

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

*SİDERİTİS GÜLENDAMİ H.DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU BİTKİSİNİN
DİTERPEN BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ*

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet KARAHAAN

Balıkesir, Ağustos-2007

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

*SİDERİTİS GÜLENDAMİ H.DUMAN & F .A. KARAVELİOĞLU BİTKİSİNİN
DİTERPEN BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ*

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet KARAHAAN

Tez Danışmanı : Yrd.Doç. Dr. Turgut KILIÇ

Sınav Tarihi : 08.08.2007

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

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

: Yrd. Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU (BAÜ)

Balıkesir, Ağustos-2007

ÖZ

***SİDERİTİS GÜLENDAMI H. DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU BİTKİSİNİN
DİTERPEN BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ***

Ahmet KARAHAN

Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

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

Balıkesir, 2007

Bu çalışmada, sadece Türkiye’de Sivrihisar-Afyon bölgesinde yetişen *Sideritis gülendami* H. DUMAN & F .A. KARAVELİOĞLU bitkisinin diterpenik bileşiklerinin elde edilmesi ve bunların kimyasal yapılarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla *Sideritis gülendami* bitkisinden aseton ve metanol ekstraktları hazırlanmış ve bu ekstraktlardan kromatografik yöntemlerle izole edilen bileşikler saflaştırılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapıları; **Linearol** (*ent*-3 β ,7 α -hidroksi,18-asetoksikaur-16-en), **Siderol** (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en), **Athonolone** (*ent*-7 α ,17,18-trihidroksi,9(11)-en-12-on) olarak belirlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapı tayinleri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisinden yararlanılarak belirlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Sideritis gülendami* / *Labiatae* /diterpen

ABSTRACT

ISOLATION AND STRUCTURE DETERMINE OF DITERPENE COMPOUNDS OF *SIDERITIS GULENDAMI* H. DUMAN & F .A. KARAVELIOGLU

Ahmet KARAHAN

Bahkesir University, Institute of Science Department of Chemistry

(Master Degree Thesis / Supervisor: Assist. Prof. Dr. Turgut KILIC)

Bahkesir, 2007

In this study, diterpenic compounds of *Sideritis gulendami* H. DUMAN & F. A. KARAVELIOĞLU plant were aimed to isolate from acetone and methyl alcohol extracte of whole plant which grows only in Sivrihisar-Afyon region in Turkey. The structures of compounds were determined spectroscopic analyses.

The structures of the isolated diterpenes, **Linearol** (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene), **Siderol** (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), Sideridiol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) **Athonolone** (*ent*-7 α ,17,18-trihidroksi,9(11)-en-12-on)

The structral determination of obtained compounds were done by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy.

KEYWORDS: *Sideritis gulendami/ Labiatae / diterpene*

İÇİNDEKİLER	Adı	Sayfa No
ÖZ		ii
ABSTRACT		iii
İÇİNDEKİLER		iv
ŞEKİL LİSTESİ		vi
ÇİZELGE LİSTESİ		viii
SEMBOL LİSTESİ		ix
ÖNSÖZ		x
1	GİRİŞ	1
1.1	Bitkilerin Özellikleri	2
1.1.1.	Labiata (Lamiaceae) Familyası	2
1.1.2.	<i>Sideritis</i> cinsi	2
1.1.2.1	<i>Sideritis gülendami</i> H.DUMAN & <i>F .A. KARAVELİOĞLU</i>	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	9
1.3.1.2.	Monoterpenler	12
1.3.1.2.1.	Asiklik Monoterpenler	15
1.3.1.2.2.	Monosiklik Monoterpenler	15
1.3.1.2.3.	Bisiklik Monoterpenler	16
1.3.1.3.	Seskiterpenler	17
1.3.1.3.1.	Asiklik Seskiterpenler	20
1.3.1.3.2.	Monosiklik Seskiterpenler	20
1.3.1.3.3.	Bisiklik Seskiterpenler	21
1.3.1.3.4.	Trisiklik Seskiterpenler	21
1.3.1.4.	Diterpenler	21
1.3.1.4.1.	Asiklik Diterpenler	25
1.3.1.4.2.	Monosiklik Diterpenler	25
1.3.1.4.3.	Bisiklik Diterpenler	26
1.3.1.4.4.	Trisiklik Diterpenler	26
1.3.1.4.5.	Tetrasiklik Diterpenler	27

1.3.1.5.	Triterpenler	27
1.3.1.5.1.	Tetrasiklik Triterpenler	28
1.3.1.5.2.	Pentasiklik Triterpenler	29
1.3.1.6.	Tetraterpenler	29
1.3.1.7.	Politerpenler	31
2.	DENEYSEL BÖLÜM	32
2.1.	Materyal	32
2.1.1.	Bitkisel Materyal	32
2.1.2.	Kimyasal Materyal	32
2.2.	Yöntem	32
2.2.1.	Ekstraksiyon	33
2.2.2.	Kromatografi	33
2.2.2.1.	Kolon Kromatografisi	33
2.2.2.2.	İnce Tabaka Kromatografisi	34
2.2.2.3.	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	34
2.3.	Spektroskopik Yöntemler	35
2.3.1.	NMR	35
2.3.2.	Kütle Spektroskopisi	35
2.4.	Kullanılan Belirteçler	35
2.4.1.	Serik Sülfat Çözeltilisinin Hazırlanması	35
2.5.	Bulgular	36
2.5.1.	<i>S. gülendami</i> ' den Elde Edilen Bileşikler	36
2.5.1.1.	<i>S. gülendami</i> Bitkisinin Çalışma Şeması	37
2.5.1.2.	B1 Bileşiği	45
2.5.1.3.	B2 Bileşiği	52
2.5.1.4.	B3 Bileşiği	60
3.	SONUÇ ve TARTIŞMA	67
4.	KAYNAKÇA	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Numarası	Adı	Sayfa
Şekil 1.1	S. Gülendami bitkisinin resmi	4
Şekil 1.2	İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi	11
Şekil 1.3	Bazı Monoterpenler	13
Şekil 1.4	Monoterpenlerin Biyosentez Şeması	14
Şekil 1.5	Bazı Seskiterpen Yapıları	18
Şekil 1.6	Seskiterpenlerin Biyosentezi	19
Şekil 1.7	Diterpenlerin Biyosentezi İçin Önerilen Mekanizmalar	23
Şekil 1.8	Labdan, pimarın, abietan, kauren ve beyeren Diterpenlerin Numaralandırılması	24
Şekil 2.1	Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu	46
Şekil 2.2	Siderol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	47
Şekil 2.3	Siderol Bileşiğinin ¹³ C Spektrumu	48
Şekil 2.4	Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu	49
Şekil 2.5	Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu	50
Şekil 2.6	Siderol Bileşiğinin EIMS Spektrumu	51
Şekil 2.7	Linearol Bileşiğinin IR Spektrumu	53
Şekil 2.8	Linearol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	54
Şekil 2.9	Linearol Bileşiğinin ¹³ C Spektrumu	55
Şekil 2.10	Linearol Bileşiğinin DEPT Spektrumu	56
Şekil 2.11	Linearol Bileşiğinin HMQC Spektrumu	57
Şekil 2.12	Linearol Bileşiğinin COSY Spektrumu	58

Şekil 2.13	Linearol Bileşiğinin EIMS Spektrumu	59
Şekil 2.14	Athonolone Bileşiğinin IR Spektrumu	61
Şekil 2.15	Athonolone Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	62
Şekil 2.16	Athonolone Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	63
Şekil 2.17	Athonolone Bileşiğinin HMQC Spektrumu	64
Şekil 2.18	Athonolone Bileşiğinin COSY Spektrumu	65
Şekil 2.19	Athonolone Bileşiğinin HRMS Spektrumu	66
Şekil 3.1	Sideritis gülendami bitkisinden elde edilen bileşikler	68

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge Numarası	Adı	Sayfa
Çizelge 1.1	Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları	5
Çizelge 1.2	Terpenlerin Sınıflandırılması	8
Çizelge 2.1	Siderol bileşiğinin IR verileri	45
Çizelge 2.2	Siderol bileşiğinin ¹ H-NMR verileri	45
Çizelge 2.3	Siderol bileşiğinin ¹³ C-NMR verileri	45
Çizelge 2.4	Linearol bileşiğinin IR verileri	52
Çizelge 2.5	Linearol bileşiğinin ¹ H-NMR verileri	52
Çizelge 2.6	Linearol bileşiğinin ¹³ C-NMR verileri	52
Çizelge 2.7	Athonolone bileşiğinin IR verileri	60
Çizelge 2.8	Athonolone bileşiğinin ¹ H-NMR verileri	60
Çizelge 2.9	Athonolone bileşiğinin ¹³ C-NMR verileri	60

SEMBOL LİSTESİ

Simgesi	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		
db	Dublet		
M	Multiplet		

ÖNSÖZ

TUBİTAK Temel Araştırma Grubu tarafından desteklenen TBAG 105T430 no'lu proje kapsamındaki Yüksek Lisans çalışmamı tamamlamanın mutluluğu üzerimdeyim. Projeye sağlamış olduğu katkılardan dolayı TUBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubuna,

Çalışma süresince yardımlarından dolayı danışman hocam Yrd. Doç. Dr. TURGUT KILIÇ'a ve Proje süresince desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN ve Yrd. Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım,

Bu çalışma vesilesiyle tanıştığım ve engin bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Gülendam TÜMEN ve Yrd. Doç. Dr. Tülin AŞKUN'a

Laboratuvar çalışmalarım, günlük hayatımda, her türlü derdimde ve sevincimde bana ortak olan Arş. Gör. Sedat KARABULUT'a

TEŞEKKÜRLER...

Ağustos, 2007

Ahmet KARAHAN

1. GİRİŞ

Sideritis (Labiatae = Lamiaceae) türleri, başta Akdeniz havzası olmak üzere yeryüzünün bütün bölgelerinde yayılmış, yaklaşık olarak 170-250 cins ve 3000-3500 tür ile temsil edilmektedir [1-3]. Türkiye’ de ise 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 [4-6]. Bunlardan 36 tür, 4 alt tür ve iki varyete endemiktir. %77’lik endemizm oranı ile *Sideritis* cinsi Türkiye’de yetişen bitkiler arasında en yüksek endemizme sahip olan cinslerden birisidir.

Sideritis türlerinin herbası çay ve halk ilacı olarak eskiden beri kullanılmaktadır. Bu türün gerek Türkiye gerekse Avrupa folklorik tıbbında, çay veya tonik olarak soğuk algınlıklarında, sindirim sistemi bozukluklarında, tansiyonu düşürmede, sinir sistemi bozukluklarında etkili olduğu bilinmekte olup halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [7-9]. Ayrıca son yıllarda antioksidan özelliği nedeniyle Avrupa’da bu bitkiye karşı olan ilgi ve talep artmaktadır [10].

Türkiye’de *Sideritis* türleri üzerinde biyolojik aktivite çalışmalarının [11-13] yanı sıra bazı morfolojik, anatomik ve palinolojik çalışmalar yapılmıştır [8, 14-15]. *Sideritis* türlerinin uçucu yağları üzerindeki araştırmalar Türkiye’de yetişen çoğu türler üzerinde tamamlanmasına [16-25] rağmen, uçucu olmayan bileşenlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar azdır [23, 26-27]. Diğer taraftan *Sideritis* türlerinin diterpenlerinin morfolojik, anatomik ve aktivite araştırmaları üzerinde yapılan çalışmalar da son yıllarda ivme kazanmıştır [24]. Ayrıca Türkiye’de bazı *Sideritis* türlerinin sulu ekstraktları üzerinde yapılan çalışmalar, bu türlerin farelerde sinir sistemi stimulanı ve antistres aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir [12-13, 28].

Bu çalışmanın amacı Türkiye için endemik bir bitki olan *Sideritis gülendami* H. DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU bitkisini diterpen bileşikleri bakımından incelemek ve yapılarını belirlemektir.

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 Avusturalya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [15].

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 Avusturalya kıtaları) bulunmaktadır. Bunlardan *Scutellaria* ve *Teucrium* en yaygın örnekleri oluşturmaktadır [15].

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 sayısı 558'e takson sayısı ise 742'ye çıkmıştır [15].

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 .

1.1.2 *Sideritis* Cinsi

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 túbünü 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 túbü kaliks içinde, bilabiat, üst dudak hemen hemen dik, tam ya da iki parçalı (trifit) ortadaki daha geniş ve daha derin, stamenler 4 didinam, korolla túbü içinde, alt stamenler üst stamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuştur. Stilus korolla túbü 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 tüysüzdür [31].

Sideritis cinsi dünyada başlıca Akdeniz Bölgesi olmak üzere Kanarya Adaları'ndan Kafkas'lara uzanan bir yelpazede 150'yi aşkın türle temsil edilmektedir [29-30]. Türkiye Florası 7. cildinde 38 tür ile temsil edilirken [6], 10 ciltte bu sayı 40'a [5] ve son yıllarda tanımlanan türlerle (*S. akmanii*, *S. gülendamiaie*, *S. caesarea*, *S. vuralii*, *S. özkürkii*) [6] 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 [32]

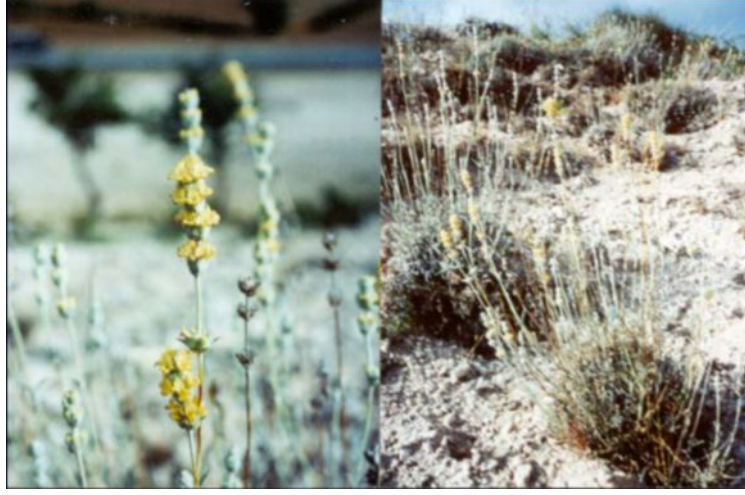
Sideritis cinsinin Türkiye'de rastlanan seksiyonları için tayin anahtarı;

- 1) Bitkiler tek yıllık. Brakterler az çok tam, yaprak gibi. Kaliks az çok 2 dudaklı üst diş alttaki dişten daha büyük. Sect. *Hesiodia* Benth
- 2) Tabanda çok yıllık otlar. Brakterler tam (nadiren en aşağıda serulat. *S. congesta*), sarı, yaprak gibi değil. Kaliks hemen hemen eşit dişli. Sect. *Empedoclia* (Rafin.) Benth [33]

1.1.2.1. *Sideritis gülendami* H. DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU

Boyu 20-60 cm, bitki beyazımsı renkte, basit veya dallanmış olup, yoğun, basık, beyaz-yümsü görünüşlü tüy örtüsüne sahiptir [34]. Taban yaprakları rozet şeklinde ve çok sayıdadır. Orta gövde yaprakları genellikle linear, 1-6 x 0.4-0.5, çiçek durumu basit ya da dallanmış vertisillastrumlardan, 2-8 adet, oluşmuş, 6 çiçekli 1-6 cm aralıklıdır. Orta brakteler orbikulardan kordata kadar değişen şekillerdedir,

0-6 -1.2 x 0.6-0.8 cm, akumen 0.6 cm. Kaliks, 7-9, dişleri kısa triangular-lanseolat, 2-3 mm. Korolla sarı renkte,11-12 mm, dudak kenarlarında kahverengi çizgili, nutletler triangular-ovoittir. Bitkinin çiçeklenme dönemi Temmuz-Ağustos'tur [34].



Şekil 1.1. *Sideritis gülendami* H. DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU Eskişehir-Sivrihisar-Afyon yolu 10. km'de Aşağıkepen Köyü'nün güney doğusu (jipsli 900-950 m)

1.2. *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Sideritis türleri aromalarından dolayı Türkiye'de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılmaktadır[35]. Halk tıbbında *Sideritis* türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcısı, antitusif, sindirim sistemi düzenleyici ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir[36-37]. Son çalışmalar Türkiye'deki beş *Sideritis* türünün sulu ekstraktlarının farelerde sinir sistemi uyarıcısı veya antistres aktiviteleri olduğunu göstermiştir[38]. Bazı *Sideritis* türlerinin antienflamatuar etkileri olduğu ve romatizma tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Yine bazı *Sideritis* türlerinin antibakteriyel 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 [39].

Sideritis türlerinin yetiştikleri bölgeler ve kullanıldıkları bölgelerde verilen yöresel adları Çizelge 1.1'de görülmektedir [8].

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. gülendami</i>	Dağ çayı	Eskişehir, Afyon
<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

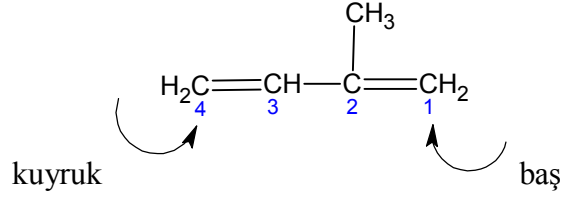
İnsanlar, geçmişten günümüze, bitkilerden organik bileşikler izole etmektedirler. Bitki yavaşça ısıtıldığında ya da buhar destilasyonuna tabi tutulduğunda, *uçucu yağlar* olarak bilinen kokulu bileşiklerin bir karışımı elde edilir [40]. Uçucu yağlar parfümeride yaygın olarak kullanılmaktadır. Uçucu yağların yapısı aydınlatıldığında ise en önemli bileşenler; Monoterpenlerdir.

Terpenoidler olarak da bilinen Terpenler yaygın olarak bitki aleminde bulunan bir bileşik grubudur [41]. 5 karbonlu izopren moleküllerinden oluşmuşlardır [42]. Uçucu yağlarda bulunan C ve H içeren oksijensiz terpenik maddelere hidrokarbür denilmektedir. Ayrıca doğal olarak bulunan her tür terpenin oksijen içeren türleride vardır ve bunlar temelde alkol, aldehit veya keton formlarıdır. Bunlar ya dallanmış zincir biçimindedir, ya da siklik yapıda (halkalı yapıda) bulunurlar [43]. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000'den fazla terpen yapıları bilinmektedir [44].

Hemen hemen tüm terpenlerin termal bozunmaları izopren molekülünü vermiştir ve bu da doğal olarak bulunan bütün terpenlerin iskelet yapısının izopren ünitesinden oluştuğu fikrine götürmüştür. Bu izopren kuralı olarak bilinir ve ilk Leopold Ruzicka* tarafından gösterilmiştir. 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 [41].

$(C_5H_8)_n$ formülüne uyan terpenler ve oksijenli türevleri bitkisel uçucu yağların belli başlı bileşiklerini oluştururlar. Terpen iki izopren (2-metil-1,3-bütadien) (**1**) molekülünün baş – kuyruk kondenzasyonu sonucu meydana gelmiştir.

* 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

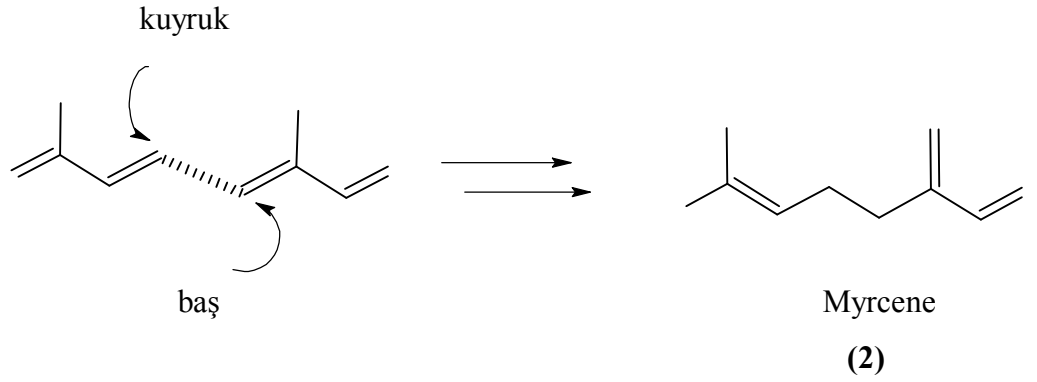


izopren (2-metil-1,3-bütadien)

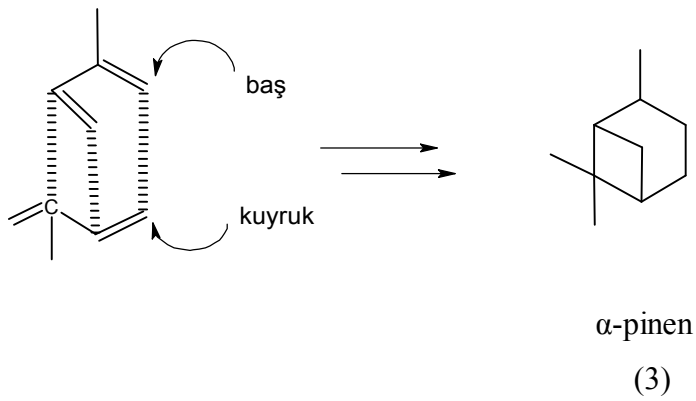
(1)

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 [44].



1.3.1. Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi

Terpenler içerdikleri karbon atomu sayısına göre sınıflandırılırlar. Bundan dolayı iki izopren ünitesinin biyosentezi yoluyla oluşan 10 karbonlu moleküller monoterpenler, 15 karbonlu moleküller seskiterpenler ve 20 karbonlu moleküller ise diterpenler olarak adlandırılırlar.

Çizelge 1.2 Terpenlerin Sınıflandırılması

İzopren 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 [45].

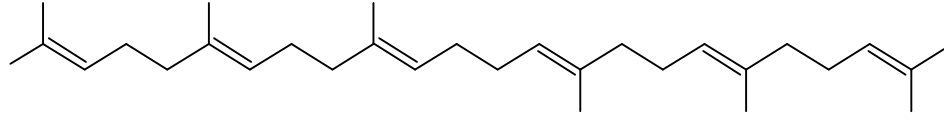
Uçucu terpenler; su buharı destilasyonu ile sürüklenebilen küçük moleküllü monoterpenler ve bazı seskiterpenlerdir.

Uçucu olmayan terpenler; büyük moleküllü seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve politerpenlerdir.

Uçucu yağlarda monoterpen yapısında olan maddelerle, bazı seskiterpenik maddelere rastlanmaktadır. Bunlar uçucu yağların özsuunda 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 [41].

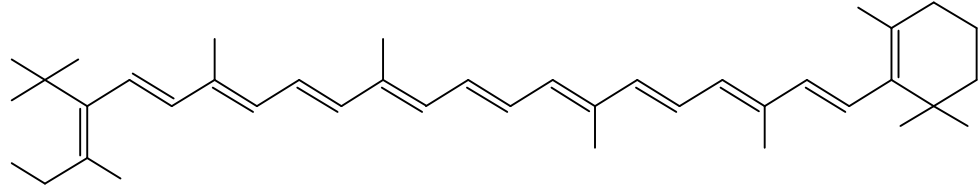
Mono ve seskiterpenler bitkilerde bulunurken, daha yüksek karbonlu Terpenler hem bitkilerde hem de hayvanlarda bulunurlar ve her iki canlı türlerinde de çok

büyük biyolojik öneme sahiptirler. Örneğin, bir triterpen olan squalene (4) steroid ve hormonların yapımında temel taş iken, bir tetraterpen olan β - karoten (5) ise A vitaminin temel kaynağıdır [44]. Bir diterpen olan retinol (6) hayvansal besinlerde bulunan A vitaminin diğer adıdır.



