

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SALVIA TRICHOCLADA BENTHAM**  
**ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

Ecz. Perihan ESER

FARMAKOGNOZİ PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER

İKİNCİ DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ayşe Uz

ANKARA  
2007

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmakognozi Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Danışman: Prof. Dr. L. Ömür Demirezer  
Hacettepe Üniversitesi



İkinci Danışman: Doç. Dr. Ayşe Uz  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Zeliha Şükran Akdemir  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Murat Kartal  
Ankara Üniversitesi

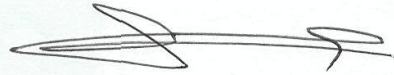


Üye: Öğr. Gör. Dr. Funda N. Yalçın  
Hacettepe Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. S. Hakan Orer (v.)  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana destek olan, tez çalışmamı yönlendiren ve uygun çalışma ortamı sağlayan Prof. Dr. L. Ömür Demirezer' e

Çalışmalarım süresince gösterdiği ilgi, destek ve tüm yardımları için ikinci danışmanım Doç. Dr. Ayşe Uz' a,

Bitki örneğinin toplanması ve tayini konusundaki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Ali Dönmez' e (H. Ü. Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü); NMR analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Cavit Kazaz' a (Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü) ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen, Doç. Dr. Zühal Güvenalp' e (Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Ab. D.); kütle spektroskopisi analizlerini gerçekleştiren Uzm. Kim. Ebru Uçaktürk' e (H.Ü. Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri); asetilkolinesteraz inhibitör aktivite çalışmalarının bir bölümünü planlayan ve gerçekleştiren Doç. Dr. Pelin Kelicen' e (H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı); aktivite çalışmalarım sırasında büyük yardımlarını gördüğüm, Uzm. Ecz. Tuba Tüylü Küçükkinç' a (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri, Biyokimya Ab. D.), botanik bilgilerin derlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, Biyolog Öykü Mumcu Arısan' a (T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü);

Çalışmalarım süresince ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Farmakognozi ve Farmasötik Botanik Anabilim Dallarının değerli öğretim üyeleri ve yardımcılara,

Aktivite çalışmalarım esnasında ve tezimin kaynaklarının düzenlenmesinde büyük yardımlarını gördüğüm, araştırma görevlisi arkadaşım Ecz. Çiğdem Kahraman'a ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğrencilerinden Güneş Yüksel Altun, Seda Sancak ve Seçil Sarıkaya' ya,

Maddi ve manevi anlamda daima yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Perihan ESER

## ÖZET

**Eser, P., *Salvia trichoclada* Bentham Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2007.** Serbest radikaller ve oksidatif stresin hücrelerde meydana getirdiği harabiyet, allerji, diyabet, Parkinson ve bunların yanı sıra Alzheimer Hastalığı gibi pek çok hastalığa neden olur. Günümüzde Alzheimer Hastalığının tedavisinde en iyi sonuçların alındığı ilaç grubu asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu çalışmada, serbest radikal süpürücü etki ile asetilkolinesteraz inhibitör aktivite arasında herhangi bir paralellik olup olmadığının araştırılması için Anadolu’ da doğal olarak yetişen *Salvia trichoclada* bitkisi seçilmiştir. Bitkiden hazırlanan aseton, *n*-BuOH, kloroform, metanol, ve su ekstralarının serbest radikal süpürücü etkileri ve asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin ölçümü yapılmıştır. Antioksidan ve asetilkolinesteraz inhibitör etki sonuçları değerlendirildiğinde, aseton ekstresinin antioksidan etki göstermemesi ve buna paralel olarak uygulanan her iki AchE inhibitör aktivite yönteminde de negatif sonuç alınması, metanol ekstresinin ise yapılan aktivite tayin yöntemlerinin üçünde de etkili bulunması bu iki etkinin birbirleri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. Sekonder metabolitlerinin izolasyonu aseton ve metanol ekstresinden hazırlanan *n*-BuOH ekstraları üzerinden yapılmıştır. *Salvia trichoclada* bitkisinin aseton ekstresinden dört tane triterpen: Lup-20 (29)-en-3  $\beta$ -en-3-ol, 30-hidroksilup-20 (29)-en-3-on, 3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit ve 3  $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit, *n*-BuOH ekstresinden de iki tane fenolik asit: rozmarinik asit ve 3-(3',4'-dihidroksifenil) laktik asit elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Asetilkolinesteraz inhibitör aktivite, *Salvia trichoclada*, serbest radikal süpürücü etki, triterpenler, fenolik asitler.

## ABSTRACT

**Eser, P., Pharmacognosic Researches on *Salvia trichoclada* Bentham, Hacettepe University, Institute Of Health Sciences, Pharmacognosy Program, M. S. Thesis, Ankara, 2007.** The cell damages occurred by oxidative stress and free radicals, causes allergy, diabetes, Parkinson and so many diseases in addition to Alzheimer Disease. Nowadays, acetylcholinesterase inhibitors are the main type of drugs used for Alzheimer. In this study *Salvia trichoclada*, which grows naturally in Anatolia has been selected to find out the correlation between free radical scavenging effect and acetylcholinesterase inhibitory activity. The extracts of the plant which prepared with acetone, *n*-BuOH, chloroform, methanol, and water are used to evaluate inhibitory effect of acetylcholinesterase and free radical scavenging activity. The results indicated that, methanol extract showed activity in both of the methods while acetone extract showed no inhibition. Therefore it's thought that antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory effects are related to each other. Acetone and *n*-BuOH extracts were used for isolation of secondary metabolites. Acetone extract of the plant gave four triterpenes; Lup-20 (29)-en-3 $\beta$ -en-3-ol, 30-hydroxylup-20 (29)-en-3-on, 3 $\beta$ -hydroxyolean-12-en-28-oic acid and 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oic acid and *n*-BuOH extract prepared with methanolic extract gave two phenolic acids; rosmarinic acid and 3-(3',4'-dihydroxyphenyl) lactic acid.

**Key Words;** Acetylcholinesterase inhibitor activity, *Salvia trichoclada*, free radical scavenging effect, triterpenes, phenolic acids.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER, ŞEMALAR	xii
TABLolar	xiii
SPEKTRUMLAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bilgiler	4
2.1.1. Lamiaceae Familyası	4
2.1.2. <i>Salvia</i> Cinsi	4
2.1.2.1. Türkiye Bitki Örtüsünde Yetişen <i>Salvia</i> Türleri İçin Tayin Anahtarı	5
2.1.2.1.1. <i>Salvia trichoclada</i> Benth	7
2.2. <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	9
2.2.1. <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar	9
2.2.1.1. Polifenolik Bileşikler	10
2.2.1.1.1. Fenolik Asitler	10
2.2.1.1.2. Flavonoidler	21
2.2.1.1.3. Antosiyaninler	22
2.2.1.1.4. Proantosiyanidinler	22
2.2.1.2. Terpenler	23
2.2.1.2.1. Monoterpenler ve Seskiterpenler	23
2.2.1.2.2. Diterpenler ve Sesterterpenler	25
2.2.1.2.3. Triterpenler ve Steroitler	27
2.2.1.3. Diğerleri	41

	<b>Sayfa</b>
2.2.2. <i>Salvia</i> Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Aktiviteleri	42
3. DENEYSEL KISIM	45
3.1. Fitokimyasal Çalışmalar	45
3.1.1. Bitkisel Materyal	45
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Aletler	45
3.1.3. Kromatografik Yöntemler	47
3.1.4. Ekstraksiyon	49
3.1.5. İzolasyon Çalışmaları	50
3.2. Aktivite Çalışmaları	55
3.2.1. Kimyasal Maddeler ve Aletler	55
3.2.2. Serbest Radikal Süpürücü Etki Tayini	56
3.2.3. Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini	57
3.2.3.1. Ellman Yöntemiyle Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini	57
3.2.3.2. Kobay İleum Preparatında Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini	58
4. BULGULAR	59
4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	59
4.1.1. Fenolik Asitler	60
3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit (STB-1)	60
Rozmarinik Asit (STB-2)	68
4.1.2. Triterpenler	78
Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -en-3-ol (STA-1)	78
30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (STA-2)	87
3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit (STA-3)	97
3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit (STA-4)	106
4.2. Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular	114
4.2.1. Serbest Radikal Süpürücü Etki Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular	114
4.2.2. Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonunun Tayinine Ait Bulgular	115

4.2.2.1. Ellman Yöntemiyle Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular	115
4.2.2.2. Kobay İleum Preparatında Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular	116
5. TARTIŞMA	118
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	129
KAYNAKLAR	130
ÖZGEÇMİŞ	150

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

Ac	: Asetil
CD <sub>3</sub> OD	: Dötero metanol
CDCl <sub>3</sub>	: Dötero kloroform
CHCl <sub>3</sub>	: Kloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	: Diklorometan
CH <sub>3</sub> OH	: Metanol
<sup>13</sup> C NMR	: <sup>13</sup> C-Nükleer Manyetik Rezonans
cm	: Santimetre
COSY	: Correlation Spectroscopy
<i>d</i>	: Dublet
<i>dd</i>	: Dublet dublet
DEPT	: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DQF-COSY	: Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy
<i>Dt</i>	: Dublet triplet
g	: Gram
<i>gs</i>	: Geniş singlet
EI-MS	: Electron Ionisation Mass Spectroscopy
EtOAc	: Etil asetat
<sup>1</sup> H NMR	: <sup>1</sup> H Nükleer Manyetik Rezonans
H <sub>2</sub> O	: Su
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: Sülfürik asit
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMQC	: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	: Hertz
IR	: Infrared
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Kenetlenme Sabiti
KBr	: Potasyum Bromür

KK	: Kolon Kromatografisi
l	: Litre
<i>m</i>	: Multiplet
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
$\mu\text{g}$	: Mikrogram
$\mu\text{m}$	: Mikrometre
MHz	: Megahertz
<i>n</i> -BuOH	: <i>n</i> -Butanol
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
OMe	: Metoksil
ppm	: Milyonda bir kısım
Prep. HPLC	: Preparative High Pressure Liquid Chromatography
<i>q</i>	: Kuartet
<i>s</i>	: Singlet
<i>t</i>	: Triplet
UV	: Ultraviyole

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 4.2.1.</b> Kontrole (çözücü) göre MeOH ekstresinin ve fizostigminin Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevaplarında oluşturduğu artış.	116
<b>Şekil 4.2.2.</b> Kontrole (çözücü) göre Aseton ekstresinin, Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevapları.	117
<b>Şekil 5.1.</b> <i>Salvia trichoclada</i> ' dan hazırlanan ekstrelerin serbest radikal süpürücü etkileri (%).	118
<b>Şekil 5.2.</b> <i>Salvia trichoclada</i> ekstrelerinin Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine İnhibitör Etkileri (%)	120
<b>Şekil 5.3.</b> Kontrole (çözücü) göre MeOH ekstresinin ve fizostigminin Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevaplarında oluşturduğu artış.	121
<b>Şekil 5.4.</b> Kontrole (çözücü) göre Aseton ekstresinin, Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevapları.	121
<b>Şekil 5.5.</b> <i>Salvia trichoclada</i> ' dan elde edilen fenolik asitler ve triterpenler.	123

## ŞEMALAR

<b>Şema 1.</b> <i>Salvia trichoclada</i> izolasyon şeması (MeOH ekstresi)	53
<b>Şema 2.</b> <i>Salvia trichoclada</i> izolasyon şeması (Aseton ekstresi)	54

## TABLOLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen fenolik asitler.	10
<b>Tablo 2.2.</b> <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen fenol glikozitleri.	20
<b>Tablo 2.3.</b> <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen triterpenler	27
<b>Tablo 2.4.</b> <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen diğer triterpenler	39
<b>Tablo 3.1.</b> Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar	45
<b>Tablo 3.2.</b> Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri.	46
<b>Tablo 4.1.</b> <i>Salvia trichoclada'</i> dan elde edilen bileşiklerin R <sub>f</sub> değerleri.	59
<b>Tablo 4.2.</b> 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit ( <b>STB-1</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) NMR spektroskopik değerleri.	62
<b>Tablo 4.3.</b> Rozmarinik Asit ( <b>STB-2</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) NMR spektroskopik değerleri.	71
<b>Tablo 4.4.</b> Lupeol ( <b>STA-1</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) NMR spektroskopik değerleri.	81
<b>Tablo 4.5.</b> 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on ( <b>STA-2</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) NMR spektroskopik değerleri.	90
<b>Tablo 4.6.</b> Oleanolik Asit ( <b>STA-3</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) NMR spektroskopik değerleri.	100
<b>Tablo 4.7.</b> Ursolik Asit ( <b>STA-4</b> ) bileşiğinin <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ve <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) NMR spektroskopik değerleri.	109
<b>Tablo 4.2.1.</b> <i>Salvia trichoclada'</i> dan hazırlanan ekstrelerin ve Askorbik Asitin serbest radikal süpürücü etkileri (%).	114
<b>Tablo 4.2.2.</b> <i>Salvia trichoclada'</i> dan hazırlanan ekstrelerin Asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibitör etkileri (%)	115

## SPEKTRUMLAR

		Sayfa
<b>Spektrum 4.1.</b>	3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in <b>(STB-1)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz).	63
<b>Spektrum 4.2.</b>	3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in <b>(STB-1)</b> DEPT-90 ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz).	64
<b>Spektrum 4.3.</b>	3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in <b>(STB-1)</b> 2D $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY).	65
<b>Spektrum 4.4.</b>	3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in <b>(STB-1)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC).	66
<b>Spektrum 4.5.</b>	3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in <b>(STB-1)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC).	67
<b>Spektrum 4.6.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)	72
<b>Spektrum 4.7.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> DEPT-90 ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)	73
<b>Spektrum 4.8.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> 2D $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)	74
<b>Spektrum 4.9.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)	75
<b>Spektrum 4.10.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC).	76

<b>Spektrum 4.11.</b>	Rozmarinik Asit' in <b>(STB-2)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC).	77
<b>Spektrum 4.12.</b>	Lupeol' ün <b>(STA-1)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	82
<b>Spektrum 4.13.</b>	Lupeol' ün <b>(STA-1)</b> DEPT-90 ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)	83
<b>Spektrum 4.14.</b>	Lupeol' ün <b>(STA-1)</b> 2D $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)	84
<b>Spektrum 4.15.</b>	Lupeol' ün <b>(STA-1)</b> 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)	85
<b>Spektrum 4.16.</b>	Lupeol' ün <b>(STA-1)</b> 2D $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)	86
<b>Spektrum 4.17.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşiğinin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	91
<b>Spektrum 4.18.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşiğinin DEPT-90 ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)	92
<b>Spektrum 4.19.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşiğinin 2D $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)	93
<b>Spektrum 4.20.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşiğinin 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)	94
<b>Spektrum 4.21.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşiğinin 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)	95

<b>Spektrum 4.22.</b>	30-hidroksilup-20(29)-en-3-on <b>(STA-2)</b> bileşğinin 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)	96
<b>Spektrum 4.23.</b>	Oleanolik Asit' in <b>(STA-3)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	101
<b>Spektrum 4.24.</b>	Oleanolik Asit' in <b>(STA-3)</b> DEPT-90 ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)	102
<b>Spektrum 4.25.</b>	Oleanolik Asit' in <b>(STA-3)</b> 2D $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ - Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF- COSY)	103
<b>Spektrum 4.26.</b>	Oleanolik Asit' in <b>(STA-3)</b> 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ - Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)	104
<b>Spektrum 4.27.</b>	Oleanolik Asit' in <b>(STA-3)</b> 2D $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ - Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)	105
<b>Spektrum 4.28.</b>	Ursolik Asit' in <b>(STA-4)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	110
<b>Spektrum 4.29.</b>	Ursolik Asit' in <b>(STA-4)</b> $^1\text{H}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)	111
<b>Spektrum 4.30.</b>	Ursolik Asit' in <b>(STA-4)</b> $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)	112
<b>Spektrum 4.31.</b>	Ursolik Asit' in <b>(STA-4)</b> DEPT-90 Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)	113

## 1. GİRİŞ

Doğa, çeşitli hastalıkların tedavisi için çok zengin biyolojik ve kimyasal kaynaklara sahiptir. Nadir ve kompleks yapıları doğal ürünler, kimyasal sentez yoluyla kolayca elde edilemezler. Bu nedenle doğal ürünler ve bunlardan elde edilen bileşikler günümüzde de önemlidir.

Oksidasyon ile oluşan serbest radikaller, hücrelerde harabiyete neden olur ve serbest radikallerdeki dengesizlik oksidatif stres oluşturur. Vücutta serbest radikallerin aktivitesinin engellenmesiyle, yaşlanma ve hastalık etkenlerini yavaşlatmak mümkün olur ve yaşam uzar. Pek çok hastalık oksidatif stres ve serbest radikal hasarı ile ilişkilidir. Allerji, diyabet, Parkinson gibi hastalıklarının yanı sıra Alzheimer da oksidatif stres sonucu oluşabilir.

Alzheimer hastalığı, dejeneratif nörolojik bir rahatsızlık olup, amiloit  $\beta$  proteinini içeren senil plakların oluşumu ve beyinde kolinerjik nöromedyatörlerin kaybı ile karakterizedir. Hastalarda gözlenen en önemli biyokimyasal değişim asetilkolin düzeyinin hippokampus ve beyin korteksinde azalmasıdır. Bu nedenle asetil kolinin hidrolizinden sorumlu olan enzim asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonunu sağlamak, Alzheimer hastalığının en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde en iyi sonuçların alındığı tek ilaç grubu asetilkolinesteraz inhibitörleridir (67).

Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak ilk kullanılan madde doğal kaynaktan izole edilen fizostigmindir. Daha sonra bu bileşiğe benzer maddeler sentezlenmiş ve diğer sentetikler AChE inhibitörleri olarak kullanılmıştır. Bunlar, takrin, donezepil, rivastigmin, metrifonat, eptastigmin ve fenserin gibi sentetiklerdir. *Galanthus* türlerinden elde edilen galantamin de önemli bir AChE inhibitörüdür. Günümüzde yaygın olarak *Ginkgo biloba* ekstrelerini içeren preparatlar da hafıza üzerindeki iyi edici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır.

*Salvia* türleri, eski zamanlardan beri çeşitli ülkelerin halk tıplarında hafıza iyi edici özelliklerinden dolayı kullanılmakla beraber Alzheimer hastalığının doğal tedavisinde bilimsel anlamda oldukça yeni bir potansiyeldir (67).

*Salvia officinalis* ve *Salvia lavandulaefolia*'nın etanolik ekstraları ve uçucu yağları üzerinde yapılan asetilkolinesteraz inhibitör aktivite çalışmalarında her iki bitkinin de ekstralarının etkili olduğu gösterilmiştir (9,119). Uçucu yağlarında yapılan araştırmalarda da asetilkolinesteraz inhibitör etki görülmüş ve bu etkiden 1,8-sineol ve  $\alpha$ -pinen gibi siklik monoterpenler sorumlu tutulmuştur (138). Ayrıca, *Salvia miltiorrhiza*'nın kök ekstresinde gözlenen asetilkolinesteraz inhibitör etki, kriptotansinon ve dihidrotansinon isimli diterpenlere bağlanmıştır (130).

*Salvia triloba*, *S. sclareoides*, *S. albimaculata*, *S. aucheri*, *S. candidisma*, *S. ceratophylla*, *S. cryptantha*, *S. cyanescens*, *S. frigida*, *S. forskahlei*, *S. halophila*, *S. migrostegia*, *S. multicaulis*, *S. sclarea*, *S. syriaca*, *S. verticillata* gibi farklı *Salvia* türleri üzerinde de ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu etki ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (110,128,138).

*Salvia* cinsi, Akdeniz Bölgesi, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika, Güney-Doğu Asya' da yayılış göstermekte ve dünya üzerinde 900' den fazla türle temsil edilmektedir (86, 154). Türkiye' de 45' i endemik olmak üzere 89 tür bulunmaktadır (30,35,37,65). *Salvia* kelimesi, iyileştirmek anlamına gelen, Latince "salvare" kelimesinden gelmektedir. Halk arasında "Adaçayı" olarak da bilinen *Salvia* türlerinden özellikle *Salvia officinalis*, *Salvia triloba* ve *Salvia dichroantha*' dan hazırlanan çaylar, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, bronşit ve karın ağrısı gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (17).

Planlanan tez çalışmasında, antioksidan etki ile asetilkolinesteraz inhibitör etki arasında herhangi bir paralellik olup olmadığının araştırılması için Anadolu' da doğal olarak yetişen ve üzerinde araştırma yapılmamış olan *Salvia trichoclada* bitkisi seçilmiş ve çalışma üç aşamada gerçekleştirilmiştir.

1. *Salvia trichoclada* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan Aseton, MeOH, *n*-BuOH, Su ve Kloroform ekstralarının serbest radikal süpürücü etkilerinin saptanması,

2. Aseton ve metanol ekstralarının asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerinin *in vitro* olarak iki yöntemle incelenmesi (Ellman Yöntemi ve Kobay ileum preparatında asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunun tayini )

3. *Salvia trichoclada* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan Aseton ve MeOH ekstralarından sekonder metabolitlerin izolasyonu.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Botanik Bilgiler

#### 2.1.1. Lamiaceae Familyası

Bir veya çok yıllık, otsu veya çalimsı, nadiren ağaç şeklinde ya da tırmanıcı, çoğunlukla salgı tüylü ve kokulu bitkiler. Gövde dört köşeli, yapraklar basit, bazen parçalı, stipulasız, her zaman karşılıklı ve dekusat dizilişte.

Çiçek durumu çoğunlukla vertisillastrum, braktelerin veya üst yaprakların koltuğundan çıkan simoz ve genellikle vertisillatlar (= yalancı vertisillastrum) oluşturacak şekilde, spika, kapitulum, rasemoz ve simoz durumunda. Brakteler, yapraklardan tamamen farklı ya da benzer, brakteoller genellikle küçük, bazen yok. Çiçekler, ginodioik bitkilerde hermafrodit ya da erkek çiçek körelmiş, zigomorf, genellikle bilabiat. Kaliks kalıcı, gamosepal, genellikle 4-5 loblu; üst lob 3, alt lob 2 dişli, nadiren loblar ya da dişler 1 veya 1 ve 4 veya kaliks aktinomorf, 5-20 damarlı. Korolla gamopetal, zigomorf ve bilabiat; üst dudak küçülmüş ya da üstte 1, altta 4 loblu veya korolla aktinomorf.

Stamenler, korollaya bağlı ve birlikte gelişmiş. Genellikle 4, didinam ya da 2, nadiren biri körelmiş ve 5 tane, genellikle üsttekiler alttakilerden kısa. Anter tekaları 2 ya da tek hücreli, paralel veya birbirinden ayrı.

Ovaryum üst durumda, 2 karpelli, 4 gözlü, her gözde 1 ovüllü. Stilus genellikle korolladan daha uzun, ginobazik, nadiren değil, uçta kısaca bifit.

Meyva, olgunlukta 4 nuksa ayrılan bir şizokarp. Her nuks bir tohumlu (65).

#### 2.1.2. *Salvia* L. Cinsi

Otsu, yarı çalimsı veya çalimsı çok yıllık, nadiren iki yıllık veya tek yıllık, kuvvetli kokulu bitkiler. Gövde dik veya yatık, salgı tüylü, örtü tüylü veya tüsüzdür. Yapraklar, tam lirat veya pennatisekt. Vertisillastrum (1-) 2 – 10 (-40) çiçekli birbirine uzak veya yakın. Kaliks çan şeklinde, huni şeklinde veya

tüp şeklinde bilabiat; üst dudak üç dişli, belirsiz veya hemen hemen düz; alt dudak iki dişli; meyveliyken hafifçe veya bariz bir şekilde genişlemiş haldedir. Korolla beyaz, sarı, pembe, mavi veya menekşe renginde, bilabiat; üst dudak düzden orak şekline kadar; alt dudak üç loblu (genişçe çukur bir orta lob ve iki küçük yan lob); korolla tüpü, düz veya kıvrık, şişkin veya çukur, halkalı ya da değil, pulcuklu veya değil. Stamen iki tane, kısa filamentli ve üstte fertil teka taşıyan, alttaysa, küçük, fertil veya hemen hemen fertil bir teka taşıyan uzamış kısa ya da daha çok uzamış konnektif [Stamen Tip A] veya değişik şekillerde steril dokuları bulunan, [Stamen Tip B], filament ve konnektifin eklemli bir bağlantısının olduğu, nadiren olmadığı [Stamen Tip C]. Staminodlar (arkadaki stamen çift) her zaman mevcuttur ve küçüktür. Stilus iki loblu (iki parçalı), küçük fındıksı meyve tüysüz, yumurta şeklinde, üç köşeliden hemen hemen dairemsi şekle kadar çoğunlukla müsilaçlı (65).

### 2.1.2.1. Türkiye'de Yetişen *Salvia* Türleri İçin Tayin Anahtarı

1. Yapraklar pennatisekt (parçalı) veya trisekt
  2. Tepedeki yaprak bölümü, hemen hemen linear-oblong veya kısa obovat-kuneat; yaprak sapları genellikle belirgin şekilde uzun beyaz örtü tüyleri ile kaplı **Grup A**
  2. Tepedeki yaprak bölümü genişçe oblongdan ovata kadar değişen şekillerde; yaprak sapları genellikle yukarıdaki gibi değil. **Grup B**
1. Yapraklar basit, lirat veya pennatifit
  3. Meyveli kaliks zarımsı-ağımsı, yayık şekilde yuvarlak loblu bir huni şeklinde **Grup C**
  3. Meyveli kaliks hemen hemen kalın yapılı, tüpsü şekilden huni şekline kadar değişen görünümde dik veya geniş sivri loblu
    4. Korolla 20 mm'den büyük
      5. Korolla tüpü pullu, şişkin **Grup D**
      5. Korolla tüpü pullu ve şişkin değil **Grup E**
    4. Korolla 20 mm'den kısa
      6. Çiçekler, lila, viole veya pembemsi **Grup F**
      6. Çiçekler beyaz, sarı veya krem **Grup G**

**Grup B**

1. Meyveli kaliks zarımsı-ağımsı, genişçe, yaygın yuvarlak loblu huni şeklinde
  2. Korolla beyaz renkli, yaklaşık 30 mm; gövdeler yoğun salgı tüylü-villöz **32. cadmica**
  2. Korolla donuk pembeden menekşeye kadar değişen renklerde, 18-35 mm, gövdeler piloz, viloz veya tüysüz, salgı tüylü veya değil
    3. Yaprakların tüy örtüsü çok kollu-yıldızsı tüylü **40. multicaulis**
    3. Yaprakların tüy örtüsü dallanmamış veya çıplak **37. euphratica**
1. Meyveli kaliks hemen hemen kalın yapılı, tüp şeklinden huniye kadar değişen görüntüde hemen hemen dik veya yaygınca sivri loblu
  4. Brakteler veya çiçeğin yaprakları, bariz şekilde kaliksten uzun; her vertisillatta çok sayıda
  5. Gövdedeki tüy örtüsü guddesiz **13. reeseana**
  5. Gövdedeki tüy örtüsü yukarıda guddeli
    6. Gövde, çok uzun, guddesiz yayık tüylü; meyve kaliksi 15 mm'den veya 20 mm'den 25 mm'ye kadar **14. trichoclada**
    6. Gövde, çok uzun guddesiz yayık tüylü ya da tüysüz, meyve kaliksi yaklaşık 16 mm **12. bracteata**
  4. Brakteler kaliksten bariz kısa veya kaliksle hemen hemen eşit boyda, genellikle her vertisillatta 2 tane
    7. Çiçek durumunda 1-2 çiçek
    8. Gövde yoğun şekilde glandular vilöz tüylü, kaliks tüpsü, 18-20 mm **31. quezelii**
    8. Gövde üst kısımda tüysüz, kaliks, az çok kampanulat ve 6-8 mm **2. aucheri**
    7. Çiçek durumunda 2 ila 8 çiçek
      9. Gövde aşağıda tüysüz
      10. Kaliks huni şeklinde yaklaşık 15 mm, korolla morumsu mavi, beyaz lekeli **10. pilifera**

10. Kaliks tüpsü huni şeklinde, 16-19 mm, korolla sarı, siyah lekeli 32-36 mm **8. tigrina**
9. Gövde, aşağıda ve yukarda glandular- vilöz tüylü
11. Çalı, kaliks yaklaşık 9 mm; yapraklar guddesiz tomentozdan velitinoza, en az 3 loblu **3. fruticosa**
11. Otsu, kaliks 12-15 mm arasında, yapraklar guddesiz-piloz, hepsi pennatisekt parçalı.
12. Kaliks bariz şekilde urseolat, morumsu korolla 25-30 mm **11. pinnata**
12. Kaliks ovat, yeşil korolla 35-40 mm **9. recognita**

#### 2.1.2.1.1. *Salvia trichoclada* Benth.

Çok yıllık, tabanda az çok yarı çalimsı bitkiler. Gövde dallanmış, 20-50 cm, genellikle mor renkli, yükselici veya dik, yoğun salgı tüylü. Yapraklar ovattan oblonga kadar değişen şekillerde bir tepe parçasına sahip pennatisekt, 2,5-7 x 1,5-3 cm ve 1-2 çift küçük yan parçalı, yaprak kenarı küçük testere dişli. Yoğun şekilde piloz örtü tüylü, yaprak sapı 1-5 cm. Çok uzun yayık örtü tüylü; çiçek yaprakları daha küçük (yaklaşık 12-20 x 6-11 mm); brakteler çok sayıda mor renkli, daha küçük, brakteol mevcut. vertisillastrum 2-8 çiçekli; çiçek sapları daha uzun 3-6 mm 'ye kadar. Kaliks tüp şeklinden huni şekline kadar, 12-16 mm. Meyveli kaliks daha büyük (15-20(-25) mm). Korolla pembeden mora kadar değişen renklerde, 20-30 mm , tüp 14-20 mm, üst dudak düz. Stamen A grubu. Küçük fındıksı meyveler az çok küre şeklinde, yaklaşık 3,5 x 3 mm (65).

Tip: [Türkiye B7 ?] Mezapotamya, Aucher 1566 (G, K)

**Yayılış:** Güneydoğu Anadolu, **B7** Elazığ: Maden'den Ergani'ye 2 km uzaklıkta, 1200 m, Elazığ: Alpagut Köyü, tarla kenarı, 1180 m, AAD4873 (HUB!), Erzincan:, Yakuplu Köyü çevresi, Han Deresi Mevki, Munzur Dağları etekleri, 1200m, ŞY1887 (HUB!), **B8** Diyarbakır: Malabadi'nin kuzeyi, 800 m, Bingöl: Yolçatı Köyü' nden Bingöl' e 1,5 km, yol kenarı, *Quercus* açıklı, 1556 m, AAD10716 (HUB!), **B8/9** Siirt: Şirvan, Cevizli-Siirt yol ayrımı çevresi,

bozuk meşelik, kuru yamaçlar, kalkerli arazi, 1000 m, AG2342 (HUB!), **B9** Bitlis: Van Gölü, Avata ve Garzit arasında, 1640 m, Van: Çatak civarı, Kavuşşahap Dağı, 1830 m, **C8** Diyarbakır: Diyarbakır'ın 10 km güneyi, 750 m, Mardin: Mardin, Siirt: Siirt'in 3 km güneyi, Botan Çay Boğazı, 800 m, **C8** Şırnak: Şehir çevresi, mezarlık içi, 1380 m, AAD5744 (HUB!), **C9** Mardin: Kasrik Boğazı, Cizre'den 9 km, 350 m, Hakkari: Zap Boğazı, Çukurca'dan Hakkari' ye 40 km, 1000 m, **C10** Hakkari: Sat Dağı, Varegöz'ün üzeri, 1970 m, Hakkari: Yüksekova, Kamışlık Karakolu'ndan Dağlıca' ya 12. km, 1300 m, AAD11036, AAD11039, (HUB!)

**Habitat:** *Salvia trichoclada* bitkisi, kireçtaşı kayalık yamaçlarda, steplerde, *Quercus* çalılıklarında, çimenli arazilerde, nadasa bırakılmış tarlalarda, 300-2000 m. arasındaki yüksekliklerde yetişir. *Çiçeklenme devri:* *Mayıs-Temmuz* (65).

## **2.2. *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

*Salvia* türleri üzerinde bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar “*Salvia* Türleri Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar” ve “*Salvia* Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Aktiviteleri” başlıkları altında derlenerek iki bölümde verilmiştir.

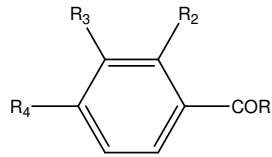
### **2.2.1. *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

*Salvia* türleri üzerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan bileşikler, kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmış ve polifenolik bileşikler (fenolik asitler, flavonoidler, antosiyaninler, proantosiyanidinler), terpenler (monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, sesterterpenler, triterpenler ve steroidler) ve diğerleri başlıkları altında sunulmuştur.

### 2.2.1.1. Polifenolik Bileşikler.

#### 2.2.1.1.1. Fenolik Asitler

**Tablo 2.1.** *Salvia* Türlerinden Elde Edilen Fenolik Asitler (Kafeik asit Metabolitleri)



$R_1=OH, R_2=H, R_3=H, R_4=OH \rightarrow$  **4-Hidroksibenzoik asit**

*S. officinalis* (182).

$R_1=OH, R_2=OCH_3, R_3=H, R_4=OCH_3 \rightarrow$  **2,4-Dimetoksibenzoik asit**

*S. candidissima* (153).

$R_1=OH, R_2=H, R_3=OH, R_4=OH \rightarrow$  **3,4-Dihidroksibenzoik asit** (= Protokateşik asit)

*S. miltiorrhiza* (69).

*S. sonchifolia* (189).

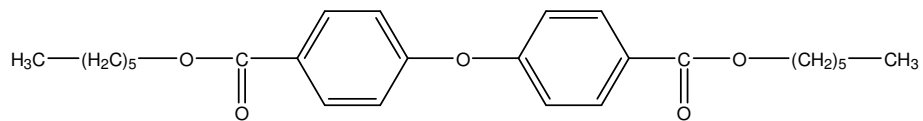
$R_1=H, R_2=H, R_3=OH, R_4=OH \rightarrow$  **3,4-Dihidroksibenzaldehit** (= Protokateşik aldehit)

*S. divinorum* (143).

*S. miltiorrhiza* (69).

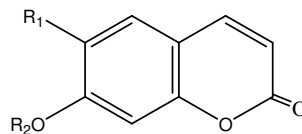
$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=OH \rightarrow$  **3-Metoksi-4-Hidroksibenzoik asit** (=Vanilik asit)

*S. officinalis* (29).



#### Di(4-hekziloksikarbonilfenil)eter

*S. heldrichiana* (86).

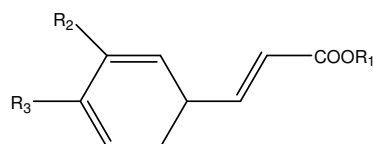


$R_1=OH, R_2=H \rightarrow$  **6,7-Dihidroksikumarin** (= Eskuletin)

*S. euphratica* (86).

$R_1=H, R_2=CH_3 \rightarrow$  **7-Metoksikumarin** (= Herniarin)

*S. aegyptiaca* (86).



$R_1=H, R_2=OH, R_3=OH \rightarrow$  **Kafeik asit**  
(= 3,4-Dihidroksisinnamik asit)

*S. albimaculata* (86).  
*S. bowleyana* (86).  
*S. calycina* (86).  
*S. chinensis* (86).  
*S. horminum* (86).  
*S. limbata* (86).  
*S. miltiorrhiza* (69).  
*S. officinalis* (182).  
*S. plebeia* (86).  
*S. sonchifolia* (189).  
*S. triloba* (86).

$R_1=CH_3, R_2=OH, R_3=OH \rightarrow$  **Metil Kafeat**

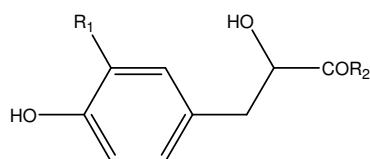
*S. divinatorum* (143).  
*S. miltiorrhiza* (194).

$R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OH \rightarrow$  **Ferulik asit**

*S. officinalis* (29).

$R_1=H, R_2=OH, R_3=OCH_3 \rightarrow$  **İzoferulik asit**

*S. miltiorrhiza* (69).



$R_1=R_2=OH \rightarrow$  **3,4-Dihidroksifenillaktik asit**  
(= Danşensu)

*S. chinensis* (126).  
*S. miltiorrhiza* (69).  
*S. prionitis* (197).  
*S. sonchifolia* (189).

$R_1=OH, R_2=NH_2 \rightarrow$  **3,4-Dihidroksifenillaktamit**

*S. miltiorrhiza* (69).

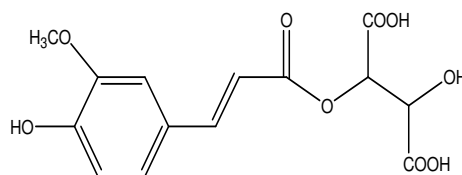
$R_1=OH, R_2=OCH_3 \rightarrow$  **3,4-Dihidroksifenillaktik asit metil ester**

(= Danşensu metil ester)

*S. miltiorrhiza* (194).

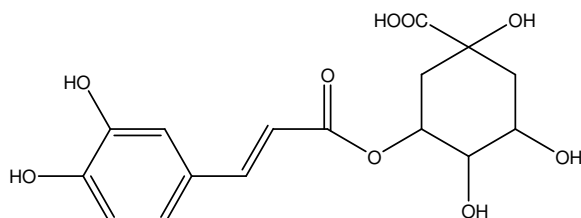
$R_1=H, R_2=OH \rightarrow$  **4-Hidroksifenillaktik asit**

*S. plebeia* (86).



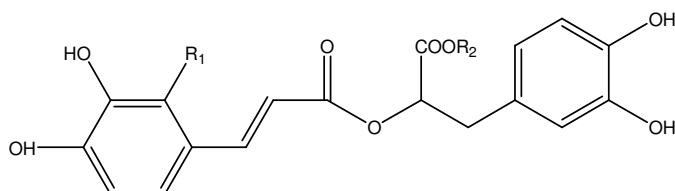
**Mono-feruloiltartarik asit**

*S. chinensis* (86).



### Klorojenik asit

*S. albimaculata* (86).  
*S. horminum* (86).  
*S. triloba* (86).



$R_1=H$ ,  $R_2=H \rightarrow$  **Rozmarinik asit**

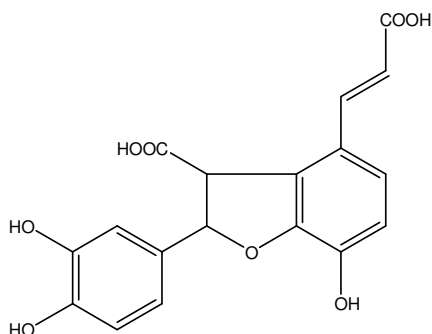
*S. bowleyana* (86).  
*S. cavaleriei* (195).  
*S. chinensis* (126).  
*S. flava* (7).  
*S. lavandulifolia* (86).  
*S. miltiorrhiza* (5,69).  
*S. officinalis* (83,183).  
*S. yunnanensis* (150).  
*S. sonchifolia* (189).  
*S. prionitis* (197).

$R_1=H$ ,  $R_2=CH_3 \rightarrow$  **Metil Rozmarinat**

*S. bowleyana* (86).  
*S. miltiorrhiza* (69).  
*S. sonchifolia* (189).  
*S. prionitis* (197).

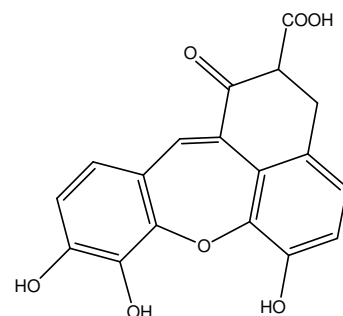
$R_1=CH_2COOH$ ,  $R_2=H \rightarrow$  **Salvianolik asit D**

*S. miltiorrhiza* (6).  
*S. chinensis* (126).



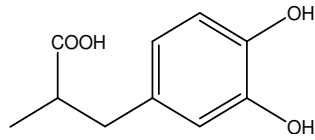
**Prolitospermik asit**  
 (= Przevalskiniik Asit A)

*S. przewalskii* (86).  
*S. miltiorrhiza* (69,194).  
*S. trijuga* (193).

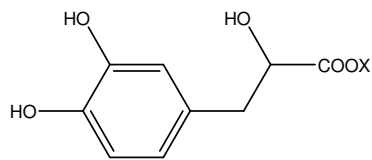


**Salvianolik asit G**

*S. miltiorrhiza* (8).

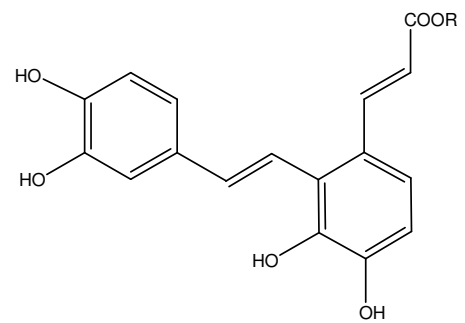


**X=3-(3,4-Dihidroksi-fenil)-2-metil-propionik asit**



**Salvianik asit C**

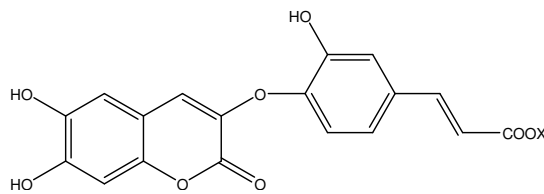
*S. miltiorrhiza* (69).



R=H → **Salvianolik asit F**

*S. miltiorrhiza* (69,86).

R=X → **Salvianolik asit A**



*S. cavaleriei* (195).

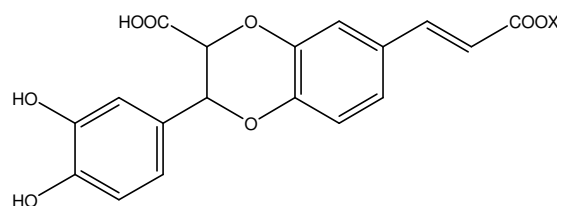
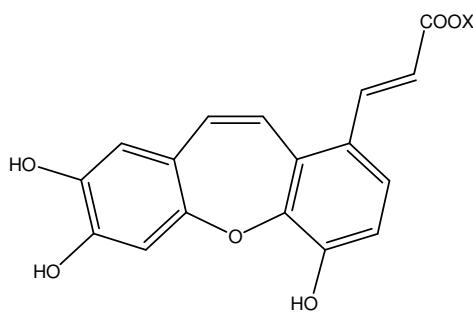
*S. flava* (7).

*S. miltiorrhiza* (78).

*S. prionitis* (197).

**Sagekumarin**

*S. officinalis* (87).



**İzosalvianolik asit C**

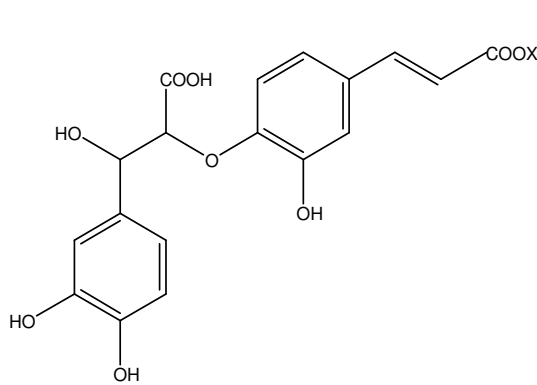
*S. cavaleriei* (195).

*S. prionitis* (197).

*S. chinensis* (126).

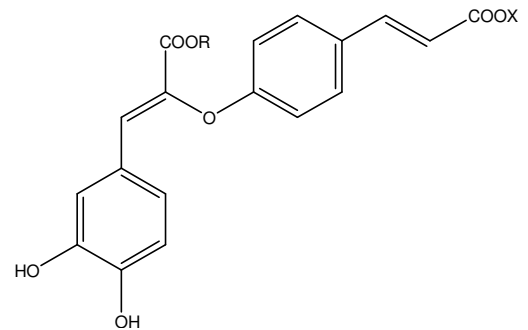
**Salvianolik asit J**

*S. flava* (7).



### Salvianolik asit K

*S. deserta* (86).  
*S. officinalis* (83).

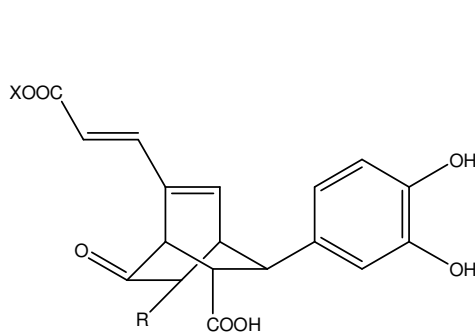


### R=H → Salvianolik asit I (= Melitrik Asit A)

*S. cavaleriei* (195).  
*S. officinalis* (83).  
*S. miltiorrhiza* (194).

### R=CH<sub>3</sub> → Metil Salvianolat I (= Metil Melitrat A)

*S. officinalis* (83).

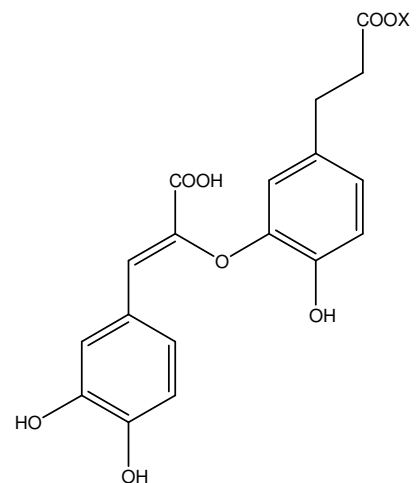


### R=O → Yunnaneik asit C

*S. yunnanensis* (150).

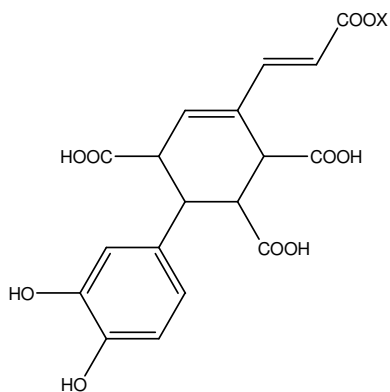
### R=OH → Yunnaneik asit D

*S. yunnanensis* (150).



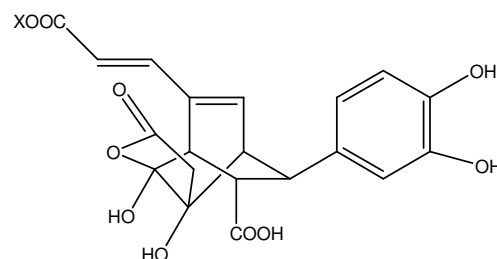
### Salvianolik asit H

*S. cavaleriei* (195).  
*S. miltiorrhiza* (194).



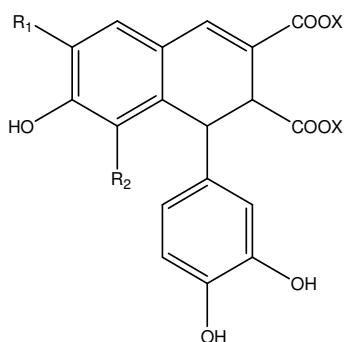
**Yunnaneik asit E**

*S. yunnanensis* (149).



**Yunnaneik asit F**

*S. yunnanensis* (149).

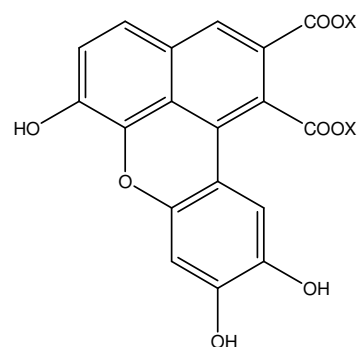


$R_1=H, R_2=OH \rightarrow$  **Yunnaneik asit G**

*S. yunnanensis* (149).

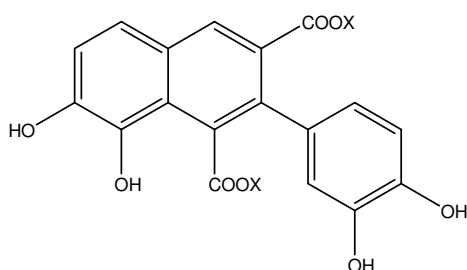
$R_1=OH, R_2=H \rightarrow$  **Rabdozin**

*S. yunnanensis* (149).



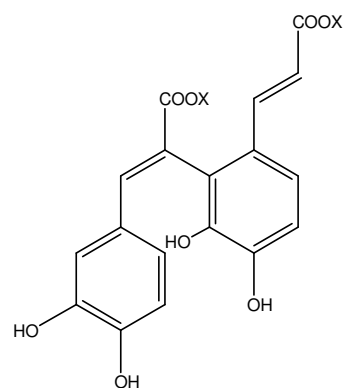
**Yunnaneik asit H**

*S. yunnanensis* (149).



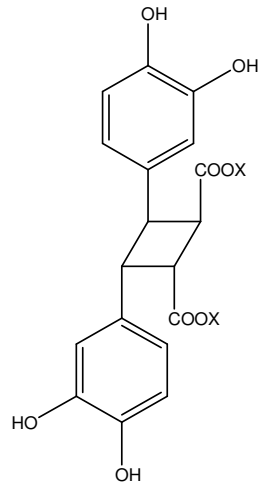
**Salvianolik asit L**

*S. yunnanensis* (149).



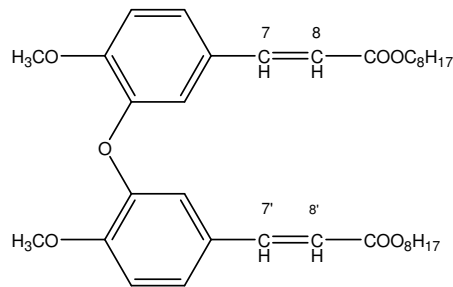
**Salvianolik asit E**

*S. miltiorrhiza* (6).



### Sagerinik asit

*S. officinalis* (83).

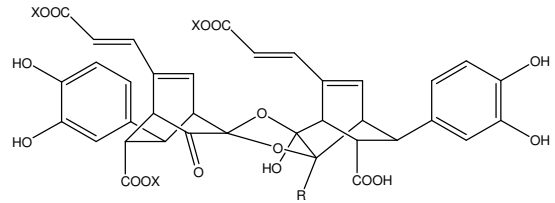


7, 8-cis; 7', 8'-cis → **Dioktil 3-O-3'-di-cis-izoferulat**

*S. forskahlei* (175).

