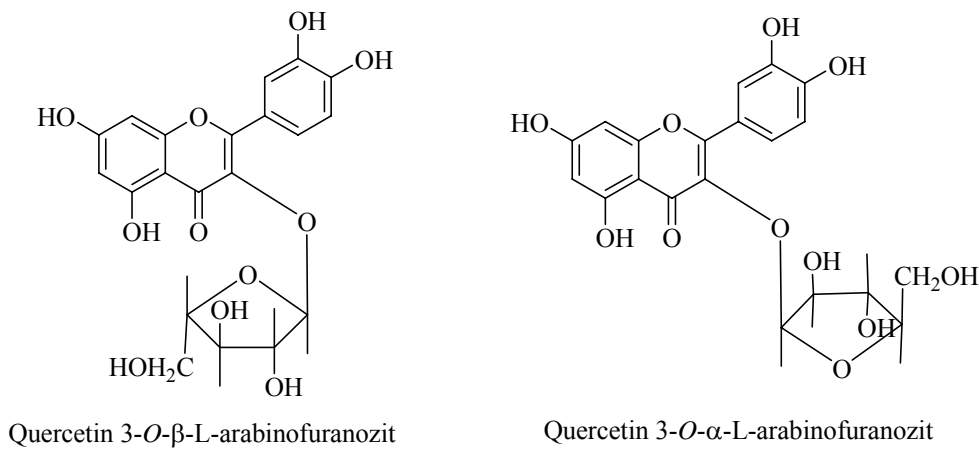
Flavonoit glikozitler, aglikon molekülünün farklı pozisyonlarına bir veya birkaç şeker grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. Flavonoit glikozitler, şeker molekülünün aglikon molekülüne bağlanma özelliğine göre *O*- ve *C*- glikozitler olarak iki gruba ayrılırlar. Flavonoit *O*-glikozitler şeker veya şekerlerin, aglikonun fenolik veya alkolik hidroksil grubuna, hemiasetal bağ aracılığı ile bağlanmasından oluşan bileşiklerdir. Flavonoit *C*-glikozitler ise şeker biriminin, C-1 atomu üzerinden, karbon-karbon bağı yaparak flavonoit

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 2.11’de gösterilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).



Şekil 2.11. Flavanoid *C*- ve *O*-glikozitlerin oluşumu ve yapısı

Flavonoit 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 2.12) (BİLALOĞLU, 1997).



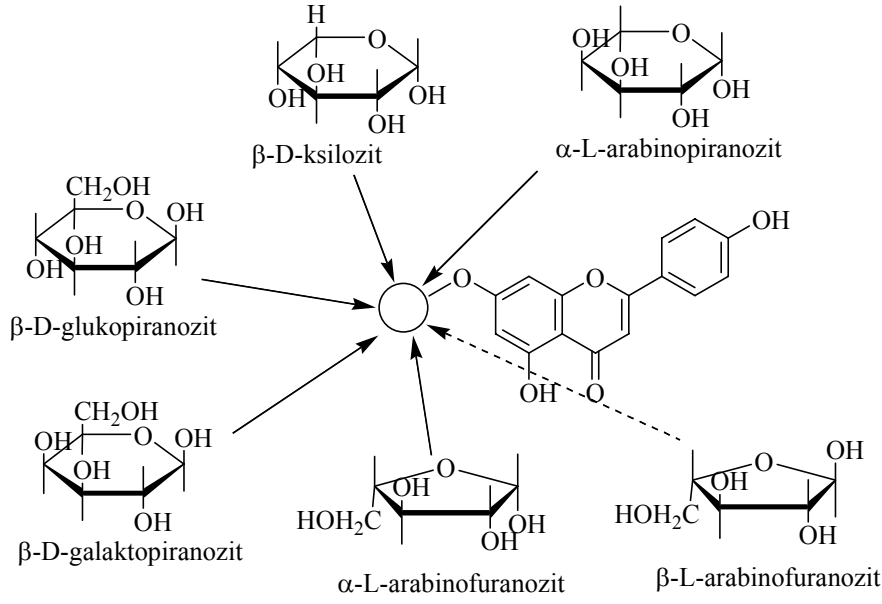
Şekil 2.12. Flavonoitlerin α - ve β -glikozit yapıları

Doğada bulunan flavonoit glikozitlerin çoğu monosakkarit grupları içerir. Ancak yapılarında oligosakkaritlerin (disakkarit, trisakkarit, vb.) yer aldığı glikozitlerde bitki aleminde yaygındır. Molekülünde monosakkarit, disakkarit veya trisakkarit içeren flavonoit glikozitlere, sırayla monozit, biozit ve trioit denir. Aglikon molekülünün iki hidroksil grubunun glikozillenmesinden oluşan glikozitlere ise diglikozit veya bimonozitler denir (BİLALOĞLU, 1997).

2.4.1. Flavonoit *O*-glikozitler

Flavonoitler doğada çoğunlukla *O*-glikozitler halinde yaygındırlar. Flavonoit *O*-glikozitler aglikon molekülünün bir veya daha fazla hidroksil grubuna şekerlerin, asite karşı dayanıksız hemiasetal bağ aracılığıyla, bağlanmasından oluşan doğal bileşiklerdir. Flavonoit aglikonların yapısında bulunan farklı pozisyonlardaki hidroksil gruplarının hepsi glikozilemeye 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 flavonoit *O*-glikozitler tespit edilmiştir. Flavonoit 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 2.13'de verilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).



Şekil 2.13. Apigeninin 7-O- pozisyonuna bağlanabilen bazı şeker birimleri ve yapıları

Flavonoit 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 flavonoit 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 kristalleri hidrat formundadır. Bu bileşiklerin zorluk çıkartan yanı çözümlülüklerinin çok az olmasıdır. Bu bileşikler bitkilerde çözülmüş formda gibi görünmelerine rağmen, izolasyonları sırasında hem suda hem de organik solventlerde çözülmemesi zorluk yaratır (BİLALOĞLU, 1997).

2.4.2. Flavonoit C-glikozitler

Flavonoit C-glikozitler, şeker birimi veya birimlerinin, aglikonun aromatik halkasının 6-, 8-pozisyonlarına doğrudan karbon-karbon bağı ile bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir (BİLALOĞLU, 1997). C-glikozitlerin bazı kimyasal özellikleri, şeker kalıntısının aglikona bağlanma tipine bağlı olarak, O-glikozitlerden farklıdır. 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 (HARBORNE, 1967).

Flavonoit 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 flavonoit 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.

Flavonoitlerin mono-C-glikozitlerine, diğer C-glikozit gruplarına göre, doğada daha sık rastlanır. Mono-C-glikozilflavonoitlerin yapısında şeker birimi genellikle aglikonun C-6 veya C-8 pozisyonlarına bağlanmıştır. Benzer olarak doğada rastlanan di-C-glikozilflavonoitlerin 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 (BİLALOĞLU, 1997).

2.4.3. Flavonoit glikozitlerin spektroskopik özellikleri

2.4.3.1. ¹H NMR spektroskopisi

Son zamanlara kadar, flavonoit glikozitlerin ¹H NMR spektrumlarından, yapıda bulunan şeker birimleri hakkında elde edilen bilgiler çok sınırlıydı. Bunun nedenlerinden biri, kullanılan çözücünün (DMSO-d₆) 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.

Flavonoitlere bağlı çoğu şeker C-H protonlarının kimyasal kayma değeri 3.5-4 ppm'dir. Glikozitlerin ¹H NMR spektrumlarındaki anomerik proton sinyali yapıda bulunan şeker biriminin bağlanma şekli 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- bağlı glukopiranozitler birbirinden kolayca ayırt edilebilir. Bazı piranozitlerin H-1/H-2 etkileşme sabiti aşağıda verilmiştir (BİLALOĞLU, 1997).

- a. β-D-glukoz, β-D-galaktoz, β-D-ksiloz: 7-8 Hz;
- b. α-D-glukoz, 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.

2.4.3.2. ^{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 metottür.

Flavonoid çekirdeğine *O*- veya *C*- bağlı şekerlerin C-13 rezonans sinyalleri farklı alanlarda yer alırlar (Tablo 2.4). Genellikle, glikozitlerin yapısında şeker kalıntılarının bulunması flavonoidin ^{13}C NMR spektrumunda aşağıdaki değişikliklere neden olur (BİLALOĞLU, 1997).

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.

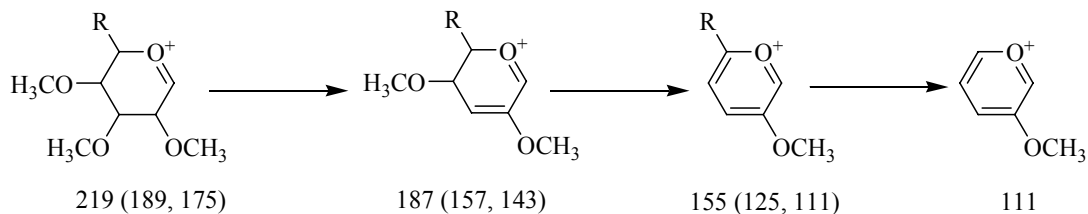
Tablo 2.4. Bazı flavonoid C- ve O- glikozitlerin şeker karbonlarının ^{13}C NMR rezonansları

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 -ramnozid	101.9	70.4	70.6	71.5	70.1	1.3
3-C- α -ramnozid	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	

2.4.3.3. Kütle spektroskopisi

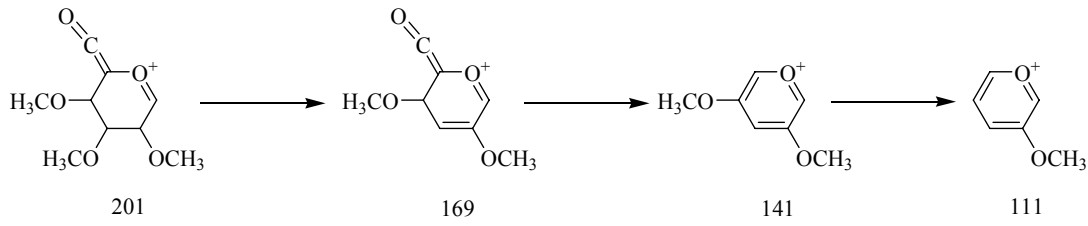
Flavonoidlerin 3-, 5- ve 4'-O-glikozitlerinin permetil veya perdöterometil eterleri şeker kalıntılarını kolayca kaybederek genelde düşük şiddetli (%0.1-2) moleküler iyonlar verirler. Ancak eşdeğer 7-glikozitler ise yüksek şiddete sahip (%10-90) normal moleküler iyonlar oluştururlar.

a. Pentozitler (R=H) ve heksozitler (R=CH₃ veya CH₂OCH₃)



Şekil 2.14. Pentozit ve heksozitlerin kütle fragmentleri

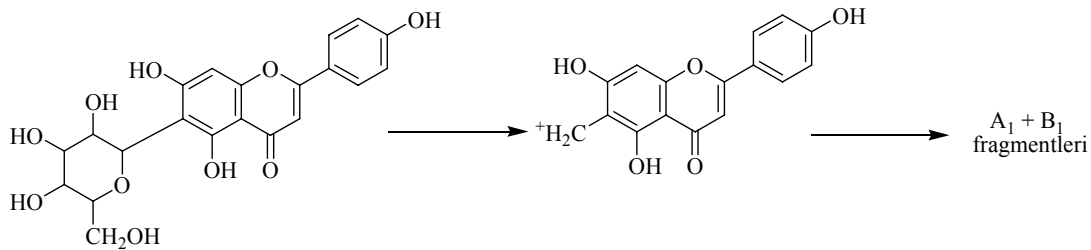
b. Glukuronidler



Şekil 2.15. Glukuronidlerin 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 (BİLALOĞLU, 1997).

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 2.16).



Şekil 2.16. Flavonoit *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 (BİLALOĞLU, 1997).

2.4.4. Flavonoit glikozitlerin sentezi

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

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

Flavonoit glikozidlerin sentezi, flavonoit sentezi ve şeker birimlerinin takılması şeklinde iki kısma ayrılabilir. Flavonoitlerin sentezi Bölüm 2.3’de incelenmişti. Bu bölümde şeker birimlerinin flavonoitlere bağlanma metodları incelenecektir.

2.4.4.1. Flavonoit türevlerine glikozitlerin bağlanması

Flavonoit türevlerine glikozitlerin bağlanmasında çok çeşitli metotlar vardır. Ancak flavonoit 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.

Flavonoit türevlerine glikozitlerin bağlanması hakkında yapılan son yıllardaki çalışmaların en önemlileri Tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5. Flavonoit türevlerine glikozit bağlanma yöntemlerinde önemli uygulamalar

	Kaynak
	(DU, 2003)
	(KONDO, 2001, OYAMA, 2004)

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

	(SHIOZAKI, 1999)
	(CUI, 2005)
	(CHEN, 2004)
	(ZHU, 2006)
<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>	(LEWIS, 1998)
<p style="text-align: center;"> $R =$ </p>	(KONDO, 2001, OYAMA, 2004)

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

	(LEWIS, 1998)
	(DU, 2003)
	(SATO, 2006)

2.4.4.2. Flavanon türevlerinin yükseltgenmesi

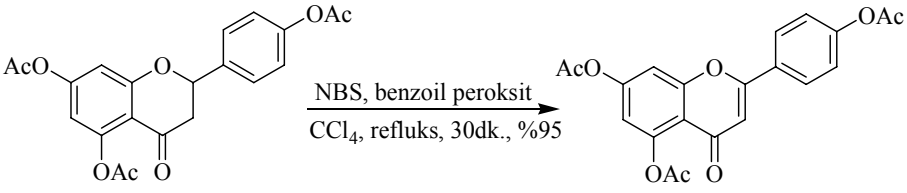
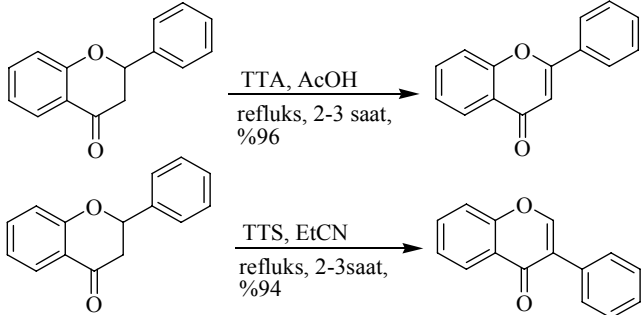
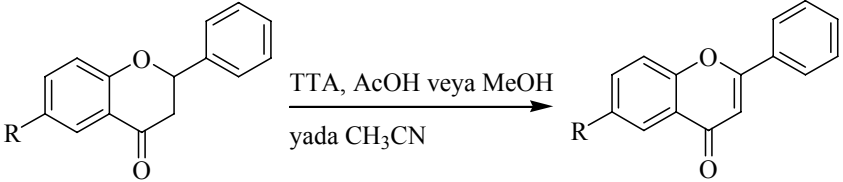
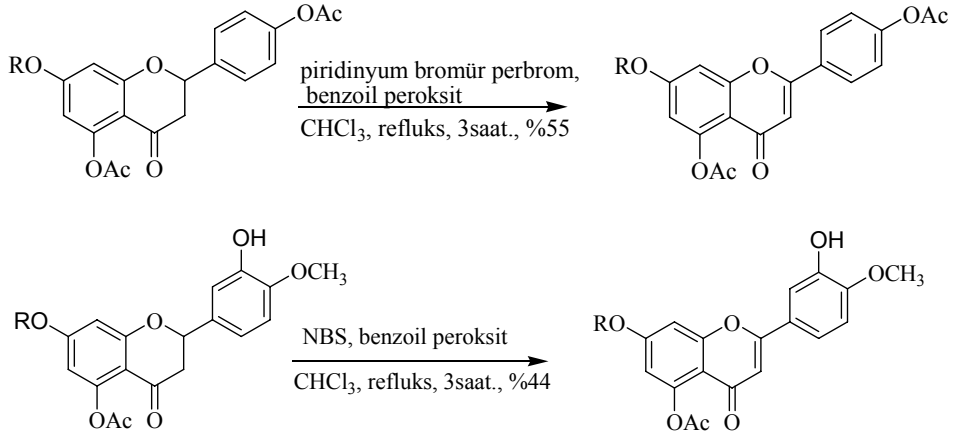
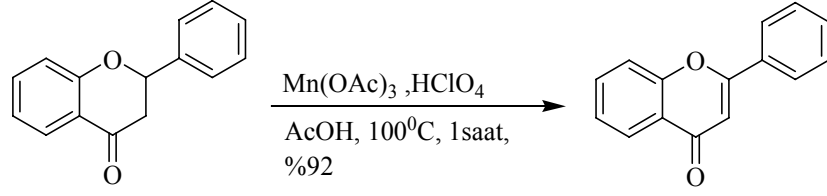
Flavonoit glikozitlerin total sentezinde kullanılan önemli bir basamak da başlangıç maddesi olan flavanon türevlerinin flavonlara yükseltgenmesidir.

Bu konu üzerine, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar Tablo 2.6'da verilmiştir.

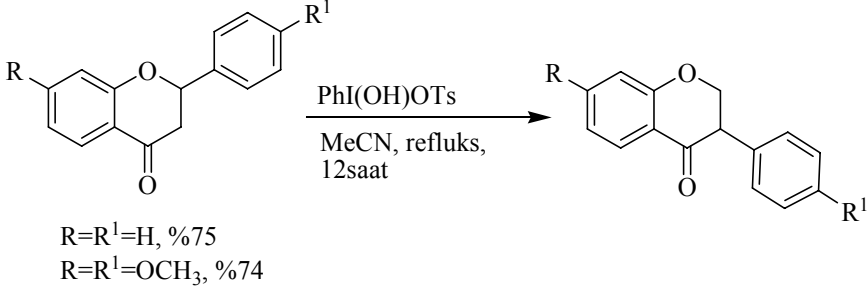
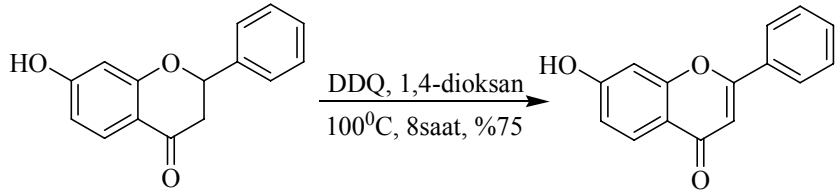
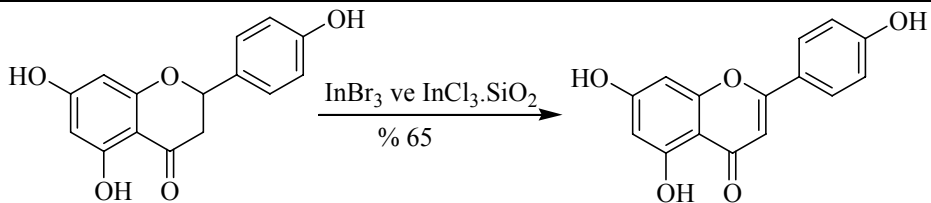
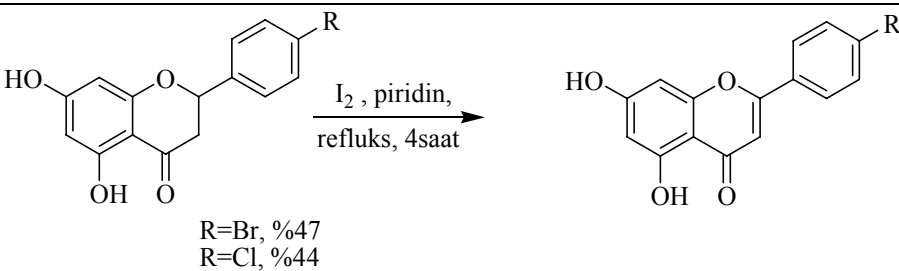
Tablo 2.6. Flavanon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler

	Kaynak
	(OYAMA, 2004)

Tablo 2.6. (Devam) Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler

 <p>NBS, benzoil peroksit CCl₄, refluks, 30dk., %95</p>	(LOOKER, 1959)
 <p>TTA, AcOH reflüks, 2-3 saat, %96</p> <p>TTS, EtCN reflüks, 2-3saat, %94</p>	(KHANNA, 1992)
 <p>TTA, AcOH veya MeOH yada CH₃CN</p> <p>R=H, in AcOH, 3saat, reflüks, %96. R=H, in MeOH, 20saat, reflüks, %88 R=H, in CH₃CN, 24saat, reflüks, %84</p> <p>R=CH₃, in AcOH, 3saat, reflüks, %98. R=CH₃, in MeOH, 20saat, reflüks, %88 R=CH₃, in CH₃CN, 24saat, reflüks, %84</p>	(SINGH, 1990)
 <p>piridinyum bromür perbrom, benzoil peroksit CHCl₃, reflüks, 3saat., %55</p> <p>NBS, benzoil peroksit CHCl₃, reflüks, 3saat., %44</p> <p>R: Rhamnoglukoz</p>	(LORETTE, 1951)
 <p>Mn(OAc)₃, HClO₄ AcOH, 100⁰C, 1saat, %92</p>	(SINGH, 2005)

Tablo 2.6. (Devam) Flavonon türevlerinin yükseltgenmesinde bazı yöntemler

 <p>R=R¹=H, %75 R=R¹=OCH₃, %74</p>	(PRAKASH, 1990)
	(SHANKER, 1982)
	(AHMED, 2005)
 <p>R=Br, %47 R=Cl, %44</p>	(MAVEL, 2006)

2.4.4.3. Koruma gruplarının kaldırılması

Flavonoit glikozitlerin total sentezinin flavonoit 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 flavonoit di-glikozit ise bu korumanın tamamen kaldırılması, ikinci glikozit grubunun bağlanması esnasında, aynı sıkıntıları ortaya çıkaracaktır. Bu

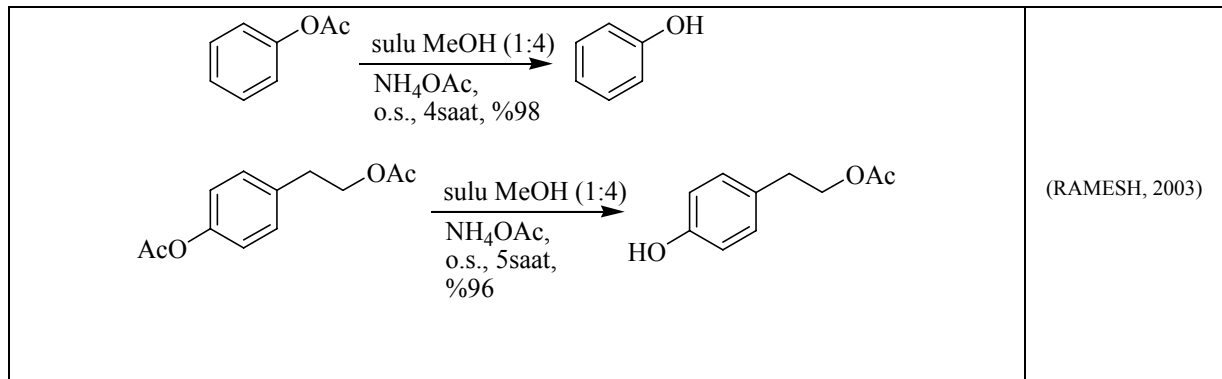
durumda koruma gruplarının seçici olarak kaldırılması, yani şeker biriminin hidroksil grupları korunmaya devam ederken aromatik hidroksil gruplarının korunmasının kaldırılması, daha doğru bir yol olacaktır.

Koruma gruplarının seçimli veya tamamen kaldırılması (deasetilleme) üzerine son yıllarda yapılan bazı çalışmalar Tablo 2.7’de verilmiştir.

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

	Kaynak
	(ZHU, 2006)
	(LU, 1998)
	(OYAMA, 2004)
 	(RAJABI, 2005)

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



BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

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.

IR spektrumları SHIMADZU marka Prestige-21 (200 VCE) model cihazı ile alındı.

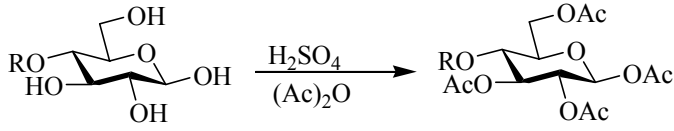
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

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 (FURNISS, 1989, PERRIN, 1982).

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Yöntem A: Şeker birimlerinin asetillenmesi

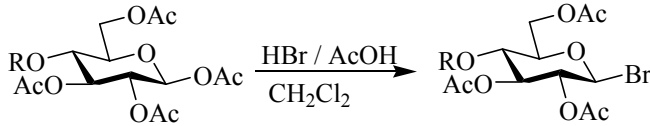


R= H, Gly

R= Ac, AcGly

0.33 mol glukoz veya sellobiyoz 500 mL'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 2.81 mol asetikanhidrit ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak üzerine 3 damla sülfürik 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 (REDEMANN, 1955).

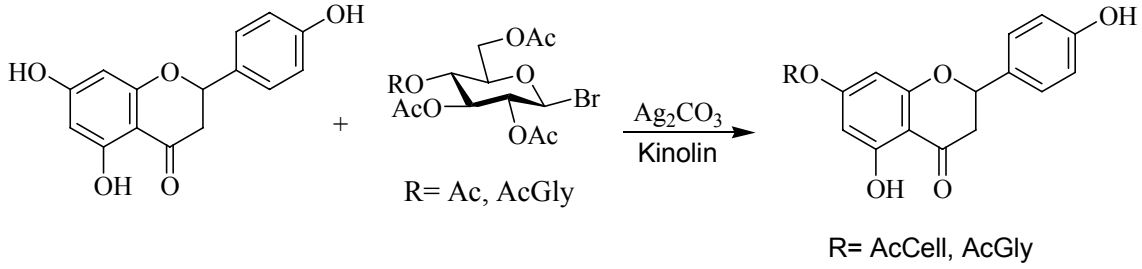
3.2.2. Yöntem B: Anomerik bromlama



R= Ac, AcGly

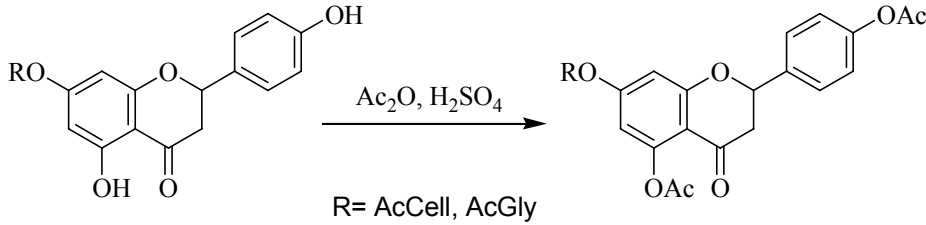
100 mL'lik dibi yuvarlak bir balon içine konulan 0.074 mol asetilenmiş glukoz veya sellobiyoz kurutulmuş 400 mL metilen klorürde çözüldü. 50 mL'lik damlatma hunisine 0.44 mol asetikasit içerisinde hidrojen bromür çözeltisi alınarak yarım saat içerisinde damlatıldı. Balondaki çözelti oda sıcaklığında 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'lük sodyum bikarbonat çözeltisi ile 1 kez de 200 mL su ile yıkandı. Organik faz kalsiyum klorür ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü, rotari evaporatör ile buharlaştırıldı. Yağimsı ham ürün izopropil eter ile kristallendirildi. Kristaller cam krozeden süzülerek vakum etüvünde 50 °C'de 12 saat kurutuldu (GOGGIN, 1994).

3.2.3. Yöntem C: 7-O-Glikozilleme



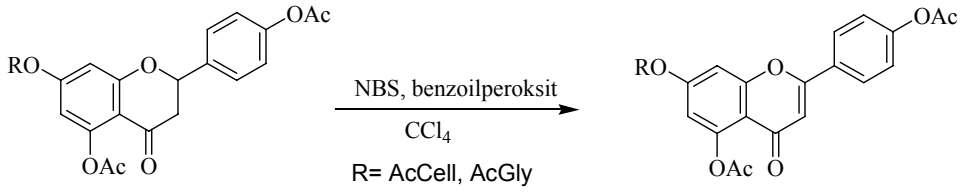
100 mL'lik dibi yuvarlak balona 1.50 mmol asetilenmiş glikozil bromür, 1.50 mmol gümüş karbonat, 1.00 mmol naringenin konuldu ve üzerine 7 mL kinolin eklenerek 3 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım metanol ile silika jelden süzüldü ve metanol rotary evaporatörde buharlaştırıldı. 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 magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde silika jelde hegzan:etilasetat (1:1) çözeltisinden geçirilerek ileri derecede saflaştırıldı (OYAMA, 2004).

3.2.4. Yöntem D: Fenolik hidroksil gruplarının asetillenmesi



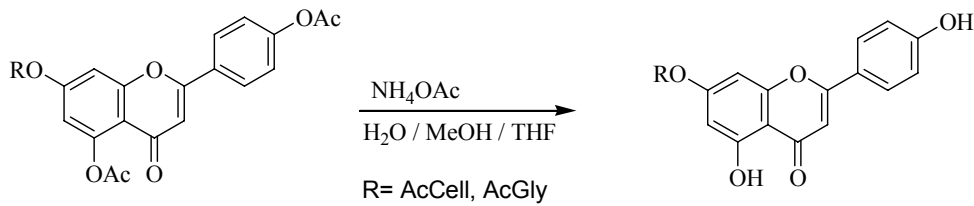
0.33 mmol 7-glikopiranozil naringenin 100 mL'lik dibi yuvarlak balona alınarak üzerine 2.81 mmol asetikanhidrit ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak üzerine 3 damla sülfirik asit eklendi ve 10 dakika buz banyosunda 30 dakika oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözelti 150 g su-buz karışımı üzerine dökülerek kuvvetlice karıştırıldı. Ham ürün cam krozedden süzülerek 300 mL soğuk su ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde 50 °C'de 12 saat kurutuldu. 30 mL metanolde tekrar kristallendirildi (REDEMANN, 1955).

3.2.5. Yöntem E: Naringenin apigenine yükseltgenmesi



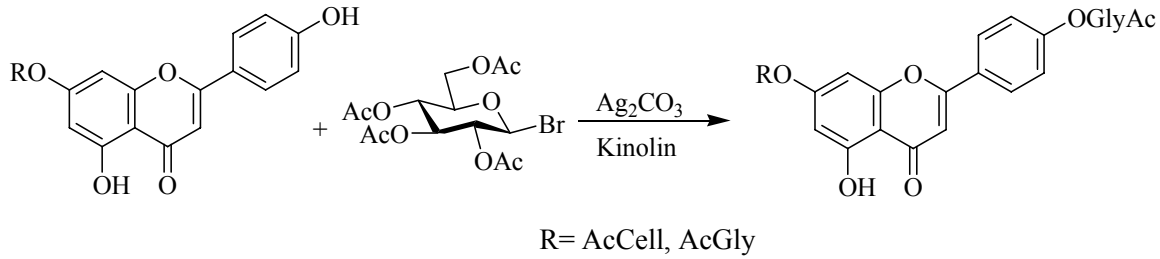
100 mL'lik dibi yuvarlak iki boyunlu bir balona 1.0 mmol 7-glikopiranozil-5,4'-diasetil-naringenin, 3.0 mmol NBS, yaklaşık 1.0 mg kadar benzoil peroksit ve 50 mL karbon tetraklorür koyuldu. Balonun boyunlarından birine içinde 50 mL karbon tetraklorür olan damlatma hunisi, diğerine su soğutuculu destilasyon köprüsü konuldu. Balon yağ banyosunda 15 dakika ısıtıldıktan sonra brom gazı çıkışı başladı. Çözücü ile brom gazını destilasyon köprüsü sayesinde ortamdaki uzaklaştırmak için ısı refluks sıcaklığına kadar arttırıldı. Balonda çözücü azaldıkça yan boyundan taze çözücü eklendi. Destillenen karbon tetraklorürün rengi berraklaşınca ortama tekrar az bir miktar benzoil peroksit eklendi. Reaksiyon 120 dakika bu şekilde sürdürüldü. Balondaki çözücü 25 mL kalana kadar uzaklaştırıldı. Karışım 0 °C'ye soğutuldu. Oluşan katı cam krozedden süzülde ve 200 mL sıcak su ile yıkandı. Ham ürün metanolde kristallendirildi (LOOKER, 1959).

3.2.6. Yöntem F: Seçici deasetilleme



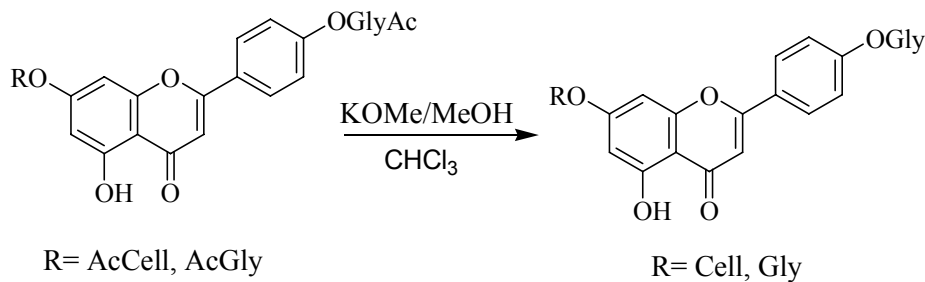
1.0 mmol 7-glikopiranozil-5,4'-diasetil-apigenin 20 mL su:methanol:THF (1:4:8) karışımında çözülerek 100 mL'lik dibi yuvarlak balona konuldu ve üzerine 16.0 mmol amonyum asetat eklendi. Karışım 50 °C'de 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü yaklaşık 5 mL kalana kadar rotary evaporator ile buharlaştırıldı ve 3 kez 50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz kalsiyum klorür ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzülde ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Elde edilen ham ürün metanol ile kristallendirildi (RAMESH, 2003).

3.2.7. Yöntem G: 4'-O-Glikozilleme



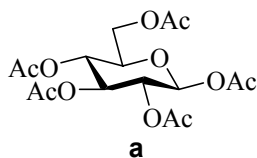
100 mL'lik dibi yuvarlak balona 2.5 mmol asetilenmiş glikopiranozil bromür, 2.5 mmol gümüş karbonat, 1.0 mmol 7-glikopiranozil apigenin konuldu ve üzerine 7mL kinolin eklenerek 3 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım metanol ile silikajelden süzüldü ve metanol rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün 100 mL etilasetat ile çözüldü ve çözelti 3 kez 100mL 1 N hidroklorik asit, 2 kez 100 mL doymuş tuz çözeltisi ve 2 kez 100 mL su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde silika jelde hegzan:etilasetat (1:2) çözeltisinden geçirilerek ileri derecede saflaştırıldı (OYAMA, 2004).

3.2.8. Yöntem H: Deasetilleme



100 mL'lik dibi yuvarlak balona 0.2 mmol 7,4'-diglikopiranozil -apigenin konuldu ve 6 mL metanol:kloroform (1:1) ile çözüldü. Çözelti üzerine 0.8 mmol potasyum metoksit ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 1 N hidroklorik asit ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Süzüntüdeki çözücüler rotari evaporatör ile uzaklaştırıldı. Kalıntı etilasetat ile ekstrakte edildi. Çözücü rotari ile uzaklaştırıldı (ZHU, 2006).

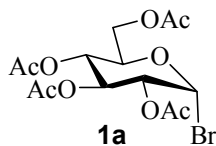
BÖLÜM 4. BULGULAR



β -D-pentaasetilglukopiranoz (a): 6.6 g (36.6 mmol) *D*-glukozmonohidrat kullanılarak yöntem A' ya göre % 94 verimle 13.4 g (34.4 mmol) pentaasetil glukoz (a) 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).

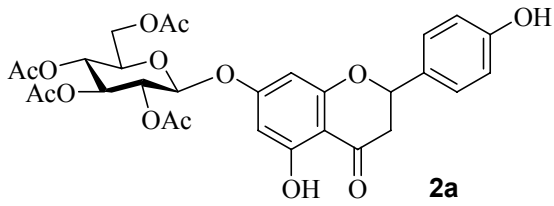
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 20.8, 20.9, 20.9, 21.1, 61.6, 68.0, 69.3, 70.0 (x2), 89.2, 169.0, 169.6, 169.9, 170.5, 170.9.



Tetraasetil- β -D-glikopiranozil bromür (1a): 4.0 g (10.2 mmol) β -D-pentaasetilglukoz kullanılarak yöntem B'ye göre % 89 verimle 3.7 g (9.0 mmol) **1a** 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.

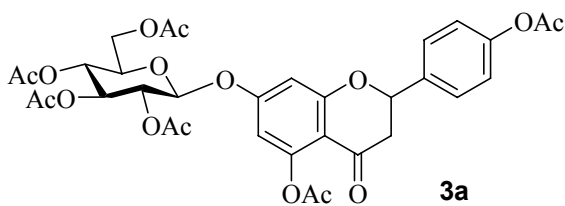


7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-naringenin (2a) : 2.0 g (7.3 mmol) naringenin kullanılarak yöntem C' ye göre % 77 verimle 3.4 g (5.7 mmol) **2a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.5, Şekil A.6 ve Şekil A.7'de verilmiştir.

IR: 3429 (O-H), 1747 (C=O), 1635 (Ar), 1367 (OC-O), 1209 (Ar-O), 1172 (C-O-C), 1033 (Ar-H) cm^{-1}

^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), 6.49 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.94 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (x2), 20.9 (x2), 42.7, 62.1, 68.3, 71.0, 72.3, 72.8, 79.5, 96.4, 97.8, 104.5, 115.9, 128.2, 129.6, 146.7, 157.3, 163.1, 164.0, 164.5, 169.8, 169.9, 170.6, 171.3, 197.0.

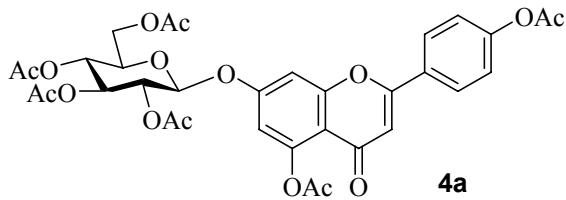


7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin (3a): 3.0 g (5 mmol) 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-naringenin **2a** kullanılarak yöntem D' ye göre % 90 verimle 3.1 g (4.5 mmol) **3a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.8, Şekil A.9 ve Şekil A.10'da verilmiştir.

IR: 1747 (C=O), 1618 (Ar), 1367 (OC-O), 1211 (Ar-O), 1170 (C-O-C), 1035 (Ar-H) cm^{-1}

^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, 72.7, 79.4, 98.0, 102.5, 102.7, 106.5, 109.8, 122.3, 127.7, 135.8, 151.2, 152.0, 162.2, 164.0, 169.4, 169.5, 169.6, 169.8, 170.4, 170.8, 188.8.

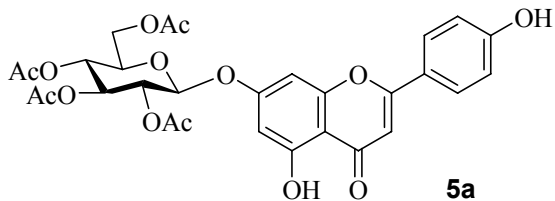


7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4a): 1.4 g (2 mmol) 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-naringenin **3a** kullanılarak yöntem E' ye göre % 95 verimle 1.33 g (1.9 mmol) **4a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.11, Şekil A.12 ve Şekil A.13'de verilmiştir.

IR: 1743 (C=O), 1649 (Ar-C=C-CO), 1614 (Ar), 1367 (OC-O), 1197 (Ar-O), 1168 (C-O-C), 1031 (Ar-H) cm^{-1}

^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, 129.3, 150.7, 153.8, 158.5, 160.3, 161.5, 169.5, 169.6, 169.8, 170.1, 170.3, 170.7, 176.0.

