

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

SİDERİTIS TMOLEA P. H. DAVIS BİTKİSİNİN DİTERPEN
BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çiğdem ÇÖL

Balıkesir, Şubat - 2007

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

SİDERİTİS TMOLEA P. H. DAVIS BİTKİSİNİN DİTERPEN
BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çiğdem ÇÖL

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ

Sınav Tarihi: 16.02.2007

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Gülendamar TÜMEN (BAÜ)

Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ (Danışman - BAÜ)

Yrd. Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU (BAÜ)

Balıkesir, Şubat - 2007

ÖZET

SİDERİTİS TMOLEA P. H. DAVIS BİTKİSİNİN DİTERPEN BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ

Çiğdem ÇÖL

Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

(Yüksek Lisans Tezi/ Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ)

Balıkesir, 2007

Türkiye’de 36’sı endemik toplam 46 *Sideritis* türü yetişmektedir. Bu türler Anadolu’da özellikle Ege bölgesinde yaygın bir şekilde bitkisel çay olarak bazı hastalıkların tedavisinde (soğuk algınlığı, yüksek tansiyon, şeker hastalığı, mide ağrıları, antiromatizmal, ağrı kesici, sindirimi kolaylaştırıcı ve antimikrobiyal v.b.) kullanılmaktadır. *Sideritis* türlerinin uçucu bileşenleri ile ilgili yapılan çalışmalar Türkiye’de yetişen çoğu türler üzerinde tamamlanmasına rağmen, uçucu olmayan bileşenleri ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu çalışmada *Sideritis tmolea* bitkisinin diterpen bileşiklerinin izolasyonu ve yapılarının tayininin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada *Sideritis tmolea* bitkisinden çeşitli kromatografik yöntemlerle beş tane bilinen diterpen bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen maddelerin yapı tayinleri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisinden yararlanılarak belirlenmiştir.

Elde edilen maddelerin yapıları; **B1:** Siderol (*Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en*), **B2 :** 7-Asetoksi sideroxol (*Ent-7 α -asetoksi–18-hidroksi-15 β ,16 β epksikauran*), **B3:** *Ent-7 α ,15 β -18-trihidroksikaur-16-en*, **B4:** *Ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on* (Athonolone), **B5:** **Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en** olarak belirlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Sideritis tmolea / Labiatae /diterpen

ABSTRACT

ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF DITERPENOID COMPONENTS FROM *SIDERITIS TMOLEA* P. H. DAVIS

Çiğdem ÇÖL

Balikesir University, Institute of Science Department of Chemistry
(Master Degree Thesis / Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ)

Balikesir, 2007

There are 46 *Sideritis* species, 36 of which are endemic, growing in Turkey. These species are commonly used as herbal tea in Anatolia, especially in Aegean, that cures some diseases (cold, high tension, diabetes, stomachic, antirheumatological, analjezik, antimicrobial etc.). Although studies on volatile components of *Sideritis* species have been completed about most species growing in Turkey, the number of studies on unvolatile components are very rare.

In this study, we aimed to isolate and characterize the diterpenic compounds of *Sideritis tmolea*. Five known diterpenoids were isolated from *Sideritis tmolea* with different chromatographic methods. The structures of compounds were determined by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass spectroscopy. These are: **B1**: Siderol (ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), **B2** : 7-Acetyl sideroxol (ent-7 α -asetoksi -18-hidroksi-15 β ,16 β epksikauran), **B3**: ent-7-alfa-15-beta-18-trihydroxykaur-16-ene, B4: Athanolone (ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on), **B5**: ent-7-alfa acetyl, 15-beta,18-dihydroxykaur-16-ene.

KEYWORDS: *Sideritis tmolea* / Labiatae /diterpene

İÇİNDEKİLER	Adı	Sayfa No
ÖZ		ii
ABSTRACT		iv
İÇİNDEKİLER		v
SEMBOL LİSTESİ		viii
ŞEKİL LİSTESİ		ix
ÇİZELGE LİSTESİ		xi
ÖNSÖZ		xii
GİRİŞ		1
1.1	Bitkilerin Özellikleri	2
1.1.1	Labiata (Lamiaceae Familyası)	2
1.1.2	<i>Sideritis</i> cinsi	2
1.1.3	<i>Sideritis tmolea</i> P.H Davis	3
1.2	<i>Sideritis</i> Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı	4
1.3	Terpenler	6
1.3.1	Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi	8
1.3.1.1	İzopentenil pirofosfatın Oluşumu	11
1.3.1.2	Monoterpenler	13
1.3.1.2.1	Asiklik Monoterpenler	16
1.3.1.2.2	Monosiklik Monoterpenler	17
1.3.1.2.3	Bisiklik Monoterpenler	19
1.3.1.3	Seskiterpenler	20
1.3.1.3.1	Asiklik Seskiterpenler	23
1.3.1.3.2	Monosiklik Seskiterpenler	23
1.3.1.3.3	Bisiklik Seskiterpenler	24
1.3.1.3.4	Trisiklik Seskiterpenler	25
1.3.1.4	Diterpenler	25
1.3.1.4.1	Diterpenlerin Adlandırılması	28
1.3.1.4.2	Biyogenetik Sınıflandırma	29

1.3.1.4.3	Asiklik Diterpenler	30
1.3.1.4.4	Monosiklik Diterpenler	31
1.3.1.4.5	Bisiklik Diterpenler	31
1.3.1.4.5.1	Labdanlar	31
1.3.1.4.5.2	Kloredanlar	33
1.3.1.4.6	Trisiklik Diterpenler	34
1.3.1.4.6.1	Pimaranlar	34
1.3.1.4.6.2	Abietanlar	36
1.3.1.4.6.3	Kassanlar	38
1.3.1.4.6.4	Rosanlar	39
1.3.1.4.7	Tetrasiklik diterpenler	39
1.3.1.4.7.1	Kaurenler	42
1.3.1.5	Triterpenler	43
1.3.1.5.1	Tetrasiklik Triterpenler	44
1.3.1.5.2	Pentasiklik Triterpenler	44
1.3.1.6	Tetraterpenler	45
1.3.1.7	Politerpenler	47
2.	DENEYSEL BÖLÜM	48
2.1	Materyal	48
2.1.1	Bitkisel Materyal	48
2.1.2	Kimyasal Materyal	48
2.2	Yöntem	48
2.2.1	Ekstraksiyon	49
2.2.2	Kromatografi	49
2.2.2.1	Kolon Kromatografisi	49
2.2.2.2	İnce Tabaka Kromatografisi	50
2.2.2.3	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	50
2.3	Spektroskopik Yöntemler	51
2.3.1	NMR	51
2.3.2	Kütle Spektroskopisi	51
2.4	Kullanılan Belirteçler	51
2.4.1	Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması	52
2.5	Bulgular	52

2.5.1	<i>S. Tmolea</i> 'dan Elde Edilen Bileşikler	52
2.5.1.1	<i>S. Tmolea</i> Bitkisinin Çalışma Şeması	53
2.5.1.2	Siderol	57
2.5.1.3	7-Asetoksi sideroxol	63
2.5.1.4	ent-7 α ,15 β -18-trihydroxykaur-16-ene	70
2.5.1.5	Athonolon	73
2.5.1.6	Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en	75
3	SONUÇ ve TARTIŞMA	79
	KAYNAKÇA	81

SEMBOL LİSTESİ

Simge	Adı	Tanım Değeri	Birimi
α	Alfa	-	-
β	Beta	-	-
ppm	Per Pert Micron	1×10^{-6}	
m/z	kütle/elektron	-	g
Hz	Hertz	
μ	Mikro	$\mu = 1 \times 10^{-9}$	-
t	Triplet		
s	Singlet		
d	Dublet		
m	Multiplet		

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil Numarası</u>	<u>Adı</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1	<i>Sideritis tmolea</i> (P.H. Davis)	4
Şekil 1.2	İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi	12
Şekil 1.3	Bazı Monoterpenler	14
Şekil 1.4	Monoterpenlerin Biyosentez Şeması	15
Şekil 1.5	Limonene Oluşumu	18
Şekil 1.6	α -pinene ve β -pinene Oluşumu	20
Şekil 1.7	Bazı Seskiterpen Yapıları	21
Şekil 1.8	Seskiterpenlerin Biyosentezi	22
Şekil 1.9	Diterpenlerin Biyosentezi İçin Önerilen Mekanizmalar	27
Şekil 1.10	Bazı Diterpenlerin Numaralandırılması	29
Şekil 1.11	Diterpenlerin Pirofosfat Grubunun Ayrılmasıyla Siklizasyonu	30
Şekil 1.12	Bazı Labdanlar	32
Şekil 1.13	Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu	33
Şekil 1.14	Bisiklik Diterpenler Klerodin ve 19-Asetilgnaphalin	34
Şekil 1.15	Pimaranların Oluşumu	35
Şekil 1.16	Bazı Pimaranlar	35
Şekil 1.17	Abietanların Oluşumu	36
Şekil 1.18	Abietan Türevleri	37
Şekil 1.19	Kassan Türevleri	38
Şekil 1.20	Rosan Türevleri	39
Şekil 1.21	Karbokasyon Ara Ürününden; <i>Ent</i> -Beyeren, <i>ent</i> -Atisiren, <i>Ent</i> -Trachyloban, <i>ent</i> -Kauren Oluşumları	41

Şekil 1.22	Tetrasiklik Diterpenler	42
Şekil 1.23	Kauren ve <i>ent</i> - Kauren İskeletleri	43
Şekil 2.1	Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu	59
Şekil 2.2	Siderol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	60
Şekil 2.3	Siderol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	61
Şekil 2.4	Siderol Bileşiğinin EIMS Spektrumu	62
Şekil 2.5	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	64
Şekil 2.6	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin Metil Kısmı ¹ H NMR Spektrumu	65
Şekil 2.7	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	66
Şekil 2.8	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin HMQC Spektrumu	67
Şekil 2.9	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin HMBC Spektrumu	68
Şekil 2.10	7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin COSY Spektrumu	69
Şekil 2.11	<i>Ent</i> -7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	71
Şekil 2.12	<i>Ent</i> -7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	72
Şekil 2.13	<i>Ent</i> -7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	74
Şekil 2.14	<i>Ent</i> -7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	76
Şekil 2.15	<i>Ent</i> -7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en Bileşiğinin Metil Kısmı ¹ H NMR Spektrumu	77
Şekil 2.16	<i>Ent</i> -7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	78
Şekil 2.17	<i>Sideritis tmolea</i> bitkisinden elde edilen bileşikler	80

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge Numarası	Adı	Sayfa
Çizelge 1.1	Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları	5
Çizelge 1.2	Terpenlerin Sınıflandırılması	8

ÖNSÖZ

TUBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubu tarafından desteklenen TBAG 105T430 no'lu proje kapsamındaki Yüksek Lisans çalışmamı tamamlamanın mutluluğu içerisindeyim.

Bu çalışma süresince çalışmalarımı titizlikle yönlendiren ve değerli bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ' a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım boyunca bana her konuda yardımcı olan, gece-gündüz demeden sürekli arayıp sorulara boğduğum halde bana gülerek cevap veren, değerli bilgilerini ve zamanını benimle paylaşan sevgili hocam ve arkadaşım Arş. Gör. Sema ÇARIKÇI' ya,

Bugünlere gelmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, beni bugünlere getiren Babam Süleyman ÇÖL ve Annem Gülseren ÇÖL'e,

Yorgun günlerimde bile esprileriyle beni güldürmeyi başaran kardeşim Serhat ÇÖL'e,

En sıkıntılı anlarımda bana yardımcı olan ve bana sabreden, uzakta olsa da desteğini ve varlığını hep hissettiğim Deniz BERBER'e,

Teşekkür ederim.

Şubat 2007

Çiğdem ÇÖL

1. GİRİŞ

Sideritis (Labiatae = Lamiaceae) türleri Türkiye’de iki seksiyon altında toplanan 46 tür, 12 alt tür ve iki varyetesi ile başlıca Batı Anadolu olmak üzere Güney ve İç Anadolu’da oldukça yaygın olarak bulunmaktadır [1-3]. Bunlardan 36 tür, 4 alt tür ve iki varyete endemiktir ki %77’lik bu endemizm oranı ile *Sideritis* cinsi Türkiye’de yetişen bitkiler arasında en yüksek endemizme sahip olan cinslerden birisidir.

Sideritis türlerinin gerek Türkiye gerekse Avrupa folklorik tıbbında ağrı kesici, antiromatizmal, sindirim kolaylaştırıcı ve antimikrobial etki gösterdikleri belirlenmiştir [4-6]. Bu etkilerinden dolayı Anadolu’da bu tür yaygın olarak bitkisel çay olarak tüketilmektedir. Son yıllarda antioksidan özelliği nedeniyle Avrupa’da bu bitkiye karşı olan ilgi ve talep artmaktadır [7].

Türkiye’de *Sideritis* türleri üzerinde biyolojik aktivite çalışmalarının [8-10] yanı sıra bazı morfolojik, anatomik ve palinolojik çalışmalar yapılmıştır [5, 11-12]. *Sideritis* türlerinin uçucu yağları üzerindeki araştırmalar Türkiye’de yetişen çoğu türler üzerinde tamamlanmasına [13-22] rağmen, uçucu olmayan bileşenlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar azdır [20, 23-24]. Diğer taraftan *Sideritis* türlerinin diterpenlerinin morfolojik, anatomik ve aktivite araştırmaları üzerinde yapılan çalışmalar da son yıllarda ivme kazanmıştır [21]. Ayrıca Türkiye’de bazı *Sideritis* türlerinin sulu ekstraktları üzerinde yapılan çalışmalar, bu türlerin farelerde sinir sistemi stimulanı ve antistres aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir [9-10, 25].

Bu çalışmanın amacı Türkiye için endemik bir bitki olan *Sideritis tmolea* P.H Davis bitkisini diterpen bileşikleri bakımından incelemek ve yapılarının tayininin belirlenmesidir.

1.1 Bitkinin Özellikleri

1.1.1 *Labiatae (Lamiaceae) Familyası*

Angiospermlilerin en önemli familyalarından birisi olan Labiatae, adaçayı, kekik, nane gibi birçok faydalı bitkileri içine alan yaklaşık 200 cins ve 3000 türle temsil edilen geniş bir ailedir. Labiatae familyası dünyanın birkaç bölgesinin dışında tüm habitat ve yüksekliklerde yetişmekte olup, Kuzey Kutbu'ndan Himalayalar'a kadar, Güneydoğu Asya'dan Hawaii'ye kadar, ayrıca Avustralya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [12].

Güneybatı Asya'da, Yunanistan dışında Labiatae (Lamiaceae) familyasının yaklaşık 66 cins ve 1100 türü bulunmaktadır. Bu rakam dünya toplamının 1/3'üne karşılık gelir. Familyanın bölgedeki endemizm oranı % 70 in üzerindedir. Güneybatı Asya'da yetişen 66 cinsin 9'u Yeni Dünya'da (Amerika ve Avustralya kıtaları) bulunmaktadır. Bunlardan *Scutellaria* ve *Teucrium* en yaygın örnekleri oluşturmaktadır [12].

Ülkemizde ise bu familyanın 45 cinsi, 546 türü ve 730 taksonu var olup, bunlar kayıtlıdır. Bunlardan 28 tür yaygın, 2470 tür endemik olup endemizm oranı % 42.2'dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yeni ilavelerle ise sayısı 558'e takson sayısı ise 742'ye çıkmıştır [12].

Tıbbi ve aromatik bitkiler bakımından Akdeniz ve Ege bölgesi çok zengindir. Özellikle *Micromeria*, *Origanum*, *Salvia*, *Sideritis*, *Thymus* ve *Thymbra* bu bölgelerde yetişen aromatik Labiatae üyeleri deniz seviyesinden 4400 m'ye kadar çeşitli yüksekliklerde tespit edilmiştir [26].

1.1.2 *Sideritis* Cinsi

Sideritis cinsi dünyada başlıca Akdeniz Bölgesi olmak üzere Kanarya Adaları'ndan Kafkas'lara uzanan bir yelpazede 150'yi aşkın türle temsil

edilmektedir [27]. Türkiye Florası 7. cildinde 38 tür ile temsil edilirken [1], 10 ciltte bu sayı 40'a [2] ve son yıllarda tanımlanan türlerle (*S. akmanii*, *S. gülendamiaie*, *S. caesarea*, *S. vuralii*, *S. özkürkii*) [3] ve son olarak *S. scardica* subsp. *scardica* ile bu cinsin ülkemizdeki takson sayısı 46 tür, 12 alt tür ve 2 varyete ile toplam 54'e varmıştır [27].

Sideritisler; tek ya da çok yıllık otlar veya küçük çalılar yapısında olan, gövdeleri dik ve yükseltici, dört köşe, pilos ya da tomentos tüylü nadiren tüsüz, salgı bezli ya da salgı bezine sahip olmayan, yapraklar basit parçalı, kenarları tam ya da krenat – dentat, saplı ve ya sapsız cinslerdir. Vertasillastrum (4-) 6 (-10) çiçekli, seyrek ya da yoğun dizilişli. Brakteoller eksik. Brakteler yaprağa benzer, geniş kaliks tübünü saklayıcı, kaliks tubular – çan şekilli bazen bilabiat, 5 – 10 damarlı, 5 dikensi dişli, dişler eşit ya da üstteki alttaki dört dişten daha geniş, korolla genellikle sarı, bazen beyaz ya da kırmızı. Korolla tübü kaliks içinde, bilabiat, üst dudak hemen hemen dik, tam ya da iki parçalı (trifit) ortadaki daha geniş ve daha derin, stamenler 4 didinam, korolla tübü içinde, alt stamenler üst stamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuştur. Stilus korolla tübü içinde, silindirik, ginobazik bifit, üst lob uçta küt, alt lob geniş ve üst lobu sarar. Ovaryum üst durumlu 4 gözlü nuks ovat tepede küt yuvarlak ve tüsüzdür [28].

1.1.3 *Sideritis tmolea* P.H. Davis

Boyu 20-55 cm, gövdeleri yükselici-dik, tek ya da az dallı, aşağıda kısa basık tüylü, yukarıda dağınık örümcek ağimsı tüylü ve az çok çıplaklaşan, çok yıllık bitkiler. Orta gövde yaprakları dikdörtgensi, 2-5 x 0.5-2.5 cm, ucu sivri ile yuvarlak arası ya da küçük sivri sert uçlu, kısa saplı ya da sapsız, zayıf oymalı dişli-küçük dikey dişli. Vertisillatlar 4 -11 adet, 6-10 çiçekli, hepsi 2-5 cm aralıklı ya da en üsttekiler sıkışık. Orta brakteler dağınık salgısız ve kısa salgı tüylü, üçgensel ile dairesel, 1-2.5 x 1-1.5 cm, akumen 2-4 mm. Kaliks 9-11 mm, yoğun salgısız tüyler arasına serpiştirilmiş çok sayıda salgı benekli, dişler 3-4.5 mm, mukro 0.5-1 mm. Korolla sarı, 11-14 mm, iç kısmında tüylü ve kahverengi çizgili [29].

Çiçeklenme Dönemi: Temmuz-Ağustos

Habitat: Kayalık yamaçlar, 1900 m.

Dünyadaki Yayılışı: Türkiye

Türkiye'deki Yayılışı: İzmir (Ödemiş-Bozdağ)

Tehlike Kategorisi: LR (Lower Risk)



Şekil 1.1 *Sideritis tmolea* (P.H. Davis)

1.2 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Sideritis türleri aromalarından dolayı Türkiye'de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılmaktadır[30]. Halk tıbbında *Sideritis* türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcısı, antitusif, sindirim sistemi düzenleyici ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir[9, 31-32]. Son çalışmalar Türkiye'deki beş *Sideritis* türünün sulu ekstraktlarının farelerde sinir sistemi uyarıcısı veya anti-stress aktiviteleri olduğunu göstermiştir[33]. Bazı *Sideritis* türlerinin antienflamatuar etkileri olduğu ve romatizma tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Yine bazı *Sideritis* türlerinin antibakteryel etki gösterdiği, *S. mugronensis*'in ise arteriyel kan basıncını düşürdüğü

ve otonom sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *S. congesta* ve *S. arguta*'nın antispazmotik etkileri olduğu açıklanmıştır [34].

Sideritis türlerinin yetiştikleri bölgeler ve kullanıldıkları bölgelerde verilen yöresel adları Çizelge 1.1'de görülmektedir [5,26].

Çizelge 1.1 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları

TÜRLER	MAHALLİ ADI	KULLANILDIĞI BÖLGE
<i>S. albiflora</i>	Dağ çayı	Muğla
<i>S. amasiaca</i>	Tosbağa otu, dağ çayı	Çorum
<i>S. arguta</i>	Yayla çayı, dağ çayı	Antalya, Gündoğmuş
<i>S. argyrea</i>	Eşek çayı	Antalya, Gündoğmuş
<i>S. athoa</i>	Kedi kuyruğu çayı	Balıkesir, Kazdağı
<i>S. caeseria</i>	Dağ çayı	Sivas
<i>S. condensata</i>	Kozalı kekik, kozalı çay, eşek çayı	Antalya, Isparta
<i>S. congesta</i>	Anamur adaçayı, yayla çayı, dağ çayı	Antalya, Alanya
<i>S. dichotoma</i>	Sarıköz çayı	Balıkesir, Kazdağı
<i>S. germanicopolitana</i>	Tosbağa çayı	Amasya
<i>S. hispida</i>	Dağ çayı	Kayseri
<i>S. huber-morathii</i>	Dağ çayı	Hatay, Yayladağ
<i>S. leptoclada</i>	Kızlan çayı, Dağ çayı	Muğla, Karadağ
<i>S. libanotica ssp. curdica</i>	Dağ çayı	Maraş
<i>S. libanotica ssp. libanotica</i>	Altınbaş, adaçayı, dağ çayı	Hatay, İskenderun
<i>S. libanotica ssp. linearis</i>	Kardelen çayı, bozlan çayı	Muğla
<i>S. libanotica ssp. linearis</i>	Acem arpası, Altınbaş	Konya
<i>S. libanotica ssp. linearis</i>	Düğümlü çay	Afyon
<i>S. lycia</i>	Dağ çayı	Antalya, Burdur
<i>S. montana ssp. montana</i>	Ballı ot, Dağ çayı	Kırklareli
<i>S. perfoliata</i>	Dağ çayı	Antalya, Alanya
<i>S. perfoliata</i>	Elduran otu, kandil çayı	Balıkesir, Bergama
<i>S. pisidica</i>	Eldiven çayı, çay çalbası, havaotu, dallı adaçayı	Antalya
<i>S. scardica ssp. scardica</i>	Dağ çayı	Kırklareli
<i>S. sipylea</i>	Adaçayı, Sivri çay	İzmir, Ödemiş
<i>S. syriaca ssp. nusariensis</i>	Boz kekik	Mersin, Anamur
<i>S. syriaca ssp. violascens</i>	Topuklu çay	Antalya, Alanya
<i>S. tmolea</i>	Balbaşı, Sivri çayı	İzmir, Ödemiş
<i>S. trojana</i>	Kazdağı çayı	Çanakkale, Bayramiç

1.3 TERPENLER

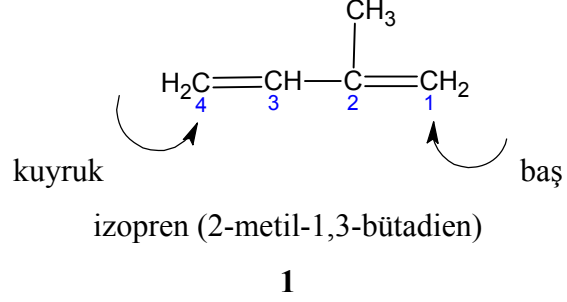
Terpenler doğal bileşikler içerisinde en yaygın olan bileşikler olup yapıları oldukça farklılık gösteren küçük organik moleküllerdir. Terpenler çeşitli bitkilerden özellikle kozalaklı çam ağacından elde edildikleri gibi bazı böceklerin osmeterium'larından terpen salgılamaları ile de elde edilebilirler. Bunlar reçinenin ana bileşenleridir ve gerçekte 'terpen' ismi reçineden elde edilen bir bileşik olan 'turpentin' isminden türemiştir. Terpenler karbon iskeletinin oksidasyonu veya düzenlenmesi gibi kimyasal yollarla elde edildiği zaman, alkol, keton, aldehit veya asit grubu taşıyan terpenler oluşur. Oksijen ihtiva eden bu terpen bileşikleri **terpenoidler** olarak adlandırılırlar. Bitki terpenoidleri aromatik özelliklerinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir. Geleneksel ilaç tedavilerinde rol oynarlar. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000 den fazla terpen yapısı bilinmektedir [35-36].

Hemen hemen tüm terpenlerin termal bozunmaları izopren molekülünü vermiştir ve bu da doğal olarak bulunan bütün terpenlerin iskelet yapısının 5 karbonlu izopren ünitesinden oluştuğu fikrine götürmüştür. Bu izopren kuralı veya C₅ kuralı olarak bilinir ve ilk Leopold Ruzicka* tarafından öne sürülmüştür. Ayrıca, Ingold (1925) doğal terpenlerin içindeki izopren ünitelerinin "baştan kuyruğa" birbirine katıldığını söylemiştir. Bununla birlikte, bu kuralın oldukça kullanışlı olduğu kanıtlanırsa da, sabit bir kural olarak değil de yol gösterici bir prensip olarak gösterilebilir. Çeşitli istisnalar vardır; karotenler merkezlerinden kuyruk kuyruğa bağlanır, ayrıca bazı terpenlerin içerdikleri karbon beşin katı değildir ve karbon sayısı beşin katı olupta izopren moleküllerine bölünemeyen terpenler vardır [37].

(C₅H₈)_n formülüne uyan terpenler ve oksijenli türevleri bitkisel uçucu yağların belli başlı bileşiklerini oluştururlar. Uçucu yağlar genellikle yiyeceklere tat vermek için, parfümeride hoş koku elde etmek için, aroma terapide, geleneksel ve

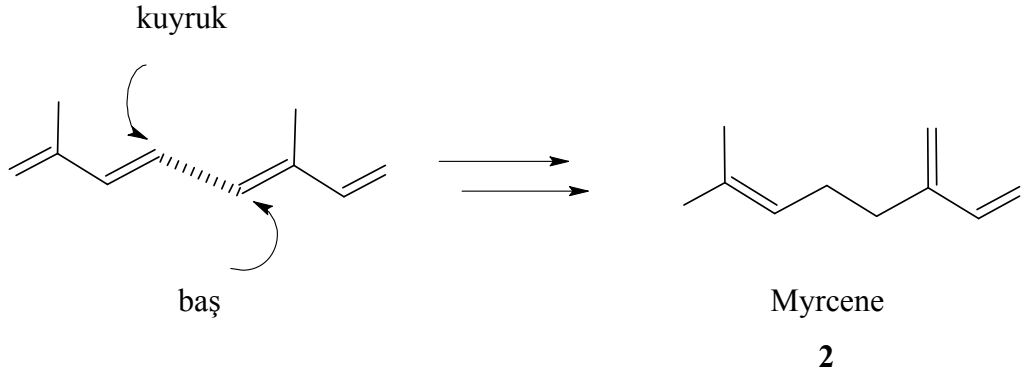
* Leopold Ruzicka (1887 – 1976); b. Vukovar (Yugoslavya); PH. D, 1910 Karlsruhe; Profesör, İsveç Federal Enstitüsü (ETH), Zürih, (1923- 1926 ve 1929- 1957), Nobel ödülü, 1939

alternatif ilaçlarda kullanılırlar. Terpen iki izopren (2-metil-1,3-bütadien) (**1**) molekülünün baş – kuyruk kondenzasyonu sonucu meydana gelmiştir.

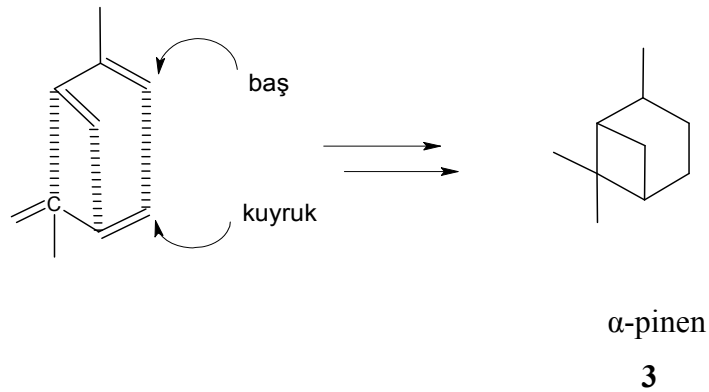


Bu kurala göre izopren ünitelerindeki 1 nolu karbon (dallanmış taraftaki) baş olarak adlandırılırken, 4 nolu karbon (dallanmanın olmadığı taraftaki) kuyruk olarak adlandırılır.

Örnek olarak, myrcene (**2**) iki izopren ünitesinin baş – kuyruk kondenzasyonu ile oluşmuştur.



Yine α -pinen (**3**) de benzer şekilde oluşmuştur [38].



1.3.1 Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi

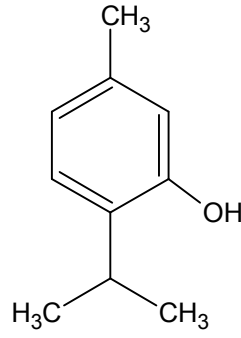
Terpenler molekül formülü C_5H_8 olan izopren ünitelerinin biyosentezi ile türetilirler. Terpenlerin temel molekül formülü $(C_5H_8)_n$ formülünün katlarıdır, burada n bağlanmış izopren ünitelerinin sayısını gösterir. İzopren ünitelerinin bağlanması sonucu terpenler, izopren ünitesinin büyüklüğüne göre hemiterpenler, monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve tetraterpenler olarak sınıflandırılırlar. Örneğin 10 karbonlu moleküller monoterpenler, 15 karbonlu moleküller seskiterpenler ve 20 karbonlu moleküller ise diterpenler olarak adlandırılırlar. (Çizelge1.2)

Çizelge 1.2 Terpenlerin Sınıflandırılması

İzopren ünitesinin sayısı	Sınıfı	Karbon Sayısı
1	Hemiterpenler	5
2	Monoterpenler	10
3	Seskiterpenler	15
4	Diterpenler	20
5	Sesterpenler	25
6	Triterpenler	30
8	Tetraterpenler (karotenoidler)	40
n	Politerpenler	$(5)_n$

Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenir [38].

Uçucu Terpenler: Su buharı destilasyonu ile sürüklenebilen küçük moleküllü monoterpenler ve bazı seskiterpenlerdir. Örneğin bir monoterpen olan timol (**4**), kekik (*Thymus*) bitkisinin uçucu yağında bulunur. Timol yakıcı lezzette, etanol, eter, kloroform ve sabit yağlarda çözünebilen bir maddedir. Suda çözünürlüğü azdır. Hoş bir aromatik kokusu vardır ve güçlü antiseptik özelliklere sahiptir. Ayrıca arı kolonilerine zarar veren böcekleri (*varroa destructor*) kontrol etmede kullanışlı olduğu bulunmuştur [37,39].



Timol

4

Uçucu Olmayan Terpenler: Büyük moleküllü seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve politerpenlerdir.

