

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'DE YETİŞEN *Taxus baccata* L. BİTKİSİNİN
TAKSAN TÜREVİ BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

DOKTORA TEZİ
Uzm. Ecz. Nurgün ERDEMOĞLU

T 79725

Tez Yöneticisi
Prof Dr. Bilge ŞENER

T.C. YATIRIM MENKUL DEĞERLER A.Ş.
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA – 1999

Sayın Hocam Prof. Dr. Bilge ŞENER'e tez konumun seğimi, çalışmalarımın yönlendirilmesi ve her aşamasındaki eşsiz yardımlarından dolayı teőekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Prof. Dr. Ekrem SEZİK'e teőekkürlerimi sunarım.

Her zaman destek veren ve yardımcı olan sevgili eşim Dr. Ali Kemal ERDEMOğLU'na gösterdiği sonsuz sevgi ve anlayışından dolayı teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yardımlarından dolayı Uzm. Ecz. İlkey ERDOğAN'a, Uğur TAMER'e ve Safiye ÇALIŐKAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Bu araştırmanın bir bölümü Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu (02/96-13) tarafından desteklenmiştir. Kuruma sağladığı maddi destek için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tablolar dizini	i
Şekiller dizini	iii
Tezde geçen kısaltmalar.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
BOTANİK KISIM	4
2.1. TAXACEAE FAMILİYASI	4
2.2. <i>TAXUS</i> CİNSİ.....	4
2.3. <i>TAXUS BACCATA</i> L	10
2.4. YAYILIŞI	13
2.5. HABİTAT	15
KİMYASAL KISIM	16
2.6. <i>TAXUS</i> TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR.....	16
2.7. <i>TAXUS</i> TÜRLERİNDE BULUNAN TAKSOİTLER ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR.....	19
2.7.1. Taksoitlerin Kimyasal Yapıları	20
2.7.2. Taksoitlerin Sınıflandırılmaları	21
2.7.3. <i>Taxus</i> Türlerinden Bugüne Kadar Elde Edilen Taksoitler	49
2.7.4. Biosentezleri	71
2.7.5. Ekstraksiyon, Ayırma ve Saflaştırma Yöntemleri.....	82
2.7.6. Miktar Tayinleri.....	97
2.7.7. Yapı Tayinleri.....	103

2.8. TAXUS TÜRLERİNDE BULUNAN DİĞER BİLEŞİKLER ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR.....	108
2.8.1. Biflavonoitler.....	108
2.8.2. Fenolik Bileşikler.....	109
2.8.3. Lignanlar	111
2.8.4. Karotenoidler	114
2.8.5. Ektizonlar ve Triterpenler	115
2.8.6. Uçucu Yağlar.....	115
2.8.7. Taksan Yapısında Olmayan Diterpenler	116
2.9. TAXUS TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ.....	118
2.9.1. Taksol'ün Keşfi	120
2.9.2. Taksol Kaynakları.....	125
2.9.3. Taksan Türevi Bileşiklerin Antitümör Etkileri.....	130
2.9.4. Taksol ve Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkileri.....	140
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	143
3.1 MATERYAL.....	143
3.2. YÖNTEMLER	144
3.2.1. Genel Analizler.....	144
3.2.1.1. Rutubet Miktar Tayini	144
3.2.1.2. Kül Miktar Tayini.....	144
3.2.1.3. Taksoitlerin Aranması	145
3.2.2. Taksoitler Üzerinde Yapılan Analizler	146
3.2.2.1. Ekstraksiyon ve Ön Ayırma İşlemleri.....	146
3.2.2.2. Elde Edilmeleri	148
3.2.2.2.1. <u>Kolon Kromatografisi ile Ayırma</u>	148
3.2.2.2.2. <u>Preparatif İTK ile Ayırma ve Saflaştırma</u>	148
3.2.2.2.3. <u>Taksoitlerin Yapı Tayinleri</u>	149
4. BULGULAR.....	151
4.1. I NO'LU EKSTREDEN ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER.....	151
T-2: 10-Deasetilbakkatin III.....	152

4.2. II NO'LU EKSTREDEN ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER.....	154
TB-1: β -Sitosterol.....	161
TB-2: $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien.....	162
TB-3: Taksusin.....	167
TB-4: 3-Metoksi-4-hidroksisinnamaldehit.....	172
TB-5: Bakkatin VI.....	175
TB-6: Bakkatin III.....	180
TB-7: 1β -Hidroksibakkatin I.....	185
TB-8: Taksol.....	192
TB-9: Larisirezinol.....	195
TB-10: İzolarisirezinol.....	200
TB-11: 3'-Demetilizolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter.....	204
TB-12: 3'-Demetillarisirezinol.....	209
TB-13: 3-Demetilizolarisirezinol.....	213
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	216
6. ÖZET.....	221
7. ABSTRACT.....	223
8. KAYNAKLAR.....	225
ÖZGEÇMİŞ.....	256
EK BÖLÜM	

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1. <i>T. baccata</i> L.'da Bulunan Taksoitler	49
2. <i>T. baccata</i> L.'dan Elde Edilen Bakkatin Türevleri.....	54
3. <i>T. brevifolia</i> Nutt.'da Bulunan Taksoitler	55
4. <i>T. canadensis</i> Marsh.'de Bulunan Taksoitler	57
5. <i>T. chinensis</i> (Pilg.) Rehd.'de Bulunan Taksoitler.....	58
6. <i>T. cuspidata</i> Sieb. & Zucc.'da Bulunan Taksoitler	60
7. <i>T. mairei</i> Lemee et Leveille'de Bulunan Taksoitler	63
8. <i>T. x media</i> Rehd.'da Bulunan Taksoitler.....	65
9. <i>T. sumatrana</i> (Miq.) de Laub.'da Bulunan Taksoitler	66
10. <i>T. wallichiana</i> Zucc.'da Bulunan Taksoitler	67
11. <i>T. yunnanensis</i> Cheng & L.K.Fu'de Bulunan Taksoitler.....	69
12. Taksan Türevlerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Solvanlar	83
13. Kolon Kromatografisinde Kullanılan Solvan Sistemleri	86
14. İnce Tabaka Kromatografisinde Kullanılan Solvan Sistemleri	87
15. Preparatif İTK'de Kullanılan Solvan Sistemleri.....	88
16. Analitik Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri.....	89
17. Yarıpreparatif Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri.....	92
18. Preparatif Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri	92
19. <i>Taxus</i> Türlerindeki Taksol Miktarları	98
20. <i>Taxus</i> Türlerinde Bakkatin III, 10-Deasetilbakkatin III (DAB) ve Cephalomannine (CM) Miktarları.....	100
21. Taksol Üreten Endofitik Mantarlar	129
22. Paclitaxel ve Docetaxel'in Farmakokinetik Parametreleri.....	137
23. Taksoitlerin Önerilen Dozlardaki Yan Etkileri	139
24. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹ H-NMR Verileri	164
25. Taksusin (TB-3) Bileşiğinin ¹ H-NMR Verileri	169

26. 3-Metoksi-4-hidroksisinnamaldehit (TB-4) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	173
27. Bakkatin VI (TB-5) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	177
28. Bakkatin III (TB-6) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	182
29. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	187
30. Larisirezinol (TB-9) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	197
31. İzolarisirezinol (TB-10) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	202
32. 3'-Demetilizolarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)..... Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	206
33. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	211
34. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13) Bileşğinin ¹ H-NMR Verileri.....	215
35. Elde Edilen Taksoitler Açısından <i>T. baccata</i> Örneklerinin Karşılaştırılması.....	218

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1. <i>Taxus baccata</i> L	
2. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Yeryüzündeki Yayılışı.....	7
3. <i>Taxus baccata</i> L.....	9
4. <i>Taxus baccata</i> L.....	10
5. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Erkek Çiçekleri.....	11
6. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Meyvası.....	12
7. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Türkiye'deki Yayılışı.....	13
8. Geranilgeranil difosfat'ın Taksa-4(5), 11(12)-dien'e Dönüşmesi.....	73
9. Taksadienol'ün Meydana Gelmesi.....	75
10. Taksadienol'ün Açılması.....	76
11. Taksa-4(5), 11(12)-dien'in Hidroksilasyonu.....	77
12. Taksan Türevlerinin Biyosentezi.....	79
13. Taksol'ün Biyosentezi.....	81
14. Taksol.....	140
15. Taksol'ün Yapı-Aktivite İlişkileri.....	142
16. <i>Taxus baccata</i> L. (Etli Kabuk ve Odun).....	143
17. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Etli Kabuklarından Taksoitlerin Ekstraksiyonu.....	146
18. <i>Taxus baccata</i> L.'nin Odunlarından Taksoitlerin Ekstraksiyonu.....	147
19. II No'lu Ekstrenin Fraksiyonlanması.....	155
20. A Ekstresinin Fraksiyonlanması.....	156
21. B Ekstresinin Fraksiyonlanması.....	157
22. C Ekstresinin Fraksiyonlanması.....	158
23. D+E ₁ +F Ekstresinin Fraksiyonlanması.....	159
24. H Ekstresinin Fraksiyonlanması.....	160

EK BÖLÜM

- 25 a. 10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)
 25 b. 10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in Kütle Spektrumu (DCI+)

- 26 a. β -Sitosterol (TB-1)'ün IR Spektrumu
- 26 b. β -Sitosterol (TB-1)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)
- 26 c. β -Sitosterol (TB-1)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 26 d. β -Sitosterol (TB-1)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 27 a. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 27 b. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 27 c. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 27 d. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)
- 27 e. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)
- 27 f. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)
- 27 g. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in Kütle Spektrumu (EIMS)
- 28 a. Taksusin (TB-3)'in IR Spektrumu
- 28 b. Taksusin (TB-3)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 28 c. Taksusin (TB-3)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 28 d. Taksusin (TB-3)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 28 e. Taksusin (TB-3)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)
- 28 f. Taksusin (TB-3)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)
- 28 g. Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu
- 28 h. Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu
- 28 i. Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu
- 28 j. Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu
- 28 k. Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)
- 28 l. Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (LREIMS)
- 29 a. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)
- 29 b. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)

- 29 c. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 29 d. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in IR Spektrumu
- 29 e. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in HMQC Spektrumu
- 29 f. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in HMBC Spektrumu
- 29 g. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in Kütle Spektrumu (EIMS)
- 30 a. Bakkatin VI (TB-5)'nin IR Spektrumu .
- 30 b. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 30 c. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 30 d. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 30 e. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 30 f. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu
- 30 g. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu
- 30 h. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu
- 30 i. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu
- 30 j. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu
- 30 k. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu
- 30 l. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu
- 30 m. Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (FAB-MS+)
- 30 n. Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (DCI+)
- 31 a. Bakkatin III (TB-6)'ün IR Spektrumu
- 31 b. Bakkatin III (TB-6)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 31 c. Bakkatin III (TB-6)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 31 d. Bakkatin III (TB-6)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz) .
- 31 e. Bakkatin III (TB-6)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 31 f. Bakkatin III (TB-6)'ün DEPT 135 Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 31 g. Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu
- 31 h. Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu
- 31 i. Bakkatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu
- 31 j. Bakkatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu
- 31 k. Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (FAB-MS+)

- 31 l. Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 32 a. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in IR Spektrumu
- 32 b. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 32 c. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)
- 32 d. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 32 e. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 32 f. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)
- 32 g. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu
- 32 h. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu
- 32 i. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu
- 32 j. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu
- 32 k. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)
- 32 l. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (DCI+)
- 33 a. Taksol (TB-8)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)
- 33 b. Taksol (TB-8)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 100 MHz)
- 33 c. Taksol (TB-8)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 100 MHz)
- 33 d. Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz)
- 33 e. Taksol (TB-8)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 100 MHz)
- 33 f. Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz)
- 33 g. Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (LSIMS)
- 33 h. Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 34 a. Larisirezinol (TB-9)'ün IR Spektrumu
- 34 b. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 500 MHz).
- 34 c. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 500 MHz)
- 34 d. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 500 MHz)
- 34 e. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹H-¹H-COSY Spektrumu (DMSO-d₆, 500 MHz)
- 34 f. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 125 MHz)
- 34 g. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 34 h. Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 90 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 34 i. Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 45 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 34 j. Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

- 34 k. Larisirezanol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu
- 34 l. Larisirezanol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu
- 34 m. Larisirezanol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu
- 34 n. Larisirezanol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu
- 34 o. Larisirezanol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu
- 34 p. Larisirezanol (TB-9)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 35 a. İzolarisirezanol (TB-10)'ün IR Spektrumu
- 35 b. İzolarisirezanol (TB-10)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 35 c. İzolarisirezanol (TB-10)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 35 d. İzolarisirezanol (TB-10)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 35 e. İzolarisirezanol (TB-10)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 35 f. İzolarisirezanol (TB-10)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 35 g. İzolarisirezanol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu
- 35 h. İzolarisirezanol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu
- 35 i. İzolarisirezanol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu
- 35 j. İzolarisirezanol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu
- 35 k. İzolarisirezanol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)
- 35 l. İzolarisirezanol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 36 a. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün IR Spektrumu
- 36 b. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 36 c. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 36 d. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 36 e. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 36 f. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 36 g. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 36 h. 3'-Demetilizolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu

- 36 i. 3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu
- 36 j. 3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu
- 36 k. 3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu
- 36 l. 3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)
- 36 m. 3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 37 a. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün IR Spektrumu
- 37 b. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 37 c. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 37 d. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 37 e. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 37 f. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu
- 37 g. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu
- 37 h. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu
- 37 i. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu
- 37 j. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)
- 37 k. 3'-Demetillarisirezinol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)
- 38 a. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün IR Spektrumu
- 38 b. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 38 c. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)
- 38 d. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 38 e. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)
- 38 f. 3-Demetilizarisirezinol (TB-13)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

- 38 g. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu
- 38 h. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu
- 38 i. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu
- 38 j. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu
- 38 k. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün K t le Spektrumu (EIMS)
- 38 l. 3-Demetilzolarisirezinol (TB-13)'ün K t le Spektrumu (DCI+)

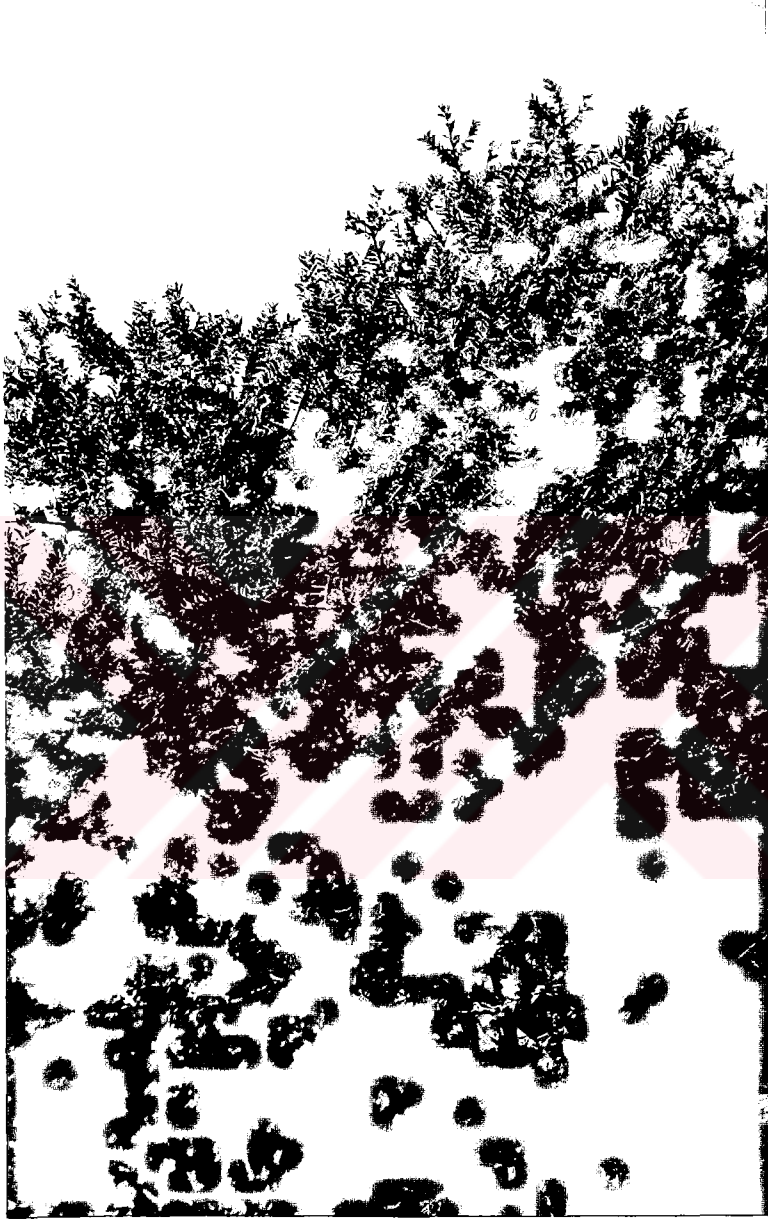


x
Birleşim
güncelleştirilmiştir

TEZDE GEÇEN KISALTMALAR

APT:	The Attached Proton Test
BSA:	Bovine Serum Albumin (Sığır Serum Albumini)
CCC:	Counter Current Chromatography (Karşı Akım Kromatografisi)
CI:	Chemical Ionisation (Kimyasal İyonizasyon)
CIEIA:	Competitive Inhibition Enzyme Immunoassay (Enzim İmmunotestinin Yarışmalı İnhibisyonu)
COSY:	Correlation Spectroscopy
CRADA:	Cooperative Research and Development Agreement
DAB:	10-Deacetylbaaccatin III (10-Deasetilbakkatin III)
DAD:	Photodiode Array Detector (Fotodiyot Düzeni Dedektörü)
DCI:	Desorption Chemical Ionization (Kimyasal İyonizasyon)
DEPT:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlı İmmunolojik Test)
EIMS:	Electron Impact Mass Spectrometry
ESMS:	Electrospray Mass Spectrometry (Elektrosprey Kütle Spektrometresi)
FAB-MS:	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry (Hızlı Atom Bombardımanlı Kütle Spektrometresi)
FDA:	Food Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç İdaresi)
FT-IR:	Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Işın Spektrometresi)
GC:	Gas Chromatography (Gaz Kromatografisi)
HMBC:	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Heteronükleer Uzak Mesafe Korelasyonu)
HMQC:	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (Heteronükleer Uzak Mesafe Birleşmesi)
HPLC:	High-Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
HSCCC:	High-Speed Counter Current Chromatography (Yüksek Hızlı Karşı Akım Kromatografisi)
HSPCCCC:	High-Speed Planetary Coil Counter Current Chromatography (Yüksek Hızlı Dönen Helezonli Karşı Akım Kromatografisi)

HSR:	Hypersensitivity Reactions (Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları)
İTK:	İnce tabaka Kromatografisi
LPLC:	Low-Pressure Liquid Chromatography (Düşük Basıncılı Sıvı Kromatografisi)
MEKC:	Micellar Electrokinetic Chromatography (Misel Elektrokinetik Kromatografisi)
NCI:	National Cancer Institute (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü)
NDA:	Natural Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Doğal İlaç İdaresi)
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry (Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
2D-NMR:	Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry (İki Boyutlu Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi)
RIA:	Radioimmuno Assay (Radyoimmünolojik Test)
SFC:	Supercritical Fluid Chromatography (Süperkritik Sıvı Kromatografisi)
SFE:	Supercritical Fluid Extraction (Süperkritik Sıvı Ekstraksiyonu)
TSMS:	Thermospray Mass Spectrometry (Termosprey Kütle Spektrometresi)



Şekil 1. *Taxus baccata* L.

1. GİRİŞ

Çeşitli coğrafik özellikler yanında değişik iklim koşulları nedeniyle zengin bir floraya sahip olan ülkemizde, tıbbi bitkiler önemli bir yer tutmaktadır. Bu bitkiler ve bunlardan elde edilen maddeler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu doğal bileşikler, sentetik biyoaktif maddelerin hazırlanmasında model olarak da kullanılmaktadır.

Kanser kemoterapisinde, etkili ilaçlar geliştirmek üzere bir çok araştırma yapılmış ve yapılmaya da devam edilmektedir. Kemoterapötikler arasında *Vinca* türlerinden elde edilen Vinkalökoblastin ve Vinkristin diğer bileşiklerle beraber kanser tedavisinde başarılı bir biçimde uygulanmaktadır. Son otuz yıldanberi yapılan çalışmalar sonucu, doğal maddelerden birisi olan Taksol, farklı etki mekanizması ile kanser kemoterapisinde önemli bir yere sahip olmuştur^{1,2}.

ABD’de yetişen *Taxus brevifolia* L.’dan elde edilen taksol, klinikte bilhassa meme ve ovaryum kanserlerinin tedavisinde diğer kemoterapötiklerle beraber kullanılmaktadır. Taksol ihtiyacını karşılamak üzere yeni kaynaklar temin için dünyada sentezi³, yarisentezi⁴, doku ve hücre kültürü metotları⁵ ile üretimi konusundaki çalışmalar yanında; endofitik mantarlardan⁶ yararlanılarak elde edilmesine ait araştırmalar da hızla devam etmektedir. Diğer taraftan taksol’ün çeşitli kanser tipleri üzerindeki etkileri de incelenmektedir.

Araştırmalarımız sırasında oldukça önemli olan bu konuda, ülkemizde de yetişen ve tek türle (*Taxus baccata* L.) temsil edilen *Taxus* L. cinsi üzerinde herhangi bir incelemenin bulunmaması üzerine, bu bitkideki taksan yapısındaki bileşiklerin belirlenmesinin gerekli olduğu düşünülmüştü.

Çalışmalarımızın ilk kısmı, *Taxus baccata*'nın farklı kısımlarındaki Taksol ve benzeri bileşikleri (Taksoit) belirlemek üzere yapılmış ve hazırlanan Yüksek Lisans Tezi'nde sunulmuştur. Taksoitlerin yaşlı ağaçların odununda, diğer kısımlara oranla daha fazla bulunduğu karşılaştırmalı kromatografik (İTK, HPLC) analizlerle belirlenmiştir.

Araştırmalarımızın devamı olarak, *T. baccata*'nın odununda bulunan taksoitlerin elde edilmesi, teşhisi ve taksoit içeriği açısından diğer *Taxus* türleri ile mukayesesinin amaçlandığı bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

“Türkiye’de Yetişen *Taxus baccata* L. Bitkisinin Taksan Türevi Bileşikleri Üzerinde Araştırmalar” isimli çalışmamıza ait teorik bilgiler, bitki ile ilgili morfolojik özelliklerin açıklandığı ve yeryüzündeki *Taxus* türlerinin verildiği B o t a n i k K ı s ı m ile kimyasal ve biyolojik aktivite tayinlerine yönelik araştırmaların yer aldığı K i m y a s a l K ı s ı m başlıkları altında toplanmıştır.

Taxus türleri üzerinde bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen taksoitler, türlere göre alfabetik bir şekilde ve tablolar halinde özetlenmiştir. Herhangi bir karışıklığa meydan vermemek için, tablolarda literatürde yer alan orjinal yazılışların kullanılmasına özen gösterilmiştir. Taksoitler ismi ile bilinen taksan türevlerinin kimyasal yapıları ve sınıflandırılmaları yanında diğer özelliklerinin belirtildiği bölümü, türler ve taksol üzerinde yapılan biyolojik aktivite tayinlerinin ve klinik bulguların yer aldığı çalışmalar izlemektedir.

BOTANİK KISIM

2.1. TAXACEAE FAMILİYASI

Taxaceae familyası Spermatophyta bölümünün Gymnospermae alt bölümünde, Coniferales takımında yer almaktadır. Yeryüzünün kuzey yarıkürsünde yayılış gösteren 5 cins [*Amentotaxus* Pilger, *Austrotaxus* Compton, *Pseudotaxus* Cheng (syn. *Nothotaxus* Florin), *Taxus* Linneaus, *Torreya* Arnott.] ve 20 kadar tür ile temsil edilmektedir⁷⁻⁹. Kışın yaprak dökmeyen, genellikle reçine taşımayan, monoik veya dioik ağaç ya da çalıların bulunduğu familyada gövde kabukları pul pul olmuş veya yarılmıştır^{9,10}. Taxaceae familyası, mikrosporofillerin peltat, ovüllerin her çiçekte tepede bulunması ve tohumların etli bir arillus ile sarılmış olması nedeniyle takımdaki diğer familyalardan ayrılmaktadır. Bazı taksonomistler tarafından *Pinus*, *Abies* cinsleri gibi tohumlarını kozalak yerine, etli bir arillus ile kısmen örten *Taxus* cinsi diğer bitkilerden ayrılarak Coniferales yerine Taxales takımı içinde de mütala edilmektedir¹¹. *Torreya* ve *Taxus* türlerinin süs bitkisi olarak kültürleri yapılmaktadır¹⁰.

2.2. TAXUS CİNSİ

Taxus cinsi yeryüzünde Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da geniş bir yayılış göstermekle birlikte nadiren yaygın olarak bulunmaktadır. Genellikle Kuzey yarıkürenin nemli, ılıman ormanlarında yetişse de Güneydoğu Asya ve Orta Amerika'nın tropik ve subtropik alanlarında da yayılış gösterdiği bilinmektedir. *Taxus* Güney yarıkürde Sumatra ve Selebes adalarında da

fosillerle belirlenmiştir. *Taxus* cinsine ait türlerin morfolojik açıdan benzerliklerinden dolayı türlerin taksonomik ayrımı oldukça zordur. *Taxus* popülasyonlarının coğrafik olarak geniş dağılımları da türlerin ayrımını güçleştirmektedir. Türlerin genellikle yetiştikleri yerlere göre ayrımları yapılmaktadır. Özellikle Asya'nın güney kısmında yetişen türlerin farklı taksonomik özelliklerinin belirgin olmayışı nedeniyle tür sayıları ve aynı tür için sinonim sayılarının belirlenmesi tartışmalara yol açmaktadır. Ayrıca *Taxus* türlerinin Avrupa ve Amerika'da kültürlerinin yapılmasıyla oluşan kültür formları da bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı *Taxus* türlerinin tayini için taksonomik bir anahtarın hazırlanması bugüne kadar mümkün olamamıştır. Dolayısıyla *Taxus* cinsinin 7-9 veya daha fazla türe ayrılabilceği düşünülmüştür¹¹⁻¹³.

Taxus türlerinin coğrafik dağılımlarına göre türleri şu şekildedir¹¹:

Kuzey ve Orta Amerika

Geniş coğrafik dağılımları ile genel olarak 4 doğal türün olduğu kabul edilmektedir.

- *Taxus brevifolia* Nuttall^{9,11,14}

İngilizce İsmi: Pacific veya Western yew

Yayılışı: Amerika ve Kanada'nın batı kısmında geniş yayılış göstermektedir. Alaska'nın güneyinden Kaliforniya'ya kadar pasifik kıyıları boyunca, Rocky dağlarında, British Kolombiya'dan Idaho ve Montana'ya kadar olan bölge ile Washington ve Oregon'un doğusunda yetişmektedir.

Syn.: *T. baccata* L. subsp. *brevifolia* (Nuttall) Pilger

T. baccata var. *brevifolia* (Nuttall) Koehne

T. baccata var. *canadensis* Bentham

T. bourcierii Carriere

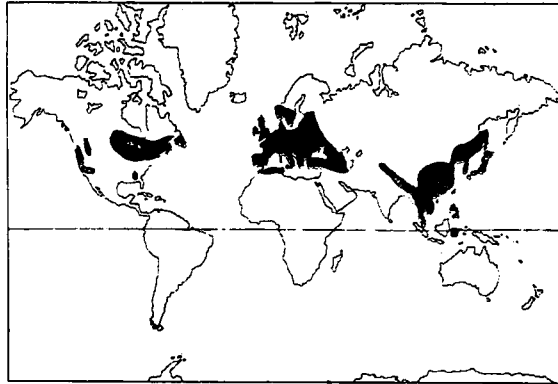
T. lindleyana A. Murray

- *Taxus globosa* Schlechtendal^{9,11}
İngilizce İsmi: Mexican yew
Yayılışı: Meksika, El Salvador, Honduras, Guetemala
- *Taxus floridana* Nuttall ex Chapman^{9,11}
İngilizce İsmi: Florida yew
Yayılışı: Florida'nın güneyinde Appalachicola nehri boyunca nemli ormanlarda bulunan endemik bir türdür.
Syn.: *T. canadensis* L. var. *floridana* (Nuttall ex Chapman) Pilger
- *Taxus canadensis* Marshall^{9,11}
İngilizce İsmi: Canadian yew
Yayılışı: Kanada ve Amerika'nın kuzeyinde yetişen monoik bir çalıdır.
Syn.: *T. baccata* L. subsp. *canadensis* (Marshall) Pilger
T. baccata var. *minor* (Michaux) Britton
T. procumbens Loddiges

Avrupa ve Asya

- *Taxus baccata* Linnaeus^{9,11,15}
- İngilizce İsmi: English veya European yew
Yayılışı: Avrupa, Asya'nın batısı ve kuzey Afrika'da doğal olarak yetişmektedir. İngiltere'den Kuzey İran'a kadar geniş bir yayılış göstermektedir. Kuzey Amerika'da geniş ölçüde kültürü yapılmaktadır.
Syn.: *T. aurea* Hort. ex C. Koch
T. columnaris Hort. ex C. Koch
T. contorta Griff.
T. disticha Wender. Ex Henk.& Hochst.
T. dovastoni Hort. ex Carr.
T. elegantissima Hort. ex Carr.
T. empetrifolia Hort. ex Gord.
T. erecta Hort. ex Carr.
T. ericoides Hort. ex Carr.
T. expansa Hort. ex C. Koch
T. fastigiata Lindl. ex Gord.
T. foxii Hort. Angl. ex Carr.

- T. hibernica* Hort. ex Loud.
T. horizontalis Hort. ex Carr.
T. imperialis Hort. ex Gord.
T. jacksonii Hort. ex C. Koch
T. lugubris Salisb.
T. marginata Hort. ex Carr.
T. michelii Hort. ex Carr.
T. microphylla Hort. ex Gord.
T. mitchelii Hort. ex Gord.
T. monstrosa Hort. ex Gord.
T. monstrosa Hort. ex Parl.
T. nana Hort. ex Parl.
T. nepalensis Jacquem. ex Parl.
T. nucifera Wall.
T. orientalis Bertol.
T. pectinata Gilib.
T. pendula Hort. ex Carr.
T. pyramidalis Hort. ex Carr.
T. recurvata Laws. ex Gord.
T. sparsifolia Loud.
T. stricta Hort. ex Gord.
T. umbraculifera Hort. ex Gord.
T. variegata Hort. ex Carr.
T. virgata Wall. ex Gord.



Şekil 2. *Taxus baccata* L.'nin Yeryüzündeki Yayılışı

- *Taxus cuspidata* Siebold & Zuccarini^{9,11}

İngilizce İsmi: Japanese yew

Yayılışı: Çin, Japonya, Kore'yi içeren doğu Asya'da ve Rusya'nın Mançurya bölgesinde yetişmektedir.

- *Taxus wallichiana* Zuccarini^{9,11}

İngilizce İsmi: Himalayan yew

Yayılışı: Doğu Afganistan'dan Tibet ve Çin'e kadar Himalayalarda yetişmektedir.

Syn.: *T. yunnanensis* Cheng et L. K. Fu

Asya'nın güneyinde Hindistan, Burma, Çin, Vietnam, Tayvan, Sumatra, Filipinler ve Selebes adalarında yetişen *Taxus* türlerinin taksonomik özelliklerinin belirli olmayışı nedeniyle bu bölgede yetişen türlerin sayıları hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bu bölgede yetiştiği bildirilen türler şunlardır¹¹ :

T. wallichiana Zucc.

T. yunnanensis Cheng & L. K. Fu

T. cuspidata Sieb. & Zucc.

T. chinensis (Pilger) Rehder var. *chinensis*

T. chinensis var. *mairei* (Lemee & Leveille) Cheng & L. K. Fu

Yine bu bölgede yetişen türlerden birisi olan *T. chinensis* var. *mairei* (Lemee & Leveille) Cheng & L. K. Fu çeşitli otörler tarafından aşağıda belirtilen farklı isimlerle adlandırılmıştır^{9,11}. Bunlar:

T. sumatrana (Miquel) de Laubenfels

T. celebica (Warburg) Li

T. mairei (Lemee & Leveille) S. Y. Hu ex Liu

T. speciosa Florin

Taxus cinsinin iki tane hibriti bulunmaktadır¹¹:

T. x media Rehd. (*T. baccata* ile *T. cuspidata*'nın hibriti)

T. x hunnewelliana Rehd. (*T. canadensis* ile *T. cuspidata*'nın hibriti)

Taxus yaprak dökmeyen, çoğunlukla dioik ağaç veya çalıların yer aldığı bir cinstir. Yükselici ve aşağı doğru sarkık olan dallar, şeritsi veya şeritsi-lanseolat, reçine taşımayan, üst yüzü koyu renkli ve alt yüzünde iki açık renkli çizgi bulunan yapraklar taşımaktadır. Gövde kabuğu ileri yaşta kırmızımsı kahverengi renk ve pul pul bir görünüme sahip olmaktadır. Erkek çiçekler yaprakların koltuğunda, tek ve saplıdır; ovül tek ve tabanda pullar taşır. Tohumlar dolgun, etli, kadeh şeklinde ve birinci yıl olgunlaşan kırmızı renkli bir arillus ile kaplıdır^{9,16,17}. Türkiye'de tek türü, *T. baccata* bulunmaktadır¹⁷.



Şekil 3. *Taxus baccata* L.

2.3. *Taxus baccata* L.

Memleketimizde Trakya ve Istranca dağlarından itibaren Rize'ye kadar olan bütün Karadeniz ormanlarında, Marmara çevresi, Batı ve Güney Anadolu ormanlarında, tek tek veya küçük gruplar halinde yetişmektedir¹⁸. Kışın yapraklarını dökmeyen, 20-25 m'ye kadar yükselebilen, yavaş büyüyen dioik ağaç veya büyük çalılardır. "Porsuk, Kadım, Püren¹⁹ ve Gidirne*" gibi yöresel isimlerle bilinmektedir. Yeryüzünde Avrupa, Asya'nın batısı ve kuzey Afrika'da doğal olarak yetişmektedir. İngiltere'den Kuzey İran'a kadar geniş bir yayılım göstermektedir. Kuzey Amerika'da geniş ölçüde kültürü yapılmaktadır^{9,20}.

Zehirli bitkiler arasında yer alan *T. baccata*'da gövde kabuğu kırmızımsı-kahverengi ve pulsu, genç dallar ise yeşil renklidir. Üst yüzü koyu yeşil, alt yüzünde iki açık renkli çizgi taşıyan yapraklar kısa, şeritsi olup, dik dallarda bütün çevreye dağılmıştır; yatay dallarda ise iki karşılıklı sıra teşkil eder ve sık dizilişlidir^{17,21}.



Şekil 4. *Taxus baccata* L.

* İstanbul Üniv. Ecz. Fak. Herbaryumundaki 35637 nolu örnekten alınmıştır.

Erkek çiçekler bir yıl önceki yaprağın koltuğundan çıkan küçük sürgünlerin tepesinde bulunur. Tabanları braktelerle örtülü olan çiçeklerin tepelerinde 10 kadar peltat mikrosporofil ve her birinde de 5-8 sporangiyum bulunmaktadır. Dişi çiçekler genç dalların en üst braktesinden tek tek çıkar^{17,21}.



Şekil 5. *Taxus baccata* L.'nin Erkek Çiçekleri

Meyva tek tohumlu, dolgun, etli ve kadeh şeklinde kırmızı bir arillus ile kaplıdır^{17,21}.

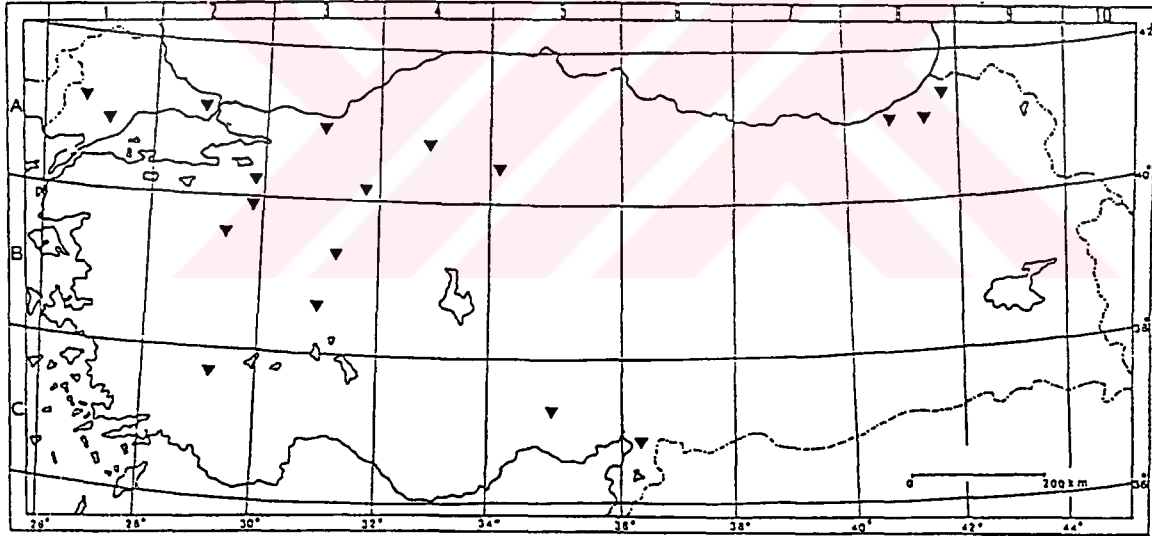


Şekil 6. *Taxus baccata* L.'nin Meyvası

Son yıllarda yapılan bir çalışmada kabuk ve yapraklarının morfolojik ve anatomik özellikleri belirtilmiştir²². *T. baccata*'nın yapraklarının yayılışı, rengi, büyüklüğü, şekli ve meyvalarının rengi ile farklılık gösteren birçok varyete ve kültür formlarının olduğu da bildirilmiştir^{11,13}. Memleketimizde süs bitkisi olarak park ve bahçelerde yetiştirilmektedir^{19,21}.

2.4. YAYILIŞI

Memleketimizde tek tür ile temsil edilen *Taxus* cinsi Marmara çevresi ormanlarında, Batı'da Bozdağlarda, Güney Anadolu'da Toroslarda ve Karadeniz'in özellikle kuzey kesimindeki ormanlarda doğal olarak yayılış göstermektedir. Ayrıca park ve bahçelerde süs bitkisi olarak yaygın olarak kültürü yapılmaktadır. "Flora of Turkey and the East Aegean Islands"¹⁷'ta verilen bilgilerden, AEF ve ISTE herbaryumlarında bulunan örneklerden ve tarafımızdan toplanan örneklerden yararlanılarak *T. baccata*'nın ülkemizdeki yayılışı harita üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 7. *Taxus baccata* L.'nin Türkiye'deki Yayılışı

Taxus baccata'ya ait herbarium örnekleri:

- A1 KIRKLARELİ : Mahya Da. Yalt.
- A1 TEKİRDAĞ : Ganos Dağı, 750 m, 14.7.1968,
A. Baytop (ISTE 13560) !
- A2 ISTANBUL : Çilingöz, Hermann.
- A2 ISTANBUL : Yıldız Parkı, 6.6.1974, G. Dökmeci,
L. Bilmenoğlu, E. Tuzlacı (ISTE 29819) !
- A2 ISTANBUL : Yıldız parkı, 9.2.1969, A. Baytop (ISTE 14892) !
- A2 BURSA : Uludağ, Süleymaniye ilerisi, Gökdere, 18.6.1980,
W. Sauer (ISTE 44578) !
- A3 BOLU : Yedigöl, Devrek üstünde, 1000 m, D 37744
- A3 ZONGULDAK : Yenice-Keltepe yolu, *Abies*, *Ilex* sp., *Buxus sempervirens*,
Taxus ormanı, çok büyük ağaçlar, 30.48 cm'den daha
geniş, 1000 m, 1896, Tobey (ISTE 21066) !
- A4 KASTAMONU : Küre'den İnebolu'ya kadar, 1000 m, D 38551
- A5 AMASYA : Akdağ, Eğribük köyü üstleri, Temin çeşme mevki civarı,
1500 m, 14.8.1977, K. Alpınar (ISTE 38450) !
- A8 ÇORUH : Şavval Tepe, Murgul üstünde, 1400 m, D 32208
- A8 ARTVİN : Arhavi, Dikyamaç köyü, 750 m, 29.9.1992
M. Tanker, N. Tanker, M. Coşkun, M. Koyuncu
(AEF 1677731) !
- A8 RİZE : Çamlıhemşin, Palovit deresi, Şelale civarı, 1400 m,
20.6.1992, B. Şener (311) !
- B2 BURSA : Alaçam deresi, Küçük Çağlayan Civarı, Oylat kaplıcaları,
30.8.1959, T. Baytop (ISTE 5731) !
- B2 KÜTAHYA : Murat dağları, Whittall 619
- B2 KÜTAHYA : Murat Dağı, Kesiksöğüt yaylası, 1640 m, 3.7.1976
A. Baytop, K. Alpınar (ISTE 350381) !
- B3 AFYON : Sultan dağları, Dereçine üstleri, Dallıyurt mevki,
1860 m, 29.7.1976, G. Dökmeci (ISTE 35637) !
- B3 KONYA : Sultan dağları, Tekke üstleri, Karagür havzası, Hanoğlu
deresi civarı, 1950 m, 28.9.1976, G. Dökmeci (ISTE
360071) !
- C2 DENİZLİ : Boz Dağları, 1800 m, D 13447

- C5 İÇEL : Gülek Boğazı, Bal. 811
 C6 HATAY : Amanus, 1800-1900 m, Haradj. 2341
 C6 HATAY : Dört Yol Tekgöz yaylası, Amanos dağları, 1000 m,
 23.9.1967 Y. Akman (AEF) !

2.5. HABİTAT

T. baccata L. Marmara çevresi ormanlarında 1000-1200 m, Kastamonu ormanlarında 1400 m, Trabzon civarında 950-1350 m, Batı'da Acıpayam Bozdağ'da 1200-1400 m, Güney'de Toros dağlarında 2300 m yüksekliklerde bulunmaktadır. Genellikle nemli ve kireçli topraklar üzerinde ve iğne yapraklı kuru ormanlarında, kayın, göknar, meşe, akçaağaç ve gürgen ormanlarında yetişmektedir¹⁸. Materyalimizi topladığımız Rize, Çamlıhemşin-Palovit şelalesi civarında, ayrıca Zonguldak-Yenice ormanlarında²³ 500 yıllık, asırlık *T. baccata* ağaçları bulunmaktadır.

AEF : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu

ISTE : İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu

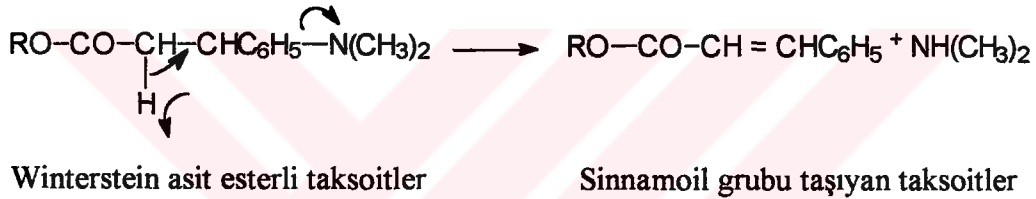
! : Tarafımızdan incelenmiş olan herbaryum örnekleri

KİMYASAL KISIM

2.6. TAXUS TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR

Taxus baccata 2000 yıldan beri zehirli bir bitki olarak bilinmektedir. JULIUS CAESAR'ın hikayelerinde Fransa savaşlarında *Taxus*'larla olan zehirlenmelerin yer aldığı bildirilmiştir^{24,25}. *Taxus* türlerinin toksik bileşikleri üzerinde ilk fitokimyasal çalışmalar 1856 yılında LUCAS tarafından Avrupa'da yetişen *T. baccata* üzerinde yapılmıştır. Bitkinin toksik özelliğinden sorumlu olarak yapısı tam belirlenemeyen bir alkaloid karışımı elde edilmiş ve "taksin" olarak isimlendirilmiştir²⁶. Daha sonra yapılan çalışmalar taksin'in yapısını aydınlatmak üzere planlanmıştır. WINTERSTEIN konvülziyonlara neden olan, kan basıncını düşüren ve sonuçta kalbi durduran bu kardiyak toksinin ampirik formülünü $C_{37}H_{51}NO_{10}$ olarak belirlemiştir. Bu bileşiği asitle muamele ederek $C_{11}H_{15}NO_2$ formülünde azotlu bir yapı tespit etmiştir²⁷. 3-Dimetilamino-3-fenilpropionik asit yapısındaki bu bileşik günümüzde de "Winterstein asiti" olarak bilinmekte ve birçok taksoitin yapısında yer almaktadır^{24,28,29}. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından değişik *Taxus* türlerinden benzeri bileşikler elde edilmiştir^{29,30}. 1956 yılında GRAF taksin'in tek bir madde olmayıp taksin A ($C_{35}H_{49}NO_{10}$), taksin B ($C_{35}H_{51}NO_9$) ve taksin C (formülü belirlenememiştir) olarak bilinen üç alkaloidin karışımı olduğunu belirlemiştir³¹. Daha sonraki yıllarda LYTHGOE ve arkadaşları *Taxus baccata* üzerinde yaptıkları çalışmalarla O-cinnamoyltaxicin I triacetate ve taxinine'nin yapılarını aydınlatmışlardır. "*Taxus* Alkaloidleri" üzerine ilk derleme 1968 yılında LYTHGOE tarafından hazırlanmıştır³². Taksin A'nın yapısı, GRAF ve arkadaşları tarafından tek kristalden X-ışını kristalografisi ile 1982 yılında belirlenmiştir³³. Taksin A 2(3→20) *abeotaksan* iskeleti taşıyan ilk taksoittir. 1986 yılında GRAF ve arkadaşları *T. baccata*'nın major alkaloidi (% 20-30) olarak taksin B'nin yapısını tespit etmişlerdir³⁴. Ancak taksin B'nin yapısı 1991 yılında POTIER ve arkadaşları tarafından HMBC metodunun kullanılmasıyla yeniden değiştirilmiştir³⁵.

T. baccata'nın zehirli özelliğinden sorumlu bir alkaloidal karışım olan taksin'in yıllardır üzerinde yapılan çalışmalara rağmen yapısı ve etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Günümüze kadar taksin'in yapısında yer alan bazı bileşiklerin yapıları belirlenebilmiş, ancak kalp üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak tespit edilememiştir^{33,35-40}. Taksin'in yapısında yer alan bileşiklerin asit ve ışıkla hızla parçalanması daha ileri çalışmaları engellemektedir^{32,41}. Bileşikler ışıkla hızla parçalanmakta ve taksan kısmı fotosiklize olmaktadır. Hatta 13-okso- $\Delta^{4(20),11}$ -taksadienlerin 3,11-siklotaksanlara fotosiklize olduğu tespit edilmiştir⁴². Alkaloidler hafif asit ortamda dimetilamino grubunun ayrılması ile ilgili oldukları sinnamatlara dönüşürler³².



Taksin'in farmakolojik etkileri incelenmiş ve parçalanmanın toksiteyi belirgin olarak azalttığı gözlenmiştir. Hayvanlar üzerine yapılan toksisite çalışmalarında, taksin'in kardiyak ve solunum yetmezliğine bağlı asfiksiden dolayı ölüme neden olduğu tespit edilmiştir²⁴. Daha sonraki yıllarda taksin üzerine yapılan deneysel çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kalp üzerine toksisitesi izole kurbağa kalbinde gösterilmiştir. Taksin'in doza bağımlı olarak hem atrial hem ventriküler hız üzerinde yavaşlatıcı etkisi olduğu saptanmıştır⁴³. Daha sonraki bir çalışmada, kalp hücre membranında sodyum ve kalsiyum akımlarını inhibe ederek etki ettiği gösterilmiştir⁴⁴. Bugüne kadar taksin A ve taksin B'nin toksitesi üzerine tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada taksin B'nin major olarak kardiyak toksiteden sorumlu olduğu, taksin A'nın ise kan basıncı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir²⁴.

Antibiyotiklerin kemoterapötik olarak etkili bir şekilde kullanılmaya başlanmasıyla NIH'te birçok bitki antitümör aktivite için taramaya başlamıştır. Bu taramalar sırasında *T. brevifolia*'da aktivite tespit edilmiştir.

Fitokimyasal çalışmalar sırasında 1971 yılında WALL ve arkadaşları tarafından *T. brevifolia* Nutt. gövde kabuklarından çeşitli tümör tiplerine etki gösteren taksan yapısındaki taksol'ün izolasyonu bildirilmiştir⁴⁵. Tubulin dimerlerinden mikrotubul toplanmasını arttıran bu bileşik, oluşan mikrotubullerin depolimerizasyonunu önleyerek mikrotubulleri stabilize eder ve böylece mitozu durdurur. Bu etki şekli nedeniyle taksol yeni tip antimikrotubul kemoterapötik bileşik olarak bilinmektedir^{46,47}.

Taksol'ün izolasyonundan sonra değişik *Taxus* türleri üzerinde fitokimyasal çalışmalar yapılmıştır²⁴. Bu çalışmalarda birçok taksoit izole edilmiş ve antitümör etkileri araştırılmıştır. *Taxus* türleri üzerinde yapılan araştırmaların genellikle bitkide bulunan taksan yapısındaki diterpenleri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Bitkide bulunan diterpenlerin yan zincirinde azot atomu ihtiva eden örneklere de rastlanmaktadır.

Taxus türlerinde bulunan taksol miktarının düşük olması, klinik çalışmalar için gerekli olan taksol'ün temini için alternatif kaynaklar aranmasına yol açmıştır. Bu amaçla çeşitli araştırmacılar tarafından taksol'ün yarısentetik, sentetik ve biyoteknolojik yollarla elde edilmesi yönünde çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bugün TAXOL[®] ve taksol'ün yarısentetik analogu olan docetaxel TAXOTERE[®] adıyla antitümör ilaç olarak kullanılmaktadır. Her iki ilaç özellikle meme, over ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca diğer kanser tipleri üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır^{2,48}.

Taksol üretimi ile ilgili olarak; biyolojik (biyosentez, genetik, doku kültürü, bitki kültürü) ve kimyasal (total sentez, yarısentez ve yapı-aktivite çalışmaları) çalışmalar yanında, çeşitli farmakolojik (*in vitro* ve *in vivo* ilaç kombinasyonları, farmakokinetik çalışmalar, dağılım ve metabolizma) ve farmasötik (suda çözünebilen ön ilaçlar, alternatif formülasyonlar) çalışmalar da yapılmıştır. Son yıllarda taksol'ün yapı-aktivite çalışmaları, yeni analoglarının sentezi ve etkilerinin belirlenmesi ile klinik çalışmalar da yapılmaktadır⁴⁸⁻⁵⁰.

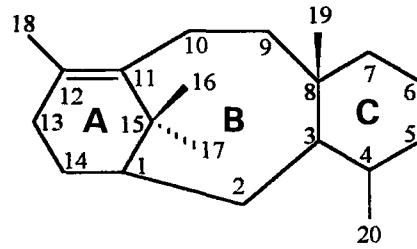
2.7. TAXUS TÜRLERİNDE BULUNAN TAKSOİTLER ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR

Taxus türlerinde bulunan biyolojik aktiviteden sorumlu olan taksan yapısındaki diterpen türevi bileşikler “Taksoitler” ismiyle bilinmektedir^{2,11,24}. Taksoitlerin bazıları (örn. taksol, taxin B), azot ihtiva ettiği için bu bileşikler “*Taxus* Alkaloitleri” olarak da bazı kitaplarda yer almıştır^{28,29,32}.

Bu bölümde taksoitlerin kimyasal yapıları, sınıflandırılmaları, *Taxus* türlerinden bugüne kadar elde edilen taksoitler, biyosentezleri, bitkilerden elde edilmelerinde kullanılan ekstraksiyon, ayırma ve saflaştırma yöntemleri, miktar tayinleri ve yapı tayinleri açıklanmıştır.

2.7.1. TAKSOİTLERİN KİMYASAL YAPILARI

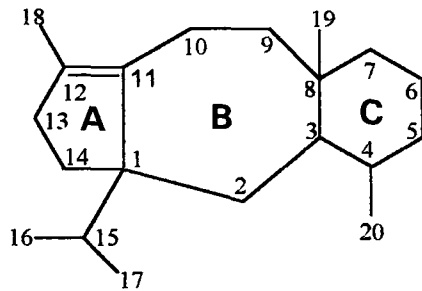
Bugüne kadar 250'den fazla taksan türevi bileşik izole edilmiştir. Bunların büyük kısmı temel pentadesen halka sistemi taşımaktadır. Pentadesen halka sistemi 6, 8 ve 6 üyeli üç halkadan meydana gelmektedir.



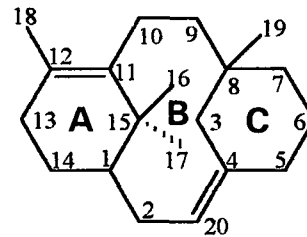
Temel taksoit halka sistemi
(Pentadesen halka sistemi)

Taxus türlerinden izole edilen bazı bileşikler ise bu temel yapının değişikliğe uğraması sonucu meydana gelen yeni halka sistemlerine sahiptir. Bunlar;

- A-Nor taksoitler ya da 11(15→1)*abeotaksoitler* (A halkası 5 üyeli)
- 2(3→20)*Abeotaksoitler* (B halkası 10 üyeli)



A-Nor taksoitler
(5/7/6 üyeli)



2(3→20)*abeotaksoitler*
(6/10/6 üyeli)

2.7.2. TAKSOİTLERİN SINIFLANDIRILMALARI

Taksoitler yedi ana grupta sınıflandırılabilirlerdir:

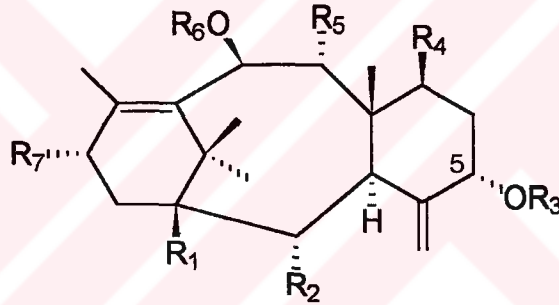
- I) C-4(20) EKZOSİKLİK ÇİFTE BAĞ TAŞIYAN TAKSOİTLER
 - a) C-5'te hidroksil veya asetat grubu taşıyanlar
 - b) C-5'te azotlu bir yan zincir taşıyanlar
 - c) C-5'te sinnaoil grubu taşıyanlar
- II) BİR TRANSANNULAR BAĞLI TAKSOİTLER
 - a) C-12(16)-oksido köprülü taksoitler
 - b) C-3(11) köprülü taksoitler
- III) C-4(20) EPOKSİT HALKASI TAŞIYAN TAKSOİTLER
- IV) BİR OKSETAN HALKASI TAŞIYAN TAKSOİTLER
 - a) Bir oksetan halkalı basit taksoitler
 - b) Bir oksetan halkalı ve C-13'te kompleks bir yan zincir taşıyan taksoitler
- V) A-NOR TAKSOİTLER
 - a) C-4(20) ekzosiklik bağ taşıyanlar
 - b) C-4, C-5, C-20'de bir oksetan halkası taşıyanlar
 - c) Bir oksetan halkası ve C-10,15 oksido köprüsü taşıyanlar
 - d) C-4(20) epoksit halkası taşıyanlar
 - e) Oksetan halkası açık olan taksoitler
- VI) 2(3→20)ABEOTAKSOİTLER
- VII) DİĞERLERİ

I) C-4(20) EKZOSİKLİK ÇİFTE BAĞ TAŞIYAN TAKSOİTLER

Taksoitlerin bu en büyük sınıfı 5. C'da oksijenli grup taşıyan bileşiklerdir. Bilinen 85 kadar üyesi vardır.

a) C-5'te asetat veya hidroksil grubu taşıyanlar

Bu altı sınıfta C-4(20) ekzosiklik çifte bağ yanında C-5'te bir serbest hidroksil grubu veya asetoksi grubu taşıyan 37 kadar taksoit yer almaktadır. Bu altı sınıfa ilave edilen birkaç üye bilinen taksoit brevifoliol'ün analogları olarak düşünülmüştür⁵¹. Brevifoliol'ün yapısının yeniden düzenlenmesiyle⁵², bu analogların yapıları da yeniden incelenmiş ve bu gruptan çıkarılmışlardır⁵³.



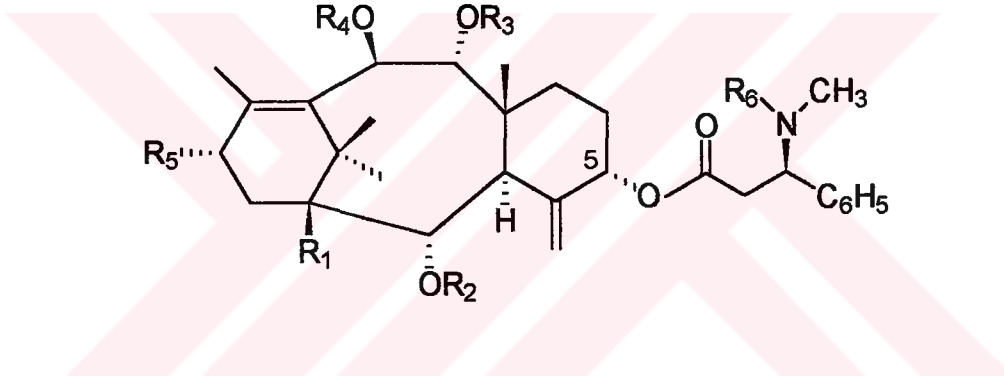
No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1	H	H	COCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
2	H	OCOCH ₃	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	=O
3	H	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
4	OH	OCOCH ₃	H	H	OCOCH ₃	H	OH
5	OH	OCOCH ₃	H	H	OH	COCH ₃	=O
6	OH	OCOCH ₃	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	=O
7	H	H	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
8	H	OH	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
9	OH	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
10	H	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	=O
11	OCOCH ₃	H	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	H
12	H	H	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
13	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	CH ₃	H

C-14 üzerinde OCOCH(CH₃)C₂H₅

14	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCH(CH ₃)C ₂ H ₅						
15	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCH(CH ₃)CH(OH)CH ₃						
16	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCHCH ₃ CH(H)CH ₃						
17	H	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
18	H	OH	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
19	H	OH	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	=O
20	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
21	H	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
22	H	OH	H	H	OCOCH ₃	OH	=O
23	H	OH	H	H	OH	COCH ₃	=O
24	H	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	OH
25	H	OH	H	H	OH	COCH ₃	OCOCH ₃
26	H	OCOCH ₃	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCHCH ₃ C ₂ H ₅						
27	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCH ₃						
28	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCH(CH ₃) ₂						
29	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCHCH ₃ CH ₂ CH ₃						
30	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	OH	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCHCH ₃ CH ₂ CH ₃						
31	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCH ₃						
32	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H
	C-14 üzerinde OCOCHCH ₃ CH ₂ CH ₃						
33	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	H	H
	C-14 üzerinde OH						
34	H	OCOCH ₃	H	H	H	H	H
	C-14 üzerinde OCOCH ₂ CH ₃						
35	H	OCOCH ₃	H	H	H	H	H
	C-14 üzerinde OCOCH(CH ₃) ₂						
36	H	H	COCH ₃	H	H	H	H
	C-14 üzerinde OH						
37	H	OCOCH ₃	COCH ₃	H	H	H	H
	C-14 üzerinde OCOCH(CH ₃)CH(OH)CH ₃						

b) C-5'te belirli bir yan zincir taşıyanlar

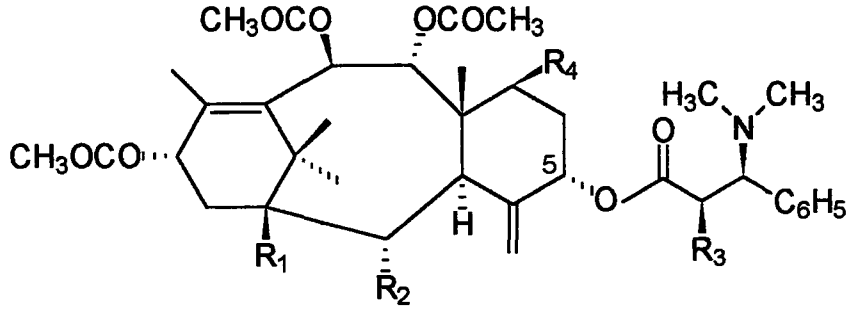
Bu alt sınıfın bilinen 17 üyesi vardır. *T. baccata*'nın toksik bileşiklerinden birisi olan taksin B (38) bu alt sınıfın üyesidir. Taksin B *T. baccata*'nın major (% 20-30) bileşiği olup winterstein asitin (3-dimetilamino-3-fenilpropionik asit) diterpen esteridir³⁵. *Taxaceae* familyasından olan *Austrotaxus spicata*'dan da bu grup bileşikler izole edilmiş ve "austrospicatine'ler" olarak isimlendirilmiştir^{24,28}. Bazı *Taxus* türlerinde de austrospicatine'lerin varlığı tespit edilmiştir^{24,38,54}.



No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
38	OH	H	H	COCH ₃	=O	CH ₃
39	OH	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O	CH ₃
40	H	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O	CH ₃
41	OH	H	H	COCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃
42	H	H	H	COCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃
43	H	H	H	COCH ₃	OCOCH ₃	H
44	H	H	H	COCH ₃	=O	CH ₃
45	OH	H	COCH ₃	H	=O	CH ₃
46	OH	COCH ₃	H	COCH ₃	=O	CH ₃
47	H	H	COCH ₃	H	=O	CH ₃
48	OH	COCH ₃	COCH ₃	H	=O	CH ₃
49	H	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃
50	H	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O	CH ₃

C-2' 'de OH

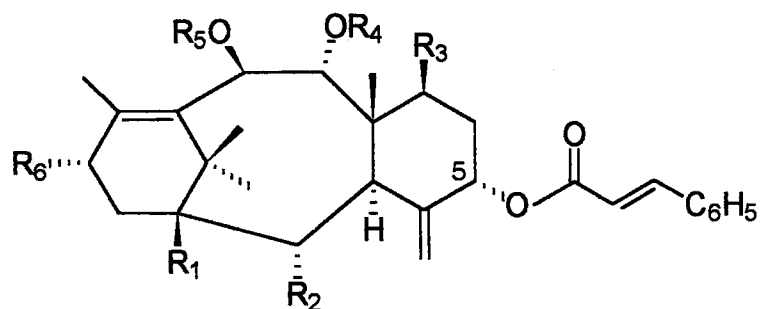
Taxus türlerinde bulunan austrospicatine tipindeki bileşikler:



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
51	OH	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
52	H	H	H	OCOCH ₃
53	OH	OCOCH ₃	H	H
54	H	H	H	H

c) C-5'te sinnamoil grubu taşıyanlar

Bu gruba ait izole edilen ilk taksoitler, taksin B gibi bileşiklerin temel yan zincirinin parçalanma ürünleri olarak elde edilmişlerdir²⁹. Bununla birlikte bu bileşiklerin bir kısmı elde edilmiş olmakla beraber bazı durumlarda gerçek doğal ürünler olup olmadıklarından kuşulanılmaktadır⁵⁵. Bu sınıfa ait geçerli 27 üye bilinmektedir. Bu sınıfın üyeleri C-13'te karbonil, hidroksil veya asetoksi grubu taşımaktadır; bunun yanında genel olarak C-2, C-9 ve C-10'da ester grupları yer almaktadır.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
55	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O
56	OH	OH	H	COCH ₃	H	=O
57	OH	OH	H	H	COCH ₃	=O
58	H	OH	H	COCH ₃	H	=O
59	H	OH	H	H	COCH ₃	=O
60	OH	OCOCH ₃	H	H	H	=O
61	H	OH	H	COCH ₃	H	=O
62	OH	OH	H	COCH ₃	H	=O
63	OH	OH	H	COCH ₃	COCH ₃	=O
64	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
65	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
66	H	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
67	H	H	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
68	H	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃	=O
69	OH	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃	=O
70	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O
71	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	=O
72	OH	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
73	H	OH	OH	H	COCH ₃	=O
74	H	OH	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
75	H	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OH
76	H	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
77	H	H	OH	H	COCH ₃	OCOCH ₃
78	OH	OCOCH ₃	H	H	COCH ₃	=O
79	OH	OCOCH ₃	H	COCH ₃	H	=O
80	H	OH	H	H	COCH ₃	OCOCH ₃
81	H	OH	H	COCH ₃	H	OCOCH ₃

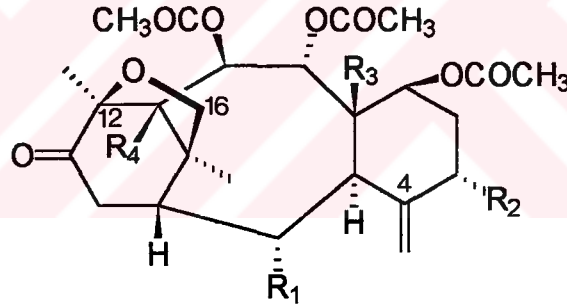
II) BİR TRANSANNULAR BAĞLI TAKSOİTLER

Taksoitlerin bu grubu temel taksoit halka sistemi ile bağlantılıdır, fakat bu sistem içinde bir transannular bağ bulunmaktadır. Şimdiye kadar bilinen iki bağ tipi vardır:

a) C-12(16)-Oksido köprülü taksoitler

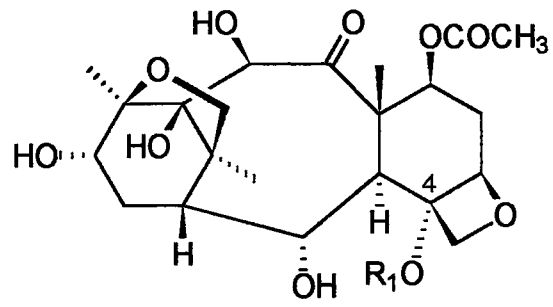
Taksoitlerin küçük bir grubu C-12 ve C-16 arasında bir oksido köprüsü taşımaktadır. Şimdiye kadar bilinen on örneğin sekizi C-4(20)'de ekzosiklik çifte bağa sahip iken, iki tanesi bu pozisyonda bir oksetan halkası taşımaktadır.

Ekzosiklik çifte bağ taşıyanlar:



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
82	OCOCH ₃	OCOCH=CHC ₆ H ₅	CH ₃	OH
83	OCOCH ₃	OH	CH ₃	OH
84	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃	OH
85	OH	OH	CH ₃	OH
86	OCOCH ₃	OCOCH=CHC ₆ H ₅	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	OH
87	OCOCH ₃	OH	CH ₂ OCOC ₆ H ₅	OH
88	OCOCH ₃	OH	CH ₂ OCOCH ₃	OH
89	OCOCH ₃	OH	CH ₂ OH	OCOCH ₃

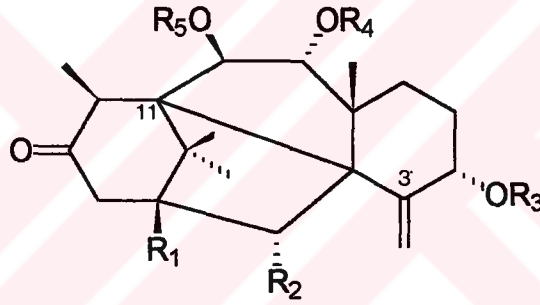
Oksetan halkası taşıyanlar:



<u>R₁</u>	
90	H
91	COCH ₃

b) C-3(11) köprülü taksoitler

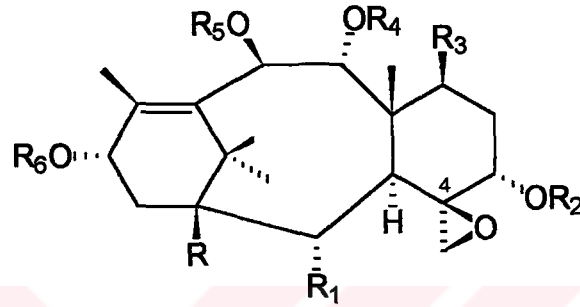
Taksoitlerin diğer bir küçük grubu C-3 ve C-11 arasında bir köprü taşımaktadır. 3,11-Siklotaksanların bilinen on üyesinin hepsi C-13'te karbonil grubuna sahiptir. Uygun bir prekürsörün irridasyonu ile kantitatif olarak aynı C-3, C-11 köprüsünün kurulabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup bileşiklerin muhtemelen bitkideki bir parçalanma mekanizması ile oluştuğu düşünülmektedir⁴².



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
92	H	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃
93	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
94	OH	OH	COCH=CHC ₆ H ₅	H	COCH ₃
95	OH	OH	COCH=CHC ₆ H ₅	COCH ₃	H
96	H	OCOCH ₃	COCH=CHC ₆ H ₅	COCH ₃	COCH ₃
97	H	OH	COCH=CHC ₆ H ₅	H	H
98	OH	OH	E-COCH=CHC ₆ H ₅	COCH ₃	H
99	OH	OH	Z-COCH=CHC ₆ H ₅	COCH ₃	H
100	OH	OH	E-COCH=CHC ₆ H ₅	H	COCH ₃
101	H	OCOCH ₃	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]C ₆ H ₅	COCH ₃	COCH ₃

III) C-4(20) EPOKSİT HALKASI TAŞIYANLAR

16 örneğin yer aldığı küçük bir sınıftır. Hemen hemen hepsi C-2'de bir asetoksi grubuna sahiptir, fakat C-5'teki oksijen çeşitli sübstütüsyonlar gösterir; hidrojen, asetil veya temel bir yan zincir olabilmektedir.



	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
102	H	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
103	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
104	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	OH	COCH ₃	H	COCH ₃
105	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OH	H	COCH ₃	COCH ₃
106	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃
107	OH	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
108	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OH	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
109	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃
110	H	OH	H	H	H	COCH ₃	COCH ₃
111	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OH	H	COCH ₃	COCH ₃
112	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃
113	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	H
114	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OH	H	H	COCH ₃
115	OH	OCOCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃	H	COCH ₃
116	OH	OH	COCH ₃	OH	H	COCH ₃	COCH ₃
117	H	OCOCH ₃	a	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃

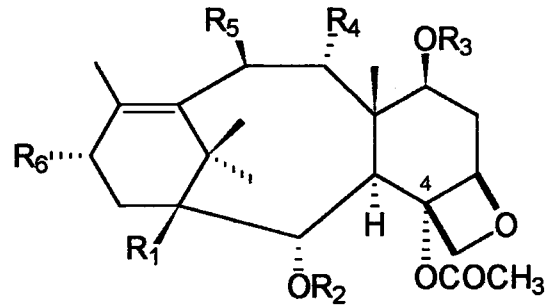
a= COCH₂CN(CH₃)₂C₆H₅

IV) BİR OKSETAN HALKASI TAŞIYANLAR

Taksan diterpenoitlerinin ikinci en büyük sınıfıdır, toplam 62 bilinen üyeye sahiptir. Ayrıca bu sınıfın kemoterapötik önemi vardır, çünkü taksol (154) bu sınıftandır. Bu sınıf C-13'te kompleks bir ester yan zincir taşıyanlar ve taşımayanlar olarak iki alt sınıf altında incelenmektedir: C-9'da genellikle bir keton grubu ve bazı örneklerde C-7 üzerinde ksiloz bulunmaktadır. Bu sınıfın bileşikleri bitkide az miktarlarda bulunmaktadır^{24,28}.

a) *Bir oksetan halkalı basit taksoitler*

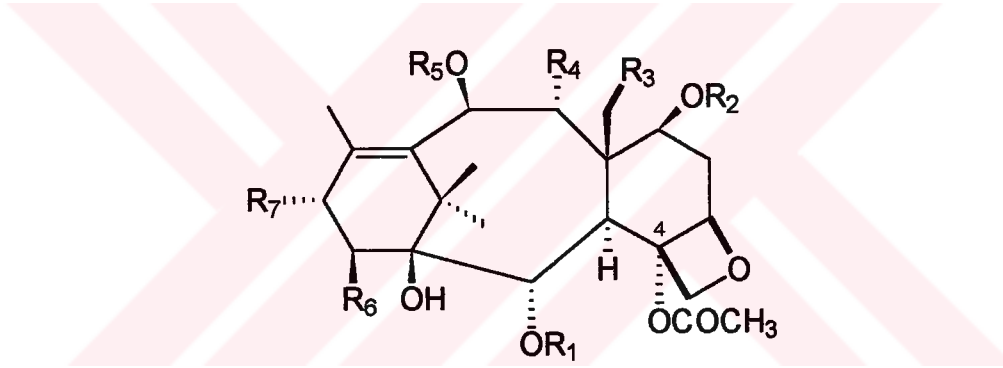
Bu alt sınıf 36 üyedir. Bu tipin ilk bileşiği *T. baccata*'dan elde edilmiş ve daha sonra birkaç yapısal değişiklik geçirmiş olan bakkatin III (118)'tür⁵⁶. Bakkatin III taksol'ün diterpenoit kısmını oluşturmaktadır ve önemli bir 10-deasetilbakkatin III (119) analogudur. Taksol'ün bir kimyasal parçalanma ürünü olan 10-deasetilbakkatin III ilk olarak *T. baccata*'nın yapraklarından izole edilmiştir⁵⁷. Daha sonra çeşitli *Taxus* türlerinin yapraklarından da fazla miktarlarda elde edilmiştir. Taksol'ün yarı sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır⁴. Bu alt sınıfın bir üyesi *T. canadensis*'ten elde edilmiş olan 9-dihidro-13-asetilbakkatin III (121)'tür⁵⁸. Bu bileşik *T. canadensis*'in major bileşiği olup taksol'den beş kez daha fazla miktarda bulunmaktadır. Bu bileşikten asidik ortamda çeşitli *abeotaksanlar* elde edilmiştir⁵⁹.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
118	OH	COC ₆ H ₅	H	=O	OCOCH ₃	OH
119	OH	COC ₆ H ₅	H	=O	OH	OH
120	OCOCH ₃	COC ₆ H ₅	H	=O	OH	OH
121	OH	COC ₆ H ₅	H	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃
122	OH	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
123	H	COC ₆ H ₅	H	=O	OCOCH ₂ CH(βOH)CH ₃	OH
124	H	COC ₆ H ₅	H	=O	OCOCH ₃	OH
125	OH	COC ₆ H ₅	H	=O	OH	OH(α)
126	OH	CH ₃ CH=C(CO)CH ₃	H	=O	OH	OH
127	OH	COCH ₃	H	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃
128	OH	COC ₆ H ₅	H	=O	OH	=O
129	OH	COC ₆ H ₅	H(α)	=O	OH	OH
130	OH	COC ₆ H ₅	COCH ₃	OH	OH	OH
131	OH	COC ₆ H ₅	H	OH	OH	=O
132	OH	COC ₆ H ₅	H	OH	OCOCH ₃	=O
133	OH	COC ₆ H ₅	H	=O	=O	OH
134	OCOCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
135	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
C-4 üzerinde OCOCH ₃ yerine OH						
136	OH	COC ₆ H ₅	COCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
137	OH	COC ₆ H ₅	COCH ₃	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃
138	OH	COC ₆ H ₅	β-ksiloz	=O	OH	OH
139	OH	COC ₆ H ₅	OH	=O	OCOCH ₃ OCOCHOHCHOHC ₆ H ₅	
140	OH	COC ₆ H ₅	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
141	OH	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
C-4 üzerinde OCOCH ₃ yerine OH						
142	OH	COC ₆ H ₅	H	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃

143	OH	COCH ₃	H	OH	OH	OCOCH ₃
144	OH	COC ₆ H ₅	H(α)	=O	OCOCH ₃	OH
145	OH	COC ₆ H ₅	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₂ OH	OCOCH ₃
146	OH	COCH ₃	H(α)	OH	OH	OCOCH ₃
147	H	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃

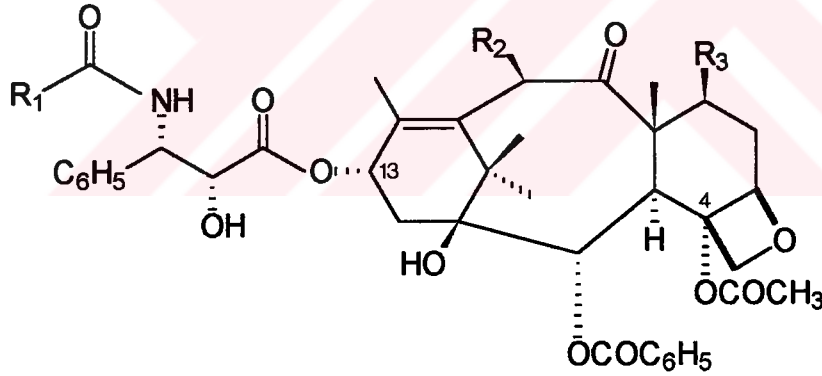
Bu alt sınıfın ilave edilen birkaç üyesi 10-deasetilbakkatin III'ün büyük miktarlar için ekstraksiyonları sırasında elde edilmiştir. Taksol analoglarının sentezi için bugün en çok ilgiyi çeken bu bileşiklerden birisi 14 β -hidroksi-10-deasetilbakkatin III'tür (149)⁶⁰.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
148	COC ₆ H ₅	H	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	H	OH
149	COC ₆ H ₅	H	H	=O	H	OH	OH
150	H	H	H	=O	H	OCOC ₆ H ₅	OH
151	COC ₆ H ₅	H	OH	=O	COCH ₃	H	OH
152	COC ₆ H ₅	H	OH	=O	COCH ₃	H	=O
153	COC ₆ H ₅	H(α)	OH	=O	COCH ₃	H	OH

b) Bir oksetan halkalı ve C-13'te kompleks bir yan zincir taşıyan taksoitler

Bu alt sınıfın 26 üyesi vardır, en önemli üyesi taksol (154)'dür⁴⁵. Benzeri bir bileşik olan cephalomannine (155) ilk olarak *Cephalotaxus mannii*'den izole edilmiştir⁶¹, sonradan *T. wallichiana*'da da olduğu görülmüştür⁶²; fakat orjinal ismi değiştirilmemiştir. Bu alt sınıfın diğer bileşikleri C-7 ve C-10'daki sübtütüentlerin yapısı bakımından birbirinden farklıdır. Bilinen birkaç örnek C-7'de β -ksiloksi grubu taşımaktadır⁶³.



