

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

KİYİLARIMIZDAN TOPLANAN BAZI LAURENCİA OBTUSA
ÖRNEKLERİ İLE BİR LAURENCİA PANİCULATA ÖRNEĞİNİN
KİMYASAL YÖNDEN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Uzm.Ecz.ZEYNEP AYDOĞMUŞ

Danışman
Prof.Dr.SEDAT İMRE

44852

İSTANBUL - 1995

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
1. GENEL BÖLÜM	3
2. MATERYAL VE YÖNTEM	14
2.1. İncelenen Yosun Materyali, Ekstraksiyon ve Ön Ayırma	14
2.2. Kromatografik Yöntemler	15
2.2.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)	15
2.2.1.1. Preparatif ayırma	15
2.2.1.2. Kullanılan çözücü sistemleri	16
2.2.1.3. Kullanılan püskürtme belirteçleri	16
2.2.2. Sütun kromatografisi	16
2.3. Asetilleme	17
2.4. Kullanılan Cihaz ve Koşullar	17
2.4.1. Erime derecesi tayini	17
2.4.2. IR spektroskopisi	18
2.4.3. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektroskopisi	18
2.4.4. Kütle spektroskopisi	18
2.4.5. X-ışınları analizi	18
2.4.6. Optik çevirme	18
2.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler	18

3. BULGULAR	20
3.1. İzmir-Çeşmealtı Yöresinden Toplanan <i>Laurencia paniculata</i> (L.p.) Örneğinin İncelenmesi	20
3.1.1. Lp-2 maddesinin yapısının aydınlatılması	21
3.1.2. Lp-1 maddesinin yapısının aydınlatılması	33
3.2. Bodrum-Güvercinlik Koyundan Toplanan <i>Laurencia obtusa</i> (L.o.III) Örneğinin İncelenmesi	38
3.2.1. BL-1 maddesinin yapısının aydınlatılması	38
3.3. Aydın-Didim'den Toplanan <i>Laurencia obtusa</i> (L.o.II) Örneğinin İncelenmesi	49
3.3.1. DL-48 maddesinin yapısının aydınlatılması	49
3.4. Çanakkale-Assos Yöresinden Toplanan <i>Laurencia obtusa</i> (L.o.I) Örneğinin İncelenmesi	56
3.4.1. AL-6 maddesinin yapısının aydınlatılması	56
3.5. Bodrum-Güvercinlik Koyundan Toplanan <i>Laurencia obtusa</i> (L.o.IV) Örneğinin İncelenmesi	65
3.5.1. GL-1 maddesinin yapısının aydınlatılması	65
SONUÇ VE TARTIŞMA	71
ÖZET	75
SUMMARY	77
YARARLANILAN KAYNAKLAR	80



*Bu tezin hazırlanmasına olanak sağlayan,
çalışmalarımı büyük bir ilgi ve sabırla yöneten
Sayın hocam, Prof.Dr. Sedat İmre'ye teşekkür
ve saygılarımı sunarım.*

GİRİŞ

Dünya yüzeyinin yaklaşık %70'ini denizler kaplamaktadır. Bu bakımdan, burada yaşayan organizmalar da biyolojik etkili yeni maddeler elde edilmesi yönünden, karada yaşayanlar kadar önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Ancak deniz organizmalarından bugüne kadar elde edilen yararlı biyolojik etkili maddelerin sayısı, kara organizmalarından ve özellikle bitkilerden elde edilenlerin yanında çok sınırlı kalmıştır. Bunun nedenleri sırasıyla,

1. Birkaç istisna dışında asırlar boyu deniz organizmalarıyla ilgili bir halk hekimliğinin (folklorik tıp) oluşmamış olması,
2. Materyal toplama ve bunların muhafazasının kara organizmalarına nazaran çok zor olması,
3. Dünyadaki pek çok yörenin deniz flora ve faunasının karaya nazaran daha az bilinmesidir.

Deniz organizmalarının sekonder metabolitlerinin kimyasal yönden incelenmesi çalışmaları esas itibariyle 1960'lı yıllarda başlamış, 70'li, 80'li yıllarda artan ölçüde devam etmiş ve halen de yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bugüne kadar ilginç yapılarda ve bazıları biyolojik etki gösteren pek çok yeni metabolit izole edilmiştir[1-5]. Ülkemizin üç yanının denizle çevrili olması, birimimizde uzun senelerden beri yapılmakta olan doğal maddelerin analitiği çalışmalarını, deniz kaynaklı doğal maddelere de yöneltmemize neden olmuş ve bu çerçeveden, geniş kapsamlı "kıyılarımızdan

toplanan bazı yosun ve omurgasızların kimyasal yönden incelenmesi” çalışması başlatılmıştır. İncelenen pek çok materyal içerisinde en olumlu sonuçlar kırmızı alglerden, *Laurencia* türlerinden elde edilmiş ve bir dizi ilginç yapıda halojenli yeni metabolit izole edilip yapıları aydınlatılmıştır[6-13].

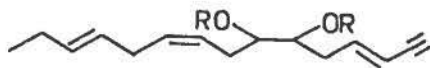
Yukarıda belirtilen araştırma programının bir parçası olan bu çalışmada, kıyılarımızın değişik yerlerinden toplanan bazı *Laurencia obtusa* varyeteleri ile, İzmir civarında toplanan bir *Laurencia paniculata* varyetesinin içerdiği sekonder metabolitlerin izolasyonuna ve bu maddelerin yapılarının aydınlatılmasına çalışılmıştır.



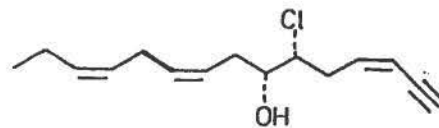
1. GENEL BÖLÜM

Kırmızı deniz yosunlarının *Rhodomelaceae* familyasından *Laurencia* türünün içerdiği ilginç sekonder metabolitler araştırmacıların büyük ilgisini çekmiş ve çekmektedir. Özellikle aynı türün değişik yerlerden ve farklı mevsimlerde toplanan örneklerinden farklı metabolitlerin elde edilmesi bu ilgiyi artırmaktadır. *Laurencia* türlerinden elde edilen yüzlerce sekonder metabolitin büyük bir bölümünü, halojenli ve halojensiz mono-, seski, di- ve triterpenler oluşturmaktadır. Diğer önemli bir bölüm ise, nadiren düz zincirli olup, değişik büyüklükte ve sayıda eter halkası ile yan zincirde terminal asetilen veya allen gruplarını içeren ve genellikle halojen taşıyan terpenik olmayan C_{15} bileşikleridir. Bu çalışmada izole edilen yeni maddeler bu sınıftan olduğu için, aşağıda sadece bugüne kadar çeşitli *Laurencia* türlerinden elde edilen terpenik olmayan, asetilenik ve allenik C_{15} bileşiklerinin benzer yapıda olanlarını bir arada vererek derlemeye çalıştık:

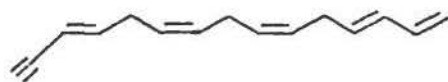
Laurencia genusundan bugüne kadar elde edilen
terpenik olmayan C_{15} bileşikleri



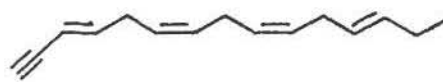
- 1a R=H Cis-laurediol (47)
1b R=H Trans-laurediol
2a R=Ac Cis-laurediol
2b R=Ac Trans-laurediol



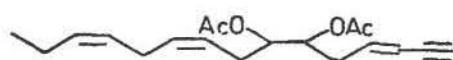
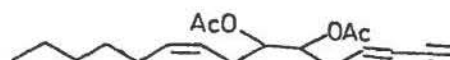
- 3 Prerogioloxepane (27)



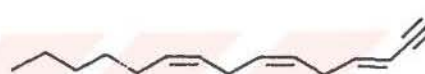
4 (31)



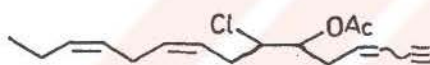
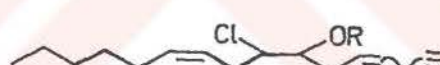
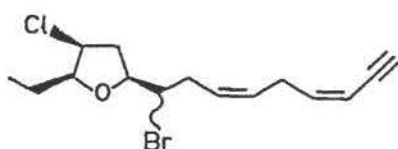
5 (31)

6a (3Z,12Z)-laurediol (32)
6b (3E,12Z)-laurediol7a(3Z)-12,13-dihydrolaurediol (32.)
7b(3E)-12,13-dihydrolaurediol

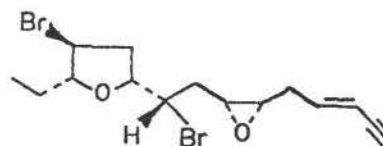
8 Trans- laurencenyne (26,30)



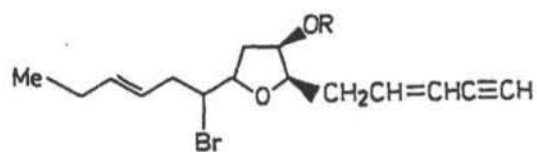
9 Trans-neolaurencenyne (26, 31)

10a 3Z-isomer (29)
10b 3E-isomer11a R=H Z-isomer (29)
11b R=H E-isomer
11c R=Ac E-isomer

12 Hurgadenyne (20)



13 Laureepoxide (34)

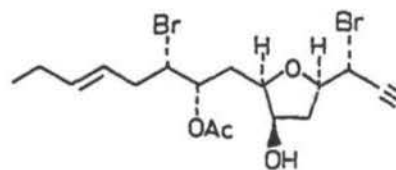


14a R=Ac Trans-kumausyne (35)

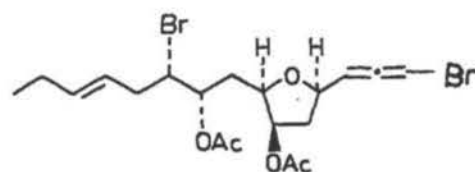
14b R=Ac Cis-kumausyne

14c R=H Trans-deacetylkumausyne

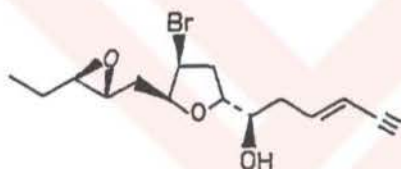
14d R=H Cis-deacetylkumausyne



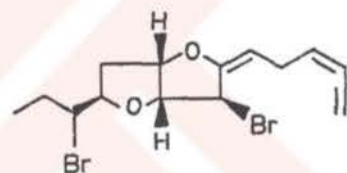
15 Graciosin (21)



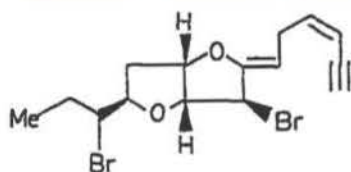
16 Graciosallene (21)



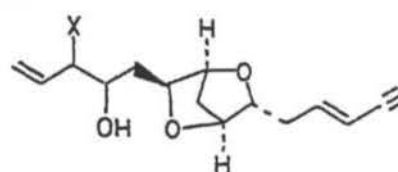
17 Laureoxalane (36)



18 Laurenyne-A (37)

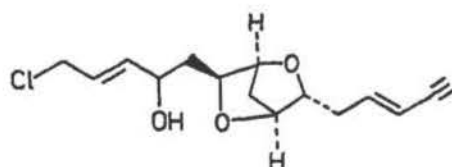


19 Laurenyne-B (37)

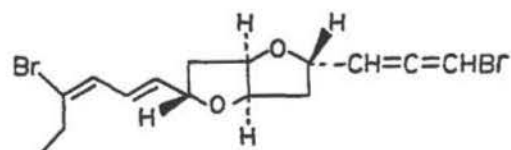


20a X=Cl

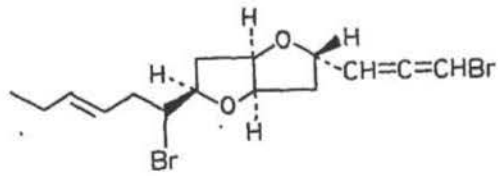
20b X=OH



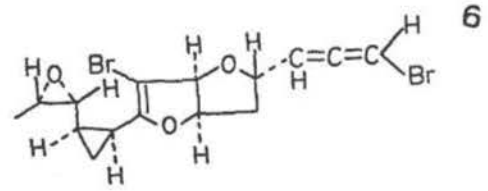
21 (31)



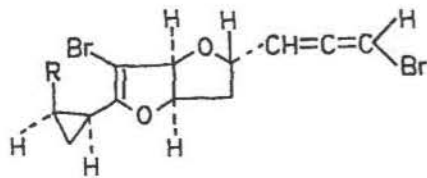
22 (17)



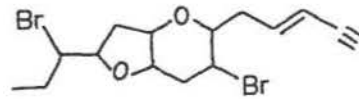
23 Kumausallene (17)



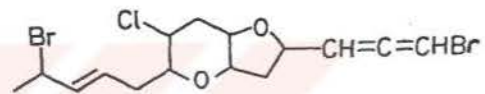
24 Okamurallene (40)



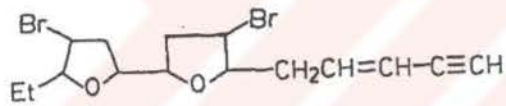
25a R = -CH(Cl)-CH(OH)Me (40)
25b R = -CH=CH-Me



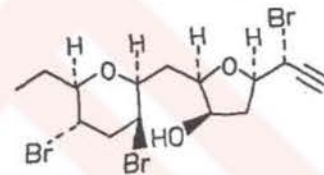
26 Laurobtusin (11)



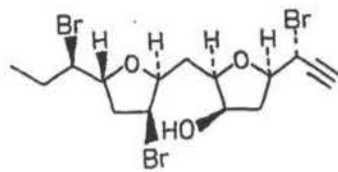
27 Obtusallene II (11)*



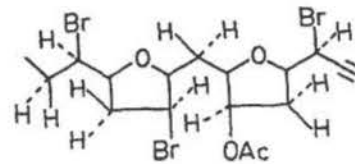
28 (42)



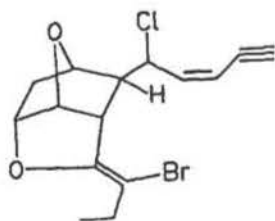
29 (21)



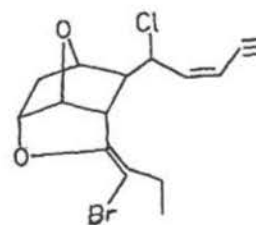
30 (21)



31 (43)

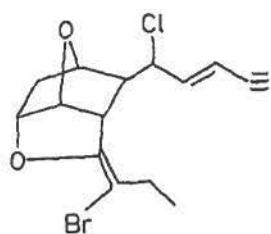


32 Cis-maneonene A (44)

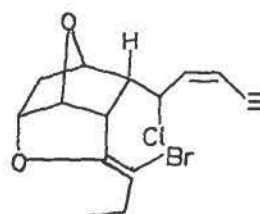


33 Cis-maneonene B (44)

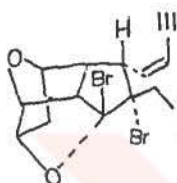
*Daha sonra bu bileşiğin kesin yapısının Lit. 12'de bildirildiği şekilde olduğu anlaşılmıştır.



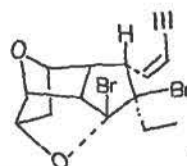
34 Trans-maneonene B (44)



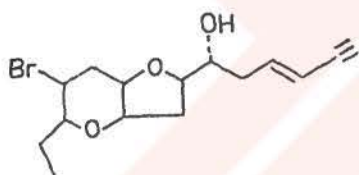
35 Cis-maneonene C (45)



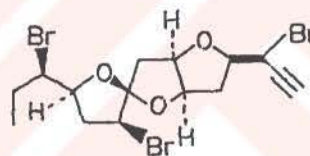
36 Isomaneonene A (45)



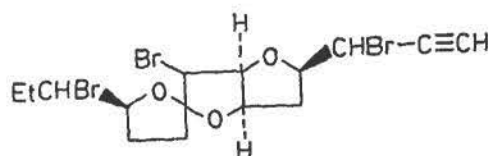
37 Isomaneonene B (45)



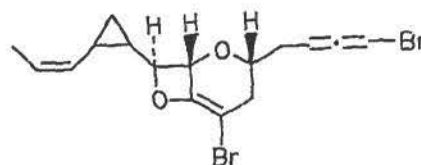
38 Laurefucin (47,51)



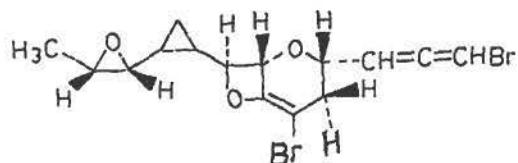
39 Obtusin (48)



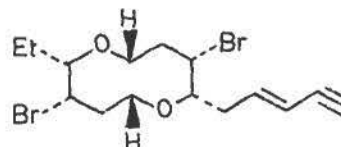
40 Neoobtusin (49)



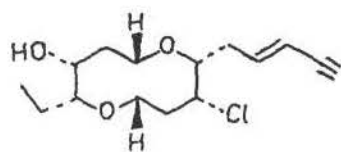
41 (21)



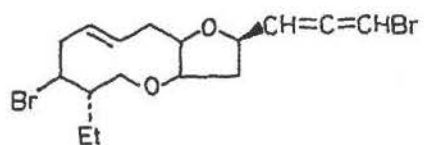
42 (18)



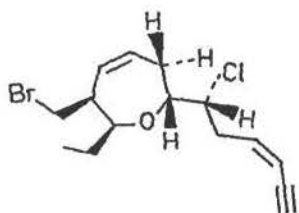
43 Elatenyne (82)



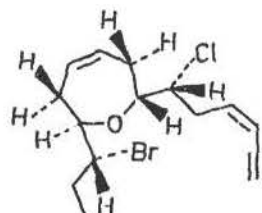
44 (31)



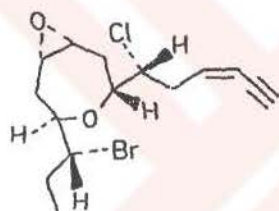
45 Isolaurallene (46)



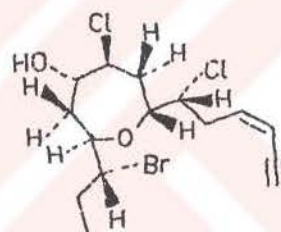
46 Rogiolenyne D (52)



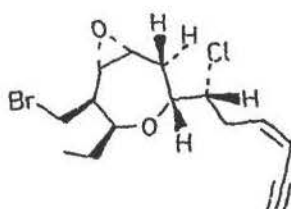
47 Rogioloxepane A (27)



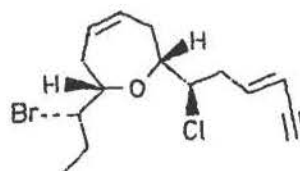
48 Rogioloxepane B (27)



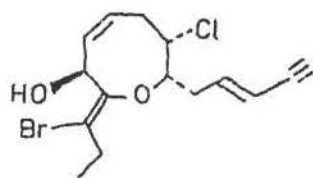
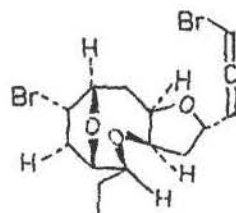
49 Rogioloxepane C (27)



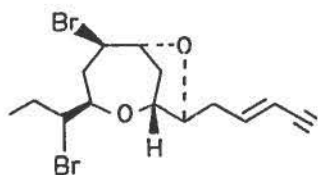
50 Rogiolenyne A (53)



51 Isolaurepinnacin (54)

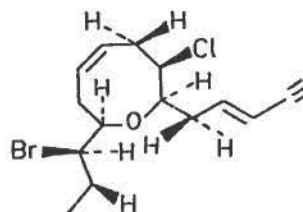
52a Trans-chondriol (59)
52b Cis-chondriol

53 (56)



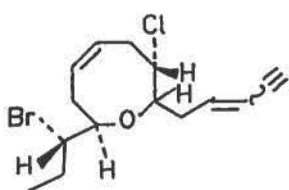
54a 3E-isoprelaurefucin (67)

54b 3Z-isoprelaurefucin



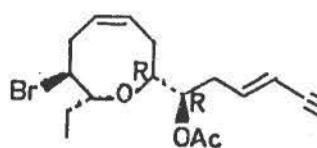
55a Cis-pinnatifidenyne (62)

55b Trans-pinnatifidenyne

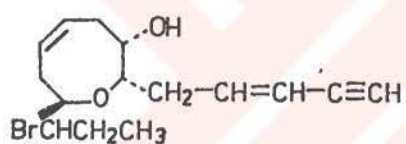


56a E-dihydrorhodophytin (22)

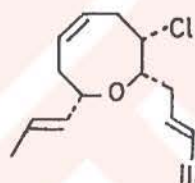
56b Z-dihydrorhodophytin



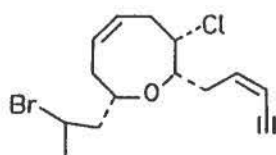
57 Laurencin (36)



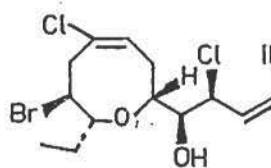
58 Prelaureatin (58)



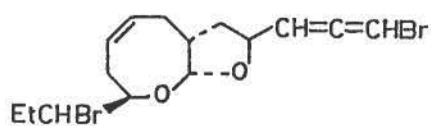
59 Laurenyne (7)



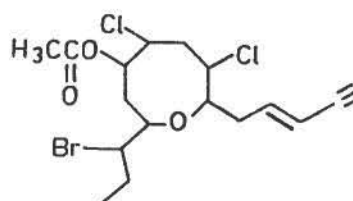
60 Cis-isodihydrorhodophytin (7)



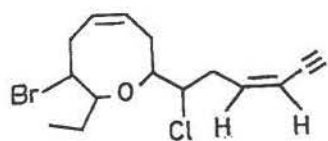
61 Bermudenynol (60)



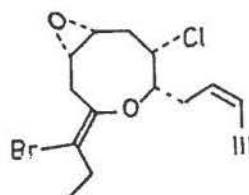
62 Epilaurallene (61)



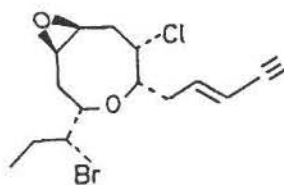
63 laurencienyne (23)



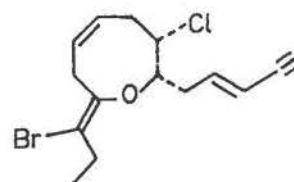
64 Intricenyne (64)



65 Epoxyrhodophytin (59)

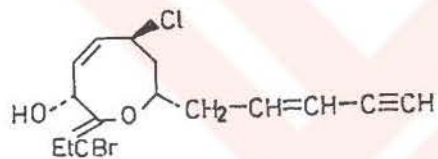


66 (11)

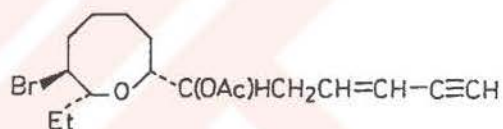


67a Cis-rhodophytin (59)

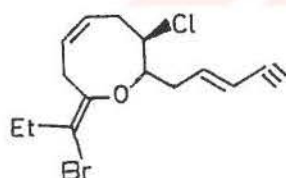
67b Trans-rhodophytin



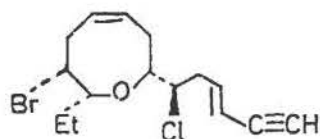
68 Chondriol (65)



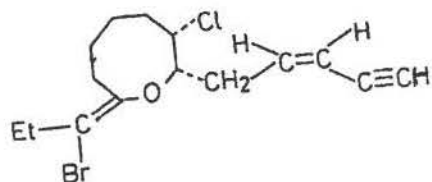
69 Laurencin (66)



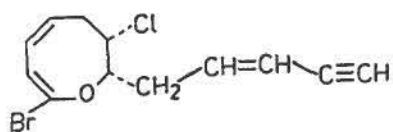
70 Venustin B (25)



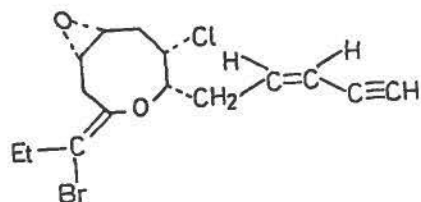
71 Laurepinnacin (54)



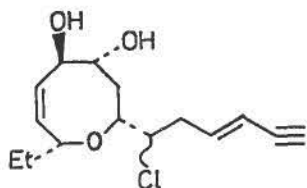
72 3Z-venustin (68)



73 3Z-venustinene (68)

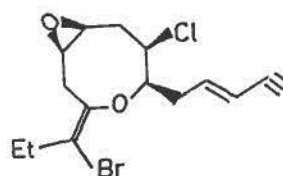


74 3Z-epoxyvenustin (68)

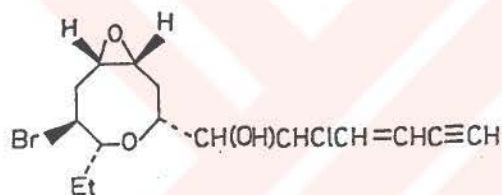


75a Trans-lauthisan (69)

75b Cis-lauthisan



76 Venustin A (25)

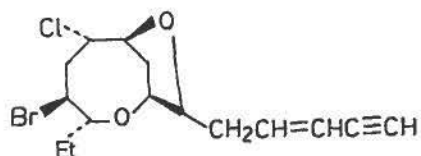


77 Poiteol (70)

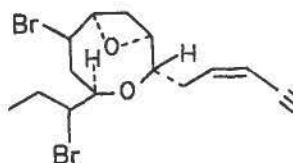


78a Trans-chondrin (59)

78b Cis-chondrin

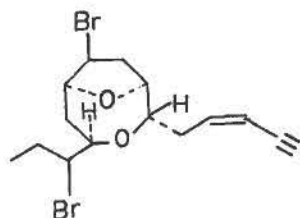


79 Chlorofucin (70)



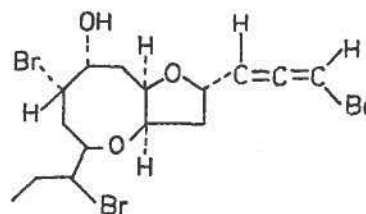
80a Trans-laureatin (71)

80b Cis-laureatin

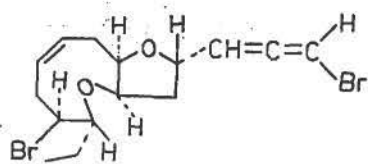


81a Trans-isolaureatin (71)

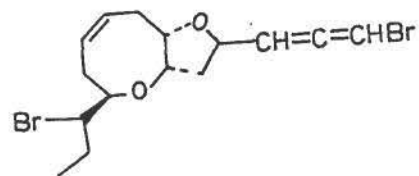
81b Cis-isolaureatin



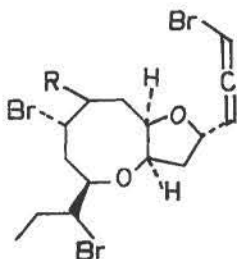
82 (40)



83 Neolaurallene (40)

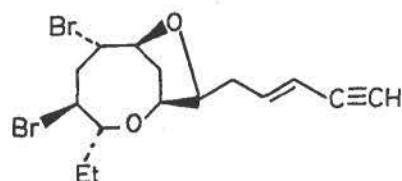


84 Laurallene (16)

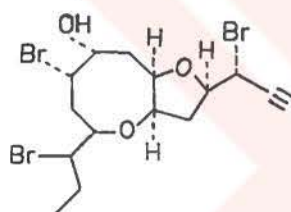


85a R=Cl (56)

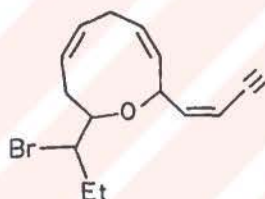
85b R=OAc



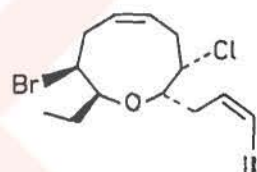
86 (73)



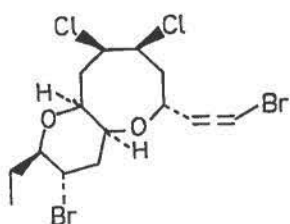
87 (21)



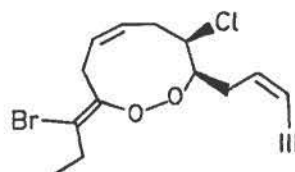
88 (73)



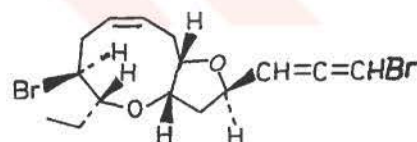
89 Obtusenyne (6)



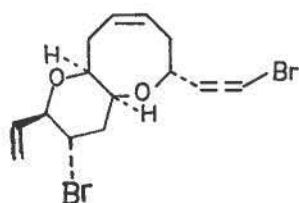
90 Microcladallenes C (75)



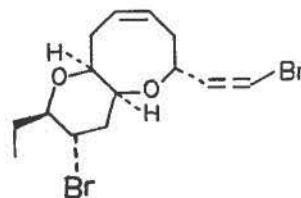
91 Rhodophytin (65)



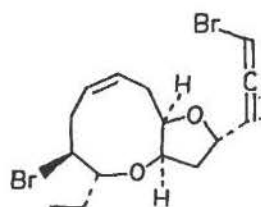
92 isolaurallene (76,46)



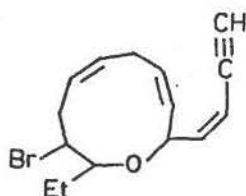
93 Microcladallenes B (75)



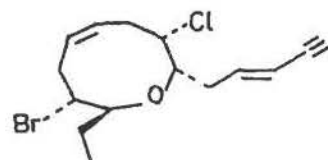
94 Microcladallenes A (75)



95 (56)

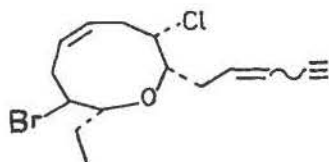


96 (73)

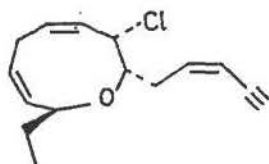


97 12-Epiobtusenyne (29)

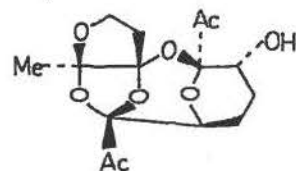
13



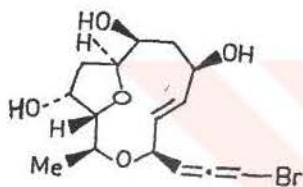
98a Z-isomer (29)
98b E-isomer



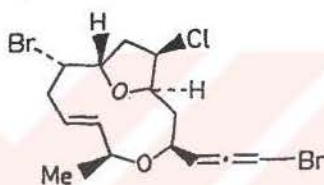
99 Brasilenyne (29)



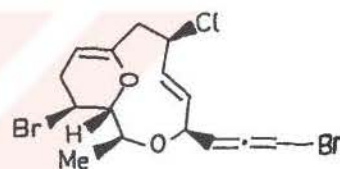
100 (77)



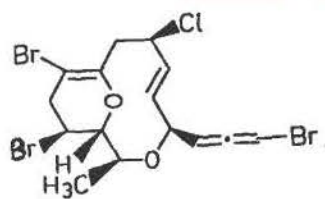
101 (12)



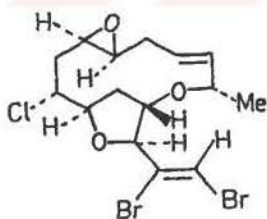
102 (12)



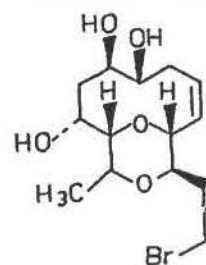
103 (9)



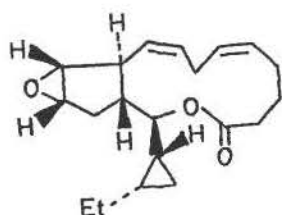
104 (13)



105 (79)



106 Kaşallene (80)



107 Hybridalactone (81)

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2. 1. İncelenen Yosun Materyali, Ekstraksiyon ve Ön Ayırma

Bu çalışmada kıyılarımızın değişik yerlerinden toplanan Kırmızı alglerden *Laurencia*'lar incelenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: İncelenen Laurencia Türleri, Toplandığı Yer ve Tarihleri

Alg türü	Toplandığı yer	Toplandığı tarih
<i>Laurencia paniculata</i> (L.p.)	İzmir-Çeşmealtı	Nisan 1989
<i>L.obtusa</i> (L.o.I)	Çanakkale-Assos	Ağustos 1989
<i>L.obtusa</i> (L.o.II)	Aydın-Didim	Mayıs 1991
<i>L.obtusa</i> (L.o.III)	Muğla-Bodrum	Nisan 1992
<i>L.obtusa</i> (L.o.IV)	Muğla-Bodrum	Mayıs 1993

Yaklaşık 0-1 metre derinlikten toplanan yosunlar önce toplama mahallinde açık havada, gölgede kurutuldu. Sonra, laboratuvarında, içerisindeki yabancı yosunlar ayıklandı, kalan rutubet 40°C de etüvde uzaklaştırıldı ve mikserde öğütülerek ekstraksiyona hazır hale getirildi. Ekstraksiyon oda sıcaklığında maserasyon yöntemi veya Soxhlet aletiyle gerçekleştirildi. Her iki yöntemde de ekstraksiyonun tamamlandığı İTK kontrolünde hiç bir leke meydana gelmesiyle saptandı. Ekstraksiyon çözücüleri vakumda, düşük sıcaklıkta distillenerek değişik kıvamlarda ham ekstraktlar elde edildi.

