

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

***SIDERITIS* L. (LAMIACEAE) TÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN SİDEROL  
BİLEŞİĞİ ÜZERİNE DENEYSEL VE HESAPSAL ÇALIŞMALAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ZÜLEYHA ÖZER**

**Balıkesir, Temmuz – 2010**

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

**SIDERİTIS L. (LAMIACEAE) TÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN SİDEROL  
BİLEŞİĞİ ÜZERİNE DENEYSSEL VE HESAPSAL ÇALIŞMALAR**

YÜKSEKLİSANS TEZİ

ZÜLEYHA ÖZER

Tez Danışmanları

I.Danışman

Doç. Dr. Turgut KILIÇ

Sınav Tarihi: 30/07/2010

II.Danışman

Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Turgut KILIÇ (Danışman -BAÜ)

Doç. Dr. Tuncay DİRMENCİ (BAÜ)

Yrd. Doç. Dr. Onur TURHAN (BAÜ)

Balıkesir, Temmuz - 2010

**BU ÇALIŞMA BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ BİLİMSEL  
ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ TARAFINDAN 2009/12 NOLU PROJE  
KAPSAMINDA DESTEKLENMİŞTİR**

## ÖZET

### **SIDERITIS L. (LAMIACEAE) TÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN SİDEROL BİLEŞİĞİ ÜZERİNE DENEYSEL VE HESAPSAL ÇALIŞMALAR**

**Züleyha ÖZER**

**Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,**

**Kimya Anabilim Dalı**

**(Yüksek Lisans Tezi/Tez Danışmanları:**

**Doç. Dr. Turgut KILIÇ**

**Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU(II. Danışman)**

**Balıkesir, 2010**

*Sideritis* L. (Lamiaceae) cinsi, Türkiye’de 36’i endemik 46 tür ile temsil edilmektedir. Türkiye’de yetişen *Sideritis* türleri uçucu yağları, diterpen ve flavonoid bileşikleri bakımından zengindir. *Sideritis* türlerinden izole edilen terpenlerin yapılarının aydınlatılmasıyla ilgili çalışmalar son yıllarda ilginç bir şekilde artış göstermiştir. Çünkü bu maddeler doğal olarak meydana gelmiş maddelerin önemli bir bölümünü temsil ederler ve birçoğu farmakolojik özellik gösterir.

Bu çalışmanın ilk aşamasında endemik bir tür olan *Sideritis gulendamiae* H.Duman & F.A. Karavelioğulları bitkisinden **Siderol** bileşiği izole edilmiştir ve yapısı (ent-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en) olarak belirlenmiştir.

İkinci aşamada izole edilen siderol bileşinin 6-31G(d) ve 3-21G(d) temel setlerinde YFT (B3LYP) ve (HF) metodları kullanılarak geometrik parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral bağ açıları, yükleri), titreşim frekansları ve  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan titreşim frekansları ile deneysel IR frekansları ve hesaplanan  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kayma değerleri deneysel veriler ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak B3LYP/6-31G(d) yöntemiyle hesaplanan titreşim frekansları ve kimyasal kayma değerleri deneysel değerler ile iyi bir uyum içerisindedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** *Sideritis gulendamiae* H. Duman & F.A. Karavelioğulları / Siderol/ YFT/ HF

## ABSTRACT

### EXPERIMENTAL, THEORETICAL STUDY ON SİDEROL ISOLATED FROM *SIDERITIS* L. (LAMIACEAE) SPECIES

Züleyha ÖZER

Balıkesir University, Institute of Science, Department of Chemistry  
(M.Sc. Thesis / Supervisors:

Doç. Dr. Turgut KILIÇ

Doç. Dr. Akın AZİZOĞLU (Co-Supervisor)

Balıkesir, Turkey, 2010

*Sideritis* species is one of the important genus of Labiate family is represented in Turkey flora by 46 species, of which 36 are endemic. *Sideritis* species growing in Turkey are known to be rich in essential oils, diterpenes and flavonoids. Natural product research has lately undergone exponential growth owing to advances in isolation techniques and synthetic method design, as well as the finding of a wide range of biological properties exhibited by these compounds.

In the first part of this study, **Siderol** is isolated from *Sideritis gulendamiaie* H. Duman & F.A. Karavelioğulları plant. The structures of compound was determined (*ent-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en*).

The second part is aimed to obtain the geometrical structural parameters (bond length, bond angle, dihedral angle), vibrational frequencies, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of the siderol calculated by using the DFT (B3LYP) and HF methods with both 6-31G(d) and 3-21G(d) basis sets. The computed vibrational frequencies were compared with the experimental IR spectra. The calculated <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR chemical shifts were also compared with the experimental values. As a result, all theoretical values calculated in B3LYP/6-31G(d) method are in good agreement with the vibrational frequencies and chemical shifts observed in the experimental spectra.

**KEY WORDS:** *Sideritis gulendamiaie* H. Duman & F.A. Karavelioğulları / Siderol/ DFT/ HF

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Adı</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖZET</b>		ii
<b>ABSTRACT</b>		iii
<b>İÇİNDEKİLER</b>		iv
<b>SEMBOL LİSTESİ</b>		viii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>		x
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b>		xii
<b>ÖNSÖZ</b>		xii
<b>1.</b>	<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>BİTKİ HAKKINDA GENEL</b>	
	<b>BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	Labiatae (Lamiaceae) Familyası	5
<b>2.2</b>	<i>Sideritis</i> Cinsi	6
<b>2.2.1</b>	<i>Sideritis gulendamiae</i>	7
	H. Duman & F.A. Karavelioğulları	
<b>2.3</b>	<i>Sideritis</i> Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı	9
<b>2.4</b>	Terpenler	11
<b>2.4.1</b>	Terpenlerin Sınıflandırılması	12
<b>2.4.1.1</b>	Monoterpenler	14
<b>2.4.1.1.1</b>	Asiklik Monoterpenler	14
<b>2.4.1.1.2</b>	Monosiklik Monoterpenler	15
<b>2.4.1.1.3</b>	Bisiklik Monoterpenler	17
<b>2.4.1.2</b>	Seskiterpenler	17
<b>2.4.1.2.1</b>	Asiklik Seskiterpenler	19
<b>2.4.1.2.2</b>	Monosiklik Seskiterpenler	20
<b>2.4.1.2.3</b>	Bisiklik Seskiterpenler	20

2.4.1.2.4	Trisiklik Seskiterpenler	21
2.4.1.3	Diterpenler	21
2.4.1.3.1	Diterpenlerin Adlandırılması	23
2.4.1.3.2	Asiklik Diterpenler	24
2.4.1.3.3	Monosiklik Diterpenler	25
2.4.1.3.4	Bisiklik Diterpenler	25
2.4.1.3.4.1	Labdanlar	25
2.4.1.3.4.2	Klerodanlar	26
2.4.1.3.5	Trisiklik Diterpenler	26
2.4.1.3.5.1	Pimaranlar	27
2.4.1.3.5.2	Abietanlar	27
2.4.1.3.5.3	Kassanlar	28
2.4.1.3.5.4	Rosanlar	28
2.4.1.3.6	Tetrasiklik Diterpenler	29
2.4.1.3.6.1	Kaurenler (kaurenes)	30
2.4.1.4	Triterpenler	30
2.4.1.4.1	Tetrasiklik Triterpenler	31
2.4.1.4.2	Pentasiklik Triterpenler	31
2.4.1.5	Tetraterpenler	32
2.4.1.6	Politerpenler	33
3.	HESAPLAMALI KİMYA HAKKINDA GENEL BİLGİLER	34
3.1	Hesapsal Kimya	34
3.2	Moleküler Mekanik	35
3.3	Kuantum Mekaniği	35
3.4	Schrödinger Denklemi	36

3.5	Born-Oppenheimer Yaklaşımı	37
3.6	Hartree -Fock Metodu	38
3.6.1	Basis Set (Temel Kümeler)	39
3.7	Ab-initio Metodu	40
3.8	Atomik Orbitalerin Lineer Kombinasyonu (LCAO) Yaklaşımı	41
3.9	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT)	41
3.10	Spektroskopi	42
3.10.1	İnfrared Spektroskopisi (Titreşim Spektroskopisi)	43
3.10.1.1	Titreşim Hareketleri	44
3.10.1.1.1	Gerilme titreşimi ( $\nu$ )	45
3.10.1.1.2	Bükülme Titreşimi	45
4.	DENEYSEL ve HESAPSAL YÖNTEMLER	48
4.1	Materyal	48
4.1.1	Bitkisel Materyal	48
4.1.2	Kimyasal Materyal	48
4.2	DeneySEL Yöntem	48
4.2.1	Ekstraksiyon	49
4.2.2	Kromatografi	49
4.2.2.1	Kolon Kromatografisi	49
4.2.2.2	İnce Tabaka Kromatografisi	50
4.2.2.3	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	50
4.2.3	Spektroskopik Yöntemler	51
4.2.3.1	NMR ( $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ , COSY, HMQC, HMBC)	51
4.2.3.2	Kütle Spektroskopisi (MS)	51



4.2.4	Kullanılan Belirteçler	51
4.2.4.1	Serik Sülfat Çözeltisi Hazırlanması	52
4.3	Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar	52
4.3.1	Asetilleme	52
4.4	Hesapsal Yöntemler	52
4.4.1	Kullanılan Bilgisayar Programları	52
4.4.2	Kullanılan Bilgisayar Donanımları	53
5.	BULGULAR	54
5.1	<i>Sideritis gulendamaiae</i> Bitkisinden Elde Edilen Bulgular	54
5.1.1	Siderol	59
5.2	Hesapsal Sonuçlar	65
6.	TARTIŞMA ve SONUÇ	80
	KAYNAKÇA	85

## SEMBOL LİSTESİ

Sembol Listesi	Tanımı
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
ppm	Pert Pert Micron
$\mu$	Mikro
t	Triplet
s	Siglet
d	Dublet
m	Multiplet
HF	Hartree-Fock
AM1	Austin model 1
B3LYP	Becke 3 parameter functional and Lee, Yang, Parr correlation functional
MPW1PW91	Modified-Perdew-Wang-1-Perdew-Wang-91
LCAO	Linear Kombination of Atomic Orbitals
DFT	Density Functional Theory
YHF	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Resonans
Hz	Hertz
n	Titresim frekansı
d	Düzlem içi bükülme titresimi
g	Düzlem dışı bükülme titresimi
n	Gerilme titresim frekansı
r	Sallanma titresimi
$\omega$	Dalgalanma titresimi

$\tau$	Burulma titresimi
$t$	Kıvrırma
$H$	Hamiltonyen
$\Psi$	Dalga fonksiyonu
$h$	Plank sabiti
$\rho$	Yoğunluk
$E$	Enerji
$V$	Potansiyel enerji
$m$	Kütle
<b>SCF</b>	Self –consistent field
$\rho(\mathbf{r})$	Elektron yoğunluğu
<b>STO</b>	Slayter tipi orbital
<b>GTO</b>	Gaussian tipi orbital
<b>LCAO-SCF</b>	Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistant Field
<b>NDO</b>	Neglect of Diferantial Overlap

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil Numarası</b>	<b>Adı</b>	<b>Sayfa No:</b>
Şekil 2.1	<i>Sideritis gulendamiae</i> Türünün Resmi	8
Şekil 2.2	Bazı Monoterpenler	14
Şekil 2.3	Limonene Oluşumu	16
Şekil 2.4	Üç Olası Bisiklik Yapısı	17
Şekil 2.5	Seski Terpen Oluşumu	18
Şekil 2.6	Bazı Seskiterpen Yapıları	19
Şekil 2.7	Bazı Diterpen İskeletleri	22
Şekil 2.8	Bazı Diterpenlerinin Numaralandırılması	24
Şekil 2.9	Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu	26
Şekil 2.10	Abietan Türevleri	28
Şekil 2.11	Rosan Türevleri	29
Şekil 2.12	Bazı Tetrasiklik Diterpenler	29
Şekil 2.13	Kauren ve <i>ent</i> -Kauren İskeletleri	30
Şekil 3.1	Elektromanyetik spektrum	44
Şekil 3.2	(a) Lineer Olmayan Su Molekülü (b) Lineer Karbondioksit Molekülü	44
Şekil 3.3	Simetrik ve Asimetrik Gerilme Titreşimleri	45
Şekil 3.4	Titreşim Türleri	46
Şekil 5.1	Siderol Bileşiğinin IR Spekturumu	61
Şekil 5.2	Siderol Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spekturumu	62
Şekil 5.3	Siderol Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spekturumu	63
Şekil 5.4	Siderol Bileşiğinin EIMS Spekturumu	64

<b>Şekil 5.5</b>	Siderol Bileşğinin Teorik IR Grafikleri	78
<b>Şekil 5.6</b>	Siderol Bileşğinin Teorik Olarak Gözlenen NMR Grafikleri	79
<b>Şekil 6.1</b>	Siderol Bileşğinin Titreşim Frekanslarının Korelasyon Grafikleri	82
<b>Şekil 6.2</b>	Siderol Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR Korelasyon Grafikleri	83
<b>Şekil 6.3</b>	Siderol Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR Korelasyon Grafikleri	84

## ÇİZELGE LİSTESİ

<b>Çizelge Numarası</b>	<b>Adı</b>	<b>Sayfa No:</b>
<b>Çizelge 2.1</b>	<i>Sideritis</i> Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları	10
<b>Çizelge 2.2</b>	Terpenlerin Sınıflandırılması	12
<b>Çizelge 2.3</b>	Seskiterpenlerin Sınıflandırılması	18
<b>Çizelge 5.1</b>	Siderol Bileşiğinin IR Verileri	59
<b>Çizelge 5.2</b>	Siderol Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Verileri	59
<b>Çizelge 5.3</b>	Siderol Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Verileri	60
<b>Çizelge 5.4</b>	Siderol Bileşiğinin Hesaplanan Bağ Uzunlukları, Bağ Açılı ve Dihedral Bağ Açılı	66
<b>Çizelge 5.5</b>	Siderol Bileşiğinin Titreşim Frekansları	67
<b>Çizelge 5.6</b>	Siderol Bileşiğinin Deneysel ve Hesapsal <sup>1</sup> H-NMR Değerleri	70
<b>Çizelge 5.7</b>	Siderol Bileşiğinin Deneysel ve Hesapsal <sup>13</sup> C-NMR Değerleri	71
<b>Çizelge 5.8</b>	Siderol Bileşiğinin NBO Yükleri	72
<b>Çizelge 5.9</b>	Siderol Bileşiğinin APT Yükleri	74
<b>Çizelge 5.10</b>	Siderol Bileşiğinin Mulliken Yükleri	76

## ÖNSÖZ

Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri ve TÜBİTAK-TBAG Grubu tarafından desteklenen Yüksek Lisans çalışmamı tamamlamamın mutluluğu içersindeyim.

Bu çalışma süresince bana her türlü desteği sağlayan ve değerli bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Turgut KILIÇ ve Doç Dr. Akın AZİZOĞLU'na

Çalışmam boyunca bana her konuda yardımcı olan, laboratuvar çalışmalarında beni yönlendiren ve tüm bilgilerini benimle paylaşan sevgili hocam Arş. Gör. Sema ÇARIKÇI'ya

Her zaman yanımda olan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeği gecen tüm hocalarıma,

Benden maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan babam İsmail ÖZER'e ve tüm aile bireylerime,

Sonsuz TEŞEKKÜRLER.....

Temmuz, 2010

Züleyha ÖZER





## 1. GİRİŞ

*Sideritis* L. (Labiatae=Lamiaceae) türleri Türkiye’de 36’sı endemik 46 tür ile temsil edilmektedirler [1]. Başlıca Batı Anadolu olmak üzere Güney ve İç Anadolu’da oldukça yaygın olarak bulunmaktadır [2,3]. *Sideritis* cinsi Türkiye’de yetişen bitkiler arasında en çok endemizme sahip olan cinslerden biridir [3].

*Sideritis* türleri hem Türkiye hem de Avrupa’da kırsal yörede halk arasında ağrı kesici, antiromatizmal, sindirimi kolaylaştırıcı ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda antioksidan özelliği nedeniyle Avrupa’da bu bitkiye olan ilgi artmaktadır. *Sideritis* türünden olan hoş kokulu bitkilerin, temel yağların ve bu hoş kokulu şifalı bitkilerin ekstraktları lipit alt tabakada güçlü bir antioksidan aktivitesi gösterirler [2].

Ülkemizde biyolojik aktivite çalışmalarının [2-5] yanı sıra *Sideritis* türleri üzerinde bazı morfolojik, anatomik ve palinolojik çalışmalar yapılmıştır [6-8]. *Sideritis* türlerinin uçucu yağları üzerinde yapılan çalışmalar Türkiye’de yetişen çoğu türler üzerinde tamamlanmasına [9] rağmen uçucu olmayan bileşenlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar azdır [10-12]. Uçucu olmayan sekonder türler diterpenler, flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler üzerindeki araştırmalar son yıllarda artmıştır [13]. Bu türler birçok bioaktif bileşen içermektedir. Bunlardan biride sideroldur. Siderol şimdiye kadar birçok *Sideritis* türünden izole edilmiş olan önemli bir bileşiktir. Elde edildiği bitkilere örnek olarak *Sideritis trojana* Bornm, *S. dichotoma* Hute, *S. argyrea* P. H. Davis [14], *S. siphylea* Boiss [15], *S. lycia* Boiss, *S. gülendamiaie* H.Duman & F.A.Karavelioğulları [16], *S. condensata* Boiss. Et Heldr. Apud Bentham [17], *S. cillensis* [18], *S. tmolea* P.H Davis [19], *S. lanata* L.[20], *S. almerienses* Pau, *S. leucantha* var. *serratifolia* ve *S. Pusilla* Pau subsp. *almerienses* (Pau) H.T. Malagarriga [21] verilebilir.

*Sideritis* türlerinde bulunan linearol, foliol, epicandicandiol ve siderol bileşikleri üzerine bazı biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır ve siderol' ün *K.pneumoniae* bakterisine karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur [22].

Bu çalışmada öncelikle *Sideritis gulendamiae* H. Duman & F.A. Karavelioğulları bitkisinden siderol bileşiğini izole etmek, sonra izole edilen bu bileşiğin 6-31G(d) ve 3-21G(d) temel setlerinde yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT) ve Hartee-Fock (HF) metodları kullanılarak, geometrik parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral bağ açıları, yükleri), titreşim frekansları ve NMR kimyasal kayma değerlerini hesaplamak ve elde edilen hesapsal değerler ve deneysel değerlerin karşılaştırılıp, en iyi yöntemin bulunması amaçlanmıştır.

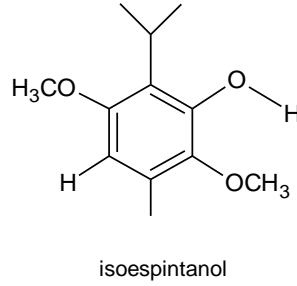
Yeni doğal ürünlerin yapısını aydınlatmada karşılaşılan en önemli güçlük, bir stereoizomerin izole edilmesidir. Bu tür zorluklar, deneyimli ve yetenekli araştırmacıların bile izole edilen ürünlerin yapılarını rapor ederken hata yapılmasına neden olur [23].

Hesapsal kimya, bilgisayar kullanılarak kimyasal problemleri çözmeye katkıda bulunan kimyanın bir dalıdır. Teorik kimya sonuçları yapılar, moleküller ve katı özelliklerini hesaplamak için, etkili bilgisayar programları kullanır. Bu sonuçlar genellikle kimya deneyleri ile elde edilen bilgileri tamamlar. Bazı durumlarda şimdiye kadar gözden kaçmış kimyasal olayları tahmin edebilirsiniz. Bu genellikle yeni ilaç ve malzemelerin tasarımında kullanılır [24]. Hesapsal kimyanın kullanışlı bir özelliği de deneysel olarak tanımlanması mümkün olmayan molekül yapılarının hesaplamasını yapabilmesidir. Bu yol ile kimyasal sistemlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Bu metodun kullanımı, statik ve dinamik durumların ikisini de kapsar [25].

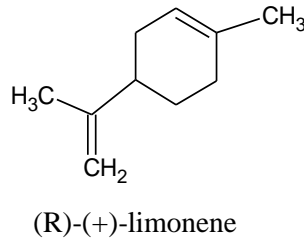
Kimyasal ve biyolojik sistemlerdeki önemli fiziksel ve kimyasal özelliklerin tahmin edilebilmesindeki ilk kural çeşitli hesapsal tekniklerin kullanılmasıdır [26]. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT), ab initio ve Hartee-Fock methodları kimyasal yapıları belirlemek için kullanılan hesapsal yöntemlerdir. Bu çalışmalar bize yapısal

özellikler, fonksiyonel gruplar, orbital etkileşimleri ve titreşim frekansları hakkında bilgi verir [27].

Terpenlerin yapılarının aydınlatılmasıyla ilgili çalışmalar son yıllarda ilginç bir şekilde artış göstermiştir. Çünkü doğal olarak meydana gelmiş maddelerin önemli bir grubunu temsil ederler. Bu çalışmalardan biriside *Oxndra cf. xylopiodien*'den elde edilen isoespintanol'ün (2-isopropil-5-metilfenol) ve biosentetik benzeri timol'ün (2-isopropil-5 –metilfenol) antioksidant gücünün deneysel ve teorik karşılaştırmasıdır. B3LYP/6-3116(d,p) derecesinde, yoğunluk fonksiyonel teorisi temel alınarak hesaplamalar yapılmıştır ve buda O-H bağının bölünme entalpisinin (BDE) ve gaz fazındaki, çözücüdeki, sudaki ve metanoldeki timol ve isoespintanol'ün iyonlaşma potansiyelinin (IP) belirlenmesini sağlamıştır [28].

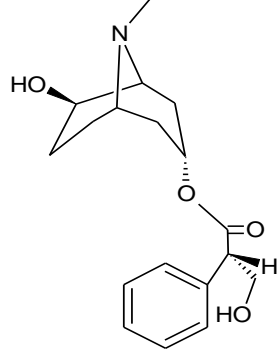


Başka bir çalışma da bir monoterpen olan (R)-(+)-limonenenin sıvı fazdaki yapısal çalışmasıdır. Bu çalışmada mevcut üç yapıyı göz önüne sermek için IR, Raman ve VCD spektroskopileri birlikte kullanılmıştır [29].

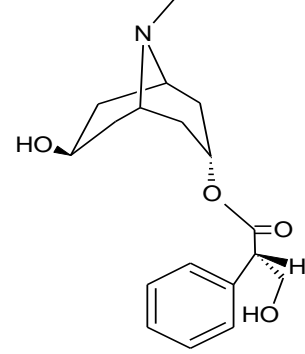


Jungianol ve mutisianthol gibi doğal ürünlerin doğru yapılarını tayin etmede de teorik metotlar kullanılmıştır. Bu üç aşamalı olarak yapılmıştır: moleküler mekanizma konformasyon araştırması (MM3), YFT (B3LYP) yapı optimizasyonu ve

ab-initio (HF / GIAO) veya YFT (B3LYP / GIAO) manyetik özelliklerin hesaplanması [30].



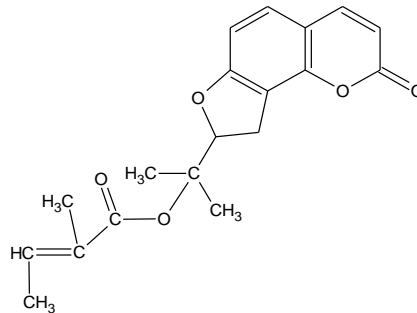
(3R,6R,2'S)- 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine



(3R,6R,2'S)- 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine

B3LYP/G311G ++ (d,p) derecesinde YFT-GIAO yaklaşımı kullanılarak  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kaymanın hesaplanması 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine'nin 2 doğal diastereoisomerini tayin etmede kullanılmış. Her iki diastereoisomerinde  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$ -NMR' in teorik kimyasal kayma değerleri özel konformasyon dağılımı kullanılarak hesaplanmış ve root mean square (rms) hataları gösteriyorki; sağa çeviren ve sola çeviren 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine' nin deneysel kimyasal kaymaları, (3R,6R,2'S) ve (3S,6S,2'S) yapılarının hesaplanan teorik değerleri ile ilişkilidir [31].

Başka bir çalışmada ise *Heracleum candolleaum* bitkisinin tohum ve köklerinden izole edilen columbianadin bileşiğinin FT-IR ve FT-Raman spektroskopileri analiz edilmiştir. Bu bileşiğin titreşim frekansları yarı deneysel AM1 metodu ile hesaplanmış ve deneysel değerler ile karşılaştırılmıştır [32].



columbianadin

## 2. BİTKİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

### 2.1 Labiatae (Lamiaceae) Familyası

Labiatae (=Lamiaceae) familyası, özellikle Akdeniz ülkelerinde doğal olarak yetişen ve ılıman iklim kuşağında yer alan birçok ülkede de kültürü yapılan bitkilerin oluşturduğu, 200 kadar cins ve 3000'in üzerinde türü içeren zengin bir familyadır. Labiatae familyasına ait bitkilerin çoğu antik çağlardan bu yana halk ilacı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmalarının yanı sıra, tıpta, gıda endüstrisinde, parfümeri ve kozmetikte yer alan bitkilerdir. Ayrıca günümüzde rasyonel Fitoterapi'de kullanılan pek çok preparatta da bu familya bitkilerinin yer aldığı görülmektedir [33].

Labiatae familyası dünyanın birkaç bölgesinin dışında tüm habitat ve yüksekliklerde yetişmekte olup, Kuzey Kutbu'nda Himalayalar'a kadar, Güneydoğu Asya'dan Hawaii'ye kadar, ayrıca Avusturalya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [8].

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* L. ve *Teucrium* L. en yaygın örnekleri oluşturmaktadır [8].

Tıbbi aromatik bitkiler bakımından Akdeniz ve Ege bölgeleri çok zengindir. Özellikle *Micromeria* Benth, *Origanum* L., *Salvia* L., *Sideritis* L., *Thymus* L. ve *Thymbra* L. de bölgede yetişen aromatik Labiatae üyeleri deniz seviyesinden 4400 m'ye kadar çeşitli yüksekliklerde tespit edilmiştir [34].

## 2.2 *Sideritis* Cinsi

*Sideritis* cinsinin sahip olduğu bu yüksek endemizm oranı nedeniyle ülkemiz bu cinsin iki esas gen merkezinden biridir. *Sideritis* cinsinin diğer gen merkezi *Sideritis* seksiyonuna ait yaklaşık 50 türün bulunduğu Güneybatı Avrupa'daki Iberian Peninsula bölgesidir. *Sideritis* cinsinin ismi Yunanca kökenli bir kelime olan ve demir anlamına gelen 'sideros'dan gelmektedir. Bu isim bu cinse ait bitkilerin yaraları iyileştirme özelliğinden dolayı verilmiştir. Bu cinse ait türler ülkemizde en çok dağ çayı ve yayla çayı adıyla bilinmektedir. Ancak bunlardan farklı olarak sarıkız çayı, kuyruk çayı, adaçayı gibi değişik yöresel isimlere de sahiptir. Bu türler Akdeniz ülkelerinde ve ülkemizde halk ilacı ve bitkisel çay olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Bu bitkilerden sağlanan çaylar soğuk algnlığına karşı, gastrointestinal rahatsızlıkları giderici ve diüretik olarak oldukça önem taşımaktadır [34].