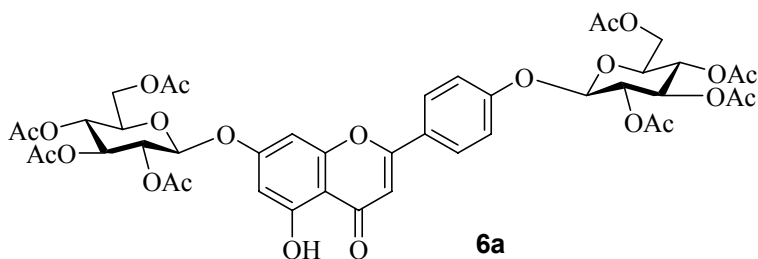


7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (5a): 1.3 g (1.9 mmol) 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin **4a** kullanılarak yöntem F' ye göre % 88 verimle 1.0 g (1.6 mmol) **5a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.14, Şekil A.15 ve Şekil A.16'da verilmiştir.

IR: 3273 (O-H), 1743 (C=O), 1587 (Ar), 1365 (OC-O), 1222 (Ar-O), 1178 (C-O-C), 1035 (Ar-H) cm^{-1}

^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), 13.02 (1H, s).

^{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.

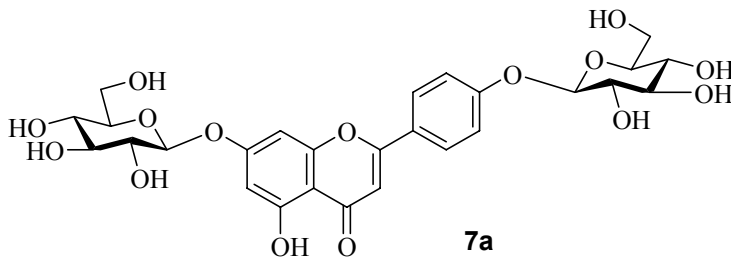


7,4'-di-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6a): 0.6 g (1.0 mmol) 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin **5a** kullanılarak yöntem G' ye göre % 78 verimle 0.73 g (0.8 mmol) **6a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.17, Şekil A.18 ve Şekil A.19'da verilmiştir.

IR: 1749 (C=O), 1606 (Ar), 1373 (OC-O), 1230 (Ar-O), 1172 (C-O-C), 1039 (Ar-H) cm^{-1}

^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 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 20.9 (x2), 21.0 (x2), 21.1 (x2), 21.2 (x2), 62.2 (x2), 68.6 (x2), 71.2 (x2), 71.7, 71.8, 72.5 (x2), 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 (x2), 170.7, 170.8, 182.9.

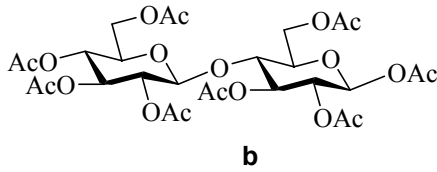


7,4'-di-O- β -D-glikopiranozil-apigenin (7a): 0.46 g (0.5 mmol) 7,4'-di-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin **6a** kullanılarak yöntem H' ye göre % 96 verimle 0.28 g (0.47 mmol) **7a** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.20, Şekil A.21, Şekil A.22 ve Şekil A.23'de verilmiştir.

IR: 3267 (O-H), 1647 (C=O), 1589 (Ar), 1238 (Ar-O), 1176 (C-O-C), 1039 (Ar-H) cm^{-1} ; MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}\text{K}$ ($\text{M}+\text{K}^+$) için hesaplanan 633.12, bulunan 633.11.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 3.13-3.18 (2H, m), 3.21-3.26 (8H, m), 3.42-3.47 (6H, m), 3.68 (2H, 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 (1H, s).

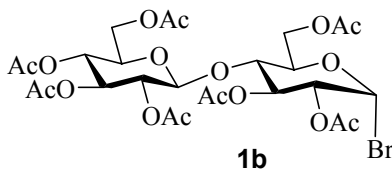
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 61.2 (x2), 70.2 (x2), 73.8 (x2), 77.1 (x2), 77.8 (x2), 95.6, 99.9, 100.5 (x2), 104.7, 106.1, 116.7, 124.4, 129.3, 157.7, 161.1, 161.8, 163.7, 164.3, 182.8.



Oktaasetil- β -D-sellobiyoz (b): 6.84 g (20.0 mmol) *D*-sellobiyoz kullanılarak yöntem A' ya göre % 92 verimle 12.47 g (54.5 mmol) β -D-oktaasetilsellobiyoz (**b**) elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.24 ve Şekil A.25'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 3.80 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.98-4.14 (3H, m), 4.38-4.53 (3H, m), 4.93-5.16 (4H, m), 5.45 (1H, t, J = 9.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.5 Hz).

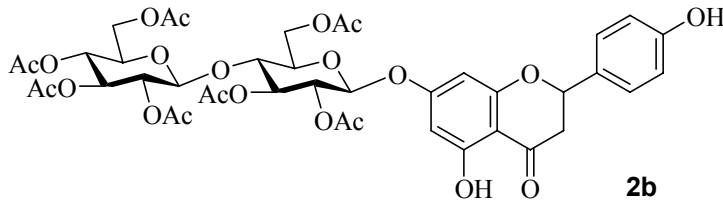
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 20.7 (x2), 20.8 (x2), 20.9, 21.0, 21.1, 61.5, 61.7, 67.8, 69.4 (x2), 70.9, 71.8, 72.1, 73.1, 76.3, 89.1, 101.1, 169.2, 169.3, 169.5, 169.9, 170.1, 170.4 (x2), 170.7.



Heptaasetil- β -D-sellobiyozil bromür (1b): 10.0 g (14.7 mmol) oktaasetil- β -D-sellobiyoz kullanılarak yöntem B' ye göre % 94 verimle 9.7 g (13.9 mmol) **1b** elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.26 ve Şekil A.27'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (2x3H, s), 2.10 (2x3H, s), 2.15 (1x3H, s), 3.67-3.70 (1H, m), 3.84 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.05 (1H, dd, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz), 4.15-4.23 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 4.1 Hz), 4.52-4.56 (2H, m), 4.77 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 4.1 Hz), 4.95 (1H, t, J = 8.2 Hz), 5.05-5.19 (2H, m), 5.54 (1H, t, J = 9.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.1 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (x2), 20.8 (x2), 20.9 (x2), 21.1, 61.1, 61.7, 67.9, 69.6 (x2), 70.9, 71.7, 72.2, 73.1, 73.2, 75.4, 86.6, 100.8, 169.2, 169.5, 169.6, 170.2, 170.3, 170.5, 170.7.

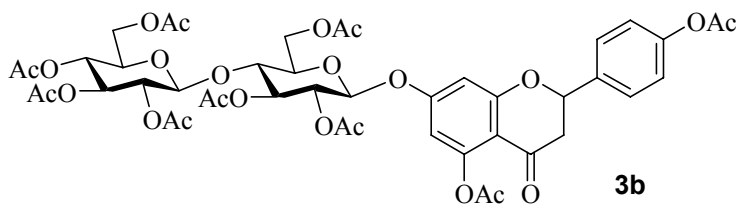


7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-naringenin (2b): 2.0 g (7.3 mmol) naringenin kullanılarak yöntem C' ye göre % 86 verimle 5.6 g (6.3 mmol) **2b** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.28, Şekil A.29 ve Şekil A.30'da verilmiştir.

IR: 1743 (C=O), 1643 (Ar), 1367 (OC-O), 1213 (Ar-O), 1170 (C-O-C), 1035 (Ar-H) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.77 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.09 (1H, t, J =17.2 Hz), 3.67-3.85 (3H, m), 4.03-4.14 (2H, m), 4.39 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 4.1 Hz), 4.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.92-5.35 (7H, m), 6.08 (2H, dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.92 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (x3), 20.9 (x2), 21.1 (x2), 43.4, 61.7, 62.0, 67.9, 70.2, 71.0, 71.7, 72.1, 72.6, 73.0, 73.3, 79.5, 96.3, 97.7, 101.0, 104.4, 115.9, 128.2, 129.6, 139.6, 157.3, 163.1, 163.9, 164.5, 169.6, 169.7, 169.8, 170.2, 170.5, 170.8, 170.9, 197.0.



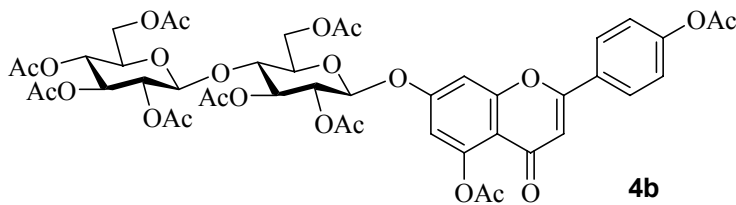
7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-naringenin (3b): 5.6 g (6.3 mmol) 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-naringenin (**2b**) kullanılarak yöntem D'ye göre % 93 verimle 5.7 g (5.8 mmol) **3b** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.31, Şekil A.32, Şekil A.33 ve Şekil A.34'de verilmiştir.

IR: 1745 (C=O), 1618 (Ar), 1367 (OC-O), 1217 (Ar-O), 1168 (C-O-C), 1037 (Ar-H) cm^{-1} ;

MS: $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_{24}\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$) için hesaplanan 993.88, bulunan 994.80.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (2x3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J_1 = 2.9 Hz J_2 = 2.6 Hz), 3.02 (1H, t, J =13.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J_1 = 2.1 Hz J_2 = 2.3 Hz), 3.81-3.83 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.39 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 4.1 Hz), 4.49-4.55 (2H, m), 4.94 (1H, t, J = 8.2 Hz) 5.04-5.31 (5H, m), 5.45 (1H, d, J = 13.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (x2), 20.8 (x2), 20.9 (x2), 21.0, 21.3, 21.4, 45.3, 61.7, 62.0, 67.8, 71.0, 71.7, 72.2, 72.5, 73.0, 73.4, 79.4, 97.8, 101.1, 102.4, 102.6, 106.5, 109.6, 122.3, 127.7, 135.8, 151.2, 151.9, 161.2, 164.0, 169.3, 169.60, 169.66, 169.7, 169.8, 170.0, 170.5 (x2), 170.8, 188.9.

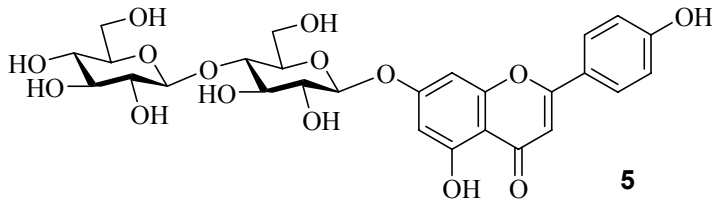


7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (4b): 4.9 g (5.0 mmol) 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (3b) kullanılarak yöntem E' ye göre % 97 verimle 4.74 g (4.9 mmol) 4b elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.35, Şekil A.36, Şekil A.37 ve Şekil A.38'de verilmiştir.

IR: 1745 (C=O), 1637 (Ar-C=C-CO), 1369 (OC-O), 1209 (Ar-O), 1170 (C-O-C), 1041 (Ar-H) cm^{-1} ; MS: $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_{24}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) için hesaplanan 973.25, bulunan 973.41.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.00 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.88-3.90 (2H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 4.38-4.43 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 12.3 Hz), 4.53-4.58 (2H, m), 4.96 (1H, t, J = 8.3 Hz) 5.06-5.30 (5H, m), 6.59 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (x2), 20.8 (x3), 20.9 (x2), 21.3, 21.4, 61.7, 62.1, 67.8, 71.2, 71.7, 72.2, 72.5, 73.0, 73.4, 76.5, 97.9, 101.1, 102.7, 108.7, 109.6, 112.9, 122.6, 127.8, 128.8, 150.8, 153.5, 158.5, 160.2, 161.7, 169.2, 169.3, 169.6, 169.7, 169.9, 170.0, 170.4, 170.5, 170.8, 176.5.

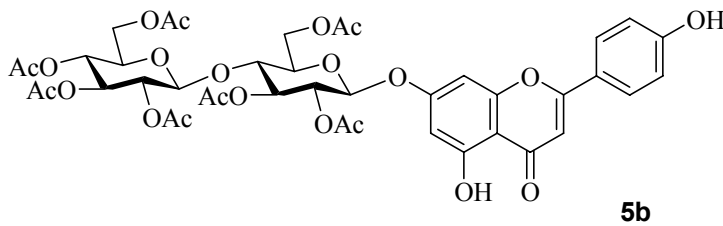


7-O- β -D-sellobiyozil-apigenin (5): 2.3 g (2.36 mmol) 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) kullanılarak yöntem H' ye göre % 98 verimle 1.38 g (2.3 mmol) **5** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.39, Şekil A.40, Şekil A.41 ve Şekil A.42'de verilmiştir.

IR: 3358 (O-H), 1656 (C=O), 1602 (Ar), 1246 (Ar-O), 1175 (C-O-C), 1072 (C-OH), 1029 (Ar-H) cm^{-1} , MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}\text{K}$ (M+K⁺) için hesaplanan 633.12, bulunan 633.11.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.07-3.34 (5H, m), 3.61-3.77 (4H, m), 4.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.72-4.77 (2H, m), 4.92 (1H, s), 5.08-5.17 (3H, m), 5.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.60 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.46 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.48 (1H, s), 12.97 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 60.6, 61.7, 70.7, 73.5, 73.9, 75.4, 75.7, 77.1, 77.5, 80.3, 95.5, 99.9, 100.1, 103.8 (x2), 106.0, 116.7, 121.7, 129.3, 157.6, 161.8, 162.0, 163.5, 164.9, 182.7.

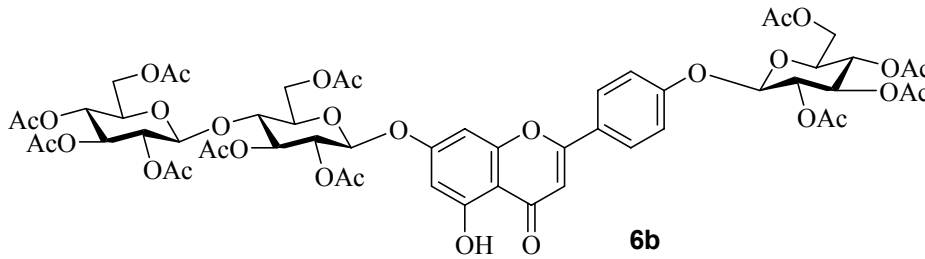


7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-apigenin (5b): 2.3 g (2.36 mmol) 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) kullanılarak yöntem F' ye göre % 91 verimle 1.9 g (2.1 mmol) **5b** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.43, Şekil A.44, Şekil A.45 ve Şekil A.46'da verilmiştir.

IR: 3433 (O-H), 1739 (C=O), 1604 (Ar), 1367 (OC-O), 1222 (Ar-O), 1174 (C-O-C), 1035 (Ar-H) cm^{-1} ; MS: $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{O}_{22}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) için hesaplanan 889.23, bulunan 889.39.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.91 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.84-4.27 (6H, m), 4.39 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.65 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.84-4.91 (2H, m), 4.99 (1H, t, J = 8.2 Hz) 5.26 (1H, dd, J_1 = 12.9 Hz J_2 = 9.4 Hz), 5.27 (1H, dd, J_1 = 6.2 Hz J_2 = 9.4 Hz), 5.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.88 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.41 (1H, s), 13.00 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.9 (x2), 21.0 (x2), 21.1 (x2), 21.2, 62.1, 62.6, 68.3, 71.1, 71.3, 71.8, 72.6, 72.8 (x2), 76.9, 95.7, 96.9, 99.9, 100.2, 103.8, 106.5, 116.6, 121.5, 129.3, 157.5, 162.0, 162.1, 165.1, 169.7, 169.9, 170.1 (x2), 170.3, 170.7, 170.8, 182.7.



7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'-O-(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (6b):

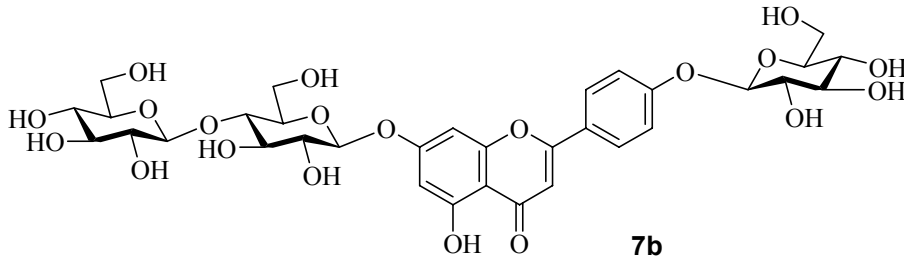
1.8 g (2.0 mmol) 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-apigenin (**5b**) kullanılarak yöntem G'ye göre % 84 verimle 2.07 g (1.7 mmol) **6b** elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.47, Şekil A.48, Şekil A.49 ve Şekil A.50'de verilmiştir.

IR: 1741 (C=O), 1595 (Ar), 1367 (OC-O), 1217 (Ar-O), 1176 (C-O-C), 1033 (Ar-H) cm^{-1} ; MS: $\text{C}_{55}\text{H}_{62}\text{O}_{31}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) için hesaplanan 1219.33, bulunan 1219.58.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.90 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.96 (2x3H, s), 1.97 (2x3H, s), 2.00 (4x3H, s), 2.05 (3H, s), 3.84-4.30 (9H, m), 4.40 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.66 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.84-4.91 (2H, m), 4.97-5.12 (3H, m), 5.22-5.30 (2H, m), 5.41 (1H, t, J = 9.7 Hz), 5.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.89 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.6 (x3), 20.8, 20.9 (x2), 21.0 (x2), 21.1 (x2), 21.2, 62.3, 62.7, 68.3, 68.6, 71.2 (x3), 71.7 (x2), 71.8, 72.6 (x2), 72.8 (x2), 76.9, 95.9, 96.8, 97.0, 99.7,

100.2, 104.6, 106.6, 117.2, 125.5, 129.2, 157.5, 159.8, 162.0, 162.3, 164.1, 169.7, 169.8, 169.9 (x2), 170.0, 170.1, 170.3 (x2), 170.7, 170.8, 170.9, 182.8.



7-O-β-D-sellobiyozil-4'-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (7b): 1.20 g (1.0 mmol) 7-O-(heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-4'-O-(tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**6b**) kullanılarak yöntem H' ye göre % 94 verimle 0.70 g (0.9 mmol) **7b** elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve Kütle spektrumları sırasıyla Şekil A.51, Şekil A.52, Şekil A.53 ve Şekil A.54'de verilmiştir.

IR: 3257 (O-H), 1726 (C=O), 1604 (Ar), 1242 (Ar-O), 1176 (C-O-C), 1070 (C-OH), 1029 (Ar-H) cm⁻¹; MS: C₃₃H₄₀O₂₀K (M+K⁺) için hesaplanan 795.18, bulunan 795.04.

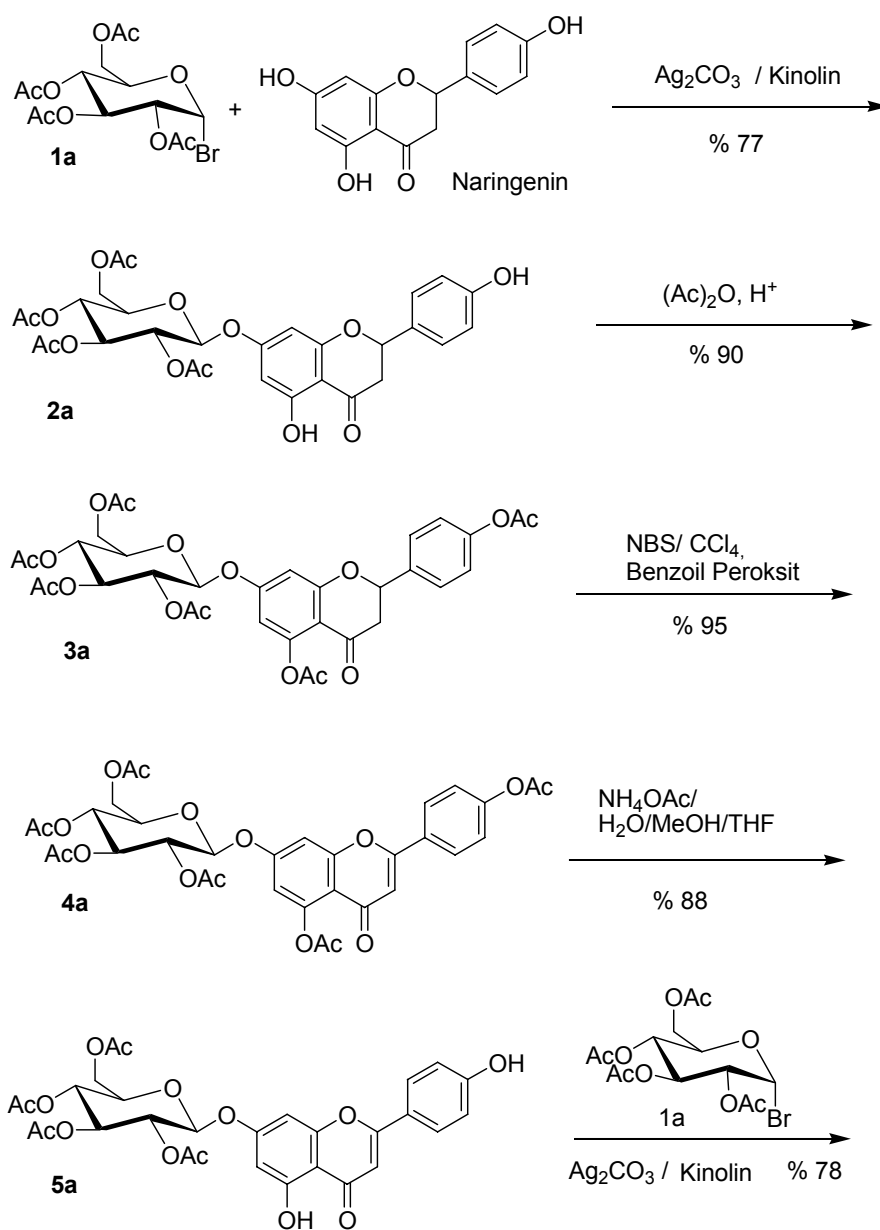
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ= 3.32-3.44 (11H, m), 3.49-3.56 (5H, m), 3.64-3.74 (7H, m), 3.88-3.92 (6H, m), 4.47 (1H, d, *J*= 7.9 Hz),

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ= 5.02 (1H, d, *J*= 6.5 Hz), 5.16 (1H, d, *J*= 7.0 Hz), 6.45 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.18 (2H, d, *J*= 8.5 Hz), 8.05 (2H, d, *J*= 8.5 Hz), 12.87 (1H, s).

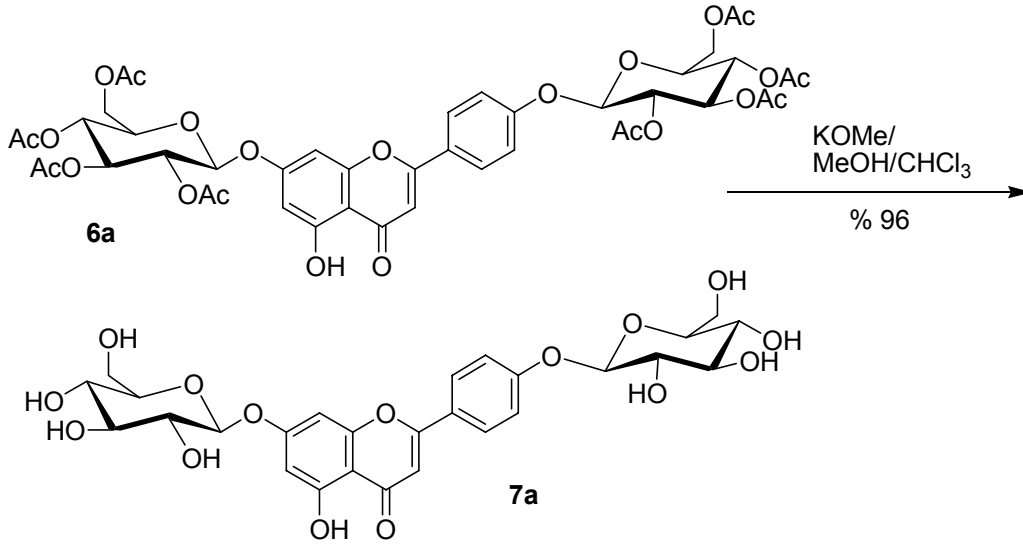
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 60.5, 61.2, 61.7, 70.2, 70.7, 73.4, 73.8, 74.0, 75.4, 75.7, 77.2 (x2), 77.5, 77.8, 80.3, 95.5, 99.9, 100.2, 100.4, 103.8, 104.7, 106.1, 117.2, 124.4, 129.0, 157.6, 161.1, 161.8, 163.5, 164.3, 182.8.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin (**7a**) bileşiğinin toplamda altı basamakta gerçekleştirilen sentez şeması verimler ve kullanılan reaktiflerle birlikte Şekil 5.1'de verilmektedir.

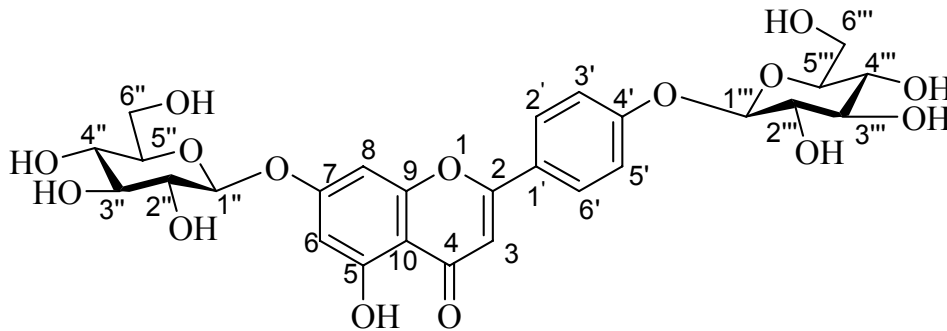


Şekil 5.1. 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin bileşiğinin total sentezi



Şekil 5.1. (devamı) 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin bileşiğinin total sentezi

7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün (**7a**) numaralandırılmış yapısı Şekil 5.2'de verilmektedir.



Şekil 5.2. 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin (**7a**) molekülünün numaralandırılmış yapısı

2a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.5) naringenin molekülüne ait 2.80, 3.11, 6.49, 6.89, 7.30 ve 11.94 ppm'deki piklerin yanı sıra 3.82-5.35 ppm arasındaki glikopiranozil ve 2.04-2.19 ppm arasındaki dört tane asetil grubu metil protonu pikleri göz önüne alınarak naringenin 7-*O*- pozisyonuna tetraasetilglukoz bağlandığını söyleyebiliriz. Ayrıca **2a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.6) karbon sayılarının uygun olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumunda (Şekil A.7) da önemli fonksiyonel gruplara ait pikler gözlenmektedir. Sonuç olarak Naringenin molekülünün 7-*O*- pozisyonuna tetraasetilglukozun başarılı bir şekilde takıldığı söylenebilir.

2a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.5) 11.94 ppm'de görülen $\text{C}_5\text{-OH}$ piki ve 6.49 ppm'de görülen $\text{C}_4\text{-OH}$ piki **3a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.8) 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 **3a** bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca **3a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.9) 169.4-170.8 ppm arasında altı adet asetil karbonili olduğunu söylemektedir. . Bu bileşiğin IR spektrumunda (Şekil A.10) O-H pikleri olmadığından, spektrumun yapıyla uyumlu olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla **2a** bileşiğinin Ar-OH gruplarının başarılı bir şekilde asetillendiği görülmektedir.

3a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.8) $\text{C}_2\text{-H}$ protonuna ait 5.27-5.30 ppm'deki ve $\text{C}_3\text{-2xH}$ protonlarına 2.75-3.02 ppm'deki pikler **4a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.11) görülmemektedir ve **4a** bileşiğinin $\text{C}_3\text{-H}$ protonu 7.39 ppm'de singlete rezonans olmuştur. **3a** bileşiğinin C2 ve C3 karbonu sırasıyla 45.3 ve 79.4 ppm'de rezonans olurken (Şekil A.9), **4a** bileşiğinin C2 karbonu 161.5 ppm'de C3 karbonu da 112.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Şekil A.12). IR spektrumunda (Şekil A.13) 1649 cm^{-1} deki pik oksidasyon sonucu gerçekleşen çift bağı (Ar-C=C-CO) titreşimine ait olduğu düşünülmektedir. Diğer piklerde belirgin bir değişme olmadığından bileşiğin ana iskeletinde başka bir değişme olmadığı anlaşılmaktadır. Bu yüzden **3a** bileşiğinin, oldukça kullanışlı, ekonomik ve literatürdeki diğer yöntemlere göre yüksek bir verimle yükseltgenerek **4a** bileşiğine dönüştüğü söylenebilir.

5a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.14) $\text{C}_4\text{-OH}$ protonuna ait pik 10.40 ppm'de, $\text{C}_5\text{-OH}$ protonuna ait pik 13.02 ppm'de görülmektedir. Ayrıca **4a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.11) 2.32 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri **5a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca **4a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.12) 169.5-170.7 ppm arasındaki altı adet olan asetil grubu karbonil piki, **5a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.15) 169.8-170.7 ppm arasında dörde düşmüştür. IR spektrumunda (Şekil A.16) ise 3273 cm^{-1} deki hidroksil piki seçici deasetillemenin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

5a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.14) $\text{C}_4\text{-OH}$ protonuna ait pik 10.40 ppm'de görünürken, **6a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.17) görülmemektedir. **6a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 4.08-5.73 ppm arasındaki glikopiranozil proton pikleri

integrasyonunun, **5a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumuna göre beklenildiği gibi iki katı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca **5a** bileşiğinin C4' karbonu 121.6 ppm'de rezonans olurken (Şekil A.15), **6a** bileşiğinin C4' karbonu ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.18) 125.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Asetil grubu karbonil ve metil karbonu pikleri sayısının da arttığı tespit edilmiştir. IR spektrumunda da 4' hidroksil grubu piki görülmemektedir (Şekil A.19). Sonuç olarak **5a** molekülünün 4'-O- pozisyonuna tetraasetil glukozun yüksek bir verimle takıldığı söylenebilir.

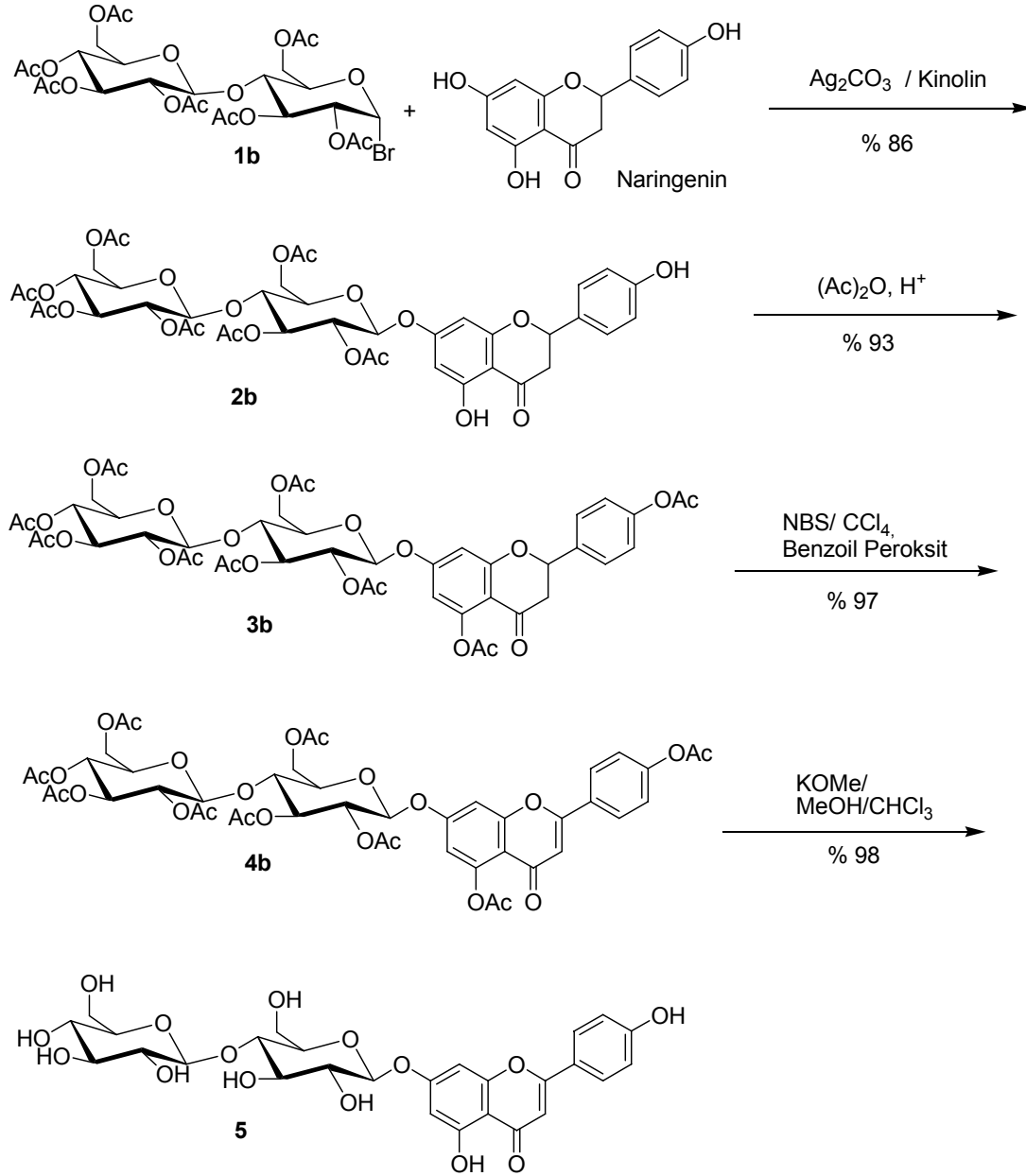
6a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.17) 1.96-2.01 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri **7a** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.20) görülmemektedir. Ayrıca **6a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.18) 20.9-21.2 ppm ve 169.9-170.8 ppm'de asetil grubu metil ve karbonil pikleri **7a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.21) görülmemektedir. IR spektrumunda (Şekil A.22) ise 3267 cm^{-1} deki hidroksil piki deasetillemenin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu spektrumlar değerlendirildiğinde hedeflenen bileşiklerden biri olan **7a**'nın sentezlendiği görülmektedir.

7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün (**7a**), bulunan ve literatür ^1H ve ^{13}C NMR dataları Tablo 5.1'de verilmiştir (VEITCH, 1998, OYAMA, 2004). Bu sonuçlardan 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin bileşiğinin (**7a**) total sentezinin gerçekleştiğini söyleyebiliriz.

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

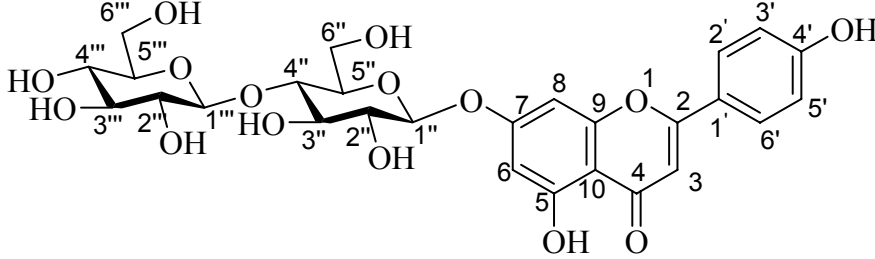
C	$\delta(^1\text{H})$		$\delta(^{13}\text{C})$		C	$\delta(^1\text{H})$		$\delta(^{13}\text{C})$	
	Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür		Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür
2	-	-	163.7	163.6	1''	5.01-5.07 m	5.07 d (7.8)	100.5	100.0
3	6.98 s	6.97 s	104.7	104.1	2''	3.42-3.47 m	3.30 m	73.8	73.1
4	-	-	182.8	182.0	3''	3.42-3.47 m	3.31 m	77.1	76.4
5	12.90 (OH), s	12.88 (OH), s	164.3	163.0	4''	3.13-3.18 m	3.19 m	70.2	69.8
6	6.43 d (1.4)	6.47 d (2.0)	99.9	99.7	5''	3.42-3.47 m	3.47 m	77.8	77.0
7	-	-	161.8	161.1	6''	3.68 d (10.0)	3.72 m	61.2	60.6
8	6.85 d (1.4)	6.86 d (2.0)	95.6	95.1					
9	-	-	161.1	160.4	1'''	5.01-5.07 m	5.03 d (7.3)	100.5	100.0
10	-	-	106.1	105.4	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
1'	-	-	124.4	123.8	4'''	3.13-3.18 m	3.19 m	70.2	69.8
2'	8.05 d (8.6)	8.07 d (8.9)	129.3	128.3	5'''	3.42-3.47 m	3.41 m	77.8	77.0
3'	7.18 d (8.6)	7.21 d (8.9)	116.7	116.7	6'''	3.68 d (10.0)	3.49 m	61.2	60.6
4'	-	-	157.7	157.0					
5'	7.18 d (8.6)	7.21 d (8.9)	116.7	116.7					
6'	8.05 d (8.6)	8.07 d (8.9)	129.3	128.3					

7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-apigenin (**5**) bileşiminin toplamda altı basamakta gerçekleştirilen sentez şeması verimler ve kullanılan reaktiflerle birlikte Şekil 5.3’de verilmektedir.



Şekil 5.3. 7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-apigenin bileşiminin total sentezi

7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-apigenin (**5**) molekülünün numaralandırılmış yapısı Şekil 5.4'de verilmektedir.