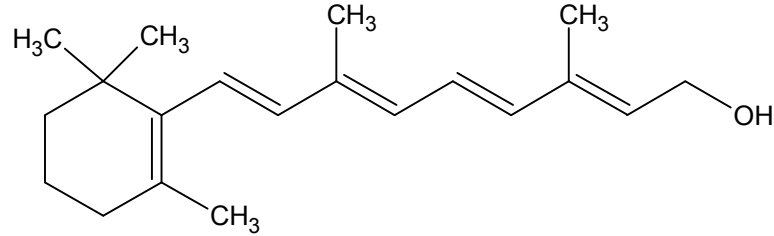
Squalene

(4)



β -carotene

(5)



Retinol

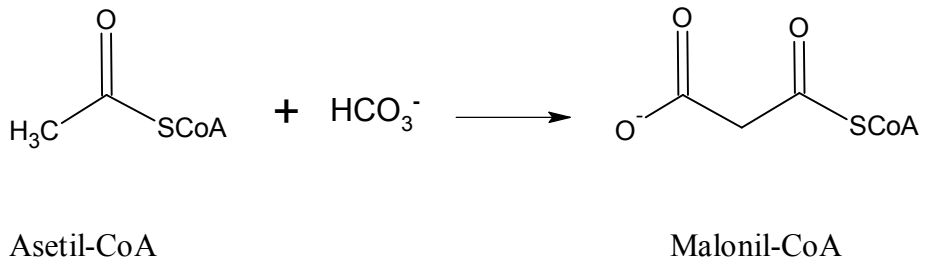
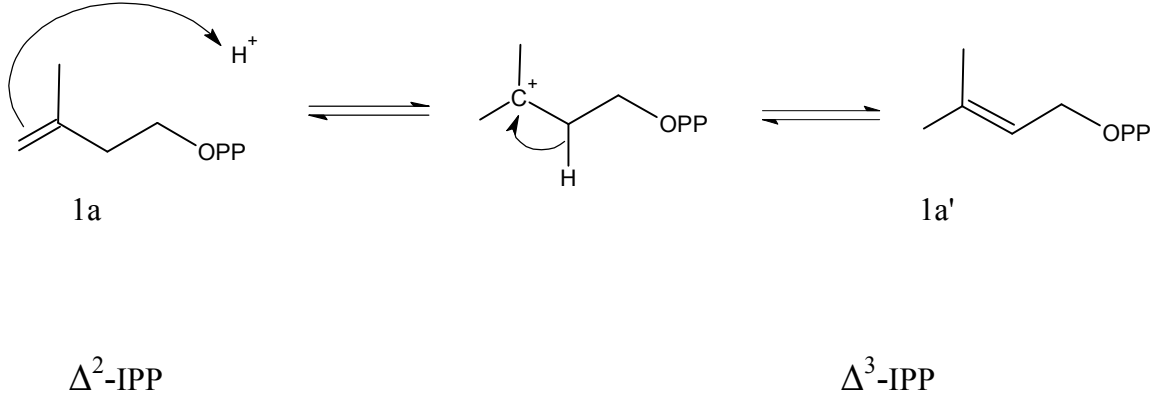
(6)

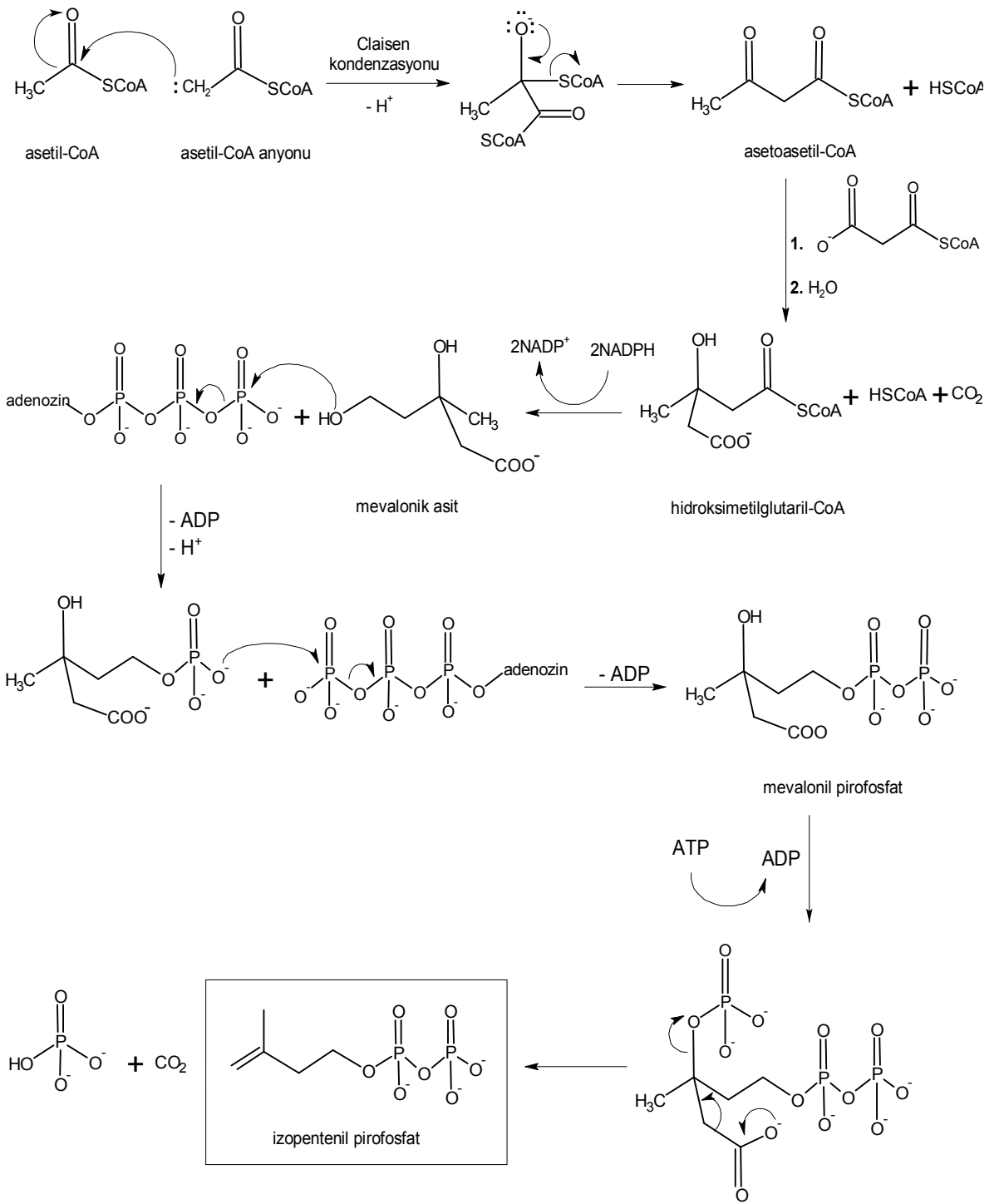
1.3.1.1. İzopentenil pirofosfatın Oluşumu

Terpenlerin oluşumunda izopren birimleri tek başına yeterli değildir. Bundan dolayı izopren molekülü terpenlerin yapısını oluşturabilecek reaksiyon aktivitesine sahip olan izopentini pirofosfat halinde biyosenteze katılmaktadır. Bu olayda öncelikle asetil-CoA bikarbonat anyonu ile Malonil-CoA'yı oluştururken, iki asetil-

CoA molekülü de birbiriyle kondenzasyona uğrayarak asetoasetil-CoA molekülünü oluştururlar. Böylelikle asetoasetil-CoA ve malonil-CoA birbiriyle kondenzasyona uğrayarak ATP eşliğinde izopentiniil pirofosfat'ı (**1a**) meydana getirirler (Şekil 1.1). Elde edilen bu izopentiniil pirofosfat terpenlerin oluşumunda rol oynar [44-46].

İzopentiniil pirofosfat bu haliyle de terpenlerin biyosentezine katılmak için hazır değildir. Bunun için izopenteniil pirofosfat bir enzim yardımıyla izomerizasyona uğrayarak dimetil alil ester ile bir denge oluşturur. İzomerizasyon izopenteniil pirofosfata Markownikoff kuralına göre proton katılmasıyla ve oluşan karbokatyon ara ürününün Zaitseff kuralına göre düzenlenmesi ile gerçekleşir [47]





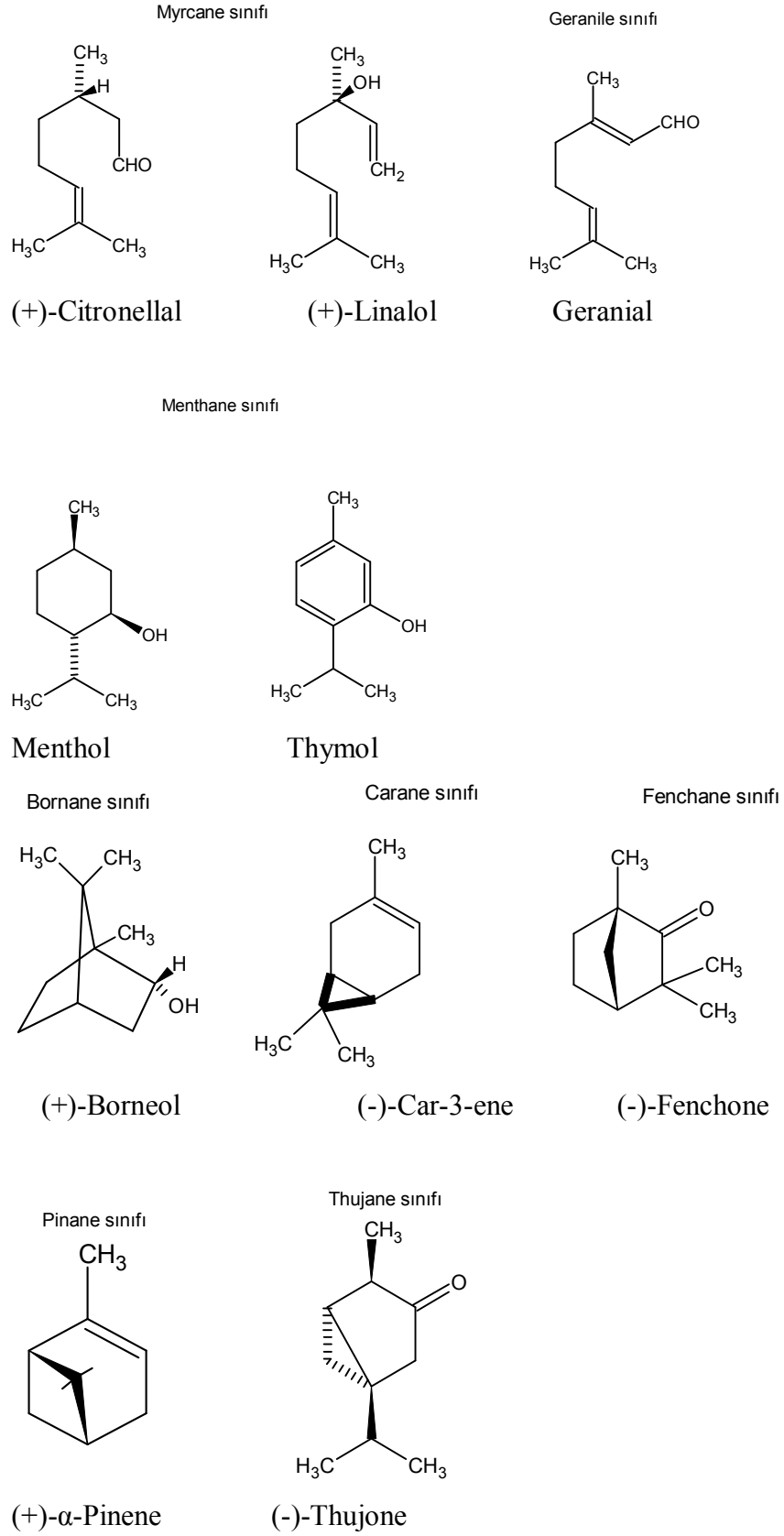
Şekil 1.2 İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi

1.3.1.2 Monoterpenler

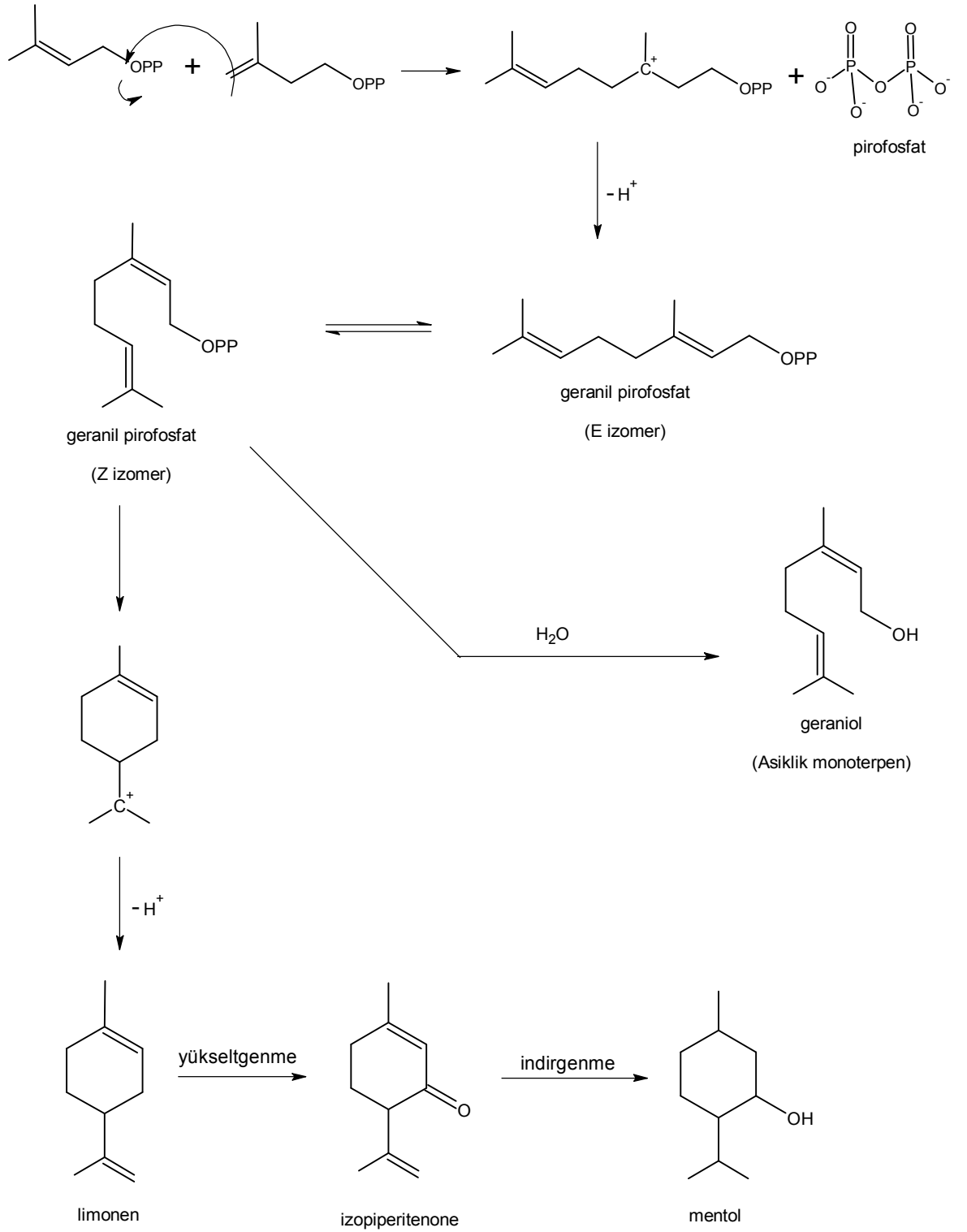
Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen vardır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmuştur. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularıdır ve bitkilerde bulunan tat ve kokudan sorumlu olan yaygın bileşendir [48].

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 [48].

Terpenoidlerin en küçük birimi olan monoterpenler iki izopren izomerinin kondenzasyonu ile monoterpenlerin iskeletinde belirleyici rol oynayan geranil pirofosfattan oluşur (Şekil 1.4).



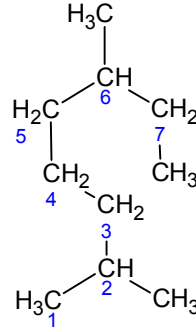
Şekil 1.3 Bazı Monoterpenler



Şekil 1.4 Monoterpenlerin biyosentez şeması [46]

1.3.1.2.1. Asiklik Monoterpenler

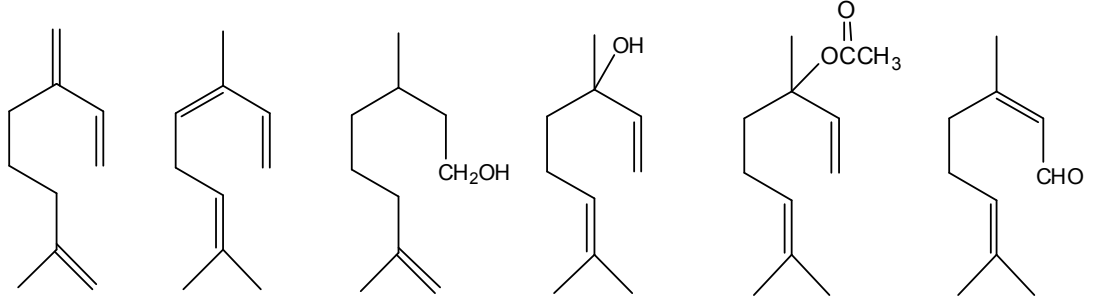
Asiklik monoterpener 2,6-dimetiloktan (7) iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilir, monoetilenik ya da dietilenik olabilir [42].



2,6-dimetiloktan

(7)

Örneğin, mirsen (8), osimen (9), sitronellol (10), lilanol (11), linalil asetat (12) ve sitral (13), bilekileri bitkilerden izole edilmiştir.



Mirsen

(8)

Osimen

(9)

Sitronellol

(10)

Linalol

(11)

Linalil asetat

(12)

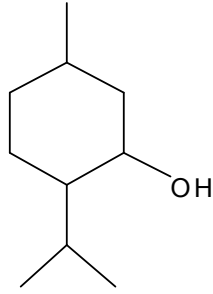
Sitral

(13)

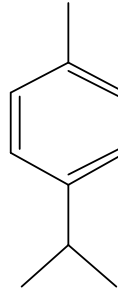
1.3.1.2.2. Monosiklik monoterpener

Çoğunlukla p-mentan iskeleti taşırlar. Çifte bağı iki tanedir. Oksijenli türevleri sekonder ya da tersiyer alkol, ester, keton, epoksit ve peroksit grupları taşıyabilir. Bu bileşikler dietilenik, monoetilenik veya doymuş yapıda olabilir.

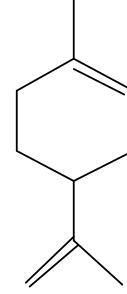
Örneğin mentol (14), timol (15) ve limonene (16) önemli monosiklik monoterpenerlerdir.



Mentol
(14)



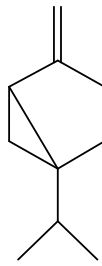
Timol
(15)



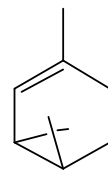
Limonene
(16)

1.3.1.2.3. Bisiklik Monoterpenler

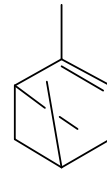
Bisiklik monoterpenerler ya sabinon, ya karan, ya pinon, ya da kamfon iskeletinden türemişlerdir. Bir çifte bağ taşırlar. Oksijenli türevleri sekonder alkol, ester ya da keton grupları taşırlar. Bu bileşikler monoetilenik veya doymuş olabilirler. Örnek olarak; sabinen (17), karen (18), α -pinen (19), β -pinen (20), kamfen (21), sabinol (22), sabinol asetat (23) ve kafur (24) bileşiklerini verebiliriz.



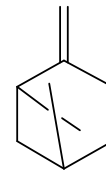
Sabinen
(17)



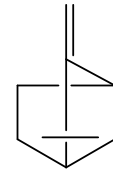
Karen
(18)



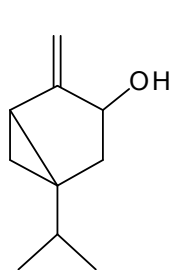
α -Pinen
(19)



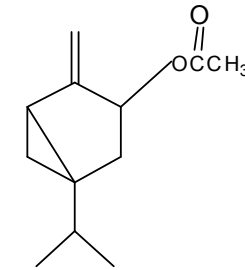
β -Pinen
(20)



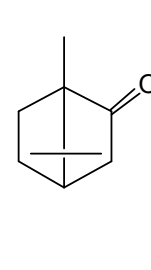
Kamfen
(21)



Sabinol
(22)



Sabinol asetat
(23)



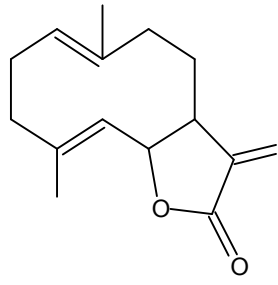
Kafur
(24)

1.3.1.3. Seskiterpenler

Seskiterpenler 15 karbonlu bileşiklerdir. Doğada geniş bir dağılıma sahiptir ve terpenlerin en geniş sınıfıdır [48]. Monoterpenlerin yapı taşı olan geranil pirofosfat 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 [49-53]. Seskiterpenler asiklik, monosiklik, bisiklik, trisiklik ve tetrasiklik olarak 5 ayrı formda bulunabilirler. İskelet yapılarının oluşumu sırasında farnesil pirofosfatın trans- ve cis-farnesil kationlarına dönüştüğü ve farnesil difosfatın siklizasyon ile bir germakradien iskelet oluşturduğu tespit edilmiştir.

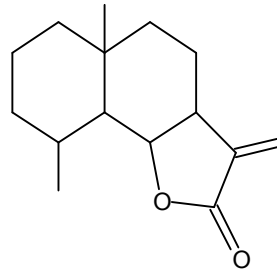
Seskiterpen laktonları diğer seskiterpenlerden bir α -metilen- γ -lakton sistemi varlığıyla farklılık gösterir. Birçoğu, epoksitlerde olduğu gibi α - β doymamış karbonil grubu içerir. Bu fonksiyonel grup enzimlerdeki amino grupları ve thiol'de olduğu gibi biyolojik nükleofil için reaktif reseptör yeri 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 [48].