Desikatörde kurutulan ekstreler önce silikajel sütunda ön ayırmaya tabi tutuldu. Bu ayırmalarda her bir ekstre için elüsyon çözücü sistemleri ön İTK tetkikler ile belirlendi. Fraksiyonların incelenmesi silikajel İTK ile yapıldı ve izolasyon çalışmaları özellikle yeni olabilecek bir maddeyi fazla miktarda içeren fraksiyonlar üzerinde yoğunlaştırıldı.

2.2. Kromatografik Yöntemler

2.2.1. İnce tabaka kromatografisi(İTK)

Analitik ince tabaka çalışmalarında hem hazır, hem de kendi hazırladığımız, preparatif İTK da ise, sadece kendi hazırladığımız plaklar kullanıldı. Hazır plakların (a,b) ve plak hazırlamada kullanılan adsorbanların (c,d) özellikleri aşağıda verilmiştir:

- a. DC-Alufolien Kieselgel-60 HF₂₅₄(20x20 cm, Merck)
- b. DC-Fertigplatten Kieselgel-60 HF₂₅₄(20x20 cm, Merck)
- c. Kieselgel-60 HF₂₅₄(Merck)
- d. Kieselgel-60 HF₂₅₄₋₃₆₆(Merck)

2.2.1.1. Preparatif ayırma

Preparatif İTK çalışmalarında plağa uygulanan madde çözeltisinin konsantrasyonu, optimum ayırma gerçekleşecek şekilde ampirik olarak ayarlandı. Ayırmalarda çözücü olarak analitik İTK da en iyi sonuç alınan sistemler kullanıldı ve developpe edilen plaklar UV ışığı altında incelenerek görünen bandlar işaretlendi, görünmeyen bandlar için ise, plakta boyuna çok ince bir şerit ayrılıp, bu kısım belirteçle görünür hale getirildi ve buradan bandların yerleri saptandı.

2.2.1.2. Kullanılan çözücü sistemleri

Sistem No.	Çözücü Sistem
I	Benzen
II	Petrol eteri-Eter (3:1)
III	Petrol eteri-Eter (5:1)
IV	Petrol eteri-Eter (10:1)
V	Heksan-Etilasetat (5:1)

2.2.1.3. Kullanılan püskürtme belirteçleri

1. Sülfürik asit-Metanol: Konsantre sülfürik asidin metanoldeki %20'lik çözeltisi. Belirteç püskürtülmüş plaklar 110°C de 5 dakika ısıtıldıktan sonra incelendi.

2. Antimon triklorür: Antimontriklorür'ün Kloroformdaki doymuş çözeltisi. Belirteç püskürtülmüş plaklar 100°C de 10 dakika ısıtıldıktan sonra incelendi.

3. Diklorofluoressein: 2',7'-Diklorofluoressein'in etanoldeki %02'lik çözeltisi. Belirteç püskürtülmüş plaklar UV ışık(365 nm) altında incelendi.

Belirteç püskürtülmüş plakların ısıtılmasında, zamandan kazanmak amacıyla, bazen etüv yerine 320-520°C arasında sıcak hava verebilen özel ısıtma cihazı (Bosch) kullanıldı.

2.2.2. Sütun kromatografisi

Sütun kromatografisinde aşağıdaki adsorbanlar kullanıldı:

- Kieselgel 60, Korngrösse 0.2-0.5 mm, 35-70 mesh., ASTM(Merck),
- Kieselgel 60 Korngrösse 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh., ASTM(Merck).

Sütun kromatografisinde, değişik çap ve uzunluktaki ucu musluklu cam sütunlardan yararlanıldı. Sütunun içerisine doldurulacak

adsorbanın miktarı, ayrılacak madde karışımlarının miktarına göre belirlendi.

Ayrılacak karışımların sütuna uygulanması şu şekilde gerçekleştirildi: Karışım az miktarda ise veya elüsyon çözücüsünde çok kolay çözünüyorsa, az miktarda elüsyon çözeltisinde çözüp, bir pastör pipeti yardımıyla dikkatlice sütuna, yüzeyi bozulmayacak şekilde aktarıldı. Diğer durumlarda ise, karışım en kolay çözündüğü bir çözücüde çözüldü, uygun miktarda adsorban ile karıştırıldı ve çözücüsü iyice uçurulduktan sonra ekstreyi içeren adsorban sütuna aktarıldı. Kullanılan çözücü ile artık sütundan herhangi bir madde elüe olmaması durumunda (İTK ile kontrol) artan polaritedeki bir sonraki çözücü veya çözücü karışımlarına geçilerek elüsyona devam edildi. Elüsyon hızı yaklaşık dakikada 25 damla olacak şekilde ayarlanarak belli hacimlerde fraksiyonlar toplandı. İTK kontrollerinde aynı maddeleri içerdiği saptanan fraksiyonlar birleştirildi ve vakumda düşük ısıda distillendi. Metabolitlerin bozulmaması için çözücüsü uçurulan fraksiyonlar ağzı kapalı kaplarda buzdolabında saklandı.

2.3. Asetilleme

10-30 mg madde bir balonda 10 ml asetik anhidrid ve 2-3 damla piridin ile oda sıcaklığında 24 saat bekletilerek asetillendi. Daha sonra karışım üzerine 3 ml distile su ilave edildi ve vakumda kuruluğa kadar distillendi. Elde edilen artığın saf olup olmadığı İTK da kontrol edildi. Kirlilik taşıdığı durumlarda, uygun çözücüler kullanılarak silikajel sütunda temizlendi. Saf halde elde edilen asetil türevi uygun bir çözücüde billurlandırıldı.

2.4. Kullanılan Cihaz ve Koşullar

2.4.1. Erime derecesi tayini

Reichert firmasının "Kofler" tipi mikroskoplu erime derecesi tayini cihazı kullanıldı. Erime dereceleri düzeltilmedi.

2.4.2. IR spektroskopisi

“Perkin Elmer 577” ve “Perkin Elmer 1600 series FTIR” cihazları kullanıldı. Spektrumlar, katı örneklerde KBr deki tabletleri şeklinde, yağimsı sıvı olanlarda ise, iki NaCl plağı arasına sürülerek alındı.

2.4.3. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektroskopisi

^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları “Bruker 200, 360, MHz ile Jeol 400 MHz” cihazları ile alındı. Çözücü olarak dötörokloroform(CDCl_3) iç standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanıldı.*

2.4.4. Kütle spektroskopisi

Electron impact ionization(EI) ve Chemical ionization (CI) spektrumları “Kratos MS-50” cihazında alındı. CI'deki reaksiyonlarda amonyaktan yararlanıldı.*

2.4.5. X-ışınları analizi

Nicolet R3m difraktometresinde gerçekleştirildi.*

2.4.6. Optik çevirme

İzole edilen maddelerden optikçe aktif olanların $[\alpha]_D$ değerleri, 25°C de Warning-automatic Polarimeter cihazı ile ölçüldü.

2.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Petrol eteri(50-75⁰)(Merck)

Dietil eter(Merck, Ferak-Berlin)

Metanol(Merck)

Kloroform(Merck)

Benzen(Merck)

* Bruker 200 ile alınan spektrumlar için Tübitak Marmara Araştırma Merkezine; Bruker 360 ve Kratos MS-50 ile alınan spektrumlar için Prof.Dr.H.Wagner'e ve X-ray difraksiyon analizi için Doç. Dr. H. Lotter'e (Institut für Pharmazeutische Biologie, Univ.München); Jeol 400 cihazı ile alınan spektrumlar için de Prof.Dr.K.Thom'a ve Dr.Lerche'ye (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Univ. München) teşekkür ederiz.

Etilasetat(Merck,Ferak-Berlin)

n- Heksan(Merck)

Asetik anhidrid(Merck)

Piridin(Merck)

Potasyum bromür(Merck)

Antimon triklorür(Merck)

Sülfürik asit(Merck)

Dimetil sülfoksit(BDH)

Potasyumhidroksit (Merck)



3. BULGULAR

İncelenen yosun örneklerinden yalnız *Laurencia paniculata*(*L.p.*) Soxhlet'de eter ile diğerleri ise, oda sıcaklığında maserasyon yoluyla kloroform-metanol(2:1) karışımı ile ekstre edildi. Elde edilen ekstrelerin tümü önce yaklaşık 3x50 cm boyutundaki silikajel sütunda bir ön ayırmaya tabi tutuldu. Elüsyon çözeltisi olarak (*L.o.IV*) ve (*L.o.I*) örnekleri dışındaki *Laurencia* örneklerinde önce saf petrol eteri ve daha sonra artan oranlarda eter içeren petrol eteri kullanıldı. (*L.o.IV*) örneğinde önce hekzan ve daha sonra artan oranlarda etil asetat içeren hekzandan yararlanıldı. (*L.o.I*) örneğinde ise aşağıdaki elüsyon sırası takip edildi: Petrol eteri, petrol eteri-benzen, benzen, benzen-kloroform, kloroform, kloroform-metanol, metanol. Tüm ayırmalarda 50'şer ml'lik fraksiyonlar alındı. Alınan fraksiyonlar ince tabaka kromatografisi(Çöz.no:I,II,III,IV,V) ile kontrol edilip aynı maddeleri içerenler birleştirildi.

3.1. İzmir-Çeşmealı Yöresinden Toplanan *Laurencia paniculata*(*L.p.*) Örneğinin İncelenmesi

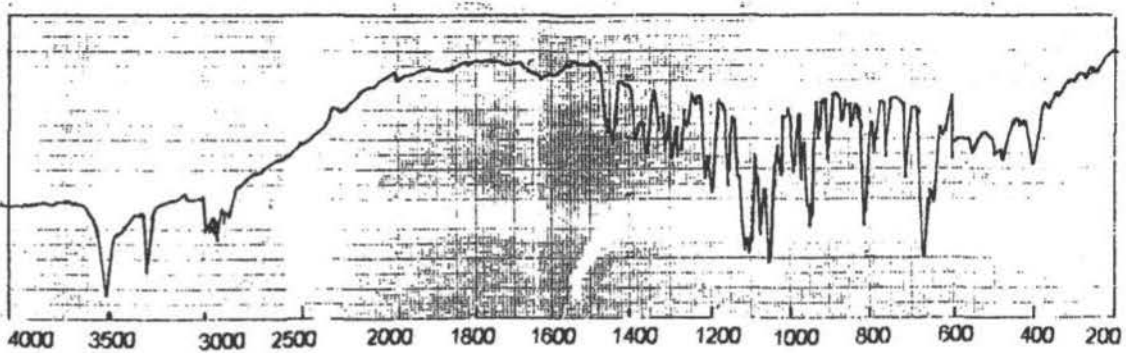
300 g kuru yosun materyalinden elde edilen 2.70 g ham ekstrenin silikajel sütundaki ön ayırmasından toplam 60 fraksiyon alındı. Yapılan İTK kontrolünde petrol eteri-eter(10:1) ile gelen 32-34 no.'lu fraksiyon grubu ile petrol eteri- eter(2:1) ile gelen 55-58 no.'lu fraksiyon grubunun UV ışık altında görünmeyen, H₂SO₄ belirteci ile gri-siyah renk veren ve elimizdeki test *Laurencia* metabolitlerinin hiç birine uymayan birer ana metabolit içerdiği görüldü.

Bunun üzerine bu iki fraksiyon artığı küçük boyutta silikajel sütunlarda ayrı ayrı kromatografiye(Çöz.no:1) edildi. 10'ar ml'lik fraksiyonlar alındı. Ancak buna rağmen maddelerin saf bir şekilde elde edilememesi üzerine bu işlemler birkaç kez tekrarlandı ve son olarak yapılan iki sütun kromatografisinin birinden elde edilen, maddenin birincisi hekzan-eterde billurlandırma yoluyla saf halde(6 mg) elde edildi ve buna Lp-1 simgesi verildi. Diğer son sütundan ise, maddenin ikincisi heksan-eterde billurlandırma yoluyla saf halde(104 mg) elde edildi ve buna da Lp-2 simgesi verildi.

3.1.1. Lp-2 maddesinin yapısının aydınlatılması

Renksiz billurlar; erime derecesi 142-143°C; optikçe aktif: $[\alpha]_D^{25} = +28.9^\circ$ (CHCl₃, c=0.792).

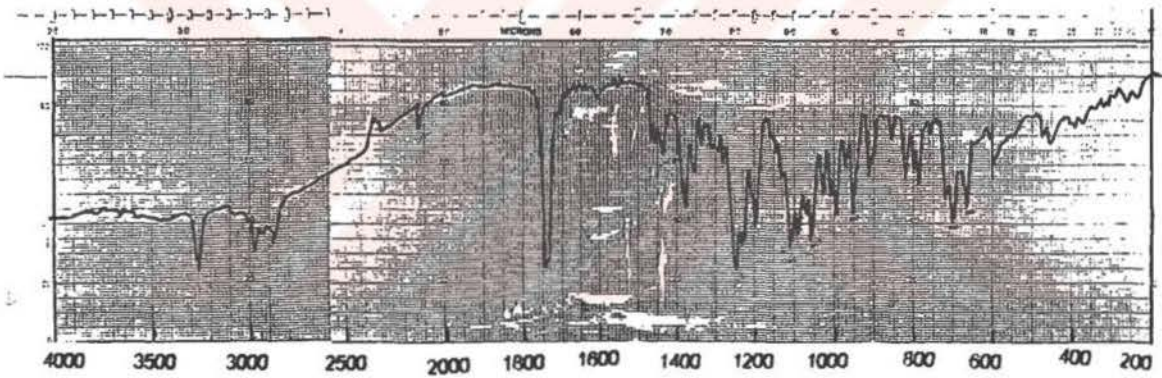
Maddenin IR spektrumunda(Şekil-1) 3500cm⁻¹ de hidroksil, 3290 ve 2120 cm⁻¹ de asetilenik absorpsiyon bandları görüldü. Karbonil bandı ise görülmedi. Kimyasal iyonizasyon mass spektrumunda (CIMS) (Şekil-2) moleküler iyon [M+1]⁺ şeklinde m/z 565, 567, 569, 571, 573 de görüldü. Piklerin intensite oranları Lp-2'nin dört brom atomu içerdiğini gösterdi. ¹³C-NMR (Şekil-3,Tablo-2) ve ¹³C DEPT (Şekil-4) spektrumları incelendiğinde, bileşiğin bir metil, üç metilen, dört bromometin, beş oksometin, bir asetilenik ve bir



Şekil-1: Lp-2'nin IR spektrumu

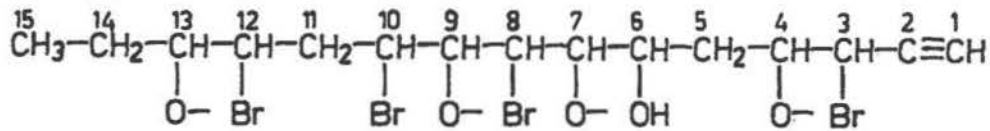
katerner olmak üzere 15 karbon atomundan oluştuğu görüldü. Lp-2'nin asetillenmesi sonucunda elde edilen bileşiğin IR spektrumu (Şekil-5) hidroksil absorpsiyonunu göstermedi. Lp-2 asetatinin $^1\text{H-NMR}$ (Şekil-6) ve Cl mass spektrumlarının incelenmesinden (m/z 607, 609, 611, 613, 615 $[\text{M}+1]^+$) (Şekil-7) bir monoasetat oluştuğu görüldü. Bu bulguların ışığında Lp-2, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Br}_4\text{O}_3$ kapalı formülüne ve dolayısıyla dört çifte bağ ekivalanına sahiptir. Dört çifte bağ ekivalanının ikisi terminal asetilen grubundan geldiğine göre maddenin iki eter halkası içermesi gerekmektedir.

Maddenin EI mass spektrumunda (Şekil-8) m/z 429, 431, 433, 435 deki $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_2\text{Br}-\text{H}_2\text{O}]^+$ fragmanına ait pikler bileşiğin bir bromo asetilenik yan zincir taşıdığını gösterdi.



Şekil-5: Lp-2 asetatin IR spektrumu

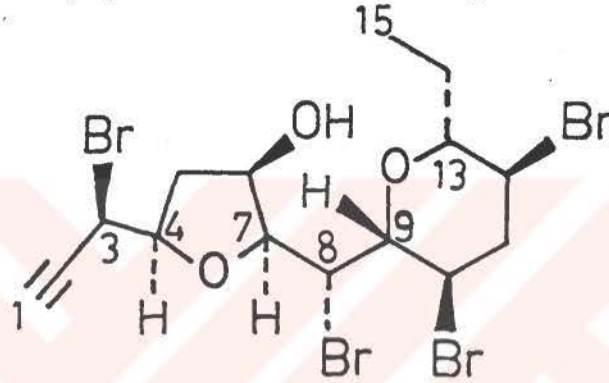
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunun (Şekil-9, Tablo-2) verileri ile yapılan kısmi spin decoupling denemesi sonuçlarının (Şekil-10) ve $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ COSY spektrumunun (Şekil-11) incelenmesinden Lp-2 maddesinin düz karbon zinciri yapısının Şekil-12'de görüldüğü gibi olduğu belirlendi.



Şekil-12 Lp-2'nin düz karbon zinciri yapısı

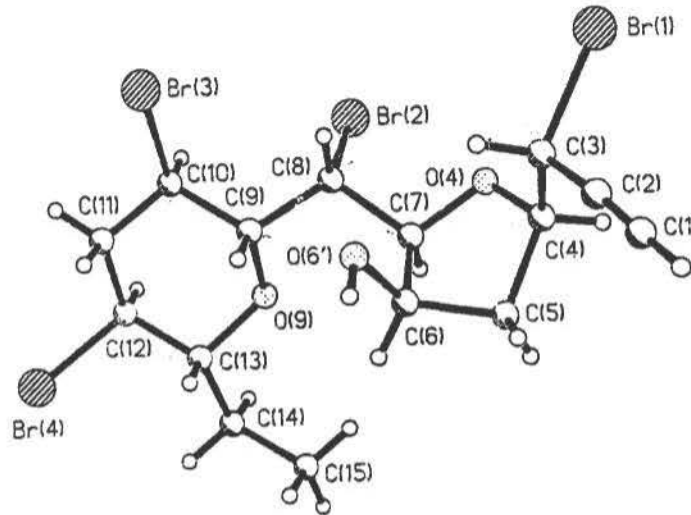
Eter bağlarının hangi karbon atomları arasında bulunduğunun tespitinde Lp-2'nin EİMS'den yararlanıldı. Spektrumda m/z 295, 297, 299 ve m/z 269, 271, 273 deki iki pik grubunun sırasıyla $[C_8H_9Br_2O_2]^+$ ve $[C_7H_{11}Br_2O]^+$ radikal iyonlarına uygunluk göstermesi, C_8-C_9 bağının koptuğunu ve eter bağlarının C_4-C_7 ve C_9-C_{13} arasında olduğunu gösterdi.

Bütün bu spektral bulgular bir arada değerlendirildiğinde bileşiğin planar yapısının Formül-1'deki gibi olması gerekmektedir.



Formül-1: Lp-2 maddesi

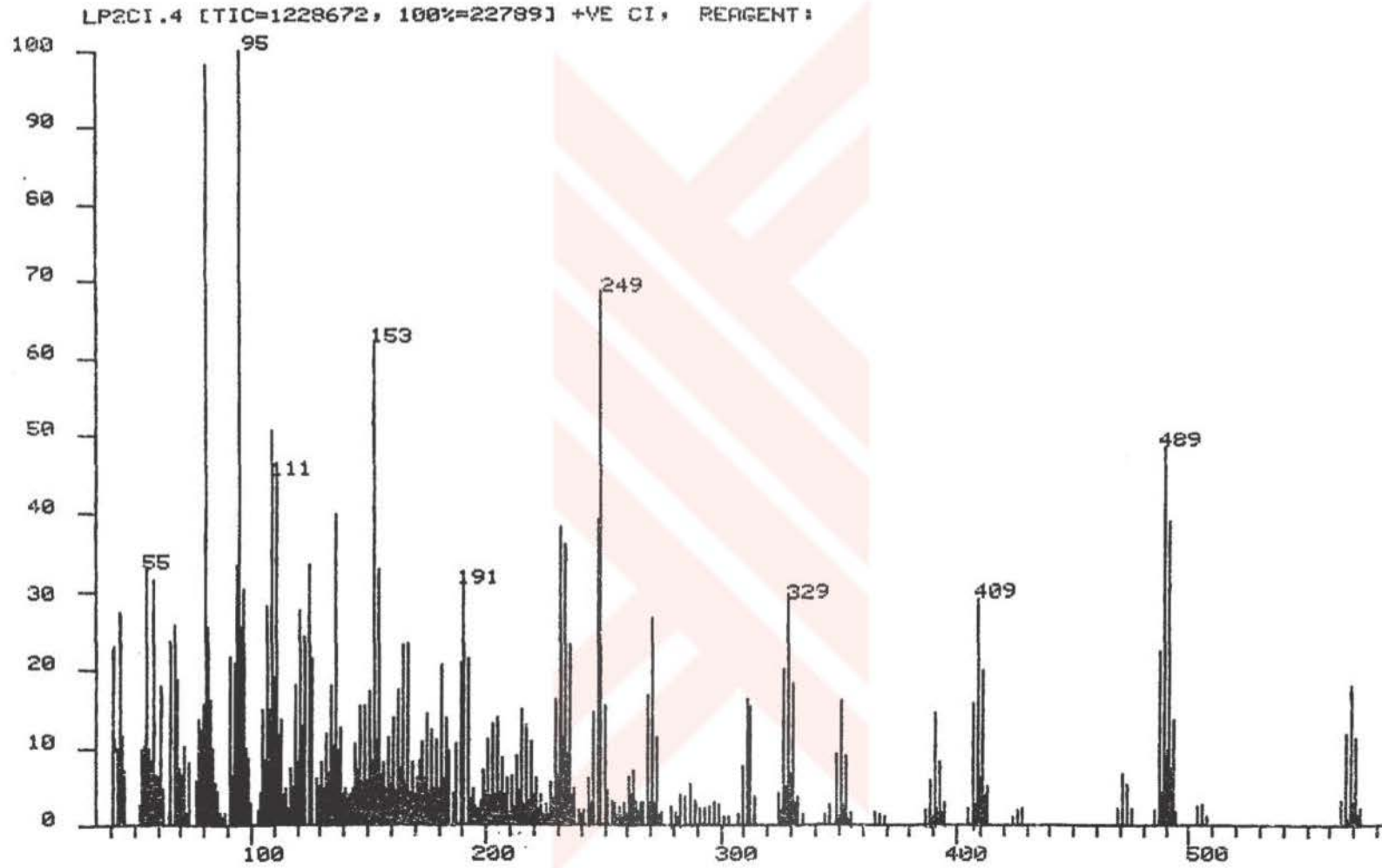
Bu yapının doğruluğu ve Lp-2'nin kesin yapısı X-ray difraksiyon yöntemi ile saptandı. Maddenin bilgisayar tarafından çizilen perspektif yapısı Şekil-13'de görülmektedir.



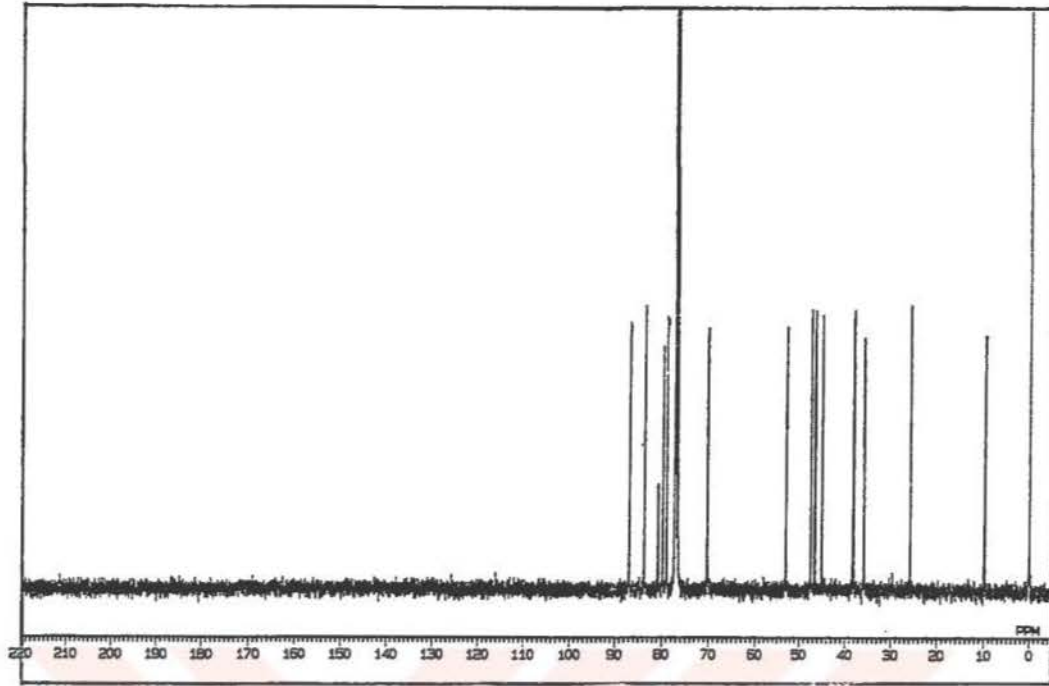
Şekil-13: Lp-2'nin X-ray analizi ile saptanan perspektif yapısı

Tablo-2 : Lp-2'nin ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) ve ^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3) Değerleri

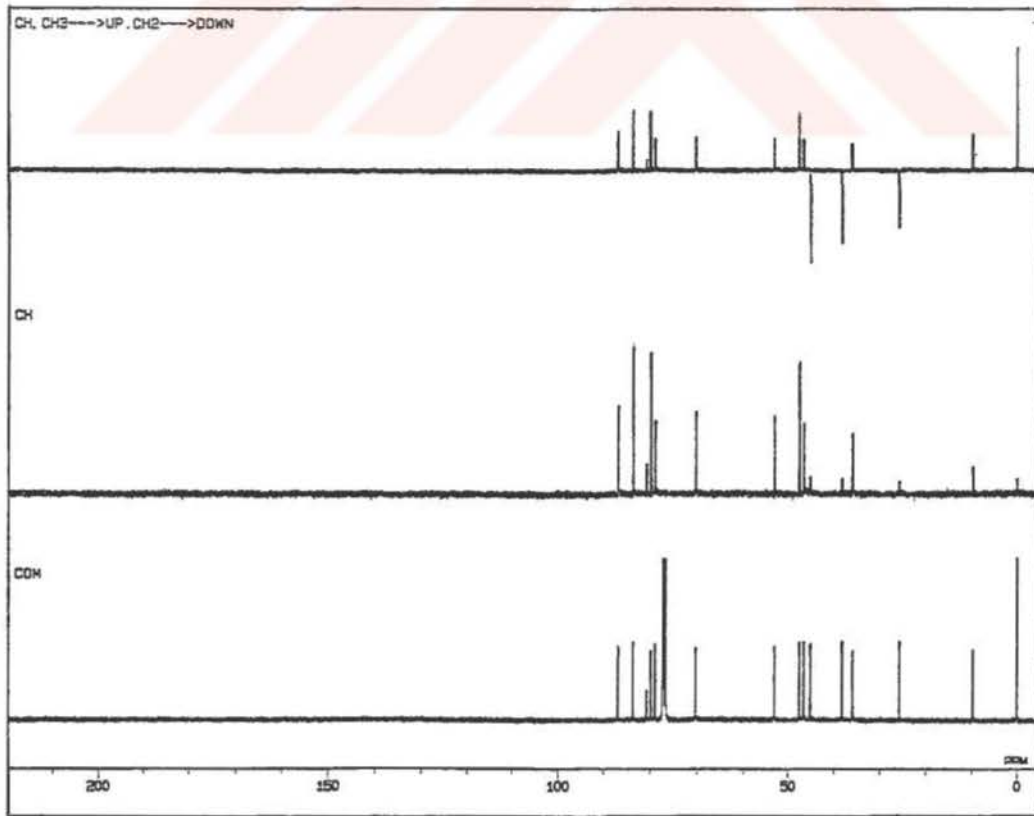
C Atomu	$^{13}\text{C}(\sigma)$	$^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)
1	77.19	2.78	d; 2.3
2	80.83		
3	35.86	4.75	dd; 2.3, 4.4
4	79.06	4.37	dt; 4.4, 9.4
5	38.18	2.59	ddd; 15.2, 9.4, 6.1
		2.30	dd; 4.4, 15.2
6	70.28	4.18	dd; 6.1, 2.5
7	87.00	4.08	dd; 2.5, 9.1
8	53.00	4.62	dd; 9.1, 1.8
9	79.88	3.82	dd; 1.8, 9.7
10	46.63	4.17	td; 9.7, 4.3
11	45.13	3.01	dt; 4.3, 12.9
		2.50	td; 9.7, 12.9, 12.5
12	47.57	3.75	ddd; 12.5, 4.3, 10.0
13	83.74	3.46	td; 10.0, 2.3
14	25.82	2.05	ddq; 7.4, 2.4, 14.9
		1.56	m
15	9.74	0.95	t; 7.4



