

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

**BAZI *SIDERITIS* (*SIDERITIS NIVEOTOMENTOSA*, *SIDERITIS
HOLOLEUCA*, *SIDERITIS BREVIDENS*) TÜRLERİNİN DİTERPENİK
BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ**

DOKTORA TEZİ

Sema ÇARIKÇI

Balıkesir, Aralık 2010

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

**BAZI SIDERİTİS (SIDERİTİS NIVEOTOMENTOSA, SIDERİTİS
HOLOLEUCA, SIDERİTİS BREVIDENS) TÜRLERİNİN DİTERPENİK
BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ**

DOKTORA TEZİ

Sema ÇARIKÇI

Tez Danışmanları

I. Danışman

Doç. Dr. Turgut KILIÇ

II. Danışman

Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN

Sınav Tarihi:14.12.2010

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU (İTÜ)

Prof. Dr. Gülendım TÜMEN(BAÜ)

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK (İTÜ)

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

Yrd. Doç. Dr. Onur TURHAN (BAÜ)

Balıkesir, Aralık 2010

ÖZET

BAZI *SIDERITIS* (*SIDERITIS NIVEOTOMENTOSA*, *SIDERITIS HOLOLEUCA*, *SIDERITIS BREVIDENS*) TÜRLERİNİN DİTERPENİK BİLEŞENLERİNİN İZOLASYONU VE YAPILARININ TAYİNİ

Sema ÇARIKÇI

Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

(Doktora Tezi/ Tez Danışmanları: Doç. Dr. Turgut KILIÇ

Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN)

Balıkesir, 2010

Bu çalışmada Türkiye’ de yetişen türler arasında en yüksek endemizm oranına sahip olan *Sideritis* türlerinden, Türkiye için endemik olan *Sideritis niveotomentosa* Huber - Morathii, *S. hololeuca* Boiss & Heldr. Apud Benthams, *S. brevidens* P.H. Davis diterpen bileşikleri yönünden incelenmiştir. *S. niveotomentosa* Hub.-Mor. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ve metanol ekstraktlarından bilinen 7 diterpen bileşiği izole edilip yapıları Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*) (1), Sideridiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en*) (2), 7-epicandicandiol (*ent-7 α -,18-dihidroksikaur-16-en*) (3), Sidol (*ent-3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (4), Eubotriol (*ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en*) (5), Eubol (*ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*) (6) ve Athanolone (*ent-7 α ,17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on*) (7) olarak belirlenmiştir. Çalışılan ikinci tür *Sideritis hololeuca* Boiss & Heldr. Apud Benthams bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ve metanol ekstraktlarından kauren iskeletine sahip bilinen 4 tane diterpen bileşiği izole edilmiş olup yapıları Siderol (*ent-7 α -asetil, 18-hidroksikaur-15-en*) (1), Eubol (*ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*) (6), 7-asetil sideroxol

(*ent-7 α -asetil-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran*) (**8**), *ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-16-en* (**9**) olarak belirlenirken, çalışılan üçüncü tür olan *S. brevidens* P.H. Davis bitkisinin aseton ve metanol ekstraktlarından kauren iskeletine sahip 4 diterpen bileşiği izole edilmiş ve yapıları Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*) (**1**), 7-Epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**3**), Sidol (*ent-3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**4**), Linearol (*ent-3 β ,7 α -dihidroksi,18-asetilkaur-16-en*) (**10**) olarak belirlenmiştir.

Çalışılan üç bitkiden toplamda 10 bileşik izole edilmiş olup yapıları NMR ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC) ve Kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Ayrıca bitkilerden hazırlanan ham ekstraktların antioksidan aktiviteleri Lipid Peroksidasyonu İnhibisyonu (β -Karoten-Linoleik Asit Yöntemi) ve DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi yöntemleri ile belirlenmiş ve Antikolinesteraz Aktivite Tayini Ellman Yöntemi kullanarak AChE (asetilkolinesteraz) ve BChE (bütirikolinesteraz) enzimlerine karşı belirlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *Sideritis niveotomentosa* Hub.-Mor / *S. hololeuca* Boiss & Heldr. Apud Bentham / *S. brevidens* P.H. Davis / sekonder metabolit / diterpen / kauren./ Antioksidan aktivite / Antikolinesteraz aktivite

ABSTRACT

ISOLATION AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF DITERPENIC COMPOUNDS OF SOME *SIDERITIS* (*SIDERITIS NIVEOTOMENTOSA*, *SIDERITIS HOLOLEUCA*, *SIDERITIS BREVIDENS*) SPECIES

Sema ÇARIKÇI

Balıkesir University, Institute of Science,
Department of Chemistry

PhD. Thesis/ Supervisors: Assoc. Prof. Dr. Turgut KILIÇ

Assoc. Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN

Among the species which growing in Türkiye, *Sideritis* species have high endemism ratio. In this study, three *Sideritis* species, endemic for Türkiye, *Sideritis niveotomentosa* Huber – Morathii, *S. hololeuca* Boiss & Heldr. Apud Bentham, *S. brevidens* P.H. Davis have been studied in terms of diterpenic compounds. The acetone and methanole extract of *S. niveotomentosa* Hub.-Mor., prepared for upper side of soil, were give seven known diterpenoids and their structures elucidated as Siderol (*ent-7 α -acetyl-18-hydroxykaur-15-ene*) (1), Sideridiol (*ent-7 α ,18-dihydroxykaur-15-ene*) (2), 7-epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (3), Sidol (*ent-3 β -acetyl-7 α ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (4) , Eubotriol (*ent-7 α ,15 β ,18-trihydroxykaur-16-ene*) (5), Eubol (*ent-7 α -acetyl-15 β ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (6) and Athanolone (*ent-7 α ,17,18-trihydroxy-9,(11)-ene-12-on*) (7). From the second studied species *Sideritis hololeuca* Boiss&Heldr. Apud Bentham's acetone and methanole extracts, four known diterpene compounds were isolated. Their structures were determined as Siderol (*ent-7 α -acetyl-18-hydroxykaur-15-ene*) (1), Eubol (*ent-7 α -acetyl-15 β ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (6), 7-acetyl sideroxol (*ent-7 α -acetoxy-18-hydroxy-15 β ,16 β -epoxykauran*) (8), *ent-7 α -acetyl-18-hydroxykaur-16-ene*) (9). The acetone and methanole extract of third plant, *S. brevidens* P.H.

Davis, four known diterpenic compounds have mainly kaurene skeletons were isolated and their structures identified as Siderol (*ent-7 α -acetyl-18-hydroxykaur-15-ene*) (**1**), 7-Epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (**3**), Sidol (*ent-3 β -acetyl-7 α ,18-dihydroxykaur-16-ene*) (**4**), Linearol (*ent-3 β ,7 α -dihydroxy-18-acetylkaur-16-ene*) (**10**).

From the three studied plants, totally 10 known diterpenoids were isolated and all structures were identified by using NMR ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HMQC, HMBC) and Mass spectroscopy.

In addition, the antioxidant activity of the extracts was established by using two test systems, β -Carotene Bleaching for Lipid Peroxidation Inhibition, and DPPH Free Radical Scavenging Methods. Extracts were also screened for the anticholinesterase activity by Ellman method against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzymes.

KEYWORDS: *Sideritis hololeuca* Boiss & Heldr. Apud Bentham / *S. brevidens* P.H. Davis / *S. niveotomentosa* Hub.-Mor. / secondary metabolite / diterpene / kaurene./ Antioxidant activity / Anticholinesterase activity

İÇİNDEKİLER	Adı	Sayfa No
ÖZ		ii
ABSTRACT		iv
İÇİNDEKİLER		vi
ŞEKİL LİSTESİ		x
ÇİZELGE LİSTESİ		xiv
SEMBOL LİSTESİ		xv
ÖNSÖZ		xvi
1	GİRİŞ	1
1.1	Bitkilerin Özellikleri	3
1.1.1	Labiata (Lamiaceae Familyası)	3
1.1.2	<i>Sideritis</i> cinsi	4
1.1.3	<i>Sideritis brevidens</i> P. H. Davis	5
1.1.4	<i>Sideritis hololeuca</i> Boiss. & Heldr. Apud Bentham	7
1.1.5	<i>Sideritis niveotomentosa</i> Hub.- Mor.	9
1.2	<i>Sideritis</i> Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı	11
1.3	<i>Sideritis</i> Cinsi Üzerine Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	14
1.4	Terpenler	20
1.4.1	Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi	25
1.4.1.1	İzopentenil Pirofosfatın Oluşumu	26
1.4.1.2	Monoterpenler	30
1.4.1.2.1	Asiklik Monoterpenler	33
1.4.1.2.2	Monosiklik Monoterpenler	34
1.4.1.2.3	Bisiklik Monoterpenler	34
1.4.1.3	Seskiterpenler	35
1.4.1.3.1	Asiklik Seskiterpenler	39
1.4.1.3.2	Monosiklik Seskiterpenler	39
1.4.1.3.3	Bisiklik Seskiterpenler	40
1.4.1.3.4	Trisiklik Seskiterpenler	40
1.4.1.4	Diterpenler	41

1.4.1.4.1	Biyogenetik Sınıflandırma	44
1.4.1.4.2	Asiklik Diterpenler	45
1.4.1.4.3	Monosiklik Diterpenler	46
1.4.1.4.4	Bisiklik Diterpenler	46
1.4.1.4.4.1	Labdanlar	46
1.4.1.4.4.2	Klerodanlar	47
1.4.1.4.5	Trisiklik Diterpenler	49
1.4.1.4.5.1	Pimaranlar	49
1.4.1.4.5.2	Abietanlar	50
1.4.1.4.5.3	Kassanlar	51
1.4.1.4.5.4	Rosanlar	52
1.4.1.4.6	Tetrasiklik Diterpenler	52
1.4.1.4.6.1	Kaurenler	55
1.4.1.4.6.2	Beyerenler	57
1.4.1.7	Sesterpenler	58
1.4.1.8	Triterpenler	59
1.4.1.8.1	Tetrasiklik Triterpenler	60
1.4.1.8.2	Pentasiklik Triterpenler	61
1.4.1.9	Tetraterpenler	61
1.4.1.10	Politerpenler	62
1.4.1.11	Steroidler	63
2	DENEYSEL BÖLÜM	66
2.1	Materyal	66
2.1.1	Bitkisel Materyal	66
2.1.2	Kimyasal Materyal	66
2.2	Yöntem	67
2.2.1	Ekstraksiyon	67
2.2.2	Kromatografi	67
2.2.2.1	Kolon Kromatografisi	67
2.2.2.2	İnce Tabaka Kromatografisi	68
2.2.2.3	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	68
2.3.	Spektroskopik Yöntemler	69
2.3.1	NMR (¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, COSY, HMQC, HMBC)	69

2.3.2	Kütle Spektroskopisi (MS)	69
2.4	Kullanılan Belirteçler	70
2.4.1	Serik Sülfat Çözeltilisinin Hazırlanması	70
2.5	Biyolojik Aktivite	70
2.5.1	DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Yöntemi	70
2.5.2	Lipid Peroksidasyonu İnhibisyonu Aktivitesi (β -Karoten-Linoleik Asit Yöntemi)	71
2.5.3	Antikolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi	73
2.5.3.1	Ellman Yöntemi	73
2.5.3.2	AChE Aktivite Testi	74
2.5.3.3	BChE Aktivite Testi	75
3	BULGULAR	76
3.1	<i>Sideritis niveotomentosa</i> Hub.- Mor. Bitkisinden	
	Elde Edilen Bileşikler	76
3.1.1	Siderol (<i>ent-7α-asetil-18-hidroksikaur-15-en</i>) (1)	77
3.1.2	Sideridiol (<i>ent-7α,18-dihidroksikaur-15-en</i>) (2)	91
3.1.3	7-epicandicandiol (<i>ent-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (3)	97
3.1.4	Sidol (<i>ent-3β-asetil-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (4)	102
3.1.5	Eubotriol (<i>ent-7α,15β,18-trihidroksikaur-16-en</i>) (5)	107
3.1.6	Eubol (<i>ent-7α-asetil-15β,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (6)	115
3.1.7	Athalonone (<i>ent-7α,17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on</i>) (7)	119
3.2	<i>Sideritis hololeuca</i> Boiss & Heldr. Apud. Bentham	
	Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler	121
3.2.1	Siderol (<i>ent-7α-asetil-18-hidroksikaur-15-en</i>) (1)	121
3.2.2	Eubol (<i>ent-7α-asetil-15β,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (6)	121
3.2.3	7-asetil sideroxol (<i>ent-7α-asetil-18-hidroksi-15β, 16 β epoksikauran</i>) (8)	122
3.2.4	<i>Ent-7α-asetil-18-hidroksikaur-16-en</i> (9)	130
3.3	<i>Sideritis brevidens</i> P. H. Davis Bitkisinden Elde	
	Edilen Bileşikler	134
3.3.1	Siderol (<i>ent-7α-asetil-18-hidroksikaur-15-en</i>) (1)	134
3.3.2	7-epicandicandiol (<i>ent-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (3)	134
3.3.3	Sidol (<i>ent-3β-asetil-7α,18-dihidroksikaur-16-en</i>) (4)	134

3.3.4	Linearol (<i>ent</i> -3 β ,7 α -dihidroksi-18-asetilkaur-16-en) (10)	135
3.4	Diğer Bileşikler	141
3.5	Yağ Asitleri	144
3.6	Aktivite Sonuçlar	149
3.6.1	DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Sonuçları	149
3.6.2	Lipid Peroksidasyon İnhibisyonu (β -Karoten Renk Açılım) Yöntemi Sonuçları	151
3.6.3	Antikolinesteraz Aktivite Sonuçları	153
4	SONUÇ ve TARTIŞMA	155
	KAYNAKÇA	163

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil Numarası</u>	<u>Adı</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1	<i>Sideritis brevidens</i> P.H. Davis	6
Şekil 1.2	<i>Sideritis hololeuca</i> Boiss. & Heldr. Apud Benth	8
Şekil 1.3	<i>Sideritis niveotomentosa</i> Hub.- Mor.	10
Şekil 1.4	İzopentenil pirofosfatın Biyosentezi	28
Şekil 1.5	Monoterpenlerin Biyosentez Şeması	31
Şekil 1.6	Bazı Monoterpenler	32
Şekil 1.7	α -pinene ve β -pinene Oluşumu	35
Şekil 1.8	Bazı Seskiterpen Yapıları	37
Şekil 1.9	Seskiterpenlerin Biyosentezi	38
Şekil 1.10	Diterpenlerin Biyosentezi İçin Önerilen Mekanizmalar	43
Şekil 1.11	Diterpenlerin Pirofosfat Grubunun Ayrılmasıyla Siklizasyonu	45
Şekil 1.12	Bazı Labdanlar	47
Şekil 1.13	Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu	48
Şekil 1.14	Bisiklik Diterpenler Klerodin ve 19-Asetilgnaphalin	48
Şekil 1.15	Pimaranların Oluşumu	49
Şekil 1.16	Bazı Pimaranlar	50
Şekil 1.17	Abietanların Oluşumu	50
Şekil 1.18	Bazı Abietanlar	51
Şekil 1.19	Kassan Türevleri	51
Şekil 1.20	Rosan Türevleri	52
Şekil 1.21	Karbokasyon Ara Ürününden; <i>ent</i> -Beyeren, <i>ent</i> -Atisen, <i>ent</i> -Trachyloban, <i>ent</i> -Kauren Oluşumları	54
Şekil 1.22	Tetrasiklik Diterpenler	55
Şekil 1.23	Kauren ve <i>ent</i> -Kauren İskeletleri	56

Şekil 1.24	Linearol'un <i>ent</i> -Kauren ve Kauren Gösterilişi	56
Şekil 1.25	Bazı Diterpenlerin Numaralandırılması	57
Şekil 1.26	Beyeren Diterpenler	58
Şekil 1.27	Bazı Sesterpenoidler	59
Şekil 1.28	Squalene Molekülünün Biyosentezi	60
Şekil 1.29	Squalene'den Kolesterolün Biyosentezi	65
Şekil 2.1	Galantamin Bileşiği	73
Şekil 2.2	Asetilkolinesteraz İnhibisyon Reaksiyonunun İşleyiş Mekanizması	74
Şekil 3.1	Siderol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 3.2	Siderol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	80
Şekil 3.3	Siderol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (APT)	81
Şekil 3.4	Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-1	82
Şekil 3.5	Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-2	83
Şekil 3.6	Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-3	84
Şekil 3.7	Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-4	85
Şekil 3.8	Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-1	86
Şekil 3.9	Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-2	87
Şekil 3.10	Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-3	88
Şekil 3.11	Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-1	89
Şekil 3.12	Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-2	90
Şekil 3.13	Siderol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	91
Şekil 3.14	Sideridiol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	94
Şekil 3.15	Sideridiol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	95
Şekil 3.16	Sideridiol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	96
Şekil 3.17	7-epicandicandiol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	99
Şekil 3.18	7-epicandicandiol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu (APT)	100
Şekil 3.19	7-epicandicandiol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	101
Şekil 3.20	Sidol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	104
Şekil 3.21	Sidol Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (APT)	105
Şekil 3.22	Sidol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	106
Şekil 3.23	Eubotriol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	109

Şekil 3.24	Eubotriol Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	110
Şekil 3.25	Eubotriol Bileşiğinin HMBC Spektrumu	111
Şekil 3.26	Eubotriol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-1	112
Şekil 3.27	Eubotriol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-2	113
Şekil 3.28	Eubotriol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-3	114
Şekil 3.29	Eubol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	117
Şekil 3.30	Eubol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	118
Şekil 3.31	Athalonon Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	120
Şekil 3.32	7-asetil sideroxol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	124
Şekil 3.33	7-asetil sideroxol Bileşiğinin Metil Kısmı ¹ H NMR Spektrumu	125
Şekil 3.34	7-asetil sideroxol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	126
Şekil 3.35	7-asetil sideroxol Bileşiğinin HMQC Spektrumu	127
Şekil 3.36	7-asetil sideroxol Bileşiğinin HMBC Spektrumu	128
Şekil 3.37	7-asetil sideroxol Bileşiğinin COSY Spektrumu	129
Şekil 3.38	<i>Ent-7α</i> -asetil-18-hidroksi kaur-16-en Bileşiğinin Metil Bölgesi ¹ H NMR Spektrumu	131
Şekil 3.39	<i>Ent-7α</i> -asetil-18-hidroksi kaur-16-en Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	132
Şekil 3.40	<i>Ent-7α</i> -asetil-18-hidroksi kaur-16-en Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	133
Şekil 3.41	Linearol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	137
Şekil 3.42	Linearol Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	138
Şekil 3.43	Linearol Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	139
Şekil 3.44	Linearol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu	140
Şekil 3.45	Vanilin Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	142
Şekil 3.46	Vanilin Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	143
Şekil 3.47	Stigmasterol ve β-Sitosterol'ün Yapıları	144
Şekil 3.48	Palmitik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu	145
Şekil 3.49	Stearik Asit (Metil ester) ve Eikosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu	146
Şekil 3.50	Heneikosanoik Asit (Metil ester) ve Trikosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu	147

Şekil 3.51	Tetrakosanoik Asit (Metil ester) ve Hexakosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu	148
Şekil 3.52	Pentakosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu	149
Şekil 3.53	Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi Sonuçları	151
Şekil 3.54	Bitkilerin Aseton ve Metanol Ekstrelerin Lipid Peroksidasyon % İnhibisyonu	152
Şekil 3.55	Ekstrelerin AChE % İnhibisyon Sonuçları	153
Şekil 3.56	Ekstrelerin BChE % İnhibisyon Sonuçları	154
Şekil 4.1	<i>Sideritis niveotomentosa</i> Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler	156
Şekil 4.2	<i>Sideritis hololeuca</i> Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler	158
Şekil 4.3	<i>Sideritis brevidens</i> Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler	160

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge No	Adı	Sayfa
Çizelge 1.1	Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları	12
Çizelge 1.2	Türkiye’ de Fitokimyasal Olarak İncelenen <i>Sideritis</i> Türleri	16
Çizelge 1.3	Türkiye’de Yetişen Bazı <i>Sideritis</i> Türlerinden İzole Edilen Diterpenler	17
Çizelge 1.4	Terpenlerin Sınıflandırılması	25
Çizelge 3.1	Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi Sonuçları	150
Çizelge 3.2	Ekstrelerin Lipid Peroksidasyon % İnhibisyon Sonuçları	152
Çizelge 3.3	Ekstrelerin Antikolinesteraz AChE Aktivite Sonuçları (% İnhibisyon)	153
Çizelge 3.4	Ekstrelerin Antikolinesteraz BChE Aktivite Sonuçları (% İnhibisyon)	154

SEMBOL LİSTESİ

Simge	Adı	Tanım Değeri	Birimi
mg	Miligram	$mg=1 \times 10^{-6} \text{ kg}$	mg
α	Alfa	-	-
β	Beta	-	-
ppm	Pert Per Million	1×10^{-6}	-
m/z	kütle/elektron	-	G
Hz	Hertz		
μ	Mikro	$\mu= 1 \times 10^{-9}$	-
t	Triplet	-	-
s	Singlet	-	-
d	Duplet	-	-
m	Multiple	-	-
br	Broaden	-	-
μL	Mikro Litre	$\mu\text{L}=1 \times 10^{-9}\text{L}$	μL

ÖNSÖZ

Üniversiteyi kazandığım ilk günden itibaren hayalini kurup amaç edindiğim ve yaşadığım olumsuzluklara rağmen yılmayıp usanmayarak başladığım akademik yolun, en önemli basamaklarından biri olan doktora çalışmamı tamamlayabilmenin mutluluğu içerisindeyim.

Öncelikle bitki kimyası alanında çalışmayı bana öğretilip sevdirdiği, bilgi ve tecrübesini benden esirgemediği, bana karşı her zaman sabırlı ve anlayışlı olduğu için danışmanım sayın Doç. Dr. Turgut KILIÇ' a ve ikinci danışmanım sayın Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN' e teşekkür ederim.

Kendisini akademik hayatım boyunca örnek alacağım, bilgi ağacıma sayısız yapraklar ekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya sonsuz teşekkürler. Sizinle çalışabilmek benim için büyük bir onurdur hocam...

Ayrıca bitkilerimi toplayıp teşhisini yapan sayın hocam Doç. Dr. Tuncay DİRMENCİ' ye, değerli tez izleme komitesi üyesi ve tez savunma sınavı jüri üyeleri Prof. Dr. Gülendam TÜMEN, Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Onur TURHAN' a;

TBAG-105T430 nolu proje kapsamında bu tezi destekleyen TÜBİTAK'a;

Aktivite çalışmalarında yardımlarından dolayı Seda Damla HATİPOĞLU'na;

Deneysel çalışmalarım esnasında benden yardımlarını esirgemeyen Züleyha ÖZER' e teşekkürlerimi sunuyorum.

Her ne olursa olsun koşulsuz yanımda olan, düştüğümde elimi tutup kaldıran, mutlu anlarımda sevincimi paylaşarak arttıran annem Şahnaz ÇARIKÇI, babam Sadık ÇARIKÇI ve canım kız kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Balıkesir, Aralık 2010

Sema ÇARIKÇI

1. GİRİŞ

Labiatae (Lamiaceae) familyası, özellikle Akdeniz ülkelerinde ve ılıman iklim kuşağında yer alan birçok ülkede yetişen 200 kadar cins ve 3000'in üzerinde türü içeren zengin bir familyadır. Bu familyaya ait bitkilerin çoğu antik çağlardan bu yana halk ilacı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmalarının yanı sıra, tıpta, gıda endüstrisinde, parfümeri ve kozmetikte yer alan bitkilerdir [1].

Dünyada ve ülkemizde geniş yayılış gösteren Labiatae familyasının önemli bir cinsi olan *Sideritis* L. (Labiatae=Lamiaceae), özellikle Akdeniz havzasında olmak üzere dünyada tek yıllık ve çok yıllık yaklaşık 150 tür ile [2], Türkiye'de ise başlıca Batı Anadolu olmak üzere Güney ve İç Anadolu'da oldukça yaygın olarak, iki seksiyon altında toplanan 46 tür, 12 alt tür ve 2 varyetesi ile temsil edilmektedir [3-5]. Bunlardan 34 tür, 4 alt tür ve iki varyete endemiktir ki % 78 lik bu endemizm oranı ile *Sideritis* cinsi Türkiye'de yetişen bitkiler arasında en yüksek endemizm oranı ile sahip olan cinslerden birisidir.

Adı eski Yunanda "*Sideron-Kılıç yarasını iyileştiren*" kelimesinden türetilen *Sideritis* türlerinin hem Türkiye hem de Avrupa'da kırsal yörede halk arasında ağrı kesici, antiromatizmal, sindirimi kolaylaştırıcı ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle kullanıldığı belirlenmiştir [6-9]. Bu etkileri nedeniyle Anadolu'da, özellikle Ege ve Akdeniz bölgesinde yaygın bir şekilde bitkisel çay olarak kullanılmaktadır [7, 10, 11].

Ülkemizde bu türlerle ilgili biyolojik aktivite araştırmalarının yanı sıra [8, 9] *Sideritis* türleri üzerinde bazı morfolojik, anatomik ve palinolojik çalışmalar yapılmıştır [10-13]. *Sideritis* türlerinin uçucu yağları üzerindeki araştırmalar Türkiye'de yetişen çoğu türler üzerinde tamamlanmasına [14-34] rağmen uçucu olmayan sekonder metabolitleri diterpenler [35-38], flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler [39-42] üzerindeki araştırmalar son yıllarda artmıştır. Grubumuz

tarafından son 10 yıldır *Sideritis* türleri (*S. argyrea*, *S. athoa*, *S. caesarea*, *S. dichotoma*, *S. leptoclada*, *S. lycia*, *S. sipylea*, *S. trojana*, *S. condensata*, *S. stricta*, *S. tmolea*) üzerinde, diterpen bileşenleri bakımından sistematik olarak araştırmalar devam etmektedir [43-54].

Bu alışmada Anadolu için endemik olan u *Sideritis* türünün (*Sideritis niveotomentosa* Huber – Morathii, *S. hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham, *S. brevidens* P.H. Davis) diterpen bileşenleri yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1 BİTKİLERİN ÖZELLİKLERİ

1.1.1 Labiatae (Lamiaceae) Familyası

Angiospermlerin en önemli familyalarından birisi olan Labiatae, adaçayı, kekik, nane gibi birçok faydalı bitkileri içine alan 200'den fazla cins ve 3000'i aşkın türle temsil edilen geniş bir ailedir. Labiatae familyası dünyanın birkaç bölgesinin dışında tüm habitat ve yüksekliklerde yetişmekte olup, Kuzey Kutbu'ndan Himalayalar'a kadar, Güneydoğu Asya'dan Hawaii'ye kadar, ayrıca Avustralya'da, tüm Afrika'da ve Amerika'nın kuzeyi ve güneyi boyunca yayılış göstermektedir [12].

Güneybatı Asya'da, Yunanistan dışında Labiatae (Lamiaceae) familyasının yaklaşık 66 cins ve 1100 türü bulunmaktadır. Bu rakam dünya toplamının 1/3'üne karşılık gelir. Familyanın bölgedeki endemizm oranı % 70'in üzerindedir. Güneybatı Asya'da yetişen 66 cinsin 9'u Yeni Dünya'da (Amerika ve Avustralya kıtaları) bulunmaktadır. Bunlardan *Scutellaria* ve *Teucrium* en yaygın örnekleri oluşturmaktadır [12].

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 tür sayısı 558'e takson sayısı ise 742'ye çıkmıştır [12].

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 olup deniz seviyesinden 4400 m'ye kadar çeşitli yüksekliklerde tespit edilmişlerdir.

1.1.2 *Sideritis* cinsi

Sideritis cinsi dünyada başlıca Akdeniz Bölgesi olmak üzere Kanarya Adaları'ndan Kafkaslara uzanan bir yelpazede 150'yi aşkın türle temsil edilmektedir [2, 55]. Ülkemizde ise *Sideritis* cinsi, 2 seksiyon ile temsil edilmektedir: *Empedoclia* (Rafin) Bentham ve *Hesiodia* Bentham. *Sideritis* cinsi, Türkiye Florası 7. cildinde 38 tür ile temsil edilirken [3], 10. ciltte bu sayı 40'a [4] ve 11. ciltte tanımlanan türlerle (*S. akmanii*, *S. gülendamaiae*, *S. caesarea*, *S. vuralii*, *S. scardica* subsp. *scardica*) 45'e [5] ulaşmıştır. Son olarak *S. ozturkii* Z. Aytaç & Aksoy ile bu cinsin ülkemizdeki takson sayısı 46 tür, 12 alt tür ve 2 varyete ile toplam 54'e varmıştır [56]. 46 türün 42 tanesi *Empedoclia*, 4 tanesi ise *Hesiodia* seksiyonuna aittir. *Empedoclia* seksiyonunun gen merkezi %80 lik endemizm oranı ile Türkiye'dir.

Sideritisler; tek ya da çok yıllık otlar veya küçük çalılar yapısında olan, gövdeleri dik ve yükseltici, dört köşe, pilos ya da tomentos tüylü nadiren tüysüz, salgı bezli ya da salgı bezine sahip olmayan, yapraklar basit parçalı, kenarları tam ya da krenat – dentat, saplı ve ya sapsız cinslerdir. Vertasillastrum (4-) 6 (-10) çiçekli, seyrek ya da yoğun dizilişli. Brakteoller eksik. Brakteler yaprağa benzer, geniş kaliks túbünü saklayıcı, kaliks tubular – çan şekilli bazen bilabiat, 5 – 10 damarlı, 5 dikensi dişli, dişler eşit ya da üstteki alttaki dört dişten daha geniş, korolla genellikle sarı, bazen beyaz ya da kırmızı. Korolla túbü kaliks içinde, bilabiat, üst dudak hemen hemen dik, tam ya da iki parçalı (trifit) ortadaki daha geniş ve daha derin, stamenler 4 didinam, korolla túbü içinde, alt stamenler üst stamenlerden daha uzundur. Anterler 2 gözlü ve çoğunlukla şekli bozulmuştur. Stilus korolla túbü içinde, silindirik, ginobazik bifit, üst lob uçta küt, alt lob geniş ve üst lobu sarar. Ovaryum üst durumlu 4 gözlü nuks ovat tepede küt yuvarlak ve tüsüzdür.

Sideritis cinsinin Türkiye'de rastlanan bölümleri için tayin anahtarı;

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

2) Tabanda odunsu çok yıllık otlar. Brakteler tam (nadiren en aşağıda serulat), sarıcı, yaprak gibi değil. Kaliks hemen hemen eşit dişli. Sect. *Empedoclia* (Rafin) Bentham [4].

1.1.3 *Sideritis brevidens* P.H. Davis

Boyu 20-45 cm, hemen hemen dallanmış, çok yıllık bitkiler. Gövdelerin alt kısmında yoğun olarak, boyu 1 mm'ye kadar olabilen dağınık, salgısız tüylü. Gövdelerin üst kısmında çok sayıda salgı tüylü ve daha az sayıda salgısız kıllı. Orta gövde yaprakları; basık, yoğun, beyaz-ipeksi tüylü, dikdörtgensel ile yumurtamsı şekilde, tabanda yuvarlak veya yürekli, yaprak sapı 1-3 mm, geniş kısmı 2-4 x 0.8-1.5 cm, ucu sivrimsi ya da sivri ile yuvarlak arası, hafifçe oymalı dişli, yapraklar aşağıda sık, internodlar 1-3 cm aralıklı. Vertisillatlar 3-10 adet, 6-çiçekli, 1-5 cm aralıklı. Orta brakteler dairemsi, hemen hemen gövdeyi sarıcı, 1-1.5 cm, zayıf salgılı-birbiriyle az çok karışmış sık yumuşak tüylü, mukro 2-5 mm. Kaliks 7-8 mm, dişler 2 mm, mukrolu, tüp salgısız. Korolla sarı, 10-11 mm, tüylü ve iç kısmında çok az çizgili.

Çiçeklenme Dönemi: Haziran-Ağustos

Habitat: Kireçtaşı yamaçlar, Meşe çalılıkları, 950 m.

Dünyadaki Yayılışı: Türkiye

Türkiye'deki Yayılışı: İçel-Gülner

Tehlike Kategorisi: VU (Vulnerable)



Şekil 1.1 *Sideritis brevidens* P.H. Davis

1.1.4 *Sideritis hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Benth

Boyu 25-60 cm, dallanmış, gövdeleri yoğun, beyaz-keçemsi sık tüylü, çok yıllık bitkiler. Orta ve alt gövde yapraklarının ucu sivri ile yuvarlak arası, dairemsi ile hemen hemen dairemsi, yaprağın geniş kısmı 1-2.5 cm, küçük oymalı dişli, tabanı, yaprak sapına doğru aniden daralmış, yaprak sapı 1 cm'ye kadar olabilir. Vertisillatlar (1-)2-5 adet, yalancı şemsiye şeklinde çiçek durumlu. Orta brakteler 0.5-0.8 x 0.5-1 cm, mukrolu, birbirine bağlanmış tüyler nedeniyle birleşik görünür. Kaliks 6-8 mm, dişler sivri ile yuvarlak arası, 2-3 mm. Korolla sarı, 8-10 mm, tüylü ve içte kahverengi çizgili.

Çiçeklenme Dönemi: Haziran-Ağustos

Habitat: Kuru yamaçlar, kireçtaşı yığımları, 900-1300 m.

Dünyadaki Yayılışı: Türkiye

Türkiye'deki Yayılışı: Karaman

Tehlike Kategorisi: LR (Lower Risk)



Şekil 1.2 *Sideritis hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham

1.1.5 *Sideritis niveotomentosa* Huber - Morathii

Boyu 60-90 cm, dallanmış, yoğun, basık beyaz-birbiriyle az çok karışmış yumuşak tüylü, yalnız çiçek durumunda daha gevşek tüylü ve salgı tüylü. Orta gövde yaprakları dikdörtgensi, ucu sivrimsi ya da sivri, sapsız, zayıf küçük dikey dişli ya da düz, 3-6 x 1-2 cm. Vertisillatlar 13-15 adet, 6-çiçekli, ayrı, internodlar 3-6 cm aralıklı. Orta brakteler sarımsı-yeşil, kısa yumuşak tüylü ve salgılı, dairemsi ila böbreksi, 0.7-1.5 x 1.2-2 cm, akumen 1-3 mm. Kaliks 9-9.5 mm, dağınık salgısız tüylü ve kısa salgı tüylü, dişler 3 mm, mızraksı, hemen hemen sivri. Korolla sarı, 12-13 mm, iç kısmında tüysüz ve kahverengi çizgili.

Çiçeklenme Dönemi: Haziran-Ağustos

Habitat: *P. brutia* ormanı açıklıkları, meşe çalılıkları, 900-1200 m.

Dünyadaki Yayılışı: Türkiye

Türkiye'deki Yayılışı: İçel (Gülнар-Silifke-Aydıncık)

Tehlike Kategorisi: LR (Lower Risk)



Şekil 1.3 *Sideritis niveotomentosa* Hub.- Mor.

1.2 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Eski çağlardan beri insanlar tıbbi bitkileri ilaç olarak kullanmaktadır. Mezopotamya uygarlığı döneminde kullanılan bitkisel ilaçların miktarı 250 civarında olup, eski yunanlılar döneminde 600 kadar tıbbi bitki tanınıyordu. Arap-Fars uygarlığı döneminde bu miktar 4000 civarına kadar yükselmiştir. 19. asrın başlarında ise bilinen tıbbi bitki miktarı 13000 sayısına ulaşmıştır [57].

Bu amaçla çevrede yetişen bitkiler toplanarak çay, merhem, tonik, bazen de yakı şekline getirilmekte ve hastalıkları tedavi etmekte kullanılmaktadır. Akdeniz florasında özellikle İspanya ve ülkemizde yetişen *Sideritis* türleri de bu amaçla kullanılan bitki türleri arasındadır.

Sideritis türleri aromalarından dolayı Türkiye’de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılmaktadır. Halk tıbbında *Sideritis* türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcısı, soğuk algınlığında ağrı kesici, ateş düşürücü, öksürük giderici, sindirim sistemi düzenleyici, enfeksiyonlara karşı tonik olarak, histeriye karşı, idrar söktürücü etkisinden dolayı böbrek taşlarının düşürülmesinde, deri döküntüsü ve yaralarının tedavisinde, kan dindirici ve şeker hastalığında kullanıldığı bilinmektedir [7-13, 26, 58-65]. Türkiye’de yetişen *Sideritis libanotica* subsp. *kurdica*, *S. lanata*, *S. pefoliata* ve *S. athoa*’nın sulu ekstraktlarının farelerde sinir sistemi uyarıcısı veya anti-stress aktiviteleri olduğunu bulunmuştur [66]. Bazı *Sideritis* türlerinin romatizma tedavisinde kullanıldığı, bazı türlerinin antibakteriyel etki gösterdiği ve antitümöral amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. *S. mugronensis*’in ise arteriyel kan basıncını düşürdüğü ve otonom sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu, ayrıca *S. congesta* ve *S. arguta*’nın antispazmotik etkileri olduğu açıklanmıştır [67].

Sideritis türlerinin yetiştikleri bölgeler ve kullanıldıkları bölgelerde verilen yöresel adları Çizelge 1.1’de görülmektedir [13, 68].

TÜR	MAHALLİ ADI	KULLANILDIĞI BÖLGE
<i>S. albiflora</i>	Dağ çayı, Bozlan	Muğla, Marmaris, Köyceğiz, Dalaman
<i>S. amasiaca</i>	Tosbağa otu, Dağ çayı	Çorum
<i>S. arguta</i>	Yayla çayı, Dağ çayı, Kara çay	Antalya, Gündoğmuş
<i>S. argyrea</i>	Eşek çayı, Acı çay	Antalya, Gündoğmuş, Alanya
<i>S. athoa</i>	Kedi kuyruğu çayı	Balıkesir, Kazdağı, Eybek Dağı
<i>S. brevibracteata</i>	Dağ çayı	Alanya
<i>S. brevidens</i>	Adaçayı, Özel çay	İçel, Gülnar
<i>S. caeseria</i>	Dağ çayı	Sivas, Kayseri, Sarız
<i>S. condensata</i>	Dağ çayı, Kozalı kekik, Kozalı çay, Eşek çayı	Antalya, Manavgat, Akseki, Isparta
<i>S. congesta</i>	Anamur adaçayı, Yayla çayı, Dağ çayı	Antalya, Alanya
<i>S. dichotoma</i>	Sarıköz çayı	Balıkesir, Kazdağı
<i>S. erythrantha</i> var. <i>erythrantha</i>	Boz ot	Isparta
	Dağ çayı	Antalya, Serik
<i>S. erythrantha</i> var. <i>cedretorum</i>	Yayla çayı	Antalya, Alanya
<i>S. germanicopolitana</i>	Tosbağa çayı	Amasya
<i>S. hispida</i>	Dağ çayı	Kayseri
<i>S. huber-morathii</i>	Dağ çayı	Hatay, Yayla dağ
<i>S. lanata</i>	Dağ çayı	Manisa, Kula
<i>S. leptoclada</i>	Kızlan çayı	Muğla, Marmaris, Köyceğiz, Dalaman,
	Kırtıl çayı	Denizli, Eskere
	Dağ çayı	Denizli, Acıpayam
<i>S. libanotica</i>	Bozla çayı, Dağ çayı, Yayla çayı	Antalya, Elmalı
	Altınbaş, Ada çayı	Mersin
	Yara otu	Van, Bitlis, Siirt, Hakkâri, Urfa
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>curdica</i>	Dağ çayı	Maraş
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>libanotica</i>	Altınbaş, Adaçayı, Dağ çayı	Hatay, İskenderun, Arsuz
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>linearis</i>	Altınbaş	Kayseri, Maraş, Konya
	Acem arpası, Çalı çayı, Bozlan çayı	Muğla, Köyceğiz, Fethiye
	Çay otu, Akdağ çayı	Konya, Akdağ
	Düğümlü çay	Afyon
	İnce çay	Antalya, Elmalı, Alanya, Akseki
	Yayla çayı, Acem arpası	Mersin, Erdemli
	Çay otu	Denizli, Çivril, Baklan; Konya, Ermenek; Afyon, Çay

Çizelge 1.1 *Sideritis* Türlerinin Halk Arasında Kullanılan Yöresel Adları

TÜR	MAHALLİ ADI	KULLANILDIĞI BÖLGE
<i>S. Lycia</i>	Dağ çayı	Antalya, Burdur
<i>S. montana ssp. montana</i>	Ballı ot, Dağ çayı, Kuyruk çayı	Kırklareli
<i>S. niveotomentosa</i>	Dokuz düğmeli	İçel, Gülnar
<i>S. ozturkii</i>	Kızıl çay, Ada çayı	Konya, Çamlık Kasabası, Kızıldağ
<i>S. perfoliata</i>	Dağ çayı, Yayla çayı, Cazık çayı,	Antalya, Alanya; Bornova
	Elduran otu, Kandil çayı	Balıkesir, Bergama
<i>S. Phrygia</i>	Çay otu	Afyon, Çay
<i>S. pisidica</i>	Dağ çayı, Eldiven çayı, Eldivan çayı	Antalya, Elmalı
	Çay çalbası,	Muğla, Antalya
	Hava otu, Dallı adaçayı	Konya, Beyşehir
	Yayla çayı, Akdağ çayı	Fethiye
<i>S. rubiflora</i>	Dağ çayı	İçel, Anamur
<i>S. scardica ssp. scardica</i>	Dağ çayı	Kırklareli
<i>S. sipylea</i>	Adaçayı, Sivri çay	İzmir, Ödemiş, Kemalpaşa; Manisa
<i>S. stricta</i>	Dağ çayı	Antalya, Selge
	Tilki kuyruğu, Dokuz donlu	Kepez, Korkuteli
<i>S. syriaca ssp. nusariensis</i>	Boz kekik	Mersin, Anamur
<i>S. syriaca ssp. violascens</i>	Topuklu çay	Antalya, Alanya
<i>S. tmolea</i>	Balbaşı, Sivri çayı	İzmir, Ödemiş, Bozdağ
<i>S. trojana</i>	Kazdağı çayı	Çanakkale, Bayramiç
	Sarıköz çayı	Balıkesir, Kaz Dağı
<i>S. vulcanica</i>	Nezle çayı	Elazığ
<i>S. vuralii</i>	Boz çay	İçel, Anamur

Çizelge 1.1'in devamı

1.3 *Sideritis* Cinsi Üzerine Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Tarihsel süreç içerisinde halk arasında oldukça yaygın olarak kullanılan *Sideritis* türlerinin, içerdiği bileşenler yönünden bilimsel olarak tam anlamıyla kapsamlı olarak incelenmediği görülmektedir. Bu türlerin bitki ekstraktlarının taşıdığı kimyasal bileşenler genellikle flavonoidler, terpenoidler ve iridoidler olup, bu maddelerin biyolojik aktivitelerinin de antitümoral, antibakteriyel, antifungal ve antikanserijen etki göstermeleri ve aktif tedavide kullanım özellikleri içermeleri konunun araştırılmasını cazip hale getiren en önemli etkenlerdendir.

Türkiye’de *Sideritis* türleri ile ilk kez Sezik ve arkadaşları 1985’ de çalışmış, bu çalışmada manoiloksit bileşiği bulunmuştur [35]. Türkiye’de *Sideritis* türlerinin uçucu bileşenlerinin aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmalara rağmen [14-34], uçucu olmayan kısımlarının araştırılması için yapılan çalışmalar daha yeni ve az sayıdadır [35-39, 42, 69]. Özellikle Compositae ve Labiatae (Lamiaceae) familyasından son zamanlarda pek çok diterpen bileşiği izole edilmiştir. Türkiye’ de diterpenlerin izolasyonu ile ilgili çalışmalar Prof. Dr. Ayhan Ulubelen ve grubu (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi) tarafından *Salvia* türleri (Labiatae) ile Compositae familyasına ait bazı türler üzerinde devam etmektedir [70-83]. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Bölümünde ise *Sideritis* türleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır[13, 35, 42].

Sideritis türleri yönünden oldukça zengin ülkelerden biri olan İspanya’da da bu bitki türleri üzerindeki çalışmalar oldukça yoğundur [84- 101].

Akdeniz bölgesinde oldukça geniş yayılım gösteren *Sideritis* türlerinden Batı Akdeniz bölgesinde yetişenleri kauren diterpenlerin yanı sıra labdan, atisane, beyerane ve trachiloban diterpenler [88, 92, 102-103] de içermelerine rağmen merkezi ve Doğu Akdeniz (İtalya, Yunanistan ve Türkiye) bölgesinde yetişen bitkilerden daha ziyade sadece **ent-kauren** diterpenler [104-105] elde edilmektedir. Türkiye’ de yetişen *Sideritis* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal araştırmalara bakıldığında incelenen 22 türden 15’ ünde linearol, 13’ünde 7-epicandicandiol, 11’inde siderolün varlığı gözlenmektedir.

Ülkemizde bugüne kadar çalışılan *Sideritis* türleri Çizelge 1.2' de, bu türlerden izole edilen diterpenik bileşikler ise Çizelge 1.3 de verilmiştir

TÜRLER	
<i>S. albiflora</i> Huber-Morath	[112]
<i>S. akmanii</i> Z. Aytac, M. Ekici and A. Donmez	[13, 36]
<i>S. argyrea</i> P.H. Davis	[13, 43, 46]
<i>S. arguta</i> Boiss. & Heldr.	[108]
<i>S. athoa</i> Papanikolau & Kokkini	[45]
<i>S. aytachii</i> H. Duman & P. Şahin sp. nova	[13]
<i>S. bilgerana</i> P.H. Davis	[13]
<i>S. brevidens</i> P.H.Davis	[13, 36]
<i>S. caesarea</i> Duman , Aytaç & Başer	[38]
<i>S. cilicica</i> Boiss. & Bal.	[13]
<i>S. condensata</i> P.H. Davis	[51, 54, 109]
<i>S. congesta</i> P.H. Davis and Huber-Morath	[9, 41, 107-108]
<i>S. dichotoma</i> Huter	[43, 47]
<i>S. galatica</i> Bornm.	[37]
<i>S. gulendamii</i> H. Duman et F.A. Karavelioğulları	[36, 106]
<i>S. hispida</i> P.H. Davis	[13]
<i>S. hololeuca</i> Boiss. & Heldr. apud Bentham	[13, 110]
<i>S. huber-morathii</i> Greuter et Burdet	[38]
<i>S. leptoclada</i> O. Schwarz & P.H. Davis	[44, 50]
<i>S. libonatica</i> Labill. subsp. <i>violascens</i>	[110]
<i>S. libonatica</i> Labill. subsp. <i>linearis</i>	[113]
<i>S. lycia</i> Boiss & Heldr.	[44]
<i>S. niveotomentosa</i> Huber-Morath	[13, 36]
<i>S. ozturkii</i> Aytaç and Aksoy	[13,42]
<i>S. perfoliata</i> Linn.	[27, 40]
<i>S. phlomodii</i> Boiss & Bal.	[13]
<i>S. rubriflora</i> Huber-Morath	[36]
<i>S. sipylea</i> Boiss.	[47]
<i>S. stricta</i> P.H. Davis	[13,52]
<i>S. tmolea</i> P.H. Davis	[53,68]
<i>S. trojana</i> Bornm.	[43, 48, 111]
<i>S. vuralii</i> H. Duman & Başer	[13]

Çizelge 1.2 Türkiye’ de Fitokimyasal Olarak İncelenen *Sideritis* Türleri

Sideritis Türlerinden Elde Edilen Diterpenler	<i>S.athoa</i>	<i>S. arguta</i>	<i>S.trojana</i>	<i>S.dichomata</i>	<i>S.spylea</i>	<i>S.argyrea</i>	<i>S.lycia</i>	<i>S.leptoclada</i>	<i>S.akmanii</i>	<i>S.niveotomentosa</i>	<i>S.brevidens</i>	<i>S.rubiflora</i>	<i>S.gulendami</i>	<i>S.huber morathi</i>	<i>S.caesarea</i>	<i>S.perfoliata</i>	<i>S.galatica</i>	<i>S.congesta</i>	<i>S.öztürki</i>	<i>S.condensata</i>	<i>S.stricta</i>	<i>S.molea</i>	Toplam
Linearol (<i>Ent-3β,7α-dihydroxy-18-acetoxykaur-16-ene</i>)	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	15
Isolinearol (<i>Ent-3β,7α-dihydroxy-18-acetoxykaur-15-ene</i>)	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	5
Epoxy-isolinearol	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	2
Foliol (<i>Ent-3β,7α,18-trihydroxykaur-16-ene</i>)	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	6
Isofoliol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3,7,18-triacetyl-foliol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Sidol (<i>Ent-3β-acetoxy-7α,18-dihydroxykaur-16-ene</i>)	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	8
Isosidol (<i>Ent-3β-acetoxy-7α,18-dihydroxykaur-15-ene</i>)	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	3
<i>Ent-3β,7α-dihydroxykaur-16-ene</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-1α,18-dihydroxykaur-16-ene</i> (Canadiol)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Candicandiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Çizelge 1.3 Türkiye’de Yetişen Bazı *Sideritis* Türlerinden İzole Edilen Diterpenler

Sideritis Türlerinden Elde Edilen Diterpenler	<i>S. athoa</i>	<i>S. arguta</i>	<i>S. trojana</i>	<i>S. dichomata</i>	<i>S. spylea</i>	<i>S. argyrea</i>	<i>S. lycia</i>	<i>S. leptoclada</i>	<i>S. akmanii</i>	<i>S. niveotomentosa</i>	<i>S. brevidens</i>	<i>S. rubiflora</i>	<i>S. gülendami</i>	<i>S. huber morathi</i>	<i>S. caesarea</i>	<i>S. perfoliata</i>	<i>S. galatica</i>	<i>S. congesta</i>	<i>S. öztürki</i>	<i>S. condensata</i>	<i>S. stricta</i>	<i>S. tmolea</i>	Toplam
7-epicandicandiol (<i>Ent-7α,18-dihidroxykaur-16-ene</i>)	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	13
7-epicandicandiol 18-monoacetate	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-3β-hidroxykaur-16-ene</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Athonolone	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	2
Siderol (<i>Ent-7α-acetoxi-18-hidroxykaur-15-ene</i>)	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	12
Sideridiol (<i>Ent-7α,18-dihidroxykaur-15-ene</i>)	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	9
Candol B (<i>Ent-18-hidroxykaur-16-ene</i>)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2
Isocandol B (<i>Ent-18-hidroxykaur-15-ene</i>)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Candol A acetate (<i>Ent-7α-acetoxi-15-ene</i>)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-7α-acetoxi-15-ene</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-7α-acetoxi-15β,16β-epoxykaurane</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-7α-acetoxi-18-hidroxykaur-16-ene</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Sideroxol (<i>Ent-7α,18-dihidroxy-15β,16β-epoxykaurane</i>)	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	8
<i>Ent-7α-hidroxy-18-acetoxi-15β,16β-epoxykaurane</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Çizelge 1.3'ün devamı

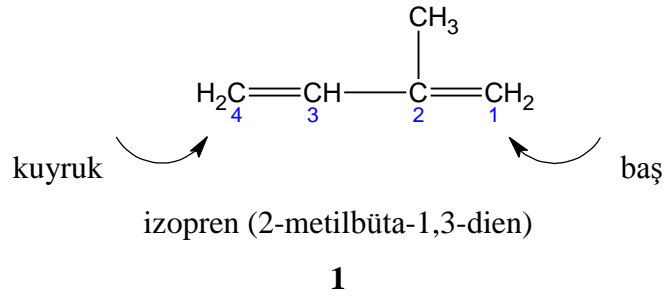
Sideritis Türlerinden Elde Edilen Diterpenler	<i>S. athoa</i>	<i>S. arguta</i>	<i>S. trojana</i>	<i>S. dichomata</i>	<i>S. spylea</i>	<i>S. argyrea</i>	<i>S. lycia</i>	<i>S. leptoclada</i>	<i>S. akmanii</i>	<i>S. niveotomentosa</i>	<i>S. brevidens</i>	<i>S. rubiflora</i>	<i>S. gülendami</i>	<i>S. huber morathi</i>	<i>S. caesarea</i>	<i>S. perfoliata</i>	<i>S. galatica</i>	<i>S. congesta</i>	<i>S. öztürki</i>	<i>S. condensata</i>	<i>S. stricta</i>	<i>S. tmolea</i>	Toplam
Eubotriol(<i>Ent-7α,15β,18-trihidroxykaur-16-ene</i>)	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	5
<i>Ent-7α-acetoxy-15β,18-dihidroxykaur-16-ene</i>	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	5
<i>Ent-7α,18-dihidroxy-beyer-15-ene</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-2α-hydroxy-8(14),15-pimara-diene</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-6β,8α-dihidroxy-labd-13(16),14-diene</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Ent-2α-hydroxy-8,13β-epoxy-labd-14-ene</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1
Galaticat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
7-acetoxy sideroxol	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	6
<i>Ent-13β-hydroxy-7α-acetyl-15β,16β-epoxy kaurene</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1
<i>Ent-7α-acetyl-15,18-dihidroxy-kaur-16-ene</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1
Diacety sideridiol (<i>Ent-7α-acetoxy-15β-18-dihidroxy-kaur-16-ene</i>)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1

Çizelge 1.3'ün devamı

1.4 Terpenler

Bitki ve hayvanlar tarafından sentezlenen sekonder metabolitler içerisinde en yaygın sınıfı oluşturan terpenler, yapıları oldukça çeşitlilik gösteren organik moleküllerdir. Terpenler bitkilerden elde edilebildiği gibi bazı böceklerin osmeterium'larından salgıladıkları salgıdan ve bazı deniz canlılarından da elde edilebilirler. "Terpen" ismi kozalaklı çam ağacından elde edilen reçine içerisindeki bir bileşik olan "turpentin" isminden türetilmiş olup, -en ise olefinik bağ içerdiğini göstermektedir [114-115].

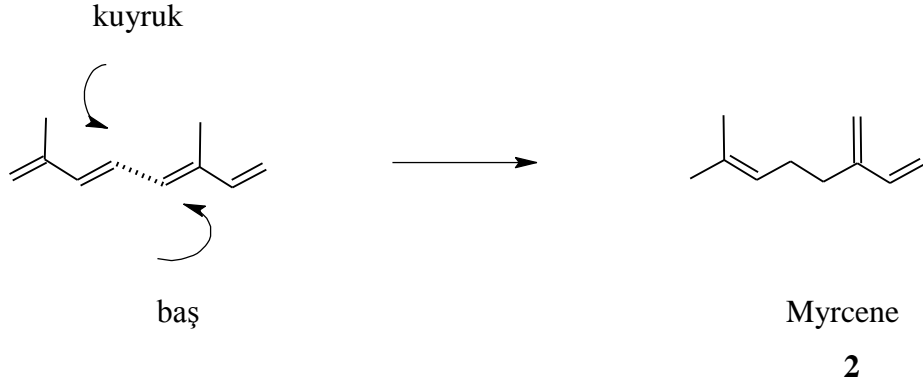
Bitkilerden ilk izole edilen terpenlerin kapalı formülünün $C_{10}H_{16}$ olması iki izopren (C_5H_8), 2-metilbüt-1,3-dien (**1**), molekülünden oluştuğunu düşündürmüştür [116]. Bu görüş ilk defa Leopold Ruzicka* tarafından 1921 yılında öne sürülmüş ve *izopren kuralı* olarak adlandırılmıştır. İzopren ünitelerindeki 1 nolu karbon baş, 4 nolu karbon kuyruk olarak adlandırılır.