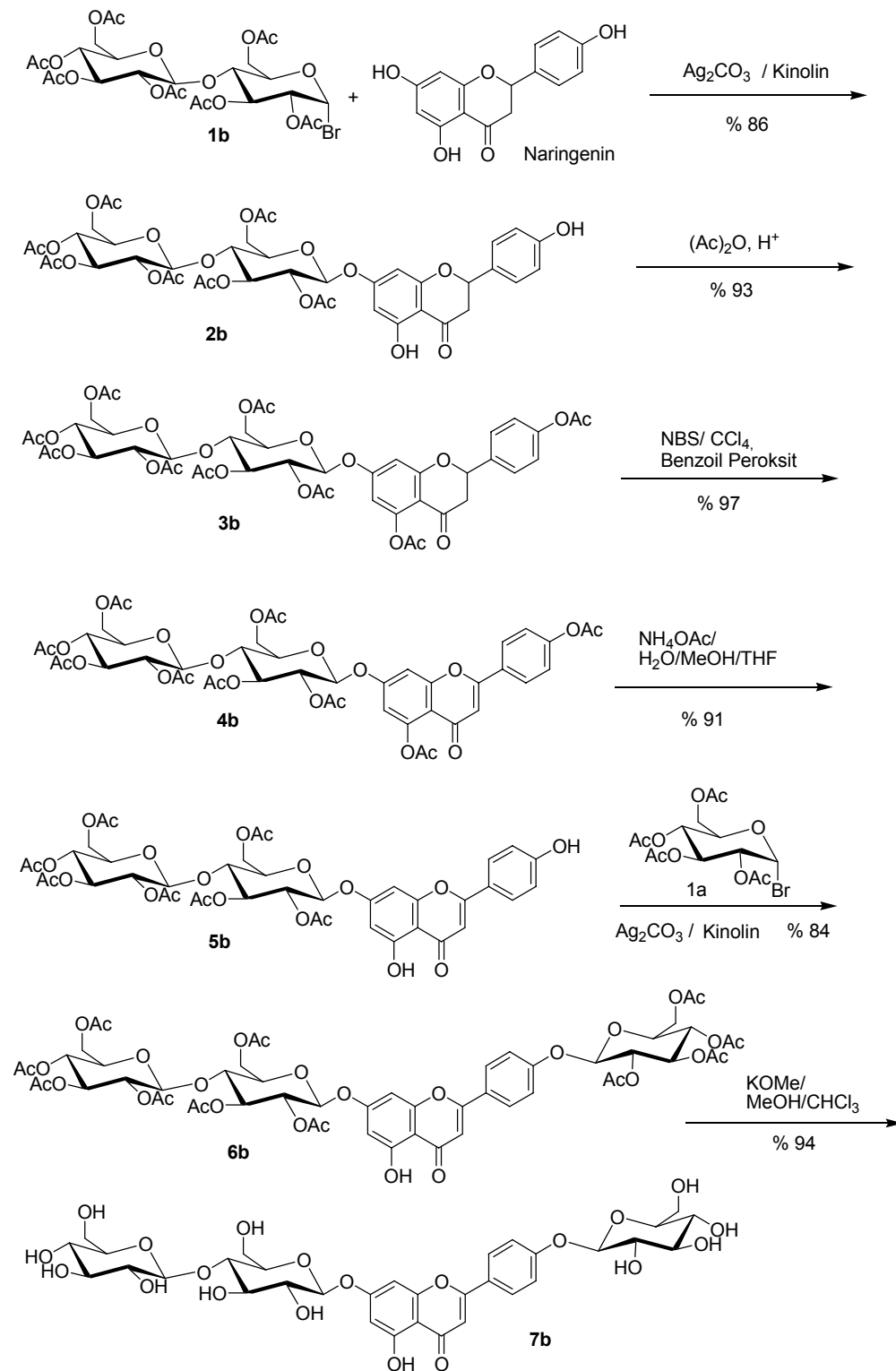
Şekil 5.4. 7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-apigenin (**5**) molekülünün numaralandırılmış yapısı

7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-apigenin molekülünün (**5**) bulunan ve literatür ¹H ve ¹³C NMR dataları Tablo 5.2'de verilmiştir (VEITCH, 1998). Bu sonuçlardan 7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-apigenin bileşiğinin (**5**) total sentezinin gerçekleştiğini söyleyebiliriz.

Tablo 5.2. 7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-apigenin molekülünün (**5**) bulunan ve literatür ¹H ve ¹³C NMR dataları

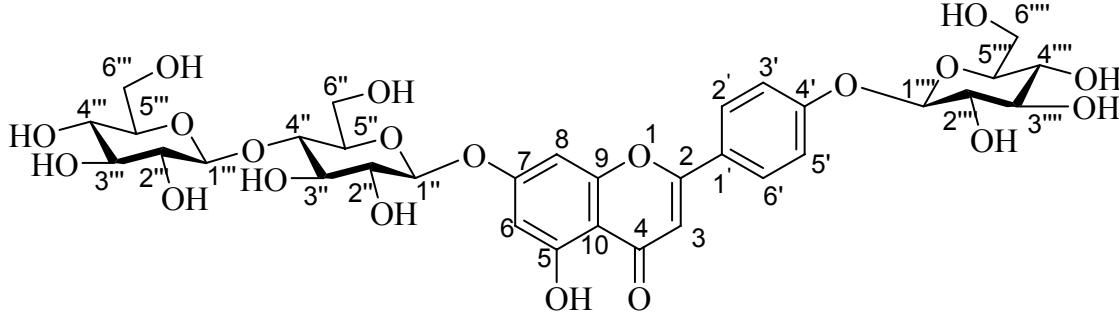
C	δ(¹ H)		δ(¹³ C)		C	δ(¹ H)		δ(¹³ C)	
	Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür		Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür
2	-	-	163.5	-	1''	5.08-5.17 m	5.16 d (7.8)	100.1	99.4
3	6.84 s	6.85 s	103.8	102.8	2''	3.07-3.34 m	3.34 m	73.5	72.5
4	-	-	182.7	-	3''	3.41-3.54 m	3.49 m	75.4	74.6
5	12.97 (OH), s	-	162.0	-	4''	3.41-3.54 m	3.45 m	80.3	79.4
6	6.46 s	6.47 d (2.0)	99.9	99.3	5''	3.61-3.77 m	3.66 m	75.7	74.8
7	-	-	164.9	-	6''	3.61-3.77 m	3.67 m 3.78 dd	60.6	59.8
8	6.82 s	6.83 d (2.0)	95.5	94.7					
9	-	-	161.8	-	1'''	4.33 d (7.3)	4.31 d (7.8)	103.8	102.9
10	-	-	106.0	-	2'''	3.07-3.34 m	3.04 m	73.9	73.0
					3'''	3.07-3.34 m	3.19 m	77.1	76.4
1'	-	-	121.7	-	4'''	3.07-3.34 m	3.08 m	70.7	69.8
2'	7.94 d (8.4)	7.95 d (8.9)	129.3	128.5	5'''	3.07-3.34 m	3.21 m	77.5	76.7
3'	6.95 d (8.2)	6.95 d (8.9)	116.7	115.8	6'''	3.41-3.54 m 3.61-3.77 m	3.44 m 3.73 ddd	61.7	60.8
4'	10.48 (OH), s	-	157.6	-					
5'	6.95 d (8.2)	6.95 d (8.9)	116.7	115.8					
6'	7.94 d (8.4)	7.95 d (8.9)	129.3	128.5					

7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-4'-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin (**7b**) bileşiminin toplamda altı basamakta gerçekleştirilen sentez şeması verimler ve kullanılan reaktiflerle birlikte Şekil 5.5'de verilmektedir.



Şekil 5.5. 7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-4'-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin bileşiminin total sentezi

7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-4'-*O*-β-*D*-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün numaralandırılmış yapısı Şekil 5.6'da verilmektedir.



Şekil 5.6. 7-*O*-β-*D*-sellobiyozil-4'-*O*-β-*D*-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün numaralandırılmış yapısı

2b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.28) naringenin molekülüne ait 2.77, 3.09, 6.59, 6.89, 7.29 ve 11.92 ppm'deki piklerin yanı sıra 3.67-6.08 ppm arasındaki glikopiranozil ve 1.99-2.10 ppm arasındaki yedi tane asetil grubu metil pikleri göz önüne alınarak naringenin 7-*O*- pozisyonuna heptaasetil sellobiyoz bağlandığını söyleyebiliriz. Ayrıca **2b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.29) karbon sayılarının uygun olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin IR spektrumunda (Şekil A.30) da önemli fonksiyonel gruplara ait pikler gözlenmektedir. Sonuç olarak Naringenin molekülünün 7-*O*- pozisyonuna tetraasetil glukozun takıldığı söylenebilir.

2b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.28) 11.92 ppm'de görülen $\text{C}_5\text{-OH}$ piki ve 6.59 ppm'de görülen $\text{C}_4\text{-OH}$ piki, **3b** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.31) görülmemektedir. Öte yandan 2.33 ppm'de ve 2.38 ppm'de bulunan $\text{C}_5\text{-OAc}$ ve $\text{C}_4\text{-OAc}$ metil pikleri **3b** bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca **3b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu da (Şekil A.32) 169.3-170.8 ppm arasındaki pikler dokuz adet asetil karbonili olduğunu söylemektedir. Bu bileşiğin IR spektrumunda (Şekil A.33) O-H pikleri olmadığından, spektrumun yapıyla uyumlu olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla **2b** bileşiğinin Ar-OH gruplarının başarılı bir şekilde asetillendiği görülmektedir.

3b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.31) $\text{C}_2\text{-H}$ protonuna ait 5.45 ppm'deki ve $\text{C}_3\text{-2xH}$ protonlarına ait 2.74-3.02 ppm'deki pikler **4b** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.35) görülmemektedir ve **4b** bileşiğinin $\text{C}_3\text{-H}$ protonu 6.59 ppm'de singlet olarak

bulunmaktadır. **3b** bileşiğinin C2 ve C3 karbonu sırasıyla 45.3 ve 79.4 ppm'de rezonans olurken (Şekil A.32), **4b** bileşiğinin C2 karbonu 160.2 ppm'de C3 karbonu da 112.9 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Şekil A.36). IR spektrumunda (Şekil A.37) 1637 cm⁻¹ deki pik oksidasyon sonucu gerçekleşen çift bağın (Ar-C=C-CO) titreşimine ait olduğu düşünülmektedir. Diğer piklerde belirgin bir değişme olmadığından bileşiğin ana iskeletinde başka bir değişme olmadığı anlaşılmaktadır. Bu yüzden **3b** bileşiğinin, oldukça kullanışlı, ekonomik ve literatürdeki diğer yöntemlere göre yüksek bir verimle yükseltgenerek **4b** bileşiğine dönüştüğü söylenebilir.

4b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.35) 2.00-2.44 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri **5** bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.39) görülmemektedir. Ayrıca **4b** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda da (Şekil A.36) 20.7-21.4 ppm ve 169.2-170.8 ppm'de asetil grubu metil ve karbonil pikleri **5** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda (Şekil A.40) görülmemektedir. IR spektrumunda (Şekil A.41) ise 3358 cm⁻¹ deki yayvan hidroksil piki deasetillemenin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu spektrumlar değerlendirildiğinde hedeflenen bileşiklerden biri olan **5** nolu bileşiğin sentezlendiği görülmektedir.

5b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.43) C₄-OH protonuna ait pik 10.41 ppm'de, C₅-OH protonuna ait pik 13.00 ppm'de görülmektedir. Ayrıca **4b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.35) 2.35 ve 2.44 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri **5b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca **4b** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda (Şekil A.36) 169.2-170.8 ppm arasındaki dokuz adet olan asetil grubu karbonil piki, **5b** bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda (Şekil A.44) 169.7-170.8 ppm arasında yediye düşmüştür. IR spektrumunda (Şekil A.45) ise 3433 cm⁻¹ deki yayvan hidroksil piki seçici deasetillemenin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

5b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.43) C₄-OH protonuna ait pik 10.41 ppm'de görünürken, **6b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Şekil A.48) görülmemektedir. **6b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda 3.84-5.66 ppm arasındaki glikopiranozil proton pikleri integrasyonunun, **5b** bileşiğinin ¹H NMR spektrumuna göre beklenildiği oranda arttığı belirlenmiştir. Ayrıca **5b** bileşiğinin C₄' karbonuna ait pik 121.5 ppm'de görülürken (Şekil A.44), **6b** bileşiğinin C₄' karbonu ¹³C NMR spektrumunda (Şekil A.48) 125.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Asetil grubu karbonil ve metil karbonu pikleri sayısının da arttığı tespit

edilmiştir. IR spektrumunda da 4' hidroksil grubu piki görülmemektedir (Şekil A.49). Sonuç olarak **5b** molekülünün 4'-O- pozisyonuna tetraasetil glukozun başarılı ve yüksek bir verimle takıldığı söylenebilir.

6b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.47) 1.90-2.05 ppm'de görülen asetil grubu metil pikleri **7b** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.51) görülmemektedir. Ayrıca **6b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.48) 20.6-21.2 ppm ve 169.7-170.9 ppm'de asetil grubu metil ve karbonil pikleri **7b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.52) yer almamaktadır. IR spektrumunda (Şekil A.53) ise 3257 cm^{-1} deki yayvan hidroksil piki deasetillemenin gerçekleştiğini göstermektedir.

7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-4'-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün (**7b**), bulunan ve literatür ^1H ve ^{13}C NMR dataları Tablo 5.3'de verilmiştir (VEITCH, 1998). Bu sonuçlardan 7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-4'-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin bileşiğinin (**7b**) total sentezinin gerçekleştiğini söyleyebiliriz.

Tablo 5.3. 7-*O*- β -*D*-sellobiyozil-4'-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin molekülünün (**7b**) bulunan (300 MHz) ve literatür (500 MHz) ^1H ve ^{13}C NMR dataları (DMSO- d_6 , *CD_3OD)

C	$\delta(^1\text{H})$		$\delta(^{13}\text{C})$		C	$\delta(^1\text{H})$		$\delta(^{13}\text{C})$	
	Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür		Bulunan	Literatür	Bulunan	Literatür
2	-	-	163.5	-	1'''	*4.47 d (7.9)	4.32 d (7.8)	103.8	103.1
3	6.98 s	6.96 s	104.7	104.2	2'''	*3.32-3.44 m	3.04 m	74.0	73.1
4	-	-	182.8	-	3'''	*3.32-3.44 m	3.19 m	77.2	76.3
5	12.87 (OH), s	12.87 (OH), s	161.8		4'''	*3.32-3.44 m	3.08 m	70.7	69.9
6	6.45 s	6.48 d (2.0)	100.2	99.6	5'''	*3.32-3.44 m	3.21 m	77.5	76.5
7	-	-	164.3		6'''	*3.64-3.74 m *3.88-3.92 m	3.44 m 3.72 m	61.7	60.8
8	6.86 s	6.88 d (2.0)	95.5	94.9					
9	-	-	161.1	-	1''''	5.02 d (6.5)	5.03 d (7.3)	100.4	100.0
10	-	-	106.1	-	2''''	*3.49-3.56 m	3.29 m	73.8	72.9
					3''''	*3.49-3.56 m	3.31 m	77.2	76.4
1'	-	-	124.4	-	4''''	*3.32-3.44 m	3.18 m	70.2	69.6
2'	8.05 d (8.5)	8.06 d (8.9)	129.0	128.2	5''''	*3.49-3.56 m	3.41 m	77.8	77.1
3'	7.18 d (8.5)	7.21 d (8.9)	117.2	116.6	6''''	*3.64-3.74 m *3.88-3.92 m	3.48 m 3.72 m	61.2	60.6
4'	-	-	157.6	-					
5'	7.18 d (8.5)	7.21 d (8.9)	117.2	116.6					
6'	8.05 d (8.5)	8.06 d (8.9)	129.0	128.2					
1''	5.16 d (7.0)	5.16 d (7.8)	99.9	99.4					
2''	*3.49-3.56 m	3.33 m	73.4	72.7					
3''	*3.64-3.74 m	3.49 m	75.4	74.6					
4''	*3.64-3.74 m	3.46 m	80.3	79.6					
5''	*3.88-3.92 m	3.67 m	75.7	74.9					
6''	*3.88-3.92 m	3.68 m 3.78 m	60.5	59.8					

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yapılan total sentezler sırasıyla 7-*O*-glikozilleme, asetilleme, yükseltgeme, seçici deasetilleme, 4'-*O*-glikozilleme ve deasetilleme basamaklarını içermektedir.

7-*O*-Glikozilleme basamağında başlangıç maddesi olarak naringenin kullanılmıştır. Naringenin yerine apigenin kullanıldığında 7-*O* ve 4'-*O* pozisyonlarının reaktiviteleri birbirine yaklaşacağı için seçicilik azalmakta ve ürün karışımı elde edilmektedir. Bu yüzden sentezlenen bileşiğin saflaştırması zorlaşmaktadır. Ayrıca, apigenin molekülünün naringenine göre oldukça pahalı bir madde olması da, total sentezimize naringeninden başlamamız için diğer bir neden olmuştur. Sonraki basamaklarda yükseltgenme ile naringeninden apigenin elde edilmesi hem daha az masraflı hem de daha az çaba gerektiren bir yöntemdir.

Asetilleme basamağında ılıman şartlar, ucuz ve kolay temin edilebilen kimyasallar kullanıldığı ve yüksek verim elde edildiği için bir sıkıntıyla karşılaşılmadı.

Literatürdeki nispeten düşük verimle gerçekleştirilen yükseltgeme işlemlerinde (Tablo 2.6), ürünün başlangıç maddesi ve yan ürünlerden ayrıştırılarak saflaştırılması ve toplam verimin düşmesi gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada uygulanan yükseltgenme yöntemi, yüksek verim (% 97), tek ürünün oluşması ve ürünün sadece süzme ve sıcak su ile yıkama gibi kolay bir şekilde elde edilmesi bakımından oldukça uygun ve başarılıdır. Bu yöntemin bir benzeri daha önce 1951 yılında Lorette ve grubu tarafından sınırlı sayıda flavonoit glikozit türevlerine uygulanmış fakat % 55 gibi düşük bir verimle gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız çalışmada bu yöntem geliştirilerek yükseltgenme basamağına uygulanmış, verim % 97'ye çıkarılarak yöntemin uygulanabilirliği arttırılmıştır. Bu basamak ile ilgili literatürdeki diğer yöntemler denenmiş, verimin düşük olması ve kolon kromatografisi ile saflaştırma gerektirdiği için kaçınılmıştır.

Seçici deasetilleme basamağı, alifatik asetat gruplarında bir değişiklik olmadan, sadece aromatik OAc gruplarının yüksek verimle deasetillenmesi açısından önemli bir basamaktır. Düşük verim veya seçiciliğin azlığı hem toplam verimi etkileyecek, hem de bu aşamada ürün saflaştırma işlemlerini zorlaştıracaktır. Seçici deasetilleme basamağında NH_4OAc , su/MeOH/THF çözeltisi (RAMESH, 2003) kullanılmış ve başarılı sayılabilecek bir sonuç ortaya çıkmıştır. Ilıman şartlar gerektirdiği, kolay elde edilebilen ve ucuz bir reaktif kullanılmasından dolayı diğer yöntemler denenmemiştir. Ayrıca bu yöntem flavonoit glikozitlerin sentezinde ilk defa bizim tarafımızdan uygulanmıştır.

4'-*O*-glikozilleme basamağında da 7-*O*-glikozilleme basamağında kullanılan reaktifler aynen kullanılmış yine % 84 gibi yüksek bir verimle reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle ilk denemelerde düşük bir verim elde edilirken, baz olarak piridin yerine kinolin kullanılması ve tetraasetil glikopiranozilbromürün mol oranı artırılarak (2.5 ek) yapılan sonraki çalışmalarda %84 verim elde edilmiştir. Bu basamağın zorluğu madde saflaştırmak için kolon kromatografisi uygulanmasıdır.

Glikozitlerin ^1H NMR spektrumlarındaki anomerik proton piklerine ait etkileşme sabiti (*J* değerleri) yapıda bulunan α - veya β -glikozit bağının şekli hakkında bilgi vermektedir. Bu değer; β -D-glikozitlerde 7-8 Hz iken, α -D-glikozitlerde 3-4 Hz olduğu bilinmektedir (BİLALOĞLU, 1997). Elde ettiğimiz bütün bileşiklerde anomerik CH protonuna ait *J* değerlerinin 7.0-7.9 Hz civarında olduğu görülmüştür. Bu yüzden varolan glikozit bağlarının β - şeklinde olduğu anlaşılmaktadır.

Son basamağımız olan deasetilleme işlemleri %96 ve %98 gibi yüksek verimlerle ve ılıman şartlarda kolaylıkla gerçekleştirilmiştir.

Apigenin-*O*-glikozit bileşiklerinin total sentezinde naringenin bileşiğinden yola çıkılmıştır. Daha sonra sırası ile ihtiyaç duyulan 7-*O*-glikozilleme, asetilleme, yükseltgeme, seçici deasetilleme, 4'-*O*-glikozilleme ve deasetilleme basamakları gerçekleştirilerek hedef bileşikler olan 7,4'-di-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin (**7a**), 7-*O*- β -D-sellobiyozil (**5**) ve 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil apigenin (**7b**) sırasıyla % 44, % 76 ve % 56 verimle sentezlenmiştir.

Gerçekleştirilen bu proje ile flavonoid *O*-glikozitlerin sentezinde kullanılacak iyi bir verim, ılıman şartlar, zaman ve çözücü tasarrufu bakımından çokça tercih edilebilecek bir yöntem geliştirilmiştir.

Bu çalışmanın, flavonoid *O*-glikozitlerin total sentez yöntemlerine farklı bir bakış açısı getirerek temel bilimlere çeşitli katkılar sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

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.*, 46, 253-256, (2005).

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 Analog Preparation, *J. Org. Chem.*, 58, 7903-7905, (1993).

BAKER, W., Molecular Rearrangement of Some o-Acyloxyacetophenones and the Mechanism of the Production of 3-Acylchromones, *J. Chem. Soc.*, 1381-1389, (1933).

BİLALOĞLU, G. V., Harmandar, M., *Flavonoitler*, Aktif Yayınevi, İstanbul, (1997).

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*, 93, 8820-8825, (1996).

CHEN, Z., Hu, Y., Wu, H., Jiang, H., Synthesis and Biological Evaluation of Flavonoids as Vasorelaxant Agents, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*, 14, 3949-3952, (2004).

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.*, 7(4), 655-660, (2005).

DU, Y., Wei, G., Linhardt, J. L., The First Total Synthesis of Calabricoside A, *Tetrahedron Lett.*, 44, 6887-6890, (2003).

FINAR, I. L., *Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical Publishing, v.2, p.782, (1991).

FURNISS, B. S., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edn., Longman, Harlow, England, (1989).

GEISSMAN, T. A., *The Chemistry of Flavonoid Compounds*, The Maximillan Company, New York, (1962).

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. Biotechnical*, 60, 253-256, (1994).

HARBORNE, J. B., Baxter, H., *The Handbook of Natural Flavonoids*, Vol 1, John Wiley and Sons, Chichester, (1999).

HARBORNE, J. B., *Comparative Biochemistry of the Flavonoids*, Academic Press, London, (1967).

HARBORNE, J. B., *The Flavonoids: Advances in Research Since 1980*, Chapman and Hall, London, (1988).

HARBORNE, J. B., Williams, C. A., Advances in Flavonoid Research Since 1992 –a Review, *Phytochemistry*, 55, 481-504, (2000).

HARBORNE, J. B., Williams, C. A., Anthocyanins and other flavonoids, *Nat. Prod. Rep.*, 18, 310-333, (2001).

HARIKRISHNAN, L. S., Showalter, H. D. H., A Novel synthesis of 2,3-disubstituted benzopyran-4-ones and application to the solid phase, *Tetrahedron*, 56, 515-519, (2000).

HERTOG, M. G. L., Fesken, E. J. M., Holman, P. C. H., Katan, M. B., Kromhout, D., Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary artery disease, *Lancet*, 342, 1007-1011, (1993).

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*, 15, 39-46, (1998).

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., Perkin Trans. 1*, 2565-2568, (1992).

KONDO, T., Oyama, K. I., Yoshida, K., Chiral Molecular Recognition on Formation of a Metalloanthocyanin: A Supramolecular Metal Complex Pigment from Blue Flowers of *Salvia patens*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(5), 894-897, (2001).

KREN V., Minghetti, A., Sedmera, P., Havlicek, V., Prikriřilova, V., Crespi-Perellino, N., Glucosylation of silybin by plant cell cultures of *Papaver somniferum* var, *setigerum*, *Phytochemistry*, 47(2), 217-220, (1998).

KÜÇÜKİSLAMOĞLU, M., *Consolida armeniaca (Stapf ex Huth) Schröd. Bitkisi Çiçeklerinin Flavonoidleri Yönünden Analizi*, (Doktora Tezi), Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (1996).

LE MARCHAND, L., Cancer Preventive Effects of Flavonoids- A Review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56, 296-301, (2002).

LEWIS, P., Kalia, S., Wahala, K., The Phase Transfer Catalysed Synthesis of Isoflavone-o-Glucosides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2481-2483, (1998).

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*, 67, 553-560, (2006).

LOOKER, J. H., Holm, M. J., A New Procedure for the Dehydrogenation of Flavanones with N-Bromosuccinimide, *J. Org. Chem.*, 56, 567-568, (1959).

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, *J. Org. Chem.*, 16(6), 930-933, (1951).

LU, F., Ralph, J., Facile Synthesis of 4-Hydroxycinnamyl p-Coumarates, *J. Agric. Food Chem.*, 46, 2911-2913, (1998).

LU, Y., Foo, L. Y., Polyphenolics of *Salvia*-a review, *Phytochemistry*, 59, 117-140, (2002).

MAHAL, H. S., Venkataraman, K., Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XIV. The Action of Sodamide on 1-Acyloxy-2-acetonaphthones, *J. Chem. Soc.*, 1767-1769, (1934).

MARKHAM, K. R., Taner, G. J., Caosi-Zit, M., Whitecross, M. I., Nayudu, M., Mitchell, K. A., Possible protective role for 3',4'-dihydroxyflavones induced by enhanced UV-B in a UV-tolerant rice cultivar, *Phytochemistry*, 49(7), 1913-1919, (1998).

MARKHAM, K. R., *Techniques of Flavonoid Identification*, Academic Press, London, (1982).

MARTENS, S., Mithöfer, A., Flavones and Flavone Synthases, *Phytochemistry*, 66, 2399-2407, (2005).

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.*, 14, 1599-1607, (2006).

OYAMA, K. I., Kondo, T., Total Synthesis of Apigenin 7,4'-di-O- β -D-glukopiranozit, a Component of Blue Flower Pigment of *Salvia patens*, and Seven Chiral Analogues, *Tetrahedron*, 60, 2025-2034, (2004).

PERRIN, D. D., Armarego, W. L. F., Perrin, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edn., Pergamon Pres, Oxford, England, (1982).

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.*, 337-338, (1990).

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*, 35, 483-491, (2005).

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*, 59, 1049-1054, (2003).

REDEMANN, C. E., Niemann, C., Acetobromoglucose, *Organic Synthesis*, Vol. 3, 11-14, (1955).

SATO, S., Akiya, T., Nishizawa, H., Suzuki, T., Total Synthesis of Three Naturally Occurring 6,8-di-C-Glycosylflavonoids: Phloretin, Naringenin, and Apigenin bis-C- β -D-Glucosides, *Carbohydrate Research*, 341, 964-970, (2006).

SHANKER, G. C., Mallaiiah, 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*, 310-311, (1982).

SHIOZAKI, M., Synthesis of 4',8-dihydroxyisoflavon-7-yl- α -D-Arabinofuranoside, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 1477-1482, (1999).

SHIRLEY, B. W., Flavonoid Biosynthesis: 'New' functions for an 'Old' Payhway, *Trends Plant Sci.*, 1, 377-382, (1996).

SINGH, O. V., Kapoor, R. P., Dehydrogenation of Flavanones to Flavones Using Thallium (III) Acetate (TTA), *Tetrahedron Lett.*, 31, 1459-1462, (1990).

SINGH, O. V., Raj, G., Manganese (III) Acetate Mediated Oxidation of Flavanones, *Synthetic Communications*, 35, 2723-2728, (2005).

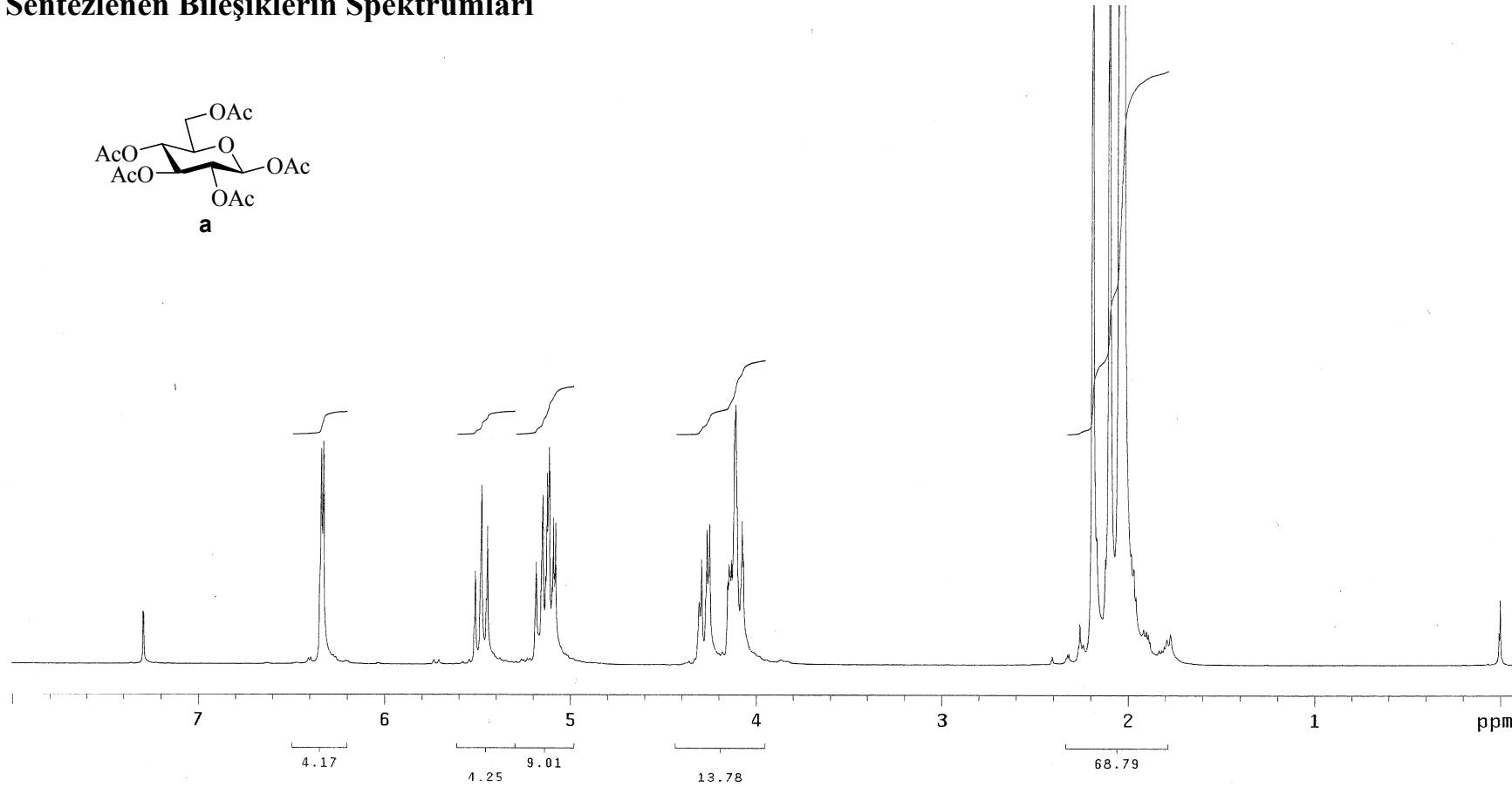
VEITCH, N. C., Grayer, R. J., Irwin, J. L., Takeda, K., Flavonoid Cellobiosides from *Salvia uliginosa*, *Phytochemistry*, 48(2), 389-393, (1998).

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.*, 62, 83-91, (1989).

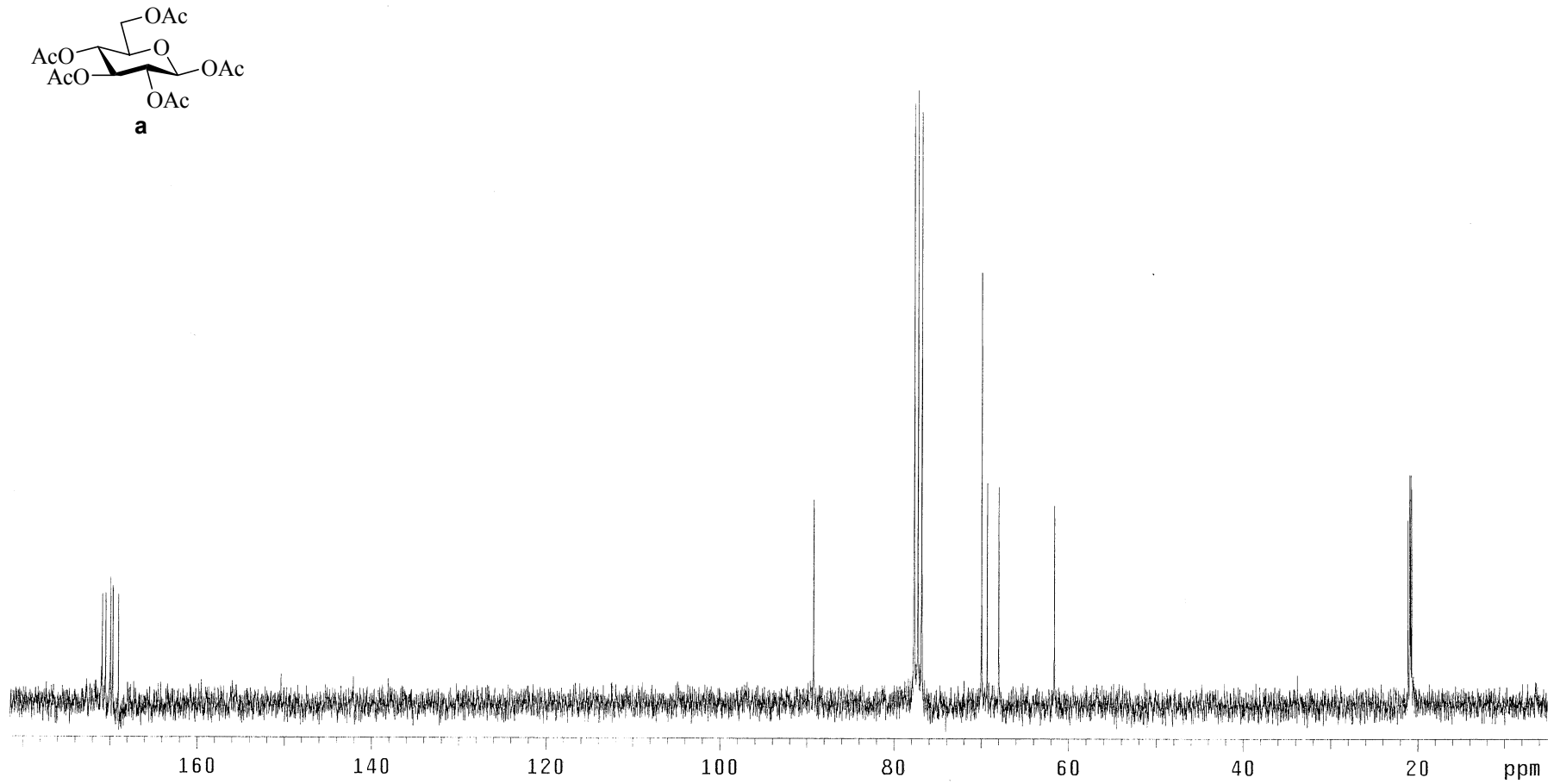
ZHU, C., Peng, W., Li, Y., Han, X., Yu, B., Synthesis of 3-O-(β -D-xylopyranosyl-(1-2)- β -D-glucopyranosyl)-3-O-(β -D-glucopyranosyl) Tamarixetin, The Putative Structure of Aescuflavoside A from The Seeds of *Aesculus Chinensis*, *Carbohydrate Research*, 341, 1047-1051, (2006).