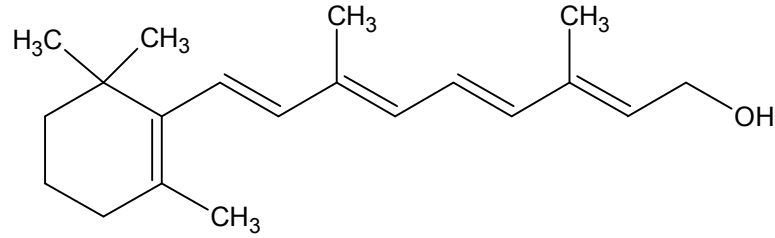
Uçucu yağlarda monoterpen yapısında olan maddelerle, bazı seskiterpenik maddelere rastlanmaktadır. Bunlar uçucu yağların öz suyunda ve bazı bitkilerin dokularında bulunmaktadır. Seskiterpenlerin bir kısmı ile diterpen, triterpen ve politerpenler ise uçucu olmayan bileşiklerdir. Bu yüzden uçucu yağların içinde erimiş olarak bulunurlar, ancak su buharı ile sürüklenemediklerinden, elde etme sırasında uçucu yağa geçemezler. Di ve triterpenler bitki ve ağaç sakız ve reçinelerinden elde edilir. Tetraterpenler -karotenler- düzenlenmiş bir gruptur ve bu grup bir ayırıcı grup olarak davranabilir. Kauçuk en çok bilinen politerpendir [37].

Mono ve seskiterpenler bitkilerde bulunurken, daha yüksek karbonlu terpenler hem bitkilerde hem de hayvanlarda bulunurlar ve her iki canlı türlerinde de çok büyük biyolojik öneme sahiptirler. Örneğin, bir diterpen olan retinol (5) hayvansal besinlerde bulunan A vitamininin diğer adıdır. A vitamininin meyve ve sebzelerde bulunan formuna ise bir tetraterpen olan β -karoten veya provitamin A (6) denir. [36, 40-41].

A vitamini doğada iki formda bulunan, yağda çözünebilen bir vitamindir. Hayvansal besinlerden elde edilen formuna retinol (5) adı verilir. Balık yağı ve karaciğer (özellikle sığır, domuz, tavuk ve hindi) gibi hayvansal besinlerde bulunur.

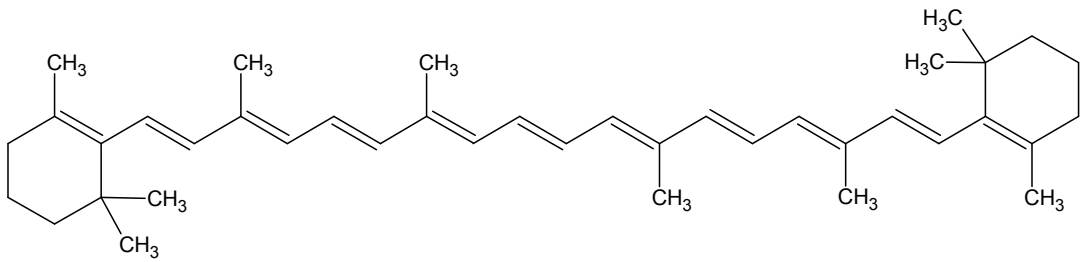
Görme problemlerini ve körlüğü önler, dokuların bakım ve onarımı, yeni hücrelerin gelişmesi, kemik ve dişlerin oluşumu için çok önemlidir [36, 40].

Sebze ve meyvelerden elde edilen beta-karoten (6) ise A vitamininin yapı taşıdır, vücutta A vitaminine dönüşür. Başta havuç, kayısı, kavun, böğürtlen, şeftali, balkabağı ve mango olmak üzere tüm sarı ve turuncu meyve sebzeler ile lahana, bezelye, tatlı patates, ıspanak, tatlı biber ve brokoli gibi yeşil renkli meyve sebzelerde bulunur. Antioksidan olarak faaliyet yaparak hücreleri kansere karşı korur, yaşlanmayı geciktirir ve güneşin zararlı etkilerinden korur [36, 40-43].



Retinol

5



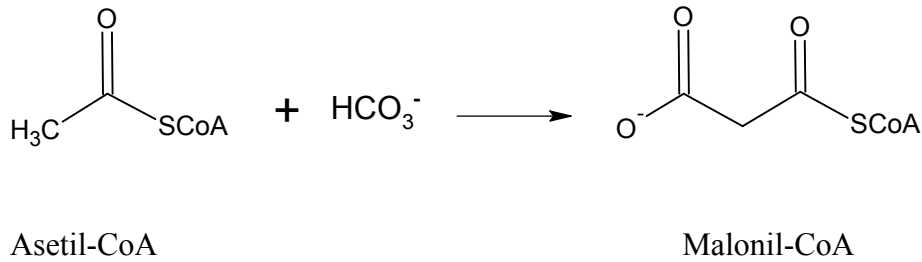
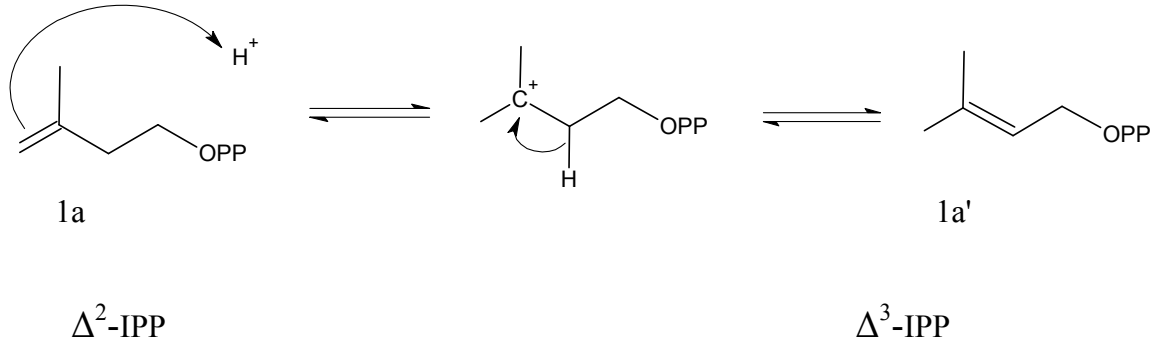
β -karoten

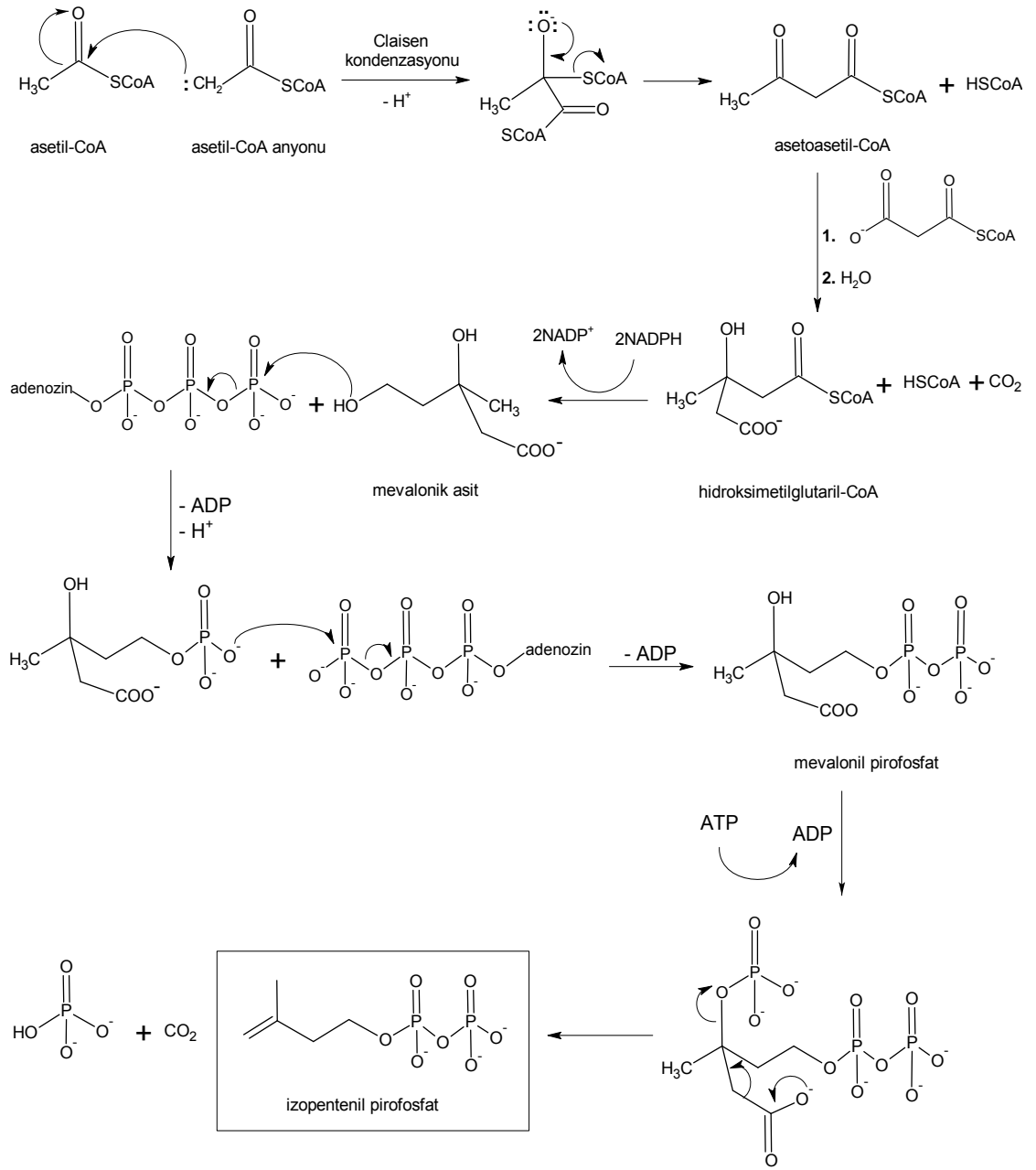
6

1.3.1.1 İzopentenil Pirofosfatın Oluşumu

Terpenlerin oluşumunda izopren birimleri tek başına yeterli değildir. Bundan dolayı izopren moleküllü terpenlerin yapısını oluşturabilecek reaksiyon aktivitesine sahip olan izopentenil pirofosfat halinde biyosenteze katılmaktadır. Bu olayda öncelikle asetil-CoA bikarbonat anyonu ile Malonil-CoA'yı oluştururken, iki asetil-CoA moleküllü de birbiriyle kondenzasyona uğrayarak asetoasetil-CoA molekülünü oluştururlar. Böylelikle asetoasetil-CoA ve malonil-CoA birbiri ile kondenzasyona uğrayarak ATP eşliğinde izopentenil pirofosfat'ı (1a) meydana getirirler (Şekil 1.2). Elde edilen bu izopentenil pirofosfat terpenlerin oluşumunda rol oynar [35,44] .

İzopentenil pirofosfat bu haliyle de terpenlerin biyosentezine katılmak için hazır değildir. Bunun için izopentenil pirofosfat bir enzim yardımıyla izomerizasyona uğrayarak dimetil alil ester ile bir denge oluşturur. İzomerizasyon izopentenil pirofosfata Markownikoff kuralına göre proton katılmasıyla ve oluşan karbokasyon ara ürününün Zaitseff kuralına göre düzenlenmesi ile gerçekleşir [45].





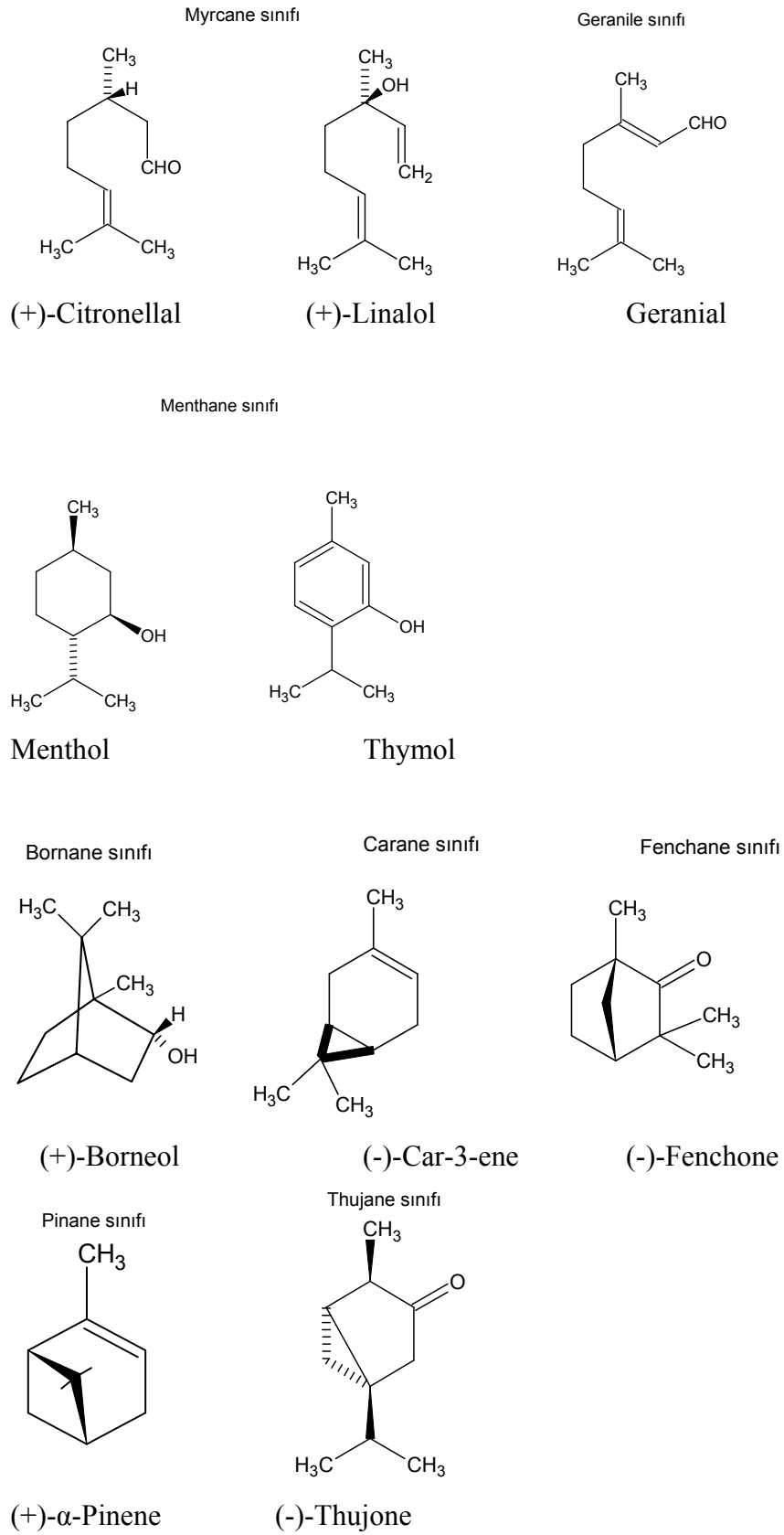
Şekil 1.2 İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi

1.3.1.2 Monoterpenler

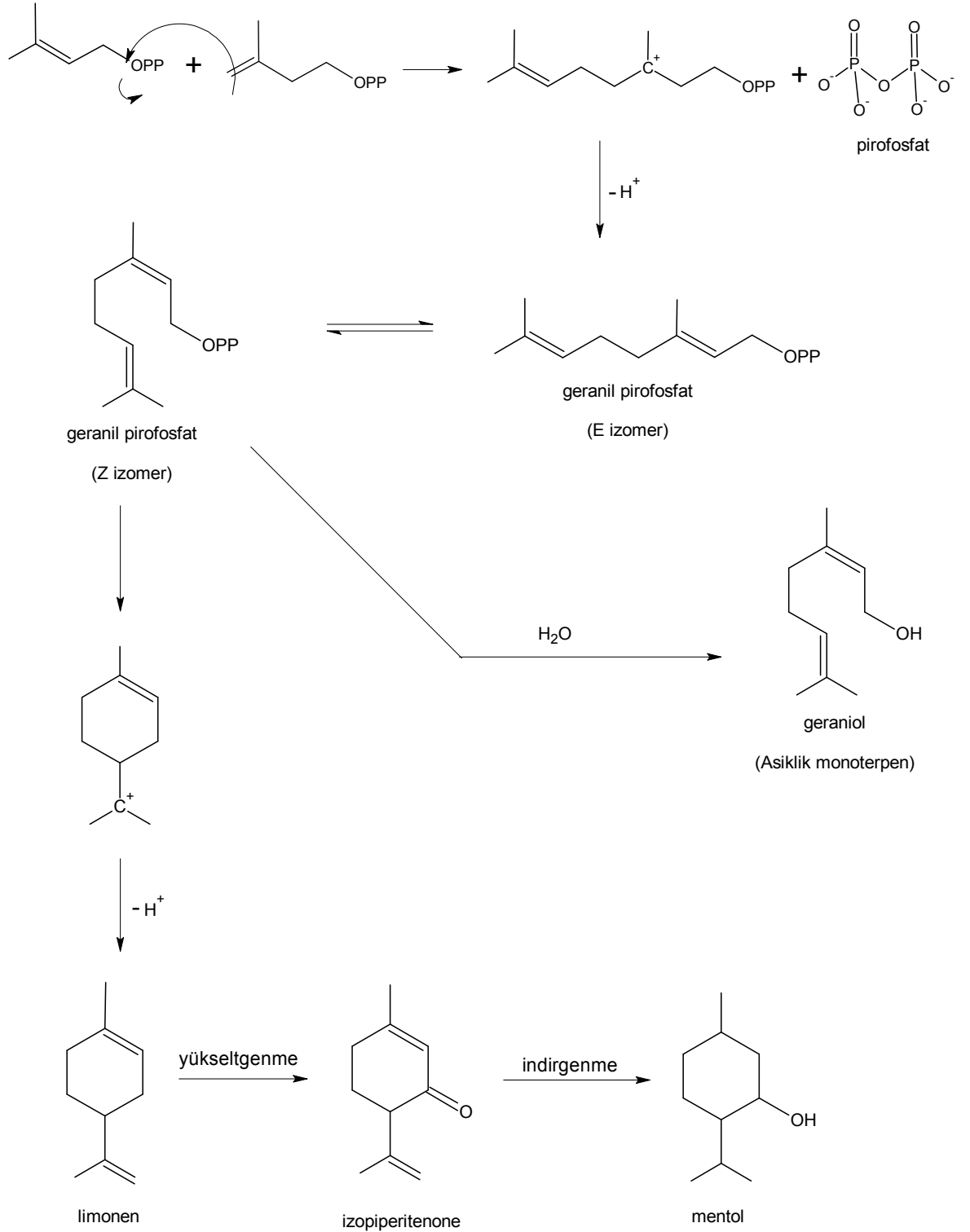
Monoterpenler iki izopren ünitesinden oluşurlar ve $C_{10}H_{16}$ molekül formülüne sahiptirler. Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen vardır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmuştur. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularıdır ve bitkilerde bulunan tat ve kokudan sorumlu olan yaygın bileşendir [46].

Terpenoidlerin en küçük birimi olan monoterpenler iki izopren izomerinin kondenzasyonu ile monoterpenlerin iskeletinde belirleyici rol oynayan geranil pirofosfattan oluşur (Şekil1.4).

Monoterpenler yapısal olarak farklıdır ve yaklaşık 35 farklı yapı vardır. Yapı tipleri asiklik myracene, monosiklik p-menthane ve bisiklik bornane, carane, fechane, pinane ve thujane'yi içerir (Şekil 1.3). Bu gruptaki birçok monoterpenin optikçe saf formları doğal olarak bulunmasına rağmen bazı bitkilerde her iki enantiyomer bulunabilir. Örneğin (+) ve (-)- α -pinen tüm Pinus türlerinde bulunur [46].



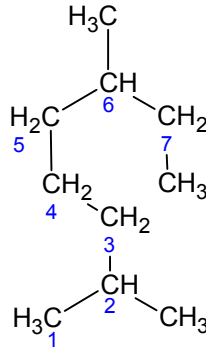
Şekil 1.3 Bazı Monoterpenler



Şekil 1.4 Monoterpenlerin biyosentez şeması [32]

1.3.1.2.1 Asiklik Monoterpenler

Asiklik monoterpener 2,6-dimetiloktan (**7**) iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilir, monoetilenik ya da dietilenik olabilir [47].

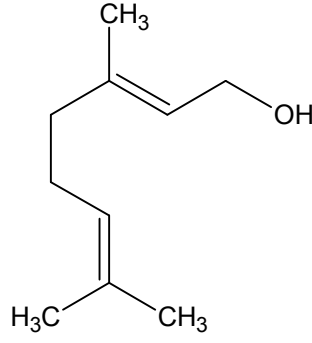


2,6-dimetiloktan

7

Pirofosfat grubunun eliminasyonu, ocimene ve myrcene gibi asiklik monoterpenerin oluşmasını sağlar. Fosfat grubunun hidrolizi ise asiklik bir monoterpener olan geraniol'ün oluşmasını sağlar. Yeniden düzenlenme ürünlerine katılma ve oksidasyon sonucu da citral, citronellal, citronellol ve linalool gibi bileşikler oluşur [36].

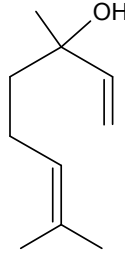
Rhodinol olarak da adlandırılan geraniol (**8**), asiklik bir monoterpener ve bir alkoldür. Palmarosa (*Cymbopogon martini*) yağının ve gül yağının önemli bir bileşenidir. Ayrıca geranium, lemon, citronella ve diğer esansiyel yağların küçük miktarlarını da içerir. Suda çözünmeyen açık sarı renkli bir yağdır, fakat birçok organik çözücüde çözünür. Geraniol gıdalara, şeftali, ahududu, greyfurt, erik, portakal, limon, karpuz, ananas ve yaban mersini gibi meyvelerin tatlarını vermede kullanılır. İkinci bir kullanım alanı ise sivrisinek, bit, sinek, hamamböceği, karınca ve kene gibi böcekleri uzaklaştırıcı maddelerin yapımında rol oynamasıdır [36].



Geraniol

8

Lavandula officinalis ‘in (Labiatae) taze çiçekli dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen lavanta esansında (oleum lavanduale) asıklık bir monoterpen olan linalool (**9**) (%30-40) bulunur. Ayrıca bu bileşik birçok çiçek ve baharatta bulunur. Sabun, deterjan, şampuan ve losyon gibi ürünlere hoş koku vermek amacıyla parfümeri ve kozmetikte kullanılır [36-37, 48].



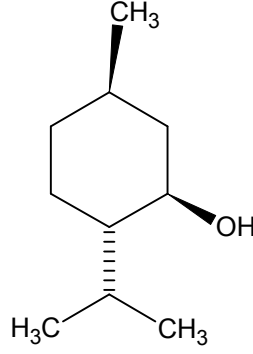
Linalool

9

1.3.1.2.2 Monosiklik Monoterpenler

Çoğunlukla p-mentan iskeleti taşırlar. Çifte bağ iki tanedir. Oksijenli türevleri sekonder ya da tersiyer alkol, ester, keton, epoksit ve peroksit grupları taşıyabilir. Bu bileşikler dietilenik, monoetilenik veya doymuş yapıda olabilir. Örneğin mentol, timol, karvakrol ve limonene önemli monosiklik monoterpenlerdir.

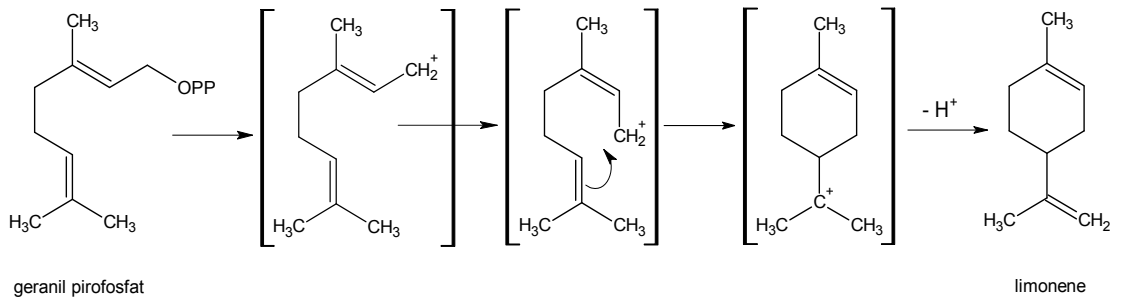
Örnek olarak *Mentha piperita*'nın (Labiatae) çiçekli dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen, nane yağının (oleum menthae) %50 sini oluşturan monosiklik monoterpen olan mentol (**10**) verilebilir. Eczacılıkta, diş macunlarında, şeker ve ciklet yapımında kullanılır [48].



Mentol

10

Başka bir örnek de geranil pirofosfatın limonene yapısına cyclization reaksiyonudur. Limonene monosiklik monoterpen sınıfına ait bir hidrokarbondur. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı olan ve çok keskin portakal kokusuna sahip bir bileşiktir. İsmi limondan alır ve diğer narenciye meyvelere kokusunu veren bileşiktir. Endüstriyel olarak; gıdalara limon ve portakal tadı vermede, temizlik ürünlerinde özellikle el temizliğinde yine limon ve portakal kokusu vermede ve kozmetikte kullanılır [36,49-50]. Şekil 1.5’de limonene oluşumu verilmiştir.



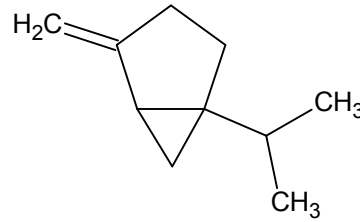
Şekil 1.5 Limonene oluşumu

1.3.1.2.3 Bisiklik Monoterpenler

Bisiklik monoterpenler ya sabinene, ya carene, ya pinene, ya da camphene iskeletinden türemişlerdir. Bir çifte bağ taşırlar. Oksijenli türevleri sekonder alkol, ester ya da keton grupları taşırlar. Bu bileşikler monoetilenik veya doymuş olabilirler [26].

Örnek olarak meşe palamudu, göknar, zerdeçal, hayıt gibi birçok bitkinin esansiyel yağında bulunan sabinene (**11**) verilebilir. Bir siklopropan halkası ile siklopentan halkasının birleşmesi sonucu oluşan gergin bir halka sistemine sahiptir.

Sabinene baharatlara, özellikle karabibere baharatlılık katan bir kimyasal bileşiktir. Ayrıca havuç tohumunun yağında bulunan ana bileşendir [36].

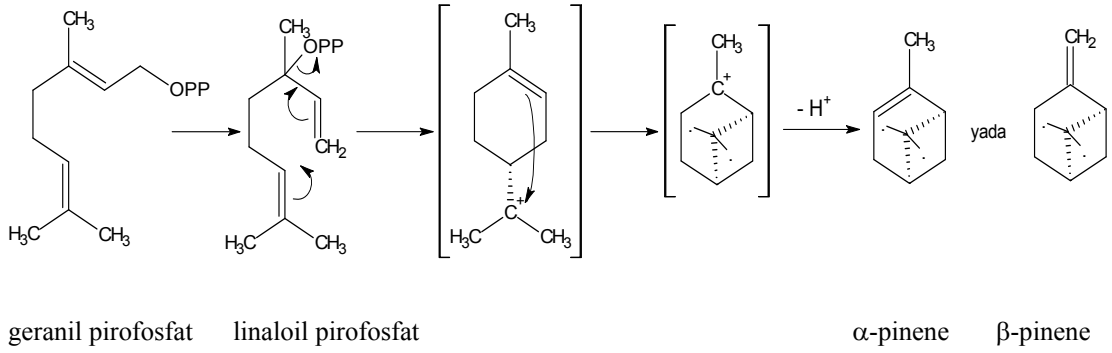


Sabinene

11

Bisiklik monoterpenlere başka bir örnek de çam ağacından (*Pinus-Pinaceae family*) elde edilen çam sakızının (çam reçinesi) ilk bileşeni olan pinene bu şekilde oluşur. Doğada α -pinene ve β -pinene olmak üzere iki izomeri bulunur. Her iki formda çam sakızının en önemli bileşenleridir. Ayrıca diğer birçok kozalaklı ağaçların reçinesinde bulunur. Bununla birlikte pinene böceklerin kimyasal haberleşme sistemlerinde kullandığı bir bileşiktir [36, 51].

α -pinene ve β -pinene geranil pirofosfattan türetilir. Şekil 1.6'da α -pinene ve β -pinene oluşumu görülmektedir.



Şekil 1.6 α-pinene ve β-pinene oluşumu

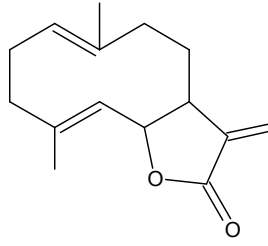
1.3.1.3 Seskiterpenler

Seskiterpenler üç izopren ünitesinin bağlanmasıyla oluşurlar ve $C_{15}H_{24}$ molekül formülüne sahiptirler. Tıpkı monoterpenler gibi, seskiterpenlerde asiklik veya halka yapısında olabilirler [36].

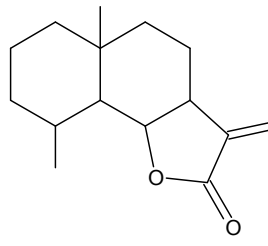
Seskiterpenler doğada geniş bir dağılıma sahiptir ve terpenlerin en geniş sınıfıdır [46]. Monoterpenlerin yapı taşı olan geranyl piro fosfat molekülü İzopentenil pirofosfat ile kondenzasyona uğrayarak seskiterpenleri oluşturur. Bu yapılar özellikle Compositae familyasında oldukça yaygın olarak bulunurlar. Ülkemizde bu familyaya ait olan *Tanacetum* ve *Inula* türleri üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır [52-56]. Seskiterpenler asiklik, monosiklik, bisiklik, trisiklik ve tetrasiklik olarak 5 ayrı formda bulunabilirler. İskelet yapılarının oluşumu sırasında farnesil pirofosfatın trans- trans ve cis- farnesil katyonlarına dönüştüğü ve farnesil di fosfatın siklizasyon ile bir germakradien iskelet oluşturduğu tespit edilmiştir.

Seskiterpen laktonları diğer seskiterpenlerden bir α-metilen-γ-lakton sistemi varlığıyla farklılık gösterir. Birçoğu, epoksitlerde olduğu gibi α-β doymamış karbonil grubu içerir. Bu fonksiyonel grup enzimlerdeki amino grupları ve thiol'de olduğu gibi biyolojik nükleofil için reaktif reseptör yeri gibi görev görür. Sonuç olarak bu bileşikler için geniş bir biyolojik aktivite spektrumu rapor edilmiştir. Örneğin; antimikrobiyal ve antitümör aktivite ve bazıları memeliler için oldukça toksiktir [46].