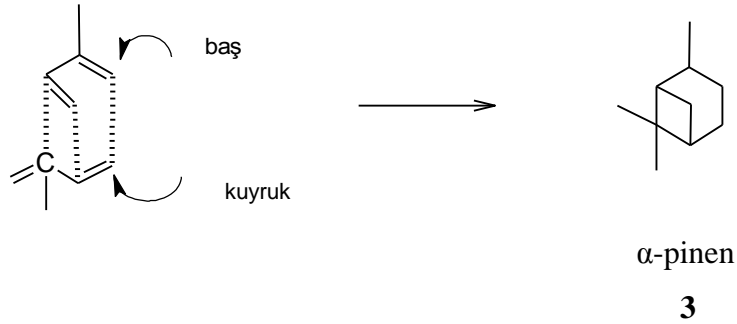
Bu kurala göre iki izopren ünitesi birbirine baş-baş, kuyruk-kuyruk ya da baş-kuyruk şeklinde katılabilir. En yaygın görülen şekli baş- kuyruk kondenzasyonudur.

* 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

Örnek olarak, myrcene (**2**) iki izopren ünitesinin baş – kuyruk kondenzasyonu ile oluşmuştur.



Yine α -pinen (**3**) de benzer şekilde oluşmuştur [35].



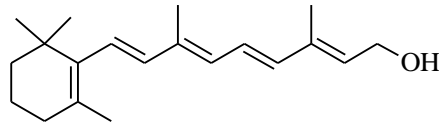
Bununla birlikte, bu kuralın oldukça kullanışlı olduğu kanıtlanırsa da, sabit bir kural olarak değil de yol gösterici bir prensip olarak gösterilebilir. Çeşitli istisnalar vardır; karotenler merkezlerinden kuyruk kuyruğa bağlanır, ayrıca bazı terpenlerin biyosentezi esnasında yükseltgenme reaksiyonlarında karbonlarını kaybettiğinden beşin katları şeklinde karbon içermeyebilirler ve karbon sayısı beşin katı olup izopren moleküllerine bölünemeyen terpenlerde vardır [115-116].

Terpenler sadece hidrokarbon iskeleti içermeyebilir. Terpenlerin biyosentezi esnasında oksidasyon veya düzenlenme gibi kimyasal reaksiyonlar sonucu, alkol, keton, aldehit veya asit grubu taşıyan terpenler oluşur. Oksijen ihtiva eden bu terpen bileşikleri **terpenoidler** olarak adlandırılırlar.

Canlı organizmalarda terpenoidlerin görevi üç grupta incelenebilir: işlevsel, savunma, iletişim. İşlevsel terpenoidlerden diterpen yapısında olan retinol (4) hayvansal besinlerde bulunan A vitamininin diğer adıdır. A vitamininin meyve ve sebzelerde bulunan formuna ise bir tetraterpen olan β -karoten veya provitamin A (5) denir [113-114, 117].

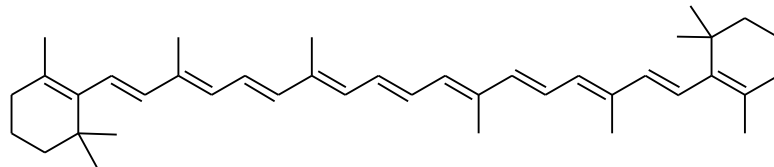
A vitamini doğada iki formda bulunan, yağda çözünebilen bir vitamindir. Hayvansal besinlerden elde edilen formuna retinol (4) adı verilir. Balık yağı ve karaciğer (özellikle sığır, domuz, tavuk ve hindi) gibi hayvansal besinlerde bulunur. Görme problemlerini ve körlüğü önler, dokuların bakım ve onarımı, yeni hücrelerin gelişmesi, kemik ve dişlerin oluşumu için çok önemlidir [117].

Sebze ve meyvelerden elde edilen beta-karoten (5) ise A vitamininin yapı taşıdır, vücutta A vitaminine dönüşür. Başta havuç, kayısı, kavun, böğürtlen, şeftali, balkabağı ve mango olmak üzere tüm sarı ve turuncu meyve sebzeler ile lahana, bezelye, tatlı patates, ıspanak, tatlı biber ve brokoli gibi yeşil renkli meyve sebzelerde bulunur. Antioksidan olarak faaliyet yaparak hücreleri kansere karşı korur, yaşlanmayı geciktirir ve güneşin zararlı etkilerinden korur [117-118].



Retinol

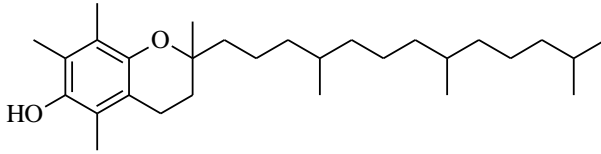
4



β -karoten

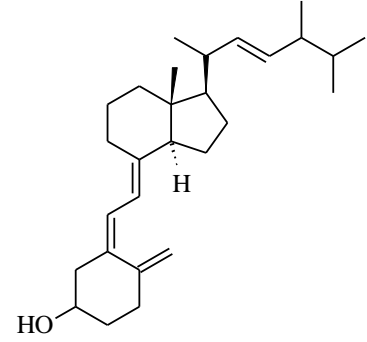
5

E vitamini veya tokoferol (6) hücrede oksidatif zararı önleyen en önemli antioksidandır. D₂ vitamini olarak da bilinen kalsiferol (7) ise vücutta kalsiyum metabolizmasını düzenler, böylelikle kemiklerin güçlenmesini sağlar [114].



Tokoferol

6

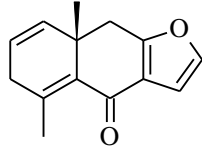


Kalsiferol

7

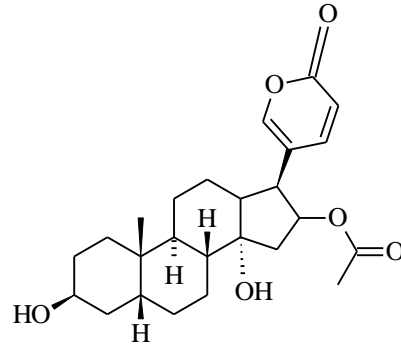
Bitki ve hayvanların kendilerini koruması için terpenoidleri kullanmada çeşitli yollar vardır. Muhtemelen en yaygın olanı bitkinin herhangi bir zarara uğradığında reçine salgılaması ve böylelikle kendini bir canlıya karşı korumasıdır. Reçine organizmaların enfeksiyonuna karşı fiziksel bir bariyerdir ve çam ağacının kabuğu zarar gördüğünde salgılanır. Eudesmane (8) türevi reçinenin içindeki antibakteriyel ve antifungal bileşiklerden bir tanesidir.

Bufotalin (9) ise kara kurbağalarının salgıladığı kalp stimulanı olarak etki gösteren bir kardiyak terpenoiddir. Kara kurbağası avlanan diğer hayvanlardan kendini korumak için bufotalin salgılayarak düşmanlarına tadının iyi olmadığı mesajını vermiş olur [114].



Eudesmane

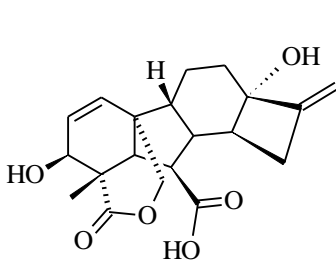
8



Bufotalin

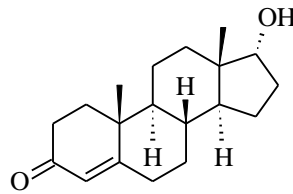
9

Terpenoidler ayrıca kimyasal haberci olarakta kullanılır. İletişim aynı organizmanın farklı kısımları arasında ise haberci olarak hormonlar tercih edilir. Giberalik asit (**10**) bir bitki büyüme kontrol hormonudur. Testosteron ve estron ise memelilerdeki cinsiyet hormonlarıdır. Testosteron (**11**) erkeklerde bulunurken estrone (**12**) ise dişilerde bulunmakla birlikte her iki hormonda az miktarda karşı cinstede bulunur [114].



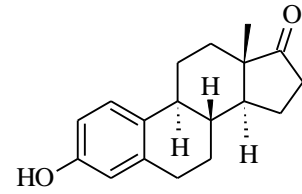
Giberalik asit

10



Testosteron

11



Estron hormon

12

Bununla birlikte birçok terpenoidin biyolojik fonksiyonu tam olarak çözülememiştir. Ayrıca bazı terpenoidler, aromatik özelliklerinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir. Geleneksel ilaç tedavilerinde rol oynarlar. Bugün gerek açık zincirli gerekse halkalı yapıda olan çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 20.000 den fazla terpen yapısı bilinmektedir [68, 115].

1.4.1 Terpenlerin Sınıflandırılması ve Biyosentezi

Terpenler molekül formülü C_5H_8 olan izopren ünitelerinin biyosentezi ile türetilirler. Terpenlerin temel molekül formülü $(C_5H_8)_n$ formülünün katlarıdır, burada n bağlanmış izopren ünitelerinin sayısını gösterir. İzopren ünitelerinin bağlanması sonucu terpenler, izopren ünitesinin büyüklüğüne göre hemiterpenler, monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler, triterpenler ve tetraterpenler olarak sınıflandırılırlar. Örneğin 10 karbonlu moleküller monoterpenler, 15 karbonlu moleküller seskiterpenler ve 20 karbonlu moleküller ise diterpenler olarak adlandırılırlar. (Çizelge 1.4)

İzopren ünitesinin sayısı	Sınıfı	Karbon Sayısı
1	Hemiterpenler	5
2	Monoterpenler	10
3	Seskiterpenler	15
4	Diterpenler	20
5	Sesterpenler	25
6	Triterpenler	30
8	Tetraterpenler / Karotenoidler	40
> 8	Politerpenler	> 40

Çizelge 1.4 Terpenlerin Sınıflandırılması

Terpenler fiziksel özelliklerine göre iki grupta incelenir [44].

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

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

Uçucu yağlarda monoterpen yapısında olan maddelerle, bazı seskiterpenik maddelere rastlanmaktadır. Bunlar uçucu yağların öz suyunda ve bazı bitkilerin dokularında bulunmaktadır. Seskiterpenlerin bir kısmı ile diterpen, triterpen ve

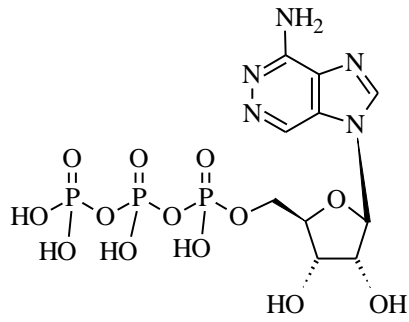
politerpenler ise uçucu olmayan bileşiklerdir. Bu yüzden uçucu yağların içinde erimiş olarak bulunurlar, ancak su buharı ile sürüklenemediklerinden, elde etme sırasında uçucu yağa geçemezler. Di ve triterpenler bitki ve ağaç sakız ve reçinelerinden elde edilir. Tetraterpenler -karotenler- düzenlenmiş bir gruptur ve bu grup bir ayırıcı grup olarak davranabilir. Kauçuk en çok bilinen politerpendir [116].

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

1.4.1.1 İzopentenil Pirofosfatın Oluşumu

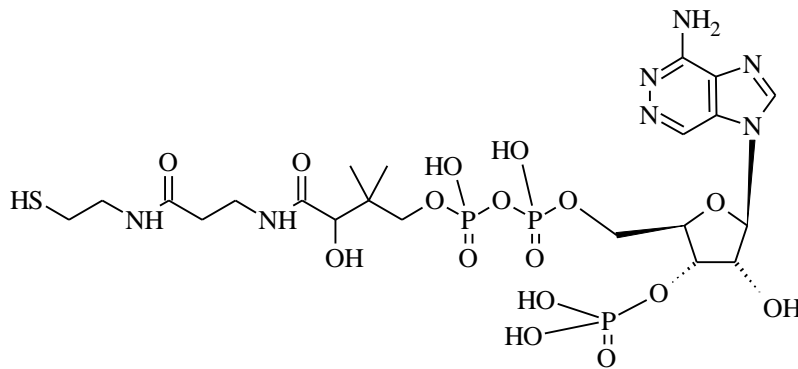
Terpenoidlerin biyosentezi dört aşamaya bölünebilir: Birinci bölümde terpenoidleri oluşturabilecek reaksiyon aktivitesine sahip olmayan izopren molekülünün biyokimyasal reaksiyon verebilecek izopentenil pirofosfat molekülünü oluşturması; ikinci olarak bu moleküllerin terpenoid sınıfının (C₅)n izopren omurgasını oluşturması; üçüncü olarak bu yapıların terpenoid iskeletini vermek için halkalaşma düzenlenmesi vermesi ve en son olarak terpenoidleri verecek olan hidroksilasyon ve oksidasyon reaksiyonlarının oluşumu.

İlk basamakta asetil-CoA (**14**) bikarbonat anyonu ile Malonil-CoA'yı oluştururken, iki asetil-CoA molekülü de birbiriyle kondenzasyona uğrayarak asetoasetil-CoA molekülünü oluştururlar. Böylelikle asetoasetil-CoA ve malonil-CoA birbiri ile kondenzasyona uğrayarak ATP (**13**) eşliğinde izopentenil pirofosfat'ı (1a) meydana getirirler (Şekil 1.4) [119].



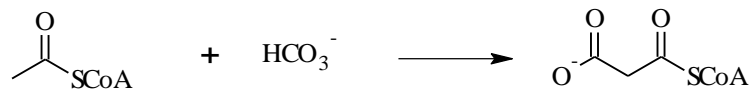
Adenozintrifosfat (ATP)

13



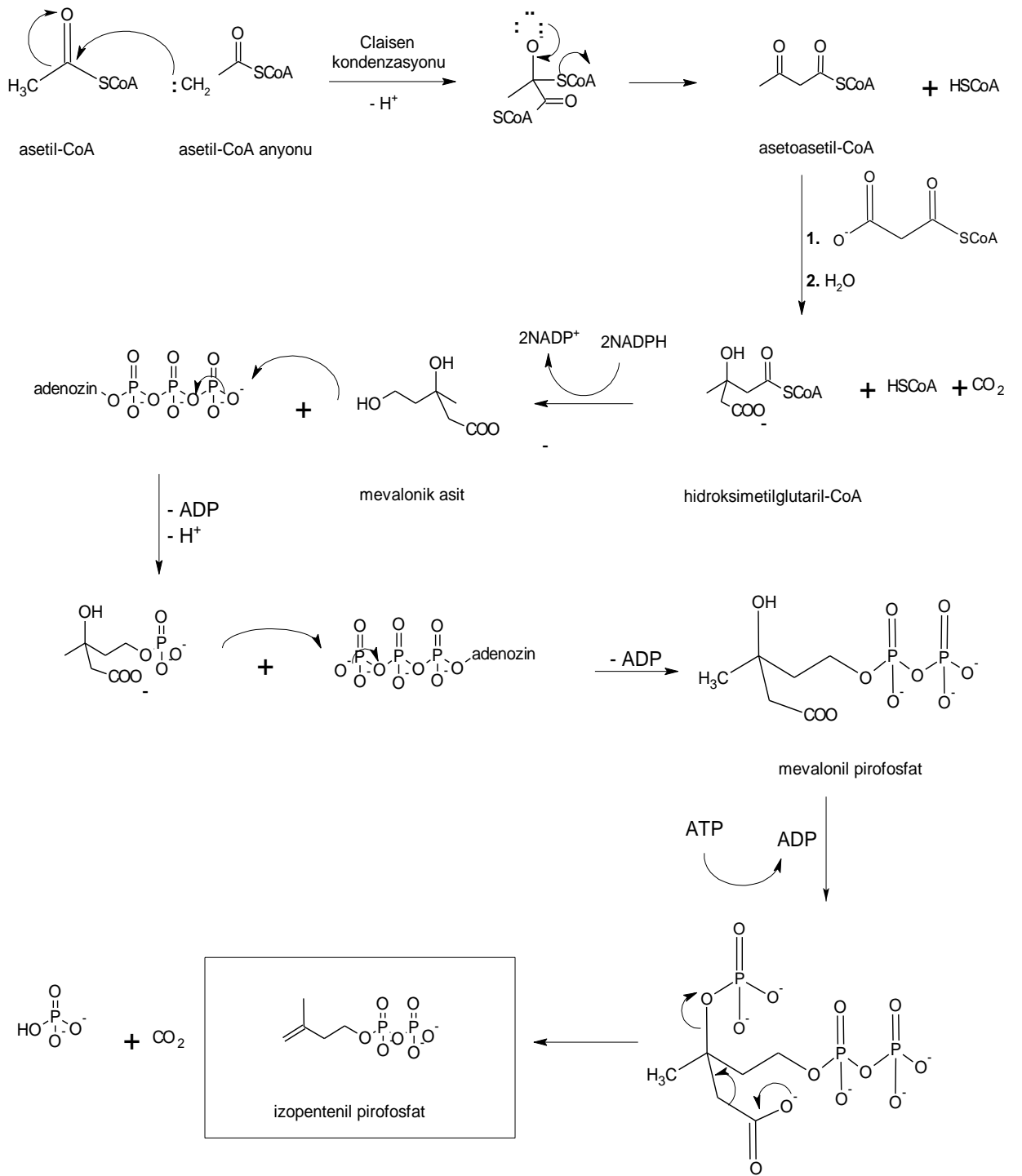
Koenzim A

14



Asetil-CoA

Malonil-CoA



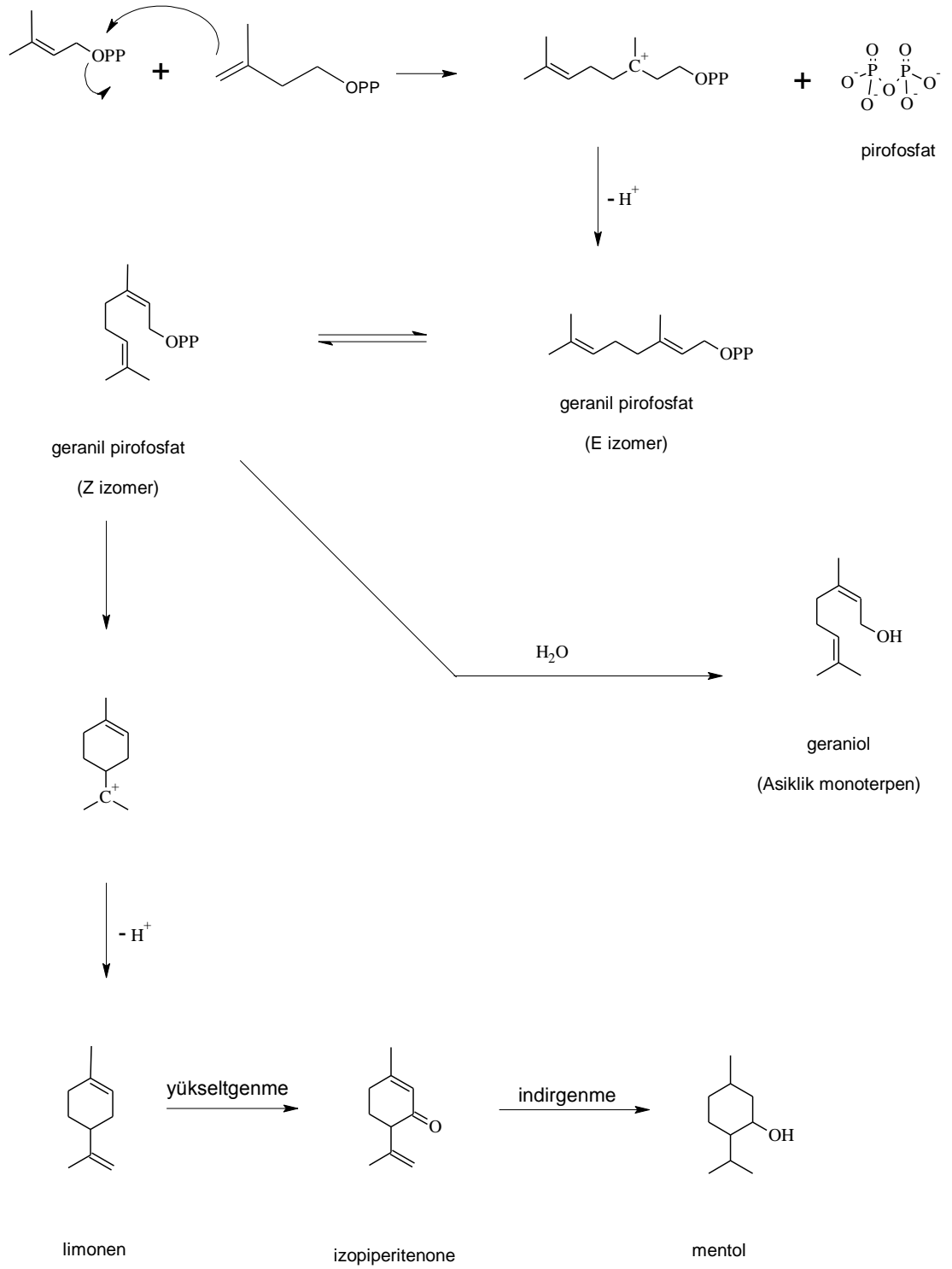
Şekil 1.4 İzopentenil Pirofosfatın Biyosentezi

1.4.1.2 Monoterpenler

Terpenoidlerin en küçük birimi olan monoterpenler iki izopren izomerinin kondenzasyonu ile monoterpenlerin iskeletinde belirleyici rol oynayan geranil pirofosfattan oluşur (Şekil1.5).

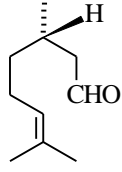
Monoterpenler iki izopren ünitesinden oluşurlar ve $C_{10}H_{16}$ molekül formülüne sahiptirler. Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen vardır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmuştur. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularıdır ve bitkilerde bulunan tat ve kokudan sorumlu olan yaygın bileşenlerdir [120].

Monoterpenler yapısal olarak farklıdır ve yaklaşık 35 farklı yapı vardır. Yapı tipleri asiklik myrcene, monosiklik p-menthane ve bisiklik bornane, carane, fenchane, pinane ve thujane'yi içerir (Şekil 1.6). Bu gruptaki birçok monoterpenin optikçe saf formları doğal olarak bulunmasına rağmen bazı bitkilerde her iki enantiyomer bulunabilir. Örneğin (+) ve (-)- α -pinen tüm Pinus türlerinde bulunur [120].

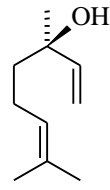


Şekil 1.5 Monoterpenlerin Biyosentez Şeması

Myrcane sınıfı

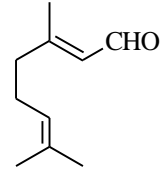


(+)-Citronellal



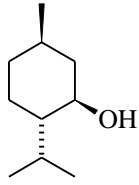
(+)-Linalol

Geranil sınıfı

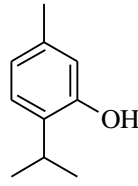


Geranial

Menthane sınıfı



Menthol



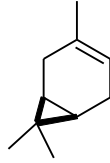
Thymol

Bornane sınıfı



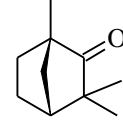
(+)-Borneol

Carane sınıfı



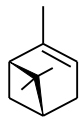
(-)-Car-3-ene

Fenchane sınıfı



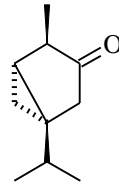
(-)-Fenchone

Pinane sınıfı



(+)- α -Pinene

Thujane sınıfı

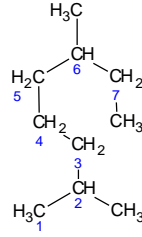


(-)-Thujone

Şekil 1.6 Bazı Monoterpenler

1.4.1.2.1 Asiklik Monoterpenler

Asiklik monoterpener 2,6-dimetiloktan (**15**) iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilir, monoetilenik ya da dietilenik olabilir [121].

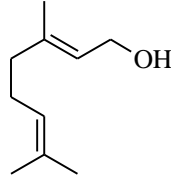


2,6-dimetiloktan

15

Pirofosfat grubunun eliminasyonu, ocimene ve myrcene gibi asiklik monoterpenerin oluşmasını sağlar. Fosfat grubunun hidrolizi ise asiklik bir monoterpener olan geraniol'ün oluşmasını sağlar. Yeniden düzenlenme ürünlerine katılma ve oksidasyon sonucu da citral, citronellal, citronellol ve linalool gibi bileşikler oluşur [114].

Rhodinol olarak da adlandırılan geraniol (**16**), asiklik bir monoterpener ve bir alkoldür. Palmarosa (*Cymbopogon martini*) yağının ve gül yağının önemli bir bileşenidir. Suda çözünmeyen açık sarı renkli bir yağdır, fakat birçok organik çözücüde çözünür. Geraniol, şeftali, ahududu, greyfurt, erik, portakal, limon, karpuz, ananas ve yaban mersini gibi meyvelerin tatlarını veren monoterpendir. İkinci bir kullanım alanı ise sivrisinek, bit, sinek, hamamböceği, karınca ve kene gibi böcekleri uzaklaştırıcı maddelerin yapımında rol oynamasıdır [114].



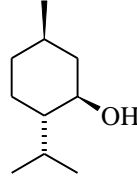
Geraniol

16

1.4.1.2.2 Monosiklik Monoterpenler

Çoğunlukla p-mentan iskeleti taşırlar. Çifte bağ iki tanedir. Oksijenli türevleri sekonder ya da tersiyer alkol, ester, keton, epoksit ve peroksit grupları taşıyabilir. Bu bileşikler dietilenik, monoetilenik veya doymuş yapıda olabilir. Örneğin mentol, timol, karvakrol ve limonene önemli monosiklik monoterpenlerdir.

Örnek olarak *Mentha piperita*'nın (Labiatae) çiçekli dal uçlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen, nane yağının (oleum menthae) %50 sini oluşturan monosiklik monoterpen olan mentol (**17**) verilebilir. Eczacılıkta, diş macunlarında, şeker ve ciklet yapımında kullanılır [122].



Mentol

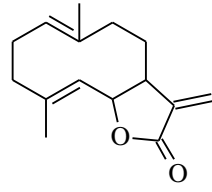
17

1.4.1.2.3 Bisiklik Monoterpenler

Bisiklik monoterpenler genellikle sabinene, carene, pinene, ya da camphene iskeletinden türemişlerdir. Genellikle bir çifte bağ taşırlar. Oksijenli türevleri sekonder alkol, ester ya da keton grupları taşırlar. Bu bileşikler monoetilenik veya doymuş olabilirler [51].

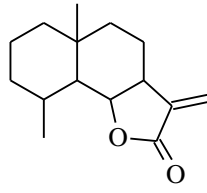
oluşumu sırasında farnesil pirofosfatın trans- trans ve cis- farnesil katyonlarına dönüştüğü ve farnesil di fosfatın siklizasyon ile bir germakradien iskelet oluşturduğu tespit edilmiştir.

Seskiterpen laktonları içerdikleri karbosiklik iskelet yapısına göre üç grupta incelenir: 10 üyeli halka germacranolidler (**19**), birbirine bağlanmış iki altılı halka eudesmanolidler (**20**) ve yedi üyeli halkaya bağlanmış bir beşli halka guaianolidler (**21**) [68]. Şekil1.8’de bazı seskiterpenlere ait örnekler ve iskelet yapıları, Şekil1.9’da seskiterpenlerin biyosentez şeması verilmiştir.



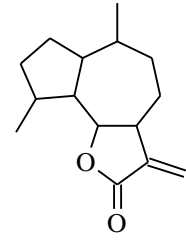
Germacranolide

19



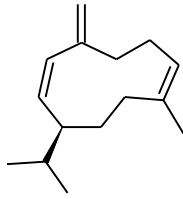
Eudesmanolide

20



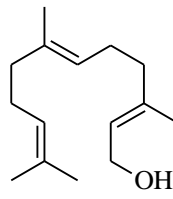
Guaianalide

21



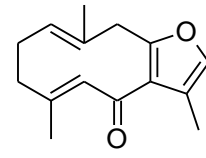
Germacrene D

22



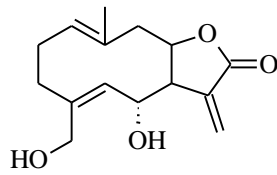
Farnesol

23



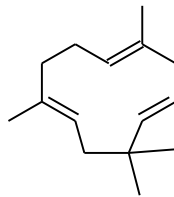
Furanodienone

24



Artemisifolin

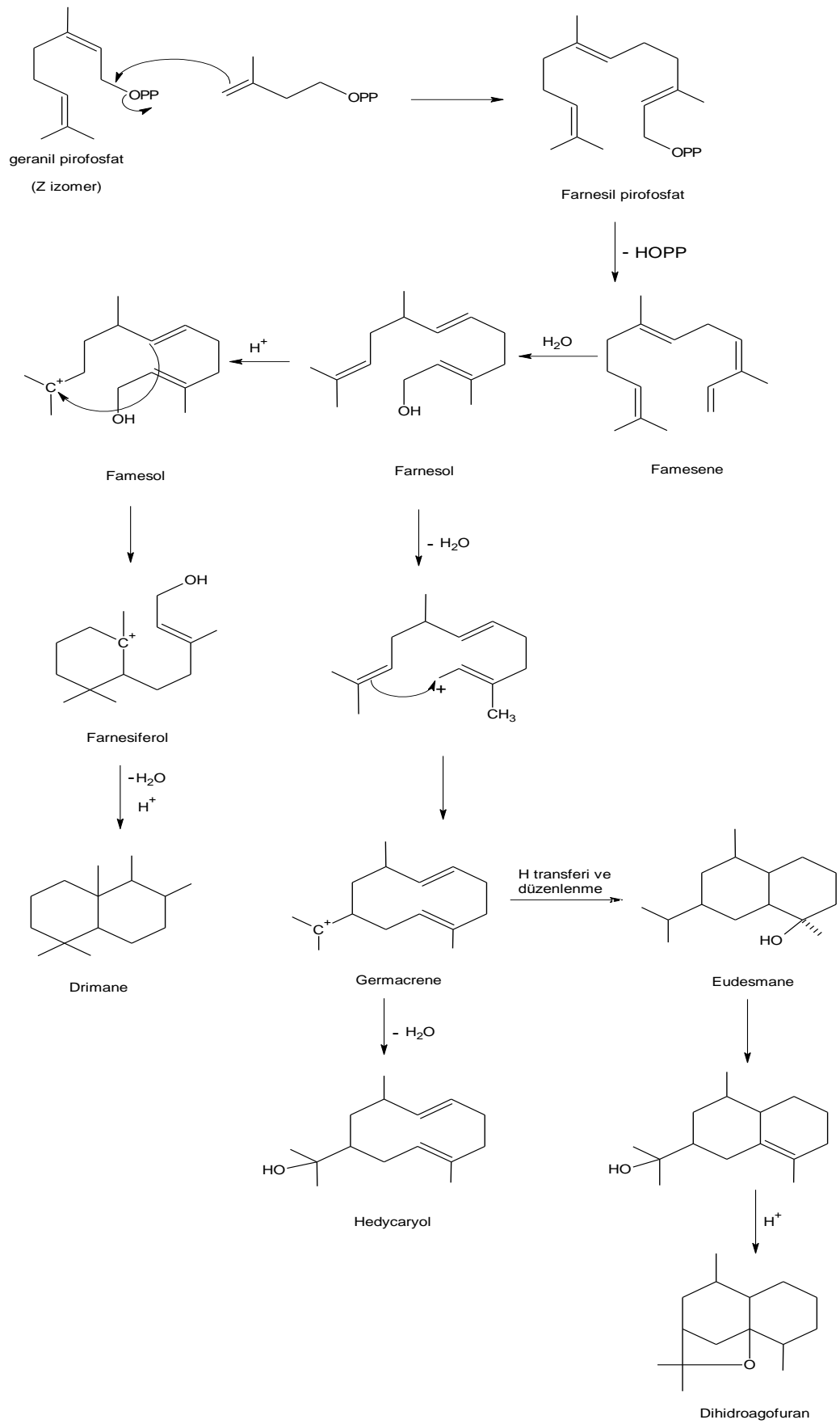
25



Humulene

26

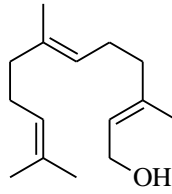
Şekil 1.8 Bazı Seskiterpen Yapıları



Şekil 1.9 Seskiterpenlerin Biyosentezi

1.4.1.3.1 Asiklik Seskiterpenler

Farnesol (**23**) asiklik seskiterpen yapısına sahip doğal organik bir bileşiktir. Renksizdir, suda çözünmez, fakat yağlarla karışabilir. Leylak kokusundadır. Ayrıca kına çiçeği, misk, gül, zambak, siklamen, portakal çiçeği gibi esansiyel yağlarda da bulunur. Kozmetik ve parfümeride hoş koku vermek amacıyla kullanılır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon görevi de görür ve kurtçuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır [68, 124].



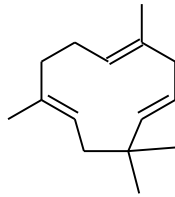
Farnesol

23

1.4.1.3.2 Monosiklik Seskiterpenler

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

Örneğin humulene (**26**) doğal olarak bulunan bir monosiklik seskiterpenidir. Humulene, ismini aldığı *Humulus lupulus* bitkisinin (şerbetçi otu) esansiyel yağında bulunur. Ayrıca *Lindera strychnifolia* bitkisinin esansiyel yağında da bulunur [68].



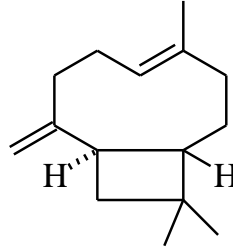
Humulene

26

1.4.1.3.3 Bisiklik Seskiterpenler

Bisiklik seskiterpenler, cadinene, eudesmane ve perhidroazulen grubu olmak üzere başlıca üç grupta incelenir [116].

Örneğin doğal bir bisiklik seskiterpen olan caryophyllene (**27**) bazı esansiyel yağların bileşenidir, özellikle karanfil yağı, bazı bitkilerin gövde ve saplarında bulunan yağlar ve *Syzygium aromaticum* bitkisinin çiçeğinden elde edilen yağlarda bulunur.



Caryophyllene

27

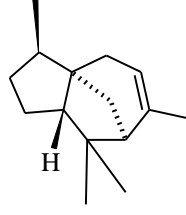
1.4.1.3.4 Trisiklik Seskiterpenler

Cedrene ve Longifolene olmak üzere iki gruptur [52].

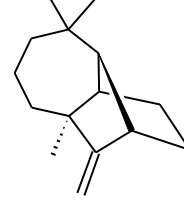
Cedrene (**28**) sedir ağacından (*Cedrus*) elde edilen zengin bir aromatik yağdır. Ayrıca karanfil (*Syzygium aromaticum*), kuyruklu biber (*Piper cubeba*), ardıç (*Juniperus*) ve sandal ağacı (*Santalum*) gibi cedrene bakımından zengin türlerde de bulunur [68, 125-126].

Longifolene (**29**) çam ağacının bir türü olan *Pinus longifolia*'nın reçinesinden elde edilir. Ayrıca amber, köknar ve sedir yaprağında bulunur. Parfümeride de kullanılan çok yönlü bir hammaddedir. Sabun, deterjan, sprey

deodorant, yüz kremi, talk pudrası ve vücut losyonu yapımında kullanılır [68, 119, 127].



Cedrene
28



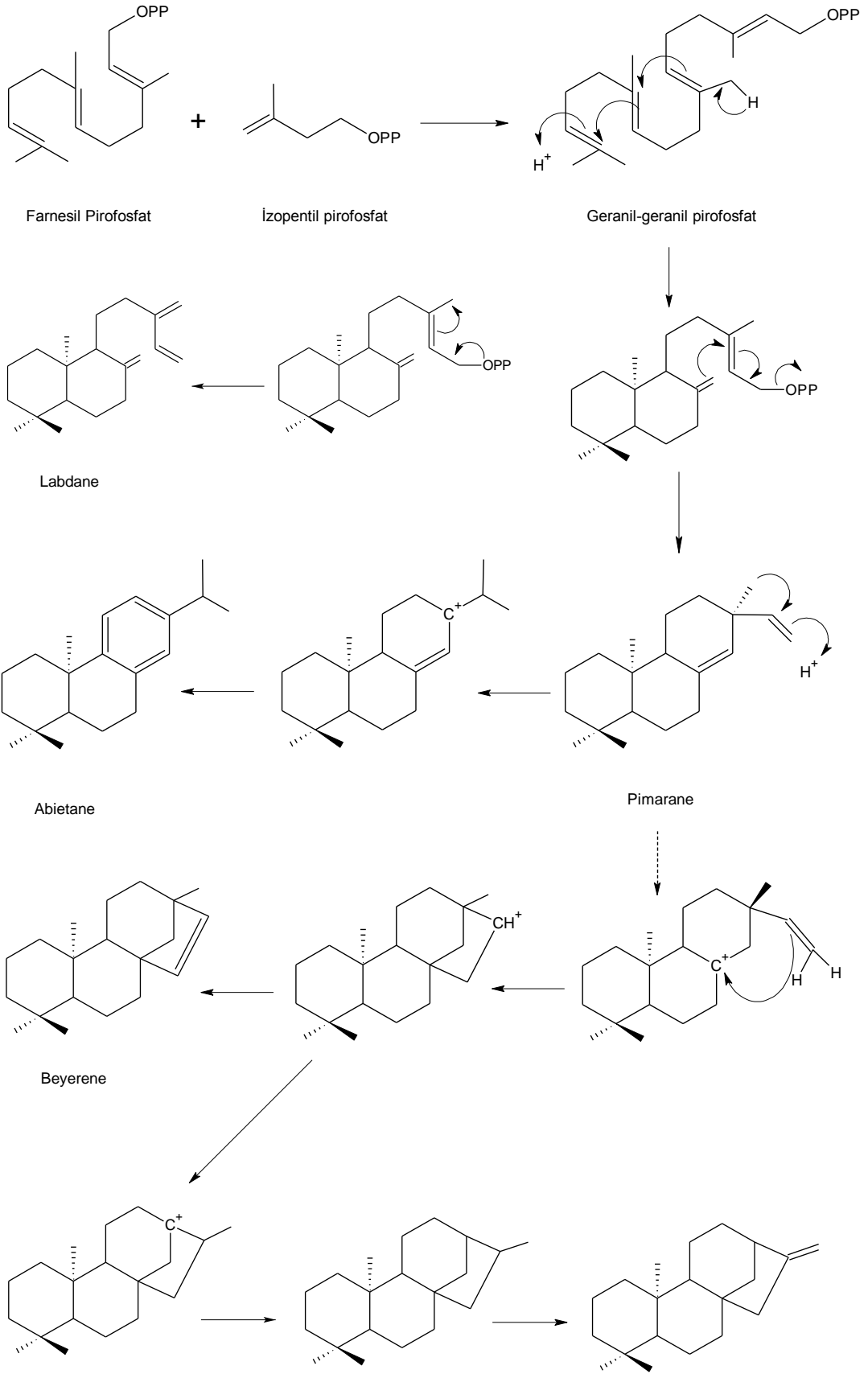
Longifolene
29

1.4.1.4 Diterpenler

Diterpenler dört izopren ünitesinden oluşmuştur ve en basit diterpen $C_{20}H_{32}$ molekül formülüne sahiptirler. Diterpenler 2E, 6E, 10E geranil geranil pirofosfattan türemiş doğal izoprenoid ürünler ailesinin en çok bulunan üyeleridir. Esas olarak bitki ve mantar orijinli olmalarına rağmen deniz ve böcek dünyasında da bulunmaktadır. Kromatografik teknikler, Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) spektroskopisi ve X-Ray kristallografi metodlarının yaygın olarak kullanılması diterpenlerin yapılarının hızlı bir şekilde aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Diterpen yapı tiplerinin çeşitliliği son 20 yıldır oldukça artmıştır, buna rağmen sınıflandırılmaları biogenetik prensiplerine bağlıdır.

Doğal ürünler içerisinde, diterpenler, en geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Diterpenler hormonları geliştiren bitkilerde bulunmaktadır. Örneğin, giberallin; bitki büyüme hormonu, Podolacton; bitki büyüme inhibitörü, clerodane; acı maddeler, anti-feedantlar böcekleri; anti tümör kanser etkisi ve bazı antibiyotiklere benzer özellikleri, bunun yanı sıra yüksek tansiyonu düşürücü etkisi olduğu gibi solerol ürünlerinin parfümeri endüstrisinde kullanıldığı da görülmektedir [43]. Diterpenlerde bulunan yapı çeşitliliği fitokimyanın gelişmesini de sağlamaktadır. Diterpenlerin bitkilerden izole edilmesi ve kompleks diterpen karışımlarından izole edilmesi değişik ekstraksiyon sistemleri ve ayırma yöntemlerinin gelişmelerine yol açmıştır. Ayrıca biyolojik aktivite siklik

diterpenlerde daha fazla gözlenir. Ourisson, Bonthorpe ve Charlwood bu sınıfın kaynaklarının Fabales ve Geraniles olduklarını belirlemişlerdir. Şekil 1.10' da diterpenlerin biyosentezi için olası mekanizmalar önerilmiştir [128].



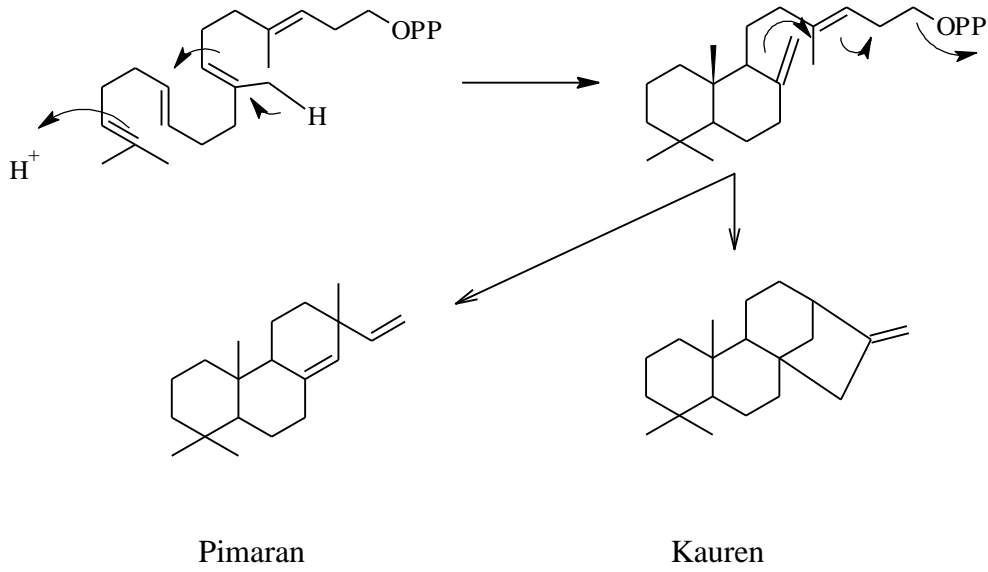
Şekil 1.10 Diterpenlerin Biyosentezi İçin Önerilen Mekanizmalar

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, rosan, beyeran, giberan, taksan, trachyloban, cembran, atisen, kolevan, ericacan, fujinan ve tiglian olarak adlandırılmıştır. Ayrıca diterpen iskeletine sahip alkaloidlerde mevcuttur [129].

Sideritis türlerinde genellikle kauren diterpenler yaygın olarak bulunmaktadır. Fakat kauren diterpenlerin yanında labdan, pimaran ve beyeran diterpenler de az da olsa bulunmaktadır. Ülkemizde mevcut olan bir diğer Labiatae familyası üyesi *Salvia* türlerinde abietanlar [130], *Teucrium* ve *Ajuga* türlerinde ise kloredan ve neokloredanlar yaygın olarak bulunmaktadır [131].

1.4.1.4.1 Biyogenetik Sınıflandırma

Siklik diterpenlerin en açık sınıflandırılması biyogenetik yaklaşımlar temel alınarak yapılmaktadır. Siklizasyon izopropil ünitesinde, asidik ortamda enzim sayesinde oluşan karbokatyona çifte bağ elektronlarının saldırması ile başlar ve bisiklik perhidronaftalin türevlerinin oluşumunu sağlar. Daha sonra -OPP grubunun ayrılmasıyla ardışık siklizasyonlar başlar ve bunları çeşitli düzenlemeler takip ederek daha az gerilimli yapılar oluşur. Bu oluşumlar Şekil 1.11' de bir örnekte gösterilmiştir [108].

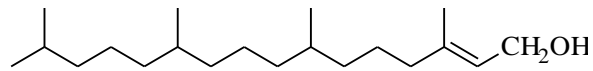


Şekil 1.11 Diterpenlerin Pirofosfat Grubunun Ayrılmasıyla Siklizasyonu

1.4.1.4.2 Asiklik Diterpenler

Halkalı olmayan bu diterpen yapıları yirmi karbon ve bağlı süstitüentlere göre yirminin üzerinde karbona sahip olan doymuş ya da doymamış yapılardır. Örnek olarak Phytol (**30**) verilebilir.

Phytol, E ve K₁ vitaminin öncüsüdür. Klorofilin hidroliz ürünüdür ve geniş getiren hayvanların bağırsaklarında phytol, phytanic aside çevrilip yağ dokuda depolanır. Ayrıca bazı bitki pirelerine karşı phytanic asit caydırıcı bir ajandır [132].

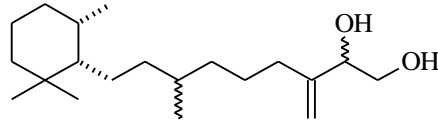


Phytol

30

1.4.1.4.3 Monosiklik Diterpenler

Karasal bitkilerde çok yaygın olmamakla birlikte bu tür diterpenler özellikle deniz yosunlarından elde edilmişlerdir. Nadir gözlenen bu yapılara örnek olarak bir kırmızı alg olan *Laurencia viridis*'den elde edilen epimerik moleküller Viridolis A (**31**) verilebilir [133].



Virodolis A

31

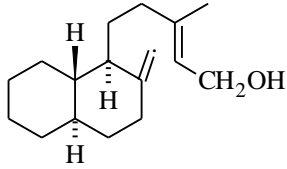
1.4.1.4.4. Bisiklik Diterpenler

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

1.4.1.4.4.1 Labdanlar

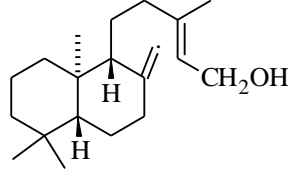
Geranil-geranil pirofosfatın başlangıçta enzimatik siklizasyonu bisiklik bir labdan ara ürününü verir (Şekil 1.11). Triterpenler ve steroidlerin aksine diterpenlerin karakteristik bir özelliği bu aşamada ortaya çıkar. Bunlar hem normal (**32**) hem de anti-podal (**33**) A/B halka kaynaşması gösterirler. Bu durum siklaz enzim yüzeyi üzerinde zincir çıkış bileşiğinin farklı sarılma modları üzerinden oluşmaktadır. Her iki serinin örnekleri de oldukça yaygındır. Aynı bitkide birbiri yanında gerçekleşen her iki seriye de rastlanılmıştır. Bundan başka diterpenlerin büyük çoğunluğunun H-9 ile C-10 metil grubu arasında bir trans ilişkisi göstermesine rağmen, H-9 ve C-10 metil grubu arasında bir cis ilişkisi gösteren bir bisiklik çıkış bileşiği üzerinden türemiş bileşik örnekleri de vardır. Örneğin; pleuromutilin ve

aphidicolin. Labdadienol (**32**)'nin daha sonraki modifikasyonları bir taraftan manool (**34**) benzeri bileşiklere ve de diğer taraftan labdanolik asit (**35**) ve apatik asit (**36**) türevlerine dönüşebilmektedir. Bu seride C-13'te yeni bir optikçe aktif merkez haline dönüşür [43].



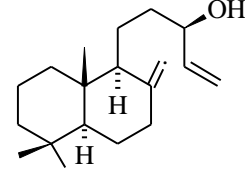
Labdadienol

32



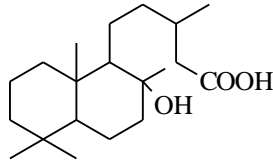
Deantipodol

33



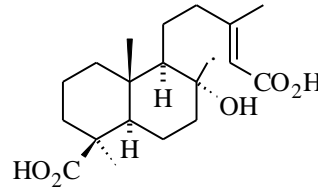
Manoyl

34



Labdanoik asit

35



Apathic asit

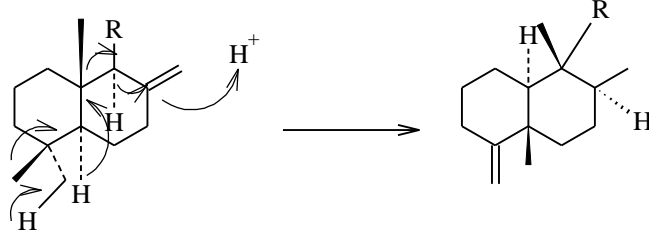
36

Şekil 1.12 Bazı Labdanlar

1.4.1.4.4.2 Klerodanlar

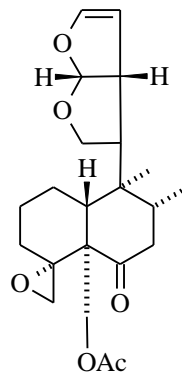
Klerodanlar bir seri backbone veya Friedo düzenlenmeleri sonucunda elde edilirler. Bu düzenlenmeler C-8 çift bağının protonlanması ve C-9'dan C-8'e hidrür kayması ile başlar, arkasından C-10'dan C-9'a bir metil grubunun kayması olur. C-5'den C-10'a daha ileri bir hidrür kayması ve C-4'den C-5'e bir metil kayması ile düzenlenme tamamlanır. Bu iskelet tipi içinde birçok stereokimyasal varyasyonlar vardır. Yalnızca her iki enantiomerik seri gerçekleşmekle kalmaz, H-8 ve C-9

sübstitüenti arasında hem cis hem de trans ilişkisi bulunduran bileşiklere de rastlanır [43].



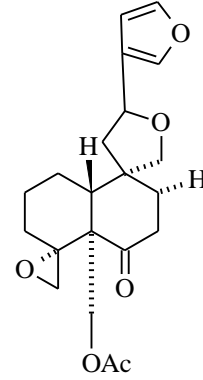
Şekil 1.13 Backbone veya Friedo Düzenlenmesi ile Klerodanların Oluşumu

A/B halkasının cis ve trans birleşmesinin örnekleri de vardır. Bu seride, stereokimyanın dikkatli bir şekilde belirlenmesi yapısal çalışmanın önemli bir kısmıdır. X-Ray analizine göre orijinal yapı klerodin (**37**) olarak bulunmasına rağmen tam stereokimyası Şekil 1.14 deki gibi olmalıdır, 400'ü aşkın klerodan ve neo-klerodan türevi bilinmektedir, bunların çoğu *Teucrium* türlerinden elde edilmişlerdir [108].



Klerodin

37



19-Asetilgnaphalin

32

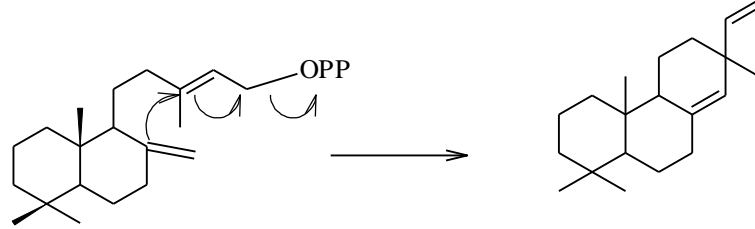
Şekil 1.14 Bisiklik Diterpenler Klerodin ve 19-Asetilgnaphalin

1.4.1.4.5 Trisiklik Diterpenler

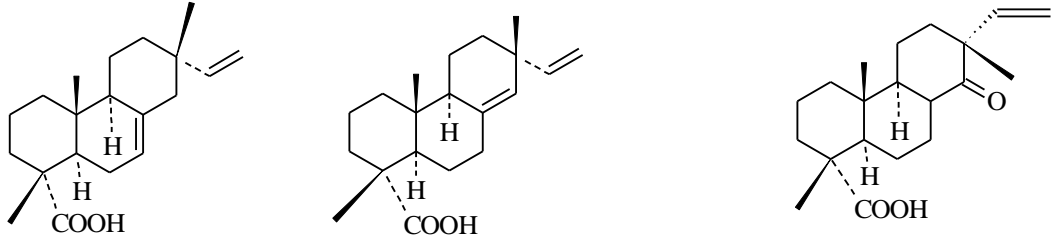
Trisiklik diterpenler Pimaranlar (Pimarenes), Abietanlar (Abietans), Kasanlar (Cassanes), Rosanlar (Rosanes) olmak üzere dört iskelet yapısına sahiptir.

1.4.1.4.5.1 Pimaranlar

Pimaradienler, ayrılan grup pirofosfatın aktivasyonu sonucu oluşmuşlardır. Merkezi çift bağın son pozisyonu değişik şekillerde olabilmektedir. Pimaradien iskeletine sahip olan diterpenler oldukça yaygındırlar ve izopimarik asit (**39**), sandrakopimarik asit (**40**) örnek olarak verilebilir. Pimaranlar birkaç çeşit çam reçinesinde bulunurlar [68]. Şekil 1.15’de pimaranların oluşumu, Şekil 1.16 da bazı pimaranlar gösterilmiştir.



Şekil 1.15 Pimaranların Oluşumu



Ízopimarik asit

39

Sandrakopimarik asit

40

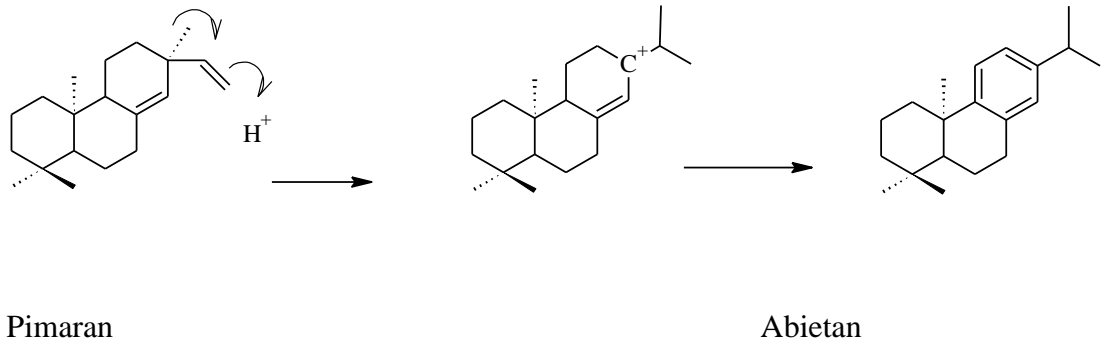
14-Ketoizopimarik asit

41

Şekil 1.16 Bazı Pimaranlar

1.4.1.4.5.2 Abietanlar

Abietanlar, trisiklik pimaradienlerin metil grubunun basit bir göçüyle oluşurlar (Şekil 1.17) [68].

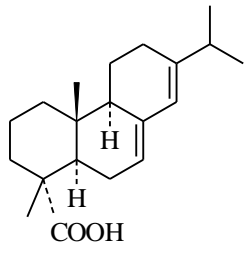


Pimaran

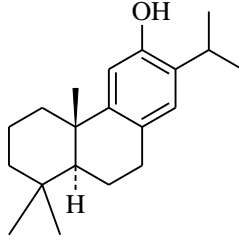
Abietan

Şekil 1.17 Abietanların Oluşumu

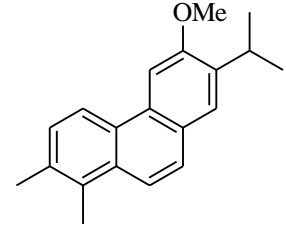
Abietik asit en çok bilinen bir örnektir (**42**). C halkası fenolik hale geçerek ferruginol (**43**) gibi *Salvia* türlerinde çok yaygın olan aromatik abietanları oluşturur. Bu gruptaki birçok abietan için antibakteryel ve antitüberküloz aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.[43].



