



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA EĞİTİMİ ANA BİLİM DALI

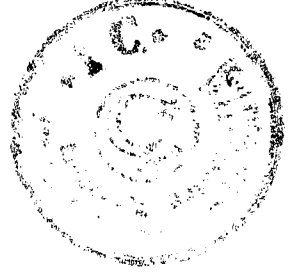
SİDERİTIS SİPYLEA BOİSS BİTKİSİNDEKİ DİTERPENİK
YAPILARIN İZOLASYONU VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Turgut KILIÇ

Balıkesir, Ağustos; 1998

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA EĞİTİMİ ANA BİLİM DALI



SİDERİTİS SİPYLEA BOİSS BİTKİSİNDEKİ DİTERPENİK
YAPILARIN İZOLASYONU VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Turgut KILIÇ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

Danışman

Doç. Dr. Gülaçtı TOPÇU

Sınav Tarihi: 17-08-1998

Jüri Üyeleri: Prof Dr. Mahir ALKAN

Prof. Dr. Gülendām TÜMEN

Doç.Dr. Gülaçtı TOPÇU

Yrd.Doç.Dr. Y.Kemal YILDIZ

Yrd.Doç.Dr. Ümit ÇAKIR

Balıkesir, Ağustos - 1998



ÖZ

***SIDERİTİS SİPYLEA* BOİSS BİTKİSİNDEKİ DİTERPENİK YAPILARIN
İZOLASYONU VE KARAKTERİZASYONU**

Turgut KILIÇ

Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Eğitimi Ana Bilim Dalı

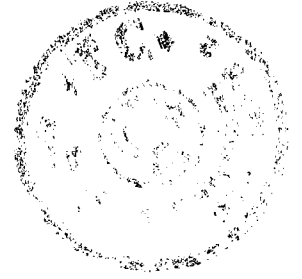
**(Yüksek Lisans Tezi / Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ; Doç.
Dr. Gülaçtı TOPÇU)**

Balıkesir,1998

Bu çalışmada dünyada sadece Manisa Spil Dağı yöresinde yetişen *Sideritis sipylea* bitkisinin diterpenik bileşiklerini elde etmek ve bunların kimyasal yapılarını tayin etmek amaçlanmıştır. Bu amaçla *Sideritis sipylea* bitkisinin hekzan ekstresi hazırlanmış ve bu ekstreden kromatografik yöntemlerle izole edilen bileşikler, saflaştırılarak yapıları IR, ¹H ve ¹³C-NMR ve kütle spektrometresi ile tayin edilmiştir.

Elde edilen bileşikler *linearol* (*ent*- 3 β ,7 α -dihydroxy, 18-acetoxykaur-16-ene), *7-epicandicandiol* (7 β ,18-dihydroxykaur-16-ene), *sideridiol* (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en), *siderol* (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksikaur-15-en), *isolineorol* (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en), *isosidol* (*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) ve *epoksiisolineorol* (3 α ,7 β -dihidroksi-18-asetoksi-15,16-epoksikaur-15-en) olarak aydınlatılan *ent*-kauren iskeletinde diterpenlerdir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Sideritis* / Labiatae / spektrum / diterpen / kauren / NMR / mass spektroskopisi



ABSTRACT

ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF DITERPENE COMPOUNDS OF *SIDERITIS SIPYLEA* BOISS

Turgut KILIÇ

Balıkesir University, Institute of Science, Department of Chemistry
(M.Sc. Thesis / Supervisor: Assis. Prof. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ; Assoc.
Prof.Dr.Gülaçtı TOPÇU)

Balıkesir,1998

In this study, seven diterpenoids were isolated from the hexan extract of *Sideritis spylea* which grown only in Spil mountain in Manisa and the structures of the diterpenoids were elucidated based on IR, ¹H and ¹³C-NMR and mass spectroscopic analysis.

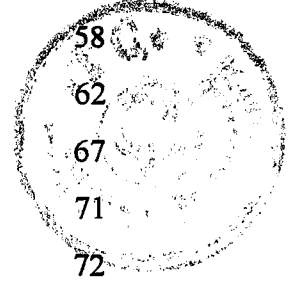
The compounds were *linearol* (*ent*- 3 β ,7 α -dihydroxy, 18-acetoxykaur-16-ene), *7-epicandiciol*, (7 β ,18-dihydroxykaur-16-ene), *sideridiol* (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en), *siderol* (*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksikaur-15-en), *isolinearol* (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en), *isosidol* (*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) and *epoksiisolinearol* (*ent*-3 β , 7 α -dihidroksi-18-asetoksi-15,16-epoksikauren).

KEY WORDS: *Sideritis* / Labiatae / spectrum / diterpenoid / kaurene / NMR / EI - MS / HRMS

| | | |
|-----------------|---|------|
| ÖZ | | iii |
| ABSTRACT | | iv |
| İÇİNDEKİLER | | v |
| SEMBOL LİSTESİ | | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ | | ix |
| ÇİZELGE LİSTESİ | | xi |
| TEŞEKKÜR | | xii |
| GİRİŞ | | 1 |
| 1. | BİTKİNİN ÖZELLİKLERİ | 2 |
| 1.1. | Bitkinin tanımı ve Familyası | 2 |
| 1.1.1. | <i>Labiata</i> Familyası | 2 |
| 1.1.2. | <i>Sideritis</i> Cinsi | 2 |
| 1.1.3. | <i>Sideritis sipylea</i> | 3 |
| 1.2. | <i>Sideritis</i> Cinsinin Halk Arasında Kullanılışı | 4 |
| 1.3. | Terpenoid Bileşikler | 5 |
| 1.3.1. | Terpenoid Bileşikler hakkında Genel Bilgiler | 5 |
| 1.3.1.1. | Dağılımları | 5 |
| 1.3.1.2. | Terpenoidlerin Biyosentezi | 5 |
| 1.3.1.3. | Terpenoidlerin Sınıflandırılması | 11 |
| 1.3.1.4. | Terpenoidlerin İzolasyonları | 11 |
| 1.3.2. | Diterpenler | 12 |
| 1.3.2.1. | Diterpenlerin Siklizasyonları | 12 |
| 1.3.2.2. | Diterpenlerin Numaralandırılması | 14 |
| 1.3.2.3. | Diterpenlerin Sınıflandırılması | 14 |
| 1.3.2.3.1. | Asiklik Diterpenler | 15 |
| 1.3.2.3.2. | Monosiklik Diterpenler | 16 |
| 1.3.2.3.3. | Bisiklik Diterpenler | 16 |
| 1.3.2.3.3.1. | Labdanlar | 16 |
| 1.3.2.3.3.2. | Klerodanlar ve Neoklerodanlar | 17 |
| 1.3.2.3.4. | Trisiklik Diterpenler | 19 |
| 1.3.2.3.4.1. | Pimaranlar | 19 |

| | | |
|----------------|--|----|
| 1.3.2.3.4.2. | Abietanlar | 20 |
| 1.3.2.3.4.3. | Kleistanan ve Kassanlar | 22 |
| 1.3.2.3.4.4. | Rearranje Trisiklik Diterpenleri (Rosanlar) | 22 |
| 1.3.2.3.5. | Tetrasiklik Diterpenler | 23 |
| 1.3.2.3.5.1. | Kaurenler | 24 |
| 1.3.2.3.5.1.1. | Bazı Kauren Diterpenlerin Spektral Özellikleri | 25 |
| 1.3.2.3.6. | Makrosiklik Diterpenler | 34 |
| 2. | DENEYSEL BÖLÜM | 35 |
| 2.1. | Materyal | 35 |
| 2.1.1. | Bitkisel Materyal | 35 |
| 2.1.2. | Kimyasal Materyal | 35 |
| 2.2. | Yöntem | 35 |
| 2.2.1. | Ekstraksiyon | 35 |
| 2.2.2. | Kromatografi | 36 |
| 2.2.2.1. | Kolon Kromatografisi | 36 |
| 2.2.2.2. | İnce Tabaka Kromatografisi | 36 |
| 2.2.2.3. | Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi | 36 |
| 2.3. | Spektroskopik Yöntemler | 37 |
| 2.3.1. | UV Spektrofotometresi | 37 |
| 2.3.2. | IR Spektrofotometresi | 37 |
| 2.3.3. | NMR Spektrofotometresi | 37 |
| 2.3.4. | Kütle Spektrofotometresi | 38 |
| 2.3.5. | Erime Derecesi | 38 |
| 2.4. | Kullanılan Belirteçler | 38 |
| 2.4.1. | Serik sülfat çözeltisinin hazırlanması | 38 |
| 2.4.2. | Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar | 38 |
| 2.4.2.1. | Asetilleme | 38 |
| 2.5. | Bulgular | 39 |
| 2.5.1. | Bileşik 1 | 39 |
| 2.5.2. | Bileşik 2 | 44 |
| 2.5.3. | Bileşik 3 | 49 |
| 2.5.4. | Bileşik 4 | 54 |

| | |
|---------------|--------------------------|
| 2.5.5. | Bileşik 5 |
| 2.5.6. | Bileşik 6 |
| 2.5.7. | Bileşik 7 |
| 3. | SONUÇ VE TARTIŞMA |
| | KAYNAKÇA |

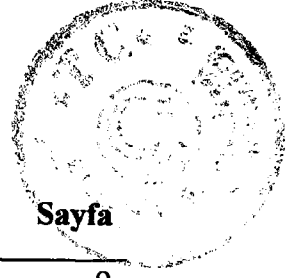


SEMBOL LİSTESİ



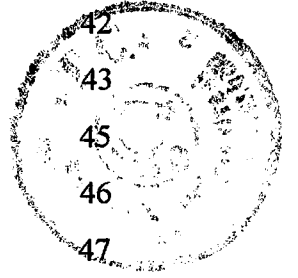
| Simge | Adı | Tanım Değeri | Birimi |
|--------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| α | alfa | - | - |
| β | beta | - | - |
| ppm | ppm | 1×10^{-6} | |
| m/z | kütle / elektron | - | g |
| g | gram | $g = 1 \times 10^{-3} \text{ kg}$ | g |
| Hz | Hertz | | |
| $^{\circ}\text{C}$ | celcius | | $^{\circ}\text{C}$ |
| cm^{-1} | - | | |
| μ | mikro | $\mu = 1 \times 10^{-9}$ | - |

ŞEKİL LİSTESİ



| Şekil Numarası | Adı | Sayfa |
|----------------|--|-------|
| Şekil 1.1 | Asetil koenzim A'nın doğal bileşiklerin oluşumundaki rolü | 9 |
| Şekil 1.2 | Terpenlerin oluşumu | 10 |
| Şekil 1.3 | Diterpenlerin pirofosfat grubunun ayrılmasıyla siklizasyonu | 13 |
| Şekil 1.4 | Bazı diterpenlerin numaralandırılması | 14 |
| Şekil 1.5 | Bazı siklik diterpenler | 16 |
| Şekil 1.6 | Retinol(A ₁ vitamini) | 16 |
| Şekil 1.7 | Bazı Labdanlar | 17 |
| Şekil 1.8 | Backbone ve Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların oluşumu | 18 |
| Şekil 1.9 | Bisiklik diterpenler-klerodin(24) ve 19-asetilnaphalin(25) | 18 |
| Şekil 1.10 | Pimaranların oluşumu | 19 |
| Şekil 1.11 | Bazı pimaranlar | 20 |
| Şekil 1.12 | Abietanların oluşumu | 21 |
| Şekil 1.13 | Abietan türevleri | 21 |
| Şekil 1.14 | Kassan türevleri | 22 |
| Şekil 1.15 | Rosan türevleri | 22 |
| Şekil 1.16 | Bulyanin molekülü | 23 |
| Şekil 1.17 | Tetrasiklik diterpenler | 24 |
| Şekil 1.18 | Kauren iskeletinin oluşumu | 25 |
| Şekil 1.19 | Karbokasyon ara ürünü üzerinden farklı kauren iskeletlerinin oluşumu | 26 |
| Şekil 1.20 | Kauren ve ent-kauren iskeletleri | 27 |
| Şekil 1.21 | ent-kauren ve kauren gösterişi | 27 |
| Şekil 1.22 | Episiderol(56) ve Athonolone(57) | 28 |
| Şekil 1.23 | Delfonin bileşiği | 34 |
| Şekil 2.1 | Linearol bileşiğinin IR spektrumu (400-4000cm ⁻¹) | 40 |
| Şekil 2.2 | Linearol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃) | 41 |

| | | |
|------------|--|----|
| Şekil 2.3 | Linearol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3) | 42 |
| Şekil 2.4 | Linearol bileşiğinin EI küle spektrumu(CDCl_3) | 43 |
| Şekil 2.5 | 7-epcandicandiol bileşiğinin IR spektrumu($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 45 |
| Şekil 2.6 | 7-epcandicandiol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 46 |
| Şekil 2.7 | 7-epcandicandiol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu(CDCl_3) | 47 |
| Şekil 2.8 | 7-epcandicandiol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 48 |
| Şekil 2.9 | Sideridiol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 50 |
| Şekil 2.10 | Sideridiol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 51 |
| Şekil 2.11 | Sideridiol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu(CDCl_3) | 52 |
| Şekil 2.12 | Sideridiol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 53 |
| Şekil 2.13 | İsolinearol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 55 |
| Şekil 2.14 | İsolinearol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 56 |
| Şekil 2.15 | İsolinearol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 57 |
| Şekil 2.16 | İsosidol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 59 |
| Şekil 2.17 | İsosidol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 60 |
| Şekil 2.18 | İsosidol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 61 |
| Şekil 2.19 | Siderol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 63 |
| Şekil 2.20 | Siderol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 64 |
| Şekil 2.21 | Siderol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 65 |
| Şekil 2.22 | Siderol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu(CDCl_3) | 66 |
| Şekil.2.23 | epoksiisolinearol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$) | 68 |
| Şekil.2.24 | epoksiisolinearol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3) | 69 |
| Şekil.2.25 | epoksiisolinearol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl_3) | 70 |

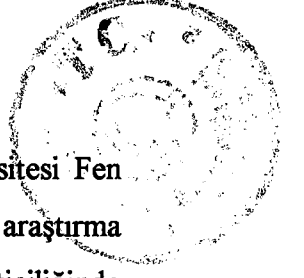




ÇİZELGE LİSTESİ

| Çizelge Numarası | Adı | Sayfa |
|------------------|--|-------|
| Çizelge 1.1 | Halk arasında kullanılan Sideritis türlerinin mahalli adları | 4 |
| çizelge 1.2 | Terpenlerin Sınıflandırılması | 11 |
| Çizelge 1.3 | <i>ent-3β,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^1H NMR verileri [19,20] | 30 |
| Çizelge 1.4 | <i>ent-3β,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^{13}C NMR verileri [19,20] | 30 |
| Çizelge 1.5 | <i>ent-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^1H NMR verileri [18,21] | 31 |
| Çizelge 1.6 | <i>ent-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^{13}C NMR verileri [18,21] | 31 |
| Çizelge 1.7 | <i>ent-7α-hidroksi,18-klorokaur-16-en</i> bileşiğinin ^{13}C NMR verileri [18] | 32 |
| Çizelge 1.8 | <i>ent-3β,7α,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^1H NMR verileri [18] | 33 |
| Çizelge 1.9 | <i>ent-3β,7α,18-dihidroksikaur-16-en</i> bileşiğinin ^{13}C NMR verileri [18] | 33 |

TEŞEKKÜR

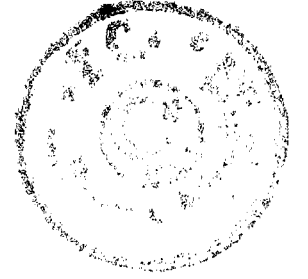


Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından verilen ve TÜBİTAK tarafından desteklenen bir araştırma tezi olup, Yrd. Doç. Dr. Y.Kemal YILDIZ ve Doç.Dr. Gülaçtı TOPÇU yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Başta, çalışmalarımda bana her türlü desteği sağlayan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Y.Kemal YILDIZ ve Doç.Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya;

Araştırmalarım süresince her türlü desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mahir ALKAN, Prof. Dr. Gülendam TÜMEN ve çalışma arkadaşım Araş.Gör.Ahmet Ceyhan GÖREN'e

Bölümlerinin her türlü imkanlarından faydalanmamı sağlayan TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Kimya Bölümü ve Balıkesir Üniversitesi Kimya Eğitimi Anabilim dalı yöneticilerine ve tüm elemanlarına, tezin deneysel kısmının yapılmasında yardımcı olan Kimya Teknisyeni Hüseyin DEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.



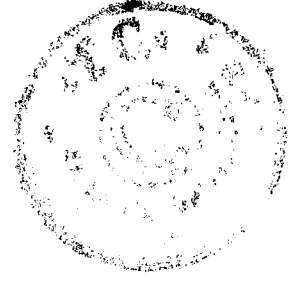
GİRİŞ

Sideritis (Labiatae) türleri Türkiye’de iki seksiyon altında toplanan 45 tür, 10 alt tür ve 2 varyetesi ile oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlardan 32 tür, 4 alt tür ve iki varyete endemiktir [1].

Sideritis türlerinin gerek çay, gerekse tonik olarak, soğuk algınlıklarında, tansiyonu düşürmede, sinir sistemi bozukluklarında etkili olduğu bilinmekte olup halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [2,3].

Bu türler ülkemizde, Çanakkale Bayramiç’te, Balıkesir Kazdağ bölgesinde, Manisa Spil Dağı yöresinde, Ödemiş Bozdağ’da, Kahramanmaraş’ta, Muğla, Antalya ve Anamur’da çay ve halk ilacı olarak kullanılmaktadır [2].

Türkiye’de *Sideritis* türlerinin uçucu bileşenlerinin belirlenmesi amacı ile pek çok çalışma yapılmış [1,4] olmasına rağmen uçucu olmayan bileşenlerin belirlenmesi için yapılan çalışmalar oldukça azdır [5,6]. Bu çalışmanın amacı halk arasında yaygın olarak bitkisel çay ve bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ve 45 türünün 30’u endemik olan bir cinsin Dünyada sadece Manisa Spil Dağı yöresinde yetişen bir türü olan *Sideritis sipylea* bitkisinin kimyasal bileşenlerini aydınlatmaktır. Ayrıca bulunan bileşiklerin biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmaların yapılması amaçlanmıştır.



1.BİTKİNİN ÖZELLİKLERİ

1.1Bitkinin Tanımı ve Familyası

1.1.1.Labiatae (Lamiaceae) Familyası:

Angiospermlerin en önemli familyalarından birisi olan Labiatae; adaçayı, kekik, nane gibi bir çok faydalı bitkileri içine alan yaklaşık 200 cins ve 3000 türle oldukça geniş bir familyadır. Labiatae familyası tüm habitat ve yüksekliklerde yetişmekte olup, Güney doğu Asya'dan Hawaii'ye, kuzey kutbundan Himalayalara kadar, ayrıca Avustralya'da, Afrika'da, Amerikanın kuzeyinde ve güneyinde yayılış göstermektedir [7].

Güney Batı Asya'da, Yunanistan dışında Labiatae familyasının yaklaşık 66 cins ve 1100 türü bulunmaktadır. Bu rakam dünya toplamının 1/3'üne eşittir. Familyanın bölgedeki endemizm oranı %70'in üzerindedir. Güney Batı Asya'da yetişen 66 cinsin 9'u Yeni Dünya'da (Amerika ve Avustralya kıtaları) bulunmaktadır. *Scutellaria* ve *Teucrium* en yaygın olanlarıdır [7].

Türkiyede Labiatae familyasının 45 cinsi, 546 türü ve 730 taksonu var olup bunların 2470 türü endemiktir. Yapılan çalışmalarla tür sayısının 558'e takson sayısında 742'ye çıktığı saptanmıştır. Ülkemizde tıbbi ve aromatik bitkiler yönünden Akdeniz ve Ege bölgesi oldukça zengin bir yapıya sahiptir [8].

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 ya da parçalı, kenarları tam ya da krenat - dentat, saplı veya sapsız cinslerdir. Vertisillastrum (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 4 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 tübü içinde. Alt stamenler üst stamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuştur. Stilus korolla tübü içinde, silindirik, ginobazik bifit, üst lob uçta küt, alt lob geniş ve üst lobu sarar. Ovaryum üst durumlu, 4 gözlü nuks ovat, tepede küt yuvarlak ve tüsüzdür [9].

Sideritis cinsinin Türkiye’de rastlanan seksiyonları 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*), sarıcı, yaprak gibi değil. Kaliks hemen hemen eşit dişli. Sect. *Empedoclia* (Rafin.) Benth [10].

1.1.3. *Sideritis sipylea*

Çok yıllık, 20-60 cm boyunda, dallanmış, yoğun bir şekilde yatık beyaz veya grimsi tomentos örtü tüylüdür. Gövde yaprakları bazen yoğun, bir biri üstüne yığılmıştır. Internotlar 3-6 cm. Gövdenin ortasındaki yapraklar sapsız, lanseolattan, liar-lanseolat’a kadar, ucu akut, 1.5-9 x 0.3-2 cm kenarları düz veya ince bir şekilde denkulat. Vertisillatlar 5-11 tane, 6 çiçekli, 0.5-2(-6 cm) uzaklıklarda.

Ortadaki brakteler genişçe ovat’taun orbikulat’a kadar 0.7-1.7(-2) x 0.7-1.2 cm kordat, ucu akuminat. Kaliks 6-8 mm, yoğun bir şekilde pilose veya kaliks tübü glabrous (tüysüz), kaliks dişleri 1.5-2.5 mm. Korolla sarı, 8.5-11 mm tüysüz veya papilimsi tüylü, korolla iç kısmında kahverengi lekeler taşır.

Çiçeklenme devresi 5.ve 8. Aylardır. Kireçli yamaçlarda, *Pinus brutia* ve *Pinus Nigra* ormanlarında ve meşe çalılıklarında 200-1600 m yüksekliklerde yetişir. Türkiye için endemik bir türdür [11].

1.2.Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Sideritis türleri bitkisel çay olarak bazı hastalıkların iyileştirilmesi amacı ile halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanıldıkları bölgelere göre değişik isimler alabilen *Sideritis* türleri çizelge 1.1’de görülmektedir.



Çizelge 1.1 Halk Arasında Kullanılan *Sideritis* Türlerinin Mahalli Adları [2]

| TÜRLER | KULLANILDIĞI BÖLGE | MAHALLİ ADI |
|---|---------------------|-----------------------|
| <i>S. congesta</i> | Alanya | Yayla çayı, Dağ çayı |
| <i>S. arguta</i> | Gündoğmuş | Yayla çayı, Dağ çayı |
| <i>S. argyrea</i> | Gündoğmuş | Eşek çayı |
| <i>S. perfoliata</i> | Alanya | Dağ çayı |
| <i>S. perfoliata</i> | Balıkesir, Bergama | Kandil çayı |
| <i>S. libanotica</i> ssp. <i>libanotica</i> | Elmalı | 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>rusariensis</i> | Anamur | Boz kekik |
| <i>S. athoa</i> | Balıkesir | Kedikuyruğu çayı |
| <i>S. dichotoma</i> | Balıkesir | Sarı kız çayı |
| <i>S. trajana</i> | Çanakkale, Bayramiç | Kazdağı çayı |
| <i>S. tmalea</i> | Ödemiş | Sivri çay |
| <i>S. amasiaca</i> | Çorum | Dağ çayı |
| <i>S. germanicopolitana</i> | Amasya | Tosbağa çayı |
| <i>S. sipylea</i> | 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> | Kırklareli | Dağ çayı |



1.3. Terpenoid Bileşikler

1.3.1. Terpenoid Bileşikler Hakkında Genel Bilgiler

1.3.1.1. Dağılımları

Terpenoidler, bitkiler ve hayvanlarda bulunan doğal bileşiklerin en önemli ve en geniş sınıflarından birisidir. Bitkilerde serbest halde bulunabildikleri gibi, glikozitleri, organik asit esterleri ve bir kısmında proteinlerle birlikte bulunurlar [12].

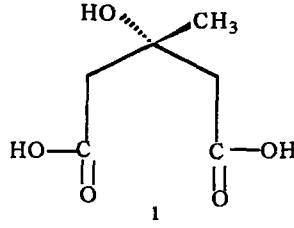
Monoterpenler ve seskiterpenler gibi küçük molekülü terpenoidler su buharı destilasyonu ile, daha büyük molekülü terpenoidler ise ekstraksiyon yöntemleri ile ayrılabilirler [13].

1.3.1.2. Terpenoidlerin Biyosentezi

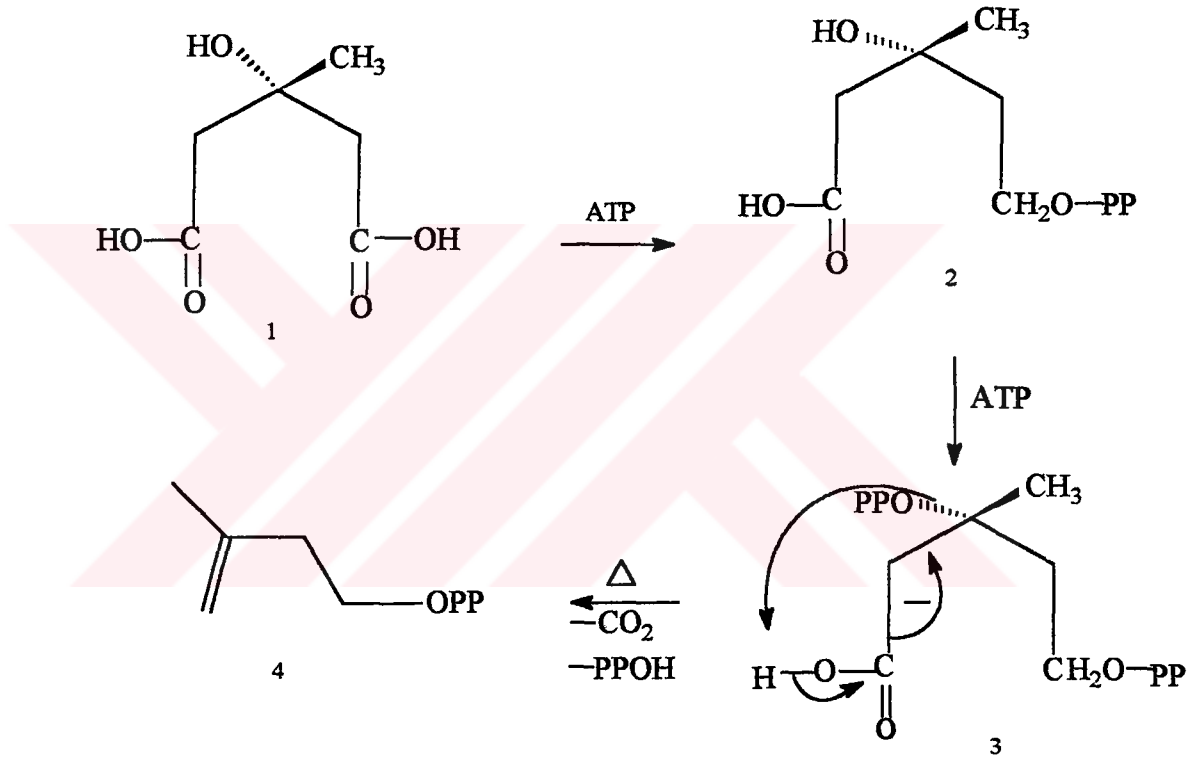
Terpenoidlerin biyosentezinde önemli yeri bulunan *mevalonik asit* (3-metil-3,5-dihidroksi pentanoik asit) (1), 3 mol Asetil koenzim A 'nın kondenzasyonu ile oluşur. Mevalonik asitin su ve karbondioksit kaybetmesi ile terpenleri oluşturan izopren(2-metil, 1-3 butadien) birimleri meydana gelir [14].

Şekerlerin oksidasyonu sonucu oluşan Asetil koenzim A, pek çok doğal bileşiğin sentezinde olduğu gibi mevalonik asit sentezinde de başlangıç maddesi olarak kullanılır.