*Sideritis* türleri bir veya çok yıllık, otsu ya da çalimsı bitkiler şeklindedir. Gövde dik, yükselici, genellikle dallanmış ve tabanda odunsu haldedir. Pilos veya tomentos tüylü, nadiren tüysüz, salgı tüylü veya salgı tüyüne sahip değildirler. Yaprakları genellikle karşılıklı, dekusat, tam veya krenat-dentat kenarlıdır. Damarlanma pennat olup çiçek durumu vertisillastrumdur. Vertisillatlar 4-20 adettir. Her vertisillat 5-6 çiçekli, vertisillatların arası mesafeli veya birbirine yakın ve spika seklinde kümelenmiştir. Brakteler yaprak gibi, tam veya kaliks tüpünü örtmüş bir haldedir. Brakteol yoktur. Kaliks tubulat-kampanulat, bazen bilabilat seklinde olup 5-10 damarlı ve 5 dişlidir. Dişler birbirine eşit veya üst diş alt dişten daha geniştir. Korolla genellikle sarı, bazen beyaz ya da mor renklidir. Korolla tüpü kaliksten kısa veya uzun olabilmektedir. Üst dudak hemen hemen dik, tam veya bifit; alt dudak yatık ve 3 lobludur. Stamenler korolla tüpü içinde, 4 tane, didinam ve birbirine paralel iki sıra meydana getirmiştir. Alt stamenler üst tamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuş bir haldedir. Stilus korolla tüpü içinde, ginobazik, bifit, alt lob genişlemiş, üst lobu sarar durumdadır. Stamenlerin ve stilusun boyu, korolla tüpünden uzun değildir. Ovaryum üst durumlu, iki karpelli, 4 gözlü, her gözde tek ovüllüdür. Meyva kuruyunca 4 merikarp'a ayrılan şizokarp, ovat, uçta, yuvarlak ve tüysüzdür [34].

*Sideritis* cinsi dünyada başlıca Akdeniz Bölgesi olmak üzere Kanarya Adalar'ında Kafkas'lara uzanan bir yelpazede 150'yi aşkın türle temsil edilmektedir [34].

*Sideritis* türü antimikrobiale ve flavonidler gibi antioksidant polifenollerden oluşur (özellikle flavones ve flavonol glikozitleri) [35].

Dağ çayları, güzel kokulu yağlar ve yaygın olarak kullanılan aromatik maddeler içerirler ve soğuk algınlığı tedavisinde kullanılırlar. Dağ çaylarının bileşeni olan temel yağlar üzerine birkaç çalışma uygulanmıştır ve sonuçlar kaynaklarda verilmiştir. Buna ek olarak, bu bitkilerin hoş aromatik kokuları ve temel yağları ve aromatik bitkilerin ekstraktları lipit alt tabakada güçlü antioksidan aktivitesine sahiptirler. *Sideritis*'lerin içerdiği birçok aktivite antimikrobiyel özelliklerinden sentezlenir. Temel yağların canlı dışındaki antimikrobiyel aktivitesinin 6 bakteri ve 3 mantara karşı olduğu bildirilmiştir. *Sideritis*'lerin kaynatılması ile yapılan ilaçlar, iltihaplanma karşıtı iki mekanizmaya uygulanır. *Sideritis*'ler özellikle andalusol olarak tanımlanan diterpenoidlerden oluşurlar [35].

### **2.2.1 *Sideritis gulendamiae* H. Duman & F. A. Karavelioğulları**

Bitki beyazımsı renkte, 20-60 cm boylarında, çok yıllık, basit veya dallanmış, yoğun, basık beyaz - yünsü tüylüdür. Taban yaprakları çok sayıda rozet şeklinde, oblanseolattan spalulata kadar düz bazen hafifçe serrattır. Gövde yaprakları genellikle sapsız, kenarda düz bazen hafifçe serrattır, ortada genellikle lineerdir. Çiçek durumu basit veya dallanmış vertisillastrumlardan oluşmuştur. Brakteler orbikularlardan- kordata kadar değişen şekillerdedir. Korolla sarı renkte, dışta korolla tüpü yarısına kadar tüylüdür. İç kısmında dudaklarda tüylüdür. Alt dudak kenarları kahverengi çizgilidir. Üst dudak 3-4 mm, bifid, alt dudak 2,2-3 mm, 3 loplu orta lop yan loplardan biraz daha uzundur. Ovaryum üst durumlu 2 karpelli, 4 gözlü, stilus sarı, 5 mm, ginobazik, bifid, loplara eşit değil, alt lop geniş olup üst lobu sarmaktadır. Mikromorfolojik gözlemlere göre, tüy örtüsü gövde ve yaprakta

aynıdır. Gövde tipik dört köşeli ve yoğun yünsü örtü tüylüdür. Diğer *Sideritis* türlerinde olduğu gibi bu türde de, epidermis kalın bir katikula ile örtülüdür [36].

*Sideritis gulendamiae* 880-950 m'lerde, jipsli ve marnlı steplerde yayılış göstermektedir. Bitkinin çiçeklenme dönemi Temmuz - Ağustos' tur.



**Şekil 2.1.** *Sideritis gulendamiae* H.Duman & F.A.Karavelioğulları Eskişehir-Sivrihisar-Afyon yolu 10. km'de Aşağıkepen Köyü'nün güney doğusu (jipsli 900-950 m ).



### 2.3 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Tıbbi bitkiler, eski dönemlerden beri, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Mezopotamya uygarlığı döneminde kullanılan bitkisel ilaçların miktarı 250 civarında olup, eski yunanlılar döneminde 600 kadar tıbbi bitki tanınıyordu. Arap-Fars uygarlığı döneminde bu miktar 4000 civarına kadar yükselmiştir. 19. asrın başlarında ise bilinen tıbbi bitki miktarı 13000 sayısına ulaşmıştır [35].

*Sideritis* türleri aromaların dan dolayı Türkiye’de yaygın bir şekilde halk arasında bitki çayı olarak kullanılmaktadır [39]. Halk tıbbında *Sideritis* türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcı, antitusif, antibakteryel, sindirim sistemi düzenleyici ve antienflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte makrofajlarda NOS–2 ifadesini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da vardır. Kimyasal ve farmakolojik çalışmaların yanında *Sideritis* türleri ile ilgili gerek ülkemizde gerekse dünyada morfolojik ve anatomik, floristik, palinolojik, karyolojik, revizyon kültür çalışmaları gibi çok sayıda çalışma da yapılmıştır [37].

**Çizelge 2.1 Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları**

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

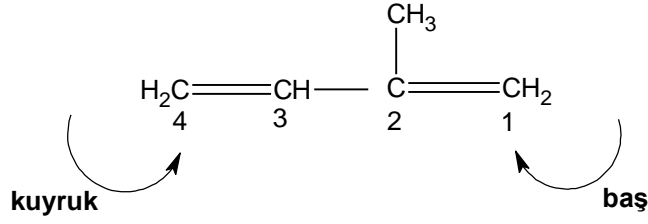
## 2.4 Terpenler

Bitkilerin güzel kokusu uçucu yağ fraksiyonlarından ileri gelmektedir. Sekonder metabolit olan bu yağlar terpenler olarak adlandırılırlar [34]. Uçucu yağlar genellikle yiyeceklere tat vermek için, parfümeride hoş koku elde etmek için, aroma terapide, geleneksel ve alternatif ilaçlarda kullanılırlar. Genel kimyasal yapıları  $C_{10}H_{16}$  şeklindedir. İsimleri karbon sayılarına göre değişir;  $C_{20}$  diterpen,  $C_{30}$  triterpen,  $C_{40}$  tetraterpen,  $C_5$  hemiterpen,  $C_{15}$  seskiterpen gibi. Terpenoidler ise genel olarak oksijen gibi ilave elementler içeren bileşiklerdir. Çeşitli terpen ve terpenoidlerin güçlü antimikrobiyal etkiye sahip oldukları bildirilmektedir [34].

Terpenler bitki dokularında genellikle serbest olarak, bazıları glikozitleri ya da organik asit esterleri halinde, bazen de proteinlerle birleşmiş olarak bulunurlar. 10 ya da 15 karbonlu terpenler bitkilerden su buharı distilasyonu ile, daha fazla karbonlu olanlar ekstraksiyon yöntemleri ile ayrılırlar [38].

Terpenler çeşitli bitkilerden özellikle kozalaklı çam ağacından elde edildikleri gibi bazı böceklerin osmeterium' larından terpen salgılamaları ile de elde edilebilirler. Bunlar reçinenin ana bileşenleridir ve gerçekte 'terpen' ismi reçineden elde edilen bir bileşik olan 'turpentin' isminden türemiştir. Terpenler karbon iskeletinin oksidasyonu veya düzenlenmesi gibi kimyasal yollarla elde edildiği zaman, alkol, keton, aldehit veya asit grubu taşıyan terpenler oluşur. Oksijen ihtiva eden bu terpen bileşikleri **terpenoidler** olarak adlandırılırlar. Bitki terpenoidleri aromatik özelliklerinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir. Geleneksel ilaç tedavilerinde rol oynarlar. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000 den fazla terpen yapısı bilinmektedir [14,39].

Terpen iki izopren (2-metil-1,3-bütadien) (1) molekülünün baş – kuyruk kondenzasyonu sonucu meydana gelmiştir [14].



**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 [14].

#### 2.4.1 Terpenlerin Sınıflandırılması

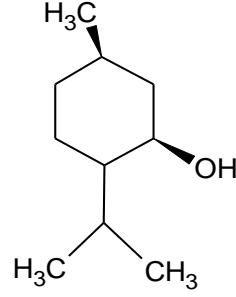
Terpenlerin temel molekül formülü  $(C_5H_8)_n$  formülünün katlarıdır, burada n bağlanmış izopren ünitelerinin sayısını gösterir. İzopren ünitelerinin bağlanması sonucu terpenler, izopren ünitesinin büyüklüğüne göre sınıflandırılırlar [40].

**Çizelge 2.2 Terpenlerin Sınıflandırılması**

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

Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenir.

**Uçucu Terpenler:** Su buharı destilasyonu ile sürüklenabilen küçük moleküllü monoterpenler ve bazı seskiterpenlerdir.



Mentol

2

#### **Uçucu Olmayan Terpenler:**

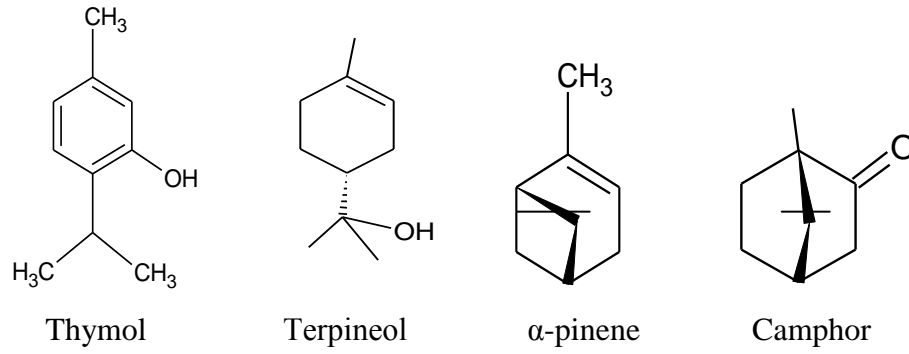
Büyük moleküllü seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve politerpenlerdir [38].

Uçucu yağlarda monoterpen yapısında olan maddelerle, bazı seskiterpenik maddelere rastlanmaktadır. Bunlar uçucu yağların özsuunda ve bazı bitkilerin dokularında bulunmaktadır. Seskiterpenlerin bir kısmı ile diterpen, triterpen ve politerpenler ise uçucu olmayan bileşiklerdir. Bu yüzden uçucu yağların içinde erimiş olarak bulunurlar, ancak su buharı ile sürüklenemediklerinden, elde etme sırasında uçucu yağa geçemezler. Di ve triterpenler bitki ve ağaç sakız ve reçinelerinden elde edilir. Tetraterpenler -karotenler- düzenlenmiş bir gruptur ve bu grup bir ayırıcı grup olarak davranabilir. Kauçuk en çok bilinen politerpendir [41].

Mono ve seskiterpenler bitkilerde bulunurken, daha yüksek karbonlu terpenler hem bitkilerde hem de hayvanlarda bulunurlar ve her iki canlı türlerinde de çok büyük biyolojik öneme sahiptirler [39].

### 2.4.1.1 Monoterpenler

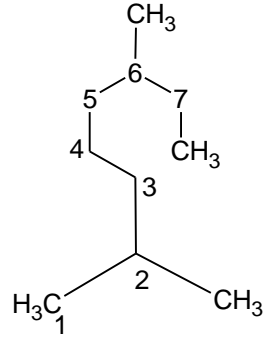
Monoterpenler iki izopren ünitesinden oluşurlar ve  $C_{10}H_{16}$  molekül formülüne sahiptirler. Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen vardır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmuştur. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularıdır ve bitkilerde bulunan tat ve kokudan sorumlu olan yaygın bileşendir [42].



Şekil 2.2 Bazı Monoterpenler

#### 2.4.1.1.1 Asiklik Monoterpenler

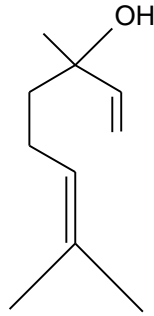
Asiklik monoterpenler 2,6-dimetiloktan (3) iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilir, monoetilenik ya da dietilenik olabilir [43].



2,6-dimetikoktan

3

*Lavandula officinalis* 'in (Labiatae) taze çiçekli dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen lavanta esansında (oleum lavanduale) asiklik bir monoterpen olan linalool (4) (%30-40) bulunur. Ayrıca bu bileşik birçok çiçek ve baharatta bulunur. Sabun, deterjan, şampuan ve losyon gibi ürünlere hoş koku vermek amacıyla parfümeri ve kozmetikte kullanılır [39].



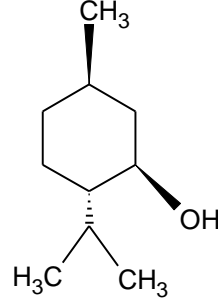
linalool

4

#### 2.4.1.1.2 Monosiklik Monoterpenler

Altı halkalı bir üye içerir ve bu hususta Ingold (1921) bir gem-dialkil grubunun sikloheksan halkasının kararsız kılmasına yol açtığına işaret etmiştir. Bu nedenle açık zinciri bir sikloheksanhalkası olarak kapamak “ gem-dialkil kuralı” nın

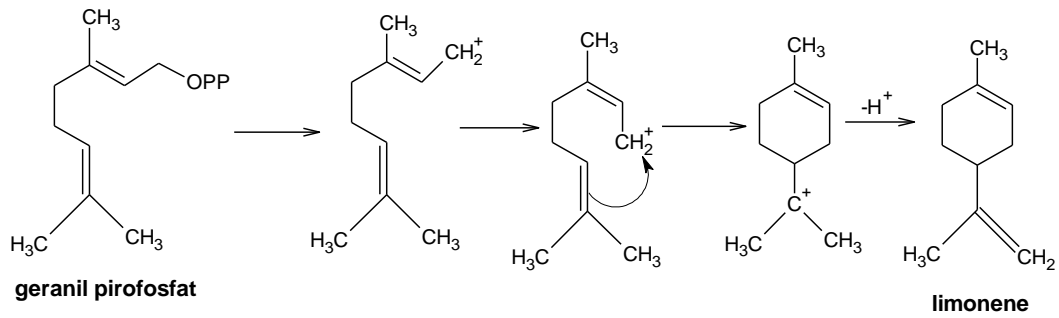
kullanımını birkaç olası yapıyla sınırlar. Örneğin mentol (5), timol, karvakrol ve limonene önemli monosiklik monoterpenlerdir [40].



Mentol

5

Başka bir örnek de geranil pirofosfatın limonene yapısına cyclization reaksiyonudur. Limonene, monosiklik monoterpen sınıfına ait bir hidrokarbondur. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı olan ve çok keskin portakal kokusuna sahip bir bileşiktir. İsmi limondan alır ve diğer narenciye meyvelere kokusunu veren bileşiktir. Endüstriyel olarak; gıdalara limon ve portakal tadı vermede, temizlik ürünlerinde özellikle el temizliğinde yine limon ve portakal kokusu vermede ve kozmetikte kullanılır [39]. Şekil 2.3’de limonene oluşumu verilmiştir.

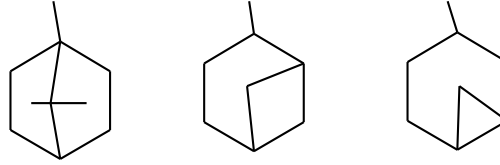


Şekil 2.3 Limonene Oluşumu

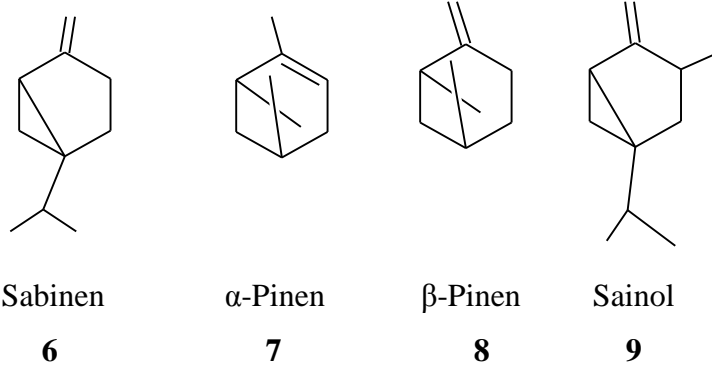


### 2.4.1.1.3 Bisiklik Monoterpenler

Bisiklik monoterenler bir altılı halka ve bir üçlü, dörütlü veya beşli halka içerir. Ayrıca siklopropan ve siklobütan halkasının doğada oluşumunu yeterli derecede kararlı kılmak için bir gem-dimetil grubuyla başlaması gerekmektedir. On karbonlu açık zinciri kapamak üç olası bisiklik yapısı vardır (Şekil 2.4). Örnek olarak; sabinen (6),  $\alpha$ -pinen (7),  $\beta$ -pinen (8), sainol (9) bileşiklerini verebiliriz [40].



Şekil 2.4 Üç Olası Bisiklik Yapısı

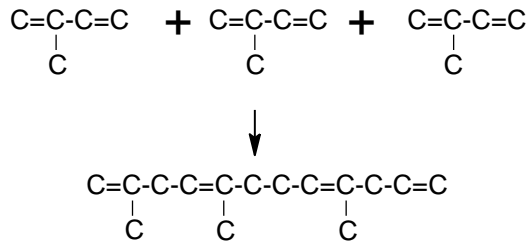


### 2.4.1.2 Seskiterpenler

Seskiterpenler doğada geniş bir dağılıma sahiptir ve terpenlerin en geniş sınıfıdır. Doğadan izole edilen seskiterpenlerin içinde  $\beta$ -cadinen (ardıç katranından) ve  $\beta$ -caryophyllene (karanfil yağından) bulunur. Seskiterpen laktanları diğer

seskiterpenlerden bir  $\alpha$ -metilen  $\gamma$ -lacton sisteminin varlığı ile farklılık gösterir. Birçoğu epoksitlerde olduğu gibi  $\alpha$ -  $\beta$ -doymamış karbonil grubu içerir [40].

Seskiterpenler yapıda bulunan halka numarasına göre dörde ayrılır. Eğer izopren kuralını kullanıyorsak, izopren üniteleri birbirine (baştan kuyruğa) bağlandığında bir asiklik seskiterpen hidrokarbon formu oluşur, sonuncu dört tane çift bağ içerecektir. Her izopren ünitesi iki çift bağ içerir, fakat bir tanesi her parça bağlandığında kaybolur [40].

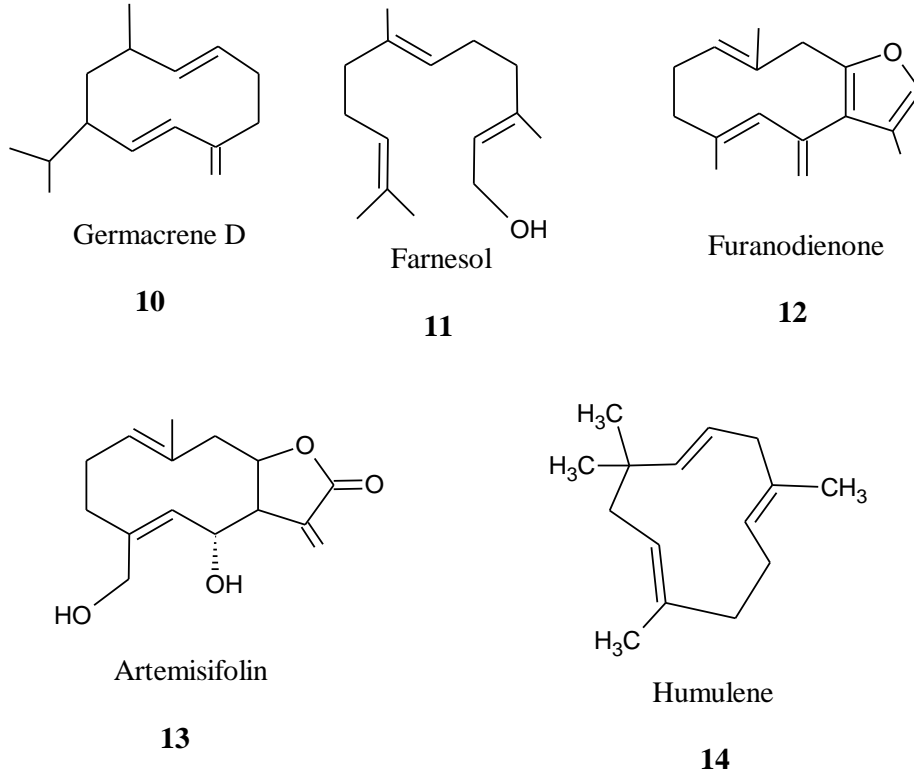


**Şekil 2.5** Seski Terpen Oluşumu

Bu açık zincirli bileşik bir monosiklik yapıya dönüştüğünde, diğer çift bağ kullanılır ve bu yüzden monosiklik seskiterpen hidrokarbonları üç çift bağ içerir. Basit bir kuralla, bir bisiklik yapı iki çift bağ içermektedir, trisiklik ise bir çift bağ içerecektir. Böylelikle seskiterpen iskeletinin yapısı molekülde bulunan çift bağın sayısı ile da karakterize edilebilir. Seskiterpen hidrokarbon yapısı çeşitli tipte yapıların moleküler refraksiyonlarının hesaplanmasıyla da ayırt edilebilir ve bu değerlerin kullanımı yeni seskiterpenlerin yapısını açıklamaya yardım edebilir.

**Çizelge 2.3** Seskiterpenlerin Sınıflandırılması

<u>Seskiterpen sınıfı</u>	<u>Çift Bağ Sayısı</u>	<u>Moleküler Refraksiyon</u>
Asiklik	4	69,5
Monosiklik	3	67,8
Bisiklik	2	66,1
Trisiklik	1	64



**Şekil 2.6** Bazı Seskiterpen Yapıları

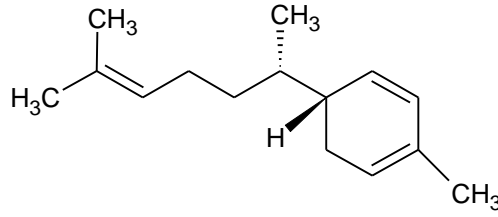
#### 2.4.1.2.1 Asiklik Seskiterpenler

Farnesol (**11**) asiklik seskiterpenlere olan doğal bir organik bileşiktir. Renksizdir, suda çözünmez fakat yağlarla karışabilir. Ambrette tohumlarının yağında bulunur. Leylak kokusundadır. Ayrıca kına çiçeği, misk, gül, zambak, sıklamen, portakal çiçeği gibi esansiyel yağlarda da bulunur. Kozmetik ve parfümeride hoş koku vermek amacıyla kullanılır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon görevi de görür ve kurtçuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır [39,44].

#### 2.4.1.2.2 Monosiklik Seskiterpenler

Dört farklı tip monosiklik seskiterpen yapısı bilinmektedir: bisabalone, elemene, humulene ve germacrene. Örneğin humulene (**14**) doğal olarak bulunan bir monosiklik seskiterpendir. Humulene, ismini aldığı *Humulus lupulus* bitkisinin (şerbetçi otu) esansiyel yağında bulunur. Ayrıca *Lindera strychnifolia* bitkisinin esansiyel yağında da bulunur.

Başka bir örnek de *Zingiber officinale* (zencefil) bitkisinin yağının baskın bileşeni olan zingiberene (**15**), ilaç endüstrisinde kullanılır. Bitki kökü birçok antioksidan içerir [39].



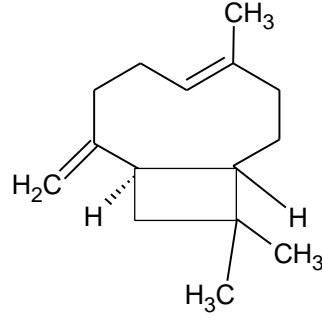
Zingiberene

**15**

#### 2.4.1.2.3 Bisiklik Seskiterpenler

Bisiklik seskiterpenler, cadinene, eudesmane ve perhidroazulen grubu olmak üzere üç grupta incelenir [39].

Örneğin doğal bir bisiklik seskiterpen olan caryophyllene (**16**) bazı esansiyel yağların bileşenidir, özellikle karanfil yağı, bazı bitkilerin gövde ve saplarında bulunan yağlar ve *Syzygium aromaticum* bitkisinin çiçeğinden elde edilen yağlarda bulunur. Caryophyllene doğada çok nadir bulunur ve dikkate alınması gereken bir siklobütan halkasına sahiptir [39,19].



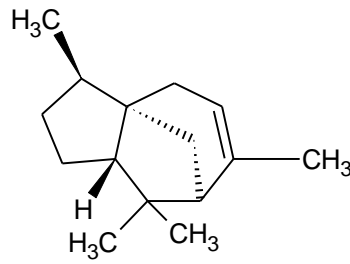
Caryophyllene

16

#### 2.4.1.2 4 Trisiklik Seskiterpenler

Cedrene ve Longifolene olmak üzere iki gruptur [45].