Abietik asit
42



Ferruginol
43



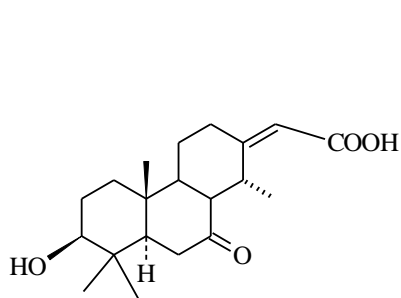
Multicaulin
44

Şekil 1.18 Bazı Abietanlar

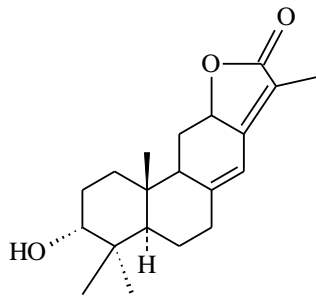
1.4.1.4.5.3 Kassanlar

Kassanlarda abietanlardan farklı olarak düzenlenmeyle C-13' deki metil grubu C-14' e geçer. Bu tip diterpenler *Erithrophleum*'den elde edilmişlerdir. Bu tipin daha kuvvetli okside olabilen diğer örnekleri kaessalpinler oluşturur.

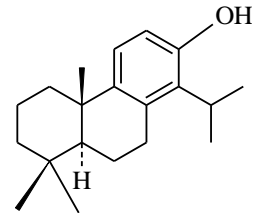
Podocarpus totora'dan izole edilmiş totarol'de olduğu gibi izopropil grubunun C-13' ten değil de C-14'den bağlanmış olduğu diterpenler de izole edilmişlerdir [108].



Cassaic asit
45



Helioscopinolide
46

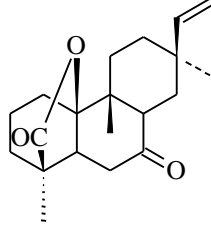


Totarol
47

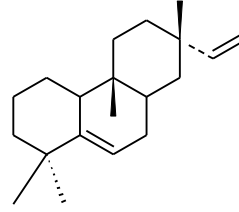
Şekil 1.19 Kassan Türevleri

1.4.1.4.5.4 Rosanlar

Bir Friedo veya Backbone tipi düzenlenme içeren alternatif bir halkalaşma modu, *Trichothecium roseum*'dan olan Rozenalakton (**48**) gibi rosan diterpenler görülebilir. *Erythoxylon*'dan izole edilen bazı yükseltgenme ürünleri ile birlikte Rimuene (**49**) yapısı elde edilmiştir [43].



Rosenolactone
48



Rimuene
49

Şekil 1.20 Rosan Türevleri

1.4.1.4.6 Tetrasiklik Diterpenler

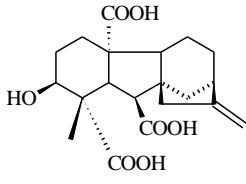
Tetrasiklik diterpenlerin ilk olarak uygun yönlendirilmiş pimaradienlerin klasik olmayan bir karbokatyon ara ürününe siklizasyonuyla oluştuğu düşünülmüştü. Bu durumda karbokatyon, kauren, atiseren veya beyeren serisi bileşikleri veya beş halkalı pentasiklik siklokauren diterpenlerini oluşturacak şekilde düzenlenebilir.

Fakat bu iyon veya eşdeğer ürün doğrudan bisiklik diterpenler serisinden oluşturulmaktadır. Bu serinin daha yüksek derecede oksitlenmiş üyelerini giberallik asit, giberallin gibi büyüme hormonları, enmein ve grayanotoksin serisi bileşikler oluşturmaktadır. Giberallin bitki hormonunun sentezi üzerinde çok çalışılmasına rağmen bu serinin diğer biyosentetik bileşikleri hakkında daha az bilgi vardır. Giberallin bitki hormonları iki gruba ayrılır. Giberallin A₁₃ (**50**) gibi yirmi karbon atomlu normal diterpenler ve gibberallik asitte olduğu gibi C-20'nin kaybolup A halkasının 19→10 γ lakton halkası ile köprülendiği tetrasiklik diterpenlerde (**51-52**)

mevcuttur. Ayrıca çok sayıda hidroksillenmiş kaurenler de mevcuttur, bunlardan birçoğu *ent-* kaur -16-en- 19-oik asitin türevleridir. Daha kompleks ve yüksek düzeyde oksijenlenmiş bir grup abonit alkaloidlerini oluşturur. Bu alkaloidler *Delphinium* ve *Aconitum* türlerinde bulunurlar.

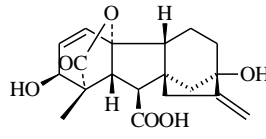
Bu bileşiklerde C-17 karbon atomu kaybolur ve *atisene* iskeletinde ise C-7, C-9 ve C-14'e göç edebilmektedir, böylece yedi üyeli bir halka oluşmaktadır.

10- β -metil ve 9- β hidrojenine sahip bisiklik bir pirofosfatın değişik bir siklizasyonu sonucu H-9'dan H-8'e düzenlenmesi üzerinden afidocolin (**53**) serisi bileşikler oluşmaktadır. Bu bileşikler spesifik DNA polimeri inhibitörleri olarak bilinmektedirler [108].

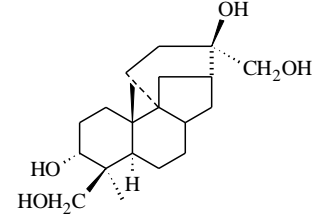


50

Giberallin A₁₃



51



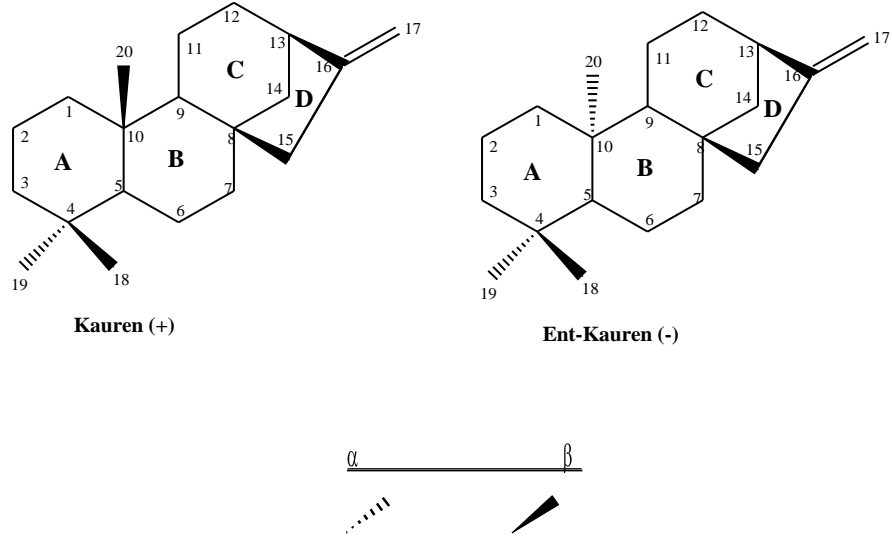
52

Şekil 1.22 Tetrasiklik Diterpenler

1.4.1.4.6.1 Kaurenler

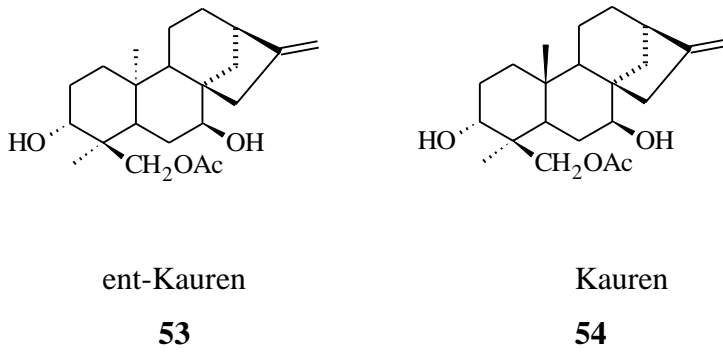
Geranil-geranil pirofosfatın kendi arasında düzenlenmesiyle oluşturduğu tetrasiklik diterpen yapılarından biri kauren iskeletidir.

Kaurenler adlandırılırken A halkasından başlanır, sonra B halkası, C ve D halkaları ile devam edilir. Metil grupları 18, 19 ve 20 nolu olacak şekilde numaralandırılır. Burada önemli olan 20 nolu metilin önde (β) veya arkada (α) olmasıdır. Eğer 20 nolu metil arkada ise bu bileşik *ent*-Kauren, önde ise kauren olarak isimlendirilir (Şekil 1.23) [44].



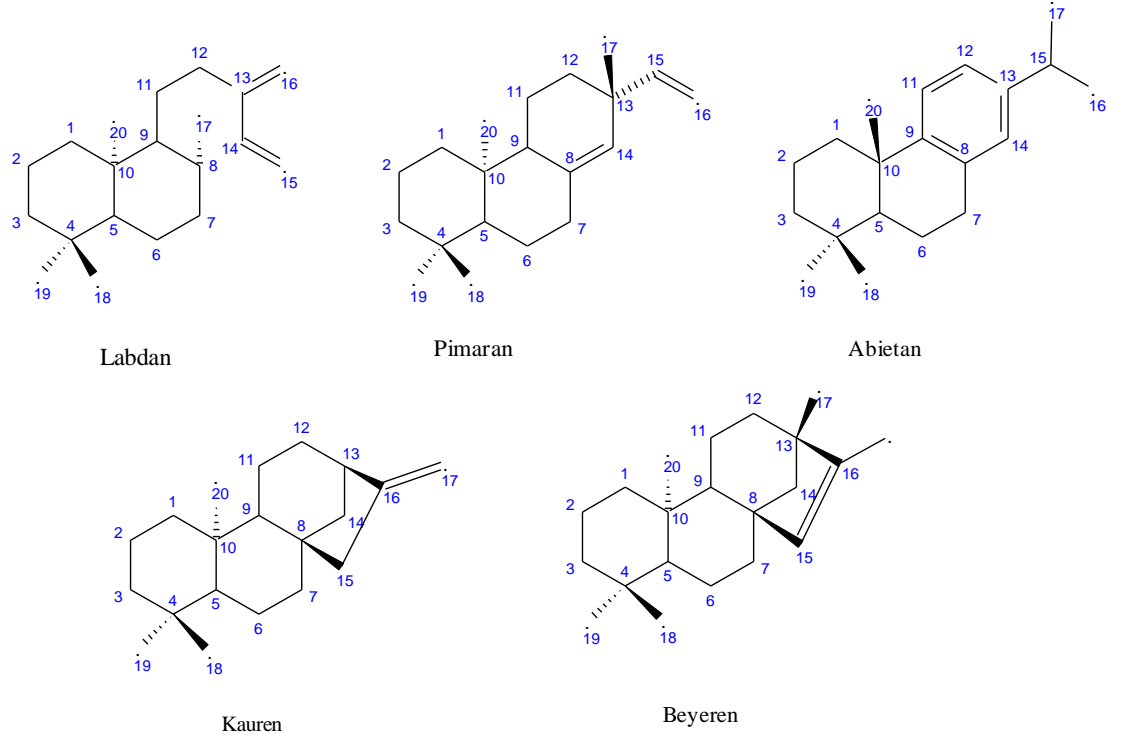
Şekil 1.23 Kauren ve *ent*- Kauren İskeletleri

Ent-kauren iskeletine sahip yapıda halka üzerinde bağlı olan süstitüentler her zaman bulunduğu konumun tersi konumla okunur. Bu iskelete sahip olan **53** nolu bileşik *ent*-3 β ,7 α -dihidroksi-18-asetilkaur-16-en, **54** nolu bileşik ise 3 α ,7 β -dihidroksi-18-asetilkaur-16-ene olarak adlandırılır. **53** nolu yapıda 20 nolu karbon arkada yani α pozisyonundadır. Bu bileşikteki 3 nolu karbondaki hidroksil grubu β , 7 nolu karbondaki hidroksil grubu ise α olarak adlandırılır. Molekül yapısına bakıldığında aslında 3 nolu hidroksilin gerçekte α , 7 nolu hidroksilin ise β olduğu görülür (Şekil 1.24).



Şekil 1.24 Linearol'un *ent*-Kauren ve Kauren Gösterilişi

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

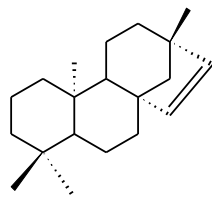


Şekil 1.25 Bazı Diterpenlerinin Numaralandırılması

1.4.1.4.6.2 Beyerenler

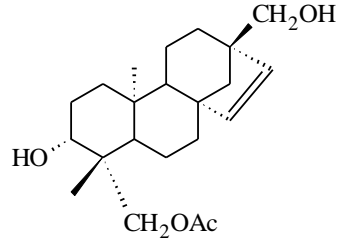
Beyerenlerde kauren iskeletindeki 17 nolu metil grubu C-15'e değil C-13'e bağlıdır. Çift bağ genellikle C-14 ile C-15 arasındadır. Kaurenlerdeki adlandırma kuralları beyerenler içinde geçerlidir.

Örnek olarak stachene (**55**), stachene-3, 17-diol (**56**) ve phyllocladene (**57**) verilebilir [43].



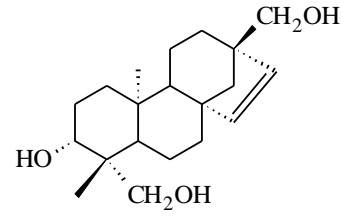
Stachene

55



Stachene-3,17-diol

56



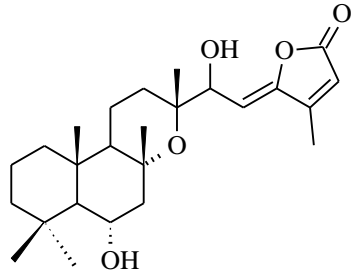
Phyllocladene

57

Şekil 1.26 Beyeren Diterpenler

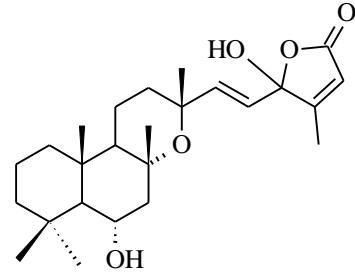
1.4.1.7 Sesterpenler

Beş izopren ünitesinden oluşmuş 25 karbon içeren terpenik yapılardır. Geranil-geranil pirofosfata bir izopren birimi daha katılmasıyla oluşur. Diterpenler kadar yaygın olmasa da bazı *Salvia* türlerinden Şekil 1.27’de yapıları verilen sesterpenoidler izole edilmiştir [43].



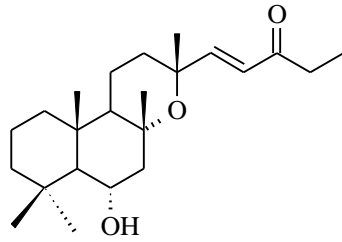
Yosgadensolide A

58



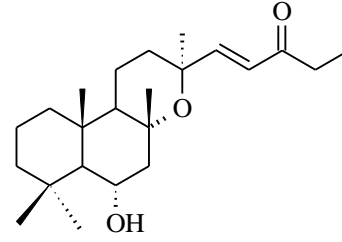
Yosgadensolide B

59



Yosgadensenol

60



13-epi-yosgadensenol

61

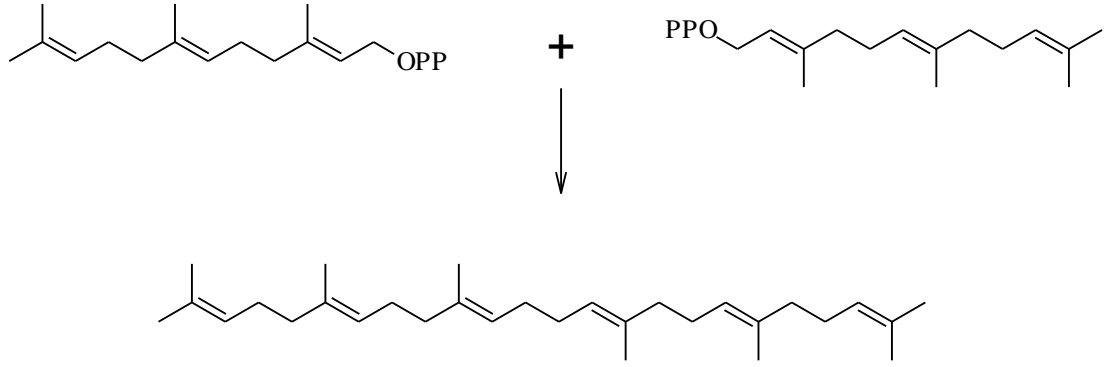
Şekil 1.27 Bazı Sesterpenoidler

1.4.1.8 Triterpenler

Triterpenler altı izopren ünitesinin bağlanmasıyla oluşur ve $C_{30}H_{48}$ molekül formülüne sahiptirler. Düz zincirli bir triterpen olan ve köpekbalığının karaciğerinden elde edilen yağın ana bileşeni olan squalene (**62**), iki çift farnesil pirofosfat molekülünün indirgenmesi ile oluşur. Nikel ile katalitik hidrojenasyon squaleni perhidrosqualene ($C_{30}H_{62}$) dönüştürür, bu yüzden squalenin 6 tane çift bağı vardır ve asiklidir. Molekül yapısına bakıldığında, molekülün merkez bölümünde birbirine kuyruk kuyruğa bağlı iki izopren molekülü olduğuna dikkat edilmelidir [116].

Squalene ilk olarak köpekbalığı karaciğerinin yağından elde edilir. Bunun yanında kepekli pirinç, buğday filizi, zeytin gibi bitkisel kaynaklardan da elde edilebilir [68]. Genellikle ticari amaçla, köpek balığı yağı kapsulleri (squalene sağlık

kapsülleri) yapımında kullanılır. Ayrıca kozmetikte cilt kremi yapımında yararlanır.



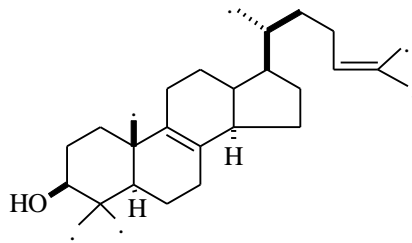
Squalene

62

Şekil 1.28 Squalene Molekülünün Biyosentezi

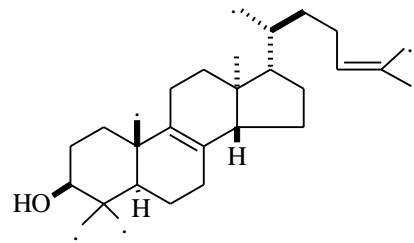
1.4.1.8.1 Tetrasiklik Triterpenler

Steroid karbon iskeleti içeren önemli bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıf temelde iki grupta incelenir; Lanosterol (63) ve Eufol (64) grubu [68].



Lanosterol

63

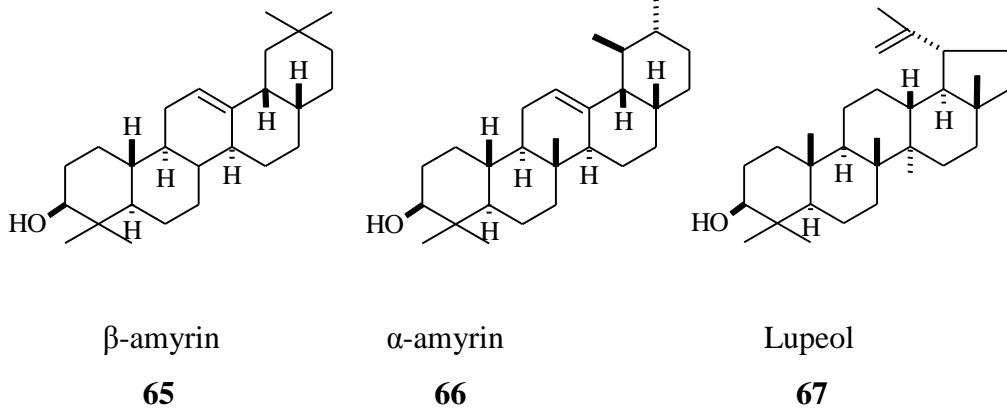


Eufol

64

1.4.1.8.2 Pentasiklik Triterpenler

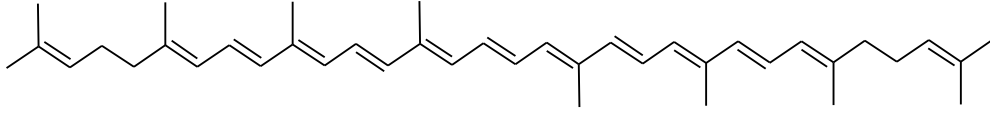
Bunlar da çeşitli alt gruplarda incelenebilir. Ör: Oleanane (β -amyrin) (**65**) grubu, Ursane (α -amyrin) (**66**) grubu, Lupane (lupeol) (**67**) grubu [68].



1.4.1.9 Tetraterpenler

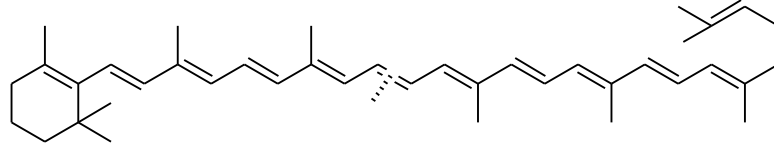
Tetraterpenler sekiz izopren ünitesi içerirler ve $C_{40}H_{56}$ molekül formülüne sahiptirler. Biyolojik olarak önemli olan; asiklik lycopene (**68**), monosiklik gama-carotene (**69**), bisiklik alfa (**70**) ve beta-carotene (**5**) gibi bileşikler tetraterpenlerdir.

Lycopene parlak kırmızı renkli bir karotenoid pigmentidir. Domates, karpuz, pembe greyfurt, pembe guava, papaya ve kuşburnu lycopene bakımından zengin meyve ve sebzelerdir. Lycopene insan vücudunda en yaygın olarak bulunan bir karotenoiddir ve çok güçlü bir karotenoid antioksidandır. Genellikle gıda boyası olarak kullanılır [68].



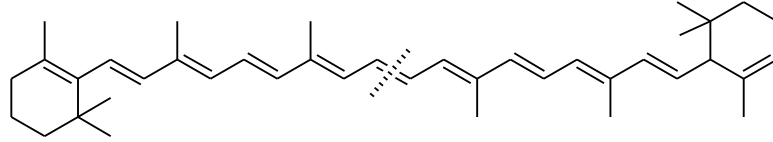
Lycopene

68



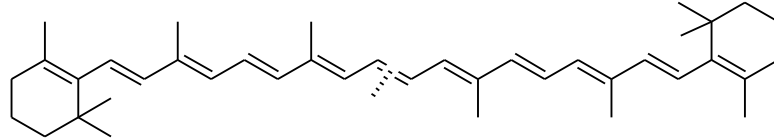
γ - Karoten

69



α - Karoten

70



β - Karoten

5

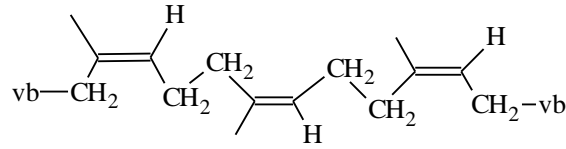
1.4.1.10 Politerpenler

Politerpenler birçok izopren ünitesinin bağlanarak uzun zincir oluşturması ile meydana gelirler. Politerpenlerin en bilinen üyesi kauçuktur. Kauçuk, diğer adıyla lateks daha çok tropik bölgelerde yetişen ağaçlardan elde edilen bir politerpendir. Ağacın gövdesinde herhangi bir kesik açıldığında lateks burdan sızmaya başlar. Asetik asit ilavesi kauçuğu çözültiden ayrılabilir şekilde pıhtılaştırır ve yapraklara

sarılr veya bloklara bastırılır, son olarak ılık hava akımında kurutulur veya tütülenir.

Kauçuğun yıkıcı destilasyonu ana ürün olarak izopreni verir; bu kauçuğun izoprenin bir polimeri olduğu fikrine neden olur ve böylelikle moleküler formül $(C_5H_8)_n$ olur. Bu moleküler yapı saf kauçuğun analizleri ile doğrulanmıştır.

Doğal kauçuk, izoprenin 1,4 katılma polimeri olarak görülebilir. Doğal kauçuğun oluşumunda, izopren birimleri baş-kuyruğa bağlanır ve tüm ikili bağlar cis'tir [51].

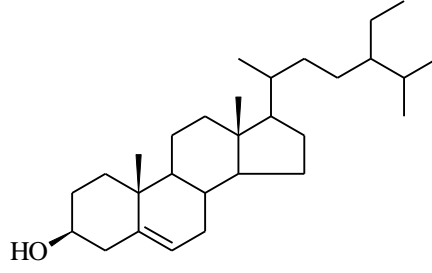


Doğal Kauçuk (*cis*-1,4-poliizopren)

71

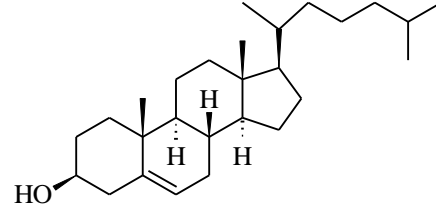
1.4.1.11 Steroidler

Terpenlere ek olarak bitkiler ve hayvanlar tetrasiklik halka sistemine sahip olan steroidleride içerirler. Bu dört halka soldan başlayarak A, B, C, D, olarak numaralandırılır ve numaralandırmaya A halkasından başlanır. A, B, C, halkaları 6 karbon atomun sahip iken D halkası 5 karbonlu siklopentan halkasına sahiptir. Steroidler 17 nolu karbon üzerinden başlayan uzun bir yan zincire sahiptirler. β -sitosterol (**72**) oldukça yaygın bir steroiddir. En çok bilinen steroid türü olan kolesterol (**73**) sağlığımız açısından önemli bir yere sahiptir [43].



β -sitosterol

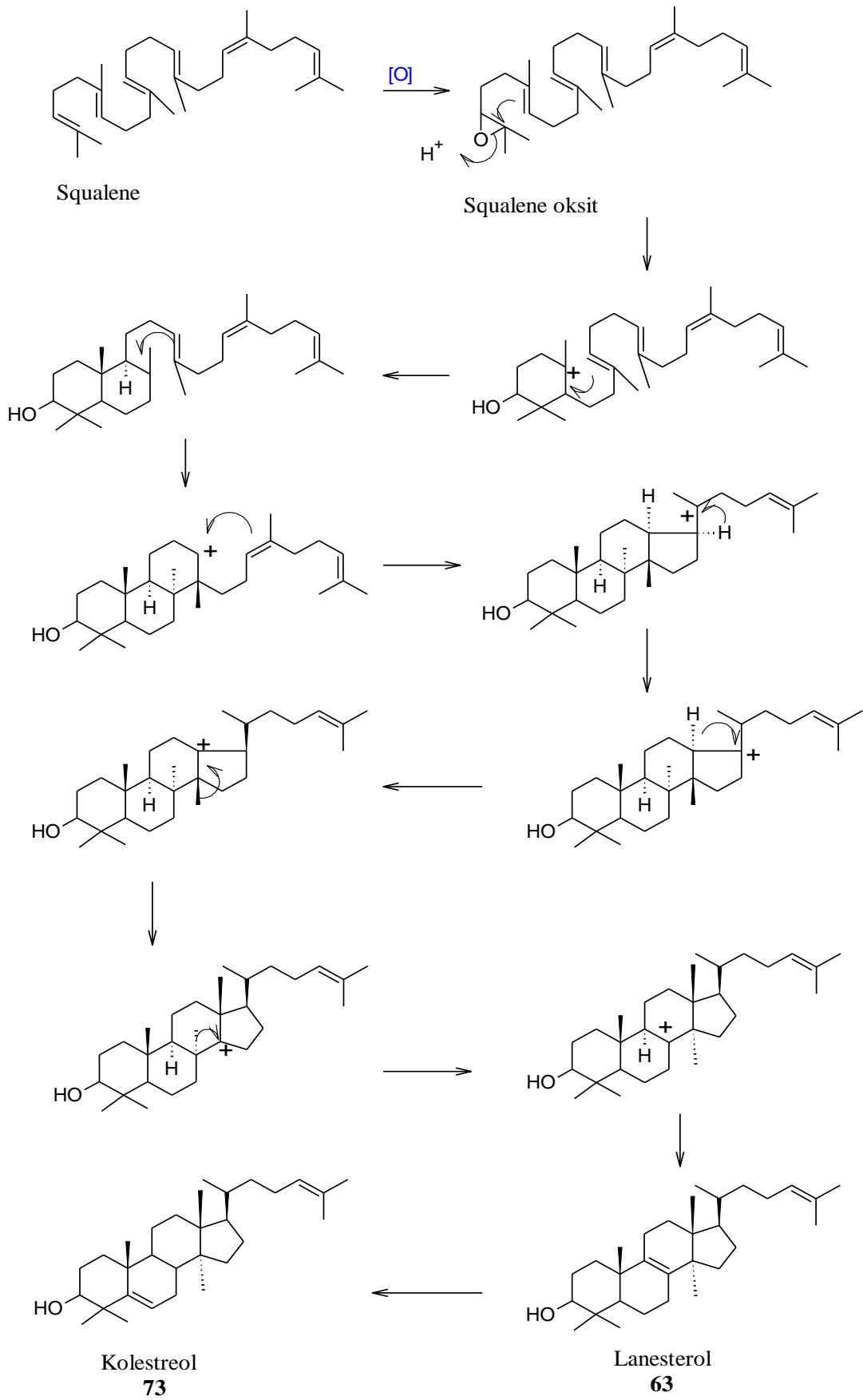
72



Kolesterol

73

Kolesterolün biyosentezi bir triterpen olan squalene molekülü ile başlar. Squalenenin sonundaki çifte bağın squalene epoxidase enzimi ile epokside çevrilir ve daha sonra bu squalene epoksit, enzim yardımıyla lanestreole kadar halkalaşır. Epoksidin oksijeninin protonlanması sonucu bir karbokatyon oluşacak şekilde halka açılır ve bu karbokatyonun multiple halkalaşma reaksiyonlarını bir seri karbokatyon düzenlenme reaksiyonları izler. Bu reaksiyonlar enzim katalizlidir ve oluşan karbokatyonların stereo kimyası enzimlerce belirlenir [115].



Şekil 1.29 Squalene'den Kolesterolün Biosentezi

2.DENEYSEL BÖLÜM

2.1 Materyal

2.1.1 Bitkisel Materyal

S. niveotomentosa bitkisi 17.07.2006 tarihinde Mut – Karaman arası, Sertavul yaylası köyü-Sertavul geçidi, 1600 m, Mersin'den toplandı. Dirmenci (3266) & Kılıç

S. hololeuca bitkisi 16.07.2006 tarihinde Mut-Karaman arası, Sertavul yaylası köyü-Sertavul geçidi, 1600 m, Mersin' den toplandı. Dirmenci (3265) & Kılıç

Sideritis brevidens bitkisi 14.07.2006 tarihinde İçel: Gülnar-Mut arası, Gülnar'a 20 km kala, Mersin'den toplandı. Dirmenci (3264-b) & Kılıç.

Bitkiler Doç. Dr. Tuncay DİRMENCİ tarafından teşhis edildi ve birer örnekleri Balıkesir Üniversitesi NEF Botanik Laboratuvarı'na konuldu.

2.1.2 Kimyasal Materyal

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

Saflaştırma ve ayırma işlemlerinde; Hekzan (C₆H₁₄), Kloroform (CHCl₃), Diklorometan (CH₂Cl₂), Eter ((C₂H₅)₂O), Benzen (C₆H₆), Aseton ((CH₃)₂CO), Etil Asetat (CH₃CO₂ C₂H₅) ve Metanol (CH₃OH) kullanıldı.

2.2 YÖNTEM

2.2.1 Ekstraksiyon

3.5 kg yaş olarak toplanan *Sideritis niveotomentosa* bitkisi gölgede kurutulduktan sonra öğütülerek toz haline getirildi. Öğütülen bitkinin 1.75 kg' ı önce asetonda iki hafta masere edildi. Daha sonra metanol ile aynı işlemler yapıp, kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstraktlar elde edildi. Bu işlemler sonucunda 31.7 g aseton, 97.0 g metanol ekstraktı elde edildi.

3.5 kg yaş olarak toplanan *Sideritis hololeuca* bitkisi gölgede kurutulduktan sonra öğütülerek toz haline getirildi. Öğütülen bitkinin 1.75 kg' ı önce asetonda iki hafta masere edildi. Daha sonra metanol ile aynı işlemler yapıp, kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstraktlar elde edildi. Bu işlemler sonucunda 20.0 g aseton, 57.5 g metanol ekstraktı elde edildi

5 kg yaş olarak toplanan *Sideritis brevidence* bitkisi gölgede kurutulduktan sonra öğütülerek toz haline getirildi. Öğütülen bitkiden 1.50 kg önce asetonda iki hafta masere edildi. Daha sonra metanol ile aynı işlemler yapıp, kuruluğa kadar yoğunlaştırılan ekstrelerden ham ekstraktlar elde edildi. Bu işlemler sonucunda 50.0 g aseton, 93.0 g metanol ekstraktı elde edildi

2.2.2 Kromatografi

2.2.2.1 Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisi yöntemi, elde edilen ekstrelerin fraksiyonlara ayrılması için kullanıldı.

Elde edilen her bir ekstre bir miktar hekzan-diklorometan karışımında çözüldü ve 0.040-0.060 (230-400 mesh E. Merck) parçacık büyüklüğüne sahip silikajel 60G (Merck 9385) çözeltilere ilave edildi. Homojen bir karışım sağlamak

amacıyla ekstraktlar sık sık karıştırıldı. Karışımların çözücüsü uçurulduktan sonra homojenliği sağlamak amacı ile ekstre ile karıştırılmış silikajel iyice kurutuldu. Bu işlem aseton ve metanol ekstrelerinin her ikisi içinde uygulandı. Hazırlanan bütün ekstratlar, dibine az miktarda cam pamuğu yerleştirilmiş, miktarlarına bağlı olarak 2/3'ü aynı tip silikajelle doldurulmuş kolonların üst kısmına homojen olarak konuldu. Kolon kromatografisine hekzan ile başlandı ve gradient elüsyonu ile sırasıyla diklorometan, aseton ve metanol ile polarite arttırılarak en sonunda metanol ile yıkamaya devam edilerek kolon sona erdirildi. Elde edilen fraksiyonların miktarına göre gerektiğinde daha küçük boyuttaki kolonlardan yararlanılarak sabit faz sisteminde yeniden kolon yapıldı.

2.2.2.2 İnce Tabaka Kromatografisi

Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlar silikajel kaplı hazır alüminyum plakalara (DC -Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck) tatbik edilerek uygun çözücü sistemlerinde incelendi. Maddelere ait lekeler UV (254 nm) ışık altında incelenerek seryum (IV) sülfat belirteci püskürtülüp 105 °C' lik etüvde yakıldı. Renk değişimleri gözlenerek benzer R_f değeri olan fraksiyonlar birleştirildi ve kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların tamamı inceleninceye kadar bu işlem devam etti.

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 100 g 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 20 cm x 20 cm ebatındaki cam plaklara 0.5 mm'lik kalınlıkta kaplandı. Oda sıcaklığında kurutulan cam plaklar 1 saat süre ile etüvde 105 °C'de aktive edildi. Karışım halde bulunan fraksiyonlar miktarlarına

göre (1 cam plağa ortalama 15-20 mg) cam plaklara tatbik edildiler ve uygun çözücü sistemleri ile bileşenlerine ayrıldılar. Uygun çözücü sistemi farklı denemeler sonucunda bulundu. Her farklı fraksiyon için gerektiğinde farklı denemeler yapılarak her birinin en iyi ayrıldığı sistem bulundu. UV (254 nm) ışık altında maddelere ait bantlar işaretlendi ve kazınarak erlenlere aktarıldı. Uygun çözücü ile erlende 1-3 saat bekletilen maddeler süzülerek alındı ve çözücüleri uçurularak saflaştırıldılar. Bu işleme tüm maddeler saflaştırılana kadar devam edildi.

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

2.3 Spektroskopik Yöntemler

2.3.1 NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC)

Tüm spektrumlar saf olarak elde edilen maddelerin dötoro kloroform (CDCl₃)'daki çözeltilerinden TÜBİTAK UME, Kimya Grubu Laboratuvarları, Varian 600 MHz NMR cihazında alındı. İç standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanıldı.

2.3.2 Kütle Spektroskopisi (MS)

Maddelerin kütle spektrumları Thermo Polaris Q Ion Trap Mass Spectrometry LC-MS/MS cihazında alındı.

2.4 Kullanılan Belirteçler

Terpenleri belirlemek amacı ile serik sülfat çözeltisi kullanıldı.

2.4.1. Serik Sülfat Çözeltisinin Hazırlanması

10 g 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. Biyolojik Aktivite

2.5.1 DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Yöntemi

Antioksidanların işleyiş mekanizması radikallere proton vererek absorpsiyonu azaltmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada serbest radikal giderim aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikali kullanılarak belirlenmiştir. Bitki ekstraktlarının, fraksiyonların ve saf maddelerin serbest radikali giderim aktiviteleri DPPH serbest radikali kullanılarak belirlendi. DPPH, 517 nm'de karakteristik absorpsiyonu olan kararlı serbest bir radikaldir. DPPH'ın 517 nm'deki soğurum pikininin şiddetindeki azalmayla orantılı olacak şekilde antioksidan aktivitenin varlığı nitel ve nicel olarak belirlenir. Tepkime mekanizması aşağıdaki gibidir.



Belirli bir inkübasyon süresinden sonra kalan DPPH' derişimi spektrofotometrik olarak ölçülür. DPPH radikalinin rengindeki açılma antioksidan maddenin radikal giderim aktivitesi olarak gösterilir [134].

Bu amaçla 10 µg ile 100 µg arasında değişen konsantrasyonlardaki 1 mL örnek içeren örneklerin üzerine DPPH çözeltisinden 4 mL ilave edildi. Kontrol olarak 1 mL metanol kullanıldı. Oda sıcaklığında 30 dk inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbansları ölçüldü. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirildi. Serbest radikal giderim aktivitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$\text{DPPH Giderim Aktivitesi (\% inhibisyon)} = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \quad (2.1)$$

A_{kontrol} : Kontrolün Absorbansı

$A_{\text{örnek}}$: Örneğin Absorbansı

DPPH'nin rengi açıldığı için absorpsiyonda azalma olur. Reaksiyon karışımının düşük absorpsiyon göstermesi serbest radikal giderim aktivitesinin yüksek olduğunu belirtir

2.5.2 Lipid Peroksidasyonu İnhibisyonu Aktivitesi (β -Karoten-Linoleik Asit Yöntemi)

Toplam antioksidan aktivite olarak da isimlendirilen lipit peroksidasyon inhibisyonu linoleik asit oksidasyonundan ileri gelen konjuge dien hidroperoksitlerinin inhibisyonunun ölçülmesine dayanan β -karoten-linoleik asit yöntemiyle belirlendi [135]. Bu yöntem, β -karotenin renginin açılmasına dayanan bir yöntemdir. Antioksidan maddenin varlığında bu tepkimenin oluşumu engellendiğinden veya oluşan bozunma ürünleri antioksidan tür tarafından temizlendiğinden β -karotenin alkol içindeki çözeltisinin sarı rengi değişmeden kalacaktır.

Linoleik asit + (O₂-H₂O) → Konjuge dienler ve diğer bozunma ürünleri

↓

β-karoten → renk açılımı

Linoleik asit + (O₂-H₂O) + β-karoten + antioksidan → rengin korunması

α-Toc, BHA, BHT ve örnek çözeltilerinin üzerine, son konsantrasyon 10, 25, 50, 100 µg/mL olacak şekilde, 4 mL β-karoten çözeltisi ilave edildi. Emülsiyon, test tüplerine ilave edilir edilmez spektrofotometre kullanılarak başlangıç absorbansları 490 nm’de ölçüldü. Kontrol olarak alkol kullanıldı. Tüpler 50°C’de inkübasyona bırakıldı ve kontrol olarak kullanılan tüpteki β-karotenin rengi kayboluncaya kadar (yaklaşık 120 dk) inkübasyona devam edildi. Absorbans yine 490 nm’de ölçüldü. β-karoten renk açılım oranı (R), aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı:

$$R = \frac{\ln \frac{a}{b}}{t} \quad (2.2)$$

ln: Doğal Logaritma

a: Başlangıç Absorbansı

b: İnkübasyondan Sonraki Absorbans

t: İnkübasyon Süresi (dk).

Antioksidan aktivite (AA) aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı:

$$AA (\%inhibisyon) = \frac{R_{kontrol} - R_{örnek}}{R_{kontrol}} \times 100 \quad (2.3)$$

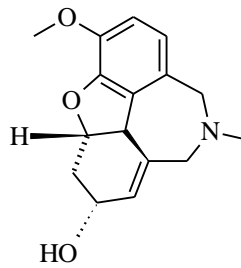
R_{kontrol}: Kontrolün Renginin Açılma Hızı

R_{örnek}: Örneğin Renginin Açılma Hızı

2.5.3 Antikolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi

2.5.3.1 Ellman Yöntemi

Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri Ellman metodu olarak [136] bilinen spektrofotometrik yöntem temel alınarak ölçüldü [137]. Enzim olarak elektrik balığından elde edilen asetilkolinesteraz ve at serumundan elde edilen bütirilkolinesteraz enzimleri, substrat olarak asetilkolin iyodür ve bütirilkolin iyodür, aktivitenin ölçümü için sarı renkli 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kullanıldı. 96 kuyucuklu mikropalakaların herbir kuyucuğuna 0,1 M pH=8 fosfat tamponundan 160 µL, 10 µL numune AChE veya BChE çözeltisinden ise 10 µL ilave edildi. 25 °C de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra üzerine 10 µL DTNB çözeltisi ve 10 µL asetilkolin iyodür veya bütirilkolin iyodür ilave edildi. Sırasıyla asetilkolin iyodür veya bütirilkolin iyodürün enzimatik hidrolizi ile açığa çıkan tiyokolinin DTNB ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit anyonu 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak izlendi. Kontrol olarak 1 mL metanol kullanıldı. Standart olarak Şekil 2.1'de açık yapısı gösterilen, *Galanthus* bitkisinden izole edilen alkaloid tipi ilaç olan Galantamin kullanıldı [134].



Şekil 2.1 Galantamin Bileşiği

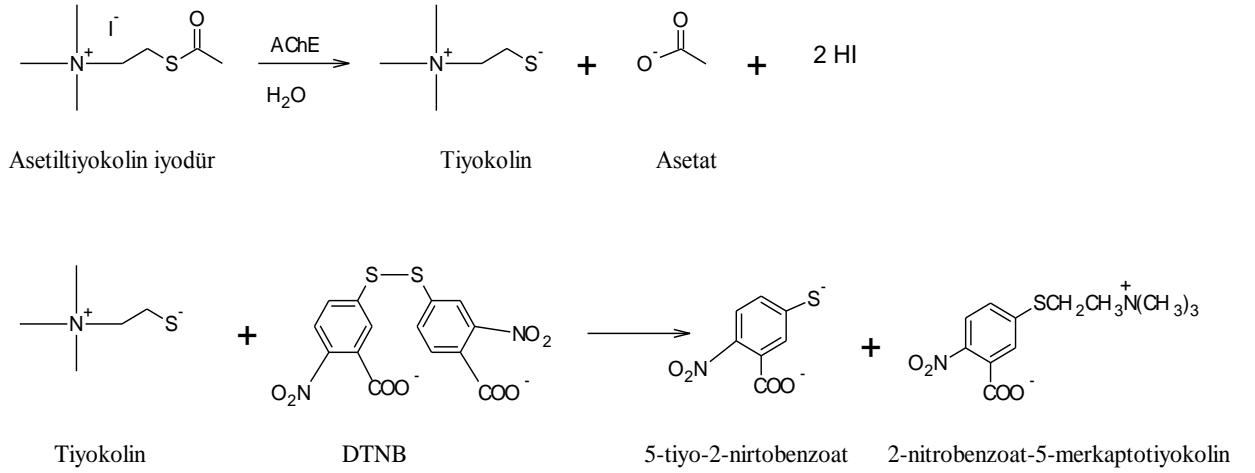
Antikolinesteraz aktivitesi, kontrole göre % inhibisyon olarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left(\frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}}{A_{\text{kontrol}}} \right) \times 100 \quad (2.4)$$

A: Absorbans

2.5.3.2 AChE Aktivite Testi

Asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi için enzim olarak asetilkolinesteraz enzimi, substrat olarak ise asetiltiyokolin iyodür kullanılmaktadır. Reaksiyon şematik olarak Şekil 2.2’ de gösterilmektedir:



Şekil 2.2 Asetilkolinesteraz İnhibisyon Reaksiyonunun İşleyiş Mekanizması

Sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun konsantrasyonu 412 nm’de spektrofotometrede ölçülmektedir.

Mikroplakadaki kuyucuklara 130 µL fosfat tamponu (pH =8), ekstrelerin etanol içinde 0,5 µg / mL konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinden 10 µL ve asetil kolinesteraz (AChE) enzim çözeltisinden 20 µL konulur. Bu solüsyon 10 dakika süre ile 25°C de inkübe edilir. 10 dakika sonra 20 µL DTNB reaktifi ve asetilkolin iyodür (AcI) (20 µL) herbir kuyucuğa ilave edilir. Standart olarak *Galanthus* bitkisinden izole edilen alkaloid tipi ilaç olan Galantamin kullanılır. Mikroplaka ELISA okuyucuya yerleştirilerek 412 nm dalga boyunda absorbands okunur ve Softmax Pro Default Protocol adlı bilgisayar programının yardımı ile absorbandlardan Vmax değerleri hesaplanarak aktivite gösteren bileşikler tespit edilir.

2.5.3.3 BChE Aktivite Testi

Butirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi için enzim olarak at serumundan elde edilen butirilkolinesteraz enzimi substrat olarak ise butiriltiyokolin iyodür kullanılmaktadır

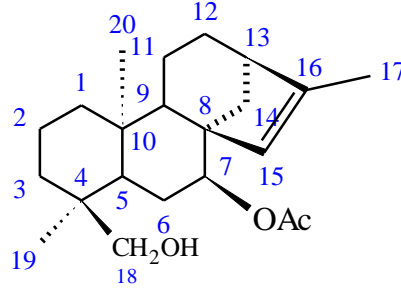
Mikroplakadaki kuyucuklara 130 µL fosfat tamponu (pH =8), ekstrelerin etanol içinde 0,5 µg / mL konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinden 10 µL ve Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi çözeltisinden 20 µL konulur. Bu solüsyon 10 dakika süre ile 25°C de inkübe edilir. 10 dakika sonra 20 µL DTNB reaktifi ve substrat olarak bütirilkolinyodür (BuI) (20 µL) herbir kuyucuğa ilave edilir. Standart olarak *Galanthus* bitkisinden izole edilen alkaloid tipi ilaç olan Galantamin kullanılır. Mikroplaka ELISA okuyucuya yerleştirilerek 412 nm dalga boyunda absorbands okunur ve Softmax Pro Default Protocol adlı bilgisayar programının yardımı ile absorbandlardan Vmax değerleri hesaplanarak aktivite gösteren bileşikler tespit edilir.

3. BULGULAR

3.1 *Sideritis niveotomentosa* Hub.-Mor. Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler

Sideritis niveotomentosa bitkisinden daha önce diğer *Sideritis* türlerindende izole edilip yapıları belirlenmiş olan kauren iskeletine sahip 7 bileşik elde edildi. Bu bileşiklerin yapıları Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*) (**1**), Sideridiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en*) (**2**), 7-epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**3**), Sidol (*ent-3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**4**), Eubotriol (*ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en*) (**5**), Eubol (*ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**6**) ve Athanolone (*ent-7 α ,17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on*) (**7**) olarak belirlendi.

3.1.1 Siderol (*ent*-7*a*-asetil-18-hidroksi-kaur-15-en) (1)



Siderol bileşiği *Sideritis niveotomentosa* bitkisinin aseton ve metanol ekstralarının her ikisinden de, 9 CH₂Cl₂: 1 Aseton ve 95 CH₂Cl₂: 5 Aseton sisteminde toplam 185 mg beyaz toz şeklinde elde edilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.1) singletler halinde dört adet metil izlendi. Bunlardan ikisi daha üst alanda δ 0.71 ve 1.07 ppm 'de izlenen piklerdir. 2.07 ppm' de ise asetil metiline ait olan protonlar, 1.69 ppm' de ise vinilik metil sinyali gözlemlendi. H-13 protonu ise 16-en kaurenlere göre biraz daha üst alanda δ 2.30'de multipl olarak izlenirken 18 nolu karbondaki hidroksimetilen piki ise δ 2.99 ve 3.32'da (J=11.5Hz) dubletler halinde izlendi. δ 4.69 ppm' de asetile komşu H-7 protonu triplet (J=2.5 Hz) olarak gözlemlendi. 5.26 ppm' de izlenen singlet ise bir çifte bağın varlığına işaret etmiştir.

APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.3) 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki izlendi. Metil karbonları ise δ 15.36, 17.35 ve 17.76' larda izlenirken asetil metili 21.45'de izlendi. Karakteristik hidroksimetilen (C-18) karbonu ise 71.33' de gözlemlendi. Yapının içerdiği çifte bağın ekzosiklik olmadığını gösteren en büyük delillerden biri olan 129.81' de izlenen C-15 karbonuna ait olan piktir. Çifte bağın katerner karbon (C-16) sinyali ise 143.74 ppm' de gözlenirken asetil grubun karbonil karbonu ise 170.82 ppm' de izlendi.

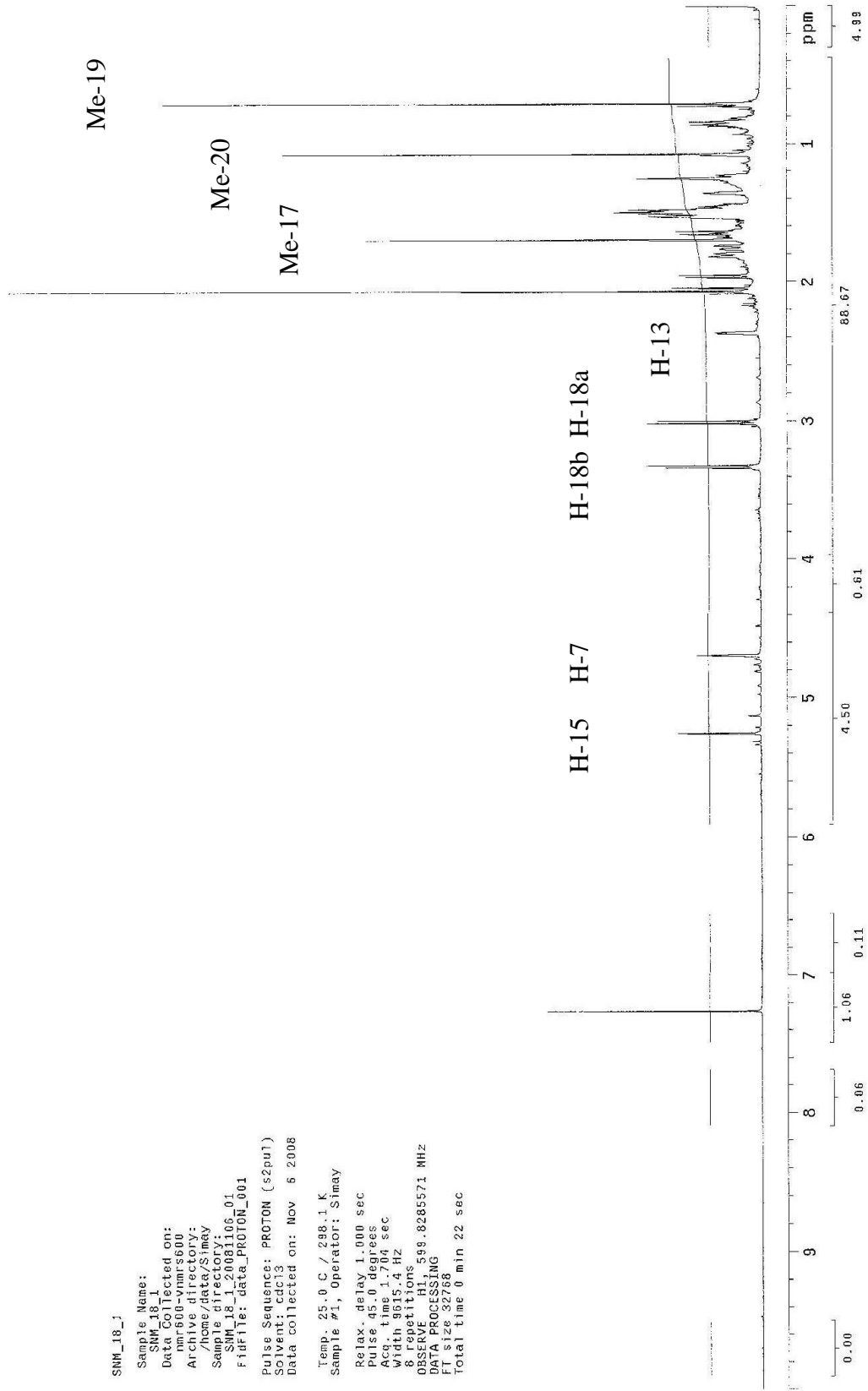
Bileşigin EI-MS spektrumunda (Şekil 3.13) $C_{22}H_{34}O_3$ kapalı formülüne tekabül eden moleküler iyon piki m/z 346.0 da izlenmiştir. Molekülün parçalanma pikleri m/z : 315.0 $[M-OCH_3]^+$, 303.9 $[M-44]^+$, 287.0, $[M-OAc]^+$ olarak izlendi.

Bileşiğin spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının **ent-7 α -asetil-18-hidroksi-kaur-15-ene** olarak adlandırılan, daha önce 11 *Sideritis* türünden izole edilmiş olan **Siderol** olduğu belirlendi [13, 36, 38, 43-44, 46-48, 51-54, 68, 106].

