

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

***SİDERİTİS CONDENSATA BOİSS. & HELDR* BİTKİSİNİN**
FİTOKİMYASAL ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sema ÇARIKÇI

Balıkesir, Temmuz-2005

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

SİDERİTİS CONDENSATA BOİSS. & HELDR BİTKİSİNİN
FİTOKİMYASAL ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sema ÇARIKÇI

Tez Danışmanları

I. Danışman

Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

Sınav Tarihi:26.07.2005

II. Danışman

Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ

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

Doç.Dr. Yaşar Kemal YILDIZ (Danışman)(NÜ)

Yrd. Doç.Dr. H. İbrahim UĞRAŞ(BAÜ)

ÖZ

**SİDERİTİS CONDENSATA BOİSS. & HELDR BİTKİSİNİN
FİTOKİMYASAL ANALİZİ**

Sema ÇARIKÇI

**Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

(Yüksek Lisans Tezi/ Tez Danışmanları: Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ)

Balıkesir, 2005

Türkiye’de 35’i endemik toplam 47 *Sideritis* türü yetişmektedir. Bu türler halk arasında çay olarak bazı hastalıkların tedavisinde (soğuk algınlığı, yüksek tansiyon, şeker hastalığı, mide ağrıları v.b.) kullanılmaktadır. Ülkemizde bu türlerin uçucu bileşenleri ile ilgili çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, uçucu olmayan bileşenleri ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada *Sideritis condensata* bitkisinin diterpen bileşiklerinin izolasyonu ve yapılarının tayini ile biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada *Sideritis condensata* 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; **B1.1:** Linearol (*ent*-3β,7α-dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene), **B1.2:** İso-linearol (*ent*-3β, 7α-dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en), **B1.3:** Siderol (*ent*-7α-asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), **B1.4:** Sideridiol (*ent*-7α,18-dihidroksikaur-15-en) ve **B1.5:** 7-asetoksi sideroxol (*ent*-7α-asetoksi,18-hidroksi-15β,16β-epoksikauran) olarak belirlenmiştir. *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ve metanol ekstresi ile Fraksiyon 1–7 arası ve saf maddelerden linearol ile siderol mikroorganizmalara karşı test edilmiştir.

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

ABSTRACT

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF *SIDERITIS CONDENSATA* *BOÏSS. & HELDR*

Sema ÇARIKÇI

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

Balıkesir, 2005

There are 47 *Sideritis* species, 35 of which are endemic, growing in Turkey. These species are used as herbal tea that cures some diseases (cold, high tension, diabetes, stomachic etc.). Although Some studies on volatile components of these species have been made in Turkey, the number of studies on unvolatile componenets are very rare. In this study, we aim to isolate and characterize the diterpenic compounds of *Sideritis condensata* , and to determine the biological activity of them. Five known diterpenoids were isolated from *Sideritis condensata* with different chromatographic methods. The structures of compounds were determined by using ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass spectroscopy. The structures of the isolated diterpenes: C1.1: Linearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene), C1.2: İsolinearol (*ent*-3 β , 7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en), C1.3: Siderol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), C1.4: Sideridiol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) and C1.5: 7-asetoksi sideroxol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran). The acetone and methyl alcohol extracts of *Sideritis condensata*, fraction from 1 to 7 , linearol and siderol were tested against microorganisms.

KEYWORDS: *Sideritis condensata* / *Labiatae* /diterpen

İÇİNDEKİLER	Adı	Sayfa No
ÖZ		iii
ABSTRACT		iv
İÇİNDEKİLER		v
ŞEKİL LİSTESİ		viii
ÇİZELGE LİSTESİ		x
SEMBOL 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 condensata</i> Boiss & Heldr.	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	16
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 Çözeltisinin Hazırlanması	35
2.5.	Biyolojik Aktivite	36
2.6.	Bulgular	37
2.6.1.	<i>S. Condensata</i> 'dan Elde Edilen Bileşikler	37
2.6.1.1.	<i>S. Condensata</i> Bitkisinin Çalışma Şeması	38
2.6.1.2.	Linearol	42
2.6.1.3.	İsolinearol	47
2.6.1.4.	Siderol	51
2.6.1.5.	Sideridiol	56
2.6.1.6.	7-asetoksi Sideroxol	61
2.6.2.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları	67
3.	SONUÇ ve TARTIŞMA	69



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Numarası	Adı	Sayfa
Şekil 1.1	İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi	11
Şekil 1.2	Bazı Monoterpenler	13
Şekil 1.3	Monoterpenlerin Biyosentez Şeması	14
Şekil 1.4	Bazı Seskiterpen Yapıları	18
Şekil 1.5	Seskiterpenlerin Biyosentezi	19
Şekil 1.6	Diterpenlerin Biyosentezi İçin Önerilen Mekanizmalar	23
Şekil 1.7	Labdan, pimarın, abietan, kauren ve beyeren Diterpenlerin Numaralandırılması	24
Şekil 2.1	Linearol Bileşiğinin IR Spektrumu	43
Şekil 2.2	Linearol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	44
Şekil 2.3	Linearol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	45
Şekil 2.4	Linearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	46
Şekil 2.5	İsolinearol Bileşiğinin IR Spektrumu	48
Şekil 2.6	İsolinearol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	49
Şekil 2.7	İsolinearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	50
Şekil 2.8	Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu	52
Şekil 2.9	Siderol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	53
Şekil 2.10	Siderol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	54
Şekil 2.11	Siderol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	55
Şekil 2.12	Sideridiol Bileşiğinin IR Spektrumu	57
Şekil 2.13	Sideridiol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	58
Şekil 2.14	Sideridiol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	59
Şekil 2.15	Sideridiol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	60
Şekil 2.16	7-asetoksi Sideroxol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	62
Şekil 2.17	7-asetoksi Sideroxol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	63
Şekil 2.18	7-asetoksi Sideroxol Bileşiğinin HMQC Spektrumu	64

Şekil 2.19	7-asetoksi Sideroxol Bileşğinin HMBC Spektrumu	65
Şekil 2.20	7-asetoksi Sideroxol Bileşğinin COSY Spektrumu	66



ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge Numarası</u>	<u>Adı</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1	Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları	5
Çizelge 1.2	Terpenlerin Sınıflandırılması	8
Çizelge 2.1	<i>Sideritis condensata</i> Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları	59



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		
d	Dublet		
m	Multiplet		

ÖNSÖZ

ÖSS' ye hazırlanırken, NEF' de okuyan ablamı ziyarete gittiğimde bir hocayla tanışmıştım ve hiç sevmediğim halde uzattığı yeşil eriklerden almıştım. Keramet erikte miydi bilinmez ama NEF Kimya Öğretmenliği'ni kazandım.

2000 yılında mezun olduğumda yüksek lisansa başladım ama İngilizce engeline takıldım; bir yılım gitti. Tam ders aşamasına geçtim derken tayinim çıktı Yozgat'a gittim. Böylelikle bir yılım daha gitti. Balıkesir'e dönüp derslerime başlamıştım ki danışmanım üniversite değiştirdi. II. danışman belirlendi, O'da askere gitti... Tek şanslı olduğum nokta danışmanımın askerliğinin kısa dönem olmasıydı. Tüm bu olanlardan sonra, Mayıs 2004'de başladığım tezimi bitirebilmenin mutluluğunu yaşıyorum.

Bitirirken; yıllar önce o eriği veren ve Kimya'yı seçmemde en büyük neden olan Organik Kimya'nın kapılarını bana açan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ'a,

Çalışmam süresince değerli bilgilerini benimle paylaşıp, neyi, nasıl ve neden yapacağımı bana öğreten, tüm sorularımı sabırla cevaplayıp, çok yoğun olmasına rağmen bana zaman ayıran saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Turgut KILIÇ'a,

Bugünlere gelmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Yaz tatillerimizi laboratuarda birlikte geçirerek sayısız anı paylaştığım değerli arkadaşım Selma KAHRAMAN'a,

Çalışmalarımda bana yardımcı olan Zuhal FİLİZ ve Çiğdem ÇÖL'e (Junior),

Yozgat Saraykent Lisesi'nin ilk Fen sınıfı öğrencilerine;

Maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, beni bugünlere getiren Babam Sadık ÇARIKÇI, Annem Şahnaz ÇARIKÇI'ya

Dr. Ömür, Sabahat, Seda ve Mine ÇARIKÇI'ya

Sonsuz teşekkürler...

Temmuz 2005

Sema ÇARIKÇI

1. GİRİŞ

Labiata (Lamiaceae) familyası, başta Akdeniz havzası olmak üzere yeryüzünün bütün bölgelerinde yayılmış, yaklaşık 170-250 cins ve 3000-3500 tür ile temsil edilmektedir [1-3]. *Sideritis* (Labiata) türlerinin gerek Türkiye gerekse Avrupa folklorik tıbbında ağrı kesici, antiromatizmal, sindirim kolaylaştırıcı, antimikrobial ve ağrı kesici etki gösterdikleri belirlenmiştir [4]. Bu etkilerinden dolayı Anadolu'da bu tür yaygın olarak bitkisel çay olarak tüketilmektedir. Son 3 yılda belirlenen 7 tür ile birlikte Türkiye florasındaki *Sideritis* türlerinin sayısı 10 alt türü ve iki varyetesi ile 46 ya ulaşmıştır. Bunlardan 34 türü, 4 alt türü ve 2 varyetesi endemiktir [5,6]. *Sideritis* türlerinin morfolojik ve anatomik araştırmaları üzerinde yurdumuzda çeşitli çalışmalar yapılmıştır [7-9]. Son yıllarda Türkiye'de bazı *Sideritis* türlerinin sulu ekstraktları üzerinde yapılan çalışmalar, bu türlerin farelerde sinir sistemi stimulanı ve antistres aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir [10 -12].

Türkiye'de *Sideritis* türlerinin uçucu bileşenlerinin aydınlatılması amacıyla pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen [13 -15], uçucu olmayan bileşenlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar azdır [16 -18]. Diğer taraftan *Sideritis* türlerinin diterpenlerinin morfolojik, anatomik ve aktivite araştırmaları üzerinde yapılan çalışmalar da son yıllarda ivme kazanmıştır [19].

Bu çalışmanın amacı Türkiye için endemik bir bitki olan ve halk arasında "Dağ Çayı" veya "Eşek Çayı" olarak bilinen *Sideritis condensata* Boiss. et Heldr. bitkisini diterpen bileşikleri bakımından incelemek ve yapılarının tayini ile biyolojik aktivitelerinin belirlenmesidir.

Çalışmalar bu yönde yürütülmüş ve bitkiden kromatografik yöntemlerle elde edilen bileşiklerden bazılarının aktivite testleri bu amaç doğrultusunda yapılmıştır.

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 Hawai'ye kadar, ayrıca Avusturalya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [20].

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 [20].

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 [20].

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 tüysüz, 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. Brakteeler 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 tüsüzdür [21].

Sideritis cinsinin Türkiye’de rastlanan bölümleri için tayin anahtarı;

1) Bitkiler tek yıllık. Brakteler az çok tam, yaprak gibi. Kaliks az çok 2 dudaklı, üst dış alttaki dört dişten daha geniş ve daha büyük. Sect. *Hesiodia* Benth.

2) Tabanda odunsu çok yıllık otlar. Brakteler tam (nadiren en aşağıda serulat. *S. congesta*), sarı, yaprak gibi değil. Kaliks hemen hemen eşit dişli. Sect. *Empedoclia* (Rafin.) Benth [21].

1.1.3 *Sideritis condensata* Boiss & Heldr.

Çok yıllık, 25- 100 cm boyunda, dallanmış veya dallanmamış, basık, beyaz-ipeksi veya tomentose örtü tüylü, bazende örtü tüsüz ve salgı tüsüzdür. Gövdenin ortasındaki yapraklar oblongtan eliptiğe doğru veya linear-oblong şekillerde, yaprakların uç kısmı sarımsı, 0,5 -1 mm boyutlarında mukroya sahip, yaprak sapı kısa veya sapsız, yaprak kenarları serulat veya serrate, 2 -7 x 0,6 -2,5 cm boyutlarında. Vertasillatlar 6- 12 tane ve herbir daire 6 çiçekli, çiçekler 3- 5 cm boyunda yoğun bir spika ve çiçek durumu bazen 15 cm’yi bulabilir ve alttaki vertasillatlar üstekinden 5 cm uzaklıkta olabilir.

Çiçek durumunun ortasındaki brakteler orbikular - kordat ve reniform . 0,9-1,2 x 0,8-1,5 cm akumen 3-10 mm. Kaliks tüylü 8,5-10 mm. Dişler 3,5 - 4 mm boyutunda. Tüpte bazen serpilmiş salgı tüyleri var. Korolla sarı, 10- 12 mm boyunda, tüylü ve iç kısmında siyah-kahverengi çizgi var.

Çiçeklenme zamanı 5. ve 7. aylardır. Çam ormanlarında, friganalarda, yol kenarlarında, deniz seviyesinden 1600 metreye kadar yetişebilir. Türkiye için endemik bir türdür [22].

1.2. *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Sideritis türleri aromalarından dolayı Türkiye’de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılmaktadır[5]. Halk tıbbında *Sideritis* türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcısı, antitusif, sindirim sistemi düzenleyici ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir[23–24]. Son çalışmalar Türkiye’deki beş *Sideritis* türünün sulu ekstraktlarının farelerde sinir sistemi uyarıcısı veya anti-stress aktiviteleri olduğunu göstermiştir[25]. 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 [19].

Sideritis condensata Boiss. et Heldr. Antalya civarında yetişen, Türkiye için endemik olan bir bitkidir. Genel olarak “Dağ Çayı” veya “Eşek Çayı” olarak bilinir [5].

Diğer *Sideritis* türlerinin yetiştikleri bölgeler ve kullanıldıkları bölgelerde verilen isimler Çizelge 1.1’de görülmektedir [7].

Çizelge 1.1 Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları [7]

TÜRLER	KULLANILDIĞI BÖLGE	MAHALLİ ADI
<i>S. congesta</i>	Antalya, Alanya	Yayla çayı, Dağ çayı
<i>S. condensata</i>	Antalya, Isparta	Dağ çayı, Eşek çayı
<i>S. arguta</i>	Antalya, Gündoğmuş	Yayla çayı, Dağ çayı
<i>S. argyrea</i>	Antalya, Gündoğmuş	Eşek çayı
<i>S. perfoliata</i>	Antalya, Alanya	Dağ çayı
<i>S. perfoliata</i>	Balıkesir, Bergama	Kandil çayı
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>libanotica</i>	Hatay, İskenderun	Dağ çayı, Ada çayı
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>linearis</i>	Muğla	Bozlan çayı
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>linearis</i>	Konya	Altınbaş, Acem arpası
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>linearis</i>	Afyon	Düğümlü çay
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>curdica</i>	Maraş	Dağ çayı
<i>S. syriaca</i> ssp. <i>nusariensis</i>	Mersin, Anamur	Boz kekik
<i>S. syriaca</i> ssp. <i>violascens</i>	Antalya, Alanya	Topuklu çay
<i>S. athena</i>	Balıkesir, Kazdağı	Kedikuyruğu çayı
<i>S. dichotoma</i>	Balıkesir, Kazdağı	Sarıköz çayı
<i>S. trojana</i>	Çanakkale, Bayramiç	Kazdağı çayı
<i>S. tmolea</i>	İzmir, Ödemiş	Sivri çay
<i>S. amasiaca</i>	Çorum	Dağ çayı
<i>S. germanicopolitana</i>	Amasya	Tosbağa çayı
<i>S. sipylea</i>	İzmir, Ödemiş	Sivri çay
<i>S. hispida</i>	Kayseri	Dağ çayı
<i>S. albiflora</i>	Muğla	Dağ çayı
<i>S. Lycia</i>	Antalya, Burdur	Dağ çayı
<i>S. scardica</i> ssp. <i>scardica</i>	Kırklareli	Dağ çayı
<i>S. caeseria</i>	Sivas	Dağ çayı
<i>S. leptoclada</i>	Muğla, Karadağ	Dağ çayı
<i>S. pisidica</i>	Antalya	Eldiven çayı
<i>S. montana</i> ssp. <i>montana</i>	Kırklareli	Dağ çayı
<i>S. huber-morathii</i>	Hatay, Yayladağ	Dağ çayı

1.3.TERPENLER

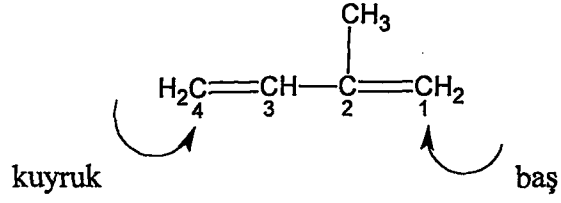
İnsanlar, geçmişten günümüze, bitkilerden organik bileşikler izole etmektedirler. Bitki yavaşça ısıtıldığında ya da buhar destilasyonuna tabi tutulduğunda, *uçucu yağlar* olarak bilinen kokulu bileşiklerin bir karışımı elde edilir[26]. Uçucu yağlar parfümeride yaygın olarak kullanılmaktadır. Uçucu yağların yapısı aydınlatıldığında ise en önemli bileşenler; Monoterpenlerdir.

Terpenoidler olarak ta bilinen Terpenler yaygın olarak bitki aleminde bulunan bir bileşik grubudur [27]. 5 karbonlu izopren moleküllerinden oluşmuşlardır[28]. 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 yapı (halka yapısı) da bulunurlar [29]. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000 den fazla terpen yapıları bilinmektedir [30].

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 [27].

(C₅H₈)_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

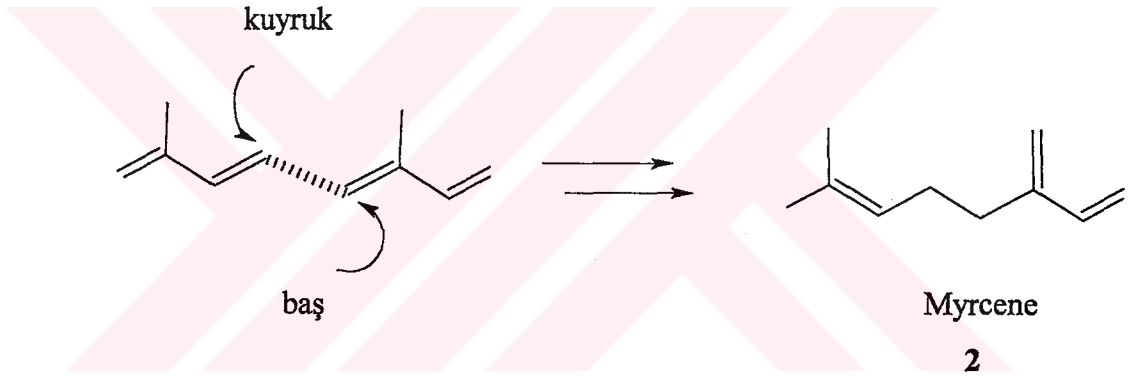


izopren (2-metil-1,3-bütadien)

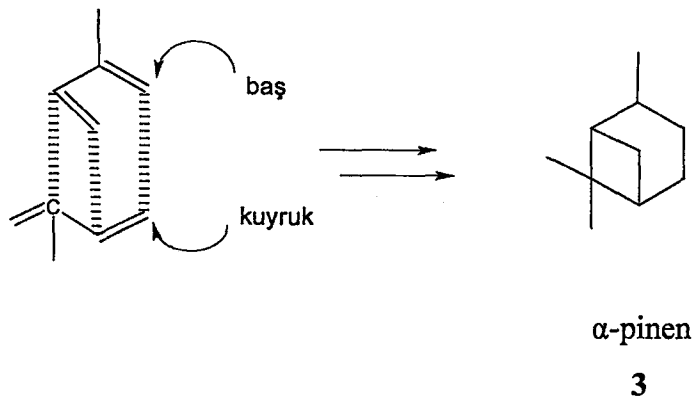
1

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 [31].



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. (Çizelge1.2)

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

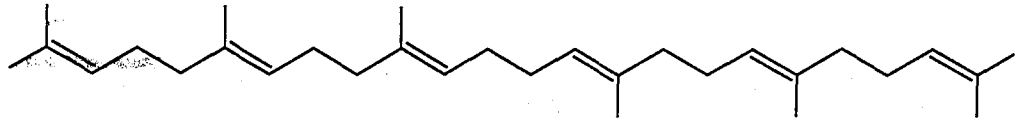
Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenir [31].

1.2.1.1. Uçucu Terpenler: Su buharı destilasyonu ile sürüklenebilen küçük molekülü monoterpenler ve bazı seskiterpenlerdir.

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

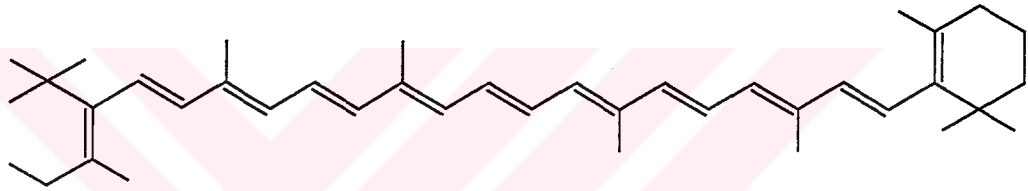
Uçucu yağlarda monoterpen yapısında olan maddelerle, bazı seskiterpenik maddelere rastlanmaktadır. Bunlar uçucu yağların öz suyunda ve bazı bitkilerin dokularında bulunmaktadır. Seskiterpenlerin bir kısmı ile diterpen, triterpen ve politerpenler ise uçucu olmayan bileşiklerdir. Bu yüzden uçucu yağların 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 [27].

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 [30].



