

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

SİDERİTİS LYCIA VE *SİDERİTİS LEPTOCLADA* TÜRLERİNİN
DİTERPEN BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU VE
KARAKTERİZASYONU

DOKTORA TEZİ

723499

Turgut KILIÇ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Balıkesir, Haziran- 2002

123499

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

SIDERİTIS LYCIA VE SIDERİTIS LEPTOCLADA
TÜRLERİNİN DİTERPEN BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU
VE KARAKTERİZASYONU

DOKTORA TEZİ

Turgut KILIÇ

Tez Danışmanı:

I. Danışman

Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

II. Danışman

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU

Sınav Tarihi: 14.06.2002

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ (BAÜ)

Prof. Dr. Sevil ÖKSÜZ (İÜ)

Prof. Dr. Belkıs HALFON (B.Ü)

Yrd. Doç. Dr. Hilmi NAMLI (BAÜ)

Doç. Dr. Ümit ÇAKIR (BAÜ)

Balıkesir, Haziran, 2002

ÖZ

***SIDERİTİS LYCIA* VE *SIDERİTİS LEPTOCLADA* TÜRLERİNİN DİTERPEN
BİLEŞİKLERİNİN İZOLASYONU VE KARAKTERİZASYONU**

Turgut KILIÇ

Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

(Doktora Tezi / Tez Danışmanı: Doç.Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU)

Balıkesir, 2002

Türkiye’de 35’i endemik toplam 46 *Sideritis* türü yetişmektedir. Bu çalışmada endemik birer tür olan *Sideritis lycia* ve *S. leptoclada* (Labiatae=Lamiaceae) türleri diterpen bileşikleri yönünden incelenmiştir. Ayrıca çalışma sonunda elde edilen bileşiklerin biyolojik aktivite testleri yapılmıştır.

İlk olarak *S. lycia* bitkisinin hekzan ve aseton ekstraları çalışılmış ve sekiz bilinen kauren diterpen bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları linearol (1), isolinearol (2), sidol (3), isosidol (4), siderol (5), sideridiol (6), foliol (7) ve 7-epicandicandiol (8) olarak belirlenmiştir.

Çalışılan ikinci bitki *S. leptoclada*’nın toprak üstü kısımlarından hekzan ve aseton ekstraları hazırlanmıştır. İzolasyon ve saflaştırma sonunda 8 bilinen diterpen bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları linearol (1), sidol (3), 7-epicandicandiol (8), *ent-7 α ,18*-dihidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (9), *ent-7 α* -asetoksi-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (10), *ent-7 α ,15 β ,18*-trihidroksikaur-16-en (11), *ent-7 α* -asetoksi-15 β ,18dihidroksikaur-16-en (12) ve *ent-7 α* -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran (13) olarak belirlenmiştir.

Çalışılan iki bitkiden toplam on üç farklı yapıda diterpen bileşiği izole edilmiştir. Bu bileşiklerden üçü, linearol (1), sidol (3) ve 7-epicandicandiol (8) her iki bitki türünden de izole edilmiştir.

İzole edilen bütün maddelerin yapıları IR, NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, HETCOR, COLOC) ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Bitkilerden elde edilen ham ekstraktların ve çalışma sonunda elde edilmiş maddelerin biyolojik aktivite testleri yapılmıştır. Aktivite testi sonucunda 7-epicandicandiol (8) bileşiğinin kolon kanser hücresine karşı orta derecede aktivite gösterdiği saptanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Sideritis lycia* / *Sideritis leptoclada* / Labiatae / diterpen / kauren / kauran / NMR / kütle spektroskopisi

ABSTRACT

ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF DITERPENIC COMPOUNDS OF *SIDERITIS LYCIA* AND *SIDERITIS LEPTOCLADA*

Turgut KILIÇ

Balıkesir University, Institute of Science, Department of Chemistry

(PhD. Thesis / Supervisor: Doç.Dr. Yaşar Kemal YILDIZ

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU)

Balıkesir, 2002

There are 46 *Sideritis* species growing in Turkey, which of 35 are endemic. Two endemic species *Sideritis lycia* and *S. leptoclada* (Labiatae=Lamiaceae) have been studied with respect to diterpene compounds.

From hexane and acetone extracts of *Sideritis lycia*, eight known diterpene compounds have been isolated. The structures of the isolated diterpenes were determined as linearol (1), isolarol (2), sidol (3), isosidol (4), siderol (5), sideridiol (6), foliol (7) and 7-epicandicandiol (8).

The hexane and acetone extracts of the stem of *S. leptoclada* have been prepared. Eight known diterpenes have been isolated and the structures of these compounds were determined as linearol (1), sidol (3), 7-epicandicandiol (8), *ent*-7 α ,18-dihydroxy-15 β ,16 β -epoxykaurane (9), *ent*-7 α -acetoxy-18-hydroxy-15 β ,16 β -epoxykaurane (10), *ent*-7 α ,15 β ,18-trihydroxykaur-16-ene (11), *ent*-7 α -acetoxy-15 β ,18-dihydroxykaur-16-ene (12) and *ent*-7 α -hydroxy-18-acetoxy-15 β ,16 β -epoxykaurane (13).

Totally thirteen different diterpenes were isolated from the studied plants. Three of these compounds are identified as linearol (1), sidol (3) and 7-epicandicandiol (8) which were isolated from both plants.

The structures of the all compounds were determined by using IR, NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, HETCOR, COLOC) and mass spectroscopic techniques.

The biological activity tests of the crude extracts and the isolated compounds were evaluated and 7-epicandiciol was found to be active against colon cancer cell line.

Keywords: *Sideritis lycia* / *Sideritis leptoclada* / Labiatae / diterpene / kaurene / kaurane / NMR / mass spectroscopy.



İÇİNDEKİLER	Adı	Sayfa No
ÖZ		iii
ABSTRACT		v
İÇİNDEKİLER		vii
ŞEKİL LİSTESİ		ix
ÇİZELGE LİSTESİ		xii
SEMBOL LİSTESİ		xiii
ÖNSÖZ		xiv
GİRİŞ		1
1.1	BİTKİLERİN ÖZELLİKLERİ	2
1.1.1.	Labiata (Lamiaceae) Familyası	2
1.1.2.	<i>Sideritis</i> Cinsi	2
1.1.3.	<i>Sideritis lycia</i> Boiss & Heldr.	3
1.1.4.	<i>Sideritis leptoclada</i> O.Schwarz & PH.Davis	4
1.2.	<i>Sideritis</i> Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı	4
1.3.	Terpenler	6
1.3.1.	Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi	7
1.3.1.1.	İzopentil pirofosfatın Oluşumu	8
1.3.1.2.	Monoterpenler	9
1.3.1.3.	Seskiterpenler	11
1.3.1.4.	Diterpenler	14
1.3.1.4.1.	Asiklik Diterpenler	17
1.3.1.4.2.	Monosiklik Diterpenler	17
1.3.1.4.3.	Bisiklik Diterpenler	18
1.3.1.4.3.1.	Labdanlar	18
1.3.1.4.3.2.	Clerodanlar	19
1.3.1.4.3.2.1	Backbone-Frideo Düzenlenmesi	19
1.3.1.4.4.	Trisiklik Diterpenler	20
1.3.1.4.4.1.	Pimaranlar	20
1.3.1.4.4.2.	Abietanlar	21

1.3.1.4.5.	Tetrasiklik Diterpenler	22
1.3.1.4.5.1.	Kaurenler	23
1.3.1.4.5.2.	Beyerenler	26
2.	DENEYSEL BÖLÜM	27
2.1.	Materyal	27
2.1.1.	Bitkisel Materyal	27
2.1.2.	Kimyasal Materyal	27
2.2.	Yöntem	27
2.2.1.	Ekstraksiyon	28
2.2.2.	Kromotografi	28
2.2.2.1.	Kolon Kromotografisi	28
2.2.2.2.	İnce Tabaka Kromotografisi	29
2.2.2.3.	Preparatif İnce Tabaka Kromotografisi	29
2.3.	Spektroskopik Yöntemler	30
2.3.1	U.V Spektroskopisi	30
2.3.2.	IR Spektroskopisi	30
2.3.3.	NMR Spektroskopisi	30
2.3.4.	Kütle Spektroskopisi	30
2.3.5.	Erime Noktası	30
2.4.	Kullanılan Belirteçler	31
2.4.1.	Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması	31
2.5	Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar	31
2.5.1	Asetilleme	31
2.5.2.	Yükseltgenme	31
2.6.	Bulgular	32
2.6.1.	<i>Sideritis lycia</i> 'dan Elde Edilen Bileşikler	32
2.6.1.1	Linearol	33
2.6.1.2	İsolinearol	41
2.6.1.3.	Sidol	45
2.6.1.4.	İsosidol	53
2.6.1.5.	Siderol	57
2.6.1.6	Sideridiol	63

2.6.1.7.	Foliol	69
2.6.1.8.	7-Epicandicandiol	75
2.6.2.	<i>Sideritis leptoclada</i> ' dan Elde Edilen Bileşikler	81
2.6.2.1.	Linearol	81
2.6.2.2.	Sidol	81
2.6.2.3.	7-Epicandicandiol	81
2.6.2.4.	<i>Ent-7α</i> , 18-dihidroksi,15 β ,16 β -epoksikauran	82
2.6.2.5.	<i>Ent-7α</i> -asetoksi,18-hidroksi 15 β ,16 β - epoksikauran	86
2.6.2.6.	<i>Ent-7α</i> ,15 β ,18-trihidroksi kaur-16-en	89
2.6.2.7.	<i>Ent-7α</i> -asetoksi, 15 β ,18-dihidroksi-kaur-16-en	92
2.6.2.8.	<i>Ent-7α</i> -hidroksi –18-asetoksi,15 β ,16 β - epoksikauran	94
2.6.3.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları	96
2.6.3.1.	Antifungal Aktivite Testleri	96
2.6.3.2.	Antibakteriyel Aktivite Testleri	97
2.6.3.3.	Sitotoksik Aktivite Testleri	97
3.	SONUÇ ve TARTIŞMA	99
	KAYNAKÇA	105

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Numarası	Adı	Sayfa
Şekil 1.1	İsopentil Pirofosfatın Biyosentezi	9
Şekil 1.2	Bazı Monoterpenler	10
Şekil 1.3	Monoterpenlerin Biyosentez Şeması	11
Şekil 1.4	Bazı Seskiterpen Yapıları	12
Şekil 1.5	Seskiterpenlerin Biyosentezi	13
Şekil 1.6	Labdan, pimarın, abiatan, kauren ve beyeren diterpenlerin numaralandırılması	15
Şekil 1.7	Diterpenlerin Biyosentezi	16
Şekil 1.8	Bazı Asiklik Diterpenler	17
Şekil 1.9	Monosiklik diterpen Virodol A	18
Şekil 1.10	Bazı Labdanlar	18
Şekil 1.11	Backbone veya Frideo Düzenlenmesi ile clerodanların oluşumu	19
Şekil 1.12	Neocloredan diterpenler	20
Şekil 1.13	Bazı Pimarınlar	21
Şekil 1.14	Bazı Abietan diterpenler	22
Şekil 1.15	Bazı Tetrasiklik Diterpenler	24
Şekil 1.16	Kauren ve <i>ent</i> -kauren İskeletleri	25
Şekil 1.17	Linearol'ün <i>ent</i> -kauren ve kauren gösterilişi	25
Şekil 1.18	Beyeren Diterpenler	26
Şekil 2.1	Linearol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl ₃)	35
Şekil 2.2	Linearol Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	36
Şekil 2.3	Linearol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃)	37
Şekil 2.4	Linearol Bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl ₃)	38
Şekil 2.5	Linearol Bileşiğinin COLOC spektrumu (CDCl ₃)	39
Şekil 2.6	Linearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	40
Şekil 2.7	İsolinearol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl ₃)	42
Şekil 2.8	İsolinearol Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	43
Şekil 2.9	İsolinearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	44

Şekil 2.10	Sidol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	47
Şekil.2.11	Sidol Bileşiğinin Spin-decoupling Spektrumu (CDCl ₃)	48
Şekil 2.12	Sidol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃)	49
Şekil 2.13	Sidol Bileşiğinin EI/MS spektrumu	50
Şekil 2.14	Sidol Bileşiğinin HRMS Spektrumu	51
Şekil 2.15	İsositol Bileşiğinin IR spektrumu	54
Şekil.2.16.	İsositol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	55
Şekil 2.17	İsositol Bileşiğinin EI/MS spektrumu	56
Şekil 2.18	Siderol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl ₃)	59
Şekil 2.19	Siderol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	60
Şekil 2.20	Siderol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃)	61
Şekil 2.21	Siderol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	62
Şekil 2.22	Sideridiol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl ₃)	65
Şekil 2.23	Sideridiol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	66
Şekil 2.24	Sideridiol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃)	67
Şekil.2.25	Sideridiol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	68
Şekil.2.26	Foliol Bileşiğinin IR spektrumu (CHCl ₃)	71
Şekil.2.27	Foliol Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	72
Şekil.2.28	Foliol Bileşiğinin ¹³ C-NMR spetrumu (CDCl ₃)	73
Şekil.2.29	Foliol Bileşiğinin EI/MS spektrumu (CDCl ₃)	74
Şekil.2.30	7-epicandiciol Bileşiğinin IR spektrumu (CHCl ₃)	77
Şekil.2.31	7-epicandiciol Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	78
Şekil.2.32	7-epicandiciol Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	79
Şekil.2.33	7-epicandiciol Bileşiğinin EI/MS spektrumu	80
Şekil 2.34	Ent-7 α -18 dihidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	83
Şekil.2.35	Ent-7 α -18 dihidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	84
Şekil.2.36	Ent-7 α -18 dihidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşiğinin X-ray Spektrumu	85
Şekil.2.37	Ent-7 α -asetoksi,18 hidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	87

Şekil.2.38	Ent-7 α -asetoksi,18 hidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşğinin asetil türevinin ¹ H-NMR Spektrumu	88
Şekil.2.39	Ent-7 α -15 β ,16 β , 18 trihidroksi kaur-16-en Bileşğinin ¹ H-NMR Spektrumu	90
Şekil.2.40	Ent-7 α -15 β ,16 β , 18 trihidroksi kaur-16-en Bileşğinin asetiltürevinin ¹ H-NMR Spektrumu	91
Şekil.2.41	Ent-7 α -asetoksi, 15 β ,18 dihidroksi, kaur-16-en Bileşğinin ¹ H-NMR Spektrumu	93
Şekil 2.42	Ent-7 α -hidroksi 18-asetoksi, 15 β ,16 β epksikauran Bileşğinin ¹ H-NMR Spektrumu	95



ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge Numarası	Adı	Sayfa
Çizelge 1.1	Halk arasında kullanılan <i>Sideritis</i> türlerinin mahalli adları	5
Çizelge 1.2	Terpenlerin Sınıflandırılması	7
Çizelge 2.1	Antifungal aktivite testi sonuçları	96
Çizelge 2.2.	Antibakteriyel aktivite testi sonuçları	97
Çizelge 2.3.	Sitotoksik aktivite testi sonuçları	98
Çizelge 3.1.	<i>Sideritis Lycia</i> 'dan Elde Edilen Bileşiklerin formülleri ve isimleri	101
Çizelge 3.2	<i>Sideritis Leptoclada</i> ' dan Elde Edilen Bileşiklerin formülleri ve isimleri	102
Çizelge 3.3	<i>Sideritis lycia</i> 'dan elde edilen bileşiklerin IR verileri	103
Çizelge 3.4	<i>Sideritis lycia</i> 'dan elde edilen bileşiklerin ¹ H-NMR verileri	103
Çizelge 3.5	<i>Sideritis lycia</i> 'dan elde edilen bileşiklerin ¹³ C-NMR verileri	104
Çizelge 3.6	<i>Sideritis leptoclada</i> 'dan elde edilen bileşiklerin ¹ H-NMR verileri	104

SEMBOL LİSTESİ

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



ÖNSÖZ

Balıkesir Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenen ve Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından uygun görülen bu doktora çalışmasıyla Türkiye’de yetişen ve halk arasında bitkisel ilaç olarak kullanılan iki bitki türünü kimyasal bileşenler açısından incelemeyi amaçlamış ve bu doğrultuda çalışmalarımızı tamamlamaın mutluluğu içerisindeyim.

Bu çalışma süresince bana her türlü desteği sağlayan ve değerli bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Yaşar Kemal YILDIZ ve Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU’ya

Araştırmalarım süresince desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Gülendaml TÜMEN, Prof. Dr. Mahir ALKAN ve Doç. Dr. Ümit ÇAKIR’a,

Tezin yapımı ve yazımı aşamasında yardımcı olan tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Sevil ÖKSÜZ ve Yrd. Doç. Dr. Hilmi NAMLI’ya,

TUBİTAK Kimya Bölümü çalışanlarına,

Balıkesir Üniversitesinde bulunan ve isimlerini sayfaların almayacağı tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Çalışmalarım boyunca hep yanımda olan çok değerli arkadaşım Ahmet Ceyhan GÖREN’e ve eşine,

Buralara gelmemi sağlayan Babam Ali KILIÇ’ a ve tüm aile bireylerine teşekkür ederim.

14.06.2002
TURGUT KILIÇ

1. GİRİŞ

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

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

Bu çalışma Türkiyedeki *Sideritis* türlerinin diterpenlerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalarımızın devamıdır [20].

Çalışmanın amacı halk arasında yaygın olarak bitkisel çay ve bazı hastalıkların tedavilerinde kullanılan *Sideritis* türlerinden *Sideritis lycia* ve *Sideritis leptoclada* türlerinin diterpen bileşikleri yönünden incelenmesi ve bunların yapı aktivite ilişkilerinin saptanmaya çalışılmasıdır.

Çalışmalar bu yönde yürütülmüş ve bitkilerden çeşitli kromatografik yöntemlerle elde edilen bileşenlerin bazılarının aktivite incelemeleri bu amaç doğrultusunda yapılmıştır.

1.1. Bitkilerinin Özellikleri

1.1.1 Labiatae (Lamiaceae) Familyası

Angiospermilerin en önemli familyalarından birisi olan Labiatae, adaçayı, nane, kekik gibi birçok faydalı bitkileri içine alan yaklaşık 200 cins ve 3000 türle temsil edilen geniş bir ailedir. Labiatae familyası dünyanın birkaç bölgesinin dışında tüm habitat ve yüksekliklerde yetişmekte olup, kuzey kutbundan Himalayalara kadar, Güneydoğu Asya'dan Hawai'ye kadar, ayrıca Avusturalya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [21].

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. G-B Asya'da yetişen 66 cinsin 9'u Yeni Dünya'da (Amerika ve Avusturalya kıtaları) bulunmaktadır. Bunlardan *Scutellaria* ve *Teucrium* en yaygın örnekleri oluşturmaktadır [21].

Ülkemizde ise bu familyanın 45 cinsi, 546 türü ve 730 taksonu var olup, bunlar kayıtlıdır. Bunlardan 28 tür yaygın, 2470 tür endemik olup endemizm oranı % 42.2'dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yeni ilavelerle ise sayısı 558'e takson sayısı ise 742'ye çıkmıştır [21].

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

1.1.2. *Sideritis* Cinsi

Sideritisler; tek ya da çok yıllık otlar veya küçük çalılar yapısında olan, gövdeleri dik ve yükseltici , dört köşe, pilos ya da tomentos tüylü nadiren tüysüz,

salgı bezli ya da salgı bezine sahip olmayan, yapraklar basit ya da parçalı, kenarları tam ya da krenat - dentat, saplı veya sapsız cinslerdir. Vertisillastrum (4-) 6 (-10) çiçekli, seyrek ya da yoğun dizilişli. Brakteoller eksik. Brakteler yaprağa benzer, geniş kaliks túbünü saklayıcı, kaliks tubular - çan şekilli bazen bilabiat, 5 - 10 damarlı, 5 dikensi dişli, dişler eşit ya da üstteki alttaki 4 dişten daha geniş, korolla genellikle sarı, bazen beyaz ya da kırmızı. Korolla túbü kaliks içinde, bilabiat, üst dudak hemen hemen dik, tam ya da iki parçalı (trifit) ortadaki daha geniş ve daha derin, stamenler 4 didinam, korolla túbü içinde, alt stamenler üst stamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuştur. Stilus korolla túbü içinde, silindirik, ginobazik bifit, üst lob uçta küt, alt lob geniş ve üst lobu sarar. Ovaryum üst durumlu 4 gözlü nuks ovat tepede küt yuvarlak ve tüysüzdür [22].

Sideritis cinsinin Türkiye’de rastlanan seksiyonları için tayin anahtarı;

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

2.) Tabanda odunsu çok yıllık otlar. Brakteler tam (nadiren en aşağıda serulat. *S. congesta*), sarı, yaprak gibi değil. Kaliks hemen hemen eşit dişli. Sect. *Empedoclia* (Rafin.) Bentham [22].

1.1.3. *Sideritis lycia* Boiss & Heldr

Çok yıllık, 20-40 cm tek yada nadiren dallı, eglandular(salgı-tüysüz), aşağıda yoğun gövdeye yapışmış beyaz tüylü, yukarısı seyrek yada hemen hemen tüysüz. Gövde yaprakları ile internotlar 6 cm’ye kadar olabilir. Orta da olanları oblanseolat, 1-2 X 0.5-1 cm, hemen hemen obtus, ince zayıf yada belirgin olmayan krenat-dentisulat, vertisillatlar 3-6 cm mesafede yada en üstte birleşmiş, nadiren yalnız üç vertisillat birleşik. Orta brakteler ovat-akuminat , 0.8-1 (1.2) cm, Kaliks 9-12 mm, yoğun tüylü eglandular, dişler linear- lanseolat, akut 3.5-5 mm. Coralla sarı, 10-13 mm, tüylü ve iç tarafta kahve rengi çizgili. Çiçeklenme mevsimi 5-7. aylardır. Deniz seviyesinden 1-80 m yüksekliklerdeki kayalıklar ve kızılçam ormanlarında yayılış gösterirler[22].

1.1.4. *Sideritis leptoclada* O.Schwarz & P.H. Davis

Çok yıllık, 20-60 cm gövde tek yada az dallı aşağıda yoğun, gövdeye yapışmış beyaz tüylü. Yukarıda tüysüz, seyrek ve yumuşak tüyler ile dağınık salgısız tüylü yada kısa salgı tüylü. Orta gövde yaprakları oblong-lanseolat dan lanseolat-linear 'a kadar değişir. 1,5-5 X 0.3-0.7 cm taban da akut, rounded yada semi-ampleksikaul, orbisulardan kordat'a kadar değişir. Reniform ve asuminat 0.9-1.5 cm salgı tüylü ve az sayıda salgısız tüylü, dişler triangular- lanseolat, 2- 2.5 mm. Mukro sarı, 0.5 mm kadar olabilir. Corolla sarı, 9-12 mm ve içte tüylü. Çiçeklenme mevsimi 6-7. aylar. Deniz seviyesinden 800 metreye kadar olan kızılçam ormanlarında, konglomenat düzlüklerinde ve yamaçlarında yetişir [22].

1.2. *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Sideritis türleri halk arasında çay olarak sindirim sistemi bozukluklarının tedavisinde karminatif, digestif ve diüretik olarak kullanılmaktadır. Bazı *Sideritis* türlerinin antienflamatuvar etkileri olduğu ve romatizma tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Yine bazı *Sideritis* türlerinin antibakteriyel etki gösterdiği, *S. mugronensis*'in ise arteriyel kan basıncını düşürdüğü ve otonom sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *S. congesta* ve *S. arguta*'nın antispazmodik etkilerinin olduğu açıklanmıştır [23].

Sideritis türleri farklı bölgelerde halk ilacı ve çay olarak kullanılmaktadır. Antalya civarında *S. congesta*, Davis et Huber Morath, *S. arguta* Boiss et Heldr., *S. argyreae* P.H. Davis., *S. perfoliata* Linn., *S. libanotica* Labill., Anamur yöresinde *S. syriaca* L., subsp. *nusariensis* (post) Hub. - Mor., *S. perfoliata* Linn. Muğla civarında, *S. libanotica* Labill., subsp. *linearis* (Benth) Bornm. Ödemiş, Bozdağ yöresinde *S. timolea* P.H.Davis., Amasya'da *S. amasiaca* Bornm, Kahramanmaraş'ta ., *S. libanotica* Labill., subsp. *curdica* ve Balıkesir, Kazdağ bölgesinde *S. dichotoma* Huter., *S. perfoliata* Linn., *S. athoa* Papanikolaou & Kokkini., Çanakkale Bayramiç'te de *S. trojana* Bornm, enfüzyonu halinde çay ve halk ilacı olarak mide hastalıklarında ve soğuk algınlıklarında kullanılmaktadır. Bu türlere kullanıldıkları bölgelerde değişik isimler verilmektedir. Bunlar çizelge 1.1'de görülmektedir [7].

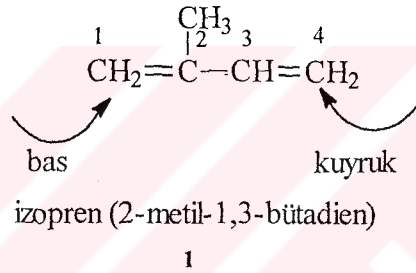
Çizelge 1.1 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları [7]

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

1.3. Terpenler

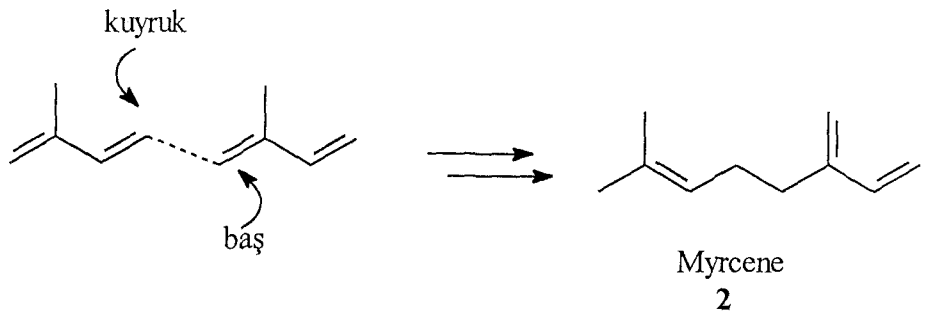
Terpenler doğal bileşikler arasında en yaygın olan bileşikler olup yapıları oldukça çeşitlilik gösteren küçük organik moleküllerdir. Yalnızca hidrokarbon içeren terpenler olabildiği gibi, oksijen içeren, alkol, keton, aldehit veya asit grubu taşıyan terpenler de çok yaygındır. Oksijen ihtiva eden terpenler **terpenoidler** olarak da adlandırılırlar. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000 den fazla terpen yapıları bilinmektedir[24].

Bütün terpenler izopren birimlerinden oluşmuştur. Bu görüş ilk defa Leopold Ruzicka* tarafından öne sürülmüş ve izopren kuralı olarak adlandırılmıştır. İzopren kuralına göre terpenler beş karbon atomlu 2-metil-1,3-bütadien (1) ünitelerinin baş-kuyruk kondenzasyonu ile meydana gelirler.



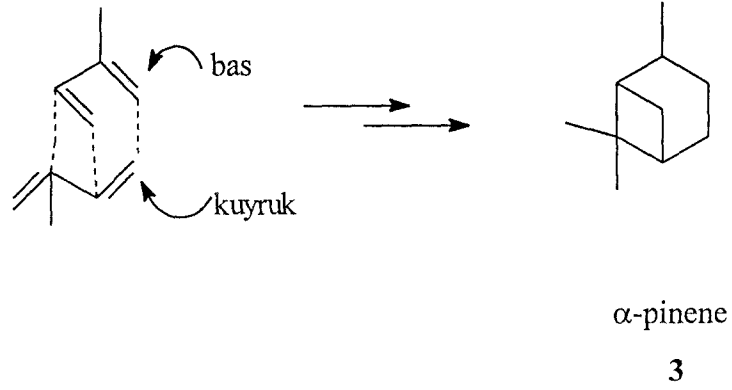
Bu kurala göre izopren ünitelerindeki 1 nolu karbon (dallanmış taraftaki) baş olarak adlandırılırken, 4 nolu karbon (dallanmanın olmadığı taraftaki) kuyruk olarak adlandırılır.

Örnek olarak, myrcene (2) iki izopren ünitesinin baş-kuyruk kondenzasyonu ile



oluşmuştur. Yine α-pinen (3) de benzer şekilde oluşmuştur.

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



1.3.1. Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi

Terpenlerin ana maddesi izopren birimleridir. Bu nedenle terpenler izopren birimlerinin sayısına göre sınıflandırılırlar. Bundan dolayı, iki izopren ünitesinin biyosentezi yoluyla oluşan 10 karbonlu moleküller monoterpenler, 15 karbonlu moleküller seskiterpenler ve 20 karbonlu moleküller ise diterpenler olarak adlandırılırlar (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2 Terpenlerin Sınıflandırılması

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

Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenirler.

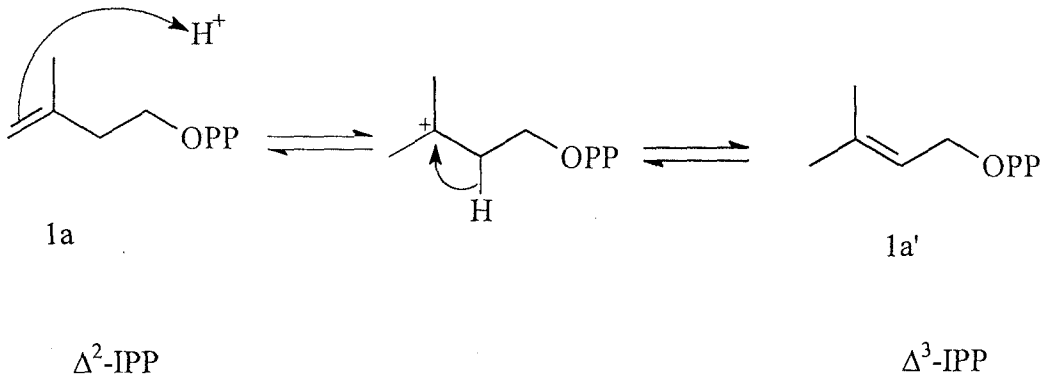
1.2.1.1. Uçucu Terpenler: Su buharı distilasyonu ile sürüklenebilen küçük moleküllü monoterpenler ve bazı seskiterpenler dir.

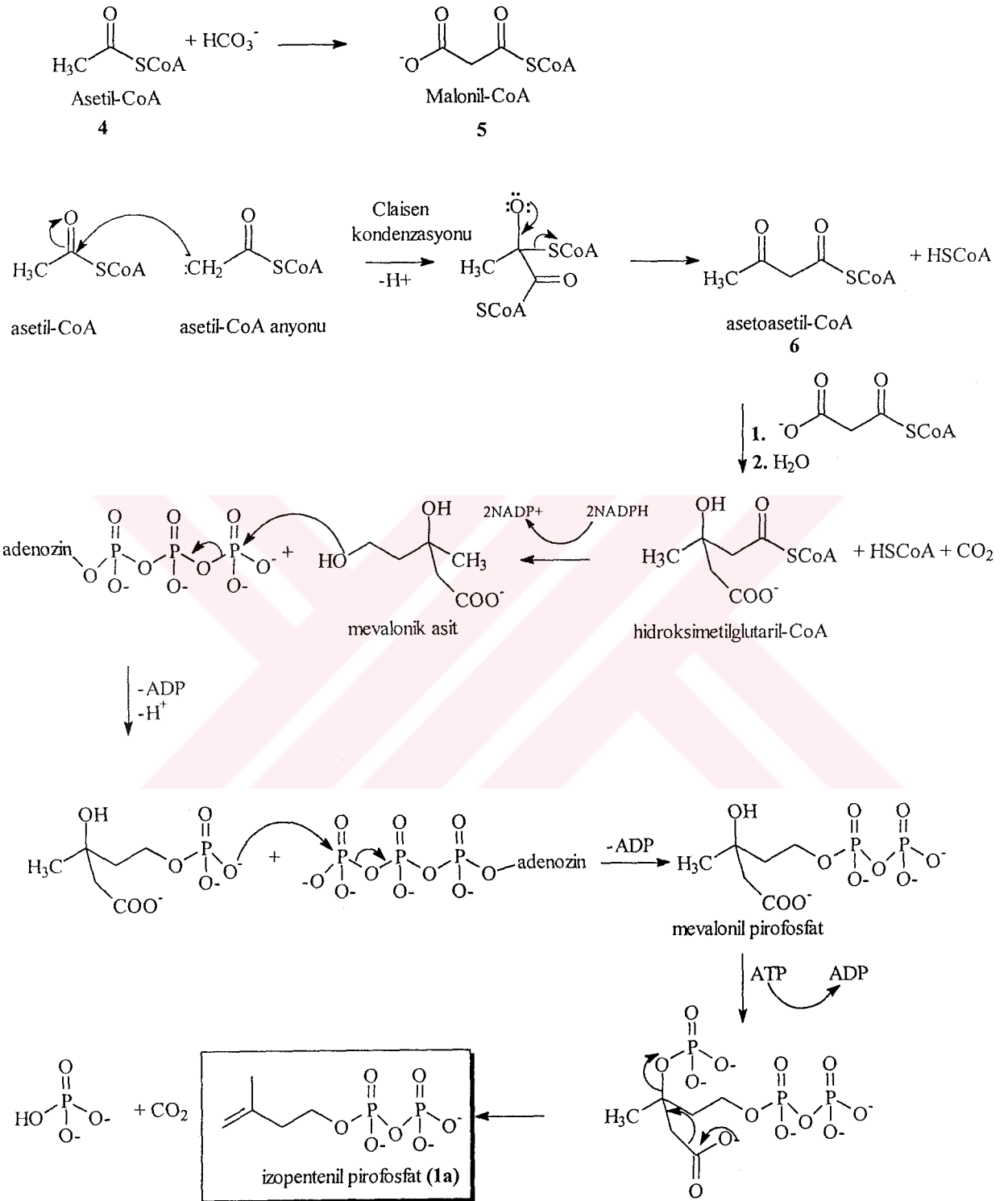
1.2.1.2. Uçucu Olmayan Terpenler: Büyük moleküllü seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve politerpenler dir.

1.3.1.1 İzopentenil pirofosfatın Oluşumu

Terpenlerin oluşumunda izopren birimleri tek başına yeterli değildir. Bundan dolayı izopren molekülü terpenlerin yapısını oluşturabilecek reaksiyon aktivitesine sahip olan izopentenil pirofosfat halinde biyosenteze katılmaktadır. Bu olayda öncelikle asetil-CoA (4) bikarbonat anyonu ile Malonil-CoA'yı oluştururken (5), iki asetil-CoA molekülü de birbiriyle kondenzasyona uğrayarak asetoasetil-CoA (6) molekülünü oluştururlar. Böylelikle asetoasetil-CoA ve malonil-CoA birbiri ile kondenzasyona uğrayarak ATP eşliğinde izopentenil pirofosfat'ı (1a) meydana getirirler (Şekil 1.1). Elde edilen bu izopentenil pirofosfat terpenlerin oluşumunda rol oynar [24, 25].