Seskiterpen laktonları içerdikleri karbosiklik iskelet yapısına göre üç grupta incelenir. 10 üyeli halka germacranolidler (**25**), birbirine bağlanmış iki altılı halka eusmonolidler (**26**) ve yedi üyeli halkaya bağlanmış bir beşli halka guaianolidler (**27**) [48]. Şekil 1.5'de bazı seskiterpenlere örnekler ve iskelet yapıları, Şekil 1.6'da seskiterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



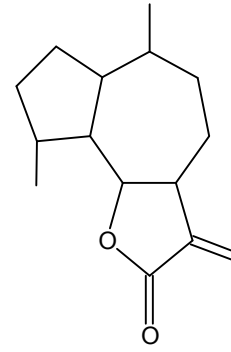
Germacronolide

(25)



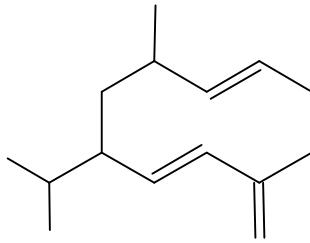
Eudesmanolide

(26)



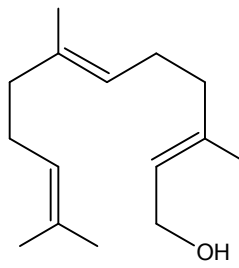
Guaianoloide

(27)



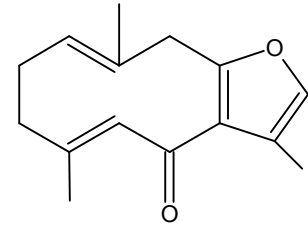
Germacrene D

(28)



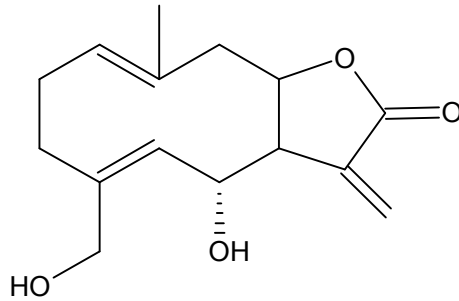
Farnesol

(29)



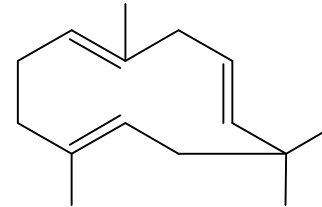
Furanodienone

(30)



Artemisifolin

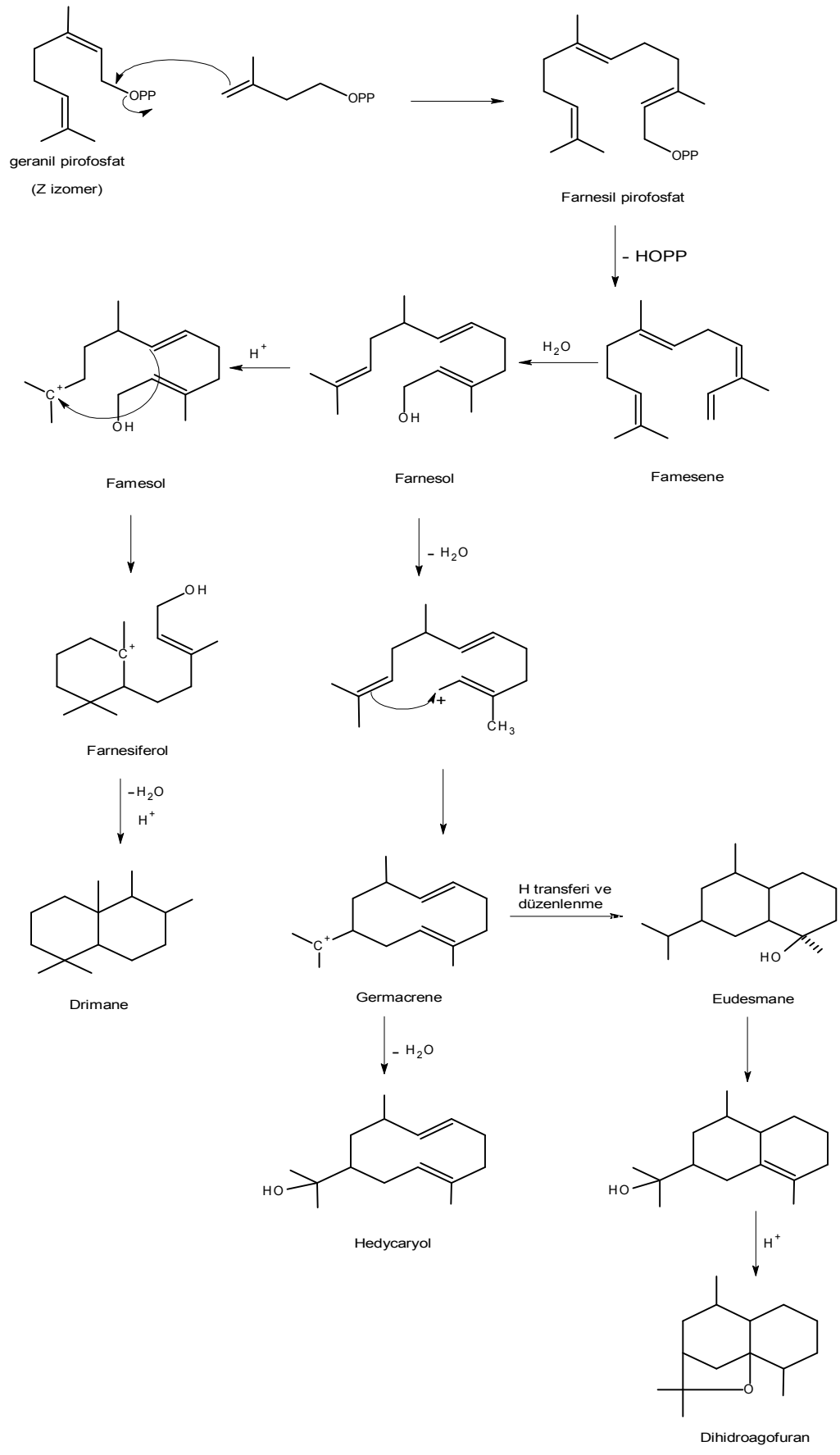
(31)



Humulene

(32)

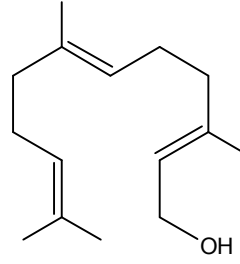
Şekil 1.5 Bazı Seskiterpen Yapıları



Şekil 1.6 Seskiterpenlerin biyosentezi

1.3.1.3.1. Asiklik Seskiterpenler

Farnesol (**33**) asiklik seskiterpenlere örnektir. Ambrette tohumlarının yağında bulunur [41]. Leylak kokusundadır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon ödevi de görür ve kurtçuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır [40].

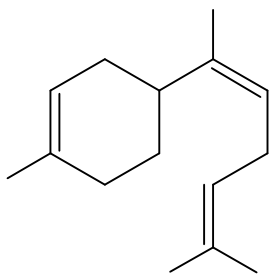


Farnesol
(**33**)

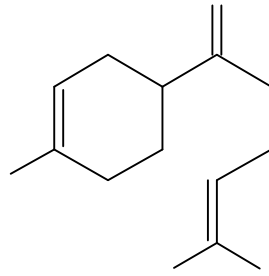
1.3.1.3.2. Monosiklik Seskiterpenler

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

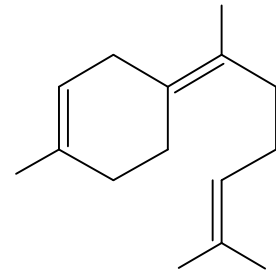
Bisabolene mür ve diğer esansiyel yağlarda bulunur. Bisabolene için üç yapı yazmak mümkündür: α -bisabalone (**34a**), β - bisabalone (**34b**), γ -bisabalone (**34c**) [41].



α -bisabalone
(**34a**)



β - bisabalone
(**34b**)

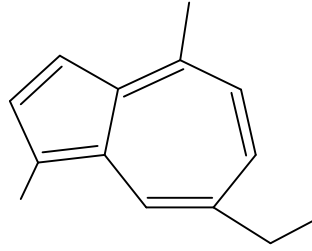


γ -bisabalone
(**34c**)

1.3.1.3.3. Bisiklik Seskiterpenler

Bisiklik seskiterpenler, cadinane, eudesmane ve perhidroazulen grubu olmak üzere üç grupta incelenir [41].

Kamazulen (35) Mayıs papatyası olarak bilinen bitkiden elde edilen ve boğaz ağrılarında gargara olarak kullanılan bisiklik seskiterpendir[43].

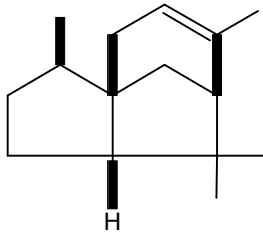


Kamazulen

(35)

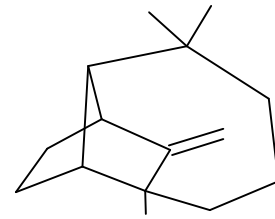
1.3.1.3.4. Trisiklik Seskiterpenler

Cedrene (36) ve Longifolene (37) olmak üzere iki gruptur [41].



Cedrene

(36)



Longifolene

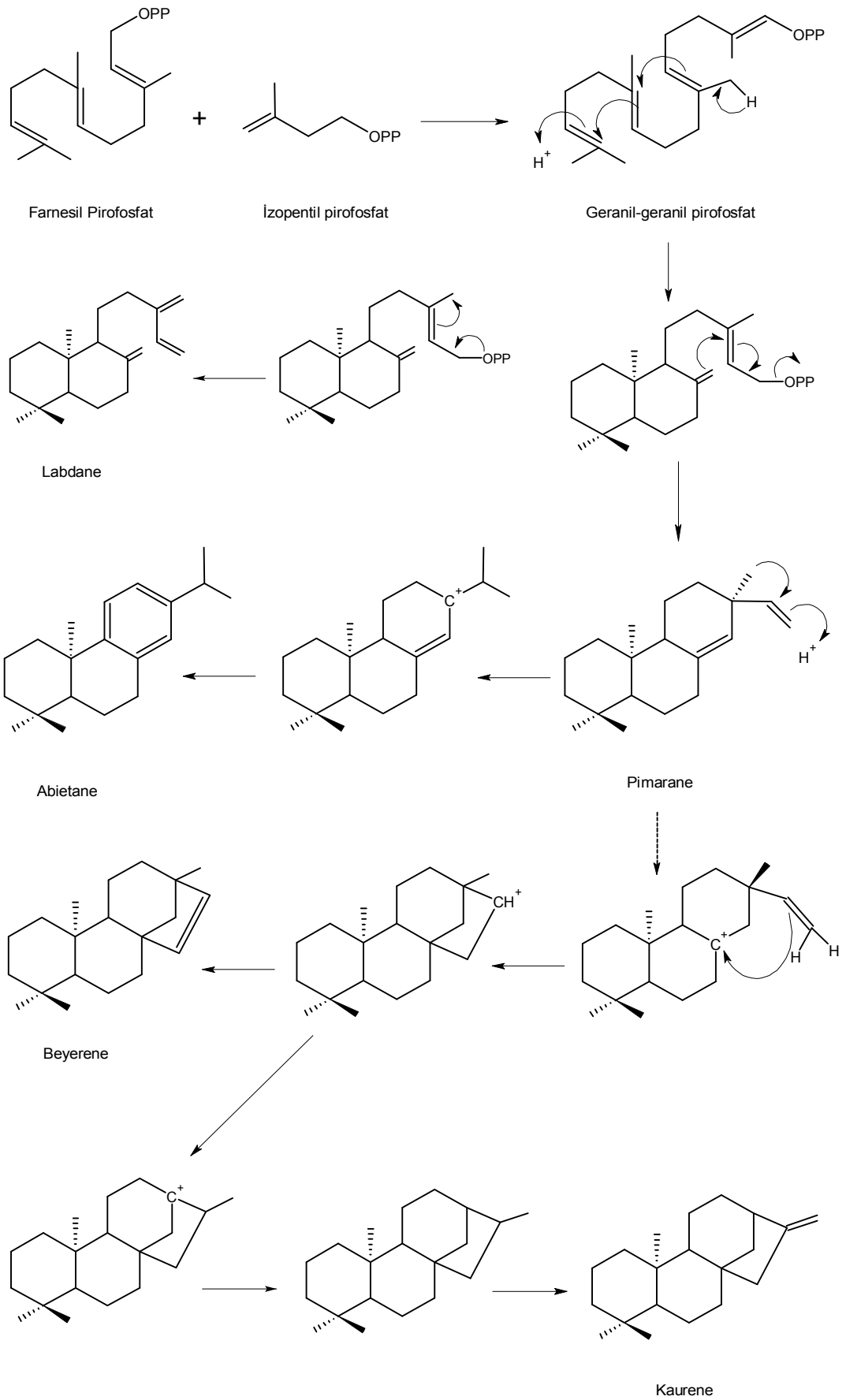
(37)

1.3.1.4. Diterpenler

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. 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.

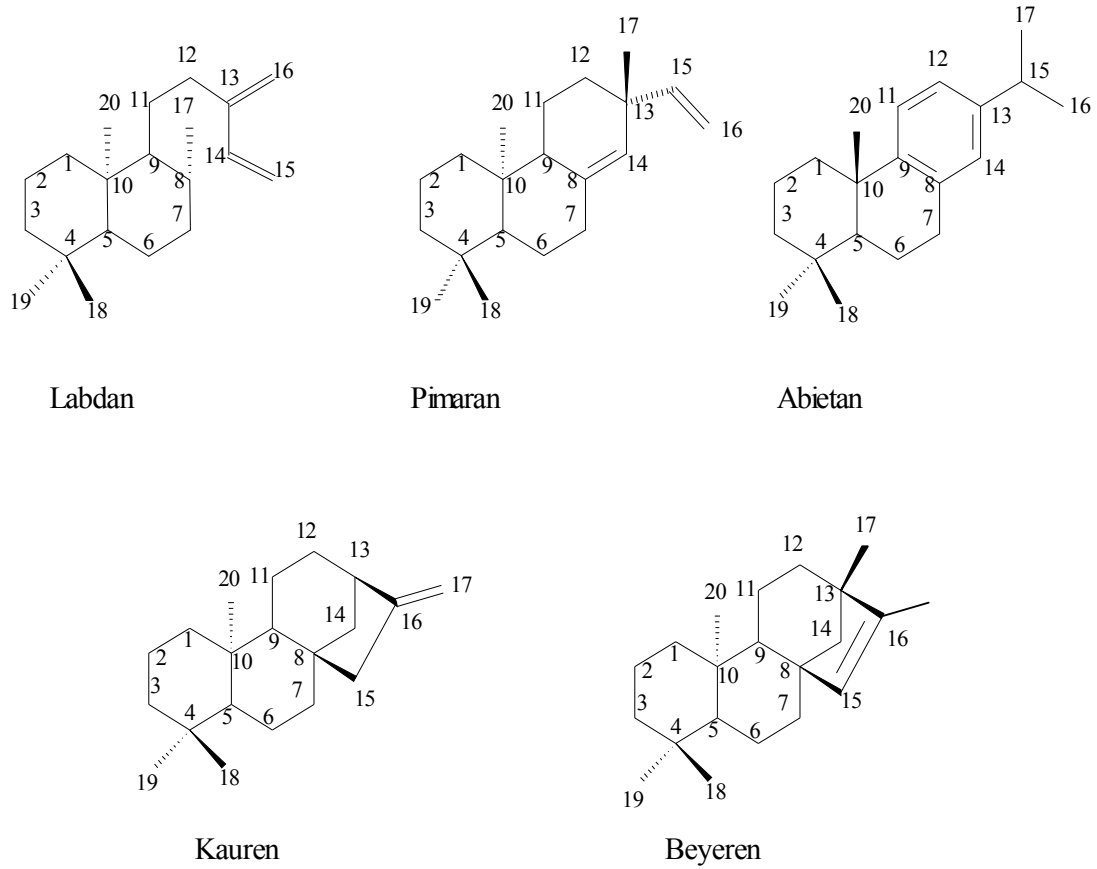
Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonları geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, Gibberalin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, cloradane; acı maddeler, antifeedantlar böcekleri; antitümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanı sıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi solerol ürünlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığı da görülmektedir[44]. 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 1.7’de diterpenlerin biyosentezi için muhtemel mekanizmalar önerilmiştir [46].



Şekil 1.7 Diterpenlerin Biyosentezi İçin 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, pimarane, kasan, Abietan, Rozan, beyeren, kauren alkaloids (aconitum alkaloids), Gibbera, Taksan, Trachyloban, Cembran, Atisen, Kolevan, Ericacan, Fujinan ve Tiglian olarak adlandırılmıştır[54].

Sideritis türlerinde genellikle kauren diterpenler yaygın olarak bulunmaktadır. Fakat kauren diterpenlerin yanında labdan, pimarane ve beyeren diterpenler de nadir de olsa bulunmaktadır. Ülkemizde mevcut olan bir diğer labiatae familyası üyesi *Salvia* türlerinde abietanlar [55], *Teucrium* ve *Inula* türlerinde ise kloredan ve neokloredanlar yaygın olarak bulunmaktadır [56].

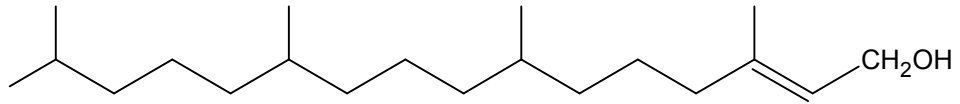


Şekil 1.8 Labdan, pimarane, abietane, kauren ve beyeren diterpenlerinin numaralandırılması

Bu numaralandırma işleminde 20 numaralı metil grubunun önde ya da arkada olması önemlidir. Eğer 20 numaralı karbon arka pozisyonda ise numaralandırmaya şekillerde görüldüğü gibi A halkasından başlanır [45].

1.3.1.4.1. Asiklik Diterpenler

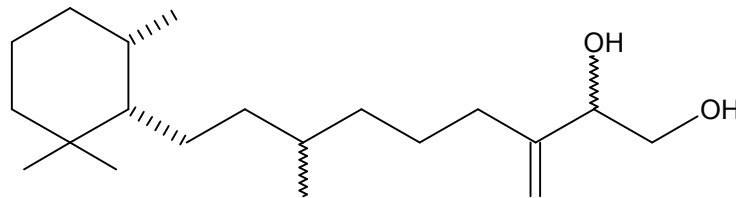
Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı süstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır. Örnek olarak Phytol **(38)** verilebilir[41].



Phytol
(38)

1.3.1.4.2. 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 **(39)** verilebilir [57].

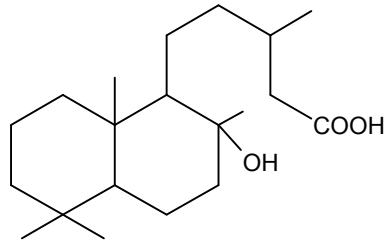


Viridolis A
(39)

1.3.1.4.3. Bisiklik Diterpenler

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

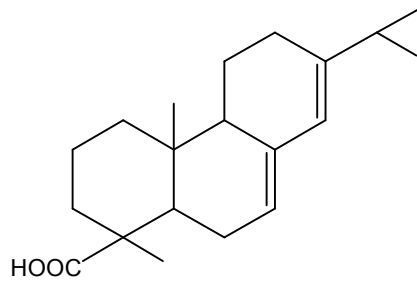
Çam ağacının kabuğundan sızan oleoresinin su buharı destilesinden elde edilen tortu, rosin, bir asit karışımıdır. Bu asitlerin birkaçı bisiklik diterpendir. Örnek olarak Labdanolik (40) asit verilebilir [41].



Labdanoik asit
(40)

1.3.1.4.4. Trisiklik Diterpenler

Trisiklik diterpenler Pimaranlar (Pimarenes), Abietanlar (Abietans), Kasanlar (Cassanes), Rosanlar (Rosanes) olmak üzere dört iskelet yapısına sahiptir. Örnek olarak Abietik asit (41) verilebilir [41].

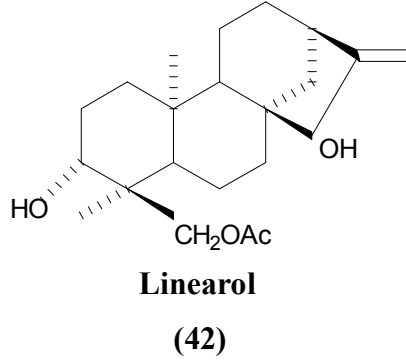


Abietik asit
(41)

1.3.1.4.5. Tetrasiklik Diterpenler

Tetrasiklik diterpenleri Kaurenler (Kaurenes) ve Beyerenerler (Beyerenes) olarak iki grupta incelenebilir.

Linearol (42) bir tetrasiklik diterpen molekülüdür [41].

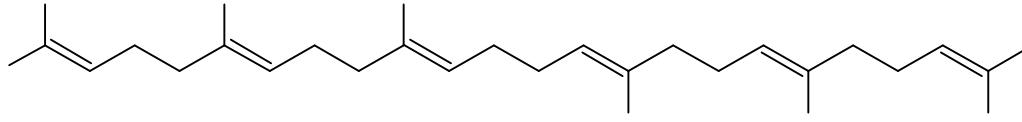


Birçok diterpen alkaloid ve birçok pentasiklik diterpen de bilinmektedir [41].

1.3.1.5. Triterpenler

Triterpenler altı izopren ünitesinden biyosentetik olarak elde edilebilir ve ilk asiklik 30 karbonlu üye squalendir. Squalende çeşitli şekilde halka kapanması triterpenlerin çeşitli iskelet yapılarında olmalarına neden olur. Gerçekte, 4 000 doğal triterpen izole edilmiştir ve 40'dan fazla iskelet tipi belirlenmiştir. Triterpenler iki ana sınıfa ayrılabilir: Tetrasiklik triterpenler ve Pentasiklik triterpenler [48].

Squalene ($C_{30}H_{50}$) köpekbalığının karaciğer yağından izole edilmiştir. Diğer kaynakları bitkisel yağlar ve zeytinyağıdır. Nikel ile katalitik hidrojenasyon squaleni perhidrosqualene ($C_{30}H_{62}$) dönüştürür, bu yüzden squalenin 6 tane çift bağı vardır ve asiklidir. Squalenin ozonolizi, laevulik asidi verir, bu da squalende izopren ünitesinin varlığını gösterir. Squalen sodyum ve amil alkollerle indirgenmediğinden molekülde konjuge çift bağ yoktur. Squalenin molekül yapısına bakıldığında, molekülün merkez bölümünde birbirine kuyruk kuyruğa bağlı iki izopren molekülü olduğuna dikkat edilmelidir [41].

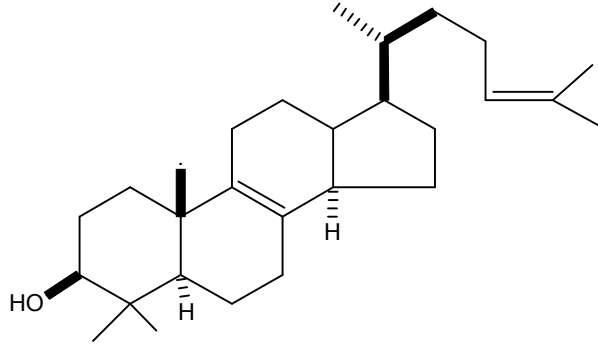


Squalenein

(4)

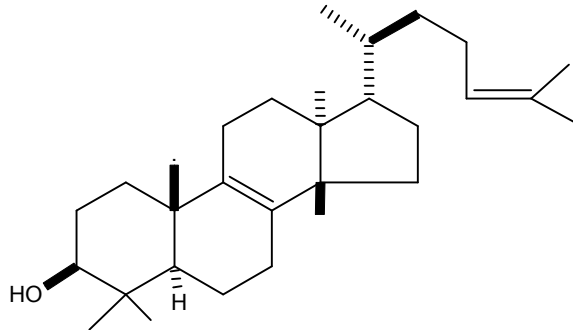
1.3.1.5.1 Tetrasiklik Triterpenler

Steroid karbon iskeleti içeren önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıf temelde iki grupta incelenir; Lanosterol (43) ve Euphol (44) grubu [41].



Lanosterol

(43)

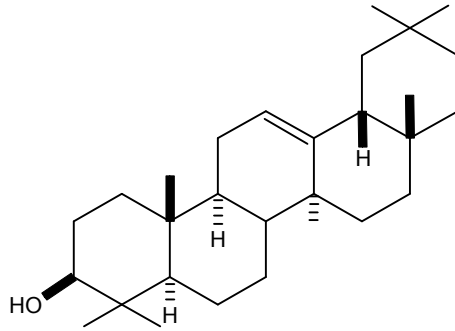


Euphol

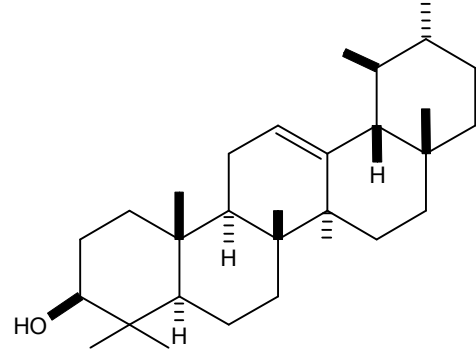
(44)

1.3.1.5.2. Pentasiklik Triterpenler

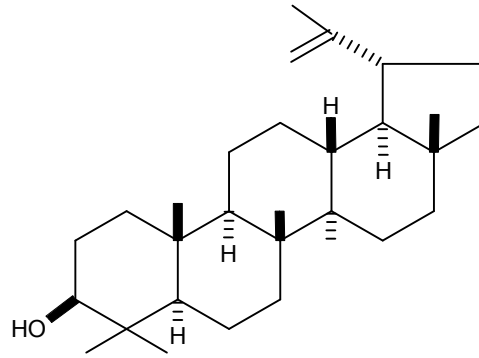
Bunlar da çeşitli alt gruplarda incelenebilir. Örnek olarak Oleanane (β -amyrin) (45) grubu, Ursane (α -amyrin) (46) grubu, Lupane (lupeol) (47) grubu verilebilir [41].