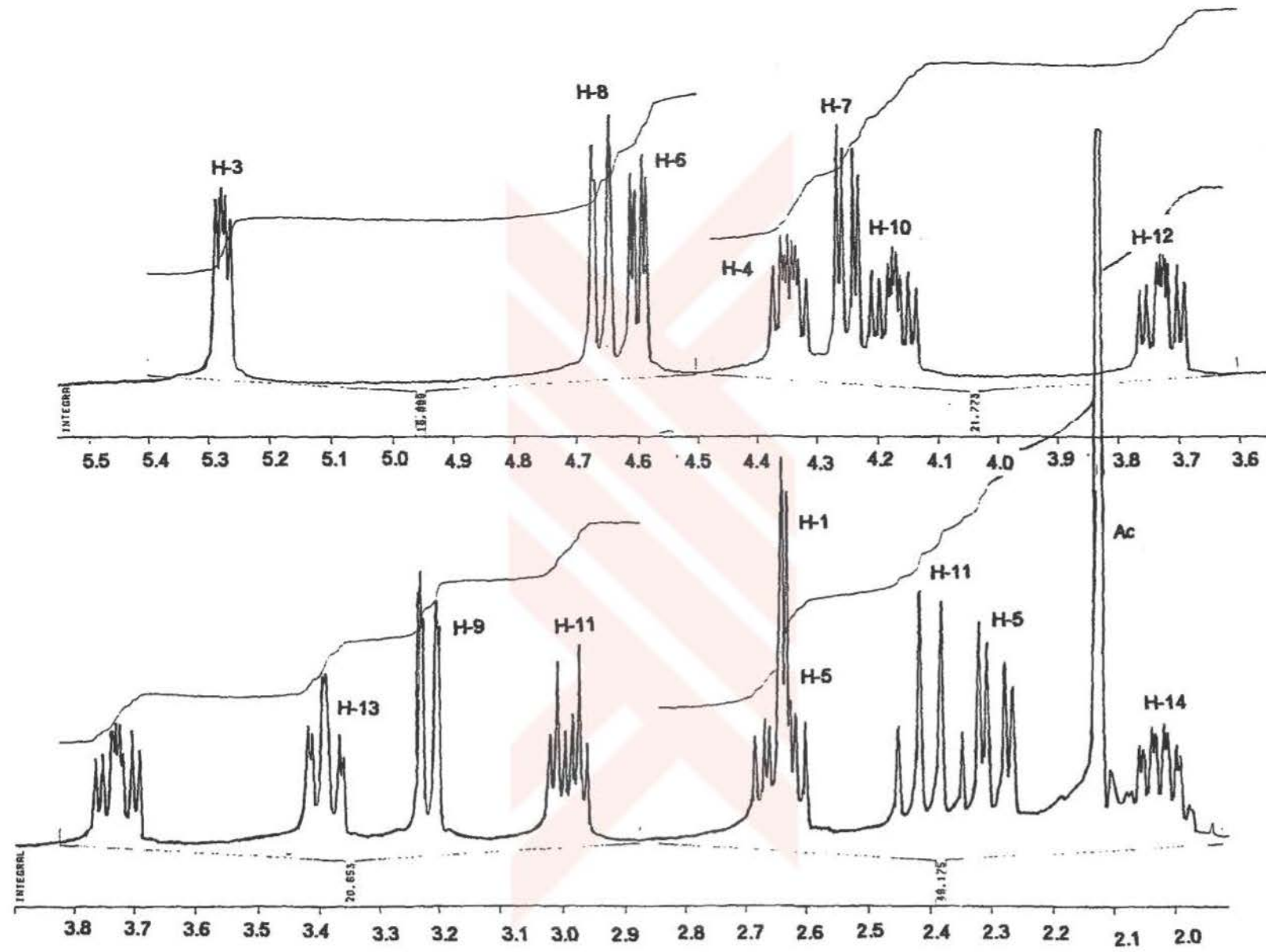
Şekil-2: Lp-2'nin CI mass spektrumu



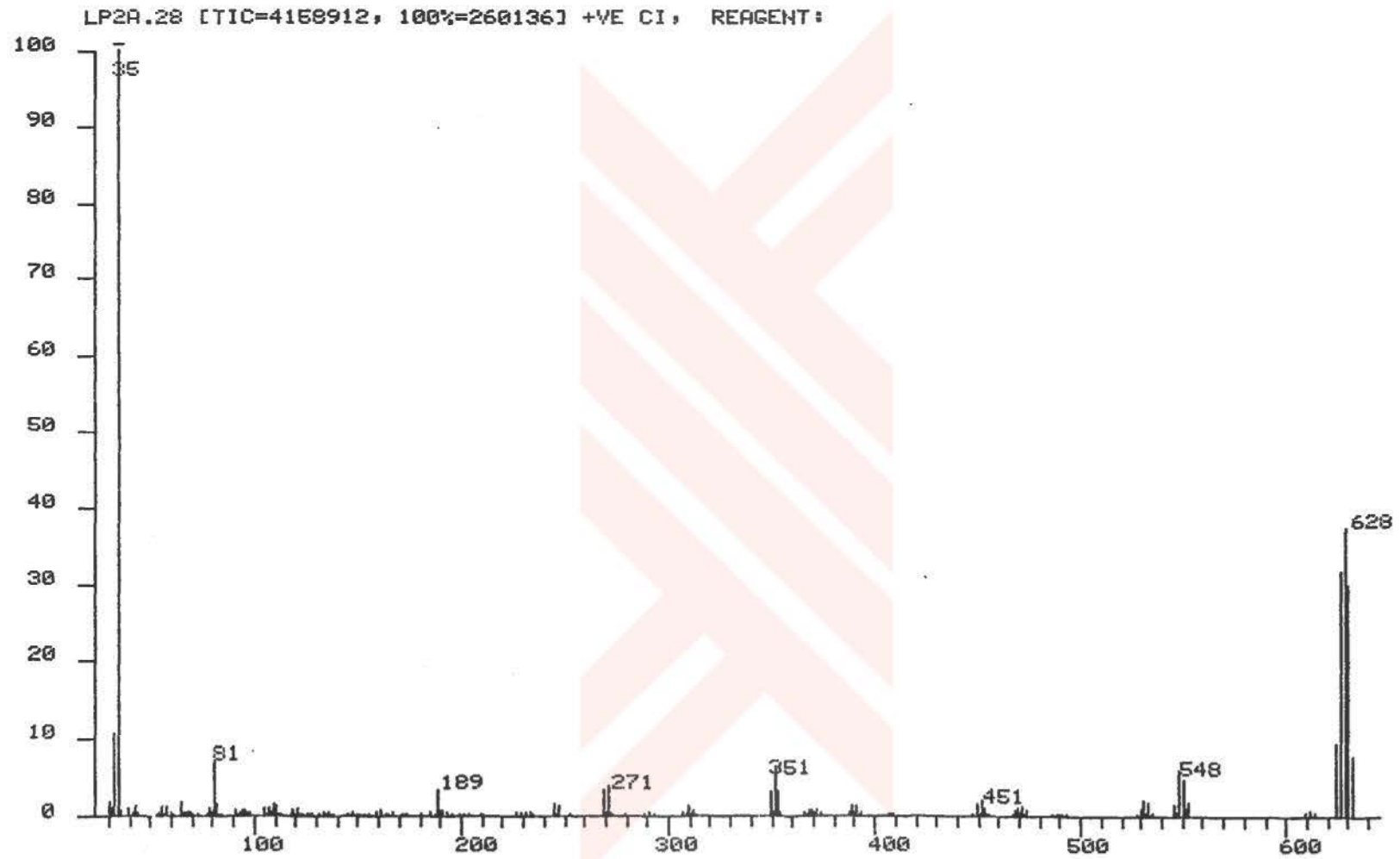
Şekil-3: Lp-2'nin ^{13}C -NMR spektrumu



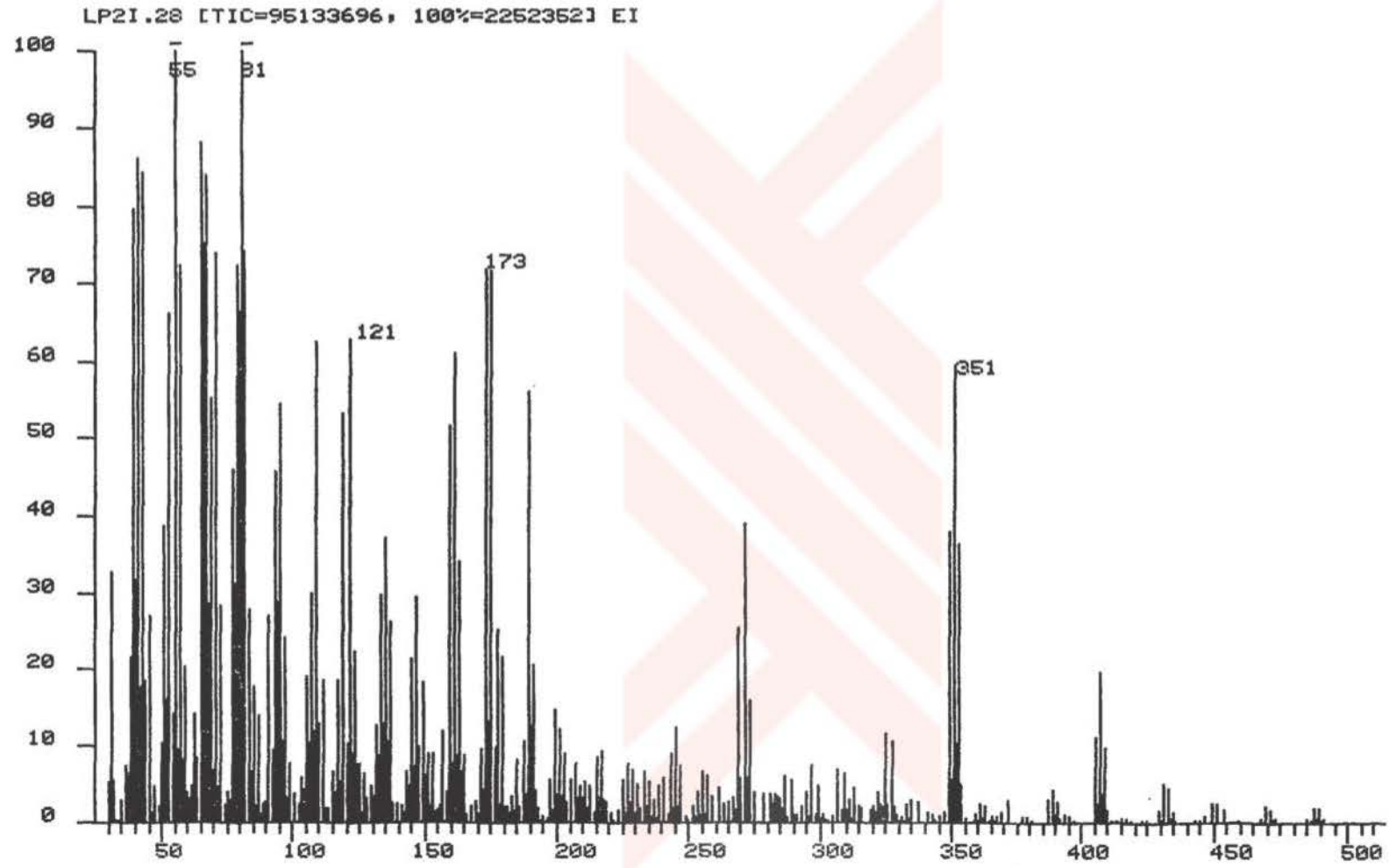
Şekil-4: Lp-2'nin ^{13}C -DEPT spektrumu



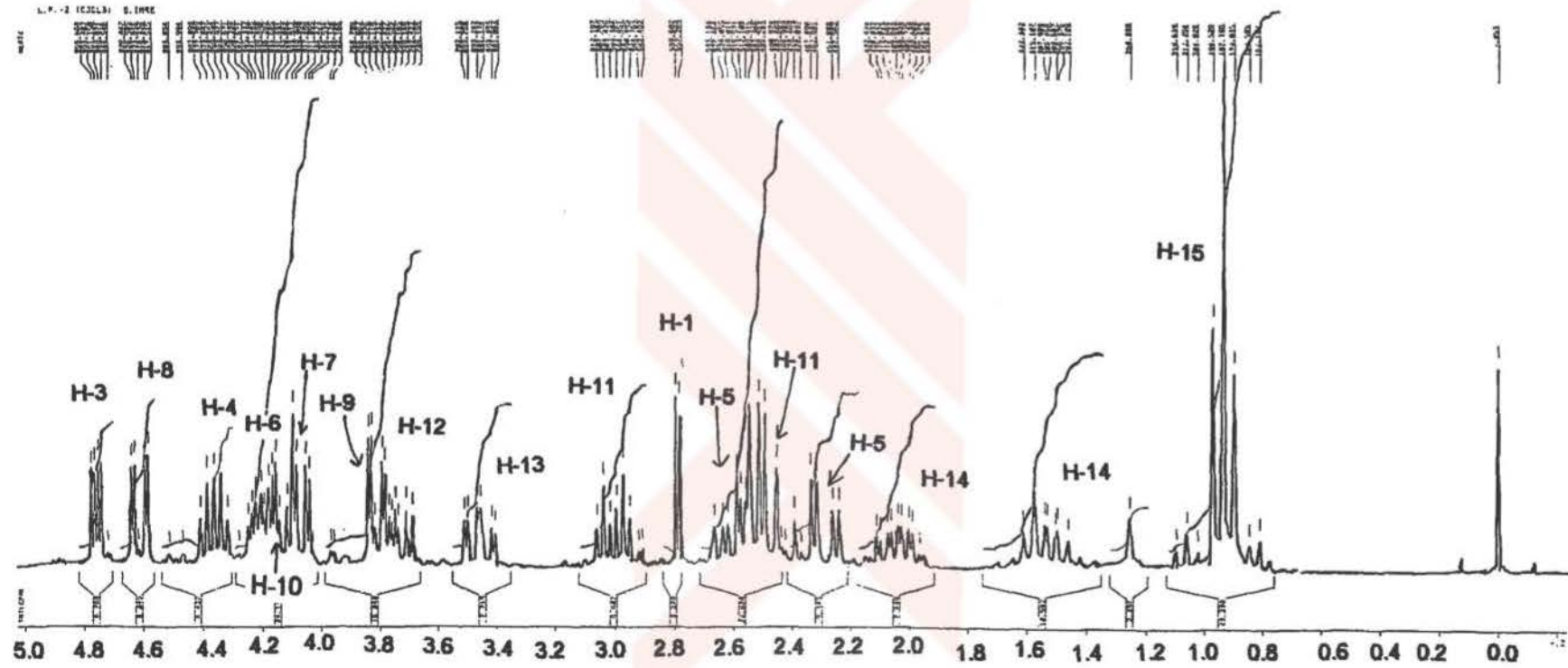
Şekil-6: Lp-2 asetatın ^1H -NMR spektrumu



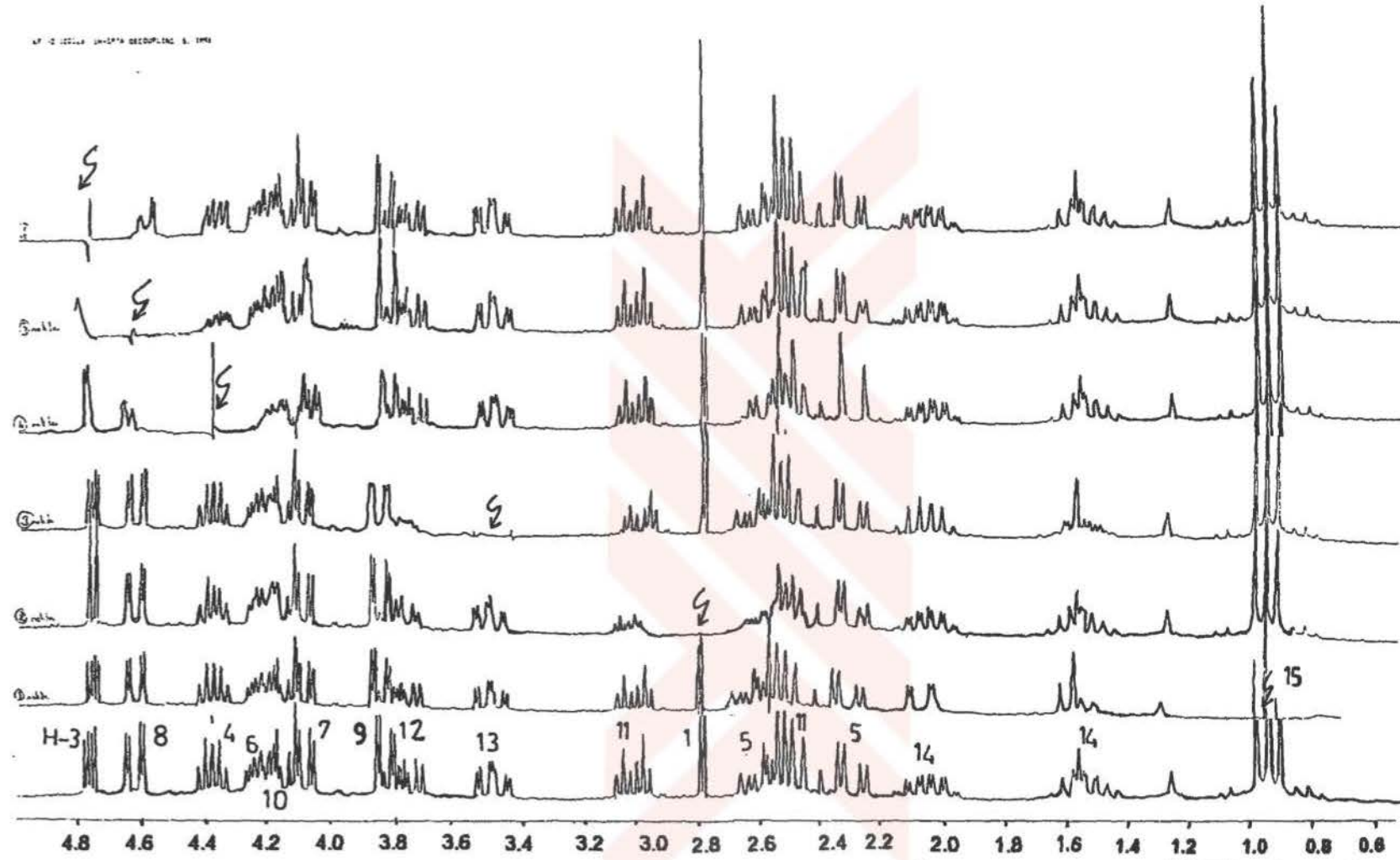
Şekil-7: Lp-2 asetatın CI mass spektrumu



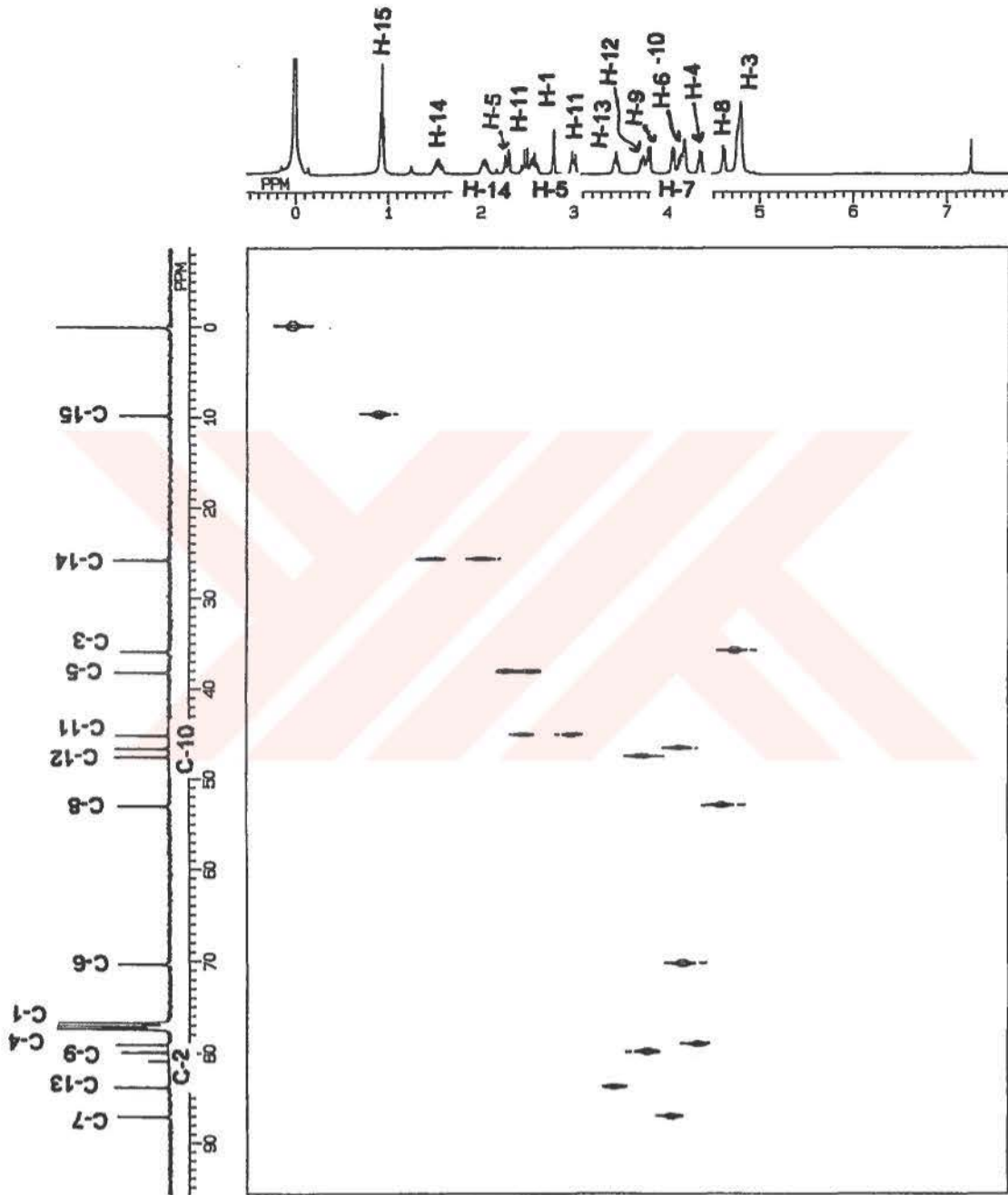
Şekil-8: Lp-2'nin EI mass spektrumu



Şekil-9: Lp-2'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil-10: Lp-2'nin Spin decoupling spektrumu

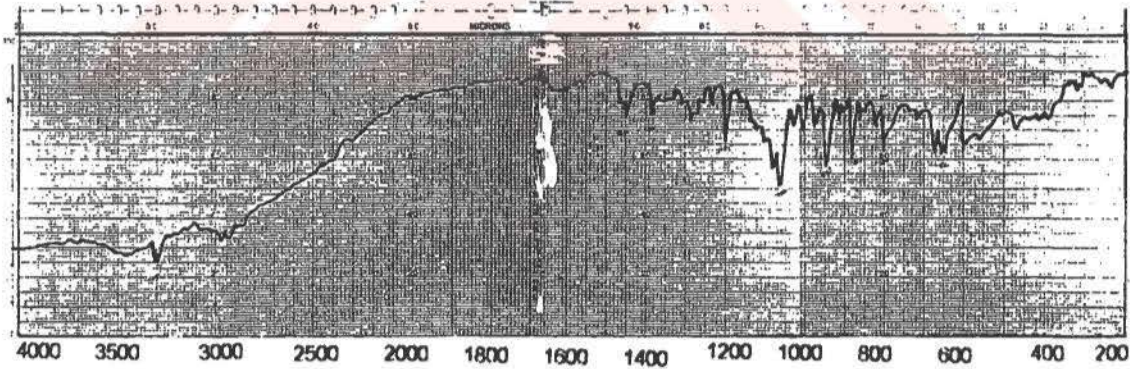


Şekil-11: Lp-2'nin ^1H - ^{13}C COSY spektrumu

3.1.2. Lp-1 maddesinin yapısının aydınlatılması

Renksiz billurlardan oluşan ve 145-147°C de eriyen Lp-1 maddesinden sadece 6 mg elde edilebildi. Maddenin Cl mass spektrumunda (Şekil-14) molekül iyonunun $[M+1]^+$ m/z 485, 487, 489, 491 de kuartet halinde görülmesi üç brom atomunun varlığını gösterdi. Bu kütle sayıları $C_{15}H_{19}Br_3O_3$ kapalı formülüne uymakta olup, Lp-2'nin kapalı formülünden bir brom ve bir hidrojen atomu eksiktir.

Bu maddenin de asetilenik bir yan zincir(3290 ve 2120 cm^{-1}) içerdiği, karbonil ve hidroksil gruplarını ise içermediği IR spektrumundan(Şekil-15) anlaşıldı. $C_{15}H_{19}Br_3O_3$ kapalı formülüyle beş çifte bağ ekivalanına sahip olan Lp-1 maddesinin üç eter halkası içermesi gerekmektedir. Maddenin 1H -NMR(Şekil-16) spektrumu yukarıdaki bilgilerle uyum içerisinde olmakla beraber, bundan herhangi bir ek aydınlatıcı bilgi elde edilemedi.



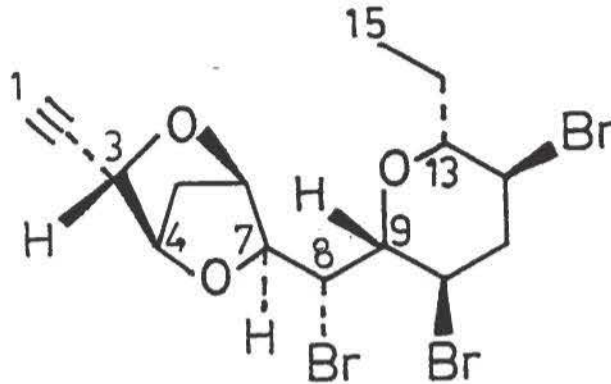
Şekil-15: Lp-1'in IR spektrumu

Lp-1'in El mass spektrumunun(Şekil-17) kısmen Lp-2'ninkine benzediği görüldü. Özellikle, m/z 269,271,273 deki $[C_7H_{11}Br_2O]^+$ parçalanması iki spektrumda da görülen baz piklerdir. Bu durumda Lp-1 maddesinin, büyük bir olasılıkla Lp-2'den C_6 'daki hidroksil grubu ile C_3 'deki brom atomunun bir HBr çıkışıyla kondenzasyonu

sonucu üçüncü bir halkanın oluşmasıyla meydana gelmiş bir bileşik olabileceği düşünüldü(Formül-2).

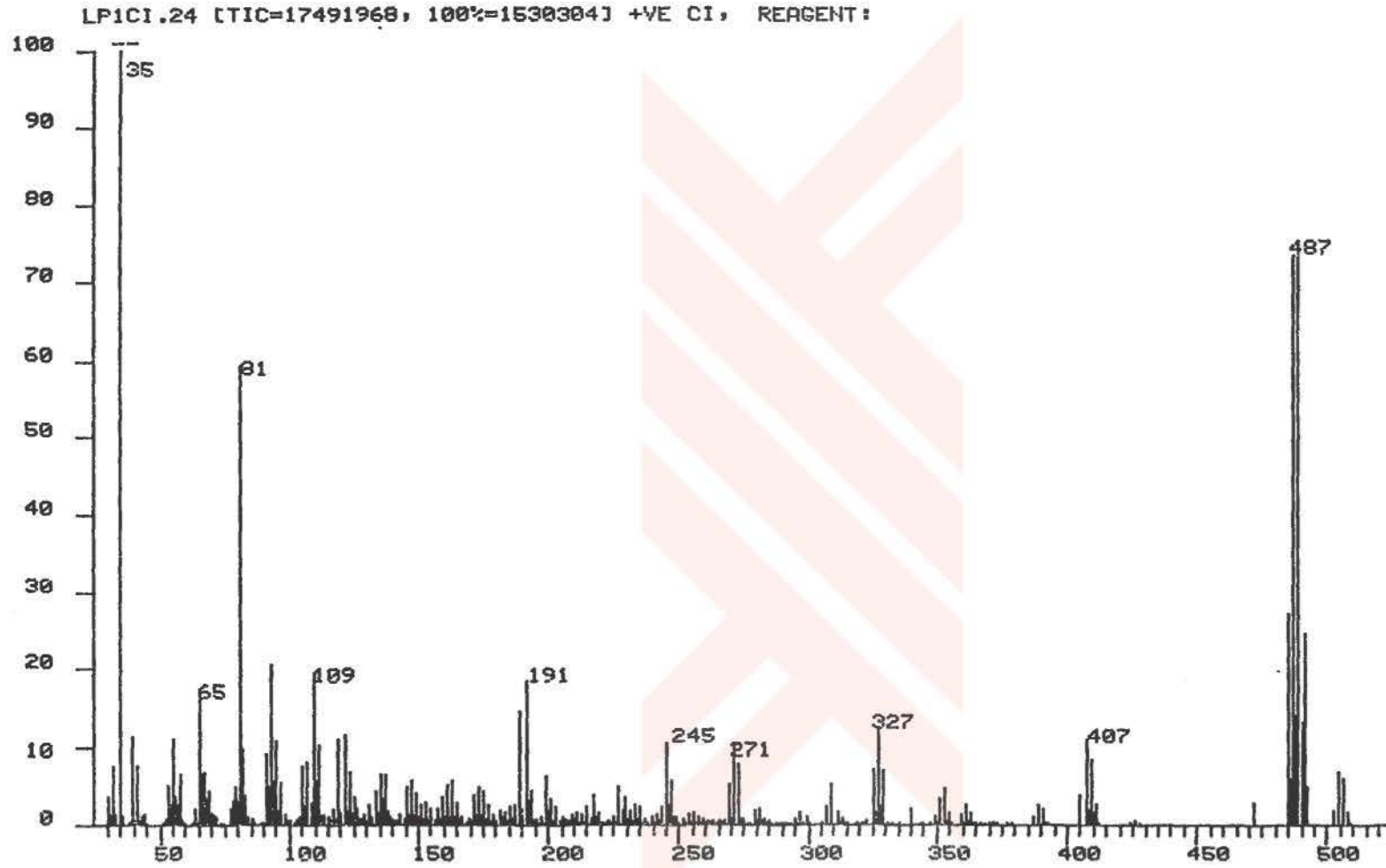
Bu arada yapılan literatür kontrolünde Lp-1 ve Lp-2 ile aynı kapalı formüllerde iki yeni maddenin kısa bir süre önce Akdeniz'den (Sicilya) toplanan bir sünger türü *Mycale rotalis*'den izole edilmiş olduğu tespit edildi[14]. NMR verileri bulunmayan bu yayında her iki maddenin yapıları esas itibarıyla X-ray analizi yardımıyla aydınlatılmıştır. Maddelerden dört bromlu olanın X-ray yapısının Lp-2'nin yapısı ile tamamen aynı olduğu saptandı. Ayrıca bu maddelerin temin edilen ^1H -NMR spektrumlarından* dört bromlu olanın Lp-2'nin spektrumuyla, üç bromlu olanın ise, Lp-1'in spektrumu ile tamamen aynı olduğu görüldü.

Ayrıca, bu literatürde bildirildiği şekilde Lp-2 maddesi %5 KOH içeren metanol ile oda sıcaklığında 24 saat muamele edildi. Üzerine distile su ilave edildi ve metanol vakumda distillendi. Kalan sulu karışım eter ile ekstre edildi. Eterli kısım distillendi. Artık, Lp-1 ve Lp-2 maddeleri ile yan yana ince tabaka kromatografisinde incelendiğinde, Lp-2'den yüksek bir verimle Lp-1 maddesinin oluştuğu görüldü.