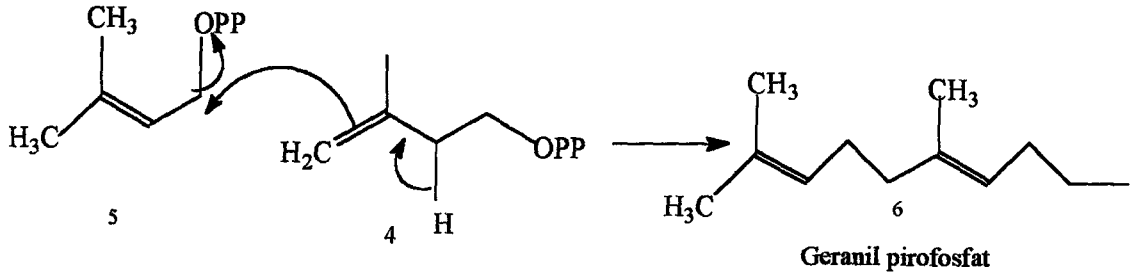
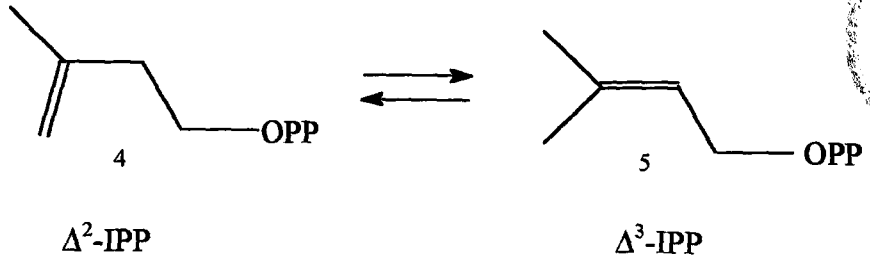
İki mol asetil koenzim A'nın kondenzasyonundan elde edilen aseto asetil koenzim A'nın başka bir mol asetil CoA ile birleşmesi ve ardından bir enzimle heterolitik bölünmesi sonucu 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA elde edilir. Tiyol ester grubunun NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ile indirgenmesi sonucunda (R) mevalonik asit (1) elde edilir. Bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür [14].



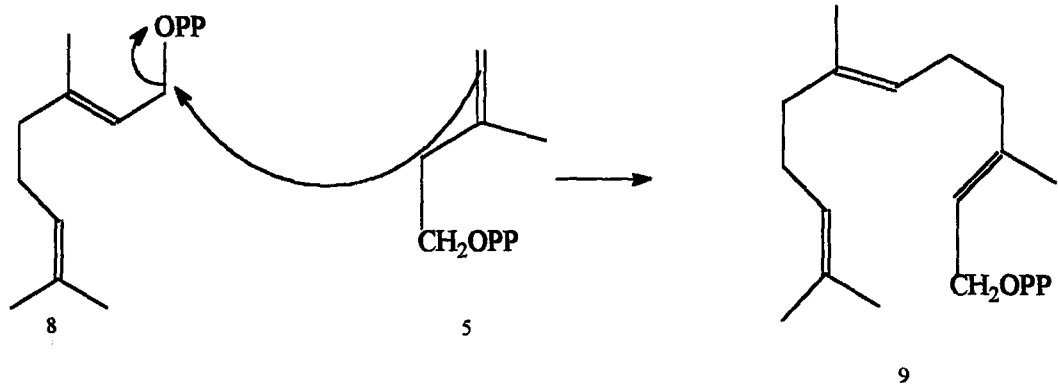
Mevalonik asitin 2 molekül ATP (Adenosin trifosfat) ile fosforlanması sonucu mevalonik asit 5 pirofosfat bileşiği oluşur. Bu bileşikteki tersiyer hidroksil grubu da bir mol ATP ile fosforlanarak daha kolay ayrılabilen bir grup haline gelir. Sonra su ve karbondioksit çıkmasıyla izopentil pirofosfat (4) molekülü oluşur.



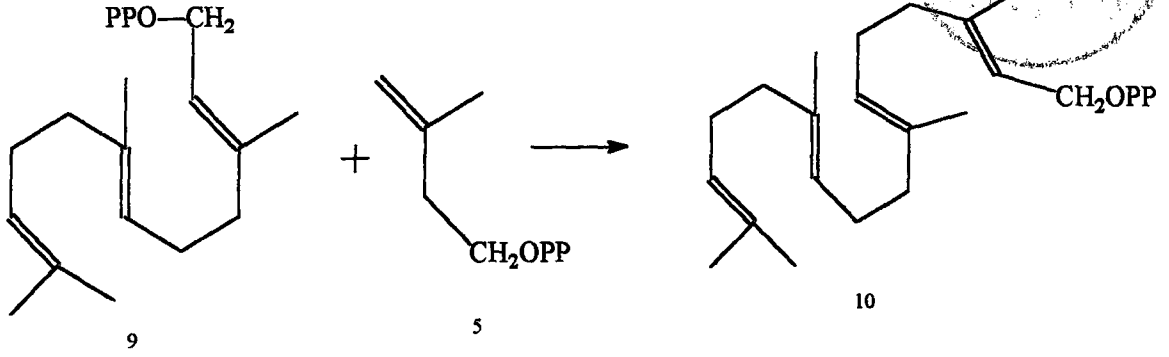
Oluşan izopentil pirofosfatın enzim izomerizasyonu sonucu dimetil allil ester oluşur. Bu iki izomerin birbiriyle olan kondenzasyonu ile geranil pirofosfat (6) oluşur. Bu madde de monoterpenleri meydana getirir.



Geranyl pirofosfatın izopentil pirofosfat ile kondenzasyonu farnesil pirofosfatı (9) oluşturur. Oluşan bu madde de seskiterpenlerin geçiş bileşiğidir.

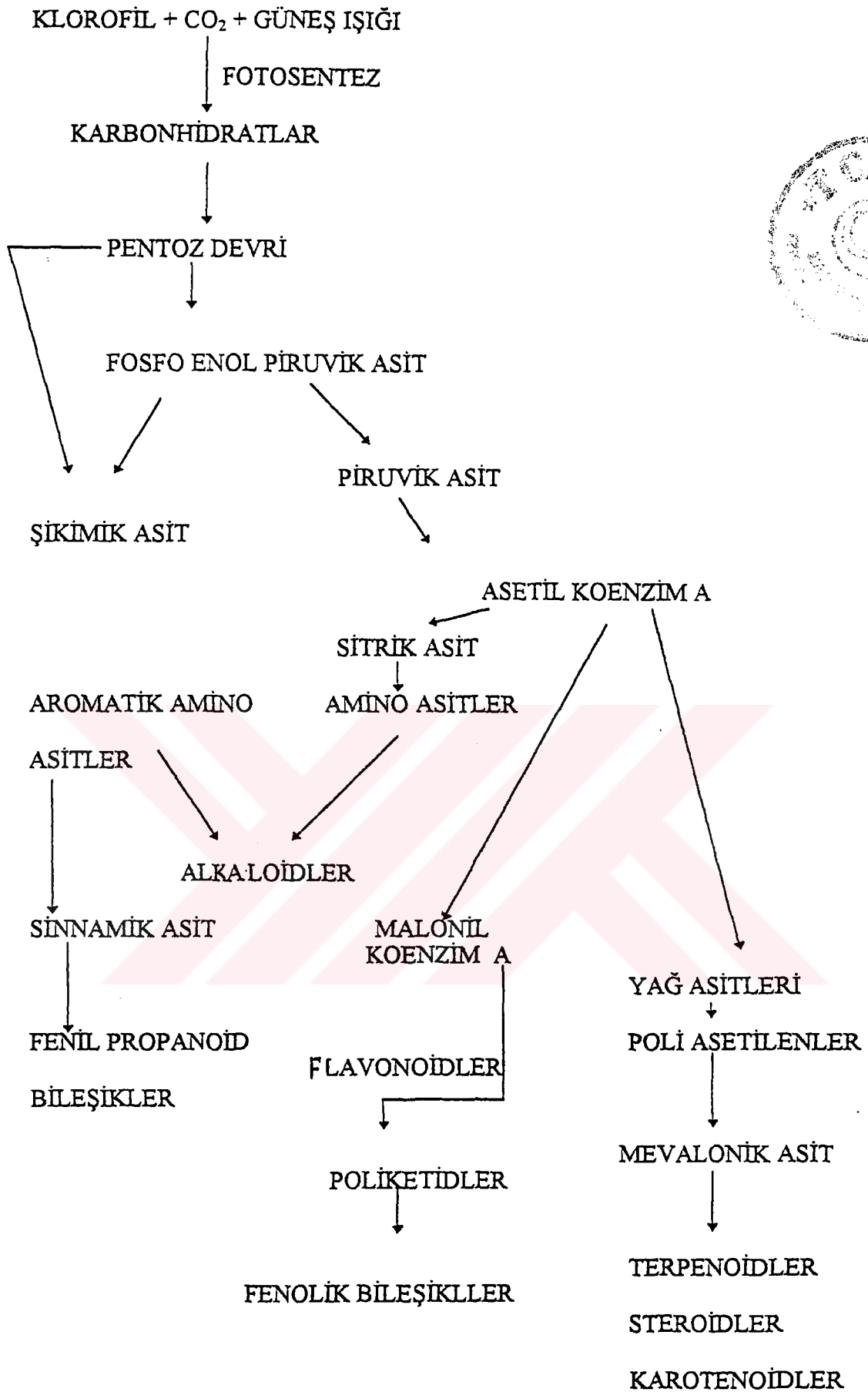


Farnesil pirofosfatın tekrar izopentil pirofosfat ile kondenzasyonu sonucu diterpenlerin ve karotenoidlerin yapıtaşı olan geranil-geranil pirofosfat (10) bileşiği oluşur.

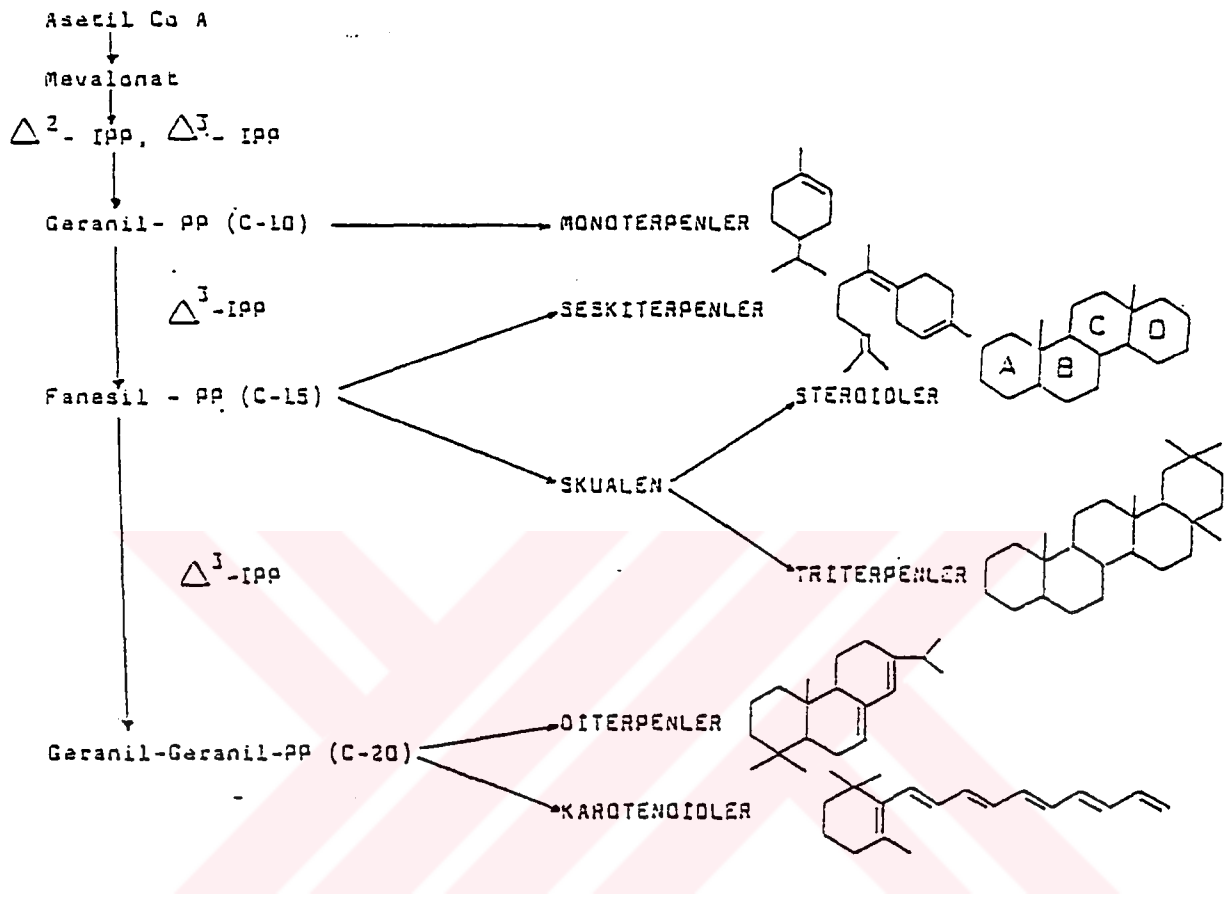


Geranil-geranil pirofosfat

İki geranil-geranil pirofosfatın kondenzasyonu ile karotenoidler iki farnesil pirofosfatın kondenzasyonu ile de triterpenler oluşur.



Şekil 1.1 Asetil koenzim A'nın doğal bileşiklerin oluşumundaki rolü



Şekil.1.2 Terpenlerin oluşumu



1.3.1.3. Terpenlerin Sınıflandırılmaları

Terpenlerin ana maddesi izopren birimleridir. Bu nedenle terpenler izopren birimlerinin sayısına göre sınıflandırılırlar.

Çizelge 1.2 Terpenlerin Sınıflandırılması

| İzopren sayısı | Sınıfı | Karbon Sayısı |
|----------------|--------------------------------|---------------|
| 1 | Hemiterpenler | 5 |
| 2 | Monoterpenler | 10 |
| 3 | Seskiterpenler | 15 |
| 4 | Diterpenler | 20 |
| 5 | Sesterterpenler | 25 |
| 6 | Triterpenler | 30 |
| 8 | Tetraterpenler (Karotenoidler) | 40 |
| n | Politerpenler | (5)n |

Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenirler.

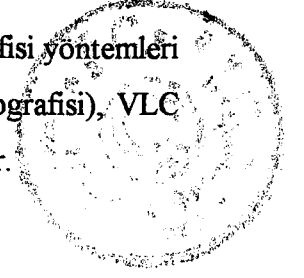
1) **Uçucu Terpenler:** Su buharı distilasyonu ile sürüklenebilen küçük molekülü monoterpenler ve bazı seskiterpenlerdir.

2) **Uçucu Olmayan Terpenler:** Büyük molekülü seskiterpenler, diterpenler, triterpenler ve politerpenlerdir.

1.3.1.4. Terpenlerin İzolasyonları

Terpenler, kurutularak toz haline getirildikten sonra değişik polaritedeki çözücülerle ekstrakte edilirler. Daha sonra uygun kromatografik yöntemlerle saflaştırılırlar.

Saflaştırmada genellikle kolon ve preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemleri kullanılabilir gibi MPLC ve HPLC (orta ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi), VLC (vakum likit kromatografisi) ve pek çok kromatografik yöntem kullanılabilir.



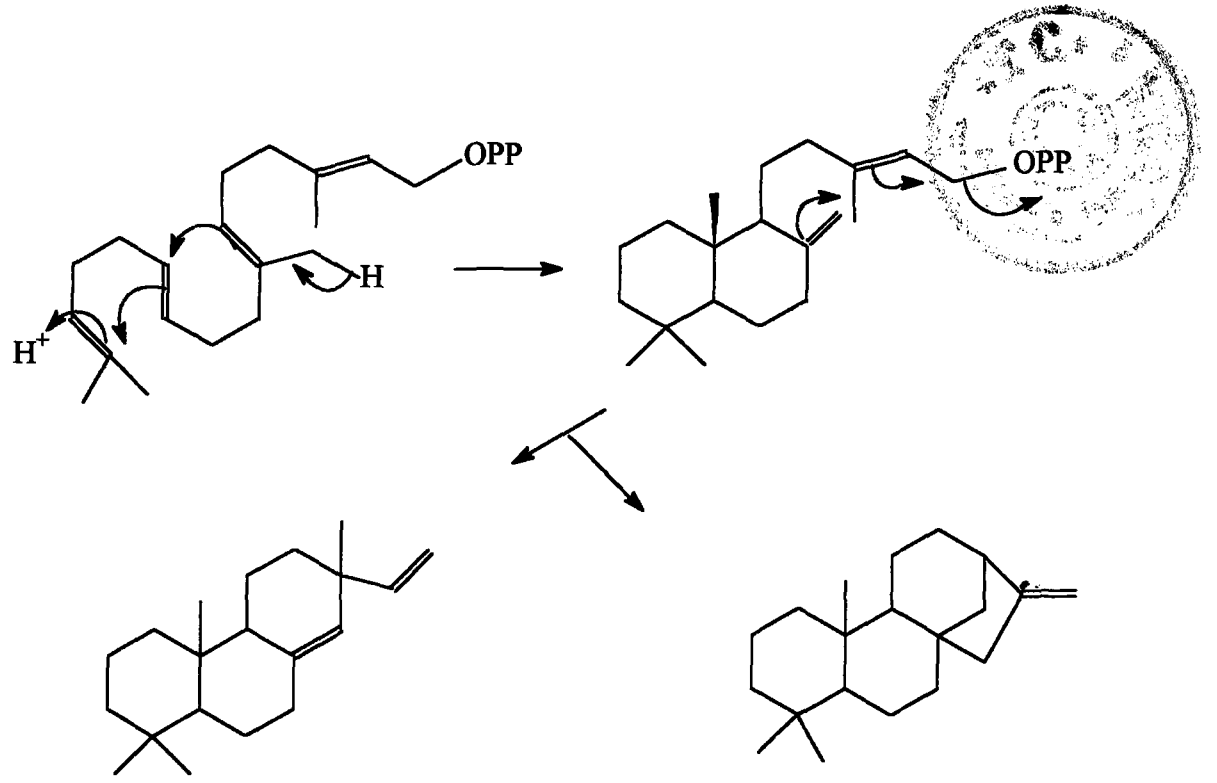
1.3.2. Diterpenler

Geranil-geranil pirofosfattan türeyen diterpenler, doğal ürünler içerisinde yaygın olarak bulunurlar. Doğal ürünler içerisinde en geniş farmakolojik etkiye sahip olan diterpenlerin araştırılmasına çok eski yıllarda başlanmasına rağmen kromatografik ve spektroskopik yöntemlerin yetersizliği nedeniyle yapılarının aydınlatılması zor olmuştur. Son yıllarda kromatografik yöntemlerin gelişmesiyle diterpenlerin ayrılması ve saflaştırılması, modern spektroskopik tekniklerin gelişmesiyle de yapıların aydınlatılması daha kolay ve hızlı olmuştur.

Diterpenler steroidlerden ve triterpenlerden daha kolay oksitlenirler. Bu nedenle diterpenlerdeki kimyasal reaksiyonlarda farklılıklar gözlenir. Köprülü halka sistemlerinde Wagner-Meerwein düzenlenmesi ile non-klasik karbokasyon oluşumu gözlenir.

1.3.2.1. Diterpenlerin Siklizasyonu

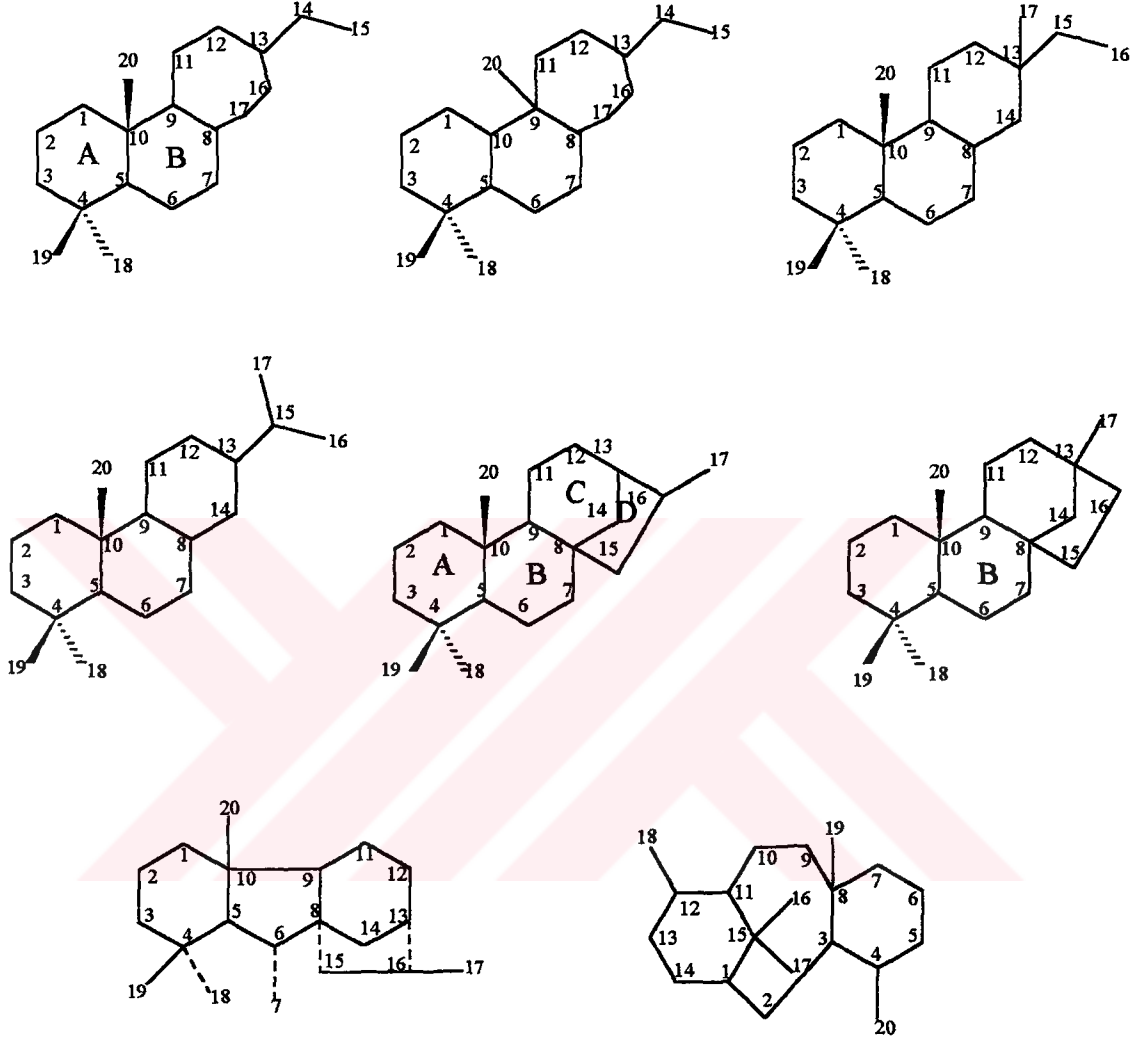
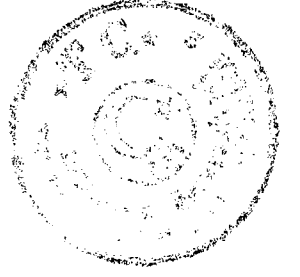
Diterpenlerin siklizasyonu izopropilden bir çift bağın protonlanması ile başlar ve bisiklik perhidronaftalin türevlerinin oluşması sağlanır. Ard arda gerçekleşen siklizasyonlar ile -OPP grubu ayrılır ve gerilimli olmayan yapılar oluşur.



Şekil 1.3 Diterpenlerin pirofosfat grubunun ayrılmasıyla siklizasyon

1.3.2.2. Diterpenlerin Numaralandırılması

Bazı diterpenlerin numaralandırılması aşağıdaki gibidir.



Şekil.1.4 Bazı diterpenlerin numaralandırılması

1.3.2.3. Diterpenlerin Sınıflandırılması

Fitokimyannın gelişmesi ile diterpenlerin yapı çeşitliliği ve farklılığının artmasına rağmen sınıflandırılmaları biyogenetik yaklaşımlar temel alınarak yapılır.

Bu yaklaşımlara göre diterpenler aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar.



1.3.2.3.1. Asiklik diterpenler

1.3.2.3.2. Monosiklik diterpenler

1.3.2.3.3. Bisiklik diterpenler

1.3.2.3.3.1. Labdanlar

1.3.2.3.3.2. Klerodanlar ve neoklerodanlar

1.3.2.3.4. Trisiklik diterpenler

1.3.2.3.4.1. Pimaranlar

1.3.2.3.4.2. Abietanlar

1.3.2.3.4.3. Kleistantan ve Kassarlar

1.3.2.3.4.4. Rearranje trisiklik diterpenler

1.3.2.3.5. Tetrasiklik diterpenler

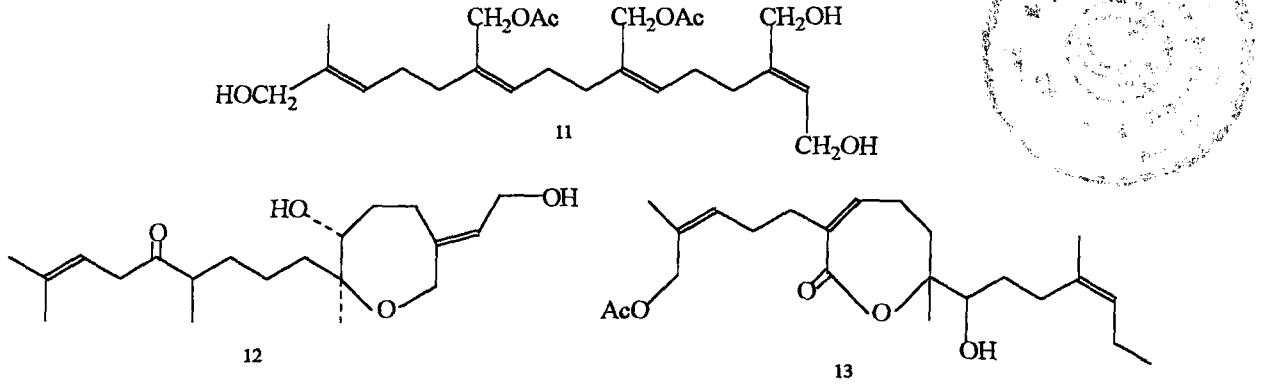
1.3.2.3.5.1. Kaurenler

1.3.2.3.6. Makrosiklik diterpenler

1.3.2.3.1. Asiklik diterpenler:

Düz zincirli yapıya sahip olan bu diterpenler bağlı süstitüentlere göre yirmi veya yirmiden fazla karbona sahiptirler. Doğada az bulunmalarına rağmen deniz ürünlerinde ve yeşil alglerde asiklik diterpenlere sıkça rastlanmaktadır [14].

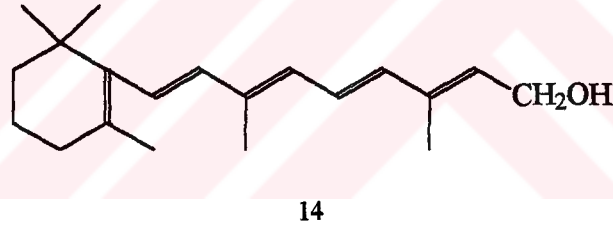
Asiklik diterpenlere örnek olarak aşağıdaki yapılar örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.5 Bazı asiklik diterpenler

1.3.2.3.2. Monosiklik diterpenler:

Bu grub diterpenler 2 molekül izoprenin halka şeklinde birleşmesi ile oluşurlar. Retinol (A₁ vitamini) doğada en çok bilinen ve en önemli monosiklik diterpendir.