	R ₁	R ₂	R ₃
154	C ₆ H ₅	OCOCH ₃	OH(β)
155	CH ₃ CH=C(CH ₃)	OCOCH ₃	OH(β)
156	C ₃ H ₇	OH	OH
157	C ₂ H ₅	OH	OH
158	C ₆ H ₅	OH	OH(β)
159	CH ₃ CH=C(CH ₃)	OH	OH(β)
160	C ₆ H ₅	OH	OH(α)
161	CH ₃ CH=C(CH ₃)	OH	OH(α)
162	C ₆ H ₅	OCOCH ₃	OH(α)

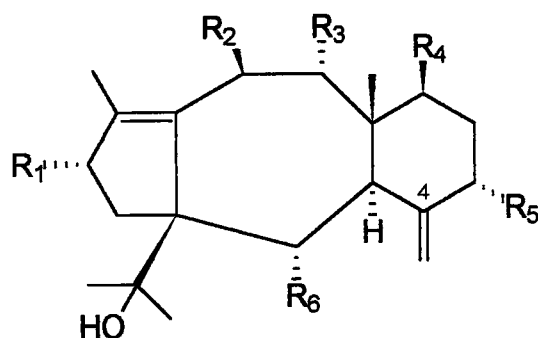
163	C_6H_5	=O	OH(α)
164	C_6H_5	OH	O- β -ksiloz
165	$CH_3CH=C(CH_3)$	OH	O- β -ksiloz
166	C_6H_5	OCOCH ₃	O- β -ksiloz
167	$CH_3CH=C(CH_3)$	OCOCH ₃	O- β -ksiloz
168	C_5H_{11}	OCOCH ₃	OH
169	C_5H_{11}	OH	OH
170	C_5H_{11}	OCOCH ₃	OH
	C-3' 'de N üzerinde CH ₃		
171	C_5H_{11}	OCOCH ₃	O- β -ksiloz
172	C_5H_{11}	OH	O- β -ksiloz
173	C_3H_7	OH	O- β -ksiloz
174	C_3H_7	OCOCH ₃	OH
175	C_6H_5	OCOCH ₃	OH
	C-9' da okso grubu yerine OH		
176	$CH_3CH=C(CH_3)$	OCOCH ₃	OH(α)
177	$CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	OCOCH ₃	OH
178	C_5H_{11}	OH	OH(α)
179	C_6H_5	=O	OCOCH ₃

V) A-NOR TAKSOİTLER

Normal 6 üyeli A halkasının yerine 5 üyeli A halkası taşıyan, taksoitlerin çok yakın zamanlarda izole edilen büyük bir grubudur. Literatürlerde “A-Nor taksoitler”⁶⁴ veya “11(15→1) *abeotaksoitler*”^{53,65,66} olarak geçmektedirler. Bu tip bileşikler taksol’ün kimyasal transformasyonu ile önceden hazırlanmıştır⁶⁵. A-Nor taksoitler yakın zamanda çeşitli *Taxus* türlerinin kabuk, gövde, yaprak ve tohumlarından izole edilmiştir. Bu sınıfın üyeleri birkaç alt sınıf altında incelenebilir; C-4(20) ekzosiklik çifte bağ taşıyanlar, C-4, C-5, C-20’de bir oksetan halkası taşıyanlar, bir oksetan halkalı ve C-10,15 oksido köprülü taksoitler, C-4(20) epoksit halkası taşıyanlar ve oksetan halkası açık olan taksoitler.

a) C-4(20) ekzosiklik bağ taşıyanlar

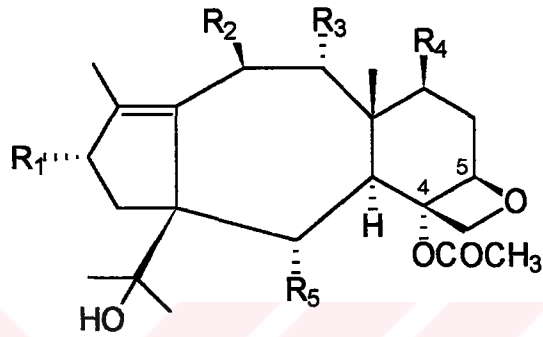
Bu alt sınıfın ilk doğal üyesi taxchinin A⁶⁷ (181) dır. *Taxus brevifolia*’dan ilk izole edildiğinde normal bir yapıda belirlenmiş olan diterpenoit brevifoliol (180)⁶⁸ daha sonra bu sınıfın bir üyesi olarak tespit edilmiştir^{52,53,66}. Başlangıçta normal bir taksoit iskeleti taşıdığı düşünülmüşse de^{68,69}, sonradan HMBC korelasyonlarının, ¹³C-NMR spektrumlarının ve X-ışını kristalografik analizinin tekrar incelenmesiyle 11(15→1)*abeotaksoit* olarak değiştirilmiştir^{52,53}. Taxchinin A, brevifoliol türevi bir maddedir. Brevifoliol’ün yapısının yeniden belirlenmesi son zamanlarda yayınlanan brevifoliol analoglarının yapılarının doğruluğu sorusunu akla getirmiştir. *T. baccata*⁴⁰ ve *T. wallichiana*’dan⁵¹ bildirilen brevifoliol analogları A-nortaksolier olarak yeniden belirlenmiştir⁵³. Ayrıca diğer *Taxus* türlerinden de bu iskeleti taşıyan yeni bileşikler izole edilmiştir. Bu alt sınıfta major olarak brevifoliol ve türevleri yer almaktadır.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
180	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	H
181	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
182	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	H
183	OH	OH	OCOCH ₃	H	OH	H
184	OH	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	H
185	OH	OH	OCOCH ₃	H	OH	OCOCH ₃
186	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
187	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
188	OH	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OH	H
189	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₂ C[N(CH ₃) ₂](H)C ₆ H ₅	H
190	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₂ C(NHCH ₃)(H)C ₆ H ₅	H
191	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	H
192	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
193	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	H
194	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	OCOCH ₂ C[N(CH ₃) ₂](H)C ₆ H ₅	OCOCH ₃
195	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	OH	OCOCH ₃
196	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
197	OH	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃
198	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	H
199	=O	OH	OCOCH ₃	H	OH	OCOCH ₃
200	=O	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	H	O-β-D-glukoz	OCOCH ₃
201	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	H
202	=O	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	H	OH	OCOCH ₃
203	=O	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OH	OCOCH ₃
204	=O	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃

b) Bir oksetan halkası taşıyanlar

Bu alt sınıfta taxchinin B (205) ve onun türevleri yer almaktadır.

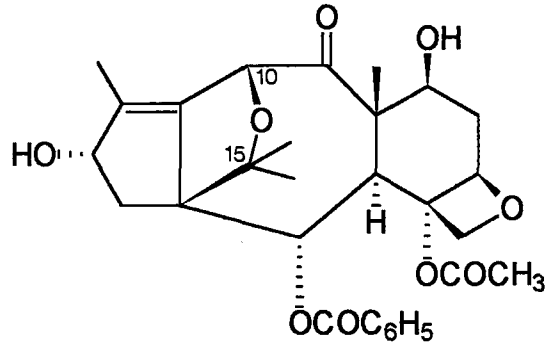


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
205	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
206	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
207	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
208	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
209	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
210	OCOCH ₃	OH	OH	OH	OCOC ₆ H ₅
211	OH	OH	OH	OH	OCOC ₆ H ₅
212	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
213	OCOCH ₃	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
214	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃
215	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃
216	OH	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
217	OCOCH ₃	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
218	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
219	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
220	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅	OH	OCOC ₆ H ₅
221	OH	OCOC ₆ H ₅	OH	OH	OCOCH ₃
222	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
223	OH	OCOC ₆ H ₅	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃

224	OH	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
225	OH	OH	OH	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
226	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
227	OCOCH ₃	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
228	OH	OH	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
229	OH	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃
230	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃
231	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
232	OCOCH ₃	OH	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅
233	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCOC ₆ H ₅

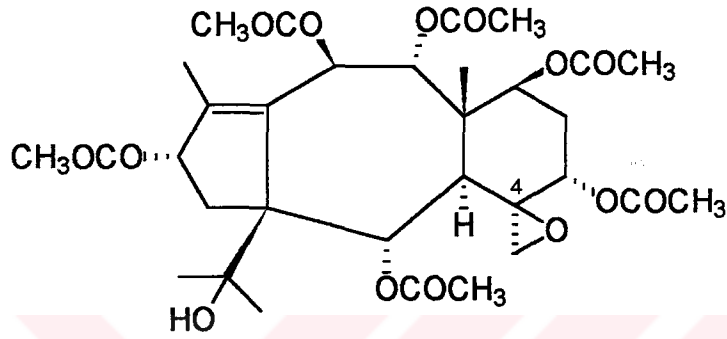
c) *Bir oksetan halkası ve C-10,15 oksido köprüsü taşıyan taksoitler*

Bu alt sınıfın şimdiye kadar bilinen tek üyesi *Taxus wallichiana*'nın yapraklarından elde edilen 10,15-epoksi-11(15→1)abeo-10-deasetilbakkatin III (234)'tür⁷⁰. Baccatin'lerin karakteristik oksetan halkasını taşıyan bu alt sınıfın bu alışılmadık üyesine bir oksido köprüsü ilave olmuştur.



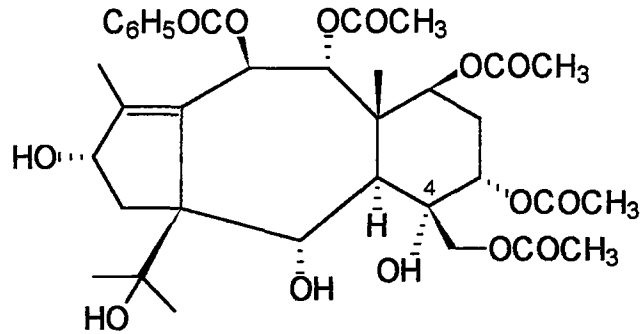
d) C-4(20) epoksit halkası taşıyanlar

Bu alt sınıf C-4'de bir epoksit halkası taşımaktadır. Grubun bilinen tek üyesi *Taxus chinensis*'in kabuğundan izole edilmiş olan taxuchin A (235)'dir⁷¹.



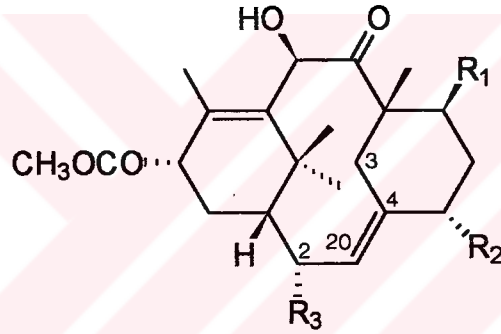
e) Oksetan halkası açık olan taksoitler

Bu alt sınıfta da şimdiye kadar bilinen tek bileşik *Taxus yunnanensis*'in gövde ve yapraklarından izole edilmiş olan yunantaxusin A (236)'dir⁷².



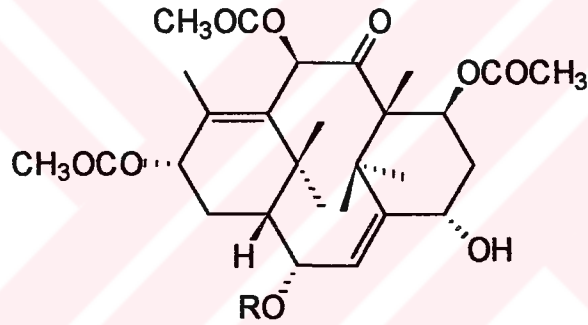
VI) 2(3→20) ABEOTAKSOİTLER

1856 yılında LUCAS tarafından *T. baccata*'dan taksin adı verilen alkaloidal karışım elde edilmiştir²⁶. Bu alkaloidal karışımın bileşiklerinden birisi olan taksin B (38) daha önce belirtilmiştir. Diğer bileşik olan taksin A (237) yeniden düzenlenmiş bir sınıfa sahiptir, fakat bu yapı taksan diterpenleri ile alakalı bulunmuştur. Taksin A 2(3→20)abeotaksan iskeleti taşıyan ilk bileşiktir, yapısı X-ışını difraktometresi ile karakterize edilmiştir³³.



	R ₁	R ₂	R ₃
237	OH	OCOCH(OH)CH[N(CH ₃) ₂]C ₆ H ₅	OCOCH ₃
238	OH	OH	OCOCH ₃
239	OCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHOCO	OCOCH ₃
240	OH	OCOCH(OH)CH[N(CH ₃) ₂]C ₆ H ₅	OH
241	OCOCH ₃	OCOCH(OH)CH[N(CH ₃) ₂]C ₆ H ₅	OCOCH ₃

2(3→20)*abeotaksan* iskeleti taşıyan iki bileşik son yıllarda *T. yunnanensis*'ten izole edilerek taxin B (242) ve 2-deacetyltaxin B (243) olarak isimlendirilmiştir⁷³. Bu iki bileşik taksin A'nın ana iskeletini taşımaktadır. Verilen taxin B ismi ise önceden varlığı tespit edilmiş olan ve A-b grubunda yer alan taksin B (38) ile bir karışıklığa yol açmaktadır. Gerçek taksin B (38) yapısı 1991 yılında POTIER ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir³⁴. Bu karışıklık nedeniyle *T. yunnanensis*'ten elde edildiği bildirilen bu iki bileşik bu gruptaki bileşiklerden ayrı olarak verilmiştir.



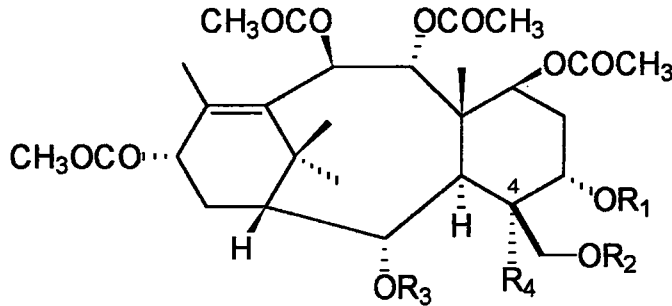
- | | |
|-----|-----------------------|
| 242 | R= OCOCH ₃ |
| 243 | R= H |

VII) DİĞERLERİ

Bu grupta diğer gruplar içerisinde değerlendirilemeyen bileşikler bulunmaktadır. Bunlar; taksoitlerin biyosentezi sırasında ara ürünler oldukları düşünülen oksetan halkasının açılmasıyla oluşan bileşikler ve yine biyosentez sırasında prekürsör olabilecekleri varsayılan bisiklik bileşikler yer almaktadır. Ayrıca temel taksoit iskeletine dahil olmuş oksijen köprüsü veya epoksit halkası taşıyan enteresan örnekler de görülmektedir.

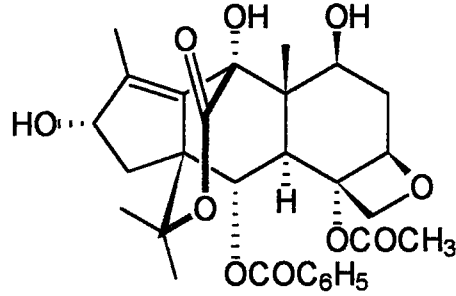
Oksetan halkasının açılmasıyla oluşan bileşiklerden dört tanesi *T. mairei*'den elde edilmiştir⁷⁴⁻⁷⁶. Bunlardan ikisi taxumairol A (244)⁷⁵ ve taxumairol E (245)⁷⁶ olarak isimlendirilmiş, diğer ikisi (246,247) ise kimyasal okunuşları ile verilmiştir⁷⁴.

T. chinensis'ten de oksetan halkası açık taksoitler elde edilmiştir^{77,78}. İlk elde edilen bileşik taxchin A (248) olarak isimlendirilmiştir⁷⁷. Daha sonra yapılan araştırmalar aynı bitkide taxchin B (249) olarak adlandırılan bir başka maddenin varlığını ortaya koymuştur⁷⁸. *T. cuspidata*'dan da bu yapıda olan taxuspine L (250) izole edilmiştir⁷⁹.

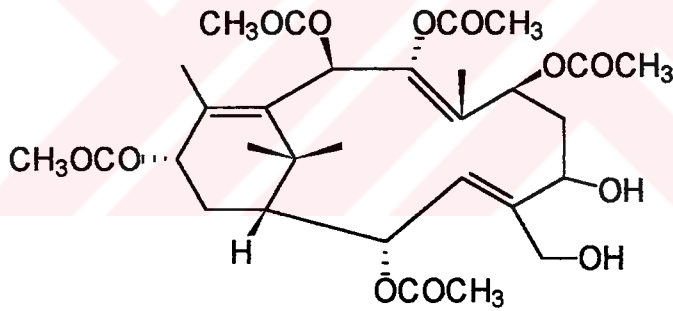


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
244	COCH ₃	COC ₆ H ₅	H	OH
245	COCH ₃	H	H	H
246	H	COCH ₃	COC ₆ H ₅	OH
247	COCH ₃	H	COC ₆ H ₅	OH
248	COCH ₃	COCH ₃	H	H
249	COCH ₃	COCH=CHC ₆ H ₅	COCH ₃	H
250	COCH ₃	H	COCH ₃	H

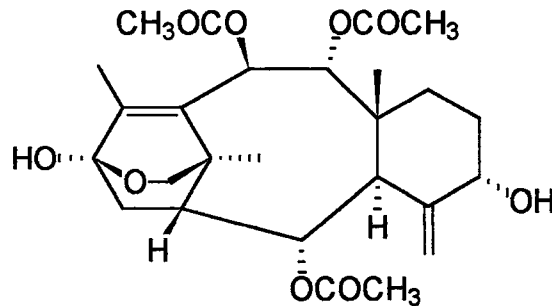
T. wallichiana'dan izole edilen wallifoliol (**251**), 5/6/6/6/4 üyeli halka sistemine sahip şimdiye kadar bilinen tek taksoittir⁸⁰. Son yıllarda *T. canadensis*'ten de izole edilmiştir⁸¹.



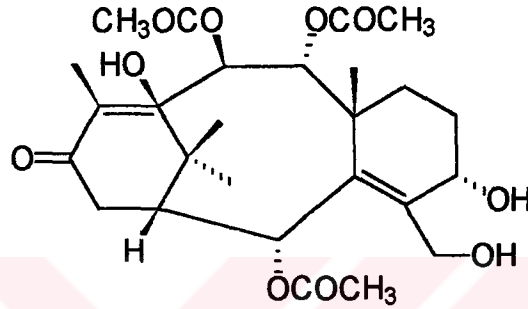
T. canadensis'ten kısmen siklize olmuş minör bir metabolit olarak canadensene (**252**) elde edilmiştir^{82,83}. Bisiklik yapıdaki canadensene'nin *T. canadensis*'teki taksoitlerin biyosentezinde prekürsör olabileceği bildirilmiştir⁸³.



T. cuspidata'dan son yıllarda bildirilen enteresan bir bileşik taxezopidine A (**253**)'dır. Bu bileşik C-11~C-13, C-15 ve C-17'de bir hemiketal halkası taşıyan ilk taksoittir⁸⁴.

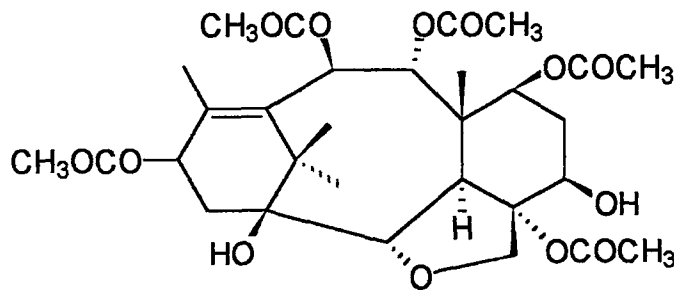


1998 yılında *T. cuspidata* üzerinde yine aynı grup tarafından yapılan çalışmalarla taxezopidine B, C, D, E, F, G ve H maddeleri izole edilmiştir⁸⁵. Bir seri gibi görünmekle birlikte bu bileşikler taxezopidine A'dan ve birbirlerinden farklı yapılara sahiptir. Taxezopidine B (254) açılmış bir oksetan halkası taşıması nedeniyle bu grupta yer almıştır. Diğerleri ise uygun gruplara yerleştirilmiştir.



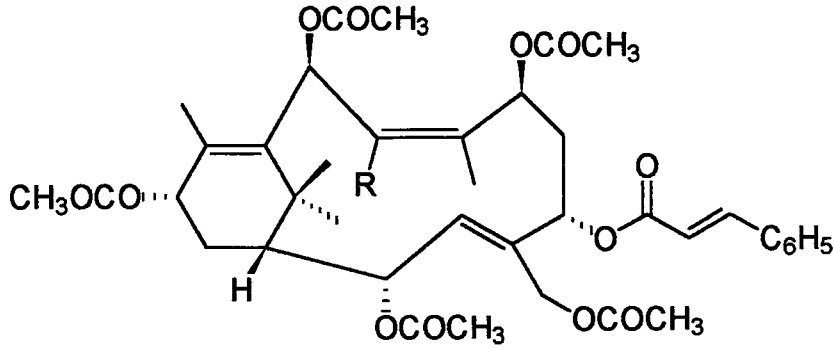
T. cuspidata üzerinde yine aynı araştırmacıların yaptığı çalışmalarla taxuspine A'dan Z'ye kadar isimlendirilmiş birçok madde elde edilmiştir^{54,79,86-88}. Burada da maddeler birbirlerinden farklı yapılarda tespit edilmiştir. Taxuspine K, L, X, P ve N bu grup içerisinde yer almaktadır. Diğer bileşikler ise uygun gruplar içerisinde yer almaktadır.

Taxuspine K (255) bu grupta yer alan enteresan bir bileşiktir. Temel taksan iskeletinde C-2, C-3, C-4 ve C-20'de bir tetrahidrofuran iskeleti taşıyan şimdiye kadar bilinen tek örnektir⁷⁹.

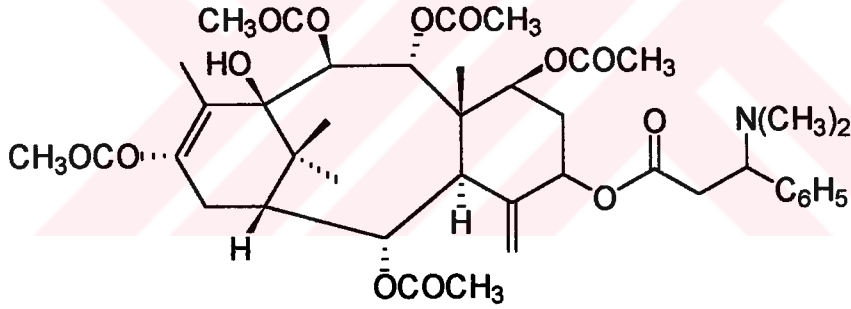


Taxuspine L (250) daha önce bu grup içinde bildirilmiştir.

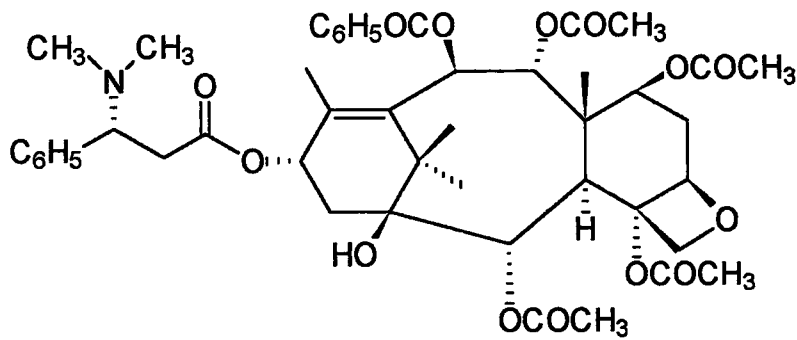
Taxuspine X (256) C-5'te sinnamoil grubuna sahip, 6/12 üyeli halka sistemi taşıyan nadir bir bisiklik taksan diterpenidir⁸⁶.



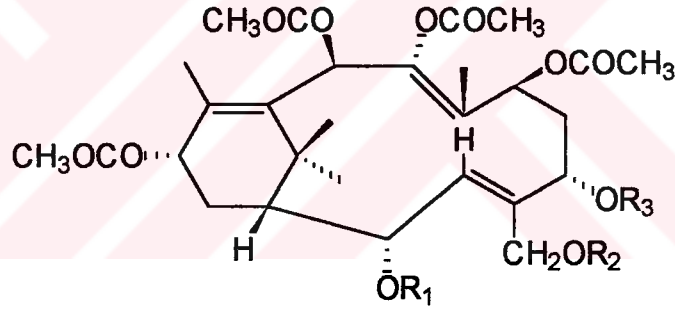
Taxuspine P (257) A halkasında bir enolasetat içeren yapıdır⁸⁸.



Taxuspine N (258) C-13'te 3-(R)-N,N-dimetilamino-3-fenilpropanoil grubuna sahip 6/8/6 üyeli ilk taksoitdir⁸⁸.

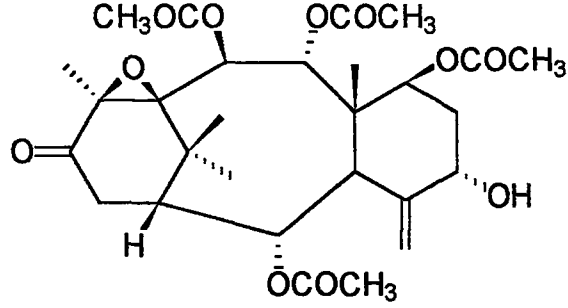


T. chinensis'ten bisiklo pentadesen iskeleti taşıyan ve taxachitriene'ler olarak isimlendirilen bileşikler izole edilmiştir^{89,90}. Bu bileşiklerden ilk olarak taxachitriene A (259) ve taxachitriene B (260) elde edilmiş⁹⁰, bir yıl sonrada 20-deacetyltaxachitriene A (261) ve 5-deacetyltaxachitriene B (262)'nin varlığı tespit edilmiştir⁸⁹. Bisiklik pentadesen yapısı taksanların varsayılan prekürsörlerine benzemektedir. 20-deacetyltaxachitriene A (261) *T. canadensis*'ten izole edilen canadensene (252) ile identik bulunmuştur^{82,83}. Bu madde *T. canadensis*'teki taksoitlerin prekürsörü olarak düşünülmüştür⁸³. Böylece bisiklik taksoitlerin izolasyonu bisiklik vertisillen yolu üzerinden taksan biyogenezi hipotezini desteklemektedir⁸⁹.

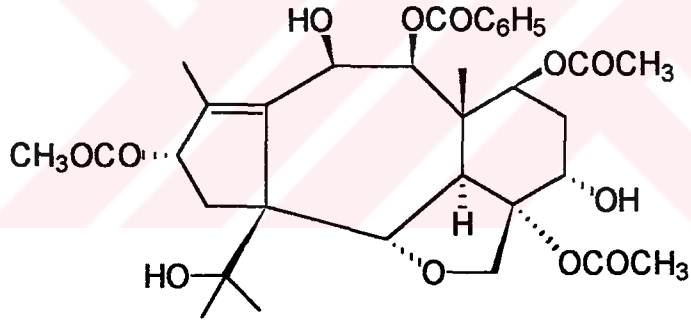


	R ₁	R ₂	R ₃
259	COCH ₃	COCH ₃	H
260	H	H	COCH ₃
261	COCH ₃	H	H
262	H	H	H

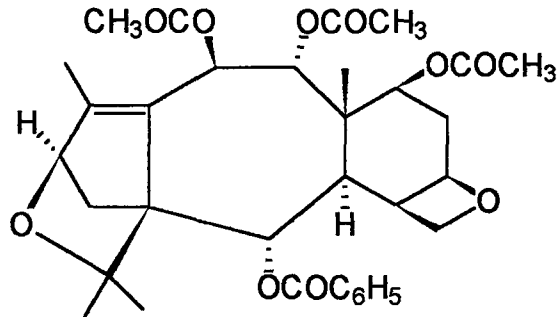
T. yunnanensis'ten son yıllarda izole edilen taxinine B türevi bir bileşik olan decinnamoyl-taxinine B-11,12-oxide (263) C-11, C-12'de bir epoksit halkası taşımaktadır⁹¹.



Yine *T. yunnanensis*'ten taxuyunnanine'ler olarak isimlendirilen bir grup bileşik elde edilmiştir^{92,93}. Bu bileşiklerden taxuyunnanine E (264) C-9'da α -H ve 2,20-okso grubu taşıyan 11(15 \rightarrow 1)abeotaksan iskeletli bir maddedir⁹². Diğer bileşikler uygun gelen gruplara yerleştirilmiştir.



T. x media Rehd. cv. *Hicksii*'den ilk kez C-13, C-15 oksijen köprüsü taşıyan bir bileşik olarak 13-deacetoxy-13,15-epoxy-11(15 \rightarrow 1) *abeo*-13-epi-baccatin VI (265) izole edilmiştir⁹⁴.



2.7.3. TAXUS TÜRLERİNDEN BUGÜNE KADAR ELDE EDİLEN TAKSOİTLER

Taxus türlerinden bugüne kadar elde edilen taksoitler türlere ve kimyasal yapılarına göre Tablo 1-11'de özetlenmiştir. I, II, III, IV, V, VI ve VII ana grupları, a, b, c, d ve e ise alt grupları göstermektedir. Sadece kimyasal formülü verilen fakat isimlendirilmeyen bileşikler tablolarda (*) işaretlenmiştir.

Tablo 1. *T. baccata* L.'da Bulunan Taksoitler

No [†]	Bileşik Adı	Grubu [†]	Literatür
1	Taxusin	I-a	30,95
4	2 α ,9 α -Diacetoxy-1 β ,5 α ,10 β ,13 α -tetrahydroxytaxa-4(20),11-diene	I-a	55
5	2,10-Di-O-acetyl-5-decinnamoyltaxicin I	I-a	38
6	Triacetyl-5-decinnamoyltaxicin I	I-a	38
7	2-Deacetoxy-5-decinnamoyltaxinine J	I-a	38
8	2-Deacetyldecinnamoyltaxinine E	I-a	38
9	Decinnamoyl-1-hydroxytaxinine J	I-a	38,96
10	Taxuspine F	I-a	96
11	Taxa-4(20),11-diene-5 α -hydroxy-1 β ,7 β ,9 α ,10 β -tetraacetate	I-a	95
12	7 β -Acetoxytaxusin	I-a	30,95
13	Taxa-4(20),11-diene-10 β -methoxy-2 α ,5 α -diacetoxy-14 β , α -methylbutyrate	I-a	95
14	Taxa-4(20),11-diene-2 α ,5 α ,10 β -triacetoxy-14 β , α -methylbutyrate	I-a	95
17	11-Diene,2 α ,5 α ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α -hexaol hexaacetate	I-a	30
38	Taxine B	I-b	34,35,37
39	Diacetyltaxine B	I-b	35,40

[†] Bileşik ve grup numaraları s. 22-48'de verilmiştir.

Tablo 1. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
40	1-Deoxydiacetyltaxine B (=Taxine II)	I-b	32,40
41	13-Deoxo-13 α -acetyloxytaxine B	I-b	36
42	13-Deoxo-13 α -acetyloxy-1-deoxytaxine B	I-b	36
43	13-Deoxo-13 α -acetyloxy-1-deoxynortaxine B	I-b	36
44	1-Deoxytaxine B	I-b	37
45	İsotaxine B	I-b	37
46-48	*	I-b	37
51	2 α -Acetoxy-2'-deacetyl-1-hydroxyaustrospicatine	I-b	38,97
52	2'-deacetoxyaustrospicatine	I-b	98
53	(+)-2 α -Acetoxy-2',7-dideacetoxy-1-hydroxyaustrospicatine	I-b	97,99
56	5-Cinnamoyl-9-acetyltaxicin I	I-c	100
57	5-Cinnamoyl-10-acetyltaxicin I	I-c	96,100
58	*	I-c	100
59	5-Cinnamoyl-10-acetyltaxicin II	I-c	100
60	2-O-Acetyl-5-O-cinnamoyltaxicin I	I-c	55
61,62	*	I-c	101
63	5-Cinnamoyl-9,10-diacetyltaxicin I	I-c	102
65	2-Deacetoxytaxinine J	I-c	95,103
68	Taxinine (= O-Cinnamoyltaxicin II triacetat)	I-c	32
69	O-Cinnamoyltaxicin I triacetat	I-c	32
82	Taxagifine	II-a	104
83	Decinnamoyltaxagifine	II-a	102
87	Taxinine M	II-a	105
94	5-Cinnamoyl-10-acetylphototaxicin I	II-b	42
95	5-Cinnamoyl-9-acetylphototaxicin I	II-b	55

Tablo 1. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
97	5-Cinnamoylphototaxicin II	II-b	105
98	5-E-Cinnamoyl-10-acetylphototaxicin I	II-b	42,105
99	5-Z-Cinnamoyl-10-acetylphototaxicin I	II-b	42
100	5-E-Cinnamoyl-9-acetylphototaxicin I	II-b	42
102	Baccatin I	III	30
103	1 β -Hydroxybaccatin I	III	29,103
108	7-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	63
118	Baccatin III	IV-a	56,63,96,106
119	10-Deacetyl baccatin III	IV-a	60,63,96,107
122	Baccatin IV	IV-a	30,103
123	10-(β -hydroxybutryl)-10-deacetyl baccatin III	IV-a	105
125	13-Epi-10-deacetyl baccatin III	IV-a	108
126	2-debenzoyl-2-tigloyl-10-deacetyl baccatin III	IV-a	108
140	Baccatin VI	IV-a	56,63
144	Baccatin V	IV-a	30,56
147	1-Dehydroxybaccatin IV	IV-a	56
148	*	IV-a	101
149	14 β -Hydroxy-10-deacetyl baccatin III	IV-a	60
154	Taxol	IV-b	105-107,109
155	Cephalomannine	IV-b	106
156	N-Debenzoyl-N-butanoyl-10-deacteyl paclitaxel	IV-b	110
157	N-Debenzoyl-N-propanoyl-10- deacteylpaclitaxel	IV-b	110
158	10-Deacetyl taxol	IV-b	105
159	10-Deacetyl cephalomannine	IV-b	63,105
164	7 β -Xylosyl-10-deacetyl taxol	IV-b	63,99

Tablo 1. (devamı)

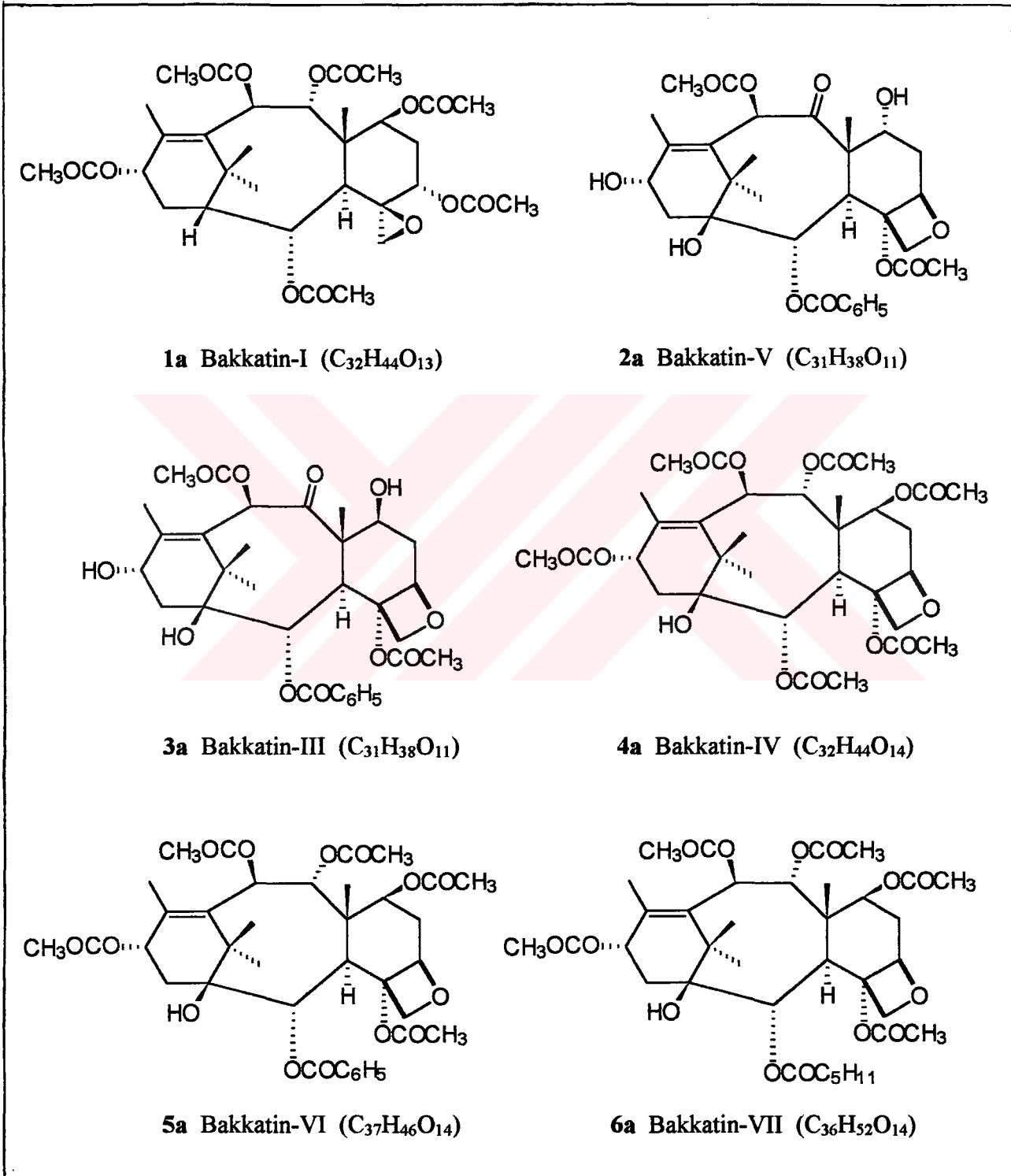
No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
165	7 β -Xylosyl-10-deacetylcephalomannine	IV-b	63,99
166	7 β -Xylosyltaxol	IV-b	63
167	7 β -Xylosylcephalomannine	IV-b	63
168	Taxol C	IV-b	106
171	7 β -Xylosyltaxol C	IV-b	63
172	7 β -Xylosyl-10-deacetyltaxol C	IV-b	63,99
173	7 β -Xylosyl-10-deacetyltaxol D	IV-b	99
180	Brevifoliol	V-a	60,111
181	Taxchinin A (=2-Acetoxybrevifoliol)	V-a	40,53
185	*	V-a	53,55
194	(-)-2 α -Acetoxy-2',7-dideacetoxy-1-hydroxy-11(15 \rightarrow 1)-abeo-austrospicatine	V-a	97
195	Teixidol	V-a	96
206	13-Decinamoyltaxchinin B	V-b	111,112
210	7,9,10-Trideacetylabeobaccatin VI	V-b	102
212	13-Acetyl-13-decinamoyltaxchinin B	V-b	60,112
216	13-Deacetyl-10-debenzoyltaxchinin C	V-b	106
237	Taxine A	VI	33,36
238	Deaminoacyltaxine A	VI	96,102
240	2-Deacetyltaxine A (=Taxine C)	VI	38,39
241	7-O-Acetyltaxine A	VI	38

***Taxus baccata*'dan Elde Edilen Bakkatin Türevi Bileşikler**

T. baccata'dan elde edilen taksoitler arasında bakkatin adı verilen bileşikler literatürlerde bakkatin I-VII şeklinde verilmiştir. Bu bileşikler bir seri gibi isimlendirilmişlerse de Tablo 2'de görüldüğü üzere bakkatin I epoksit halkası taşıdığı halde diğerleri oksetan halkası içermektedir. Bakkatin III ile V birbirinin izomeri olmasına karşılık, diğerleri fonksiyonel gruplarda farklılık göstermektedir.

İlk kez 1963 yılında *T. baccata*'dan bakkatin ($C_{20}H_{30}O_8$ veya $C_{32}H_{48}O_{12}$) adı verilen bir bileşik izole edilmiştir. 1965 yılında başka araştırmacılar tarafından yine *T. baccata* köklerinden bakkatin ($C_{21}H_{48}O_4$) olarak adlandırılan bir bileşik izole edilmiştir²⁹. Bu iki bileşiği birbirinden ayırmak için HALSALL ve arkadaşları tarafından ilk elde edilen bileşiğe bakkatin-I adı verilmiş ve kapalı formülü nedeni açıklanmadan $C_{32}H_{44}O_{12}$ olarak belirtilmiştir^{29,113}. Aynı zamanda bakkatin-II ($C_{32}H_{44}O_{14}$), bakkatin-III (muhtemelen $C_{31}H_{38}O_{11}$) ve bakkatin-IV (M.A.: 592) adı verilen bileşiklerin de izole edildiği bildirilmiştir²⁹. 1970 yılında HALSALL ve DE MARCANO tarafından bakkatin-I'in ($C_{32}H_{44}O_{13}$, **1a**) yapısı açıklanmış ve türevleri olan 5-deasetilbakkatin-I ile 1 β -hidroksibakkatin-I izole edilmiştir^{29,113}. Aynı yıl De MARCANO ve arkadaşları tarafından bakkatin-III'ün ($C_{33}H_{42}O_{13}$) yapısı yeniden belirlenmiş¹¹⁴ ve ayrıca bakkatin-V ($C_{31}H_{38}O_{11}$, **2a**) izole edilmiştir¹¹⁵.

1975 yılında De MARCANO ve HALSALL bakkatin-III'ün ($C_{31}H_{38}O_{11}$, **3a**) yapısı için ilk önerilen yapıyı kabul etmişler ve ayrıca bakkatin IV ($C_{32}H_{44}O_{14}$, **4a**), 1-dehidroksibakkatin IV, bakkatin VI ($C_{37}H_{46}O_{14}$, **5a**) ile bakkatin VII'yi ($C_{36}H_{52}O_{14}$, **6a**) izole ederek yapılarını aydınlatmışlardır⁵⁶. $C_{32}H_{44}O_{14}$ kapalı formülü ile verilen bakkatin-II'nin daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda yapısı bildirilmemiştir²⁹ (Tablo 2).

Tablo 2. *Taxus baccata*'dan Elde Edilen Bakkatin Türevleri

Tablo 3. *T. brevifolia* Nutt.'da Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
1	Taxusin	I-a	30
3	Decinnamoyltaxinine J	I-a	116
12	7 β -Acetoxytaxusin	I-a	117
15	Yunanxane	I-a	117
16	2 α ,5 α ,10 β -Triacetoxo-14 β -(2'-methyl)- butryloxy-4(20),11-taxadiene	I-a	117
17	11-Diene,2 α ,5 α ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α -hexaol hexaacetate	I-a	117
64	Taxinine J	I-c	117
65	2-Deacetoxytaxinine J	I-c	117
87	Taxinine M	II-a	118
106	1 β ,9 α -Dihydroxy-4 β ,20-epoxy- 2 α ,5 α ,7 β ,10 β ,13 α -pentaacetoxo-tax-11-ene	III	119
108	7-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	119,120
119	10-Deacetyl baccatin III	IV-a	116
121	9-Dihydro-13-acetyl baccatin III	IV-a	120
122	Baccatin IV	IV-a	120
127	7,9-Deacetyl baccatin IV	IV-a	120
140	Baccatin VI	IV-a	117
154	Taxol	IV-b	45
155	Cephalomannine	IV-b	121
159	10-Deacetylcephalomannine	IV-b	121
162	7-Epi-taxol	IV-b	122,123
163	10-Deacetyl-10-oxo-7-epi-taxol	IV-b	123

Tablo 3. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
180	Brevifoliol	V-a	53,66,68,69
182	13-Acetylbrevifoliol	V-a	66
188	9-Deacetyl-9-benzoyl-10-debenzoylbrevifoliol	V-a	64
189	10 β -Benzoxy-5 α -(3'-dimethylamino-3'-phenyl)-propanoxy-1 β -hydroxy-7 β ,9 α ,13 α -triacetoxy-11(15 \rightarrow 1)- <i>abeotaxa</i> -4(20),11-diene	V-a	66
190	10 β -Benzoxy-1 β -hydroxy-5 α -(3'-methylamino-3'-phenyl)-propanoxy-7 β ,9 α ,13 α -triacetoxy-11(15 \rightarrow 1)- <i>abeotaxa</i> -4(20),11-diene	V-a	66
191	10 β -Benzoxy-5 α -cinnamoxy-1 β -hydroxy-7 β ,9 α ,13 α -triacetoxy-11(15 \rightarrow 1)- <i>abeotaxa</i> -4(20),11-diene (=Taxuspine A)	V-a	66
196	*	V-a	117
207	Taxchinin C	V-b	66,117,124
208, 209	*	V-b	66,117,124
211	7,13-Dideacetyl-9,10-debenzoyltaxchinin C	V-b	64
217- 220	*	V-b	117
221	10 β -Benzoyloxy,2 α ,4 α -diacetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β ,9 α ,13 α -tetrahydroxy-11(15 \rightarrow 1)- <i>abeotaxane</i> (=7,9-dideacetyltaxayuntin)	V-b	120

Tablo 4. *T. canadensis* Marsh.'de Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
18	2-Deacetyl-5-decinnamoyltaxinine J	I-a	125,126
83	Decinnamoyltaxagifine	II-a	125,126
104	1 β -acetyl,5,7,10-deacetylbaaccatin I	III	125
105	1 β -Hydroxy-7,9-deacetylbaaccatin I	III	126
119	10-Deacetylbaaccatin III	IV-a	125,126
120	1-Acetyl, 10-deacetylbaaccatin III	IV-a	125
121	9-Dihydro-13-acetylbaaccatin III	IV-a	53,81,126
127	7,9-Deacetylbaaccatin IV	IV-a	126
129	7-Epi-10-deacetylbaaccatinIII (=10-Deacetylbaaccatin V)	IV-a	126
142	7,9-Deacetylbaaccatin VI	IV-a	125
143	7,9,10-Deacetylbaaccatin VI	IV-a	126
145	10-Hydroxyacetylbaaccatin VI	IV-a	126
146	7-Epi-9,10-deacetylbaaccatin VI	IV-a	126
154	Taxol	IV-b	58,125,126
155	Cephalomannine	IV-b	125,126
158	10-Deacetytaxol	IV-b	126
162	7-Epi-taxol	IV-b	126
174	Taxcultine (= Taxol D)	IV-b	127
251	Wallifoliol	VII	81
252	Canadensene	VII	82,83

Tablo 5. *T. chinensis* (Pilg.) Rehd.'de Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
15	Yunanxane	I-a	128
25	2 α ,5 α ,9 α -Trihydroxy-10 β ,13 α -diacetoxy-taxa-4(20),11-diene	I-a	129
65	2-Decaetoxytaxinine J	I-c	128
71	2-Deacetoxytaxinine B	I-c	130
77	2-Deacetoxy-7,9-dideacetyltaxinine J	I-c	128
82	Taxagifine	II-a	131
83	Decinnamoyltaxagifine	II-a	132
84	Decinnamoyltaxagifineacetat	II-a	132
85	2-Deacetyl-5-decinnamatetaxagifine	II-a	133
90	4-Deacetyltaxagifine III	II-a	133
91	Taxagifine III	II-a	133
109	1-Acetoxy-5-deacetylbaaccatin I	III	131
110	2 α ,5 α ,9 α -Trihydroxy-10 β ,13 α -diacetoxy-4 β ,20-epoxy-taxa-11-ene	III	129
118	Baccatin III	IV-a	131
119	10-Deacetylbaaccatin III	IV-a	131
122	Baccatin IV	IV-a	131
133	10-Deacetyl-10-oxobaaccatin V	IV-a	131
140	Baccatin VI	IV-a	131
151	19-Hydroxybaaccatin III	IV-a	131
153	7-Epi-19-hydroxybaaccatin III	IV-a	131
154	Taxol	IV-b	131
155	Cephalomannine	IV-b	131
160	7-Epi-10-deacetyltaxol	IV-b	131

Tablo 5. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
181	Taxchinin A (=2-acetoxybrevifoliol)	V-a	67,131
186	Taxchinin D	V-a	77,134
187	Taxchinin G	V-a	77,134
192	Taxchinin E	V-a	78,134
193	Taxchinin H	V-a	78,134
205	Taxchinin B	V-b	131
207	Taxchinin C	V-b	78,134
213	Taxchinin I	V-b	78,134
214	Taxchinin J	V-b	78,134
215	Taxchinin K	V-b	78,134
235	Taxuchin A	V-d	71
248	Taxchin A	VII	77
249	Taxchin B	VII	78
259	Taxachitriene A	VII	90
260	Taxachitriene B	VII	90
261	20-Deacetyltaxachitriene A	VII	89
262	5-Deacetyltaxachitriene B	VII	89

Tablo 6. *T. cuspidata* Sieb.& Zucc.'da Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
1	Taxusin	I-a	30
2	Taxinine A	I-a	30,54
10	Taxuspine F	I-a	87
19	Taxuspine G	I-a	87
20	2-Acetoxytaxusin	I-a	87
21	5-Decinnoyloxininine J	I-a	87
22	Taxezopidine C	I-a	85
23	Taxezopidine D	I-a	85
24	Taxezopidine F	I-a	85
40	1-Deoxydiacetyloxininine B	I-b	135
49	Taxuspine Z	I-b	86
50	2'-Hydroxyloxininine II (= 2'-Hydroxy-1-deoxydiacetyloxininine B)	I-b	135
52	2'-Deacetoxyaustrospicatinine	I-b	54,136
54	7,2'-Bisdeacetoxyaustrospicatinine	I-b	87
55	Taxinine B	I-c	30,54
64	Taxinine J	I-c	30
65	2-Deacetoxyloxininine J	I-c	54
66	Taxinine E	I-c	30
67	2-Desacetoxyloxininine E	I-c	54
68	Taxinine	I-c	54,136,137
69	O-Cinnamoyloxininine I triacetat	I-c	54,138
70	Taxinine B	I-c	30,136,137
73	Taxezopidine E	I-c	85
74	Taxezopidine G	I-c	85

Tablo 6. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
75	Taxezipidine H	I-c	85
76	2 α -Deacetyltaxinine J	I-c	139
82	Taxagifine	II-a	87,140
83	Decinnamoyltaxagifine	II-a	87
86	Taxacin	II-a	87
87	Taxinine M	II-a	87
88	19-Debenzoyl-19-acetyltaxinine M	II-a	138
92	Taxinine K	II-b	30
93	Taxinine L	II-b	30
96	Taxuspine C	II-b	54
101	Taxuspine H	II-b	87
103	1 β -Hydroxybaccatin I	III	87
118	Baccatin III	IV-a	141
119	10-Deacetyl baccatin III	IV-a	141
130	Taxuspine E	IV-a	87
131	Taxuspinane C	IV-a	142
132	13-Oxo-7,9-bisdeacetyl-baccatin VI	IV-a	139
143	7,9,10-Deacetyl baccatin VI	IV-a	142
154	Taxol	IV-b	54,87,141
155	Cephalomannine	IV-b	87
158	10-Deacetyl taxol	IV-b	87
159	10-Deacetyl cephalomannine	IV-b	87
168	Taxol C	IV-b	87
169	10-Deacetyl taxol C	IV-b	87
170	Taxol D (=Taxcultine)	IV-b	87
177	Taxuspinane A	IV-b	143
178	7-Epi-10-deacetyl taxol C	IV-b	139

Tablo 6. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
180	Brevifoliol	V-a	87
182	13-Acetylbrevifoliol	V-a	87
191	Taxuspine A	V-a	54
198	Taxuspine J	V-a	87
199	Taxacustone	V-a	144
200	5 α -O-(β -D-Glucopyranosyl)-10 β -benzoyltaxacustone	V-a	144
201	Taxuspine M	V-a	79
202	Taxuspine Y	V-a	86
203	Taxuspine O	V-a	88
204	Taxuspinane B	V-a	143
205	Taxchinin B	V-b	87
225	9-Deacetyltaxayuntin E	V-b	139
226	Taxacustin	V-b	138
239	Taxuspine B	VI	54
250	Taxuspine L	VII	79
253	Taxezipidine A	VII	84
254	Taxezipidine B	VII	85
255	Taxuspine K	VII	79
256	Taxuspine X	VII	86
257	Taxuspine P	VII	88
258	Taxuspine N	VII	88

Tablo 7. *T. mairei* Lemee et Leveille'de Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
1	Taxusin	I-a	30,145,146
15	Yunanxane	I-a	145
26	Taiwanxan	I-a	147
27	2 α ,5 α ,10 β ,14 β -Tetraacetoytaxa-4(20),11-diene	I-a	145
28	14 β -(Isobutyryl)oxy-2 α ,5 α ,10 β -triacetoytaxa-4(20),11-diene	I-a	145
29	14 β -(2Methyl-butyryl)oxo-2 α ,5 α ,10 β -triacetoytaxa-4(20),11-diene	I-a	145
30	14 β -(2-Methyl-butyryl)oxy-2 α ,5 α ,10 β -triacetoytaxa-4(20),11-diene	I-a	145
31	2 α ,5 α ,9 α ,10 β ,14 β -Pentaacetoytaxa-4(20),11-diene	I-a	145
32	Taxuyunnanine B	I-a	145
64	Taxinine J	I-c	145
65	2-Deacetoytaxanine J	I-c	145
67	2-Desacetoytaxinine E	I-c	148
86	Taxacin	II-a	145
108	7-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	149
109	1-Acetoxy-5-deacetyl baccatin I	III	150
111	Taxumairol B	III	75,76
112	9-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	149
113	Taxumairol F	III	149
114	Taxumairol C	III	76
115	Taxumairol D	III	76

Tablo 7. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
118	Baccatin III	IV-a	76
135	1-Dehydroxy-4-deacetylbaaccatin IV	IV-a	150
244	Taxumairol A	VII	75
245	Taxumairol E	VII	76
246	7 β ,9 α ,10 β ,13 α ,20-Pentaacetoxy-2 α -benzoyloxy-4 α ,5 α -dihydroxytax-11-ene	VII	74
247	5 α ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α -Pentaacetoxy-2 α -benzoyloxy-4 α ,20-dihydroxytax-11-ene	VII	74

Tablo 8. *T. x media* Rehd.'da Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
37	10-Deacetylyunnaxane	I-a	151
78	1,9 α -Dihydroxy-2 α ,10 β -diacetoxy-5 α - cinnamatetaxa-4(20),11-diene-13-one	I-c	152
79	1,10 β -Dihydroxy-2 α ,9 α -diacetoxy-5 α - cinnamatetaxa-4(20),11-diene-13-one	I-c	152
80	2 α ,9 α -Dihydroxy-10 β ,13 α -diacetoxy-5 α - cinnamatetaxa-4(20),11-diene	I-c	152
81	2 α ,10 β -Dihydroxy-9 α ,13 α -diacetoxy-5 α - cinnamatetaxa-4(20),11-diene	I-c	152
117	7 β -Acetoxy-9-acetylspicataxine	III	153
140	Baccatin VI	IV-a	94
141	4-Deacetylbaccatin IV	IV-a	153
168	Taxol C	IV-b	154
170	N-Methyltaxol C	IV-b	154
174	Taxcultine (=Taxol D)	IV-b	153
176	7-Epi-cephalomannine	IV-b	155
179	10-Deacetyl-10-dehydro-7-acetyltaxol A	IV-b	151
231	4-De-O-acetyl-11(15 \rightarrow 1) <i>abeobaccatin VI</i>	V-b	94
232	9-O-Benzoyl-9,10-dide-O-acetyl- 11(15 \rightarrow 1) <i>abeobaccatin VI</i>	V-b	94
233	9-O-Benzoyl-9-de-O-acetyl- 11(15 \rightarrow 1) <i>abeobaccatin VI</i>	V-b	94
265	13-Deacetoxy-13,15-epoxy-11(15 \rightarrow 1) <i>abeo-</i> 13-epi-baccatin VI	VII	94

Tablo 9. *T. sumatrana* (Miq.) de Laub.'da Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
118	Baccatin III	IV-a	156
128	10-Deacetyl-13-oxobaccatin III	IV-a	156
151	19-Hydroxybaccatin III	IV-a	156
152	19-Hydroxy-13-oxobaccatin III	IV-a	156
154	Taxol	IV-b	156
155	Cephalomannine	IV-b	156
160	7-Epi-10-deacetyltaxol	IV-b	156
161	7-Epi-10-deacetylcephalomannine	IV-b	156

Tablo 10. *T. wallichiana* Zucc.'da Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
1	Taxusin	I-a	157,158
7	2-Decaetoxy-5-decinnamoyltaxinine J	I-a	159,160
52	2'-Decaetoxyaustrospicatine	I-b	161,162
54	7,2'-Bisdeacetoxyaustrospicatine	I-b	161
65	2-Deacetoxytaxinine J	I-c	161,163
71	2-Deacetoxytaxinine B	I-c	164
72	1-Hydroxy-2-deacetoxytaxinine J	I-c	161
88	19-Debenzoyl-19-acetyltaxinine M	II-a	165
103	1 β -Hydroxybaccatin I	III	51,62,157,160
107	5-Deacetyl-1 β -ydroxybaccatin I	III	166
118	Baccatin III	IV-a	62,157
122	Baccatin IV	IV-a	157
149	14 β -Hydroxy-10-deacetybaccatin III	IV-a	167
150	2-Debenzoyl-14 β -benzoyloxy-10-deacetylbaccatin III	IV-a	70
151	19-Hydroxybaccatin III	IV-a	168
154	Taxol	IV-b	62,157
155	Cephalomannine	IV-b	62
158	10-Deacetyltaxol	IV-b	168
159	10-Deacetylcephalomannine	IV-b	168
160	7-Epi-10-Deacetyltaxol	IV-b	168
161	7-Epi-10-deacetylcephalomannine	IV-b	168
162	7-Epi-taxol	IV-b	168
164	7 β -Xylosyl-10-deacetyltaxol	IV-b	161

Tablo 10. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
166	7 β -Xylosyltaxol	IV-b	161
172	7 β -Xylosyl-10-deacetyltaxol C	IV-b	157,158
175	Dihydrotaxol (=Yunnanxamine)	IV-b	169
180	Brevifoliol	V-a	51-53,80
181	Taxchinin A (=2-Acetoxybrevifoliol)	V-a	80,163
182	13-Acetylbrevifoliol	V-a	51,53
183, 184	*	V-a	51,53
191	Taxuspine A	V-a	165
197	10-Debenzoyl-2 α -acetoxybrevifoliol	V-a	165
206	13-Decinnoyiltaxchinin B	V-b	51,53
213	Taxchinin I	V-b	169
222	*	V-b	169
223	13-Decinnoyil-9-deacetyltaxchinin B	V-b	170
224	10,13-Decaetylabeobaccatin IV	V-b	171
226	Taxacustin	V-b	161
234	10,15-Epoxy-11(15 \rightarrow 1)abeo-10-deacetylaccatin III	V-c	70
251	Wallifoliol	VII	80

Tablo 11. *T. yunnanensis* Cheng & L.K.Fu'de Bulunan Taksoitler

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
7	2-Deacetoxy-5-decinnamoyltaxinine J	I-a	172
15	Yunanaxane	I-a	173
21	5-Decinnamoyltaxinine J	I-a	91,172
33	Taxuyunnanine G	I-a	174,175
34	Taxuyunnanine H	I-a	174,175
35	Taxuyunnanine I	I-a	174,175
36	Taxuyunnanine J	I-a	174,175
82	Taxagifine	II-a	91
89	5-Decinnamoyl-11-acetyl-19-hydroxy taxagifine	II-a	172
103	1 β -Hydroxybaccatin I	III	91,72
107	5-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	176
108	7-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	177
112	9-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	177
115	10-Deacetyl-1 β -hydroxybaccatin I	III	177
116	1 β -Hydroxy-2,7,9-trideacetyl baccatin I	III	172
118	Baccatin III	IV-a	72,91
119	10-Deacetyl baccatin III	IV-a	72,176,178
124	1-Dehydroxybaccatin III	IV-a	176
134	1-Acetyl baccatin IV	IV-a	176
136	10-Deacetyl bacactin VI	IV-a	177
137	9-Deacetyl bacactin VI	IV-a	177
138	7-Xylosyl-10-deacetyl bacactin III	IV-a	172
139	Yunnanxol	IV-a	178
151	19-Hydroxybaccatin III	IV-a	176

Tablo 11. (devamı)

No	Bileşik Adı	Grubu	Literatür
154	Taxol	IV-b	91
155	Cephalomannine	IV-b	91
158	10-Deacetyltaxol	IV-b	178
159	10-Deacetylcephalomannine	IV-b	178
160	7-Epi-10-deacetyltaxol	IV-b	91,178
161	7-Epi-10-deacetylcephalomannine	IV-b	91,178
166	7 β -Xylosyltaxol	IV-b	172
167	7 β -Xylosylcephalomannine	IV-b	172
175	Yunnanxamine(=dihydrotaxol)	IV-b	178
221	7,9-Dideacetylaxayuntin	V-b	179
227	Taxuyunnanine F	V-b	92
228	Taxayuntin E	V-b	180
229	Taxayuntin F	V-b	180
230	Taxayunnansin A	V-b	93
236	Yunantaxusin	V-e	72
242	Taxin B	VI	73
243	2-Deacetyltaxin B	VI	73
263	Decinnoamoyl-taxinine B-11,12-oxide	VII	91
264	Taxuyunnanine E	VII	92

2.7.4. BİYOSENTEZLERİ

Ovaryum ve meme kanserlerinin tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılan taksol'ün artan ihtiyacı ve üretiminin biyolojik metotlar üzerine kurulması, taksol biyosentezinin açıklanmasını sağlamıştır. Taksol'ün biyosentez basamakları ile ilgili bilgiler, açıklanmayan bazı ara basamaklar olmakla birlikte ancak son yıllarda belirlenebilmiştir^{181,182}.

Taksan diterpenoitlerinin biyosentezi üzerine yapılan ilk çalışmalar LYTHGOE ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Geranil geraniolden hareketle bir seri siklizasyon reaksiyonu sonucu taksan yapısını elde ettikleri biyogenetik hipotezi açıklamışlardır¹⁸³. POTIER ve arkadaşları bir olefin yapısında olan verticillene'den hareketle, bir seri oksijenasyon ve asetilasyon reaksiyonları ile taksan türevlerinin biyogenezi bildirmişlerdir¹⁸⁴. Bu hipotez daha önceki çalışmamızda sunulmuştur¹⁸⁵. Verticillene C-11, C-12'de bir çift bağ ve C-1'de β pozisyonunda hidrojen taşıyan taksan yapısında meydana getirilmiş sentetik bir hidrokarbondur. Verticillene'in siklizasyonu ile oluştuğu düşünülen taksadien yapısının, taksan türevi bileşiklerin ana iskeleti olan diterpenoit hidrokarbonun prekürsörü olduğu varsayılmaktadır. Hidrokarbon verticillene'in sentezi gerçekleştirilmesine rağmen, taksan türevlerine *in vitro* siklizasyonları için yapılan çeşitli denemelerde başarı sağlanamamıştır¹⁸⁴.

Taksoitlerin biyogenezi ile ilgili radyoaktif işaretli prekürsörlerle yapılan *in vivo* çalışmalarda taksol'ün ana iskeletinin mevalonat, asetil sübstütüsyonlarının asetat ve yan zincirinin fenilalanin'den oluştuğu gösterilmiştir¹⁸⁶. ZENK ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla taksan diterpenoit iskeletinin biyosentezindeki ilk basamağın geranilgeranil difosfatın oluşumu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarında şaşırtıcı olarak taksan iskeletinin mevalonoit orjinli olmadığını tespit etmişlerdir¹⁸⁷. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda izoprenoit biyosentezi için ara ürün olan izopentenil difosfat orjinli alternatif bir yol öne sürülmüştür¹⁸¹.

FLOSS ve arkadaşları tarafından *in vivo* çalışmalarla taksol'un yan zincirinin biyosentezi açıklanmıştır. Yan zincir türevlerinin tamamen fenilalaninden biyogenetik orjin aldığını belirlemişlerdir^{188,189}. FLOS ve MOCEK taksol'e giden biyogenetik yolu açıklamışlardır¹⁹⁰. 1995 yılından sonra CROTEAU ve arkadaşları tarafından yapılan yoğun çalışmalarla taksol biyosentezi bazı ara basamakları hariç olmak üzere kesinlik kazanmıştır¹⁸¹.

Taksanların biyosentezi üzerine yapılan çalışmaların hemen hemen hepsinde, bütün bitki veya yaprak, dal, kabuk gibi bitki kısımlarında radyoaktif veya stabil izotopla işaretlenmiş prekürsörlerin kullanıldığı *in vivo* deneyler yer almaktadır¹⁹⁰.

Taksol ve benzeri taksoitlerin kompleks bir diterpen yapısında olmaları nedeniyle biyosentezleri üç basamakta tamamlanmaktadır:

- a) Diterpen kısmının meydana gelmesi
- b) Fenilisoserin yan zincirinin meydana gelmesi
- c) Taksan türevlerinin meydana gelmesi

a) Diterpen Kısmının Meydana Gelmesi

Taksoitlerin diterpen kısmı taksadien oluşumunu takiben taksadienol'un meydana gelmesi ve nihayet taksadienol'un açılması ile teşekkül etmektedir.

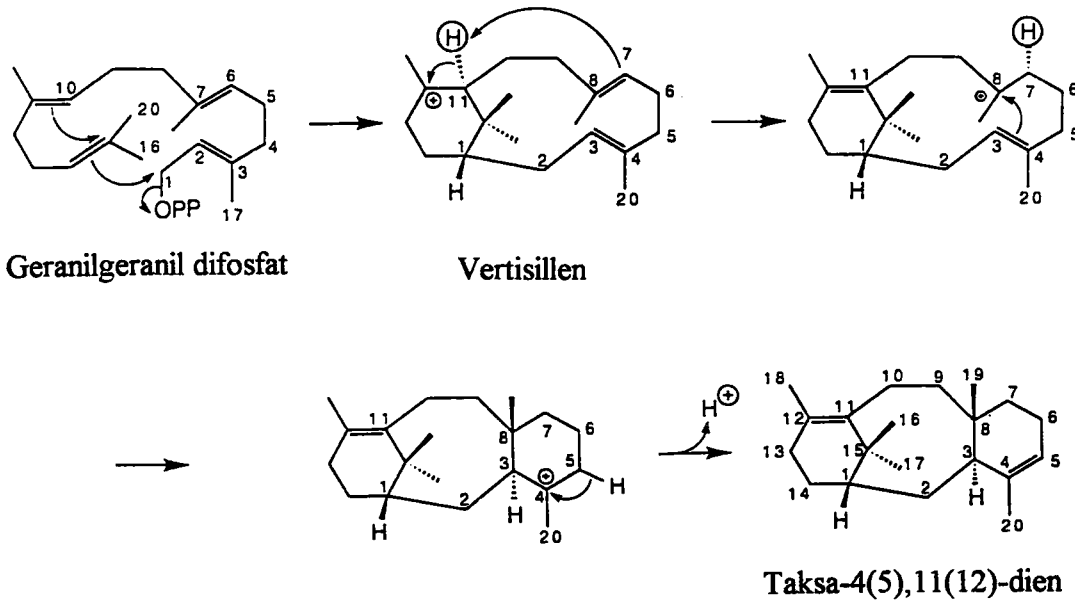
Taksadien Oluşumu

Taksol ve benzeri taksoitlerin biyosentezinde ilk basamak diterpenoit prekürsörü olan geranilgeranil pirofosfatın taksa-4(5),11(12)-dien'e siklizasyonudur¹⁹¹ (Şekil 8). C-4(20) ekzosiklik bağlı bileşiklerin çok sayıda olmasından dolayı daha önceden bu bileşik, ekzosiklik izomeri olan taksa-4(20),11(12)-dien olarak düşünülmüştür^{184,190}. *T. brevifolia*'nın gövde kesitleriyle yapılan *in vivo* çalışmalarda taksa-4(5),11(12)-dien işaretlenerek kullanılmış ve sonuçta taksol ve benzeri taksoitlerin yapılarında varlığı tespit edilmiştir.

T. brevifolia'nın kabuklarında taksa-4(5),11(12)-dien çok az miktarda (kuru ağırlıkta 5-10 µg/kg) bulunurken, ekzosiklik izomer saptanmamıştır¹⁹¹.

T. brevifolia'nın gövde örneklerinden hazırlanan, hücreden serbest bir enzim sisteminin geranilgeranil pirofosfatın taksa-4(5),11(12)-dien'e dönüşümünü iki değerli metal iyonuna bağlı olarak katalize ettiği gösterilmiştir. Bu enzim esas olarak gövde kabuklarında bulunmakta ve kambiyum hücrelerine yapışmaktadır. Siklizasyonu gerçekleştiren taksadien sentaz enzimi kromatografi ve elektroforez yolu ile temizlenerek 79000 molekül ağırlığında monomerik bir protein olarak belirlenmiştir. Taksadien sentaz PH 8.5'ta ve kofaktör olarak Mg^{+2} iyonunun varlığında aktiftir¹⁹².

Önerilen siklizasyon reaksiyonunun mekanizması incelendiğinde; geranilgeranil difosfatın taksadien sentaz katalizörlüğünde taksa-4(5),11(12)-dien'e siklizasyonu sırasında geçici bir ara ürün olarak 1S-verticillene oluşmaktadır. C-11α protonunun C-7'ye transferi ile başlayan ve transannular B/C halkasının kapanmasıyla taksenil katyonunun oluşması, takiben C-5'de deprotonasyonla taksa-4(5),11(12)-dien ara ürünü elde edilmektedir¹⁹³ (Şekil 8).



Şekil 8. Geranilgeranil difosfat'ın Taksa-4(5),11(12)-dien'e Dönüşmesi.

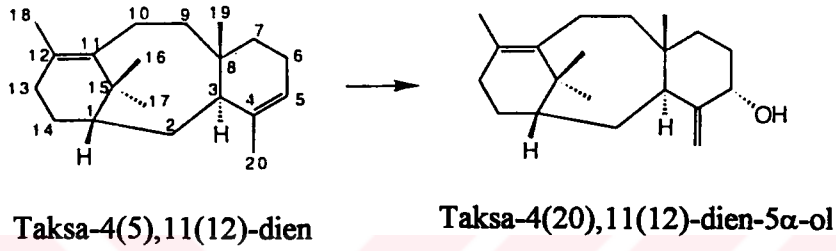
Biyosentezin diğer basamaklarına göre oldukça yavaş olan bu ilk basamak, cDNA'yı kodlayan taksadien sentaz'ın araştırılmasına neden olmuştur. Enzimi klonlama amacıyla kullanmak için amino asit sırasını belirlemek üzere yapılan girişimler başarılı olamamıştır. Amino asit sırasını öğrenmek için PCR (Polimer Chain Reaction)'a bağlı, diğer bilinen bitkisel orjinli terpenoit siklaz'ların homolog sıralanmasına dayalı olarak adapte edilmiş stratejiler geliştirilmiştir. Bu metotlar sayesinde küçük bir DNA bölümü elde edilmiş ve *T. brevifolia* gövdesindeki cDNA'yı ortaya çıkarmak için kullanılmıştır. Bu yolla çeşitli cDNA klonları izole edilmiştir. İzole edilen cDNA'lardan birisi fonksiyonel olarak *Escherichia coli*'ye aktarılmıştır. Bu şekilde geranilgeranil pirofosfatın taksa-4(5),11(12)-dien'e siklizasyonunu sağlayan bir enzim elde edilmiştir. Enzim 2586 nükleotit ve 862 amino asit artığına, uzun bir plastidal yapıya ve 98303 molekül ağırlığına sahip bulunmuştur. Diğer Gymnospermae bitkilerinden elde edilen terpenoit siklaz'larla karşılaştırıldığında önemli bir benzerlik görülmüştür. Bu da, bu sınıf enzimlerin belli bir kökenden geldiği fikrini desteklemektedir¹⁹⁴.

Taksadien sentaz'ın hasar görmemiş dokulardaki olası rolünü belirlemek üzere *T. canadensis*'in heterotrofik süspansiyon hücre kültürleri deneysel bir sistem olarak kullanılmıştır. Bu kaynaktan izole edilen enzim *T. brevifolia*'dan elde edilen enzimle aynı bulunmuştur. Hücre kültürlerinde taksol birikimi ve enzim aktivite düzeylerinin analizleri yapılmış, taksadien sentaz aktivitesinin taksol birikiminin başlamasından önce arttığı, stasyoner fazda sürekliliğinin devam ettiği ve *in vitro* olarak ölçülen sentaz aktivitesinin *in vivo* taksol birikiminin maksimum hızından daha fazla olduğu belirlenmiştir¹⁸¹.

Taksadienol Oluşumu

C-4(5) çifte bağ taşıyan oksijenli taksoitlerin olmamasına karşılık C-4(20)-en-5-oksi fonksiyonel grubu taşıyan çok sayıda taksoitin bilinmesi, taksa-4(5),11(12)-dien'in C-5'de hidroksilasyonu ile çifte bağın kaydığını düşündürmektedir. Taksoitlerin biyosentezindeki muhtemel ikinci basamak,

taksadien-5-hidroksilaz tarafından katalizlenen 5 α -hidroksilasyon basamağıdır (Şekil 9). *Taxus* gövdesinden hazırlanan mikrozomal preperasyonlar ve kültüre alınmış hücrelerde taksa-4(5),11(12)-dien'in bir alkole dönüşümünün NADPH ve oksijen bağımlı olarak taksa-4(5),11(12)-dien-5 α -hidroksilaz tarafından katalizlendiğini göstermiştir. Taksa-4(5),11(12)-dien-5 α -ol'ün oluşumu total sentezle hazırlanan standartla karşılaştırılarak doğrulanmıştır^{181,182,195}.



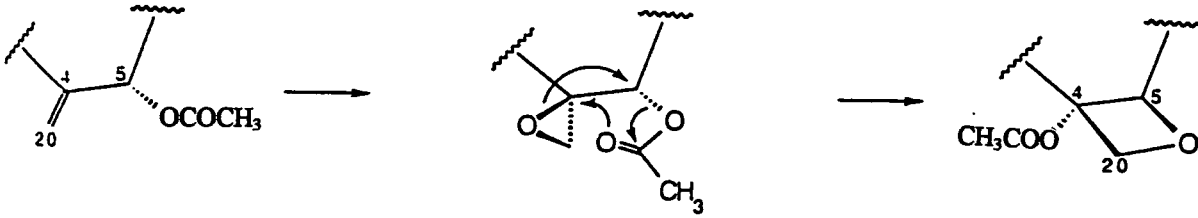
Şekil 9. Taksadienol'ün Meydana Gelmesi

Taksadien'in taksadienol'e dönüşümündeki mekanizmanın bir epoksit ara ürünü mü içerdiği yoksa C-5'e direk oksijen girmesi şekilde mi olduğu henüz belli değildir. Bununla birlikte ilk oksijenli ara ürünü meydana getiren hidroksilasyon reaksiyonunun sık görülmeyen bir çift bağın yer değiştirmesi ile ilgili olduğu bilinmekte ve taksol'ün oksetan halkasının bu bölgeden oluşmasının sağlanması bakımından önem taşımaktadır¹⁹¹. Bir biyosentez ara ürünü olan taksa-4(5),11(12)-dien-5 α -ol'ün önemi *T. brevifolia*'nın gövde disklerinde 10-deasetilbakkatin III, cephalomannine ve taksol'e *in vivo* dönüşümü ile doğrulanmıştır. *In vivo* çalışmalarla taksoit biyosentezindeki ilk oksijenasyon basamağının ardından gelen metabolik transformasyonlara göre daha yavaş gerçekleştiği için gen izolasyonunda önemli olduğu belirlenmiştir¹⁸¹.

Taksadienol'ün Açılması

C-5 pozisyonundan asetillenmiş veya diğer bir şekilde açılmış doğal olarak bilinen pek çok taksoitin varlığı, biyosentezde muhtemel sonraki basamak olarak taksa-4(5),11(12)-dien-5 α -ol'ün açılmasını düşündürmektedir.

Reaksiyon mekanizmasına bakıldığında, taksadienol'ün açılması ile 4(20)-en-5 α -asetat grubunun oluştuğu görülmektedir. Daha sonra 4(20) çifte bağın epoksidasyonu ve bunu takiben intramoleküler asetoksi göçü meydana gelmekte ve oksiran halkasının açılması ile oksetan halkası oluşmaktadır^{181,182,184,190} (Şekil 10).

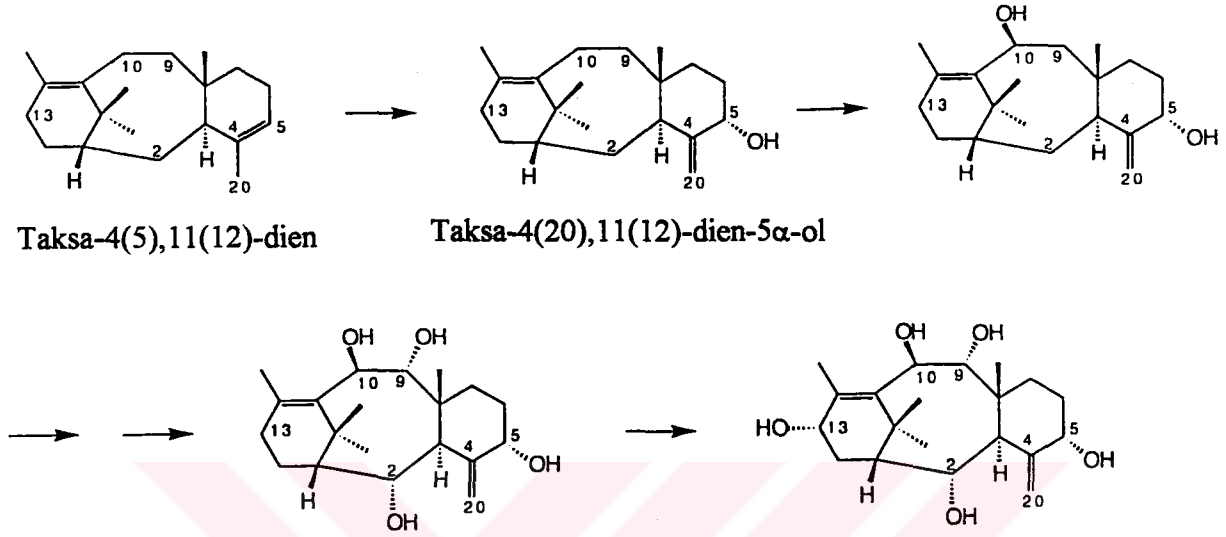


Şekil 10. Taksadienol'ün Açılması.