EKLER

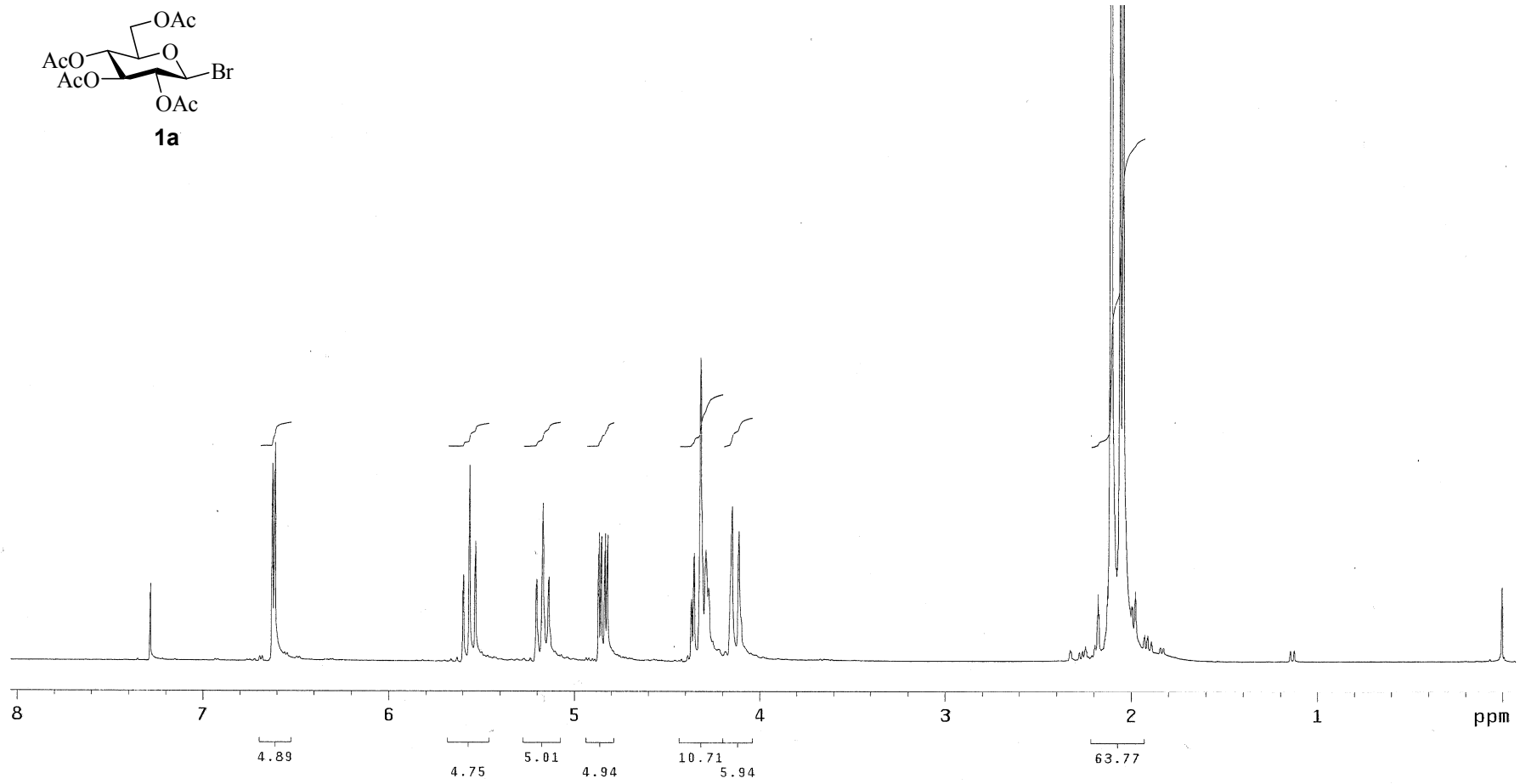
Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları



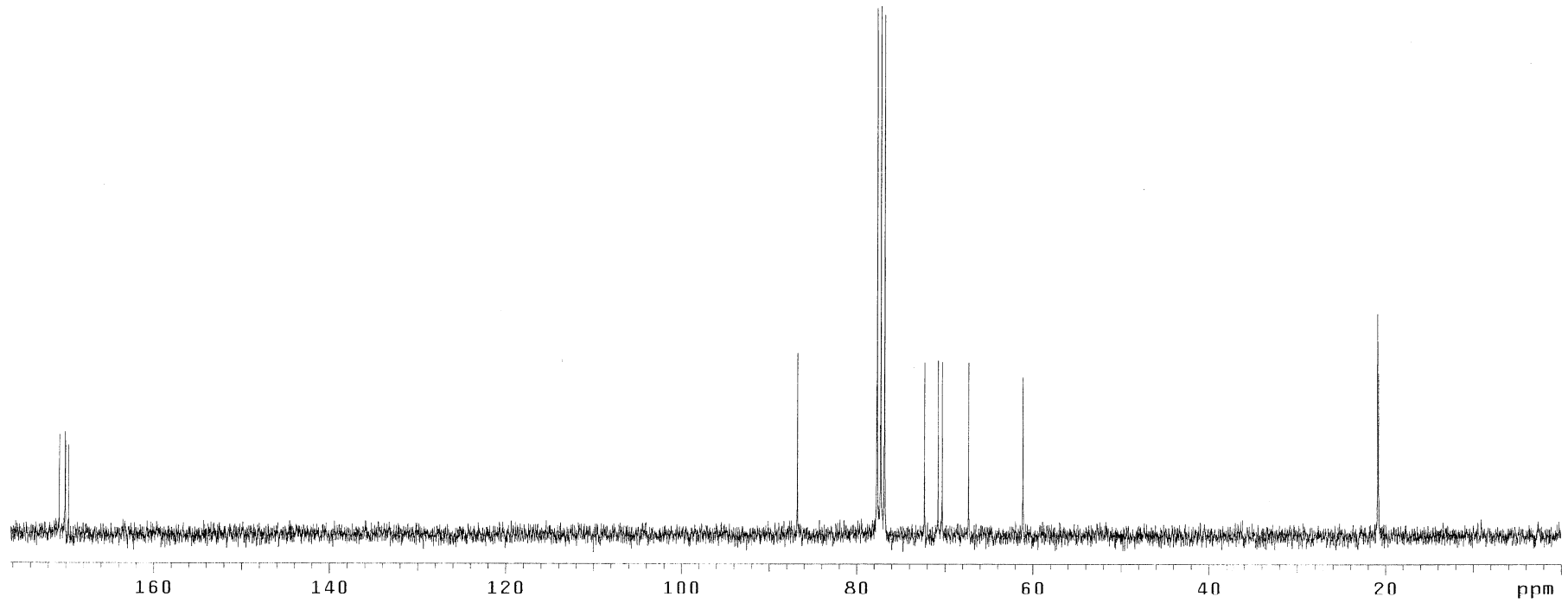
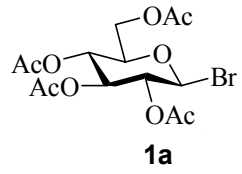
Şekil A.1. β -D-pentaasetilglükopiranoz (**a**) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



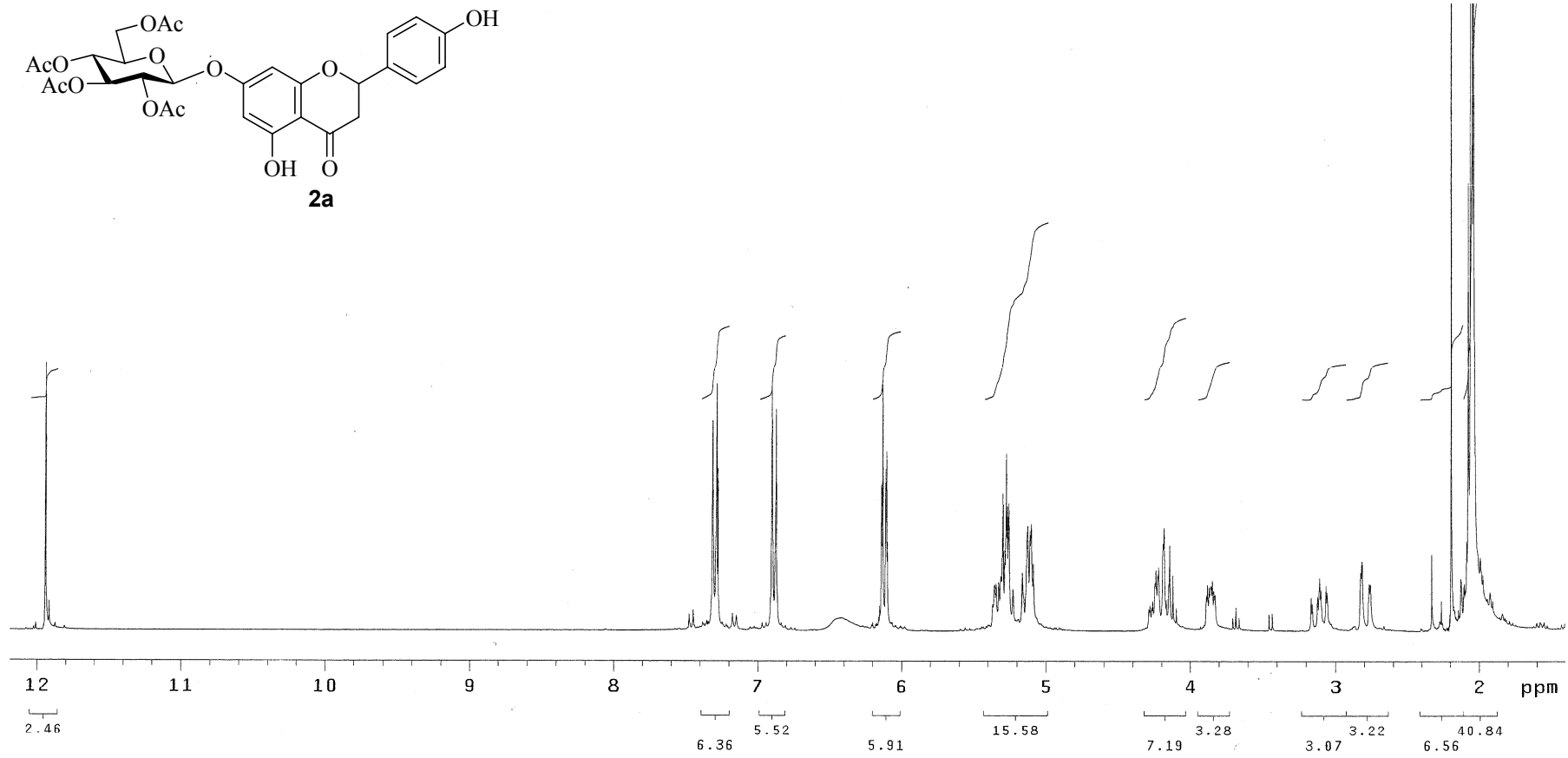
Şekil A.2. β -D-pentaasetilglükopiranoz (**a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



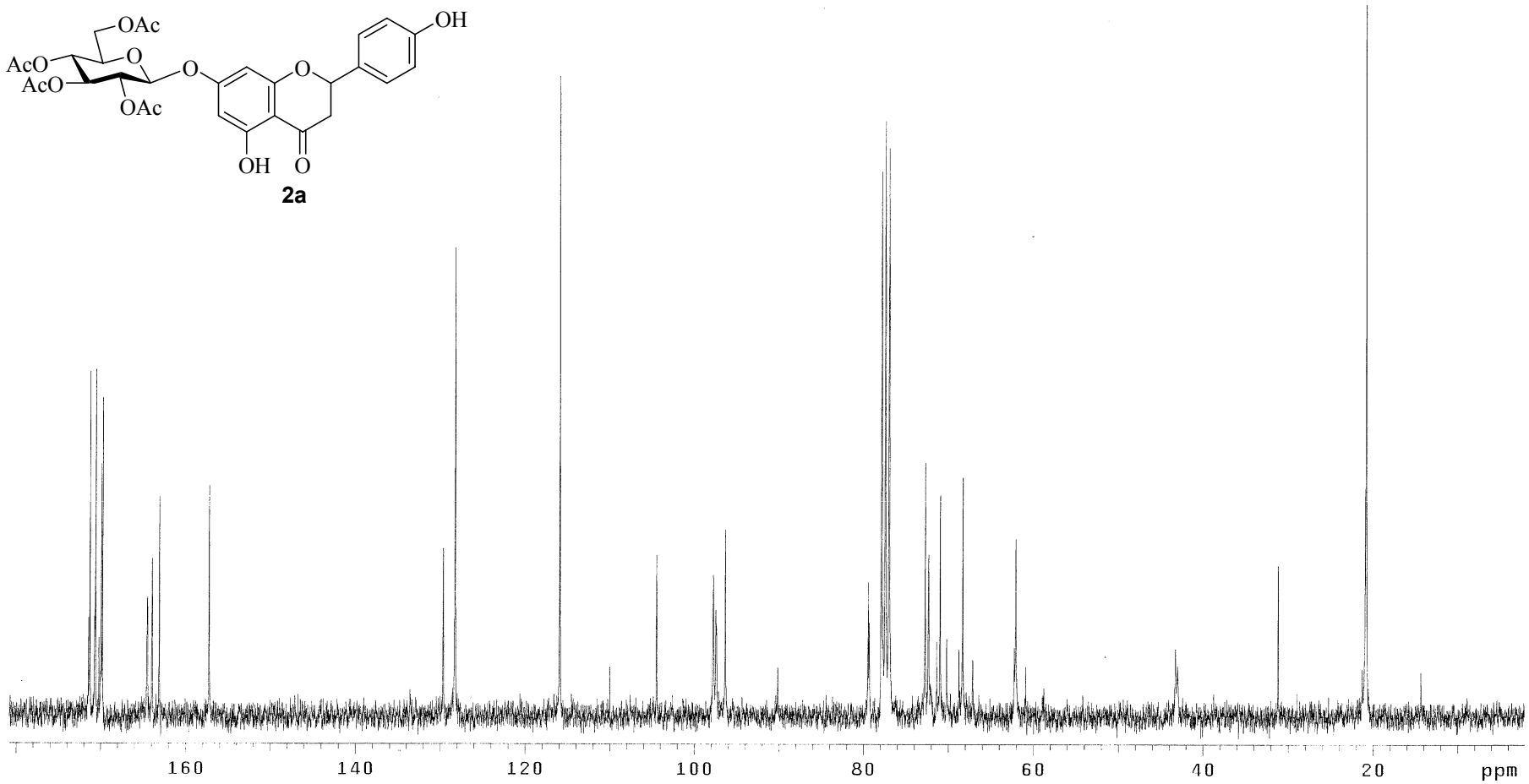
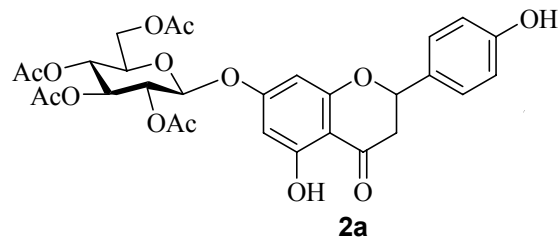
Şekil A.3. Tetraasetil- β -D-glikopiranozil bromür (**1a**) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



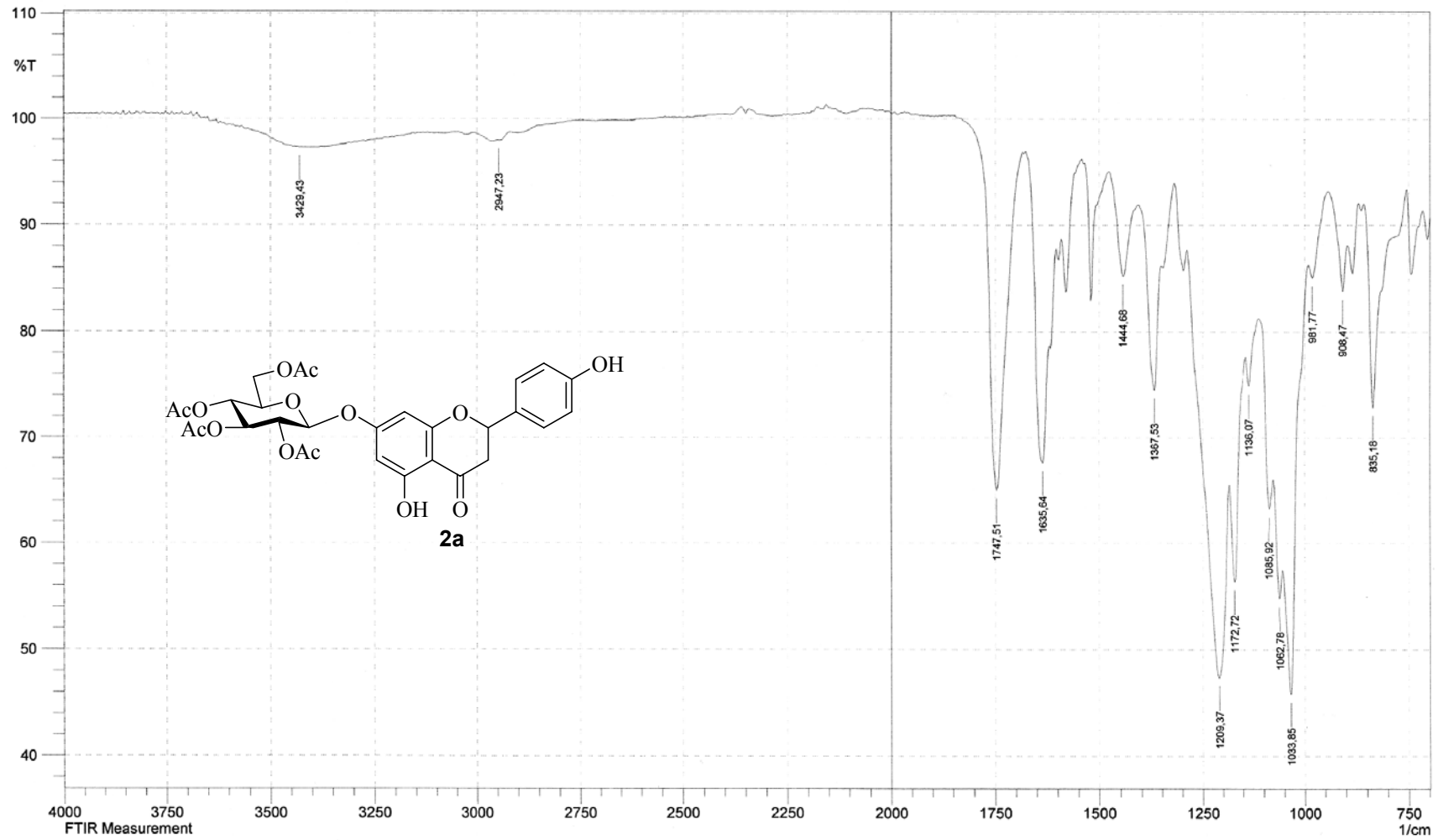
Şekil A.4. Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil bromür (**1a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



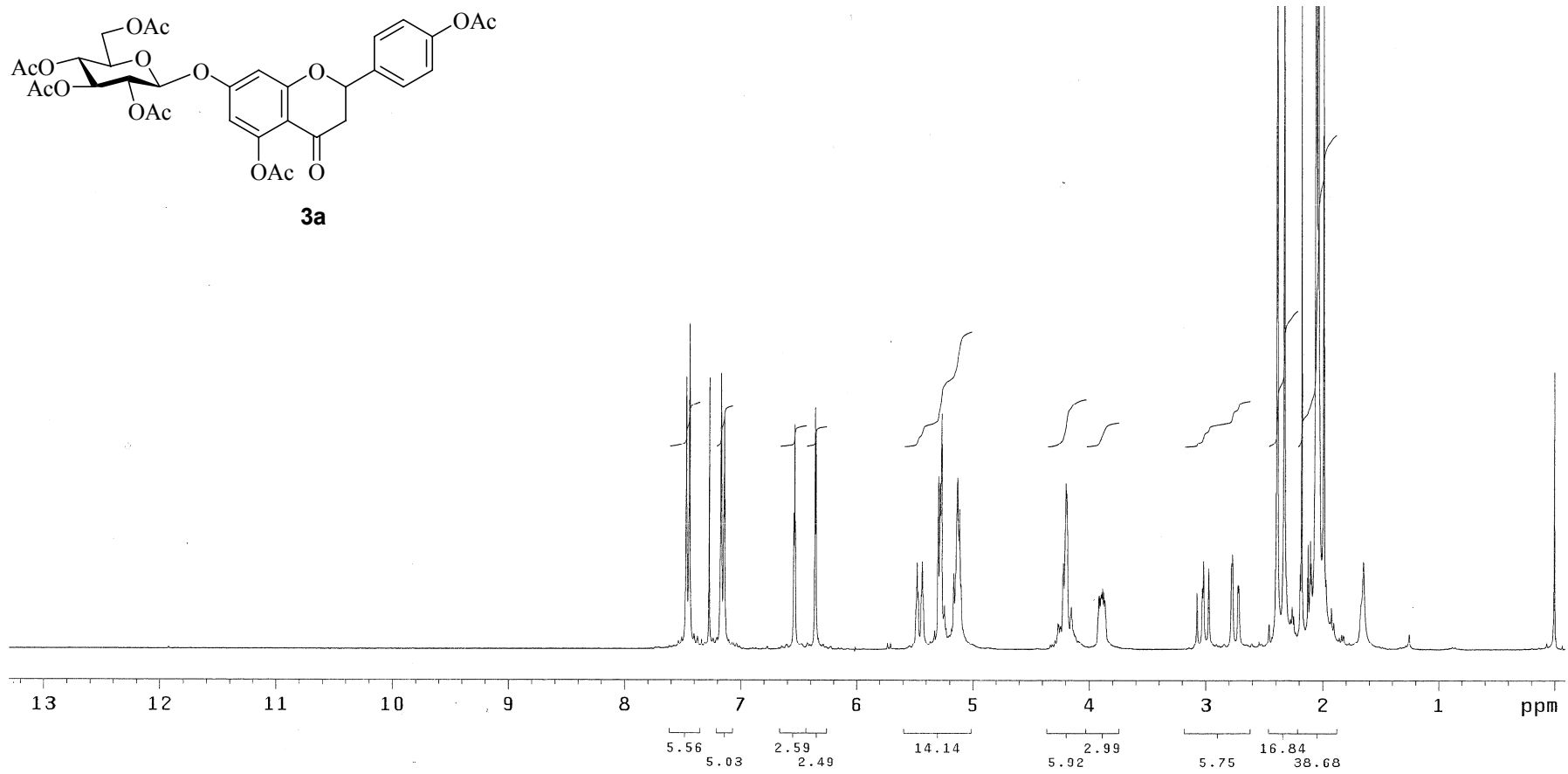
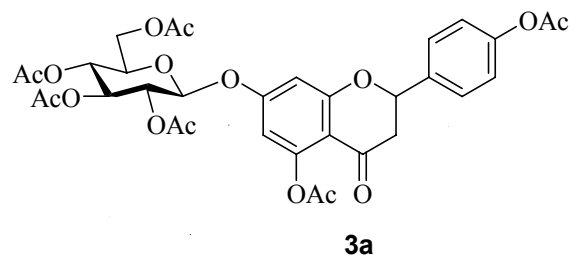
Şekil A.5. 7-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-naringenin (**2a**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



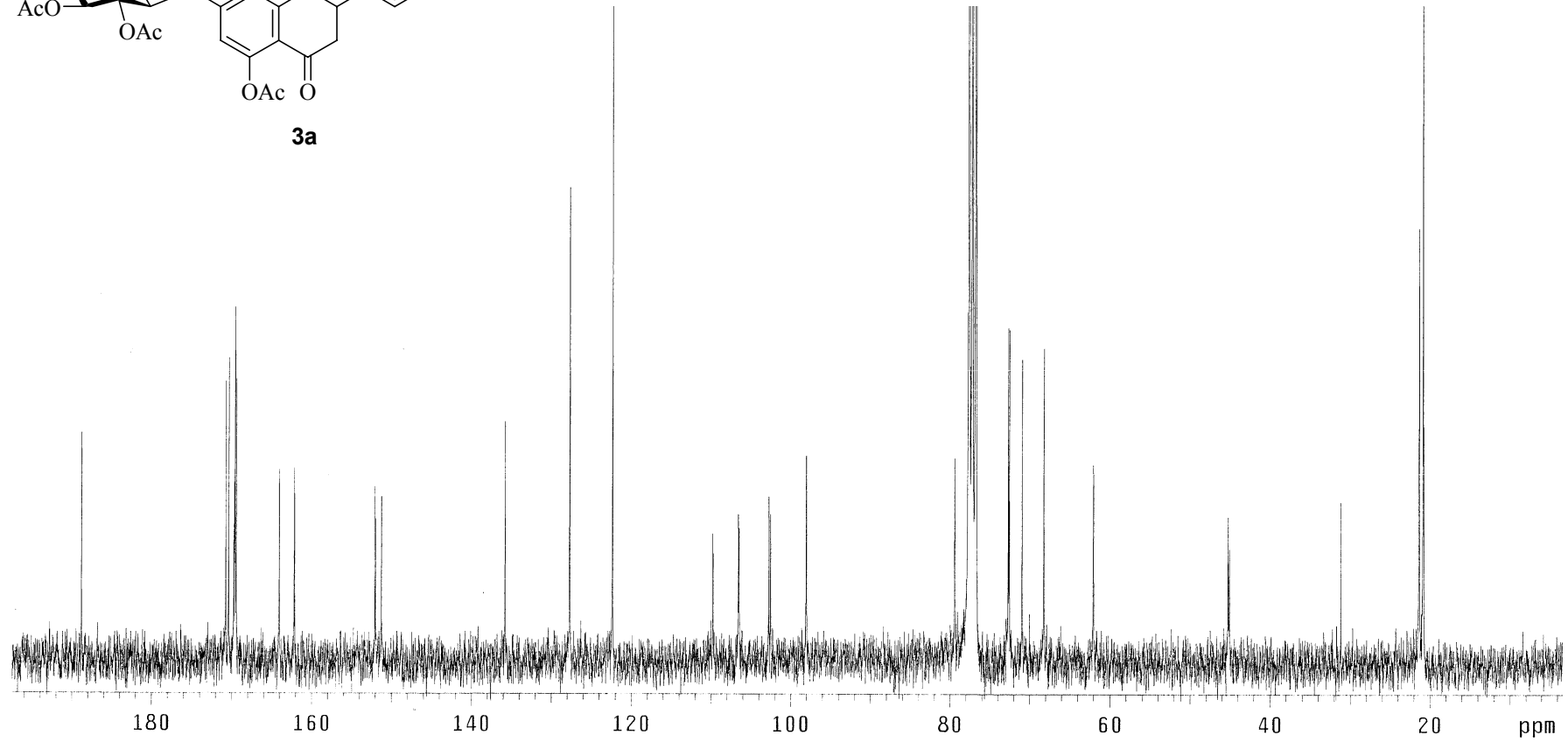
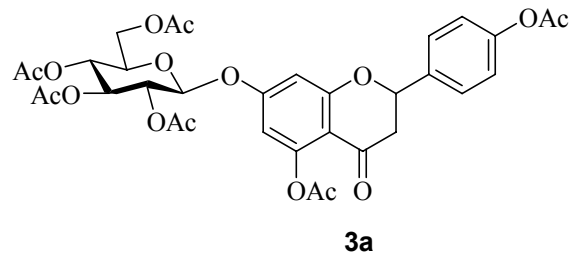
Şekil A.6. 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-naringenin (**2a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



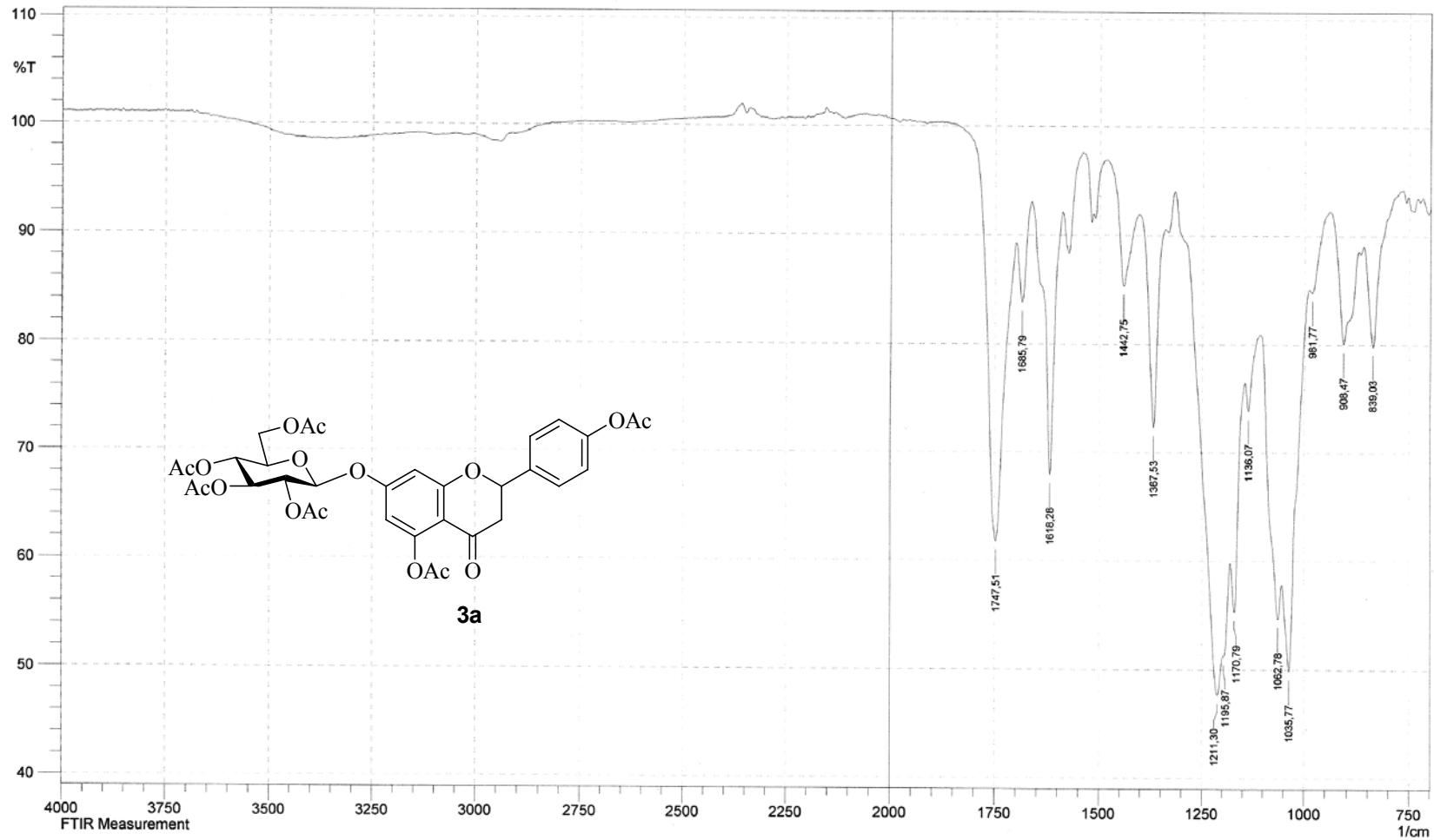
Şekil A.7. 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-naringenin (**2a**) molekülünün IR spektrumu



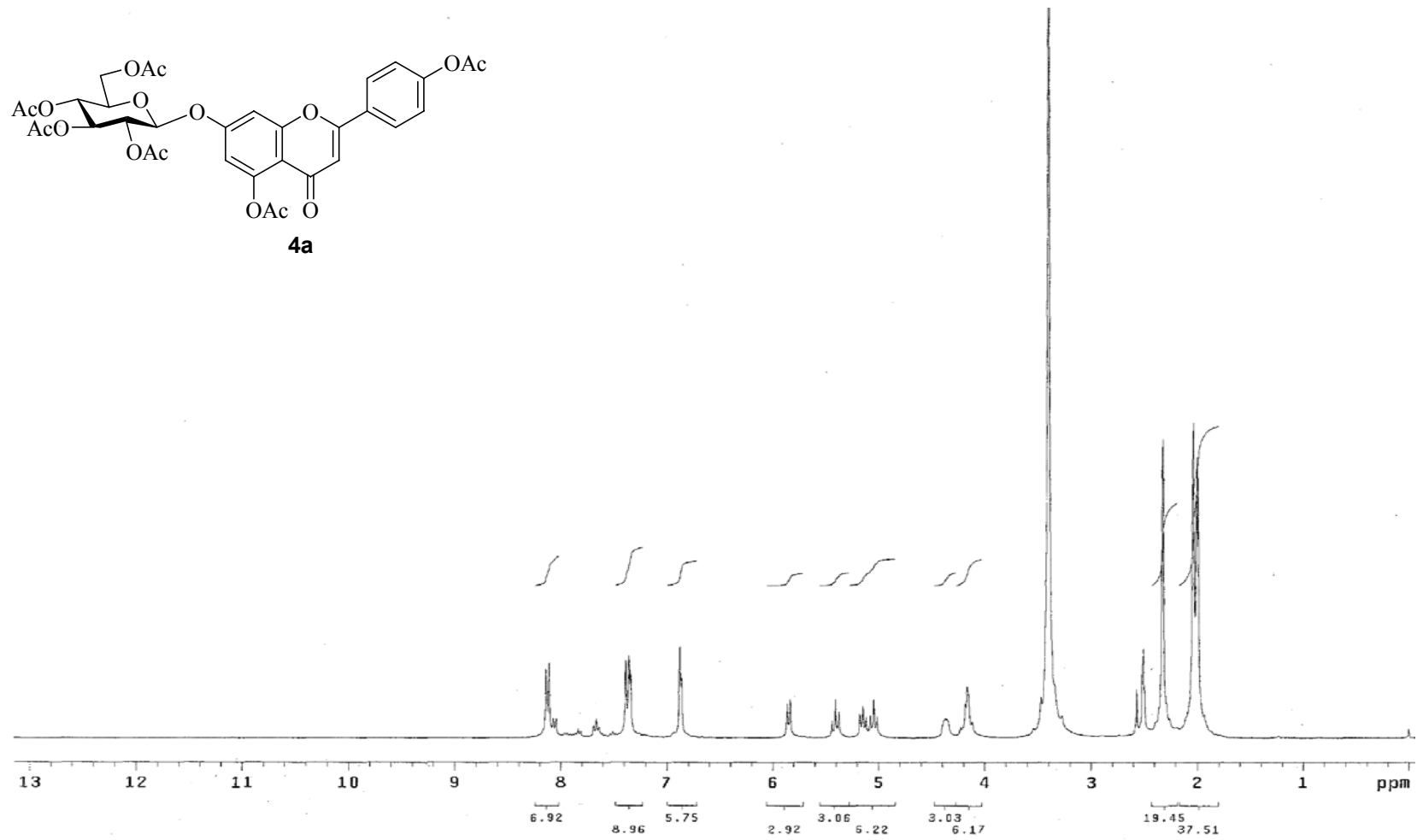
Şekil A.8. 7-*O*-(Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil)-6,4'-diasetil- naringenin (**3a**) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



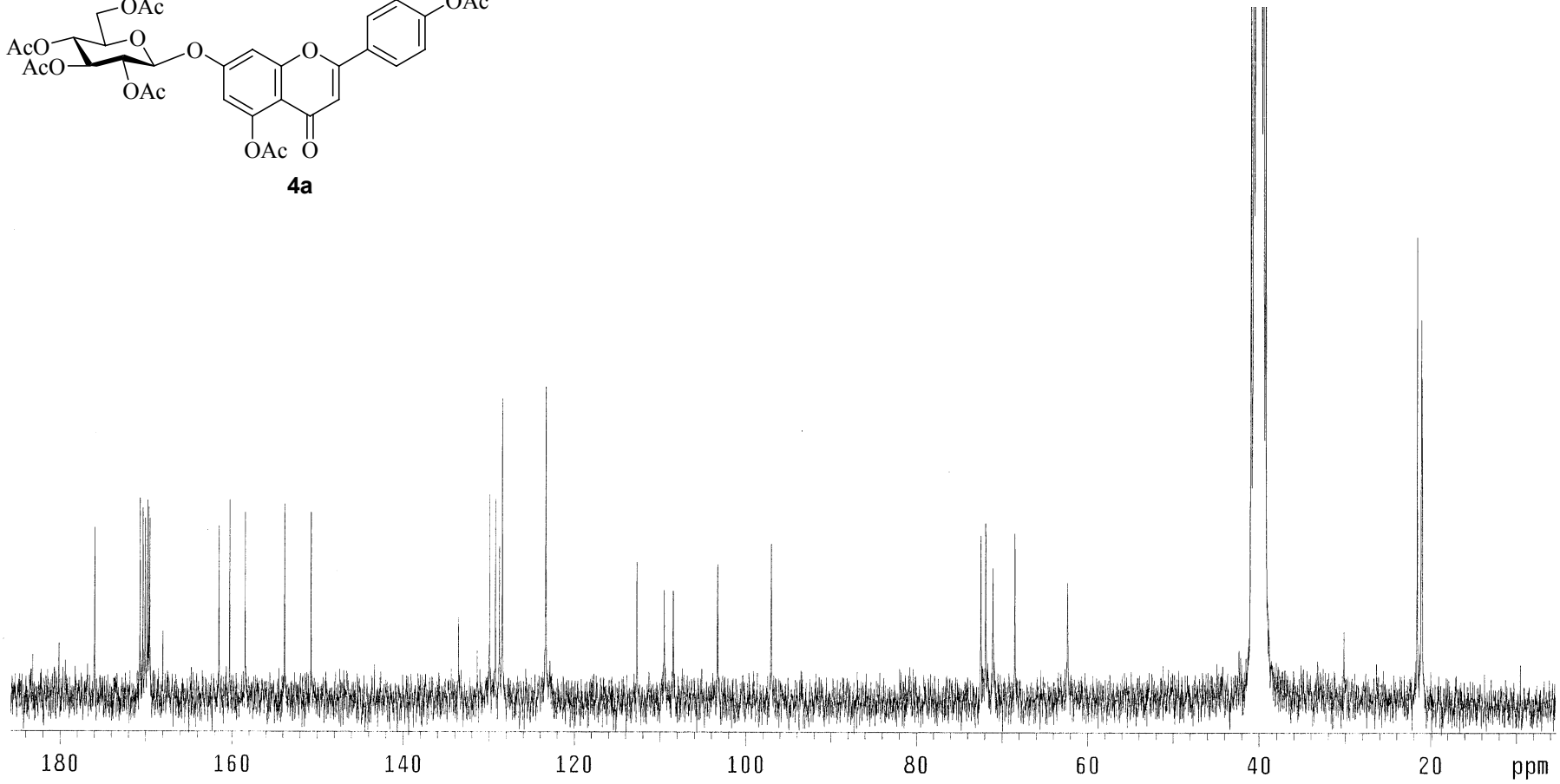
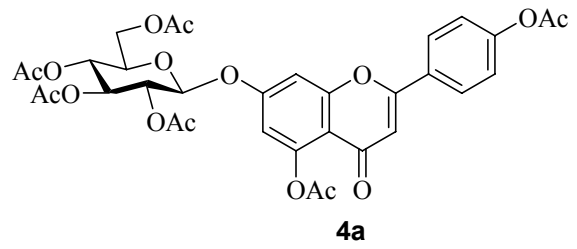
Şekil A.9. 7-*O*-(Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil)-6,4'-diasetil- naringenin (**3a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



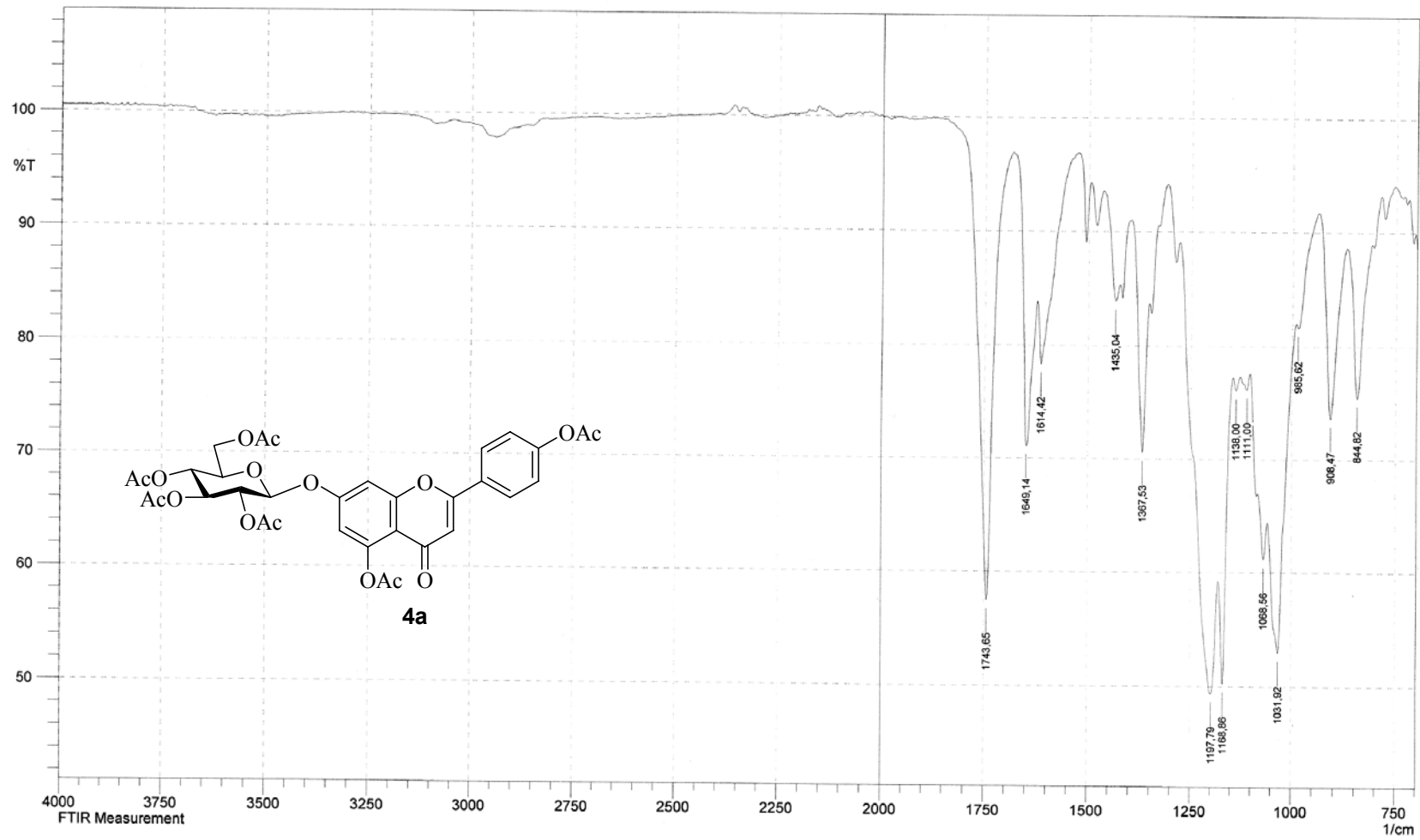
Şekil A.10. 7-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil- naringenin (**3a**) molekülünün IR spektrumu