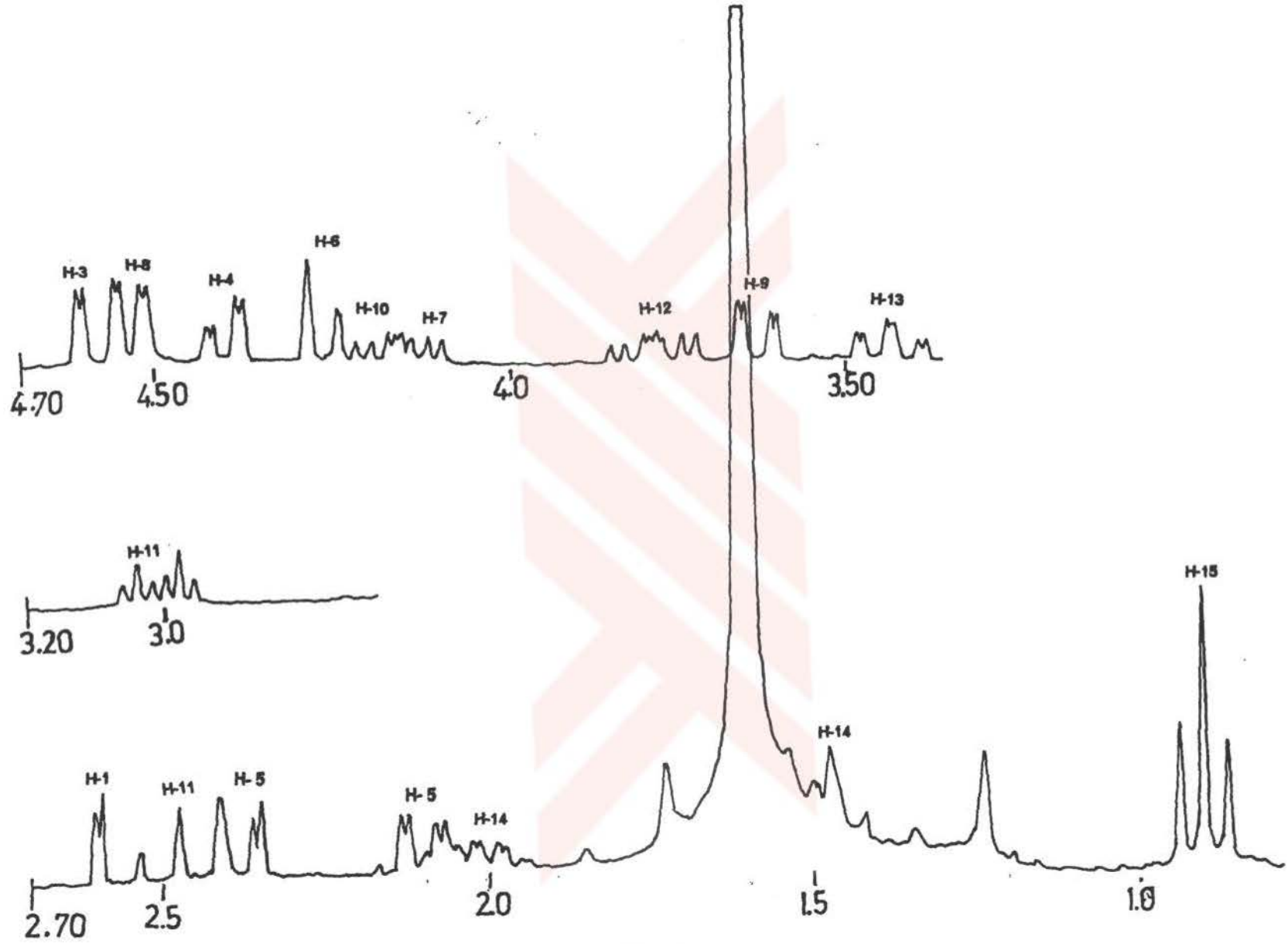


Formül-2: Lp-1 maddesi

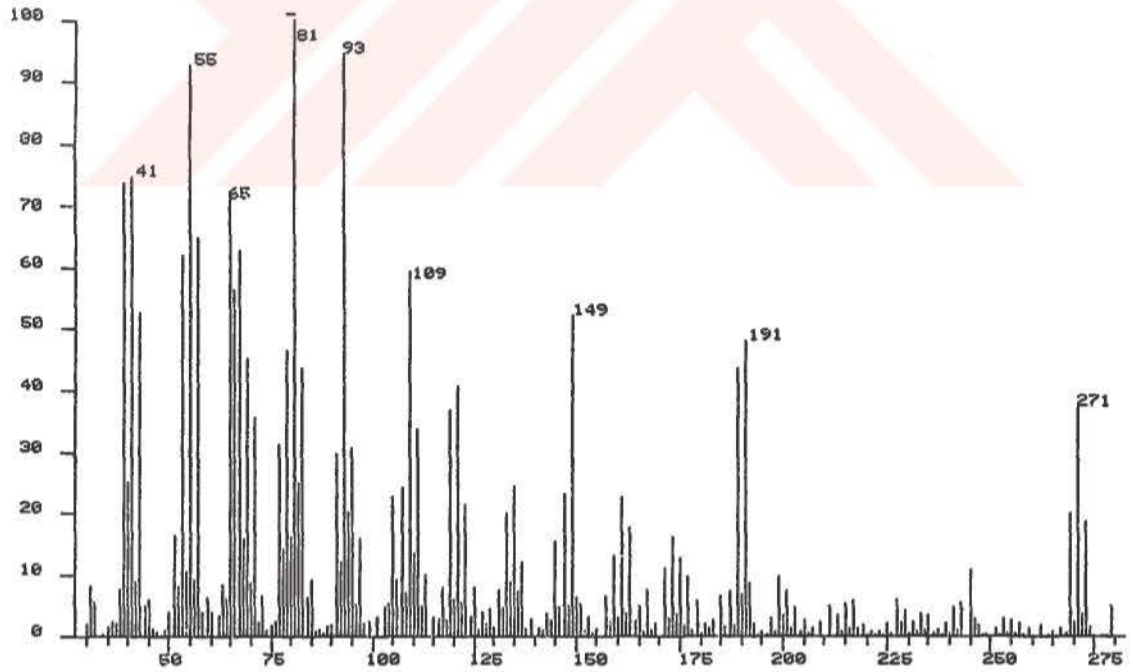
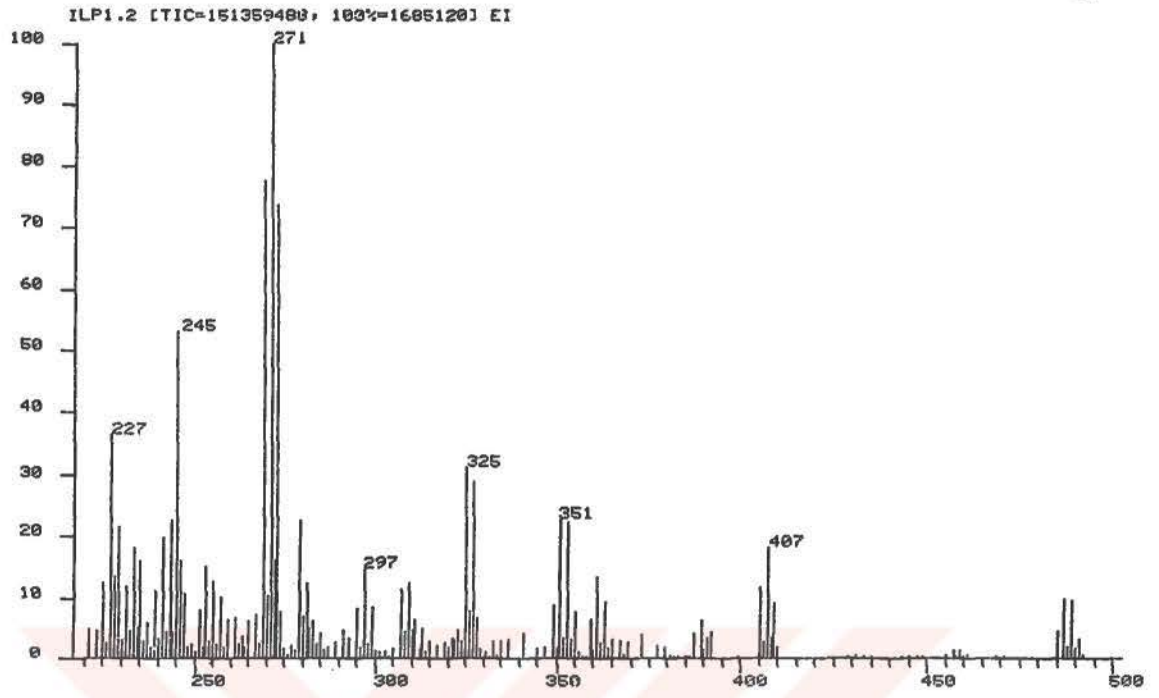
* ^1H -NMR spektrumu fotokopileri için Sayın Prof. Dr. D. Sica'ya (Dipartimento di chimica organica e biologica, Univ. Napoli) teşekkür ederiz.



Şekil-14: Lp-1'in CI mass spektrumu



Şekil-16: Lp-1'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil-17: Lp-1'in EI mass spektrumu

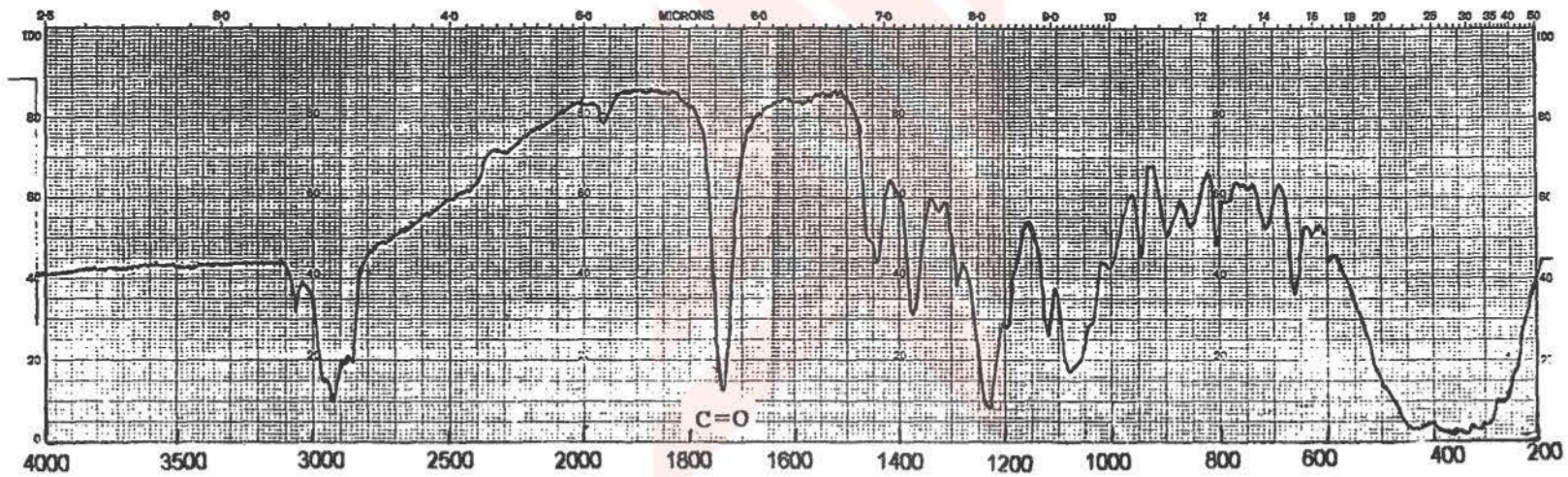
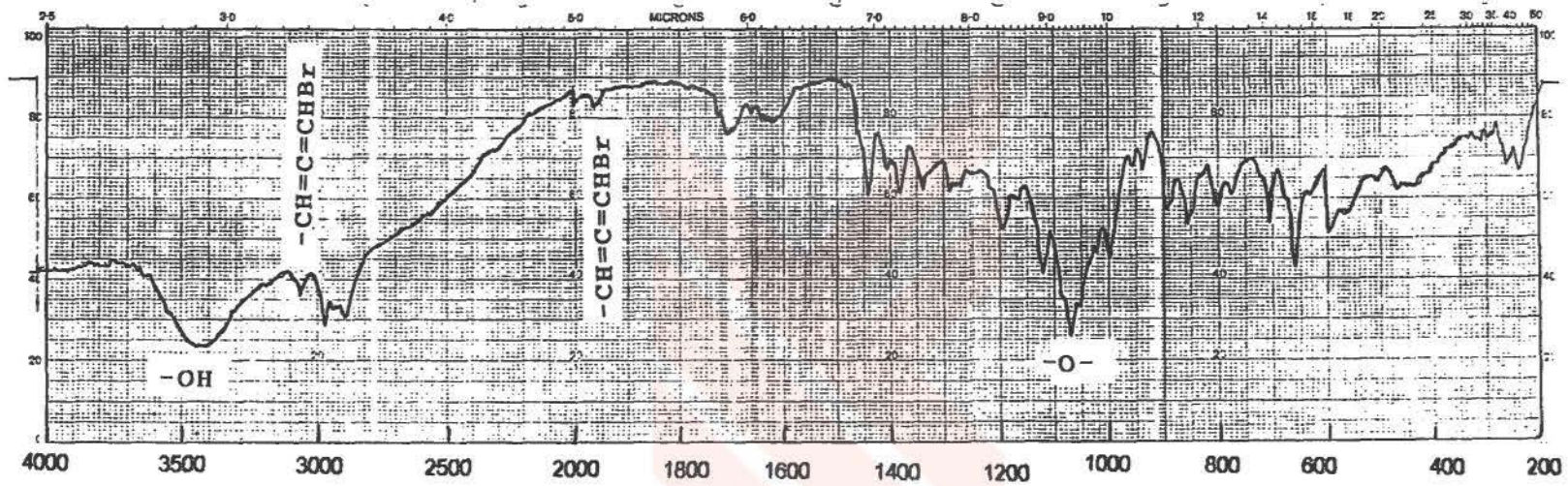
3.2. Bodrum-Güvercinlik Koyundan Toplanan *Laurencia obtusa*(L.o.III) Örneğinin İncelenmesi

Koyun kuzey yakasından toplanan *Laurencia obtusa* varyetesi-
sinin, 360 g kuru örneğinden elde edilen 17 g ham ekstre silikajel
sütunda ön ayırmaya tabi tutulup toplam 103 fraksiyon alındı.
Yapılan İTK kontrollerinde 71-93 no.'lu fraksiyon grubunun UV
lamba altında hafif sarı görünen, H₂SO₄ püskürtme belirtci ile gri-
siyah renk veren ve elimizdeki test *Laurencia* metabolitleriyle ben-
zerlik göstermeyen bir ana metabolit içerdiği gözlemlendi. Koyu renkli,
yağımsı olan bu fraksiyon artığı küçük boyutta bir silikajel sütunda
(Çöz.no:I) temizlendikten sonra n-hekzan-benzen karışımından kris-
tallendirilerek 285 mg saf madde elde edildi. Buna BL-1 simgesi
verildi.

3.2.1. BL-1 madesinin yapısının aydınlatılması

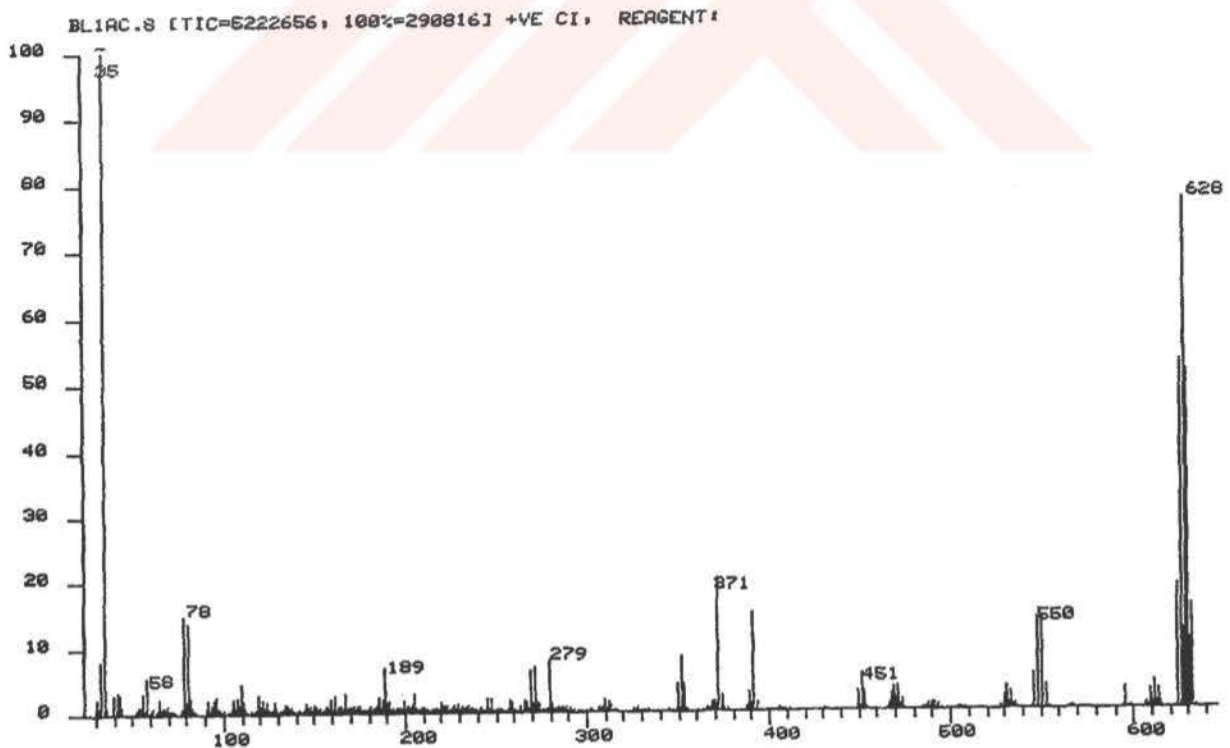
Renksiz, iğne şeklinde kristaller; erime derecesi 80°C; optikçe
aktif: $[\alpha]_D^{21} = +42.5^\circ$ (CHCl₃, c=0.64); Işık ta, oda sıcaklığında dayanıksız
olup bir süre sonra bozunarak rengi koyulaşmaktadır.

Bileşiğin IR spektrumunda(Şekil-18) 3450 cm⁻¹ de hidroksil,
3060 ve 1964 cm⁻¹ de allenik absorpsiyon bandları görüldü, karbonil
bandı ise görülmeydi. BL-1'in kimyasal iyonizasyon mass spektrumunda
(CIMS)(Şekil-19) m/z 565, 567, 569, 571, 573'de [M+1]⁺ pikleri
görüldü. Piklerin intensite oranları BL-1'in dört brom atomu taşıdığını
gösterdi. Bu kütle sayısına göre maddenin kapalı formülünün büyük
olasılıkla C₁₅H₂₀Br₄O₃ olması gerekmektedir. Maddenin asetillen-
mesi sonucu kristalize olmayan bir türev elde edildi. Bu asetil
türevinin IR spektrumu(Şekil-18) hidroksil absorpsiyonunu göster-
medi. Ayrıca, Cl mass spektrumunda(Şekil-20) m/z 607, 609, 611,
613, 615 de [M+1]⁺ pikleri bunun bir monoasetat türevi olduğunu
gösterdi ve böylece BL-1'in bir hidroksil grubu taşıdığı kesinleşti.



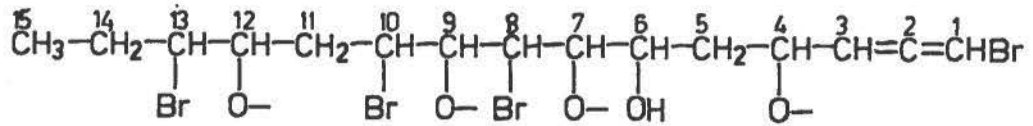
Şekil-18: BL-1 ve asetatının IR spektrumları

Gerek maddenin kendisinin ve gerekse asetil türevinin ^1H , ^{13}C -NMR ve ^{13}C -DEPT spektrumları (Şekil-21,22,23,24; Tablo-3) değerlendirildiğinde molekülde bir metil, üç metilen, beş oksometin, dört bromometin, bir metin ve bir de katerner olmak üzere 15 karbon atomu içerdiği belirlendi ve dolayısıyla BL-1 için teklif edilen kapalı formülün doğruluğu tespit edildi. Bu durumda BL-1 maddesi dört çifte bağ ekivalanına sahiptir. Bunun iki tanesi allen grubundan geldiğine göre, molekülde iki eter halkasının bulunması gerekmektedir. IR spektrumuyla belirlenen allen grubunun, *Laurencia* metabolitlerinden terpenik olmayan C_{15} bileşiklerinde sık rastlanan [16, 17, 18] bromoallenik yan zincir ($-\text{CH}=\text{C}=\text{CHBr}$) şeklinde olduğu, maddenin ^1H -NMR spektrumunda σ 6.09 dd (1H, $J=2.0$; 6.0 Hz) ve σ 5.62 t (1H, $J=6.0$ Hz) de görülen piklerden ve EI mass spektrumunda (Şekil-25) m/z 447,449,451,453 de görülen ve bir $-\text{C}_3\text{H}_2\text{Br}$ eliminasyonuna tekabül eden quartetten anlaşıldı.



Şekil-20:BL-1 asetatin CI mass spektrumu

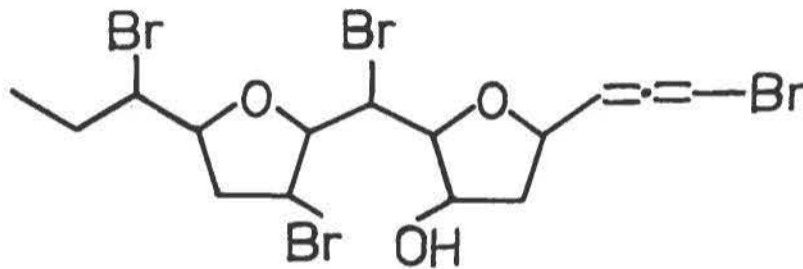
BL-1 asetatın ^1H - ^1H (Şekil-47) ve ^1H - ^{13}C -COSY(Şekil-48) spekt-
rumları birlikte incelendiğinde bileşiğin düz karbon zinciri yapısının
şekil-26'de gösterildiği gibi olması gerektiği ortaya çıktı.



Şekil-26: BL-1'in düz karbon zinciri yapısı

BL-1 maddesinin yapısı hakkındaki diğer ipuçları EIMS'den
elde edildi: m/z 295,297,299 ve m/z 269,271,273 piklerinin sırasıyla
[$\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_2$] $^+$ ve [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}$] $^+$ radikal iyonlarına uygunluk göstermesi
fragmentasyonun C_8 ve C_9 karbonları arasında olduğuna işaretler.
Dolayısıyla, eter bağının birincisinin C_4 - C_7 , ikincisinin ise, C_9 - C_{12}
arasında olması gerekmektedir.

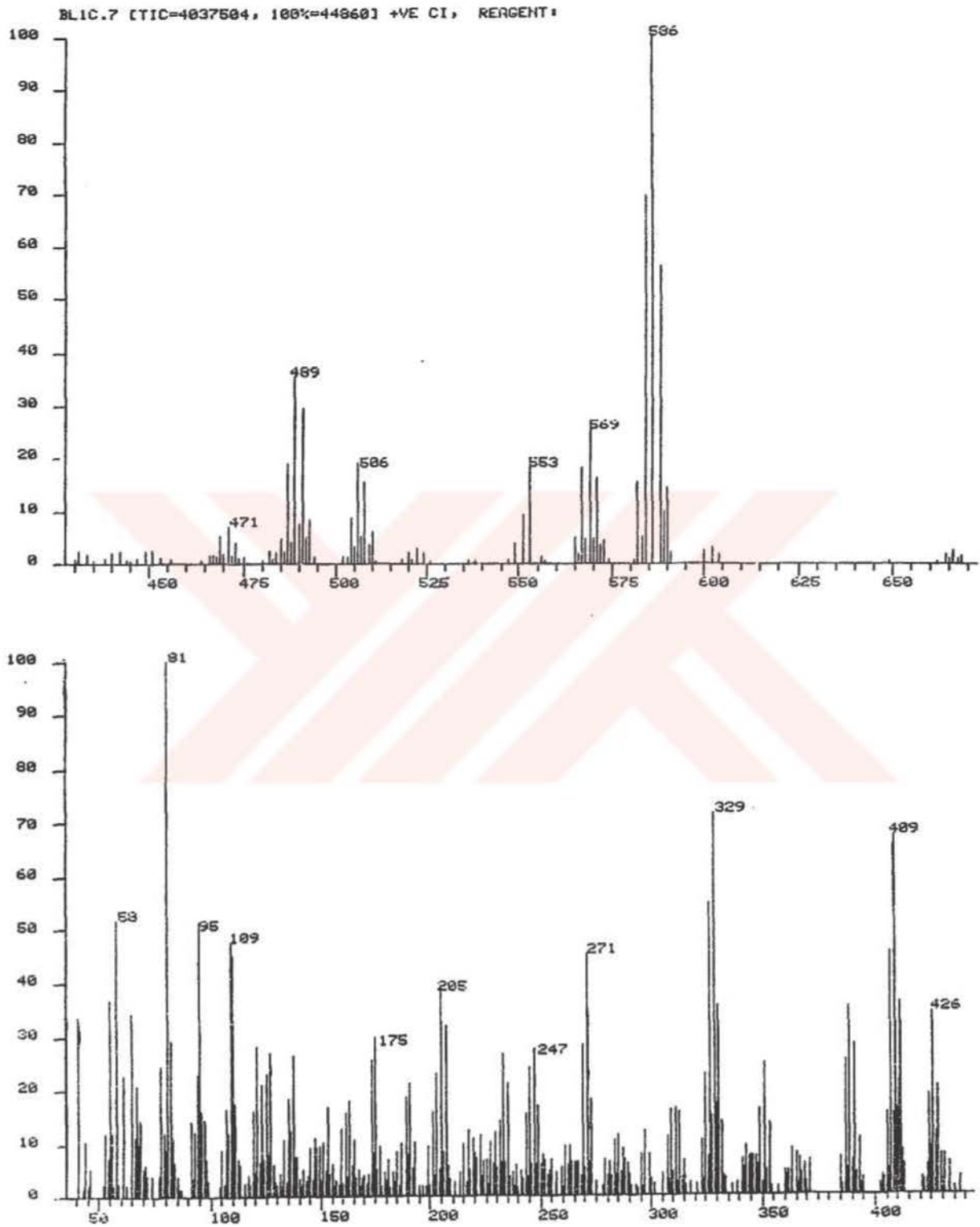
Bu durumda BL-1 Formül-3'de verilen planar yapıya sahiptir.
Yapılan literatür tetkikinde bu yapıda herhangi bir maddeye rastlan-
mamıştır. Dolayısıyla bu madde doğada ilk kez tarafımızdan elde
edilmiştir. Maddeden uygun büyüklükte kristal elde edilememesi
kesin yapısının X-ray difraksiyon yöntemi ile saptanmasına olanak
vermemiştir.



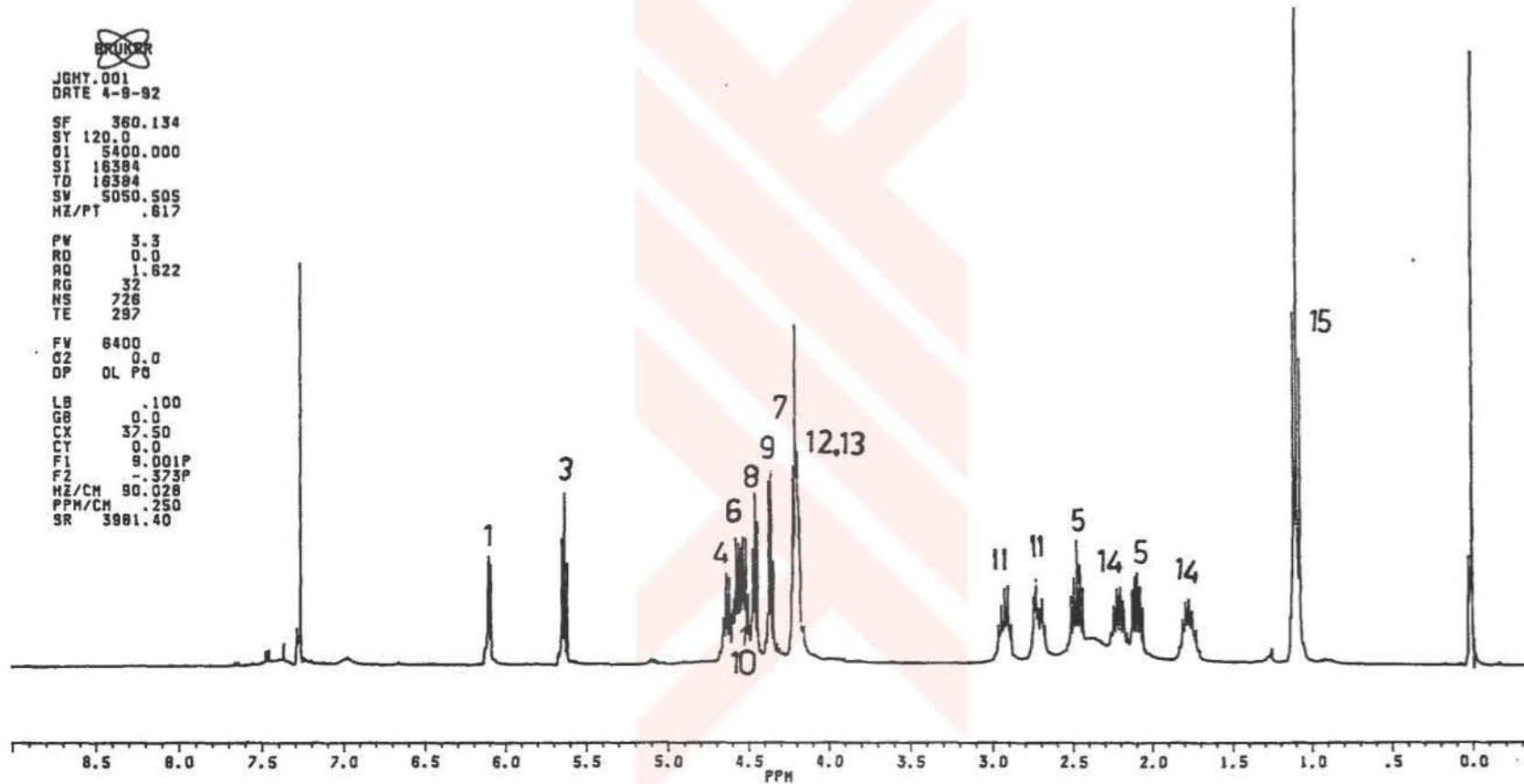
Formül-3: BL-1 maddesi

Tablo 3: BL-1'in ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), ^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3) ve BL-1 asetatının ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) değerleri