β -amyrin
(45)



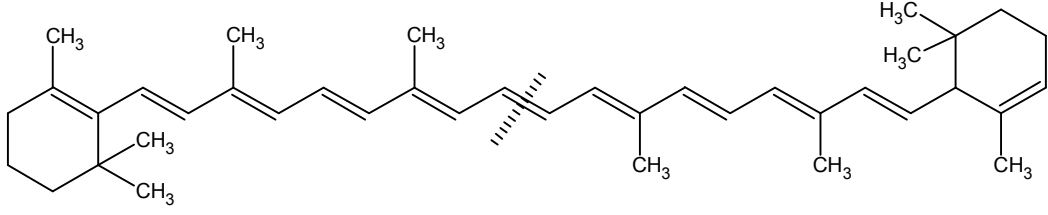
α -amyrin
(46)



Lupeol
(47)

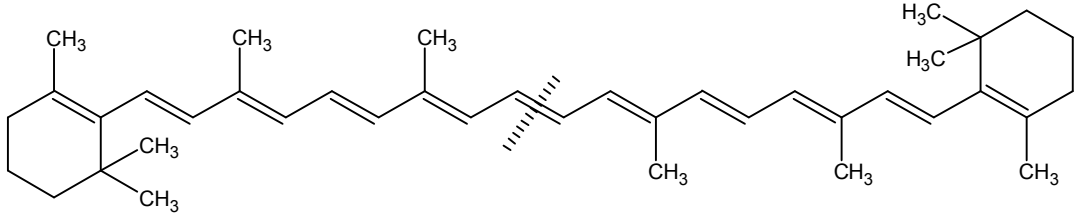
1.3.1.6. Tetraterpenler

Karotenler (48), tetraterpenlerdir. Bunlar kuyruk – kuyruğa bağlanmış iki terpen gibi düşünülebilir.



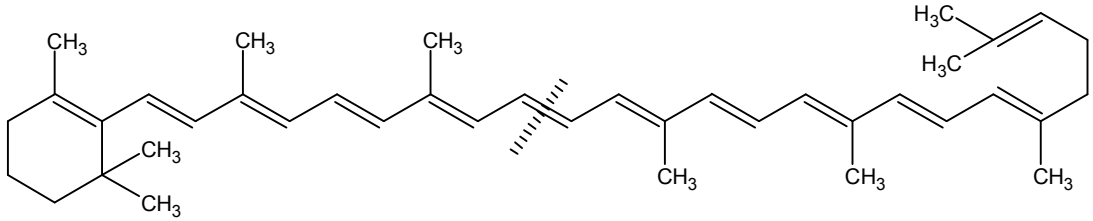
α - Karoten

(48)



β - Karoten

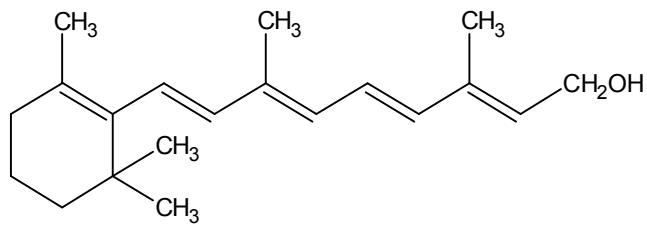
(5)



γ - Karoten

(49)

Karotenler hemen hemen tüm yeşil bitkilerde bulunurlar. Hayvanlarda bu üç karoten, A vitamini için öncü madde olarak kullanılırlar ve karaciğer enzimleri tarafından A vitaminine dönüştürülürler.



Vitamin A

(50)

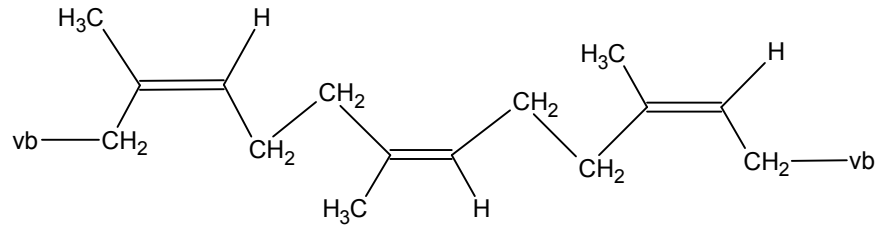
Bu dönüşümde bir molekül β -karoten iki A vitamini molekülünü oluşturur. α ve γ -karotenler ise sadece bir A vitamini molekülüne dönüşür. A vitaminin sadece görme fonksiyonunda değil, diğer faaliyetlerde de önemlidir. Örneğin, A vitamini eksikliği olan hayvanlarda büyüme kusuru gözlenir [48].

1.3.1.7. Politerpenler

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 tütsülenir.

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 [41].

Doğal kauçuk, izoprenin 1,4 katılma polimeri olarak görülebilir. Doğal kauçuğun oluşumunda, izopren birimleri baş-kuyruğa bağlanır ve tüm ikili bağlar cis'tir [48].



Doğal Kauçuk (*cis*-1,4-poliizopren)

(51)

2. DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Materyal

2.1.1 Bitkisel Materyal

Sideritis gülendami bitkisi Eskisehir-Sivrihisar-Afyon yolu 10.km deki Aşağıkepen Köyü'nün güney doğusundan (jipsli 900-950 m) 25 Temmuz 2006 tarihinde yaş olarak toplandı. Gölgede kurutulan bitki küçük parçalara ayrıldı. 1,5 kilo kuru bitkiden ekstreler hazırlandı.

Bitki Prof. Dr. Gülendam TÜMEN ve Yard. Doç.Dr Tuncay DİRMENCİ tarafından teşhis edildi.

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) yöntemlerle kimyasal organik maddelerin izolasyonu.
- Elde edilen maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS) yapılarının tayini.
- Gerek bitki ekstrelerinin gerekse ekstrelerden elde edilen saf maddelerin aktivite (antibakteriyel, antiviral, antifungal, sitotoksik, anti tümör v.b.) tayini.

2.2.1. Ekstraksiyon

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

Sideritis gülendami bitkisinin önce aseton sonra da metanol ekstresi hazırlandı. 40 gram aseton ekstresi ile 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 ilave edildi. Daha sonra giderek artan oranlarda diklormetan ilave edildi. Diklormetan miktarı %100'e ulaştıktan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşıncaya da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşıncaya 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 ulaştıktan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşıncaya da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşıncaya kadar yıkama işlemine devam edildi. Elde edilen fraksiyonların miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan yararlanılarak sabit faz sisteminde yeniden kolon yapıldı.

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 ısıtıcı yardımıyla yakılarak 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 ebadındaki 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 çözücülerini uçurularak saflaştırıldılar. Bu işleme tüm maddeler saflaştırılana kadar devam edildi.

Saf olarak elde edilen maddelerin yapısını belirlemek için spektroskopik yöntemlerden yararlanıldı.

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 Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü (Bruker 500) ve TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvar’ındaki NMR (600 MHz) 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.

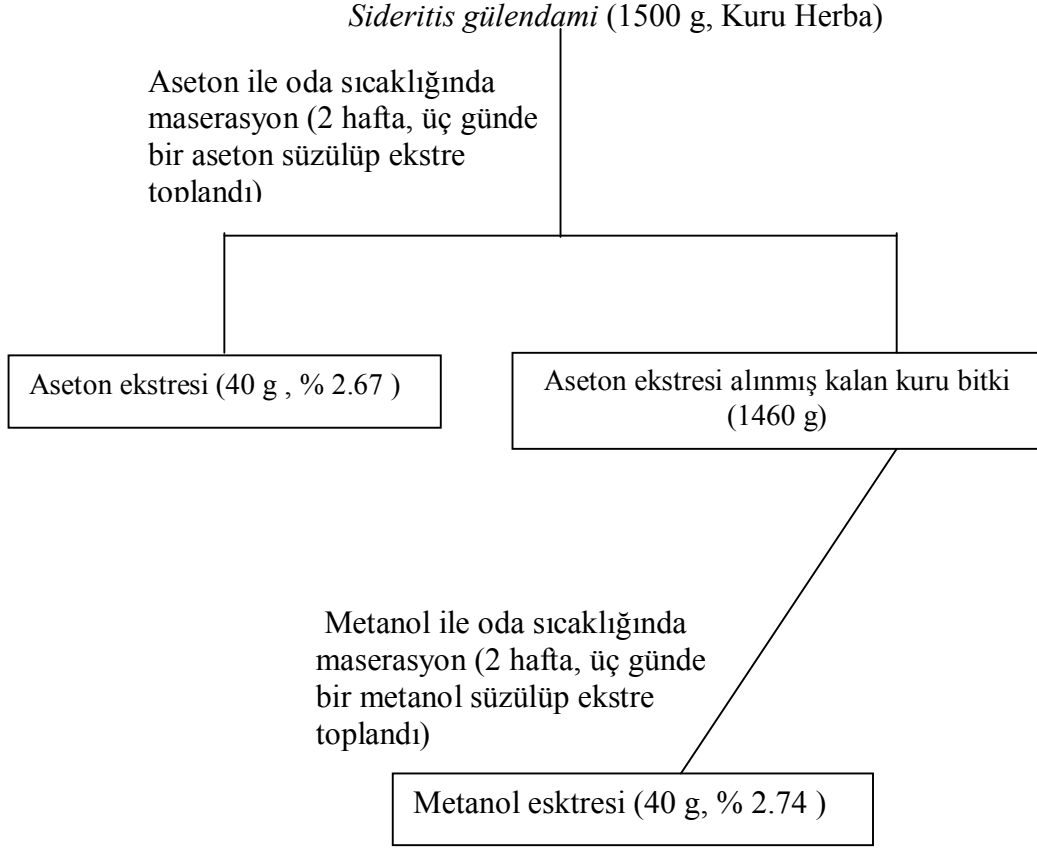
Serik sülfat belirteci plakalara püskürtüldükten sonra 105 °C lik etüvde yaklaşık beş dakika kadar (lekeler oluşana kadar) bekletildi.

2.5 BULGULAR

2.5.1 *Sideritis gülendami* Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler

B1 Bileşiği	Siderol (<i>ent-7α-asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene</i>)
B2 Bileşiği	Linearol (<i>ent-3β,7α-dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene</i>)
B3 Bileşiği	Athonolone (<i>ent-7α,17,18-trihidroksi-9,11-(en)-12-on</i>)

2.5.1.1 *Sideritis gülendami* Bitkisinin Çalışma Şeması



Aseton ekstresi (35 g , % 2.33)

Ekstre asetonda çözölüp 35 gr silikajel 60G ile karıştırıldı ve kurutularak kolona yüklendi. Kolon kromatografisi yapıldı.

Fr 1-14 Fr 15-34 Fr 35-39 Fr 40-106 Fr 107-113 Fr 114-116 Fr 117-125 Fr 126-131 Fr 132-136 Fr 137-141 Fr 142-148

Fraksiyon 40-106 arası birleştirildi ve Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 40

Fr.40.1-26 Fr.40.27-31 Fr.40.32 Fr.40.33-65 Fr.40.66-70 Fr.40.71-74 Fr.40.75-81 Fr.40.82-110 Fr.40.111-112 Fr.40.113-123 Fr.40.124-128 Fr.40.129-130

Fraksiyon.40.66-70

Fraksiyon 40.66-70 arası birleştirildi ve Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 40.66

Fr.40.66.1-8

Fr.40.66.9-14

Fr.40.66.15

Fr.40.66.16-23

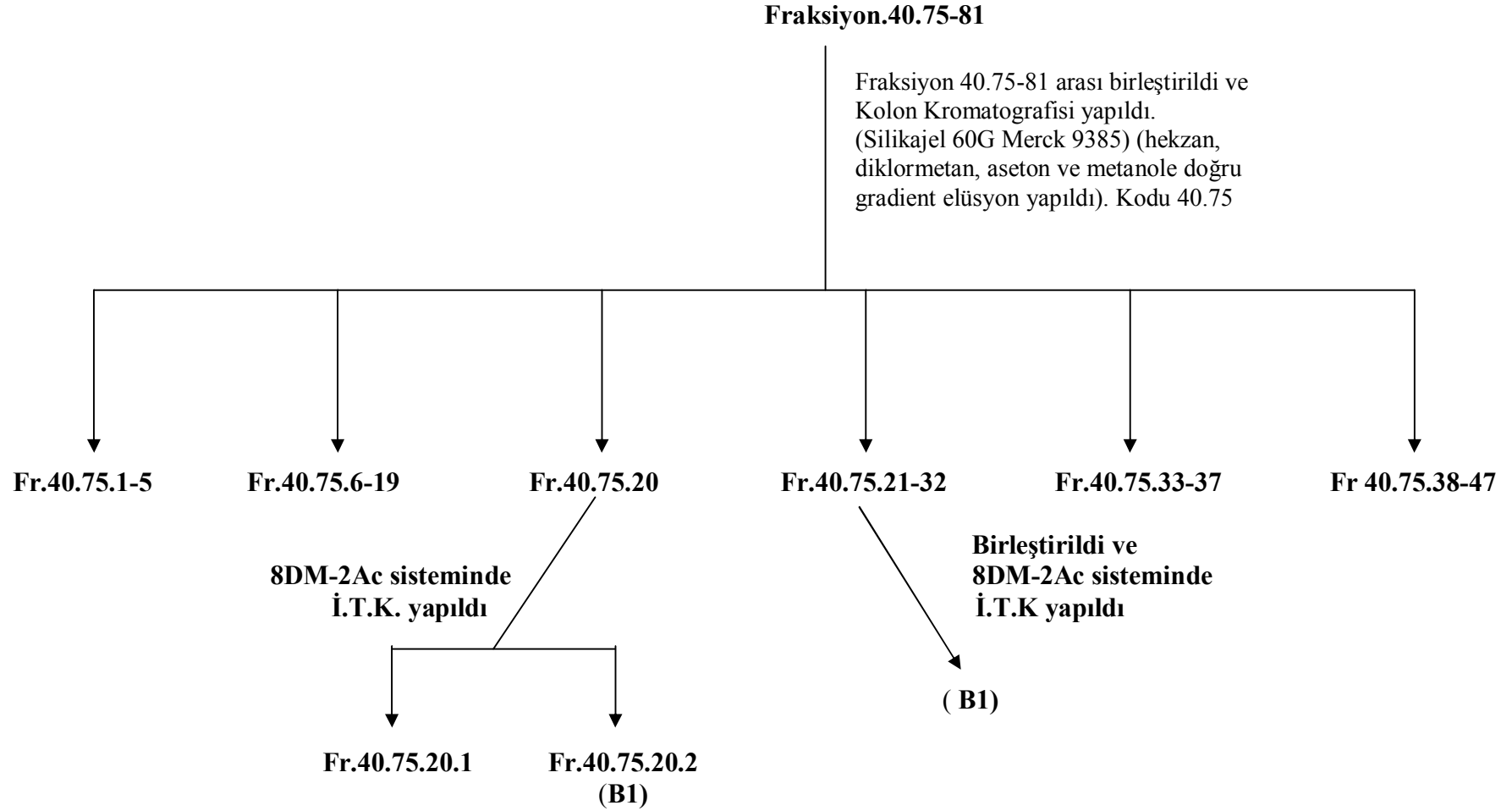
Fr.40.66.24-30

Fr.40.66.31-37

**8DM-2Ac sisteminde
İ.T.K yapıldı**

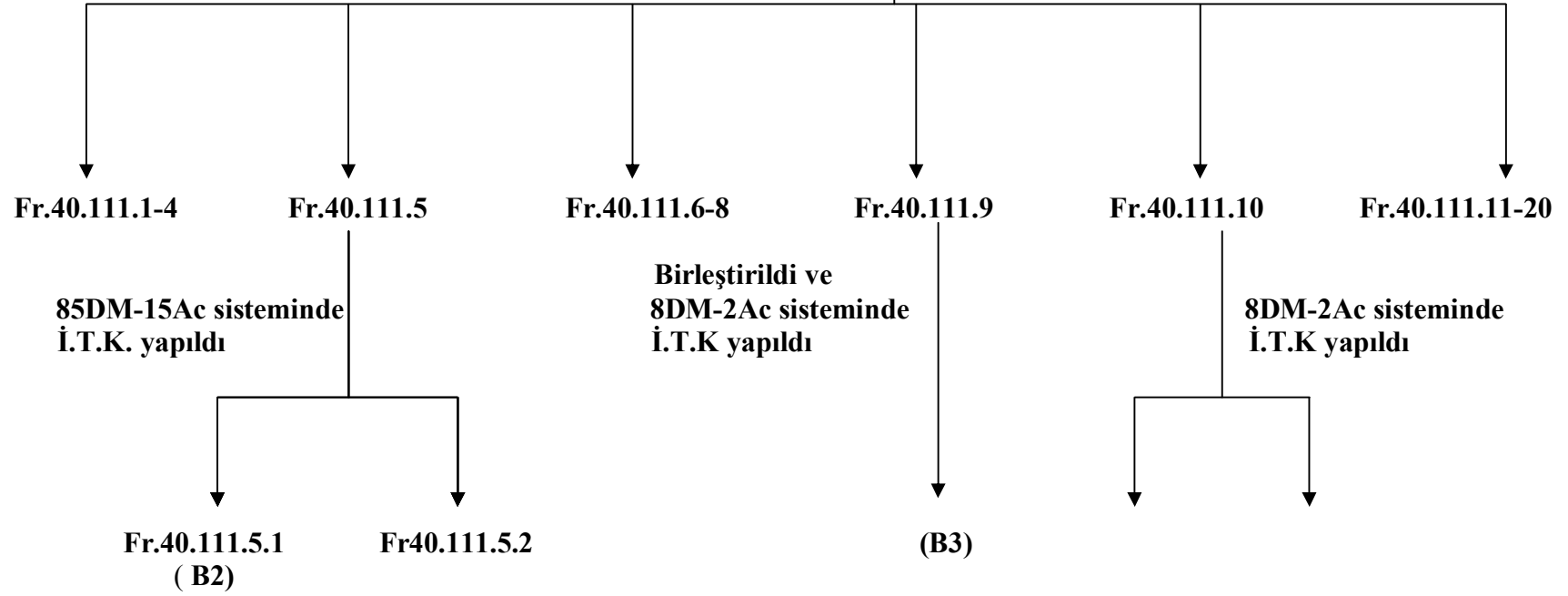
**Fr.40.66.15.1
(B1)**

Fr.40.66.15.2



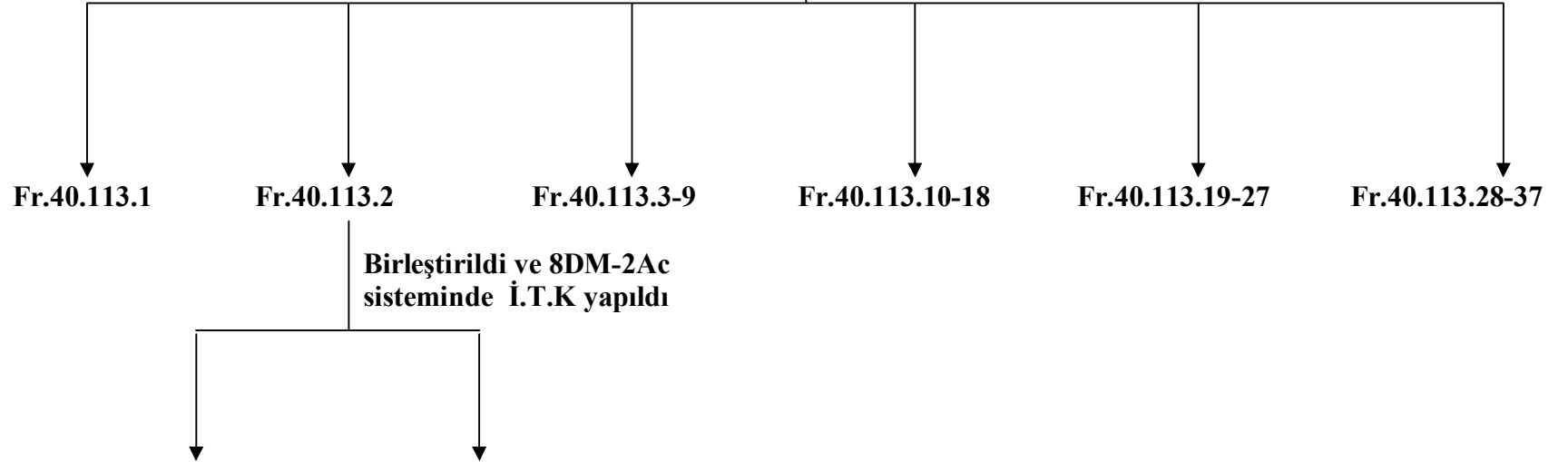
Fraksiyon.40.111-112

Fraksiyon 40.111-112 arası birleştirildi ve Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 40.111.



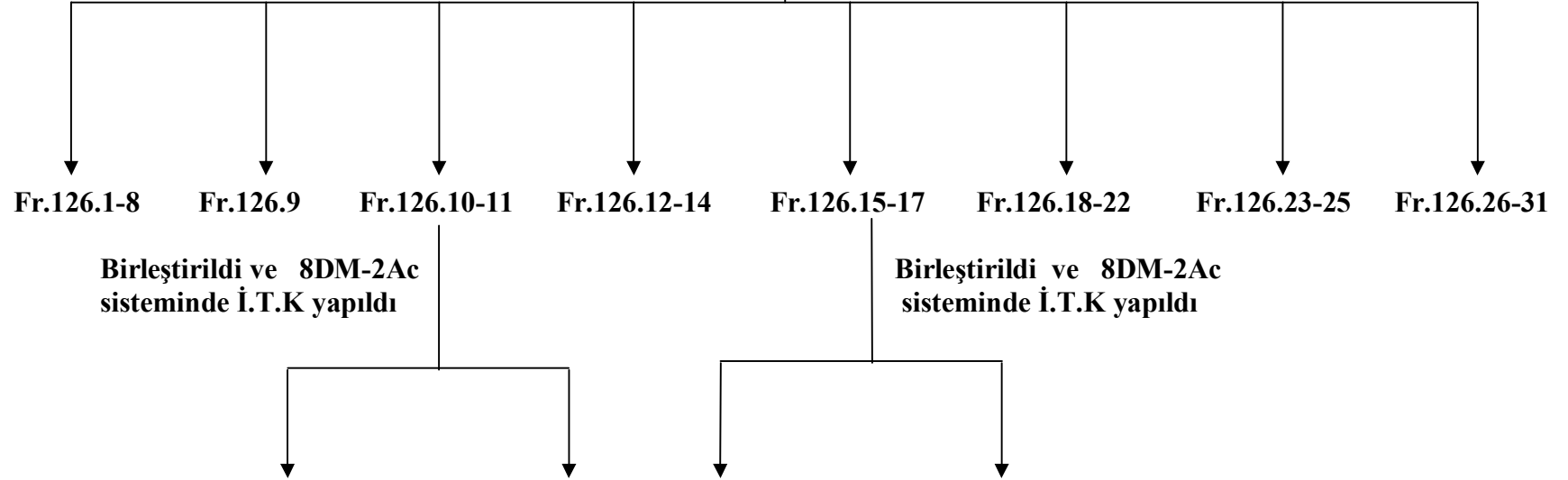
Fraksiyon.40.113-123

Fraksiyon 40.113-123 arası birleştirildi ve Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 40.113.