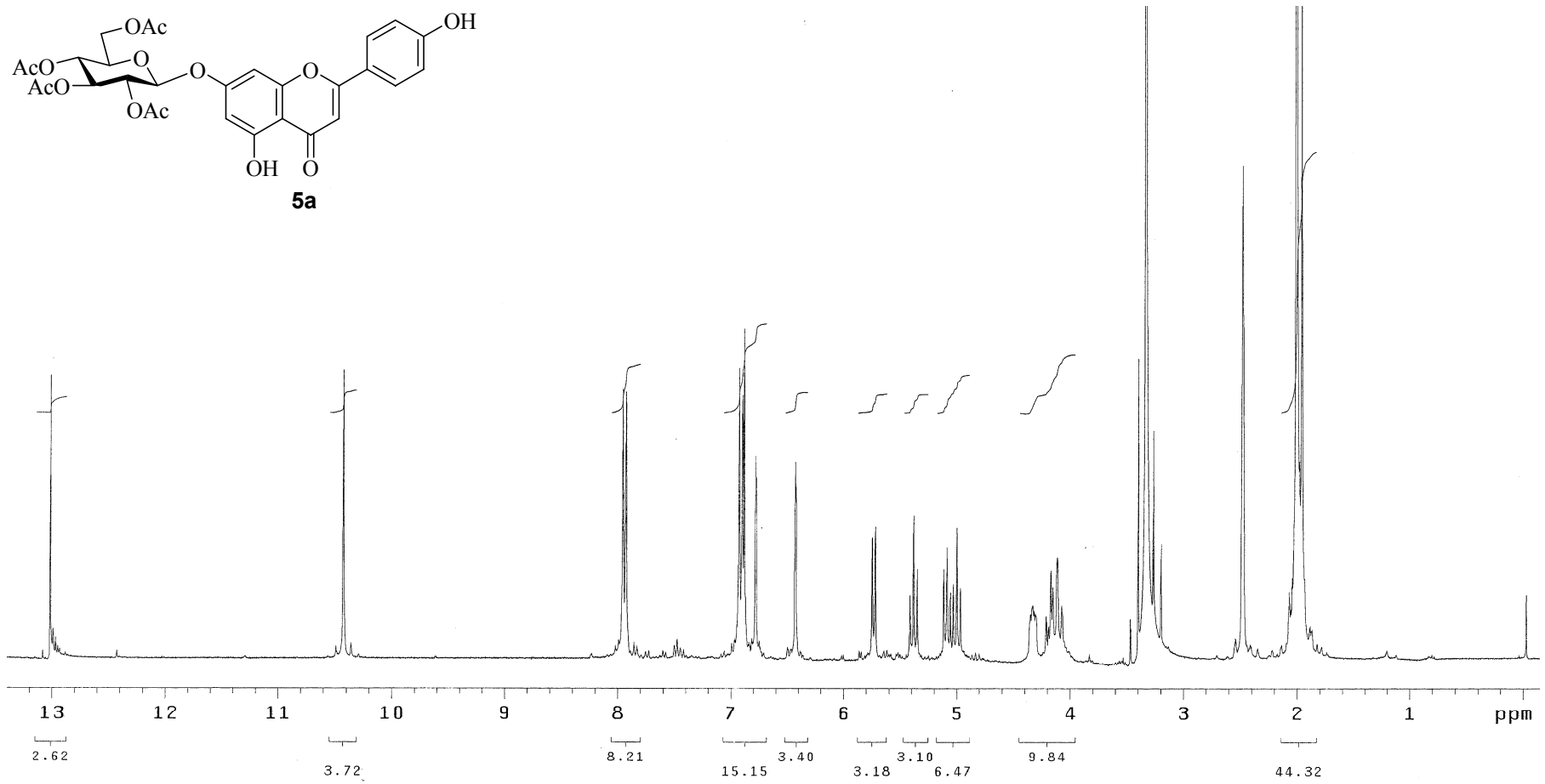
Şekil A.11. 7-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4a**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



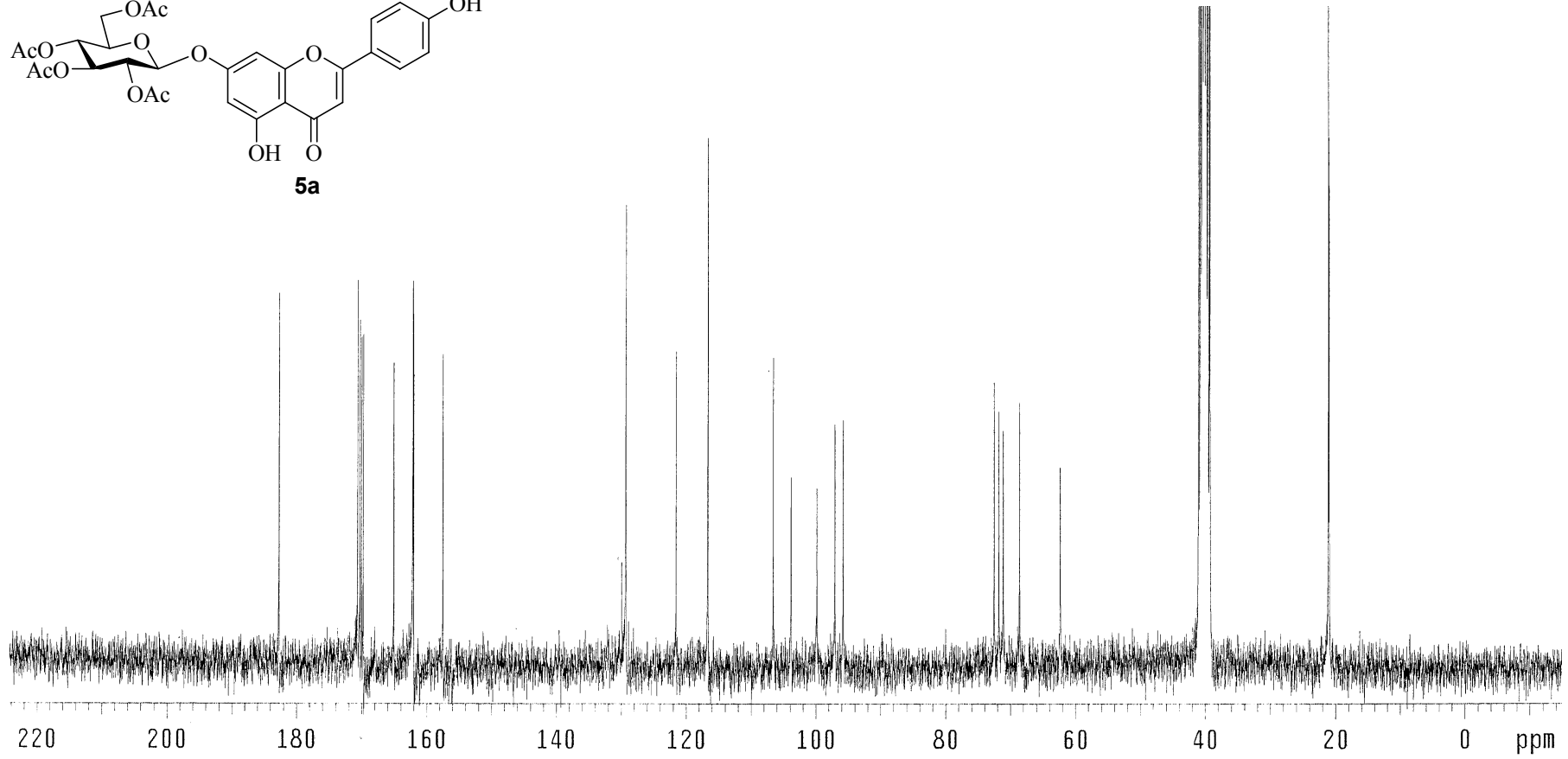
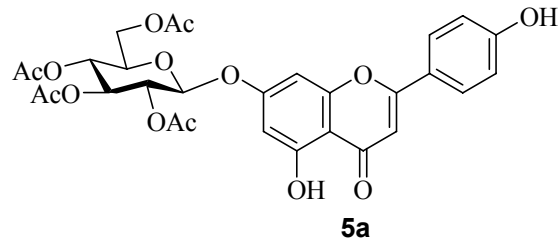
Şekil A. 12. 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



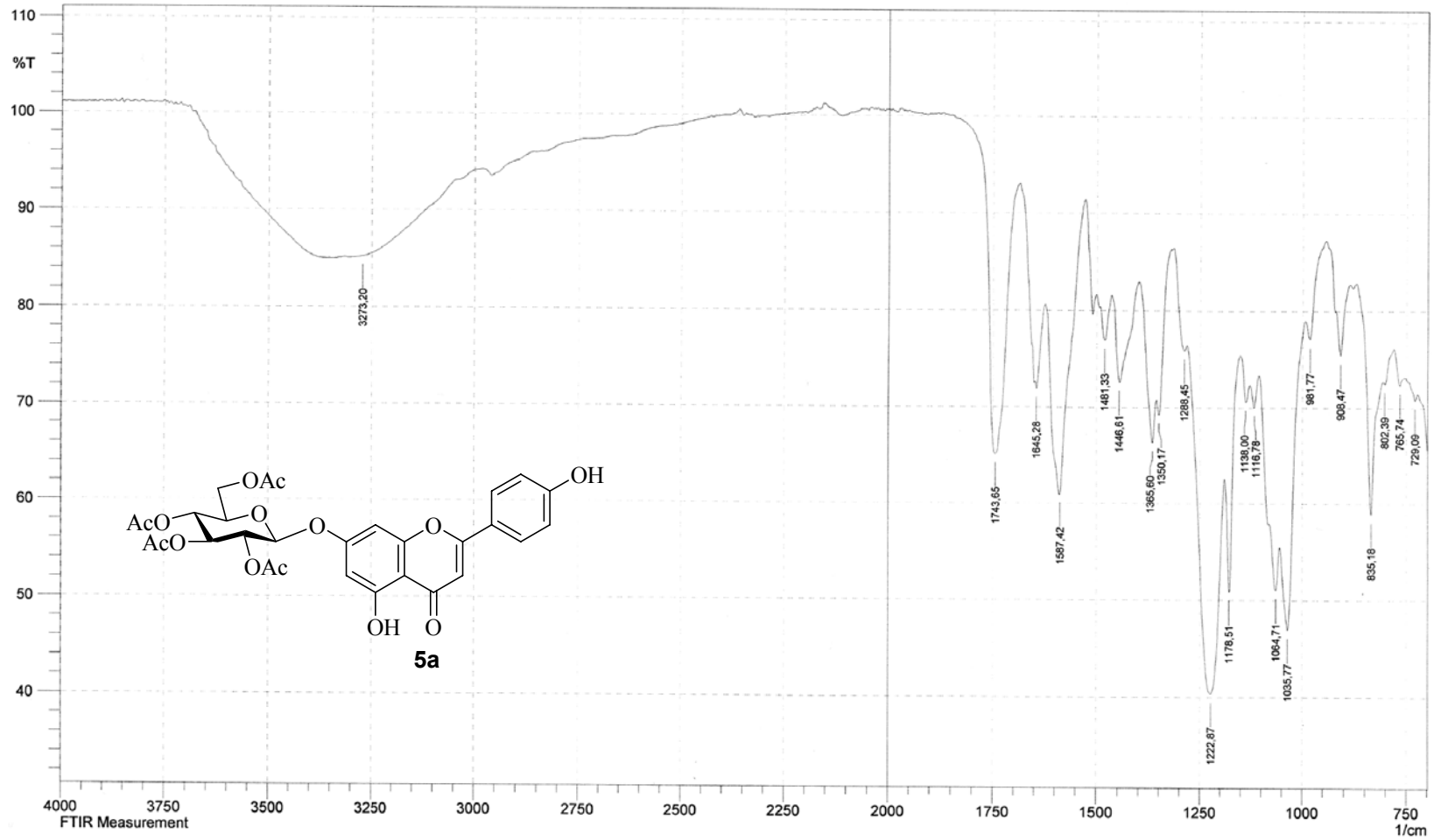
Şekil A. 13. 7-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4a**) molekülünün IR spektrumu



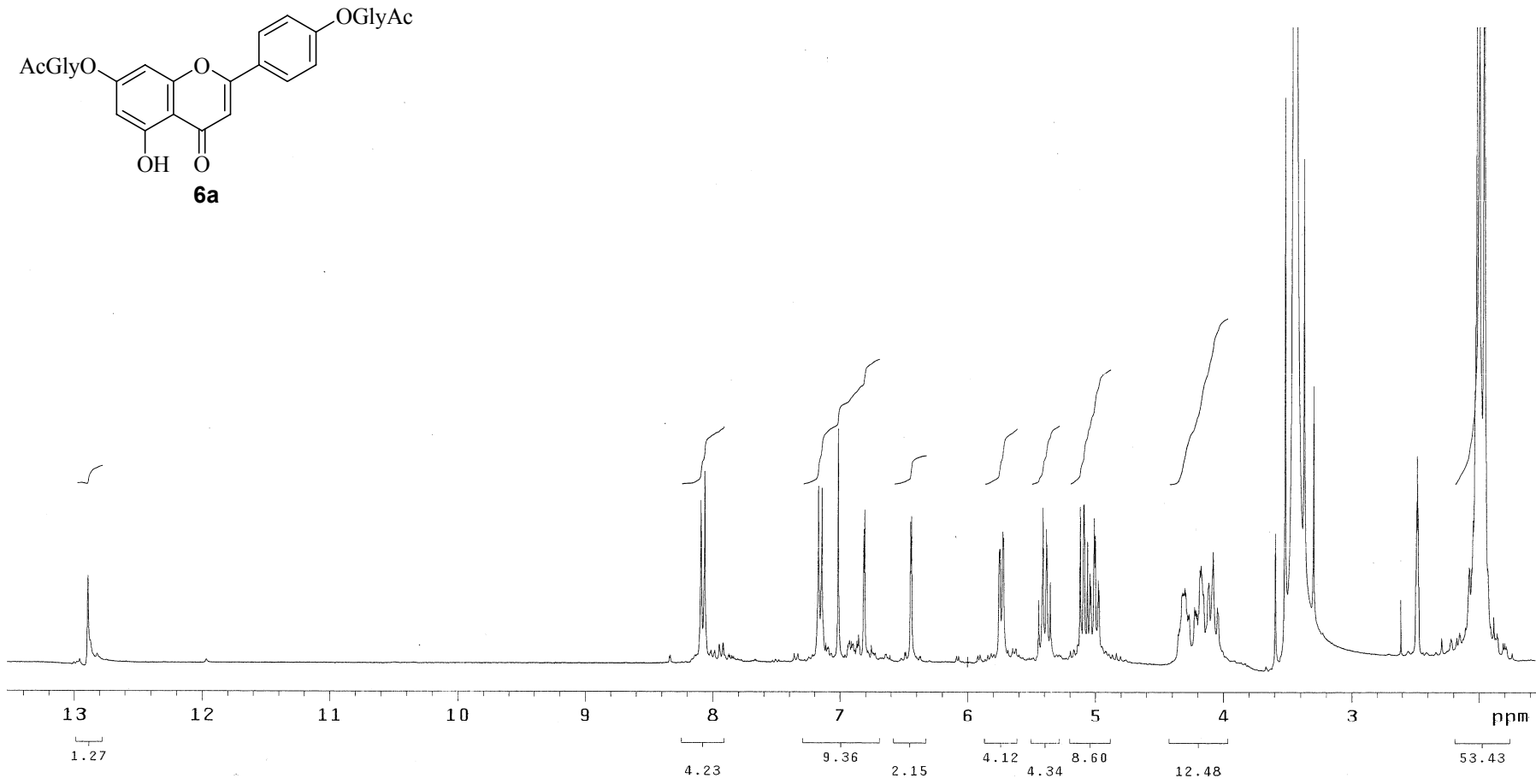
Şekil A.14. 7-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**5a**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



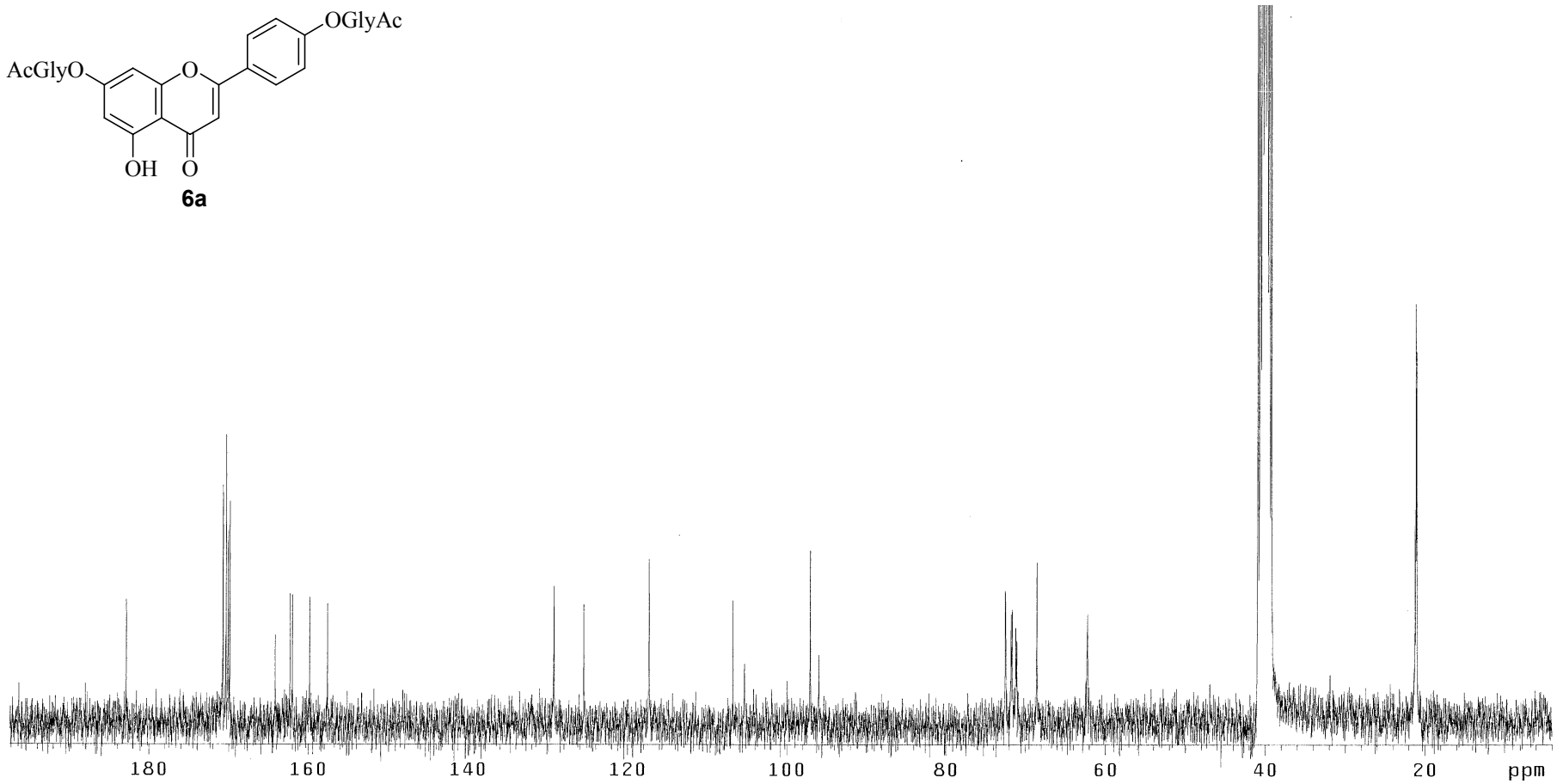
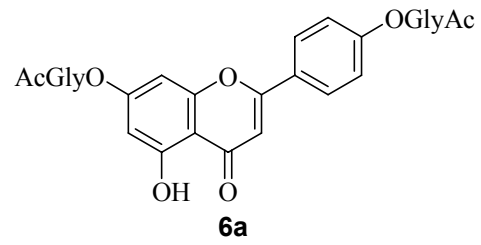
Şekil A.15. 7-*O*-(Tetraasetil- β -*D*-glükopiranozil)-apigenin (**5a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



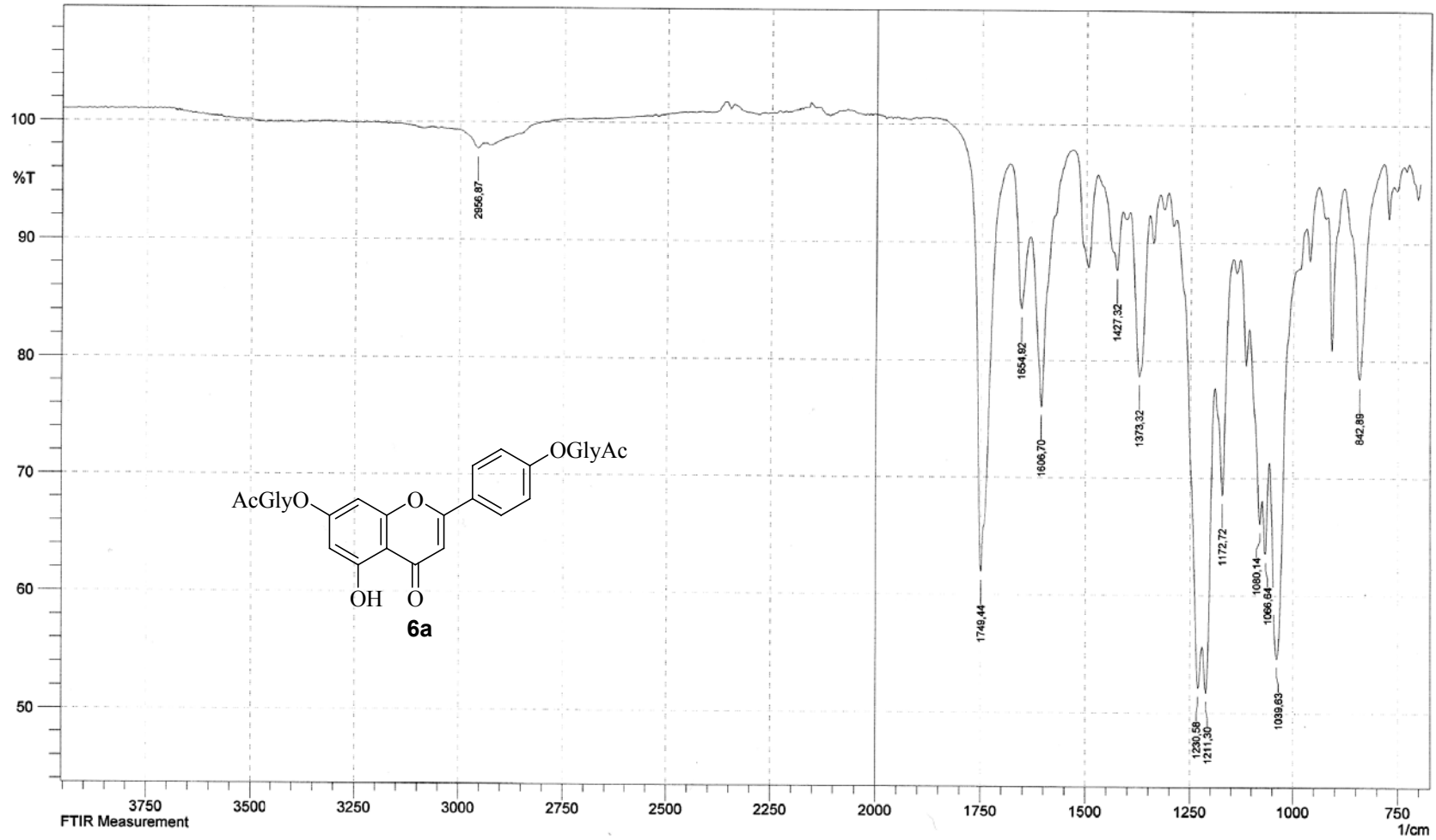
Şekil A.16. 7-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**5a**) molekülünün IR spektrumu



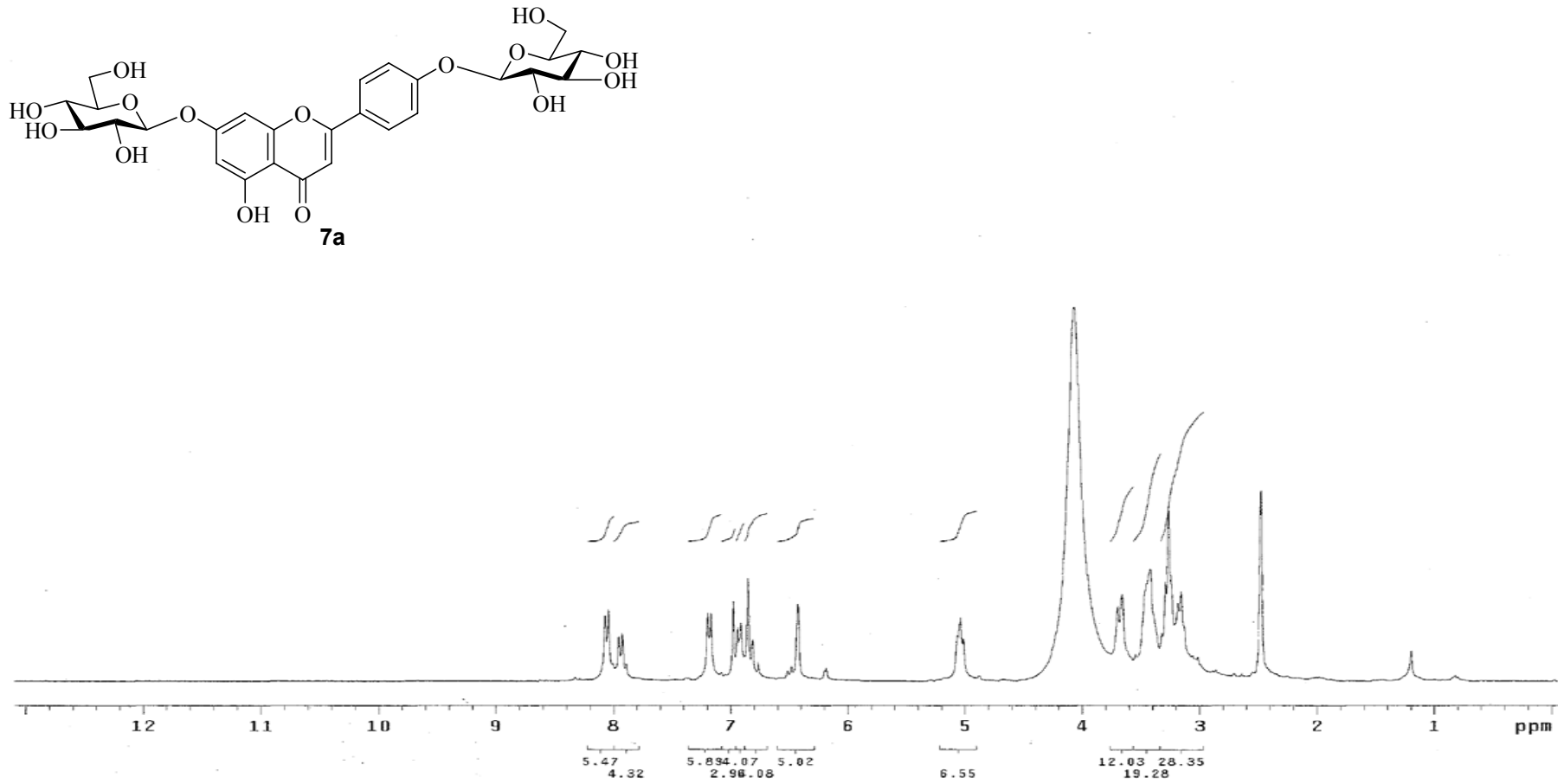
Şekil A.17. 7,4'-di-O-(Tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**6a**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



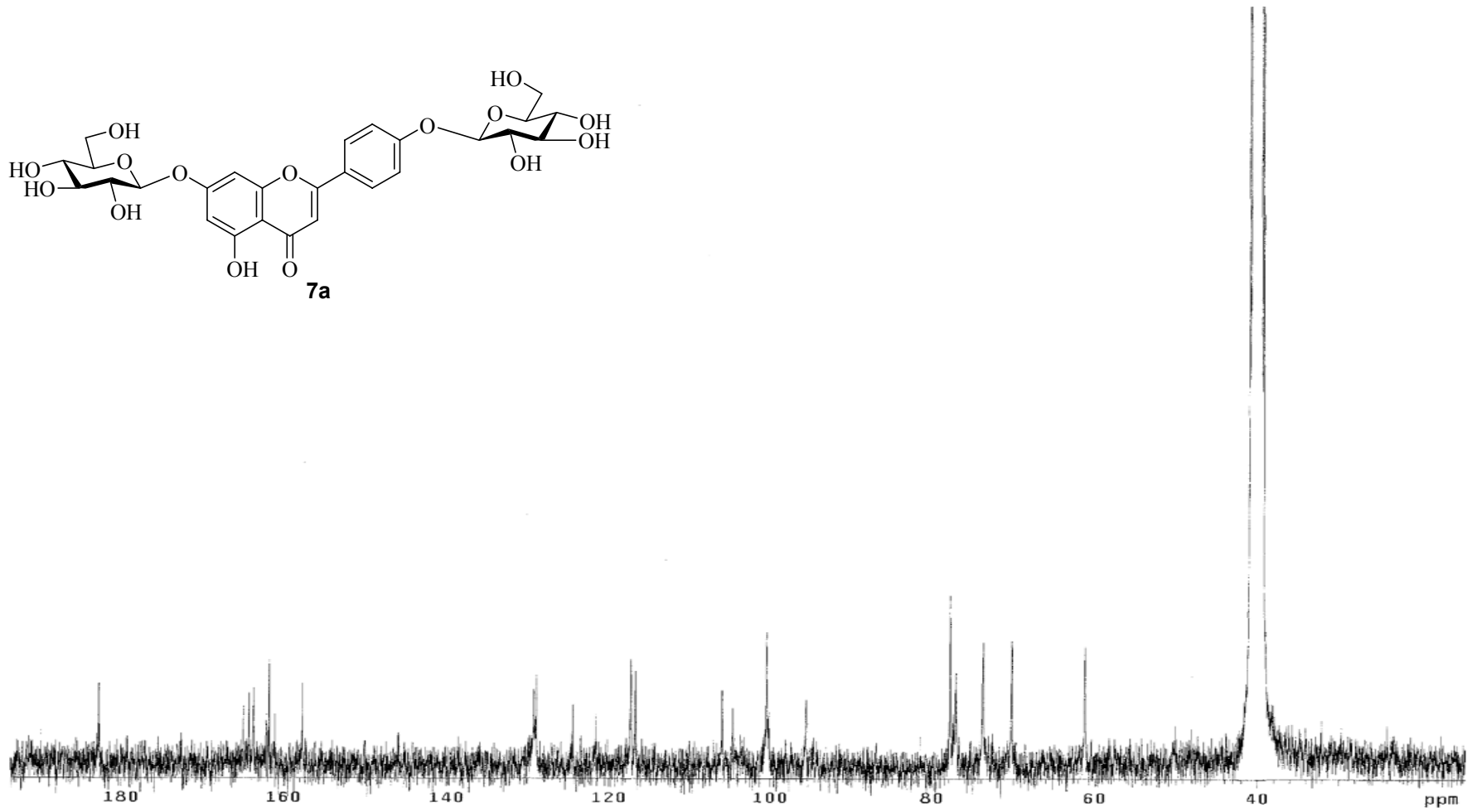
Şekil A.18. 7,4'-di-*O*-(Tetraasetil- β -*D*-glikopiranozil)-apigenin (**6a**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



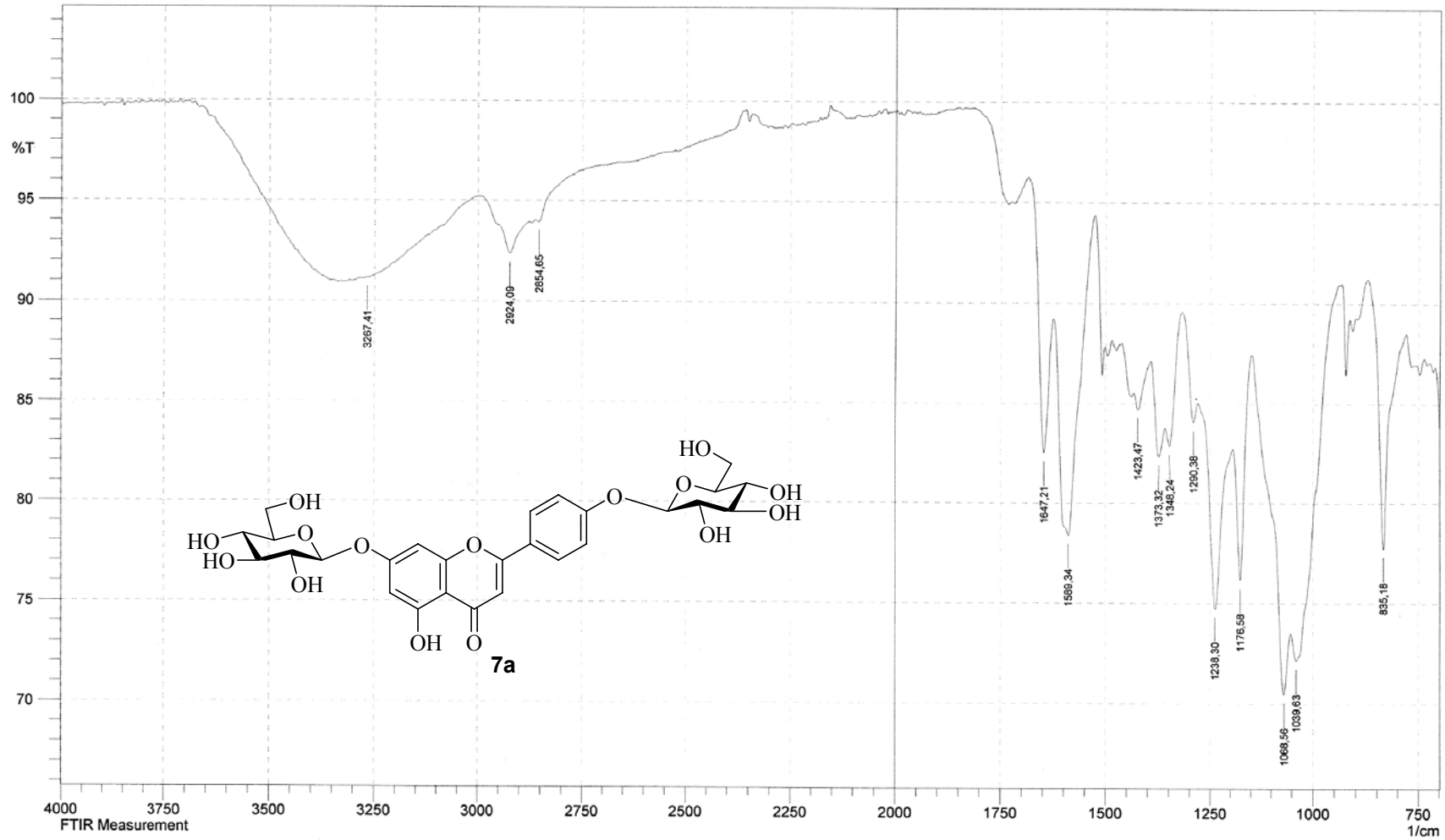
Şekil A.19. 7,4'-di-O-(Tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (**6a**) molekülünün IR spektrumu



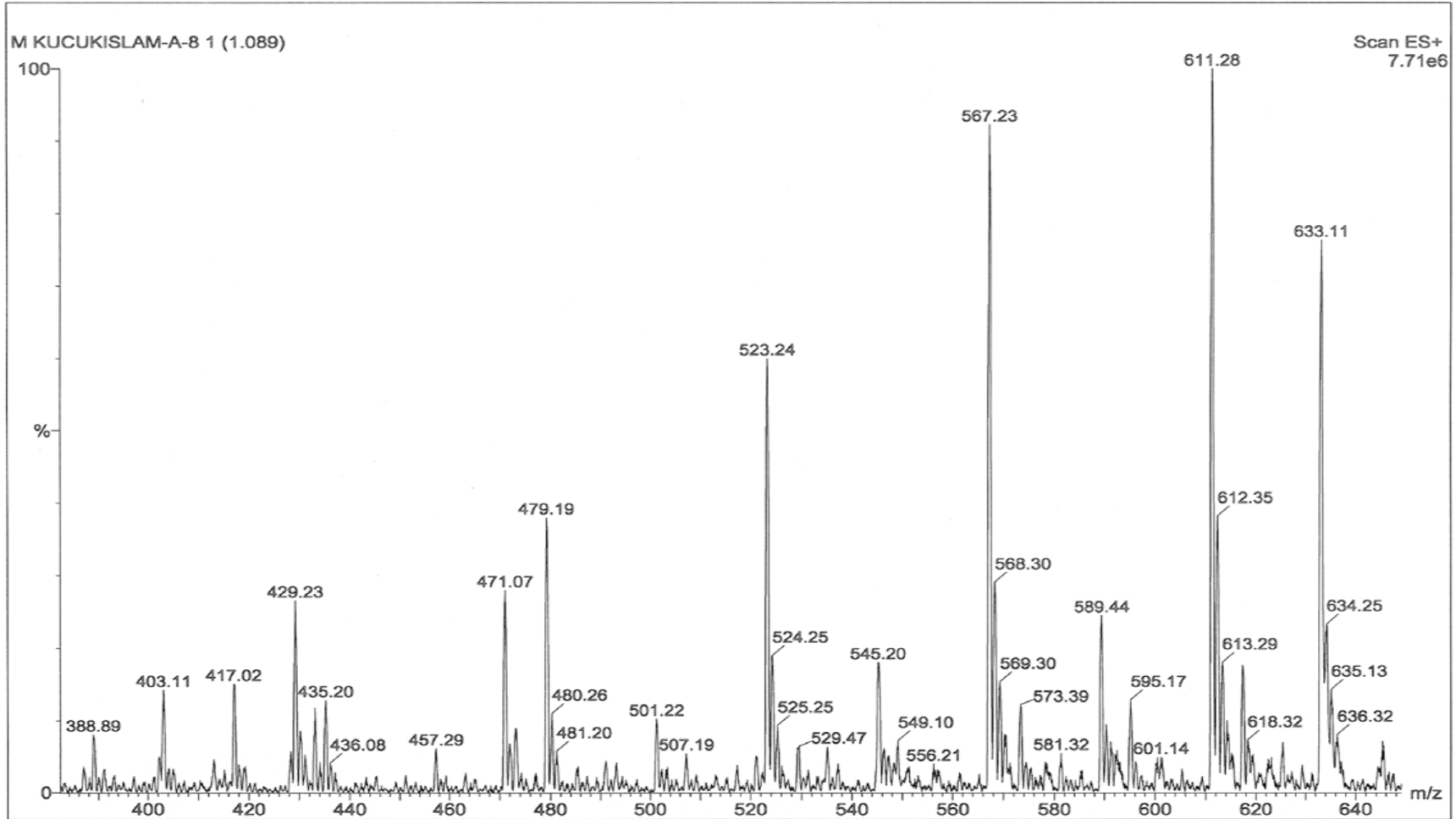
Şekil A.20. 7,4'-di-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



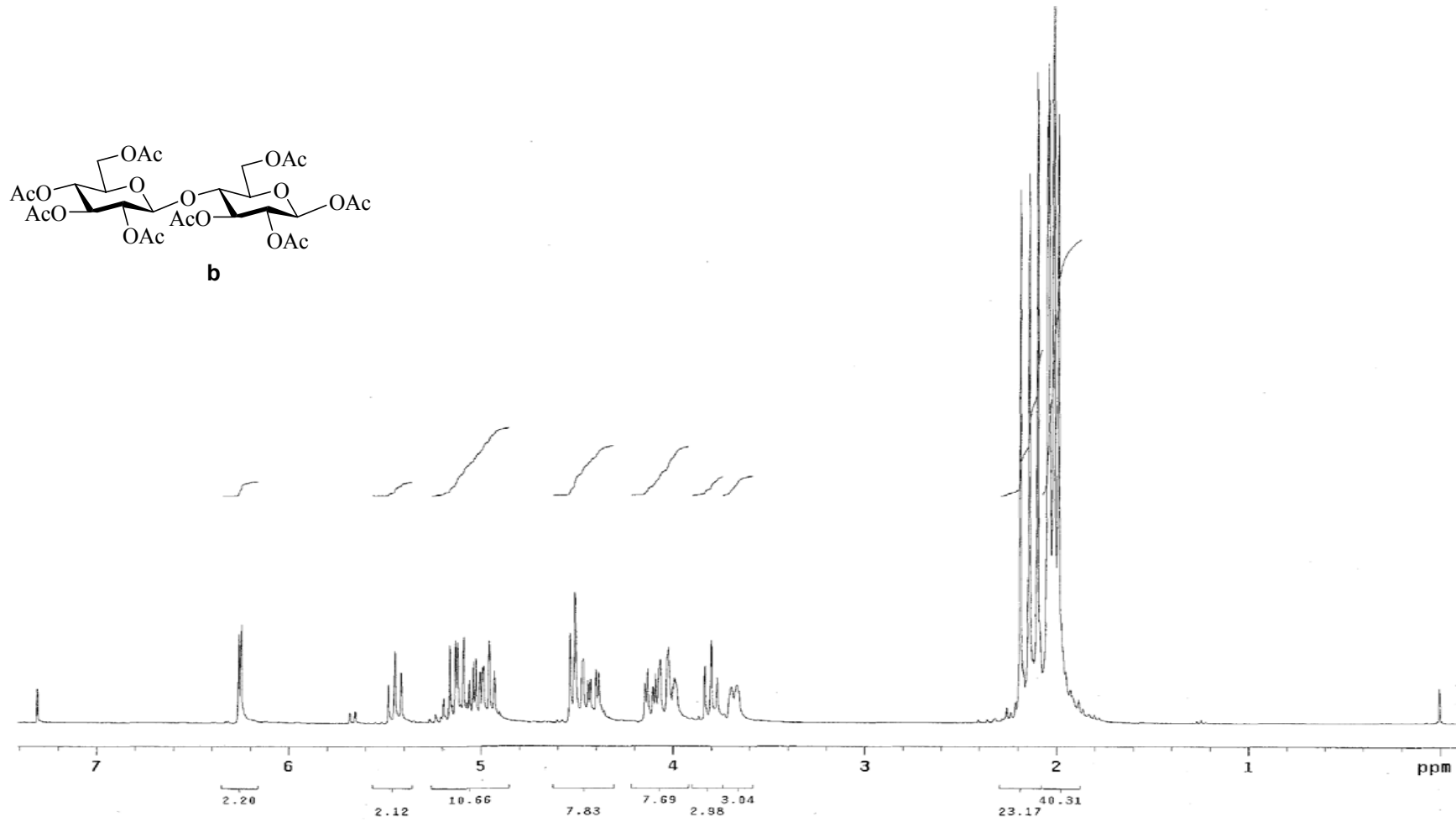
Şekil A.21. 7,4'-di-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