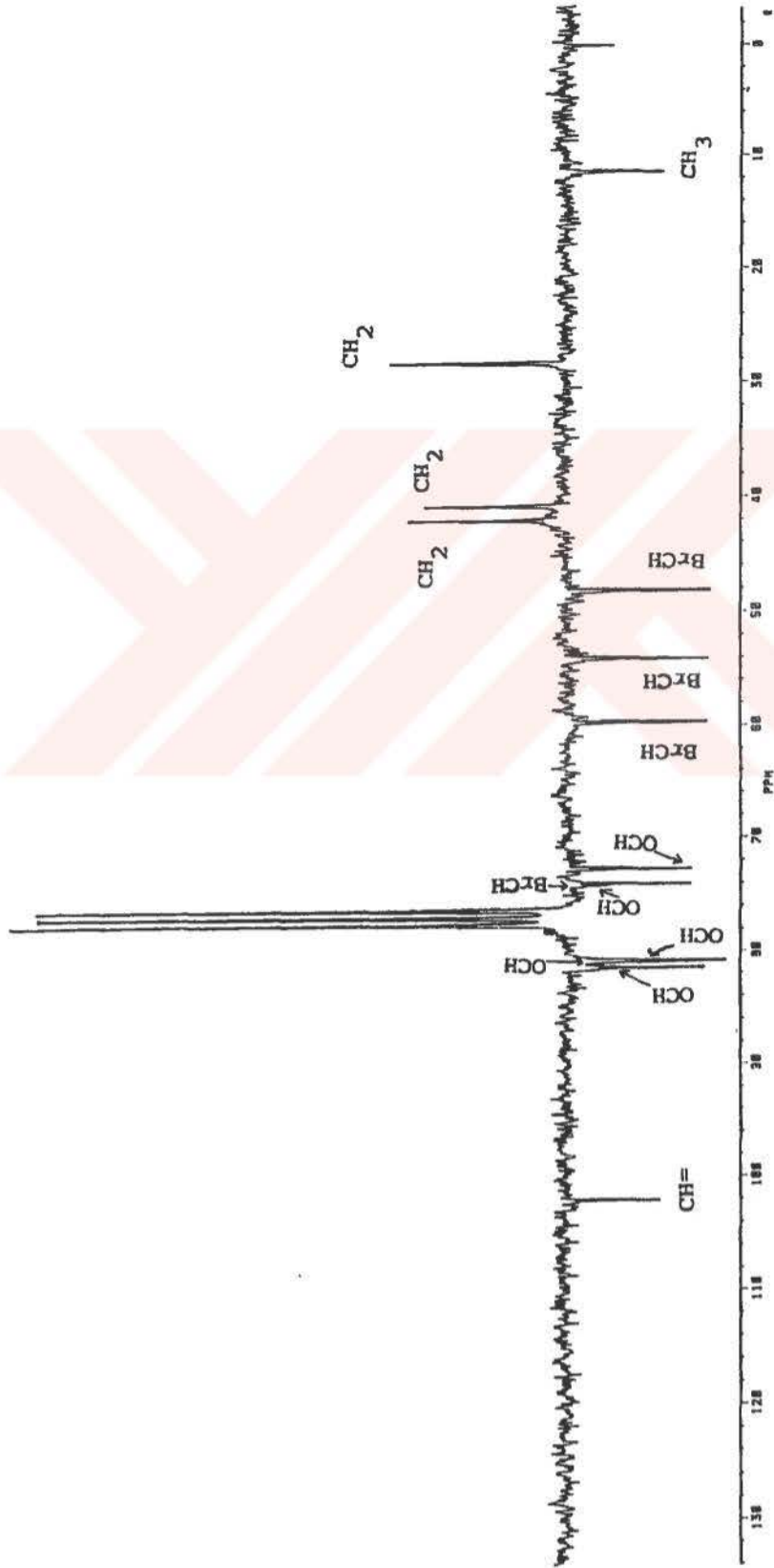
C Atomu	$^{13}\text{C}(\sigma)$	$^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)	BL-1Ac $^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)
1	74.02	6.09	dd; 2.0, 6.0	6.08	dd; 1.7, 5.7
2	201.34				
3	102.10	5.62	t; 6.0	5.6	dd; 6.1, 6.0
4	74.17	4.62	dddd; 5.1, 5.6, 5.6, 2.0	4.64	dddd; 1.5, 7.2, 6.8, 6.8
5	40.84	2.47	ddd; 5.9, 6.4, 12.8	2.54	ddd; 6.8, 6.9, 13.6
		2.09	ddd; 4.9, 6.4, 12.8	2.19	ddd; 5.7, 7.4, 13.3
6	72.75	4.56	dt; 4.9, 6.3	5.42	ddd; 5.8, 6.0, 6.0
7	80.81	4.15-4.23	m	4.26	dd; 5.0, 5.0
8	54.11	4.45	dd; 5.4, 5.4	4.29	dd; 4.7, 6.0
9	81.53	4.35	dd; 5.4, 5.4	4.06	dd; 4.9, 6.0
10	48.21	4.53	dt; 5.4, 7.0	4.43	ddd; 4.9, 4.9, 6.6
11	42.08	2.91	dt; 5.4, 13.3	2.90	ddd; 7.2, 7.1, 14.5
		2.7	dt; 7.0, 13.3	2.70	ddd; 4.9, 5.9, 14.5
12	80.95	4.15-4.23	m	4.15 m	
13	59.73	4.15-4.23	m	4.15 m	
14	28.40	2.22	ddq; 7.2, 2.5, 14.5	2.22	ddq; 7.3, 2.3, 14.6
		1.75	ddq; 7.2, 1.6, 14.5	1.74	ddq; 7.3, 8.8, 14.6
15	11.47	1.09	t; 7.2	0.10	t; 7.2
OAc				2.12	s



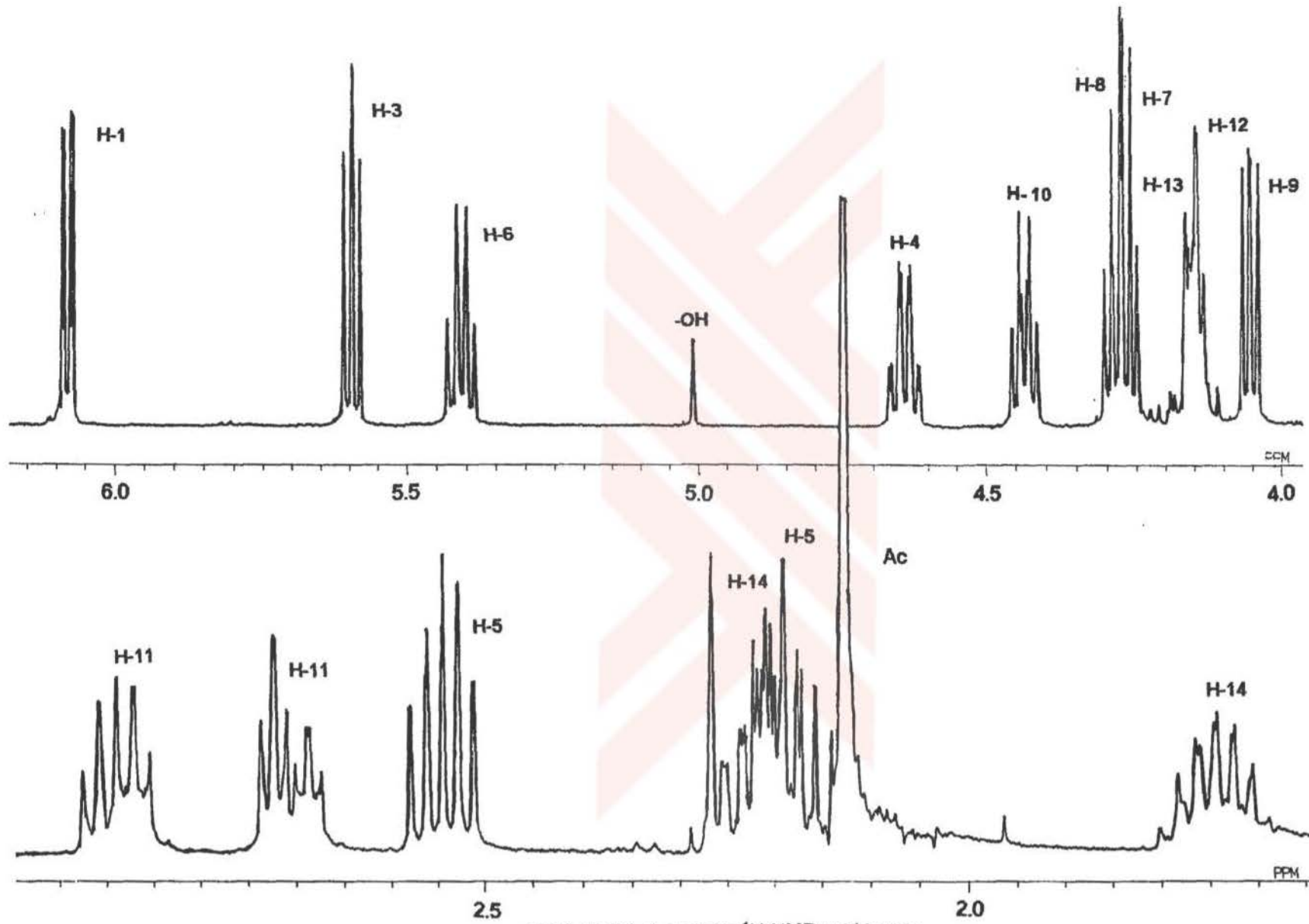
Şekil-19: BL-1'in CI mass spektrumu



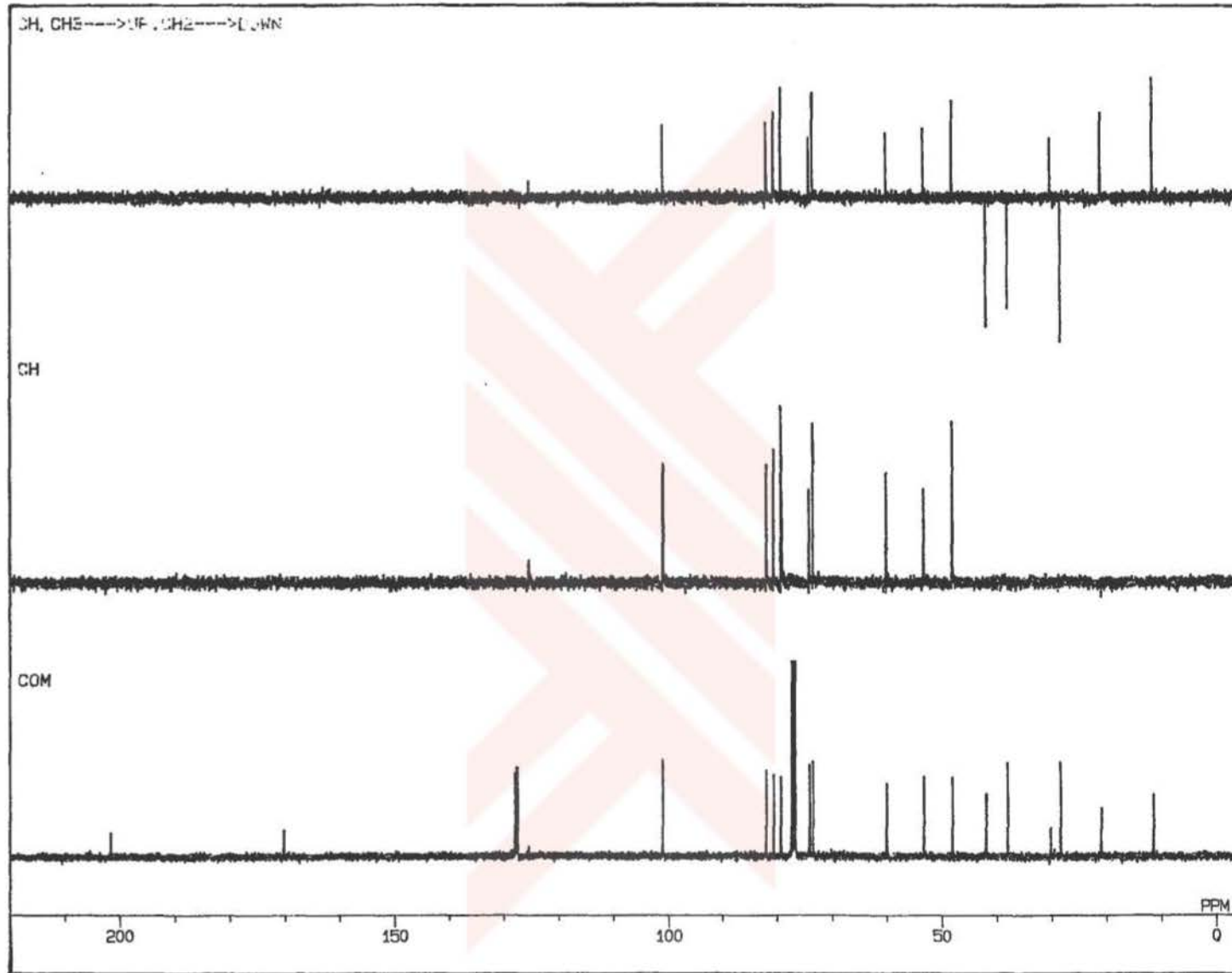
Şekil-21: BL-1'in ^1H -NMR spektrumu



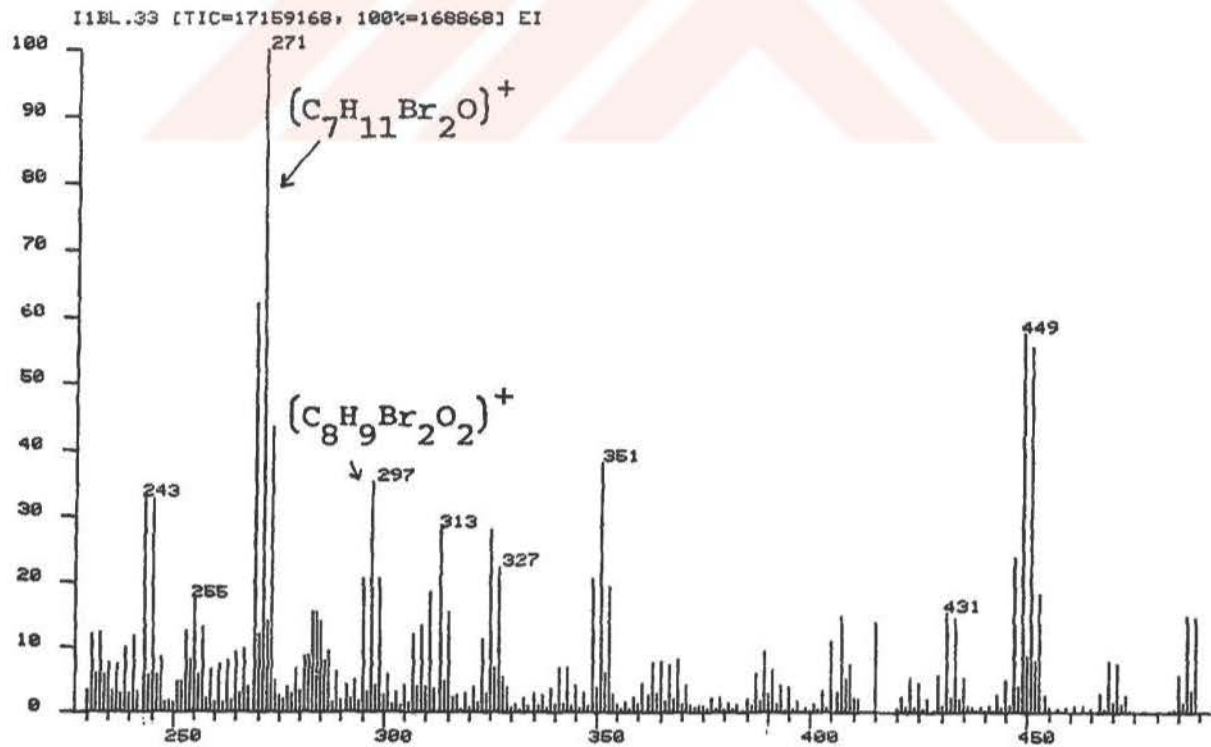
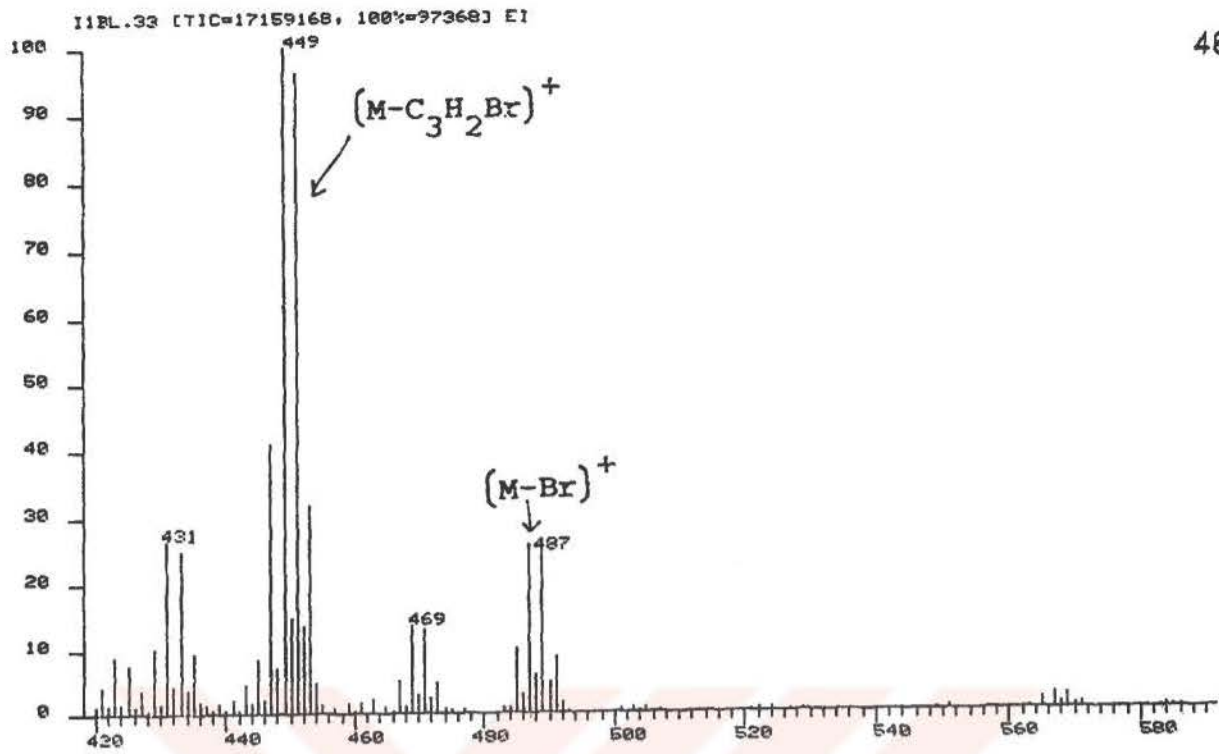
Şekil-22: BL-1'in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil-23: BL-1 asetatın ^1H -NMR spektrumu



Şekil-24: BL-1 asetatın ¹³C-DEPT spektrumu



Şekil-25: BL-1'in EI mass spektrumu

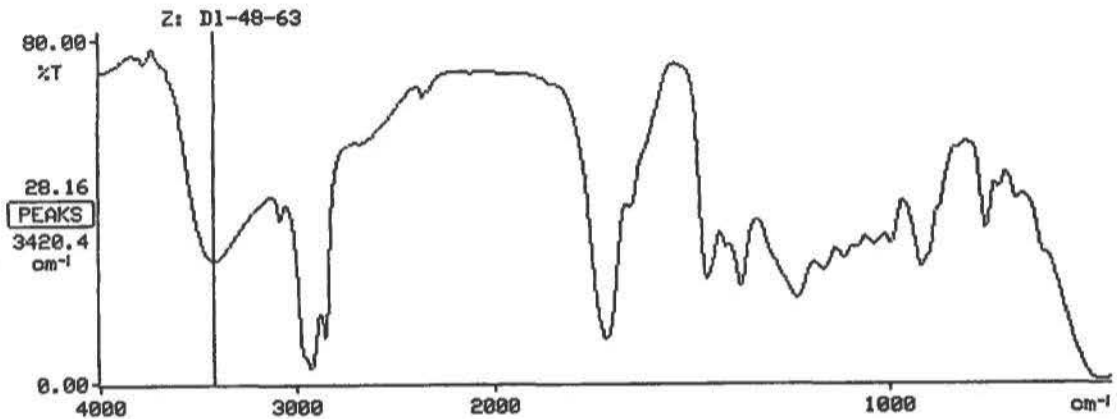
3.3. Aydın-Didim'den Toplanan *Laurencia obtusa* (L.o.II) Örneğinin İncelenmesi

Didim'den toplanan 250 g kuru örnekten elde edilen 3.5 g ham ekstrenin silikajel sütundaki ön ayırmasında toplam 73 fraksiyon alındı. Yapılan İTK kontrollerinde 48-63 no.'lu fraksiyon grubunun UV lamba altında görünmeyen, H₂SO₄ püskürtme belirteci ile kızıl-kahve renk veren, bir ana metaboliti içerdiği gözlemlendi. Bunun üzerine fraksiyon artığındaki bu madde, küçük boyutta bir silikajel sütunda kromatografiye edilerek(Çöz.no:I) temizlendi ve İTK ile yapılan incelemede tek leke halinde görüldü. DL-48 simgesini verdiğimiz yağimsı sıvı karakterindeki bu madde(590 mg) değişik çözücüler denenmesine karşın kristallenmedi.

3.3.1. DL-48 maddesinin yapısının aydınlatılması

Renksiz yağ kıvamında; optikçe aktif: $[\alpha]_D^{25} = +10.7^\circ$ (CHCl₃, c=2.8)

IR spektrumundan(Şekil-27) maddenin hidroksil(3420 cm⁻¹) ve karbonil(1713 cm⁻¹) gruplarını içerdiği anlaşıldı. CI mass spektrumunda(Şekil-28) m/z 300, 302 M⁺ e tekabül eden dublet, maddenin bir brom atomu içerdiğini ve bir seskiterpen olabileceğini gösterdi. Maddenin EI mass spektrumunda(Şekil-28) molekül iyon çok zayıf görülmesine karşın H₂O eliminasyonuna tekabül eden m/z 282, 284 pikleri görülmektedir.

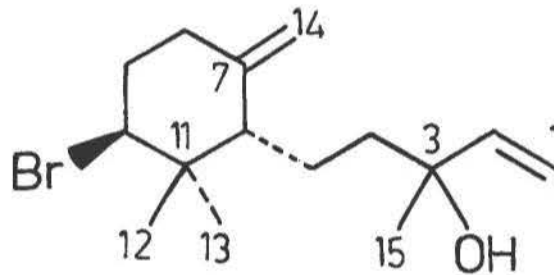


Şekil-27: DL-48'in IR spektrumu

^{13}C -NMR(Şekil-29,Tablo-4) ve ^{13}C -DEPT(Şekil-30) spektrumları bileşiğin üç metil, dört metilen, iki olefinik, iki metin, bir bromometin ve üç katerner olmak üzere 15 karbon atomu içerdiğini gösterdi. Spektrumlarda, ayrıca kirlilikten ileri gelebilecek çok ufak bir karbonil piki de görüldü.

Bütün bu bulgular ışığında, maddenin kapalı formülünün $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrO}$ olması gerektiği ve kirlilik olarak stearik asit içermiş olabileceği düşünüldü. DL-48'in eterdeki çözeltisinin %5'lik KOH ile birkaç kez tüketilmesinden sonra alınan IR spektrumunda karbonil bandının kaybolması bu tahminimizi doğruladı. Bu kapalı formüle göre DL-48 üç çifte bağ ekivalanına sahiptir. Maddede iki çifte bağın bulunduğu ^1H -NMR(Şekil-31) ve ^{13}C -NMR spektrumları ile belirlendiğinden, DL-48'in monosiklik yapıda bir seskiterpen olması gerekmektedir.

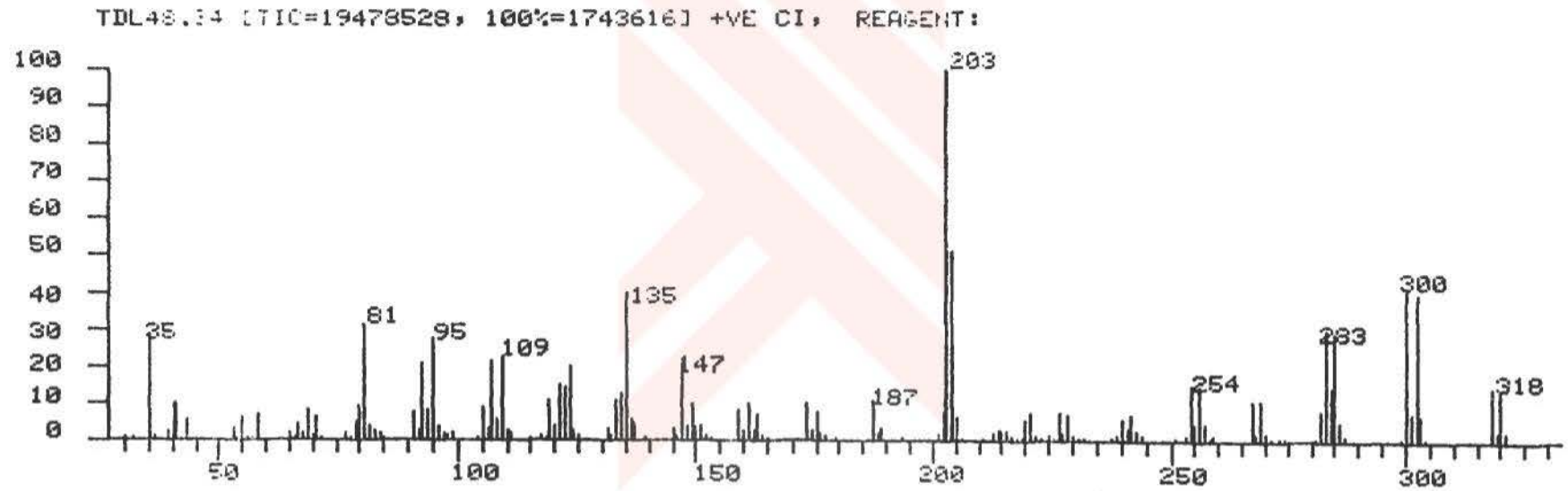
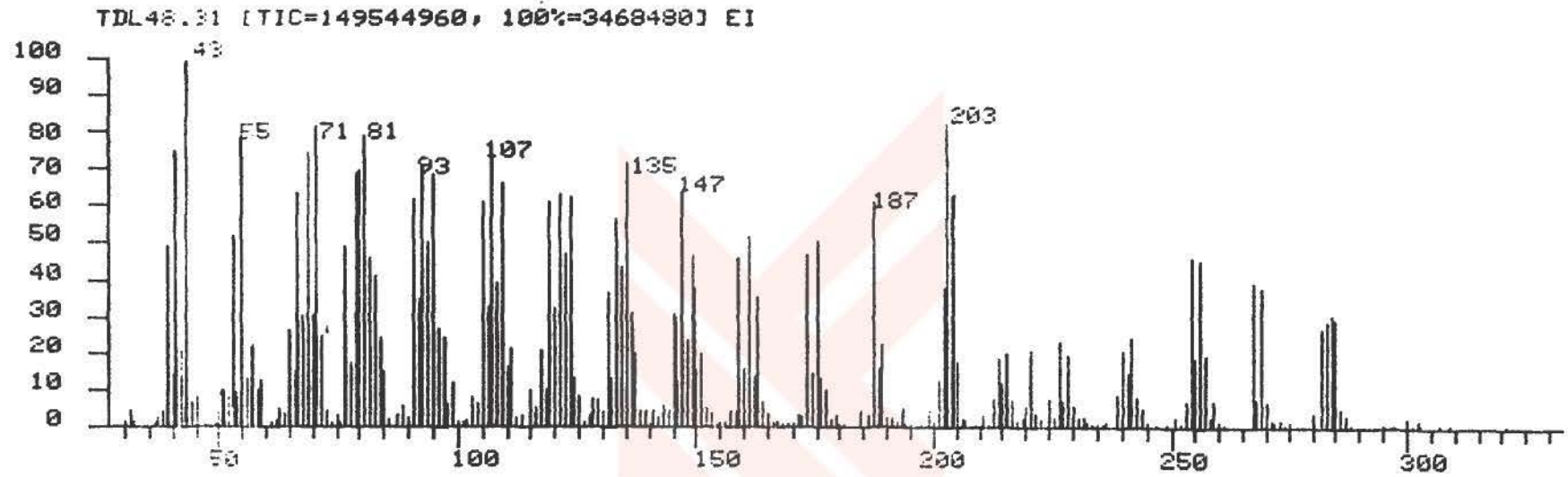
Bu bulguların ışığında yapılan literatür tetkikinde aynı kapalı formüldeki bir bileşiğin(β -snyderol) ilk kez *Laurencia snyderae*[19] ve daha sonra da *L.obtusa*'dan[20] elde edildiği belirlendi. β -snyderol'ün ^{13}C -NMR literatür verileri ile DL-48 maddesinin verileri mukayese edildiğinde, σ 213.69 da bulunan ve kirlilikten ileri gelen küçük karbonil piki dışında birbirine tamamen uyduğu görüldü. ^1H -NMR spektrum verileri mukayese edildiğinde ise, σ 1.25 de görülen bir metil singleti ve bazı kirlilik pikleri dışında uyum gösterdi. İçerdiği kirlilikler sebebiyle madde, silikajel sütunda(Çöz.no:I) tekrar temizlendi ve yeniden alınan ^1H -NMR spektrumunda(Şekil-32, Tablo-4) metil singletinin ve kirlilik piklerin yok olması tahminimizi doğruladı. Bu durumda DL-48'in β -snyderol olduğu kesinleşti(Formül-4).