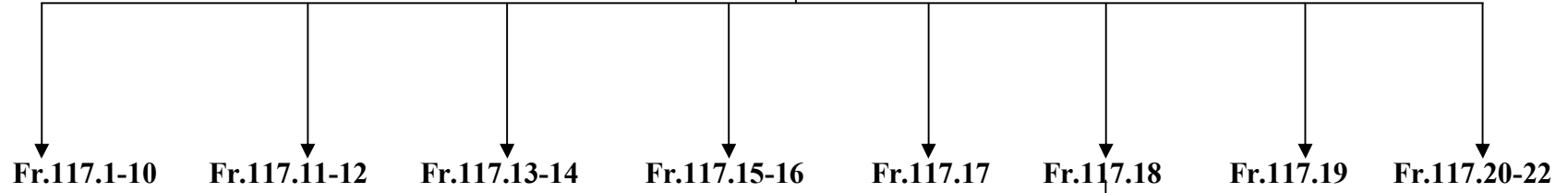
Fraksiyon 126

Fraksiyon 126'ya Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 126.

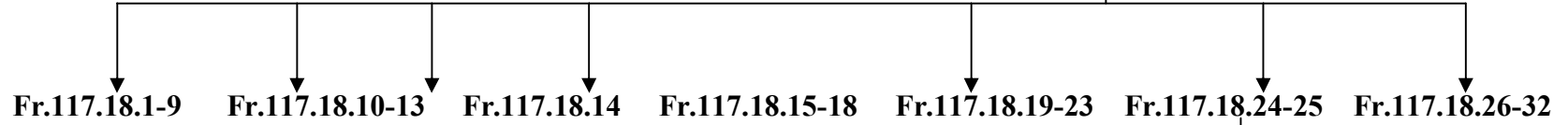


Fraksiyon.117

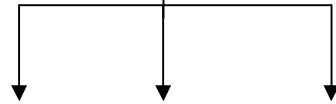
Fraksiyon 117'ye Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 117.



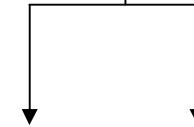
Fraksiyon 117.18'e Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı). Kodu 117.18



Birleştirildi ve 87,5DM-12,5Ac sisteminde İ.T.K. yapıldı



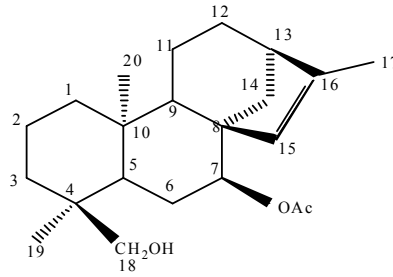
Birleştirildi ve 87,5DM-12,5Ac sisteminde İ.T.K yapıldı



2.5.1.2. B1 Bileşiği

Siderol (Ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene)

Siderol bileşiği Bitkinin aseton ekstresinden 8DM:2Ac sisteminde beyaz kristaller halinde 2 g kadar izole edildi. Saf olarak elde edilen bileşiğin alman spektrumları (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMQC, COSY, ve EIMS) bileşiğin daha önceki çalışmalardan da elde edilen Siderol bileşiği olduğu belirlendi[44,45,58].



Siderol (ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene)

Çizelge 2.1 Siderol bileşiğinin IR verileri

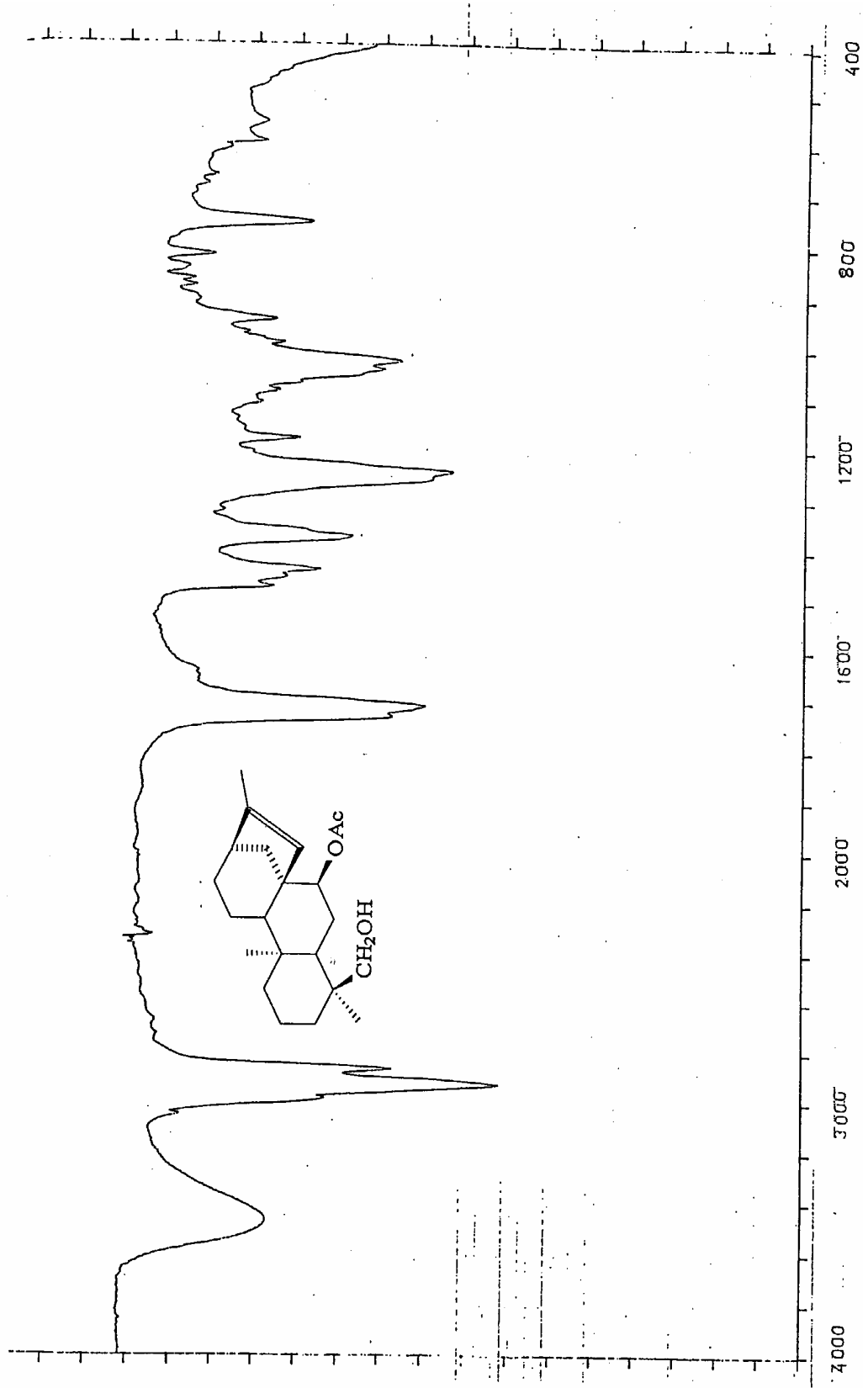
OH gerilme	C-H gerilme	O=C	C=C
3450 cm ⁻¹	2960 cm ⁻¹	1730 cm ⁻¹	1640-780 cm ⁻¹

Çizelge 2.2 Siderol bileşiğinin ¹H-NMR verileri/ppm

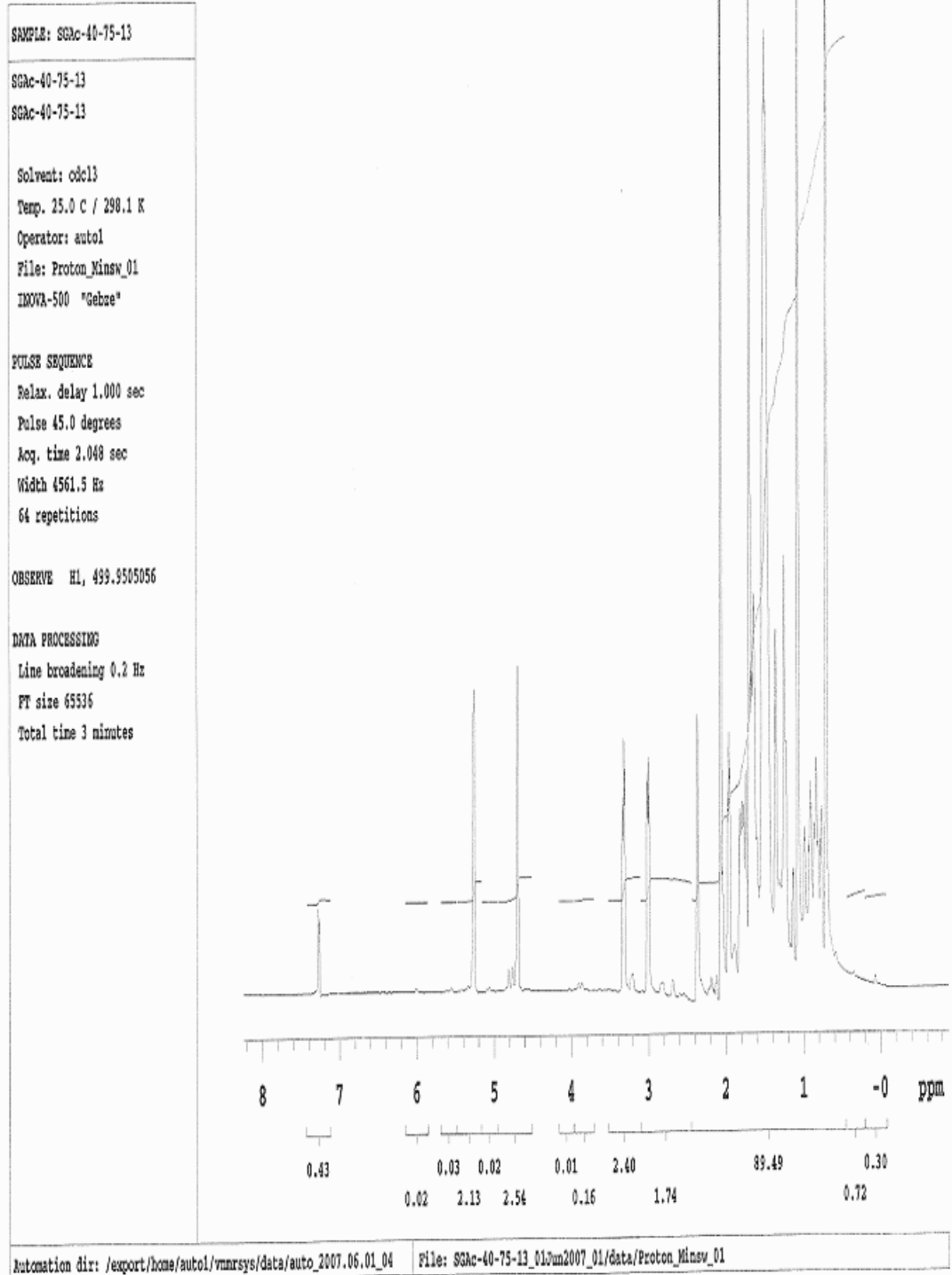
H-7	H-13	H-15	H-17	H-18a	H-18b	H-19	H-20	OAc
4.60 (t, J=2.5 Hz)	2.37(m)	5.25(s)	1.01(s)	2.98- 3.31 (dd J=11.5 Hz)	3.31 (dd J=11.5 Hz)	0.67(s)	1.11(s)	2.05

Çizelge 2.3 Siderol bileşiğinin ¹³C-NMR verileri/ppm

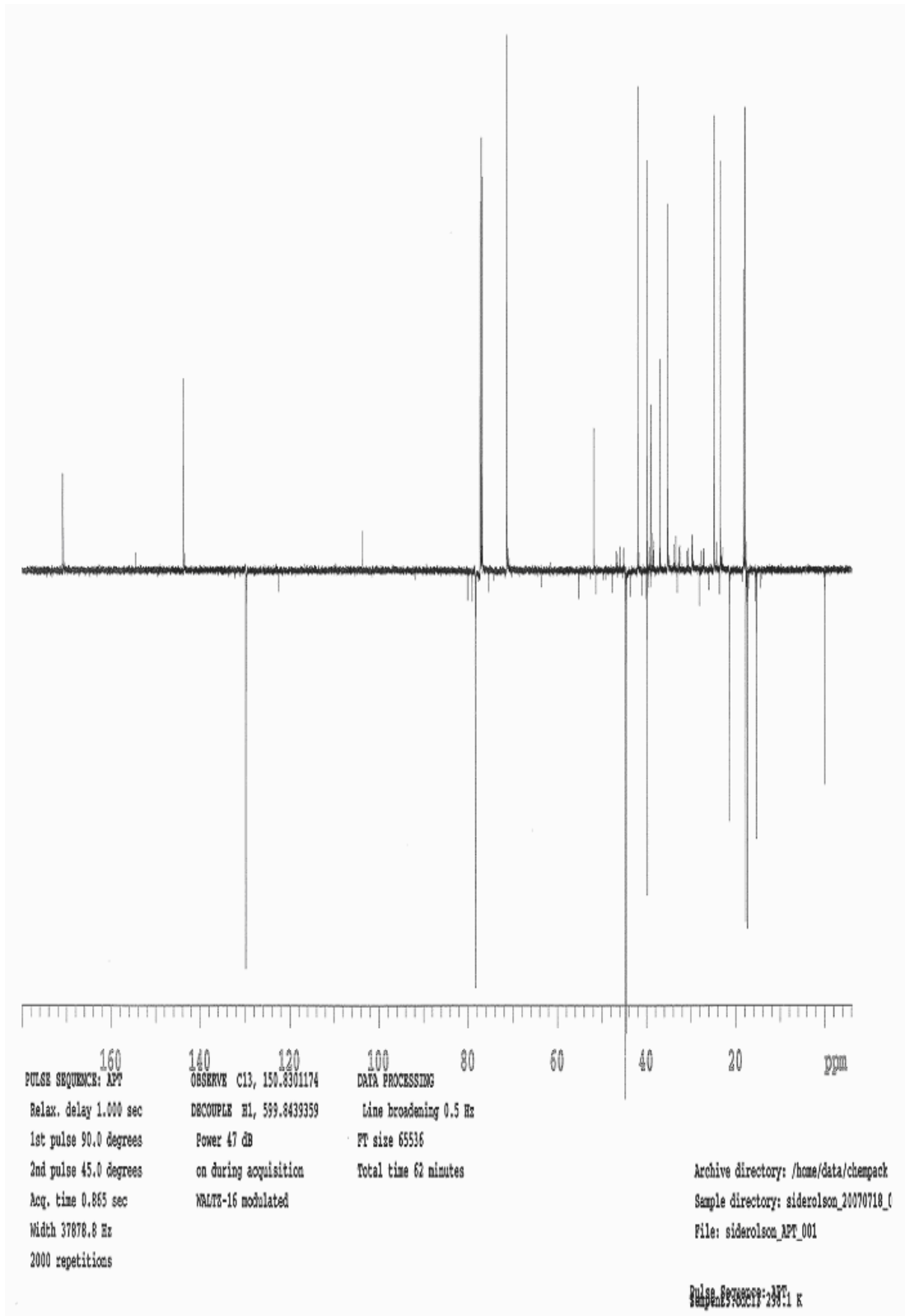
C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
42.0	18.4	35.4	36.9	44.5	23.6	78.4	51.8	44.9	39.2	17.9
C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	O-COCH3	O-COCH3
24.7	39.8	39.8	130.0	145.8	15.4	71.4	17.6	17.9	21.4	171.1



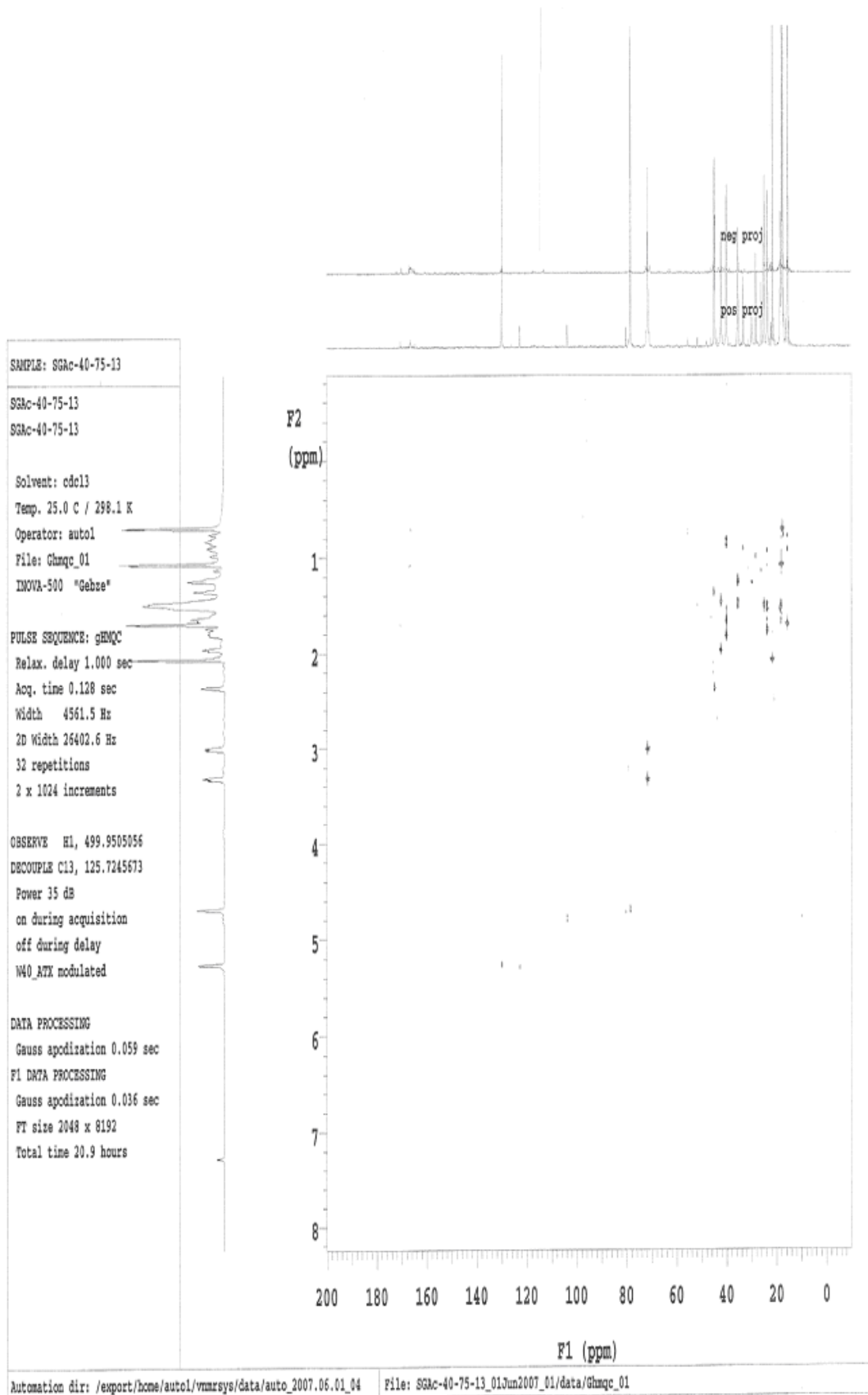
Şekil 2.1 Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 2.2 Siderol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 2.3 Siderol Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

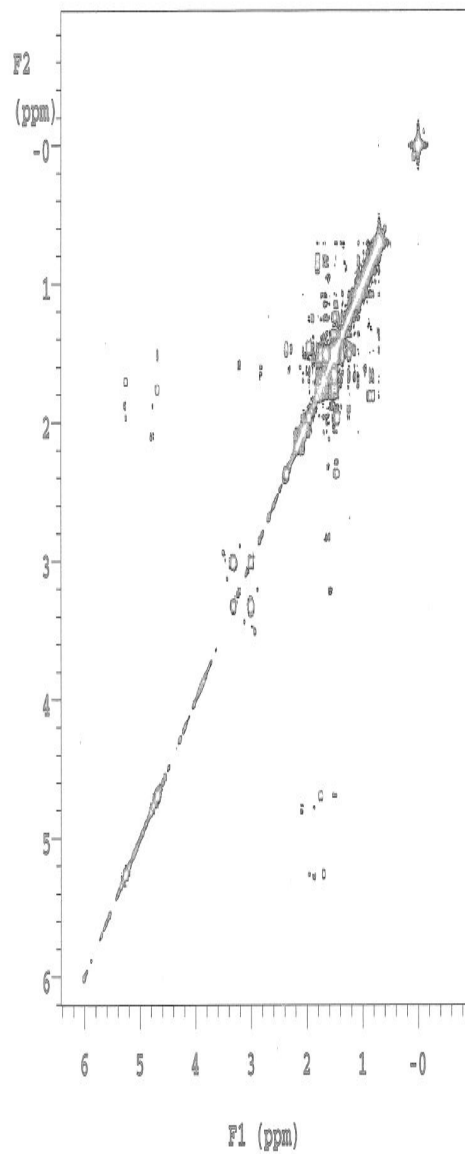
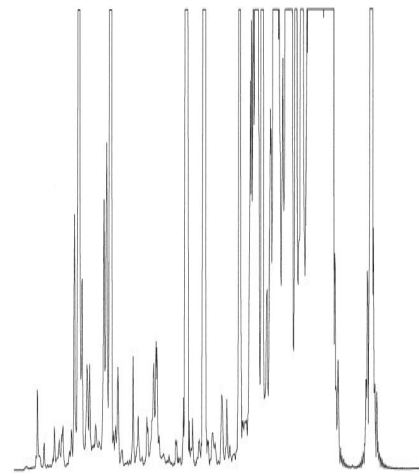
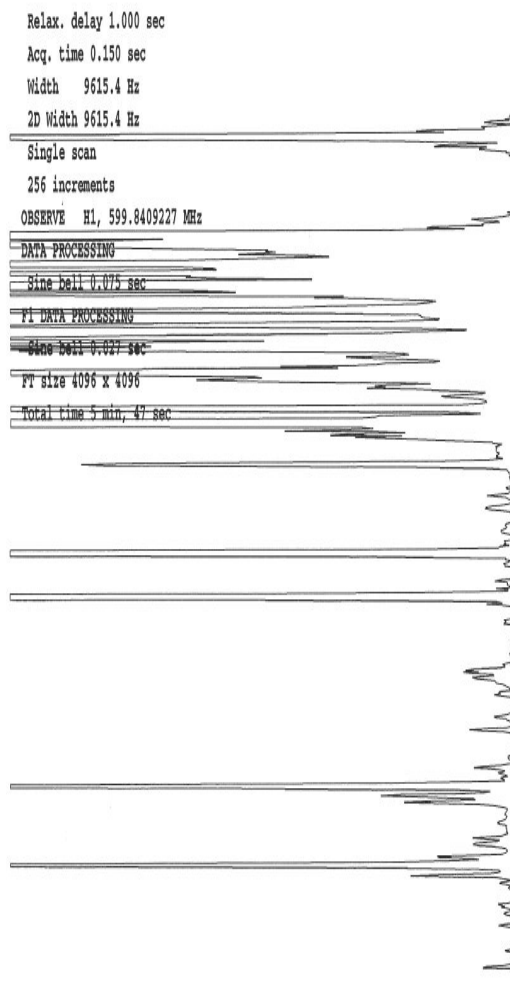


Şekil 2.4 Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu (CDCl₃)