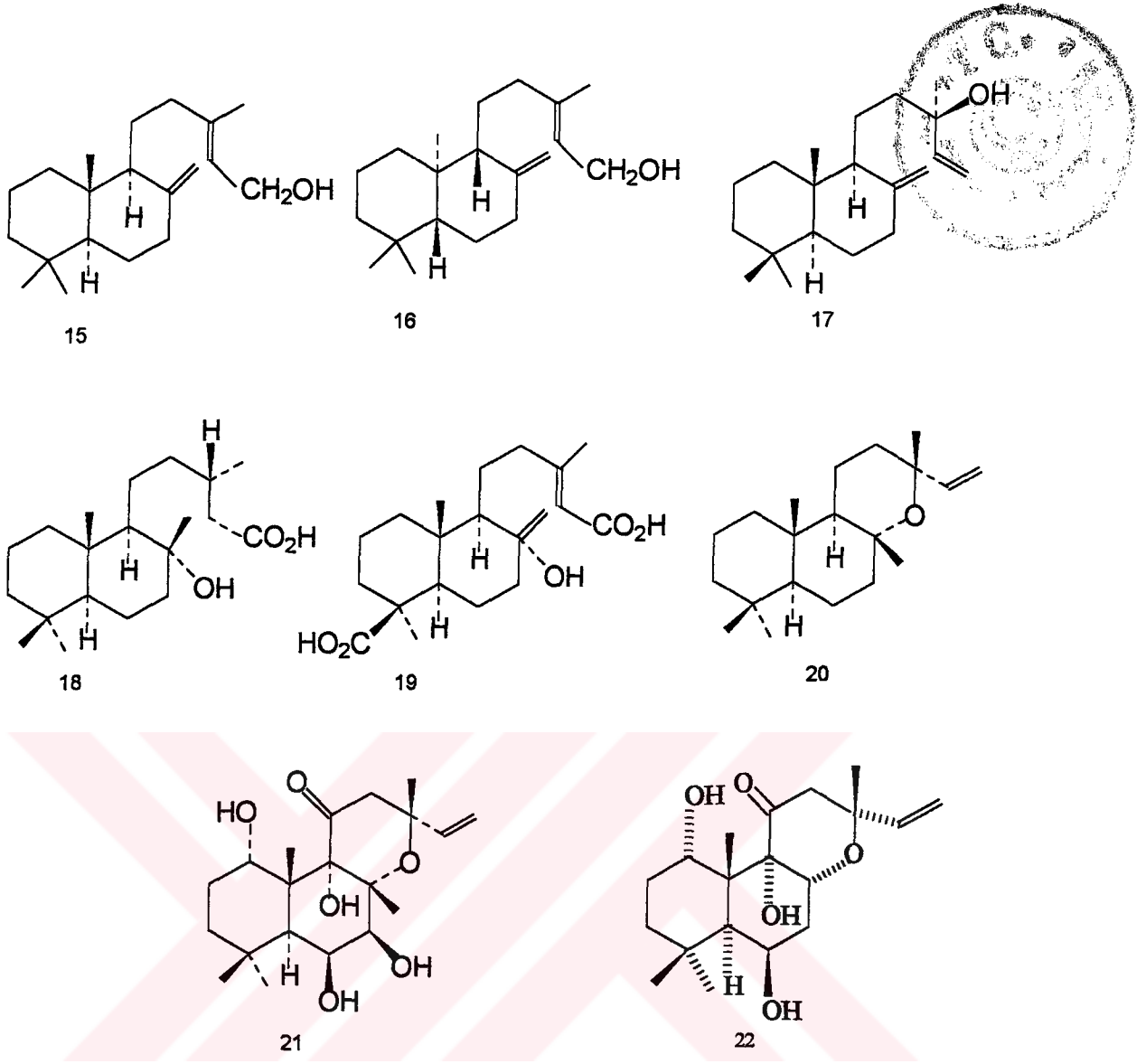


Şekil.1.6. Retinol (A₁ vitamini)

1.3.2.3.3. Bisiklik diterpenler

1.3.2.3.3.1. Labdanlar:

Compositae ve Lamiaceae familyalarındaki bitkilerde yaygın olarak bulunurlar. *Coleus forskohlii* (Lamiaceae) bitkisinden izole edilen forskolin antihipertensif etkisi belirlenen labdan yapısındaki en önemli bileşiklerden biridir. Forskolin ve bazı diğer labdanlara örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.



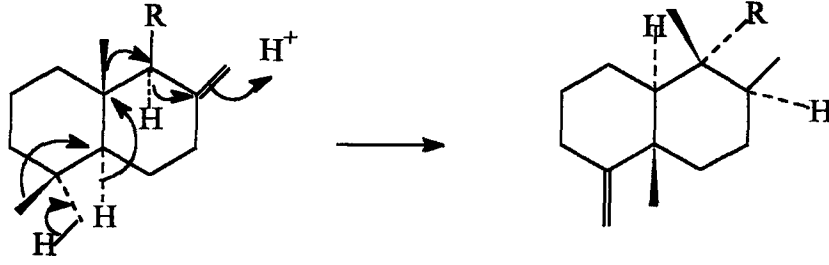
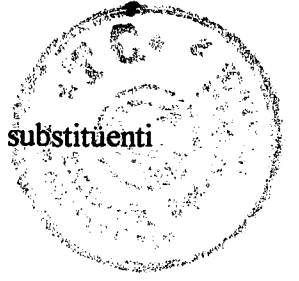
Şekil 1.7 Bazı labdanlar

1.3.2.3.3.2. Klerodanlar ve Neoklerodanlar:

Teucrium, *Ajuga* ve *Scutellaria* türlerinden izole edilen klerodanlar ve neoklerodanlar insekt antifeedant etki göstermektedirler [15].

Klerodan ve neoklerodanlar backbone veya Friedo düzenlenmeleri sonucu elde edilirler. Bu düzenlenmeler C-8 çift bağının protonlanmasıyla C-9 ' dan C-8 e hidrür göçmesi ile başlar. Daha sonra C-10 'dan C-9 ' a bir metil grubu göç eder. C-5 ' ten C-10 ' a ileri bir hidrür göçü ve C-4 ' den C-5 ' e bir metil grubunun göçmesi ile

düzenlenme tamamlanmış olur. Bu düzenlemeler sonucu H-8 ve C-9 substitüenti arasında hem cis hem de trans ilişki bulunan bileşiklere rastlanmaktadır.



Şekil 1.8 Backbone veya Friedo düzenlenmesi ile klerodanların oluşumu

Klerodanlara örnek olarak klerodin ve 19-asetilgnaphalin bileşiği verilebilir.



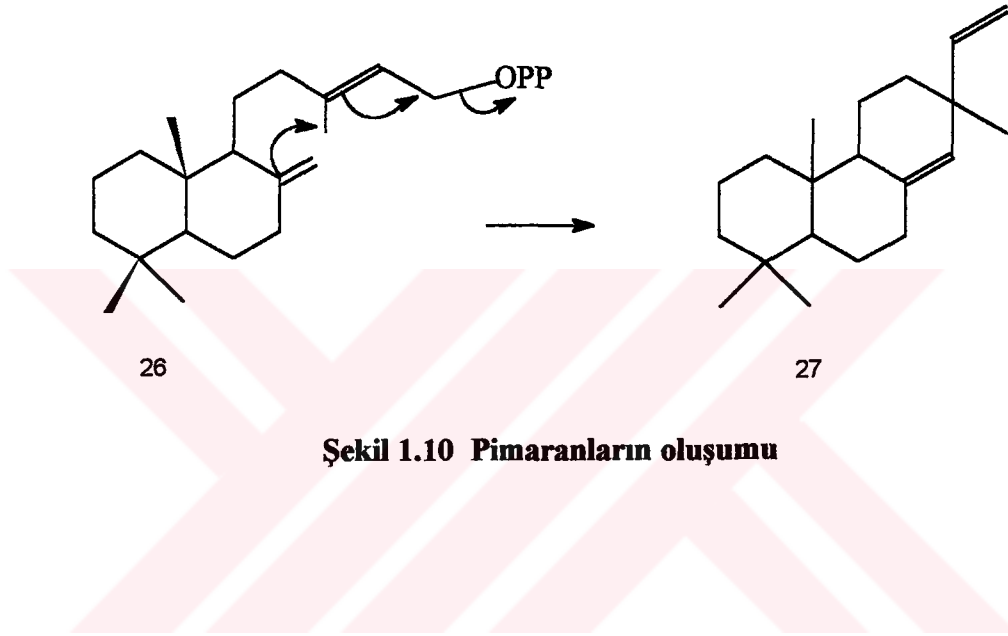
Şekil 1.9 Bisiklik diterpenler- klerodin (24) ve 19-asetilgnaphalin (25)

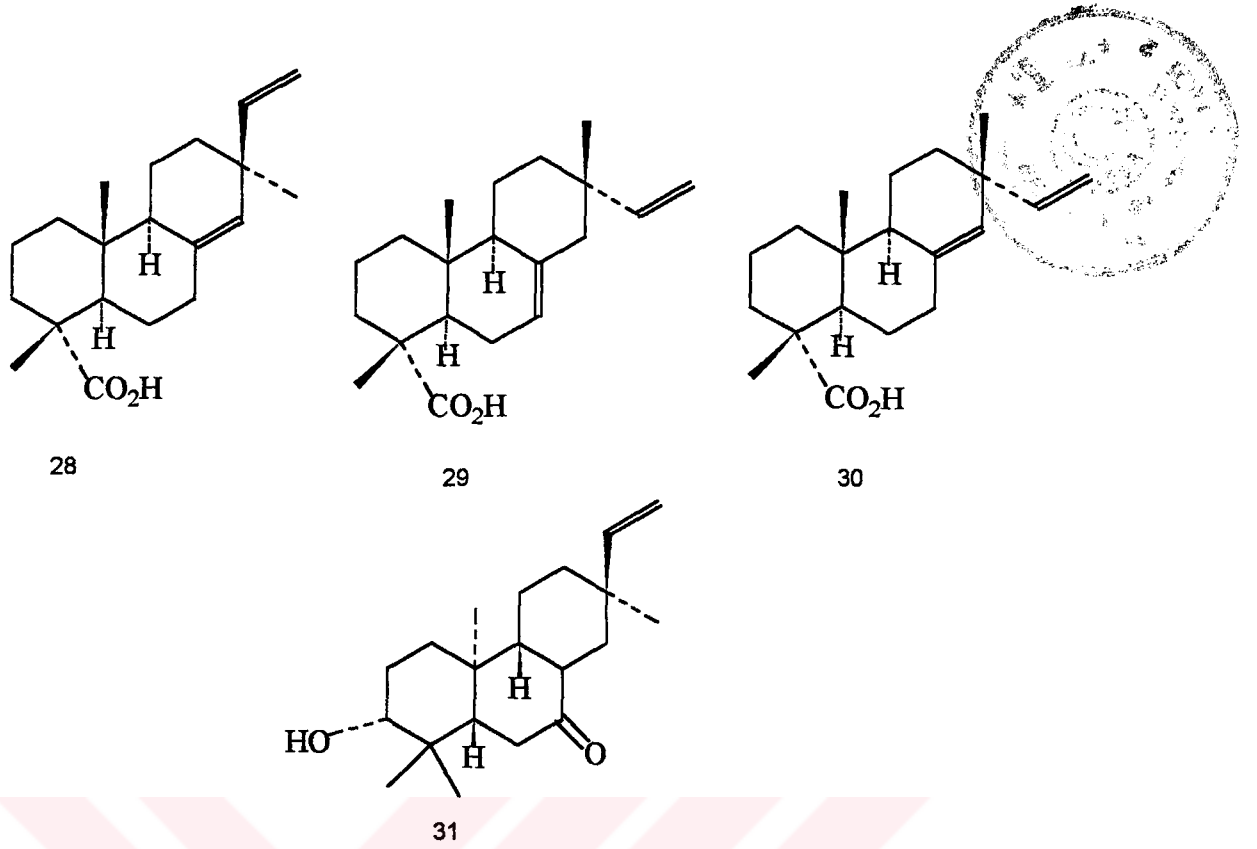


1.3.2.3.4. Trisiklik diterpenler:

1.3.2.3.4.1. Pimaranlar

Pirofosfat grubunun aktivasyonu sonucu pimaranlar oluşur. Pimaran iskeletine sahip diterpenler doğada yaygın olarak bulunurlar, bazıları *Pyricularia oryzae*' ye enfekte olan pirinçlerden izole edilmişlerdir. En çok bilinenleri izopimarik asit (29) ve sandrakopimarik asit (30) dir.



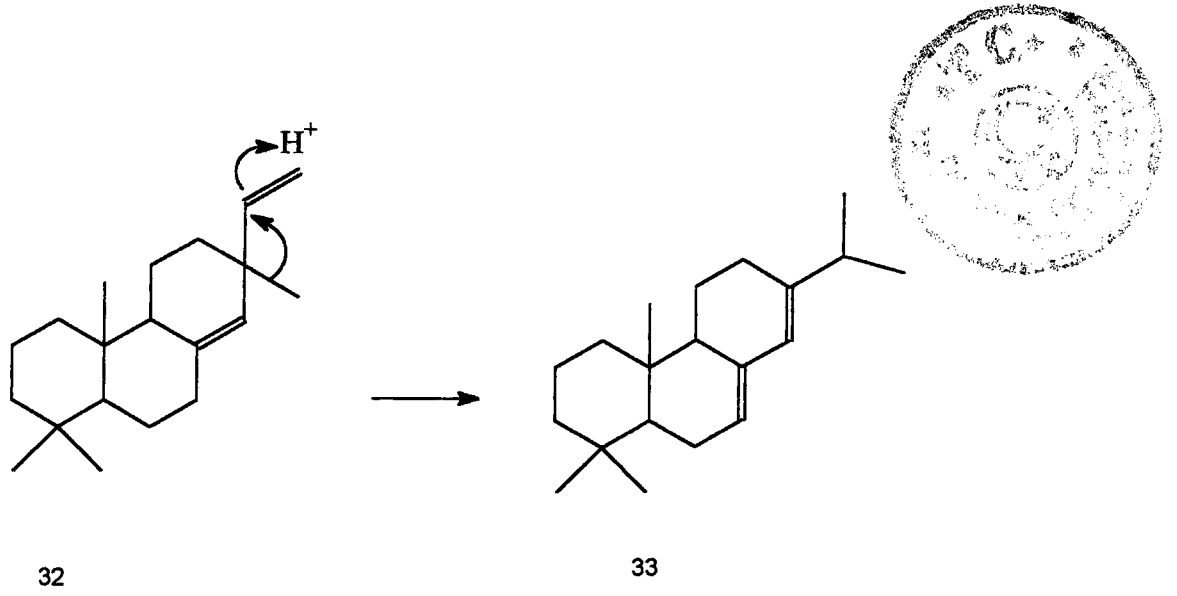


Şekil 1.11 Bazı Pimaranlar

1.3.2.3.4.2. Abietanlar:

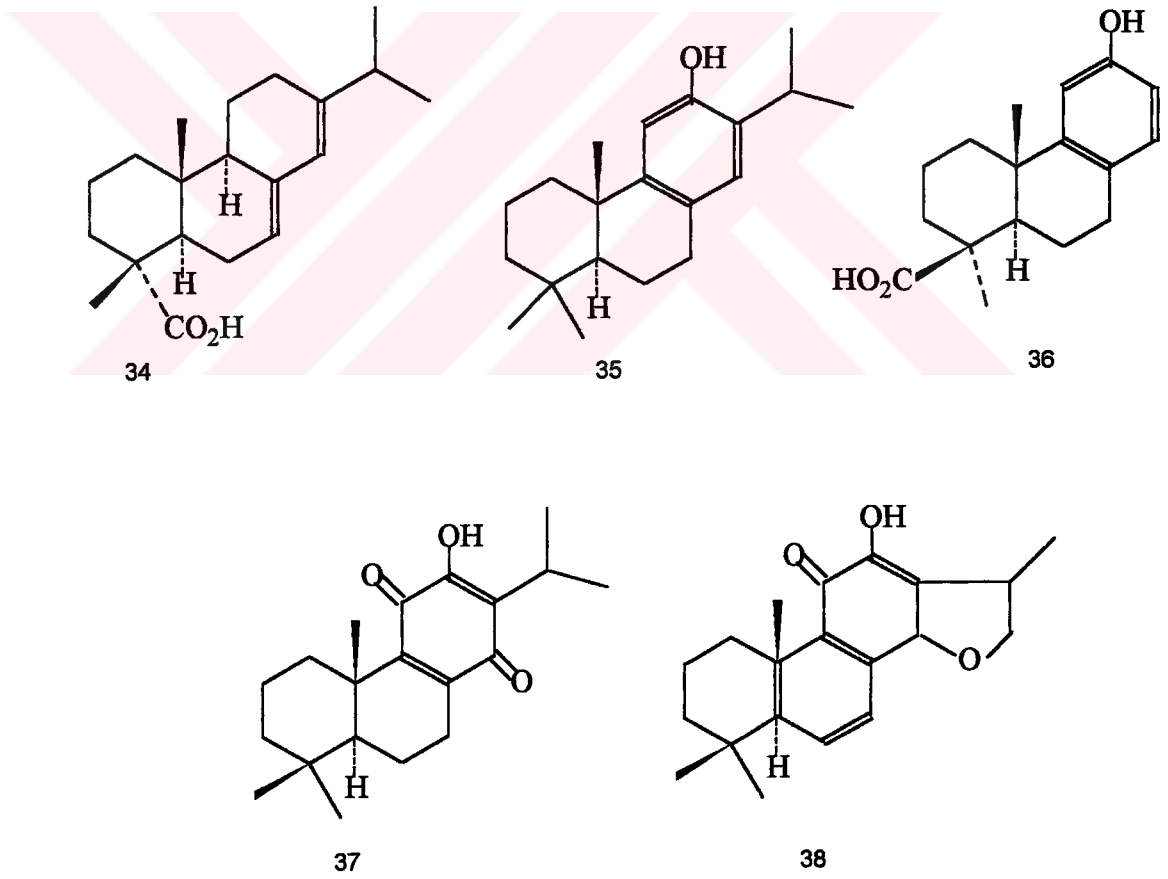
Salvia, *Coleus* ve *Plechtranthus* türlerinin yapraklarından izole edilebildikleri gibi fosil reçinelerinde yapılan incelemelerde de abietan yapısındaki dehidroabietik asit bileşiklerine rastlanmıştır.

Trisiklik pimaradinlerden metil grubunun göç etmesiyle abietadienler oluşur.



Şekil 1. 12 Abietanların Oluşumu

Abietan türlerine örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.

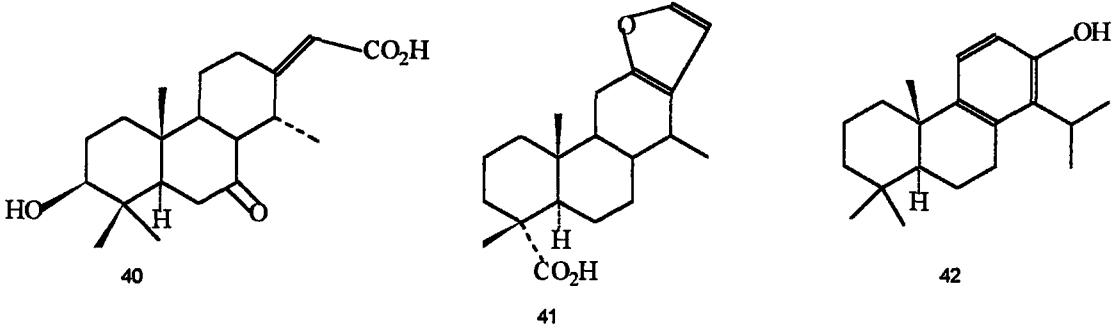


Şekil 1.13 Abietan Türevleri

1.3.2.3.4.3. Kleistantan ve Kassanlar

Erithrophleum alkaloidlerinden izole edilirler. Ayrıca C-13'deki metil protonunun C-14 şeklinde düzenlenmesi ile kassanlar oluşur.

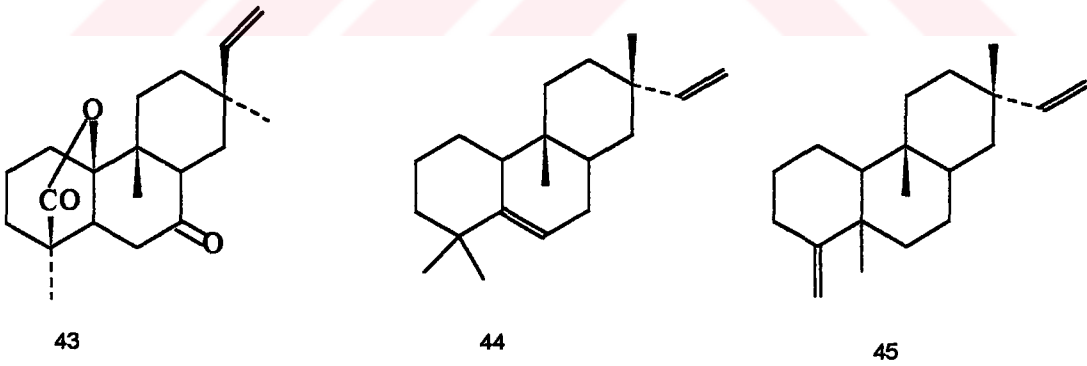
Kassan türevlerine örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.



Şekil 1.14 Kassan Türevleri

1.3.2.3.4.4. Rearranje trisiklik diterpenler (Rosanlar)

Rozenalakton gibi rosan diterpenleri Friedo veya Backbone tipi bir düzenlenme ile oluştuğu gibi *Erithoxylon* türlerinden de izole edilebilirler. Bunlara örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.

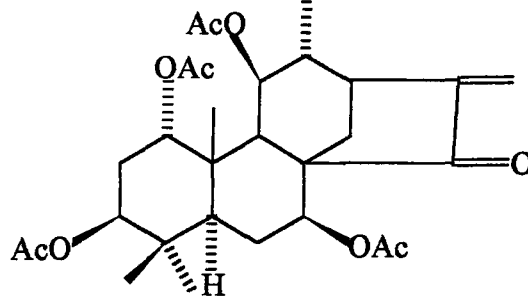


Şekil 1.15 Rosan Türevleri



1.3.2.3.5. Tetrasiklik Diterpenler

Lamiaceae familyasından *Rabdosia* cinsindeki bitkilerden kauren yapısına sahip tetrasiklik diterpenler izole edilebilirler. Bunlara en iyi örnek bulyanindir.



46

Şekil.1.16 Bulyanin molekülü

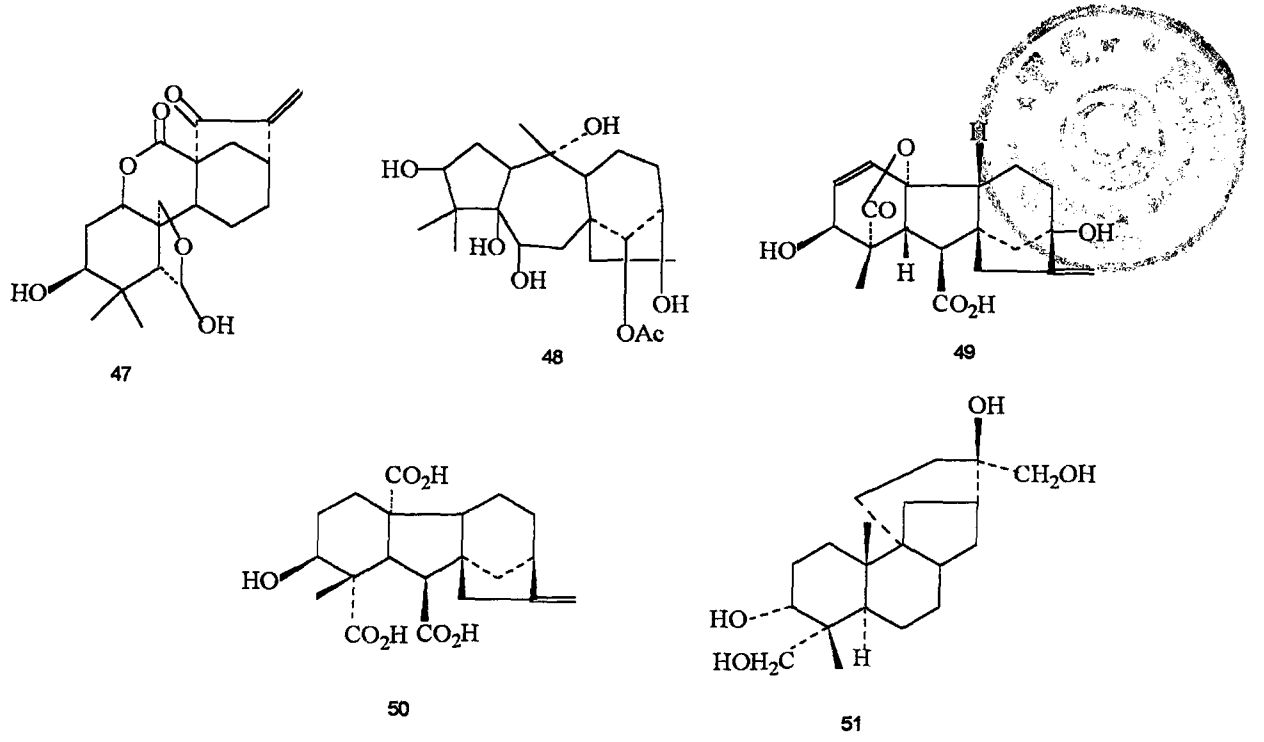
Beyeren, atiseren, kauren ve trakilobanlar, pimaradienlerin farklı bir karbokasyon ara ürününe siklizasyonu sırasında uygun düzenlenmelerle elde edilebilirler.

Ayrıca beyeren, atiseren ve trakiloban yapısındaki diterpenler *Helianthus* türlerinden de izole edilebilirler. *Helianthus* türlerinden izole edilen trakilobanların antifeedant etkileri saptanmıştır [16].

Gibberellinler bitkilerde büyümeyi stimüle eden ve bitkiye koruyucu özellik veren maddelerdir.

Kalmia angustifolia bitkisinden izole edilen kalmanol bileşiği grayanotoksin yapısında olup kardioaktif özelliği ile dikkat çeker [17].

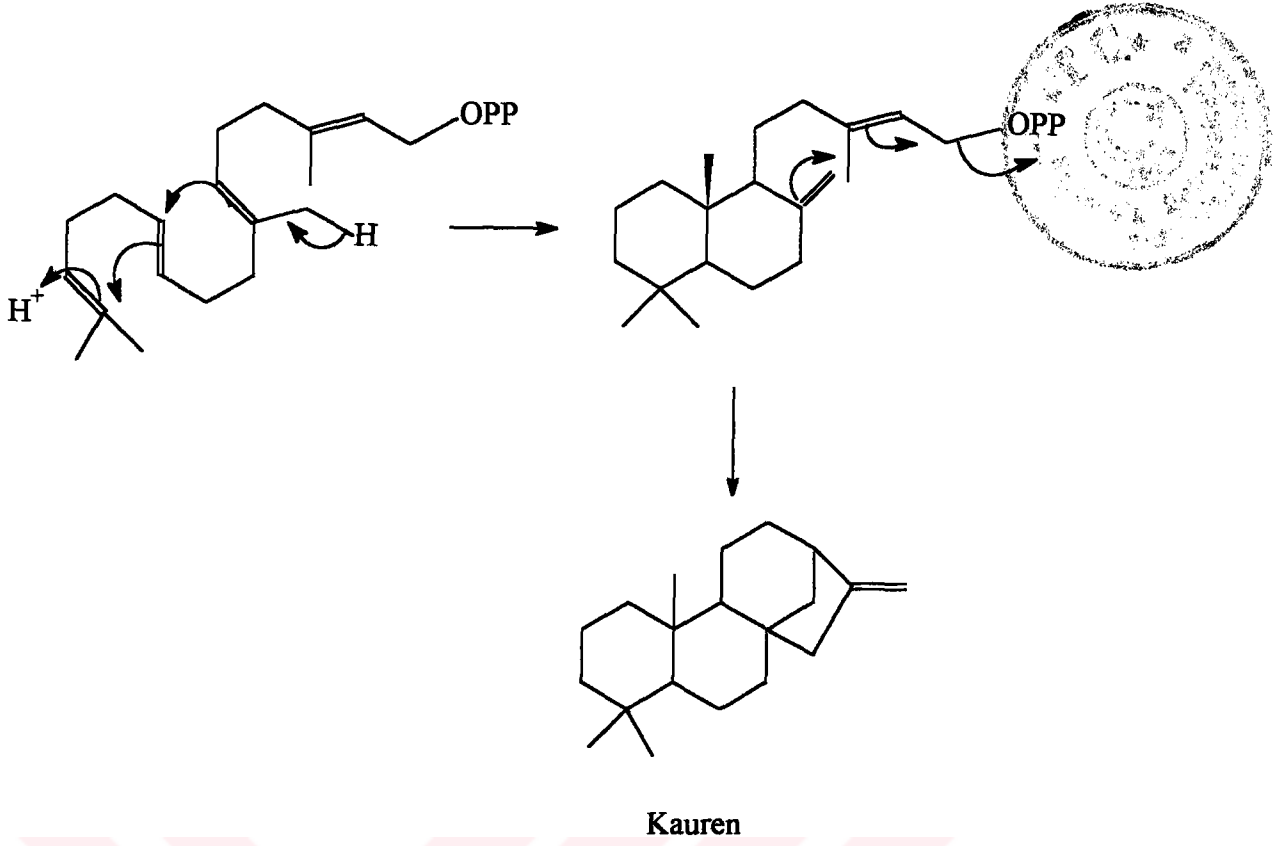
Tetrasiklik diterpenlere örnek olarak aşağıdaki bileşikler verilebilir.