Formül-4: DL-48 maddesi

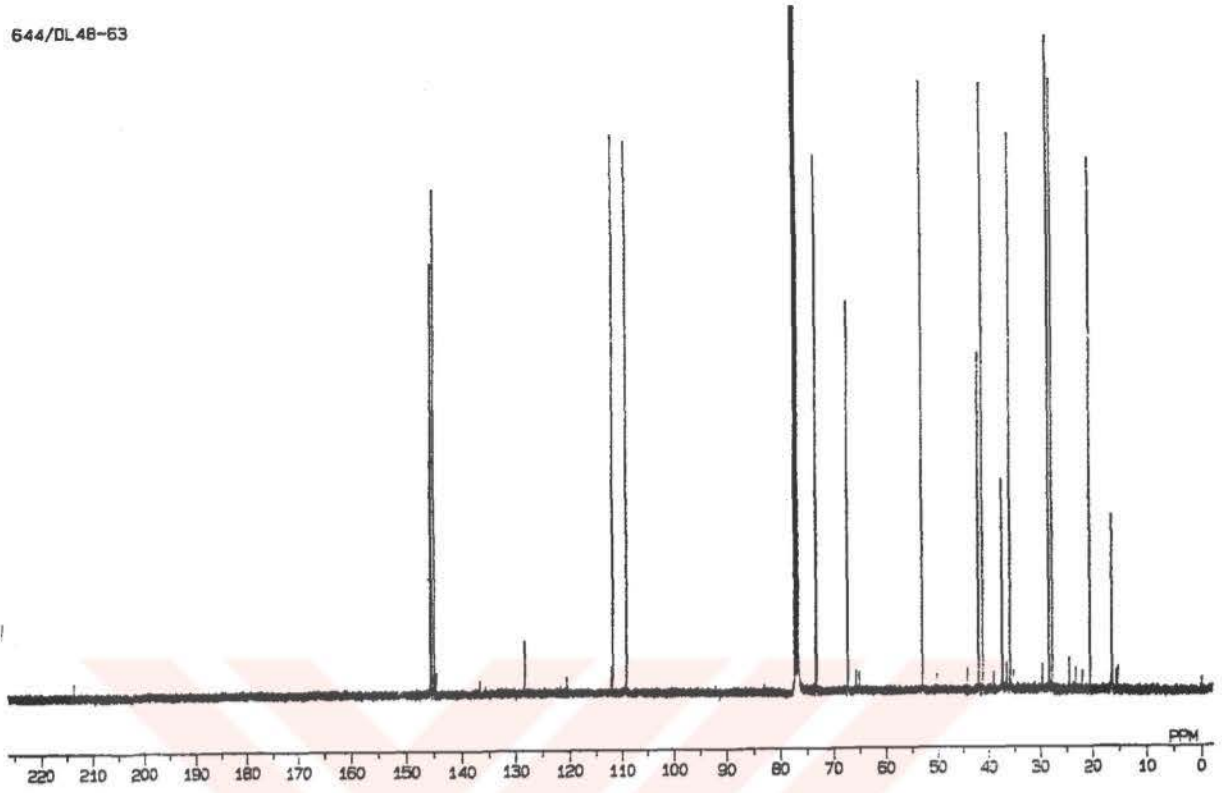
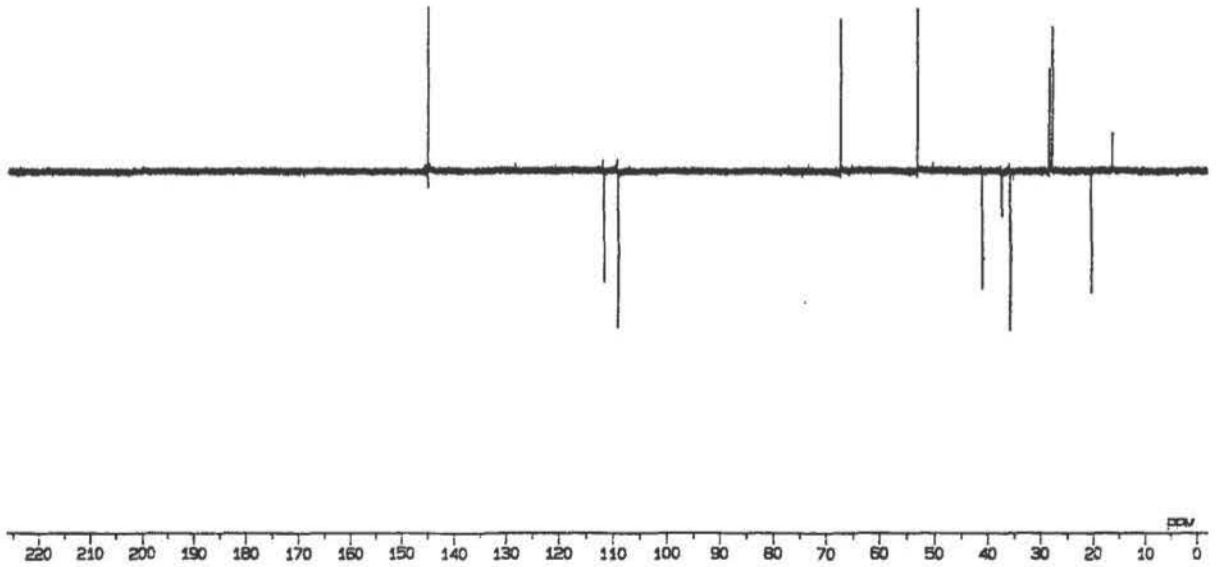
Tablo-4: DL-48'in ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) ve ^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3) verileri

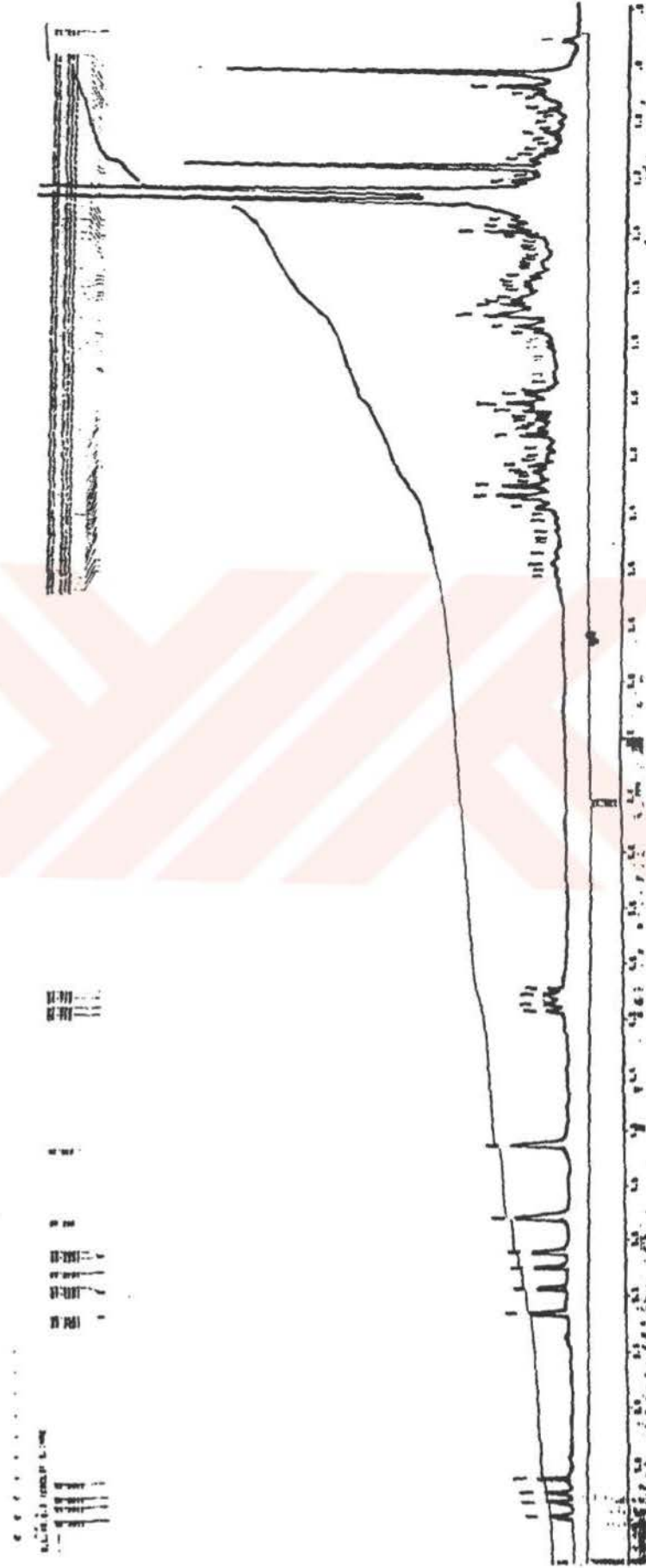
C Atomu	$^{13}\text{C}(\sigma)$	$^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)
1	111.77	5.22	dd; 1, 17.5
		5.07	dd; 1, 11
2	145.02	5.91	dd; 10.7, 17.4
3	73.40		
4	41.23	1.78	dd; 4, 11.1
		1.62	dd; 5.4, 11.5
5	35.90	1.30	m
		1.51	m
6	53.13	1.71	dd; 7.8, 7.8
7	145.54		
8	37.43	2.35	dd; 4.7, 7.6
		2.08	dd; 5.9, 6.5
9	20.57	2.29	dt; 2.9, 5.8
		2.03	dt; 2.2, 4.5
10	67.30	4.12	dd; 4.5, 11.7
11	42.06		
12	16.37	1.16	s
13	28.40	0.83	s
14	109.14	4.65	bs
		4.91	bs
15	27.76	1.28	s



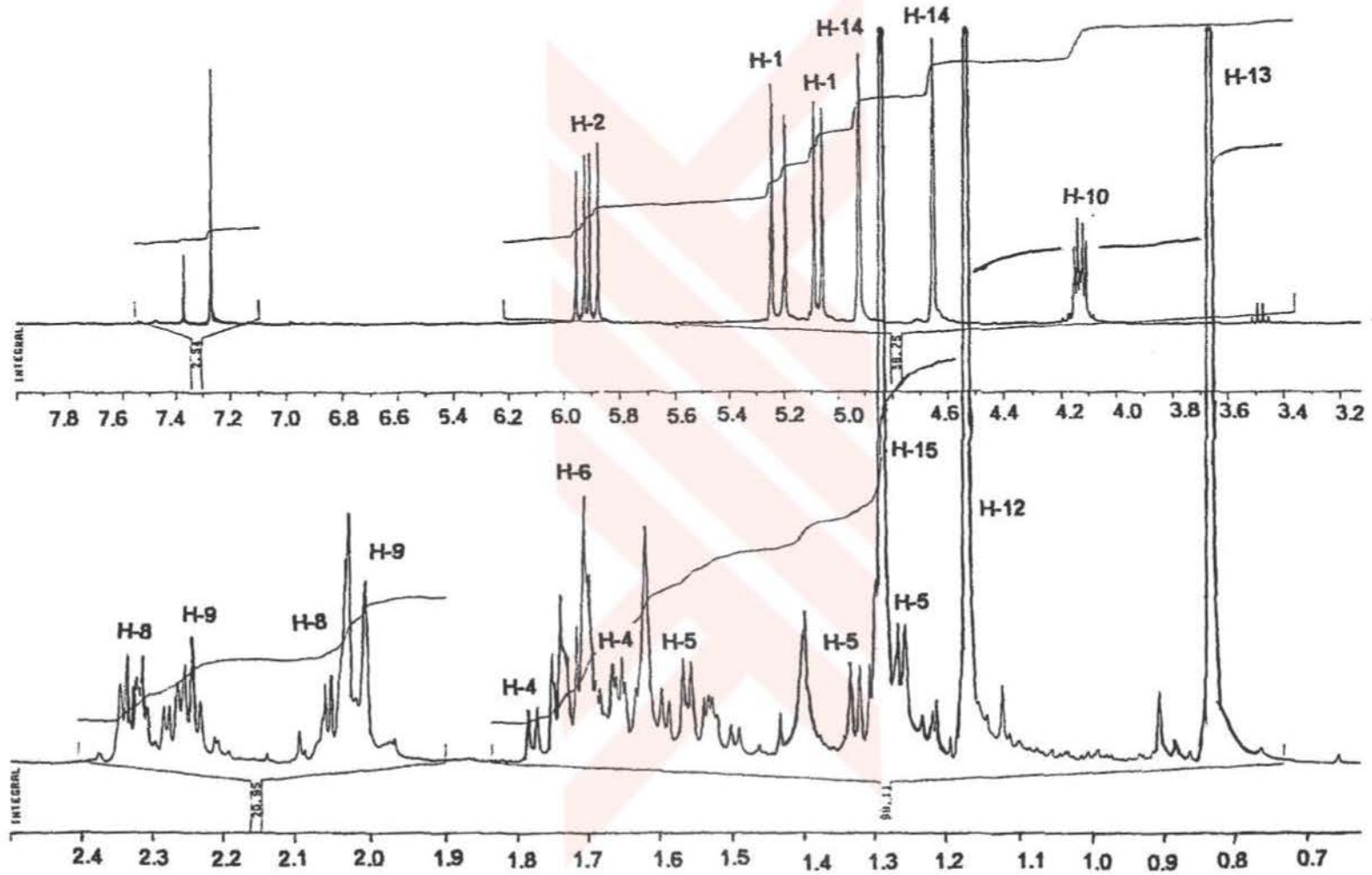
Şekil-28: DL-48'in EI ve CI mass spektrumu

644/DL48-53

Şekil-29: DL-48'in ^{13}C -NMR spektrumuŞekil-30: DL-48'in ^{13}C -DEPT spektrumu



Şekil-31: DL-48'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil-32: DL-48'in tekrar temizlendikten sonra alınan ^1H - NMR spektrumu

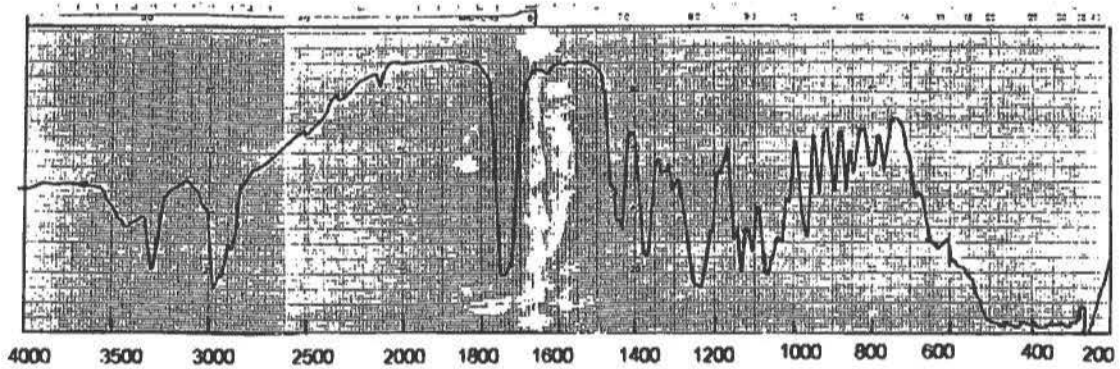
3.4. Çanakkale-Assos Yöresinden Toplanan *Laurencia obtusa*(L.o.I) Örneğinin İncelenmesi

780 g kuru yosun materyalinden elde edilen 29 g ham ekstrenin silikajel sütun kromatografisindeki ön ayırmasında toplam 80 fraksiyon alındı. Yapılan İTK kontrollerinde petrol eteri-benzen(3:1) ile gelen 3 no.'lu fraksiyonun UV altında görünmeyen, H₂SO₄ püskürtme belirteci ile gri-kahve renk veren bir ana maddeyi içerdiği gözlemlendi ve bu madde fraksiyon artığından preparatif İTK(Çöz.no:1) ile saf halde elde edilmeğe çalışıldı. Ancak, işlemin iki kez tekrarlanmasına rağmen madde tam olarak saflaştırılamadı. Bunun üzerine, artık küçük bir silikajel sütunda(Çöz.no:1) kromatografiye edildi. Yapılan İTK sonucu maddenin hala kirlilik taşıdığı gözlemlendi. Bir kez daha silikajel sütunda, V no.'lu çözücü sistemi ile temizlendi ve sonuçta 60 mg madde saf halde izole edildi. AL-6 simgesi verilen yağimsı sıvı karakterindeki bu madde değişik çözücüler denenmesine karşın kristallenmedi.

3.4.1. AL-6 maddesinin yapısının aydınlatılması

Renksiz, yağ kıvamında; optikçe aktif: $[\alpha]_D^{25} = +43.65^\circ$ (CHCl₃, c=1.15).

IR spektrumundan(Şekil-33), AL-6 maddesinin asetilen (3300 ve 2105 cm⁻¹) ve karbonil(1740 cm⁻¹) gruplarını içerdiği anlaşıldı. AL-6'nın kapalı formülünün C₁₇H₂₃BrCl₂O₃ olması gerektiği Cl mass spektrumunda(Şekil-34) m/z 425,427,429 (33.45:48.89:22.79) de görülen ve intensite oranları bir brom, iki klora tekabül eden [M+1]⁺ şeklindeki molekül iyon pikleriyle belirlendi.



Şekil-33: AL-6'nın IR spektrumu

^1H -NMR spektrumundan(Şekil-35, Tablo-5) maddenin asetilen (σ 2.85 d 1H, $J= 2.2$ Hz) ve asetil(σ 2.11 s 3H) grupları yanında, bir çifte bağ da (σ 5.64 dd 1H, $J= 1.5, 16.1$ Hz), (σ 6.07 ddd 1H, $J= 15.7, 8.7, 7.0$ Hz) içerdiği saptandı.

^{13}C -NMR(Şekil-36, Tablo-5), ^{13}C -DEPT(Şekil-37) spektrumları maddenin iki metil, dört metilen, iki olefinik, bir bromometin, iki klorometin, üç oksometin, bir terminal asetilen, bir karbonil ve bir katerner olmak üzere 17 karbon atomu içerdiğini gösterdi.

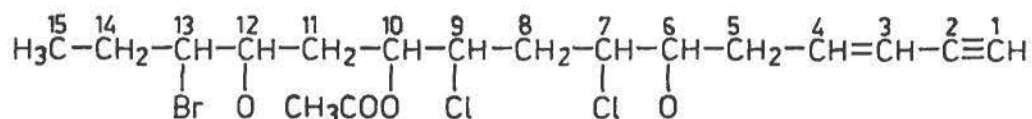
Yukarıdaki bulguların önerilen kapalı formüle tamamen uyduğu görüldü. Bu durumda AL-6 maddesi beş çifte bağ ekivalanına sahiptir. Bunun ikisi asetilen, birisi asetil karbonilve birisi de çifte bağdan ileri geldiğine göre bileşiğin bir eter halkası içermesi gerekmektedir.

Maddenin eter halkasına bağlı iki yan zincir taşıdığı Cl mass spektrumunda m/z 359,361,363 ve m/z 303,305 de görülen $-\text{C}_5\text{H}_5$ ve $-\text{C}_3\text{H}_6\text{Br}$ eliminasyonuna tekabül eden piklerden ve ^1H -NMR spektrumunda bu tip yan zincir içeren *Laurencia* metabolitleri için tipik olan pik değerlerinden [21, 22] anlaşıldı(Şekil-38,Formül-5).



Şekil-38

AL-6'nın düz karbon zinciri yapısının şekil-39'deki gibi olduğu ^1H - ^1H (şekil-40) ve ^1H - ^{13}C COSY(Şekil-41) spektrumlarıyla belirlendi.

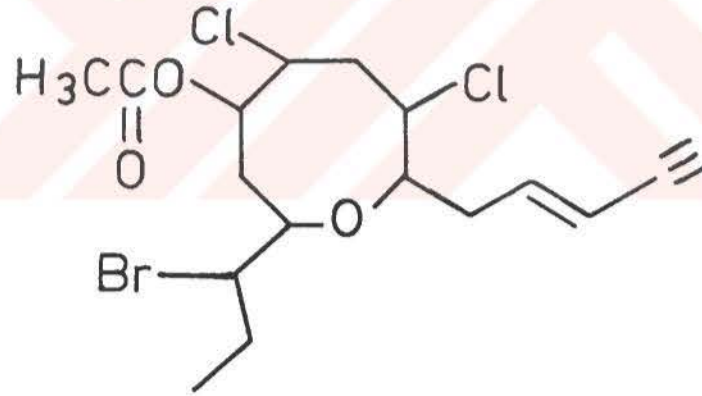


Şekil-39: AL-6'nın düz karbon zinciri yapısı

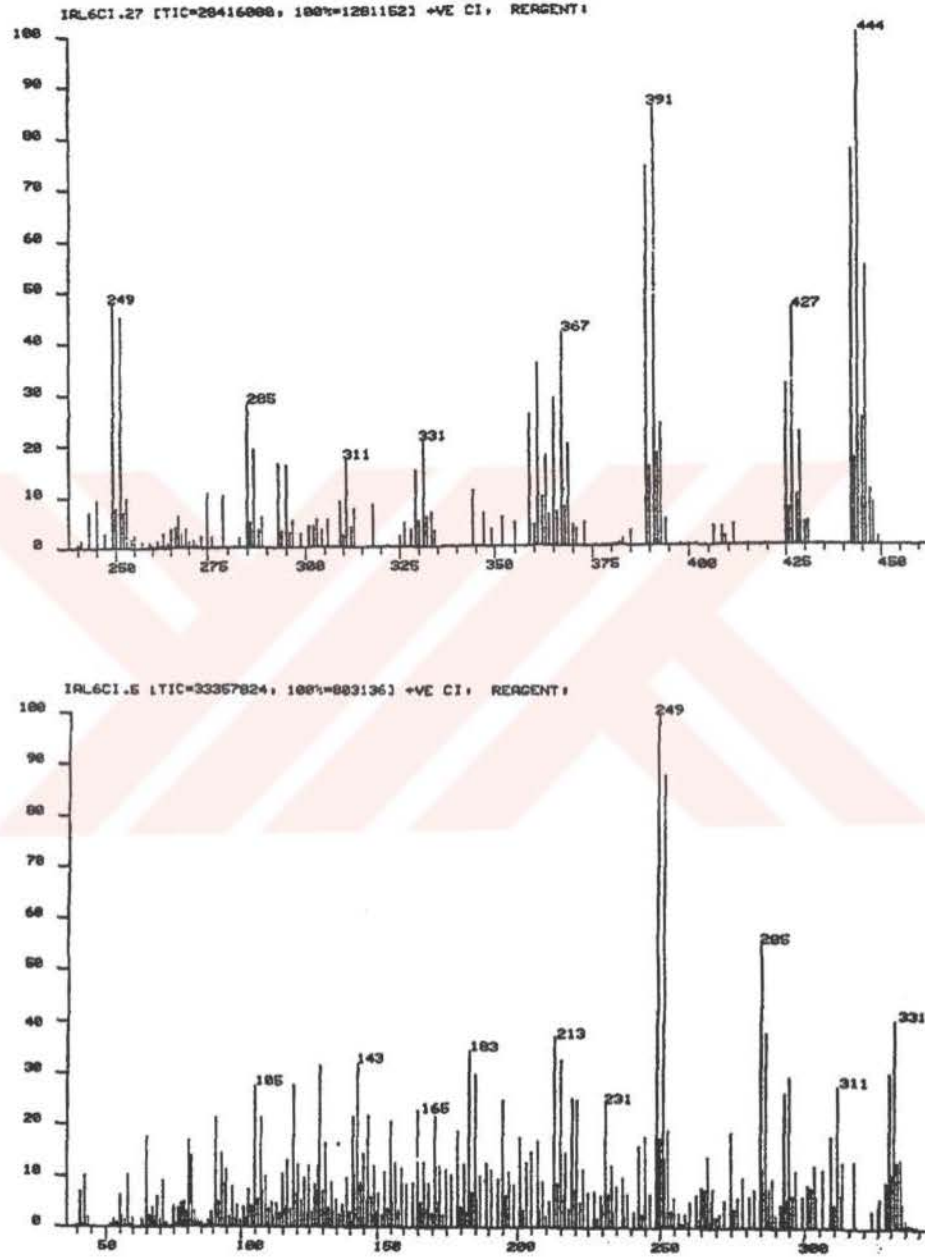
Tablo-5: AL-6'nın ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) ve ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) verileri

C Atomu	$^{13}\text{C}(\sigma)$	$^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)
1	77.23	2.85	d; 2.2
2	81.73		
3	112.95	5.64	dd; 16.4, 1.5
4	139.90	6.07	ddd; 15.7, 8.7, 6.9
5	37.87	2.65	m
6	72.90	4.30	td; 4.6, 5.14
7	60.95	4.10	dt; 4.5, 1.54
8	42.23	2.41	m
9	56.73	4.81	dd; 4.4, 9.2
10	75.62	5.19	ddd; 9.9, 3.1, 3.1
11	31.93	2.5	ddd; 16.6, 11.5, 2.6
		1.82	ddd; 16.6, 3.9, 1.5
12	72.90	4.18	dd; 9.9, 2.9
13	63.35	3.77	ddd; 7.8, 6.1, 2.9
14	29.77	1.99	qdd; 6.0, 12.8, 7.3
15	12.44	1.07	t; 7.3
16	170.06		
OAc	21.01	2.11	s

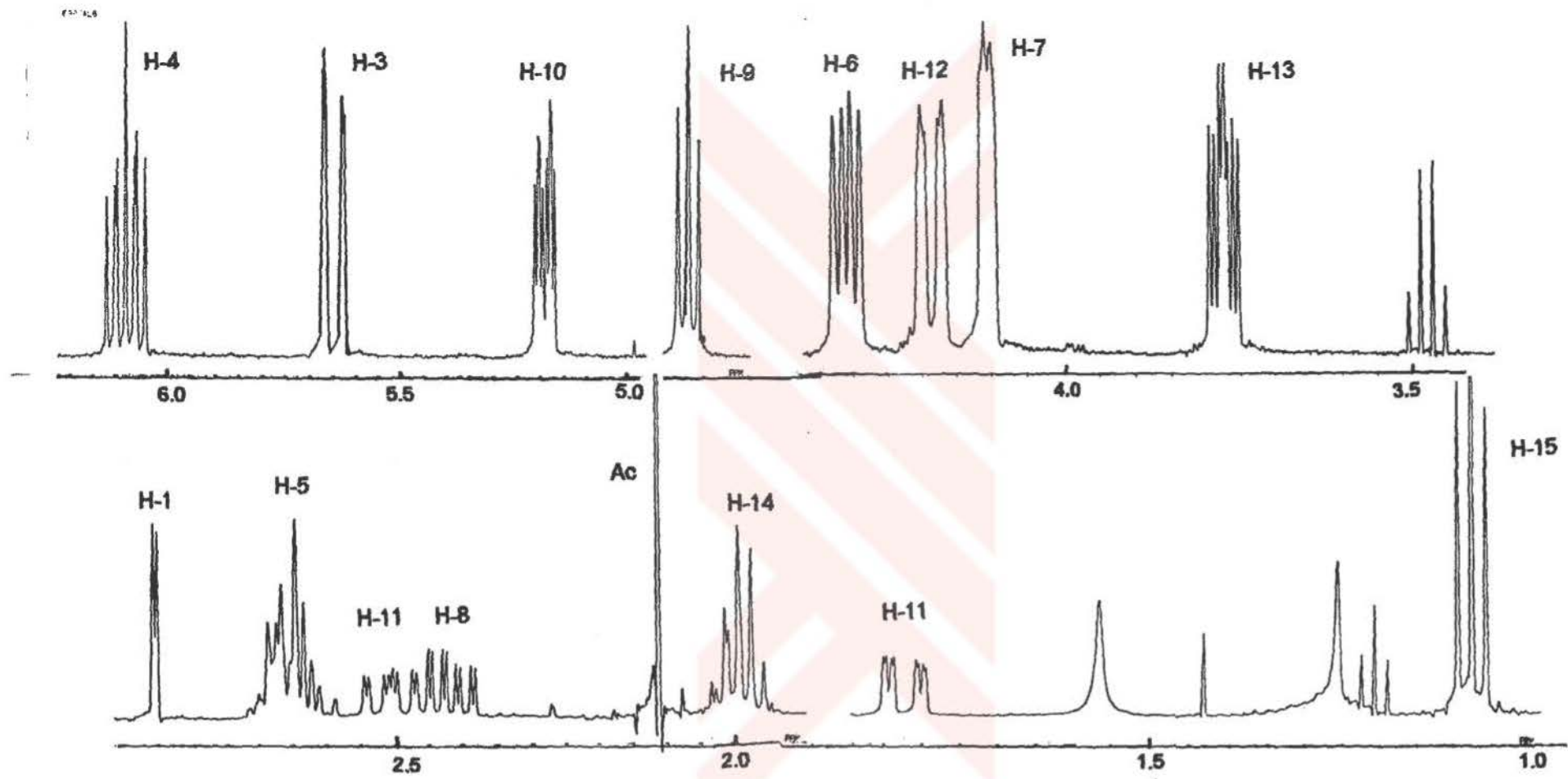
Yapılan literatür tetkiklerinde aynı yapıda bir maddenin S. Caccamese ve arkadaşları[23] tarafından Sicilya'da toplanmış bir *L. obtusa* varyetesinden izole edildiği ve kesin yapısının X-ray yardımıyla aydınlatılmış olduğu görüldü. Ancak bu maddenin katı oluşu ve temin edilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun AL-6'nın spektrumu ile mukayesesinde sadece C_5 , C_{13} , C_{14} protonların kimyasal kaymalarında farklılıklar göstermesi iki maddenin birbirinin izomeri olabileceğini düşündürdü. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının detaylı mukayesesinde, izomerizasyonun bromopropil yan zincirdeki brom atomunun sterik konumuyla ilgili olması gerektiği sonucuna varıldı. Bu arada AL-6 maddesinin S. İslimyeli ve arkadaşları[24] tarafından incelenen, İzmir-Karaburun'da toplanmış bir *L. obtusa* varyetesinden de elde edilmiş olduğu tespit edildi(Formül-5).



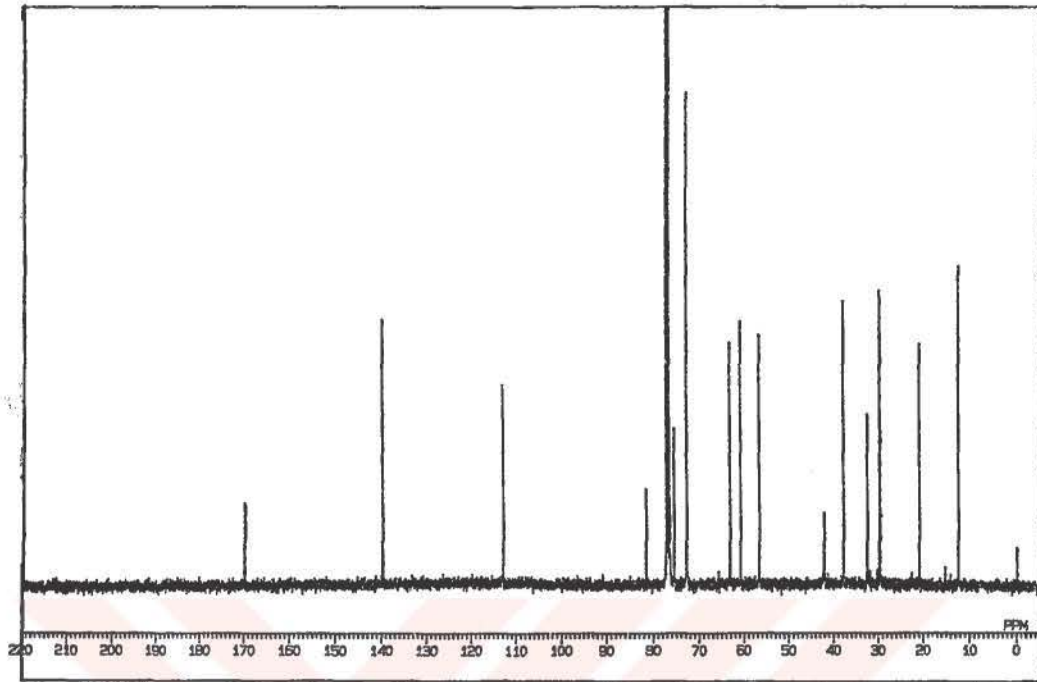
Formül-5: AL-6 maddesi



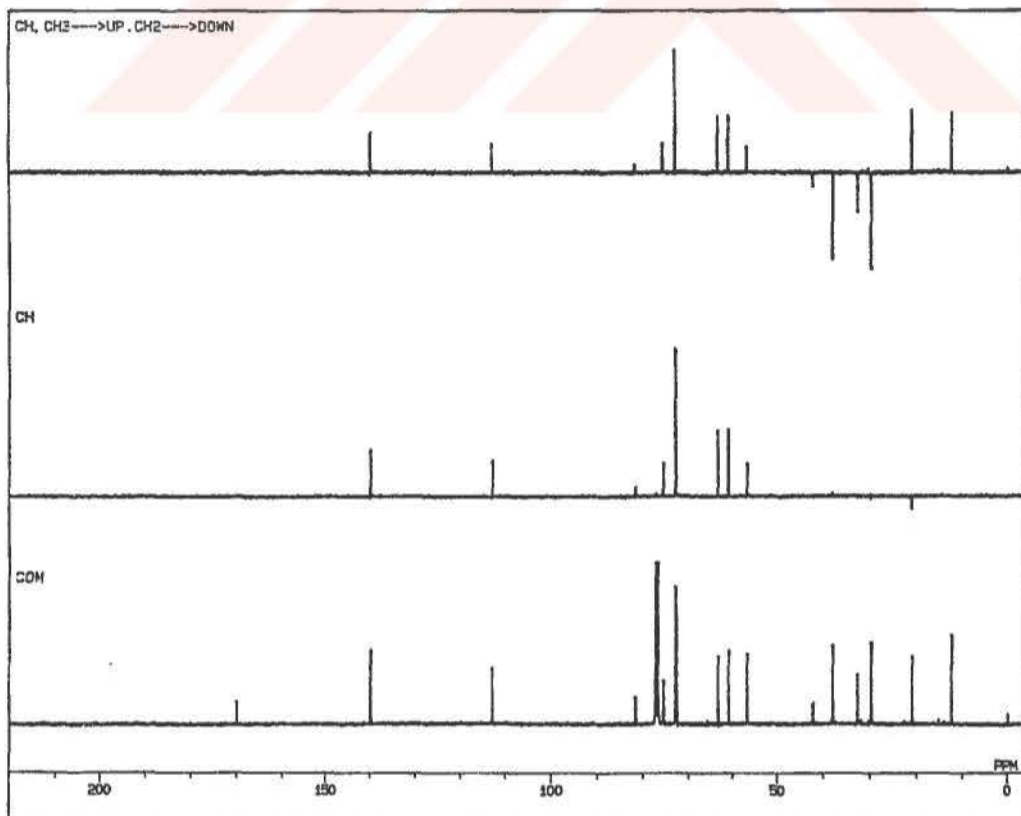
Şekil-34: AL-6'nin CI mass spektrumu



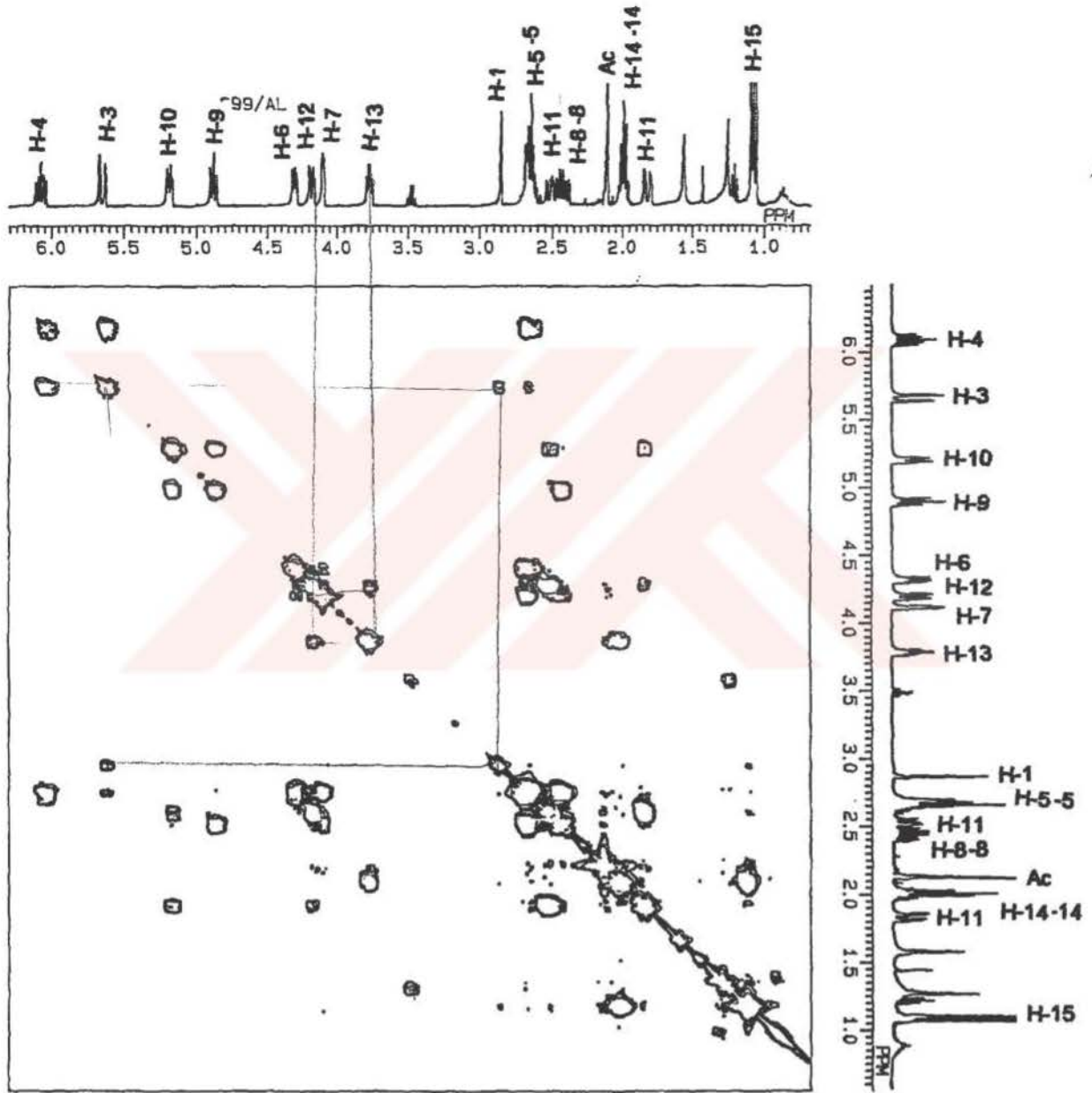
Şekil-35: AL-6'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil-36 : AL-6'nin ^{13}C -NMR spektrumu