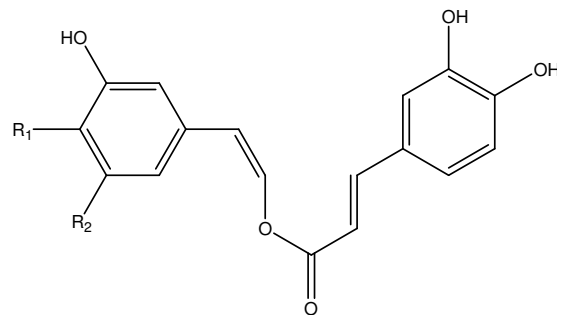
7, 8-trans; 7', 8'-trans → **Dioktil 3-O-3'-di-trans-izoferulat**

*S. forskahlei* (175).



R=H → **Yunnaneik asit A**  
*S. yunnanensis* (150).

R=OH → **Yunnaneik asit B**  
*S. yunnanensis* (150).

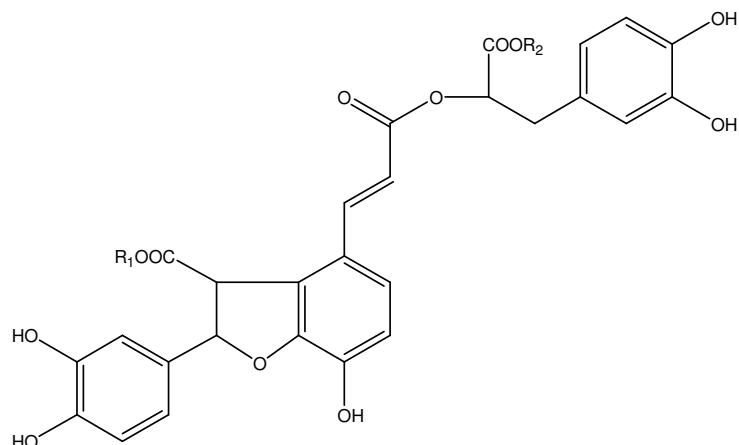


R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH → **Nepetoidin A**

*S. divinorum* (143).  
*S. digitaloides* (61).  
*S. nilotica* (61).  
*S. officinalis* (61).

R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H → **Nepetoidin B**

*S. divinorum* (143).  
*S. digitaloides* (61).  
*S. nilotica* (61).  
*S. officinalis* (61).



$R_1=R_2=H \rightarrow$  **Litospermik asit**

*S. cavaleriei* (195).  
*S. sonchifolia* (189).  
*S. chinensis* (126).  
*S. miltiorrhiza* (69).

$R_1=R_2=CH_3 \rightarrow$  **Dimetil Litospermat**

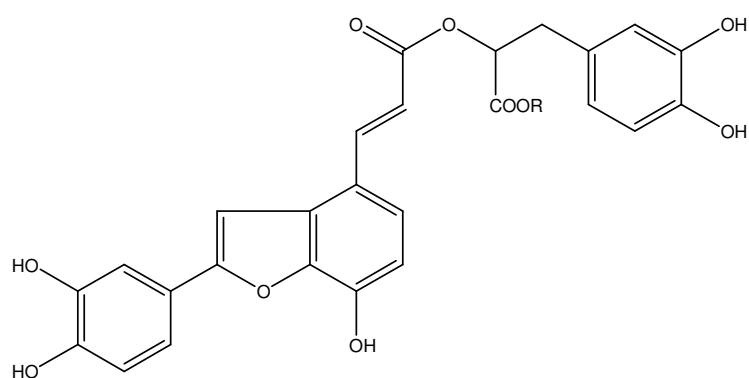
*S. miltiorrhiza* (194).

$R_1=C_2H_5, R_2=H \rightarrow$  **Etil Litospermat**

*S. miltiorrhiza* (6,194).

$R_1=H, R_2=CH_3 \rightarrow$  **9''-Metil Litospermat**

*S. miltiorrhiza* (194).

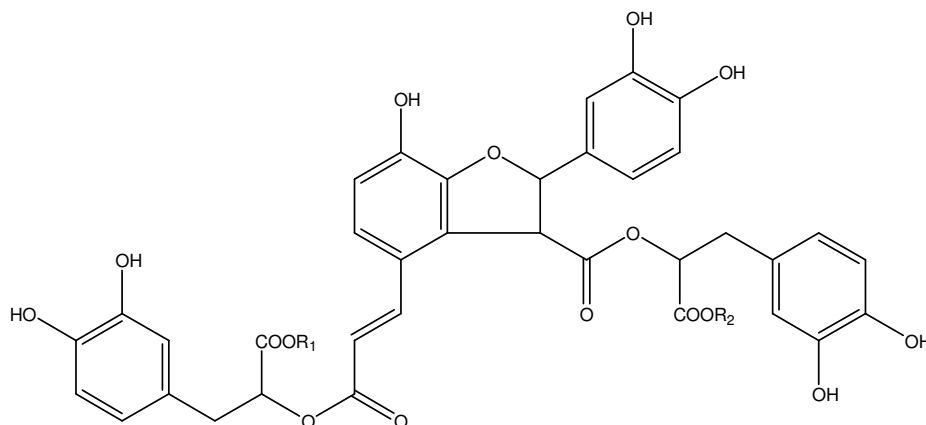


$R=H \rightarrow$  **Salvianolik asit C**

*S. bowleyana* (86).  
*S. cavaleriei* (195).  
*S. miltiorrhiza* (5).  
*S. prionitis* (197).

$R=CH_3 \rightarrow$  **Metil Salvianolat C**

*S. miltiorrhiza* (194).



$R_1=R_2=H \rightarrow$  **Litospermik asit B**  
(= Salvianolik Asit B)

*S. bowleyana* (86).  
*S. cavaleriei* (195).  
*S. chinensis* (126).  
*S. flava* (7).  
*S. miltiorrhiza* (5).  
*S. sonchifolia* (189).  
*S. yunnanensis* (150).  
*S. prionitis* (197).

$R_1=CH_3, R_2=H \rightarrow$  **9''-Metil litospermat B**

*S. miltiorrhiza* (194).  
*S. przewalskii* (86).

$R_1=H, R_2=CH_3 \rightarrow$  **9'''-Metil litospermat B**

*S. przewalskii* (86).  
*S. miltiorrhiza* (194).

$R_1=R_2=CH_3 \rightarrow$  **Dimetil litospermat B**

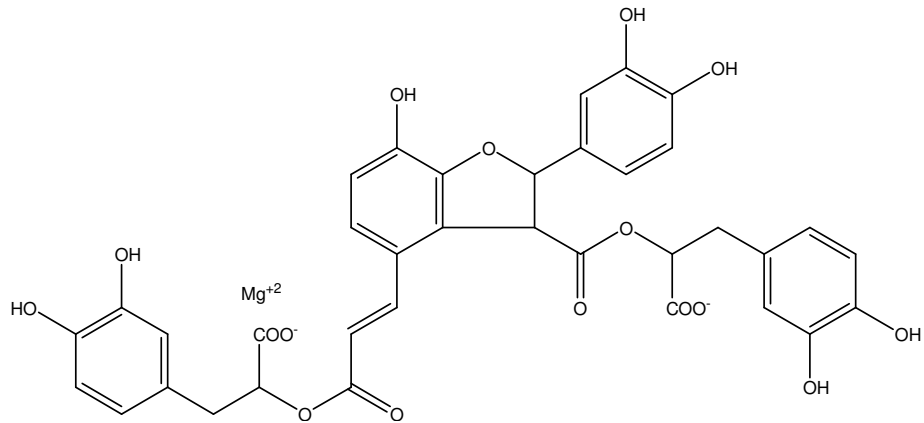
*S. przewalskii* (86).  
*S. miltiorrhiza* (194).

$R_1=C_2H_5, R_2=H \rightarrow$  **9''-Etil litospermat B**

*S. miltiorrhiza* (194).

$R_1=H, R_2=C_2H_5 \rightarrow$  **9'''-Etil litospermat B**

*S. miltiorrhiza* (194).

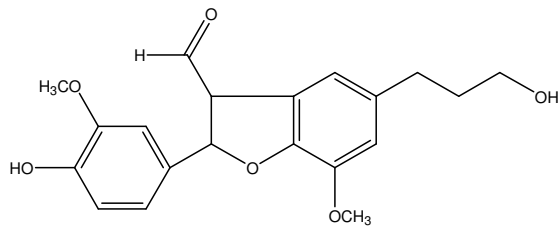


$Mg^{+2}$ :  $Mg^{+2}$  → **Magnezyum litospermat B**

*S. miltiorrhiza* (69).

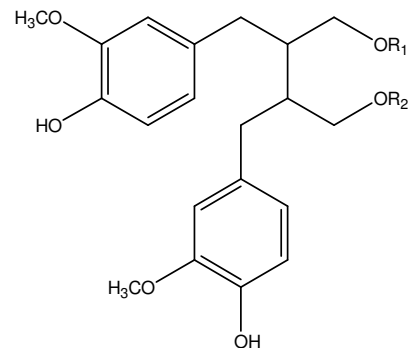
$Mg^{+2}$ :  $NH_4^+ + K^+$  → **Amonyum-potasyum litospermat B**

*S. miltiorrhiza* (69).



**2-(3-Metoksi-4-hidroksifenil)-5-(3-hidroksipropil)-7-metoksi-benzofuran-3-karbaldehit**

*S. miltiorrhiza* (69).



$R_1$ =Feruloil,  $R_2$ =12-metilmiristol →  
**Feruloilizolarisirezinol**

*S. pledeia* (86).

$R_1=R_2$ =12-metilmiristol → **izolarisirezinol di(12-metilmiristol)**

*S. pledeia* (86).

**Tablo 2.2.** *Salvia* Türlerinden Elde Edilen Fenol Glikozitleri

Rozmarinik asit 3'-glukozit (= Salviaflazit)	<i>S. flava</i> (196).
Salviaflazit metil ester	<i>S. flava</i> (196).
<i>cis-p</i> -Kumarik asit 4-(2-apiozil)glukozit	<i>S. officinalis</i> (84).
<i>trans-p</i> -Kumarik asit 4-(2-apiozil)glukozit	<i>S. officinalis</i> (84).
6-Feruloil- $\alpha$ -glukoz	<i>S. officinalis</i> (183).
6-Feruloil- $\beta$ -glukoz	<i>S. officinalis</i> (183).
1-(2,3,4-Trihidroksi-3-metil)butil-6-feruloilglukozit	<i>S. officinalis</i> (182).
6-Kafeoil-1-fruktozil- $\alpha$ -glukozit	<i>S. officinalis</i> (184).
1-Kafeoil-6-apiozilglukozit	<i>S. officinalis</i> (184).
1- <i>p</i> -Hidroksibenzoil-6-apiozilglukozit	<i>S. officinalis</i> (184).
2-(3,4-dihidroksifenil)-3-glukoziloksikarbonil-4,6-dihidroksibenzofuran (= Prionitizit A)	<i>S. prionitis</i> (197).
2-(3,4-dihidroksifenil)-3-rutinoziloksikarbonil-4,6-dihidroksibenzofuran (= Prionitizit B)	<i>S. prionitis</i> (197).
4-Hidroksiasetofenon 4-glukozit (pisein)	<i>S. officinalis</i> (184).
4-Hidroksiasetofenon 4-(6-apiozil) glukozit	<i>S. officinalis</i> (183,184).
4-Hidroksiasetofenon 4-(2-(5-siringoil) apiozil) glukozit	<i>S. officinalis</i> (182).
1-Hidroksipinorezinol 1-glukozit	<i>S. officinalis</i> (183).
İzolarisirezinol 3 $\alpha$ -glukozit	<i>S. officinalis</i> (183).
2-(3-Metoksi-4-glukoziloksifenil)-3-hidroksimetil-5-(3-hidroksipropil)-7-metoksi-2,3-dihidrobenzofuran	<i>S. officinalis</i> (183).

### 2.2.1.1.2. Flavonoitler

*Salvia* türleri çoğunluğunu, flavon, flavonol ve bunların glikozitlerinin oluşturduğu flavonoitler açısından, oldukça zengin bir türdür (86). *S. texana*' dan elde edilen, 5-hidroksi-7-metoksiflavanon, *S. nicolsoniana*' dan elde edilen 5,7-dihidroksi-4'-metoksiflavanon, *S. officinalis*' ten elde edilen 5,7,3'-trihidroksi-4-metoksiflavanon, *S. miltiorrhiza*' dan elde edilen 5,3'-dihidroksi-7,4'-dimetoksiflavanon, *Salvia* türlerinden elde edilen flavanonlardan bazılarıdır (29,52,116).

*Salvia* türlerinden elde edilen flavonoitlerin büyük bir çoğunluğu, apigenin (5,7,4'-trihidroksiflavon), luteolin (5,7,3',4'-tetrahidroksiflavon) ve bunların 6-hidroksil türevlerini içeren flavonlarıdır.

Apigenin, 7, 4' monometil ve 7, 4'-dimetil, luteolin 7, 3', 4', monometil, 7, 4' ve 3', 4' dimetil ve 7, 3', 4' trimetil eter türevleri ile, bu flavonların *Salvia* türlerini karakterize eden 6-hidroksi ve 6-metil eter türevleri de bulunmaktadır. Bunların yanında *S. palaestina*' dan 5. konumda hidroksil grubu bulunmayan 6, 7, 3', 4'-tetrametoksi flavon izole edilmiştir (97).

*S. plebeia*' dan elde edilen bir 8-hidroksi flavon olan, 8-hidroksi apigenin 7-metil eter (salvitin) ve *S. officinalis*' te belirlenen 8-hidroksi apigenin (izoskutellarein) *Salvia* türlerinde az bulunan flavon tiplerindedir (29,62).

*Salvia* türlerinden elde edilen flavonollerin büyük çoğunluğu kemferol (5,7,4'-trihidroksiflavonol) ve kersetin (5,7,3',4'-tetrahidroksi flavonol) metil eterleridir. Kemferol, *S. farinacea* ve *S. folium*' dan, kersetin ise sadece *S. dorrii*' den elde edilmiştir (188). 6-hidroksi flavonoller, çoğunlukla, 6-hidroksi kemferol türevleri olarak görülmektedir (71,86). *S. longipedicellata*' dan elde edilen, 6-hidroksi kemferol 5,6-dimetil eter sadece *Salvia* türlerine özgü olup, *S. columbariae*' den elde edilen 6-hidroksigalangin 5,6-dimetil eter bileşiği de *Salvia* türlerinden elde edilen tek galangin bileşiğidir (188). *Salvia* türlerinde, 6-hidroksi kersetin türevleri bildirilmemiştir.

Apigenin ve luteolin 7-O-glikozitleri, 7-O-glukuronitleri ve 6-hidroksiflavon glikozitleri *Salvia* türleri için önemli bileşiklerdendir (84).

Doğada yaygın olarak bulunan flavon C-glikozitlerinin *Salvia* türlerindeki örnekleri, apigenin iskeletine sahip, apigenin 8-C-glukozit (viteksin), apigenin 8-C-arabinozit, apigenin 6,8-di-C-glukozittir. Luteolin 6,8-di-C-glukozit, *Salvia* türlerinde bildirilen tek luteolin C-glikozitidir *Salvia* türlerinden elde edilen flavonol glukozitlerinin büyük çoğunluğu 3-O-glukozitleri şeklindedir (86).

#### **2.2.1.1.3. Antosiyaninler**

Antosiyaninler, *Salvia* türlerinin genellikle mor ve kırmızı çiçekli olanlarında bol miktarda görülür (142). 10 *Salvia* türünün antosiyanin dağılımı üzerinde yapılan bir çalışmada, kırmızı ve pembe çiçekli olanlarda, pelargonidin; mavi olanlarda delphinidin; mor renklilerde siyanidin türevleri olduğu saptanmıştır (64).

#### **2.2.1.1.4. Proantosiyanidinler**

*Salvia* türlerinde kateşin yapısında "salviatanen" adı verilen proantosiyanidinler veya kondense tanenlerin varlığı bildirilmiştir (86).

## 2.2.1.2. Terpenler

### 2.2.1.2.1. Monoterpenler ve Seskiterpenler

#### Uçucu Yağlar

Nepetoideae alt familyasına dahil *Salvia* türleri, uçucu yağlarca zengin bitkilerdir (61). Dünyada ve Türkiye’ de uçucu yağlarının bileşimi ve aktiviteleri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olan türlerden en dikkati çekenler *S. cryptantha*, *S. lavandulaefolia*, *S. multicaulis*, *S. officinalis*, *S. sclarea* ve *S. triloba*’dır (30,33,127,138,151). Bu türlerden elde edilen uçucu yağlar, daha çok asiklik, monosiklik ve bisiklik yapıdaki monoterpenlerle seskiterpen yapısındaki maddelerden meydana gelmiş en az 30 farklı madde içeren karışımlardır. Bu bileşenler ve miktarları, türden türe göre farklılık göstermektedir.

Türkiye’ de bitkisel çay olarak kullanılan *Salvia aucheri*’nin uçucu yağ analizinde, 42 bileşik tespit edilmiş ve bu bileşiklerden miktarca en fazla olanlar, 1,8-sineol, kafur, borneol,  $\alpha$ -pinen ve  $\beta$ -pinen olarak belirlenmiştir (112).

*S. officinalis* ve *S. triloba*’nın uçucu yağlarının esas bileşenleri, kafur, 1,8-sineol,  $\alpha$ -tuyon,  $\beta$ -tuyon,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, kamfen, borneol, bornil asetat,  $\beta$ -karyofilen,  $\alpha$ -humulen, viridiflorol ve mirsen, *S. cryptantha* ve *S. multicaulis*’in ise  $\alpha$ -pinen, ökaliptol, kafur, kamfen, borneol,  $\beta$ -pinen,  $\beta$ -mirsen, mirtenol, bornil asetat, karyofilen, 1,8-sineoldür (30,151).

Uçucu yağının etkileri bakımından önemli olan türlerden biri de “misk adaçayı” isimleriyle de bilinen *Salvia sclarea*’dır. Uçucu yağının bileşiminde varlığı saptanan yaklaşık 45 maddeden en fazla miktarda bulunanlar,  $\beta$ -mirsen, linalol, linalil asetat, linalil format, trans-karyofilen,  $\alpha$ -terpineol, geranil format, germakren, neril asetat, geranil asetat, neril alkol, geraniol, karyofilen oksit ve spatulenol gibi monoterpen ve seskiterpen yapısında bileşiklerdir (21).

Diğer önemli tür ise *S. lavandulaefolia*' dır. Bitkinin uçucu yağında esas olarak; kafur, 1,8-sineol, borneol, bornil asetat, terpineol, (+)-2-karen ve limonen bulunur (138).

*Salvia trichoclada*' nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağda da fazla miktarda (-)-linalol bulunmuştur (33).

### **Monoterpen Glikozitleri**

*Salvia bucharica*' nın metanol ekstresinden bukariozit isimli 2-ekso- $\beta$ -D-glukopiranozil-1,8-sineol yapısında monoterpen glikoziti izole edilmiştir (3).

### **Seskiterpenler**

*Salvia bucharica*' nın hekzan ekstresinden bukariol isimli 4, 10-epoksi-6 $\alpha$ -hidroksiguyan yapısında seskiterpen bileşiği izole edilmiştir (3).

*Salvia castanea* Diels f. *tomentosa*' nın toprak üstü kısımlarından kastanın A ve B isimli iki yeni seskiterpen bileşiği, *Salvia glutinosa*' dan furanosesekiterpen yapısında yeni bir seskiterpen bileşiği 6 $\beta$ -tigloiloksiglekomafuran elde edilmiştir (133, 190).

*Salvia mellifera*' dan salvimelliferol adlı, yeni eremofilan tip seskiterpen bileşiği, *Salvia nubicola*' dan gyanolit (nubenon) ve seko-gyanolit (nubenoik asit) isimli seskiterpen lakton bileşikleri elde edilmiştir (11, 88).

*Salvia palaefolia*' nın toprak üstü kısımlarından karyofilen oksit ve  $\beta$ -agarofuran isimli seskiterpenler, *Salvia roborowskii*' nin tüm kısımlarından, altı yeni germakran seskiterpen esteri izole edilmiştir (55, 79).

### 2.2.1.2.2. Diterpenler ve Sesterterpenler

#### Diterpenler

*Salvia* türleri üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla abietan, izetekzan, klerodan, labdan, neoklerodan, iskeletlerine sahip, çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren fazla sayıda diterpen bileşikleri izole edilmiştir.

Bunların en önemlileri, *Salvia officinalis*' in yapraklarından izole edilen, antioksidan aktivitede büyük rol oynayan, trisiklik abietan tip diterpenler olan, epirozmanol, karnosik asit, karnosol, metil karnosat, rozmanol, ve rozmadial, *S. miltiorrhiza*' dan elde edilen, bitkinin köklerinin aktif bileşenlerinin önemli bir kısmını oluşturan, benzokinon taşıyan tanşinonlar (tanşinon I, IIA, IIB, kriptotanşinon, hidroksitanşinon IIA, metil tanşinonat, miltionon II ve tanşindiol B), naftokinon taşıyan izotanşinonlar (izotanşinon I, II ve izokriptotanşinon), miltiron ve salvioldur (1, 28, 109). *Salvia glutinosa*' dan da tanşinon tip diterpenler izole edilmiştir (106).

*S. divinorum*' dan neoklerodan tip diterpenler olan salvinorin A, B ve C izole edilmiştir. Salvinorin A, etkileri ve kullanılışı sebebiyle dikkati çekmektedir (125).

*Salvia gilliessi*' den, izeteksan ve abietan tip, *Salvia leriaefolia*' dan labdan tip, *Salvia mellifera*' dan izopimaradien yapısında, *Salvia multicaulis*' ten norizetekzan, *Salvia przewalskii*' den izeteksan tip, *Salvia tonalensis*' ten klerodan ve sekoklerodan tip, *Salvia verbenaca*' dan kauran ve labdan tip, *S. viridis*' ten abietan ve rearanje-abietan tip, *Salvia yosgadensis*' ten norlabdan tip, diterpenler izole edilmiştir (4, 63, 88, 92, 108, 155, 166, 173, 191).

#### Sesterterpenler

*Salvia aethiopsis* ve *Salvia hypoleuca*' dan sesterterpen laktonlar, *Salvia mirzaynii*' den salvimirzakolit, *Salvia sahendica*' nın toprak üstü kısımlarından salvileukolit metil ester, *Salvia syriaca*' dan salvisiriakolit elde edilmiştir (58, 98, 99, 131, 132). *Salvia yosgadensis*' ten iki dinorsesterterpen

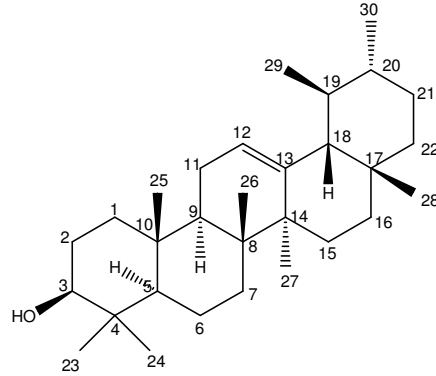
olan; yosgadensonol ve epi-yosgadensonol, *Salvia* türlerinden elde edilen sesterterpenlerdir (155).

*Salvia apiana*'nın toprak üstü kısımlarından, iki yeni apianan ve bir yeni hassanan isimli C-23 terpen iskeletine sahip bileşikler izole edilmiştir (89, 90).

## 2.2.1.2.3. Triterpenler ve Steroitler

### Triterpenler

**Tablo 2.3.** *Salvia* Türlerinden Elde Edilen Triterpenler



**$\alpha$ -amyrin**

#### **$\alpha$ -amirin**

*S. aegyptiaca* (141).  
*S. amplexicaulis* (75).  
*S. apiana* (123).  
*S. blepharochlaena* (74).  
*S. blepharophylla* (18).  
*S. caespitosa* (154).  
*S. cyanescens* (59).  
*S. euphratica* (167).  
*S. farinacea* (154).  
*S. forskahlei* (175).  
*S. glutinosa* (187, 158).  
*S. lanata* (103, 105).  
*S. longipedicellata* (167).  
*S. montbretii* (179).  
*S. multicaulis* (177).  
*S. nemorosa* (154).  
*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. viridis* (154).  
*S. pomifera* (152).  
*S. sclarea* (174).  
*S. tomentosa* (165, 170, 171).  
*S. verticillata* (145).

#### **$\alpha$ -amirin asetat**

*S. candidissima* ssp. *candidissima* (176).  
*S. glutinosa* (187, 158).  
*S. cyanescens* (59).  
*S. multicaulis* (177).

#### **amirin-3-on**

*S. cryptantha* (164).  
*S. pisidica* (164).

#### **11-okso- $\alpha$ -amirin**

*S. glutinosa* (187, 158).

#### **$\alpha$ -amirin 28-al**

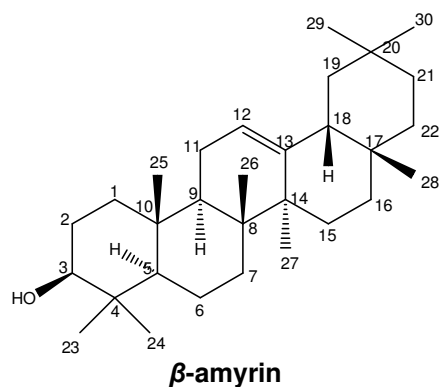
*S. verticillata* (145).

#### **3 $\alpha$ -asetilamirin-28-al**

*S. recognita* (154).

#### **$\alpha$ -amiradienil asetat**

*S. broussonetii* (56).

 **$\beta$ -amirin**

- S. aegyptiaca* (141).
- S. amplexicaulis* (75).
- S. apiana* (123).
- S. cardiophylla* (54).
- S. cryptantha* (164).
- S. glutinosa* (187, 158).
- S. mellifera* (53).
- S. nilotica* (154).
- S. plebeia* (154).
- S. viridis* (154).
- S. officinalis* (29, 16, 94).
- S. palaefolia* (57,55).
- S. pisidica* (164)
- S. potentillifolia* (164)
- S. pratensis* (13).
- S. transsylvanica* (154)
- S. triloba* (118, 45, 39).
- S. tomentosa* (165, 170, 171).
- S. verticillata* (145).

 **$\beta$ -amirin asetat**

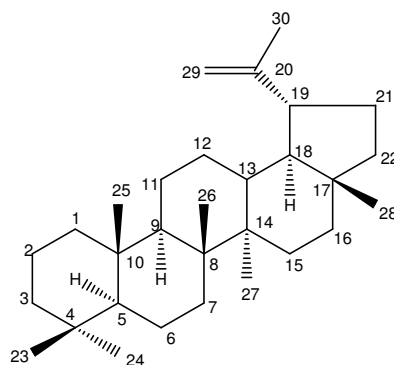
- S. cryptantha* (164).
- S. pisidica* (164).

**11 $\alpha$ -hidroksi- $\beta$ -amirin**

- S. glutinosa* (187, 158).

**11-okso- $\beta$ -amirin**

- S. glutinosa* (187, 158).



Lupan

**Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol**

(= Lupeol, Lupenol, Fagarsterol)

*S. aegyptiaca* (141).  
*S. cabulica* (154).  
*S. caespitosa* (154).  
*S. glutinosa* (187,158).  
*S. horminum* (169,142).  
*S. mellifera* (53).  
*S. microphylla* (154).  
*S. montbretii* (179).  
*S. moorcraftiana* (2,73).  
*S. multicaulis* (177).  
*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. officinalis* (29,16, 94).  
*S. palaefolia* (57,55).  
*S. palaestina* (68, 172).  
*S. pisidica* (164).  
*S. pomifera* (152).  
*S. potentillifolia* (164).  
*S. pratensis* (13).  
*S. roborowskii* (80).

**Lupeol asetat**

*S. pisidica* (164).  
*S. transsylvanica* (154).  
*S. cyanescens* (59).  
*S. hypargeia* (178).

**Lup-20(29)-en-3-on**

*S. deserta* (139).  
*S. multicaulis* (177).  
*S. recognita* (154).

**7 $\beta$ -hidroksilup-20(29)-en-3-on**

*S. pratensis* (13).

**2 $\alpha$ -metoksilup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol**

*S. palaestina* (68, 172).

Monoginol B,

**3 $\alpha$ -hidroksi-20-okso-30-norlupan**

*S. nubicola* (154)

**2 $\alpha$ -hidroksilup-20(29)-en**

(= Palestinol)

*S. triloba* (118,48,45, 39).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksilup-20(29)-en**

(= Nepetisin)

*S. cabulica* (154).  
*S. candelabrum* (154).  
*S. horminum* (169).  
*S. moorcraftiana* (2,73).  
*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. palaestina* (68, 172).  
*S. pinnata* (162,163).

**3 $\beta$ ,23-dihidroksilup-20(29)-en**

*S. palaestina* (68, 172).

**1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroksilup-20(29)-en**

*S. roborowskii* (80).

**3 $\beta$ -asetoksi-lupan-11 $\alpha$ ,20-diol**

*S. phlomoides* (49).

**3-keto-lupan-11 $\alpha$ ,20-diol**

*S. phlomoides* (49).

**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksi-30-norlupan-20-on**

*S. roborowskii* (80).

**1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksilup-20(29)-en-3-on**

*S. deserta* (139).

**1 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-trihidroksi-lupan-3-on**

*S. deserta* (139).

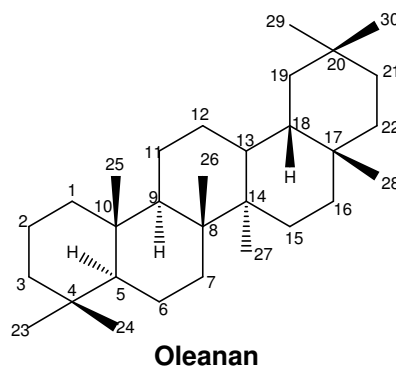
**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20 trihidroksilupan***S. palaestina* (68, 172).*S. phlomoides* (49).*S. pisidica* (164).*S. potentillifolia* (164).**3-okso-11 $\alpha$ ,19 $\beta$ ,20,22 $\beta$ -tetrahidroksilupan***S. wagneriana* (154)**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,19 $\beta$ ,20,22 $\beta$ -pentahidroksilupan***S. wagneriana* (154)**3 $\beta$ -hidroksilup-20(29)-en-28-oik asit**

(= Betülinik asit)

*S. farinacea* (154)*S. longystyla* (31).*S. mexicana* L.var. *minor* (154).*S. roborowskii* (80).*S. verticillata* (145).**3 $\beta$ -Lup-20(29)-en-3,28 diol**

(= Betülin ,Betülinol)

*S. mexicana* L. var. *minor* (154).*S. officinalis* (29, 16, 94).**Monogynol A***S. montbretii* (179).**3 $\beta$ -O-cis-p-kumaroil monoginol A***S. montbretii* (179).**3 $\beta$ -O-trans-p-kumaroil monoginol A***S. montbretii* (179).



**Olean-12-en-3 $\beta$ ,28-diol**  
(= Eritrodiol)

*S. pomifera* (152).

**Olean-12-en-28-ol-3-asetat**  
(= Eritrodiol 3-asetat)

*S. blepharochlaena* (74).  
*S. cryptantha* (164).  
*S. microphylla* (154).  
*S. multicaulis* (177).  
*S. tchihatcheffii* (157).

**Olean-12-en-3-ol-28-asetat**

(= Eritrodiol 28-asetat)  
*S. glutinosa* (187, 158).  
*S. tchihatcheffii* (157).

**Olean-12-en-3,28-diasetat**

(= Eritrodiol diasetat)  
*S. tchihatcheffii* (157).

**Olean-18-en-3 $\beta$ ,28-diol**

(= Moradiol)  
*S. pomifera* (152).

**3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-28-ol**

*S. palaestina* (68, 172).

**3 $\beta$ -hidroksioleanan-13 $\beta$ ,28 lakton**

*S. lanigera* (10).

**3 $\beta$ -hidroksi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -epoksi-olean-28,13 $\beta$ -olit**

*S. longystyla* (31).

**3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-al**

*S. mellifera* (53).

**1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksi-olean-9(11),12-dien**

*S. kronenburgii* (156).

**3 $\beta$ ,28-dihidroksi-olean-12-en**

*S. apiana* (123).

**3 $\beta$ -asetoksi-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroksiolean-12-en**

*S. haenkei* (154).

**Olean-12-en-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol**

*S. willeana* (154).

**Olean-(13)18-en-2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol**

*S. horminum* (169, 142).

**3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol**

*S. argentea* (20)

**3 $\beta$ ,28-dihidroksiolean-12,20(30)-dien**

*S. coccinea* (154).

**1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksiolean-18-en-3-on**

*S. deserta* (139).

**1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroksiolean-18(19)-en**

(= Anagadiol)  
*S. broussonetii* (56).  
*S. moorcraftiana* (2, 73).

**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksiolean-18(19)-en**

(= Nivadiol)  
*S. broussonetii* (56).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksimetil oleanolat**

*S. paramiltiorrhiza* (146).

**3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol**

*S. argentea* (20).  
*S. kronenburgii* (156)

**3 $\beta$ ,22 $\beta$ ,28-trihidroksiolean-11-en**

*S. leucantha* (102, 104).

**3 $\beta$ ,22 $\beta$ ,28-trihidroksiolean-11,15-dien**

*S. leucantha* (102, 104).

**Olean-13(18)-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol***S. pinnata* (162,163).**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihidroksimetil oleanolat***S. paramiltiorrhiza* (146).**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,24-trihidroksimetil oleanolat***S. paramiltiorrhiza* (146).**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,21 $\alpha$ -trihidroksiolean-12-en**

(= Salvinemorol)

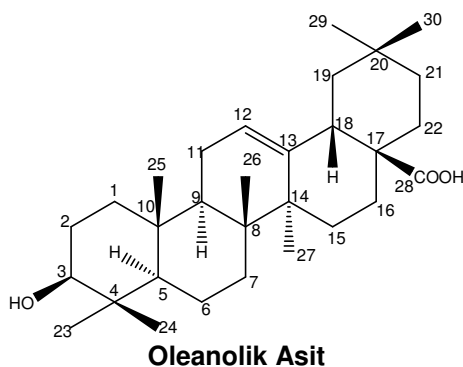
*S. nemorosa* (154).**1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -tetrahidroksi-olean-12-en***S. kronenburgii* (156).**3 $\beta$ -asetoksi-28-okso-olean-12-en***S. apiana* (123).**3 $\beta$ -asetoksiolean-9(11), 12-dien***S. glutinosa* (187, 158).**3 $\beta$ -asetilolean-12-en-28-al***S. tchihatcheffii* (157).**Olean-18-en-3 $\beta$ -ol**

(= Germanikol)

*S. broussonetii* (56).*S. pratensis* (13).**23-hidroksigermanikon***S. pomifera* (152).**Epigermanidiol***S. cabulica* (154).**Olean-12-en-3-on***S. palaefolia* (57, 55)**3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-28-al***S. palaestina* (68, 172).**3 $\beta$ -hidroksi-1-okso-olean-12-en-28-metilkarboksilat***S. coccinea* (154).**2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -trihidroksiolean-12-en-28-oik asit 28-O- $\beta$ -D-glukopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glukopiranozit**

(= Trijugaozit A)

*S. trijuga* (193).



**3 $\beta$ -hidroksi-olean-12-en-28-oik asit**  
(= Oleanolik asit)

- |                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>S. aegyptiaca</i> (141).       | <i>S. menthaefolia</i> (113).        |
| <i>S. amplexicaulis</i> (75).     | <i>S. microphylla</i> (154).         |
| <i>S. anastomosans</i> (154)      | <i>S. montbretii</i> (179).          |
| <i>S. apiana</i> (123).           | <i>S. moorcraftiana</i> (2, 73).     |
| <i>S. argentea</i> (20).          | <i>S. nemorosa</i> (154).            |
| <i>S. aspera</i> (44).            | <i>S. nicolsoniana</i> (115).        |
| <i>S. breviflora</i> (27).        | <i>S. nilotica</i> (154).            |
| <i>S. broussonetii</i> (56).      | <i>S. plebeia</i> (154).             |
| <i>S. cabulica</i> (154)          | <i>S. viridis</i> (154).             |
| <i>S. caespitosa</i> (154).       | <i>S. officinalis</i> (16, 29, 94).  |
| <i>S. candelabrum</i> (154)       | <i>S. palaefolia</i> (57, 55)        |
| <i>S. candicans</i> (23).         | <i>S. palaestina</i> (68, 172).      |
| <i>S. cardiophylla</i> (54).      | <i>S. pisidica</i> (164).            |
| <i>S. carduacea</i> (15).         | <i>S. pomifera</i> (152).            |
| <i>S. ceratophylla</i> (60).      | <i>S. potentillifolia</i> (164).     |
| <i>S. cilicica</i> (148).         | <i>S. pratensis</i> (13).            |
| <i>S. cryptantha</i> (164).       | <i>S. przewalskii</i> (185).         |
| <i>S. deserta</i> (139).          | <i>S. regla</i> (111, 66).           |
| <i>S. divaricata</i> (160).       | <i>S. reptans</i> (43).              |
| <i>S. euphratica</i> (167).       | <i>S. ringens</i> (154).             |
| <i>S. glutinosa</i> (187, 158).   | <i>S. microphyllaii</i> (154).       |
| <i>S. gilliessi</i> (154).        | <i>S. sapinae</i> (117).             |
| <i>S. glabrescens</i> (154).      | <i>S. scabiosifolia</i> (154)        |
| <i>S. japonica</i> (154)          | <i>S. sclarea</i> (174).             |
| <i>S. hierosolymitana</i> (114).  | <i>S. sousae</i> (41).               |
| <i>S. hydrangea</i> (154).        | <i>S. splendens</i> (113).           |
| <i>S. horminum</i> (142, 169).    | <i>S. syriaca</i> (154).             |
| <i>S. lanigera</i> (10).          | <i>S. thymoides</i> (93).            |
| <i>S. lasiantha</i> (136).        | <i>S. tricupis</i> (154).            |
| <i>S. lavandulifolia</i> (113).   | <i>S. triloba</i> (39, 45, 48, 118). |
| <i>S. lavanduloides</i> (154).    | <i>S. tomentosa</i> (165, 170, 171). |
| <i>S. leucantha</i> (102, 104).   | <i>S. verticillata</i> (145).        |
| <i>S. limbata</i> (180).          | <i>S. virgata</i> (161, 164).        |
| <i>S. lineata</i> (42).           | <i>S. pinnata</i> (162).             |
| <i>S. longipedicellata</i> (167). |                                      |
| <i>S. longystyla</i> (31).        |                                      |
| <i>S. mellifera</i> (53).         |                                      |

**3 $\beta$ -hidroksi-1-okso-olean-12-en-28-oik asit**

(= Vergatik asit)

*S. cryptantha* (164).  
*S. nilotica* (154)  
*S. viridis* (154)  
*S. plebeia* (154)  
*S. palaestina* (68,172).  
*S. pinnata* (162,163).  
*S. potentillifolia* (164).  
*S. tomentosa* (165,170,171).  
*S. verticillata* (145).  
*S. virgata* (161,164).

**3-asetil-1-okso-olean-12-en-28-oik asit**

(= 3-asetilvergatik asit)

*S. caespitosa* (154).**3-okso-oleanolik asit***S. caespitosa* (154).*S. sclarea* (174).**Asetiloleanolik asit**

*S. amplexicaulis* (75).  
*S. apiana* (123).  
*S. blepharochlaena* (74).  
*S. hypargeia* (178).  
*S. longystyla* (31).  
*S. mellifera* (53).  
*S. recognita* (154)  
*S. staminea* (154)  
*S. verticillata* (145).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksiolean-12-en-28-oik asit**

*S. broussonetii* (56).  
*S. grandiflora* (113).  
*S. officinalis* (16, 29, 94).  
*S. roborowskii* (80)  
*S. sapinae* (117).  
*S. willeana* (154).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksiolean-12-en-28-oik asit**

(= Krateagolik asit, Maslinik asit)

*S. broussonetii* (56).  
*S. carduacea* (15).  
*S. cryptantha* (164).  
*S. deserta* (139).  
*S. glabrescens* (154).  
*S. grandiflora* (113).  
*S. hierosolymitana* (114).  
*S. japonica* (154).  
*S. nilotica* (154)  
*S. officinalis* (16, 29, 94).  
*S. oxyodon* (40).

*S. plebeia* (154).  
*S. potentillifolia* (164).  
*S. ringens* (154)  
*S. roborowskii* (80).  
*S. scabiosifolia* (154).  
*S. tomentosa* (165, 170, 171).  
*S. tricupis* (154).  
*S. verticillata* (145).  
*S. willeana* (154).  
*S. virgata* (164, 161).  
*S. viridis* (154)

**3-epi-oleanolik asit**

*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. viridis* (154).  
*S. officinalis* (16, 29, 94).

**Oleanolik asit metil ester**

*S. glutinosa* (158, 187).  
*S. pomifera* (152).

**3 $\beta$ -hidroksi-olean-11,13(18)-dien-28-oik asit***S. aegyptiaca* (141).**2 $\alpha$ -hidroksi-3-okso-olean-12-en-28-oik asit**

*S. nilotica* (154)  
*S. plebeia* (154)  
*S. viridis* (154)  
*S. officinalis* (16, 29, 94).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksi-24-nor-4(23),12-oleanadien-28-oik asit***S. carduacea* (15).**3 $\alpha$ ,24-dihidroksiolean-12-en-28-oik asit***S. nicolsoniana* (115).**3 $\alpha$ ,24-dihidroksiolean-12-en-28,30-dioik asit***S. nicolsoniana* (115).**2 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroksiolean-5,12-dien 28-oik asit***S. tomentosa* (165, 170, 171).**2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,18-trihidroksiolean-12-en 28-oik asit***S. tomentosa* (165, 170, 171).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihidroksiolean-12-en-28-oik  
asit**

*S. broussonetii* (56).

*S. roborowskii* (80).

*S. tricupis* (154).

*S. willeana* (154).

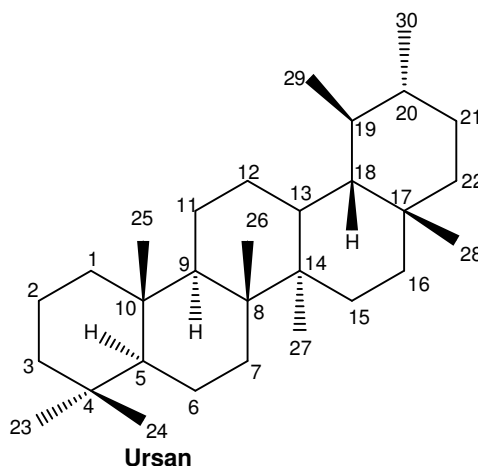
**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-trihidroksiolean-12-en-28-oik  
asit**

*S. roborowskii* (80).

*S. tricupis* (154).

**3-O-asetiloleanolik aldehid**

*S. paramiltiorrhiza* (146).



**3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28 oik asit**  
(= Ursolik asit)

*S. aegyptiaca* (141).  
*S. amplexicaulis* (75).  
*S. anastomosans* (154).  
*S. apiana* (123).  
*S. argentea* (20).  
*S. aurea* (19).  
*S. bicolor* (181).  
*S. blepharophylla* (18).  
*S. breviflora* (27).  
*S. broussonetii* (56).  
*S. caespitosa* (154).  
*S. candelabrum* (154).  
*S. candicans* (23).  
*S. cardiophylla* (54).  
*S. carduacea* (15).  
*S. ceratophylla* (60).  
*S. chinopepica* (12).  
*S. cilicica* (148).  
*S. divaricata* (160).  
*S. euphratica* (167).  
*S. farinacea* (154).  
*S. glutinosa* (187, 158).  
*S. glabrescens* (154).  
*S. japonica* (154).  
*S. hierosolymitana* (114).  
*S. hydrangea* (134).  
*S. horminum* (169, 142).  
*S. karwinskii* (154).  
*S. lanigera* (10).  
*S. lavandulifolia* (113).  
*S. lavanduloides* (154).  
*S. leucantha* (104).  
*S. limbata* (180).  
*S. longipedicellata* (167).  
*S. mellifera* (53).

*S. menthaefolia* (113).  
*S. mexicana* L. var. *minor* (154).  
*S. montbretii* (179).  
*S. nemorosa* (154).  
*S. nicolsoniana* (115).  
*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. viridis* (154).  
*S. officinalis* (16, 29, 94).  
*S. oxyodon* (40).  
*S. palaefolia* (57, 55).  
*S. palaestina* (68, 172).  
*S. ringens* (154).  
*S. roborowskii* (80).  
*S. sapinae* (117).  
*S. scabiosifolia* (154).  
*S. sclarea* (174).  
*S. sochifolia* (154).  
*S. splendens* (113).  
*S. syriaca* (154).  
*S. tricupis* (154).  
*S. triloba* (39, 45, 48, 118).  
*S. tomentosa* (165, 170, 171).  
*S. verticillata* (145).  
*S. virgata* (161, 164).  
*S. wagneriana* (154).

**3- $\epsilon$ -ursolik asit**

*S. lanata* (103, 105).

**3 $\beta$ -asetilursolik asit**

*S. apiana* (123).

**Ursolik asit metil ester**

*S. glutinosa* (187, 158).  
*S. mexicana* L. var. *minor* (154).

**3-okso-ursolik asit metil ester***S. lavanduloides* (154).**3-okso-urs-12-en***S. tricupis* (154).**3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en***S. tricupis* (154).**3,11-diokso-urs-12-en***S. mellifera* (53).**3-okso-urs-12-en 28 oik asit**

(=Ursonik asit)

*S. lanata* (103,105).*S. roborowskii* (80).**Urs-9(11),12-dien-3-on***S. mellifera* (53).**3 $\beta$ -asetoksi-28-okso-urs-12-en***S. apiana* (123).**3-keto-13(28)-epoksi-urs-11-en***S. mellifera* (53)**2 $\alpha$ -hidroksi-3 $\beta$ -metoksiurs-12-en-28-oik asit***S. roborowskii* (80).**3 $\alpha$ -hidroksi-2 $\alpha$ -metoksiurs-12-en-28-oik asit***S. roborowskii* (80).**3 $\beta$ -hidroksi-2 $\alpha$ -metoksiurs-12-en-28-oik asit***S. roborowskii* (80).**3 $\beta$ -hidroksi metil ursolat***S. paramiltiorrhiza* (146).**3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-al***S. mellifera* (53).**3 $\alpha$ -hidroksi-13(28)-epoksi-urs-11-en***S. mellifera* (53).**urs-9(11),12-dien-3 $\beta$ -ol***S. mellifera* (53).**11 $\alpha$ -hidroksi-urs-12-en-3-on***S. mellifera* (53).*S. tricupis* (154).**11 $\beta$ -hidroksi-3-okso-urs-12-en-28-oik asit***S. mellifera* (53).**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksiurs-12-en-28-oik asit***S. paramiltiorrhiza* (146).*S. roborowskii* (80).*S. sochifolia* (154).*S. tricupis* (154).**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksi-12-en-urs-28 oik asit**(=Korsolik asit, 2 $\alpha$ -hidroksi ursolik asit)*S. carduacea* (15).*S. glabrescens* (154).*S. hierosolymitana* (114).*S. japonica* (154).*S. nilotica* (154).*S. paramiltiorrhiza* (146).*S. plebeia* (154)*S. roborowskii* (80).*S. tricupis* (154)*S. trijuga* (154).*S. viridis* (154).*S. willeana* (154).**3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol***S. argentea* (20).*S. haenkei* (154).*S. kronenburgii* (156).**3-okso-urs-12-en-1 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol***S. haenkei* (154).**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksimetil ursolat***S. paramiltiorrhiza* (146).**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksimetil ursolat***S. paramiltiorrhiza* (146).**urs-12-en-3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol***S. willeana* (154).**urs-12-en-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol***S. willeana* (154).**3 $\beta$ , 28-dihidroksiurs-12-en**

(=uvaol)

*S. apiana* (123).*S. tricupis* (154)*S. coccinea* (154).*S. lanata* (103,105).*S. nilotica* (154)*S. viridis* (154).*S. plebeia* (154).*S. officinalis* (16, 29, 94).*S. tomentosa* (165, 170, 171).

**Dehidrouvaol**

*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. viridis* (154).

**3-epi-uvaol**

*S. leucantha* (104).

**3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -dihidroksiurs-12-en-oik asit**

(= Pomolik asit)  
*S. nilotica* (154).  
*S. viridis* (154).  
*S. plebeia* (154).

**2 $\alpha$ -asetoksi-urs-5,12-dien-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol**

*S. kronenburgii* (159,156).

**3 $\alpha$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol**

*S. kronenburgii* (159,156).

**1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksi-11-oksours-12-en**

*S. kronenburgii* (159,156).

**1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksiurs-9(11)-12-dien**

*S. kronenburgii* (159,156).

**2 $\alpha$ ,20 $\beta$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksiurs-9(11)-12-dien**

*S. kronenburgii* (159,156).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

(= Tormentik asit)  
*S. broussonetii* (56).  
*S. paramiltiorrhiza* (146).  
*S. roborowskii* (80).  
*S. tricupis* (154).  
*S. glabrescens* (154).  
*S. japonica* (154).

**3-okso-1 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

*S. deserta* (139).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

*S. roborowskii* (80).  
*S. tricupis* (154).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-trihidroksimetil ursolat**

*S. paramiltiorrhiza* (146).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,24-trihidroksi-urs-12-en-28-oik asit**

*S. paramiltiorrhiza* (146).  
*S. sochifolia* (154).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

*S. roborowskii* (80)  
*S. tricupis* (154)

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -trihidroksi-urs-12-en**

*S. kronenburgii* (159,156).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

*S. roborowskii* (80).  
*S. tricupis* (154).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit**

*S. paramiltiorrhiza* (146).

**1 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -trihidroksi-urs-12-en**

*S. kronenburgii* (159,156).

**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,21 $\alpha$ -trihidroksi-urs-12-en**

(= Salvistamineol)  
*S. staminea* (154).  
*S. kronenburgii* (159,156)

**3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol**

*S. argentea* (20).  
*S. kronenburgii* (159,156).