T. canadensis hücre kültür süspansiyonundan hazırlanan çözünebilir bir enzimin asetil koenzim A'ya bağlı olarak taksa-4(5),11(12)-dien-5 α -ol'ün açılmasını katalize ettiği gösterilmiştir. Çözünebilir transasetilaz kısmen saflaştırılarak bunun monomerik bir protein yapısında enzim olduğu belirlenmiştir¹⁸¹.

Çeşitli Oksijenasyon Basamakları

Taksan iskeletinin oluşumunu takiben çeşitli fonksiyonel grupların halka sistemine dahil olması için ek oksijenasyonlar ve hidroksil grubunun açılışları gerçekleşmektedir. Doğal taksoitlerdeki oksijenasyon C-5, C-10, C-2, C-9 ve C-13 konumlarındadır¹⁹⁰. Bu da taksa-4(5),11(12)-dien'in pentaol seviyesine kadar dönüşebildiğini düşündürmektedir (Şekil 11). Oksijenasyon reaksiyonlarının muhtemelen sitokrom P450 oksijenaz tarafından katalize edildiği düşünülmektedir. C-5'ten sonraki hidroksilasyon basamakları için gerekli oksijenasyon reaksiyonlarının sırası bilinmemektedir^{181,195}.



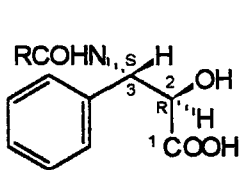
Şekil 11. Taksa-4(5),11(12)-dien'in Hidroksilasyonu.

b) Fenilisoserin Yan Zincirinin Meydana Gelmesi

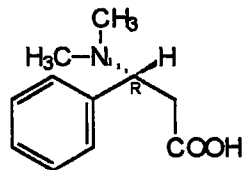
Winterstein asiti ve Fenilizoserin

Taksanlarda üç tip fenilpropanoit yan zinciri görülmektedir:

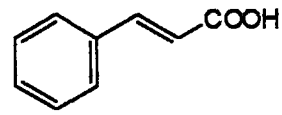
- N-açil (2R,3S)-fenilizoserin (1) (N açil grupları: benzoil, tigloil veya hekzanoil)
- (3R)-N,N-dimetil- β -fenilalanin (Winterstein asiti) (2)
- Sınnamik asit (3)



1



2



3

T. brevifolia'nın kesilmiş gövde veya iç kabuğunda işaretlenmiş radyoaktif veya stabil prekürsörlerle yapılan çalışmalar sonucunda FLOS ve arkadaşları fenilpropanoit yan zincirinin fenilalanin'den sinnamik asit yoluyla değil, β -fenilalanin ve fenilisoserin yoluyla meydana geldiğini göstermişlerdir. Biyosentez bir fenilalanin aminomutaz reaksiyonunu içermektedir^{188,199}.

Benzoat Kısmı

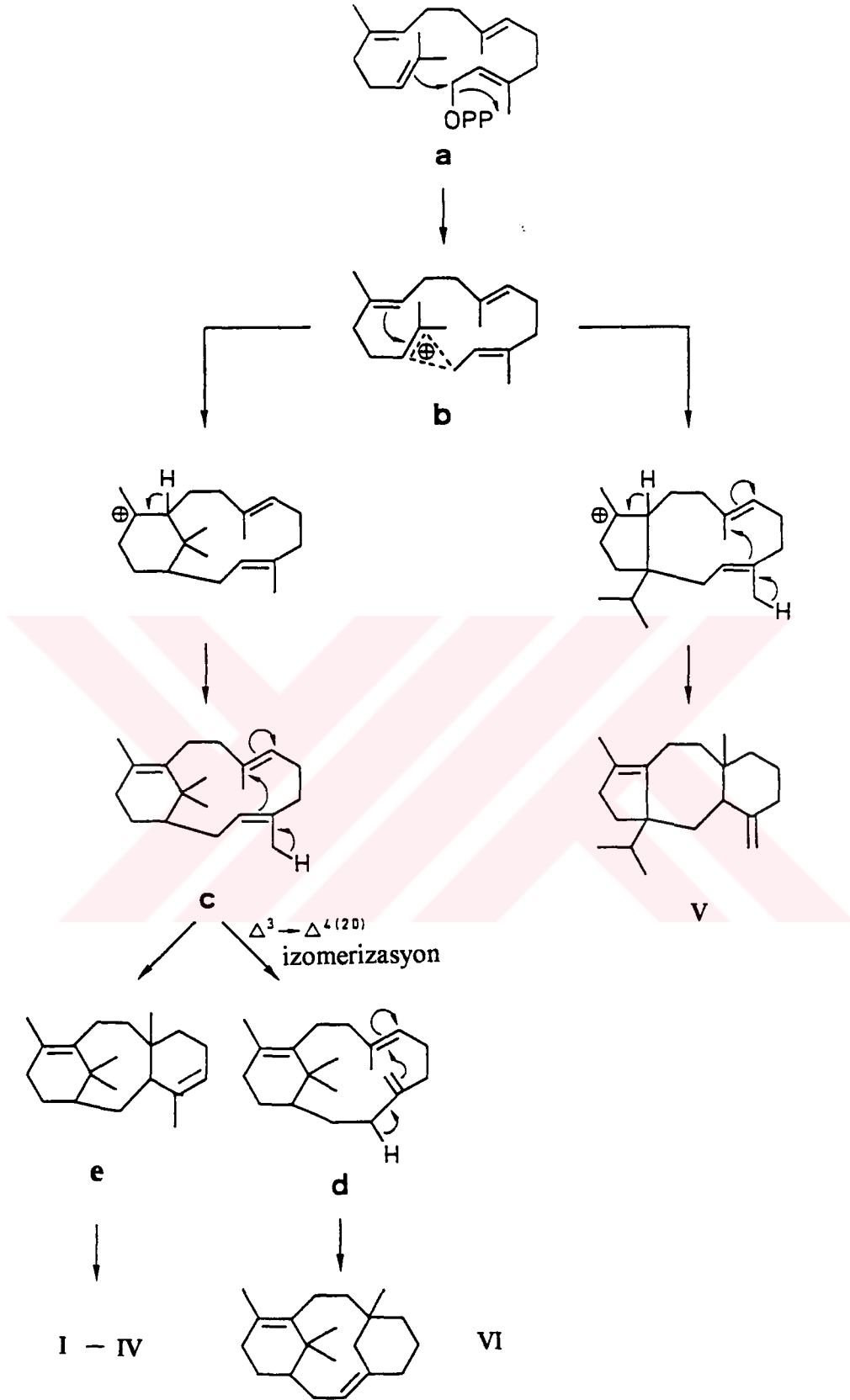
Fenilalanin'den meydana gelen fenilpropanoit yan zincirinin diterpen ana yapısına bağlanmasından sonra yan zincirde benzoilasyonun meydana geldiği bildirilmiştir. Benzoat kısmı β -fenilalanin ve fenilisoserin yoluyla fenilalanin'den meydana gelmektedir¹⁸⁹.

c) Taksan Türevlerinin Meydana Gelmesi

Taxus türlerinden elde edilen bileşikler temel taksoit halka sistemi, A-Nortaksoit (11(15→1)*abeotaksoit*) ve 2(3→20)*abeotaksoit* halka sistemi olmak üzere başlıca üç farklı ana iskelete sahiptir. A-Nortaksoit ve 2(3→20)*abeotaksoit* halka sistemi taşıyan diterpenler için geranilgeranil pirofosfat'tan hareketle bir seri siklizasyon reaksiyonu sonucu, Şekil 12'de verilen biyogenetik hipotez kabul edilmektedir¹⁹⁶.

Her üç grup için de ana prekürsör geranilgeranil pirofosfat'tır (a). Prekürsörün siklizasyon şekline (b) bağlı olarak 5 veya 6 üyeli A halkasının oluşumu gerçekleşir¹⁹⁶ (Şekil 12).

I. (C-4(20) ekzosiklik çifte bağ taşıyan taksoitler), II. (Bir transannular bağlı taksoitler), III. (C-4(20) epoksit halkası taşıyan taksoitler) ve IV. (Bir oksetan halkası taşıyan taksoitler) grup bileşikler geranilgeranil pirofosfat'ın siklize olduğu taksa-4(5),11(12)-dien'den (e) hareketle meydana gelirler (Şekil 12). Taksadien'den hareketle de sırasıyla 4(20)ekzosiklik çifte bağ, 4(20)epoksit halkası ve oksetan halkası taşıyan bileşikler oluşmaktadır^{181,196} (Şekil 10). Bir transannular bağ taşıyan bileşiklerin muhtemelen bitkideki bir parçalanma mekanizması ile meydana geldiği düşünülmektedir⁴².



Şekil 12. Taksan Türevlerinin Biyosentezi.

V. grup bileşikler (A-nortaksoitler) geranilgeranil pirofosfat'ın siklizasyonu ile oluşan ara ürün b'nin kapanma şekline göre, önce 5 üyeli A halkasının ve ardından 6 üyeli C halkasının oluşumu meydana gelmektedir^{71,196} (Şekil 12).

VI. grup bileşikler [2(3→20)abeotaksoitler] prekürsör c'den $\Delta^3 \rightarrow \Delta^{4(20)}$ izomerizasyon ile oluşan izomerik verticilladiene'den (d) hareketle meydana gelirler^{102,196} (Şekil 12).

VII. grup içinde çeşitli yapıda taksoitler yer almaktadır. Bu grup içerisinde bulunan bisiklik türevlerden *T. canadensis*'ten elde edilmiş olan canadensene'nin *T. canadensis* içerisinde bulunan taksoitlerin biyogenezinde rol alan bir prekürsör olabileceği düşünülmüş⁸² ve deneysel modeller oluşturularak bu hipotez desteklenmeye çalışılmıştır⁸³. Yine *T. chinensis*'ten elde edilmiş olan bisiklik bileşiklerin, bisiklik verticillene yoluyla taksanların biyogenezi hipotezini doğruladığı bildirilmiştir⁸⁹ (Şekil 8).

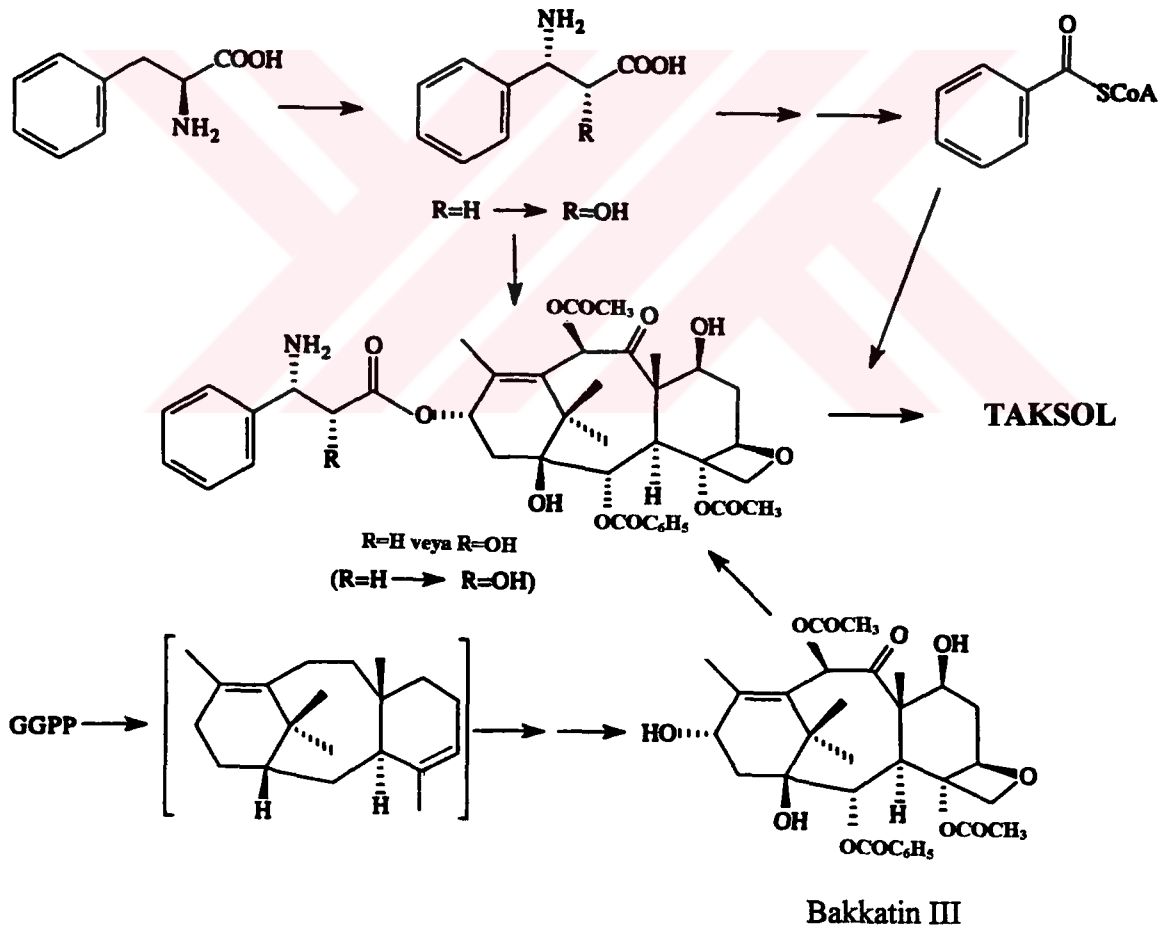
Taksol'ün Biyosentezi

IV. grup taksoitlerin bir üyesi olan taksol, bitkide başlangıç maddesi olarak bilinen bakkatin III'ten hareketle meydana gelmektedir. Asiklik diterpenoit prekürsörü olan geranilgeranil pirofosfatın taksadiene siklizasyonu ile başlayan bir seri hidroksilasyon, açılasyon ve oksetan halkasının oluşması neticesinde bakkatin III meydana gelmektedir. Bu reaksiyonlardan bağımsız olarak fenilalanin'den β -fenilalanin ve fenilisoserin yoluyla fenilpropanoit yan zinciri teşekkül etmektedir. Bu zincirin C-13'ten bakkatin III'e bağlanması, fenilalanin orjinli benzoat kısmının yan zincire eklenmesiyle taksol biyosentezi tamamlanmaktadır^{189,190} (Şekil 13).

Son yıllarda *T. baccata* köklerinde yapılan bir çalışmada taksol'ün prekürsörü olarak bilinen bakkatin III'ün, 10-deasetilbakkatin III'ün asetillendiği bir ara reaksiyon sonucu oluştuğu bildirilmiştir. *T. baccata* köklerinin ham

ekstresi içinde 10-deasetilbakkatin III'ün asetilasyonunu sağlayan enzimatik bir reaksiyonun varlığı da tespit edilmiştir¹⁹⁷.

STROBEL ve arkadaşları tarafından çeşitli *Taxus* türlerinde taksol'ün oluşumu radyoaktif işaretli asetat prekürsörü kullanılarak incelenmiştir. Sonuçta taksol'ün biyosentezinin en fazla kabukta kambiyum bölgesinde, takiben floem ve sert odun bölgesinde gerçekleştiği tespit edilmiştir¹⁹⁸. STROBEL ve arkadaşları tarafından *T. brevifolia*'da yapılan *in vitro* bir çalışma ile, taksol üretimine çevresel, genetik ve bitki kısmı gibi fizyolojik ve mikrobiyolojik faktörlerin etki ettiği gösterilmiştir¹⁹⁹.



Şekil 13. Taksol'ün Biyosentezi.

2.7.5. EKSTRAKSİYON, AYIRMA VE SAFLAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Taxus türlerinin değişik kısımlarından (yaprak, kabuk, kök, gövde) taksoitlerin elde edilmesinde genel yöntemlerden yararlanılmıştır. Bu metotlarda materyal ya doğrudan ya da metanol ile tüketme yapıldıktan sonra % 1 H₂SO₄ ile muamele edilmiştir. Bazı taksan türevlerinin dayanıksız maddeler olduklarının anlaşılmasından sonra değişik yöntemler denenmeye başlanmıştır^{28,29}. Baccatin türevlerinin elde edilmesi sırasında odun için petrol eteri²⁹, gövde kabuğu⁴⁵ ve yapraklar⁶³ için alkol kullanılmıştır.

T. baccata'dan taksoitlerin elde edilmesi için son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda asit-baz değişiminin kullanıldığı görülmektedir. Verilen yöntemlerde taksoitler dilüe % 0.5-2 HCl veya H₂SO₄ ile sulu faza geçirilmektedir. Ardından nötral bileşiklerin uzaklaştırılması amacıyla bir organik solvanla yapılan yıkama işleminden sonra, alkali ortamda organik çözücülerle yapılan tüketmeler sonucu ham taksoit karışımı (ham taksin) elde edilmektedir. Bu ham ekstre kolon kromatografisi veya preparatif HPLC teknikleri kullanılarak bileşiklerine ayrılmaktadır^{37,38,40}.

Taksan türevlerinin elde edilmesi için etanol veya metanol'ün, bazan da diklorometan-metanol karışımının kullanıldığı birinci tüketmeyi takiben genellikle diklorometan ve su arasında taksan tipinde olmayan bileşiklerin uzaklaştırılması amacıyla ikinci bir tüketme işlemi uygulanmaktadır. Taksan türevlerinin elde edilmesinde kullanılan solvanlar Tablo 12'de verilmiştir. Bazı çalışmalarda yaprak ve kabukta bulunan mumlar ve lipitleri uzaklaştırmak için petrol eteri ya da hekzanla bir ön temizleme işlemi yapılmıştır^{51,99,106,129,163,171,179,200}. Bazı çalışmalarda hekzan, kloroform, etilasetat ve su²⁰¹; petrol eteri, diklorometan, etilasetat, n-butanol¹⁶¹; hekzan, etilasetat, kloroform¹⁶⁴ veya petrol eteri, diklorometan, etilasetat^{73,91} gibi artan polaritede solvanların kullanıldığı dikkati çekmektedir.

Tablo 12. Taksan Türevlerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Solvanlar

1. Tüketme	2. Tüketme	Tür	Bitki kısmı	Lit.
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	45
Etanol	-	<i>T. wallichiana</i>	Gövde	61
Etanol	Kloroform: Su	<i>T. baccata</i>	Yaprak	104
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	123
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	202
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. cuspidata</i>	Kabuk, yaprak	203
Metanol	Diklorometan: Su	<i>Taxus</i> sp.	Kabuk	204
Metanol	Diklorometan: Su	<i>Taxus</i> sp.	Kabuk	121
Etanol	-	<i>T. baccata</i>	Kabuk, yaprak	109
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	201
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	118
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. wallichiana</i>	Yaprak	167
Metanol	Kloroform: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	124
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk, yaprak	205
Metanol: Diklorometan	Hekzan	<i>T. cuspidata</i>	Yaprak, dal	200
Metanol	Diklorometan: Su	<i>Taxus</i> sp.	Kabuk, yaprak	206
Metanol	-	<i>T. media</i>	Yaprak, dal	207
Metanol	-	<i>T. cuspidata</i>	Kabuk, yaprak	208
Metanol	Kloroform: Su	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	119
Metanol	Kloroform: Su	<i>T. brevifolia</i>	Yaprak	66
Etanol	Petrol eteri	<i>T. cuspidata</i>	Dal	136
Metanol	-	<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	209
Metanol: Diklorometan	Diklorometan: Su	<i>T. baccata</i>	Yaprak	112
Eter	-	<i>T. yunnanensis</i>	Kök	93
% 95 Etanol	-	<i>T. chinensis</i>	Yaprak	90
% 95 Etanol	Diklorometan: Su	<i>T. cuspidata</i>	Gövde, yaprak	144
Metanol	Kloroform: Su	<i>T. baccata</i>	Kabuk	98
Metanol	Diklorometan: Su	<i>T. baccata</i>	Yaprak	96
Metanol	Toluen: Su	<i>T. cuspidata</i>	Gövde	79
Metanol	Kloroform: Su	<i>T. wallichiana</i>	Kabuk	169
Metanol: Diklorometan	Diklorometan: Su	<i>T. baccata</i>	Yaprak	60
% 95 Etanol	-	<i>T. chinensis</i>	Yaprak	89
Metanol	Toluen: Su	<i>T. cuspidata</i>	Gövde	86
Metanol: Diklorometan	Diklorometan: Su	<i>T. wallichiana</i>	Kabuk, yaprak	210

Tablo 12. (devamı)

1. Tüketme	2. Tüketme	Tür	Bitki kısmı	Lit.
Metanol	Toluen:Su	<i>T. cuspidata</i>	Gövde	143
Metanol	Kloroform:Su	<i>T. cuspidata</i>	Gövde, tohum	85
Metanol	Kloroform:Su	<i>T. wallichiana</i>	kök	157
Etanol	Diklorometan:Su	<i>T. chinensis</i>	Kabuk	128

Taxus türlerinden taksol'ün elde edilmesi sırasında yapı olarak çok benzeyen cephalomannine'den ayrımı oldukça güçtür (Taksol ve cephalomannine'nin yapısındaki tek farklılık 3'-N-açıl grubundadır; taksol benzoil grubu taşıırken, cephalomannine'de ise tigloil grubu bulunmaktadır). Bu amaçla ilk yıllarda silika jel kolon üzerinde diklorometan/n-butanol solvan sistemi ile daha az duyarlıkta gerçekleşen bir ayırım ya da HPLC metodu kullanılmıştır^{201,202}. Daha sonra KINGSTON ve arkadaşları cephalomannine'nin yan zincirinde gerçekleştirdikleri selektif kimyasal değişikliklerle cephalomannine diol'lerini elde etmişler ve bu türevleri de flash kromatografi ile taksol'den ayırmayı başarmışlardır²¹¹. Bu amaçla son yıllarda HSCCC²¹² ve CCC²¹³ kullanılmıştır. Yine iki farklı araştırmacı grubu kimyasal reaksiyonlarla hazırladıkları cephalomannine türevlerini taksol'den ayırmayı başarmışlardır^{214,215}.

VANDANA ve arkadaşları *T. brevifolia* kabuklarından taksol'ün ayrımı için bir SFE (Supercritical Fluid Extraction) yöntemi geliştirmişlerdir. Ekstraksiyonda süperkritik solvan olarak nitroz oksit ve yardımcı solvan olarak etanol kullanılmıştır. Nitroz oksit orta kritik sıcaklığa ($T_c=36.5$ C) sahip olduğu için taksol'ün ısıyla parçalanmasını en aza indirmesi ve ayrıca polar bir solvan olarak etanol'ün son yıllarda taksol'ün sıvı ekstraksiyonunda çok kullanılması, bu çalışmada nitroz oksit+etanol karışımının tercih edilmesine neden olmuştur. Elde edilen süperkritik ekstrede taksol miktarı ters faz kolon üzerinde gradient elüsyonun uygulandığı bir HPLC sisteminde tayin edilmiştir²¹⁶.

Bu yöntemlerle elde edilen ekstrelerdeki taksoitlerin birbirinden ayrılması için çoğunlukla silika jel'in adsorban olarak kullanıldığı kolon kromatografisinden veya ters faz preparatif HPLC sistemlerinden yararlanılmaktadır. Birkaç çalışmada bu amaçla Flash Kromatografisi^{81,97,126} ve LPLC'den⁹⁷ de faydalandığı görülmektedir. Elde edilen bileşiklerin saflaştırılmasında preparatif İTK veya kristalizasyondan yararlanılmaktadır. Taksan türevi bileşikler metanol^{108,120,150,209}, etanol^{132,148}, dietileter¹²⁰, aseton-dietileter⁷⁰ ya da n-hekzan-aseton^{68,163} karışımlarından kristallendirme sonucu saflaştırılmıştır.



Kolon Kromatografisi

Kolon kromatografisinde genellikle silika jel adsorban olarak kullanılmaktadır. Kullanılan solvan sistemleri Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Kolon Kromatografisinde Kullanılan Solvan Sistemleri

Adsorban	Elüsyon Sistemi	Literatür
Silika jel	Kloroform, Metanol	42,54,66,68,72,88,89,95,99,119,124,129,132,133,136,139,142-144,157-159,163,165,169-171,176,180
	Kloroform, Aseton	75,76,79,85-87,93,157,175,177
	Kloroform, Etilasetat	41,54,88,124
	Kloroform, Asetonitril	87
	Kloroform, Etanol	36,40
	Diklorometan, Etilasetat	81
	Diklorometan, Metanol	51,73,91,102,108,155,161,179
	Hekzan, Etilasetat	38,42,66,68,87,94,102,119,124,163,164,211
	Hekzan, Aseton	51,54,66,79,81,85-87,106,119,121,126,131,140
	Hekzan, n-Butanol	51
	Aseton, Diklorometan	51,117,119,165,179
	Petrol eteri, Diklorometan	128,130
	Petrol eteri, Aseton	73,89,90,95
	Petrol eteri, Kloroform	99
	Toluen, Aseton	154
	Toluen, Etilasetat, Metanol	139,143
	Hekzan, Etilasetat, Metanol	139,142
	Kloroform, n-Hekzan, Metanol	76
Nötr Alumina	Aseton, Metanol, Su	209
	Diklorometan, Metanol	98
	Etilasetat, Siklohekzan	150

İnce Tabaka Kromatografisi

Taksan diterpenlerinin teşhisinde kullanılan bazı İTK adsorbanları ve çözücü sistemleri Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. İnce Tabaka Kromatografisinde Kullanılan Solvan Sistemleri

Adsorban	Çözücü Sistemi	Literatür
Silika jel 60 HF ₂₅₄	Hekzan : Aseton (1 : 1)	217
	Hekzan : Etilasetat (1 : 1)	217
	Hekzan : Etilasetat (3 : 7)	123,165
	Hekzan : Etilasetat (1 : 9)	165
	Kloroform : Metanol (95 : 5)	132
	Kloroform : Metanol (10 : 1)	168
	Kloroform : Etanol (9 : 1)	41
	Diklorometan : Metanol (95 : 5)	217,218
	Diklorometan : Metanol (10 : 1)	117,120
	Metanol : Aseton : Diklorometan (1 : 4 : 15)	117,120

Taksan türevlerinin ayırımında çift dimensiyonlu İTK tekniği de kullanılmıştır. Taksanların nitril, difenil ve amino bağlı plaklarda ayırım ve teşhisleri gerçekleştirilmiştir²¹⁹.

Developmandan sonra taksoitlere ait lekeler UV₂₅₄ nm’de incelenmekte ve ardından çeşitli reaktiflerle revele edilmektedir. Bu amaçla genellikle dilüe H₂SO₄’in (% 3 veya % 10) metanoldeki çözeltileri^{97,112,117,120,163,169,217}, % 40 sülfürik asit içinde % 1 potasyum kromat çözeltisi¹⁶⁸ veya anisaldehit çözeltisi [% 76 metanol, % 19 o-fosforik asit (% 85), % 5 p-anisaldehit (% 98)]^{219,220} kullanılmaktadır. Çözeltilerin plak üzerine püskürtüldükten sonra plağın 110°C’de 5 dakika ısıtılmasıyla taksoitler dilüe asitlerle yeşilimsi-mavi^{117,120,217,220}, anisaldehit çözeltisi ile taksol grimsi-kahverengi^{219,220}, diğer taksanlar ise yeşilden maviye ve kırmızıya kadar değişen renkler almaktadır²²⁰. Bir diğer çalışmada renklendirme için % 3 H₂SO₄’in ve ardından % 1.5 vanilin’in etanol içerisindeki çözeltileri püskürtüldükten sonra 105°C’de 10 dakika ısıtılmasıyla 10-deasetilbakkatin III’ün gri renk aldığı bildirilmiştir²¹⁸.

Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Adsorban olarak silika jel'in kullanıldığı çözücü sistemleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 15. Preparatif İTK'de Kullanılan Solvan Sistemleri

Çözücü sistemi	Literatür
Hekzan : Etilasetat (8 : 92)	97
Hekzan : Etilasetat (3 : 5)	74
Hekzan : Etilasetat (1 : 1)	140
Hekzan : 2-Propanol (1 : 1)	97
Kloroform : Metanol (19 : 1)	96,97
Kloroform : Metanol (95 : 5)	97,106
Kloroform : Metanol (10 : 0.5)	103
Kloroform : Etilasetat (8 : 1)	54
Kloroform : Aseton (95 : 5)	157
Diklorometan : izo-Propanol (24 : 1)	105
Diklorometan : izo-Propanol (49 : 1)	96
Diklorometan : Metanol (95 : 5)	106,141
Toluen : Aseton (80 : 20)	163,169
Toluen : Aseton (3 : 1)	170
n- Hekzan : Kloroform : Metanol (5 : 4 : 1)	76
n- Hekzan : Kloroform : Metanol (5 : 5 : 1)	76

Diğer Yöntemler

Taksol ve analoglarının bitkinin çeşitli kısımlarında çok az miktarlarda bulunması nedeniyle daha duyarlı metotlar gereklidir. Bu metotlar sadece *Taxus* türlerinde değil, çeşitli *Taxus* hücre ve doku kültürlerinde, biyolojik sıvılarda taksol ve benzeri bileşiklerin tespiti amacıyla da kullanılmaktadır. Taksan türevlerinin teşhis ve tayininde kullanılmış olan ileri teknikler şunlardır:

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Çeşitli *Taxus* bitki ekstraktlarından, doku veya hücre kültürlerinden ve biyolojik sıvılardan taksol ve diğer taksanların ayrımı ve teşhisi için en çok kullanılan metottur. Ayrıca taksol'ün, docetaxel'in ve metabolitlerinin çeşitli biyolojik sıvılarda teşhisi²²¹⁻²²³ ve ham taksol'de taksol'ün miktarının belirlenmesi²²⁴ amacıyla da çok kullanılmaktadır. Bu amaçla pekçok sistem geliştirilmiştir. Genellikle fenil-, siyano- veya oktadesil- bağlı kolonlarda metanol-asetonitril-diklorometan-su solvan karışımlarının gradient veya izokratik elüsyonla uygulandığı ters faz HPLC, özellikle taksol, cephalomannine, bakkatin III ve 10-deasetil türevlerinin ayrımında başarılı olmuştur. En az bir aromatik veya sübtütü olefinik kısmın bulunduğu bileşiklerin teşhisi UV absorpsiyonlarına dayanarak genellikle 227 nm'de gerçekleştirilmiştir²²⁵. Belirli aralıkta dalga boylarının tarandığı fotodiyot düzeni dedektörü (DAD) ile uygun dalga boyları bulunarak hassas sonuçlar alınmıştır. Bazı analizlerde diferansiyel refraktometrenin kullanıldığı da görülmektedir^{36,40,41}. Taksan türevi bileşiklerin HPLC ile analizinde kullanılan bazı sistemler daha önceki çalışmamızda bildirilmiştir²²⁰.

Taksan türevlerinin analizi için son geliştirilen HPLC sistemleri şunlardır:

Analitik HPLC

Tablo 16. Analitik Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri

Materyal	Kolon	Çözücü Sistemi	Elüsyon	Lit.
<i>T. baccata</i>	Zorbax ODS (C ₁₈)	Asetonitril:Su	Gradient	105
<i>T. baccata</i>	Zorbax SB-CN (CN bağlı)	Asetonitril: Metanol	Gradient	110
<i>T. baccata</i> Cv. <i>Stricta</i>	Lichrosorb [®] RP ₁₈	Asetonitril:Metanol:Su (38 : 42 : 20)	İzokratik	106
<i>T. x media</i>	Rainin 80-D15-C5 Microsorb(fenil bağlı)	Asetonitril:Metanol:Su (12: 55: 33)	İzokratik	207
<i>T. brevifolia</i> ve Ham taksol	PFP HPLC kolon (Pentaflorofenil bağlı)	Asetonitril:Su	Gradient	224

Tablo 16. (devamı)

<i>T. cuspidata</i>	Spheri-5 RP18 (C ₁₈ bağlı)	Su:Asetonitril: Tetrahidrofuran (55:35:10)	İzokratik	208
<i>Taxus</i> kültürleri	Curosil G	Etilen glikol monometil eter : Su : Asetonitril	Gradient	226
<i>Taxus</i> sp.	Curosil B	Asetonitril: Su (2 : 3) % 0.05 formik asit	İzokratik	227
<i>Taxus baccata</i> Var. <i>fastigiata</i>	Techsphere (Fenil kolon)	Asetonitril:Su:Metanol: Tetrahidrofuran (37:63:20:2.5)	İzokratik	13
<i>T. brevifolia</i>	Rainin Dynamax (Fenil kolon)	Metanol:Asetonitril: Amonyum asetat (20:32:48) (pH 4.4)	İzokratik	228
<i>T. brevifolia</i>	Lichrosorb RP-18	Metanol : Su (65 : 37)	İzokratik	205
<i>T. brevifolia</i>	Lichrosorb RP-18	Metanol : Su	Gradient	229
<i>Taxus</i> sp.	C ₁₈	Metanol : Su (68 : 32)	İzokratik	204
<i>T. cuspidata</i>	Hypersil (Fenil bağlı)	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	200
<i>Taxus</i> sp.	Fenil bağlı kolon	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	121
<i>Taxus</i> sp.	Fenil bağlı kolon	Metanol:Asetonitril: Amonyum asetat (20:32:48) (pH 4.4)	İzokratik	206
<i>T.x media</i> Hicksii <i>T.x media</i> Nigra	Taxsil™	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	230
<i>Taksol</i> ve Türevleri	Fluofix® (Poliflorür bağlı)	Asetonitril:42mM Amonyum asetat (40: 60) (pH 5.0)	İzokratik	231
<i>T. baccata</i>	BioRad Bio-Sil C18 HL 90-10	Asetonitril:Metanol: %1 Formik asit	Gradient	232
<i>Taxus</i> sp. Ve kültürleri	Nucleosil C ₁₈	Asetonitril:Su (pH 2.5)	Gradient	233
<i>Taxus</i> sp.	Hypersil C-18	Asetonitril:Su	Gradient	234
<i>T. baccata</i>	Shandon Hypercarb (Poröz grafitize karbon kolon)	1,4-Dioksan: Su (46:54)	İzokratik	235
<i>T. baccata</i>	Zorbax SB-C ₈	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	236
<i>Taxus</i> sp.	Taxil(Pentaflorofenil), Supelcosil (Difenil) ve Curosil G	A)Alkol:Tetrahidrofuran: Metil-t-butil eter (50: 30: 20) B)Alkol: Su (6:94) C)Asetonitril (%100)	Gradient (A,BveC karışımı)	237
<i>T. baccata</i>	1) Nova-Pak® C ₁₈ 2) Symmetry™ C ₁₈	1 ve 2 için Asetonitril:Su: Tetrahidrofuran (23 : 77 : 0.05)	İzokratik	238
<i>T. brevifolia</i> (Kallus kültürü)	Taxsil™ ve Taxisol™	Asetonitril:10 mM Sodyum asetat (47.5: 52.5)	İzokratik	239
<i>Taxus</i> sp. (Kallus kültürü)	Sherisorb C ₁₈	Asetonitril: Metanol:Su (25 : 35 : 45)	İzokratik	240
<i>T. cuspidata</i> (Hücre süsp. Kültürleri)	Curosil G	Asetonitril:Su (52.5 : 47.5)	İzokratik	241

Tablo 16. (devamı)

<i>T. brevifolia</i> (Kallus kültürü)	Econosphere C-18	Su:Asetonitril: Tetrahidrofuran (58 : 33 : 9)	İzokratik	242
<i>T. baccata</i> (Kallus kültürü)	Tessek- Praha SGX- Phenyl (Fenil bağlı)	Asetonitril: Metanol:Su	Gradient	243
<i>T. brevifolia</i> (Kallus kültürü)	Taxsol F	12.5 mM Sodyum asetat: Asetonitril (52.5 : 47.5)	İzokratik	244
<i>T. cuspidata</i> (Süsp.kültürü)	Curosil G	Asetonitril:Su (45 : 55)	İzokratik	245
<i>T. baccata</i> (Hücre süsp.kül.)	Taxsil™ ve Taxsol™	Asetonitril: 10 mM Sodyumasetat(47.5:52.5)	İzokratik	246
<i>T. wallichiana</i> (Hücre süsp.kül.)	Supelcosil C-18	Asetonitril:Metanol:Su (30 : 40 : 30)	İzokratik	247
<i>T. cuspidata</i> (Kallus kültürü)	Fenil bağlı kolon	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	248
<i>Taxus sp.</i> (Kallus kültürü)	Dynamax phenyl	Metanol:50 mM asetat tamponu : Asetonitril (20 : 41 : 39) (pH 4.4)	İzokratik	249
<i>T. x media</i> (In vitro kültür)	Curosil B	10mM Amonyum asetat: Asetonitril (55 : 45) (pH 4.0)	İzokratik	250
<i>T. baccata</i> (Kallus kültürü)	Separon-SGX-RP/S	Asetonitril:20 mM Fosforik asit	Gradient	251
<i>Taxus sp.</i> (In vitro kültür)	Curosil G	10mM Asetat tamponu:Asetonitril (56:44) (pH 4.0)	Gradient	252
Biyolojik sıvı (İnsan plazması)	Octyl kolon	Asetonitril:Metanol:Su (4:1:5) (pH5.0)	İzokratik	253
Biyolojik sıvı (İnsan idrarı)	APEX octyl kolon	Asetonitril:Metanol: 0.02 M Amonyum asetat (4 : 1 : 5) (pH 5.0)	İzokratik	254
Biyolojik sıvı (Fare idrar, feçes plazma ve doku)	APEX octyl kolon	Asetonitril:Metanol: 0.2 M Amonyum asetat (4 : 1 : 5) (pH 5.0)	İzokratik	223
Biyolojik sıvı (İnsan plazması)	APEX octyl kolon	Asetonitril: Metanol: 0.02 M Amonyum asetat (4 : 1 : 5) (pH 5.0)	İzokratik	222
Biyolojik sıvı (İnsan plazması ve köpek mesane dokusü)	Curosil G	% 45 Asetonitril içinde 3 mM Amonyum asetat tamponu (pH 5.0)	İzokratik	221
Biyolojik sıvı (İnsan plazması)	ODS kolon	Asetonitril:2mM fosforik asit (45 : 55)	İzokratik	255
Biyolojik sıvı (İnsan plazması)	Spherosil C ₁₈	Metanol:% 0.3 ortofosforik asit (67.5 : 32.5)	İzokratik	256
Biyolojik sıvı (Fare plazması)	M Bondapak C ₁₈	Asetonitril:Su (70:30)	İzokratik	257
Biyolojik sıvı (İnsan plazması)	Inertsil ODS-80A	Amonyak:Metanol: Tetrahidrofuran:Su (0.1:60:2.5:37.5)(PH 6.0)	İzokratik	258

Yarıpreparatif HPLC

Tablo 17. Yarıpreparatif Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri

Materyal	Kolon	Çözücü Sistemi	Elüsyon	Lit.
<i>T. baccata</i>	Lichrosorb® RP-18	Asetonitril:Metanol:Su (45:20:40)	İzokratik	217
<i>T. baccata</i> cv. <i>Stricta</i>	Lichrosorb® RP-18	Asetonitril:Metanol:Su (45:20:40)	İzokratik	106
<i>T. baccata</i>	Waters Deltapak C ₁₈	Asetonitril:Su (3 : 1)	İzokratik	108
<i>T. brevifolia</i>	Rainin Dynamax-Cyano®	Hekzan:izo-Propanol (2 : 1)	İzokratik	201
<i>T. canadensis</i>	ODS-2 MAG 9(C ₁₈)	Asetonitril:Su (31 : 69)	İzokratik	81
<i>T. x media</i> Hicksii	Rainin Dynamax Phenyl	Metanol:Asetonitril: 50 mM Amonyum asetat (20:34:46)	İzokratik	152
<i>Taxus</i> sp.	Prep Nova-Pak® HR Silica	Heptan:izo-Propanol: Trietilamin (90 : 10 : 0.1)	İzokratik	238

Preparatif HPLC

Tablo 18. Preparatif Amaçlı Kullanılan HPLC Sistemleri

Materyal	Kolon	Çözücü Sistemi	Elüsyon	Lit.
<i>T. brevifolia</i>	Nova-Pak (C ₁₈)	Metanol: Su (60 : 40)	İzokratik	66
<i>T. brevifolia</i>	Rainin Dynamax (CN bağlı)	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	118
<i>Taxus</i> sp.	Fenil bağlı kolon	Asetonitril:Metanol:Su (44 : 10 : 46)	İzokratik	121
<i>T. baccata</i>	Waters Microporasil	Kloroform:Etanol(19 : 1)	İzokratik	36
<i>T. wallichiana</i>	Delta Pack C-18	Asetonitril:Metanol:Su (3 : 2 : 5)	İzokratik	51
<i>T. wallichiana</i>	Waters Microporasil	Kloroform:Etanol(95 : 5)	İzokratik	70
<i>T. yunnanensis</i>	Cosmosil 10 C ₁₈	Metanol:Su (3 : 1)	İzokratik	93
<i>T. yunnanensis</i>	Cosmosil 10 C ₁₈	Metanol:Su (65 : 35)	İzokratik	175
<i>T. x media</i> Hicksii <i>T. floridana</i>	Spherisorb (C ₁₈ bağlı)	Asetonitril:Su	Gradient	259
<i>T. baccata</i>	Waters Prep-pak Bondapak C ₁₈	Asetonitril:Su (25 : 75)	İzokratik	108
<i>T. canadensis</i>	1 ZorbaxSW-Taksane 2 Alkyl Phenyl 3 Pentaflouro Phenyl	1 için Heptan:Etanol (50 : 50) 2 için Heptan:Etanol (96 : 4) 3 için Heptan:Etanol (93 : 7)	İzokratik	260
<i>T. brevifolia</i>	LiChrosorb RP-8	Metanol:Su (70 : 30)	İzokratik	123
<i>T. baccata</i> (Hücre kültürü)	Tessek-Praha SGX-Phenyl	Asetonitril:Metanol:Su	Gradient	243

Süperkritik Sıvı Kromatografisi (SFC)

Süperkritik Sıvı Kromatografisi (SFC), Yüksek-Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve Gaz Kromatografisi (GC)'ne göre daha gelişmiş bir metottur. UV ve alev-iyonizasyon gibi HPLC ve GC detektörlerinin her ikisinin kullanılabilmesi ve ayrıca ısıya dayanıksız bileşiklerin analizinin de mümkün olması avantajlarıdır. Bu nedenle hem kapiller hem de doldurulmuş kolonlar kullanılabilir. Farmasötik bileşiklerin analizlerinde SFC ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda taksol ve benzeri bileşiklerinin analizi için de hızlı bir SFC metodu (LiChrospher diol kolon, mobil faz: 150 bar'da CO₂ + gradient elüsyonda metanol, fırın sıcaklığı: izotermal 30°C, basınç: 150 bar, akış hızı : 2.0 ml/dak., dalga boyu: 227 nm) geliştirilmiştir. Bu metotla 35 dakikada taksol ve türevlerinin ayrımı sağlanmıştır²⁶¹.

Misel Elektrokinetik Kromatografi (MEKC)

Bazı kolloidal çözeltilerde moleküllerin kimyasal olarak adsorbana bağlanması ile ayırımın gerçekleştirildiği MEKC daha iyi ayırım yapabilmeyi sağlayan yeni bir yöntemdir. Son yıllarda taksol ve türevlerinin kaplanmamış silika kapiller bir kolon ve elektroforez tamponu olarak 25 mM tris-fosfat (pH 8.5), 50 mM sodyum dodesil sülfat ve % 25 asetonitril'in kullanıldığı MEKC ile ayrımı gerçekleştirilmiştir. Her iki metotla sağlanan ayırım karşılaştırıldığında; MEKC'nin taksan türevlerinin en iyi ayırımını veren izokratik HPLC sistemlerinden daha iyi olarak, tüm bileşikleri yüksek bir duyarlıkta ayırdığı tespit edilmiştir. Taksan türevlerinin MEKC ile minimum solvan atığı ve 15 dakikadan daha az bir sürede ng miktarında örnekte analizi gerçekleştirilmiştir²⁶². Aynı çalışmacılar tarafından taksan türevlerinin *Taxus* türlerinin kabuk ve yapraklarında MEKC ile ayrımları bildirilmiştir²⁶³. MEKC daha basit, daha hızlı, daha ekonomik ve herhangi bir özel kolon gerektirmeden mükemmel bir ayırım sağlaması nedeniyle HPLC metoduyla kıyaslanmaktadır^{262,263}. MEKC yönteminin bitki doku kültürlerinde, yarısentez çalışmalarında ve biyolojik sıvılarda taksol ve metabolitlerinin tayininde kullanılabileceği de bildirilmiştir²⁶³.

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Elektrosprey Kütle Spektrometresi (HPLC-ESMS)

Çeşitli *Taxus* türlerinin bitki kısımları ve hücre kültürü ekstralarında taksan türevlerinin analizi için HPLC-ESMS yöntemi kullanılmıştır. ESMS son yıllarda steroidler, çeşitli ilaçlar ve metabolitleri gibi düşük molekül ağırlığına sahip polar bileşikler ile peptitler ve proteinler için mükemmel bir teknik olarak gösterilmiştir. HPLC ile ESMS'nin birleştiği bu metotla taksanların hücre kültürü ekstralarında hem ayırımı hem de teşhisi hızlı ve duyarlı bir şekilde açıklanmıştır²⁶⁴.

ELISA Testi

Taxus türlerinin bitki ekstraları ve doku kültürleri içindeki taksan türevlerinin hızlı, duyarlı ve spesifik olarak incelenmesi ve yarıkantitatif tayinleri yanında antitümör aktivite için ümit verici veya taksol'un yarısentezinde prekürsör olarak kullanılabilecek taksan türevlerinin araştırılması amacıyla bir enzim bağlı immünojenik test olarak geliştirilmiştir^{225,265}. ELISA testi ile bitki ekstralarında ve doku kültürlerinde taksol 1-100 ng miktarlarda tespit edilebilmektedir²⁶⁵.

Son yıllarda *T. baccata*'nın biyoaktif bileşiklerinin araştırılması sırasında bu yöntem kullanılmıştır. Anti-taksol antikorları 2'-süksiniltaksol-BSA konjugatına karşı immünize edilmiş tavşanlardan elde edilmiştir. Her bir kromatografik fraksiyon ELISA ile test edilerek biyoaktif bileşikler elde edilmiştir¹⁰⁶.

Yine bir başka çalışmada *Taxus* türleri ve doku kültürlerindeki 10-deasetil bakkatin III'ün tayini ve miktarı 7- veya 10-süksinil-10-deasetilbakkatin III-BSA konjugatının kullanıldığı ELISA testi ile incelenmiştir²¹⁸. Diğer bir çalışmada *T. baccata* gövde kabukları immünojen olarak 10-süksinil-10-deasetilbakkatin III-BSA'nın kullanıldığı ELISA testi ile incelenmiş ve biyoaktif taksanları tespit edilmiştir²⁶⁶.

Enzim İmmünotestinin Yarışmalı İnhibisyonu (CIEIA)

Taxus türlerindeki ve insan plazmasındaki taksol ve türevlerinin tayini için bir poliklonal antikorun kullanıldığı immünoenzimatik bir reaksiyon olan CIEIA yöntemi geliştirilmiştir. Analizde 7-süksiniltaksol-deniz salyangozu hemosiyanini konjugatına karşı tavşanlarda oluşturulan poliklonal antikorlar kullanılmıştır. Bu test ile taksol ve cephalomannine 0.3 ng/ml, bakkatin III ve 10-deasetilbakkatin III 1000 ng/ml konsantrasyonlarda tayin edilebilmektedir. *T. brevifolia* kabuklarının CIEIA analizi ile ham metanollü ekstresinde % 0.018 ve bu ekstrenin diklorometan fraksiyonunda % 0.009 miktarında taksoit bulunduğu belirlenmiştir. Yöntemin yüksek duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği, hızlı ve spesifik olması nedeniyle taksol ve diğer taksanların biyolojik örneklerden rutin analizinde kullanılabileceği belirtilmiştir²⁶⁷. Bu yöntemde 7-süksiniltaksol- ve 7-süksinilbakkatin III-deniz salyangozu hemosiyanini konjugatına karşı tavşan yerine immünize edilmiş farelerden elde edilen monoklonal antikorlar da kullanılarak *T. brevifolia* ekstrelerinde taksol, bakkatin III ve total taksoitlerin miktarları tayin edilmiştir²⁶⁸.

Bir başka çalışmada süksinil-10-deasetilbakkatin III-BSA konjugatına karşı immünize edilmiş tavuklardan elde edilen anti-10-deasetilbakkatin III antikorlarının bakkatin benzeri taksanlarla spesifik olarak etkileştiği CIEIA metodu ile belirlenmiştir. Bu antikorlarla *Taxus* türlerinden yeni taksol prekürsörlerinin araştırılabileceği de bildirilmiştir²⁶⁹.

Radyoimmünojenik Test (RIA)

Bir fare monoklonal anti-taksol antikoru ve bir tavşan poliklonal anti-taksol antiserumu kullanılarak RIA tekniği ile *Taxus* bitki ekstreleri içindeki taksol ve cephalomannine'nin miktarları ölçülmüştür. Sonuçlar HPLC ile karşılaştırılmış ve benzer bulunmuştur. Bu antikorlar kullanılarak taksol ve benzeri bileşiklerin bitki ekstrelerinde veya diğer doğal kaynaklardaki miktarının belirlenmesi için de kullanılabileceği bildirilmiştir²⁷⁰.

Karşı Akım Dağılım Kromatografisi (CCC)

Taksan türevlerinin ayrımı için modern teknikler içerisinde yer alan bu teknikten de faydalanılmıştır. WANI ve WALL tarafından *T. brevifolia* gövde kabuklarından taksol'ün ilk olarak izolasyonu sırasında birbirini takip eden bir dizi CCC uygulanmıştır^{271,272}. Literatürlere bakıldığında taksanların ayrımı için HSCCC^{106,110,212,217,266} ve HSPCC⁵⁸ tekniklerinin de kullanıldığı görülmektedir.



2.7.6. MİKTAR TAYİNLERİ

Taxus türlerinde taksol ve diğer taksan türevlerinin miktar tayininde genellikle fenil- veya oktadesil- bağlı kolonlarda gradient veya izokratik elüsyon tipinde metanol-asetonitril-diklorometan-su solvan karışımlarının ters faz sistemlerde uygulandığı HPLC metodu kullanılmaktadır. Teşhisleri UV absorpsiyonlarına dayanarak genellikle UV dedektörlerde 227 nm'de veya bileşiğe göre en uygun dalga boyunun tespit edildiği fotodiyot düzeni dedektörlerle (DAD) gerçekleştirilmiştir. En duyarlı UV dedektör ile yaklaşık olarak 250 ng taksol tespit edilebilir. Bazı analizlerde diferansiyel refraktometre dedektörleri de kullanılmıştır^{36,40,41}. Taksan türevi bileşiklerin HPLC ile analizinde kullanılan bazı sistemler Tablo 16'da bildirilmiştir.

HPLC ile yapılan analizler, *Taxus* türlerindeki taksol miktarının % 0.00003-0.076, bakkatin III miktarının % 0.0001-0.0963, 10-deasetilbakkatin III miktarının % 0.0014-0.1 ve cephalomannine miktarının % 0.0007-0.1237 arasında değiştiğini göstermiştir. *Taxus* türlerinin değişik kısımlarında HPLC ile yapılan analizler sonucunda tespit edilen taksol miktarları Tablo 19'da, bakkatin III, 10-deasetilbakkatin III ve cephalomannine miktarları ise Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. *Taxus* Türlerindeki Taksol Miktarları

Tür	Bitki Kısmı	% Taksol	Lit.
<i>T. baccata</i>	Kabuk	0.0070	11
	Kabuk	0.0165	63
	Gövde	0.0009-0.001	204
	İnce dal	0.0004-0.0009	
	Yaprak	0.003	206
	Sürgün	0.0008-0.049	
<i>T. baccata</i> cv. <i>Rependens</i>	Yaprak	0.003	121
	Gövde	0.001	226
	Yaprak	0.0059	
<i>T. baccata</i> cv. <i>Columnaris</i>	Kabuk	0.015	217
<i>T. baccata</i> var. <i>fastigiata</i>	Sürgün	0.0067-0.0101	13
<i>T. baccata</i> var. <i>dovastonii</i>	Sürgün	0.006	13
<i>T. baccata</i> var. <i>erecta</i>	Sürgün	0.005	13
<i>T. baccata</i> var. <i>elegantissima</i>	Sürgün	0.009	13
<i>T. brevifolia</i>	Kabuk	0.02	45
	İç kabuk	0.058	229
	Orta kabuk	0.058	
	Dış kabuk	0.016	
	Kabuk	0.0157	226
	Yaprak	0.006	121
	Kabuk	0.0001-0.069	204
	Kök	0.0008-0.010	
	Odun	0.0001-0.0012	
	Kabuklu odun	0.00003-0.004	
	Dal	0.0001-0.005	
	Yaprak	0.00003-0.0030	
	İnce dal	0.0002-0.0034	
	Fide	0.0007-0.015	
	Kabuk	0.042-0.076	205
	Yaprak	0.011-0.016	
	Gövde	0.007-0.010	206
Sürgün	0.0005-0.0333		
İnce dal	0.0002-0.0009	204	
<i>T. cuspidata</i>	Sürgün	0.0003-0.0390	206
	Kabuk	0.011-0.031	200
	Yaprak	0.031-0.041	
	Gövde	0.021-0.022	
	Odun	0.002-0.008	
	Kabuk	0.0027-0.0049	203
	Yaprak	0.0048-0.0061	
	Gövde kabuğu	0.021-0.031	208
	Kök kabuğu	0.012-0.018	
	İnce kök	0.0014-0.014	
	İnce dal ve yaprak	0.0059	

Tablo 19. (devamı)

Tür	Bitki Kısım	% Taksol	Lit.
<i>T. cuspidata</i> cv. <i>Capitata</i>	Yaprak	0.008	121
	Gövde	0.004	
<i>T. cuspidata</i> var. <i>latifolia</i>	Tohum	0,018	227
<i>T. canadensis</i>	Yaprak	0.009	121
	Gövde	0.002	
	İnce dal ve yaprak	0.006	125
<i>T. chinensis</i>	Yaprak	0.0088	208
<i>T. x hunnewelliana</i>	Yaprak	0.0059	226
<i>T. wallichiana</i>	Yaprak,gövde,kök	0.001	62
	Kabuk	0.006	52
	Yaprak	0,045-0.13	
	Gövde	0.007-0.012	
<i>T. yunnanensis</i>	Kabuk	0,024-0.030	208
<i>T. x media</i>	Gövde	0.002	204
	İnce dal	0.009	
	Yaprak	0.002	
	Sürgün	0.0000-0.0513	206
<i>T. x media</i> cv. <i>Halloran</i>	Yaprak	0,0227	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Brevifolia</i>	Yaprak	0,0249	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Densiformis</i>	Yaprak	0.002	121
	Gövde	0.003	
	Yaprak	0,0176	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Hicksii</i>	Yaprak	0,01	121
	Gövde	0.005	
	Yaprak	0,0566	226
	Yaprak	0,046	207
<i>T. x media</i> cv. <i>Brownii</i>	Yaprak	0,0214	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Tauntonii</i>	Yaprak	0,0535	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Nigra</i>	Yaprak	0,0621	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Runyan</i>	Yaprak	0.0053	226
<i>T. x media</i> cv. <i>Wardii</i>	Yaprak	0.0067	226

Tablo 20. *Taxus* Türlerinde Bakkatin III, 10-Deasetilbakkatin III (DAB) ve Cephalomannine (CM) Miktarları

Tür	DAB %	Bakkatin III %	CM %	Lit.
<i>T. baccata</i>	0.02 (Y)		0.003 (K)	11
	0.03 (Y)			11
	0.1(Y)			4
		0.0003 (K)	0.0064 (K)	63
		0.0005-0.0899 (S)	0.0033-0.1237 (S)	206
<i>T. baccata</i> cv. Repandens	0.02 (Y)			121
	0.0395 (Y)		0.0055 (Y)	226
<i>T. brevifolia</i>	0.01 (Y)			121
		0.0004-0.2063 (S)	0.0008-0.0305 (S)	206
			0.006-0.012 (K) 0.005 (Y)	205
			0.026 (K) 0.003 (Y)	229
<i>T. canadensis</i>	0.002 (Y)			121
	0.005 (G)			
	0.004 (İd, Y)		0.002 (İd, Y)	125
<i>T. chinensis</i>			0.0058 (Y)	208
<i>T. cuspidata</i>			0.023-0.0056 (K) 0.0059 (İd, Y)	208
		0.0001-0.1418 (S)	0.0013-0.1146 (S)	206
<i>T. cuspidata</i> cv. Capitata	0.002 (Y)			121
	0.002 (G)			
<i>T. cuspidata</i> var. <i>latifolia</i>	0.035 (T)			227
<i>T. wallichiana</i>			0.0016 (Y,G,Kök)	62
<i>T. x hunnewelliana</i>	0.0250 (Y)		0.0042 (Y)	226
<i>T. yunnanensis</i>			0.0088-0.018 (K)	208
	0.0014 (Y)			176
<i>T. x media</i>		0.0002-0.0963 (S)	0.0007-0.2225 (S)	206
<i>T. x media</i> cv. Densiformis	0.007 (Y)			121
	0.002 (G)			
	0.0180 (Y)		0.0099 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Hicksii	0.009 (Y)			121
	0.002 (G)			
	0.0238 (Y)		0.0176 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Brownii	0.0193 (Y)		0.0097 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Tauntonii	0.0035 (Y)		0.0109 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Nigra	0.0056 (Y)	0.0021 (Y)	0.0162 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Runyan	0.0086 (Y)		0.0044 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Wardii	0.0027 (Y)		0.0047 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Brevifolia	0.0062 (Y)		0.0161 (Y)	226
<i>T. x media</i> cv. Halloran	0.0079 (Y)		0.0066 (Y)	226

Y = Yaprak, K= Kabuk, İd= İnce dallar, G= Gövde, S=Sürgün, T= Tohum

KELSEY ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *T. brevifolia* üzerinde gölgede ve güneşte yetişmenin bitkinin çeşitli kısımlarındaki taksol ve benzeri taksanlar üzerine olan etkisi incelenmiştir. Gölgede yetişen ağaçların kabuklarında (% 0.076), güneş ışığı alan ağaçlara (% 0.042) göre yaklaşık olarak iki kat daha fazla taksol olduğu tespit edilmiştir. Yapraklarda bir farklılık görülmemiştir²⁰⁵. Yapılan bir araştırmada, bitkinin dioik olması nedeniyle bireylerdeki taksol miktarında farklılık bulunmadığı görülmüştür²⁰⁰.

Bitkinin toplanması sonrasında uygulanan kurutma işlemlerinin ve bitkiyi ya da ekstresini saklamanın taksol miktarı üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir^{200,273-276}. Bir çalışmada toplanan bitki -12°C'de 96 saat, 25°C'de vakum altında 96 saat ve 60°C'de 96 saat bekletilmiş ve taksol miktarları tespit edilmiştir. Uygulanan ilk iki işlemde taksol miktarlarında önemli bir farklılığın bulunmadığı ancak 60°C'de bekletme ile taksol'ün yapısının bozulduğu görülmüştür²⁰⁰. Başka bir çalışmada, kesilip kurutulan bitki kısımları bütün olarak ve toz edilmiş halde oda sıcaklığında (22-24°C) ve buzdolabının alt kısmında (2-4°C) 15 ay saklanmıştır. İlave olarak kesilen kısımlar bütün halde buzdolabının alt kısmında plastik kaplar içerisinde 10 hafta saklanmıştır. Örneklerde belirli aralıklarda yapılan incelemelerde taksol içeriğinde bir kayıp gözlenmemiştir. Kesilen bitki materyalinin en iyi şekilde 2-3 gün gibi kısa bir süre içinde 40°C'de kurutulabileceği bildirilmiştir²⁷⁴. Yine aynı çalışma grubu tarafından *T. x media* "Hicksii" yapraklarındaki taksol içeriği üzerine kurutma ısısı ve sürenin etkileri incelenmiştir. Taze yapraklar mikrodalga fırında üç dakika ve vakum altında oda ısısında 72 saat kurutulmuştur. Taksol miktarları taze materyalde % 0.0086 iken, mikrodalga fırında kurutulan materyalde % 0.0052 ve vakumda kurutulan da ise % 0.0029 olarak belirlenmiştir²⁷⁶. Diğer bir çalışmada, kesilen bitki materyali bütün olarak farklı ortamlarda (tütün ambarında, gölgede, polietilen kaplarda, havalandırılmalı laboratuvarlarda, fırında ve derin dondurucuda) farklı sürelerde kurutulmuş ve taksan miktarları incelenmiştir. Kesilen örneklerin taksan içeriği üzerine kurutma işleminin süresi en etkili faktör olarak bulunmuştur. Altı günden

daha az sürede ve 50°C'ye kadar yapılan kurutma işlemi ile taksan içeriğinin değişmeyeceği bildirilmiştir²⁷⁵. *Taxus baccata* yaprak ekstreleri ile yapılan bir başka çalışmada, total yaprak ekstreleri ve diklorometanlı ekstreler oda sıcaklığında ve derin dondurucuda bir yıl saklanmıştır. Bir yılın sonunda taksol miktarları taze materyalle karşılaştırıldığında total ekstrelerde azalma görülürken, diklorometanlı ekstrelerde miktarın değişmediği tespit edilmiştir²⁷³.

Taksan türevlerinin miktar tayinlerinde HPLC yöntemi yanında HPLC-TSMS yöntemi de kullanılmıştır. Ters faz siyano kolon üzerinde izokratik elüsyonla gerçekleştirilen analizde *T. cuspidata* kabuk ve yapraklarındaki taksol miktarları belirlenmiştir. Geliştirilen bu metotta 1-1000 ng arasında taksol'ü tespit etmek mümkün olmaktadır. Oldukça duyarlı bir sistem olmakla birlikte kütle spektrumundaki sinyallerin hafif değişikliklerden (akış hızları, solvandaki kirlilikler) kolaylıkla etkilenmesinden dolayı tekrarlanabilirliğini sağlamak zordur. Yapılan çalışmada *T. cuspidata*'nın kabuk örneklerinde % 0.0027-0.0049, yaprak örneklerinde % 0.0048-0.0061 arasında taksol tespit edilmiştir²⁰³.

Ham ekstrelerdeki taksoitlerin miktar tayini için ard arda uygulanan kütle spektrometresinin bir tipi olan "Tandem Mass Spectrometry" kullanılmıştır. Reajan olarak NH₃ gazının kullanıldığı bir kimyasal iyonizasyon tekniği olan "Desorption Chemical Ionization"dan yararlanılmıştır. Bu sistemler ile ham bitki ekstrelerindeki taksanları 500 pg düzeyinde inceleyebilmektedir²²⁸. Taksan türevlerinin immünolojik olarak incelenmesini sağlamak üzere geliştirilen ELİSA metodu ile aynı zamanda miktar tayini de yapılabilmektedir. Bir araştırmada ELİSA metodu kullanılarak 10-deasetilbakkatin III'e karşı oluşturulan antikorlarla çeşitli *Taxus* türleri ve varyetelerinde 10-deasetilbakkatin III miktarları belirlenmiştir²¹⁸. *Taxus* türlerindeki taksol ve taksanların miktar tayinlerinin yapılması için CIEIA²⁶⁷ ve RIA²⁷⁰ metotlarının da kullanıldığı görülmektedir.

2.7.7. YAPI TAYİNLERİ

Taksoitlerin yapılarının aydınlatılmasında modern spektroskopik tekniklerden yararlanılmaktadır. Özellikle tek ve çift dimensiyonlu NMR metotları, kimyasal iyonizasyon ve FAB-MS analizleri yapıların belirlenmesinde etkili olmaktadır.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi:

Taksoitlerin yapı tayininde yüksek rezolüsyonlu ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları ile birlikte yapıdaki süstitüsyonları belirlemek üzere HMBC tekniği gereklidir.

^1H -NMR Spektrumları: ^1H -NMR spektrumunda taksan iskeletinde yer alan metiller ve asetillenmiş türevlerdeki asetatlara ait metiller spektrumda kimyasal kayma değerlerinden kolayca farkedilmektedir.

Spektrumun aromatik bölgesi, benzoksi grubu taşıyan normal (6/8/6 üyeli) ve *abeo*- (5/7/6 üyeli) taksan iskeletleri için karakteristiktir. 2. konumdaki benzoksi grubunun iki orto protonuna ait duplet, 8.0 ppm den daha aşağı bölgede ise normal taksoit; 8.0 ppm den daha yukarı bölgede ise değiştirilmiş taksoit yani 11(15→1)-*abeo*taksan yapısı karakterize edilmektedir²⁷⁷. Normal ve *abeo*taksanlarda 12. konumdaki metil (C-18 metil) grubu singlet verirken; 3, 11-siklotaksanlarda bu grup J=7 Hz olan duplet halinde spektrumda görülmektedir. 3, 11-siklotaksanlarda 12. konumdaki hidrojen (H-12) ise 3.2-3.6 ppm arasında bir kuartet vermektedir^{38,42,105,278}.

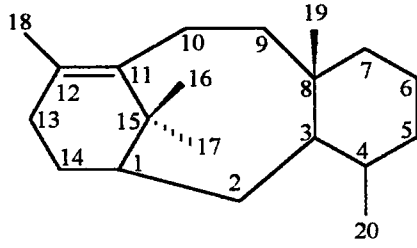
Taksan iskeletinin 20. konumunda yer alan fonksiyonlu grup (metil, ekzosiklik metilen, oksetan, epoksit) ta ^1H -NMR spektrumunda belirlenebilmektedir. 20-ekzosiklik metilen grubu taşıyan taksoitlerde, spektrumun olefinik bölgesinde H-20a ve H-20b protonlarına ait iki genişlemiş singlet bulunmaktadır. 20. konumda oksetan grubu bulunuyorsa, H-20a ve H-20b

protonları AB sisteminde 3.5-4.5 ppm aralığında J=8 Hz olan iki duplet halinde görülmektedir. 20. konumda epoksit grubu taşıyan taksoitlerde ise H-20a ve H-20b protonları 2.3-3.5 ppm aralığında J=5 Hz civarında olan iki duplet vermektedir^{38,51,62,63}.

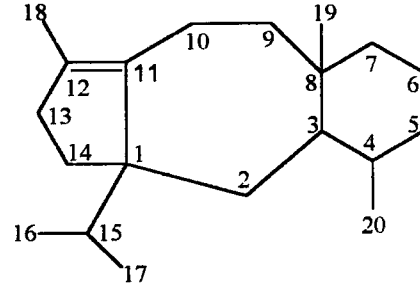
Taksan iskeletindeki oksijen taşıyan fonksiyonlu gruplara geminal olan hidrojenler de ¹H-NMR spektrumunda görülmektedir. Bu sekonder hidroksil grupları asetik, butirik, tiglik, sinnamik, Winterstein asitlerle ve fenilzoserin türevleri ile esterleşmiş şekilde de bulunabilir^{35,36,62,95,105,108,122,161}.

¹³C-NMR Spektrumları: C'ların kimyasal kayma değerlerinden moleküldeki konjuge keton ve ester karbonlarına ait karbonların sayısı ile kimyasal kayma değerlerine göre karbon tipleri belirlenebilmektedir. C tiplerine göre değişen kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir:

<u>C tipi</u>	<u>Kimyasal kayma (ppm)</u>
Karbonil	
Keton	200
Benzoksi	160-166
Asetoksi	168-172
Aromatik	
Oksijenli	140-160
Oksijensiz	100-140
Olefinik	110-140
Alifatik	
Oksijenli	65-90
N ta bağlı	45-60
Oksijensiz	30-45
Aromatik OCH ₃	55-60
Alifatik OCH ₃	57-59
Epoksit C	48-57
Asetoksi - CH ₃	20-23



Normal taksan (6/8/6)



Abeotaksan (5/7/6)

Normal taksanlarda C-15'in kimyasal kayma değeri 44 ppm civarında iken, *abeotaksan*larda 76 ppm civarında olmaktadır. Taksoitlerde C-1'de oksijenli grup mevcutsa, C-1'in kimyasal kayma değeri 77 ppm iken; oksijenli grup bulunmayan türevlerde 51 ppm dolaylarında görülmektedir. C-13'te karbonil grubu taşıyan taksoitlerde, C-11 ile C-12'nin kimyasal kayma değerleri arasındaki fark 12.5 ppm civarında ise 10. konumdaki hidroksil asetillenmiştir. Farkın 20 ppm civarında olduğu türevlerde ise 10. konumda serbest hidroksil bulunmaktadır^{35,37,38,130}.

¹³C-NMR spekturumu, taksan iskeletinin 4. konumunda bulunan fonksiyonlu gruplar için de ayırıcı özellik taşımaktadır. 4. konumda oksetan halkası bulunuyorsa C-4'ün kimyasal kayma değeri 80 ppm civarında, epoksit bulunması halinde 50 ppm civarında, ekzosiklik metilen grubu taşıyan türevlerde ise C-4 149-150 ppm ve C-20 112-116 ppm civarında kimyasal kayma değerine sahiptir. 4. konumdaki oksetan halkası açıksa C-20 58-66 ppm civarında bir değer vermektedir^{35,38,119,122,133,177}.

¹³C spektrumundaki karbonların tipini belirlemek üzere DEPT 135 metodundan yararlanılmaktadır. Bu analizde CH ve CH₃ ler pozitif sinyal verirken CH₂ ler spektrumda negatif olarak görülmektedir. Kuarterner karbonlar ise sinyal vermemektedir. Ayrıca APT spektrumunda kuarterner karbonlar ve CH₂ lerin pozitif, CH ve CH₃ lerin negatif sinyal vermeleri de ayırıcı olmaktadır.

Çift Dimensiyonlu NMR Teknikleri: Taksanlarda protonlar ve proton ile karbonlar arasındaki korelasyonların belirlenmesinde 2D-NMR metotlarından yararlanılmaktadır. Proton taşıyan karbonların belirlenmesinde karbon ve protonlar arasındaki tek bağ ilişkisini gösteren HMQC; kuaterner karbon ve ester gruplarının yerlerinin tayininde ise protonlar ile komşu karbonlar arasındaki bağlantıyı veren HMBC metotlarından yararlanılmaktadır. HMBC’de 16 veya 17’deki metil grupları C-11 ile ilişkili ise normal taksan, ilişki yoksa yapı *abeotaksan* iskeletine aittir^{54,80,85,99,279}.

Kütle Spektrumları:

Kütle spektrumları bileşiklerin yapı tayinlerinde molekül ağırlığı ve elementel bileşim için gereklidir. Taksoitlerin büyük bir moleküle sahip olması ve özellikle kompleks ester yan zincirlerinin bulunması nedeniyle DCI ve FAB-MS gibi yumuşak iyonizasyon teknikleri kullanılmaktadır.

Taksoitlerin EIMS analizlerinde asetil gruplarının ayrılmasıyla meydana gelen iyonlar görülmektedir. Ayrıca benzoksi grubunun ayrılmasıyla meydana gelen m/e 105 olan iyon da bu grubun varlığını karakterize eder. Aynı şekilde m/e 131 olan iyon da molekülde sinnamoil grubunun varlığına işaret etmektedir^{54,63,110,128}.

Taksoitlerde parçalanma genellikle yan zincirin ayrılması sonucu ana iskelete ait iyon, bundan su ve asetik asit ayrılmasıyla oluşan iyonlar şeklinde olmaktadır. Ancak parçalanmamış moleküle ait sinyal yani moleküler iyon görülmemektedir. Bu nedenle taksoitlerin molekül ağırlığının tayininde kimyasal iyonizasyon (CI, DCI) ya da FAB-pozitif metotlarından yararlanılmaktadır. Bu teknikler çok fazla yarılmaya sebep olmazlar, fakat bir taksoit için gerekli bilgileri (parçalanmamış molekül, taksan halka yapısı ve yan zincir) verirler^{264,280-282}.

Taksoitlerde reajan gaz olarak amonyağın kullanıldığı DCI da en fazla kullanılan kütle spektrometresi metotlarından. Isıya dayanıklı ve uçucu olmayan bu bileşiklerde en iyi iyonizasyon yöntemidir. Bu yöntemde solvan uçurulduktan sonra bileşik reajan gaz (amonyak) mevcudiyetinde ısıtılır.

Amonyanın proton afinitesi ile iyon-molekül reaksiyonlarında enerji transferi çok alçak düzeydedir. Bu nedenle birçok elektronegatif sübstütüent taşıyan bileşiklerde $[M + NH_4]^+$ iyonları ile kesin molekül ağırlığı belirlenir. Bu spektrumda kuvvetli moleküler iyon ile yan zincir kopmasına karşılık gelen iyonlar ve yan zincire ait iyon görülür. Kompleks yan zincir taşıyanlarda genellikle su ve asetik asit gibi basit bileşiklerin kaybına bağlı yarılma iyonları da görülmektedir.

FT-IR Spektrumları:

Taksoitlerin IR spektrumlarından moleküldeki karbonil gruplarının belirlenmesinde yararlanılmaktadır. Konjuge keton grupları 1690, benzoksi karbonili 1705, asetoksi karbonilleri ise 1720 cm^{-1} civarında görülmektedir. Rezolüsyonu yüksek olan cihazlar, moleküldeki karbonil sayısına da işaret etmektedir.

X-ışını Kristalografisi:

Özellikle kristal halindeki taksoitlerin yapı tayininde X-ışını kristalografisi de önemli bir yere sahiptir.

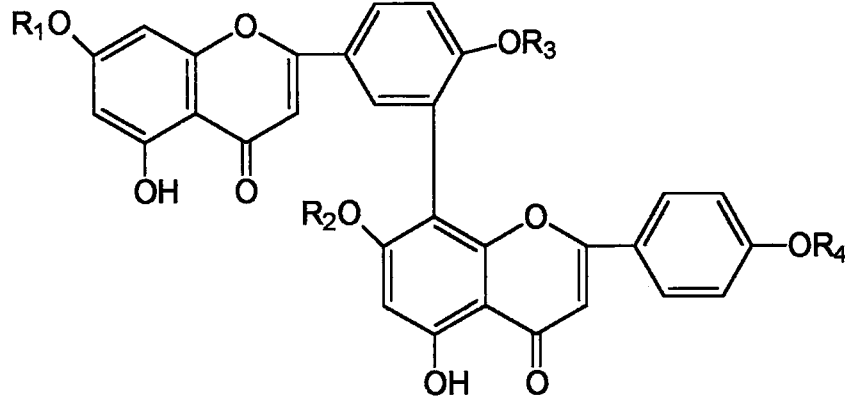
2.8. TAXUS TÜRLERİNDE BULUNAN DİĞER BİLEŞİKLER ÜZERİNDE YAPILAN ARAŞTIRMALAR

Taxus türlerinde taksoitler yanında biflavonoitler, çeşitli fenolik bileşikler, lignanlar, karotenoidler, ekizonlar, triterpenler ve uçucu yağların varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca taksan yapısında olmayan diterpenler de bulunmaktadır.

2.8.1. Biflavonoitler

Taxus türlerinde tespit edilen biflavonoitler “amentoflavone” tipindedir.

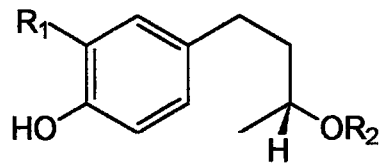
T. baccata yapraklarından amentoflavone²⁸³, sotetsuflavone²⁸³, sequoiaflavone²⁸⁴, ginkgetin^{111,284,285}, sciadopitysin^{111,284,285}, kayaflavone^{111,283} ve türevleri 4',7"-di-o-methylamentoflavone²⁸³, 7,4',7"-tri-o-methylamentoflavone^{283,286} ile 7,4',7",4"-tetra-o-methylamentoflavone²⁸⁶ elde edilmiştir. *T. wallichiana* yapraklarından da amentoflavone²⁸⁷, sciadopitysin^{164,287} ve yapıları kısmen aydınlatılmış mono- ve di-o-methylamentoflavone²⁸⁷ tespit edilmiştir. Ayrıca *T. cuspidata*'dan da ginkgetin ve sciadopitysin elde edilmiş, yapıları X-ışını kristalografisi ile incelenmiştir²⁸⁸.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
H	H	H	H	Amentoflavone
H	CH ₃	H	H	Sotetsuflavone
CH ₃	H	H	H	Sequoiaflavone
CH ₃	H	CH ₃	H	Ginkgetin
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Sciadopitysin
H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Kayaflavone

2.8.2. Fenolik Bileşikler

Taxus türlerinden elde edilen fenolik bileşikler arilpropanol ya da arilbutanol yapısındadır. Bazı bileşiklerin glukoz ile ester teşkil ederek glukozitler meydana getirdikleri de görülmektedir.



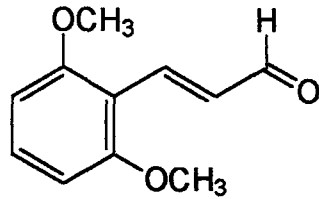
R ₁	R ₂	
H	Glukoz	Rhododendrin
H	H	(-)-Rhododendrol
OH	Glukoz	Taxuside

T. baccata yapraklarından rhododendrin (=betuloside) izole edilmiş^{111,284,289} ve X-ışını kristalografik analizle absöüt konfigürasyonu belirlenmiştir²⁸⁹. Rhododendrin ilk olarak *Rhododendron chrysanthum*'dan izole edilmiştir; aynı yapı *Betula alba*'dan da elde edilmiş ve betuloside adı verilmiştir²⁸⁹. Bileşiğın asit hidrolizi aglikonu olan rhododendrol'ü (=betuligenol) vermektedir. *T. baccata*^{107,111,289,290}, *T. brevifolia*⁶⁶, *T. chinensis*¹⁴⁸ ve *T. floridana*²⁷⁹ yapraklarından da rhododendrol izole edilmiştir. Ayrıca *T. baccata*'dan yeni bir fenolik glukozit olarak taxuside elde edilmiştir²⁹¹.