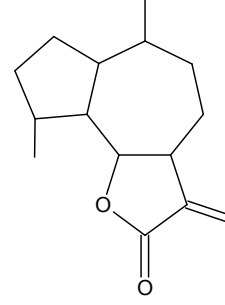
Seskiterpen laktonları içerdikleri karbosiklik iskelet yapısına göre üç grupta incelenir. 10 üyeli halka germacranolidler (**12**), birbirine bağlanmış iki altılı halka eudesmanolidler (**13**) ve yedi üyeli halkaya bağlanmış bir beşli halka guaianolidler (**14**) [34]. Şekil1.7’de bazı seskiterpenlere örnekler ve iskelet yapıları, Şekil1.8’de seskiterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



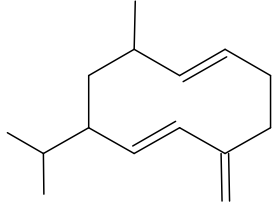
Germacranolide
12



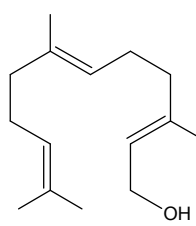
Eudesmanolide
13



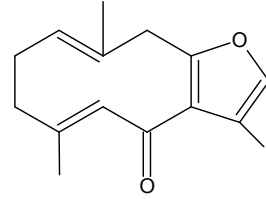
Guaianolide
14



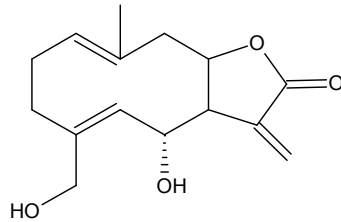
Germacrene D
15



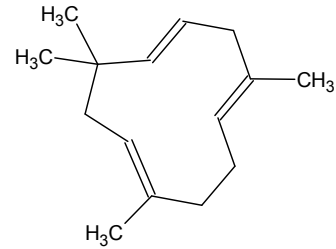
Farnesol
16



Furanodienone
17

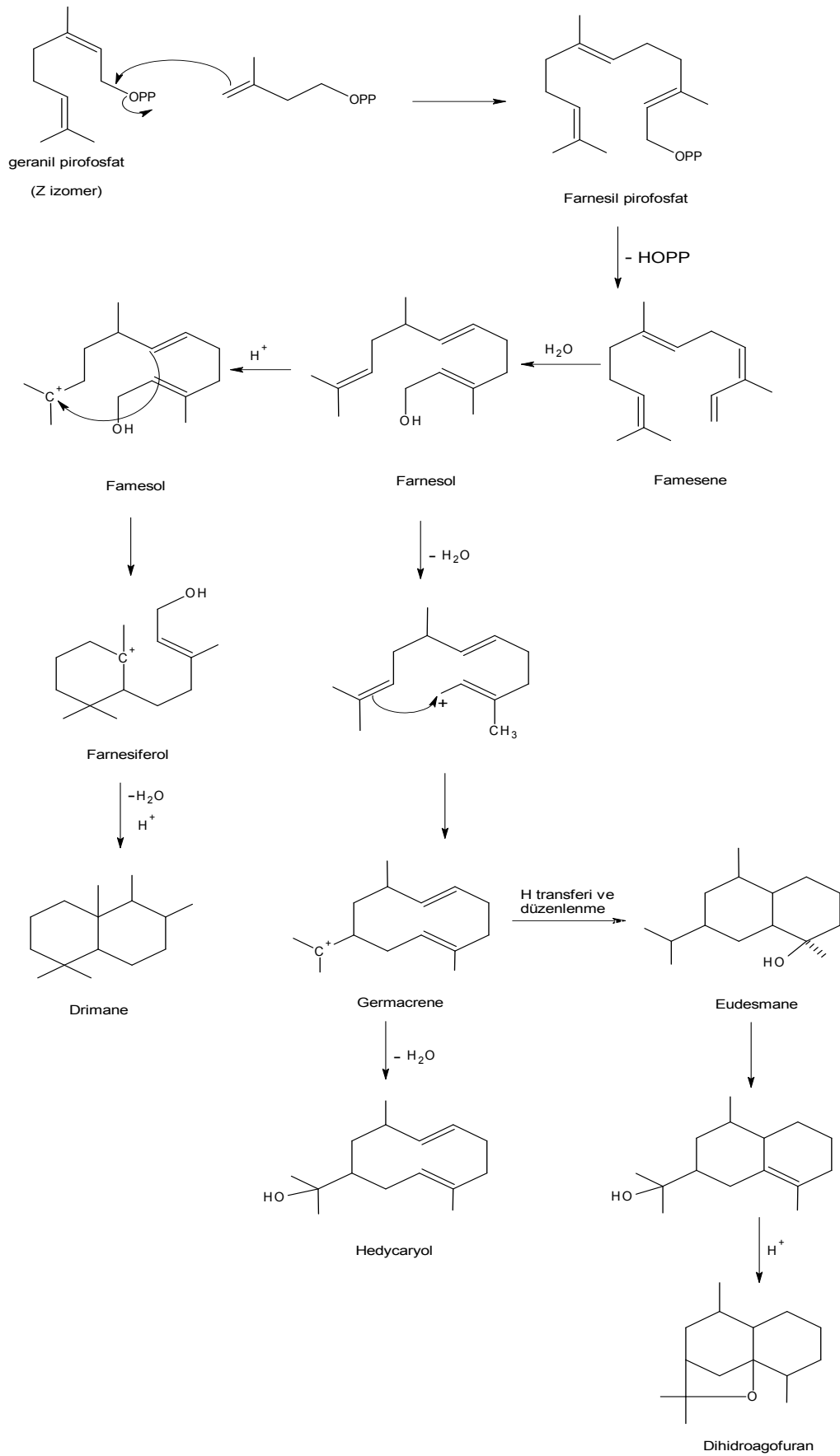


Artemisifolin
18



Humulene
19

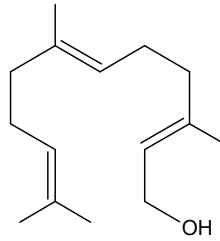
Şekil 1.7 Bazı Seskiterpen Yapıları



Şekil 1.8 Seskiterpenlerin biyosentezi

1.3.1.3.1 Asiklik Seskiterpenler

Farnesol (**16**) asiklik seskiterpenlere olan doğal bir organik bileşiktir. Renksizdir, suda çözünmez fakat yağlarla karışabilir. Ambrette tohumlarının yağında bulunur [37]. Leylak kokusundadır. Ayrıca kına çiçeği, misk, gül, zambak, sıklamen, portakal çiçeği gibi esansiyel yağlarda da bulunur. Kozmetik ve parfümeride hoş koku vermek amacıyla kullanılır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon görevi de görür ve kurtçuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır [36,57].



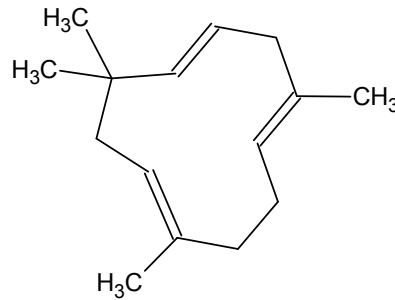
Farnesol

16

1.3.1.3.2 Monosiklik Seskiterpenler

Dört farklı tip monosiklik seskiterpen yapısı bilinmektedir: bisabalone, elemene, humulene ve germacrene.

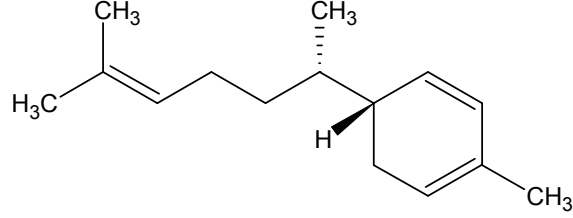
Örneğin humulene (**19**) doğal olarak bulunan bir monosiklik seskiterpenidir. Humulene, ismini aldığı *Humulus lupulus* bitkisinin (şerbetçi otu) esansiyel yağında bulunur. Ayrıca *Lindera strychnifolia* bitkisinin esansiyel yağında da bulunur [36].



Humulene

19

Başka bir örnek de *Zingiber officinale* (zencefil) bitkisinin yağının baskın bileşeni olan zingiberene (**20**), ilaç endüstrisinde kullanılır. Bitki kökü birçok antioksidan içerir [36].



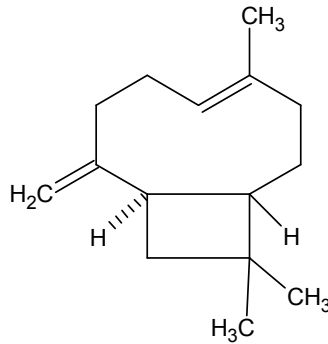
Zingiberene

20

1.3.1.3.3 Bisiklik Seskiterpenler

Bisiklik seskiterpenler, cadinene, eudesmane ve perhidroazulen grubu olmak üzere üç grupta incelenir [37].

Örneğin doğal bir bisiklik seskiterpen olan caryophyllene (**21**) bazı esansiyel yağların bileşenidir, özellikle karanfil yağı, bazı bitkilerin gövde ve saplarında bulunan yağlar ve *Syzygium aromaticum* bitkisinin çiçeğinden elde edilen yağlarda bulunur. Caryophyllene doğada çok nadir bulunur ve dikkate alınması gereken bir siklobütan halkasına sahiptir (36,58).



Caryophyllene

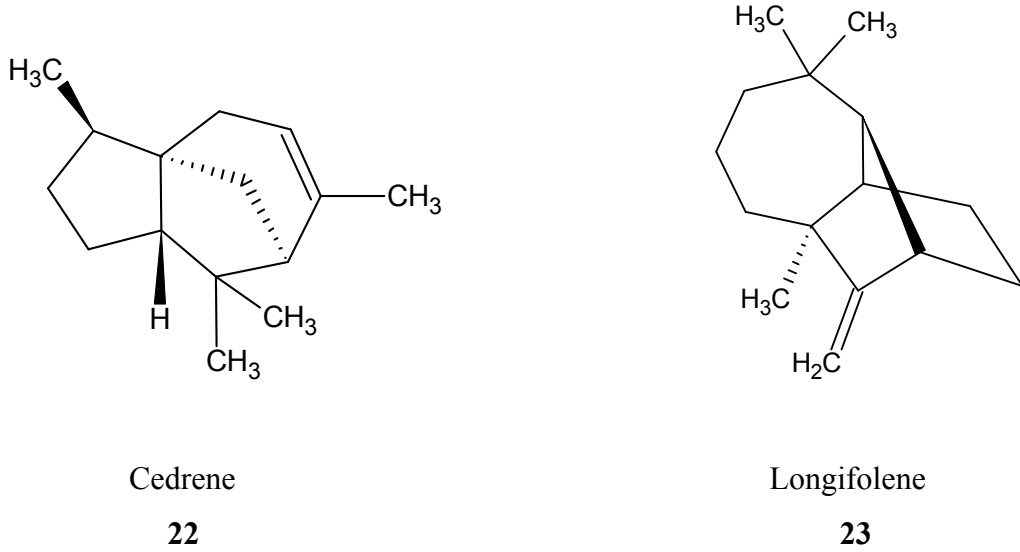
21

1.3.1.3.4 Trisiklik Seskiterpenler

Cedrene ve Longifolene olmak üzere iki gruptur [26].

Cedrene (**22**) sedir ağacından (*Cedrus*) elde edilen zengin bir aromatik yağdır. Ayrıca karanfil (*Syzygium aromaticum*), kuyruklu biber (*Piper cubeba*), ardıç (*Juniperus*) ve sandal ağacı (*Santalum*) gibi cedrene bakımından zengin türlerde de bulunur [36, 59-60].

Longifolene (**23**) çam ağacının bir türü olan *Pinus longifolia*'nın reçinesinden elde edilir[36, 61-62]. Ayrıca amber, köknar ve sedir yaprağında bulunur [63]. Parfümeri de kullanılan çok yönlü bir hammaddedir. Sabun, deterjan, sprey deodorant, yüz kremi, talk pudrası ve vücut losyonu yapımında kullanılır [64].



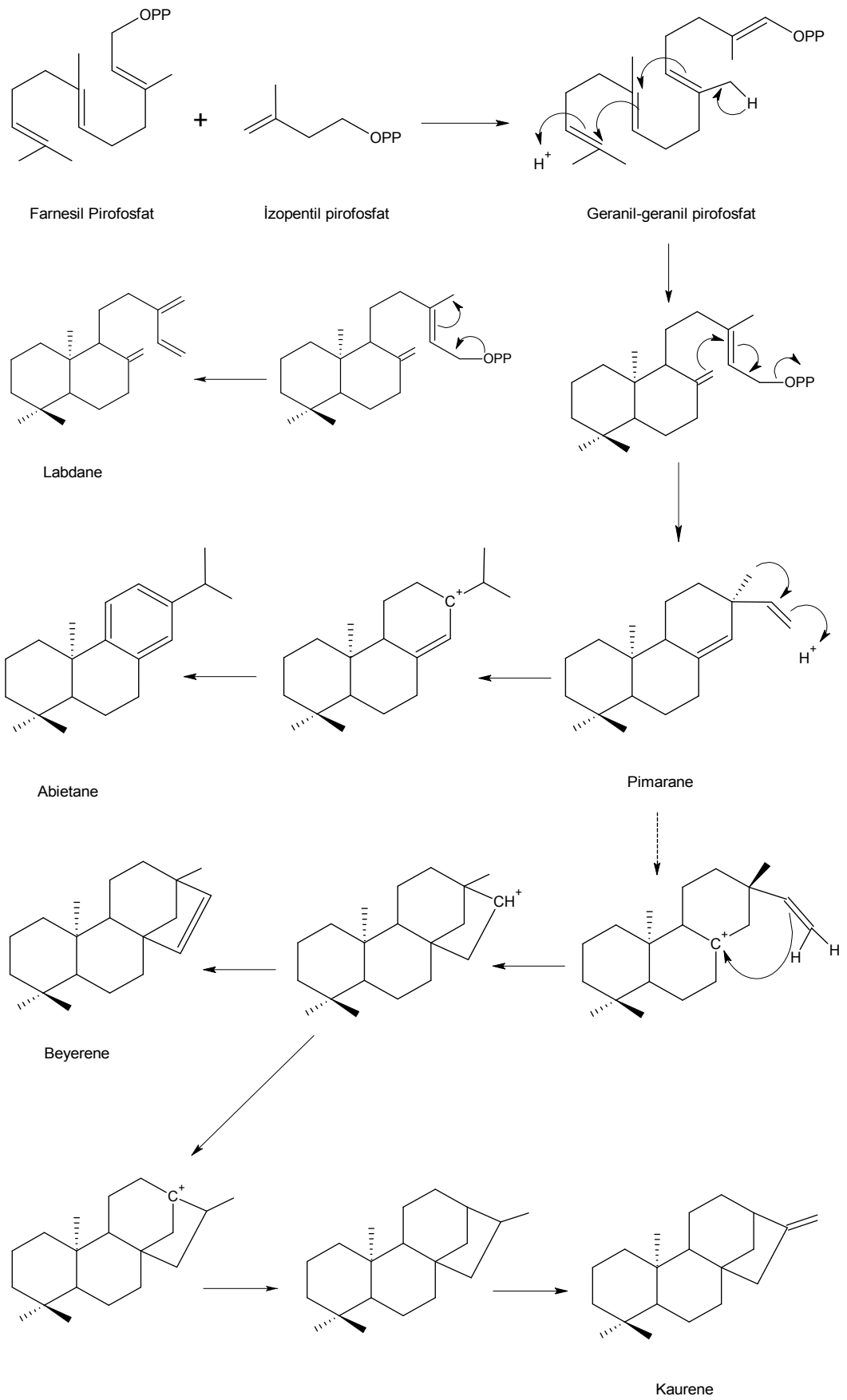
1.3.1.4 Diterpenler

Diterpenler dört izopren ünitesinin bağlanmasıyla oluşurlar ve $C_{20}H_{32}$ molekül formülüne sahiptirler. Diterpenler 2E, 6E, 10E geranil geranil pirofosfattan türemiş doğal izoprenoid ürünler ailesinin en çok bulunan üyeleridir. Esas olarak bitki ve mantar orijinli olmalarına rağmen deniz ve böcek dünyasında da bulunmaktadır. İlk zamanlarda inceleme için seçilen örnekler çam ağacı

reçineleriydi. Bu reçineler tamamen diterpen asitlerden oluşan karışımlardı ve bunları incelemek o günün teknolojisiyle oldukça zordu. Kromatografik tekniklerin hızlı gelişimi ile yüksek alanlı Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) spektroskopisi ve X-Ray kristallografi metodlarının yaygın olarak kullanılması diterpenlerin yapılarının hızlı bir şekilde aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Diterpen yapı tiplerinin çeşitliliği son 20 yıldır oldukça artmıştır, buna rağmen sınıflandırılmaları biogenetik prensiplerine bağlıdır.

Triterpen ve steroidlerden farklı olarak diterpenlerde kolay oksitlenme görülür. Bu nedenle diterpenlerde komşu grup desteğinden dolayı yapısal reaksiyonlarda birçok farklılık gözlenir ve bu yüzden önemlidirler. Ayrıca bunlardaki gruplar arasında bağ yapmayan iç etkileşmeler, özellikle 1,3 diaxial etkileşmeler bulunmaktadır. Köprülü halka sistemlerinin bulunuşu, özellikle tetrasiklik diterpenlerde non-klasik karbokasyon oluşumunu destekler ve Wagner-Meerwein düzenlenmesi gözlenir.

Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonları geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, Gibberalin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, cloradane; acı maddeler, anti-feedantlar böcekleri; anti tümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanı sıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi solerol ürünlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığı da görülmektedir [35]. Diterpenler arasında bulunan yapı türülülüğünün farklılığı fitokimyanın gelişmesini de kolaylaştırmaktadır. Gerçekte diterpenlerin birçoğu kimyasal ayırımlar, incelemeler sonucu bulunmuşlardır. Ayrıca kompleks diterpen karışımının izole edilmesi değişik ekstraksiyon sistemleri ve ayırma yöntemlerinin gelişmelerine yol açmıştır. Ayrıca biyolojik aktivite siklik diterpenlerde daha fazla gözlenir. Ourisson, Bonthorpe ve Charlwood bu sınıfın kaynaklarının Fabales ve Geraniles olduklarını belirlemişlerdir. Şekil 1.9' da diterpenlerin biyosentezi için muhtemel mekanizmalar önerilmiştir [44].



Şekil 1.9 Diterpenlerin biyosentezi için önerilen mekanizmalar

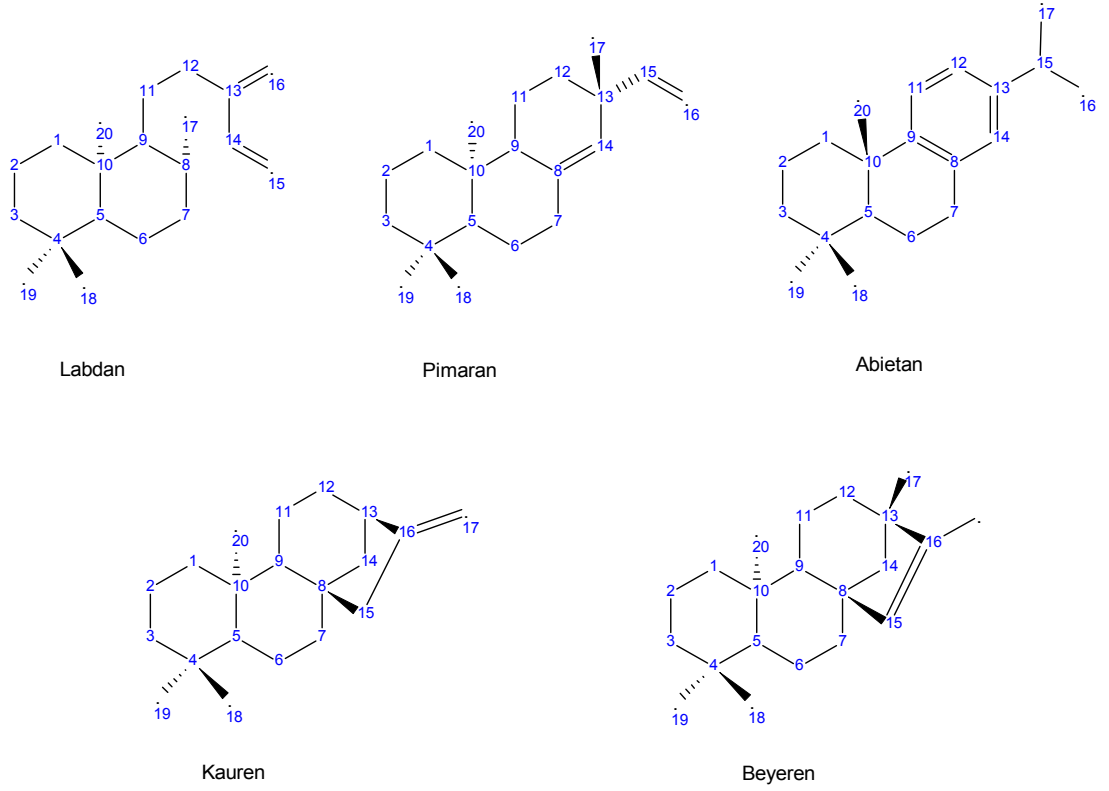
Biyogenetik çeşlilik diterpenler için de sözkonusudur. Literatürde 70 farklı diterpen iskeleti rapor edilmiştir. Bunların 20 tanesi ana diterpen iskeletleri geri kalan 50 tanesi ise yaygın olmayan diterpen iskeletleri olarak sınıflandırılmışlardır. Yaygın diterpen iskeletleri lineer, totarol, labdan, kauren, pimaran, kasan, Abieatan, Rozan, beyeren, kaurene alkaloids (aconitum alkaloids), Gibbera, Taksan, Trachyloban, Cembran, Atisen, Kolevan, Ericacan, Fujinan ve Tiglian olarak adlandırılmıştır [65].

Sideritis türlerinde genellikle kauren diterpenler yaygın olarak bulunmaktadır. Fakat kauren diterpenlerin yanında labdan, pimaran ve beyeren diterpenler de nadir de olsa bulunmaktadır. Ülkemizde mevcut olan bir diğer labiatae familyası üyesi *Salvia* türlerinde abietanlar [66], *Teucrium* ve *Inula* türlerinde ise klorethan ve neoklorethanlar yaygın olarak bulunmaktadır [67].

1.3.1.4.1 Diterpenlerin Adlandırılması

Diterpenlerin numaralandırılması Şekil 1.10' da görüldüğü gibi çeşitli şekillerde olabilir, genellikle numaralandırma A halkasından başlamaktadır. Ayrıca diterpenlerin çoğunluğu ent-stereokimyasına göre adlandırılmaktadır. Buradaki en önemli özellik (yani bileşiğin okunuşunun başına *ent* gelmişse) gerçekte α pozisyonunda olan süstitüent β olarak, β pozisyonunda olan da α olarak okunmaktadır [20, 35].

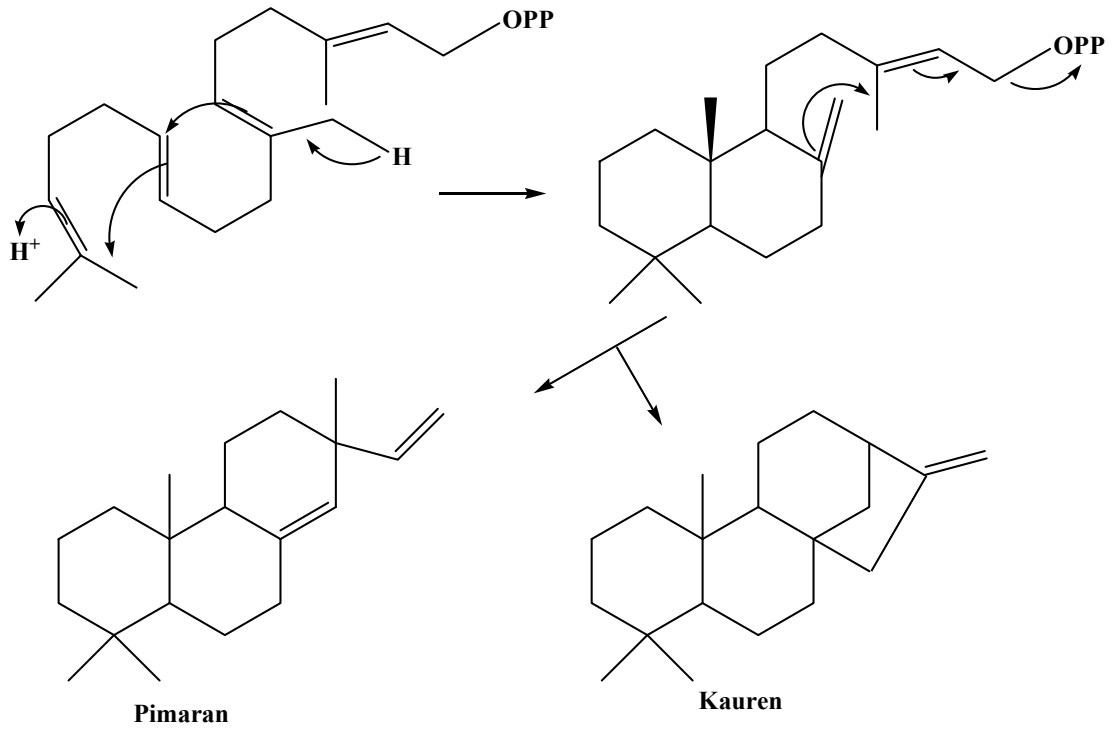
Ayrıca numaralandırma yapılırken 20 no'lu metilin önde ya da arkada olması önemlidir. Eğer 20 no' lu karbon arka pozisyonunda ise numaralandırmaya şekillerde görüldüğü gibi A halkasından başlanır [38].



Şekil 1.10 Bazı diterpenlerinin numaralandırılması

1.3.1.4.2 Biyogenetik Sınıflandırma

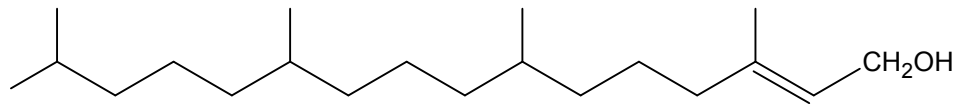
Siklik diterpenlerin en açık sınıflandırılması biyogenetik yaklaşımlar temel alınarak yapılmaktadır. Siklizasyon izopropil ünitesinde, asidik ortamda olası enzim katkısıyla meydana gelen karbokatyona çifte bağ elektronlarının saldırması ile başlar ve bisiklik perhidronaftalin türevlerinin oluşumunu sağlar. Daha sonra -OPP grubunun ayrılmasıyla ardışık siklizasyonlar başlar ve bunları çeşitli düzenlemeler takip ederek daha az gerilimli yapılar oluşur. Bu oluşumlar aşağıdaki örnekte gösterilmiştir [27].



Şekil 1.11 Diterpenlerin pirofosfat grubunun ayrılmasıyla siklizasyonu

1.3.1.4.3 Asiklik Diterpenler

Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı sübstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır. Örnek olarak Phytol (**24**) verilebilir [37].

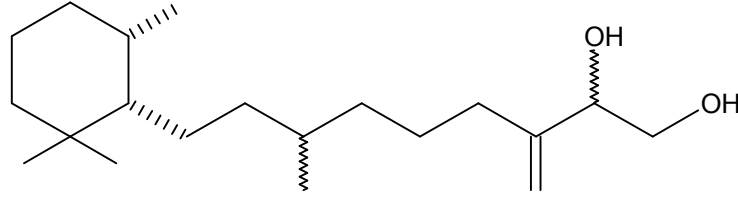


Phytol

24

1.3.1.4.4 Monosiklik Diterpenler

Karasal bitkilerde çok yaygın olmamakla birlikte bu tür diterpenler özellikle deniz yosunlarından elde edilmişlerdir. Nadir gözlenen bu yapılara örnek olarak bir kırmızı alg olan *Laurencia viridis*'den elde edilen epimerik moleküller Viridolis A (25) [68] ve Viridolis B verilebilir.



Viridolis A

25

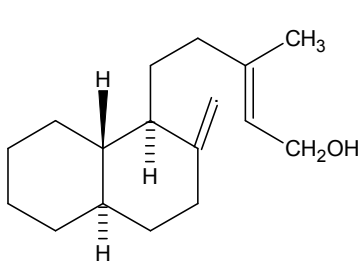
1.3.1.4.5 Bisiklik Diterpenler

Bisiklik diterpenler Labdanlar (Labdanes) ve Kloredanlar (Kloredans) olmak üzere iki iskelet yapısında incelenir.

1.3.1.4.5.1 Labdanlar

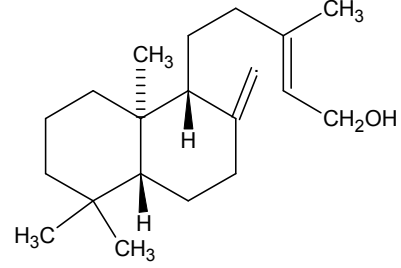
Geranil-geranil pirofosfatın başlangıçta enzimatik siklizasyonu bisiklik bir labdan ara ürününü verir (Şekil 1.11). Triterpenler ve stereoidlerin aksine diterpenlerin karakteristik bir özelliği bu aşamada ortaya çıkar. Bunlar hem normal (26) hem deantipodal (27) A/B halka kaynaşması gösterirler. Bu durum siklaz enzim yüzeyi üzerinde zincir çıkış bileşiğinin farklı sarılma modları üzerinden oluşmaktadır. Her iki serinin örnekleri de oldukça yaygındır. Aynı bitkide birbiri yanında gerçekleşen her iki seriye de rastlanılmıştır. Bundan başka diterpenlerin büyük çoğunluğunun H-9 ile C-10 metil grubu arasında bir trans ilişkisi göstermesine rağmen, H-9 ve C-10 metil grubu arasında bir cis ilişkisi gösteren bir bisiklik çıkış bileşiği üzerinden türemiş bileşik örnekleri de vardır. Örneğin; pleuromutilin ve aphidicolin. Bu özellikler ve daha sonra bahsedilecek iskelet varyasyonları ışığında bu serideki yeni doğal ürünlerin mutlak stereokimyasını

saptamak gerekmektedir. Labdadienol (26)'un daha sonraki modifikasyonları bir taraftan manool (28) benzeri bileşiklere ve de diğer taraftan labdanolik asit (29) ve apatik asit (30) türevlerine dönüşebilmektedir. Bu seride C-13'te yeni bir optikçe aktif merkez haline dönüşür [27].