**3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,20 $\beta$ -triol**

*S. argentea* (20).

**2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19-trihidroksi-24-okso-urs-12-en-28-oik asit ester glukozit**

*S. tricupis* (154).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit ester glukozit**

*S. tricupis* (154).

**1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -tetrahidroksiurs-12-en**

*S. kronenburgii* (159,156).

**3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetraol**

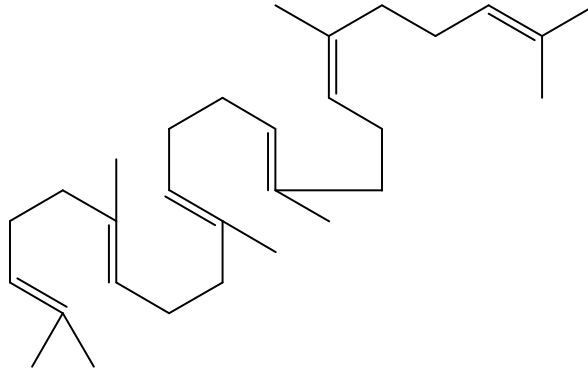
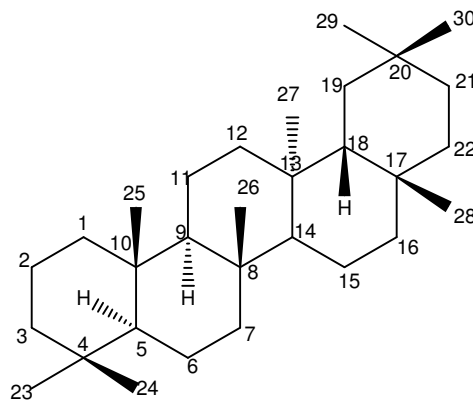
*S. argentea* (20).

**2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19 $\alpha$ ,23-tetrahidroksiurs-12-en-28-oik asit ester glukozit**

*S. tricupis* (154).

**urs-9(11),12-dien-3 $\beta$ -il asetat**

*S. nilotica* (154).  
*S. plebeia* (154).  
*S. viridis* (154).

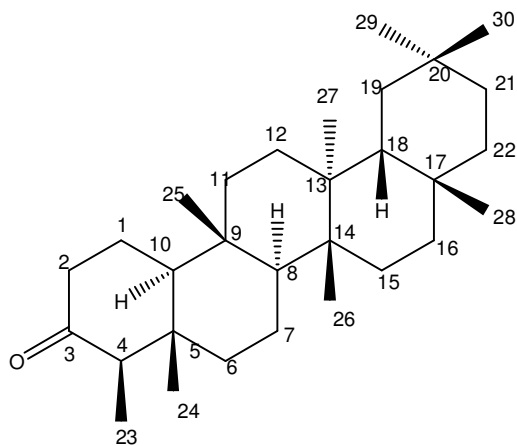
**Tablo 2. 4.** *Salvia* Türlerinden Elde Edilen Diğer Triterpenler**Skualen***S. palaefolia* (57,55).**Tarakseran****Tarakseran-14(15) en 3 $\beta$ -ol**

(= Tarakserol)

*S. palaefolia* (57,55).*S. pomifera* (152).**Tarakseran-14(15) en 3 $\beta$ -on**

(= Tarakseron)

*S. palaefolia* (57,55).**3 $\beta$ -tarakserol 14(15) en asetat***S. broussonetii* (56).



### Friedelan 3 $\beta$ -on

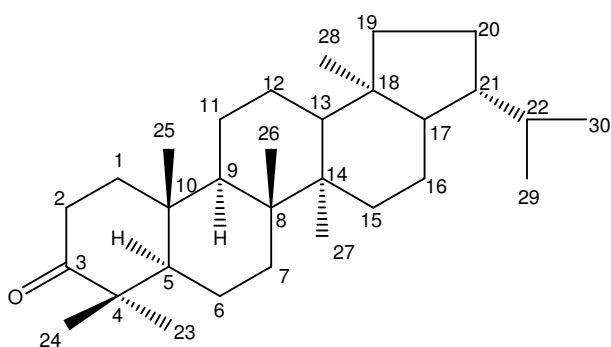
(= Friedelin)

*S. glutinosa* (187,158).

*S. nilotica* (154).

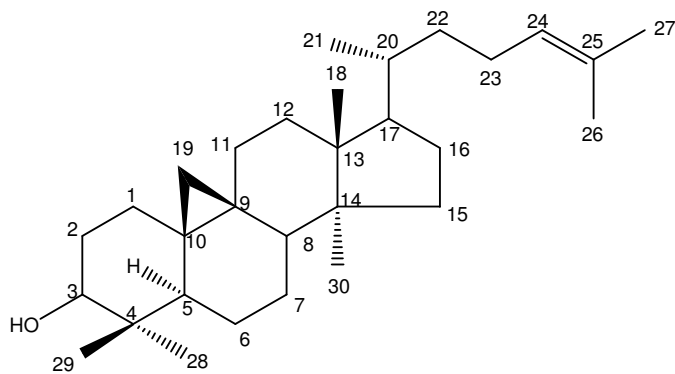
*S. plebeia* (154).

*S. viridis* (154).



### Hopanon

*S. multicaulis* (177).



### 24-metylen-sikloartenol

*S. blepharochlaena* (74).

## Steroidler

*S. amplexicaulis*, *S. coccinea*, *S. leucantha*, *Salvia mellifera*, *S. verbenaca*, ve daha birçok *Salvia* türünden  $\beta$ -sitosterol izole edilmiştir (91,101,102,135,168).

Ayrıca *S. glutinosa*' dan 1-okso-7 $\alpha$ -hidroksisitosterol *Salvia guaranitica*' dan 3- $\beta$ -O- $\beta$ -D-glukopiranozilsterol ve *Salvia sclarea*' dan stigmasterol ve kampesterol, isimli steroidal bileşikler izole edilmiştir (77,95,158).

### 2.2.1.3. Diğerleri

*Salvia acetabulosa*, *S. lanigera*, *S. palestina*, *S. spinosa*, *S. syriaca* ve *S. trichoclada* türleri üzerinde yapılmış bir çalışmada, tersiyer ve katerner alkaloidler tespit edilmiştir (129).

*Salvia miltiorrhiza*' dan, salviamiltamit isimli siklik fenillaktamit yapısında bir bileşik, neosalvianen, salvianen, salvianan, salviadion ve 5-(metoksimetil)-1H-pirol-2-karbaldehit isimli azot içeren bileşikler izole edilmiştir (25,34).

*Salvia trijuga*' nın köklerinin metanol ekstresinden izosalviamin A ve B isimli iki yeni abietan diterpen alkaloidi izole edilmiştir (81).

*Salvia przewalskii*' den ziganein isimli bilinen ve yeni bir antrakinon olan przewalskinon B isimli antrakinonlar izole edilmiştir (82).

### 2.2.2. *Salvia* Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Aktiviteleri

Dünyada 900'den fazla türle Akdeniz Havzası, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika, Güney-Doğu Asya' yı da içine alan çok geniş bir alanda yayılış gösteren *Salvia* türleri, çeşitli ülkelerde eski zamanlardan beri halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu türlerden en çok kullanılanları ve/veya üzerinde çalışma yapılmış olanları başta *S. officinalis* olmak üzere ayrıca, Türkiye' de, *S. dichroantha*, *S. triloba*, *S. kronenburgii*, *S. hypargeia*, Çin' de *S. miltiorrhiza*, Meksika' da *S. divinorum*, *S. mexicana*, Afrika' da *S. stenophylla*, *S. repens* ve *S. runcinata*' dır (154).

*S. officinalis*, geniş bir alana yayılmış ve kültürü yapılan, halk tıbbında kullanılan ve esas olarak yüksek rozmarinik asit, karnosik asit ve karnosol içeriğinden dolayı antioksidan etkiye sahip bir bitki olarak bilinmektedir. Bitkinin çeşitli ekstreleri ve dekoksasyonları, ağız boşluğu enflamasyonları, mide bağırsak sistem rahatsızlıkları, gastrit, tonsilit gibi pek çok hastalığın ve menopozda görülen aşırı terleme ve diğer semptomların tedavisinde kullanılır (85, 86, 109, 154).

*S. officinalis*' in ekstresi, uçucu yağı ve/veya bileşenleri, spazmolitik, antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuvar, immünomodülatör, asetilkolinesteraz ve HIV-1 reverse transkriptaz inhibisyonu gibi çok çeşitli aktiviteler ve insülin benzeri etkiler gösterir (9, 22, 47, 76, 109, 120, 147, 186).

Rozmarinik asit, Lamiaceae familyasına ait *Salvia* cinsinin de içinde bulunduğu alt familya olan Nepetoideae alt familyasının önemli bileşiklerindedir. Bu bileşiğin antioksidan, antiviral, antibakteriyal, antimutajenik, astrenjan, antienflamatuvar, antitrombotik, antiplatelet, ksantinoksidaz inhibitör, adenilatsiklaz inhibitör etki ve aktiviteleri vardır (86,122). *Salvia officinalis* ve *S. miltiorrhiza* bitkisinden bu maddenin üretimi için yapılmış, hücre kültür çalışmaları bulunmaktadır (100, 137).

*S. triloba* ve *S. dichroantha*' nın infüzyon ve dekoksasyonları, Anadolu' da halk arasında soğuk algınlığı, bronşit, menstrual bozuklukların tedavisinde boğaz ve karın ağrısında kullanılmaktadır (17). Ayrıca *S. triloba*' nın

yapraklarından hazırlanan infüzyon ve dekoksasyonlar, kan basıncını ve kan şekeri seviyesini düşürücü olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, *S. triloba*'nın glukozun barsaklardan emilimini azaltarak hipoglisemik etki gösterdiği bulunmuştur (118). Bitki, antiseptik, antibakteriyel, antioksidan ve antifungal etkilerinden dolayı ağız ülserlerinde, kalple ilgili şikayetlerde, sindirim problemlerinde ve öksürük tedavisinde kullanılır (124). Ayrıca, bitkinin uçucu yağının, asetilkolinesteraz ve bütilkolinesteraz inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (138).

Türkiye' de bulunan iki endemik tür olan *Salvia kronenburgii* ve *Salvia hypargeia*'nın sitotoksik etki gösteren bileşikler içerdiği bulunmuştur (154, 159).

*S. miltiorrhiza*'nın kurutulmuş kökleri "Danşen" olarak bilinir ve Çin halk tıbbında, koroner kalp yetmezliği, hiperlipidemi, serebrovasküler rahatsızlıklar gibi, kalp damar hastalıklarının tedavisinde ve dolaşımı düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Danşenin, kapsül, granül, tablet, enjektabl, spray vb. birçok farmasötik dozaj formu vardır. Kurutulmuş kök ekstresinden tanşinon tip diterpenler ve fenolik asitler elde edilmiştir (198).

Yapılan *invivo* çalışmalarda, diterpen yapısındaki Tanşinon IIA isimli bileşiğin, sodyum sülfonat tuzunun, miyokard enfarktüs oranını düşürdüğü gözlenmiş ve bu aktivitesinin, miyokard mitokondrial zarı üzerinde serbest radikal süpürücü etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tanşinon IIA, kardiyak hücre hipertrofinin azalması ile sonuçlanan, LDL oksidasyonunu inhibe edici etki ve anjiyotensin II aktivitesi göstermiştir (198).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, "Danşensu" olarak da bilinen dihidroksifenil laktik asitin, koroner damarları genişlettiği, platelet agregasyonunu inhibe ettiği, dolaşımı düzenlediği ve miyokardı, iskemik-reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda Danşensu'nun serbest oksijen radikallerini süpürücü ve böbrek hasarını önleyici etkileri de bulunmuştur (198).

Bir başka fenolik içerik olan salvianolik asit B, beyni, iskemik-reperfüzyon hasarından koruyucu, platelet agregasyonunu inhibe edici, LDL geri alımını önleyici, süperoksit radikal süpürücü vb. etkiler göstermiştir (198).

Bu bileşiklerin gösterdikleri aktiviteler, *S. miltiorrhiza*'nın kalp-damar hastalıkları üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir (198).

*Salvia miltiorrhiza*'nın kök ekstresinde gözlenen asetilkolinesteraz inhibitör etki, kriptotansinon ve dihidrotansinon isimli diterpenlere bağlanmıştır (130). Bu bitkinin hücre kültürlerinden kriptotansinonun üretimiyle ilgili yapılan çalışmalar da mevcuttur (107).

*Salvia lavandulaefolia* (İspanyol adaçayı) ekstresi, uçucu yağı ve bileşenleri, asetilkolinesteraz inhibitör, antioksidan, antiinflamatuvar, östrojenik ve merkezi sinir sistemini baskılayıcı (sedatif) etkiler göstermiştir (119, 138).

*Salvia mexicana* L. var. *minor* üzerinde yapılan çalışmalarda, bitkinin toprak üstü kısımlarının aseton ve metanol ekstrelerinin, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili oldukları bulunmuştur (32). Meksika'da yetişen bir başka tür olan *Salvia divinorum*'un, içerdiği, neoklerodan tip bir diterpen olan salvinorin A'dan dolayı, halüsinojen etki gösterdiği ve bu etkinin, salvinorin A'nın selektif bir kappi-opioit reseptör agonisti olmasından ileri geldiği bulunmuştur (51,125).

Güney Afrika'da yetişen birbirine çok yakın özellikte olan üç *Salvia* türü, *S. repens*, *S. runcinata* ve *S. stenopylla*, bu yörenin halk tıbbında, antimalaryal, dezenfektan ve pürgatif olarak; dekoksasyonları ateş, baş ağrısı ve sindirim problemlerinde; bazı ekstreleri, vücuttaki yaraları, boğaz ağrıları ve kadın hastalıklarını iyileştirmede kullanılmaktadır (70).

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Bitkisel Materyal

*Salvia trichoclada* Bentham bitkisi, 30 Haziran 2002 tarihinde, Hakkari'nin Yüksekova ilçesinin, Kamışlık Karakolu'ndan Dağlıca'ya 12 km uzaklıktan, 1300 m yükseklikte toplanmıştır. Bitki örneği, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbariumunda (HUB) saklanmaktadır. [AAD11036]

Çalışmalarımızda, bitkilerin gölgede kurutulmuş çiçekli toprak üstü kısımları kullanılmıştır.

##### 3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Aletler

**Kimyasal Katı Maddeler:** Vanilin (Merck).

**Solvanlar:** Aseton, Diklorometan, Etilasetat, Kloroform, Metanol, *n*-Butanol, *n*-hekzan, Petrol Eteri, Sülfürik asit, Toluen (Merck, Carlo Erba)

**Adsorbanlar:** Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar Tablo 3. 1' de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Yöntem	Adsorban
İTK	Normal faz silika jel (Hazır alüminyum plak, Kieselgel 60 F <sub>254</sub> 0,2 mm, Merck 5554)
	Ters faz silika jel (Hazır alüminyum plak, RP-18, 0,2 mm, Merck 5559)
KK	Normal faz silika jel (Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm, Merck 7734)
	(Sephadex LH-20, Fluka)
Prep. HPLC	Ters faz silika jel (LiChroprep RP-18, 40-63 µm, Merck)

**Revelatör:** Vanilin / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Vanilin'in derişik sülfürik asit içindeki % 1'lik çözeltisi). Püskürtmeden sonra 110 °C'de birkaç dakika ısıtılır.

**Solvan Sistemleri:** Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri

<b>Solvan Sistemi</b>	<b>Kromatografik Yöntem</b>
Aseton	SK
CHCl <sub>3</sub>	SK
CHCl <sub>3</sub> - EtOAc (97 : 3 → 90 : 10)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH (98 : 2)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (80 : 20 : 2)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (70 : 30 : 3)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (61 : 32 : 7)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH (100 : 0 → 0 : 100)	SK
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SK
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - EtOAc (95 : 5 → 90 : 10)	İTK, SK
EtOAc	SK
MeOH	SFK, SK
MeOH-H <sub>2</sub> O (0 : 100 → 100 : 0)	Prep. HPLC, TF-İTK
Toluen	SK
Toluen - CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	SK

**İTK:** Normal faz silika jel ince tabaka kromatografisi, **Prep. HPLC:** Preparatif yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, **SK:** Silika jel kolon kromatografisi, **SFK:** Sephadex LH-20 kolon kromatografisi, **TF-İTK:** Ters faz silika jel ince tabaka kromatografisi

**Aletler:**

<b>IR Spektrofotometresi</b>	: Mattson 1000 FT-IR
<b>UV Spektrofotometresi</b>	: Agilent 8453
<b>Kütle Spektrometresi</b>	: Agilent 5973 EI-MS
<b>NMR Spektrometresi</b>	: Varian Mercury Plus 400 MHz
<b>Liyofilizatör</b>	: Virtis Freezemobile 6
<b>Rotavapor</b>	: Büchi
<b>UV Lambası</b>	: Camag (Tip: 29000)
<b>Kromatografi Tankı</b>	: Camag (cam küvet, 22 x 23 x 8 cm)

### 3.1.3. Kromatografik Yöntemler

#### **İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)**

Kolon kromatografisi çalışmalarında toplanan fraksiyonların izlenmesinde ve bileşiklerin şahit maddeler ile karşılaştırılmasında, normal faz ve ters faz silika jel kaplı hazır aluminyum plaklar kullanılmıştır.

**Numune Tatbiki:** Numuneler bir pastör pipeti yardımıyla, plağın alt ucunun 1 cm yukarisından ve 0,6 cm aralıklarla tatbik edilmiştir. Kromatografi tankına konulan plaklar 7 - 10 cm mesafe boyunca sürüklenmiştir.

#### **Açık Kolon Kromatografisi**

Çalışmalarımızda adsorban olarak ön fraksiyonlama için silika jel, saflaştırma için silika jel ve Sephadex LH-20 kullanılmış olan açık kolon kromatografisi yönteminden yararlanılmıştır. Fraksiyonlar ön fraksiyonlamada 100' er ml, saflaştırılma aşamalarında ise 5 - 10 ml toplanmış ve kontrolleri İTK ile yapılmıştır. Aynı Rf değerine sahip olan ve revelasyon sonucunda benzer görünen fraksiyonlar bir araya toplanmıştır.

#### **Kolonun Hazırlanması**

##### **Normal faz silika jel kolon kromatografisi (SK):**

İstenilen miktarda tartılan silika jel yeterli miktarda solvan sistemi ile süspansiyon haline getirilmiştir ve karışım alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona aktarılmıştır. Kolondan yeterli miktarda solvan sistemi geçirilerek adsorbanın yerleşmesi sağlanmıştır. Adsorban üzerinde 2 - 3 mm solvan kalıncaya kadar beklenmiş ve solvan sisteminde çözülmüş olan numune kolona tatbik edilmiştir.

### **Sephadex LH-20 kolon kromatografisi (SFK):**

İstenilen miktarda tartılan Sephadex LH-20, yeterli miktarda metanol ile karıştırılmıştır. Karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuş ve adsorban tamamen yerleşinceye kadar kolondan metanol geçirilmiştir. Adsorbanın üzerinde 1 - 2 mm solvan kalınca MeOH'da çözülen numune kolona tatbik edilmiştir.

### **Kolon Kromatografisi İçin Numune Tatbiki**

**A. Çözücü yardımı ile tatbik:** Numune yeterli miktarda solvan/solvan sistemi içinde tamamı çözüldükten sonra, bir pastör pipeti yardımı ile kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune adsorbana emdirilmiştir. Kolonun üzerine, adsorban yüzeyinin bozulmasını engellemek için pamuk yerleştirilmiş ve kolona yeterli miktarda solvan sistemi eklenerek elüsyona başlanmıştır.

**B. Kuru tatbik:** Numune 1 - 2 ml çok iyi çözüldüğü bir solvan içinde çözülmüştür. Çözelti, kolondaki adsorban ve tatbik edilecek numune miktarları da göz önünde tutularak, yeterli miktarda adsorban ile karıştırılmıştır. Adsorbanın çözeltiyi iyice adsorbe etmesi ve tam kuruması sağlanmıştır. Daha önce hazırlanan ve üzerinde 1 - 3 cm solvan bırakılan kolona kuru olarak aktarılmıştır. Kolonun üzerine, adsorban yüzeyinin bozulmasını engellemek için pamuk yerleştirilmiş ve kolona yeterli miktarda solvan sistemi eklenerek elüsyona başlanmıştır.

### **Preparatif Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (Prep. HPLC)**

<b>Adsorban</b>	: LiChrorep C <sub>18</sub> (40 - 63 µm, Merck)
<b>Kolon</b>	: Büchi, 3,7 x 47 cm
<b>Peristaltik Pompa</b>	: Dionex P680 HPLC Pumps
<b>Enjektör</b>	: Rheodyne (Loop 2 ml)
<b>Solvan Sistemi</b>	: MeOH - H <sub>2</sub> O (% 0 - 100 MeOH)
<b>Akış Hızı</b>	: 5 ml/dak
<b>Basınç</b>	: 5 - 15 bar
<b>Fraksiyon Hacmi</b>	: 5 - 10 ml
<b>Fraksiyon Toplayıcı</b>	: Büchi C-660

**Kolonun Hazırlanması** : Yeterli miktarda adsorban kuru sistemle kolona doldurularak basınç altında ve bir vibratör yardımıyla sıkıştırılmış, kolondan yeterli miktarda metanol geçirilerek adsorbanın doygunluğu sağlanmıştır. Kolon, önce yeterli miktarda su, sonra da elüsyona başlanacak solvan sistemi geçirilerek şartlandırılmıştır. Numune, 1 - 2 ml solvan sistemi içinde çözülerek bir enjektör yardımıyla kolona enjekte edilmiştir.

#### **3.1.4. Ekstraksiyon**

Gölgede kurutulmuş, toz edilmiş bitkisel materyal (500 g) 3 l aseton ile 40 °C'de 8 saat süreyle iki defa ekstre edilmiştir. Ekstreler sıcakken süzgeç kağıdından süzölmüş ve süzüntüler birleştirilmiştir. Birleştirilen süzüntüler, rotavaporda, düşük ısıda ve alçak basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır (Aseton ekstresi, 15 g, % 3).

Bakiye 2,5 l metanolle aynı şartlarda bir defa daha ekstraksiyona tabi tutulduktan sonra süzgeç kağıdından süzölmüş ve süzüntü aynı şartlarda yoğunlaştırılmıştır (MeOH ekstresi, 20 g, % 4).

Ham metanol ekstresi 200 ml suda çözüldükten sonra bir ayırma hunisine alınmış, sırasıyla CHCl<sub>3</sub> (2 x 150 ml) ve *n*-BuOH (2 x 150ml) ile ekstre edilmiştir. *n*-BuOH ekstreleri birleştirilerek rotavaporda, 40 °C'de ve alçak basınç altında kuruluğa kadar uçurulmuş ve liyofilize edilmiştir (*n*-BuOH ekstresi, 3,5 g, % 0,7).

### 3.1.5. İzolasyon Çalışmaları

#### *n*-BuOH Ekstresi Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları

3 g *n*-BuOH ekstresi, yeterli miktar metanolde çözülerek Sephadex LH-20 kolona tatbik edilmiştir. Elüsyonda solvan sistemi olarak MeOH kullanılmıştır. Kolondan 100'er ml toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 6 ana fraksiyonda (Fr. 1-6) toplanmış ve yoğunlaştırılmışlardır. Fr. 1: 100 mg, Fr. 2: 1,2 g, Fr. 3: 500 mg, Fr. 4: 660 mg, Fr. 5: 210 mg, Fr. 6: 55 mg.

#### STB-1 ve STB-2 bileşiklerinin izolasyonu

Fr. 3 (500 mg), preparatif HPLC sistemine uygulanarak, MeOH-H<sub>2</sub>O (% 0-100 MeOH) solvan sistemi ile fraksiyonlanmış ve 9 ana fraksiyon (Fr. 3a→ 3i) toplanmıştır. Fr. 3a (77 mg) yeterli miktar CHCl<sub>3</sub>: MeOH: H<sub>2</sub>O (70 : 30 : 3) solvan sistemiyle çözülmüş ve silika jel (20 g) kolon kromatografisine tatbik edilmiş, aynı solvan sistemiyle fraksiyonlanmıştır. Bu fraksiyonlar İTK ile kontrol edildikten sonra 3 ana fraksiyonda toplanmış ve yoğunlaştırılmışlardır. Birinci fraksiyon (25 mg), Sephadex LH-20 kolona tatbik edilerek, elüsyon MeOH ile yapılmış ve STB-1 maddesi saf olarak elde edilmiştir (14 mg).

Fr. 4 (660 mg), CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O (80: 20: 2) solvan sistemiyle hazırlanan silika jel (70 g) kolona, aynı solvan sistemiyle çözülerek tatbik edilmiştir. Fraksiyonlama CHCl<sub>3</sub>: MeOH: H<sub>2</sub>O (80: 20: 2→ 61: 32: 7) solvan sistemiyle yapılmıştır. İTK ile kontrolleri yapılan fraksiyonlardan benzer olanlar birleştirilmiş ve 5 alt fraksiyon (Fr. A→ Fr. E) elde edilmiştir. Fr C (120 mg) yeterli miktar MeOH ile çözülerek Sephadex kolona uygulanmış ve elüsyon bu solvanla yapılmıştır. Toplanan iki fraksiyondan ilki (77 mg), CHCl<sub>3</sub>: MeOH: H<sub>2</sub>O (70: 30: 3) ile hazırlanan silika jel (20 g) kolona, tatbik edilmiştir. Elüsyon aynı solvan sistemiyle yapılmıştır ve sonuçta STB- 2 bileşiği saf olarak elde edilmiştir (25 mg). Devam eden fraksiyonların da çalışılmasıyla STB-2' nin miktarı artırılmıştır (80 mg).

### Aseton Ekstresi Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları

15 g Aseton ekstresi, 60 ml Toluende çözülerek silika jel (500 g ) kolona tatbik edilmiştir. Elüsyona Toluene başlanmış, sırasıyla Toluene:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1: 1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc ve Aseton solvan/solvan sistemleriyle devam edilmiştir. Son olarak metanolle elüsyon tamamlanmıştır. 100' er ml toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 6 ana fraksiyonda (Fr. 1-6) birleştirilmişler ve yoğunlaştırılmışlardır. **Fr. 1:** 460 mg, **Fr. 2:** 170 mg, **Fr. 3:** 5 g, **Fr. 4:** 1,4g, **Fr. 5:** 680 mg, **Fr. 6:** 900 mg.

### STA-1, STA-2, STA-3 ve STA-4 bileşiklerinin izolasyonu

Silika jel kolondan EtOAc ile elüe edilen **Fr. 3** (5 g), yeterli miktarda CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (95:5) solvan sistemiyle çözülerek, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile hazırlanan silika jel (250 g) kolona tatbik edilmiştir. Elüsyona CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (95:5) solvan sistemiyle başlanmış ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (90:10) solvan sistemiyle devam edilerek bitirilmiştir. Toplanan fraksiyonların İTK ile kontrolleri, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (90:10) ile yapılmıştır. Bu kontrollere göre 12 fraksiyon toplanmıştır. (**Fr. a**→**k**) Çalışmalar, **Fr. c**, **Fr. h** ve **Fr. k** üzerinden devam etmiştir.

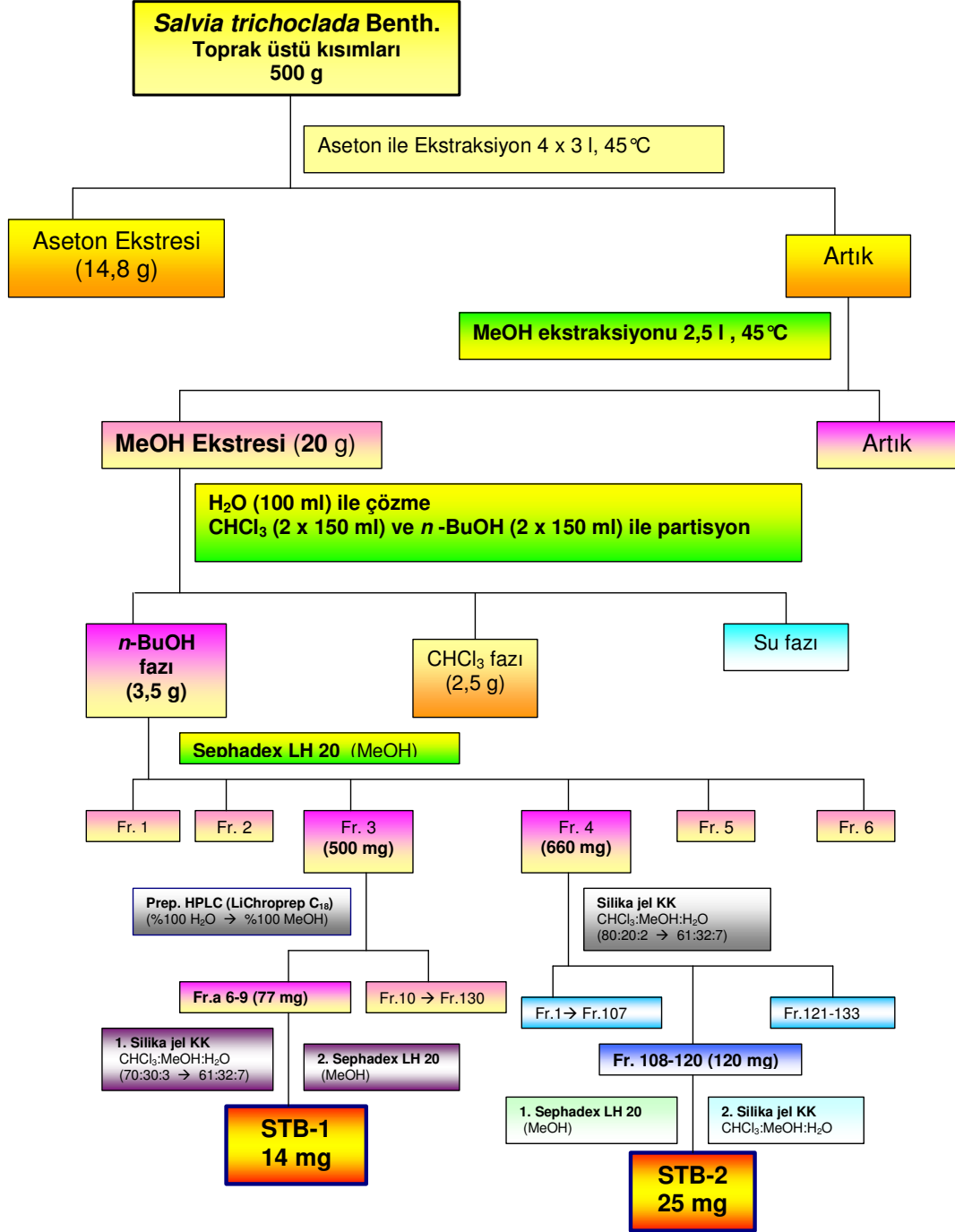
**Fr. c** (820 mg), 90 g silika jel ve CHCl<sub>3</sub>:EtOAc (97:3) solvan sistemi ile kurulan kolona aynı solvan sistemiyle çözülerek tatbik edilmiş, elüsyon da bu sistemle yapılmıştır. 10' ar ml toplanan fraksiyonlar İTK'da CHCl<sub>3</sub>:EtOAc (90:10) solvan sisteminde kontrol edildikten sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmıştır. Son olarak 55 mg olarak elde edilen yoğun fraksiyon, CHCl<sub>3</sub> ile çözülüp, cam plaklara tatbik edildikten sonra preparatif İTK uygulanmıştır. CHCl<sub>3</sub> solvan sisteminde sürüklenen plaklar, sürüklenme işlemi bittikten sonra az bir kısmı açıkta kalacak şekilde alüminyum folyo ile kaplanarak Vanilin/sülfirik asit ile revelasyona tâbi tutulmuştur. Böylelikle istenilen maddenin yeri belirlenmiş ve plaklardan kazınarak içinde kloroform bulunan bir behere alınmış ve maddenin kloroform fazına geçmeleri sağlanmıştır. Süzgeç kağıdından süzülerek yoğunlaştırılan **STA-1** (46 mg) saf olarak elde edilmiştir.

**Fr. h** (152 mg), 20 g silika jel ve  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc (95:5) solvan sistemiyle kurulan kolona aynı solvan sistemiyle çözülerek tatbik edilmiştir. 10 ml toplanan fraksiyonlardan benzer olanlar birleştirilmiş ve yoğunlaştırılmıştır. Sonuçta **STA-2** (48 mg) farklı yapıda başka bir maddeyle karışım halinde elde edilmiştir.

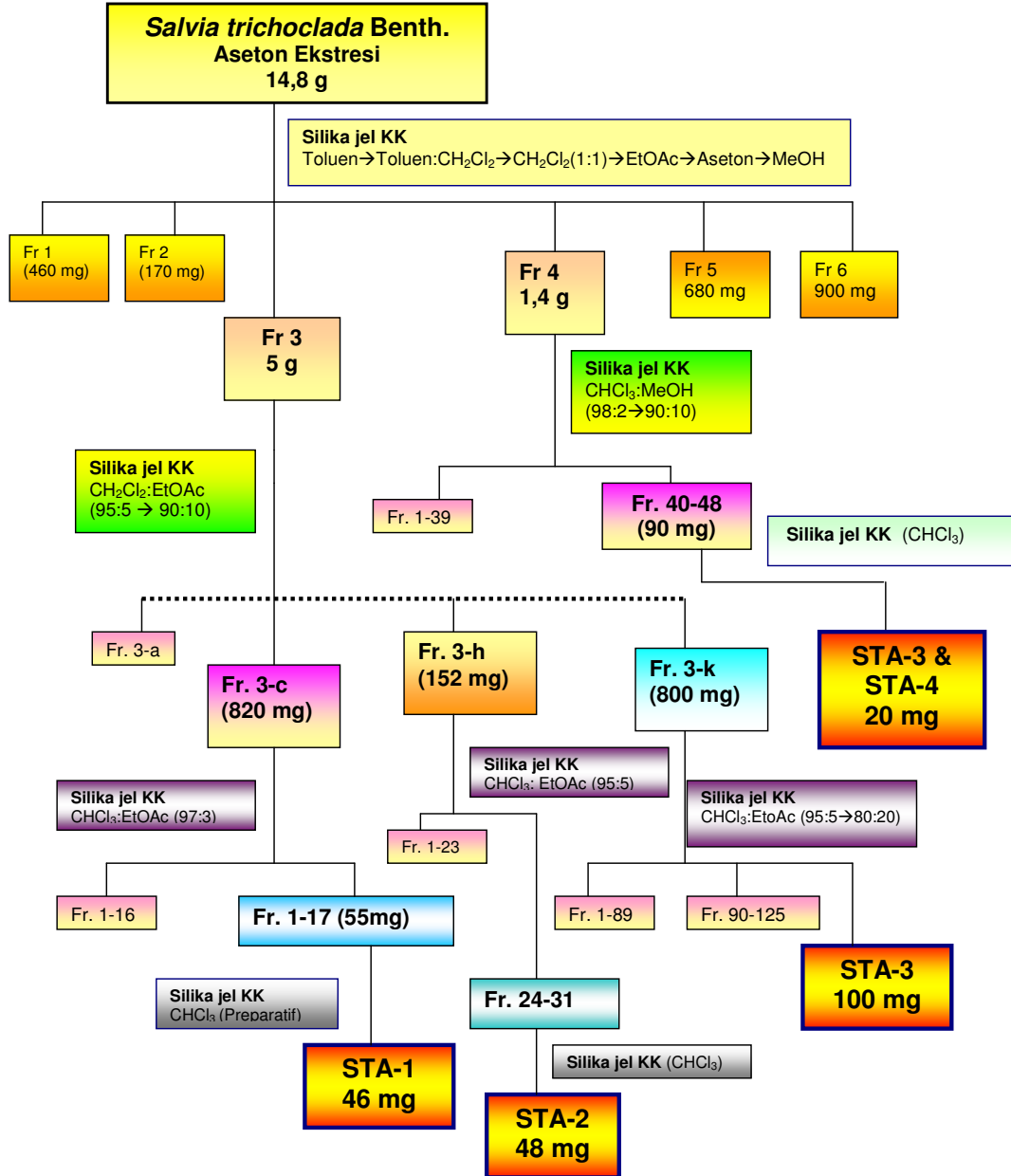
**Fr. k** (800 mg), 85 g silika jel ve  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc (95:5) solvan sistemiyle kurulan kolona aynı solvan sistemiyle çözülüp tatbik edilmiş, elüsyona kademeli olarak  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc (95:5 → 80:20) solvan sistemleriyle devam edilmiş ve elüsyon  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc (80:20) solvan sistemiyle bitirilmiştir. 10' ar ml toplanan fraksiyonların, İTK ile kontrolleri yapılmış ve benzer olan fraksiyonlar birleştirilerek yoğunlaştırılmıştır. Sonuçta **STA-3** (100 mg) saf olarak elde edilmiştir.

Silika jel kolondan Aseton ile elüe edilen **Fr. 4** (1,4 g), yeterli miktarda  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (98:2) ile çözüldükten sonra aynı solvan sistemiyle hazırlanan silika jel (150 g) kolona tatbik edilmiştir. Elüsyona kademeli olarak  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (98:2 → 90:10) solvan sistemleriyle devam edilmiş ve elüsyon,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (90:10) solvan sistemiyle bitirilmiştir. Toplanan fraksiyonlardan benzer olanlar bir araya getirilerek yoğunlaştırılmıştır. Fr 40- 48 (60 mg) üzerinden çalışmalar devam ettirilmiştir. Bu fraksiyon, 10 g silika jel ve kloroformla hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve toplanan fraksiyonlardan benzer olanlar birleştirilip yoğunlaştırılmış; sonuçta **STA-4** ve **STA-3** (20 mg) bileşikleri karışım olarak elde edilmişlerdir.

*Salvia trichoclada* bitkisinin toprak üstü kısımları üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları Şema 1 ve Şema 2'de gösterilmiştir.



Şema 1. *Salvia trichoclada* izolasyon şeması (MeOH ekstresi)



Şema 2. *Salvia trichoclada* izolasyon şeması (Aseton ekstresi)

## 3.2. Aktivite Çalışmaları

### 3.2.1. Kimyasal Maddeler ve Aletler

**Solvanlar:** Aseton, Metanol (Merck)

#### Kimyasal Katı Maddeler

2,2- Diphenyl-1 picrylhidrazyl	Fluka
5,5-Dithiobis(2-Nitrobenzoic Acid)	Aldrich
Acetylthiocholine Iodide	Sigma
Ascorbic acid	Sigma
Cholinesterase, Acetyl Type VI-S From Electric EEL (500 UN)	Sigma
Di-Sodium Hydrogen Phosphate-2- Hydrate Extra Pure	Merck
Eserin salicylate salt (Fizostigmin)	Sigma
Potassium Dihydrogen Phosphate extra pure	Merck
Sodium Hydrogen Carbonate Powder extra powder	Riedel-de Haen

#### Aletler

UV Spektrofotometresi	: Shimadzu UV-1601
Microplate Reader:	: Biotech Uquant
CPS Controller	: Shimadzu Peltier

### 3.2.2. Serbest Radikal Süpürücü Etki Tayini

#### DPPH Yöntemi

*Salvia trichoclada* bitkisinden hazırlanan Aseton ve MeOH ekstreleriyle, MeOH ekstresinin suda çözülerek, CHCl<sub>3</sub> ve *n*-BuOH ile partiyonu sonucu elde edilen, CHCl<sub>3</sub>, *n*-BuOH ve H<sub>2</sub>O ekstrelerinin serbest radikal süpürücü etkileri ölçülmüştür. Kullanılan yöntemle göre; değişik konsantrasyonlarda (50, 100, 200, 400 µg/ml) hazırlanmış ekstre örneklerine, metanol içinde hazırlanmış DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil; % 0,022 ) radikali katılmıştır (24). Karışımlar oda ısısında 30 dakika inkübasyona bırakılmış ve absorbanları 517 nm'de ölçülmüştür.

Radikal süpürücü özellik, test edilen ekstrelerin absorbanlarının kontrol çözeltisinin (% 100 DPPH çözeltisi) absorbanı ile karşılaştırılması sonucunda belirlenmiştir. DPPH çözeltisinin absorbanında gözlenen azalma, DPPH radikal süpürücü aktivitenin arttığına işaret etmektedir. Bu aktivite aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmış ve % değer olarak verilmiştir.

$$\% \text{ DPPH Radikal Süpürücü Aktivite} = \frac{(A_K - A_E)}{A_K} \times 100$$

A<sub>K</sub> = Kontrol numunesinin absorbanı

A<sub>E</sub> = Ekstre çözeltisinin absorbanı

Bu çalışmada standart madde olarak askorbik asit kullanılmıştır. (Absorbanlar, her konsantrasyonda üç ölçümün ortalaması alınarak formüle koyulmuştur.)

### 3.2.3. Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini

#### 3.2.3.1. Ellman Yöntemiyle Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini

*Salvia trichoclada* bitkisinin, Aseton, CHCl<sub>3</sub>, MeOH, ve *n*-BuOH ekstralarının asetilkolinesteraz inhibitör etkileri ölçülmüştür. Aktivite tayini Ellman yöntemiyle yapılmıştır (38). Yöntemin esası, asetiltiyokolinin hidrolizi sonucu oluşan tiyokolinin, DTNB ile etkileşmesi ve oluşan tepkime ürününün (TNB-) absorbansının 412 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır.

Reaksiyon ortamı, 100 mM fosfat tamponu pH 8, 0,125 mM DTNB, 0,5 mM Asetiltiyokolini iyodür (Atchl), 0,023 U/ml fosfat tamponunda hazırlanmış enzim (AChE True cholinesterase, EC3.1.1.7 Type VI-S: From Electric Eel) içermektedir. % inhibisyonu ölçülecek ekstraların pH 8 fosfat tamponu içinde stok çözeltileri hazırlanmış ve buradan reaksiyon ortamında son konsantrasyonları 800, 400, 200, 100 ve 50 µg/ml olacak şekilde değişen miktarlarda alınmıştır. Reaksiyon, ortama enzim ilavesiyle başlatılmış ve iki dakika boyunca 412 nm'deki absorbans artışı gözlemlenmiştir.

Ölçümlerde kontrol olarak, ekstre çözeltileri dışındaki reaktanları içeren karışım kullanılmıştır. İnhibisyon, % olarak, kontrol ve ekstreli ölçümlerin reaksiyon hızlarının oranlanmasıyla bulunmuştur. Ölçümler 25 °C' de yapılmıştır ( $\epsilon_{\text{TNB}}$ , 412 nm = 14,2 mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> (46)). Çalışmada standart olarak fizostigmin (0.1 mM) kullanılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - (100 \times V_T / V_K)$$

$V_K$ = İnhibitörsüz kontrolün reaksiyon hızı

$V_T$ = Test çözeltileri ile yapılan ölçümün reaksiyon hızı

### 3.2.3.2. Kobay İleum Preparatında Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayini

*Salvia trichoclada* bitkisinden hazırlanan Aseton ve MeOH ekstralarının kobay ileumunda *in-vitro* olarak asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu tayin edilmiştir (50,121).

Kullanılan yöntemeye göre standart AchE inhibitörleri ile inkübasyon sonrasında kobay ileumunda asetil kolin ile alınan kasılma cevaplarındaki artış, AchE inhibitörü aktivitesine sahip olduğu düşünülen ekstralarla inkübasyon sonrasında alınan cevaplarla ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Kontrol, standart kolinesteraz inhibitörü (Fizostigmin) ve ekstre (10, 30, 100 µg/ml) cevapları aynı kobay ileumunda alınmıştır. Bileşik başına 6 kobay kullanılmıştır.

İzole edilmiş kobay ileumu preparatları, 2 cm uzunluğunda kesilerek 37 °C'de Tyrode çözeltisi bulunan ve % 5 karbondioksit ve % 95 oksijenle gazlandırılmış 10 ml'lik organ banyolarına alınmıştır. Preparatlara 1g' lik bazal gerim uygulanarak 30 dakika dinlenmeye bırakılmış ve bu süre sonunda  $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında asetil kolin (Ach) ile kontrol cevabı alınmıştır. Preparatlar 2 saat boyunca Tyrode çözeltisiyle 15'er dakika aralıklarla yıkanarak dinlendirilmiş ve her üç konsantrasyondaki ekstralar ile 10 dakikalık inkübasyonun ardından  $10^{-8}$ - $10^{-6}$  M konsantrasyonlarda asetil kolin (Ach) ile cevap alınmıştır.

Kontrol asetil kolin cevabından önce preparatlar çözücülerle (methanol, aseton vs) inkübe edilmiştir. AchE inhibitörü Fizostigmin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

*Salvia trichoclada*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-BuOH ve aseton ekstraktları üzerinde yürütülen kromatografik çalışmalar sonucunda, bitkiden 2 tane fenolik asit ve 4 tane triterpen elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları spektroskopik (UV, IR, 1D- ve 2D- NMR ve Kütle spektr.) yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

**Tablo 4.1.** *Salvia trichoclada*' dan elde edilen bileşiklerin R<sub>f</sub> değerleri<sup>a</sup>

Bileşik	1	2	3	4
3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit ( <b>STB-1</b> )	0,22	0,33		
Rozmarinik Asit ( <b>STB-2</b> )	0,42	0,66		
Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -en-3-ol ( <b>STA-1</b> )			0,70	0,82
30-hidroksilup-20(29)-en-3-on ( <b>STA-2</b> )			0,58	0,56
3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit ( <b>STA-3</b> )			0,31	0,46
3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit ( <b>STA-4</b> )			0,31	0,49

<sup>a</sup>R<sub>f</sub> değerleri oda ısısında (20 °C) gerçekleştirilen İTK çalışması ile belirlenmiştir.

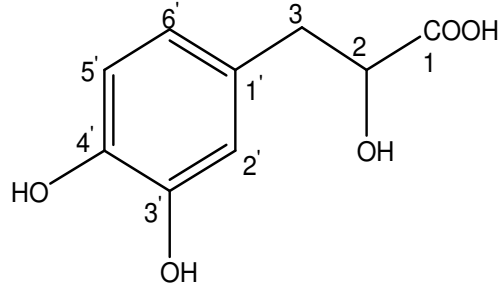
Solvan Sistemleri	1	2	3	4
	CHCl <sub>3</sub> : MeOH : H <sub>2</sub> O (61:32:7)			
		EtOAc : MeOH : H <sub>2</sub> O (100:16,5:13,5)		
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : EtOAc (90:10)	
				<i>n</i> -hekzan : Aseton (70:30)

**Lekelerin belirlenmesi:** Lekeler UV lambası (254 ve 366 nm) ve vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi kullanılarak belirlenmiştir.

#### 4.1.1. Fenolik Asitler

##### 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit (STB-1)

(= Danşensu, Salviaanik asit A)



**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>** (MA:198)

UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	IR $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) $\text{cm}^{-1}$
209	1728 (-COOH)
282	2400-3000 (-COOH)
	3360 (-OH)

- <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : Spektrum 4.1.  
: Tablo 4.2.
- DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) : Spektrum 4.2.  
: Tablo 4.2.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY) : Spektrum 4.3.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC) : Spektrum 4.4.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC) : Spektrum 4.5.

### 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit

**STB-1** bileşiği, krem renkli, amorf bir toz şeklinde elde edilmiştir. Bileşiğin İTK analizinde, vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi ile 105 °C'de 1-2 dakika ısıtılması sonrasında, zamanla solan pembe-mor bir renklenme gözlenmiştir. Bileşiğin UV spektrumu ( $\lambda_{maks.}$  209 nm, 282 nm), fenolik bir yapının varlığını göstermiştir. IR spektrumunda ise hidroksil gruplarına (3360 cm<sup>-1</sup>) ve karboksilik asit fonksiyonuna (1728 ve 3000-2400 cm<sup>-1</sup>) ait absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

Eİ Kütle Spektrumunda  $m/z$  198 [M]<sup>-</sup> moleküler iyon piki, <sup>1</sup>H NMR spektrumu ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu yardımıyla bileşiğin kapalı formülü C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> olarak bulunmuştur.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda gözlenen,  $\delta_H$  6,40 (*dd*,  $J = 8/1,8$  Hz), 6,53 (*d*,  $J = 8$  Hz) ve 6,61 (*d*,  $J = 1,8$  Hz) aromatik ABX sistemine ait sinyaller sırasıyla, H-6', H-5' ve H-2' protonlarına atfedilmiştir. Spektrumda bulunan bir diğer ABX sistemine ait sinyaller, 2,28 ppm (*dd*,  $J = 13,9/8$  Hz), 2,80 ppm (*dd*,  $J = 13,9/3,2$  Hz) ve 3,49 ppm (*dd*,  $J = 8/3,2$  Hz)' de gözlenmiştir ve bu sinyallerin sırasıyla H<sub>2</sub>-3 ve H-2 protonlarına ait olduğu düşünölmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda  $\delta_C$  115,8 (*d*, C-5'), 117,7 (*d*, C-2'), 120,5 (*d*, C-6'), 132,4 (*s*, C-1'), 143,8 (*s*, C-3') ve 145, 4 (*s*, C-4') 6 tane aromatik karbon sinyali,  $\delta_C$  73,3 (*d*, C-2) karbinol sinyali ve  $\delta_C$  176,8 (*s*, C-1) karboksil sinyalleri gözlenmiştir. DEPT 90 spektrumu, 41,3 (C-3) ppm' de bir CH<sub>2</sub> grubunun varlığını göstermiştir.