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

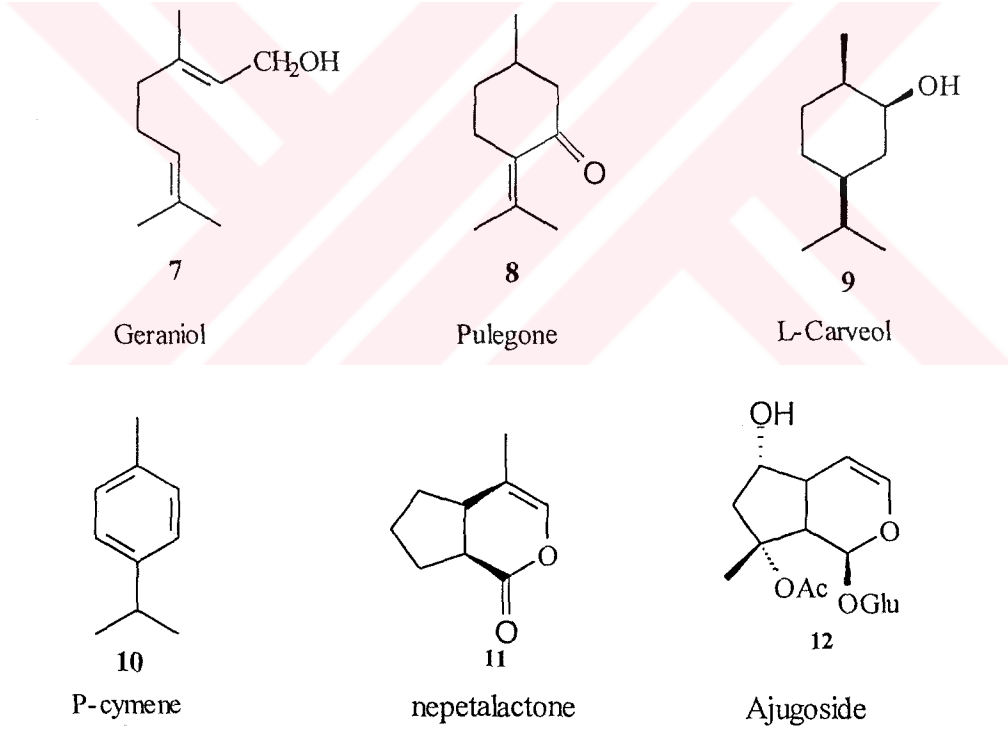




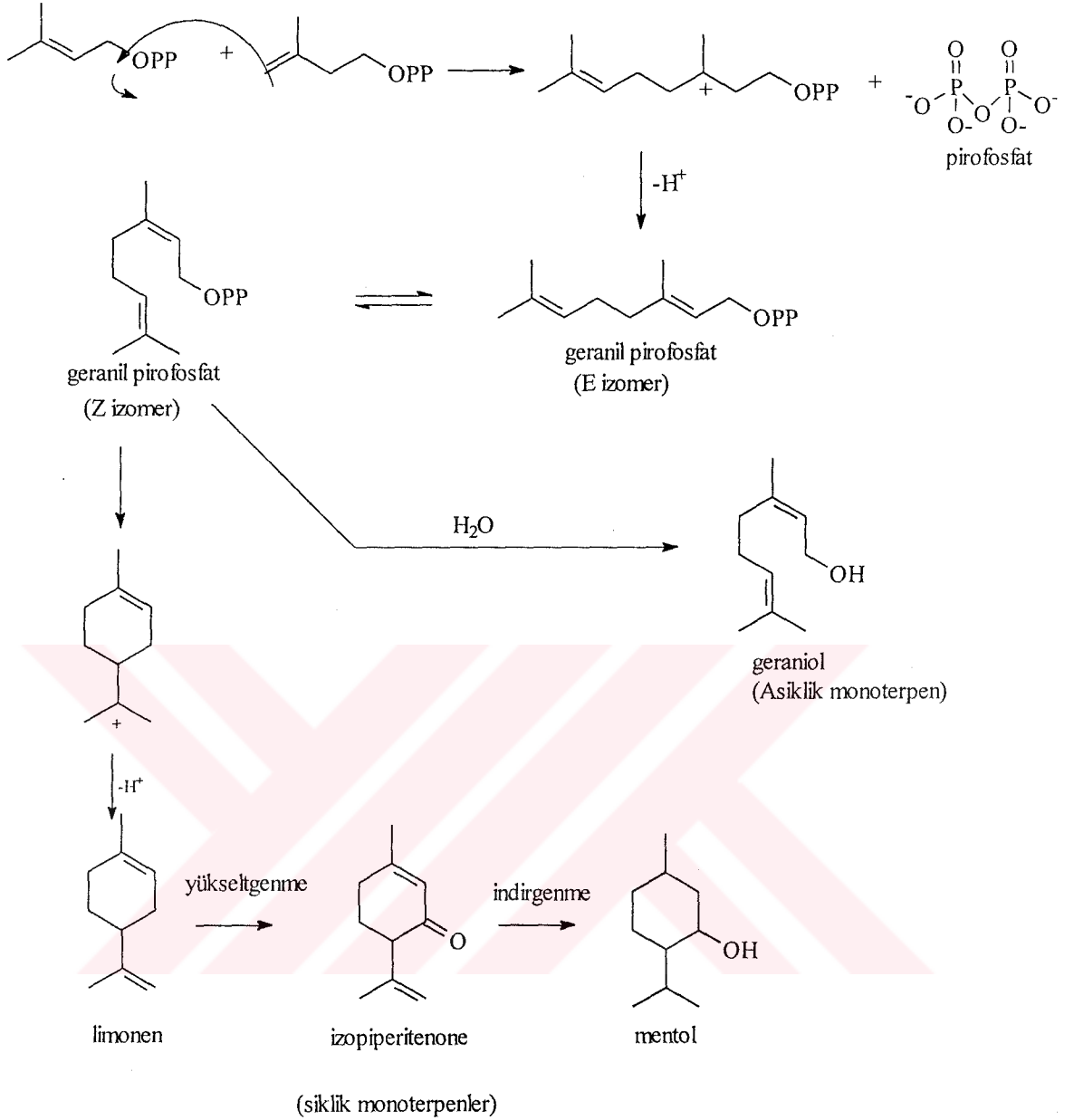
Şekil. 1. 1. İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi

1.3.1.2. Monoterpenler

En basit monoterpen geranil pirofosfatın hidrolizi ile oluşan geraniol'dür (7) [26]. Geraniol gibi asiklik monoterpenler olabildiği gibi pulegone (8) [27] ve L-carveol (9) [28] gibi siklik yapıdaki monoterpenler de çok yaygındır. Yine siklik ve aromatik yapıdaki monoterpen p-cymene (10) [29] ise hemen hemen bütün *Sideritis* türlerinin uçucu yağlarında mevcuttur [30]. Ayrıca lakton halkasına sahip bisiklik yapıda monoterpenler de bilinmektedir. *Nepeta* türlerinde oldukça yaygın olan nepetalakton (11) [31,32] bu tür yapıların en belirgin örneklerindedir. Ayrıca iridoid glucosid olarak adlandırılan ajugosid (12) [33] gibi yapılar özellikle ajuga türlerinde çok yaygın olarak bulunan bisiklik monoterpen yapılarıdır. Şekil 1.2'de bazı monoterpen yapıları Şekil 1.3' te de Monoterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



Şekil.1.2 Bazı Monoterpenler

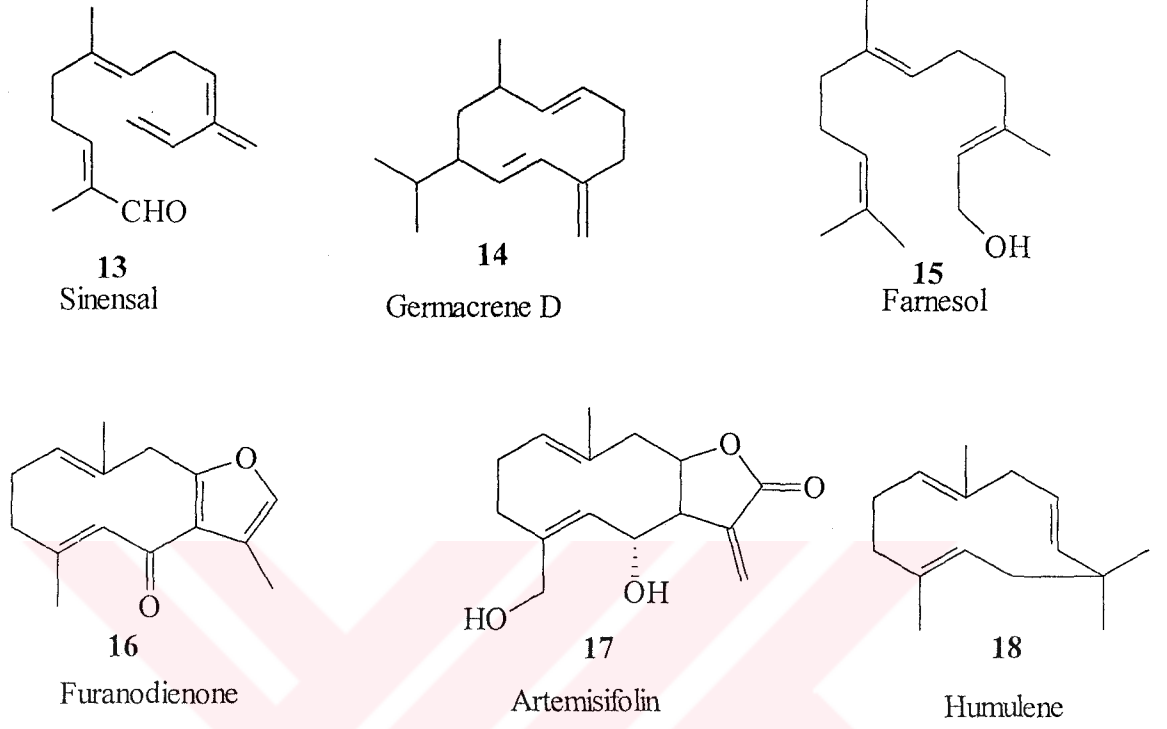


Şekil 1.3 Monoterpenlerin biyosentez şeması [25]

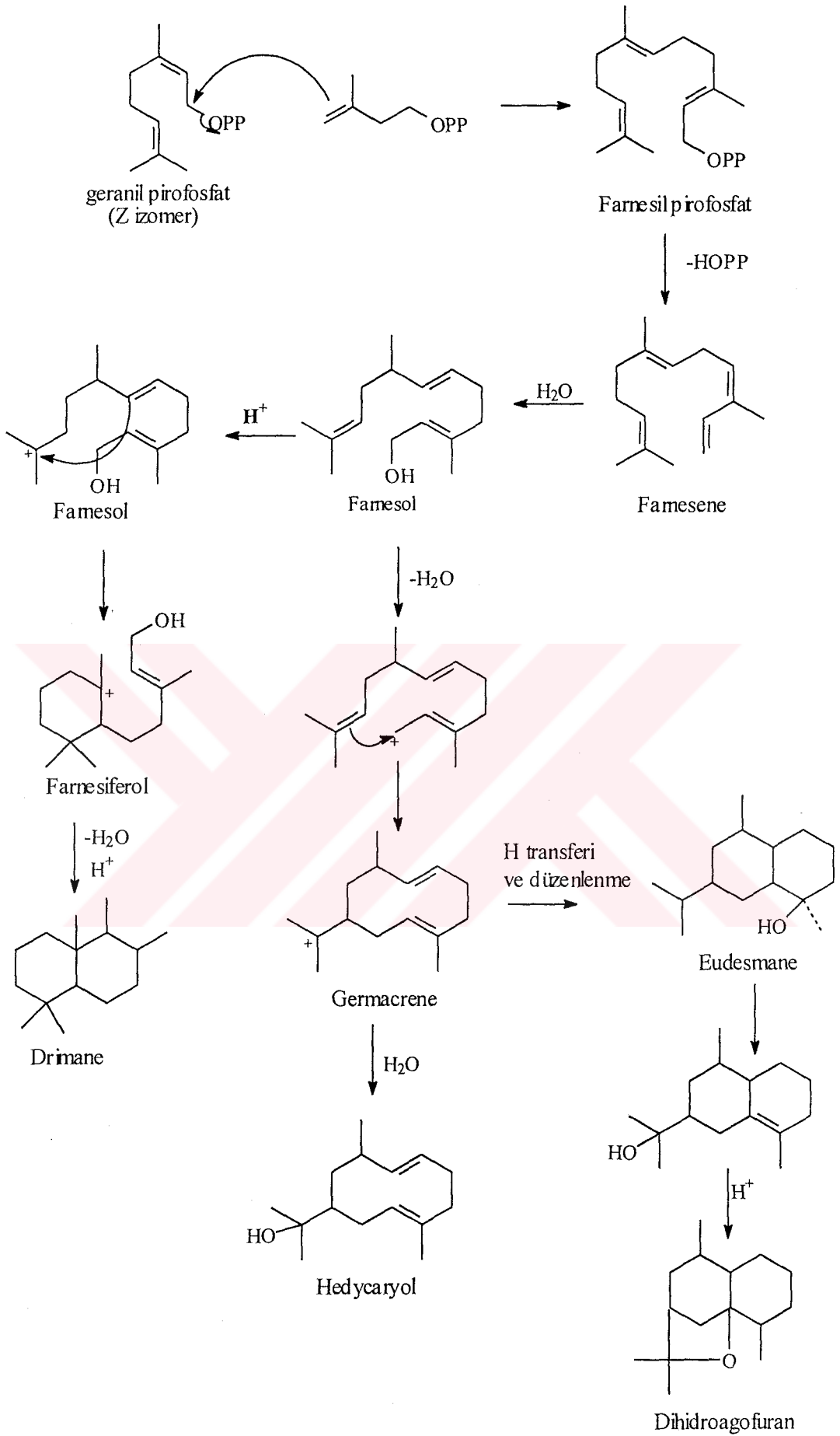
1.3.1.3. Seskiterpenler

Monoterpenlerin yapı taşı olan geranyl pirofosfat molekülü İzopentenil pirofosfat ile kondenzasyona uğrayarak seskiterpenleri oluşturur. Bu yapılar özellikle Compositae familyasında oldukça yaygın olarak bulunurlar. Ülkemizde bu familyaya ait olan *Tanacetum* ve *Inula* türleri üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır [34-38]. Seskiterpenler lineer, monosiklik, bisiklik, trisiklik ve tetra siklik olarak 5 ayrı formda bulunabilirler. İskelet yapılarının oluşumu sırasında farnesil pirofosfatın trans-trans ve cis-farnesil katyonlarına dönüştüğü ve farnesil difosfatın siklasyonu

ile bir germakradien iskeleti oluşturduğu tespit edilmiştir. Şekil. 1.4' de bazı seskiterpenlere örnekler, Şekil.1.5'te de seskiterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



Şekil.1.4 Bazı Seskiterpen Yapıları



Şekil. 1.5 Seskiterpenlerin biyosentezi

1.3.1.4. Diterpenler

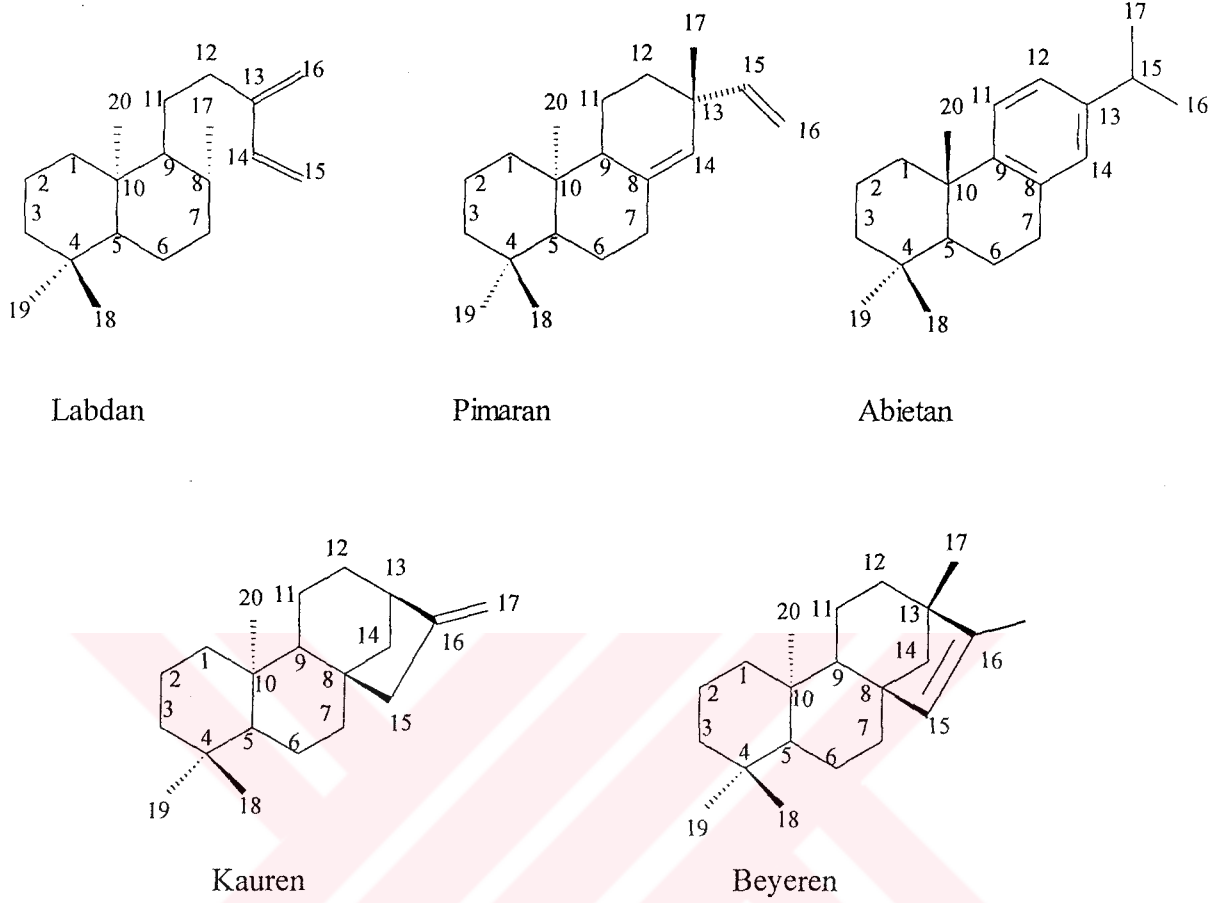
Diterpenler 2E,6E,10E geranil-geranil pirofosfattan türemiş doğal izoprenoid ürünler ailesinin en çok bulunan üyeleridir. Esas olarak bitki ve mantar orijinli olmalarına rağmen deniz ve böcek dünyasında da bulunmaktadırlar. Triterpen ve steroidlerden farklı olarak diterpenlerde kolay oksitlenme görülür. Bu nedenle diterpenlerde komşu grup desteğinden dolayı yapısal reaksiyonlarda bir çok farklılık gözlenir ve bu yüzden önemlidirler. Ayrıca bunlardaki gruplar arasında bağ yapmayan iç etkileşmeler, özellikle 1,3- diaxial etkileşmeler bulunmaktadır. Köprülü halka sistemlerinin bulunuşu, özellikle tetrasiklik diterpenlerde non-klasik karbokasyon oluşumunu destekler ve Wagner- Meerwein düzenlenmesi gözlenir.

Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonları geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, Gibberalin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, cloradane; acı maddeler, anti-feedantlar böcekleri; anti tümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanısıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi solerol ürünlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığı da görülmektedir [24].

Biyogenetik çeştlilik diterpenler için de sözkonusudur. Literatürde 70 farklı diterpen iskeleti rapor edilmiştir. Bunların 20 tanesi ana diterpen iskeletleri geri kalan 50 tanesi ise yaygın olmayan diterpen iskeletleri olarak sınıflandırılmışlardır. Yaygın diterpen iskeletleri lineer, totarol, labdan, kauren, pimaran, kasan, Abieatan, rozan, beyeren, kaurene alkaloids (aconitum alkaloids), Gibbera, Taksan, Trachyloban, Cembran, Atisen, Kolevan, Ericacan, Fujinan ve Tiglian olarak adlandırılmıştır [39].

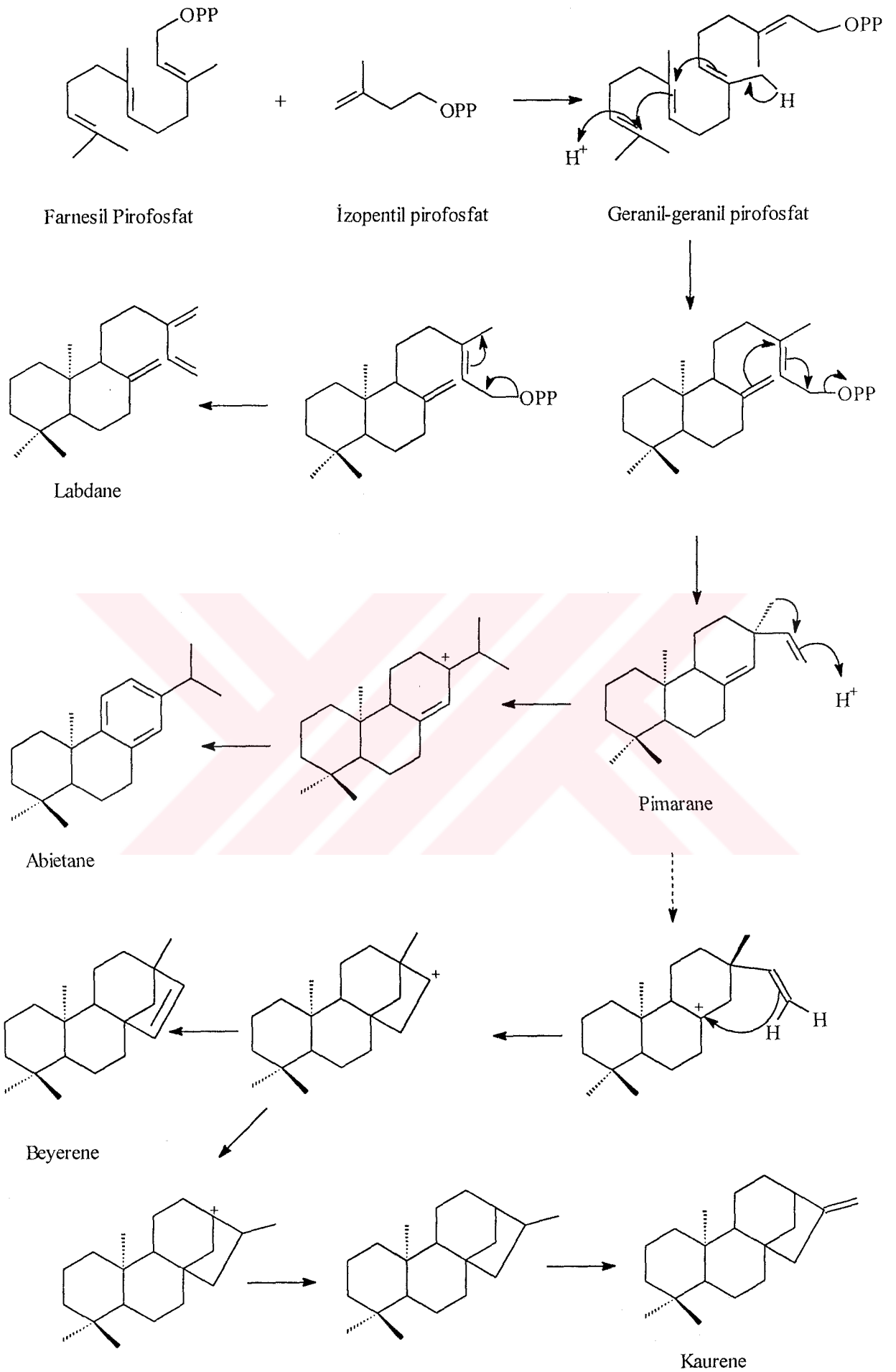
Sideritis türlerinde genellikle kauren diterpenler yaygın olarak bulunmaktadır. Fakat kauren diterpenlerin yanında labdan, pimaran ve beyeren diterpenler de nadir de olsa bulunmaktadır. Ülkemizde mevcut olan bir diğer labiatae familyası üyesi *Salvia* türlerinde abietanlar [40], *Teucrium* ve *Inula* türlerinde ise kloredan ve neokloredanlar yaygın olarak bulunmaktadır [41].

Bu çalışmada asiklik ve monosiklik diterpen yapıları ile birlikte kauren, labdan, pimaran, beyeren, abietan ve kloredan diterpen iskeletleri üzerinde duracağız. Diğer diterpen, sesterterpen ve triterpen iskeletlerinden bahsetmeyeceğiz.



Şekil.1.6. Labdan, pimaran, abietan, kauren ve beyeren diterpenlerin numaralandırılması

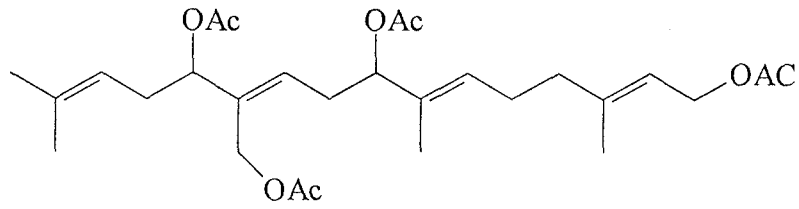
Bu numaralandırma yapılırken 20 nolu metilin önde yada arkada olması önemlidir. Eğer 20 nolu karbon arka pozisyonda ise numaralandırmaya şekillerde görüldüğü gibi A halkasından başlanır.



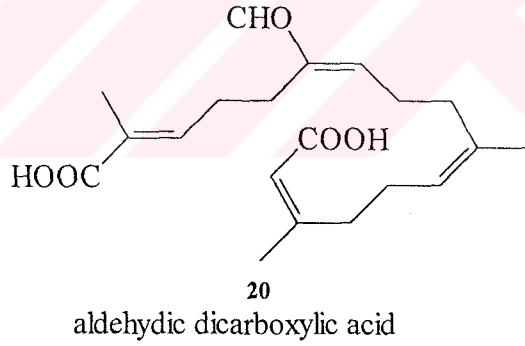
Şekil.1.7. Diterpenlerin Biyosentezi

1.3.1.4.1. Asiklik Diterpenler

Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı süstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır. Son yıllarda *Arion* türlerinden elde edilen asiklik diterpen Miriamin (19) [42] *Arion* türleri tarafından kınkanatlı böceğe karşı savunma silahı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca genellikle asiklik diterpenlerin taşımadığı gemoetrik yapıya sahip aldehidik dikarboksilik asit (20) [43] de asiklik diterpenlerin ilginç örneklerindendir (Şekil 1.8).



19
Miriamin



20
aldehydic dicarboxylic acid

Şekil 1.8 Bazı asiklik diterpenler

1.3.1.4.2. Monosiklik Diterpenler

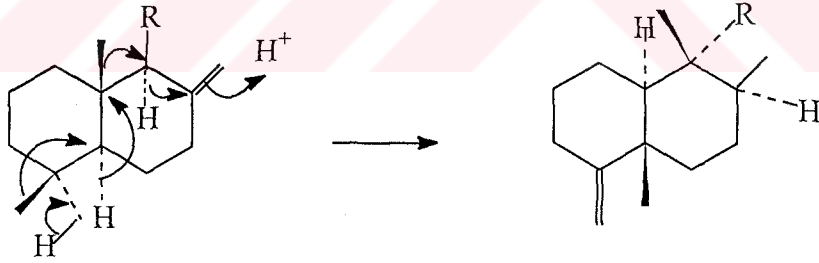
Karasal bitkilerde çok yaygın olmamakla birlikte bu tür diterpenler özellikle deniz yosunlarından elde edilmişlerdir. Nadir gözlenen bu yapılara örnek olarak bir kırmızı alg olan *Laurencia viridis*'den elde edilen epimerik moleküller Viridiols A (21) [44] ve Viridiols B örnek olarak verilebilir.

1.3.1.4.3.2 Klerodanlar

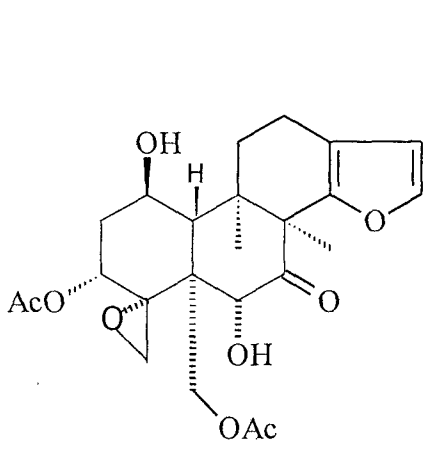
Klerodanlar bir seri backbone-Frideo düzenlenmeleri sonucunda elde edilirler (Şekil.1.11). Türkiye’de de yetişen bitkilerden *Teucrium* türleri özellikle neoclerodane diterpenleri ihtiva eden bitkilere örneklerdir. Bunlara *Teucrium alyssifolium*’dan elde edilen trisiklik yapıda neoclerodane Alysine A (25) [41] ve *Teucrium Sandrasicum*’dan izole edilen bisiklik neo-clerodane sandrasin A (26) [41] örnek olarak verilebilirler (Şekil 1.12).

1.3.1.4.3.2.1 Backbone-Frideo Düzenlenmesi

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.

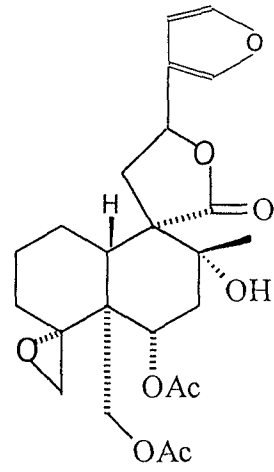


Şekil 1.11 Backbone-Frideo düzenlenmesi ile clerodanların oluşumu



25

Alysine A



26

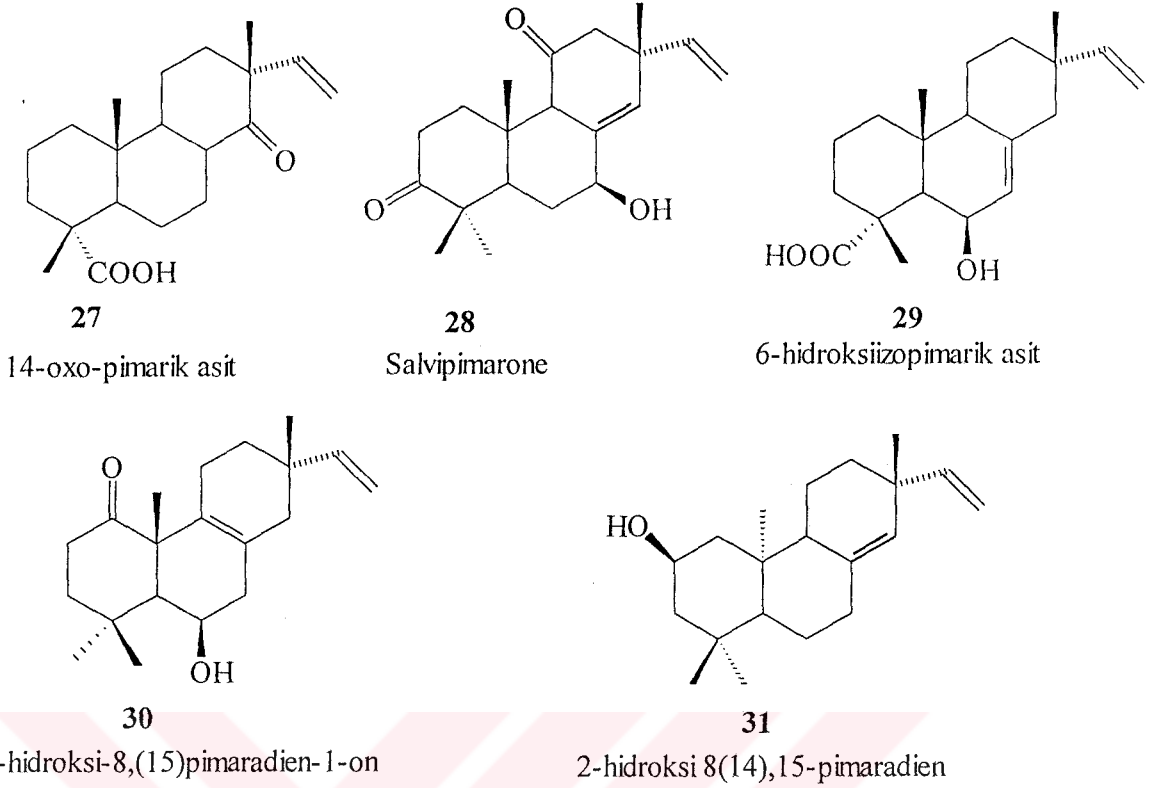
Sandrasin A

Şekil 1.12 Neo-klerodan diterpenler alysine (25) ve sandrasin A (26)

1.3.1.4.4. Trisiklik Diterpenler

1.3.1.4.4.1 Pimaranlar:

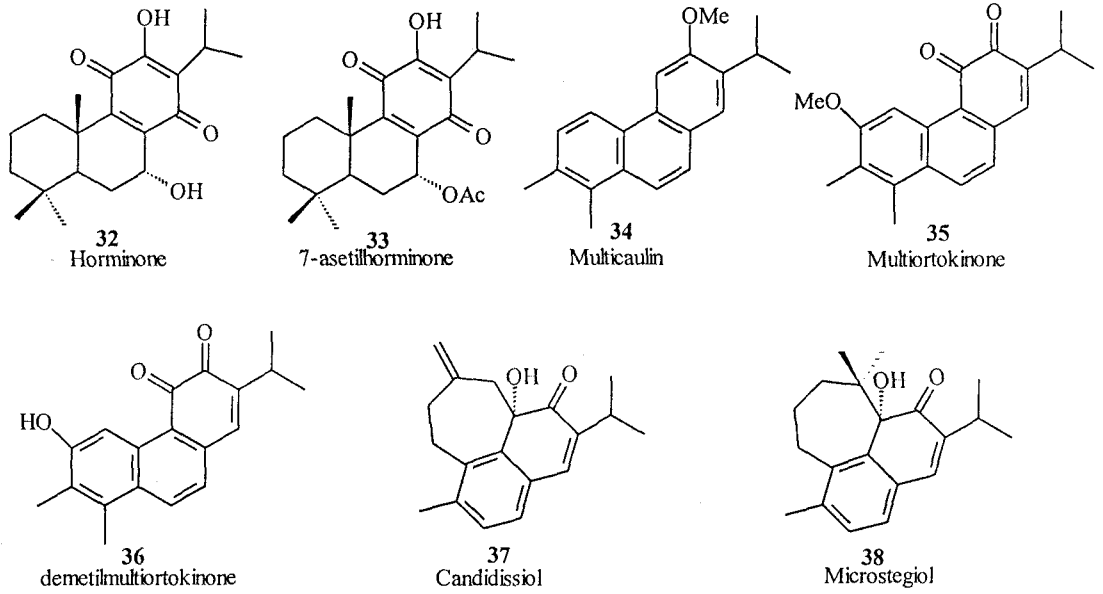
Şekil.1.7.'de görüldüğü gibi Pimaranlar labdan diterpenin B halkası üzerindeki ekzosiklik çift bağın yan zincirdeki 13 nolu karbona saldırması sonucu pirofosfat grubunun ayrılmasıyla oluşurlar. Trisiklik diterpenlerin ilk üyesi olan pimaranlar *Sideritis* ve *Salvia* türlerinde çok yaygın olmamakla birlikte bulunurlar. *Salvia wiedemannii*'den elde edilen 14-oxo-pimarik asit (27) [47], *Salvia multicaulis*'den elde edilen Salvipimarone (28) [48], *Salvia caespitosa*'dan elde edilen 6β-hidroksiizopimarik asit (29) [49] ve *Salvia ceratophylla*'dan elde edilen 6β-hidroksi,8(15)-pimaradien-1-on (30) [50], bileşikleri Türkiye *Salvia* 'larından elde edilmiştir. Topçu ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada *Sideritis trojana*'dan ent-2α-hidroksi-8,(14),15-pimaradien (31) [51] elde edilmiştir.



Şekil 1.13 Bazı Pimaranlar

1.3.1.4.2 Abietanlar

Diterpenlerin biyosentezinde gösterildiği gibi abietanlar Trisiklik pimaradienlerin metil grubunun basit bir göçüyle oluşurlar(Şekil1.7). Özellikle *Salvia* cinsi abietan diterpenlerce oldukça zengindir. Türkiye Salviaları üzerine Profesör Ulubelen önderliğinde bir çok çalışma yapılmıştır [40, 52-58]. *Salvia multicaulis* [48] ve *Salvia blepharochlaena* bitkilerinden elde edilen normal trisiklik yapıda abietan diterpenlerden olan horminone (32) ve 7-asetil horminone (33) antibacterial aktivite göstermişlerdir[58]. Ayrıca tamamen aromatik yapıda olan multicaulin (34), multiorthoquinone (35) ve demethyl multiorthoquinone (36) antitüberküloz aktivite göstermiştir [48,58]. Bütün bu yapılar haricinde ilk defa *Salvia candidissima*'dan elde edilen candidissiol (37) [59] ve *Salvia microstegia*'dan elde edilen microstegiol (38) [60] yeniden düzenlenmiş abietan diterpenlere örnektirler (Şekil 1.14).



Şekil.1.14 Bazı Abietan Diterpenler

1.3.1.4.5. Tetrasiklik Diterpenler

Tetrasiklik diterpenler ilk olarak uygun yönlendirilmiş pimaradienlerin karbokasyon ara ürünü üzerinden kauren, atisen veya beyeren serisi bileşikleri veya beş halkalı pentasiklik siklokauren diterpenlerini oluşturacak şekilde düzenlenebilir. Fakat bu iyon veya eşdeğer ürün doğrudan bisiklik diterpenler serisinden oluşturulmaktadır. Bu serinin daha yüksek derecede oksitlenmiş üyelerinin daha sonraki modifikasyonu gibberellik asit gibi gibberellin (39) [61] bitkisinin büyüme hormonlarıyla ilgili bir moleküldür.

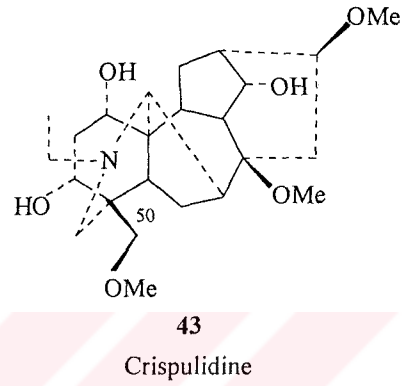
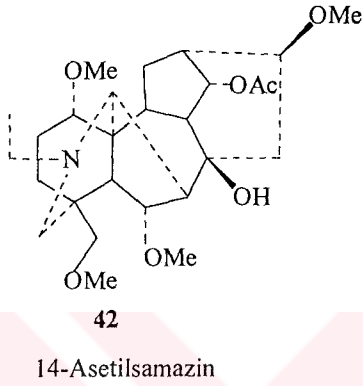
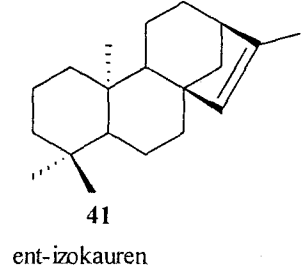
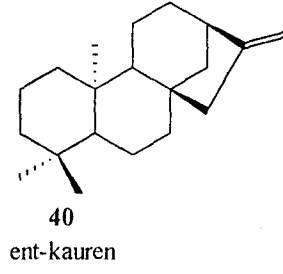
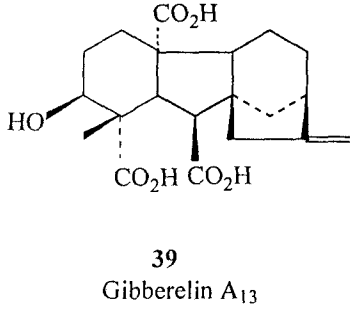
Sideritis türlerinde en yaygın diterpen olan kauren diterpenler bir tetrasiklik diterpendir. Kauren (40) diterpenler A,B, C ve D halkalarından oluşan ve genellikle 16 nolu karbon üzerinde ekzosiklik çifte bağ taşıyan yapılardır. Kauren iskeletinde çifte bağın 15-16 nolu karbonlar arasında yerleştiği de çok görülmüştür. Böyle kauren yapılarına izokaurenler (41) denir.

Ayrıca özellikle *Delphinium* ve *Aconitum* türlerinde yaygın olarak bulunan ve iskeletleri genel olarak kauren alkaloidleri ya da Aconitum Alkaloidleri olarak adlandırılan kauren diterpenler de vardır. *Delphinium uncatum*'dan elde edilen 14-asetilşamazin (42) [62], *Delphinium crispulum*'dan elde edilen crispudiline (43) [63]

bunlara örnek olarak verilebilir. Şekil 1.15 de tetrasiklik diterpenlere bazı örnekler verilmiştir.

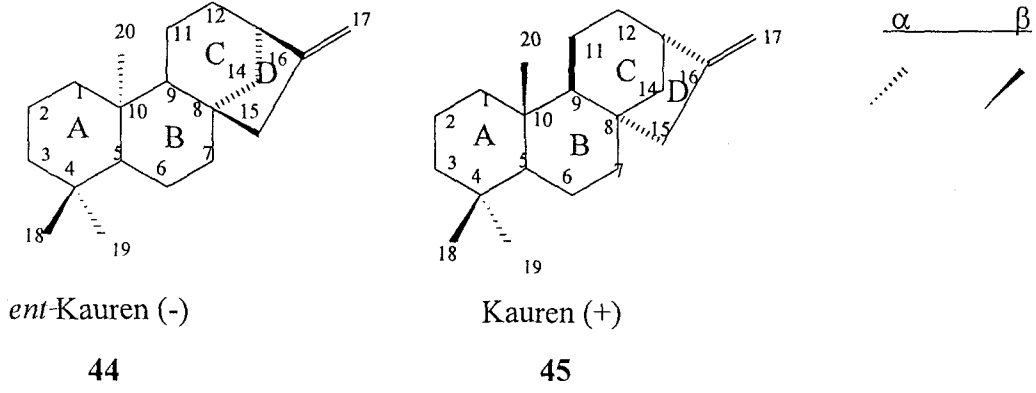
1.3.1.4.5.1 Kaurenler

Kauren diterpenlerin bitki içerisinde nasıl meydana geldiği konusunda ortaya atılan düşünceler şöyledir. Daha önce de belirtildiği gibi geranil-geranil pirofosfat kendi arasında düzenlenmeye uğrayarak diterpenleri oluşturabilir. Geranil-geranil pirofosfatın oluşturabileceği bir diterpen türü de tetrasiklik yapıdaki bir kauren iskeletidir (Şekil. 1.16). Kaurenler, tetrasiklik yapıda olan diterpenlerdir. Diğer diterpenler gibi onlar da 20 karbondan oluşmaktadırlar. Fakat kendilerine bağlı olan süstitüentlere göre içerdikleri karbon sayıları biraz artabilir. Diterpenler genelde 5 metil grubu içerir, fakat metil grublarının substitue olmasıyla 1-3'e düşebilir.

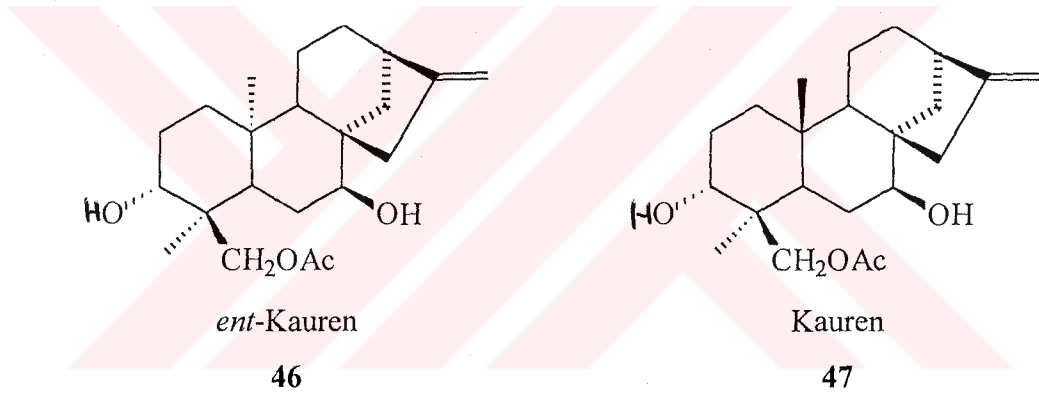


Şekil.1.15 Bazı Tetrasiklik diterpenler

Bir kauren iskeleti üzerinde adlandırmayı ve sübstitüentlerini inceleyelim. Tetra siklik bir molekül olan kauren iskeletinde numaralandırmaya Şekil. 1.16'da görüldüğü gibi A halkasından başlanır, sonra B halkası bitirilir, C ve D halkaları ile devam edilir. Metil grupları 18, 19 ve 20 nolu olacak şekilde numaralandırılır. Burada en önemli nokta 20 nolu karbonun önde veya arkada (düzlemin altında veya üstünde) olmasıdır. Eğer 20 nolu metil karbonu arkada (α) ise bu bileşik *ent*-Kauren, önde ise kauren olarak isimlendirilir.



Şekil.1.16 Kauren ve *ent*-Kauren iskeletleri



Şekil.1.17 Linearol'un *ent*-kauren ve kauren gösterilişi.