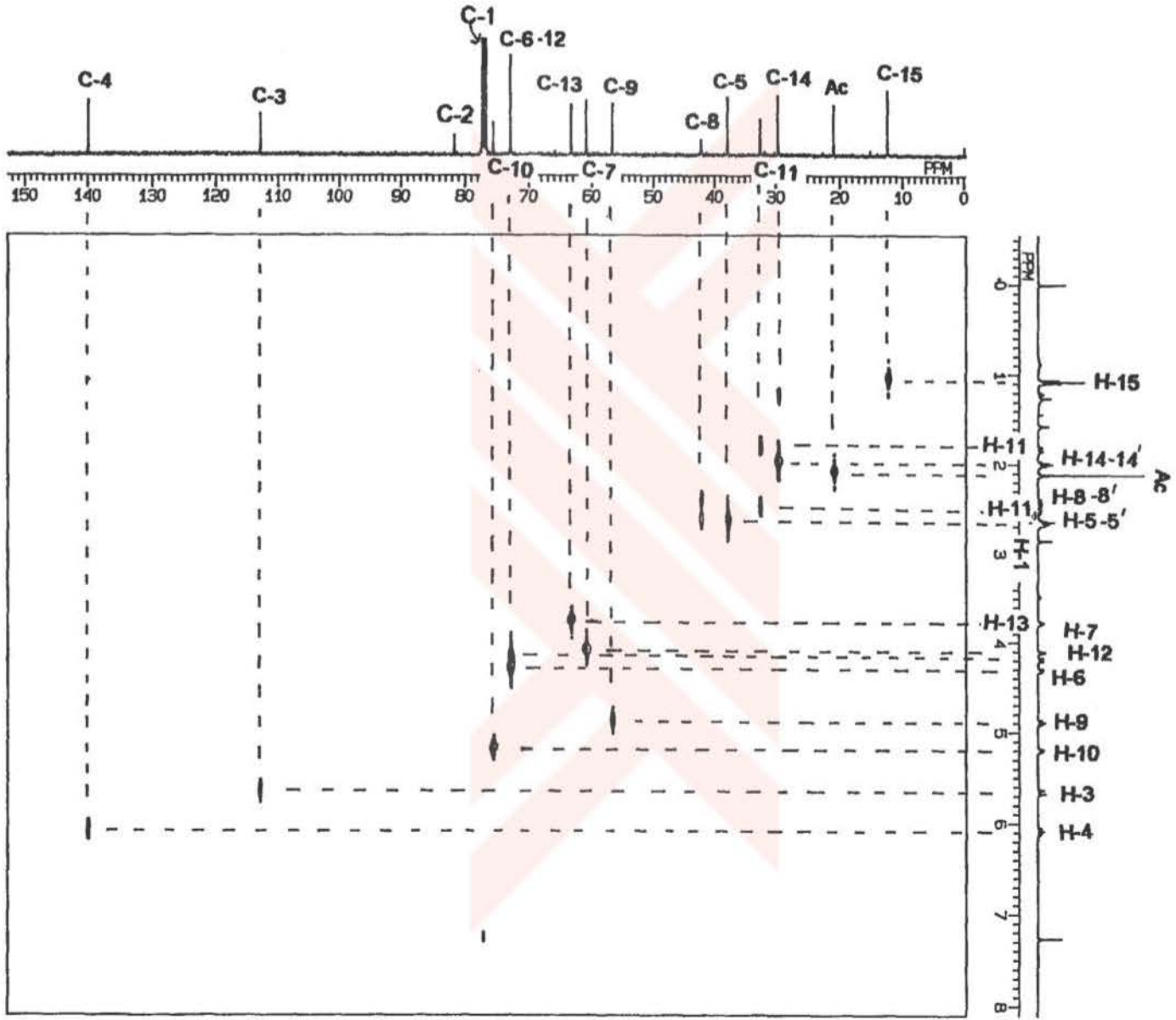


Şekil-37: AL-6'nin ^{13}C -DEPT spektrumu



Şekil-40: AL-6'nın ^1H - ^1H COSY spektrumu

Şekil 41: AL-6'nın ^1H - ^{13}C COSY spektrumu



3.5. Bodrum-Güvercinlik Koyundan Toplanan *Laurencia obtusa*(L.o.IV) Örneğinin İncelenmesi

Bu yosun örneği Bodrum-Güvercinlik koyundan toplanan ikinci örnek olup, sayfa 38’de bildirilen ve koyun kuzey yakasından toplanan örneğin aksine koyun güney yakasından toplandı. Toplanan 660 g kuru yosun materyalinden elde edilen 30 g ham ekstrenin silikajel sütun kromatografisi ile yapılan ön ayırmasında toplam 86 fraksiyon alındı. Fraksiyonların İTK ile incelemesinde daha önce izole edilip yapısı aydınlatılan BL-1 maddesi yanında hekzan-etilasetat(7:1) elüsyonu ile gelen 66-71 no.’lu fraksiyon grubunda UV lamba altında görünmeyen, H₂SO₄ püskürtme belirteci ile gri-kahve renk veren başka bir ana maddeyi içerdiği gözlemlendi. Bu fraksiyon artığı tekrarlanan sütun kromatografisi(Çöz.no:I) ile temizlendi ve 15.5 mg madde hekzan-eter de billurlandırma yoluyla saf halde elde edildi. Buna GL-1 simgesi verildi.

3.5.1. GL-1 maddesinin yapısının aydınlatılması

Renksiz, iğne şeklinde kristaller; erime derecesi 117-118°C; optikçe aktif: $[\alpha]_D^{25} = +46.2^\circ$ (CHCl₃, c=0.43)

IR spektrumu(şekil-42) asetilen(3295, 2101 cm⁻¹) ve karbonil(1734 cm⁻¹) gruplarını içerdiğini, hidroksil grubunu ise, içermediğini gösterdi.Yan zincirde, terminal ve bir çifte bağla konjuge olmuş asetilen grubu ile bir bromopropil grubunu içerdiği maddenin ¹H-NMR spektrumundan(Şekil-43, 44, Tablo-6) anlaşıldı.



Şekil-43

Ayrıca, AL-6 maddesinin spektrumu ile mukayesesinde C₅, C₁₃ ve C₁₄ protonlarının kimyasal kaymaları dışında diğerlerinin aynı olduğu görüldü(Tablo-7).

Maddenin renksiz kristal olması göz önüne alındığında, S. Caccamese* ve arkadaşları[23] tarafından izole edilip, kesin yapısı X-ray ile aydınlatılan Laurencienyne olabileceği düşünüldü. Nitekim, yapılan karşılaştırmada GL-1'in ^{13}C -NMR(Şekil-45,Tablo-6) ve ^1H -NMR spektral verileri literatür verileri ile uyduğu görüldü. Ayrıca, GL-1 maddesinin ^1H -NMR spektrumu temin edilen Laurencienyne'nin ^1H -NMR spektrumuna tamamen uyduğu görüldü(Şekil-46, Formül-6).

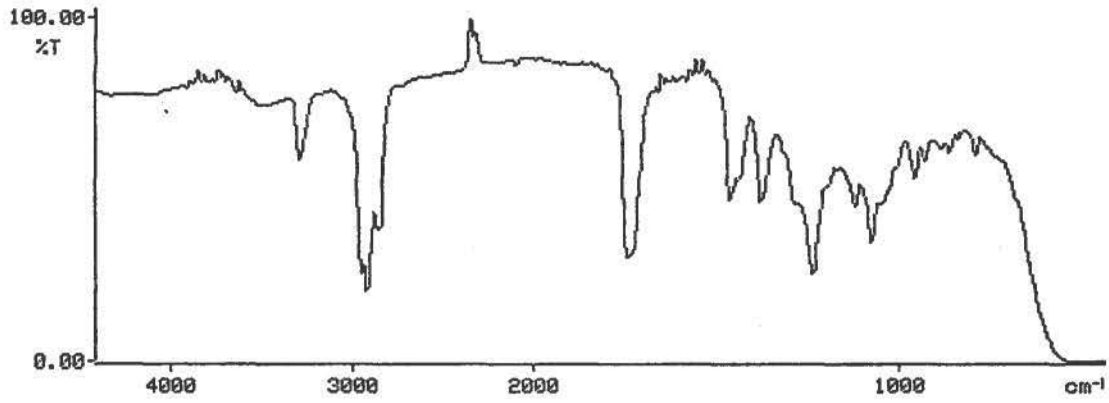
Tablo 6: GL-1'in ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) ve ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) verileri

C Atomu	$^{13}\text{C}(\sigma)$	$^1\text{H}(\sigma)$	J(Hz)
1	77.36	2.86	d; 2.1
2	82.00		
3	113.02	5.64	bd; 16.4
4	139.72	6.11	td; 15.7 , 7.9
5	38.49	2.47	m
6	73.51	4.30	dd; 9.1, 5.1
7	61.18	4.07	m
8	42.29	2.47	m
9	58.62	4.89	t; 8.9
10	75.67	5.21	td; 6.8, 2.82
11	30.07	2.47	m
		2.02	m
12	72.08	4.12	m
13	62.33	4.02	m
14	29.11	1.75	m
15	12.29	1.04	t; 6.6
16	169.92		
17	20.93	2.11	s

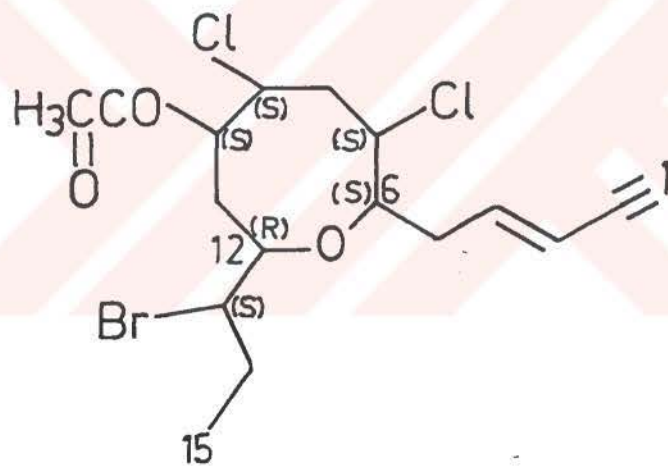
Tablo-7: Laurencienyne, AL-6 ve GL-1 Maddelerinin ^1H -NMR Spektrumlarındaki Farklı Protonlar

H	Laurencienyne	GL-1	AL-6
H-13	4.03	4.02	3.77
H-14	1.68	1.75	1.99
H-5	2.50	2.47	2.65

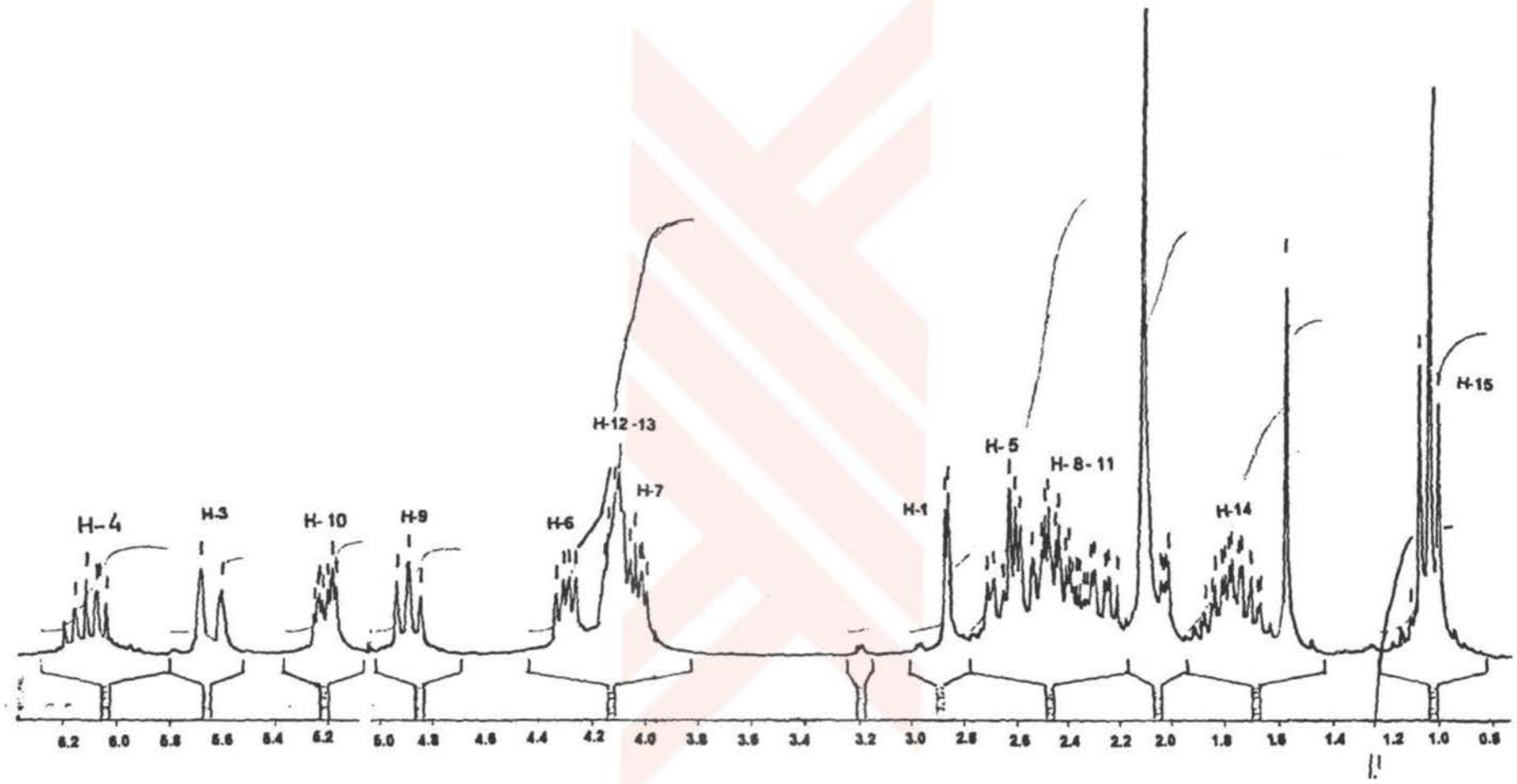
* ^1H -NMR spektrumu fotokopisi için Sayın Prof.Dr. S. Caccamese'ye (Department of chemistry, Univ.Catania) teşekkür ederiz.



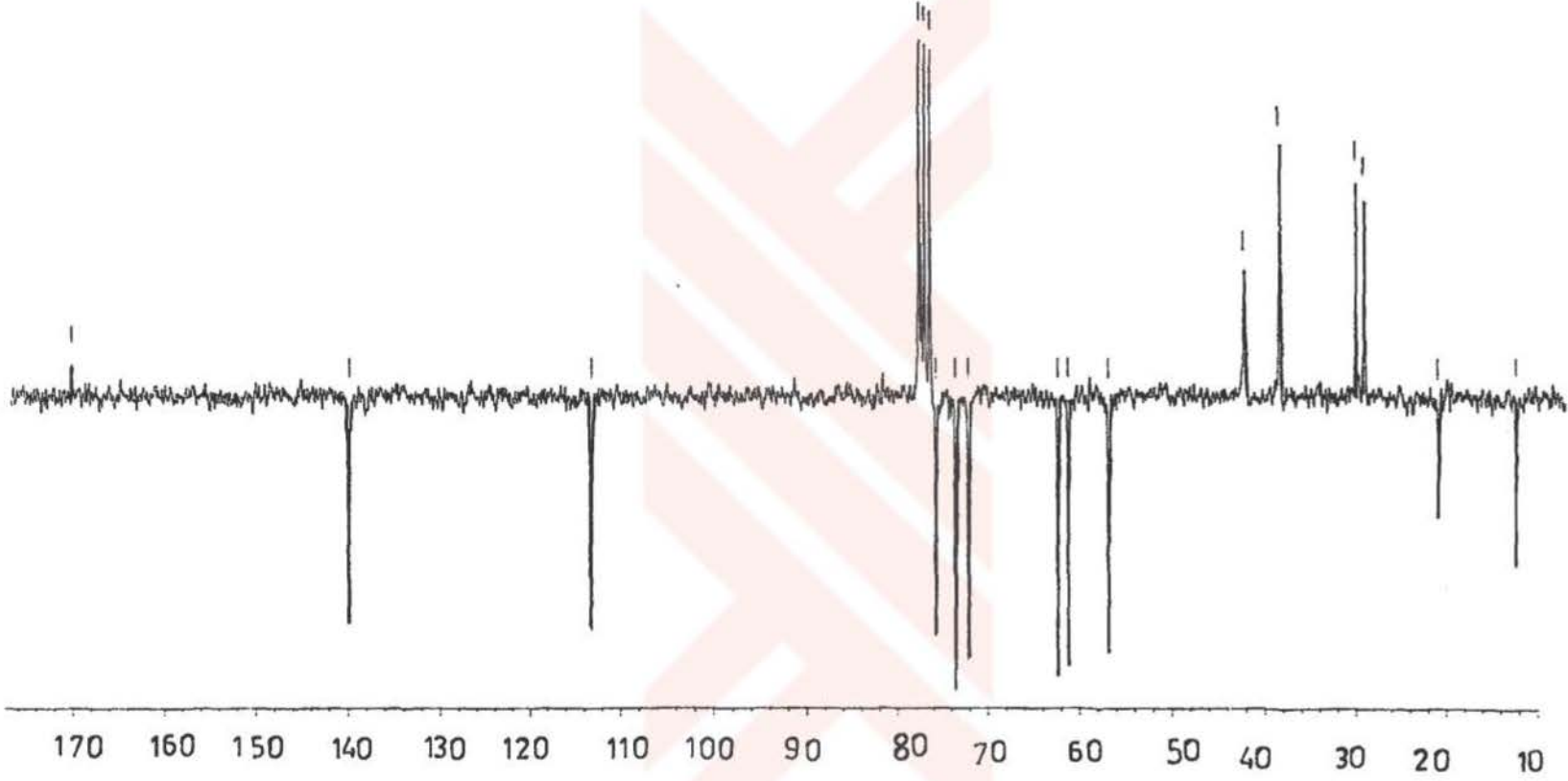
Şekil-42: GL-1'in IR spektrumu



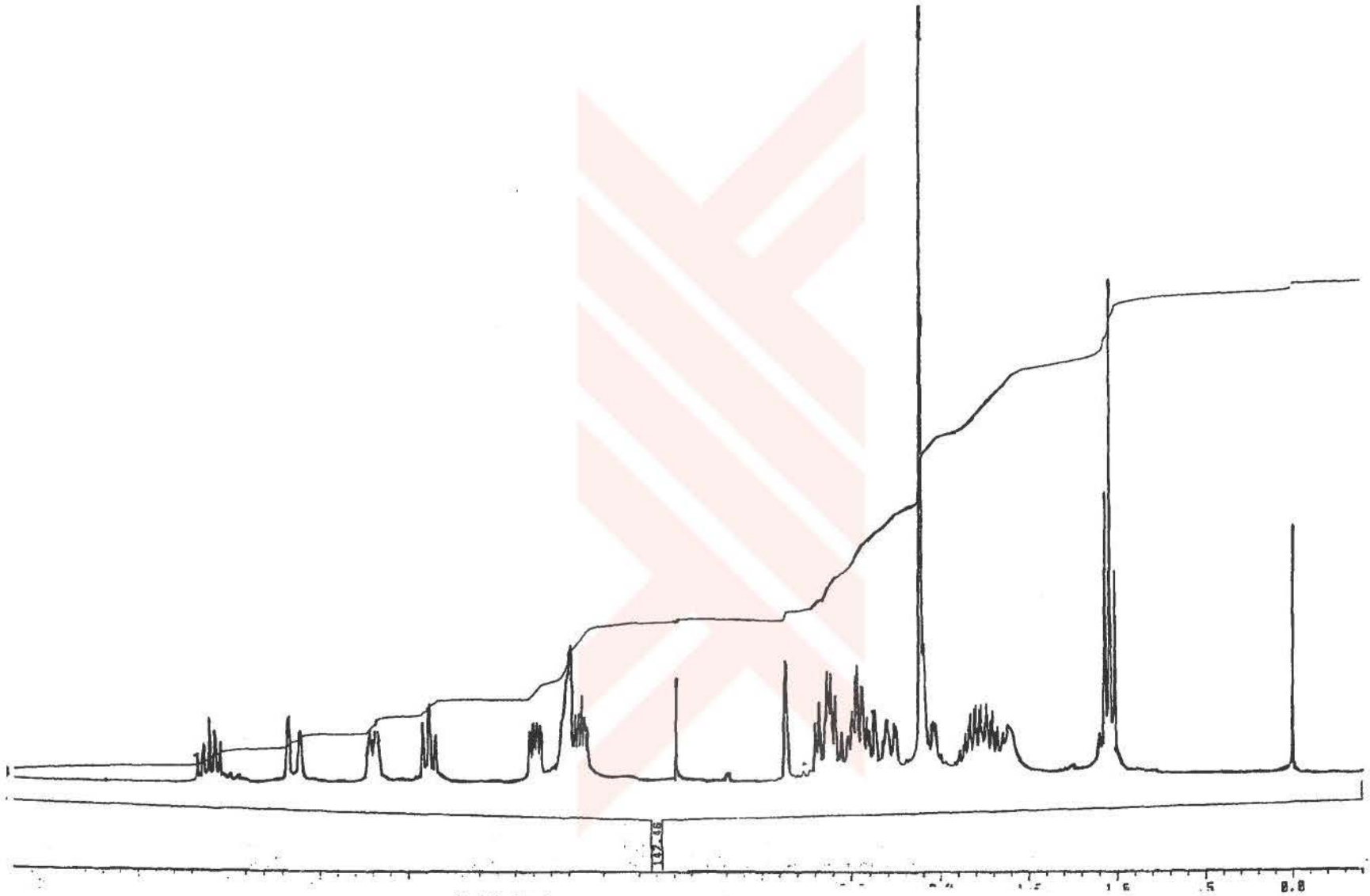
Formül-6: GL-1 maddesi



Şekil-44: GL-1'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil-45: GL-1'in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil-46: Laurencienyne'nin ^1H -NMR spektrumu

SONUÇ VE TARTIŞMA

Laurencia türlerinden elde edilen C_{15} asetogeninlerin(sayfa 3) hemen tümü brom ve/veya klor atomu içermesine karşın, bu güne değin dört brom atomu içeren herhangi bir metabolit izole edilmemiştir. Bu bakımdan, Lp-2 ve BL-1 maddeleri dört bromlu *Laurencia* C_{15} asetogeninlerin ilk örnekleridir.

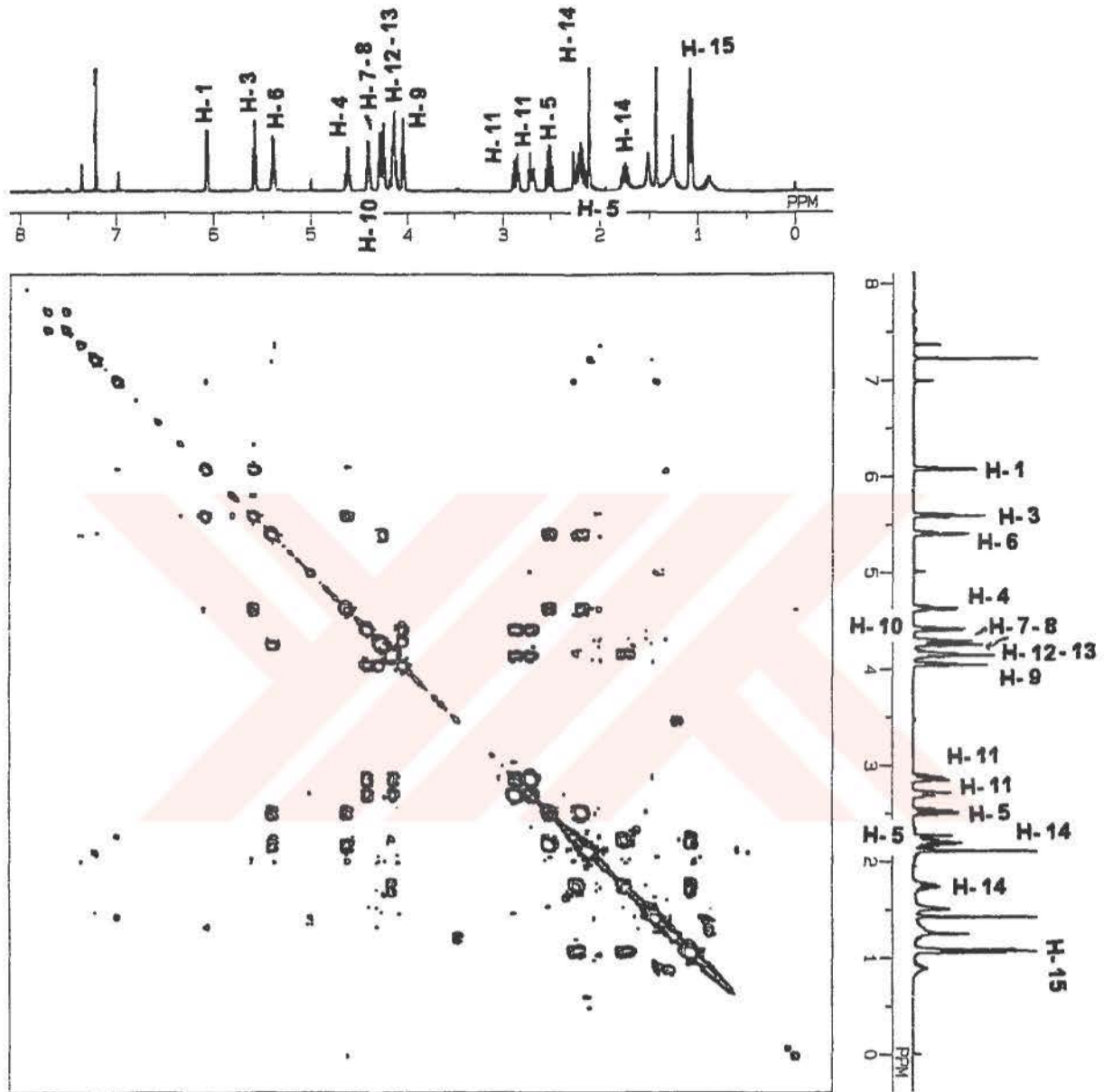
Daha önce bir Akdeniz süngerinden elde edildiği belirlenen[14] Lp-1 ve Lp-2 maddelerinin, bir *Laurencia*(*L. paniculata*) türünden de elde edilmesi çok ilginç bir bulgudur. Zira, bazı deniz organizmalarından izole edilmiş bazı metabolitlerin o organizma tarafından sentez edilmediği, beslenme yoluyla başka organizmalardan, özellikle yosunlardan geçtiği bilinmektedir[1]. Bu organizmalar içerisinde süngerlerin önemli bir yeri vardır. Zira, pek çok metabolitin süngerlere, simbiyoz halinde yaşadığı veya besin olarak süzdüğü mikroorganizmalardan geçtiği saptanmıştır[52,53].

Ayrıca, metabolitlerin süngerlere, makroorganizmalardan da geçtiği öne sürülmektedir. Bu çerçeveden olmak üzere, Pietra ve arkadaşları son yıllardaki bir çalışmalarında[15] Akdeniz'in dar bir bölgesindeki (Il Rogiolo-Livorno) bir sünger türünden(*Spongia zimocca*) elde edilen β -chamigrene, lauroxepane, isopimarane maddelerinin serbest alkollerin aynı bölgeden toplanan *Laurencia microcladia*'dan da elde edildiğini, ayrıca tersiyer alkol grubu içeren *L. microcladia*'dan veya aynı bölgeden diğer bir kırmızı alg olan *Sphaerococcus*

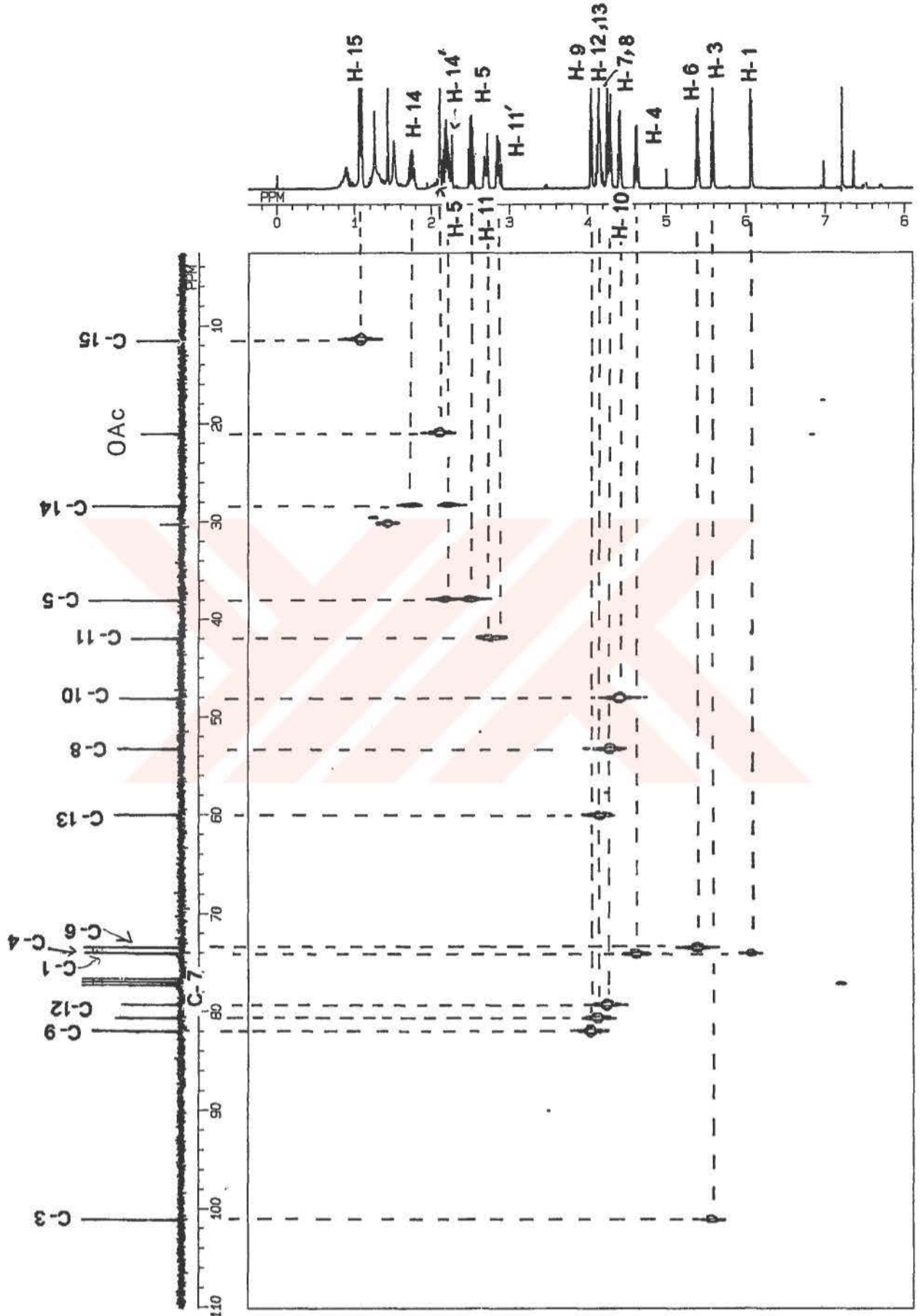
coronopifolius'dan elde edilen bazı metabolitlerin değişmemiş şekilde *S. zimocca*'da da tespit edildiğini bildirmektedirler. Aynı çalışmada bir süre önce Sica ve arkadaşları tarafından *Mycale rotalis*'ten elde edilen ve tipik *laurencia* C₁₅ asetogeninlerden olan iki maddenin elde edilmesine dikkat çekilmekte ve bunun da süngere esrarengiz bir *Laurencia* türünden geçmiş olması gerektiği tezi öne sürülmektedir. Bu durumda aynı iki maddeyi (Lp-1 ve Lp-2) *Laurencia paniculata*'dan izole etmemiz bu teoriyi doğrular nitelikte olan önemli bir sonuçtur.