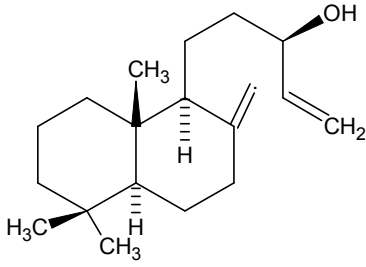
Labdadienol

26



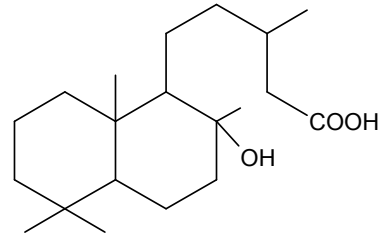
Deantipodol

27



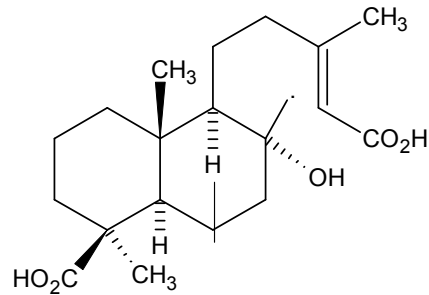
Manoyl

27



Labdanoik asit

29



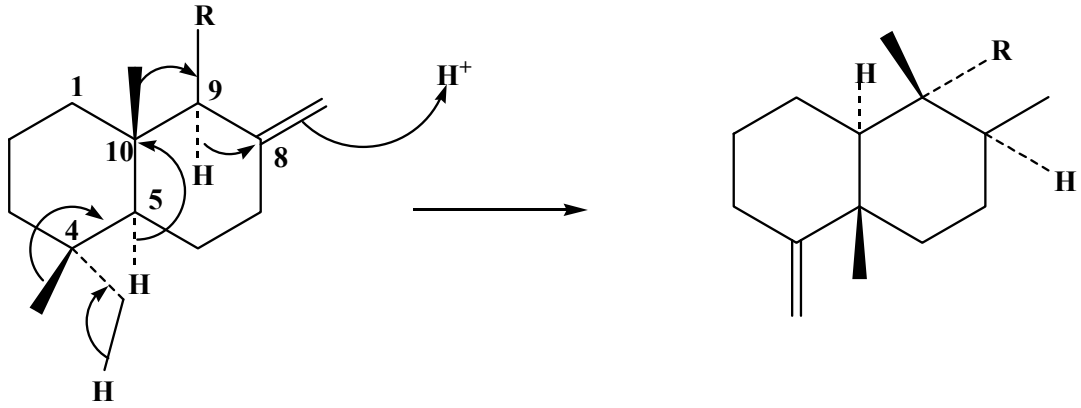
Apathic asit

30

Şekil 1.12 Bazı labdanlar

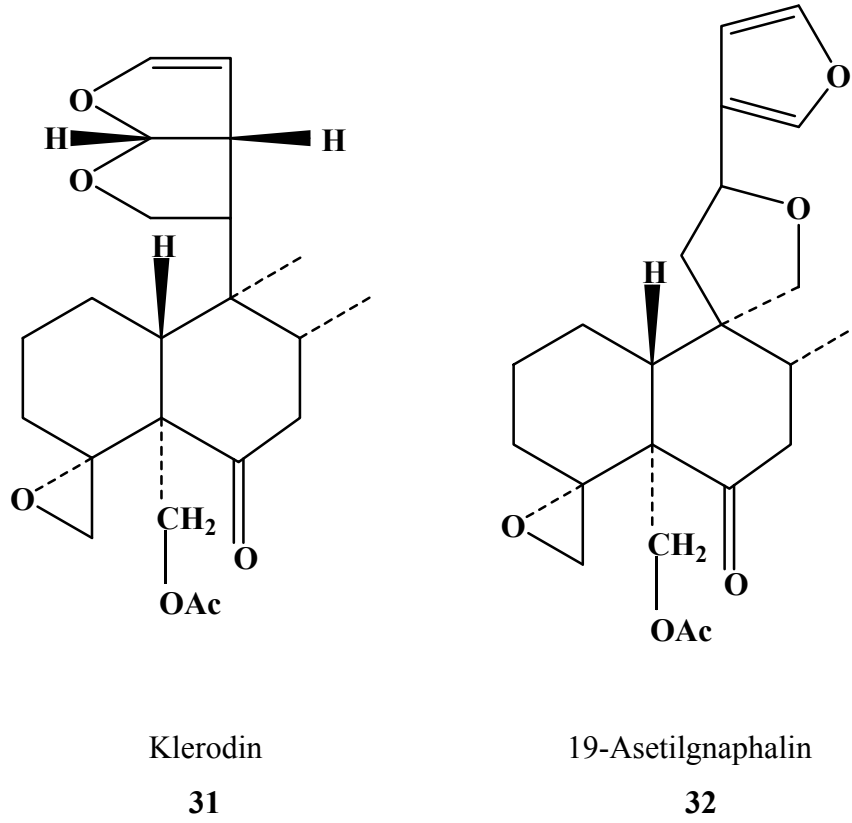
1.3.1.4.5.2 Klerodanlar

Klerodanlar bir seri backbone veya Friedo düzenlenmeleri sonucunda elde edilirler. Bu düzenlenmeler C-8 çift bağının protonlanması ve C-9'dan C-8'e hidrür kayması ile başlar, arkasından C-10'dan C-9'a bir metil grubunun kayması olur. C-5'den C-10'a daha ileri bir hidrür kayması ve C-4'den C-5'e bir metil kayması ile düzenlenme tamamlanır. Bu iskelet tipi içinde birçok stereokimyasal varyasyonlar vardır. Yalnızca her iki enantiomerik seri gerçekleşmekle kalmaz, H-8 ve C-9 sübstitüenti arasında hem cis hem de trans ilişkisi bulunduran bileşiklere de rastlanır [27].



Şekil 1.13 Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu

A/B halkasının cis ve trans birleşmesinin örnekleri de vardır. Bu seride, stereokimyanın dikkatli bir şekilde belirlenmesi yapısal çalışmanın önemli bir kısmıdır. X-Ray analizine göre orijinal yapı klerodin (**31**) olarak bulunmasına rağmen tam stereokimyası Şekil 1.14 deki gibi olmalıdır, 400'ü aşkın klerodan ve neo-klorodan türevi bilinmektedir, bunların çoğu *Teucrium* türlerinden elde edilmişlerdir [27].



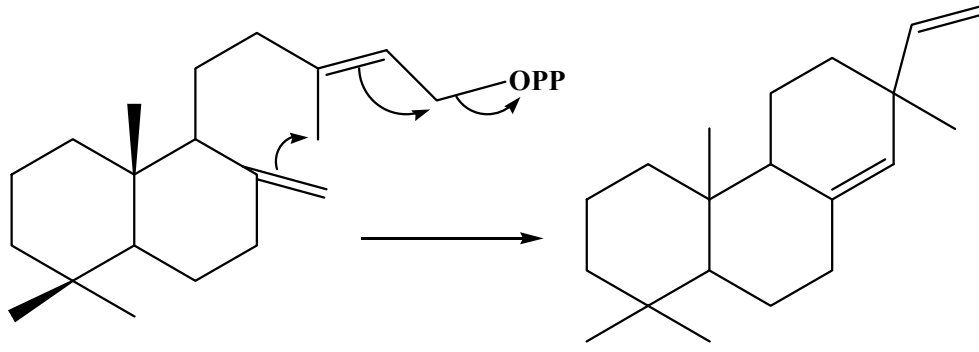
Şekil 1.14 Bisiklik Diterpenler Klerodin ve 19-Asetilgnaphalin

1.3.1.4.6 Trisiklik Diterpenler

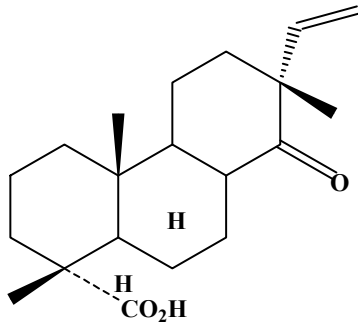
Trisiklik diterpenler Pimaranlar (Pimarenes), Abietanlar (Abietans), Kasanlar (Cassanes), Rosanlar (Rosanes) olmak üzere dört iskelet yapısına sahiptir.

1.3.1.4.6.1 Pimaranlar

Pimaradienler, ayrılan grup pirofosfatın aktivasyonu sonucu oluşmuşlardır. Merkezi çift bağın son pozisyonu değişik şekillerde olabilmektedir. Pimaradien iskeletine sahip olan diterpenler oldukça yaygındırlar ve izopimarik asit (**34**), sandrakopimarik asit (**35**) de bunlara dahildir. Pimaranlar birkaç çeşit çam reçinesinde bulunurlar [27].

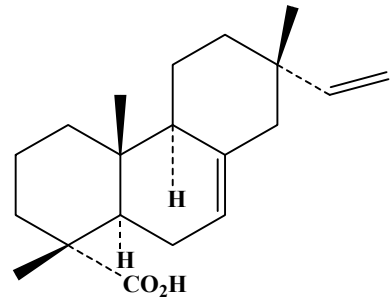


Şekil 1.15 Pimaranların oluşumu



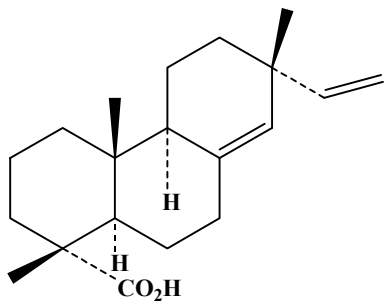
14-Ketoizopimarik asit

33



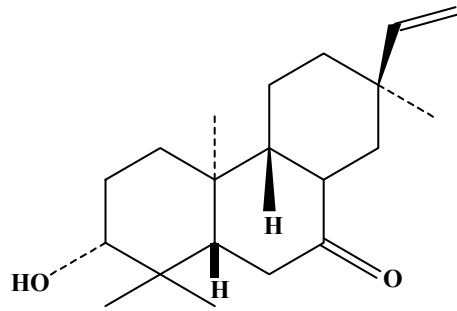
İzopimarik asit

34



Sandrakopimarik asit

35

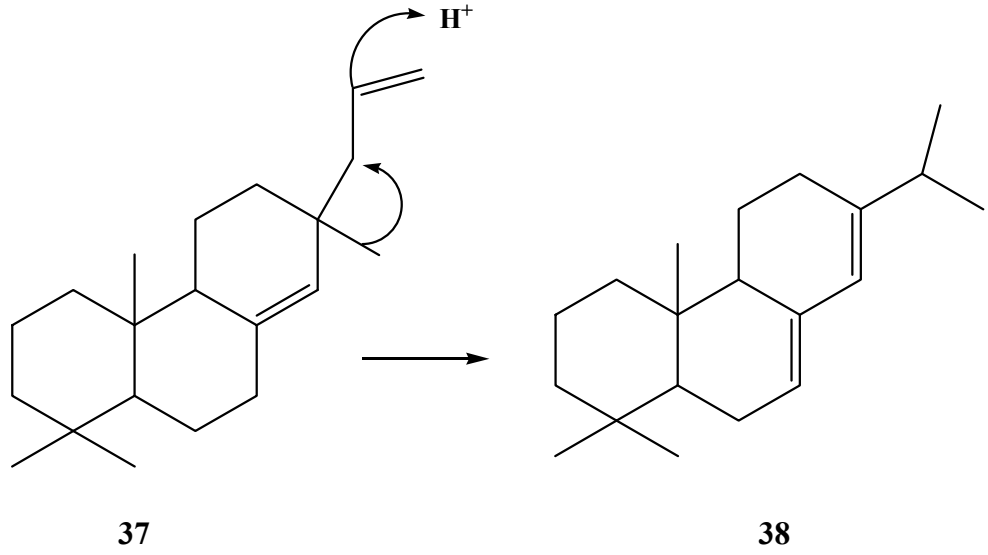


36

Şekil 1.16 Bazı pimaranlar

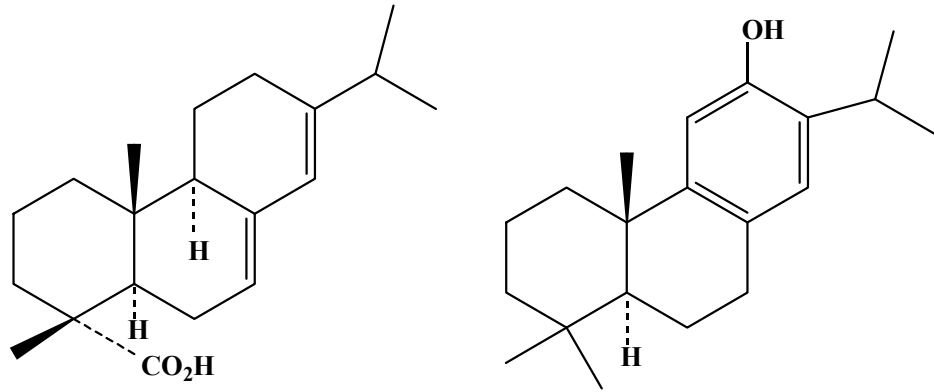
1.3.1.4.6.2 Abietanlar

Trisiklik pimaradienler (**37**) metil grubunun basit bir göçüyle abiatedienlerin (**38**) kaynağı olarak hareket ederler (Şekil 1.17) [27].



Şekil 1.17 Abietanların Oluşumu

Abietik asit en çok bilinen bir örnektir (39). C halkası fenolik hale geçerek ferruginol gibi *Salvia* türlerinde çok yaygın olan aromatik abietanları (40)' ü oluşturur. Podokarpik asitin ve onunla ilgili olan bileşiklerin kimyası detaylı olarak araştırılmıştır. Bu serinin kolayca okside olan üyeleri de izole edilmiştir. *Coleus* ve *Plecthranthus* türlerinin yaprak bezleri kinon ve kinon metidlerinin bir serisini (40,41) oluşturur [27].

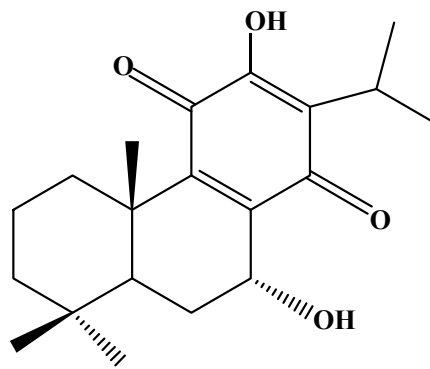


Abietik asit

39

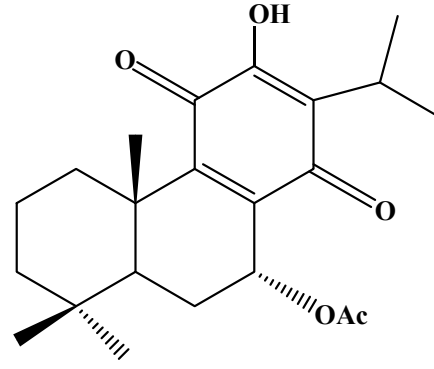
Ferruginol

40



Horminon

41



7-acetylhorminon

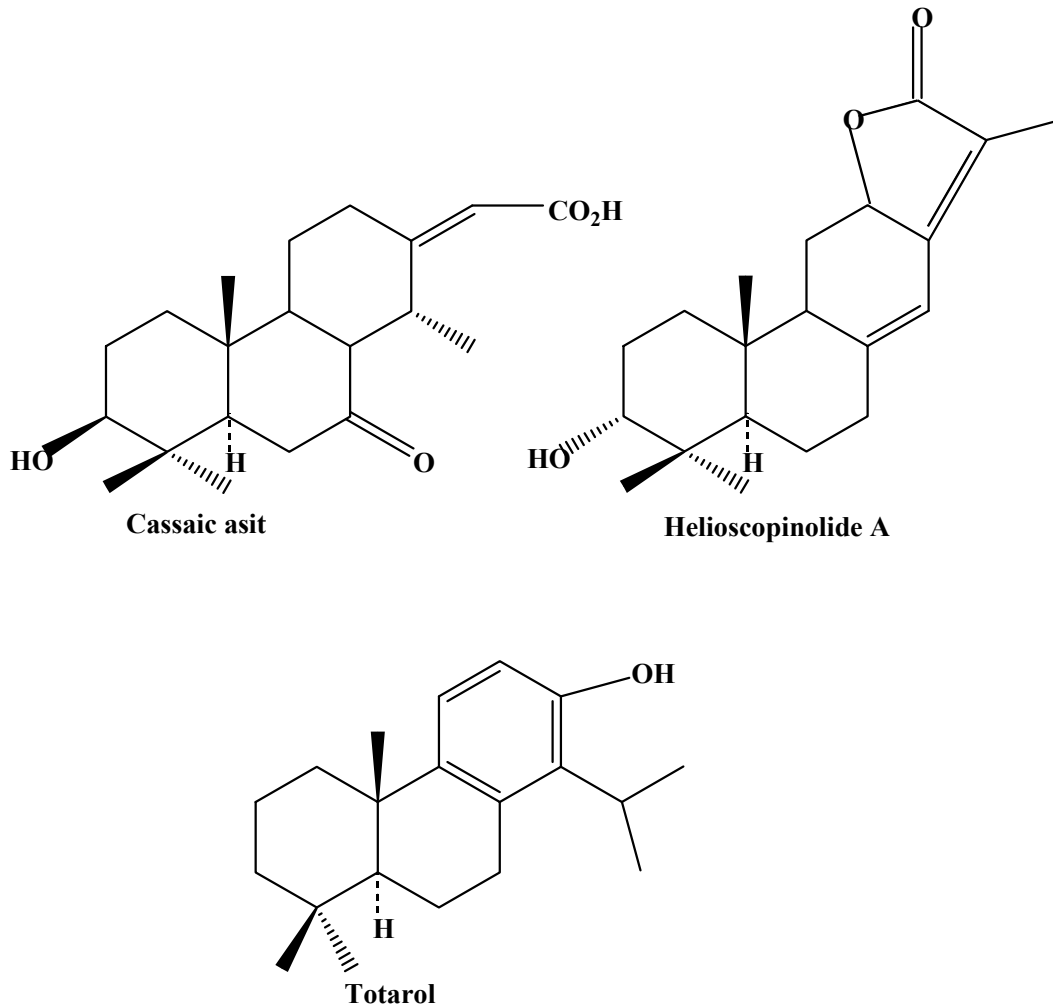
42

Şekil 1.18 Abietan Türevleri

1.3.1.4.6.3 Kassanlar

Kassanlarda yeniden düzenlenmeyle abietanlardan farklı olarak bir metil grubu C-14' e geçer. Bu tip diterpenler *Erithrophleum*'den elde edilmişlerdir. Bu tipin daha kuvvetli okside olabilen diğer örnekleri Caessalpinler oluşturur.

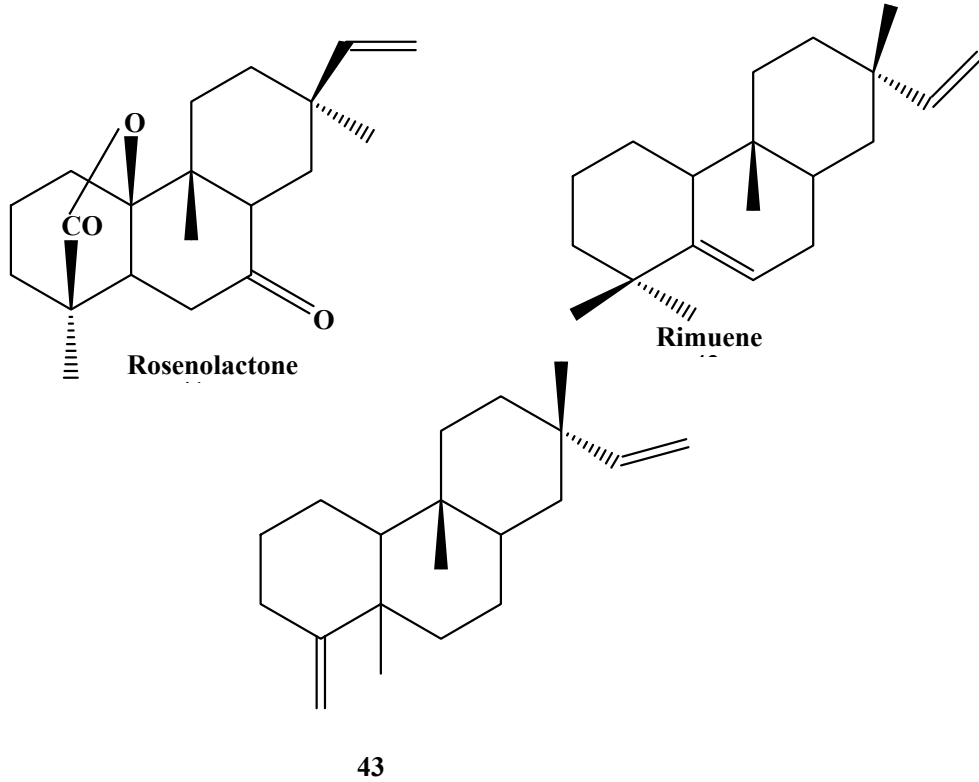
Podocarpus totora'dan izole edilmiş totarol'de olduğu gibi izopropil grubunun C-13' ten değil de C-14'den bağlanmış olduğu diterpenler de izole edilmişlerdir [27].



Şekil 1.19 Kassan Türevleri

1.3.1.4.6.4 Rosanlar

Bir Friedo veya Backbone tipi düzenlenme içeren alternatif bir halkalaşma modu, *Trichothecium roseum*'dan olan rozenalakton gibi rosan diterpenler görülebilir. *Erythoxylon*'dan izole edilen bazı yükseltgenme ürünleri ve yapıları elde edilmiştir [27].



Şekil 1.20 Rosan Türevleri

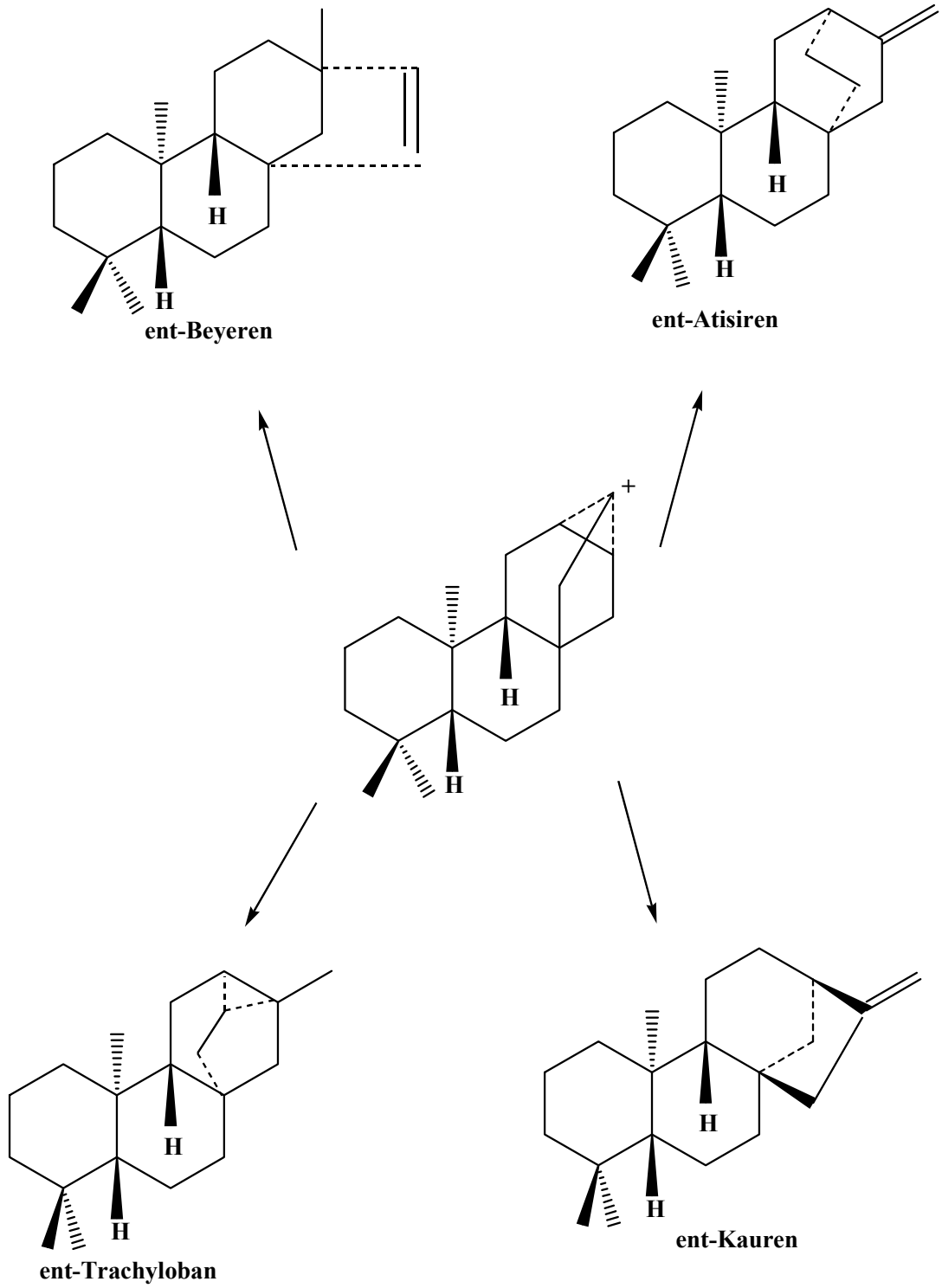
1.3.1.4.7 Tetrasiklik Diterpenler

Tetrasiklik diterpenlerin ilk olarak uygun yönlendirilmiş pimaradienlerin klasik olmayan bir karbokasyon ara ürününe (43) siklizasyonuyla oluştuğu düşünülmüştü. Bu durumda karbokasyon, kauren, atiseren veya beyeren serisi bileşikleri veya beş halkalı pentasiklik siklokauren diterpenlerini oluşturacak şekilde düzenlenebilir.

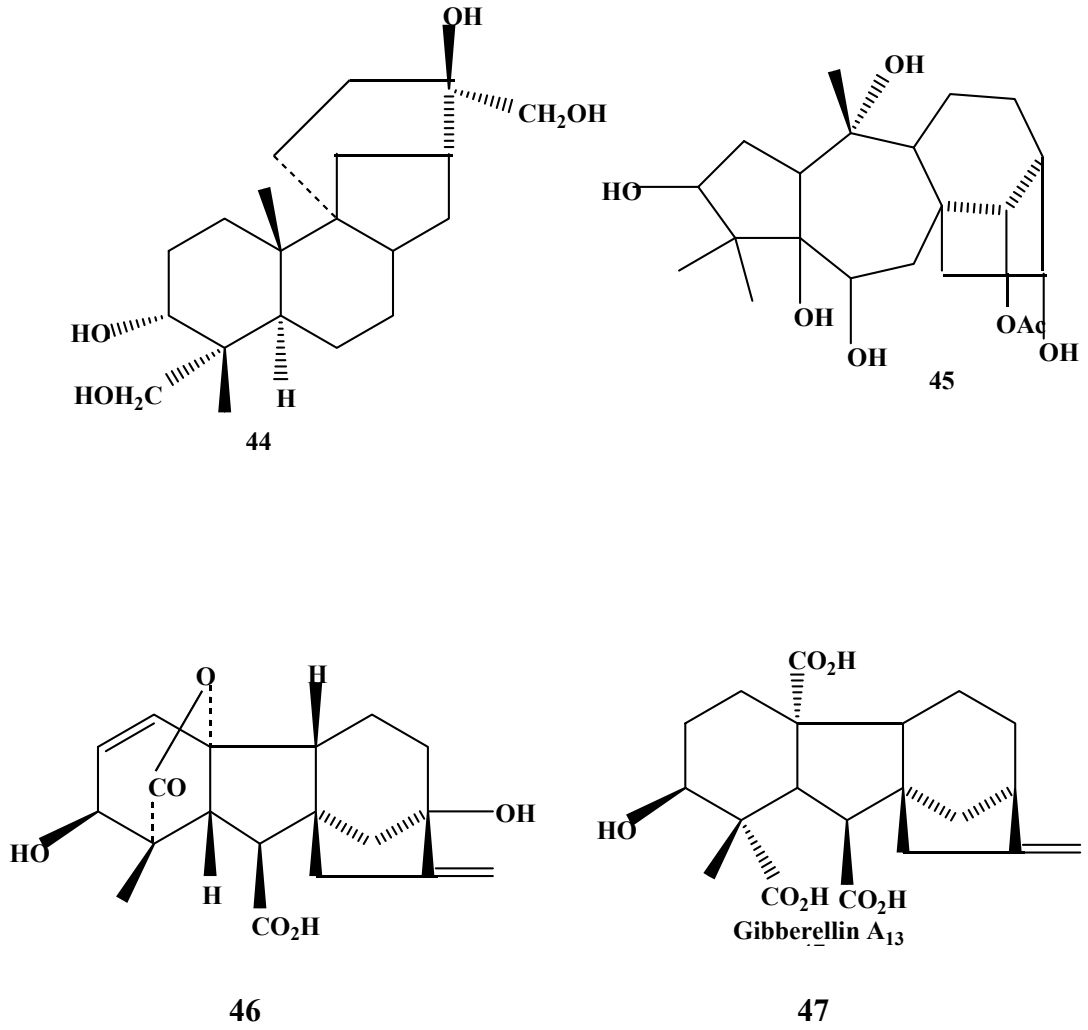
Fakat bu iyon veya eşdeğer ürün doğrudan bisiklik diterpenler serisinden oluşturulmaktadır. Bu serinin daha yüksek derecede oksitlenmiş üyelerini gibberellik asit, gibberellin gibi büyüme hormonları, enmein ve grayanotoksin serisi bileşikler oluşturmaktadır. Gibberelin bitki hormonunun sentezi üzerinde çok çalışılmasına rağmen bu serinin diğer biyosentetik bileşikleri hakkında daha az bilgi vardır. Gibberellin bitki hormonları iki gruba ayrılır. Gibberellin A₁₃ (**47**) gibi yirmi karbon atomlu normal diterpenler ve gibberellik asitte olduğu gibi C-20'nin kaybolup A halkasının 19→ 10 γ lakton halkası ile köprülendiği tetrasiklik diterpenlerde (**45- 46**) mevcuttur. Ayrıca çok sayıda hidroksillenmiş kaurenler de mevcuttur, bunlardan bir çoğu *ent*- kaur -16-en- 19-oik asitin türevleridir. Daha kompleks ve yüksek düzeyde oksijenlenmiş bir grup abonit alkaloidlerini oluşturur. Bu alkaloidler *Delphinium* ve *Aconitum* türlerinde bulunurlar.

Bu bileşiklerde C-17 karbon atomu kaybolur ve *atisene* iskeletinde ise C-7, C-9 ve C-14'e göç edebilmektedir, böylece yedi üyeli bir halka oluşmaktadır.

10- β -metil ve 9- β hidrojenine sahip bisiklik bir pirofosfatın değişik bir siklizasyonu sonucu H-9'dan H-8'e düzenlenmesi üzerinden afidocolin (**44**) serisi bileşikler oluşmaktadır. Bu bileşikler spesifik DNA polimeri inhibitörleri olarak bilinmektedirler [27].



Şekil 1.21 Karbokatyon ara ürününden; ent-Beyeren, ent-Atisiren, ent-Trachyloban, ent-Kauren oluşumları

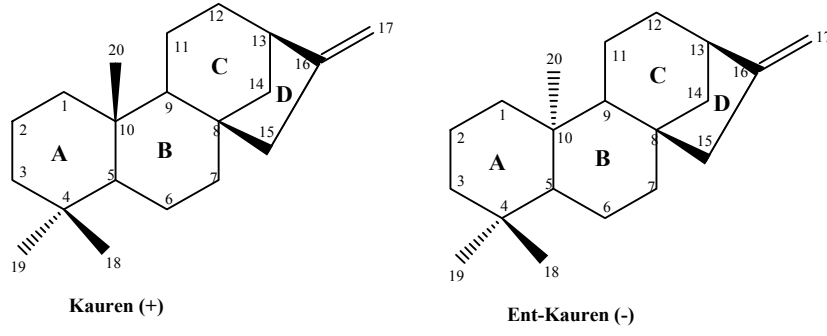


Şekil 1.22 Tetrasiklik Diterpenler

1.3.1.4.7.1 Kaurenler (kaurennes)

Daha öncede belirtildiği gibi geranil-geranil pirofosfat kendi arasında düzenlenmeye uğrayarak diterpenleri oluşturabilir. Bunlardan biride bir diterpen türü olan tetrasiklik yapıdaki kauren iskeletidir.