T. canadensis üzerinde yapılan bir çalışmada glukozit bileşimi incelenmiş, major olarak % 30 oranında 1-octen-3-ol ve % 40 oranında 3,5-dimetoksifenol ve ayrıca 16 aglikon bulunmuştur²⁹². *T. canadensis*'in major aglikonundan birisi olan 3,5-dimetoksifenol daha önce *T. baccata* ve *T. brevifolia*'nın yapraklarından da izole edilmiştir³⁰.

T. baccata yapraklarının GC/MS analiziyle bazı asidik bileşiklerin varlığı tespit edilmiştir²⁹³. Bunlar; benzoik, salisilik, sinnamik, *m*-hidroksibenzoik, *o*-hidroksifenilasetik, *p*-hidroksibenzoik, *p*-hidroksifenilasetik, pirokateşik, vanilik, genistik, β -resorsilik, γ -resorsilik, şikimik, protokateşik, homoprotekateşik, kinik, siringik, *p*-kumarik, gallik, floroglusidik, ferulik ve kafeik asit'tir. *T. wallichiana* yapraklarından methyl- β -orcinolcarboxylate (=atraric asit) izole edilmiştir¹⁶⁴. Diğer bir çalışmada *T. baccata*'dan *p*-hidroksibenzaldehit elde edildiği bildirilmiştir¹⁰⁷.

Son yıllarda *T. floridana* üzerinde yapılan çalışmalarda kimyasal olarak sentezlenmemiş olan 2,6-dimetoksi sinnamaldehit izole edilmiştir²⁷⁹.



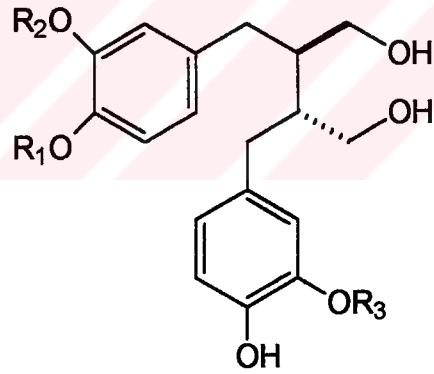
2,6-dimetoksi sinnamaldehit

2.8.3. Lignanlar

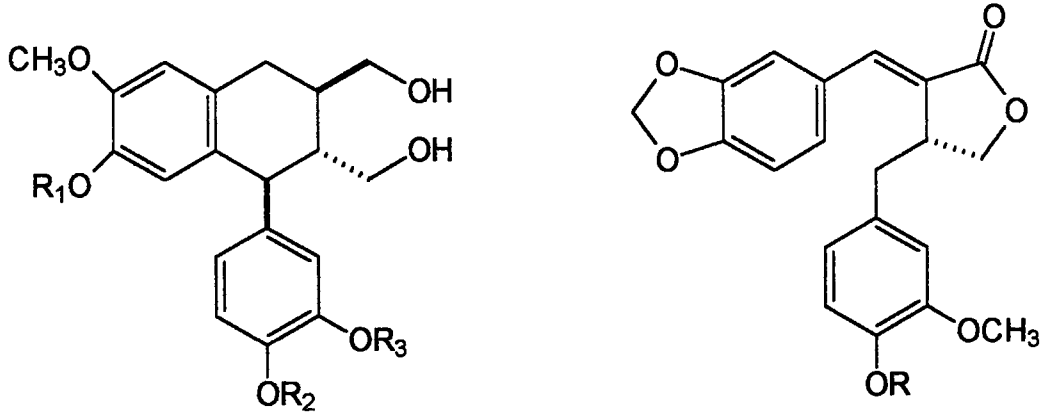
Çeşitli *Taxus* türlerinden lignanlar elde edilmiştir.

T. baccata'dan izole edilen lignanlar:

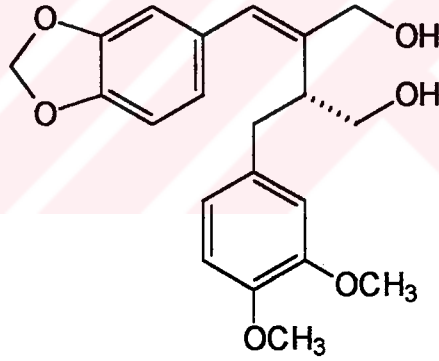
- 3-Demethyl-(-)-secoisolariciresinol^{291,294}
- (-)-Secoisolariciresinol^{111,291,294}
- 4-O-Methyl-3'-O-demethyl-(-)-secoisolariciresinol²⁹⁵
- (+)-Isolariciresinol^{291,294}
- Isotaxiresinol²⁹⁴
- 4'-O-Demethylsuchilactone¹¹¹
- Suchilactone¹¹¹
- Lignandiol¹¹¹



R ₁	R ₂	R ₃	
H	H	CH ₃	3-Demethyl-(-)-secoisolariciresinol
H	CH ₃	CH ₃	(-)-Secoisolariciresinol
CH ₃	CH ₃	H	4-O-Methyl-3'-O-demethyl-(-)-secoisolariciresinol



R_1	R_2	R_3		$R=H$	4'-O-Demethylsutilactone
H	H	CH ₃	(+)-Isolariciresinol	$R=CH_3$	Sutilactone
H	H	H	Isotaxiresinol		

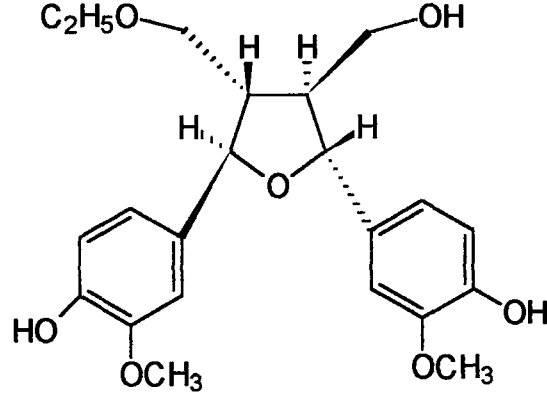


Lignandiol

Formülleri verilen bu bileşikler yanında aynı türden; Taxiresinol, İsoisolariciresinol 6-methyl ether, (-)-matairesinol, α -conidendrin, (-)-hibalactone, (-)-isohibalactone, (-)-2-(3,4-methylenedioxybenzyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-butane-1,4-diol, (-)-2-(3,4-methylenedioxybenzyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-butane-1,4-diol elde edildiği bildirilmiştir²⁹⁴.

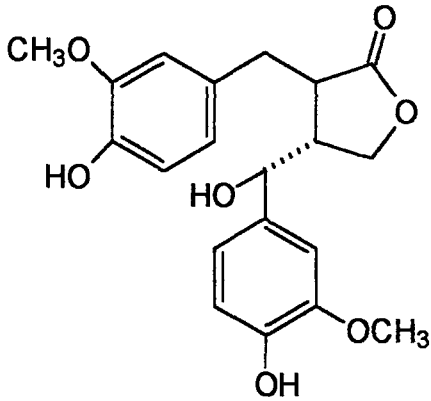
*T. chinensis*¹³¹ ve *T. floridana*'dan²⁷⁹ α -conidendrin; *T. mairei*'den²⁹⁶ α -conidendrin, (-)-secoisolariciresinol, isotaxiresinol elde edilmiştir.

T. mairei köklerinden yeni bir lignan olarak aşağıda formülü verilen taxumairin elde edilmiştir²⁹⁶.

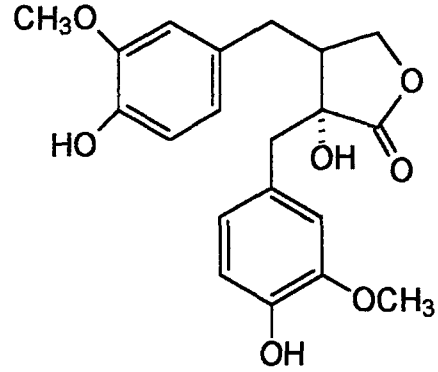


Taxumairin

T. x media cv. Hicksii köklerinden dibenzilbutirolakton tipinde iki lignan izole edilmiştir¹⁵³. Bunlar; hydroxymatairesinol ve sentez sonucu elde edilen, ancak bugüne kadar hiçbir doğal kaynaktan izole edilmemiş olan (-)-epinortrachelogenin 'dir.



Hydroxymatairesinol

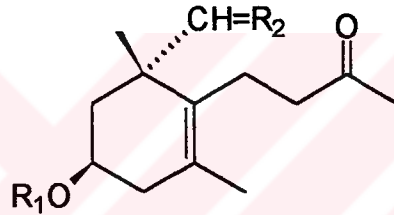


(-)-Epinortrachelogenin

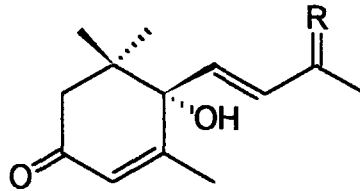
2.8.4. Karotenoidler

Taxus ağacının kırmızı meyvalarının rengini rhodoxanthin isimli çok kuvvetli renkli bir karotenoid pigmenti vermektedir²⁹⁷.

T. wallichiana yapraklarından iki yeni hidroksilli apokarotenoid; Deglycosylcariside B₄ ve 12-Dehydrodeglycosylcariside B₄, yanında iki hidroksilli apokarotenoid olan Vomifoliol (= Blumenol A) ve Dehydrovomifoliol izole edilmiştir²⁹⁷.



R ₁	R ₂	
H	H, OH	Deglycosylcariside B ₄
H	=O	12-Dehydrodeglycosylcariside B ₄

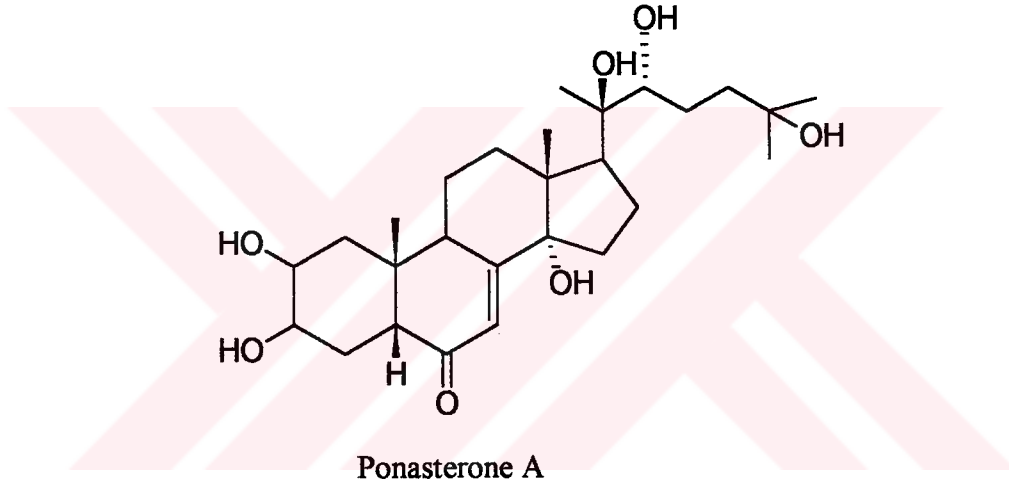


R=α-OH, β-H	Vomifoliol
R=O	Dehydrovomifoliol

2.8.5. Ektizonlar ve Triterpenler

Tüy dökücü hormonlar olarak bilinen fitoektizonlar *Taxus* türlerinden izole edilen doğal bileşikler arasında yer almaktadır³⁰.

T. baccata'dan β -sitosterol²⁸⁶, *T. wallichiana*'dan β -sitosterol^{161.164} ve daucosterol¹⁶¹; *T. brevifolia*¹²⁰, *T. cuspidata*³⁰ ve *T. floridana*'dan²⁷⁹ ponasterone A izole edilmiştir.

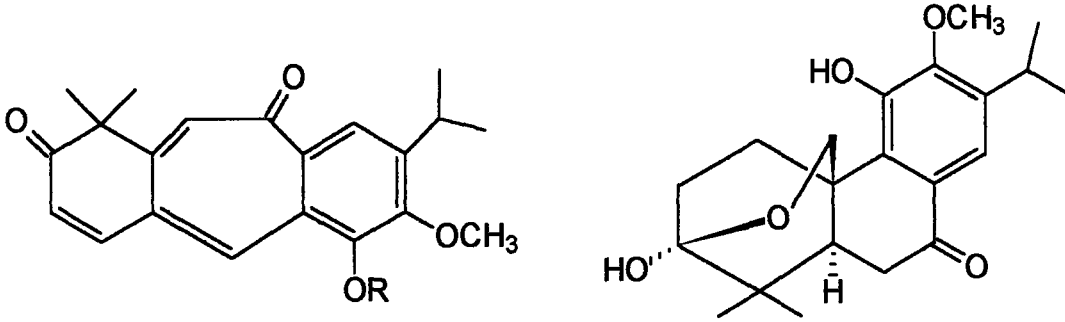


2.8.6. Uçucu yağlar

Taxus türlerinin uçucu yağ bileşimini belirlemek üzere bugüne kadar bir çalışma yapılmıştır. *T. canadensis*'in taze yaprak ve dallarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın GC/MS ile yapılan analizinde % 40 oranında bir alifatik alkol olan 1-octen-3-ol ve ayrıca 18 bileşik tespit edilmiştir²⁹².

2.8.7. Taksan yapısında olmayan Diterpenler

T. mairei kabuklarından üç tane yeni taksan tipinde olmayan diterpen izole edilmiş ve taxamairin A²⁹⁸, taxamairin B²⁹⁸ ve taxamairin C²⁹⁹ olarak isimlendirilmiştir.

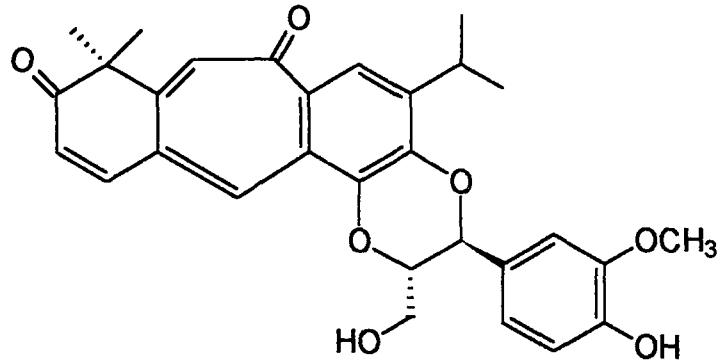


R=H Taxamairin A

R=CH₃ Taxamairin B

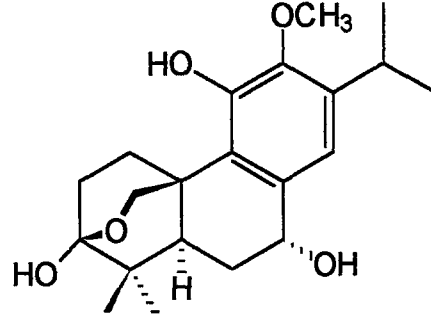
Taxamairin C

T. brevifolia kabuklarından ilk kez diterpenolignan tipinde bir madde izole edilmiş ve brevitaxin olarak isimlendirilmiştir²⁰⁹. Bu bileşiğin son yıllarda *T. chinensis*'ten de izole edildiği bildirilmiştir¹³⁰.



Brevitaxin

Son yıllarda *T. cuspidata* hücre süspansiyon kültüründen abietan tipinde bir diterpen olarak 3,20-epoxy-12-methoxy-8,11,13-abietatriene-3,7,11-triol izole edilmiştir³⁰⁰.



3,20-epoxy-12-methoxy-8,11,13-abietatriene-3,7,11-triol

2.9. TAXUS TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Taksoitlerin antitümör özelliklerinin belirlenmesinden önce *Taxus* türlerinin çeşitli ülkelerin halk tıbbında değişik amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir^{22,301-305}. Çok eski zamanlarda kırmızı renkli meyvaları ile güzel bir görünümü olmasına rağmen yaprakları, dalları ve tohumlarının çok zehirli özelliğinden dolayı “ölüm ağacı” olarak anılmıştır²². Zehirli özelliğinden dolayı bitki halk arasında kısıtlı ölçüde kullanılmıştır. Dekoksionlarının antimalaryal, antiromatik ve abortif olarak kullanıldığı kayıtlıdır²². Kuzey Hindistan’da *T. wallichiana* Zucc. yaprakları, batısında ise *Abies spectabilis* (D. Don) Spach. yaprakları Hindistan halk tıbbında “Talispatra” adıyla bilinmektedir. İlaç emenagog, sedatif ve antiseptik olarak kullanılmaktadır³⁰¹. Hindistan’da yaprakların dekoksionu bronşit ve akciğer rahatsızlıklarda, batı Himalaya’larda yaşayan topluluklarda ise astım tedavisinde yararlanılmıştır^{301,302}. Pakistan halk tıbbında *T. wallichiana* yapraklarının bronşit, astım ve epilepsi tedavisinde kullanıldığı, ayrıca afrodisiyak etki gösterdiği, yaprak ve meyvalarının ise sedatif ve antiseptik etki gösterdiği bildirilmiştir^{303,304}. *T. baccata*’nın İtalyan halk tıbbında da bronşite karşı kullanıldığı tespit edilmiştir³⁰⁵. VOHORA tarafından santral sinir sistemi üzerine etkileri incelenmiş ve trankilizan etkide olduğu belirlenmiştir³⁰⁶. *T. baccata* yapraklarının tavşanlar üzerinde ovülasyonu önleyici etki gösterdiği saptanmıştır³⁰⁷.

T. baccata’dan elde edilen ham ilaç, İbn-i Sina tarafından kalp üzerine etkili bir ilaç olarak “Zarnab” adı ile kullanılmıştır³⁰⁸. *T. baccata*’nın ham alkaloit karışımı olan taksin’inin kalp üzerine olan etkileri incelendiğinde, izole kurbağa kalbinde doza bağımlı olarak atrial ve ventiküler hız üzerinde yavaşlatıcı etkisinin bulunduğu saptanmıştır⁴³. Daha ileri çalışmalarla kalp hücre membranında Na⁺ ve Ca⁺⁺ akımlarını inhibe ettiği tespit edilmiştir⁴⁴. Bu

etkilerinin belirlenmesinden sonra taksin'in diğerkalsiyum antagonistleri gibi kalbi koruyucu etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla izoproterenol ile kalp hasarı oluşturulmuş ve sonuçta taksin'in kalp hasarının önlenmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır³⁰⁹. Taksin'in fare ve sıçanlarda toksisite çalışmaları da yapılmıştır³¹⁰. Ayrıca *T. baccata* yapraklarının bildirilen abortif etkisi³¹¹ ile ilgili olarak taksin'in rolü araştırılmıştır. Taksin'in asetilkolin ve oksitosin ile sağlanan kasılmaları inhibe ettiği bildirilmiştir³¹².

Taksol ve baccatin III ile bazı baccatin III analoglarının çeşitli funguslara karşı antifungal etkileri incelenmiştir. Taksol'ün özellikle *Oomyces* funguslara karşı etkili olduğu gözlenmiş ve *Phytophthora capsici*'de mitozu inhibe ederek üremesini durdurmuştur. Baccatin III ve türevlerinde ise oldukça düşük aktivite belirlenmiştir³¹³. Son yıllarda *T. baccata*'dan *Otiorynchus sulcatus* adlı böceğe karşı piretrinlerle sinejik etki gösteren austrospicatine tipinde bileşikler de izole edilmiştir⁹⁷.

2.9.1. TAKSOL'ÜN KEŞFİ

1960'lı yılların başında NCI yeni antikanser ajanlar bulmak üzere değişik orjinli bitkilerden elde edilen ham ekstrelerin, *in vitro* ve *in vivo* tümör sistemlerinde sitotoksik etkilerinin araştırıldığı geniş ölçülü bir program başlatmıştır. Bu program kapsamında Pasifik *Taxus*'undan (*T. brevifolia* Nutt.) ilk örnekler 1964 yılında incelemeye alınmış ve hazırlanan ekstrelerin KB hücre kültüründe (Eagles 9KB human nasopharyngeal carcinoma cell culture system) yüksek toksisite gösterdiği tespit edilmiştir^{48,272,314-316}. Daha sonra ekstrenin etkili bileşiği olarak taksol izole edilmiş ve yapısı ilk defa 1971 yılında WALL ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır⁴⁵. Yapılan çalışmalarla taksol'ün kendine özgü bir etki mekanizması ile hücre bölünmesini inhibe ettiği görülmüştür. HORWITZ bilinen antimikrotubul ajanların aksine taksol'ün tubulinlerin birleşmesini kolaylaştırdığı ve oluşan mikrotubulleri de stabilize ederek etki gösterdiğini tespit etmiştir. Bu özelliğinden dolayı taksol yeni prototip bir antitümör bileşik olarak kabul edilmiştir^{46,47,316}.

Taksol *in vivo* çalışmalarda özellikle B16 melanoma ve çeşitli insan tümör sistemlerine karşı belirgin bir etki göstermesinden dolayı 1977'de NCI tarafından prelinik çalışmalara aday seçilmiştir. 1977-1982 yılları arasında prelinik çalışmalar yapılmıştır. 1983 yılında faz I çalışmaları, 1985 yılında faz II çalışmaları başlatılmıştır^{48,311,314,316-318}. Çalışmalarda kullanılan taksol, *T. brevifolia* kabuklarından elde edilmiştir. Taksol *T. brevifolia*'nın gövde kabuklarında % 0.0001-0.069 (a/a) gibi oldukça düşük bir oranda bulunmaktadır²⁰⁴. Bu nedenle faz II çalışmaları yeterli miktarda taksol'ün teminindeki güçlük nedeniyle sınırlandırılmıştır^{48,311,314,316}.

1987 ve 1988 yıllarında taksol elde etmek amacıyla NCI tarafından ilk defa büyük miktarda *T. brevifolia* kabuğu toplanmıştır. Toplanan yaklaşık 30 ton kabuktan 2 kg civarında taksol (verim: % 0.007) elde edilmiştir. 1989 yılında taksol'ün over kanserlerine karşı etkisinin belirlenmesinden sonra klinik

çalışmalar için daha fazla miktarda taksol'e ihtiyaç hasil olmuştur. Yine aynı yıl NCI tarafından taksol'ün ilaç endüstrisinde elde edilmesi için CRADA adıyla bir yarışma başlatılmıştır. CRADA şartlarını sağlayan dört firma arasından Bristol-Myers Squibb (BMS) firması yarışmayı kazanmıştır. BMS ile Amerikan Ormancılık servisi arasında toplanacak kabuk miktarlarını belirleyen bir anlaşma imzalanmış ve 1990-1993 yılları arasında BMS tarafından *T. brevifolia* kabuklarından fazla miktarda taksol elde edilmiştir^{11,50,311}.

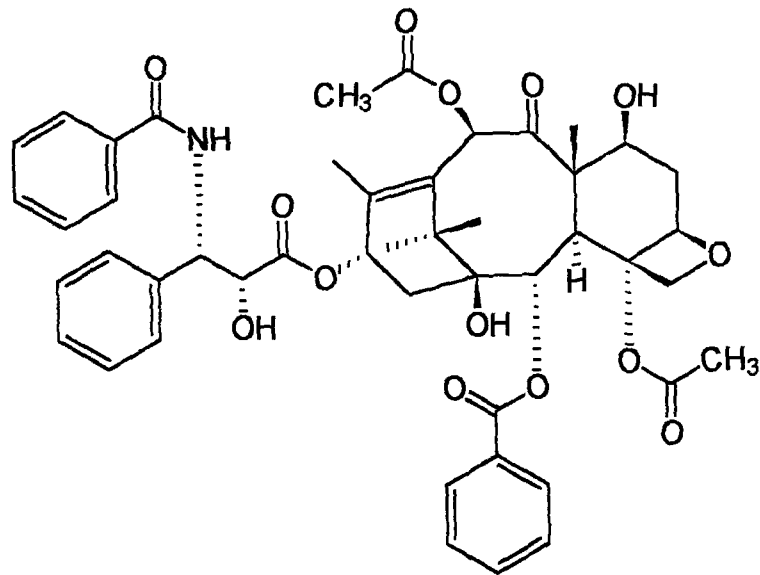
1 kg kuru *T. brevifolia* kabuğundan 50-150 mg saf taksol elde edilmektedir. 1 g madde temin edebilmek için 3 veya 4 adet 60 yıllık ağacın kabuğu gereklidir. Klinik tedavinin bir kürü için 125-300 mg taksol'e ihtiyaç duyulmaktadır. Bir tedavi programı 10 veya daha fazla kürün uygulanması ile tamamlandığına göre, bir kişinin tedavisi için 1.25-3 g taksol gerekmektedir. Tahminlere göre dünya çapında her yıl için 500 kg taksole ihtiyaç olacağı ve bu miktarın karşılanabilmesi için 1.5 milyon ağacın kesilmesi gerekeceği düşünülmüştür^{11,311,319,320}.

T. brevifolia yavaş büyüyen ve odunu geç sertleşen bir ağaçtır. Ormancılık açısından önemi olmadığından son yıllara kadar büyük miktarda tahrip edilmiştir. Ancak antitümör etkisinin belirlenmesinden sonra koruma altına alınmış ve 1994 yılında birçok kuruluş tarafından yılın ağacı seçilmiştir³²¹. *Taxus* ağaçlarının tam ve doğru bir envanteri bulunmamakla birlikte Kuzey Amerika'da özellikle Oregon Şelaleleri ve sahillerindeki Ulusal Ormanlar üzerinde 130 milyon *T. brevifolia* ağacının varlığı tahmin edilmektedir^{11,319}. Özellikle son yıllarda taksol temini için alternatif kaynaklar üzerinde yoğun bir şekilde araştırmalar yapılmaktadır^{11,225,271,314,322}.

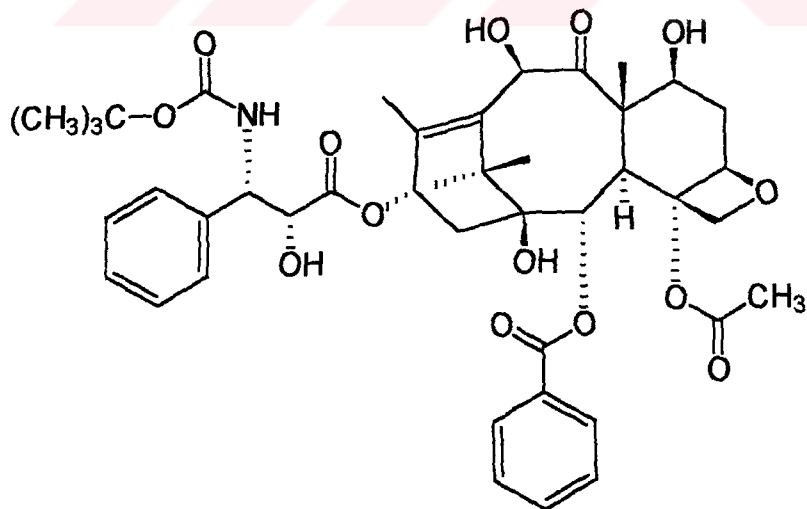
Taksol 1993 yılı içinde FDA tarafından özellikle ilerlemiş metastaz yapan ovaryum kanserli hastalara verilmek üzere ruhsatlandırılmıştır³²¹. Preparatı **TAXOL®** (Bristol-Myers Squibb Company, New York, NY) olarak isimlendirilirken etken maddesine **Paclitaxel** adı verilmiştir. 1994 yılında ticari taksol kaynağı olarak *T. brevifolia* ağacının kabuklarının kullanılmasından

vazgeçilmiştir. Alternatif taksol kaynakları araştırılırken, özellikle 1990 yılı sonrasında üzerinde yoğun çalışmalar yapılan yenilenebilir bir kaynak olarak *T. baccata* yaprakları ve ince dallarından izole edilen 10-deasetilbakkatin III'ten yarısentez ile taksol'ün ticari üretimi sağlanabilmiştir. FDA tarafından yarısentetik taksol, 1994 yılında ilaç olarak kullanılmak üzere kabul edilmiştir. Bu yıldan sonra preparatın hazırlanmasında ağaca zarar vermeden toplanan ve yenilenebilir bir kaynak olan yapraklardan hareketle, yarısentez sonucu elde edilen taksol kullanılmaktadır^{11,50,57}.

1985 yılında taksol'ün *T. baccata* yapraklarından elde edilen 10-deasetilbakkatin III'ten hareketle yarısentez çalışmaları sırasında bir taksol analogu olarak taxotere (N-debenzoil-N-*t*-butoksikarbonil-10-deasetil taksol) adı verilen bir madde sentezlenmiştir. Yarısentez sonucu "Institute de Chimie des Substances Naturelles" (Gif sur Yvette, France)'de sentezlenen taxotere 1990 yılında faz I, 1992 yılında faz II çalışmalarına alınmıştır. Aynı yıl NCI tarafından CRADA uygun olarak Rhône-Poulenc Rorer firması seçilmiştir. Çeşitli tümör tiplerine etkisi belirlenen taxotere 1995 yılında ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır. Preparatı **TAXOTERE®** (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceutical, Inc., Colleagueville, PA.) olarak isimlendirilirken etken maddesine **docetaxel** adı verilmiştir^{50,323-325}.



Paclitaxel (TAXOL®)



Docetaxel (TAXOTERE®)

Taksol'ün Gelişimi ^{48,50}

- **Haziran 1960** NCI tarafından bitki tarama programının başlatılması
- **Ağustos 1962** *T. brevifolia*'nın Kuzeybatı sahillerinden toplanması (Washington Eyaletinde)
- **Kasım 1964** Büyük kabuk örneklerinin incelenmesi
- **Kasım 1966** KB, P1534 ve Walker sistemleri kullanılarak saf taksol'ün ilk defa izolasyonu
- **1967** Amerikan Kimya Derneği'nde taksol'ün izolasyonunun bildirilmesi
- **1967** Taksol'ün L1210 lösemi ve Walker 256 karsinosarkomuna karşı *in vitro* antitümör aktivitelerinin belirlenmesi
- **1968** Taksol'ün P1534 ve P388 lösemilere karşı *in vitro* aktivitelerinin belirlenmesi
- **Mayıs 1971** Taksol'ün kimyasal yapısının yayınlanması
- **Nisan 1974** B16 melanoma aktivitesinin gösterilmesi
- **Haziran 1975** B16 aktivitesinin doğrulanması ve NCI'de gelişim kriterlerinin belirlenmesi
- **Nisan 1977** Taksol'ün NCI tarafından prelinik çalışmalara aday olarak seçilmesi
- **Ağustos 1978** Taksol'ün antimitotik ilaç olarak yayınlanması
- **Kasım 1978** MX-1 meme ksenograftına karşı aktivitesinin belirlenmesi
- **Şubat 1979** Taksol'ün mikrotübül toplanmasını artırıcı olarak yayınlanması
- **Eylül 1983** NDA'a başvuru yapılması
- **Nisan 1984** NDA'da başvurunun onaylanması
- **1983-1984** Faz I klinik çalışmaların başlaması
- **1985** Taxotere'in yarısentez ile elde edilmesi
- **1985-1986** Faz II çalışmalarının başlaması
- **1984-1989** Faz II çalışmalarının ilacın temini nedeniyle sınırlanması
- **Ağustos 1989** İleri dönemdeki ovaryum kanserine karşı etkinliğinin yayınlanması
- **Kasım 1989** NCI tarafından CRADA için Bristol-Myers Squibb firmasının seçilmesi
- **1990-1993** Hauser/BMS tarafından taksol'ün büyük miktarda elde edilmesi
- **1990** Taxotere'in Faz I klinik çalışmalarının başlaması
- **1992** Taxotere'in Faz II çalışmalarının başlaması
- **Aralık 1992** NDA tarafından dirençli ovaryum kanserinde onaylanması
- **1990-1994** 10-Deasetilbakkatin III'den taksol'ün yarısentezi için etkili prosedürlerin geliştirilmesi
- **1994** Taksol'ün total sentezinin yayınlanması
- **Nisan 1994** Metastatik meme kanseri için taksol'ün ilave ilaç olarak onaylanması
- **1994** Çeşitli kanser tiplerinde diğer kanser kemoterapik ajanlarıyla kombinasyonu klinik olarak denenmesi.
- **1997** Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanması
- **1998** Araştırmalar devam ediyor

2.9.1. TAXOL KAYNAKLARI

Taxus brevifolia'nın kabuğu

Taksol'ün başlangıçtaki kaynağı *T. brevifolia*'nın kabuğudur. Taksol'ün antikanser aktivitesinin tespitinden sonra ilaç olarak geliştirilmesi aşamasında temini konusunda sorunlar ortaya çıkmıştır. *T. brevifolia* kabuklarından oldukça düşük konsantrasyonlarda izole edilebilmiştir (% 0.02)⁴⁵. Kabuğun kaynak olarak kullanılmasıyla hem ağaç hem de çevre zarar görmektedir. Bristol-Myers Squibb (BMS) firması yarısentetik olarak taksol elde edilmesinden sonra *T. brevifolia* kabuklarını kullanmayı 1994 yılında terk etmiştir^{11,50}.

Diğer *Taxus* türleri

Taksol'ün ve diğer taksoitlerin değişik *Taxus* türlerinden izolasyonu üzerine dayanan çalışmalardır³¹¹. Bu çalışmalarda değişik *Taxus* türlerinden birçok taksoit izole edilmiştir²⁴. Bu taksoitlerin antitümör etkileri incelenmekte ve ayrıca elde edilen taksoitlerin taksol yarısentezinde prekürsör olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Bu amaçla değişik *Taxus* türlerinden bitkiyi öldürmeksizin toplanabilen ve yenilenebilir kaynaklar olan yapraklardan taksol yarısentezinde kullanılacak bakkatin III ve 10-deasetilbakkatin III'ün miktarları tespit edilmiştir¹¹.

Yarısentez

Taksol ve yarısentetik analogu olan taxotere yapısal olarak iki grup içermektedir. Bunlar; birçok asimetrik karbon atomuna sahip merkezi çekirdek ile daha basit olan ve yalnızca iki asimetrik karbon atomu taşıyan yanzincirdir. Yan zincir taksol'de (2R,3S)-3-fenilzoserin'in N-benzoil türevi iken, taxotere'de ise N-*t*-butoksikarbonil türevidir. Taksol ve Taxotere'in yarısentezle elde edilmesinde yenilenebilir bir kaynak olan *T. baccata*'nın yapraklarından elde edilen 10-deasetilbakkatin III (DAB) prekürsör olarak kullanılmaktadır. Özellikle bakkatin

III ve DAB bazı *Taxus* türlerinde taksol'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. DAB kültüre alınmış *T. baccata* yapraklarından % 0.1(1g/kg) veya daha yüksek oranlarda elde edilebilmektedir. Bu miktar en iyi şartlarda elde edilen taksol miktarından 6 veya 10 kat daha fazladır^{11,63,271,314,322}. *T. wallichiana* DAB için ümit verici diğer bir kaynaktır. Bakkatin III ve DAB'ün elde edildiği yenilenebilir kaynaklar olan dal ve yapraklar taksol kaynağı olarak *T. brevifolia* kabuklarının yerini almıştır¹¹.

Birçok araştırma grubu tarafından bakkatin III ve DAB'den taksol'ün yarısentezi için çeşitli metotlar bildirilmiştir. POTIER ve GREENE tarafından çeşitli denemeler sonucunda³²⁶ taksol'ün ilk başarılı yarısentezi⁴ gerçekleştirilmiştir. DAB'den taksol'ün yarısentezi çalışmaları sırasında bir taksol analogu olan taxotere sentezlenmiştir³²⁷. Bu bileşiğin bazı kanser türlerine etkili olduğunun belirlenmesi üzerine başlatılan faz I ve II çalışmaları sonucunda, bileşik TAXOTERE® adıyla antitümör olarak kullanıma sunulmuştur. Daha sonra HOLTON³²⁸ ve OJIMA^{329,330} tarafından bakkatin III türevlerinin bir β -laktam türevi ile birleştirilmesi sonucu taksol sentezlenmiştir. COMMERÇON ve arkadaşları bakkatin III türevleri ile açılleyici ajan olarak oksazolidin'leri birleştirerek taksol ve taxotere'in sentezini gerçekleştirmişlerdir³³¹. Taksol ve Taxotere yarısentezi için yapılan çalışmalar HOLTON tarafından ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Taksol'ün DAB'ün N-açil- β -laktamlarla yarısentezinin endüstriyel açıdan uygun olduğu bildirilmiştir⁵⁷.

Yarısentetik çalışmalar bakkatin III ve DAB'nin yenilenebilir bir kaynaktan yüksek miktarda elde edilmesinden sonra alternatif taksol kaynakları içinde bugün en uygun yol olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yarısentez çalışmaları birçok taksol analogunun hazırlanmasına da imkan vermiştir.

Total sentez

Taksol oldukça büyük ve değişik yapıda antitümör bir bileşik olduğu için birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir^{322,332}. Taksol'ün kimyasal sentezi üzerine ilk çalışma WENDER ve grubu tarafından pinen'den hareketle

elde edilecek reaksiyonlar şeklinde açıklanmıştır³³³. Bugüne kadar taksol'ün total sentezi üç farklı grup tarafından gerçekleştirilebilmiştir.

1994 yılında HOLTON başlangıç maddesi olarak (-)-borneol'ü kullanmak suretiyle taksol'ün total sentezini gerçekleştirmiştir^{334,335}. Aynı yıl NICOLAOU tamamen farklı bir yolla sentezi tamamlamıştır³. 1996 yılında DANISHEFSKY Wieland-Miescher ketonundan hareketle sentezi gerçekleştirmiştir³³⁶.

Bu sentetik çalışmalar kimyasal açıdan ilginç olmakla birlikte taksol teminine çözüm değildir, çünkü çok uzun ve pahalı yöntemlerle sentezler yapılabilmektedir. Hala birçok grup yeni ve daha kısa yolları saptamak için çalışmaktadırlar. Aynı zamanda değişik yapılara da dikkat etmektedirler, böylece daha aktif bileşiklere ulaşılabilir⁵⁰.

Bitki doku ve hücre kültürleri

Değişik *Taxus* türlerinden taksol ve diğer taksanların bitki hücre ve doku kültürleri ile elde edilebilmesi için çeşitli sistemler denenmektedir^{49,225,337}. Bitki hücre ve doku kültürleri seçilen ve izole edilen canlı bitki dokusundan hareketle üretilmektedir. Üretim ortamının bileşimi ve fiziksel şartları (ısı, ışık, nem vb.) dikkatlice belirlenmekte ve kontrol edilmektedir³³⁷. Taksol ve diğer taksoitlerin bu yolla üretilmesi için *Taxus* kültürlerinin çeşitli tipleri denenmiştir. Bu amaçla genellikle kallus^{240,248,249,251} ve süspansiyon^{241,245-247,338} kültürleri gibi farklılaşmamış kültür tipleri ile daha az olmak üzere embriyo³³⁷, kök^{252,337}, saçlı kök³³⁷, sürgün³³⁷ ve nodül^{234,337} kültürleri gibi farklılaşmış kültür tipleri hazırlanarak taksol ve benzeri taksanların üretimi sağlanmıştır.

Kallus kültürü farklılaşmamış hücrelerin geliştiği, organize olmamış bir kütledir. Kallus kültürleri için en fazla Murashige-Skoog ve Gamborg B5 ortamları tercih edilmiştir. Bitki süspansiyon kültürleri kallus kültürlerinin daha iyi geliştiği bir sıvı ortama transferi ile elde edilmektedir²⁴⁴.

*T. yunnanensis*³³⁹, *T. cuspidata*^{248,340}, *T. baccata*^{243,245,246,251,339}, *T. wallichiana*²⁴⁷, *T.x media* cv. Hicksii²⁵⁰ den bitki hücre kültürü ile taksoitler üretilmiştir.

Taksol bitki hücre kültürlerinden de elde edilebilmektedir⁵. Ancak *Taxus* hücre kültürleri çok yavaş büyümekte (15-20 gün) ve bununla birlikte % 0.02 gibi düşük oranda taksol elde edilebilmektedir. Ekonomik olmadığı için ilaç elde edilmesinde henüz kaynak olarak kullanılmamaktadır. Dünyada birçok grup bu konuda çalışmalarını sürdürmektedir. Hızlı gelişen kültürlerde taksol üretimi mümkün olduğu zaman taksol'ün bu yolla ticari üretimi sağlanabilecektir^{225,337}.

Endofitik mantarlar

STROBEL ve arkadaşları tarafından *T. brevifolia*'daki endofitik mikroorganizmaların incelenmesi sırasında içlerinde yalnızca bir tanesinin taksol ve az miktarda bakkatin III üretebildiği belirlenmiştir. Ağacın floeminden izole edilen, *Taxomyces andreana* olarak isimlendirilen bu mantar sıvı ortamda taksol ve benzeri taksanları üretebilmektedir³⁴¹. Mantar kültürlerinden üretilen taksol spektrofotometrik, kromatografik, immünokimyasal ve radyokimyasal tekniklerle incelenmiş ve *Taxus* sp.'den elde edilen taksol ile aynı olduğu bulunmuştur. *T. andreana* tarafından üretilen taksol miktarı 50 ng/L'dir, fazla miktarlarda taksol ve benzeri bileşikleri olan bakkatin III ve DAB'ün üretimi sağlanamamıştır^{6,341,342}. İlerleyen kültür teknikleri ve genetik mühendislik uygulamaları ile *T. andreana*'daki taksol üretiminin artabileceği düşünülmektedir³⁴³.

T. brevifolia dışındaki diğer *Taxus* türlerinde de 160'ın üzerinde endofitik mantarın varlığı tespit edilmiştir. Herbir mantar standart bir ortamda üretilerek taksol içerikleri incelenmiştir^{343,344}. Taksol ürettiği belirlenen mikroroganizmalar ve taksol miktarları Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Taksol Üreten Endofitik Mantarlar

<i>Taxus</i> sp.	Mantar	Taksol (ng/L)
<i>T. baccata</i>	<i>Monochaetia</i> sp.	102
<i>T. baccata</i>	<i>Pestalotia bicilia</i>	1081
<i>T. baccata</i>	<i>Fusarium lateritium</i>	130
<i>T. cuspidata</i>	<i>Alternaria</i> sp.	157
<i>T. cuspidata</i>	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	268
<i>T. wallichiana</i>	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	500
<i>T. sumatrana</i>	<i>Pithomyces</i> sp.	95

Son yıllarda bazı *Taxus* türlerinde tespit edilen endofitik mantarların, taksoitler dışında etkili başka bileşikler de ürettiği tespit edilmiştir. *T. wallichiana*'nın kambiyum dokusunda bulunan *Phoma* sp.'nin antibiyotik etki gösteren altersolanol A ve 2-hidroksi-6-metilbenzoik asit ürettiği bildirilmiştir³⁴⁵. *T. baccata*'da bulunan bir endofitik mantar olan *Acremonium* sp.'nin antifungal, antikanser etkili peptid yapısındaki leucinostatin'leri ürettiği tespit edilmiştir³⁴⁶. *T. brevifolia* kabuğunun iç kısmından izole edilen bir *Penicillium* türünün de antimikrobiyal özellikte bileşikler olan phomopsolide'leri içerdiği saptanmıştır³⁴⁷.

Biyotransformasyon

Son yıllarda bazı taksoitlerin çeşitli mikroorganizmalar ile biyotransformasyonları gerçekleştirilmiştir. Çok yeni çalışmalar olmakla birlikte ümit verici olan bu araştırmalarda bazı taksoitlerin *Cunninghamella elegans* ve *C. echinulata* ile seçici olarak C-6 α hidroksilasyonu³⁴⁸; *C. echinulata*, *C. elegans*, *C. blakesleana*, *Rhizopus arrhizus* ve en etkili olarak ta *Absidia coerulea* ile 1 β - ve 14 β -hidroksilasyonu³⁴⁹ sağlanmıştır. *T. yunnanensis* kabuğunun iç kısmında bulunan *Microsphaeropsis onychiuri*, *Mucor* sp. ve *Alternaria alternata* ile bazı taksoitlerin biyotransformasyonları gerçekleştirilmiştir³⁵⁰.

2.9.3. TAKSAN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN ANTİTÜMÖR ETKİLERİ

Taksol ve yarı-sentetik analogları antitümör etkilerini mikrotubullerin toplanmasını sağlamak ve dolayısıyla hücre bölünmesini engellemek suretiyle göstermektedir. Normal durumda tubulin dimerleri ile mikrotubuller arasında dinamik bir denge mevcuttur. Mikrotubullerin toplanması için gerekli olan enerji GTP (Guanozin trifosfat)'dan sağlanmaktadır^{1,2}. *Vinca* alkaloitlerinin³⁵¹ tersine taksoitler tubulin dimerlerinden mikrotubul polimerizasyonunu artırır ve GTP'nin yokluğunda dahi stabil mikrotubul toplulukları oluşturular. Bu stabilizasyon sonucu, interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotubul ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Taksoitlerin varlığında oluşan mikrotubuller fizyolojik uyarıyla ayrışmaya dayanıklıdır. Bu bileşiklere maruz kalmış hücrelerde organize olmamış mikrotubullerin birikimi gözlenir ve bu durum normal hücre bölünmesini engelleyerek hücrenin ölümüne yol açar^{1,2,46,47,324,352}.

Taksol ve yarı sentetik türevi tubulindeki β -subünitesine bağlansa da, bu maddelerin varlığında oluşan mikrotubuller farklıdır. Docetaxel'in (ortalama 13.4 tubulin subünitesi) oluşturduğu mikrotubul, paclitaxel'in meydana getirdiğinden (ortalama 12 tubulin subüniti) daha büyüktür. Docetaxel, paclitaxel'e göre hücre içine daha hızlı alınır ve hücre içinde daha uzun süre kalır. Bu özelliklerinden dolayı *in vivo* ve *in vitro* antitümör aktivite çalışmalarında docetaxel'in paclitaxel'e göre 2-4 kat daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Birçok çalışma, paclitaxel'e daha uzun süre maruz kalmanın antitümör aktivitede artışa neden olduğu gösterilmiştir^{2,324,325}.

Taxus türlerinde doğal olarak bulunan 11(15→1)*abeotaksoit* ve 2(3→20)*abeotaksoit*lerin de biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Sentetik 15-hidroksi-11(15→1)*abeotaksol* türevleri tubuline bağlanma aktivitesi gösterirken^{65,353} *in vitro* sitotoksiteleri bulunmamıştır⁶⁵. Bu sonuç doğal

abeotaksoitlerin aktivitelerinin incelenmesine yol açmıştır. Brevifoliol (180) tubulin deneylerinde aktivite göstermemiştir⁵². Taksol'un yan zincirinin brevifoliol'e eklenmesiyle elde edilen brevifoliol-13[N-benzoil-(2'R,3'S)-3'-fenilisoserinat] türevi de tubuline bağlanma deneyinde inaktif bulunmuş ve B16 melanoma hücrelerine karşı az miktarda sitotoksosite göstermiştir³⁵⁴. Taxchinin A (181), B (205) ve C (207) mikrotubul topluluklarına bağlanmada ($ID_{50} > 100 \mu M$) taksol'le ($ID_{50} = 0.29 \mu M$) karşılaştırıldığında az miktarda etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir^{67,131}.

Taxuspine A (191) ve B (239) 'nin sitotoksitesi L-1210 murin lenfoma ve insan epidermoid karsinoma hücrelerine karşı değerlendirilmiştir. Taxuspine A L-1210 hücrelerine karşı orta ($IC_{50} = 4.2 \mu g/ml$), taxuspine B ise zayıf ($IC_{50} = 18 \mu g/ml$) sitotoksiktir. Buna rağmen taksol aynı şartlar altında yüksek ($IC_{50} = 0.33 \mu g/ml$) sitotoksosite göstermiştir⁵⁴. Taxuspine B mikrotubullerin kalsiyum klorürle indüklenmiş depolimerizasyonunu azaltmada oldukça yüksek ve taksol'e eşdeğer aktivite göstermiştir. Bu bileşik aynı zamanda ilaca dirençli tümör hücrelerinde vinkristin birikimini arttırmaktadır⁵⁴.

Klinik çalışmalar

Her iki bileşikte suda çözünmediği için formülasyonlarında oldukça güçlük çekilmiştir. Paclitaxel % 50 alkol ve % 50 Cremophor EL (Polioksietilli hint yağı) içinde, docetaxel ise polisorbat 80 (Tween 80) içinde formüle edilmiştir^{2,325}.

Paclitaxel'in faz I çalışmalarına 1983 yılı içinde başlanmış ve birçok intravenöz tedavi protokolü planlanmıştır. Faz I çalışmalarının erken döneminde ortaya çıkan aşırı duyarlık reaksiyonları (HSR) deneylerde iki önemli değişikliğe yol açmıştır. İnfüzyon süresi 6 veya 24 saate uzatılmış ve tedavi öncesinde kortikosteroidlerin yanına histamin H_1 ve H_2 reseptör antagonistleri eklenmiştir. Bu değişikliklerle ciddi HSR'nın sıklığı azaltılmıştır. Ancak minör

semptomlar olan kızarmalar önlenememiştir. Bu reaksiyonlara taxodin kendisinin mi yoksa formülasyonda yer alan Cremophor'un mu neden olduğu hala tartışmalıdır. Faz I deneylerinde kemik iliği baskılanması ve nötropeni doz sınırlayıcı olarak belirlenmiştir. Kas, eklem ağrısı ve nöropati ise daha kısa süre uygulanan infüzyonlarda doza bağımlı olarak ortaya çıkmıştır. Mukozitis ise uzun uygulamalarda daha sık ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında faz II çalışmaları ile ilacın uygun premedikasyondan sonra 135-250 mg/m² dozda 24 saatlik infüzyon veya üç saatlik infüzyon halinde verilmesi ve her iki tedavi formunun da üç haftada bir tekrarlanması şeklinde planlanması uygun görülmüştür^{1,2,317,323,352}.

Docetaxel faz I'e 1990 yılında girmiştir. Doz sınırlayıcı toksisite nötropeni olmuştur. Bazı vakalarda çok sık ve şiddetli olmamakla birlikte mukozitis ve ateş bildirilmiştir. Docetaxel'in formülasyonu paclitaxel'den farklı olduğu için HSR'nın daha az görülmesi beklenilmiştir. Bu nedenle faz I çalışmalarında premedikasyon uygulanmadan ilaç verilmiştir. Fakat günümüzde HSR'den korunmak için docetaxel premedikasyon ile verilmektedir. 1992'de faz II çalışmaları başlamıştır. Docetaxel faz II çalışmalarında premedikasyon uygulanmadan 100 mg/m² dozda bir saatlik infüzyon şeklinde üç haftada bir tekrarlanarak uygulanmıştır^{1,2,323,324}.

Her iki ajanının da antitümör aktiviteye sahip olduğu faz I çalışmalarında saptanmıştır. Klinik çalışmalarda monoterapi ve diğer antikanser maddelerle beraber kullanımları ile paclitaxel başlıca ovaryum kanseri, meme kanseri, melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmalarında; docetaxel ise meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmalarında yanıt vermiştir^{2,324}.

Değişik tümör tiplerine etkileri

Her iki ilaçta tek başına değişik kanser türlerinde (meme, akciğer, ovaryum ve diğer kanser tiplerinde) denenmiş ve belirgin aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Daha sonra diğer antikanser maddelerle beraber tedavide uygulanmaya başlanmıştır^{2,324}.

Meme kanserleri

Docetaxel ve paclitaxel metastatik meme kanserinde tek başına kullanılan aktif maddelerdir. Özellikle her ikisinin de antrasiklin ile uygulanan standart tedavinin başarısız olduğu hastalarda belirgin etkinlikleri görülmüştür^{1,2}.

Paclitaxel'in meme kanserine karşı antitümör etkisinin belirlenmesi için çeşitli tedavi şekilleri denenmiştir. İlk olarak 1991 yılında tek başına paclitaxel kullanılmasıyla metastatik meme kanserinde % 56 oranında bir cevap elde edilmiştir. Paclitaxel alan hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak cevap oranları ilk basamak metastatik tedavide % 32-62, ikinci veya daha sonraki basamaklarda ise % 21-48 olarak bulunmuştur. Paclitaxel'in optimum dozu ve tedavinin uygulanış şekli halen tartışmalıdır^{1,2,50,325,355}.

Docetaxel ile yapılan çalışmalarda meme kanserinde % 50-68 oranında başarı sağlanmıştır. Daha önce kemoterapi almış hastalarda cevap oranları % 29-57'ye düşerken, daha önceden antrasikline karşı dirençli olan hastalarda ise belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Docetaxel'in meme kanserindeki optimum dozu henüz saptanamamıştır. Her iki bileşiğin meme kanserinde etkili olduğu görülse de genellikle docetaxel'e karşı alınan yanıt paclitaxel'den daha fazladır. Halen her iki taksoit maddenin diğer tedavi protokollerinde yer alan maddelerle karşılaştırmalı ve beraber tedavileri üzerine araştırmalar devam etmektedir^{1,2,324,325}.

Ovaryum kanserleri

Paclitaxel'in faz II çalışmaları sırasında etkili olduğu saptandığı ilk tümör tiplerinden birisi ovaryum kanseridir. Paclitaxel ovaryum kanserlerinin primer ve sekonder basamak tedavilerinde etkili bir bileşik olarak bulunmuştur. Daha önce platinyum ile tedavi edilmiş hastaların paclitaxel ile tedavilerinde % 20-37 oranında yanıt alınmıştır. Paclitaxel ve cisplatin daha önce hiç tedavi almamış hastalarda faz III çalışmalarında kullanılmıştır. Bu şekilde kullanımı standart cisplatin-siklofosfamid tedavisi ile karşılaştırılmış, paclitaxel verilen grupta daha iyi sonuç alınmıştır. Son yıllarda paclitaxel ovaryum kanserlerinin tedavisi için en uygun bileşik olarak bildirilmiştir^{1,2,324,325,356}.

Docetaxel'in ovaryum kanseri üzerine etkinliğini gösteren birkaç çalışma vardır. Daha önce platin türevleri ile tedavi edilmiş hastalarda docetaxel'in cevap oranı % 26'dır. Bu sebeple docetaxelin diğer antikanser maddelerle birlikte uygulanması planlanmıştır^{1,2,324}.

Akciğer Kanserleri

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri

Daha önce hiç tedavi almayan hastalarda paclitaxel ile % 21-24 oranında tedavi sağlanmıştır, fakat çok şiddetli nötropeni görülmüştür. Dozun ve uygulama süresinin azaltılmasıyla kemik iliği baskılanmasının daha az geliştiği ve % 25 oranında bir cevabın alındığı gözlenmiştir. Akciğer kanserlerinin standart tedavisinde uygulanan cisplatin'e kıyasla tek madde olarak kullanıldığında daha iyi sonuçlar alınmıştır. Akciğer kanserlerinin tedavisinde standart kabul edilen cisplatin+etoposid ile cisplatin'nin beraber yüksek (250 mg/m²) ve düşük doz (135 mg/m²) paclitaxel kullanılması karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki dozda da paclitaxel standart tedaviden daha etkili bulunmuştur^{2,324,357}.

Docetaxel'in 100 mg/m² dozu ile faz IV'de kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda % 38 oranında cevap alınmıştır. Ancak çok şiddetli

nötropeni gelişmiştir. Bu çalışma ile docetaxel'in ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserine karşı önemli bir antitümör ilaç olduğu kabul edilmiştir. Doz 75 mg/m² ye düşürülerek uygulanan tedavide azalan bir nötropeni ile % 25 oranında bir iyileşme sağlanmıştır. Docetaxel ikinci basamak tedavide platin türevi içeren bir tedaviden sonra uygulandığında % 21 oranında cevap alınmıştır. Bir başka çalışmada platin türevleri ile tedavi edilmiş dirençli hastalarda 100 mg/m² dozda % 15 oranında sonuç vermiştir. Docetaxel'in farklı dozlarının cisplatin ile beraber kullanılması ilk basamak tedavide değerlendirilmiştir. 80 mg/m² cisplatin+ 100 mg/m² docetaxel ile % 47 oranında sonuç elde edilmiştir. Docetaxel küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmaları içinde vinorelbin, etoposid ve irinotekan ile de beraber denenmektedir^{2,324}.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanserlerinde her iki taksoitin etkinliği üzerine daha az çalışma yapıldığı görülmektedir. Her iki taksoitten paclitaxel'in tek başına kullanılarak docetaxel'den daha etkileyici sonuçlar verdiği (% 5-16) bildirilmiştir. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde paclitaxel diğer antikanserlerle beraber denenmektedir^{1,2,357}.

Baş ve Boyun Kanseri

Paclitaxel ve docetaxel'in her ikisinde skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde tek başlarına kullanıldıklarında orta düzeyde aktivite göstermişlerdir. Paclitaxel'in 250 mg/m² dozda 24 saatlik infüzyonu ile tedavi edilmemiş hastaların % 35 oranında cevap verdiği ancak şiddetli nötropeni geliştiği bildirilmiştir. 175 mg/m² dozda 3 saatlik uygulamada ise % 20'lik bir iyileşme görülmüş ve nötropeni tespit edilmemiştir. Preklinik çalışmalar paclitaxel+cisplatin'inin sinerjik sitotoksitate gösterdiğini bildirmiştir. Beraber kullanımları ile % 35'lik bir cevap alınmıştır^{1,2,324,358}.

Docetaxel'in 100 mg/m² ve 60 mg/m² dozlarda bir saatlik infüzyonları ile yüksek dozda % 36, düşük dozda % 37 oranında iyileşme bildirilmiştir. Docetaxel'in cisplatin, fluorourasil ve leukovorin ile beraber kullanılması sonucu çok iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir^{1,2,324,358}.

Çeşitli Tümörler

Docetaxel'in faz II çalışmalarında renal hücreli karsinoma ve kolorektal kansere karşı çok az veya hiç etkisinin görülmediği tespit edilmiştir. Paclitaxel'in bu tümör tiplerine karşı etkinliği denenmemiştir. Paclitaxel tek bileşik olarak melanoma ve serviks karsinomasına karşı % 10-20 oranında cevap vermiştir. Paclitaxel malign gliomada aktif, docetaxel ise bu tümör tipine etkisiz bulunmuştur. Her iki taksoit gastrointestinal sistem tümörlerinde de denenmiştir. Kemoterapiye duyarsız özefageal kanserde paclitaxel % 32 oranında, docetaxel gastrik karsinomada % 14 oranında cevap vermiştir^{1,2}.

Paclitaxel üroteliyal karsinomalar, germ hücreli tümörler (özellikle testis kanseri) ve endometriyal kanserlerde çok kuvvetli antitümör aktivite göstermiştir. Önceden tedavi edilmemiş tekrarlayan ürotelial kanserlerde (başlıca mesane) % 46 ve % 56 oranında cevap vermiştir. Paclitaxel, mesane kanserlerinin standart tedavisinde kullanılan MVAC (Metotroksat+Vinblastin+Adriamisin+siklofosfamid) protokolüne benzer etkide, fakat çok daha az yan etki göstermektedir. Bu nedenle paclitaxel MVAC tedavisi almış ve tekrarlayan hastalarda; MVAC tedavisine dayanamayan hastalarda kullanılabilecek en etkili aynı zamanda daha güvenli bir maddedir. Özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kullanılabilmektedir^{1,2,359}.

Ayrıca paclitaxel non-Hodgkin lenfomalı hastalarda da denenmiş ve % 17 ile % 23 oranında değişen cevap alınmıştır. Önceden tedavi edilmemiş myelomlu hastalarda % 1 gibi düşük bir oranda tedavi sağlamıştır^{1,2}.

Farmakokinetik çalışmalar

Yapılan çalışmalarla paclitaxel'in nonlineer, docetaxel'in ise lineer farmakokinetik özellik gösterdiği belirlenmiştir^{1,2,360-362}. Farmakokinetik parametreler Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Paclitaxel ve Docetaxel'in Farmakokinetik Parametreleri

Parametre	Paclitaxel (175 mg/m ² , 3h)	Docetaxel (100mg/m ² , 1h)
t _{1/2α} (dak)	16	4
t _{1/2β} (dak)	140	36
t _{1/2γ} (h)	18.75	11.2
CL (L/h/m ²)	12.69	21
C _{max} (μmol/L)	4.27	4.7
AUC (μmol/L • h)	16.81	5.69
V _{ss} (L/m ²)	99.25	67.3
Proteine bağlanma (%) ^a	>95	>95
48 h idrarla atılımı (% doz)	<10	<10
48 h feçesle atılımı (% doz)	≈70	≈70

^a Major plazma proteinleri: α₁-asit glikoprotein (AAG), albumin, lipoproteinler
AUC= plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan; CL= Total vücut klerensi; C_{max}= Plazma pik konsantrasyonu; t_{1/2α}, t_{1/2β} = dağılım yarı ömürleri; t_{1/2γ}= terminal plazma yarılanma ömrü; V_{ss}= sabit durumda dağılım hacmi

Metabolizma

Her iki maddenin de başlıca atılımı karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Her iki ilaç karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Paclitaxel'in C6 ve C3'-*para* pozisyonları hidroksilasyona uğrayarak üç major metaboliti oluşmaktadır. Bunlar; 6α-hidroksi-paclitaxel, 3'-*p*-hidroksi-paclitaxel ve 6α,3'-*p*-hidroksi-paclitaxel'dir. Docetaxel'de yine aynı konumlardan hidroksilasyona uygundur, fakat bu gerçekleşmemektedir. Docetaxel'in major

olarak dört metaboliti vardır; *t*-butil ester grubu sırasıyla alkol, aldehit ve asite okside olmaktadır. Hem docetaxel'in, hem de paclitaxel'in metabolitleri esas bileşiklerine göre inaktif veya daha az sitotoksik özelliktedir. Bu ilaçlarla birlikte karaciğer enzim sistemlerini indükleyen ilaçların kullanılması docetaxel ve paclitaxel'in metabolizmasını değiştirebilmektedir. Karaciğeri bozuk olan hastalarda değişen metabolizma ve atılımına bağlı olarak toksisite olasılığı artmaktadır^{1,2,360,361,363}.

Yan etkileri

Faz I ve II çalışmalarında her iki bileşik aynı yan etkilere sahip bulunmuştur. Bunlar, kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişen nötropeni, saç dökülmesi, gastrointestinal sistem etkileri ve HSR'dir. Nötropeni her iki ilaç içinde doz sınırlayıcı bir toksisitedir. Paclitaxel ve docetaxel için önerilen dozlarda yapılan tedavilerde görülen yan etkiler Tablo 23'te verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, docetaxel'in kısa süreli uygulamalarda paclitaxel'e göre daha şiddetli nötropeni geliştirmektedir. Bunun sebebi her iki taksol bileşiğinin intrasellüler tutulmalarının ve tubulin formasyonuna olan etkilerinin farklı olmasıdır. Her iki bileşikte stomatitis görülmekte, özellikle bu uzun süreli uygulamalarda ortaya çıkmaktadır^{1,2,325,364-366}.

Docetaxel ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünde ciltte eritem, kuruluk ve/veya makulopapüler döküntü şeklinde yan etkiler görülmüştür. Tedavinin tekrarlayan basamaklarında tırnaklarda ilerleyici kalınlaşma, renk değişimleri, hatta bazı kişilerde tırnak kaybı da tespit edilmiştir. Deri döküntüsü paclitaxel uygulanan grupta da bildirilmiş olsa da bir hayli azdır. Docetaxel'de ilerleyen ödem gelişimi görülmüştür. Paclitaxel'in daha farklı yan etkileri mevcuttur. Paclitaxel ile genellikle bradikardi şeklinde kardiak iletim bozuklukları görülmektedir. Bu nedenle daha önceden var olan bir kardiak iletim bozukluğu paclitaxel'in uygulanması için nisbi bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Paclitaxel uygulaması sonrasında sıklıkla doza bağımlı olarak ortaya çıkan eklem ve kas ağrıları görülmekle birlikte, docetaxel tedavisinde bu durumlar

bildirilmemiştir. Nöropati paclitaxel tedavisinde doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve yüksek dozlar uygulanmadıkça şiddetli nöropati meydana getirmemektedir. Bu yan etkiler docetaxel'in uygulanan dozuna ve verilme şekline bağlı olmadan ortaya çıkabildiği bildirilmiştir^{1,2,324,364,367}.

Tablo 23. Taksoitlerin Önerilen Dozlardaki Yan Etkileri

Yan etkiler	Paclitaxel (3h)	Paclitaxel (24h)	Docetaxel (1h)
Kemik İliği Baskılanması (Nötropeni)	+	++	++
Hipersensitivite Reaksiyonları	+	+	+
Saç Dökülmesi	++	++	++
Mukozitis	-	+	+
Kardiak İletim Bozukluğu	+	+	-
Eklem/Kas Ağrısı	+	+	-
Nöropati	+ ^a	+ ^a	+/-
Ödem	-	-	+
Cilt ve Tırnak Değişiklikleri	-	-	+

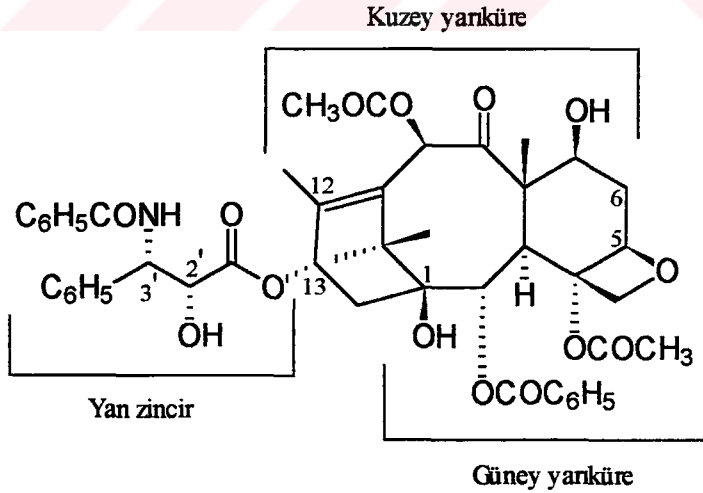
^a Doza bağımlı

- yok, +/- az, + orta, ++ şiddetli

2.9.4. TAKSOL ve TÜREVLERİNİN YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ

Son 10 yıldır artan sıklıkta taksol'ün yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır^{49,225,314,318,368-370}. Taksol'ün yapı-aktivite çalışmaları genellikle sitotoksosite ve tubulin bağlayıcı etkinliğinin ölçüldüğü *in vitro* deneylerin karşılaştırılması şeklinde yapılmaktadır. Her iki deneyden de genellikle benzer sonuçlar alınsa da bu genel bir durum değildir. Tubulin bağlayıcı etki, yapı-aktivite çalışmalarında en önemli kriterdir⁵⁰.

Yapı-aktivite çalışmaları için bileşik KINGSTON'nın kullandığı sınıflandırmaya göre üç bölgeye bölünmüştür³⁶⁹: Yan zincir, merkez taksol çekirdeğini kapsayan kuzey (C-12 den C-6'ya kadar olan bölge) ve güney yarıküre (C-1 den C-5 kadar olan bölge) (Şekil 14).



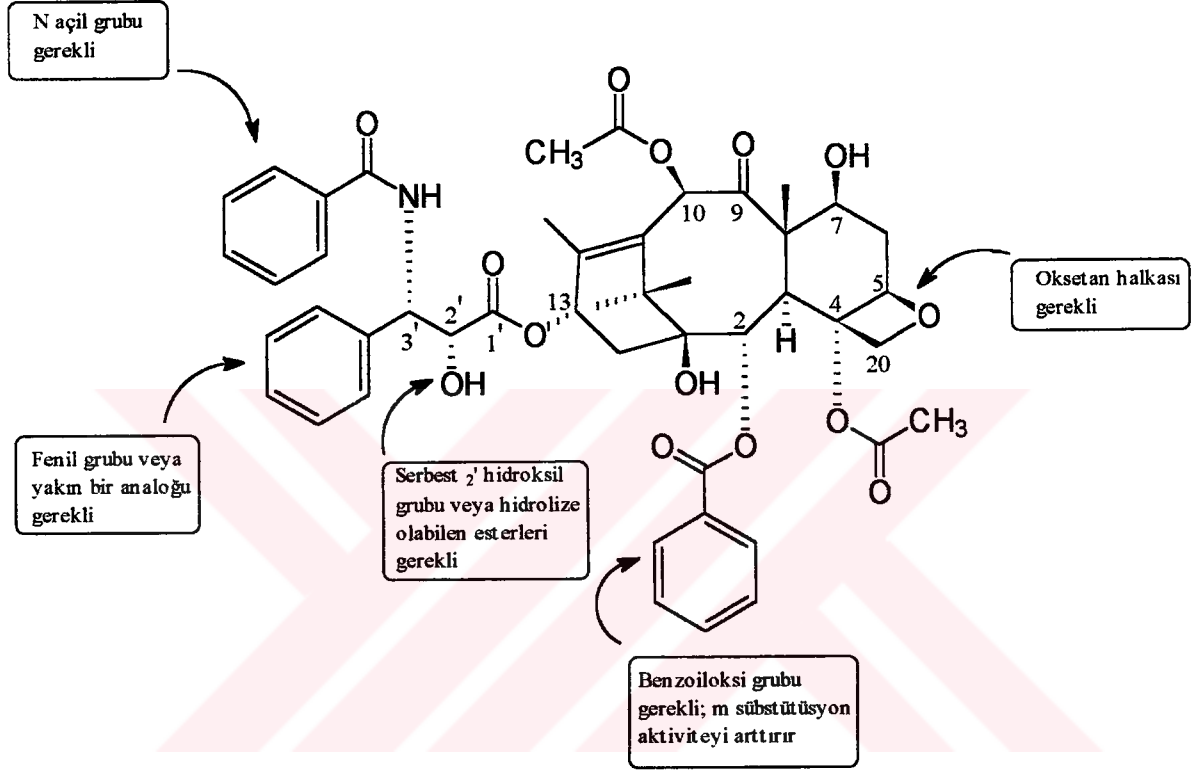
Şekil 14. Taksol

a) *Yan Zincir*: Taksol'un aktivitesi için yan zincirin tamamı gereklidir. Serbest 2'-hidroksil grubu veya hidrolize olabilen esterlerin varlığı mutlaka gereklidir. 2' R, 3' S stereokimyaya sahip olan taksanlar farklı stereokimyaya sahip (2' S, 3' R) olan bileşiklerden daha aktiftir. C-3' fenil grubu veya yakın bir analogu esastır. N-açıl grubu gereklidir. Değişik açıl grupları taşıyan taksanların tümü aktiftir. Örneğin taksol (N-benzoil), taxotere (N-*t*-butoksikarbonil), cephalomannine (N-tigloil)^{50,368,369}.

b) *Kuzey Yarıküre*: Genel olarak bu alandaki sübtütüentler aktiviteyi belirgin olarak değiştirmemektedir. 7β- hidroksi grubunda önemli bir aktivite kaybı olmaksızın esterifikasyon, epimerizasyon veya grubun ayrılması olabilir. C-10'da asetil veya asetoksi gruplarının ayrılması belirgin aktivite kaybına neden olmaz. C-9'da karbonil grubunun indirgenmesi aktiviteyi hafif derecede artırır. C-8'de hidroksimetil grupları aktiftir^{50,368,369}.

c) *Güney Yarıküre*: Bu bölge aktivite açısından önemlidir. 2-benzoiloksi grubu gereklidir. Aromatik halka üzerinde *m*- sübtütüsyon aktiviteyi bir hayli artırır. 4,5-oksetan halkası kesinlikle gereklidir. C-4 asetat grubu aktivite için gereklidir. C-1 hidroksil grubunun aktivite üzerindeki etkisi hakkında bilgi yoktur. 14β- hidroksi grubu aktiftir^{50,368,369}.

Taksan türevlerinin yapılarının aydınlatılması sonucu özellikle antitümör aktiviteden sorumlu molekül kısımlarının belirlenmesinde NMR ve X-ışını kristalografisinden yararlanılmıştır³⁷¹. Yapı-etki çalışmalarında paclitaxel'in (Şekil 15) yan zincirindeki 2' hidroksil grubu üzerinden mikrotubullere hidrojen bağları ile bağlandığı belirlenmiştir^{372,373}. Yan zincirdeki sübtütüentlerin konfigürasyonu bağlanmayı etkilemektedir, 2' R ve 3' S konumunda olmalıdırlar^{371,374}. C-2'deki benzoil karbonilinin oksijeninin de hidrojen bağı yaparak mikrotubullere bağlandığı tespit edilmiştir. C-1'deki hidroksil grubunun bu bağlanmayı tamamlayıcı olarak bir hidrojen bağı yapabileceği düşünülmektedir³⁷³. C-4'deki asetil grubunun da mikrotubullere bağlanmada gerekli olduğu bildirilmiştir^{368,372}.



Şekil 15. Taksol'un Yapı-Aktivite İlişkileri

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL

Kimyasal araştırmaların gerçekleştirildiği materyal Doğu Karadeniz ormanlarında yetişen asırlık *Taxus baccata* L. ağaçlarından Haziran ayında Rize-Çamlıhemşin Palovit deresi, şelale civarından (1400 m) toplandı. Taksan turevlerinin yuğsek oranda bulunduğu kalın dalların (10-15 cm çapta) en dışında bulunan kuru kabukları temizlendikten sonra, onun altında yer alan pembe renkli etli kabukları (I) ve odun kısmı (II) ayrıldı*. Bu kısımlar gölgede kurutulduktan sonra orta incelikte toz edilerek diterpenoitlerin izolasyonunda materyal olarak kullanıldı.



şekil 16. *Taxus baccata* L. (Etlı Kabuk ve Odun)

* Taksan turevlerinin İTK ve HPLC ile *T. baccata*'nın değişik kısımlarında yapılan analizlerinde²²⁰, bu bileşiklerin yuğsek oranda bulunduğu yerler etli kabuklar ve kalın dallar olarak tespit edilmiştir.

3.2. YÖNTEMLER

Kimyasal çalışmalar sırasında yararlanılan yöntemler ve ayrıntıları alt başlıklar halinde aşağıda verilmiştir.

3.2.1. GENEL ANALİZLER

3.2.1.1. Rutubet Miktar Tayini

Gölgede kurutulup orta incelikte toz edilmiş materyallerdeki rutubet miktarı gravimetrik olarak tayin edildi.

Etüvde sabit ağırlığa getirilip darası alınmış kapaklı cam bir tartı kabında 1 g örnek tam olarak tartılarak 105 °C'lik etüvde sabit ağırlığa gelinceye kadar ısıtıldı. Desikatörde soğutulduktan sonra yapılan tartımlardan, aşağıdaki formüle göre % rutubet miktarı hesaplandı.

$$\% \text{ Rutubet} = \frac{(b-c) \cdot 100}{(b-a)}$$

a : Tartı kabının ağırlığı

b : Örnekle birlikte tartı kabının ağırlığı

c : Rutubeti giderilmiş örnekle birlikte tartı kabının ağırlığı

3.2.1.2. Kül Miktar Tayini

Materyallerdeki anorganik maddelerin miktarını bulmak için gravimetrik yöntemle kül miktarı tayini yapıldı.

Sabit ağırlığa getirilip darası alınmış bir krozele 1 g civarında örnek tam olarak tartıldı. Önce bek alevinde kömürleştirildi, sonra 800 °C'lik fırında yakılarak külleştirildi. Sabit ağırlığa geldikten sonra desikatörde soğutulurken tartıldı ve aşağıdaki formüle göre % kül miktarı hesaplandı.

$$\% \text{ Kül} = \frac{(b-a) \cdot 100}{p}$$

p : Tartılan numune miktarı

a : Krozenin darası

b : Külle birlikte krozenin ağırlığı

3.2.1.3. Taksoitlerin Aranması

Materyallerde bulunan taksan yapısındaki bileşiklerin İTK ile analizi, materyallerden hazırlanan % 96'lık etanollü ekstrelerde gerçekleştirilmiştir.

Taksoitlerin İTK ile analizinde, Silika jel adsorbantı ile kaplanmış hazır plaklar üzerinde oda sıcaklığında en uygun ayırımın sağlandığı aşağıda verilen çözücü sistemleri* kullanıldı.

- I- Kloroform : Metanol (95 : 5)
- II- Kloroform : Metanol (90 : 10)
- III- Kloroform : Metanol (80 : 20)
- IV- Kloroform : Metanol (70 : 30)
- V- Hekzan : Aseton (70 : 30)

Taksoitlere ait lekeler önce UV lambası ile 254 ve 366 nm'de incelendi, ardından ANİSALDEHİT reaktifi ile verdikleri renklerden yararlanıldı.

Silika jel (Alüminyum folyo hazır plak, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm, Merck, Art. 5554) adsorbantı kaplı plaklar kullanıldı. Taksoitleri ihtiva eden ekstre ve fraksiyonların uygun çözücüdeki çözeltileri ince kapilerler yardımıyla plağın alt kenarından 1.5 cm yüksekliğe start çizgisi üzerine uygulandı.

Plaklar uygun çözücü sistemi ile doyurulmuş, 1 cm derinliğinde çözücü sistemi bulunan kromatografi tanklarına konuldu. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklar önce UV lambasında (Camag UV lambası) incelendi. Plaklara ANİSALDEHİT belirteci püskürtülüp 110°C'de 5 dakika ısıtılarak taksoitler belirlendi.

ANİSALDEHİT belirteci: % 76 metanol (Merck), % 19 o-fosforik asit (Riedel-De Haën % 85), % 5 p-anisaldehyt (Merck % 98) karışımını içerir.

* II-V çözücü sistemleri çalışmalarımız sırasında tarafımızdan tespit edilmiştir.

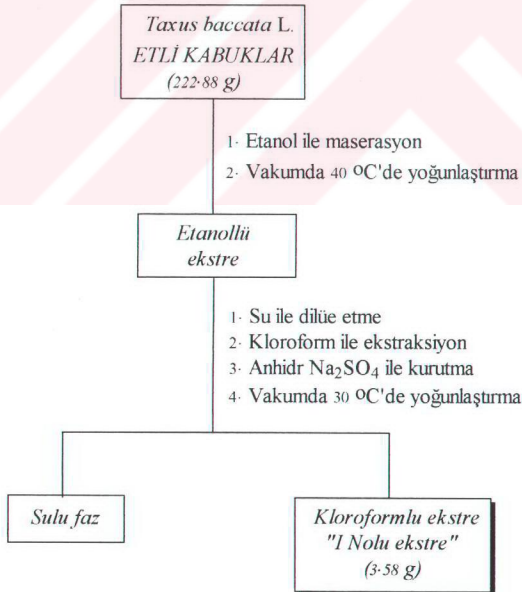
3.2.2. TAKSOİTLER ÜZERİNDE YAPILAN ANALİZLER

3.2.2.1. Ekstraksiyon ve Ön Ayırma İşlemleri

Taksoitlerin ekstraksiyonu için literatürlerde verilen yöntemlerin incelenmesi sonucu belirlenen işlemlerden faydalanıldı^{66,85,104,119,124,157}.