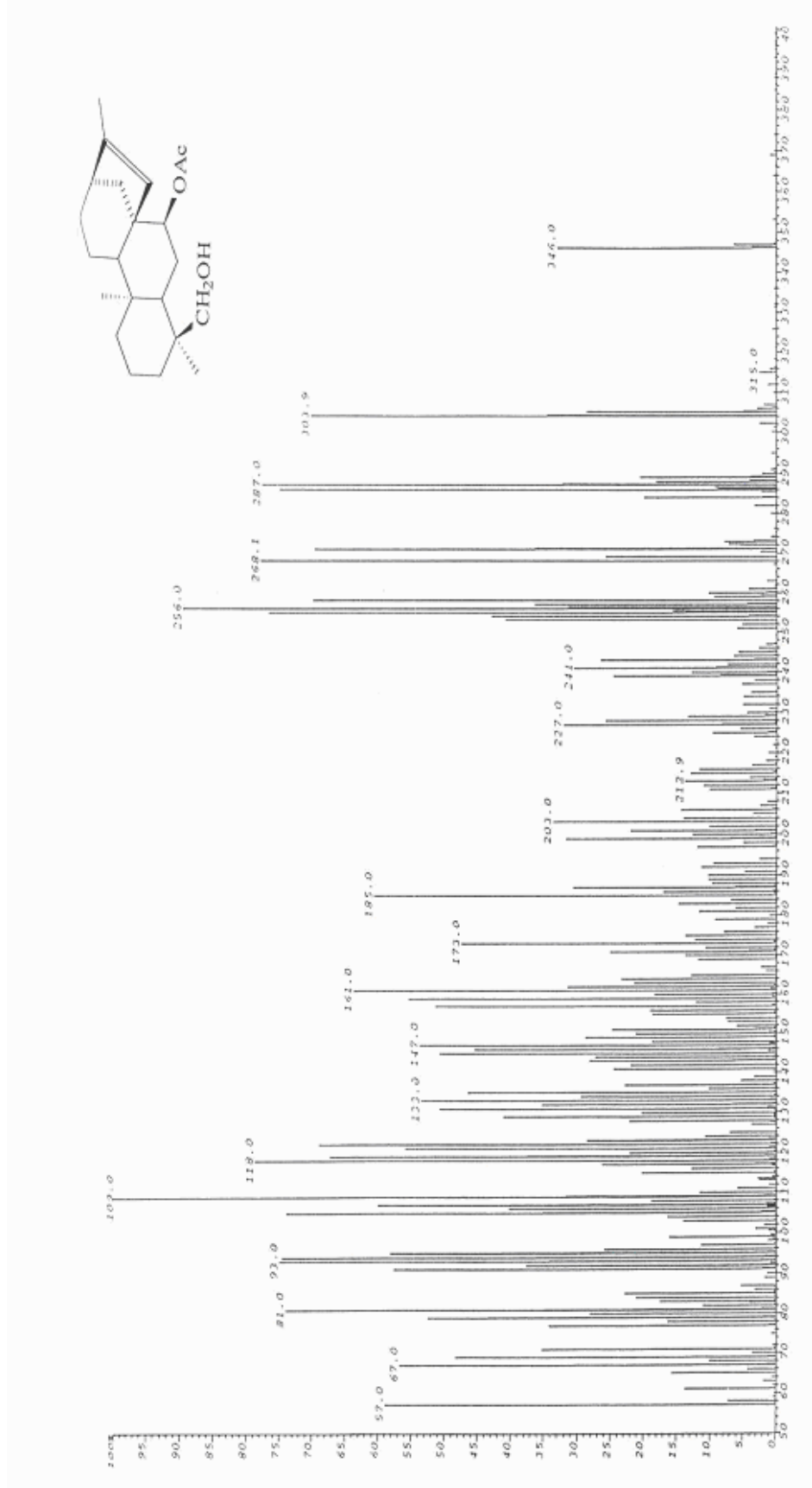
Archive directory: /home/data/chempack
Sample directory: siderolson_20070718_01
File: siderolson_gCOSY_001

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #1, Operator: chempack
File: siderolson_gCOSY_001
INOVA-600 "wmmr600"



Şekil 2.5 Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu (CDCl₃)

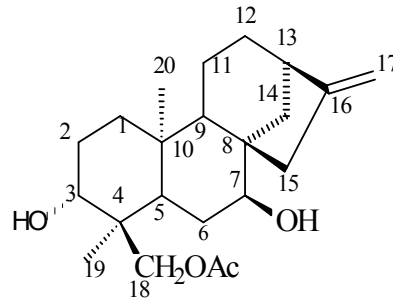


Şekil 2.6 Siderol Bileşiğinin EIMS Spektrumu (CDCl₃)

2.5.1.3 B2 Bileşiği

Linearol (*Ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene)

Linearol bileşiği Bitkinin aseton ekstresinden 85DM:15Ac sisteminde 100 mg kadar izole edildi. Saf olarak elde edilen bileşiğin alınan spektrumları (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, HMQC, COSY ve EIMS) bileşiğin daha önceki çalışmalardan da elde edilen *Ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene olarak adlandırılan Linearol bileşiği olduğu belirlendi[58].



Linearol (*Ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene)

Çizelge 2.4 Linearol bileşiğinin IR verileri

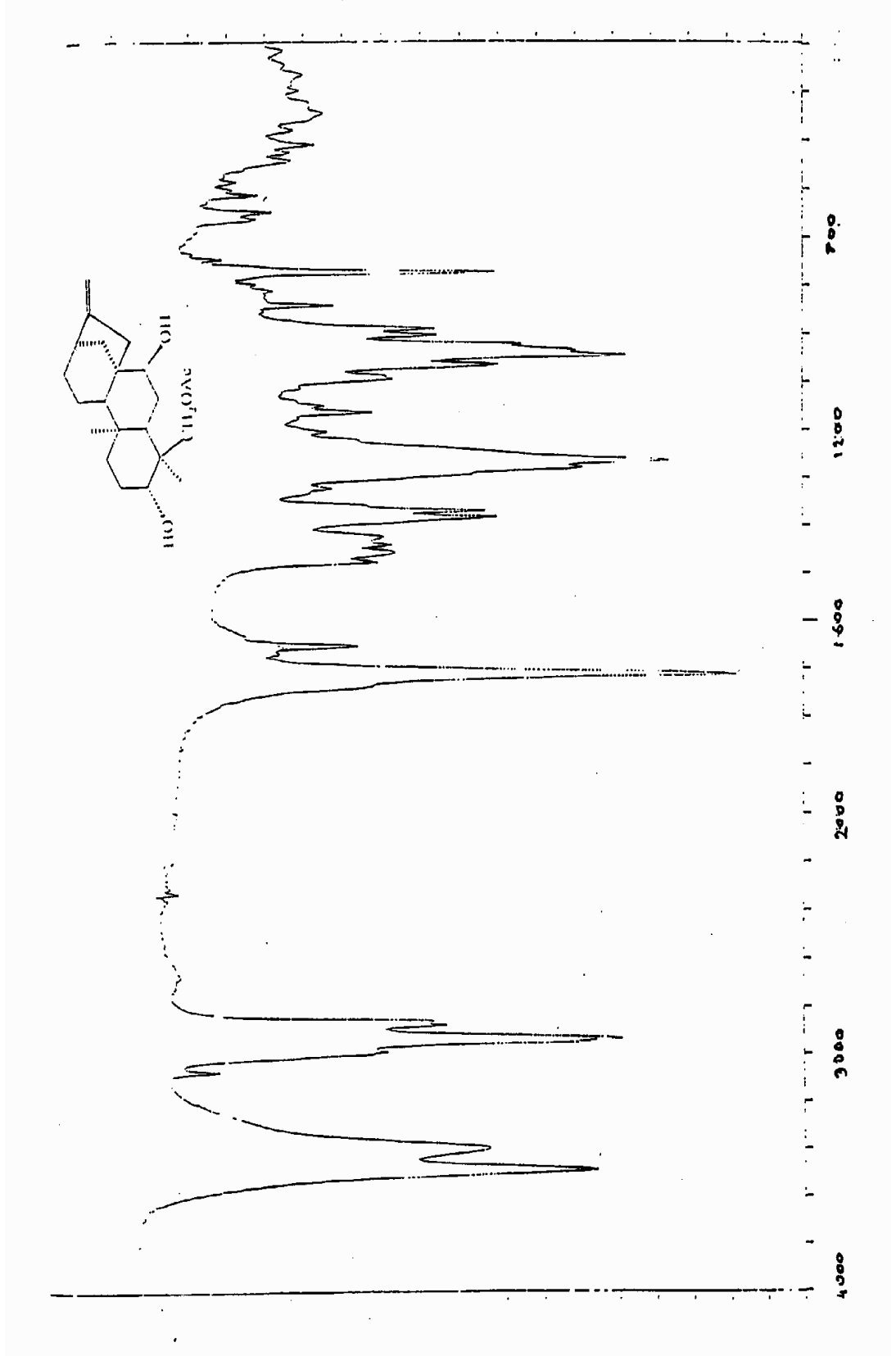
OH gerilme	C-H gerilme	O=C
3445-3400 cm ⁻¹	1655-875 cm ⁻¹	1717 cm ⁻¹

Çizelge 2.5 Linearol bileşiğinin ¹H-NMR verileri/ppm

H-3	H-7	H-13	H-17a	H-17b	H-18	H-19	H-20	OAc
3.53 (d,J=7.5Hz)	3.67 (t,J=2.5Hz)	2.72(m)	5.55(s)	4.81	3.99-4.07 (d,J=11.5Hz)	0.77(s)	1.05(s)	2.09 (s)

Çizelge 2.6 Linearol bileşiğinin ¹³C -NMR verileri/ppm

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
38.42	27.33	72.22	38.77	38.29	26.4 8	77.2 4	45.0 4	50.2	38.17	17.84
C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	O-COCH3	O-COCH3
33.53	41.84	38.14	43.64	154.9 9	103. 57	66.0 4	11.9 4	17.9 7	21.19	171.83



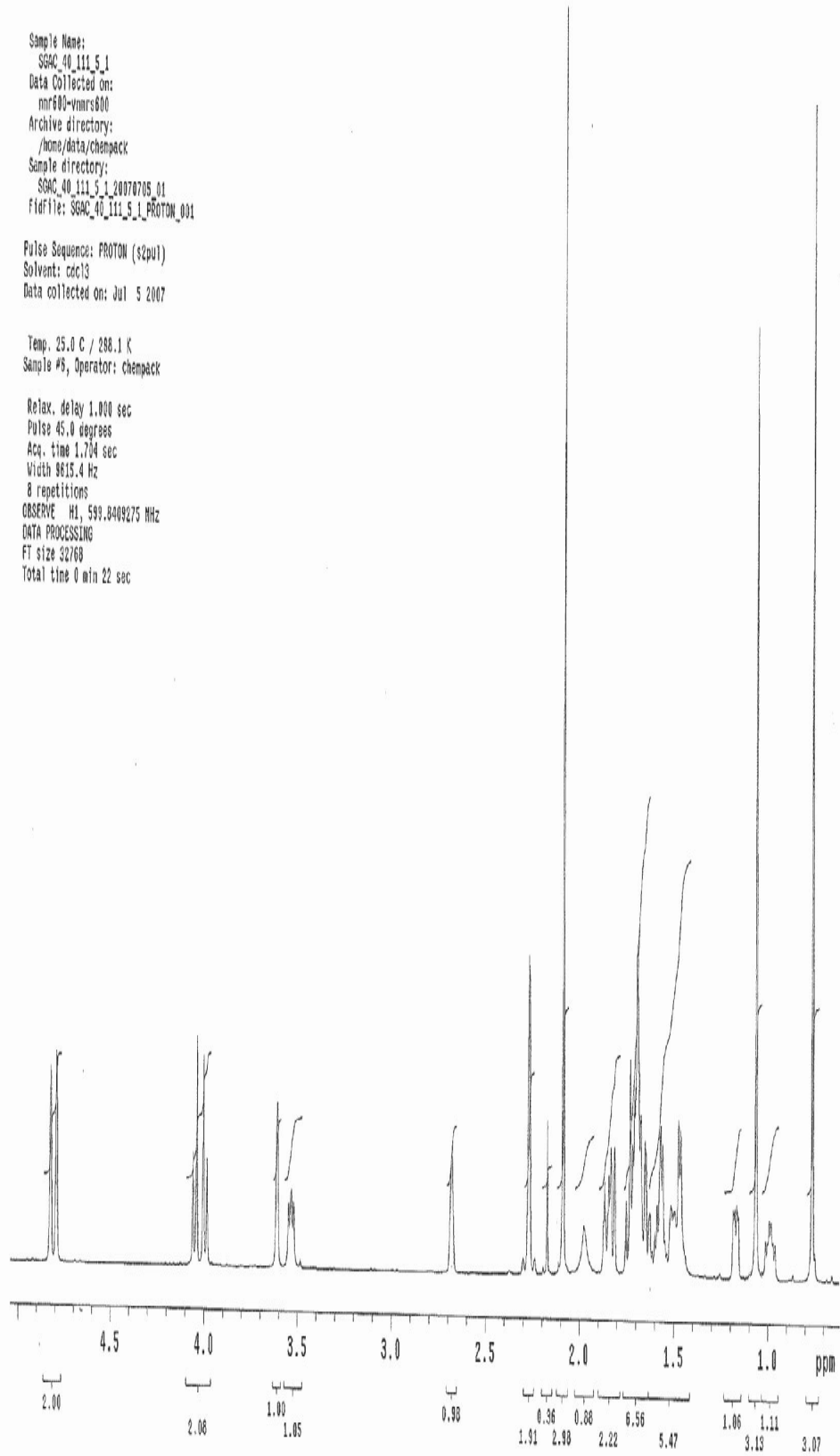
Şekil 2.7 Linearol Bileşiğinin IR Spektrumu.

Sample Name:
SGAC_40_111_5_1
Data Collected on:
mr600-vnmrs600
Archive directory:
/home/data/chempack
Sample directory:
SGAC_40_111_5_1_20070705_01
Fidfile: SGAC_40_111_5_1_PROTON_001

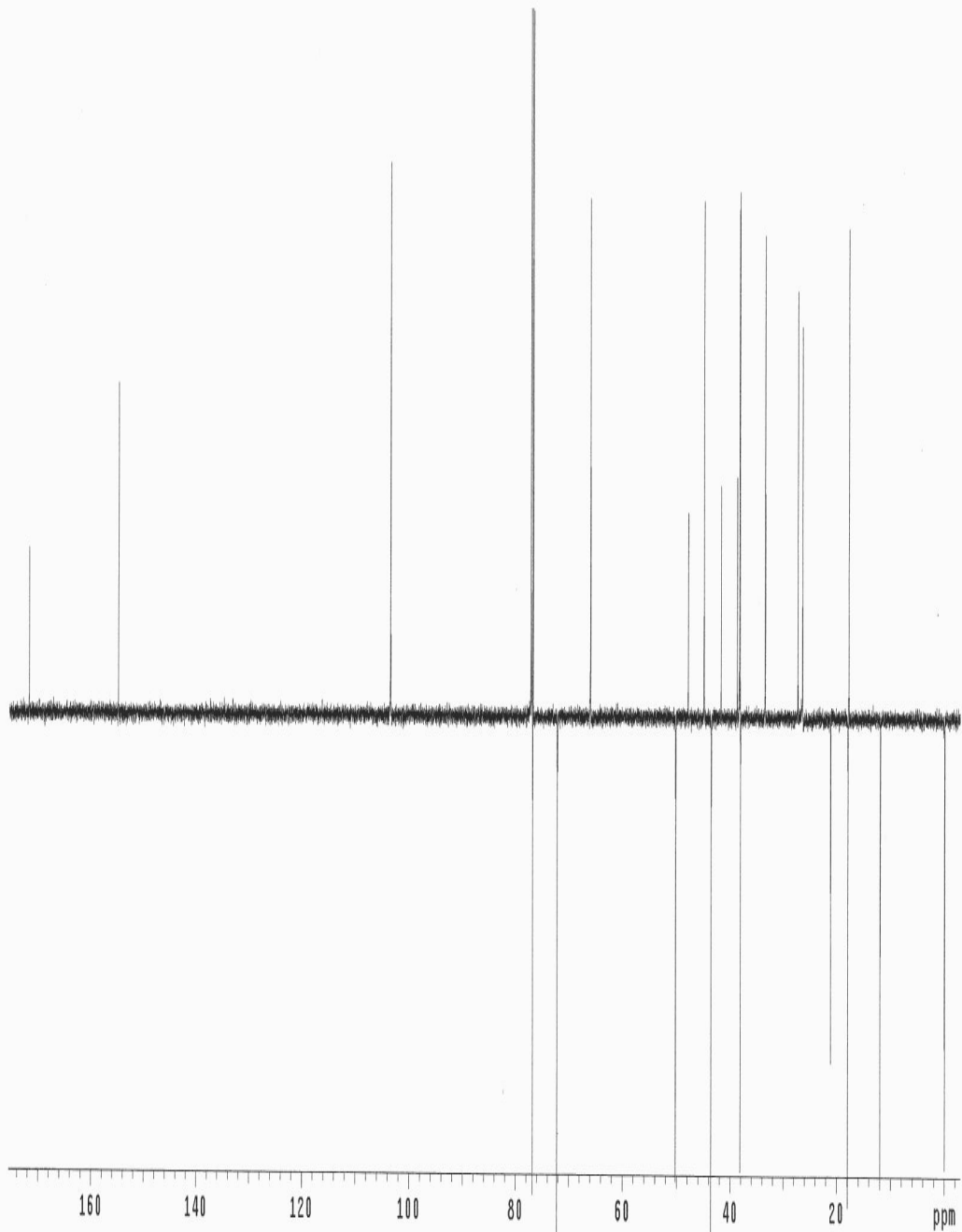
Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)
Solvent: cdc13
Data collected on: Jul 5 2007

Temp. 25.0 C / 288.1 K
Sample #8, Operator: chempack

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.704 sec
Width 9815.4 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 599.8409275 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 22 sec



Şekil 2.8 Linearol Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



PULSE SEQUENCE: APT Relax. delay 1.000 sec 1st pulse 90.0 degrees 2nd pulse 45.0 degrees Acq. time 0.865 sec Width 37878.8 Hz 1408 repetitions	OBSERVE C13, 150.8301236 DECOUPLE H1, 599.8439365 Power 47 dB on during acquisition WALTZ-16 modulated	DATA PROCESSING Line broadening 0.5 Hz FT size 65536 Total time 5.3 hours	Solvent: cdc13 Temp. 25.0 C / 288.1 K Sample #4, Operator: chempack File: LINEAROL_APT_001 VNMR-600 "nmr600"	SAMPLE: LINEAROL
File: /home/data/chempack/LINEAROL_20070705_01/LINEAROL_APT_001				*****

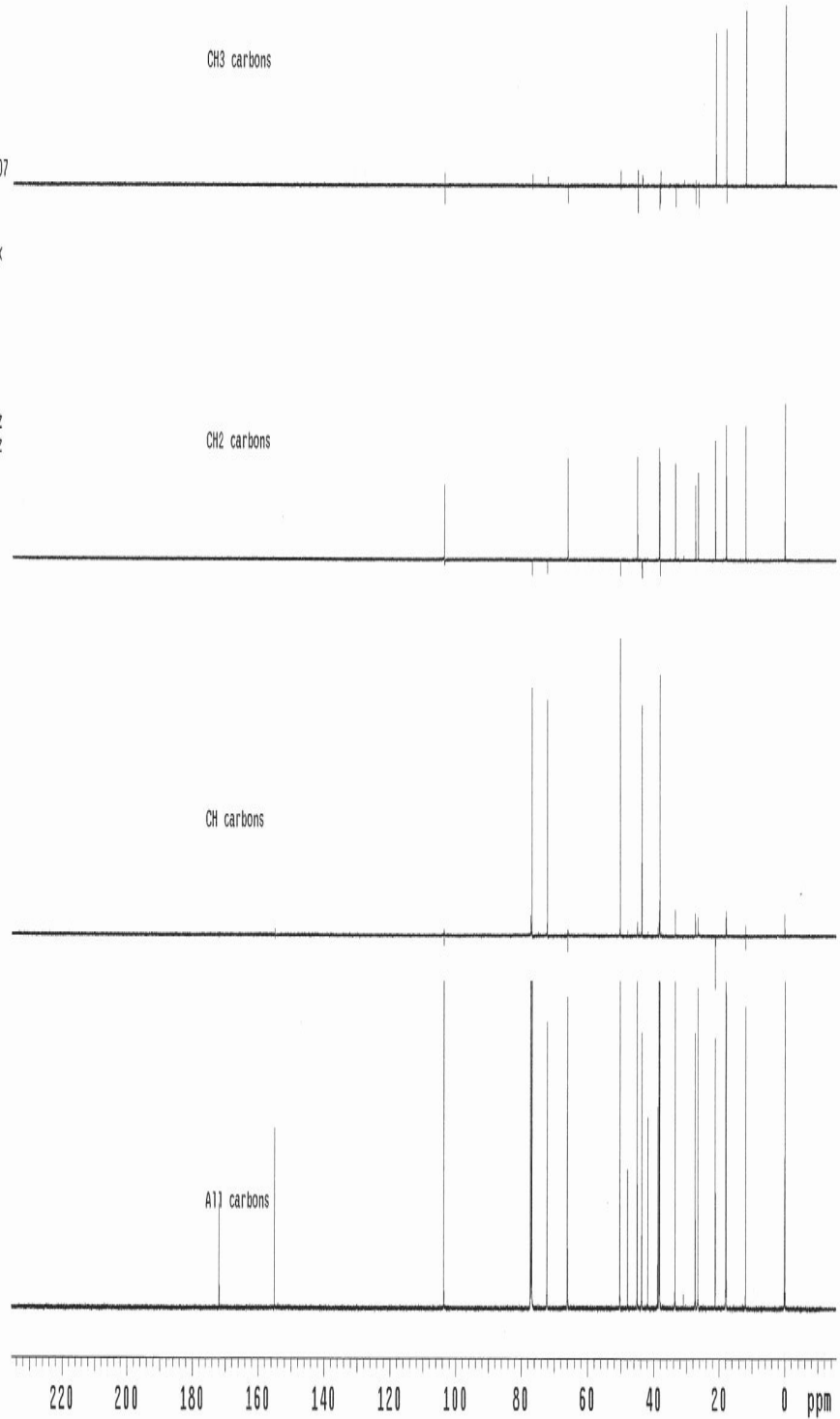
Şekil 2.9 Linearol Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

Sample Name:
LINEAROL
Data Collected on:
nmr600-vmrs600
Archive directory:
/home/data/chempack
Sample directory:
LINEAROL_20070705_01
FidFile: LINEAROL_DEPT_001

Pulse Sequence: DEPT
Solvent: cdcl3
Data collected on: Jul 6 2007

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #4, Operator: chempack

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.865 sec
Width 37878.8 Hz
2048 repetitions
OBSERVE C13, 150.8301187 MHz
DECOUPLE H1, 599.8439365 MHz
Power 47 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 4 hr, 17 min