Cedrene (**17**) sedir ağacından (*Cedrus*) elde edilen zengin bir aromatik yağdır. Ayrıca karanfil (*Syzygium aromaticum*), kuyruklu biber (*Piper cubeba*), ardıç (*Juniperus*) ve sandal ağacı (*Santalum*) gibi cedrene bakımından zengin türlerde de bulunur [39]



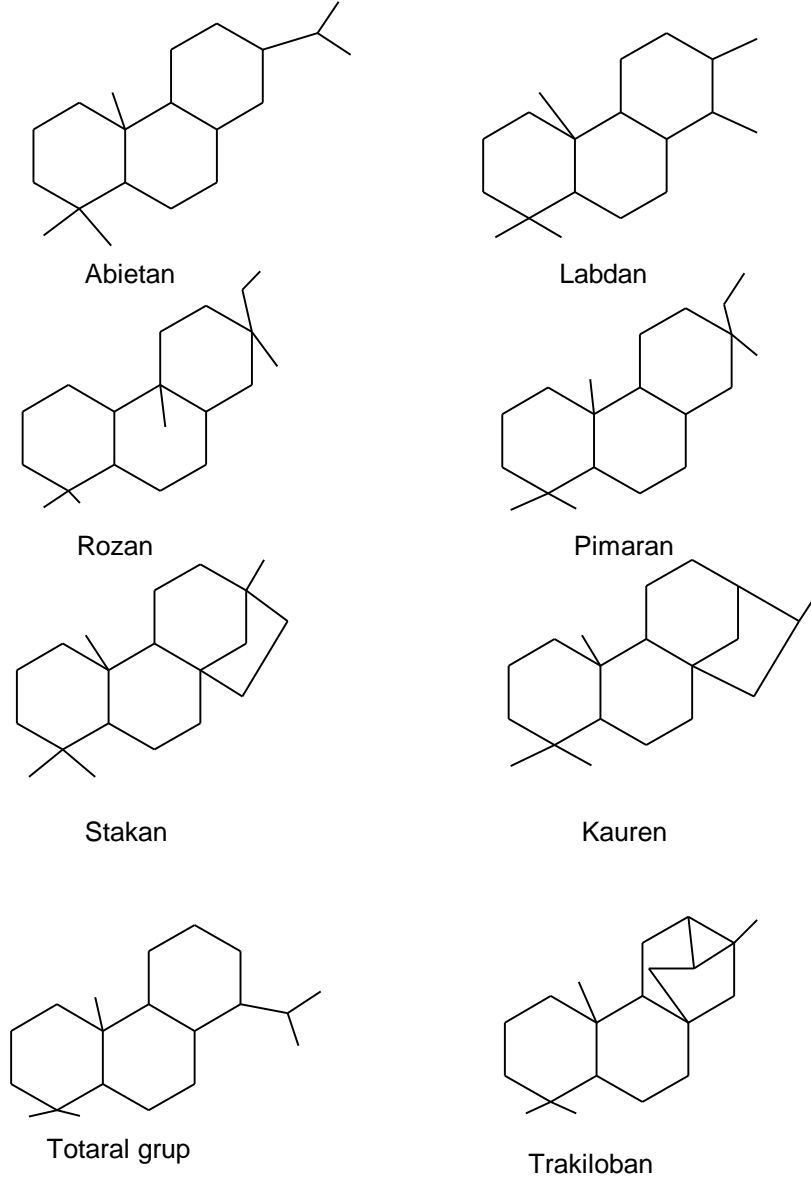
Cedrene

17

#### 2.4.1.3 Diterpenler

Dört izopren molekülünden meydana gelen, çeşitli farmakolojik etkilere sahip olan diterpenler 20 C' lu olup bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan bileşiklerdir.

Diterpenler taşıdıkları ana iskelete göre sınıflandırılırlar, doğada çok bulunan diterpen iskeletleri Şekil 2.7' de gösterilmiştir [38].



Şekil 2.7 Bazı Diterpen İskeletleri

Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonlarını geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, Gibralin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, klerodan; acı

madde özelliği, anti-feedantlar böcekleri; anti tümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanı sıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi sclareol ve türevlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığında görölmektedir [46].

Diterpenler arasında bulunan yapı çeşitliliği ve farklılığı fitokimyannın gelişmesini de kolaylaştırmaktadır. Kompleks diterpen karışımlarının izole edilmesi değişik ekstraksiyon sistemi ve ayırma yöntemleri gerektirir. Ayrıca biyolojik aktivite siklik diterpenlerde daha fazla gözlenir [46].

*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* L. türlerinde abietanlar [47], *Teucrium* L ve *Inula* L. türlerinde ise kloredan ve neokloredanlar yaygın olarak bulunmaktadır [48].

Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip diterpenlerin oksijenli türevleri kimyasal yapılarına göre şu şekilde gruplandırılabilir:

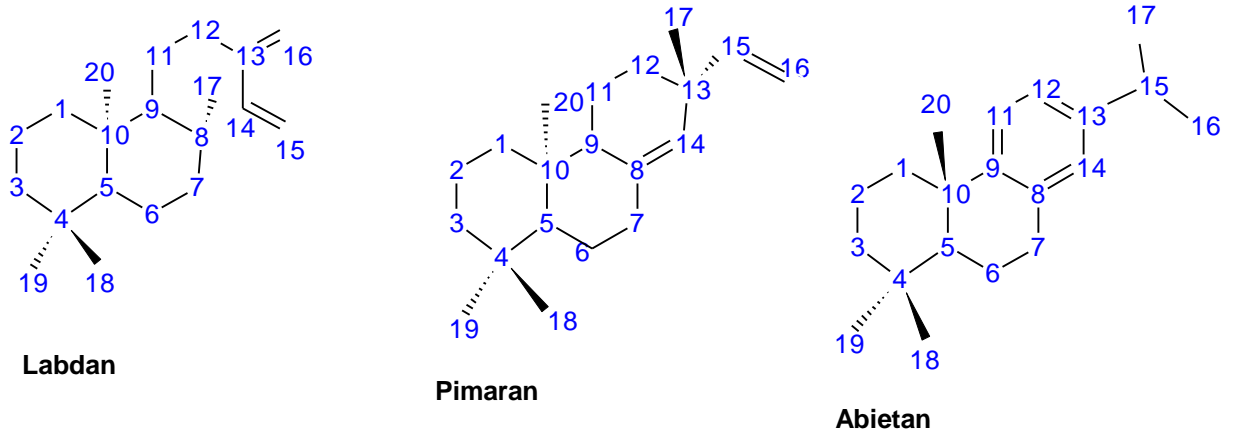
- a) Asiklik diterpenler
- b) Monosiklik diterpenler
- c) Bisiklik diterpenler
- d) Trisiklik diterpenler
- e) Tetrasiklik diterpenler
- f) Pentasiklik diterpenler
- g) Lakton ya da furan halkası içeren diterpenler [40].

#### **2.4.1.3.1 Diterpenlerin Adlandırılması**

Diterpenlerin numaralandırılması Şekil 2.8' de görüldüğu gibi çeşitli şekillerde olabilir, genellikle numaralandırma A halkasından başlamaktadır. Ayrıca diterpenlerin çoğunluğu ent-stereokimyasına göre adlandırılmaktadır. Buradaki en

önemli özellik (yani bileşiğin okunuşunun başına *ent* gelmişse) gerçekte  $\alpha$  pozisyonunda olan süstitüent  $\beta$  olarak,  $\beta$  pozisyonunda olan da  $\alpha$  olarak okunmaktadır [46].

Ayrıca 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 [3].

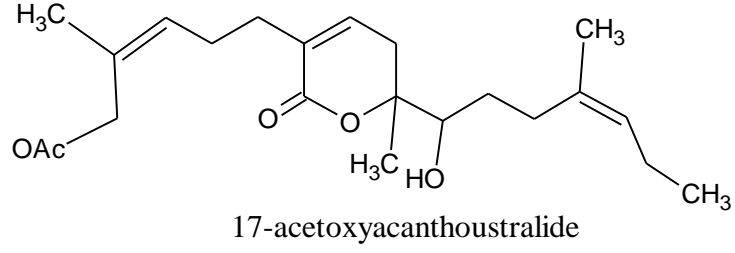


Şekil 2.8 Bazı Diterpenlerinin Numaralandırılması

#### 2.4.1.3.2 Asiklik Diterpenler

Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı süstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır [41]. Örnek olarak 17-acetoxycanthoustralide (**18**) verilebilir [40].

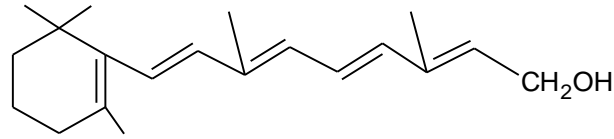




**18**

#### 2.4.1.3.3 Monosiklik Diterpenler

En çok bilinen A1 vitamindir (Retinol) (**19**). Retinol bitkilerde bulunmaz, omurgalı hayvan organizmasında C40-karotenoitlerin ikiye bölünmesi ile oluşan bir bileşiktir [38].



Retinol

**19**

#### 2.4.1.3.4 Bisiklik Diterpenler

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

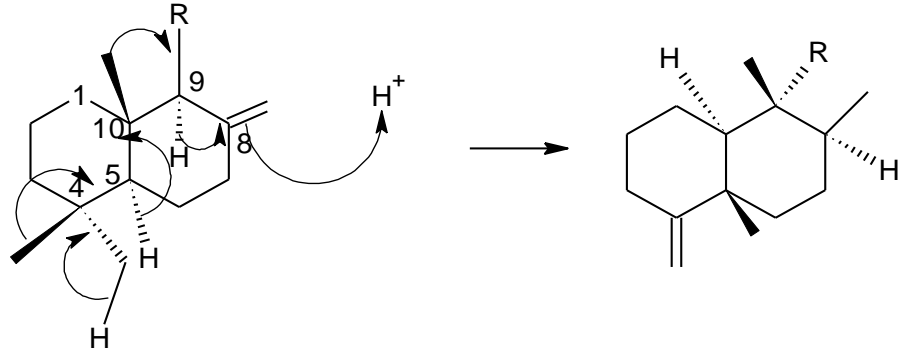
##### 2.4.1.3.4.1 Labdanlar

Triterpenler ve steroidlerin aksine diterpenlerin karakteristik bir özelliği bu aşamada ortaya çıkar. Bunlar hem normal hem deantipodal A/B halka kaynaşması gösterirler. Bu durum siklaz enzim yüzeyi üzerinde zincir çıkış bileşiğinin farklı

sarıma modları üzerinden oluşmaktadır. Her iki serinin örnekleri de oldukça yaygındır [46].

#### 2.4.1.3.4.2 Klerodanlar

Klerodanlar bir seri Backbone veya Friedo düzenlenmeleri sonucunda elde edilirler. Bu düzenlenmeler C-8 çift bağının protonlanması ve C-9'dan C-8'e hidrür kayması ile başlar, arkasından C-10'dan C-9'a bir metil grubunun kayması olur. C-5'den C-10'a daha ileri bir hidrür kayması ve C-4'den C-5'e bir metil kayması ile düzenlenme tamamlanır. Bu iskelet tipi içinde birçok stereokimyasal varyasyonlar vardır. Yalnızca her iki enantiomerik seri gerçekleşmekle kalmaz, H-8 ve C-9 süstitüenti arasında hem cis hem de trans ilişkisi bulunduran bileşiklere de rastlanır [46].



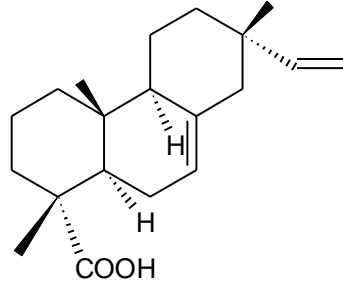
Şekil 2.9 Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu

#### 2.4.1.3.5 Trisiklik Diterpenler

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

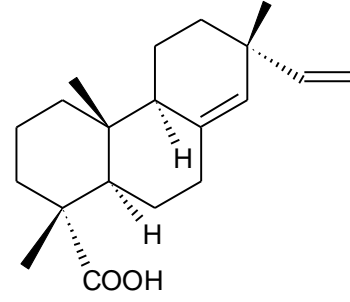
##### 2.4.1.3.5.1 Pimaranlar

Pimaradienler, ayrılan grup pirofosfatın aktivasyonu sonucu oluşmuşlardır. Merkezi çift bağın son pozisyonu değişik şekillerde olabilmektedir. Pimaradien iskeletine sahip olan diterpenler oldukça yaygındırlar ve izopimarik asit (**20**), sandrakopimarik asit (**21**) de bunlara dahildir. Pimaranlar birkaç çeşit çam reçinesinde bulunurlar [46].



İzopimarik asit

**20**

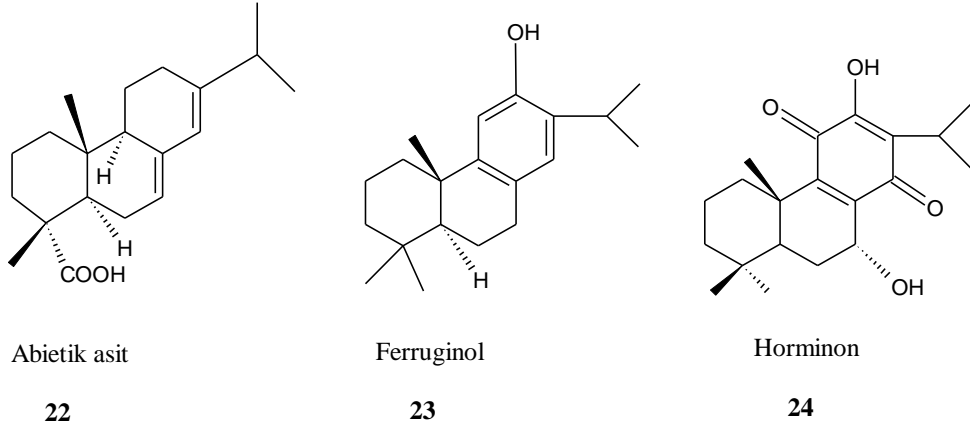


Sandrakopimarik asit

**21**

#### 2.4.1.3.5.2 Abietanlar

Abietik asit en çok bilinen bir örnektir (**22**). C halkası fenolik hale geçerek ferruginol gibi *Salvia* türlerinde çok yaygın olan aromatik abietanları (**23**) ü oluşturur. Podokarpik asitin ve onunla ilgili olan bileşiklerin kimyası detaylı olarak araştırılmıştır. Bu serinin kolayca okside olan üyeleri de izole edilmiştir. *Coleus* ve *Plecthranthus* türlerinin yaprak bezleri kinon ve kinon metidlerinin bir serisini (**23,24**) oluşturur [46].



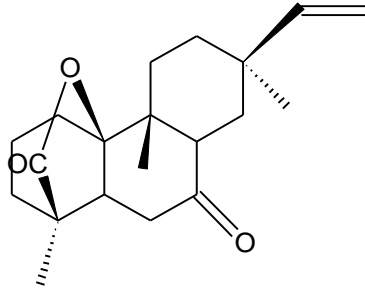
Şekil 2.10 Abietan Türevleri

#### 2.4.1.3.5.3 Kassanlar

Kassanlarda yeniden düzenlenmeyle abietanlardan farklı olarak bir metil grubu C-14' e geçer. Bu tip diterpenler *Erithrophleum*'den elde edilmişlerdir. Bu tipin daha kuvvetli okside olabilen diğer örnekleri Caessalpinler oluşturur. *Podocarpus totora*'dan izole edilmiş totarol'de olduğu gibi izopropil grubunun C-13' ten değil de C-14'den bağlanmış olduğu diterpenler de izole edilmişlerdir [46].

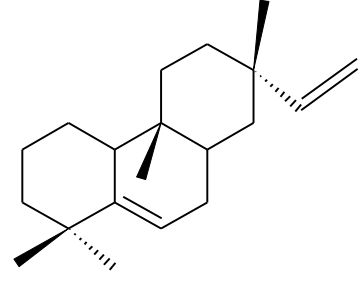
#### 2.4.1.3.5.4 Rosanlar

Bir Friedo veya Backbone tipi düzenlenme içeren alternatif bir halkalaşma modu, *Trichothecium roseum*'dan olan rozenalakton gibi rosan diterpenler görülebilir. *Erythoxylon*'dan izole edilen bazı yükseltgenme ürünleri ve yapıları elde edilmiştir [46].



Rosenolactone

25



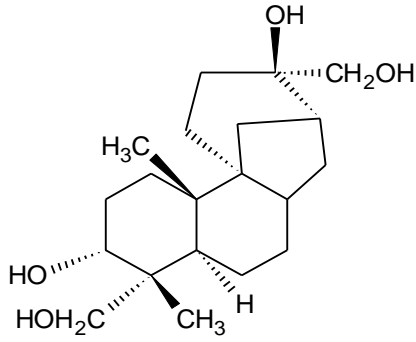
Rimuene

26

Şekil 2.11 Rosan Türevleri

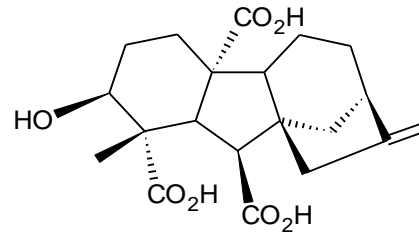
#### 2.4.1.3.6 Tetrasiklik Diterpenler

Tetrasiklik diterpenlerin ilk olarak uygun yönlendirilmiş pimaradienlerin klasik olmayan bir karbokasyon ara ürününe siklizasyonuyla oluştuğu düşünülmüştü [46].



Afidocolin

27



Gibberellin A<sub>13</sub>

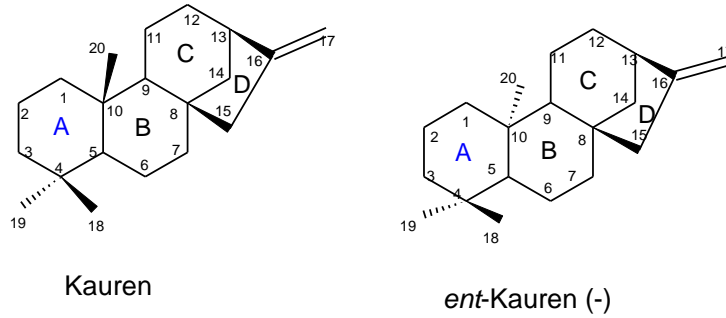
28

Şekil 2.12 Bazı Tetrasiklik Diterpenler

#### 2.4.1.3.6.1 Kaurenler (kaurenes)

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

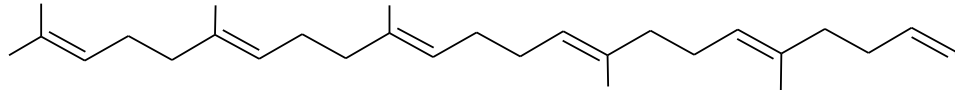
Kaurenler adlandırılırken A halkasından başlanır, sonra B halkası, C ve D halkaları ile devam edilir. Metil grupları 18, 19 ve 20 nolu olacak şekilde numaralandırılır. Burada önemli olan 20 nolu metilin önde ( $\beta$ ) veya arkada ( $\alpha$ ) olmasıdır. Eğer 20 nolu metil arkada ise bu bileşik *ent*-Kauren, önde ise kauren olarak isimlendirilir (Şekil 2.13) [46].



Şekil 2.13 Kauren ve *ent*-Kauren İskeletleri

#### 2.4.1.4 Triterpenler

Triterpenler altı izopren ünitesinin bağlanmasıyla oluşur ve  $C_{30}H_{48}$  molekül formülüne sahiptirler. Düz zincirli bir triterpen olan ve köpekbalığının karaciğerinden elde edilen yağın ana bileşeni olan squalene (**29**), iki çift farnesil pirofosfat molekülünün indirgenmesi ile oluşur. Nikel ile katalitik hidrojenasyon squaleni perhidrosqualene ( $C_{30}H_{62}$ ) dönüştürür, bu yüzden squalenin 6 tane çift bağı vardır ve asiklidir. Molekül yapısına bakıldığında, molekülün merkez bölümünde birbirine kuyruk kuyruğa bağlı iki izopren molekülü olduğuna dikkat edilmelidir [41].

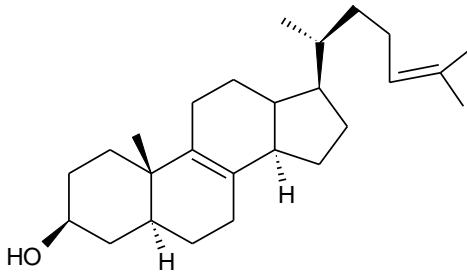


Squalene

29

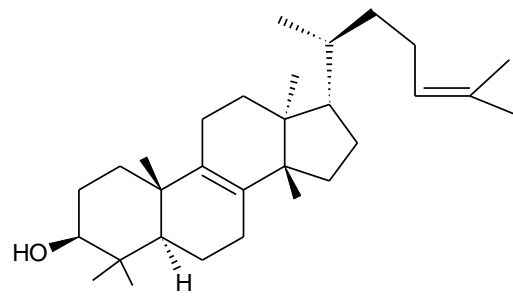
#### 2.4.1.4.1 Tetrasiklik Triterpenler

Steroid karbon iskeleti içeren önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıf temelde iki grupta incelenir; Lanosterol (30) ve Euphol (31) grubu [41].



Lanosterol

30

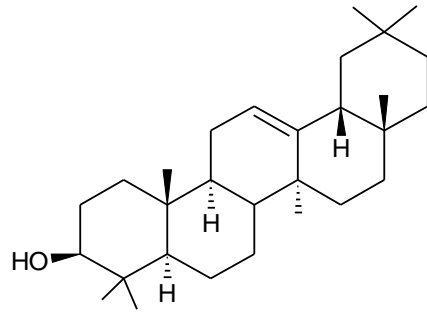


Euphol

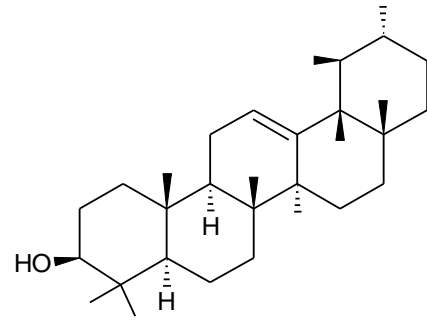
31

#### 2.4.1.4.2 Pentasiklik Triterpenler

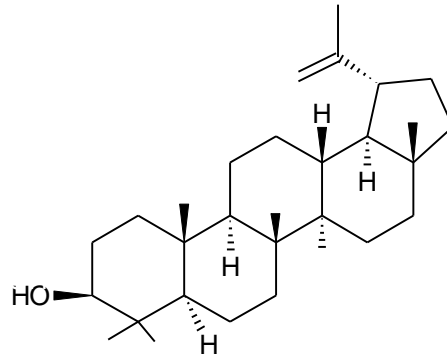
Bunlar da çeşitli alt gruplarda incelenebilir. Ör: Oleanane ( $\beta$ -amyrin ) (32) grubu, Ursane ( $\alpha$ -amyrin ) (33) grubu, Lupane (lupeol ) (34) grubu [41].



$\alpha$ -amyrin  
33



$\beta$ -amyrin  
32

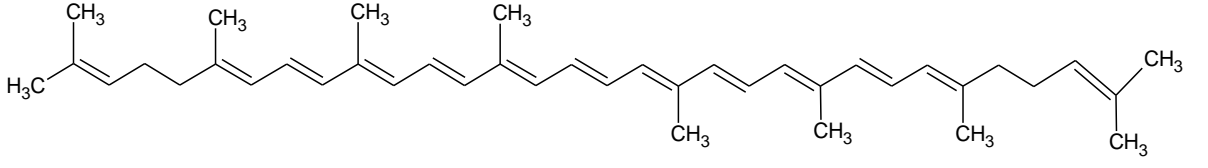


Lupeol  
34

#### 2.4.1.5 Tetraterpenler

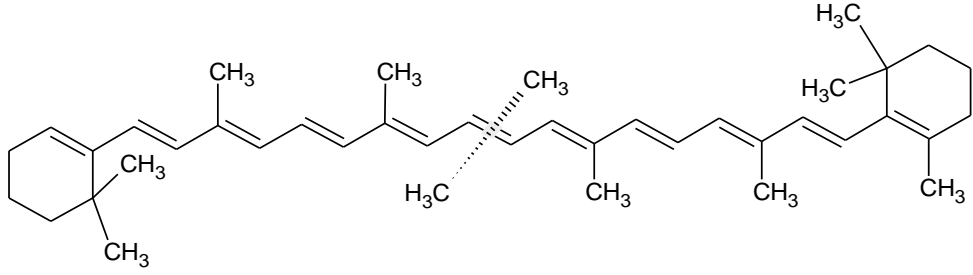
Tetraterpenler sekiz izopren ünitesi içerirler ve  $C_{40}H_{56}$  molekül formülüne sahiptirler. Biyolojik olarak önemli olan; asiklik lycopene (35) ve beta-karoten (36) gibi bileşikler tetraterpenlerdir [19]





Lycopene

35



$\beta$ -Karoten

36

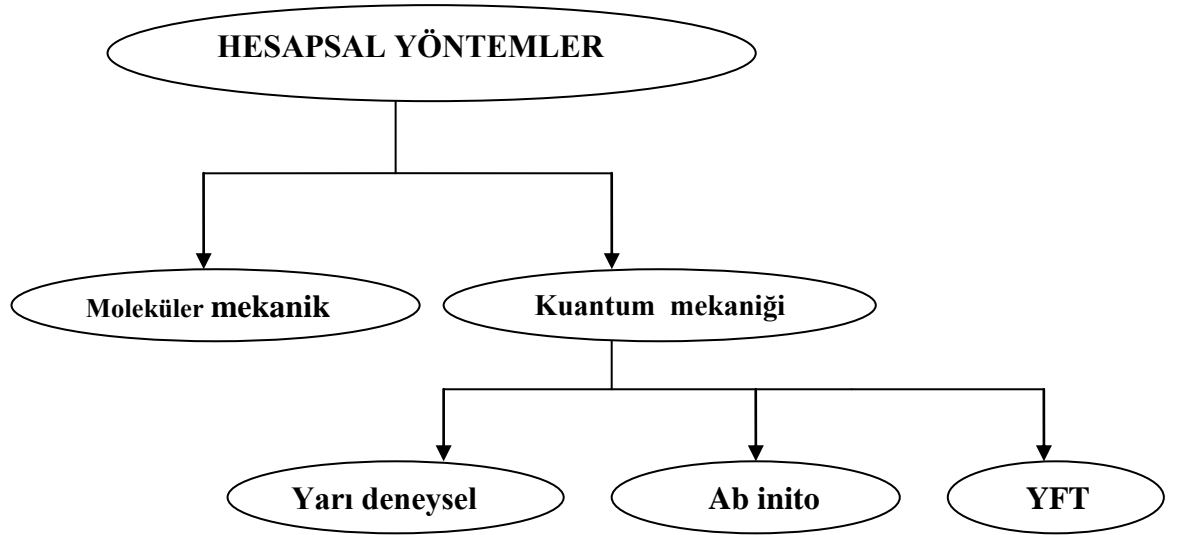
#### 2.4.1.6 Politerpenler

Politerpenler birçok izopren ünitesinin bağlanarak uzun zincir oluşturması ile meydana gelirler. Politerpenlerin en bilinen üyesi kauçuktur. Kauçuk, diğer adıyla lateks daha çok tropik bölgelerde yetişen ağaçlardan elde edilen bir politerpendir [19].