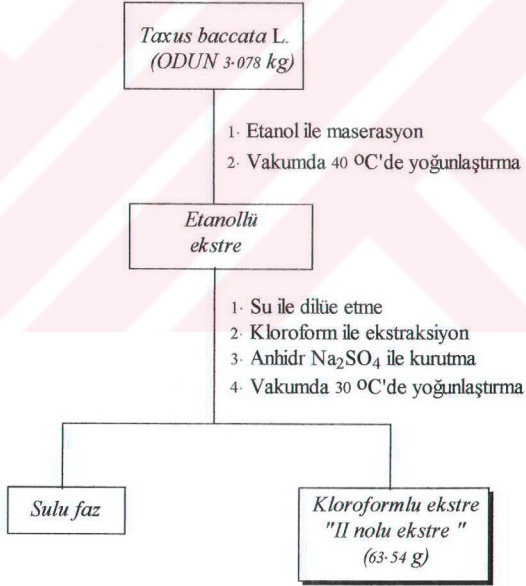
Kalın dalların etli kabuklarından ve odunlarından taksan türevi bileşikleri elde etmek üzere Şekil 17 ve 18'de verilen ekstraksiyon işlemleri uygulandı.

222.88 g materyal (etli kabuklar) oda sıcaklığında 5 L % 96'lık etanol ile maserasyona tabi tutuldu. Etanollü ekstreler süzülerek 40 °C'de alçak basınç altında yoğunlaştırıldı (86.28 g). Bu ekstreten 81.63 g alınarak su ile dilüe edildi ve ardından kloroform ile (5 x 200 ml) ekstre edildi. Kloroformlu fazlar anhidr sodyum sülfat'tan süzülerek birleştirildi ve 30 °C'de alçak basınç altında yoğunlaştırıldı (I nolu ekstre: 3.58 g). Bu şekilde elde edilen ekstre ayırma işlemlerinde kullanılmak üzere buzdolabında saklandı (Şekil 17).



Şekil 17. *T. baccata* L.'nin Etli Kabuklarından Taksoitlerin Ekstraksiyonu

3.078 kg materyal (odunlar) oda sıcaklığında 60 L % 96'lık etanol ile maserasyona tabi tutuldu. Süzülen etanolü ekstrelerin birleştirilerek 40 °C'de alçak basınç altında yoğunlaştırılmasıyla koyu kırmızı renkli bir ekstre elde edildi (308.91 g). Bu ekstre 227.06 g'ı su ile dilüe edilip ardından kloroform ile (5 x 500 ml) tüketildi. Kloroformlu fazlar anhidr sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra 30 °C alçak basınç altında yoğunlaştırıldı (II nolu ekstre: 63.54 g). Bu ekstre ayırma işlemlerinde kullanılmak üzere buzdolabında saklandı (Şekil 18).



Şekil 18. *Taxus baccata* L.'nin Odunlarından Taksoitlerin Ekstraksiyonu

3.2.2.2. *Elde Edilmeleri*

3.2.2.2.1. Kolon Kromatografisi ile Ayırma

I ve II nolu ekstrelerde bulunan taksoitlerin ayrılmasında Silika jel adsorbanı ve İTK ile en iyi ayırımı sağlandığı Şekil 19-24'de belirtilen çözücü sistemlerinin kullandığı kolon kromatografisinden yararlanıldı. Ekstre miktarlarına bağlı olarak değişik çaptaki kolonlardan faydalanıldı.

Toplanan fraksiyonlar 30 °C'de alçak basınç altında 1 ml'ye kadar yoğunlaştırıldıktan sonra ince tabaka kromatografisine uygulandı. Benzer fraksiyonlar birleştirildi.

Seçilen kolon için gerekli adsorban (Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm, Merck, Art. 7734), ayırma başlanılacak çözücü sistemi ile süspansiyon haline getirildi. Hava kabarcıklarının tamamen uzaklaşması sağlandıktan sonra; altında pamuk, üzerinde kolonun çapına göre kesilmiş süzgeç kağıdı ve 5 cm yüksekliğinde çözücü sistemi içeren kolona dolduruldu. Kolonun musluğu açılarak ve yanlarına hafifçe vurularak adsorbanın yerleşmesi sağlandı. Adsorbanın üzerinde 1 mm yükseklikte çözücü sistemi kaldığında kolonun musluğu kapatıldı. Kolona tatbik edilecek ekstre uygun çözücüde çözüldükten sonra 1: 1 oranında adsorban ile karıştırılıp alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Toz haldeki ekstre ve adsorban karışımı huni yardımıyla kolona uygulandı. Musluk kapalı halde iken, pastör pipeti ile kolonun kenarlarından sızdırmak suretiyle çözücü sistemi ilave edildi. Musluğun dakikada 10 damlaya ayarlanması ile ekstre nin adsorbsiyonu sağlandı. Çözücü sisteminin kolona dikkatlice doldurulması şeklinde elüsyona devam edildi.

3.2.2.2.2. Preparatif İnce Tabaka kromatografisi (Prep. İTK) ile Ayırma ve Saflaştırma

Kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlarda bulunan birden fazla taksoitin ayrılması ve saflaştırılması için preparatif ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı.

Silika jel (Cam kaplı hazır plak, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,5 mm, Merck, Art. 5744) adsorbanı kaplanmış 20x20 cm plaklara kapiler yardımıyla ayırımı yapılacak ya da temizlenecek çözelti, plağın alt kenarından 2 cm yüksekliğe bant halinde uygulandı. Plak kuruduktan sonra, içinde daha önce İTK ile belirlenmiş ayırımı

sağlayacak çözücü sistemi bulunan ve bu sistemle doyurulmuş kromatografi tankına konuldu. Developman sonunda tanktan çıkarılan plak oda ısısında açığa kurutulup, UV lambası altında kontrol edilerek diterpenoitlere ait bantların yerleri işaretlendi. Bazı diterpenlere ait bantların yerini tespit edebilmek için plağın kenarından 1 cm eninde bir şerit kesilerek anisaldehit belirteci ile revele edildi. Plaktan ayrı ayrı kazınan bantlar, küçük porsiyonlar halinde toplam 500 ml kloroform ya da kloroform:metanol (95:5) çözücü sistemleri ile muamele edilerek Schleicher&Schuell (589³ mavi bant) filtre kağıdından süzüldü. Birleştirilen çözeltiler 100 ml'lik bir balonda alçak basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırıldıktan sonra, darası alınmış numune kaplarında azot gazı altında kurularak tartıldı.

3.2.2.2.3. Taksoitlerin Yapı Tayinleri

Kolon ve preparatif ince tabaka kromatografileri yardımıyla birbirlerinden ayrılan bileşikler kristallendirme ya da tekrar preparatif İTK ile saflaştırılmıştır. Saf halde elde edilen her bir bileşiğin aşağıda belirtilen spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıları tayin edildi.

NMR Spektral Analizleri*

¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları "JEOL α 500 (500 MHz) FT-NMR Spectrometer" cihazında alındı. CDCl₃, CD₃OD ve DMSO-d₆ solvanlarından çözücü olarak yararlanıldı. Metil, metilen ve metin karbonları DEPT metodu ile karakterize edildi, protonlar arasındaki bağıntı ¹H-¹H-COSY analizi ile belirlendi. Protonlanmış karbonların, hetero-nükleer bir bağ korelasyonları 2D HMQC metodu ile tespit edildi. Kuaterner karbonlar ve karbonil grupları, protonlar ile komşu karbonlar arasındaki uzak alan korelasyonlarını belirleyen 2D HMBC metodu ile saptandı. Kimyasal kayma değerleri standart olarak kullanılan TMS'e göre δ (ppm) verildi. Protonlar arasındaki etkileşme sabiteleri J (Hertz) ile belirlendi.

* NMR analizleri, Prof. Dr. Bilge ŞENER tarafından The Ryukyus University, Faculty of Science, Department of Biology, Chemistry and Marine Science, Okinawa-Japonya'da yapılmıştır. Bu imkanı veren Prof. Dr. Tatsuo HIGA'ya ve cihazı kullanan arkadaşımız İlay ERDOĞAN'a burada bir kez daha teşekkür ederiz.

Kütle Spektral Analizleri*

Bileşiklerin EIMS analizleri "HITACHI M-2500 ve AEI MS 902 Spectrometer-DS 30 Data System" cihazlarında yapıldı. FABMS için "JEOL JMS-SX 102A Tandem Mass Spectrometer" kullanıldı. DCI spektrumları "MS 80 MASPEC Spectrometer" cihazında amonyak gazı varlığında alındı.

IR Spektral Analizleri:

Bileşiklerin IR spektrumları KBr yardımıyla hazırlanan pelletler kullanılarak "Bruker Vector 22 FT-IR Spectrophotometer" cihazı ile kaydedildi.

* Bileşiklerin kütle spektral analizleri Prof. Dr. Bilge ŞENER tarafından The British Columbia University, Department of Chemistry, Vancouver-Kanada'da yaptırılmıştır. Cihazlarından yararlanma imkanını sağlayan Prof. Dr. James P. KÜTNEY'e burada bir kez daha teşekkür ederiz.

4. BULGULAR

Rize-Çamlıhemşin’de yetişen *T. baccata*’nın etli kabuklarında % 8.84 rutubet, % 3.13 kül; kalın dallarında ise % 7.51 rutubet, % 0.13 kül tespit edilmiştir. I ve II no’lu ekstrelerin (Şekil 17,18) İTK ile yapılan karşılaştırmalı analizleri, II no’lu ekstrede daha fazla bileşiğin bulunduğunu gösterdi.

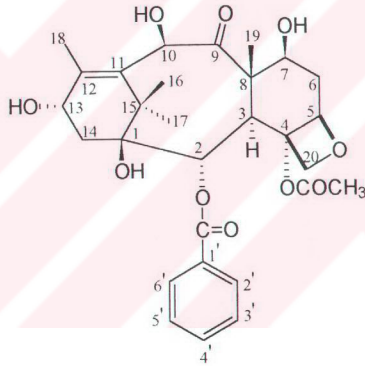
4.1. I NO’LU EKSTREDEN ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER

Rize-Çamlıhemşin’de yetişen *T. baccata* bitkisinin etli kabuklarından oda sıcaklığında etanol ile yapılan maserasyon sonucu, etanolün vakumda yoğunlaştırılmasıyla koyu kırmızı renkli bir ekstre elde edildi. Yoğun etanolü ekstrenin kloroform ile tüketilmesi ve kloroform fazlarının yoğunlaştırılması neticesinde ham ekstre (I no’lu ekstre) elde edildi (Şekil 17).

Ham ekstreten bileşikleri elde etmek üzere, silika jel adsorbantı üzerinde kloroform ve metanol’ün artan konsantrasyonlarının kullanılması ile bir fraksiyonlama yapıldı. Fraksiyonlarda odun ekstresindeki bileşiklerden farklı olan çok az miktarlarda T-1 ve T-2 kodu ile belirlenen iki bileşik tespit edildi. Bu bileşiklerden T-2 saf olarak elde edildi (4.2 mg , verim % 0.049).

T-2: 10-Deasetilbakkatin III

T-2 bileşiği etli kabuklardan hazırlanan kloroformlu ekstrenin kolon kromatografisine uygulanması ile elde edildi. Kloroform:metanol (80:20) karışımı ile kolondan alınan T-2 bileşiği, preparatif İTK (Solvan sistemi: kloroform/metanol 90/10) analizi sonucu elüsyon solvanının yoğunlaştırılması ile 4.2 mg (verim % 0.049) beyaz renkli bir toz halinde elde edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : Şekil 25 a

$\text{DCI}^+(\text{NH}_3)$ m/z : 562 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. M^+ : 544, $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ Şekil 25 b

T-2 bileşiğinin CDCl_3 'te kaydedilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 25a) taksan türevleri için karakteristik 4 metil grubuna^{38,128,145} ek olarak 2.00 ppm civarında bulunan bir metil grubuna karşı gelen singlet ise yapıda bir asetil grubunun varlığını işaret etmektedir. Spektrumun aromatik bölgesinde yer alan δ 8.10 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.6$ Hz) ve 7.45 (2H, t, $J=7.8$ Hz)'teki AA'BB'C sistemindeki³⁷⁵ 5 proton monosüstitüe bir benzen halkasının bulunduğunu göstermektedir.

4.18 ve 4.65 ppm'lerde görülen $J=7.9$ Hz yarımla sabitine sahip olan AB sistemindeki³⁷⁵ iki duplet, taksan iskeletinde 4 ve 5 konumlarında bir oksetan halkasının bulunduğu işaret etmektedir. Spektrumun olefinik bölgesinde 4.90, 4.98, 5.20 ve 5.65 ppm'lerde birer protona karşı gelen sinyaller ise oksimetin protonlarına aittir.

T-2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu TB-6 bileşiği (Bakkatin III, Şekil 31b) ile büyük bir benzerlik göstermektedir. Ondan farklı olarak aşağı bölgede bir oksimetin protonu taşımamaktadır. Yine T-2'nin spektrumunda 2.00 ppm civarında bir asetil grubuna ait metil sinyali bulunduğu halde, bakkatin III bu bölgede asetil grubuna ait metilleri gösteren iki singlet içermektedir. Bu bulgular T-2'nin, bakkatin III'ün deasetil analogu olduğuna işaret etmektedir.

T-2 bileşiğinin kütle spektrumu (DCI^+ , NH_3)'nda (Şekil 25b) görülen m/z 562 olan ve $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ iyonuna karşı gelen pikten bileşiğin molekül ağırlığının $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ molekül formülü ile uygunluk gösterdiği saptandı. Ayrıca spektrumdaki yarımla ürünleri arasında m/z 105 olan iyon bileşiğin yapısında benzil grubunun bulunduğu işaret etmektedir.

Yukarıda belirtilen bulguların ışığı altında ve literatürlerdeki^{62,167} $^1\text{H-NMR}$ verileri ile yapılan karşılaştırma sonucu T-2 bileşiğinin **10-deasetilbakkatin III** olduğu saptanmıştır.

4.2. II NO'LU EKSTREDEN ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER

Odundan hareketle hazırlanan etanollü ekstre vakumda yoğunlaştırıldıktan sonra suda çözülmüş ve kloroform ile tüketilmiştir (Şekil 18). Kloroform ekstresi bileşikleri elde etmek amacıyla silika jel adsorbantı üzerinde heksandan başlayarak aseton, kloroform ve metanol'ün gittikçe artan konsantrasyonlarının kullanıldığı karışımlarla fraksiyonlanmıştır (Şekil 19). Bu fraksiyonlarda bulunan bileşikler, kolon kromatografisi ve preparatif İTK (Şekil 20-24) kullanılarak ayrılmış ve kristallendirme ile saflaştırılmışlardır. İleri spektroskopik tekniklerle yapıları aydınlatılan bileşikler:

TB-1: β -Sitosterol

TB-2: 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien

TB-3: Taksusin

TB-4: 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit

TB-5: Bakkatin VI

TB-6: Bakkatin III

TB-7: 1 β -Hidroksibakkatin I

TB-8: Taksol

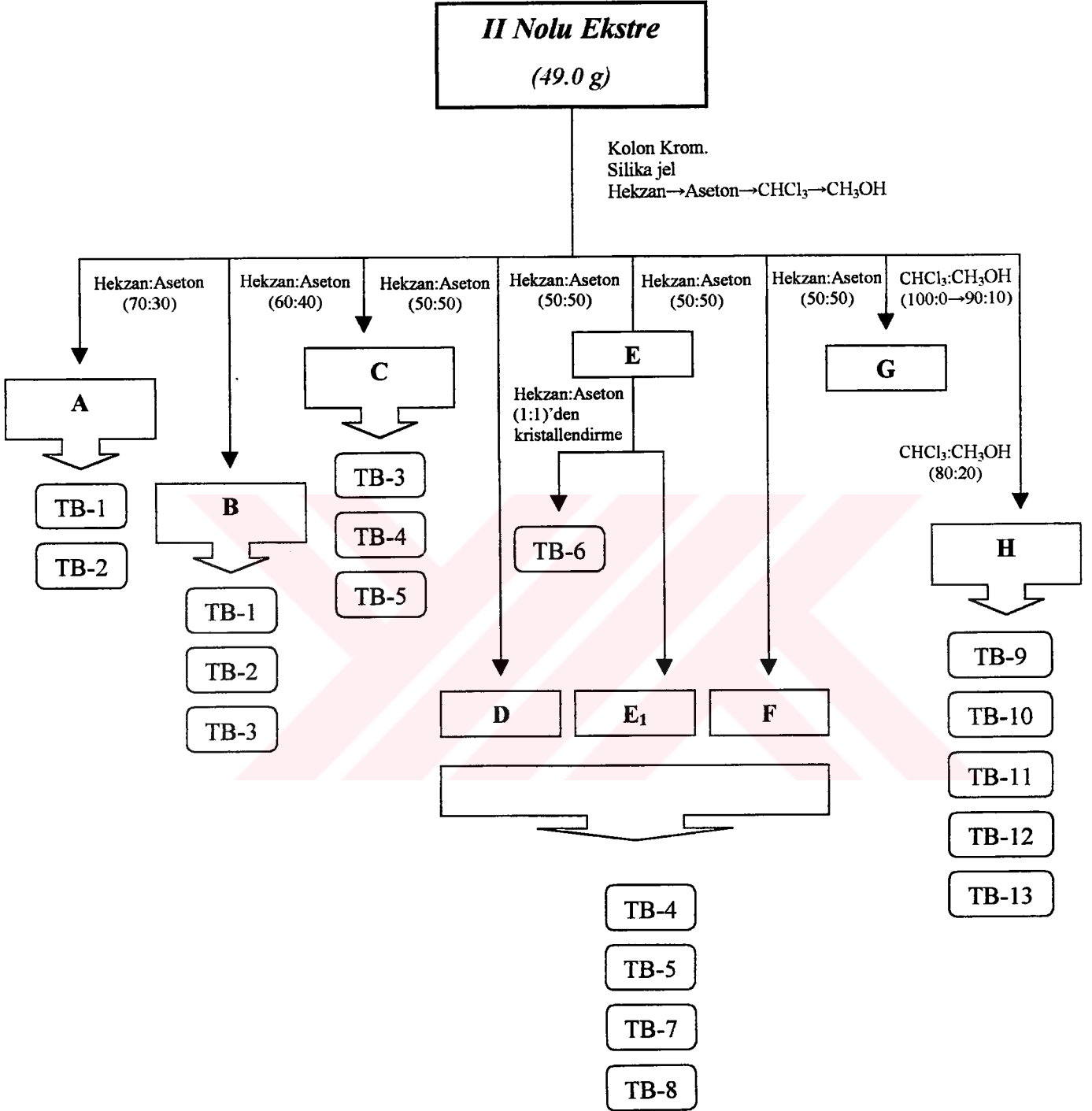
TB-9: Larisirezinol

TB-10: İzolarisirezinol

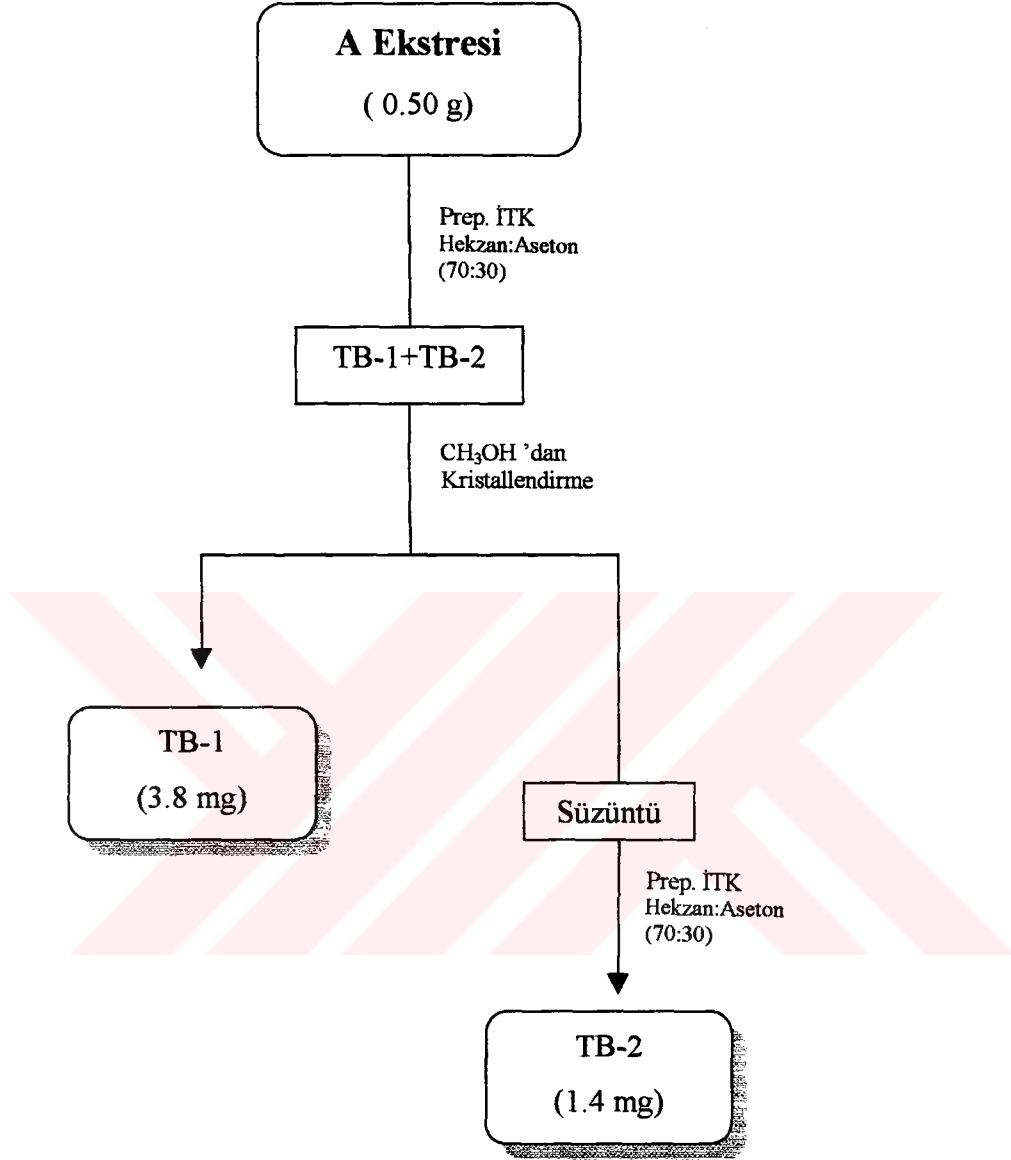
TB-11: 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter

TB-12: 3'-Demetil larisirezinol

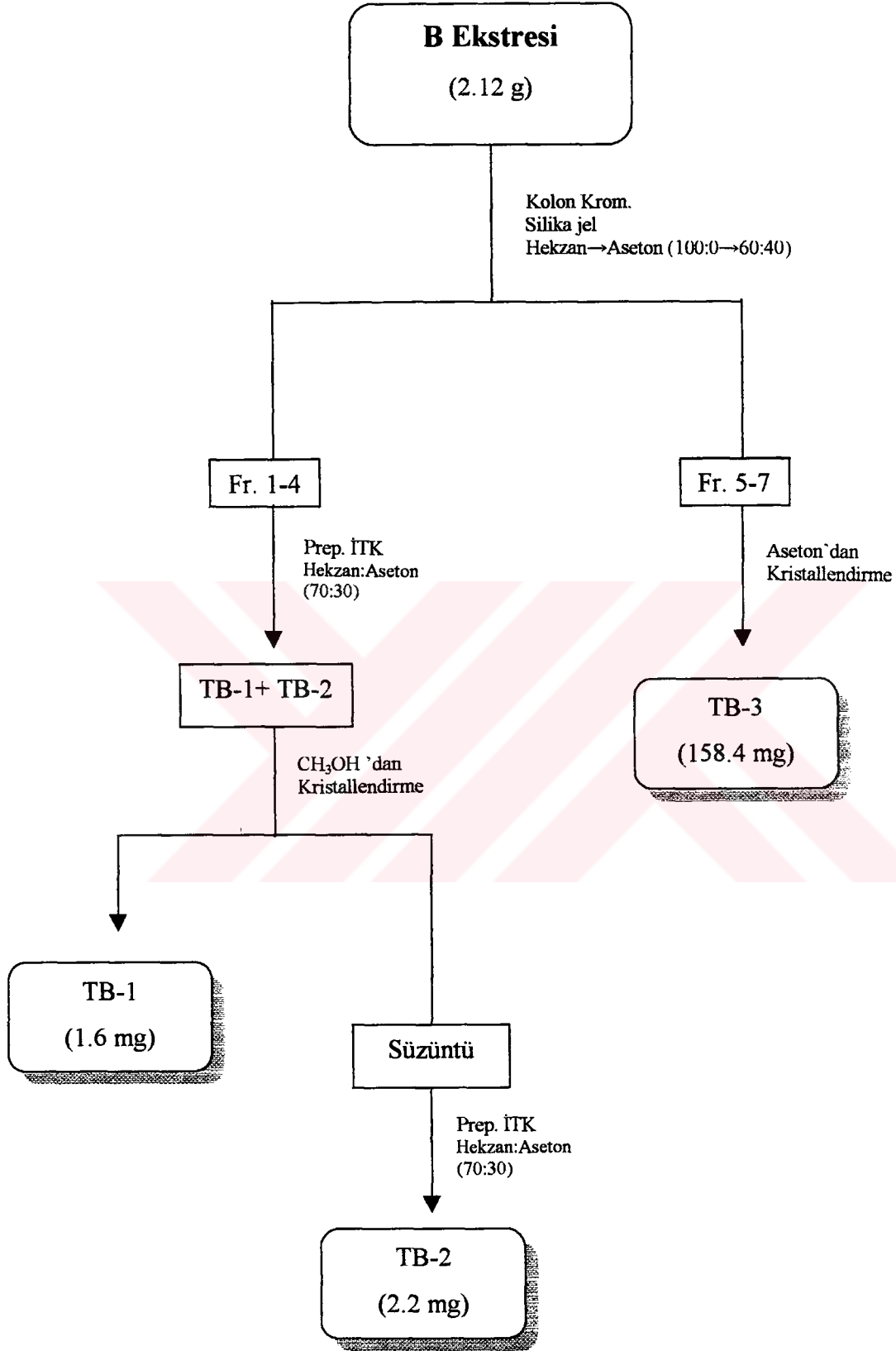
TB-13: 3-Demetil izolarisirezinol



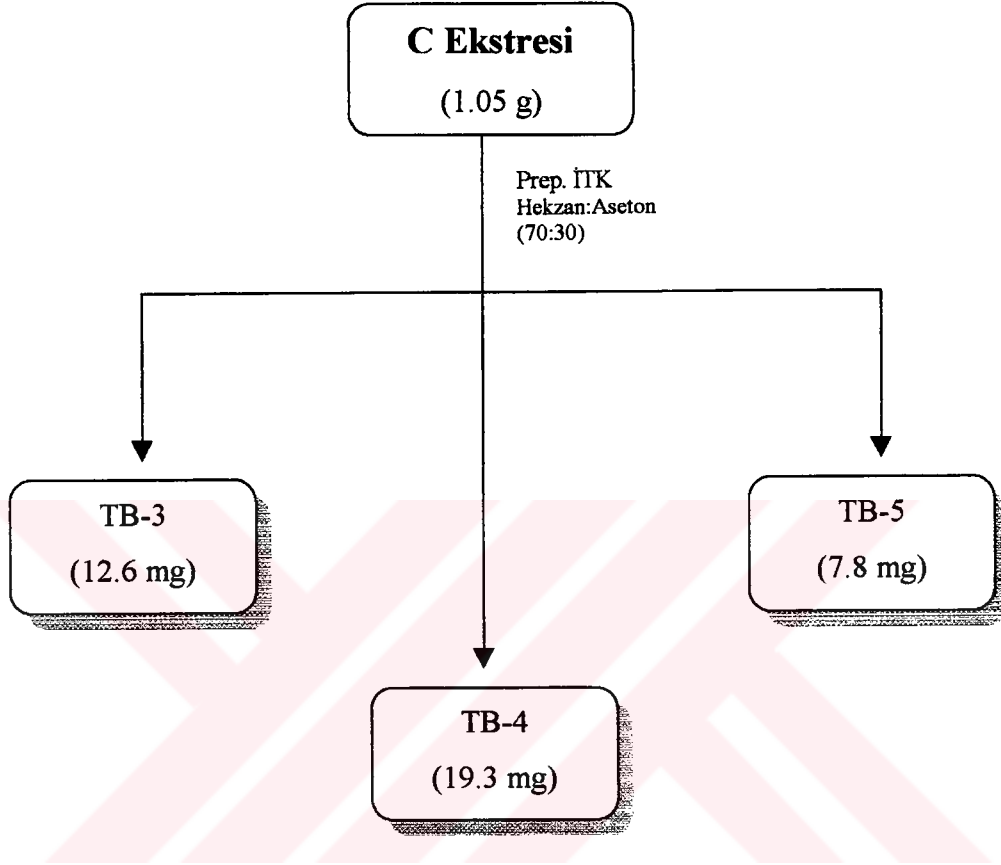
Şekil 19. II No'lu Ekstrenin Fraksiyonlanması



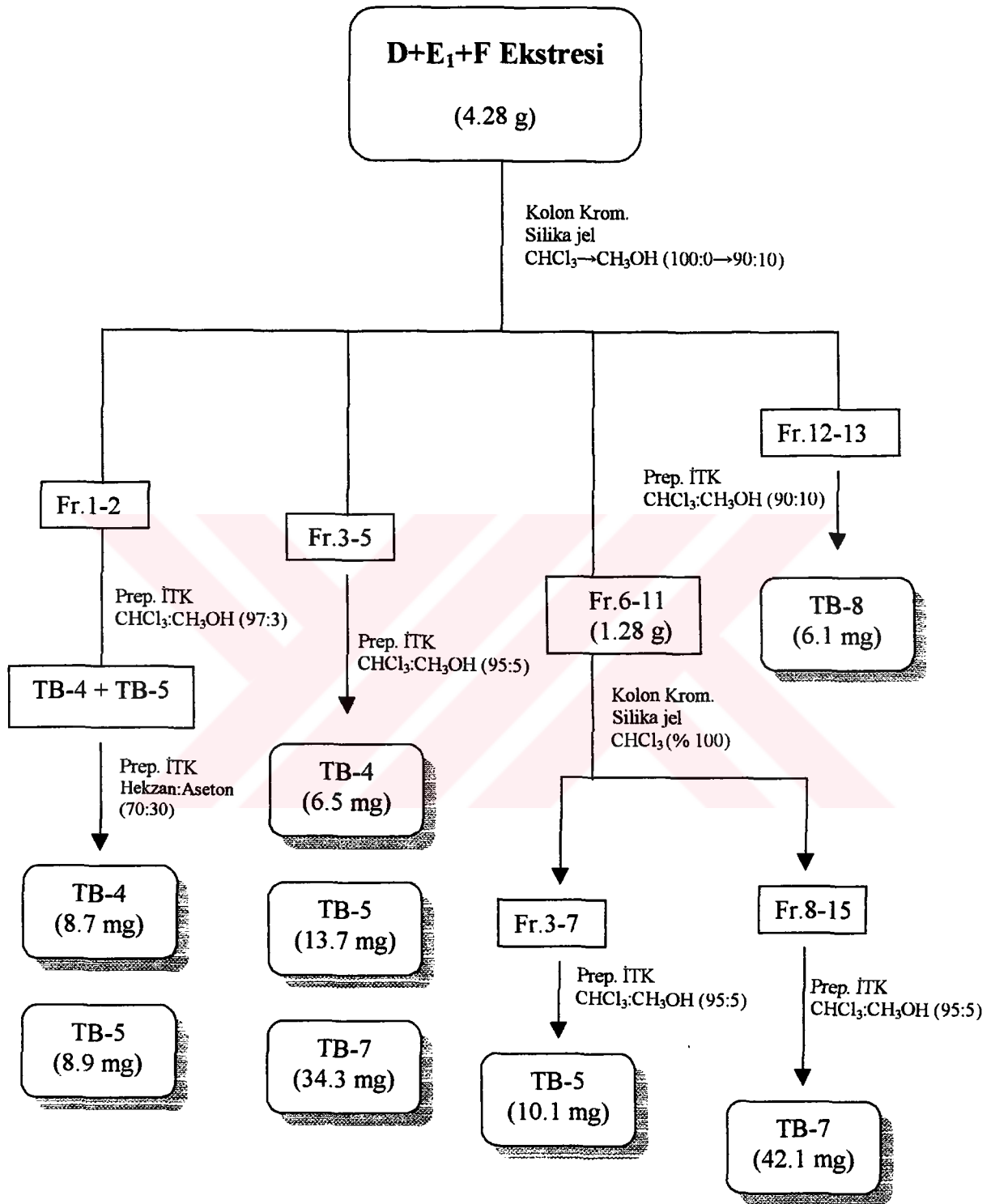
Şekil 20. A Ekstresinin Fraksiyonlanması

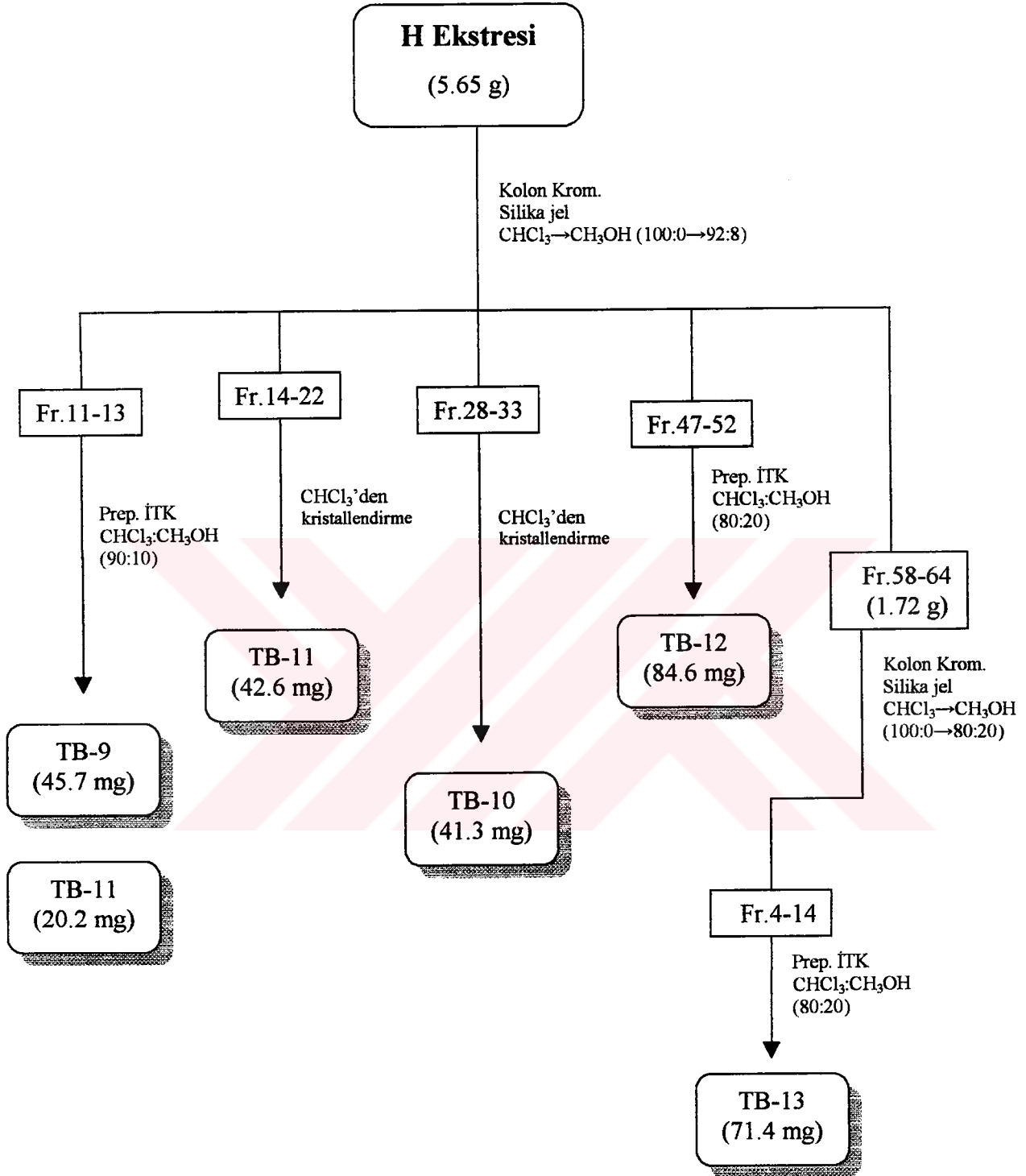


Şekil 21. B Ekstresinin Fraksiyonlanması



Şekil 22. C Ekstresinin Fraksiyonlanması

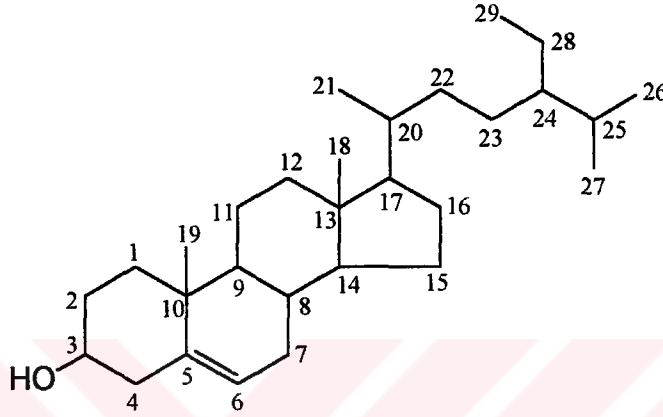
Şekil 23. D+E₁+F Ekstresinin Fraksiyonlanması



Şekil 24. H Ekstresinin Fraksiyonlanması

TB-1: β -Sitosterol

TB-1 bileşiği, A ve B ekstrelerinden Şekil 19, 20 ve 21’de verilen analizler sonucu metanolden kristallendirme ile toplam 5.4 mg (verim % 0.0003) beyaz renkli, amorf bir toz halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3428 (OH) Şekil 26 a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : Şekil 26 c,d

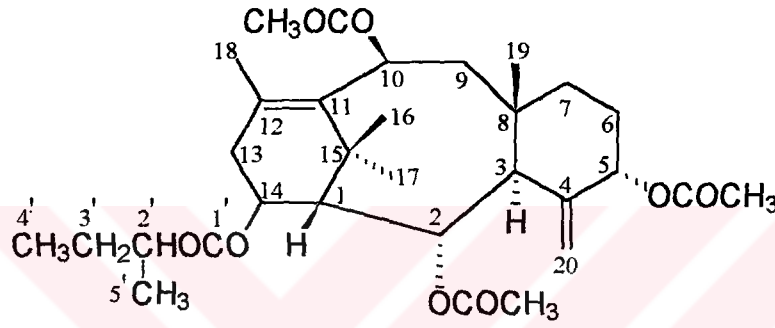
EIMS m/z : 414 (M^+ , 100), 396, 381, 303, 273, 255. Şekil 26 b

M^+ : 414, $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$

TB-1 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5.35 ppm de bir olefinik proton ile 3.51 ppm’de bir oksimetin protonu bulunmaktadır (Şekil 26 c,d). Spektrumun yukarı bölgesi ise, bileşiğin steroidal yapıya ait olacağını düşündürdü. Bileşiğin moleköl ağırlığının 414 olarak belirlenmesi de sterol olabileceği fikrini kuvvetlendirdi (Şekil 26 b). Bunun üzerine, standart olarak kullanılan sterollerle yapılan karşılaştırmalı İTK analizi, TB-1 bileşiğinin β -sitosterol’e ait olabileceğine işaret etti. TB-1 ile β -sitosterol’ün karşılaştırmalı IR spektrumları da, bu kanıtı doğruladı (Şekil 26 a). Ayrıca TB-1’in $^1\text{H-NMR}$ spektral verilerinin literatürde³⁷⁶ β -sitosterol için yer alan bulgularla da uyum göstermesi sonucu TB-1 bileşiği **β -sitosterol** olarak teşhis edildi.

TB-2: 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien

TB-2 bileşiği A ve B ekstrelerinden Şekil 19, 20 ve 21'de verilen analizler sonucu toplam 3.6 mg (verim % 0.0002) sarımsı renkli, yağimsı görünüşte elde edildi.



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : Şekil 27 a-c

¹H-¹H-COSY (CDCl₃, 400 MHz) δ : Şekil 27 d

¹³C-NMR, (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 27 e

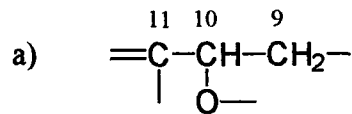
DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 27 f

EIMS m/z: 444 (M⁺-metilbutirat) Şekil 27 g

M⁺: 546, C₃₁H₄₆O₈

TB-2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 27 a-c)'nda 7 metil protonu ile spektrumun aşağı bölgesinde altı metin protonu bulunmaktadır. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 27 e) 31 karbon atomunu varlığını göstermektedir. Bunlardan 175.67, 170.27, 169.97 ve 169.84 ppm'de ester karboniline işaret eden, aşağı bölgede dört karbon atomu görülmektedir. DEPT 135 spektrumu (Şekil 27 f) biri olefinik (δ 116.82) olmak üzere altı metilen, dokuz metil ve 7 metin karbonunu göstermektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmesi sonucu dokuz adet de kuaterner karbonunu saptanmıştır (Tablo 24). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.81 ve 5.26 ppm'lerdeki genişlemiş singletler ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunun aşağı bölgesinde 116.82 ppm'deki metilen karbonu (C-20) ile 142.26 ppm'deki kuaterner karbon (C-4) taksan iskeletinin 4. konumunda bir ekzosiklik grubun bulunduğunu göstermektedir^{38,95}.

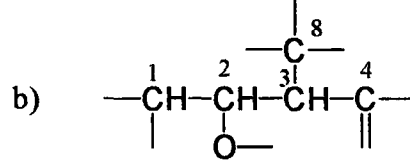
TB-2 bileşiğinin kütle spektrumu (EIMS) (Şekil 27 g)'nda görülen m/z 444, 384, 324, 264 iyonları; 444 (M^+-102), 384 (444- CH_3COOH), 324 (384- CH_3COOH), 264 (324- CH_3COOH) ile belirlenen yarıлма ürünleridir. Bunlar molekülden üç asetoksi grubunun ve 102'nin karşı geldiği $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ metilbutirat grubunun^{95,338} ayrıldığını göstermektedir. Böylece $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun aşağı bölgesinde yer alan 6.06, 5.36, 5.30 ve 4.99 ppm'lerdeki dört metin protonunun oksijene geminal protonlar olacağı anlaşılmaktadır. TB-2 bileşiğinin $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-45}^\circ$ spektrumunda (Şekil 27 d) 6.06 ppm'deki proton (1H, dd, J=3.66, 10.61 Hz), 2.35 ve 1.61 ppm'deki protonlarla etkileşmektedir ki, bu durum spektrumun en aşağı bölgesinde yer alan H-10'na karşı gelecek 6.06 ppm'deki protonun bir tarafında kuaterner karbon, diğer tarafında ise metilen karbonunun bulunacağına işaret etmektedir.



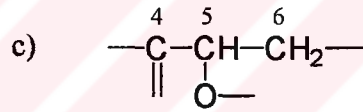
Tablo 24. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2) Bileşığının NMR Verileri

Konum	^1H (J,Hz)	^{13}C	DEPT
1	1.87 brs	59.25	CH
2	5.36 dd (2.74, 6.71)		CH
3	2.94 brs	42.14	CH
4	-	142.26	C
5	5.30 brs		CH
6 α , 6 β	1.81 m		CH ₂
7 α , 7 β	1.26 m, 1.96 m		CH ₂
8	-		C
9 α , 9 β	1.61 dd (3.6, 1.3), 2.35 dd (3.6, 11.3)		CH ₂
10	6.06 dd (3.66,10.61)		CH
11	-	135.32	C
12	-	134.84	C
13 α , 13 β	2.86 dd (9.2, 19.2), 2.41 d (11.29)		CH ₂
14 α	4.99 dd (4.6, 8.9)		CH
15	-		C
16	1.67 s		CH ₃
17	1.12 s		CH ₃
18	2.09 s		CH ₃
19	0.87 s		CH ₃
20a	5.26 brs		
20b	4.81 brs	116.82	CH ₂
2-, 5-, 10- OCOCH ₃	-	169.84, 169.97, 170.27	C
2-, 5-, 10- OCOCH ₃	2.02 s, 2.06 s, 2.18 s		CH ₃
1	-	175.67	C
2	2.34 dd (6.4, 10.07)	41.08	CH
3	1.45 m	26.74	CH ₂
4	0.88 t (7.02)	11.60	CH ₃
5	1.11 d (7.02)	16.58	CH ₃

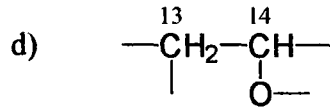
5.36 ppm'deki proton 1.87 ve 2.94 ppm'deki metin protonlarıyla etkileşim göstermektedir. 2.94 ppm'deki metin protonunun δ 5.36 hariç herhangi bir etkileşiminin bulunmaması bunun iki kuarterner karbona bitişik bir karbon (C-3) üzerinde bulunacağını göstermektedir.



Spektrumun aşağı bölgesinde yer alan 5.30 ppm'deki oksimetin protonunun 1.81 ppm'deki protonlarla etkileşip, başka bir etkileşim göstermemesi, bu oksimetin protonunun bağlı olduğu karbonun (C-5) bir taraftan kuarterner diğer taraftan 1.81 ppm'dekilerin bağlı olduğu metilen karbonuna (C-6) bitişik olacağını göstermektedir.



4.99 ppm'de bir protona karşı gelen $J=4.6, 8.9$ Hz yarıлма sabitelerindeki duplet-dupletin 2.41 ve 2.86 ppm'lerdeki protonlarla etkileşmesi, bu oksimetin protonunun bağlı olduğu karbonun bir metilen karbonuna (C-13) bitişik olacağını ortaya koymaktadır.



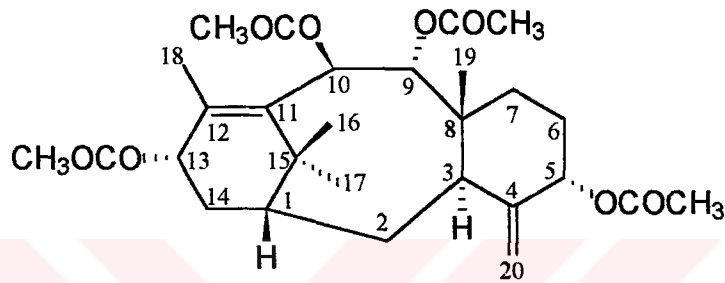
Yukarıda belirtilen kısmi yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve COSY-45° spektrumlarını gözönünde bulundurarak incelediğimiz zaman (a) yapısı (b) ve (c) ile kuarterner karbon (C-8) üzerinden bağlanması ve sonrada (d) ile birleşmesi sonucu biyogenetik esasa¹⁸¹ uygun bir şekilde teşekkül eden bileşik, taksan yapısı ile benzerlik göstermektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda aşağı b3lgedeki d3rt oksimetin karbonunun 2, 5, 10 ve 14. konumlarda bulunacağı, diğer u metin karbonunun ise 1, 3 ve 2' deki karbonlara ait olacağı literat3rdeki^{95,338} verilerle yapılan karşılaştırma sonucu belirlenmiştir. B3ylece ^{13}C -NMR spektrumundaki d3rt karbonil karbonunun u asetoksi ve bir metilbutiroksi karbonlarına ait olacağı da ortaya çıkmaktadır. TB-2 bileşiğinin NMR spektral verilerinin ve k3tle spektrumundaki yarıлма 3r3nlerinin literat3rlerdeki^{95,338} bulgularla uygunluk g3stermesi sonucu, bu bileşik **2 α ,5 α ,10 β -triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien** olarak teşhis edilmiştir.



TB-3: Taksusin

TB-3 bileşiği B ve C ekstrelerinden Şekil 19, 21 ve 22’de verilen analizler sonucu asetonadan kristallendirme ile 171 mg (verim % 0.011) beyaz renkli, ince, prizmatik billurlar halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3455 (OH), 1744, 1742, 1739, 1732 (CO), 1612 (C=C)

Şekil 28 a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : Şekil 28 b-d

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : Şekil 28 e

DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) δ : Şekil 28 f

HMQC: Şekil 28 g,h

HMBC: Şekil 28 i,j

FAB-MS (+) m/z : 445 [$\text{M}+\text{H} - \text{CH}_3\text{COOH}$] Şekil 28 k

LREIMS m/z : 504, M^+ : $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_8$ Şekil 28 l

TB-3 bileşiğinin IR spektrumunda (Şekil 28 a) 1744, 1742, 1739 ve 1732 cm^{-1} de dört ester karboniline ait bant ile 1612 cm^{-1} de doymamış (C=C) bandı görülmektedir.

Bileşiğin FAB-MS (+) spektrumunda görülen m/z 445, maddeden bir molekül asetat kaybına $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+$ karşı gelen iyondur (Şekil 28 k). TB-3 bileşiğinin düşük rezolüsyonda alınan EIMS'nda (Şekil 28 l), m/z 504 iyonu molekül ağırlığını göstermektedir. 444 $[\text{M}^+-\text{CH}_3\text{COOH}]$, 384 $[444-\text{CH}_3\text{COOH}]$, 324 $[384-\text{CH}_3\text{COOH}]$ ve 264 $[324-\text{CH}_3\text{COOH}]$ iyonları; bileşiğin bir molekül su alması sonucu asetat gruplarının ayrılması ile teşekkül eden m/z 462, 402, 342 ve 282 olan iyonlar da yapıda dört asetil grubunun varlığına işaret etmektedir.

TB-3 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil b-d)'nda sekiz metil protonu ve spektrumun aşağı bölgesinde dördü oksijene geminal ve ikisi olefinik karakterde altı metin protonu bulunmaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 28 e) 28 karbon atomunun varlığını göstermektedir. Bunlardan δ 170.38, 170.36, 169.33 ve 169.88, dört asetoksi grubunun karboniline aittir. DEPT 135 spektrumu (Şekil f) biri olefinik (113.97) olmak üzere beş metilen, sekiz metil ve altı metin karbonunu belirlemektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmesi sonucu dokuz adet te kuarterner karbon atomu saptanmıştır.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.86 ve 5.22 ppm'lerdeki iki genişlemiş singletler ile $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aşağı bölgede 113.97 ppm'de görülen metilen karbonu (C-20) ve 148.63'deki kuarterner karbon (C-4) taksan iskeletinin 4. konumunda bir ekzosiklik grubun bulunduğunu göstermektedir^{38,95}.

Karbonların üzerinde bulunan protonlar bileşiğin HMQC spektrumu (Şekil 28 g,h) ile belirlenmiş ve Tablo 25'te verilmiştir. Bileşikteki fonksiyonlu grupların yerlerini belirlemek üzere HMBC spektrumu (Şekil 28 i,j)'ndan yararlanılmıştır. Bu spektrumda C-20'deki ekzosiklik metilen protonlarının 76.23 ve 37.86 ppm'deki karbonlarla ilişkisi, 5.36 ppm'deki

Tablo 25. Taksusin (TB-3) Bileşiğinin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	1.84m	40.20	CH	C-8, C-3, C-11
2α	1.73 d (5.8)	28.17	CH ₂	C-1, C-15, C-8, C-4
2β	1.70 d (4.58)			C-5, C-1, C-14, C-15
3	3.00 d (6.11)	37.86	CH	C-4, C-8, C-19, C-1, C-2, C-20
4	-	148.63	C	-
5	5.36 brs	76.23	CH	C-6, C-20, C-3, 5-OCOCH ₃ , C-4
6α	1.87 m	27.21	CH ₂	C-7, 5-OCOCH ₃ , C-4
6β	1.79 m			C-8, C-3
7α	1.77 m	27.18	CH ₂	C-6, C-19, C-8
7β	1.74 m			C-6, C-4
8	-	42.79	C	-
9	5.87 m	77.35	CH	C-10, C-7, C-19, 9-OCOCH ₃ , C-8, C-11
10	6.08 dd (2.14, 10.68)	72.43	CH	C-9, C-15, C-12, C-11, 10-OCOCH ₃
11	-	134.69	C	-
12	-	136.90	C	-
13	5.87 m	70.63	CH	C-17, C-12, C-11, C-14, 13-OCOCH ₃
14α	2.70 m	31.77	CH ₂	C-13, C-12, C-2
14β	2.70 m			
15	-	39.13	C	-
16	1.12 s	30.96	CH ₃	C-17, C-11, C-1, C-15
17	1.62 s	27.13	CH ₃	C-16, C-11, C-1, C-15, C-9
18	2.01 d (2.44)	20.90	CH ₃	10-OCOCH ₃ , C-18, 10-OCOCH ₃
19	0.75 s	17.60	CH ₃	C-9, C-7, C-3, C-8
20a	5.22 brs	113.97	CH ₂	C-3, C-5
20b	4.86 brs			C-5, C-3, C-4
5-O-COCH ₃	-	169.93	C	-
5-O-COCH ₃	2.06 d (2.44)	20.71	CH ₃	5-OCOCH ₃
9-O-COCH ₃	-	170.36	C	-
9-O-COCH ₃	2.17 d (2.44)	21.68	CH ₃	C-8, 10-OCOCH ₃
10-O-COCH ₃	-	169.88	C	-
10-O-COCH ₃	2.12 s	14.72	CH ₃	C-18, C-12, C-11
13-O-COCH ₃	-	170.38	C	-
13-O-COCH ₃	2.08 d (2.44)	21.30	CH ₃	13-OCOCH ₃ , C-13, C-12

oksimetin protonunun C-5'te, 3.00 ppm'deki metin protonunun ise C-1'de bulunacağını işaret etmektedir. 5.36 ppm'deki H-5'in 27.21 ve 169.93 ppm'deki karbonlarla ilişkisi, metilen karbonlarından birisinin C-6'da ve asetoksi grubunun bir tanesinin C-5'te bulunduğunu göstermiştir. C-6'daki geminal protonların (δ 1.79 ve 1.87), 27.18 ve 42.79 ppm'deki karbonlarla ilişkisinden, ikinci metilen grubunun C-7 yer aldığı saptandı. C-7'deki geminal protonların (δ 1.74 ve 1.77), 27.21, 42.79 ve 17.60 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisinden 0.75 ppm'deki metil grubunun 18. karbondaki C-19'a ait olduğu belirlenmektedir. H-5, H-6 ve H-7'nin C-4 ile yakınlığı iki metilen grubu ile bir asetoksi grubunun, ekzosiklik metilen grubu ile aynı halka üzerinde bulunduğunu doğrulanmaktadır (Şekil 28 j).

0.75 ppm'deki metil grubunun spektrumun aşağı bölgesindeki bir oksimetin karbonu (77.35 ppm) ile ilişkisi 5.87 ppm'deki oksimetin protonunun C-9'da bulunduğunu gösterdi. 5.87 ppm'deki H-9'un 72.43, 134.69 ve 170.36 ppm'deki karbonlarla ilişkisinden 72.43'ün C-10'da ve ikinci asetoksi grubunun da C-9'da yer aldığı anlaşılmaktadır. 6.08 ppm'deki H-10 protonu 77.35, 134.69, 136.90 ve 169.88 ppm'lerdeki karbonlarla yakınlığı aşağı bölgedeki bu oksimetin protonunun moleküldeki üçüncü asetoksi grubuna geminal olduğunu belirledikten başka, ¹³C-NMR spektrumunda kuaterner karbon olarak saptanan 134.69 ve 136.90'nın C-11 ve C-12'deki karbonları işaret ettiğini göstermektedir (Şekil28 j).

2.01 ppm'deki metil grubunun 14.72 ve 169.88 ppm'deki karbonlarla ilişkisi, bunun C-18'e ait olduğunu ve 14.72'deki metil karbonunda C-10'daki asetoksi grubunda yer aldığını gösterdi. Ayrıca 2.12 ppm'deki metil grubunun C-11 ve C-12 ile ilişkisi bu bulguyu doğrulamaktadır. İntegralinden iki protona ait olduğu saptanan 5.87 ppm'deki protonun 31.77, 134.69 ve 136.90 ppm'deki karbonlarla ilişkisi, bu protonun C-11, C-12'nin ve DEPT 135'te metilen karbonu olarak belirlenen 31.77 ppm'in yer aldığı halkada bulunan H-13'e ait olduğunu ve dördüncü metilenin de C-14'te bulunması gerektiğine işaret etti. 5.87 ppm'deki oksimetilen protonunun 170.38 ppm'deki karbonla ilişkisi ve bu karbonun da 2.08 ppm'deki metil ile olan bağıntısı dördüncü

asetoksi grubunun H-13' e geminal olduğunu gösterdi. Bunu 2.08 ppm'deki metilin 70.63 ve 136.90 ppm'deki karbonlarla ilişkisi kanıtladı (Şekil 28 j).

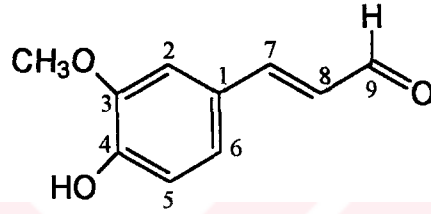
C-14'teki 2.70 ppm'de yer alan geminal protonların C-12, C-13 ve ayrıca 28.17 ppm'deki karbonla ilişkisi, bileşiğin DEPT 135 spektrumunda görülen beşinci metilen grubunun C-2'de bulunacağı fikrini kuvvetlendirdi. Bu bulgu, 28.17 ppm'deki karbonun üzerinde bulunan geminal protonların (δ 1.70 ve 1.73) C-14 ve C-4 ile olan ilişkilerinin sonucu doğrulandı. Diğer taraftan H-2'deki geminal protonların 39.13 ve 40.20 ppm'deki karbonlarla ilişkisinden 40.20 ppm'deki metin protonunu taşıyan karbonun C-1'e; 39.13 ppm'deki kuaterner karbonun da C-15'e ait olacağını gösterdi (Şekil 28 c,j).

H-1'in C-3, C-8 ve C-11 ile ilişkisi; 1.12 ve 1.62 ppm'deki metillerin C-1, C-11 ve 39.13 ppm'deki karbonla bağlantısı yukarıdaki bulguyu yani C-15'in iki geminal metil taşıyan bir kuaterner karbon olduğunu kanıtladı.

Bu açıklamaların ışığında 5,9,10 ve 13. konumlarda birer asetoksi grubu taşıyan, 4. konumda ekzosiklik metilen bulunduran TB-3 normal taksan^{85,99} (C-16, C-17'deki metillerin C-11 ile bağlantısı ve C-12'deki metilin singlet halinde görülmesi) yapısına sahiptir. Diğer taraftan TB-3'ün molekül ağırlığı (M^+ , 504), $C_{28}H_{40}O_8$ molekül formülü ile uyum içinde bulunmaktadır. Literatürde⁹⁵ ekzosiklik grup taşıyan taksoitlerle 1H - ve ^{13}C -NMR değerlerinin uygunluk göstermesi üzerine; TB-3 bileşiğinin kapalı formülü $C_{28}H_{40}O_8$ olan **taksusin** ile aynı olduğuna karar verilmiştir.

TB-4: 3-Metoksi-4-hidroksisinnamaldehyt

TB-4 bileşigi C ve D+E₁+F ekstrelerinden Şekil 19, 22 ve 23'de verilen analizler sonucu elüsyon solvanının yoğunlaştırılmasıyla toplam 34.5 mg (verim % 0.0021) sarı renkli bir toz halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3335 (OH), 1667 (CO), 1618, 1599 (C=C),
1513, 1468 (aromatik) Şekil 29 d

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : Şekil 29 a

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 29 b

DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 29 c

HMQC : Şekil 29 e

HMBC: Şekil 29 f

EIMS m/z: 178 , M⁺: C₁₀H₁₀O₃ Şekil 29 g

TB-4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 29 a)'nda aromatik bölgede δ 7.41 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=2.14, 8.24$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.24$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J=7.9, 15.9$ Hz) ve 6.30 (1H, s) olmak üzere beş proton görülmektedir. Ayrıca δ 9.64 (1H, d, $J=7.6$ Hz)'te bir proton ve δ 3.94'te 3H şiddetinde bir metoksil rezonansı bulunmaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ (Şekil 29 b) ve DEPT 135 (Şekil 29 c) spektrumlarının değerlendirilmesi ile molekülde bir karbonil, beş metin ve bir metil karbonunun bulunduğu tespit edildi. IR spektrumu (Şekil 29 d), yapının aromatik ve 1667 cm^{-1} de görülen karbonil bandı nedeniyle bir aldehit grubunun bulunduğunu göstermektedir.

Bileşiğin HMQC spektrumu (Şekil 29 e) δ 6.30'daki protonun hidroksil grubuna ait olacağını gösterdi (Tablo 26). δ 7.41 ve 6.60'da bulunan 15.9 yarımla sabitine sahip AX sistemindeki³⁷⁵ protonlar α ve β konumundaki olefinik protonlara aittir. δ 7.12, 7.07 ve 6.96'da bulunan ABC sistemindeki³⁷⁵ üç aromatik proton 1,3,4-trisüstitüe benzen halkasının varlığını düşündürmektedir.

Tablo 26. 3-Metoksi-4-hidroksi sinamaldehyit (TB-4) Bileşiğinin NMR Verileri

Konum	^1H (J,Hz)	^{13}C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	126.54	C	-
2	7.07 s	109.52	CH	C-6, C-7, C-3, C-4
3	-	146.97	C	-
4	-	148.98	C	-
5	6.96 d (8.24)	114.94	CH	C-6, C-1, C-3, C-4
6	7.12 dd (2.14, 8.24)	124.01	CH	C-7, C-2, C-5
7	7.41 d (15.87)	153.24	CH	C-9, C-2, C-6, C-8
8	6.60 dd (7.93, 15.87)	126.26	CH	C-1
9	9.64 d (7.62)	193.69	CH	C-8
4-OH	6.30 brs	-	-	C-5, C-4, C-3
3-OCH ₃	3.94 s	55.93	CH ₃	C-3, C-4, C-7

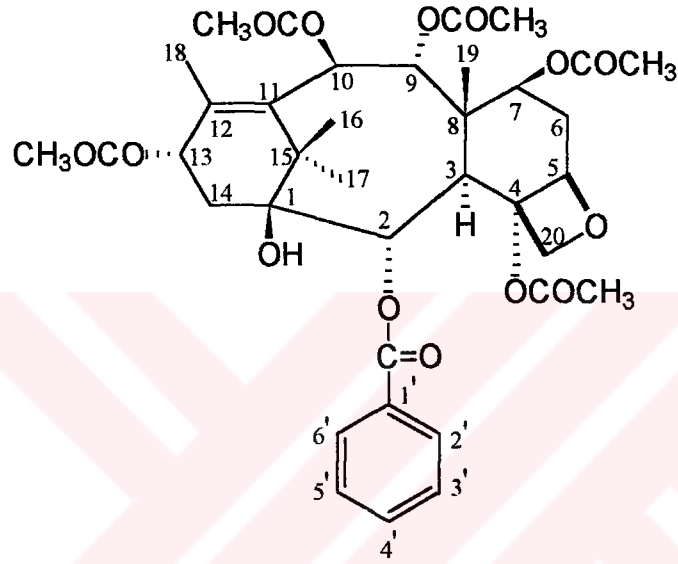
HMBC spektrumu (Şekil 29 f)'nda δ 7.41'deki protonun δ 109.52 ve δ 124.01'deki aromatik metin karbonları ile ilişkisi olefinik grubun bir taraftan aromatik halkaya, δ 193.69'daki karbon ile yakınlığı nedeniyle de diğer taraftan aldehit karbonuna bağlı olacağına işaret etmektedir. Bu durumda δ 7.07'deki proton 2. konumda, δ 7.12'deki proton ise 6. konumda yer alacaktır. δ 6.30'daki hidroksil grubunun δ 114.94'deki karbon ile ilişkisi, hidroksilin 4. konumda bulunacağını göstermekte ve metoksil de 3. konumda yer alacaktır. Metoksil grubunun 3. konumdaki karbona bağlı olması, 2. konumdaki karbonun kimyasal kayma değerinin spektrumun yukarı bölgesine kayması ile de doğrulanmaktadır.

TB-4 bileşiğinin yapısı, kütle spektrumu (Şekil 29 g)'nda m/z 178 olan ve aynı zamanda temel pike karşı gelen iyon, moleküle ait iyon olarak belirlenmekte ve $C_{10}H_{10}O_3$ olarak önerilen molekül formülü ile de uygunluk göstermektedir. Spektrumda m/z 161 (M-OH)⁺, 147 (M-OCH₃)⁺, 135, 124, 107-ve 77 olan iyonlar görülmüştür.

TB-4 bileşiğinin yapısı, spektral bulguların ışığında ve literatürde²⁷⁹ 2,6-dimetoksi sinnamaldehit için verilen ¹H- ve ¹³C-NMR spektral değerleri ile yapılan karşılaştırmalar sonucu **3-metoksi-4-hidroksisinnamaldehyt** olarak belirlenmiştir. Literatür taramalarımız sonucu, *Taxus* cinsi için yeni bir bileşik olarak tespit edilmiştir.

TB-5: Bakkatin VI

TB-5 bileşiği C ve D+E₁+F ekstrelerinden Şekil 19, 22 ve 23'de verilen analizler sonucu elüsyon solvanının yoğunlaştırılmasıyla toplam 40.5 mg (verim % 0.0025) açık sarı renkli, amorf bir toz halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3470 (OH); 1746, 1734, 1726, 1710 (ester CO)

Şekil 30 a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : Şekil 30 b,c

¹³C-NMR, (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 30 d,e

HMQC: Şekil 30 f,g

HMBC: Şekil 30 h-l

FAB-MS (+) m/z: 715 [M+H]⁺ Şekil 30 m

DCI + (NH₃) m/z: 656 [MH-CH₃COO]⁺ Şekil 30 n

M⁺: 714, C₃₇H₄₆O₁₄

TB-5 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 30 c) 1-2.3 ppm aralığında görülen üçer protona karşı gelen singletler yapıda 9 tane metil grubunun varlığına işaret etmektedir. Spektrumun aromatik bölgesinde 8.12 (2H, d, $J= 8.24$ Hz), 7.63 (1H, t, $J= 7.63$ Hz) ve 7.50 (2H, t, $J= 7.63$ Hz) olan AA'BB'C sistemindeki³⁷⁵ beş proton, monosüstitüe bir benzen halkasını göstermektedir (Şekil 30 b). 4.15 ve 4.35 ppm'ler de görülen $J= 8.39$ Hz ortalamasında yarıma sabitine sahip AB sistemindeki³⁷⁵ iki duplet, taksan iskeletinde 4 ve 5 konumlarında bir oksetan halkasının^{105,177} bulunduğunu belirlemektedir. Spektrumun olefinik bölgesinde 6.24, 6.19, 6.03, 5.89, 5.57, 4.99 ppm'lerde görülen sinyaller ise yapıda altı oksimetin protonunun varlığını düşündürmektedir (Şekil 30 c). Bu protonlardan δ 6.24 ve 6.03 $J=11.2$ Hz; δ 5.89 ve 3.19 $J=6.1$ Hz yarıma sabitine sahip AX sisteminde³⁷⁵ etkileşim gösteren birer çift duplet şeklinde görülmektedir.

TB-5 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 30 d,e) 37 karbon atomu sayılmaktadır. Spektrumda 166.95, 168.91, 169.14, 169.88, 170.20 ve 170.48 ppm'lerdeki sinyaller altı ester karbonilini göstermektedir. Bileşiğin IR spektrumu (Şekil 30 a)'nda $1746-1726\text{ cm}^{-1}$ de ve 1710 cm^{-1} de görülen karbonil bandları yapıda ester gruplarının varlığına işaret etmektedir.

Tek bağ karbon proton birleşmesini belirleyen HMQC spektrumu (Şekil 30 f,g) yardımıyla karbonlara bağlı bulunan protonlar tespit edildi (Tablo 27). Moleküldeki fonksiyonlu grupların ve kuarterner karbonların yerlerini saptamak üzere, heteronükleer uzak mesafe ilişkilerini açıklayan HMBC spektrumundan yararlanıldı (Şekil 30 h-l). 20. konumdaki metilen protonlarının 81.50 ppm'deki karbon ve 83.86 ppm'deki karbonlarla ilişkisi 81.50'deki kuarterner karbonun 4. , 4.99 ppm'deki protonun ise 5. konumda yer alan oksimetin protonuna ait olacağını belirledi (Şekil 30 k). 34.51 ppm'deki C'nun üzerinde yer alan metilen protonlarının (1.84 ve 1.87 ppm) 169.88, 83.86 ve 71.76 ppm'lerdeki karbonlarla etkileşmesinden bu protonların 6. konumda yer alması gerektiğini ve 71.76 ppm'deki C atomunun da 7. konuma ait olacağını gösterdi (Şekil 30 ı). 5.57 ppm görülen ve 7. konumda yer alan oksimetin protonu,

Tablo 27. Bakkatin VI (TB-5) Bileşiminin NMR verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	78.89	C	-
2	5.89 d (6.10)	73.25	CH	2-O-COC ₆ H ₅ , C-3
3	3.19 d (6.10)	47.30	CH	C-4, C-8, C-1, C-20, C-2
4	-	81.50	C	-
5	4.99 d (8.85)	83.86	CH	C-7, C-4
6α	1.87 m	34.51	CH ₂	C-5, C-7
6β	1.84 m			C-5, C-7, 7-OCOCH ₃
7	5.57 t (8.85)	71.76	CH	7-OCOCH ₃ , C-19
8	-	45.78	C	-
9	6.03 d (11.29)	75.03	CH	9-OCOCH ₃ , C-7
10	6.24 d (11.29)	70.38	CH	C-15, C-9, C-12, 10-OCOCH ₃ , C-11
11	-	133.61	C	-
12	-	141.28	C	-
13	6.19 t (8.85)	69.65	CH	C-12, 13-OCOCH ₃ , C-11
14α	2.22 m	35.12	CH ₂	C-13, C-12
14β	2.22 m			C-1, C-2
15	-	42.79	C	-
16	1.78 s	22.27	CH ₃	C-17, C-15, C-1, C-11
17	1.23 s	28.27	CH ₃	C-16, C-15, C-1, C-11
18	2.03 s	14.99	CH ₃	C-12, C-11, C-13
19	1.59 s	12.77	CH ₃	C-9, C-7, C-8, C-3
20α	4.35 d (9.0)	76.41	CH ₂	C-4
20β	4.15 d (8.24)			C-5
4-O-COCH ₃	-	170.48	C	-
4-O-COCH ₃	2.19 s	21.23	CH ₃	4-OCOCH ₃
7-O-COCH ₃	-	169.88	C	-
7-O-COCH ₃	2.10 s	20.78	CH ₃	7-OCOCH ₃
9-O-COCH ₃	-	170.20	C	-
9-O-COCH ₃	2.10 s	21.40	CH ₃	9-OCOCH ₃
10-O-COCH ₃	-	168.91	C	-
10-O-COCH ₃	2.00 s	20.94	CH ₃	10-OCOCH ₃
13-O-COCH ₃	-	169.14	C	-
13-O-COCH ₃	2.28 s	22.74	CH ₃	13-OCOCH ₃
2-O-COC ₆ H ₅	-	166.95	C	-
1'	-	129.22	C	-
2', 6'	8.12 dd (8.24)	130.10	CH	C-2',6', C-4', 2-O-COC ₆ H ₅
3', 5'	7.50 t (7.63)	128.64	CH	C-1', C-3',5'
4'	7.63 t (7.63)	133.72	CH	C-2',6'

12.77 ppm ve 169.88 ppm'deki karbonlar ile ilişkilidir (Şekil 30 h). Bu durum 12.77 ppm'deki metil karbonunun da 8. konumda yer alan C-19 metil grubuna ait olması gerektiğine ve asetat gruplarından birinin de 7. konumda bulunduğu işaret etti.

1.59 ppm'deki metil protonunun etkileşme şiddetine göre sırasıyla δ 75.03, 71.76, 45.78 ve 47.30 karbonları ile ilişkisi 6.03 ppm'deki protonun C-9'da, 3.19 ppm'deki metil protonunun ise 3. konumda bulunması gerektiğini düşündürdü. δ 6.03'deki oksimetinin 71.76 ve 170.20 ppm'deki karbonlarla ilişkisi 6.03'ün 9. konumda yer alan oksimetine ait olduğunu ve ikinci asetil grubunun da 9. konumda bulunacağını doğruladı (Şekil 30 k,l).

Spektrumun aşağı bölgesinde 6.24 ppm'de görülen protonun 42.79, 75.03, 133.61, 141.28 ve 168.91 ppm'lerdeki karbon atomlarıyla olan ilişkileri, bunun bir taraftan 9. karbona, diğer taraftan da kuaterner karbonlara bağlı C-10'da bulunacağı anlaşılmaktadır. Ayrıca 168.91 ppm'deki ester karboniline ait olan karbon atomu ile ilişkisi de bunun oksimetin protonu olduğunu gösterdi. Böylece ¹H-NMR spektrumunda AX sisteminde³⁷⁵, *trans*-visinal etkileşim ($J=11.2$ Hz) gösteren δ 6.24 ve 6.03'deki protonların C-10 ve C-9'a ait olduğu da kanıtlanmış oldu. Yine spektrumun aşağı bölgesinde 6.19 ppm'deki oksimetin protonunun 133.61, 141.28 ve 169.14 ppm'lerde yer alan karbon atomları ile ilişkili olması bunun bir taraftan kuaterner karbonlara bağlı karbona ait proton olacağını gösterdi. δ 2.03'deki metilin 133.61, 141.28 ve 69.65 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisinden, bu metilin kuaterner karbona bağlı olacağı anlaşıldı.

35.12 ppm'deki karbonun üzerinde yer alan 2.22 ppm'deki metilen protonlarının 69.65, 73.25, 78.89 ve 141.28 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisi bunların kuaterner karbonlara ve 69.95 ve 73.25'deki karbonlara yakın olacağını düşündürdü. δ 1.23 ve 1.78'deki metillerin 42.79, 133.61 ve 78.89 ppm'lerdeki kuaterner karbonlarla ilişkisi bunların taksan biyogenezi^{181,184} göre 15. konumda bulunacağı ve 78.69'un C-1, 133.61'in de 12. konumlardaki kuaterner karbonlar oldukları saptandı. Bu durum aynı zamanda moleküldeki ikinci metilen

grubunun 14. konumda yer aldığını da ortaya koymaktadır. Böylece 69.65 ppm'deki karbon 13. konumda bulunacaktır.

Spektrumun aşağı bölgesindeki δ 5.89'daki oksimetin protonu 47.30 ve 166.95 ppm'deki karbonlarla ilişkilidir. Ayrıca 8.12 ppm'deki iki orto protonunun 166.95 ppm'deki ester karbonili ile etkileşmesi ve 14. konumdaki metilen protonlarının da 73.25 ppm'deki karbon ile ilişkisinden, δ 5.89'daki oksimetinin ve benzoil grubunun aynı konumda yer aldığı tespit edildi. Diğer taraftan δ 47.30'daki δ 3.19 olan protonla (H-3) AX sisteminde³⁷⁵ yer alan δ 5.89'un *cis*-visinal etkileşim ($J=6.1$ Hz) göstermesi bu protonun C-2'de bulunacağını saptadı.

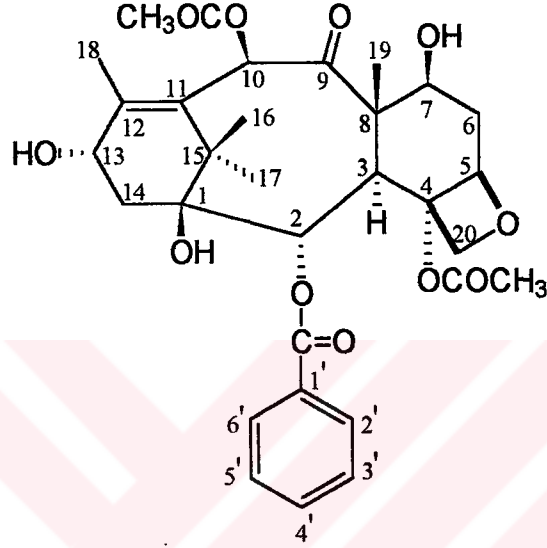
Yukarıda açıklanan NMR bulguları TB-5 bileşiğinin 4, 7, 9, 10 ve 13. konumlarında birer asetoksi ve 2. konumda da bir benzoiloksi taşıyan, oksetan halkası içeren bir taksoit olduğunu açıklamaktadır. 1.23 ve 1.78 ppm'lerdeki metilllerin 11. konumdaki karbon ile ilişkiside bu taksoitin normal taksan yapısına ait olduğunu gösterdi^{85,99}.

TB-5 bileşiğinin FAB-MS (+) spektrumunda (Şekil 30 m) görülen m/z değeri 715 olan iyondan molekül ağırlığının 714 ve molekül formülünün $C_{37}H_{46}O_{14}$ ile uyumlu olduğu tespit edildi. Bileşiğin DCI (+) (Şekil 30 n) spektrumunda da m/z 656 $[M+H-CH_3COO]^+$, 595 $[656-CH_3COO]^+$, 534 $[M-3 \times CH_3COOH]^+$ iyonları molekülden asetil gruplarının; m/z 576 $[M+H-H_2O-C_6H_5COO]^+$ ise benzoil kısmının koptuğunu işaret etmektedir. m/z 105 olan temel pike karşı gelen iyon da, moleküldeki benzoil grubunun varlığını kanıtlamaktadır.

Bu bulguların ışığı altında ve literatürlerde^{56,63} bakkatin VI için verilmiş olan ¹H-NMR değerleri ile de uygunluk bulunması sonucu, TB-5 bileşiğinin yapısı **bakkatin VI** olarak aydınlatılmıştır.