Kaurenler adlandırılırken A halkasından başlanır, sonra B halkası, C ve D halkaları ile devam edilir. Metil grupları 18, 19 ve 20 nolu olacak şekilde numaralandırılır. Burada önemli olan 20 nolu metilin önde (β) veya arkada (α) olmasıdır. Eğer 20 nolu metil arkada ise bu bileşik ent-Kauren, önde ise kauren olarak isimlendirilir (Şekil 1.23) [27].

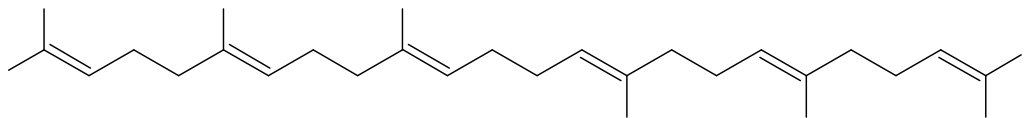


Şekil 1.23 Kauren ve *ent*- Kauren İskeletleri

1.3.1.5 Triterpenler

Triterpenler altı izopren ünitesinin bağlanmasıyla oluşur ve $C_{30}H_{48}$ molekül formülüne sahiptirler. Düz zincirli bir triterpen olan ve köpekbalığının karaciğerinden elde edilen yağın ana bileşeni olan squalene (**48**), iki çift farnesil pirofosfat molekülünün indirgenmesi ile oluşur. Nikel ile katalitik hidrojenasyon squaleni perhidrosqualene ($C_{30}H_{62}$) dönüştürür, bu yüzden squalenin 6 tane çift bağı vardır ve asiklidir. Molekül yapısına bakıldığında, molekülün merkez bölümünde birbirine kuyruk kuyruğa bağlı iki izopren molekülü olduğuna dikkat edilmelidir [37].

Squalene ilk olarak köpekbalığı karaciğerinin yağından elde edilir. Bunun yanında kepekli pirinç, buğday filizi, zeytin gibi bitkisel kaynaklardan da elde edilebilir [36]. Genellikle ticari amaçla, köpek balığı yağı kapsulleri (squalene sağlık kapsülleri) yapımında kullanılır [69]. Ayrıca kozmetikte cilt kremi yapımında yararlanır.

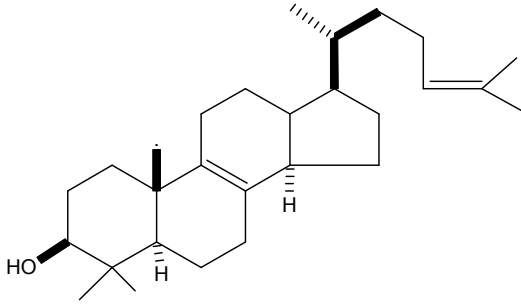


Squalene

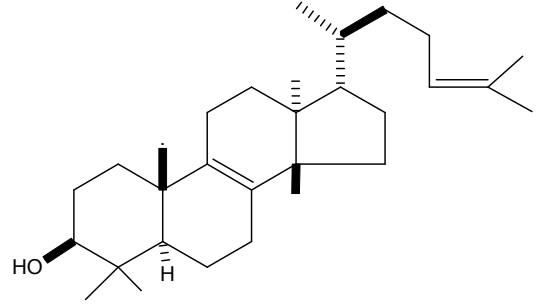
48

1.3.1.5.1 Tetrasiklik Triterpenler

Steroid karbon iskeleti içeren önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıf temelde iki grupta incelenir; Lanosterol (49) ve Eufol (50) grubu [37].



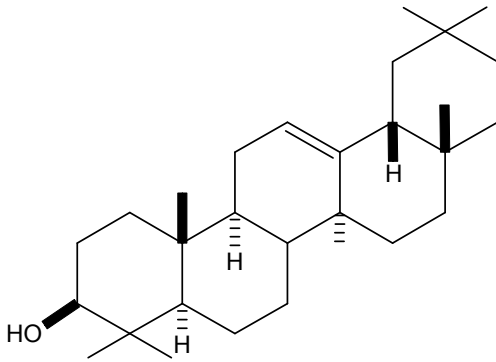
Lanosterol
49



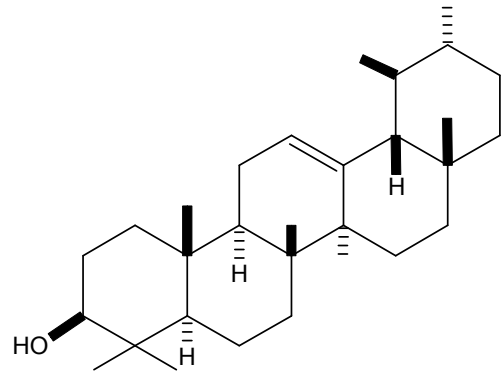
Euphol
50

1.3.1.5.2 Pentasiklik Triterpenler

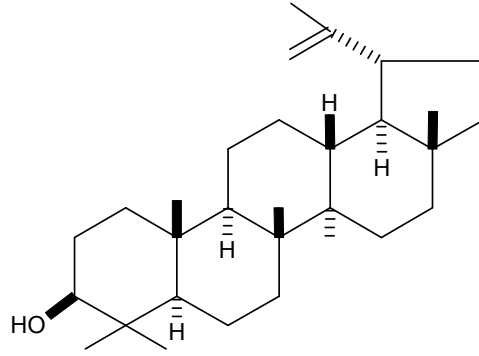
Bunlar da çeşitli alt gruplarda incelenebilir. Ör: Oleanane (β -amyrin) (51) grubu, Ursane (α -amyrin) (52) grubu, Lupane (lupeol) (53) grubu [37].



β -amyrin
51



α -amyrin
52



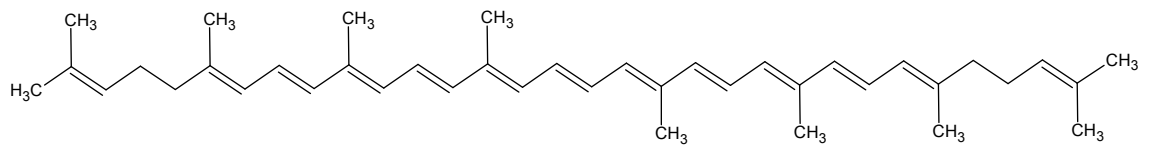
Lupeol

53

1.3.1.6 Tetraterpenler

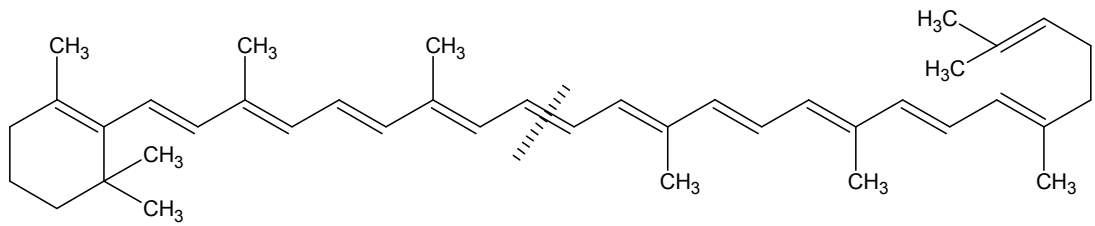
Tetraterpenler sekiz izopren ünitesi içerirler ve $C_{40}H_{56}$ molekül formülüne sahiptirler. Biyolojik olarak önemli olan; asiklik lycopene (**54**), monosiklik gamma-carotene (**55**), bisiklik alfa (**56**) ve beta-carotene (**6**) gibi bileşikler tetraterpenlerdir.

Lycopene parlak kırmızı renkli bir karotenoid pigmentidir. Domates, karpuz, pembe greyfurt, pembe guava (tropikal bir meyve), papaya ve kuşburnu lycopene bakımından zengin meyve ve sebzelerdir. Lycopene insan vücudunda en yaygın olarak bulunan bir karotenoiddir ve çok güçlü bir karotenoid antioksidandır. Genellikle gıda boyası olarak kullanılır [36,70].



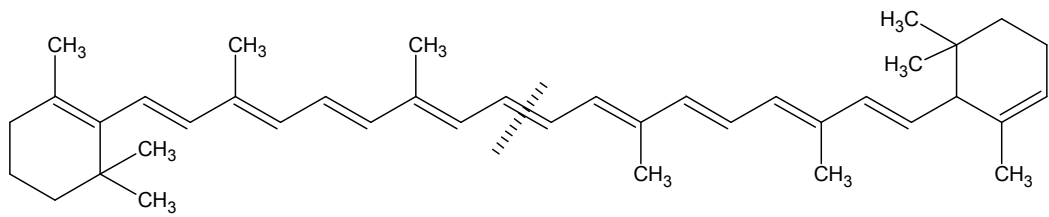
Lycopene

54



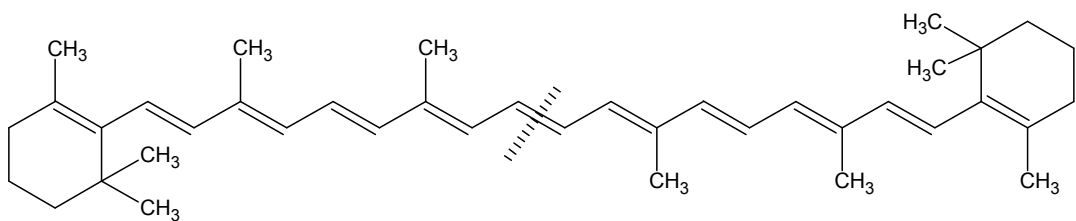
γ - Karoten

55



α - Karoten

56



β - Karoten

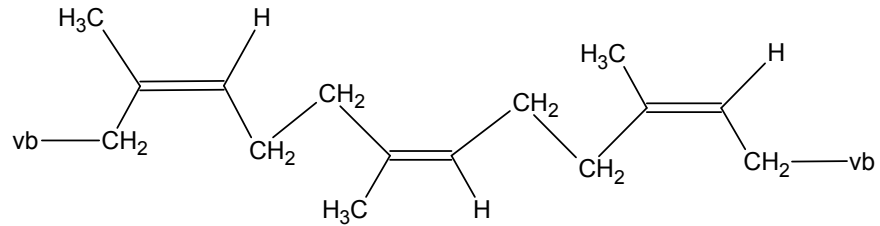
6

1.3.1.7 Politerpenler

Politerpenler birçok izopren ünitesinin bağlanarak uzun zincir oluşturması ile meydana gelirler. Politerpenlerin en bilinen üyesi kauçuktur. Kauçuk, diğer adıyla lateks daha çok tropik bölgelerde yetişen ağaçlardan elde edilen bir politerpendir. Ağacın gövdesinde herhangi bir kesik açıldığında lateks burdan sızmaya başlar. Asetik asit ilavesi kauçuğu çözeltiden ayrılabilir şekilde pıhtılaştırır ve yapraklara sarılır ve ya bloklara bastırılır, son olarak ılık hava akımında kurutulur ve ya tütülenir.

Kauçuğun yıkıcı destilasyonu ana ürün olarak izopreni verir; bu kauçuğun izoprenin bir polimeri olduğu fikrine neden olur ve böylelikle moleküler formül $(C_5H_8)_n$ olur. Bu moleküler yapı saf kauçuğun analizleri ile doğrulanmıştır.

Doğal kauçuk, izoprenin 1,4 katılma polimeri olarak görülebilir. Doğal kauçuğun oluşumunda, izopren birimleri baş-kuyruğa bağlanır ve tüm ikili bağlar cis'tir [26].



Doğal Kauçuk (*cis*-1,4-poliizopren)

2.DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Materyal

2.1.1 Bitkisel Materyal

Sideritis tmolea bitkisi Ödemiş (İzmir) - Bozdağ'dan 7 Temmuz 2005 tarihinde yaş olarak toplandı. Gölgede kurutulan bitki küçük parçalara ayrıldı. 1,5 kilo kuru bitkiden ekstreler hazırlandı.

Bitki Yrd. Doç. Dr. Tuncay DİRMENCİ tarafından teşhis edildi ve birer örnekleri Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Herbanyumuna konuldu.

2.1.2 Kimyasal Materyal

Kolon kromatografisi için; silikajel 60G (Kieselgel 60G 0.063-0.200, Merck). İTK ve Preparatif İTK için silikajel kaplı Alüminyum plaklar (DC alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck) ve plaklar için Silikajel 60G ile Silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck) kullanıldı.

Saflaştırma ve ayırma işlemlerinde; Hekzan, Diklorometan, Aseton ve Metanol kullanıldı.

2.2 YÖNTEM

Bitki kimyası çalışmalarında izlenen yöntem aşağıdaki gibi özetlenebilir.
— Bitkilerin çiçeklenme döneminde toplanması ve teşhisi.

- Bitkilerin gölgede kurutulması ve toz edilmesi.
- Bitkilerin uygun çözücülerle ekstraksiyonu.
- Hazırlanan ekstrelerden çeşitli kromatografik (kolon, ince tabaka ve preparatif ince tabaka, HPLC) yöntemlerle kimyasal organik maddelerin izolasyonu.
- Elde edilen maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, X-ışınları) yapılarının tayini.
- Gerek bitki ekstrelerinin gerekse ekstrelerden elde edilen saf maddelerin aktivite (antibakteriyel, antiviral, antifungal, sitotoksik, antitümör v.b.) tayini.

2.2.1. Ekstraksiyon

Toplanan bitkilerin gövde kısımları gölgede kurutulduktan sonra kesilerek küçük parçalar haline getirildi. Büyük cam kavanozlarda üç günde bir süzölmek koşuluyla uygun çözücülerde iki hafta masere edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstraktlar elde edildi.

Sideritis condensata bitkisinin önce aseton sonra da metanol ekstresi hazırlandı. 35 gram aseton, 40 gram metanol ekstresi elde edildi.

2.2.2. Kromatografi

2.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi, elde edilen ekstreleri fraksiyonlarına ayırmak için kullanıldı.

Elde edilen her bir ekstre bir miktar hekzan-kloroform karışımında çözüldü ve 0.040-0.060 (230-400 mesh E. Merck) parçacık büyüklüğüne sahip silikajel 60G (Merck 9385) çözeltilere ilave edildi. Karışımların çözücüsü uçurulduktan sonra homojenliği sağlamak amacı ile ekstre ile karıştırılmış silikajel iyice kurutuldu. Ekstrelerin miktarlarına bağlı olarak seçilen kolonların 2/3' si aynı tip silikajelle

doldurulduktan sonra hazırlanan ekstreler kolonların üst kısmına ilave edildi. Kolon kromatografisine hekzan ile başlandı ve kolona 100 mL Hekzan(H) ilave edildi. Daha sonra giderek artan oranlarda diklormetan ilave edildi. Diklormetan miktarı %100'e ulaşıttan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşınca da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşincaya kadar yıkama işlemine devam edildi. Daha sonra madde miktarına göre seçilen yeni kolon yardımıyla fraksiyonlar kolonun üst kısmına ilave edilerek tekrar kolon kuruldu. Yıkamaya hekzan ile başlandı ve giderek artan oranlarda diklormetan ilave edildi. Diklormetan miktarı %100'e ulaşıttan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşınca da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşincaya kadar yıkama işlemine devam edildi. Elde edilen fraksiyonların miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan yararlanılarak sabit faz sisteminde yeniden kolon yapıldı. R_f değerleri nedeniyle ayrılmasında zorluk çekilen fraksiyonların daha kolay ayrılabilmesi amacıyla da Sephadex kolon kullanıldı.

2.2.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlar miktarlarına göre silikajel kaplı hazır alüminyum plakalara (DC -Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck) tatbik edilerek uygun çözücü sistemlerinde yürütüldü. Maddelere ait lekeler UV(254 nm) ışık altında incelendi. Plaklara serik sülfat belirteci püskürtülüp 105 °C' lik etüvde ısıtılarak oluşan lekeler incelendi, benzer olan fraksiyonlar birleştirildi ve kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların tamamı inceleninceye kadar bu işlem devam etti, benzer fraksiyonlar birleştirildi.

2.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel kaplı alüminyum plaklar miktarı az olan fraksiyonları ayırmak için kullanıldı. Miktarı fazla olan (30 mg'dan fazla) fraksiyonları ayırmak için preparatif ince tabaka kromatografisi (prep İTK) kullanıldı. Bunları hazırlamak için 100g silikajel 60 G ve 50g silikajel 60 HF₂₅₄ absorbanları bir balon içerisinde 300 mL distile su ile homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Karışım iyice homojen olduktan

sonra CAMAG cam plak çekme aleti ile 0.5 mm'lik 20 cm x 20 cm ebatındaki camlara 0.5mm kalınlığında kaplandı. Oda sıcaklığında kurutulan cam plaklar 1 saat süre ile etüvde 105 °C'de aktive edildi. Karışım halde bulunan fraksiyonlar miktarlarına göre (1 cam plağa ortalama 15-20 mg) cam plaklara tatbik edildiler ve uygun çözücü sistemleri ile bileşenlerine ayrıldılar. Uygun çözücü sistemi farklı denemeler sonucunda bulundu. Her farklı fraksiyon için gerektiğinde farklı denemeler yapılarak her birinin en iyi ayrıldığı sistem bulundu. UV (254 nm) ışık altında maddelere ait bantlar işaretlendi ve kazınarak erlenlere aktarıldı. Uygun çözücü ile erlende 15–30 dakika bekletilen maddeler süzülerek alındı ve çözücüleri uçurularak saflaştırıldılar. Bu işleme tüm maddeler saflaştırılana kadar devam edildi. Saf olarak elde edilen maddelerin yapısını belirlemek için spektroskopik yöntemlerden yararlandı.

2.3. Spektroskopik Yöntemler

2.3.1 NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC)

Tüm spektrumlar saf olarak elde edilen maddelerin dötoro kloroform (CDCl₃)'daki çözeltilerinden TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvar'ındaki Bruker 500 MHZ NMR cihazında alınmış olup referans madde olarak tetrametilsilan kullanıldı.

2.3.2. Kütle Spektroskopisi (MS)

Maddelerin kütle spektrumları Thermo Polaris Q Ion Trap Mass Spectrometry aletinde alındı.

2.4. Kullanılan Belirteçler

Terpenleri belirlemek amacı ile serik sülfat çözeltisi kullanıldı.

2.4.1. Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması

10g Seryum (IV) sülfat 50 mL %98'lik sülfirik asit çözeltisinde çözülerek distile su ile 500 mL' ye tamamlandı.

Serik sülfat belirteci plakalara püskürtüldükten sonra 105 °C lik etüvde yaklaşık beş dakika kadar (lekeler oluşana kadar) bekletildi.

2.5 BULGULAR

2.5.1 *Sideritis tmolea*' dan Elde Edilen Bileşikler

B1: *Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en* (Siderol)

B2 : *Ent-7 α -asetoksi-18-hidroksi-15 β ,16 β epoksikauran* (7-Asetoksi sideroxol)

B3: *Ent -7 α ,15 β -18-trihidroksikaur-16-en*

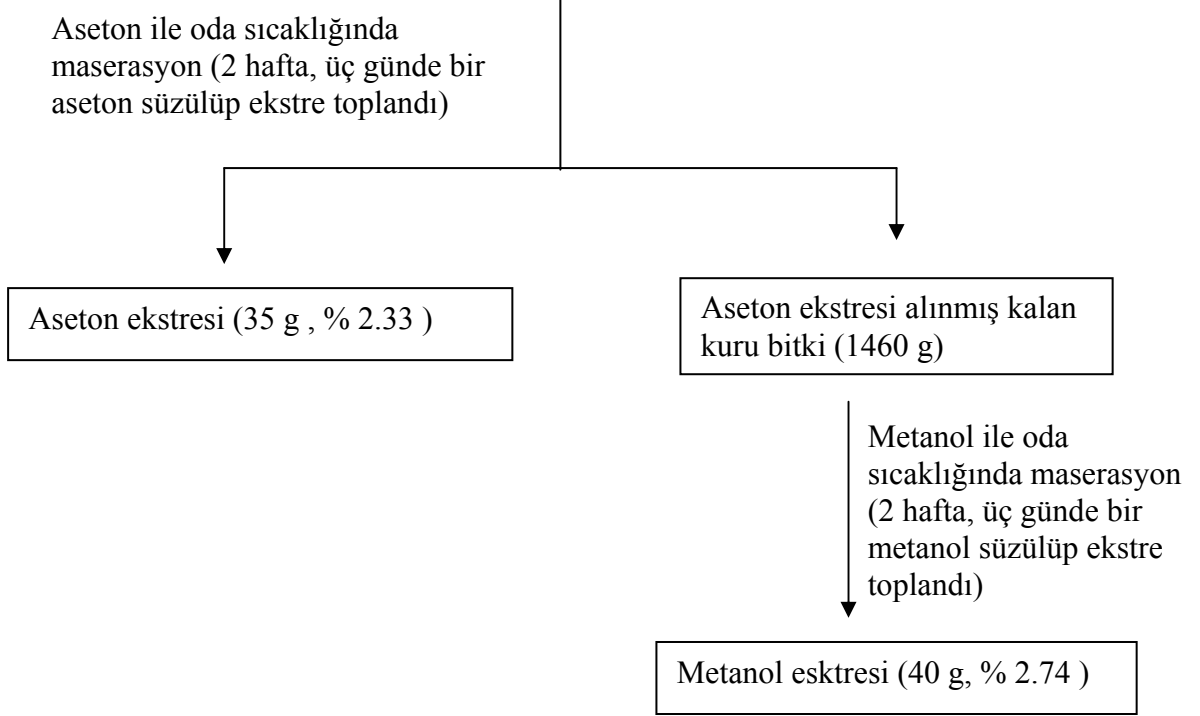
B4: *Ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on* (Athonolon)

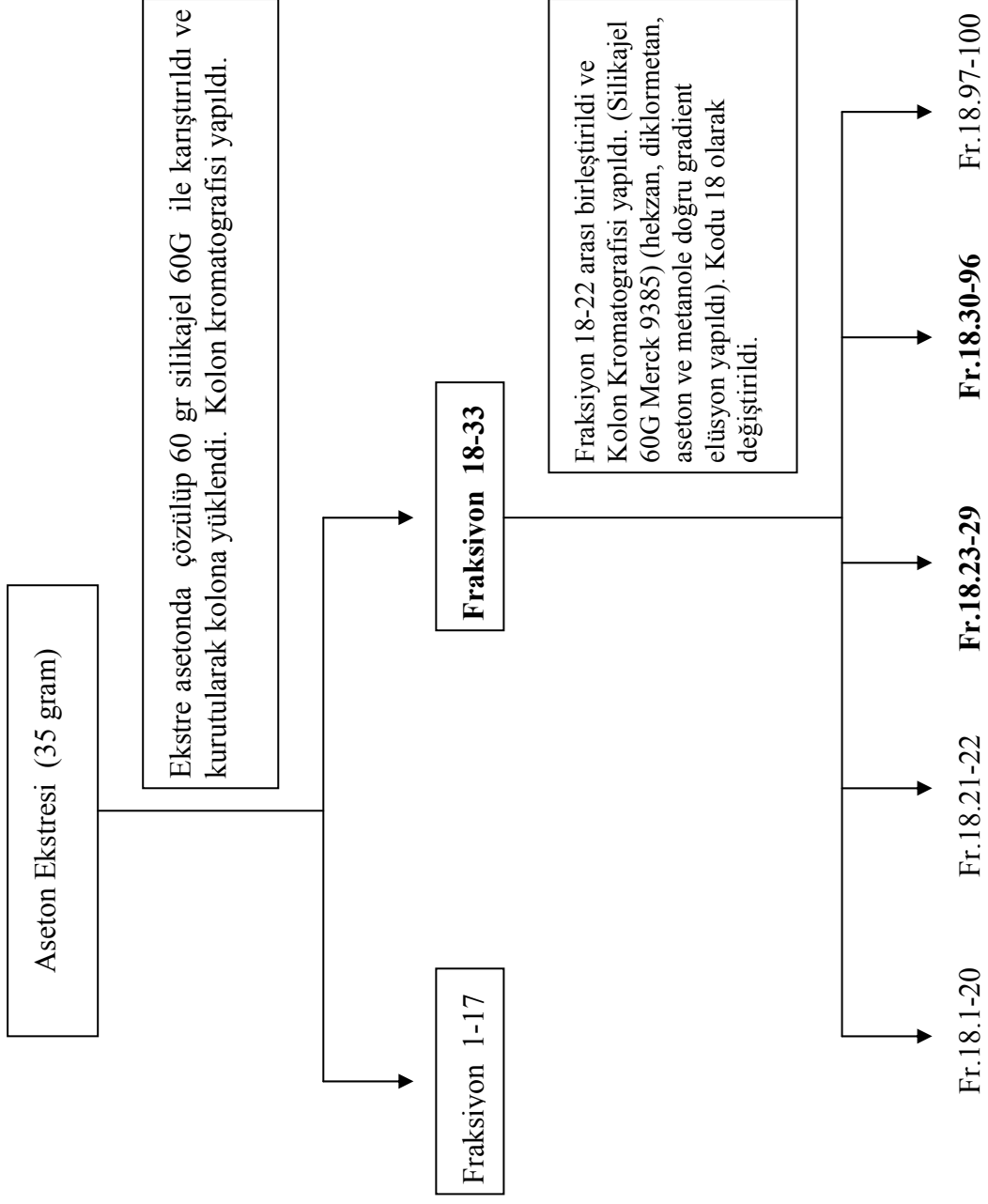
B5: *Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*

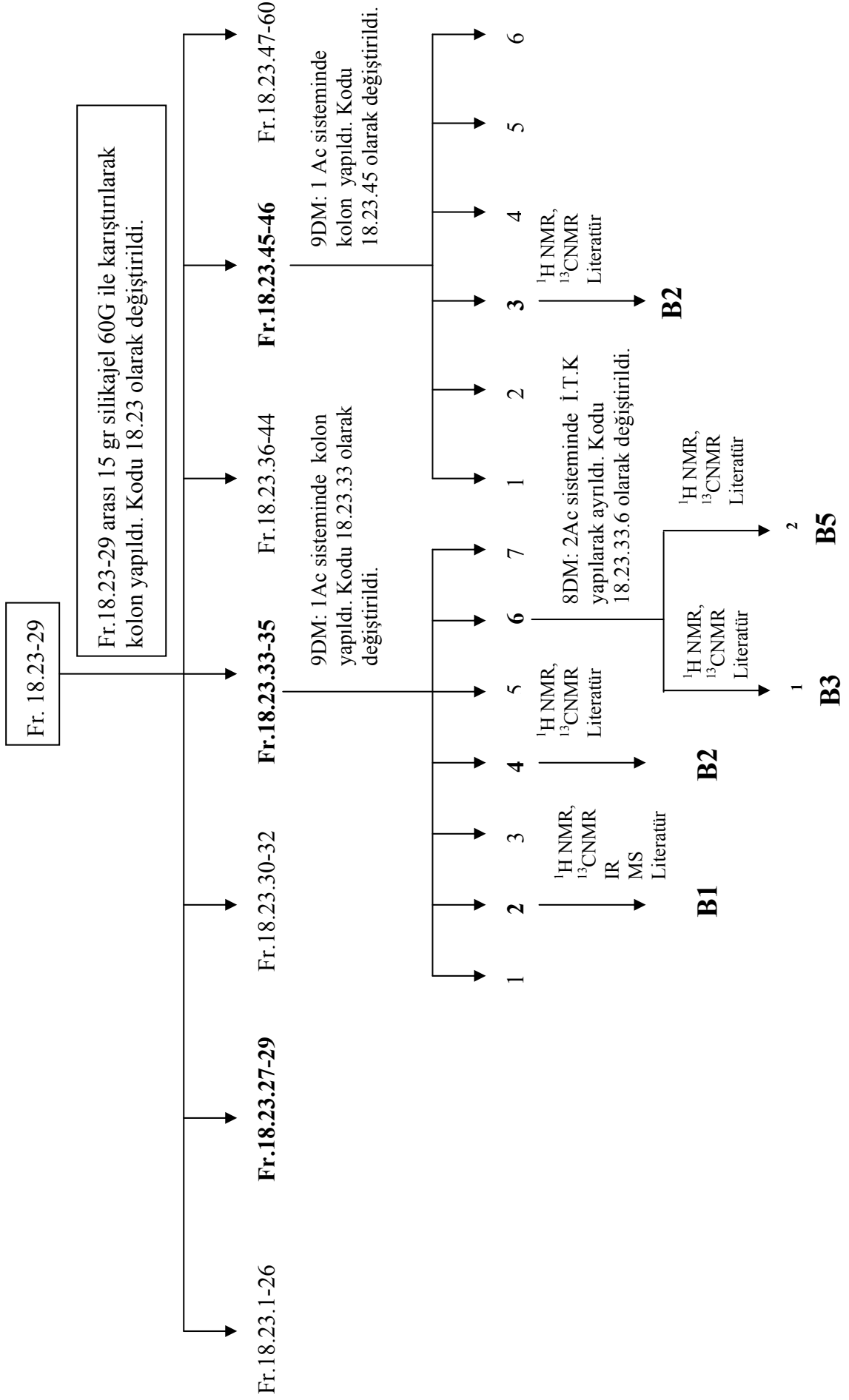
S. tmolea bitkisinin diterpen bileşiklerini izole etmek ve yapıları tayin etmek için yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

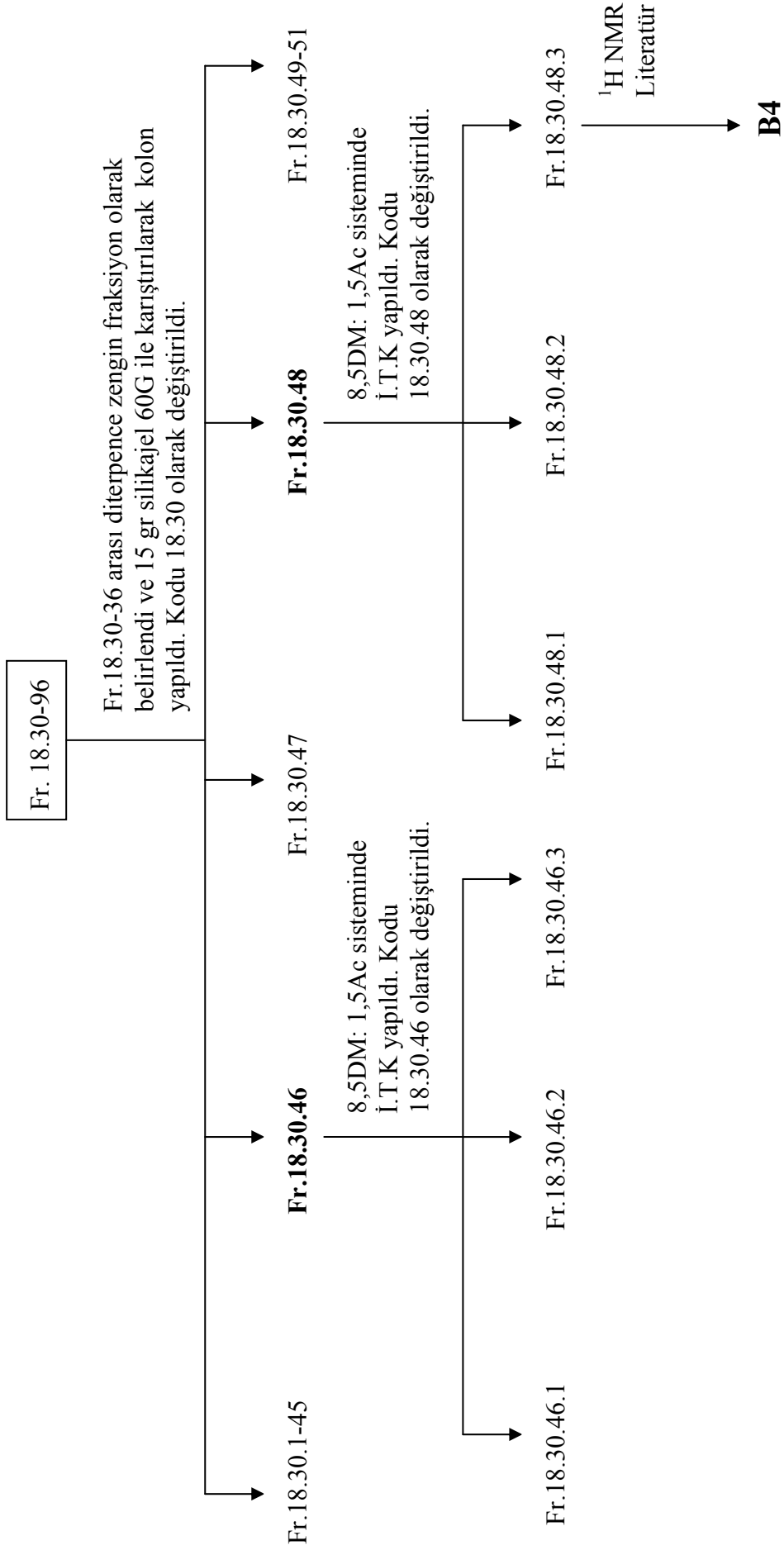
2.5.1.1. *Sideritis tmolea* Bitkisinin Çalışma Şeması

Sideritis tmolea (1500 g, Kuru Herba)

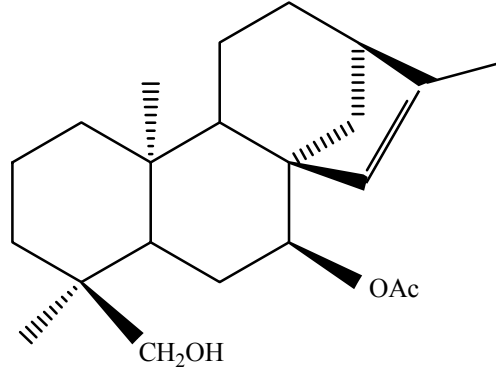








2.5.1.2 B1 *Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en* (Siderol)



B1 bileşigi *Sideritis tmolea* bitkisinin aseton ekstresinden 9DM:1Ac sisteminde izole edilmiştir.