### 3. HESAPLAMALI KİMYA HAKKINDA GENEL BİLGİLER

#### 3.1 Hesapsal Kimya

Hesapsal kimya, teorik kimyanın hızla gelişen bir alt dalıdır. Bu bilim dalı yardımıyla, kimya ve özellikle organik kimya ile ilgili problemler çözülmeye çalışılır [49]. Teorik kimya sonuçları yapılar, moleküller ve katı özelliklerini hesaplamak için, etkili bilgisayar programları kullanır. Bu sonuçlar genellikle kimya deneyleri ile elde edilen bilgileri tamamlar. Bazı durumlarda şimdiye kadar gözden kaçmış kimyasal olayları tahmin edebilirsiniz. Bu genellikle yeni ilaç ve malzemelerin tasarımında kullanılır [50].



### 3.2 Moleküler Mekanik

Bir molekülün enerjisini ve yapısını belirlemek için kullanılan hesaplama metodudur. Bu yöntemde, molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Molekül mekaniği hesaplamalarında elektronlar dikkate alınmazlar. Bir molekül yaylarla birbirine bağlanmış ağırlıklardan oluşan bir sisteme benzer tarzda harmonik kuvvetlerle birbirleriyle etkileşen kütleler topluluğu olarak ele alınır. Burada kütleler, elektronların etrafında küresel olarak dağıldığı atom çekirdeklerini, yaylar ise atomlar arası kimyasal bağları temsil eder. Atomlar arası etkileşimler iki kısma ayrılır;

Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşimler

- a) Gerilme
- b) Düzlemde bükülme
- c) Burkulma
- d) Düzlem dışı bükülme.

2) Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler

- a) Van der Waals etkileşimleri
- b) Elektrostatik etkileşimler [51].

### 3.3 Kuantum Mekaniği

Kuantum mekaniğinin temel prensipleri şunlardır:

- 1) Enerji küçük ayrık birimler halinde salınır
- 2) Parçacık dalga ikiliği vardır
- 3) Maddeye eşlik eden bir dalga mevcuttur.

Kuantum mekaniği elektronların özelliklerini tanımlamak için, Schrödinger denklemini kullanır [52].

### 3.4 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniğinde bir molekülün enerjisi ve dalga fonksiyonu Schrödinger denklemi tarafından verilir.

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \frac{d^2 \psi}{dx^2} + V_{(x)}\psi = E \psi \quad (3.1)$$

#### Schrödinger Denklemi

Burada  $m$  parçacığın kütlesi,  $V$  potansiyel enerjisi  $E$  taneciğin kuantlaşmış veya izin verilmiş enerjisi ve  $\psi$  dalga fonksiyonu (hal fonksiyonu)dur. Burada,  $m$  ve  $V$  bilinmektedir.  $E$  ve  $\psi$  denklemin çözümünden elde edilir. Bu hal fonksiyonu kütlesi  $m$ , potansiyel enerjisi  $V$  ve toplam enerjisi  $E$  olan bir tanecik içindir. Moleküler kuantum mekanik daha sistematik bir yolda ilerlemek için, Schrödinger denklemini kullanır ve Schrödinger denkleminden türetilen;

$$H\psi = E\psi \quad (3.2)$$

ifadesinde  $H$ , moleküler hamilton operatörü,  $\psi$  dalga fonksiyonu ve  $E$  enerjidir.  $E$  ve  $\psi$  denklemin çözümünden elde edilir.  $\psi$  tek başına herhangi bir anlam ifade etmemekle beraber  $(\psi)^2$  elektronun orbitaldeki durumunu ifade eder.  $(\psi)^2$ ,  $H$  gibi tek elektronlu sistemlere rahatlıkla uygulanabildiği halde daha fazla elektronlu atomlara ancak bazı yaklaşımlar kullanarak uygulanabilir [53].

### 3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Tek elektronlu sistemden daha büyük sistemler için Schrödinger denkleminin çözülebilmesi için çeşitli yaklaşımların yapılmasına gerek duyulur. Bu yaklaşımların her birinde hesaplanması gereken sonuçlarda hataların olduğunu kabullenir. Bornoppenheimer olarak bilinen yaklaşım, bu yaklaşımların içerisinde önemli olanlardan bir tanesidir [53-55].

Bornoppenheimer yaklaşımı, iki yada daha büyük elektronlu sistemler için Schrödinger denklemini daha kompleks eşitlikler halinde çözmeye çalışan önemli birkaç yaklaşımdan bir tanesidir. Bu yaklaşım çekirdeğin kütlesinin elektronun kütlesinden çok daha büyük olduğunu ve bundan dolayı çekirdek ile elektronun devinimlerini farklı kabul eder. Bir başka ifadeyle, Çekirdeğin kütlesi elektronların kütlesinden birçok kez büyüktür. Çekirdeğin büyük kütleyle sahip olmasından dolayı devinimi çok küçük periyoda sahip ve dolayısıyla çekirdeğin bu hareketi ihmal edilebilir. Çekirdeğin anlık hal değişimlerini ihmal eder. Bu eşitlik bir moleküler sistem için Hamiltonian ifadesini direkt olarak gösterir [49].

$$H = (\text{kinetik enerji})_N + (\text{kinetik enerji})_E + (\text{itme})_{EE} + (\text{itme})_{NN} + (\text{çekme})_{NE} \quad (3.3)$$

Burada  $H$ ; çekirdeğin kinetik enerjisi( $N$ ), elektronların kinetik enerjisi( $E$ ), çekirdek-çekirdek( $NN$ ) ve çekirdek elektron itmesi ve elektron-çekirdek etkileşimi( $NE$ ) operatörlerini içerir. Elektronların hareketi ise oldukça düzgün ve hızlıdır. Bu da “elektron dağılımının çekirdeğin hızına değil, yalnızca pozisyonuna bağlı olduğu” yaklaşımına yol açmaktadır. Bu yaklaşım Hamilton ifadesinde iki önemli basitleştirmeyi yapmaya izin verir. Böylece çekirdeğin kinetik enerjisini bu ifadeden düşürdüğümüzde, aşağıdaki eşitlik elde edilmiş olur[49].

$$H = (\text{kinetik enerji})_E + (\text{itme})_{EE} + (\text{itme})_{NN} + (\text{çekme})_{NE} \quad (3.4)$$

Atomların sabit konfigürasyonları için çekirdek-çekirdek itmesi de sabittir. Bu terim de, ifadeden düşürülürse saf Hamilton ifadesi;

$$H = (\text{kinetik enerji})_E + (\text{itme})_{EE} + (\text{çekme})_{NE} \text{ 'şeklinde olur [49].} \quad (3.5)$$

### 3.6 Hartree -Fock Metodu

Elektronların hareketlerinin ayrıştırılmasıdır. Elektron-elektron etkileşimlerinin Schrödinger denkleminde varlığı bu denklemin çözümünü oldukça zorlaştırır. Böyle bir denkleme analitik bir çözüm bulmak çok zordur. Fakat HF-SCF yöntemleriyle çözümlenebilmekte;  $H\psi=E\psi$  denklemindeki dalga fonksiyonları ve enerjilerin değerleri bulunabilmektedir. Hartree-Fock yaklaşımına göre elektronların hareketleri ayrıştırılarak çok elektronlu dalga fonksiyonları tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamı olarak yazılır. Elektron-elektron itmesi molekülün bir orbitalindeki elektronun, diğer bütün elektronlarının averajının oluşturacağı itme potansiyeline göre hesaplanır.

Böyle hesaplamalar için “Self-Consistent Field” (SCF) yöntemi kullanılır. Bu yöntem orbitalleri döngülerle geliştiren ve minimum enerjili hale getiren hesaplamalardır.

Enerjinin minimize edilmesi “varyasyon teoremi” sayesinde olur.

$$E_0 = \frac{\int \psi_0^* H \psi_0 d\tau}{\int \psi_0^* \psi_0 d\tau} \quad (3.6)$$

$E_0$ = En düşük enerji (molekülün temel durumdaki enerjisi)

$\psi_0$ = Temel durum moleküler dalga fonksiyonu

Varyasyon teoremine göre denklemde  $\psi_0$  yerine herhangi bir başka moleküler dalga fonksiyonu koyarak enerji hesaplanırsa,

$$E_0 = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi} \quad (3.7)$$

Elde edilen enerji,  $E_0$  'dan mutlaka daha büyük olacaktır. Varyasyon teoremi işte bu  $E_\psi \geq E_0$  ilişkisine dayanır. Dalga fonksiyonları tek tek yukarıdaki eşitliğe konarak bir enerji bulunur. Denenen  $\psi$ ,  $\psi_0$  'a ne kadar yakın ise elde edilen  $E_\psi$  de  $E_0$  'ye o kadar yakındır [56].

### 3.6.1 Basis Set (Temel Kümeler)

1951 yılında Roothan Hartree Fock orbitallerinin, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini ortaya koydu. Bunun üzerine, şu ana kadar iki önemli temel küme geliştirilmiştir.

- 1) Slater tipi orbital (STO)
- 2) Gaussian tipi orbital (GTO)

GTO ile integraller daha hızlı hesaplanabildiği için, bu tip fonksiyonlar günümüzde daha popüler olarak kullanılmaktadır. Bunlarla ilgili, 4 seviye temel küme geliştirilmiştir ve aşağıda kısaca belirtilmiştir.

a) Minimal Basis Set; STO ve GTO fonksiyonlarının karışımı ile elde edilmiştir. (STO-nG) : STO-3G, STO-4G gibi.

b) Split-Valence Basis Set; GTO fonksiyonlarının kullanılması ile elde edilmiştir. 4-21G, 6-31G gibi.

c) Polarization Basis Set; Polarizasyon temel kümeleri ile elde edilmiştir. 6-31G\*, 6-31G\*\* gibi.

d) Difüzyon Fonksiyonları; Geniş s ve p orbital fonksiyonlarının tanımlanması ile elde edilmiştir. 6-31+G\*, 6-31+G\*\* gibi [57-59].

### 3.7 Ab-initio Metodu

Ab-initio metodunu, “temeli kuantum fiziğine dayanır, çok matematikseldir, empirik parametreler yoktur ve kapsamlı yaklaşımlar kullanır” şeklinde kısaca özetleyebiliriz. Ab-initio terimi, temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamaları demektir. Ancak bu tanım tamamen doğru değildir. Ab-initio teoride bir çok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Hesaplamalar daha doğrudur ve komplikedir. Bu nedenle, semiempirik yöntemlere göre daha fazla bilgisayar zamanı gerekmektedir. Bu yöntemle yapılan hesaplamaların, kimyasal doğruluk değeri daha fazla olmasına karşın, bilgisayar zamanı çok pahalı olduğundan ancak küçük moleküller çalışabilmektedir [60].

Ab-initio, Bornoppenheimer yaklaşımı kullanmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sahip olduğu ancak elektronların çekirdek etrafında hareket ettiği göz önüne alınmaktadır. Bu da, elektronik dalga fonksiyonlarının nükleer hareketlerden etkilenmediği anlamına gelmektedir. Bu yaklaşım, tüm durumlara uygun bir yöntem olarak gözükmektedir Ab-initio hesaplamalarının ilk basamağı, tek determinant LCAO-SCF (Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistent Field) çözümüdür. NDO (Neglect of Differential Overlap) yöntemlerinin aksine, ab-initio yöntemde farklı atomik orbital (basis set) seçimi mümkündür. Hemen hemen tüm ab-initio hesaplamalarında gaussian tipi orbital (GTO) basis seti kullanılmaktadır [60].



### 3.8 Atomik Orbitalerin Lineer Kombinasyonu (LCAO) Yaklaşımı

Bir molekülde bulunan çekirdekler birbirinden çok uzak mesafelerde iseler, kovalent bağları oluşturan elektronlar atomik orbitallerde bulunurlar. Bu nedenle, LCAO (Atomik orbitalerin lineer kombinasyonu) metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılır.

$$\Psi = c_1X_1 + c_2X_2 + \dots + c_nX_n \quad (3.8)$$

Bu eşitlikte;  $\Psi$  moleküler dalga fonksiyonu,  $X_1, X_2, \dots, X_n$  atomik dalga fonksiyonları,  $c_1, c_2, \dots, c_n$  de katsayılarıdır [61].

### 3.9 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT)

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi, YFT, çok atomlu sistemlerinin elektronik yapısını (öncelikle temel durum), özellikle atomlar, moleküller ve yoğun madde fiziğini incelemek için fizik ve kimyada kullanılan bir kuantum mekaniği teorisidir. Bu teori ile birçok elektron sistemlerinin özellikleri fonksiyonlar kullanılarak belirlenebilir; örneğin diğer fonksiyonun fonksiyonu, burada bağıl uzamsal elektron yoğunluğunun fonksiyonu gibi. Bundan dolayı yoğunluk fonksiyonel teorisinin adı elektron yoğunluğunun fonksiyonunun kullanılmasından gelmektedir. YFT yoğun madde fiziği, hesapsal fizik ve hesapsal organikte geçerli olan çok yönlü ve en popüler metotlar arasındadır [62].

$N$  sayıda elektron içeren bir sistemi, komplike bir dalga fonksiyonu,  $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$ , ile ifade etmek yerine çok daha basit bir biçimde elektron yoğunluğu  $\rho(r)$  ile ifade etmeyi önermektedir [63]. Bu teorisinin oldukça uzun bir geçmişi vardır ve temeli Thomas ve Fermi' nin 1920'lerde yaptıkları çalışmalara dayanır [64].

YFT şu gözleme dayanarak ortaya çıkmıştır: Genel bir dış  $V(r)$  potansiyeli içinde etkileşen  $N$  elektronlu sistem için temel hal yoğunluğu  $\rho(r)$ ,  $V(r)$ 'yi belirler [64].

$$P(r) \longrightarrow V(r)$$

YFT' de temel değişken olarak bir sistemin temel haldeki elektron yoğunluğu dikkate alınmaktadır. Sistemin temel halinin özelliklerini belirleyen en önemli karakteristikler, temel halin elektron yoğunluğu ve  $E$  toplam enerjisidir. Böylece, yaklaşımda sistemin diğer bütün temel durum özellikleri, Hartree-Fock teorisinde kullanılan tek elektron dalga fonksiyonunun yerine temel durum elektron yoğunluğunun fonksiyoneli olarak ifade edilir. Diğer bir deyişle, Hamiltonyeni  $\rho(r)$  belirlediğine göre Hamiltonyenden türetilen her özelliği de  $\rho(r)$  belirlemiş olur. Teorinin formülasyonu Hohenberg ve Kohn ve Kohn-Sham tarafından geliştirilmiştir. YFT parçacıklar ve elektronlar arasındaki etkileşme ve korelasyon etkilerini de içeren pratik ve kullanışlı bir yöntemdir [64].

Bu teoriyi, diğer teorilerden çekici yapan nedenler üç maddede özetlenebilir:

- 1) Hesaplama açısından daha kolaydır. Daha az bilgisayar zamanı gerektirir.
- 2) 3-boyutlu elektronik yoğunluk dağılımının, 3N-boyutlu dalga fonksiyonuna göre daha kolay ele alınabilir olmasıdır [64].

### 3.10 Spektroskopi

Elektromanyetik ışımının madde ile etkileşmesini konu alan bilim dalına spektroskopi denir [65].

Bir kimyasal bileşiğin molekülleri elektromanyetik ışımaya maruz kalırsa, ışımaya enerjisinin fotonlarını absorblayabilir. Bir molekülün absorbladığı enerji, bu

molekülün yapısı hakkında önemli bir belirteçtir. Moleküllerin elektromanyetik ışınmayı absorblaması spektroskopik analizini temeline oluşturur [66].

Molekülün absorpsiyonunun grafiksel gösterimine spektrum denir. Bir spektrum, belirgin frekanslarda piklerden oluşur. Spektrumun yorumlanması, örneğin moleküler yapısı hakkında bilgi sağlayabilir [66].

### 3.10.1 İnfrared Spektroskopisi ( Titreşim Spektroskopisi)

İnfrared spektroskopisi maddenin infrared ışınlarını absorblaması üzerine kurulmuş olan bir spektroskopi dalıdır. Homonükleer moleküller ( $N_2, O_2, Cl_2$  gibi) hariç bütün moleküller infrared ışınlarını absorblar ve infrared spektrum verirler.  $N_2, O_2, Cl_2$  gibi moleküllerde dipol momentini değişmesi olmadığından, bunlar infrared ışınlarını absorblayamazlar [67].

İnfrared ışınları elektromanyetik ışın spektrumunda görünür bölge ve mikrodalgalar arasında bulunur ve dalga boyu  $0,8-500 \mu m$  ( dalga sayısı  $12500-20 \text{ cm}^{-1}$ ) olan ışınmadır.  $0,8-2,5 \mu m$  bölgesine yakın kırmızı ötesi.  $2,5-25 \mu m$  bölgesine kırmızı ötesi ve  $25-500 \mu m$  bölgesine uzak kırmızı ötesi denir. Yakın kırmızı ötesi ve uzak kırmızı ötesi bölgeleri organik yapı analizinde pek yararlı değildir.

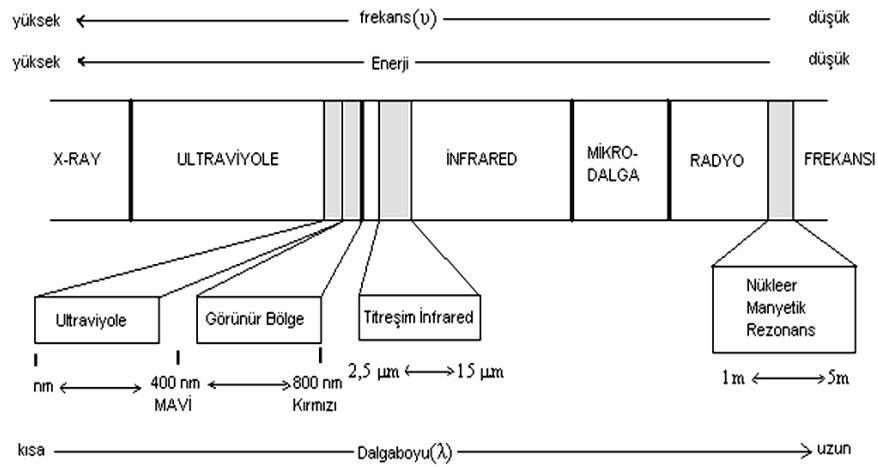
İnfrared spektrumları iki türlü bilgi verir :

- (i) Organik bileşiklerin yapısındaki fonksiyonel gruplar bulunur.
- (ii) İki organik bileşimin aynı olup olmadığı anlaşılır.

(i) için bilinmeyen maddenin IR spektrumunu değerlendirmek ve güvenilirliği fazla olan soğurma bandlarından yapıdaki fonksiyonlu grupların varlığına (veya yokluğuna ) karar vermek gerekir.

(ii) için bilinmeyen maddenin, bilinen bir madde ile aynı olup olmadığına karar vermek amacıyla her ikisinin IR spektrumlarının tamamen üst üste çakışabilir olup olmadığını denemek gerekir [68].

Bir IR spektrumu iki kısma ayrılabilir. İlk bölge ( $4000-1500\text{ cm}^{-1}$ ) daha çok fonksiyonel grupların yer aldığı bölgedir ve absorpsiyon bandlarını gösterir. Bu bölgeye “fonksiyonel grup bölgesi” denir. Spektrumun ikinci bölgesi ( $1500-600\text{ cm}^{-1}$ ) “parmak izi bölgesi” olarak adlandırılır. Çünkü bu bölge kişisel özelliklerin parmak iziyle belirlenişi gibi bir bütün olarak bileşiğin karakteristiğini belirler. İki farklı bileşik aynı fonksiyonel gruplara sahip olsalar bile bunların IR spektrumları benzer olmayacaktır [69].



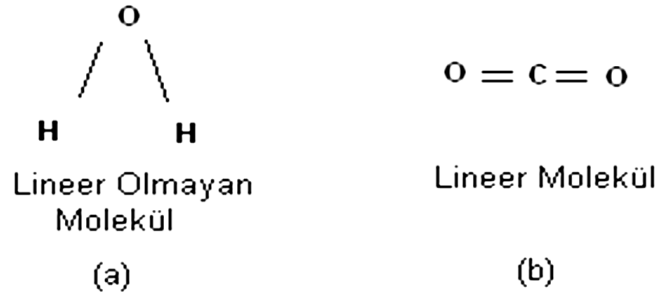
**Şekil 3.1** Elektromanyetik spektruma ait belli bir bölge (titreşim infrared ile diğer ışınlar arasındaki ilişkiyi gösteriyor.)

### 3.10.1.1 Titreşim Hareketleri

Mutlak sıfırın üzerindeki sıcaklıklarda bir moleküldeki tüm atomlar titreşmeye devam ederler [70].

Molekül titreşimleri iki türdür.

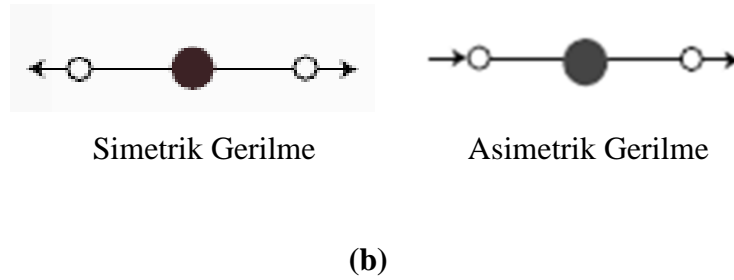
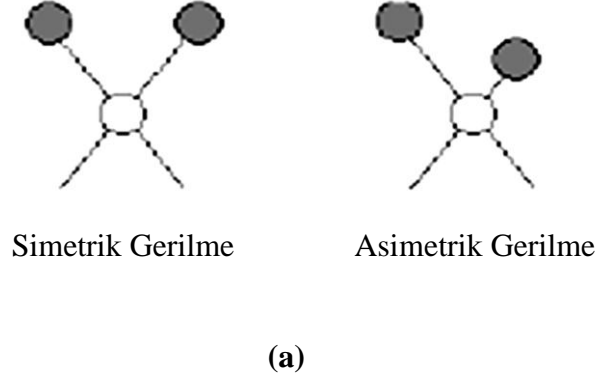
- 1) gerilme titreşimleri
- 2) burkulma titreşimleri



**Şekil 3.2** (a) Lineer Olmayan Su Molekülü (b) Lineer Karbondioksit Molekülü

### 3.10.1.1.1 Gerilme titreşimi (v)

İki atom arasında kimyasal bir bağ varsa titreşim hareketinden bahsedebiliriz. Bağ eksenini doğrultusundaki periyodik uzama ve kısalma hareketine gerilme titreşimi denilir. Gerilme titreşimleri  $n$  ile gösterilir [71].



**Şekil 3.3 (a)** Bir Su Molekülü İçin Simetrik ve Asimetrik Gerilme Titreşimleri.

**(b)** CO<sub>2</sub> Molekülü İçin Simetrik ve Asimetrik Gerilme Titreşimleri.

### 3.10.1.1.2 Bükülme Titreşimi

İki bağ arasındaki açının periyodik olarak değişerek deformasyona uğrama hareketidir [71].

Düzlem içi bükülme titreşimi  $\delta$ , düzlem dışı bükülme titreşimi  $\gamma$ , burulma (kıvrılma) titreşimi  $\tau$  ile gösterilir. Bu dört titreşimin frekansları  $\nu > \delta > \gamma > \tau$  şeklinde sıralanır. Daha büyük moleküllerde gözlenen özel tip titreşimler bu dört temel tipten türetilir. Mesela bükülme titreşimlerinin alt sınıfları olan sallanma  $\rho$  ile, kıvrıma  $t$  ile, dalgalanma  $w$  ile gösterilir [72].

**Makaslama (Scissoring):** İki bağ arasındaki açının bağlar tarafından kesilmesi ile periyodik olarak değişim hareketidir. Yer değiştirme vektörleri bağa dik doğrultuda aynı noktaya doğrudur.

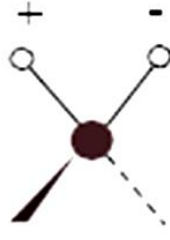
**Kıvrıma (twisting):** Doğrusal ve düzlemsel olmayan moleküllerde bağların atomlar tarafından bükülmesidir. Burada bağın deformasyonu söz konusu değildir. Yer değiştirme vektörü bağ doğrultusuna diktir.

**Sallanma (Rocking):** Yer değiştirme vektörleri birbirini takip edecek yöndedir. İki bağ arasındaki veya bir bağ ile bir grup atom arasındaki açının yer değiştirmesidir. Bağ uzunluğu ve açının değeri değişmez kalır.

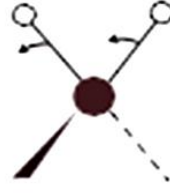
**Dalgalanma (Wagging):** Bir bağ ile iki bağ tarafından tanımlanan bir düzlem arasındaki açının değişim hareketidir. Molekülün tüm atomları denge konumunda düzlemsel iken, bir atomun bir düzleme dik hareket etmesidir [71].



Makaslama  
(Scissoring)



Kıvrırma  
(twisting)



Sallanma  
(Rocking)



Dalgalanma  
(Wagging)

**Şekil 3.4** Titreşim Türleri

## **4. DENEYSEL ve HESAPSAL YÖNTEMLER**

### **4.1 Materyal**

#### **4.1.1 Bitkisel Materyal**

*Sideritis gülendamiaie* bitkisi Eskisehir-Sivrihisar-Afyon yolu 10.km deki Aşağıkepen Köyü'nün güney doğusundan (jipsli 900-950 m ) 2009 yılında yaş olarak toplandı. Gölgede kurutulan bitki küçük parçalara ayrıldı. 1,5 kilo kuru bitkiden ekstraler hazırlandı. Bitki Doç. Dr. Tuncay DİRMENCİ tarafından teşhis edildi.

#### **4.1.2 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 F<sub>24</sub> , Merck) ve plaklar için Silikajel 60G ile Silikajel 60 HF<sub>254</sub> (Merck) kullanıldı.

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

### **4.2 Deneysel Yöntem**

Bitki kimyası çalışmalarında izlenen yöntem aşağıdaki gibi açıklanabilir;

- Bitkilerin çiçeklenme döneminde toplanması ve teşhisi.
- Bitkilerin gölgede kurutulması ve toz edilmesi.



- Bitkilerin uygun çözücülerle ekstraksiyonu.
- Hazırlanan ekstrelerden çeşitli kromatografik (kolon, ince tabaka ve preparatif ince tabaka) yöntemlerle kimyasal organik maddelerin izolasyonu.
- Elde edilen maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle (IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS) yapılarının tayini.
- Gerek bitki ekstrelerinin gerekse ekstrelerden elde edilen saf maddelerin aktivite (antibakteriyel, antiviral, antifungal, sitotoksik, anti tümör v.b) tayini.

#### **4.2.1 Ekstraksiyon**

Toplanan bitkilerin gövde kısımları gölgede kurutulduktan sonra toz haline getirildiler. Büyük cam kavanozlarda üç günde bir süzülme koşulu ile uygun çözücülerde iki hafta mesire edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstraktlar elde edildi.

2.5 kilo kuru *Sideritis gulendamiæ* bitkisinin önce aseton sonra metanol ekstresi hazırlandı. 40 g aseton ekstresi, 40 g metanol ekstresi hazırlandı.