İki örnek üzerinde kaurenlerin adlandırılmasına bakacak olursak (Şekil 1.17). (46) nolu molekülün *ent*-3 β ,7 α -dihidroksi-18-asetoksikaur-16-en, (47) nolu molekülün ise 3 α ,7 β -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-ene olarak adlandırıldığını görürüz. Bu iki yapı arasındaki farkı incelediğimizde (46) nolu yapıdaki 20 nolu karbon arkada, yani α - pozisyonundadır. (47) nolu yapıda ise bu karbon β - pozisyonundadır. Dikkatlice bakılırsa (46) nolu yapıda 3 nolu karbondaki hidroksil grubu β , 7 nolu karbondaki hidroksil grubu ise α olarak okunmuştur. Halbuki, formüle bakıldığında bunun böyle olmadığı 3 nolu karbondaki hidroksilin gerçekte α , 7 nolu karbondaki

hidroksilin ise β olduğu kolaylıkla görülebilir. (47) nolu yapıya bakılırsa okunuşunda aynen gerçekte olduğu pozisyonunda olduğu görülür.

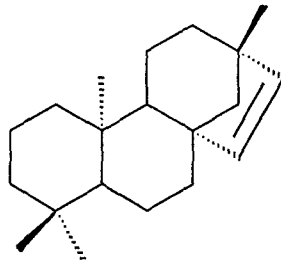
Eğer bir kauren iskeletinde 20 nolu karbon α - pozisyonunda ise o kauren yapısına *ent*-kauren adı verilir. β - pozisyonunda ise yapı kauren olarak adlandırılır. Ent-kauren yapıda halka üzerindeki süstitüentler her zaman bulunduğu konumun tersi konumla okunur.

Yine (46) nolu yapıya baktığımızda molekülde 2 adet metil grubu olduğu görülebilir. Aslında metil grubu 3'tür ama 18 nolu metil grubu yükseltgenerek asetoksi metilen haline dönüşmüştür. Yine literatürde kauren iskeletleri incelendiğinde görülmüştür ki, süstitüe gruplar genellikle 3,7 ve 18 nolu karbonlar üzerine yerleşir. Fakat bazı yapılarda 1, 13, 15 ve 17 nolu karbonlarda da süstitüe gruplara rastlanmıştır.

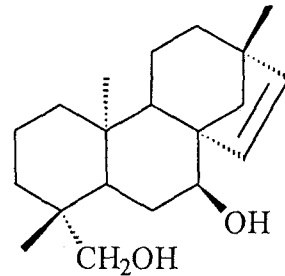
Aynı adlandırma kuralı labdane, pimarane ve beyerene yapıları için de geçerlidir.

1.3.1.4.5.2 Beyerenler

En basit beyeren diterpen olan stachene (48) [64] iskeleti hemen hemen diğer bütün beyeren yapılarında aynıdır. *Sideritis athoa* ve *Sideritis dichotoma*'dan elde edilen ent-7 α ,18-dihidroksibeyer-15-en (49) [20,51] Topçu ve grubu tarafından *Sideritis* türlerinden elde edilmiştir.



48
Stachene



49
ent-7,18-dihidroksibeyer-15-e

Şekil 1.18 Beyeren Diterpenler

2.DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Materyal

2.1.1. Bitkisel Materyal

Sideritis lycia bitkisi Antalya-Kemer yolu 40. kilometre Göynük çayı kenarından 20 Haziran 2001 tarihinde toplandı. (ESSE 10143)

Sideritis leptoclada bitkisi Muğla-Fethiye arasında Göcek mevkiinden 25 Haziran 2001 tarihinde toplandı. (ESSE 10616)

Bitkiler Prof.Dr. Gülendam TÜMEN tarafından teşhis edildi ve birer örnekleri Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumuna konuldu.

2.1.2. Kimyasal Materyal

Kolon kromatografisi için; silikajel 60G (Kieselgel 60G 0.063-0.200, Merck) ve Sephadex LH -20 (Pharmacia), İTK ve Preparatif İTK için silikajel kaplı Alüminyum plaklar (DC alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck) ve plaklar için Silikajel 60G ile Silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck) kullanıldı.

Saflaştırma ve ayırma işlemlerinde; Hekzan, Kloroform, Diklorometan, Eter, Benzen, Aseton, Etil Asetat ve Metanol kullanıldı.

Asetilleme için; Piridin ve asetik anhidrid kullanıldı.

2.2 YÖNTEM

Bitki kimyası çalışmalarında izlenen yöntem aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Bitkilerin çiçeklenme döneminde toplanması ve teşhisi.
- Bitkilerin gölgede kurutulması ve toz edilmesi.
- Bitkilerin uygun çözücülerle ekstraksiyonu.
- Hazırlanan ekstrelerden çeşitli kromatografik (kolon, ince tabaka ve preparatif ince tabaka, HPLC) yöntemlerle kimyasal organik maddelerin izolasyonu.

- Elde edilen maddelerin çeşitli spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, X-ışınları) yapılarının tayini.

- Gerek bitki ekstralarının gerekse ekstralardan elde edilen saf maddelerin aktivite (antibakteriyel, antiviral, antifungal, sitotoksik, antitümer v.b.) tayini.

2.2.1. Ekstraksiyon

2 türe ait toplanan bitkilerin gövde kısımları gölgede kurutulduktan sonra toz haline getirildiler. Büyük cam kavanozlarda üç günde bir süzülme koşuluyla uygun çözücülerde iki hafta masere edildi. Birleştirilerek kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstralardan ham ekstraktlar elde edildi.

1.5 kilo kuru *Sideritis lycia* bitkisinin önce hekzan sonra da aseton ekstresi hazırlandı 25 gram hekzan, 30 gram aseton ekstresi elde edildi.

2 kilo kuru *Sideritis leptoclada* bitkisinin önce hekzan sonra da aseton ekstresi hazırlandı 20 gram hekzan, 43 gram aseton ekstresi elde edildi.

2.2.2. Kromatografi

2.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi, elde edilen ekstraları fraksiyonlarına ayırmak için kullanıldı.

Elde edilen her bir ekstre bir miktar hekzan-kloroform karışımında çözüldü ve 0.040-0.060 (230-400 mesh E. Merck) parçacık büyüklüğüne sahip silikajel 60G (Merck 9385) çözeltilere ilave edildi. Karışımların çözücüsü uçurulduktan sonra homojenliği sağlamak amacı ile ekstre ile karıştırılmış silikajel iyice kurutuldu. Ekstrelerin miktarlarına bağlı olarak seçilen kolonların 2/3' si aynı tip silikajelle doldurulduktan sonra hazırlanan ekstralar kolonların üst kısmına ilave edildi. Yıkamaya hekzan ile başlandı ve giderek artan oranlarda kloroform ilave edildi. Kloroform miktarı %100'e ulaştıktan sonra aseton ilave edilmeye başlandı, aynı şekilde aseton miktarı %100'e ulaşıncaya kadar metanol ilave edildi. Metanol miktarı %100'e ulaşıncaya kadar yıkama işlemine devam edildi. Elde edilen fraksiyonların

miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan aynı şekilde yararlanıldı.

2.2.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

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

2.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel kaplı alüminyum plaklar miktarı az olan fraksiyonları ayırmak için kullanıldı. Miktarı fazla olan (30 mg'dan fazla) fraksiyonları ayırmak için preparatif ince tabaka kromatografisi (prep İTK) kullanıldı. Bunları hazırlamak için 100g silikajel 60 G ve 50g silikajel 60 HF₂₅₄ absorbanları bir balon içerisinde 300 mL distile su ile homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Karışım iyice homojen olduktan sonra CAMAG cam plak çekme aleti ile 0.5 mm'lik 20 cm x 20 cm ebatındaki camlara 0.5mm kalınlığında kaplandı. Oda sıcaklığında kurutulan cam plaklar 1 saat süre ile etüvde 105 °C'de aktive edildi. Karışım halde bulunan fraksiyonlar miktarlarına göre (1 cam plağa ortalama 15-20 mg) cam plaklara tatbik edildiler ve uygun çözücü sistemleri ile bileşenlerine ayrıldılar. UV (254 nm) ışık altında maddelere ait bantlar işaretlendi ve kazınarak erlenlere aktarıldı. Uygun çözücü ile erlende 15-30 dakika bekletilen maddeler süzülerek alındı ve çözücüleri uçurularak saflaştırıldılar. Bu işleme tüm maddeler saflaştırılana kadar devam edildi.

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

2.3. Spektroskopik Yöntemler

2.3.1. UV Spektrofotometresi

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

2.3.2. IR Spektrofotometresi

Saf olarak elde edilen maddelerin fonksiyonel grupları belirlemek amacı ile IR spektrumları alındı, bunun için kloroformdaki çözeltilerinden Perkin-Elmer Model 983 aleti kullanıldı.

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

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

2.3.4. Kütle Spektroskopisi (MS)

Maddelerin kütle spektrumları VG Zabspec (Micromass) aletinde alındı. Başlıca EI-MS, HR-MS tekniklerinden yararlanıldı.

2.3.5. Erime Noktası Tayini

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

2.4. Kullanılan Belirteçler

Terpenleri belirlemek amacı ile serik sülfat çözeltisi kullanıldı.

2.4.1. Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması

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

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

2.5. Uygulanan Kimyasal Reaksiyonlar

2.5.1. 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 bir kaç kez yıkandı ve kurutulduktan sonra İTK ile kontrol edildi.

2.5.2. Yükseltgenme

1.0g (2.7 mmol) linearol 50 mL'lik dibi yuvarlak bir balonda 15 mL'lik asetik asitte çözüldü. Oda sıcaklığında magnetik olarak karıştırılan çözeltiliye 20 mL asetik asit ve 2 mL suda çözülmüş 0.54 g (5.4 mmol) CrO₃ damlatma hunisi vasıtasıyla ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 saat karıştırılan çözeltiliye 40 mL su ilave edilerek (2x20 mL) kloroformla ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar önce doymuş NaHCO₃ çözeltisiyle ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Ham ürün kloroform-aseton (3:7) çözeltisinden ince tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

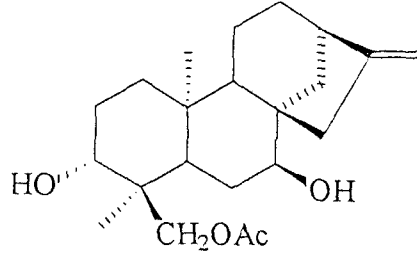
2.6 BULGULAR

2.6.1 *Sideritis lycia*'dan Elde Edilen Bileşikler

S. lycia bitkisinden 8 bilinen diterpen bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları linearol (1), isolinearol (2), sidol (3), isosidol (4), siderol (5), sideridiol (6), foliol (7) ve 7-epicandiciol (8) olarak belirlendi.



2.6.1.1. Linearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en)



Linearol (*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en) (1)

Beyaz iğne şeklinde kristaller halinde 300 mg olarak 85 CH₂Cl₂:15 Aseton çözücü sisteminde izole edilen bileşiğin erime noktası 201-205°C olarak bulundu.

IR spektrumunda (Şekil 2.1), 3445 ve 3400 cm⁻¹'de hidroksil ve 1717 cm⁻¹'de karbonil, 1655 ve 875 cm⁻¹ CH gerilme titreşimleri gözlemlendi.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.2), iki metil sinyali 0.77 ve 1.05 ppm'de singletler halinde ve bir asetil grubunun metil sinyali 2.09 ppm'de yine singlet halinde gözlemlendi. 4.79 ve 4.82 ppm'de genişlemiş singletler halinde gözlenen olefinik proton çifti molekülde eksosiklik bir metilen grubunun varlığına işaret etti. Ayrıca oksijene komşu bir metilen çiftinin varlığı 3.99 ve 4.07 ppm'de ($J=11.5$ Hz)'lik AB protonları ile gözlemlenmiş ve asetil grubuna komşu olduğu kimyasal kaymasıyla anlaşıldı. Oksijene komşu olduğu düşünülen metin protonları 3.61 ppm'de triplet ($J=2.5$ Hz) ve 3.53 ppm'de ($J=7.5$ ve 9 Hz) dubletin dubleti olarak gözlemlendiler. Spin-decoupling deneyleri ve dreiding model çalışmalarının sonunda etkileşim sabitlerine dayanarak 3.61 ppm'deki sinyalin H-7 α ve 3.53 ppm'deki sinyalin H-3 β 'ya ait olduğu saptanarak moleküldeki iki hidroksil grubunun yerleri stereokimyası ile belirlenmiştir.

APT (Attached Proton Tecnic) tekniğiyle alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.3) üç metil, ikisi oksijene komşu beş metin, biri eksosiklik ve biri oksijene komşu olmak üzere dokuz metilen ve beş kuarterner karbon atomundan ibaret 22 karbon gözlemlenmiştir. Kuarterner karbonlar biri asetil, biri eksosiklik metilen ve üç alifatik karbondan oluşmaktadır. Sekonder hidroksil taşıyan metin karbonları 76.84 ve 72.21 ppm'de gözlemlendi.

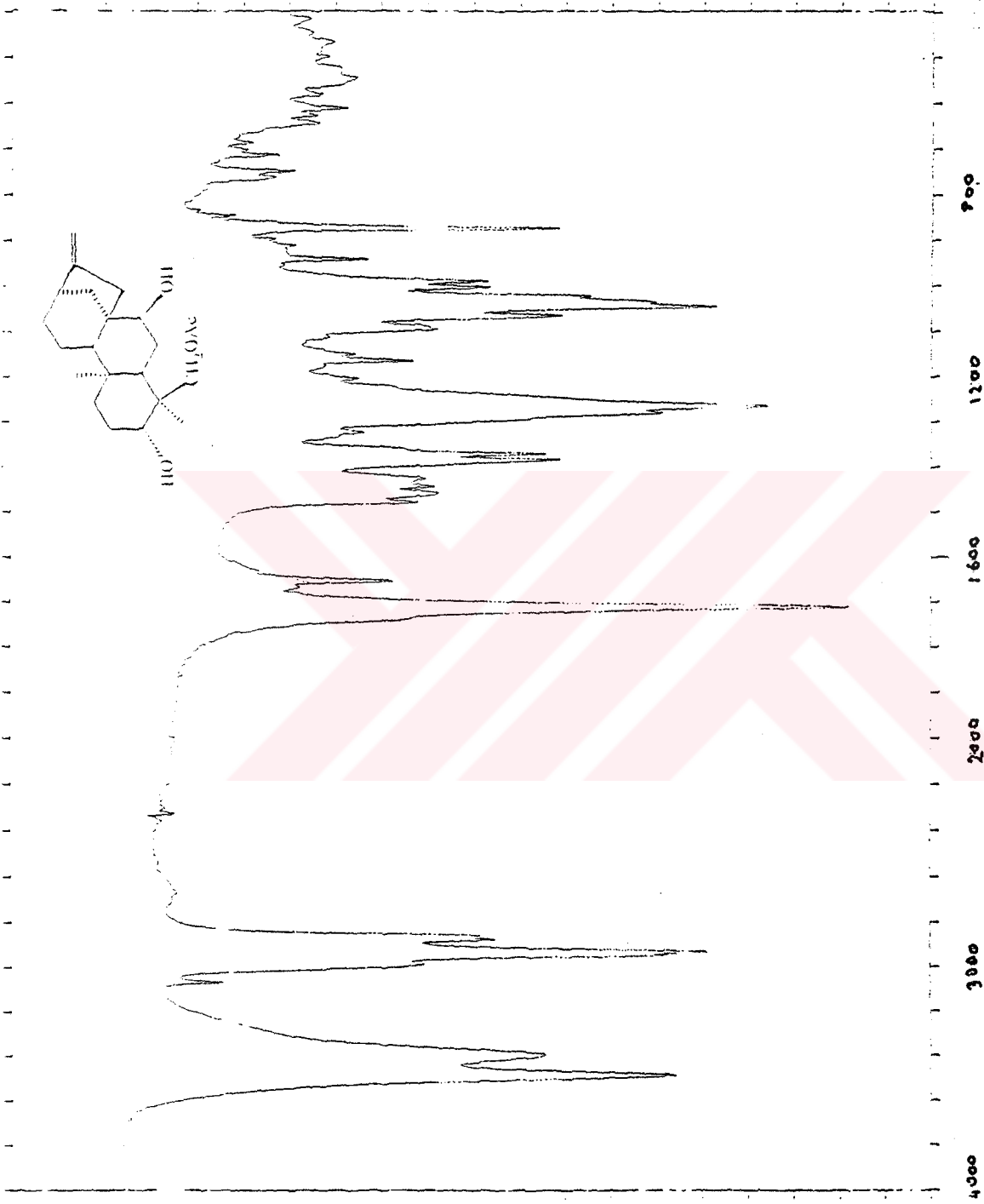
HETCOR spektrumuyla (Şekil 2.4) birincinin C-7'ye, ikincinin C-3'e ait olduğu anlaşılmıştır. Asetoksimetilen karbonu ise 66.01 ppm'de izlenirken, metil

karbonları yine karbon-hidrojen korelasyonu ile 11.91 (C-19) ve 17.93 ppm'de (C-20) gözlemlendi. Asetil metil karbonu 21.15 ppm'de, asetil karbonil karbonu ise 171.823 ppm'de izlendi. Ekzosiklik metilen karbonu 103.55 ppm'de, bunun kuaterner karbonu ise 154.95 ppm'de gözlemlendi.

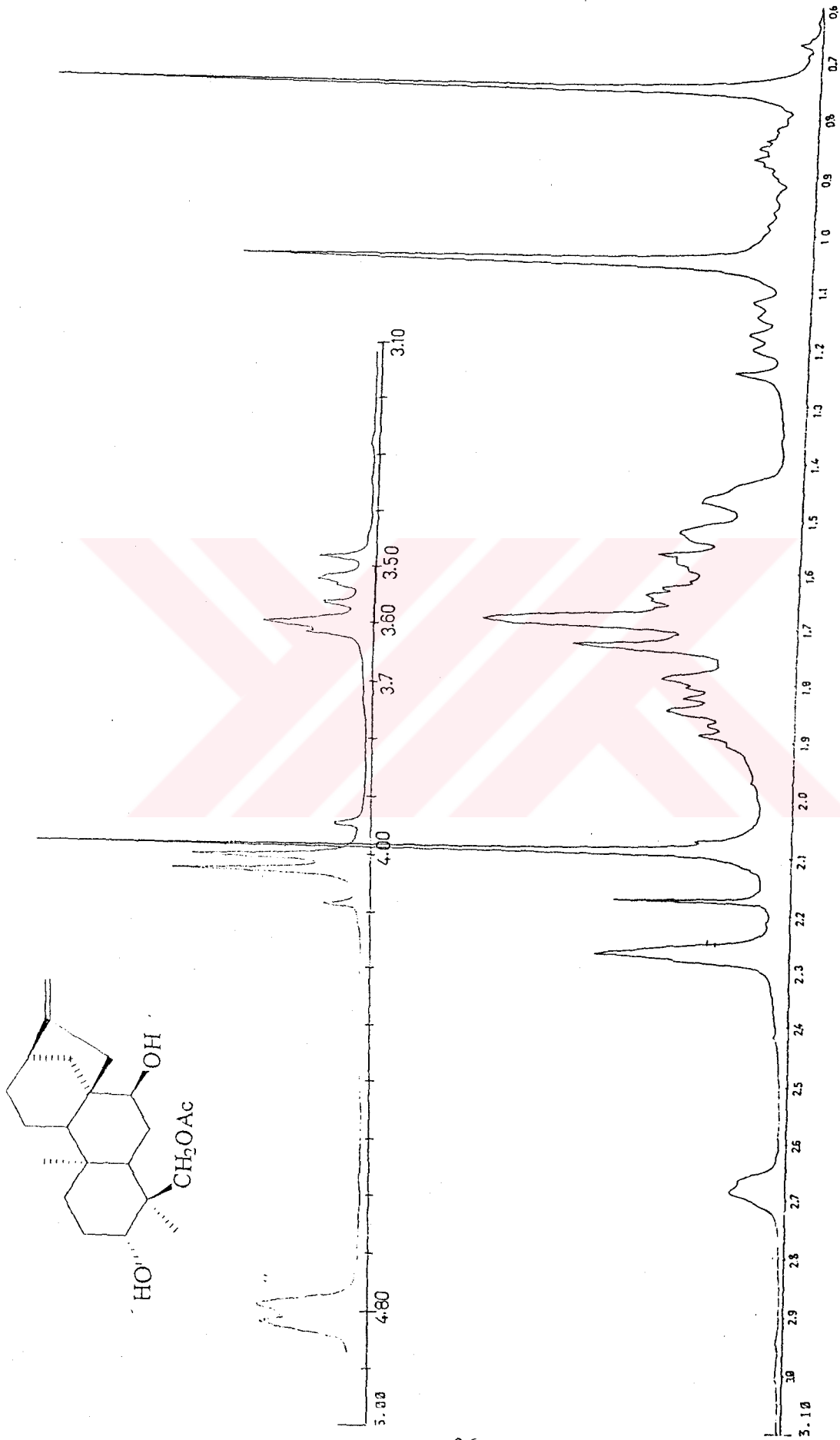
COLOC spektrumu (Şekil 2.5) yardımıyla C-17 protonları ile C-15 ve C-13 üç bant uzak etkileşim göstermiş ve böylece C-15 karbon ve protonları kesin olarak belirlendi.

Alınan EI-MS (Electron Impact) kütle spektrumunda (Şekil 2.6), bileşiğin molekül ağırlığının m/z 362.2 olarak bulunması maddenin $C_{22}H_{34}O_4$ kapalı formülüne karşılık geldiğini kanıtladı. Maddeden bir molekül H_2O çıkışı m/z 342.2'de ikincil molekül H_2O çıkışı ise m/z 326.2, yine moleküler pikten asetat grubunun kopması m/z 302.2 piki izlendi.

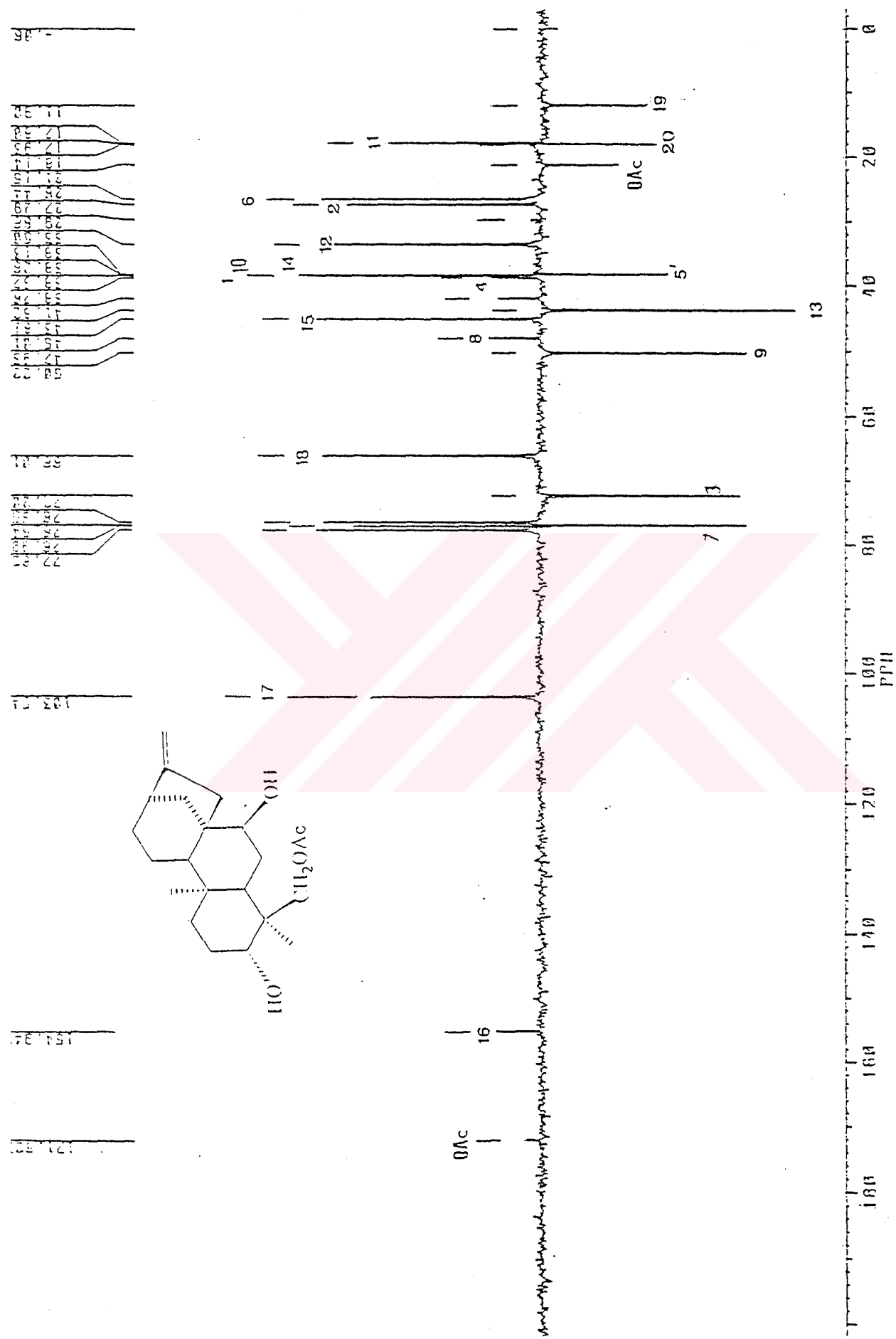
Tüm spektral verilere dayanarak bileşiğin daha önce de bazı sideritis türlerinden [65-67] elde edilmiş olan *linearol* (*ent-3 β* , *7 α -dihidroksi-18-asetoksikaur-16-en*) olduğu saptanmıştır.



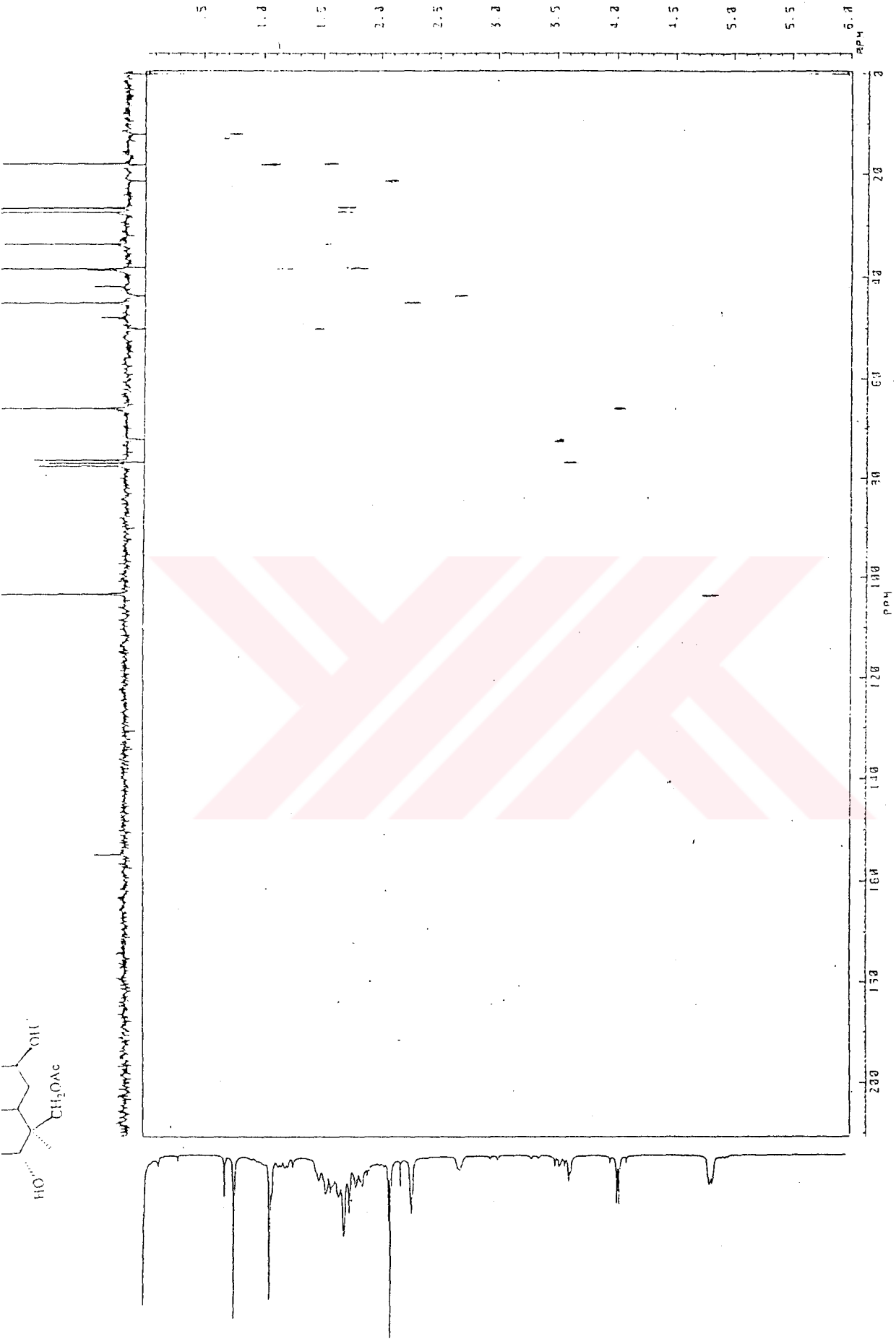
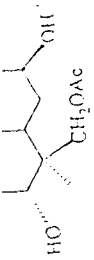
Şekil 2.1 Linearol Bilesiğinin IR Spektrumu (CHCl₃)



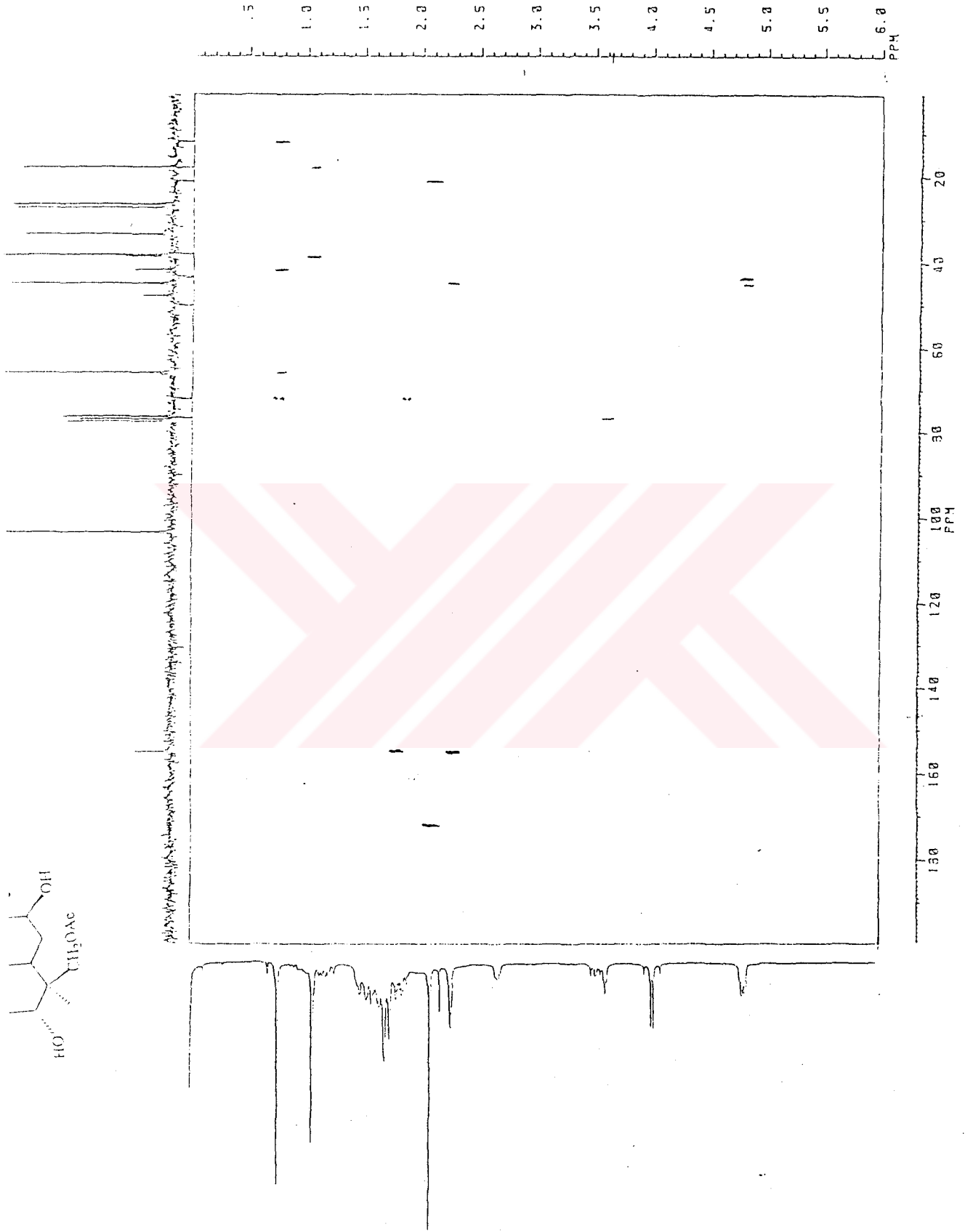
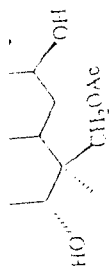
Şekil 2.2 Linearol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



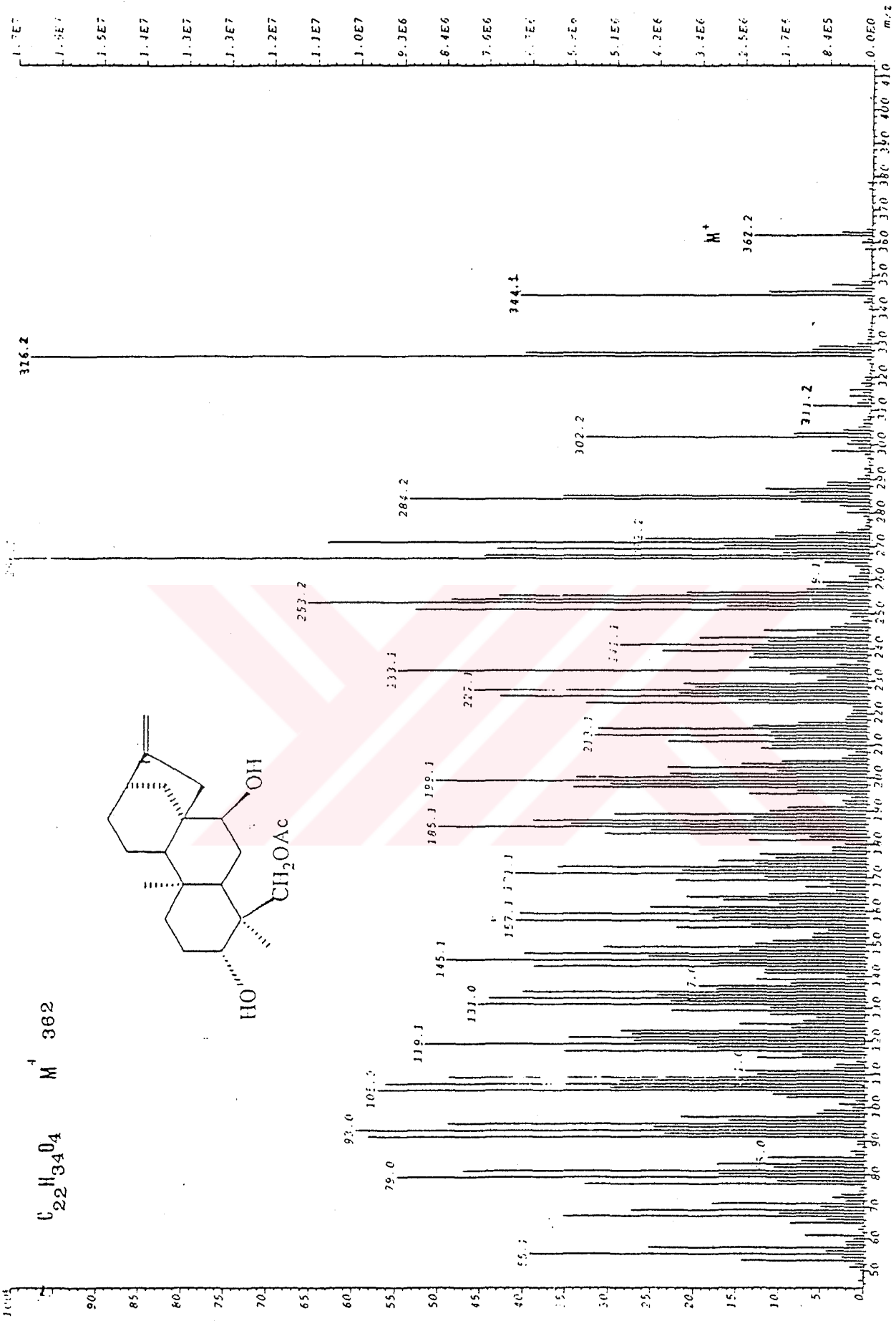
Şekil 2.3 Linearol Bileşinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.4 Linearol Bileşiminin HETCOR Spektrumu (CDCl₃)

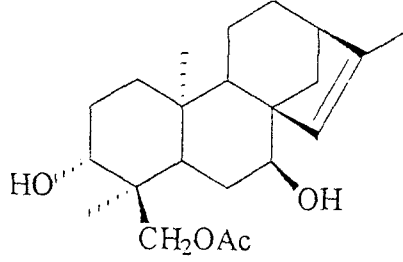


Şekil 2.5 Linearol Bileşiminin COLOC Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.6 Linearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

2.6.1.2 İsolinearol (*ent*-3 β , 7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en)



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

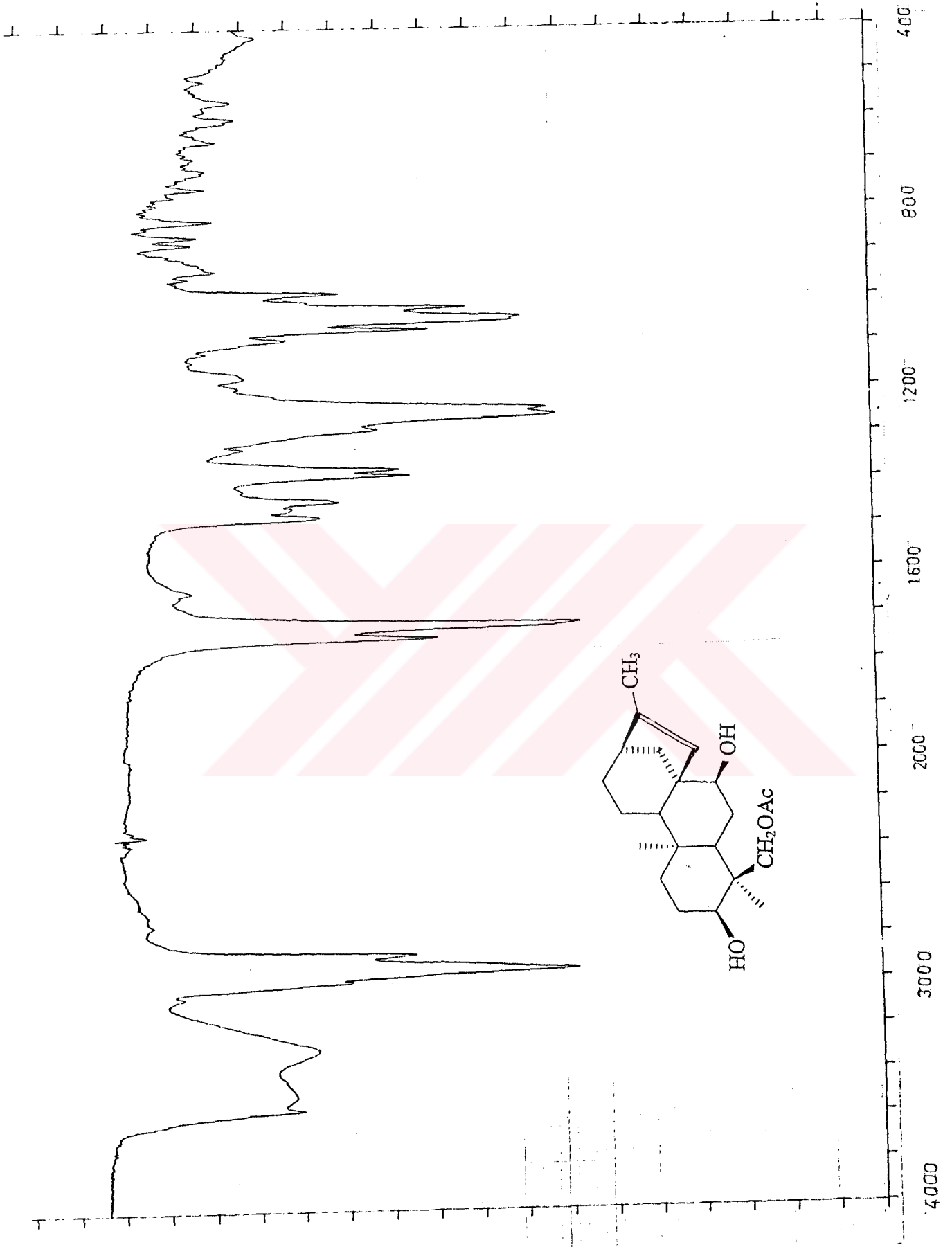
Bileşik 80 CH₂Cl₂:20 Aseton çözücü sisteminde 25 mg olarak edildi.