Squalene

4



β -carotene

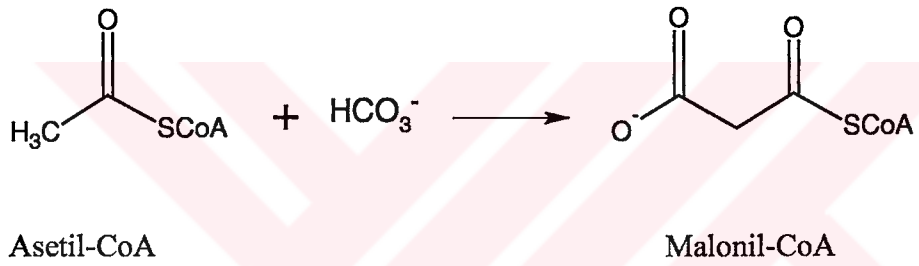
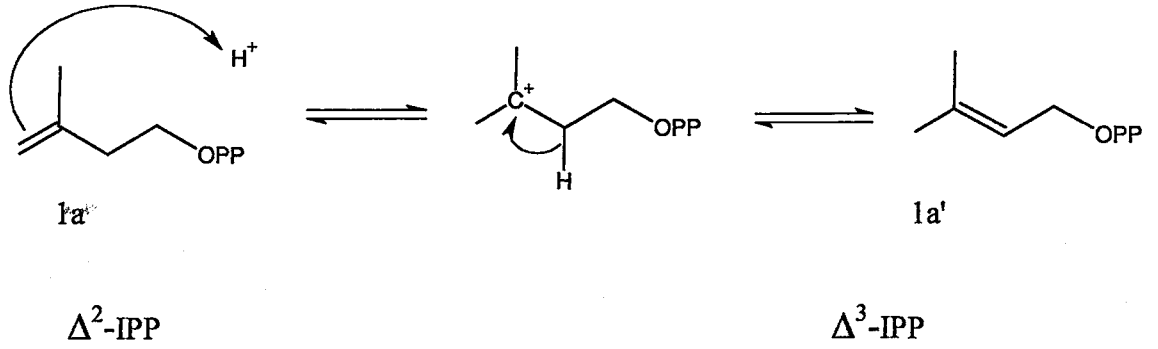
5

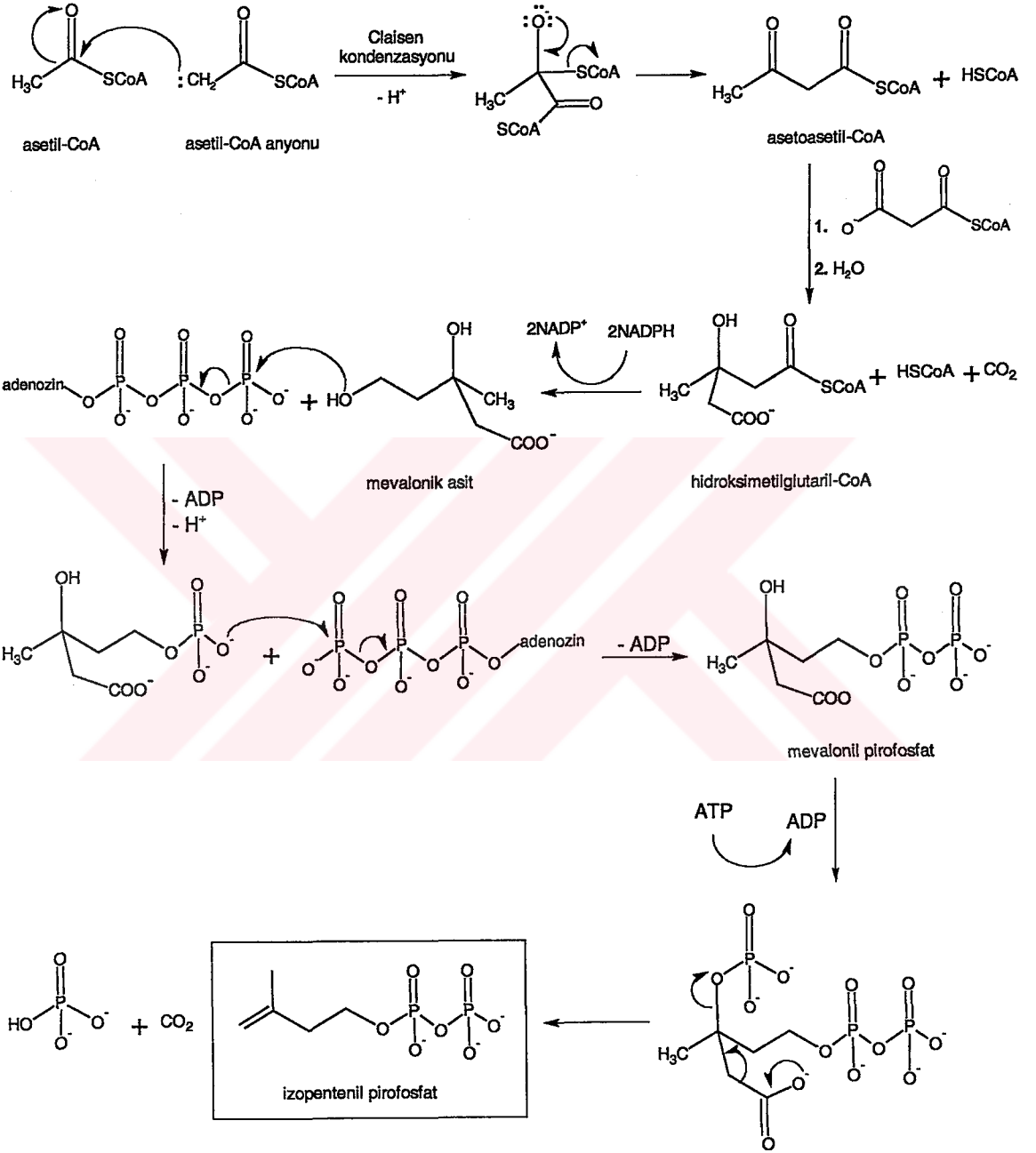
1.3.1.1. İzopentenil pirofosfatın Oluşumu

Terpenlerin oluşumunda izopren birimleri tek başına yeterli değildir. Bundan dolayı izopren molekülü terpenlerin yapısını oluşturabilecek reaksiyon aktivitesine sahip olan izopentenil 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 birbiri ile kondenzasyona uğrayarak ATP eşliğinde izopentenil pirofosfat'ı (1a) meydana getirirler (Şekil 1.1). Elde edilen bu izopentenil pirofosfat terpenlerin oluşumunda rol oynar [30,32].

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 karbokatyon ara ürününün Zaitseff kuralına göre düzenlenmesi ile gerçekleşir [33]





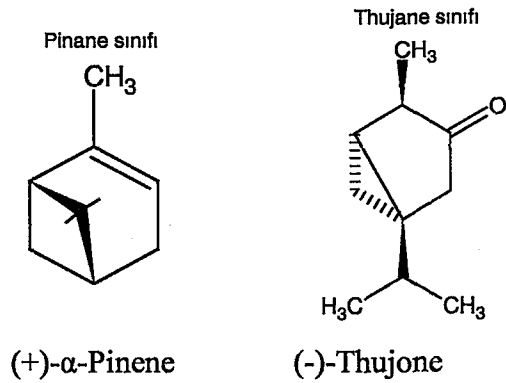
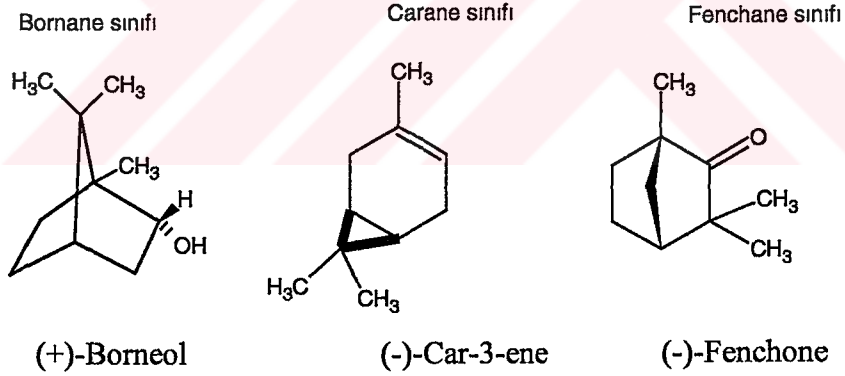
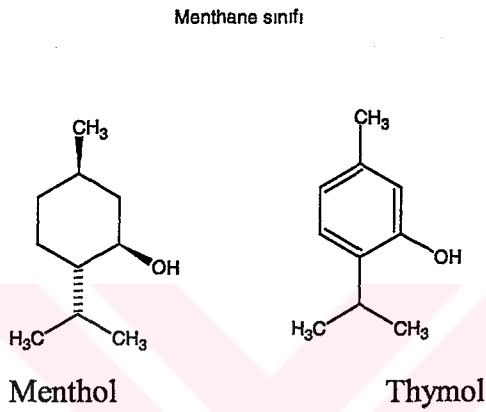
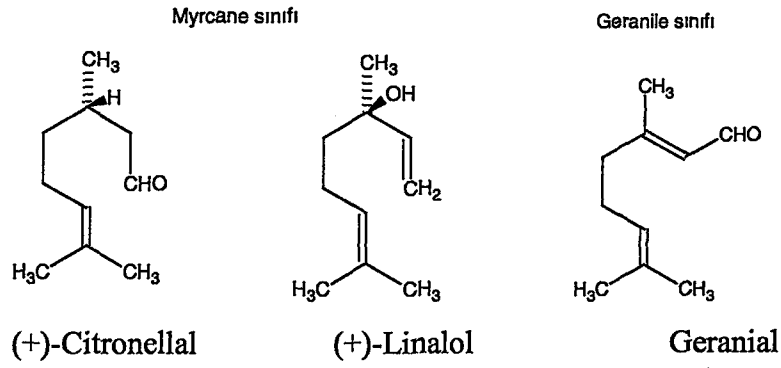
Şekil 1.1 İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi

1.3.1.2. Monoterpenler

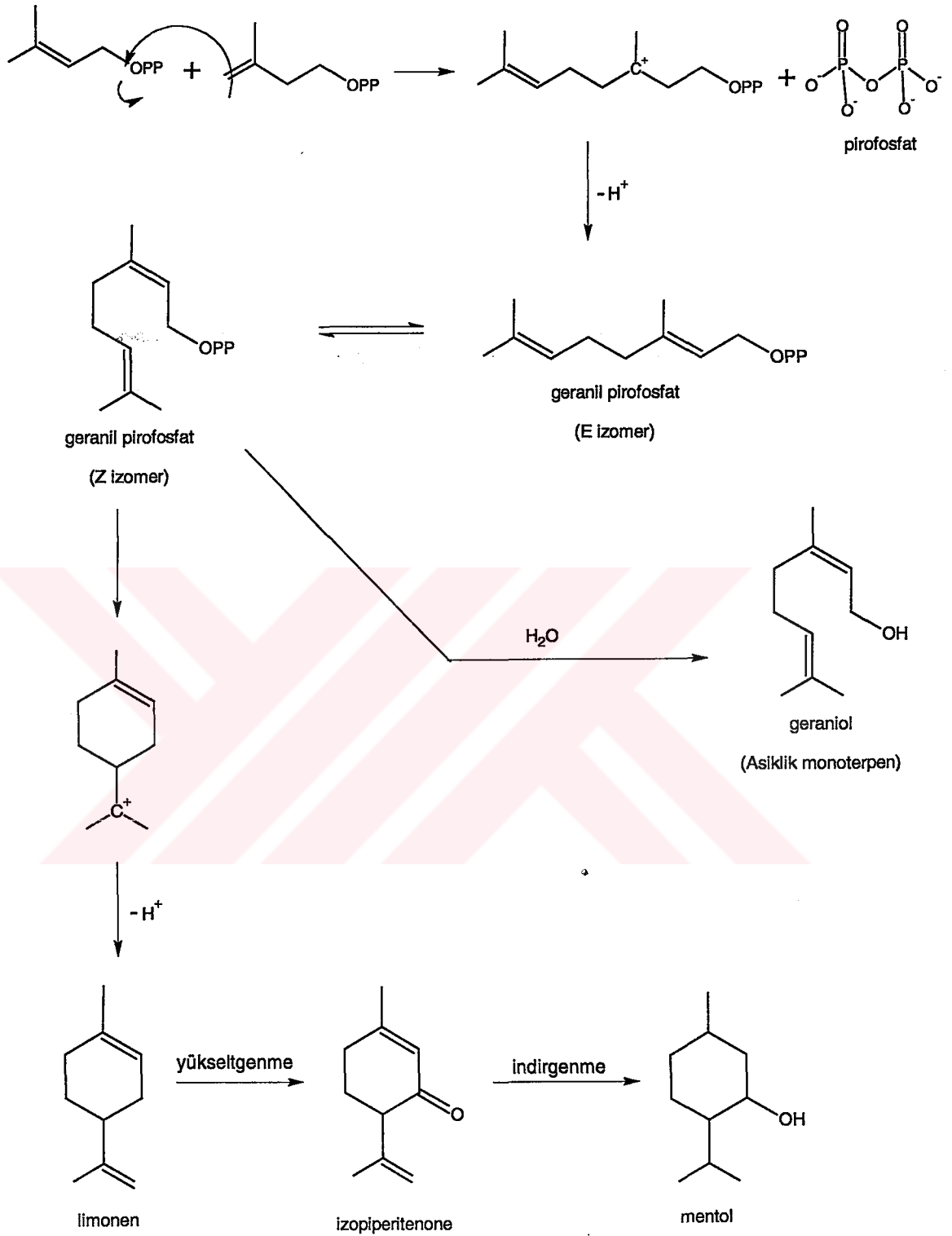
Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen vardır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmuştur. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularındır ve bitkilerde bulunan tat ve kokudan sorumlu olan yaygın bileşendir [34].

Terpenoidlerin en küçük birimi olan monoterpenler iki izopren izomerinin kondenzasyonu ile monoterpenlerin iskeletinde belirleyici rol oynayan geranil pirofosfattan oluşur (Şekil 1.3).

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 1.2). 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 [34].



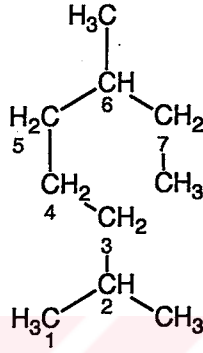
Şekil 1.2 Bazı Monoterpenler



Şekil 1.3 Monoterpenlerin biyosentez şeması [32]

1.3.1.2.1.Asiklik Monoterpenler

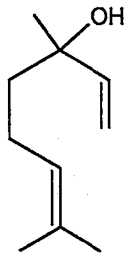
Asiklik monoterpenler 2,6-dimetiloktan (6) iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilir, monoetilenik ya da dietilenik olabilir [28].



2,6-dimetiloktan

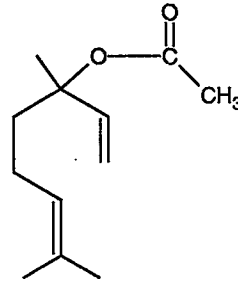
6

Lavandula officinalis 'in (Labiatae) taze çiçekli dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen lavanta esansında (oleum lavanduale) asiklik monoterpen olan *linalol* (%30-40) (7) ve *linalil asetat* (8) (%35-55) içerir. Parfümeri ve kozmetikte kullanılır[27, 29].



Linalol

7



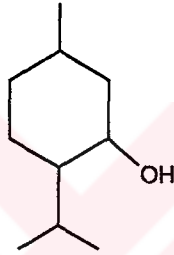
Linalil asetat

8

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.

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 (9) verilebilir. Eczacılıkta, diş macunlarında, şeker ve ciklet yapımında kullanılır [29].



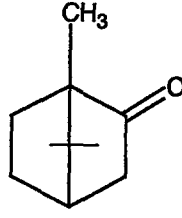
Mentol

9

1.3.1.2.3. Bisiklik Monoterpenler

Bisiklik monoterpenler 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 *Cinnamomum camphora*'nın (Lauraceae) odunundan elde edilen bir ürün olan Kafur (10) verilebilir. Kalp ve solunum analeptiği olarak sulu çözeltisi, buğu şeklinde akciğer ve solunum antiseptiği olarak etanollü çözeltisi kullanılır [29].



Kafur

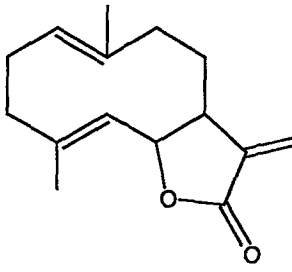
10

1.3.1.3. Seskiterpenler

Seskiterpenler 15 karbonlu bileşiklerdir. Doğada geniş bir dağılıma sahiptir ve terpenlerin en geniş sınıfıdır [34]. Monoterpenlerin yapı taşı olan geranil 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 [35- 39]. 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.

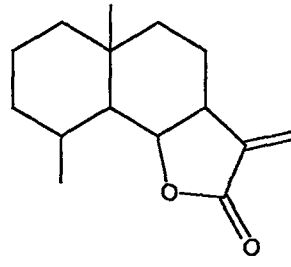
Seskiterpen laktonları diğer seskiterpenlerden bir α -metilen- γ -lakton sistemi varlığıyla farklılık gösterir. Birçoğu, epoksitlerde olduğu gibi α - β doymamış karbonil grubu içerir. Bu fonksiyonel grup enzimlerdeki amino grupları ve thiol'de olduğu gibi biyolojik nükleofil için reaktif reseptör yeri 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 [34].

Seskiterpen laktonları içerdikleri karbosiklik iskelet yapısına göre üç grupta incelenir. 10 üyeli halka germacranolidler (11), birbirine bağlanmış iki altılı halka eusmonolidler (12) ve yedi üyeli halkaya bağlanmış bir beşli halka guaianolidler (13) [34]. Şekil1.4'de bazı seskiterpenlere örnekler ve iskelet yapıları, Şekil1.5'de seskiterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



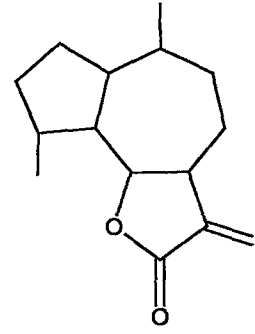
Germacronolide

11



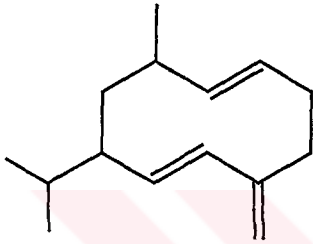
Eudesmanolide

12



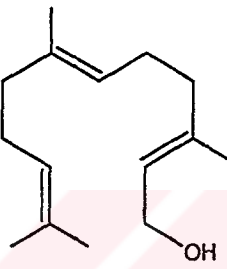
Guaianoloide

13



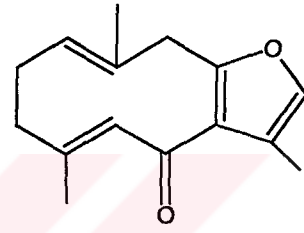
Germacrene D

14



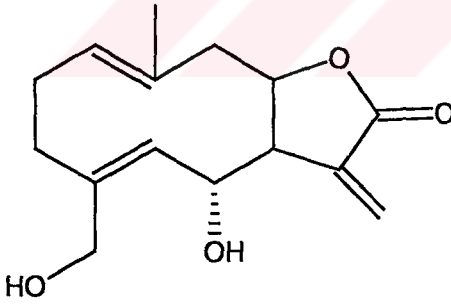
Farnesol

15



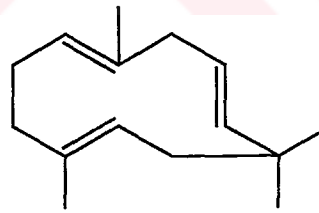
Furanodienone

16



Artemisifolin

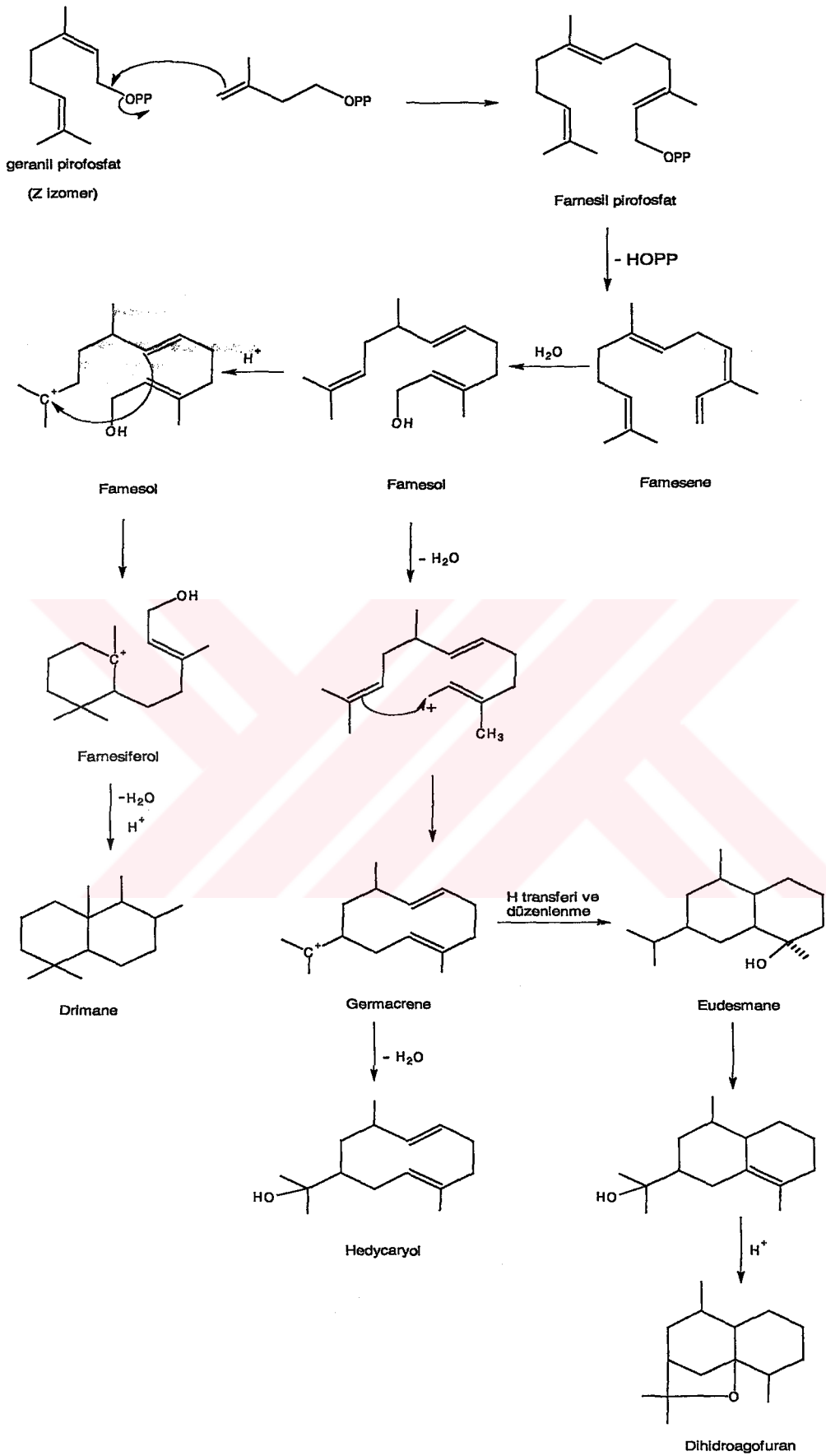
17



Humulene

18

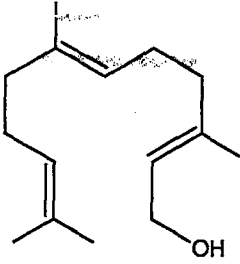
Şekil 1.4 Bazı Seskiterpen Yapıları



Şekil 1.5 Seskiterpenlerin biyosentezi

1.3.1.3.1. Asiklik Seskiterpenler

Farnesol (19) asiklik seskiterpenlere örnektir. Ambrette tohumlarının yağında bulunur [27]. Leylak kokusundadır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon ödevi de görür ve kurtçuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır [26].