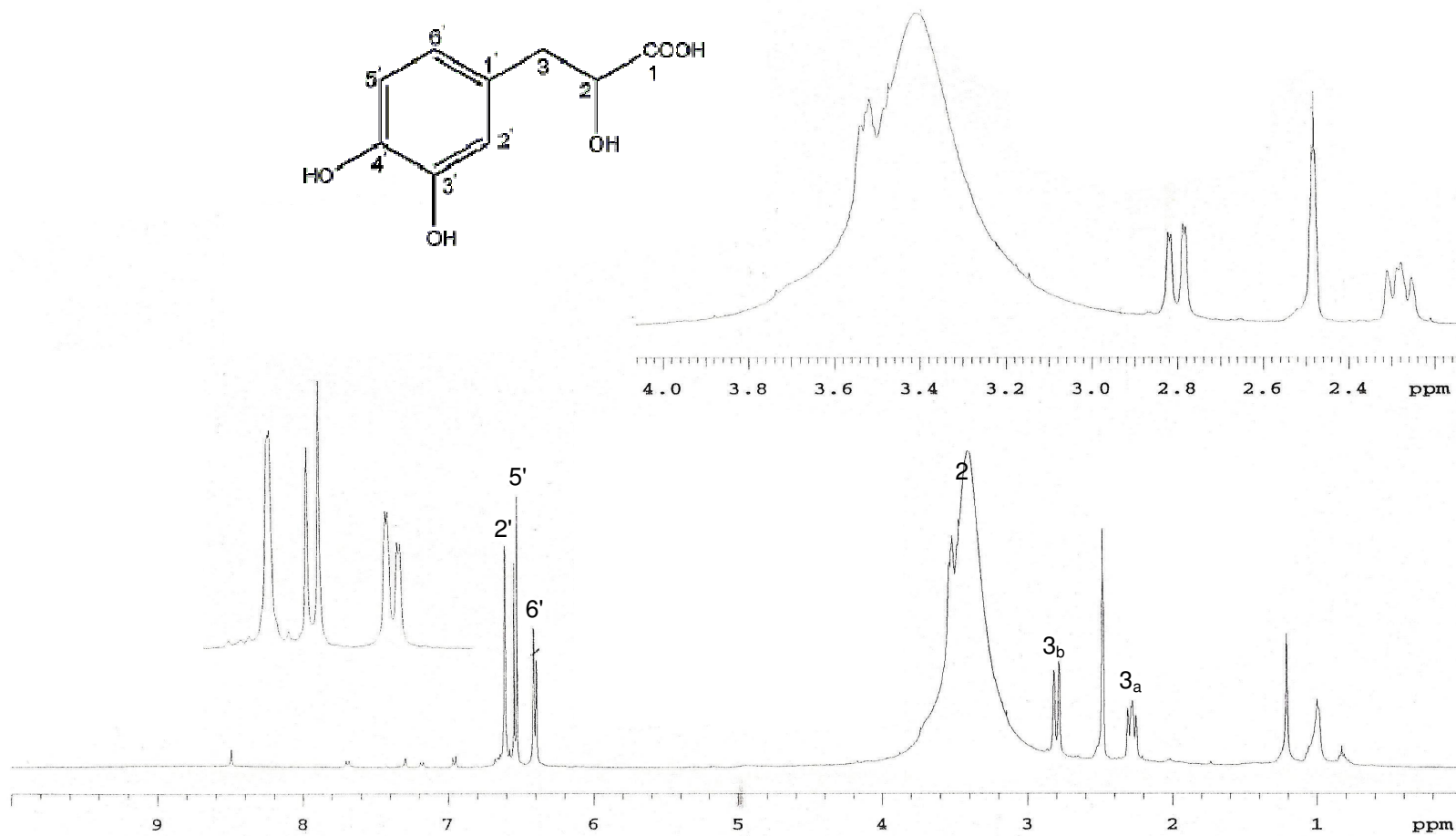
**STB-1**'in proton ve karbon sinyallerinin yorumlanmasında, 2D NMR (DQF-COSY, HMQC ve HMBC) analizlerinden de yararlanılmıştır. DQF-COSY analizinde 2,28 ppm ve 2,80 ppm' de gözlenen H<sub>2</sub>-3 protonları ile 3,49 ppm' de gözlenen H-2 protonu arasında ve  $\delta_H$  6,40 (H-6') ile  $\delta_H$  6,53 (H-5') arasında yakın mesafe etkileşimleri görölmüştür. Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlenmelerinde kullanılan 1D ve 2D NMR analizlerine dayanarak bileşiğin disübstitüe bir fenolik asit olduğu saptanmıştır.

Elde edilen bulguların literatürde kayıtlı bulgularla uygunluk göstermesi ve bileşin İTK' da şahit maddenin sürüklenme mesafesiyle aynı

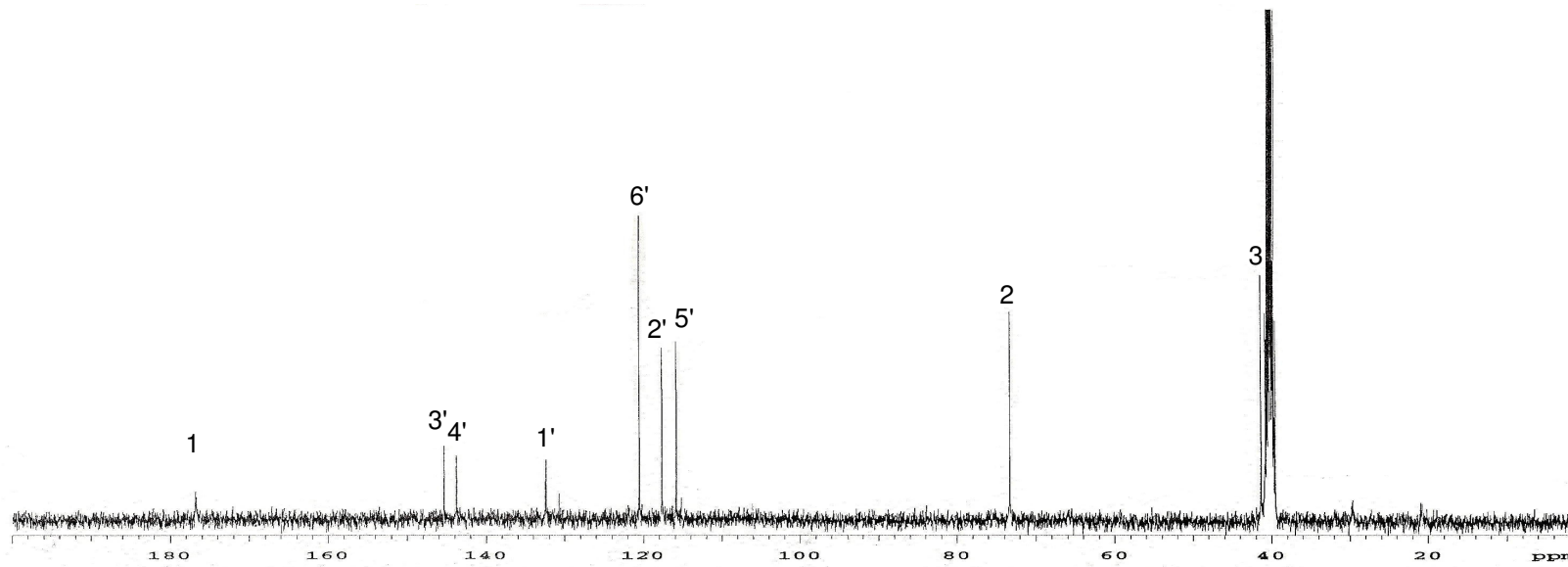
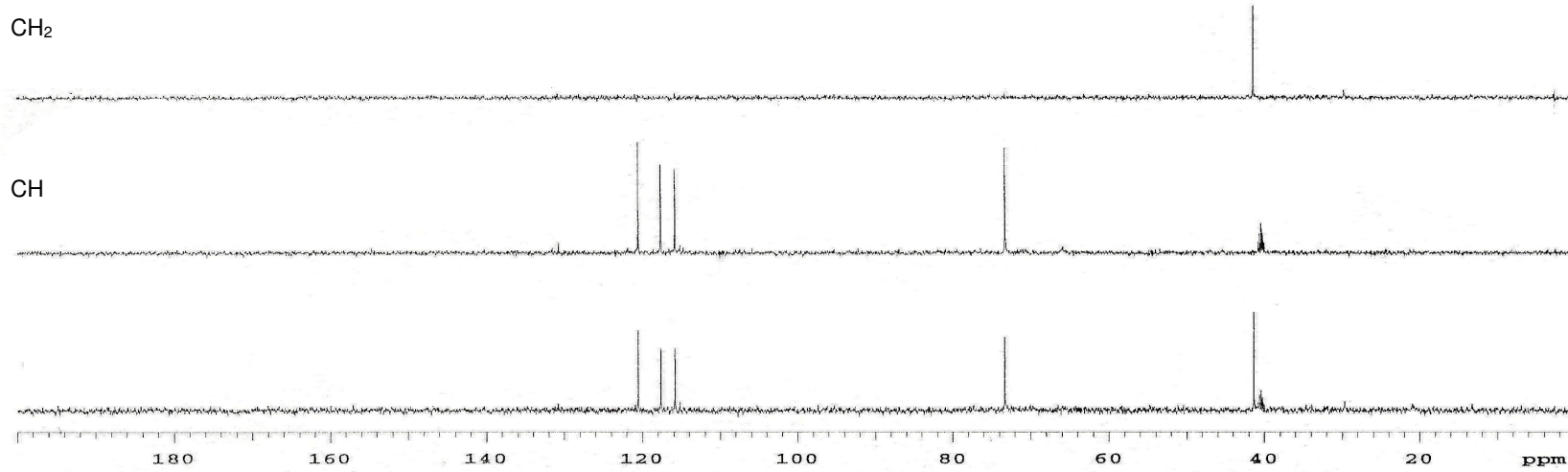
mesafede ve karakterde olması sebebiyle, **STB-1** bileşiğinin yapısı, **3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit** olarak aydınlatılmıştır (72,192).

**Tablo 4.2.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit (**STB-1**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) NMR spektroskopik değerleri.

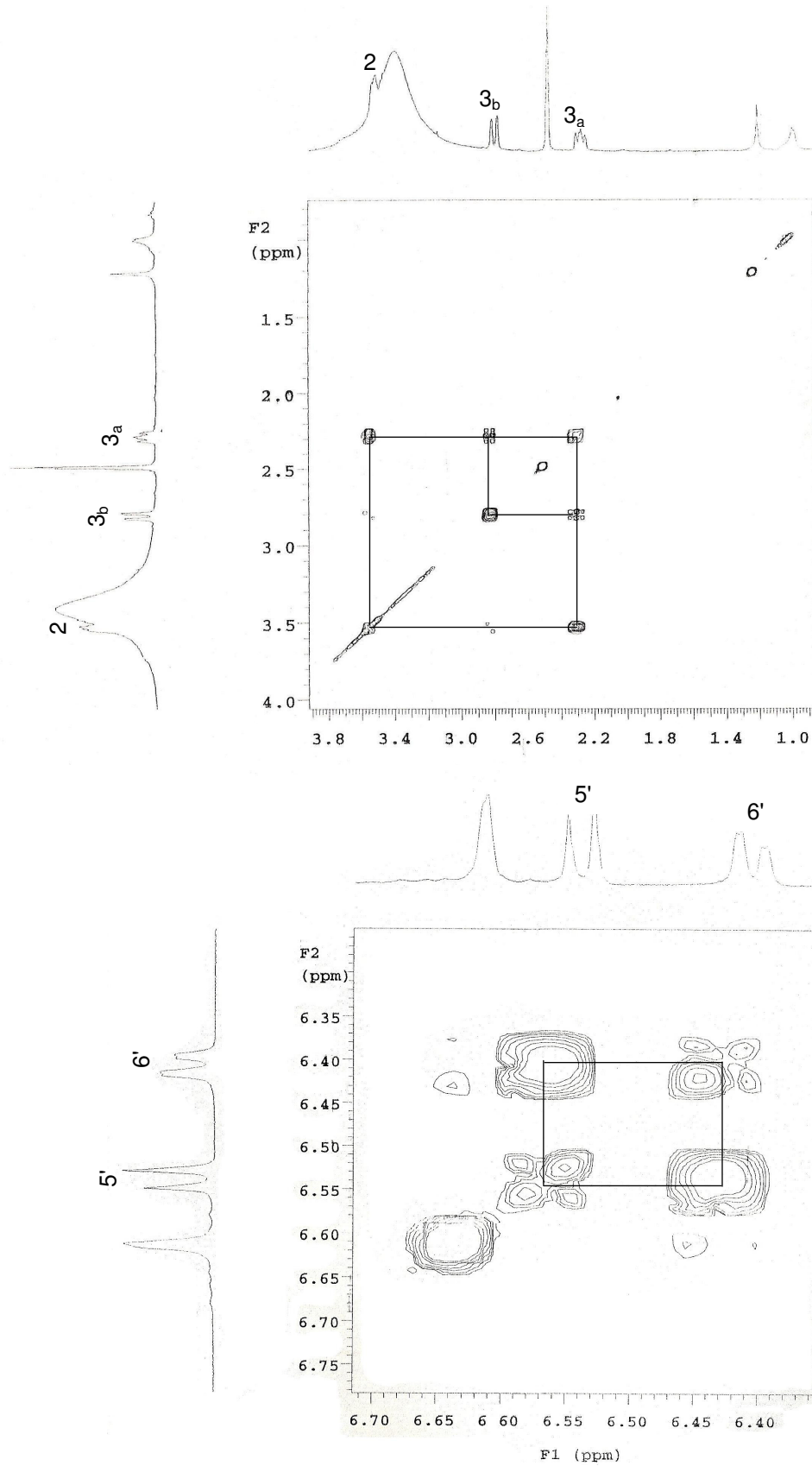
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H→C)
1	C	176,8		
2	CH	73,3	3,49 <i>dd</i> (8 / 3,2)	C-1'
3	CH <sub>2</sub>	41,3	2,28 <i>dd</i> (13,9 / 8) 2,80 <i>dd</i> (13,9 / 3,2)	C-1' C-1', C-2', C-6'
1'	C	132,4		
2'	CH	117,7	6,61 <i>d</i> (1,8)	C-6'
3'	C	145,4		
4'	C	143,8		
5'	CH	115,8	6,53 <i>d</i> (8)	C-1', C-2', C-3', C-4',
6'	CH	120,5	6,40 <i>dd</i> (8 / 1,8)	



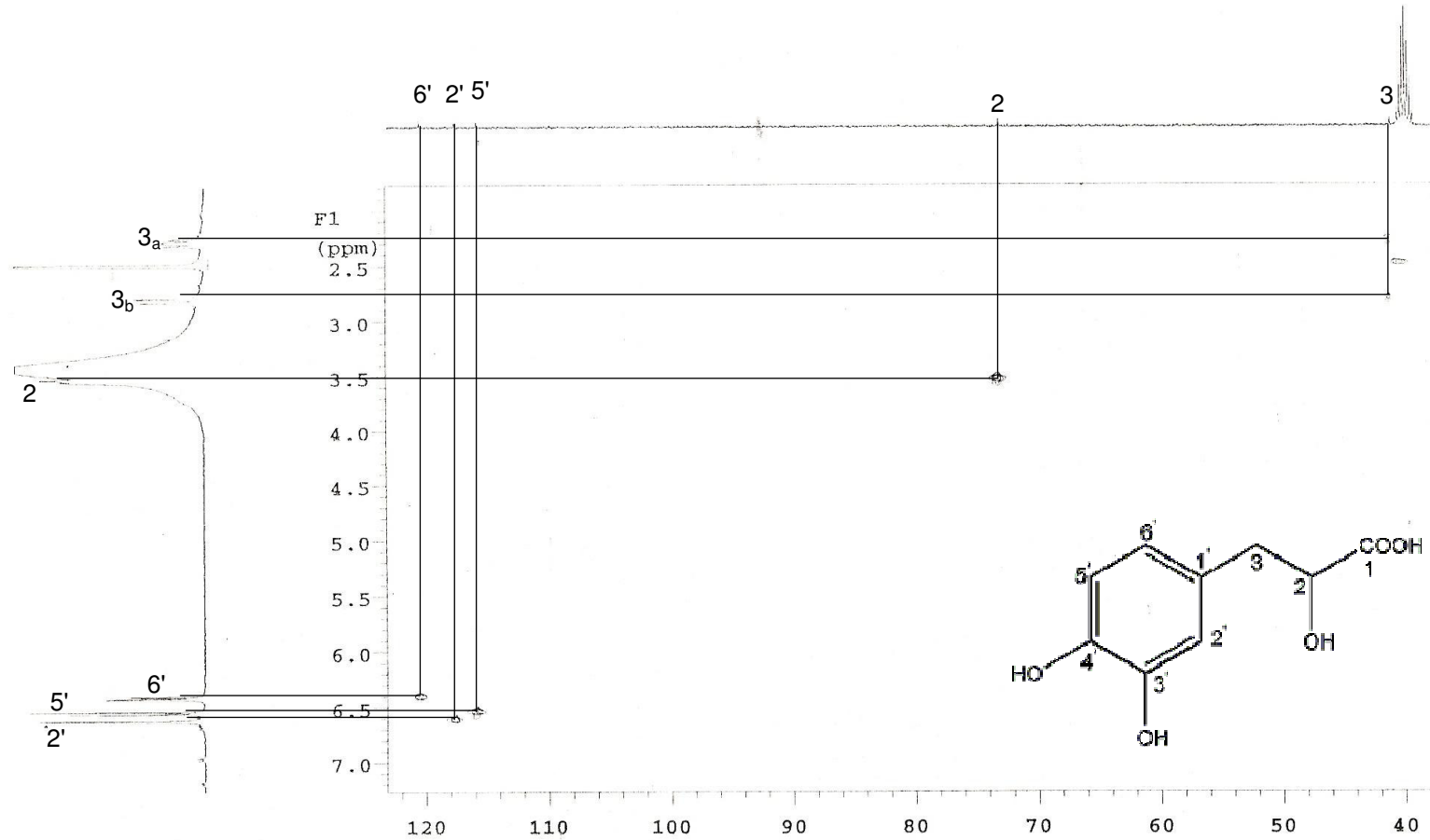
**Spektrum. 4.1.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in (STB-1) <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



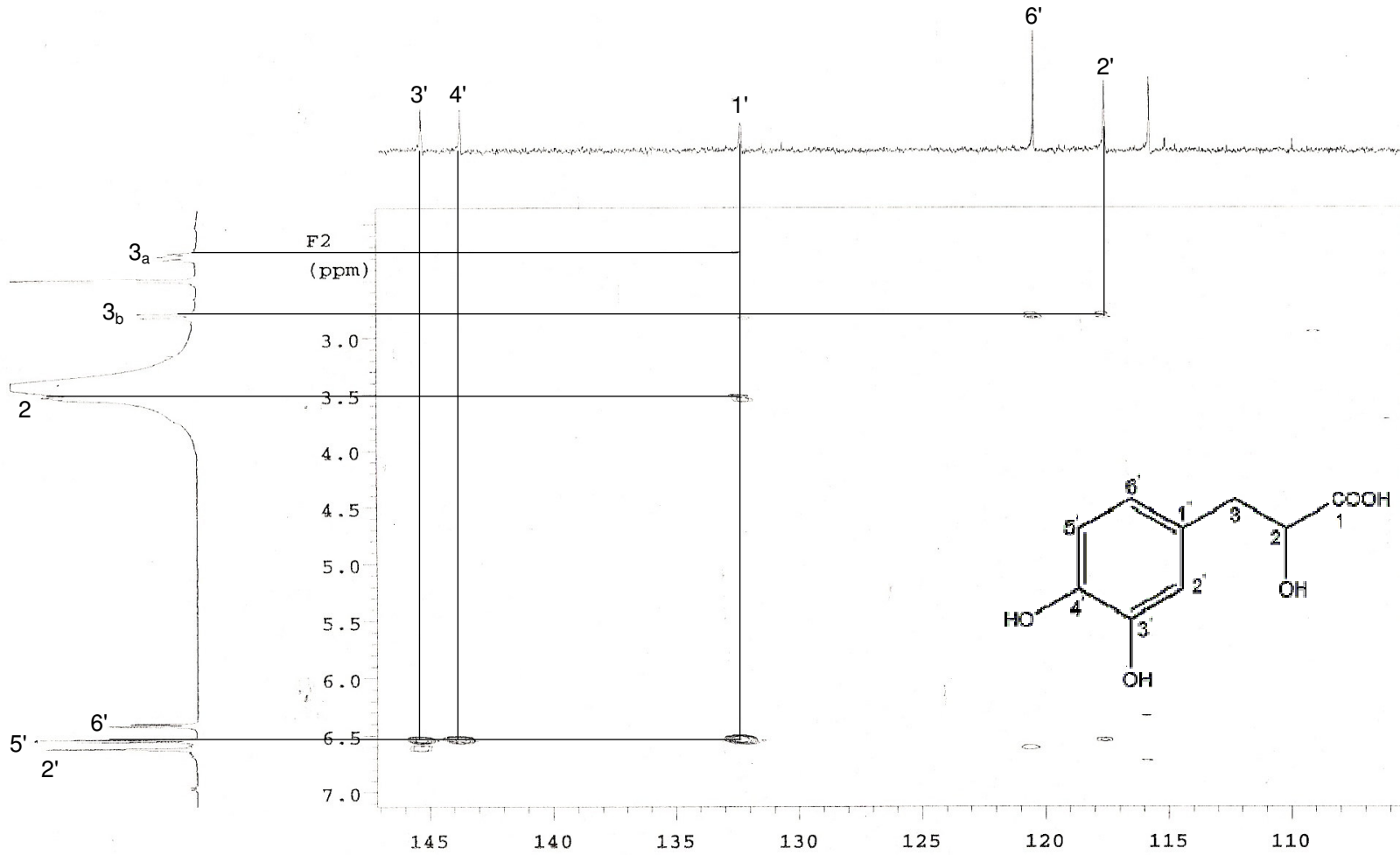
**Sektrum.4.2.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in (STB-1) DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)



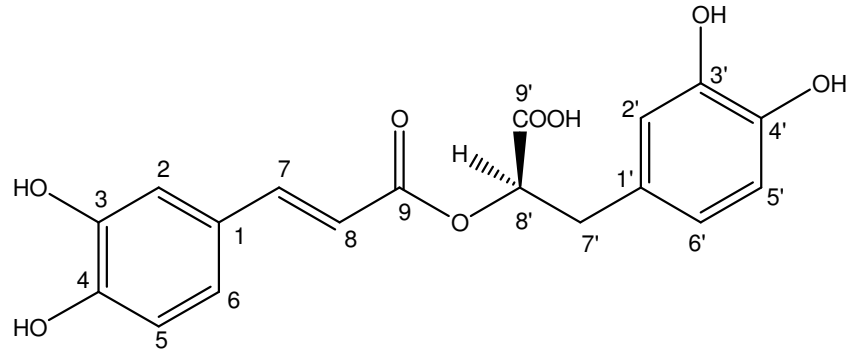
**Spektrum. 4.3.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in (STB-1) 2D <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)



**Spektrum. 4.4.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in (STB-1) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)



**Spektrum. 4.5.** 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit' in (STB-1) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

**Rozmarinik Asit (STB-2)**(=  $\alpha$ -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit)**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>** (MA:360)

<b>UV</b> $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	<b>IR</b> $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) cm <sup>-1</sup>
215	1600 (C=C)
296	1680 (COOH)
321	3180-3400 (OH)

- <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : Spektrum 4.6.  
: Tablo 4.3.
- DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) : Spektrum 4.7.  
: Tablo 4.3.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumları : Spektrum 4.8.  
(DQF-COSY)
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC) : Spektrum 4.9.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC) : Spektrum 4.10.  
: Spektrum 4.11.

### Rozmarinik Asit

Krem renkli, amorf bir toz görünümünde olan **STB-2** bileşiğinin İTK analizinde, vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi kullanılarak ısıtılması sonucunda, zamanla solan pembe bir renk gözlenmiştir. Bileşiğin UV spektrumunda ( $\lambda_{\text{maks.}}$  215 nm, 296 nm, 321 nm) görülen absorpsiyon pikleri ve IR spektrumunda gözlenen hidroksil (OH), ester karbonili, asidik karbonil gruplarına (C=O) ve aromatik halkalara ait absorpsiyon bantları iki aromatik halkalı ester yapısında bir fenolik asit varlığını göstermiştir.

EI Kütle Spektrumunda  $m/z$  360 [M]<sup>-</sup> moleküler iyon piki, <sup>1</sup>H NMR spektrumu ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>** olarak bulunmuştur.

Bileşiğin tüm proton ve karbon değerleri, 1D ve 2D NMR (DQF-COSY, HMQC ve HMBC) spektrumları birlikte yorumlanarak belirlenmiştir.

**STB-2** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu, **STB-1** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumuna benzemekle birlikte **STB-2** bileşiğinde ikinci bir aromatik yapının varlığı görülmüştür. 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asitteki 2', 5', 6' numaralı konumlardaki aromatik halkaya ait proton rezonansları, rozmarinik asitte  $\delta_{\text{H}}$  6,47 (*dd*,  $J = 8/1,5$  Hz, H-6'), 6,58 (*d*,  $J = 8$  Hz, H-5') ve 6,65 (*d*,  $J = 1,5$  Hz, H-2')' de gözlenmiştir.  $\delta_{\text{H}}$  2,74 (*dd*,  $J = 13,9/10,6$  Hz, H-7<sub>a</sub>') ve  $\delta_{\text{H}}$  3,07 (*d*,  $J = 13,9$  Hz, H-7<sub>b</sub>') de iki proton değerindeki dublet-dublet sinyaller ve  $\delta_{\text{H}}$  4,85 (*d*,  $J = 10,6$  Hz, H-8') düşünülen dihidroksi fenil laktik asit yapısını doğrulamıştır. Bu sinyallere ilave olarak 6,16 ppm (*d*,  $J = 15,7$  Hz, H-8), 6,72 ppm (*d*,  $J = 8$  Hz, H-5), 6,90 ppm (*d*,  $J = 8$  Hz, H-6), 7,02 ppm (*s*, H-2), 7,35 ppm (*d*,  $J = 15,7$  Hz, H-7)' da kafeik asite ait karakteristik piklerin de varlığı doğrulanmıştır.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda gözlenen altı tane aromatik karbon sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  116,6 (*d*, C-5'), 117,3 (*d*, C-2'), 120,3 (*d*, C-6'), 130,5 (*s*, C-1'), 145 (*s*, C-3') ve 145,6 (*s*, C-4')], bir karbinol sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  76,5 (*d*, C-8')] ve bir karboksil sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  173,6 (*s*, C-9')] ile DEPT 90 spektrumundaki  $\delta_{\text{C}}$  37,8 [*t*, C-7'] sinyali bir CH<sub>2</sub> grubunun varlığı düşünülen dihidroksi fenil laktik asit yapısını doğrulamıştır. Bununla birlikte spektrumda görülen:  $\delta_{\text{C}}$  115,4 (*d*, C-8), 115,7 (*d*, C-2), 116 (*d*, C-5), 121,5 (*d*, C-6), 126,2 (*s*, C-1), 144,2 (*d*, C-7), 146,6 (*s*,

C-3), 149,3 (s, C-4) ve 166,9 (s, C-9).sinyalleri, yapıda esterleşmiş bir kafeik asit bulunduğuna işaret etmiştir.

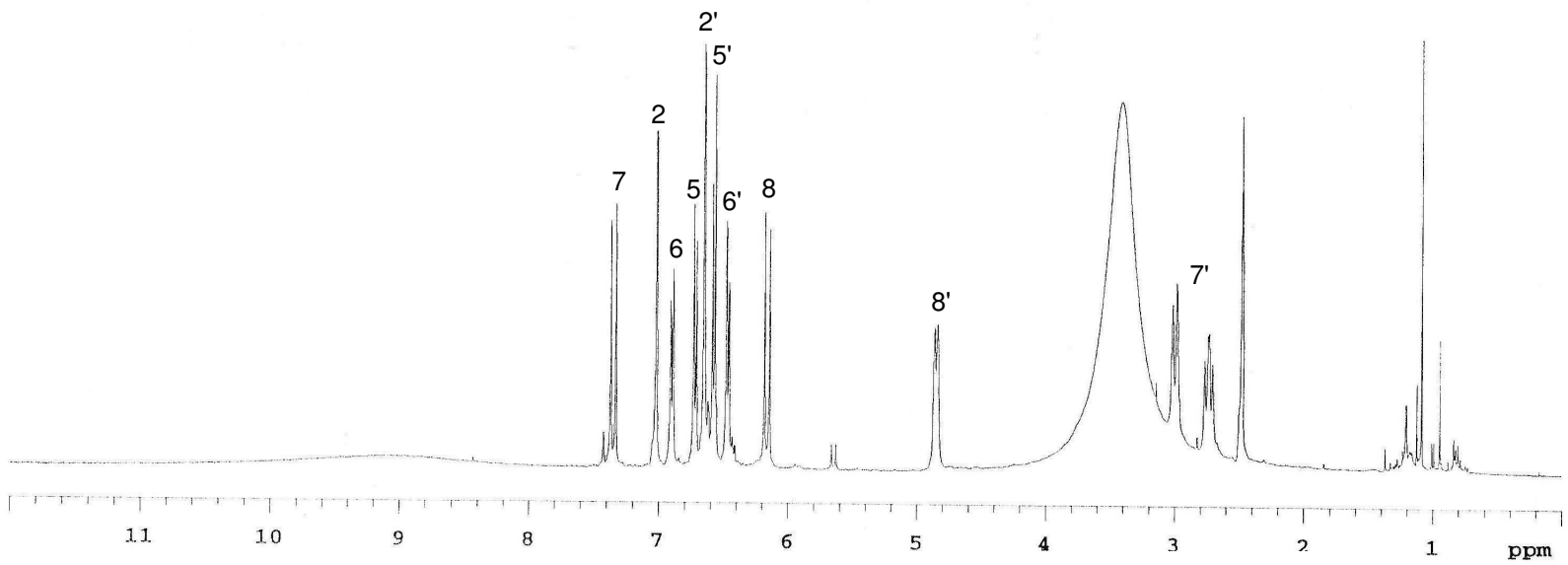
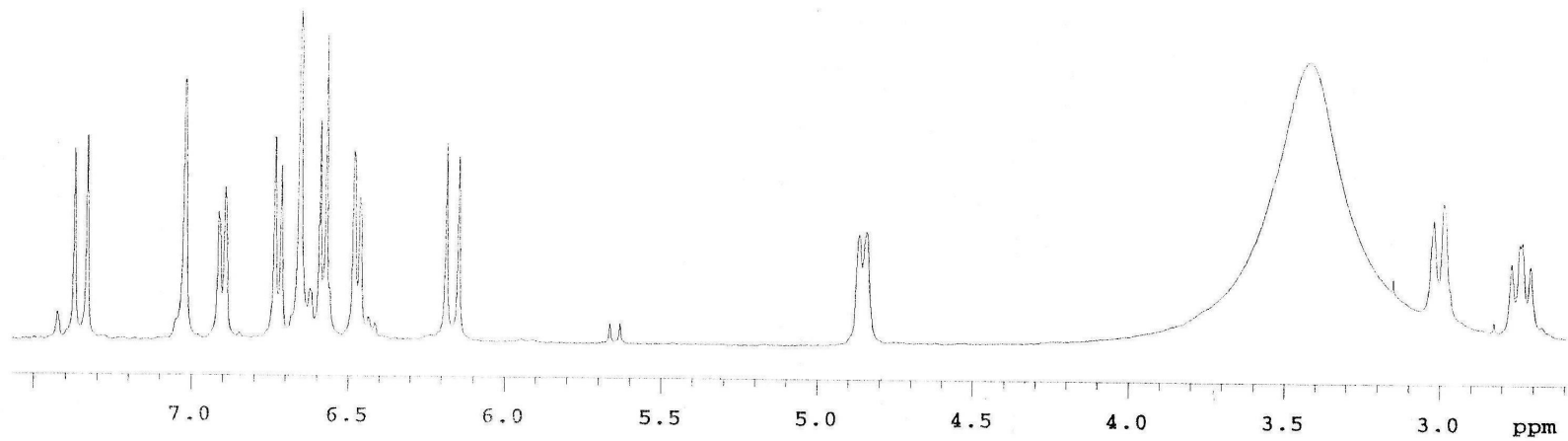
**STB-2**'nin proton DQF-COSY spektrumunda 2,74 ppm ve 3,07 ppm' de gözlenen H<sub>2</sub>-7' protonları ile 4,85 ppm' de gözlenen H-8' protonu arasında ve  $\delta_H$  6,47 (H-6') ile  $\delta_H$  6,58 (H-5') arasında yakın mesafe etkileşimleri görülmüştür. DQF-COSY yardımıyla ayrıca diğer spin sistemleri: H-7/H-8 ve H-5/H-6 protonları olarak saptanmıştır. Bileşiğin HMBC spektrumunda 8' protonunun, C-9, C-1' ve C-9' konumlarındaki karbon atomlarıyla uzak mesafe etkileşimleri saptanmış ve bu da bileşiğin kafeik asit kısmıyla 8' konumundan bağlanmış olduğunu doğrulamıştır.

Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlenmelerinde kullanılan 1D ve 2D NMR analizlerine dayanarak bileşiğin kafeik asit içeren disübstitüe bir fenolik asit olduğu saptanmıştır.

**STB-2** bileşiğinin yapısı, elde edilen bulgular ve literatürde kayıtlı bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucunda **rozmarinik asit ( $\alpha$ -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit)** olarak aydınlatılmıştır (72,96).

**Tablo 4.3.** Rozmarinik Asit (**STB-2**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) NMR spektroskopik değerleri.

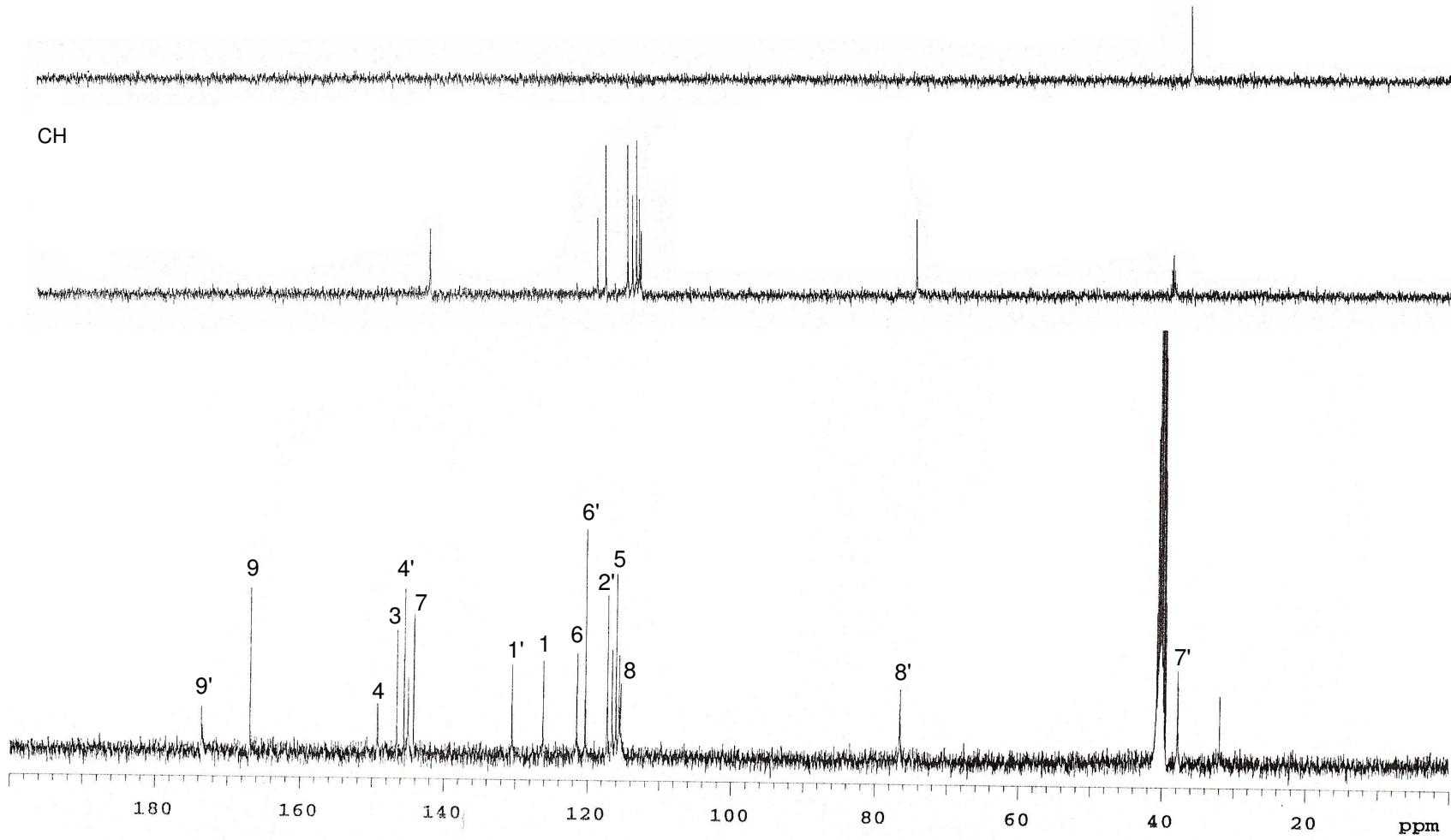
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H→C)
1	C	126,2		
2	CH	115,7	7,02 <i>s</i>	C-3
3	C	146,0		
4	C	149,3		
5	CH	116,0	6,72 <i>d</i> (8)	C-1, C-3, C-4, C-6
6	CH	121,5	6,90 <i>d</i> (8)	
7	CH	144,2	7,35 <i>d</i> (15,7)	C-1, C-2, C-6, C-8, C-9
8	CH	115,4	6,16 <i>d</i> (15,7)	C-1, C-9
9	C	166,9		
1'	C	130,5		
2'	CH	117,3	6,65 <i>d</i> (1,5)	C-3'
3'	C	145,0		
4'	C	145,6		
5'	CH	116,6	6,58 <i>d</i> (8)	C-1', C-3', C-4'
6'	CH	120,3	6,47 <i>dd</i> (8/1,5)	C-2'
7'	CH <sub>2</sub>	37,8	2,74 <i>dd</i> (13,9/10,6) 3,07 <i>d</i> (13,9)	
8'	CH	76,5	4,85 <i>d</i> (10,6)	C-1', C-9, C-9'
9'	C	173,6		



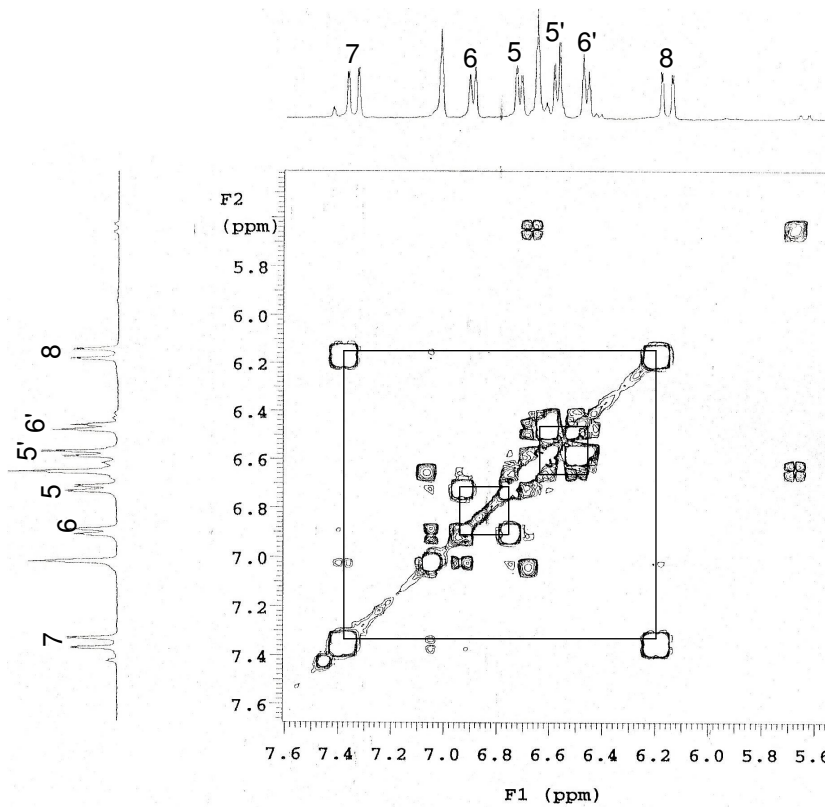
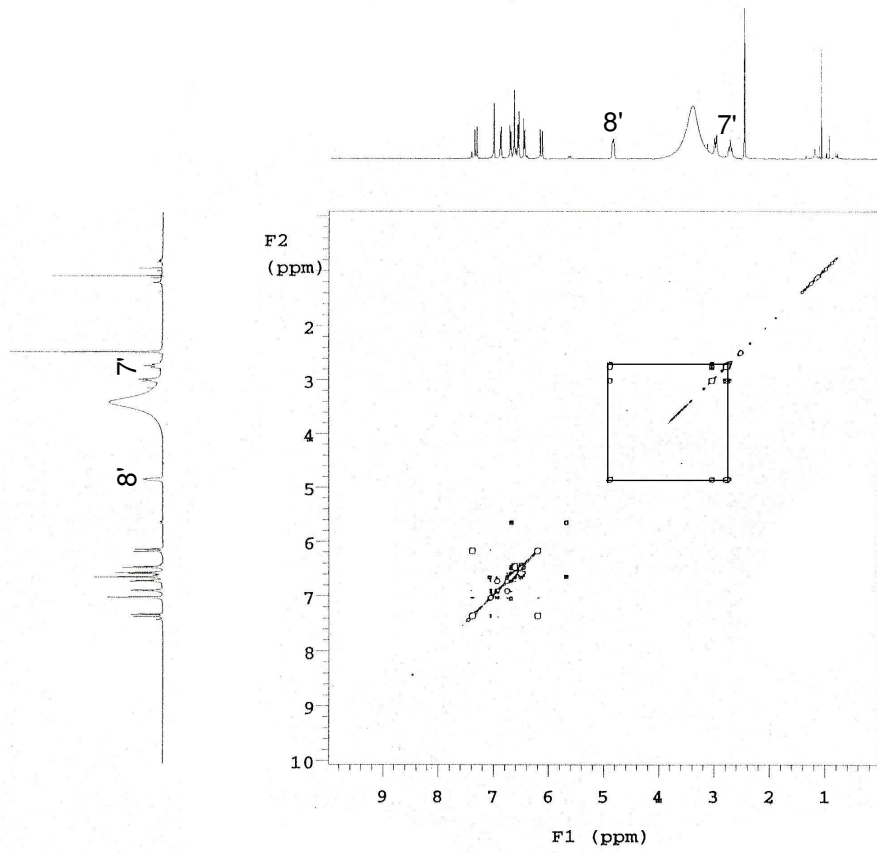
**Spektrum. 4.6.** Rozmarinik Asit' in (STB-2) <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)

CH<sub>2</sub>

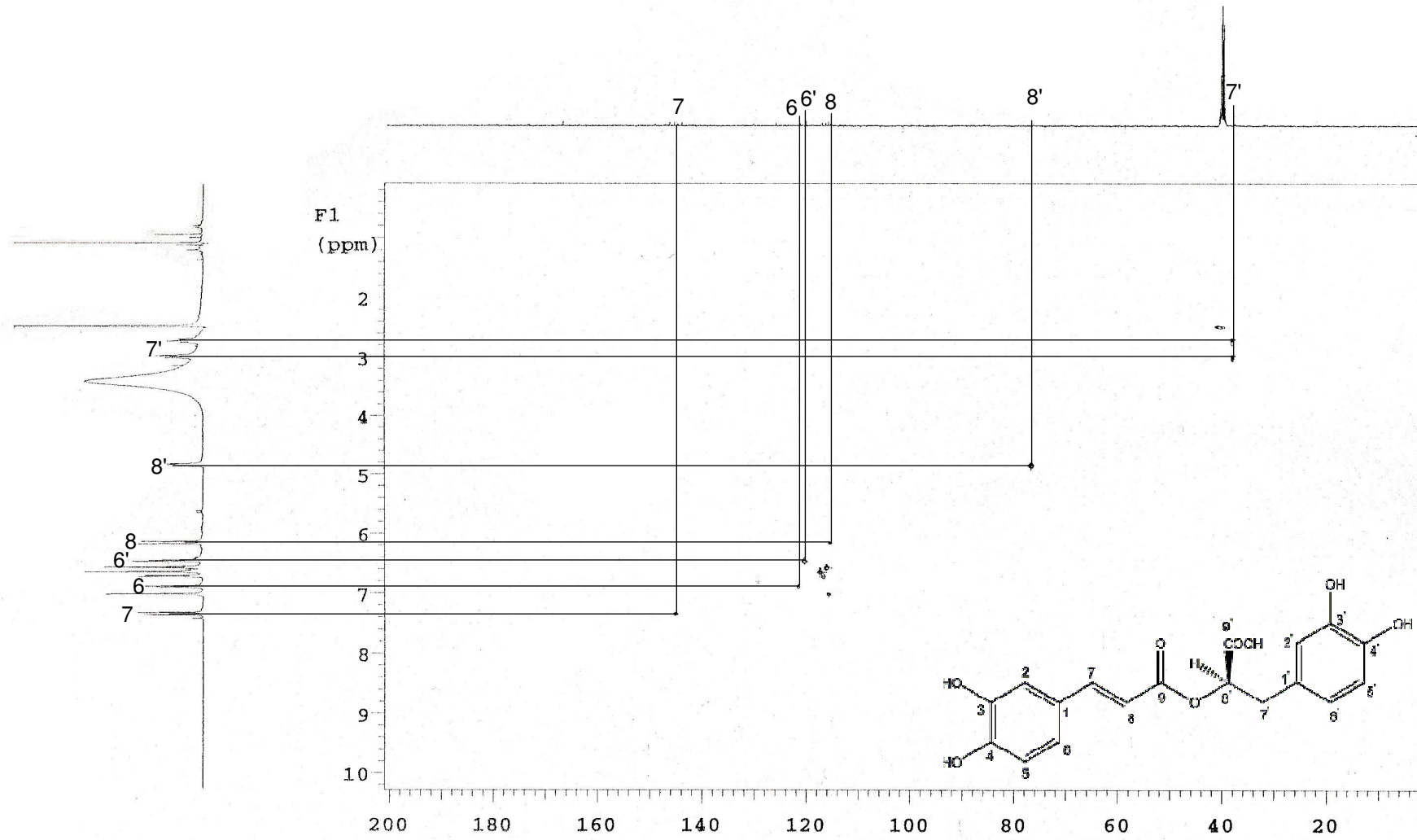
CH



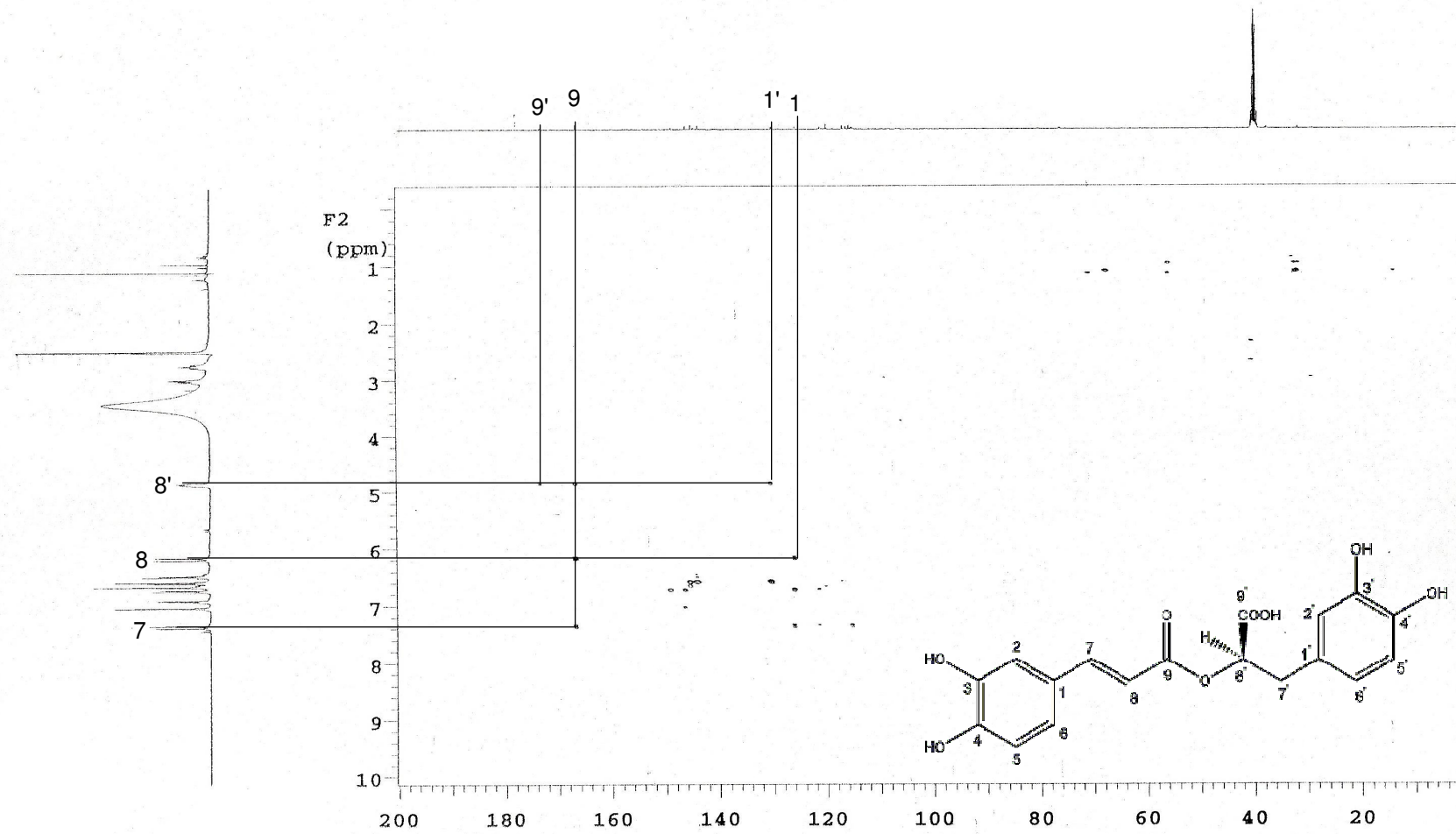
Spektrum. 4.7. Rozmarinik Asit' in (STB-2) DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)



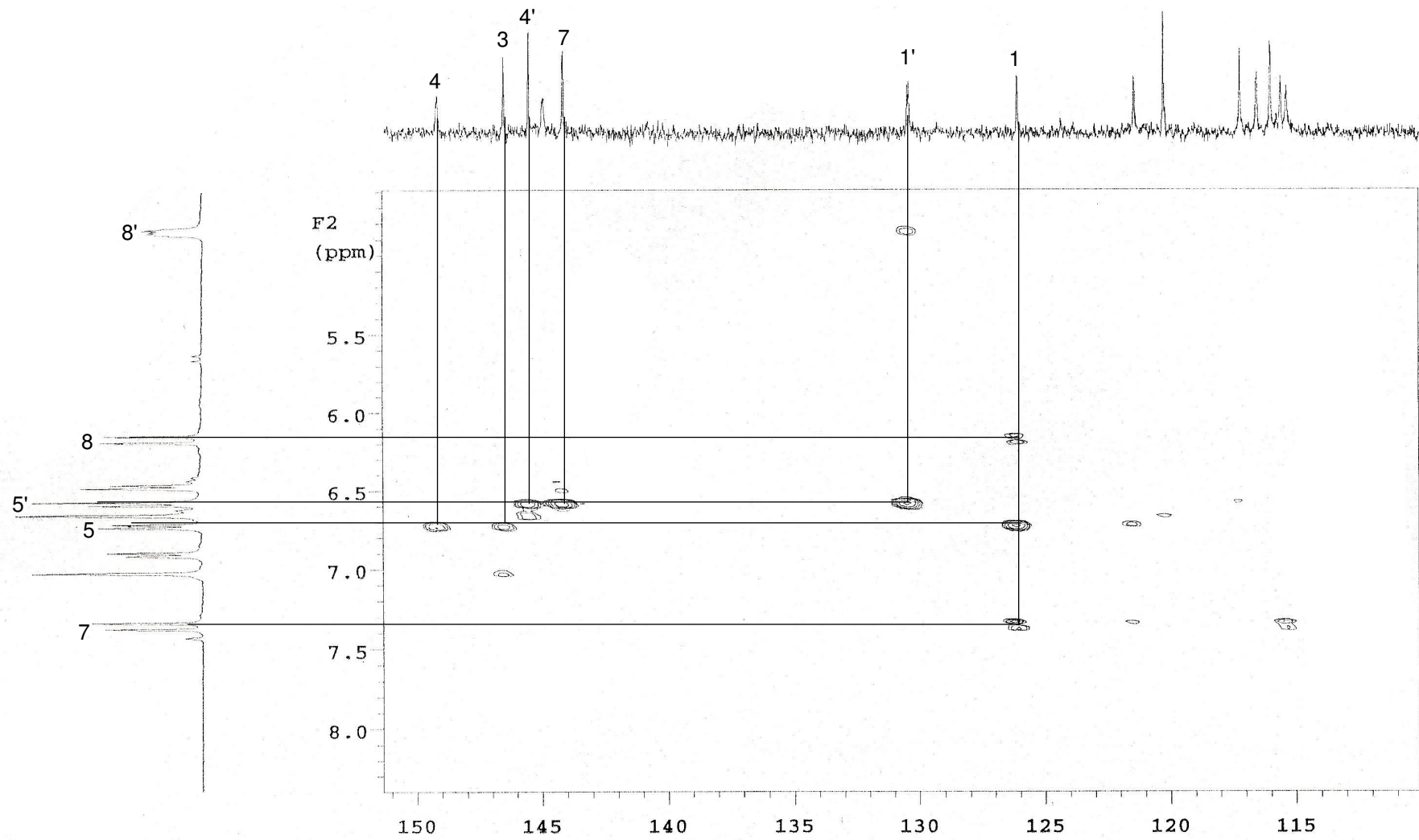
**Spektrum. 4.8.** Rozmarinik Asit' in (STB-2) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)



**Spektrum. 4.9.** Rozmarinik Asit' in (STB-2)  $2\text{D } ^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)



**Spektrum. 4.10.** Rozmarinik Asit' in (STB-2)  $2\text{D } ^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

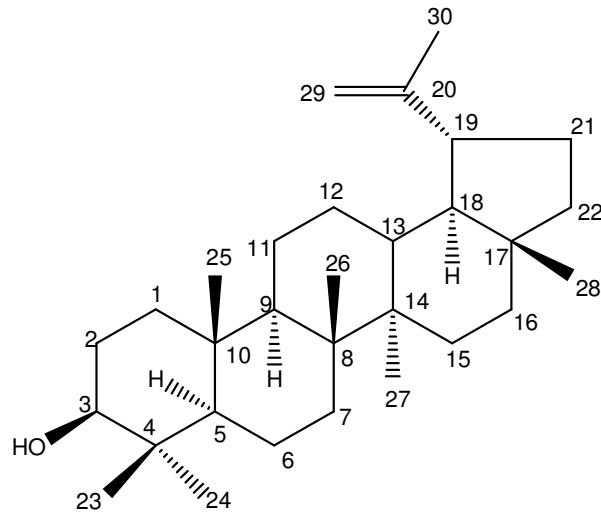


**Spektrum. 4.11.** Rozmarinik Asit' in (STB-2) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

### 4.1.2. Triterpenler

#### Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol (STA-1)

(= Lupeol)



**C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O** (MA:426)

UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	IR $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) $\text{cm}^{-1}$
205	1638 (C=C)
	2900 (Alifatik CH)
	3310 (OH)

- <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : Spektrum 4.12.  
: Tablo 4.4.
- DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : Spektrum 4.13.  
: Tablo 4.4.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY) : Spektrum 4.14.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC) : Spektrum 4.15.
- 2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC) : Spektrum 4.16.