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5.26 (1H, s, H-15), 4.69 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 2.99 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18a), 3.32 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18b), 2.30 (1H, m, H-13), 2.07 (3H, s, OAc), 1.69 (3H, s, Me-17), 1.07 (3H, s, Me-20), 0.71 (3H, s, Me-19)

^{13}C -NMR (150.82 MHz, $CDCl_3$): δ 44.54 (C-1), 18.28 (C-2), 35.22 (C-3), 36.96 (C-4), 44.54 (C-5), 23.46 (C-6), 78.29 (C-7), 51.84 (C-8), 44.82 (C-9), 39.08 (C-10), 17.92 (C-11), 24.77 (C-12), 39.80 (C-13), 39.83 (C-14), 129.81 (C-15), 143.75 (C-16), 15.36 (C-17), 71.33 (C-18), 17.35 (C-19), 17.76 (C-20), 21.45 (O-COCH₃), 170.83 (O-COCH₃)

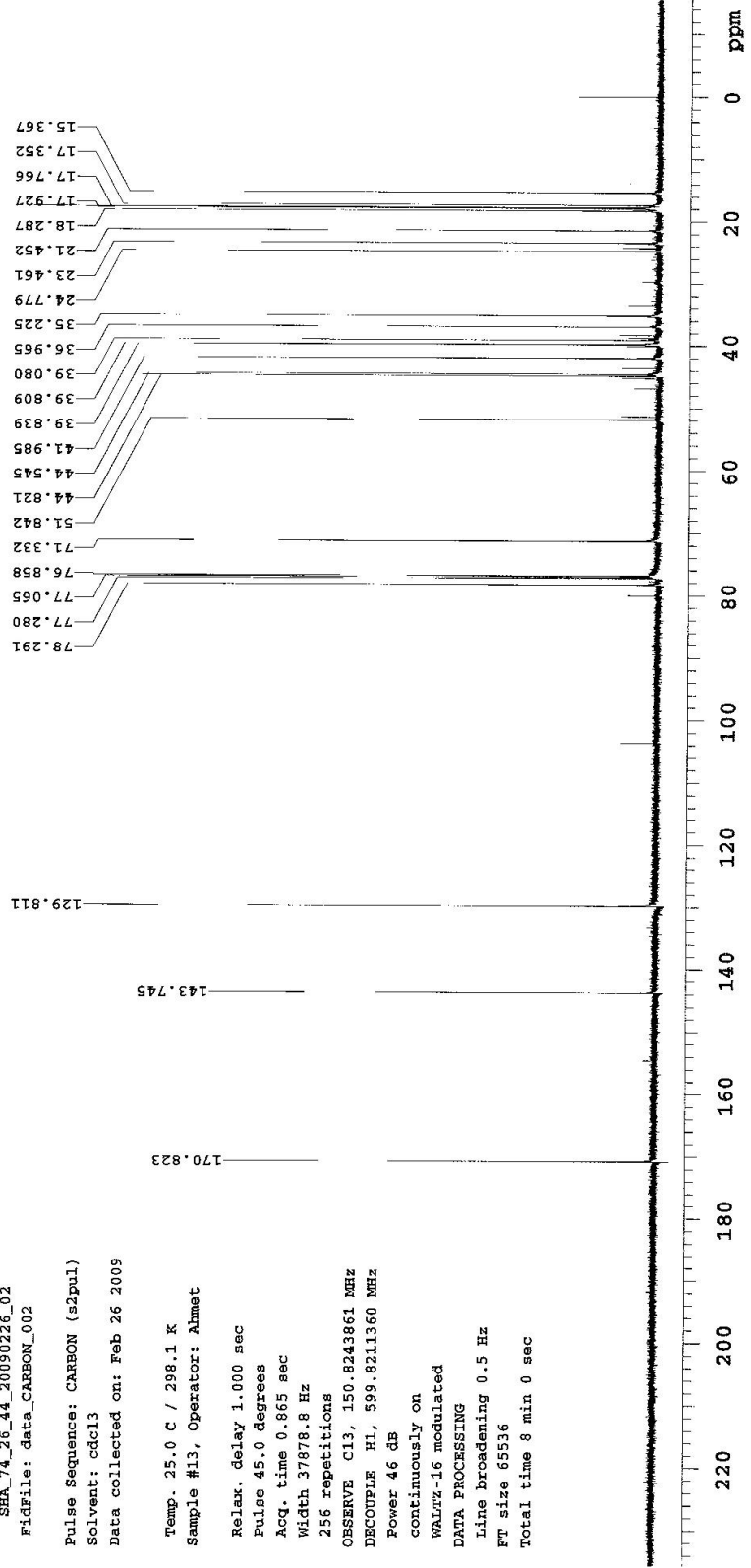
EIMS (rel.int.) m/z : 346.0 $[M]^+$ (33) ($C_{22}H_{34}O_3$), 315.0 $[M-31]^+$ (4), 303.9 $[M-44]^+$ (71), 287.0 $[M-OAc]^+$ (76), 268.1 $[M-60-H_2O]^+$ (76), 256.0 (92), 241.0 (32), 227.0 (33), 203.0 (34), 185.1 (61), 161.0 (64), 147.0 (54), 133.0 (54), 118.0 (79), 109.0 (100), 93.0 (75), 81.0 (74), 67.0 (57)



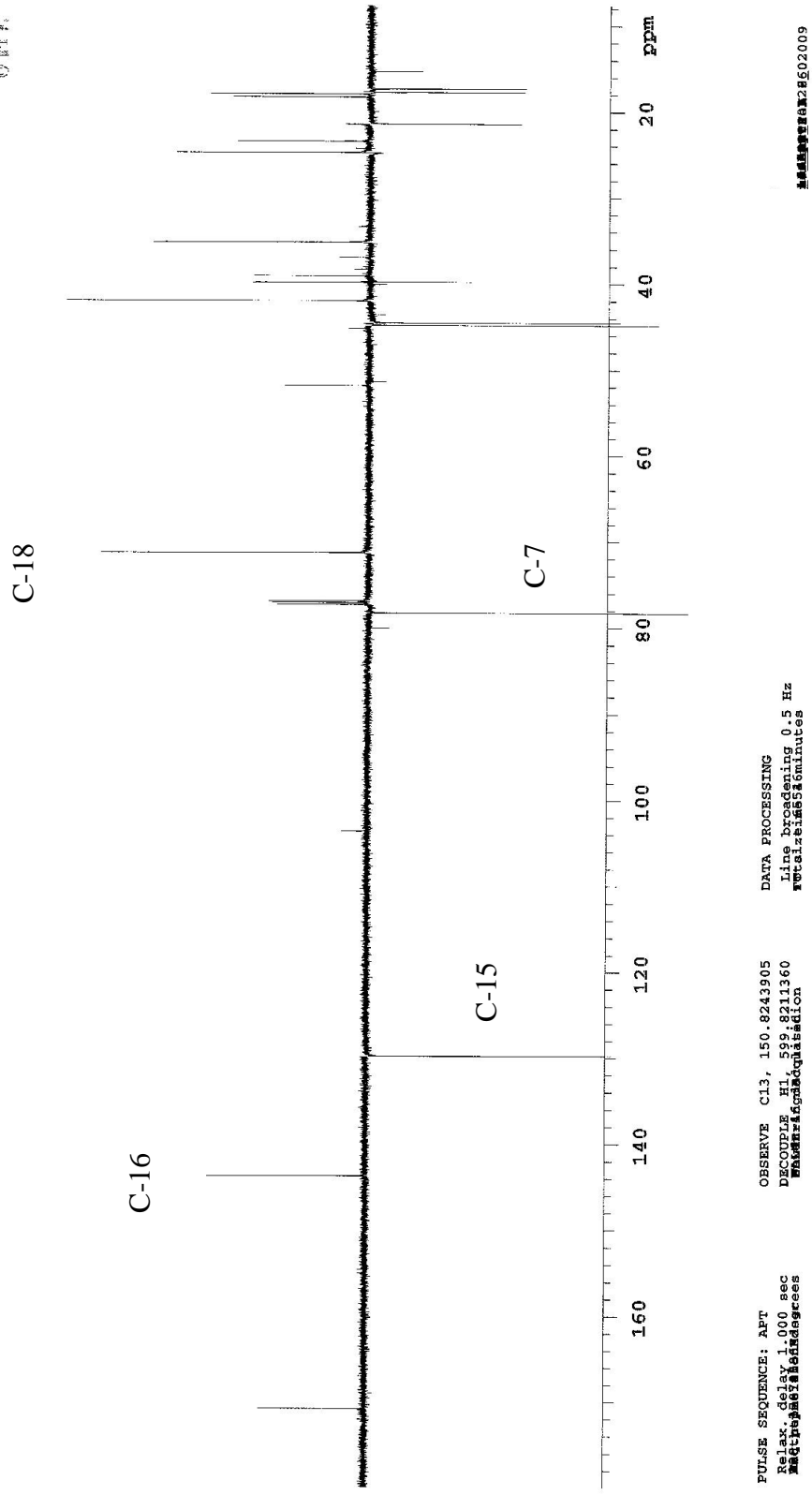
SNM_18_1
Sample Name:
SNM_18_1
Data Collected on:
nmr600-vnmr600
Archive directory:
/home/date/Simay
Sample directory:
SNM_18_1-20081106_01
FidFile: data_PROTON_001
Pulse Sequence: PROTON (szpul)
Solvent: CDCl3
Data collected on: Nov 6 2008
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #1, Operator: Simay
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.794 sec
Width 9915.4 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 599.8285571 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min 22 sec

Şekil 3.1 Siderol Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

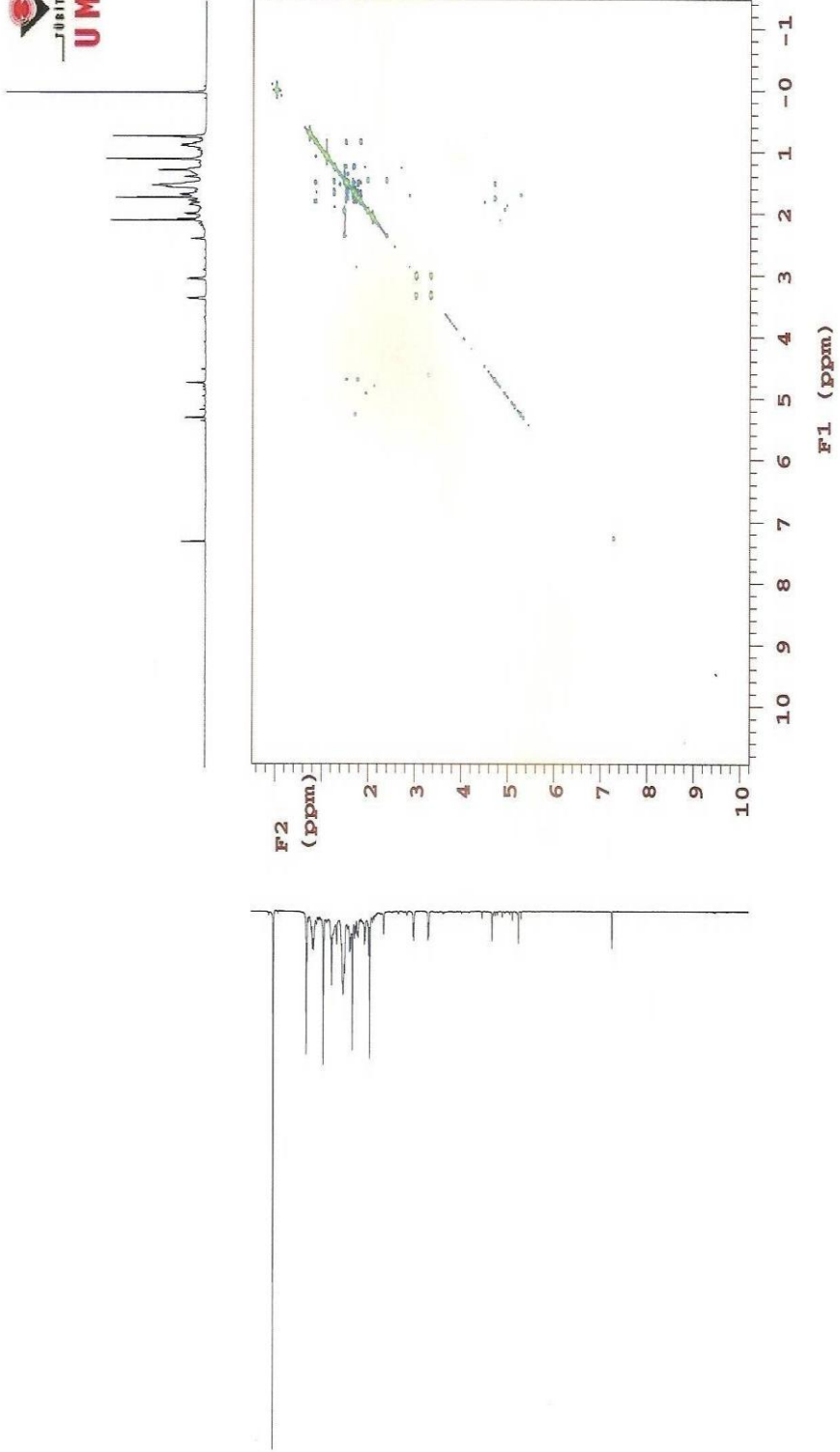
SHA_74_26_44
 Data Collected on:
 nmr600-vmms600
 Archive directory:
 /homs/data/Ahmet
 Sample directory:
 SHA_74_26_44_20090226_02
 FidFile: data_CARBON_002
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Feb 26 2009
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Sample #13, Operator: Ahmet
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.865 sec
 Width 37878.8 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13, 150.8243861 MHz
 DECOUPLE H1, 599.8211360 MHz
 Power 46 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 8 min 0 sec



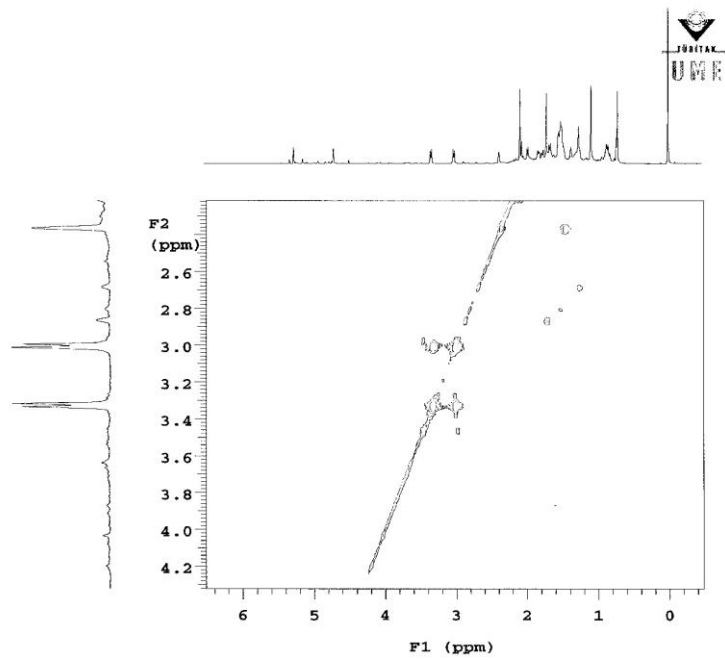
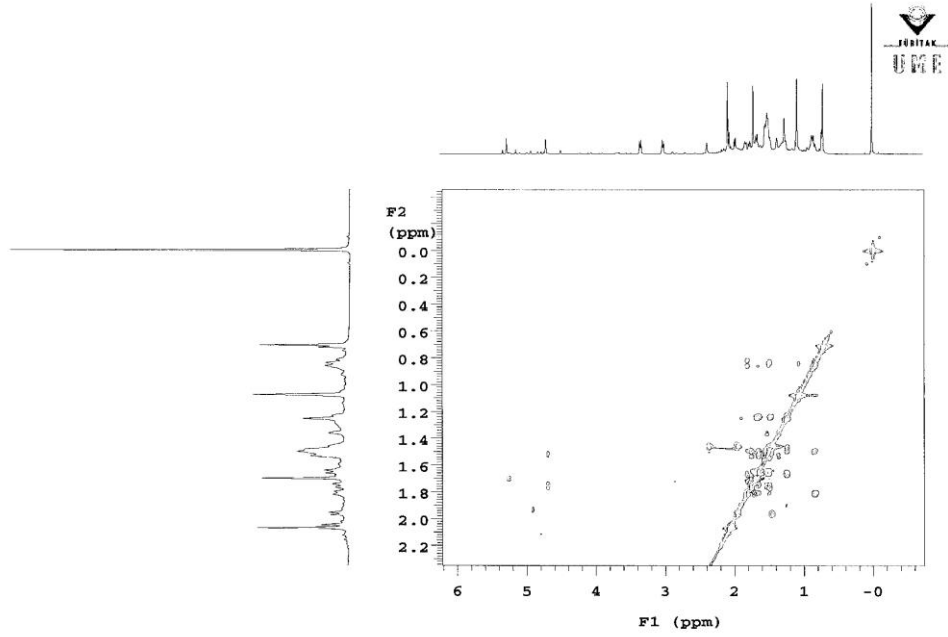
Şekil 3.2 Siderol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu



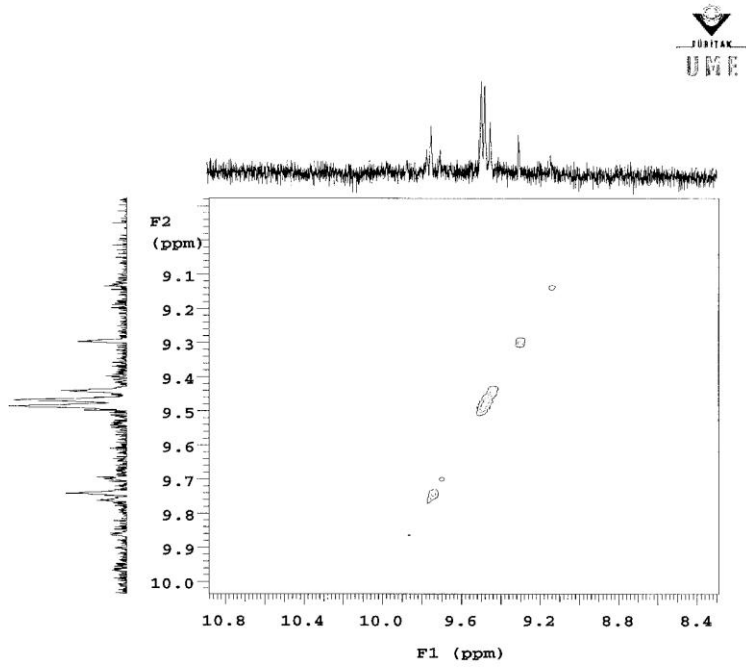
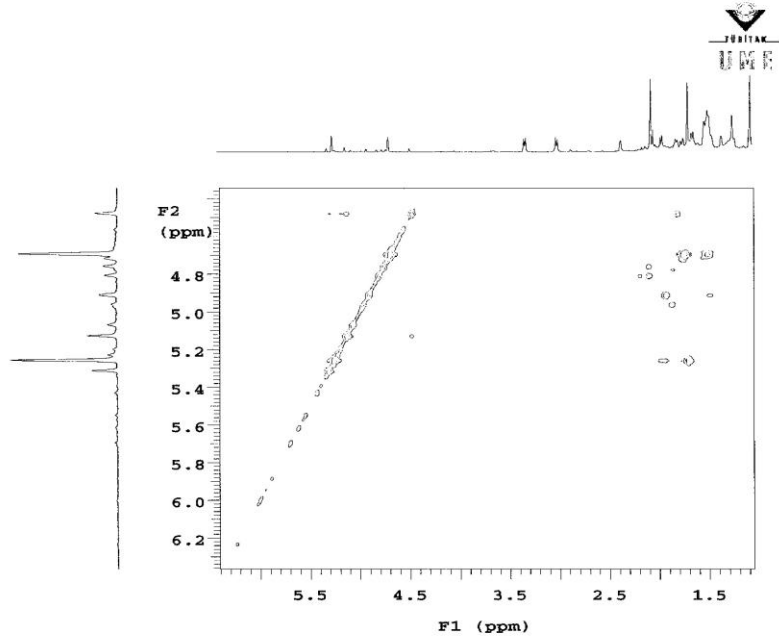
Şekil 3.3 Siderol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu (APT)



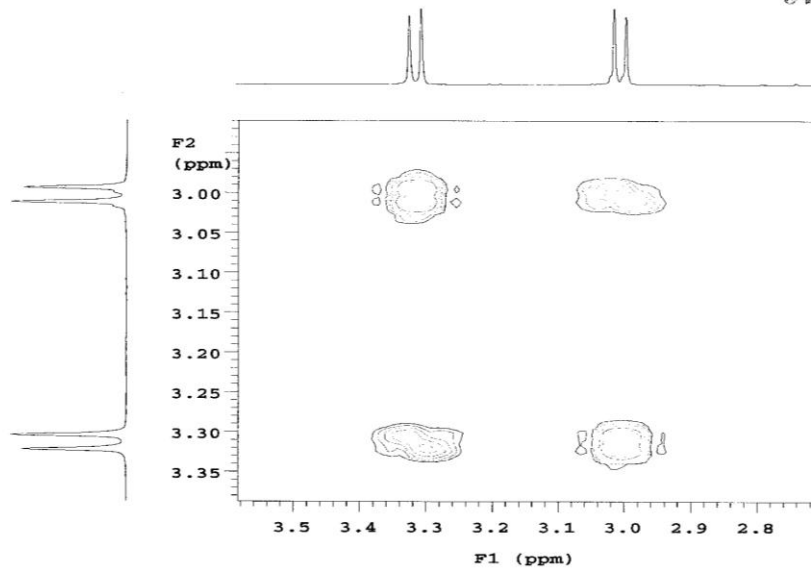
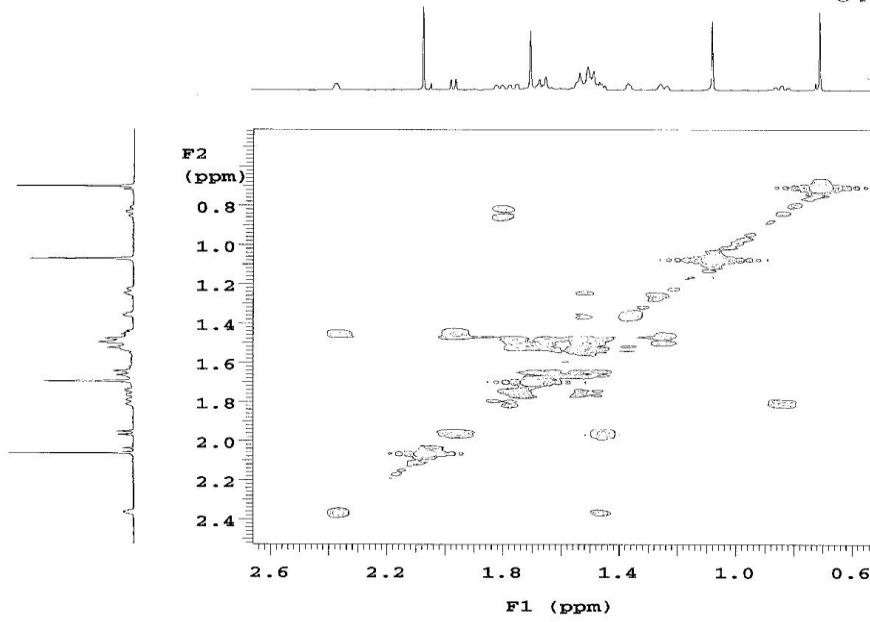
Şekil 3.4 Siderol Bileşiminin COSY Spektrumu-1



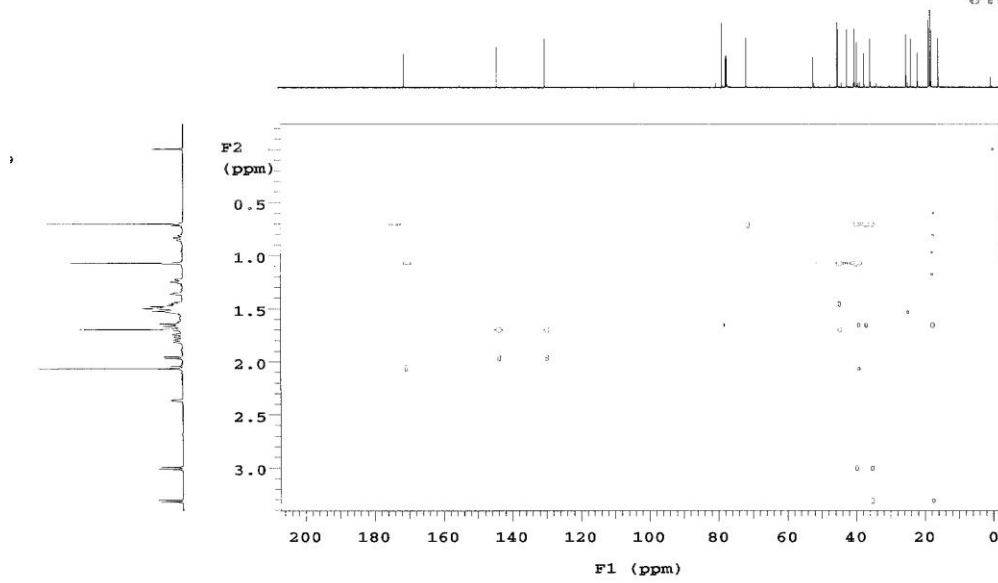
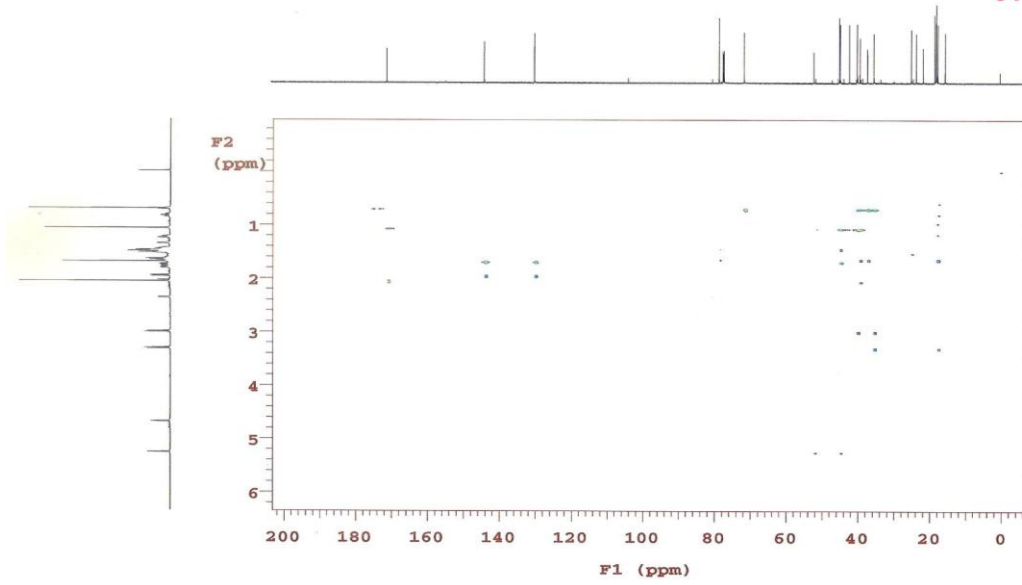
Şekil 3.5 Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-2



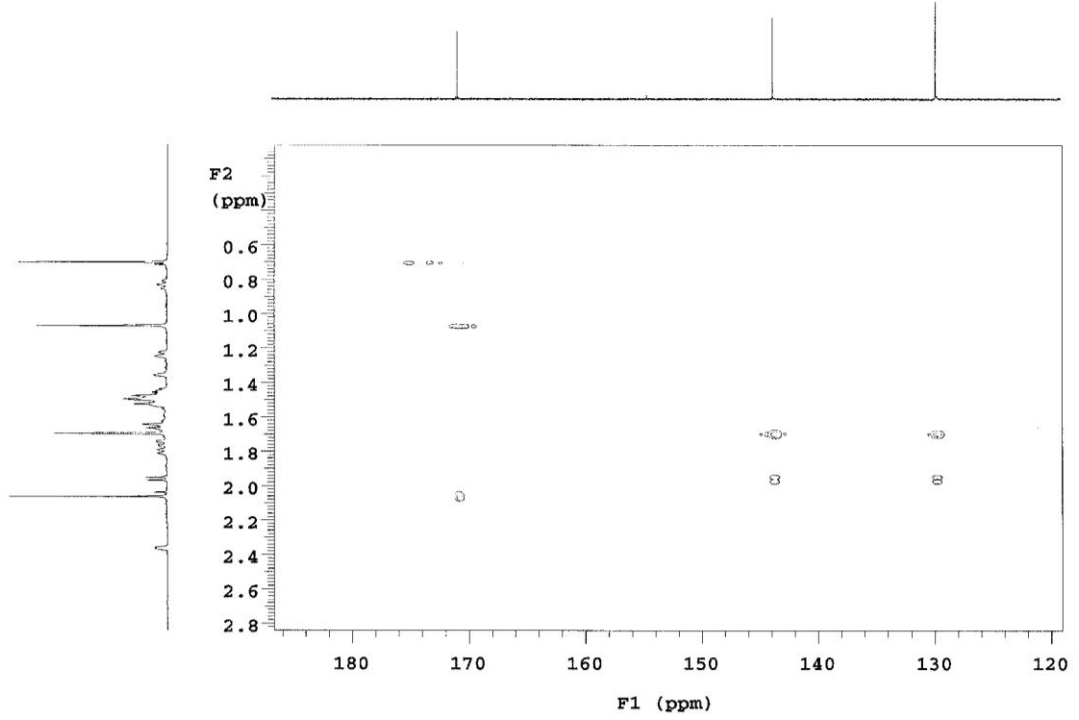
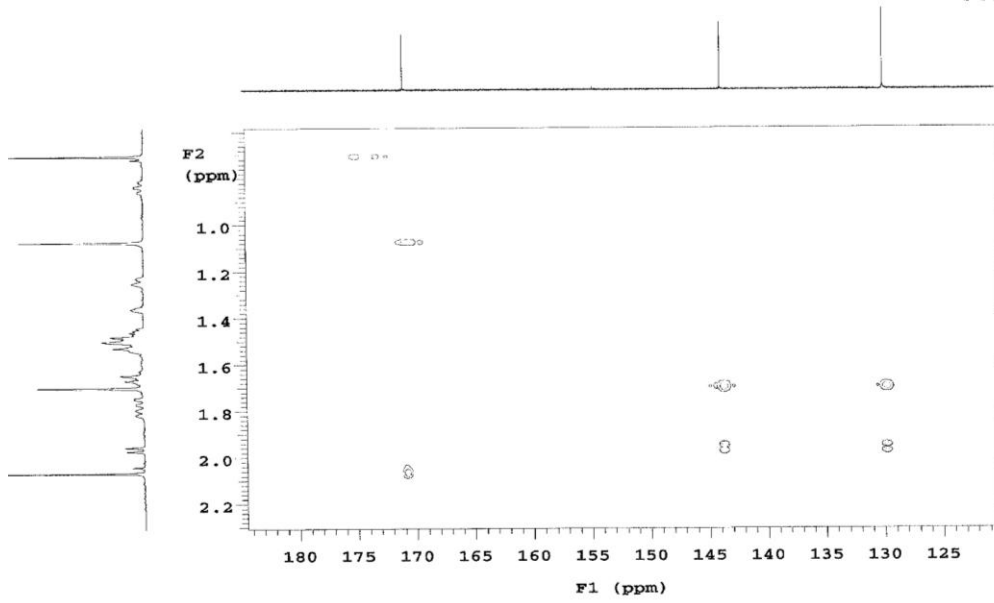
Şekil 3.6 Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-3



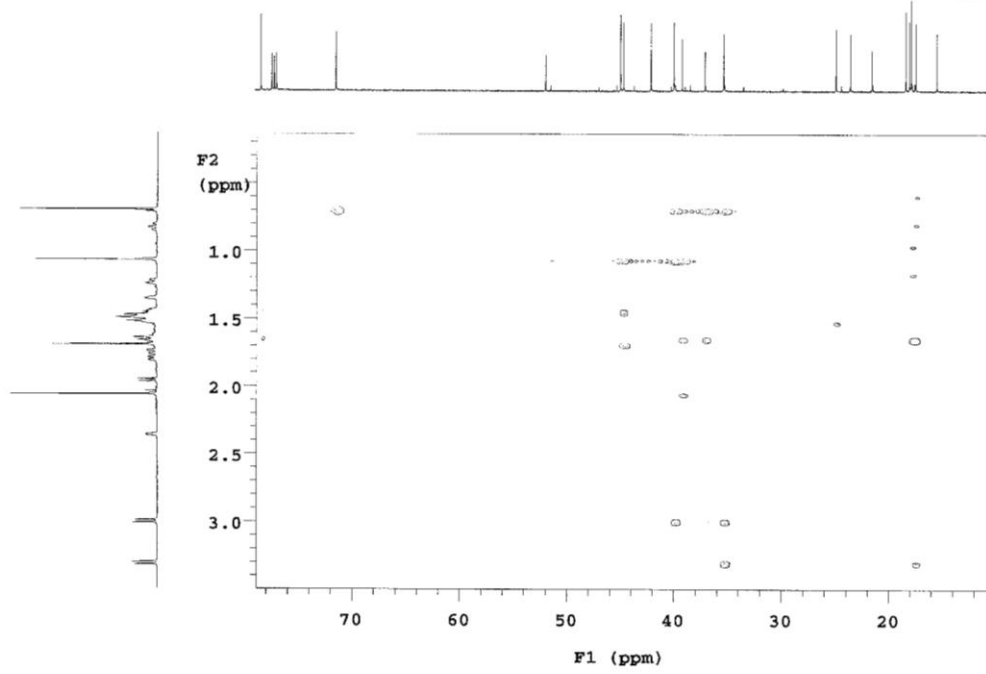
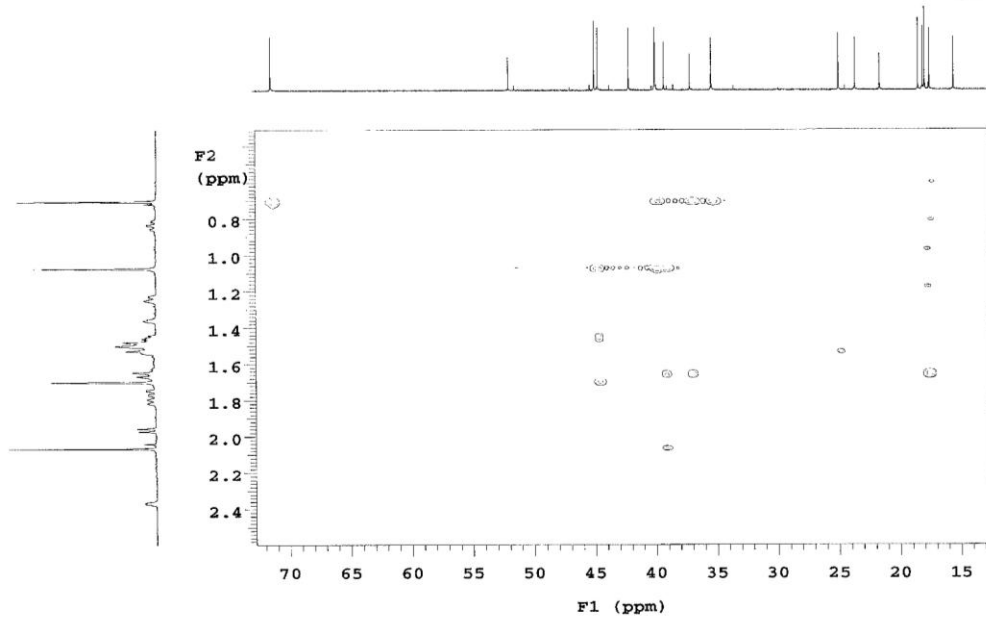
Şekil 3.7 Siderol Bileşiğinin COSY Spektrumu-4



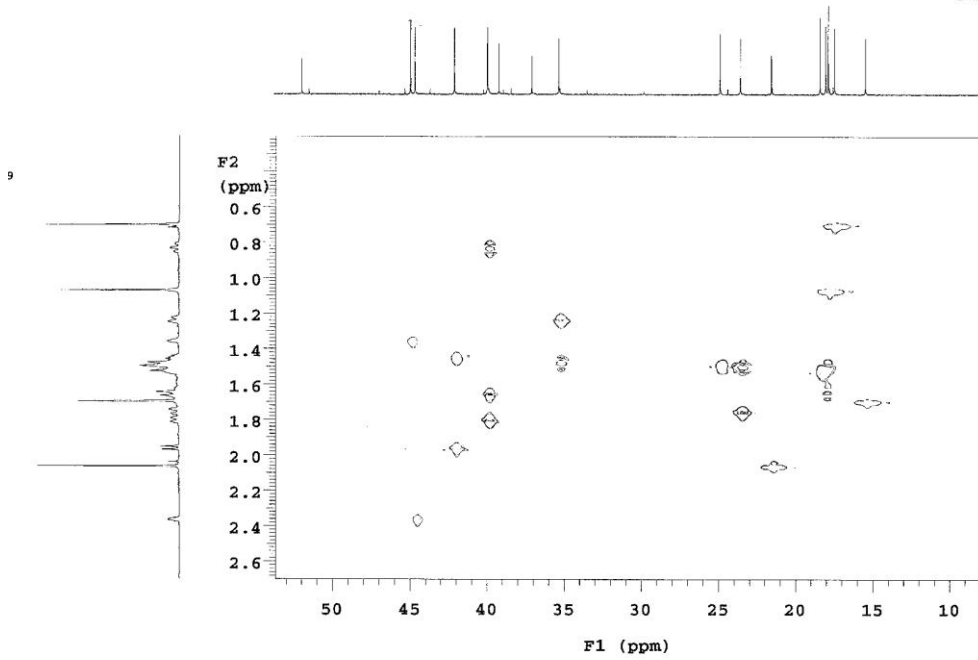
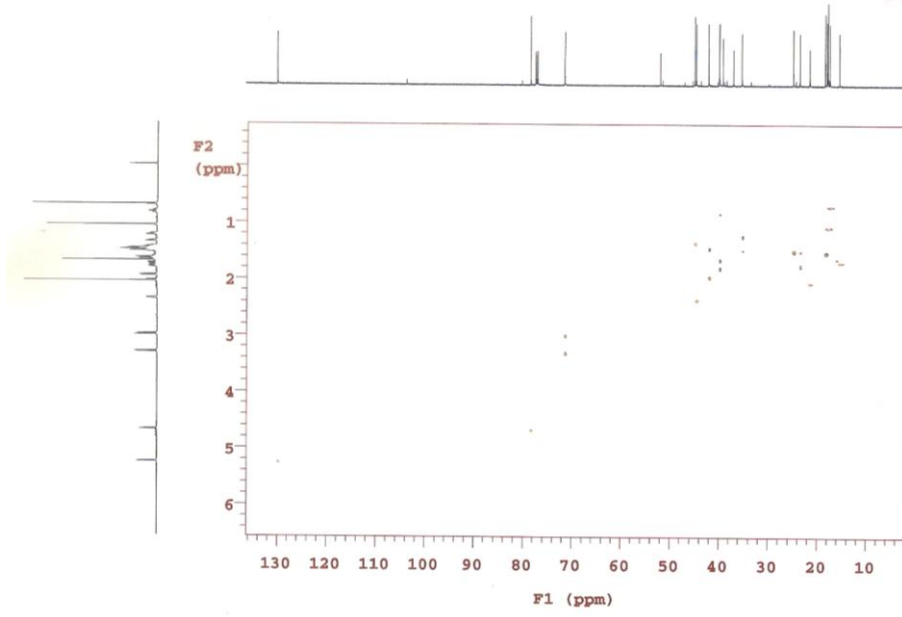
Şekil 3.8 Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-1



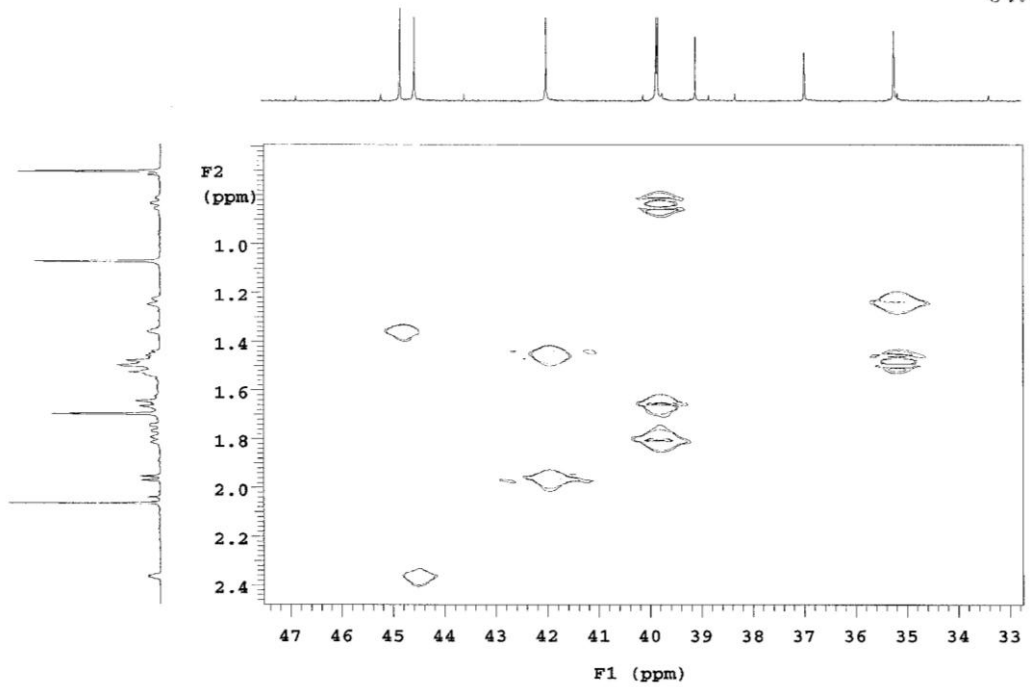
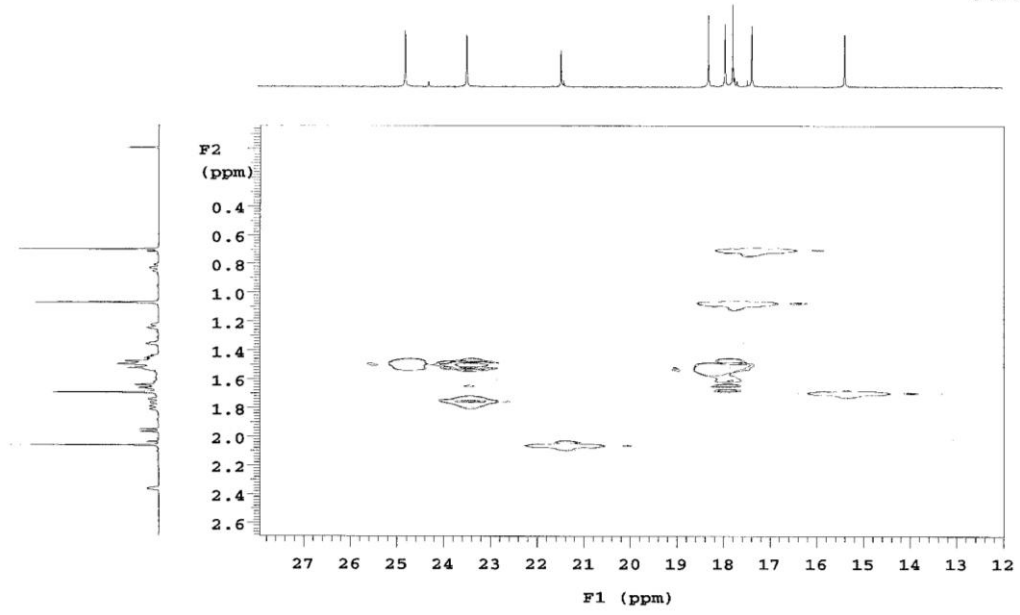
Şekil 3.9 Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-2



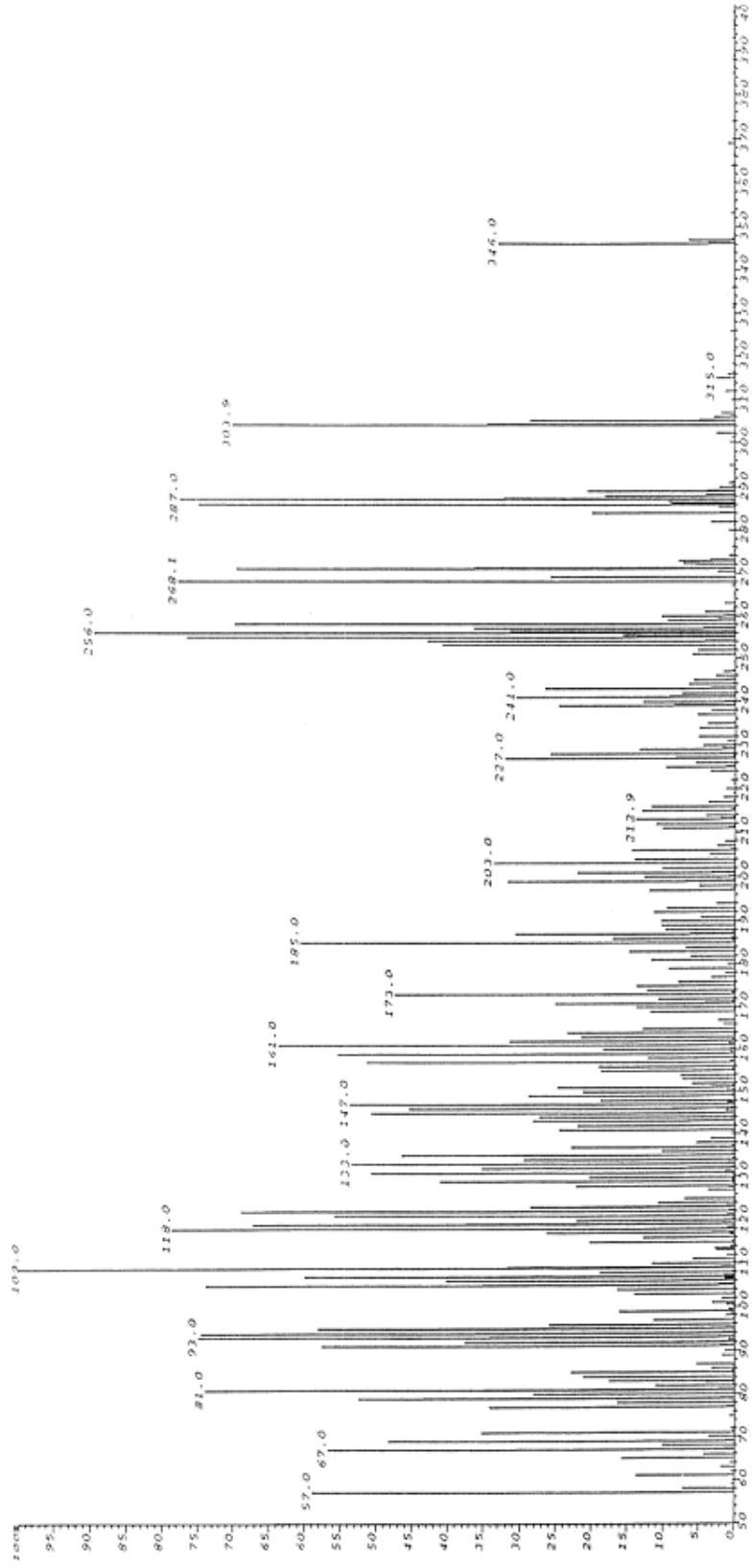
Şekil 3.10 Siderol Bileşiğinin HMBC Spektrumu-3



Şekil 3.11 Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-1

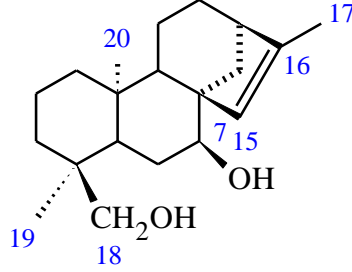


Şekil 3.12 Siderol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-2



Şekil 3.13 Siderol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

3.1.2 Sideridiol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-15-en) (2)



Sideridiol *S. niveotomentosa* bitkisinin aseton ekstresinden 9 CH₂Cl₂:1 Aseton çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi yardımıyla 4.5 mg elde edilmiştir.

¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.14) iki metil sinyali δ 0.68 ve 1.05'de singletler halinde gözlemlendi. δ 1.73'de çıkan genişlemiş singlet çift bağa komşu bir metilin varlığına işaret ederken, δ 5.45'de gözlenen singlet ise olefinik bir protonun varlığına işaret etti. δ 2.95 ve 3.45'de izlenen 12 Hz'lik AB sistemi dubletleri C-4'e bağlı bir hidroksimetilen grubuna işaret ederken 3.58 ppm'de gözlenen triplet (J=2.5 Hz) ise gerek bölünme şekli, gerekse kimyasal kayması itibariyle kauren diterpenlerdeki oksijenli bir süstitüente, büyük olasılıkla hidroksile komşu H-7 protonunu göstermektedir.

APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.15) dört katerner, üç metil, beş metin ve sekiz metilen karbonu olmak üzere toplam yirmi adet karbon sinyali izlenmiştir. Metil karbonlarından birisi δ 15.53'de, diğer ikisi ise δ 17.72 'de, oksijene komşu karbonlardan C-7 karbonu δ 75.42'de, C-18 karbonu ise (hidroksi metilen karbonu) δ 71.08'de gözlemlendi. Olefinik metin karbonu olan C-15, δ 129.65' de gözlenirken kuaterner olefinik karbon δ 146.08'de izlendi.

EI-MS spektrumunda (Şekil 3.16) 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.

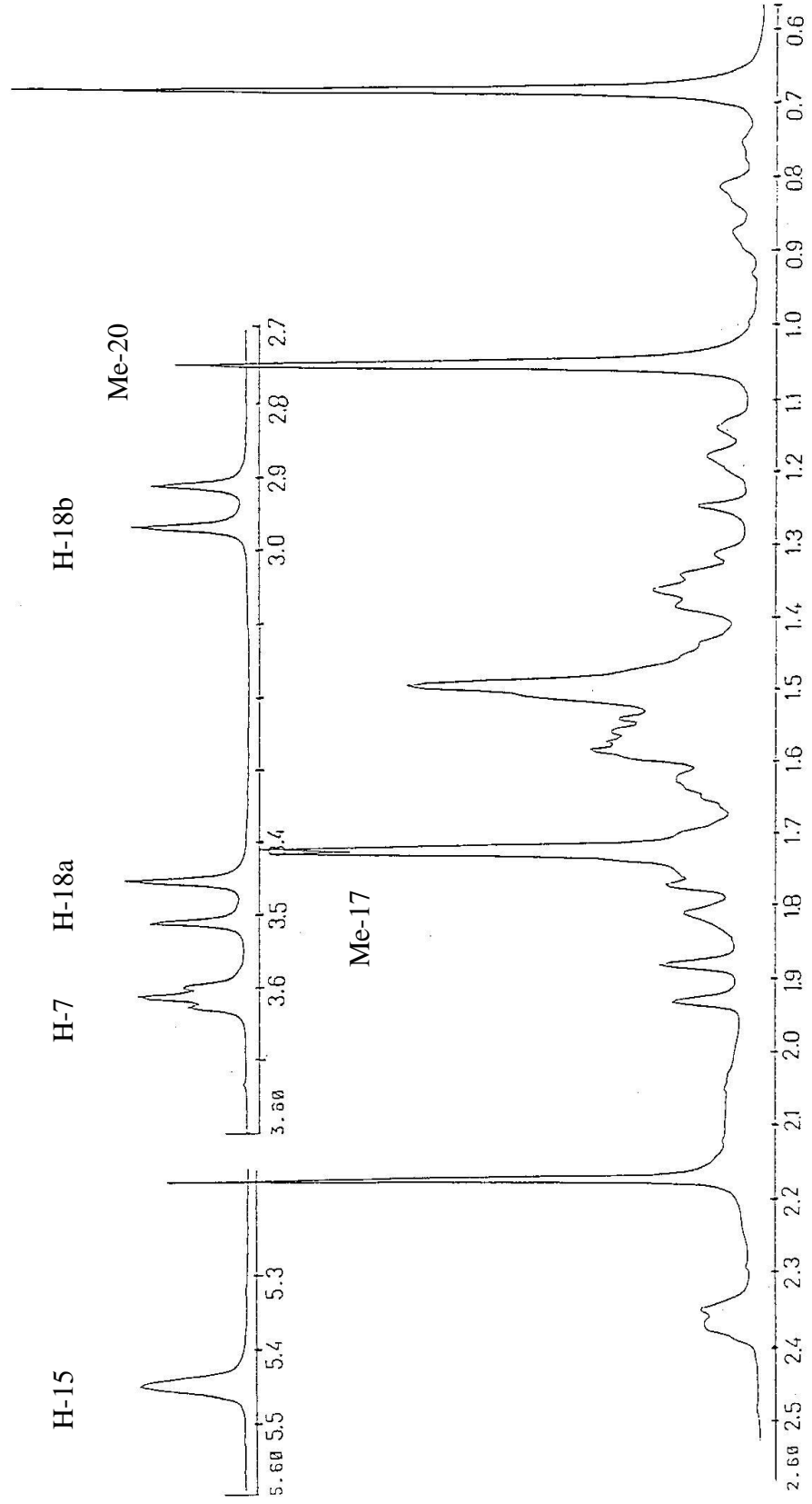
Bütün bu spektral veriler ışığında bu bileşiğin daha önce Türkiye'de yetişen 9 *Sideritis* türünden de izole edilen **sideridiol** (*ent-7 α ,18*-dihidroksikaur-15-en) olduğu belirlenmiştir [13, 36, 38, 43-44, 46-48, 51-52, 54].