#### **4.2.2 Kromatografi**

##### **4.2.2.1 Kolon Kromatografisi**

Kolon kromatografisi elde edilen ekstreleri fraksiyonlara 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 silikajel ile doldurulduktan sonra hazırlanan ekstreler kolonların üst kısmına ilave edildi. Kolon

kromatografisine hekzan ile başlandı ve kolona 100 mL hekzan ilave edildi. Daha sonra giderek artan oranlarda diklormetan ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşınca kadar yıkama işlemine devam edildi. Daha sonra madde miktarına göre seçilen yeni kolon yardımıyla fraksiyonlar kolonun üst kısmından ilave edilerek tekrar kolon kuruldu. Yıkamaya hekzan ile başlandı ve giderek artan oranlarda diklormetan ilave edildi. Diklormetan miktarı %100'e ulaştıktan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşınca da metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşınca kadar yıkama işlemine devam edildi. Elde edilen fraksiyonların miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan yararlanılarak sabit faz sisteminde yeniden kolonlar yapıldı.

#### **4.2.2.2 İnce Tabaka Kromatografisi**

Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlar miktarlarına göre silikajel kaplı hazır alüminyum plakalara (DC- Alufolien Kieselgel 60 F24 Merck) tatbik edilerek uygun çözücü sistemlerinde yürütüldü. Maddelere ait lekeler UV (254nm) ışık altında incelendi. Plaklara Serik sülfat belirteci püskürtülüp ısıtıcı yardımıyla yakılarak oluşan lekeler incelendi, benzer olan fraksiyonlar birleştirildi ve kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların tamamı inceleninceye kadar bu işlem devam etti, benzer fraksiyonlar birleştirildi.

#### **4.2.2.3 Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi**

Silikajel kaplı alüminyum plaklar miktarı az olan fraksiyonları ayırmak için kullanılır. Miktarı fazla olan (30mg'dan fazla) fraksiyonları ayırmak için preparatif ince tabaka kromatografisi (prep. İTK) kullanıldı. Bunları hazırlamak için 100g silikajel 60 G ve 50g silikajel 60 HF<sub>254</sub> 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 × 20cm ebadındaki camlara 0.5mm kalınlığında kaplandı. Oda sıcaklığında kurutulan cam plaklar 1 saat süre ile etüvde 105 °C aktive edildi. Karışım halde bulunan fraksiyonlar miktarına

göre (bir 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 (254nm) 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.

### **4.2.3 Spektroskopik Yöntemler**

#### **4.2.3.1 NMR (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, HMQC, HMBC)**

Tüm spektrumlar saf olarak elde edilen maddelerin dötoro kloroform (CDCl<sub>3</sub>)'daki çözeltilerinden Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü (Bruker 500) ve TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuar'ındaki NMR (600MHz) cihazında alınmış olup referans olarak tetrametilsilan kullanıldı.

#### **4.2.3.2 Kütle Spektroskopisi (MS)**

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

### **4.2.4 Kullanılan Belirteçler**

Terpenleri belirlemek amacıyla Serik sülfat çözeltisi kullanıldı.

#### **4.2.4.1 Serik Sülfat Çözeltisi Hazırlanması**

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

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

### **4.3 Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar**

#### **4.3.1 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 metanolle birkaç kez yıkandı ve kurutulduktan sonra İTK ile kontrol edildi.

### **4.4 Hesapsal Yöntemler**

Bu çalışmada, siderol molekülünün, bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral bağ açıları, yükleri, titreşim frekansları ve NMR kimyasal kayma değerleri değişik hesapsal yöntemler kullanılarak ortaya konulmuştur.

#### **4.4.1 Kullanılan Bilgisayar Programları**

Bu çalışmada, Gauss View 3.0 ve GAUSSIAN03W [75] bilgisayar programları kullanılmıştır. Gauss View 3.0 adlı bilgisayar programının yardımıyla, çalışılan molekülün geometrileri hazırlanmıştır. GAUSSIAN03W programı yardımıyla da, ilgili teorik hesaplamalar gerçekleştirilmiştir.

#### **4.4.2 Kullanılan Bilgisayar Donanımları**

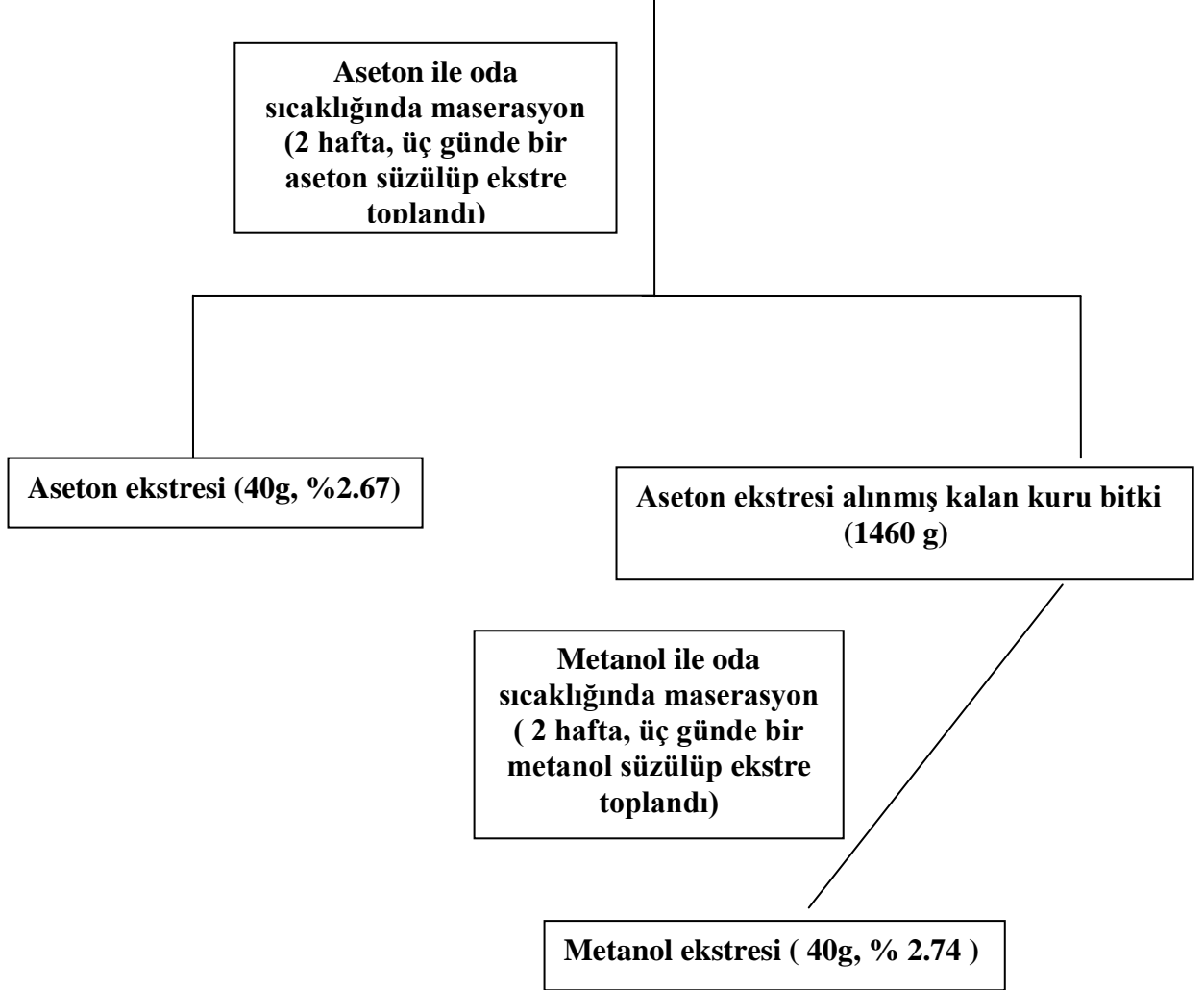
Intel C2DUO E6400 3.06 GHz 1066 MHz 2 MB 64 BIT 775 pin işlemci, 4 GB DDR2 800MHz bellek, 160GB Samsung 7200 RPM SATA2 16 Cache sabit diske sahip bir masaüstü bilgisayarı hesaplamalarda kullanılmıştır.

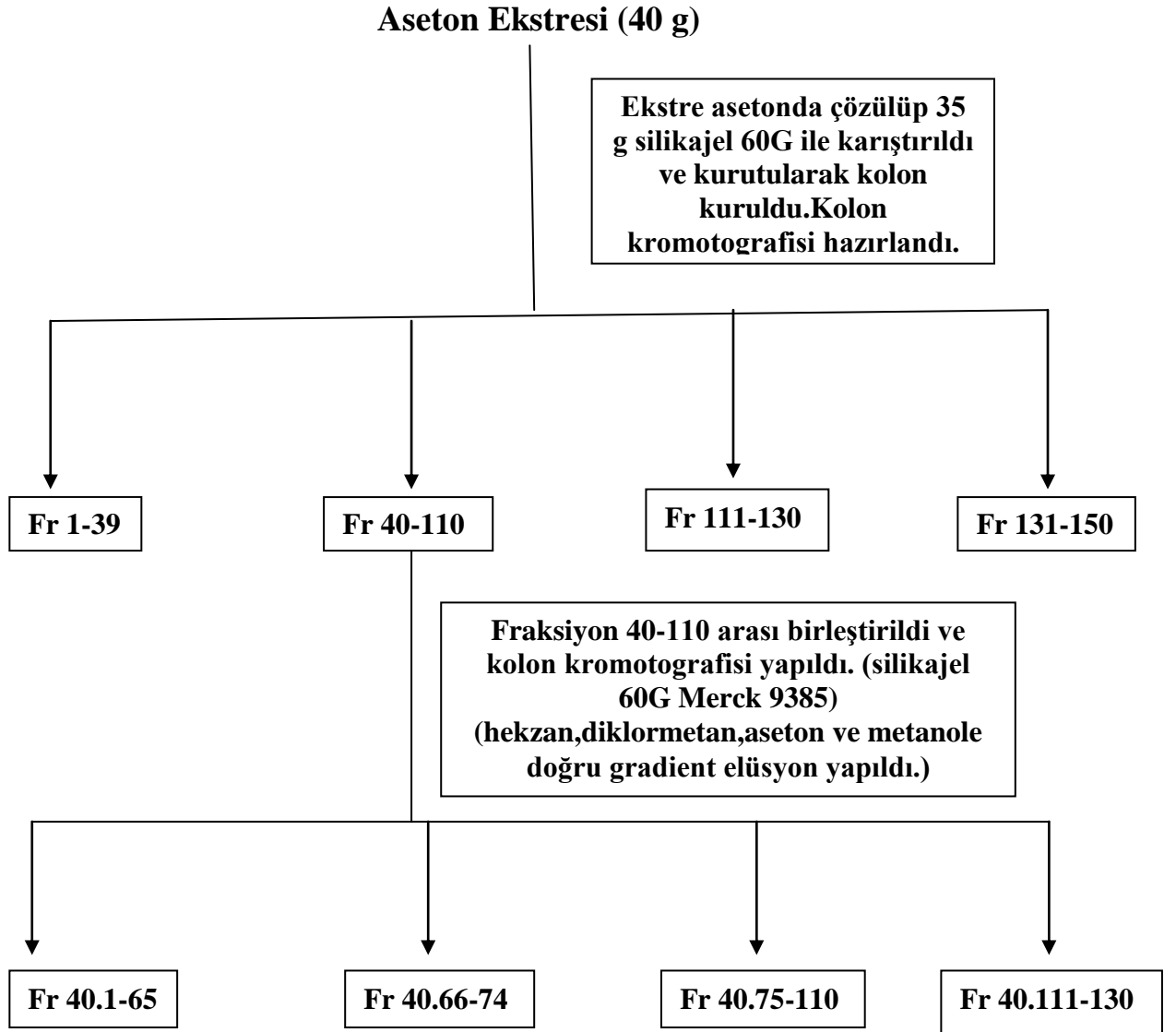
## **5. BULGULAR**

### **5.1 *Sideritis gulendamiae* H. Duman & F.A. Karavelioğulları Bitkisinden Elde Edilen Bulgular**

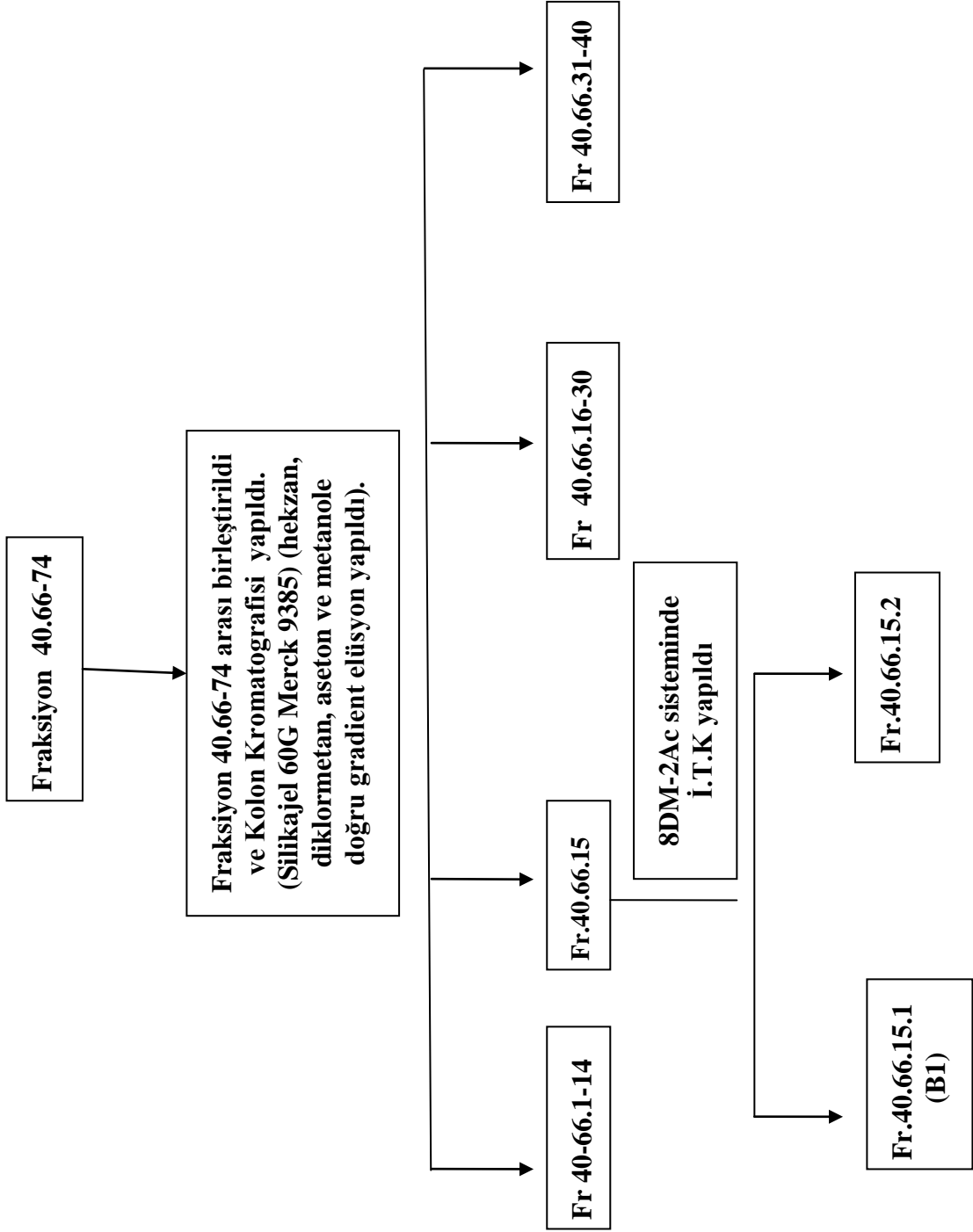
B1 Bileşigi Siderol (*ent-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene*)

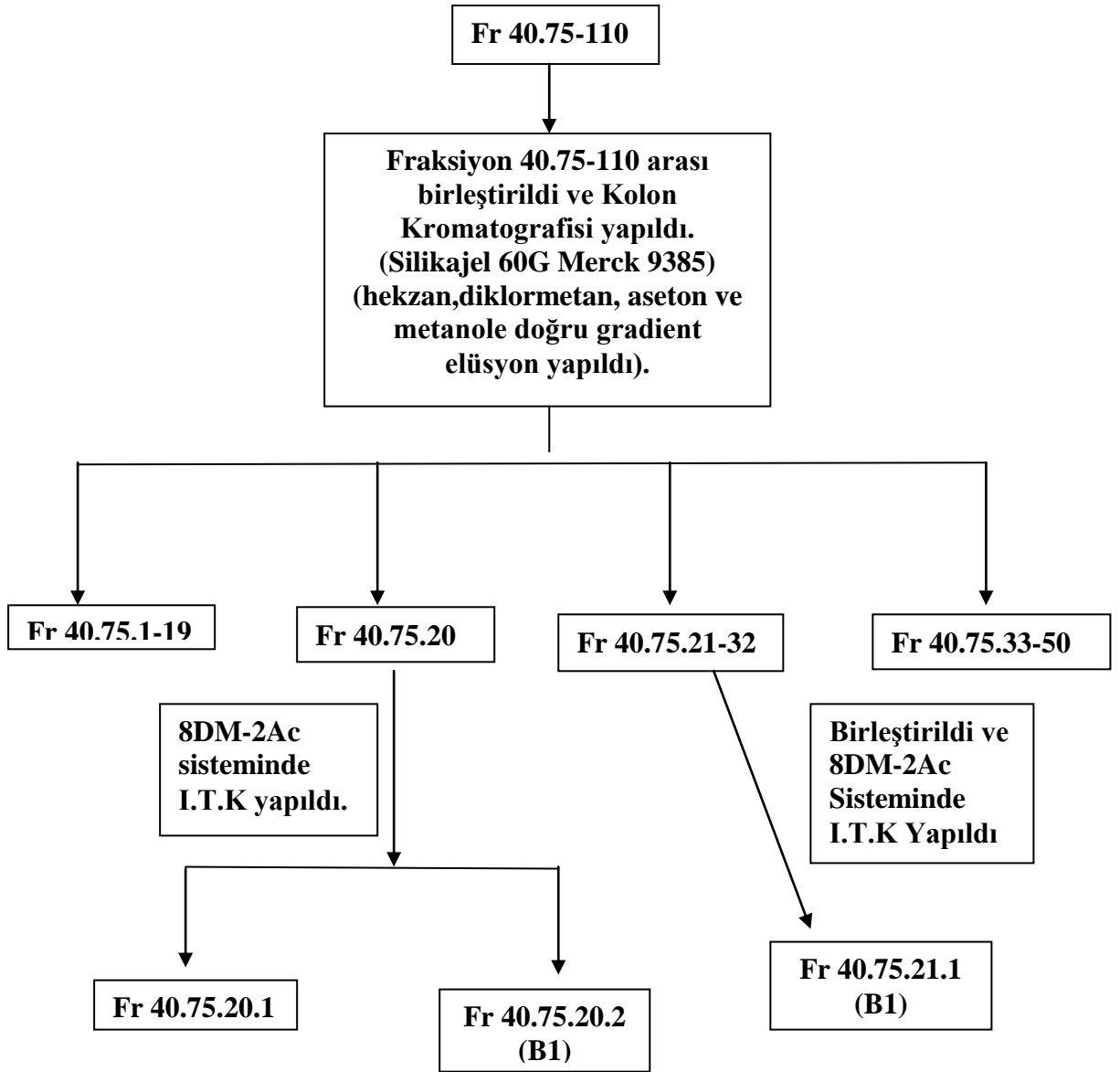
***Sideritis gulendamiae* (1500g, Kuru Herba)**





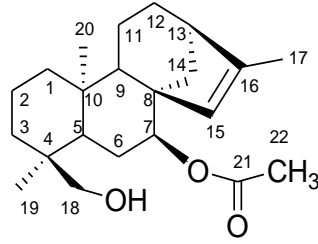






### 5.1.1 Siderol (*ent*-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene)

Siderol bileşiği Bitkinin aseton ekstresinden 8DM:2Ac sisteminde beyaz kristaller halinde 2 g kadar izole edildi. Saf olarak elde edilen bileşiğin alınan spektrumları (IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HMQC, COSY ve EIM S) bileşiğin daha önceki çalışmalardan da elde edilen Siderol bileşiği olduğu belirlendi[3,16,19,45].



**Siderol**

**Çizelge 5.1** Siderol bileşiğinin IR verileri

OH Gerilme	C-H Gerilme	O=C	C=C
3450 $\text{cm}^{-1}$	2960 $\text{cm}^{-1}$	1730 $\text{cm}^{-1}$	1640-780 $\text{cm}^{-1}$

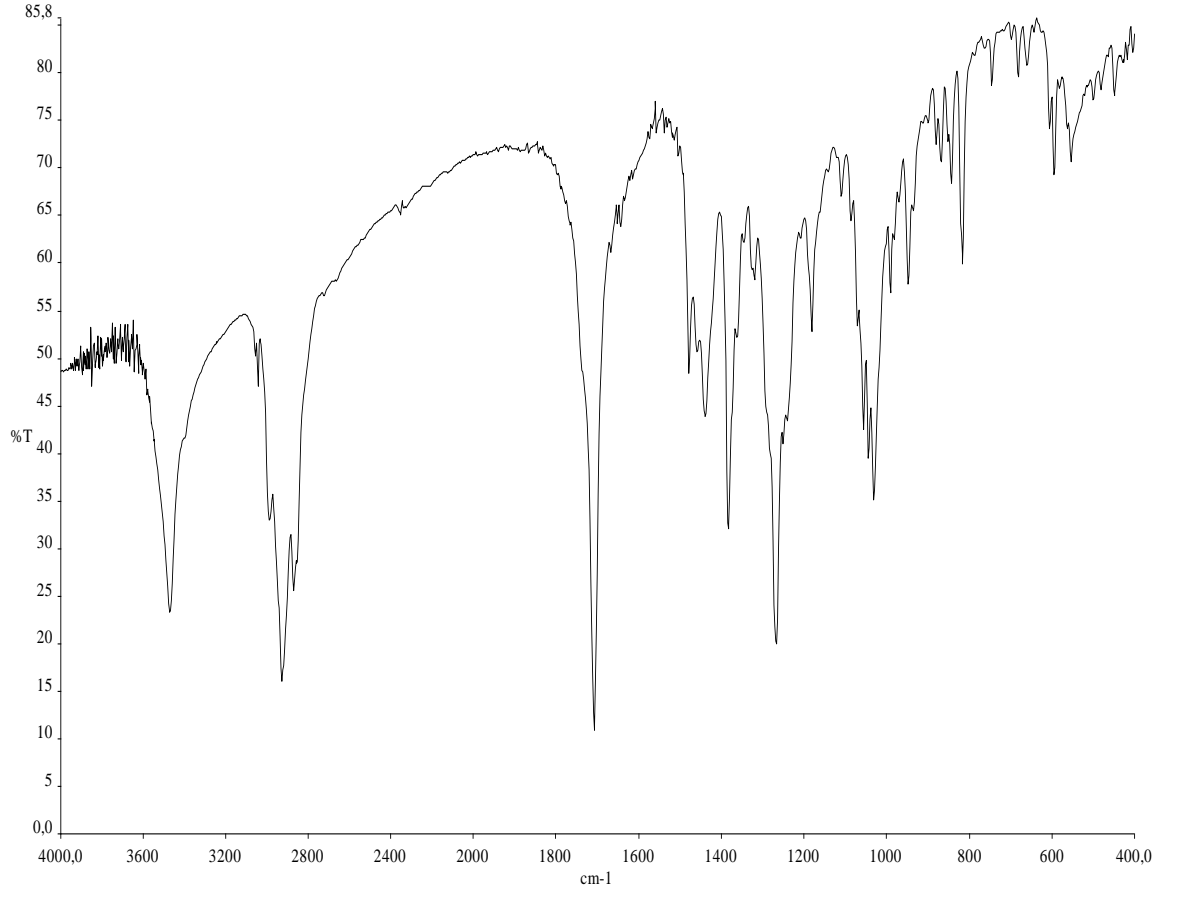
**Çizelge 5.2** Siderol Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Verileri /ppm

H-7	H-13	H-15	H-17	H-18a	H-18b	H-19	H-20	OAc
4.60(t,J=2.5Hz)	2.37(m)	5.25(s)	1.68(s)	2.98-3.31 (dd J=11.5 Hz)	3.31(dd J=11.5 Hz)	0.67(s)	1.11(s)	2.05

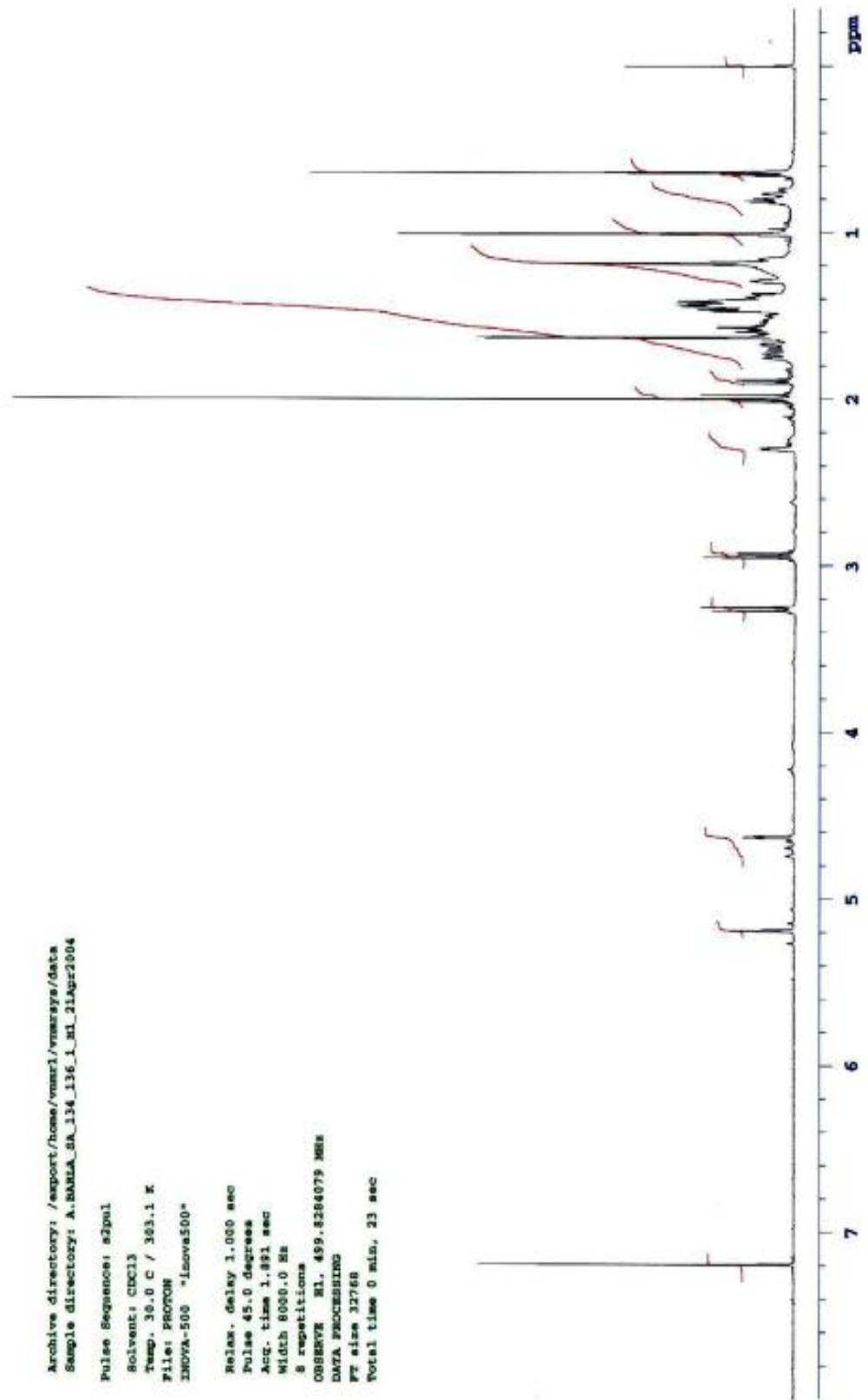
**Çizelge 5.3** Siderol Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri/ppm