Şekil 1.17 Tetrasiklik Diterpenler

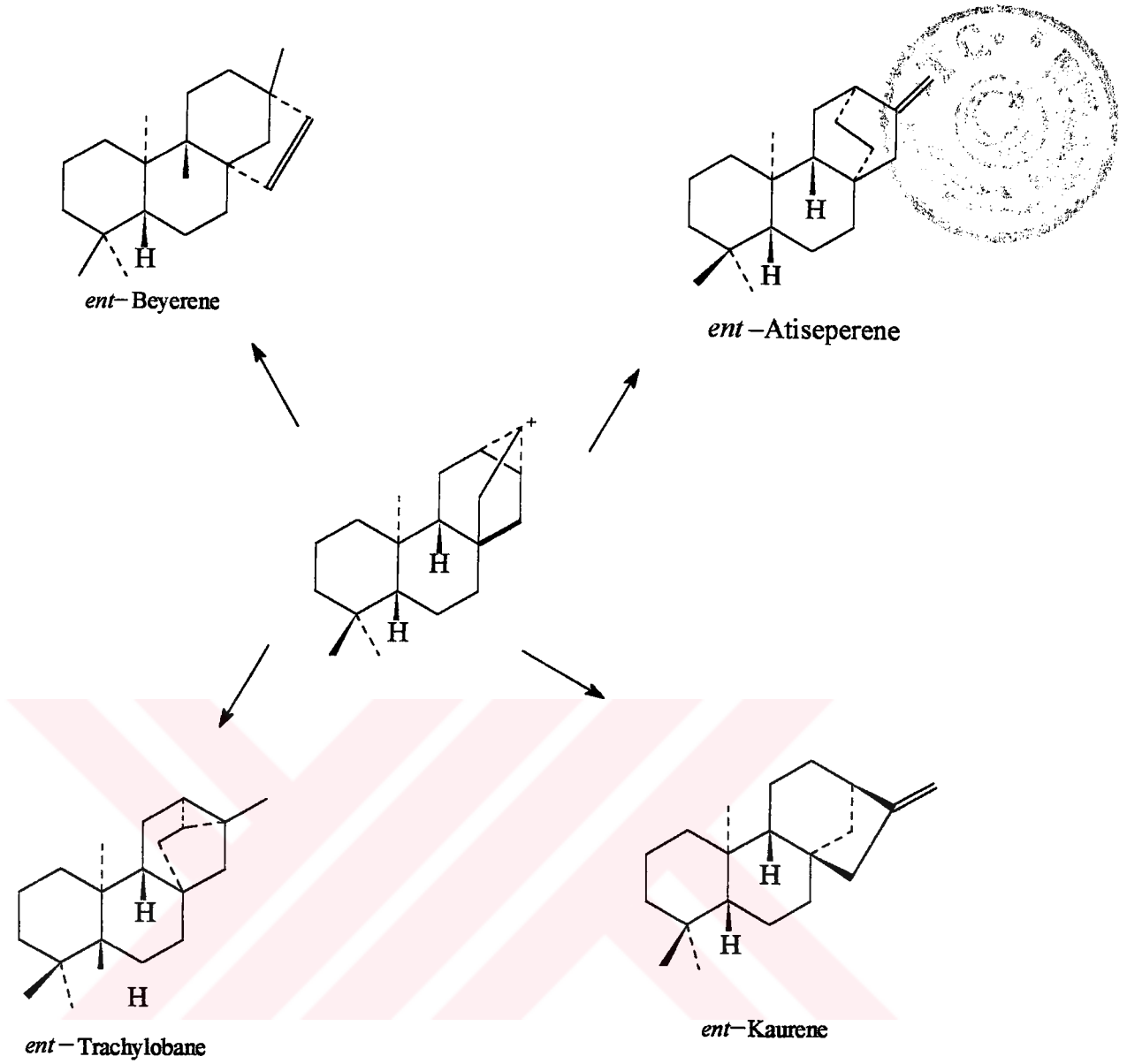
1.3.2.3.5.1. Kaurenler

Kauren diterpenlerin bitki içerisinde nasıl meydana geldiği konusunda ortaya atılan düşünceler şöyledir. Daha önce de belirtildiği gibi geranil-geranil pirofosfat kendi arasında içinde düzenlenmeye uğrayarak diterpenleri oluşturmaktadır. Geranil-geranil pirofosfatın oluşturabileceği bir diterpen türü de tetrasiklik yapıdaki bir kauren iskeletidir. Tabii ki bu olay hücre içerisinde asidik bir ortamda olmaktadır [18].



Şekil.1.18 Kauren iskeletinin oluşumu

Ayrıca bu ürünün karbokatyon ara ürünü üzerinden meydana geldiği de ileri sürülmüştür. Bu şekilde oluşan dört ayrı diterpen iskeletinden biri de yine tetrasiklik kauren iskeletidir.

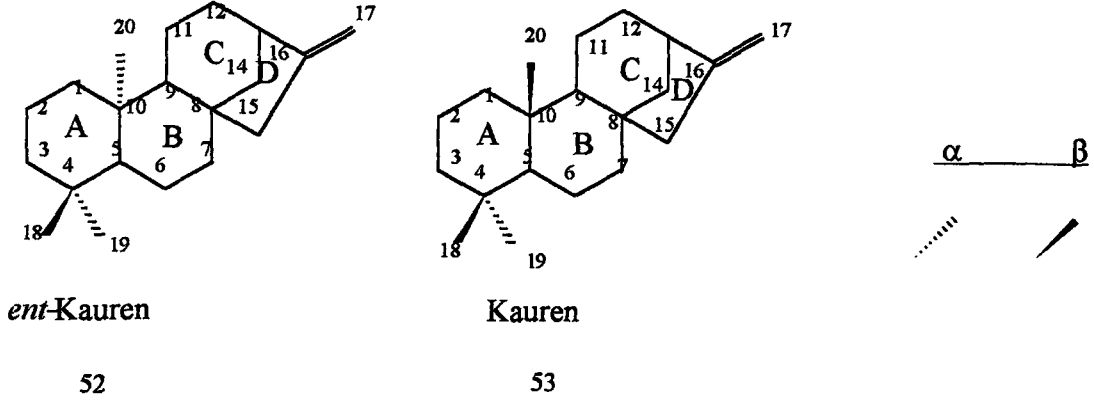


Şekil.1.19 Karbokasyon ara ürünü üzerinden farklı kauren iskeletlerinin oluşumu

Görüldüğü gibi kaurenler, tetrasiklik yapıda olan diterpenlerdir. Diğer diterpenler gibi onlar da 20 karbondan oluşmaktadırlar. Fakat kendilerine bağlı olan süstitüentlere göre içerdikleri karbon sayıları biraz artabilir. Diterpenler normalde 5 metil grubu taşırlar, fakat bu metil grupları yükseltgenerek, alkol, aldehit ve asit gruplarına veya olefinik metilene dönüşebilir.

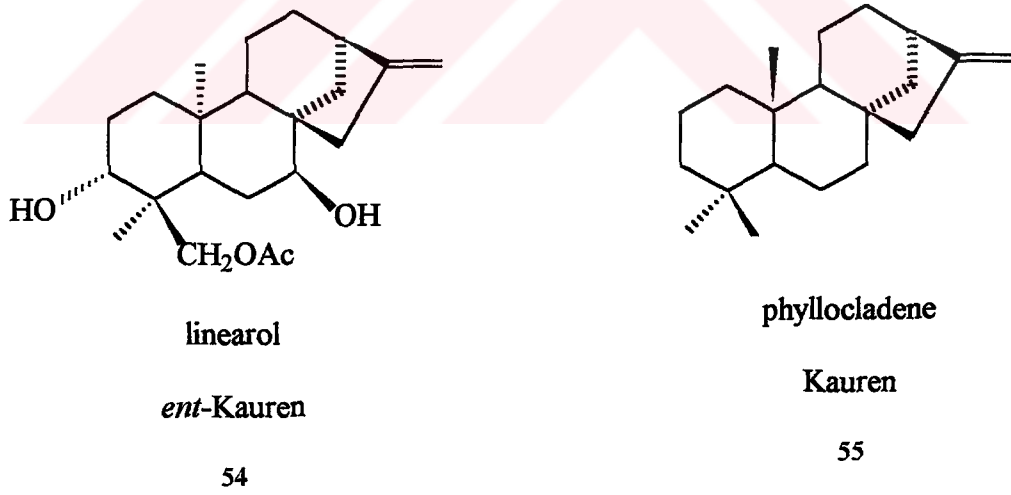
Şimdi bir kauren iskeleti üzerinde numaralandırmalarını ve süstitüentlerini incelemeye çalışalım. Tetra siklik bir molekül olan kauren iskeletinde numaralandırmaya şekil. 1.20'de görüldüğü gibi A halkasından başlanır, sonra B halkası bitirilir, C ve D halkaları ile devam edilir, daha sonra metil grupları C-16'dan başlayarak

numaralandırılır. Burada en önemli nokta 20 nolu karbonun sterokimyasını belirleyen A ve B halkalarının cis veya trans kaynaşmasıdır. Kauren diterpenlerde eğer 20 nolu karbon α ise, yani A ve B halkası trans kaynaşmışsa bu bileşik *ent*-kauren cis-kaynaşmışsa kauren olarak isimlendirilir.



Şekil.1.20 Kauren ve *ent*-Kauren iskeletleri

Şimdi iki örnek üzerinde Kaurenlerin adlandırmasına bakalım.



Şekil.1.21 Linearol'un *ent*-kauren ve kauren gösterilişi



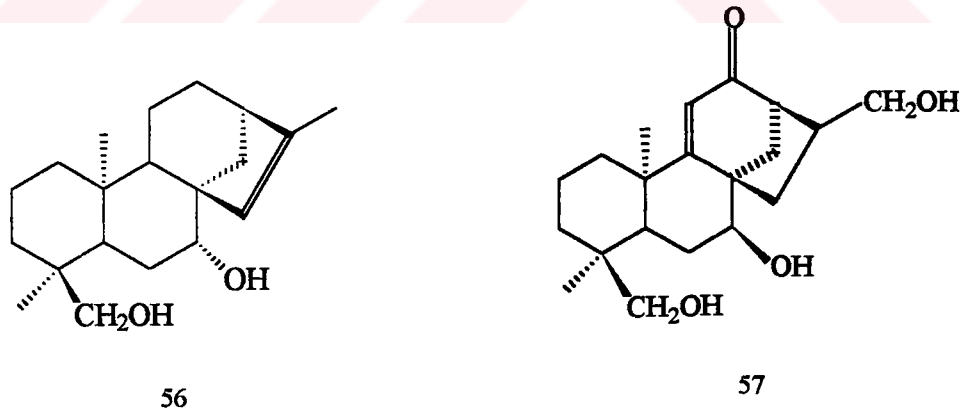
54 nolu molekül *ent*-3 β ,7 α dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en, 55 nolu bileşik ise kauren olarak adlandırılır. Şimdi bu iki yapı arasındaki farkı inceleyelim.

54 nolu yapıda 20 nolu karbon arkada, yani α pozisyonundadır, 55 nolu yapıda ise bu karbon β konumundadır. Dikkatlice bakılırsa 54 nolu yapıda 3 nolu karbondaki hidroksil grubu β , 7 nolu karbondaki hidroksil grubu ise α olarak okunmuştur. Halbuki, formüle bakıldığında bunun böyle olmadığı, 3 nolu karbondaki hidroksilin gerçekte α , 7 nolu karbondaki hidroksilin ise β olduğu kolaylıkla görülebilir.

O halde şöyle diyebiliriz, Eğer bir kauren iskeletinde 20 nolu karbon α konumunda ise o kauren yapısına *ent*-kauren adı verilir, β konumunda ise yapı kauren olarak adlandırılır, *ent*-kauren yapıda halka üzerindeki sübstitüentler her zaman bulunduğu konumun tersi olarak okunur.

Literatürde kauren iskeletleri incelendiğinde görülmüştür ki, sübstitüe gruplar genellikle 3,7 ve 18 nolu karbonlar üzerine yerleşir. Fakat bu yapıda az da olsa 1, 13, 15,16 ve 17 nolu karbonlarda da sübstitüe gruplara rastlanmıştır.

56 ve 57 nolu örneklerde farklı konumlarda sübstitüent taşıyan kaurenler izlenmektedir.



Şekil.1.22 Episiderol (56) ve Athonolone (57)

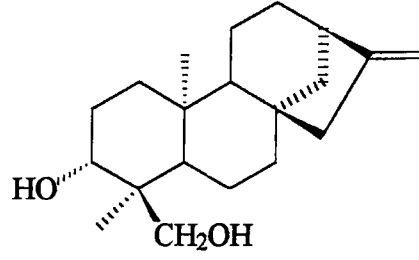
56 nolu yapı *ent-7 β ,18*-dihidroksikaur-15-en olarak adlandırılır, görüldüğü gibi 54 ve 55 nolu bileşiklerden farklı olarak çift bağ bu kez 15 nolu karbon ile 16 nolu karbon arasındadır.



Athonolone olarak adlandırılan *ent-7 α -17,18*-trihidroksi-9(11)-en-12on bileşiği ise önceki örneklerden farklı olarak 9 ile 11 nolu karbonlar arasında çift bağ taşımaktadır.



1.3.2.5.1.1. Bazı Kauren Diterpenlerin Spektral Özellikleri



58

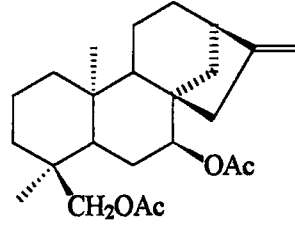
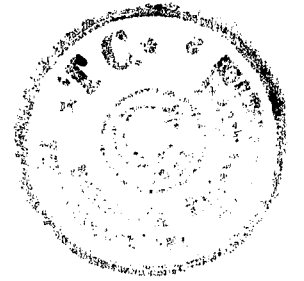
ent-3β,18-dihidroksikaur-16-en

Çizelge 1.3 *ent*-3β,18-dihidroksikaur-16-en bileşiğinin ¹H NMR verileri [19,20]

| H | δ ppm |
|----|--------------------------------|
| 3 | 3.8 (<i>J</i> =6-10 Hz) |
| 13 | 2.58, m |
| 17 | 4.70 br s |
| 18 | 3.0-3.35 d, (<i>J</i> =12 Hz) |
| 19 | 0.9 s |
| 20 | 1.22 s |

Çizelge 1.4 *ent*-3β,18-dihidroksikaur-16-en bileşiğinin ¹³C NMR verileri [19,20]

| C | δ ppm | C | δ ppm | C | δ ppm |
|---|-------|----|-------|----|-------|
| 1 | 38.6 | 8 | 44.0 | 15 | 49.1 |
| 2 | 26.8 | 9 | 55.9 | 16 | 155.6 |
| 3 | 76.3 | 10 | 39.0 | 17 | 103.1 |
| 4 | 41.9 | 11 | 18.3 | 18 | 71.5 |
| 5 | 49.7 | 12 | 33.2 | 19 | 11.5 |
| 6 | 20.1 | 13 | 44.0 | 20 | 18.2 |
| 7 | 39.8 | 14 | 40.9 | | |



59

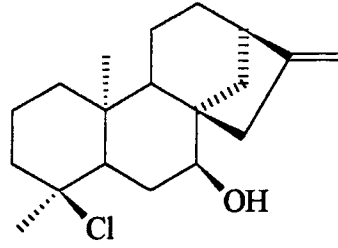
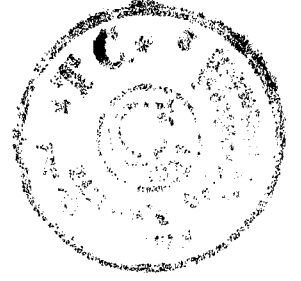
ent-7 α ,18-diasetoksikaur-16-en

Çizelge1.5 *ent*-7 α ,18-dihasetoksikaur-16-en bileşiğinin ¹H NMR verileri [18,21]

| H | δ ppm |
|-----|----------------------|
| 3 | - |
| 7 | 4.8 t, ($J=2.5$ Hz) |
| 13 | 2.69, m |
| 17 | 4.82 br s |
| 18 | 3.75 d, ($J=12$ Hz) |
| 19 | 0.82 s |
| 20 | 1.05 s |
| OAc | 2.05 s |
| OAc | 2.07 s |

Çizelge1.6 *ent*-7 α ,18-dihasetoksikaur-16-en bileşiğinin ¹³C NMR verileri [18,21]

| C | δ ppm | C | δ ppm | C | δ ppm |
|---|--------------|----|--------------|----|--------------|
| 1 | 39.6 | 8 | 44.9 | 15 | 46.6 |
| 2 | 17.9 | 9 | 45.1 | 16 | 155.4 |
| 3 | 24.8 | 10 | 37.9 | 17 | 103.2 |
| 4 | 46.1 | 11 | 18.3 | 18 | 65.3 |
| 5 | 55.6 | 12 | 23.1 | 19 | 17.8 |
| 6 | 30.3 | 13 | 43.5 | 20 | 17.8 |
| 7 | 74.4 | 14 | 38.3 | | |

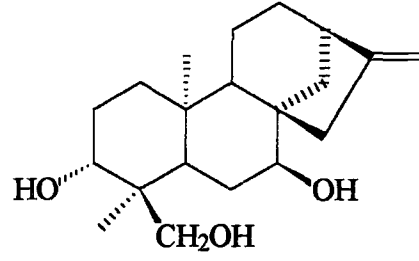


60

ent-7 α hidroksi,18-klorokaur-16-en

Çizelge1.7 *ent*-7 α -hidroksi18-klorokaur-16-en bileşiğinin ^{13}C NMR verileri [18]

| C | δ ppm | C | δ ppm |
|----|--------------|----|--------------|
| 1 | 39.6 | 11 | 17.8 |
| 2 | 17.8 | 12 | 33.6 |
| 3 | 35.3 | 13 | 43.7 |
| 4 | 37.1 | 14 | 38.2 |
| 5 | 40.5 | 15 | 45.2 |
| 6 | 27.4 | 16 | 155.1 |
| 7 | 77.0 | 17 | 103.4 |
| 8 | 448.1 | 18 | 56.5 |
| 9 | 50.4 | 19 | 18.9 |
| 10 | 39. | 20 | 17.8 |



61

ent-3β,7α,18-trihidroksikaur-16-en

Çizelge1.8 *ent*-3β,7α,18-trihidroksikaur-16-en bileşığının ¹H NMR verileri [18]

| H | δ ppm |
|----|--------------------------------|
| 3 | 3.7 dd, (<i>J</i> =5-11.5 Hz) |
| 7 | 3.63 t, (<i>J</i> =3 Hz) |
| 13 | 2.70, m |
| 17 | 4.82 br s |
| 18 | 3.4-3.6 d, (<i>J</i> =12 Hz) |
| 19 | 0.78 s |
| 20 | 1.06 |

Çizelge1.9 *ent*-3β,7α,18-trihidroksikaur-16-en bileşığının ¹³C NMR verileri [18]

| C | δ ppm | C | δ ppm | C | δ ppm |
|---|-------|----|-------|----|-------|
| 1 | 38.2 | 8 | 47.6 | 15 | 44.7 |
| 2 | 26.7 | 9 | 49.8 | 16 | 154.9 |
| 3 | 72.9 | 10 | 38.3 | 17 | 103.1 |
| 4 | 41.4 | 11 | 17.6 | 18 | 66.7 |
| 5 | 43.4 | 12 | 33.2 | 19 | 11.5 |
| 6 | 26.0 | 13 | 44.4 | 20 | 17.5 |
| 7 | 76.6 | 14 | 38.1 | | |

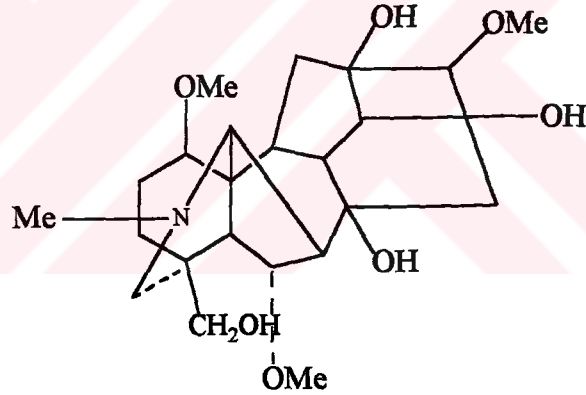
1.3.2.3.6. Makrosiklik Diterpenler:

Sembran, jatrofan, dafnan, ingenan, taksan, fuzikokan ve latiran olmak üzere yedi grupta incelenirler.

Sembranlar tütünün yaprak ve çiçeklerinden, jatrofan ve ingenan *Euphorbia* türlerinden izole edilirler. *E.kamerunica* bitkisinden izole edilen ingol esterleri ingenan yapısında olup sitotoksik etkilerinin olduğu saptanmıştır[22].

Taksanlar, *Taxus* türlerinden izole edilmiş olup bir kısmının alkaloid yapısında olduğu ve kuvvetli antitümör etki gösterdikleri bulunmuştur. Amerikada yapılan incelemeler sonucunda taxol bileşiğinin kansere etkili olduğu saptanmış ve bu bileşiğin sentez yolu ile elde edilerek kanser tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir[23].

Delphinium türlerinden izole edilen delfonin, *Delphinium* alkaloidlerine iyi bir örnektir. Bunlar taxol gibi, halka içinde veya yan zincirde azot atomu içeren 19 veya 20 C'lu bileşikler olup "Diterpen alkaloidler" olarak bilinirler.



Şekil 1.23 Delfonin bileşiği



2.DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Materyal

2.1.1. Bitkisel Materyal

Sideritis spylea bitkisi 20 Mayıs 1995 tarihinde Manisa'nın Spil dağından toplandı ve araştırma için Balıkesir Üniveritesine getirildi.

2.1.2. Kimyasal Materyal

Kolon kromatografisi için; silikajel 60G (Kieselgel 60G 0.063-0.200, Merck) ve Sephadexs LH -20 (Pharmacia), Preparatif İTK ve 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, Diklormetan, Eter, Benzen, Aseton, Etil Asetat ve Metanol kullanıldı.

Asetilleme için; Piridin ve asetik anhidrid kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Ekstraksiyon

Manisa Spil Dağından toplanan *Sideritis spylea* bitkisinin gövde kısımları gölgede kurutulduktan sonra toz haline getirildiler. Büyük cam kavanozlarda iki günde bir süzülme koşuluyla uygun çözücülerde iki hafta masere edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan *S.spylea*'dan 30g ham ekstrat elde edildi.



2.2.2. Kromatografi

2.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi elde edilen ekstreleri fraksiyonlarına ayırmak için kullanıldı.

Elde edilen ekstre bir miktar hekza-kloroform karışımında çözüldü ve 0.040-0.060 (230-400 mesh E. Merck) parçacık büyüklüğüne sahip silikajel 60G (Merck 9385) çözeltiye ilave edildi. Karışımın çözücüsü uçurulduktan sonra homojenliği sağlamak amacıyla silikajel iyice kurutuldu. Ekstre miktarına bağlı olarak seçilen kolon 2/3 oranında aynı tip silikajelle doldurulduktan sonra hazırlanan ekstre kolonun üst kısmına ilave edildi. 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 ulaştıkça da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaştıkça kadar yıkama işlemine devam edildi. Elde edilen fraksiyonların miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan aynı şekilde yararlanıldı.

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. Plağa püskürtülen serik sülfat belirteci sonucunda 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. UV (254 nm) ışık altında maddelere ait bantlar işaretlendi ve 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. UV Spektrofotometresi

UV Spektroskopisi maddelerin yapısını aydınlatmada kullanılmasına rağmen elde edilen maddelerin pek fazla oksokrom ve kromofor gruplaar taşımaması ve fazla miktarda olmaması nedeniyle pek kullanılmadı.

2.3.2. IR Spektrofotometresi

Saf olarak elde edilen maddelerin IR spektrumları kloroformdaki çözeltilerinden Perkin-Elmer Model 983 aletinde NaCl plakları arasında kurutulduktan sonra alındı.

2.3.3. NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, spin decoupling COSY ve HETCOR)

Tüm spektrumlar saf olarak elde edilen maddelerin dötoro kloroform(CDCl₃)'daki çözeltilerinden TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvar'ındaki Bruker AC 200L aletinde alınmış olup referans olarak tetrametilsilan kullanıldı.



2.3.4. Kütle Spektroskopisi (MS)

Maddelerin kütle spektrumları Migro Mass ZabSpec GS-MS aletinde alındı. EI-MS, HR-MS, CI-MS gibi tekniklerle spektrumlar alındı.

2.3.5. Erime Derecesi

Saf olarak izole edilen kristal maddelerin erime dereceleri TÜBİTAK Kimya bölümündeki Dupont 910 DSC aletinde yapıldı.

2.4. Kullanılan Belirteçler

Terpenleri belirlemek amacı ile serik sülfat çözeltisi kullanıldı.

2.4.1. Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması

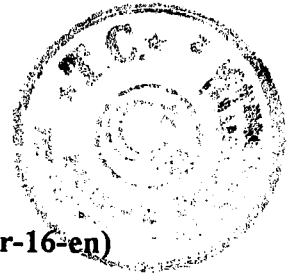
10g Seryum (IV) sülfat 50 mL %98'lik sülfirik asit çözeltisinde çözülerek distile su ile 500 mL' ye tamamlandı.

Serik sülfat belirteci plakalara püskürtüldükten sonra 110 °C lik etüvde yaklaşık beş dakika kadar (lekeler oluşana kadar) bekletildi

2.4.2. Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar

2.4.2.1. Asetilleme

Saf haldeki maddeden 5-10 mg alınıp temiz ve kuru bir balona kondu üzerine 1 mL piridin ve 1 mL asetikanhidrid ilave edilerek ağzı kapatıldı ve 24 saat ağzı kapalı bir erlen veya balonda çeker ocağın içinde bekletildi. Bu sürenin sonunda piridin kokusu gidinceye kadar toluen, benzen veya metanolla bir kaç kez yıkandı ve kurutulduktan sonra İTK ile kontrol edildi.



2.5. Bulgular

2.5.1. Bileşik.1=Linearol (ent-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en)

Bu madde beyaz kristaller halinde 20 mg elde edildi.

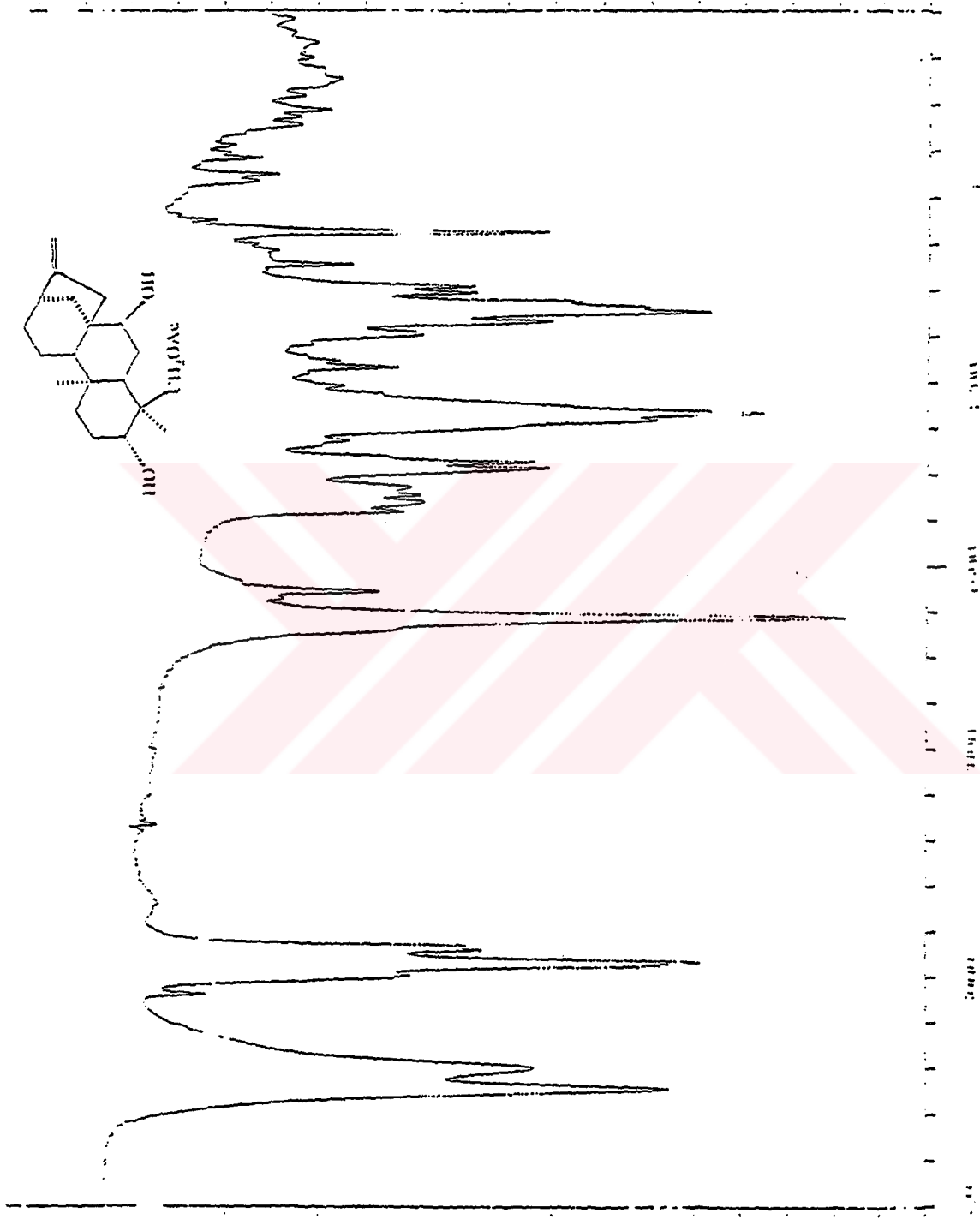
IR spektrumunda (Şekil 2.1) 3440 cm⁻¹ de hidrosil piki, 1710 cm⁻¹ de ise karbonil piki, 1650 ve 875 cm⁻¹ de de CH gerilme bantları gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.2) 0.77 ve 1.05 ppm'de gözlenen 3'er protonluk singletler moleküldeki iki metil grubunun varlığını gösterirken 2.08 ppm'de gözlenen singlet ise asetil grubunun varlığına işaret etti. 2.68 ppm'de izlenen multiplentin H-13 olabileceği düşünüldü. 3.50 ve 3.60 ppm'lerde izlenen dublet dublet (J= 7.5 ve 9 Hz) pikleri oksijene komşu metin pikinin varlığına işaret ederken bir diğer oksijene komşu metin piki de 3.62 ppm'de triplet (J= 2.5 Hz) olarak izlendi. Asetile komşu metilen grupları ise beklenildiği gibi 3.98 ve 4.08 ppm'de AB protonları şeklinde (J= 11.5 Hz) izlendi. Kauren iskeletinin karakteristik olefinik protonları ise 4.79 ve 4.81 ppm'de genişlemiş singletler halinde gözlemlendi.