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.45 (1H, br s, H-15), 3.58 (1H, t, *J*=2.5 Hz, H-7), 3.45 (1H, d, *J*=11.5 Hz, H-18a), 2.95 (1H, d, *J*=11.5 Hz, H-18b), 2.35 (1H, m, H-13), 1.73 (3H, br s, Me-17), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.68 (3H, s, Me-19)

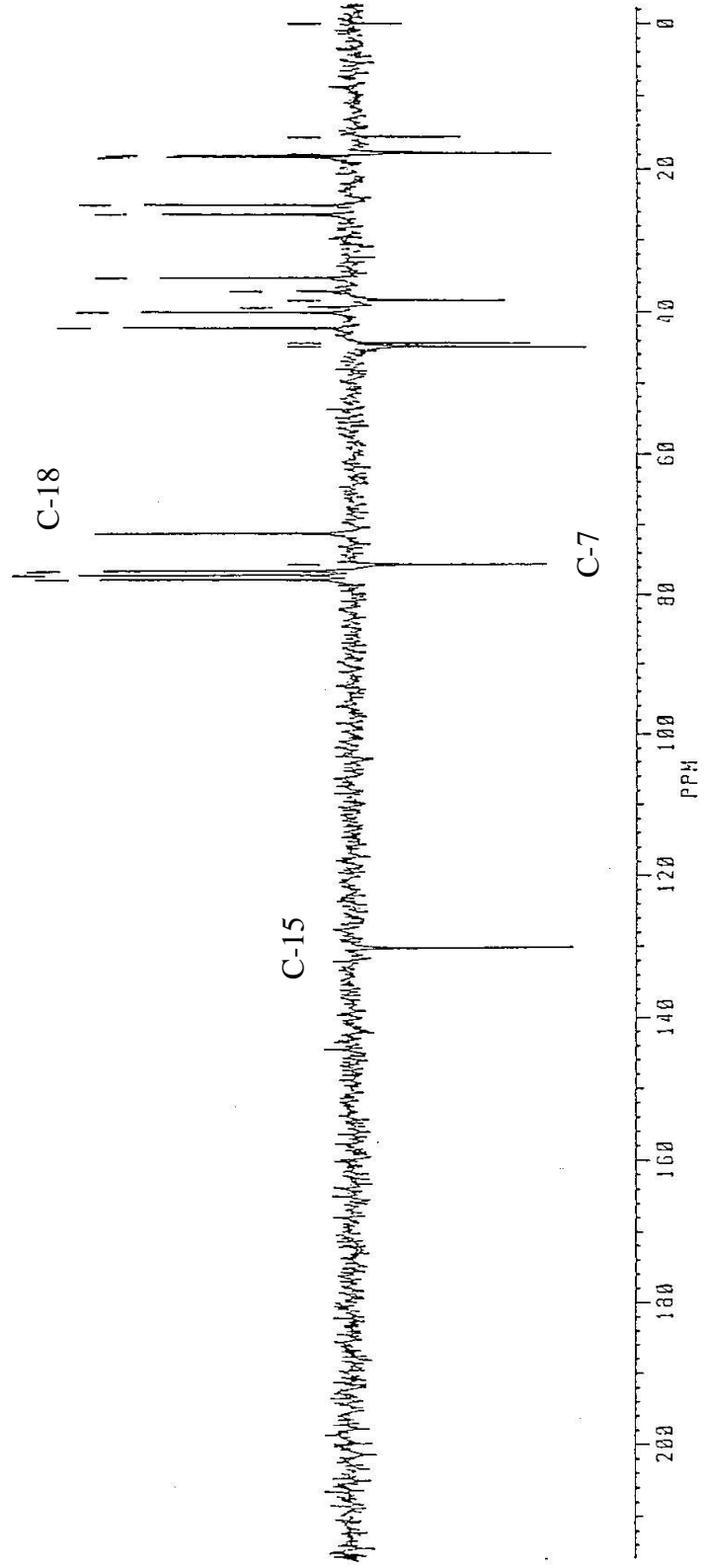
¹³C-NMR (150.82 MHz, CDCl₃): δ 42.02 (C-1), 18.35 (C-2), 35.24 (C-3), 37.10 (C-4), 44.60 (C-5), 25.00 (C-6), 75.42 (C-7), 51.80 (C-8), 44.80 (C-9), 39.29 (C-10), 18.05 (C-11), 26.32 (C-12), 44.24 (C-13), 44.24 (C-14), 129.65 (C-15), 146.08 (C-16), 15.53 (C-17), 71.08 (C-18), 17.72 (C-19), 17.72 (C-20)

EIMS (rel.int.) *m/z*: 304.2 [M]⁺ (94) (C₂₀H₃₂O₂), 286.2 [M- H₂O]⁺ (58), 273.2 [M- CH₂OH]⁺ (54), 268.2 [M-2H₂O]⁺ (6), 255.2 (92), 241.2 (23), 227.2 (28), 211.1 (15), 199.1 (19), 185.1 (16), 173.1 (22), 164.1 (87), 149.1 (50), 131.1 (42), 123.1 (99), 109.0 (87), 94.0 (100), 81.0 (71), 67.0 (37), 57.0 (21)

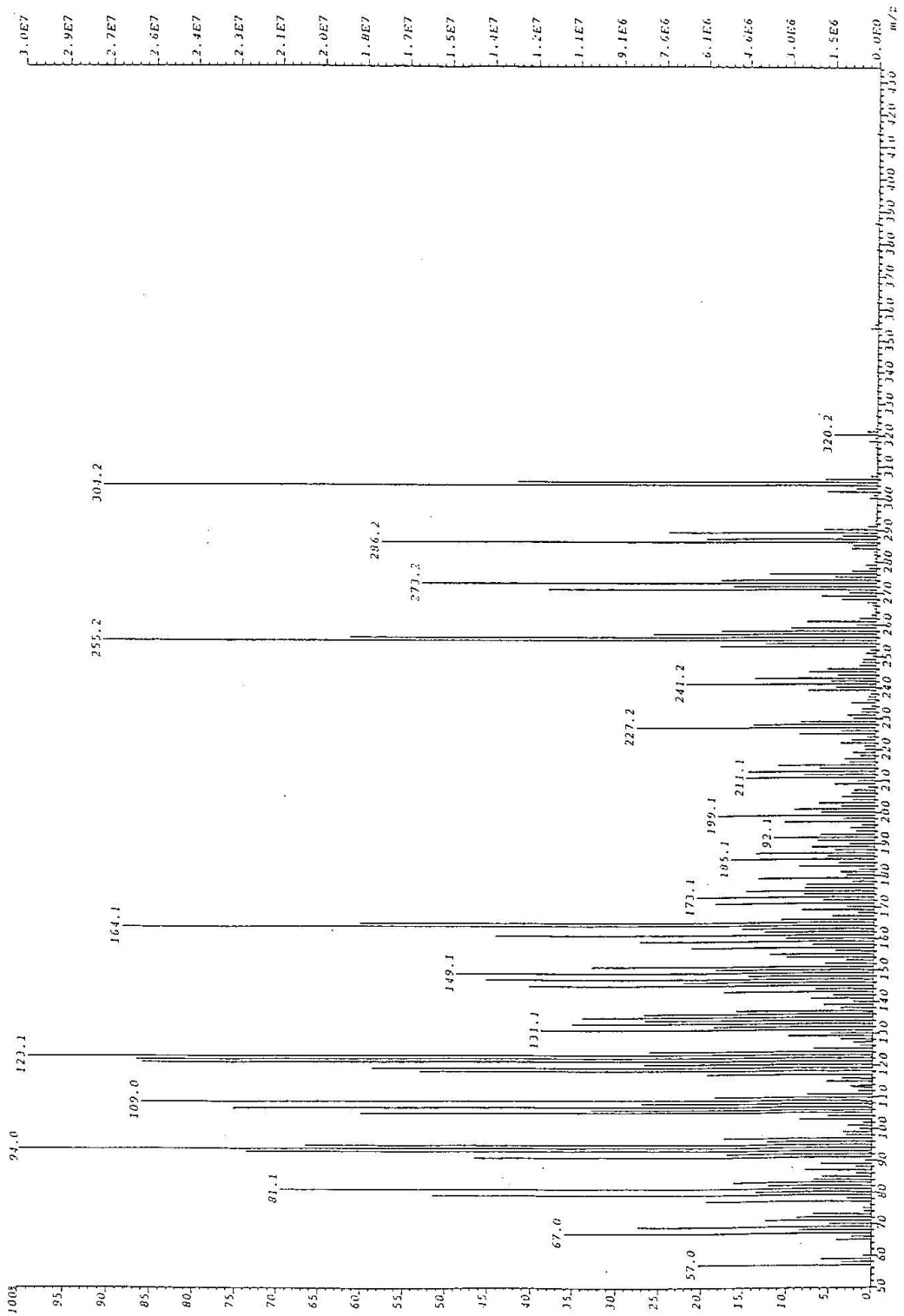
Me-19



Şekil 3.14 Sideridiol Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

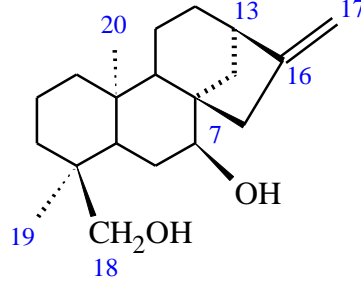


Şekil 3.15 Sideridiol Bileşinin ^{13}C NMR Spektrumu (APT)



Şekil 3.16 Sideriol Bileşiminin EI/MS Spektrumu

3.1.3 7- epicandiciol (*ent*-7 α -,18-dihidroksikaur-16-en) (3)



S. niveotomentosa bitkisinin aseton ekstresinden 9 CH₂Cl₂: 1 Aseton çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi yardımıyla 3.6 mg elde edilmiştir.

Şekil 3.17 de verilen ¹H-NMR spektrumunda iki metil sinyali δ 0.69 ve 1.05 de singletler halinde, δ 2.69'da ise H-13 protonu multipler halinde gözlemlendi. δ 2.92 ve 3.47'ler de gözlenen dubletler ($J= 12$ Hz) oksijene komşu metilen grubunun varlığını gösterirken, δ 3.66'daki triplet ($J= 2.2$ Hz) C-7'deki protona ait ve δ 4.80'deki genişlemiş singletin ise kauren iskeletinin karakteristik piki olan C-17 protonuna ait olduğu belirlendi.

Bileşiğin APT tekniği ile alınan ¹³CNMR spektrumunda (Şekil 3.18) dört metin, on metilen, iki metil ve dört kuarterner karbon izlendi. Metil karbonları δ 17.75 ve 17.93'de gözlenirken, C-7 karbonu δ 77.05'de, C-18 ise δ 70.50'de izlendi. Kauren iskeletine ait ekzosiklik metilen karbonu δ 103.38 ve kuarterner çift bağ karbonunda δ 155.13'de gözlemlendi.

EI-MS spektrumunda (Şekil 3.19) kapalı formülü C₂₀H₃₂O₂ olan bileşiğin moleküler iyon piki m/z 304 de gözlenmiş, molekülden bir mol su çıkışı m/z 286 ve ikinci su çıkışı da m/z 268'de gözlenmiştir. Molekülden bir mol su ve bir mol metil çıkışını gösteren pik ise m/z 271'de gözlenirken m/z 255 ve 256'da temel pik olarak moleküldeki ikinci metilin çıkışı gözlenmiştir.

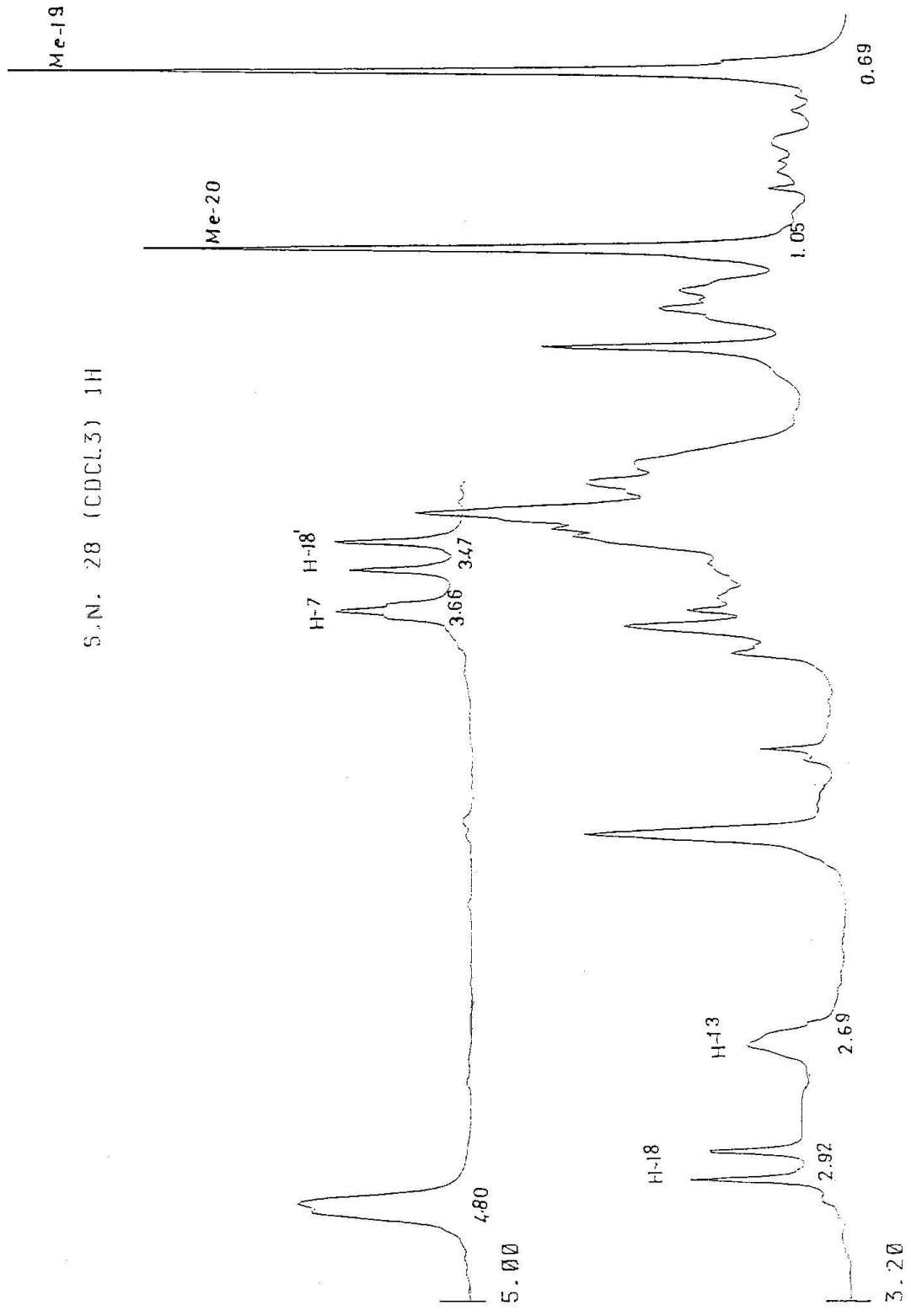
Bütün bu spektral veriler ışığında bu bileşiğin daha önce Türkiye’de yetişen 13 *Sideritis* türünden de izole edilen **7-epicandiciol (*ent*-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en)** olduğu belirlenmiştir [13, 36, 42-48, 50, 106, 108].

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 4.80 (2H, br s, H₂-17), 3.66 (1H, t, $J=2.2$ Hz, H-7), 3.47 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18a), 2.92 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18b), 2.69 (1H, m, H-13), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, s, Me-19)

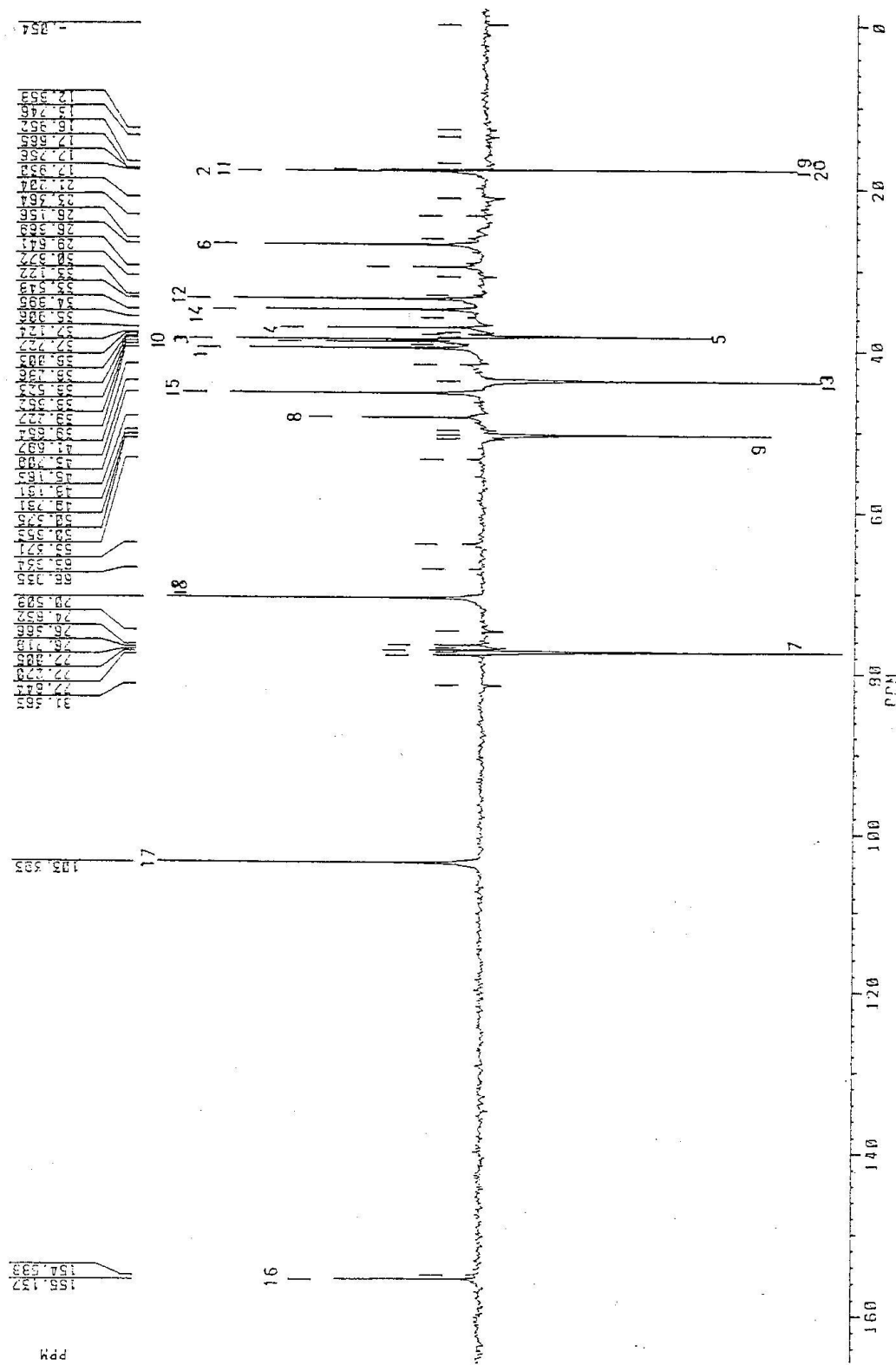
¹³C-NMR (150.82 MHz, CDCl₃): δ 39.65 (C-1), 17.93 (C-2), 38.29 (C-3), 37.77 (C-4), 37.12 (C-5), 26.57 (C-6), 77.05 (C-7), 48.18 (C-8), 50.37 (C-9), 39.65 (C-10), 17.93 (C-11), 33.54 (C-12), 43.78 (C-13), 34.39 (C-14), 45.16 (C-15), 155.13 (C-16), 103.38 (C-17), 70.50 (C-18), 17.93 (C-19), 17.75 (C-20)

EIMS (rel.int.) m/z : 304.0 [M]⁺ (4) (C₂₀H₃₂O₂), 286.2 [M- H₂O]⁺ (44), 271.0 [286-CH₃]⁺ (21), 268.0 [M-2H₂O]⁺ (15), 256.0 [286-CH₃]⁺ (100), 241.0 (42), 213.0 (39), 199.0 (36), 185.0 (32), 173.0 (36), 159.0 (29), 145.0 (33), 131.0 (35), 121.0 (42), 109.0 (43), 93.0 (46), 81.0 (44), 67.0 (27)

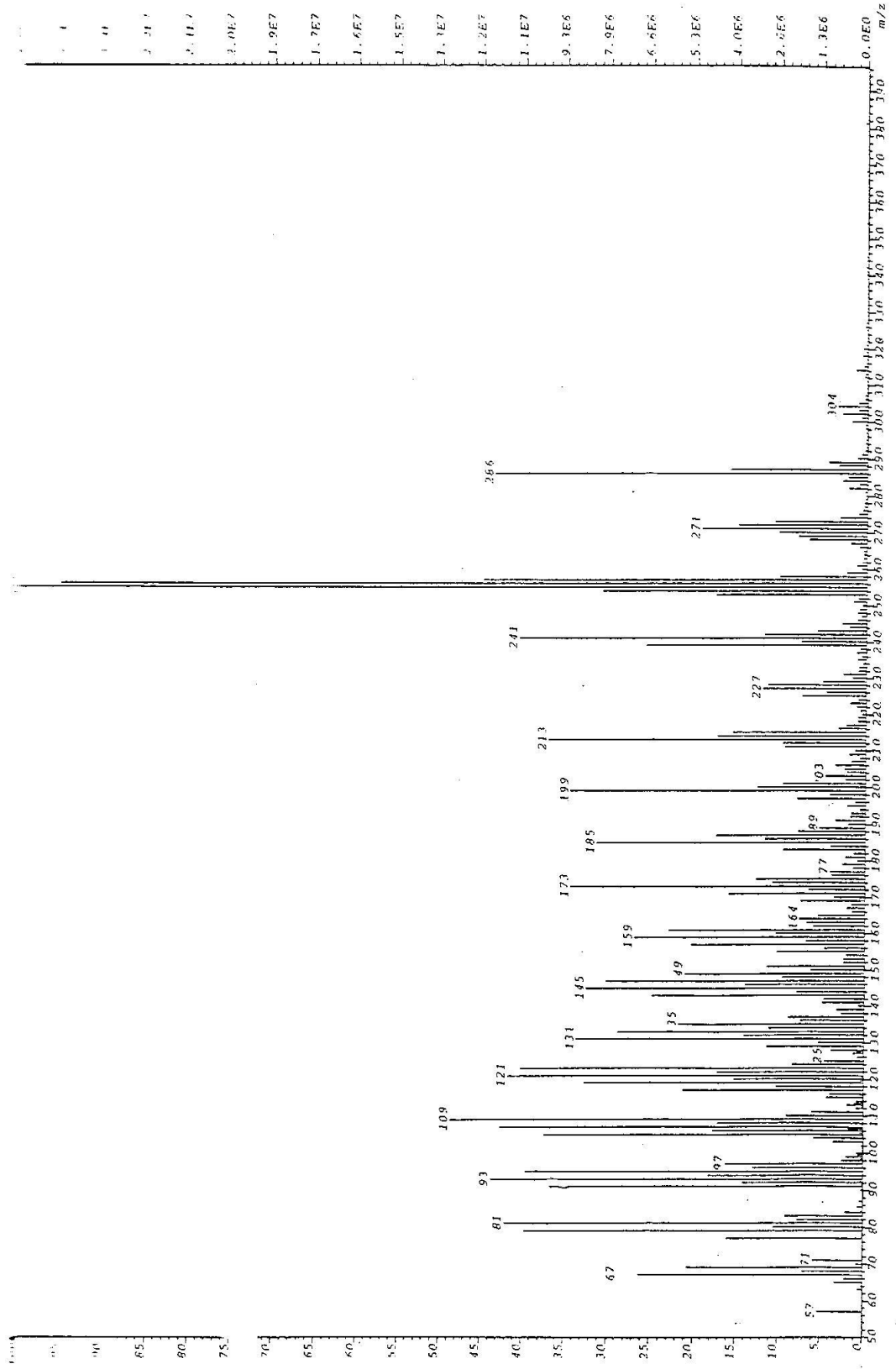
S.N. 28 (CDCL₃) 1H



Şekil 3.17 7-Epicandiciandiol Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

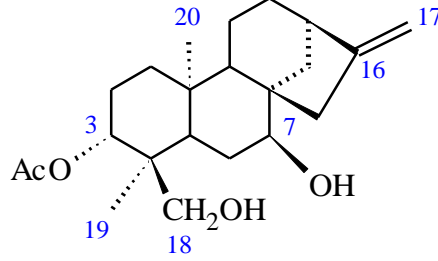


Şekil 3.18 7-Epicandiciol Bileşinin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 3.19 7-Epicandiciol Bileşinin EI/MS Spektrumu

3.1.4 Sidol (*ent*- 3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en) (4)



Sidol bileşiği bitkinin aseton ekstresinden, 85 CH₂Cl₂:15 Aseton çözücü sisteminden 4 mg elde edildi.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.20) iki metil sinyali δ 0.68 ve 0.72'de ve bir asetil metili δ 2.06'da singletler halinde gözlemlendi. Ekzosiklik metilen protonları δ 4.80 ve 4.82 de genişlemiş singletler halinde gözlenirken, bir hidroksimetin protonu δ 3.62'de triplet ($J=3$ Hz) halinde gözlemlendi. Asetil grubuna komşu olduğu düşünölen metin protonu sinyali ise δ 4.90'da dubletin dubleti ($J=5$ Hz ve 11 Hz) şeklinde gözlemlendi. Bir hidroksi metilen proton çifti ise δ 2.97 ve 3.32'de 12 Hz'lik dubletler halinde gözlemlendi.

APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.21) ise beş metin, dokuz metilen, beş kuarterner karbon sinyali izlenmiştir. Metin karbonlarından δ 74.50 ve δ 76.90'da gözlenen ikisi moleküldeki mevcut sekonder hidroksil ve asetil gruplarının varlığını doğrularken, hidroksimetilen grubunun karbonu δ 64.14'de izlendi. Kauren iskeleti için karakteristik olan ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise δ 103.64 ve 153.90'da izlendi.

Kütle spektrumunda (3.22) moleküler pik m/z 362'de gözlenirken H₂O çıkışları m/z 344 ve 326'da, asetil grubu çıkışı ise m/z 302'de izlenmiştir. m/z 254.3'deki pik ise (M-2H₂O-OAc) çıkışına karşılık gelmektedir.

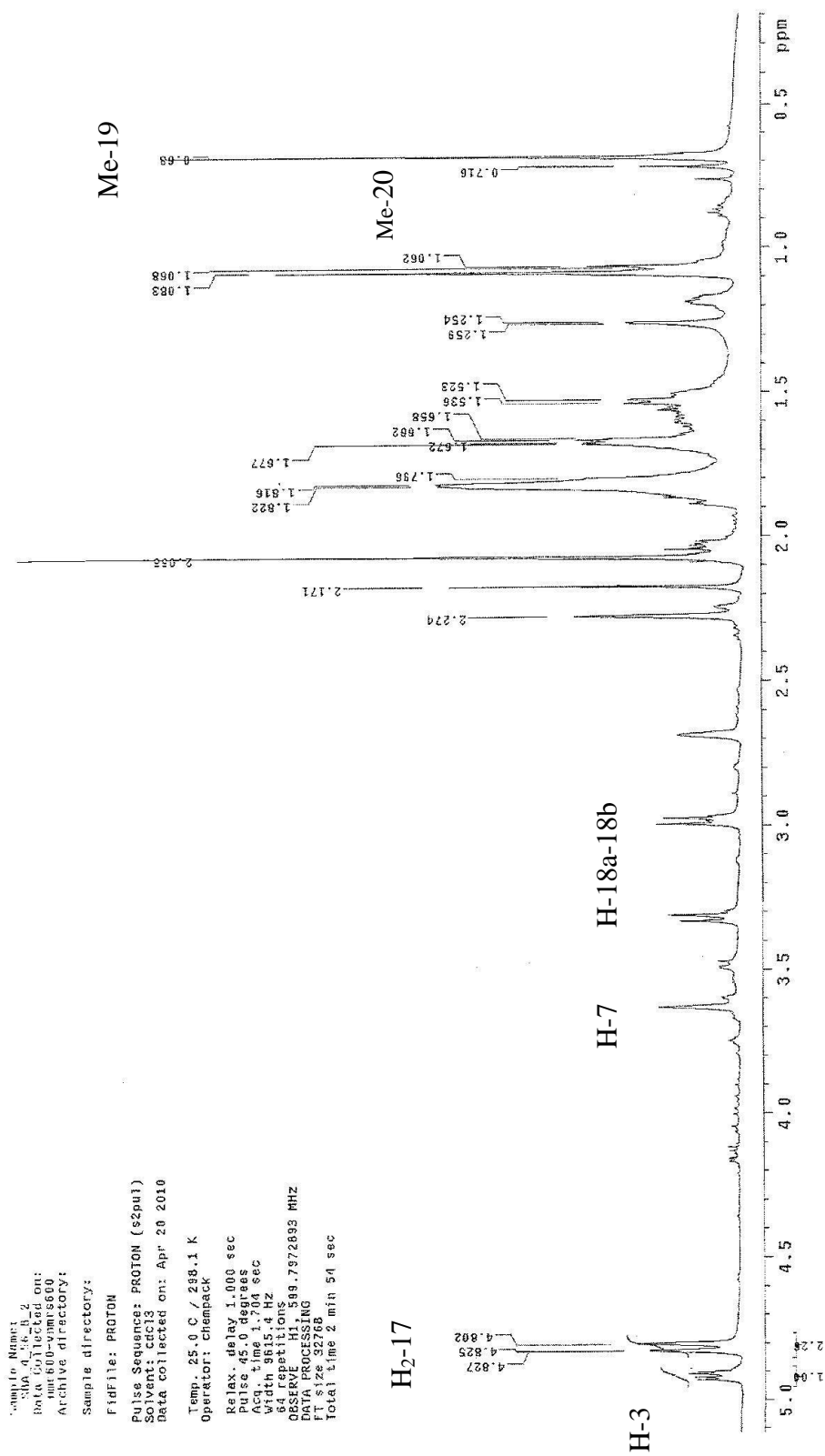
Literatürle karşılaştırılan bu değerler sonucunda bu bileşiğin daha önce 8 *Sideritis* türünden izole edilen **Sidol** (*ent-3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) bileşiği olduğuna karar verildi [13, 36, 38, 42-46, 50].

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 4.90 (1H, dd, $J=5$ ve 11 Hz, H-3), 4.80-4.82 (2H, br s, H₂-17), 3.62 (1H, t, $J=3$ Hz, H-7), 3.32 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18a), 2.97 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18b), 2.68 (1H, m, H-13), 2.06 (3H, s, OAc), 0.72 (3H, s, Me-20), 0.68 (3H, s, Me-19)

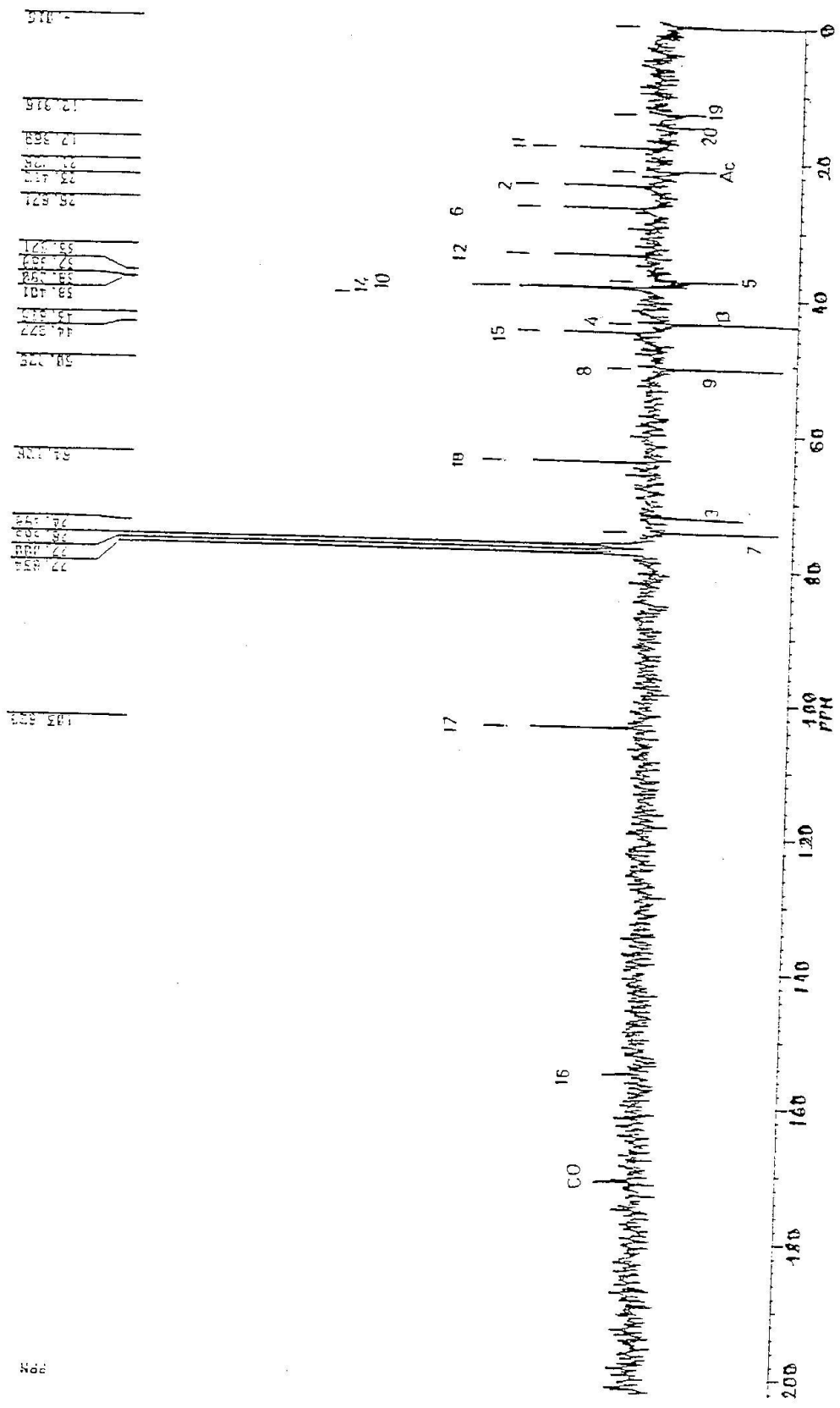
¹³C-NMR (150.82 MHz, CDCl₃): δ 38.40 (C-1), 23.41 (C-2), 74.50 (C-3), 43.62 (C-4), 37.38 (C-5), 26.47 (C-6), 76.90 (C-7), 50.21 (C-8), 50.23 (C-9), 38.10 (C-10), 17.36 (C-11), 33.57 (C-12), 44.07 (C-13), 39.09 (C-14), 44.8 (C-15), 153.90 (C-16), 103.64 (C-17), 64.14 (C-18), 12.82 (C-19), 15.37 (C-20), 21.23 (O-COCH₃), 170.83 (O-COCH₃)

EIMS (rel.int.) m/z : 362.3 [M]⁺ (1) (C₂₂H₃₄O₄), 344.3 [M-H₂O]⁺ (4), 326.3 [M-2H₂O]⁺ (9), 302.3 [M-OAc]⁺ (3), 284.3 [M-60-H₂O]⁺ (12), 272.3 (20), 254.3 (100), 239.2 (71), 233.2 (6), 225.2 (13), 211.2 (25), 199.2 (13), 183.1 (16), 171.1 (14), 157.1 (13), 149.0 (17), 131.1 (15), 121.1 (30), 107.0 (28), 93.0 (30), 79.1 (25), 66.9 (14)

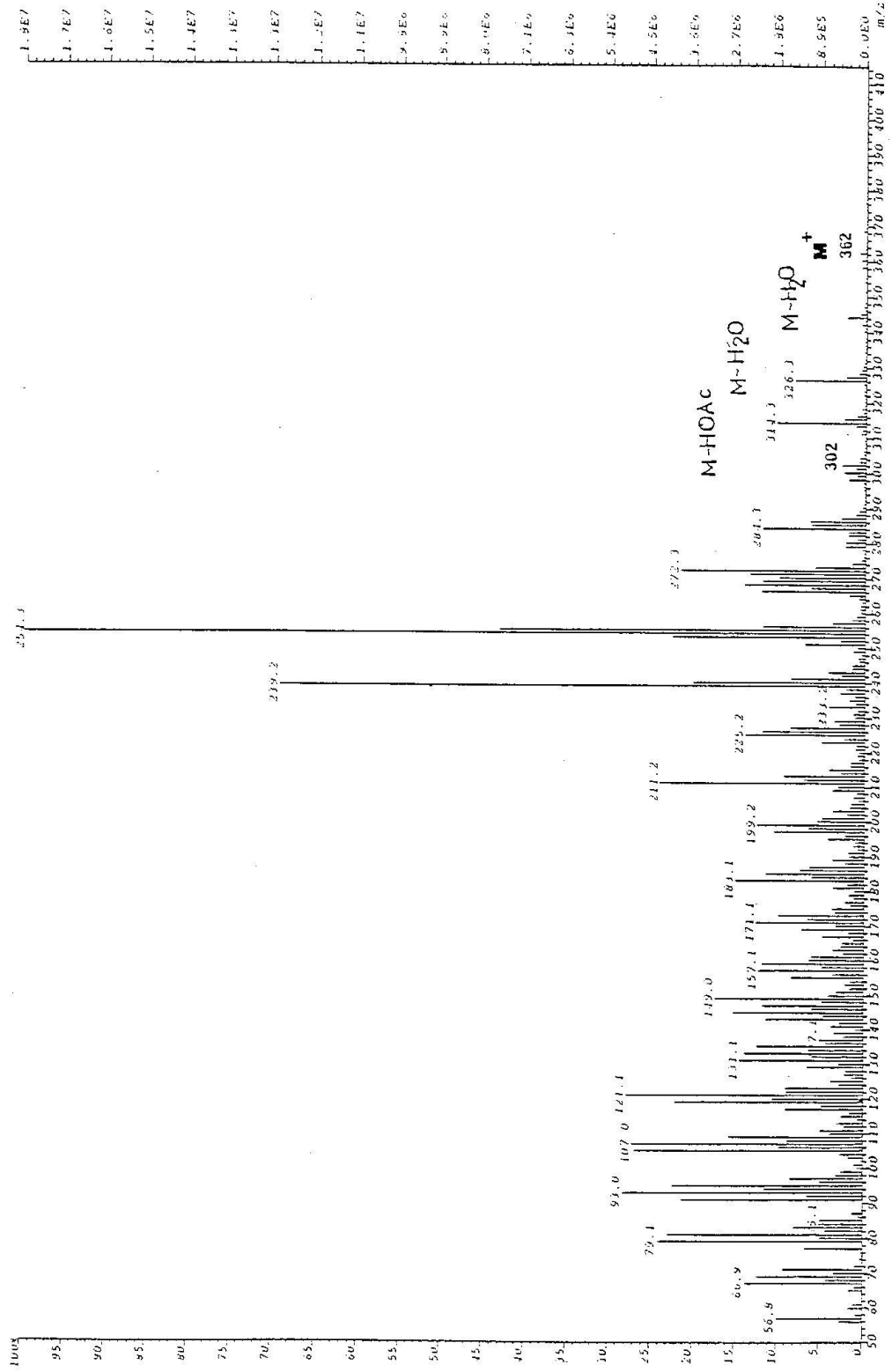
O-COME



Şekil 3.20 Sidol Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

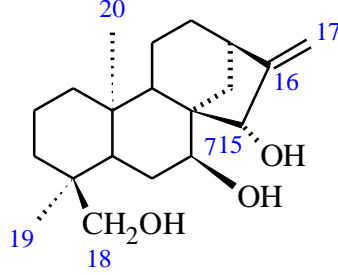


Şekil 3.21 Sidol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu (APT)



Şekil 3.22 Sidol Bileşiğinin EI/MS Spektrumu

3.1.5. Eubotriol (*ent*-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-en) (5)



Eubotriol bileşiği 7 CH₂Cl₂:3 Aseton çözücü sisteminden 2.3 mg elde edildi.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.23) iki metil sinyali 0.71 ve 1.04 ppm'de gözlendi. 2.97 (J=12 Hz) ve 3.52 (J=12 Hz) ppm'lerde gözlenen AB sistemine ait protonlar karakteristik (C-18) hidroksimetilen grubunun varlığına işaret etmiştir. 3.92 ppm'de gözlenen triplet (J=2.5 Hz) H-7 protonuna, 4.12 ppm'de gözlenen genişlemiş singlet ise H-15 protonuna işaret etmiştir. 5.10 ve 5.23 ppm'lerde gözlenen singletler ise bize halka dışı metilen (H-17) protonlarının varlığını gösterdi.

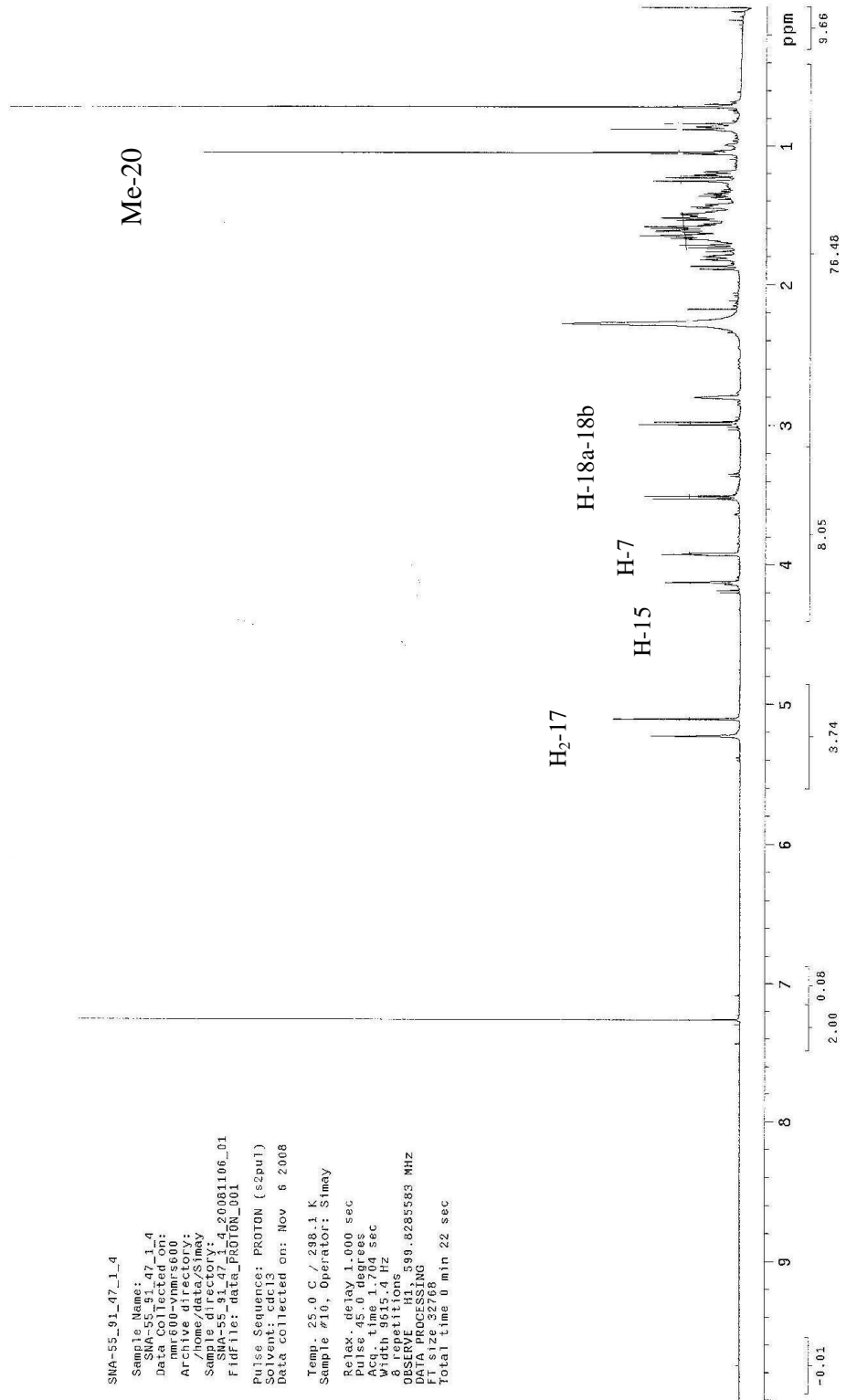
Bu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda (Şekil 3.24) oksijene komşu olan C-7 ve C-15 karbonlarına ait sinyaller 71.30 ve 71.31 ppm' lerde gözlenirken karakteristik C-18 karbonuna ait sinyal 63.70 ppm' de gözlendi. Ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise kauren iskeleti için karakteristik olarak 107.60 ve 157.80 ppm'lerde gözlendi.

Bütün bu veriler ışığında ve literatür çalışmalarında bileşiğin daha önce 5 *Sideritis* türünden izole edilen bilinen bir diterpen olan **Eubotriol** (*ent*-7 α ,15 β ,18 trihidroksikaur-16-en) olduğu belirlenmiştir [13, 43-44, 47, 50, 52, 56, 68, 99, 108].

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.10-5.23 (2H, br s, H₂-17), 4.12 (1H, br s, H-15), 3.92 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 3.52 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18a), 2.97 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18b), 1.04 (3H, s, Me-20), 0.71 (3H, s, Me-19)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.82 MHz, CDCl_3): δ 42.79 (C-1), 18.18 (C-2), 35.05 (C-3), 36.95 (C-4), 44.54 (C-5), 26.16 (C-6), 71.30 (C-7), 51.74 (C-8), 44.82 (C-9), 38.50 (C-10), 17.60 (C-11), 27.01 (C-12), 39.90 (C-13), 39.14 (C-14), 71.31 (C-15), 157.80 (C-16), 107.60 (C-17), 63.70 (C-18), 17.00 (C-19), 17.60 (C-20)

Me-19



SNA-55_91_47_1_4
Sample Name:
SNA-55_91_47_1_4
Data Collected on:
nmr600-vnmrs600
Archive directory:
Data directory:
Sample directory:
SNA-55_91_47_1_4_20081106_01
Fidfile: data_PROTON_001
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Server: spect
Data collected on: Nov 6 2008
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Sample #19, Operator: Stmcy
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.00 sec
Width 9954.4 Hz
& repetitions
OBSERVE H1, 599.8285583 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min 22 sec

Şekil 3.23 Eubotriol Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

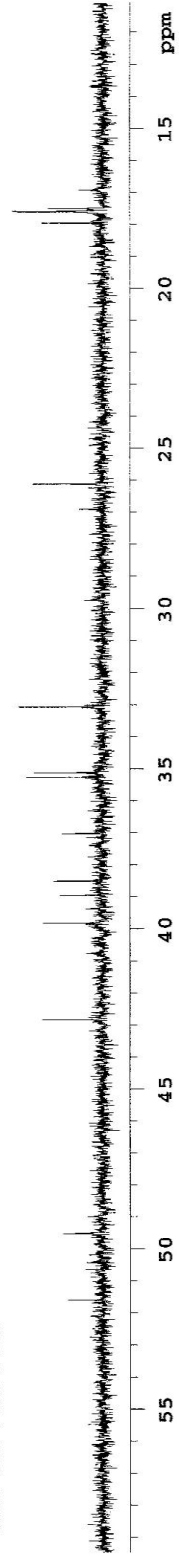


SNA_55_91_47_1_4
Sample Name:
SNA_55_91_47_1_4
Data Collected on:
mmr600-vnmrs600
Archive directory:
/home/data/Sinay
Sample directory:
SNA_55_91_47_1_4_20081106_01
FidFile: data_CARBON_001

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Nov 6 2008

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #10, Operator: Simay

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.865 sec
Width 37878.8 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 150.8270072 MHz
DECOUPLE H1, 599.8315590 MHz
Power 46 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 8 min 0 sec



Şekil 3.24 Eubotriol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu

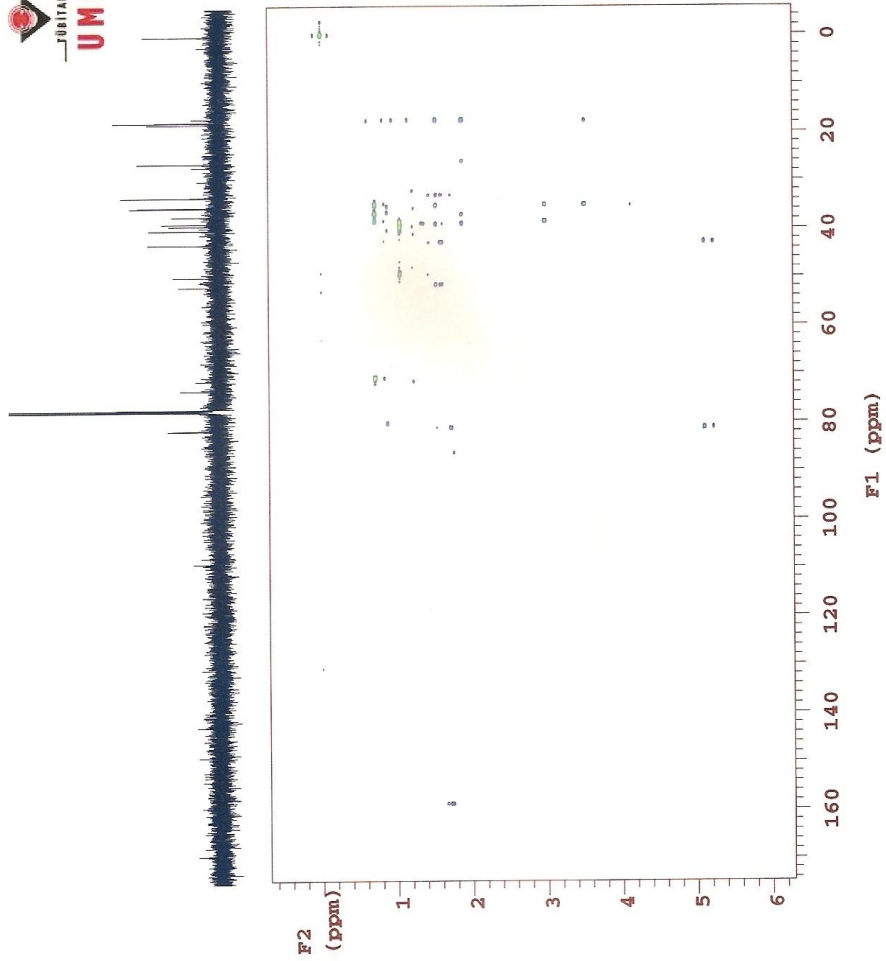
SNA_55_91_47_1_4
 Sample Name:
 SNA_55_91_47_1_4
 Data Collected on:
 mmr600-vmr600
 Archive directory:
 /home/data/Simay
 Sample directory:
 SNA_55_91_47_1_4_20081106_01
 F1File: data_GHMBCAD_001

Pulse Sequence: gHMBCAD
 Solvent: cdcl3
 Data_collected on: Nov_6_2008

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Sample #10, Operator: Simay

Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.150 sec
 Width 9615.4 Hz
 2D Width 36199.1 Hz
 4 repetitions
 2 x 200 increments
 OBSERVE H1, 599.8285583 MHz

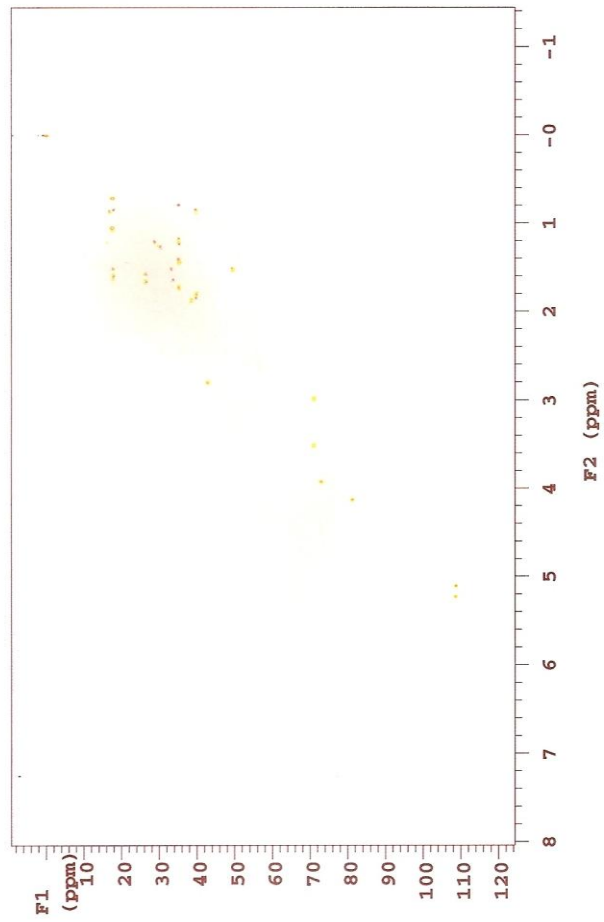
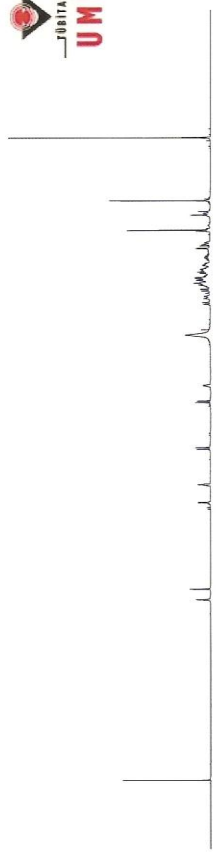
DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.075 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.022 sec
 Shifted by -0.022 sec
 F1 size 4096 x 4096
 Total time 33 min



Şekil 3.25 Eubotriol Bileşiğinin HMBC Spektrumu

SNA_55_91_47_1_4
 Sample Name:
 SNA_55_91_47_1_4
 Data Collected on:
 nmr600-vmr600
 Archive directory:
 /home/data/Simay
 Sample directory:
 SNA_55_91_47_1_4_20081106_01
 FidFile: data_gHMOC_001

Pulse Sequence: gHMOC
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Nov 6 2008
 Sample #10, Operator: Simay
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.150 sec
 Width 9615.4 Hz
 2D Width 25641.0 Hz
 4 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1, 599.8285583 MHz
 DECOUPLE C13, 150.8383233 MHz
 Power 34 dB
 on during acquisition
 off during delay
 W40 autoX modulated
 DATA PROCESSING
 Gaus apodization 0.069 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gaus apodization 0.009 sec
 F2 size 4096 x 2048
 Total time 21 min



Şekil 3.26 Eubotriol Bileşiğinin HMOC Spektrumu-1

SNA_55_91_47_1_4

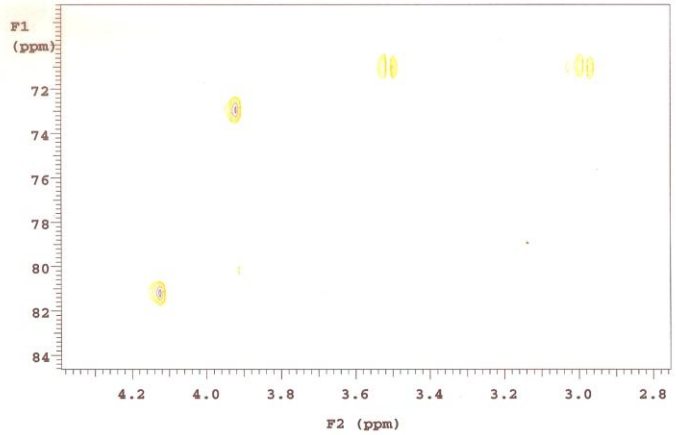
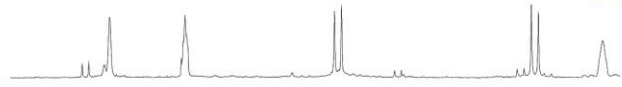
Sample Name:
SNA_55_91_47_1_4
Data Collected on:
nmr600-vmrns600
Archive directory:
/home/data/Simay
Sample directory:
SNA_55_91_47_1_4_20081106_01
FidFile: data_gHMQC_001

Pulse Sequence: gHMQC
Solvent: cdcl3
Data collected on: Nov 6 2008

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #10, Operator: Simay

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 25641.0 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments

OBSERVE H1, 599.8285583 MHz
DECOUPLE C13, 150.8383233 MHz
Power 34 dB
on during acquisition
off during delay
W40_autoX modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.009 sec
FT size 4096 x 2048
Total time 21 min



SNA_55_91_47_1_4

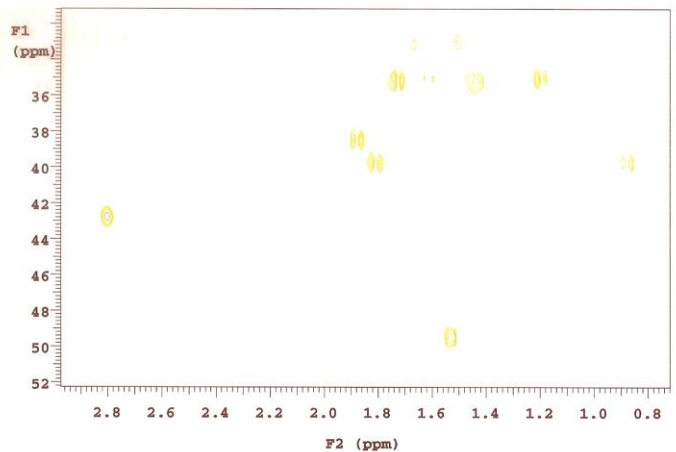
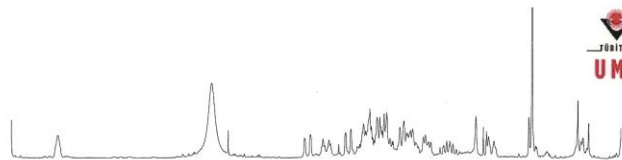
Sample Name:
SNA_55_91_47_1_4
Data Collected on:
nmr600-vmrns600
Archive directory:
/home/data/Simay
Sample directory:
SNA_55_91_47_1_4_20081106_01
FidFile: data_gHMQC_001

Pulse Sequence: gHMQC
Solvent: cdcl3
Data collected on: Nov 6 2008

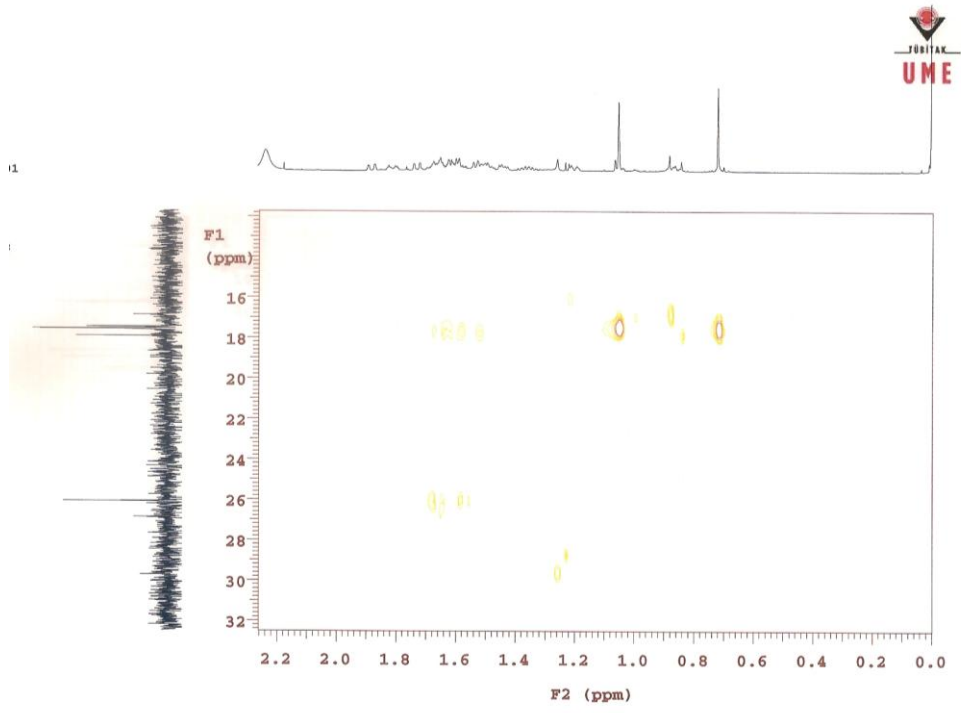
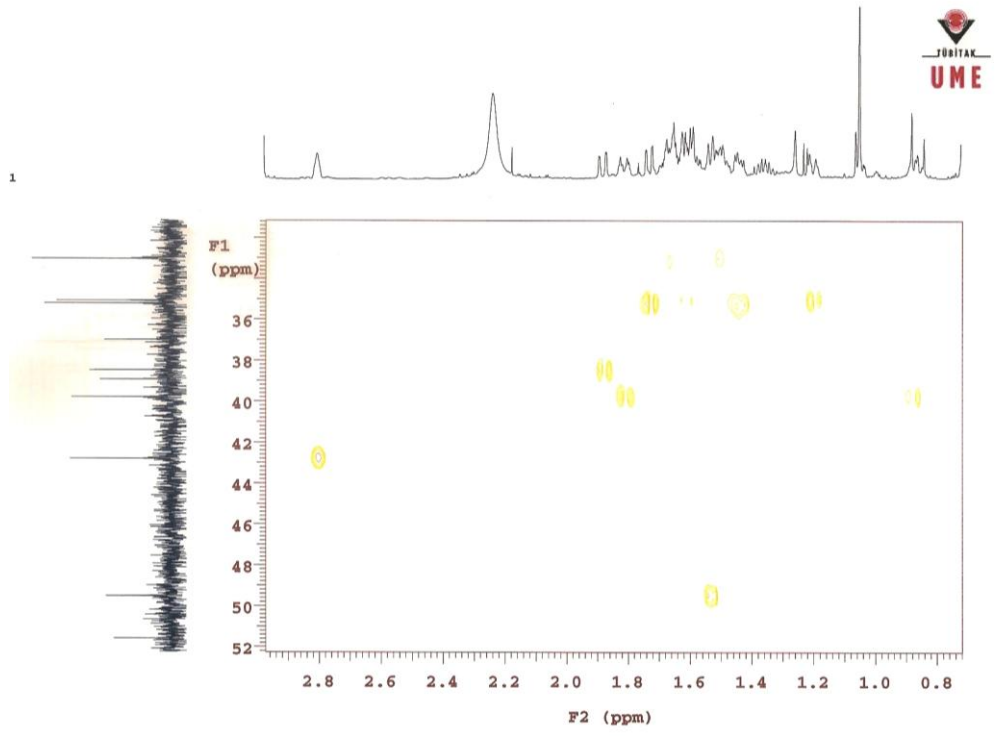
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #10, Operator: Simay

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 9615.4 Hz
2D Width 25641.0 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments

OBSERVE H1, 599.8285583 MHz
DECOUPLE C13, 150.8383233 MHz
Power 34 dB
on during acquisition
off during delay
W40_autoX modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.009 sec
FT size 4096 x 2048
Total time 21 min

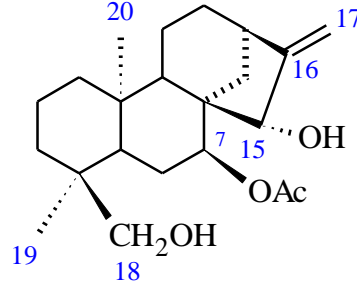


Şekil 3.27 Eubotriol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-2



Şekil 3.28 Eubotriol Bileşiğinin HMQC Spektrumu-3

3.1.6 Eubol (*ent*-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en) (6)



Eubol (*ent*-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en) bileşiği bitkinin aseton ekstresinden 7 CH₂Cl₂: 3 Aseton çözücü sisteminde 3.1 mg olarak elde edildi.