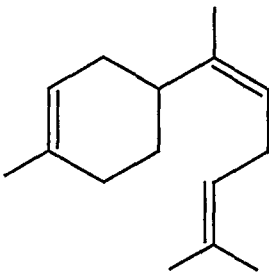
Farnesol

19

1.3.1.3.2. Monosiklik Seskiterpenler

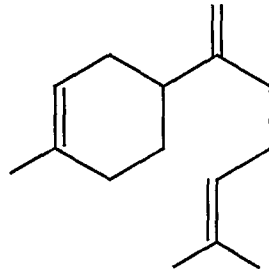
Dört farklı tip monosiklik seskiterpen yapısı bilinmektedir: bisabalone, elemene, humulene ve germacrene.

Bisabolene mür ve diğer esansiyel yağlarda bulunur. Bisabolene için üç yapı yazmak mümkündür: α -bisabalone (20a), β - bisabalone (20b), γ -bisabalone (20c) [27].



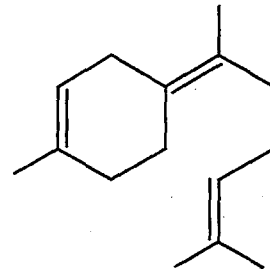
α -bisabalone

(20a)



β - bisabalone

(20b)



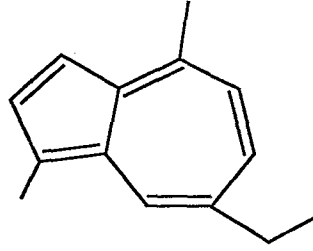
γ -bisabalone

(20c)

1.3.1.3.3. Bisiklik Seskiterpenler

Bisiklik seskiterpenler, cadinane, eudesmane ve perhidroazulen grubu olmak üzere üç grupta incelenir [27].

Kamazulen (21) Mayıs papatyası olarak bilinen bitkiden elde edilen ve boğaz ağrılarında gargara olarak kullanılan bisiklik seskiterpendir[29].

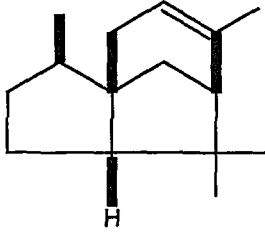


Kamazulen

21

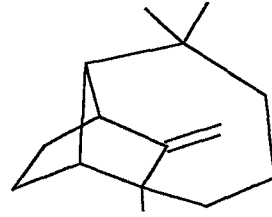
1.3.1.3.4. Trisiklik Seskiterpenler

Cedrene (22) ve Longifolene (23) olmak üzere iki gruptur [27].



Cedrene

22



Longifolene

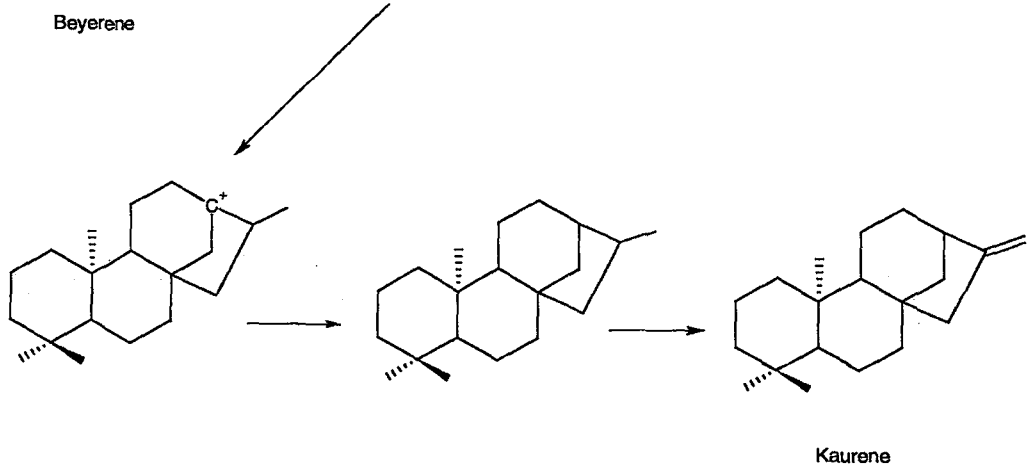
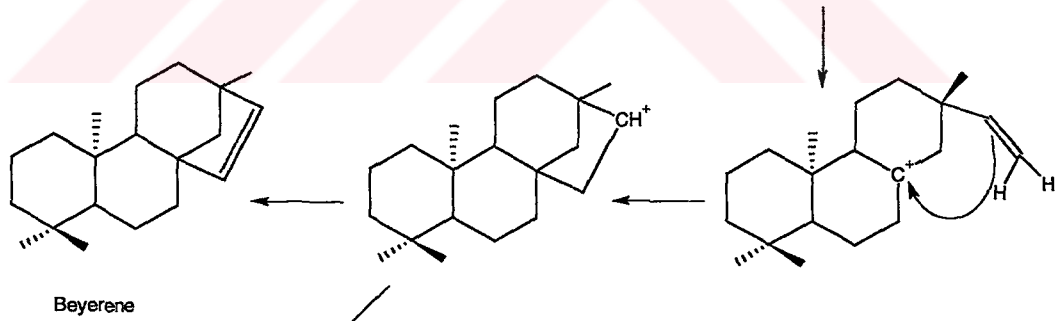
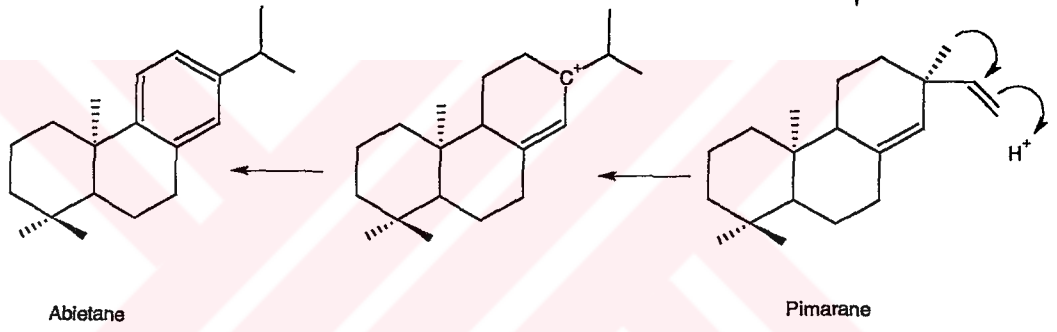
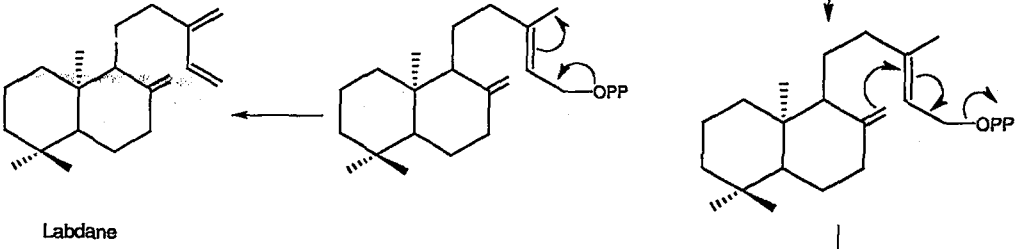
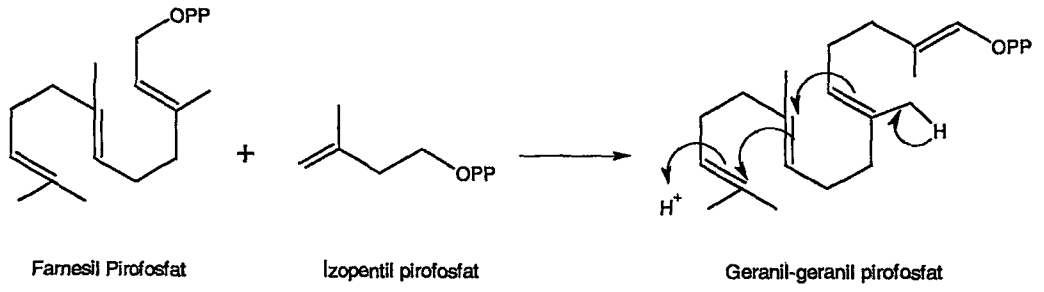
23

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.

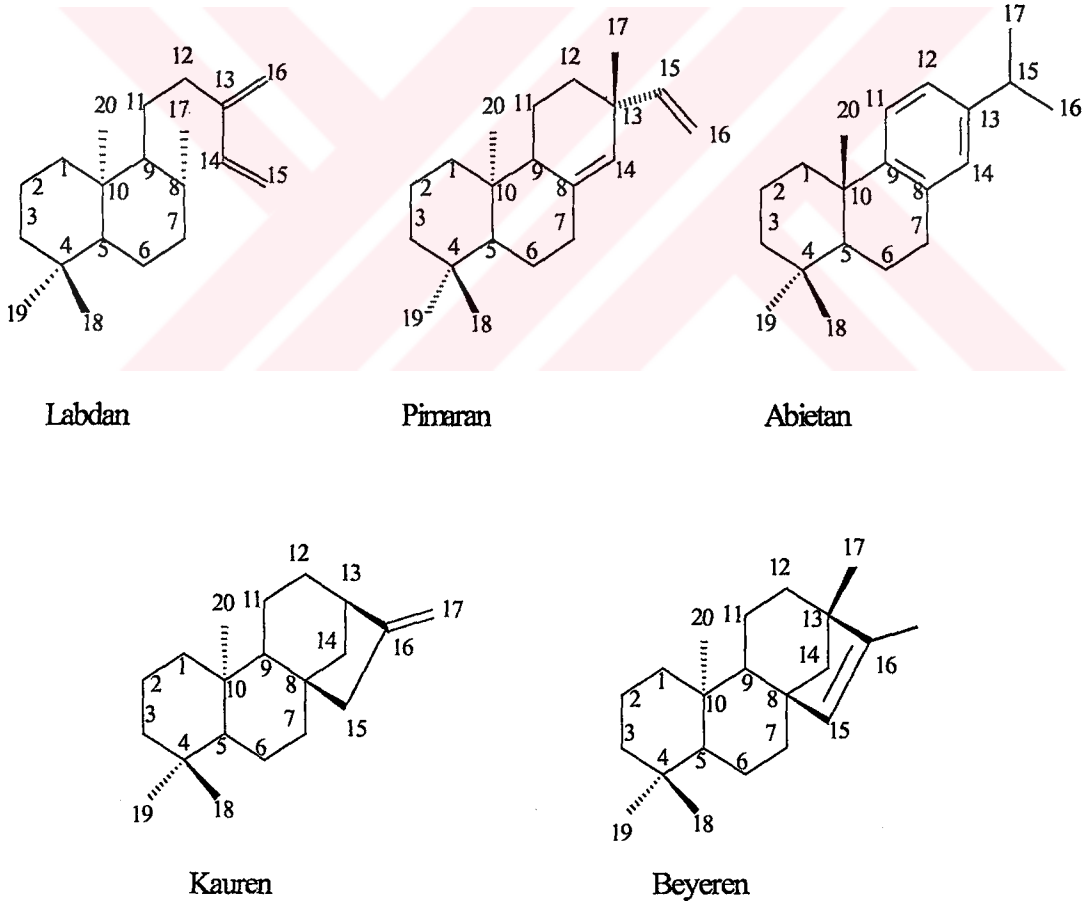
Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonları geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, Gibberalin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, cloradane; acı maddeler, anti-feedantlar böcekleri; anti tümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanısıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi solerol ürünlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığı da görülmektedir[30]. Diterpenler arasında bulunan yapı türülüğünün 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 1.6'da diterpenlerin biosentezi için muhtemel mekanizmalar önerilmiştir [32].



Şekil 1.6 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, pimaran, kasan, Abieatan, Rozan, beyeren, kaurene alkaloids (aconitum alkaloids), Gibbera, Taksan, Trachyloban, Cembran, Atisen, Kolevan, Ericacan, Fujinan ve Tiglian olarak adlandırılmıştır[40].

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 [41], *Teucrium* ve *Inula* türlerinde ise kloredan ve neokloredanlar yaygın olarak bulunmaktadır [42].

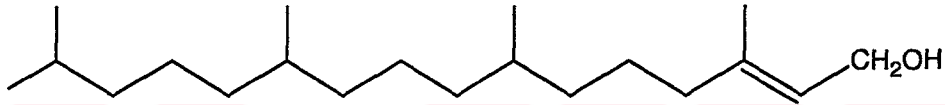


Şekil 1.7 Labdan, pimaran, abietan, kauren ve beyeren diterpenlerinin numaralandırılması

Bu numaralandırma yapılırken 20 no'lu metilin önde ya da arkada olması önemlidir. Eğer 20 no' lu karbon arka pozisyonda ise numaralandırmaya şekillerde görüldüğü gibi A halkasından başlanır [31].

1.3.1.4.1. Asiklik Diterpenler

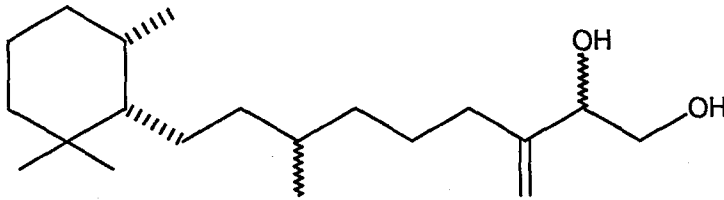
Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı sübstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır. Örnek olarak Phytol (24) verilebilir[27].



Phytol
24

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 (25) [43] ve Viridolis B verilebilir.

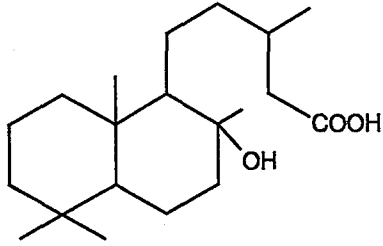


Viridolis A
25

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 asit verilebilir [27].



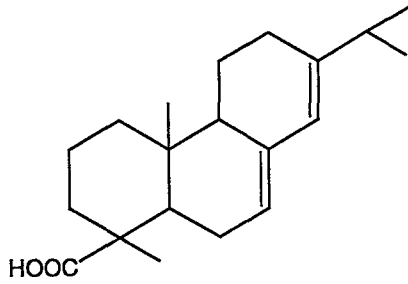
Labdanoik asit

26

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 verilebilir[27].



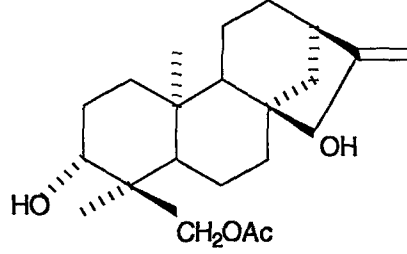
Abietik asit

27

1.3.1.4.5. Tetrasiklik Diterpenler

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

Linearol bir tetrasiklik diterpen molekülüdür [27].



Linearol

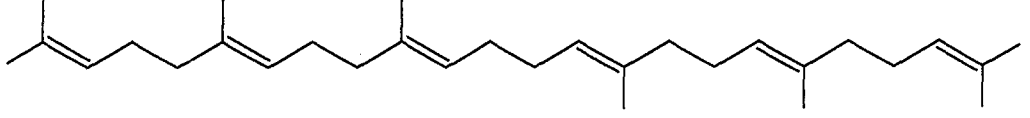
28

Birçok diterpen alkaloid ve birçok pentasiklik diterpen de bilinmektedir [27].

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 [34].

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 [27].

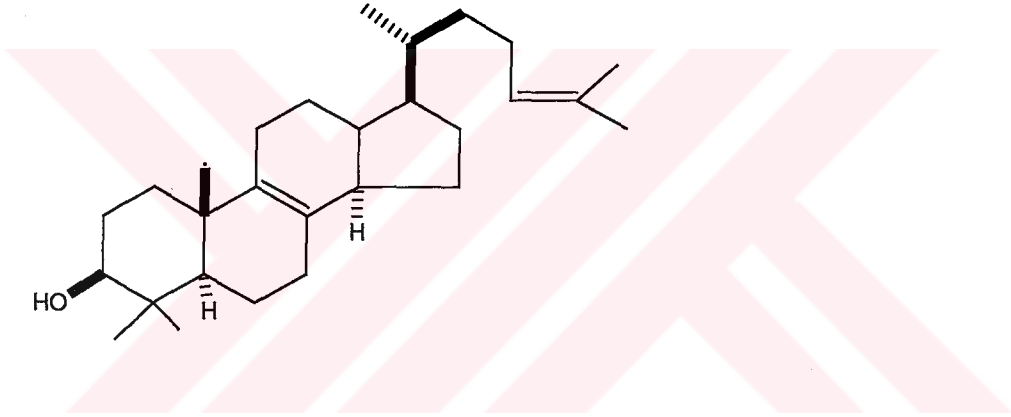


Squalene

4

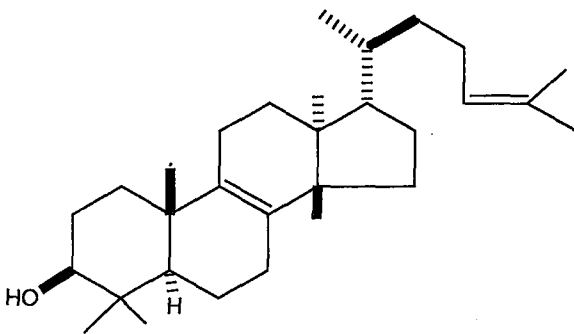
1.3.1.5.1 Tetrasiklik Triterpenler

Steroid karbon iskeleti içeren önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıf temelde iki grupta incelenir; Lanosterol (29) ve Eufol (30) grubu [27].



Lanosterol

29

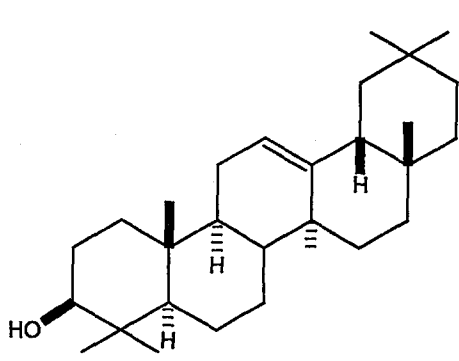


Euphol

30

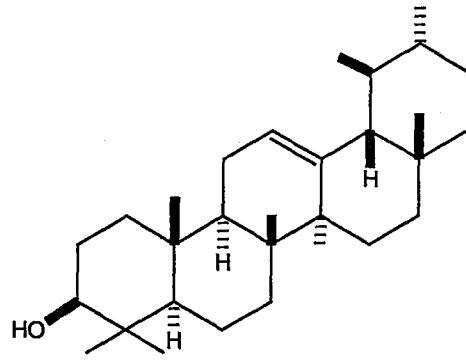
1.3.1.5.2. Pentasiklik Triterpenler

Bunlar da çeşitli alt gruplarda incelenebilir. Ör: Oleanane (β -amyirin) (31) grubu, Ursane (α -amyirin) (32) grubu, Lupane (lupeol) (33) grubu [27].



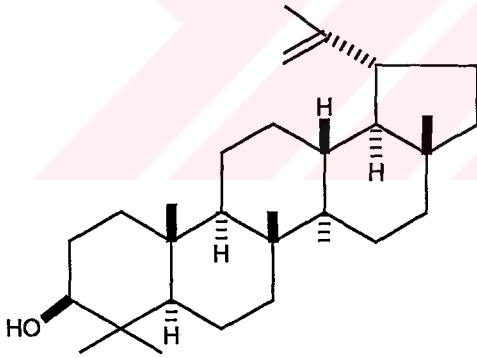
β -amyirin

31



α -amyirin

32

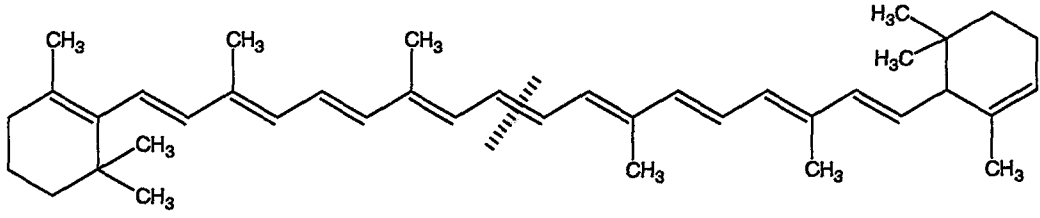


Lupeol

33

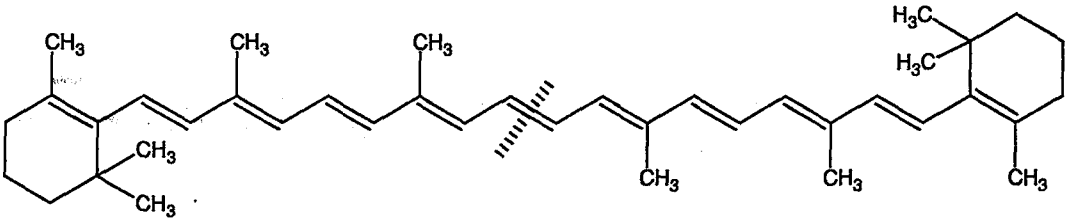
1.3.1.6. Tetraterpenler

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



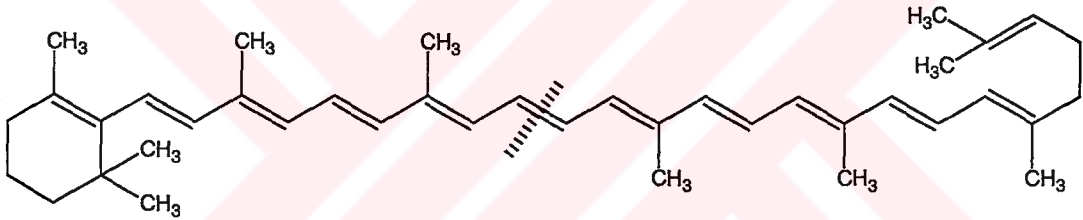
α - Karoten

34



β - Karoten

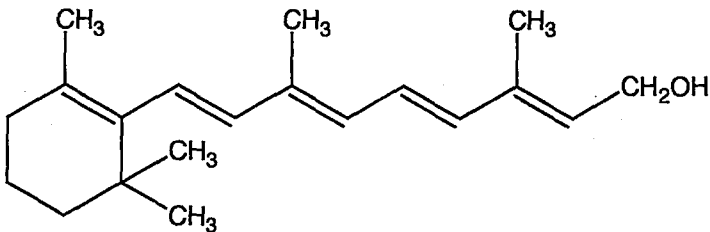
35



γ - Karoten

36

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

37

Bu dönüşümde bir molekül β - karoten iki A vitamini molekülünü oluşturur. A ve γ - Karotenler ise sadece bir A vitamini molekülüne dönüşür. A vitaminin sadece görme fonksiyonunda değil, diğer faaliyetlerde de önemlidir. Örneğin, beslenmelerinde A vitamini eksikliği olan hayvanlarda büyüme kusuru gözlenir [34].