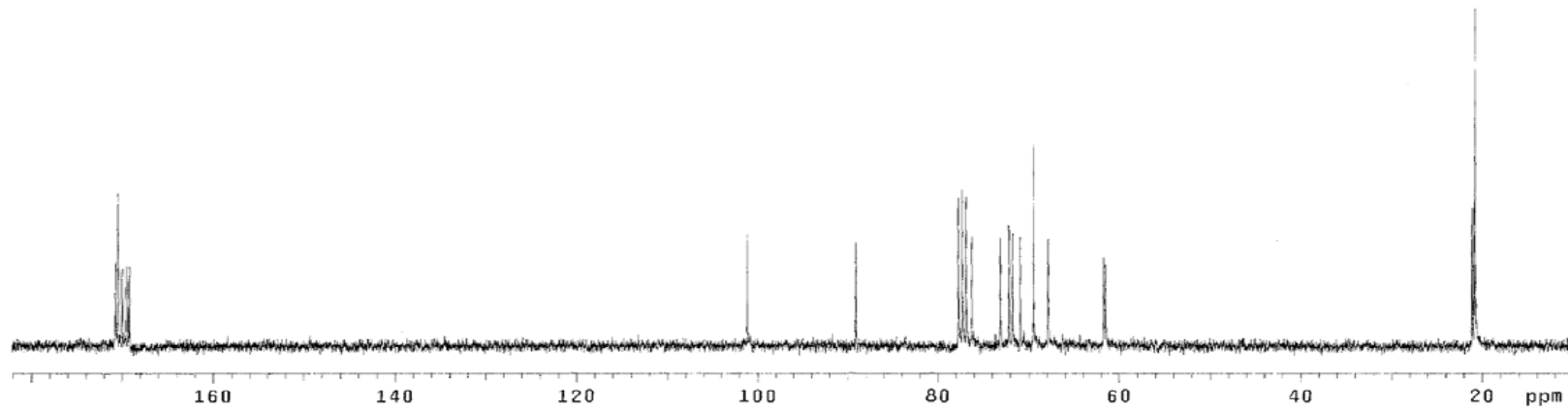
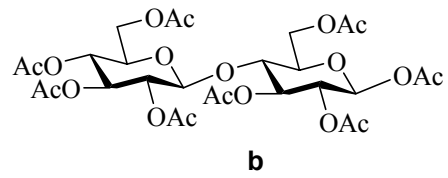
Şekil A.22. 7,4'-di-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (7a) molekülünün IR spektrumu



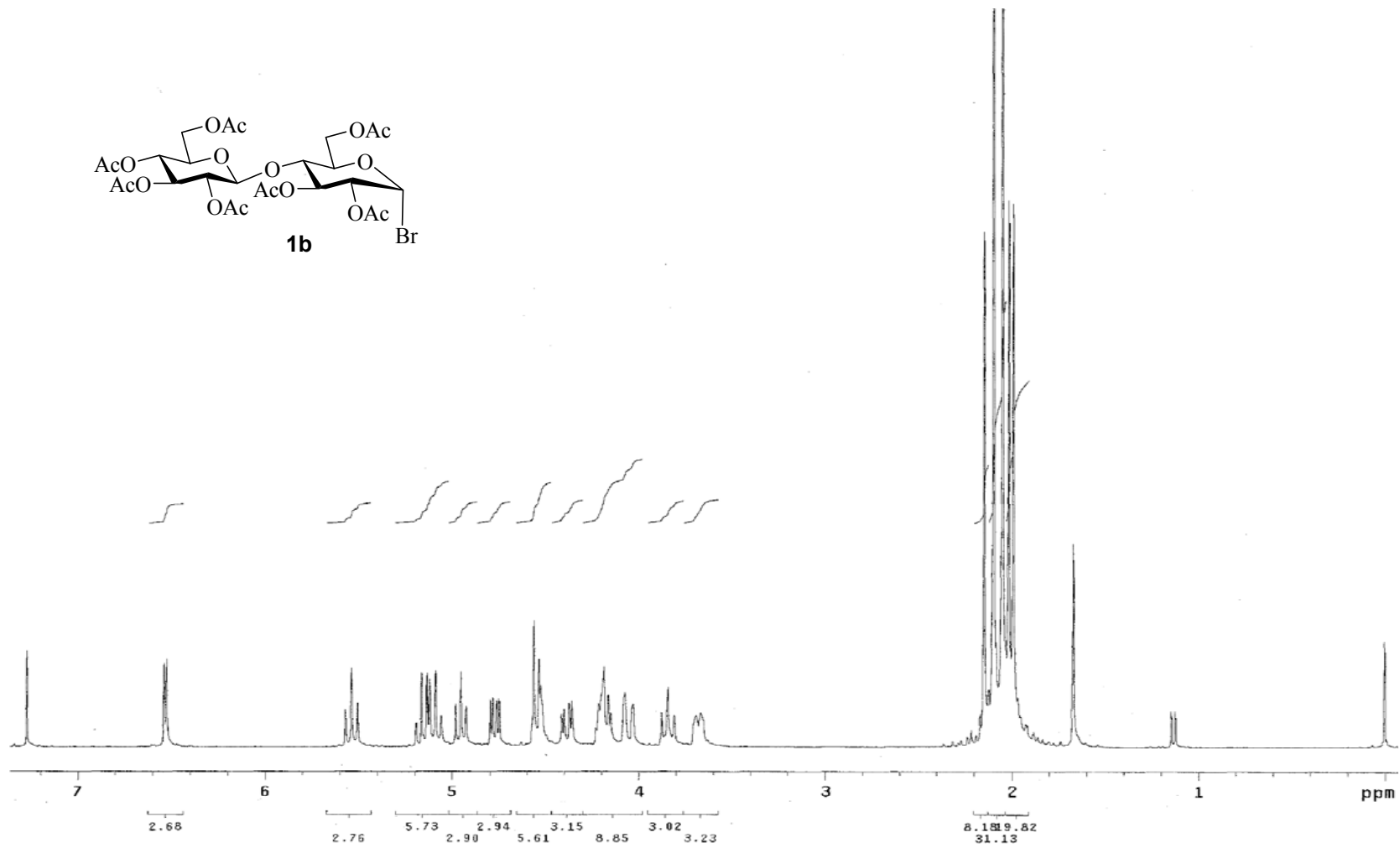
Şekil A.23. 7,4'-di-*O*- β -*D*-glikopiranozil-apigenin (**7a**) molekülünün kütle spektrumu



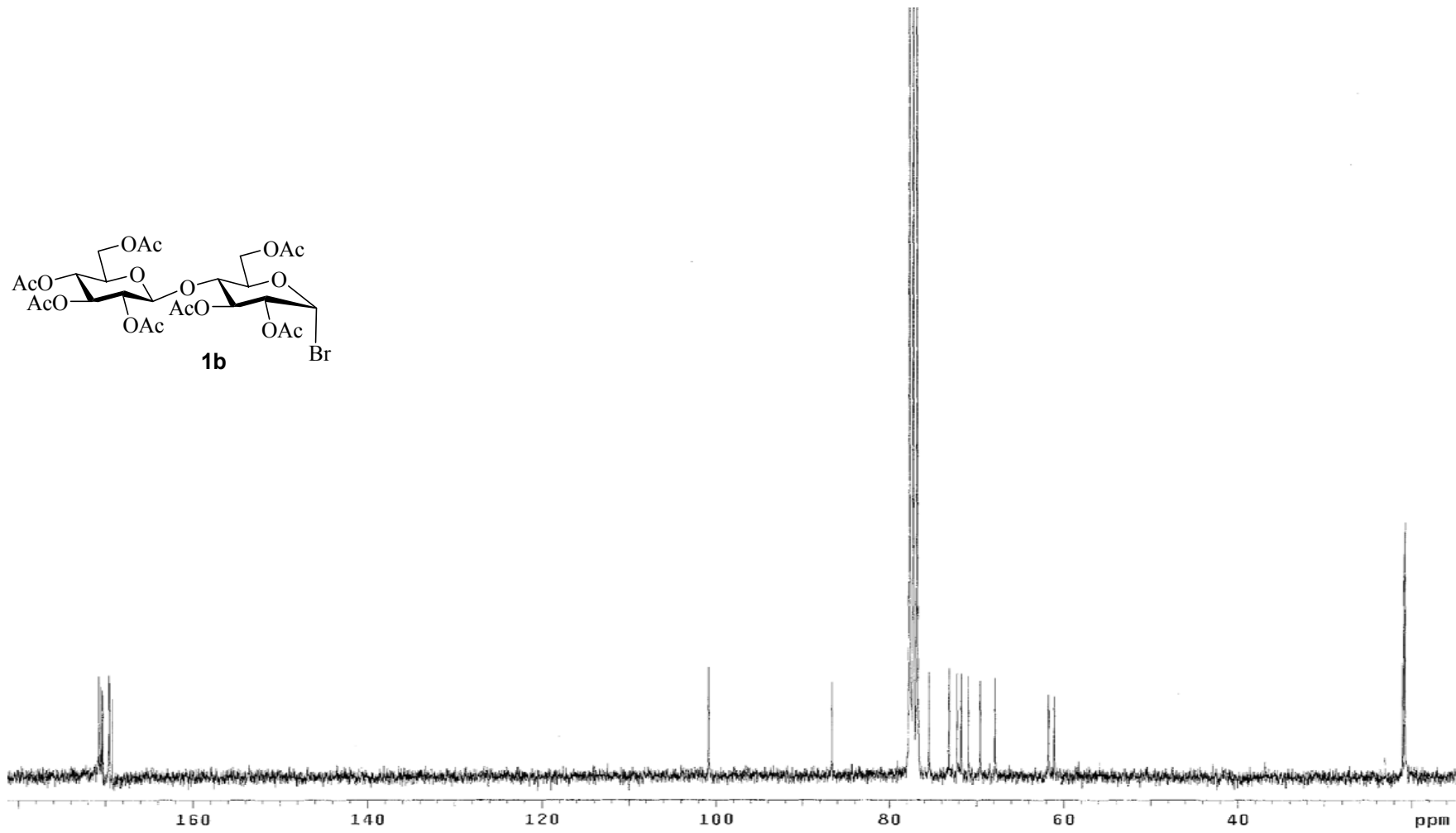
Şekil A.24. β -D-oktaasetilsellobiyoz (b) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



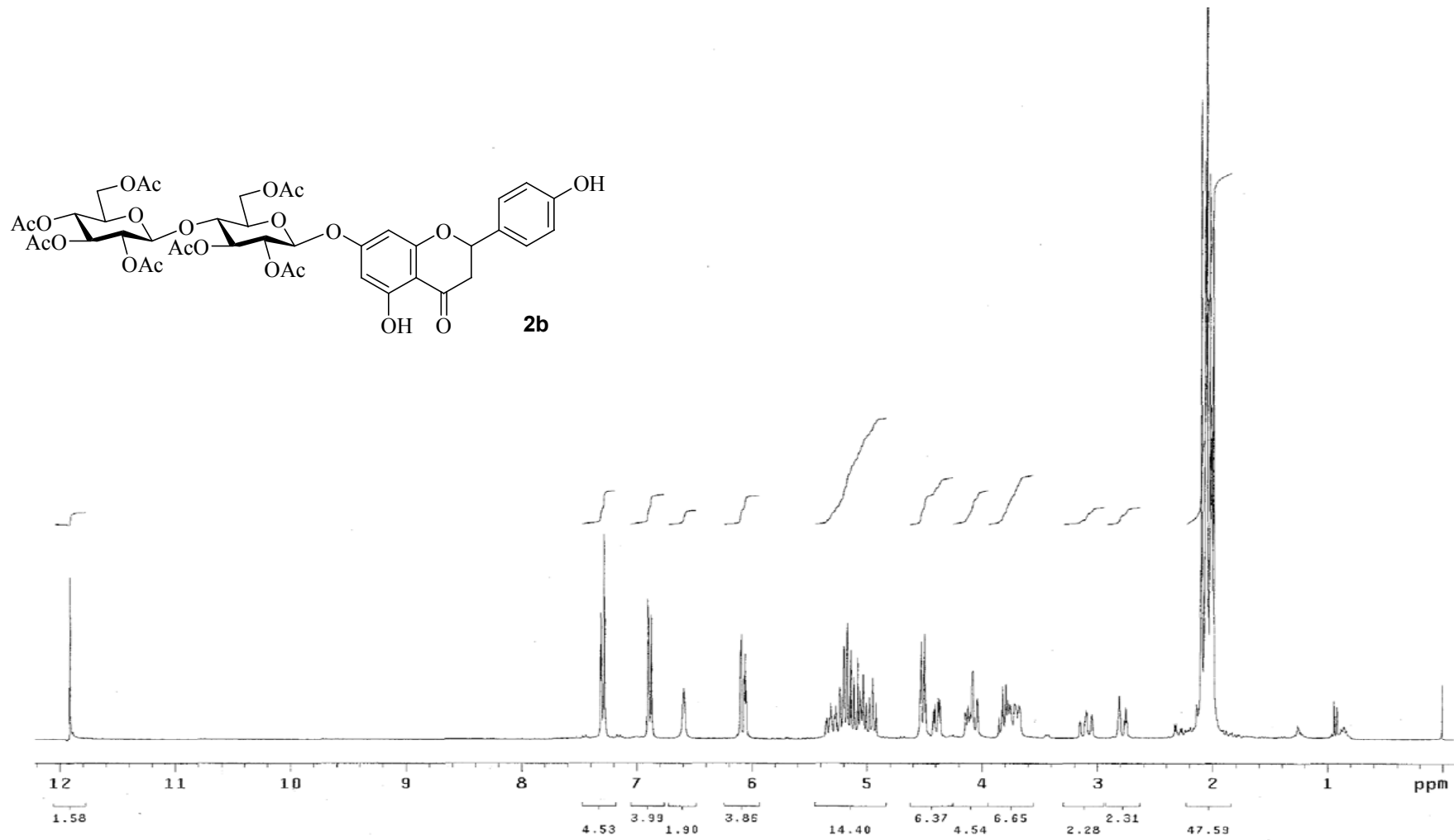
Şekil A.25. β -D-oktaasetilsellobiyoz (**b**) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



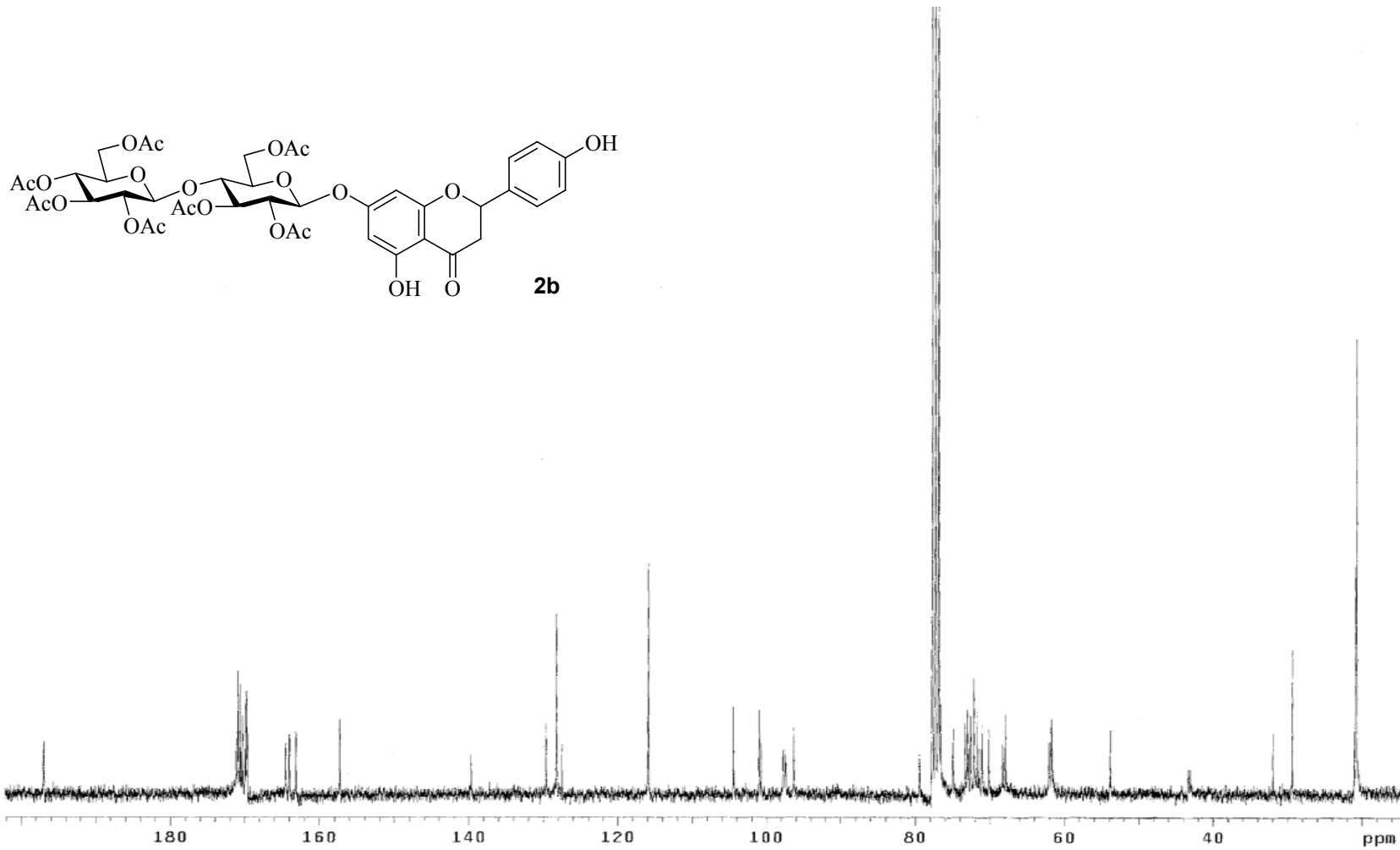
Şekil A.26. Heptaasetil- β -D-sellobiyozil bromür (**1b**) molekülünün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



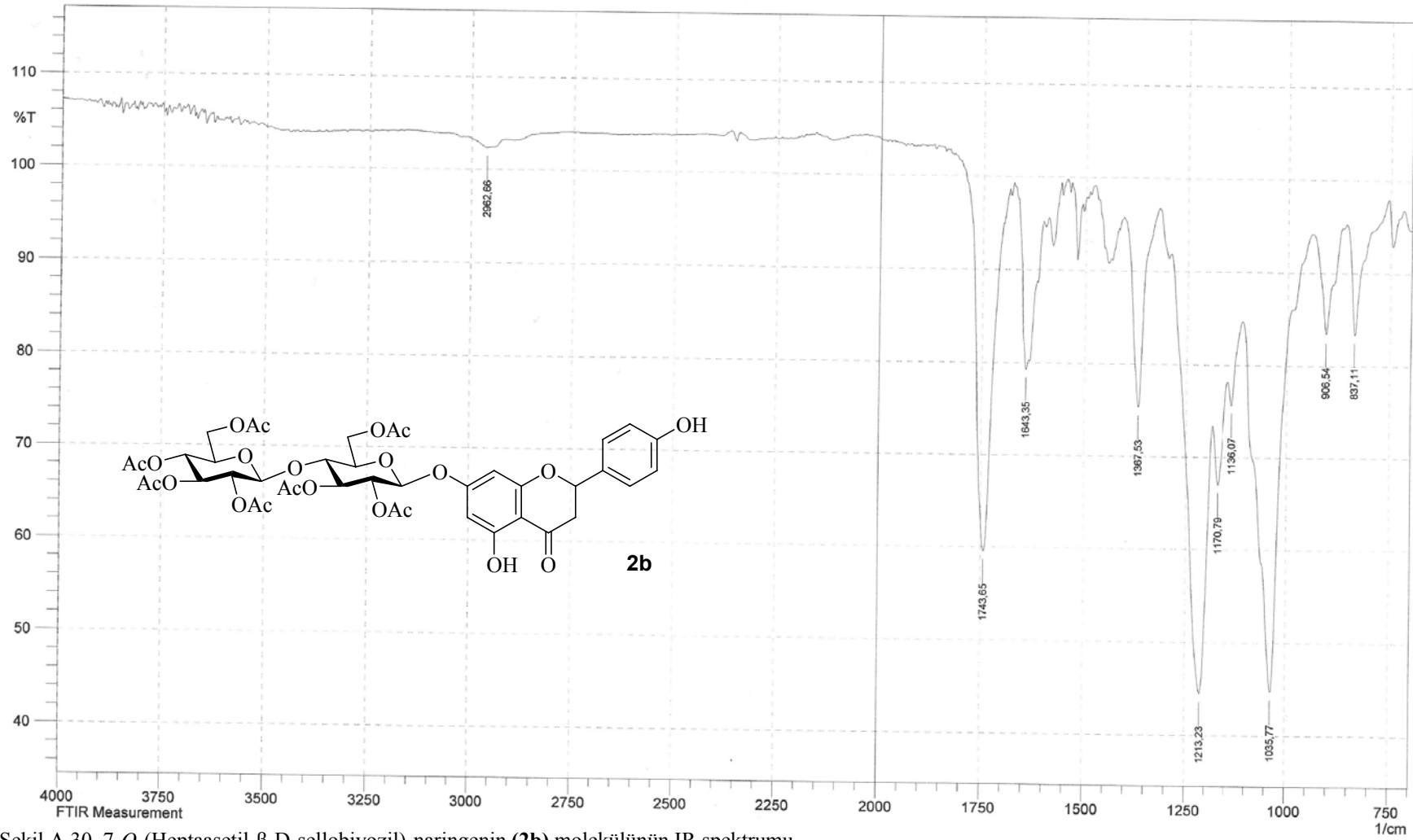
Şekil A.27. Heptaasetil-β-D-sellobiyozil bromür (**1b**) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



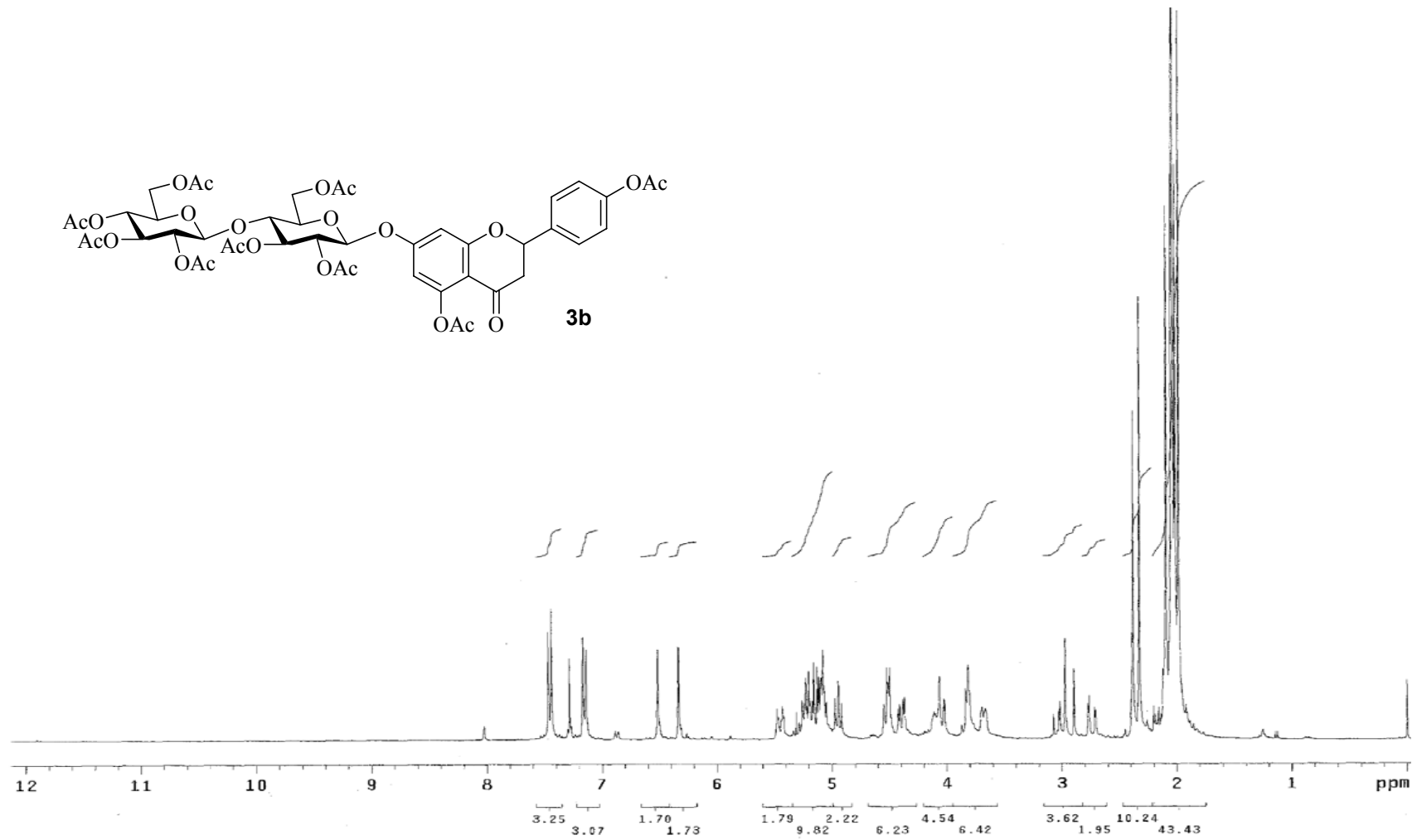
Şekil A.28. 7-*O*-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-naringenin (**2b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



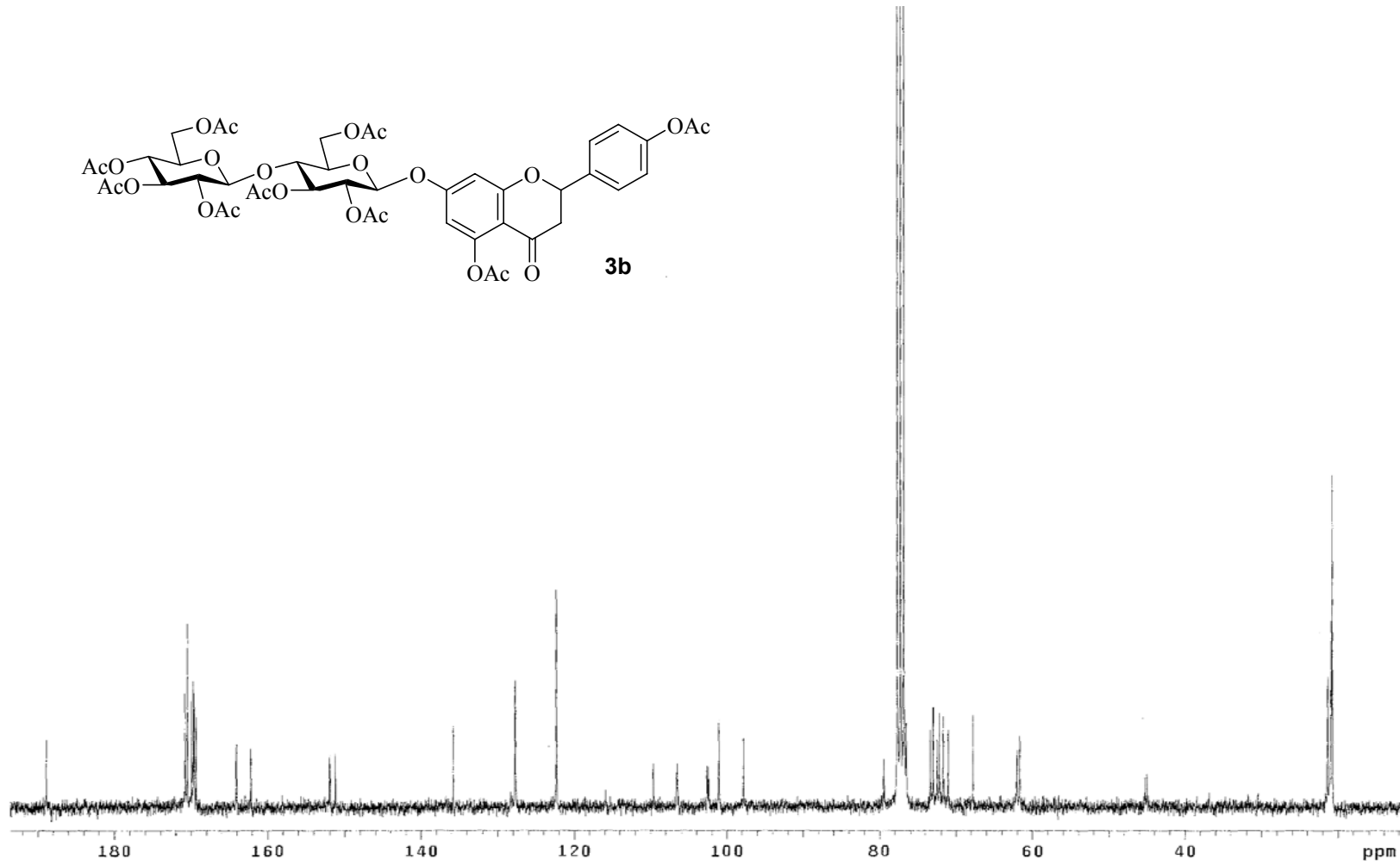
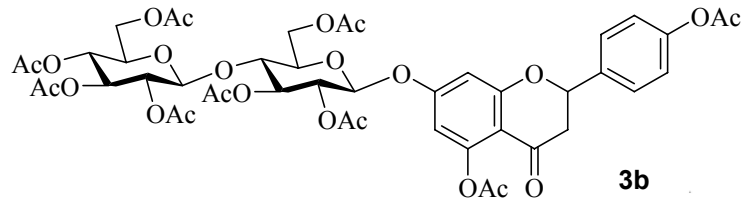
Şekil A.29. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-naringenin (**2b**) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



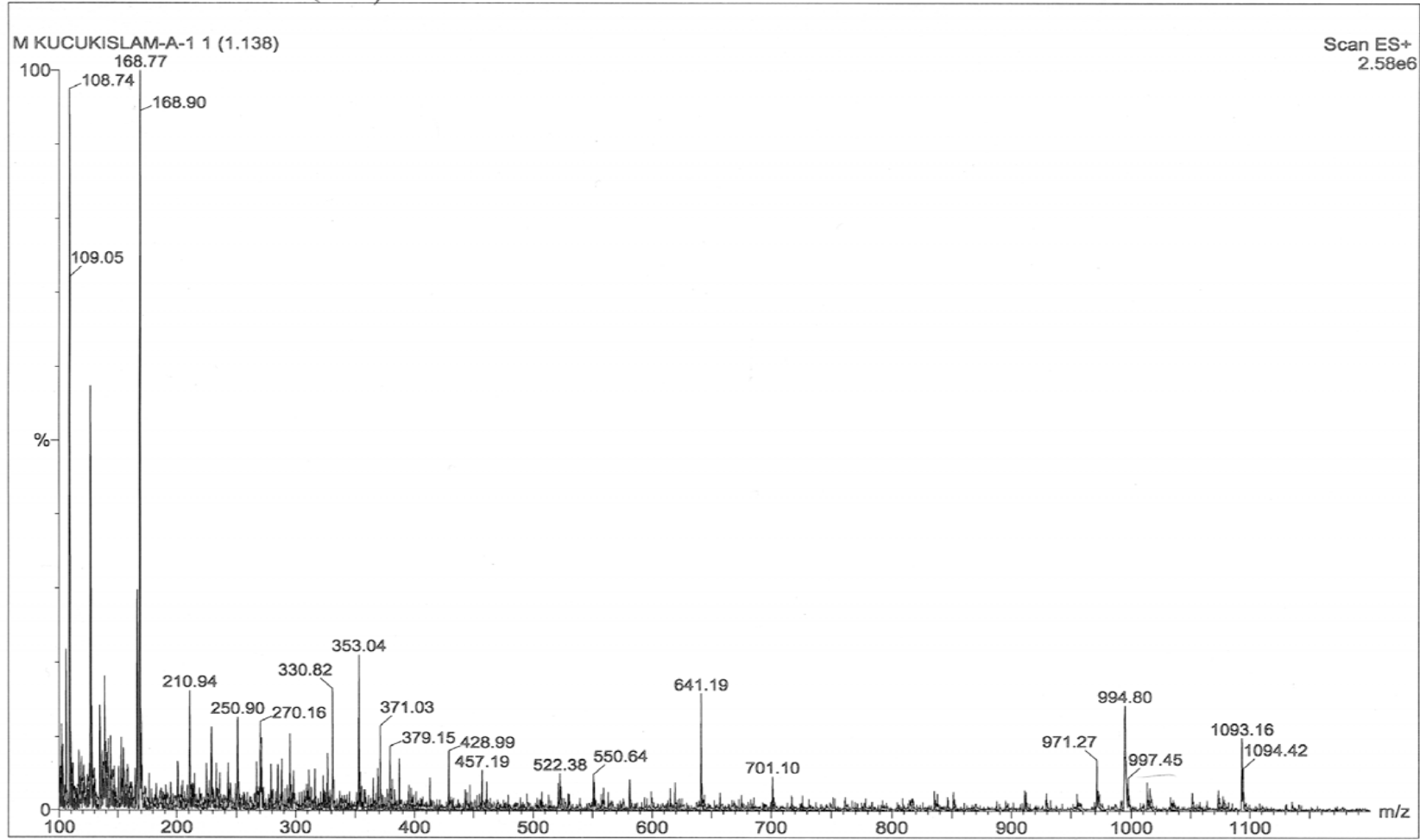
Şekil A.30. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-naringenin (**2b**) molekülünün IR spektrumu



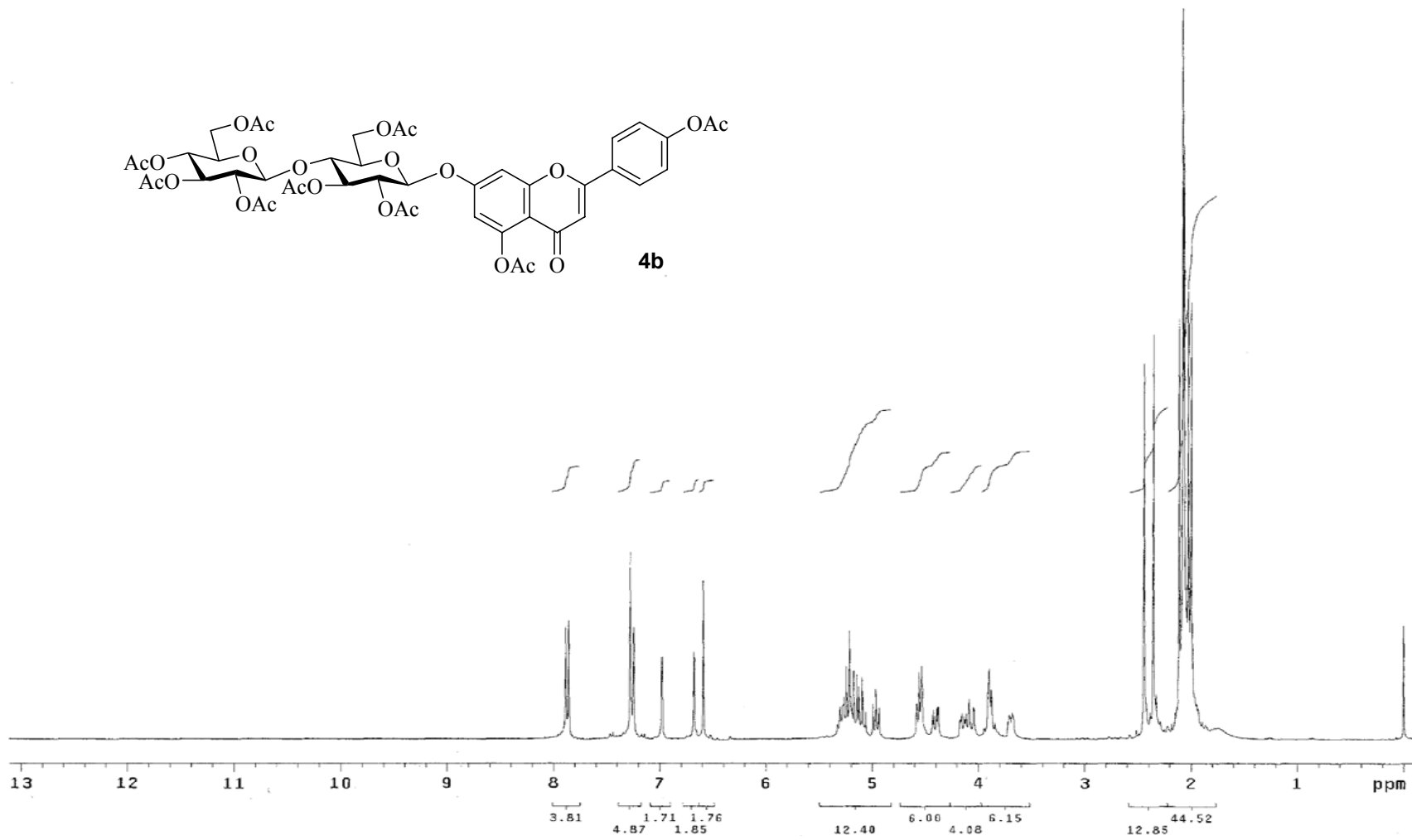
Şekil A.31. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-naringenin (**3b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