### Lupeol

Beyaz renkli, amorf bir toz görünümünde olan **STA-1** bileşiğinin İTK analizinde, örnek tatbik edilerek seçilen solvan sisteminde sürüklenen plağa vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtümüş ve plağın ısıtılması ile zamanla solan pembe/mor renk görülmüştür. Bileşiğin İTK'deki görüntüsü, UV spektrumunda ( $\lambda_{\text{maks.}}$  205 nm) görülen absorpsiyon piki ve IR spektrumunda gözlenen hidroksil (OH), çifte bağa (C=C) ait absorpsiyon bantları triterpenik bir yapı olabileceğini düşündürmüştür.

EI Kütle Spektrumunda görülen  $m/z$  426 [M]<sup>-</sup> moleküler iyon piki, lupan bileşiklerine ait karakteristik Retro-Diels-Alder parçalanmasına ait pikler ( $m/z$  205 ve 189) ve NMR verilerinin yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O** olarak bulunmuştur.

Bileşiğin tüm proton ve karbon değerleri, 1D ve 2D NMR (DQF-COSY, HMQC ve HMBC) spektrumları birlikte yorumlanarak belirlenmiştir.

**STA-1** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumuna bakıldığında yüksek alanda bir yoğunluk göze çarpmaktadır. Bu da bileşikte bu bölgede rezonans veren, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub> ve CH protonlarının fazla miktarda olduğuna bir işarettir.  $\delta_{\text{H}}$  0,76, 0,78, 0,82, 0,94, 0,96, 1,02 ve 1,68'de yedi singlet tersiyer metil sinyali gözlenmiştir (sırasıyla; CH<sub>3</sub>-24, CH<sub>3</sub>-28, CH<sub>3</sub>-25, CH<sub>3</sub>-27, CH<sub>3</sub>-23, CH<sub>3</sub>-26 ve CH<sub>3</sub>-30). Oksijen atomu ve çifte bağ komşuluğundaki protonların sinyalleri düşük alana kaymıştır [ $\delta_{\text{H}}$  3,18 (H-3),  $\delta_{\text{H}}$  4,5 ve 4,65 (H-29),  $\delta_{\text{H}}$  2,38 (H-19)].

<sup>13</sup>C NMR ve DEPT spektrumuna bakıldığında ise, 7 CH<sub>3</sub>, 11 CH<sub>2</sub>, 6 CH ve 6 tane katerner karbon atomuna ait olmak üzere toplam 30 karbon sinyali gözlenmiştir. **STA-1** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda  $\delta_{\text{C}}$  79' da görülen rezonans yapıda bir (C-OH) varlığına, 151,2 ve 109,5 ppm' lerede bulunan sinyaller de çifte bağlı iki karbona işaret etmektedir. Bu karbon atomlarının HMBC spektrumunda etkileştikleri protonlar:  $\delta_{\text{C}}$  79 /  $\delta_{\text{H}}$  0,76 (H-24) ve 0,96 (H-23);  $\delta_{\text{C}}$  151,2 /  $\delta_{\text{H}}$  1,37 (H-21),  $\delta_{\text{H}}$  1,68 (H-30) ve 2,38 (H-19);  $\delta_{\text{C}}$  109,5 /  $\delta_{\text{H}}$  1,68 (H-30) ve 2,38 (H-19) olarak tespit edilmiş; ve bu sinyallerin sırasıyla C-3, C-20 ve C-29 numaralı karbon atomlarına ait olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca,  $\delta_{\text{H}}$  0,76 (H-24) ve 0,96 (H-23); protonlarının  $\delta_{\text{C}}$  55, 5 ile etkileştiği görülmüş ve bu sinyal 5 numaralı karbona atfedilmiştir.

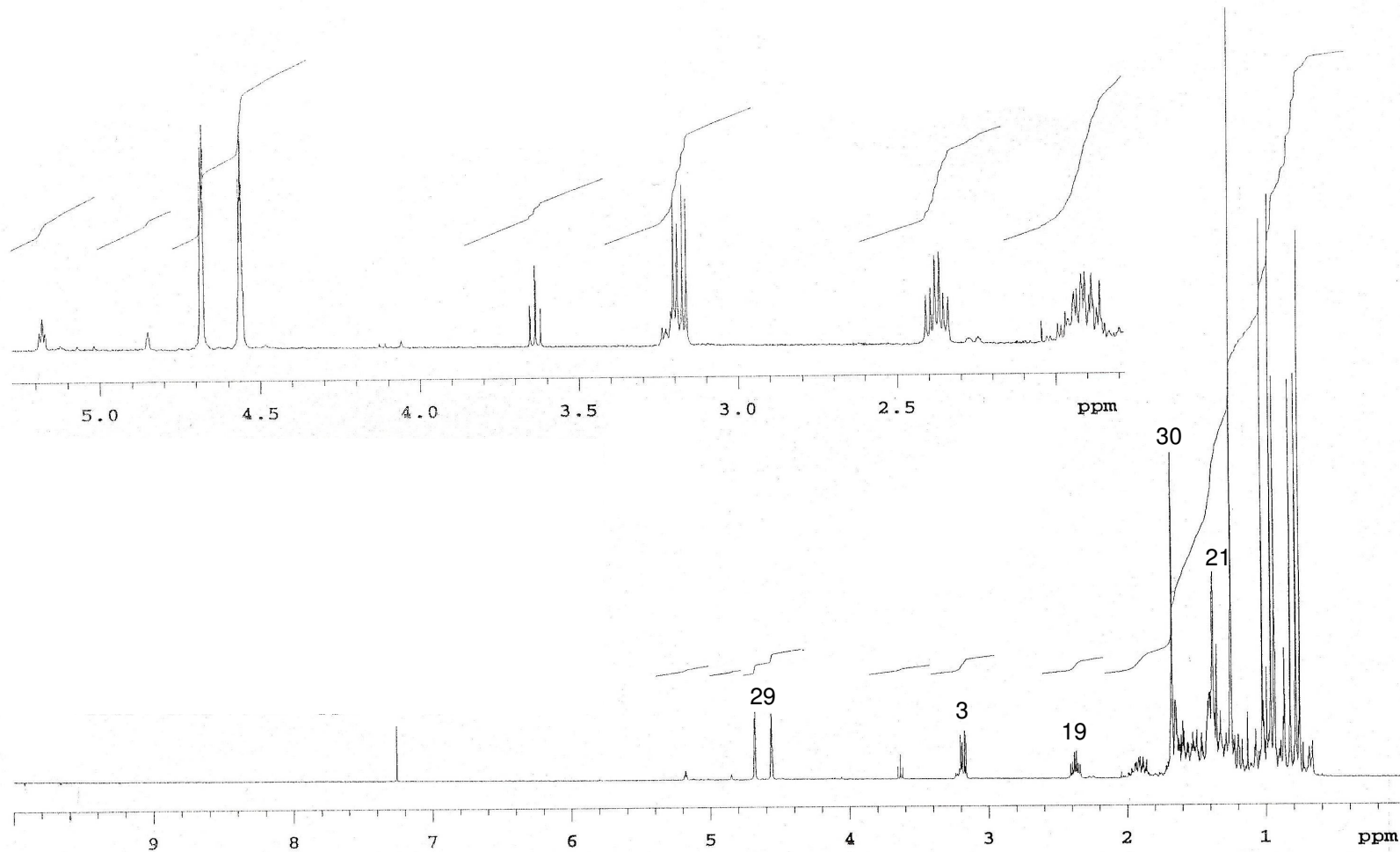
**STA-1** bileşiminin proton DQF-COSY spektrumuna bakıldığında, 4,57 ppm ve 4,68 ppm' de gözlenen H<sub>2</sub>-29 protonlarının kendi aralarında yakın mesafe etkileşimleri görülmüştür. Ayrıca başta  $\delta_H$  3,18 ile 1,59 (H-3 / H-2);  $\delta_H$  1,92 ile 1,38 (H-21 / H-22) ve  $\delta_H$  2,38 ile 1,37 (H-19 / H-21) arasında görülen spin sistemleri olmak üzere tüm DQF-COSY spektrumu, triterpenik yapının saptanmasına yardımcı olmuştur.

Bu bilgiler ışığında, bileşimin lupan ana iskeletine sahip pentasiklik bir triterpen olduğu, üç numaralı konumda bir hidroksil grubu taşıdığı bulunmuştur.

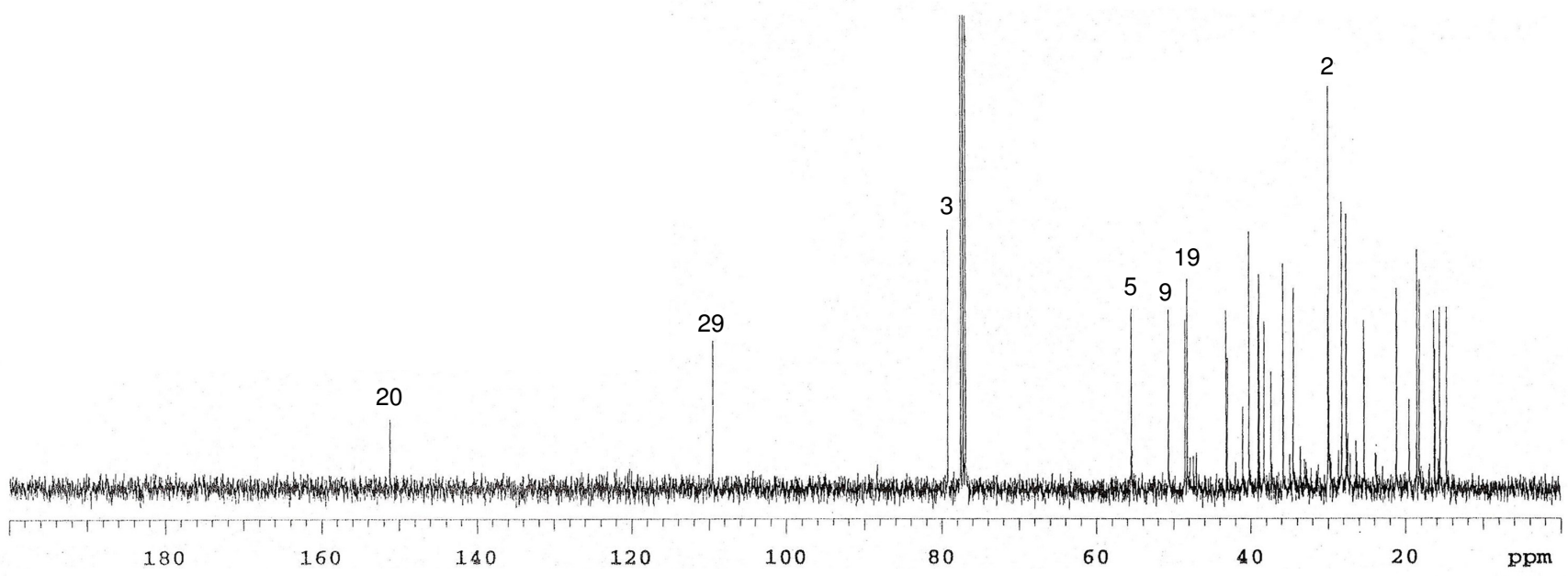
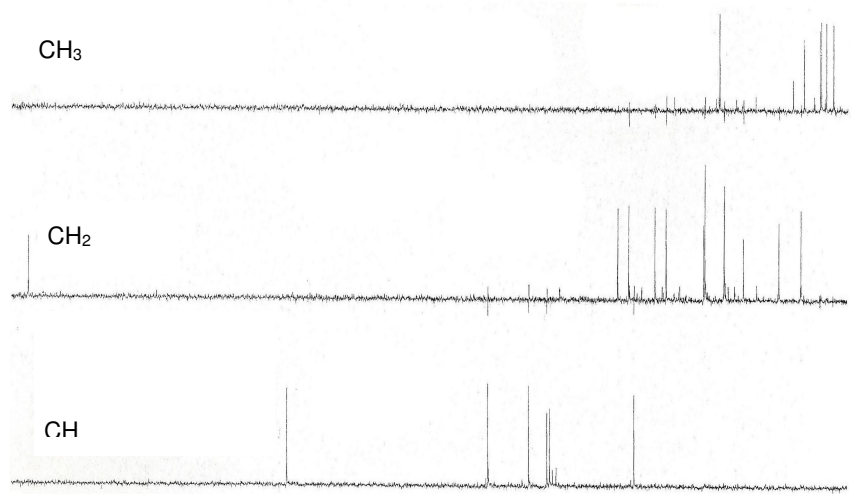
Elde edilen bulgular, literatürde kayıtlı bulgularla örtüşmektedir. Tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucunda **STA-1** bileşiminin yapısı **Lupeol ( = Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol)** olarak aydınlatılmıştır (14,144).

**Tablo 4.4.** Lupeol (**STA-1**) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) NMR spektroskopik değerleri.

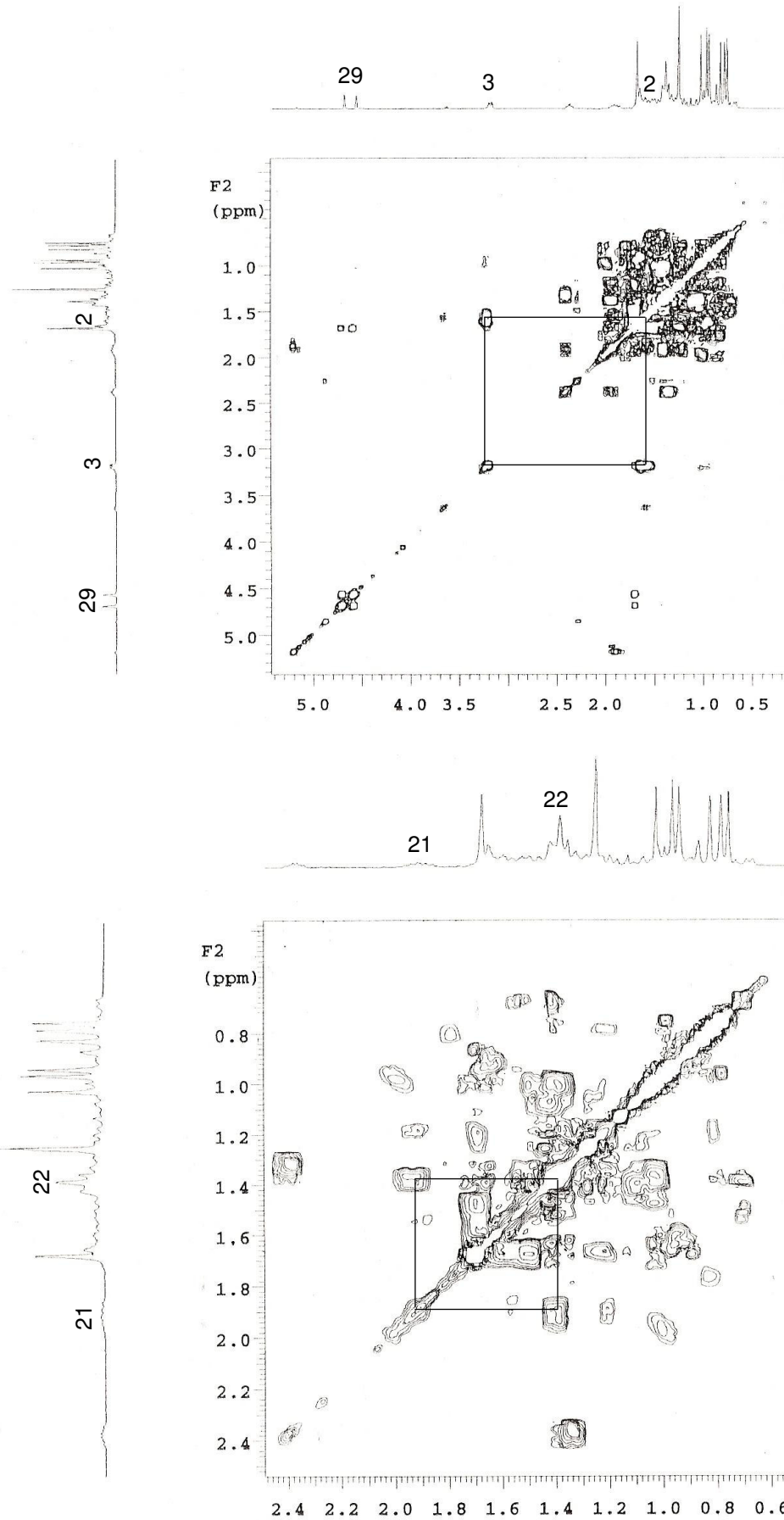
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H→C)
1	CH <sub>2</sub>	38,9	1,65 <i>m</i> 0,89 <i>m</i>	
2	CH <sub>2</sub>	29,9	1,59 <i>m</i> 1,68 <i>m</i>	
3	CH	79,0	3,18 <i>dd</i> (11,4 / 5,1)	
4	C	37,3		
5	CH	55,5	0,68 <i>m</i>	
6	CH <sub>2</sub>	18,5	1,40 <i>m</i> 1,50 <i>m</i>	
7	CH <sub>2</sub>	34,5	1,32 <i>m</i> 1,42 <i>m</i>	
8	C	41,0		
9	CH	50,6	1,29 <i>m</i>	
10	C	39,1		
11	CH <sub>2</sub>	21,1	1,21 <i>m</i> 1,40 <i>m</i>	
12	CH <sub>2</sub>	25,3	1,13 <i>m</i> 1,68 <i>m</i>	
13	CH	38,3	1,68 <i>m</i>	
14	C	43,0		
15	CH <sub>2</sub>	27,6	1,00 <i>m</i> 1,68 <i>m</i>	
16	CH <sub>2</sub>	35,8	1,38 <i>m</i> 1,48 <i>m</i>	
17	C	43,2		
18	CH	48,5	1,37 <i>m</i>	
19	CH	48,2	2,38 <i>m</i>	C-20, C-29
20	C	151,2		
21	CH <sub>2</sub>	30,0	1,37 <i>m</i> 1,92 <i>m</i>	C-20
22	CH <sub>2</sub>	40,2	1,38 <i>m</i> 1,19 <i>m</i>	
23	CH <sub>3</sub>	28,2	0,96 <i>s</i>	C-3, C-5
24	CH <sub>3</sub>	16,3	0,76 <i>s</i>	C-3, C-5
25	CH <sub>3</sub>	16,2	0,82 <i>s</i>	
26	CH <sub>3</sub>	15,6	1,02 <i>s</i>	
27	CH <sub>3</sub>	14,7	0,94 <i>s</i>	
28	CH <sub>3</sub>	18,2	0,78 <i>s</i>	
29	CH <sub>2</sub>	109,5	4,57 <i>gs</i> 4,68 <i>gs</i>	
30	CH <sub>3</sub>	19,5	1,68 <i>s</i>	C-20, C-29



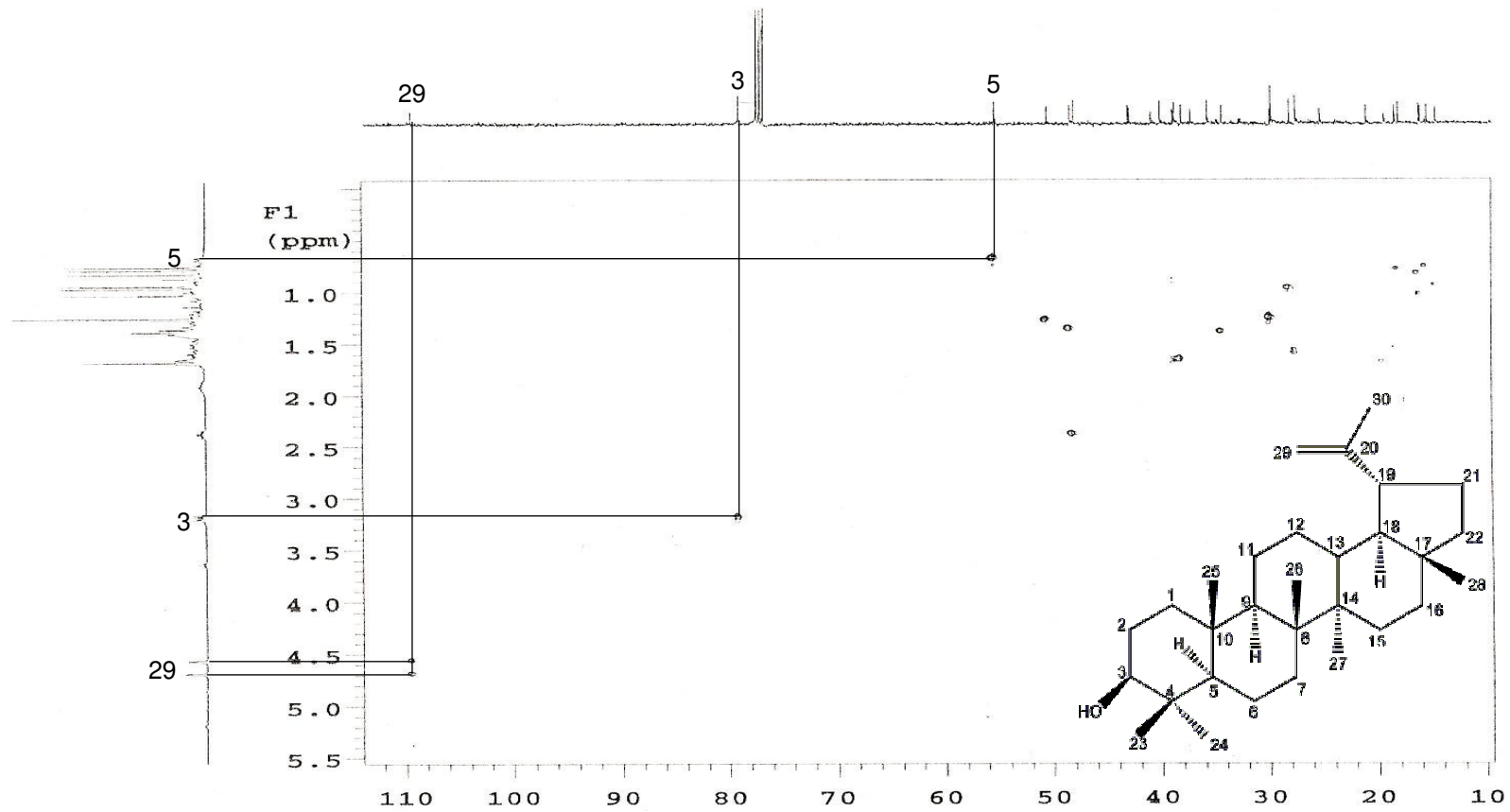
Spektrum. 4.12 Lupeol' ün (STA-1) <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



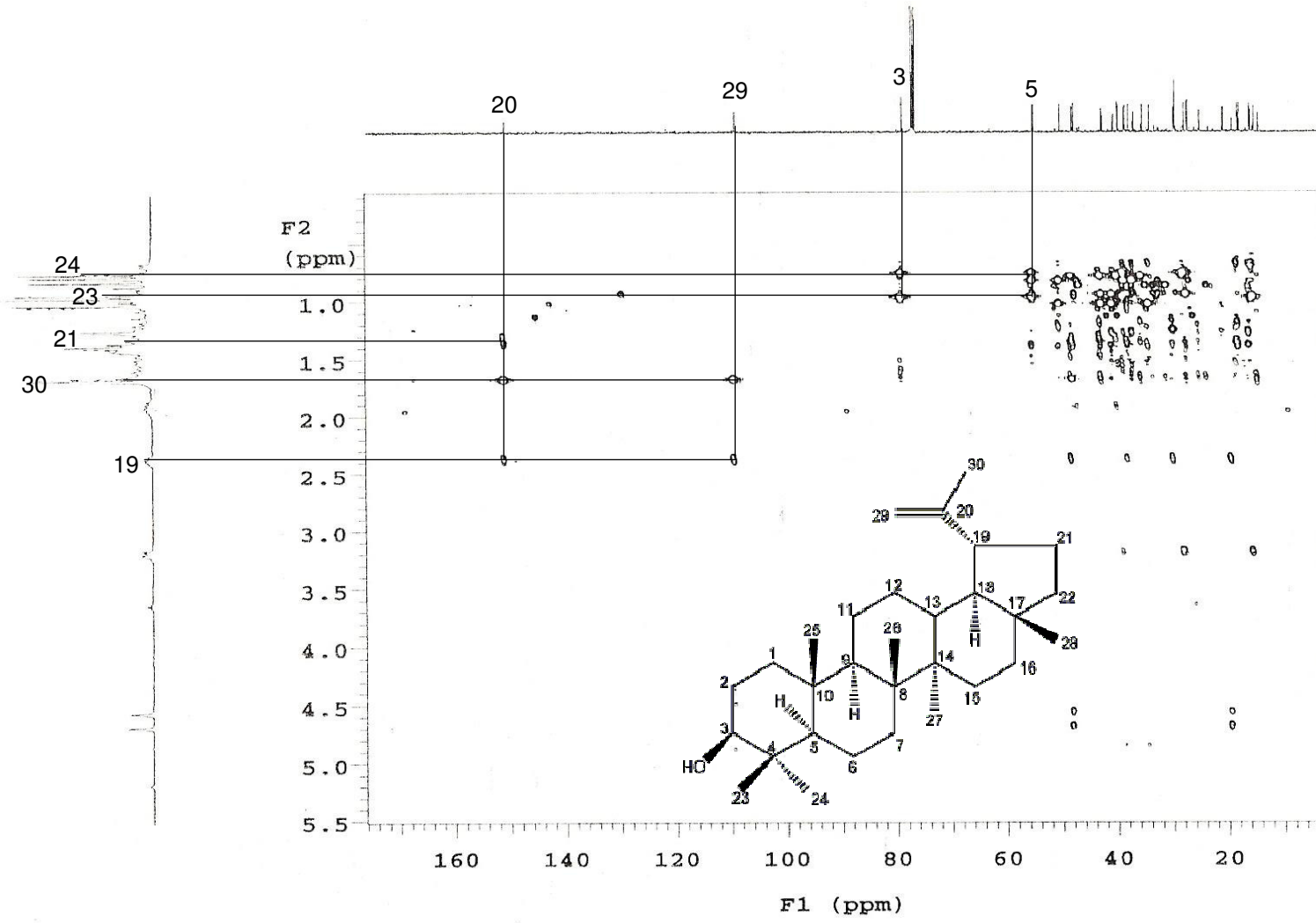
**Spektrum 4.13.** Lupeol' ün (STA-1) DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



**Spektrum. 4.14.** Lupeol' ün (STA-1) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)

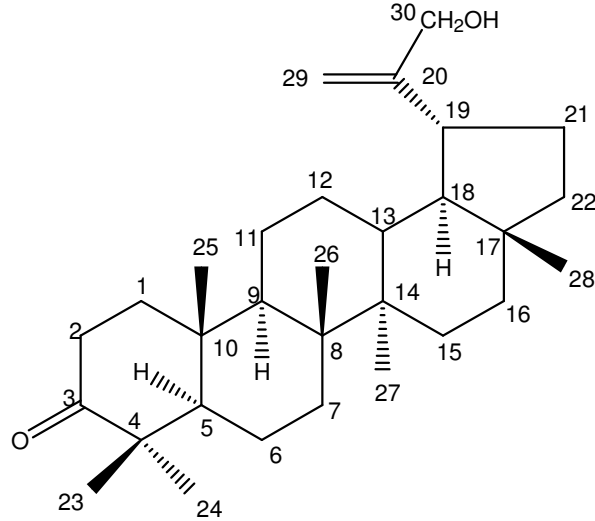


**Spektrum. 4.15.** Lupeol' ün (STA-1) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)



**Spektrum 4.16.** Lupeol' ün (STA-1) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

**30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (STA-2)**



**C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>** (MA: 440)

<b>UV</b> $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	<b>IR</b> $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) $\text{cm}^{-1}$
205	1650 (C=C)
	1697 (C=O)
	2940 (Alifatik CH)
	3540 (OH)

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : Spektrum 4.17.

: Tablo 4.5.

DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : Spektrum 4.18.

: Tablo 4.5.

2D <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu : Spektrum 4.19.

(DQF-COSY)

2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC) : Spektrum 4.20.

: Spektrum 4.21.

2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC) : Spektrum 4.22.

### 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on

**STA-2** bileşiği; beyaz renkli, amorf bir toz olarak elde edilmiştir. İTK analizinde, vanilin / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi kullanılarak ısıtılması sonucunda, zamanla solan pembe / mor bir renk gözlenmiştir. Bileşiğin UV spektrumunda ( $\lambda_{\text{maks.}}$  205 nm) görülen absorpsiyon piki ve IR spektrumunda gözlenen hidroksil (OH), karbonil (C=O) çifte bağa ait absorpsiyon bantları yapının triterpenik olabileceğini göstermiştir.

EI Kütle Spektrumunda  $m/z$  440 [M]<sup>-</sup> moleküler iyon piki,  $m/z$  205 ve 189' da görülen lupan bileşiklerine ait karakteristik pikler ve NMR verilerinin yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>** olarak bulunmuştur.

**STA-2** bileşiğinin spektrumlarında iki maddenin karışım halinde olduğu görülmüştür. Bunlardan triterpenik yapıda olabileceği düşünülen madde yorumlanabilmiştir.

Bileşiğin tüm proton ve karbon değerleri, 1D ve 2D NMR (DQF-COSY, HMQC ve HMBC) spektrumları birlikte yorumlanarak belirlenmiştir.

**STA-2** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumunda **STA-1** bileşiğine benzerlikler dikkati çekmiş ve ana iskeletin lupan olabileceği düşünülerek söz konusu yapı için gerekli değerler tablo halinde çıkarılmıştır. Yapı tayini bu iskelete göre ve bu iskeletten farklılıklarını ortaya koyarak yapılmıştır. C-29 (=CH<sub>2</sub>, 107 ppm) ve C-20 (=C, 154,9 ppm) konumları için lupan iskeletine ait karakteristik pikler görülmektedir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda,  $\delta_{\text{H}}$  4,07' de *m* (CH<sub>2</sub>OH) ve 4,11 (*dd*,  $J = - / 4,4$  Hz),  $\delta_{\text{H}}$  4,90 *s* ve 4,93 *dd* ( $J = 14,2 / 1, 4$  Hz)' de iki olefinik protona ait değerler gözlenmiştir.

**STA-2** bileşiğinin proton DQF-COSY spektrumuna bakıldığında, 4,90 ppm ve 4,93 ppm' de gözlenen H<sub>2</sub>-29 protonları ile 4,07 ppm' de gözlenen H-30 protonu arasında ve 1,30 (H-1 <sub>$\beta$</sub> ) ile  $\delta_{\text{H}}$  2,40 (H<sub>2</sub>-2) arasında yakın mesafe etkileşimleri görülmüştür.

**STA-2** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna bakıldığında,  $\delta_{\text{C}}$  218' de görülen rezonans yapıda bir (C=O) bulunduğu ve aynı karbon atomunun HMBC spektrumunda  $\delta_{\text{H}}$  2,49 (*m*, CH<sub>2</sub>, C-2), 1,89 (*m*, CH<sub>2</sub>, C-1), 1,06 (*s*, CH<sub>3</sub>, C-23) ve 1,02 (*s*, CH<sub>3</sub>, C-24) protonlarıyla etkileştiği görülmüştür. Bu sebeple 218 ppm' de görülen karbon sinyali, yapıda üç numaralı konuma atfedilmiştir.

Bu verilere dayanarak, HMQC spektrumuna bakıldığında,  $\delta_C$  34,4 ( $\delta_H$  2,49 ve 2,40) ve 39,7 ( $\delta_H$  1,89) değerlerinin 2. ve 1. karbonlara,  $\delta_C$  26,9 ( $\delta_H$  1,07) ve 21,02 ( $\delta_H$  1,02) sinyallerinin ise C-23 ve C-24 karbonlarına ait olduğu bulunmuştur.

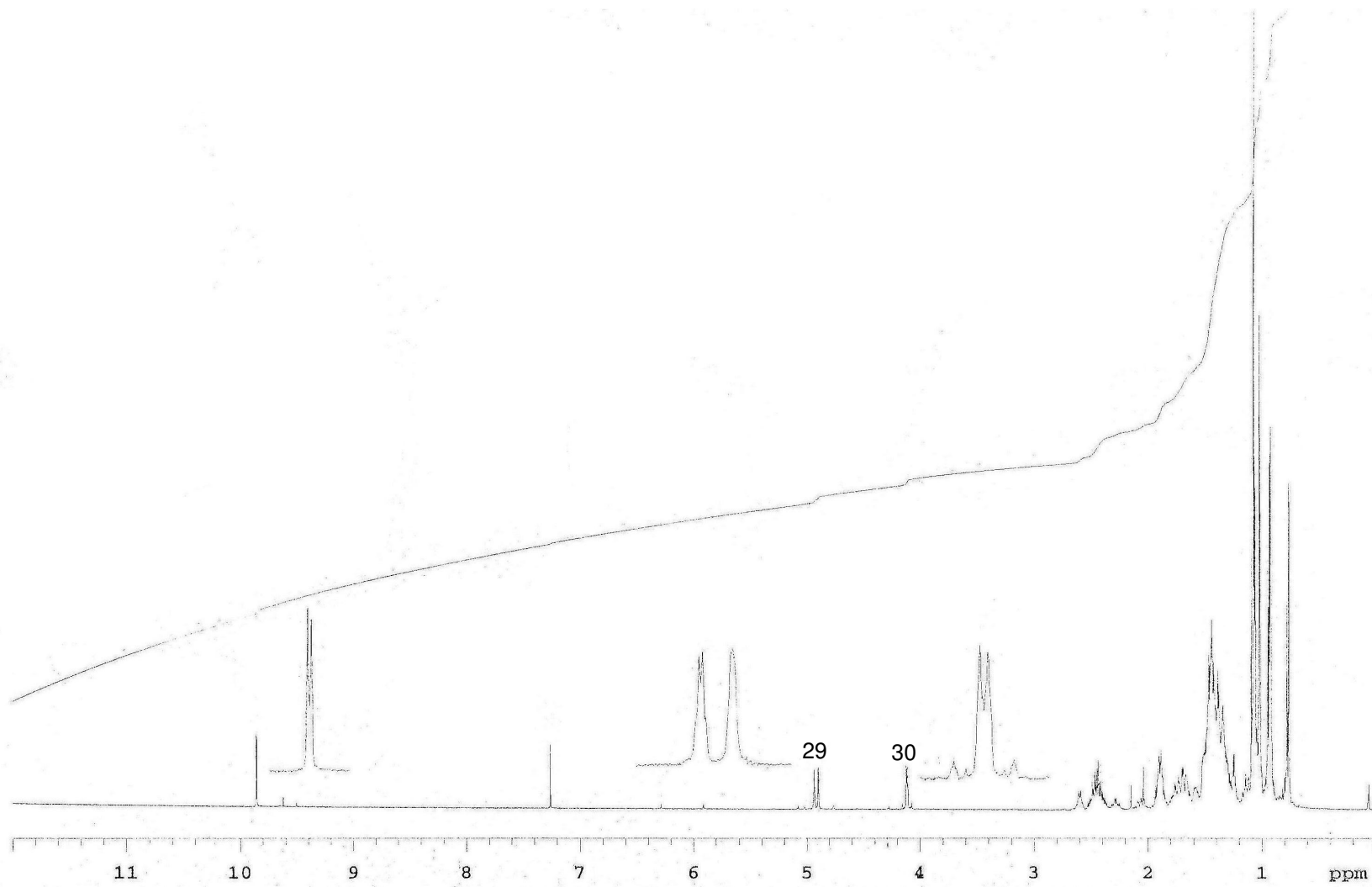
**STA-2** bileşiğinin  $^{13}C$ -NMR ve DEPT 90 spektrumunda triterpen iskeletine ait, 6-CH<sub>3</sub>, 12-CH<sub>2</sub>, 5-CH grubuna ve 7 katerner olmak üzere 30 karbon sinyali belirlenmiştir. Bileşiğin HMBC spektrumunda görülen 4,90 ppm (H $_{\alpha}$ -29)'deki protonun,  $\delta_C$  65,2 (C-30) ve 43,9 (C-19) ile arasındaki,  $\delta_C$  154,9 (C-20) ve 4,11 ppm (H-30) arasındaki etkileşimler, hidroksil grubunun 30 numaralı karbon atomunda bulunduğu işaret etmektedir.

Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlenmesinde kullanılan 1D ve 2D NMR analizlerine dayanarak bileşiğin lupan ana iskeletine sahip pentasiklik bir triterpen olduğu, üç numaralı konumda bir oksijen, C-30 konumunda da bir hidroksil grubu taşıdığı bulunmuştur.

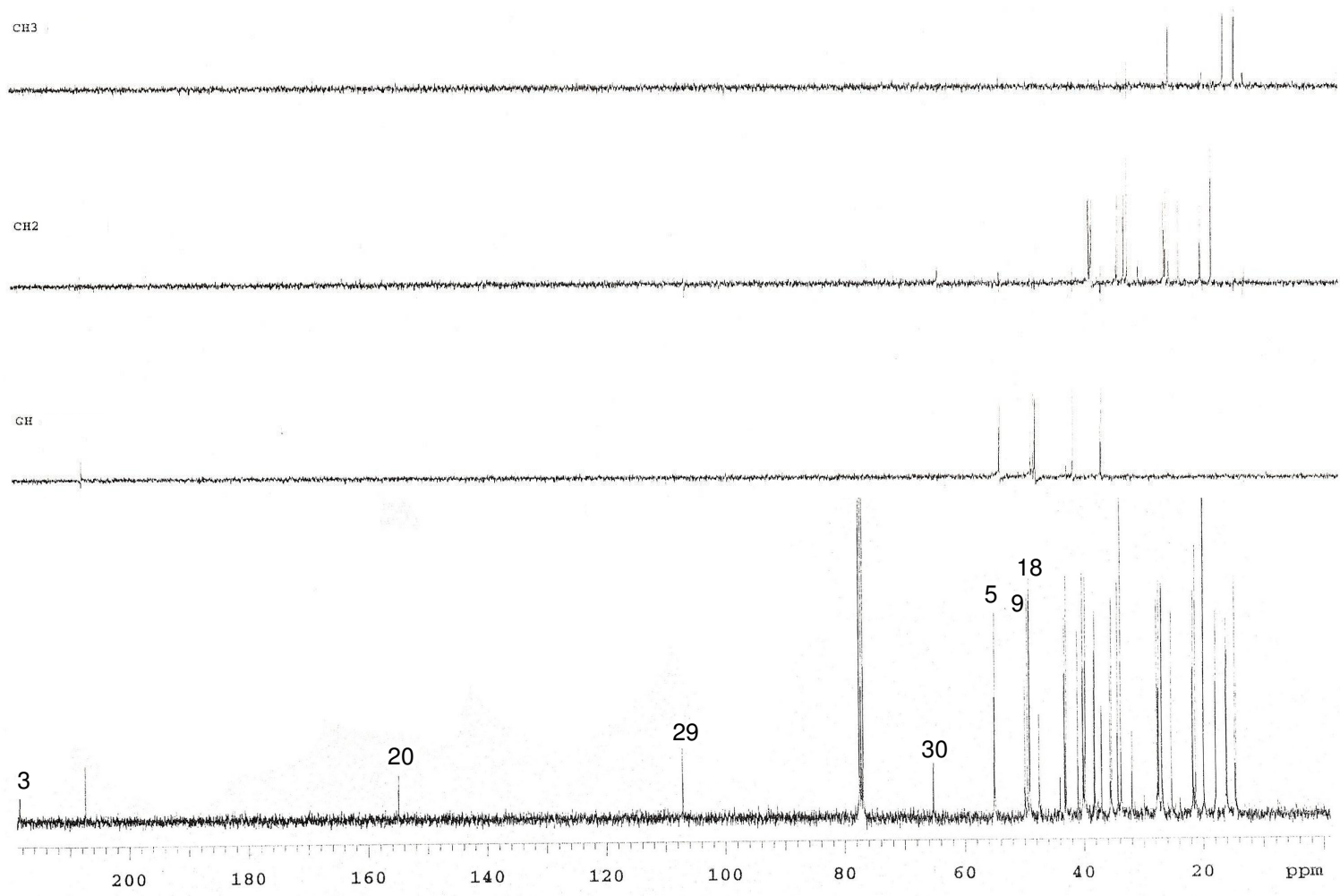
Elde edilen bulgular, tahmin edilen yapının literatürde kayıtlı bulgularıyla örtüşmektedir. Elde edilen verilerin daha önce kayıtlanmış sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi sonucunda **STA-2** bileşiğinin yapısı, **30-hidroksilup-20(29)-en-3-on** olarak aydınlatılmıştır (144).