APT tekniğiyle alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil. 2.3) üç metil , ikisi oksijene komşu beş metin, beş kuarterner karbon ve biri ekzosiklik biri de oksijene komşu olmak üzere dokuz metilen karbonundan ibaret toplam yirmiiki adet karbon gözlemlendi. Kuarterner karbonların birinin asetil, birinin ekzosiklik metilen ve diğer üçünün alifatik karbonlardan oluştuğu belirlenmiştir.

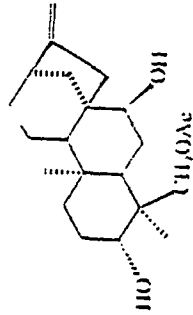
Bileşiğin EI-MS (Şekil 2.4) kütle spektrumunda kapalı formülü C₂₂H₃₄O₄'e tekabül eden moleküler iyon piki m/z 362.2'de, molekülden su çıkışları ise m/z 344.2, (M⁺-H₂O) ve m/z 326.2 (M-2H₂O)'da ve asetil çıkışı (M⁺-HOAc) m/z 302.2'de izlenmiştir.

Tüm bu spektral veriler ışığında molekülün daha önceden çeşitli Labiatae türlerinden izole edilen ent-3 β ,7 α -dihidroksi-18-asetoksikaur-16-en diye adlandırılan linearol bileşiği olduğu belirlenmiştir [5,24,25, 26,27,28,29].

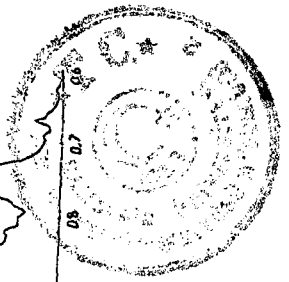
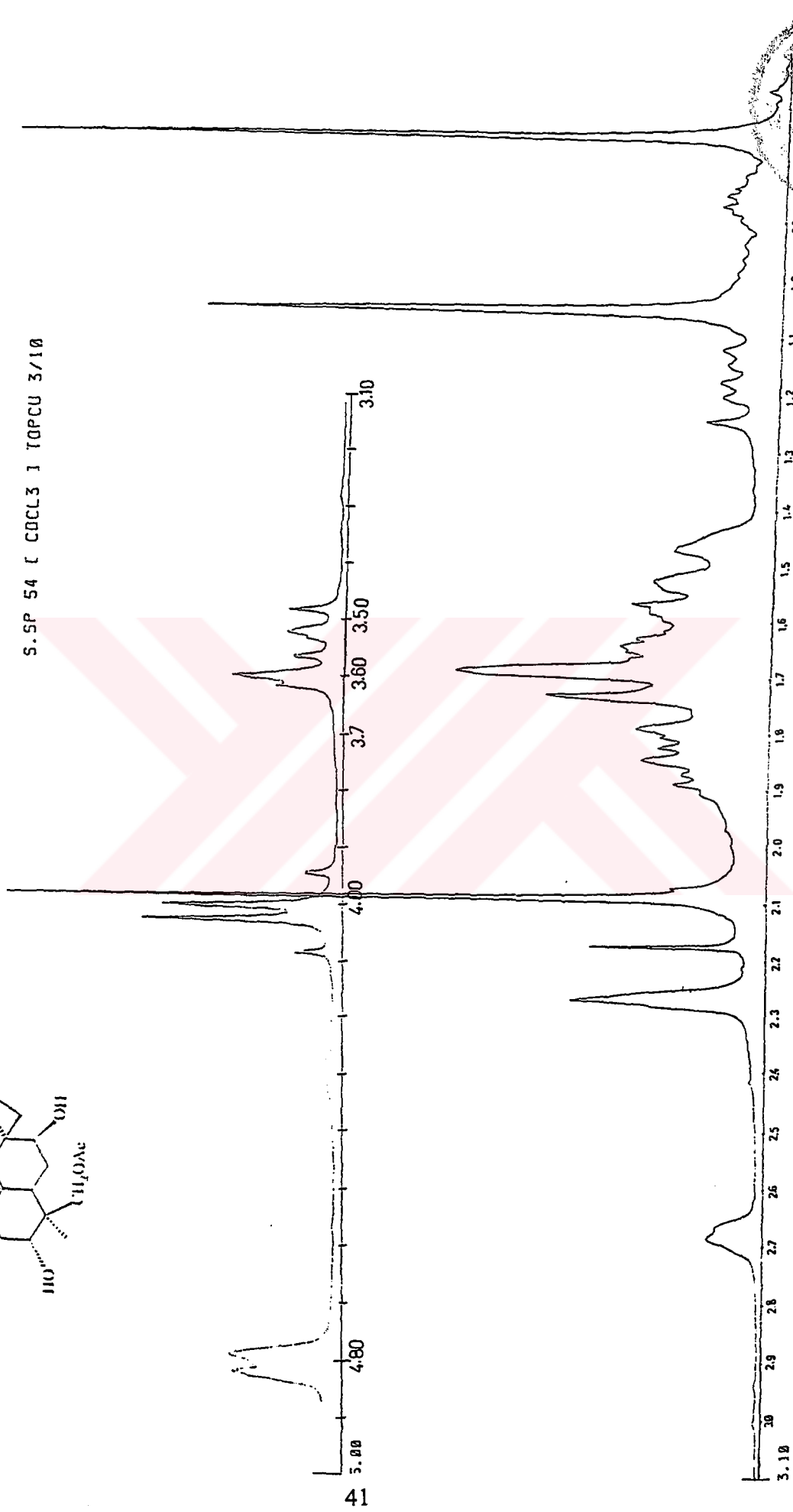


Şekil 2.1 Linearol bilesiginin ($400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$) IR spektrumu (Kloroform)

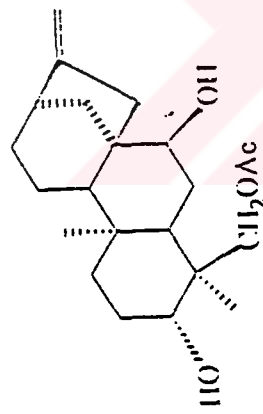
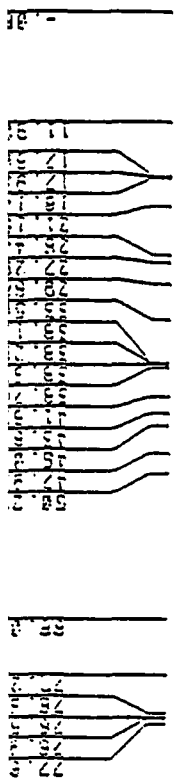




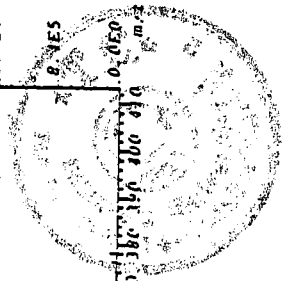
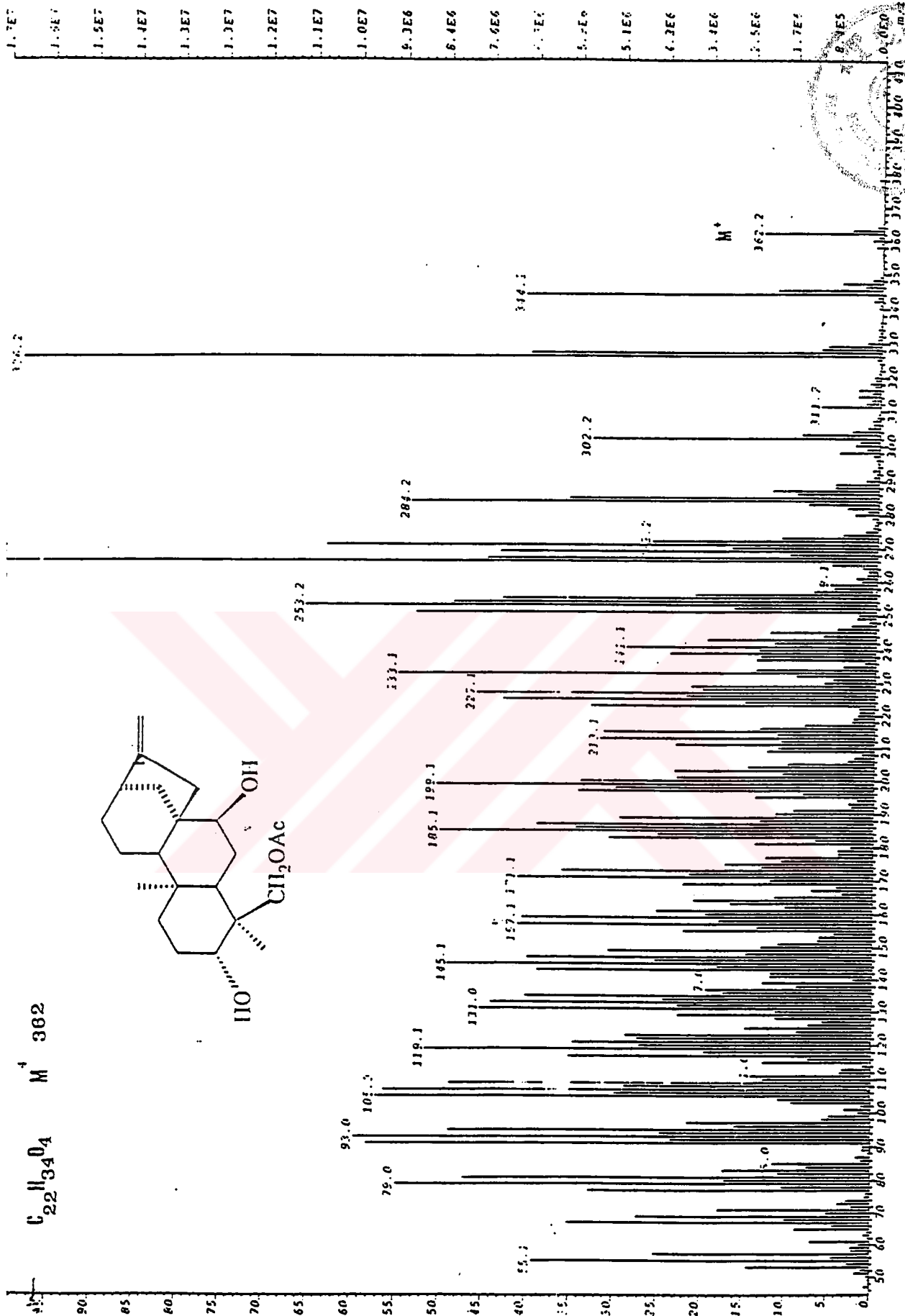
S.SP 54 [CDCL₃] TOPCU 3/10



Şekil 2.2 Linearol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2. 3 Linearol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 2.4 Linearol bileşiğinin EI kütle spektrumu (CDCl₃)



2.5.2. Bileşik 2 = 7-epicandicandiol (ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)

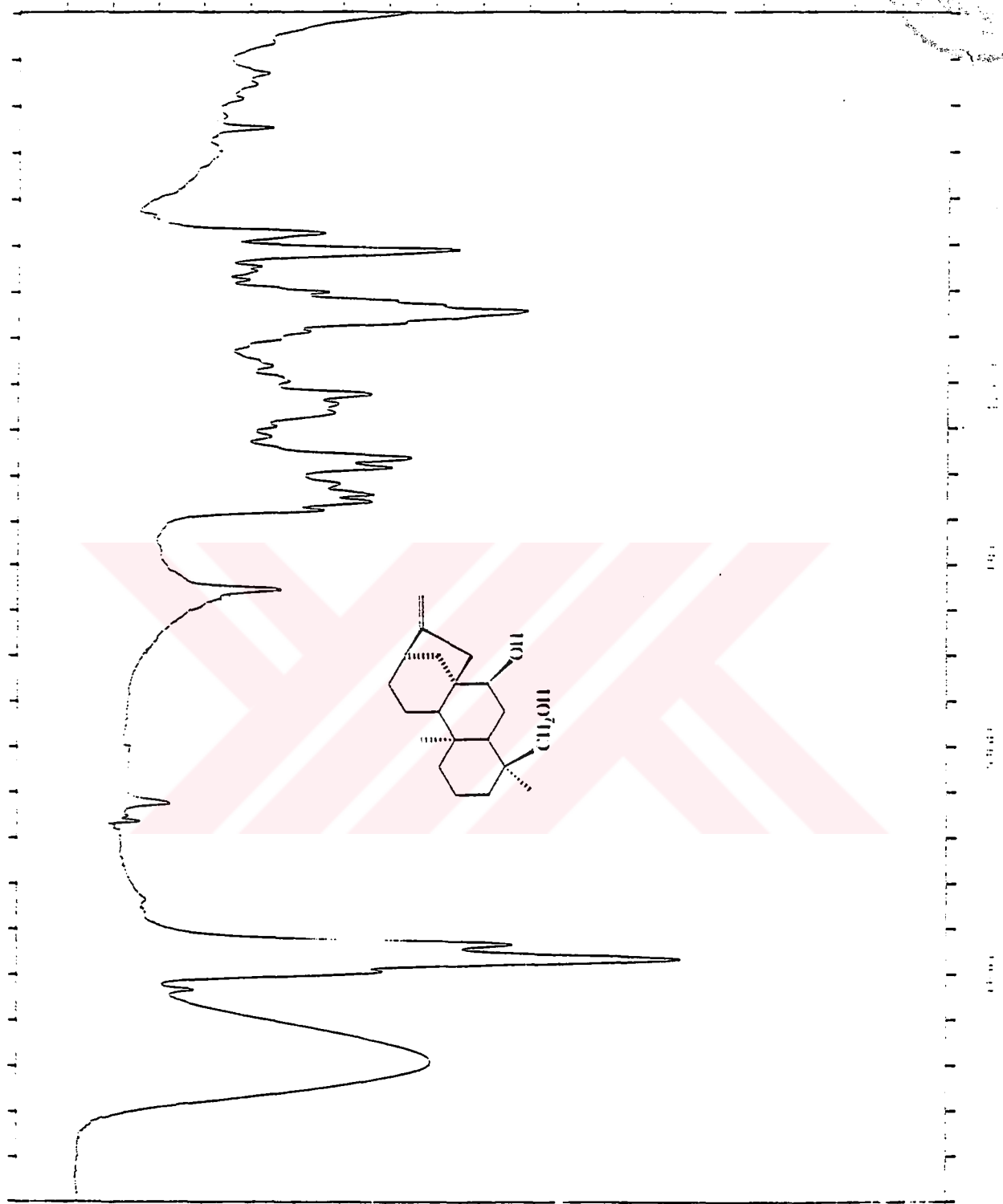
IR spektrumunda (Şekil 2.5) 1660 ve 880 cm^{-1} de CH gerilme bantları, 3400 cm^{-1} de ise hidroksil grubuna ait titreşim bantları gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.6) 0.70 ve 1.07 ppm'de singletler halinde metil pikleri, H-13 protonu ise 2.69 ppm'de multipler halinde gözlenmiştir. 2.91 ve 3.35 ppm'de oksijene komşu metilen protonları dubletler ($J=12$ Hz) halinde gözlemlendi. 3.50 ppm'de gözlenen triplet ($J=2.5\text{Hz}$) C-7 deki hidroksil grubuna komşu protona karşılık gelirken 4.8 ppm'de genişlemiş singlet halinde kauren iskeletine ait olefinik protonlar (H₂-17) gözlenmiştir.

APT tekniği ile alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.7) dört kuarterner, iki metil, on metilen ve dört metin karbonundan ibaret 20 karbon sinyali yer almıştır. 77.050 ppm'de izlenen metin karbonun oksijene komşu olduğu anlaşılmıştır. Metil karbonları 17.710 ve 17.805 ppm'de, metilen karbonu ise 70.550 ppm'de gözlenmiştir. Kauren iskeletine ait ekzosiklik metilen karbonu 103.440 ppm'de gözlenirken kuarterner çift bağ karbonu 155.185 ppm'de gözlenmiştir.

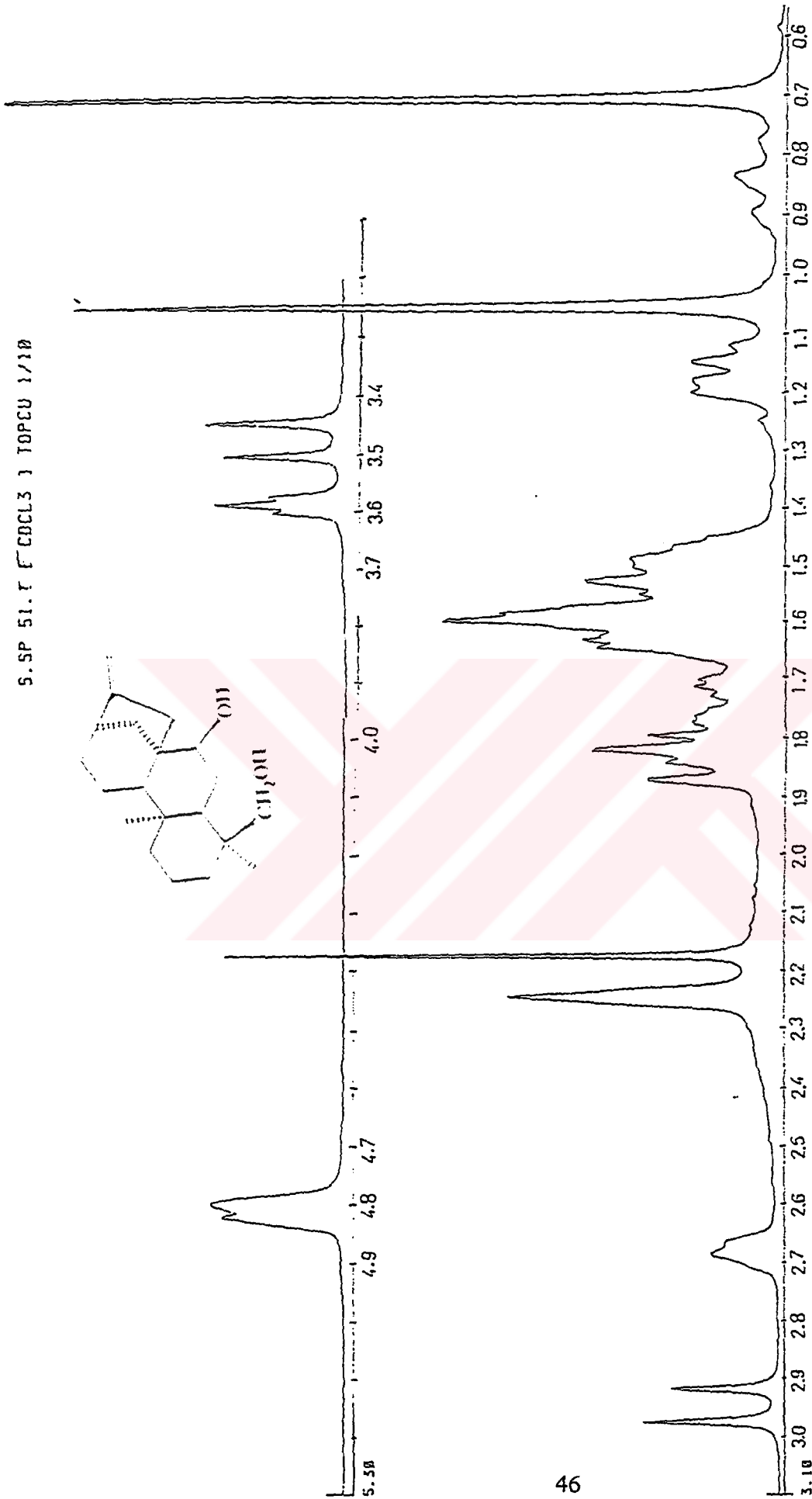
EI-MS spektrumunda (Şekil 2.8) $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 304'de izlenmiştir. Bir molekül su çıkışı gösteren pik m/z 286'da ikinci su çıkışı gösteren pik ise m/z 271'de gözlenmiştir.

Bütün bu spektral veriler ışığında elde edilen bileşiğin *Labiatae* familyasının çeşitli cinslerinden ve özellikle *Sideritis* türlerinden izole edilen ent-7 α ,18 β -dihidroksikaur-16-en yapısındaki 7-epicandicandiol olduğu belirlenmiştir [30,31,32].

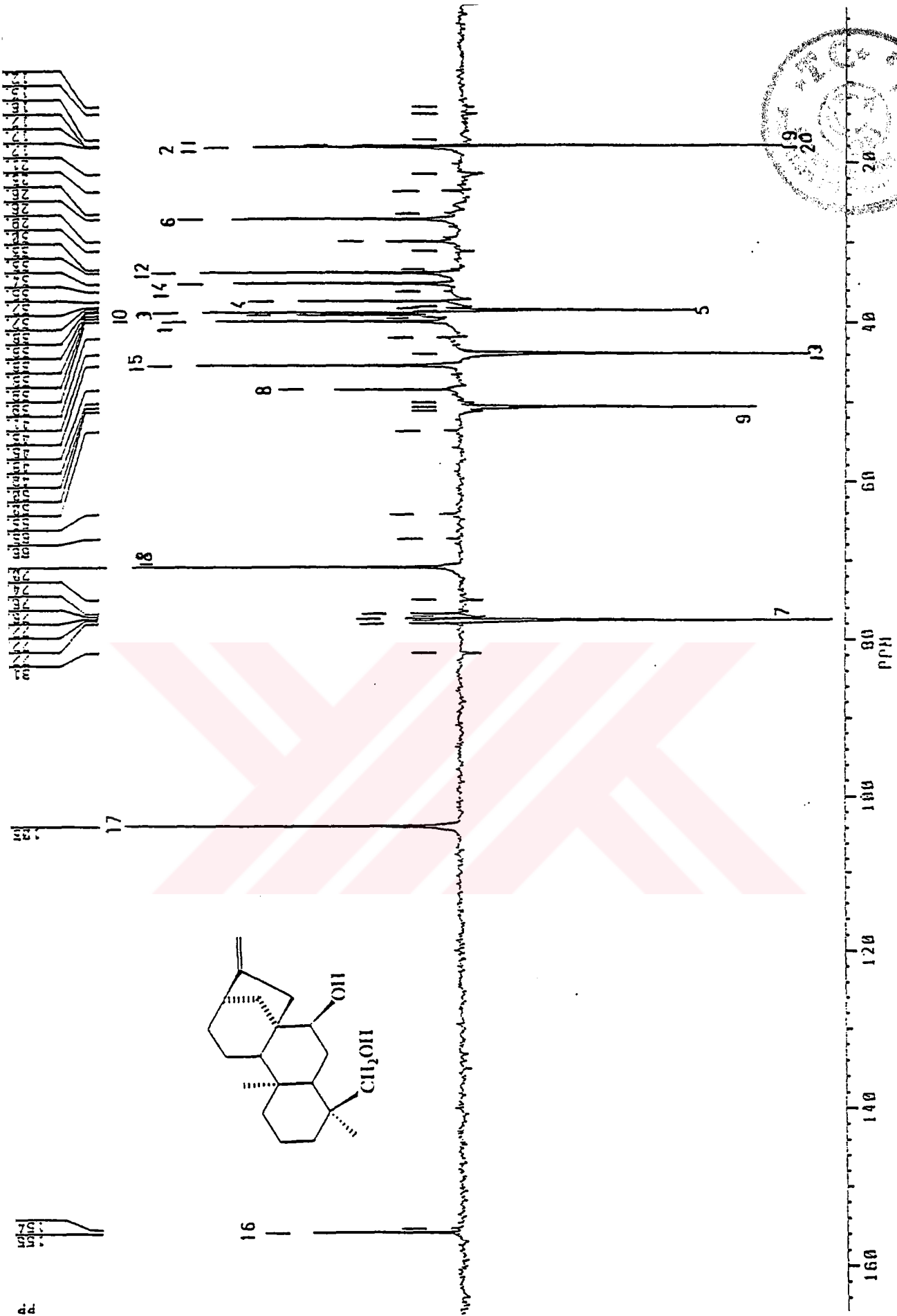


Şekil.2.5. 7-epicandicandiol bileşiğinin IR spektrumu (400-4000 cm^{-1})

5. SP 51. T F CDCL3 1 TOPCU 1/10

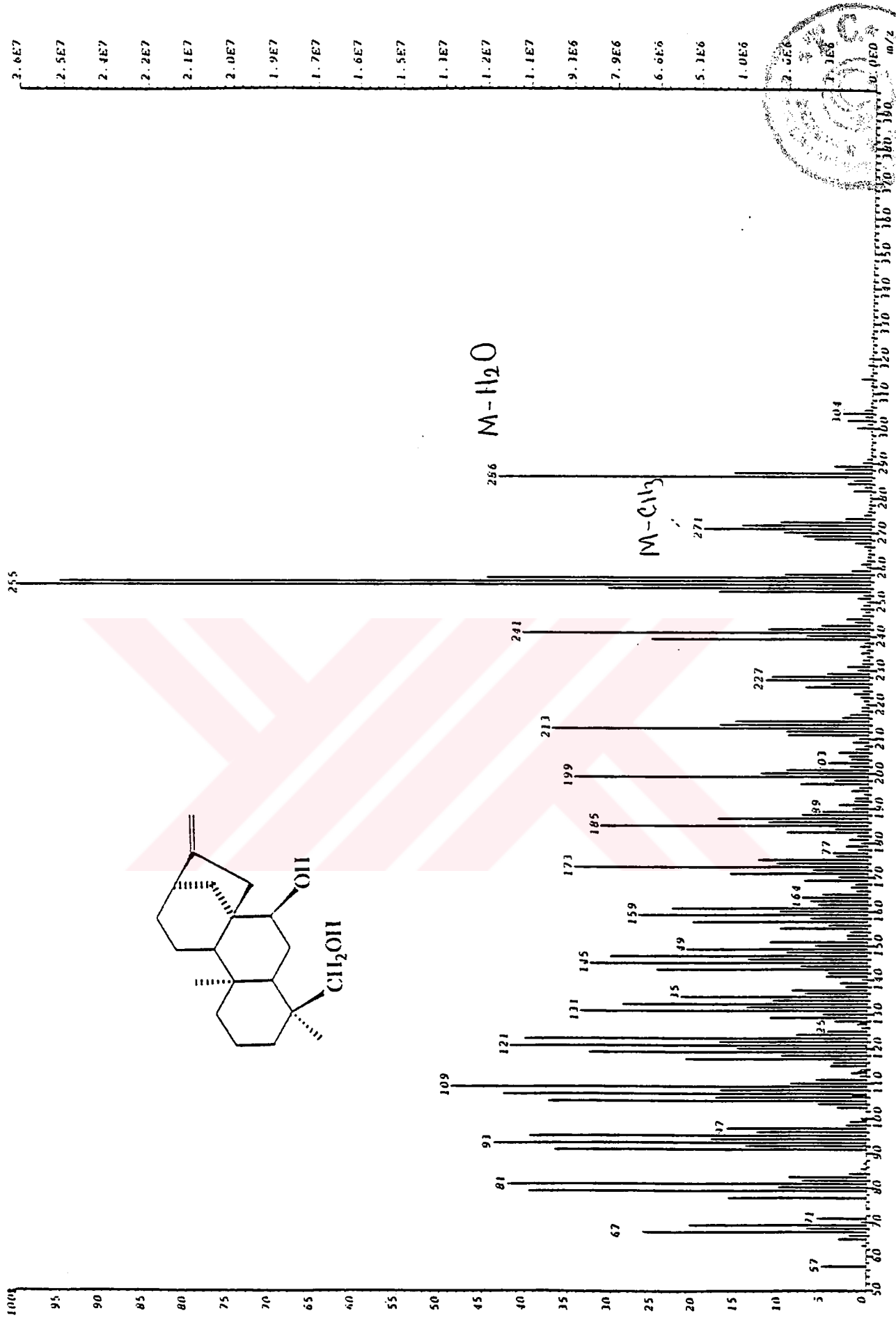


Şekil 2.6 7-epicandiciol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu(CDCl₃)