Bileşiğin alınan IR spektrumunda (Şekil 2.7) 3300 ve 3420 cm⁻¹ de hidroksil, 1720 cm⁻¹ de karbonil 1680-850 cm⁻¹ de ise doymmuşluk bantları gözlenmiştir.

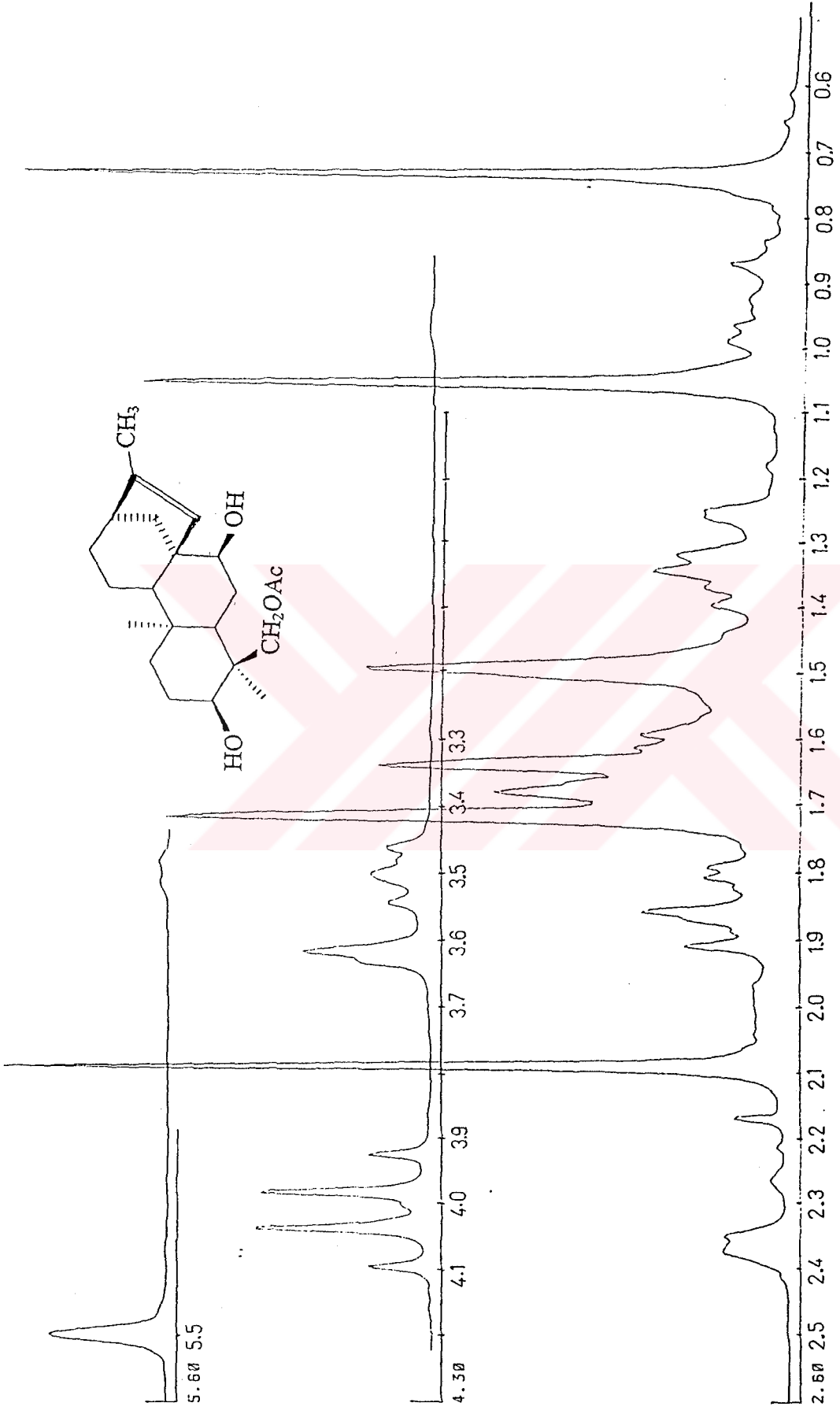
¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.8) iki metil sinyali 0.76 ppm ve 1.07 ppm'de singletler halinde gözlenmiştir. 5.50 ppm'de gözlenen genişlemiş singlet karakteristik H-15 olefinik protonun varlığına işaret etmiş, 1.73 ppm'de izlenen C-16 metili de bunu desteklemiştir. H-13 protonu ise 2.35 ppm'de multiyet olarak gözlenmiştir. 3.50 ppm'de gözlenen (J=10Hz) lik dupleti oksijene komşu bir proton olduğunu göstermiştir. Kimyasal kayması ve etkileşme sabiti ise bu protonun C-3'deki hidroksile komşu proton olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde 3.62 ppm'de (J=3Hz) lik triplet de C-7 de bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmektedir. Normalde 2.98-3.32 ppm civarlarında gözlenen C-18'e ait metilen protonları bu aralıklarda gözlenememiştir. Fakat 3.95 ve 4.07 ppm'de izlenen AB sistemi protonları bir metilen grubunun varlığına işaret etmiştir. Kimyasal kayması ve 2.09 ppm'deki metil sinyali C-18 de bir asetil grubunun varlığını göstermiştir.

EI-MS spektrumunda (Şekil 2.9) C₂₂H₃₄O₄ Kapalı formülüne karşılık gelen moleküler iyon piki m/z 362.6 olarak izlenmiştir. Molekülden bir su çıkışını gösteren iyon piki [M⁺-H₂O] 344.5, ikinci su çıkışı [M⁺-H₂O] 326.5 ve bir asetil çıkışı [M⁺-OAc] 302.5 de gözlenmiştir.

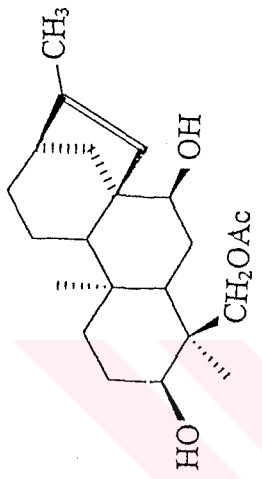
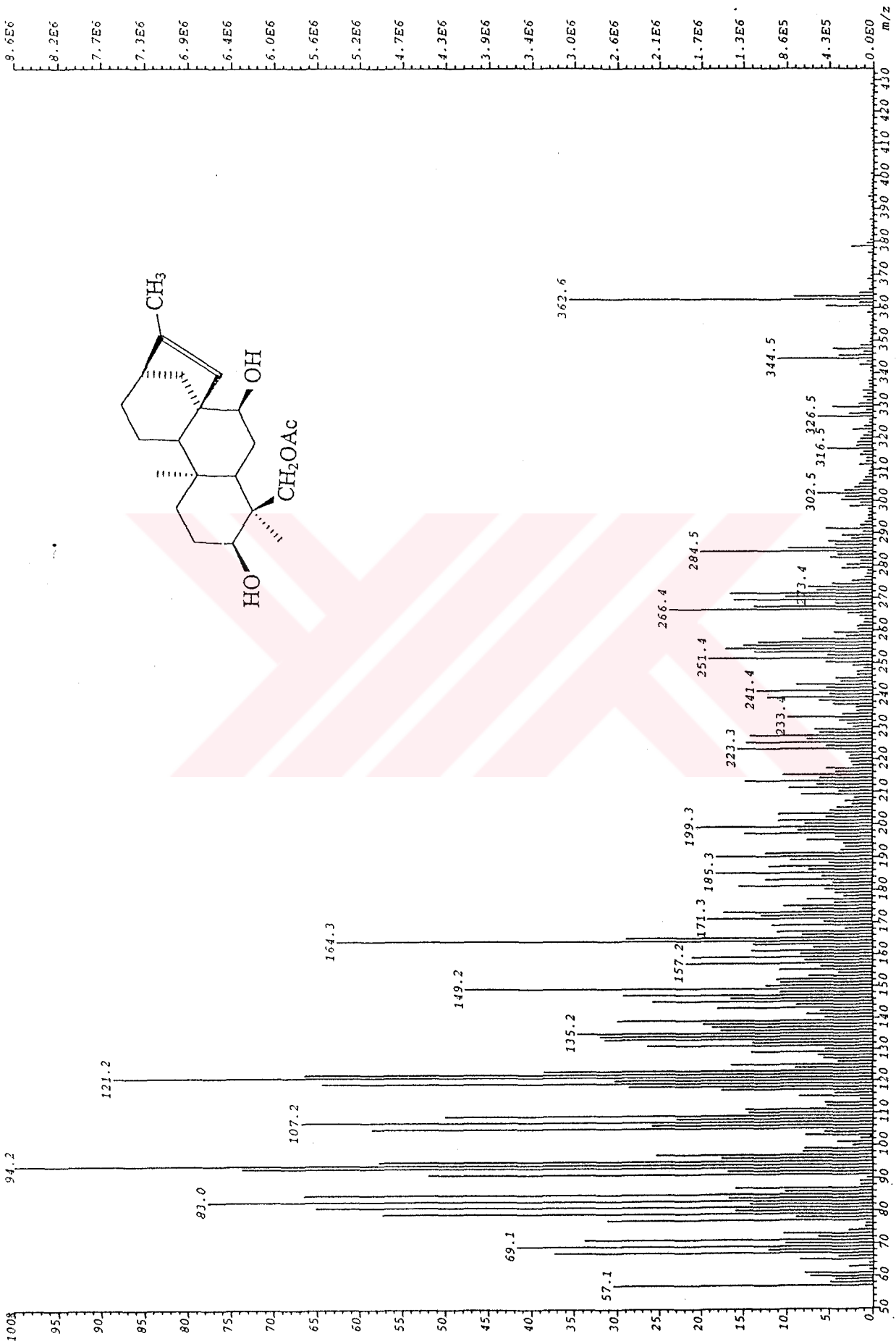
Bütün bu veriler ışığında bileşiğin daha önceden de bilinen *ent*-3 β , 7 α -dihidroksi,18-asetoksi kaur-15-en olarak isimlendirilen ve bu çalışmada elde edilen linearol bileşiğinin bir izomeri olan isolinearol olduğu belirlenmiştir[67-69].



Şekil 2.7 Isolinearol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl₃)

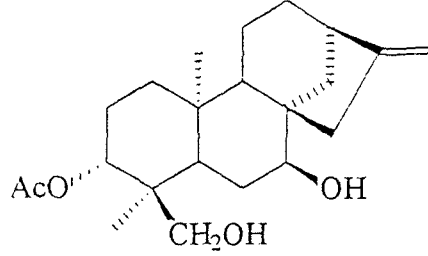


Şekil 2.8 İsolinearol Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.9 İsolinearol Bileşiminin EI-MS Spektrumu

2.6.1.3. Sidol (*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)



Sidol (*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-16-en) (3)

Bileşik 80 CH₂Cl₂:20 Aseton çözücü sisteminde 15 mg olarak elde edildi.

Bileşiğin alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 2.10), iki metil sinyali 0.68 ve 1.08 ppm'de ve bir asetil metili 2.08 ppm'de singletler halinde gözlemlendi. Önceki bileşiklerde olduğu gibi ekzosiklik metilen protonları 4.80 ve 4.82 ppm'de genişlemiş singletler halinde gözlenirken, bir hidrosimetin protonu 3.62 ppm'de triplet ($J = 3$ Hz) halinde gözlemlendi. Asetil grubuna komşu olduğu düşünülen metin proton sinyali ise 4.90 ppm'de dubletin dubleti ($J = 5$ Hz ve 11Hz) şeklinde gözlemlendi. Bir hidrosimetilen proton çifti ise 2.97 ve 3.32 ppm'de ($J=12$ Hz)'lik dubletler halinde gözlemlendi. Spin-decoupling tekniği ile protonlar arasındaki etkileşim izlenerek asetil grubunun C-3'de, sekonder hidroksil grubunun ise C-7'de yer aldığı belirlendi. Spin-decoupling deneyinde (Şekil 2.11) 1.86 ppm'deki multiplentin ışınlanmasıyla 4.90 ppm'deki dublet dubletin ($J = 5$ ve 11.2 Hz, H-3) sigletere dönüşmesi her iki C-2 protonunun 1.86 ppm civarında yer aldığını göstermiştir. 2.68 ppm'deki multiplentin ışınlanmasıyla ise 1.17 ppm'deki pikin dublete dönüşmesi sonuncunun H-12 olduğu belirlendi.

APT tekniğiyle alınan ¹³C NMR spektrumunda (Şekil 2.12), beş metin, dokuz metilen, beş kuarterner karbon sinyali izlenmiştir. metin karbonlarından 74.50 ve 76.90 ppm'de gözlenen ikisi moleküldeki mevcut sekonder hidroksil ve asetil gruplarının varlığını doğrularken, hidrosimetilen grubunun karbonu 64.14 ppm'de açıkça gözlemlendi. Kauren iskeleti için karakteristik olan ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise 103.64 ve 153.90 ppm'de gözlemlendi.

Alınan kütle spektrumunda (Şekil 2.13) (EI-MS) moleküler pik m/z 362'de gözlemlenmiş, H₂O çıkışları m/z 344 ve 326'da, asetil grubunun çıkışı ise m/z 302'de

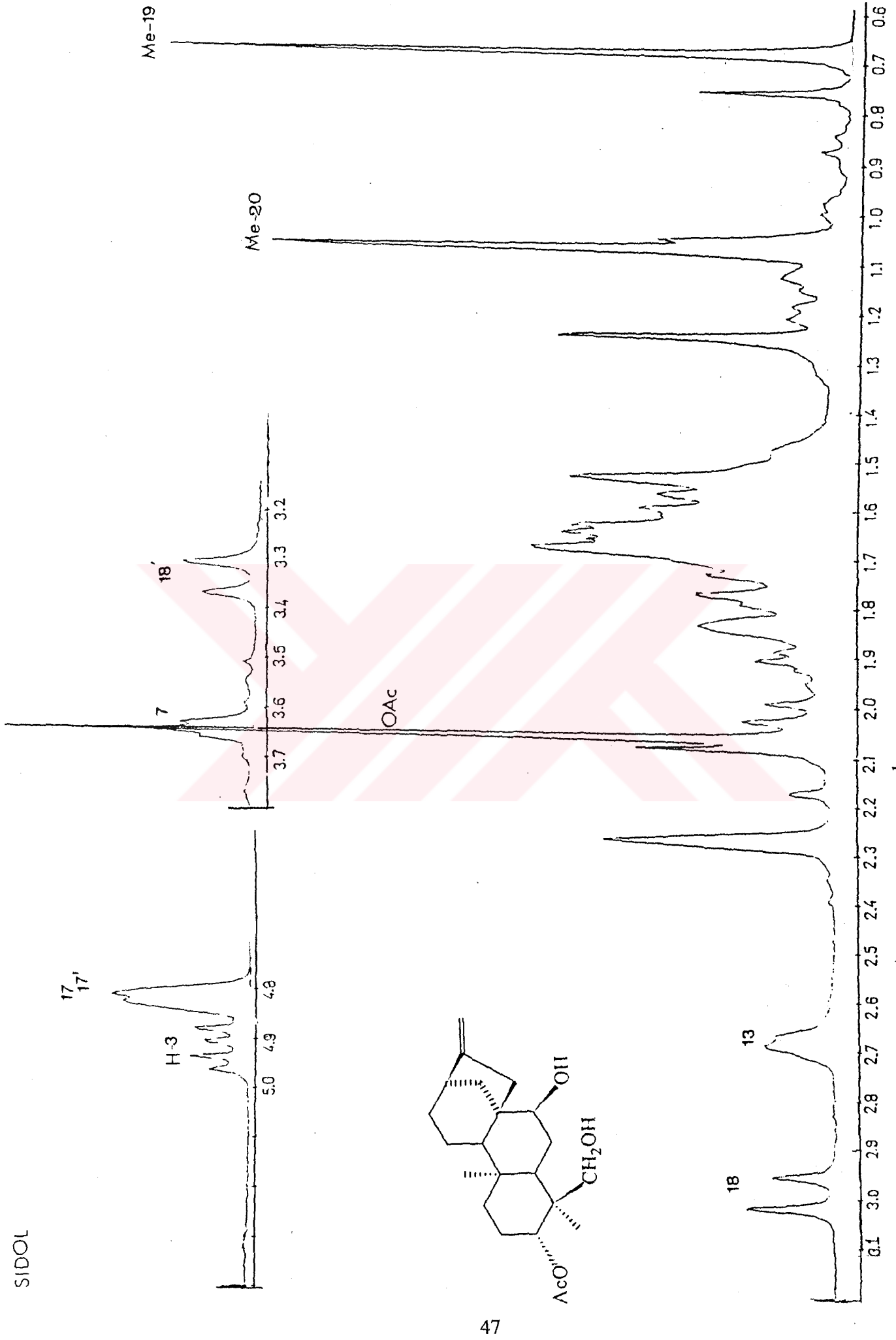
izlenmiştir. m/z 254.3'de izlenen temel pik (M-2H₂O-OAc) çıkışına karşılık gelmektedir.

Bileşiğin alınan HRMS Spektumunda (Şekil 2.14) moleküler iyon pikinin C₂₂H₃₄O₄ kapalı formülüne karşılık gelen 362.2464 olduğu görülmüştür.

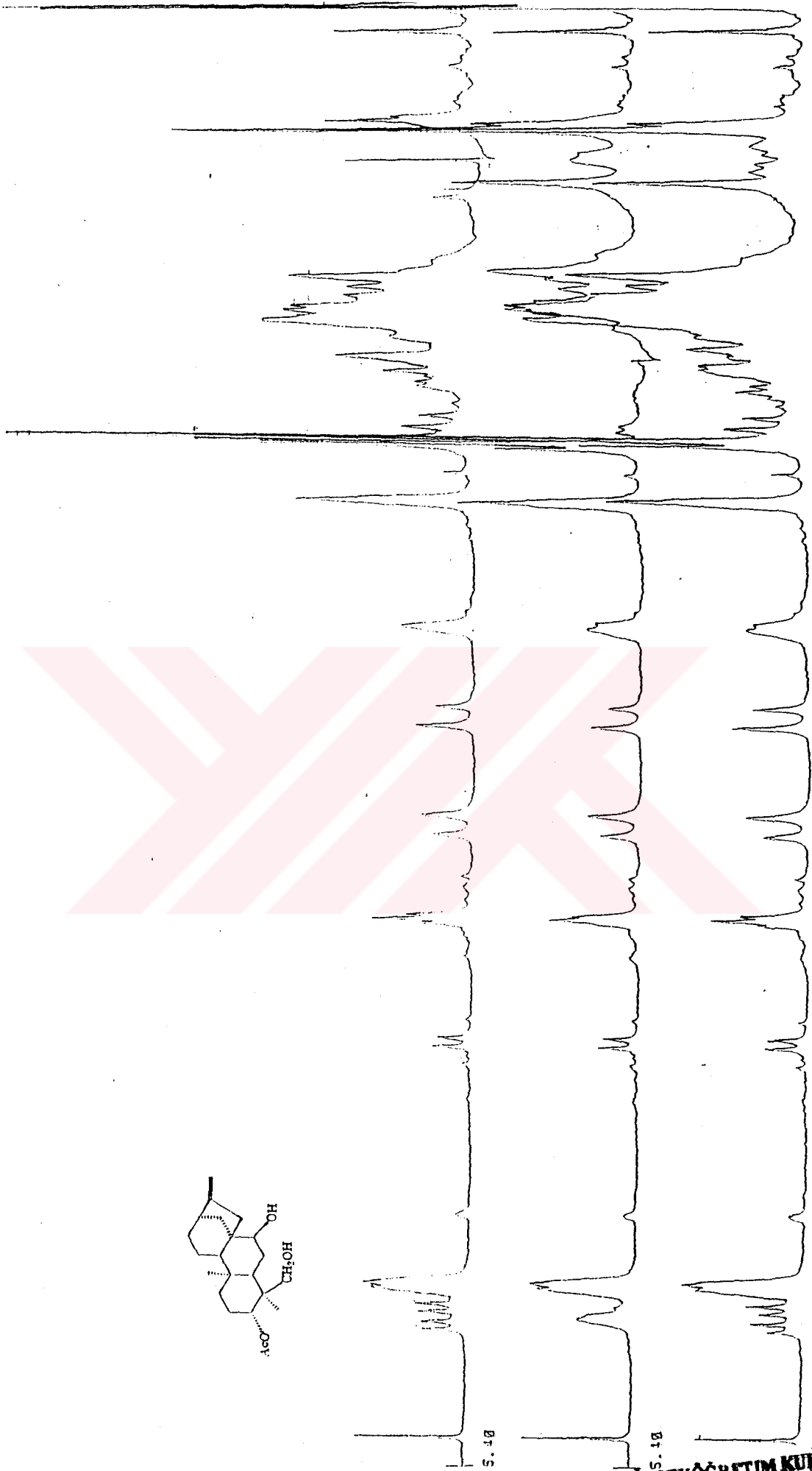
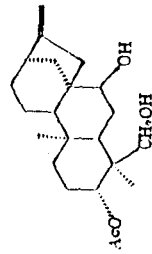
Bütün bu spektral verilere dayanarak bileşiğin *Sidol* adıyla bilinen *ent*-3 β -asetoksi, 7 α , 18 -dihidroksikaur-16-en olduğu belirlendi [65-67,70].



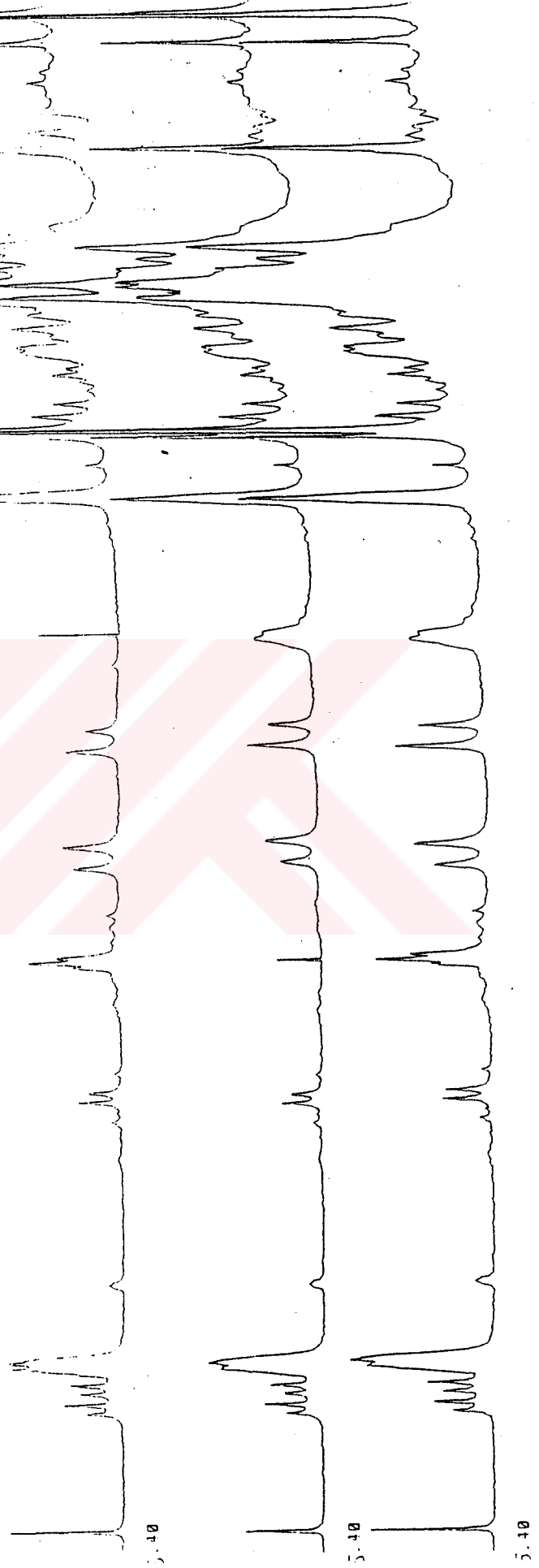
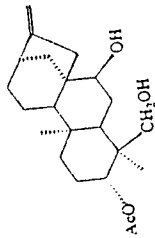
SIDOL



Şekil 2.10 Sidol Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



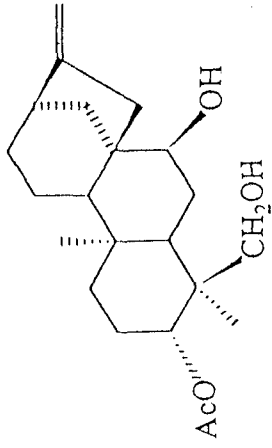
Şekil 2.11 Sidol Bileşiminin Spin-decoupling Spektrumu (CDCl₃)



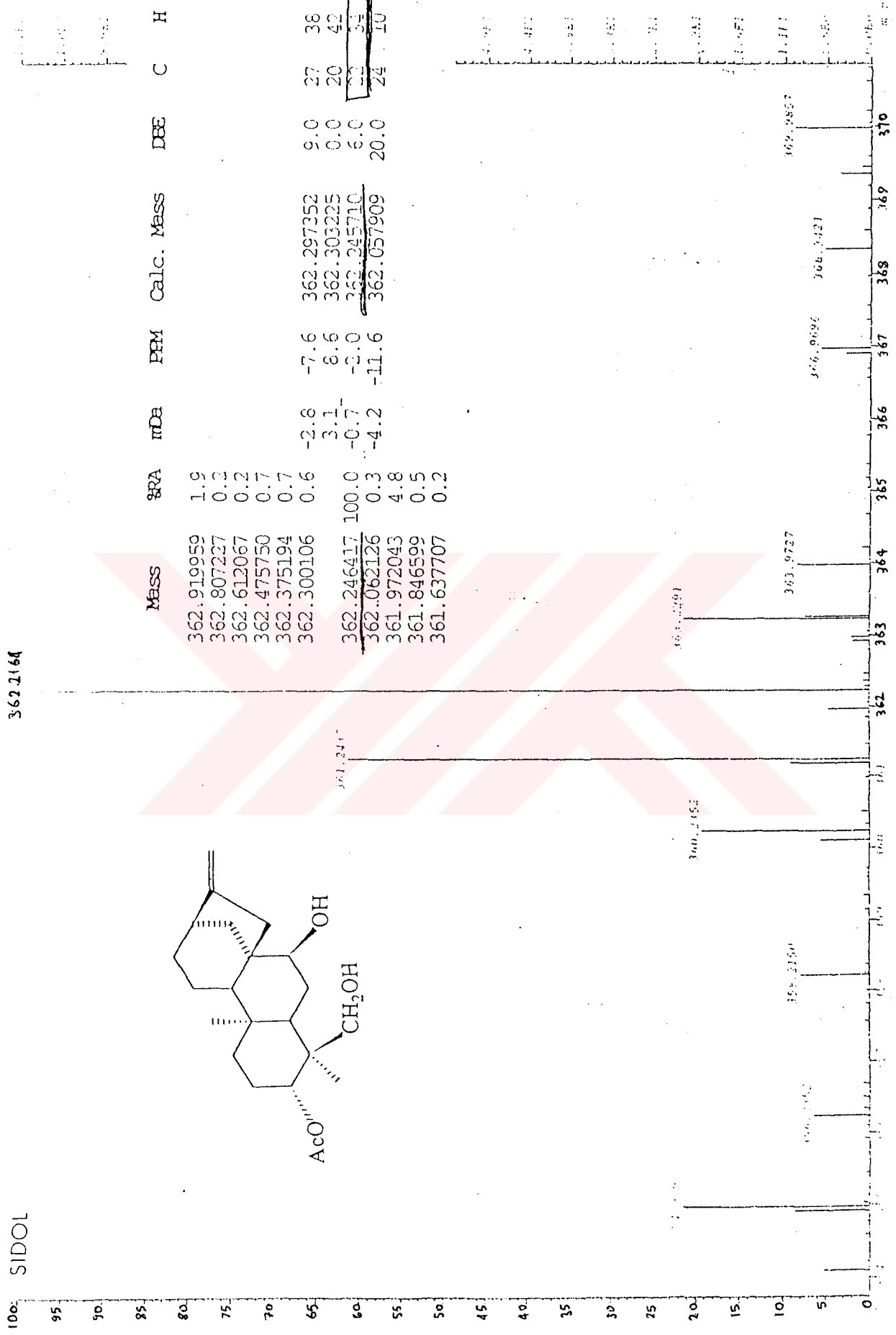
Şekil 2.11 Sidol Bileşiminin Spin-decoupling Spektrumunun Devamı (CDCl₃)

362.2164

SIDOL

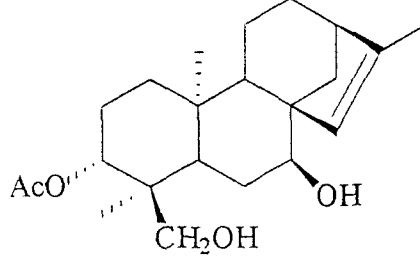


Mass	RA	mDa	PM	Calc. Mass	DBE	C	H	O
362.919959	1.9							
362.807227	0.2							
362.612067	0.2							
362.475750	0.7							
362.375194	0.7							
362.300106	0.6	-2.8	-7.6	362.297352	9.0	27	38	
		3.1	8.6	362.303225	0.0	20	42	5
362.246417	100.0	-0.7	-2.0	362.245710	6.0	22	34	2
362.062126	0.3	-4.2	-11.6	362.057909	20.0	24	30	2
361.972043	4.8							
361.846599	0.5							
361.637707	0.2							



Şekil 2.14 Sidol Bileşiğinin HRMS Spektrumu

2.6.1.4 İsosidol (*ent*-3 β asetoksi, 7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)



İsosidol (*ent*-3 β asetoksi, 7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) (4)

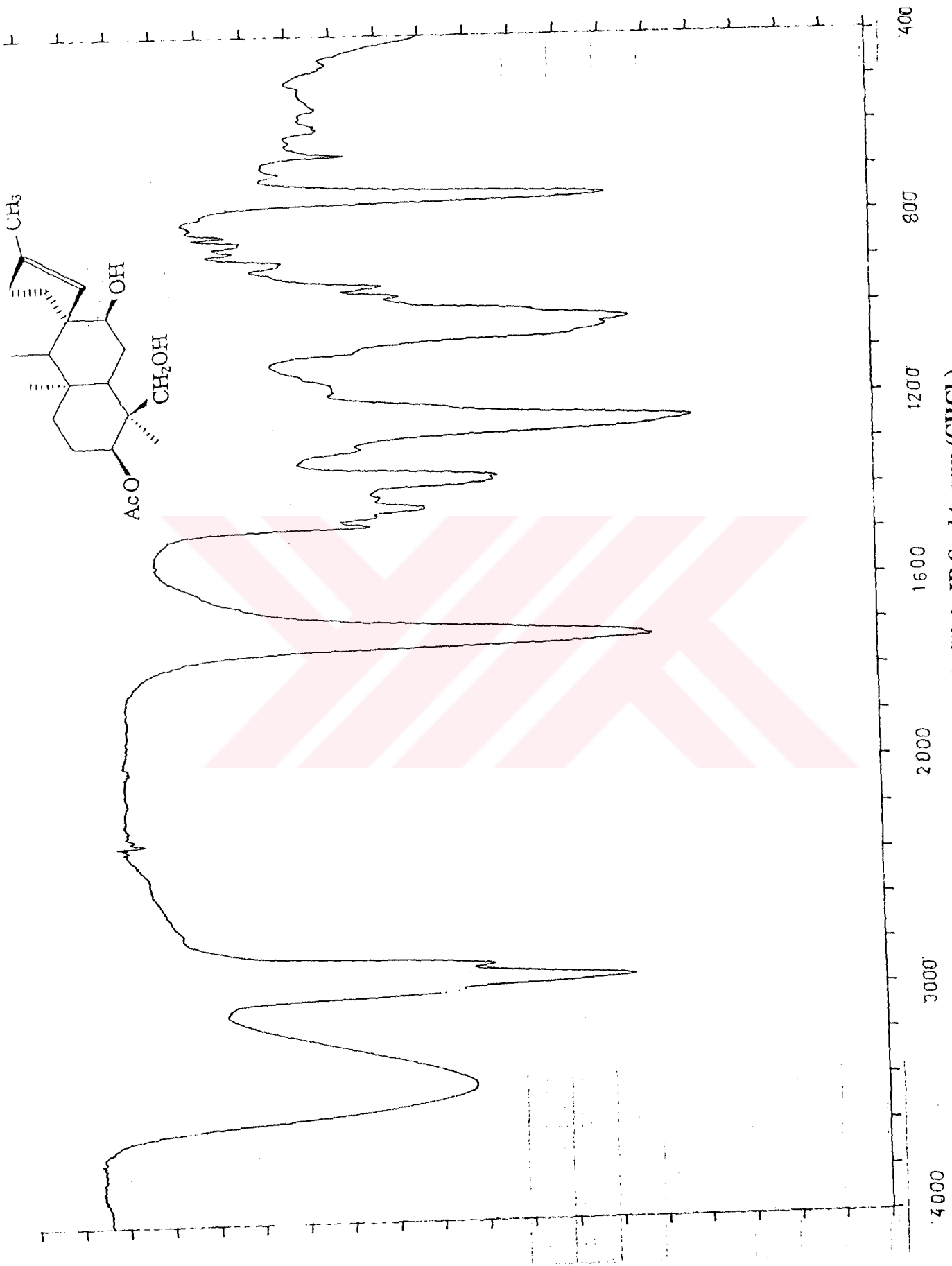
Bileşik 85 CH₂Cl₂:15 Aseton çözücü sisteminde 35 mg olarak elde edildi.

Bileşiğin alınan IR spektrumunda (Şekil 2.15); hidroksil bantları 3400-3000 cm⁻¹ de, karbonil bandı 1710 cm⁻¹ de, doymamışlığa ait C-H gerilme bandı ise 875 cm⁻¹ de gözlenmiştir.

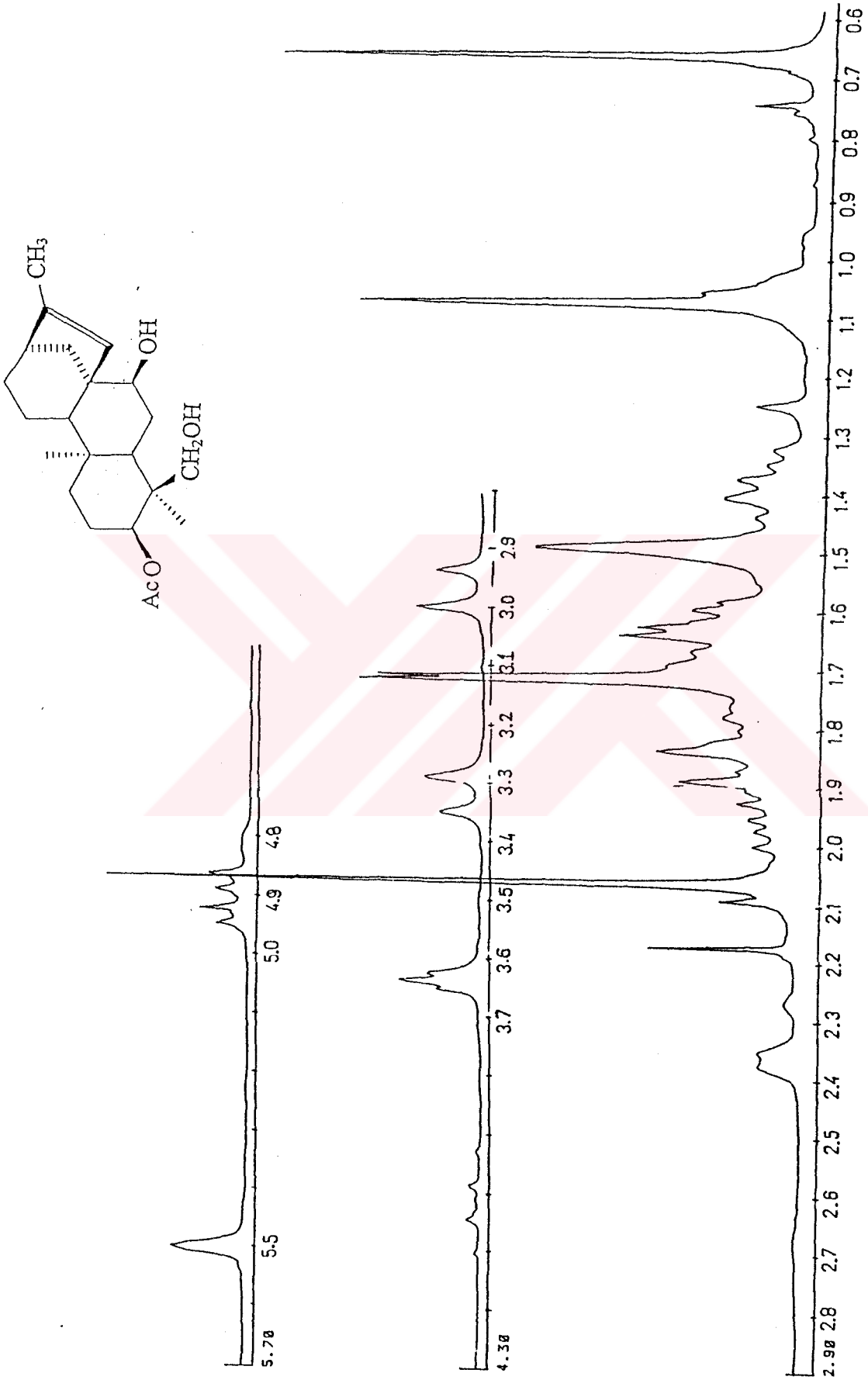
¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.16); iki metil sinyali 0.69 ve 1.08 ppm de singletler halinde gözlenmiştir. Molekülde bir asetil grubunun varlığına işaret eden singlet 2.08 ppm de gözlenirken vinilik metile ait protonlar 1.68 ppm de singlet halinde gözlenmiştir. C-13 protonu 2.38 ppm de multipler halinde gözlenirken hidroksi metilen protonları 2.97 ve 3.32 ppm de (J=12Hz) lik AB sistemi olarak gözlenmiştir. C-7 protonu da 3.63 ppm de triplet halinde (J=2.5) gözlenirken H-15 protonu 5.5 ppm'de gözlenmiştir. 4.90 ppm de gözlenen (J=8 ve J=10) lik dublet ise C-3 protonunun bir asetil oksijenine komşu olduğunu göstermiştir.

EI-MS spektrumunda (Şekil 2.17); C₂₂H₃₄O₃ kapalı formülüne uyan moleküler iyon piki *m/z*: 362.2 de gözlenmiştir. Molekülden gözlenen substitüent çıkışları; [M⁺-H₂O] *m/z* 344.2, [M⁺-OAc] *m/z* 302.2, [M⁺-OAc-H₂O] *m/z* 284.2, [M⁺-2OAc-CH₃] *m/z* 269.2 olarak gözlenmiştir.