TB-6: Bakkatin III

TB-6 bileşiği E ekstresinin hekzan:aseton (1:1) karışımından kristallendirilmesiyle 155.4 mg (verim % 0.0096) beyaz renkli, iğnecikler halinde elde edildi (Şekil 19).



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3465 (OH); 1725, 1711, 1699 (ester CO); 1695 (CO);
1585, 1605 (C=C) Şekil 31 a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : Şekil 31 b-d

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 31 e

DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) δ : Şekil 31 f

HMQC: Şekil 31 g,h

HMBC: Şekil 31 i,j

FAB-MS (+) m/z : 587 [M+H]⁺ Şekil 31 k

DCI + (NH₃) m/z : 604 [M+NH₄]⁺, 587 [M+H]⁺ Şekil 31 l

M^+ : 586, C₃₁H₃₈O₁₁

TB-6 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 31 b-d) 1-2.3 ppm aralığında görülen üçer protona karşı gelen singletler yapıda 6 tane metil grubunun varlığına işaret etmektedir. Spektrumun aromatik bölgesinde 8.08 (2H, d, $J=8.24$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.7$ Hz) ve 7.47 (2H, t, $J=7.07$ Hz) olan AA'BB'C sistemindeki³⁷⁵ beş proton monosüstitüe bir benzen halkasını göstermektedir. 4.15 ve 4.29 ppm'lerde görülen $J=8.39$ Hz ortalamasında yarıma sabitine sahip geminal etkileşim gösteren AB sisteminde³⁷⁵ iki duplet (Şekil 31 d), taksan iskeletinde 4 ve 5 konumlarında bir oksetan halkasının^{105,177} bulunduğunu belirlemektedir. Spektrumun olefinik bölgesinde 6.32, 5.61, 4.97, 4.85, 4.45 ppm'de görülen sinyaller ise yapıda beş oksimetin protonunun varlığını işaret etmektedir. Bu protonlardan δ 5.61 ve 3.87 AX sisteminde³⁷⁵ etkileşim ($J=7$ Hz) gösteren birer duplet vermektedir. TB-6 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 31 e) 31 karbon atomu içermektedir. Spektrumda 204 ppm'deki sinyal, konjuge bir keton grubuna, 166, 170 ve 171 ppm'lerdeki sinyaller ise üç ester karbonilini göstermektedir ki; IR spektrumunda (Şekil 31 a) görülen 1695, 1699, 1711 ve 1725 cm^{-1} de karbonillere ait bantlar da bu bulguları doğrulamaktadır. DEPT 135 spektrumunda (Şekil 31 f) yapıda üç metilen; beşi aromatik, altısı olefinik olmak üzere 11 metin ve 6 tane de metil gruplarına ait sinyaller bulunmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmeleri sonucu, yapıda toplam 11 adet kuarterner karbon atomu bulunacağı tespit edilmiştir.

Tek bağ karbon proton birleşmesini belirleyen HMQC spektrumu (Şekil 31 g,h) yardımıyla karbonlara bağlı bulunan protonlar tespit edildi (Tablo 28). Moleküldeki fonksiyonlu grupların ve kuarterner karbonların yerlerini tespit etmek üzere heteronükleer uzak mesafe ilişkilerinin belirlendiği HMBC spektrumundan (Şekil 31 i,j) yararlanıldı. 20. konumdaki metilen protonlarının 46.15 ppm'deki karbon ile ilişkisi, 3.87 ppm'deki protonun 3. konumdaki metin protonuna ve 84.38 ppm'deki karbon ile ilişkisi de 4.97 ppm'deki protonun 5. konumda yer alan oksimetin protonuna ait olacağını belirledi. 33.56 ppm'deki C'nun üzerinde yer alan metilen protonlarının (1.84 ve 2.54 ppm) 72.11 ve 84.38 ppm'lerdeki karbonlarla etkileşmelerinden AB sistemindeki³⁷⁵ bu protonların

Tablo 28. Bakkatin III (TB-6) Bileşiminin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	78.93	C	-
2	5.61 d (7.02)	74.87	CH	C-14, C-3, C-8, C-1, 2-OCOC ₆ H ₅
3	3.87 d (7.02)	46.15	CH	C-4, C-2, C-20, C-19, C-8, C-7, 9-CO
4	-	80.60	C	-
5	4.97 dd (9.46)	84.38	CH	C-7, C-4, C-3
6α	2.54 ddd (6.71, 14.65)	35.56	CH ₂	C-8, C-7, C-5
6β	1.84 ddd (12.82)			
7	4.45 m	72.11	CH	C-10, C-19
8	-	58.51	C	-
9	-	204.21	C	-
10	6.32 s	76.34	CH	C-15, C-11, C-12, C-9, 10-OCOCH ₃
11	-	131.44	C	-
12	-	146.66	C	-
13	4.85 brs	67.59	CH	C-12, C-11
14α	2.30 d (18.3)	38.66	CH ₂	C-13, C-1, C-15, C-2
14β	2.26 d			
15	-	42.58	C	-
16	1.09 s	20.84	CH ₃	C-11, C-15, C-1, C-17
17	1.09 s	26.82	CH ₃	C-11, C-15, C-1, C-16
18	2.03 s	15.48	CH ₃	C-12, C-11, C-13, C-1
19	1.66 s	9.39	CH ₃	C-7, C-8, C-3, 9-CO
20α	4.29 d (8.24)	76.23	CH ₂	C-4, C-3
20β	4.15 d (8.54)			
1-OH	2.85 brs	-	-	C-16
7-OH	2.77 d (4.27)	-	-	C-6
13-OH	1.95 brs	-	-	C-14
4-O-COCH ₃	-	170.63	C	-
4-O-COCH ₃	2.27 s	22.46	CH ₃	4-O-COCH ₃
10-O-COCH ₃	-	171.32	C	-
10-O-COCH ₃	2.23 s	20.84	CH ₃	10-O-COCH ₃ , 9-CO
2-O-COC ₆ H ₅	-	166.91	C	-
1'	-	129.28	C	-
2', 6'	8.08 dd (7.02, 8.24)	129.99	CH	C-1', C-4', 2-OCOC ₆ H ₅
3', 5'	7.47 t (7.07)	128.56	CH	C-1'
4'	7.60 t (7.7)	133.59	CH	C-2',6', C-3',5'

6. konumda yer alması gerektiğini ve 72.11 ppm'deki C atomunun da 7. konuma ait olacağını gösterdi. 4.45 ppm görülen ve 7. konumda yer alan oksimetin protonu 9.39 ppm ve 76.34 ppm'deki karbonlar ile ilişkilidir. Bu durum 9.39 ppm'deki metil karbonunun da 8. konumda yer alan C-19 metil grubuna ait olacağını doğrulamıştır. 1.66 ppm'deki metil protonunun 46.15 ve 72.11 ppm'lerdeki karbonlara ek olarak 204.21 ppm'deki karbonla yakınlığı hem C-3, C-7'ye ait bilgileri doğrulamakta hem de keton grubunun 9. konumda bulunduğunu işaret etmektedir. Diğer taraftan H-5 ve H-6 protonları arasındaki visinal etkileşme sabiteleri ($J_{5\alpha,6\alpha} = 8.34$ Hz, $J_{5\alpha,6\beta} = 11.32$ Hz) ve H-6 protonları arasındaki geminal etkileşme sabitesi ($J_{6\alpha,\beta} = 13.51$ Hz) de H-5 ve H-6 protonlarının kimyasal kayma değerlerini doğrulamaktadır.

Spektrumun aşağı bölgesinde 6.32 ppm'de görülen protonun 42.58, 131.44 ve 146.66 ppm'lerdeki kuarterner karbon atomlarıyla olan uzak mesafe ilişkileri bunun 10. konumdaki oksimetin protonuna ait olacağını düşündürdü. 171.32 ppm'de ester karbonilinin karbon atomu ile olan ilişkisi de bu yanıtı doğruladı. 204.21 ppm'deki karbonile olan yakınlığı da konjuge ketonun 9. konumda yer alması gerektiğini doğruladı. Yine aşağı bölgede görülen 5.61 ppm'deki oksimetin protonu 46.15, 78.93 ve 166.91 ppm'lerde yer alan karbon atomları ile ilişkilidir (Şekil 31 j). Bunlardan yukarıda 46.15 ppm'deki karbonun 3. konumda bulunduğu belirlendiğinden, bu protonun C-2'de bulunacağı düşünüldü. AX sistemindeki³⁷⁵ δ 5.61 ve 3.87 (H-3) arasındaki *cis*-visinal etkileşim ($J = 7$ Hz), δ 5.61'deki dupletin H-2'ye ait olacağını kanıtlamaktadır. Diğer taraftan 78.93 ppm'in ait olduğu kuarterner karbon ile ilişkisinden bu kuarterner karbonun 1. konumda yer alması gerektiği belirlendi. Ayrıca 166.91 ppm'deki karbonil ile yakınlığı, 5.61 ppm'de protonun bir oksimetin protonu olduğunu doğruladı. HMBC spektrumunda, 8.08 ppm'de bulunan iki orto konumundaki protonun 166.91 ppm'deki karbonil ile etkileşmesinden de benzoil grubunun 2. konumda bulunacağı tespit edildi (Şekil 31 i,j).

38.66 ppm'deki C'nun üzerinde yer alan 2.26 ve 2.30 ppm'lerde görülen AB sistemine³⁷⁵ ait $J_{14\alpha,\beta} = 18.3$ Hz geminal etkileşme sabitine sahip

protonların 67.59 ve 78.93 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisinden moleküldeki ikinci metilen grubunun 14. konumda yer aldığı ve 67.59 ppm'deki C'nun da 13. konumda bulunacağı saptandı (Şekil 31 ı). Böylece oksimetilen protonlarından 6.32, 5.61, 4.97, 4.85 ve 4.45 ppm'lerde görülenlerin sırasıyla 10, 2, 5, 7 ve 13 no'lu karbonlara bağlı bulunduğu, ayrıca 10. konumda bir asetil ve 2. konumda da bir benzoil grubunun varlığı tespit edildi. Bu durumda moleküldeki üçüncü ester grubu da 80.60 ppm'deki kuarterner karbon atomuna bağlı olacaktır.

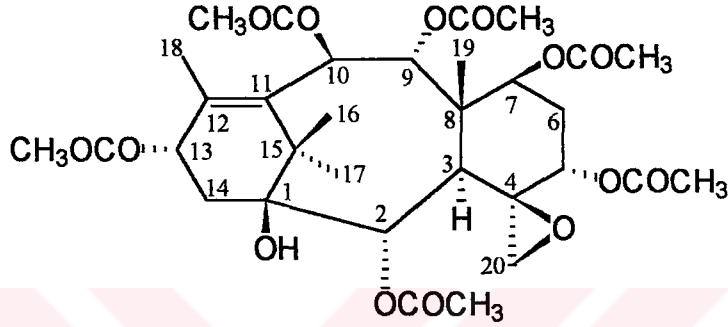
2.03 ppm'deki metil grubunun C-12, C-11 ve C-13'teki karbonlarla uzak mesafe ilişkisinden bu metilin C-18'e ait olduğu saptandı. 1.09 ppm'deki iki metil grubunun 11. konumdaki karbon ile ilişkisi, kuarterner karbon atomuna bağlı olan bu metillerin C-16 ve C-17'ye ait olduklarını ve aynı zamanda bu özellik yapının normal taksan ana iskeletine sahip bulunduğunu da kanıtlamaktadır^{85,99} (Şekil 31 ı).

Bileşiğin kütle spektrumları (DCI+ ve FAB-MS+)'ndan (Şekil 31 k,l) molekül ağırlığının 586 olduğu ve C₃₁H₃₈O₁₁ molekül formülüne sahip bulunduğu tespit edildi. Kütle spektrumlarında görülen iyonlar 527 [MH-CH₃COOH]⁺, 509 [MH-H₂O-CH₃COOH]⁺, 405 [MH-C₆H₅COOH-CH₃COOH]⁺, 345 [MH-C₆H₅COOH-2x CH₃COOH]⁺ bileşiğin taksoitlerin yarıлма mekanizması ile uyum içinde bulunduğunu^{54,128,264,280} ve temel pikin m/z değeri 105 olan benzoil grubuna ait olduğunu göstermiştir.

Bu bulguların ışığı altında ve literatürlerde^{56,62,63} bakkatin III için verilen ¹H-NMR değerleri ile yapılan karşılaştırmalar sonucu TB-6 bileşiğinin yapısı **bakkatin III** olarak aydınlatılmıştır.

TB-7: 1 β -Hidroksibakkatin I

TB-7 bileşiği D+E₁+F ekstrelerinden Şekil 19 ve 23'de verilen analizler sonucu metanolden kristallendirme ile toplam 76.4 mg (verim % 0.0047) beyaz renkli, ince kristaller halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3568, 3510 (OH); 1751, 1743, 1740, 1734, 1730, 1719 (ester CO); 1140, 1030 (C-O-C) Şekil 32 a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : Şekil 32 b,c

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : Şekil 32 d,e

DEPT 135 (CDCl_3 , 125 MHz) δ : Şekil 32 f

HMQC: Şekil 32 g,h

HMBC: Şekil 32 i,j

FAB-MS (+) m/z : 593 $[\text{MH-CH}_3\text{COOH}]^+$ Şekil 32 k

DCI + (NH_3) m/z : 670 $[\text{M+NH}_4]^+$, 653 $[\text{M+H}]^+$ Şekil 32 l

M^+ : 652, $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_{14}$

TB-7 bileşiğinin IR spektrumunda (Şekil 32 a) 1760-1720 cm^{-1} arasında görülen bantlardan ester yapısında olduğu anlaşılmaktadır.

TB-7 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 32 b) aromatik bölgede rezonans taşımamaktadır. Spektrumun olefinik bölgesinde yedi metin rezonansına ait sinyaller ile spektrumun yukarı bölgesinde (1-2.2 ppm) her biri üçer protona karşı gelen on metil bulunmaktadır (Şekil 32 b). δ 2.32 ve 3.55'te ortalama $J= 5$ Hz yarımlama sabitine sahip AX sisteminde³⁷⁵ iki duplet ve δ 1.90 ve 2.54'te geminal etkileşim ($J= 14.8$ Hz) gösteren bir çift duplet-duplet ayırt edilmektedir (Şekil 32 b). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun dikkatli bir biçimde incelenmesi sonucu δ 1.74 ve 1.79'da da geminal etkileşim ($J= 14.6$ Hz) gösteren AB sisteminde³⁷⁵ bir çift proton tespit edilmektedir. Ayrıca δ 6.22 ve 6.04'te görülen dupletler birbirlerini ortalama $J= 11.0$ Hz yarımlama sabiti bölen bir etkileşim göstermektedir.

TB-7'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 32 d,e)'nda δ 169-170 arasında görülen altı oksijen fonksiyonu taşıyan karbon ve δ 140.31 ve 135.62'de olefinik (C=C) çok sayıda metin ve metillere ait karbon rezonansları bulunmaktadır. DEPT 135 spektrumu (Şekil 32 f) ile yapıda üç metilen karbonu tespit edilmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmesi sonucu spektrumun yukarı bölgesinde (10-80 ppm) dört kuarterner karbon atomu sayılmaktadır. Spektrumun aşağı bölgesindeki sekiz kuarterner karbonu da gözönünde bulundurulduğu zaman TB-7 bileşiği toplam 12 kuarterner karbon atomu içermektedir.

TB-7 bileşiğinde proton taşıyan karbonları tespit etmek amacıyla yapılan HMQC analizine ait bulgular Tablo 29'da verilmiştir. HMQC spektrumu (Şekil 32 g,h) incelendiği zaman; $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda AX ve AB sistemlerinde³⁷⁵ etkileşim gösteren protonların δ 49.88, 38.54 ve 31.06'daki karbonlarına (Şekil 32 f) bağlı oldukları görülmektedir. δ 5.50'deki rezonansın iki ayrı karbona bağlı olması bunun iki protona karşı geldiğini göstermekte ve HMQC spektrumunda yedi metin protonu belirlenmektedir (Şekil 32 g).

Tablo 29. 1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7) Bileşğinin NMR verileri

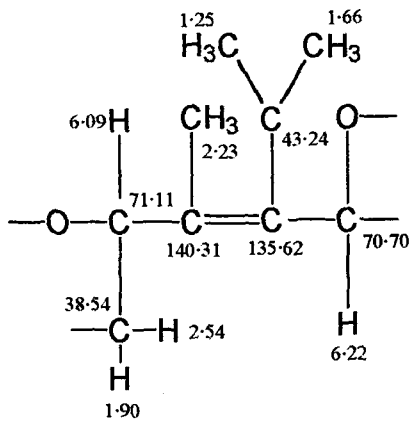
Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	76.02	C	-
2	5.50 m	72.11	CH	C-14, C-1, C-3, 2-OCOCH ₃
3	3.19 d (3.05)	41.28	CH	C-19, C-4, C-8, C-2, C-1
4	-	58.25	C	-
5	4.22 brs	77.69	CH	C-7, C-4, C-3, 5-OCOCH ₃
6 α	1.74 m	31.06	CH ₂	C-7, 5-OCOCH ₃
6 β	1.79 m			7-OCOCH ₃ , C-8, C-4, C-7
7	5.50 m	68.67	CH	C-8, C-3, 7-OCOCH ₃
8	-	46.57	C	-
9	6.04 d (11.29)	75.14	CH	C-7, C-8, C-10, 7-OCOCH ₃
10	6.22 d (10.99)	70.70	CH	C-15, C-9, C-12, C-11, 10-OCOCH ₃
11	-	135.62	C	-
12	-	140.31	C	-
13	6.09 bt (8.08)	71.11	CH	C-12
14 α	1.90 dd (6.72, 14.65)	38.54	CH ₂	C-17, C-15, C-13, C-1
14 β	2.54 dd (9.76, 14.95)			C-12, C-1, C-10
15	-	43.24	C	-
16	1.24 s	28.40	CH ₃	C-17, C-15, C-11
17	1.66 s	21.78	CH ₃	C-16, C-15, C-1, C-11
18	2.23 s	15.37	CH ₃	C-10, C-1, C-11, C-12
19	1.25 s	13.64	CH ₃	C-9, C-8, C-3, C-7
20a	3.55 d (4.88)	49.88	CH ₂	-
20b	2.32 d (5.19)			-
2-O-COCH ₃	-	169.28	C	-
2-O-COCH ₃	2.24 s	21.63	CH ₃	2-OCOCH ₃
5-O-COCH ₃	-	169.19	C	-
5-O-COCH ₃	2.05 s	20.63	CH ₃	5-OCOCH ₃
7-O-COCH ₃	-	169.14	C	-
7-O-COCH ₃	2.00 s	20.84	CH ₃	7-OCOCH ₃
9-O-COCH ₃	-	170.04	C	-
9-O-COCH ₃	2.12 s	21.39	CH ₃	C-7, 9-OCOCH ₃
10-O-COCH ₃	-	169.73	C	-
10-O-COCH ₃	2.06 s	20.63	CH ₃	10-OCOCH ₃ , C-18
13-O-COCH ₃	-	169.84	C	-
13-O-COCH ₃	2.09 s	20.87	CH ₃	C-18, 13-OCOCH ₃

^1H -NMR spektrumunda belirlenen 10 metil ile ^{13}C -NMR ve DEPT 135 spektrumları ile saptanan 3 metilen ve 12 kuaterner karbonu da gözönüne alındığında TB-7 bileşiğinde toplam 32 karbon atomu bulunmaktadır.

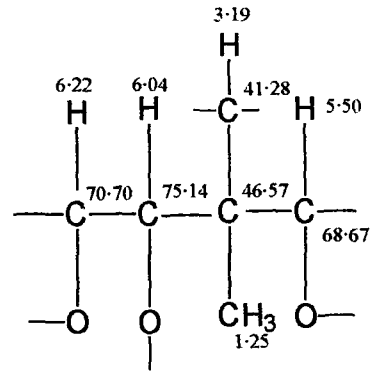
δ 6.22 ve 6.04'te birbirleriyle etkileşim gösteren iki protonun δ 70.70 ve 75.14 rezonanslarındaki karbonlara bağlı olmaları AX sistemindeki³⁷⁵ bu etkileşimin visinal, $J= 11$ Hz olmasından da *trans*-visinal iki proton oldukları saptanmıştır (Şekil 32 c,g). HMBC spektrumunda da δ 6.22'nin δ 75.14 ve δ 6.04'ün δ 70.70'deki karbonlarla ilişkisi de bu karbonların birbirine bitişik olacağını, dolayısıyla protonlar arasındaki visinal etkileşimi doğrulamaktadır (Şekil 32 h). δ 2.32 ve 3.55 AX sistemindeki³⁷⁵ iki protonun, HMBC'de hiç bir etkileşiminin görülmemesi, bunların bağlı olduğu karbonunun kuaterner karbon ya da heteroatoma bağlı olması gerektiğine işaret etmektedir (Şekil 32 h). Bu protonların bağlı olduğu δ 49.88 metilen karbonunun, diğer metilen karbonlarına göre daha aşağı bölgede yer alması, bu karbonun oksijene bağlı olacağını düşündürmektedir.

Spektrumun yukarı bölgesindeki kuaterner karbonların (δ 43.24, 46.57, 58.25 ve 76.02) konumlarını tespit etmek üzere HMBC spektrumu (Şekil 32 i,j) incelendiği zaman;

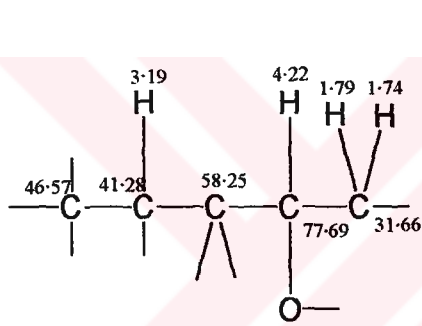
- a) δ 6.22, 1.66 ve 1.24'teki protonlarla δ 43.24
- b) δ 6.04, 5.50, 3.19 ve 1.25'teki protonlarla δ 46.57
- c) δ 4.22, 3.19, 1.79 ve 1.74'teki protonlarla δ 58.25 ve
- d) δ 5.50, 3.19, 2.54, 1.90 ve 1.66'daki protonlarla δ 76.02 arasında kuvvetli bir etkileşim görül mektedir. Ayrıca,
- e) δ 6.22, 6.09, 2.54 ve 2.23'teki protonlarla δ 140.31 ile
- f) δ 6.22, 6.09, 1.66 ve 1.24'teki protonlarla δ 135.62 arasında da kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmaktadır.



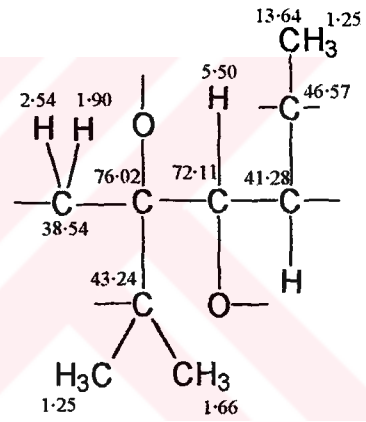
I



II



III



IV

HMQC'deki rezonanslar da dikkate alınmak suretiyle;

a, e, f'deki verilere göre..... I no'lu kısmi yapı

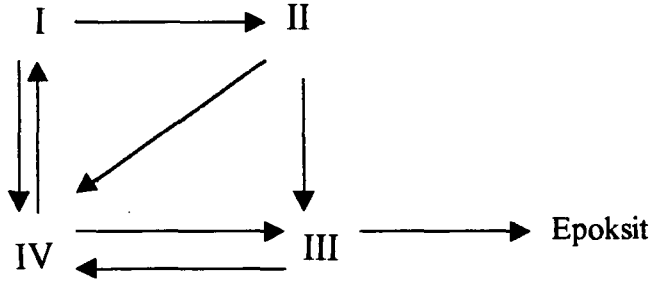
b'deki verilere göre.....II no'lu kısmi yapı

c'deki verilere göre.....III no'lu kısmi yapı

d'deki verilere göre..... IV no'lu kısmi yapı

teşekkül etmektedir.

I no'lu yapı δ 70.70'den II no'lu yapıya, δ 43.24'den de IV no'lu yapıya bağlanırken; II δ 41.28'den III'e; IV no'lu yapı da δ 41.28'ten III'e dolayısıyla II no'lu yapıya bağlanmaktadır.



δ 3.19'daki protonun kuarterner karbonlar (δ 46.57, 58.25 ve 76.02 dışında δ 13.64 ve 72.11'deki karbonlarla ilişkisi de yukarıdaki bağlanma biçimini doğrulamaktadır. δ 1.79 ve 1.74'teki protonların kuarterner karbon (δ 58.25) dışında δ 68.67 ve 77.69'larla olan ilişkileri, geminal etkileşime sahip bu protonların bağlı olduğu δ 31.06'deki karbonun bir taraftan δ 77.69 (III no'lu yapı) diğer taraftan da δ 68.67 (II no'lu yapı)'ye bağlı olması gerektiğini kanıtlamaktadır. Dolayısıyla II no'lu yapı δ 68.67 üzerinden III no'lu yapıya (δ 31.06) bağlanmaktadır. Kısmi yapıların bağlanması sonucu teşekkül eden taksan yapısında¹⁸¹ yedi tane oksijenli fonksiyon bulunmaktadır. HMBC analizinde (Şekil 32 j) δ 6.22, 6.09, 6.04, 5.50 ve 4.22'deki protonların ester karbonilleri ile olan ilişkilerinden asetil gruplarının sırasıyla δ 70.70, 71.11, 75.14, 72.11, 68.67 ve 77.69 karbonlarına bağlandıkları ortaya çıkmaktadır. Bu karbonlar aynı zamanda asetil metilleri ile de ilişkilidir. Ancak δ 76.02'deki karbonla asetil metilleri arasında bir etkileşim görülmemesi bu karbondaki oksijenli fonksiyonun serbest hidroksil halinde bulunduğunu göstermektedir.

Bu durumda δ 49.89'daki metilen karbonunun hiç bir protonla etkileşiminin bulunmaması, δ 58.25'deki kuarterner karbona ve diğer taraftan da oksijen fonksiyonuna; δ 58.25'deki karbonun da aynı oksijen atomuna bağlanacağı, yani δ 58.25'de bir epoksit grubunun yer aldığı ortaya çıkmaktadır. Bu veriler δ 1.24 ve 1.66'daki metillerin δ 135.62 ile ilişkisinden yapının normal

taksan iskeletine^{85,99} sahip ve C-4 (δ 58.25)'te AX sisteminde³⁷⁵ J= 5 Hz yarımlama sabitesine sahip protonlardan (δ 3.55 ve 2.32) dolayı da epoksit taşıyan⁵¹ normal taksan olduğu saptandı.

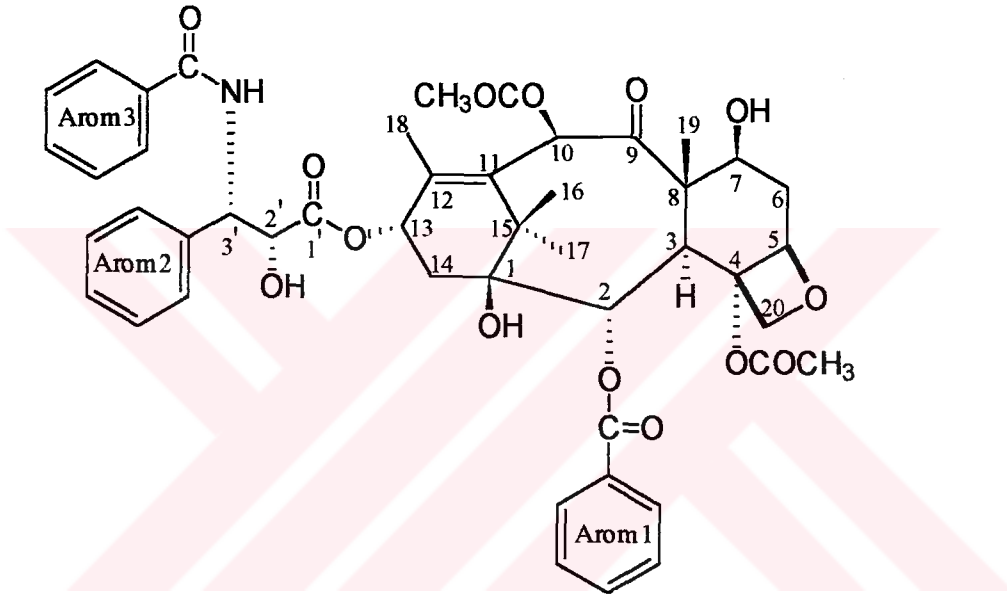
TB-7 bileşiğinin DCI (+) spektrumu (Şekil 32 l)'nden görülen m/z 670 (M+NH₄)⁺ ten molekül ağırlığının 652 olduğu ve C₃₂H₄₄O₁₄ molekül formülü ile uyum içinde bulunduğu tespit edildi. Spektrumda m/z 635 [MH-H₂O]⁺, 593 [MH-CH₃COOH]⁺, 533 [593-CH₃COOH]⁺, 472 [532-CH₃COOH]⁺, 413 [473-CH₃COOH]⁺, 292 [652- 6 x CH₃COOH] olan molekülden asetil gruplarının ayrılmasıyla ortaya çıkan iyonlar görülmektedir.

TB-7'nin FAB-MS (+) spektrumu (Şekil 32 k)'nda m/z 593 (MH-CH₃COOH)⁺, 533 (593-CH₃COOH)⁺, 473 (593-CH₃COOH)⁺, 413 (473-CH₃COOH)⁺ ve epoksit (C₂H₄O) grubunun ayrılması sonucu m/z 369 (413-44) olan iyonlar da belirlenen yapı ile uyum içindedir.

Analizler sonucu TB-7 bileşiğinin literatürlerdeki ¹H-NMR^{51,62} ve ¹³C-NMR⁵¹ verileriyle bulgularımızın karşılaştırılması sonucu TB-7 bileşiği, **1 β -hidroksibakkatin I** olarak teşhis edilmiştir.

TB-8: Taksol

TB-8 bileşiği D+E₁+F ekstrelerinin Şekil 19 ve 23'de verilen analizler sonucu elüsyon solvanının yoğunlaştırılmasıyla 6.1 mg (verim % 0.0004) beyaz renkli, amorf bir toz halinde elde edildi.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : Şekil 33 a

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : Şekil 33 b,c,e

APT (CDCl₃, 100 MHz) δ : Şekil 33 d,f

LSIMS m/z : 854 (M+H)⁺ Şekil 33 g

DCI + (NH₃) m/z: 871 [M+NH₄]⁺ Şekil 33 h

M⁺: 853, C₄₇H₅₁NO₄

TB-8 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 33 a) bakkatin VI (TB-5) ve bakkatin III (TB-6) ile benzerlik göstermektedir. Spektrumun 1-2,3 ppm aralığında yer alan üçer protona karşı gelen singletler molekülde altı tane metil grubunun bulunduğu işaret etmektedir. Bunlardan diğerlerine göre daha aşağı bölgedeki iki tanesinin asetil gruplarının metilleri, diğer dördünün ise taksan metillerine ait olacağı düşünüldü.

δ 4.2 ve 4.4'de bulunan AB sistemindeki³⁷⁵ iki duplet oksetan halkasının varlığını gösterdi^{105,122}. Spektrumun aşağı bölgesinde 7.3-8.3 ppm aralığında bulunan aromatik protonlar, molekülde birden fazla benzen halkasının yer alacağına işaret etti.

TB-8 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 33 b,c,e) TB-6'nın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 31 e)'nda da görülen δ 203 civarında bir konjuge keton karbonuna ait pik bulundurmaktadır. Spektrumun aşağı bölgesinde (δ 165-175) görülen 5 sinyal ise oksijenli karbon rezonanslarını işaret etmektedir.

TB-8 bileşiğinin APT spektrumu (Şekil 33d,f) 200-124 ppm arasında pozitif sinyal veren 11 kuarterner ve metilen karbonları ile negatif sinyal veren 15 aromatik metin karbonuna karşı gelen rezonans bulundurmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunun 10-85 ppm bölgesinin APT ile analizi, bileşiğin bu bölgede sayılan 21 karbon rezonansının 6 pozitif sinyalinin metilen ve kuarterner karbonlara; 15 negatif sinyalin ise 9 metin ve 6 metil protonlarına ait olduğunu göstermektedir.

Bu durumda TB-8 bileşiğinin APT spektrumu kuarterner ve metilen karbonlarının belirlendiği 17 pozitif; metin ve metil karbonlarına ait 30 negatif rezonans olmak üzere toplam 47 karbon atomu taşımaktadır. Kimyasal kayma değerleri gözönüne alınarak 30 negatif sinyal irdelendiği zaman; 6 metil ve 15 aromatik metin (monosüstitüe 3 benzen varlığına işaret eden) açık bir şekilde tespit edilmektedir. Geriye kalan 9 karbon olefinik metin ve oksimetin gruplarına ait olacaktır. Aynı şekilde 17 pozitif sinyalin biri konjuge keton, beşi ester

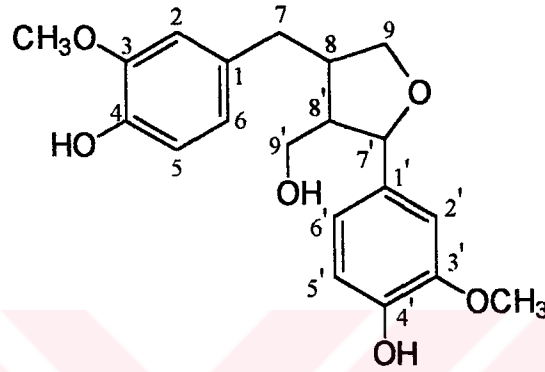
karbonili olmak üzere altısının oksijenli katerner karbon; geri kalan 11'inin ise katerner ve metilen gruplarına ait karbonlar olması gerektiği saptandı.

TB-8 bileşiğinin DCI (+) spektrumu (Şekil 33 h)'nda görülen m/z 871 (M+NH₄)⁺ iyonundan molekül ağırlığı 853 olarak bulundu. Ayrıca m/z 587 (MNH₄-R)⁺ ve 569 (587-H₂O)⁺, 528 (587-CH₃COO⁻)⁺, 469 (528-CH₃COO⁻)⁺, 286 (R+2H)⁺, 122 (C₆H₅COOH)⁺ iyonları görülmektedir. Bileşiğin LSIMS (+) spektrumu (Şekil 33 g)'nda görülen m/z 854 (M+H)⁺ iyonu da molekül ağırlığının 853 olması gerektiğini doğruladı. Ayrıca spektrumda m/z 794 (MH-CH₃COOH)⁺, 569 (M-R)⁺, 551 (569-H₂O)⁺, 492 (551-CH₃COO⁻)⁺, 286 (R+2H)⁺, 268 (R-O)⁺ ve 105 (C₆H₅CO)⁺ te görülen iyonlardan; bileşikte asetat ve benzoil gruplarına ek olarak m/z 284 olan bir yan zincirin (R) bulunduğu ortaya çıkmaktadır.

Elde edilen bulgular, literatürde yer alan taksoitlerle karşılaştırıldığı zaman bileşiğin taksol ile uyum içinde bulunduğunu gösterdi. Bu durumda ¹H-NMR spektrumunda δ 6.9'da görülen dupletin N-H protonuna ait olacağı; kütle spektrumlarında bulunan m/z 284 değerindeki iyonun taksol molekülündeki fenilzoserin türevi yan zincire (R) karşı geleceği tespit edildi. Literatür verileri ile yapılan karşılaştırmalar sonucu, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarındaki rezonansların taksol ile uyumlu olduğu bulunmuştur^{122,377}. Böylece çok az miktarda elde edilen TB-8 bileşiği **taksol** olarak teşhis edilmiştir.

TB-9: Larisirezinol

TB-9 bileşiği H ekstresinden Şekil 19 ve 24'de verilen analizler sonucu kloroformdan kristallendirme ile 45.7 mg (verim % 0.0028) beyaz renkli, ince kristaller halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3372 (OH); 2937, 2885 (CH); 1606 (C=C); 1515, 1449 (aromatik); 1154, 1113, 1033 (C-O-C) Şekil 34 a

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : Şekil 34 b-d

$^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : Şekil 34 e

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : Şekil 34 f

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 34 g

DEPT 90 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 34 h

DEPT 45 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 34 ı

DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 34 j

HMQC (DMSO- d_6): Şekil 34 k,l

HMBC (DMSO- d_6): Şekil 34 m-o

DCI + (NH_3) m/z : 360, M^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ Şekil 34 p

TB-9 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 34 a) yapınının aromatik olduğunu işaret etmektedir. TB-9 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 34 b) aromatik bölgede bir çift ABC sisteminde³⁷⁵ altı proton (δ 6.74, 6.65, 6.61, 6.60, 6.58 ve 6.48) ile 3.65 ppm'de 6H şiddetinde iki metoksil rezonansı bulunmaktadır. Bu değerler aromatik halkaların 1,3,4-trisübstitüe benzen yapısında olacağını düşündürmektedir. Ayrıca spektrumun yukarı bölgesinde AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim gösteren δ 2.73, 2.33 $J=12.7$ Hz ve δ 3.79, 3.46 $J=6.5$ Hz iki çift proton bulunmaktadır. δ 2.10 ve δ 4.58 arasında da $J=6.5$ Hz *cis*-visinal etkileşim tespit edilebilmektedir.

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 34 f) 20 karbon sinyali sayılmaktadır. DEPT 135 spektrumunda biri (Şekil 34 j) yüksek alanda ikisi olefinik bölgede üç metilen; DEPT 90 spektrumunda (Şekil 34 h) altısı aromatik, üçü olefinik dokuz metin ve DEPT 45 spektrumu (Şekil 34 ı) ile iki metoksil karbonu ayırdedilmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmesi sonucu ikisi spektrumun aşağı, dördü yukarı bölgesinde olmak üzere altı tane kuaterner karbon atomu tespit edilmektedir. Olefinik metin karbonlarından birisinin oldukça aşağı bölgede (81.78 ppm) bulunması bunun oksimetin karbonuna ait olacağı izlenimini vermektedir.

TB-9 bileşiğinin HMQC spektrumu (Şekil 34 k,l) ile proton taşıyan karbonlar belirlenmiştir (Tablo 30). Kuaterner karbonların ve fonksiyonlu grupların yerleri HMBC spektrumunda (Şekil 34 m-o) protonların karbonlarla olan uzak mesafe ilişkilerinden yararlanılarak tespit edildi. 2.33 ve 2.73 ppm'lerde görülen AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim ($J= 12.5$ Hz) gösteren 32.16 ppm'deki karbona bağlı metilen protonlarının 41.92, 71.84, 112.70, 120.61, 131.76 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisi (Şekil 34 n) bunların aromatik halkalardan birine bitişik olacağını gösterdi. 3.46 ve 3.79 ppm'lerde görülen AB sisteminde³⁷⁵, geminal etkileşim ($J= 6.5$ Hz) gösteren 71.84 ppm'deki karbon üzerinde bulunan bu hidroksi metilen protonlarının 32.16, 52.44 ve 81.78 ppm'lerdeki karbonlarla etkileşmesi spektrumun yukarı bölgesindeki metilen protonları ile yakın olacağını göstermektedir.

Tablo 30. Larisirezinol (TB-9) Bileşiminin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	131.76	C	-
2	6.65 brs	112.70	CH	C-4, C-6, C-3, C-7
3	-	147.46	C	-
4	-	144.57	C	-
5	6.58 brs	115.39	CH	C-1, C-3
6	6.48 dd (1.83, 7.94)	120.61	CH	C-4, C-2, C-7, C-3
7α	2.73 dd (4.88, 13.43)	32.16	CH ₂	C-1, C-2, C-9, C-8, C-6
7β	2.33 t (12.0)			
8	2.48 m	41.92	CH	-
9α	3.79 t (6.41)	71.84	CH ₂	C-7', C-7, C-8'
9β	3.46 t (6.6)			
1'	-	134.73	C	-
2'	6.74 brs	109.94	CH	C-6', C-3', C-7', C-5', C-1', C-4'
3'	-	147.38	C	-
4'	-	145.52	C	-
5'	6.61 brs	115.05	CH	C-1'
6'	6.60 d (4.88)	118.20	CH	C-2'
7'	4.58 d (6.1)	81.78	CH	C-9', C-2', C-6', C-8', C-1', C-9, C-8
8'	2.10 dd (7.02, 13.73)	52.44	CH	C-9', C-1', C-7', C-8, C-9
9'a	3.58 m	58.60	CH ₂	C-7'
9'b	3.37 m			C-8
3-OCH ₃	3.65 s	55.57	CH ₃	C-3
3'-OCH ₃	3.65 s	55.54	CH ₃	C-3'

32.16 ve 71.84 ppm'deki karbonlara bağlı metilen protonlarının 41.92 ppm'deki karbonla etkileşimleri bu protonlardan 32.16 ppm'dekilerin bir taraftan aromatik halkaya, diğer taraftan 2.48 ppm'deki protonun karbonuna bağlandığını açıklamaktadır. Aynı şekilde 71.84 ppm'deki hidroksimetilen protonlarının da bir taraftan 2.48 ppm'deki protonun karbonuna bağlı olacağına işaret etti. 4.58 ppm'deki $J = 6.1$ Hz yarımlama sabitine sahip dupletin (oksimetin protonu) 52.44, 58.60, 71.84, 109.94, 118.20 ve 134.73 ppm'deki karbonlar ile etkileşmesi bunun diğer trisüstitüe aromatik halkaya ve bir metin grubuna bağlı olduğunu göstermektedir. δ 3.58 ve 3.37 AB sisteminde³⁷⁵ olan ve oksimetilen karbonunda bulunan metilen protonlarının 41.92 ve 81.78 ppm'lerdeki karbonlarla etkileşmesi, bunların bir metin karbonuna bağlı olacağına işaret etmektedir.

¹H-¹H-COSY spektrumu (Şekil 34 e)'nda δ 2.33, 2.73; δ 3.46, 3.79 protonlarının δ 2.48'deki protonlarla etkileşim gösterdikleri belirlenmektedir. Diğer taraftan δ 2.33, 2.73 protonları ile δ 3.79 arasında da etkileşim bulunmaktadır. Ayrıca spektrumun olefinik bölgesinde bulunan δ 4.58'deki protonun δ 3.37, 3.58 ve 2.48 ile etkileşim göstermesinden bu protonların, ABCD sistemi³⁷⁵ ile açıklanan dört proton etkileşmesinde bulduklarını ortaya koymaktadır. Yukarıda açıklanan NMR bulguları δ 2.33 ve 2.73'ün C-7; δ 3.46 ve 3.79'un C-9; δ 3.37 ve 3.58'in C-9' konumlarındaki geminal protonlar olduklarını göstermiştir. δ 4.58'deki protonun δ 2.48 yanında δ 2.10 ile de etkileşim göstermesi, bu protonlarla da ABC sisteminde³⁷⁵ yer aldığını; δ 4.58, 2.48 ve 2.10'daki protonların sırasıyla C-7', C-8 ve C-8' ne ait olduklarını belirlemektedir.

Aromatik protonlarının kuaterner karbonlarla ilişkisinden (Şekil 34 o) metoksil gruplarının 3 ve 3' konumlarında, hidroksil gruplarının ise 4 ve 4' konumlarında yer alacağı HMBC spektrumunda açık bir şekilde görülmektedir. Metoksil gruplarının 3 ve 3' konumlarında yer alması gerektiği, C-2 ve C-2' nün kimyasal kayma değerlerinin daha yukarı bölgede bulunması ile doğrulanmaktadır.

Bu bulgular ışığında ortaya çıkan yapı, bileşiğin kütle spektrumunda (Şekil 34 p) görülen m/z 137 (C-7 / C-8'den yarıma sonucu ortaya çıkan 3-metoksi-4 hidroksil benzil grubu), 122 (benzilik yarıma sonucu ayrılan grup) ve 151 (keten grubu) iyonları ile de kanıtlanmaktadır. Kütle spektrumunda m/z 360 olan moleküle ait iyon, $C_{20}H_{24}O_6$ molekül formülü ile de uygunluk göstermektedir.

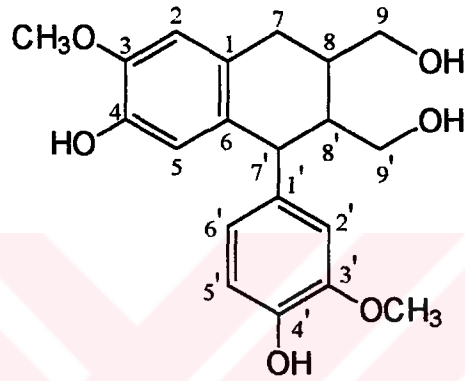
TB-9 bileşiğinin spektral bulgularının ışığı altında ve larisirezinol'ün ^{13}C -NMR ³⁷⁸ ve 1H -NMR ³⁷⁹ değerleri ile karşılaştırılması sonucu, bu bileşik **larisirezinol** olarak teşhis edilmiştir*.

Daha önce *Taxus* türlerinden elde edilmemiş olan larisirezinol, *Taxus* genusu için yeni bir bileşiktir.

* TB-9'un yapısındaki asimetrik karbon atomları bileşiğin optik izomeri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Spesifik çevirme açısı tayininden sonra hangi izomere ait olduğu saptanacaktır.

TB-10: İzolarisirezinol

TB-10 bileşiği H ekstresinden Şekil 19 ve 24'de verilen analizler sonucu kloroformdan kristallendirme ile 41.3 mg (verim % 0.0026) krem renginde, küçük tanecikler halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3386 (OH); 2360 (CH); 1610 (C=C); 1511, 1446 (aromatik);
1113, 1050 (C-O-C) Şekil 35 a

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : Şekil 35 b-d

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 35 e

DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 35 f

HMQC: Şekil 35 g,h

HMBC: Şekil 35 i,j

EIMS m/z : 360 (M^+ , 100) Şekil 35 k

DCI + (NH_3) m/z : 360, M^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ Şekil 35 l

TB-10 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 35 a) yapının aromatik olacağını işaret etmektedir. TB-10 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 35 c) aromatik bölgede 5 proton görülmektedir. Bu protonlardan δ 6.73 (1H, d, J=7.93), δ 6.66 (1H, brs) ve 6.60 (1H, d, J=7.93) ABC sisteminde³⁷⁵ olup 1,3,4-trisüstitüe benzen yapısını belirlemektedir. δ 6.64 ve 6.17'deki singletler ise bu iki protonun diğer bir halkada bulunacağını düşündürmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 35 e) sayılan 20 karbon rezonansının; DEPT 135 spektrumu (Şekil 35 f) üçünün metilen; ikisinin metoksil ve beşi aromatik, üçü olefinik olmak üzere sekiz metin karbonuna ait olacağını gösterdi. Geriye kalan yedi karbon ise kuaternerdir. Kuaterner karbonlardan dördü spektrumun aşağı bölgesinde yer alan oksijen taşıyan fonksiyonlu grupların bulunduğu karbonlardır. TB-10 bileşiğinin HMQC spektrumu (Şekil 35 g,h) ile proton taşıyan karbonlar belirlendi (Tablo 31). Kuaterner karbonların yerlerini tayin etmek üzere alınan HMBC spektrumu (Şekil 35 j) incelendiği zaman; yukarı bölgede δ 2.77'de AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim (J= 7.63 Hz) gösteren protonların 39.99, 48.05, 65.96, 112.38, 117.35, 129.01 ve 134.17 ppm'lerdeki karbonlarla etkileşmesi, bunların bir aromatik halkaya bağlı metilen protonları olacağını gösterdi. Diğer taraftan da 39.99'daki metin karbonuna bağlı bulunması gerektiğine işaret etti. δ 3.64 ve 3.69'daki AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkilişime sahip oksimetilen karbonundaki protonlarının 33.58 ve 48.00 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisi, bunların δ 39.99' daki metin grubuna bağlı olacağını açıkladı. Böylece metilen protonlarından δ 3.64, 3.69'un C-9'da ve δ 2.77'dekilerin de C-7'de yer alacağı tespit edildi.

Diğer oksimetilen karbonuna bağlı olan δ 3.39 ve 3.66'daki AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşime sahip metilen protonları ise, δ 39.99 ve 48.00'daki karbonlarla ilişkilidir. Bu durum δ 62.21'deki metilen protonlarının 1, 3, 4-trisüstitüe benzen halkasına bitişik olan ikinci metin grubuna bağlı olacağını gösterdi. δ 1.76 ve 3.80'deki protonlar *trans*-visinal etkileşim (J= 10.07 Hz) göstermektedir.

Tablo 31. İzolarisirezanol (TB-10) Bileşiğinin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	129.01	C	-
2	6.17 s	117.35	CH	C-3, C-1, C-7', C-4
3	-	147.21	C	-
4	-	145.28	C	-
5	6.64 s	112.38	CH	C-6, C-4
6	-	134.17	C	-
7	2.77 d (7.63)	33.58	CH ₂	C-1, C-8, C-7', C-6, C-5, C-9, C-2
8	2.00 m	39.99	CH	-
9a	3.69 dd (4.89, 10.99)	65.96	CH ₂	C-7
9b	3.64 d (6.72)			C-8'
1'	-	138.68	C	-
2'	6.66 brs	113.79	CH	C-5', C-4', C-7', C-3'
3'	-	149.03	C	-
4'	-	145.96	C	-
5'	6.60 d (7.93)	123.20	CH	C-4', C-2', C-7'
6'	6.73 d (7.93)	115.98	CH	C-3', C-1'
7'	3.80 d (10.07)	48.05	CH	C-1', C-6, C-2', C-5', C-8', C-1, C-9'
8'	1.76 t (10.07)	48.00	CH	-
9'a	3.66 d (4.27)	62.21	CH ₂	C-8'
9'b	3.39 dd (3.97, 10.99)			C-8
3-OCH ₃	3.80 s	56.39	CH ₃	C-3
3'-OCH ₃	3.79 s	56.35	CH ₃	C-3'

Diğer taraftan δ 3.39, 3.66, 1.76 ve 3.80'deki protonların ABCD sisteminde³⁷⁵ etkileşim gösteren hidroksimetilen ve metin protonları olduğu ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 35 c,d) görülmektedir. Bu durumda δ 3.39, 3.66 C-9'; δ 1.76 C-8' ve δ 3.80 C-7' de bulunan protonlar olarak belirlenmektedir.

HMBC spektrumunda (Şekil 35 ı) δ 6.17'nin 48.05, 129.01, 145.28 ve 147.21 ile ilişkisi, bu protonun 2. konumunda yer aldığını ve metoksil gruplarından 3.80 ppm'dekinin 3. konumunda bulunacağını doğruladı. δ 6.66'daki protonun 48.05, 123.20, 145.96 ve 149.03 ile ilişkisi de δ 3.79'daki ikinci metoksilin 1,3,4-trisüstitüe benzen halkasında yer alması gerektiğini kanıtladı. Metoksil gruplarının konumları C-2 ve C-2' ya ait kimyasal kayma değerlerinin daha yukarı bölgede bulunması ile de doğrulanmaktadır.

Yukarıda açıklanan NMR bulguları, TB-10 bileşiğinin kütle spektrumlarında (Şekil 35 k,l) tespit edilen moleküle ait iyon (m/z 360, C₂₀H₂₄O₆) piki ile de uyum içinde bulunmaktadır. Bileşikten su ve metoksil kaybı ile ortaya çıkan m/z 342 ve 311 iyonları ayrıca metoksihidroksibenzen'e ait m/z 137 iyonu, bileşiğin NMR spektral verileri ile açıklanan yapıda olduğunu kanıtlamaktadır.

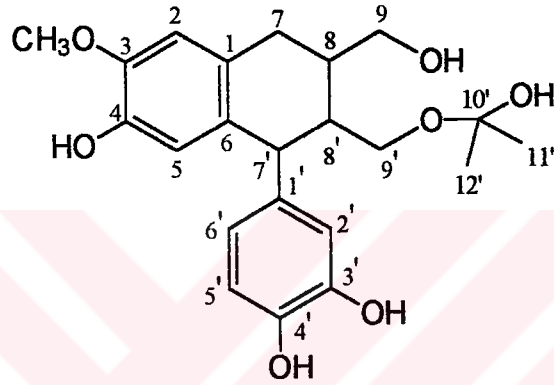
TB-10 bileşiğinin ¹H-NMR verileri, literatürdeki³⁷⁹ izolarisirezanol'e ait ¹H-NMR değerleri ile de benzerlik gösterdiğinden TB-10 bileşiği, **izolarisirezanol** olarak teşhis edildi*.

Kaynak taramalarımız izolarisirezanol'ün Himalaya'da yetişen *T. baccata*'nın yapraklarından elde edildiğini göstermiştir^{291,294}.

* TB-10'un yapısındaki asimetric karbon atomları bileşiğin optik izomeri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Spesifik çevirme açısı tayininden sonra hangi izomere ait olduğu saptanacaktır.

TB-11: 3'-Demetilizarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter

TB-11 bileşiği H ekstresinden Şekil 19 ve 24'de verilen analizler sonucu kloroformdan kristallendirme ile toplam 62.8 mg (verim % 0.0039) sarımsı-hardal renginde, ince kristaller halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3482 (OH); 2990, 2935 (CH); 1614 (C=C); 1513, 1447 (aromatik); 1113, 1092 (C-O-C) Şekil 36 a

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : Şekil 36 b-d

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 36 e,f

DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 36 g

HMQC: Şekil 36 h,1

HMBC: Şekil 36 j,k

EIMS m/z : 386 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ Şekil 36 l

DCI + (NH_3) m/z : 386 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ M^+ : 404, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_7$ Şekil 36 m

TB-11 bileşiğinin IR spektrumu TB-9 ve TB-10 bileşiklerindeki gibi yapının aromatik olduğunu belirlemektedir. TB-11 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 36 b) TB-10 bileşiğine benzerlik göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ 6.74 (1H, d, $J= 8.24$ Hz), δ 6.53 (1H, brs) ve δ 6.49 (1H, d, $J= 7.93$ Hz) olan ABC sisteminde³⁷⁵ görülen üç aromatik proton yapıda 1,3,4-trisüstitüe bir benzen halkasının varlığını işaret etmektedir. Ayrıca δ 6.63 ve 6.19'da da birer singlet bulunmaktadır. Spektrumda δ 3.81'de 3H şiddetinde bir metoksil ile diğerinden farklı olarak δ 1.32'de 6H şiddetinde birer metil grubuna ait rezonans görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 36 e,f) 22 karbon atomu sayılmaktadır. Bileşiğin DEPT 135 spektrumu (Şekil 36 g), TB-10'a benzer şekilde üç metilen; beşi aromatik, üçü olefinik sekiz metin; bir metoksil karbonlarını ve diğerlerinden farklı olarak iki tane de metil karbonunu içermektedir.

TB-11'in $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının beraber değerlendirilmesi sonucu sekiz kuaterner karbon atomu ayırt edilmektedir. Bunların dördü spektrumun aşağı bölgesinde, üçü daha yukarı bölgede olup TB-10 ile benzer kimyasal kayma değerlerine sahiptir. TB-11'de TB-10'da bulunmayan sekizinci kuaterner karbon ise, δ 101.56'da rezonans veren hemiketal karbonudur³⁸⁰. TB-11'in HMQC spektrumunda (Şekil 36 h,i) tespit edilen proton taşıyan karbonlara ait kimyasal kayma değerleri Tablo 32'de görülmektedir.

Bileşiğin HMBC spektrumu (Şekil 36 j,k)'nda δ 2.47 ve 2.62'deki AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim ($J= 15$ Hz) gösteren metilen protonlarının δ 42.50, 49.76, 66.44, 111.54, 116.71, 127.36 ve 133.11'deki karbonlarla etkileşmesi bunların bir taraftan 1,3,4-trisüstitüe olmayan benzen halkasına diğer taraftan da bir metin grubuna bağlı olacağını gösterdi. Ayrıca δ 6.19'daki protonun δ 32.08, 48.75, 111.54, 127.36, 133.11, 144.52 ve 146.51'deki karbonlarla etkileşmesi molekülde bir tane olan metoksil grubunun da 1,3,4-trisüstitüe olmayan aromatik halkaya bağlı bulunduğuna işaret etti.

Tablo 32. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksiizopropileter
(TB-11) Bileşğinin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	127.36	C	-
2	6.19 s	116.71	CH	C-1, C-7', C-3, C-4, C-6, C-5, C-7
3	-	146.51	C	-
4	-	144.52	C	-
5	6.63 brs	111.54	CH	C-6, C-7, C-4, C-3
6	-	133.11	C	-
7 α	2.62 dd (15.87)	32.08	CH ₂	C-1, C-6, C-8', C-8, C-5, C-9
7 β	2.47 t (14.9)			
8	1.71 m	42.50	CH	C-8'
9a	3.73 t (11.9)	66.44	CH ₂	C-10', C-8', C-8
9b	3.60 d (12.5)			
1'	-	137.36	C	-
2'	6.53 brs	116.11	CH	C-5', C-7', C-4', C-3'
3'	-	145.68	C	-
4'	-	144.10	C	-
5'	6.74 d (8.24)	115.34	CH	C-1', C-3'
6'	6.49 d (7.93)	121.13	CH	C-2', C-4', C-7'
7'	3.31 d (10.98)	48.75	CH	C-6, C-1', C-2', C-5', C-1
8'	1.68 d (12.82)	49.76	CH	C-9', C-8, C-7'
9'a	3.37 d (11.9)	64.92	CH ₂	C-10', C-8
9'b	3.64 d (11.9)			
10'	-	101.56	C	-
11'	1.32 s	24.41	CH ₃	C-8', C-9'
12'	1.32 s	24.32	CH ₃	C-10', C-12'
3-OCH ₃	3.81 s	55.58	CH ₃	C-3

AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim ($J= 12$ Hz) gösteren δ 3.60 ve 3.73'deki hidroksimetilen protonları δ 42.50, 49.76 ve 101.56 rezonanslarındaki karbonlarla etkileşmektedir. Yine AB sisteminde³⁷⁵ geminal etkileşim ($J= 12$ Hz) gösteren δ 3.37 ve 3.64'deki hidroksimetilen protonları δ 42.50, 49.76 ve 101.56'daki karbonlarla ilişkili bulunmamaktadır.

Diğer taraftan δ 3.31'deki dupletin 116.11, 121.13, 127.36, 133.11 ve 137.36'daki karbonlarla olan yakınlığı bunun 1,3,4-trisüstitüe benzen halkasına bitişik metin protonu olduğuna işaret etmektedir. Diğer taraftan δ 3.37, 3.64, 1.68 ve 3.31'deki protonların ABCD sisteminde³⁷⁵ etkileşim gösteren hidroksimetilen ve metin protonları olduğu ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 36 c,d) görülmektedir. Bu bulgular δ 3.37, 3.64'ün C-9'; δ 1.68'in C-8' ve δ 3.31'in de C-7' karbonlarına bağlı protonlar olacağını göstermektedir. Diğer taraftan metilen protonlarından δ 2.62, 2.47'nin C-7'de; δ 3.73, 3.60'nda C-9'da bulunduğu belirlendi.

HMBC spektrumunda (Şekil 36 j) δ 3.37, 3.60, 3.64 ve 3.73 protonlarına ek olarak δ 1.32'deki metillerin 101.56 ppm'deki hemiketal kuaterner karbon ile ilişkisi, bu kuaterner karbonun δ 64.92'deki karbondaki yer alan hidroksimetilen grubuna bağlı hidroksiizopropile ait olacağını açıklamaktadır.

Bileşiğin EIMS (Şekil 36 l)'ında görülen m/z 311 iyonu da molekülden hidroksiizopropil grubunun ayrıldığını göstermektedir. DCI (+) ve EIMS'te (Şekil 36 l,m) m/z 386'da görülen sinyal, molekülden su ayrılması sonucu teşekkül eden stabil iyondur ve bileşiğin $C_{22}H_{28}O_7$ molekül formülünde bulunması gerektiğini de doğrulamaktadır.

TB-11 bileşiğinin ¹H-NMR verilerinin TB-10 bileşiği ve literatürde³⁷⁹ izolarisirezanol için açıklanan değerlerle benzerlik göstermesi, yapının izolarisirezanol türevi olacağını ortaya koymaktadır. TB-10'dan farklı olarak yapıda 3' konumunda metoksil yerine hidroksil ve 9' konumunda da bir hidroksiizopropil grubu bulunmaktadır.

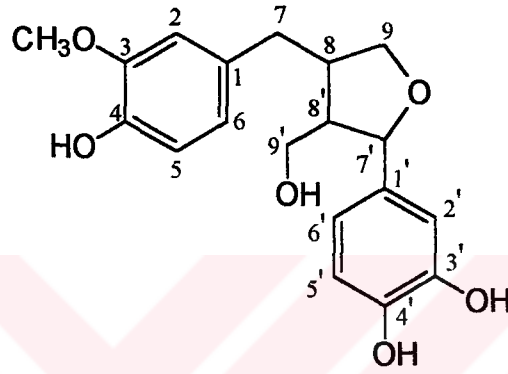
Yukarıdaki spektral açıklamaların ışığı altında TB-11'in yapısı **3'-demetilzolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter** olarak aydınlatılmıştır*. Bu bileşik, *Taxus* genusu için yeni bir bileşiktir.



* TB-11'in yapısındaki asimetrik karbon atomları bileşiğin optik izomerleri bulunacağını işaret ettiğinden, spesifik çevirme açısı tayininden sonra TB-11 isimlendirilecektir.

TB-12: 3'-Demetillarisirezinol

TB-12 bileşiği H ekstresinden Şekil 19 ve 24'de verilen analizler sonucu kloroformdan kristallendirme ile 84.6 mg (verim % 0.0052) pembemsi-turuncu renkli, pulcuklar halinde elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3372 (OH); 2937, 2885 (CH); 1606 (C=C); 1515, 1449 (aromatik); 1154, 1113, 1033 (C-O-C) Şekil 37 a

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : Şekil 37 b,c

$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 37 d

DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 37 e

HMQC: Şekil 37 f,g

HMBC: Şekil 37 h,1

EIMS m/z : 347 ($\text{M}+1$)⁺ Şekil 37 j

DCI + (NH_3) m/z : 346, M^+ : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ Şekil 37 k

TB-12 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 37 a) yapının aromatik olduğunu açıklamaktadır. TB-12 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 37 b,c) aromatik bölgede bir çift ABC sisteminde³⁷⁵ altı proton görülmektedir. Ayrıca 3.85 ppm'de 3H şiddetinde bir metoksil rezonansı bulunmaktadır. Bu değerler aromatik halkaların 1,3,4-trisüstitüe bir yapı gösterdiğini düşündürdü. Ayrıca bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT 135 spektrumlarının (Şekil 37 b-e) TB-9 bileşiğinin spektrumlarındaki sinyallerle uyum içinde bulunduğu saptandı.

TB-9'dan farklı olarak, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 19 karbon rezonansı sayılmakta ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda da bir tane metoksil sinyali görülmektedir. Karbon ve protonların kimyasal kayma değerleri HMQC spektrumu (Şekil 37 f,g) ile belirlendi (Tablo 33).

TB-12 bileşiğinin HMBC spektrumunda (Şekil 37 h,i) δ 3.85'deki metoksilin δ 148.95'deki karbon ile ve δ 6.67'deki protonun ise δ 145.73'deki karbonla kuvvetli etkileşim göstermesi; metoksil grubunun 3. konumda yer alacağına, diğer fonksiyonlu grupların 4, 3' ve 4' konumlarındaki karbonlara (aşağı bölge kuarterner karbonları olarak belirlenen) bağlı hidroksil gruplarına ait olduğunu gösterdi.

Bileşiğin kütle spektrumları (Şekil 37 j,k)'nda görülen m/z 137 (temel pik), 123, 107 ve 77 yarıma ürünleri de, TB-9 ile uyum içinde bulunmaktadır. TB-9'dan farklı olarak keten grubunun yarıma ürünü m/z 151 yerine, 3',4'-dihidroksibenzen kısmına ait m/z 137 görülmektedir. Böylece C-3' ve C-4' de hidroksil gruplarının bulunduğu da doğrulanmıştır.

TB-12 bileşiğinin spektral verilerinin TB-9 ve literatürlerdeki^{378,379} larisirezinol'ün $^1\text{H-NMR}$ değerleri ile karşılaştırılması sonucu, bu bileşiğin larisirezinol'ün 3'-demetil analogu olacağı saptandı.

Tablo 33. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12) Bileşiğinin NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	133.55	C	-
2	6.82 brs	113.38	CH	C-5, C-4, C-3
3	-	148.95	C	-
4	-	145.73	C	-
5	6.67 m	122.17	CH	C-2, C-4
6	6.75 d (8.24)	116.12	CH	C-3, C-1, C-2
7 α	2.96 dd (4.58, 13.4)	33.59	CH ₂	C-9, C-1, C-8, C-5, C-2, C-8'
7 β	2.49 t (12.36)			C-1, C-2, C-5, C-8, C-9, C-8'
8	2.75 d (6.0)	43.83	CH	C-8', C-7', C-9', C-1, C-9
9 α	3.98 dd (7.6, 14.4)	73.43	CH ₂	C-7', C-8', C-8
9 β	3.74 dd (5.8, 7.9)			C-7', C-8', C-8
1'	-	135.80	C	-
2'	6.82 brs	114.16	CH	C-5'
3'	-	145.73	C	-
4'	-	146.30	C	-
5'	6.68 m	118.65	CH	C-3', C-2'
6'	6.76 d (8.24)	116.15	CH	C-4', C-1'
7'	4.71 d (7.02)	83.90	CH	C-9', C-5', C-2', C-8', C-9, C-1', C-8
8'	2.38 d (6.85)	54.05	CH	C-9', C-1', C-7', C-8, C-9
9'a	3.83 dd (8.23, 14.6)	60.41	CH ₂	C-7', C-8', C-9, C-8
9'b	3.65 dd (6.4, 10.9)			C-8, C-7', C-8'
3-OCH ₃	3.85 s	56.35	CH ₃	C-3

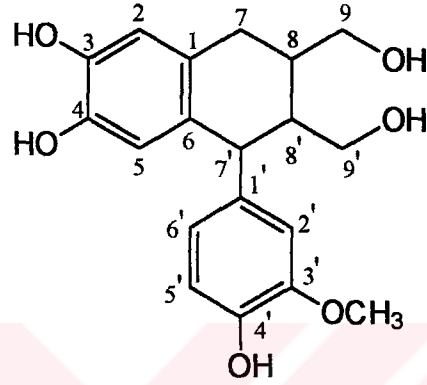
Yukarıdaki spektral açıklamaların ışığı altında, TB-12'in yapısı **3'-demetillarisirezinol** olarak aydınlatılmıştır*. Daha önce *Taxus* türlerinden elde edilmemiş olan 3'-demetillarisirezinol, *Taxus* genusu için yeni bir bileşiktir.



* TB-12'un yapısındaki asimetric karbon atomları bileşimin optik izomeri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Spesifik çevirme açısı tayininden sonra hangi izomere ait olduğu saptanacaktır.

TB-13: 3-Demetilizolarisirezinol

TB-13 bileşiği H ekstresinden Şekil 19 ve 24'de verilen analizler sonucu elüsyon solvanının yoğunlaştırılmasıyla 71.4 mg (verim % 0.0044) soğan kabuğu renginde, amorf bir toz olarak elde edildi.



IR ν_{maks} (KBr) cm^{-1} : 3386 (OH); 2360 (CH); 1610 (C=C); 1511,1446 (aromatik);
1113, 1050 (C-O-C) Şekil 38 a

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : Şekil 38 b,c

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 38 d,e

DEPT 135 (CD_3OD , 125 MHz) δ : Şekil 38 f

HMQC: Şekil 38 g,h

HMBC: Şekil 38 i,j

EIMS m/z : 346 (M^+) Şekil 38 k

DCI + (NH_3) m/z : 346, M^+ : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ Şekil 38 l

TB-13 bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 38 a) yapının aromatik olduğunu açıklamaktadır. TB-13 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (Şekil 38 b,c), $^{13}\text{C-NMR}$ (Şekil 38 d,e) ve DEPT 135 spektrumları (Şekil 38 f) TB-10 bileşiğinin spektrumları ile büyük bir benzerlik göstermektedir. Spektrumların karşılaştırılması sonucu, TB-13'te TB-10'dan farklı olarak tek bir metoksil grubu bulunmaktadır. TB-13 bileşiğinin kütle spektrumunda m/z 346 olan moleküle ait iyon piki de bunu kanıtlamaktadır. Kütle spektrumunda görülen m/z 328, 297, 137 ve 123 olan diğer iyonlar da TB-13'ün TB-10 ile benzer bir şekilde yarımla mekanizması gösterdiğine işaret etmektedir.

TB-13 bileşiğindeki karbon ve protonlarının kimyasal kayma değerleri Tablo 34'te verilen HMQC (Şekil 38 g,h) yardımıyla belirlendi. Kuaterner karbonlar HMBC spektrumları (Şekil 38 i,j) ile doğrulandı. δ 6.53 protonunun 47.79, 122.04, 144.70 ve 146.33 ppm'lerdeki karbonlarla ilişkisinden ve ayrıca metoksilin δ 146.33 karbonu ile olan etkileşmesi; 146.33 ppm'deki kuaterner karbona bağlı olan metoksil grubunun 1,3,4-trisüstitüe benzen halkasında ve 3' konumunda bulunduğunu gösterdi. Ayrıca δ 6.20 ve 6.63'deki protonların δ 147.15, 145.24'deki karbonlarla ilişkisi, metoksilin C-3' de yer alması gerektiğini kanıtlamaktadır. Yine δ 6.51'deki protonun δ 144.70 karbonu ile kuvvetli etkileşim göstermesi C-4' de hidroksil bulunduğuna işaret etmektedir.

TB-13 bileşiği, TB-10 bileşiğinin 3-demetil analogu olarak belirlendi. Diğer taraftan TB-13 bileşiğinin spektral verilerinin ve literatürdeki³⁷⁹ izolarisirezinol'ün $^1\text{H-NMR}$ değerlerinin de gözönünde bulundurulması sonucu, bu bileşiğin izolarisirezinol türevi olduğu anlaşıldı. Yukarıdaki spektral açıklamaların ışığı altında TB-13'ün yapısı **3-demetilizolarisirezinol** olarak aydınlatılmıştır*. Daha önce *Taxus* türlerinden elde edilmemiş olan 3-demetil izolarisirezinol, *Taxus* genusu için yeni bir bileşiktir.

* TB-13'ün yapısındaki asimetric karbon atomları bileşiğin optik izomeri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Spesifik çevirme açısı tayininden sonra hangi izomere ait olduğu saptanacaktır.

Tablo 34. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13) Bileşığının NMR Verileri

Konum	¹ H (J,Hz)	¹³ C (HMQC)	DEPT	HMBC
1	-	128.98	C	-
2	6.20 brs	117.46	CH	C-1, C-3, C-7', C-4
3	-	147.15	C	-
4	-	145.24	C	-
5	6.63 brs	112.35	CH	C-6, C-4, C-7, C-3
6	-	134.32	C	-
7	2.74 d (3.36), 2.75 s (J=9.16 Hz)	33.56	CH ₂	C-1, C-8', C-8, C-6, C-5, C-9
8	1.97 m	40.08	CH	-
9a	3.68 d (8.24)	66.04	CH ₂	C-7'
9b	3.63 d (7.63)		C-7'	
1'	-	138.76	C	-
2'	6.53 d (2.14)	117.27	CH	C-5', C-3', C-7', C-4'
3'	-	146.33	C	-
4'	-	144.70	C	-
5'	6.51 dd (2.14, 7.94)	122.04	CH	C-2', C-3', C-7'
6'	6.70 d (7.94)	116.06	CH	C-1', C-4', C-3'
7'	3.71 d (10.38)	47.79	CH	C-1', C-6', C-2', C-5', C-8', C-9', C-1, C-6
8'	1.72 dd (3.66,10.07)	48.10	CH	-
9'a	3.64 d (8.24)	62.38	CH ₂	C-8', 3'-OCH ₃ , C-2'
9'b	3.41 dd (4.12, 11.29)		C-8	
3'-OCH ₃	3.79 s	56.40	CH ₃	C-3'

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, Taxaceae familyasına ait *Taxus* L. cinsinin Türkiye’de tek tür ile temsil edildiği *Taxus baccata* L. bitkisi, ihtiva ettiği taksan yapısındaki bileşikler (taksoitler) yönünden araştırılmıştır. Rize-Çamlıhemşin civarında yetişen asırlık *Taxus baccata*’nın kalın dallarının etli kabuk ve odunlarından yöntemler kısmında açıklanan, Şekil 17-24’te şematik olarak verilen ekstraksiyon, fraksiyonlama ve saflaştırma işlemleri sonucunda elde edilen ve ileri spektroskopik teknikler (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, HMQC, HMBC, FAB-MS ve DCI) yardımıyla yapıları aydınlatılan bileşikler, kimyasal yapılarına göre aşağıda verilen gruplara aittir:

Oksetan halkası taşıyan taksoitler

10-Deasetilbakkatin III (T-2)

Bakkatin VI (TB-5)

Bakkatin III (TB-6)

Taksol (TB-8)

Ekzosiklik metilen grubu taşıyan taksoitler

2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)

Taksusin (TB-3)

Epoksit grubu taşıyan taksoitler

1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)

Fenolik bileşikler

3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)

Larisirezinol (TB-9)

İzolarisirezinol (TB-10)

3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)

3'-Demetil larisirezinol (TB-12)

3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)

Steroidal bileşikler

β -Sitosterol (TB-1)

T. baccata'nın kalın dallarının odunlarından elde edilen taksan yapısındaki bileşiklerin % verimleri (kuru materyal üzerinden) gözönüne alındığında, Taksusin (% 0.011) ve Bakkatin III (% 0.0096) majör bileşikler olarak tespit edilmiştir.

T. baccata'nın odunlarında bulunmayan yaprak ve etli kabuklarında belirlenen 10-Deasetilbakkatin III, Taksol yarısentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan bir taksoittir³²⁶, fazla miktarda bulunduğu etli kabuklardan % 0.049 verimle (kuru materyalden) elde edilmiştir.

T. baccata, Avrupa ülkelerinde ve Himalaya dağlarında yetişen bir çok varyete ve kültür formları bulunan bir türdür. Kimyasal çalışmaların yapıldığı literatürlerde varyeteler belirtilmediği için, taksoitler açısından yetiştiği yerlere göre *T. baccata* örnekleri arasında gerçek bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. Bununla beraber üzerinde araştırmalarımızı yürüttüğümüz kaynaktan elde edilen bileşikler (Tablo 35), Avrupa ve Asya ülkelerinde yetişen *T. baccata* örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda (Tablo 1) verilen sonuçlarla mukayese edilmiştir.

Tablo 35'de görüldüğü şekilde;

10-Deasetilbakkatin III, bakkatin III, bakkatin VI, taksol, taksusin ve 1 β -hidroksibakkatin I..... Avrupa'da yetişen;

10-Deasetilbakkatin III, taksol, 2 α ,5 α ,10 β -triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien, taksusin ve 1 β -hidroksibakkatin IAsya'da yetişen *T. baccata* örneklerinde bulunmaktadır. Ancak bu ülkelerde yetişen *T. baccata* odunlarında bir araştırma yapılmamıştır.

Taksoitlerle birarada bulunan fenolik bileşiklerden izolarisirezinol Himalaya dağlarında yetişen *T. baccata* yapraklarından elde edilmiştir^{291,294}. β -sitosterol ise, Avrupa ülkelerinde yetişen *T. baccata*'nın yaprak, dal ve gövdelerinde tespit edilmiştir²⁸⁶.

Tablo 35. Elde Edilen Taksoitler Açısından *T. baccata*
Örneklerinin Karşılaştırılması

Taksoitler	Yetiştikleri Ülkeler (Literatür)		
	Türkiye	Avrupa Ülkeleri	Asya Ülkeleri
DAB*	Etli kabuk, yaprak (220)	Yaprak (96), kabuk (63)	Yaprak (60)
Bakkatin III	Odun	Yaprak (96), kabuk (63,106)	-
Bakkatin VI	Odun	Kabuk (63)	-
Taksol	Odun, kabuk (220)	Yaprak (105), kabuk (106)	Yaprak, kabuk (107,109)
TB-2**	Odun	-	Kök (95)
Taksusin	Odun	Gövde (29,30)	Kök (95)
1β-Hidroksi- bakkatin I	Odun	Kabuk (29)	Kabuk (103)

***DAB** : 10-Deasetilbakkatin III

****TB-2**: 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien

Çalışmalarımız sırasında elde ettiğimiz bileşikler açısından, diğer *Taxus* türleri (Tablo 2-11) incelendiği zaman;

10-Deasetil bakkatin III: *T. brevifolia*¹¹⁶, *T. canadensis*^{125,126}, *T. chinensis*¹³¹,
*T. cuspidata*¹⁴¹, *T. yunnanensis*^{72,176,178}

Bakkatin III: *T. chinensis*¹³¹, *T. cuspidata*¹⁴¹, *T. mairei*⁷⁶, *T. sumatrana*¹⁵⁶,
T. yunnanensis^{72,91}, *T. wallichiana*^{62,157}

Bakkatin VI: *T. brevifolia*¹¹⁷, *T. chinensis*¹³¹, *T. x media*⁹⁴

Taksol: *T. brevifolia*⁴⁵, *T. canadensis*^{58,125,126}, *T. chinensis*¹³¹,
T. cuspidata^{54,87,141}, *T. sumatrana*¹⁵⁶, *T. yunnanensis*⁹¹,
T. wallichiana^{62,157}

2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien:

*T. brevifolia*¹¹⁷, *T. chinensis* var. *mairei*³³⁸

Taksusin: *T. brevifolia*^{29,30}, *T. floridana*^{29,30}, *T. mairei*^{29,30,145,146},
T. wallichiana^{157,158}

1β-Hidroksibakkatin I: *T. cuspidata*⁸⁷, *T. wallichiana*^{51,62,157,160},
T. yunnanensis^{72,91}

β-Sitosterol: *T. wallichiana*^{161,164} türlerinde de bulunmaktadır.