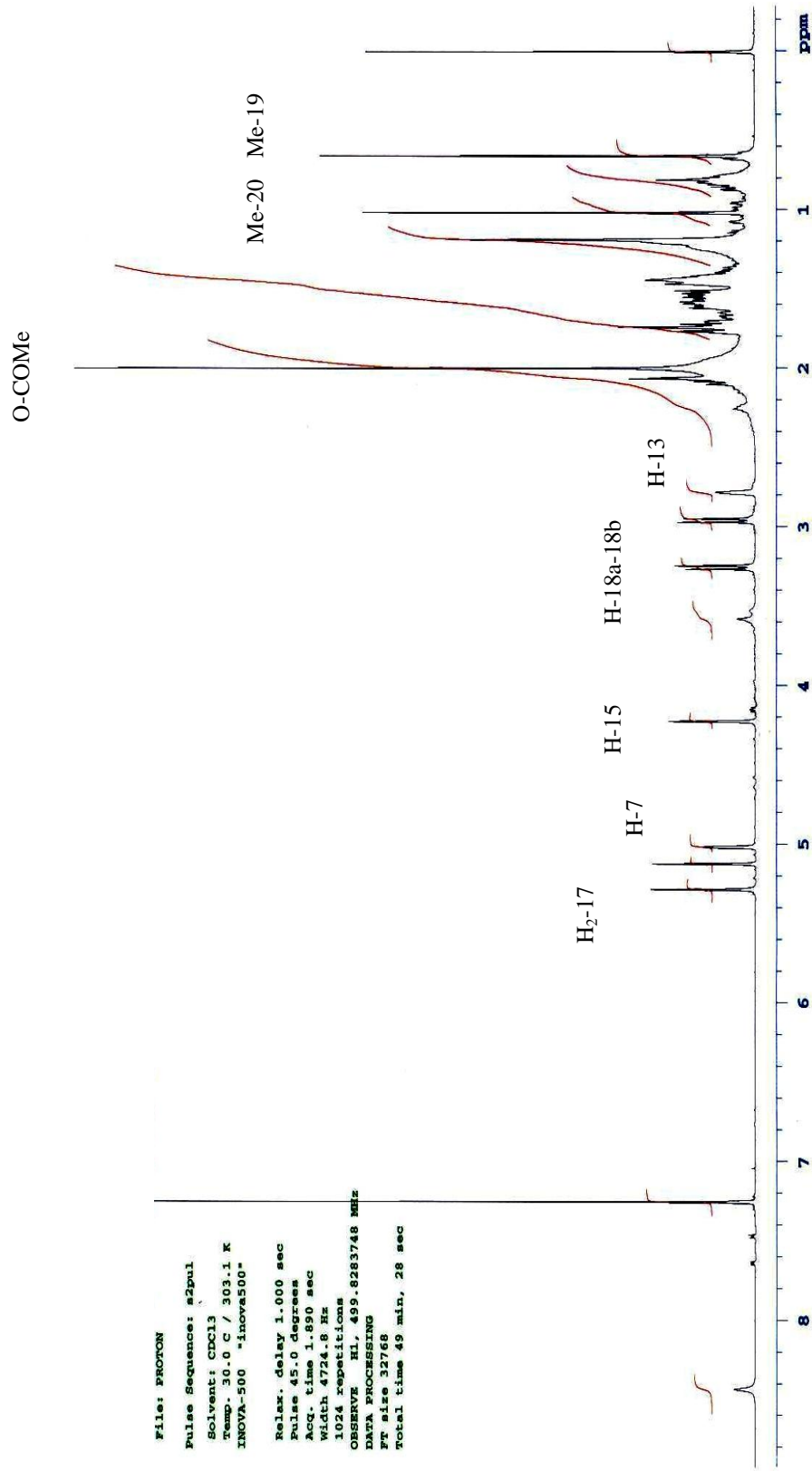
Bileşiğin alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil.3.29) iki metil sinyali δ 0.72 ve 1.02' de singletler halinde gözlemlendi. δ 2.78'de kauren iskeletinin karakteristik H-13 protonu multiplet halinde izlenirken δ 2.97 ve 3.25'de izlenen 12 Hz' lik dubletler C-18 hidroksimetilen grubuna ait AB protonları olarak belirlendi. δ 5.01'de izlenen triplet (J=2 Hz) asetile komşu H-7 protonuna işaret etti. δ 4.22'de gözlenen dar triplete benzeyen genişlemiş singlet H-15 protonuna işaret etti. Ekzosiklik çift bağ protonları da δ 5.12 ve 5.28'de singletler halinde izlendi. Bu piklerin H-17 protonlarına ait olduğu belirlendi.

Bileşiğin APT tekniği ile alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.30) 3 metil, 9 metilen, 5 metin, 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 adet karbon piki gözlemlendi. 71.02 ppm' de izlenen metin karbon sinyali bu karbonun oksijene komşu olan C-7 karbonuna işaret etti. Metil karbonları 18.14 ve 18.72 ppmlerde gözlenirken asetil metili 21.8 ppm' de gözlemlendi. Hidroksil taşıyan C-18 karbonu ve C-15 karbonu ise 71.21 ve 70.36 ppm'ler de gözlemlendi. Kauren iskeleti için karakteristik olan ekzosiklik metilen grubunun karbonları ise 110.0 ve 156.13 ppm' de gözlemlendi.

Bileşğin spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının daha önce 5 *Sideritis* türünden izole edilen **Eubol (ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en)** olduğu belirlendi [43-44, 47, 50, 56, 68, 99, 108-109].

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.12-5.28 (2H, s, H₂-17), 5.01 (1H, t, $J=2$ Hz, H-7), 4.22 (1H, br s, H-15), 3.25 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18a), 2.97 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18b), 2.78 (1H, m, H-13), 2.07 (3H, s, OAc), 1.02 (3H, s, Me-20), 0.72 (3H, s, Me-19)

¹³C-NMR (150.82 MHz, CDCl₃): δ 41.02 (C-1), 18.20 (C-2), 35.90 (C-3), 31.80 (C-4), 45.90 (C-5), 23.80 (C-6), 71.02 (C-7), 52.20 (C-8), 46.10 (C-9), 40.75 (C-10), 18.22 (C-11), 24.85 (C-12), 39.15 (C-13), 39.03 (C-14), 70.36 (C-15), 156.13 (C-16), 110.0 (C-17), 71.21 (C-18), 18.72 (C-19), 18.14 (C-20), 21.80 (O-COCH₃), 172.10 (O-COCH₃)

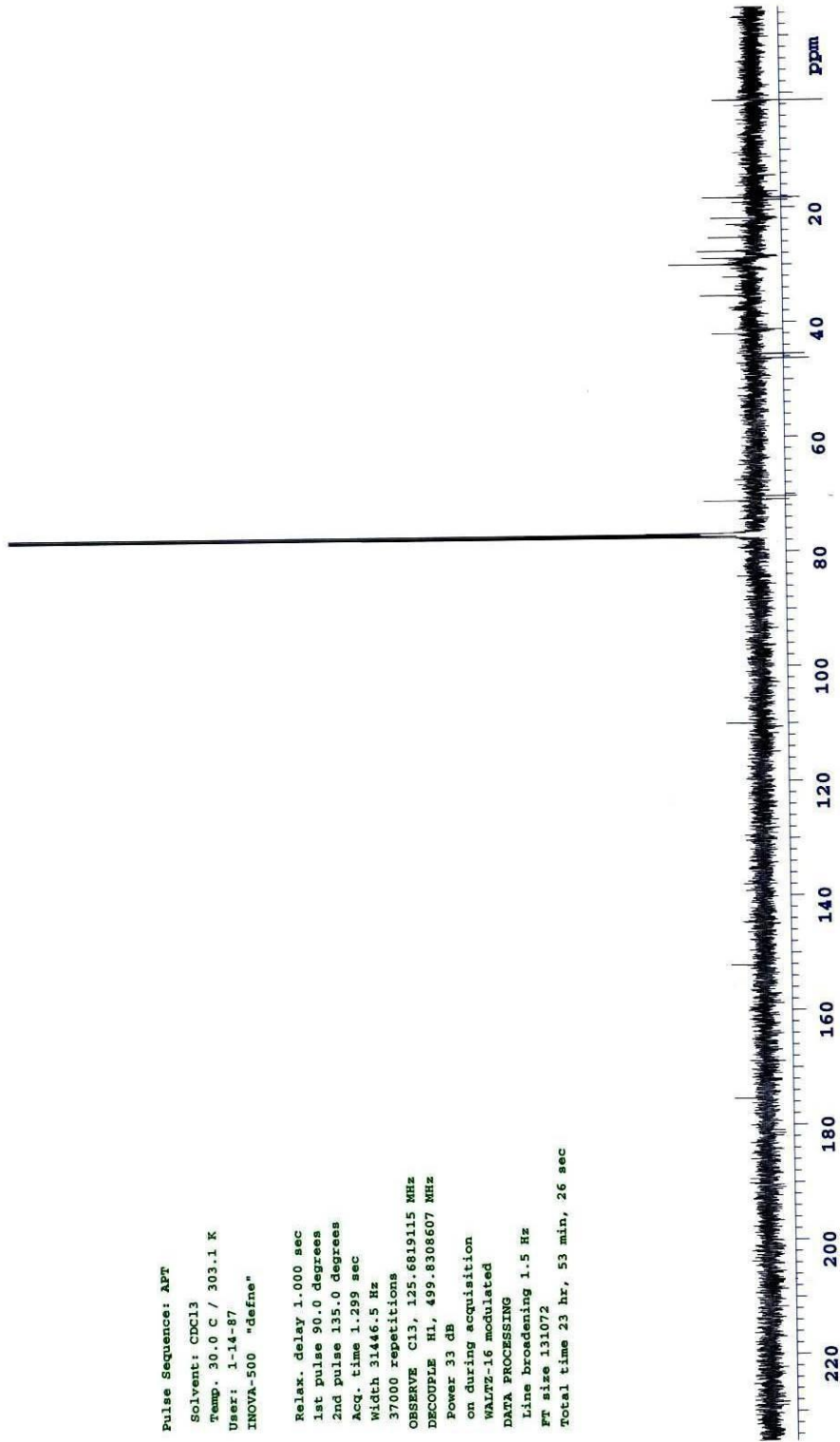


Şekil 3.29 Eubol Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

Pulse Sequence: APT

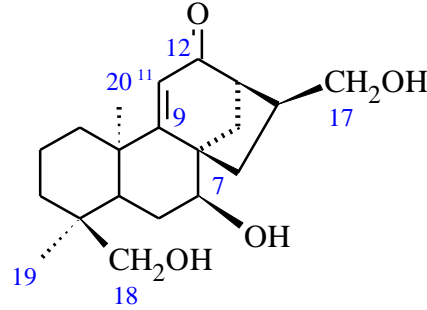
Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 135.0 degrees
Acq. time 1.299 sec
Width 31446.5 Hz
37000 repetitions
OBSERVE C13, 125.6819115 MHz
DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz
Power 33 dB
on during acquisition
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 131072
Total time 23 hr, 53 min, 26 sec



Şekil 3.30 Eubol Bileşiginin ¹³C NMR Spektrumu

3.1.7 Athalonone (*ent*-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on) (7)



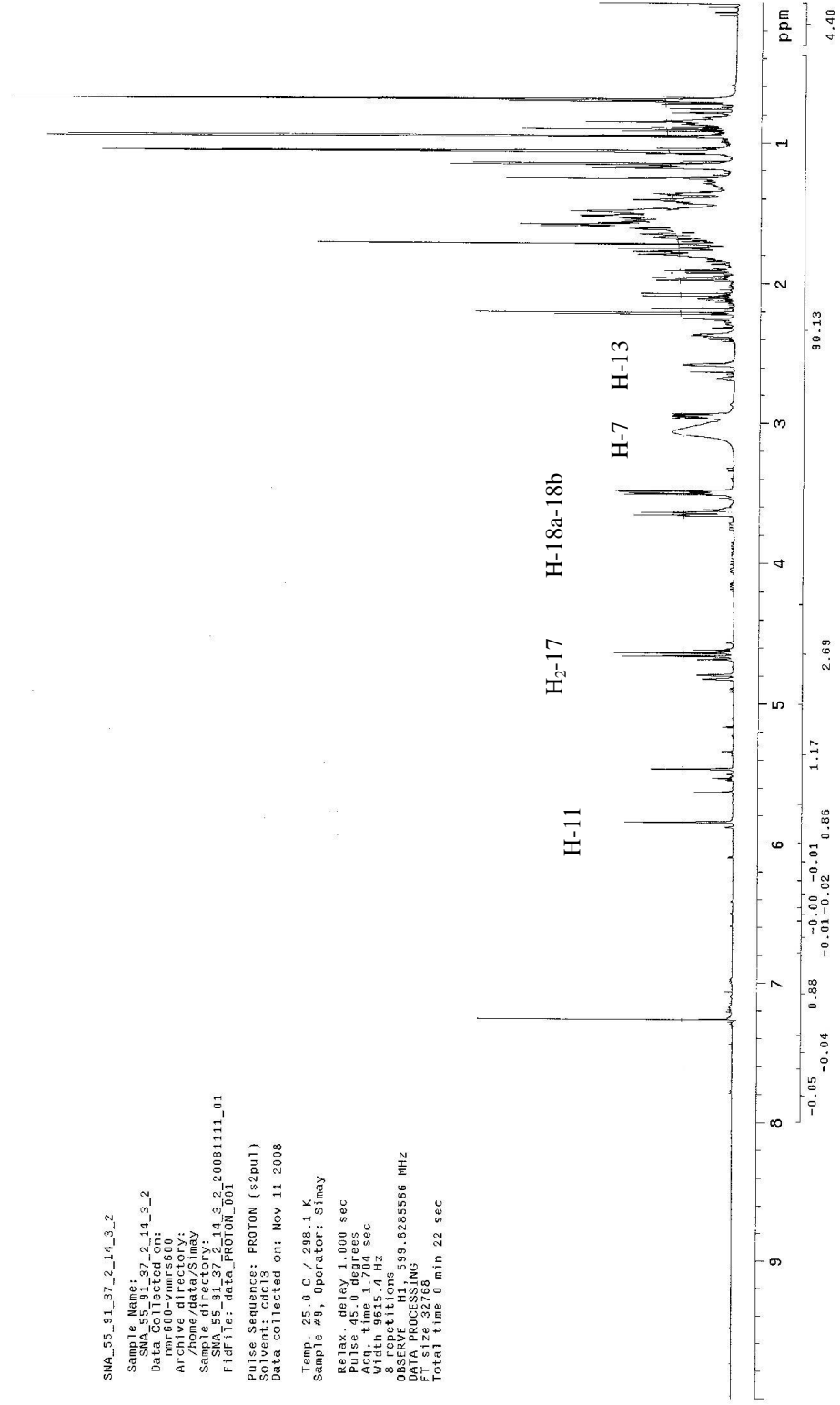
Athalonone bileşiği *S. niveotomentosa* bitkisinin aseton ekstresinden 6 CHCl₃: 4 Etilasetat çözücü sisteminde 2.1 mg olarak izole edilmiştir.

Bileşiğin alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.31) iki metil sinyali δ 0.69 ppm ve δ 1.06 ppm'de singletler halinde gözlendi. Kauren iskeletinin karakteristik H-13 protonu ise δ 2.57 ppm'de dublet olarak gözlendi. δ 2.96 ve 3.49 de izlenen $J=12$ Hz lik dubletler ise H-18 hidroksimetilen grubuna ait AB protonları olarak belirlendi. δ 3.06 ppm de gözlenen triplet ise bir hidroksil grubuna komşu H-7 protonunun varlığını gösterdi. δ 4.82 ppm de gözlenen pikin ise H-17 protonlarına ait olduğu düşünöldü. Bileşikte karbonil grubuna komşu olefinik protonun varlığı δ 5.85 ppm de singlet halinde gözlendi.

Elde edilen spektrumun literatür verileri ile karşılaştırılmasından sonra daha önceki çalışmalardan da elde edilen ve *ent*-7 α -17,18-trihidroksi-9,(11)-en-12-on olarak adlandırılan Athonolon bileşiği olduğu belirlendi [45, 68].

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.85 (1H, s, H-11), 4.82 (2H, s, H₂-17), 3.06 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 3.49 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18a), 2.96 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18b), 2.57 (1H, d, H-13), 1.06 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, s, Me-19)

Me-20 Me-19



Şekil 3.31 Athalonone Bileşinin ¹H NMR Spektrumu

3.2 *Sideritis hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler

Sideritis hololeuca bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ve metanol ekstrelerinden 4 tane bilinen diterpen bileşiği izole edildi. İzole edilen bu bileşiklerin yapıları; Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*) (**1**), Eubol (*ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**6**), 7-asetil sideroxol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran*) (**8**), *ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-16-en* (**9**) olarak belirlendi.

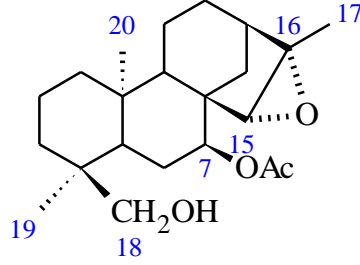
3.2.1 Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*)

Siderol bileşiği *Sideritis hololeuca* bitkisinin aseton ve metanol ekstrelerinden toplam 139.5 mg elde edilmiştir. Bu bileşiğin spektral verileri için sayfa 77'ye bakınız.

3.2.2 Eubol (*ent-7 α -asetil-15 β ,18-dihidroksikaur-16-en*)

Eubol bileşiği *Sideritis hololeuca* bitkisinin metanol ekstresinden toplam 6.4 mg elde edilmiştir. Bu bileşiğin spektral verileri için sayfa 115'e bakınız.

3.2.3 7-asetil sideroxol (*ent*-7 α -asetil-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran) (8)



7-asetil sideroxol bileşiği *Sideritis hololeuca* bitkisinin aseton ve metanol ekstrelerinden 85 CH₂Cl₂: 15 Aseton çözücü sisteminde, toplam 15.3 mg olarak izole edilmiştir.

Bileşiğin¹H-NMR spektrumunda (Şekil.3.32 ve 3.33) üç adet metil sinyali δ 0.63 ve 0.97 ve 1.36'da singlet halinde izlenirken bir asetil metiline karşılık gelen sinyal 1.99 ppm' de izlendi. 4.71 ppm' de izlenen dar triplet bir hidroksilden ziyade bir asetil grubuna komşu bir protona işaret ederek diterpenlerde H-7 α protonunun bölünme şekline uygun olarak izlendiğinden H-7 de bir asetil grubunun yer aldığı düşünüldü. ($J = 2.5$ Hz). δ 2.93 ve 3.26 ppm' de ($J = 12$ Hz) izlenen dubletlerin ise C-18 hidroksimetilen grubuna ait olduğu belirlendi. Molekülde çifte bağa ait herhangi bir proton gözlenmezken 2.91 ppm' de izlenen singlet kauren diterpenlerde C-15 ile C-16 arasındaki bir epoksit mevcudiyetinde H-15 ait karakteristik proton sinyaline işaret etmiştir.

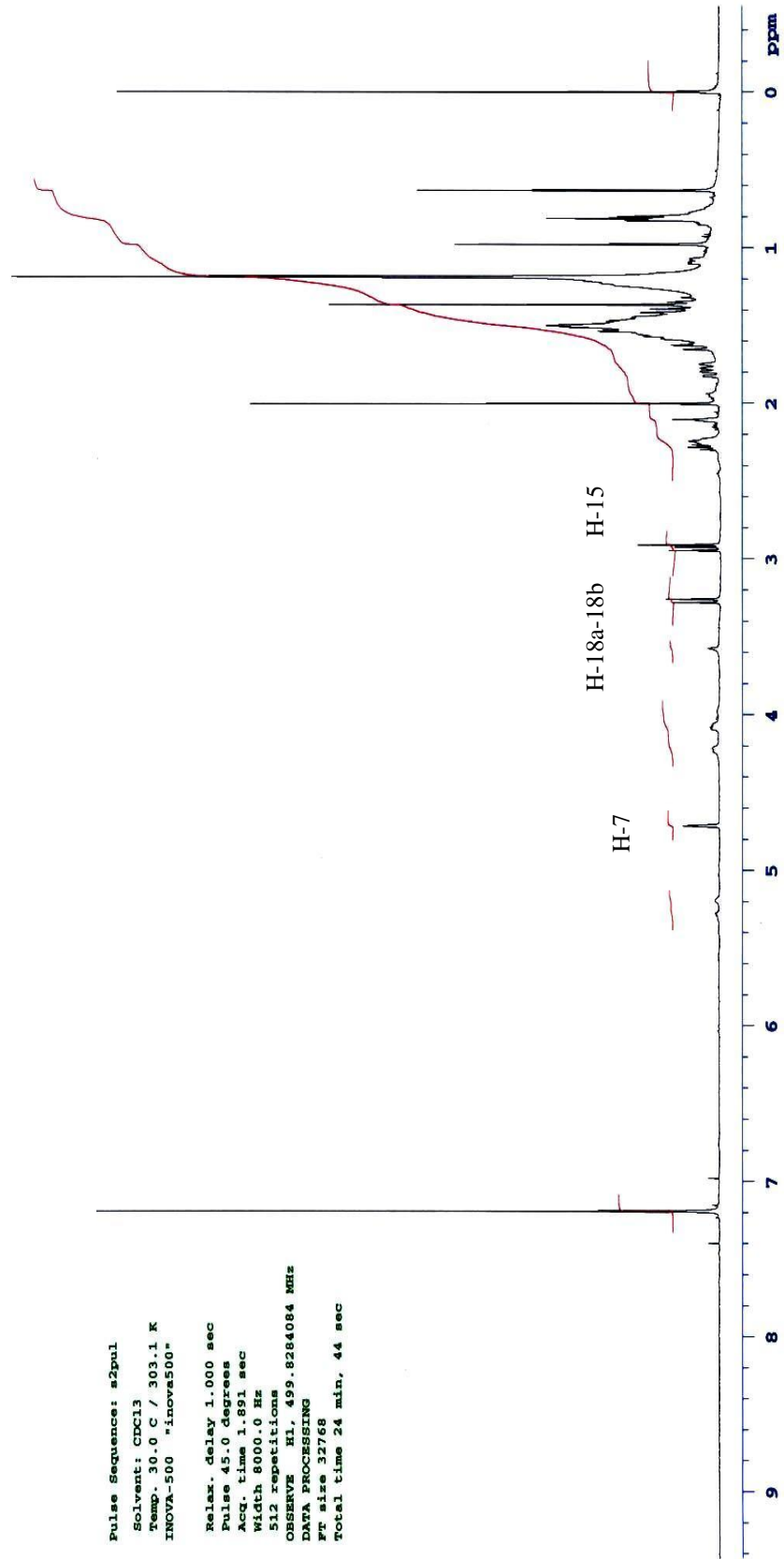
Bileşiğin APT ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 3.34) 4 metil, 8 metilen, 5 metin ve 5 katerner karbon olmak üzere toplam 22 karbon sinyali gözlemlendi. Moleküldeki asetilin bağlı olduğu C-7 karbonuna işaret eden sinyal 75.62 ppm' de gözlenirken, epoksi grubunun metin karbonu (C-15) 63.72 ppm'de, bu grubun katerner karbon sinyali ise 61.70 ppm' de gözlemlendi. Karakteristik C-18 karbonu 71.8 ppm' de gözlemlendi. Metil sinyalleri 17.90, 17.80 ve 17.70 ppm' lerde

gözlenirken asetil metili 21.60 ppm' de gözlemlendi. Asetil karbonili ise 170.50 ppm' de gözlemlendi.

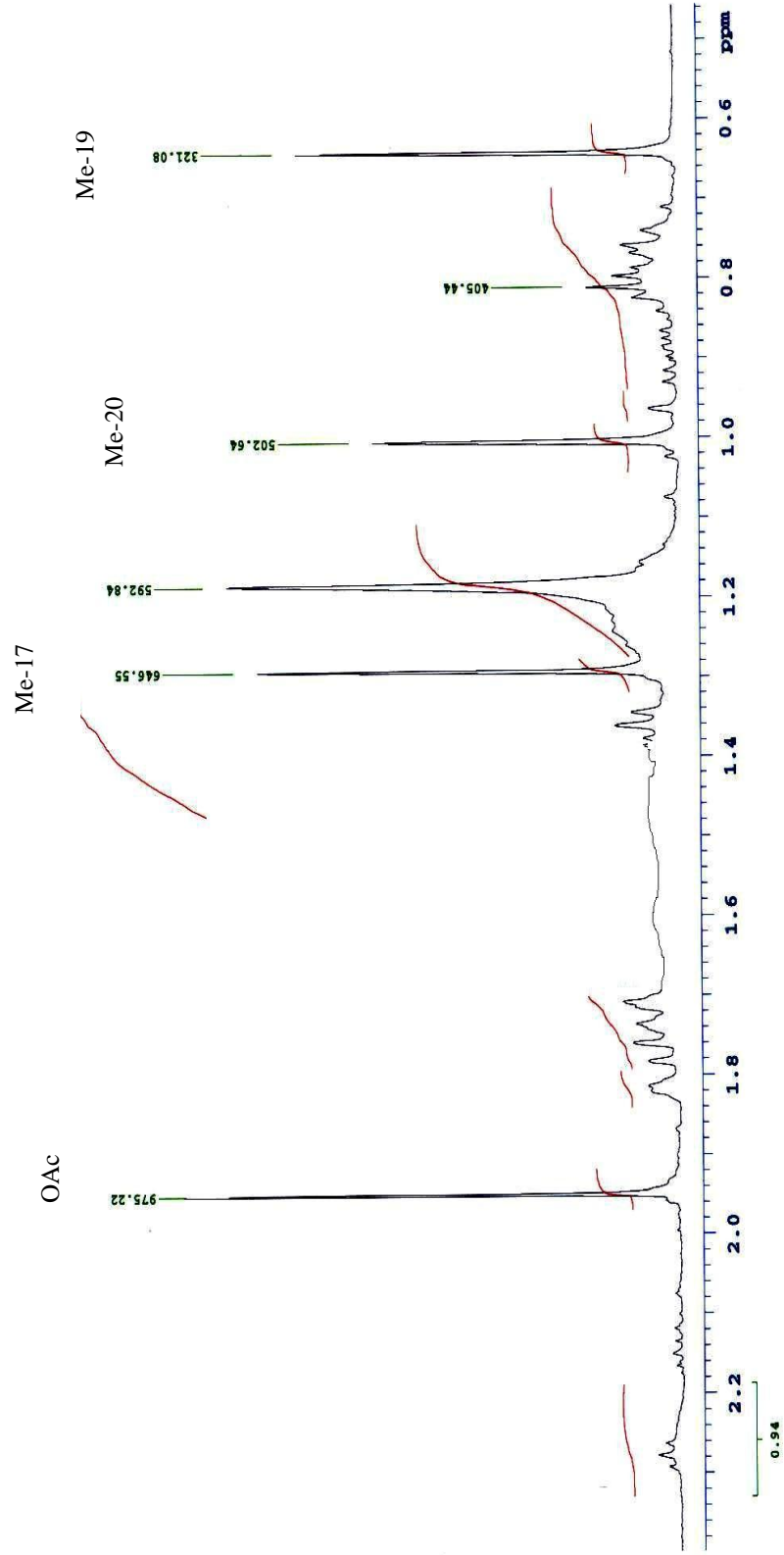
Bileşiğin spektral verileri ve literatür değerleri karşılaştırıldığında yapısının **7-asetil sideroxol** (*ent-7 α -asetil-18-hidroksi-15 β ,16 β -epoksikauran*) olduğu belirlendi [13, 43-44, 47, 50-52, 54, 56, 68, 108-109].

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 4.71 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 3.26 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18a), 2.93 (1H, d, $J=12$ Hz, H-18b), 2.91 (1H, s, H-15), 1.99 (3H, s, OAc), 1.36 (3H, s, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-20), 0.63 (3H, s, Me-19)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.82 MHz, CDCl_3): δ 46.4 (C-1), 18.1 (C-2), 35.8 (C-3), 37.6 (C-4), 46.2 (C-5), 22.0 (C-6), 75.62 (C-7), 54.0 (C-8), 46.2 (C-9), 39.8 (C-10), 18.1 (C-11), 28.0 (C-12), 38.8 (C-13), 39.8 (C-14), 63.72 (C-15), 61.70 (C-16), 17.70 (C-17), 71.80 (C-18), 17.80 (C-19), 17.90 (C-20), 21.60 (O-COCH₃), 170.50 (O-COCH₃)



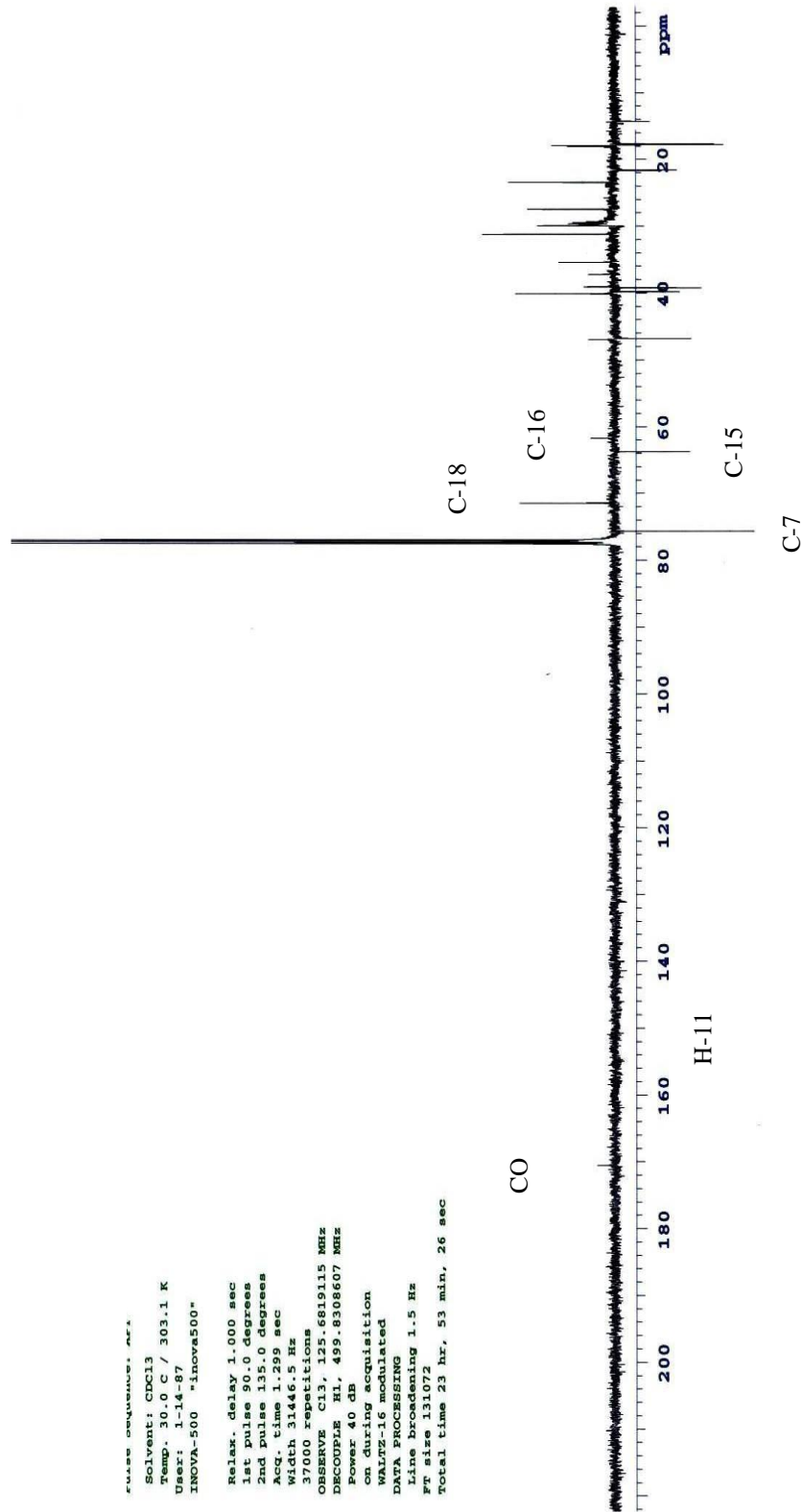
Şekil 3.32 7-asetil sideroxol Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



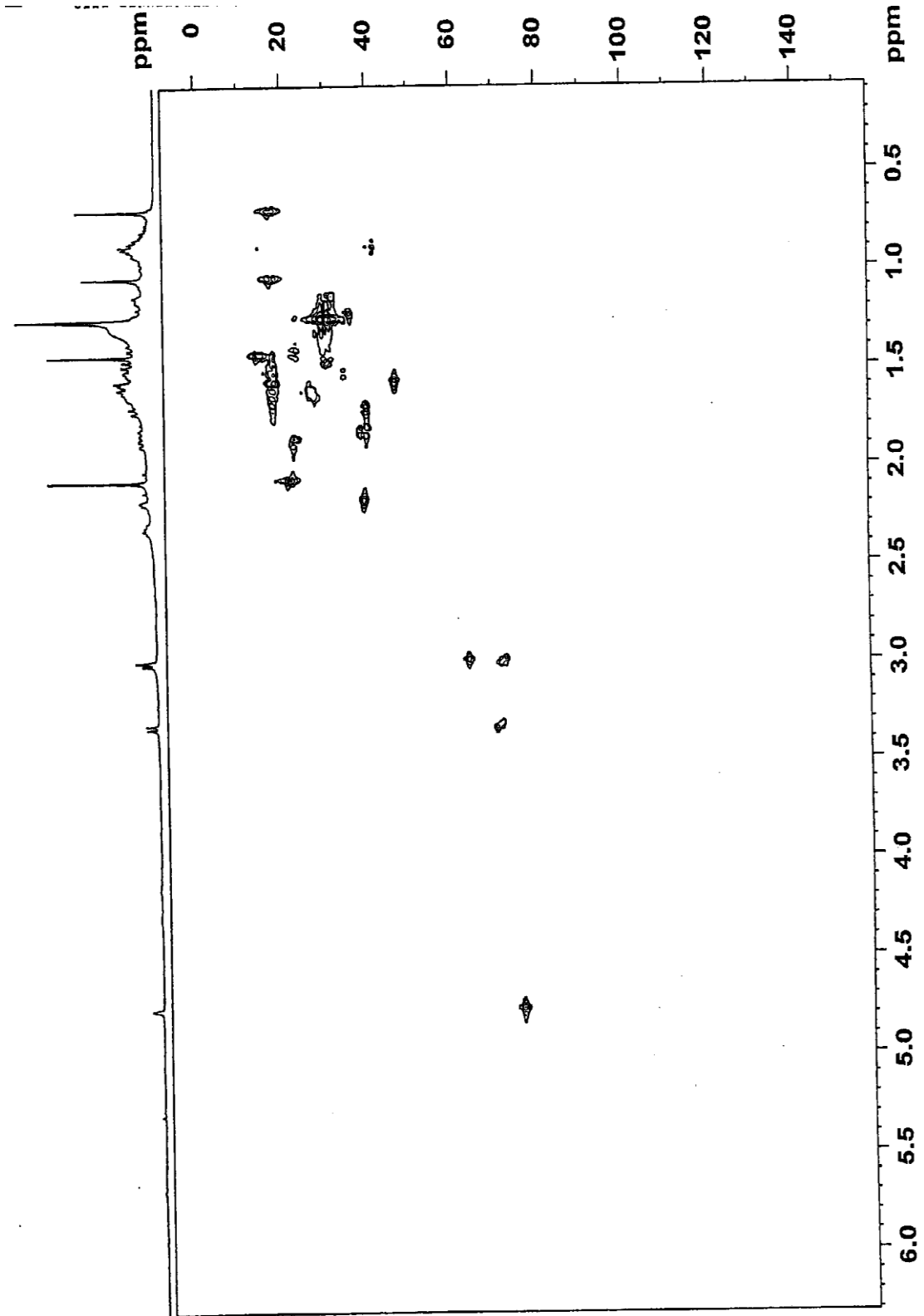
Şekil 3.33 7-asetil sideroxol Bileşiğinin Metil Kısmı ¹H NMR Spektrumu

Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
INOVA-500 "inova500"

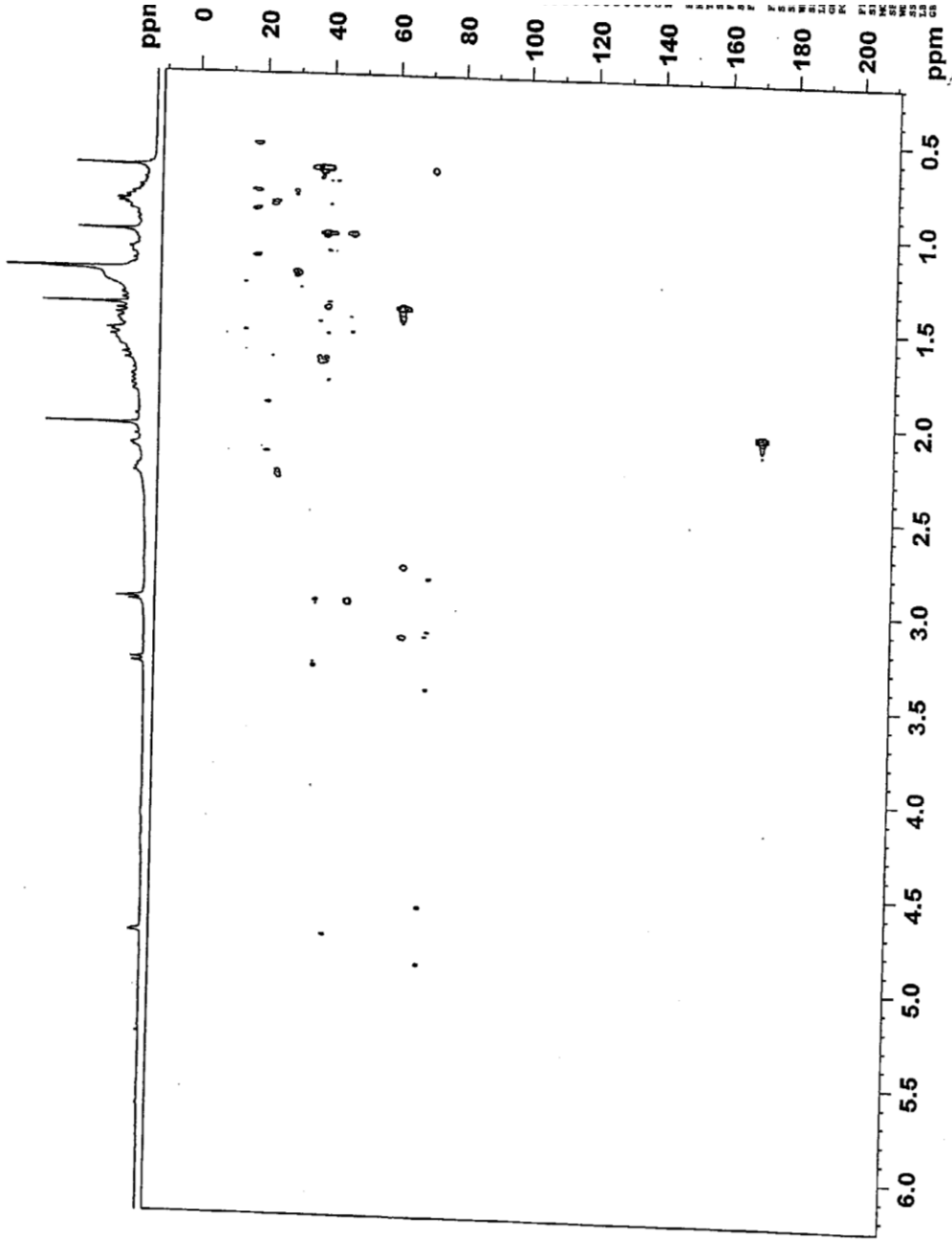
Relax. delay 1.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 135.0 degrees
Acq. time 1.299 sec
Width 31446.5 Hz
37000 repetitions
OBSERVE C13, 125.6819115 MHz
DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz
Power 40 dB
on during acquisition
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 131072
Total time 23 hr, 53 min, 26 sec



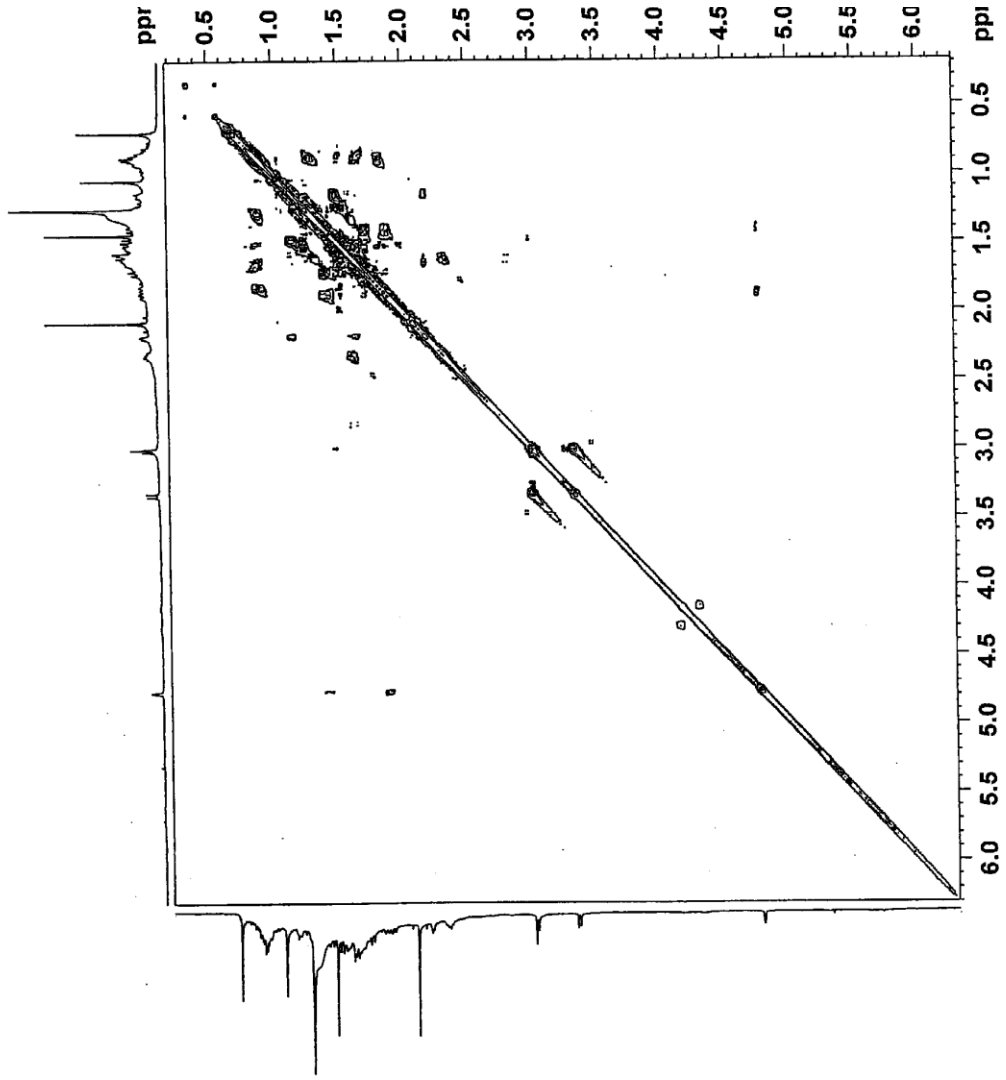
Şekil 3.34 7-asetil sideroxol Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 3.35 7-asetil sideroxol Bileşiğinin HMQC Spektrumu

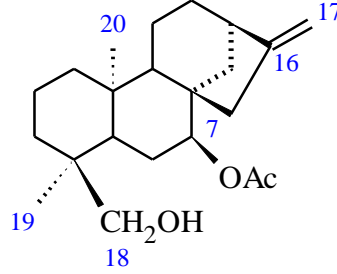


Şekil 3.36 7-asetil sideroxol Bileşiğinin HMBC Spektrumu



Şekil 3.37 7-asetil sideroxol Bileşiğinin COSY Spektrumu

3.2.4 *Ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-16-en* (9)



Bitkinin metanol ekstresinden 94 CH₂Cl₂:6 Aseton çözücü sisteminde, 5 mg izole edilen bileşiğin alınan ¹H NMR spektrumunda (Şekil 3.38) metil sinyalleri δ 0.69 ve 1.11 ppm'de gözlenirken molekülde bulunan asetil metiline ait pik δ 2.08 ppm'de gözlemlendi. δ 2.93 ve 3.34 ppm'de ($J = 12$ Hz) izlenen dubletlerin ise C-18 hidroksimetilen grubuna ait olduğu belirlendi. δ 4.96 ppm'de asetile komşu H-7 protonu izlendi. Ekzosiklik çifte bağ protonları δ 5.23-5.07 ppm'de genişlemiş singletler olarak gözlemlendi.