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
42.0	18.4	35.4	36.9	44.5	23.6	78.291	51.8	44.9	39.2	17.9

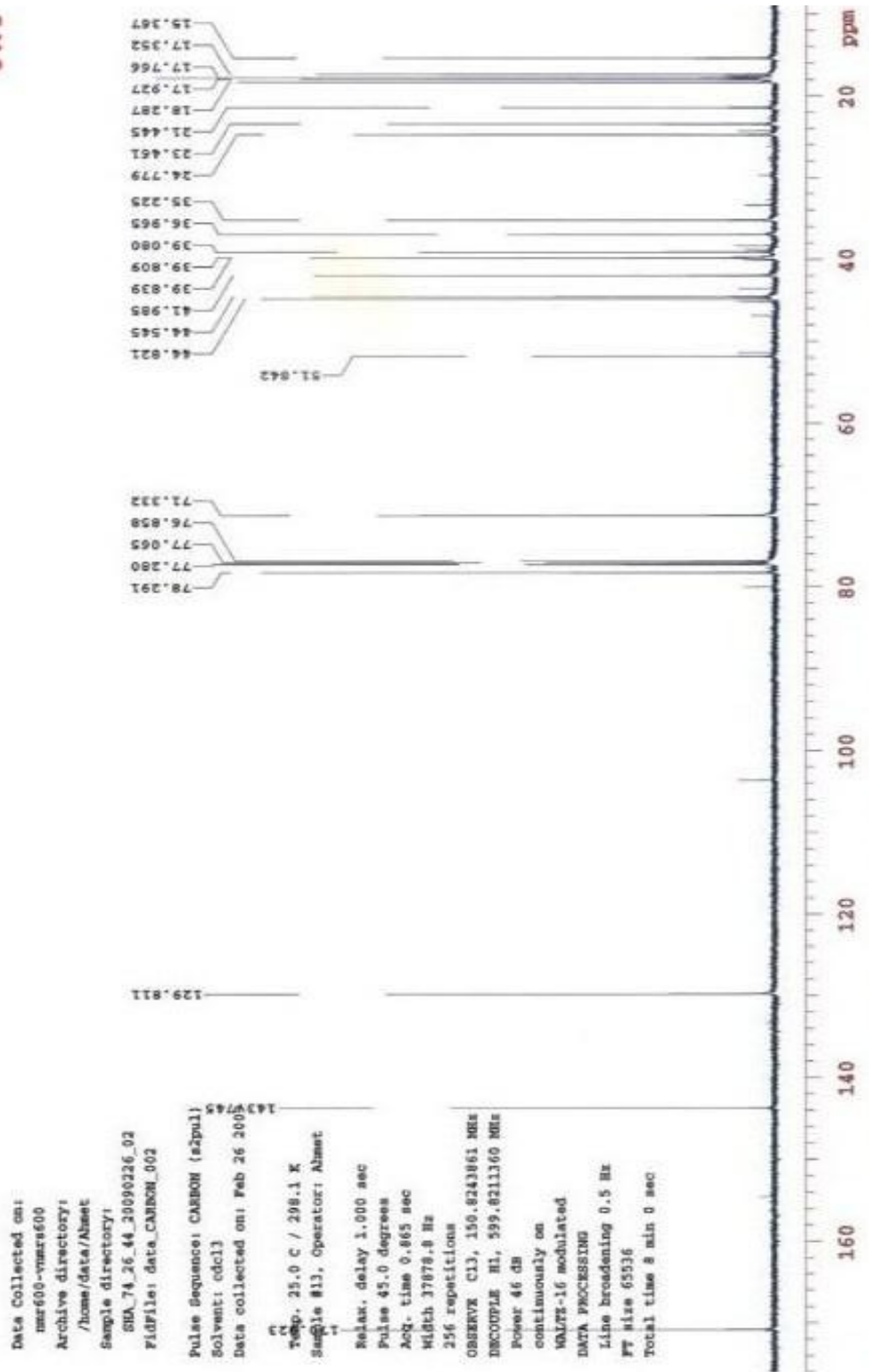
C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	O- COCH <sub>3</sub>	O- COCH <sub>3</sub>
24.7	39.8	39.8	129.811	143.745	15.4	71.4	17.6	17.9	21.4	170.123



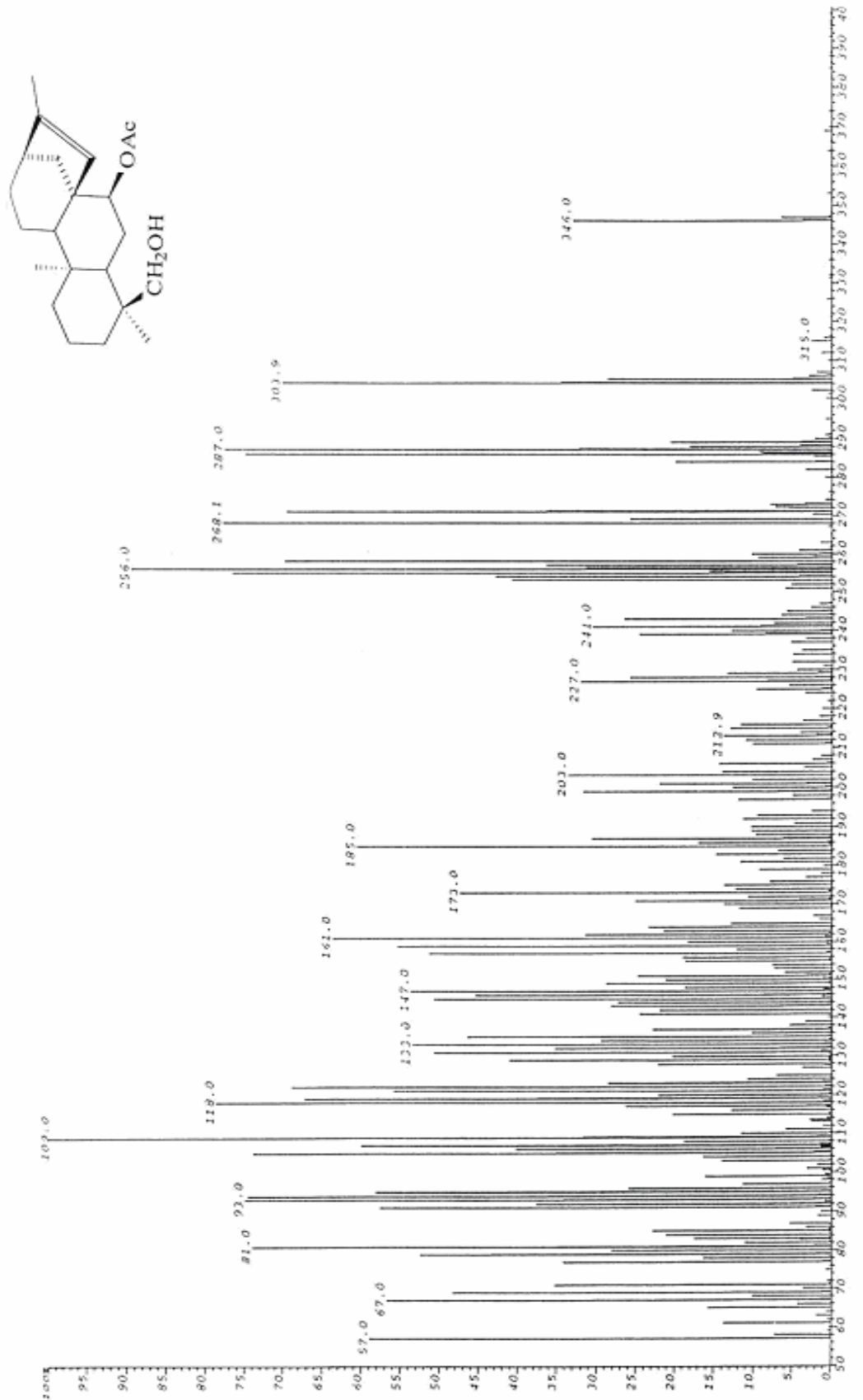
**Şekil 5.1** Siderol Bileşiminin IR Spekturumu



Şekil 5.2 Siderol Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 5.3 Siderol Bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Şekil 5.4 Siderol Bileşiminin EIMS Spektrumu



## 5.2 Hesapsal Sonuçlar

Bu çalışmada, siderol bileşiğinin YFT ve HF yöntemleri ve 6-31G(d) ve 3-21G(d) temel setlerinde, geometrik parametreleri (bağ açıları, bağ uzunlukları, dihedral bağ açıları ve yükleri), titreşim frekansları ve NMR kimyasal kayma değerleri Gauss View 3.0 ve GAUSSIAN03W programları kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar tablolar halinde verilmiştir.

**Çizelge 5.4** Siderol Bileşiğinin HF ve YFT Yöntemleri ile Hesaplanan Bağ Uzunlukları, Bağ Açılar ve Dihedral Bağ Açılıarı

BAĞ UZUNLUKLARI	HF		YFT			
	6-31G(d)	3-21G(d)	MPW1PW 91/6- 31G(d)	MPW1PW 91/3- 21G(d)	B3LYP/ 6- 31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)
C(4)-C(5)	1.5653	1.5605	1.5596	1.5564	1.5708	1.5690
C(4)-C(18)	1.5404	1.5414	1.5370	1.5386	1.5460	1.5479
O(18')-C(18)	1.4073	1.4533	1.4181	1.4678	1.4303	1.4798
H-O(18')	0.9466	0.9656	0.9643	0.9878	0.9687	0.9932
C(3)-C(4)	1.5516	1.5525	1.5486	1.5494	1.5582	1.5592
O(21')-C(21)	1.1899	1.2056	1.2089	1.2244	1.2194	1.2270
C(21)-O(21')	1.3229	1.3537	1.3423	1.3787	1.3510	1.3886
O(7')-C(7)	1.4378	1.4701	1.4491	1.4883	1.4624	1.5012
C(21)-C(22)	1.5054	1.5002	1.5045	1.5014	1.5115	1.5093
C(6)-C(7)	1.5226	1.5280	1.5215	1.5269	1.5292	1.5345
C(8)-C(16)	1.5287	1.5309	1.5227	1.5285	1.5310	1.5367
C(15)-C(16)	1.3211	1.3195	1.3367	1.3370	1.3391	1.3384
C(15)-C(17)	1.4986	1.5009	1.4910	1.4958	1.4973	1.5025
C(13)-C(15)	1.5223	1.5309	1.5199	1.5307	1.5278	1.5391
C(13)-C(14)	1.5304	1.5407	1.5295	1.5405	1.5382	1.5486
C(8)-C(14)	1.5447	1.5486	1.5425	1.5467	1.5529	1.5570
<b>BAĞ AÇILARI</b>						
C(15)-C(16)-C(17)	128.1341	128.4421	128.2565	128.5678	128.1933	128.4947
C(15)-H(17')-C(17)	111.4782	111.2875	111.7226	111.3318	111.7071	111.3101
O(7')-C(7)-C(21)	119.4762	119.8168	117.3223	115.9154	117.6738	116.0614
O(7')-C(22)-C(21)	111.1359	110.5154	110.5253	109.4025	110.4393	109.1895
O(21')-C(21)-C(22)	124.5827	126.6636	125.1294	127.4561	125.1451	127.5604
O(7')-C(7)-C(8)	107.0677	105.4732	106.8977	105.2484	106.9333	105.2313
H(18')-O(18')-C(18)	109.1694	110.7190	107.6270	108.2492	107.5398	107.9947
H(19')-C(18)-O(18')	109.7948	109.4439	110.3227	109.9655	110.0514	109.7430
C(4)-O(18')-C(18)	111.3585	110.2772	110.9372	110.015	111.0311	109.9561
C(6)-C(5)-C(7)	111.2925	109.4767	111.0947	109.3331	111.0975	109.4486
O(21')-C(21)-O(7')	124.2775	122.7404	124.3251	122.9610	124.3808	123.0331
<b>DİHEDRAL BAĞ AÇILARI</b>						
C(8)-C(13)-C(15)-C(16)	0.2742	-0.4712	0.0092	0.9526	0.0521	-0.7902
C(7)-C(8)-C(15)-C(16)	-90.0165	-90.3935	-89.7732	-89.8755	-89.6501	-89.8457
C(12)-C(11)-C(13)-C(15)	-50.8720	-49.0133	-49.9608	-47.8195	-50.1771	-48.1442
C(8)-C(15)-C(16)-C(17)	176.1203	175.5986	175.0833	173.8781	175.5572	174.4834
H(15')-C(15)-C(16)-C(17)	1.0332	0.5592	0.9465	0.2899	1.0065	0.4099
C(8)-C(13)-C(14)-C(15)	41.3990	40.0683	41.3026	39.8780	41.3619	40.1148
H(7')-C(7)-O(7')-C(21)	-41.3770	-53.1318	-43.2996	-53.6782	-43.6993	-52.4765
C(7)-O(7')-O(21')-C(21)	2.9100	12.4747	4.7763	13.7994	6.5464	13.8416
O(7')-C(7)-C(6)-C(21)	78.6452	67.8664	76.8228	67.4270	76.2137	68.2704
H(22')-C(22)-C(21)-O(C=O)	6.3155	18.6904	12.8509	22.3906	14.5401	22.0089
C(4)-O(18')-C(18)-C(19)	-176.8450	179.9733	-177.8716	179.4768	-178.8151	178.6564
C(4)-C(5)-O(18')-C(18)	60.1660	57.0845	58.3821	57.0272	58.3790	55.9873

**Çizelge 5.5** Siderol Bileşiminin HF Yöntemi ile Hesaplanan Titreşim Türleri, Titreşen Molekülleri, Hesaplanan Titreşim Frekansları ve Deneysel Titreşim Frekansları.

Deneyssel	HF/6-31G(d)	Yoğunluk	HF/3-21G(d)	Yoğunluk	Titreşen Bağ ve Titreşim Türü
	283.642	76.45	208.5, 216.03	34, 39	O-H rocking
881.01	945, 965	4, 11	935.35	1.78	C=C-H düzlem dışı eğilme
948.30	983.02	1.1	935, 964, 974	2, 3, 2	C-C simetrik gerilmesi
1031.94, 1044.35, 1056.64	1336, 1349, 1370, 1376, 1380	2.01, 29.2, 11.5, 1.05, 12.6	919, 935, 945	9.8, 1.78, 4.09	C-H rocking
1267.84	1427.34	539.17	1370.81	441.3	Ester C-O simetrik gerilmesi
1383.98			1364, 1351, 1336	23, 58, 13	C-H wagging
1439.44			1572.98	55.98	O=C-CH <sub>3</sub> wagging
1557.72	1566.16	1.76	1654.74	11.58	C=C-CH <sub>3</sub> scissoring
			1577.14	3.25	H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
					O-H-CH <sub>2</sub> wagging
			1641.99	11.56	O=C-CH <sub>3</sub> scissoring
			1658.11	1.6	H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
1644.52	1878.81	6.9	1858.23	4.84	C=C simetrik gerilmesi
1707.92	2001.83	318.9	1926.51	217.10	Ester C=O simetrik gerilmesi
	3184.09	35.9	3189.21	6.59	H-O-CH <sub>2</sub> simetrik gerilmesi
2872.94	3220.67	10.9	3238.89	42.83	H-O-CH <sub>2</sub> asimetrik gerilmesi
2991.55	3196, 3199, 3209, 3215	22, 19, 85, 84	3196, 3191, 3197, 3203, 3215	6, 15, 37, 95, 64	C-H simetrik gerilmesi
2930.27	3225, 3231, 3236, 3265	27, 99, 19, 53	3230, 3247, 3268, 3283	37, 47, 48, 32	C-H asimetrik gerilmesi
	3228.12	4.3			O=C-CH <sub>3</sub> simetrik gerilmesi
	3289.72	32.7			C-O-C-H simetrik gerilmesi
	3234.3	32.5	3258.32	22.53	C=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
	3293.68	13.4			O=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
3472.69	4115.3	59.4	3880.36	24.07	O-H simetrik gerilmesi

**Çizelge 5.5 (devamı)** Siderol Bileşiğinin YFT Yöntemi ile Hesaplanan Titreşim Türleri, Titreşen Molekülleri, Hesaplanan Titreşim Frekansları ve Deneysel Titreşim Frekansları.

Deneysel	B3LYP/6-31G(d)	Yoğunluk	B3LYP/3-21G(d)	Yoğunluk	Titreşen Bağ ve Titreşim Türü
	258.963	59.03	184, 197, 204	37, 5, 31	O-H rocking
881.01	856.5	6.76	868.251	4.75	C=C-H düzlem dışı eğilme
948.30	961.89	18.44	922.64	18.31	C-C simetrik gerilmesi
1031.94, 1044.35, 1056.64	1262.84, 1266, 1321, 1332, 1371	13, 2, 6, 1, 4	1009, 1025, 1032, 1046	16, 3, 2, 10	C-H rocking
1267.84	1279.93	396.26	1227.1	90.32	Ester C-O simetrik gerilmesi
1383.98			1391, 1381	4, 9	C-H wagging
1439.44	1419, 1421, 1427	11, 44, 21	1458.28	54.60	O=C-CH <sub>3</sub> wagging
1557.72	1517, 1508	6.8, 5.4	1549, 1550, 1551	6, 1, 3	C=C-CH <sub>3</sub> scissoring
	1441.14	1.02			H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
	1472.58	1.23			O-H-CH <sub>2</sub> wagging
	1504, 1507	7.8, 7.8	1560, 1548	7.8, 6.6	O=C-CH <sub>3</sub> scissoring
	1550, 1553	10, 2	1570, 1573	1, 9	H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
1644.52	1720.51	6.72	1705.6	5.62	C=C simetrik gerilmesi
1707.92	1820.12	221.77	1754.17	140.98	Ester C=O simetrik gerilmesi
	2993.57	50.83	3015.4	31.07	H-O-CH <sub>2</sub> simetrik gerilmesi
2872.94	3025.15	42.67	3057.71	72.91	H-O-CH <sub>2</sub> asimetrik gerilmesi
2991.55	3049, 3051, 3050, 3061, 3064.08	53, 36, 51, 56, 5	3034, 3039, 3041	11, 35, 14	C-H simetrik gerilmesi
2930.27	3064.86, 3071, 3100	71, 7, 39	3073, 3079, 3081	15, 23, 56	C-H asimetrik gerilmesi
	3066.2	1.71	3043.74	24.4	O=C-CH <sub>3</sub> simetrik gerilmesi
	3092.53	27.64			C-O-C-H simetrik gerilmesi
	3117.25	21.48	3067, 3114	18, 16	C=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
	3179.24	10.89	3136	4.01	O=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
3472.69	3757.4	18.99	3502.5	2.08	O-H simetrik gerilmesi

**Çizelge 5.5 (devamı)** Siderol Bileşiğinin YFT Yöntemi ile Hesaplanan Titreşim Türleri, Titreşen Molekülleri, Hesaplanan Titreşim Frekansları ve Deneysel Titreşim Frekansları.

Deneysel	MPW1PW9 1/6-31G(d)	Yoğunluk	MPW1PW9 1/3-21G(d)	Yoğunluk	Titreşen bağ ve Titreşim Türü
	261, 255,266	31, 48, 8			O-H rocking
881.01	858.308	11.35	893.79	15.5	C=C-H düzlem dışı eğilme
948.30	981.16	11.02	957, 978, 996	3, 14,10	C-C simetrik gerilmesi
1031.94, 1044.35, 1056.64			1263, 1270, 1291	22, 22, 11	C-H rocking
1267.84	1310.13	388.25	1255	123	Ester C-O simetrik gerilmesi
1383.98					C-H wagging
1439.44	1433.82	76.13	1458.2	80.7	O=C-CH <sub>3</sub> wagging
1557.72	1509.58	2.76	1548.43	5.7	C=C-CH <sub>3</sub> scissoring
	1442.89	2.22	1461.81	7.9	H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
			1467.4	4.8	O-H-CH <sub>2</sub> wagging
	1505.85	9.16	1545.49	6.6	O=C-CH <sub>3</sub> scissoring
					H-O-CH <sub>2</sub> scissoring
1644.52	1745.27	7.50	1727.65	6.29	C=C simetrik gerilmesi
1707.92	1856.69	230.36	1784.73		Ester C=O simetrik gerilmesi
	3015.24	55.39	3032.92	35	H-O-CH <sub>2</sub> simetrik gerilmesi
2872.94	3053.76	58.87	3080.6	46.4	H-O-CH <sub>2</sub> asimetrik gerilmesi
2991.55	3059, 3064, 3082	25, 21, 35	3057, 3059	9, 28	C-H simetrik gerilmesi
2930.27	3102, 3131, 3142	10, 36, 7	3106, 3108	6, 34	C-H asimetrik gerilmesi
	3096.25	3.61	3064.1	22.6	O=C-CH <sub>3</sub> simetrik gerilmesi
	3115.21	28.53			C-O-C-H simetrik gerilmesi
	3156.52	17.66	3147.97	13.7	C=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
	3173.78	3.8	3166.02	3.58	O=C-CH <sub>3</sub> asimetrik gerilmesi
3472.69	3831.05	28.83	3588.46	7.4	O-H simetrik gerilmesi

Çizelge 5.6 Siderol Bileşiğinin Deneysel ve Hesapsal <sup>1</sup>H-NMR Değerleri

Atom	Deneysel	YFT				HF	
		MPW1PW91 /6-31G(d)	MPW1PW91 /3-21G(d)	B3LYP/ 6-31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)	6- 31G(d)	3- 21G(d)
H(2'a)		2.327	2.700	2.316	2.683	1.990	2.201
H(2'b)		1.379	1.046	1.404	1.104	1.203	878
H(3'a)		1.592	1.425	1.600	1.479	1.242	1.031
H(3'b)		1.704	1.230	1.707	1.268	1.443	1.017
H(1'a)		1.459	1.350	1.474	1.389	1.152	1.022
H(1'b)		1.547	1.378	1.560	1.417	1.213	1.051
H(5')		2.853	2.945	2.900	3.032	2.153	2.178
H(9')		1.894	1.745	1.945	1.814	1.427	1.348
H(7')	4.60	4.581	4.438	4.620	4.512	4.202	4.127
H(6'a)		2.120	2.058	2.090	2.035	1.779	1.663
H(6'b)		1.462	1.217	1.464	1.255	1.038	0.730
H(11'a)		1.754	1.583	1.811	1.655	1.413	1.235
H(11'b)		1.559	1.291	1.561	1.324	1.203	0.912
H(12'a)		1.520	1.251	1.560	1.317	1.333	1.051
H(12'b)		1.563	1.297	1.570	1.328	1.290	0.978
H(13')	2.37	2.305	1.977	2.310	2.009	1.997	1.744
H(14'a)		1.612	1.553	1.592	1.551	1.296	1.258
H(14'b)		1.919	1.719	1.905	1.737	1.466	1.264
H(15')	5.25	5.699	5.670	5.626	5.638	5.766	5.940
H(17'a)	1.68	1.654	1.597	1.685	1.644	1.555	1.505
H(17'b)	1.68	1.818	1.700	1.778	1.689	1.835	1.744
H(17'c)	1.68	1.637	1.588	1.642	1.604	1.572	1.542
H(18'a)	2.98	3.124	2.952	3.174	3.047	2.849	2.675
H(18'b)	3.31	3.659	3.673	3.733	3.785	3.271	3.249
H(19'a)	0.67	0.564	0.530	0.572	0.597	0.456	0.384
H(19'b)	0.67	0.400	0.246	0.398	0.294	0.365	0.194
H(19'c)	0.67	1.086	1.040	1.039	1.025	0.964	0.900
H(O)		0.040	0.486	0.117	0.636	-0.098	0.001
H(22'a)	2.05	1.508	1.400	1.453	1.349	1.613	1.585
H(22'b)	2.05	1.967	2.096	1.945	2.082	1.960	2.109
H(22'c)	2.05	2.177	3.405	2.216	3.440	2.135	3.050
H(20'a)	1.11	1.219	1.158	1.188	1.139	0.976	0.900
H(20'b)	1.11	1.132	1.051	1.095	1.060	0.883	0.755
H(20'c)	1.11	1.557	1.553	1.540	1.571	1.141	1.083

**Çizelge 5.7** Siderol Bileşiminin Deneysel ve Hesapsal <sup>13</sup>C-NMR Değerleri

Atom	Deneysel	YFT				HF	
		MPW1PW91/ 6-31G(d)	MPW1PW91 /3-21G(d)	B3LYP/ 6-31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)	6-31G(d)	3-21G(d)
C1	42.0	39.980	36.616	40.865	37.652	34.794	32.557
C2	18.4	21.363	19.590	22.237	20.926	17.956	15.719
C3	35.4	34.985	32.875	36.281	34.514	30.367	28.789
C4	36.9	35.458	34.025	38.434	37.461	30.114	28.956
C5	44.5	31.980	29.545	33.929	31.904	26.784	25.126
C6	23.6	24.133	21.530	24.863	22.667	21.880	18.984
C7	78.291	75.719	73.203	78.006	72.751	68.448	66.984
C8	51.8	51.415	48.684	53.856	51.461	44.592	42.866
C9	44.9	43.979	40.191	46.645	43.175	38.486	35.388
C10	39.2	38.281	36.160	41.582	39.885	31.750	30.191
C11	17.9	20.754	19.969	21.969	21.505	17.858	16.711
C12	24.7	26.103	23.435	27.385	24.948	22.360	19.766
C13	39.8	43.979	41.358	45.529	43.400	38.121	36.162
C14	39.8	42.756	37.838	44.014	39.162	37.755	34.247
C16	143.745	138.789	126.996	138.411	201.696	140.032	131.076
C15	129.811	129	120.084	128.175	201.688	129.471	124.448
C17	15.4	17	16.443	16.921	16.468	16.436	15.558
C18	71.4	72.055	69.204	73.371	71.104	64.793	62.798
C19	17.6	22.850	20.540	22.855	20.782	20.859	19.132
C20	17.9	26.062	23.595	25.712	23.442	23.040	21.045
C21	170.123	161.454	159.657	160.803	201.728	162.893	166.810
C22	21.4	21.455	20.694	20.981	20.449	21.922	20.871