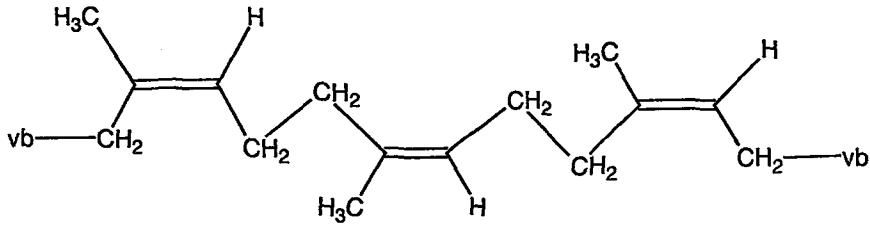
1.3.1.7. Politerpenler

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 [27].

Doğal kauçuk, izoprenin 1,4 katılma polimeri olarak görülebilir. Doğal kauçuğun oluşumunda, izopren birimleri baş-kuyruğa bağlanır ve tüm ikili bağlar cis'tir [34].



Doğal Kauçuk (*cis*-1,4-poliizopren)

2.DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Materyal

2.1.1. Bitkisel Materyal

Sideritis condensata bitkisi Antalya-Korkuteli- Akseki yaylasından 6 Temmuz 2003 tarihinde yaş olarak 4 kilo toplandı. Gölgede kurutulan bitki öğütülerek toz haline getirildi. 2 kilo kuru bitkiden ekstraler 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, Kloroform, Diklorometan, Eter, Benzen, Aseton, Etil Asetat 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 ekstralerden 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 ekstralarının gerekse ekstralardan elde edilen saf maddelerin aktivite (antibakteriyel, antiviral, antifungal, sitotoksik, antitümör v.b.) tayini.

2.2.1. Ekstraksiyon

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

2 kilo kuru *Sideritis condensata* bitkisinin önce aseton sonra da metanol ekstresi hazırlandı. 45 gram aseton, 60 gram metanol ekstresi elde edildi.

2.2.2. Kromatografi

2.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi, elde edilen ekstraları 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 ekstralar kolonların üst kısmına ilave edildi. Kolon kromatografisine Hekzan ile başlandı ve kolona 250 mL Hekzan(H) ilave edildi daha sonra sırasıyla 250 mL 1H:1 Diklormetan(DM), 250 mL DM, 250 mL 7 DM:3 Aseton(Ac), 250 mL 1DM:1Ac, 250 mL Ac, 250 mL 1Ac: 1Metanol ve 250 mL Metanol çözücüsü tatbik edilerek fraksiyonlar alındı. 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 kloroform ilave edildi. Kloroform 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. 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 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 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 çözeltileri kullanıldı.

2.4.1. Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması

10g Seryum (IV) sülfat 50 mL %98'lik sülfirik asit çözeltilerinde 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. Biyolojik Aktivite

Biyolojik Aktivite alışmaları TÜBİTAK UME ve Salubris Incorporation İstanbul laboratuvarlarında yapıldı.

Aseton, metanol ekstresi ve diğer fraksiyonlar önce çok az kloroformda üzüldü ve alkol ile 1:10 oranında seyreltildi. Daha fazla seyreltmeler için steril saf su kullanıldı. *E.coli*, *S.aureus*, *M. Smegmatis* ve *C.albicans*'a karşı ekstreler ve maddeler test edildi. Besiyeri içindeki mikroorganizmalar yaklaşık olarak 106 c.f.u/mL konsantrasyonuna ulaşınca bu mikroorganizmalar, hazır olarak petri kaplarında satılan Salubris marka besiyerlerine ekildi. 37  C'de bir gece bekletildikten sonra mikroorganizmaların ölümünün gerçekleştiği bölgenin yarıçapları ölçüldü [44]. Kontrol için etanol ve ampicilin kullanıldı.

2.6 BULGULAR

2.6.1. *Sideritis condensata*'dan Elde Edilen Bileşikler

B1.1: Linearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene)

B1.2: İsolinearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en)

B1.3: Siderol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene)

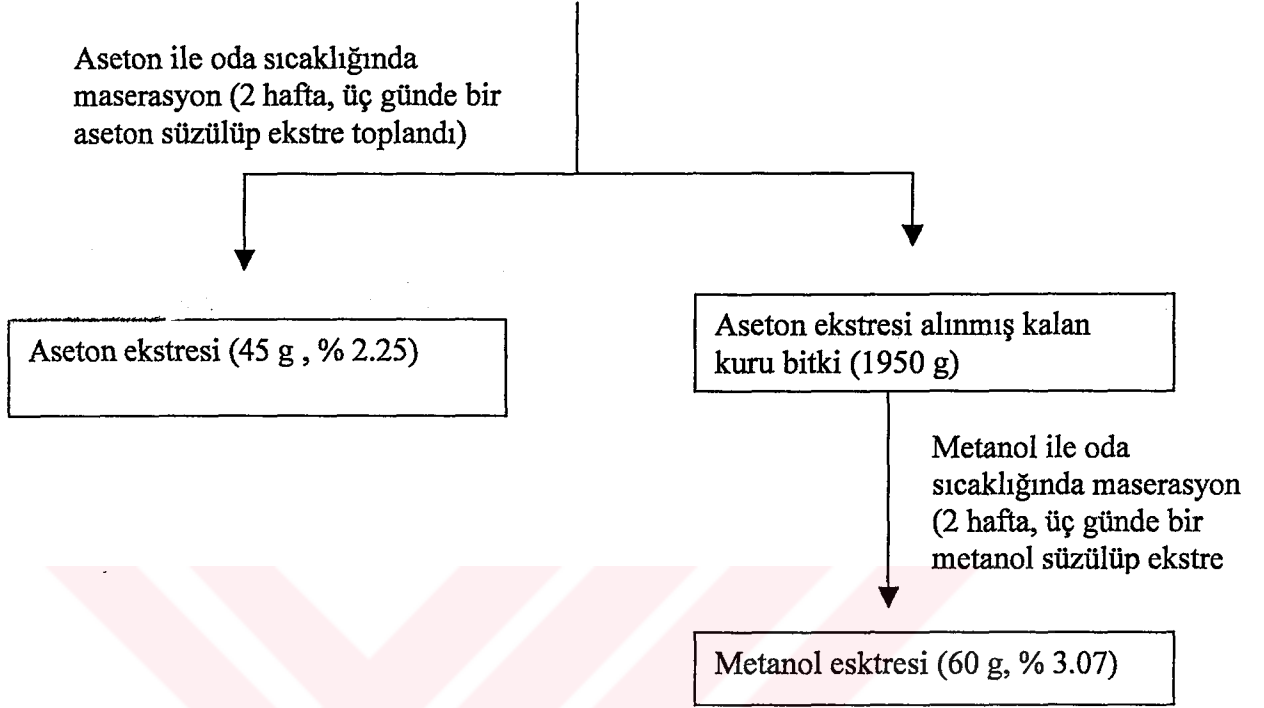
B1.4 : Sideridiol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)

B1.5 :7-asetoksi sideroxol(*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran)

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

2.6.1.1. *Sideritis condensata* Bitkisinin Çalışma Şeması

Sideritis condensata (2000 g, Kuru Herba)



Aseton Ekstresi (35 g)

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

250 mL Hekzan
250 mL 1H:1DM
250 mL DM
250 mL 7DM:3Ac
250 mL 1DM:1Ac
250 mL Aseton
250 mL Metanol

Fr.1 Fr. 2 Fr. 3 Fr. 4 Fr. 5 Fr. 6 Fr. 7

Fraksiyon 4 ve 5 birleştirildi ve Kolon Kromatografisi yapıldı. (Silikajel 60G Merck 9385) (hekzan, Diklormetan, aseton ve metanole doğru gradient elüsyon yapıldı)

Fr.4.1-10 Fr.4.11-23 Fr.4.24-40 **Fr.4. 41-59** Fr.4.60-72 Fr.4.72-94

Fr.4.41-59 diterpence zengin fraksiyon olarak belirlendi ve 9DM: 1Ac sisteminde kolon yapıldı. Kodu 4.41 olarak değiştirildi

Fr.4.41.1-60 **Fr.4.41.61** Fr.4.41.62.70 **Fr.4.41.71-91** Fr.4.41.92-102

Fr .4.41.61

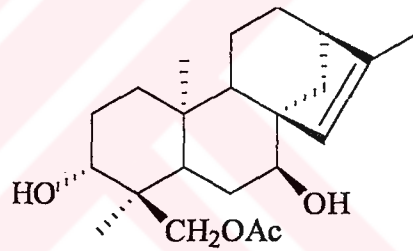
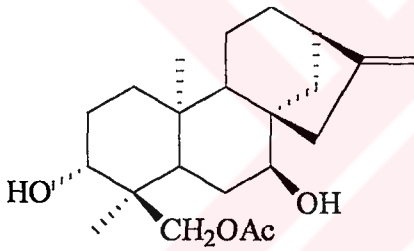
İTK
85 CH₂Cl₂:15 Aseton

Fr.4.41.61.1 (150 mg)

Fr.4.41.61.2 (23 mg)

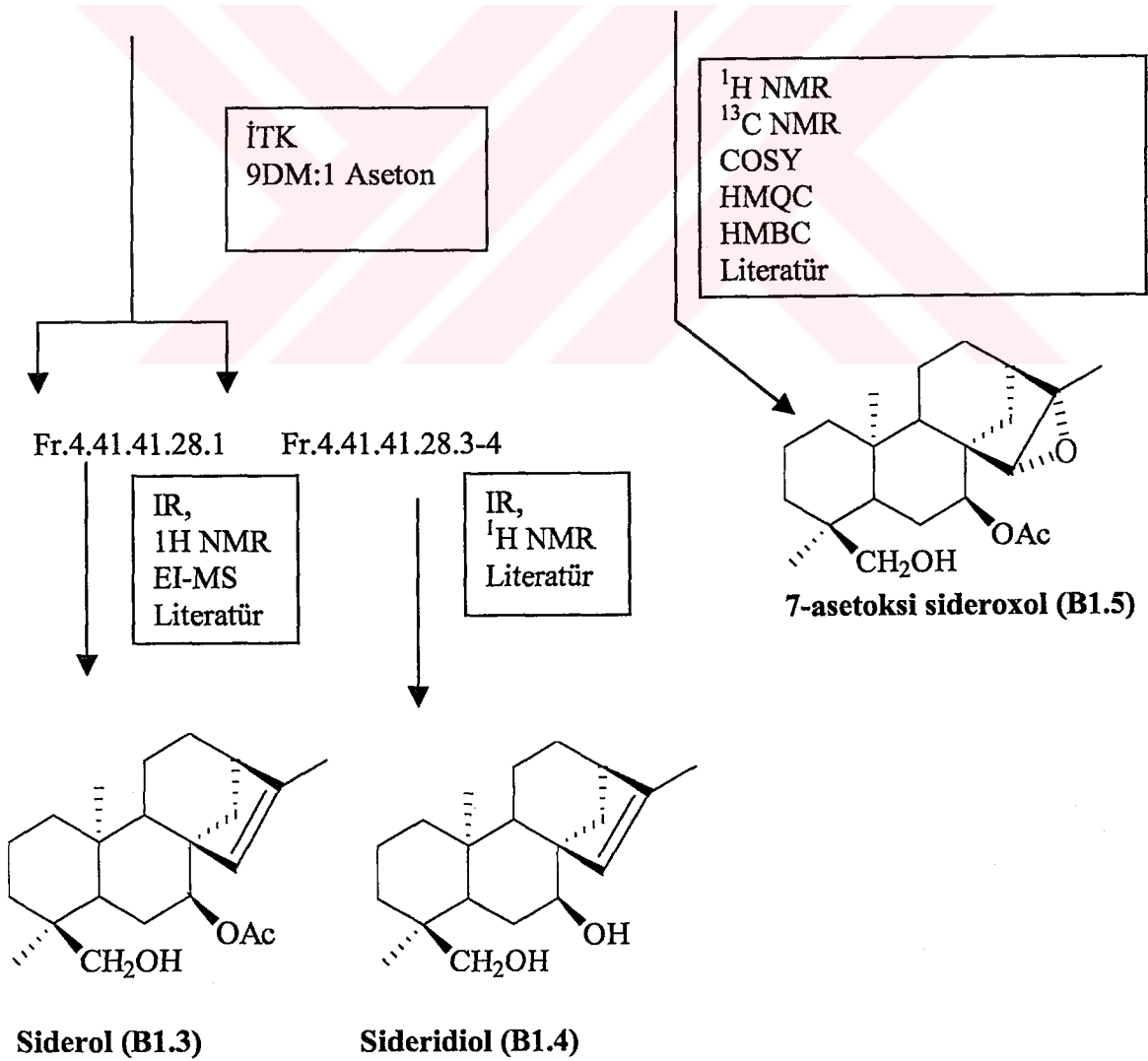
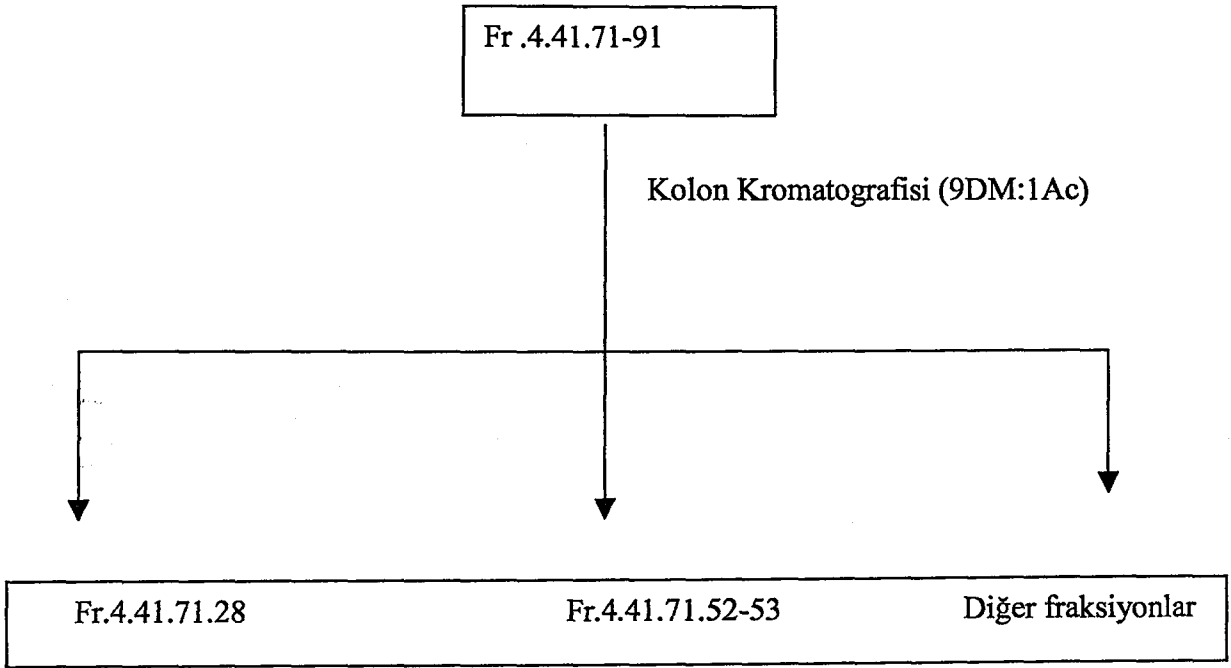
¹H NMR,
¹³CNMR
IR
Literatür

¹H NMR
IR
Literatür



Linearol (B1.1)

İsolinearol (B1.2)



2.6.1.2. B1.1 Linearol

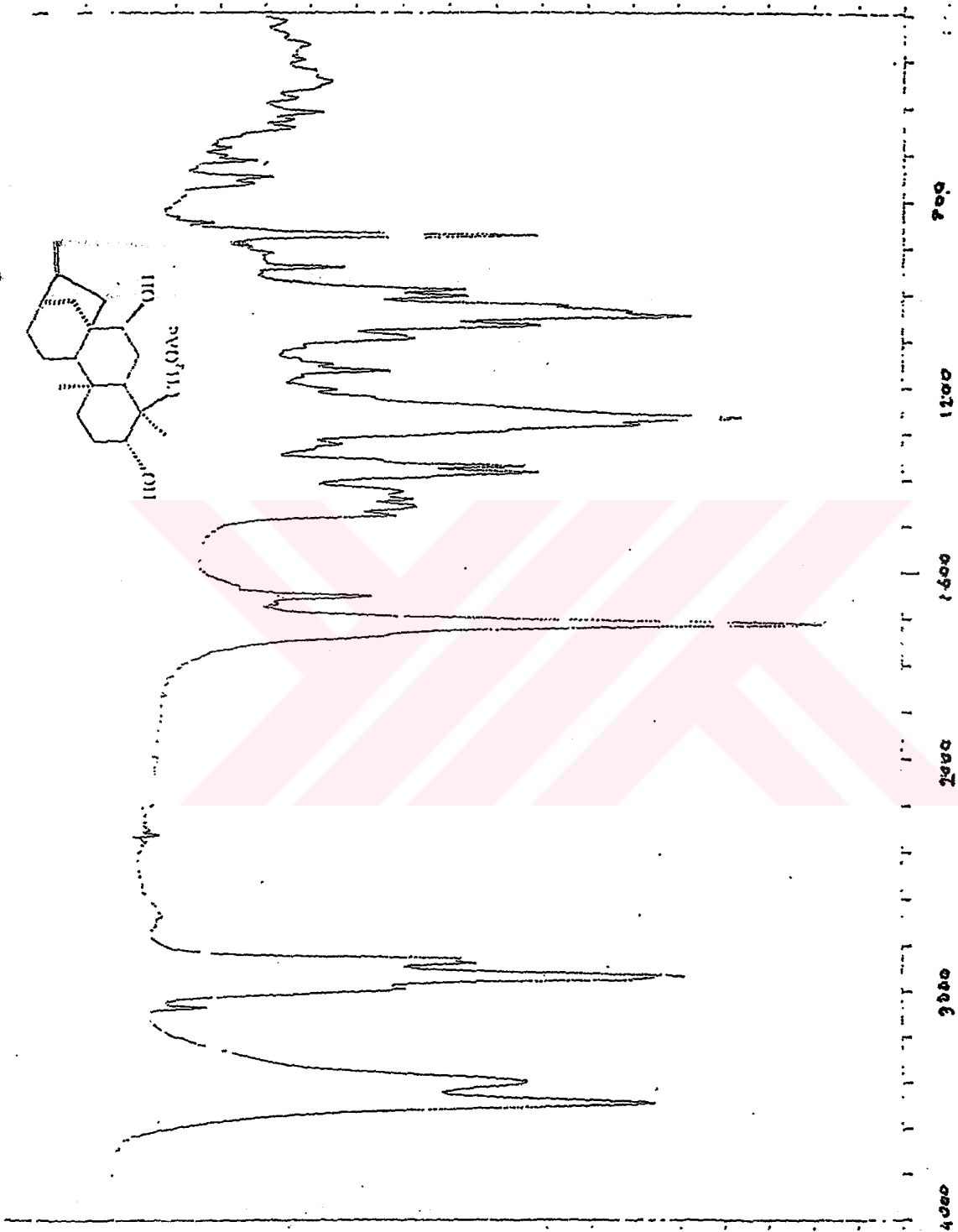
B1.1 bileşiği *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ekstresinden 85DM:15Ac sisteminde 150 mg olarak izole edilmiştir. Bileşiğin Spektrel verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene (Linearol) olduğu belirlendi [45- 47].