IR spektrumunda (Şekil.2.1.) 3450 cm^{-1} de hidroksil gerilme titreşimi, 2960 cm^{-1} de CH-gerilme titreşimi, 1730 cm^{-1} de asetil karbonili, 1250 cm^{-1} de asetile ait C-O bandı ve 1640-780 cm^{-1} de doymamışlık bantları gözlemlendi.

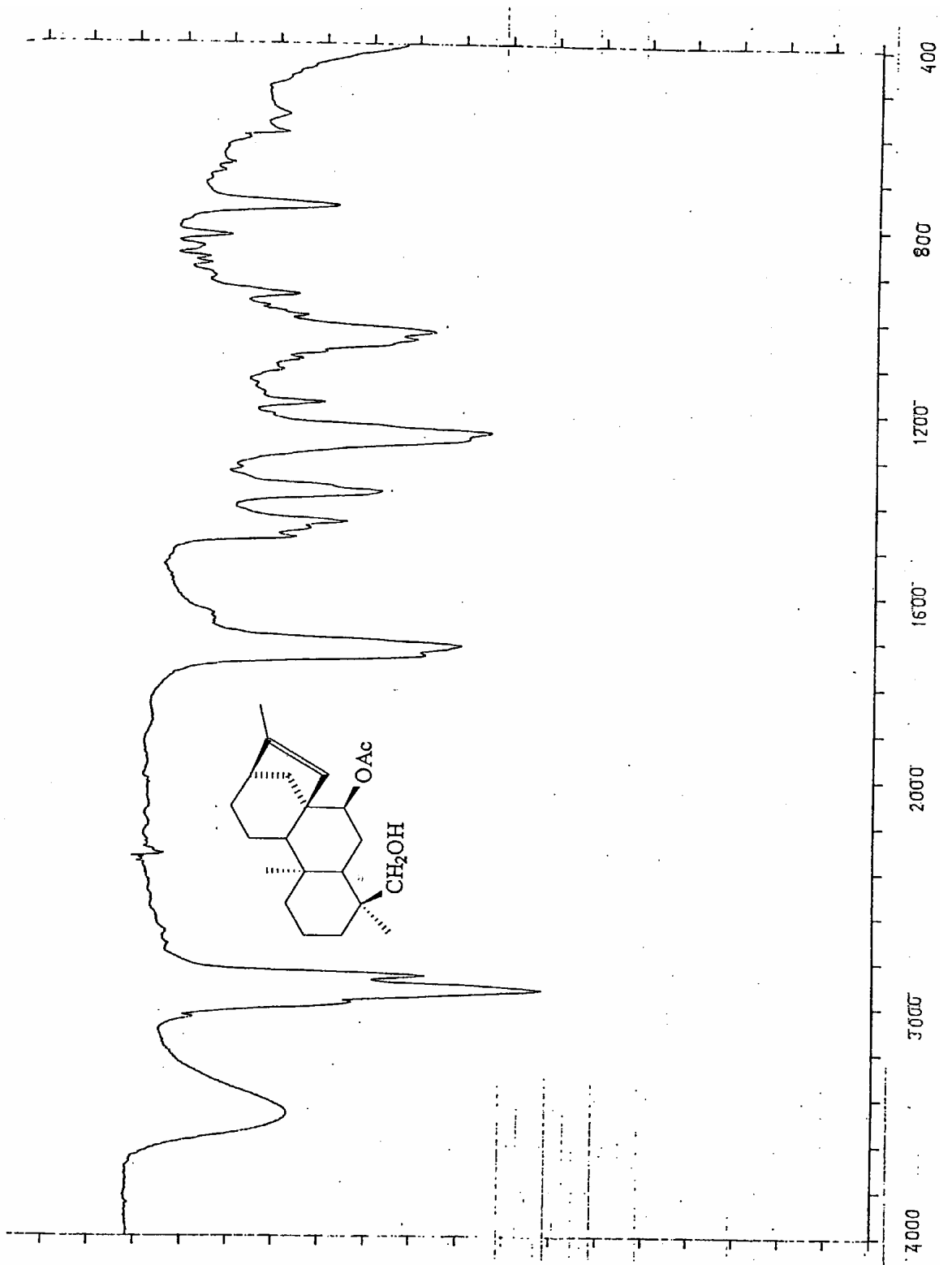
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil.2.2) singletler halinde dört adet metil izlendi. Bunlardan ikisi daha üst alanda δ 0.64 ve 1.10 ppm 'de izlenen piklerdir. 2.05 ppm' de ise asetil metiline ait olan protonlar, 1.65 ppm' de ise vinilik metil sinyali gözlemlendi. H-13 protonu ise 16-en kaurenlere göre biraz daha üst alanda δ 2.30'de multipl olarak izlenirken 18 nolu karbondaki hidroksimetilen piki ise δ 2.94 ve 3.26'da ($J=11.5\text{Hz}$) dubletin dubleti olarak izlendi. 4.63 ppm' de asetile komşu H-7 protonu triplet ($J=2.5\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. 5.19 ppm' de izlenen singlet ise bir çifte bağın varlığına işaret etmiştir.

APT tekniği ile alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil.2.3) 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki izlendi. 78.3'de izlenen metin karbon sinyali bu karbonun büyük olasılıkla sekonder bir hidroksil grubuna komşu olduğuna işaret etti. Metil karbonları ise 15.3, 17.5 ve 17.9'larda izlenirken asetil metili 21.6'da izlendi. Karakteristik hidroksimetilen (C-18) karbonu ise 71.7' de gözlemlendi. Yapının içerdiği çifte bağın ekzosiklik

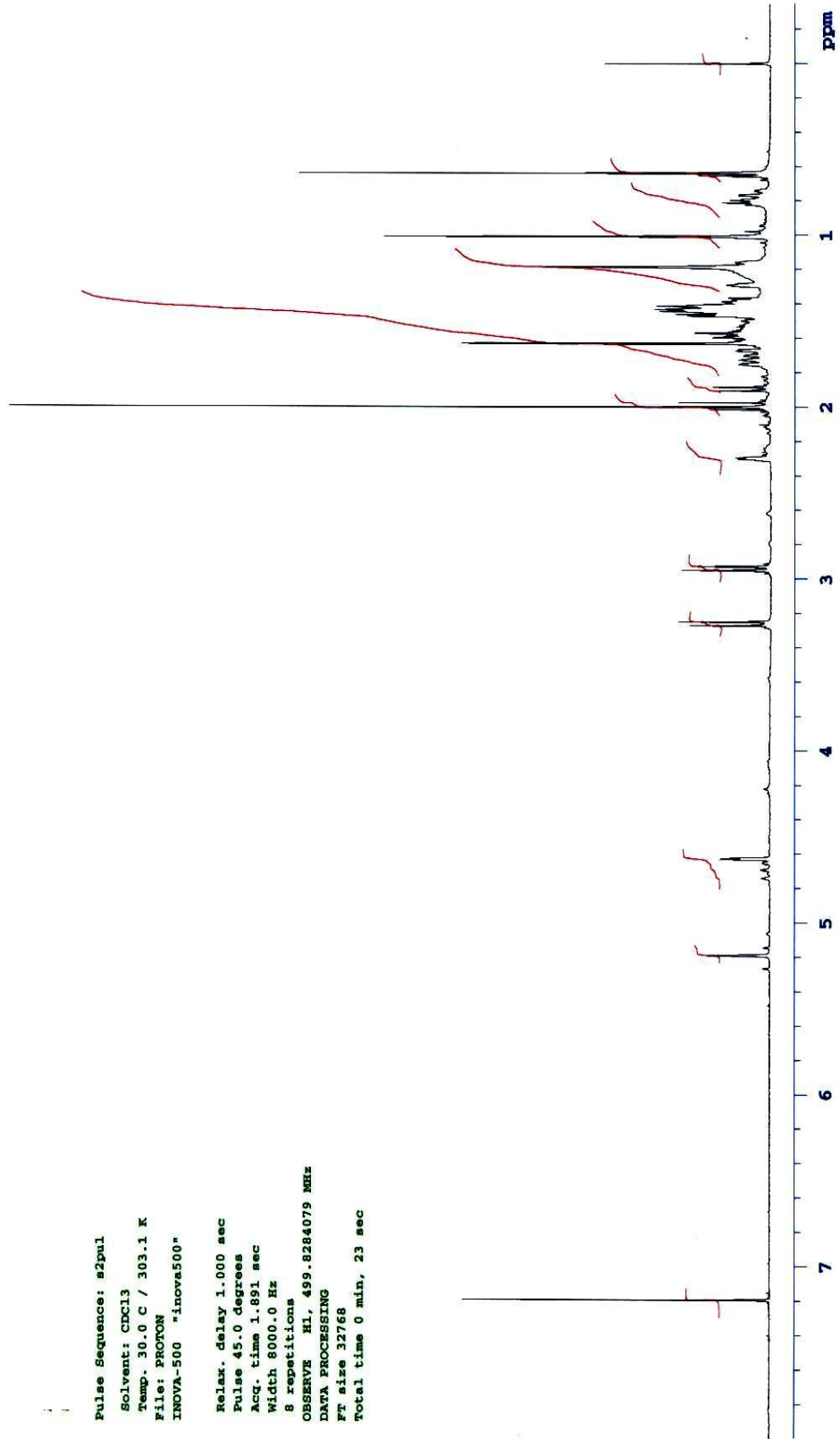
olmadığını gösteren en büyük delillerden biri olan 130.01' de izlenen C-15 karbonuna ait olan piklerdir. Çifte bağın katerner karbon (C-16) sinyali ise 144.01 ppm' de gözlenirken asetil grubun karbonil karbonu ise 170.1 ppm' de izlendi.

Bileşimin EI-MS spektrumunda (Şekil.2.4) $C_{22}H_{24}O_3$ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 346.0 da izlenmiştir. Molekülün parçalanma pikleri m/z: 315.0 [$M^+ - OCH_3$], 303.9 [$M^+ - 44$], 287.0, [$M^+ - OAc$] olarak izlendi.

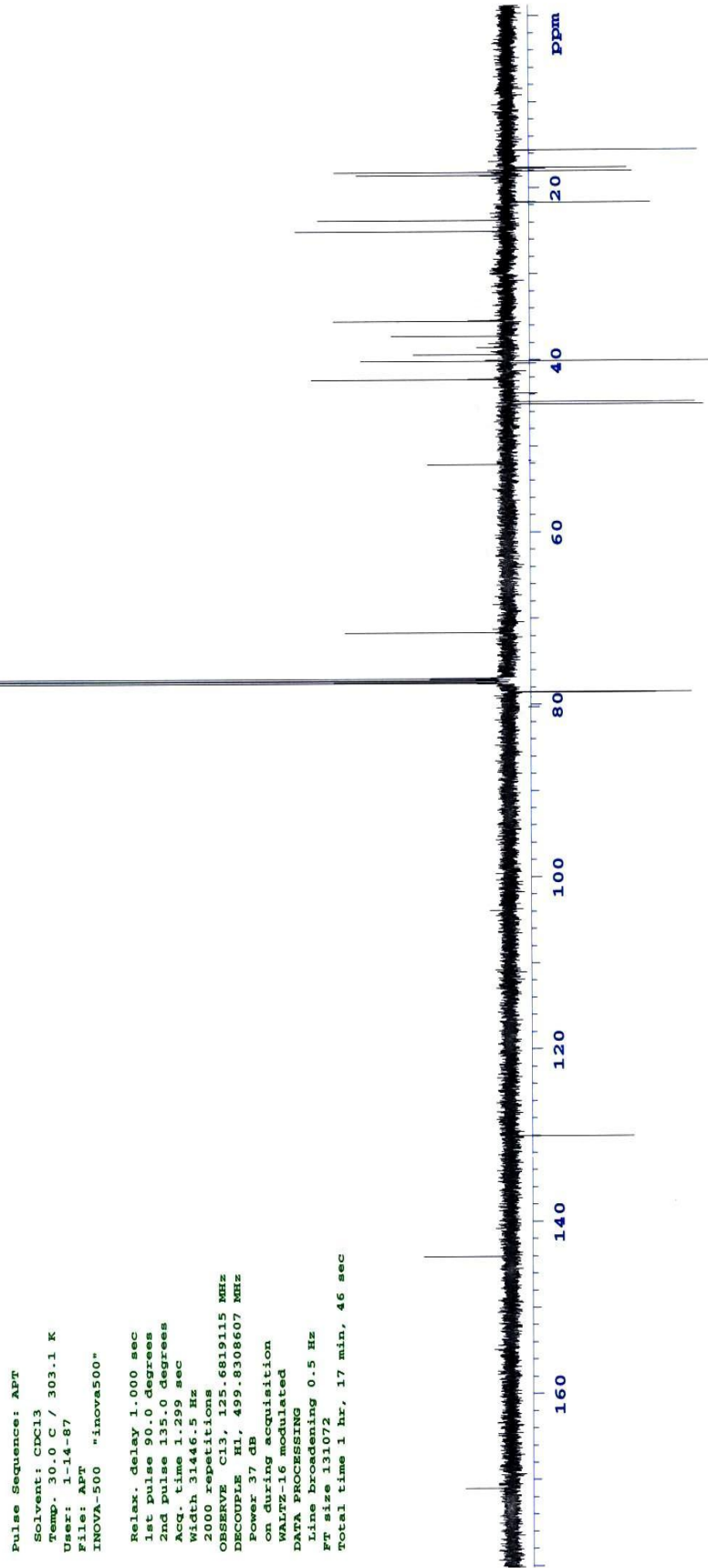
Bileşimin Spektrel verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene* olarak adlandırılan Siderol olduğu belirlendi [71-74].



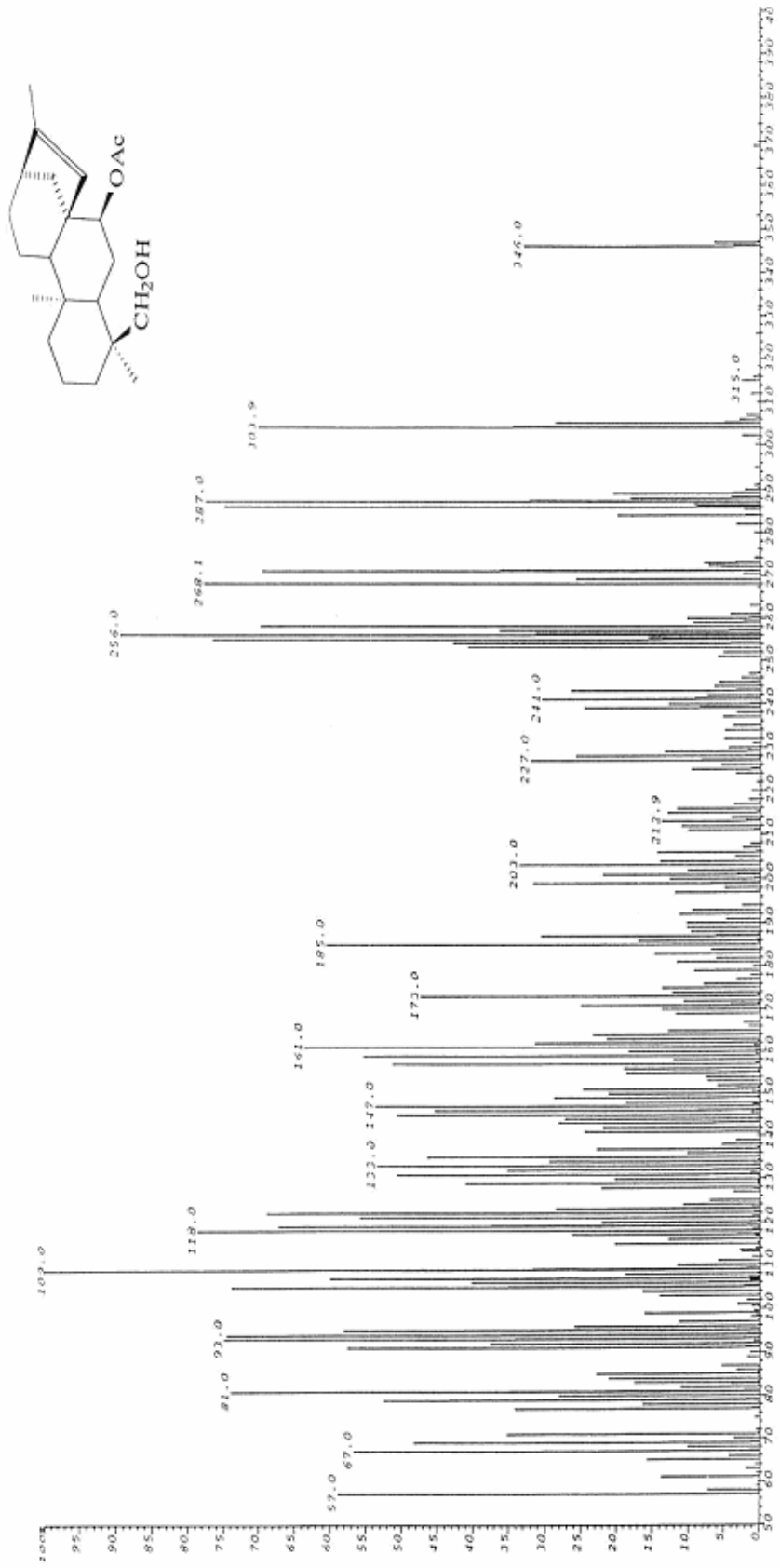
Şekil 2.1 Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl₃)



Şekil 2.2 Siderol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

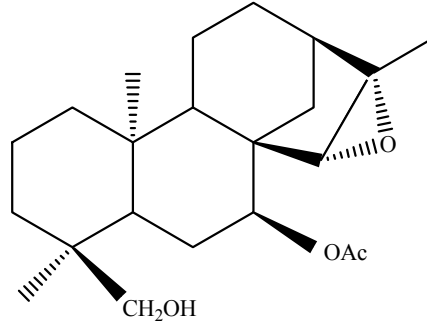


Şekil 2.3 Siderol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 2.4 Siderol Bileşiğinin EIMS Spektrumu

2.5.1.3 B2 *Ent-7 α -asetoksi-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (7-asetoksi sideroxol)*

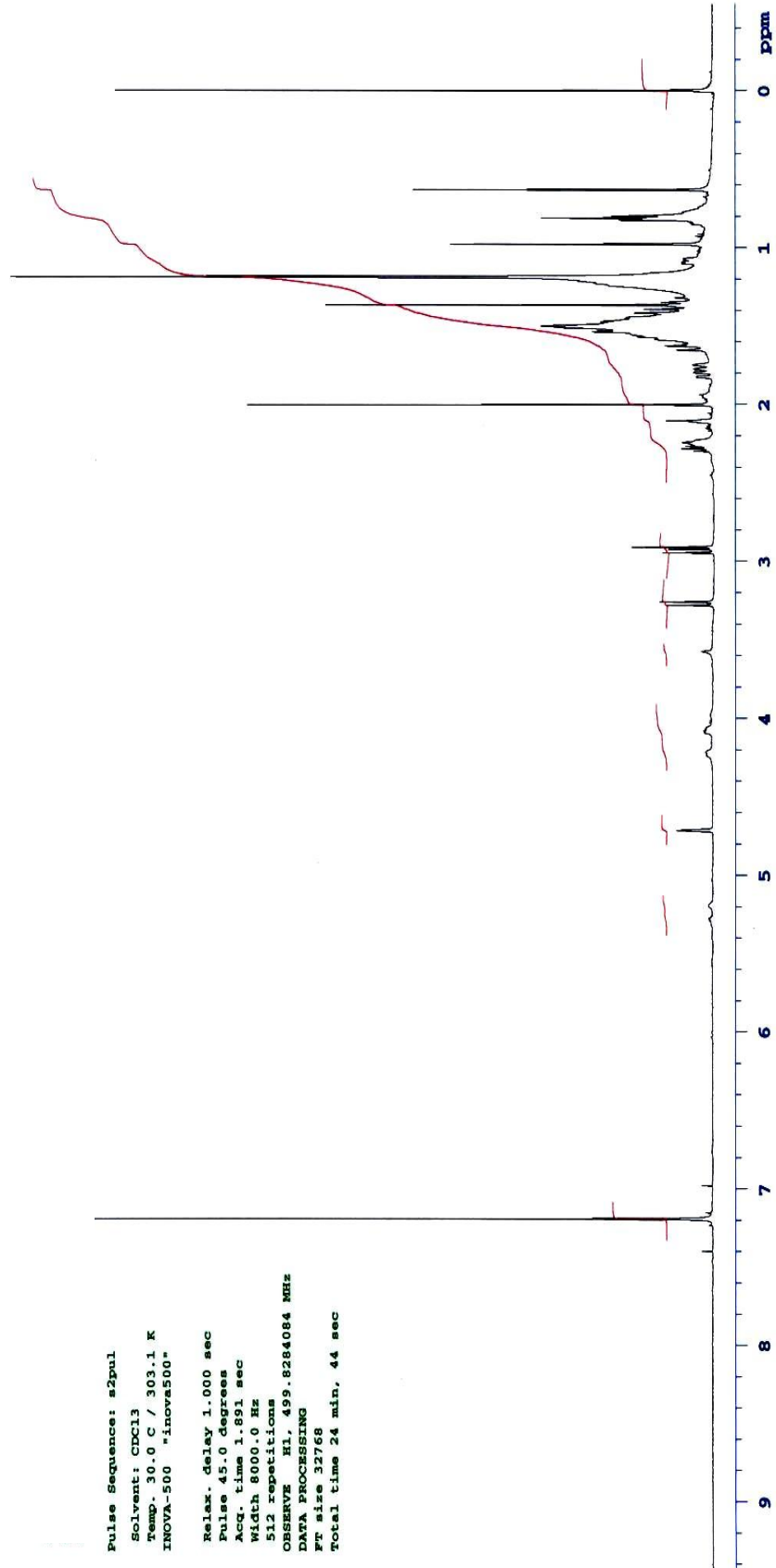


B2 bileşiği *Sideritis tmolea* bitkisinin aseton ekstresinden 9DM:1Ac sisteminde izole edilmiştir.

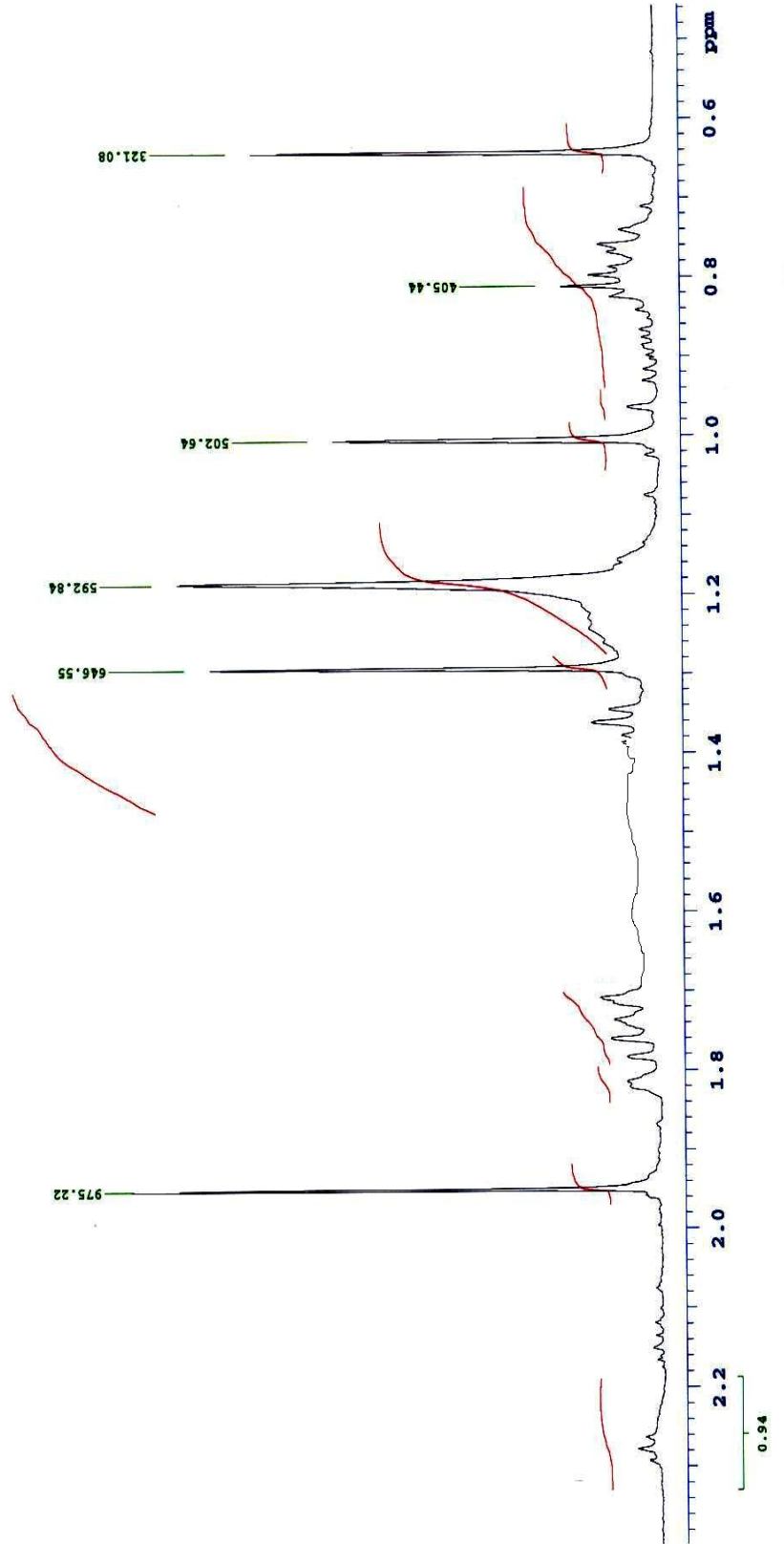
Bileřiđin¹H-NMR spektrumunda (şekil.2.5 ve 2.6) uę adet metil sinyali δ 0.63 ve 0.97 ve 1.36'da singlet halinde izlenirken bir asetil metiline karşılık gelen sinyal 1.99 ppm' de izlendi. 4.71 ppm' de izlenen dar triplet bir hidroksilden ziyade bir asetoksi grubuna komşu bir protona işaret ederek diterpenlerde H-7 α protonunun bۆlünme şekline uygun olarak izlendiğinden H-7 de bir asetil grubunun yer aldığı dűřünüldü. ($J = 2.5$ Hz). δ 2.93 ve 3.26 ppm' de ($J = 12$ Hz) izlenen dubletlerin ise C-18 hidroksimetilen grubuna ait olduğu belirlendi. Molekölde ęifte bađa ait herhangi bir proton gözlenmezken 2.91 ppm' de izlenen singlet kauren diterpenlerde C-15 ile C-16 arasındaki bir epoksit mevcudiyetinde H-15 ait karakteristik proton sinyaline işaret etmiştir.

Bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda (şekil 2.7) 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 karbon sinyali gözlendi. Moleköldeki asetilin bağlı olduğu C-7 karbonuna işaret eden sinyal 75.62 ppm' de gözlenirken, epoksi grubunun metin karbonu (C-15) 63.72 ppm'de, bu grubun katerner karbon sinyali ise 61.7 ppm' de gözlendi. Karakteristik C-18 karbonu 71.8 ppm' de gözlendi. Metil sinyalleri 17.9, 17.8 ve 17.7 ppm' lerde gözlenirken asetil metili 21.6 ppm' de gözlendi. Asetil karbonu ise 170.5 ppm' de gözlendi.