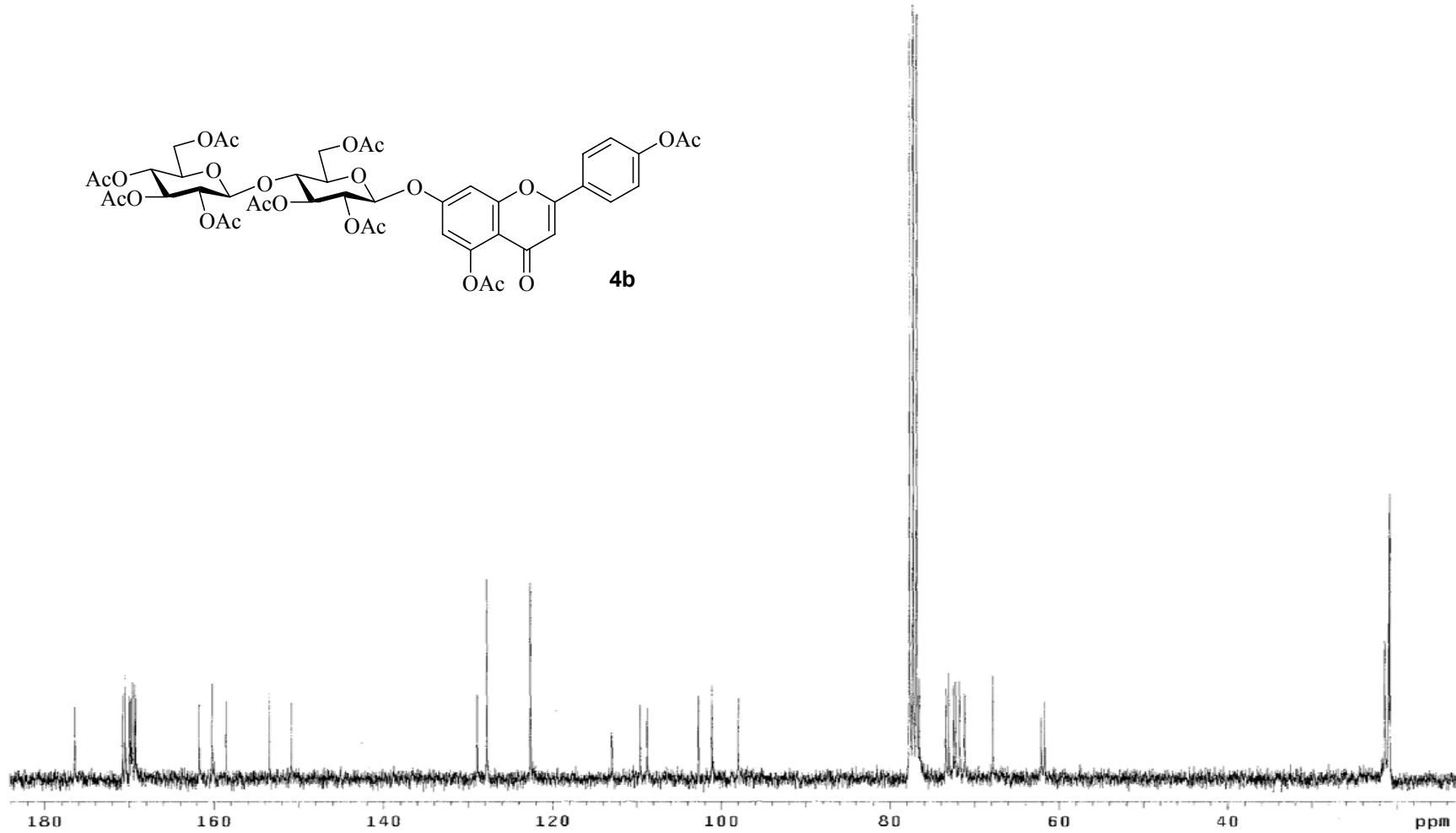
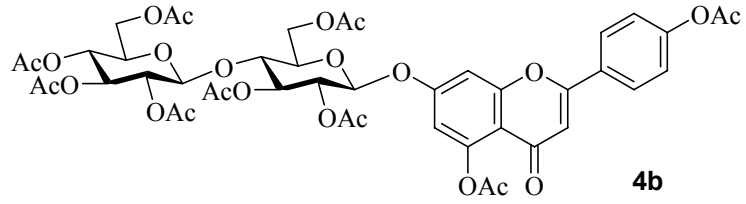
Şekil A.32. 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (**3b**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



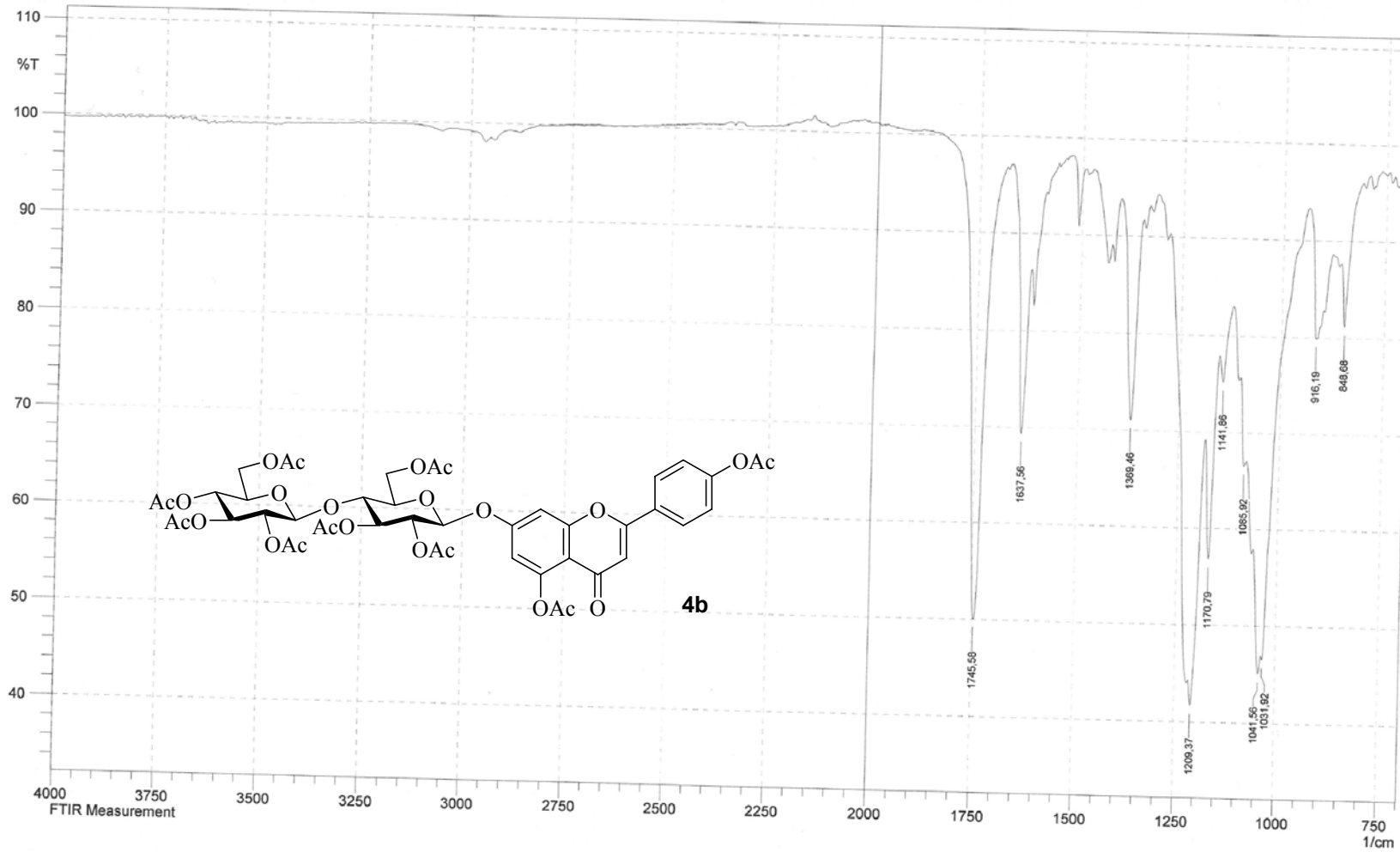
Şekil A.34. 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil- naringenin (**3b**) molekülünün kütle spektrumu



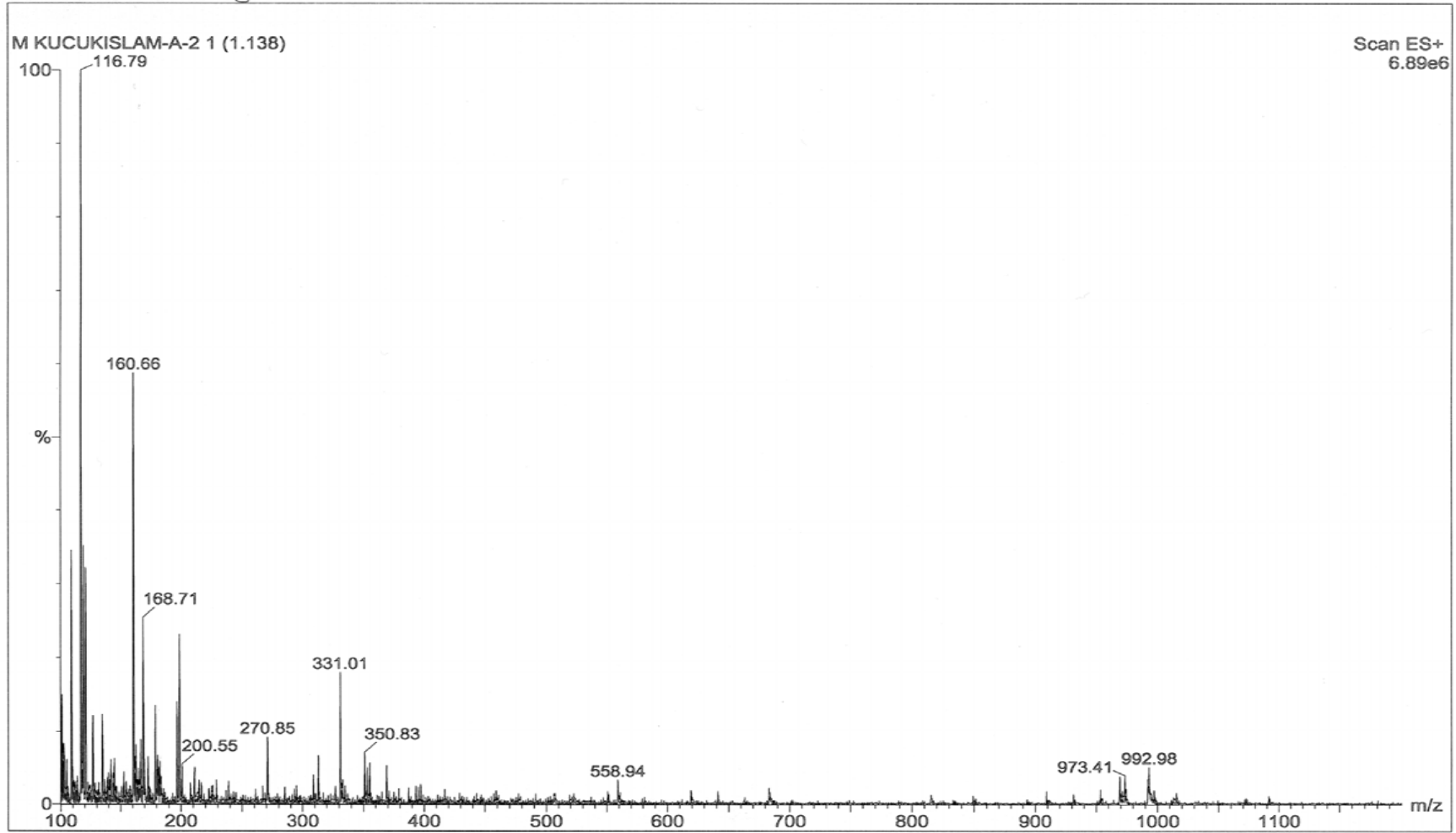
Şekil A.35. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



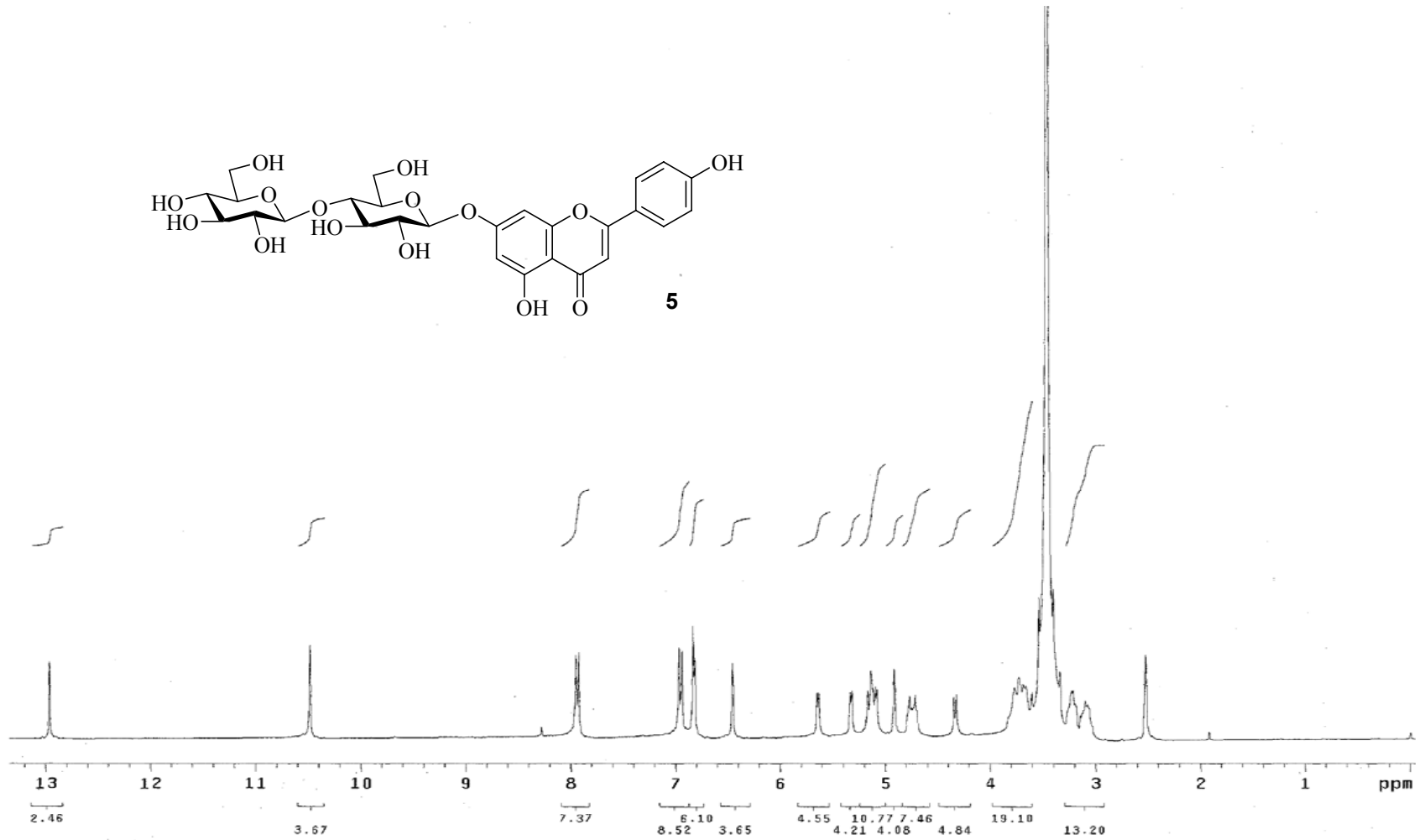
Şekil A. 36. 7-*O*-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



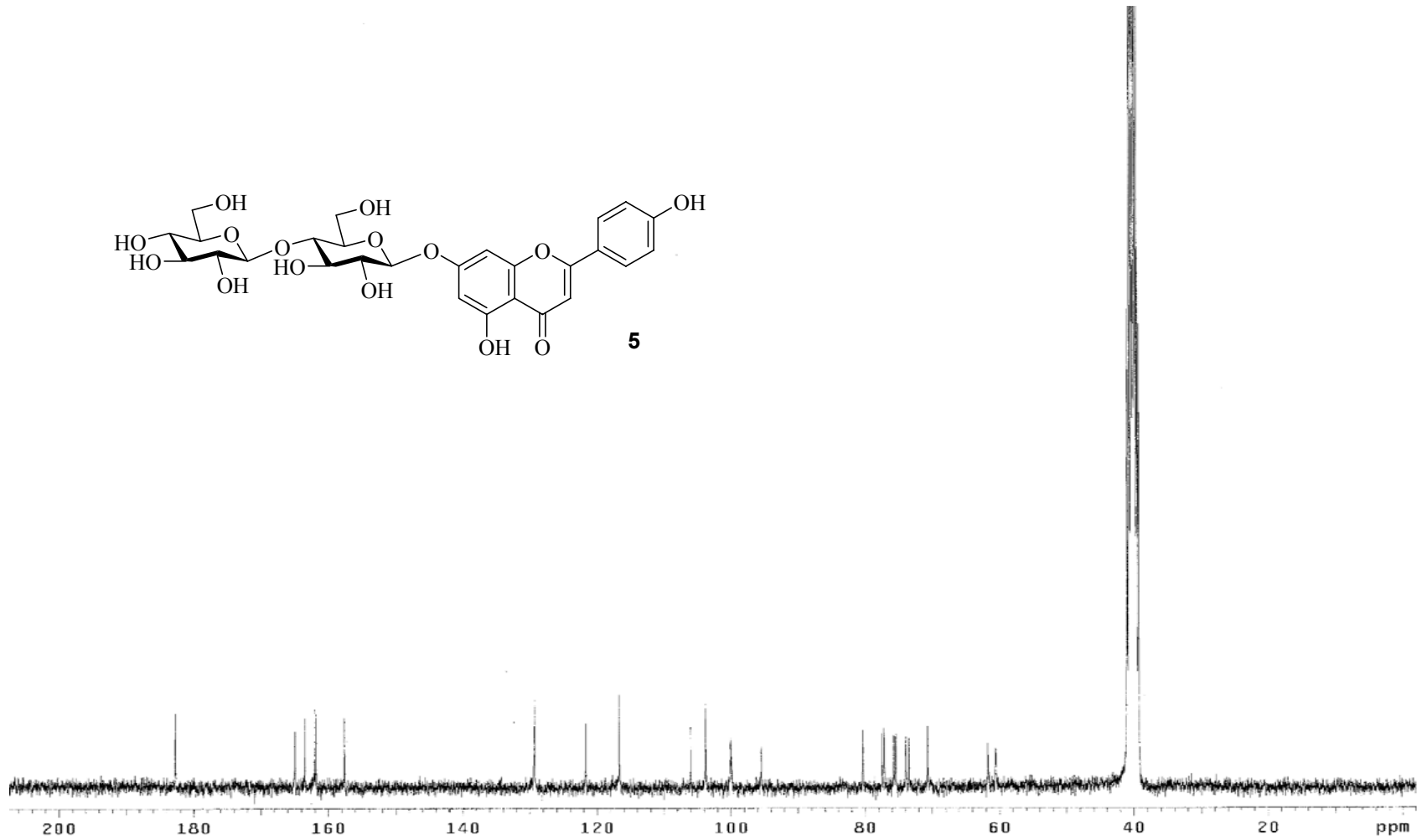
Şekil A. 37. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) molekülünün IR spektrumu



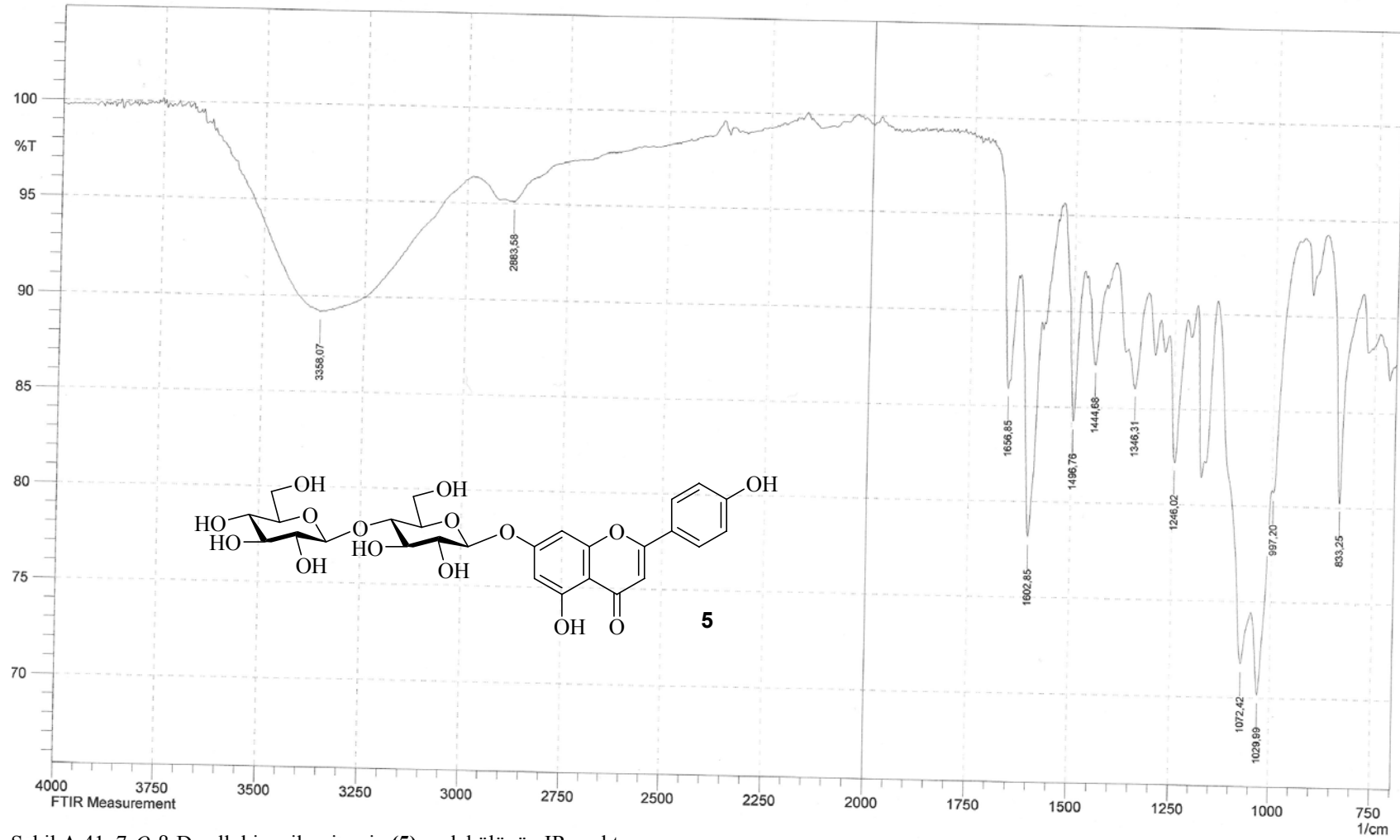
Şekil A. 38. 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-6,4'-diasetil-apigenin (**4b**) molekülünün kütle spektrumu



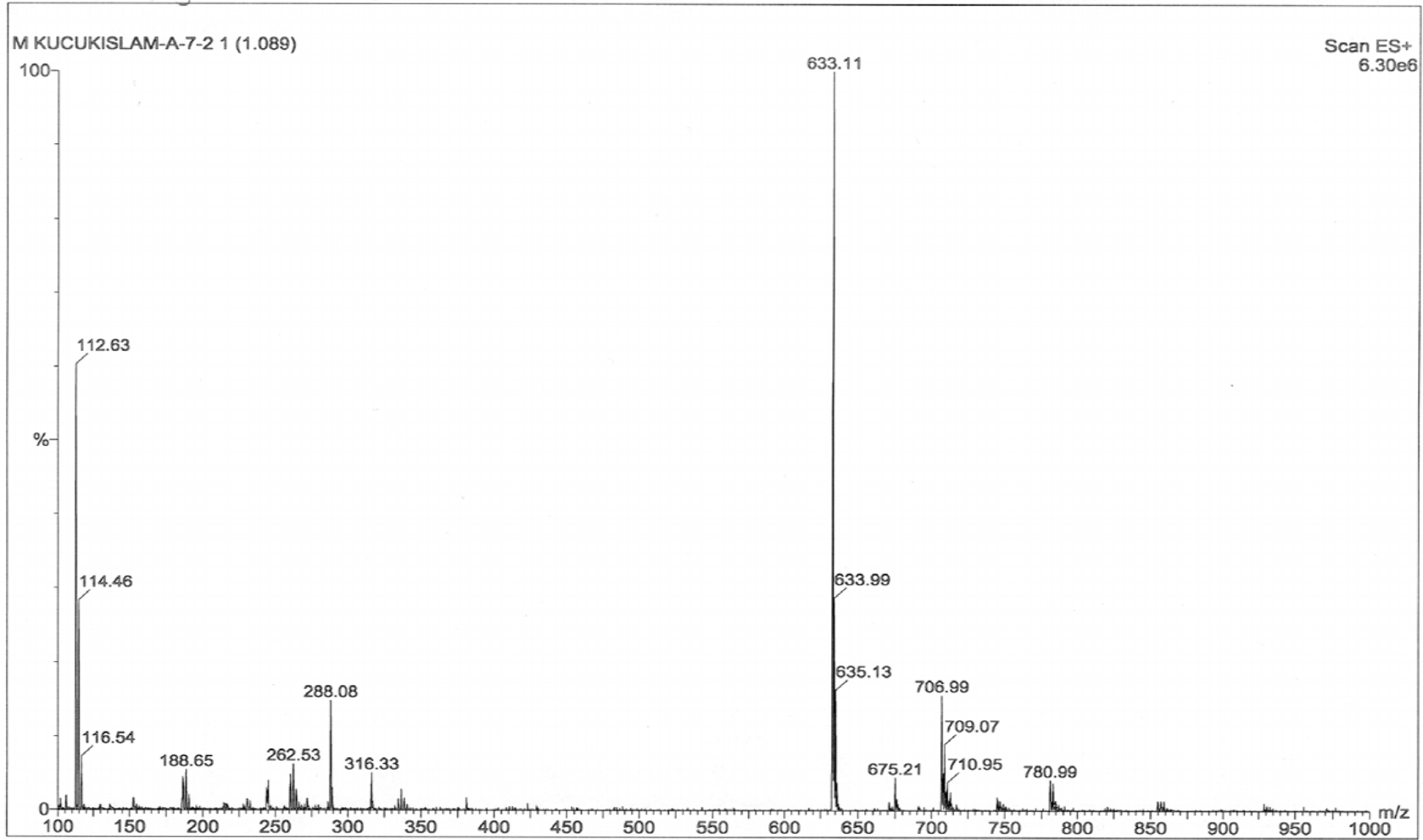
Şekil A.39. 7-O-β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



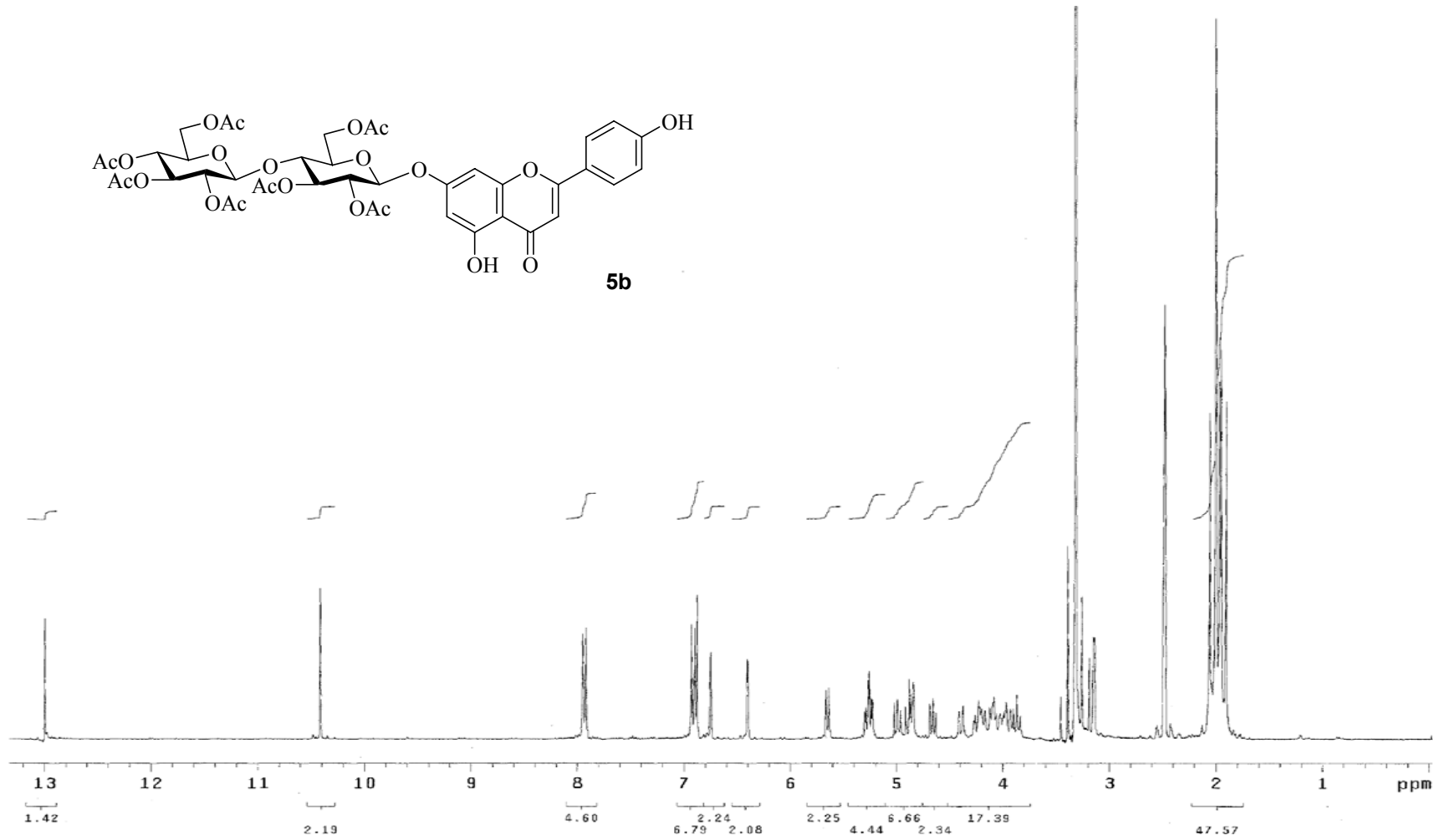
Şekil A.40. 7-O-β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



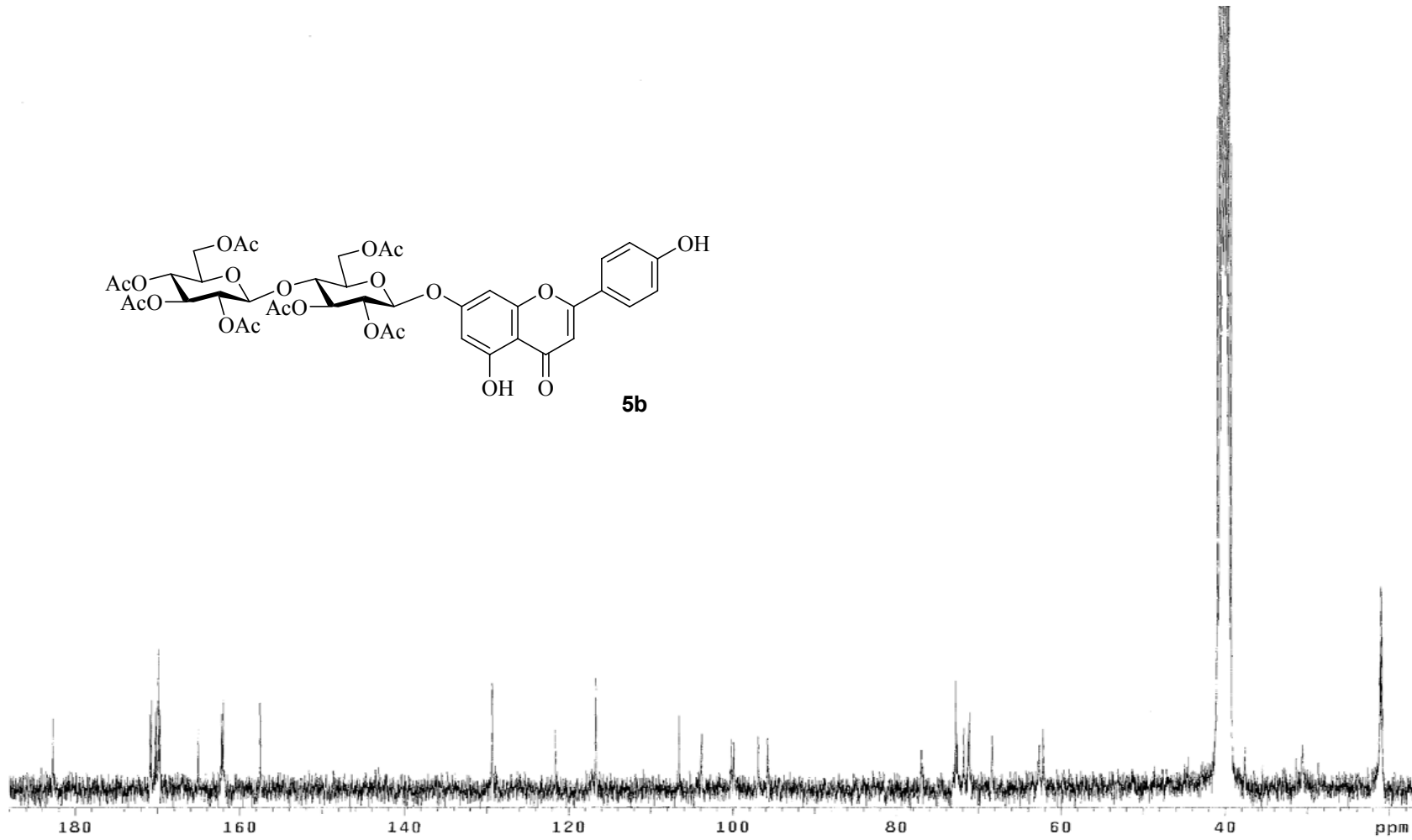
Şekil A.41. 7-O-β-D-sellobiyozil-apigenin (5) molekülünün IR spektrumu



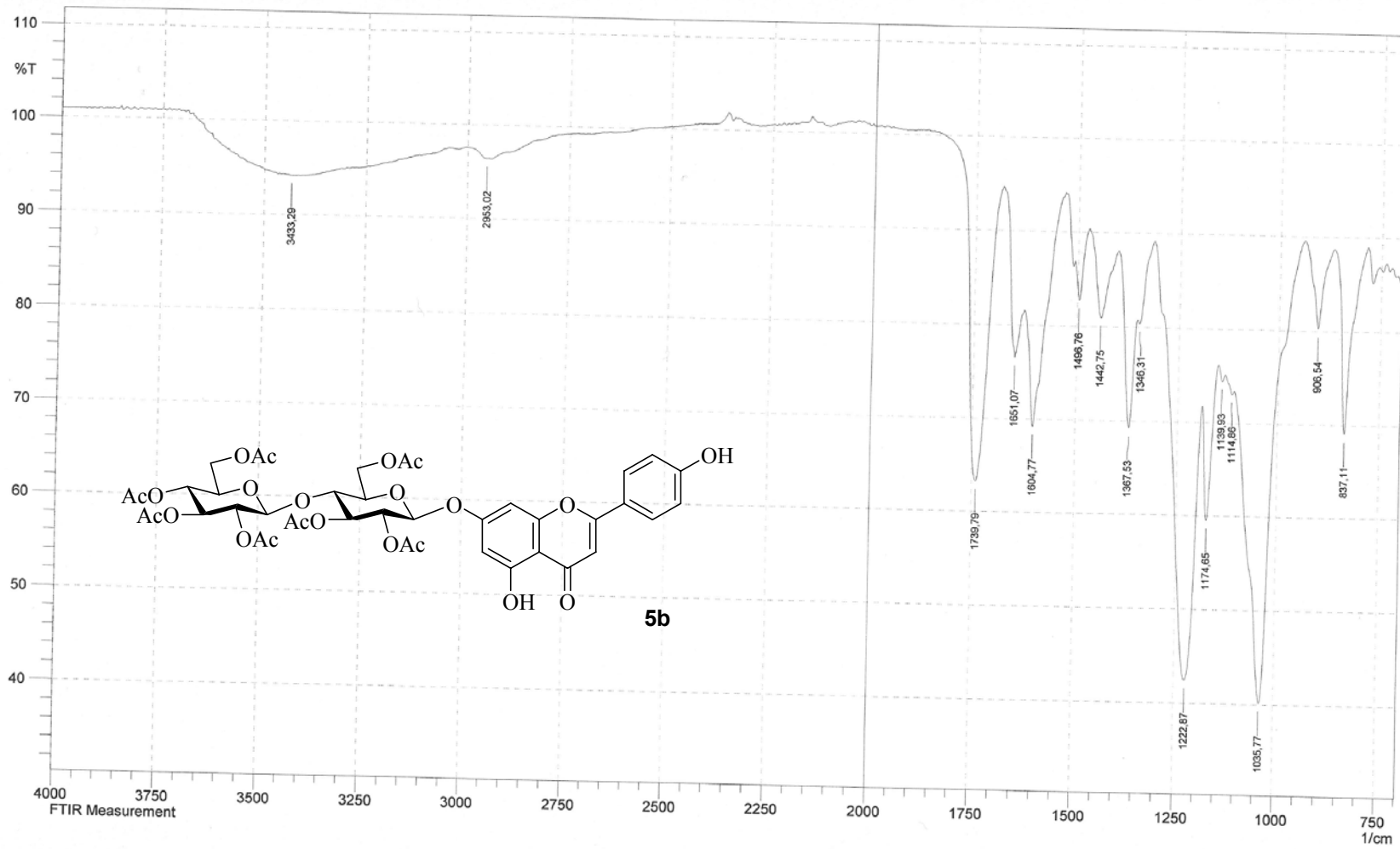
Şekil A.42. 7-O- β -D-sellobiyozil-apigenin (5) molekölünün kütle spektrumu



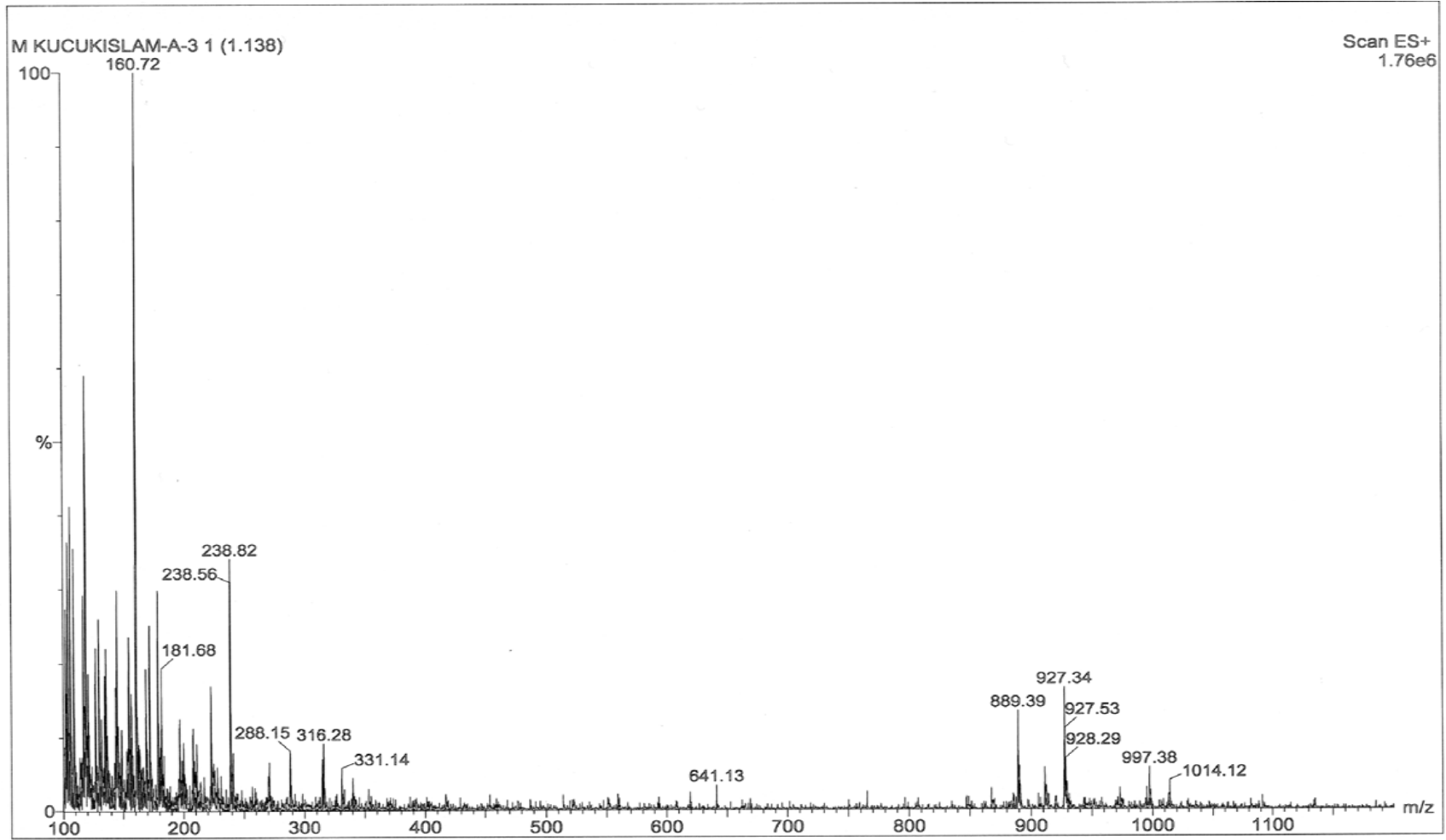
Şekil A.43. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (**5b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