IR (cm⁻¹): 3445-3400 (OH), 1717 (C=O), 1655 ve 875 (C=C);

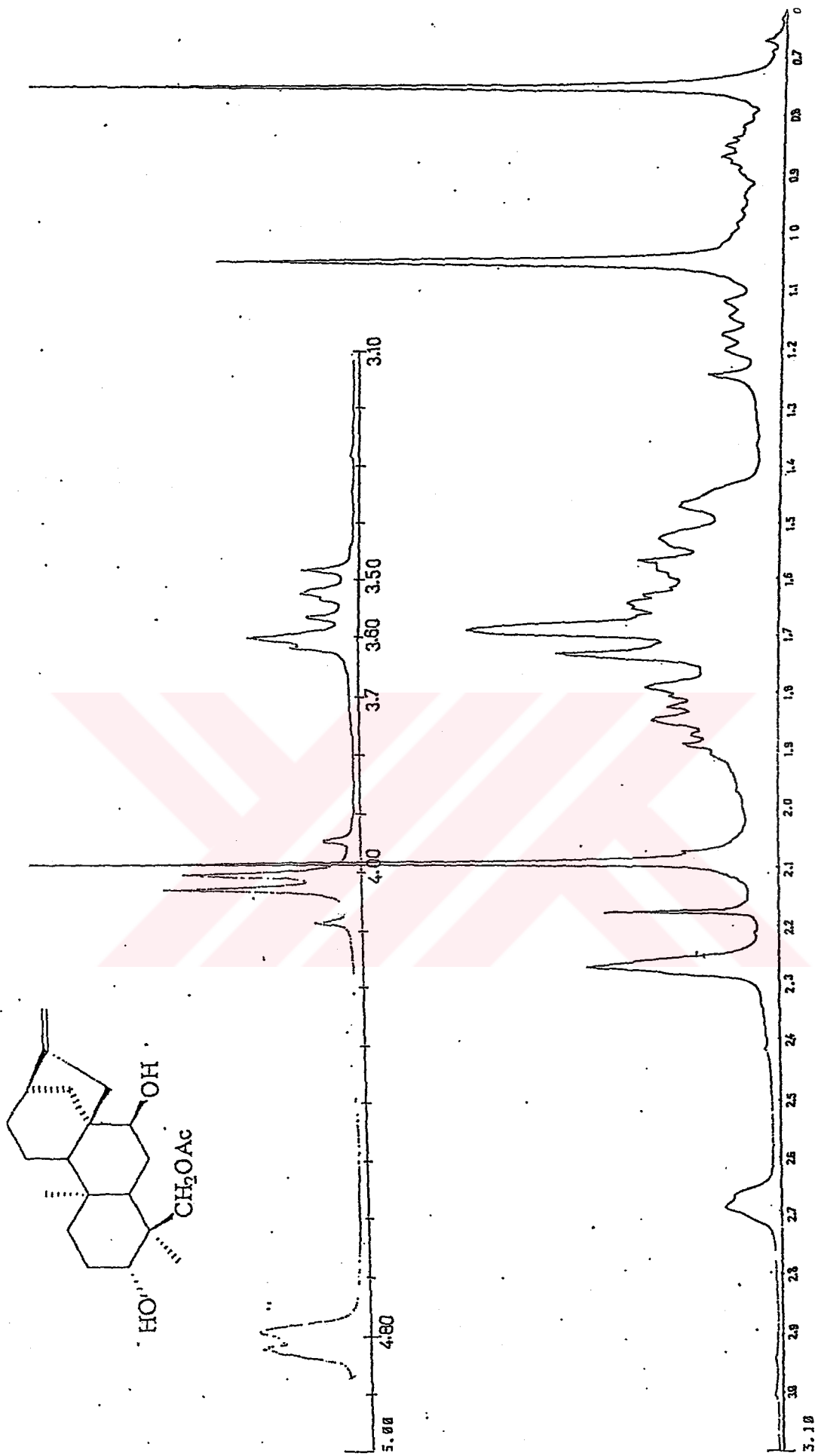
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ : 4.81 (2H, br s H₂-17), 3.99-4.07 (2H, dd, J =11.5 Hz, H₂-18), 3.67 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-7), 3.53 (dd, 1H, J = 7.5 Hz ve 9 Hz, H-3), 2.72 (1H, m, H-13), 2.09 (3H, s, OAc), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.77(3H, s, Me-19).

¹³C- NMR (125 MHz, CDCl₃): δ : 38.37(C-1), 27.28 (C-2), 72.21 (C-3), 38.76 (C-4), 38.37 (C-5), 26.44 (C-6), 76.84 (C-7), 47.93 (C-8), 50.22 (C-9), 38.27 (C-10), 17.81 (C-11), 33.51(C-12), 43.62 (C-13), 38.14 (C-14), 44.01 (C-15), 154.95 (C-16), 103.55 (C-17), 66.01 (C-18), 11.91(C-19), 17.93 (C-20), 21.15 (O-COCH₃), 171.82(O-COCH₃).

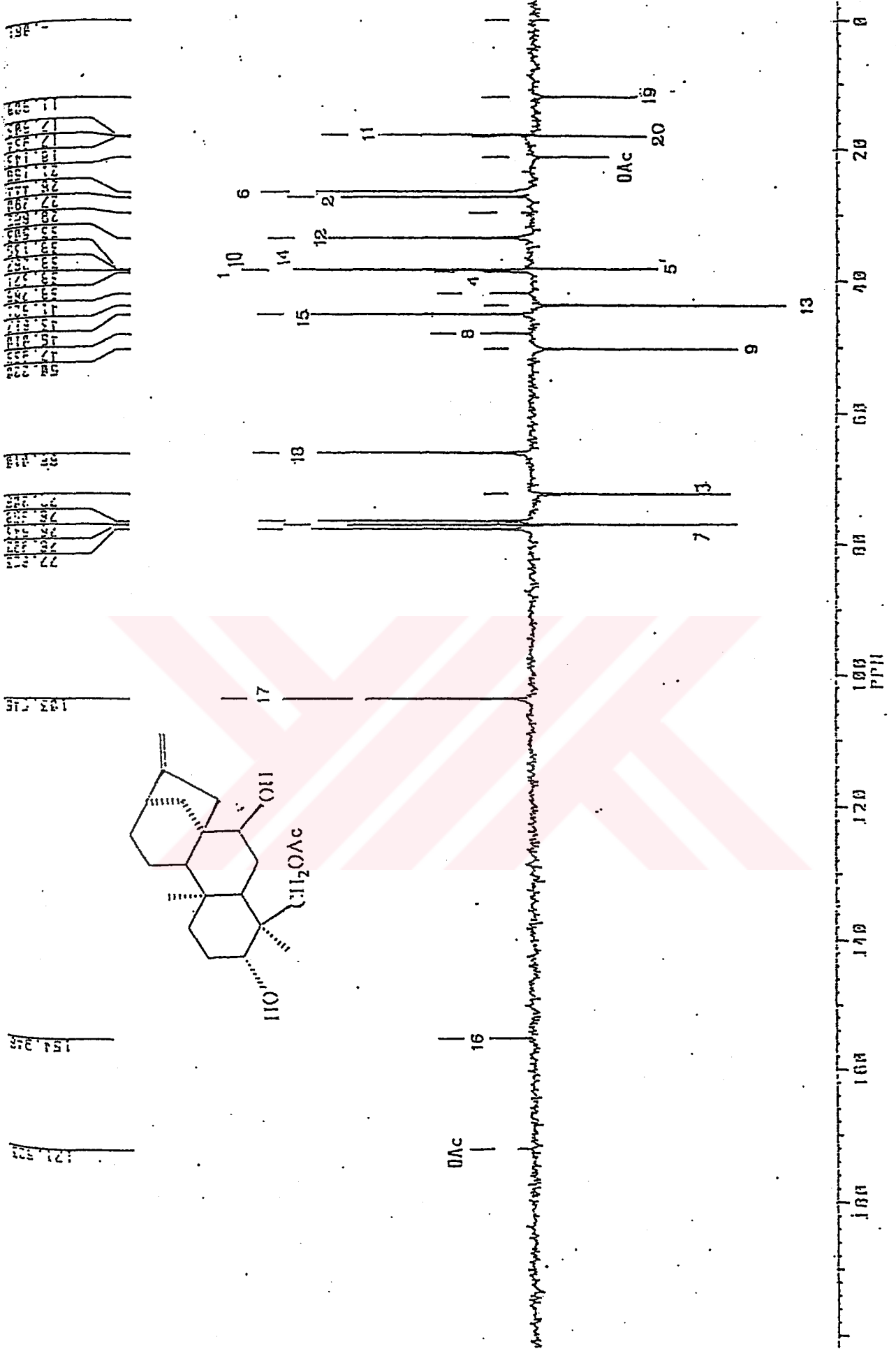
EI/MS (rel.int.): m/z : 362.2 [M]⁺ (12) (C₂₂H₃₄O₄), 344.2 [M-H₂O]⁺(43), 326.2 [M-2H₂O]⁺ (98), 302.2 [M-OAc]⁺ (36).



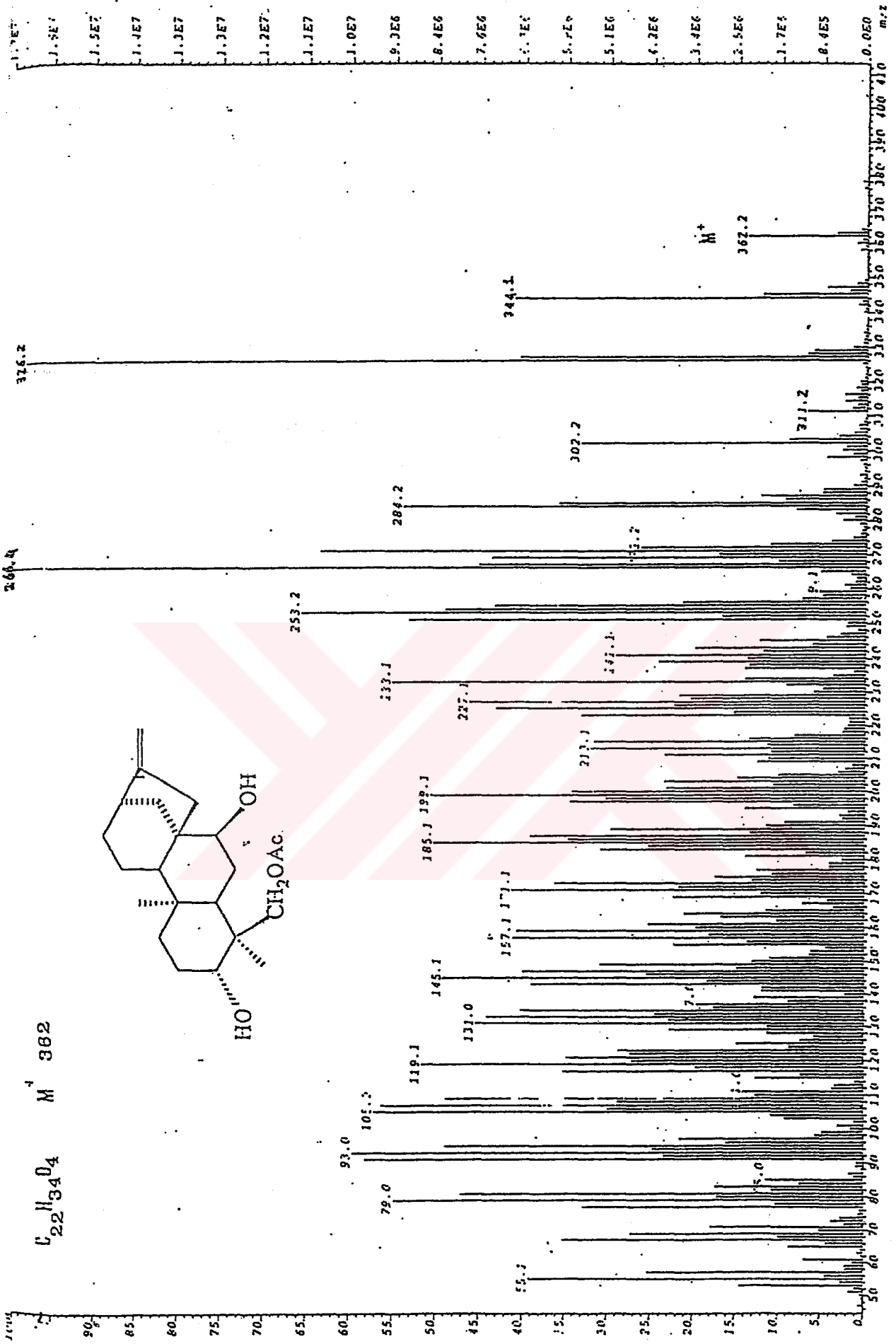
Şekil 2.1 Linearol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl_3)



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



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



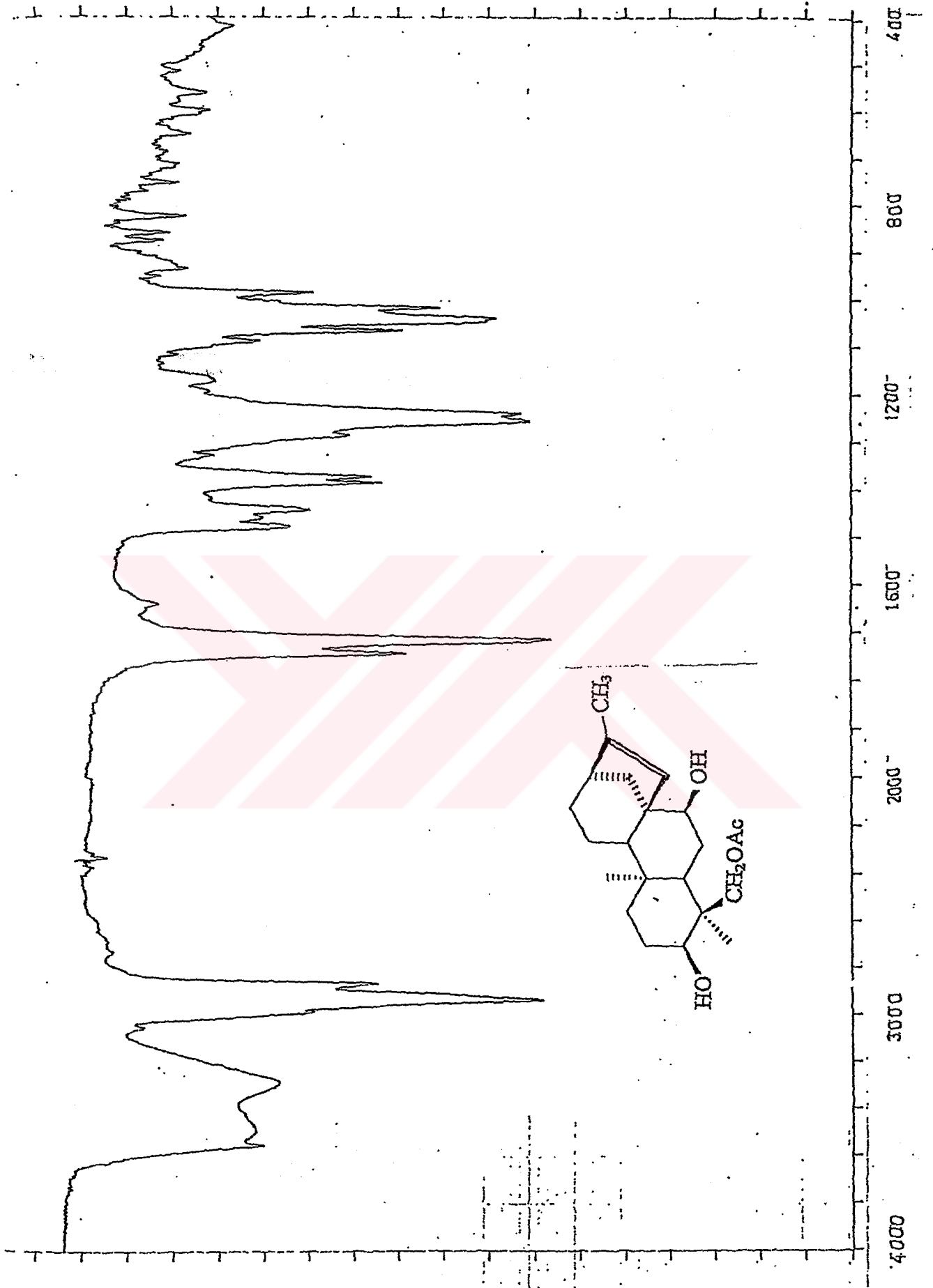
Şekil 2.4 Linearol Bileşiğinin EIMS Spektrumu

2.6.1.3. B1.2 İsolinearol

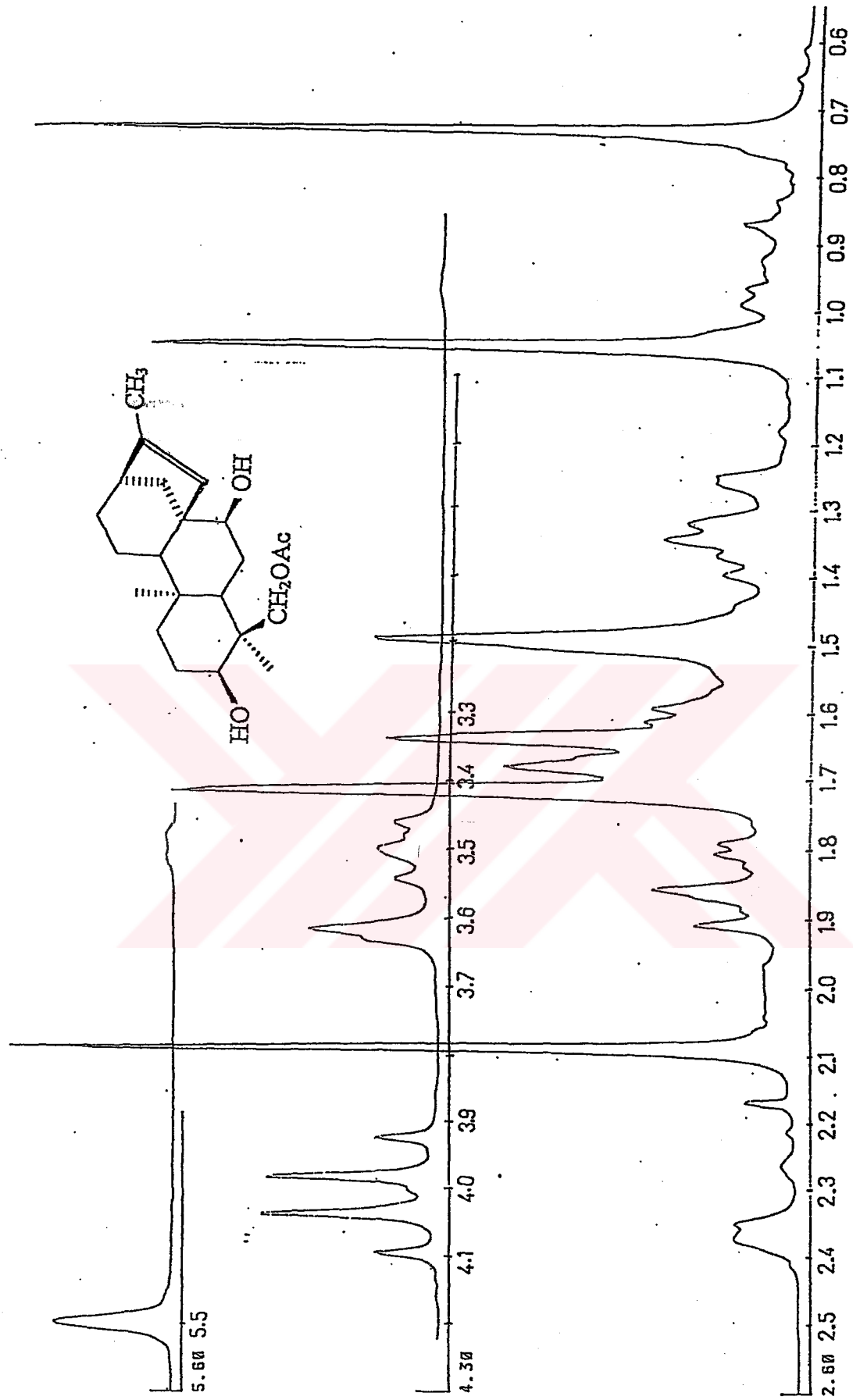
B1.2 bileşiği *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ekstresinden 85DM:15Ac sisteminde 23 mg olarak izole edilmiştir. Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *ent*-3 β , 7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en (İsolinearol) olduğu belirlendi [45- 47].

IR (cm⁻¹): 3420-3300 (OH), 1720 (C=O), 1680 ve 850 (C=C);

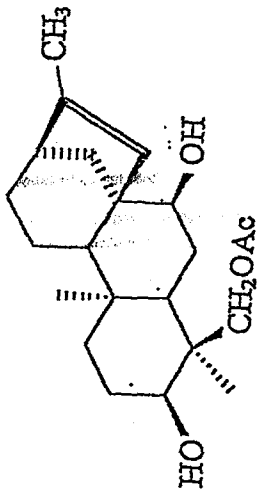
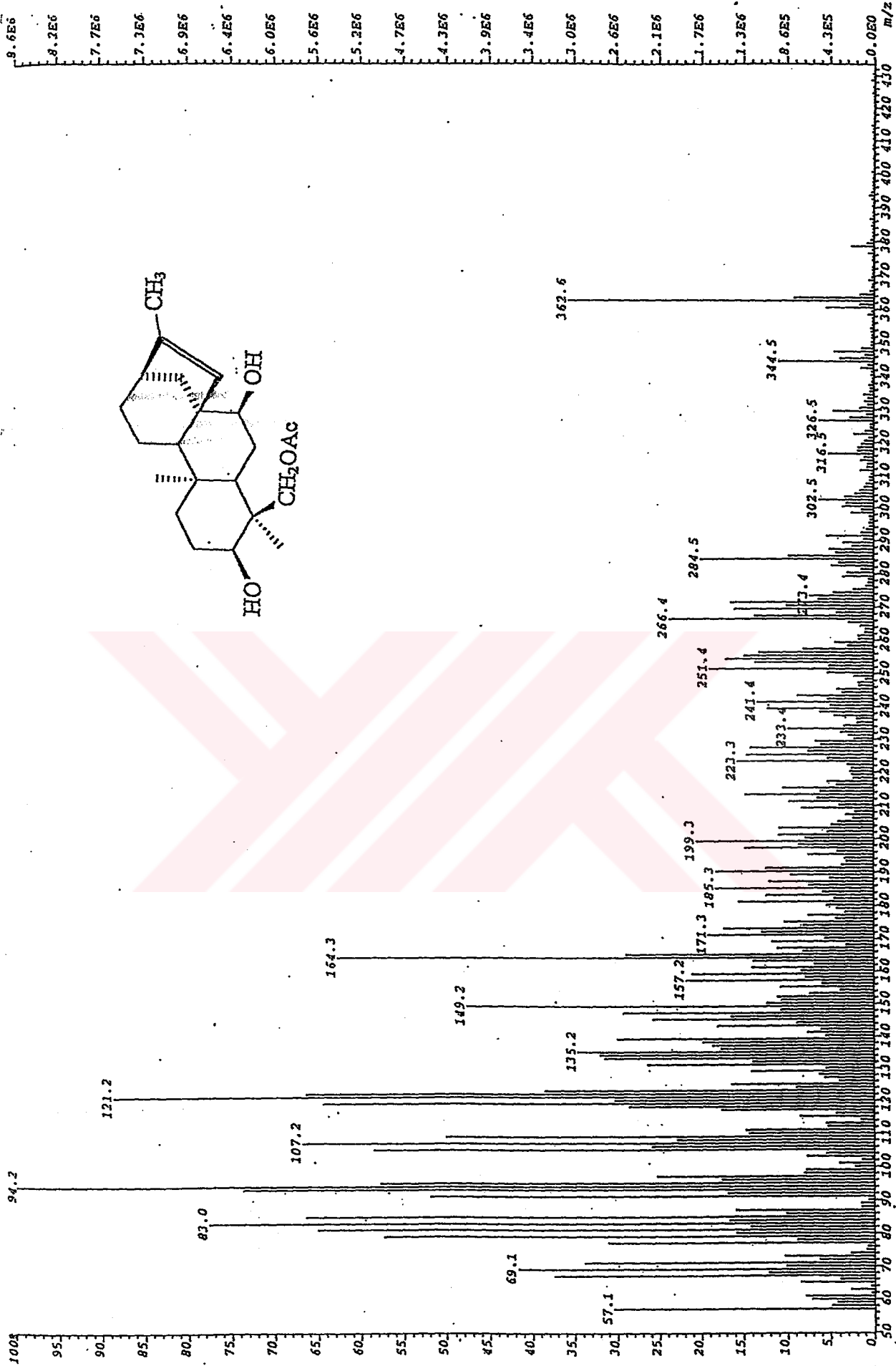
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ : 3.95-4.07 (2H, dd, *J*=11.5 Hz., H₂-18), 3.62 (1H, t, *J*= 2.5 Hz, H-7), 3.50 (dd, 1H, *J*= 7.5 Hz ve 9 Hz, H-3), 1.73 (3H, s, H-17), 2.09 (3H, s, OAc), 1.07 (3H, s, Me-20), 0.76(3H, s, Me-19).