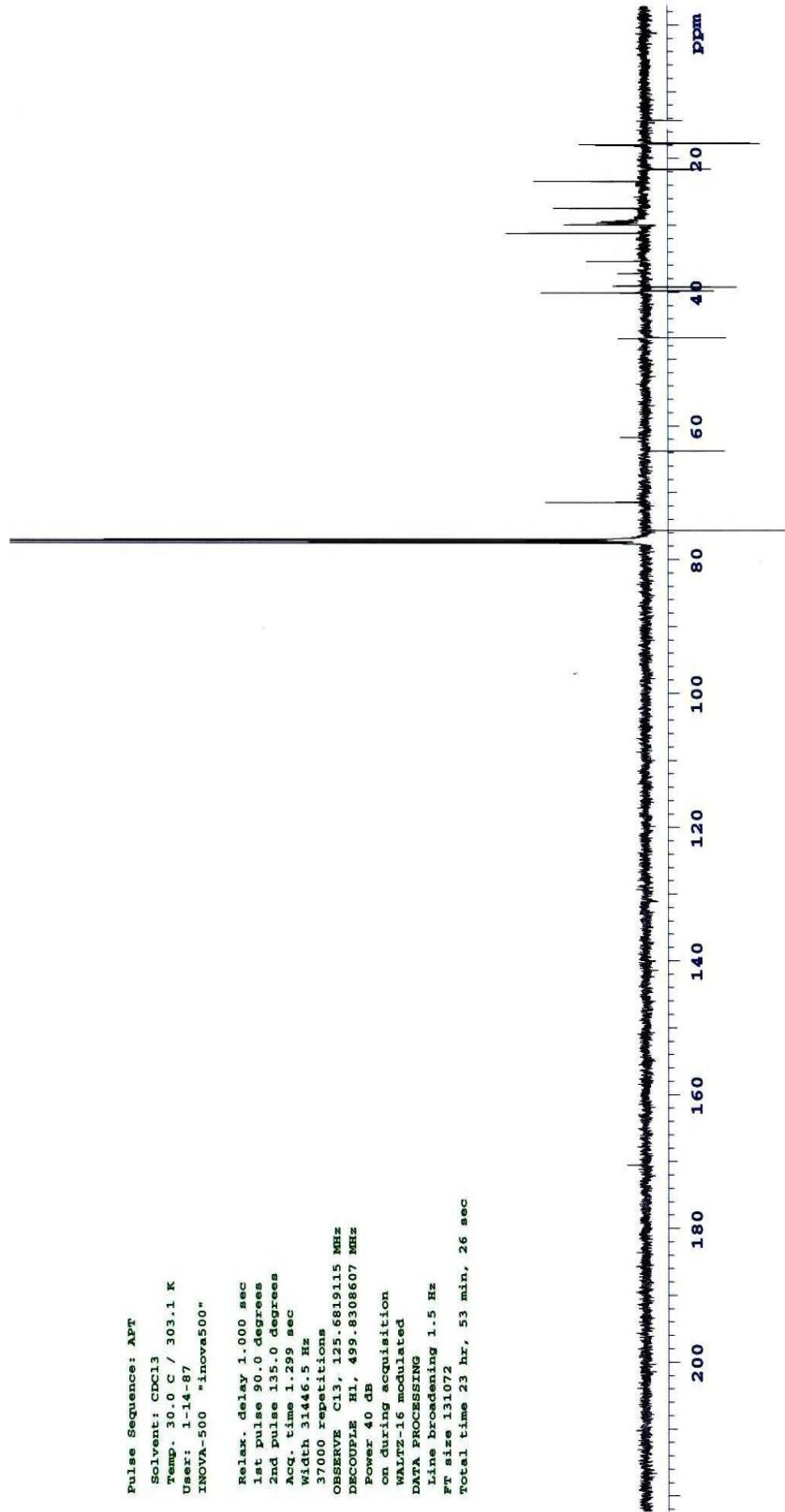
Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (7-asetoksi sideroxol)* olduğu belirlendi olduğu belirlendi [75].



Şekil 2.5 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 2.6 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin Metil Kısmı ^1H NMR Spektrumu



Şekil 2.7 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Current Data Parameters:
EXPO 1
PROCNO 1
SOLVENT CDCL3

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050123
Time_ 12:58:11

PROBHD 5 mm BBO-SP
PULPROG zgpg30

TD 1024
SOLVENT CDCL3

NUC1 13C
NUC2 13C

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

PC 1.40

ppm

0

20

40

60

80

100

120

140

ppm

0

0.5

1.0

1.5

2.0

2.5

3.0

3.5

4.0

4.5

5.0

5.5

6.0

Şekil 2.8 7-asetoksi sideroxol Bileşiminin HMQC Spektrumu (CDCl₃)



Current Data Parameters
 NAME SCA.41.71.52 3 HMSC T. X
 EXPRO
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20050125
 Time 10.22
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 PROCNO 5
 SOVENT hmcopndfz
 NS 4096
 DS 16
 SFO1 500.1314618 MHz
 FIDRES 0.6752336 sec
 RG 16384
 DW 164.800 usec
 DE 8.00 usec
 TE 291.2 K
 CHST13 8.0000000
 D0 0.0000000 sec
 D1 0.0000000 sec
 D6 0.0000000 sec
 D16 0.0000000 sec
 ACQRES 0.0001790 sec
 MCHRSK 1.1354557 sec

CHANNEL F1

F1 7.90 usec
 P1 15.80 usec
 SFO1 500.1314618 MHz

CHANNEL F2

F2 13.30 usec
 P2 -3.00 dB
 SFO2 125.7703443 MHz

GRADIENT CHANNEL

GPMAX 0.00 %
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %

Acquisition parameters

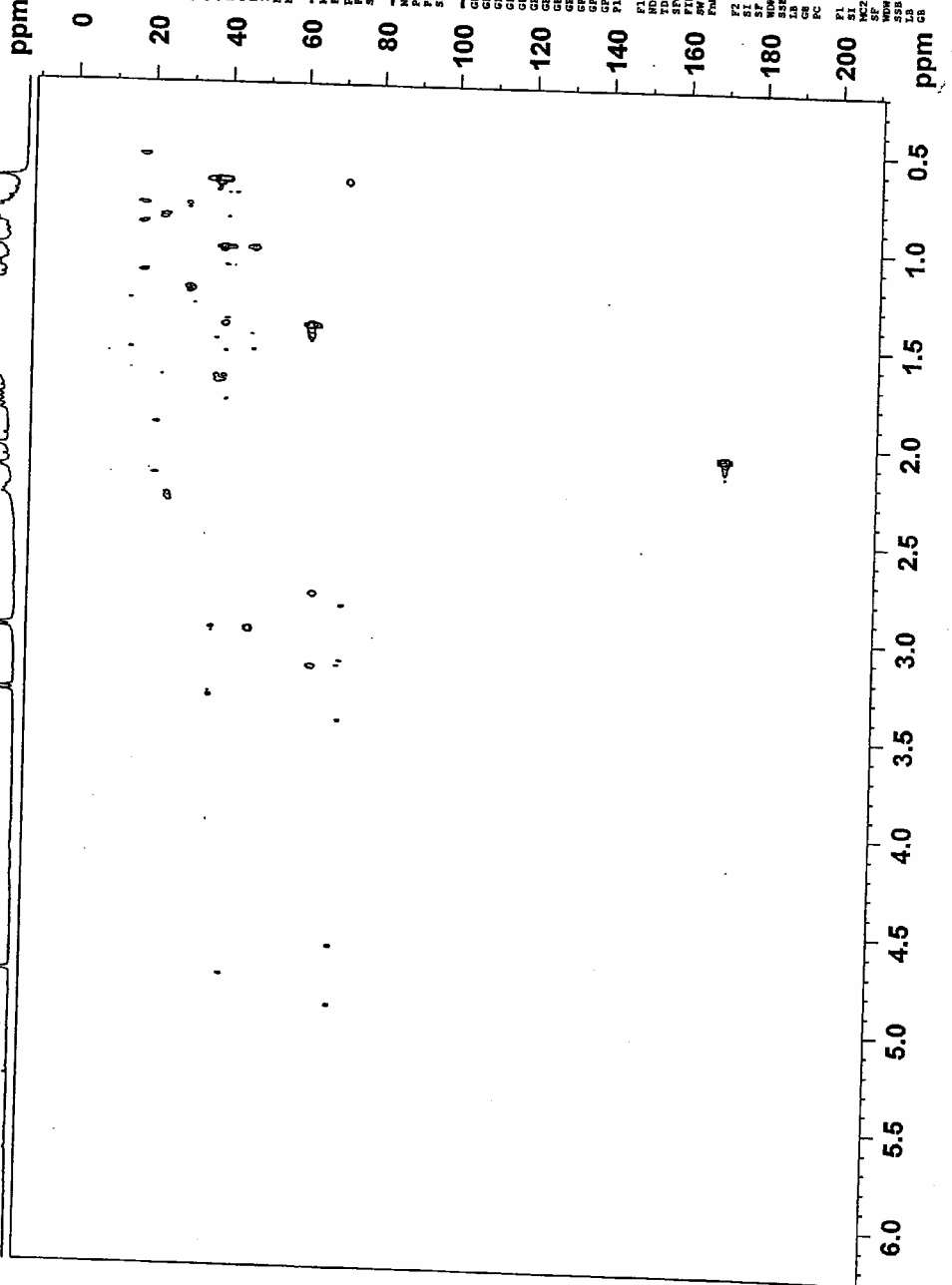
NUC1 129
 TD 128
 FIDRES 211.6035 PPM
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz

Processing parameters

SI 1024
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz

Processing parameters

SI 1024
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz
 SF 500.1299889 MHz
 SFO1 500.1299889 MHz
 SFO2 125.7703443 MHz



Şekil 2.9 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin HMBC Spektrumu (CDCl₃)



Current Data Parameters
 NAME SCR.41.71.52 T.KILIC
 EXNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 2005.05.15
 Time_ 9.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI-88
 PULPROG cosygpcz
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 DS 8

SMH 3063.726 Hz
 FIDRES 1.495960 Hz
 AQ 0.334468 sec
 RG 163.206 Hz
 DE 6.00 usec
 TE 291.6 K

DO 0.0000300 sec
 D1 1.3066804 sec
 d13 0.0000400 sec
 D2 0.0000400 sec
 TAO 0.0032640 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCWRR 1.3066804 sec

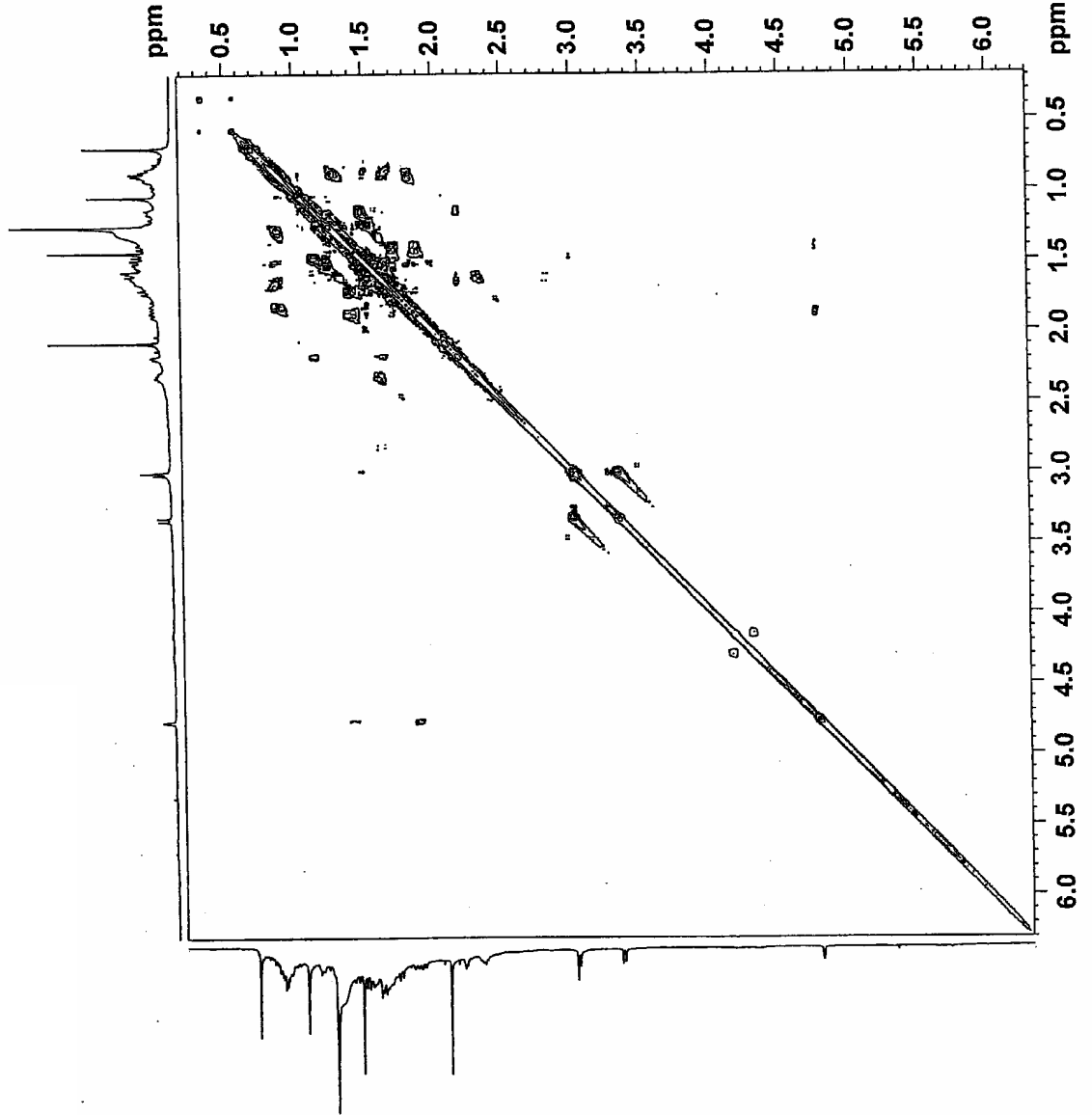
***** CHANNEL f1 *****
 NUCL1 1H
 P0 7.90 usec
 E1 7.90 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.1316184 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAX1 SINE.100
 GPMIN1 SINE.100
 GPCX1 0.00 A
 GPCX2 0.00 A
 GPCY1 0.00 A
 GPCY2 0.00 A
 GPCZ1 10.00 A
 GPCZ2 10.00 A
 PL6 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 NU 128
 TD 128
 SFO1 500.1316 MHz
 FIDRES 23.935356 Hz
 SW 6.126 PPM
 PnMODE QF

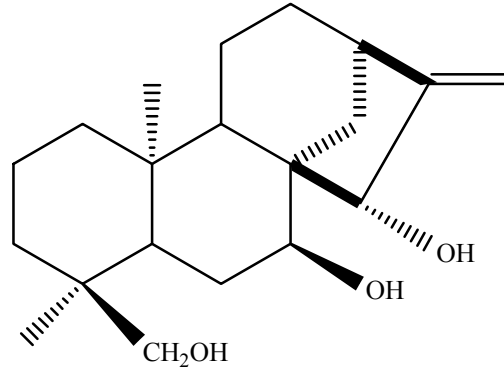
F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1295987 MHz
 WDM SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1299987 MHz
 WDM SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



Şekil 2.10 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin COSY Spektrumu (CDCl₃)

2.5.1.4 B3: *Ent-7 α ,15 β -18-trihidroksikaur-16-en*

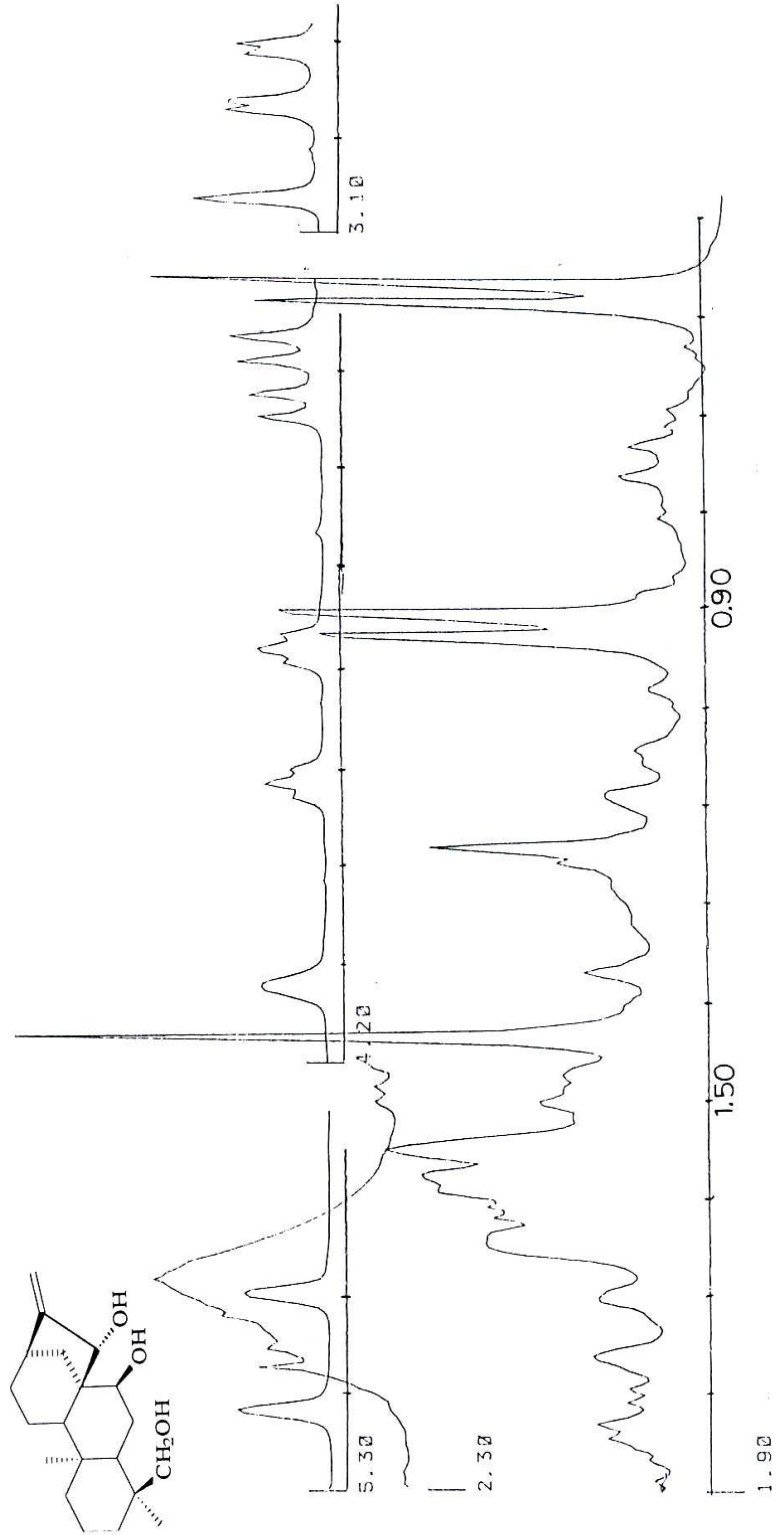


B3 bileşiği *Sideritis tmolea* bitkisinin aseton ekstresinden 8DM:2Ac sisteminde izole edilmiştir.

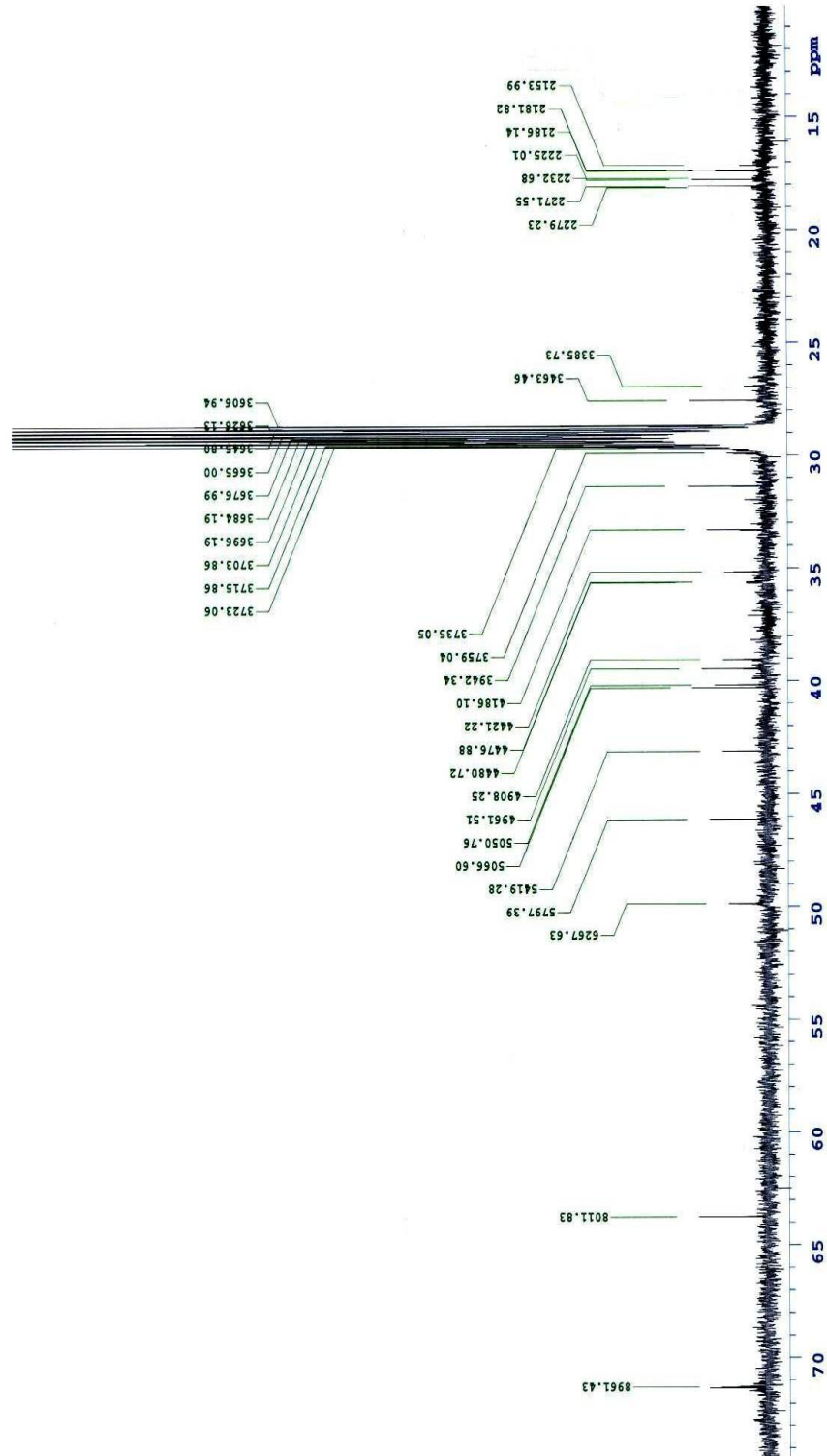
Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (şekil.2.11) iki metil sinyali 0.71 ve 1.03 ppm'de gözlendi. 2.97 (J=12 Hz) ve 3.52 (J=12 Hz) ppm'lerde gözlenen AB sistemine ait protonlar karakteristik (C-18) hidroksimetilen grubunun varlığına işaret etmiştir. 3.91 ppm'de gözlenen triplet (J=2.5 Hz) H-7 protonuna, 4.13 ppm'de gözlenen genişlemiş singlet ise H-15 protonuna işaret etmiştir. 5.08 ve 5.23 ppm'lerde gözlenen singletler ise bize halka dışı metilen (H-17) protonlarının varlığını gösterdi.

Bu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda (şekil.2.13) oksijene komşu olan C-7 ve C-15 karbonlarına ait sinyaller 71.30 ve 71.31 ppm' lerde gözlenirken karakteristik C-18 karbonuna ait sinyal 63.7 ppm' de gözlendi. Ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise kauren iskeleti için karakteristik olarak 107.6 ve 157.8 ppm'lerde gözlendi.

Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının ent-7 α -15 β -18-trihidroksikaur-16-en olduğu belirlendi olduğu belirlendi [76].

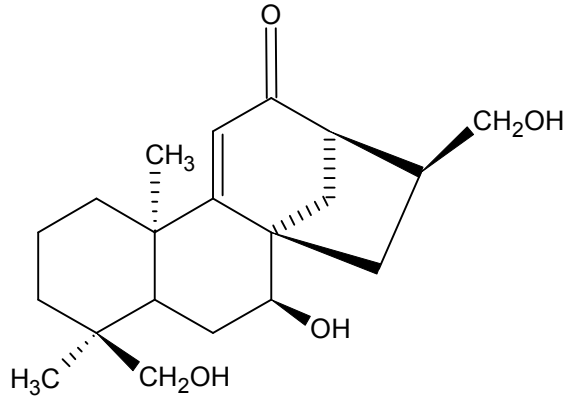


Şekil 2.11 *Ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en* Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 2.12 *Ent-7 α ,15 β ,18*-trihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

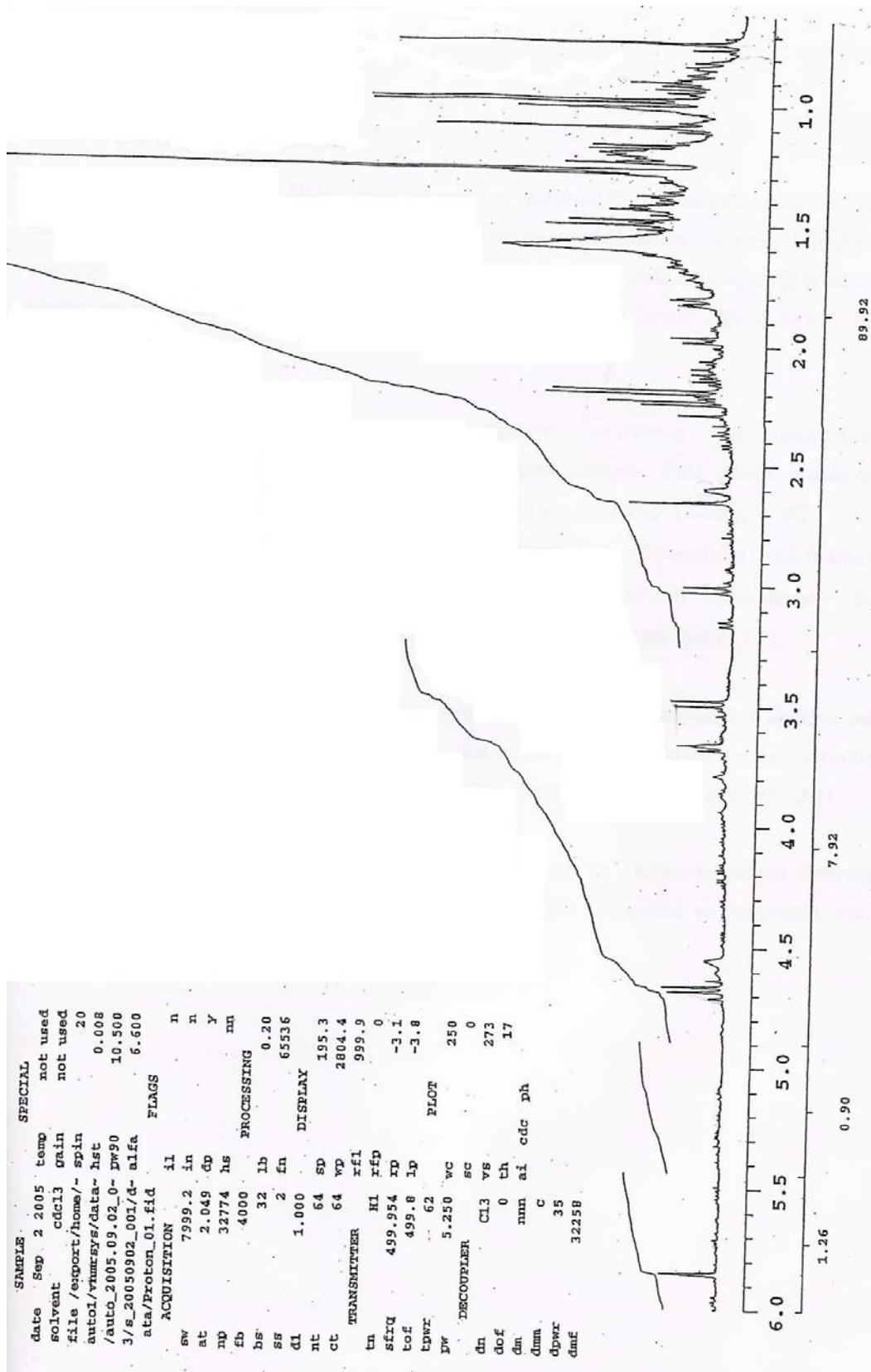
2.5.1.5 B4 *Ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on* (Athonolon)



B4 bileşiği *Sideritis tmolea* bitkisinin aseton ekstresinden 8,5DM:1,5Ac sisteminde izole edilmiştir.

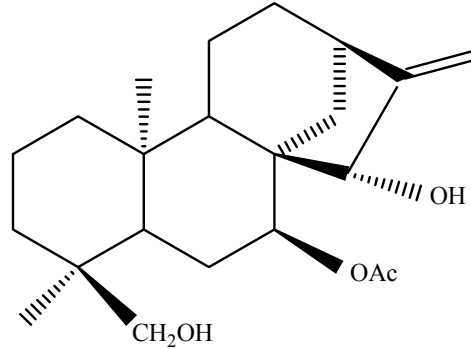
Bileşiğin alınan ^1H NMR spektrumunda (şekil 2.13) iki metil sinyali δ 0.66 ppm (3H, s, Me-20) ve δ 1.06 ppm'de (Me-19) singletler halinde gözlendi. Kauren iskeletinin karakteristik H-13 protonu ise δ 2.57 ppm'de dublet olarak gözlendi. δ 2.98 ve 3.47 de izlenen $J=12$ Hz lik dubletler ise H-18 hidrosimetilen grubuna ait AB protonları olarak belirlendi. δ 3.15 ppm de gözlenen triplet ise H-7 protonuna komşu bir hidroksil grubunun varlığını gösterdi. δ 4.65 ppm de gözlenen pikin ise H-17 protonlarına ait olduğu dşunld. Bileşikte karbonil grubuna komşu olefinik protonun varlığı δ 5.80 ppm de singlet halinde gözlendi.

Elde edilen spektrumun literatür verileri ile karşılaştırılmasından sonra daha önceki çalışmalardan da elde edilen ve *Ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on* olarak adlandırılan Athonolon bileşiği olduğu belirlendi [77].