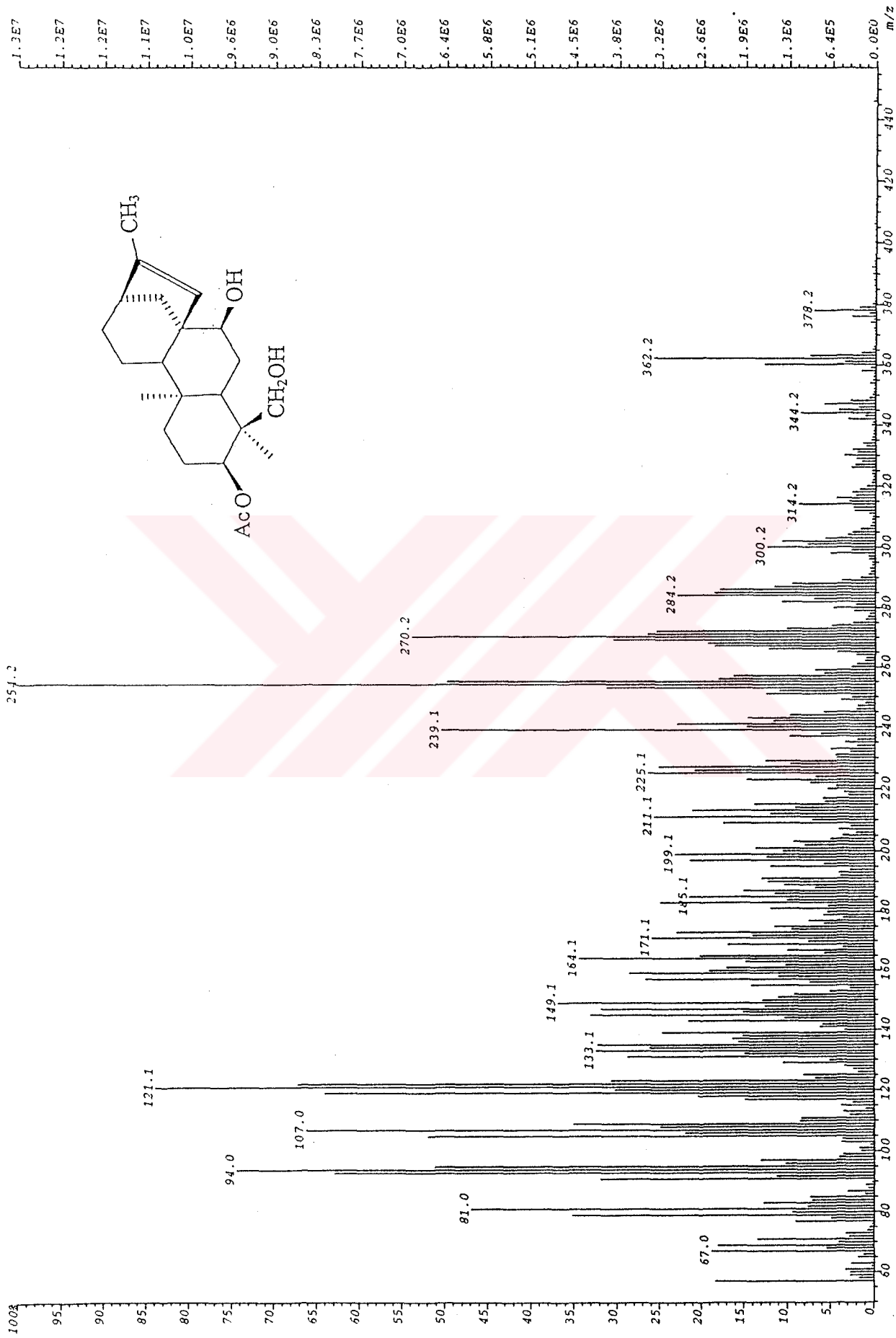
Bütün bu veriler ışığında bileşiğin daha önceden de pek çok *Sideritis* türünden de elde edilen ve *ent*-3 β asetoksi, 7 α ,18-dihidroksikaur-15-en olarak isimlendirilen isosidol olduğu belirlenmiştir [67-69].



Şekil 2.15 İsosidol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl₃)

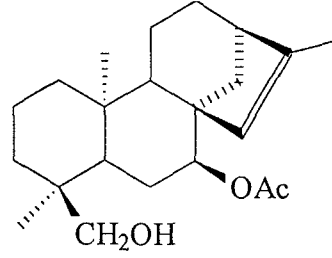


Şekil 2.16 İsoşidol Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 2.17 İsosidol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

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



Siderol (ent-7 α -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-ene) (5)

Bileşik 80 CH₂Cl₂:20 Aseton çözücü sisteminde 30 mg olarak elde edildi.

Bileşiğinin alınan IR spektrumunda (Şekil 2.18) 3450 cm⁻¹ de hidroksil gerilme titreşimi, 2960 cm⁻¹'de CH-gerilme titreşimi, 1730 cm⁻¹'de asetil karbonili ve 1640-780 cm⁻¹ de doymamışlık bantları gözlemlendi.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.19) singletler halinde dört adet metil gözlemlendi. Bunlardan ikisi yukarı alanda 0.67 ve 1.11 ppm'de gözlenen piklerdir. 2.05 ppm'de ise asetil metiline ait olan protonlar gözlemlendi. Vinilik metil piki de 1.68 ppm'de gözlemlendi. H-13 protonu ise 16-en kaurenlere göre biraz daha yukarı alanda 2.37 ppm'de multipler olarak gözlenirken 18 nolu karbondaki hidroksimetilen piki ise 2.98 ve 3.31 ppm'de (J=11.5Hz) dubletin dubleti olarak gözlemlendi. 4.60 ppm'de asetile komşu H-7 protonu triplet (J=2.5 Hz) olarak gözlemlendi. δ 5.25'de gözlenen singlet ise C-15 üzerinde bir çifte bağın varlığına işaret etti.

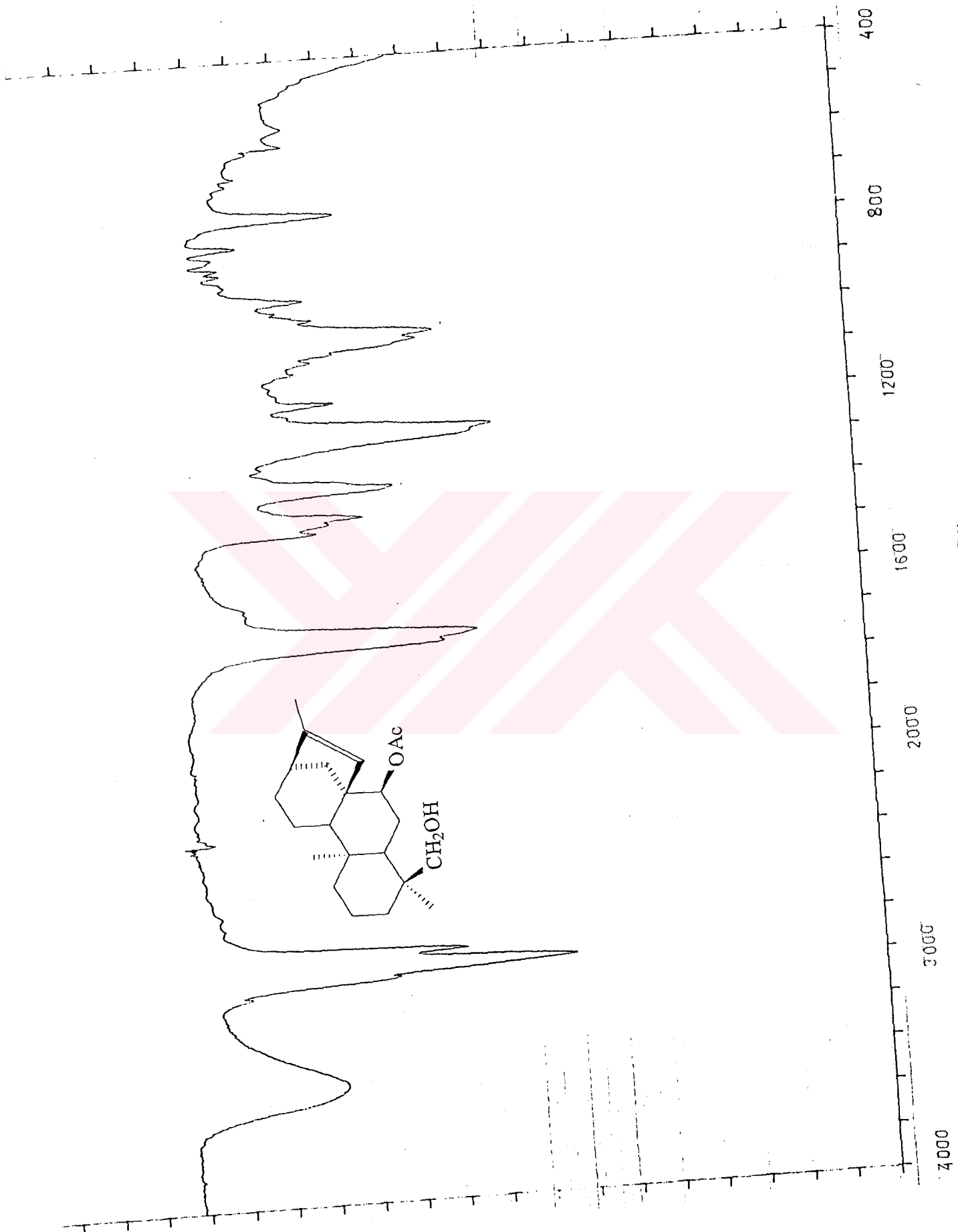
APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.20) 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki gözlemlendi. 78.3 ppm'de izlenen metin karbon sinyali bu karbonun oksijene komşu olduğuna işaret etti. Metil karbonları ise 15.3, 17.3 ve 17.7 ppm'lerde gözlenirken asetil metili 21.4 ppm'de gözlemlendi. Karakteristik C-18 karbonu ise 71.4 ppm'de gözlemlendi. Yapının içerdiği çifte bağın eksosiklik olmadığını gösteren en büyük delillerden biri olan 129.8 ppm'de gözlenen C-15 karbonuna ait olan piktir. Bunun eşi olan C-16 kuarterner karbon sinyali ise 145.8 ppm'de gözlenirken asetil grubunda bulunan kuarterner karbonil karbonu ise 171.1 ppm'de gözlemlendi.

Bileşiğin EI-MS spektrumunda (Şekil 2.21) C₂₂H₃₄O₃ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 346.0 da izlenmiştir. Molekülün parçalanma

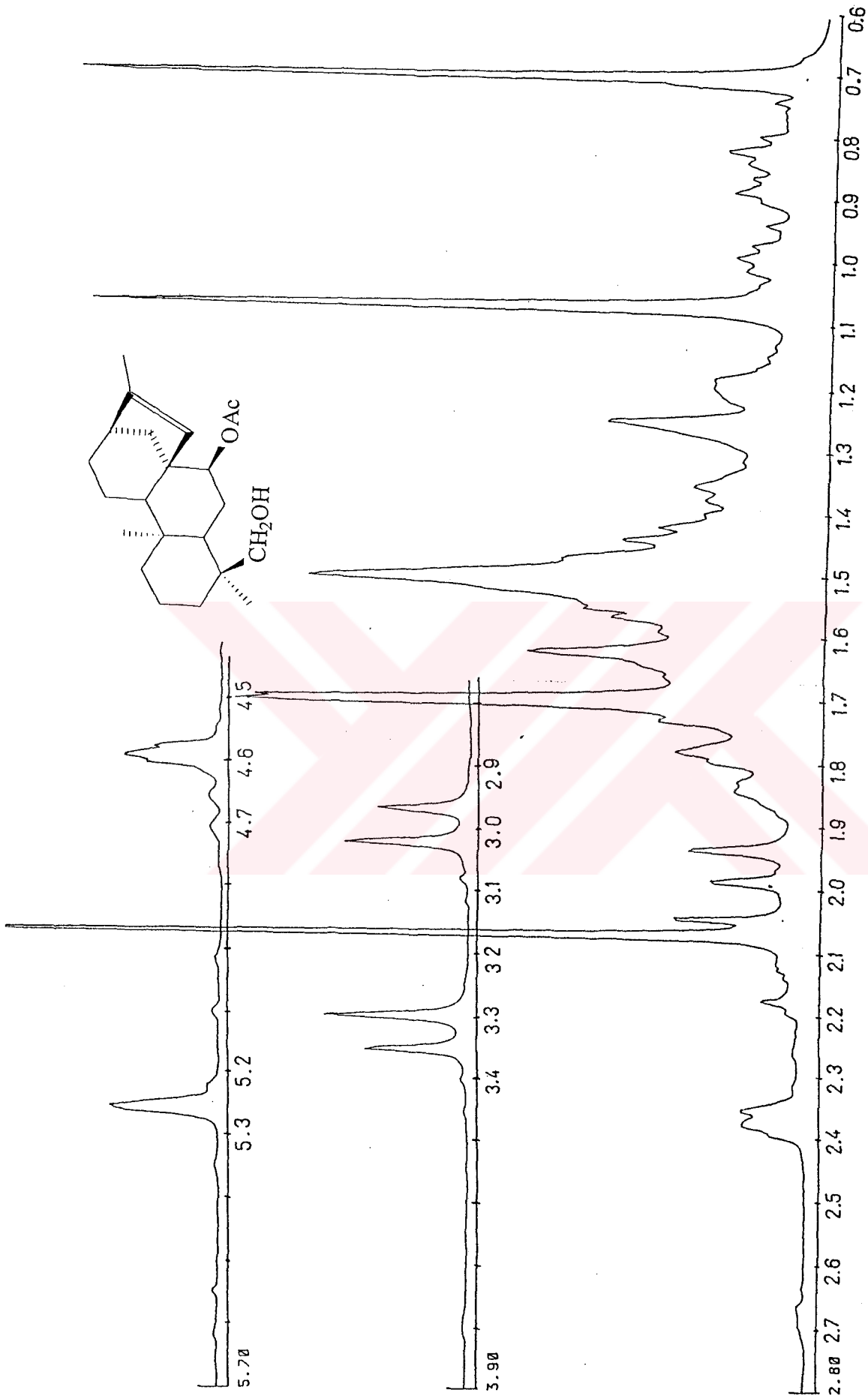
pikleri m/z : 315.0 [$M^+ - OCH_3$], 303.9 [$M^+ - 44$] m/z : 287.0, [$M^+ - OAc - H_2O$] olarak izlendi.

Bütün bu veriler ışığında bu bileşimin daha önceden de bilinen bir bileşik olan **Siderol (ent-7 β -asetoksi,18-hidroksi-kaur-15-en)** olduğu belirlendi [68-71].

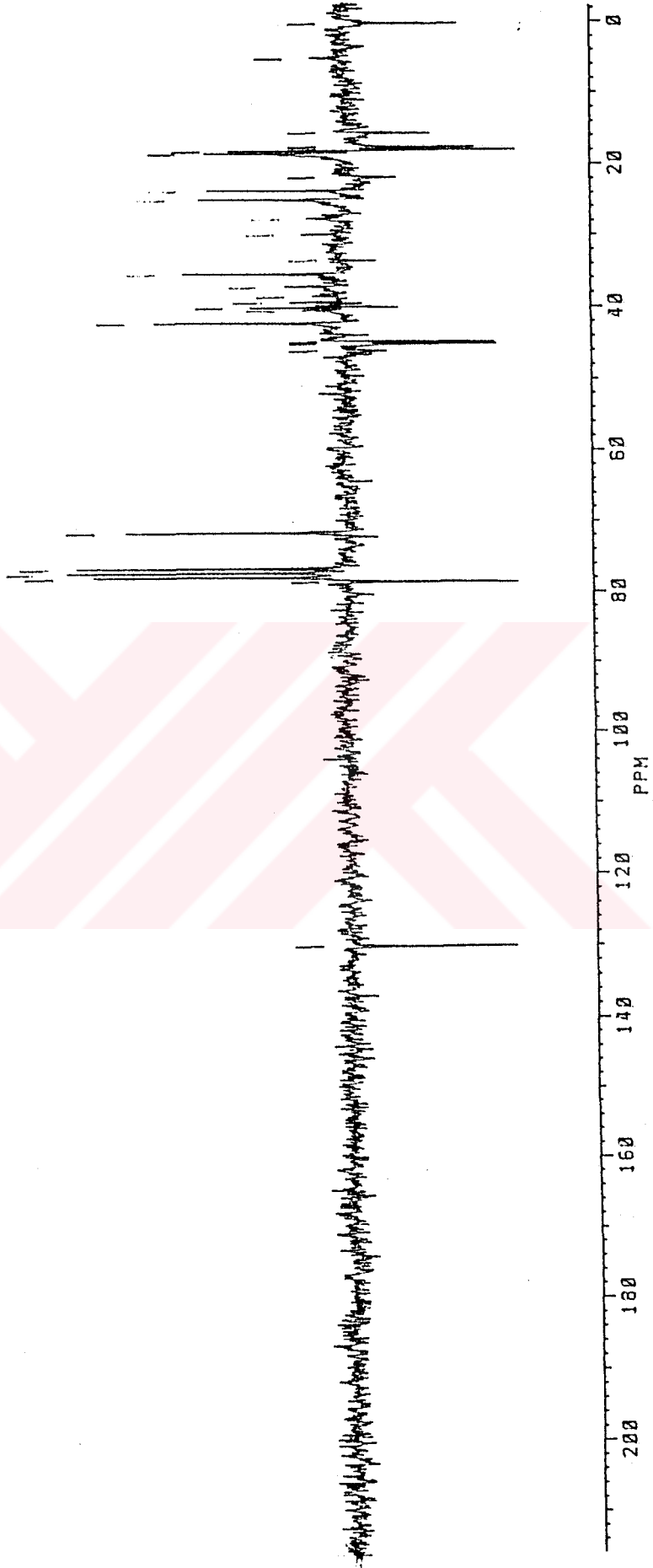
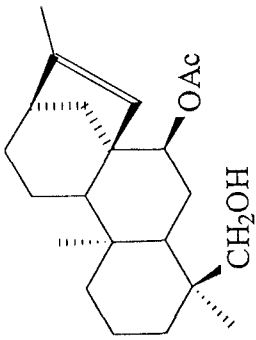




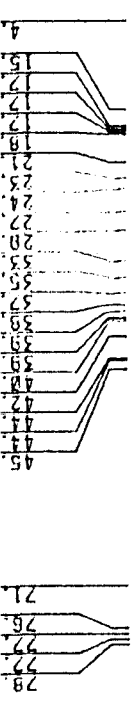
Şekil 2.18 Siderol Bileşiğinin IR Spektrogramı (CHCl_3)

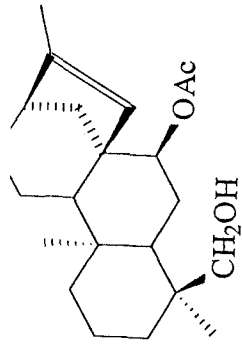
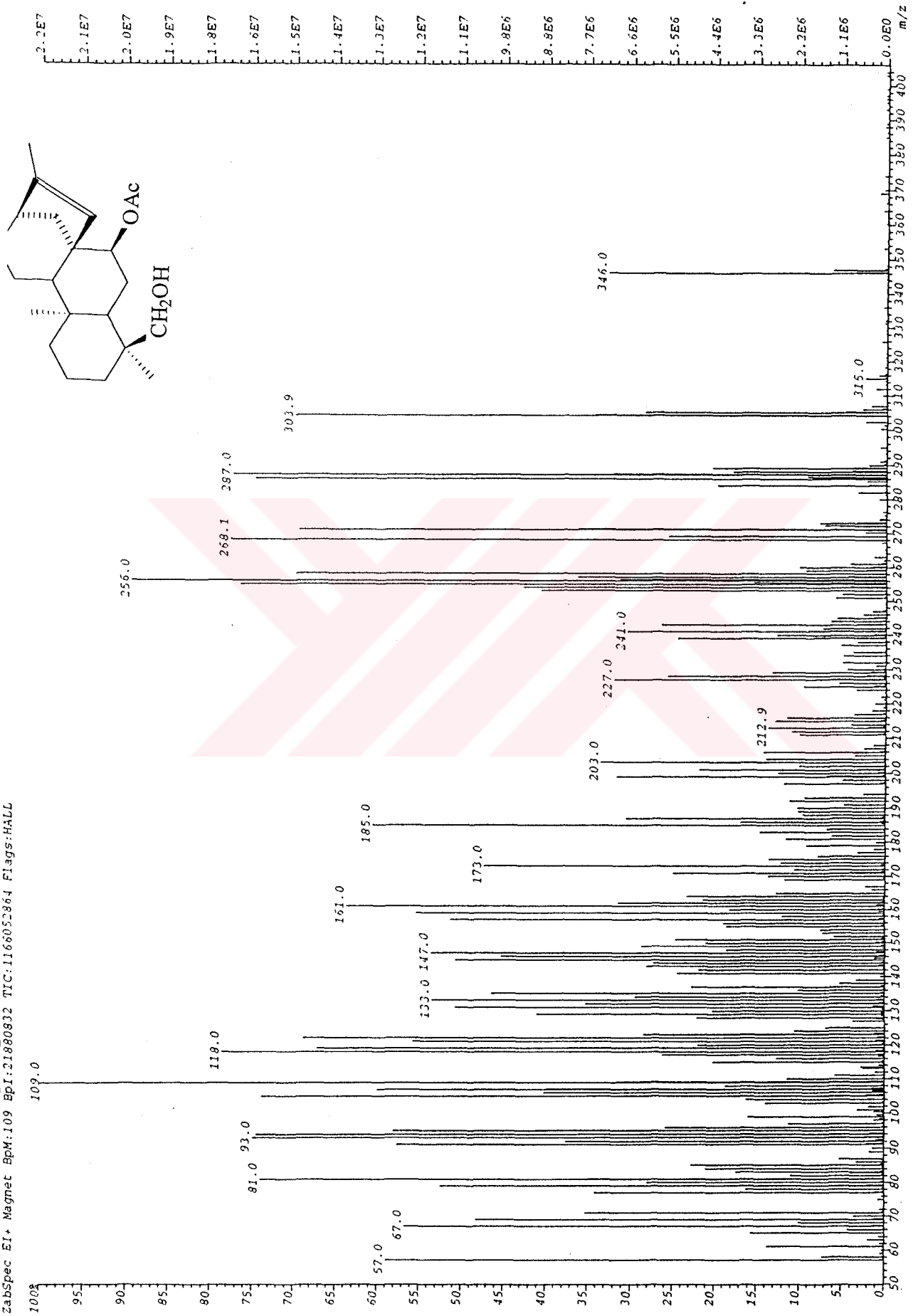


Şekil 2.19 Siderol Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



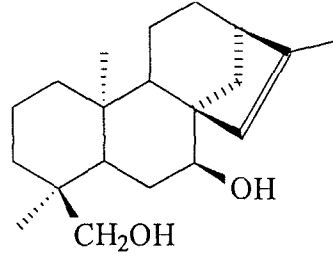
Şekil 2.20 Siderol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃).





Şekil 2.21 Siderol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

2.6.1.6. Sideridiol (ent-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)



Sideridiol (ent-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) (6)

Bileşik 80 CH₂Cl₂:20 Aseton çözücü sisteminde 25 mg olarak elde edildi.

Bileşiğin IR spektrumunda (Şekil 2.22) 3400 cm⁻¹'de hidroksil grubu, 2960-3000 cm⁻¹'de C-H gerilme titreşimleri, 1600 ve 850 cm⁻¹'de ise doymamışlığa ait bantlar gözlemlendi.

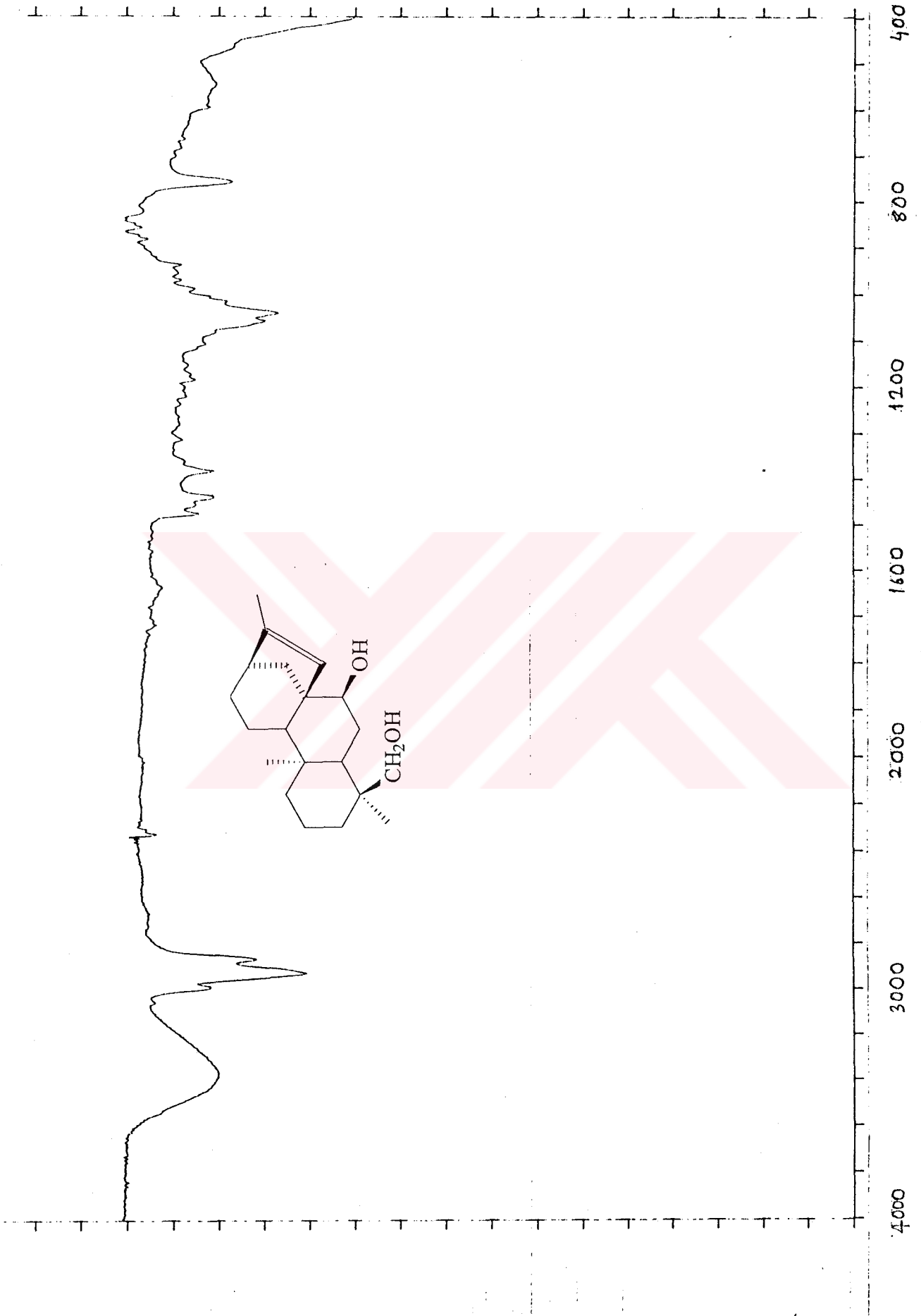
¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.23) iki metil sinyali 0.68 ve 1.05 ppm'de singletler halinde gözlemlendi. 1.73 ppm'de çıkan dar dublet çift bağa komşu bir metilin varlığına işaret ederken, 5.45 ppm'de gözlenen singlet ise olefinik bir protonun varlığına işaret etti. 2.95 ve 3.47 ppm'de izlenen (J=12 Hz)'lik AB sistemi dubletleri C-4'e bağlı bir hidroksimetilen grubuna işaret ederken 3.61 ppm'de gözlenen triplet (J=2.5Hz) ise gerek bölünme şekli, gerekse kimyasal kayması itibariyle kauren diterpenlerdeki oksijene komşu H-7 protonunu göstermektedir.

APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.24) dört kuarterner, üç metil, beş metin ve sekiz metilen karbonu olmak üzere toplam yirmi adet karbon gözlemlenmiştir. Metil karbonlarından birisi 15.44 ppm'de gözlenirken diğer ikisi 17.72 ppm'de, oksijene komşu karbonlardan C-7 karbonu 75.42 ppm'de, C-18 karbonu ise (hidroksi metilen karbonu) 71.08 ppm'de gözlemlendi. Olefinik metin karbonu olan C-15, 129.65 ppm'de gözlenirken kuarterner olefinik karbon 146.08 ppm'de gözlemlendi.

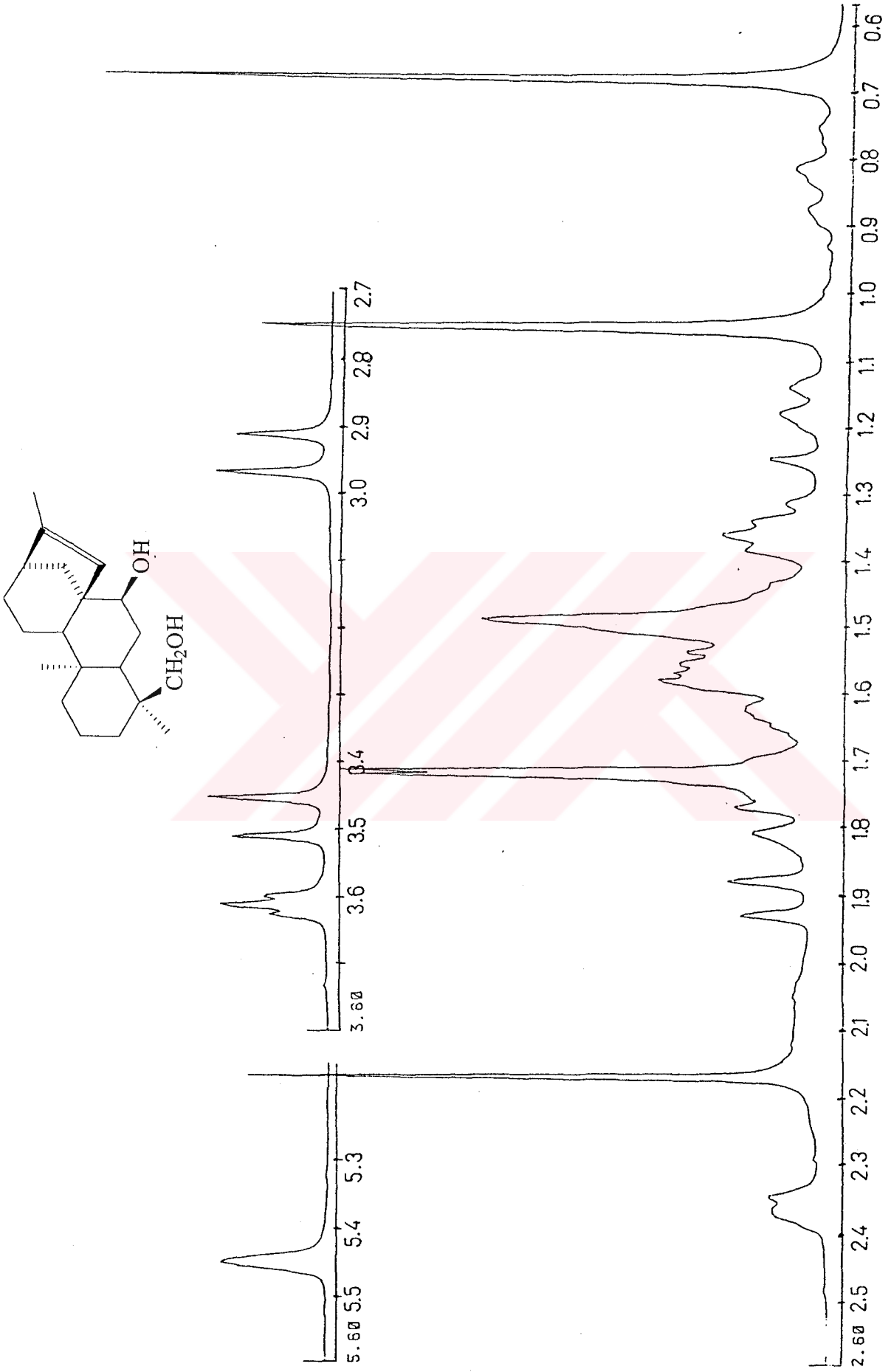
EI-MS spektrumunda (Şekil 2.25) kapalı formülü C₂₀H₃₂O₂ olan bileşiğin moleküler iyon piki m/z 304.2'de gözlenmiş, molekülden bir mol su çıkışı m/z 286.2 ve ikinci su çıkışı da m/z 268.2'de gözlenmiştir. Molekülden bir mol su ve bir mol metil çıkışını gösteren pik ise m/z 273.2'de gözlenmiştir.

Bütün bu spektal veriler ışığında bu bileşimin daha önceden bazı *Sideritis* türlerinden de izole edilen **Sideridiol (*ent*- 7 α ,18 β -dihidroksi kaur-15-en)** olduğu belirlenmiştir [72-74].

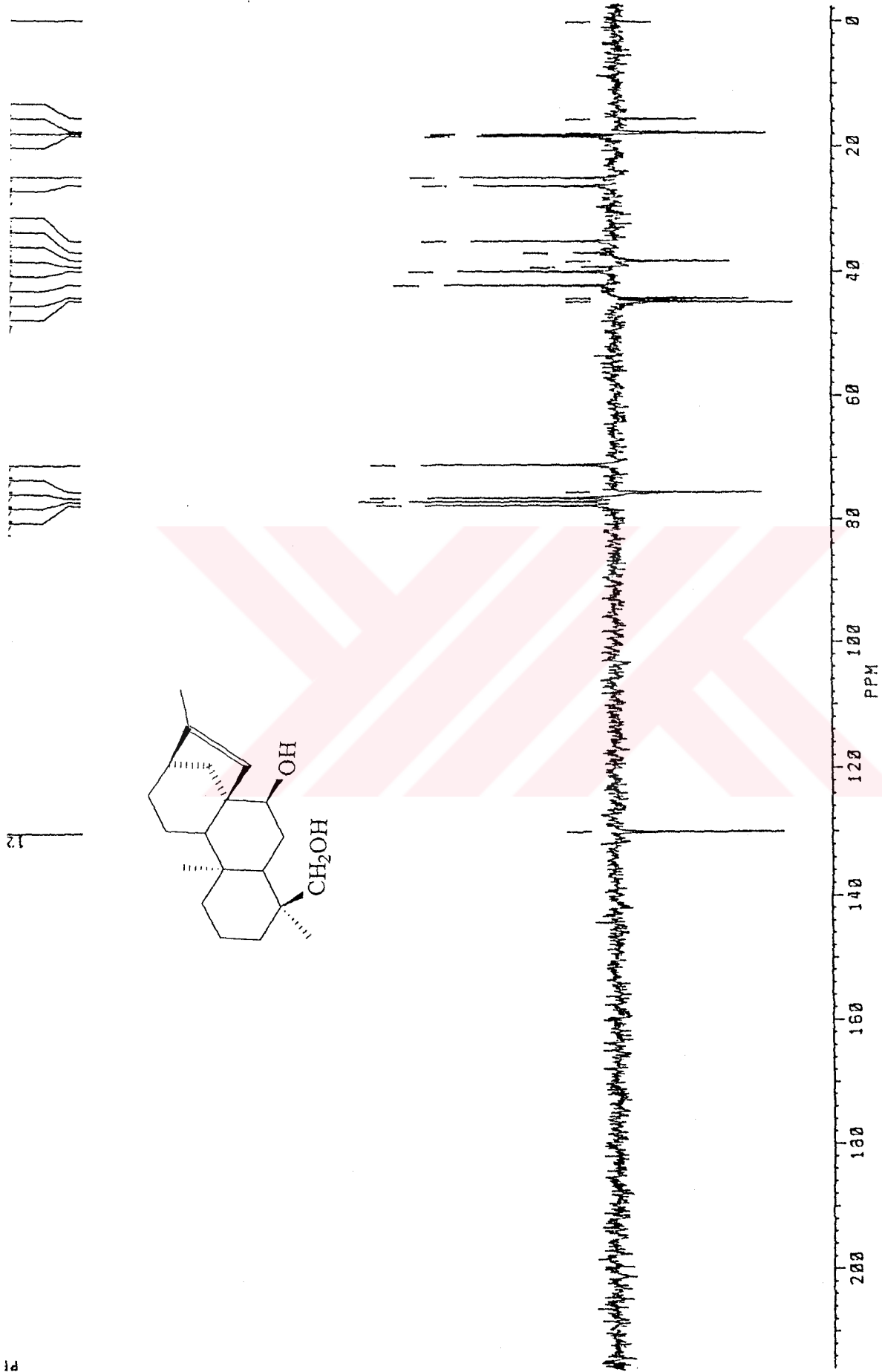




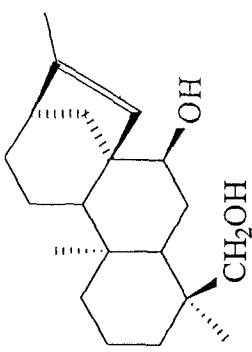
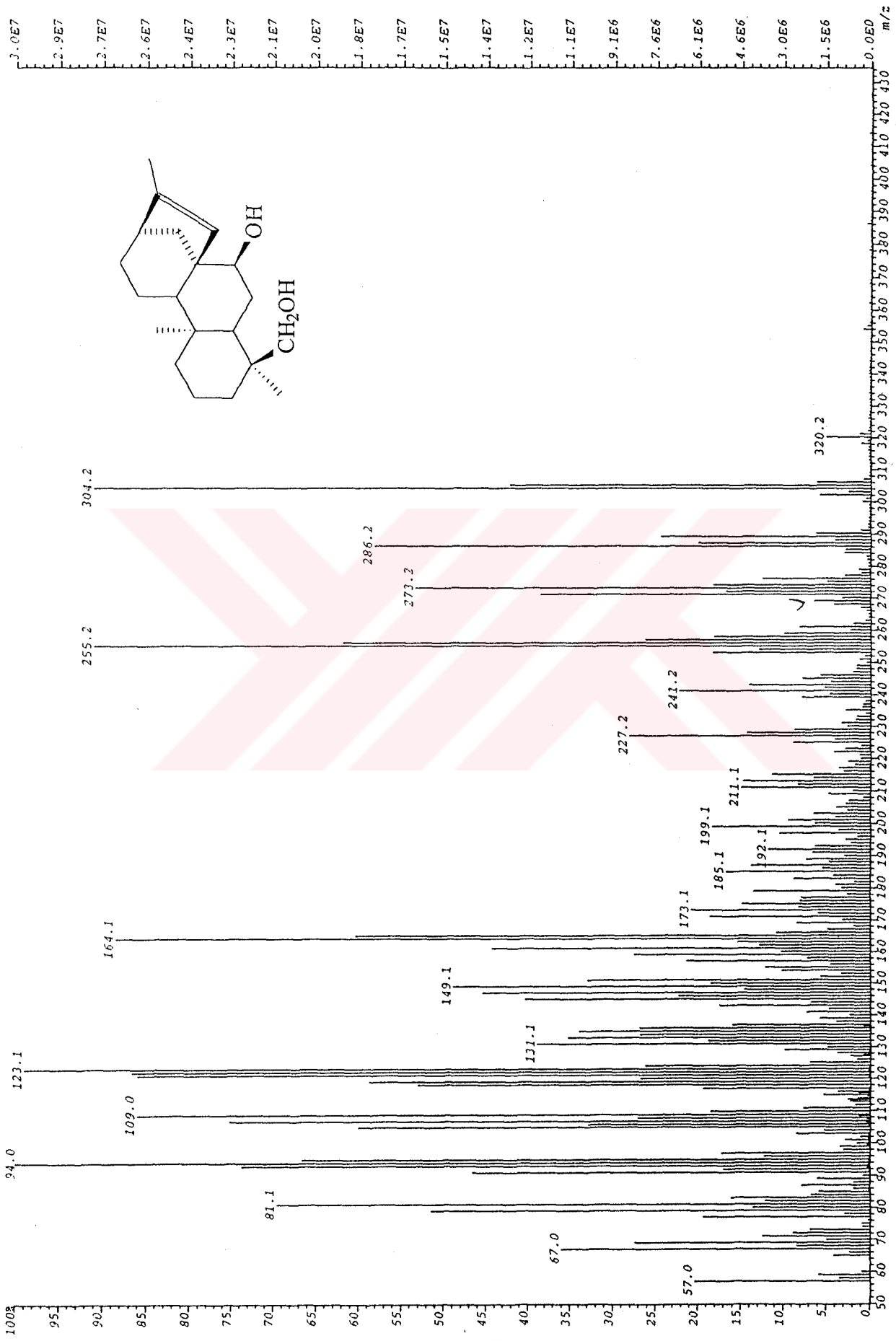
Şekil 2.22 Sideridiol Bileşiğinin IR Spektrumu (CHCl_3)



Şekil 2.23 Sideridiol Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

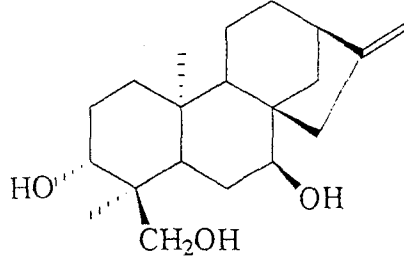


Şekil 2.24 Sideridiol Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil.2.25 Sideridiol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

2.6.1.7 Foliol (*ent*-3 β ,7 α ,18-trihidroksikaur-16-en)



Foliol (*ent*-3 β ,7 α ,18-trihidroksikaur-16-en) (7)

Bileşik 80 CH₂Cl₂:20 Aseton sisteminde 60 mg olarak beyaz amorf kristaller halinde elde edildi. Bileşiğin Erime noktası 188-192°C olarak bulundu.