Şekil 2.5 İsolinearol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl₃)



Şekil 2.6 İsolinearol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 2.7 İsoinearol Bileşiminin EIMS Spektrumu

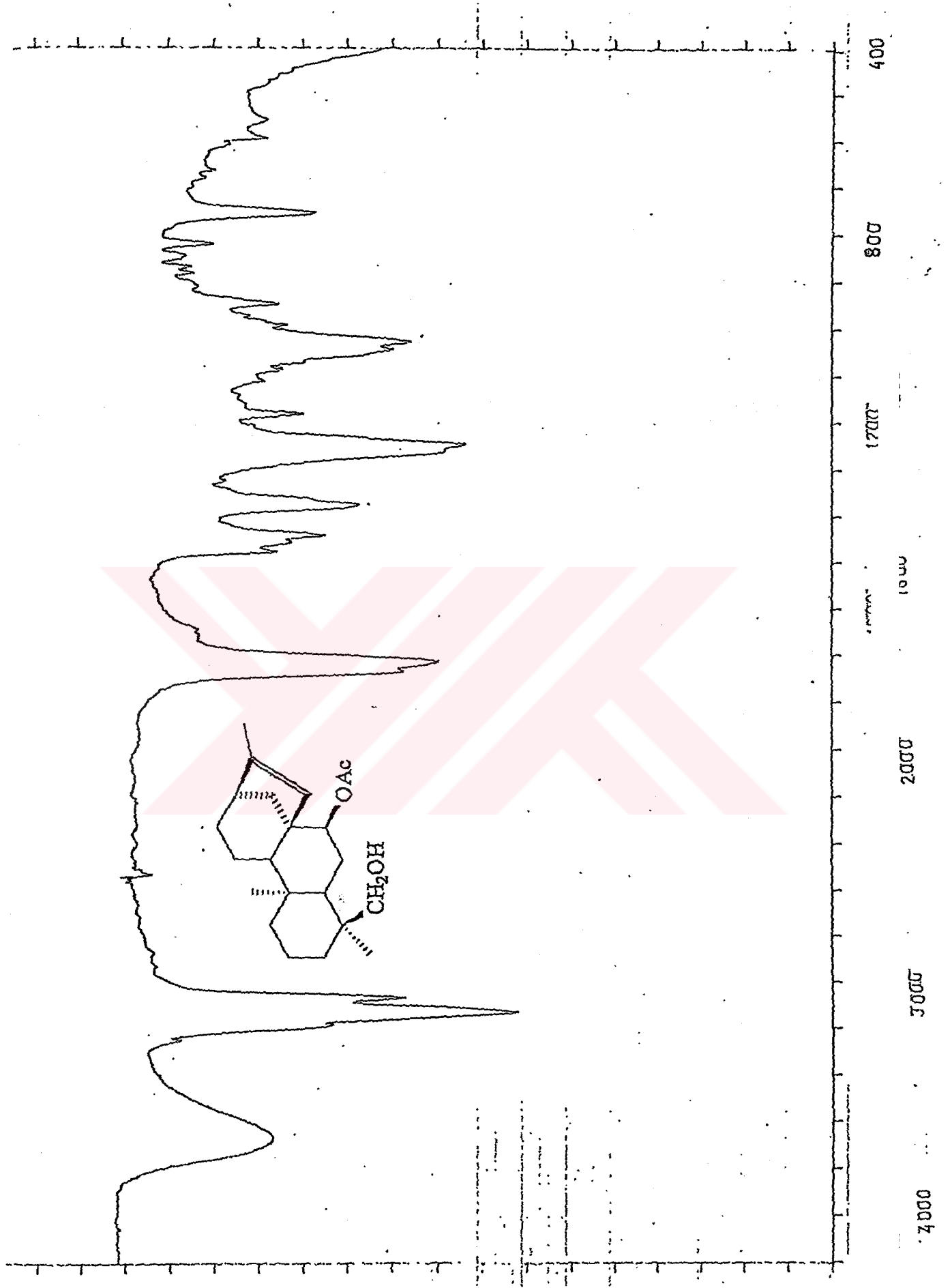
2.6.1.4. B1.3 Siderol

B1.3 bileşiği *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ekstresinden 90DM:10Ac sisteminde 25 mg olarak izole edilmiştir. Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene* (Siderol) olduğu belirlendi [48- 51].

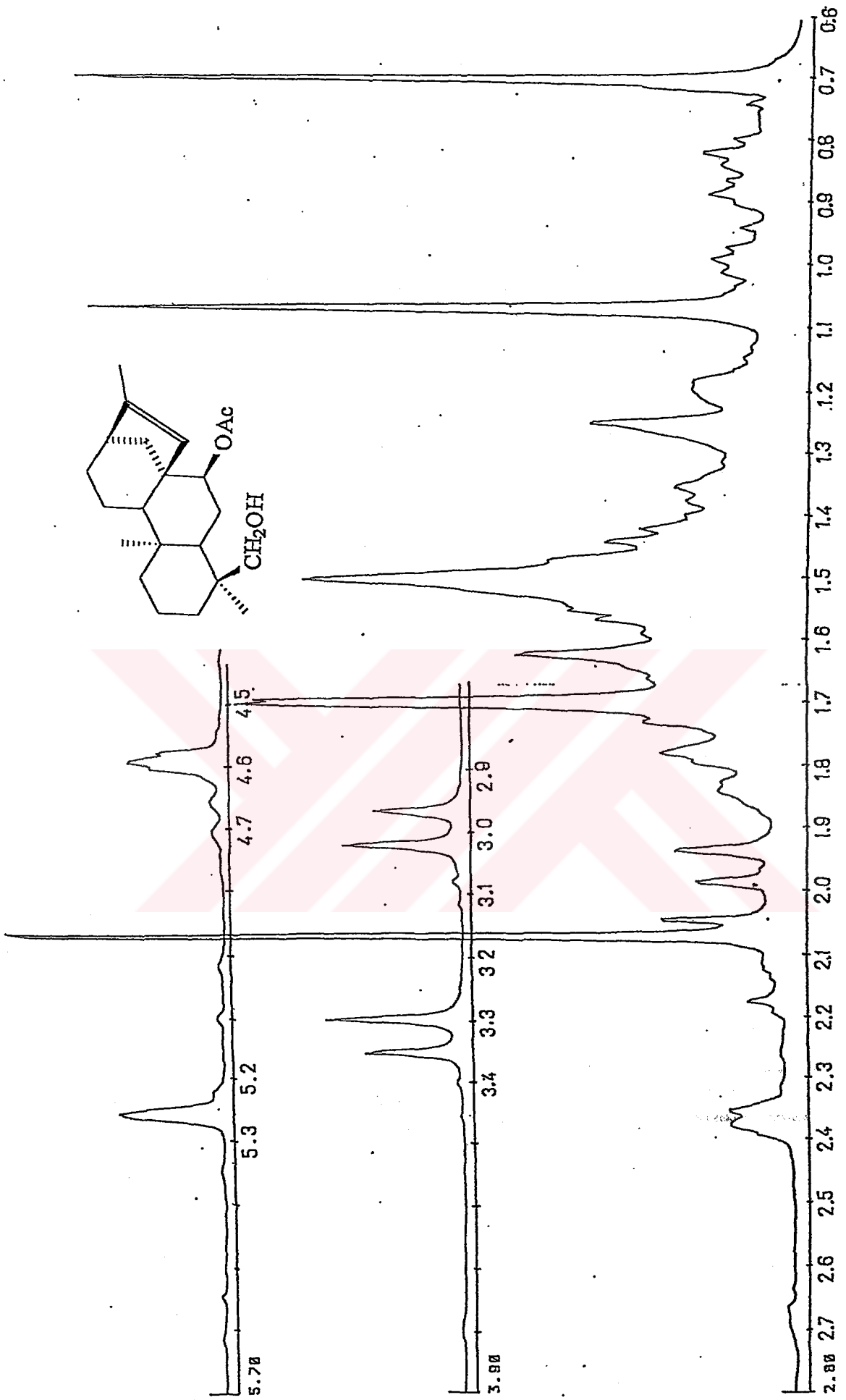
IR (cm⁻¹): 3450 (OH), 1730 (C=O), 1640 ve 780 (C=C);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ : 5.25 (1H, s, H-15), 4.60 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 2.98 (1H, d, $J= 11.5$ Hz, H-18a), 3.31 (1H, d, $J= 11.5$ Hz, H-18b), 2.37 (1H, m, H-13), 2.05 (3H, s, OAc), 1.11 (3H, s, Me-20), 0.67(3H, s, Me-19).

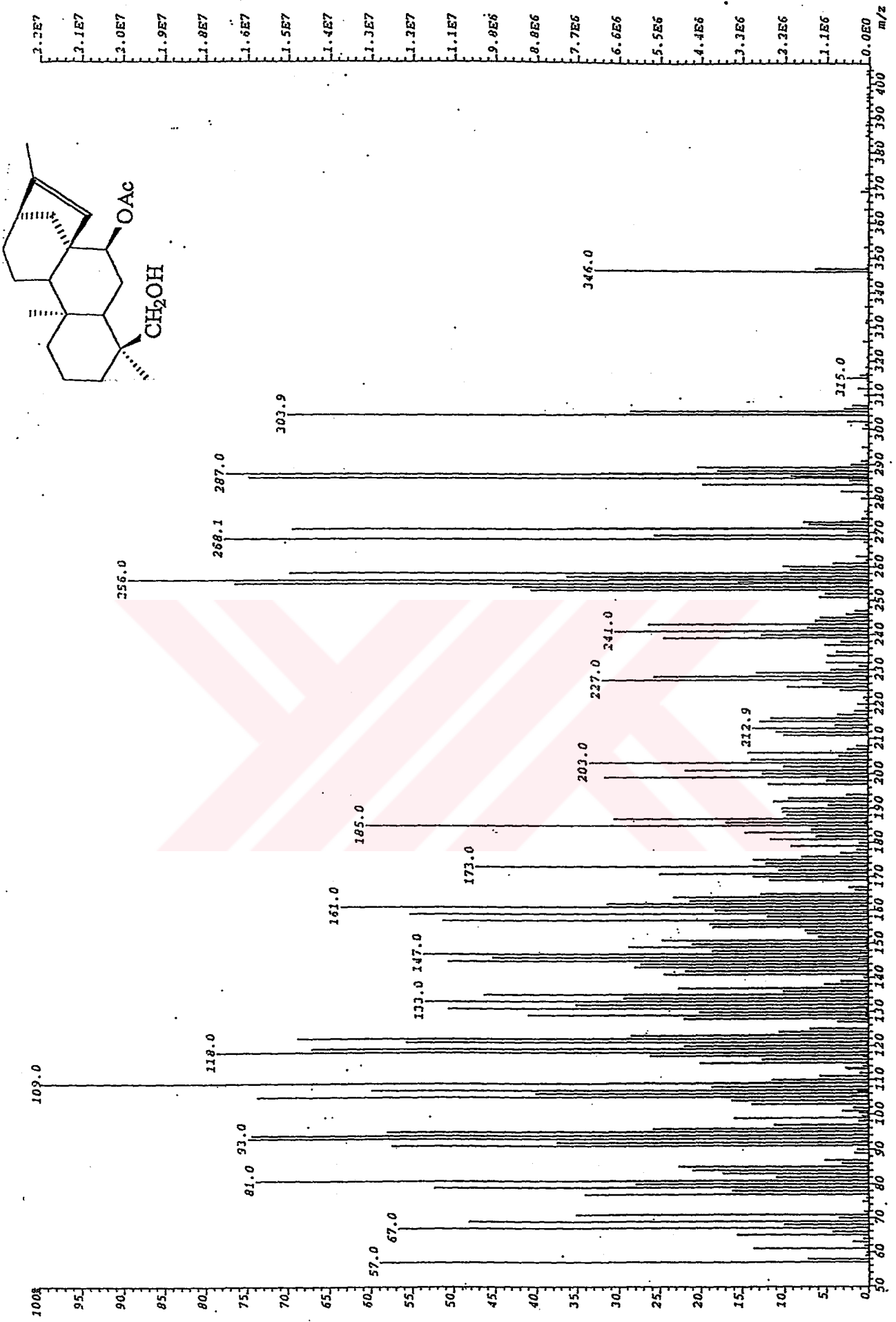
EIMS (rel.int.): m/z : 346.0 [M]⁺ (33) (C₂₂H₃₄O₃), 315.0 [M-31]⁺(4), 303.0 [M-44]⁺ (71), 287.0 [M-OAc]⁺ (76).



Şekil 2.8 Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl_3)



Şekil 2.9 Siderol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



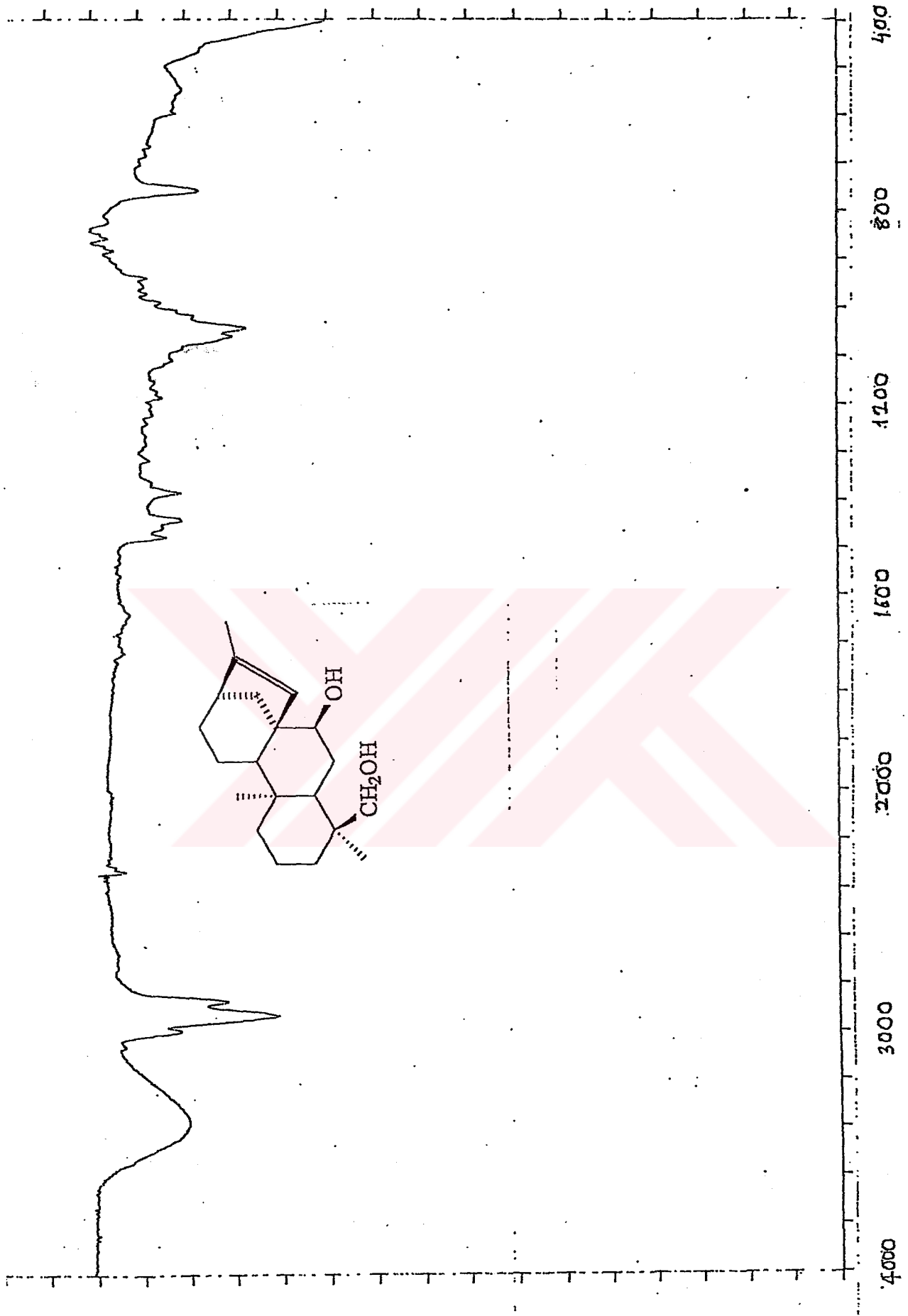
Şekil 2.11 Siderol Bileşiğinin EIMS Spektrumu

2.6.1.5. B1.4 Sideridiol

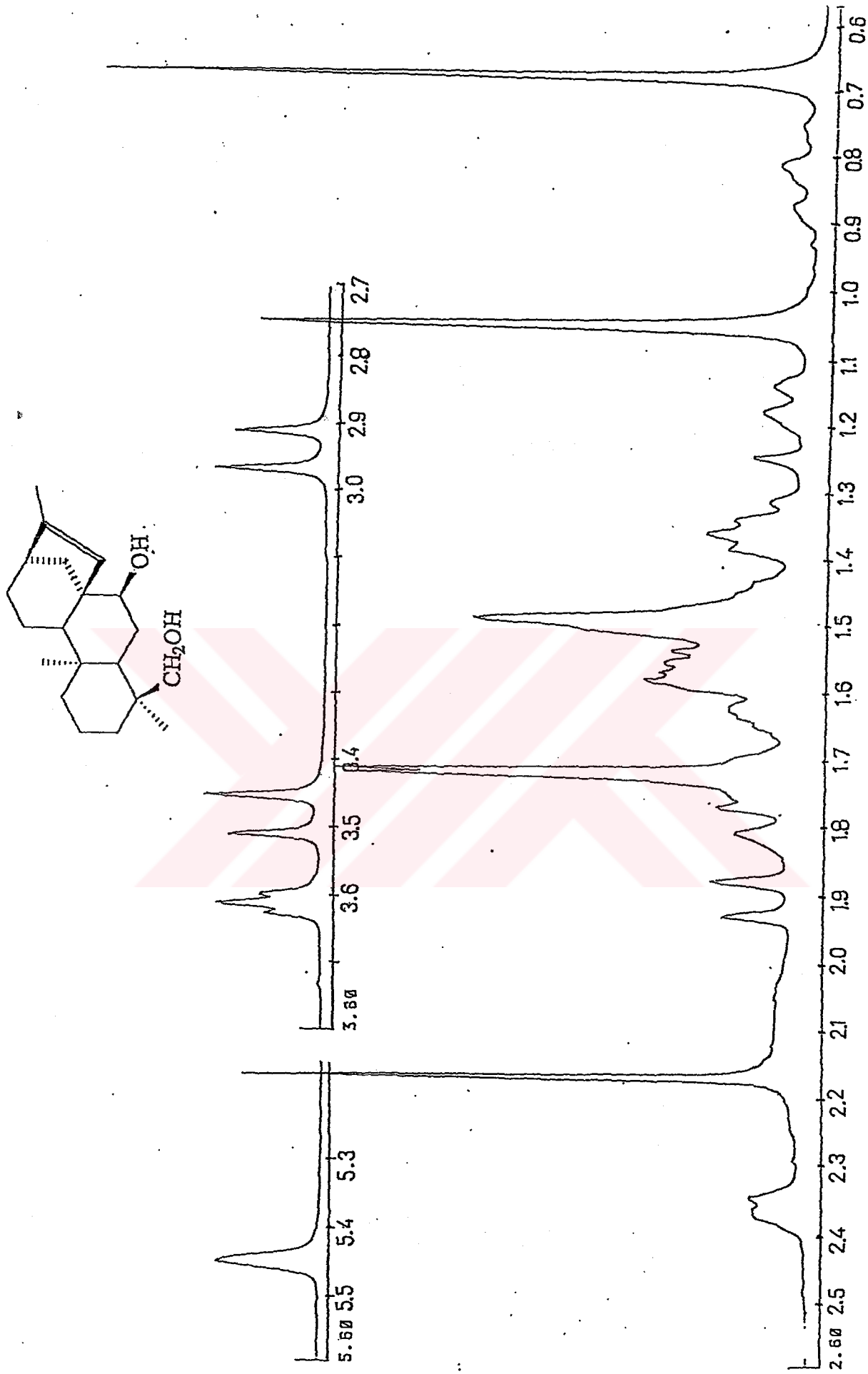
B1.4 bileşiği *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ekstresinden 90DM:10Ac sisteminde 33 mg olarak izole edilmiştir. Bileşiğin Spektrel verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *ent-7 α ,18*-dihidroksikaur-15-en (Sideridiol) olduğu belirlendi [48- 51].