Şekil 2. 13 Ent-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on Bileşiginin ^1H NMR Spektrumu

2.5.1.6 B5 Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en

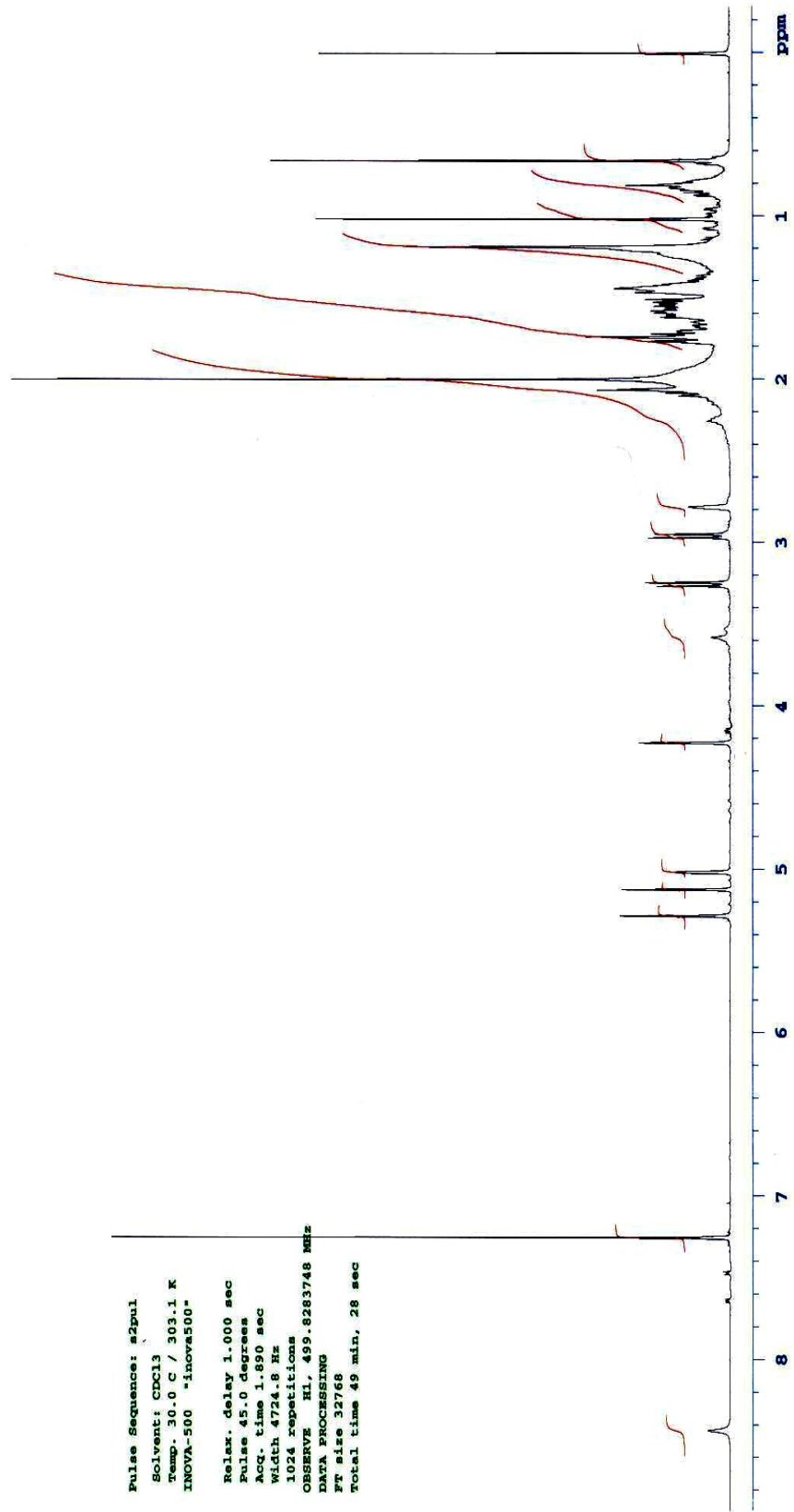


B5 bileşiği *Sideritis tmolea* bitkisinin aseton ekstresinden 8DM:2Ac sisteminde izole edilmiştir.

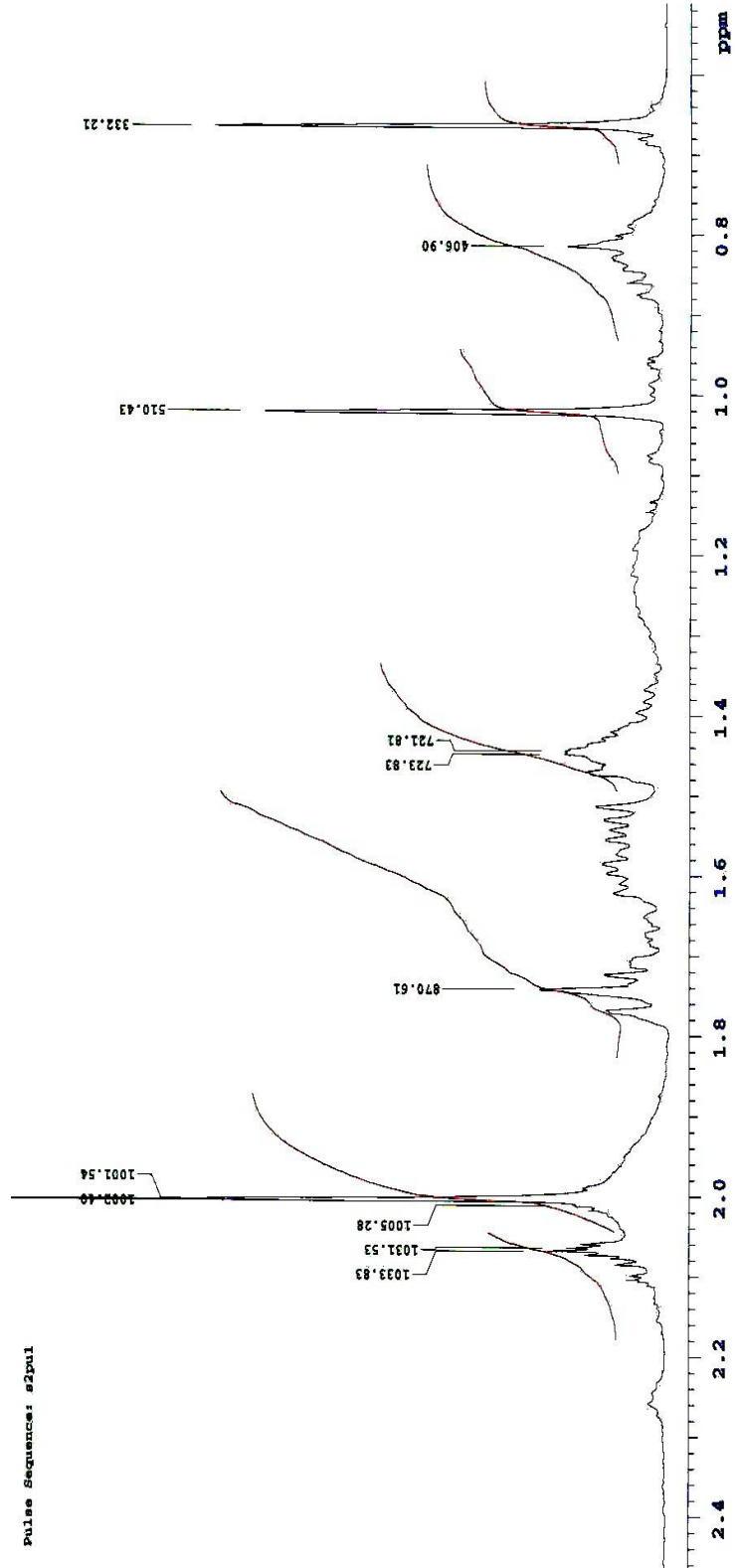
Bileşiğin alınan ¹H NMR spektrumunda (şekil.2.14 ve 2.15) iki metil sinyali δ 0.66 (Me-20) ve 1.02 (Me-19)' de singletler halinde gözlendi. δ 2.78'de kauren iskeletinin karakteristik H-13 protonu multiplet halinde izlenirken δ 2.97 ve 3.25'de izlenen 12 Hz' lik dubletler C-18 hidroksimetilen grubuna ait AB protonları olarak belirlendi. δ 5.01'de izlenen triplet (J=2 Hz) asetile komşu H-7 protonuna işaret etti. δ 4..22'de gözlenen dar triplete benzeyen genişlemiş singlet H-15 protonuna işaret etti. Daha önce benzer bir kaurende yine C-15 deki α -OH yani β -H ile benzer bölünme şeklini vermesi nedeniyle hidroksilin sterokimyası α olarak belirlendi. Ekzosiklik ift bağ protonları da (H₂-17) δ 5.12 ve 5.28'de singletler halinde izlendi. Bu piklerin H-17 protonlarına ait olduğu belirlendi.

Bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda (şekil.2.16) 3 metil, 9 metilen, 5 metin, 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki gözlendi. 71.02 ppm' de izlenen metin karbon sinyali bu karbonun oksijene komşu olan C-7 karbonuna işaret etti. Metil karbonları 18.14, 18.72 ppmlerde gözlenirken asetil metili 21.8 ppm' de gözlendi. Hidroksil taşıyan C-18 karbonu ve C-15 karbonu ise 71.21 ve 70.36 ppm'ler de gözlendi. Kauren iskeleti için karakteristik olan ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise 110.0 ve 156.13 ppm' de gözlendi.

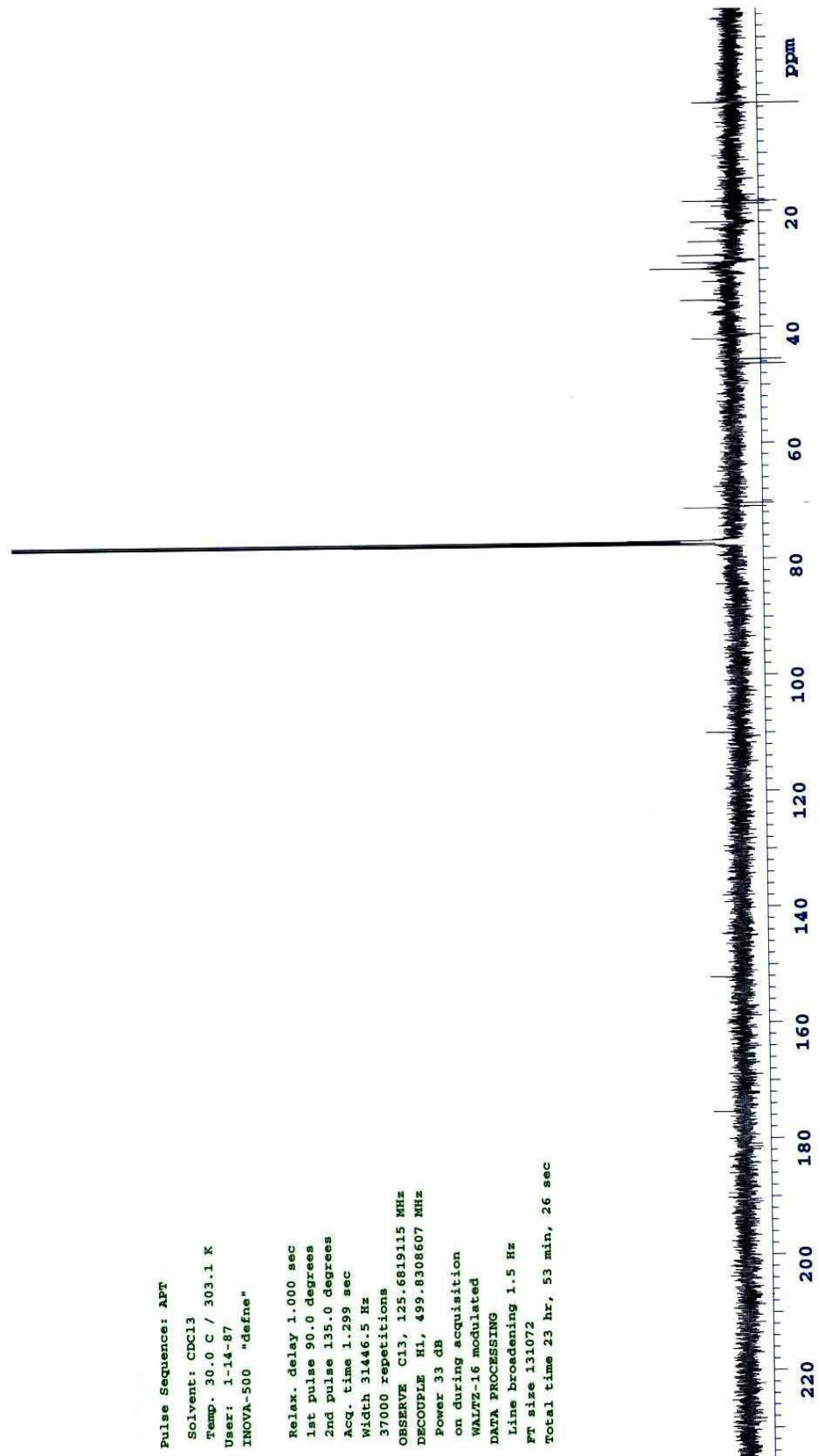
Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en olduğu belirlendi [78].



Şekil 2.14 *Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en* Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 2.15 *Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en* Bileşinin Metil Kısmı ^1H NMR Spektrumu



Şekil 2.16 *Ent-7α*-asetoksi-15β,18-dihidroksikaur-16-en Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Sideiritis türleri genellikle kauren diterpenleri içerirler [79-85]. Bu çalışmada dünyada sadece Türkiye de yetişen endemik bir tür olan *Sideritis tmolea* bitkisinin diterpen bileşikleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda 5 tane bilinen diterpen bileşiği izole edilmiştir. Elde edilen diterpenler de başlıca *ent*-kauren iskeletine sahip yapılar olup büyük ölçüde birbirlerine benzemektedirler.

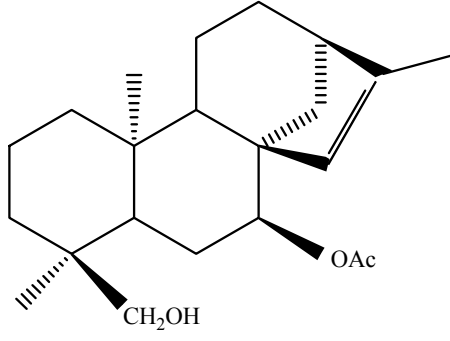
Bitki çiçeklenme döneminde toplandı ve gölgede kurutulan çiçekli herbaları küçük parçalar haline getirilerek oda sıcaklığında uygun çözücülerle iki hafta süreyle ekstre edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstratlerden ham ekstratlar elde edildi.

Ham ekstratların miktarına göre seçilen kolon yardımı ile kolon kromatografisi uygulandı ve ham ekstratlar fraksiyonlarına ayrıldı. Fraksiyonlar miktarlarına göre silikagel kaplı hazır alüminyum plaklara tatbik edilerek uygun çözücü sisteminde yürütüldü. Maddelere ait lekeler incelendi ve benzer fraksiyonlar birleştirildi. Miktarı fazla olan fraksiyonları ayırmak için tekrar kolon kromatografisinden yararlandı. Miktarı daha az olan fraksiyonları ayırmak için ise preparatif ince tabaka kromatografisi kullanıldı.

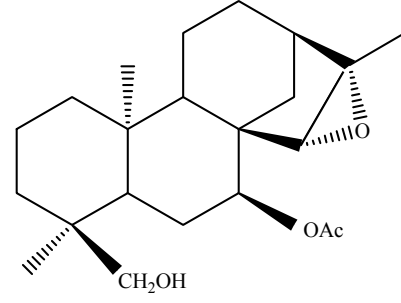
Saf olarak elde edilen maddelerin yapı tayininde spektral yöntemlerden yararlanmış, bu amaçla IR spektrumları alınmış, tek ve çift dimensiyonlu NMR (^1H , ^{13}C , BB, APT ve DEPT) teknikleri kullanılmış, ve kütle spektrumları alınarak molekül ağırlıkları ve bunlara karşılık gelen kapalı formülleri belirlenmiştir. Bilinen bileşikler ince tabaka kromatografisiyle standartlarla mukayese edilmiş ve yapıları tayinleri yapılmıştır.

Elde edilen maddelerin yapıları; B1: Siderol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), B2 : 7-Asetoksi sideroxol (*ent*-7 α -asetoksi -18-hidroksi-15 β ,16 β epksikauran), B3: *ent*-7 α ,15 β -18-trihydroxykaur-16-ene, B4: Athonolone (*ent*-7 α -

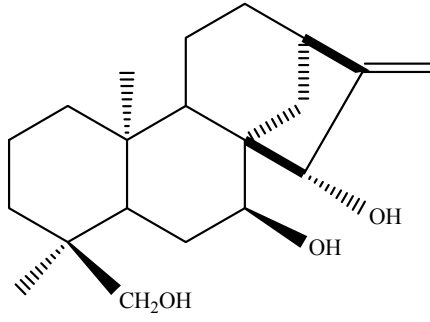
17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on), B5: Ent-7 α -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en olarak belirlendi (Şekil 2.17)



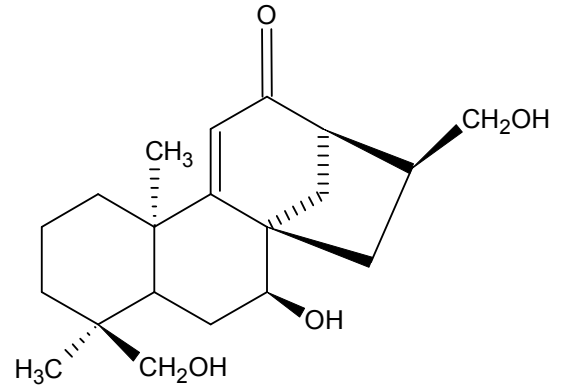
B1



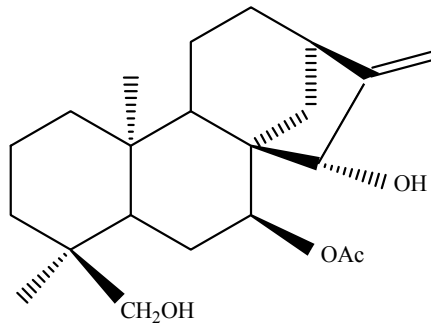
B2



B3



B4



B5

Şekil 2.17 *Sideritis tmolea* bitkisinden elde edilen bileşikler

KAYNAKÇA

[1] Mill, M., *Sideritis* L., in Flora of Turkey and East Aegean Islands, (ed.) Davis, P. H., vol. 7, University Press, Edinburgh, (1982), p.193.

[2] Huber-Morath, H. , *Sideritis* L., Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Davis, P.H., Mill, R.R., Tan Kit (eds.), vol. 7, University Press, Edinburgh, (1988), p. 178-179.

[3] Duman, H., *Sideritis* L. in Flora of Turkey and East Aegean Islands (Supplement 2), Güner A, Özhatay, N., Ekim, E., Baser, K.H.C. (eds), vol. 11, University Press, Edinburgh , (2000), p. 5-201.

[4] Baytop T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, İ.Ü. Yayınları, İstanbul, (1984).

[5] Başer, K.H.C., Tümen, G., Çakır, H., Kaya, A., Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Palinolojik Çalışmalar, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Botanik, Fırat Üniversitesi, Elazığ, (24-27 Haziran 1997), p. 53-57.

[6] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Ed. K. H. C. Başer, Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, (16- 19 Mayıs 1991), p. 371.

[7] Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü (ETAE), Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Şubesi Çalışmaları, Dağ çayı (*Sideritis* spp.), 10 no’lu tanıtım broşürü, <http://www.aari.gov.tr/etae-yayin/tanitim-bro/10-tab-tanitim-bro.pdf>. (18.Aralık.2006).

[8] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., (ed.) Başer, K. H.C., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, (16-19 Mayıs 1991), p. 88.

[9] Yeşilada, E., Ezer, N. The antiinflammatory activity of some *Sideritis* species growing in Turkey, V. 27, *Int. J. Crude Drug Res.*, (1989), p. 38-40.

[10] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N., Başer, K.H.C. Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice, V. 10, *Phytother. Res.*, (1996), p. 70-73.

[11] Sezik, E. Ezer, N. Türkiye’de Halk İlacı ve Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar 1. *Sideritis congesta* Davis & Huber-Morath, Doğa Bilim Dergisi Tıp 7, (1983), p. 163.

[12] Kaya, A., Türkiyede Yetişen *Acinos* Miller Türleri Üzerinde Morfolojik Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (Şubat 1997).

[13] Tabanca, N., Kırımer, N., Başer, K.H.C., The Composition of Esantial oils from two varieties of *Sideritis erythrantha* var. *erythrantha* and var. *cedretorum*, *Turk J Chem* 25, (2001), p. 201-208.

[14] Kırımer, N., Tabanca, N., Özek T., Başer, K.H.C., Tümen, G., Composition of Essential Oils from Two Endemic *Sideritis* species of Turkey, *Khim.Prir.Soedin* 1, (1999), p. 76-80.

[15] Kırımer, N., Tabanca, N., Tümen, G., Duman, H., Başer, K.H.C., Composition of the Essential Oils of Four Endemic *Sideritis* Species from Turkey, vol 14, *Flavour Fragr. J.*, (1999), p. 421-425.

- [16] Kırırmer, N., Tabanca, N., Özek T., Tümen, G., Başer, K.H.C., Essential Oils of Annual *Sideritis Species* growing in Turkey, *Pharmaceutical Biology* 38, (2000), p. 106-111.
- [17] Kırırmer, N., Tabanca, Başer, K.H.C., Tümen, G., Composition of the Essential Oil of *Sideritis congesta* P.H.Davis et Hub.-Mor., vol. 13, *J.Essent. Oil Res.*, (2001), p. 132-133.
- [18] Kırırmer, N., Tabanca, N., Özek, T., Başer, K.H.C., Tümen, G., Duman, H., Composition of the Essential Oils From Five Endemic *Sideritis* species, vol. 15, *J.Essent. Oil Res.*, (2003), p. 221-225.
- [19] Kırırmer, N., Başer, K.H.C., Demirci, B., Duman, H., Essential oils of *Sideritis* species of Turkey belonging to section *Empedoclia*, vol. 40 (1), *Chem.Nat.Comp.*, (2004), p. 19-23.
- [20] Başer, K.H.C. Bondi, M.L., Bruno, M., Kırırmer, N., Piozzi, F., Tümen, G. and Vasallo, N., An Ent-Kauren From *Sideritis* Huber –Morathii, *Phytochemistry*, vol. 43, No. 6, (1996) p. 1293-1295.
- [21] Başer, K.H.C., Aromatic Biodiversity Among the Flowering Plant Taxa of Turkey. *Pure Appl. Chem.* 74, (2002), p. 527 –545.
- [22] Özcan, M., Chalchat, J.C., Akgül, A., Essential Oil Composition of Turkish Mountain Tea (*Sideritis* spp.), *Food Chemistry* 75, (2001), p. 459-463.
- [23] Bondi, L. M., Bruno, M., Piozzi, F., Başer, K.H.C., Simmonds, S.J., Diversity and Antifeedant Activity of Diterpenes from Turkish Species of *Sideritis*, *Biochemical Systematics and Ecology*, vol. 28, (2000), p. 299- 303.
- [24] Akcos, Y., Ezer, N., Calis, I., Demirdamar, R., Tel B.C., “Polyphenolic Compounds of *Sideritis lycia* and their anti-inflammatory activity”, *Pharmaceutical Biology*, vol. 37/2, (1999), p. 118-122.

- [25] Aydın, S., Öztürk, Y. and Başer, K.H.C., Investigation of *Origanium ornites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity, vol. 10, *Phytoterapy Res.*, (1986), p. 342-344.
- [26] Çarıkçı, S., *Sideritis condensata Boiss. & Heldr* Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (2005).
- [27] Ertaş, A., Endemik İki *Sideritis* Türü *Sideritis Arguta* ve *S. Congesta*'nın Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (2005).
- [28] P.H.Davis, *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, vol. 10, Univ. Press, Edinburg, (1998).
- [29] P.H.Davis, *Flora of Turkey*, vol 7, Univ. Press, Edinburg, (1982), p. 187-188.
- [30] Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Özek, T., Başer, K.H.C. and Tümen, G., "Composition of The Essential Oil of *Sideritis Condensata* Boiss. et Heldr." *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 11, (1996), p. 315–317.
- [31] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N., Başer, K.H.C., vol. 10, *Phytother Res.*, (1996), p. 70.
- [32] http://www.heilpflanzenwelt.de/kraeutergarten/2004_05_bergtee_dag_cayini.htm, (2006).
- [33] *Eight Peak Index of Mass Spectra*, 3rd edn., vol. 1-7, Royal Society of Chemistry, London (1986).

[34] Akçay,Y., Ezer,N., Edit., Çoşkun, M., R., Tel B.C., 4-O-Metilhipoletin-7-Asetilglukopiranozit ve Antienflamatuar Aktivitesi, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Ankara Üniversitesi, Ankara, (1997), p. 555.

[35] Gören, A.,C., Bazı *Sideritis* (*Sideritis Argyrea*, *Sideritis Dichotoma*, *Sideritis Trojana*) Türlerinin Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (2002).

[36] The Free Encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Terpene> , (2006).

[37] Finar, J.L., D.Sc., Ph.D.,ARIC, “Stereochemistry and The Chemistry of Natural Products”, Organic Chemistry, vol. 2, Chp:8, Longman, Fifth Edition, (1975), p. 354-358,440-441,451,459.

[38] Kılıç, T., *Sideritis Lycia* ve *Sideritis Leptoclada* Türlerinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (2002).

[39] Marinelli, E., De Pace, F.M., Ricci, L., Oddo Persano, L., Use of Different Formulated with Thymol for Summer Treatment Antivarroa in a Mediterranean Environment, Experimental Institute for Agricultural Zoology, Section of Bee Keeping, Roma.

[40] Semba RD., Vitamin A as "Anti-Infective" Therapy, 1920–1940, Journal of Nutrition. (1999) 129, 783-791.

[41] <http://www.onsayfa.com/forum/kimya/36687-vitaminler.html>, (Kasım.2006).

[42] http://www.lezzet.com.tr/saglik_guzellik/00788, (Kasım.2006).

[43] <http://www.diyetce.com/beslenme/vitaminler/al.html>, (Kasım.2006).

- [44] McMurry, J., Organic Chemistry, Fourth Edition, Brooks Cole Publishing Company, Chapter 28, (1986), p. 1099-1123.
- [45] Bruce Yurkanis, P., Organic Chemistry, Second Edition, Chapter 23, Prentice Hall, (1998).
- [46] Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., Ed. Balado, Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, D., Williams & Wilkins, USA, (1996), p:81-107.
- [47] Sakar, M.k., Tanker, M., “Fitokimyasal Analizler”, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yay. No:67, (1991), p.181.
- [48] Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay. No:65, (1990), p. 282-284, 287, 300, 317, 332, 343-344.
- [49] J.L. Simonsen, The Terpenes Volume 1 (2nd edition), Cambridge University Press, (1947).
- [50] J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, Natural Products, Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, UK, (1994), p. 308-309.
- [51] J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, Natural Products, , Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, UK, (1994), p. 309-311.
- [52] Gören, N., Tahtasakal, E., Krawec, M. And Watson, W.H., “A Guanolide from *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium*”, Phytochemistry, 42/3, (1996), p. 757-760.
- [53] Gören, N., “Eudesmane-type sesquiterpenes from *Tanacetum praeteritum aucheranum*”, Phytochemistry, 42/3, (1996), p. 747-749.
- [54] Gören, N., Kırmızıgül, S. and Zdero, C., “A Farnesol Derivate From *Tanacetum aucheranum*”, Phytochemistry, 44/2, (1997), p. 311-313.

- [55] Öksüz, S., and Topçu, G., “ A Eudesmanolide and Other Constituents from *Inula graveolens*”, *Phytochemistry*, 31, (1992), p. 195.
- [56] Topçu, G., Öksüz, S., Herz, W., Diaz, J.G., “Structurally Related Guaianolides from *Inula thapsoides*”, *Phytochemistry*, 40, (1995), p. 1717.
- [57] Solomons, G., Fryhle, C., Ed. Okay, G., Yıldır, Y., *Organik Kimya*, 7.basımdan Çeviri, İstanbul (2002), p. 1152-1155.
- [58] E. J. Corey, Rajat B. Mitra, and Hisashi Uda, "Total Synthesis of d,l-Caryophyllene and d,l-Isocaryophyllene", *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (3), (1964), p. 485-492.
- [59] <http://www.answers.com/topic/cedrene>, (Aralık.2006).
- [60] <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1032351.html>, (Aralık 2006).
- [61] Naffa, P., Ourisson, G. *Bulletin de la Société chimique de France*, (1954), p. 1410.
- [62] Mirov, N., T., *The Terpenes (In Relation to the Biology of Genus Pinus)*, vol. 17, *Annual Review of Biochemistry*, (Haziran 1948), p. 521-540.
- [63] <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1020031.html>, (2006).
- [64] <http://www.camphor-allied.com/pdf/Longifolene.pdf>, (Aralık.2006).
- [65] Devon, T.K., Scott, A.I., *Handbook of Naturally Occuring Compounds, Terpenes*, vol. II, Academic Press, (1992).
- [66] Ulubelen, A., Topçu, G., “Chemical and Biological Investigations of *Salvia* Species Growing in Turkey”, *Studies in Natural Product Chemistry, Structure and Chemistry*, vol. 20, Part F, Elsevier Science, (1998), p. 659-718.

[67] Ulubelen, A., Topçu, G. And Kolak, U., “Chemical and Biological Evaluation of Genus *Teucrium*” Bioactive Natural Products (part D) in Studies in Natural Product Chemistry, vol. 23, Elsevier Science, (2000) p. 591-648.

[68] Hanson, J.R., “Diterpenoids”, Natural Product reports, 15, (1998), p. 93-110.

[69] http://www.lovelyhealth.com/squalene_squalen.htm, (Aralık.2006).

[70] Di Mascio P, Kaiser S, Sies H., "Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher", 274 (2), Archives of Biochemistry and Biophysics, (1989), p. 532–538.

[71] Breton, J.L., Gonzalez, A.G., Rocha, J.M., Panizo, F.M., Rodriguez, B. and Valverde, S, *Tetrahedron Letters*, (1969), p. 599.

[72] Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A., Paternostro, M.P., Rodriguez, B. and Valverde, S., *Chem. Ind.*, (1971), p. 962.

[73] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Fernandez, C. and Arteaga, J.M., “Diterpenes from *Sideritis dendrochahorra* and *S. cystosiphon*”, *Phytochemistry*, vol. 26/3, (1987), p. 775-777

[74] Fraga, B.M., Hanson, J.R., Hernandez, M.G. and Sarah, F.Y., “ The Microbiological Transformation of Some *Ent*-Kaur-16-ene,7-,15-and 18-Alcohols by *Gibberella fujikuroi*”, *Phytochemistry*, vol. 19, (1980), pp: 1087-1091.

[75] Venturella, P., Bellino, A., Piozzi F., “Diterpenes from *Sideritis theezans*” *Phytochemistry*, vol. 14/5-6, (1975), p. 1451-1452.

[76] Lopez Gomez, M.A., Marquez, C., Rabanal, R.M. and Valver, S. *An.Quim.*, vol. 75, (1979), p. 911.

- [77] Gören, A.,C., Bazı *Sideritis* (*Sideritis Athoa papanikolau* et kokkini bitkisinin Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Yapı Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (1997).
- [78] Venturella, P. and Bellino, A., “Eubotriol and Eubol, New Diterpenes from *Sideritis euboica*”, vol. 33/10, *Experientia*, (1977), p. 1270-1271.
- [79] Gonzalez A.G., Fraga, B.M., Hernandez M.G. and Luis, J.G., ‘ Constituents of Labiatae. 17. New Diterpenes from *Sideritis candicans* ’, *Phytochemistry*, vol. 12/11, (1973), p. 2721-2723.
- [80] Fraga B.M., Hernandez M.G., Santana J.M.H., Arteaga J.M., ‘Diterpenes from *Sideritis sventenii* and *Sideritis cystosiphon*’ *Phytochemistry*, vol. 29/2, (1990), p. 591-593.
- [81] Cabrera, E., Garcia-Granados, A., Bruaga, A.S.D., Bruaga J.M.S., ‘Diterpenes from *Sideritis hissuta* ssp. *nivalis* ’ *Phytochemistry*, **22/12**, (1983), pp: 2779-2781
- [82] Algarra, J., Garcia-Granados, A., Bruaga, A.S.D., Bruaga J.M.S., ‘Diterpenes from *Sideritis varoi*’ *Phytochemistry*, vol. 22/8, (1983), p. 1779-1782.
- [83] Queseda, G.D.T., Rodriguez, B. And Valverde, S., *An. Quim.*, vol. 68, (1972), p. 1467.
- [84] Carrascal, M.I., Rabanal, R.M., Marquez, C. And Valverde, S., *An. Quim.*, vol. 74, (1978), p. 1547.
- [85] Queseda, G.D.T., Rodriguez, B. And Valverde, S., ‘Constituents of *Sideritis* 15 Diterpenes from *Sideritis lagascana* and *Sideritis valverdei*’ *Phytochemistry*, vol. 13/9, (1974), p. 2008-2008.