Bileşiğin IR spektrumunda (Şekil 2.26) 3445-3400 cm⁻¹'de hidroksil grubu bantları, 1645cm⁻¹'de doymamışlığa ait absorpsiyon bantı gözlenmiştir.

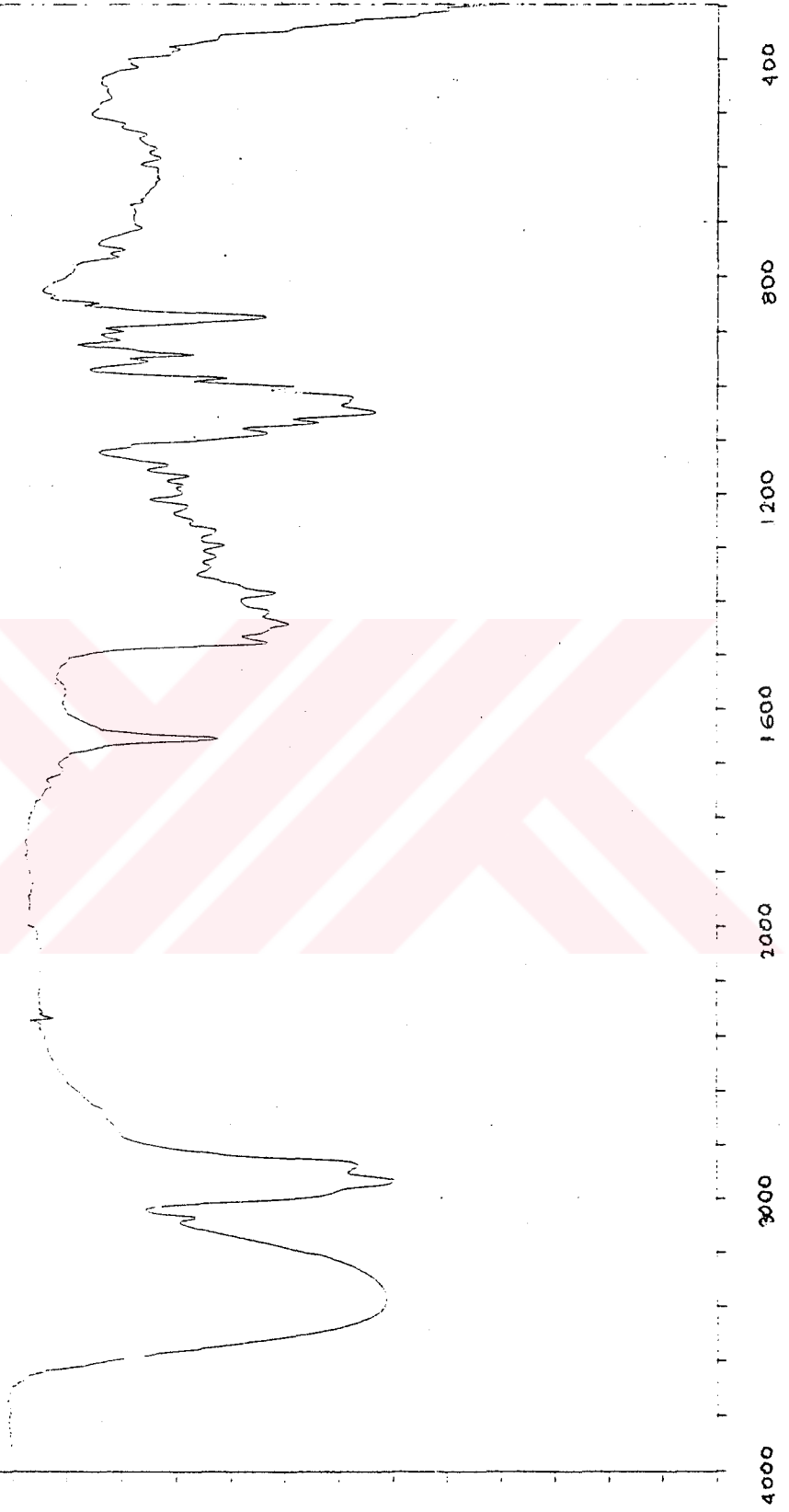
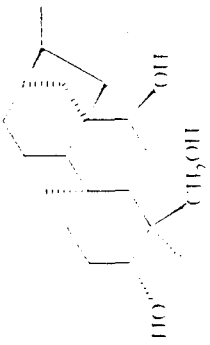
¹H NMR spektrumunda (Şekil 2.27) iki metil sinyali 0.78 ve 1.06 ppm'de singletler halinde gözlenmiş molekülde bir asetilin varlığına işaret edecek bir pik gözlenmemiştir. 2.69 ppm'de H-13 multipler halinde gözlenirken, 3.63 ppm'de H-7 triplet, H-18 3.40 ve 3.67 ppm'de dublet (J = 12 Hz) ve 3.67 - 3.70 ppm'de (J = 6, 11.5 Hz) dubletin dubleti olarak H-3 protonları gözlenmiştir. Ekzosiklik metilen protonları 4.78 ve 4.84 ppm'de genişlemiş singletler halinde gözlenmiştir.

APT tekniğiyle alınan ¹³C NMR spektrumunda (Şekil 2.28) beş metin, dokuz metilen, iki metil ve dört kuaterner karbondan ibaret 20 C atomu sinyali vermiştir. 66.72 ppm'deki pik hidroksile komşu metilen protonuna (C-18), 72.97 ve 76.35 ppm'deki pikler sekonder hidroksil grubu taşıyan birincinin C-3'e ve ikincinin de C-7'ye ait olduğunu belirtirken 103.05 ve 154.96 ppm'deki pikler ekzosiklik metilen karbonlarının varlığına işaret etmiştir.

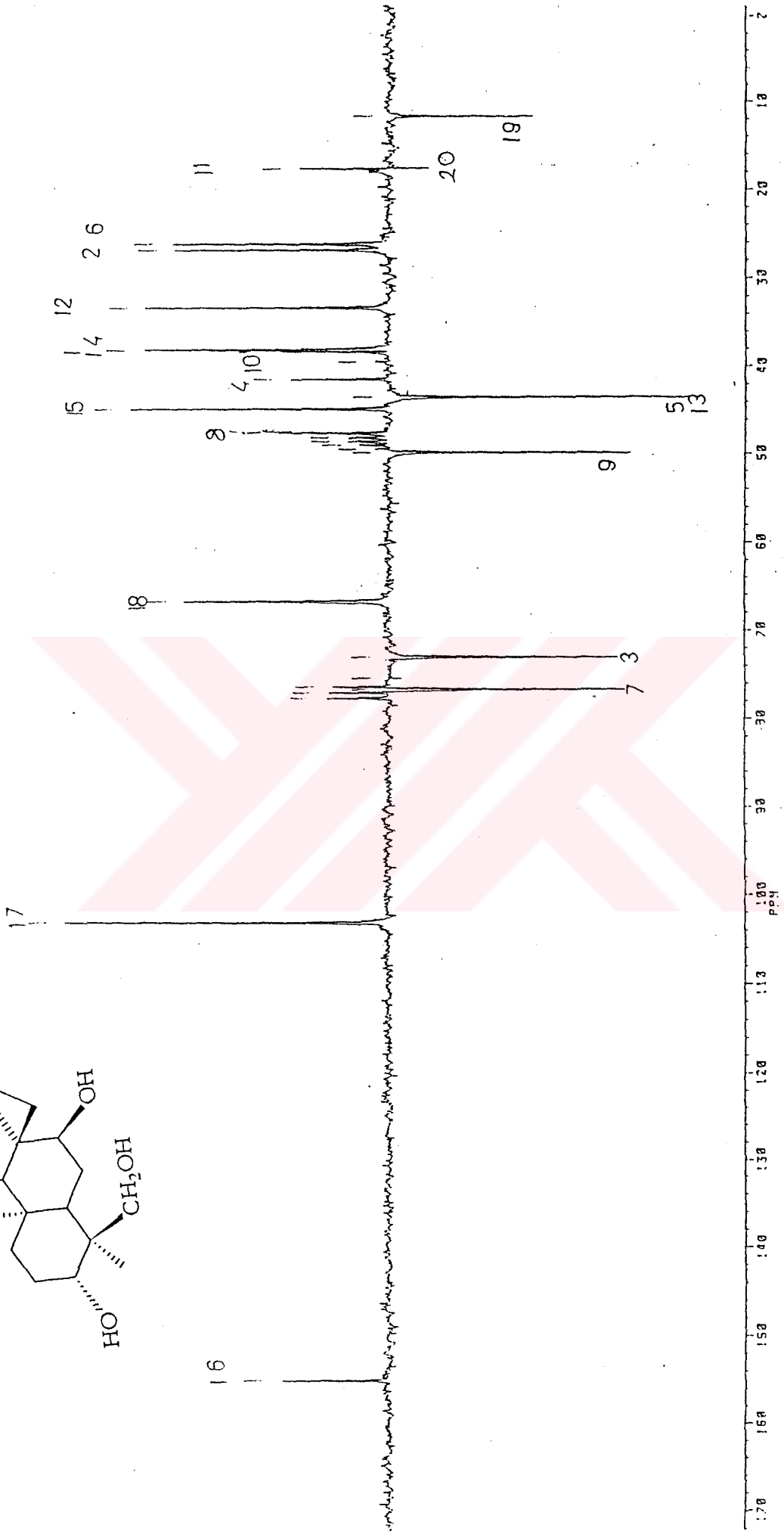
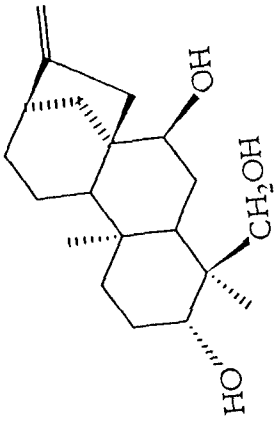
Bileşiğin EI-MS spektrumunda (Şekil 2.29) moleküler pik *m/z* 320.3 olarak gözlenmiş ve maddenin C₂₂H₃₂O₃ kapalı formülüne karşılık geldiği belirlenmiştir. Molekülden bir molekül H₂O çıkışı *m/z* 302.3 ve ikinci molekül H₂O çıkışı 284.3'te izlenmiştir. Temel pik olan 272.3'te [M-H₂O-CH₂OH] çıkışına karşılık gelmektedir.

Tüm spektral bulgulara dayanarak bu bileşimin daha önce de bazı *sideritis* türlerinden elde edilmiş olan **18-deasetil linearol (ent-3 β , 7 α , 18-trihidroksikaur-16-en)** olduğu belirlenmiştir [65-67].



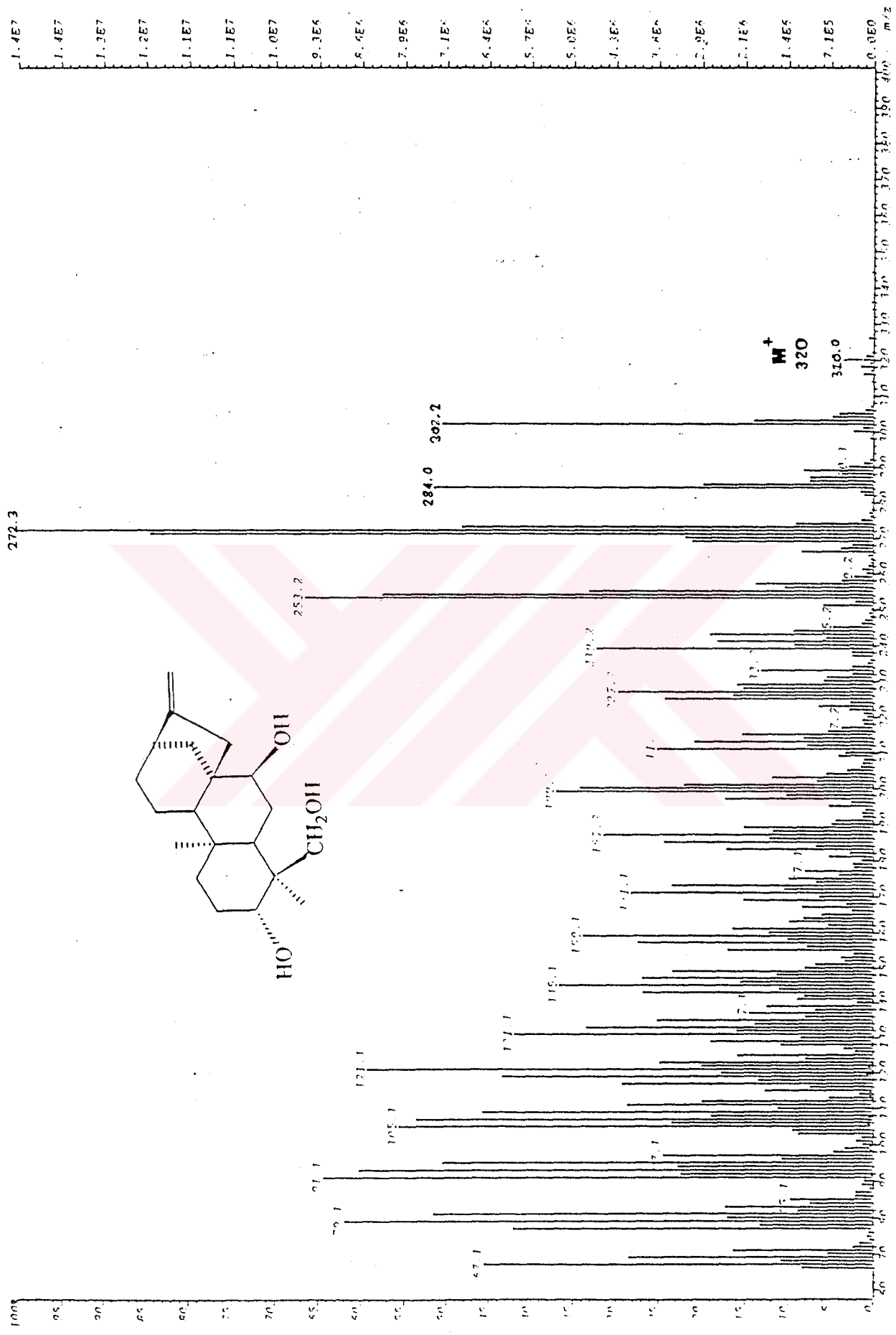


Şekil.2.26 Foliol Bileşiğinin IR spektrumu (CHCl₃)



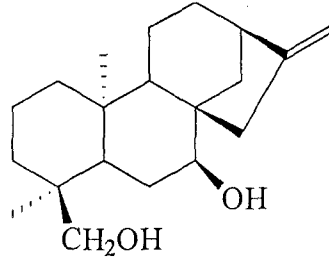
Şekil.2.28 Foliol Bileşiğinin ¹³C-NMR spetrumu (CDCl₃)

File: PK-A-5-7 Ident: SI-3 5 Min 10000000 Acq: 2 ADS-1996 15:23:39 Cal: AMR 2
 Yakapoc.EI1 Method: Pfl: 272 Rpl: 11290944 TIC: 454100016 Flags: IML6



Şekil.2.29 Foliol Bileşinin EI/MS spektrumu (CDCl₃)

2.6.1.8. 7-Epicandicandiol (ent-7 α ,18-hidroksikaur-16-en)



7-Epicandicandiol (ent-7 α ,18-hidroksikaur-16-en) (8)

Bileşik 90 CH₂Cl₂ : 10 Aseton çözücü sisteminde 50 mg olarak elde edildi. Beyaz kristaller halinde kristalleşen bileşiğin erime noktası 130-132 °C olarak tesbit edildi.

Bileşiğin alınan IR spektrumunda (Şekil 2.30) 3400 cm⁻¹'de hidroksil, 1660 ve 880 cm⁻¹'de doymamışlığa ait bantlar gözlemlendi.

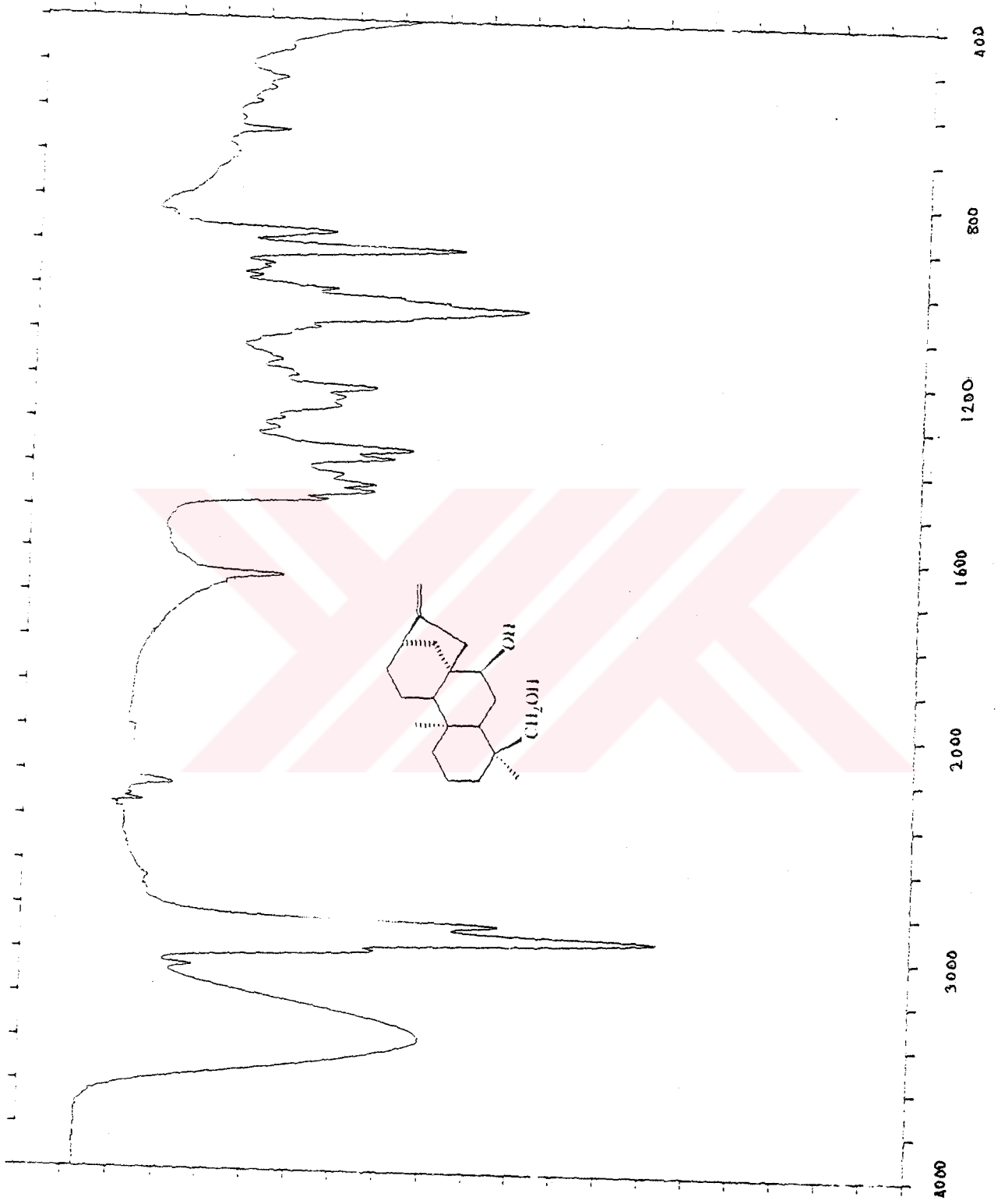
¹H NMR spektrumunda (Şekil 2.31), iki metil sinyali 0.69 ve 1.05 ppm'de singletler halinde, H-13 protonu ise 2.69 ppm'de multipllet halinde gözlemlendi. 2.92 ve 3.47 ppm'ler de gözlenen dubletler ($J = 12$ Hz) oksijene komşu metilen grubunun varlığını gösterirken, 3.66 ppm'deki triplet ($J = 2.2$ Hz) C-7'deki protona aittir. 4.80 ppm'deki genişlemiş singletin ise kauren iskeletinin karakteristik piki olan C-17 protonlarına ait olduğu belirlendi.

Bileşiğin APT tekniğiyle alınan ¹³C NMR spektrumunda (Şekil 2.32) dört metin, on metilen, iki metil ve dört kuaterner karbon izlendi. Metil karbonları 17.714 ve 17.803 ppm'de gözlenmiştir. C-7 karbonu 77.052 ppm'de gözlenirken C-18 67.0555 ppm'de gözlemlendi. Kauren iskeletine ait ekzosiklik metilen karbonu 103.440 ppm ve kuaterner çift bağ karbonu da 155.184 ppm'de gözlemlendi.

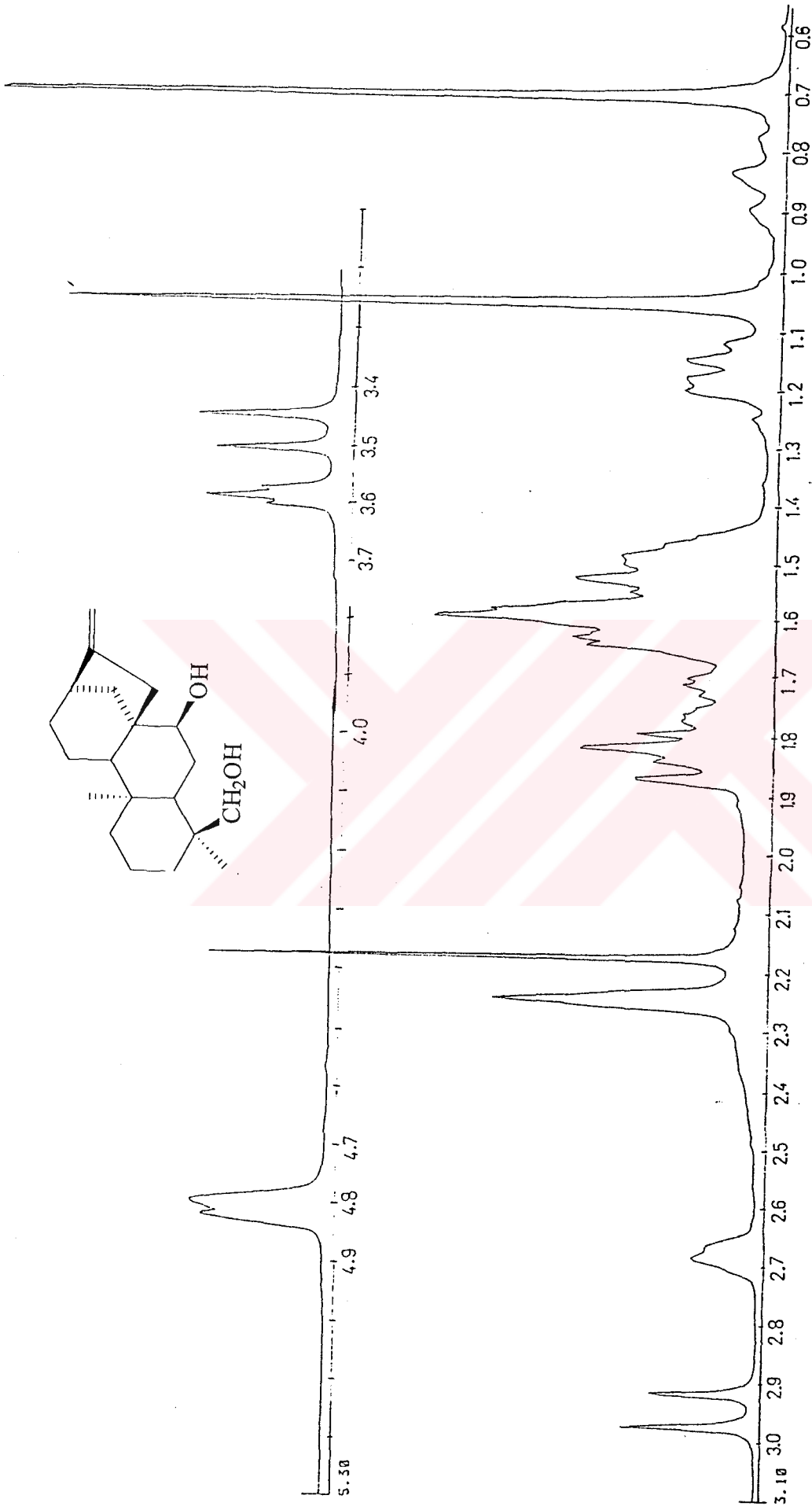
Bileşiğin alınan EI-MS spektrumunda (Şekil 2.33), moleküler iyon piki C₂₂H₃₂O₂ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 304'de izlendi. m/z 286'da [M-H₂O] piki ve m/z 268'de [M-2H₂O] piki gözlemlendi. m/z 271'de [H₂O-CH₃] çıkışını gösteren pik izlenirken m/z 255 ve 256'da temel pik olarak moleküldeki ikinci metilin çıkışı gözlemlendi.

Bütün bu spektral bulgular ışığında bu bileşğin daha önceden bazı *sideritis* türlerinden ve yine tarafımızdan *Sideritis athoa*'dan da elde edilen 7-epicandiciol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) olduğu belirlendi [75-80].

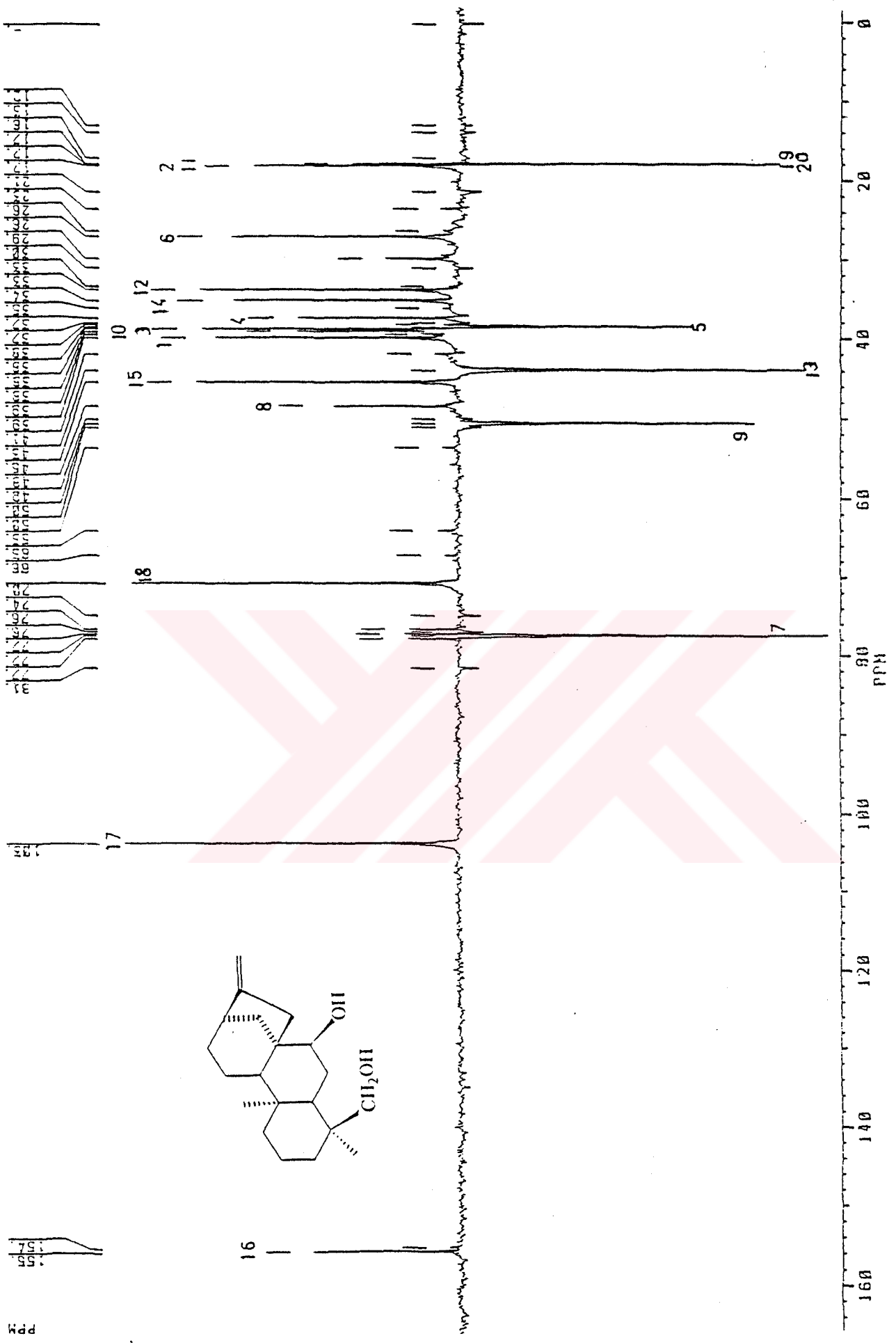




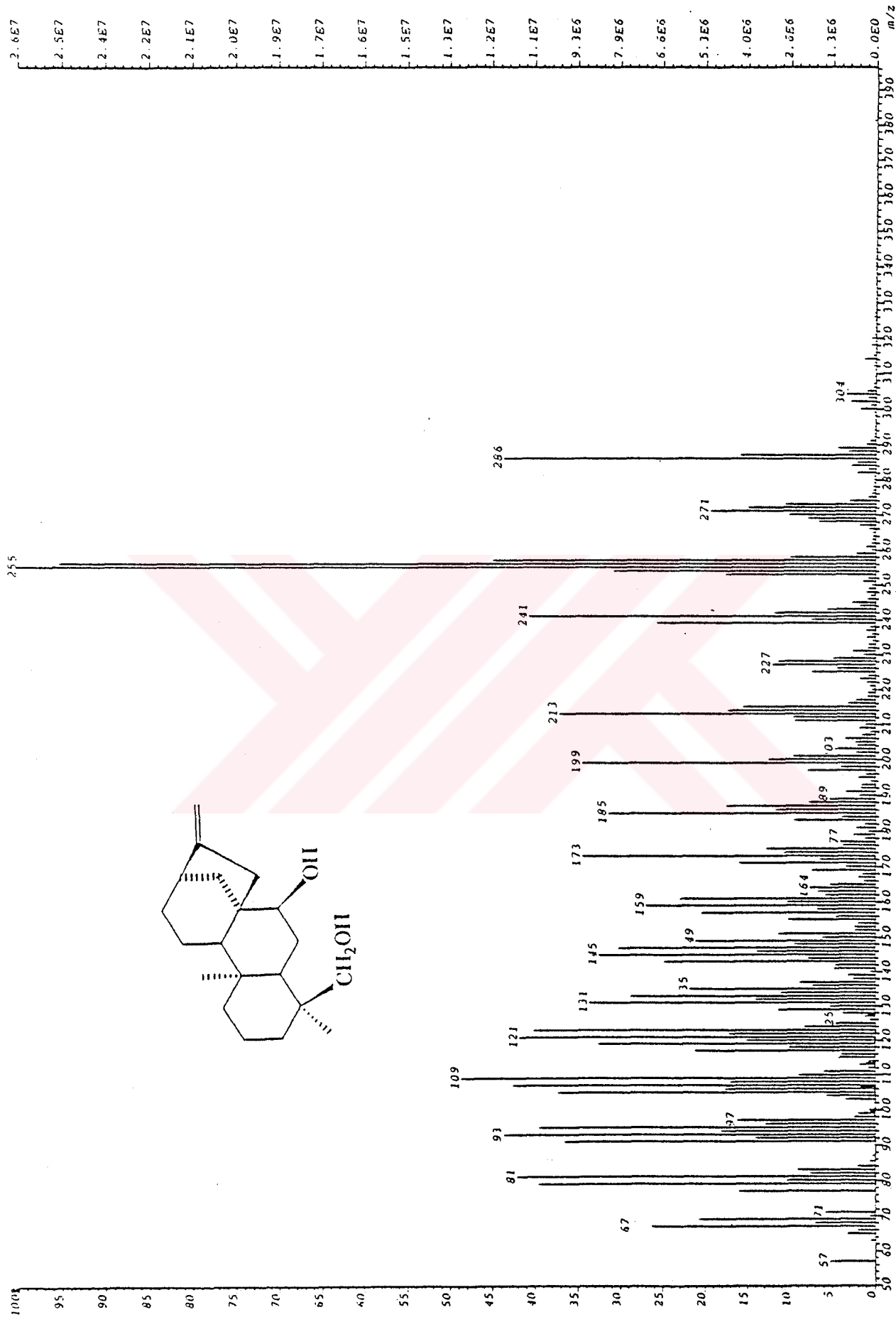
Şekil.2.30 7-epicandiciol Bileşiğinin IR spektrumu (CHCl₃)



Şekil.2.31 7-epicandiciandiol Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil.2.32 7-epicandiciol Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



Şekil.2.33 7-epicandiciol Bileşiğinin EI/MS spektrumu

2.6.2 *Sideritis leptoclada* Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler

Sideritis leptoclada bitkisinden 8 bilinen diterpen bileşik elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları linearol (1), sidol (2), 7-epicandicandiol (3), *ent*-7 α ,18dihidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (4), *ent*-7 α asetoksi-18hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran (5), *ent*-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en (6), *ent*-7 α asetoksi-15 β ,18dihidroksikaur-16-en (7) ve *ent*-7 α -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikaur-16-en (8) olarak belirlendi.

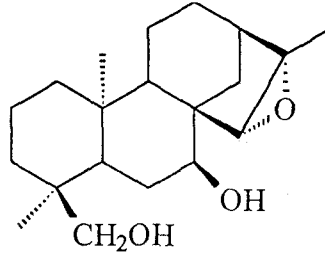
2.6.2.1. Linearol (Bakınız sayfa 33)

2.6.2.2. Sidol (Bakınız sayfa 45)

2.6.2.3. 7-epicandicandiol (Bakınız sayfa 75)



2.6.2.4. *Ent*-7 α ,18dihidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran



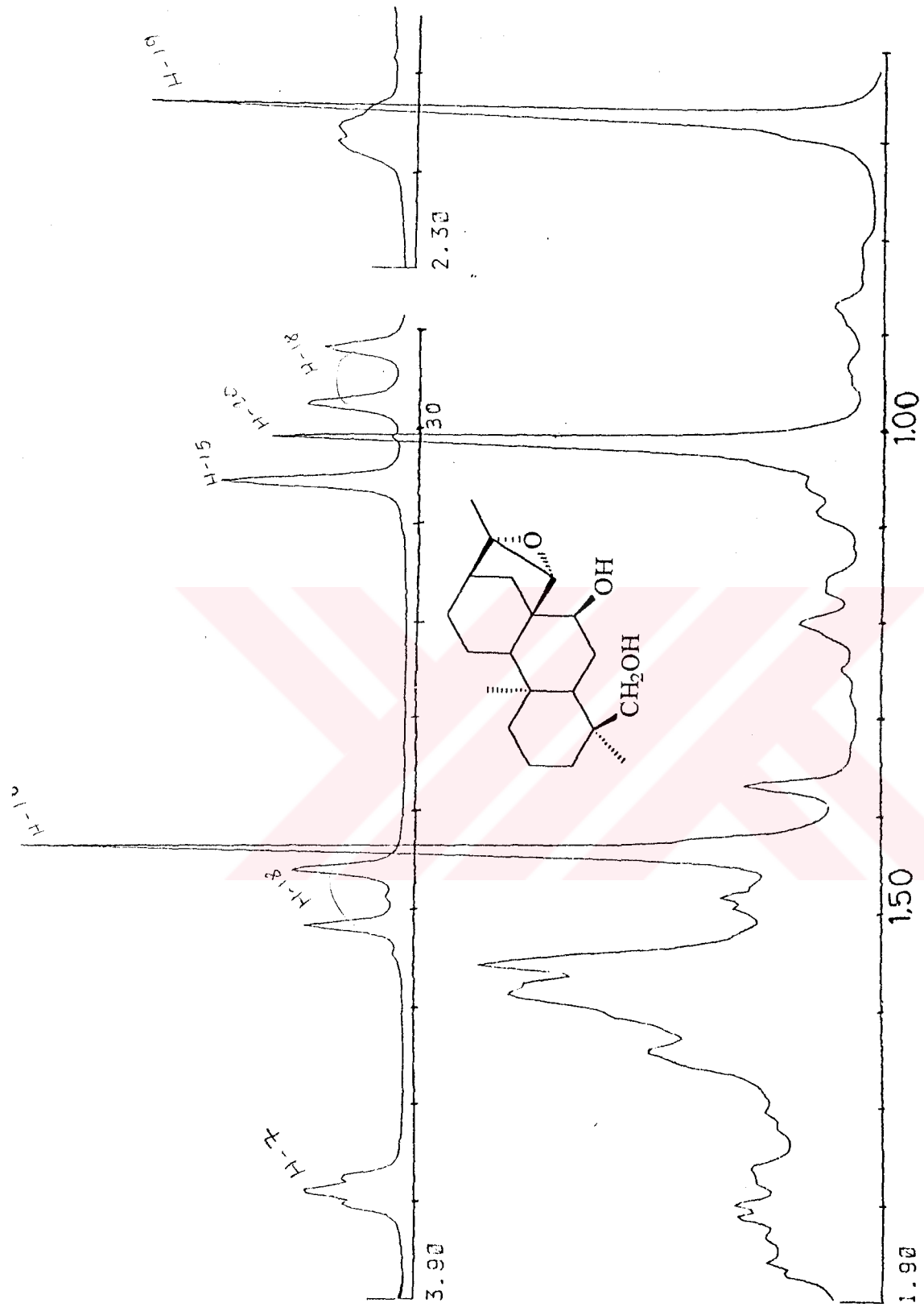
ent-7 α ,18dihidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran (9)

Bileşik CH₂Cl₂: Aseton (80/20) çözücü sisteminde 10 mg olarak elde edildi.

Bileşiğin alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.34) iki adet metil sinyali 0.69 ve 1.04 ppm'de singletler halinde gözlenirken oksijene komşu metil sinyali 1.45 ppm'de yine singlet halinde gözlemlendi. Karakteristik H-15 epoksi protonu ise 3.08 ppm'de singlet halinde gözlenmiştir. 2.96 (*J*=12 Hz) ve 3.49 (*J*=12 Hz) ppm'de gözlenen AB sistemi C-18 karbonu üzerinde bir hidroksimetilen grubunun varlığına işaret etti. 3.79 ppm'de gözlenen tripletin etkileşme sabiti ve kayma değeri (*J*=3 Hz) benzeri kauren diterpenlerde olduğu gibi H-7 α protonuna işaret etti. Yapıda olefinik bir proton sinyali gözlenmedi.