**Çizelge 5.8** Siderol Bileşiminin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan NBO Yükleri

Atom	YFT				HF	
	MPW1PW91/ 6-31G(d)	MPW1PW91/ 3-21G(d)	B3LYP/ 6-31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)	6-31G(d)	3-21G(d)
C1	-0.466	-0.468	-0.448	-0.448	-0.416	-0.433
C2	-0.480	-0.495	-0.460	-0.473	-0.427	-0.460
C3	-0.470	-0.468	-0.451	-0.448	-0.420	-0.434
C4	-0.076	-0.088	-0.068	-0.079	-0.064	-0.085
C5	-0.283	-0.279	-0.270	-0.266	-0.254	-0.260
C6	-0.495	-0.503	-0.476	-0.482	-0.445	-0.474
C7	0.095	0.068	0.104	0.074	0.165	0.140
C8	-0.106	-0.121	-0.099	-0.112	-0.092	-0.115
C9	-0.255	-0.250	-0.243	-0.237	-0.227	-0.229
C10	-0.051	-0.057	-0.045	-0.050	-0.040	-0.054
C11	-0.486	-0.491	-0.466	-0.470	-0.434	-0.457
C12	-0.468	-0.473	-0.449	-0.453	-0.418	-0.441
C13	-0.279	-0.288	-0.266	-0.275	-0.245	-0.267
C14	-0.452	-0.452	-0.435	-0.433	-0.406	-0.421
C16	-0.014	-0.022	-0.012	-0.018	-0.008	-0.021
C15	-0.226	-0.217	-0.219	-0.209	-0.220	-0.210
C17	-0.716	-0.727	-0.691	-0.698	-0.644	-0.674
O7'	-0.573	-0.522	-0.574	-0.515	-0.670	-0.642
C18	-0.099	-0.142	-0.085	-0.129	-0.014	-0.064
C19	-0.700	-0.700	-0.675	-0.673	-0.632	-0.653
O-H	-0.767	-0.691	-0.765	-0.678	-0.808	-0.756
C20	-0.696	-0.687	-0.671	-0.662	-0.627	-0.642
C21	0.838	0.742	0.832	0.728	0.996	0.913
C22	-0.801	-0.828	-0.773	-0.797	-0.734	-0.784
O22'	-0.611	-0.537	-0.607	-0.527	-0.710	-0.640
H(2'a)	0.257	0.265	0.247	0.253	0.233	0.254
H(2'b)	0.248	0.247	0.238	0.235	0.220	0.228
H(3'a)	0.234	0.237	0.224	0.227	0.208	0.221
H(3'b)	0.247	0.242	0.236	0.280	0.221	0.225
H(1'a)	0.244	0.246	0.234	0.235	0.218	0.228
H(1'b)	0.237	0.239	0.227	0.228	0.211	0.221
H(5')	0.277	0.281	0.267	0.270	0.251	0.270
H(9')	0.265	0.270	0.253	0.258	0.236	0.253
H(7')	0.260	0.263	0.251	0.251	0.232	0.242
H(6'a)	0.262	0.261	0.252	0.249	0.237	0.247
H(6'b)	0.247	0.249	0.237	0.239	0.219	0.232
H(11'a)	0.254	0.258	0.243	0.246	0.227	0.240
H(11'b)	0.250	0.251	0.240	0.239	0.223	0.233
H(12'a)	0.247	0.248	0.236	0.236	0.219	0.230
H(12'b)	0.239	0.242	0.229	0.231	0.214	0.225
H(13')	0.257	0.262	0.246	0.250	0.229	0.244
H(14'a)	0.252	0.253	0.241	0.241	0.225	0.234
H(14'b)	0.240	0.243	0.231	0.233	0.216	0.228
H(15')	0.248	0.252	0.239	0.242	0.229	0.241
H(17'a)	0.248	0.251	0.239	0.240	0.222	0.233



**Çizelge 5.8 (devamı)** Siderol Bileşiminin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan NBO Yükleri

H(17' b)	-0.480	0.252	0.240	0.242	0.225	0.235
H(17' c)	-0.470	0.252	0.240	0.242	0.224	0.234
H(18' a)	-0.466	0.216	0.199	0.207	0.180	0.196
H(18' b)	-0.051	0.221	0.201	0.213	0.182	0.202
H(19' a)	-0.283	0.242	0.232	0.232	0.216	0.224
H(19' b)	-0.076	0.240	0.231	0.229	0.216	0.222
H(19' c)	-0.255	0.248	0.237	0.238	0.222	0.232
<b>H-O</b>	-0.106	0.252	0.478	0.442	0.483	0.457
H(22' a)	0.095	0.260	0.252	0.249	0.239	0.247
H(22' b)	-0.495	0.268	0.252	0.257	0.246	0.254
H(22' c)	-0.486	0.285	0.261	0.273	0.246	0.275
H(20' a)	-0.468	0.240	0.231	0.230	0.215	0.223
H(20' b)	-0.279	0.235	0.228	0.225	0.213	0.219
H(20' c)	0.230	0.228	0.222	0.220	0.207	0.213

**Çizelge 5.9** Siderol Bileşiminin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan APT Yükleri

Atom	YFT				HF	
	MPW1PW91/ 6-31G(d)	MPW1PW91/ 3-21G(d)	B3LYP/ 6-31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)	6-31G(d)	3-21G(d)
C1	0.053	0.021	0.066	0.036	0.086	0.045
C2	0.088	0.029	0.107	0.050	0.131	0.064
C3	0.067	0.032	0.066	0.048	0.095	0.052
C4	0.070	0.049	0.079	0.057	0.096	0.069
C5	0.014	-0.013	0.022	-0.004	0.031	0.003
C6	-0.028	-0.077	-0.014	-0.060	0.013	-0.049
C7	0.518	0.480	0.523	0.485	0.586	0.556
C8	0.046	0.036	0.053	0.042	0.080	0.055
C9	0.047	0.021	0.056	0.031	0.055	0.032
C10	0.090	0.075	0.099	0.084	0.104	0.084
C11	0.049	0.016	0.064	0.033	0.085	0.039
C12	0.086	0.045	0.103	0.064	0.122	0.072
C13	0.086	0.053	0.099	0.068	0.120	0.078
C14	0.025	-0.007	0.038	0.009	0.051	0.013
C15	-0.114	-0.120	-0.106	-0.112	-0.135	-0.128
C16	0.057	0.039	0.056	0.039	0.028	0.012
C17	0.061	-0.727	0.089	0.033	0.153	0.072
O7'	-0.952	-0.921	-0.949	-0.916	-1.112	-1.095
C18	0.436	0.359	0.441	0.365	0.507	0.428
C19	0.010	-0.036	0.029	-0.013	0.063	0.003
O18'	-0.576	-0.539	-0.563	-0.515	-0.674	-0.649
C20	-0.016	-0.053	0.000	-0.034	0.031	-0.020
C21	1.192	1.070	1.173	1.053	1.390	1.285
C22	0.101	-0.194	-0.070	-0.160	-0.012	-0.123
O22'	-0.709	-0.637	-0.699	-0.624	0.859	-0.790
H(2'a)	0.002	0.048	-0.008	0.037	-0.016	0.033
H(2'b)	-0.064	-0.045	-0.074	-0.056	-0.085	-0.060
H(3'a)	-0.037	-0.014	-0.045	-0.022	-0.054	-0.026
H(3'b)	-0.053	-0.041	-0.062	-0.050	-0.069	-0.051
H(1'a)	-0.038	0.017	-0.045	-0.025	-0.055	-0.030
H(1'b)	-0.050	-0.031	-0.057	-0.039	-0.066	-0.043
H(5')	0.013	0.056	0.007	0.050	-0.006	0.046
H(9')	-0.040	-0.007	-0.048	-0.015	-0.054	-0.015
H(7')	-0.042	-0.0030	-0.049	-0.039	-0.054	-0.045
H(6'a)	-0.008	0.020	-0.015	0.010	-0.025	0.009
H(6'b)	-0.008	0.016	-0.015	0.007	-0.025	0.006
H(11'a)	-0.040	-0.0019	-0.048	0.028	-0.059	-0.032
H(11'b)	-0.022	-0.005	-0.030	-0.014	-0.042	-0.018
H(12'a)	-0.054	-0.034	-0.062	-0.044	-0.071	-0.046
H(12'b)	-0.036	-0.015	-0.044	-0.024	-0.054	-0.028
H(13')	-0.063	-0.036	-0.073	-0.048	-0.078	-0.046
H(14'a)	-0.035	-0.015	-0.044	-0.024	-0.052	-0.028
H(14'b)	-0.012	0.210	-0.020	-0.001	-0.028	-0.003
H(15')	0.030	0.060	0.023	0.052	0.025	0.053
H(17'a)	-0.021	0.002	-0.030	-0.009	-0.044	-0.015

**Çizelge 5.9 (devamı)** Siderol Bileşiminin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan APT Yükleri

H(17'b)	-0.013	0.007	-0.022	-0.003	-0.035	-0.010
H(17'c)	-0.030	-0.007	-0.040	-0.019	-0.051	-0.022
H(18'a)	-0.090	-0.063	-0.094	-0.069	-0.101	-0.077
H(18'b)	-0.060	-0.037	-0.065	-0.044	-0.074	-0.049
H(19'a)	-0.009	0.011	-0.016	0.003	-0.030	-0.006
H(19'b)	-0.025	-0.008	-0.033	-0.017	-0.045	-0.023
H(19'c)	0.007	0.026	0.000	0.016	-0.014	0.011
<b>H-O</b>	0.239	0.210	0.224	0.189	0.278	0.255
H(22'a)	0.015	0.027	0.005	0.014	-0.006	0.016
H(22'b)	0.031	0.060	0.022	0.048	0.013	0.053
H(22'c)	0.040	0.120	0.033	0.112	0.021	0.097
H(20'a)	-0.010	0.006	-0.017	-0.002	-0.027	-0.006
H(20'b)	-0.016	-0.001	-0.023	-0.009	-0.033	-0.012
H(20'c)	-0.002	0.014	-0.008	0.007	-0.021	0.000

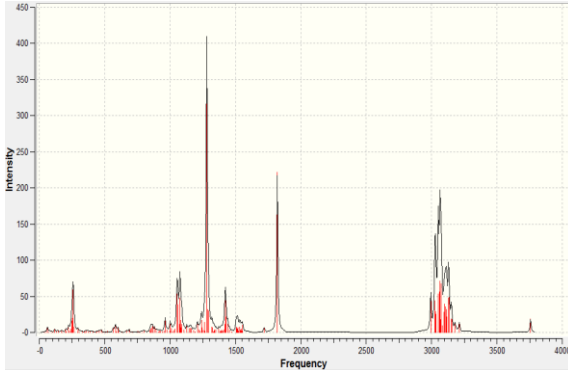
**Çizelge 5.10** Siderol Bileşiğinin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan Mulliken Yükleri

Atom	YFT				HF	
	MPW1PW91/ 6-31G(d)	MPW1PW91/ 3-21G(d)	B3LYP/ 6- 31G(d)	B3LYP/ 3-21G(d)	6-31G(d)	3-21G(d)
C1	-0.351	-0.380	-0.298	-0.334	-0.324	-0.355
C2	-0.335	-0.455	-0.273	-0.399	-0.325	-0.441
C3	-0.334	-0.378	-0.280	-0.331	-0.315	-0.353
C4	0.051	-0.186	0.085	-0.144	-0.033	-0.234
C5	-0.162	-0.169	-0.128	-0.146	-0.192	-0.179
C6	-0.376	-0.455	-0.326	-0.408	-0.360	-0.451
C7	0.081	0.023	0.114	0.047	0.178	0.134
C8	-0.047	-0.226	0.012	-0.184	-0.106	-0.257
C9	-0.139	-0.130	-0.110	-0.108	-0.138	-0.125
C10	0.086	-0.127	0.123	-0.100	0.007	-0.173
C11	-0.356	-0.428	-0.295	-0.376	-0.340	-0.410
C12	-0.321	-0.391	-0.266	-0.341	-0.302	-0.367
C13	-0.211	-0.346	-0.157	-0.300	-0.215	-0.350
C14	-0.333	-0.354	-0.289	-0.315	-0.312	-0.329
C15	-0.185	-0.121	-0.180	-0.108	0.202	-0.136
C16	0.164	0.083	0.191	0.101	0.074	0.030
C17	-0.594	-0.688	-0.527	-0.622	-0.509	-0.614
O7'	-0.479	-0.520	-0.476	-0.506	-0.648	-0.713
C18	-0.084	-0.130	-0.046	-0.100	0.021	-0.010
C19	-0.539	-0.596	-0.474	-0.535	-0.496	-0.551
O18'	-0.639	-0.550	-0.624	-0.525	-0.753	-0.680
C20	-0.555	-0.617	-0.493	-0.559	-0.498	-0.565
C21	0.630	0.672	0.615	0.653	0.774	0.876
C22	-0.613	-0.734	-0.530	-0.658	-0.568	-0.701
O22'	-0.485	-0.506	-0.477	-0.492	-0.577	-0.633
H(2'a)	0.195	0.245	0.163	0.215	0.195	0.248
H(2'b)	0.157	0.202	0.122	0.173	0.155	0.196
H(3'a)	0.158	0.210	0.127	0.184	0.155	0.203
H(3'b)	0.161	0.201	0.127	0.171	0.163	0.198
H(1'a)	0.166	0.215	0.133	0.188	0.164	0.208
H(1'b)	0.159	0.206	0.128	0.179	0.156	0.199
H(5')	0.198	0.267	0.165	0.241	0.217	0.283
H(9')	0.169	0.238	0.133	0.209	0.179	0.243
H(7')	0.186	0.243	0.150	0.212	0.205	0.244
H(6'a)	0.194	0.240	0.162	0.211	0.201	0.243
H(6'b)	0.172	0.221	0.141	0.195	0.170	0.216
H(11'a)	0.173	0.226	0.139	0.198	0.171	0.220
H(11'b)	0.171	0.218	0.138	0.190	0.171	0.213
H(12'a)	0.163	0.211	0.129	0.182	0.161	0.204
H(12'b)	0.166	0.215	0.135	0.188	0.160	0.206
H(13')	0.153	0.207	0.113	0.173	0.169	0.210
H(14'a)	0.169	0.221	0.134	0.191	0.171	0.215
H(14'b)	0.164	0.218	0.133	0.191	0.170	0.216
H(15')	0.160	0.210	0.122	0.176	0.192	0.232
H(17'a)	0.181	0.225	0.154	0.199	0.169	0.211

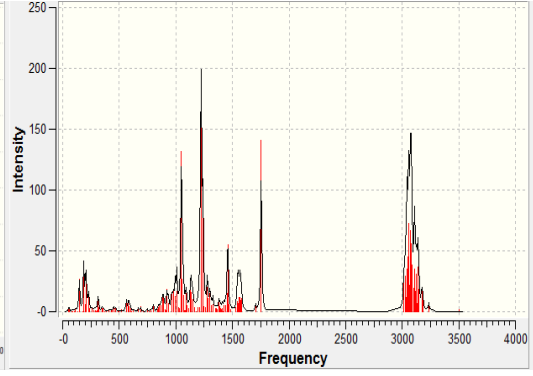
**Çizelge 5.10 (devamı)** Siderol Bileşiminin YFT, HF Yöntemleri 6-31G(d) ve 3-21G(d) Temel Setleri ile Hesaplanan Mulliken Yükleri

H(17'b)	0.183	0.224	0.155	0.198	0.172	0.213
H(17'c)	0.182	0.226	0.154	0.200	0.171	0.213
H(18'a)	0.145	0.199	0.118	0.176	0.143	0.187
H(18'b)	0.154	0.217	0.128	0.193	0.151	0.205
H(19'a)	0.171	0.210	0.144	0.186	0.163	0.199
H(19'b)	0.167	0.205	0.138	0.179	0.159	0.193
H(19'c)	0.180	0.226	0.152	0.201	0.175	0.218
<b>H-O</b>	0.412	0.364	0.396	0.348	0.442	0.383
H(22'a)	0.205	0.237	0.175	0.209	0.201	0.234
H(22'b)	0.203	0.247	0.175	0.219	0.195	0.243
H(22'c)	0.215	0.274	0.187	0.247	0.206	0.276
H(20'a)	0.174	0.218	0.146	0.193	0.167	0.207
H(20'b)	0.173	0.215	0.146	0.191	0.165	0.203
H(20'c)	0.168	0.205	0.144	0.184	0.158	0.193

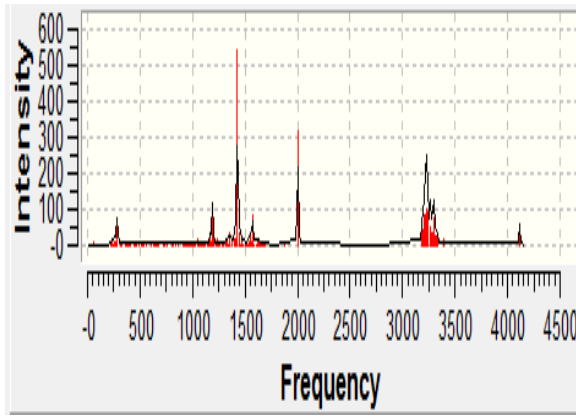
B3LYP/6-31G(d)



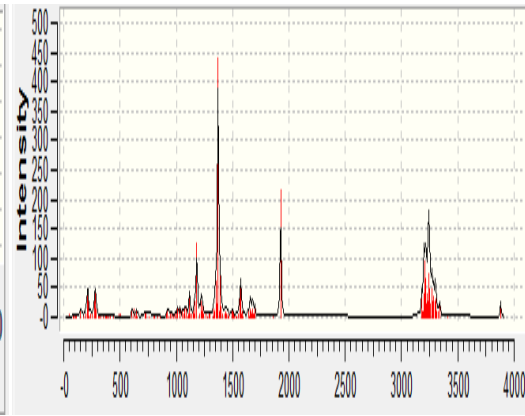
B3LYP/3-21G(d)



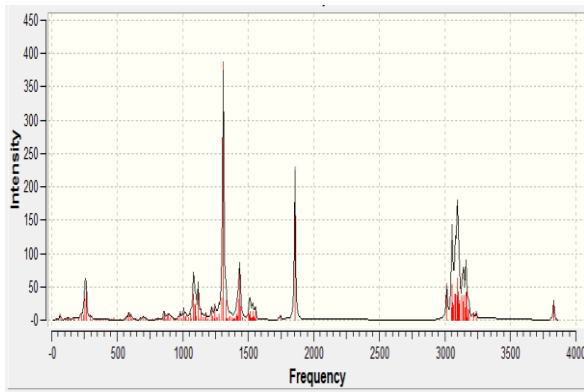
HF/6-31G(d)



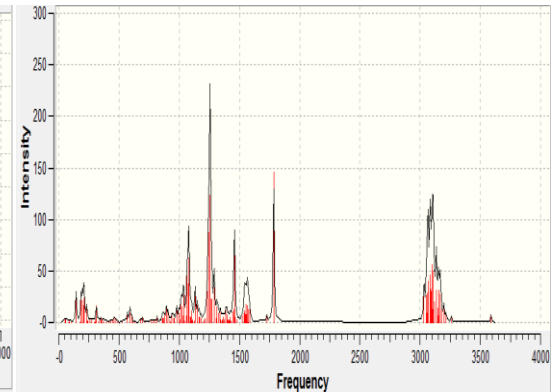
HF/3-21G(d)



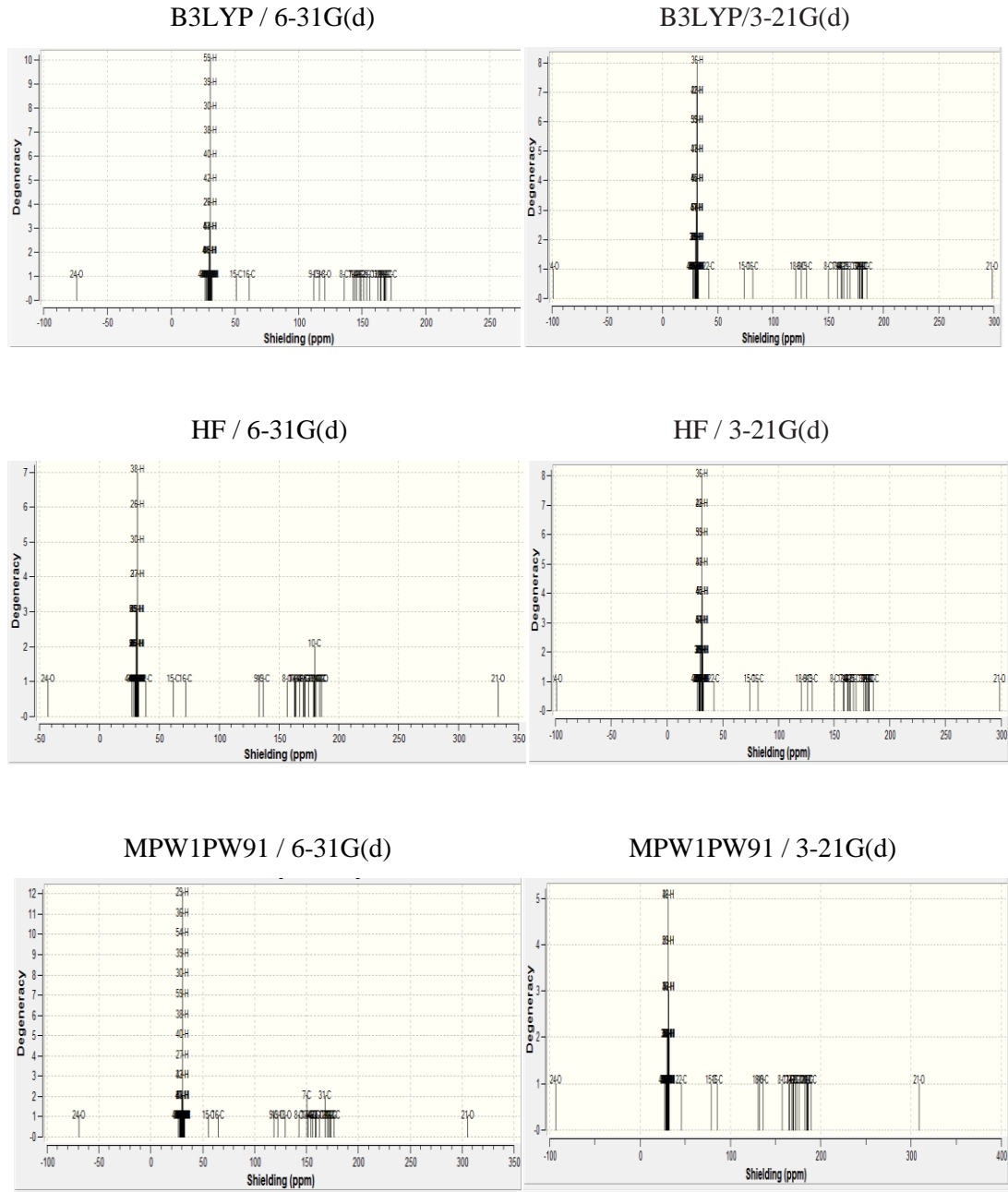
MPW1PW91 / 6-31G(d)



MPW1PW91 / 3-21G(d)



Şekil 5.5 Siderol Bileşiğinin Teorik Olarak Gözlenen IR Grafikleri



Şekil 5.6 Siderol Bileşiğinin Teorik Olarak Gözlenen NMR Grafikleri

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

*Sideritis gulendamiae* H .Duman & F. A. Karavelioğulları bitkisinden daha önceki çalışmalarda *ent*-kauren iskeletine sahip üç tane bilinen diterpen bileşiği izole edilmiştir [16]. Saf olarak izole edilen maddelerden B1 maddesinin yapısını belirlemek için spektroskopik yöntemlerden (IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, COSY, HMQC, EIMS ve HRMS) yararlanılmıştır. Elde edilen maddenin yapısı; **Siderol** (*ent*-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en) olarak belirlenmiştir.

Elde edilen **Siderol** (*ent*-7 $\alpha$ -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en) bileşiğinin 6-31G(d) ve 3-21G(d) temel setlerinde YFT ve HF metotları kullanılarak geometrik parametreleri (bağ açıları, bağ uzunlukları, dihedral bağ açıları ve yükleri), titreşim frekansları ve NMR kimyasal kayma değerleri hesapsal olarak bulunmuştur.

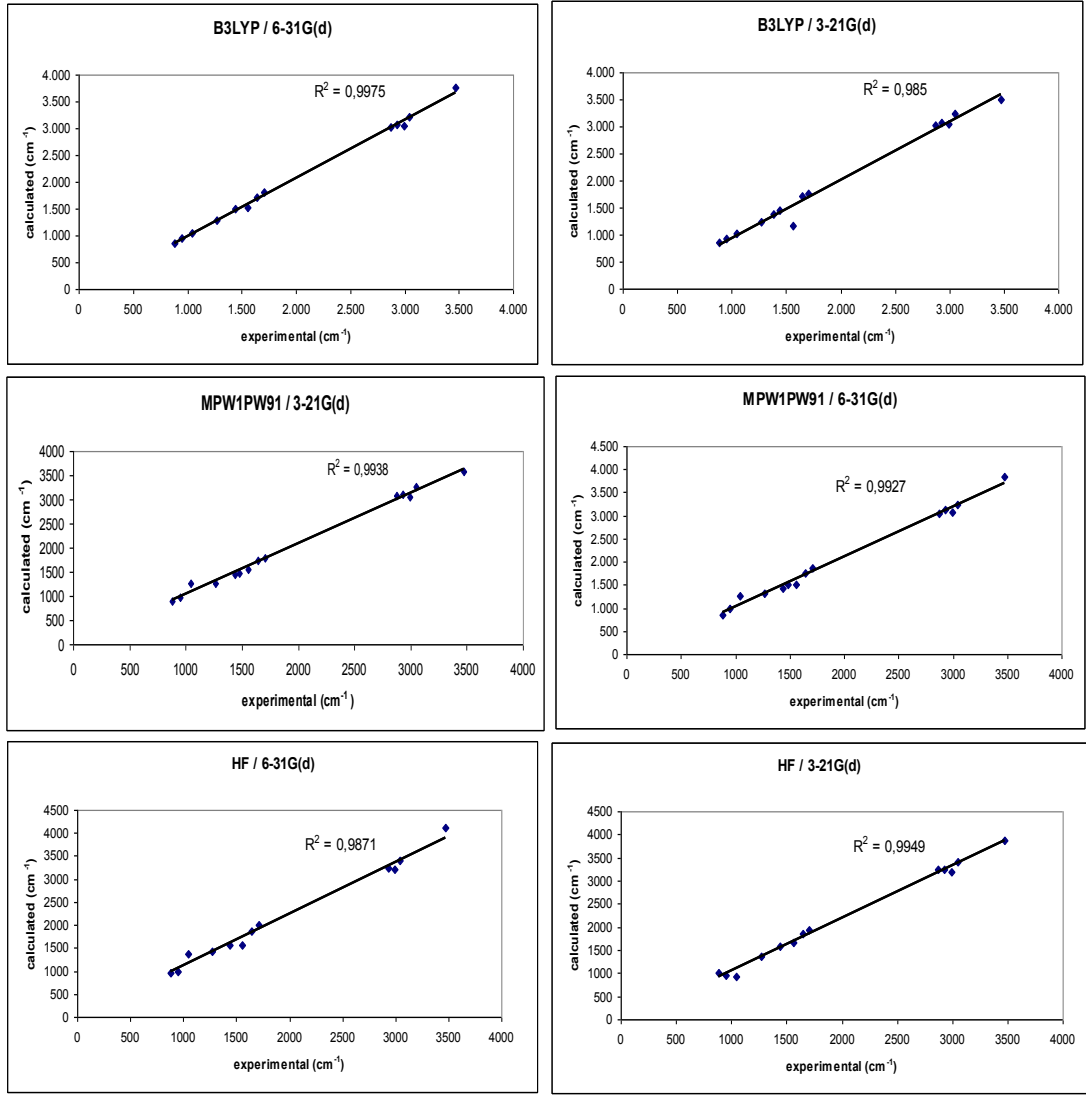
Siderol bileşiğini kristal halde elde edemediğimizden, hesapsal yöntemlerin verdiği geometrik verilerle karşılaştırma yapılamamıştır. Fakat titreşim frekansları ve NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel veriler ile karşılaştırılmıştır. Hem titreşim frekanslarının karşılaştırılmasında hem de NMR kimyasal kayma değerlerinin karşılaştırılmasında uygulanan farklı yöntemler arasında en hassas hesaplamalar yapabilen, B3LYP/6-31G(d) yöntemi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 6.1., R<sup>2</sup>=0.9975). YFT yöntemleri ise, HF yöntemleri ile hemen hemen aynı sürede ve elektron korelasyonunu da hesaba katan sonuçlar verdiği için, geleneksel ab initio yöntemlerinden daha üstün olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, özellikle B3LYP/6-31G(d) yöntemi son yıllarda literatürde çeşitli organik tepkimelerin modellenmesinde yaygın olarak kullanılmakta ve güvenilir bir yöntem olarak kabul görmektedirler [73,74].