Ülkemizde yetişen *T. baccata*'da HPLC ile bitkinin değişik kısımlarında yapılan analizler sonucu taksol en yüksek oranda (% 0.0084-0.0092) kalın dalların etli kabukları ve odun kısmında tespit edilmiştir²²⁰. Bu oran diğer *Taxus* türleri gibi, *T. baccata*'nın da Taksol açısından kaynak olamayacağını göstermektedir. Çalışmalarımız sırasında fazla miktarda bulunduğu belirlenen taksoitlerden bakkatin III'ün, taksol yarısentezinde başlangıç maddesi olarak kaynak teşkil edeceği düşünülse de, odunun yapraklar gibi yenilenebilir bir materyal olmaması nedeniyle endüstriye uygulanamayacağı açıkça görülmektedir. Yaprak ve etli kabuklarda bulunduğu belirlenen 10-deasetilbakkatin III için de aynı sebepten dolayı etli kabukların verimli olmayacağı tespit edilmektedir. Bitkide bulunan diğer majör bileşik olan taksusin (kimyasal yapısı nedeniyle) bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır.

Tedavide kullanılan taksol*, halen yarisentezle temin edilmekte ise de, biyoteknolojik (endofitik mantarlar kullanılarak) yöntemlerle elde edilmesi yönünde çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ülkemizde yetişen, incelenmemiş bir tıbbi bitkinin taksoitler açısından analizi yanında, *T. baccata*'da yapılan ve odunun kimyasal yapısını belirleyen ilk araştırmadır. Ayrıca taksol dışındaki bileşiklerin ayrıntılı spektral özellikleri de, ilk defa bu çalışmada verilmiştir. Diğer taraftan taksoitlerle aynı ekstrede bulunan beş fenolik bileşik (3-metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit, larisirezinol, 3'-demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter, 3'-demetillarisirezinol ve 3-demetilizarisirezinol) ilk defa araştırmalarımız sırasında elde edildiği için, bu bileşikler hem tür hem de genus için yeni maddeler olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan larisirezinol ve izolarisirezinol türevi olan maddelerin, antitümör aktiviteye sahip Podofilotoksin isimli lignan ile benzer yapıda olmaları sebebiyle, bu bileşiklerin antitümör aktivite açısından da araştırılmasının gerekli olacağı ortaya çıkmaktadır.

* Paclitaxel (TAXOL®), Docetaxel (TAXOTERE®)

6. Ö Z E T

Taksan tipi bir diterpenoit olan Taksol, ilk defa ABD’de yetişen *Taxus brevifolia*’dan elde edilen, kemoterapide mikrotubullerin stabil halde kalmasını sağlayan yeni bir gruba ait antikanser bileşiktir. Ülkemizde yetişen *T. baccata*’nın kalın dallarının odun kısmının, taksoit içeriği bakımından bitkinin diğer kısımlarına göre zengin olduğu daha önce tespit edilmiştir²²⁰. Bu çalışmada, Türkiye Florası’nda kayıtlı olan *Taxus baccata* L. (Taxaceae) Rize-Çamlıhemşin civarından toplanmış ve taksan tipi bileşikler açısından incelenmiştir.

İzolasyon ve saflaştırma işlemleri sonucunda elde edilen 14 maddenin yapısı spektroskopik analizler, özellikle çift boyutlu NMR teknikleri yardımıyla aydınlatılmıştır. Bu bileşikler;

10-Deasetilbakkatin III* (T-2), **Bakkatin III** (TB-6), **Bakkatin VI** (TB-5), **Taksol** (TB-8) oksetan halkası taşıyan;

2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2) ve **Taksusin** (TB-3) ekzosiklik grup içeren; ve

1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7) epoksit taşıyan taksoitler olarak tayin edilmiştir. Taksoitlerden taksusin ve bakkatin III majör bileşikler olarak saptanmıştır.

Bunlara ilave olarak, aynı ekstreden **3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit** (TB-4), **Larisirezinol** (TB-9), **İzolarisirezinol** (TB-10), **3'-Demetilizarisirezinol-9'-hidroksiizopropileter** (TB-11), **3'-Demetilizarisirezinol** (TB-12) ve **3-Demetilizarisirezinol** (TB-13) olarak tanımlanan altı fenolik bileşik te elde edilmiştir. Ayrıca **β -sitosterol** (TB-1) de izole edilmiştir.

* Kalın dalların etli kabuklarından elde edilmiştir.

Bu çalışma, *T. baccata*'nın odunlarının taksoit içeriği hakkındaki ilk araştırma dır. Ayrıca, izolarisirezinol dışında yukarıda belirtilen fenolik bileşiklerin de *Taxus* cinsindeki varlığı ve ileri spektroskopik analizleri ilk defa burada verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Taxus baccata*, Taxaceae, Taksoit,
Spektral veri



7. A B S T R A C T

Taxol, a diterpenoid with a taxane-type structure was first isolated from the bark of the Pacific Yew Tree (*Taxus brevifolia* L.) and was found to be a new class of microtubule-stabilizing anticancer agent used in chemotherapy. The woods of thick branches of the European Yew Tree (*Taxus baccata* L.) growing in Turkey were found to be rich in taxoid content than the other parts of plant²²⁰. Investigation of the taxane-type constituents of *Taxus baccata* L. (Taxaceae) recorded in the Flora of Turkey, collected from Rize-Çamlıhemşin is presented.

As a result of the isolation and purification procedures, 14 compounds were obtained and their structures were elucidated by extensive spectroscopic analysis primarily by two-dimensional NMR techniques. They are; **10-Deacetylbaaccatin III*** (T-2), **Baccatin III** (TB-6), **Baccatin VI** (TB-5) and **Taxol** (TB-8) from the oxetane-bearing; **2 α ,5 α ,10 β -Triacetoxo-14 β -(2-methyl)-butyloxy-4(20),11-taxadiene** (TB-2) and **Taxusin** (TB-3) from the exocyclic-containing; and **1 β -Hydroxybaaccatin I** (TB-7) from the epoxide-bearing taxoids were determined from the woods of thick branches of *T. baccata* L. growing in Turkey. Among these, taxusin and baaccatin III were found to be major compounds.

In addition, six phenolic compounds namely, **3-Methoxy-4-hydroxycinnamaldehyde** (TB-4), **Lariciresinol** (TB-9), **Isolariciresinol** (TB-10), **3'-Demethylisolariciresinol-9'-hydroxyisopropylether** (TB-11), **3'-Demethylariciresinol** (TB-12) and **3-Demethylisolariciresinol** (TB-13) were also isolated along with taxoids. During phytochemical studies, **β -sitosterol** (TB-1) was obtained as well.

*It was obtained from the fleshy barks of the thick branches of *T. baccata* L.

This is the first report of the taxoid content of the wood of the European Yew Tree (*T. baccata* L). Besides, the presence of the above mentioned phenolic compounds except isolariciresinol in the genus, *Taxus* are being provided for the first time in this research as well as their extensive spectroscopic data.

Key Words: *Taxus baccata*, Taxaceae, Taxoid, Spectral data



KAYNAKLAR

1. ROWINSKY, E.K.: The Development and Clinical Utility of the Taxane Class of Antimicrotubule Chemotherapy Agents, **Annu. Rev. Med.** , 1997, **48**, 353-74.
2. EISENHAUER, E.A., VERMORKEN, J.B.: The Taxoids, **Drugs**, 1998, **55**(1), 5-30.
3. NICOLAOU, K.C., YANG, Z., LIU, J.J., UENO, H., NANTERMET, P.G., GUY, R.K., CLAIBORNE, C.F., RENAUD, J., COULADOUROS, E.A., PAULVANNAN, K., SORENSEN, E.J.: Total Synthesis of Taxol, **Nature**, 1994, **367**, 630-4.
4. DENIS, J., GREENE, A.E., GUENARD, D., GUERITTE VOEGELEIN, F., MANGATAL, L., POTIER, P.: A Highly Efficient, Practical Approach to Natural Taxol, **J. Am. Chem. Soc.**, 1988, **110**, 5917-9.
5. CHRISTEN, A.A., GIBSON, D.M., BLAND, J.: Production of Taxol or Taxol-like Compounds in Cell Culture, US Patent, No. 5, 019, 504, 28 may 1991.
6. STIERLE, A., STIERLE, D., STROBEL, G., BIGNAMI, G., GROTHAUS, P.: Bioactive Metabolites of the Endophytic Fungi of Pacific Yew, *Taxus brevifolia* in "Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status", (GEORG, G.I., CHEN, T.T., OJIMA, I., VYAS, D.M., Eds.), **ACS Symp. Ser.**, 1995, **583**, 81-97.
7. BONNIER, C.: Flore Complète Illustrée en Couleurs de France, Suisse et Belgique, tome:12, Librairie Générale de l'Enseignement, Paris (1934).
8. TREASE, G.E., EVANS, W.C.: Pharmacognosy, Thirteenth Edition, Ballière, Tindall and Cox LTD., University Press, Londra (1989).
9. EARLE, C.J.: Gymnosperm Database Home Page in Web Site, <http://www.brigadoon.com/~earlecj/pinophyx.htm> .
10. LAWRENCE, G.H.M.: Taxonomy of Vascular Plants, Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1951).
11. CROOM, E.M.: Taxus for Taxol and Taxoids in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 37-70, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
12. PAGE, C.N.: Taxaceae in " The Families and Genera of Vascular Plants", (KUBITZKI, K., Ed.), Vol.1, Springer-Verlag, Berlin (1990).

13. GRIFFIN, J., HOOK, I.: Taxol Content of Irish Yews, **Planta Med.**, 1996, **62**, 370-2.
14. USDA Forest Service Northeast Region in Web Site, www.fs.fed.us/database/feis/plants/Tre/TAXBRE
15. HOOKER, J.D., JACKSON, B.D.: Index Kwensis, Vol: II, Oxford University Press, London (1960).
16. TUTIN, T.G., HEYWOOD, V.H, BURGESS, N.A., VALENTINE, D.H., WALTERS, S.M., WEBB, D.A.: Flora Europea, Vol.1, University Press, Cambridge (1964).
17. DAVIS, P.H., CULLEN, J.: *Taxus* L. in “ Flora of Turkey and the East Aegean Islands” (DAVIS, P.H., Ed.), Vol.1, University Press, Edinburgh (1965).
18. KARAMANOĞLU, K.: Türkiye Bitkileri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Sayı:32, cilt:1, Ankara (1974).
19. BAYTOP, T.: Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), İstanbul Üniversitesi Yayınları No:3255, İstanbul (1984).
20. RECHINGER, K.H.:Flora Iranica, Akademische Druck-u, Verlagsanstalt Graas (1965).
21. BRAUNER, L., HASMAN, M.: Tohumlu Bitkilerin Sistematiği, İstanbul Üniversitesi Yayınları Sayı:262, İstanbul (1945).
22. DE SAPIO, O.A., GATTUSO, S.J., GATTUSO, M.A.: Morphoanatomical Characters of *Taxus baccata* Bark and Leavas, **Fitoterapia**, 1997, **68**(3), 252-60.
23. YALTIRIK, F.: Sis Kuşığı Ormanı, **Atlas**, 1995, **24**, 70-82.
24. KINGSTON, D.G.I.. Natural Taxoids: Structure and Chemistry, in “Taxol: Science and Applications”, (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 287-316, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
25. HARTZELL, Jr. H.R.: Yew and Us: A Brief History of the Yew Tree, in “Taxol: Science and Applications”, (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 27-34, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
26. LUCAS, H.: **Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)**, 1856, **95**, 145, Ref: MILLER, R., A Brief Survey of *Taxus* Alkaloids and Other Taxane Derivatives, **Lloydia**, 1980, **43**(4), 425-37.
27. WINTERSTEIN, E., GUYER, A.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Taxins. II. Mitteilung, **Hoppe-Seyler’s Z. Physiol. Chem.**, 1923, **128**, 175-229.
28. BLECHERT, S., GUENARD, D.: *Taxus* Alkaloids, in “The Alkaloids”, (BROSSI, A., Ed.), Vol. **39**, pp. 195-238, Academic Press, New York, (1990).

29. MILLER, R.: A Brief Survey of *Taxus* Alkaloids and Other Taxane Derivatives, *Lloydia*, 1980, **43**(4), 425-37.
30. KHAN, N.U., PARVEEN, N.: The Constituents of the Genus *Taxus*, *J. Sci. & Ind. Res.*, 1987, **46**, 512-6.
31. GRAF, E.: *Angew. Chem.*, 1956, **68**, 249, Ref: MILLER, R., A Brief Survey of *Taxus* Alkaloids and Other Taxane Derivatives, *Lloydia*, 1980, **43**(4), 425-37.
32. LYTHGOE, B.: The *Taxus* Alkaloids, in "The Alkaloids, Chemistry and Physiology", (MANSKE, R.H.F., Ed.), Vol.10, pp.597-626, Academic Press, New York, (1968).
33. GRAF, E., KIRFEL, A., WOLF, G., BREITMAIER, E.: Die Aufklärung von Taxin A aus *Taxus baccata* L., *Liebigs. Ann. Chem.*, 1982, 376-81.
34. GRAF, E., WEINANDY, S., KOCH, B., BREITMAIER, E.: ¹³C-NMR-Untersuchung von Taxin B aus *Taxus baccata*, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1986, 1147-1151.
35. ETTOUATI, L., AHOND, A., POUPAT, C., POTIER, P.: Revision Structurale de La Taxine B, Alcaloïde Majoritaire des Feuilles De L'if D'Europe, *Taxus baccata*, *J. Nat. Prod.*, 1991, **54**(5), 1455-8.
36. APPENDINO, G., ÖZEN, H.Ç., FENOGLIO, I., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Pseudoalkaloid Taxanes from *Taxus baccata*, *Phytochemistry*, 1993, **33**(6), 1521-3.
37. JENNISKENS, L.H.D., VAN ROZENDAAL, E.L.M., VAN BEEK, T.A.: Identification of Six Taxine Alkaloids from *Taxus baccata* Needles, *J. Nat. Prod.*, 1996, **59**(2), 117-23.
38. BARBONI, L., GARIBOLDI, P., APPENDINO, G., ENRUI, R., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: New Taxanes from *Taxus baccata*, *Liebigs. Ann.*, 1995, (2), 345-9.
39. POUPAT, C., AHOND, A., POTIER, P.: Nouveau Taxoïde Basique Isole des Feuilles D'if, *Taxus baccata*: La 2-Desacetyltaxine A, *J. Nat. Prod.*, 1994, **57**(10), 1468-9.
40. APPENDINO, G., TAGLIAPIETRA, S., ÖZEN, H.Ç., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Taxanes from the Seeds of *Taxus baccata*, *J. Nat. Prod.*, 1993, **56**(4), 514-20.
41. APPENDINO, G., CRAVOTTO, G., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: The Chemistry and Occurrence of Taxane Derivatives. X. The Photochemistry of Taxine B, *Gazz. Chim. Ital.*, 1994, **124**(1), 1-4.
42. APPENDINO, G., LUSSO, P., GARIBOLDI, P., BOMBARDELLI, E., GABETTA, B.: A 3,11-Cyclotaxane from *Taxus baccata*, *Phytochemistry*, 1992, **31**(12), 4259-62.

43. TEKOL, Y.: Negative Chronotropic and Atrioventricular Blocking Effects of Taxine on Isolated Frog Heart and Its Acute Toxicity in Mice. **Planta Med.**, 1985, (5), 357-472.
44. TEKOL, Y., KAMEYAMA, M.: Elektrophysiologische Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Eibentoxins Taxin auf das Herz, **Arzneim.-Forsch./ Drug Res.**, 1987, **37**(4), 428-31.
45. WANI, M.C., TAYLOR, H.L., WALL, M.E., COGGON, P., MCPHAIL, A.T.: Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, A Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*, **J. Am. Chem. Soc.**, 1971, **93**(9), 2325-7.
46. SCHIFF, P.B., FANT, J., HORWITZ, S.B.: Promotion of Microtubule Assembly *in vitro* by Taxol, **Nature**, 1979, **277**, 665-7.
47. HORWITZ, S.B.: Mechanism of Action of Taxol, **Trends Pharmacol. Sci.**, 1992, **13**(4), 134-6.
48. SUFFNESS, M., WALL, M.E.: Discovery and Development of Taxol, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 3-25, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
49. SUFFNESS, M.: Overview of Paclitaxel Research in "Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status", (GEORG, G.I., CHEN, T.T., OJIMA, I., VYAS, D.M., Eds.), **ACS Symp. Ser.**, 1995, **583**, 1-17.
50. WALL, M.E., WANI, M.: History and Future Prospects of Camptothecin and Taxol in "The Alkaloids", (CORDELL, G., Ed.), Vol. **50**, pp. 509-36, Academic Press, New York, (1998).
51. BARBONI, L., GARIBOLDI, P., TORREGIANI, E., APPENDINO, G., GABETTA, B., ZINI, G., BOMBARDELLI, E.: Taxanes from the Needles of *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1993, **33**(1), 145-50.
52. GEORG, G.I., GOLLAPUDI, S.R., GRUNEWALD, G.L., GUNN, C.W., HIMES, R.H., RAO, B.K., LIANG, X.Z., MIRHOM, Y.W., MITSCHER, L.A.: A Reinvestigation of the Taxol Content of Himalayan *Taxus wallichiana* Zucc. And A Revision of the Structure of Brevifoliol, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 1993, **3**(6), 1345-8.
53. APPENDINO, G., BARBONI, L., GARIBOLDI, P., BOMBARDELLI, E., GABETTA, B., VITERBO, D.: Revised Structure of Brevifoliol and Some Baccatin VI Derivatives, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1993, 1587-9.

54. KOBAYASHI, J., OGIWARA, A., HOSOYAMA, H., SHIGEMORI, H., YOSHIDA, N., SASAKI, T., LI, Y., IWASAKI, S., NAITO, M., TSURUO, T. : Taxuspines A~C, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata* Inhibiting Drug Transport Activity of P-Glycoprotein in Multidrug-Resistant Cells, **Tetrahedron**, 1994, **50**(25), 7401-16.
55. APPENDINO, G., OZEN, H.C., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: The Chemistry and Occurrence of Taxane Derivatives. Four New Taxanes from the Needles of *Taxus baccata*, **Fitoterapia**, 1993, **64**(1, Suppl.), 47-51.
56. DE MARCANO, D.P.D.C., HALSALL, T.G.: Structures of Some Taxane Diterpenoids, Baccatins-III, -IV, -VI and -VII and 1-Dehydroxybaccatin-IV, Possessing An Oxetan Ring, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1975, 365-6.
57. HOLTON, R.A., BIEDIGER, R.J., BOATMAN, P.D.: Semisynthesis of Taxol and Taxotere, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 97-122, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
58. GUNAWARDANA, G.P., PREMACHANDRAN, U., BURREN, N.S., WHITTERN, D.N., HENRY, R., SPANTON, S., MCALPINE, J.B.: Isolation of 9-Dihydro-13-acetylbaccatin III from *Taxus canadensis*, **J. Nat. Prod.**, 1992, **55**(11), 1686-9.
59. ZAMIR, L., ZHENG, Y.F., CARON, G., SAURIOL, F., MAMER, O.: Rearrangement of the Major Taxane from *Taxus canadensis*, **Tetrahedron Lett.**, 1996, **37**(36), 6435-8.
60. DAS, B., RAO, S.P., SRINIVAS, K.V.N.S., KASHINATH, A., YADAV, J.S.: Studies on Phytochemicals: Part XIII-Variation in the Taxoid Constituents in Two Collections of the Needles of Himalayan *Taxus baccata* Linn., **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1996, **35B**(6), 624-6.
61. POWELL, R.G., MILLER, R.W., SMITH, C.R.: Cephalomannine, A New Antitumour Alkaloid from *Cephalotaxus mannii*, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1979, 102-4.
62. MILLER, R.W., POWELL, R.G., SMITH, Jr.C.R., ARNOLD, E., CLARDY, J.: Antileukemic Alkaloids from *Taxus wallichiana* Zucc., **J. Org. Chem.**, 1981, **46**, 1469-74.
63. SENILH, V., BLECHERT, S., COLIN, M., GUENARD, D., PICOT, F., POTIER, P., VARENNE, P.: Mise en Evidence Nouveaux Analogues du Taxol Extraits de *Taxus baccata*, **J. Nat. Prod.**, 1984, **47**(1), 131-9.
64. CHEN, R., KINGSTON, D.G.I.: Isolation and Structure Elucidation of New Taxoids from *Taxus brevifolia*, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(7), 1017-21.

65. SAMARANAYAKE, G., MAGRI, N.F., JITRANGSRI, C., KINGSTON, D.G.I.: Modified Taxols. 5. Reaction of Taxol with Electrophilic Reagents and Preparation of a Rearranged Taxol Derivative with Tubulin Assembly Activity, **J. Org. Chem.**, 1991, **56**, 5114-9.
66. CHU, A., FURLAN, M., DAVIN, L.B., ZAJICEK, J., TOWERS, G.H.N., SOUCY-BREAU, C.M., RETTIG, S.J., CROTEAU, R., LEWIS, N.G.: Phenylbutanoid and Taxane-Like Metabolites from Needles of *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1994, **36**(4), 975-85.
67. FUJI, K., TANAKA, K., LI, B.: Taxchinin A: A Diterpenoid from *Taxus chinensis*, **Tetrahedron Lett.**, 1992, **33**(51), 7915-16.
68. BALZA, F., TACHIBANA, S., BARRIOS, H., TOWERS, G.H.N.: Brevifoliol, A Taxane from *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1991, **30**(5), 1613-4.111.
69. CHU, A., ZAJICEK, J., TOWERS, G.H.N., SOUCY-BREAU, C.M., LEWIS, N.G., CROTEAU, R.: Brevifoliol. A Structure Revision, **Phytochemistry**, 1993, **34**, 269-71.
70. APPENDINO, G., ÖZEN, H.Ç., GARIBOLDI, P., TORREGIANI, E., GABETTA, B., NIZZOLA, R., BOMBARDELLI, E.: New Oxetane-type Taxanes from *Taxus wallichiana* Zucc., **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, 1993, (14), 1563-6.
71. ZHANG, S., LEE, C.T., CHEN, K., KASHIWADA, Y., ZHANG, D., MCPHAIL, A.T., LEE, K.H.: Structure and Stereochemistry of Taxuchin A, a New 11(15→1) Abeo-Taxane Type Diterpene from *Taxus chinensis*, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1994, (13), 1561-2.
72. ZHANG, S., LEE, C.T., KASHIWADA, Y., CHEN, K., ZHANG, D., LEE, K.: Yunantaxusin A, A New 11 (15→1)-abeo-Taxane from *Taxus yunnanensis*, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(11), 1580-3.
73. YUE, Q., FANG, Q., LIANG, X., HE, C., JING, L.: Rearranged Taxoids from *Taxus yunnanensis*, **Planta Med.**, 1995, **61**(4), 375-7.
74. LIANG, J., KINGSTON, D.G.I.: Two New Taxane Diterpenoids from *Taxus mairei*, **J. Nat. Prod.**, 1993, **56**(4), 594-9.
75. SHEN, Y., TAI, H., CHEN, C.: New Taxane Diterpenoids from the Roots of *Taxus mairei*, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**(2), 173-6.
76. SHEN, Y., CHEN, C.: Taxanes from the Roots of *Taxus mairei*, **Phytochemistry**, 1996, **44**(8), 1527-33.
77. LI, B., TANAKA, K., FUJI, K., SUN, H., TAGA, T.: Three New Diterpenoids from *Taxus chinensis*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1993, **41**(9), 1672-3.

78. TANAKA, K., FUJI, K., YOKOI, T., SHINGU, T., SUN, H.: On the Structures of Six New Diterpenoids from *Taxus chinensis*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1994, **42**(7), 1539-41.
79. WANG, X., SHIGEMORI, H., KOBAYASHI, J.: Taxuspines K, L, and M, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **Tetrahedron**, 1996, **52**(7), 2337-42.
80. VANDER VELDE, D.G., GEORG, G.I., GOLLAPUDI, S.R., JAMPANI, H.B., LIANG, X., MITSCHER, L.A., YE, Q.: Wallifoliol, A Taxol Congener with A Novel Carbon Skeleton, from Himalayan *Taxus wallichiana*, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(6), 862-7.
81. ZAMIR, L., BALACHANDRAN, S., ZHENG, Y.F., NEDEA, M.E., CARON, G., NIKOLAKAKIS, A.: Acid Catalyzed Rearrangement and Acyl Migration Studies on 9-Dihydro-13-acetylbaccatin III, A Major Taxane from *Taxus canadensis*, **Tetrahedron**, 1997, **53**(47), 15991-16008.
82. ZAMIR, L.O., ZHOU, Z.H., CARON, G., NEDEA, M.E., SAURIOL, F., MAMER, O.: Isolation of a Putative Biogenetic Taxane Precursor from *Taxus canadensis* Needles, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, 1995, (5), 529-30.
83. BOULANGER, Y., KHIAT, A., ZHOU, Z.H., CARON, G., ZAMIR, L.O.: NMR and Molecular Modeling Study of Paclitaxel Putative Precursors, **Tetrahedron**, 1996, **52**(27), 8957-68.
84. WANG, X., SHIGEMORI, H., KOBAYASHI, J.: Taxezopidines A, A Novel Taxoid from Seeds of Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **Tetrahedron Lett.**, 1997, **38**(43), 7587-8.
85. WANG, X., SHIGEMORI, H., KOBAYASHI, J.: Taxezopidines B-H, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **J. Nat. Prod.**, 1998, **61**, 474-9.
86. SHIGEMORI, H., WANG, X., YOSHIDA, N., KOBAYASHI, J.: Taxuspines X-Z, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1997, **45**(7), 1205-8.
87. KOBAYASHI, J., INUBUSHI, A., HOSOYAMA, H., YOSHIDA, N., SASAKI, T., SHIGEMORI, H.: Taxuspines E-H and J, New Taxoids from the Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **Tetrahedron**, 1995, **51**(21), 5971-8.
88. KOBAYASHI, J., HOSOYAMA, H., KATSUI, T., YOSHIDA, N., SHIGEMORI, H.: Taxuspines N, O, and P, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*, **Tetrahedron**, 1996, **52**(15), 5391-6.
89. FANG, W., FANG, Q.C., LIANG, X.T.: Bicyclic Taxoids from Needles of *Taxus chinensis*, **Planta Med.**, 1996, **62**(6), 567-9.
90. FANG, W.S., FANG, Q.C., LIANG, X.T., LU, Y., ZHENG, Q.: Taxachitrienes A and B, Two New Bicyclic Taxane Diterpenoids from *Taxus chinensis*, **Tetrahedron**, 1995, **51**(31), 8483-90.

91. YUE, Q., FANG, Q., LIANG, X.: A Taxane-11,12-Oxide from *Taxus yunnanensis*, **Phytochemistry**, 1995, **43**(3), 639-42.
92. ZHANG, H., SUN, H., TAKEDA, Y.: Novel Taxanes from *Taxus yunnanensis*, **Chin. Chem. Lett.**, 1995, **6**(6), 479-82.
93. ZHANG, H., TADEDA, Y., SUN, H.: Taxanes from *Taxus yunnanensis*, **Phytochemistry**, 1995, **39**(5), 1147-51.
94. BARBONI, L., GARIBOLDI, P., TORREGIANI, E., APPENDINO, G., CRAVOTTO, G., BOMBARDELLI, E., GABETTA, B., VITERBO, D.: Chemistry and Occurrence of Taxane Derivatives. Part 16. Rearranged Taxoids from *Taxus x media* Rehd. cv. Hicksii. X-Ray Molecular Structure of 9-O-Benzoyl-9,10-dide-O-acetyl-11(15→1)abeo-baccatin VI., **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1994, (21), 3233-8.
95. TOPÇU, G., SULTANA, N., AKHTAR, F., REHMAN, H., HUSSAIN, T., CHOUDHARY, M.I., RAHMAN, A.-U.: Taxane Diterpenes from *Taxus baccata*, **Nat. Prod. Let.**, 1994, **4**(2), 93-100.
96. SOTO, J., FUENTES, M., CASTEDO, L.: Teixidol, An Abeo-Taxane from European Yew, *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1996, **43**(1), 313-4.
97. DOSS, R.P., CARNEY, J.R., SHANKS, Jr. C.H., WILIAMSON, R.T., CHAMBERLAIN, J.D.: Two New Taxoids from European Yew (*Taxus baccata*) That Act as Pyrethroid Insecticide Synergists with the Black Vine Weevil (*Otiorhynchus sulcatus*), **J. Nat. Prod.**, 1997, **60**(11), 1130-3.
98. BREEDEN, S.W., JORDAN, A.M., LAWRENCE, N.J., MCGOWN, A.T.: 2'-Deacetoxyaustrospicatine from the Stem Bark of *Taxus baccata*, **Planta Med.**, 1996, **62**(1), 94-5.
99. GUO, Y., DIALLO, B., JAZIRI, M., VANHAELEN-FASTRE, R., VANHAELEN, M., OTTINGER, R.: Two New Taxoids from the Stem Bark of *Taxus baccata*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(12), 1906-12.
100. APPEDINO, G., GARIBOLDI, P., PISETTA, A., BOMBARDELLI, E., GABETTA, B.: Taxanes from *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1992, **31**(12), 4253-7.
101. APPENDINO, G., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Taxoids from the Needles of Yew, **Fitoterapia**, 1993, **64**(1, Suppl.), 37-46.
102. APPENDINO, G., CRAVOTTO, G., ENRIU, R., JAKUPOVIC, J., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Rearranged Taxanes from *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1994, **36**(2), 407-11.
103. ROJATKAR, S.R., SINHA, B., SAWAIKAR, D.D., SONAWANE, K.B., PANSE, G.T., RAVINDRANATHAN, T., NAGASAMPAGI, B.A.: Taxanes from the Needles of *Taxus baccata*, **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1996, **35B**(7), 752-3.

104. CHAUVIERE, G., GUENARD, D., PASCARD, C., PICOT, F., POTIER, P., PRANGE, T.: Taxagifine: New Taxane derivative from *Taxus baccata* L. (Taxaceae), **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1982, (9), 495-6.
105. SOTO, J., CASTEDO, L.: Taxoids from European Yew, *Taxus baccata* L., **Phytochemistry**, 1998, **47**(5), 817-9.
106. GUO, Y., VANHAELEN-FASTRE, R., DIALLO, B., VANHAELEN, M., JAZIRI, M., HOMES, J., OTTINGER, R.: Immunoenzymatic Methods Applied to the Search for Bioactive Taxoids from *Taxus baccata*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(7), 1015-23.
107. CHATTOPADHYAY, S.K., TRIPATHI, V.K., THAKUR, R.S., SHARMA, R.P., JAIN, S.P.: Isolation of Taxol, 10-Deacetylbaccatin III and (-)-Betuligenol from *Taxus baccata*, **Indian J. Chem., Sect. B**, 1994, **33B**(4), 409-11.
108. GABETTA, B., DE BELLIS, P., PACE, R., APPENDINO, G., BARBONI, L., TORREGIANI, E., GARIBOLDI, P., VITERBO, D.: 10-Deacetylbaccatin III Analogues from *Taxus baccata*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(10), 1508-14.
109. SOROCHINSKII, B.V., PROKHNEVSKII, A.I., GRODZINSKII, D.M.: Method of Isolating Taxol from *Taxus baccata*, **Khim. Prir. Soedin.**, 1990, (5), 702-3.
110. GABETTA, B., ORSINI, P., PETERLONGO, F., APPENDINO, G.: Paclitaxel Analogues from *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1998, **47**(7), 1325-9.
111. DAS, B., RAO, P., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S.: Lignans, Biflavones and Taxoids from Himalayan *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1995, **38**(3), 715-7.
112. DAS, B., RAO, S.P., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S., DAS, R.: A Taxoid from Needles of Himalayan *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1995, **38**(3), 671-4.
113. DE MARCANO, D.P.D.C., HALSALL, T.G.: The Structure of the Diterpenoid Baccatin-I, the 4 β , 20-Epoxy of 2 α , 5 α , 7 β , 9 α , 10 β , 13 α -Hexa-acetoxytaxa-4(20), 11-diene, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1970, (21), 1381-2.
114. DE MARCANO, D.P.D.C., HALSALL, T.G., HORNBY, G.M.: The Structure of Baccatin III, a Partially Esterified Octahydroxy-monoketotaxane Derivative Lacking a Double Bond at C-4, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1970, 216-7.
115. DE MARCANO, D.P.D.C., HALSALL, T.G.: Crystallographic Structure Determination of the Baccatin-V, A Naturally Occuring Oxetan with A taxane Skeleton, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 1970, (21), 1382-3.

116. KINGSTON, D.G.I., HAWKINS, D.R., OVINGTON, L.: New Taxanes from *Taxus brevifolia*, **J. Nat. Prod.**, 1982, **45**(4), 466-70.
117. KOPPAKA, V.R., JUCHUM, J.: Taxanes from the Bark of *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1996, **47**(7), 1315-24.
118. BEUTLER, J.A., CHMURNY, G.M., LOOK, S.A., WITHERUP, K.M.: Taxinine M, A new Tetracyclic Taxane from *Taxus brevifolia*, **J. Nat. Prod.**, 1991, **54**(3), 893-7.
119. CHU, A., DAVIN, L.B., ZAJICEK, J., LEWIS, N.G., CROTEAU, R.: Intramolecular Acyl Migrations in Taxanes from *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1993, **34**(2), 473-6.
120. KOPPAKA, V.R., BHAKUNI, R.S., HANUMAN, J.B., DAVIES, R., JOHNSON, J.: Taxanes from the Bark of *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1996, **41**(3), 863-6.
121. WITHERUP, K.M., LOOK, S.A., STASKO, M.W., GHIORZI, T.J., MUSCHIKK, G.M.: *Taxus* sp. Needles Contain Amounts of Taxol Comparable to the Bark of *Taxus brevifolia*: Analysis and Isolation, **J. Nat. Prod.**, 1990, **53**(5), 1249-55.
122. CHMURNY, G.N., HILTON, B.D., BROBST, S., LOOK, S.A., WITHERUP, K.M., BEUTLER, J.A.: ¹H- and ¹³C-NMR Assignments for Taxol, 7-*epi*-Taxol, and Cephalomannine, **J. Nat. Prod.**, 1992, **55**(4), 414-23.
123. HUANG, C.H.O., KINGSTON, D.G.I., MAGRI, N.F., SAMARANAYAKE, G.: New Taxanes from *Taxus brevifolia*, 2., **J. Nat. Prod.**, 1986, **49**(4), 665-9.
124. CHU, A., ZAJICEK, J., DAVIN, L.B., LEWIS, N.G., CROTEAU, R.B.: Mixed Acetoxy-Bezoxy Taxane Esters from *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1992, **31**(12), 4249-52.
125. ZAMIR, L., NEDEA, M.E., BELAIR, S., SAURIOL, F., MAMER, O., JACQMAIN, E., JEAN, F., GARNEAU, F.: Taxanes Isolated from *Taxus canadensis*, **Tetrahedron Lett.**, 1992, **33**(36), 5173-6, 1992, **33**(44), 6548.
126. ZAMIR, L., NEDEA, M.E., ZHOU, Z., BELAIR, S., CARON, G., SAURIOL, F., JACQMAIN, E., JEAN, F., GARNEAU, F., MAMER, O.: *Taxus canadensis* Taxanes: Structures and Stereochemistry, **Can. J. Chem.**, 1995, **73**(5), 655-65.
127. ZAMIR, L., NEDEA, M.E., ZHOU, Z., CARON, G., SAURIOL, F., MAMER, O.: Isolation and Semi-Synthesis of Bioactive Taxane from *Taxus canadensis*, **Phytochemistry**, 1996, **41**(3), 803-5.
128. LIANG, J., HUANG K.S., GUANATILIKA, A.A.L.: A New 1,2-Deoxytaxane Diterpenoid from *Taxus chinensis*, **Planta Med.**, 1998, **64**, 187-8.

129. ZHANG, Z.P., WIEDENFELD, H., RÖDER, E.: Taxanes from *Taxus chinensis*, **Phytochemistry**, 1995, **38**(3), 667-70.
130. LIANG, J., HUANG K.S., GUANATILIKA, A.A.L., YANG, L.: 2-Deactoxytaxinine B: A Taxane Diterpenoid from *Taxus chinensis*, **Phytochemistry**, 1998, **47**(1), 69-72.
131. FUJI, K., TANAKA, K., LI, B.: Novel Diterpenoids from *Taxus chinensis*, **J. Nat. Prod.**, 1993, **56**(9), 1520-31.
132. ZHANG, Z., JIA, Z., ZHU, Z., CUI, Y., CHENG, J., WANG, Q.: New Taxanes from *Taxus chinensis*, **Planta Med.**, 1990, **56**(3), 293-4.
133. ZHANG, Z., JIA, Z.: Taxanes from *Taxus chinensis*, **Phytochemistry**, 1991, **30**(7), 2345-6.
134. FUJI, K., TANAKA, K., LI, B.: Structures of Nine New Diterpenoids from *Taxus chinensis*, **Tetrahedron**, 1995, **51**(37), 10175-88.
135. ANDO, M., SAKAI, J., ZHANG, S., WATANABE, Y., KOSUGI, K., SUZUKI, T., HAGIWARA, H.: A New Basic Taxoid from *Taxus cuspidata*, **J. Nat. Prod.**, 1997, **60**(5), 499-501.
136. KONDA, Y., SASAKI, T., SUN, X., LI, X., ONDA, M., TAKAYANAGI, H., HARIGAYA, Y.: Absolute Structure of 2'-Desacetoxyaustrospicatine Established by X-Ray Analysis and Circular Dichroism Spectroscopy, **Chem. Pharm. Bull.**, 1994, **42**(12), 2621-4.
137. MORITA, H., WEI, L., GONDA, A., TAKEYA, K., ITOKAWA, H., FUKAYA, H., SHIGEMORI, H., KOBAYASHI, J.: Crsytal and Solution State Conformations of Two Taxoids, Taxinine and Taxinine B, **Tetrahedron**, 1997, **53**(13), 4621-6.
138. KOBAYASHI, J., HOSOYAMA, H., WANG, X., SHIGEMORI, H., KOISO, Y., IWASAKI, S., SASAKI, T., NAITO, M., TSURUO, T.: Effects of Taxoids from *Taxus cuspidata* on Microtubule Depolymerization and Vincristine Accumulation in MDR Cells, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 1997, **7**(4), 393-8.
139. MORITA, H., GONDA, A., WEI, L., YAMAMURA, Y., WAKABAYASHI, H., TAKEYA, K., ITOKAWA, H.: Four New Taxoids from *Taxus cuspidata* var. *nana*, **Planta Med.**, 1998, **64**, 183-6.
140. YOSHIZAKI, F., FUKUDA, M., HISAMICHI, S., ISHIDA, T., IN, Y.: Structures of Taxane Diterpenoids from the Seeds of Japanese yew, *Taxus cuspidata*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1988, **36**(6), 2098-102.
141. CHOI, M., KWAK, S., LIU, J.R., PARK, Y., LEE, M., AN, N.: Taxol and Related Compounds in Korean Native Yews (*Taxus cuspidata*), **Planta Med.**, 1995, **61**(3), 264-6.

142. MORITA, H., WEI, L., GONDA, A., TAKEYA, K., ITOKAWA, H.: A Taxoid from *Taxus cuspidata* var. *nana*, **Phytochemistry**, 1997, **46**(3), 583-6.
143. MORITA, H., GONDA, A., WEI, L., YAMAMURA, Y., TAKEYA, K., ITOKAWA, H.: Taxuspinananes A and B, New Taxoids from *Taxus cuspidata* var. *nana*, **J. Nat. Prod.**, 1997, **60**(4), 390-2.
144. TONG, X., FANG, W., ZHOU, J., HE, C., CHEN, W., FANG, Q.: Three New Taxane Diterpenoids from Needles and Stems of *Taxus cuspidata*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(2), 233-8.
145. YANG, S., FANG, J., CHENG, Y.: Taxanes from *Taxus mairei*, **Phytochemistry**, 1996, **43**(4), 839-42.
146. HO, T.I., LIN, Y.C., LEE, G.H., PENG, S.M.: Structure of Taxusin, **Acta Crystallogr., Sect C: Cryst. Struct. Commun.**, 1987, **C43**(7), 1378-80.
147. HO, T.I., LIN, Y.C., LEE, G.H., PENG, S.M.: Structure of Taiwanxan, **Acta Crystallogr., Sect C: Cryst. Struct. Commun.**, 1987, **C43**(7), 1380-2.
148. YEH, M., WANG, J., LIU, L., CHEN, F.: A New Taxane Derivative from the Heartwood of *Taxus mairei*, **Phytochemistry**, 1987, **27**(5), 1534-6.
149. SHEN, Y., CHEN, C.: Taxanes Diterpenes from *Taxus mairei*, **Planta Med.**, 1997, **63**(6), 569-70.
150. LIAN, J.Y., MIN, Z., MIZUNO, M., TANAKA, T., LINUMA, M.: Two Taxane Diterpenes from *Taxus mairei*, **Phytochemistry**, 1988, **27**(11), 3674-5.
151. GABETTA, B., PETERLONGO, F., ZINI, G., BARBONI, L., RAFAIANI, G., RANZUGLIA, P., TORREGIANI, E., APPENDINO, G., CRAVOTTO, G.: Taxanes from *Taxus x media*, **Phytochemistry**, 1995, **40**(6), 1825-8.
152. CHMURNY, G.N., PAUKSTELIS, J.V., ALVARADO, A.B., MCGUIRE, M.T., SNADER, K.M., MUSCHIK, G.M., HILTON, B.D.: NMR Structure Determination and Intramolecular Transesterification of Four Diacetyl Taxinines Which Co-Elute with Taxol Obtained from *Taxus x media* Hicksii Needles, **Phytochemistry**, 1993, **34**(2), 477-83.
153. APPENDINO, G., CRAVOTTO, G., ENRIU, R.: Taxoids from the Roots of *Taxus x media* cv. Hicksii, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(5), 607-13.
154. BARBONI, L., GARIBOLDI, P., TORREGIANI, E., APPENDINO, G., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Taxol Analogues from the Roots of *Taxus x media*, **Phytochemistry**, 1994, **36**(4), 987-90.
155. DE BELLIS, P., LOVATI, M., PACE, R., PETERLONGO, F., ZINI, G.F.: Isolation of 7-Epi-cephalomannine from *Taxus x media* cv. Hicksii Needles, **Fitoterapia**, 1995, **66**(6), 521-4.

156. KITAGAWA, I., MAHMUD, T., KOBAYASHI, M., ROEMANTYO, SHIBUYA, H.: Taxol and Its Related Taxoids from the Needles of *Taxus sumatrana*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1995, **43**(2), 365-7.
157. CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C., KULSHRESHTHA, M., TRIPATHI, V., SHARMA, R.P., MEHTA, V.K.: The Taxoids Constituents of the Roots of *Taxus wallichiana*, **Planta Med.**, 1998, **64**, 287-8.
158. CHATTOPADHYAY, S.K., KULSHRESHTHA, M., SAHA, G.C., SHARMA, R.P., JAIN, S.P., KUMAR, S.: The Taxoid Constituents of the Heartwood of *Taxus wallichiana*, **Planta Med.**, 1996, **62**, 482.
159. CHATTOPADHYAY, S.K., SHARMA, R.P.: A Taxane from the Himalayan Yew, *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1995, **39**(4), 935-6.
160. VITERBO, D., MILANESIO, M., APPENDINO, G., CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C.: 1-Hydroxybaccatin I, $C_{32}H_{44}O_{14}$, and 2-Deacetoxydeccinamoyltaxinine J, $C_{28}H_{40}O_9$, **Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.**, 1997, **C53**(11), 1687-90.
161. ZHANG, J., FANG, Q., LIANG, X., HE, C., KONG, M., HE, W., JIN, X.: Taxoids from the Barks of *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1995, **40**(3), 881-4.
162. CHATTOPADHYAY, S.K., KULSHRESHTHA, M., SAHA, G.C., SHARMA, R.P., KUMAR, S.: Studies on the Himalayan Yew *Taxus wallichiana*: Part III, **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1996, **35B**, 508-9.
163. CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C., KULSHRESHTHA, M., SHARMA, R.P., KUMAR, S.: Studies on the Himalayan Yew *Taxus wallichiana*: Part II, **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1996, **35B**(2), 175-7.
164. SHRESTHA, T.B., CHETRI, S.K.K., BANSKOTA, A.H., MANANDHAR, M.D., TAYLOR, W.C.: 2-Deacetoxytaxinine B: A New Taxane from *Taxus wallichiana*, **J. Nat. Prod.**, 1997, **60**(8), 820-1.
165. BARBONI, L., GARIBOLDI, P., TORREGIANI, E., APPENDINO, G., VARESE, M., GABETTA, B., BOMBARDELLI, E.: Minor Taxoids from *Taxus wallichiana*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(6), 934-9.
166. BARBONI, L., LAMBERTUCCI, C., APPENDINO, G., GABETTA, B.: A Taxane Epoxide from *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1997, **46**(1), 179-80.
167. APPENDINO, G., GARIBOLDI, P., GABETTA, B., PACE, R., BOMBARDELLI, E., VITERBO, D.: 14 β -Hydroxy-10-deacetylaccatin III, A New Taxane from Himalayan Yew (*Taxus wallichiana* Zucc.), **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, 1992, (21), 2925-9.

168. McLAUGHLIN, J.L., MILLER, R.W., POWELL, R.G., SMITH, Jr. C.R.: 19-Hydroxybaccatin III, 10-Deacetylcephalomannine, and 10-Deacetyltaxol: New Antitumor Taxanes from *Taxus wallichiana*, **J. Nat. Prod.**, 1981, **44**, 312-9.
169. CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C., KULSHRESHTHA, M., SHARMA, R.P., KUMAR, S.: Studies on the Himalayan Yew *Taxus wallichiana*: Part IV- Isolation of Dihydrotaxol and Dibenzoylated Taxoids, **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1996, **35B**, 754-6.
170. CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C., SHARMA, R.P., KUMAR, S., ROY, R.: A Rearranged Taxane from the Himalayan Yew *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1996, **42**(3), 787-8.
171. CHATTOPADHYAY, S.K., SHARMA, R.P., APPENDINO, G., GARIBOLDI, P.: A Rearranged Taxane from the Himalayan Yew, *Taxus wallichiana*, **Phytochemistry**, 1995, **39**(4), 869-70.
172. CHEN, W.M., ZHANG, P.L., ZHOU, J.Y.: Isolation and Structure Elucidation of Four New Taxane Diterpenoids from *Taxus yunnanensis*, **Yaoxue Xuebao**, 1994, **29**(3), 207-14.
173. CHEN, W.M., ZHANG, P.L., WU, B., ZHENG, Q.T.: Chemical Constituents of *Taxus yunnanensis*, **Yaoxue Xuebao**, 1991, **26**(10), 747-54, Ref. C.A. 1992, 116, 143382a.
174. ZHANG, H., SUN, H., TAKEDA, Y.: Four New Taxanes from the Roots of *Taxus yunnanensis*, **Chin. Chem. Lett.**, 1995, **6**(6), 483-6.
175. ZHANG, H., SUN, H., TAKEDA, Y.: Four New Taxanes from the Roots of *Taxus yunnanensis*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(8), 1153-9.
176. ZHANG, Z., JIA, Z.: Taxanes from *Taxus yunnanensis*, **Phytochemistry**, 1990, **29**(11), 3673-5.
177. HONGJIE, Z., QING, M., WEI, X., PING, Y., HANDONG, S., TAKEDA, Y.: Intramolecular Transesterified Taxanes from *Taxus yunnanensis*, **Phytochemistry**, 1997, **44**(5), 911-5.
178. CHEN, W.M., ZHANG, P.L., ZHOU, J.Y., LIU, X., FANG, Q.: Chemical Studies of *Taxus yunnanensis* IV. Isolation and Structure Elucidation of Two New Taxane Diterpenoids, **Yaoxue Xuebao**, 1994, **29**(10), 751-7.
179. ZHONG, S., HUA, Z., FAN, J.: A New Taxane Diterpene from *Taxus yunnanensis*, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**(6), 603-5.
180. YUE, Q., FANG, Q., LIANG, X., HE, C.: Taxayuntin E and F: Two Taxanes from leaves and Stems of *Taxus yunnanensis*, **Phytochemistry**, 1995, **39**(4), 871-3.
181. HEZARİ, M., CROTEAU, R.: Taxol Biosynthesis: An Update, **Planta Med.**, 1997, **63**, 291-5.

182. ROHR, J.: Biosynthesis of Taxol, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 1997, **36**(20), 2190-5.
183. HARRISON, J.W., SCROWSTON, R.M., LYTHGOE, B.: Taxine. Part IV. The Constitution of Taxine-I, **J. Chem. Soc. (C)**, 1966, 1933-45.
184. GUERITTE-VOEGELEIN, F., GUENARD, D., POTIER, P.: Taxol and Derivatives: A Biogenetic Hypothesis, **J. Nat. Prod.**, 1987, **50**(1), 9-18.
185. ŞENER, B., KÜÇÜKBOYACI, N.: *Taxus* Türlerinde Bulunan Taksan Tipi Diterpenoitler, **J. Inst. Sci. Tech., Gazi Univ.**, 1994, **7**, 87-111.
186. ZAMIR, L.O., NEDEA, M.E., GARNEAU, F..X.: Biosynthetic Building Blocks of *Taxus canadensis* Taxanes, **Tetrahedron Lett.**, 1992, **33**(36), 5235-6.
187. EISENREICH, W., MENHARD, B., HYLANDS, P.J., ZENK M.H: Studies on the Biosynthesis of Taxol: The Taxane Carbon Skeleton is not Mevalonoid Origin, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 1996, **93**, 6431-6.
188. FLEMING, P.E., MOCEK, U., FLOSS, H.G.: Biosynthesis of Taxoids. Mode of Formation of the Taxol Side Chain, **J. Am. Chem. Soc.**, 1993, **115**(2), 805-7.
189. FLEMING, P.E., FLOSS, H.G., HAERTEL, M., KNAGGS, A.R., LANSING, A., MOCEK, U., WALKER, K.D.: Biosynthetic Studies on Taxol, **Pure & Appl. Chem.**, 1994, **66**(10/11), 2045-8.
190. FLOSS, H.G., MOCEK, U.: Biosynthesis of Taxol, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 191-208, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
191. KOEPP, A.E., HEZARI, M., ZAJICEK, J., VOGEL, B.S., LAFEVER, R.E., LEWIS, N.G., CROTEAU, R.: Cyclization of Geranylgeranyl Diphosphate to Taxa-4(5),11(12)-diene Is the Committed Step of Taxol Biosynthesis in Pacific Yew, **J. Biol. Chem.**, 1995, **270**(15), 8686-90.
192. HEZARI, M., LEWIS, N.G., CROTEAU, R.: Purification and Characterization of Taxa-4(5),11(12)-diene Synthase from Pacific Yew (*Taxus brevifolia*) that Catalyzes the First Committed Step of Taxol Biosynthesis, **Arch. Biochem. Biophys.**, 1995, **322**(2), 437-44.
193. LIN, X., HEZARI, M., KOEPP, A.E., FLOSS, H.G., CROTEAU, R.: Mechanism of Taxadiene Synthase, a Diterpene Cyclase That Catalyzes the First Step of Taxol Biosynthesis in Pacific Yew, **Biochemistry**, 1996, **35**(9), 2968-77.
194. WILDUNG, M.R., CROTEAU, R.: A cDNA Clone for Taxadiene Synthase, the Diterpene Cyclase That Catalyzes the Committed Step of Taxol Biosynthesis, **J. Biol. Chem.**, 1996, **271**(16), 9201-4.

195. CROTEAU, R., HEFNER, J., HEZARI, M., LEWIS, N.G.: Taxol Biosynthesis: Cyclization and Early Hydroxylation Steps of the Pathway, **Curr. Top. Plant Physiol.**, 1995, **15**, 94-104.
196. DAS, B., RAO, S.P., DAS, R. : Naturally Occuring Rearranged Taxoids, **Planta Med.**, 1995, **61(5)**, 393-7.
197. ZOCHER, R., WECKWERTH, W., HACKER, C., KAMMER, B., HORNBOGEN, T., EWALD, D.: Biosynthesis of Taxol: Enzymatic Acetylation of 10-Deacetylbaaccatin III to Baaccatin III in Crude Extracts from Roots of *Taxus baaccata*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 1996, **229(1)**, 16-20.
198. STROBEL, G.A., STIERLE, A., HESS, W.M.: Taxol Formation in Yew-*Taxus*, **Plant Sci. (Limerick, Irel.)**, 1993, **92(1)**, 1-12.
199. STROBEL, G.A., STIERLE, A., VAN KUIJK, F.J.G.M: Factors Influencing the In vitro Production of Radiolabeled Taxol by Pacific Yew, *Taxus brevifolia*, **Plant Sci.**, 1992, **84(1)**, 65-74.
200. FETT NETO, A.G., DICOSMO, F.: Distribution and Amounts of Taxol in Different Shoot Parts of *Taxus cuspidata*, **Planta Med.**, 1992, **58(5)**, 464-6.
201. CARDELLINA, J.H.: HPLC Separation of Taxol and Cephalomannine, **J. Liq. Chromatogr.**, 1991, **14(4)**, 659-65.
202. WITHERUP, K.M., LOOK, S.A., STASKO, M.W., McCLOUD, T.G., ISSAQ, H.J., MUSCHIK, G.M.: High Performance Liquid Chromatographic Separation of Taxol and Related Compounds from *Taxus brevifolia*, **J. Liq. Chromatog.**, 1989, **12(11)**, 2117-2132.
203. AURIOLA, S.O.K., LEPISTO, A., NAARANLAHTI, T., LAPINJOKI, S.P.: Determination of Taxol by High-Performance Liquid Chromatography-Thermospray Mass Spectrometry, **J. Chromatogr.**, 1992, **594(1-2)**, 153-8.
204. VIDENSEK, N., LIM, P., CAMPBELL, A., CARLSON, C.: Taxol Content in Bark, Wood, Root, Leaf, Twig, and Seedling from Several *Taxus* Species, **J. Nat. Prod.**, 1990, **53(6)**, 1609-10.
205. KELSEY, R.G., VANCE, N.C.: Taxol and Cephalomannine Concentrations in the Foliage and Bark of Shade-Grown and Sun-Exposed *Taxus brevifolia* Trees, **J. Nat. Prod.**, 1992, **55(7)**, 912-7.
206. WHEELER, N.C., JECH, K., MASTERS, S.: Effects of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors on Taxol Content in *Taxus brevifolia* and Related Species, **J. Nat. Prod.**, 1992, **55(4)**, 432-40.
207. CASTOR, T.P., TYLER, T.A.: Determination of Taxol in *Taxus media* Needles in the Presence of Interfering Components, **J. Liq. Chromator.**, 1993, **16(3)**, 723-31.

208. FANG, W., WU, Y., ZHOU, J., CHEN, W., FANG, Q.: Qualitative and Quantitative Determination of Taxol and Related Compounds in *Taxus cuspidata* Sieb. Et Zucc., **Phytochem. Anal.**, 1993, **4**(3), 115-9.
209. ARSLANIAN, R.L., BAILEY, D.T., KENT, M.C., RICHHEIMER, S.L., THORNBURG, K.R., TIMMONS, D.W., ZHENG, Q.Y.: Brevitaxin, A New Diterpenolignan from the Bark of *Taxus brevifolia*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(4), 583-5.
210. SINGH, B., GUJRAL, R.K., SOOD, R.P., DUDDECK, H.: Constituents from *Taxus* sp., **Planta Med.**, 1997, **63**, 191-2.
211. KINGSTON, D.G.I., GUNATILAKA, A.A.L., IVEY, C.A.: Modified Taxols, 7. A Method for the Separation of taxol and Cephalomannine, **J. Nat. Prod.**, 1992, **55**(2), 259-61.
212. GU, J., TONG, X., DING, Y., FANG, Q.: Application of High-Speed Countercurrent Chromatography to the Separation of Taxol and Cephalomannine, **Fitoterapia**, 1994, **65**(2), 149-52.
213. CHIOU, F., KAN, P., CHU, I., LEE, C.: Separation of Taxol and Cephalomannine by Countercurrent Chromatography, **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, 1997, **20**(1), 57-61.
214. RIMOLDI, J.M., MOLINERO, A.A., CHORDIA, M.D., GHARPURE, M.M., KINGSTON, D.G.I.: An Improved Method for the Separation of Paclitaxel and Cephalomannine, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**, 167-8.
215. BECKVERMIT, J.T., ANZIANO, D.J., MURRAY, C.K.: An Improved Method for Separating Paclitaxel and Cephalomannine Using Ozone and Girard Reagents, **J. Org. Chem.**, 1996, **61**, 9038-40.
216. VANDANA, V., TEJA, A.S., ZALKOW, L.H.: Supercritical Extraction and HPLC Analysis of Taxol from *Taxus brevifolia* Using Nitrous Oxide and Nitrous Oxide+Ethanol Mixtures, **Fluid Phase Equilib.**, 1996, **116**(1-2), 162-9.
217. VANHAELEN-FASTRE, DIALLO, B., JAZIRI, M., FAES, M., HOMES, J., VANHAELEN, M.H.: High-Speed Countercurrent Chromatography Separation of Taxol and Related Diterpenoids from *Taxus baccata*, **J. Liq. Chromatogr.**, 1992, **15**(4), 697-706.
218. GUO, Y., JAZIRI, M., DIALLO, B., VANHAELEN-FASTRE, R., ZHIRI, A., VANHAELEN, M., HOMES, J., BOMBARDELLI, E.: Immunological Detection and Quantitation of 10-deacetylbaccatin III in *Taxus* sp. Plant and Tissue Cultures, **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, 1994, **375**(4), 281-7.
219. STASKO, S.A., WITHERUP, K.M., GHIORZI, T.,J., McCLOUD, T.G., LOOK, S., MUSCHIK, G.M., ISSAQ, H.J.: Multimodal Thin Layer Chromatographic Separation of Taxol and Related Compounds from *Taxus brevifolia*, **J. Liq. Chromatog.**, 1989, **12**(11), 2133-38.

220. KÜÇÜKBOYACI, N.: Türkiye’de Yetişen *Taxus baccata* L. Bitkisinin Taksol Yönünden İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara (1993).
221. SONG, D., AU, J.L.S.: Isocratic High-Performance Liquid Chromatographic assay of Taxol in Biological Fluids and Tissues Using Automated Column Switching, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1995, **663**(2), 337-44.
222. HUIZING, M.T., SPARREBOOM, A., ROSING, H., TELLINGEN, O.V., PINEDO, H.M., BEIJNEN, J.H.: Quantification of Paclitaxel Metabolites in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1995, **674**(2), 261-8.
223. SPARREBOOM, A., TELLINGEN, O.V., NOOIJEN, W., BEIJNEN, J.H.: Determination of Paclitaxel and Metabolites in Mouse Plasma, Tissues, Urine and Faeces by Semi-Automated Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1995, **664**(2), 383-91.
224. RICHHEIMER, S.L., TINNERMEIER, D.M., TIMMONS, D.W.: High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Taxol, **Anal. Chem.**, 1992, **64**(20), 2323-6.
225. HEINSTEIN, P.F., CHANG, C.: Taxol, **Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.**, 1994, **45**, 663-74.
226. ELSOHLY, H.N., CROOM, E.M., KOPYCKI, W.J., JOSHI, A.S., ELSOHLY, M.A., McCHESNEY, J.D.: Concentrations of Taxol and Related Taxanes in the Needles of Different *Taxus* Cultivars, **Phytochem. Anal.**, 1995, **6**(3), 149-56.
227. KWAK, S., CHOI, M., PARK, Y., YOO, J., LIU, J.: Taxol Content in the Needles of *Taxus* sp., **Phytochemistry**, 1995, **40**(1), 29-32.
228. HOKE, S.H., COOKS, R.G., CHANG, C., KELLY, R.C., QUALLS, S.J., ALVARADO, B., McGUIRE, M.T., SNADER, K.M.: Determination of Taxanes in *Taxus brevifolia* Extracts by Tandem Mass spectrometry and High-Performance Liquid Chromatography, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(2), 277-86.
229. VANCE, N.C., KELSEY, R.G., SABIN, T.E.: Seasonal and Tissue Variation in Taxane Concentrations of *Taxus brevifolia*, **Phytochemistry**, 1994, **36**(5), 1241-4.
230. MATTINA, M.J.I., MACEACHERN, G.J.: Extraction, Purification by Solid-Phase Extraction and High-Performance Liquid chromatographic Analysis of Taxanes from Ornamental *Taxus* needles, **J. Chromatogr., A**, 1994, **679**(2), 269-75.

231. ABOUL-ENEIN, H., SERIGNESE, V.: Liquid Chromatographic Determination of Taxol and Related derivatives Using a New Polyfluorinated Reversed-Phase Column, **Anal. Chim. Acta**, 1996, **319**(1-2), 187-90.
232. VERSTRAETN, V., KEUKELEIRE, D.D.: Separation and Fractionation of Taxoids from the Needles of *Taxus baccata*, **Phytother. Res.**, 1996, **10**(Sup. 1), S147-S149.
233. VAN ROZENDAAL, E.L.M., LELYVELD, G., VAN BEEK, T.A.: A Simplified Method for Determination of Taxanes in Yew Needles by Reversed-Phase (C₁₈) High Pressure Liquid chromatography, **Phytochem. Anal.**, 1997, **8**(6), 286-93.
234. ELLIS, D.D., ZELDIN, E.L., BRODHAGEN, M., RUSSIN, W.A., McCOWN, B.H.: Taxol Production in Nodule Cultures of *Taxus*, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**(3), 246-50.
235. NÉMETH-KISS, V., FORGÁCS, E., CSERHÁTI, T., SCHMIDT, G.: Determination of Taxol in *Taxus* Species Grown in Hungary by High-Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detection Effect of Vegetative Period, **J. Chromatogr., A**, 1996, **750**(1+2), 253-6.
236. LAUREN, D.R., JENSEN, D.J., DOUGLAS, J.A: Analysis of Taxol, 10-decacylbaccatin III and Related Compounds in *Taxus baccata*, **J. Chromatogr., A**, 1995, **712**(2), 303-9.
237. KOPYCKI, W.J., ELSOHLY, H.N., McCHESNEY, J.D.: HPLC Determination of Taxol and Related Compounds in *Taxus* Plant Extracts, **J. Liq. Chromator.**, 1994, **17**(12), 2569-91.
238. ADELIN, M.T., WANG, X.P., POUPAT, C., AHOND, A., POTIER, P.: Evaluation of Taxoids from *Taxus* sp. Crude Extracts by High Performance Liquid Chromatography, **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, 1997, **20**(19), 3135-45.
239. KETCHUM, R.E.B., GIBSON, D.M.: Rapid Isocratic Reversed Phase HPLC of Taxanes on New Columns Developed Specifically for Taxol Analysis, **J. Liq. Chromator.**, 1993, **16**(12), 2519-30.
240. WU, Y., ZHU, W.: High Performance Liquid Chromatographic Determination of Taxol and Related Taxanes from *Taxus* Callus Cultures, **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, 1997, **20**(19), 3147-54.
241. KETCHUM, R.E.B, GIBSON, D.M.: A Novel Method of Isolating Taxanes from Cell Suspension Cultures of Yew (*Taxus* sp.), **J. Liq. Chromator.**, 1995, **18**(6), 1093-1111.
242. HEINSTEIN, P., ZHOU, J., WANG, M., LIU, Y., CHEN, X., CHEN, D., HOKE, S.H., COOKS, R.G., CHANG, C.: Taxol and Taxane Formation in Plant Cell Culture, **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1996, (8), 845-51.

243. VANEK, T., VESELA, D., MALA, J., PODLIPNA, R., SAMAN, D., KOHOUTOVA, J.: Production of Taxanes by *Taxus baccata* Plant Cells, **Biotechnol. Lett.**, 1996, **18**(5), 501-4.
244. GIBSON, D.M., KETCHUM, R.E.B., VANCE, N.C., CHRISTEN, A.A.: Initiation and Growth of Cell Lines of *Taxus brevifolia* (Pacific Yew), **Plant Cell Rep.**, 1993, **12**(9), 479-82.
245. MIRJALILI, N., LINDEN, J.C.: Gas Phase Composition Effects on Suspension Cultures of *Taxus baccata*, **Biotechnol. Bioeng.**, 1995, **48**, 123-32.
246. SRINIVASAN, V., PESTCHANKER, L., MOSER, S., HIRASUNA, T.J., TATICEK, R.A., SHULER, M.L.: Taxol Production in Bioreactors: Kinetics of Biomass Accumulation, Nutrient Uptake, and Taxol Production by Cell Suspensions of *Taxus baccata*, **Biotechnol. Bioeng.**, 1995, **47**, 666-76.
247. JHA, S., SANYAL, D., GHOSH, B., JHA, T.B.: Improved Taxol Yield in Cell Suspension Culture of *Taxus wallichiana* (Himalayan Yew), **Planta Med.**, 1998, **64**, 270-2.
248. FETT-NETO, A.G., MELANSON, S.J., SAKATA, K., DICOSMO, F.: Improved Growth and Taxol Yield in Developing Calli of *Taxus cuspidata* by Medium Composition Modification, **Bio/Technology**, 1993, **11**(6), 731-4.
249. WICKREMESINHE, E.R.M., ARTECA, R.N.: *Taxus* Callus Cultures: Initiation, Growth Optimization, Characterization and Taxol Production, **Plant Cell, Tissue Organ Cult.**, 1993, **35**(2), 181-93.
250. HOFFMAN, A.M., VOELKER, C.C.J., FRANZEN, A.T., SHIOTANI, K.S., SANDHU, J.S.: Taxanes Exported from *Taxus x media* Hicksii Cuttings into Liquid Medium Over Time, **Phytochemistry**, 1996, **43**(1), 95-8.
251. BRUKHIN, V.B., MOLEVA, I.R., FILONOVA, L.H., GRAKHOV, V.P., BLUME, Y.B., BOZHKOVA, P.V.: Proliferative Activity of Callus Cultures of *Taxus baccata* L. in Relation to Anticancer Diterpenoid Taxol Biosynthesis, **Biotechnol. Lett.**, 1996, **18**(11), 1309-14.
252. WICKREMESINHE, E.R.M., ARTECA, R.N.: Roots of Hydroponically Grown *Taxus* Plants as a Source of Taxol and Related Taxanes, **Plant Sci.**, 1994, **101**(2), 125-35.
253. WILLEY, T.A., BEKOS, E.J., GAVER, R.C., DUNCAN, G.F., TAY, L.K.: High-Performance Liquid Chromatographic Procedure for the Quantitative Determination of Paclitaxel (Taxol) in Human Plasma, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1993, **621**(2), 231-8.

254. HUIZING, M.T., ROSING, H., KOOPMAN, F., KEUNG, A.C.F., PINEDO, H.M., BEIJNEN, J.H.: High-Performance Liquid Chromatographic Procedures for the Quantitative Determination of Paclitaxel (Taxol) in Human Urine, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1995, **664**(2), 373-82.
255. MASE, H., HIRAOKA, M., SUZUKI, A., NAKANOMYO, H.: Determination of New Anticancer Drug, Paclitaxel, in Biological Fluids High Performance Liquid Chromatography, **Yakugaku Zasshi**, 1994, **114**(5), 351-5.
256. VERGNIOL, J.C., BRUNO, R., MONTAY, G., FRYDMAN, A.: Determination of Taxotere in Human Plasma by a semi- Automated High – Performance Liquid Chromatographic Method, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1992, **582**(1-2), 273-8.
257. SHARMA, A., CONWAY, W.D., STRAUBINGER, R.M.: Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Taxol in Mouse Plasma, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1994, **655**(2), 315-9.
258. LOOS, W.J., VERWEIJ, J., NOOTER, K, STOTER, G., SPARREBOOM, A.: Sensitive Determination of Docetaxel in Human Plasma by Liquid-Liquid Extraction and Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography, **J. Chromatogr., B:Biomed.Appl.**, 1997, **693**(2), 437-41.
259. RAO, K.V., BHAKUNI, R.S., JUCHUM, J., DAVIES, R.M.: A Large Scale Process for Paclitaxel and Other Taxanes from the Needles of *Taxus x media Hicksii* and *Taxus floridana* Using Reverse Phase Column Chromatography, **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, 1996, **19**(3), 427-47.
260. WU, D., LOHSE, K., GREENBLATT, H.C.: Preparative Separation of Taxol in Normal- and Reversed-Phase Operations, **J. Chromatogr., A**, 1995, **702**(1+2), 233-41.
261. JAGOTA, N.K., NAIR, J.B., FRAZER, R., KLEE, M., WANG, M.Z.: Supercritical Fluid Chromatography of Paclitaxel, **J. Chromatogr., A**, 1996, **721**(2), 315-22.
262. CHAN, K.C., MUSCHIK, G.M., ISSAQ, H.J.: Separation of Taxol and Related Compounds by Micellar Electrokinetic Chromatography, **High Resolut. Chromatogr.**, 1994, **17**(1), 51-2.
263. CHAN, K.C., ALVARADO, A.B., McGUIRE, M.T., MUSCHIK, G.M., ISSAQ, H.J., SNADER, K.M.: High-Performance Liquid Chromatography and Micellar Electrokinetic Chromatography of Taxol and Related Taxanes from Bark and Needle Extracts of *Taxus* Species, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1994, **657**(2), 301-6.
264. MA, W., MACDONALD, F., NIEDER, M., SHACKLETON, C.H.L.: Analysis of Taxol and Related Diterpenoids from Cell Cultures by Liquid Chromatography-Electrospray Mass spectrometry, **J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.**, 1993, **615**(2), 273-80.

265. JAZIRI, M., DIALLO, B.M., VANHAELEN, M.H., VANHAELEN-FASTRE, R.J., ZHIRI, A., BECU, A.G., HOMES, J.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection and the Semi-Quantitative Determination of Taxane Diterpenoids Related to Taxol in *Taxus* sp. and Tissue Cultures, **J. Pharm. Belg.**, 1991, **46**(2), 93-9.
266. GUO, Y., DIALLO, B., JAZIRI, M., VANHAELEN-FASTRE, R., VANHAELEN, M., OTTINGER, R.: Immunological Detection and Isolation of a New Taxoid from the Stem Bark of *Taxus baccata*, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**(2), 169-72.
267. GROTHAUS, P.G., RAYBOULD, T.J.G., BIGNAMI, G.S., LAZO, C.B., BRYNES, J.B.: An Enzyme Immunoassay for the Determination of Taxol and Taxanes in *Taxus* sp. Tissues and Human Plasma, **J. Immunol. Methods**, 1993, **158**(1), 5-15.
268. GROTHAUS, P.G., BIGNAMI, G.S., O'MALLEY, S., HARADA, K.E., BRYNES, J.B., WALLER, D.F., RAYBOULD, T.J.G., McGUIRE, M.T., ALVARADO, B.: Taxane-Specific Monoclonal Antibodies: Measurement of Taxol, Baccatin III, and Total Taxanes in *Taxus brevifolia* Extracts by Enzyme Immunoassay, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(7), 1003-14.
269. CONCETTI, A., RIPANI, E., BARBONI, L., TORREGIANI, E., BOMBARDELLI, E., GERIBOLDI, P., VENANZI, F.M.: Immunorecognition of Ring Skeleton of Taxanes by Chicken Egg Yolk Antibodies, **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, 1994, **375**(6), 419-23.
270. LEU, J., JECH, K.S., WHEELER, N.C., CHEN, B., ERLANGER, B.: Immunoassay of Taxol and Taxol-Like Compounds in Plant Extracts, **Life Sci.**, 1993, **53**(12), PL183-PL187.
271. WALL, M.E., WANI, M.C.: Taxol, **Alkaloids: Chem. Biol. Perspect.**, 1995, **9**, 1-21.
272. WALL, M.E., WANI, M.C.: Paclitaxel: From Discovery to Clinic in "Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status", (GEORG, G.I., CHEN, T.T., OJIMA, I., VYAS, D.M., Eds.), **ACS Symp. Ser.**, 1995, **583**, 18-30.
273. DAS, B., RAO, S.P., KASHINATHAM, A.: Taxol Content in the Storage Samples of the Needles of Himalayan *Taxus baccata* and Their Extracts, **Planta Med.**, 1998, **64**(1), 96.
274. ELSOHLY, H.N., CROOM, E.M., EL KASHOURY, E.A., ELSOHLY, M.A., McCHESNEY, J.D.: Taxol Content of Stored Fresh and Dried *Taxus* Clippings, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(7), 1025-8.
275. ELSOHLY, H.N., CROOM, E.M., EL KASHOURY, E.A., JOSHI, A.S., KOPYCKI, W.J., McCHESNEY, J.D.: Effect of Drying Conditions on the Taxane Content of the Needles of Ornamental *Taxus*, **Planta Med.**, 1997, **63**(1), 83-5.

276. ELISOHLY, H.N., EL KASHOURY, E.A., CROOM, E.M., ELISOHLY, M.A., COCHRAN, K.D., McCHESNEY, J.D.: Effect of Drying *Taxus* Needles on Their Taxol Content: The Impact of Drying Intact Clippings, **Planta Med.**, 1995, **61**(3), 290-1.
277. DAS, B., SRINIVAS, K.V.N.S., RAO, S.P., YADAV, J.S.: Studies on Phytochemicals: Part IX-Caveat on the ¹H NMR Spectra of Rearranged Taxoids of Himalayan *Taxus baccata* Linn., **Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.**, 1995, **34B**(7), 672-3.
278. ZHOU, J., FANG, Q.: The ¹H-NMR Features of Natural Taxane Diterpenoid Compounds, **Acta Bot. Sinica**, 1997, **39**(5), 467-76.
279. RAO, K., JOHNSON, J.H.: Occurrence of 2,6-Dimethoxy Cinnamaldehyde in *Taxus floridana* and Structural Revision of Taxiflorine to Taxchinin M, **Phytochemistry**, 1998, **49**(5), 1361-4.
280. GIMON, M.E., KINSEL, G.R., EDMONDSON, R.D., RUSSELL, D.H.: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry of Paclitaxel and Related Taxanes, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(10), 1404-10.
281. KERNS, E.H., VOLK, K.J., HILL, S.E.: Profiling Taxanes in *Taxus* Extracts Using LC/MS and LC/MS/MS Techniques, **J. Nat. Prod.**, 1994, **57**(10), 1391-403.
282. MADHUSUDANAN K.P., CHATTOPADHYAY, S.K., SAHA, G.C., KULSHRESTHA, M., SHARMA, R.P., KUMAR, S.: Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry for the Characterization of Taxanes, **J. Mass Spect.**, 1997, **32**, 216-24.
283. DAS, B., RAO, P., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S.: Biflavones of *Taxus baccata*, **Fitoterapia**, 1994, **65**(2), 189.
284. KHAN, M.S.Y., KUMAR, I., PRASAD, J.S., NAGARAJAN, G.R., PARTHASARATHY, M.R., KRISHNAMURTY, H.G.: Phenolic Constituents of *Taxus baccata* Leaves, **Planta Med.**, 1976, **30**, 82-5.
285. REDDY, B.P., KRUPADANAM, G.L.D.: Chemical Constituents of the Leaves of Himalayan *Taxus baccata*: Use of DQF-COSY in the Structure Elucidation of Biflavones, **Indian J. Chem., Sect. B**, 1996, **35B**, 283-5.
286. PARMAR, V.S., VARDHAN, A., BISHT, K.S., SHARMA, N.K., JAIN, R., TANEJA, P., TYAGI, O.D., BOLL, P.M.: A Rare Biflavone from *Taxus baccata*, **Indian J. Chem., Sect. B**, 1993, **32B**(5), 601-3.
287. PARVEEN, N., TAUFEEQ, H.M., KHAN, N.U.: Biflavones from the Leaves of Himalayan Yew: *Taxus wallichiana*, **J. Nat. Prod.**, 1985, **48**(6), 994.
288. KONDA, Y., SASAKI, T., KAGAWA, H., TAKAYANAGI, H., HARIGAYA, Y.: Conformational Analysis of C3'-C8 Connected Biflavones, **J. Heterocyclic Chem.**, 1995, **32**(5), 1531-5.

289. PARMAR, V.S., VARDHAN, A., TANEJA, P., SINHA, R., PATNAIK, G.K., TRIPATHI, S.C., BOLL, P.M., LARSEN, S.: Absolute Configuration of Epi-Rhododendrin and (-)-Rhododendrol [= (-)-Betuligenol] and X-Ray Crystal and Molecular Structure of Rhododendrin [= Betuloside], a Hepatoprotective Constituent of *Taxus baccata*, **J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1**, 1991, (11), 2687-90.
290. ROJATKAR, S.R., SAWAIKAR, D.D., SINHA, B., RAVINDRANATHAN, T., NAGASAMPAGI, B.A.: 4-(p-Hydroxyphenyl)-(2S)-Butanol from the Needles of *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1995, **39**(1), 259-60.
291. DAS, P., TAKHI, M., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S.: Phenolics from Needles of Himalayan *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1993, **33**(6), 1489-91.
292. JEAN, F., GARNEAU, F., COLLIN, G.J., BOUHAJIB, M., ZAMIR, L.: The Essential Oil and Glycosidically Bound Volatile Compounds of *Taxus canadensis* Marsh., **J. Essent. Oil Res.**, 1993, **5**(1), 7-11.
293. LUCZAK, S., SWIATEK, L.: Acidic Constituents of *Taxus baccata*, **Fitoterapia**, 1995, **66**(5), 469.
294. DAS, B., RAO, P., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S.: Lignans of *Taxus baccata*, **Fitoterapia**, 1995, **66**(5), 475.
295. DAS, P., TAKHI, M., SRINIVAS, K.V.N.S., YADAV, J.S.: A Lignan from Needles of Himalayan *Taxus baccata*, **Phytochemistry**, 1994, **36**(4), 1031-3.
296. SHEN, Y., CHEN, C., LIN, Y., KUO, Y.: A Lignan from Roots of *Taxus mairei*, **Phytochemistry**, 1997, **46**(6), 1111-3.
297. APPENDINO, G., ÖZEN, H.Ç., ENRIU, R., BARBONI, L., GABETTA, B., ZINI, G.F.: Apocarotenoids from the Needles of *Taxus wallichiana*, **Fitoterapia**, 1993, **64**(5), 396-8.
298. LIANG, J., MIN, Z., IINUMA, M., TANAKA, T., MIZUNO, M.: Two New Antineoplastic Diterpenes from *Taxus mairei*, **Chem. Pharm. Bull.**, 1987, **35**(6), 2613-14.
299. LIANG, J., MIN, Z., TANAKA, T., MIZUNO, M., IINUMA, M.: **Huaxue Xuebao**, 1988, **46**, 21, Ref: DAS, B., KASHINATH, A.: New Phytoconstituents of Yew Plants, **J. Sci. & Ind. Res.**, 1996, **55**, 246-58.
300. SALCICCIOLI, K., DICOSMO, F., REYNOLDS, W.F.: An Abietane from *Taxus cuspidata* Cell Suspension Cultures, **Phytochemistry**, 1998, **49**(5), 1475-7.
301. RAWAT, A.K.S., MEHROTRA, S., SHOME, U.: Comparative Pharmacognostic Studies on the Leaves of *Abies spectabilis* and *Taxus wallichiana*, **Int. J. Pharmacog.**, 1996, **34**(5), 378-83.