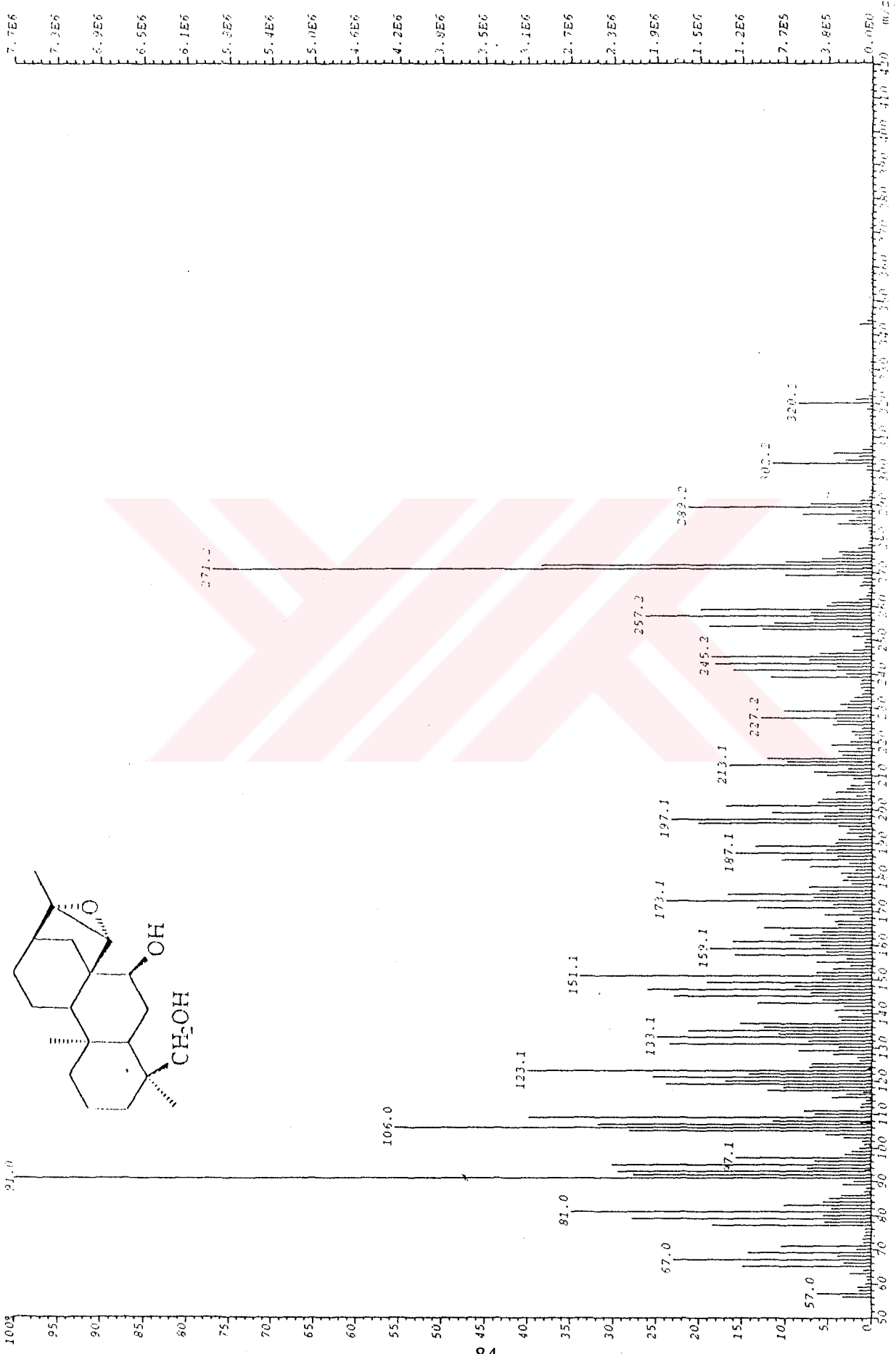
Bileşiğin alınan EIMS Spektrumunda (Şekil 2.35) moleküler iyon piki *m/z* 320.3 [M]⁺ gözlenirken molekülden su çıkışını gösteren pik *m/z* 302.2 de gözlemlendi.

Bileşiğin yapısı alınan X-ray spektrumu (Şekil 2.36) ve literatür araştırmaları sonucunda yapısı bilinen bir diterpen olan *ent*-7 α ,18dihidroksi 15 β ,16 β epoksikauran olarak belirlendi [81].

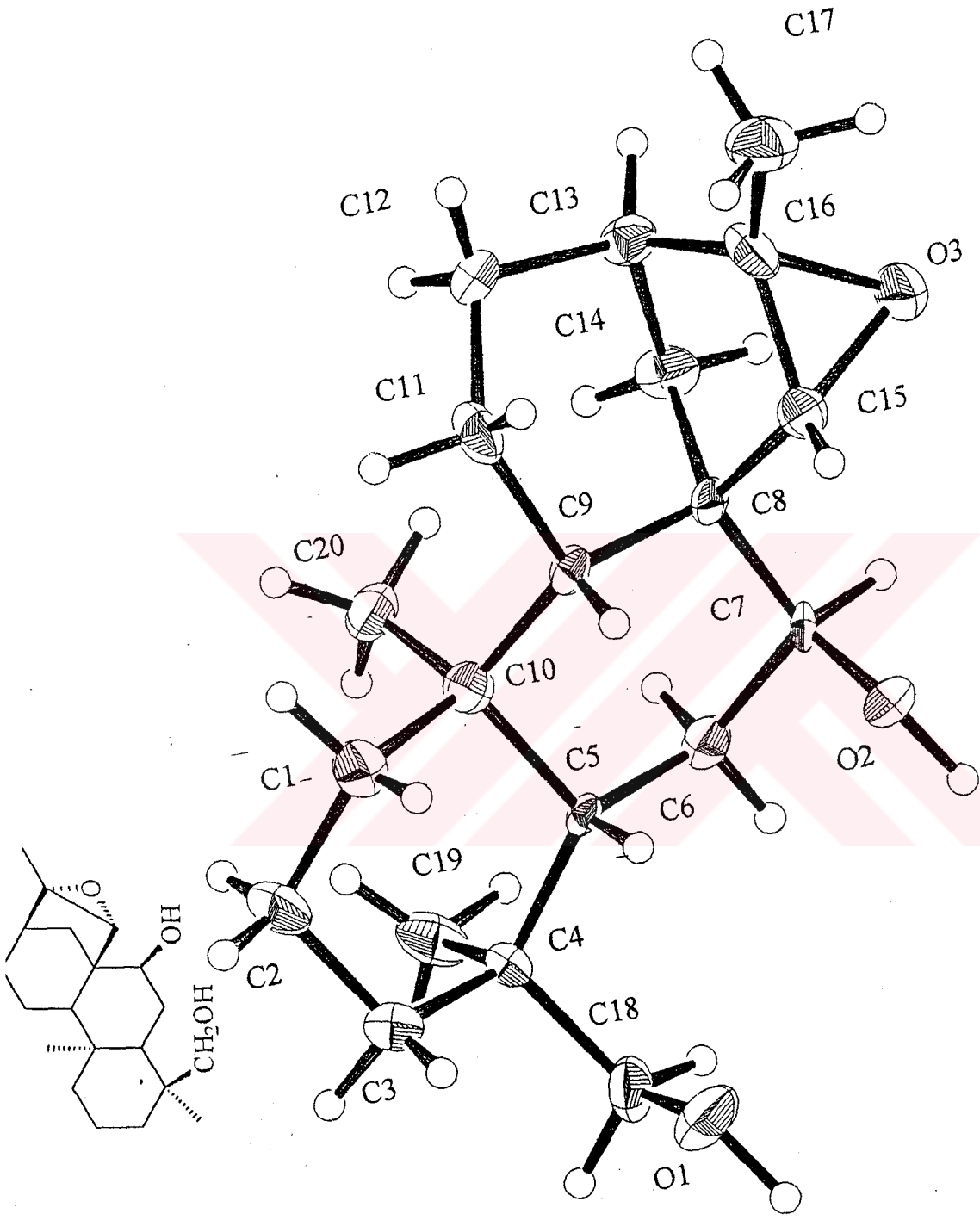


Şekil 2.34 Ent-7α-18 dihidroksi, 15β,16β- epoksikauran Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

File:JUL-SD-36-3F-CC Ident:20_22-5_7 Win 1000FEM Acq: 9-JUL-1999 15:20:58 +100 Cal:JUL-9
CabSpec EI+ Magnet BpN:91 Bpl:7675376 TIC:165240864 Flags:HALL

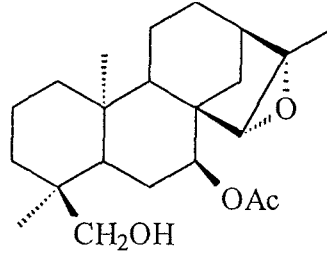


Şekil.2.35 Ent-7 α -18 dihidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşiğinin EI/MS Spektrumu



Şekil.2.36 Ent-7 α -18 dihidroksi, 15 β ,16 β - epoksikauran Bileşğinin X-ray Spektrumu

2.6.2.5. *Ent-7 α* asetoksi-18 hidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran



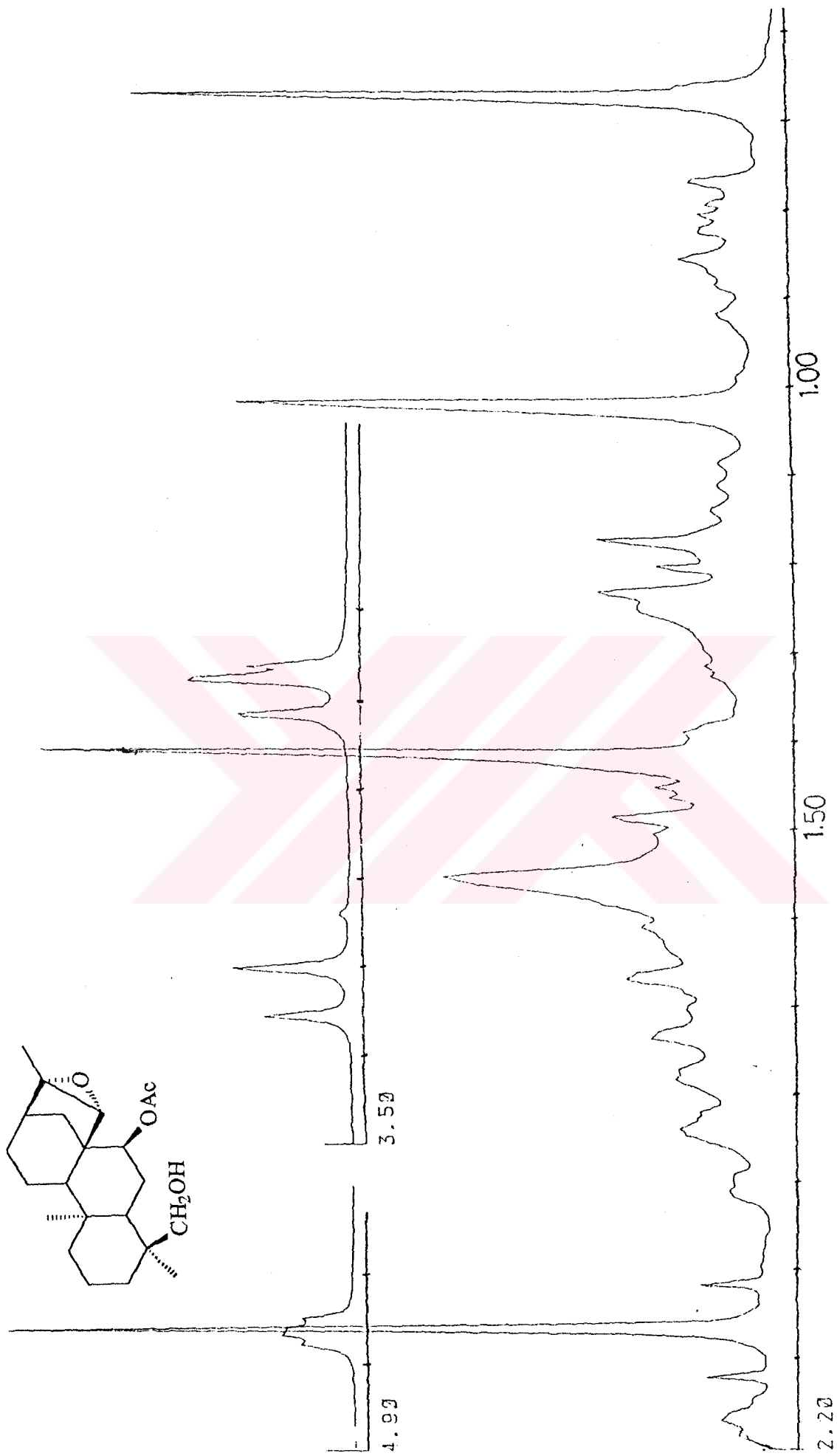
Ent-7 α asetoksi-18 hidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran (10)

Bileşik CH_2Cl_2 : Aseton (85/15) çözücü sisteminde 15mg olarak elde edildi.

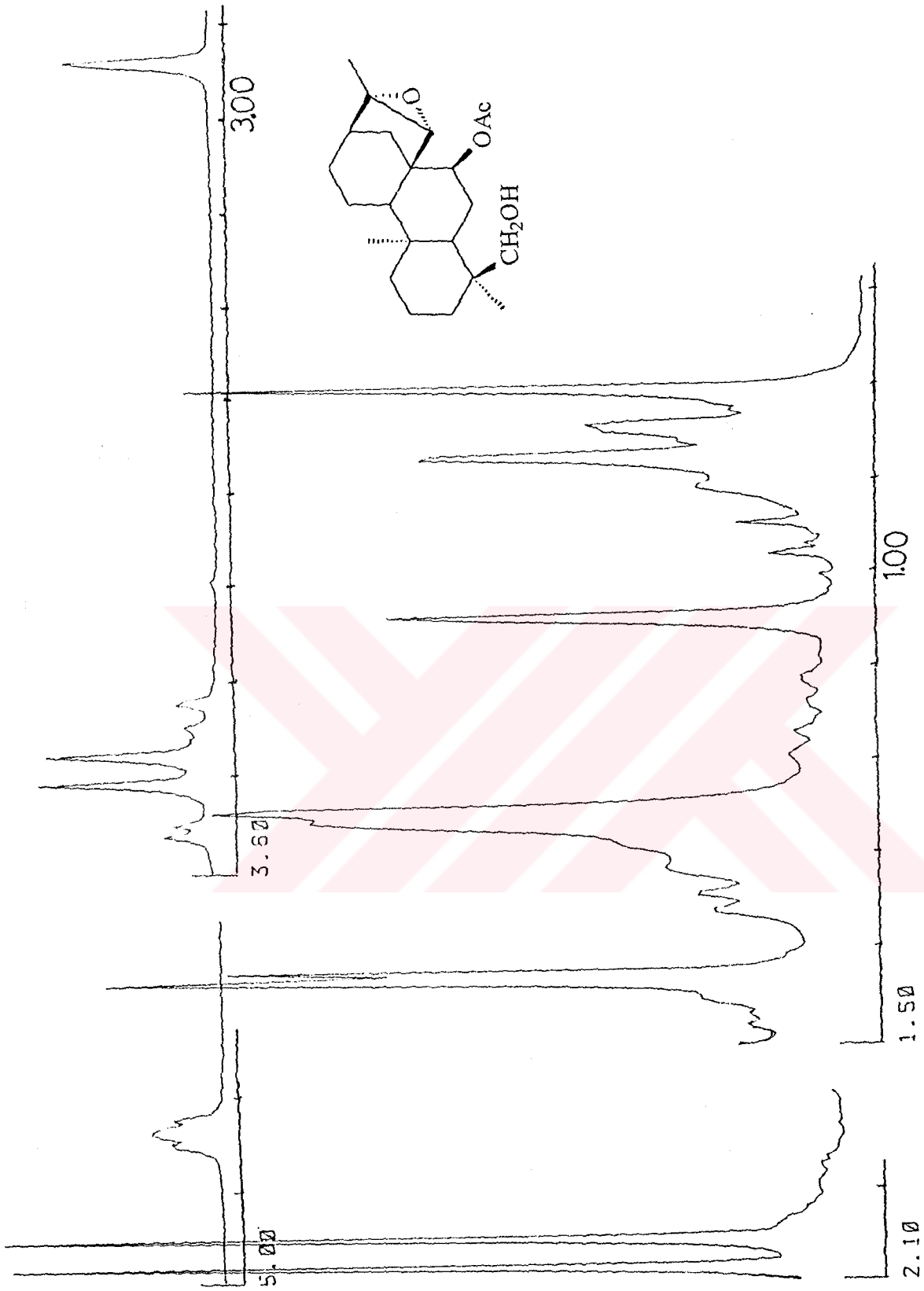
Elde edilen bileşiğin alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.37) üç metil sinyali 0.71, 1.07 ve 1.46 ppm'de singletler halinde gözlemlendi. 2.07 ppm'de gözlenen 3 protonluk metil singleti yapıda asetil grubunun varlığını göstermiştir. 4.78 ppm'deki triplet ($J=3\text{Hz}$) ise H-7 protonuna tekabül eden pik olarak belirlendi. 3.0 ($J=12\text{ Hz}$) ve 3.36 ($J=12\text{ Hz}$) ppm'de gözlenen AB sistemi C-18 karbonundaki hidroksimetilen grubuna işaret etmiştir. Karakteristik H-15 protonu ise 2.98 ppm'de singlet olarak gözlemlendi. Bu spektrumda olefinik proton gözlenmedi.

Bu bileşik *ent-7 α* ,18dihidroksi 15 β ,16 β epoksi kauran bileşiği ile aynı anda ayrı ayrı asetillenmiş ve alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının da (Şekil 2.38) aynı kimyasal kaymaları göstermişlerdir.

Yapılan literatür çalışmaları ve bu veriler ışığında bu bileşiğin yapısı bilinen bir diterpen olan *ent-7 α* -asetoksi-18 hidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran olarak belirlendi [81].

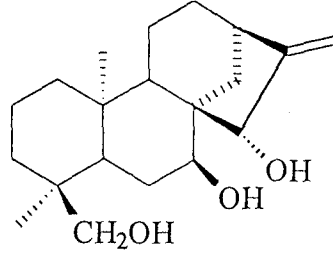


Şekil.2.37 Ent-7 α -asetoksi, 18 hidroksi, 15 β , 16 β - epoksikauran Bilesiginin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil.2.38 Ent-7α-asetoksi, 18 hidroksi, 15β, 16β- epoksikauran Bileşğinin asetil türevinin ¹H-NMR Spektrumu

2.6.2.6. *Ent-7 α ,15 β ,18*-trihidroksi kaur-16-en



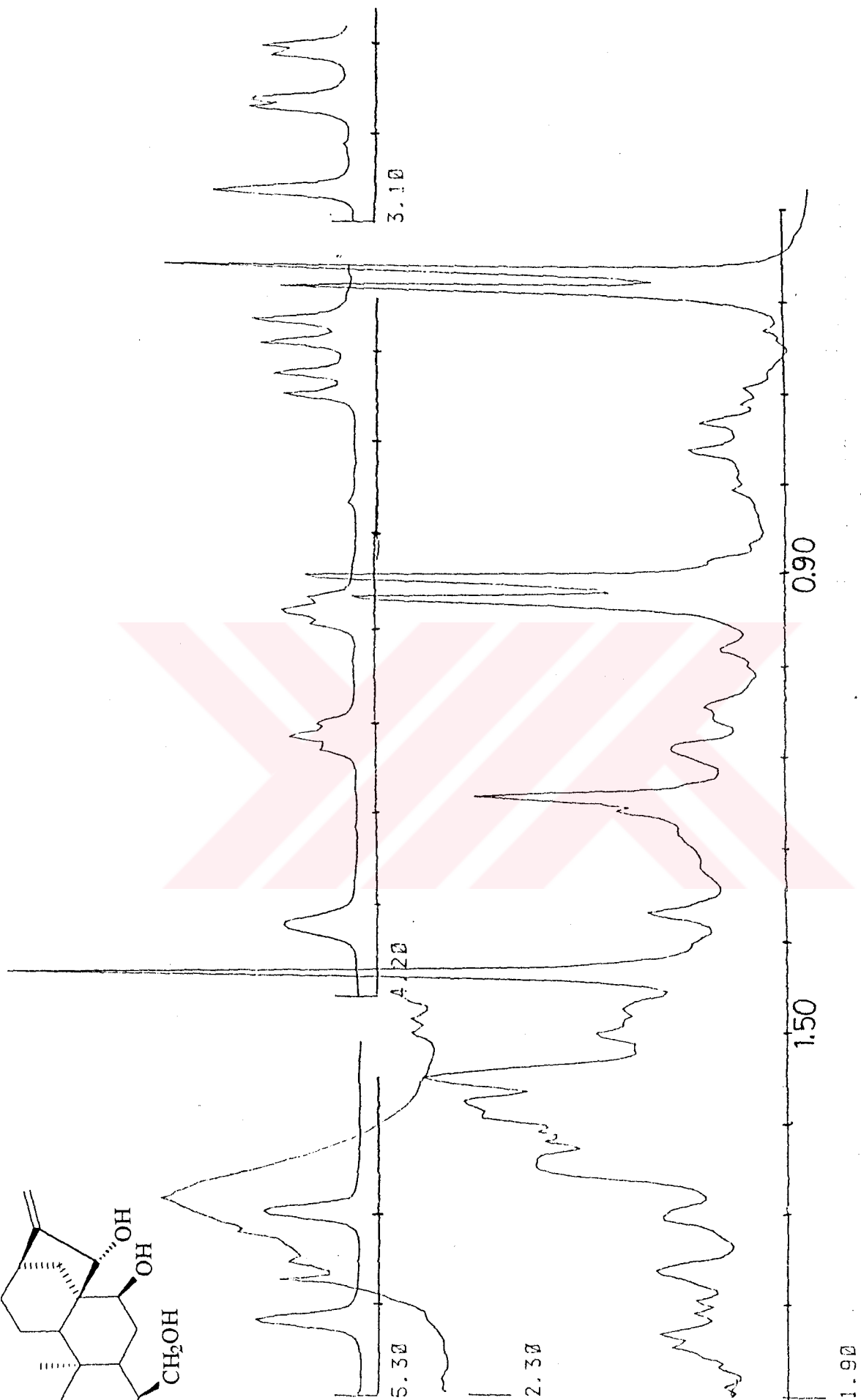
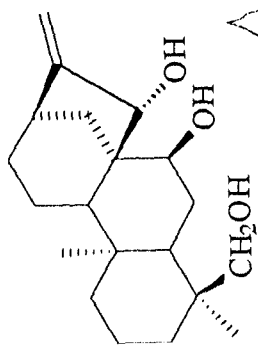
Ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksi kaur-16-en (11)

Bu bileşik CH_2Cl_2 : Aseton(80/20) çözücü sisteminde 7 mg olarak elde edildi.

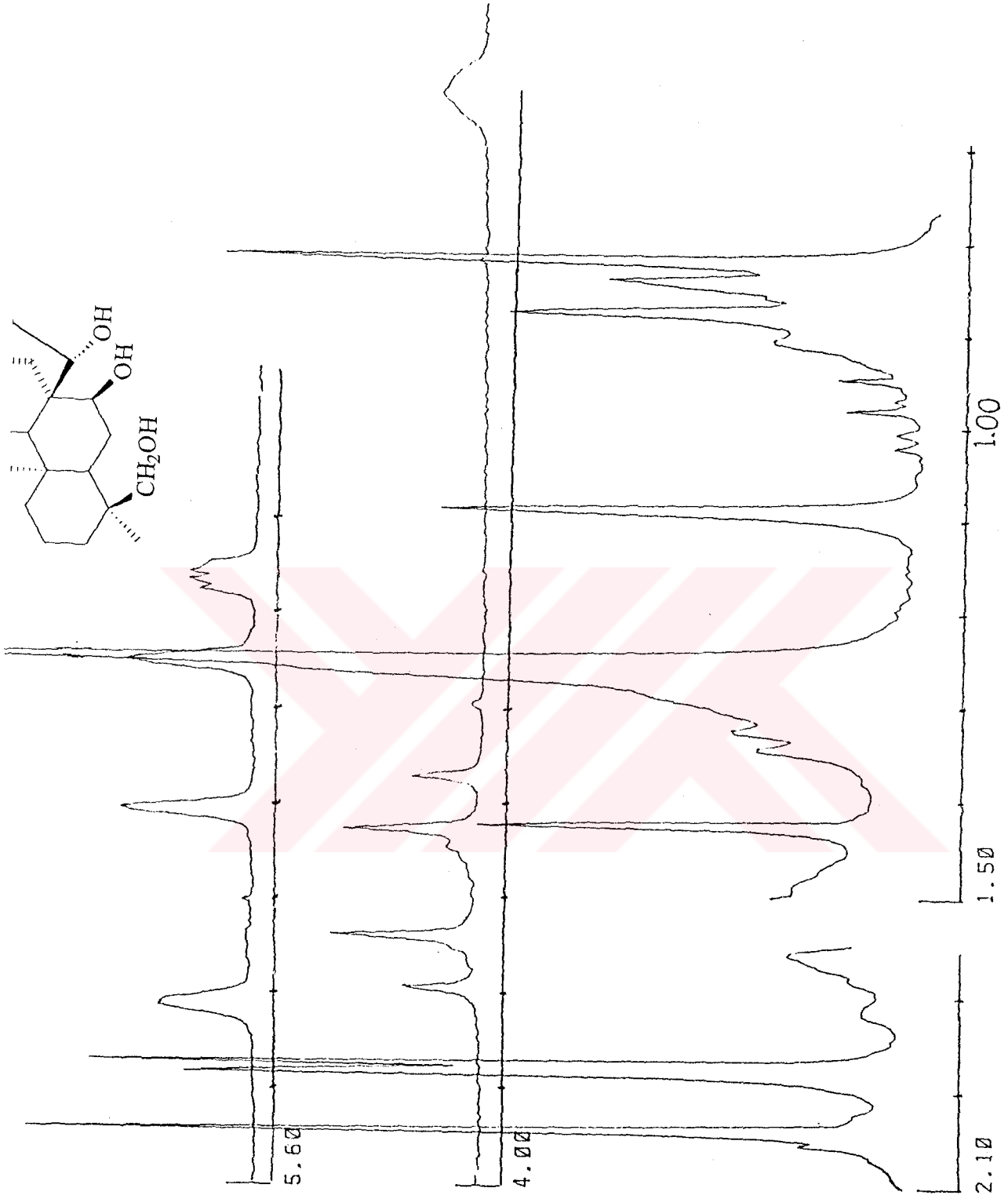
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda (Şekil 2.39) iki metil sinyali 0.71 ve 1.03 ppm'de gözlemlendi. 2.97 ($J=12$ Hz) ve 3.52 ($J=12$ Hz) ppm'lerde gözlenen AB sistemi C-18 te bir hidroksimetilen grubunun varlığına işaret etmiştir. 3.91 ppm'de gözlenen triplet ($J=2.5$ Hz) H-7 protonuna, 4.13 ppm'de gözlenen genişlemiş singlet ise H-15 protonuna işaret etmiştir. 5.08 ve 5.23 ppm'lerde gözlenen singletler ise bize H-17 protonlarının varlığını gösterdi.

Bu yapıdan emin olmak amacı ile bileşiği asetillediğimizde $^1\text{H-NMR}$ Spektrumunda (Şekil 2.40) iki metil sinyali 0.82 ve 1.10 ppm'de singlet olarak, asetil metillerinin sinyalleri ise 1.95, 1.99 ve 2.05 ppm'de singletler halinde gözlemlendi. Yine 2.80 ppm'de H-13 protonu gözlenirken 3.60 ve 3.73 ppm'de gözlenen AB sistemi C-18'deki hidroksi metilen protonlarını alt alana asetillenerek kaydıklarına işaret ettigösterdi. H-7, 4.94 ppm'de gözlenirken H-15 protonları 5.41 ppm'de gözlemlendi. Böylece her iki sekonder hidroksil grubunun da asetillenmiş olduğu açıkça izlenmiş oldu. Yapıdaki ekzosiklik olefinik protonlar 5.07 ve 5.23 ppm'de singletler haline izlendi.

Bütün bu veriler ışığında ve literatür çalışmalarında bileşiğin bilinen bir diterpen olan *ent-7 α ,15 β ,18* trihidroksi kaur-16-en olduğu belirlenmiştir [82].

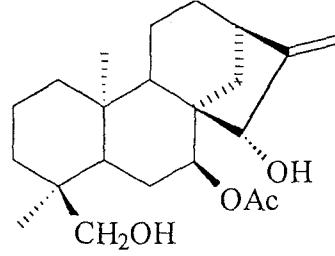


Şekil.2.39 Ent-7 α -15 β ,16 β ,18 trihidroksi kaur-16-en Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil.2.40 Ent-7α-15β,16β, 18 trihidroksi kaur-16-en Bileşiğinin asetiltürevinin ¹H-NMR Spektrumu

2.6.2.7. *Ent-7 α* asetoksi-15 β ,18dihidroksi kaur-16-en

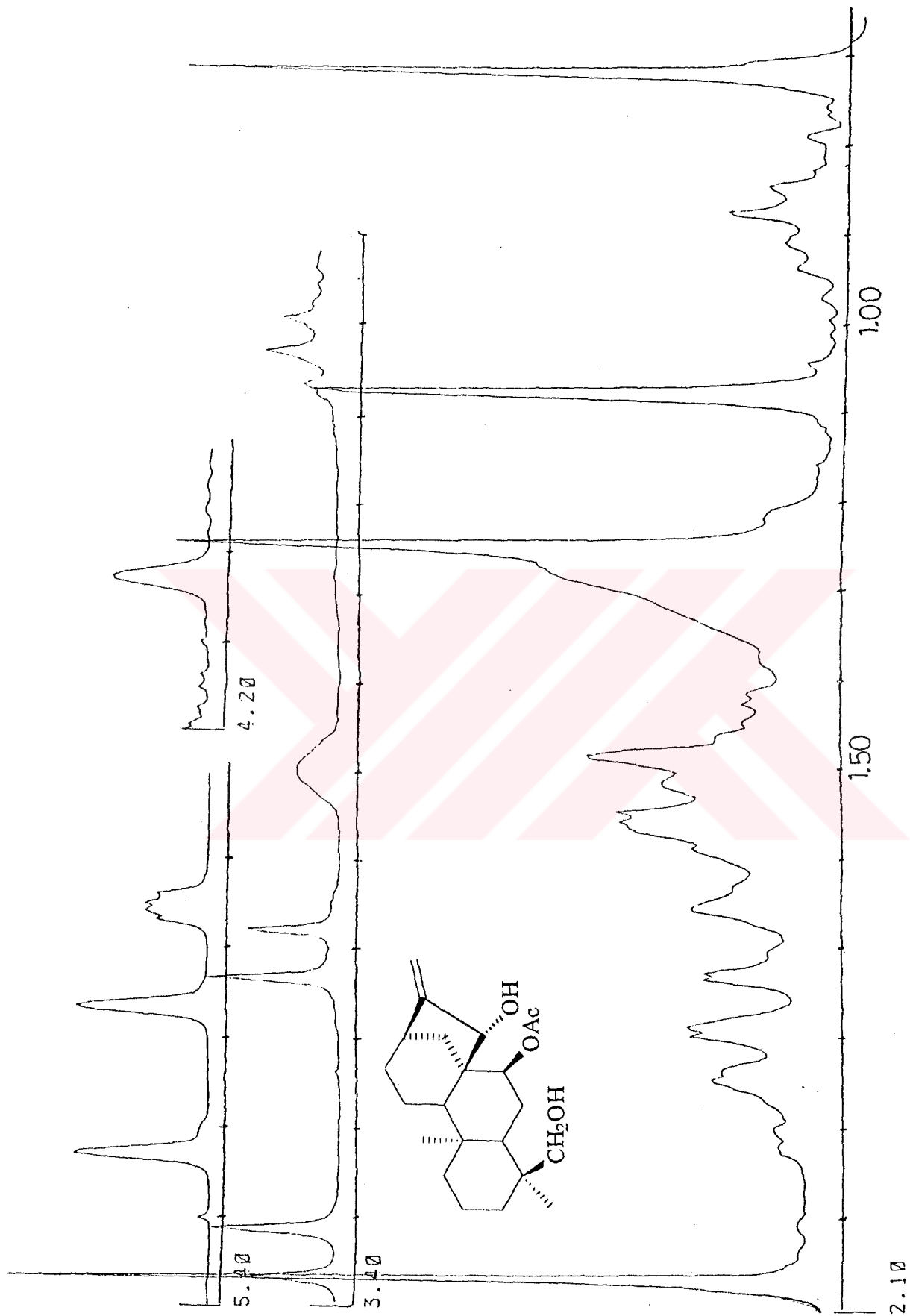


Ent-7 α asetoksi-15 β ,18dihidroksi kaur-16-en (12)

Bileşik CH₂Cl₂: Aseton (80/20) çözücü sisteminde 5 mg olarak elde edildi.

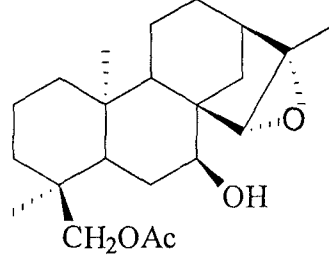
Bileşğin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.41) iki metil sinyali 0.72 ve 1.08 ppm'de singletler halinde gözlemlendi. 2.80 ppm'de kauren iskeletinin karakteristik multipli H-13 görüldü. 3.01 ve 3.36 ppm'de gözlenen *J*=12 Hz'lik dubletler yapıda C-18 hidroksimetilen grubuna işaret etmiştir. 4.97 ppm'de gözlenen dd ise asetile komşu H-7 protonunu gösterdi. Diğer spektrumlardan farklı olarak 4.04, 5.08 ve 5.29 ppm'de gözlenen genişlemiş singletlerin hangi protonlara ait olabileceği araştırıldığında 4.04 ppm deki sinyalle H-15 protonuna ait olduğu ve bir hidroksile komşu olduğu belirlendi. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda 4.04 ppm'deki pikin hidroksile komşu H-15 protonu olduğunu, 5.08 ve 5.25 ppm'lerde singletlerin ise H₂-17 protonlarına ait olduğu anlaşıldı.

Yapılan literatür çalışmaları ve spektrum verilerinin sonucunda bileşğin bilinen bir diterpen olan *ent-7 α* asetoksi-15 β ,18dihidroksi kaur-16-en olduğu belirlendi [83].



Şekil.2.41 Ent-7α-asetoksi, 15β,18 dihidroksi, kaur-16-en Bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu

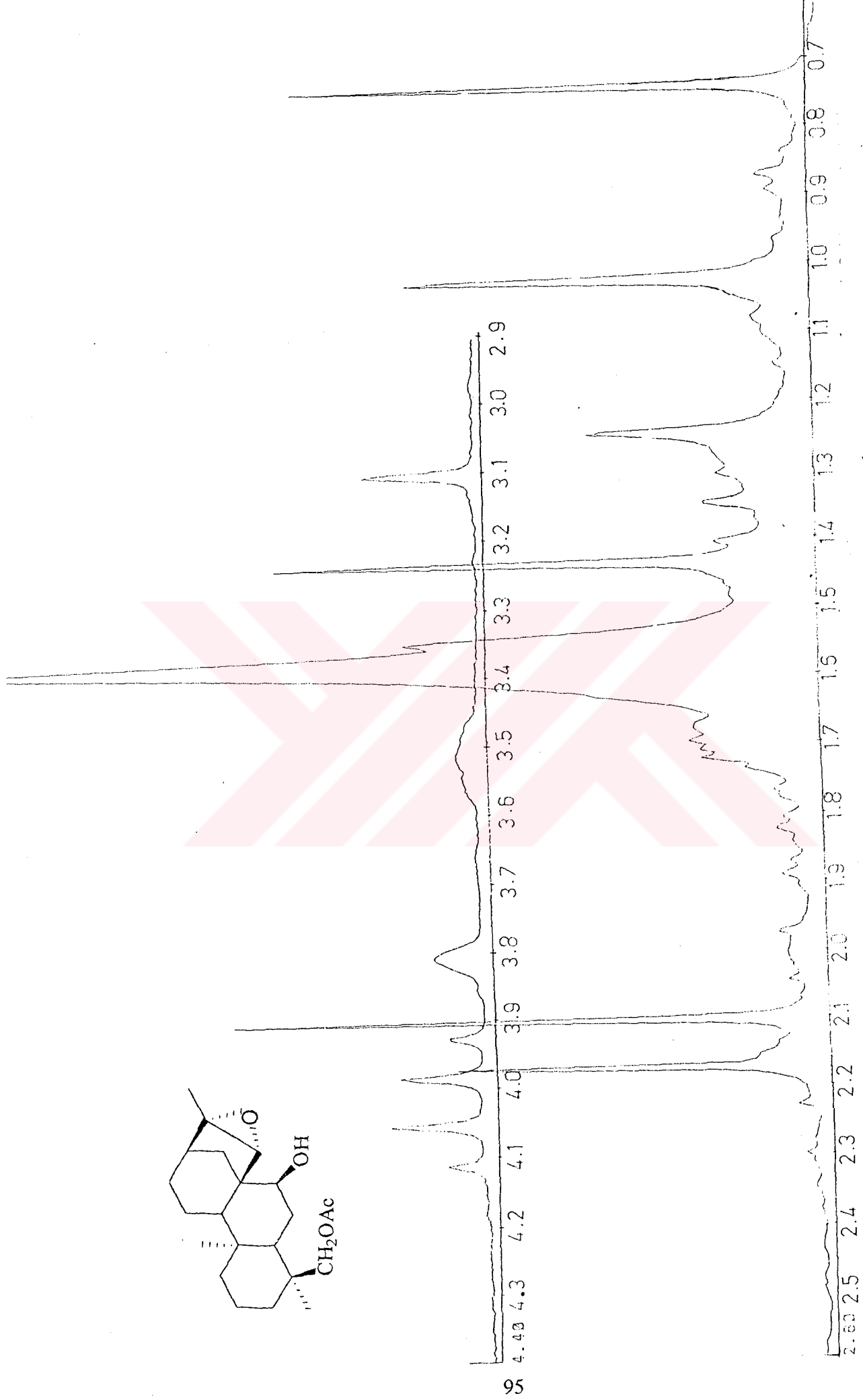
2.6.2.8. *Ent*-7 α -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran



Ent-7 α -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran (13)

Bileşğin alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.42) iki metil sinyali 0.76 ve 1.07 ppm'de singletler halinde gözlenirken epoksi grubuna komşu metil sinyali 1.48 ppm'de singlet halinde gözlemlendi. Asetil metiline ait sinyal ise 2.11 ppm'de yine singlet olarak gözlemlendi. Önceki bileşiklerde olduğu gibi (2.6.2.5, 2.6.2.6) olefinik protona ait bir sinyal gözlenmedi ve C-15 ile C-16 arasında epoksi grubu varlığını gösteren karakteristik H-15 piki 3.11 ppm'de singlet halinde gözlemlendi. Molekülde mevcut olan hidroksile komşu H-7 protonu ise 3.80 ppm'de genişlemiş singlet olarak gözlemlendi. 3.98 ve 4.10 ppm'de (J=12 Hz)'lik AB dubletleri halinde gözlenen protonlar C-18'deki hidroksimetilen grubunun asetillenmiş olduğu ve 2.11 ppm'de gözlenen sinyalin de bu asetoksi metilen grubunun asetil metiline ait olduğu anlaşıldı.

Yapılan literatür çalışmaları ve spektral veriler bileşğin bilinen bir diterpen olan *ent*-7 α -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran olarak belirlenmesini sağladı [81].



Şekil 2.42 Ent-7α-hidroksi 18-asetoksi, 15β,16β epksikauran Bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu

2.6.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

2.6.3.1. Antifungal Aktivite Testleri:

Virginia State Üniversitesi, Politeknik Enstitüsü, Kimya Bölümünde *S. lycia* ve *S. leptoclada* bitkilerinin Hekzan, Aseton ve Metanol ekstresi üç farklı mayaya karşı (YCp50 Galaktoz, pRAD52 Galaktoz ve pRAD52 Gluktoz) 100 µg/mL dozda DNA'yı hasarlayarak etki gösterip göstermedikleri araştırılmıştır. Bu mikrotiter testinde incelenen DNA'yı hasarlayıp hasarlamadığı farklı iki cins maya YCp50 Galaktoz ile pRAD52 Galaktoz(GalGal) ve pRAD52 Galaktoz ile pRAD52 Glukoz (GalGlu) arasında en az 2-3 misli inhibisyon değeri (IC50 Diff.) farkı göstermesiyle yani hit göstermesiyle anlaşılmaktadır. Ayrıca testin anlamlı olabilmesi için YCp50 Gal ve pRAD52 Glukoz mayasına karşı %65'in üstünde bir inhibisyon istenirken pRAD52 Gluktoza karşı %35'in altında bir inhibisyon vermesi istenir.

Denenen dört *Sideritis* ekstresi içerisinde *Sideritis lycia* (hekzan) ekstresinin en yüksek inhibisyon değerini vermiş olmasına rağmen hit vermediği için DNA'yı hasarlayan bir ekstre olmadığı fakat oldukça yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır (Çizelge 2.1).

	YCp50 galaktoz	pRAD52 galaktoz	pRAD52 glukoz	Hit GalGal	Hit GalGlu
<i>S. lycia</i> -H	33,6	73,9	94,0	-	-
<i>S. lycia</i> -Ac	-2,0	-3,1	0,0	-	-
<i>S. lycia</i> -Me	9,1	7,0	10,6	-	-
<i>S. leptoclada</i> -Ac	-8,9	3,9	18,6	-	-

Çizelge 2.1 Antifungal aktivite testi sonuçları

2.6.3.2. Antibakteriyel Aktivite Testleri

İzole edilen bileşiklerden 4 tanesinin antibakteriyel aktivite test sonuçları alınmıştır. Tablo 2.2 den de görüldüğü gibi 7-epicandiciol kullanılan bütün suşlara karşı en etkin bileşiktir. Buna karşılık linearol, siderol ve foliol daha az etki göstermişlerdir. Tablodaki veriler incelendiğinde epicandiciol un *E.coli*'ye karşı yüksek derecede, *S.aureus*, *P.aureginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.feacalis*'e karşı ise orta derecede aktivite gösterdiği anlaşılmıştır(Çizelge 2.2).