**Tablo 4.5.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) NMR spektroskopik değerleri.

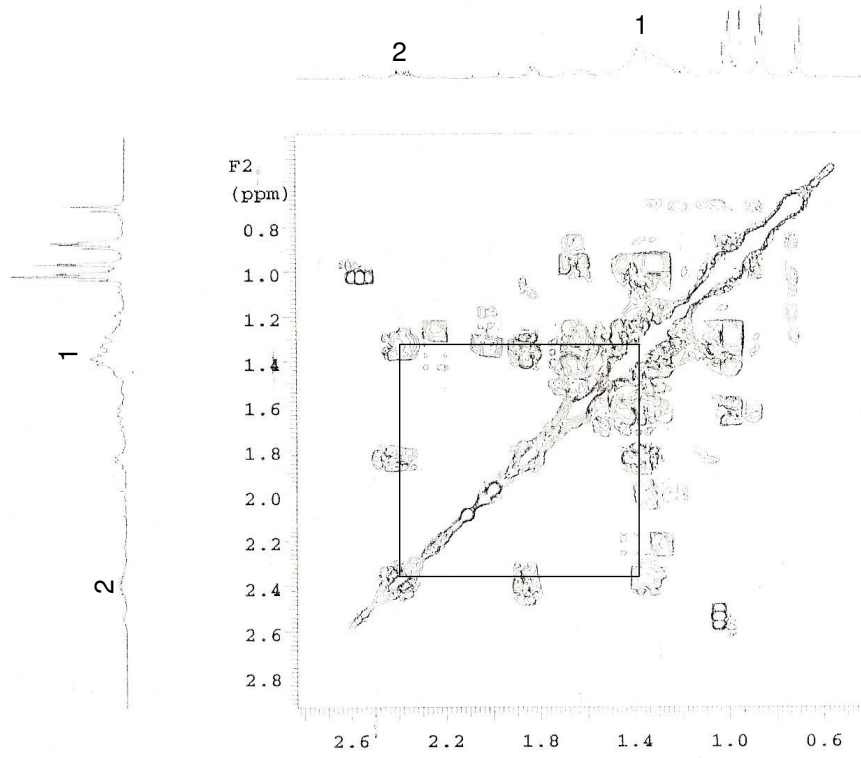
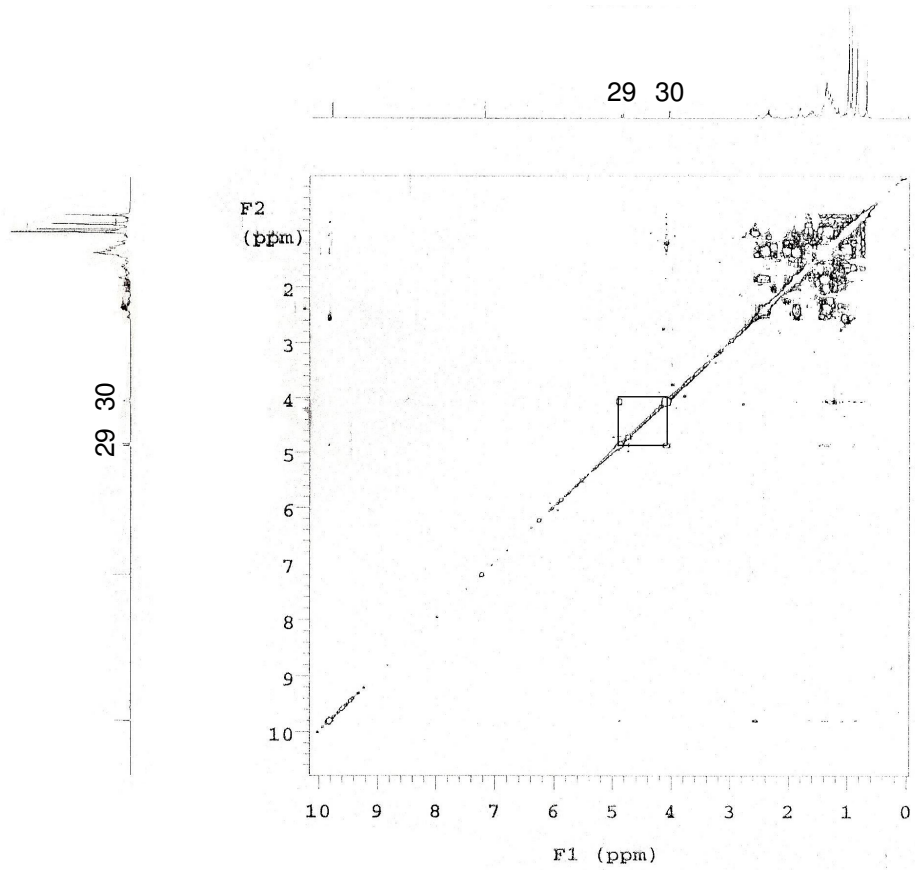
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H→C)
1	CH <sub>2</sub>	39,7	1,89 <i>m</i> 1,30 <i>m</i>	C-3
2	CH <sub>2</sub>	34,4	2,49 <i>m</i> 2,40 <i>m</i>	C-3
3	C	218		
4	C	47,5		
5	CH	55,0	1,35 <i>m</i>	C-3
6	CH <sub>2</sub>	19,8	1,45 <i>m</i>	
7	CH <sub>2</sub>	33,8	1,45 <i>m</i>	
8	C	40,6		
9	CH	49,9	1,42 <i>m</i>	
10	C	37,0		
11	CH <sub>2</sub>	21,6	1,47 <i>m</i> 1,25 <i>m</i>	
12	CH <sub>2</sub>	26,9	1,07 <i>m</i> 1,68 <i>m</i>	
13	CH	38,1	1,65 <i>m</i>	
14	C	41,0		
15	CH <sub>2</sub>	27,4	1,05 <i>m</i> 1,70 <i>m</i>	
16	CH <sub>2</sub>	35,4	1,40 <i>m</i> 1,51 <i>m</i>	
17	C	43,3		
18	CH	49,0	1,47 <i>m</i>	
19	CH	43,9	1,88 <i>m</i>	
20	C	154,9		
21	CH <sub>2</sub>	31,9	1,35 <i>m</i> 2,05 <i>m</i>	
22	CH <sub>2</sub>	39,8	1,30 <i>m</i>	
23	CH <sub>3</sub>	26,9	1,06 <i>s</i>	C-3
24	CH <sub>3</sub>	21,2	1,02 <i>s</i>	C-3
25	CH <sub>3</sub>	16,2	0,93 <i>s</i>	
26	CH <sub>3</sub>	15,6	1,05 <i>s</i>	
27	CH <sub>3</sub>	14,7	0,94 <i>s</i>	
28	CH <sub>3</sub>	18,2	0,78 <i>s</i>	
29	CH <sub>2</sub>	107	4,93 <i>dd</i> (14,2 / 1,4) 4,90 <i>s</i>	
30	CH <sub>2</sub>	65,2	4,11 <i>dd</i> (- / 4,4) 4,07 <i>m</i>	C-20



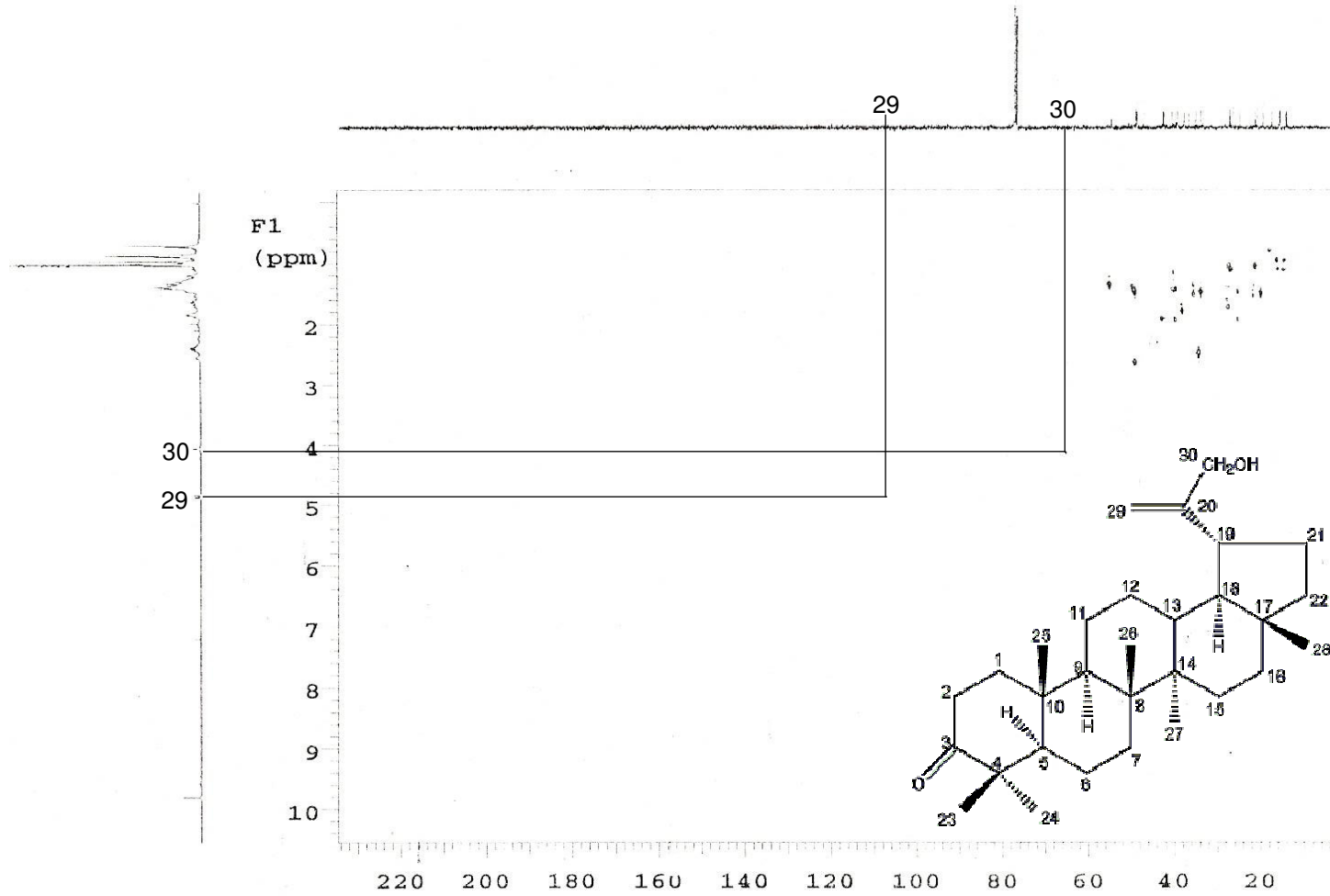
**Spektrum. 4.17.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



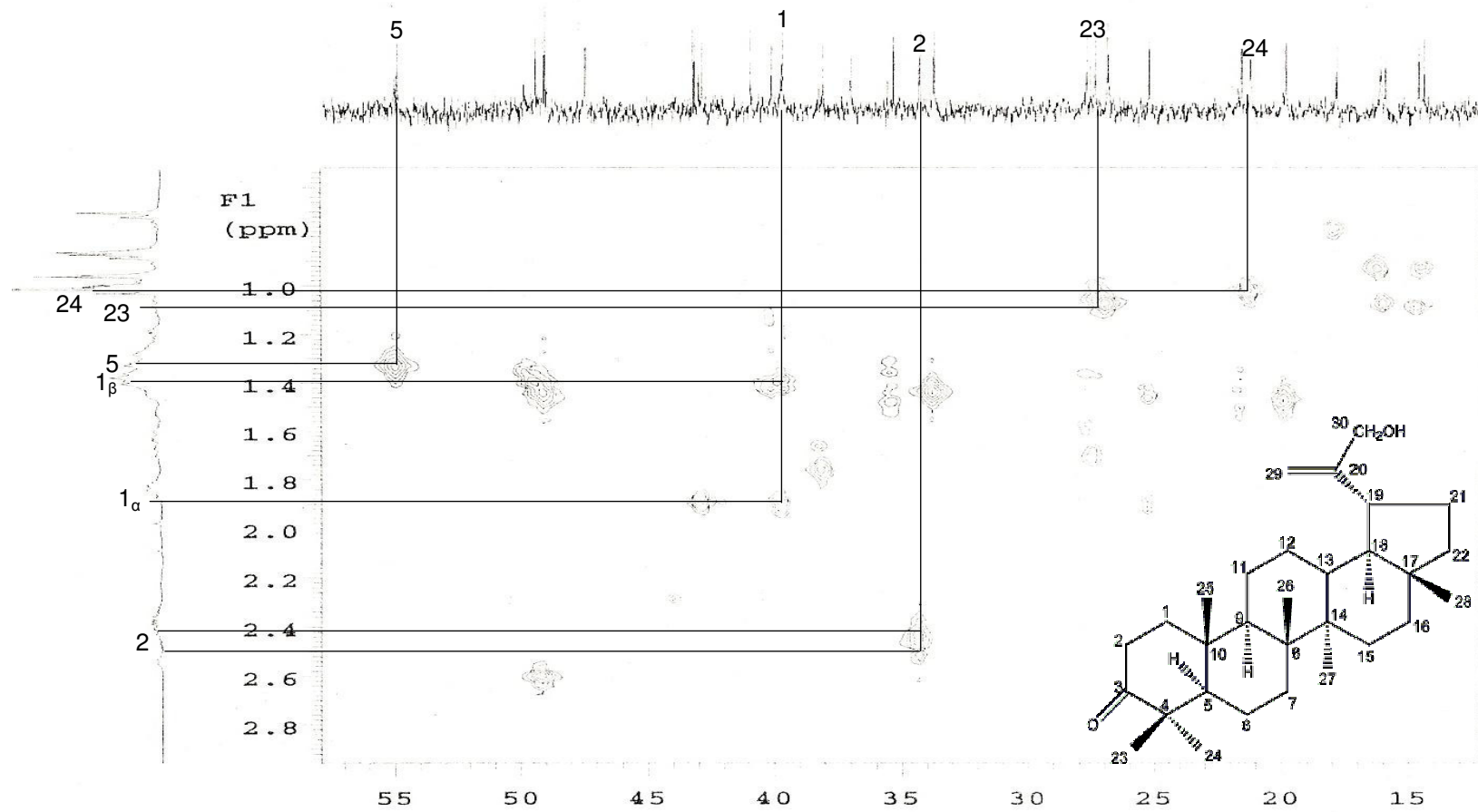
**Spektrum. 4.18.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin DEPT-90 ve  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)



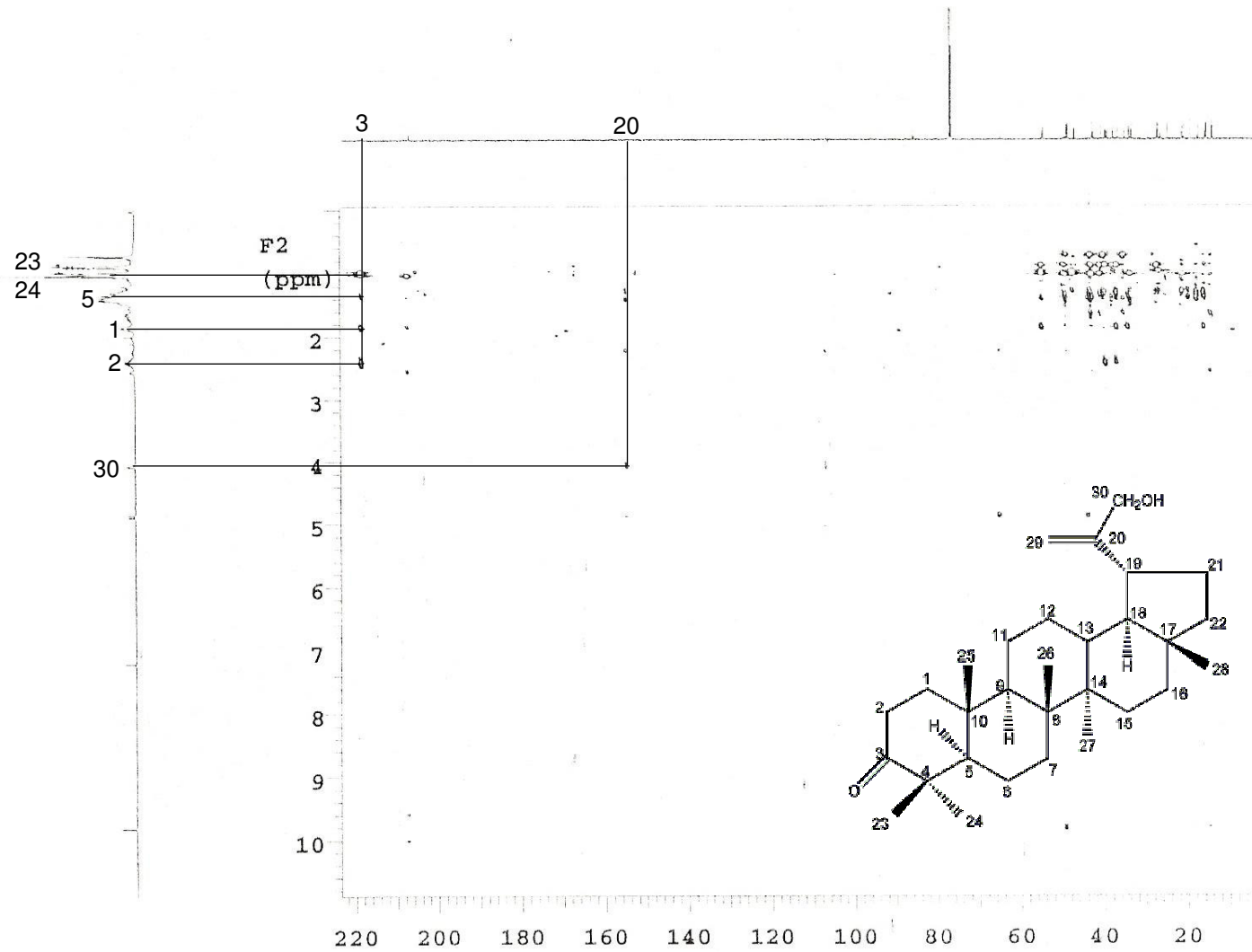
**Spektrum. 4.19.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin 2D  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)



**Spektrum. 4.20.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)

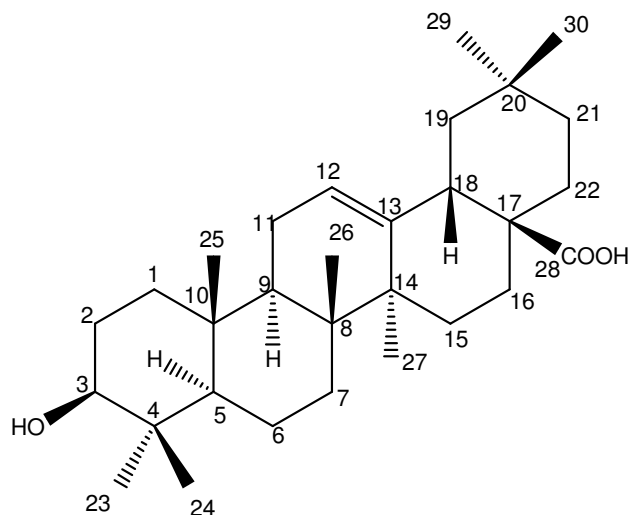


**Spektrum. 4.21.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşiginin 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)



**Spektrum. 4.22.** 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) bileşğinin 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

**3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit (STA-3)**  
(= Oleanolik Asit )



**C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>** (MA:456)

<b>UV</b> $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	<b>IR</b> $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) cm <sup>-1</sup>
208	1540 (C=C)
	1690 (COOH)
	2939 (Alifatik CH)
	3400 (OH)

<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : Spektrum 4.23.

: Tablo 4.6.

DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : Spektrum 4.24.

: Tablo 4.6.

2D <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu : Spektrum 4.25.

(DQF-COSY)

2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC) : Spektrum 4.26.

2D <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC) : Spektrum 4.27.

### Oleanolik Asit

**STA-3** bileşiği, İTK analizinde, vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi kullanılarak ısıtılması sonucunda, zamanla erguvani bir renk veren, beyaz renkli, amorf bir toz olarak elde edilmiştir. Bileşiğin UV spektrumunda ( $\lambda_{\text{maks.}}$  208 nm) görülen absorpsiyon piki ve IR spektrumunda gözlenen 3300, 1690 ve 1540 cm<sup>-1</sup>'deki gerilim bantları hidroksil grubu, karbonil grubu ve çifte bağ fonksiyonuna işaret ederken bileşiğin yapısının bir triterpen olabileceğini düşündürmüştür.

EI Kütle Spektrumunda  $m/z$  456 [M]<sup>-</sup> moleküler iyon piki ve NMR verilerinin yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>** olarak bulunmuştur.

Bileşiğin tüm proton ve karbon değerleri, 1D ve 2D NMR (DQF-COSY, HMQC ve HMBC) spektrumları birlikte yorumlanarak belirlenmiştir.

**STA-3** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda gözlenen hidroksi metin fonksiyonuna ait pik [1H:  $\delta$  3,22, *dd*, H-3] ve <sup>13</sup>C spektrumunda gözlenen karboksilik asit fonksiyonuna ait [ $\delta_{\text{C}}$  182,6, C-28], çifte bağ karbonlarına ait [ $\delta_{\text{C}}$  143,8, C-13 ve  $\delta_{\text{C}}$  122,8, C-12] ve hidroksil taşıyan bir karbon atomuna [ $\delta_{\text{C}}$  79,2, C-3] ait pikler ve yapıda CH, CH<sub>2</sub> ve CH<sub>3</sub> gruplarının çokluğuna işaret eden 10-40 ppm arasındaki yoğun pikler, yapının çifte bağ ve karboksilik asit içeren pentasiklik bir triterpen olduğuna işaret etmiştir.

**STA-3** bileşiğinin DEPT 90 ve <sup>13</sup>C spektrumuna bakıldığında, 7 tane metil, 10 tane metilen, 5 metin ve 8 katerner karbon atomuna ait toplam 30 tane sinyal belirlenmiştir. Bileşiğin HMQC spektrumunda, yedi metil grubunun ve ilgili karbon atomları arasındaki <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C direkt ilişki yapının, olean tip bir triterpen olduğunu göstermiştir. Metil gruplarına ait rezonanslar ve bağlı buldukları karbonlar;  $\delta_{\text{H}}$  0,73 (C-24), 0,89 (C-23, C-29), 0,97 (C-25), 1,02 (C-30), 1,04 (C-26) ve 1,30 (C-27) olarak saptanmıştır.

HMQC spektrumunda,  $\delta_{\text{H}}$  3,22 *dd* (10,6/-) görülen metin pikinin, 79,2 karbonuyla etkileştiği görülmüş ve bu proton OH grubuna komşu olduğu için spektrumda düşük alana kayan 3 numaralı karbon atomuna atfedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda,  $\delta_{\text{H}}$  5,49 ppm' de gözlenen geniş singlet pike ait protonun üzerinde bulunduğu karbon atomu, HMQC spektrumundan 122, 8 ppm olarak belirlenmiş ve bu proton, H-12 (CH) 'ye atfedilmiştir.

**STA-3** bileşiğinin,  $^{13}\text{C}$  spektrumunda görülen ve 20 numaralı karbon atomuna atfedilen 30,8 ppm' deki sinyal, HMBC spektrumunda 0,89 ppm (H-29)'deki protonla etkileşme göstermektedir ve bu karbon sinyali HMQC spektrumunda herhangi bir etkileşme göstermemiştir. Aynı zamanda DEPT spektrumundan da 20 numaralı karbon atomunun katerner bir yapıda olduğu ve iki tane metil grubunu üzerinde taşıdığı anlaşılmıştır. Bu durum da yapının oleanan iskeletine sahip olduğunu doğrulamıştır.

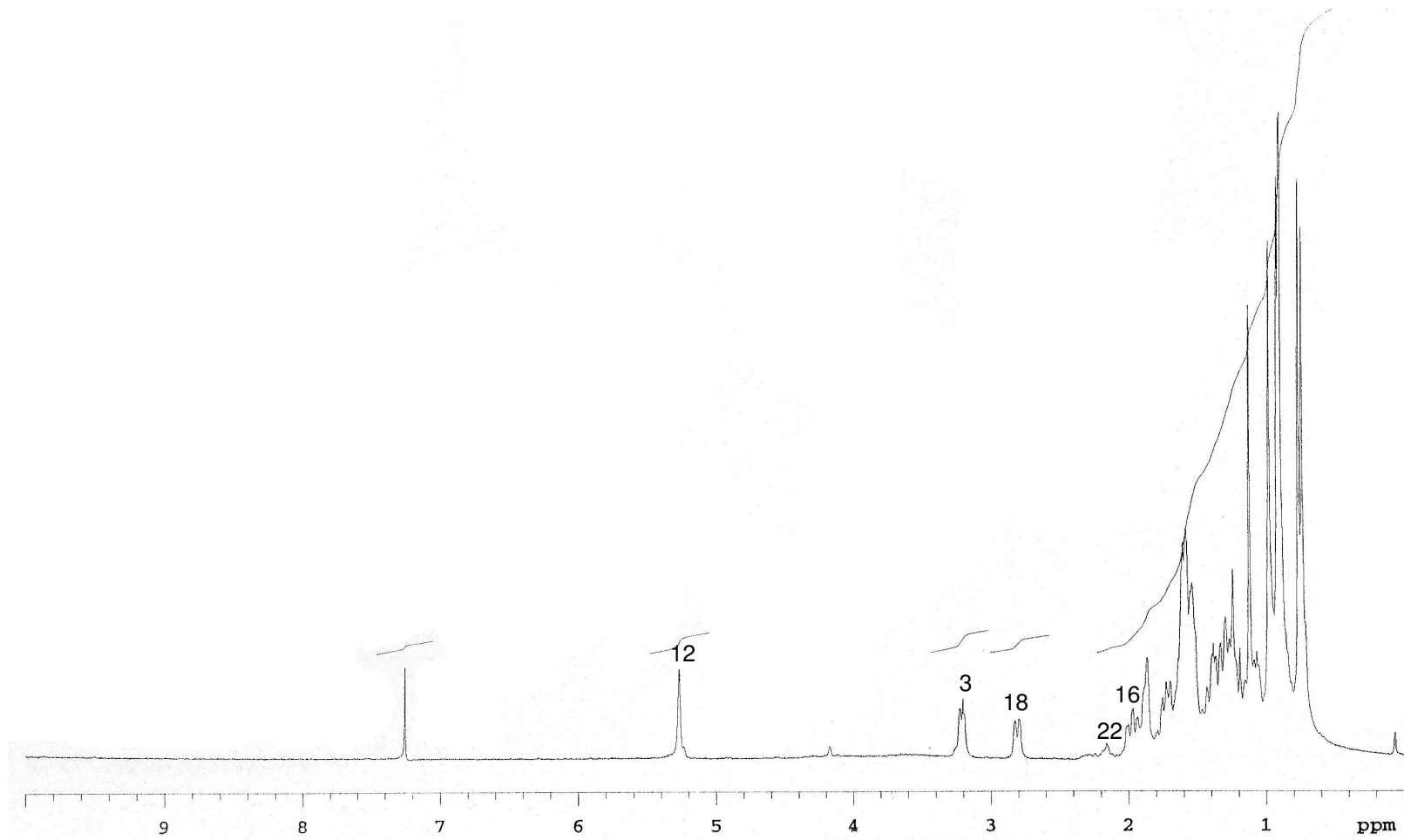
HMBC spektrumunda görülen diğer bazı etkileşmeler,  $\delta_{\text{H}}$  0,89 (H-23),  $\delta_{\text{H}}$  0,73 (H-24) /  $\delta_{\text{C}}$  79 (C-3) ve  $\delta_{\text{H}}$  0,73 (H-24) /  $\delta_{\text{C}}$  55,4 (C-5) olarak görülmüştür.

Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlenmelerinde kullanılan 1D ve 2D NMR analizlerine ve yayımlanmış olan literatür bilgilerine dayanarak bileşiğin oleanan ana iskeletine sahip pentasiklik bir triterpen olduğu, üç numaralı konumda bir hidroksil grubu, 12 ve 13 numaralı karbon atomları arasında bir çifte bağ bulunduğu, 28 numaralı konumdan da bir karboksilik asit fonksiyonunun bağlı olduğu görülmüştür (140).

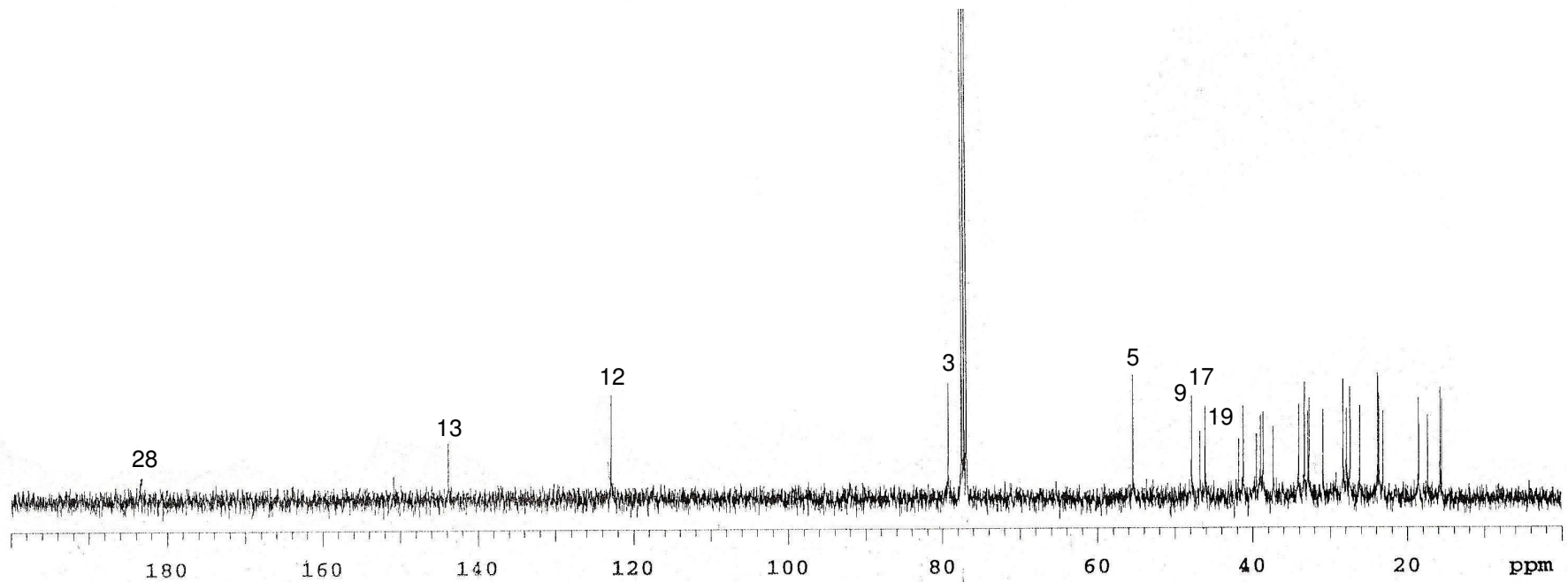
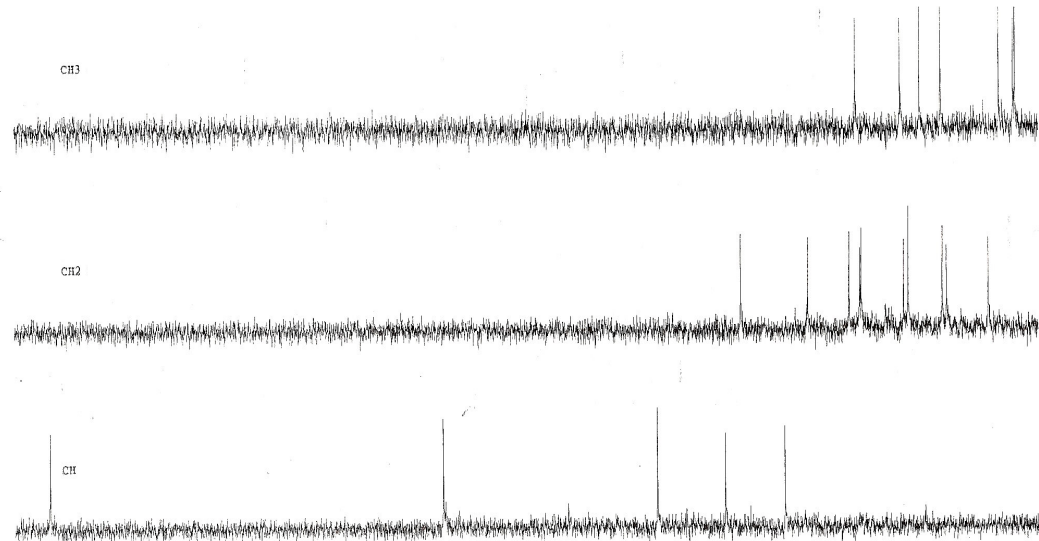
Yapılan değerlendirmeler ve elde edilen bulguların, literatürde kayıtlı bulgularla örtüşmesinden dolayı, **STA-3** bileşiğinin yapısı, **3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit** (= **oleanolik asit**) olarak aydınlatılmıştır (140).

**Tablo 4.6.** Oleanolik Asit (**STA-3**) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) NMR spektroskopik değerleri.

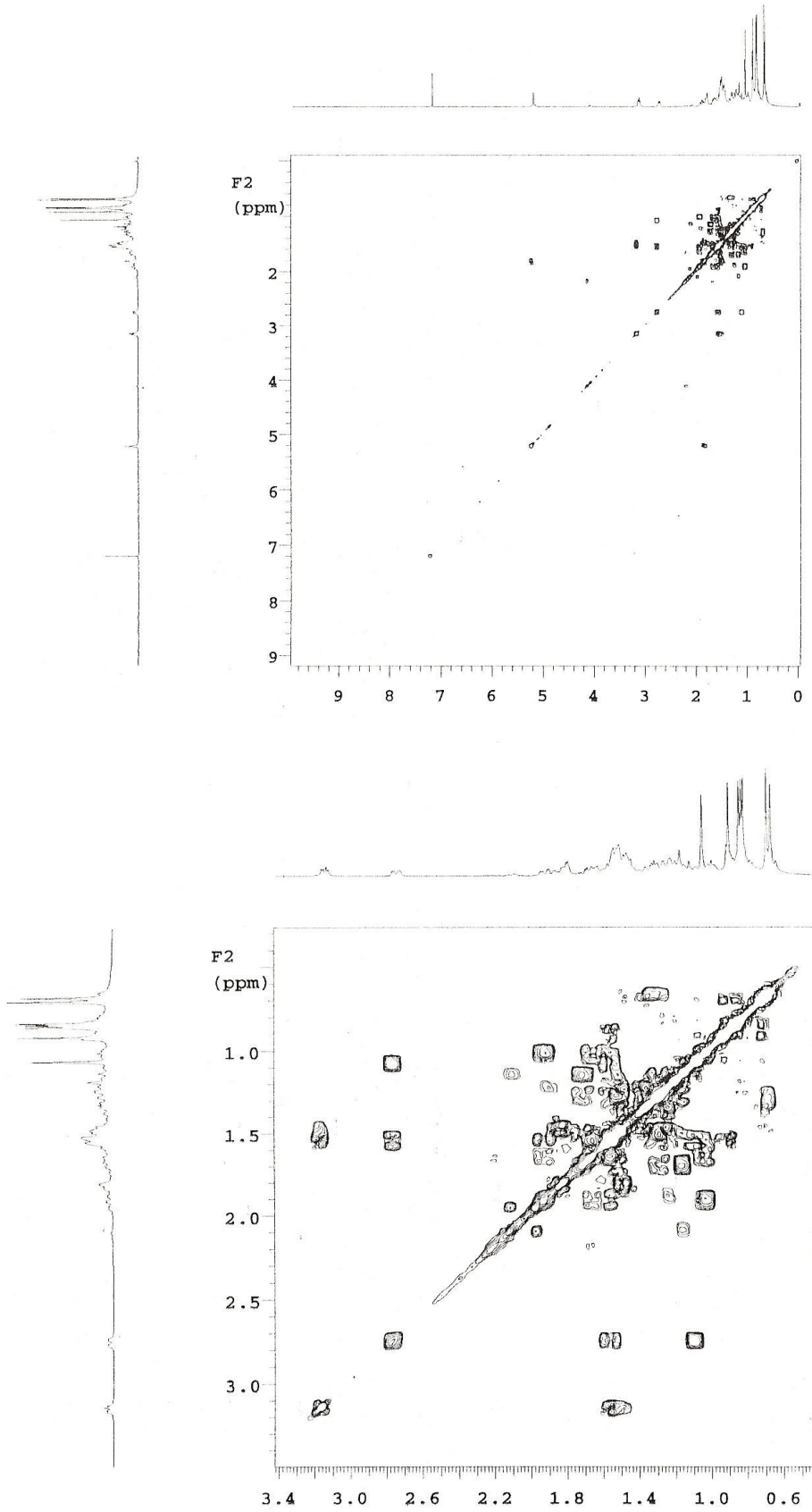
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H→C)
1	CH <sub>2</sub>	38,6	1,02 1,57	
2	CH <sub>2</sub>	27,4	1,82	
3	CH	79,2	3,22 <i>dd</i> (10,6/-)	
4	C	38,9		
5	CH	55,4	0,89 <i>d</i> (2,93)	
6	CH <sub>2</sub>	18,5	1,58 1,39	
7	CH <sub>2</sub>	32,8	1,53 1,36	
8	C	39,4		
9	CH	47,8	1,71 <i>t</i>	
10	C	37,3		
11	CH <sub>2</sub>	23,11	1,96 1,96	
12	CH	122,8	5,49 <i>gs</i>	
13	C	143,8		
14	C	41,8		
15	CH <sub>2</sub>	27,9	1,22 2,19	
16	CH <sub>2</sub>	23,6	2,00 <i>t</i> 1,96	
17	C	46,7		
18	CH	41,1	2,81 <i>dd</i> (9,2/-)	
19	CH <sub>2</sub>	46,0	1,83 1,32	
20	C	30,8		
21	CH <sub>2</sub>	34,0	1,46 1,23	
22	CH <sub>2</sub>	32,6	1,82 2,04	
23	CH <sub>3</sub>	28,3	0,89 <i>s</i>	C-3, C-5
24	CH <sub>3</sub>	15,7	0,73 <i>s</i>	C-3, C-5
25	CH <sub>3</sub>	15,5	0,97 <i>s</i>	
26	CH <sub>3</sub>	17,3	1,04 <i>s</i>	
27	CH <sub>3</sub>	26,1	1,30 <i>s</i>	
28	COOH	182,6		
29	CH <sub>3</sub>	33,2	0,89 <i>s</i>	C-20
30	CH <sub>3</sub>	23,8	1,02 <i>s</i>	



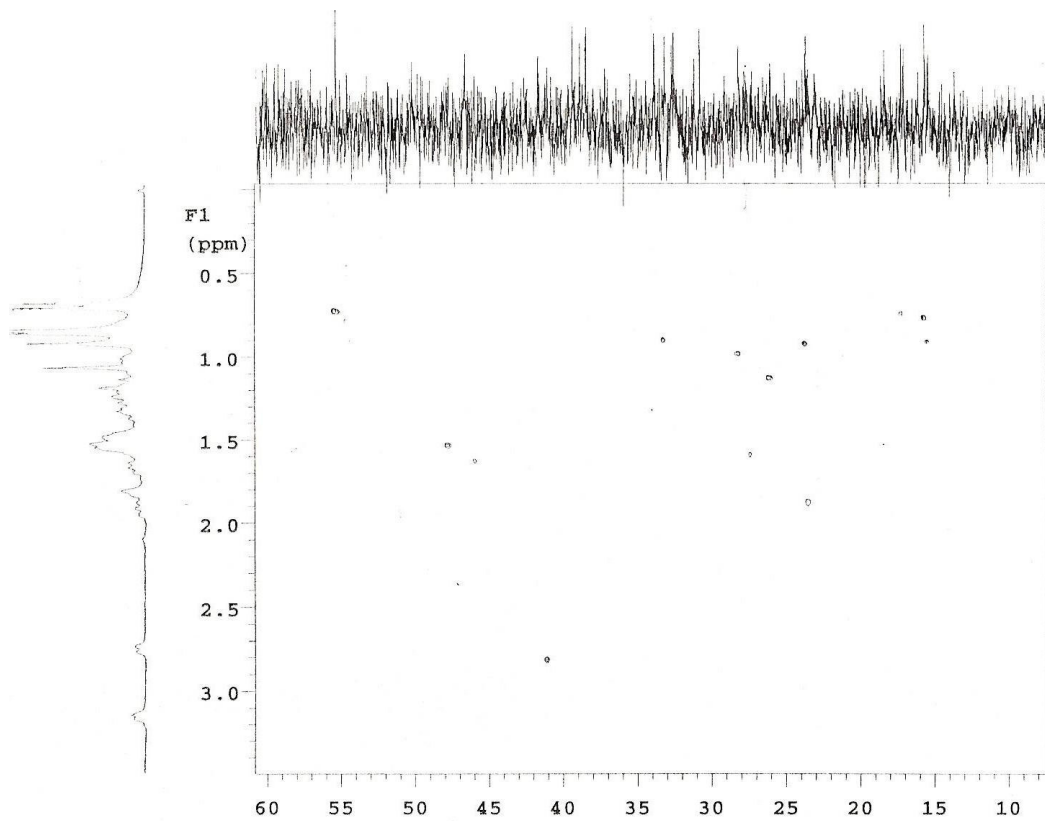
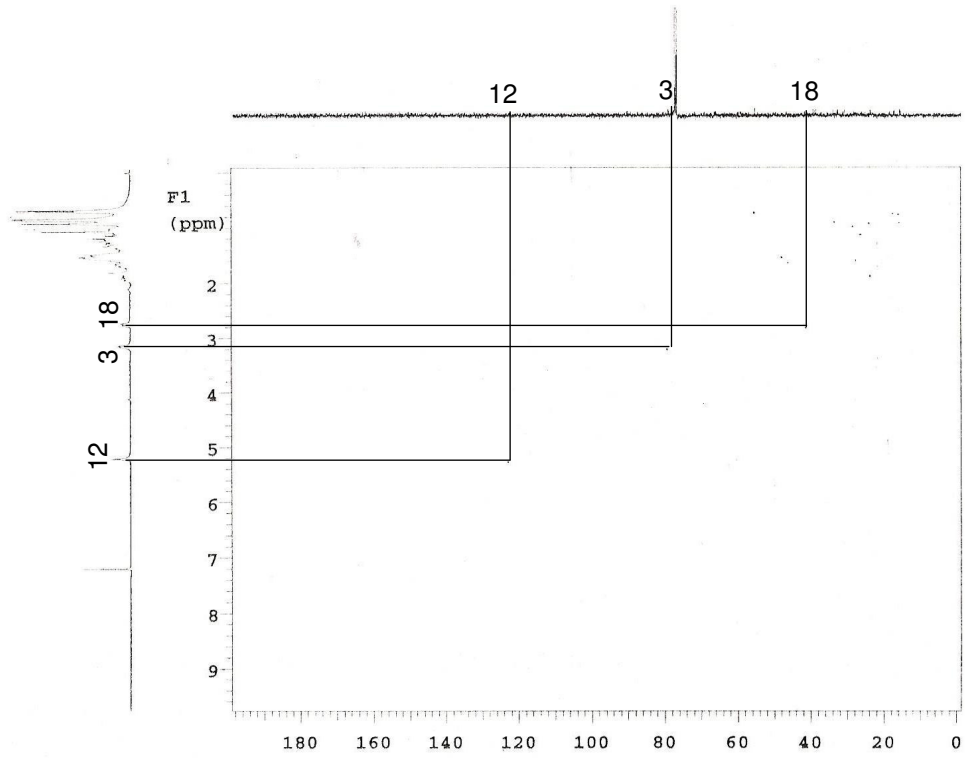
**Spektrum. 4.23.** Oleanolik Asit' in (STA-3)  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



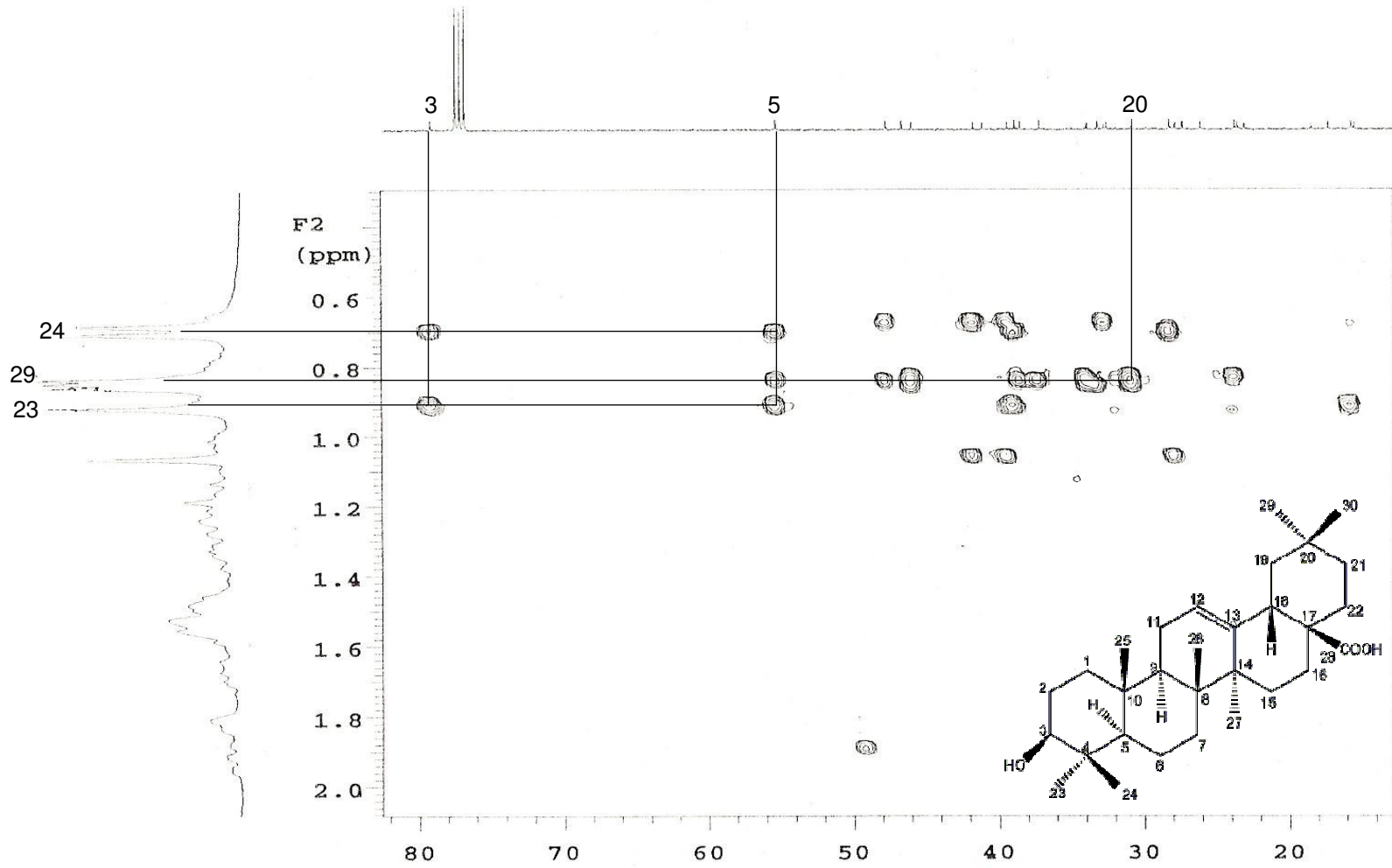
Spektrum. 4.24. Oleanolik Asit' in (STA-3) DEPT-90 ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



**Spektrum. 4.25.** Oleanolik Asit' in (STA-3) 2D  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -Homonükleer Korelasyonlu Spektrumu (DQF-COSY)



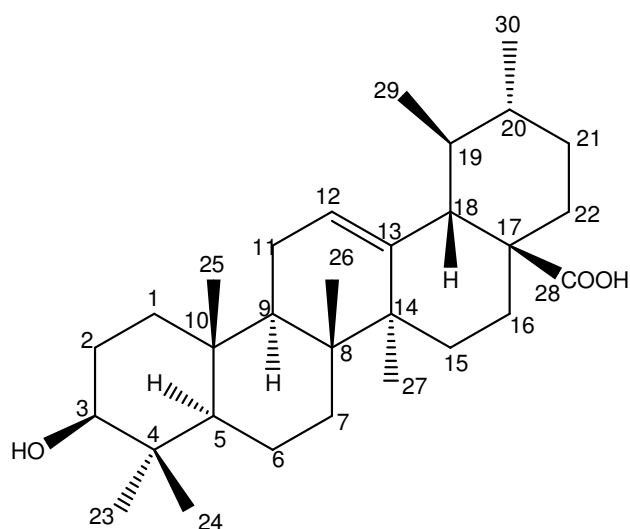
**Spektrum. 4.26.** Oleanolik Asit' in (STA-3) 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) Spektrumu (HMQC)



**Spektrum 4.27.** Oleanolik Asit (**STA-3**) bileşğinin 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Heteronükleer Korelasyonlu (uzak mesafe) Spektrumu (HMBC)

**3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit (STA-4)**

(= Ursolik Asit)



Ursolik Asit

**C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>** (MA:456)

<b>UV</b> $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	<b>IR</b> $\nu_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) $\text{cm}^{-1}$
207	1540 (C=C)
	1690 (COOH)
	2900 (Alifatik CH)
	3400 (OH)

<sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz)	: Spektrum 4.28.
	: Tablo 4.7.
<sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz)	: Spektrum 4.29.
	: Tablo 4.7.
<sup>13</sup> C NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 100 MHz)	: Spektrum 4.30.
	: Tablo 4.7.
DEPT-90 Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 100 MHz)	: Spektrum 4.31.
	: Tablo 4.7.

### Ursolik Asit (STA-4)

Beyaz renkli amorf bir toz görünümünde olan maddelerin İTK analizinde, vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtülüp ısıtılması sonucunda, zamanla pembe-mor bir renklenme gözlenmiştir. Karışımın IR spektrumunda gözlenen hidroksil (OH), çifte bağ (C=C) ve asit grubuna ait absorpsiyon bantları yapıların triterpenik olabileceğini göstermiştir.

EI Kütle Spektrumunda moleküler iyon pikinin  $m/z$  456 [M]<sup>-</sup> olması ve NMR verilerinin yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>** olarak bulunmuştur.

Bileşiğin tüm proton ve karbon değerleri <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR, DEPT spektrumlarının birlikte yorumlanmasıyla belirlenmiştir.

**STA-4** bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde,  $\delta_H$  3,30 (*dd*,  $J = 11,4/3,9$ ) ve 5,49 (*s*)' da görülen pikler, bu protonlara komşu bir fonksiyonel guruba ve çifte bağa işaret etmiştir. Diğer spektrumlar da birlikte incelendiğinde, bu protonlar sırasıyla, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomundaki protona (H-3) ve çifte bağın yer aldığı 12 numaradaki protona atfedilmiştir.

Aynı spektrumda 2 ppm civarında görülen  $\delta_H$  2,14 ve 2,01 piklerinin karboksilik asit fonksiyonunun bulunduğu düşünülen 28 numaralı karbonun komşuluğunda bulunan 16 numaralı karbon atomuna ait protonlar olduğu ve aynı şekilde 1,97 ppm ve 2,63 ppm' lerde gözlenen proton piklerinin de sırasıyla 22 ve 18 numaralı protonlara ait olduğu düşünülmüştür.

**STA-4** bileşiğinin DEPT 90 ve <sup>13</sup>C spektrumuna bakıldığında, 7 metil, 9 metilen, 7 metin ve 7 katerner karbon atomuna ait toplam 30 tane sinyal belirlenmiştir. Metil gruplarına ait rezonanslar ve bağlı oldukları karbonlar;  $\delta_H$  0,93 (C-25), 0,97 (C-30), 1,01 (C-29), 1,02 (C-24), 1,04 (C-26), 1,24 (C-23) ve 1,30 (C-27) olarak saptanmıştır.

**STA-4** bileşiğinin <sup>13</sup>C spektrumunda  $\delta_C$  180,4' te karboksilik asit fonksiyonuna, 125,7 ve 138,4 (CH) ppm' de çifte bağ karbonlarına ve 78,5 (CH) ppm' de hidroksil komşuluğundaki bir karbon atomuna ait olduğu düşünülen pikler görülmüştür.

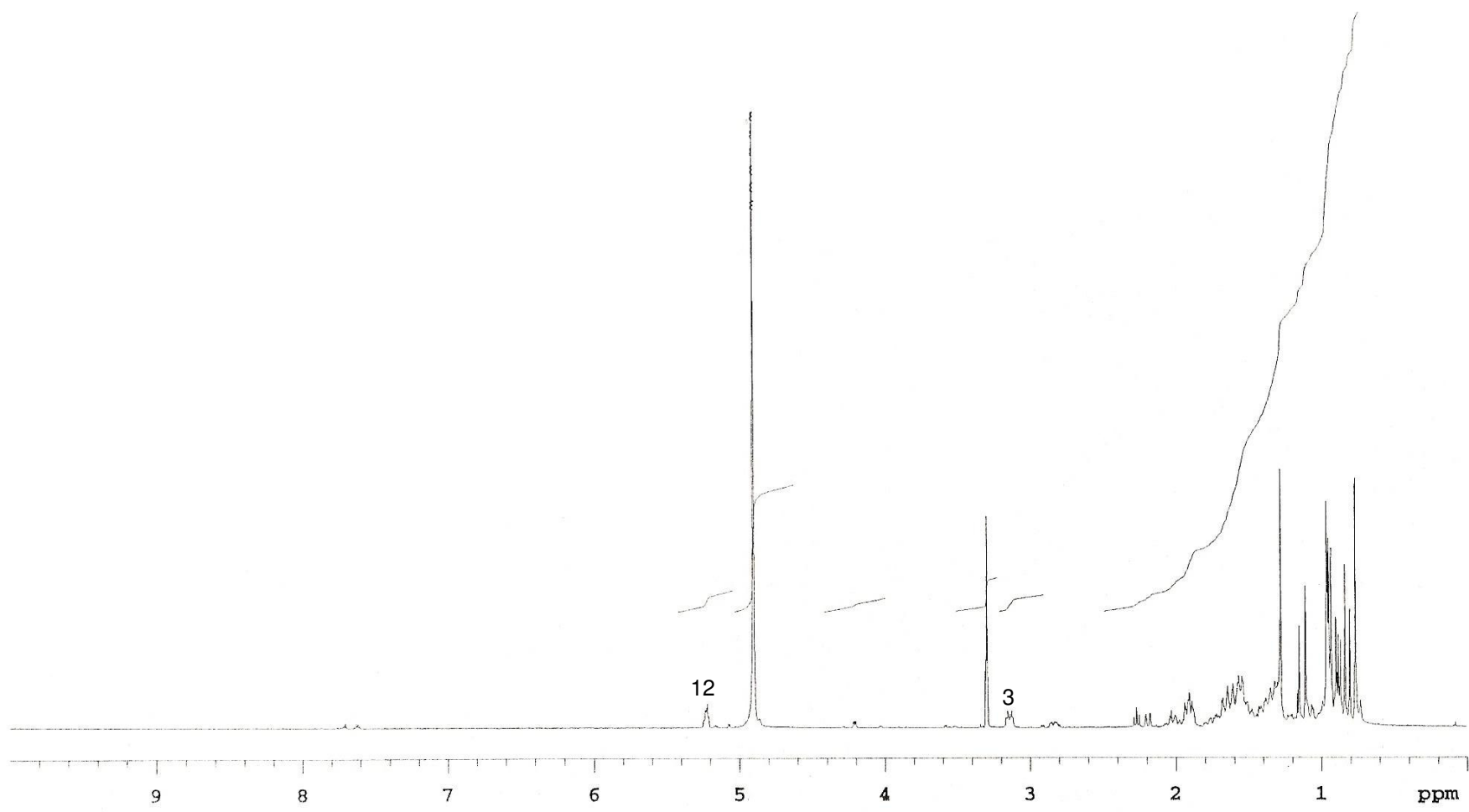
**STA-4** bileşiği kapalı formülleri aynı olmasına rağmen **STA-3** bileşiğinden farklı sayıda, metilen, metin ve katerner karbon atomu taşımaktadır. Bunun sebebi, 29 ve 30 numaralı karbon atomlarının bağlanma noktalarının farklı olmasıdır. **STA-3'** te, her iki metil grubu da 20 numaralı konumdan bağlıyken, **STA-4** bileşiğinde ise 29 numaralı metil karbonu 19. karbondan, 30 numaralı metil karbonu ise 20. karbondan bağlıdır.

Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlenmelerinde kullanılan 1D NMR analizlerine ve yayımlanmış olan literatür bilgilerine dayanarak bileşiğin ursan ana iskeletine sahip pentasiklik bir triterpen olduğu, üç numaralı konumda bir hidroksil grubu 12 ve 13 numaralı karbon atomları arasında da bir çifte bağ bulunduğu, 28 numaralı konumda da bir karboksilik asit fonksiyonu taşıdığı görülmüştür (140).

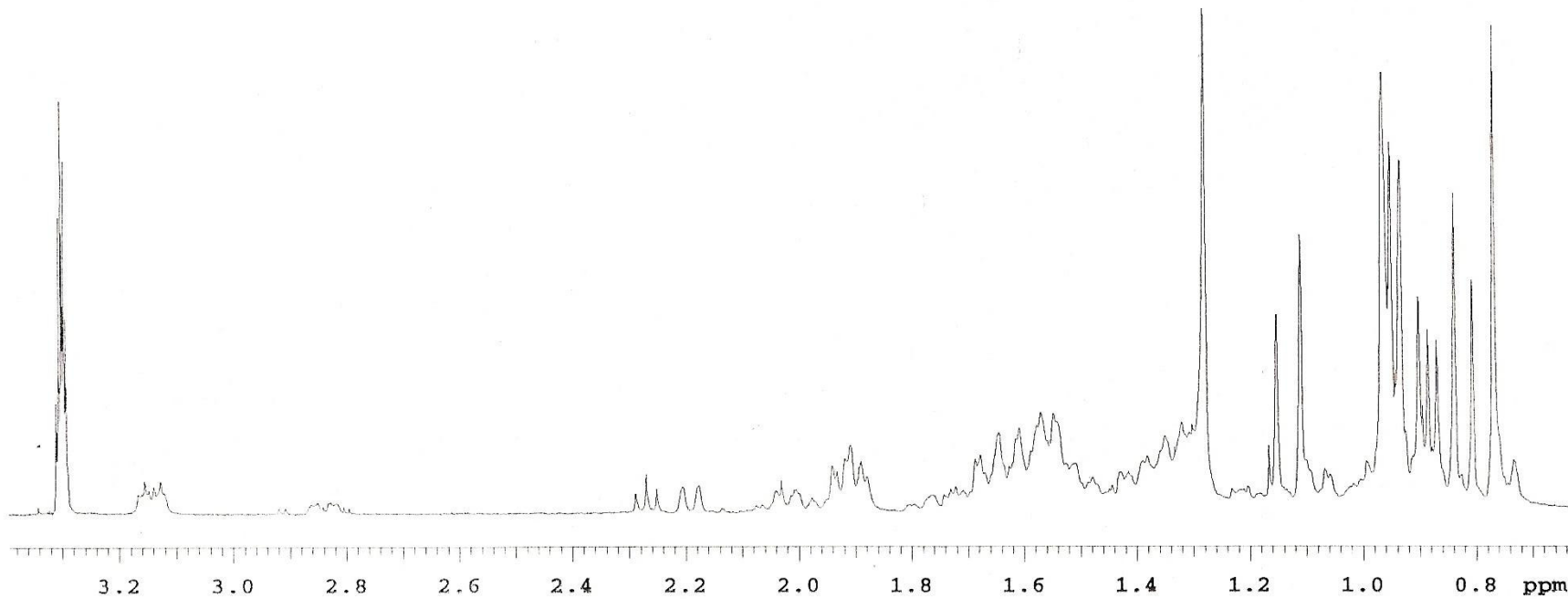
**STA-4** bileşiğinin yapısı, elde edilen bulgular ve literatürde kayıtlı verilerin birlikte değerlendirilmesi sonucunda **3 $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit (= ursolik asit)** olarak saptanmıştır (140).

**Tablo 4.7.** Ursolik Asit (**STA-4**) bileşiminin  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ve  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) NMR spektroskopik değerleri.

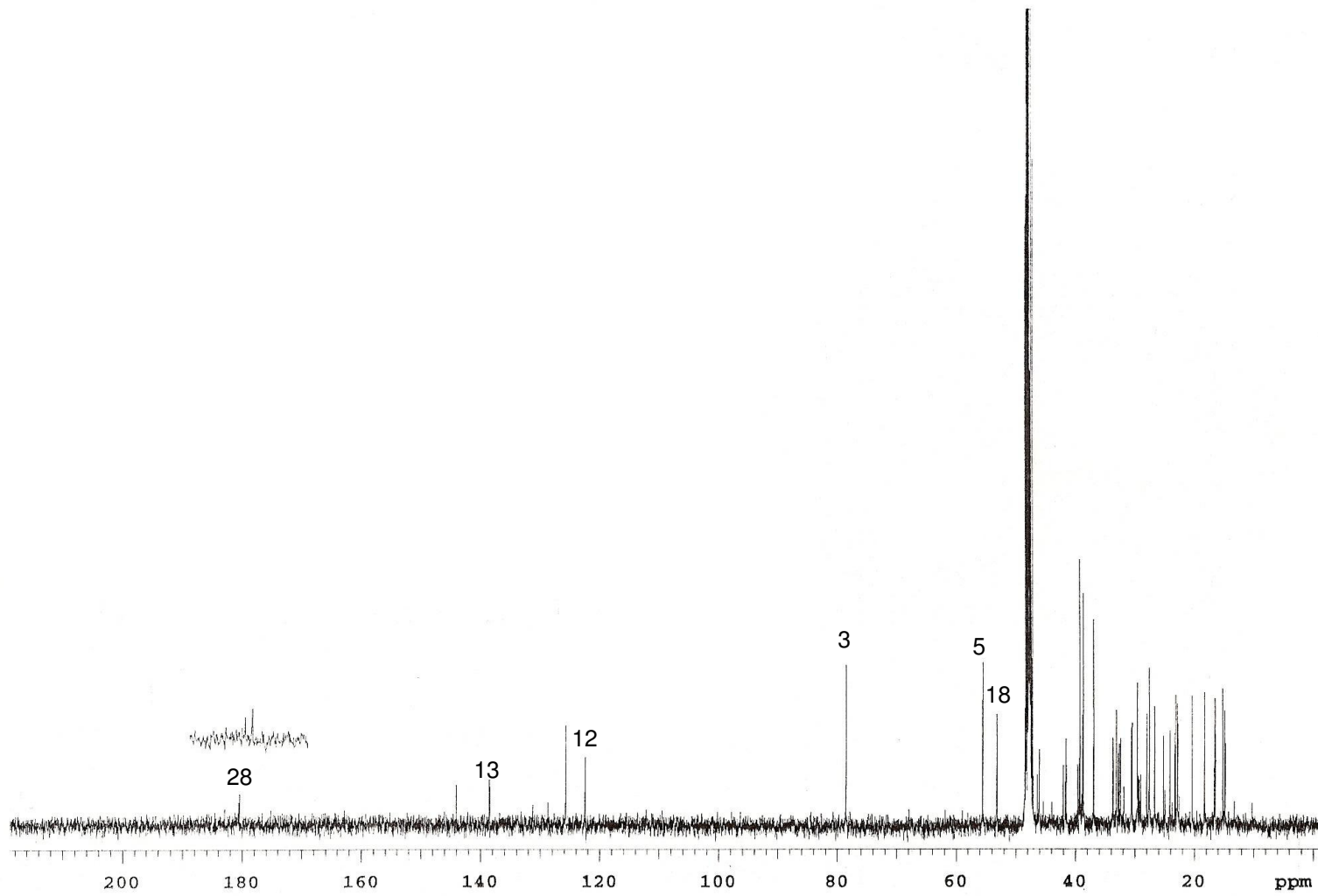
C/H	DEPT	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm), $J$ (Hz)
1	CH <sub>2</sub>	39,2	1,00 1,58
2	CH <sub>2</sub>	27,5	1,81
3	CH	78,5	3,30 <i>dd</i> (11,4 / 3,9)
4	C	38,8	
5	CH	55,5	0,88
6	CH <sub>2</sub>	18,3	1,57 1,39
7	CH <sub>2</sub>	33,7	1,58 1,39
8	C	39,6	
9	CH	47,8	1,65
10	C	36,9	
11	CH <sub>2</sub>	23,3	1,96 1,96
12	CH	125,7	5,49 <i>s</i>
13	C	138,4	
14	C	42,05	
15	CH <sub>2</sub>	29,5	1,22 2,33 <i>t</i>
16	CH <sub>2</sub>	24,1	2,14 <i>t</i> 2,01
17	C	47,6	
18	CH	53,1	2,63 <i>d</i>
19	CH	39,5	1,49
20	CH	39,3	1,05
21	CH <sub>2</sub>	31,8	1,40 1,49
22	CH <sub>2</sub>	36,9	1,97
23	CH <sub>3</sub>	28,0	1,24 <i>s</i>
24	CH <sub>3</sub>	16,6	1,02 <i>s</i>
25	CH <sub>3</sub>	15,1	0,93 <i>s</i>
26	CH <sub>3</sub>	16,4	1,04 <i>s</i>
27	CH <sub>3</sub>	23,1	1,30 <i>s</i>
28	C	180,4	
29	CH <sub>3</sub>	22,9	1,01 <i>s</i>
30	CH <sub>3</sub>	22,8	0,97 <i>s</i>



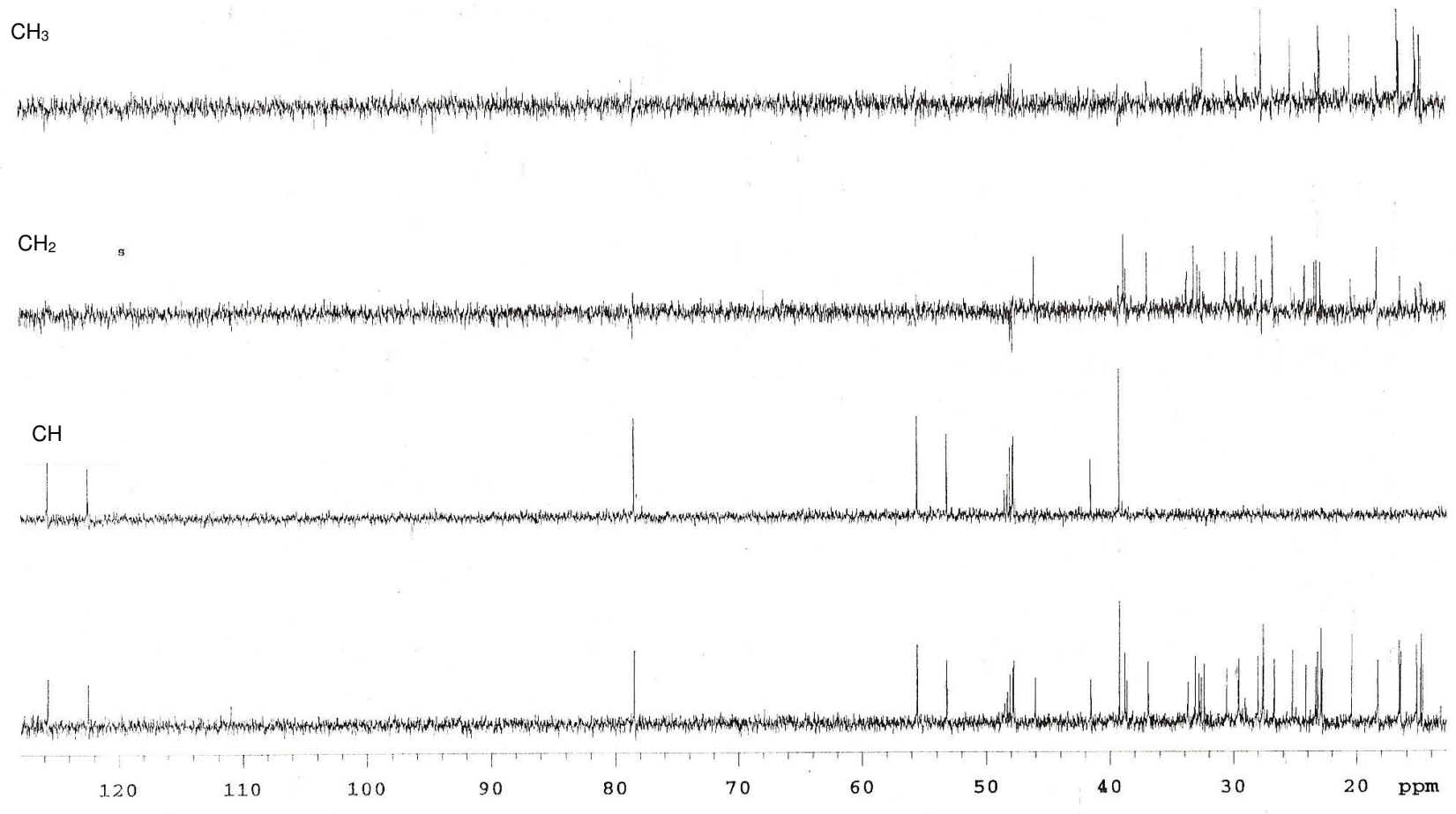
**Spektrum 4.28.** Ursolik Asit' in (STA-4) <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



**Spektrum 4.29.** Ursolik Asit' in (STA-4) <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



**Spektrum. 4.30.** Ursolik Asit' in (STA-4)  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)



**Spektrum. 4.31.** Ursolik Asit' in (STA-4) DEPT-90 Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)

## 4.2. Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular

### 4.2.1. Serbest Radikal Süpürücü Etki Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

*Salvia trichoclada'* nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan Aseton, MeOH, H<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub> ve *n*-BuOH ekstralarının, DPPH radikali kullanılarak yapılan serbest radikal süpürücü etki tayini çalışmalarının sonucu Tablo 4.2.1' de gösterilmiştir. Bitkinin MeOH, H<sub>2</sub>O ve *n*-BuOH ekstraları, ölçüm yapılan dört konsantrasyonda da, standart olarak kullanılan askorbik asit ile yakın etki göstermiştir. Kloroform ekstresi ile yapılan ölçümde sadece 400 ve 200 µg/ml dozlarda, askorbik asitle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aseton ekstresine bakıldığında ise ilk iki konsantrasyonda düşük etki gözlenmesine rağmen, son iki dilüsyonda, anlamlı etkiler elde edilememiştir.

**Tablo 4.2.1.** *Salvia trichoclada'* dan hazırlanan ekstraların ve Askorbik Asitin serbest radikal süpürücü etkileri (%).

	400 µg/ml	200 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml
ST-CHCl <sub>3</sub>	84,5	85,7	52,5	26,5
ST-Aseton	50,5	30,4	8,3	0,0
ST-MeOH	87,8	88,4	88,9	88,3
ST- <i>n</i> -BuOH	86,7	88,2	88,8	88,8
ST-H <sub>2</sub> O	87,2	88,3	88,5	88,3
Askorbik Asit	90,2	90,7	90,6	90,2

## 4.2.2. Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonunun Tayinine Ait Bulgular

### 4.2.2.1. Ellman Yöntemiyle Asetilkolinesteraz Enziminin İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

*Salvia trichoclada'* nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan Aseton, MeOH, H<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub> ve *n*-BuOH ekstralarının, Asetilkolinesteraz enzimini inhibe (AChEi) etki tayini çalışmalarının sonucu **Tablo 4.2.2.'** de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre en yüksek inhibisyon bitkinin metanol ekstresinde gözlenmiştir ve bu inhibisyon doza bağlı olarak artmıştır. Su ekstresinde gözlenen sonuçların metanol ekstresiyle oldukça yakın olduğu görülmüştür. Kloroform ekstresinin üç yüksek konsantrasyonda da çok yakın sonuçlar verdiği, 50 µg/ml' de ise inhibitör etki göstermediği görülmüştür. Aseton ekstresinin ise enzim üzerine inhibitör etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Standart olarak kullanılan fizostigmin ise 0,1 mM konsantrasyonda % 100 inhibisyon göstermiştir.

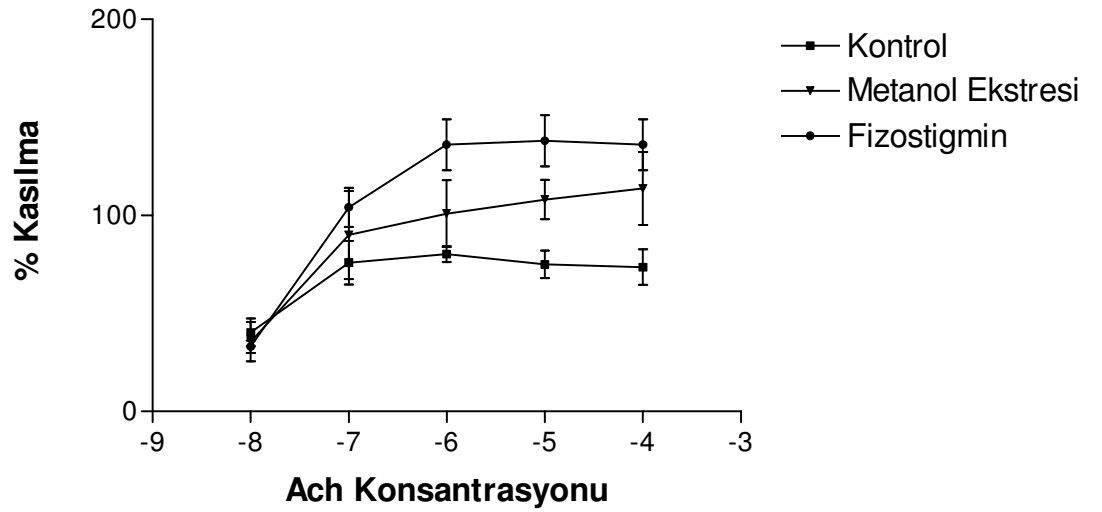
**Tablo 4.2.2.** *Salvia trichoclada'* dan hazırlanan ekstraların Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine İnhibitör Etkileri (%)

	800 µg/ml	400 µg/ml	200 µg/ml	100 µg/ml	50 µg/ml
<i>n</i> -BuOH	54,0	50,0	48,5	41,0	16,0
MeOH	64,8	60,0	48,0	42,5	18,0
CHCl <sub>3</sub>	43,0	41,0	40,0	39,0	0
H <sub>2</sub> O	60,0	58,0	51,0	37,0	15,5
Aseton	-	-	-	-	-

#### 4.2.2.2. Kobay İleum Preparatında Asetilkolinesteraz Enzimi İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

Kobay ileum preparatında standart AchE inhibitörü fizostigmin spazmojenik etki göstermiştir. 100 µg/ml Metanol ekstresi ile kontrole göre anlamlı kasılma cevapları elde edilmiş yani spazmojenik etki gözlenmiştir. Etki yenilenebilmekte ve yıkama ile kaybolmaktadır.

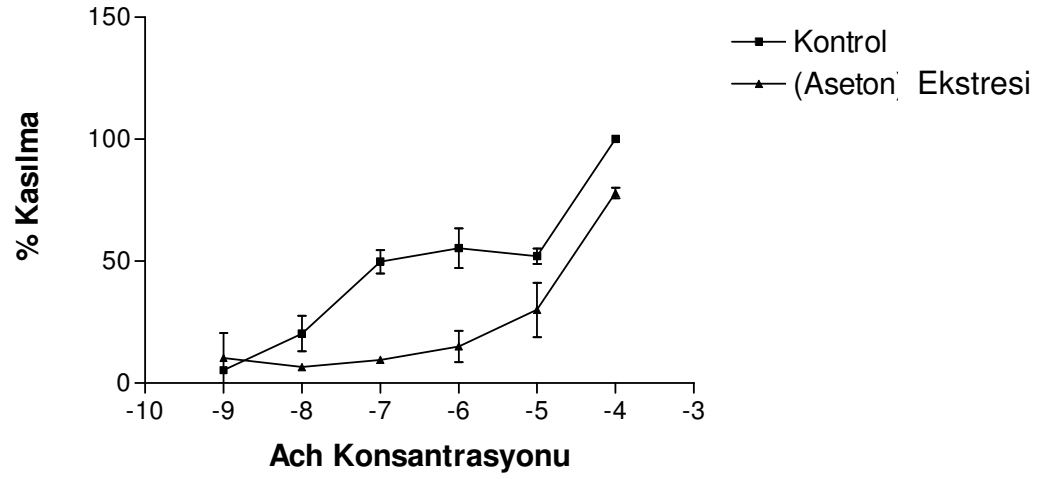
İzole kobay ileumu preparatlarının çözücü, bitki ekstresi ya da fizostigminin belirlenen konsantrasyonlarda (10, 30, 100 µg/ml) 10 dakika inkübasyonları sonrasında Asetilkolin ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) ile kasılma yanıtları alınmıştır.



**Şekil 4.2.1.** Kontrole (çözücü) göre MeOH ekstresinin ve fizostigminin Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevaplarında oluşturduğu artış.

Kontrol gruplarının Asetilkoline (Ach) verdiği maksimum kasılma cevabı %  $73,61 \pm 9,1$  iken, MeOH ekstresiyle inkübasyon sonrasında Ach' ye karşı alınan maksimum kasılma cevabı  $113,7 \pm 18,7$  mg'dir. Standart AchE inhibitörü fizostigmin ( $0,3 \mu\text{M}$ ) inkübasyonu, Ach'nin artan konsantrasyonlarında ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) alınan kasılma cevabını kontrole göre anlamlı bir şekilde artırmıştır (maksimum  $134,4 \pm 12,4$  mg). ( $p < 0,05$ )

Aseton ekstresiyle yapılan ölçümlerde, her üç konsantrasyonda da anlamlı bir spazmojenik etki gözlenmemiştir.

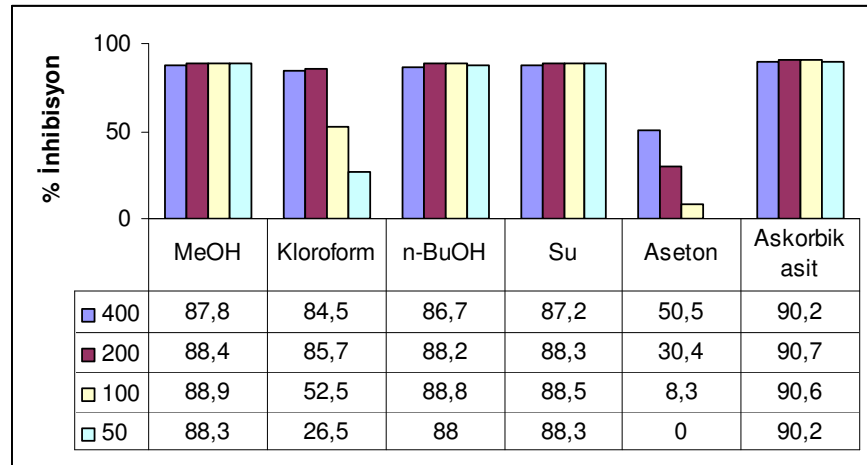


**Şekil 4.2.2.** Kontrole (çözücü) göre Aseton ekstresinin, Asetilkoline karşı alınmış kasılma cevapları

## 5. TARTIŞMA

Planlanan aktivite ve izolasyon çalışmaları için, *Salvia trichoclada* bitkisinin gölgede kurutulmuş çiçekli toprak üstü kısımları toz edilerek 3 l aseton ile 40 °C'de 8 saat süreyle iki defa ekstre edilmiş ve aseton ekstraları rotavaporda düşük ısıda ve alçak basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır (Aseton ekstresi, 15 g, % 3). Bakiye 2,5 l metanolle aynı şartlarda ekstraksiyona tabi tutulduktan sonra aynı şartlarda yoğunlaştırılmıştır (MeOH ekstresi, 20 g, % 4). Ham metanol ekstresi yeterli miktar suda çözüldükten sonra, sırasıyla  $\text{CHCl}_3$  ve *n*-BuOH ile ekstre edilmiştir. *n*-BuOH ekstraları birleştirilerek kuruluğa kadar uçurulmuş ve liyofilize edilmiştir (*n*-BuOH ekstresi, 3,5 g, % 0,7).

Bu çalışmada *Salvia trichoclada* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan 5 ekstrenin (aseton, metanol, kloroform, *n*-butanol, su) 2,2,-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikale karşı süpürücü etkileri askorbik asit ile karşılaştırılarak test edilmiştir. Sonuçlar **Şekil 5.1.**' de verilmiştir.

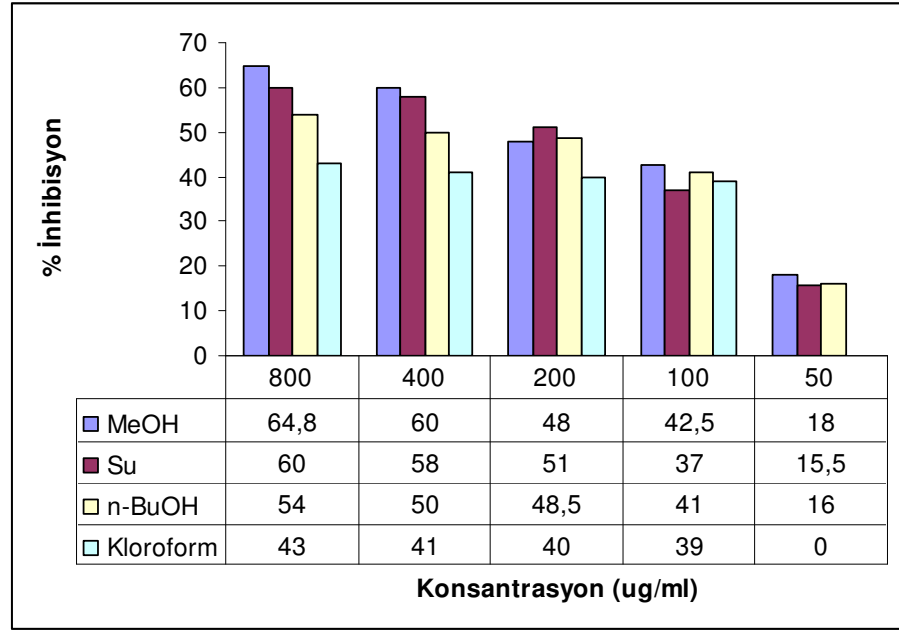


**Şekil 5.1.** *Salvia trichoclada*' dan hazırlanan ekstraların serbest radikal süpürücü etkileri (%).

Test çalışmaları sonucunda, *n*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$  ve MeOH ekstralarının test edilen tüm konsantrasyonlarda yüksek serbest radikal süpürücü etkili oldukları gözlenmiş ve referans madde olarak kullanılan askorbik asit ile

paralel sonuçlar bulunmuştur. Kloroform ekstresinin de yüksek konsantrasyonlarında diğer ekstrelelere yakın sonuçlar alınmıştır ancak düşük konsantrasyonlarda bu etki konsantrasyona bağlı olarak azalmıştır. Aseton ekstresi 400 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda diğerlerine oranla daha düşük aktivite göstermiştir. Genel olarak, fenolik yapıda maddeler taşıyan bitki ekstreleri ya da fenolik iskelete sahip doğal bileşikler serbest radikal süpürücü, diğer bir ifade ile antioksidan etki gösterirler. *Salvia* türleri, çoğunluğunu flavonoidler ve fenolik asitlerin oluşturduğu polifenolik bileşiklerce zengin bitkilerdir (86). Günümüze kadar yapılmış olan birçok çalışma bu türlerin yüksek antioksidan etkiye sahip olduklarını ortaya koymuştur. Bu etkiden, esas olarak bir kafeik asit dimeri olan fenolik asit yapısında, rozmarinik asit sorumlu tutulurken, bununla birlikte, bitkide bulunan birçok polifenolik bileşiğin ve bazı terpenik yapıdaki maddelerin de serbest radikal süpürücü etkide rol oynadıkları bildirilmiştir (86,154). Elde ettiğimiz sonuçlara göre su ve metanol ekstrelerinin etkili bulunması, yukarıdaki bulguları doğrulamaktadır.

Asetilkolinesteraz inhibitör etkinin önemi, Alzheimer Hastalığının tedavisinde birinci yaklaşım olmasından ileri gelmektedir. *Salvia trichoclada* bitkisinden hazırlanan bu ekstrelerle Asetilkolinesteraz inhibitör (AChEİ) etki tayini çalışmaları iki ayrı yöntemle yapılmıştır. Bunlardan *Ellman* yöntemiyle alınan sonuçlar **Şekil 5.2.**' de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre metanol ekstresi en aktif bulunmuş ve aktivite doza bağımlı olarak düzgün bir artış göstermiştir. Su ekstresinde gözlenen sonuçların metanol ekstresiyle oldukça yakın olduğu görülmüştür. Kloroform ekstresinin üç yüksek konsantrasyonda da çok yakın sonuçlar verdiği, 50 µg/ml' de ise inhibitör etki göstermediği bulunmuştur.



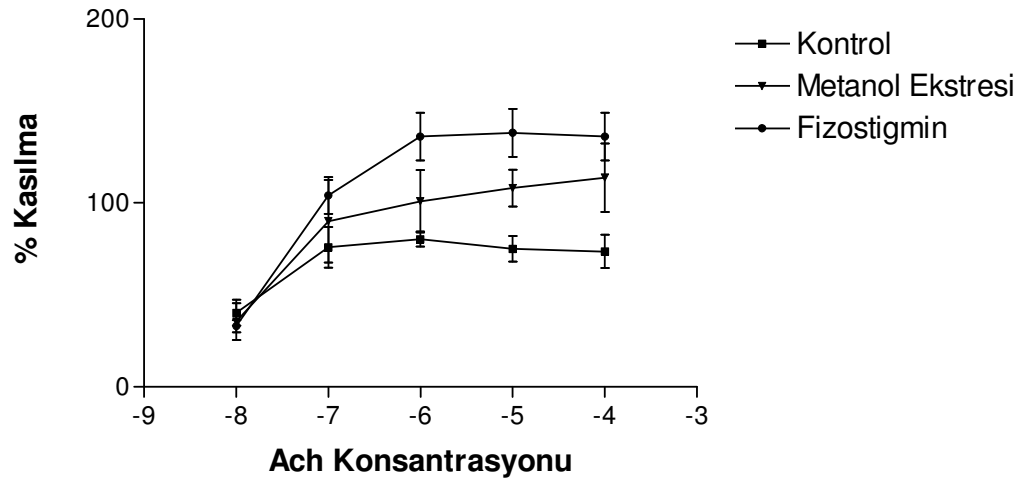
**Şekil 5.2.** *Salvia trichoclada* ekstrelerinin Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine İnhibitör Etkileri (%)

Kobay ileum preparatında asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunun tayini için bitkinin aseton ve metanol ekstreleri kullanılmıştır. Kullanılan yöntemle göre standart asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibitörleri ile inkübasyon sonrasında kobay ileumunda asetil kolinin  $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M konsantrasyonları ile alınan kasılma cevaplarındaki artış, AChE inhibitörü aktivitesine sahip olduğu düşünülen ekstrelerle inkübasyon sonrasında alınan cevaplarla ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır (50,121). Kontrol, standart asetilkolinesteraz inhibitörü (Fizostigmin) ve ekstre (10, 30, 100 µg/ml) cevapları aynı kobay ileumunda alınmıştır. Bileşik ya da ekstre başına 6 kobay kullanılmıştır.

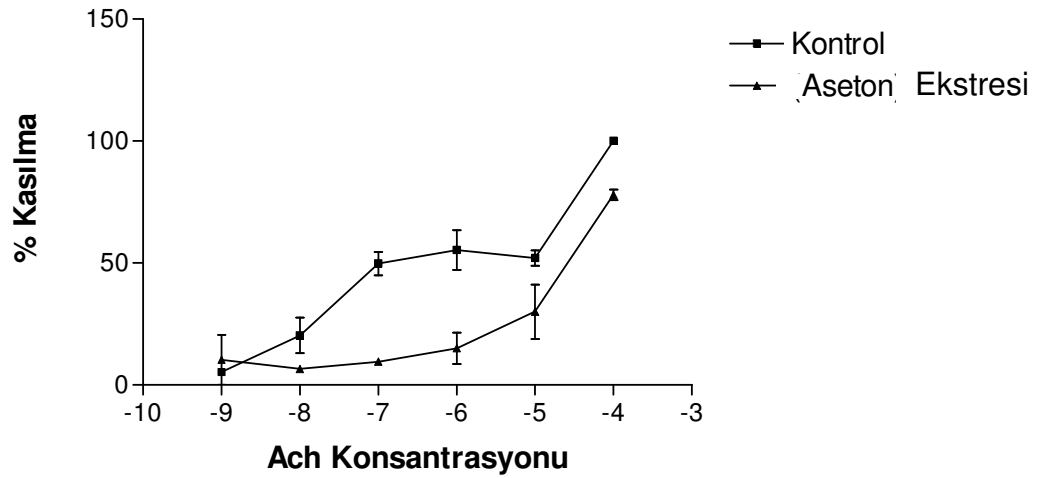
Kobay ileumunda asetil kolin ile alınan kasılma cevapları, asetilkolini yıkan AChE inhibitörleriyle inkübasyon sonrasında artmaktadır. Kobay ileumunun kasılma derecesindeki bu artış bize ekstrelerin, asetil kolini yıkan AChE'ı inhibe etme derecesinin tayinine imkan vermiştir.

Kobay ileum preparatında standart AChE inhibitörü fizostigmin spazmojenik etki göstermiştir. 100 µg/ml Metanol ekstresi ile kontrole göre

anlamli kasilma cevaplarini elde edilmiş yani spazmojenik etki gözlenmiştir. Kontrol, fizostigmin ve metanolle alınan kasilma cevapları **Şekil 5.3.**' te, asetonla ve kontrolle alınan kasilma cevapları da **Şekil 5.4.**' te gösterilmiştir. Etki yenilenebilmekte ve yıkama ile kaybolmaktadır.



**Şekil 5.3.** Kontrolle (çözücü) göre MeOH ekstresinin ve fizostigminin Asetilkoline karşı alınmış kasilma cevaplarında oluşturduğu artış.

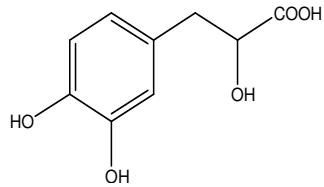


**Şekil 5.4.** Kontrolle (çözücü) göre Aseton ekstresinin, Asetilkoline karşı alınmış kasilma cevapları.

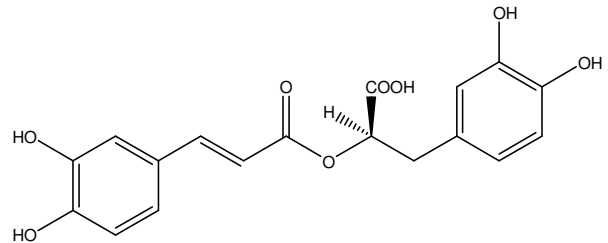
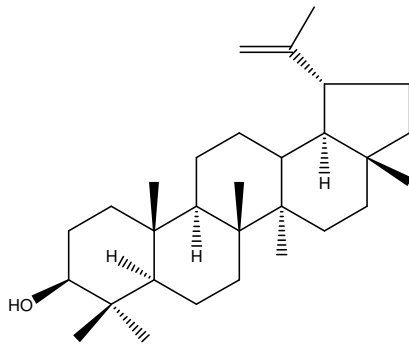
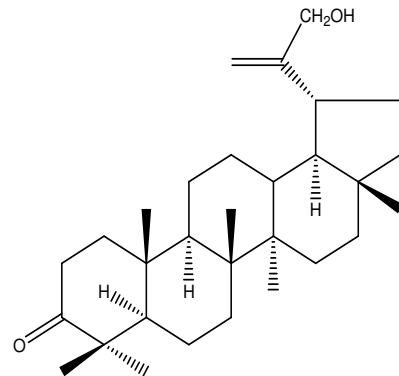
Sonuçlar değerlendirildiğinde, bitkide Asetilkolinesteraz inhibitör etki gösteren madde veya madde gruplarının su ve metanol fazına daha çok geçtiği görülmektedir. Bitkinin halk arasında daha çok çay olarak kullanıldığı düşünülecek olursa, Alzheimer Hastalığı' nın tedavisine ilişkin olarak bu kişilerde, bitkinin, hastalığı iyi edici etkilerinin beklenmesini düşünmek yanlış olmaz.

Elde ettiğimiz tüm aktivite bulguları sonucunda bu etkilerin hangi sekonder metabolitlerden kaynaklandığını bulmak amacıyla *Salvia trichoclada* bitkisinin toprak üstü kısımlarında fitokimyasal çalışmalar aseton ve *n*-BuOH ekstreleri üzerinde yürütülmüştür. Ekstreler üzerinde ön temizleme ve ayırım işlemleri çeşitli kromatografik yöntemler (preparatif ince tabaka kromatografisi, silika jel kolon kromatografisi, ters faz preparatif yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve Sephadex LH-20 kolon kromatografisi) kullanılarak yapılmıştır.

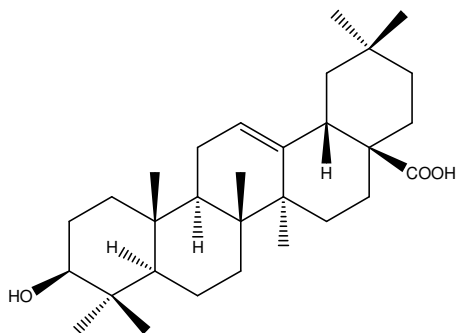
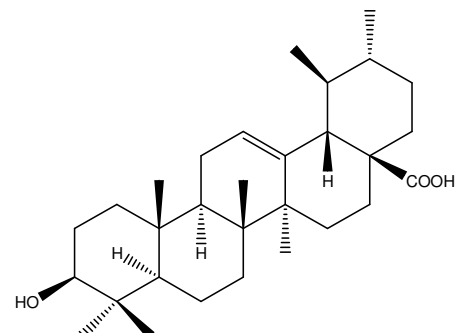
*Salvia trichoclada* bitkisinin *n*-BuOH ekstresinden 2 tane fenolik asit yapısında bileşik 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit (**STB-1**, 14 mg) ve rozmarinik asit (**STB-2**, 80 mg), aseton ekstresinden 4 tane triterpen; lupeol (**STA-1**, 46 mg), 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**, 48 mg), oleanolik asit (**STA-3**, 100 mg) ve ursolik asit (**STA-4**, 20 mg) olmak üzere toplam 6 madde izole edilmiştir (Şekil 5.5). Bileşiklerin yapısı, İTK ve spektroskopik (UV, IR, 1D- 2D NMR ve kütle spektroskopisi) yöntemler yardımıyla saptanmıştır.

**STB-1**

3-(3',4'-dihidroksifenil)- laktik asit

**STB-2** $\alpha$ -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit  
(Rozmarinik Asit)**STA-1**Lup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol (Lupeol)**STA-2**

30-hidroksilup-20(29)-en-3-on

**STA-3**3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oik asit  
(Oleanolik Asit)**STA-4**3- $\beta$ -hidroksiurs-12-en-28-oik asit  
(Ursolik Asit)

**Şekil 5.5.** *Salvia trichoclada*' dan elde edilen fenolik asitler ve triterpenler

*Salvia trichoclada*'nın *n*-BuOH ekstresinden elde edilen, **STB-1–STB-2** bileşiklerinin İTK'da, %1'lik vanilin / sülfürik asit püskürtülüp ısıtılınca zamanla solan, pembe / mor renk vermeleri, IR spektrumunda, hidroksil gruplarına ( $3360\text{ cm}^{-1}$ ), karboksilik asit fonksiyonuna ( $1700$  ve  $2400-3000\text{ cm}^{-1}$ ) ve aromatik halkalara ait absorpsiyon bantlarının bulunması, **STB-1–STB-2**' in fenolik asit yapısında olabileceğini düşündürmüştür. **STB-2**' nin IR spektrumunda ek olarak ester karboniline ait bantlar bulunmaktadır.

**STB-1** bileşiğinin,  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 2 tane ABX sistem sinyaller gözlenmiştir. Birinci sistemdeki değerler aromatik halkaya ait olup [ $\delta_{\text{H}}$  6,40 (*dd*,  $J = 8 / 1,8\text{ Hz}$ ), 6,53 (*d*,  $J = 8\text{ Hz}$ ) ve 6,61 (*d*,  $J = 1,8\text{ Hz}$ )] sırasıyla H -6', H-5' ve H-2' protonlarına, ikinci sisteme ait sinyaller de ekzosiklik olup [2,28 ppm (*dd*,  $J = 13,9 / 8\text{ Hz}$ ), 2,80 ppm (*dd*,  $J = 13,9 / 3,2\text{ Hz}$ ) ve 3,49 ppm (*dd*,  $J = 8 / 3,2\text{ Hz}$ )] ise H<sub>2</sub>-3 ve H-2 protonlarına atfedilmiştir. Tüm 1D ve 2 D NMR değerleri birlikte değerlendirilerek, literatür verileriyle karşılaştırıldığında **STB-1** bileşiğinin yapısı **3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asit** olarak saptanmıştır (72).

**STB-2** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu, **STB-1** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna benzemekle birlikte **STB-2** bileşiğinde ikinci bir aromatik yapıya, kafeik asite ait karakteristik sinyaller bulunmaktadır.

**STB-2** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda gözlenen altı tane aromatik karbon sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  116,6 (*d*, C-5'), 117,3 (*d*, C-2'), 120,3 (*d*, C-6'), 130,5 (*s*, C-1'), 145 (*s*, C-3') ve 145, 6 (*s*, C-4')], bir karbinol sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  76,5 (*d*, C-8')] ve bir karboksil sinyali [ $\delta_{\text{C}}$  173,6 (*s*, C-9')] ile DEPT 90 spektrumundaki  $\delta_{\text{C}}$  37,8 [*t*, C-7']' de gözlenen bir CH<sub>2</sub> grubunun varlığı önerilen dihidroksi fenil laktik asit yapısını doğrulamıştır. Bununla birlikte spektrumda görülen:  $\delta_{\text{C}}$  115,4 (*d*, C-8), 115,7 (*d*, C-2), 116 (*d*, C-5), 121,5 (*d*, C-6), 126,2 (*s*, C-1), 144,2 (*d*, C-7), 146,6 (*s*, C-3), 149,3 (*s*, C-4) ve 166,9 (*s*, C-9).sinyalleri, yapıda esterleşmiş bir kafeik asit bulunduğuna işaret etmiştir.

**STB-2** bileşiğinin HMBC spektrumunda 8' protonunun, C-9, C-1' ve C-9' konumlarındaki karbon atomlarıyla uzak mesafe etkileşimleri saptanmış ve bu da bileşiğin kafeik asit kısmıyla 8' konumundan bağlanmış olduğunu doğrulamıştır.

**STB-2** bileşiğinin 1D ve 2D NMR analizlerine ve literatürde kayıtlı bulgulara dayanarak sözkonusu bileşiğin **rozmarinik asit** ( $\alpha$ -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit) olduğu bulunmuştur (72,96,192).

Aseton ekstresinden elde edilen, **STA-1–STA-4** bileşiklerinin İTK'da revelatör püskürtmeden UV<sub>254</sub> nm' de floresan vermemesi ve UV<sub>366</sub> nm' de kırmızı görülmesi, %1'lik vanilin / sülfürik asit püskürtülüp ısıtılınca zamanla solan, pembe / mor renk vermesi ve UV spektrumlarında  $\lambda_{maks}$  205 - 208 nm arasında gözlenmiş olan absorpsiyon maksimumları yapıların triterpenik olabileceğini düşündürmüştür. Bileşiklerin IR spektrumlarına bakıldığında, hidroksil grubu (3180 - 3400 cm<sup>-1</sup>) ve olefinik çifte bağa ait (1540 cm<sup>-1</sup>) absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarına bakıldığında, **STA-1** bileşiğinde bulunan 7 metil grubuna ait singlet rezonanslar, **STA-2**'de bu 7 metilden birinin yerini almış olan metilen grubunun varlığı bu iki bileşiğin de lupan, **STA-3** ve **STA-4**' te bulunan 7 singlet metil grubuna ait sinyal ve bir karboksilli asit fonksiyonuna ait karbonun bulunması, yapıların oleanan, ve ursan iskeletine sahip pentasiklik triterpen yapısında bileşikler olduklarını göstermiştir. Bileşiklerin <sup>13</sup>C spektrumunda, 10-40 ppm ve <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 1-2 ppm arasında görülen yoğunluk, yapılarda fazla sayıda CH, CH<sub>2</sub> ve CH<sub>3</sub> gruplarının bulunduğu işaret etmektedir.

Yapıların proton ve karbon atomları ile ilgili çözümlenmeleri, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C, DEPT ve 2D (DQF-COSY, HMQC, HMBC) NMR analizleri yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

**STA-1, STA-3** ve **STA-4** bileşiklerinin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında H-3 protonuna ait sinyalin 3,10 - 3,30 ppm bölgesine kaymış bir *dd* şeklinde ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında, C-3 karbon atomuna ait sinyalin 78,5-79,2 ppm' ler arasında gözlenmiş olması, bu triterpen bileşiklerinin C-3 numaralı konumdan sekonder bir hidroksil grubu ile süstitüe olduklarını göstermektedir. **STA-2** bileşiğinin 3 numaralı konumunda proton bulunmamakla beraber, buradaki karbon sinyalinin 218 ppm' de gözlenmiş olması, yapıda 3 numaralı konumdan bir keton olduğunu göstermektedir.

**STA-1** bileşiğinin,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda  $\delta_{\text{C}}$  79 C-3 karbon atomuna ait sinyalin, 151,2 ve 109,5 ppm' lerde bulunan çifte bağa ait sinyallerin, HMBC spektrumundaki etkileşimleri;  $\delta_{\text{C}}$  79 /  $\delta_{\text{H}}$  0,76 (H-24) ve 0,96 (H-23);  $\delta_{\text{C}}$  151 /  $\delta_{\text{H}}$  1,37 (H-21), 1,68 (H-30) ve 2,38 (H-19);  $\delta_{\text{C}}$  109,5 /  $\delta_{\text{H}}$  1,68 (H-30) ve 2,38 (H-19) şeklinde tespit edilmiş; ve bu sinyallerin sırasıyla C-3, C-20 ve C-29 numaralı karbon atomlarına ait olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca,  $\delta_{\text{H}}$  0,76 (H-24) ve 0,96 (H-23); protonlarının  $\delta_{\text{C}}$  55, 5 ile etkileştiği görülmüş ve bu sinyal 5 numaralı karbona atfedilmiştir

**STA-1** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ve DEPT spektrumuna bakıldığında, 7 metil, 11 metilen, 6 metin ve 6 katerner; **STA-2** bileşiğinin spektrumlarında ise, 6 metil, 12 metilen, 5 metin ve 7 katerner olmak üzere toplam 30 karbon atomuna ait sinyaller gözlenmiştir. Bu iki bileşik de  $\delta_{\text{C}}$  151-154 (C-20) ve 107-109 (C-29) arasında bir çifte bağ olduğunu gösteren lupan iskeletine ait spesifik sinyalleri içermekle beraber, **STA-2** bileşiğinin spektrumunda bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bunlardan ilki **STA-1** bileşiğinde 19,5 ppm olarak belirlenen C-30 sinyalinin, **STA-2** 'de 65,2 ppm' de rezonans veren bir metilen karbonu olmasıdır. Düşük alana kaymasının sebebi, bu konumda bir hidroksil grubu bulunmasıdır. Bu fark,  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda da C-30 üzerindeki protonların, **STA-1** bileşiğinde, 1,68 ppm (s)' de, **STA-2**' de ise, 4,15 ppm (*dd*) ve 4,07 ppm (*m*)' lerde görülmesiyle de doğrulanmıştır.

**STA-2** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  spektrumunda görülen diğer bir farklılık ise, 218 ppm' de gözlenen karbonil grubuna (C-3) ait sinyaldir. **STA-1**' de bu karbon atomuna ait sinyal, hidroksil grubunun varlığından dolayı, 79 ppm' de görülmüştür.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda H-3 protonuna ait 3,10 ppm civarında *dd* görülen pikler, **STA-2** bileşiğinin spektrumunda gözlenmemiştir. Bu da STA-2 bileşiğindeki katerner karbon atomu sayısının **STA-1** bileşiğinden bir fazla olmasını doğrulayan bir veridir. Bu iki bileşiğin DEPT spektrumunda saptanan farklılık, 3. ve 30. konumlardaki sübstitüsyon farklılıklarından ileri gelmektedir. Elde edilen verilerin, literatürde lupeol (**STA-1**) ve 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on (**STA-2**) kayıtlı değerlerle uyum göstermiştir. (14,144). Bu bileşik *Salvia* türlerinden ilk defa izole edilmiştir.