Doğadan ilk kez elde edilen dört brom atomlu BL-1 maddesinin planar yapısının tam olarak aydınlatılabilmesi özellikle modern NMR teknikleri sayesinde gerçekleşmiştir. Ancak buna rağmen bazı zorluklarla da karşılaşıldı: Maddenin kendisinin ¹H-NMR spektrumunda C₇, C₁₂, C₁₃ deki proton piklerinin σ 4.15-4.23 de üstüste çıkmaları bunlardan hangisinin oksijen atomuna, hangisinin brom atomuna bağlı olduğunu saptanmasına olanak vermemiştir. Değişik çözücüler ve kaydırma belirteçleri ile alınan spektrumlarda da bu pikler birbirlerinden ayrılmamışlardır. Maddenin asetat türevinin ¹H-NMR spektrumunda durum değişmiş, ancak bu kez de C₁₂, C₁₃ ve C₇, C₈ deki protonlar üstüste çıkmıştır. Fakat sonunda 400 MHz'lik cihazda alınan ¹H-¹H ve ¹H-¹³C COSY spektrumlarından bu protonlar birbirlerinden ayırt edilmiş, brom ve oksijen atomlarının hangi karbon atomuna bağlı oldukları saptanabilmiştir (Şekil-47,48).

Çalışmada izole edip yapılarını aydınlattığımız diğer üç bileşik (DL-48, AL-6 ve GL-1) den ikisi daha önce *L. obtusa*'dan [23, 24] izole edilmiş Laurencienyne ve onun izomeri, üçüncü bileşik ise, önce *L. snyderae* [19] ve daha sonra da *L. obtusa*'dan [20] elde edilmiş β -snyderol oldukları tüm spektroskopik bulguların literatür verileri ile mukayesesi sonucu saptanmıştır. Laurencienyne'nin bir stereoizomeri olarak kabul ettiğimiz AL-6 maddesi, önce yeni bir madde olarak düşünülmüş, ancak aynı bileşiğin bizimle aynı zamanda S. İslimyeli ve arkadaşları tarafından da İzmir-Karaburun'da toplanan bir *L. obtusa* varyetesiinden elde edildiği anlaşılmıştır.



Şekil-47: BL-1 asetatın ^1H - ^1H COSY spektrumu



Şekil-48: BL-1 asetatın ^1H - ^{13}C COSY spektrumu

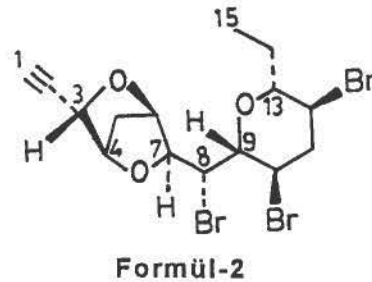
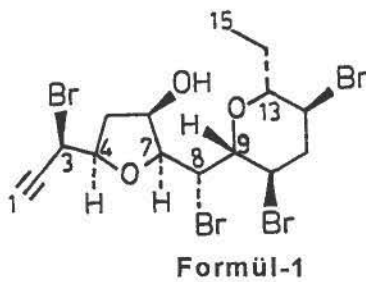
ÖZET

Bu çalışmada kıyılarımızın değişik yerlerinden toplanan beş *Laurencia* (kırmızı alg, *Rhodomelaceae*) örneği incelendi. Bu örneklerden silikajel sütun ve preparatif ince tabaka kromatografisi ile altı metabolit izole edilip yapıları spektroskopik yöntemler (IR, ^1H ve ^{13}C -NMR, ^{13}C -DEPT, Hetero- ve Homonükleer- COSY, Mass, X-ray) yardımıyla aydınlatıldı:

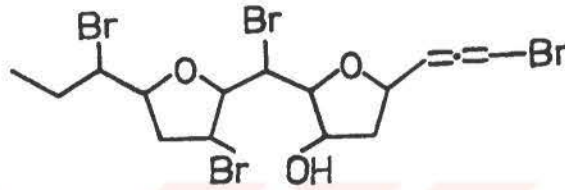
1. İzmir-Çeşmealtı yöresinden toplanan *Laurencia paniculata* örneğinden bir esas (Lp-2) (Formül-1) ve bir de yan (Lp-1) (Formül-2) olmak üzere iki metabolit izole edildi. Dört brom atomu ve iki eter halkası içeren asetilenik bir C_{15} bileşiği olan Lp-2'nin planar yapısı, spektroskopik yöntemlerle, kesin yapısı ise X-ray analizi ile aydınlatıldı.

Lp-1'in de asetilenik bir C_{15} bileşiği olduğu ve üç brom atomu ile üç eter halkası içerdiği spektroskopik yöntemlerle saptandı.

Bu iki maddenin daha önce bir Akdeniz süngerinden (*Mycale rotalis*) elde edilen iki metabolitle aynı oldukları, spektroskopik verilerin mukayesesinden anlaşıldı. Bu maddeler bir *Laurencia* türünden, ilk kez tarafımızdan elde edildi.



2. Bodrum-Güvercinlik koyunun kuzey yakasından toplanan *Laurencia obtusa* örneğinden bir esas metabolit(BL-1) izole edildi. Allenik bir C₁₅ bileşiği olan BL-1(Formül-3), dört brom atomu ve iki eter halkası içermektedir. Maddenin planar yapısı spektroskopik yöntemler yardımıyla aydınlatıldı. Bu bileşik, doğadan ilk kez taramamızdan izole edildi.



Formül-3

3. Assos'tan toplanan *Laurencia obtusa* örneğinden bir esas metabolit(AL-6) izole edildi. Bir brom atomu ile iki klor atomu ve bir eter halkası içeren, bu asetilenik C₁₅ bileşiğinin spektroskopik verilerinden, bunun bilinen *Laurencia* metaboliti, Laurencienyne'nin bir izomeri olduğunu ve izomerizasyonun C₁₃ deki brom atomunun farklı konumundan ileri geldiği sonucuna varıldı.

4. Didim'den toplanan bir *L. obtusa* örneğinden bir ana madde(DL-48) izole edildi ve bunun yapısının bilinen bir *Laurencia* metaboliti olan β-Snyderol olduğu spektroskopik yöntemlerle saptandı.

5. Bodrum yakınlarında Güvercinlik koyunun güney yakasından toplanan *L. obtusa* örneğinden bir ana madde(GL-1) elde edildi. Spektroskopik incelemelerden bunun Laurencienyne olduğu anlaşıldı.

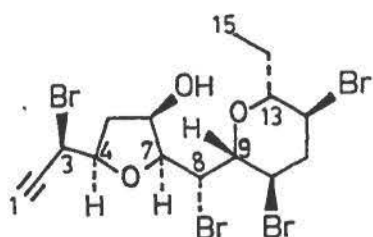
SUMMARY

In this study, five *Laurencia* (red alga, *Rhodomelaceae*) samples collected from different sites of Turkish coast were examined. Six metabolites were isolated by using Si-gel column and preparative thin layer chromatography and the structures of these metabolites have been elucidated by spectroscopic methods (IR, ^1H and ^{13}C -NMR, DEPT, Hetero- and Homonuclear- COSY, Mass, X-ray).

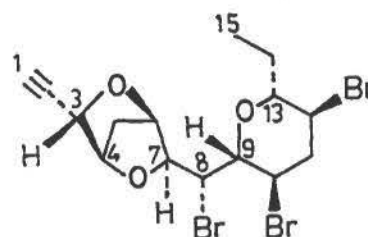
1. One major (Lp-2) (Formula-1) and one minor (Lp-1) (Formula-2) metabolites were isolated from *Laurencia paniculata* sample collected at Çeşmealtı-Izmir. The structure of Lp-2 which is an acetylenic C_{15} compound and contains four bromine atoms and two ether rings was elucidated by spectroscopic methods and its absolute configuration was determined by X-ray analysis.

From the spectroscopic data the structure of Lp-1 was driven also as an acetylenic C_{15} compound with three bromine atoms and three ether rings.

By comparing the spectral data it was determined that Lp-1 and Lp-2 were identical the metabolites isolated recently from a Mediterranean sponge (*Mycale rotalis*). However, these compounds were isolated at the first time from a *Laurencia* species.



Formula-1



Formula-2

2. A major metabolite (BL-1) (Formula-3) was isolated from *Laurencia obtusa* sample collected at the north of Güvercinlik bay near Bodrum. It is an allenic C_{15} compound with four bromine atoms and two ether rings. The planar structure of BL-1 was established by spectroscopic methods. This is the first report on the isolation of this compound.



Formula-3

3. We have isolated a main metabolite (AL-6) from a *Laurencia obtusa* sample collected at Assos, which was an acetylenic C_{15} compound with one bromine and one chlorine atoms and one ether ring. It was established that AL-6 is an isomer Laurencienyne which is a *Laurencia* compound and the isomerism results probably from the different location of bromine atom at C_{13} by spectral methods.

4. The main compound, DL-48, has been isolated from a *Laurencia obtusa* species collected at Didim. Its structure was determined as β -Snyderol which is a known *Laurencia* metabolite by spectroscopic methods.

5. We have isolated a major compound, GL-1, from *Laurencia obtusa* sample collected at south of Güvercinlik bay near Bodrum. This compound was identified as Laurencienyne by spectroscopic methods.



YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Scheuer, P.J.: Marine natural products, chemical and biological perspectives, Cilt:I-II, III, IV, V., Academic Press, New York, San Francisco, London (1978,1980,1983)
2. Jefford, C.W., Rinehart, K.L., Shield, L.S.: Pharmaceuticals and the sea, Technomic Publishing CO, Lancaster, Pennsylvania USA(1988)
3. Scheuer,P.J.: Marine natural products and biomedicine, Medicinal Research Reviews **9**:535-45(1989)
4. Bohlin, L.: Pharmacologically active compounds from marine organisms, Acta Pharm.Nord. **1**: 175-82(1989)
5. Wright, A.D., Coll, J.C., Price, I.R.: Tropical marine algae, VII. The chemical composition of marine algae from North Queensland waters, J.Nat. Prod. **53**: 845-61 (1990)
6. King, T.J., İmre, S., Öztunç, A., Thomson, R.H.: Obtusenyne, a new acetylenic nine-membered cyclic ether from Laurencia obtusa, Tetrahedron Lett. **14**:1453-54 (1979)
7. Falshaw, C.P., King, T.J., İmre, S., İslimyeli, S., Thomson, R.H.: Laurenyne, a new acetylene from Laurencia obtusa: Crystal structure and absolute configuration, Tetrahedron Lett. **21**: 4951-54 (1980)

8. İmre, S., İslimyeli, S., Öztunç, A., Thomson, R.H.: Obtusenol a sesquiterpene from *Laurencia obtusa*, *Phytochemistry* **20**: 833-34 (1981)
9. Cox, P.J., İmre, S., İslimyeli, S., Thomson, R.H.: Obtusallene I. A new halogenated allene from *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron Lett.* **23**: 579-80 (1982)
10. Alpertunga, B., İmre, S., Cowe, H.J., Cox, P.J., Thomson, R.H.: A Photoarte act, from Linderazulene, *Tetrahedron Lett.* **24**: 4461-62(1983)
11. İmre, S., Öztunç, A., İslimyeli, S.: Karasularımızdan toplanan bazı deniz organizmalarının kimyasal yönden incelenmesi, *Doğa Tu. Kim. D.* 119-28 (1987)
12. Öztunç, A., İmre, S., Lotter, H., Wagner, H.: Two C₁₅ bromoallenes from the red alga *Laurencia obtusa*, *Phytochemistry* **30**: 255-57 (1991)
13. Öztunç, A., İmre, S., Wagner, H., Norte, M., Fernández, J.J., González, R.: A new haloether from *Laurencia* possessing a Lauroxacyclododecane ring. Structural and conformational studies, *Tetrahedron* **47**: 2273-76 (1991)
14. Giordano, F., Mayol, L., Notaro, G., Piccialli, V., Sica, D.: Structure and absolute configuration of two new polybrominated C₁₅ acetogenins from the sponge *Mycale rotalis*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1559-61 (1990)
15. Guella, G., Mancini, I., Pietra, F.: C₁₅ Acetogenins and terpenes of the dictyoceratid sponge *Spongia zimocca* of IL Rogiolo: A case of seaweed metabolite transfer to, and elaboration within, A sponge, *Comp. Biochem. Physiol.* **103B**: 1019-23 (1992)
16. Fukuzawa, A., Kurosawa, E.: Laurallene, new bromoallene from the marine red alga *Laurencia nipponica yamada*, *Tetrahedron Lett.* 2797-800 (1979)

17. Suzuki, M., Kurosawa, E.: A C-15 Non-terpenoid from the red alga *Laurencia okamurai*, *Phytochemistry* **24**: 1999-2002 (1985)
18. Suzuki, M., Kurosawa, E.: Okamurallene, a novel halogenated C₁₅ metabolite from the red alga *Laurencia okamurai* Yamada, *Tetrahedron Lett.* **22**: 3853-56 (1981)
19. Howard, B.M., Fenical, W.: α -and β -Snyderol; New bromo-monocyclic sesquiterpenes from the seaweed *Laurencia*, *Tetrahedron Lett.* 41-44 (1976)
20. Ayyad, S.E.N., Dawidar, A.A.M., Dias, H.W., Howie, R.A., Jakupovic, J., Thomson, R.H.: Three halogenated metabolites from *Laurencia obtusa*, *Phytochemistry* **29**: 3193-96 (1990)
21. Norte, M., Fernández, J.J., Ruano, J.Z.: Three new bromo ethers from the red alga *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron* **49**: 5987-94 (1989)
22. Norte, M., Fernández, J.J., Cataldo, F., González, A.G.: E-Dihydrorhodophytin, a C₁₅ acetogenin from the red alga *Laurencia pinnatifida*, *Phytochemistry* **28**: 647-49 (1989)
23. Caccamese, S., Azzolina, R., Duesler, E.N., Paul, I.C., Rinehart, Jr. K.L.: Laurencienyne, a new acetylenic cyclic ether from the marine red alga *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron Lett.* **21**: 2299-302 (1980)
24. İslimyeli, S., Üstün, M., Yılmaz, N.: Kırmızı deniz yosunu *Laurencia obtusa*'nın kimyasal yönden incelenmesi, *Mar. Üniv. Ecz. Der.* **6**: 81-89 (1990)
25. Suzuki, M., Kurosawa, E.: Constituents of marine plants. Venustin A and B, new halogenated C₁₅ metabolites from the red alga *Laurencia venusta* Yamada, *Chem. Lett.* 1177-80 (1980).- Ref., *C.A.*, **93**, 200988k (1980)

26. Kigoshi, H., Shizuri, Y., Niwa, H., Yamada, K.: Isolation and structures of trans-Laurencenyne, a possible precursor of the C₁₅ halogenated cyclic ethers, and trans-Neolaurencenyne from *Laurencia okamurai*, *Tetrahedron Lett.* **23**: 1475-76 (1982)
27. Guella, G., Mancini, I., Chiasera, G., Pietra, F.: On the unusual propensity by the red seaweed *Laurencia microcladia* of Il Rogiolo to form C₁₅ oxepanes: Isolation of Rogioloxepane A, B, C, and their likely biogenetic acyclic precursor, Prerogioloxepane, *Helv. Chim. Acta* **75**: 310-21 (1992)
28. Norte, M., Fernández, J.J., Ruano, J.Z., Rodríguez, M.L., Pérez, R.: Graciosin and Graciosallene, two bromoethers from *Laurencia obtusa*, *Phytochemistry* **27**: 3537-39 (1988)
29. Norte, M., González, A.G., Cataldo, F., Rodríguez, M.L., Brito, I.: New examples of acyclic and cyclic C-15 acetogenins from *Laurencia pinnatifida*, reassignment of the absolute configuration for E and Z Pinnatifidiényne, *Tetrahedron* **47**: 9411-18 (1991)
30. Kigoshi, H., Shizuri, Y., Niwa, H., Yamada, K.: Laurencenyne, a plausible precursor of various nonterpenoid C₁₅-compounds, and neolaurencenyne from the red alga *Laurencia okamurai*, *Tetrahedron Lett.* **22**: 4729-32 (1981)
31. Wright, A.D., König, G.M., Nys, R., De, Sticher, O.: Seven new metabolites from the marine red alga *Laurencia majuscula*, *J. Nat. Prod.* **56**: 394-401 (1993)
32. Fukuzawa, A., Honma, T., Takasugi, Y., Murai, A.: Biogenetic intermediates, (3E and 3Z,12Z)-Laurediols and (3E and 3Z)-12,13-Dihydrolaurediols, isolated from *Laurencia nipponica*, *Phytochemistry* **32**: 1435-38 (1993)
33. Waraszkiewicz, S.M., Sun, H.H., Erickson, K.L., Finer, J., Clardy, J.: C₁₅ Halogenated compounds from the Hawaiian marine alga

- Laurencia nidifica. Maneonenes and Isomaneonenes, J. Org. Chem. **43**: 3194-204 (1978)
34. Fukuzawa, A., Kurosawa, E.: Laureepoxide, new bromo ether from the marine red alga *Laurencia nipponica* Yamada, Tetrahedron Lett. **21**: 1471-74 (1980),
35. Suzuki, T., Koizumi, K., Suzuki, M., Kurosawa, E.: Constituents of marine plants. Kumausynes and Deacetylkumausynes, four new halogenated C-15 acetylenes from the red alga *Laurencia nipponica* Yamada, Chem. Lett. 1643-4 (1983).- Ref., C.A., **100**, 3497m (1984)
36. Fukuzawa, A., Aye, M., Takaya, Y., Fukui, H., Masamune, T., Murai, A.: Laureoxolane, a new bromo ether from *Laurencia nipponica*, Tetrahedron Lett. **30**: 3665-68 (1989)
37. Suzuki, M., Matsuo, Y., Masuda, M.: Structures of Laurenenyne-A and -B, novel halogenated acetogenins from a species of the red algal *Laurencia*, Tetrahedron **49**: 2033-42 (1993).- Ref., C.A., **119**, 156178a (1993)
38. Cafieri, F., Ciminiello, P., Santacroce, C., Fattorusso, E.: (1S)-1,2- Dihydro-1-hydroxybromosphaerol, a minor bromoditerpene from the red alga *Sphaerococcus coronopifolius*, Phytochemistry **21**: 2412-13 (1982)
39. González, A.G., Martín, J.D., Pérez, C., Ramirez, M.A.: Bromonium ion-induced cyclization of methyl farnesate: Application to the synthesis of Snyderol, Tetrahedron Lett. 137-38 (1976)
40. Suzuki, M., Sasage, Y., Ikura, M., Hikichi, K., Kurosawa, E.: Structure revision of Okamurallene and structure elucidation of further C₁₅ non-terpenoid bromoallenes from *Laurencia intricata*, Phytochemistry **28**: 2145-48 (1989)

41. Horsley, S.B., Cardellina II, J.H., Meinwald, J.: Secondary metabolites from a red alga (*Laurencia intricata*): Sesquiterpene alcohols, *J. Org. Chem.* **46**: 5033-35 (1981)
42. Kim, I.K., Brennan, M.R., Erickson, K.L.: Lauroxolanes from the marine alga *Laurencia majuscula*, *Tetrahedron Lett.* **30**: 1757-60 (1989)
43. González, A.G., Martín, J.D., Norte, M., Rivera, P., Ruano, J.Z.: Two new C₁₅ acetylenes from the marine red alga *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron* **40**: 3443-47 (1984)
44. Waraszkiewicz, S.M., Sun, H.H., Erickson, K.L.: C₁₅-Halogenated compounds from the Hawaiian marine alga *Laurencia nidifica*. V. The Maneonenes, *Tetrahedron Lett.* 3021-24 (1976)
45. Sun, H.H., Waraszkiewicz, S.M., Erickson, K.L.: C₁₅-Halogenated compounds from the Hawaiian marine alga *Laurencia nidifica*. VI. The Isomaneonenes, *Tetrahedron Lett.* 4227-30 (1976)
46. Kurata, K., Furusaki, A., Suehiro, K., Katayama, C., Suzuki, T.: Constituents of marine plants. Isolaurallene, a new nonterpenoid C₁₅-bromoallene from the red alga *Laurencia nipponica* Yamada, *Chem. Lett.* 1031-34 (1982).- Ref., *C.A.*, **97**, 141689w (1982)
47. Kurosawa, E., Fukuzawa, A., Irie, T.: trans- AND cis-Laurediol, unsaturated glycols from *Laurencia nipponica* yamada, *Tetrahedron Lett.* 2121-24 (1972)
48. Howard, B.M., Fenical, W., Arnold, E.V., Clardy, J.: Obtusin, a unique bromine-containing polycyclic ketal from the red marine alga *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron Lett.* 2841-44 (1979)
49. Caccamese, S., Toscano, R.M.: Neoobtusin, a new brominated ketal from the marine red alga *Laurencia obtusa*, *Gazz. Chim. Ital.* **116**: 177-9 (1986).- Ref., *C.A.*, **105**, 94493z (1986)

-
50. González, A.G., Martín, J.D., Norte, M., Pérez, R., Rivera, P., Ruano, J.Z., Rodríguez, M.L., Fayos, J., Perales, A.: X-Ray structure determination of new brominated metabolites isolated from the red seaweed *Laurencia obtusa*, *Tetrahedron Lett.* **24**: 4143-46 (1983)
 51. Fukuzawa, A., Kurosawa, E., Irie, T.: Laurefucin and Acetyl-laurefucin, new bromo compounds from *Laurencia nipponica* Yamada, *Tetrahedron Lett.* 3-6 (1972)
 52. Guella, G., Mancini, I., Chiasera, G., Pietra, F.: Rogiolenyne D, the likely immediate precursor of Rogiolenyne A and B, branched C₁₅ acetogenins isolated from the red seaweed *Laurencia microcladia* of Il Rogiolo. Conformation and absolute configuration in the whole series, *Helv. Chim. Acta* **75**: 303-9 (1992)
 53. Guella, G., Pietra, F.: Rogiolenyne A, B, and C: The first branched marine C₁₅ acetogenins. Isolation from the red seaweed *Laurencia microcladia* or the sponge *Spongia zimocca* of Il Rogiolo, *Helv. Chim. Acta* **74**: 47-54 (1991)
 54. Fukuzawa, A., Masamune, T.: Laurepinnacin and isolaurepinnacin, new acetylenic cyclic ethers from the marine red alga *Laurencia pinnata* Yamada, *Tetrahedron Lett.* **22**: 4081-4 (1981).- Ref., *C.A.*, **96**, 118981f (1982)
 55. Kigoshi, H., Shizuri, Y., Niwa, H., Yamada, K.: Four new C₁₅ acetylenic polyenes of biogenetic significance from the red alga *Laurencia okamurai*: Structures and synthesis, *Tetrahedron* **42**: 3781-87 (1986)
 56. Wright, A.D., König, G.M., Sticher, O.: New sesquiterpenes and C₁₅ acetogenins from the marine red alga *Laurencia implicata*, *J. Nat. Prod.* **54**: 1025-33 (1991)

-
57. Kurosawa, E., Furusaki, A., Izawa, M., Fukuzawa, A., Irie, T.: The absolute configurations of Laureatin and Isolaureatin, *Tetrahedron Lett.* 3857-60 (1973)
 58. Fukuzawa, A., Takasugi, Y., Murai, A.: Prelaureatin, a new biogenetic key intermediate isolated from *Laurencia nipponica*, *Tetrahedron Lett.* **32**: 5597-8 (1991).-Ref., C.A., **117**, 108068b (1992)
 59. Howard, B.M., Fenical, W., Hirotsu, K., Solheim, B., Clardy, J.: The Rhodophytin and Chondriol natural products; Structures of several new acetylenes from *Laurencia*, and a reassignment of structure for cis-Rhodophytin, *Tetrahedron* **36**: 171-76 (1980)
 60. Cardellina II, J.H., Horsley, S.B., Clardy, J., Leftow, S.R., Meinwald, J.: Secondary metabolites from the red alga *Laurencia intricata*: Halogenated enynes, *Can. J. Chem.* **60**: 2675-77 (1982)
 61. Suzuki, M., Koizumi, K., Kikuchi, H., Suzuki, T., Kurosawa, E.: Constituents of marine plants. Epilaurallene, a new nonterpenoid C₁₅-bromoallene from the red alga *Laurencia nipponica* Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**: 715-18 (1983).-Ref., C.A., **98**, 194962g (1983)
 62. González, A.G., Martín, J.D., Martín, V.S., Norte, M., Pérez, R., Ruano, J.Z., Drexler, S.A., Clardy, J.: Non-terpenoid C₁₅ metabolites from the red seaweed *Laurencia pinnatifida*, *Tetrahedron* **38**: 1009-14 (1982)
 63. Garcia-Alonso, I., Martinez, J.R., Aneiros, A., Acosta, K., Cowley, S., Alvarez, M., Jomarron, L., Marrero, M., Halstead, B.W., Foster, C.L.: Cuban marine algae as sources on potent antiherpetic and anticholinesterase metabolites, *J. Nat. Toxins* **1**: 39-45 (1992).-Ref., C.A., **118**, 187451t (1993)

64. White, R.H., Hager, L.P.: Intricenyne and related halogenated compounds from *Laurencia intricata*, *Phytochemistry* **17**: 939-41 (1978)
65. Fenical, W.: Rhodophytin, a halogenated vinyl peroxide of marine origin, *J. Amer. Chem.Soc.* **96**: 5580-81 (1974)
66. Irie, T., Suzuki, M., Masamune, T.: Laurencin, a constituent of *Laurencia glandulifera*, *Tetrahedron* **24**: 4193-205 (1968).- Ref., C.A., **69**, 18999s (1968)
67. Kurosawa, E., Fukuzawa, A., Irie, T.: Isoprelaurefucin, new bromo compound from *Laurencia nipponica yamada*, *Tetrahedron Lett.* 4135-38 (1973)
68. Suzuki, M., Kurosawa, E., Furusaki, A., Matsumoto, T.: Constituents of marine plants. The structures of (3Z)-epoxyvenustin, (3Z)-venustin, and (3Z)-venustinene, new halogenated C₁₅-nonterpenoids from the red alga *Laurencia venusta* Yamada, *Chem. Lett.* 779-82 (1983).- Ref., C.A., **99**, 87897p (1983)
69. Blunt, J.W., Lake, R.J., Munro, M.H.G., Yorke, S.C.: A new vinily acetylene from the red alga *Laurencia thyrifera*, *Aust. J. Chem.***34**: 2393-400 (1981).- Ref., C.A., **96**, 65681z (1982)
70. Howard, B.M., Schulte, G.R., Fenical, W., Solheim, B., Clardy, J.: Three new vinyl acetylenes from the marine red alga *Laurencia*, *Tetrahedron* **36**: 1747-51 (1980).- Ref., C.A., **94**, 12754c (1981)
71. Irie, T., Izawa, M., Kurosawa, E.: Laureatin and Isolaureatin, constituents of *Laurencia nipponica yamada*, *Tetrahedron* **26**: 851-70 (1970)
72. Kennedy, D.J., Selby, I.A., Thomson, R.H.: Chamigrane metabolites from *Laurencia obtusa* and *L. scoparia*, *Phytochemistry* **27**: 1761-66 (1988)

-
73. Coll. J.C., Wright, A.D.: Tropical marine algae. Novel metabolites from the red alga *Laurencia implicata* (Rhodophyta), Aust. J. Chem. **42**: 1685-93 (1989).- Ref., C.A., **112**, 73860w (1990)
74. Valdebenito, H., Bittner, M., Silva, M., Zemelman, R.: Some constituents of the Chilean marine algae *Laurencia chilensis*, Rev. Latinoam. Quim. **13**: 37-9 (1982).-Ref., C.A., **97**, 159556k (1982)
75. Kennedy, D.J., Selby, I.A., Cowe, H.J., Cox, P.J., Thomson, R.H.: Bromoallenes from the alga *Laurencia microcladia*, J.Chem. Soc., Chem.Comm. 153-55 (1984)
76. Suzuki, M., Kurosawa, E., Furusaki, A., Katsuragi, S., Matsumoto, T.: Neolaurallene, a new halogenated C-15 nonterpenoid from the red alga *Laurencia okamurai yamada*, Chem. Lett. 1033-34 (1984)
77. Bittner, M., González, F., Valdebenito, H., Silva, M., Paul, V.J., Fenical, W., Chen, M.H.M., Clardy, J.: A novel tetracyclic polyketal from the marine red alga *Laurencia chilensis*, Tetrahedron Lett. **28**: 4031-2 (1987).- Ref., C.A., **108**, 128436n (1988)
78. Suzuki, T., Takeda, S., Suzuki, M., Kurosawa, E., Kato, A., Imanaka, Y.: Constituents of marine plants. Cytotoxic squalene-derived polyethers from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux, Chem.Lett. 361-4 (1987).-Ref., C.A., **107**, 36564d (1987)
79. Wright, A.E., Wing, R.M., Sims, J.J., Poitediene a new metabolite from the marine red alga *Laurencia poitei*, Tetrahedron Lett. **24**: 4649-52 (1983)
80. Öztunç, A., İmre, S., Wagner, H., Norte, M., Fernández, J.J., González, R.: A new and highly oxygenated bromoallene from a marine source, Tetrahedron Lett. **32**:4377-80 (1991)

-
81. Corey, E.J., De, B., Ponder, J.W., Berg, J.M.: The stereochemistry and biosynthesis Hybridalactone, an eicosanoid from *Laurencia hybrida*, *Tetrahedron Lett.* **25**: 1015-18 (1984).- Ref., C.A., **100**, 206484c (1984)
82. Hall, J.G., Reiss, J.A.: Elatenyne a pyrano[3.2-b] pyranyl vinyl acetylene from the red alga *Laurencia elata*, *Aust.J.Chem.* **39**:1401-9(1986).-Ref., C.A., **105**, 187599d(1986)