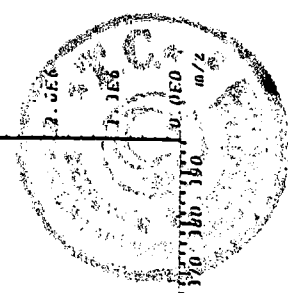


Şekil.2.7. 7-epicandiciol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

ZARFIYECE EI. NUSXET BFM.255 HFM:20450170 TIC:00RDZ1B3 F:lgjs:HALI



Şekil.2.8 7-epicandiciol bilesiginin EI kütle spektrumu (CDCl₃)





2.5.3. Bileşik 3 = Sideridiol (ent-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)

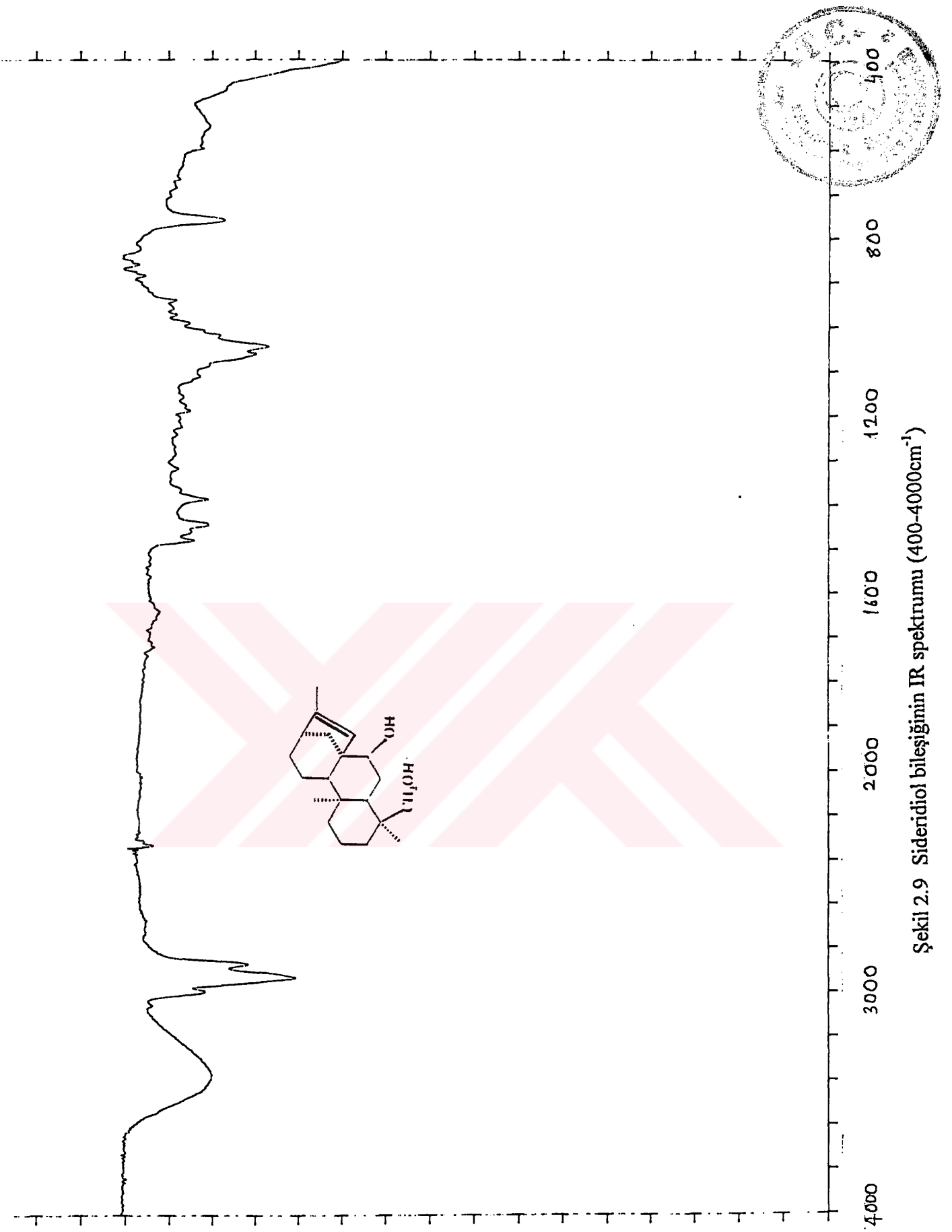
IR spektrumunda (Şekil 2.9) 850 cm⁻¹ de CH gerilme bantı izlenirken 3400 ve 3440 cm⁻¹ de hidroksil grubuna ait absorpsiyon bantları izlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.10) iki metil sinyali 0.68 ve 1.05 ppm'de singletler halinde gözlenmiştir. 1.73 ppm'de çıkan dublet ile 5.45 ppm'de gözlenen singlet ise olefinik bir protonun varlığına işaret etmiştir. 2.95 ve 3.59 ppm'de izlenen 12 Hz'lik AB dubleti C-4'e bağlı bir hidroksimetilen grubuna işaret ederken 3.59 ppm'de gözlenen triplet (J=2.5Hz) ise gerek bölünme şekli, gerekse kimyasal kayması itibariyle kauren diterpendeki H-7'nin varlığını göstermiştir.

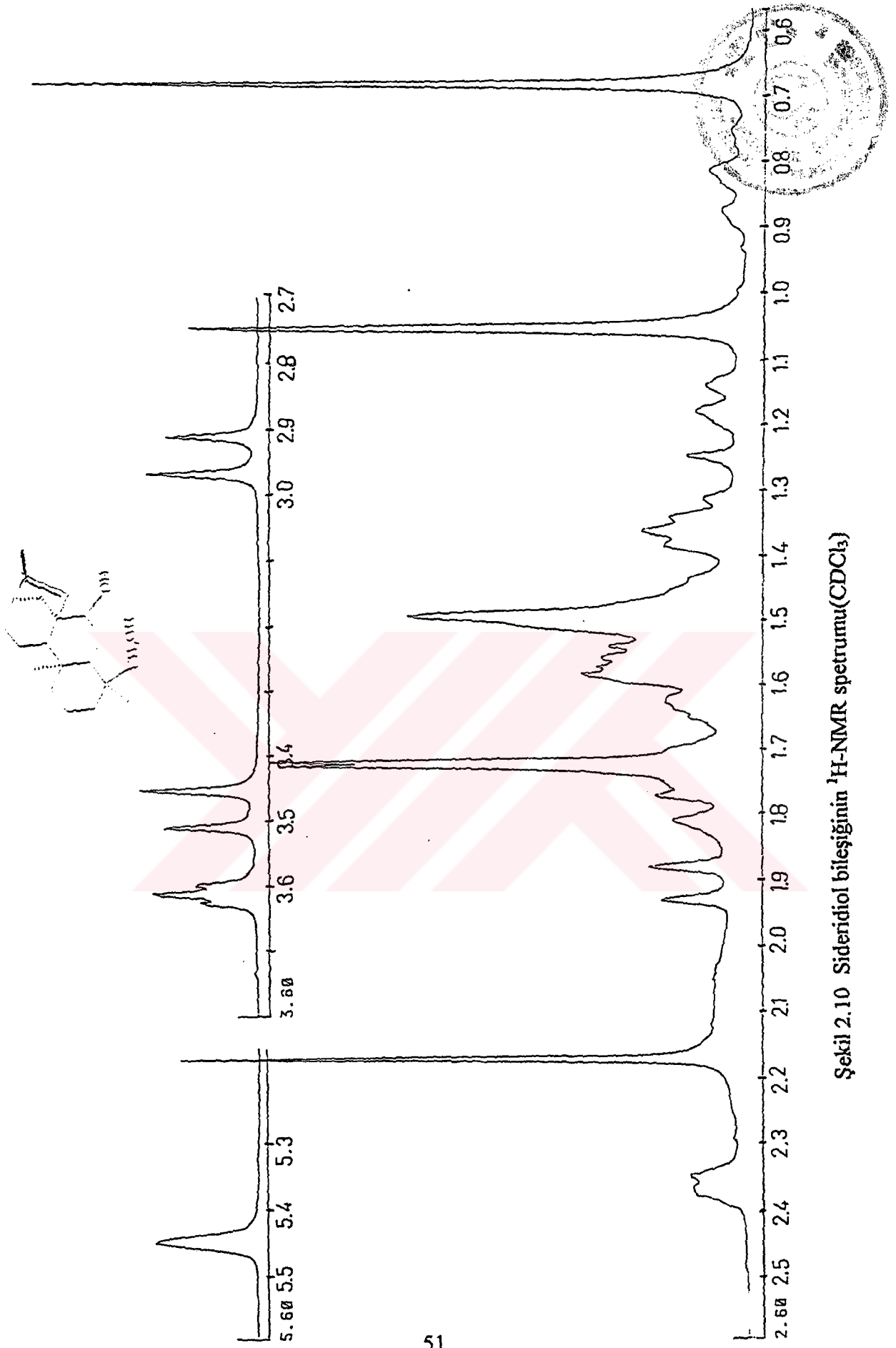
APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.11) dört kuarterner, üç metil, beş metin ve sekiz metilen karbonu olmak üzere toplam yirmi adet karbon izlenmiştir. Metil karbonlarından birisi 15.443'de gözlenirken diğer ikisi 17.632 ppm'de, oksijene komşu karbonlardan C-7 karbonu 75.541 ppm'de, C-18 karbonu ise (hidroksi metilen karbonu) 70.997 ppm'de gözlenmiştir. Olefinik metin karbonu olan C-15, 129.762 ppm'de gözlenirken kuarterner olefinik karbon 155.082 ppm'de rezonansa gelmiştir.

EI-MS spektrumunda (Şekil 2.12) kapalı formülü C₂₀H₃₂O₂ olan bileşiğin moleküler iyon piki m/z 304.2'de gözlenmiş, molekülden bir mol su çıkışı m/z 286.2 ve ikinci su çıkışı da m/z 268.2'de gözlenmiştir. Molekülden bir mol su ve bir mol metil çıkışını gösteren pik ise m/z 273.2'de gözlenmiştir.

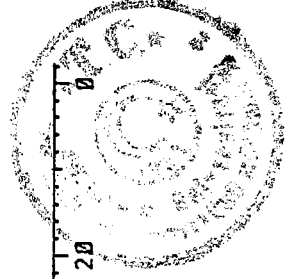
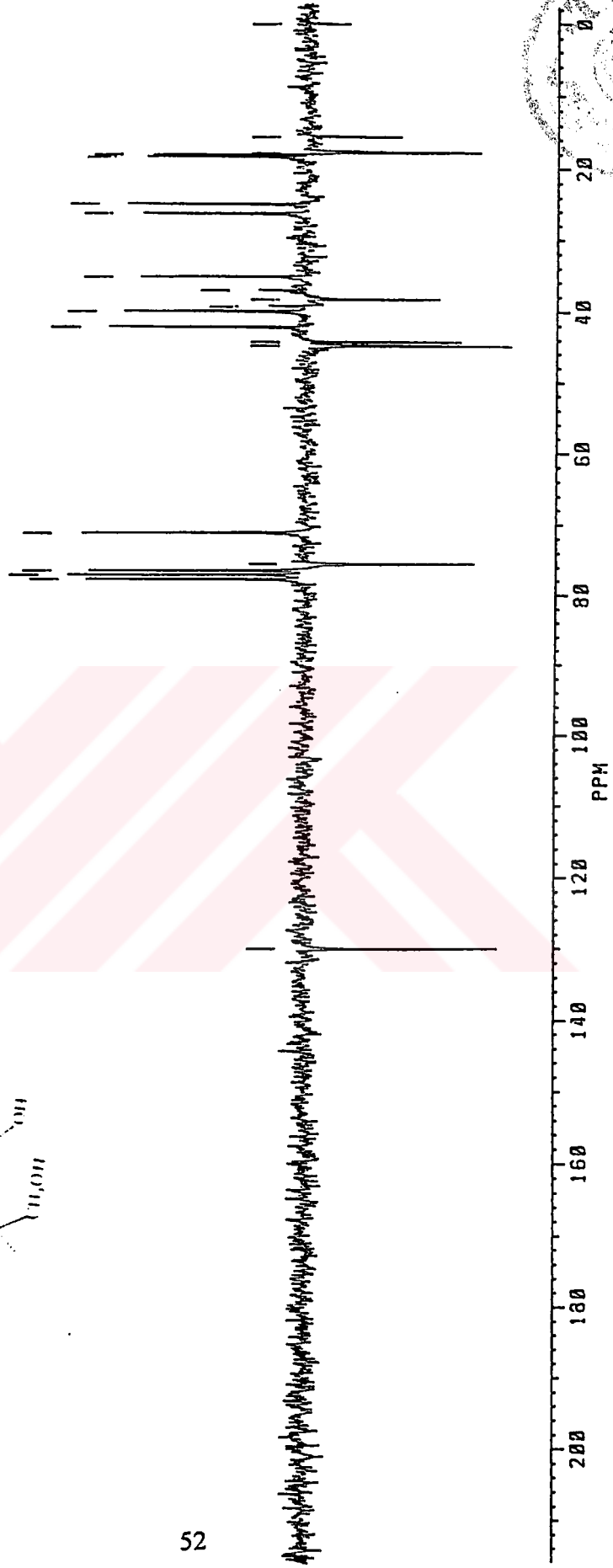
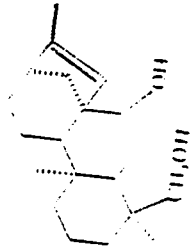
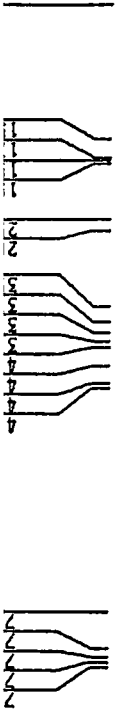
Bütün bu spektal veriler ışığında bu bileşiğin daha önceden bazı *Sideritis* türlerinden de izole edilen ent- 7 α ,18 β -dihidroksi kaur-15-en yapısındaki sideridiol olduğu belirlenmiştir [33,34,35,36].



Şekil 2.9 Sideridiol bileşiğinin IR spektrumu (400-4000cm⁻¹)

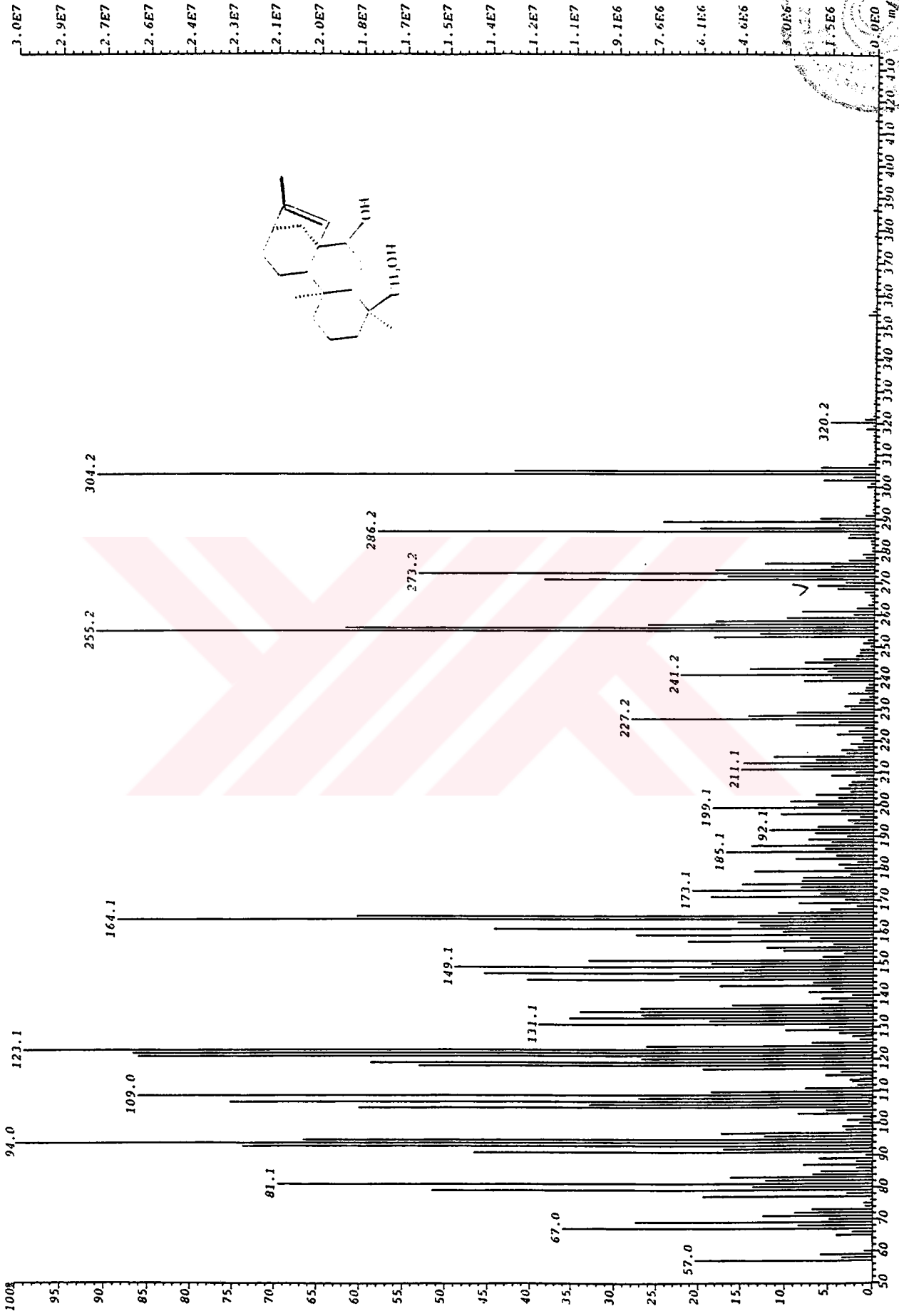


Şekil 2.10 Sideridiol bifeşiginin $^1\text{H-NMR}$ spetrumu(CDCl_3)

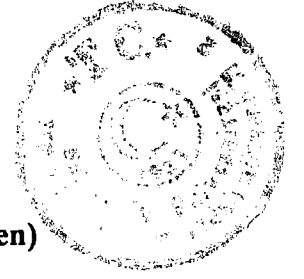


Şekil 2.11 Sideridiol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu(CDCl_3)

gasSpec EI+ Magnet krom:4 Bp1:5049/112 TIC:1099625856 Flags:HALL



Şekil 2.12 Sideridiol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl₃)



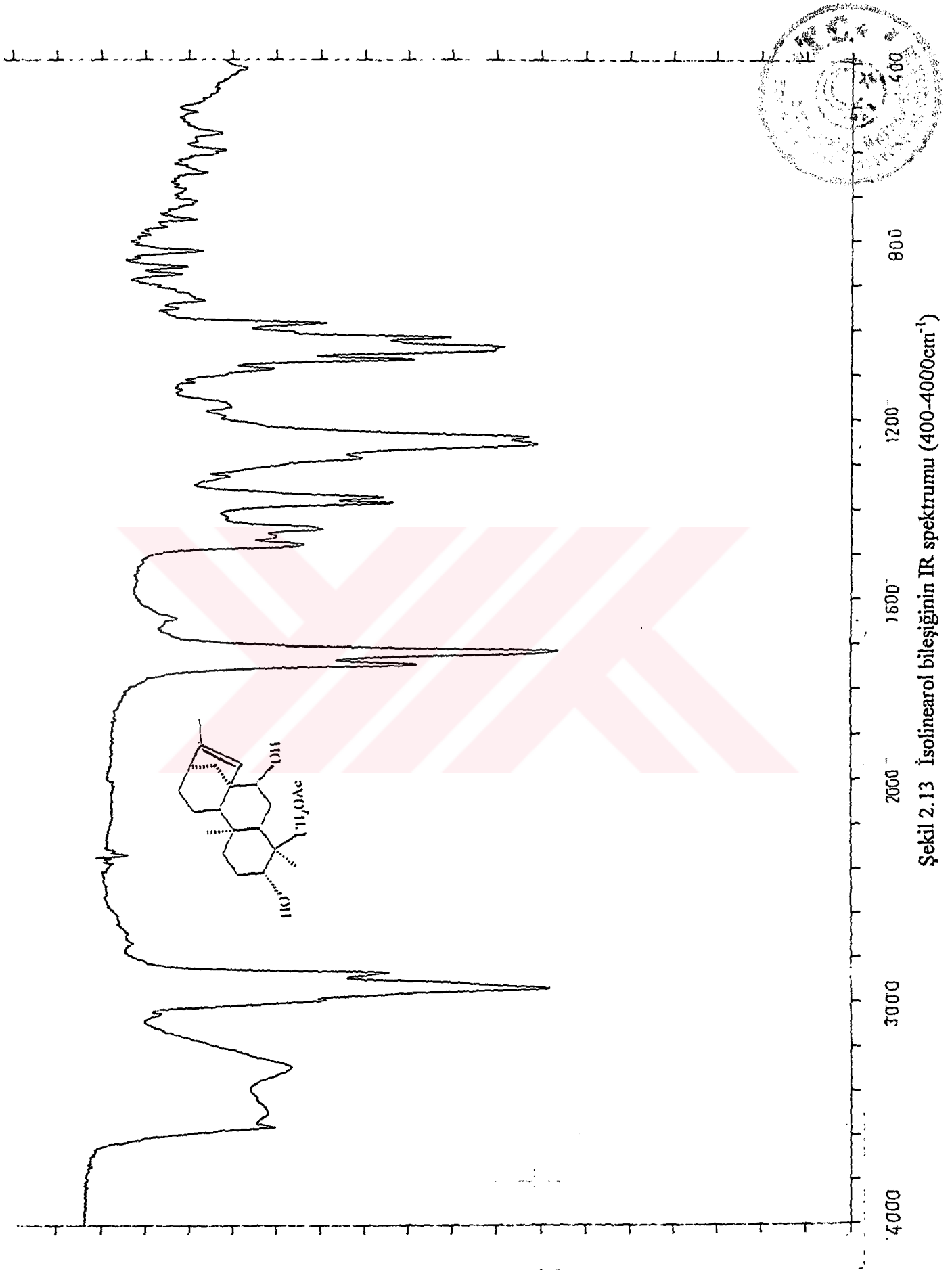
2.5.4. Bileşik 4 = İso-linearol (ent-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en)

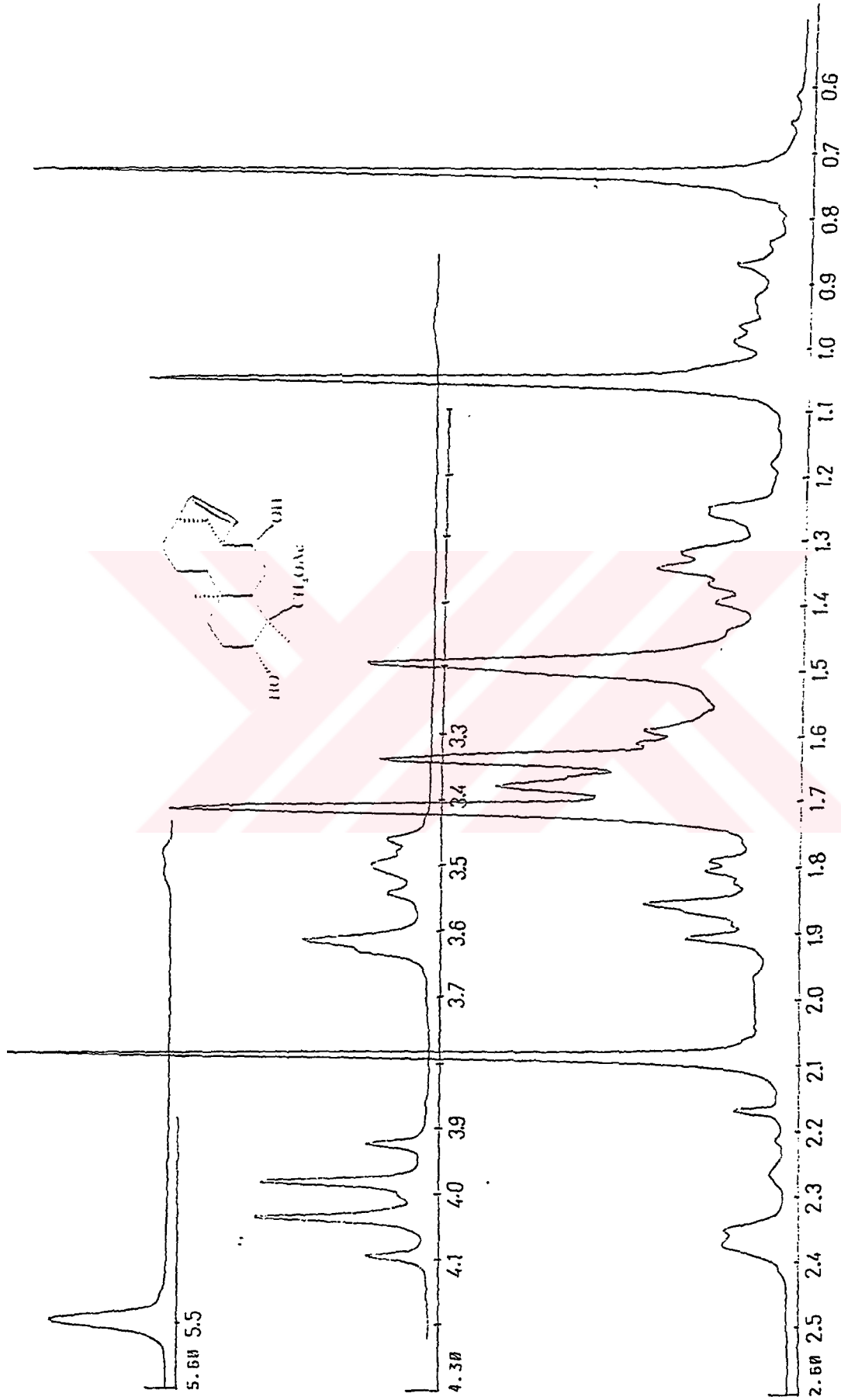
IR spektrumunda 3300 ve 3420 cm^{-1} de hidroksil, 1720 cm^{-1} de karbonil 1680-850 cm^{-1} de ise CH gerilme bantları gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda iki metil sinyali 0.76 ppm ve 1.07 ppm'de singletler halinde izlenmiştir. 2.09 ppm'de ise yine singlet halinde asetil grubunun metil sinyali gözlenmiştir. 5.50 ppm'de izlenen genişlemiş singlet karakteristik C-15 olefinik protonuna işaret etmiş, 1.73 ppm'de izlenen C-16 metili ise bunu desteklemiştir. H-13 protonu ise 2.35 ppm'de multipler olarak izlenmiştir. 3.50 ppm'de izlenen (J=10 Hz) lik dubletin dubleti oksijene komşu bir proton olduğunu göstermiştir. Kimyasal kayması etkileşme sabiti ise bu protonun C-3'deki hidroksile komşu proton olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde 3.62 ppm'de 3 Hz' lik triplet de H-7 de bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmektedir. Normalde 2.98-3.32 ppm civarlarında gözlenen C-18' e ait metilen protonları bu aralıklarda izlenememiştir. Fakat 3.95 ve 4.07 ppm'de izlenen AB sistemi protonları bir metilen grubunun varlığına işaret etmiştir. Kimyasal kayması ve 2.09 ppm'deki metil sinyali C-18 de bir asetil grubunun varlığını göstermiştir.

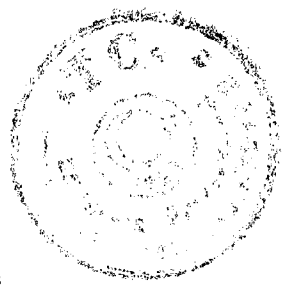
EI-MS spektrumunda $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ kapalı formülüne karşılık gelen moleküler iyon piki m/z : 362.6 olarak izlenmiştir. $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$ 344.5, $[\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}]$ 326.5 ve $[\text{M}^+ - \text{OAc}]$ 302.5 çıkışları izlenmiştir.