**STA-3** ve **STA-4** bileşiklerinin kütle spektrumlarına bakıldığında, moleküler iyon pikinin  $m/z$  456  $[M-H]^-$  olması ve NMR verilerinin yardımıyla her iki bileşiğin de aynı kapalı formüle sahip oldukları **C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>** görülmüştür.

**STA-3** ve **STA-4** bileşiklerinin <sup>13</sup>C NMR spektrumunda  $\delta_C$  182,6 ve 180,4' te karboksilik asit fonksiyonuna ait sinyaller saptanmıştır. **STA-3**' te 122,8 ppm' (C-12) ve 143,8 (C-13) de gözlenen olefinik karbonlara ait ve 79,2 (C-3)' de hidroksil taşıyan bir karbon atomuna ait pikler, **STA-4** bileşiğinde sırasıyla 125,7 ppm (C-12), 138,4 ppm (C-13) ve 78,5 ppm (C-3)' de tespit edilmiştir.

**STA-4** bileşiği kapalı formülleri aynı olmasına rağmen **STA-3** bileşiğinden farklı sayıda, metilen, metin ve katerner karbon atomu taşımaktadır. Bunun sebebi, 29 ve 30 numaralı karbon atomlarının bağlanma noktalarının farklı olmasıdır. **STA-3**' te, her iki metil grubu da 20 numaralı konumdan bağliken, **STA-4** bileşiğinde ise 29 numaralı metil karbonu 19. karbondan, 30 numaralı metil karbonu ise 20. karbondan bağlıdır. **STA-3** ve **STA-4** bileşiklerinin 1 D ve 2 D NMR spektrumları yardımıyla saptanan rezonansları, literatür verileriyle karşılaştırıldığında sırasıyla oleanolik asit ve ursolik asit oldukları tespit edilmiştir (140).

İzolasyonu yapılan maddeler göz önünde bulundurularak antioksidan ve asetilkolinesteraz inhibitör etki sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, aseton ekstresinin antioksidan etki göstermediği ve buna paralel olarak uygulanan her iki AchE inhibitör aktivite yönteminde de negatif sonuç alınması, bu iki etkinin paralel olduğunu düşündürmüştür. Metanol ekstresi, yapılan aktivite tayin yöntemlerinin üçünde de etkili bulunmuş ve bu sonuç antioksidan etki ile asetilkolinesteraz inhibitör aktivitenin birbirleri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. Aseton ve metanol ekstrelerinden izole edilen bileşikler incelendiğinde, *Salvia trichoclada* bitkisinin aseton ekstresi üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucunda oleanolik asit, ursolik asit ve lupan tip triterpenler, metanol ekstresinden hazırlanan *n*-BuOH fazında yapılan izolasyon çalışmalarında da rozmarinik asit ve bunun yanında 3-(3',4'-dihidroksifenil) laktik asit elde edilmiştir. Chung ve diğerleri tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada, ursolik asitin, asetilkolinesteraz inhibitör

etkisinin olduğu gösterilmiştir (26). Bizim alışmamızda ise ursolik asit içeren aseton ekstresinde hem serbest radikal süpürücü etki hem de AchE inhibitör etki gözlenmemiştir. Bu durum, maddenin etkisini, ekstre halindeyken daha az gösteriyor olmasına veya ekstrede az miktarda bulunmasına bağlanabilir.

Yapılan antioksidan aktivite çalışmasında, bitkinin polar ekstrelerinde askorbik asite eşdeğer bir etki görülmüştür. Bu etkilerin rozmarinik asit ve 3-(3',4'-dihidroksifenil) laktik asitten ileri geldiği dşnlmştr. Rozmarinik asitin antioksidan etkisinin bir  $\alpha$ - tokoferol türevi olan Troloks' tan daha yüksek olduğu bilinmektedir (86,198).

*Salvia trichoclada* bitkisinin MeOH ekstresinin AchE inhibitör etkisi, izole organ banyosunda kobay ileumundaki kasılma ile ölçülmüş ve kontrol ile karşılaştırıldığında daha fazla kasılmaya neden olduğu gözlenmiştir. Bu sonucu desteklemek üzere seçilen Ellman yöntemi ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aktivite çalışmalarında elde ettiğimiz sonuçlar, planlanan tez çalışmasının amacına uygunluk göstermiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

*Salvia trichoclada* bitkisi üzerinde gerçekleştirilmiş olan biyolojik aktivite çalışmaları ile elde edilen veriler, bitkinin diğer *Salvia* türlerinde olduğu gibi yüksek bir antioksidan kaynağı olabileceğini ve buna paralel olarak asetilkolinesteraz inhibitör etkisiyle de Alzheimer Hastalığı'nda önem taşıyabileceği, yüksek antioksidan etkili bitki, ekstre veya bileşiklerin de asetilkolinesteraz inhibisyonuna katkıları sağlayabileceği düşüncesini sağlamlaştırmıştır.

Rozmarinik asit ve 3-(3',4'-dihidroksifenil) laktik asit gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip fenolik bileşiklerin, çalışılan tür olan *Salvia trichoclada* bitkisinde de bulunuyor olması, bu bitkinin, Farmakognozok önemini ortaya koymaktadır. Bitkinin üzerinde yapılacak olan doku kültür çalışmalarıyla, bu bileşiklerin miktarının artırılması sağlanabilir ve bitki, ilgili etken maddelerin üretimi için bir kaynak oluşturabilir.

Sebebi ve kesin tedavisi henüz belirlenememiş olan Alzheimer Hastalığının sebebe yönelik ve semptomatik tedavisi üzerinde farklı etkiler gösteren ilaçların bir arada kullanılması yaklaşımı son yıllarda önem kazanmıştır. Hem antioksidan hem de asetilkolinesteraz inhibitör etkisini kanıtladığımız *Salvia trichoclada* bitki ekstresinin standardizasyonu ve klinik çalışmaları yapıldıktan sonra, yeni ilaç tasarımı yönündeki ileri çalışmalara ışık tutacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Adams, J. D., Wang, R., Yang, J. ve Lien, E. J. (2006). Preclinical and clinical examinations of *Salvia miltiorrhiza* and its tanshinones in ischemic conditions. *Chinese Medicine*, 1(3).
2. Ahmad, V. U., Ali, Z., Zahid, M., Alam, N., Saba, N., Khan, T. ve diğ erleri (2000). Phytochemical study of *Salvia moorcroftiana*. *Fitoterapia*, 71, 84-85.
3. Ahmad, V. U., Zahid, M., Ali, M. S., Jassbi, A. R., Abbas, M., Ali, Z. ve Iqbal, M. Z. (1999). Bucharioside and buchariol from *Salvia bucharica*. *Phytochemistry*, 52(7), 1319-1322.
4. Ahmed, B., Al-Howiriny, T. A., Al-Rehaily, A. J.ve Mossa, J. S. (2004). Verbenacine and salvinine: two new diterpenes from *Salvia verbenaca*. *Journal of Biosciences*, 59(1/2), 9-14. Ref: C. A. 141:103159 (2004).
5. Ai, C. B. ve Li, L. N. (1988). Stereostructure of Salvianolic Acid B and Isolation of Salvianolic Acid C from *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Natural Products*, 51(1), 145-149.
6. Ai, C. B. ve Li, L. N. (1992). Salvianolic Acids D and E: Two New Depsides from *Salvia miltiorrhiza*. *Planta Medica*, 58, 197-198.
7. Ai, C. B., Deng, Q. H., Song, W. Z.ve Li, L. N. (1994). Salvianolic Acid J, A Depside From *Salvia flava*. *Phytochemistry*, 37(3), 907-908.
8. Ai, C. B., ve Li, L. N. (1991). Salvianolic acid G, a caffeic acid dimer with a novel tetracyclic skeleton. *Chinese Chemical Letters*, 2(1), 17-18. Ref: C.A. 115:131978 (1991).
9. Akhondzadeh, S. ve Abbasi, S. H. (2006). Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 21(2), 113-118.
10. Al-Hazimi, H. M. G., Miana, G. A. ve Deep, M. S. H. (1987). Terpenoids from *Salvia lanigera*. *Phytochemistry*, 26(4), 1091-1093.
11. Ali, M. S., Ahmed, W. ve İbrahim, S. A. (2005). Guaianolide and seco-guaianolide from *Salvia nubicola* (Lamiaceae). *Chemical Sciences*, 60(9), 1012-1015. Ref: C. A. 144:308312 (2005).

12. Amaro-Luis, J. M., Herrera, J. R. ve Luis, J. G. (1998). Abietane diterpenoids from *Salvia chinopeplica*. *Phytochemistry*, 47(5), 895-897.
13. Anaya, J., Caballero, M. C., Grande, M., Navarro, J. J., Tapia, I. ve Almeida, J. F. (1989). A lupeol derivative from *Salvia pratensis*. *Phytochemistry*, 28(8), 2206-2208.
14. Aratanechemuge, Y., Hibasami, H., Sanpin, K., Katsuzaki, H., Imai, K. ve Komiya, T. (2004). Induction of apoptosis by lupeol isolated from mokumen (*Gossampinus malabarica* L. Merr) in human promyelotic leukemia HL-60 cells. *Oncology Reports*, 11, 289-292.
15. Ballesta-Acosta, M. C., Pascual-Villalobos, M. J., Rodriguez, B. (2002). A new 24-nor-Oleanane triterpenoid from *Salvia carduacea*. *Journal of Natural Product*, 65, 1513-1515.
16. Baricevic, D., Sosa, S., Loggia, R. D., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna A. ve diğ erleri. (2001). Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 125-132.
17. Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmiş te ve Bugün)*, (2. bs). İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri.
18. Bisio, A., Corallo, A., Gastaldo, P., Romussi, G., Ciarallo, G., Fontana, N.ve diğ erleri. (1999). Glandular Hairs and Secreted Material in *Salvia blepharophylla* Brandegee ex Epling Grown in Italy. *Annals of Botany*, 83(4), 441-452.
19. Bisio, A., Fontana, N., Romussi, G. ve De Tommasi, N. (1998). Diterpenes and triterpenes from *Salvia aurea*. Part 2. Constituents of Labiatae. *Pharmazie*, 53(3), 210-211. Ref: C.A. 128:268266 (1998).
20. Bruno, M., Savona, G., Hueso-Rodríguez, J. A., Pascual, C. ve Rodríguez, B. (1987). Ursane and oleanane triterpenoids from *Salvia argentea*. *Phytochemistry*, 26(2), 497-501.
21. Cai, J., Lin, P., Zhu, X., Su, Q. (2006). Comparative analysis of clary sage (*S. sclarea* L.) oil volatiles by GC-FTIR and GC-MS. *Food Chemistry* 99, 401-407.

22. Capek, P. ve Hribalova, V. (2004). Water-soluble polysaccharides from *Salvia officinalis* L. possessing immunomodulatory activity. *Phytochemistry*, 65, 1983-1992.
23. Cárdenas, J. ve Rodríguez-Hahn, L. (1995). Abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia candicans*. *Phytochemistry*, 38(1), 199-204.
24. Cavin, A., Hostettmann, K., Dyatmyko, W. ve Potterat, O. (1997). Antioxidant and lipophilic constituents of *Tinospora crispa*. *Planta Medica*, 64, 393-396.
25. Choi, J. S., Kang, H. S., Jung, H. A., Jung, J. H. ve Kang, S. S. (2001). A new cyclic phenyllactamide from *Salvia miltiorrhiza*. *Fitoterapia*, 72(1), 30-34. Ref: C.A. 134:338211 (2001).
26. Chung, Y. K., Heo, H. J., Kim, E. J., Kim, H. K., Huh, T. L., Lim ve diğ. (2001). Inhibitory effect of ursolic acid purified from *Origanum majorana* L. on the acetylcholinesterase. *Molecules and Cells*, 11(2), 137-143.
27. Cuevasa, G., Collera, O., García, F., Cárdenas, J., Maldonado, E. ve Ortega, A. (1987). Diterpenes from *Salvia breviflora*. *Phytochemistry*, 26(7), 2019-2021.
28. Cuvelier, M. E., Berset, C. ve Richard, H. (1994). Antioxidant constituents in Sage (*Salvia officinalis*). *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 42, 605-609.
29. Cuvelier, M. E., Richard, H. ve Berset, C. (1996). Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 73(5), 645-652. Ref: C.A. 125:9019 (1996).
30. Delamare, A. P. L., Moschen-Pistorello, I. T., Artico, L., Atti-Serafini L. ve Echeverrigaray, S. (2007). Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. *Food Chemistry* 100, 603–608.
31. Delgado, G. ve Rios, M. Y. (1990). Triterpenoids of *Salvia longystyla*. *Planta Medica*, 56(2), 243. Ref: C.A. 113:74908 (1990).
32. Delira, R. A., Delgado, H. P., Apan, T. R., Camacho, A. N. ve Vazquez, M. M. (2003). Isolation and chemical transformations of some anti-

inflammatory triterpenes from *Salvia mexicana* L. var. *minor* Benth. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 47(2), 167-172.

33. Demirci, B., Tabanca, N. ve Başer, K. H. C. (2002). Enantiomeric distribution of some monoterpenes in the essential oils of some *Salvia* species. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 54–58.
34. Don, M. J., Shen, C. C., Lin, Y. L., Syu, W. J., Ding, Y. H., Sun, C. M. (2005). Nitrogen-Containing Compounds from *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Natural Products*, 68(7), 1066-1070.
35. Dönmez, A. A. (2001). A new Turkish species of *Salvia* L. (Lamiaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 137(4), 413-416.
36. Duman, H. (1988). *Salvia* L. Davis, P. H., Mill, R. R. ve Tan, K. (Ed.) Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Ek). Cilt 10. (s 210) Edinburgh: Edinburgh University Press.
37. Duman, H. (2000). Güner, A., Özhatay, N, Ekim, T. ve Başer, K. H. C. (Ed.) Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Ek 2). Cilt 11. (s. 209-210). Edinburgh: Edinburgh University Press.
38. Elman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, J. ve Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, 7, 88-95.
39. El-Sayed, N. H , Khalifa, T. I., Ibrahim, M. T. ve Mabry, T. J. (2001). Constituents from *Salvia triloba*. *Fitoterapia*, 72, 850-853.
40. Escudero, J., Perez, L., Rabanal, R. M. ve Valverde, S. (1983). Diterpenoids from *Salvia oxyodon* and *S. lavandulifolia*. *Phytochemistry* 22(2), 585-587. Ref: C.A. 99:172808 (1983).
41. Esquivel, B. Calderón, J. S., Sánchez, A. A., Zárate, M. ve Sánchez, L. (1997). Neo-clerodane and languidulane diterpenoids from *Salvia sousae* and *S. karwinskii*. *Phytochemistry*, 45(4), 781-783.
42. Esquivel, B., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P. ve Rodriguez-Hahn, L. (1986). Clerodane diterpenoids of *Salvia lineata*. *Phytochemistry*, 25(10), 2381-2384.

43. Esquivel, B., Esquivel, O., Cardenas, J., Sánchez, A. A., Ramamoorthya T. P., Toscano, R. A. ve Rodríguez-Hahn, L. (1991). Clerodane and seco-clerodane diterpenoids from *Salvia reptans*. *Phytochemistry*, 30(7), 2335-2338.
44. Esquivel, B., Guerrero, F., Toscano, R. A. (2002). Tri-Nordammarane triterpenoids and neoclerodane diterpenoids from *Salvia aspera* (Labiatae). *Natural Product Letters*, 16(2), 129-135.
45. Exarchou, V., Nenadis, N., Tsimidou, M., Gerothanassis. I. P. Troganis, A. ve Boskou, D. (2002). Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from Greek Oregano, Greek Sage, and Summer Savory. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 50, 5294-5299.
46. Eyer, P., Worek, F., Kiderlen, D., Sinko, G., Stuglin, A., Simeon-Rudolf, V. ve Reiner, E. (2003). Molar absorption coefficients for the reduced Ellman reagent: reassessment. *Analytical Biochemistry*, 312, 224-227.
47. Farag, R. S., Daw, Z. Y., Hewedi, F. M. ve El-Baroty, G. S. A. (1989). Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *Journal of Food Protection*, 52(9), 665-667. Ref: C.A. 112:4349 (1990).
48. Firdous, S., Dardass, A. K. Y., Khan, K. M., Usmani, S. B. ve Ahmad. V. U. (1999). Phytochemical communication, a new triterpenoid from the leaves of *Salvia triloba*. *Fitoterapia*, 70, 326-327.
49. García-Alvarez, M. C., Savonat, G. ve Rodríguez, B. (1981). Triterpenoids from *Salvia phlomoides*, three new lupane derivatives. *Phytochemistry*, 20(3), 481-483. Ref: C.A. 95:133181 (1981).
50. Gilani, A. H., Ghayur, M. N., Saify, Z. S., Ahmed, S. P., Choudhary, M. I. ve Khalid, A. (2004). Presence of cholinomimetic and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut. *Life Sciences*, 75, 2377-2389.
51. Giroud, C., Felber, F., Augsburger, M., Horisberger, B., Rivier, L. ve Mangin, P. (2000). *Salvia divinorum*: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. *Forensic Science International*, 112, 143-150.
52. Gonzalez, A. G., Aguiar, Z. E., Luis, J. G., Ravelo, A. G., Vazquez, J. T., Dominguez, X.A. (1989). Flavonoids from *Salvia texana*, *Phytochemistry*, 28(10), 2871-2872.

53. González, A. G., Andres, L. S., Ravelo, A. G., Luis, J. G., Bazzocchi, I. L. ve Westa, J. (1990). Terpenoids from *Salvia mellifera*. *Phytochemistry*, 29(5), 1691-1693.
54. González, A. G., Herrera, J. H., Luis, J. G., Ravelo, A. G. ve Ferro, E. A. (1988). Terpenes and flavones of *Salvia cardiophylla*. *Phytochemistry*, 27(5), 1540-1541.
55. Gonzalez, A. G., Luis, J. G., Grillo, T. A., Vazquez, J. T., Calle, J. ve Rivera, A. (1991). A new  $\beta$ -agarofuran sesquiterpene dibenzoate from *Salvia palaeifolia*. *Journal of Natural Products*, 54(2), 579-581.
56. Gonzalez, A. G.; Breton, J. L.; Fraga, B. M. (1971). Constituents of Labiatae. Anagadiol, a new triterpene from *Salvia broussonetii*. *Chemical Communications*, (11), 567-568. Ref: C.A. 75:77078 (1971).
57. Gonzalez, A., G., Grillo, T., A., Ravelo, A. G., Luis, J. G. ve Rodriguez, M. L. (1989). Study of *Salvia palaeifolia*: absolute configuration of Glechomafuran. *Journal of Natural Products*, 52(6), 1307-1310.
58. Gonzalez, M. S., San Segundo, J. M., Grande, M. C., Medarde M. ve Bellido, I. S. (1989). Sesterterpene lactones from *Salvia aethiopsis*. Salviaethiopisolid and 13-epi-salviaethiopisolid. *Tetrahedron*, 45(11), 3575-3582. Ref: C.A. 111:228954 (1989).
59. Gökdil, G., Topçu, G., Sönmez, U. ve Ulubelen, A. (1997). Terpenoids and flavonoids from *Salvia cyanescens*. *Phytochemistry*, 46(4), 799-800.
60. Gören, A. C., Topçu, G., Öksüz S., Gökdil, G., Voelter, W. ve Ulubelen, A. (2002) Diterpenoids from *Salvia ceratophylla*. *Natural Product Letters*, 16(1), 47-52.
61. Grayer, R. J., Eckert, M. R., Veitch, N. C., Kite, G. C., Marin, P. D. ve Kokubun, T. (2003). The chemotaxonomic significance of two bioactive caffeic acid esters, nepetoidins A and B, in the Lamiaceae. *Phytochemistry*, 64, 519–528.
62. Gupta, H. C., Ayengar, K. N. N. ve Rangaswami, S. (1975). Structure and synthesis of salvitin, a new flavone isolated from *Salvia plebeia*. *Indian Journal of Chemistry*, 13(3), 215-217. Ref: C.A. 83:96948 (1975).

63. Habibi, Z., Eftekhar, F., Samiee, K. ve Rustaiyan, A. (2000). Structure and antibacterial activity of a new labdane diterpenoid from *Salvia leriaefolia*. *Journal of Natural Products*, 63, 270-271.
64. Haque, M. S., Ghoshal, D. N. ve Ghoshal, K. K. (1981). Anthocyanins in *Salvia*, their significance in species relationship and evolution. *Biological Sciences*, 47(2), 204-209. Ref: C.A. 96:3687 (1982).
65. Hedge, I.C. (1965-1985). *Salvia* L. P.H., Davis, (Ed.). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* Cilt 7. (s. 400-461). Edinburgh: Edinburgh University Press.
66. Hernandez, M., Esquivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L. ve Ramamoorthy, T. P. (1987). Diterpenoid abietane quinones isolated from *Salvia regla*. *Phytochemistry* 26(12), 3297-3299.
67. Houghton, P. J. ve Howes, M. J. (2005). Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Neurosignals*, 14, 6–22.
68. Hussein, A. A., Torre, M. C., Rodriguez, B., Hammouda F. M., Hussiney A. H. (1997). Modified abietane diterpenoids and a methoxylupane derivative from *Salvia palaestina*. *Phytochemistry*, 45(8), 1663-1668.
69. Jiang, R. W., Lau, K. M., Hon, P. M., Mak, T. C. W., Woo, K. S., Fung, K. P. (2005), Chemistry and biological activities of caffeic acid derivatives from *Salvia miltiorrhiza*. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 237-246.
70. Kamatou, G. P. P., Viljoen, A. M., Gono-Bwalya, A. B., Zyl, R. L., Vuuren, S. F., Lourens, A. C. U. ve diğerleri (2005). The in vitro pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 102, 382–390.
71. Kamel, M. S., Desoky, E. K., Abdallah, O. M. ve Bishay, D. W. (1992). Flavonol glycosides from leaves of *Salvia farinacea* Benth. *Bulletin of the Faculty of Pharmacy* (Cairo University), 30(3), 259-262. Ref: C.A. 119:156237 (1993).

72. Kelley, C. J., Harruff, R. C. ve Carmack, M. (1976). The polyphenolic acids of *Lithospermum ruderale*. II. Carbon-13 nuclear magnetic resonance of lithospermic and rosmarinic acids. *Journal of Organic Chemistry*, 41(3), 449-455.
73. Khan, T., Zahid, M., Asim, M., Hussan, S., Iqbal, Z., Choudhary, M. I. ve diğeri. (2002). Pharmacological activities of crude acetone extract and purified constituents of *Salvia moorcraftiana* Wall. *Phytomedicine*, 9, 749–752.
74. Kolak, U., Topcu, G., Birteksöz, S., Otuk, G. ve Ulubelen, A. (2005). Terpenoids and steroids from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *Turkish Journal of Chemistry*, 29(2), 177-186. Ref: C.A. 143:343025 (2005).
75. Kolak, U., Ari, S., Birman, H., Hasancebi, S. ve Ulubelen, A. (2001). Cardioactive diterpenoids from the roots of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Medica*, 67(8), 761-763.
76. Kustrak, D. ve Pepeljnjak, S. (1989). Antimicrobial activity of Dalmatian sage oil from different regions of the Yugoslav Adriatic coast. *Acta Pharmaceutica Jugoslavica*, 39(3), 209-213. Ref: C.A. 112:4395 (1990).
77. Kuzma, L., Skrzypek, Z. ve Wysokinska, H. (2006). Diterpenoids and triterpenoids in hairy roots of *Salvia sclarea*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 84(2), 171-179.
78. Li, L. N., Tan, R. ve Chen, W. M. (1984). Salvianolic Acid A, a new depside from roots of *Salvia miltiorrhiza*. *Planta Medica*, 50(3) 227-228.
79. Li, Y., Lou, N., Wu, Y. Q., Lin, X. F. ve Li, Y. (2003). Sesquiterpene esters from *Salvia roborowskii*. *Chinese Chemical Letters*, 14(11), 1156-1158. Ref: C.A. 140:317991 (2003).
80. Li, Y., Wu, Y. Q. ve Shi, Y. P. (2003). Lupane triterpenoids from *Salvia roborowskii* Maxim. *Pharmazie*, 58(12), 937-938. Ref: C.A. 141:50564 (2003).
81. Lin, F. W., Damu, A. G. ve Wu, T. S. (2006). New abietane diterpene alkaloids possessing an oxazole ring from *Salvia trijuga*. *Heterocycles*, 68(1), 159-165. Ref: C.A. 144:289326 (2006).
82. Lu, X., Xu, W. ve Naoki, H. (1992). Anthraquinones from *Salvia przewalskii*. *Phytochemistry*, 31(2), 708-709.

83. Lu, Y. ve Foo, L. Y. (1999). Rosmarinic acid derivatives from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry*, 51, 91-94.
84. Lu, Y. ve Foo, L. Y. (2000). Flavonoid and phenolic glycosides from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry*, 55, 263-267.
85. Lu, Y. ve Foo, L. Y. (2001). Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). *Food Chemistry*, 75, 197–202.
86. Lu, Y. ve Foo, L.Y. (2002). Polyphenolics of *Salvia*-a review. *Phytochemistry*, 59, 117–140.
87. Lu, Y., Foo, L. Y. ve Wong, H. (1999). Sagecoumarin, a novel caffeic acid trimer from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry*, 52, 1149-1152.
88. Luis, J. G. ve Andres, L. S. (1999). An eremophylane-type sesquiterpene and diterpenes from roots of *Salvia mellifera*. *Natural Product Letters*, 14(1), 25-30.
89. Luis, J. G., Lahlou, E. H., Andres, L. S., Sood, G. H. N. ve Ripoll, M. M. (1996). Apiananes: C23 terpenoid with a new type of skeleton from *Salvia apiana*. *Tetrahedron Letters*, 37(24), 4213-4216. Ref: C.A. 125:53597 (1996).
90. Luis, J. G., Lahlou, E. H., Andres, L. S. (1996). Hassananes: C23 terpenoids with a new type of skeleton from *Salvia apiana* Jeps. *Tetrahedron*, 52(37), 12309-12312. Ref: C.A. 125:270442 (1996).
91. Luis, J. G.; Andres, L. S. (1999). New ursane type triterpenes from *Salvia mellifera grene*. *Natural Product Letters*, 13(3), 187-194. Ref: C.A. 131:189536 (1999).
92. Maldonado, E. ve Ortega, A. (1997). Languidulane, clerodane and secoclerodane diterpenes from *Salvia tonalensis*. *Phytochemistry*, 45(7), 1461-1464.
93. Maldonado, E. ve Ortega, A. (1997). Neo-Clerodane diterpenes from *Salvia thymoides*. *Phytochemistry*, 46(7), 1249-1254.

94. Masterova, I., Uhrin, D., Kettmann, V. ve Suchy, V. (1989). Phytochemical study of *Salvia officinalis* L. *Chemical Papers*, 43(6), 797-803. Ref: C.A. 112:73917 (1990).
95. Matida, A. K., Rossi, M. H., Blumenthal, E. E. A., Schuquel, I. T. A., Malheiros, A. ve Vidotti, G. J (1996).  $3\beta$ -*O*- $\beta$ -D-glucopyranosylsitosterol in species of Labiatae, Verbenaceae and Apocynaceae. *Anais da Associacao Brasileira de Quimica*, 45(3), 147-151. Ref: C.A. 126:72621 (1997).
96. Mehrabani M., Ghassemi N., Sajjadi E., Ghannadi A. ve Ardakani M. S. (2005). Main phenolic compound of petals of *Echium amoenum* Fisch. and C. A. Mey., a famous medicinal plant of Iran. *Daru*, 13(2), 65-69.
97. Miski, M., Ulubelen, A. ve Johansson, C. (1983). Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*. *Journal of Natural Products*, 46(6), 874-875.
98. Moghaddam, F. M., Amiri, R., Alam, M., Hossain, M. B. ve Helm, D. (1998). Structure and absolute stereochemistry of salvimirzacolide, a new sesterterpene from *Salvia mirzayanii*. *Journal of Natural Products* 61(2), 279-281.
99. Moghaddam, F. M., Zaynizadeh, B. ve Rueedi, P. (1995). Salvileucolide methyl ester, a sesterterpene from *Salvia*. *Phytochemistry*, 39(3), 715-716.
100. Morimoto, S., Goto, Y. ve Shoyama, Y. (1994). Production of Lithospermic Acid B and Rosmarinic Acid in callus tissue and regenerated plantlets of *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Natural Products*, 57(6), 817-823.
101. Mukherjee, K. S. ve Ghosh, P. K. (1978). Phytochemical studies on *Salvia coccinea* Linn. *Journal of the Indian Chemical Society*, 55(3), 292. Ref: C.A. 89:176324 (1978).
102. Mukherjee, K. S. ve Ghosh, P. K. (1979). Chemical examination of *Salvia leucantha* Cav. *Current Science*, 48(3), 107-108. Ref: C.A. 90:164721 (1979).

103. Mukherjee, K. S., Bhattacharya, M. K. ve Ghosh, P. K. (1982). A triterpene acid constituent of *Salvia lanata*. *Phytochemistry*, 21(9), 2416-2417. Ref: C.A. 98:176132 (1983).
104. Mukherjee, K. S., Chakraborty, C. K., Laha, S. ve Bhattacharya, D. (1992). Salvitriol - a new triterpene from *Salvia leucantha* Cav. *Journal of the Indian Chemical Society*, 69(7), 410-411. Ref: C.A. 118:213310(1993).
105. Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K. ve Mukherjee, R. K. (1985). Chemistry of *Salvia lanata* Roxb. *Journal of the Indian Chemical Society*, 62(1), 77-78. Ref: C.A. 103:120057 (1985).
106. Nagy, G., Yang, M. H., Guenther, G., Blunden, G., Crabb, T. ve Mathe, I. (1998). Tanshinone-type diterpenes from the roots of *Salvia glutinosa*. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, 8(1), 37-38. Ref: C.A. 128:158806 (1998).
107. Nakanishi, T.; Miyasaki, H., Nasu, M., Hashimoto, H. ve Yoneda, K. (1983). Production of cryptotanshinone and ferruginol in cultured cells of *Salvia miltiorrhiza*. *Phytochemistry*, 22(3), 721-722. Ref: C.A. 100:20386 (1984).
108. Nieto, M., Garcia, E. E., Giordano, O. S. ve Tonn, C.E., (2000). Icetexane and abietane diterpenoids from *Salvia gilliessi*. *Phytochemistry*, 53(8), 911-915.
109. Ninomiya, K., Matsuda, H., Shimoda, H., Nishida, N., Kasajima, N., Yoshino, T., Morikawa, T.ve Yoshikawa, M. (2004). Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1943–1946.
110. Orhan, İ., Kartal, M., Naz, Q., Ejaz, A., Yilmaz, G., Kan, Y. ve diğerleri. (2007). Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species. *Food chemistry*, 103, 1247-1254.
111. Ortega, A., Cárdenas, J., Gage, D. A. ve Maldonado, E. (1995). Abietane and clerodane diterpenes from *Salvia regla*. *Phytochemistry*, 39(4), 931-933.
112. Özcan, M., Tzakou, O. ve Couladis, M. (2003). Essential oil composition of Turkish herbal tea (*Salvia aucheri* Benth. var. *canescens* Boiss. & Heldr.). *Flavour and Fragrance Journal*, 18: 325–327.

113. Passannanti, S., Paternostro M., ve Piozzi, F. (1983). Triterpene acids from *Salvia* and *Teucrium* species. *Phytochemistry*, 22(4), 1044-1045. Ref: C.A. 99:155170 (1983).
114. Pedreros, S., Rodríguez, B., Torre, M. C., Bruno, M., Savona, G., Perales, A. ve Torres, M. R. (1990). Dammarane triterpenes of *Salvia hierosolymitana*. *Phytochemistry*, 29(3), 919-922.
115. Pereda-Miranda, R. (1986). New triterpenoids from *Salvia nicolsoniana*. *Journal of Natural Products*, 49(2), 225-230.
116. Pereda-Miranda, R. ve Delgado, G. (1986). Flavonoids from *Salvia nicolsoniana*. *Journal of Natural Products*, 49(6), 1160-1161. Ref: C.A. 106:153098 (1987).
117. Pereda-Miranda, R., Delgado, G. ve Vivara, A. R. (1986). An abietane diterpenoid from *Salvia sapinae*. *Phytochemistry* 25(8), 1931-1933.
118. Perfumi, M., Arnold, N. ve Tacconi, R. (1991). Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. *Journal of Ethnopharmacology*, 34(2-3), 135-140. Ref: A.N. 92177785.
119. Perry, N. S. L., Bollen, C., Perry, E. K. ve Ballard, C. (2003). *Salvia* for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75, 651-659.
120. Perry, N., Court, G., Bidet, N., Court, J. ve Perry, E. (1996). European herbs with cholinergic activities: Potential in dementia therapy. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 11, 1063-1069.
121. Perry, W. L. M. (1970). *Pharmacological experiments on isolated preparations*. Edinburgh: E. & S. Livingstone.
122. Petersen, M. ve Simmonds M. S. J. (2003). Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 62, 121-125.
123. Pettit, G. R., Klinger, H., Jorgensen, N. O. N. ve Occolowitz, J. (1966). Steroids and related natural products. XXVII. *Salvia apiana*. *Phytochemistry*, 5(3), 301-309. Ref: C.A. 65:40678 (1966).
124. Pitorakili, D., Tzakou, O., Loukis, A. ve Harvala, C. (2003). Volatile metabolites from *Salvia fruticosa* as antifungal agents in soilborne pathogens. *Journal of Agricultural Food Chemistry* , 51, 3294-3301.

125. Prisinzano, T. E. (2005). Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Life Sciences*, 78, 527 – 531.
126. Qian, T.X. ve Li, L.N. (1992). Isosalvianolic acid C, a depside possessing a dibenzooxepin skeleton. *Phytochemistry*, 31(3), 1068-1070.
127. Radulescu, V., Chiliment, S. ve Oprea, E. (2004). Capillary gas chromatography – mass spectrometry of volatile and semi-volatile compounds of *Salvia officinalis*. *Journal of Chromatography A*, 1027, 121–126.
128. Rauter, A. P., Branco, I., Lopes, R. G., Justino, J., Silva, F. V. M., Noronha, J. P. Ve diğerleri. (2007). A new lupene triterpenetriol and anticholinesterase activity of *Salvia sclareoides*. *Fitoterapia*, doi:10.1016/j.fitote.2007.02.013.
129. Redha, F. M. J. M., Mahmoud, M. J. ve Hussain, A. M. (1986). Alkaloids in six *Salvia* species. *Journal of Biological Sciences Research*, 17(3), 55-62. Ref: C.A. 107:74256 (1987).
130. Ren, Y., Houghton, P. J., Hider, R. C. ve Howes, M. J. R. (2004). Novel diterpenoid acetylcholinesterase inhibitors from *Salvia miltiorrhiza*. *Planta Medica*, 70, 201-204.
131. Rustaiyan, A. ve Koussari, S. (1988). Further sesterterpenes from *Salvia hypoleuca*. *Phytochemistry*, 27(6), 1767-1769.
132. Rustaiyan, A. ve Sadjadi, A. (1987). Salvisyriacolide, a sesterterpene from *Salvia syriaca*. *Phytochemistry*, 26(11), 3078-3079.
133. Rustaiyan, A., Goudarzi, M., Sigari, H. ve Habibi, Z. (1992). 6  $\beta$  - Tigloyloxyglechomafuran a new furanosesquiterpene from *Salvia glutinosa*. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 3(1-2), 42-44. Ref: C.A. 121:5165 (1994).

134. Sairafianpour, M., Bahreininejad, B., Witt, M., Ziegler, H. L., Jaroszewski, J. W. ve Staerk, Dan. (2003). Terpenoids of *Salvia hydrangea*: Two new, rearranged 20-norabietanes and the effect of oleanolic acid on erythrocyte membranes. *Planta Medica*, 69(9), 846-850.
135. Saleh, M. R. I. ve Sabri, N. N. (1980). Phytochemical study of the herb, *Salvia verbenaca*. *Journal of Drug Research*, 12(1-2), 131-137. Ref: C.A. 95:93816 (1981).
136. Sanchez, A. A, Esquivel, B., Pera, A., Cárdenas, J., Soriano-García, M., Toscano, A. ve Rodriguez-Hahn, L. (1987). Lasianthin, a neo-clerodane diterpenoid from *Salvia lasiantha*. *Phytochemistry*, 26(2), 479-482.
137. Santos-Gomes, P. C. , Seabra, R. M., Andrade, P. B. ve Fernandes-Ferreira, M., (2003). Determination of phenolic antioxidant compounds produced by calli and cell suspensions of sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Plant Physiology*, 160, 1025-1032.
138. Savelev, S. U., Okello, E. J. ve Perry, E. K. (2004). Butyryl- and Acetylcholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytotherapy Research*, 18, 315–324.
139. Savona, G., Bruno, M., Rodriguez, B. ve Marco, J. L. (1987). Triterpenoids from *Salvia deserta*. *Phytochemistry*, 26(12), 3305-3308. Ref: C.A. 108:109515 (1988).
140. Seebacher W., Simic N., Weis R., Saf R. ve Kunert O. (2003). Complete assignments of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR resonances of oleanolic acid, 18  $\alpha$ -oleanolic acid, ursolic acid and their 11-oxo derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 41, 636-638.
141. Shabana, M. M, Mirhom, Y.W., Genenah, A. A, Aboutabl, E. A ve Amer, H. A. (1990). Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity. Ninth communication: hypoglycaemic activity of some selected plants in normal fasting and alloxanised rats. *Archiv fur experimentelle Veterinarmedizin*, 44(3), 389-94. Ref: A.N. 91053629.
142. Shibata, M., Uragami, S. ve Matsuura, K. (1966). Paper-chromatographic survey of anthocyanins in purple *Salvia* flowers. *Botanical Magazine*. (Tokyo), 79, 537-543. Ref: C. A. 67:105946 (1967).

143. Shirota, O., Nagamatsu, K. ve Sekita, S. (2006). Neo-clerodane diterpenes from the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Journal of Natural Products*, 69, 1782-1786.
144. Silva, S. R. S., Silva, G. D. F., Barbosa, L. C. A., Duarte, L. P. ve Filho, A. V. (2005). Lupane pentacyclic triterpenes isolated from stems and branches of *Maytenus imbricata* (Celastraceae). *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1102-1109.
145. Sonmez, U., Topcu, G. ve Ulubelen, A. (1997). Constituents of *Salvia verticillata*. *Turkish Journal of Chemistry*, 21(4) 376-382. Ref: C.A. 128:319325 (1998).
146. Sun, X., Luo, H., Sakai, T. ve Niwa, M. (1992). Pentacyclic triterpenes from *Salvia paramiltiorrhiza*. *Shoyakugaku Zasshi*, 46(3), 202-205. Ref: C.A. 118:143417 (1993).
147. Taddei, I., Giachetti, D., Taddei, E., Mantovani, P. ve Bianchi, E. (1988). Spasmolytic activity of peppermint, sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia*, 59(6), 463-468. Ref: C.A. 111:513 (1989).
148. Tan, N., Kaloga, M., Radtke O. A., Kiderlen, A. F., Öksüz, S., Ulubelen, A. ve diğerleri. (2002). Abietane diterpenoids and triterpenoic acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. *Phytochemistry*, 61, 881-884.
149. Tanaka, T., Nishimura, A., Kouno, I., Nonaka, G. I. ve Yang, C. R. (1997). Four new caffeic acid metabolites, yunnaneic acids E-H, from *Salvia yunnanensis*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 45(10), 1596-1600.
150. Tanaka, T., Nishimura, A., Kouno, I., Nonaka, G. I. ve Young T. J. (1996). Isolation and characterization of yunnaneic acids A-D, four novel caffeic acid metabolites from *Salvia yunnanensis*. *Journal of Natural Product*, 59, 843-849.
151. Tepe, B., Dönmez, E., Ünlü, M., Candan, F., Daferera, D., Vardar-Ünlü ve diğerleri. (2004). Antimicrobial and antioxidative activities of the essential oils and methanol extracts of *Salvia cryptantha* (Montbret et Aucher ex Benth.) and *Salvia multicaulis* (Vahl). *Food Chemistry*, 84, 519-525.

152. Topçu, G., Ulubelen, A. ve Eriş, C. (1994). Di- and triterpenoids of *Salvia pomifera*. *Phytochemistry*, 36(3), 743-745.
153. Topçu, G. (1995). Terpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Salvia candidissima*. *Phytochemistry*, 40(2), 501-504.
154. Topçu, G. (2006). Bioactive triterpenoids from *Salvia* Species. *Journal of Natural Products*, 69, 482-487.
155. Topçu, G. ve Ulubelen, A. (1996). Norditerpenes and Norsesterterpenes from *Salvia yosgadensis*. *Journal of Natural Products*, 59, 113-116.
156. Topçu, G. ve Ulubelen, A. (1999). Terpenoids from *Salvia kronenburgii*. *Journal of Natural Product*, 62, 1605-1608.
157. Topçu, G., Kartal, M. ve Ulubelen, A. (1997). Terpenoids from *Salvia tchihatcheffii*. *Phytochemistry*, 44(7), 1393-1395.
158. Topçu, G., Tan N., Kökdil, G. ve Ulubelen, A. (1997). Terpenoids from *Salvia glutinosa*. *Phytochemistry*, 45(6), 1293-1294.
159. Topçu, G., Türkmen, Z., Ulubelen, A., Schilling, J. K. ve Kingston, D. G. I. (2004). Highly hydroxylated triterpenes from *Salvia kronenburgii*. *Journal of Natural Products*, 67, 118-121.
160. Ulubelen, A. (1992). New Diterpenoids from *Salvia divaricata*. *Journal of Natural Products*, 55(10), 1518-1521.
161. Ulubelen, A. ve Ayanoglu, E. (1976). Virgatic acid, a new pentacyclic triterpene from *Salvia virgata*. *Phytochemistry*, 15(2), 309-311.
162. Ulubelen, A. ve Topcu, G. (1984). Triterpenoids from *Salvia pinnata*. *Phytochemistry*, 23(1), 133-134.
163. Ulubelen, A. ve Topçu, G. (1984). Flavonoids and terpenoids from *Salvia verticillata* and *Salvia pinnata*. *Journal of Natural Products*, 47(6), 1068.
164. Ulubelen, A. ve Topçu, G. (1987). Triterpenic and steroidal compounds from the roots of five *Salvia* species. *Fitoterapia*, 58(3), 205-206. Ref: C.A. 108:34809 (1988).
165. Ulubelen, A. ve Topçu, G. (1992). Terpenoids from the roots of *Salvia tomentosa*. *Natural Product Letters*, 1(2), 141-147. Ref: C.A. 119:221662 (1993).

166. Ulubelen, A. ve Topçu, G. (2000). Salvimultine, a new noricetexane diterpene from the roots of *Salvia multicaulis*. *Journal of Natural Products*, 63, 879-880.
167. Ulubelen, A. ve Tuzlaci, E. (1990). Flavonoids and triterpenoids from *Salvia euphratica* and *S. longipedicellata*. *Fitoterapia*, 61(2), 185.
168. Ulubelen, A., Brieskorn, C. H. (1977). Chemical study of the herba of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Medica*, 31(1), 80-82. Ref: C.A. 87:28899 (1977).
169. Ulubelen, A., Brieskorn, C. H. ve Özdemir, N. (1977). Triterpenoids of *Salvia horminum*, constitution of a new diol. *Phytochemistry*, 16(6), 790-791. Ref: C.A. 87:136026 (1977).
170. Ulubelen, A., Miski, M. ve Mabry T. J. (1981). A new diterpene acid from *Salvia tomentosa*. *Journal of Natural Products*, 44(1), 119-124.
171. Ulubelen, A., Miski, M. ve Mabry T. J. (1981). Further flavones and triterpenes and the new 6-Hydroxyluteolin 5- $\beta$ -D-glucoside from *Salvia tomentosa*. *Journal of Natural Products*, 44, 586-587.
172. Ulubelen, A., Miski, M., Johansson, C., Lee, E., Mabry, T. J. ve Matlin, S. A. (1985). Terpenoids from *Salvia palaestina*. *Phytochemistry* 24(6), 1386-1387.
173. Ulubelen, A., Oksüz, S., Kolak, U., Johansson, C. B., Celik, C. ve Voelter, W. (2000). Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia viridis*. *Planta Medica*, 66(5), 458-462.
174. Ulubelen, A., Sönmez, U. ve Topçu, G. (1997). Diterpenoids from The roots of *Salvia sclarea*. *Phytochemistry*, 44(7), 1297-1299.
175. Ulubelen, A., Sönmez, U., Topcu, G. ve Johansson, B. C. (1996). An abietane diterpene and two phenolics from *Salvia forskahlei*. *Phytochemistry*, 42(1), 145-147.
176. Ulubelen, A., Tan, N. ve Topçu, G. (1997). Terpenoids from *Salvia candidissima subsp. candidissima*. *Phytochemistry*, 45(6), 1221-1223.

177. Ulubelen, A., Tan, N., Sönmez, U. ve Topcu, G. (1998). Diterpenoids and triterpenoids from *Salvia multicaulis*. *Phytochemistry*, 47(5), 899-901.
178. Ulubelen, A., Topcu, G., Chai, H. ve Pezzuto, J. (1999). Cytotoxic activity of diterpenoids isolated from *Salvia hypargeia*. *Pharmaceutical Biology*, 37(2), 148-151.
179. Ulubelen, A., Topcu, G., Lotter, H., Wagner, H. ve Eriş, C. (1994). Triterpenoids from the aerial parts of *Salvia montbretii*. *Phytochemistry*, 36(2), 413-415.
180. Ulubelen, A., Topcu, G., Sönmez, U., Eriş, C. ve Özgen, U. (1996). Norsesesterpenes and diterpenes from the aerial parts of *Salvia limbata*. *Phytochemistry*, 43(2), 431-434.
181. Valverde, S., Escudero, J., López, J. C. ve Rabanal, R. M. (1985). Two terpenoids from *Salvia bicolor*. *Phytochemistry*, 24(1), 111-113.
182. Wang, M., Kikuzaki, H., Zhu, N., Sang, S., Nakatani, N. ve Ho, C. T. (2000). Isolation and structural elucidation of two new glycosides from sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 48, 235-238.
183. Wang, M., Li, J., Rangarajan, M., Shao, Y., Lavoie, E. J., Huang, T. C. ve diğerleri. (1998). Antioxidative phenolic compounds from sage (*Salvia officinalis*). *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 46, 4869-4873.
184. Wang, M., Shao, Y., Li, J., Zhu, N., Rangarajan, M., Lavoie, E. J. ve diğerleri. (1999). Antioxidative phenolic glycosides from sage (*Salvia officinalis*). *Journal of Natural Products*, 62, 454-456.
185. Wang, N., Niwa, M. ve Luo, H. W. (1988). Triterpenoids from *Salvia przewalskii*. *Phytochemistry*, 27(1), 299-301.

186. Watanabe, M., Kobayashi, Y., Ogihara, J., Kato, J. ve Oishi, K. (2000). HIV-1 reverse transcriptase-inhibitory compound in *Salvia officinalis*. *Food Science and Technology Research*, 6(3), 216-220. Ref: C.A. 134:361016 (2000).
187. Wollenweber, E.(1974). Flavones and flavonols in exudate of *Salvia glutinosa*. *Phytochemistry*, 13(4) 753. Ref: C. A. 81:10965 (1974).
188. Wollenweber, E., Doerr, M., Rustaiyan, A., Roitman, J. N. ve Graven, E. H. (1992). Exudate flavonoids of some *Salvia* and *Trichostema* species. *Journal of Biosciences*, 47(9-10), 782-784. Ref: C. A. 117:248574 (1992).
189. Wu, Z., Ouyang, M. ve Yang, C. (1999). Polyphenolic constituents of *Salvia sonchifolia*. *Acta Botanica Yunnanica*, 21(3), 393-398.
190. Xu, G., Peng, L. Y., Li, X. L., Zhao, Y., Tu, L., Zhao, Q. S. ve diğerleri. (2005). New sesquiterpenoids from *Salvia castanea* Diels f. *tomentosa*. *Helvetica Chimica Acta*, 88(8), 2370-2374. Ref: C.A. 143:418962 (2005).
191. Xu, G., Peng, L. Y., Zhao, Y., Li, X. L., Tu, L., Zhao, Q. S. ve diğerleri. (2005). Two new icetexane diterpenoids from *Salvia przewalskii*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 53(12), 1575-1576. Ref: C.A. 144:229318 (2006).
192. Yahara, S., Satoshiro, M., Nishioka, I., Nagasawa, T. ve Oura, H. (1985). Isolation and characterization of phenolic compounds from *Coptidis Rhizoma*. *Chemical Pharmaceutical Buletin*, 33(2), 527-531.
193. Yang, H., Ip, S. P., Sun, H. D. ve Che C. T. (2003). Constituents of *Salvia trijuga*. *Pharmaceutical Biology*, 41(5), 375–378.
194. Zeng, G., Xiao, H., Liu, J. ve Liang, X. (2006). Identification of phenolic constituents in *Radix Salvia miltiorrhizae* by liquid chromatography /electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications In Mass Spectrometry*, 20, 499–506.
195. Zhang, H. J. ve Li, L. N. (1994). Salvianolic Acid I: A New Depside from *Salvia cavaleriei*. *Planta Medica*, 60, 70-71.

196. Zhao, L. M., He, W. Y., Liang, X. T. ve Li, L. N. (1996) Salviaflaside and salviaflaside methyl ester two new depsidic glycosides from *Salvia flava*. *Chinese Chemical Letters* 7(5), 449-452. Ref: C. A. 125:81809(1996).
197. Zhao, L. M., Liang, X. T., Li, L. N. (1996). Prionitisides A and B, two phenolic glycosides from *Salvia prionitis*. *Phytochemistry*, 42(3), 899-901.
198. Zhou, L., Zuo, Z. ve Chow, M. S. S. (2005). Danshen: An Overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 1345-1359.

### **ÖZGEÇMİŞ**

17 Eylül 1982 tarihinde Antalya' da doğdum. İlk öğrenimimi Alanya Barbaros İlköğretim Okulu'nda; orta öğrenimimi Alanya Ayşe Melahat Erkin Anadolu Lisesi ve Ufuk Koleji' nde tamamladım. 2000 yılında H. Ü. Eczacılık Fakültesi'ne girdim. 2004 yılında bu fakülteden mezun oldum. Aynı yıl Farmakognozi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.