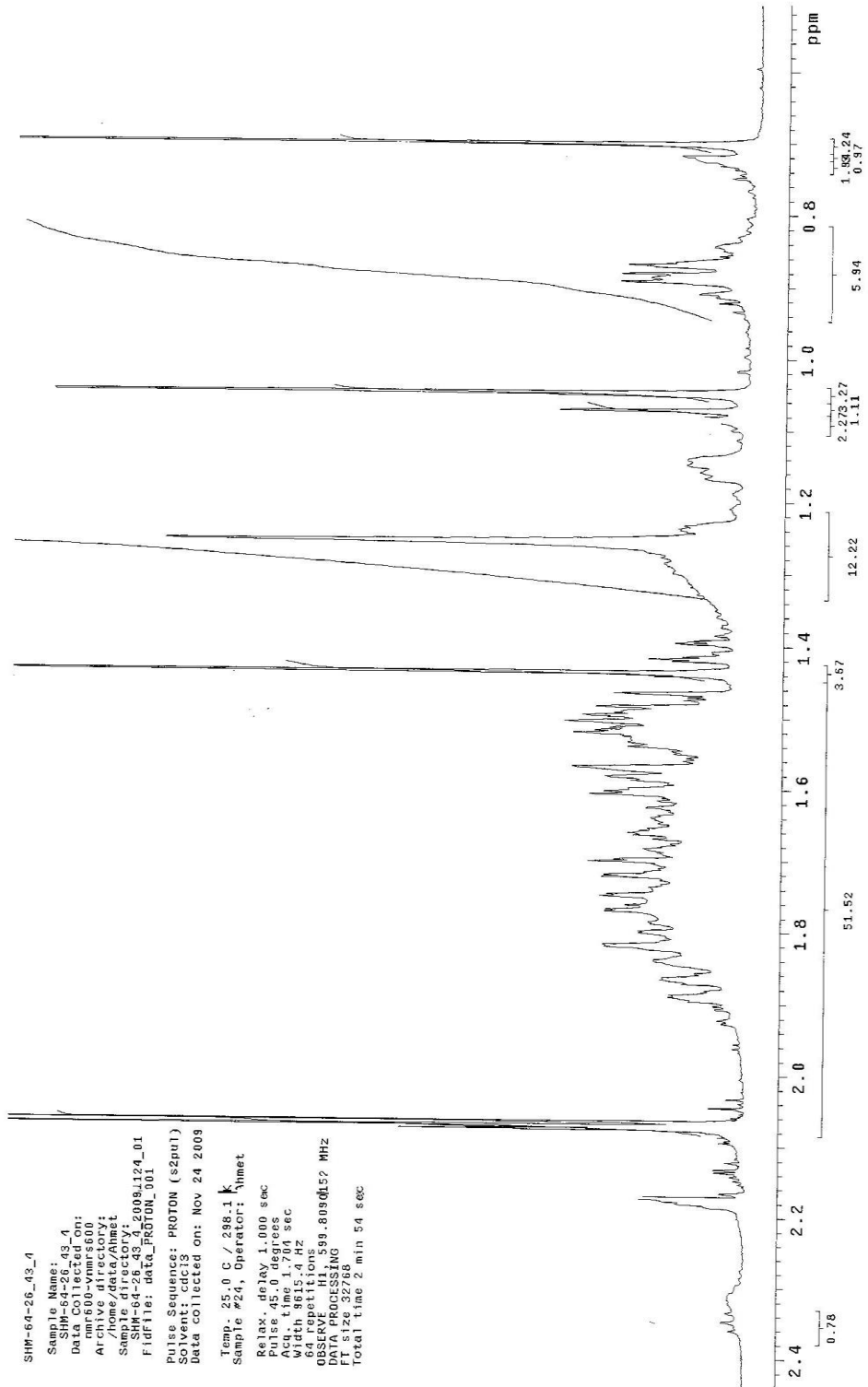
Bu bilgiler ışığında bu molekülün ilk olarak Gonzalez ve arkadaşları tarafından [85], daha sonra *Sideritis argryea*'dan Topçu ve arkadaşları [46] tarafından izole edilen ***ent-7 α -asetil-18-hidroksi kaur-16-en*** olduğu belirlendi.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.23-5.07 (2H, br s, H₂-17), 4.96 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7), 2.93 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18b), 3.34 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18a), 2.80 (1H, m, H-13), 2.08 (3H, s, OAc), 1.11 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, s, Me-19)

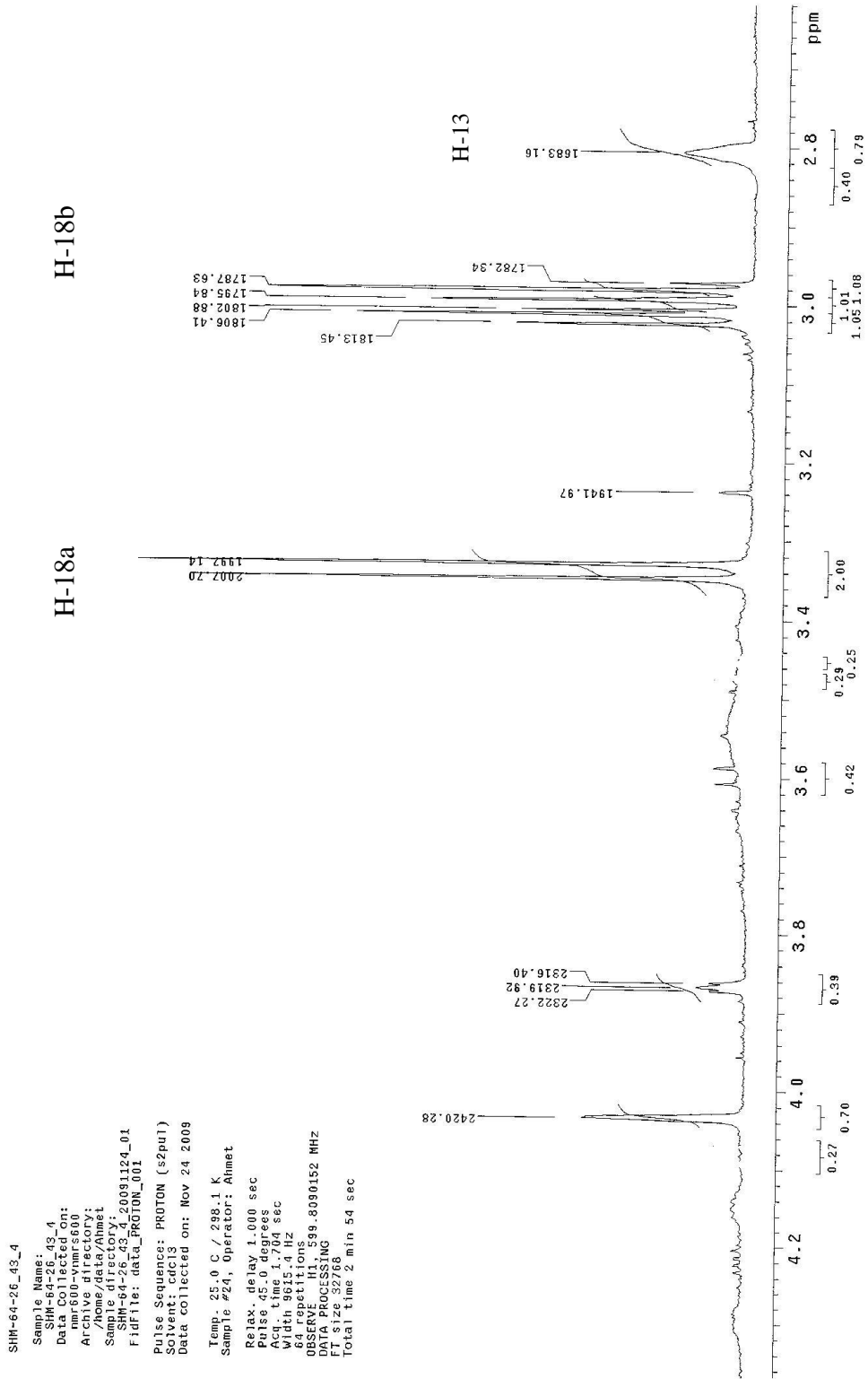
Me-19

Me-20

OAC



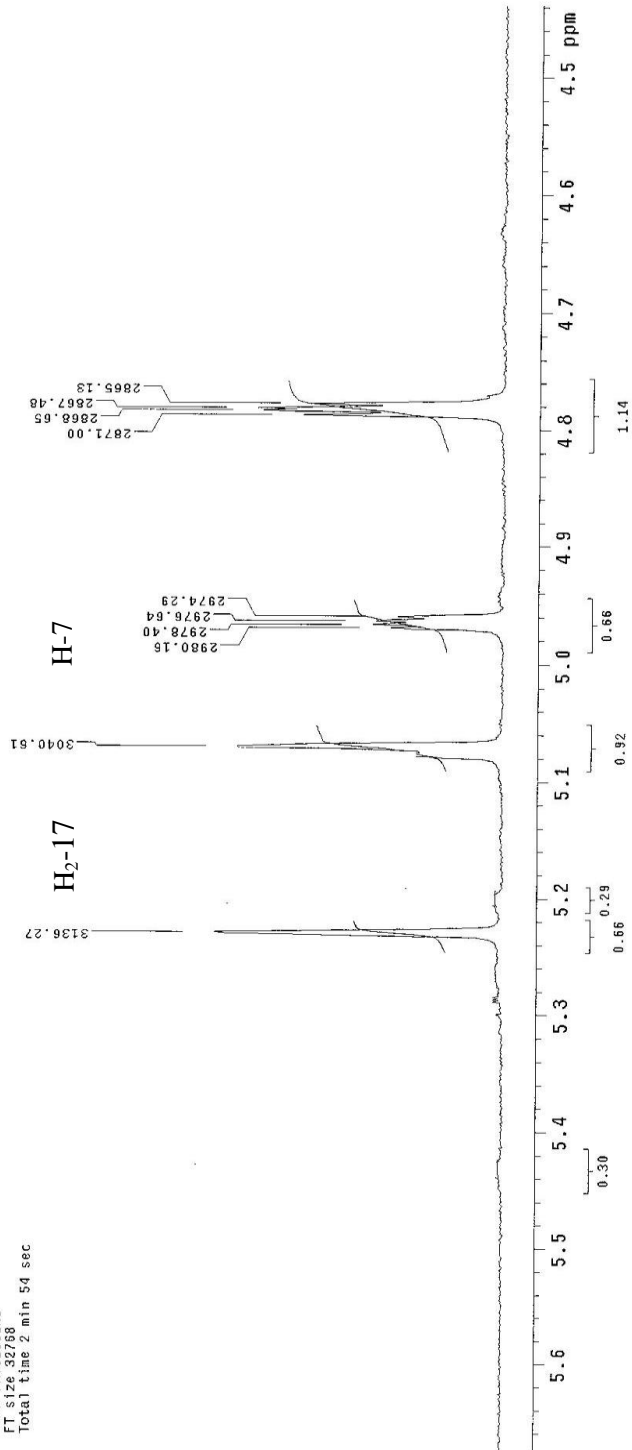
Şekil 3.38 7-asetil-18-hidroksikaur-16-en Bileşiğinin Metil Bölgesi ¹H NMR Spektrumu



Şekil 3.39 *Ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-16-en* Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

SHH-64-26_43_4
 Sample Name:
 SHH-64-26_43_4
 Data Collected on:
 mmr600-vmr600
 Archive directory:
 /home/jdata/ahmet
 Sample Name:
 SHH-64-26_43_4_20091124_01
 Filefile: data_PROTON_001
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Nov 24 2009

Temp. 25.0 C / 288.1 K
 Sample #24, Operator: Ahmet
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.704 sec
 Width 8615.4 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE RL: 599.8090152 MHz
 DATA PROCESSING
 File: 20091124_01
 Total time 2 min 54 sec



Şekil 3.40 Ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-16-en Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

3.3 *Sideritis brevidens* P.H. Davis Bitkisinden Elde Edilen Bileşikler

Sideritis brevidens P.H. Davis bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ve metanol ekstrelerinden bilinen 4 diterpen bileşiği izole edilip yapıları Siderol (*ent-7 α -asetil-18-hidroksikaur-15-en*) (**1**), 7-epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**3**), Sidol (*ent-3 β -asetil-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*) (**4**), Linearol (*ent-3 β -7 α -dihidroksi-18-asetilkaur-16-en*) (**10**) olarak belirlendi.

3.3.1 Siderol (*ent-7 α -asetil, 18-hidroksikaur-15-en*)

Sideritis brevidens bitkisinin aseton ve metanol ekstrelerinden 9 CH₂Cl₂: 1 Aseton çözücü sisteminde toplam 24.3 mg izole edilen Siderol bileşiğinin spektral verileri için sayfa 77'ye bakınız.

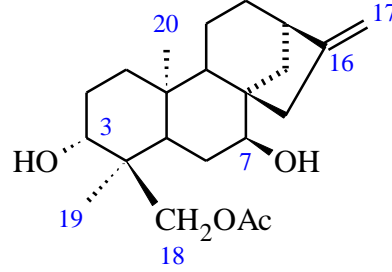
3.3.2 7-epicandicandiol (*ent-7 α ,18-dihidroksikaur-16-en*)

Sideritis brevidens bitkisinin aseton ekstresinden 9 CH₂Cl₂: 1 Aseton çözücü sisteminde toplam 2.7 mg izole edilen 7-epicandicandiol bileşiğinin spektral verileri için sayfa 97'ye bakınız.

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

Sideritis brevidens bitkisinin aseton ekstresinden 83 CH₂Cl₂:17 Aseton çözücü sisteminde toplam 7.5 mg izole edilen Sidol bileşiğinin spektral verileri için sayfa 102'ye bakınız.

3.3.4 Linearol (*ent*-3 β -7 α -dihidroksi-18-asetilkaur-16-en) (10)



Linearol bileşiği beyaz iğne kristaller Şeklinde 690 mg olarak 83 CH₂Cl₂: 17 Aseton cözücü sisteminde izole edildi.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 3.41 ve 3.42) iki metil sinyali δ 0.76 ve 1.06 ppm'de singlet olarak gözlenirken asetil grubunun metil sinyali δ 2.09 ppm'de yine singlet olarak gözlendi. δ 2.68 ppm'deki multipler pik H-13 protonuna işaret ederken, δ 4.79 ve 4.82 de genişlemiş singletler halinde gözlenen olenifinik proton çifti molekülde ekzosiklik bir çift bağ olduğuna işaret etmiştir. Ayrıca oksijene komşu bir metilen protonlarının varlığı δ 4.00 ve 4.04 $J=11.5$ Hz'lik AB sistemi ile belirlenmiştir. δ 3.53 ppm'de dubletin dubleti ve δ 3.61 ppm'de triplet ($J=2.5$ Hz) olarak izlenen protonların oksijene komşu olduğu düşünöldü. Yapılan literatür incelemelerinde δ 3.53 ppm'deki sinyalin H-3 β 'ya, δ 3.61 ppm'deki sinyalin ise H-7 α 'ya ait olduğu karar verildi.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ 11.91 ve 17.93 ppm'de metil karbonları gözlenirken asetile bağlı metil karbonu δ 21.15 ppm, asetil karbonil karbonu ise δ 171.82 ppm'de gözlendi. δ 76.84 ve 72.21 ppm'deki sinyaller hidroksil taşıyan bir metin karbonlarına işaret ederken asetil grubunun metilen karbonu ise δ 66.00 ppm'de gözlendi. Ekzosiklik metilen karbonu δ 103.55, bunun katerner karbonu ise δ 154.95 de izlendi.

Alınan EI (Electron Impact) kütle spektrumunda $C_{22}H_{34}O_4$ kapalı formülüne sahip olduğu m/z 362.2 molekül ağırlığı piki ile ispatlanmıştır. Molekülden bir mol su çıkışı m/z 342.2, ikinci mol su çıkışı ise m/z 326.2, ve moleküler pikten asetat grubunun kopması m/z 302.2 piki ile izlendi.

Tüm bu spektral veriler ışığında bileşiğin daha önce birçok Sideritis türünde izole edilen **Linearol (*ent*-3 β -7 α -dihidroksi-18-asetilkaur-16-en)** olduğuna karar verildi [10, 13, 36, 38, 41-47, 50-52, 54, 106-109].

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 4.82-4.78 (2H, br s, H₂-17), 4.04 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18a), 4.00 (1H, d, $J=11.5$ Hz, H-18b), 3.61 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-7 α), 3.53 (1H, dd, $J=7.5$ Hz ve 9 Hz, H-3 β) 2.68 (1H, m, H-13), 2.09 (3H, s, O-COCH₃), 1.06 (3H, s, Me-20), 0.76 (3H, s, Me-19)

^{13}C -NMR (150.82 MHz, $CDCl_3$): δ 38.01 (C-1), 27.68 (C-2), 72.21 (C-3), 38.81 (C-4), 38.01 (C-5), 27.68 (C-6), 76.84 (C-7), 48.21 (C-8), 50.11 (C-9), 37.90 (C-10), 13.92 (C-11), 32.90 (C-12), 44.11 (C-13), 42.01 (C-14), 44.05 (C-15), 154.95 (C-16), 103.55 (C-17), 66.0 (C-18), 11.91 (C-19), 17.93 (C-20), 21.15 (O-COCH₃), 171.82 (O-COCH₃)

EIMS (rel.int.) m/z : 362.2 [M]⁺ (12) ($C_{22}H_{34}O_4$), 344.2 [M-H₂O]⁺ (43), 326.2 [M-2H₂O]⁺ (98), 302.2 [M-OAc]⁺ (36), 284.2 [M-60-H₂O]⁺ (55), 272.2 (100), 253.2 (67), 241.1 (30), 233.1 (56), 227.1 (47), 213.1 (33), 199.1 (52), 185.1 (51), 157.1 (44), 145.1 (50), 131.0 (46), 119.1 (52), 105.0 (57), 91.0 (58), 79.0 (56), 67.1 (36)

S_PA_4_56-24

Sample Name:

Data Collected on:

nmr500-vnmr500

Archive directory:

Sample directory:

Fidfile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)

Solvent: CDCl3

Data collected on: Apr 20 2010

Temp: 25.0 C / 298.1 K

Operator: Chempack

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.704 sec

Time 12.000 sec

32 Fepositions

OBSERVE H1, 598.7972870 MHz

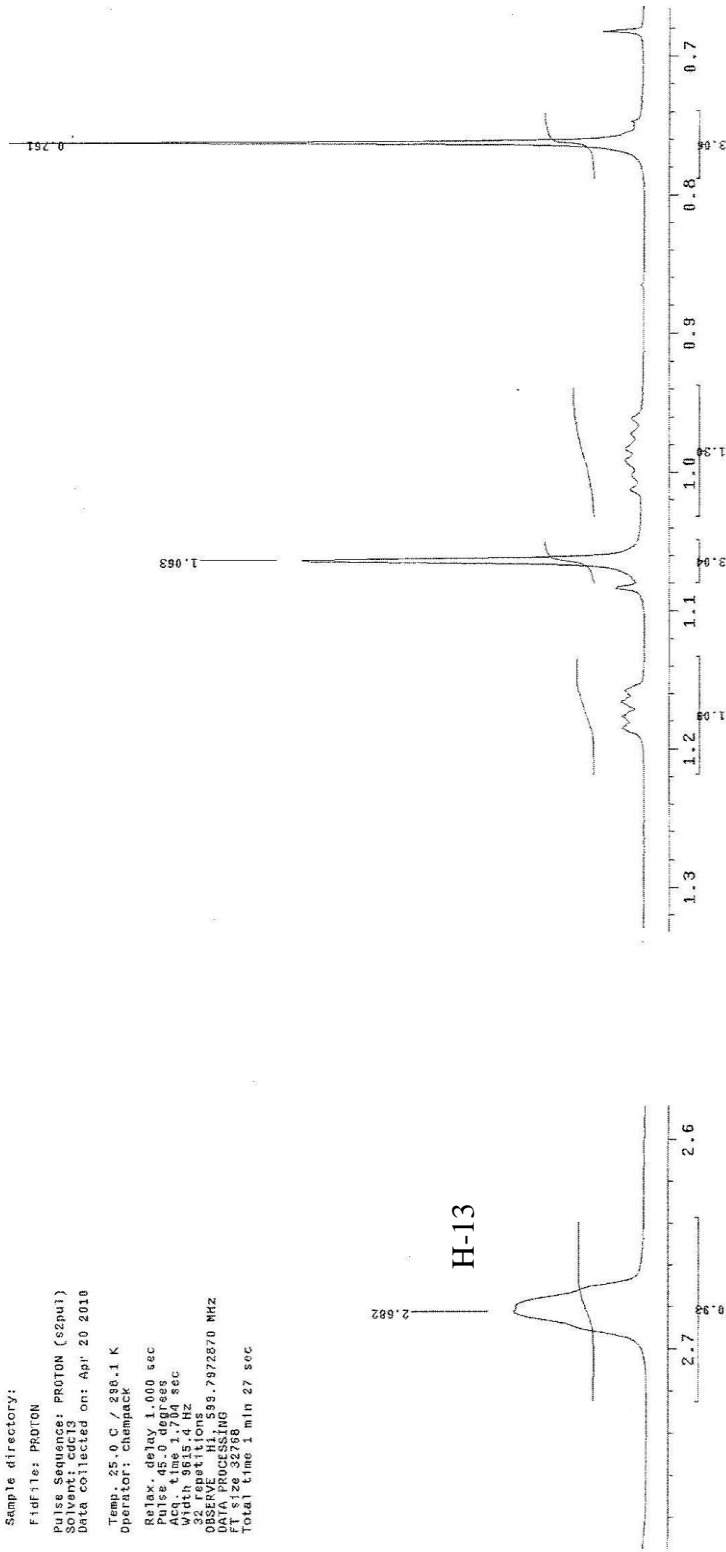
DATA PROCESSING

Time 12.000 sec

Total time 1 min 27 sec

Me-20

Me-19



Şekil 3.41 Linearol Bileşiğini ¹H NMR Spektrumu

S_BA_4_56-24

Sample Name:

Data Collected on:

nmr600-vmr600

Archive directory:

Sample directory:

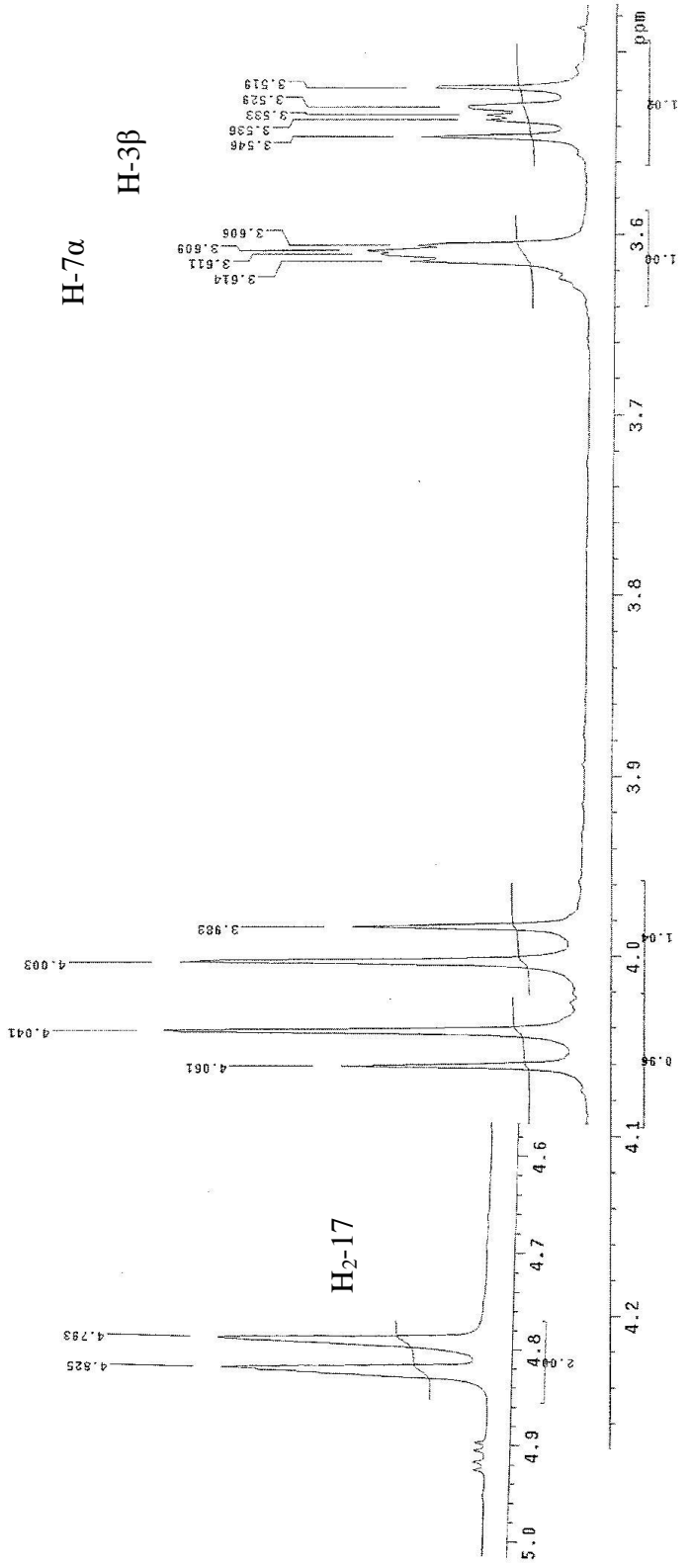
Filefile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (szpul)

Start Date:

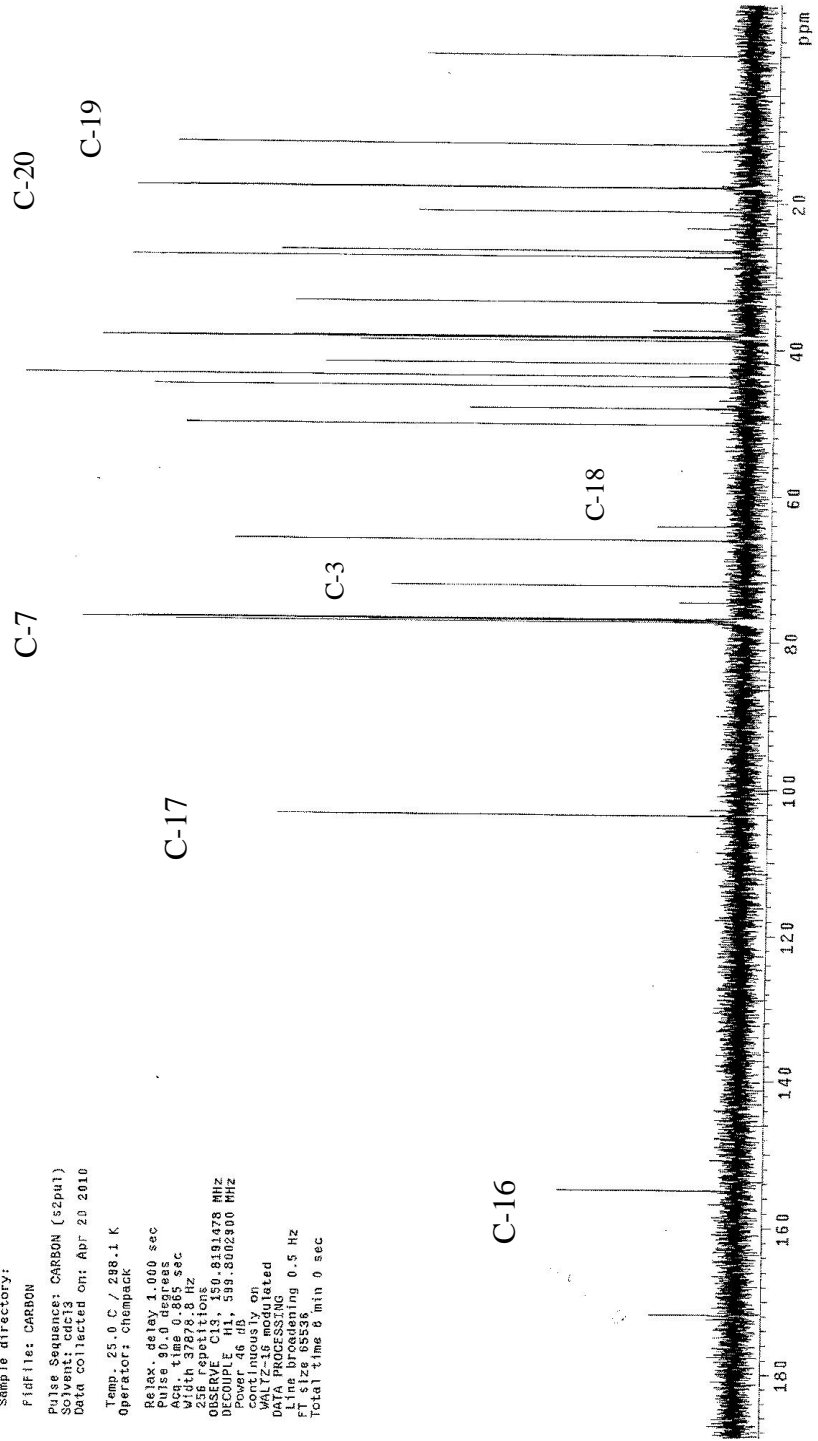
Data collected on: Apr 20 2010

H-18a H-18b

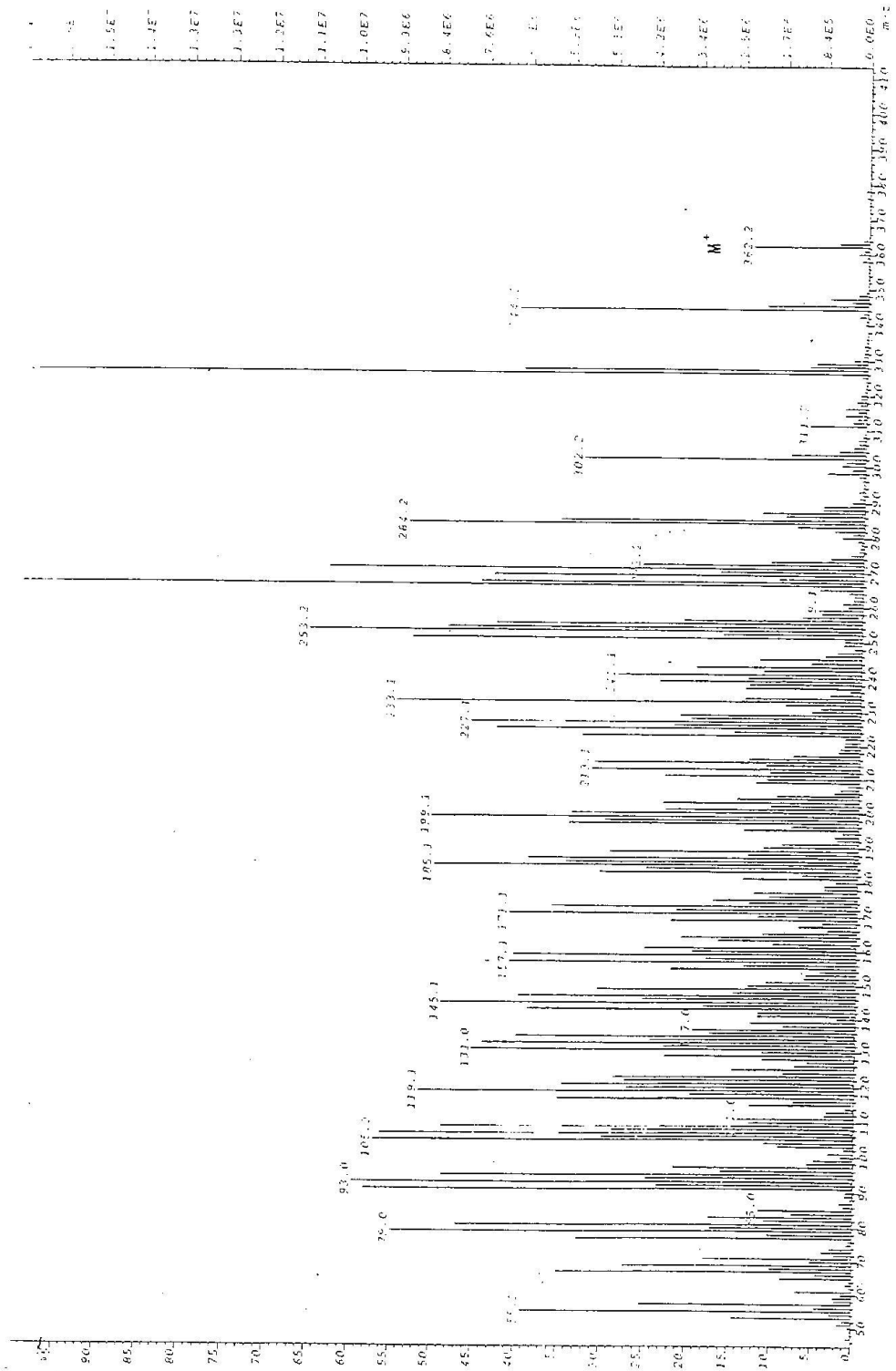


Şekil 3.42 Linearol Bileşiğini ¹H NMR Spektrumu

S_0A_4_56_24_1linear01
 Sample Name:
 Data Collected on: mrr000-vnmr3600
 Archive directory:
 Sample directory:
 Filefile: CARBON
 Pulse Sequence: CARBON (s2pvt)
 Solvent: cdcl3
 Data collected on: Apr 20 2010
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Operator: chempack
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.865 sec
 Width 37678.8 Hz
 Spectrometer: spect
 OBSERVE C13, 50.8191478 MHz
 DECOUPLE H1, 599.8402900 MHz
 Power 46 dB
 continuously on
 was not gated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 0 min 0 sec



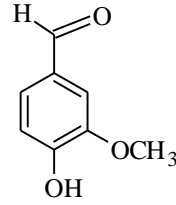
Şekil 3.43 Linearol Bileşiğini ¹³C NMR Spektrumu



3.4 Diğer Bileşikler

Sideritis hololeuca bitkisinin aseton ekstresinden daha önce hiçbir *Sideritis* türünden izole edilmeyen Vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit) molekülü elde edilmiştir.

Vanilin, ilk olarak 1858 yılında Nicolas- Theodore Goblev tarafından vanilya ekstresinin kuruluğa kadar evapore edilmesi ve kalan ekstraktın sıcak sudan kristallendirilmesi ile elde edilmiş olup erime noktası 82 °C'dir. Vanilya bitkisinin (*Vanilla planifolia*) yeşil tohum kesesinde glikozid şeklinde bulunan hoş kokulu bir maddedir [138]. Literatür incelendiğinde daha önce *Sideritis* türlerinden izole edilmeyen bu bileşik ilk defa *S. hololeuca* bitkisinden beyaz kristaller halinde 10 mg izole edilmiş olup, Şekil 3.45'de ¹H-NMR, Şekil 3.46'da ¹³C-NMR spektrumları verilmiştir



Vanilin

SHA_74_13_4

Sample Name:

SHA_74_13_4

Data Collected on:

nmr600-vnmrs600

Archive directory:

/home/data/Ahmet

Sample directory:

SHA_74_13_4_20090227_01

FidFile: data_PROTON_001

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: cdcl3

Data collected on: Feb 27 2009

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Sample #1, Operator: Ahmet

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.704 sec

Width 9615.4 Hz

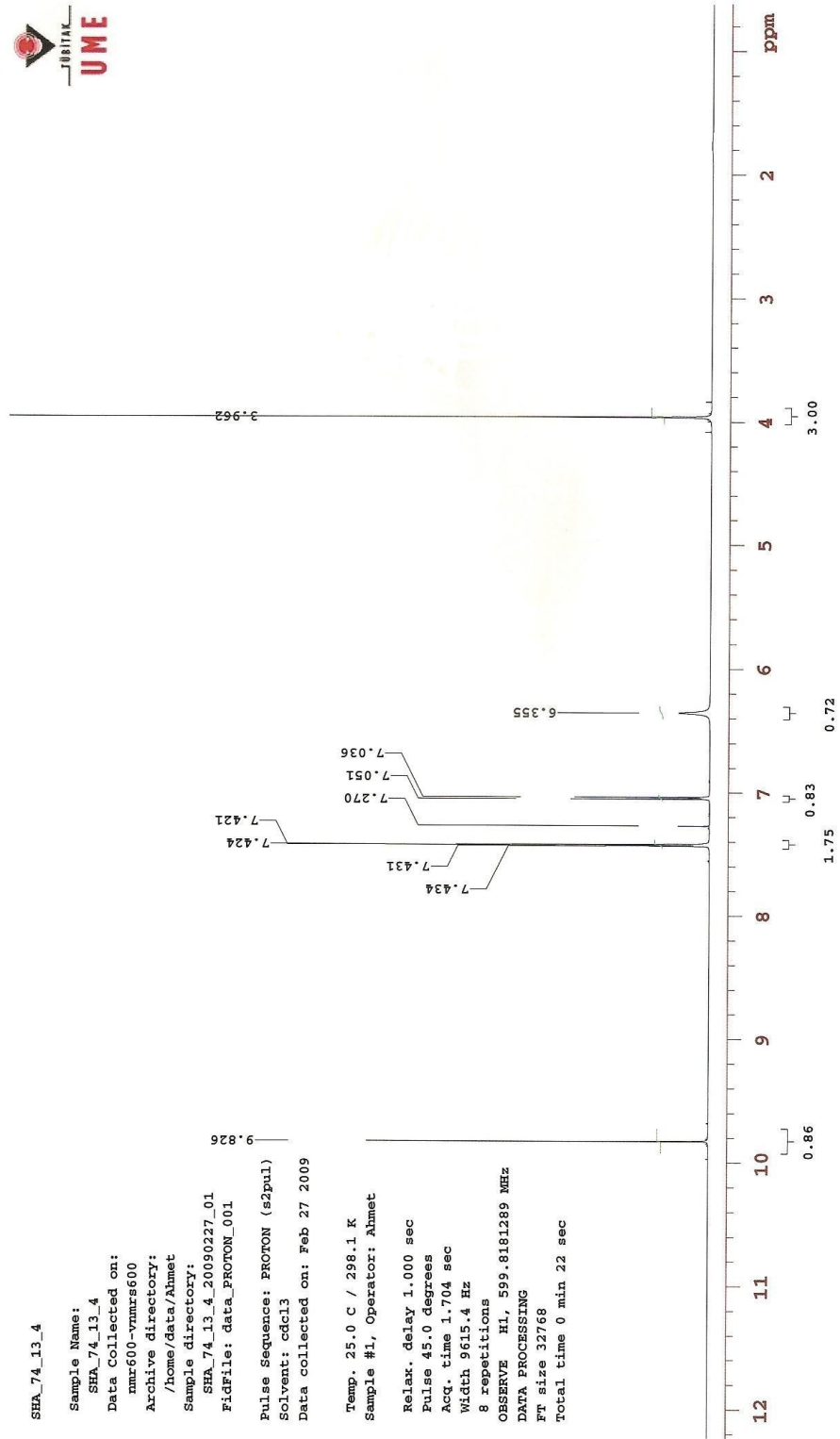
8 repetitions

OBSERVE H1, 599.8181289 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min 22 sec



Şekil 3.45 Vanilin Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

SHA_74_13_4

Sample Name:

SHA_74_13_4

Data Collected on:

mmr600-vmmr600

Archive directory:

/home/data/Almet

Sample directory:

SHA_74_13_4_20090227_02

Fidfile: data_CARBON_001

0

Pulse Sequence: CARBON (s2p1)

Solvent: cdcl3

Data collected on: Feb 27 2009

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Sample #1, Operator: Almet

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.865 sec

Width 37878.8 Hz

2000 repetitions

OBSERVE C13, 150.8243850 MHz

DECOUPLE H1, 599.8211360 MHz

Power 46 dB

continuously on

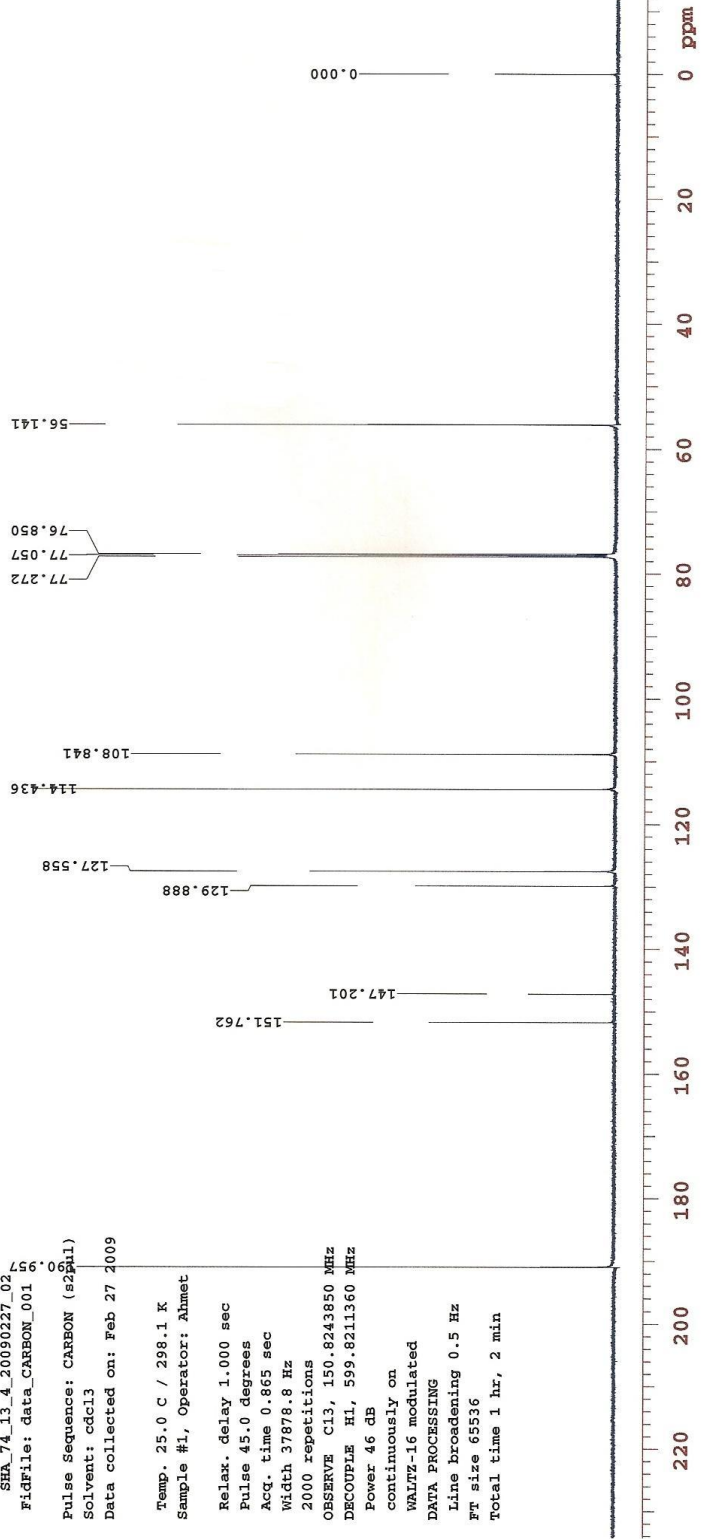
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

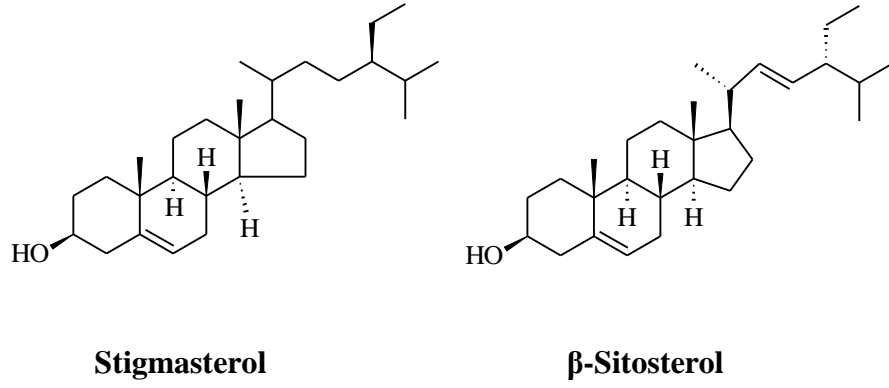
FT size 65536

Total time 1 hr, 2 min



Şekil 3.46 Vanilin Bileşiminin ¹³C NMR Spektrumu

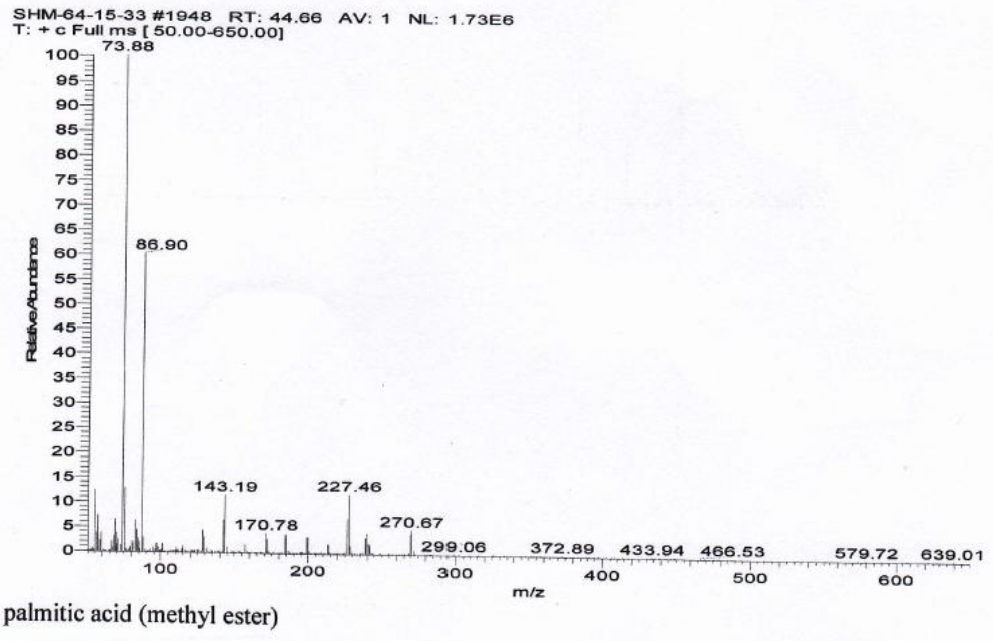
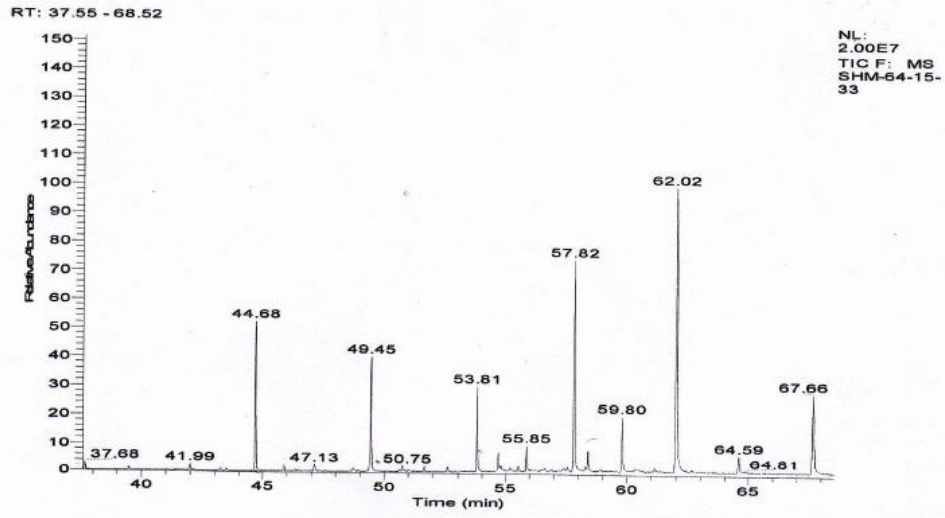
Ayrıca çalışılan her üç bitkide steroid yapısına sahip olan Stigmasterol ve β -Sitosterol elde edilmiş olup yapıları Şekil 3.47’de verilmiştir.



Şekil 3.47 Stigmasterol ve β -Sitosterol’ün Yapıları

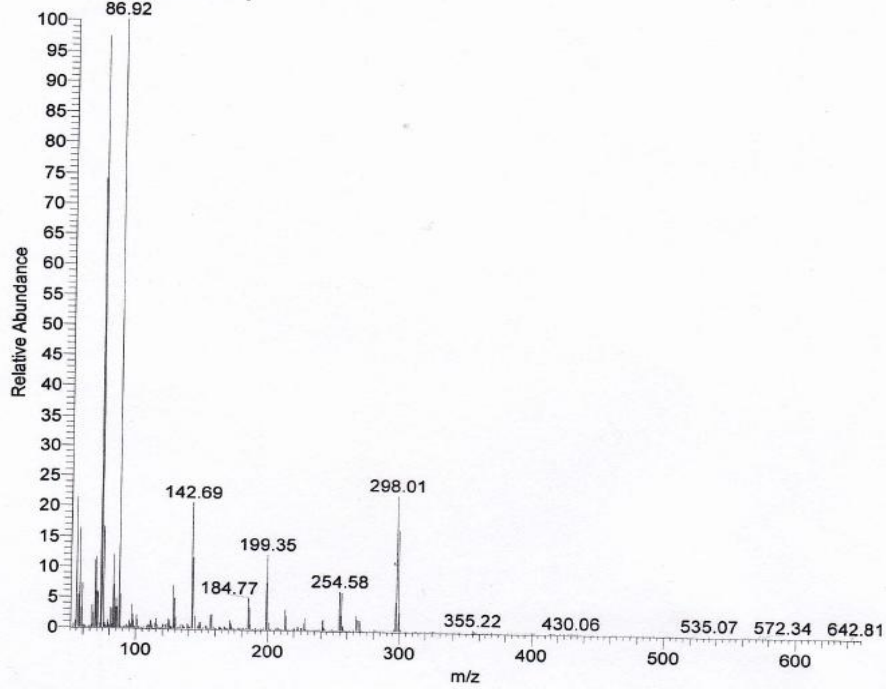
3.5 Yağ asitleri

Sideritis hololeuca Boiss. & Heldr. Apud Bentham bitkisi yağ asidi bileşenleri açısından incelenmiştir. Elde edilen yağ asitlerinin kütle spektrumları Şekil 3.48 – 3.52 arasında verilmiştir.



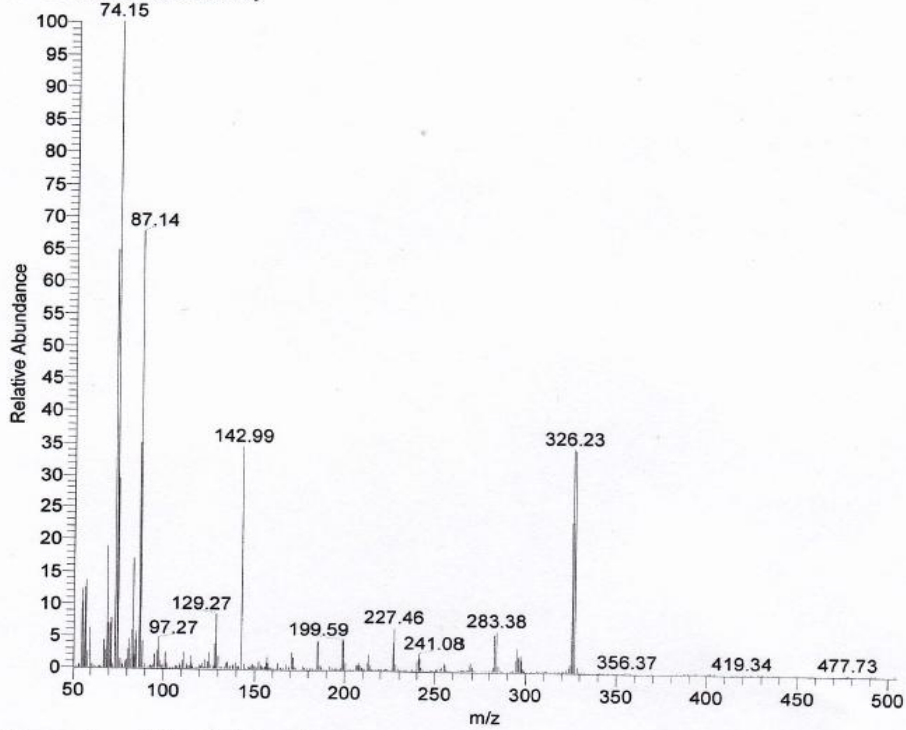
Şekil 3.48 Palmitik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu

SHM-64-15-33 #2182 RT: 49.43 AV: 1 NL: 1.03E6
T: + c Full ms [50.00-650.00]



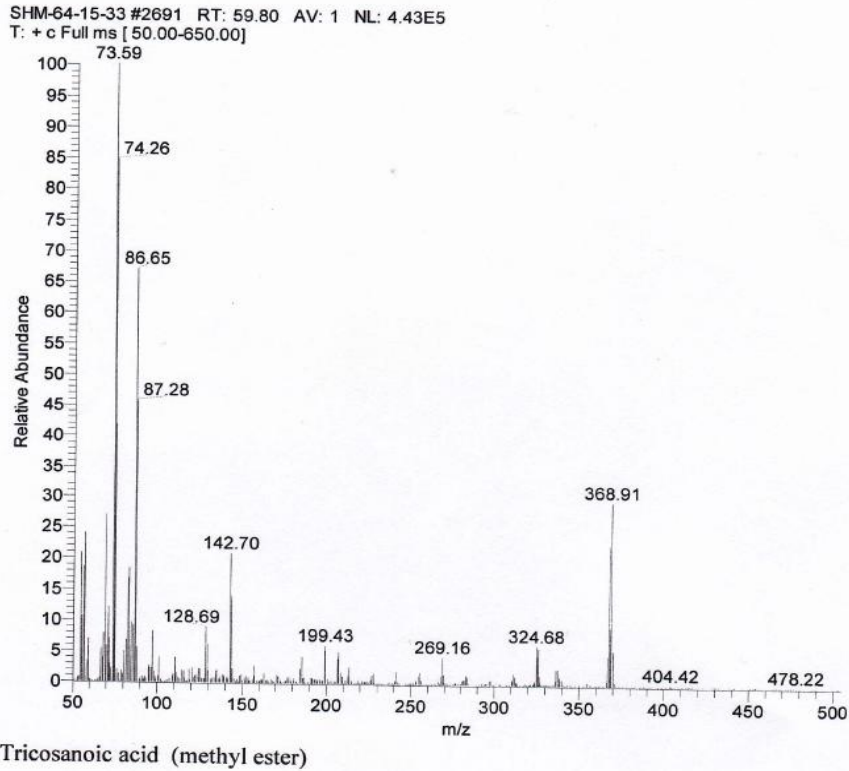
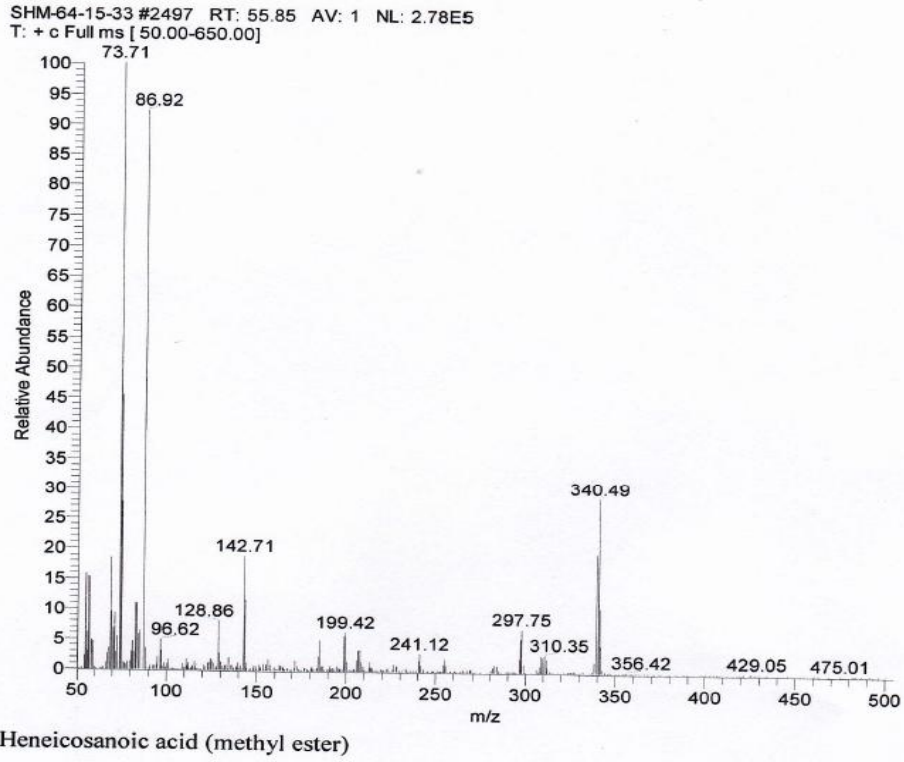
stearic acid (methyl ester)

SHM-64-15-33 #2396 RT: 53.79 AV: 1 NL: 5.43E5
T: + c Full ms [50.00-650.00]

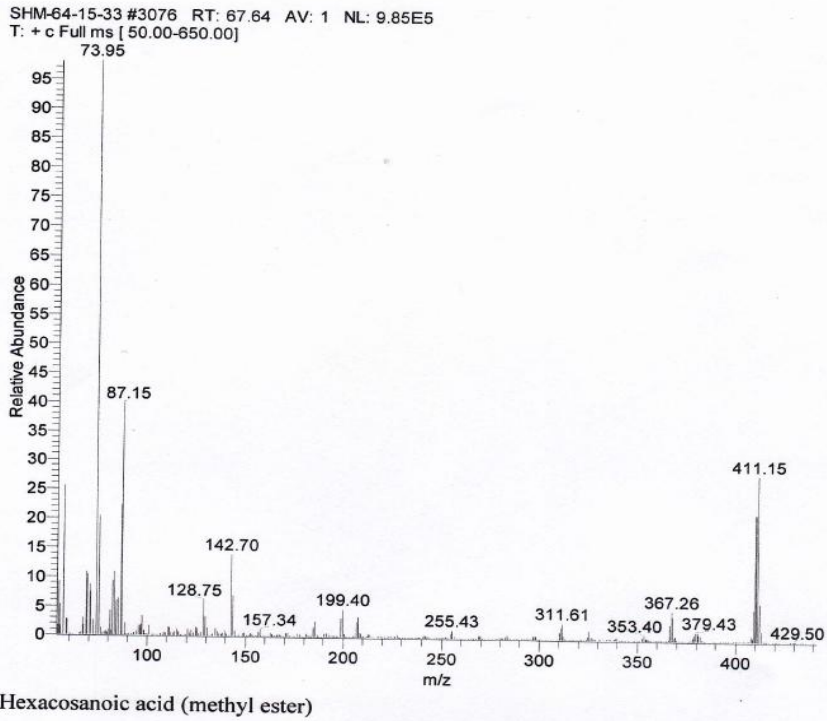
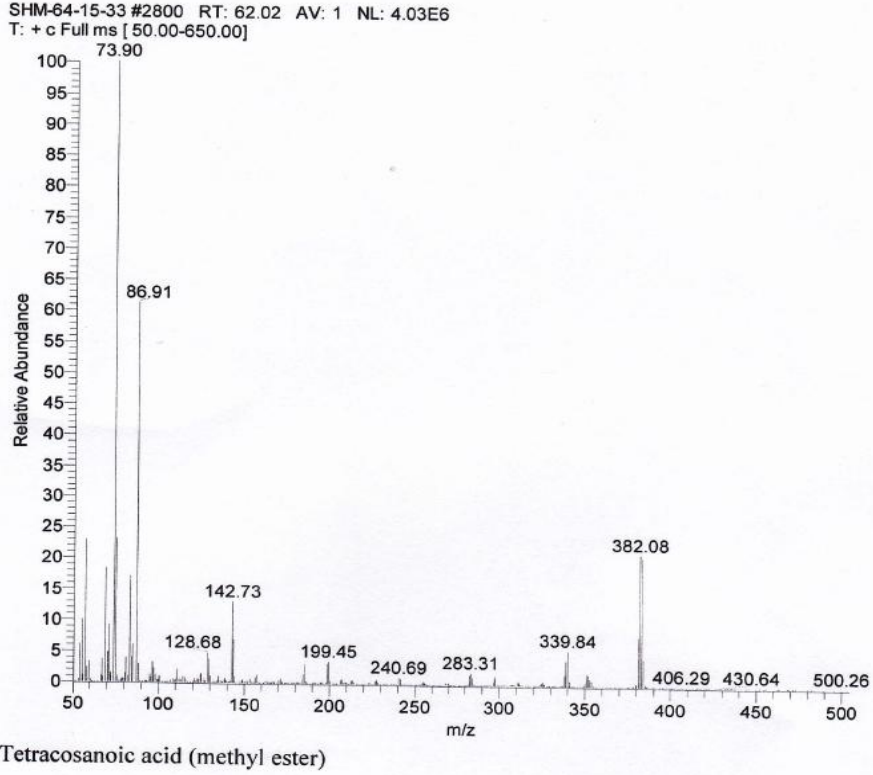


Eicosanoic acid (methyl ester)

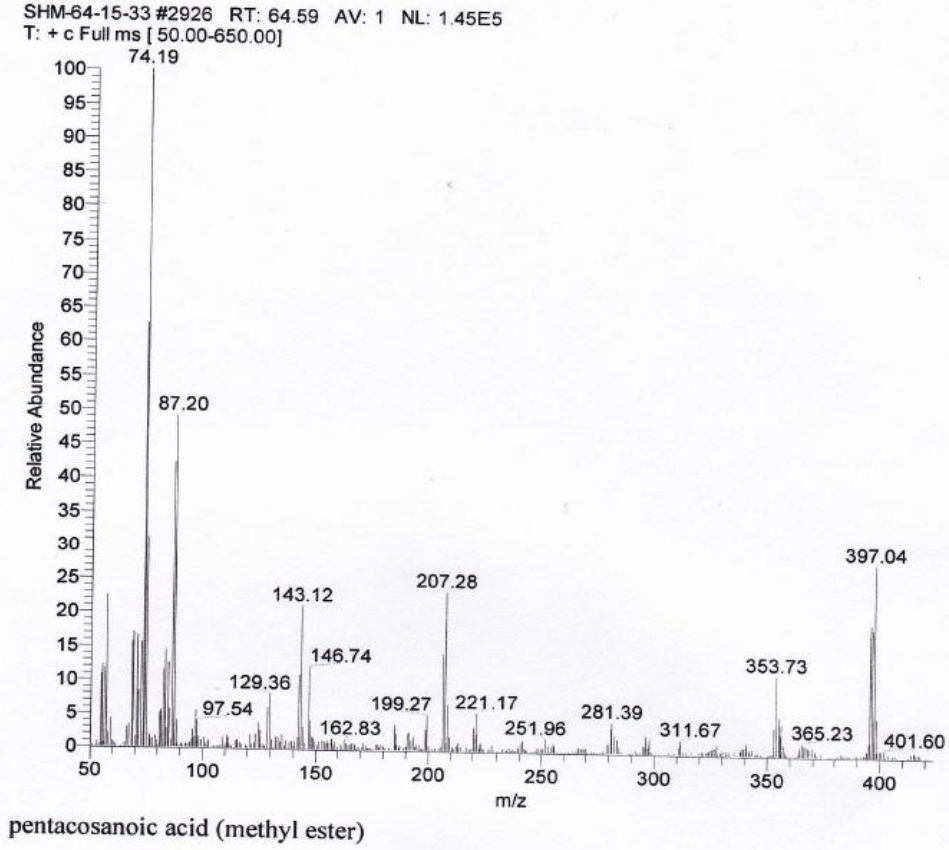
Şekil 3.49 Stearik Asit (Metil ester) ve Eikosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu



Şekil 3.50 Heneikosanoik Asit (Metil ester) ve Trikosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu



Şekil 3.51 Tetrakosanoik Asit (Metil ester) ve Hexakosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu



Şekil 3.52 Pentakosanoik Asit (Metil ester) Kütle Spektrumu

3.6 Aktivite Sonuçlar

3.6.1 DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Sonuçları

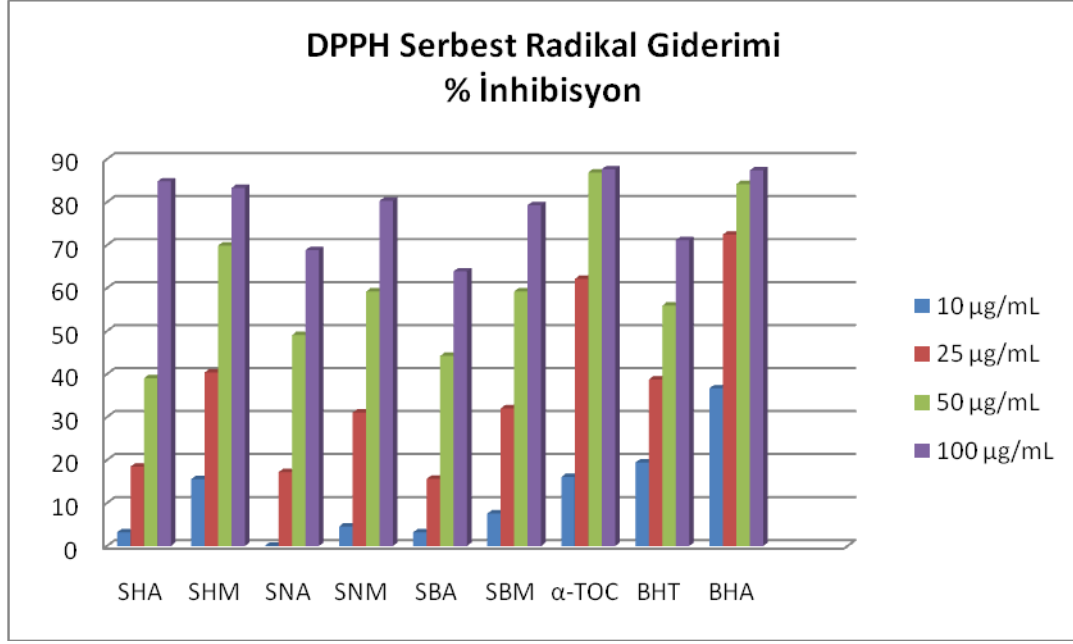
Çalışılan üç bitkinin (*Sideritis hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham, *S. brevidens* P.H. Davis, *S. niveotomentosa* Hub.-Mor.) ham aseton ve metanol ekstralarının DPPH serbest radikali giderim aktivitesi dört farklı konsantrasyonda (10, 25, 50, 100 µg/mL) tayin edildi. Standart olarak kullanılan BHT, BHA ve α -tokoferole göre aktivite karşılaştırmaları yapıldı.