Bütün bu veriler ışığında bileşiğin daha önceden de bilinen ent-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en olarak isimlendirilen, bu çalışmada da elde edilen linearol bileşiğinin bir izomeri olan isolinearol olduğu belirlenmiştir.[27,37,38,39].

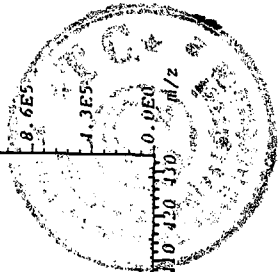
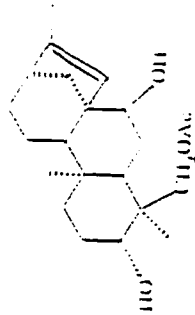
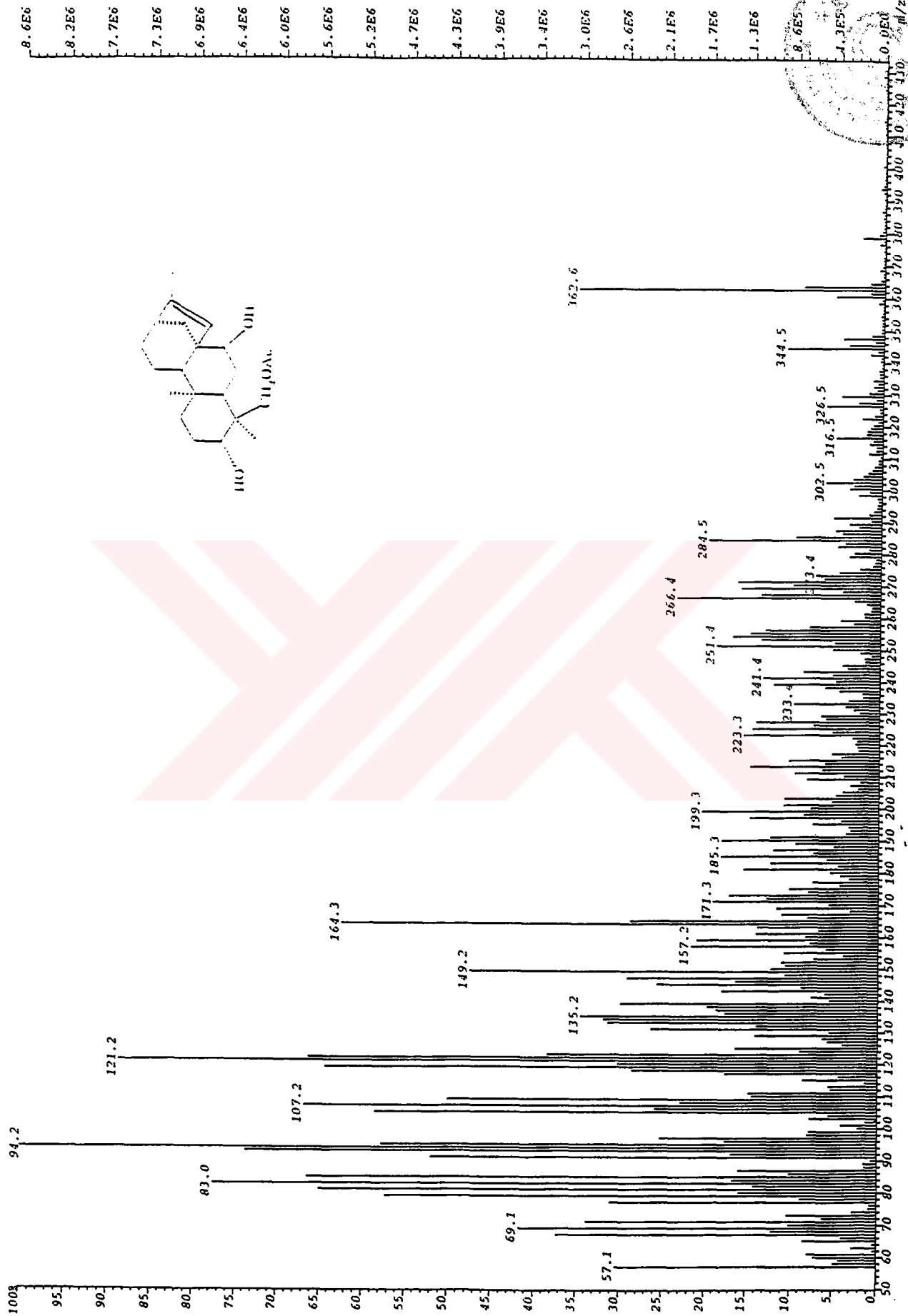




Şekil 2.14 İsoinearol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spetrumu(CDCl_3)



Элементтардын массалык спектри: m/z 1000



Şekil 2.15 İsolinearol bileşğinin EI spetrumu(CDCI₃)



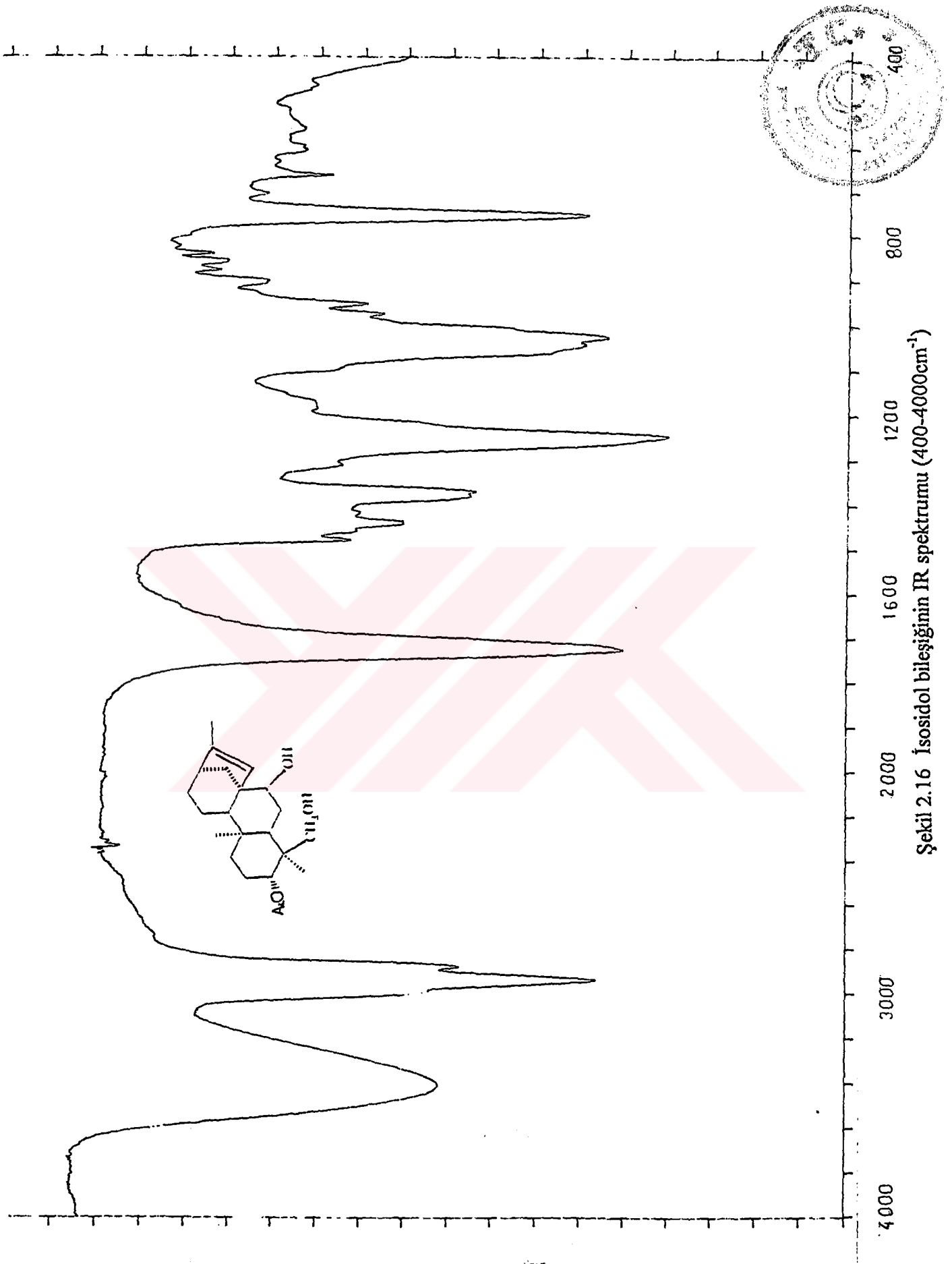
2.5.5. Bileşik 5 = İsohidol(*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)

IR spektrumunda hidroksil bantları 3400-3000 cm^{-1} de, karbonil bandı 1710 cm^{-1} , doymamışlığa ait C-H gerilme bandı ise 875 cm^{-1} de izlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda iki metil sinyali 0.69 ve 1.08 ppm de singletler halinde izlenmiştir. Molekülde bir asetil grubunun varlığına işaret eden singlet 2.08 ppm de izlenirken vinilik metile ait protonlar 1.68 ppm de singlet halinde izlenmiştir. H-13 protonu 2.38 ppm de multipler halinde izlenirken hidroksi metilen protonları 2.97 ve 3.32 ppm de 12 Hz' lik AB sistemi olarak izlenmiştir. H-7 protonu ise 3.53 ppm de triplet halinde ($J=2.5$ Hz) izlenmiştir. 4.90 ppm de izlenen $J= 8$ ve 10 Hz' lik dublet ise H-3 protonunun bir asetil oksijenine komşu olduğunu göstermiştir.

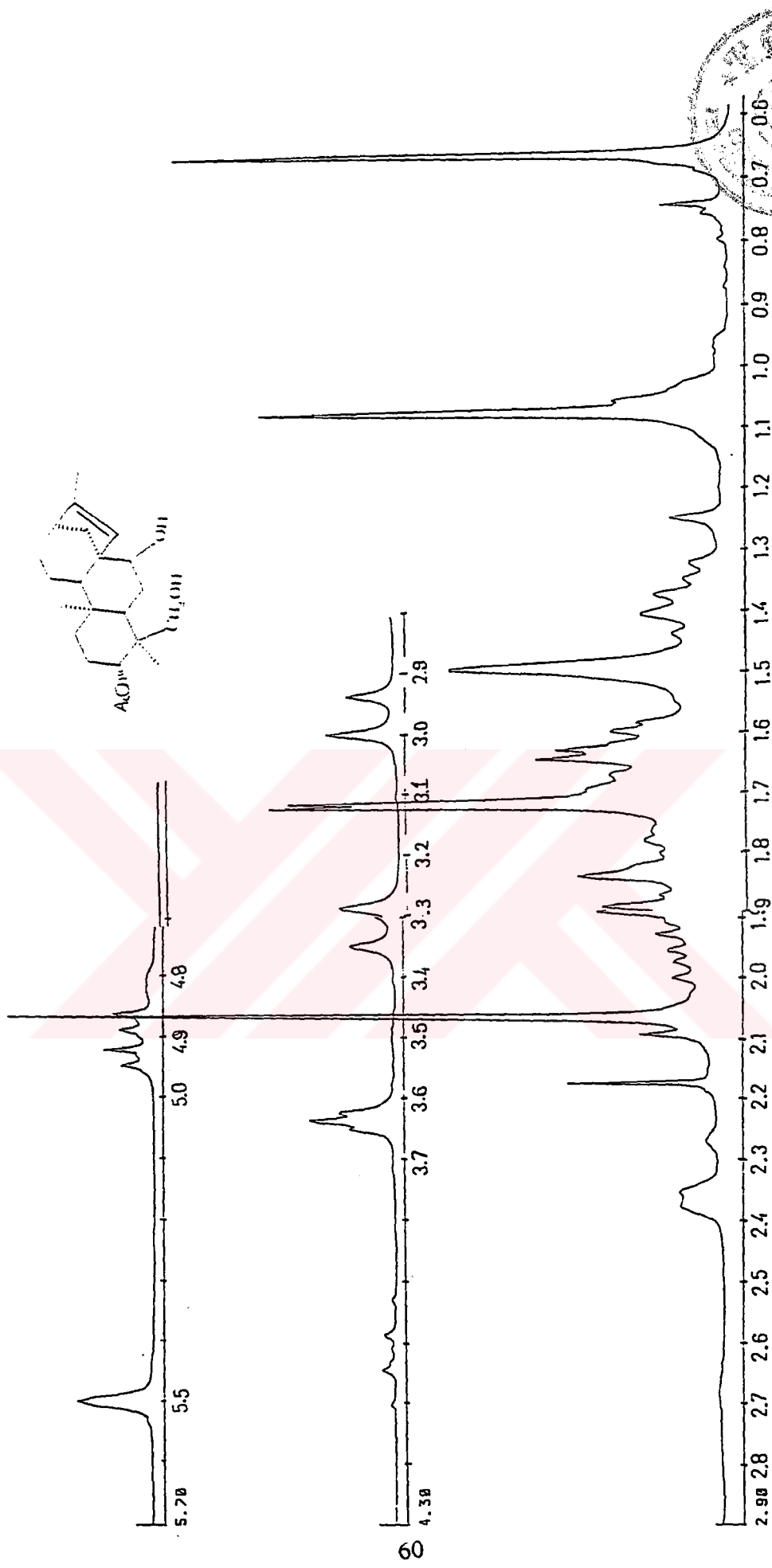
EI-MS spektrumunda $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ kapalı formülüne uyan moleküler iyon piki m/z : 362.2'de izlenmiştir. Molekülden gözlenen süstitüent çıkışları, $[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$ m/z : 344.2, $[\text{M}^+-\text{OAc}]$ 302.2, $[\text{M}^+-\text{OAc}-\text{H}_2\text{O}]$ 284.2, $[\text{M}^+-2\text{OAc}-\text{CH}_3]$ 269.2 olarak izlenmiştir.

Bütün bu veriler ışığında bileşiğin daha önceden de pek çok *Sideritis ent*-3 β -asetoksi-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en olarak isimlendirilen isohidol olduğu belirlenmiştir.[27,37,38,39,40].

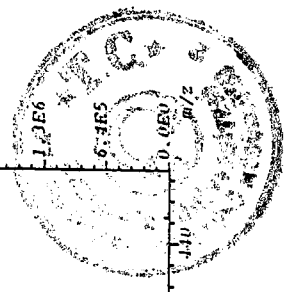
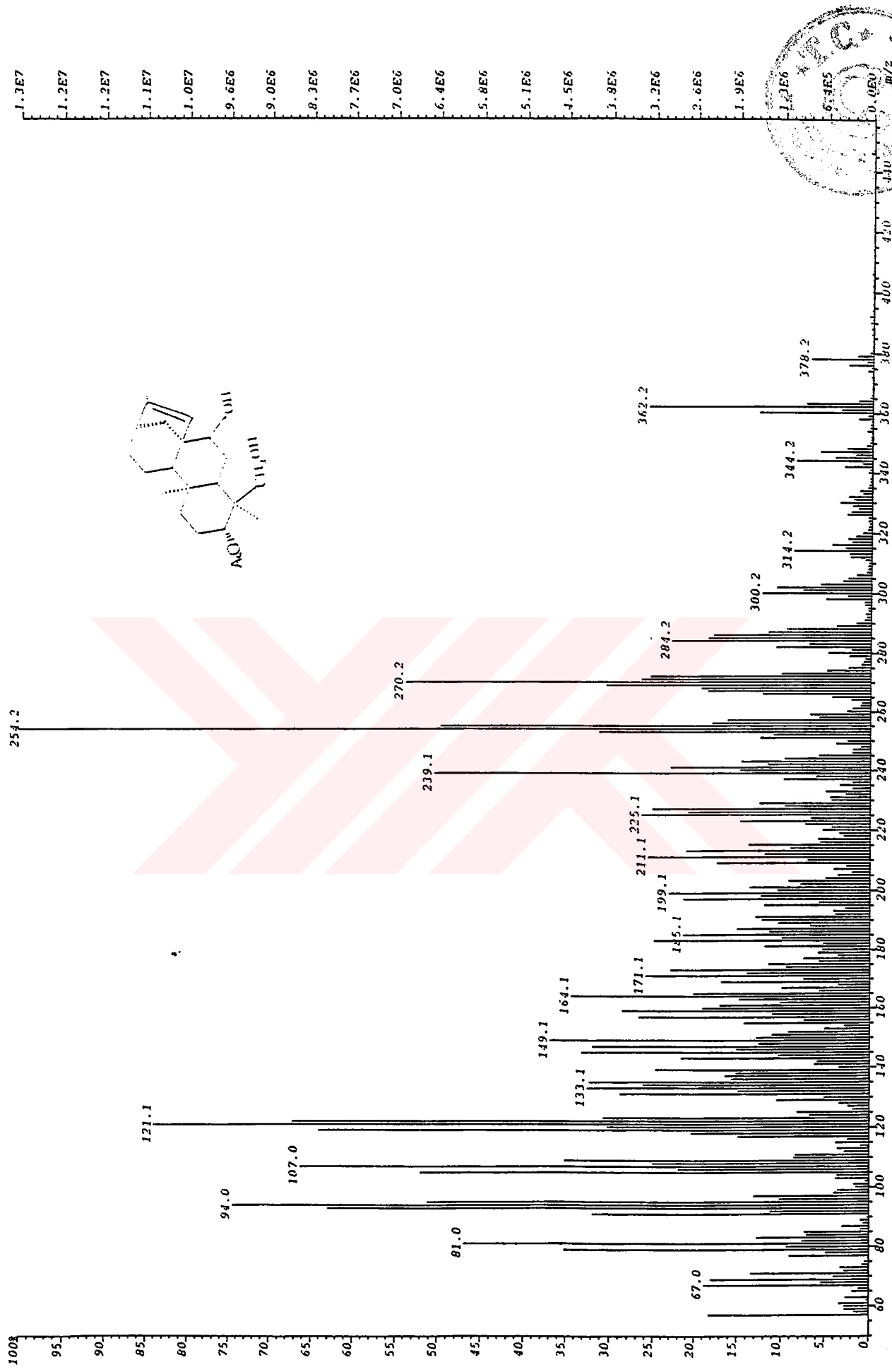


Şekil 2.16 İsosidol bileşiğinin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$)

S.SP 49.4.2.2 [CDCL3] TOPCU



Şekil 2.17 İsoşidol bileşiğinin ¹H-NMR spetrumu(CDCl₃)



Şekil 2.18 İsoşidol bileşiğinin EI spektrumu(CDCl₃)

2.5.6 Bileşik 6 = Siderol (ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene)

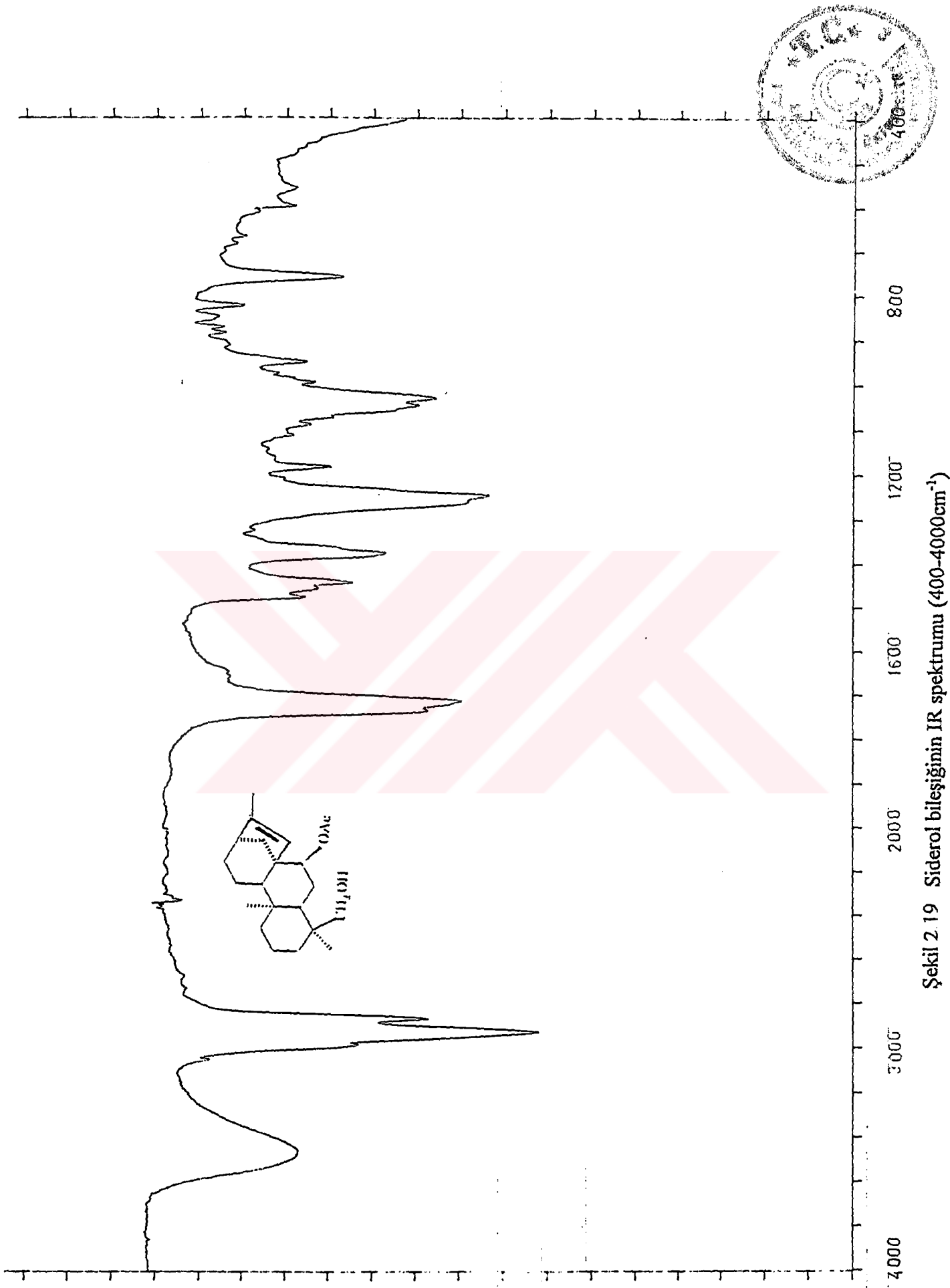
IR spektrumunda 3450cm⁻¹ de hidrosil gerilme titreşimi 2960 cm⁻¹ de C-H gerilme titreşimi, 1730 cm⁻¹ de asetil gerilme titreşimi 1640-780 cm⁻¹ de ise olefinik C-H gerilme bantları gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda singletler halinde dört adet metil izlenmiştir. Bunlardan ikisi yukarı alanda 0.67 ve 1.11 ppm de izlenen singletlerdir, 2.05 ppm de ise asetil metiline ait olan protonlar izlenmiştir, vinilik metil piki ise 1.68 ppm de izlenmiştir. H-13 protonu ise 2.37 ppm de multipler olarak izlenmiştir. 18 nolu karbondaki proton sinyali ise 2.98 ve 3.31 ppm de (J=11.5 Hz) dubletin dubleti olarak izlenmiştir. 5.25 ppm de izlenen singlet ise molekülde bir çifte bağın varlığına işaret etmiştir. Vinilik metilin izlenmesi çifte bağın C-15 ve C-16 arasında olduğunu kanıtlamıştır.

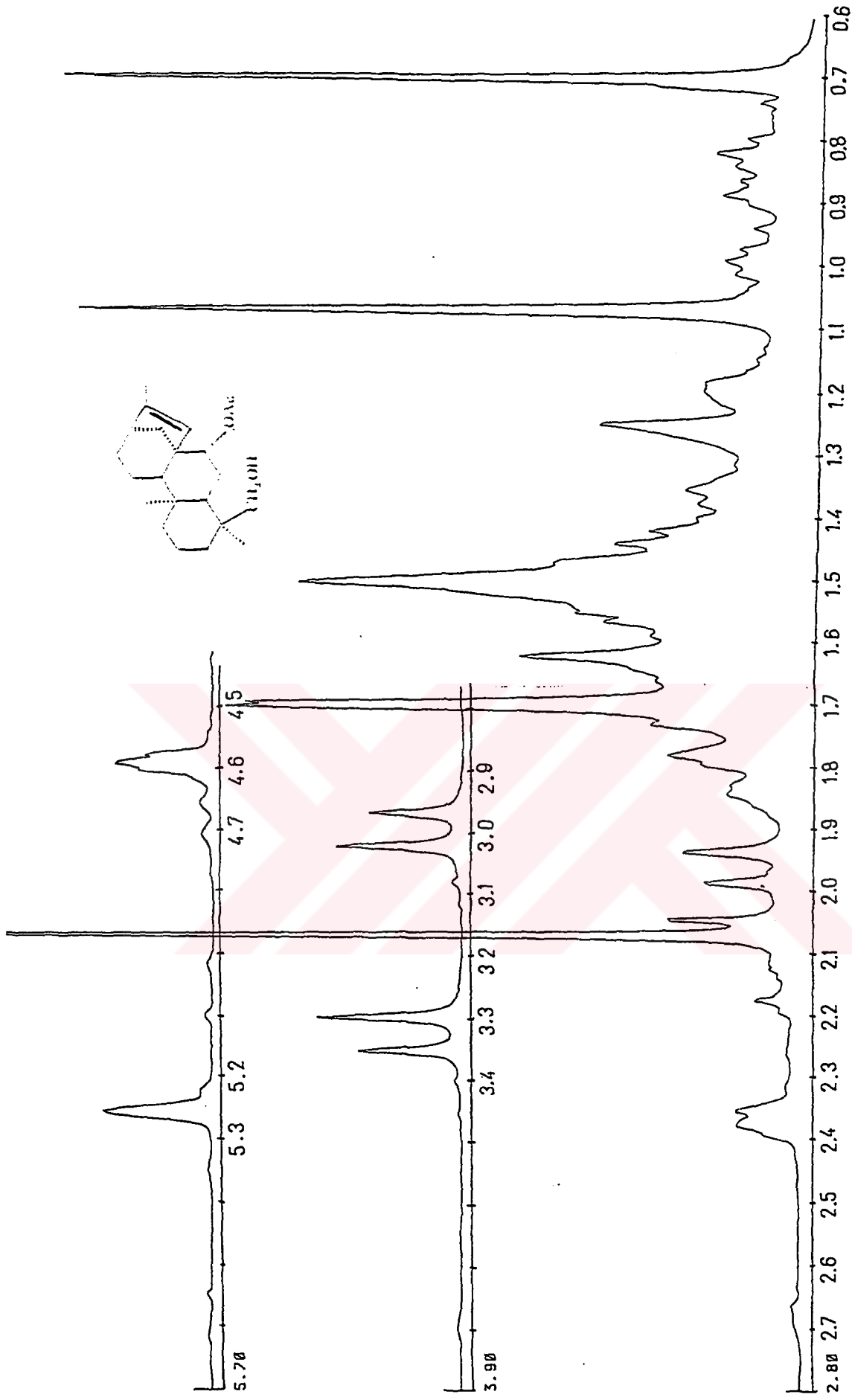
APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki izlenmiştir. 78.3 ppm'de izlenen karbon sinyali onun oksijene komşu bir metin karbonunun varlığını göstermiştir. Metil karbonları ise 15.3, 17.3 ve 17.7 ppm'lerde izlenirken asetil metili 21.4 ppm de izlenmiştir. Karakteristik C-18 karbonu ise 71.4 ppm de izlenmiştir. Yapının içerdiği çifte bağın eksosiklik olmadığını gösteren en büyük kanıtlardan biri olan 129.8 ppm de izlenen C-15'e ait piktir, ayrıca C-16'ya ait katerner karbon sinyali de 145.8 ppm de izlenmiştir. Asetil grubunda bulunan katerner karbon ise 171.1 ppm de izlenmiştir.

EI-MS spektrumunda C₂₂H₃₄O₃ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 346.0 da izlenmiştir. Molekülün parçalanma pikleri, [M⁺-OCH₃] 315.0, [M⁺-OAc] 287.0, [M⁺-OAc-H₂O] 268.0 olarak izlenmiştir.