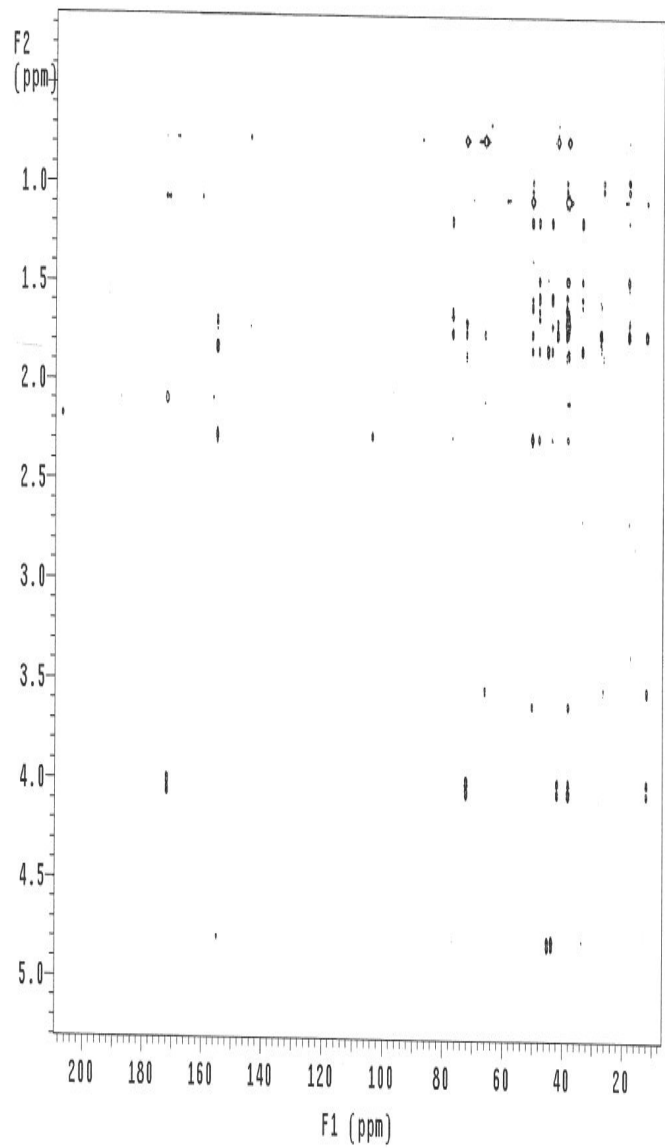
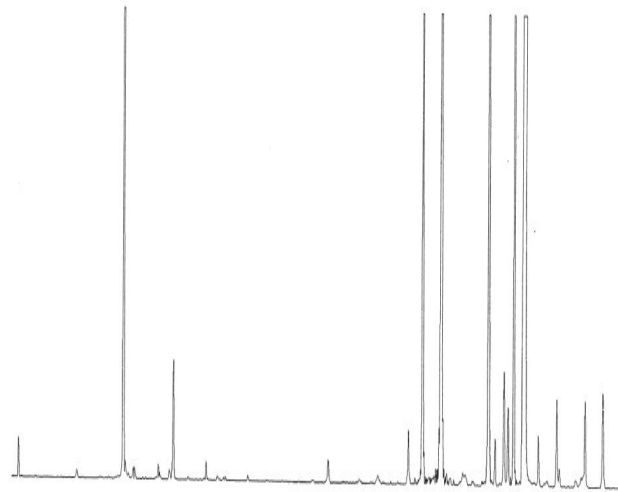
Şekil 2.10 Linearol Bileşiğinin DEPT Spektrumu (CDCl₃)

Sample Name:
linaaro1HMOC
Data Collected on:
nmr600-vnmrs600
Archive directory:
/home/data/chempack
Sample directory:
linaaro1HMOC_20070706_01
Fidfile: linaaro1HMOC_gHMBC_001

Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cdc13
Data collected on: Jul 6 2007

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #4, Operator: chempack

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 36199.1 Hz
4 repetitions
2 x 512 increments
OBSERVE H1, 599.8409281 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.013 sec
Sq. sine bell 0.022 sec
Shifted by -0.022 sec
FT size 4096 x 4096
Total time 1 hr, 26 min



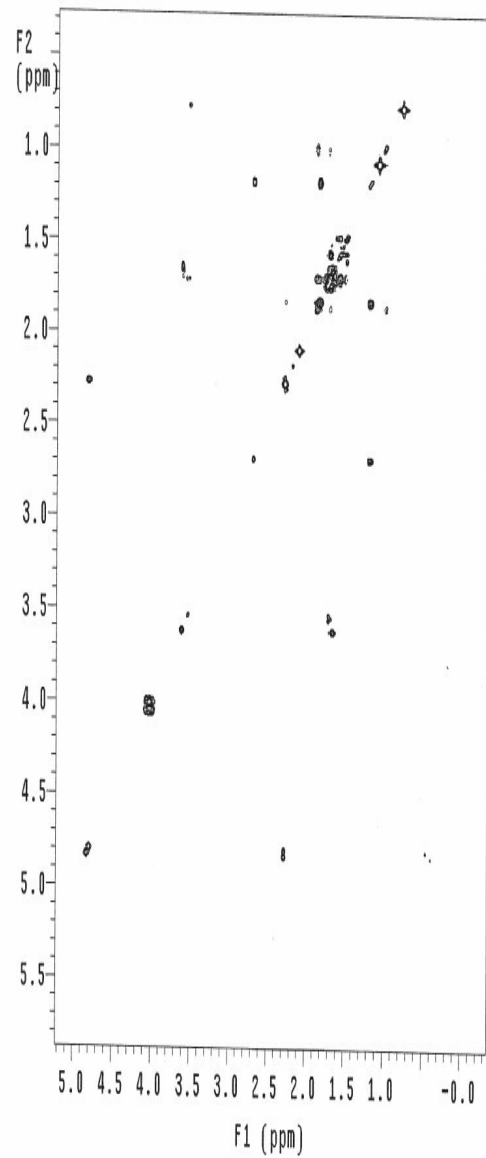
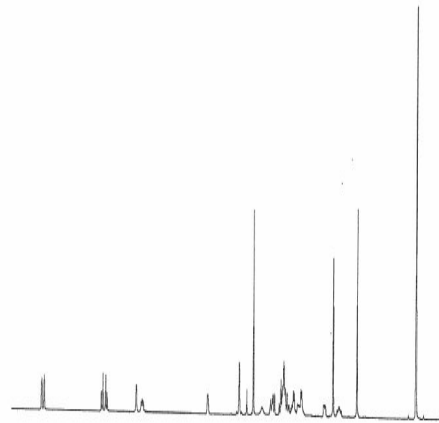
Şekil 2.11 Linearol Bileşiğinin HMQC Spektrumu (CDCl₃)

Sample Name:
LINEAROL
Data Collected on:
nmr600-vnmrs600
Archive directory:
/home/data/chempack
Sample directory:
LINEAROL_20070705_01
FidFile: LINEAROL_COSY_001

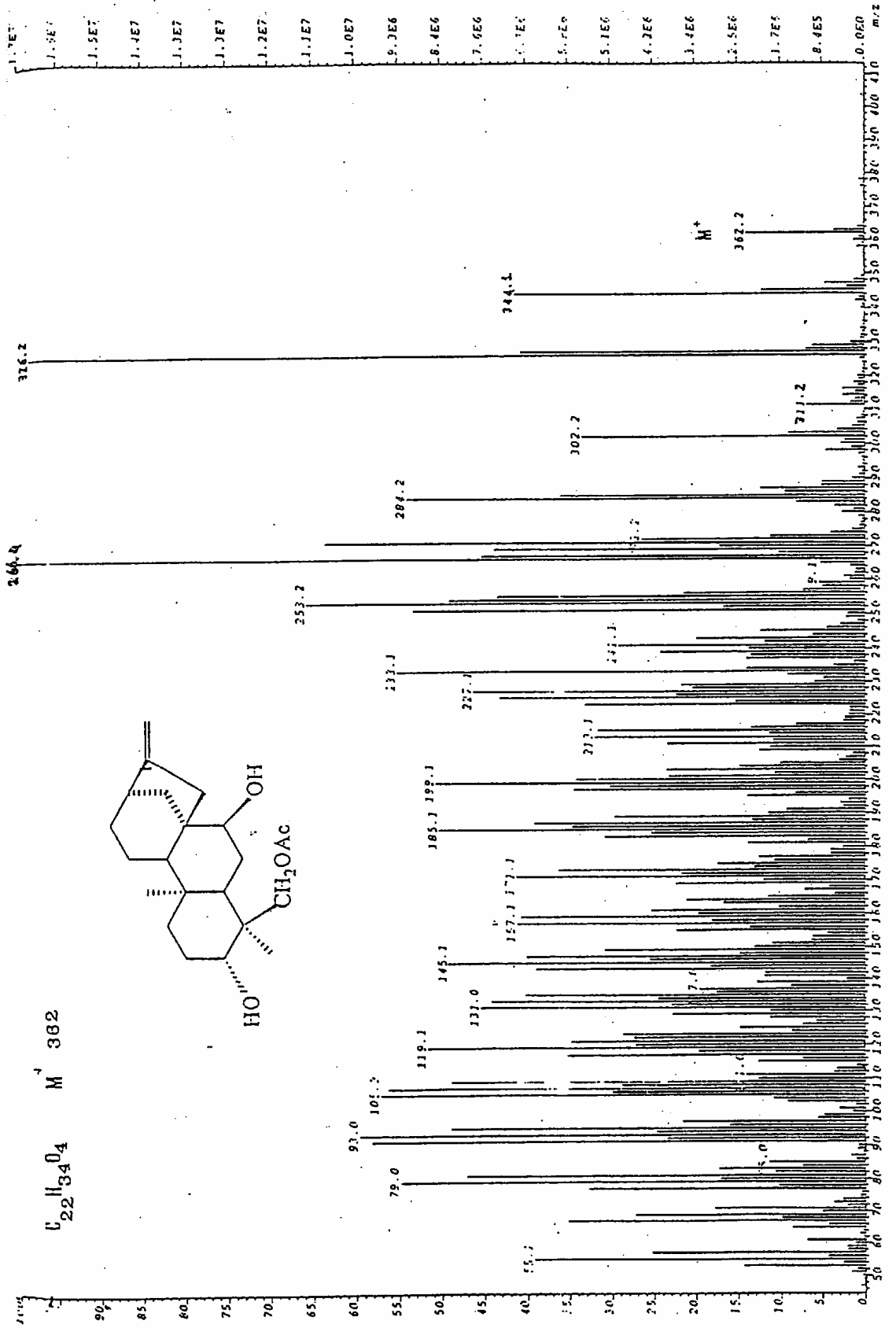
Pulse Sequence: COSY
Solvent: cdc13
Data collected on: Jul 5 2007

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #4, Operator: chempack

Relax. delay 1.000 sec
Mixing 0.080 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 9615.4 Hz
2 repetitions
512 increments
OBSERVE H1, 599.8409275 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.053 sec
FT size 4096 x 4096
Total time 21 min



Şekil 2.12 Linearol Bileşiğinin COSY Spektrumu (CDCl₃)

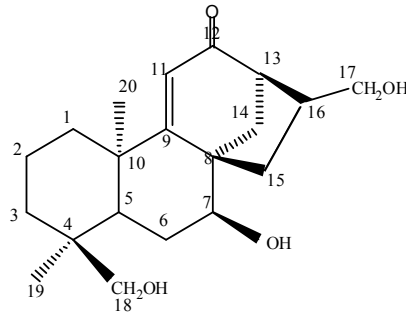


Şekil 2.13 Linearol Bileşiminin EIMS Spektrumu.

2.5.1.4 B3 Bileşiği

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

B3 bileşiği Bitkinin aseton ekstresinden 8DM:2Ac sisteminde 30 mg kadar izole edildi. Saf olarak elde edilen bileşiğin alınan spektrumları (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMQC, COSY ve HRMS) bileşiğin daha önceki çalışmalardan da elde edilen ve yapısı *Ent-7 α ,17,18*-trihidroksi-9,11-(*en*)-12-on olarak belirlenen Athonolone bileşiği olduğu belirlendi[59]. Bu bileşiğin X-ray analizinin yapılarak yapısının daha ayrıntılı belirlenmesi için kristallendirme çalışmaları devam etmektedir.



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

Çizelge 2.7 Athonolone bileşiğinin IR verileri

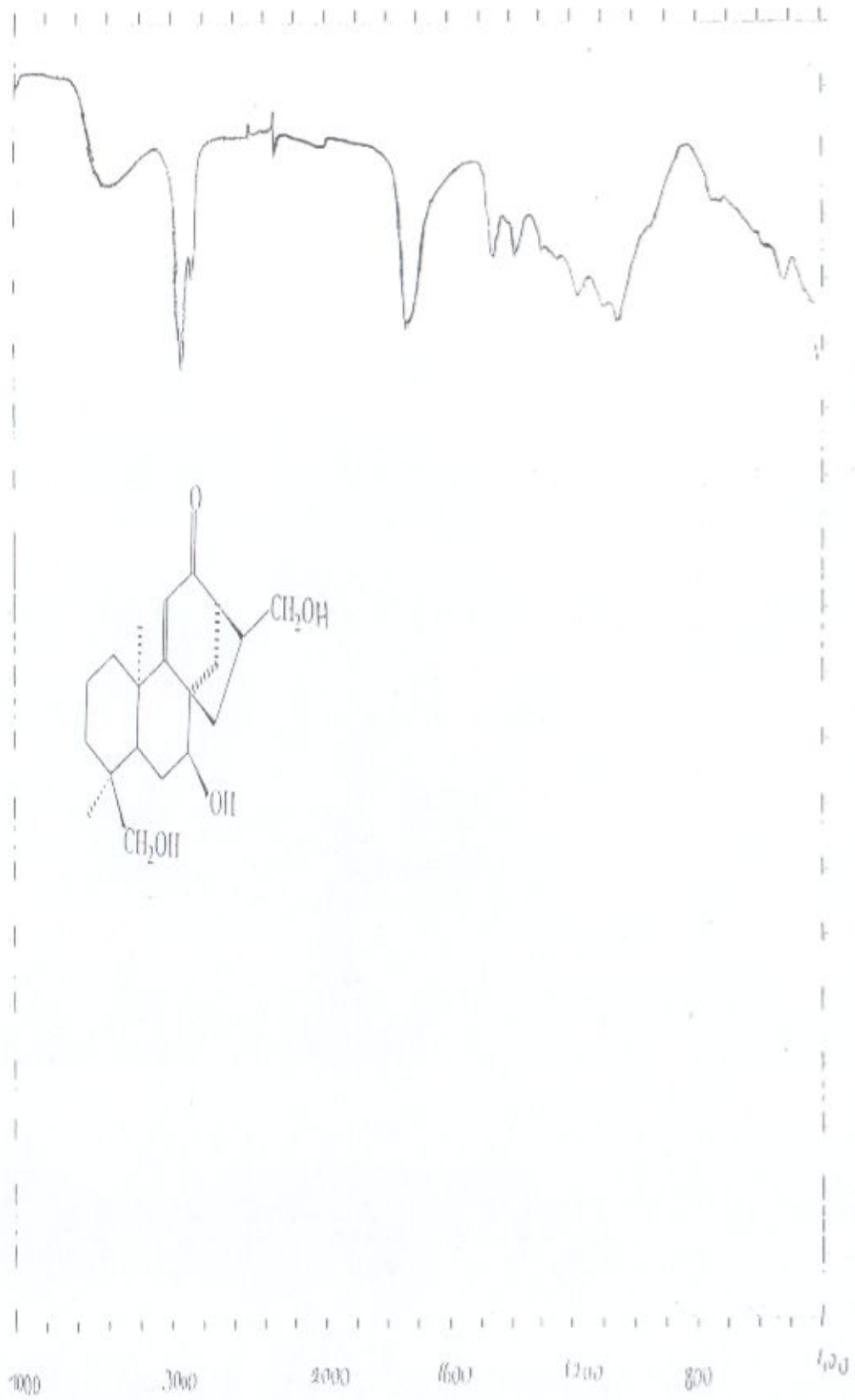
OH gerilme	C=O	C=C
3430 cm ⁻¹	1720 cm ⁻¹	1660 cm ⁻¹

Çizelge 2.8 Athonolone bileşiğinin ¹H -NMR verileri/ppm

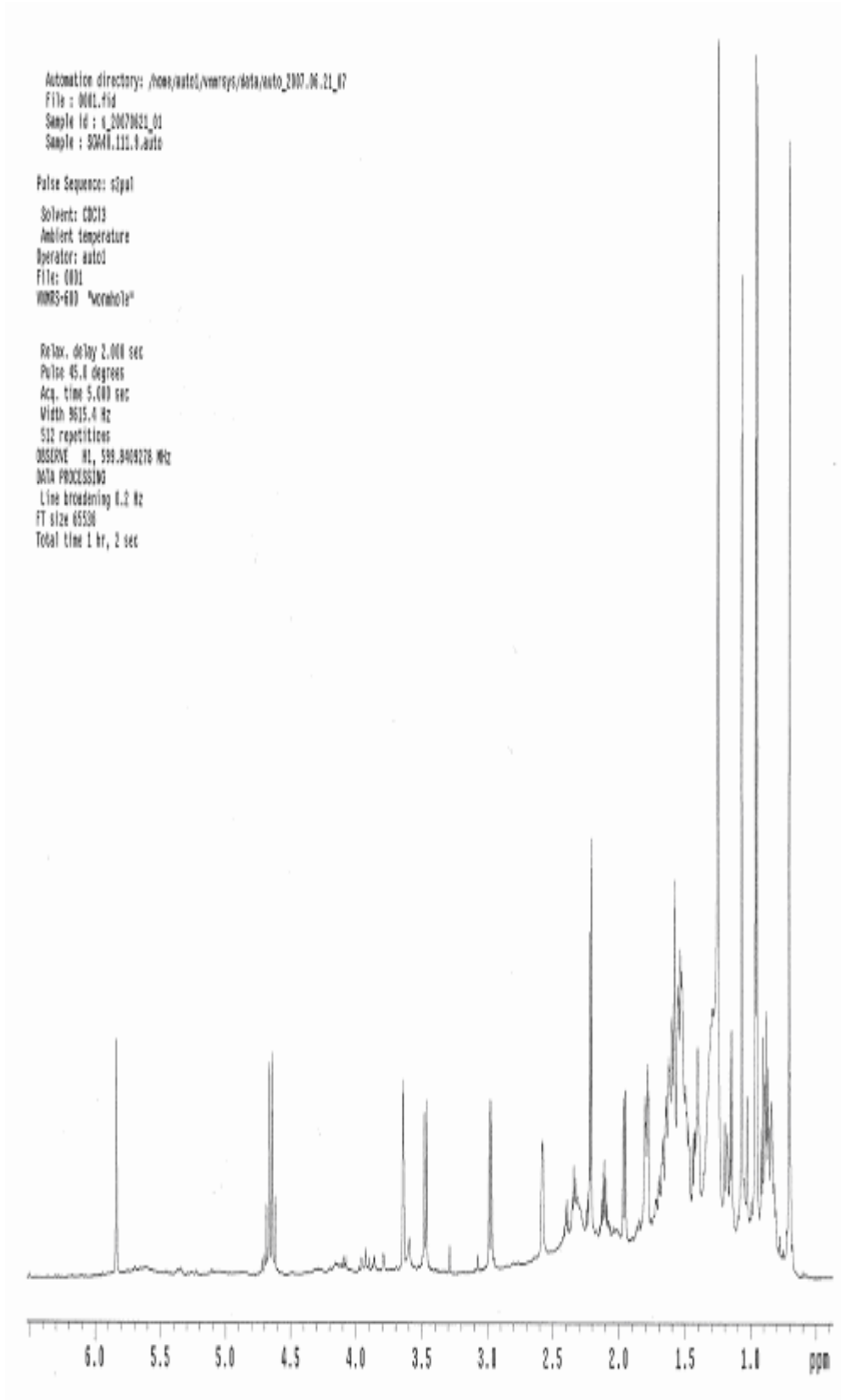
H-7	H-11	H-13	H-15	H-17	H-18	H-19	H-20
3.65(t)	5.80(s)	2.57(m)	2.97(s)	4.65(s)	2.98-3.47 (dd,J=12Hz)	0.69(s)	1.06(s)

Çizelge 2.9 Athonolone bileşiğinin ¹³C -NMR verileri/ppm

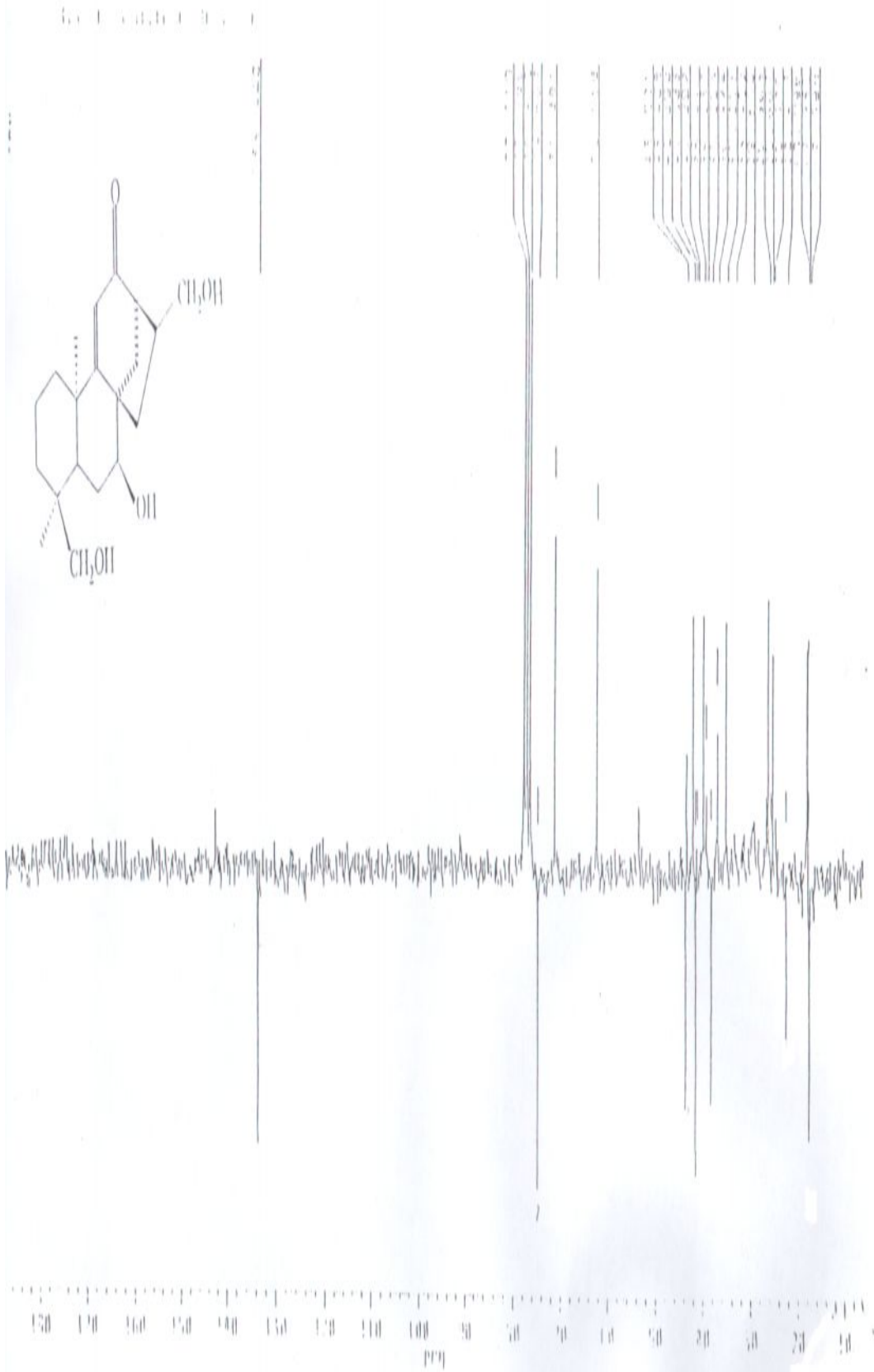
C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
39.2	18.1	35.2	39.3	38.2	25.8	74.6	43.4	142.1	42.0
C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20
133.4	204.1	43.5	26.3	42.0	41.1	71.0	62.1	17.6	22.4



Şekil 2.14 Athonolone Bileşiğinin IR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.15 Athonolone Bileşğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