Ekstrelerin DPPH serbest radikal giderim aktivitesi % inhibisyon olarak Çizelge 3.1 de verilmiştir.

SHA: *Sideritis hololeuca* aseton ekstresi
 SHM: *Sideritis hololeuca* metanol ekstresi
 SNA: *Sideritis niveotomentosa* aseton ekstresi
 SNM: *Sideritis niveotomentosa* metanol ekstresi
 SBA: *Sideritis brevidens* aseton ekstresi
 SBM: *Sideritis brevidens* metanol ekstresi
 BHT: Bütillenmiş hidroksi toluen
 BHA: Bütillenmiş hidroksi anisol
 α -TOC: α -Tokoferol

DPPH Serbest Radikal Giderimi Aktivitesi (%İnhibisyon)				
Ekstreler	10 μg/mL	25 μg/mL	50 μg/mL	100 μg/mL
SHA	3,16	18,46	39,03	84,84
SHM	15,56	40,39	69,88	83,32
SNA	0,09	17,18	49,11	68,84
SNM	4,56	31,04	59,22	80,33
SBA	3,19	15,62	44,23	63,9
SBM	7,56	32,03	59,23	79,3
α -TOC	16,06	62,15	86,91	87,66
BHT	19,41	38,74	55,95	71,15
BHA	36,69	72,47	84,22	87,42

Çizelge 3.1 Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi Sonuçları



Şekil 3.53 Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi Sonuçları

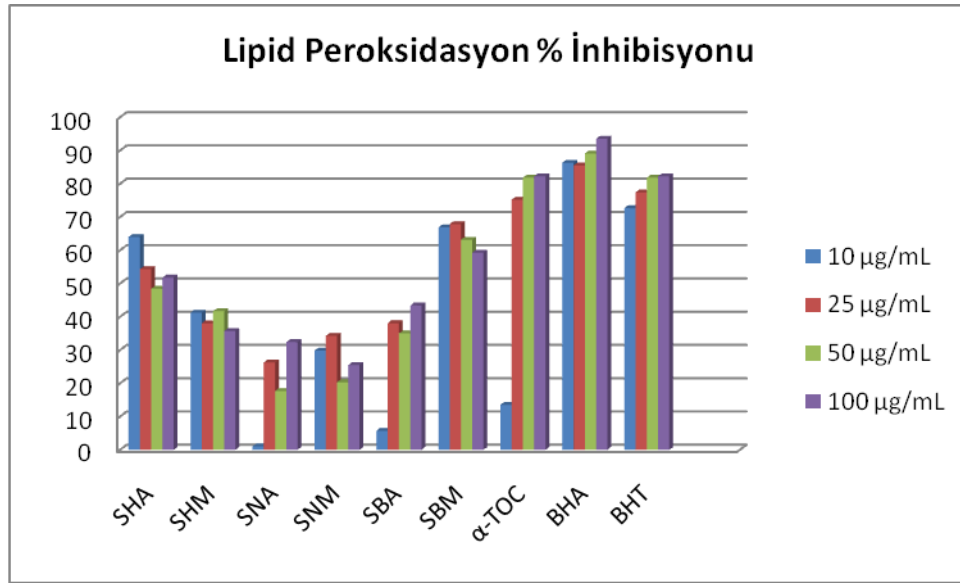
3.6.2 Lipid Peroksidasyon İnhibisyonu (β -Karoten Renk Açılım)Yöntemi Sonuçları

Sideritis hololeuca, *S. brevidens*, ve *S. niveotomentosa* bitkilerinden hazırlanan aseton ve metanol ekstreleri toplam antioksidan aktiviteleri β -karoten renk açılım yöntemine göre dört farklı konsantrasyonda (10, 25, 50, 100 µg/mL) yapıldı. Antioksidan aktivite karşılaştırmalarında standart olarak BHT, BHA, α -tokoferol kullanıldı.

Sonuçlar Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Ekstrelerin Lipid Peroksidasyon % İnhibisyon Sonuçları				
Ekstreler	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
SHA	64,01	54,31	48,41	51,78
SHM	41,22	38,06	41,66	35,75
SNA	1,04	26,25	17,66	32,39
SNM	29,8	34,24	20,32	25,52
SBA	5,72	38,08	35,03	43,39
SBM	66,9	67,87	63,16	59,29
α-TOC	13,54	75,22	81,8	82,26
BHA	86,29	85,48	89,12	93,54
BHT	72,63	77,41	81,8	82,26

Çizelge 3.2 Ekstrelerin Lipid Peroksidasyon % İnhibisyon Sonuçları



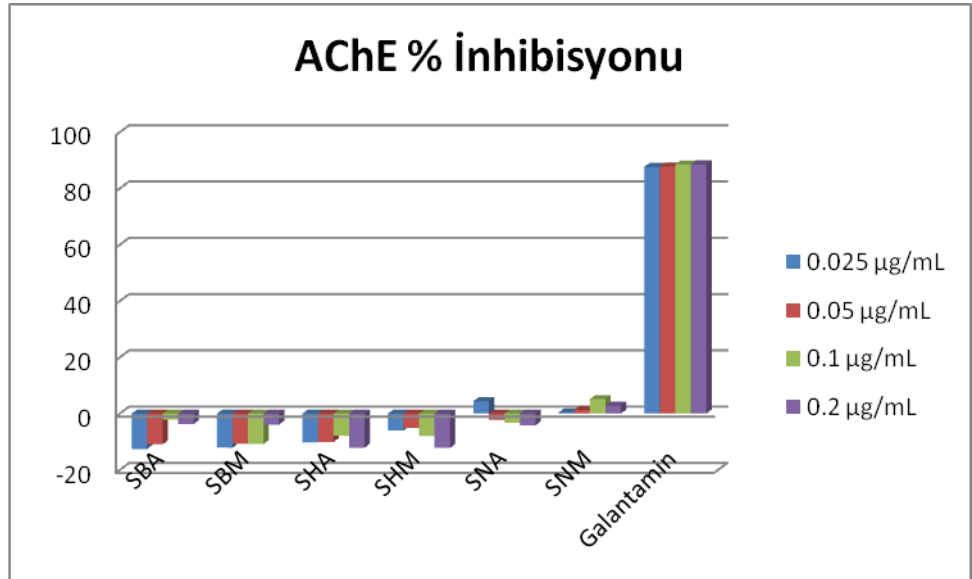
Şekil 3.54 Bitkilerin Aseton ve Metanol Ekstrelerinin Lipid Peroksidasyon % İnhibisyonu

3.6.3 Antikolinesteraz Aktivite Sonuçları

Bitkilerin aseton ve metanol ekstralarının AChE ve BChE % inhibisyon değerleri dört farklı derişimde ölçülmüş (0.025 µg/mL, 0.05 µg/mL, 0.1 µg/mL, 0.2 µg/mL) ve standart olarak Galantamin bileşiği kullanılmıştır. AChE % İnhibisyon değerleri Çizelge 3.3’de, BChE % İnhibisyon değerleri Çizelge 3.4’ de verilmiştir.

AChE				
Ekstre	0.025 µg/mL	0.05 µg/mL	0.1 µg/mL	0.2 µg/mL
SBA	-12,58	-10,93	-2,1	-3,73
SBM	-12,1	-10,67	-10,8	-3,93
SHA	-10,26	-10,11	-7,88	-12,11
SHM	-6,04	-5,14	-7,97	-12,21
SNA	4,41	-2,24	-3,24	-4,19
SNM	0,5	1,32	5,13	2,81
Galantamin	87,66	87,84	88,54	88,59

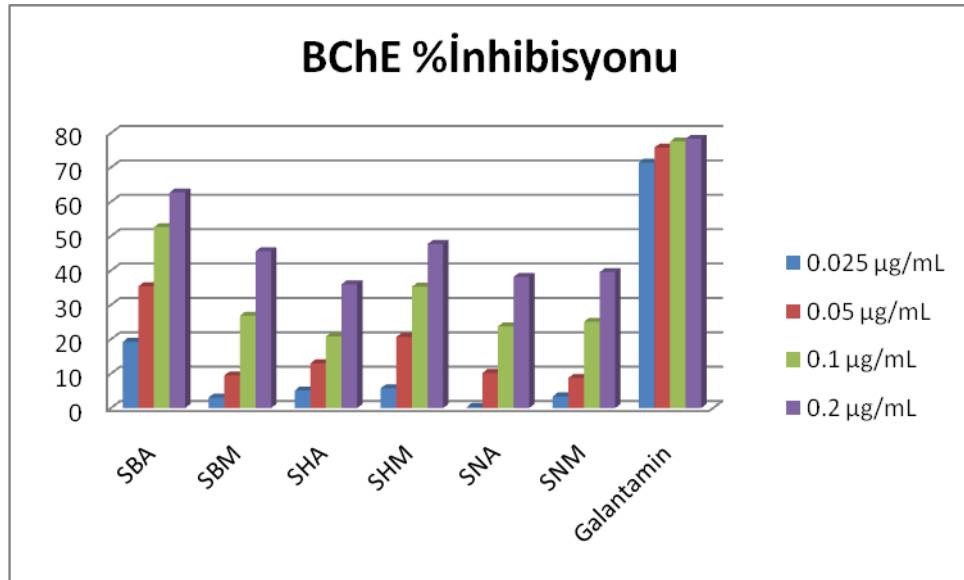
Çizelge 3.3 Ekstrelerin Antikolinesteraz AChE Aktivite Sonuçları (% İnhibisyon)



Şekil 3.55 Ekstrelerin AChE % İnhibisyon Sonuçları

BChE				
Ekstre	0.025 µg/mL	0.05 µg/mL	0.1 µg/mL	0.2 µg/mL
SBA	19,24	35,4	52,65	62,73
SBM	3,06	9,5	26,88	45,62
SHA	5,1	12,99	20,8	36,03
SHM	5,76	20,68	35,33	47,75
SNA	0,32	10,2	23,76	38,16
SNM	3,38	8,76	25,09	39,56
Galantamin	71,4	75,78	77,56	78,34

**Çizelge 3.4 Ekstrelerin Antikolinesteraz BChE Aktivite Sonuçları
(% İnhibisyon)**



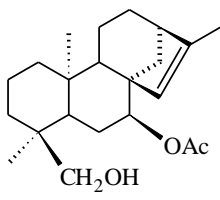
Şekil 3.56 Ekstrelerin BChE % İnhibisyon Sonuçları

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

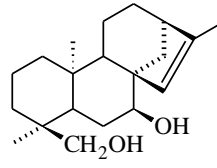
Türkiye’de iki seksiyon altında 46 tür, 12 alt tür ve iki varyete ile temsil edilen, başlıca Batı Anadolu olmak üzere Güney ve İç Anadolu’da oldukça yaygın olarak bulunan *Sideritis* cinsinin 36 tür, 4 alt tür ve iki varyetesi endemik olup, % 77 lik bu endemizm oranı ile Türkiye’de yetişen bitkiler arasında en yüksek endemizme sahip olan cinslerden birisidir [3-5]. Bu çalışmada grubumuzun *Sideritis* türlerinin diterpen bileşenleri ile ilgili olarak yaptığı çalışmaların devamı olarak [43-54], Türkiye için endemik olan üç *Sideritis* türü *Sideritis brevidens* P.H. Davis, *S. hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham, *S. niveotomentosa* Hub.-Mor. diterpen bileşenleri açısından incelenmiştir.

Çiçeklenme döneminde toplanan bitkiler gölgede kurutulduktan sonra öğütülüp toz haline getirilmiş, ardından önce aseton sonra metanol ile iki hafta boyunca ekstraları hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstralar kuruluğa kadar yoğunlaştırılarak ham ekstralar elde edilmiştir. Ham ekstralar, miktarlarına göre seçilen kolon kullanılarak kolon kromatografisi yardımıyla fraksiyonlandırılmıştır. Bu fraksiyonlar hazır silika kaplı alümina plaklar yardımıyla kontrol edilmiş, benzer fraksiyonlar birleştirerek miktarına göre tekrar kolon kromatografisi ya da preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. İzole edilen saf maddelerin yapıları NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, APT, COSY, HMBC, HMQC.) ve EI(Electron Impact) kütle spektroskopisi yardımıyla aydınlatılmıştır.

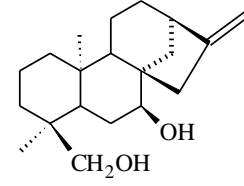
Çalışmaya ilk olarak *Sideritis niveotomentosa* bitkisi ile başlanmış, bitkinin toprak üstü kısmından hazırlanan aseton ve metanol ekstralarından bilinen 7 bileşik izole edilmiş olup yapıları Şekil 4.1’de verilmiştir.



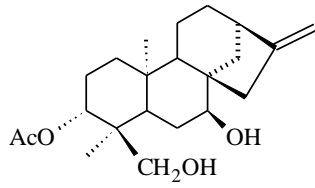
Siderol (1)



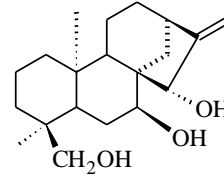
Sideridiol (2)



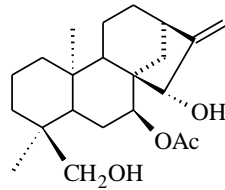
7-epicandiciol (3)



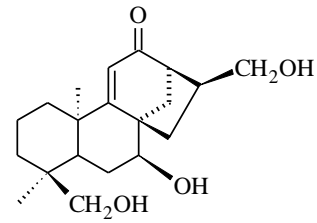
Sidol (4)



Eubotriol (5)



Eubol (6)



Athalonone (7)

Şekil 4.1 *Sideritis niveotomentosa* Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler

Bu bileşiklerin hepsi *ent*-kauren iskeletine sahip olup ikisi D halkasında endosiklik çift bağa sahipken dördü ekzosiklik çifte bağa sahiptir. Yapılardan bir tanesi 12 nolu karbonunda karbonil grubu taşımaktadır. Tüm yapılar 18 nolu karbondan OH grubu taşırken 7 nolu karbondan, iki bileşik -OAc grubu taşırken beş tanesi OH grubu taşımaktadır. Bu gruplar aslında β pozisyonunda olup *ent*-kauren iskeletinin adlandırılmasındaki kuraldan dolayı α olarak adlandırılmaktadır.

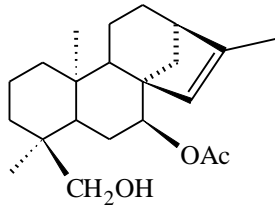
Literatür incelendiğinde bu bitkinin uçucu yağları ile ilgili çalışmaların yanında sekonder metabolitlerinin daha önce Bondi ve arkadaşları tarafından çalışıldığı ve kauren iskeletine sahip üç diterpen, Linearol, Foliol ve 7-epicandiciol bileşiklerinin izole edildiği bildirilmiştir [13, 36].

Çalışılan ikinci tür olan *Sideritis hololeuca* bitkisine ait literatür çalışmasında bitkiyle ilgili sekonder metabolit çalışmasına rastlanmamış, ilk defa bu çalışma ile bitkinin diterpen bileşenleri açısından incelemesi yapılmıştır. Bu bitkinin toprak üstü kısmından hazırlanan aseton ve metanol ekstraktlarından, ikisi *S. niveotomentosa* 'dan da izole edilen toplam dört diterpen bileşiği izole edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 4.2'de verilmiştir.

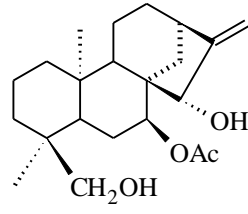
İzole edilen bileşikler *ent*-kauren iskeletine sahip olup, D halkasında ikisi ekzosiklik biri endosiklik çift bağa sahipken 8 nolu bileşik 15 β -16 β konumunda epoksit halkası içermektedir. Ayrıca hepsi 18 nolu karbonunda OH grubu içerirken 7 nolu karbondan α -OAc grubu taşımaktadır.

Ayrıca diterpen bileşiklerinin yanında Vanilin bileşiği izole edilmiş olup, ilk defa bir *Sideritis* türünden bu molekül elde edilmiştir.

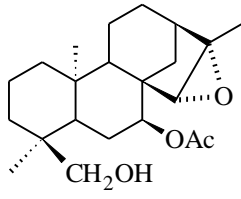
Sideritis hololeuca bitkisi yağ asitleri bileşenleri bakımından da incelenmiştir. Bu bitkinin yağ asidi için temel bileşenler palmitik asit (metil ester), stearik asit (metil ester), eikosanoik asit (metil ester), heneikosanoik asit (metil ester), trikosanoik asit (metil ester), tetrakosanoik asit (metil ester), hexakosanoik asit (metil ester) ve pentakosanoik asit (metil ester) olarak belirlenmiştir.



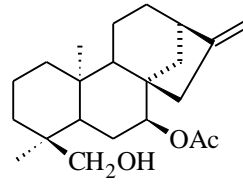
Siderol (1)



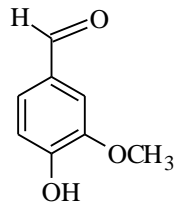
Eubol (6)



7-asetil sideroxol (8)



ent-7 α - asetil-18-hidroksikaur-16-en (9)



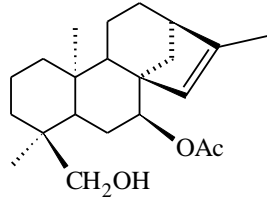
Vanilin

Şekil 4.2 Sideritis hololeuca Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler

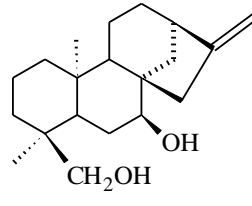
Çalışılan üçüncü tür olan *Sideritis brevidens* bitkisinden dört tane bilinen diterpen bileşiği izole edilmiş olup yapıları Şekil 4.3’de verilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin hepsi *ent*-kauren iskeletine sahiptir. Üçü D halkasında ekzosiklik çift bağa sahipken dördüncüsü endosiklik çift bağa sahiptir. *Sideritis* türlerinde oldukça yaygın şekilde bulunan (Bakınız Çizelge 1.3) Linearol (**10**) bileşiği çalışılan bitkiler arasında sadece bu bitkiden elde edilmiştir. Linearol dışında elde edilen bileşiklerin hepsi 18 nolu karbonunda OH grubu içerirken Linearol OAc grubu taşımaktadır. Sidol (**4**) 3 nolu karbonunda β -OAc grubu taşırken Linearolde bunun yerini OH grubu almıştır.

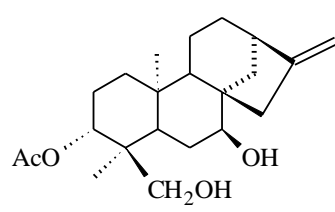
Bu bitkiyle ilgili literatür incelendiğinde bu bitkiden daha önce linearol, 7-epicandicandiol ve sideroxol izole edildiği belirlenmiştir [36].



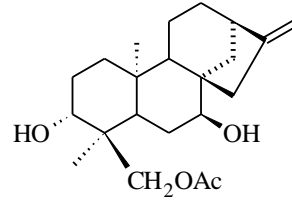
Siderol (1)



7-epicandiciol (3)



Sidol (4)



Linearol (10)

Şekil 4.3 *Sideritis brevidens* Bitkisinden İzole Edilen Bileşikler

Bitkilerin toprak üstü kısımlarında hazırlanan ham aseton ve metanol ekstreleri DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi, Lipid Peroksidasyon İnhibisyonu ve Antikolinesteraz Aktiviteleri incelenmiştir.

DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi sonuçları değerlendirildiğinde (Şekil 3.53); bitkilerin metanol ekstrelerinin aseton ekstrelerine karşı daha iyi bir radikal giderim aktivitesi gösterdiği gözlenmiştir. Özellikle *S. hololeuca* ve *S. brevidens* bitkilerinin metanol ekstreleri, tüm derişimlerde kullanılan standartlara yakın bir radikal giderim aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir. Aseton ekstreleri arasında ise *S. hololeuca* bitkisinin aseton ekstresi yüksek aktiviteye değerlerine sahiptir.

β -karoten renk açılım yöntemine göre dört farklı derişimde (10, 25, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$) yapılan Lipid Peroksidasyon İnhibisyonu testi sonuçlarına bakıldığında (Şekil 3.54) en iyi inhibisyon değerlerine *S. brevidens* bitkisinin metanol ekstresi sahipken, *S. hololeuca* bitkisinin aseton ekstresi de 10 $\mu\text{g/mL}$ derişimi en yüksek olmak üzere, oldukça iyi inhibisyon değerlerine sahiptir.

Antikolinesteraz aktivite sonuçları, AChE ve BChE % inhibisyon değerlerine bakıldığında ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimine karşı inhibisyon göstermediği hatta negatif değerler verdiği gözlenmiştir. Buna karşın bütirikolinesteraz enzimini özellikle *S. brevidens* bitkisinin aseton ekstresi olmak üzere orta derecede inhibe etmesi oldukça ilginçtir.

Akdeniz bölgesinde oldukça geniş yayılım gösteren *Sideritis* türlerinden Batı Akdeniz bölgesinde yetişenleri kauren diterpenlerin yanı sıra labdan, atisane, beyerane ve trachiloban diterpenler [88, 92, 102-103] de içermelerine rağmen merkezi ve Doğu Akdeniz (İtalya, Yunanistan ve Türkiye) bölgesinde yetişen bitkilerden daha çok *ent*-kauren diterpenler [6, 104-105, 139-140] elde edilmektedir. Bu çalışma sonucunda da sadece *ent*-kauren diterpenlerin elde edilmesi bu görüşü desteklemektedir.

Siderol çalışılan her üç bitkiden de elde edilen ortak diterpendir ve elde edilen bileşiklerin yapıları oldukça benzemektedir. *Sideritis* türlerindeki kauren diterpenlerde çeşitliliğin az olduğu ve yeni madde izolasyonunun da sınırlı olduğu anlaşılmıştır.

Sonuç olarak Türkiye için endemik olan üç *Sideritis* türü; *Sideritis brevidens* P.H. Davis, *S. hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham, *S. niveotomentosa* Hub.-Mor. diterpen bileşenleri bakımından incelenmiş ve sonuçlar dünyadaki bitki kimyacılarının kullanımına sunulmuştur.

KAYNAKÇA

- [1] Saleem M., Chemical and Biological Screening of Some Relatives of Laminaceae (Labiatae) Family and Marina Algae *Conidium iyengarii*, P.H.D.Thesis, University of Karachi, Karachi, (2000).
- [2] Obon de Castro, C., Rivera-Nunez, D., A Taxonomic Revision of the Section *Sideritis* (Genus *Sideritis*) (Labiatae), Ed. Cramer, J., Berlin-Stuttgart, (1994).
- [3] Huber-Morath, H., *Sideritis* L., Flora of Turkey and East Aegean Islands, Davis, P. H. (ed.), V. 7, University Press, Edinburgh, (1982), 193.
- [4] Davis, P.H., Mill, R.R., Tan K., Flora of Turkey and the East Aegean Islands. V. 10, University Press, Edinburgh, (1988), 178-179.
- [5] Duman, H., *Sideritis* L. Flora of Turkey and East Aegean Islands (Supplement II), Güner A., Özhatay, N., Ekim, E., Baser, K.H.C. (eds.), V. 11, University Press, Edinburgh, (2000), 5-201.
- [6] Piozzi F., Bruno M., Rosselli S., Maggio A., “The Diterpenoids From The Genus *Sideritis*”, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol 33, (2006), 493-540.
- [7] Baytop T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, İ.Ü. Yayınları, İstanbul, (1984).
- [8] Ezer, N., Sezik, E., Erol, K., Özdemir, M., Bazı *Sideritis* Türlerinin Antispazmodik Etkileri, IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, (ed.) Başer, K. H.C., (16-19 Mayıs 1991), 88.
- [9] Yeşilada, E., Ezer, N., “The antiinflammatory activity of some *Sideritis* species growing in Turkey”, *Int. J. Crude Drug Res.* 27, (1998), 38-40.
- [10] Sezik, E. Ezer, N. Türkiye’de Halk İlacı ve Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar 1. *Sideritis congesta* Davis & Huber-Morath, Doğa Bilim Dergisi Tıp 7, (1983), 163.

- [11] Başer, K.H.C., Tümen, G., akır, H., Kaya, A., Balıkesir Kazdağ Yöresinde ay Olarak Kullanılan Bitkiler zerinde Morfolojik, Anatomik ve Palinolojik alışmalar, Fırat Üniversitesi, XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Botanik, Elazığ, (24-27 Haziran 1997), 53-57.
- [12] Kaya, A., Türkiyede Yetişen *Acinos* Miller Türleri zerinde Morfolojik Anatomik ve Kimyasal Araştırmalar, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (şubat 1997).
- [13] şahin, F. P., Bazı *Sideritis* L. Türleri zerinde Farmasötik Botanik ve Fitokimyasal alışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, (2003).
- [14] Odabaş Köse, E., Deniz, İ.G., Sarıkürkçü, C., Aktaş, Å., and Yavuz, M., “Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils of *Sideritis erythrantha* Boiss. and Heldr. (var. *erythrantha* and var. *cedretorum* P.H. Davis) endemic in Turkey”, *Food Chem Toxicol*, 48(10), (2010), 2960-2965.
- [15] Iscan, G., Kirimer, N., Kurkcuoglu, M., Baser, K.H.C., “Composition and Antimicrobial Activity of The Essential Oils of Two Endemic Species from Turkey: *Sideritis cilicica* and *Sideritis bilgerana*”, *Chem of Nat. Comp.*, 41, (2005), 679-681.
- [16] Topçu, G., Barla, A., Gren, A.C., Bilsel, G., Bilsel, M, Tmen, G., “Analysis of the Essential Oil Composition of *Sideritis albiflora* Using Direct Thermal Desorption and Headspace GC-MS Techniques”, *Turk. J. Chem.*, 29, (2005), 525-529.
- [17] Kırimer, N., Başer, K. H. C., Demirci, B., Duman, B., “Essential oils of *Sideritis* species of Turkey belonging to section *Empedoclia*”, *Chem. Nat. Comp.*, 40 (1), (2004), 19-23.
- [18] Kirimer, N., Tabanca, N., Ozek, T., Baser, K.H.C., Tmen, G., Duman, H., “Composition of the Essential Oils from Five Endemic *Sideritis* species”, *J.Essent. Oil Res.*, 15, (2003), 221-225.
- [19] Baser, K.H.C., “Aromatic Biodiversity among the Flowering Plant Taxa of Turkey”, *Pure Appl. Chem.* 74, (2002), 527 –545.

- [20] Kirimer, N., Tabanca, N., Başer, K.H.C., Tümen, G., “Composition of the Essential Oil of *Sideritis congesta* P.H.Davis et Hub.-Mor.”, *J.Essent. Oil Res.*, 13, (2001), 132-133.
- [21] Kirimer, N., Tabanca, N., Demirci, B., Baser, K.H.C., Duman, H., Aytac, Z., “The Essential Oil of a New *Sideritis* species: *Sideritis ozturkii* Aytac and Aksoy”, *Chem of Nat. Comp.*, 37, (2001), 234-236.
- [22] Kirimer, N., Tabanca, N., Özek, T., Tümen, G., Başer, K.H.C., “Essential Oils of Annual *Sideritis* Species growing in Turkey”, *Pharmaceutical Biology*, 38, (2000), 106-111.
- [23] Kirimer, N., Tabanca, N., Özek, T., Başer, K.H.C., Tümen, G., “Composition of Essential Oils from Two Endemic *Sideritis* species of Turkey”, *Khim.Prir.Soedin*, 1, (1999), 76-80.
- [24] Kirimer, N., Tabanca, N., Tümen, G., Duman, H., Başer K.H.C., “Composition of the Essential Oils of Four Endemic *Sideritis* Species from Turkey”, *Flavour Fragr. J.*, 14, (1999), 421-425.
- [25] Baser, K.H.C. , Kirimer, N., Tumen, G., “Essential oil of *Sideritis scardica* Griseb. subsp. *scardica*, *Journal of Essential Oil Research*, 9(2), (1997), 205-207.
- [26] Aydın, S., Öztürk, Y., And Başer K.H.C.,” Investigation of *Origanium ornites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity”, *Phytotherapy Res.*, 10, (1996), 342-344.
- [27] Ezer, N., Vila, R., Canigueral, S. and Adzet, T., “Essential Oil Composition of four species of *Sideritis*”, *Phytochemistry*, 41/1, (1996), 203-205.
- [28] Kirimer, N., Kürkçüoğlu, M., Özek, T., Başer, K. H. C. and Tümen, G. “Composition of the Essential Oil of *Sideritis condensata* Boiss. et Heldr.”, *Flavour and Fragrance Journal*, 11, (1996), 315–320.
- [29] Baser, K.H.C., Kirimer, N.; Ozek, T.; Tumen, G.; Karaer, F., “Essential oil composition of three Labiatae endemic to Turkey (*Micromeria fruticosa* (L.) Druce

subsp. *giresunica* P.H. Davis, *Sideritis lycia* Boiss. et Heldr. and *S. arguta* Boiss. & Heldr.)”, *Journal of Essential Oil Research*, . 8(6) , (1996), 699-701.

[30] Ezer, N., Vila, R., Canigueral, S., Adzet, T., “Essential oil of *Sideritis lycia* Boiss. et Heldr”, *Journal of Essential Oil Research*, . 7(2) , (1995), 183-185.

[31] Tumen, G., Baser, K.H.C., Kirimer, N., Ermin, N., “Essential oil of *Sideritis amasiaca* Bornm”, *Journal of Essential Oil Research*, . 7(6) , (1995), 699-700.

[32] Özek, T., Başer, K.H.C., and Tümen, G., “The Essential oil of *Sideritis athoa* Papanikolau et Kokkini”, *The Essent. Oil Res.*, 5, (Nov / Dec 1993), 669 – 670.

[33] Kirimer, N., Baser, K.H.C., Tumen, G., Sezik, E., “Characterization of the essential oil of *Sideritis dichotoma*”, *Journal of Essential Oil Research*, . 4(6) , (1992), 641-642.

[34] Kirimer, N., Koca, F., Baser, K.H.C., Ozek, T., Tanriverdi, H., Kaya, A., “Composition of the essential oils of two subspecies of *Sideritis germanicopolitana* Bornm”, *Journal of Essential Oil Research*, . 7(2) , (1992), 183-185.

[35] Sezik, E., Ezer, N., Hueso-Rodriguez, J.A., Rodriguez, B., “Ent-2- α -Hydroxy-13-epimanoyloxide from *Sideritis perfoliata*”, *Phytochemistry*, 24, (1985), 2739.

[36] 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, (2000), 299-303.

[37] Dişli, A., Yildirir, Y., Yasar, A., “Galaticat a New Labdane from *Sideritis galatica*”, *J.Fac. of Pharmacy*, 31, (2002), 83-85.

[38] Başer, K.H.C., Bondi, M.L., Bruno, M., Kirimer, N., Piozzi, F., Tümen, G. and Vasallo, N., “An Ent- Kauren From *Sideritis Huber-Morathii*”, *Phytochemistry*, 43(6), (1996), 1293-1295.

- [39] Akcos, Y., Ezer, N., Calis, I., Demirdamar, R., Tel, B. C., "Polyphenolic Compounds of *Sideritis lycia* and their anti-inflammatory activity", *Pharmaceutical Biology*, 37/2, (1999), 118-122.
- [40] Ezer, N., Sakar, M.K., Rodriguez, B., De La Torre, M.C., "Flavonoid Glycosides and A Phenylpropanoid Glycosides from *Sideritis perfoliata*", *Int. J. Pharmacognosy*, 30, (1992), 61.
- [41] Sezik, E., Ezer, N., "Türkiye'de Halk İlacı ve Çay Olarak Kullanılan Bitkilerin Kimyasal Yapısı Üzerinde Araştırmalar 1. *Sideritis congesta* Davis & Huber-Morath", *Acta Pharm. Turcica*, 26, (1984), 4.
- [42] Şahin, F.P., Ezer, N., Çalış, İ., "Three acylated flavon glycosides from *Sideritis öztürkii*", *Phytochemistry*, 65, (2004), 2095-2099.
- [43] Gören, A.C., Bazı *Sideritis* (*S. argyrea*, *S. dichotoma*, *S. trojana*) Türlerinin Diterpenik Bileşiklerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi, Balıkesir (2002).
- [44] Kılıç, T., *S. lycia* ve *S. leptoclada* Türlerinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Karakterizasyonu, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Balıkesir (2002).
- [45] Topcu, G., Goren, A.C. , Yıldız, Y.K., Tumen, "Ent-Kaurene Diterpenes from *Sideritis athoa*", *Nat. Prod. Lett.*, 14, (1999), 123-129.
- [46] Topçu, G., Gören, A.C., Kılıç, T., Yıldız, Y.K. and Tümen, G., "Diterpenes from *Sideritis argyrea*", *Fitoterapia*, 72, (2001), 1-4.
- [47] 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, (2002), 189-194.
- [48] Topçu, G., Gören, A.C., Kılıç, T., Yıldız, Y.K. and Tümen, G., "Diterpenes from *Sideritis trojana*", *Nat. Prod. Lett.*, 16, (2002), 33-37.

- [49] Kılıç, T., Yıldız, Y.K., Goren, A.C., Tümen, G. and Topcu, G. “Phytochemical Analysis of Some *Sideritis* Species of Turkey”, *Chemistry of Natural Compounds*, 39, (2003), 453-456.
- [50] Kılıç, T., Yıldız, Y.K., Topcu, G., Goren, A.C., Ay. M, Bodige S.G., Watson W.H., “X-ray analysis of sideroxol from *Sideritis leptoclada*”, *J. Chem. Cryst.*, 35, (2005), 647-650.
- [51] Çarıkçı, S., *S. condensata* Boiss. & Heldr Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir (2005).
- [52] Kılıç.T., “A New and Known Diterpenoids From *Sideritis stricta* Boiss. & Heldr. and Their Biological Activities”, *Molecules* , 11, (2006), 257-262.
- [53] Çarıkçı S. , Çöl Ç. , Kılıç T. and Azizoğlu A., “Diterpenoids From *Sideritis tmolea* P.H. Davis”, *Rec. Nat. Prod.*, 1/4, (2007), 44-50.
- [54] Kilic, T., Carikci, S., Topcu, G., Aslan, I., and Goren, A. C., “Diterpenoids from *Sideritis condensata*. Evaluation of Chemotaxonomy of *Sideritis* Species and Insecticidal Activity”, *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 45, No. 6, (2009), 918- 920.
- [55] Tomas-Barberan, F.A., Ferreres, F., Tomas-Lorente, F., Rivera-Nunez, D. and Obon-de Castro, C., “A chemotaxonomical study of some portuguese *Sideritis* species”, *Biochem. Systematics Ecology*, 18, (1990), 245-247.
- [56] Aytac, Z., Aksoy, A., “A New *Sideritis* species (Labiatae) from Turkey, *Flora Meditt.*, 10, (2000), 181-184.
- [57] Akaya A., Tümen G., Başer K.H.B., Satıl F. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eds. K.H.C.Başer ve N.Kırimer, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir.
- [58] Kaya, A., *Sideritis germanicopolitana* Türü zerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, (1990).

- [59] Yeşilada, .E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Goto, T., Ikeshiro, Y., “Traditional Medicine in Turkey IV. Folk Medicine in the Mediterranean Subdivision”, *J. Ethnopharmacol.*, 39, (1993), 31-38.
- [60]Yeşilada, .E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita T., Tanaka, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., “Traditional Medicine in Turkey V. Folk Medicine in the inner Taurus Mountains”, *J. Ethnopharmacol.*, 46, (1995), 133-152.
- [61]De Las Heras, B., Hoult, J.R.S., “Non-cytotoxic Inhibition of Macrophage Eicosanoid Biosynthesis and Effects on Leucocyte Functions and Reactive Oxygen Species of Two Novel Anti-inflammatory Plant Diterpenoid”, *Planta Med.*, 60, (1994), 501-505.
- [62] De Las Heras, B., Villar, A., Vivas, J.M., Hoult, J.R.S., “Novel Anti-inflammatory Plant Labdanes: Comparison of In-vitro Properties with Aspirin and Indomethazine, Agents Actions, 41, (1994), 114-117.
- [63] De Las Heras, B., Vivas, J.M.,Villar, A., “Anti-inflammatory Activity of *Sideritis javalambrensis* extracts”, 41(1-2), (1994),15-17.
- [64] Öz, S., Tümen, G., Malyer, H., ”Balıkesir Kaz Dağı Yöresinde Yetişen *Sideritis* L. Türleri Üzerinde Karyolojik Çalışmalar”, *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 2(2), (1995), 73-82.
- [65] Kırimer, N., Tanrıverdi, H., Başaran, A., Timuralp, G., Şimşek, S., Başer, K.H.C., “Research into Diuretic Effect of *Sideritis dichomata* Huter”, *Farm. Bilimler Derg. (FABAD J. Pharm. Sci.)*, 22(3), (1996), 101-103.
- [66] Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N., Başer, K.H.C., “Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice”, *Phytother. Res.*, 10, (1996), 70-73.
- [67] Başer, K.H.C., Honda, G. and Miki, W., “Herb Drugs and Herbalists in Turkey”, *Studia Culturae Islamicae* 27, Institute for Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, Tokyo, (1986).

- [68] Çöl, Ç., *Sideritis tmolea* P.H. Davis Bitkisinin Diterpen Bileşenlerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, (2007).
- [69] Loğoğlu, E., Arslan, S., Öktemer, A, ve Şakıyan, İ., “Biological Activities of Some Natural Compounds from *Sideritis sipylea* Boiss”, *Phytotherapy Research*, (2006), 20, 294–297.
- [70] 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, (1999), 1195-1199.
- [71] Topçu, G., Ulubelen A., “Diterpenoids from *Salvia wiedemannii*”, *Phytochemistry*, 29, (1991), 2412-2413.
- [72] Ulubelen, A., Topçu, G. and Bozok-Johansson, C., “Norditerpenoids and Diterpenoids from *Salvia multicaulis* with Antituberculous Activity”, *Journal of Natural Products*, 60, (1997), 1275.
- [73] Ulubelen, A., Öksüz, S., Topçu G., Goren A.C., Kökdil, G., Johansson C.B., Çelik C., Voelter, W. “A New Antibacterial Diterpene from the Roots of *Salvia caespitosa*”, *Natural Product Letters*, 15 (5), (2001), 307-314.
- [74] Goren, A.C, Topçu, G, Öksüz, S, Kökdil, G, Voelter, W., Ulubelen, A. “Diterpenoids From *Salvia ceratophylla*”, *Natural Product Letters*, 16/1,(2002), 47-52.
- [75] Ulubelen, A., Topçu, G. and Tuzlacı, E., “New Diterpenoids from *Salvia divaricata*” *Journal of Natural Products*, 55, (1992), 1518.
- [76] Ulubelen, A. and Topçu, G., “Abietane Diterpenoids from *Salvia pomifera*” *Phytochemistry*, 31, (1992), 3949.
- [77] Gil, R.R., Cordell, G.A., Topçu, G. and Ulubelen A., “Montbretol and Salvinolone are Identical” *Journal of Natural Products*, 57, (1994), 181.
- [78] Ulubelen, A., Topçu, G., Sönmez, U. and Eriş, C., “ Terpenoids from *Salvia nemorosa*” *Phytochemistry*, 35, (1994), 1065.

- [79] Ulubelen, A., Topçu, G., Eriş, C., Sönmez, U., Kartal, M., Kurucu, S. and Bozok- Johansson, C., “ Terpenoids from *Salvia sclarea*” *Phytochemistry*, 36, (1994), 971.
- [80] Ulubelen, A., Topçu, G., Sönmez, U., Choudray M.I., Rahman, A., “Abietane Diterpenes from *Salvia napifolia*” *Phytochemistry*, 40, (1995), 861.
- [81] Ulubelen, A., Öksüz, S., Topçu, G., Gören, A.C. and Voelter, W., “Antibacterial Diterpenes from *Salvia bleapharochleana*”, *Journal of Natural Products*, 64 /4, (2001), 549-551.
- [82] Ulubelen A., Topçu, G., Tan, N., “Diterpenoids from *Salvia candidissima*” *Tetrahedron Letters*, 33, (1992), 7241.
- [83] Ulubelen, A., Topçu, G., Tan, N., Lin L., and Cordell, G.A., “Microstegiol, A rearranged Diterpene from *Salvia microstegia*”, *Phytochemistry*, 31, (1992), 2419.
- [84] 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, (1973), 2721-2723.
- [85] Fraga, B.M., Hanson, J.R., Hernandez, M.G. and Sarah, F.Y., “The Microbiological Transformation of Some *Ent*-Kaur-16-ene, 7-,15-and 18-Alcohols by *Gibberella fujikuroi*”, *Phytochemistry*, 19, (1980), 1087-1091.
- [86] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Fernandez, C. and Arteaga, J.M., “Diterpenes from *Sideritis dendrochahorra* and *S. cystosiphon*”, *Phytochemistry*, 26/3, (1987), 775-777.
- [87] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Santana, J.M.H., Arteaga, J.M., “ Diterpenes From *Sideritis sventenii* and *Sideritis cystosiphon*” *Phytochemistry*, 29/2, (1990), 591-593.
- [88] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Santana, J.M.H., Artega, J.M., “Diterpenes from *Sideritis ferrensis*”, *Phytochemistry*, 30 (3), (1991), 913-915.
- [89] Fraga, B.M., Guillermo, R., Hernandez, M.G., Mestres, T., Artega, J.M., “Diterpenes from *Sideritis canariensis*”, *Phytochemistry*, 30 (10), (1991), 913-915.

- [90] Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Santana, J.M.H., Terrero, D., Galvan, M.F., "A Chemotaxonomical Study of *Sideritis massoniana* taxa", *Biochem. Syst. Ecol.*, 23 (7-8), (1995), 835-842.
- [91] Cabrera, E., Garcia-Granados, A., Bruaga, A.S.D., Buruaga, J.M.S., "Diterpenoids from *Sideritis hirsuta* ssp. *nivalis*" *Phytochemistry*, 22/12, (1983), 2779-2781.
- [92] Algarra, J., Garcia-Granados, A., Buruaga, A.S.D., Buruaga, J.M.S., "Diterpenoids from *Sideritis varoi*", *Phytochemistry*, 22/8, (1983), 1779-1782.
- [93] Quesada, G.D.T., Rodriguez, B. and Valverde, S., *An.Quim.*, 68, (1972), 1467.
- [94] Carrascal, M.I., Rabanal, R.M., Marquez, C. and Valverde, S., *An. Quim.*, 74, (1978), 1547.
- [95] Quesada T.G.D., Rodriguez, B, Valverde S., "Constituents of *Sideritis* Diterpenes from *Sideritis lagascana* and *Sideritis valverdei*", *Phytochemistry*, 13/9, (1974), 2008.
- [96] Quesada, T.G.D., Rodriguez, B., Valverde, S. and Huneck, S., *Anal. Quim.*, 69, 767 (1973).
- [97] Venturella, P., Bellino, A., Piozzi F., "Diterpenes from *Sideritis theezans*" *Phytochemistry*, 14/5-6, (1975), 1451-1452.
- [98] Lopez Gomez, M.A., Marquez, C., Rabanal, R.M. and Valver, S. *An.Quim.*, 75, (1979), 911.
- [99] Venturella, P. and Bellino, A., "Eubotriol and Eubol, New Diterpenes from *Sideritis euboea*", *Experientia* , 33/10, (1977), 1270-1271.
- [100] Likhitwitayawuid, K., Angerhofer, C.K., Cordell, G.A., Pezutti J.M., and Ruangrunsi, N. *J.Nat. Prod.*, 56, (1993), 30-38.
- [101] Garcia Granados, Martinez, A., Onorato, M.E., Soccoro, O., "Diterpenoids from *Sideritis pussilla* subsp. *flavovirens*, *Phytochem*, 23 (3), (1984), 607-610.

- [102] Gonzalez, A.G., Luis, J.G., Ravelo, A.G., Plantas Iberoamericanas de Molekulas Bioactiva, 2, Labiatae, Romeo, Tenerife, Spain (1990).
- [103] Gonzalez A.G., Fraga, B.M., Hernandez M.G. and Luis, J.G., Constituents of Labiatae 17. New Diterpenes from *Sideritis candicans*, Phytochemistry, 12, (1973), 2721-2723.
- [104] Venturella, P., Bellino, A., Marino, M.L., A Diterpene, Distanol, from *Sideritis distans*, Phytochemistry 28, (1989), 1976-1977.
- [105] Piozzi, F, Venturella, P., Bellino, A. and Modelli, R., Tetrahedron, 24, (1968), 4073.
- [106] Karahan, A., *Sideritis gulendamiae* H.Duman & F.A. Karavelioğulları Bitkisinin Diterpen Bileşiklerinin İzolasyonu ve Yapılarının Tayini, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ağustos, (2007).
- [107] Sezik, E. Ezer, N. *Sideritis congesta*'nın Ana Diterpeni ve diğer *Sideritis* Türleri ile Karşılaştırılması, IV: Bitkisel İlaç Hammadeleri Toplantısı, Eskişehir, 27-29 Mayıs 1982. Bildiri Kitabı. (ed. Başer, K.H.C.) T.C. Anadolu Üniv. Yay No 30, 103 (1983).
- [108] Ertaş, A., Endemik iki *Sideritis* türü *S. arguta* ve *S. congesta*'nın Diterpenik Bileşiklerinin İzolasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul (2005).
- [109] Öztürk, Z., Bazı *Sideritis* Türlerinin Terpenoid Bileşiklerinin Araştırılması, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara (2005).
- [110] Ayaz. A., *Sideritis hololeuca* Boiss.&Heldr. apud Bentham ve *Sideritis libanotica* Labill. subsp. *Violascens* Ekstraktlarının Antibakteriyel Aktivitelerinin Belirlenmesi, Konya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (2008).
- [111] Büyükkaya, F., *Sideritis galatica* ve *Sideritis gülendami* Adlı Bitkilerin Kimyasal İncelenmesi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (2000).

- [112] Usluer, Ö. *Sideritis albiflora* Hub-Mor ve *Sideritis leptoclada* O. Schwarz ve P.H. Davis türlerinin uçucu bileşenlerinin izolasyonları, karakterizasyonları ve antioksidant aktivitelerinin incelenmesi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (2005).
- [113] Ayhan, B., *Sideritis libanotica linearis* bitkisinin sekonder metabolitlerin saflaştırılması, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (2008).
- [114] Sell, C.S., A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, (2003), 2.
- [115] Hornback, J.M., Murugaverl, B., Organic Chemistry 2nd Edition by Hornback, Chapter 28, Thomson Brooks/Cole, USA, (2006), 1184-1219.
- [116] Finar, J.L., D.Sc., Ph.D., ARIC, Organic Chemistry, Vol.2, Chp:8, "Stereochemistry and The Chemistry of Natural Products", Longman, Fifth Edition, (1975), 354-358, 440-441, 451, 459.
- [117] Semba RD., Vitamin A as "Anti-Infective" Therapy, 1920–1940, Journal of Nutrition, 129, (1999), 783-791.
- [118] Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Siems W, Eckl PM, "Cytotoxic and Genotoxic Effects of β -carotene Breakdown Products on Primary Rat Hepatocytes". *Carcinogenesis*, 25 (5), (2004), 827–31.
- [119] Hanson, J.R, Natural Products: the Secondary Metabolites, Tutorial Chemistry Texts, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, (2003), 112.
- [120] Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology, Ed. Balado, D., Williams & Wilkins, USA, (1996), 81-107.
- [121] Sakar, M.K., Tanker, M., "Fitokimyasal Analizler", Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yay. No:67, (1991), 181.
- [122] Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay. No:65, (1990), 282-284, 287, 300, 317, 332, 343-344.

- [123] J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, Natural Products, Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, UK, (1994), 309-311.
- [124] Solomons, G., Fryhle, C., Organik Kimya, 7. basımdan Çeviri, Ed. Okay, G., Yıldır, Y., İstanbul (2002), 1152-1155.
- [125] <http://www.answers.com/topic/cedrene>, Haziran 2010.
- [126] <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1032351.html> Haziran 2010.
- [127] <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1020031.html> ,Ekim 2010.
- [128] McMurry, J., Organic Chemistry, Fourth Edition, Brooks Cole Publishing Company, Chapter 28, (1986), 1099-1123.
- [129] Devon, T.K., Scott, A.I., Handbook of Naturally Occuring Compounds, Volume II, Terpenes, Academic Press, (1992).
- [130] Ulubelen, A., Topçu, G., “Chemical and Biological Investigations of *Salvia* Species Growing in Turkey”, *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. **20**, Structure and Chemistry, Part F, Elsevier Science, (1998), 659-718.
- [131] Ulubelen, A., Topçu, G. And Kolak, U., “Chemical and Biological Evaluation of Genus *Teucrium*” Bioactive Natural Products (part D) in “Studies in Natural Product Chemistry”, Vol. 23,. Elsevier Science, (2000), 591-648.
- [132] Daines, A.M. *et al.* “The Synthesis of Naturally Occurring Vitamin K and Vitamin K Analogues”, *Current Organic Chemistry*, 7, (2003), 1625-1634.
- [133] Hanson, J.R., “Diterpenoids”, *Natural Product Reports*, 15,(1998), 93-110.
- [134] Hatipoğlu,S., “*Salvia Adenophylla* ve *Salvia Verticillata* Subsp. *Amasiaca* Bitkilerindeki Sekonder Metabolitlerin Aktivite Odaklı İzolasyonu ve Yarı Sentetik Türevlerinin Antioksidan ve Antikolinesteraz Aktivitelerinin İncelenmesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (2010).
- [135] Miller, H.E., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, *Journal of American Oil Chemists’ Society*, 48, (1971), 91.

- [136] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M., “A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity”, *Biochem. Pharmacol*, 7, (1961), 88-95.
- [137] Kivrak, I., Duru M. E., Ozturk M., Mercan N., Harmandar M., Topcu, G., “Antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial constituents from the essential oil and ethanol extract of *Salvia potentillifolia*”, *Food Chemistry*, 116, (2009), 470–479.
- [138] Gobley, N.T., "Recherches Sur Le Principe Odorant De La Vanille". *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 34, (1858), 401–405.
- [139] Topçu, G., Gören, A.C., “Biological Activity of Diterpenoids Isolated from Anatolian Lamiaceae Plants”, *Rec. Nat. Prod.*, 1:1, (2007), 1-16.
- [140] Topçu, G., Tümen, G., Kılıç, T., Gören, A.C., Barla, A, Türkmen, Z., and Kingston, D.G. I., “Bioactive Turkish Plant Extracts and Their Constituents”, *Innovations in Chemical Biology*, 6, (2009), 61-81.