Bütün bu veriler ışığında bu bileşiğin daha önceden de doğadan elde edilen ent-7 α -asetoksi,18-hidroksikaur-15-en olarak adlandırılan siderol olduğu belirlenmiştir [27,39,40,41]



Şekil 2.19 Siderol bileşiminin IR spektrumu ($400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$)

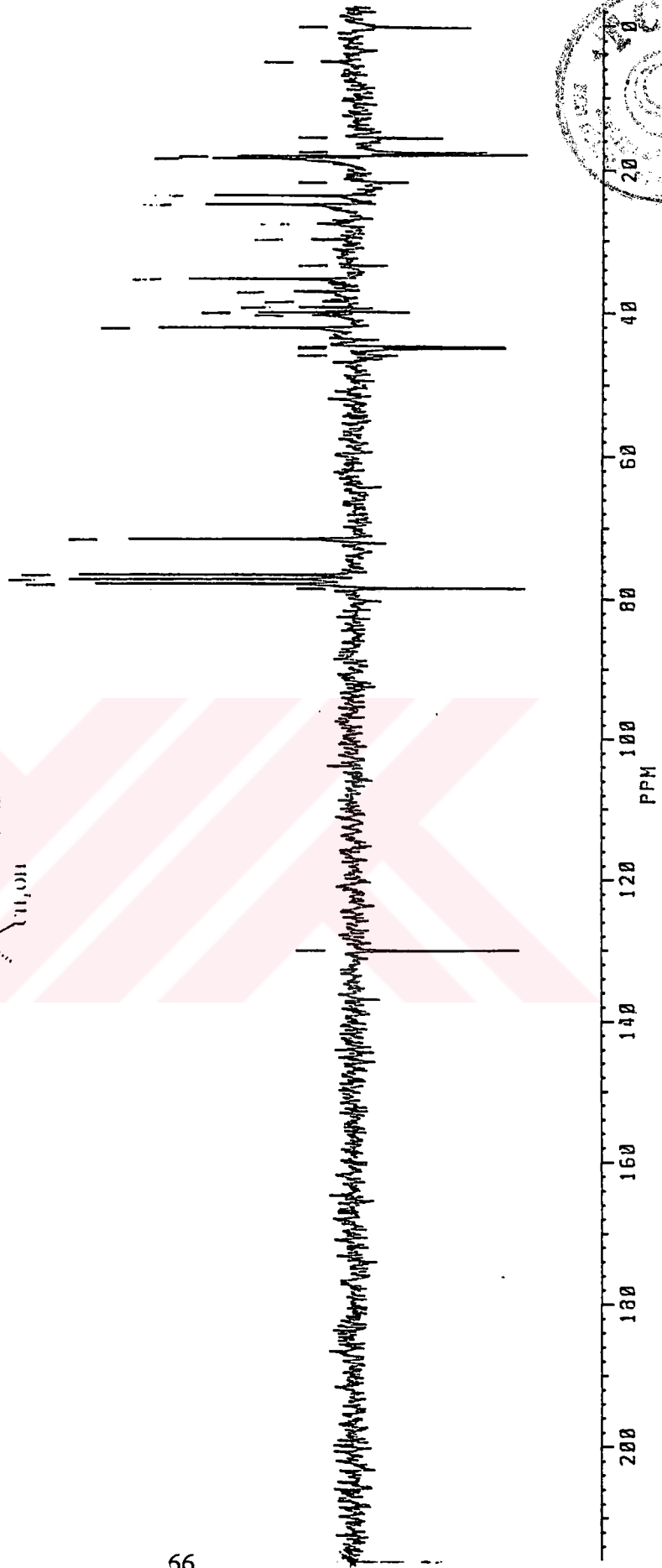
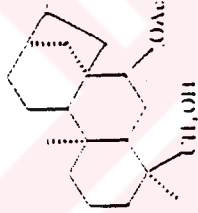


Şekil 2.20 Siderol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu(CDCl_3)

129

71
76
77
77
79

4
15
17
17
19
21
23
24
27
28
33
35
37
39
39
39
40
42
44
44
45



Şekil 2.22 Siderol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu(CDCl₃)



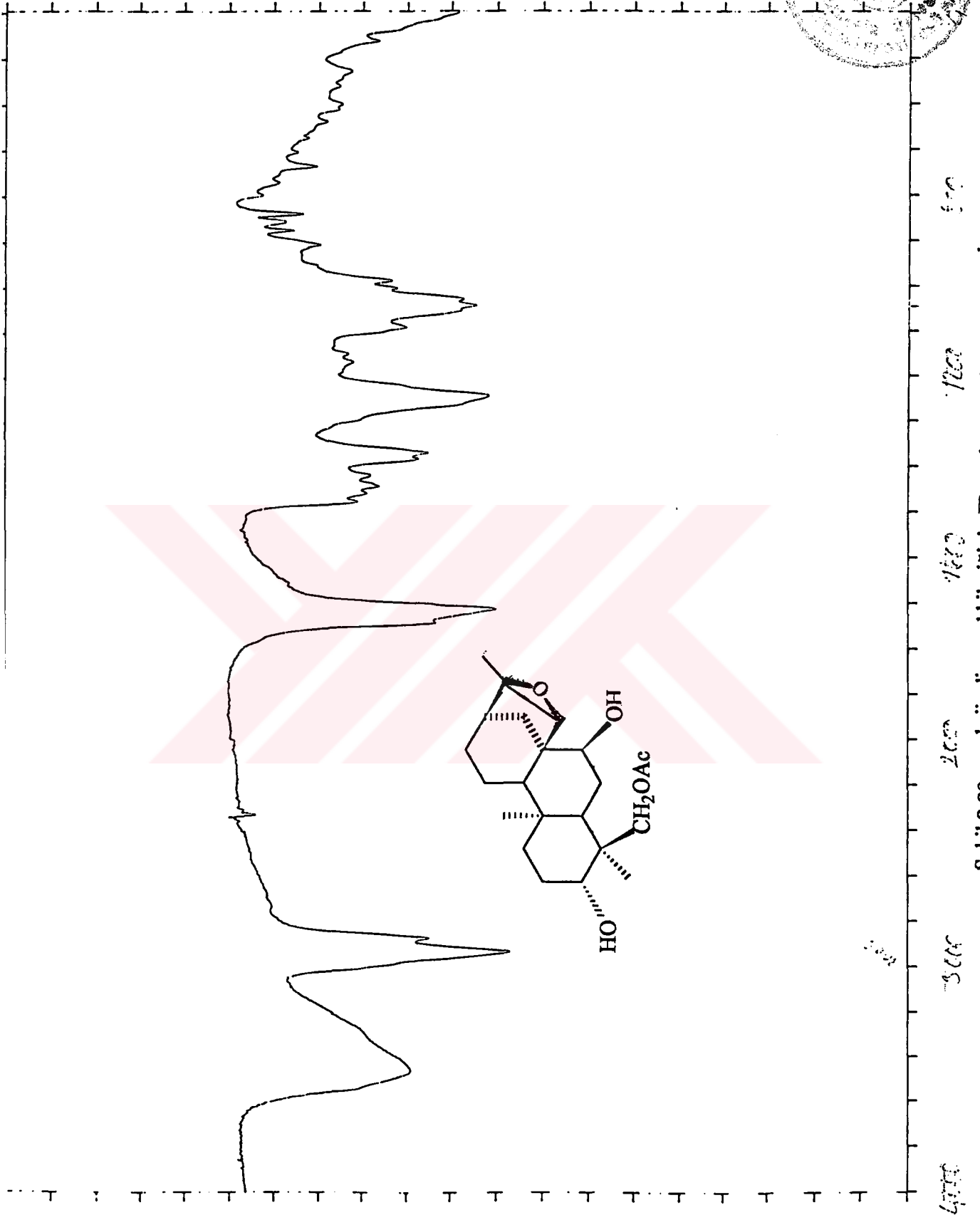
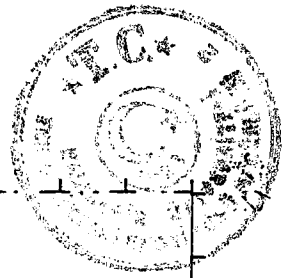
2.5.7. Bileşik 7 = epoksi-isolinearol (ent-3 β , 7 α -dihidroksi, 18 asetoksi, 15,16-epoksi-kauren)

IR spektrumunda (Şekil 2.23) 3400 ve 3300 cm^{-1} de hidroksil absorpsiyon bantları, 1750 cm^{-1} de asetatin karbon bantı, 1250 cm^{-1} de ise asetatin C-H gerilim bantları gözlenmiştir.

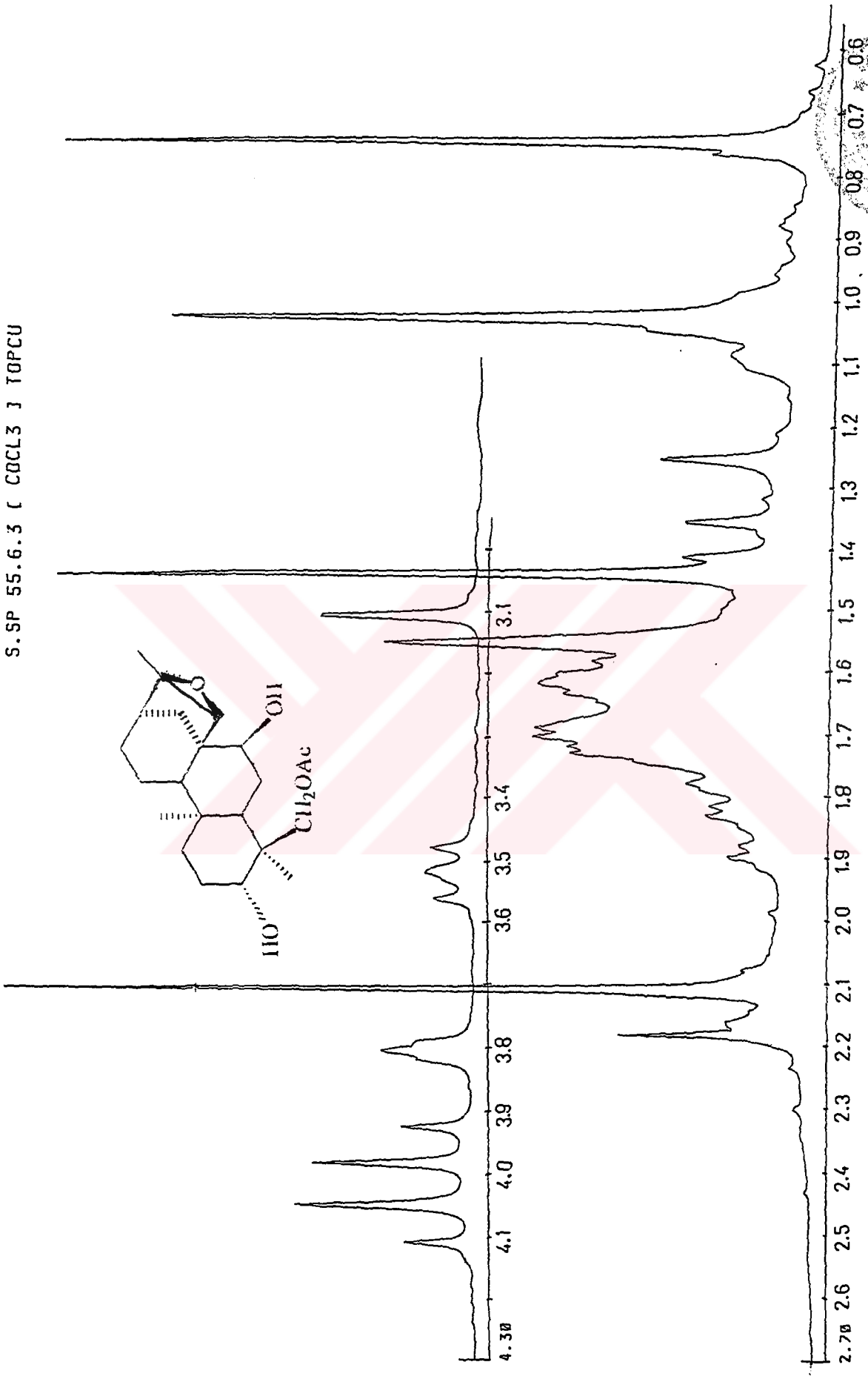
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.24) 0.75 ve 1.07 ppm'deki singletler iki metil grubunu göstermektedir. 1.41 ppm'de gözlenen 3 protonlu singlet ise molekülde bir epoksi veya hidroksi grubuna bağlı metilin varlığını düşündürmektedir. 3.10 ppm'de gözlenen bir protonluk singlet bir epoksi grubunun bağlı olduğu C 'nun metin protonuna işaret ederek epoksi grubunun varlığını desteklemektedir. IR spektrumundaki 1040 cm^{-1} de gözlenen C-O gerilme titreşimi bandı bunu doğrulamıştır. 3.10 ppm'deki metin protonunun dışında 3.55 ve 3.80 ppm'de gözlenen iki sinyal oksijene komşu iki protonun daha varlığını düşündürmüştür, bölünme şekilleri ve etkileşme sabitlerinden 3.50 ppm'deki dubletin dubleti ($J=6.5-9.5$ Hz) C-3 'deki α hidroksil grubunun, 3.80 ppm'deki dar dublet ise C-7 'deki β hidroksil grubuna komşu protonlar olduğunu göstermiştir. Ayrıca 3.95 ve 4.08 ppm'de ($J=11$ Hz) AB sistemi olarak izlenen metilen protonları ise C-19 'daki asetoksi metilen grubunun varlığını göstermiştir.

Bileşiğin alınan EI / MS spektrumunda $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z : 378.1 'de izlenmiştir. Böylece MS spektrumu da molekülde bir asetoksi grubuna ilaveten iki sekonder hidroksil grubunun ve bir epoksi grubunun varolabileceğini desteklemiştir. MS spektrumunda hidroksil gruplarının çıkışı sırasıyla 360.1 ve 342.1 'de, asetil grubunun çıkışı ise 318.1 'de gözlenmiştir.

Bu bileşiğin daha önce Yunanistan'da yetişen *Sideritis theezans* Boiss. et Heldr'dan elde edilmiş [35] ve epoksi isolinearol olarak adlandırılmış olan bileşik ile spektral bulguları büyük benzerlik göstermekle birlikte hidroksillere komşu protonlarda yaklaşık 0.2 ppm'lik kimyasal kayma farkı gözlenmiştir. Bu NMR cihazındaki rezolüsyon farkından kaynaklanabileceği gibi iki bileşik arasındaki stereokimyasal farktan da olabilir. Bunu ispatlamak için maddenin daha fazla miktarda bitki ekstresinden izole edilip fiziksel özellikleri ve spektral verileri incelenecektir [35].

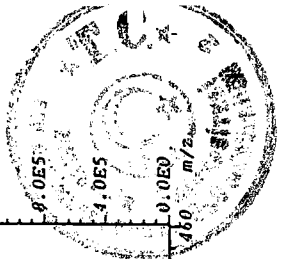
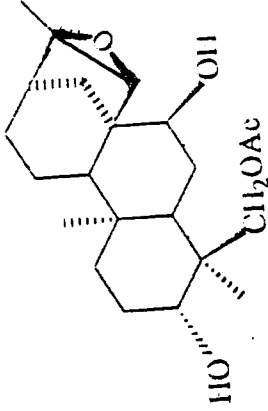
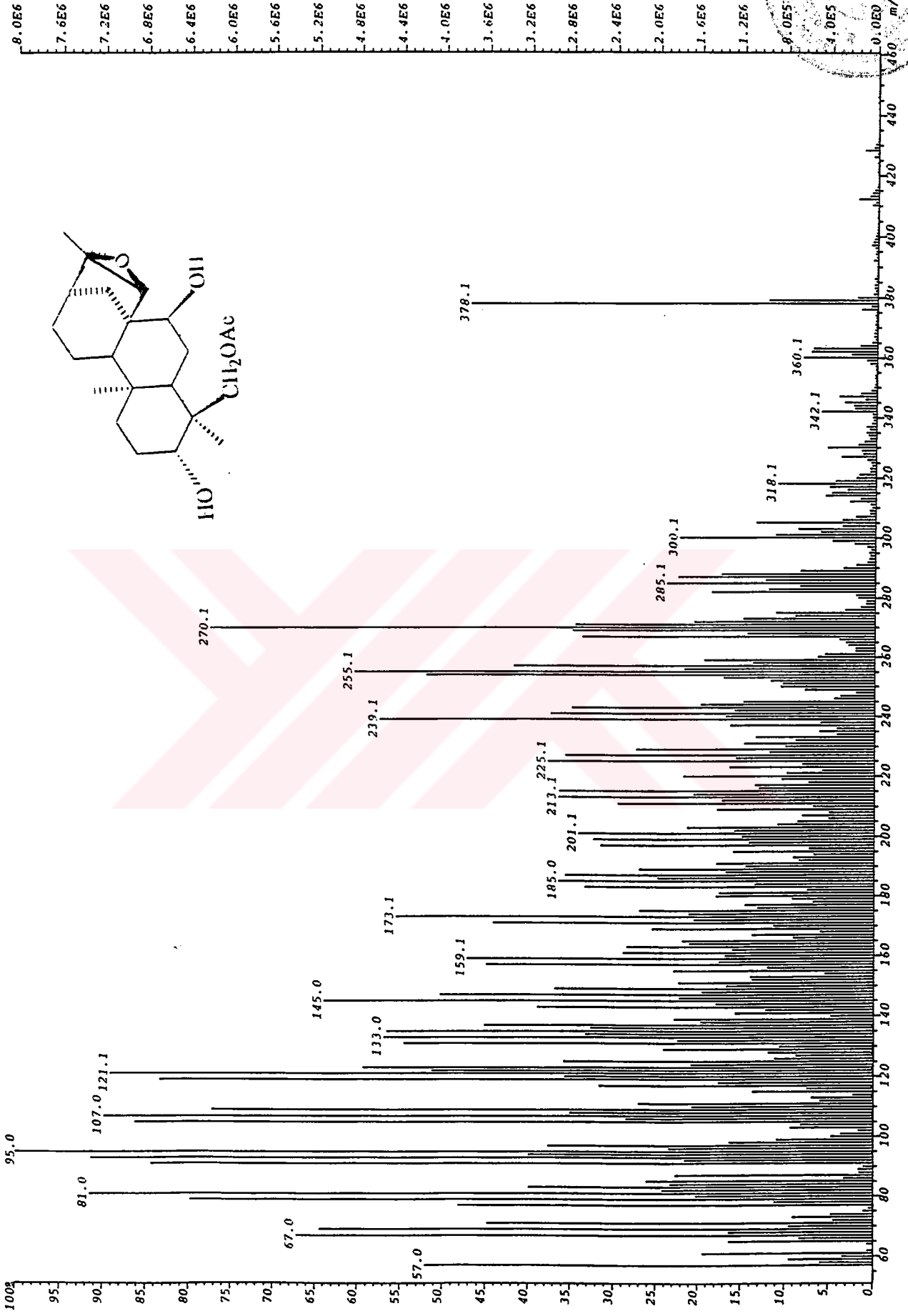


Şekil.2.23 epoksiisolinearol bileşiğinin IR spektrumu (400-4000cm⁻¹)



Şekil.2.24 epoksiisolinearol bileşğinin ¹H-NMR spetrumu(CDCl₃)

FILE:KALIM-H-48-b Ident:24-12-19 22 Win 1000PFW Acq: J-OCT-1997 15:03:34 +1:29 Cal:EKIM-J
ZabSpecE EI+ Magnet EpM:95 BpI:7955118 TIC:439480256 Flags:HALL



Şekil.2.25 epoksiisolinearol bileşiminin EI spektrumu(CDCI₃)

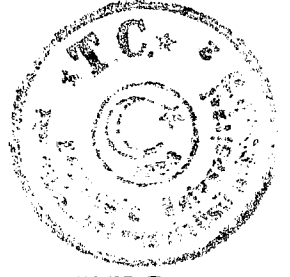


3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, dünyada sadece Manisa Spil Dağı yöresinde yetişen *Sideritis sipylea* bitkisindeki diterpen bileşiklerin izolasyonu ve kimyasal yapılarının tayini amaçlanmış, bitkinin hekzan ekstresinden *ent*-kauren iskeletine sahip 7 diterpenik bileşik elde edilmiştir.

Bileşiklerin yapı tayininde tek ve çift dimensiyonlu NMR teknikleri kullanılmış, kütle spektrumları alınmış molekül ağırlıkları ve bunlara karşılık gelen kapalı formülleri belirlenmiştir.

Elde edilen diterpenler yapıları bakımından birbirlerine büyük benzerlikler gösteren bileşikler olup, C-3 veya C-7'de veya her ikisinde hidroksil veya asetil substitüentlerine ilaveten C-18'de hidroksimetilen grubu taşımaktadırlar. *Ent*-kauren yapısındaki bu bileşikler genellikle C-15 veya C-16'da bir çifte bağa sahiptirler. Hepsi daha önce diğer bazı *Sideritis* türlerinden izole edilmelerine rağmen *Sideritis sipylea* bitkisinden ilk kez izole edilmişlerdir. Sadece bunlardan 7 nolu bileşik (3 α ,7 β -dihidroksi-18-asetoksi-15.16-epoksi-kauren) daha önce *Sideritis theezan*'dan epoksi isolinearol adı altında elde edilmiştir. Diğerlerinden farklı olarak C-15 ile C-16 arasında bir epoksi grubu ve C-18'de hidroksimetilen yerine asetoksi metilen grubu taşımaktadır. Fakat bu bileşiğin epoksi isolinearol ile tamamen aynı fiziksel özelliklere sahip olup olmadığı miktarının azlığı nedeniyle belirlenememiştir. Epoksi grubunda veya başka bir merkezde stereokimyasal bir farklılığa sahip olabileceği düşünülmektedir. Daha sonra bitkiden tekrar elde edilmesi ve ayrıca *Sideritis* türlerinden izole ettiğimiz isolinearolden de sentez yoluyla epoksiisolinearolü elde etmeyi planlamaktayız.



KAYNAKÇA

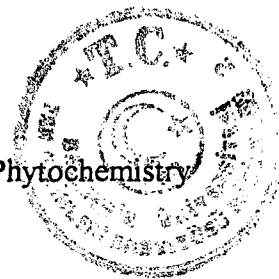
- [1] Kırırmer, N., Özek, T., Tanrıverdi, H., Koca, Fehmiye., Kaya, A., Başer, K.H.C.,
Sideritis germanopolitana Uçucu yağlarının Bileşimi, IX. Bitkisel İlaç
Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, s: 371 16 -19 Mayıs 1991, Ed. K. H. C.
Başer
- [2] Başer, K.H.C., Tümen, G., Çakır, H., Kaya, A., Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay
olarak kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Palinolojik
Çalışmalar, Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, 24 - 27 Haziran
1997, Botanik, 53 - 71, Elazığ
- [3] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *sideritis* Türlerinin Antispazmodik
Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, s: 88 16 -19
Mayıs 1991, Ed. K. H. C. Başer
- [4] Özek, T., Başer, K.H.C., and Tümen, G., The Essential oil of *Sideritis athoa*
papanikolau et *Kokkini*, The Essent. Oil Res. 5, 669 - 670 (Nov / dec 1993)
- [5] Başer, K.H.C., Bondı, M.L., Bruno, M., Kırırmer, N., Pıozzi, F., Tümen, G. and
Vasallo, N., An *Ent*- Kauren From *Sideritis Huber* -*Morathu*, Phytochemistry,
Vol, 43, No. 6, pp. 1293 - 1295, 1996
- [6] Kaya, A., *Sideritis germanocopolitana* Türü Üzerinde Morfolojik ve Anatomik
Araştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans
tezi, Eskişehir, 1990



- [7] Kaya, A., Türkiye'de yetişen Acinos Milleri Türleri Üzerinde Morfolojik Anatomik ve Kimyasal Arştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şubat 1997
- [8] Tümen, G., Baser, K.H.C., Kürkcüoğlu, M. and Özek, T., The essential oils of hymus specieses growing thrace, 28 th International Syposium on Essential Oils, September 1997, Eskişehir.
- [9] Başer, K.H.C., Koca, F., Tümen, G., Akyalçın, H., XII. Ulusal Biyoloji Kongresi s. 79 - 85, 6 - 8 Temmuz 1994 - Edirne
- [10] P.H.Davis, R.R.Mill, Floro of Turkey and The East Aegean Islands, University Press, Edinburgh, Vol. 7 s. 178-199, 1982
- [11] Weissmann, G. "The Distribution of Terpenoids". In: Swan, T. : Comparative Phtochemistry 1, Acedemic Press, London, pp. 97-101(1996)
- [12] Gümüş, S., Achillea Cucullata (Hauaakn) Bornm. Bitkisinin Fitokimyasal İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bölümleri Bölümü Analitik Kimya Ana Bilim Dalı Genel Kimya Birimi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul- 1990
- [13] Geissmann, T.A., Crout, D.M.G., Org.Chem. of Secondary Plant Metabolism, Freeman, Cooper and Company, (1969)
- [14] Hanson, J.R. "Diterpenoids". J.Nat. Prod. Rep. 1,533 (1984)
- [15] Simmonds, M.S.V.; Blaney, W.M.; Ley, S.V.; Savona, G.; Bruno, M; Rodriguez, B."The antifeedant activity of Clerodane Diterpenoids from Teucrium". Phytochemistry 28(4)1069-1071 (1989)



- [16] Hanson, J.R. "Diterpenoids". J.Nat. Prod. Rep. 12, 186 (1982)
- [17] Hanson, J.R. "Diterpenoids". J.Nat. Prod. Rep. 1, 171 (1984)
- [18] A. G. Gonzalez., B. M. Fraga., M. G. Hernandez and J. R. ¹³C NMR Spectra of
Some *ent*-18-hidroksi kaure-16-enes, Phytochemistry, Vol: 20 No:4, pp: 846-
847 (1981)
- [19] G. V. Baddeley., P. R. Jefferies and R. W. Retallack., Tetrahedron Vol 20 pp:1983
(1964)
- [20] E. J. Middleton and P. R. Jefferies, Aust. J. Chem. Vol: 21 pp:3249 (1968)
- [21] B. M. Fraga, M. G. Hernandez, J. M. H. Santana and J. M. Arteaga,
Phytochemistry, Vol 30, No:3, pp: 913-915 (1991)
- [22] Hanson, J.R. "Diterpenoids". J.Nat. Prod. Rep. 6, 347 (1988)
- [23] Samaranayake, G.; Neidigh, K.A.; Kinston, D.G. "Modified Taxxols 8-deacetylation
and Reacylation of Baccatin." III. J.Nat. Prod. 56(6) 884-898 (1993)
- [24] de Quesada, T., Rodriguez, B., Valverde, S. and Huneck, S., (1972), Tetrahedron
Letters 2187
- [25] Cabbera, E., Garcia-Granados, A., De Buruaga, A.S. and De Buruaga, J. M.S.,
Diterpenoids From *Sideritis Hirsuta* Subsp. *Nivalis*, Phytochemistry, Vol.22,
No. 12, pp. 2779 -2781, 1983
- [26] Ergin, Ö., Sillanpaa, R., Ezer, N., Structure of (3 β ,7 α)-3,7-Dihydroxykaur-16-en-
18-yl acetate (Linearol), Acta Cryst. (1993). C49, 42-44
- [27] Quesada, T., Rodrigez, B., Valverde, S. and Huneck, S. (1972) Tetrahedron
Letters 2187



- [28] Gonzales, A., Fraga, B.M., Hernandez, M.G. and Luis, G. J. (1973) *Phytochemistry* 12, 2721.
- [29] Carrascal, M. I., Rabanal, R.M., Marguez, C. and Valverde, S. (1978) *An. Quim.* 74 1547
- [30] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Santana, J.M.H. and Artega, J.M., Diterpenes From *Sideritis Ferrensis*, *Phytochemistry*, Vol.30, no.3, pp. 913 -915, 1991
- [31] Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A., Paternostro, M.P., Rodriguez, B. and Valverde, S., *Chem. Ind.* p. 962, (1971)
- [32] Breton, J. L., Gonzalez, A. G, Rocha, J. M., Panizo, F. M., Rodriguez, B. and Valverde, S. (1969) *Tetrahedron Letters* 599.
- [33] Piozzi, F. et al. *Chem. Ind. (London)*. 1971. 962
- [34] Venturella, P., Bellino, A., Marino, M.L.; New diterpenes from *sideritis sicula*, *Phytochemistry*, 1978, Vol.17, pp: 811-812
- [35] Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A. and Mondelli, R. (1968) *Tetrahedron* 24, 4073.
- [36] Piozzi, F. et al *Tetrahedron*. 1968. 24. 4073
- [37] Quesada, T.G., Rodriguez , B., Valverde, S. and Huneck, S. (1973) *Anal. Quim.* 69.767.
- [38] Garcia de Quesada, T., Rodriguez, B., Valverde, S. (1972) *An. Quim.* 68 1467
- [39] Quesada, T.G., Rodriguez, B., Valverde, S. and Huneck. S. (1972) *Tetrahedron Letters* 2187
- [40] Garcia de Quesada, T., Rodriguez, B., Valverde, S. (1974) *Phytochemistry* 13, 2008

[41] Lopez Gomez, M. A., Marguez, C., Rabanal, R. M. and Valverde, S. (1979) An.

Quim. 75. 911