IR (cm⁻¹): 3400 (OH), 2960-3000 (C-H), 1680 ve 850 (C=C);

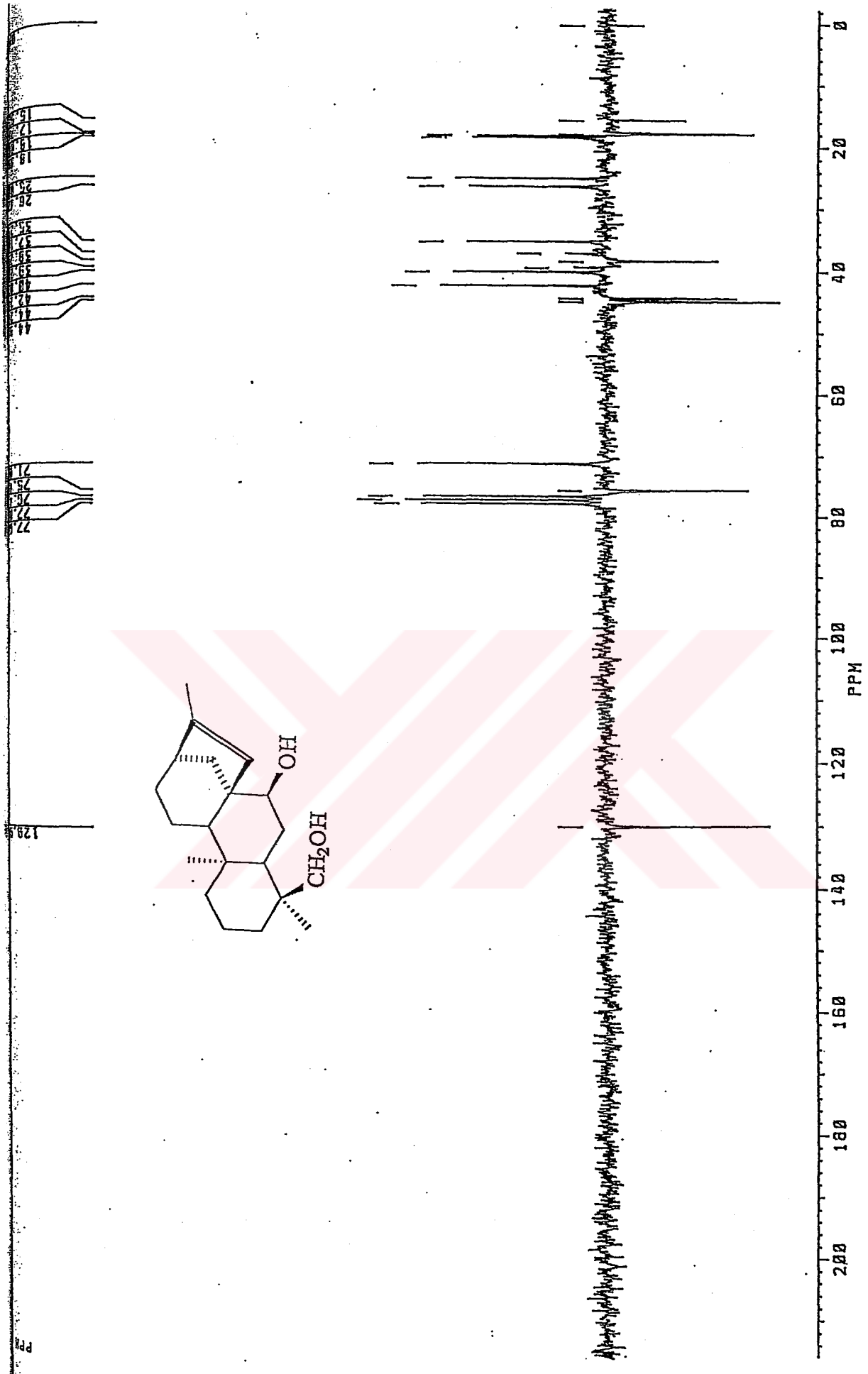
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ : 5.45 (1H, s, H-15), 3.61 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 2.95 (1H, d, $J= 11.5$ Hz, H-18a), 3.47 (1H, d, $J= 11.5$ Hz, H-18b), 2.36 (1H, m, H-13), 1.73 (3H, d, $J=1$ Hz, Me-17), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.68 (3H, s, Me-19).



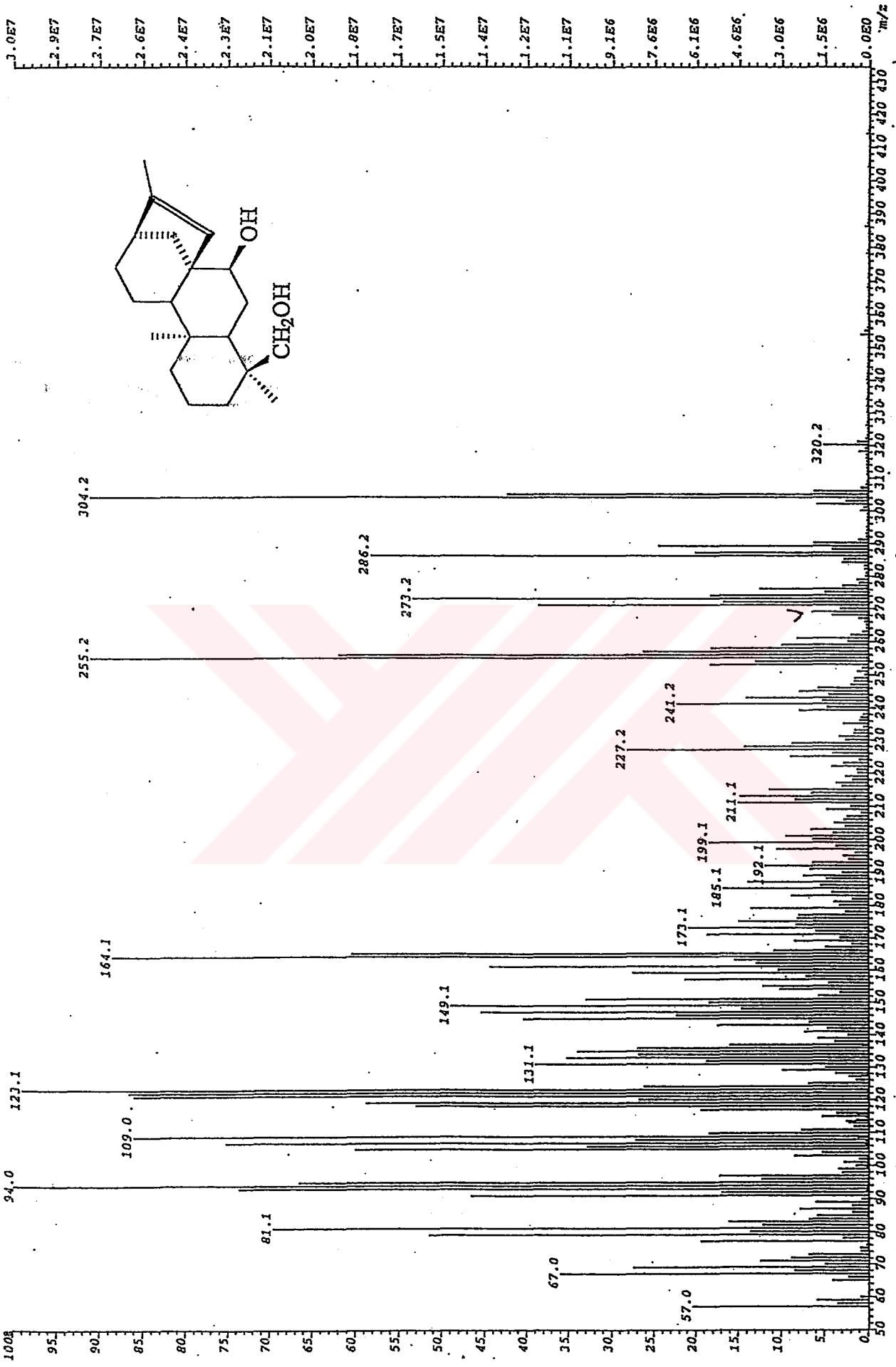
Şekil 2.12 Sideridiol Bileşiminin IR Spektrumu (CHCl₃)



Şekil 2.13 Sideridiol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 2.14 Sideridiol Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.15 Sideridiol Bileşiminin EIMS Spektrumu

2.6.1.6. B1.5 7-asetoksi sideroxol

B1.5 bileşiği *Sideritis condensata* bitkisinin aseton ekstresinden 90DM:10Ac sisteminde 57 mg olarak izole edilmiştir. Bileşiğin Spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının *ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (7-asetoksi sideroxol)* olduğu belirlendi [50].

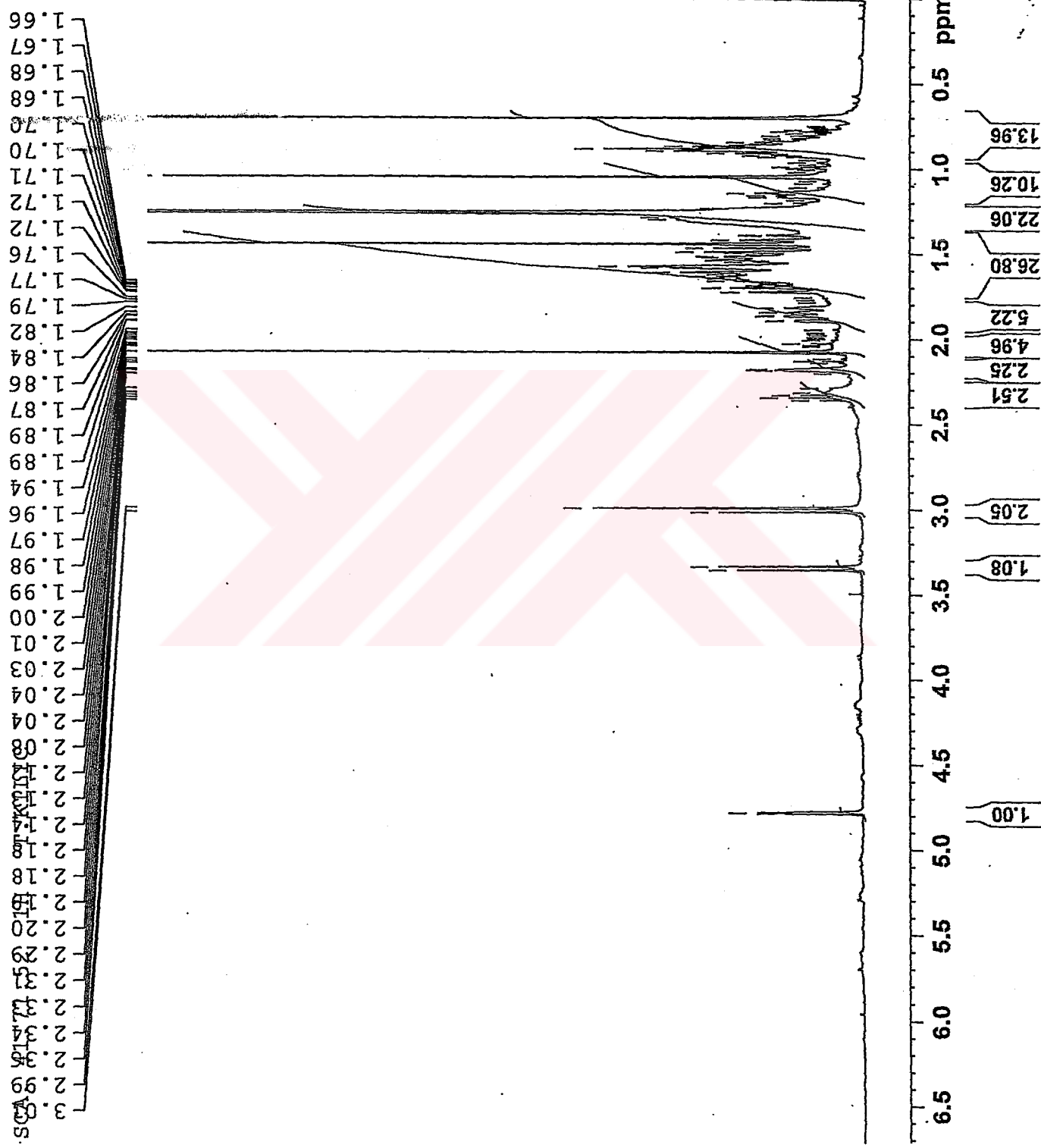
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ : 4.78 (1H, $J=3$ Hz, H-7), 3.0 (1H, d, $J=12$ Hz H-18a), 3.36 (1H,d , $J= 12$ Hz, H-18b), 2.07 (3H, s, OAc), 1.44 (3H, s, Me-17), 1.03 (3H, s, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-20).



Current Data Parameters
 NAME SCA.41.71.52 1H T.KILIC
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20050117
 Time_ 11.56
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 2
 SWH 10964.912 Hz
 FIDRES 0.167311 Hz
 AQ 2.9885373 sec
 RG 228.1
 DW 45.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 292.0 K
 D1 1.00000000 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 7.90 usec
 PL1 0.00 dB
 SFOL 500.1347512 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300094 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Şekil 2.16 7-asetoksi sideroxol Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



SCA.41.71.52 13C A P T T.KILLIC

177.58
170.66
143.62
130.91
128.88
126.01
123.50
110.44
108.70
80.59
80.16
79.03
77.33
77.08
76.82
75.77
75.45
73.53
73.20
71.02
70.43
68.89
68.16
66.65
65.05
63.52
62.11
61.70
56.02
55.19
54.66
51.23
49.90
49.65
47.84
47.60
47.52
47.15
46.63
46.43
45.79
45.39
41.76
41.66
41.06
40.63
40.24
39.79
39.45
39.36
38.89
38.76
38.67
38.55
38.41
37.28
37.02
36.91
36.33
36.22

Current Data Parameters
NAME SCA.41.71.52 APT T.K
EXPNO 4
PROCNO 1

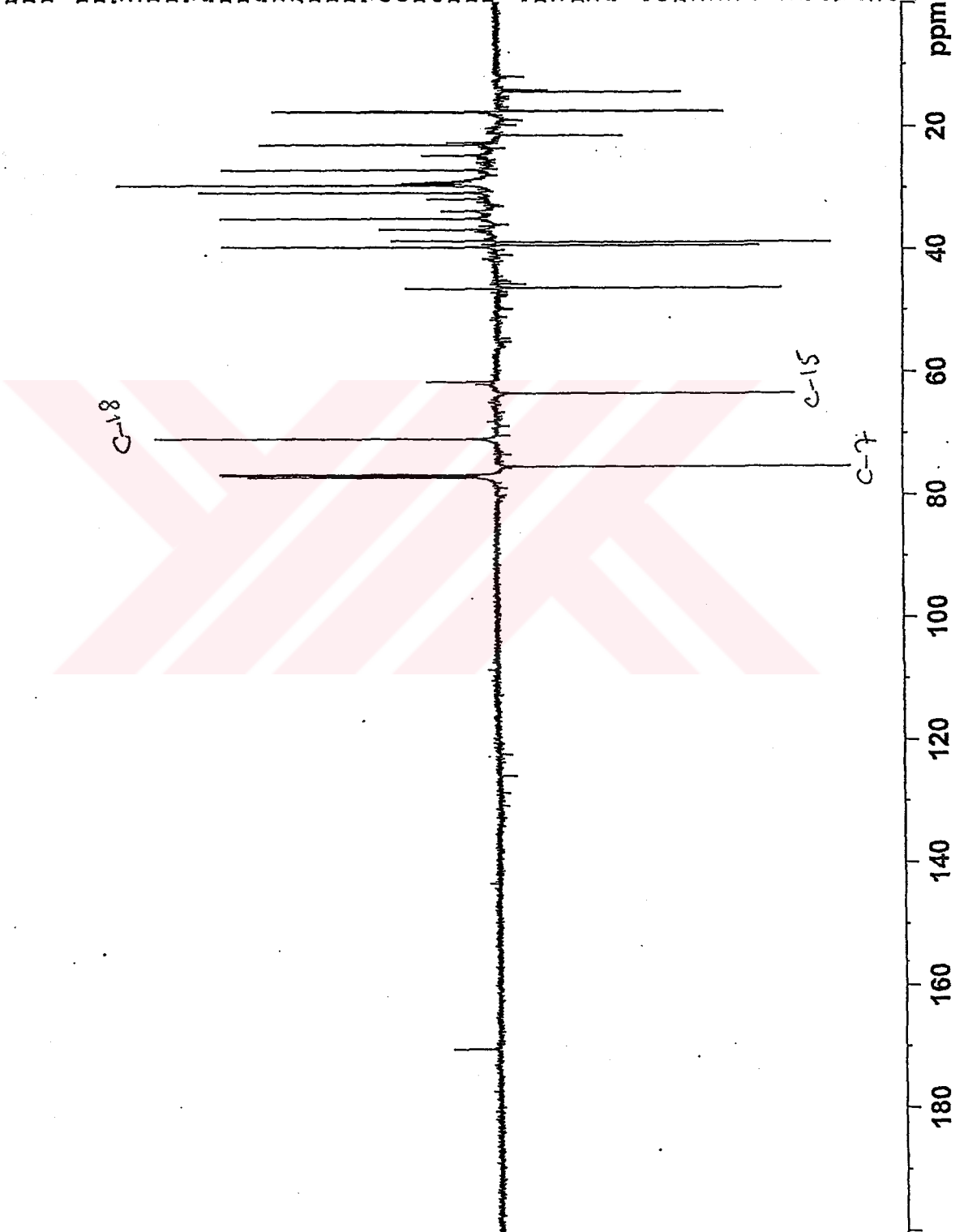
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20050125
Time 14.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI LH-BB
PULPROG jmod
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 30720
DS 4
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.458222 Hz
AQ 1.0912410 sec
RG 16384
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 293.5 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 1.00000000 sec
d20 0.00689655 sec
DELTA 0.00001783 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

CHANNEL f1
NUC1 13C
P1 14.00 usec
P2 28.00 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 125.7703643 MHz

CHANNEL f2
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 82.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 19.00 dB
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577890 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Şekil 2.17 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Current Data Parameters
 NAME SCA-41.71.52 HMQC T.K
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20050123
 Time 11.31
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 1624
 SOLVENT cdcl3
 NS 4
 DS 1
 SWH 3125.000 Hz
 FIDRES 3.051758 Hz
 AQ 0.1640500 sec
 RG 18390.4
 DN 160.000 usec
 TE 292.4 K
 CNETZ 149.0000000
 D0 0.0000000 sec
 D1 0.0000000 sec
 D2 0.0034428 sec
 d12 0.00002000 sec
 d13 0.00004000 sec
 D16 0.00210000 sec
 DELTA 0.00000000 sec
 INO 0.00000000 sec
 MDELTA 0.00000000 sec
 MUTE 0.00000000 sec
 PCWPRK 1.43774104 sec

CHANNEL 11
 NUC1 1H
 F1 7.50 usec
 F2 13.80 usec
 F3 8.00 usec
 F4 500.131391 MHz

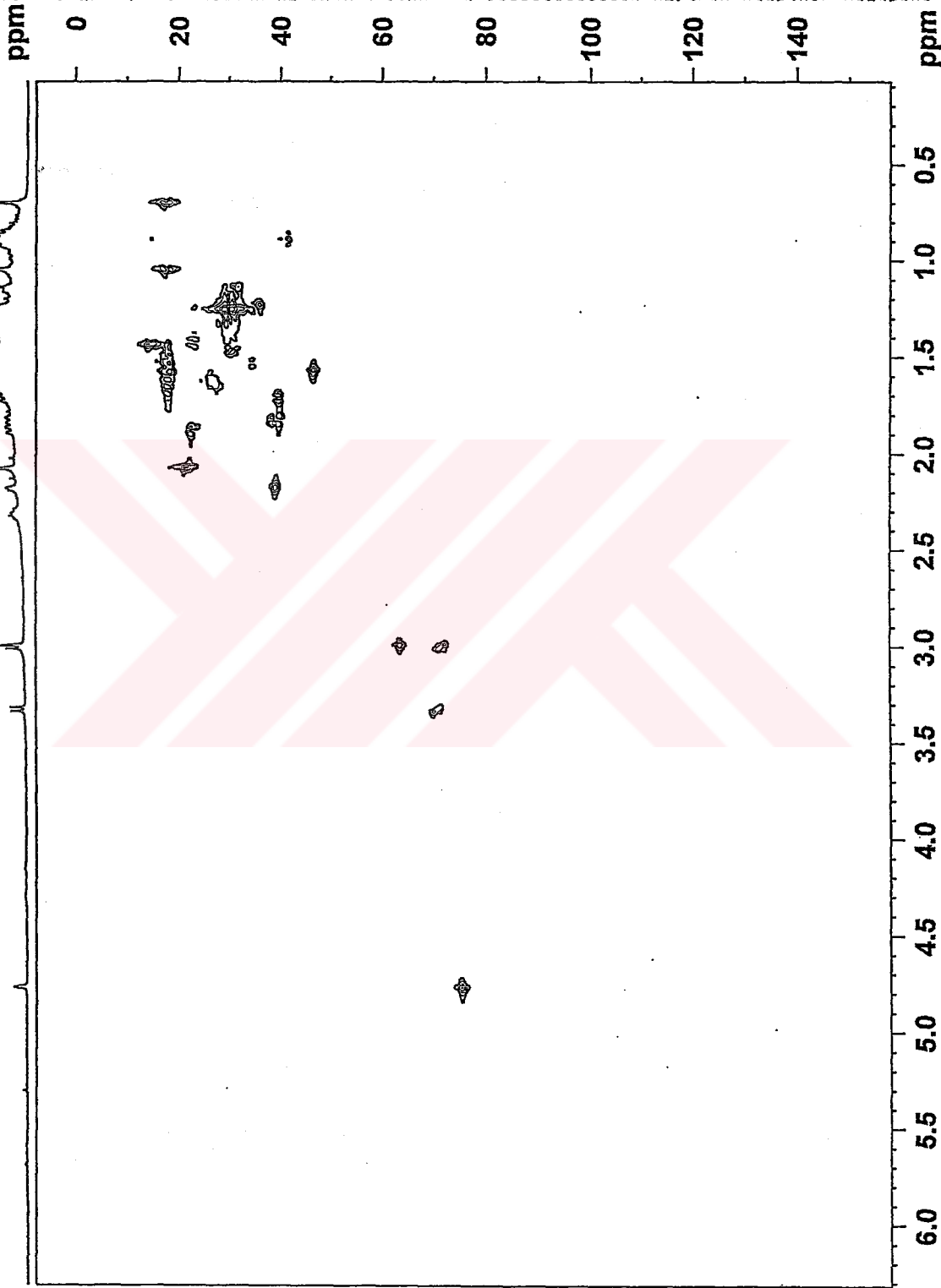
CHANNEL 12
 CPDPRG2 gpr2
 NUC2 13C
 F1 12.50 usec
 F2 65.00 usec
 F3 -3.00 usec
 F4 10.80 usec
 F5 125.7672198 MHz