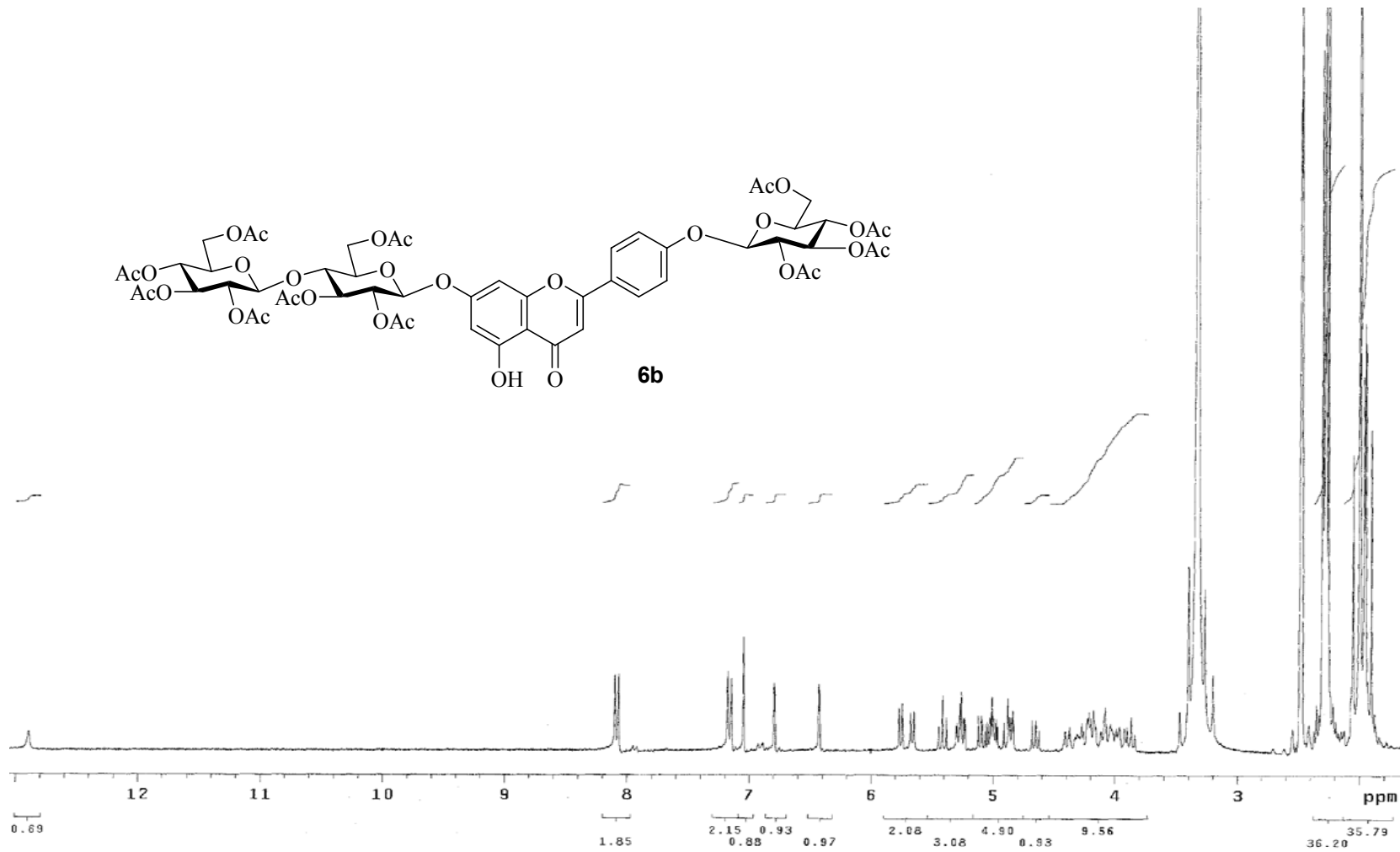
Şekil A.44. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (**5b**) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



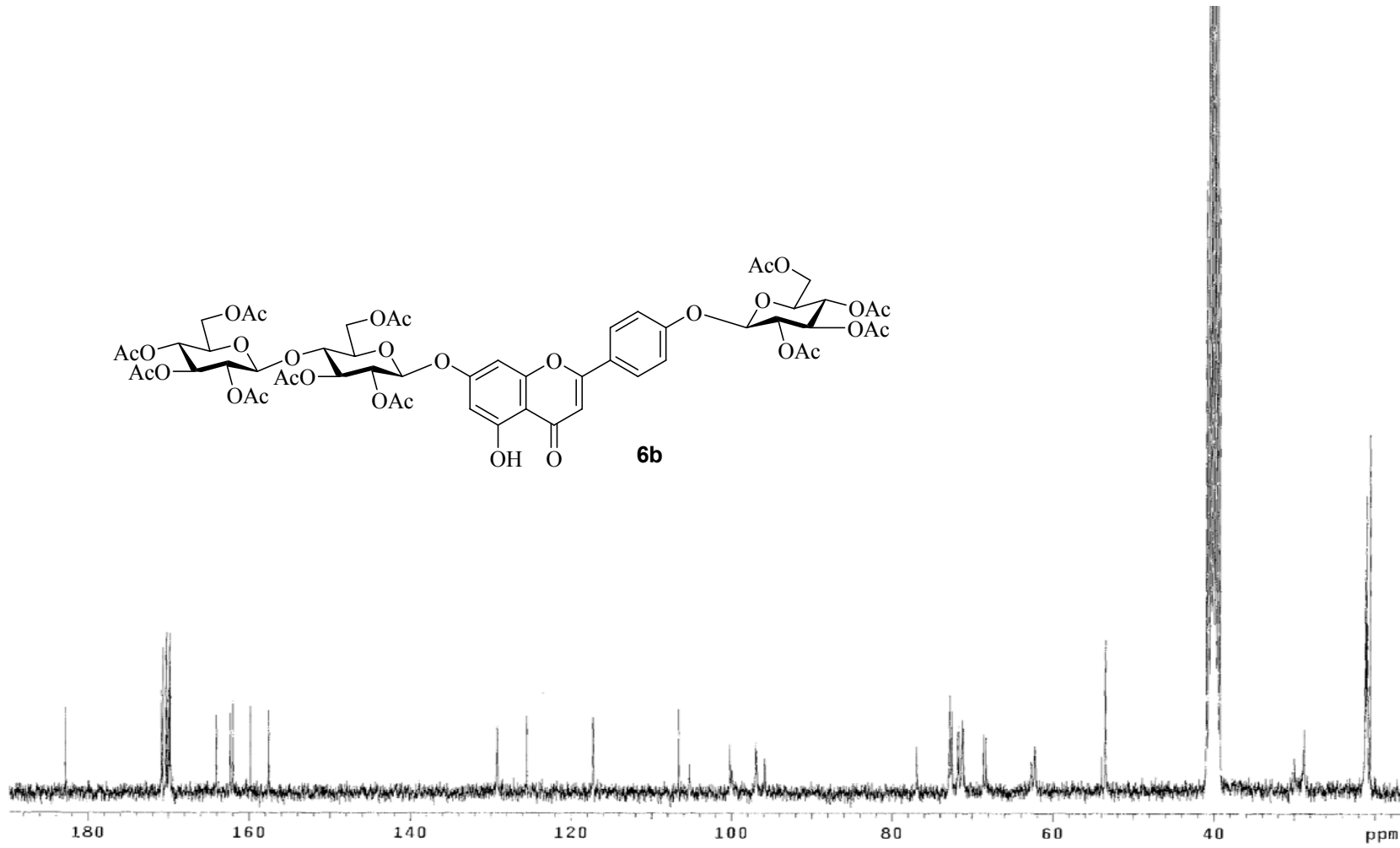
Şekil A.45. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-apigenin (**5b**) molekülünün IR spektrumu



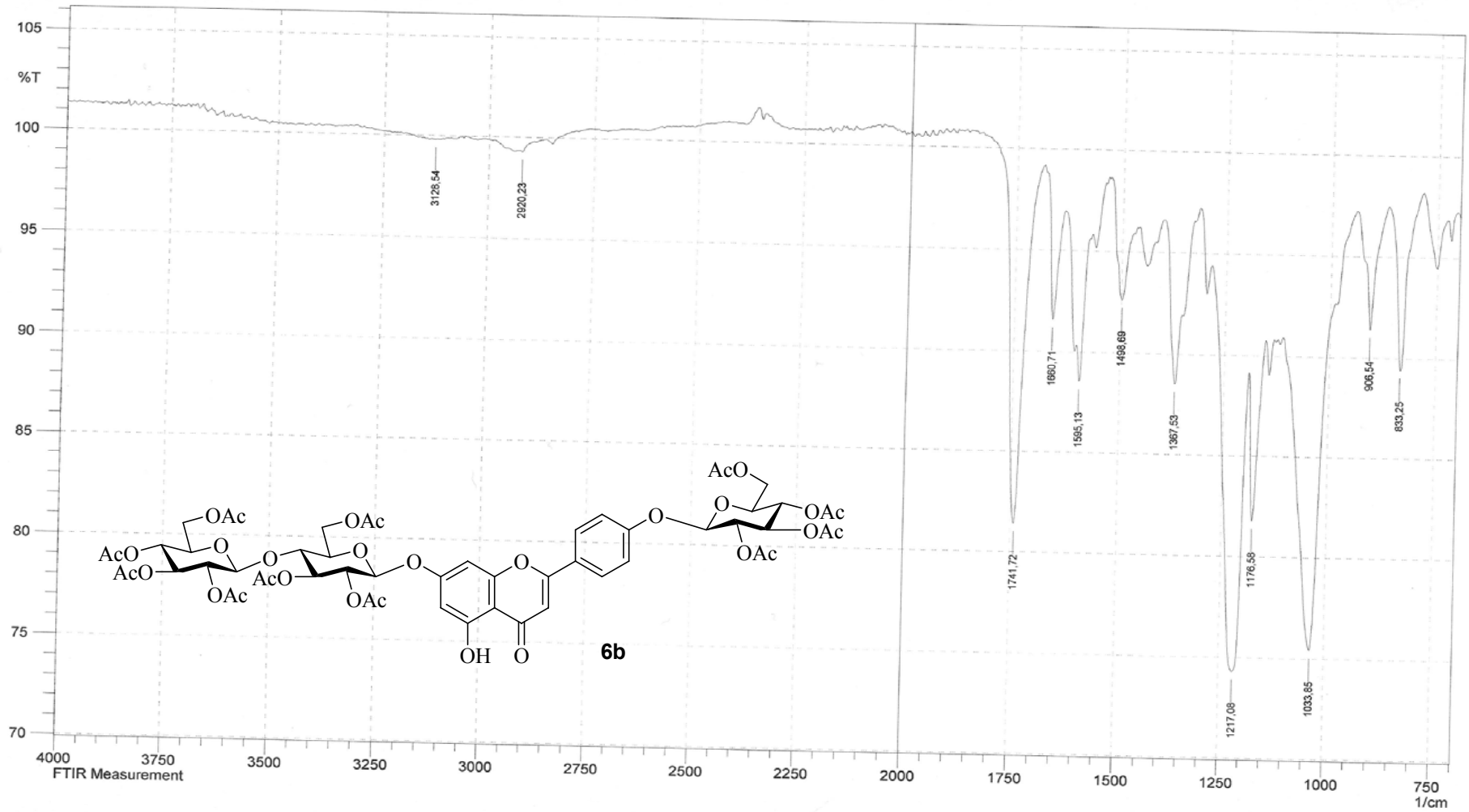
Şekil A.46. 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-apigenin (**5b**) molekülünün kütle spektrumu



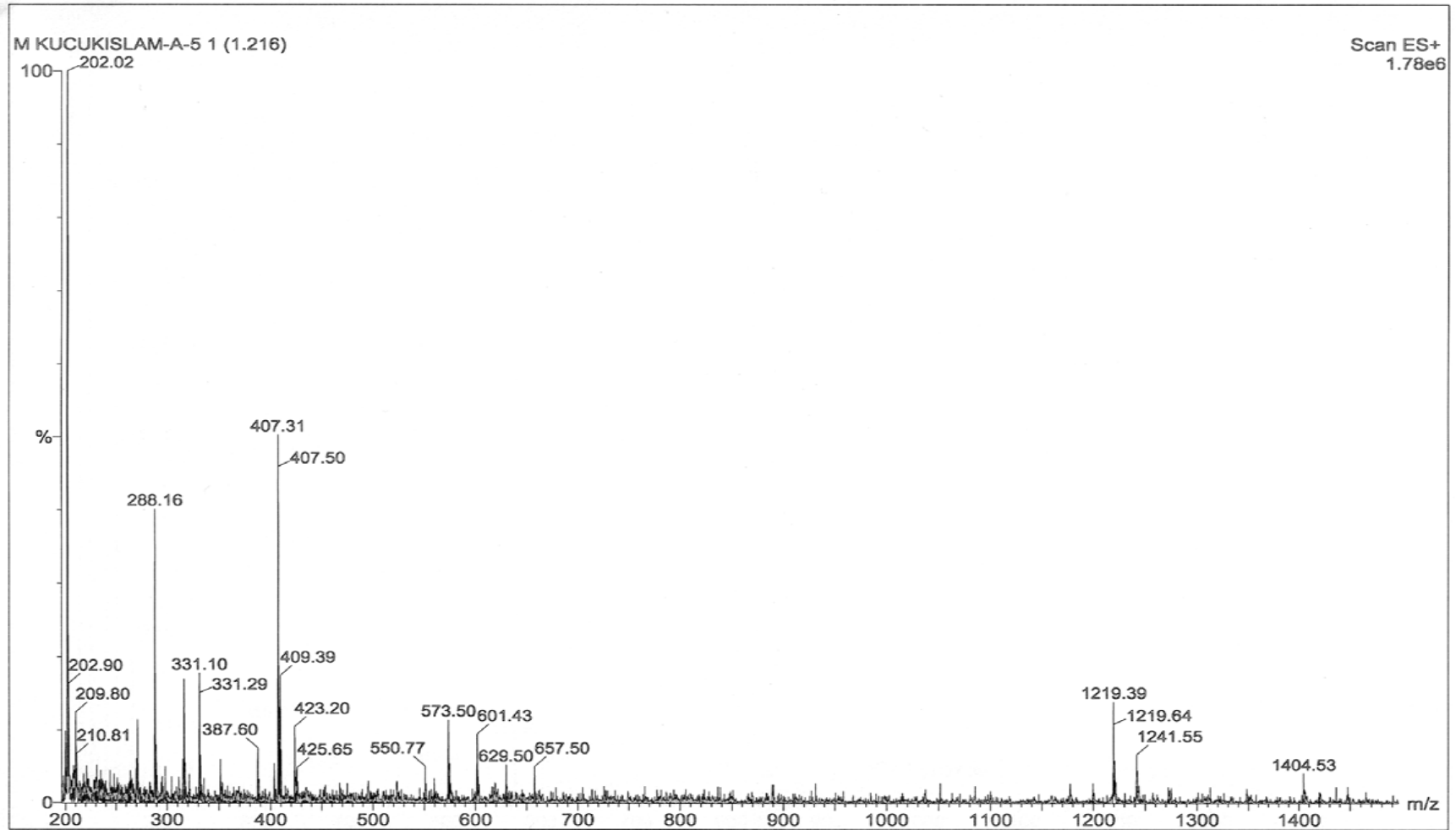
Şekil A.47. 7-O-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-4'-O-(tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**6b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



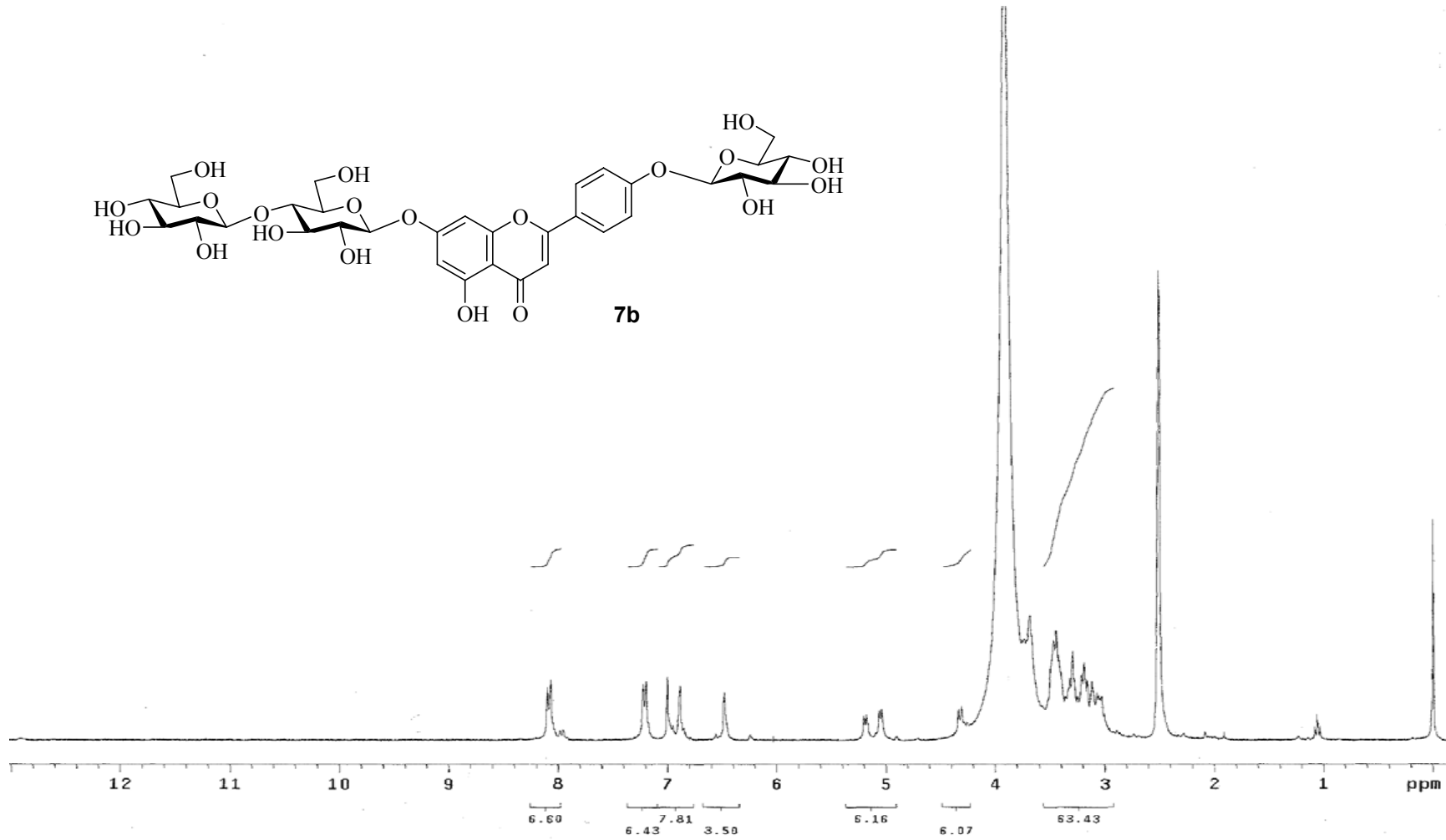
Şekil A.48. 7-*O*-(Heptaasetil-β-D-sellobiyozil)-4'-*O*-(tetraasetil-β-D-glikopiranozil)-apigenin (**6b**) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



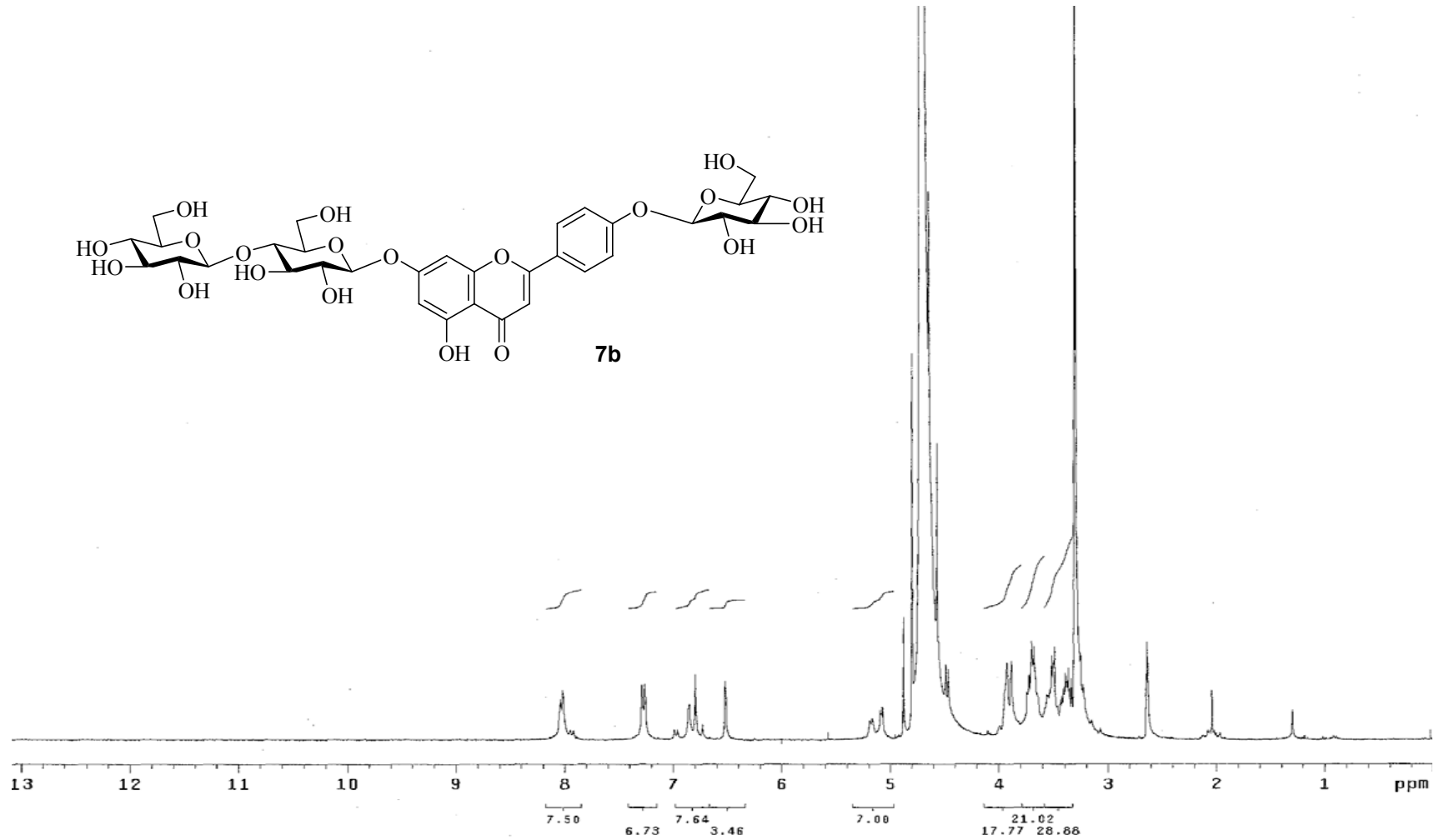
Şekil A.49. 7-*O*-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'-*O*-(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (**6b**) molekülünün IR spektrumu



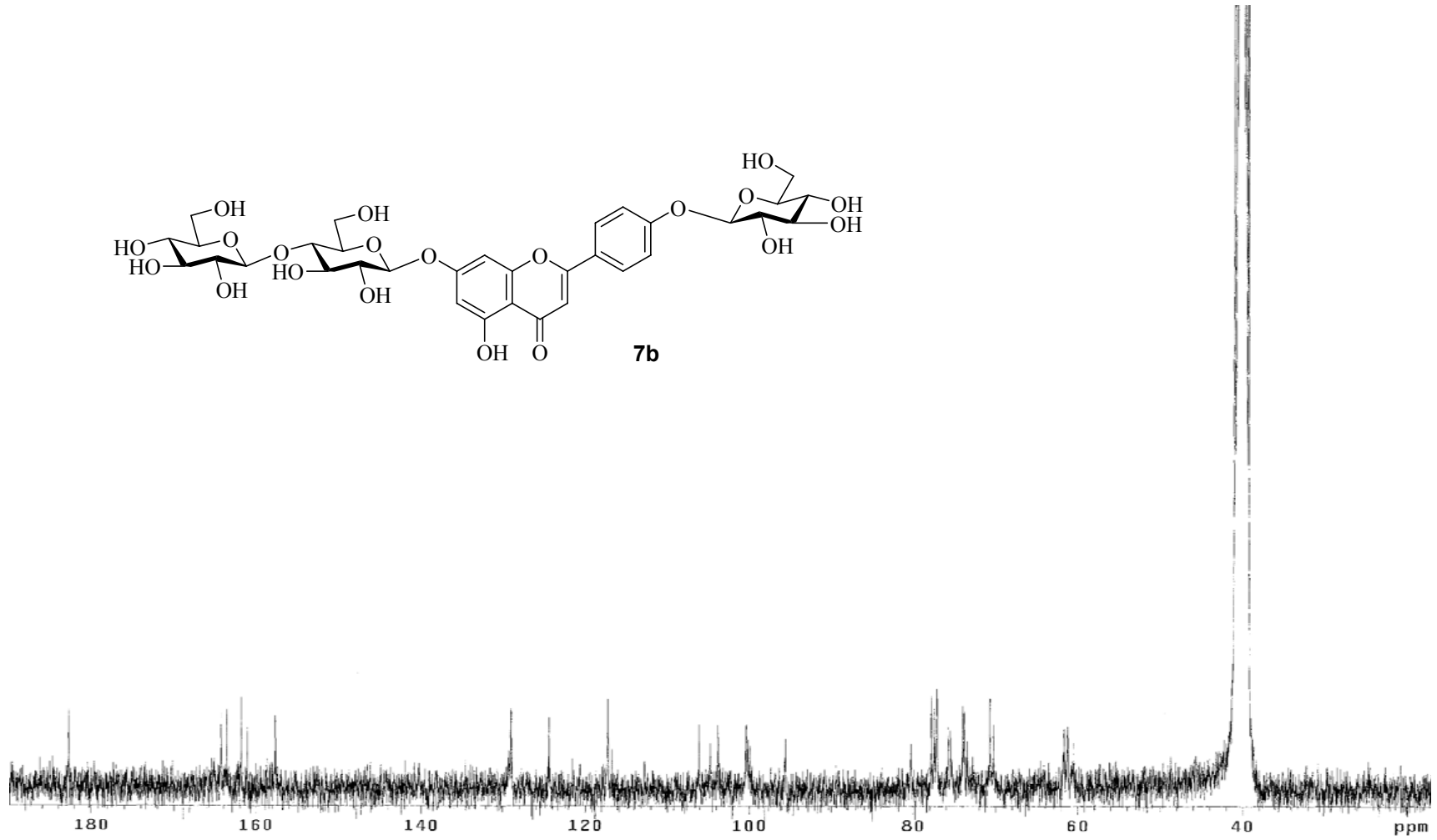
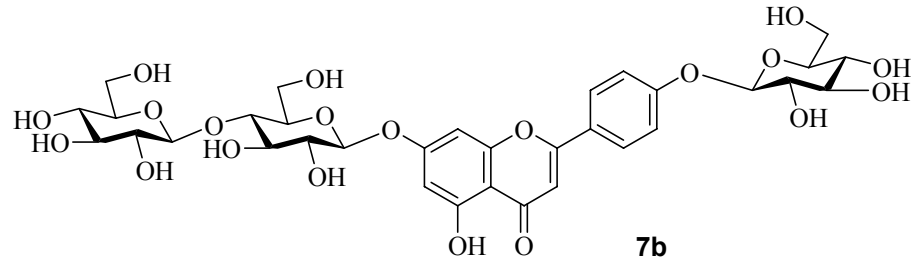
Şekil A.50. 7-O-(Heptaasetil- β -D-sellobiyozil)-4'-O-(tetraasetil- β -D-glikopiranozil)-apigenin (**6b**) molekülünün kütle spektrumu



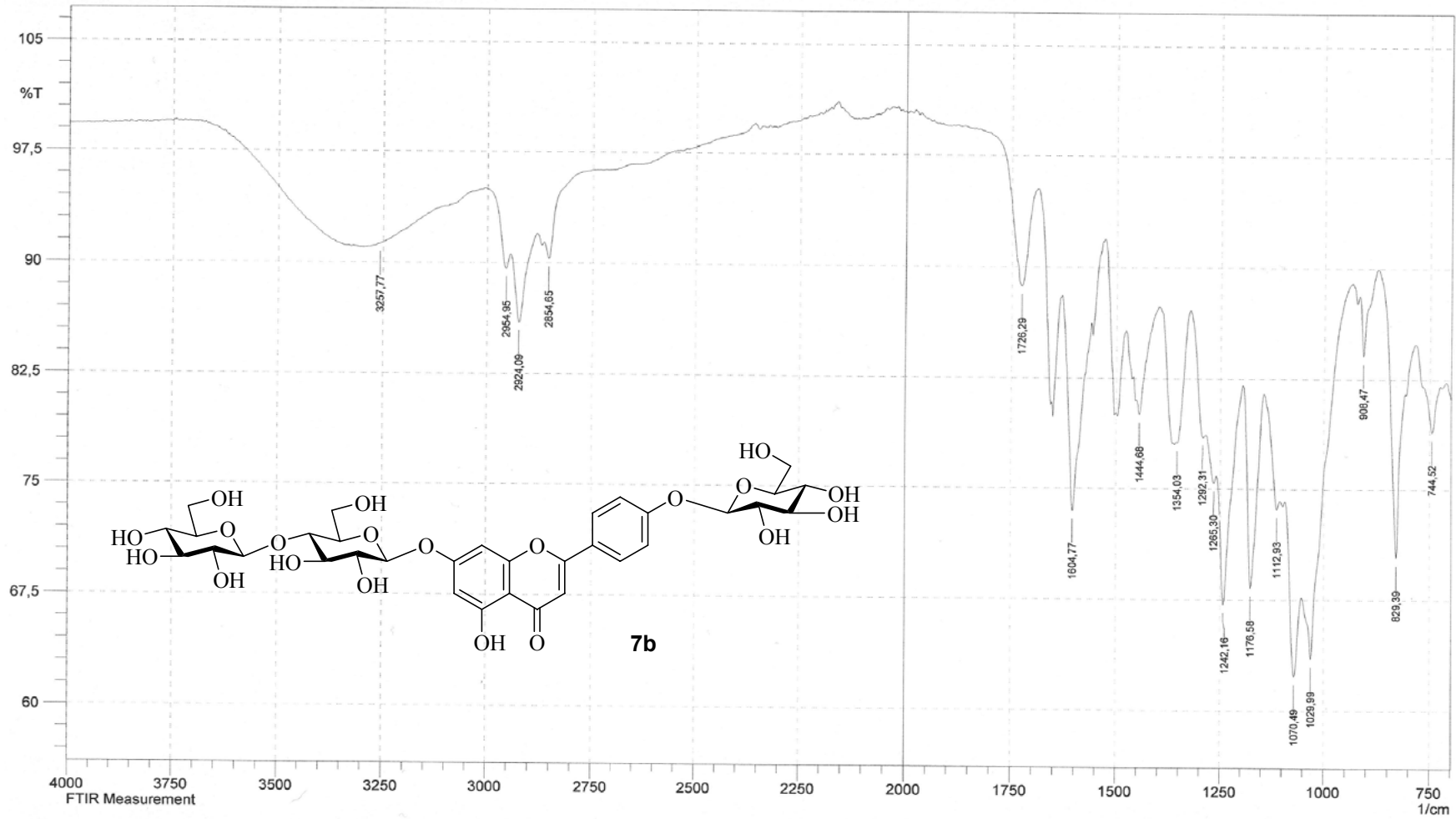
Şekil A.51a. 7-O-β-D-sellobiyozil-4'-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



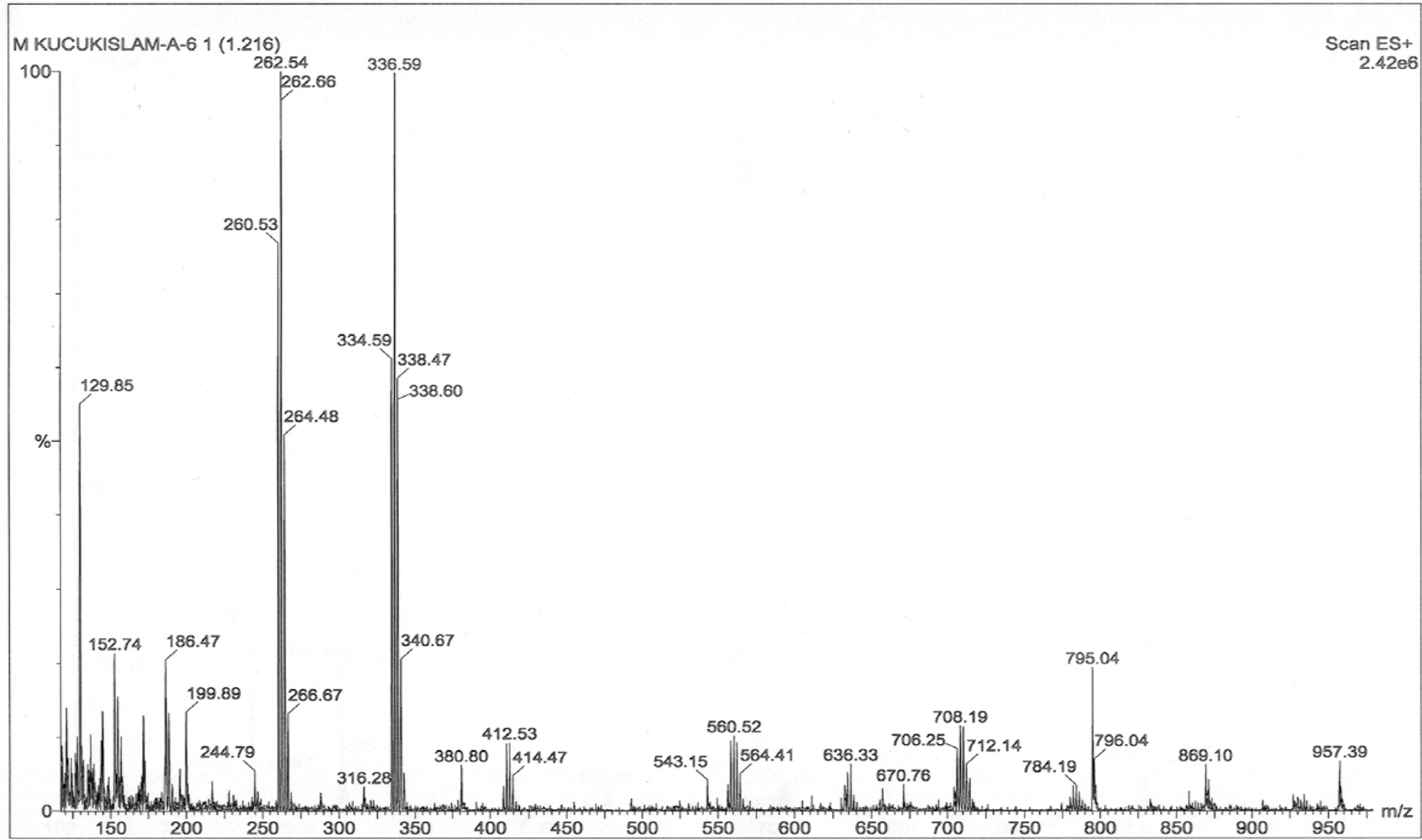
Şekil A.51b. 7-O-β-D-sellobiyozil-4'-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CD₃OD)



Şekil A.52. 7-*O*- β -D-sellobiyozil-4'-*O*- β -D-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



Şekil A.53. 7-O-β-D-sellobiyozil-4'-O-β-D-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün IR spektrumu



Şekil A.54. 7-O- β -D-sellobiyozil-4'-O- β -D-glikopiranozil-apigenin (**7b**) molekülünün kütle spektrumu

PROJE EKİBİ



Yrd. Doç. Dr. M. NEBİOĞLU, Doç. Dr. M. KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ş. BEŞOLUK, Arş. Gör. F. SÖNMEZ

**TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje No: 105T251
Proje Başlığı: APIGENİN 7- <i>O</i> - β -D-SELLOBİOSİD-4'- <i>O</i> - β -D-GLİKOPİRANOSİD'İN TOTAL SENTEZİ
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Doç.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU Yrd.Doç.Dr. Mehmet NEBİOĞLU Yrd.Doç.Dr. Şenol BEŞOLUK Arş.Gör. Fatih SÖNMEZ
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Sakarya Üniversitesi – Esentepe Kampüsü Serdivan / SAKARYA
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: TÜBİTAK - Atatürk Bulvarı No:221 06100 Kavaklıdere / ANKARA
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.10.2005 – 30.04.2008
Öz (en çok 70 kelime) Flavonoit glikozitler bitkilerde doğal ürün olarak yaygınca bulunurlar. Geniş kullanım alanları ve biyolojik öneminden dolayı, sentezleri için yapılan çalışmalar artmaktadır. 7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil-4'- <i>O</i> - β -D-glikopiranozil apigenin, 7- <i>O</i> - β -D-sellobiyozil apigenin ve 7,4'- <i>O</i> -di- β -D-glikopiranozil apigenin bileşikleri daha önce <i>Salvia uliginosa</i> bitkisinden izole edilmiştir. Bu flavonoit <i>O</i> -glikozitler, ticari olarak kolay elde edilebilir ve ucuz bir bileşik olan naringeninden başlanarak sentezlenmiştir. Total sentez, glikozilasyon, seçici deasetilasyon ve yükseltgenme basamaklarını içeren 5-6 aşamada kabul edilebilir bir verimle gerçekleştirilmiştir.
Anahtar Kelimeler: Flavonoit glikozitler, Flavonoitler, Apigenin
Projeden Yapılan Yayınlar: F. SÖNMEZ, M NEBİOĞLU, M. KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Ş. BEŞOLUK, “Total Synthesis of Some Naturally Occuring Flavonoid O-Glycosides”, International Conference on Organic Chemistry (ICOC), Erzurum, 2007. SÖNMEZ, F., 7,4'- <i>O</i> -di- β -D-glikopiranozil apigenininin Total Sentezi, (Yüksek Lisans Tezi), Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (2007).