	Linearol	Siderol	7-epicandiciol	Foliol
B.subtilis ATCC 6633				>625
S.aureus ATCC 6538			>300	>625
Ps. Aeruginosa ATCC9027	>625		>300	
P.mirabilis ATCC 14153	>625			
E.coli ATCC 8739	>625		>300	
K.pneumonia ATCC 4352		>600	>300	
E.faecalis AATCC 29212	>625		>300	
C.albicans	>625		>300	>300

Bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları $\mu\text{g/mL}$ 'dir.

Çizelge 2.2. Antibakteriyel aktivite testi sonuçları

2.6.3.3. Sitotoksik Aktivite Testleri

Bu çalışmada elde edilen maddelerin bir kısmının A2780 insan ovaryum kanser hücrelerinin RPMI 1640 glutaminli besi (Gibco) ve %10 Fetal Bovin Serum (Gibco) ortamında mikro plaka testi ile gelişim inhibisyonu tayin edilmiştir. Bu amaçla numuneler %50 DMSO da çözülmüş ve 96 gözlü mikrotiter plakalarının gözcüklerine final konsantrasyonu 20 $\mu\text{g/mL}$ olacak şekilde 1/50 doyurularak tatbik edilmiştir. Mikrotiter plakaları 37 °C'de %5 lik CO₂ li ortamda 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda harcanan besi ortamı %1 Alamar Blue reaktifi taşıyan taze RPMI 1640 ile yenilenmiştir. Sonra tekrar 4 saat inkübasyona tutulmuş ve bu

süre sonunda Alamar Blue reaktifinin verdiği floresans ölçülmüştür. Yüzde floresans inhibisyon yüzdesi ile doğru orantılıdır. Buna bağlı olarak üreme inhibisyonu doz cevap şemasının linear regresyon analizi ile tayin edilmiştir. IC50 değeri ile ifade edilen aktivite %50 üremenin durdurulduğu konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$) dur. Pozitif kontrol olarak kullanılan Ellipticine de IC50 değeri 0.1-1 $\mu\text{g/mL}$ dir.

Chicago'da Illinois Üniversitesi, Eczacılık Fakültesinde yapılan çalışmalarda çeşitli kanser hücrelerine karşı elde edilen bileşiklerin aktivite testlerine bakılmıştır. Bu hücreler LU1 (insan akciğer kanseri), COL-2(insan kolon kanseri), KB(insan epidermoidkanseri), LNCaP(insan prostat kanseri) ve P-388(fare lösemisi) dir. (in vivo: tüpte; sitotoksik, in vitro: canlı hayvanda; antitümör, insanda; antikanser)[84].

Bileşiklere uygulanan sitotoksik aktivite testi sonuçlarından görüldüğü gibi 7-epicandicandiol'ün 5 farklı kanser hücresinden üçüne karşı zayıf derecede, kolon kanser hücresine karşı ise orta derecede aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 2.3).

<i>Bileşik</i>	KB	P-388	COL-	hTERTRPE	LU 1	LNCaP	A2780
7-epicandicandiol	13,3	>20	11,8	NT	17,9	14,9	9,0
Sidol	>20	>20	>20	>20	>20	>20	15,6
Siderol	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
Sideridiol	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
Linearol	NT	NT	NT	NT	NT	NT	>20
S. lycia-Me	NT	NT	NT	NT	NT	NT	16,7
Ellipticine (pozitif kontrol)	0,02	0,3	0,04	0,3	0,1	0,8	-

Bileşiklerin test işlemlerine 20 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon ile başlandı ve bundan düşük konsantrasyonlar ile takip edilen işlemler sonunda ED50 ($\mu\text{g/mL}$) değeri tesbit edildi.

Çizelge 2.3. Sitotoksik aktivite testi sonuçları

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada *Sideritis lycia* ve *Sideritis leptoclada* bitkilerinin toprak üstü kısımları diterpen bileşikleri yönünden incelendi.

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

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

Saf olarak elde edilen maddelerin yapısını belirlemek için spektroskopik yöntemlerden (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, spin decoupling, COSY, HETCOR ve kütle) yararlanıldı.

Sideritis lycia'dan elde edilen kauren diterpenlerin yapıları linearol, isolarol, sidol, isosidol, siderol, sideridiol, foliol, 7-epicandicandiol olarak belirlendi (Çizelge.3.1).

Sideritis leptoclada'dan elde edilen bileşiklerin yapıları da linearol, sidol, 7-epicandicandiol, *ent-7 α ,18*-dihidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran, *ent-7 α* -asetoksi-18-hidroksi-5 β ,16 β -epoksikauran, *ent-7 α ,15 β ,18*-trihidroksikaur-16-en, *ent-7 α* -asetoksi-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en ve *ent-7 α* -hidroksi,18-asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran olarak belirlendi (Çizelge.3.2).

Çalışılan her iki bitkiden de elde edilen ortak diterpenler linearol, sidol ve 7-epicandicandiol bileşikleridir.

Ülkemiz sınırları içerisinde *Sideritis* türleri ile ilk kez Sezik ve arkadaşları 1985'de çalışmış, bu çalışmada manoiloksit bileşiği bulunmuştur [87]. Çalışmamızda yer alan *Sideritis* türlerinin diterpen bileşikleri de ilk defa tarafımızdan çalışılmış olup, literatür taramalarında uçucu olmayan organik bileşikleri hakkında kimyasal herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır [88-100]. Ancak bu türlerin uçucu yağ bileşenleri üzerindeki çalışmalar Başer ve arkadaşları tarafından son on yıldır devam etmektedir [5-7].

Dünyada 120 türle temsil edilen *Sideritis* türleri Kafkaslardan, Akdenize ve Kanarya adalarına kadar uzanan bir alan içinde bulunmaktadır. Doğu ve merkez Akdeniz bölgesinde

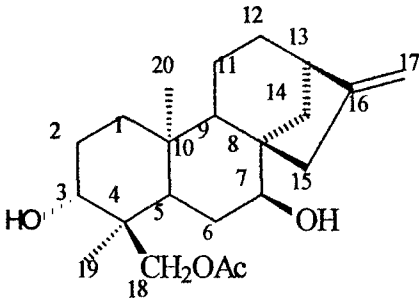
diğer Akdeniz ülkeleri araştırıcılarının yaptığı çalışmalarda şimdiye kadar genellikle *ent*-kauren iskeletine sahip diterpenler izole edilmiştir, nitekim grubumuzun 10 *Sideritis* t¼r¼ ile řu ana kadar gerçekleştirdiği çalışmalarda da bir iki labdan ve pimaran hariç hep *ent*-kauren iskeletine sahip diterpenler izole edilmiştir[17, 20, 46].

Literat¼r bulguları [101] batı Akdeniz ve Kanarya adalarında, *Sideritis* t¼r¼lerinin *ent*-kauren, *ent*-labdan, *ent*-trakiloban ve *ent*-beyeran iskeletlerine sahip bileşikler taşıdıklarını belirtmekedir. Bu çalışmada yer alan iki t¼r¼n de ana bileşenlerinin *ent*-kauren iskeletine sahip olması bu bulgularla uyum g¼stermektedir. Ayrıca grubumuzun diğer *Sideritis* t¼r¼leri ¼zerinde yaptığı çalışmalar da bu bulguları doğrulamaktadır [17, 20, 46, 80-89].

Mikrotitre deneyiyle antifungal aktivitesi incelenen d¼rt *Sideritis* ekstresi içerisinde *Sideritis lycia* (hekzan) ekstresi en y¼ksek inhibisyon değerini vermiş, fakat mekanizmasının DNA'yı hasarlayarak gerçekleşmediği de belirlenmiştir (izelge 2.1).

İzole edilen bileşiklerden 4 tanesinin antibakteriyel aktivite test sonuçları alınmış ve 7-epicandicandiol'¼n kullanılan b¼t¼n suşlara karşı aktivite g¼sterdiđi belirlenmiştir (izelge 2.2).

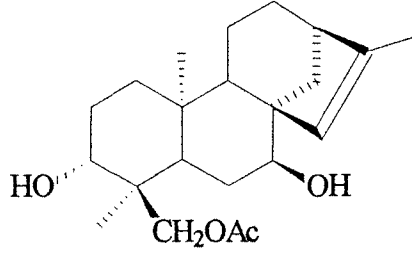
Bileşiklerin farklı farklı kanser h¼crelerine karşı sitotoksik aktivite testi incelenmiş, 7-epicandicandiol'¼n 5 farklı kanser h¼cresinden ¼¼ne karşı zayıf derecede, kolon kanser h¼cresine karşı ise orta derecede aktivite g¼sterdiđi belirlenmiştir (izelge 2.3).



(1)

Linearol

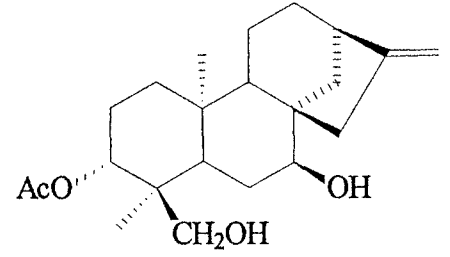
(*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en)



(2)

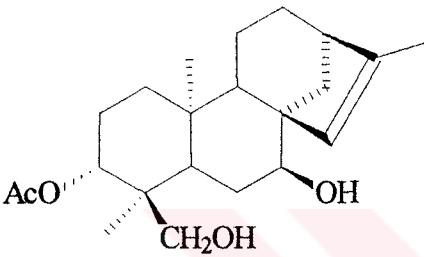
İsolinearol

(*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-15-en)



(3)
Sidol

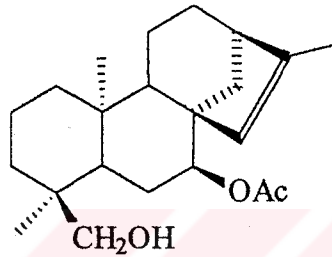
(*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)



(4)

İsosidol

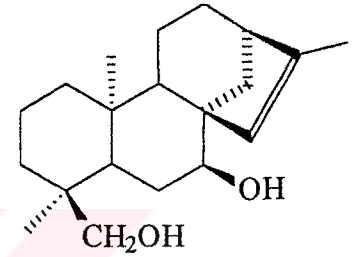
(*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)



(5)

Siderol

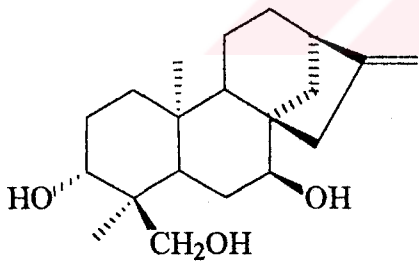
(*ent*-7 α -asetoksi,18-hidroksikaur-15-ene)



(6)

Sideridiol

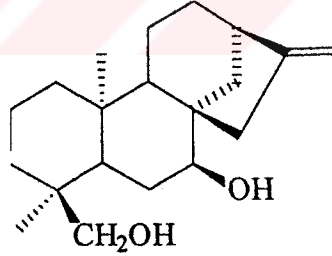
(*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en)



(7)

Foliol

(*ent*-3 β ,7 α ,18-trihidroksikaur-16-en)

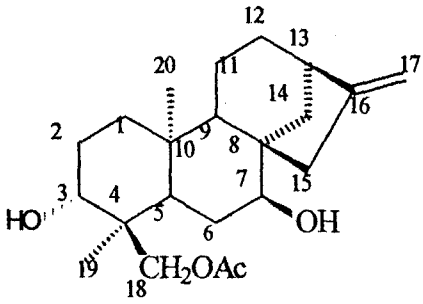


(8)

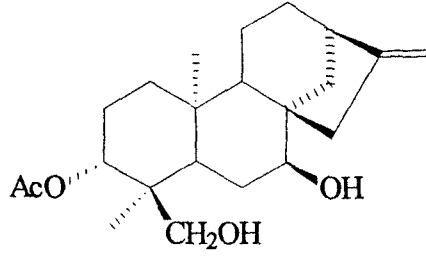
7-Epicandiciol

(*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)

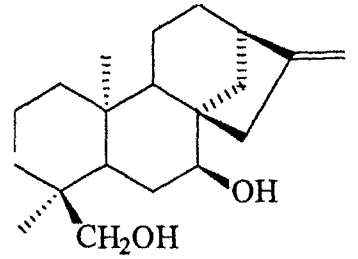
Çizelge 3.1 *Sideritis lycia*' dan Elde Edilen Bileşiklerin formülleri ve isimleri



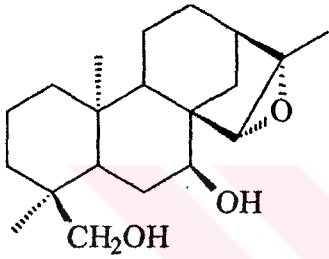
(1)
Linearol
(*ent*-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetoksikaur-16-en)



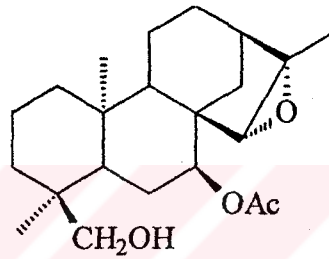
(3)
Sidol
(*ent*-3 β -asetoksi,7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)



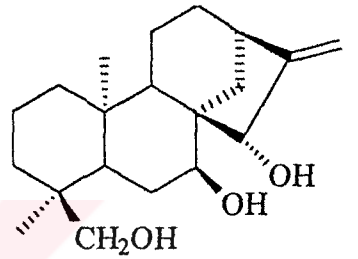
(8)
7-Epicandicandiol
(*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)



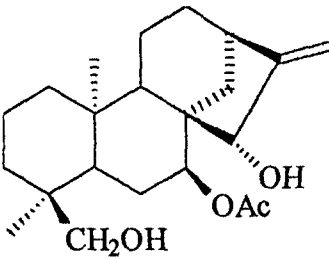
(9)
Ent-7 α ,18-dihidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran



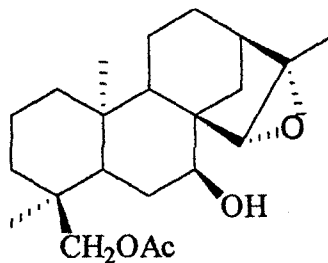
(10)
Ent-7 α asetoksi-18 hidroksi 15 β ,16 β -epoksikauran



(11)
Ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksi kaur-16-en



(12)
Ent-7 α asetoksi-15 β ,18dihidroksi kaur-16-en



(13)
Ent-7 α -hidroksi, 18 asetoksi-15 β ,16 β -epoksikauran

Çizelge 3.2 Sideritis leptoclada' dan Elde Edilen Bileşiklerin formülleri ve isimleri

	B1-1	B1-2	B1-3	B1-4	B1-5	B1-6	B1-7	B1-8
OH	3400-3445	3300-3420		3300-3400	3450	3400	3400-3445	3400
C-H	2920	2940		3000	2960	2960	2940	
C=O	1717	1720		1710	1730			
C=C	875-1655	850-1680		875	875-1640	850-1600	1645	850-1660

Çizelge 3.3 *Sideritis lycia*'dan elde edilen bileşiklerin IR verileri

	B1-1	B1-2	B1-3	B1-4	B1-5	B1-6	B1-7	B1-8
3	3.53(H)	3.50(H)	4.90(H)	4.90(H)			3.69(H)	
7	3.61(H)	3.62(H)	3.62(H)	3.63(H)	4.60(H)	3.61(H)	3.63(H)	3.66(H)
12			1.17(2H)					
13	2.72(H)		2.68(H)	2.38(H)	2.37(H)	2.37(H)	2.69(H)	2.69(H)
15		5.50(H)		5.50(H)	5.25(H)	5.25(H)	4.78(2H)	
17	4.79-4.82(2H)	1.73(3H)	4.80-4.82(2H)	1.63(3H)	1.68(3H)	1.73(3H)	4.84(2H)	4.80(2H)
18	3.99-4.07(2H)	3.95-4.07(2H)	3.97-2.32(2H)	2.97-3.32(2H)	2.98-3.31(2H)	2.95-3.44(2H)	3.40-3.67(2H)	2.92-3.47(2H)
19	0.77(3H)	0.76(3H)	0.68(3H)	0.69(3H)	0.67(3H)	0.68(3H)	0.78(3H)	0.69(3H)
20	1.05(3H)	1.07(3H)	1.08(3H)	1.08(3H)	1.11(3H)	1.05(3H)	1.06(3H)	1.05(3H)
OAc	2.09(3H)	2.09(3H)	2.08(3H)	2.08(3H)	2.05(3H)			

Çizelge 3.4 *Sideritis lycia*'dan elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR verileri

	B1-1	B1-2	B1-3	B1-4	B1-5	B1-6	B1-7	B1-8
1	38.37		38.40		42.01	42.02		38.70
2	27.28		23.41		18.36	18.35		17.93
3	72.21		74.50		35.27	35.24	72.97	38.22
4	38.76		43.81		37.03	37.10		38.52
5	38.37		32.56		44.60	44.60		38.28
6	26.44		26.67		23.55	25.00		26.86
7	76.84		76.90		78.31	75.42	76.35	77.80
8	47.93		50.32		51.80	51.80		48.16
9	50.22		50.32		44.90	44.80		50.52
10	38.27		38.29		39.15	39.29		38.52
11	17.81		17.36		17.98	18.05		17.66
12	33.51		33.32		24.64	26.32		33.54
13	43.62		44.37		39.80	44.24		45.06
14	38.14		38.40		39.80	42.24		34.89
15	44.01		44.37		129.84	129.65		45.16
16	154.95		153.90		143.80	146.08		155.13
17	103.55		103.64		15.44	15.53		103.39
18	66.01		64.14		71.43	71.08	66.72	70.50
19	11.91		12.34		17.42	17.72		17.93
20	17.93		17.36		17.62	17.72		17.66
OAc	171.82		171.62		170.80			
OAc	21.15		21.23		21.58			

Çizelge 3.5 *Sideritis lycia*'dan elde edilen bileşiklerin ^{13}C -NMR verileri

	B2-1 (B1-1)	B2-2 (B1-3)	B2-3 (B1-8)	B2-4	B2-5	B2-6	B2-7	B2-8
3	3.53(H)	4.90(H)						
7	3.61(H)	3.62(H)	3.66(H)	3.79(H)	4.78(H)	3.91(H)	4.97(H)	3.80(H)
12		1.17(2H)						
13	2.72(H)	2.68(H)	2.69(H)					
15						4.13(H)	4.04(H)	3.11(H)
17	4.79- 4.82(2H)	4.80- 4.82(2H)	4.80(2H)	1.40(3H)	1.44(3H)	5.08- 5.23(2H)	5.08- 5.25(2H)	1.48(3H)
18	3.99- 4.07(2H)	3.97- 2.32(2H)	2.92- 3.47(2H)	2.96- 3.49(2H)	3.00- 3.36(2H)	2.97- 3.52(2H)	3.01- 3.36(2H)	3.98- 4.10(2H)
19	0.77(3H)	0.68(3H)	0.69(3H)	1.04(3H)	1.03(3H)	1.03(3H)	1.08(3H)	1.07(3H)
20	1.05(3H)	1.08(3H)	1.05(3H)	0.69(3H)	0.68(3H)	0.71(3H)	0.72(3H)	0.76(3H)
OAc	2.09(3H)	2.08(3H)			2.07(3H)			2.11(3H)

Çizelge 3.6 *Sideritis leptoclada*'dan elde edilen bileşiklerin ^1H -NMR verileri

KAYNAKÇA

- [1] Feinburg-Dothan, N., Flora Palaestina, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jarussalem, Three Text, 155-156 (1978).
- [2] Baytop,A., Farmasötik Botanik, İstanbul Üniv. Yay No. 3637, Ecz. Fak. Yay. No: 58, İstanbul, 234-237 (1991).
- [3] Heywood, V.H., *Flowering Plants of the World*, Oxford Üniv. Press. Londra,239, (1978).
- [4] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammddeleri Toplantısı, Bildiriler, s: 371, 16 -19 Mayıs 1991, Ed. K. H. C. Başer
- [5] Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Özek, T., Başer, K.H.C. and Tümen, G., “Composition of The Essential Oil of *Sideritis condensata* Boiss. et Heldr.” *Flavour and Fragrance Journal*, 11, 315-317 (1996).
- [6] Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Başer, K.H.C and Tümen, G., “A Review, 13th International Congress of *Flavours*”, *Fragrances and Essential Oils*, 15-19 October, Istanbul, (1995).
- [7] Başer, K.H.C., Tümen, G., Çakır, H, Kaya, A., “Balıkesir Kazdağ Yöresinde Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerine Morfolojik , Anatomik ve Palinolojik Çalışmalar” Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, 24-27 Haziran, Botanik, 53-71, Elazığ (1997).
- [8] Başer, K.H.C., Koca, F., Tümen, G., Akyalçın, H., XII.Ulusal Biyoloji Kongresi, 6-8 Temmuz, Edirne, s.79-85 (1994).

- [9] Kaya, A., “*Sideritis germanocopolitana* Türü Üzerine Morfolojik Anatomik Araştırmalar”, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1990).
- [10] Öztürk, Y. Aydın, S. Öztürk, N. and Başer, K.H.C. Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice, *Phytotherapy Res.*, **10**, 70-73 (1996).
- [11] Yeşilada, E., Ezer, N., The Antiinflammatory Activity of Some *Sideritis* Species Growing in Turkey, *Int. J. Crude Drug Res.*, **27 (1)**, 38-40 (1998).
- [12] Aydın, S., Öztürk, Y., And Başer K.H.C., Investigation of *Origanum ornites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity, *Phytotherapy Res.*, **10**, 342-344 (1986).
- [13] Özek, T., Başer, K.H.C., and Tümen, G., The Essential oil of *Sideritis athoa* Papanikolau et Kokkini, *The Essent. Oil Res.* **5**, 669 - 670 (Nov / Dec 1993).
- [14] Ezer, N., Vila, R., Canigüeral, S. and Adzet, T., “ Essential Oil Composition of four species of *Sideritis*”, *Phytochemistry*, **41/1**, 203-205 (1996).
- [15] Kırimer, N., Tabanca, N., Başer, K.H.C and Tümen, G., Composition of the Essential Oils of *Sideritis congesta* P.H. Davis et Hub.-Mor. Proceeding of XII. International Symp. on Plant Originated Crude Drugs, Ankara, Turkey, May. 20-22, pp. 164-167 (1998).
- [16] Başer, K.H.C., Bondi, M.L., Bruno, M., Kırimer, N., Piozzi, F., Tümen, G. and Vasallo, N., An *Ent-* Kauren From *Sideritis* Huber-Morathu, *Phytochemistry*, **43(6)**, pp. 1293 - 1295 (1996).

- [17] Bondi, L. M., Bruno, M., Piozzi, F., Başer, K.H.C., Simmonds, S.J., Diversity and Antifeedant Activity of Diterpenes from Turkish Species of *Sideritis*, *Biochemical Systematics and Ecology*, **28**, 299-303 (2000).
- [18] Akcos Y, Ezer N, Calis I, Demirdamar R, Tel B.C. “ Polyphenolic Compounds of *Sideritis lycia* and their anti-inflammatory activity“, *Pharmaceutical Biology*, **37/2**, 118-122 (1999).
- [19] Akçay, Y., Ezer, N., Demirdamar, R., Tel, B. C., 4-O- Metilhipoletin-7-Asetilglukopiranozit ve Antienflamatuvar Aktivitesi, in XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı.Edits., Çoşkun, M., pp 555, Ankara Üniversitesi, Ankara 1997.
- [20] Topçu, G., Gören, A.C., Kılıç, T., Yıldız, Y.K. and Tümen, G., “Diterpenes from *Sideritis sipylea* and *S. dichotoma*”, *Turkish Journal of Chemistry*, **26/1**, 189-194 (2002).
- [21] Kaya, A., “Türkiye’de Yetişen Acinos Miller Türleri Üzerinde Morfolojik, Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir (1997).
- [22] P.H. Davis, *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Vol. **10**, Univ.Press, Edinburg (1988).
- [23] Akçay, Y., Ezer, N., Demirdamar, R., Tel, B. C., 4-O- Metilhipoletin-7-Asetilglukopiranozit ve Antienflamatuvar Aktivitesi, in XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı.Edits., Çoşkun, M., pp 555, Ankara Üniversitesi, Ankara 1997
- [24] Gören, AC., “Bazı *Sideritis* (*Sideritis Argyrea*, *Sideritis Dichotoma*, *Sideritis Trojana*) Türlerinin Diterpenik Bileşenlerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2002).

- [25] McMurry, John., Organic Chemistry, Fourth Edition, Brooks Cole Publishing Company, Chapter 28. 1099-1123, (1986).
- [26] Bohlmann, F., Zeisberg, R., Klein, E., “ ^{13}C NMR spektren von Monoterpenen.” *Org. Magn. Res.* **7**,426 (1975).
- [27] Abraham, R.J., Holden, c.M., Loftus, P., Whittaker, D. “The NMR spectra and Conformations of cyclic Compounds IX-Conformational Studies of Bicyclo [3.1.0] Hexane derivatives by ^{13}C NMR. *Org. Magn. Res.* **6**.184 (1974).
- [28] Thomas, A.F. and Ohloff, G. “Addition of a Functionalized Isoprene Unit To An Allyl Alcohol .3. Reaction With Optically Active cis-Carveol” *Helvetica Chimica Acta*, **53** /5, 1145-& (1970).
- [29] Defrank, J.J., Ribbons , D.W., “P-Cymene Pathway in Pseudomonas-Putida Pl - Isolation of a Dihydrodiol Accumulated by a Mutant” *Biochemical and Biophysical Research Communications* **70** /4, 1129-1135 (1976).
- [30] Tabanca, N, Kırimer, N, Başer, KHC. The Composition of Essential Oils from Two Varieties of *Sideritis erythrantha* var. *erythrantha* and var. *cedretorum*”, *Turkish Journal of Chemistry*, **25**, 201-20, (2001).
- [31] Kökdil, G., Yalçın, S.M. and Topçu, G., “Nepetalactones and Other Constituents of *Nepeta nuda* ssp. *albiflora*.” *Turkish Journal of Chemistry*, **23**, 99-104 (1999).
- [32] Topçu, G., Kökdil, G., and Yalçın, S.M. “The Constituents of *Nepeta caesarea* Boiss”.*Journal of Natural Products*, **63**, 888-890 (2000).
- [33] Guiso, M., Agostini, A., Maribnibe, R., “Iridoids .14. Reptoside – Structure and Configuration”, *Gazzetta Chimica Italiana*, **104**/3-4, 403-407 (1974).

- [34] Goren, N., Tahtasakal, E., Krawiec, M. and Watson, W.H., "A Guinolide from *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium*", *Phytochemistry*, **42/3**, 757-760 (1996).
- [35] Goren, N., "Eudesmane-type sesquiterpenes from *Tanacetum praeteritum* subsp. *praeteritum*" *Phytochemistry*, **42/3**, 747-749 (1996).
- [36] Goren, N., Kırmızıgül, S. and Zdero, C., "A Farnesol Derivative from *Tanacetum aucheranum*", *Phytochemistry*, **44/2**, 311-313 (1997).
- [37] Öksüz, S. and Topçu, G., "A Eudesmanolide and Other Constituents from *Inula graveolens*" *Phytochemistry*, **31**, 195 (1992).
- [38] Topçu, G., Öksüz, S., Herz, W., Diaz, J.G., "Structurally Related Guaianolides from *Inula thapsoides*", *Phytochemistry*, **40**, 1717 (1995).
- [39] Devon, T.K., Scott, A.I., "Handbook of Naturally Occuring Compounds" Volume II, Terpenes, Academic Press (1972).
- [40] Ulubelen, A., Topçu, G., "Chemical and Biological Investigations of *Salvia* Species Growing in Turkey". *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. 20, Structure and Chemistry, Part F, Elsevier Science, 659-718 (1998).
- [41] 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**, p:591-648. Elsevier Science, (2000).
- [42] Schoeder, F.C., Gonzalez, A, Eisner, T., Mainwald, J., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **96**, 13620 (1999).
- [43] Syah, Y.M., Ghisalberti, B.W, Skelton, B.W., White, A.H. *Aust. J. Chem.*, **60**, 903 (1996).

- [44] Hanson, J.R. "Diterpenoids", *Natural Product Reports*, **15**, 93-110 (1998).
- [45] Topçu, G., Erenler, R., Çakmak, O., Johansson, C.B., Çelik, C., Chai, H.B., Pezzuto, J.M., "Diterpenes from the Berries of *Juniperus excelsa*" *Phytochemistry*, **50**, 1195-1199 (1999).
- [46] Topçu, G., Goren, A.C., Kılıç, T., Yıldız, Y.K., Tümen, G. "Diterpenes from *Sideritis argyrea*", *Fitoterapia*, **72(1)**, 1-4. (2001)
- [47] Topçu, G., Ulubelen A., "Diterpenoids from *Salvia wiedemannii*", *Phytochemistry*, **29**, 2412-2413 (1991).
- [48] Ulubelen, A., Topçu, G. and Bozok-Johansson, C., "Norditerpenoids and Diterpenoids from *Salvia multicaulis* with Antituberculous Activity", *Journal of Natural Products*, **60**, 1275 (1997).
- [49] Ulubelen, A, Öksüz, S, Topçu G, Goren A.C, Kökdil, G, Johansson CB, Çelik C, Voelter, W. "A New Antibacterial Diterpene from the Roots of *Salvia caespitosa*", *Natural Product Letters*, **15 (5)**, 307-314. (2001).
- [50] Goren A.C, Topçu G, Öksüz, S, Kökdil, G, Voelter, W., Ulubelen, A. "Diterpenoids From *Salvia ceratophylla*", *Natural Product Letters*, **16/1**, 47-52 (2002).
- [51] Topcu, G., Goren, A.C., Kiliç, T., Yildiz, Y.K., Tümen, G., "Diterpenes from *Sideritis trojana*", *Natural Product Letters*, **16/1**, 33-37 (2002).
- [52] Ulubelen, A., Topçu, G. and Tuzlacı, E., "New Diterpenoids from *Salvia divaricata*" *Journal of Natural Products*, **55**, 1518 (1992).
- [53] Ulubelen, A. and Topçu, G., "Abietane Diterpenoids from *Salvia pomifera*" *Phytochemistry*, **31**, 3949 (1992).

- [54] Gil, R.R., Cordell, G.A., Topçu, G. and Ulubelen A., "Montbretol and Salvinolone are Identical" *Journal of Natural Products*, **57**, 181 (1994).
- [55] Ulubelen, A Topçu, G., Sönmez, U. and Eriş, C., " Terpenoids from *Salvia nemorosa*" *Phytochemistry*, **35**, 1065 (1994).
- [56] Ulubelen, A., Topçu, G., Eriş, C., Sönmez, U., Kartal, M., Kurucu, S. and Bozok- Johansson, C., " Terpenoids from *Salvia sclarea*" *Phytochemistry*, **36**, 971 (1994).
- [57] Ulubelen, A., Topçu, G., Sönmez, U., Choudray M.I., Rahman, A., "Abietane Diterpenes from *Salvia napifolia*" *Phytochemistry*, **40**, 861 (1995).
- [58] Ulubelen, A., Öksüz, S., Topçu, G., Gören, A.C. and Voelter, W., "Antibacterial Diterpenes from *Salvia bleapharochleana*", *Journal of Natural Products*, **64** /4, p.549-551 (2001).
- [59] Ulubelen A., Topçu, G., Tan, N., "Diterpenoids from *Salvia candidissima*" *Tetrahedron Letters*, **33**, 7241 (1992).
- [60] Ulubelen, A., Topçu, G., Tan, N., Lin L., and Cordell,, G.A., "Microstegiol, A rearranged Diterpene from *Salvia microstegia*", *Phytochemistry*, **31**, 2419 (1992).
- [61] Huber W, Sankhla N, "Eco-Physiological Studies On Indian Arid Zone Plants .2. Effect Of Salinity And Gibberellin On Activity Of Enzymes Of Amino-Acid Metabolism In Leaves Of Pennisetum-Typhoides", *Oecologia*,**13/3**, 271-277 (1973)
- [62] Ulubelen A., Arfan, M., Sönmez, U., Meriçli, A.H., Meriçli, F., "Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium uncinatum*" , *Phytochemistry*, **47/6**, 1141-1144 (1998).

- [63] Ulubelen A., Meriçli, A.H., Meriçli, F., Kolak, U., İlarıslan, R., Voelter, W., "Diterpenoid alkaloids from *Delphinium crispulum*", *Phytochemistry*, **50/3**, 513-516 (1999).
- [64] Mori.K and Matsui, M., Diterpenoid Total Synthesis VIII* (\pm)-Kaur-16-en-(\pm)-Kaur-16-en-19-ol, (\pm)-Monogynol and Some Oxygenated Kaurenes, *Tetrahedron*, **24**, 3095-3111 (1968).
- [65] Gonzalez, A.G., Fraga, B.M. , Hernandez, M.G. and Hanson, J.R., "The ^{13}C - NMR Spectra of Some *ent*-18-hydroxykaur-16-enes", *Phytochemistry*, **20**, 846-847 (1981).
- [66] Aljancic, I., Macura, S. Juranic, S., Andjelkovic, N. Randjelovic, N. and Milosavljevic, S. "Diterpenes from *Achillea clypeolata*", *Phytochemistry*, **43**,169-172 (1996).
- [67] Başer, K.H.C., Bondi, M.L., Bruno, M., Kırımer, N., Piozzi, F., Tümen, G, and Vasollo, N. "An *ent*-kaurene from *Sideritis Huber-Morathi*", *Phytochemistry*, **43**, 1293-1296 (1996).
- [68] Breton, J.L., Gonzalez, A.G., Rocha, J.M., Panizo, F.M., Rodriguez, B. and Valverde, S, *Tetrahedron Letters*, 599 (1969).
- [69] Piozzi, F., Venturella, P., Bellino, A., Paternostro, M.P., Rodriguez, B. and Valverde, S., *Chem. Ind.*, 962 (1971).
- [70] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Fernandez, C. and Arteaga, J.M., "Diterpenes from *Sideritis dendrochahorra* and *S. cystosiphon*", *Phytochemistry*, **26/3**, 775-777 (1987).
- [71] Fraga, B.M., Hanson, J.R., Hernandez, M.G. and Sarah, F.Y., " The Microbiological Transformation of Some *Ent*-Kaur-16-ene,7-,15-and 18-Alcohols by *Gibberella fujikuroi*", *Phytochemistry*, **19**, 1087-1091 (1980).

- [72] Gonzalez A.G., Fraga, B.M., Hernandez M.G. and Luis, J.G., "Constituents Of Labiatae .17. New Diterpenes from *Sideritis candicans*", *Phytochemistry*, **12/11**, 2721-2723 (1973).
- [73] Fraga B.M., Hernandez, M.G., Santana J.M.H., Arteaga J.M., "Diterpenes From *Sideritis sventenii* and *Sideritis cystosiphon*" *Phytochemistry*, **29/2**, 591-593 (1990).
- [74] Cabrera, E., Garcia-Granados, A., Bruaga, A.S.D., Buruaga, J.M.S., "Diterpenoids from *Sideritis hirsuta* ssp. *nivalis*" *Phytochemistry*, **22/12**, 2779-2781 (1983).
- [75] Algarra, J., Garcia-Granadas, A., Buruaga, A.S.D., Buruaga, J.M.S., "Diterpenoids from *Sideritis varoi*", *Phytochemistry*, **22/8**, 1779-1782 (1983).
- [76] Quesada, G.D.T., Rodriguez, B. and Valverde, S., *An.Quim.*, **68**, 1467 (1972).
- [77] Carrascal, M.I., Rabanal, R.M., Marquez, C. and Valverde, S., *An. Quim.*, **74**, 1547 (1978).
- [78] Quesada T.G.D., Rodriguez, B, Valverde S., "Constituents of *Sideritis* Diterpenes from *Sideritis lagascana* and *Sideritis valverdei*", *Phytochemistry*, **13/9**, 2008-2008 (1974).
- [79] Quesada, T.G.D., Rodriguez, B., Valverde, S. and Huneck, S., *Anal. Quim.*, **69**, 767 (1973).
- [80] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Santana, J.M.H., Arteaga, J.M., "Diterpenes from *Sideritis ferrensis*", *Phytochemistry*, **30/3**, 913-915 (1991).
- [81] Venturella, P., Bellino, A., Piozzi F., "Diterpenes from *Sideritis theezans*" *Phytochemistry*, **14/5-6**, 1451-1452 (1975).

- [82] Lopez Gomez, M.A., Marquez, C., Rabanal, R.M. and Valver, S. *An.Quim.*, **75**, 911 (1979).
- [83] Venturella, P. and Bellino, A., "Eubotriol and Eubol, New Diterpenes from *Sideritis euboea*", *Experientia*, **33/10**, 1270-1271 (1977).
- [84] Likhitwitayawuid, K., Angerhofer, C.K., Cordell, G.A., Pezutti J.M., and Ruangrunsi, N. *J.Nat. Prod.*, **56**, 30-38 (1993).
- [85] Trager, W. and Jensen, J.B., *Science*, **193**, 673-675 (1976).
- [86] Desjardins, R.E., Canfield, C.J., Haynes J.D. and Chulay, J.D., *Antimicrob. Agents Chemother*, **16**, 710-718, (1979).
- [87] Sezik, E., Ezer, N., Hueso-Rodriguez, J., Rodrigez, B., *Phytochemistry*, **24**, 2739, (1985).
- [88] Chamy, M.C., Piovano, M., Garbarino, J.A., Chaparro, A., "Diterpenoids from *Calceolaria hypericina*", *Phytochemistry*, **40**, 1209-1212 (1995).
- [89] Venturella, P., Bellino, A., Marino, M.L., "New Diterpenes from *Sideritis sicula*", *Phytochemistry*, **17**, 811-812 (1978).
- [90] Piozzi, F, Venturella, P., Bellino, A. and Modelli, R., *Tetrahedron*, **24**, 4073 (1968).
- [91] Piozzi F., Bellino, A., Salvador. P., Venturel. P., Marino M.L, "Further Reactions of Sideridiol [(-)-Kaur-15-Ene-7 β ,19-diol]" *Journal of The Chemical Society-Perkin Transactions 1*" **6**, 759 (1972).

- [92] Garcia-Granados, A., Martinez, A. and Onorato, M.E., , "Diterpenoids from *Sideritis arborescens* subsp. *paulii*", *Phytochemistry*, **24/3**, 517-521 (1985).
- [93] Lopez, M.A., Lichterfelde, V.C. and Rodriguez, B., "Studies on Diterpenes from *Sideritis* Genus 34 Andalusol, a New Diterpenoid From a *Sideritis arborescens* Salzm Subspecies Chemical And X-Ray Structure Determination", *Journal of Organic Chemistry*, **42/14**, 2517-2518 (1977).
- [94] Bohlmann, F., Scheidges, C., King, R.M. and Robinson, H., " Five Labdane Derivatives from *Koanophyllon conglobatum*", *Phytochemistry*, **23/5**, 1190-1192 (1984).
- [95] Zdero, C., Bohlman, F. and King, R.M., " Ent-pimarane Derivatives from *Palafoxia arida*" *Phytochemistry*, **29**, 573-577 (1990).
- [96] Garcia-Granados, A., Martinez, A., Onorato, M.E. and Socorro, O., Terpenoid Components of Spanish Labiatae. 15 Diterpenoids from *Sideritis pusilla* subsp. *flavovirens*", *Phytochemistry*, **23/3**, 607-610 (1984).
- [97] Venturella, P., Bellino, A. and Marino, M.L., "Siderone, a Diterpene from *Sideritis syriaca*", *Phytochemistry*, **22/11**, 2537-2538 (1983).
- [98] Gonzalez, A.G., Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Luis, J.G., "Constituents of Labiatae. New Diterpenes from *Sideritis canariensis*", *Phytochemistry*, **12/5**, 1113-1116 (1973).
- [99] Venturella, P. and Bellino, A., "Eubotriol and Eubol, New Diterpenes from *Sideritis euboea*", *Experientia* , **33/10**, 1270-1271 (1977).
- [100] Venturella, P., Bellino, A., Piozzi F., "Diterpenes from *Sideritis theezans*" *Phytochemistry*, **14/5-6**, 1451-1452 (1975).

[101] Gonzalez, A.G., Luis, J.G., Ravelo, A.G., "Plants Iberoamericans Fuentes de Moleculas Bioactivas Labiatae" *Tenrife*, Spania, **2**, (1990).