Organik moleküllerin titreşim frekanslarını analiz etmek onların molekül yapılarını, molekül içi ve molekül dışı kuvvetlerini tanımlamak için önemlidir. Bu

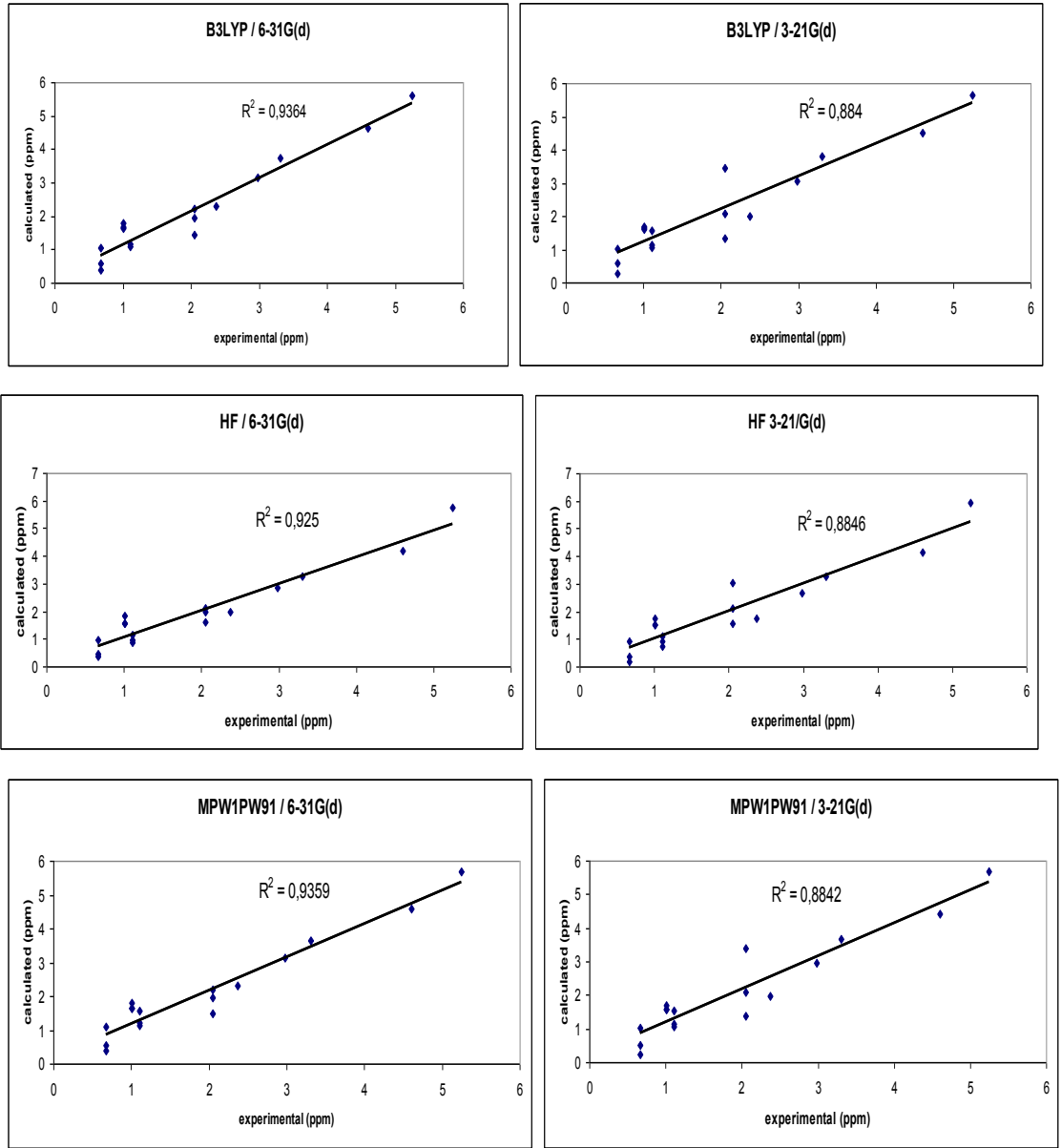


amaçla gerçekleştirdiğimiz, deneysel ve teorik titreşim frekansı karşılaştırmaları Çizelge 5.5’ de verilmiştir. Görüldüğü gibi ester C=O simetrik gerilmesi 2001.83  $\text{cm}^{-1}$  (HF/ 6-31G(d)), 1926.51  $\text{cm}^{-1}$  (HF / 3-21G(d)), 1820.12  $\text{cm}^{-1}$  (B3LYP/ 6-31G(d)) ve 1754.17  $\text{cm}^{-1}$  (B3LYP/ 3-21G(d)) olarak hesaplanmış ve deneysel olarak 1707.92  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. O-H deneysel simetrik gerilmesi 3472.69 $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiş ve 4115.3 $\text{cm}^{-1}$  (HF/6-31G(d)), 3880.36  $\text{cm}^{-1}$  (HF/6-31G(d)), 3757.4 $\text{cm}^{-1}$  (B3LYP/6-31G(d)) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlardan hesapsal ve deneysel titreşim frekanslarının uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Her bir yöntem için çizilen korelasyon grafiklerinden (Şekil 6.1) en iyi yöntemin B3LYP/6-31G(d) olduğu tespit edilmiştir.

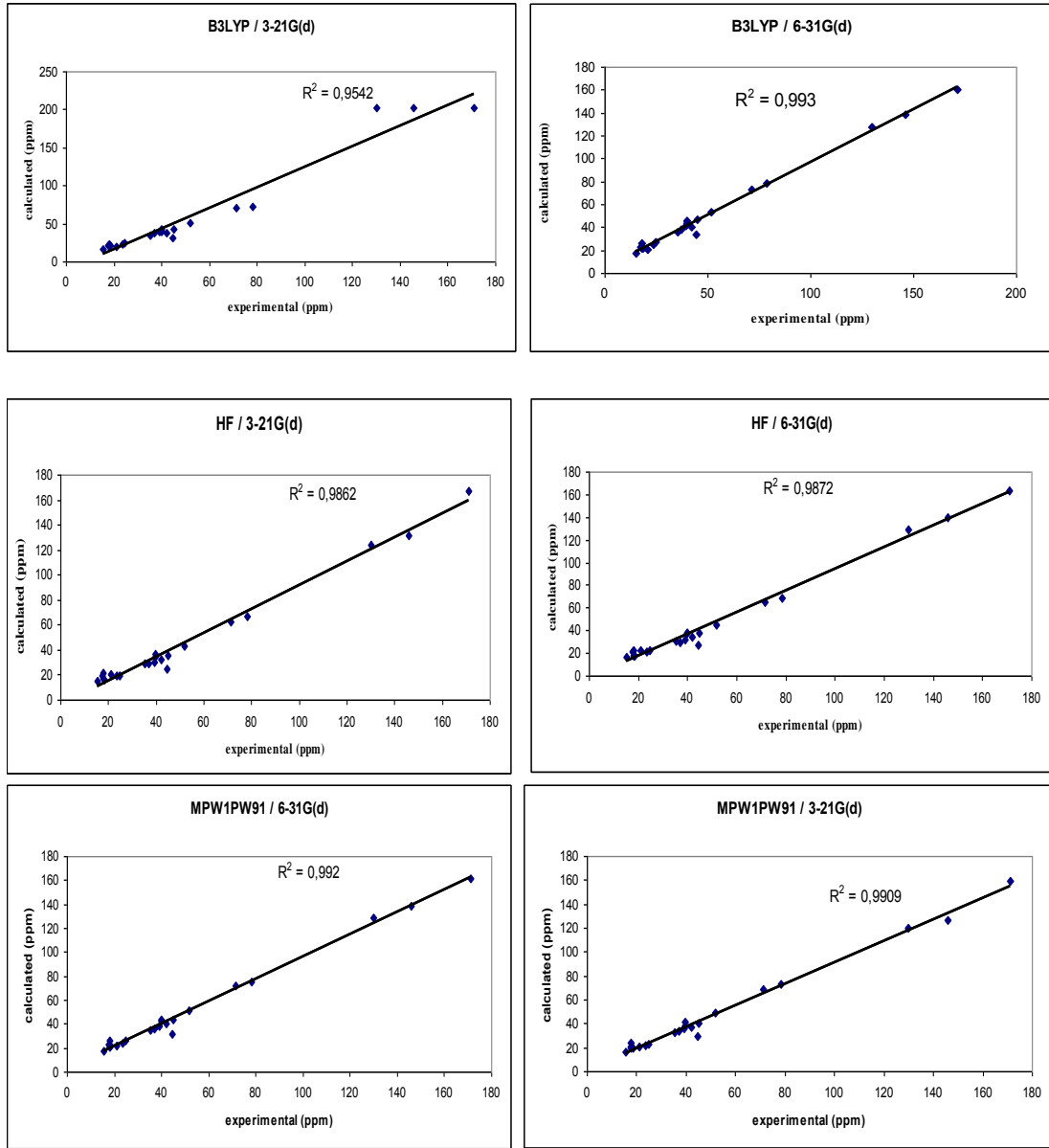
Eğer bir bileşiğin NMR spektroskopisi kesin olarak tahmin edilirse, bu bileşiğin tayin edilen hesapsal ve deneysel NMR spektrumları karşılaştırılabilir. NMR kimyasal kayma tahminleri son yıllarda büyük gelişme göstermektedir ve Kimyanın birçok alanında kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, kullanılan bu tekniğin organik kimyaya gerçek yardımının olabilmesi için doğruluğa ihtiyacının olduğunu gösterir. Bu amaçla, deneysel ve teorik  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6 ve Çizelge 5.7’de verilmiştir. Çizelge 5.7’de görüldüğü gibi çifte bağ karbonlarından  $\text{C}_{15}$ ’in NMR kimyasal kayma değerleri 128 ppm (B3LYP/6-31G(d)), 201ppm (B3LYP/3-21G(d)), 129 ppm (HF/6-31G(d)), 124 ppm (HF/3-21G(d)) olarak hesaplanmış ve deneysel olarak 129.811 ppm’de gözlenmiştir. Diğer çifte bağ karbonu olan  $\text{C}_{16}$ ’nın NMR değerleri ise 138 ppm (B3LYP/6-31G(d)), 201 ppm (B3LYP/3-21G(d)), 140 ppm (HF/6-31G(d)), 131 ppm (HF/3-21G(d)) olarak hesaplanmış ve 143.745 ppm olarak gözlenmiştir. O-C karbonun hesaplanan NMR kimyasal kayma değerleri ise 161 ppm (B3LYP/6-31G(d)), 202 ppm (B3LYP/3-21G(d)), 163 ppm (HF/6-31G(d)), 167 ppm (HF/3-21G(d)) olarak bulunmuş ve 170,123 ppm’de deneysel olarak gözlenmiştir. Verilen bu sonuçlarda görüldüğü gibi deneysel olarak gözlenen ve hesaplanan kimyasal kayma değerleri uyum içersindedir. Her bir yöntem için çizilen korelasyon grafiklerinden (Şekil 6.2, 6.3) hem  $^{13}\text{C}$ -NMR, hem de  $^1\text{H}$ -NMR için en iyi yöntem B3LYP/6-31G(d) olarak bulundu ( $^1\text{H}$ -NMR için  $R^2=0.9365$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR için  $R^2=0.9542$ ).



Şekil 6.1 Siderol Bileşiğinin Titreşim Frekanslarının Korelasyon Grafikleri



Şekil 6.2 Siderol Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Korelasyon Grafikleri



Şekil 6.3 Siderol Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Korelasyon Grafikleri

## KAYNAKÇA

- [1] Aslan, I., Kılıç, T., Gören, A. C., Topçu, G., “Toxicity of acetone extract of *Sideritis trojana* and 7-epicandicandiol, 7-epicandicandiol diacetate and 18-acetylsideroxol against stored pests *Acanthoscelides obtectus* (Say), *Sitophilus granarius* (L.) and *Ephestia kuehniella* (Zell.)” *Industrial Crops and Products* 23 (2006) 171–176.
- [2] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, s: 371, 16-19 Mayıs 1991, Ed. K. H. C. Başer.
- [3] Kılıç, T., *Sideritis lycia* ve *Sideritis leptoclada* Türlerinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2002).
- [4] Yeşilada, E. Ezer, N. “The antiinflammatory activity of some *Sideritis* species growing in Turkey” *Int. J. Crude Drug Res.* (1989).
- [5] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N., Başer, K.H.C. Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice, *Phyther. Res.*, (1996).
- [6] Başer, K.H.C. Tümen, G., Çakır, H., Kaya, A., “Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Palinolojik Çalışmalar”, Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Botanik, 53-57, Elazığ 24-27 Haziran 1997, (24-27 Haziran 1997).
- [7] Sezik, E. Ezer, N. Türkiye’de Halk İlacı ve Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar 1. *Sideritis congesta* Davis & Huber-Morath, *Doğa Bilim Dergisi Tıp* 7, (1983).

- [8] Kaya, A., Türkiyede Yetişen *Acinos* Miller Türleri Üzerinde Morfolojik Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şubat 1997.
- [9] Tabanca, N., Kırimer, N., Başer, K.H.C., The Composition of Esantial oils from two varieties of *Sideritis erythrantha* var. *erythrantha* and var. *cedretorum*, Turk J Chem. (2001), 201-208.
- [10] Başer, K.H.C. Bondi, M.L., Bruno, M., Kırimer, N., Piozzi, F., Tümen, G. and Vasallo, N., An *ent*-Kauren From *Sideritis* Huber –Morathii, Phytochemistry, Vol, 43, (1996), 6,pp. 1293-1295.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Başer, K.H.C., Aromatic Biodiversity Among the Flowering Plant Taxa of Turkey. Pure Appl. Chem. 74, (2002), 527 –545
- [14] Gören, A.,C., Bazı *Sideritis* (*Sideritis argyrea*, *Sideritis dichotoma*, *Sideritis trojana*) Türlerinin Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fenbilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2002).
- [15] G. Topçu, A.C. Gören, T. Kiliç, Y. Kemal Yıldız, G. Tümen. “Diterpenes from *Sideritis argyrea*” *Fitoterapia* 72 (2001) 1-4.

- [16] Karahan, A., *Sideritis gulendamiae* H.Duman & F.A. Karavelioğulları Bitkisinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ağustos, (2007).
- [17] 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.
- [18] Gomez-Serranillos, P., Palomino, O.M., Vdlarrubla, A.I., Cases, M.A., Carretero, E., Villar, A., “ Analysis of diterpenoids from *Sideritis* species by reversed-phase high-performance liquid chromatography” *Journal of Chromatography A*, 778 (1997) 421-425.
- [19] Çöl, Ç., “*Sideritis tmolea* P. H. Davis Bitkisinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini”, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (2007).
- [20] K. I. Alipieva, E. P. Kostadinova, L. N. Evstatieva, M. Stefova, V. S. Bankova. “An iridoid and a flavonoid from *Sideritis lanata* L.” *Fitoterapia* 80 (2009) 51–53.
- [21] M.P. Gómez-Serranillos, T. El-Naggar, A.M. Villar, M.E. Carretero. “Analysis and retention behaviour in high-performance liquid chromatography of terpenic plant constituents (*Sideritis* spp.) with pharmacological interest” *Journal of Chromatography B*, 812 (2004) 379–383.
- [22] T. Kılıç, Y.K. Yıldız, A.C. Gören, G. Tümen ve G. Topcu “Phytochemical Analysis Of Some Of Turkey” *Chemistry of Natural Compounds*, Vol 39, No:5, (2003)
- [23] Gil V. J. Da Silva ve Alvaro C., Neto “ Calculated NMR as a tool for structural elucidation of jungianol and mutisianthol” *tetrahedron* 61 (2005) 7763-7767

- [24] N. Flores-Holguín, L. M. Rodríguez-Valdez, D. Glossman-Mitnik “CHIH-DFT computational molecular characterization of phenanthro [9,10-c]-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 862 (2008) 60–65
- [25] J. Yang, Sheng-Xiong Huang ve Qin-Shi Zhao “Structure revision of hassananenes with use of Quantum mechanical  $^{13}\text{C}$ -NMR chemical shifts and UV-Vis absorption spectra” *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 12132–12139
- [26] Gao, F., Ruan, W. J., Chen, J. M., Zhang, Y. H., Zhu Z. A., “Spectroscopy, NMR and DFT studies on molecular recognition of crown ether bridged chiral heterotrinnuclear salen Zn(II) complex” *Spectrochimica Acta Part A* 62 (2005) 886–895
- [27] V.Arjunan, I. Saravanan, P. Ravindran, S. Mohan. “Structural, vibrational and DFT studies on 2-chloro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione and 2-methyl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione” *Spectrochim. Acta Part A*, 74 (2009) 642-649
- [28] Rojano, B., Saez, J., Schinella, G., Quijano, J., Ve´lez, E., Gil, A., Notario, R., “Experimental and theoretical determination of the antioxidant properties of isoespintanol (2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-methylphenol)” *Journal of Molecular Structure* 877 (2008) 1–6
- [29] Ureña, F. P., Moreno, J. R. A., González, J. J. L., “Conformational study of (R)-(+)-limonene in the liquid phase using vibrational spectroscopy (IR, Raman, and VCD) and DFT calculations” *Tetrahedron: Asymmetry* 20 (2009) 89–97
- [30] Woodford, J. N., “A DFT investigation of anthocyanidins” *Chemical Physics Letters* 410 (2005) 182–187
- [31] Muñoz, M. A., Joseph-Nathan, P., “DFT-GIAO  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR prediction of chemical shifts for the configurational assignment of  $6\beta$ -hydroxyhyoscyamine diastereoisomers” *Magn. Reson. Chem.* 47, (2009), 578–584.



- [32] J. P. Abraham , I. H. Joe , V. George , O.F. Nielsen , V.S. Jayakumar  
“Vibrational spectroscopic studies on the natural product, columbianadin”  
Spectrochimica Acta Part A 59 (2003) 193-199
- [33] Saleem M. Chemical and biological screening of some relatives of Laminaceae  
(Labiatae) family and marina algae *Conidium iyengarii*. P.H.D. Thesis University of  
Karachi, Karachi, (2000).
- [34] Ayaz. A., *Sideritis hololeuca* Boiss.&Heldr. apud Bentham ve *Sideritis  
libanotica* Labill. subsp. *Violascens* Ekstraktlarının Antibakteriyel Aktivitelerinin  
Belirlenmesi, Konya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,  
(2008).
- [35] Akaya A., Tümen G., Başer K.H.B., Satıl F. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri  
Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir, Eds. K.H.C.Başer ve N.Kırimer
- [36] P.H. Davis, Flora of Turkey and The East Aegean Islands, Vol. 10,  
Univ.Press,Edinburg (1988).
- [37] Yeşilada, E., Ezer, N., *Int. J. Crude Drug Res.*, 27, 38-40, (1989).
- [38] Sönmez. U., *Salvia napifolia* Jacq. Bitkisinden elde edilen yeni diterpenoit  
bileşiklerinin yapı araştırılması, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Doktora tezi, (1995).
- [39] The Free Encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Terpene> , (2006).
- [40] Finar, J.L., D.Sc., Ph.D., ARİÇ, Organic Chemistry, Vol.2, Chp:8,  
“Spectroskopi and The Chemistry of Natural Products”, Longman, Fifth Edition,  
(1975), p: 354-385,440-441,451,459.

- [41] Finar, J.L., DSc., Ph.D., ARIC ‘stereochemistry and The Chemistry of Natural Products’, Organic Chemistry, vol. 2, Chp:8, Longman, Fifth Edition, (1975), p. 354-358,440-441,451,459.
- [42] Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., Ed. Balado, Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, D., Williams & Wilkins, USA, (1996) p: 81-107
- [43] Sakar, M.k., Tanker, M., ‘Fitokimyasal Analizler’, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Yay No:67, (1991), p.181
- [44] Solomons, G., Fryhle, C., Ed. Okay, G., Yıldır, Y., Organik Kimya, 7.basımdan Çeviri, İstanbul (2002), p. 1152-1155.
- [45] Çarıkcı, S., *Sideritis condensata Boiss. & Heldr* Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Yüksek lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (2005).
- [46] Ertaş, A., Endemik iki *Sideritis* türü *S. arguta* ve *S. Congesta*’nın Diterpenik Bileşiklerinin İzolasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul (2005).
- [47] Ulubelen, A., Topcu, G., ‘Chemical and Biological Investigations of *Salvia* Species Growing in Turkey’, Studies in Natural Product Chemistry, Structure and Chemistry, vol. 20, Part F, Elsevier Science, (1998), p. 659-718.
- [48] Ulubelen, A., Topçu, G. And Kolak, U., ‘Chemical and Biological Evaluation of Genus *Teucrium*’ Bioactive Natural Products (part D) in Studies in Natural Product Chemistry , vol.23, Elsevier Science, (2000) p. 591-648.
- [49] Çelik, M.S., Gerilimli Halkalı Allenlerin Titreşim Frekanslarının Hesapsal Yöntemler ile İncelenmesi, Yüksek lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir (2007).

[50] <http://www.wikipedia.org/wiki/computational-chemistry>

[51] Küçük, V., Kantin ve Metil Türevleri, Piridin ve Aldehit Türevleri, Hidroksi Nitropiridin ve Hidroksimetil Nitropiridin Moleküllerinin Hartree-fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT) Metotları ile Titreşim Analizleri ve Moleküler Yapılar, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Isparta (2009).

[52] Boz, Ü., Monoamin Oksidaz Enziminin Oksazolidinon ve Benzeri Heterosiklik Bileşikler ile İnaktivasyonunun Kimyasal Olarak Modellenmesi, Yüksek lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fenbilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul (2006).

[53] <http://www.shodor.org/chemviz/overview/schroeq.html>

[54] Kolos, W., Wolniewicz, L., *J. Chem. Phys.*, (1964), 41, 3663

[55] Sutcliffe, B.T., *Adv. Quantum. Chem.*, (1997), 28, 65.

[56] Çiğit, A., Monoamin Oksidaz İnhibisyonu ile İlişkili Model Amin Bileşiklerinin Konformasyonel Analizi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul (2005).

[57] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley Interscience, New York (1986).

[58] Davidson, E. R., Feller. D., *Chem. Rev.*, (1986), 86, 681.

[59] H. F. Schaefer III. *The Electronic Structure of Atoms and Molecules. A Survey of Rigorous Quantum Mechanical Results*. Addison-Wesley Publ., Reading, Massachusetts (1972).

[60] <http://www.shodor.org/chemviz/overview/ccbasics.html>

[61] Çınar, Z., “Kuantum Kimyası”, Yıldız Üniversitesi, İstanbul, 1988

[62] [http://www.wikipedia.org/density\\_functional\\_theory.html](http://www.wikipedia.org/density_functional_theory.html)

[63] Parr, R.G.; Yang, W.: Density-Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford University Press, Newyork, (1989).

[64] Özpınar, A. G., Kinoksalinon-n-oksitlerin Senteziyle İlgili Reaksiyon Mekanizmalarının Hesapsal Modellenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul (2008).

[65] Erdik, E., “Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler”, Gazi Kitap Evi, Ankara(1998) p.1

[66] Atkins, R.C., “Organic Chemistry: a brief course, 3 rd ed., Boston: McGraw-Hill, 1944.

[67] Gündüz, T., “İnstrümental Analiz” 2. bs. ilge Yayıncılık, Ankara,(1990).

[68] Erdik, E., “Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler”, Gazi Kitap Evi, Ankara,(1998), P. 82

[69] Bruice, P.Y., “Organic chemistry”, 4th ed., Upper Saddle River, N.J.: Pearson Education, 2004.

[70] Setle, F.A., “Handbook of instrumental techniques for analytical chemistry”,Upper Saddle River, N.J. : Prentice Hall PTR, 1997.

[71] Öztürk, G., Siklopentilamin ( $C_5H_9NH_2$ ) Molekülünün Teorik ve Deneysel Olarak İncelenmesi, Yüksek lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara (2006).

[72] Özpozan, T., “Titreşim Spektroskopisi (IR ve Raman) Teori ve uygulamaları”, Erciyes Üniversitesi Yayınları, No: 96, Kayseri, 1996.

[73] Azizoglu, A, Demirkol, O., Kilic, T., Yildiz, Y.K., Incorporation of an Allene Unit into 1,4-Dihydronaphthalene: Generation of 1,2-Benzo- 1,4,5-Cycloheptatriene and Its Dimerization, *Tetrahedron*, 63, 2409-2413, (2007).

[74] Kilbas, B., Azizoglu, A., Balci, M., Incorporation of an Allene Unit into Alpha-Pinene via Beta-Elimination, *Helv. Chim. Acta*, 89, 1449-1456, (2006).

[75] Gaussian 03, Revision C02, M.J Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, Jr. J.A. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople (2003) Gaussian Inc., Pittsburgh PA.