GRADIENT CHANNEL
 GPM01 100
 GPM02 100
 GPM03 100
 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
 GPC17 0.00
 GPC18 0.00
 GPC19 0.00
 GPC20 0.00
 GPC21 0.00
 GPC22 0.00
 GPC23 0.00
 GPC24 0.00
 GPC25 0.00
 GPC26 0.00
 GPC27 0.00
 GPC28 0.00
 GPC29 0.00
 GPC30 0.00
 GPC31 0.00
 GPC32 0.00
 GPC33 0.00
 GPC34 0.00
 GPC35 0.00
 GPC36 0.00
 GPC37 0.00
 GPC38 0.00
 GPC39 0.00
 GPC40 0.00
 GPC41 0.00
 GPC42 0.00
 GPC43 0.00
 GPC44 0.00
 GPC45 0.00
 GPC46 0.00
 GPC47 0.00
 GPC48 0.00
 GPC49 0.00
 GPC50 0.00
 GPC51 0.00
 GPC52 0.00
 GPC53 0.00
 GPC54 0.00
 GPC55 0.00
 GPC56 0.00
 GPC57 0.00
 GPC58 0.00
 GPC59 0.00
 GPC60 0.00
 GPC61 0.00
 GPC62 0.00
 GPC63 0.00
 GPC64 0.00
 GPC65 0.00
 GPC66 0.00
 GPC67 0.00
 GPC68 0.00
 GPC69 0.00
 GPC70 0.00
 GPC71 0.00
 GPC72 0.00
 GPC73 0.00
 GPC74 0.00
 GPC75 0.00
 GPC76 0.00
 GPC77 0.00
 GPC78 0.00
 GPC79 0.00
 GPC80 0.00
 GPC81 0.00
 GPC82 0.00
 GPC83 0.00
 GPC84 0.00
 GPC85 0.00
 GPC86 0.00
 GPC87 0.00
 GPC88 0.00
 GPC89 0.00
 GPC90 0.00
 GPC91 0.00
 GPC92 0.00
 GPC93 0.00
 GPC94 0.00
 GPC95 0.00
 GPC96 0.00
 GPC97 0.00
 GPC98 0.00
 GPC99 0.00
 GPC100 0.00

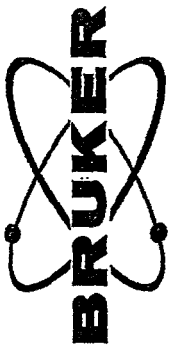
Y1 - Acquisition Parameters
 NFO 126
 TD 126
 SF01 125.7672 MHz
 SF 162.760422 MHz
 FIDRES 160.630 ppm
 AQ 0.1640500 sec

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 300.128990 MHz
 FIDRES 160.630 ppm
 AQ 0.1640500 sec
 RG 18390.4
 DN 160.000 usec
 TE 292.4 K
 CNETZ 149.0000000
 D0 0.0000000 sec
 D1 0.0000000 sec
 D2 0.0034428 sec
 d12 0.00002000 sec
 d13 0.00004000 sec
 D16 0.00210000 sec
 DELTA 0.00000000 sec
 INO 0.00000000 sec
 MDELTA 0.00000000 sec
 MUTE 0.00000000 sec
 PCWPRK 1.43774104 sec

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 125.7577890 MHz
 FIDRES 160.630 ppm
 AQ 0.1640500 sec
 RG 18390.4
 DN 160.000 usec
 TE 292.4 K
 CNETZ 149.0000000
 D0 0.0000000 sec
 D1 0.0000000 sec
 D2 0.0034428 sec
 d12 0.00002000 sec
 d13 0.00004000 sec
 D16 0.00210000 sec
 DELTA 0.00000000 sec
 INO 0.00000000 sec
 MDELTA 0.00000000 sec
 MUTE 0.00000000 sec
 PCWPRK 1.43774104 sec



Şekil 2.18 7-asetoksi sideroxol Bileşğinin HMQC Spektrumu (CDCCl₃)



Current Data Parameters
 NAME SCA.41.71.52 HMB C T.K
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Data 20050125
 Time 10.32

INSTRUM spect
 PULPROG hmcgpcphdgt
 TD 4096
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 16
 SWH 1033.980 Hz
 FIDRES 0.740718 Hz
 AQ 0.6752356 sec
 RG 16384
 DR 164.800 usec
 DE 8.00 usec

CHFT13 8.000000 K
 GD 0.0000300 sec
 DA 2.1354557 sec
 d6 0.08230000 sec
 DL6 0.00010000 sec
 XNO 0.00001790 sec
 MCREFT 0.00000000 sec
 MCHNK 1.1354557 sec

CHANNEL F1 1H
 NUC1 1H
 P1 7.90 usec
 P2 15.80 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.131618 MHz

CHANNEL F2 13C
 NUC2 13C
 P3 13.50 usec
 PL2 -3.00 dB
 SFO2 125.7703443 MHz

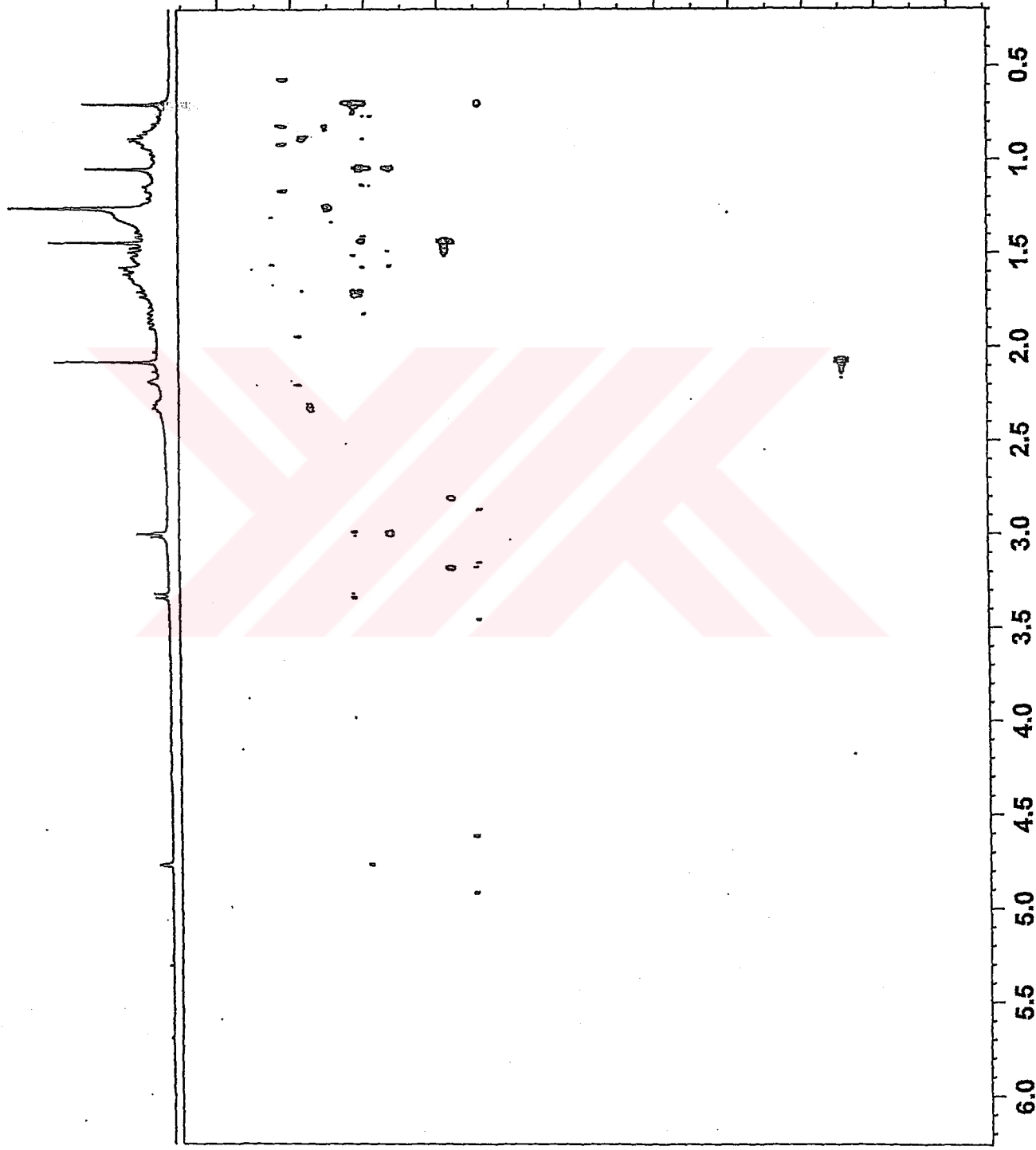
GRADIENT CHANNEL
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %
 GPC17 0.00 %
 GPC18 0.00 %
 GPC19 0.00 %
 GPC20 0.00 %

F1 - Acquisition Parameters
 NDO 2
 TD 128
 SFO1 125.7703 MHz
 FDRS9 219.226237 Hz
 EQMODE 222.02 ppm

F2 - Processing Parameters
 SI 1024
 SF 500.1299889 MHz
 SFR 0 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing Parameters
 SI 1024
 SF 125.7571950 MHz
 SFR 0 Hz
 GB 0
 PC 0.00

ppm 0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 ppm



Şekil 2.19 7-asetoksi sideroxol Bileşiginin HMBC Spektrumu (CDCl₃)



Current Data Parameters
 NAME SCA.41.71.52 T.KILIC
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20050125
 Time_ 9.59
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 1
 DS 8
 SWH 3063.726 Hz
 FIDRES 1.495960 Hz
 AQC 0.3344468 sec
 RG 16
 DW 163.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 291.6 K
 d0 0.00000300 sec
 d1 1.30666804 sec
 d13 0.00000400 sec
 d16 0.00010000 sec
 INO 0.00032640 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRR 1.30666804 sec

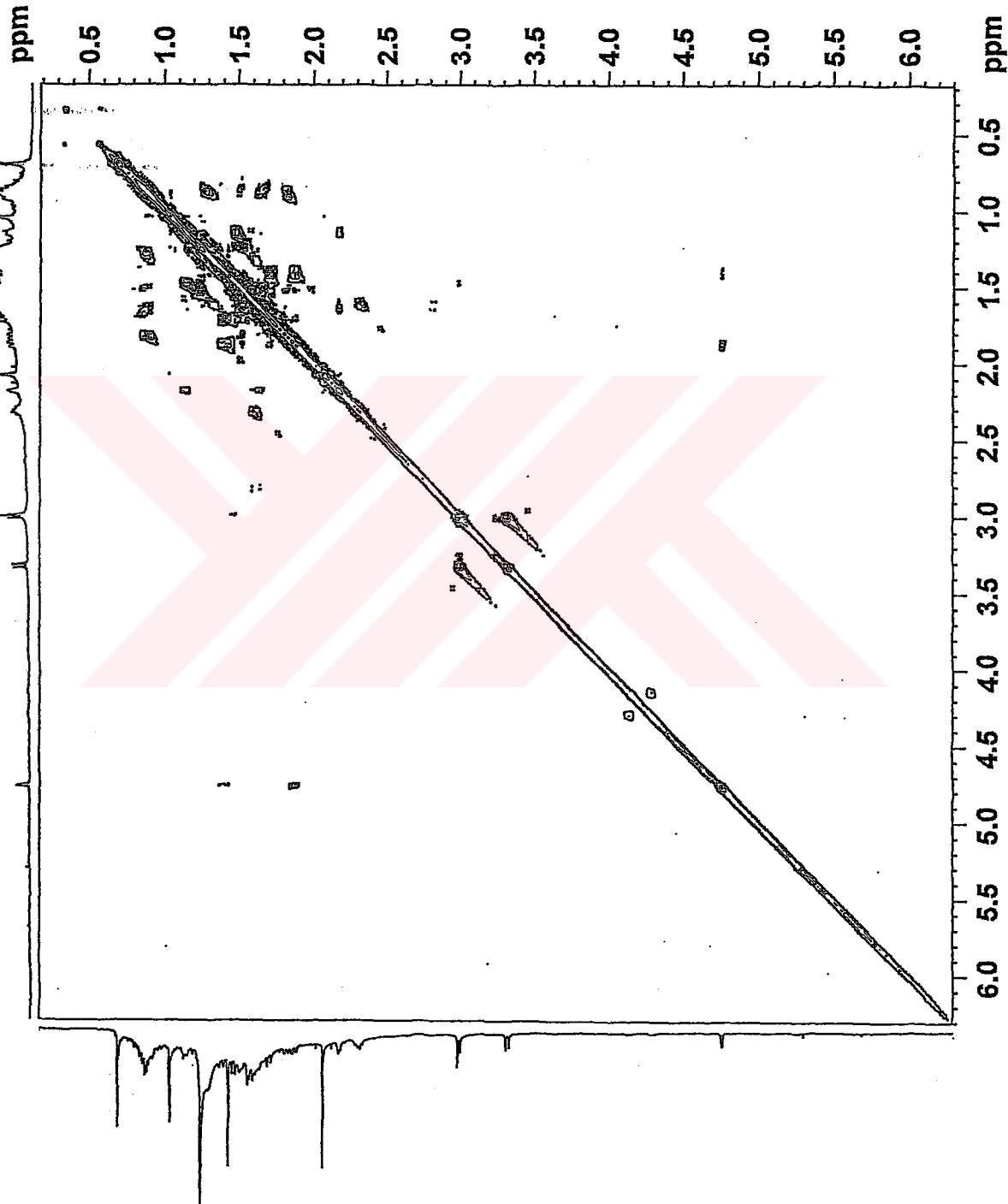
CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P0 7.50 usec
 F1 7.50 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.1316184 MHz

GRADIENT CHANNEL
 GENAM1 SINE.100
 GENAM2 SINE.100
 GEX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GZ1 10.00 %
 GZ2 10.00 %
 FA5 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 NDO 1
 ZD 128
 SFO1 500.1316 MHz
 FIDRES 23.935356 Hz
 SW 6.126 ppm
 FMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1299987 MHz
 SINE SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 FC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 QF
 SF 500.1299987 MHz
 SINE SINE
 LB 0
 GB 0.00 Hz



Şekil 2.20 7-asetoksi sideroxol Bileşiğinin COSY Spektrumu (CDCl₃)

2.6.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Sideritis condensata bitkisinin aseton ve metanol ekstraktları ile, bitkinin Fraksiyon 1–7 arası ve saf maddelerden linearol ile siderol mikroorganizmalara karşı test edildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 2.1’de verilmiştir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları MIC değerlerini bulmak için devam etmektedir.



Test Madde	Edilen	<i>E.Coli</i>(mm)	<i>S.aureus</i> (mm)	<i>M.Smegmatis</i>(mm)	<i>C.albicans</i> (mm)
Aseton Ekstresi		15	20	8	18
Metanol Ekstresi		17	28	12	15
Fr.1		5	2	0	0
Fr.2		5	2	0	0
Fr.3		8	10	2	5
Fr.4		20	18	10	20
Fr.5		20	18	14	17
Fr.6		14	25	10	13
Fr.7		11	21	8	14
Linearol		18	14	9	19
Siderol		7	5	10	2
Etanol		0	0	0	0
Ampisilin (10 µg)		11	30	20	0

Çizelge 2.1 *S. Condensata* Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada *Sideritis condensata* bitkisinin toprak üstü kısmı kimyasal bileşenleri ve bu bileşenlerin biyolojik aktiviteleri incelendi.

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

Ham ekstraktların miktarına göre seçilen kolon yardımı ile kolon kromatografisi uygulandı ve ham ekstreler 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, COSY, HMQC, HMBC ve MS) yararlandı.

Sideritis condensata bitkisinden diterpen yapısında olan beş tane bilinen bileşik elde edildi. Elde edilen maddelerin yapıları; **B1.1:** Linearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksi-kaur-16-ene), **B1.2:** İzolinearol (*ent*-3 β , 7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en), **B1.3:** Siderol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene), **B1.4:** Sideridiol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) ve **B1.5:** 7-asetoksi sideroxol (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran) olarak belirlendi.

Sideritis condensata bitkisinin aseton ve metanol ekstresi ile Fraksiyon 1-7 arası ve saf maddelerden linearol ile siderol mikroorganizmalara karşı test edildi. Özellikle 4-7 arası fraksiyonların, saf maddelere göre, referans madde Ampisilin'in değerlerine daha yakın olduğu gözlemlendi.

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] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı Sideritis Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel laç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 16- 19 Mayıs 1991, Ed. K. H. C. Başer, s: 371.

[5] 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.

[6] Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Başer, K.H.C. and Tümen, G., "A Review, 13th International Congress of *Flavours*" *Fragrances and Essential Oils*, 15-19 October, İstanbul, (1995).

[7] Başer, K.H.C., Tümen, G., Çakır, H., Kaya, A., "Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerine morfolojik, Anatomik ve Palijonik Çalışmalar" Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, 24-27 Haziran, Botanik, Elazığ (1997), 53-71.

[8] Başer, K.H.C., Koca, F., Tümen, G., Akyalçın, H., XII. Ulusal Biyoloji Kongresi, 6-8 Temmuz, Edirne (1994), 79-85.

- [9] Kaya, A., "Sideritis germanocopolitana Türü Üzerine Morfolojik Anatomik Araştırmalar", Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1990)
- [10] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N. and Başer, K.H.C., Effects of Extracts from Certain *Sideritis* Species on Swimming Performance in Mice, *Phytotherapy Res.*,10, (1996), 70- 73.
- [11] Yeşilada, E., Ezer, N., The Antiinflammatory Activity of Some *Sideritis* Species Growing in Turkey, *Int. J. Crude Drug Res.*,27, (1998), 38-40.
- [12] 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.
- [13] Özek, T., Başer, K.H.C. and Tümen, G., The Essential Oil of *Sideritis athoa* Papanikolau et Kokkini, *The Essent Oil Res.*, 5, (Nov / Dec 1993), 669- 670.
- [14] Ezer, N., Vila, R., Canigueral, S. and Adzet, T., "Essential Oil Composition of Four Species of *Sideritis*", *Phytochemistry*, 41/1, (1996), 203- 205.
- [15] Kırimer, N., Tabanca, Başer, K.H.C., and Tümen, G., Composition of The Essential Oils of *Sideritis congesta* p.H. Davis et Hub.-Mor. Proceeding of XII. International Symp. On Plant Originated Crude Drugs, Ankara, Turkey, May. 20-22, (1998), pp 164-167.
- [16] Başer, K.H.C., Bondi, M.L., Bruno, M., Kırimer, N., Piozzi, F., Tümen,G. And Vasallo, N., An Ent- Kauren From *Sideritis Hubber-Morathu*, *Phytochemistry*, 43(6), (1996), pp.1293-1295.
- [17] 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.

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Kaya, A., "Türkiye'de Yetişen Acinos Miller Türleri Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1997).
- [21] P.H.Davis, *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Vol. 10, Univ. Press, Edinburg,(1998).
- [22] P.H.Davis, *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Vol. 7, Univ. Press, Edinburg,(1982), 187.
- [23] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N. and Başer, K.H.C., *Phytother Res.*, 10, (1996),70.
- [24] Yeşilada, E., Ezer, N., *Int. J. Crude Drug Res.*, 27, (1989), 38-40.
- [25] *Eight Peak Index of Mass Spectra*, 3rd edn.,Vols 1-7, Royal Society of Chemistry, London (1986).
- [26] Solomons, G., Fryhle, C., *Organik Kimya*, 7. basımdan Çeviri, Ed. Okay, G., Yıldır, Y.,İstanbul (2002), 1152-1155.
- [27] 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.

- [28] Sakar, M.k., Tanker, M., "Fitokimyasal Analizler", Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yay. No:67, (1991), s:181.
- [29] Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay. No:65, (1990), s:282-284, 287, 300, 317, 332, 343-344.
- [30] 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).
- [31] Kılıç, T., *Sideritis Lycia* ve *Sideritis Leptoclada* Türlerinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2002).
- [32] McMurry, J., Organic Chemistry, Fourth Edition, Brooks Cole Publishing Company, Chapter 28, (1986), 1099-1123.
- [33] Bruce Yurkanis, P., Organic Chemistry, Second Edition, Prentice Hall, Chapter 23, (1998).
- [34] Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, Ed. Balado, D., Williams & Wilkins, USA, (1996), p:81-107.
- [35] Gören, N., Tahtasakal, E., Krawec, M. And Watson, W.H., "A Guanolide from *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium*", Phytochemistry, 42/3, (1996), 757-760.
- [36] Gören, N., "Eudesmane-type sesquiterpenes from *Tanacetum praeteritum aucheranum*", Phytochemistry, 42/3, (1996), 747-749.
- [37] Gören, N., Kırmızıgül, S. and Zdero, C., "A Farnesol Derivate From *Tanacetum aucheranum*", Phytochemistry, 44/2, (1997), 311-313.

- [38] Öksüz, S., and Topçu, G., " A Eudesmanolide and Other Constituents from *Inula graveolens*", *Phytochemistry*, 31, (1992),195.
- [39] Topçu, G., Öksüz, S., Herz, W., Diaz, J.G., "Structurally Related Guaianolides from *Inula thapsoides*", *Phytochemistry*, 40, (1995), 1717.
- [40] Devon, T.K., Scott, A.I., *Handbook of Naturally Occuring Compounds, Volume II, Terpenes*, Academic Press, (1992).
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Hanson, J.R., "Diterpenoids", *Natural Product reports*, 15,(1998), 93-110.
- [44] Ulubelen,A., Öksüz, S., Topçu, G., Gören, A.C., Bozok Johansson, C., Çelik, Cennet., Gökdil, G. And Voelter, Wolfgang., " A newAntibacterial Diterpene from Roots of *Salvia caespitosa*" *Natural Product Letters*, 15/5, (2001), 307-314.
- [45] Gonzalez, A.G., Fraga, B.M. , Hernandez, M.G. and Hanson, J.R., "The ¹³C-NMR Spectra of Some *ent*-18-hydroxykaur-16-enes", *Phytochemistry*, 20, (1981), 846-847.
- [46] Aljancic, I., Macura, S. Juranic, S., Andjelkovic, N. Randjelovic, N. and Milosavljevic, S. "Diterpenes from *Achillea clypeolata*", *Phytochemistry*, 43, (1996), 169-172.

[47] Başer, K.H.C., Bondi, M.L., Bruno, M., Kırmıer, N., Piozzi, F., Tümen, G, and Vasollo, N. "An *ent*-kaurene from *Sideritis Huber-Morathi*", *Phytochemistry*, 43, (1996), 1293-1296.

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

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

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

[51] 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*, 19, (1980), 1087-1091.