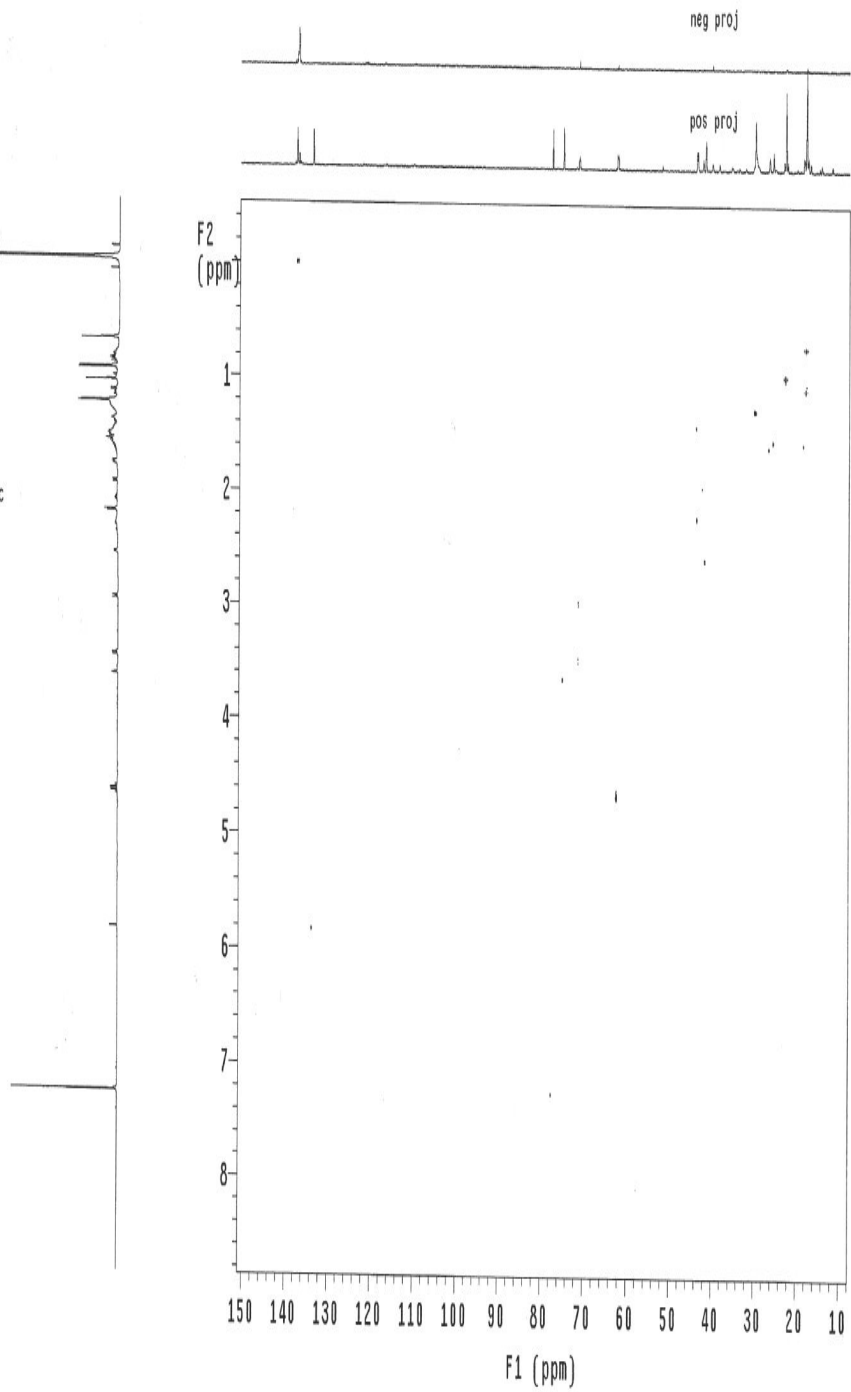


Şekil 2.16 Athonolone Bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu

Automation directory: /home/autol/vnmrsws/data/auto_2007.06.21_07
File: 0006.fid
Sample id: s_20070621_01
Sample: SGA40.111.9.auto

Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Operator: autol
File: 0006
VNMRS-600 "wormhole"

Relax. delay 2.000 sec
Acq. time 0.128 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 25641.0 Hz
4 repetitions
2 x 1024 increments
OBSERVE H1, 599.8409371 MHz
DECOUPLE C13, 150.8413399 MHz
Power 44 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.059 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.037 sec
FT size 4096 x 8192
Total time 5 hr, 1 min, 23 sec



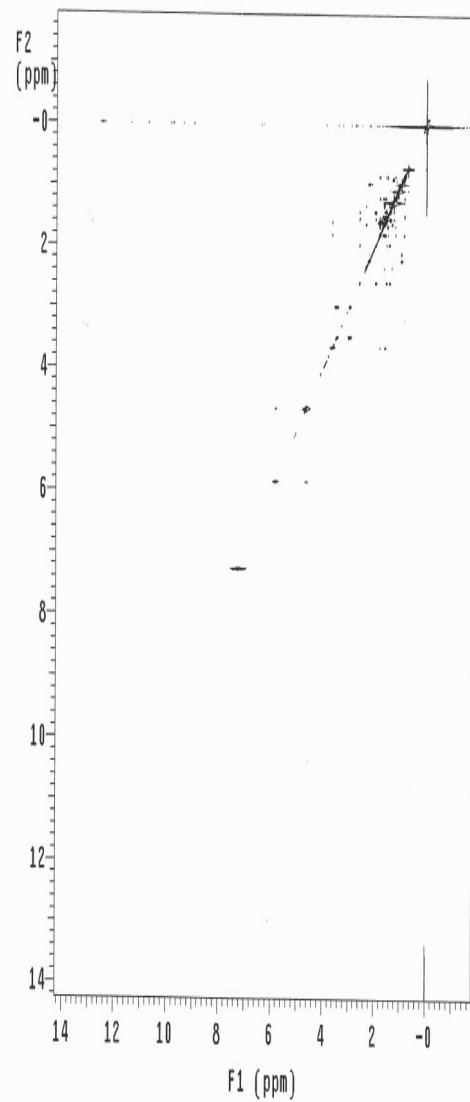
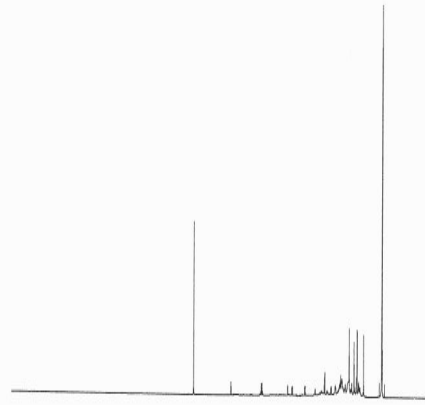
Şekil 2.17 Athanolone Bileşiminin HMQC Spektrumu (CDCl₃).

Automation directory: /home/autol/vnmrsys/data/auto_2007.06.21_07
File : 0004.fid
Sample id : s_20070621_01
Sample : SGA40.111.9.auto

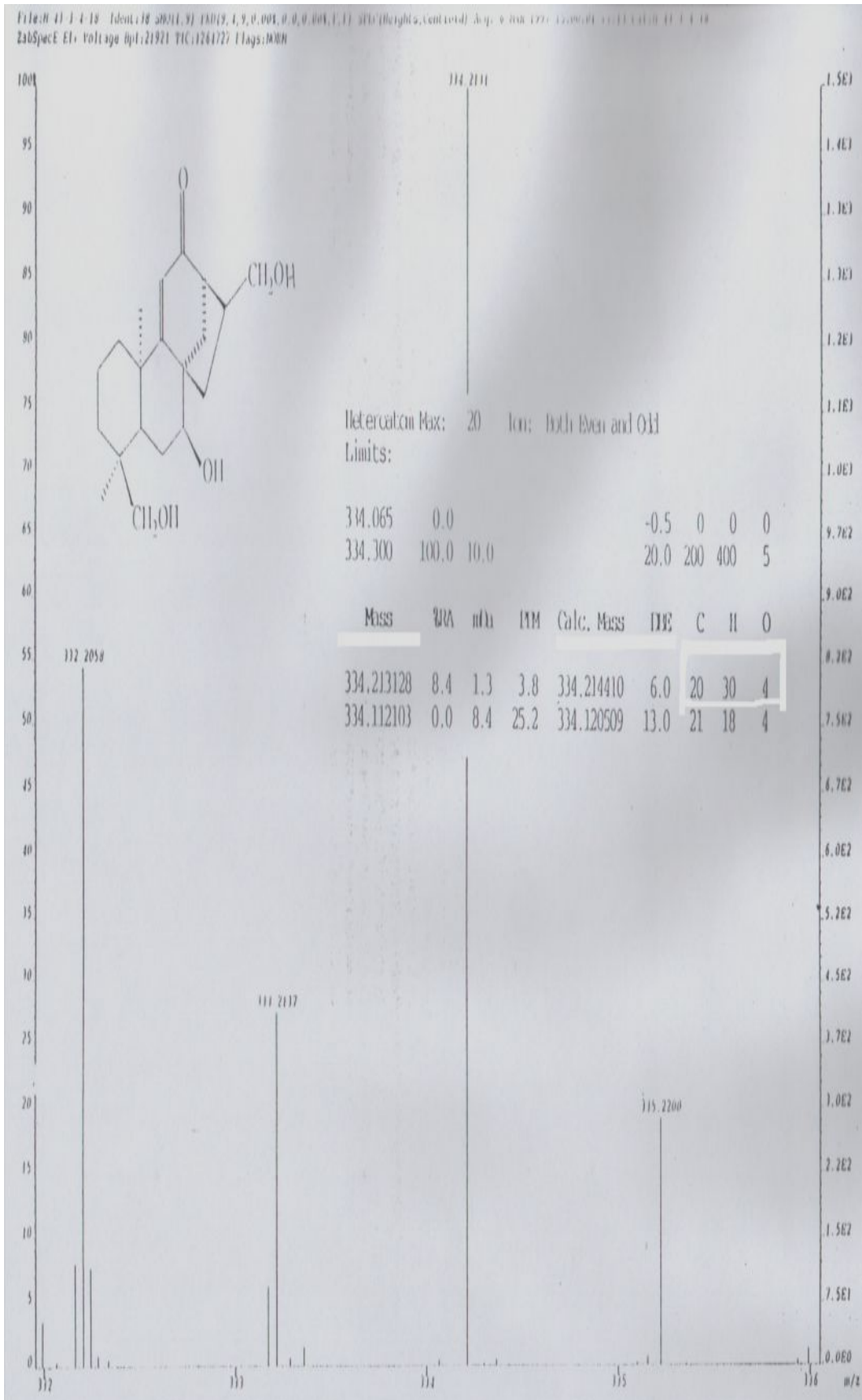
Pulse Sequence: TOCSY

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Operator: autol
File: 0004
VNMRS-600 "wormhole"

Relax. delay 1.000 sec
Mixing 0.060 sec
Acq. time 0.213 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 9615.4 Hz
4 repetitions
2 x 512 increments
OBSERVE H1, 599.8409371 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.098 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.098 sec
FT size 8192 x 8192
Total time 1 hr, 30 min, 14 sec



Şekil 2.18 Athonolone Bileşiğinin COSY Spektrumu (CDCl₃).



Şekil 2.19 Athonolone Bileşiminin HRMS Spektrumu.

3. SONUÇ ve TARTIŞMA

Sideritis türleri genellikle kauren diterpenler içerirler [45]. Bu çalışmada dünyada sadece Türkiye’de yetişen endemik bir tür olan *Sideritis gülendami* H. DUMAN & F. A. KARAVELİOĞLU bitkisinin diterpen bileşikleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda 3 tane bilinen diterpen bileşiği izole edilmiştir. Elde edilen diterpenler başlıca *ent*-kauren iskeletine sahip yapılar olup büyük ölçüde birbirlerine benzemektedirler.

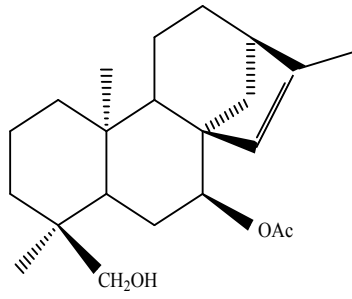
Bitki çiçeklenme döneminde toplandı ve gölgede kurutulan çiçekli herbaları küçük parçalar haline getirilerek oda sıcaklığında uygun çözücülerle iki hafta süreyle ekstre edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstratlar elde edildi.

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.

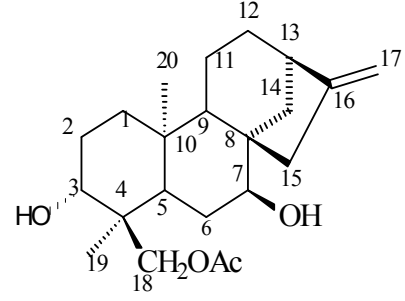
Saf olarak elde edilen maddelerin yapısını belirlemek için spektroskopik yöntemlerden (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, COSY, HMQC, EIMS ve HRMS) yararlandı.

Elde edilen maddelerin yapıları; **Linearol** (*ent*-3 β ,7 α -hidroksi,18-asetoksikaur-16-en), **Siderol** (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en), **Athonolone** (*ent*-7 α ,17,18-trihidroksi,9(11)-en-12-on) olarak belirlendi.

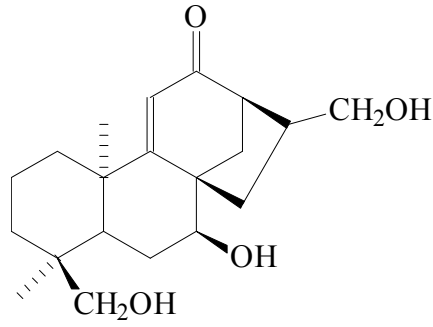
Bu çalışma neticesinde endemik bir tür olan ve sadece Türkiye’de yetişen *Sideritis gülendami* bitkisi kimyasal olarak incelenmiş ve sonuçlar ülkemizdeki ve dünyadaki bitki kimyası çalışanlarının kullanımına sunulmuştur.



Siderol



Linearol



Athonolone

Şekil 3.1 *Sideritis gülendami* bitkisinden elde edilen bileşikler

4. KAYNAKÇA

- [1] Feinburg-Dothan, N., Flora Palaestina, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jarrussalem, Three Text, (1978), 155-56.
- [2] Baytop, A., Farmasötik Botanik, İstanbul Üniv. Yay No:3637, Ecz. Fak.Yay No: 58, İstanbul, (1991), 234-237.
- [3] Heywood, V.H., Flowering Plants of The World, Oxford Univ. Pres, Londra, (1978), 239.
- [4] Mill, M., *Sideritis* L., in Flora of Turkey and East Aegean Islands (ed.) Davis, P. H. University Press, Edinburgh V. 7, (1982), p.193
- [5] Huber-Morath, H. , *Sideritis* L., Davis, P.H., Mill, R.R., Tan Kit (eds.) Flora of Turkey and the East Aegean Islands. V. 7, (1988), 178-179, University Press, Edinburgh,
- [6] Duman, H., *Sideritis* L. in Flora of Turkey and East Aegean Islands (Supplement 2), University Press, Edinburgh V. 11, (2000), pp 201-5 , Güner A, Özhatay, N., Ekim, E., Baser, K.H.C. (eds)
- [7] Baytop T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, İ.Ü. Yayınları, İstanbul, (1984).
- [8] Başer, K.H.C., Tümen, G., Çakır, H., Kaya, A., “Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Palinolojik Çalışmalar”, Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Botanik, 53-57, Elazığ 24-27 Haziran 1997, (24-27 Haziran 1997).
- [9] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 16- 19 Mayıs 1991, Ed. K. H. C. Başer, s: 371.
- [10] Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü (ETAE), Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Şubesi Çalışmaları, 10 no’lu tanıtım broşürü, Dağ çayı (*Sideritis* spp.), <http://www.aari.gov.tr/etae-yayin/tanitim-bro/10-tab-tanitim-bro.pdf>. (18.Aralık.2006).
- [11] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, s:88 (ed.) Başer, K. H.C., (16-19 Mayıs 1991)

- [12] Yeşilada, E., Ezer, N. The antiinflammatory activity of some *Sideritis* species growing in Turkey. *Int. J. Crude Drug Res.* **27**, (1989) 38-40
- [13] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N., Başer, K.H.C. Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice, *Phytother. Res.*, **10**, (1996), 70-73.
- [14] 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), 163
- [15] Kaya, A., Türkiyede Yetişen *Acinos* Miller Türleri Üzerinde Morfolojik Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şubat 1997
- [16] Tabanca, N., Kırımer, N., Başer, K.H.C., The Composition of Esential oils from two varieties of *Sideritis erythrantha* var. *erythrantha* and var. *cedretorum*, *Turk J Chem.* **25**, (2001), 201-208
- [17] N.Kırımer, N.Tabanca, T.Özek, K.H.C.Başer, G.Tümen, Composition of Essential Oils from Two Endemic *Sideritis* species of Turkey, *Khim.Prir.Soedin* **1**, (1999), 76-80.
- [18] N.Kırımer, N.Tabanca, G.Tümen, H.Duman, K.H.C.Başer, Composition of the Essential Oils of Four Endemic *Sideritis* Species from Turkey, *Flavour Fragr. J.*, **14**, (1999) 421-425.
- [19] N.Kırımer, N.Tabanca, T.Özek, G.Tümen, K.H.C.Başer, Essential Oils of Annual *Sideritis* Species growing in Turkey, *Pharmaceutical Biology* **38**, (2000) 106-111.
- [20] N.Kırımer, N.Tabanca, K.H.C.Başer, G.Tümen, Composition of the Essential Oil of *Sideritis congesta* P.H.Davis et Hub.-Mor., *J.Essent. Oil Res.*, **13**, (2001) 132-133.
- [21] N.Kırımer, N.Tabanca, T.Özek, K.H.C.Başer, G.Tümen, H.Duman, Composition of the Essential Oils From Five Endemic *Sideritis* species, *J.Essent. Oil Res.* , **15** , (2003) 221-225.
- [22] N.Kırımer, K.H.C.Başer, B.Demirci, H.Duman, Essential oils of *Sideritis* species of Turkey belonging to section *Empedoclia*, *Chem.Nat.Comp.* , **40**, (2004), (1) 19-23

- [23] Başer, K.H.C. Bondi, M.L., Bruno, M., Kirimer, N., Piozzi, F., Tmen, G. and Vasallo, N., An Ent-Kauren From *Sideritis* Huber –Morathii, *Phytochemistry*, Vol, **43**, (1996), 6,pp. 1293-1295.
- [24] Başer, K.H.C., Aromatic Biodiversity Among the Flowering Plant Taxa of Turkey. *Pure Appl. Chem.* **74**, (2002), 527 –545
- [25] zcan, M., Chalchat, J.C., Akgl, A., Esantial oil composition of Turkish monuntain tea (*Sideritis* spp.), *Food Chemistry* **75**, (2001), 459-463.
- [26] Bondi, L. M., Bruno, M., Piozzi, F., Başer, K.H.C., Simmonds, S.J., Diversity and Antifedant Activity of Diterpenes from Turkish Species of *Sideritis*, *Biochemical Systematics and Ecology*, **28**, (2000), 299- 303.
- [27] Akcos, Y., Ezer, N., Calis, I., Demirdamar, R., Tel B.C., “Polyphenolic Compounds of *Sideritis lycia* and their anti-inflammatory activity”, *Pharmaceutical Biology*,**37/2**, (1999), 118-122.
- [28] Aydın, S., Öztürk, Y. and Başer, K.H.C., Investigation of *Origanium ornites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity, *Phytoterapy Res.*, **10**, (1986), 342-344.
- [29] Tomas-Barberan, F.A., Ferreres, F., Tomas-Lorente, F., Rivera-Nunez, D. and Obon-de Castro, C. *Biochem. Systematics Ecology* **18**, (1990) 245,
- [30] Obon de Castro, C., Rivera-Nunez, D., A Taxonomic Revision of the Section *Sideritis* (Genus *Sideritis*) (Labiatae). J. Cramer, Berlin-Stuttgart (1994)
- [31] P.H.Davis, *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Vol. **10**, Univ. Press, Edinburg,(1998).
- [32] Ertaş, A., Endemik İki *Sideritis* Türü *Sideritis Arguta* ve *S.Congesta*’nın Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Yükseklisans Tezi, İstanbül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbül (2005).
- [33] Kaya, A., *Sideritis germanocopolitana* Türü zerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 1990
- [34] P.H.Davis, *Flora of Turkey*, Vol **11**, Univ. Press, Edinburg, (1982), p. 202.

- [35] 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*, **11**, (1996), 315–317.
- [36] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N. and Başer, K.H.C., *Phytother Res.*, **10**, (1996),70.
- [37] Yeşilada, E., Ezer, N., *Int. J. Crude Drug Res.*, **27**, (1989), 38-40.
- [38] Eight Peak Index of Mass Spectra, 3rd edn., Vols 1-7, Royal Society of Chemistry, London (1986).
- [39] Akçay, Y., Ezer, N., Demirdamar, R., Tel B.C., 4-O-Metilhipoletin-7-Asetilglukopiranozit ve Antienflamatuar Aktivitesi, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Edit., Çoşkun, M., Ankara Üniversitesi, Ankara, (1997), pp 555.
- [40] Solomons, G., Fryhle, C., Organik Kimya, 7. basımdan Çeviri, Ed. Okay, G., Yıldır, Y., İstanbul (2002), 1152-1155.
- [41] Finar, J.L., D.Sc., Ph.D., ARIC, Organic Chemistry, Vol.2, Chp:8, “Stereochemistry and The Chemistry of Natural Products”, Longman, Fifth Edition, (1975), p:354-358,440-441,451,459.
- [42] Sakar, M.k., Tanker, M., “Fitokimyasal Analizler”, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yay. No:67, (1991), s:181.
- [43] Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay. No:65, (1990), s:282-284, 287, 300, 317, 332, 343-344.
- [44] 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, Balıkesir (2002).
- [45] Kılıç, T., *Sideritis Lycia* ve *Sideritis Leptoclada* Türlerinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2002).
- [46] McMurry, J., Organic Chemistry, Fourth Edition, Brooks Cole Publishing Company, Chapter **28**, (1986), 1099-1123.
- [47] BrueceYurkanis, P., Organic Chemistry, Second Edition, Prentice Hall, Chapter 23, (1998).

- [48] Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, Ed. Balado, D., Williams & Wilkins, USA, (1996), p:81-107.
- [49] Gören, N., Tahtasakal, E., Krawec, M. And Watson, W.H., “A Guanolide from *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium*”, *Phytochemistry*, **42/3**, (1996), 757-760.
- [50] Gören, N., “Eudesmane-type sesquiterpenes from *Tanacetum praeteritum aucheranum*”, *Phytochemistry*, **42/3**, (1996), 747-749.
- [51] Gören, N., Kırmızıgül, S. and Zdero, C., “A Farnesol Derivate From *Tanacetum aucheranum*”, *Phytochemistry*, **44/2**, (1997), 311-313.
- [52] Öksüz, S., and Topçu, G., “A Eudesmanolide and Other Constituents from *Inula graveolens*”, *Phytochemistry*, **31**, (1992), 195.
- [53] Topçu, G., Öksüz, S., Herz, W., Diaz, J.G., “Structurally Related Guaianolides from *Inula thapsoides*”, *Phytochemistry*, **40**, (1995), 1717.
- [54] Devon, T.K., Scott, A.I., Handbook of Naturally Occuring Compounds, Volume II, Terpenes, Academic Press, (1992).
- [55] Ulubelen, A., Topçu, G., “Chemical and Biological Investigations of *Salvia* Species Growing in Turkey”, *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. **20**, Structure and Chemistry, Part F, Elsevier Science, (1998), 659-718.
- [56] Ulubelen, A., Topçu, G. And Kolak, U., “Chemical and Biological Evaluation of Genus *Teucrium*” Bioactive Natural Products (part D) in “*Studies in Natral Product Chemistry*”, Vol. **23**,. Elsevier Science, (2000), p: 591-648.
- [57] Hanson, J.R., “Diterpenoids”, *Natural Product reports*, **15**, (1998), 93-110.
- [58] Çarıkçı, S. *Sideritis Condensata Boiss. & Heldr* Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2005).
- [59] Gören, A.C., *Sideritis Athoa Papanikolau Et Kokkini* Bitkisinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Yapı Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (1997).