302. SINGH, V.: Traditional Remedies to Treat Asthma in North West and Trans-Himalayan Region in J. & K. State, **Fitoterapia**, 1995, **66**(6), 507-9.
303. BASHARAT A.: Distribution, Morphology and Medicinal Uses of *Taxus baccata*, **Hamdard**, 1997, **40**(2), 53-4.
304. QURESHI, R.A., SOOMRO, R., KHAN, M.A., RASHID, A.: A Checklist of the Gymnosperms of Chitral District, N.W.F.P., Pakistan and Their Ethnobotany, **Hamdard**, 1997, **40**(3), 54-9.
305. BALLERO, M., FRESU, I.: Le Piante di Uso Officinale Nella Barbagia di Seui (Sardegna Centrale), **Fitoterapia**, 1993, **64**(2), 141-50.
306. VOHORA, S.B., KUMAR, I.: Studies on *Taxus baccata*, **Planta Med.**, 1971, **20**, 100-7.
307. CHAUDHRY, R.R., SAKSENA, S.K., GARG, S.K.: Preliminary Observations in the Rabbit on the Anti-Ovulatory Activity Present in *Taxus baccata* Linn. Leaves, **J. Reprod. Fert.**, 1970, **22**, 151-3.
308. TEKOL, Y.: Ibn Sina's Cardiac Drug Zarnab, **Hamdard**, 1989, **32**(1), 73-7.
309. TEKOL, Y., ERENMEMİŞOĞLU, A., SUNGUROĞLU, K.: Protective Effect of Taxine Against Isoproterenol Induced Myocardial Damage in Rats, **Acta Pharm. Turc.**, 1991, **33**(3), 67-70.
310. TEKOL, Y.: Acute Toxicity of Taxine in Mice and Rats, **Vet. Hum. Toxicol.**, 1991, **33**(4), 337-8.
311. APPENDINO, G.: Taxol (Paclitaxel): Historical and Ecological Aspects, **Fitoterapia**, 1993, **64**(1, Suppl.), 5-25.
312. TEKOL, Y., TEZYÜREK, M., ŞAHİN, Y.: Taksin Alkaloidinin Uterus Preparatlarına Etkisi, "9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı", 16-19 Mayıs 1991, (BAŞER, K.H.C., Ed.), p. 424-6, Eskişehir.
313. YOUNG, D.H., MICHELOTTI, E.L., SWINDELL, C.S., KREUSS, N.E.: Antifungal Properties of Taxol and Various Analogues, **Experientia**, 1992, **48**(9), 882-5.
314. KINGSTON, D.G.I.: Taxol, An Exciting Anticancer Drug from *Taxus brevifolia*: An Overview in "Human Medicinal Agents from Plants", (KINGHORN, A.D., BALANDRIN, M.F., Eds.), **ACS Symp. Ser.**, 1993, **534**, 138-48.
315. WALL, M.E.: Camptothecin and Taxol, **Chron. Drug Discovery**, 1993, **3**, 327-48.
316. SUFFNESS, M.: Taxol: From Discovery to Therapeutic Use, **Annu. Rep. Med. Chem.**, 1993, **28**, 305-14.
317. LENAZ, L., DE FURIA, M.D.: Taxol: A Novel Natural Product with Significant Anticancer Activity, **Fitoterapia**, 1993, **64**(1, Suppl.), 27-35.

318. GUERITTE-VOEGELEIN, F., GUENARD, D., DUBOIS, J., WAHL, A., POTIER, P.: Recherches Chimique et Biologique Autour du Taxol (Paclitaxel) et du Taxotere (Docetaxel), Nouveaux Agents Antitumoraux, *J. Pharm. Belg.*, 1994, **49**(3), 193-205.
319. CRAGG, G.M., SCHEPARTZ, S.A., SUFFNESS, M., GREVER, M.R.. The Taxol Supply Crisis. New NCI Policies for Handling the Large-Scale Production of Novel Natural Product Anticancer and Anti-HIV Agents, *J. Nat. Prod.*, 1993, **56**(10), 1657-68.
320. EDGINGTON, S.M.: taxol: Out of the Wood, *Bio/Technology*, 1991, **9**(10), 933-4.
321. SCHNEIDER, V.B.: Taxol, ein Arzneistoff Aus der Rinde der Eibe, *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1994, **134**(36), 3389-3400.
322. NICOLAOU, K.C., DAI, W., GUY, R.K.. Chemistry and Biology of Taxol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **106**(1), 15-44.
323. ROSE, W.C.: Preclinical Antitumor Activity of Taxanes, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 209-236, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
324. LACROIX, H., LIGEZA, C.: Docetaxel (Taxotere) An Update, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, **7**(2), 273-81.
325. ARBUCK, S.G., BLAYLOCK, B.A.: Taxol: Clinical Results and Current Issues in Development, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 379-415, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
326. GUERITTE-VOEGELEIN, F., SENILH, V., DAVID, B., GUENARD, D., POTIER, P.: Chemical Studies of 10-Deacetylbaccatin III. Hemisynthesis of Taxol Derivatives, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 4451-60.
327. COLIN, M., GUENARD, D., GUERITTE VOEGELEIN, F., POTIER, P.: Preparation of Taxol Derivatives as Antitumor Agents, *Eur. Pat. Appl. EP 253738 A1*, 20 jan 1988.
328. HOLTON, R.A.: Method for Preparation of Taxol, *Eur. Pat. Appl. EP 400, 971*, 5 dec 1990.
329. OJIMA, I., HABUS, I., ZHAO, M., ZUCCO, M., PARK, Y.H., SUN, C.M., BRIGAUD, T.: New and Efficient Approaches to the Semisynthesis of Taxol and Its C-13 Side Chain Analogs by Means of β -Lactam Synthon Method, *Tetrahedron*, 1992, **48**(34), 6985-7012.
330. OJIMA, I., HABUS, I., ZHAO, M., GEORG, G.I., JAYASINGHE, L.R.: Efficient and Practical Asymmetric Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain, N-benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine, and Its Analogues Via Chiral 3-hydroxy-4-aryl- β -Lactams Through Chiral Ester Enolate-Imine Cyclocondensation, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1681-3.

331. COMMERÇON, A., BEZARD, D., BERNARD, F., BOURZAT, J.D.: Improved Protection and Esterification of A Precursor of the Taxotere and Taxol Side Chains, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5185-8.
332. WENDER, P.A., NATCHUS, M.G., SHUKER, A.J.: Toward the Total Synthesis of Taxol and Its Analogues, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 123-190, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
333. WENDER, P.A., MUCCIARO, T.P.: A New and Practical Approach to the Synthesis of Taxol and Taxol Analogues: The Pinene Path, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5878-9.
334. HOLTON, R.A., SOMOZA, C., KIM, H., LIANG, F., BIEDIGER, J., BOATMAN, P.D., SHINDO, M., SMITH, C.C., KIM, S., NADIZADEH, H., SUZUKI, Y., TAO, C., VU, P., TANG, S., ZHANG, P., MURTHI, K.K., GENTILE, L.N., LIU, J.H.: First Total Synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B Ring, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1597-8.
335. HOLTON, R.A., KIM, H., SOMOZA, C., LIANG, F., BIEDIGER, J., BOATMAN, P.D., SHINDO, M., SMITH, C.C., KIM, S., NADIZADEH, H., SUZUKI, Y., TAO, C., VU, P., TANG, S., ZHANG, P., MURTHI, K.K., GENTILE, L.N., LIU, J.H.: First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Ring, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1599-1600.
336. DANISHEFSKY, S.J., MASTERS, J.J., YOUNG, W.B., LINK, J.T., SNYDER, L.B., MAGEE, T.V., JUNG, D.K., ISAACS, R.C.A., BORNMANN, W.G., ALAIMO, C.A., COBURN, C.A., DI GRANDI, M.J.: Total Synthesis of Baccatin III and Taxol, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2843-59.
337. GIBSON, D.M., KETCHUM, R.E.B., HIRASUNA, T.J., SHULER, M.L.: Potential of Plant Cell Culture for Taxane Production, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 71-96, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
338. MA, W., STAHLHUT, M.A., ADAMS, R.W. T.L., PARK, G.L., EVANS, W.A., BLUMENTHAL, S.G., GOMEZ, G.A., NIEDER, M.H., HYLANDS, P.: Yunnanxane and Its Homologous Esters from Cell Cultures of *Taxus chinensis* var. *mairei*, *J. Nat. Prod.*, 1994, **57**(9), 1320-4.
339. CHENG, K., FANG, W., YANG, Y., XU, H., MENG, C., KONG, M., HE, W., FANG, Q.: C-14 Oxygenated Taxanes from *Taxus yunnanensis* Cell Cultures, *Phytochemistry*, 1996, **42**(1), 73-5.
340. FETT-NETO, A.G., MELANSON, S.J., NICHOLSON, S.A., PENNINGTON, J.J., DICOSMO, F.: Improved TAXOL Yield by Aromatic Carboxylic Acid and Amino Acid Feeding to Cell Cultures of *Taxus cuspidata*, *Biotechnol. Bioeng.*, 1994, **44**(8), 967-71.

341. STIERLE, A., STROBEL, G., STIERLE, D.: Taxol and Taxane Production by *Taxomyces andreanae*, an Endophytic Fungus of Pacific Yew, **Science**, 1993, **260**(5105), 214-7.
342. STIERLE, A., STROBEL, G., STIERLE, D., GROTHAUS, P., BIGNAMI, G.: The Search for a Taxol-Producing Microorganism Among the Endophytic Fungi of the Pacific Yew, *Taxus brevifolia*, **J. Nat. Prod.**, 1995, **58**(9), 1315-24.
343. STROBEL, G., HESS, W.M., FORD, E., SIDHU, R.S., YANG, X.: Taxol from Endophytes and the Issue of Biodiversity, **J. Ind. Microbiol. Biotechnol.**, 1996, **17**(5/6), 417-23.
344. STROBEL, G., YANG, X., SEARS, J., KRAMER, R., SIDHU, R.S., HESS, W.M.: Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an Endophytic Fungus of *Taxus wallichiana*, **Microbiology**, 1996, **142**(2), 435-40.
345. YANG, X., STROBEL, G., STIERLE, A., HESS, W.M., LEE, J., CLARDY, J.: A Fungal Endophyte-Tree Relationship: *Phoma* sp. in *Taxus wallichiana*, **Plant Sci.**, 1994, **102**(1), 1-9.
346. STROBEL, G., TORCZYNSKI, R., BOLLON, A.: *Acremonium* sp., a Leucinostatin A Producing Endophyte of European Yew (*Taxus baccata*), **Plant Sci.**, 1997, **128**(1), 97-108.
347. STIERLE, D., STIERLE, A., GANSER, B.: New Phomopsolides from a *Penicillium* sp., **J. Nat. Prod.**, 1997, **60**, 1207-9.
348. HU, S., TIAN, X., ZHU, W., FANG, Q.: Biotransformation of 2 α ,5 α ,10 β ,14 β -Tetraacetoxy-4(20),11-taxadiene by the Fungi *Cunninghamella elegans* and *Cunninghamella echinulata*, **J. Nat. Prod.**, 1996, **59**, 1006-9.
349. HU, S., SUN, D., TIAN, X., FANG, Q.: Selective Microbial Hydroxylation and Biological Rearrangement of Taxoids, **Tetrahedron Lett.**, 1997, **38**(15), 2721-4.
350. ZHANG, J., ZHANG, L., WANG, X., QIU, D., SUN, D., GU, J., FANG, Q.: Microbial Transformation of 10-deacetyl-7-epitaxol and 1 β -Hydroxybaccatin I by Fungi from the Inner Bark of *Taxus yunnanensis*, **J. Nat. Prod.**, 1998, **61**, 497-500.
351. KINGSTON, D.G.I.: Taxol and Other Anticancer Agents from Plants, **New Drugs Nat. Sources, (Int. Conf.)**, 1991 (Pub. 1992), (COOMBES, J.D., Ed.), 101-9.
352. ŞENER, B., KÜÇÜKBOYACI, N.: *Taxus* Türlerinin ve Taksol'un Biyolojik Aktiviteleri, **J. Inst. Sci. Tech., Gazi Univ.**, 1995, **8**, 56-68.
353. WAHL, A., GUERITTE-VOEGELEIN, F., GUENARD, D., LE GOFF, M.T., POTIER, P.: Rearrangement Reactions of Taxanes: Structural Modifications of 10-Deacetyl-baccatin III, **Tetrahedron**, 1992, **48**(34), 6965-74.

354. GEORG, G.I., CHERUVALLATH, Z.S., VANDER VELDE, D., YE, Q., MITSCHER, L.A.: Semisynthesis and Biological Evaluation of Brevifoliol 13-[N-benzoyl-(2'R,3'S)-3'-phenylisoserinate], **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 1993, **3**(6), 1349-50.
355. SEIDMAN, A.D., NORTON, L., REICHMAN, B.S., CROWN, J.P.A., YAO, T.J., HEELAN, R., HAKES, T.B., LEBWOHL, D.E., GILEWSKI, T.A., SURBONE, A., CURRIE, V., HUDIS, C.A., KLECKER, R., JAMISDOW, C., COLLINS, J., QUINLIVAN, S., BERKERY, R., TOOMASI, F., CANETTA, R., FISHERMAN, J., ARBUCK, S.: Preliminary Experience with Paclitaxel (Taxol[®]) Plus Combinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Breast Cancer, **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 40-45.
356. CALDAS, C., McGUIRE, W.P.: Paclitaxel (Taxol[®]) Therapy in Ovarian Carcinoma, **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 50-5.
357. ETTINGER, D.S.: Overview of Paclitaxel (Taxol[®]) in Advanced Lung Cancer, **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 46-9.
358. FORASTIERE, A.A.: Use of Paclitaxel (Taxol[®]) in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 56-60.
359. ROTH, B.J., YEAP, B.Y., WILDING, G., KASIMIS, B., McLEOD, D., LOEHRER, P.J.: Taxol in Advanced, Hormone-Refractory Carcinoma of the Prostate, **Cancer**, 1993, **72**(8), 2457-60.
360. ROWINSKY, E.K., WRIGHT, M., MONSARRAT, B., LESSER, G.J., DONEHOWER, R.C.: Taxol: Pharmacology, Metabolism and Clinical Implications, **Cancer Surv.**, 1993, **17**, 283-304.
361. BRUNO, R., SANDERINK, G.J.: Pharmacokinetics and Metabolism of Taxotere (Docetaxel), **Cancer Surv.**, 1993, **17**, 305-13.
362. ROWINSKY, E.K., DONEHOWER, R.C.: The Clinical Pharmacology of Paclitaxel (Taxol[®]), **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 16-25.
363. HARRIS, J.W., KATKI, A., ANDERSON, L.W., CHMURNY, G.N., PAUKSTELIS, J.V., COLLINS, J.M.: Isolation, Structural Determination, and Biological Activity of 6 α -Hydroxytaxol, the Principal Human Metabolite of Taxol, **J. Med. Chem.**, 1994, **37**(5), 706-9.
364. ROWINSKY, E.K., EISENHAUER, A., CHAUDRHRY, V., ARBUCK, S.G., DONEHOWER, R.C.: Clinical Toxicities Encountered with Paclitaxel (Taxol[®]), **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 1-15.
365. LUBEJKO, B.G., SARTORIUS, S.E.: Nursing Considerations in Paclitaxel (Taxol[®]) Administration, **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 26-30.

366. ARBUCK, S.G., CANETTA, R., ONETTO, N., CHRISTIAN, M.C.: Current Dosage and Schedule Issues in the Development of Paclitaxel (Taxol[®]), **Seminars in Oncology**, 1993, **20**(4), Suppl. 3, 31-9.
367. APFEL, S.C.: Docetaxel Neuropathy, **Neurology**, 1996, **46**, 2-3.
368. GEORG, G.I., BOGE, T.C., CHERUVALLATH, Z.S., CLOWERS, J.S., HARRIMAN, G.C.B., HEPPELLE, M., PARK, H.: The Medicinal Chemistry of Taxol, in "Taxol: Science and Applications", (SUFFNESS, M., Ed.), pp. 317-378, CRC Press, Boca Raton, Florida (1995).
369. KINGSTON, D.G.I.: Recent Advances in the Chemistry and Structure-Activity Relationships of Paclitaxel in "Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status", (GEORG, G.I., CHEN, T.T., OJIMA, I., VYAS, D.M., Eds.), **ACS Symp. Ser.**, 1995, **583**, 203-16.
370. GUENARD, D., GUERITTE-VOEGELEIN, F., POTIER, P.: Taxol and Taxotere: Discovery, Chemistry, and Structure-Activity Relationships, **Acc. Chem. Res.**, 1993, **26**(4), 160-7.
371. DUBOIS, J., GUENARD, D., GUERITTE-VOEGELEIN, F., GUEDIRA, N., POTIER, P., GILLET, B., BELOEIL, J.C.: Conformational of Taxotere[®] and Analogues Determined by NMR Spectroscopy and Molecular Modeling Studies, **Tetrahedron**, 1993, **49**(30), 6533-44.
372. VANDER VELDE, D.G., GEORG, G.I., GRUNEWALD, G.L., GUNN, C.W., MITSCHER, L.A.: "Hydrophobic Collapse" of Taxol and Taxotere Solution Conformations in Mixtures of Water and Organic Solvent, **J. Am. Chem. Soc.**, 1993, **115**(24), 11650-1.
373. MASTROPAOLO, D., CAMERMAN, A., LUO, Y., BRAYER, G.D., CAMERMAN, N.: Crystal and Molecular Structure of Paclitaxel (Taxol), **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 1995, **92**(15), 6920-4.
374. WILLIAMS, H.J., SCOTT, A.I., DIEDEN, R.A., SWINDELL, C.S., CHIRLIAN, L.E., FRANCL, M.M., HEERDING, J.M., KRAUSS, N.E.: NMR and Molecular Modeling Study of Active and Inactive Taxol Analogues in Aqueous and Nonaqueous Solution, **Can. J. Chem.**, 1994, **72**(1), 252-60.
375. RAHMAN, A.U.: Nuclear Magnetic Resonance, Basic Principles, pp.34-86, Springer-Verlag, New York (1986).
376. NES, W.D., NORTON, R.A., BENSON, M.: Carbon-13 NMR Studies on Sitosterol Biosynthesized from [¹³C] Mevalonates, **Phytochemistry**, 1992, **31**(3), 805-11.
377. FALZONE, C.J., BENESI, A.J., LECOMTE, J.T.J.: Characterization of Taxol in Methylene Chloride by NMR Spectroscopy, **Tetrahedron Lett.**, 1992, **33**(9), 1169-72.

378. FONSECA, S.F., NIELSEN, L.T., RUVEDA, E.A.: Lignans of *Araucaria angustifolia* and ^{13}C NMR Analysis of Some Phenyltetralin Lignans, *Phytochemistry*, 1979, **18**, 1703-8.
379. ABE, F., YAMAUCHI, T.: Lignan Glycosides from *Parsonsia laevigata*, *Phytochemistry*, 1989, **28**(6), 1737-41.
380. BROWN, E., DAUGAN, A.: Lignanes. 10. Preparation Des (R)-(+ et (S)-(-)- β -Piperonyl et β -Veratryl- γ -Butyrolactones et Leur Utilisation Dans la Synthese Totale de Lignanes Optiquement Actifs, *Tetrahedron*, 1989, **45**(1), 141-154.



RECEIVED AT THE LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF CALicut

ÖZGEÇMİŞ

22 Mart 1970 tarihinde Aydın'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Aydın'da tamamladım. 1987 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 1991 yılında tamamladım. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak kabul edildim. Eylül 1993'de Yüksek Lisans eğitimimi tamamladım. Aynı yıl doktora programına başladım. Halen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.

2023/03/01
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı
MERKEZİ

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'DE YETİŞEN *Taxus baccata* L. BİTKİSİNİN
TAKSAN TÜREVİ BİLEŞİKLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR
(EK BÖLÜM)

DOKTORA TEZİ
Uzm. Ecz. Nurgün ERDEMOĞLU

T 79725

Tez Yöneticisi
Prof Dr. Bilge ŞENER

T.C. YÜZÜNCÜYÜZ YIL
DOKTORA TEZİ

ANKARA – 1999

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Şekil 25 a.	10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	1
Şekil 25 b.	10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in Kütle Spektrumu (DCI+)	1
Şekil 26 a.	β-Sitosterol (TB-1)'ün IR Spektrumu	2
Şekil 26 b.	β-Sitosterol (TB-1)'ün Kütle Spektrumu (EIMS).....	2
Şekil 26 c.	β-Sitosterol (TB-1)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	3
Şekil 26 d.	β-Sitosterol (TB-1)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	3
Şekil 27 a.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	4
Şekil 27 b.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	5
Şekil 27 c.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	6
Şekil 27 d.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹ H- ¹ H-COSY Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz).....	7
Şekil 27 e.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	8
Şekil 27 f.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	9
Şekil 27 g.	2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in Kütle Spektrumu (EIMS).....	10
Şekil 28 a.	Taksusin (TB-3)'in IR Spektrumu	11
Şekil 28 b.	Taksusin (TB-3)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	12
Şekil 28 c.	Taksusin (TB-3)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	13
Şekil 28 d.	Taksusin (TB-3)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	14

Sayfa

Şekil 28 e.	Taksusin (TB-3)'in ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)	15
Şekil 28 f.	Taksusin (TB-3)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz).....	16
Şekil 28 g.	Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu	17
Şekil 28 h.	Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu	18
Şekil 28 ı.	Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu	19
Şekil 28 j.	Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu	20
Şekil 28 k.	Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)	21
Şekil 28 l.	Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (LREIMS).....	21
Şekil 29 a.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)	22
Şekil 29 b.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)	23
Şekil 29 c.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz).....	23
Şekil 29 d.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in IR Spektrumu.....	24
Şekil 29 e.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in HMQC Spektrumu	24
Şekil 29 f.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in HMBC Spektrumu.....	25
Şekil 29 g.	3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in Kütle Spektrumu (EIMS)	26
Şekil 30 a.	Bakkatin VI (TB-5)'nin IR Spektrumu	27
Şekil 30 b.	Bakkatin VI (TB-5)'nin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)	28
Şekil 30 c.	Bakkatin VI (TB-5)'nin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)	29
Şekil 30 d.	Bakkatin VI (TB-5)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz).....	30
Şekil 30 e.	Bakkatin VI (TB-5)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)	31

Şekil 30 f.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu.....	32
Şekil 30 g.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu.....	33
Şekil 30 h.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu	34
Şekil 30 ı.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu	35
Şekil 30 j.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu.....	36
Şekil 30 k.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu	37
Şekil 30 l.	Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu.....	38
Şekil 30 m.	Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (FAB-MS+)	39
Şekil 30 n.	Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (DCI+)	39
Şekil 31 a.	Bakkatin III (TB-6)'ün IR Spektrumu.....	40
Şekil 31 b.	Bakkatin III (TB-6)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	41
Şekil 31 c.	Bakkatin III (TB-6)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	42
Şekil 31 d.	Bakkatin III (TB-6)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz)	43
Şekil 31 e.	Bakkatin III (TB-6)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz)	44
Şekil 31 f.	Bakkatin III (TB-6)'ün DEPT 135 Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	44
Şekil 31 g.	Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu	45
Şekil 31 h.	Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu	46
Şekil 31 ı.	Bakkatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu	47
Şekil 31 j.	Bakkatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu	48
Şekil 31 k.	Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (FAB-MS+).....	49
Şekil 31 l.	Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)	49
Şekil 32 a.	1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in IR Spektrumu	50

Şekil 32 b.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	51
Şekil 32 c.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).....	52
Şekil 32 d.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	53
Şekil 32 e.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	54
Şekil 32 f.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl ₃ , 125 MHz).....	54
Şekil 32 g.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu	55
Şekil 32 h.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu	56
Şekil 32 ı.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu	57
Şekil 32 j.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu	58
Şekil 32 k.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)	59
Şekil 32 l.	1 β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (DCI+)	59
Şekil 33 a.	Taksol (TB-8)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 400 MHz)	60
Şekil 33 b.	Taksol (TB-8)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	60
Şekil 33 c.	Taksol (TB-8)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	61
Şekil 33 d.	Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz)	61
Şekil 33 e.	Taksol (TB-8)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃ , 100 MHz).....	62
Şekil 33 f.	Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz)	62
Şekil 33 g.	Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (LSIMS).....	63
Şekil 33 h.	Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)	63
Şekil 34 a.	Larisirezinol (TB-9)'ün IR Spektrumu.....	64

Şekil 34 b.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	65
Şekil 34 c.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	66
Şekil 34 d.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	67
Şekil 34 e.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	68
Şekil 34 f.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 125 MHz)	69
Şekil 34 g.	Larisirezinol (TB-9)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz)	70
Şekil 34 h.	Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 90 Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz).....	70
Şekil 34 ı.	Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 45 Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz).....	71
Şekil 34 j.	Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz).....	71
Şekil 34 k.	Larisirezinol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu	72
Şekil 34 l.	Larisirezinol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu	73
Şekil 34 m.	Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu	74
Şekil 34 n.	Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu.....	75
Şekil 34 o.	Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu.....	76
Şekil 34 p.	Larisirezinol (TB-9)'ün Kütle Spektrumu (DCI+).....	77
Şekil 35 a.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün IR Spektrumu.....	78
Şekil 35 b.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD $_3$ OD, 500 MHz)	79
Şekil 35 c.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD $_3$ OD, 500 MHz).....	80
Şekil 35 d.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CD $_3$ OD, 500 MHz)	81
Şekil 35 e.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz) ...	82
Şekil 35 f.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD $_3$ OD, 125 MHz)...	82
Şekil 35 g.	İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu.....	83

Sayfa

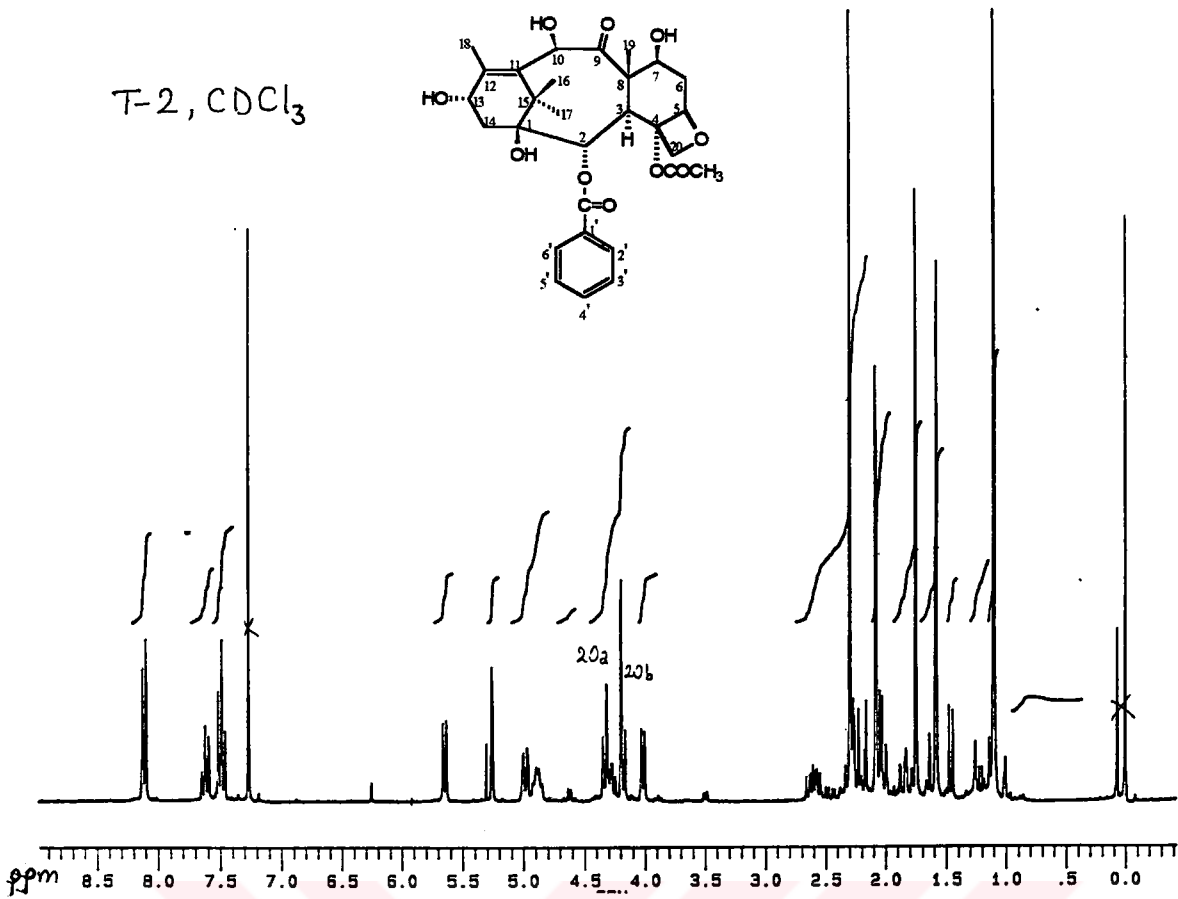
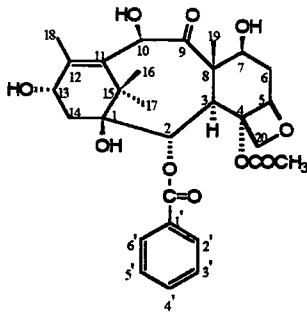
Şekil 35 h. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu.....	84
Şekil 35 i. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu.....	85
Şekil 35 j. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu.....	86
Şekil 35 k. İzolarisirezinol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)	87
Şekil 35 l. İzolarisirezinol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (DCI+).....	87
Şekil 36 a. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün IR Spektrumu	88
Şekil 36 b. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	89
Şekil 36 c. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	90
Şekil 36 d. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	91
Şekil 36 e. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz).....	92
Şekil 36 f. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz).....	93
Şekil 36 g. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz).....	93
Şekil 36 h. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu	94
Şekil 36 i. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu	95
Şekil 36 j. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu.....	96
Şekil 36 k. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu.....	97

Şekil 36 l. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)	98
Şekil 36 m. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (DCI+).....	98
Şekil 37 a. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün IR Spektrumu.....	99
Şekil 37 b. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	100
Şekil 37 c. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	101
Şekil 37 d. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz)	102
Şekil 37 e. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz)	102
Şekil 37 f. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu	103
Şekil 37 g. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu.....	104
Şekil 37 h. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu.....	105
Şekil 37 ı. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu.....	106
Şekil 37 j. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)	107
Şekil 37 k. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (DCI+).....	107
Şekil 38 a. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün IR Spektrumu.....	108
Şekil 38 b. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	109
Şekil 38 c. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz)	110
Şekil 38 d. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ¹³ C-NMR Spektrumu (CD ₃ OD, 125 MHz).....	111

Sayfa

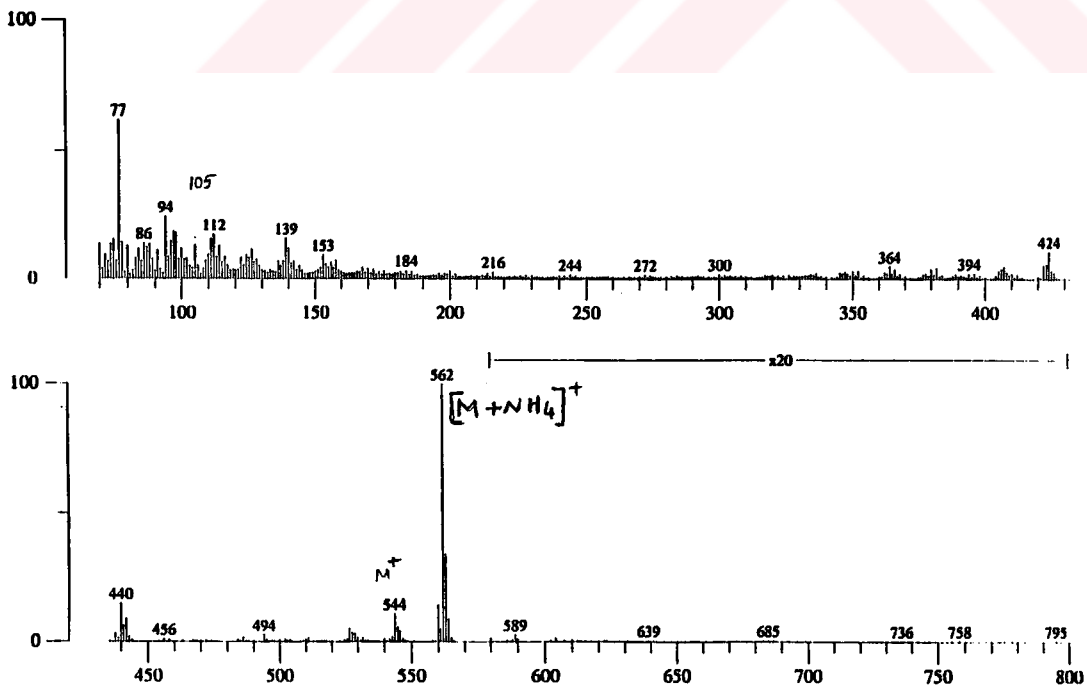
Şekil 38 e. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz).....	112
Şekil 38 f. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	112
Şekil 38 g. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu.....	113
Şekil 38 h. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu.....	114
Şekil 38 ı. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu.....	115
Şekil 38 j. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu.....	116
Şekil 38 k. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)	117
Şekil 38 l. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün Kütle Spektrumu (DCI+).....	117

T-2, CDCl₃

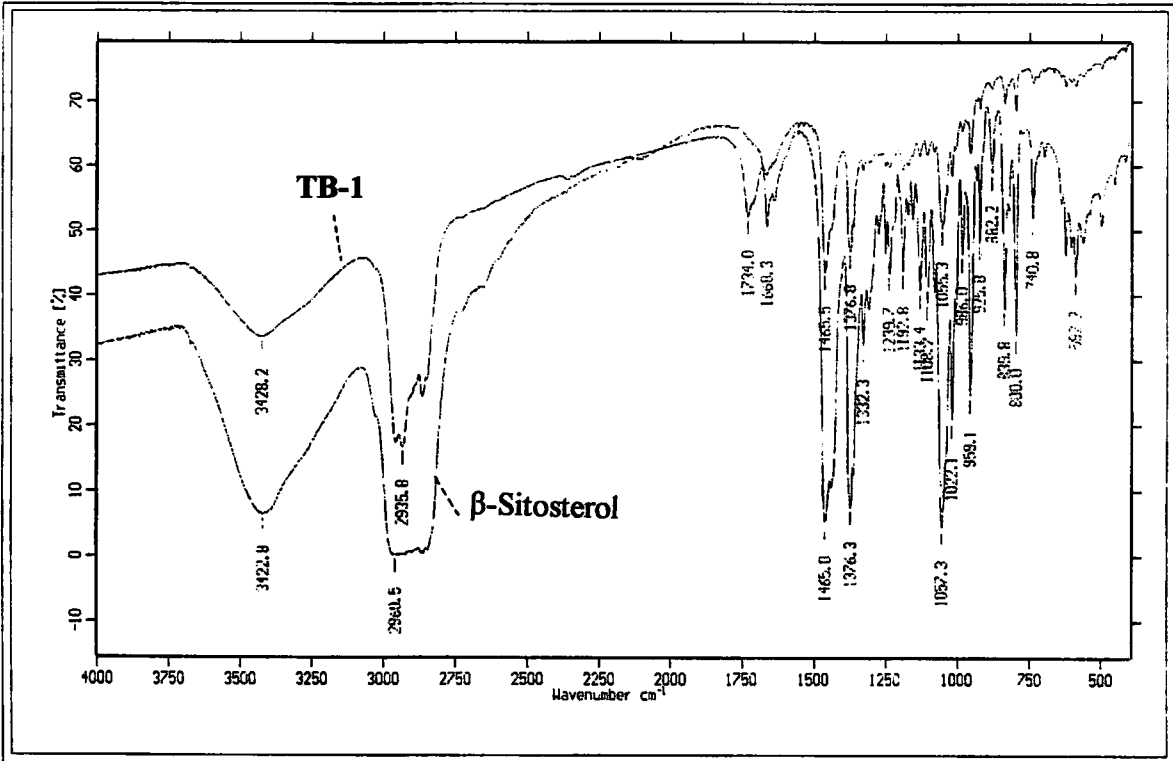


Şekil 25 a. 10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)

dci2194 Scan 1 (Av 36-39 Acq) 100%=143849 mv 15 Sep 95 16:01
LRP +Cl CL 1599: TBC-2/T-2. Cl Gas: NH3

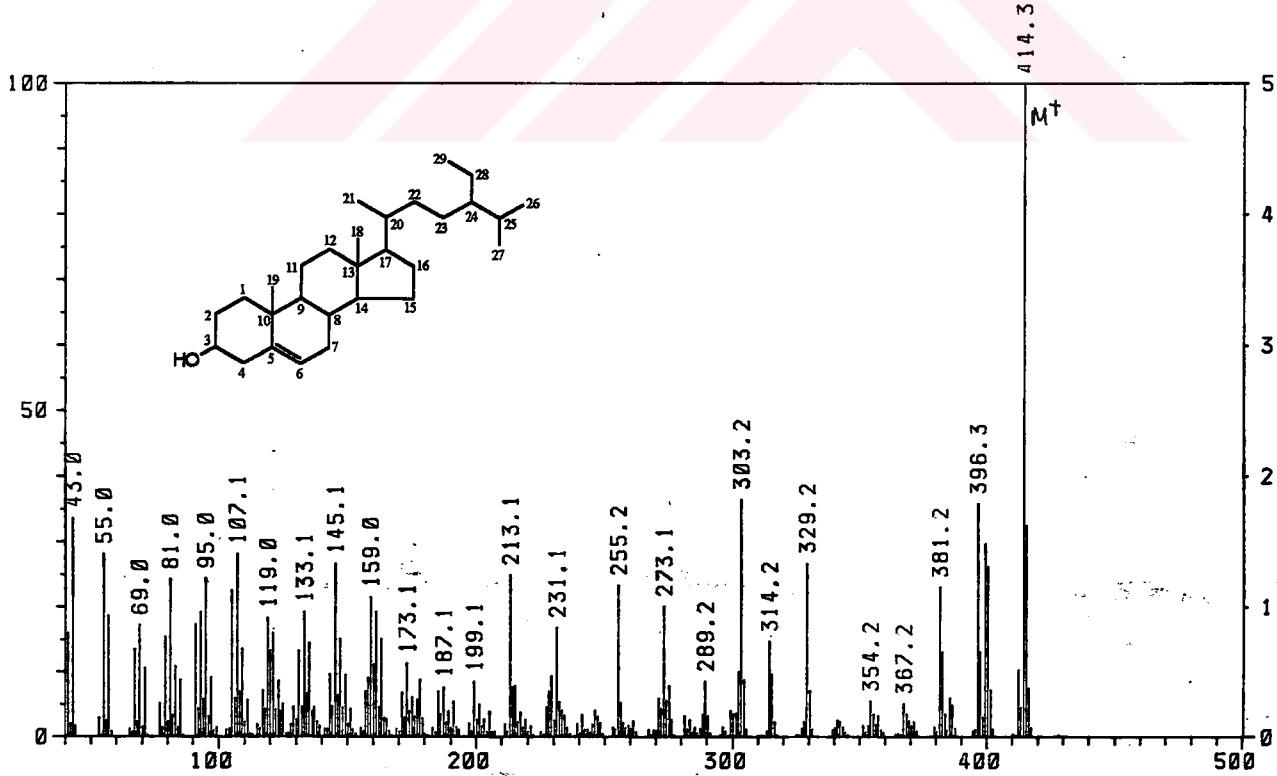


Şekil 25 b. 10-Deasetilbakkatin III (T-2)'in Kütle Spektrumu (DCI+)

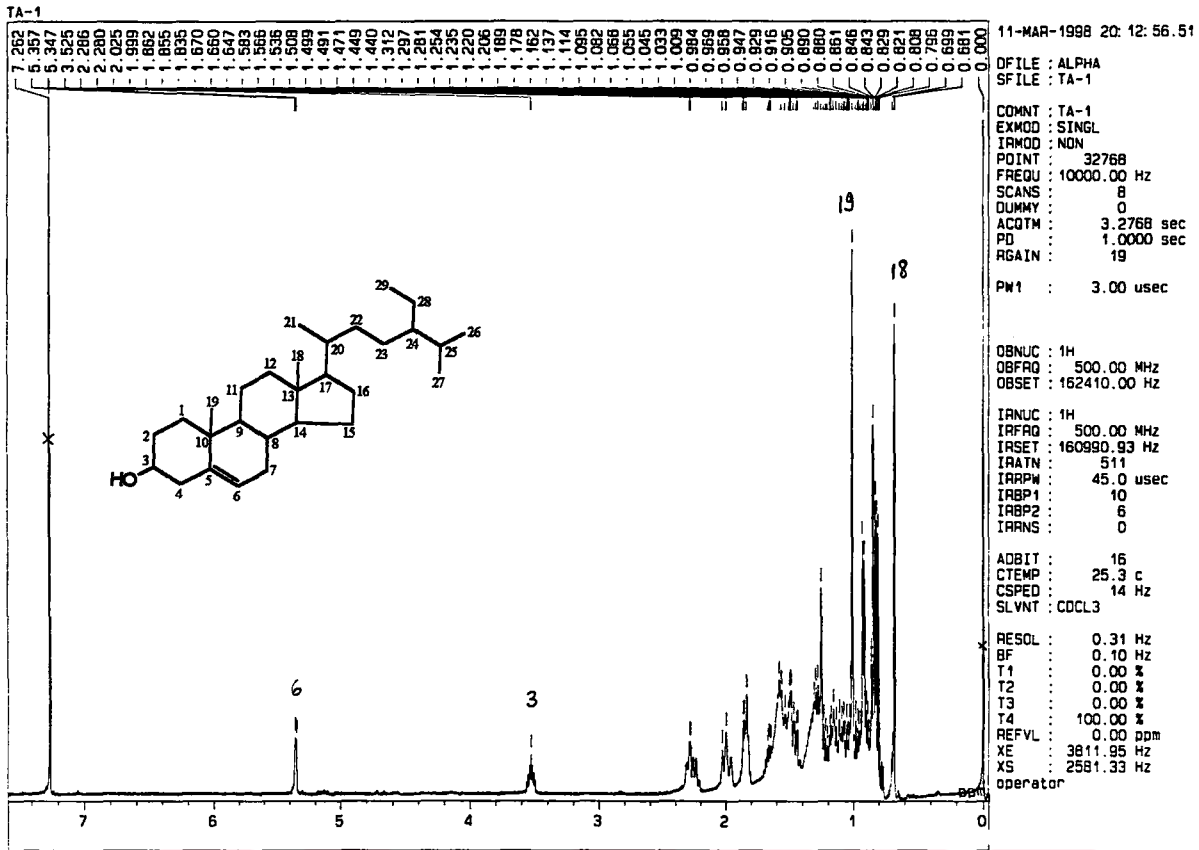


Şekil 26 a. β-Sitosterol (TB-1)'ün IR Spektrumu

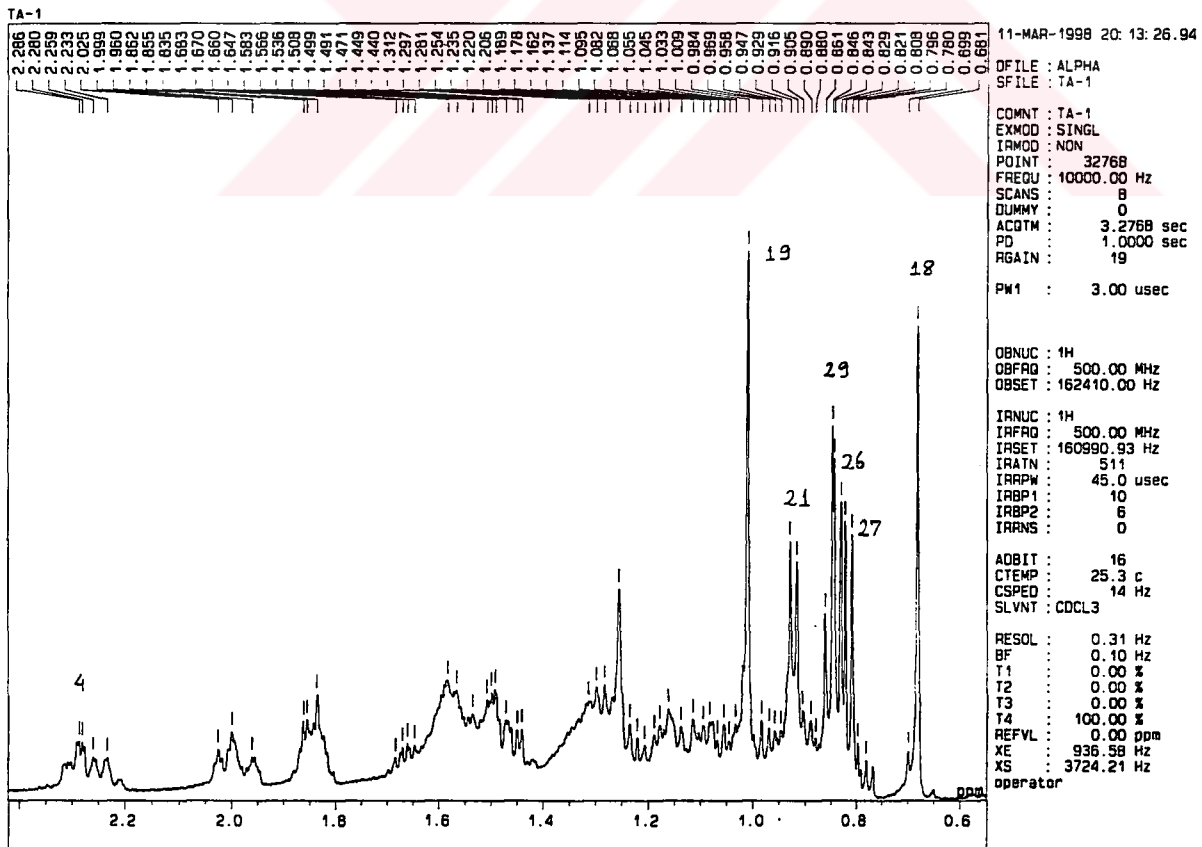
SAMPLE NO. : 440 SCAN NO. : 23*35 TIME(MIN): 1.1



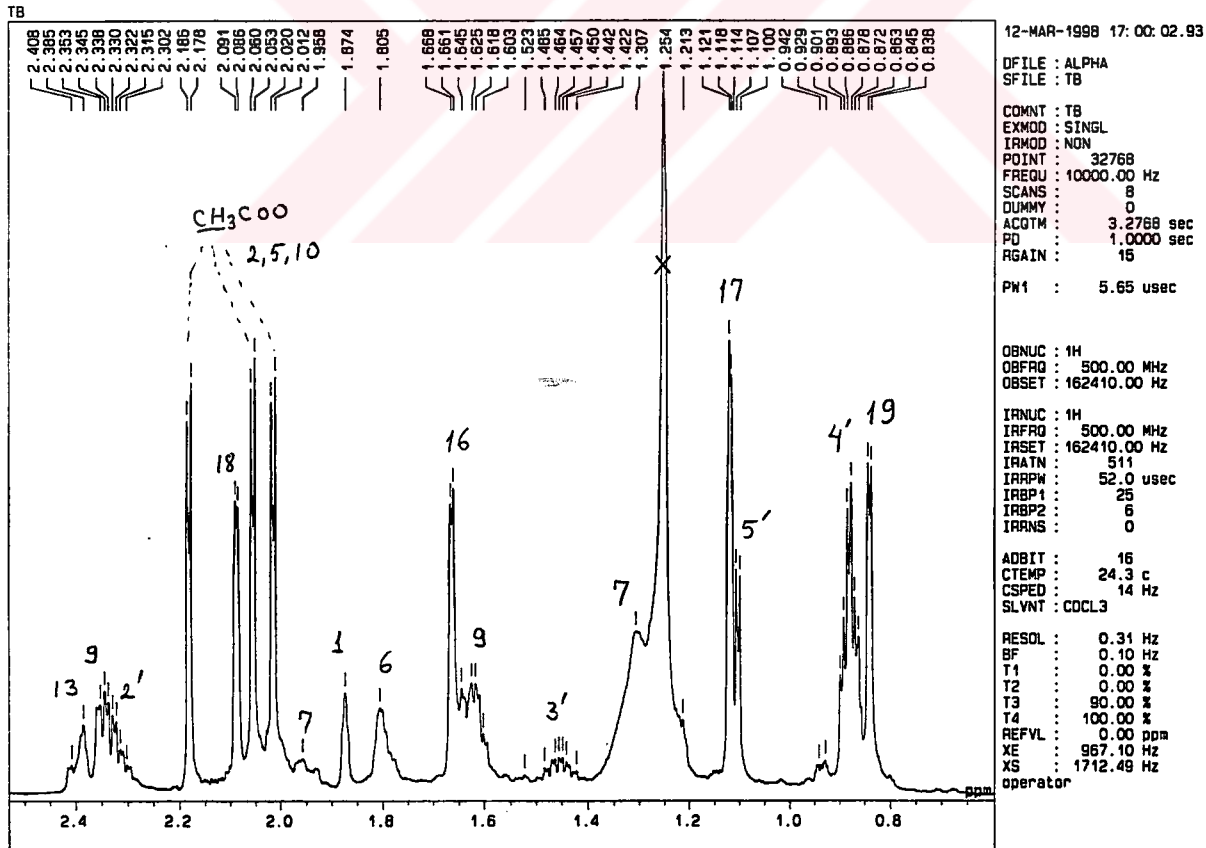
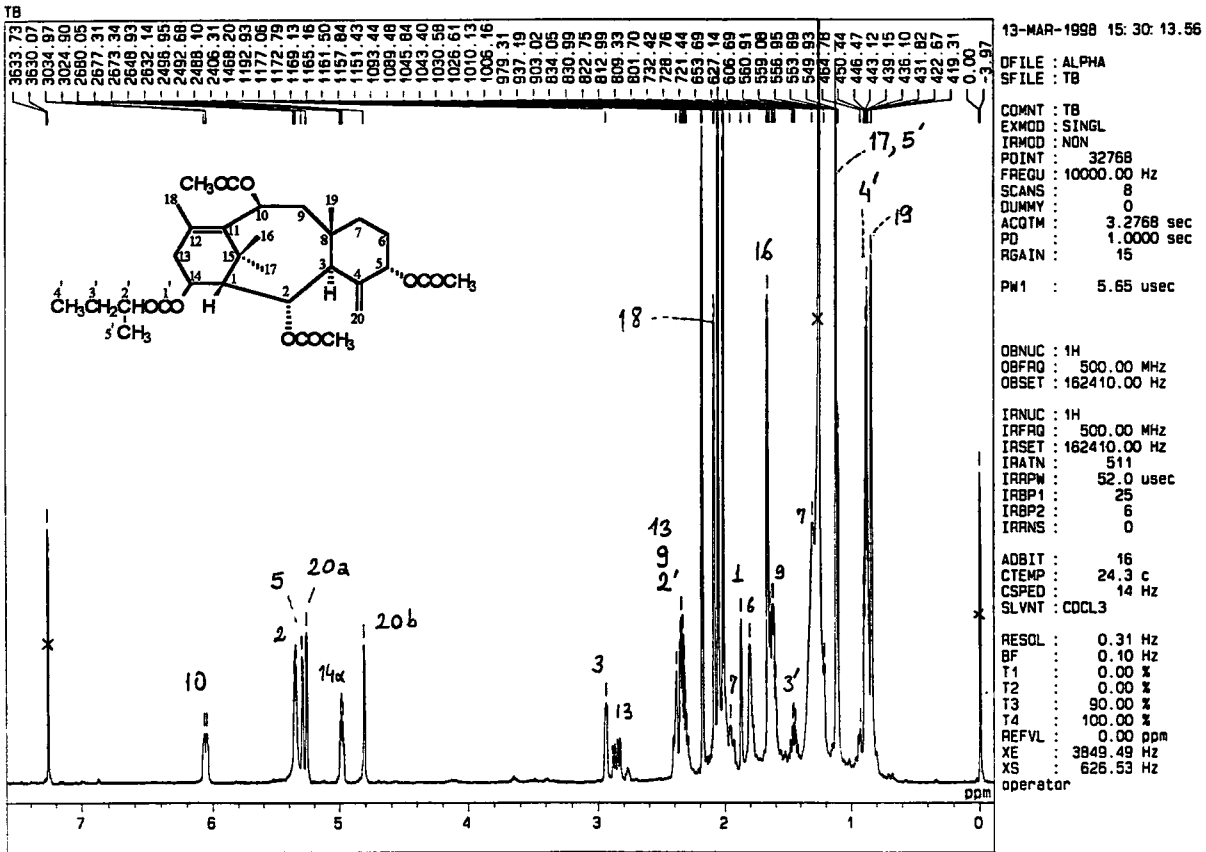
Şekil 26 b. β-Sitosterol (TB-1)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)



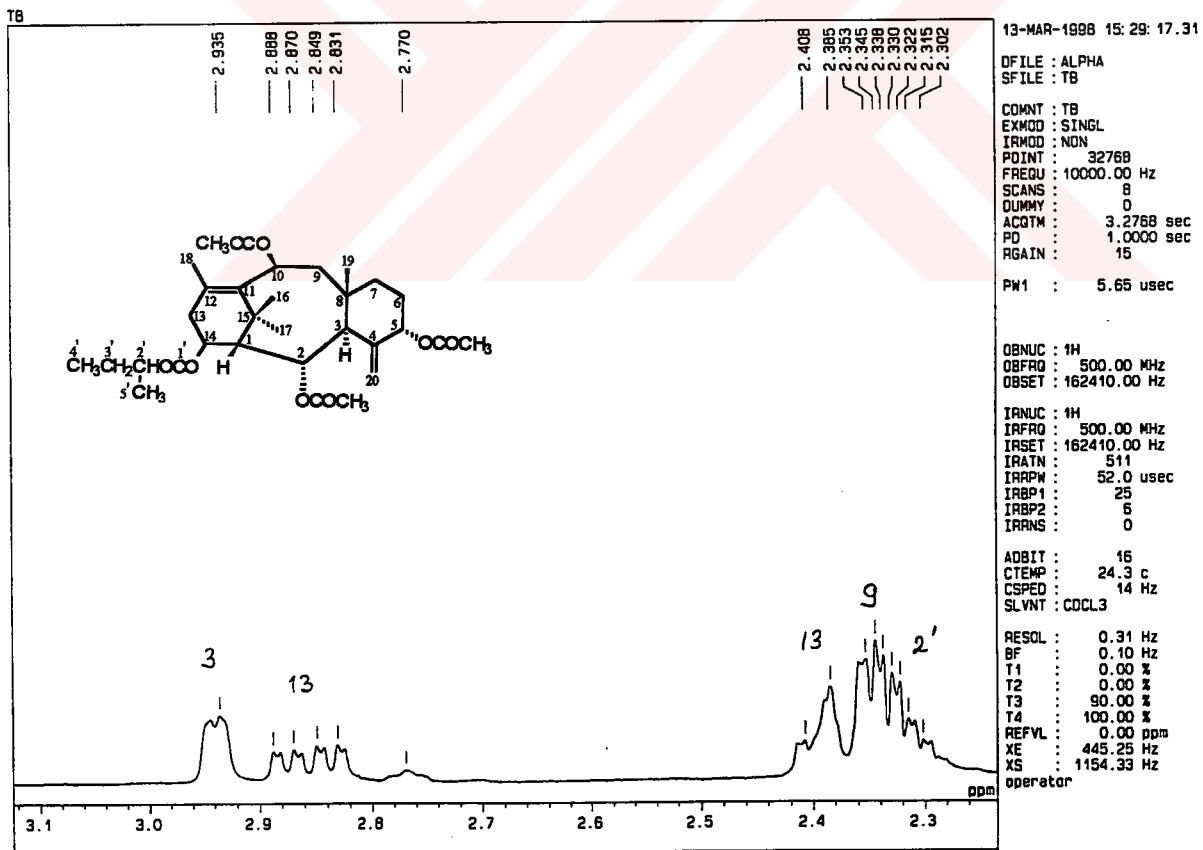
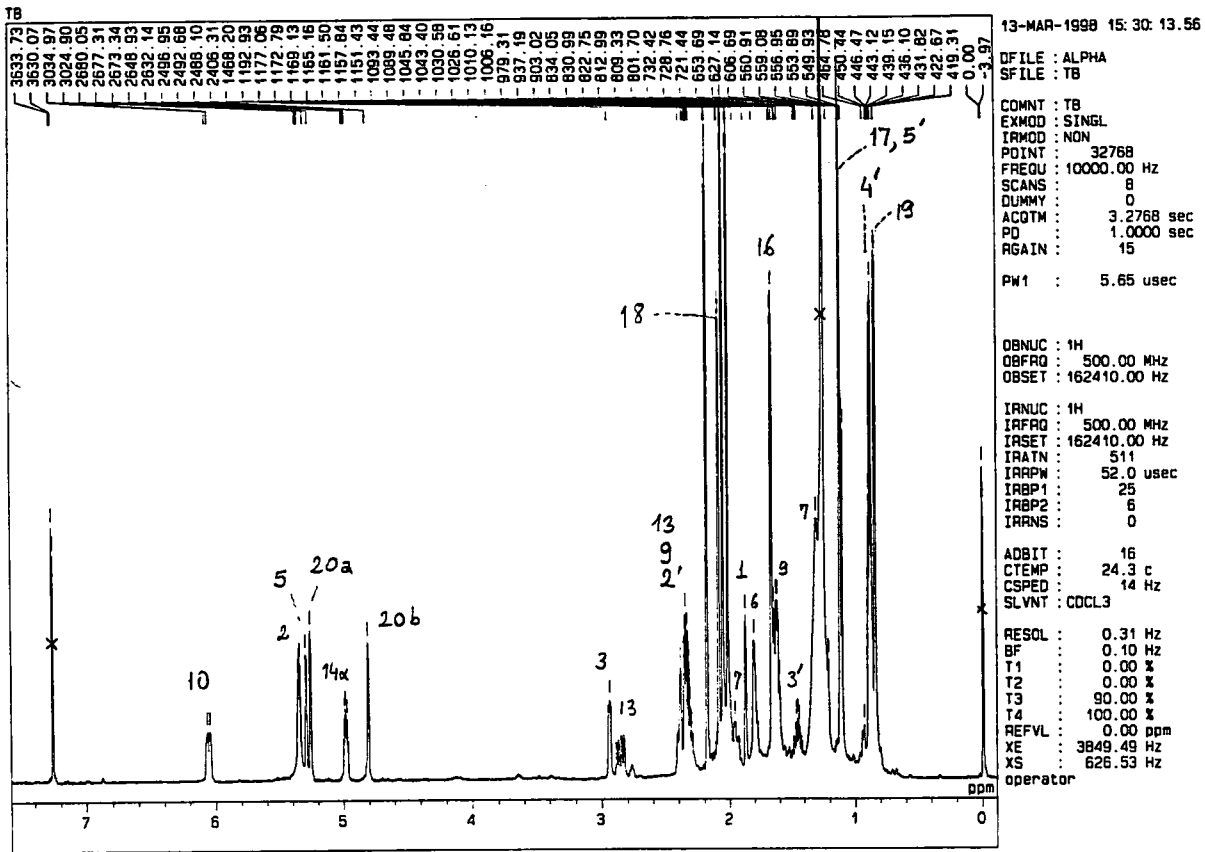
Şekil 26 c. β -Sitosterol (TB-1)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)



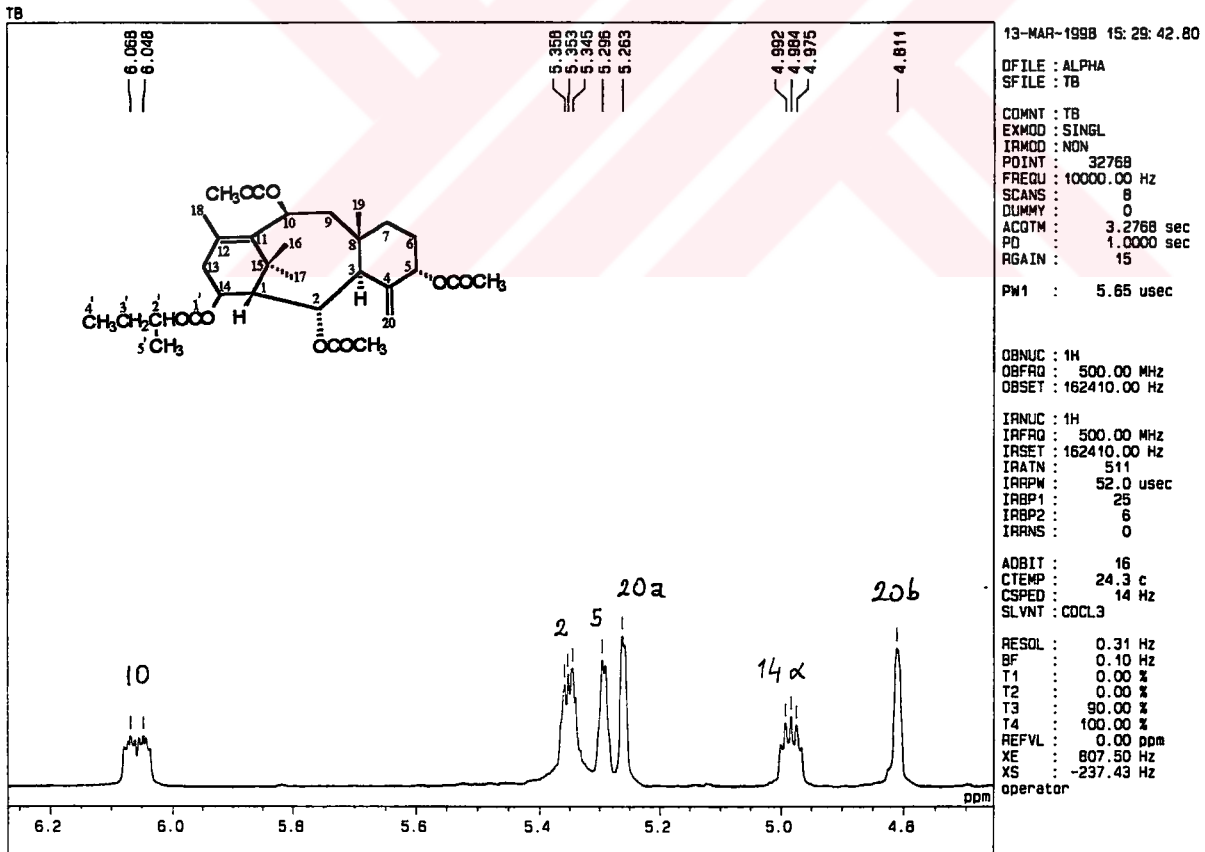
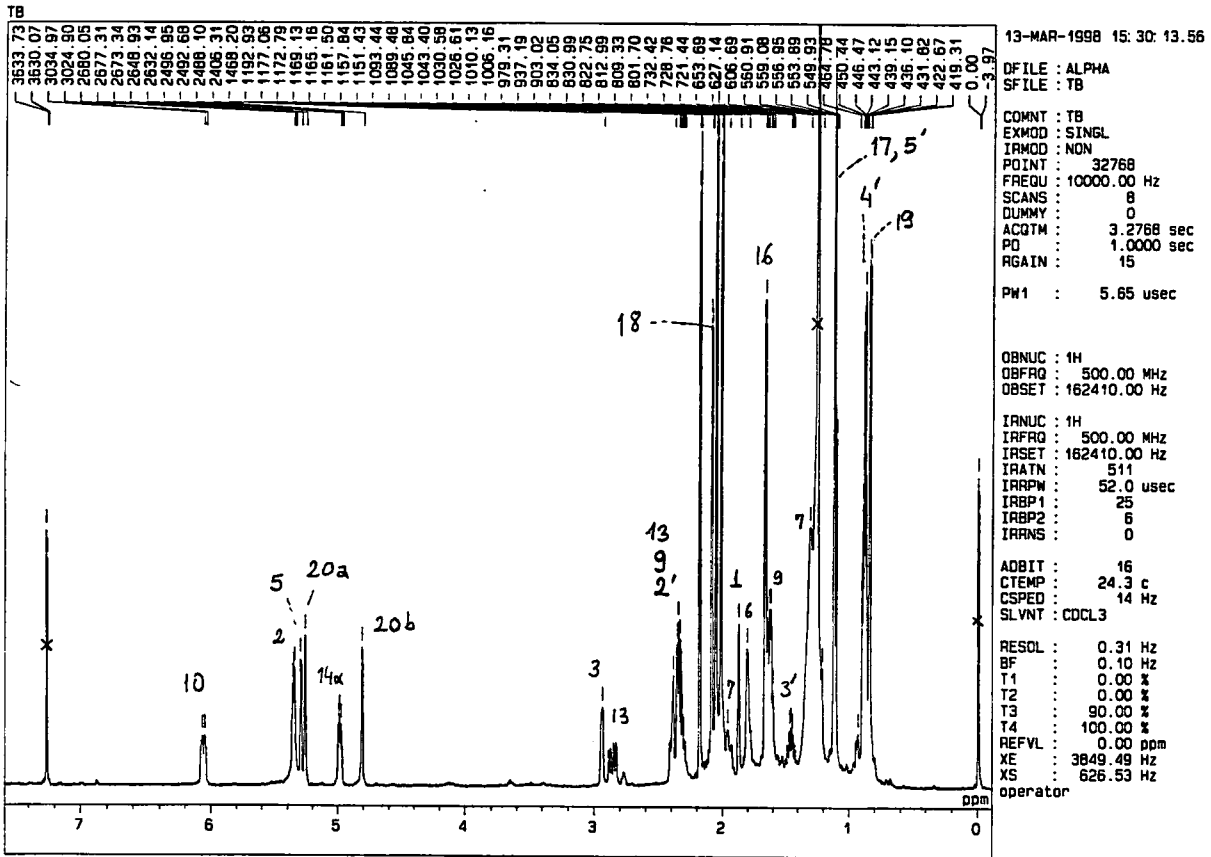
Şekil 26 d. β -Sitosterol (TB-1)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz) (0.6 – 2.4 ppm)



Şekil 27 a. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)

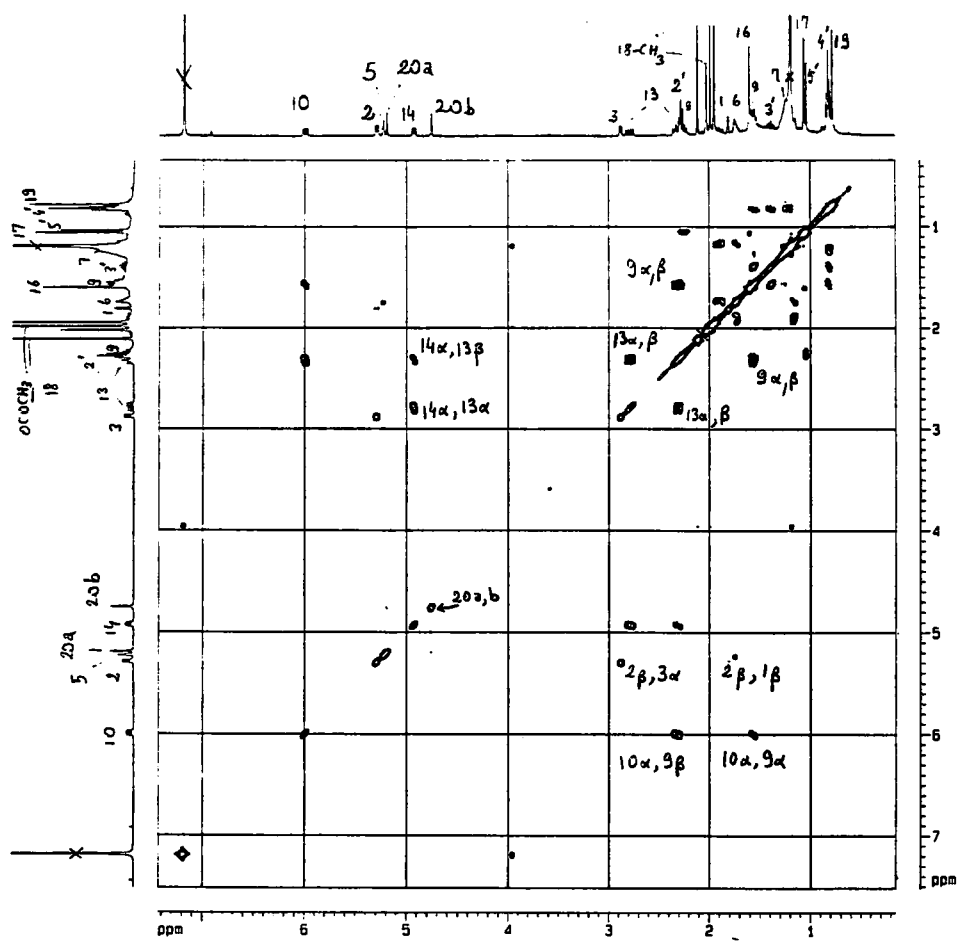


Şekil 27 b. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)

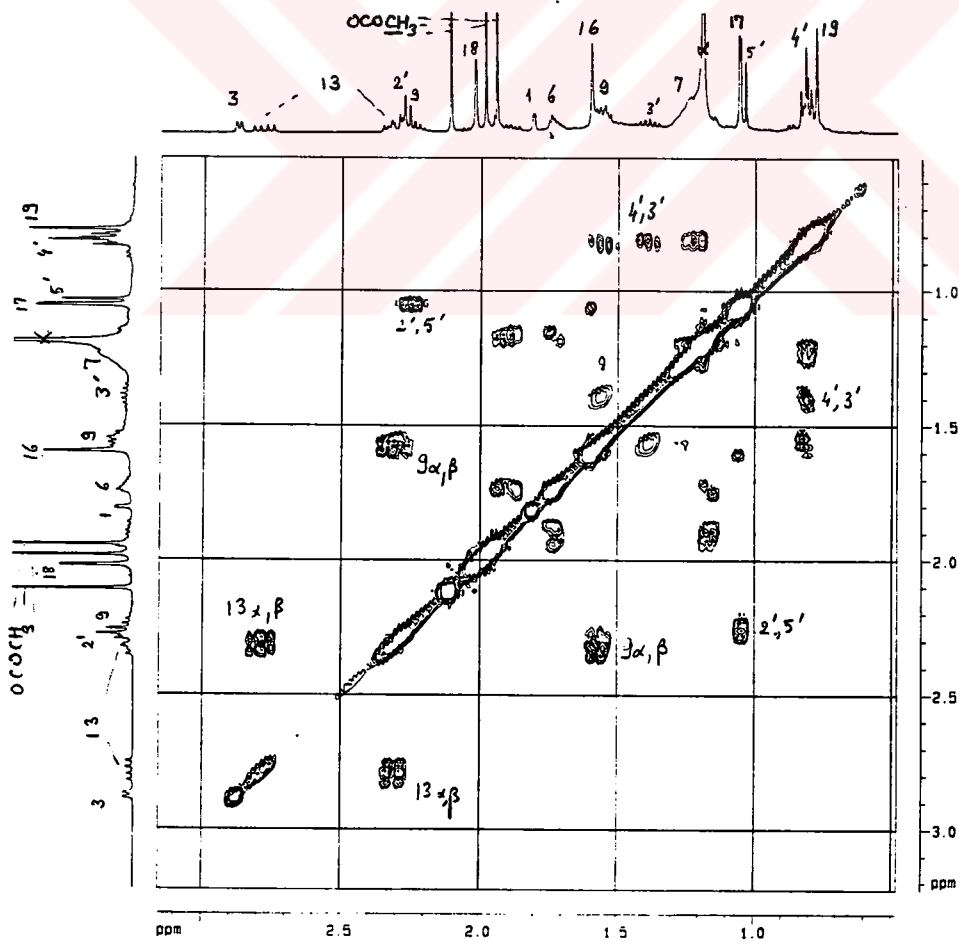


Şekil 27 c. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)

TB-2

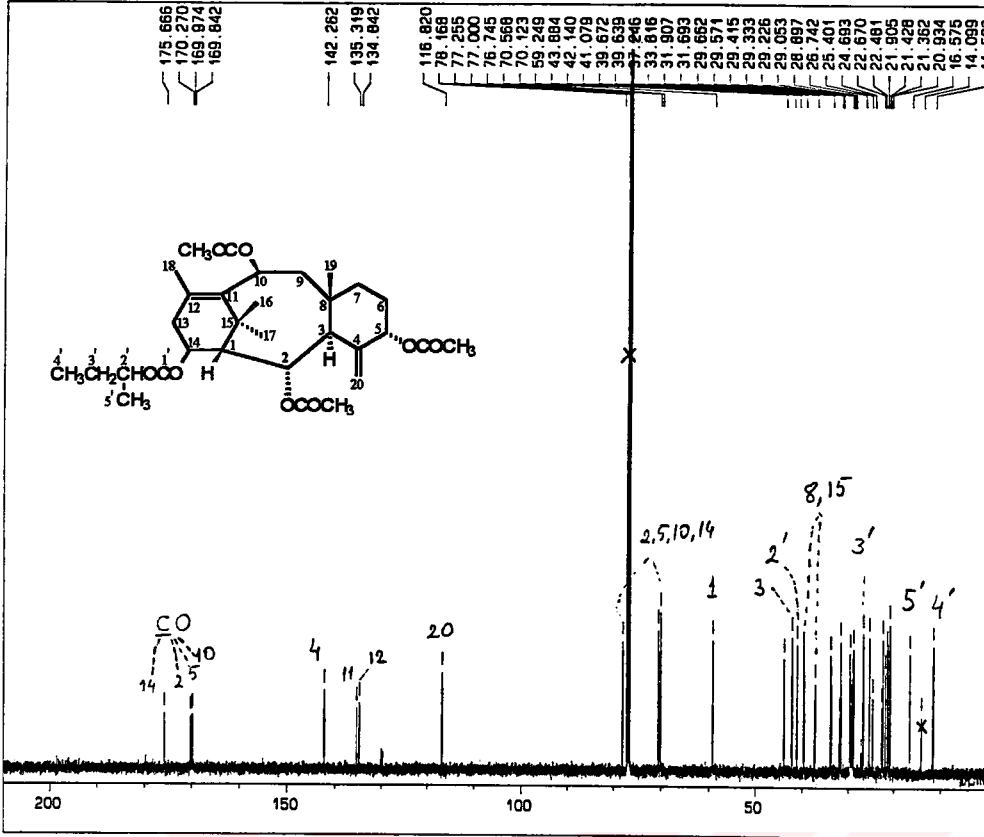


TB-2



Şekil 27 d. 2 α ,5 α ,10 β -Triasetoksi-14 β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ^1H - ^1H -COSY Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz)

TB-C13NMR



12-MAR-1998 17: 45: 31.34

DFILE : ALPHA
 SFILE : TB-C13NMR
 COMNT : TB-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 1034
 DUMMY : 0
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 4.75 usec

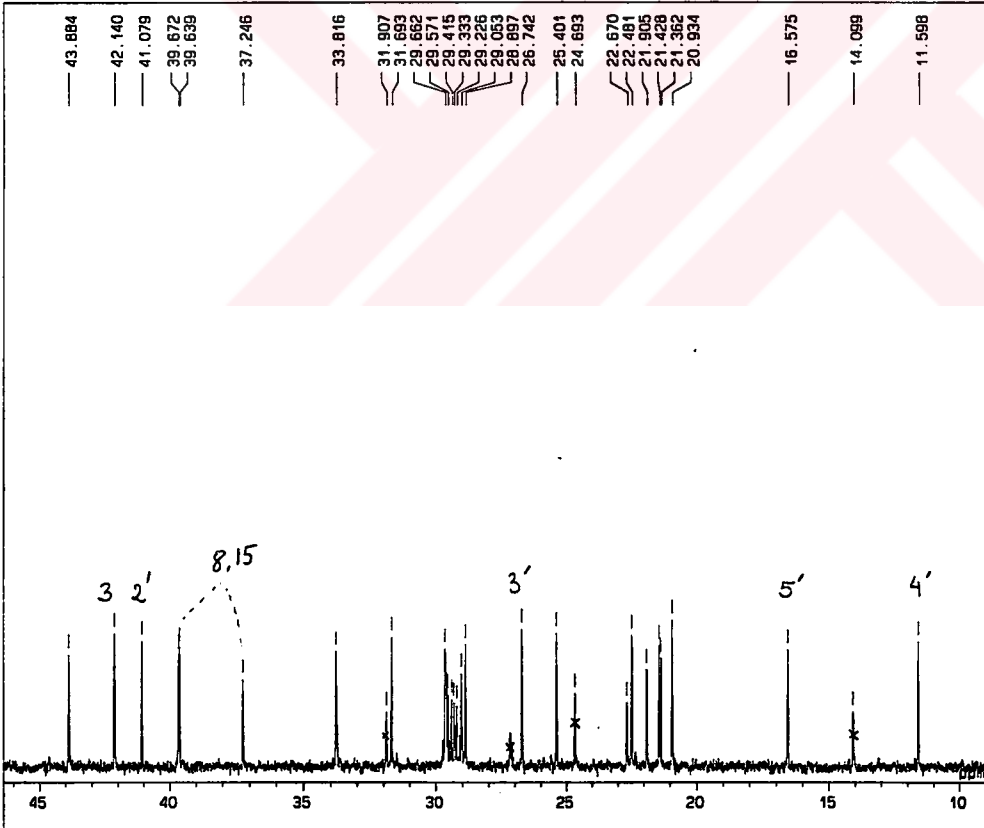
OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSST : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 8
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 25.2 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 26472.71 Hz
 XS : -533.80 Hz
 operator

TB-C13NMR



12-MAR-1998 17: 46: 11.70

DFILE : ALPHA
 SFILE : TB-C13NMR
 COMNT : TB-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 1034
 DUMMY : 0
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSST : 127958.00 Hz

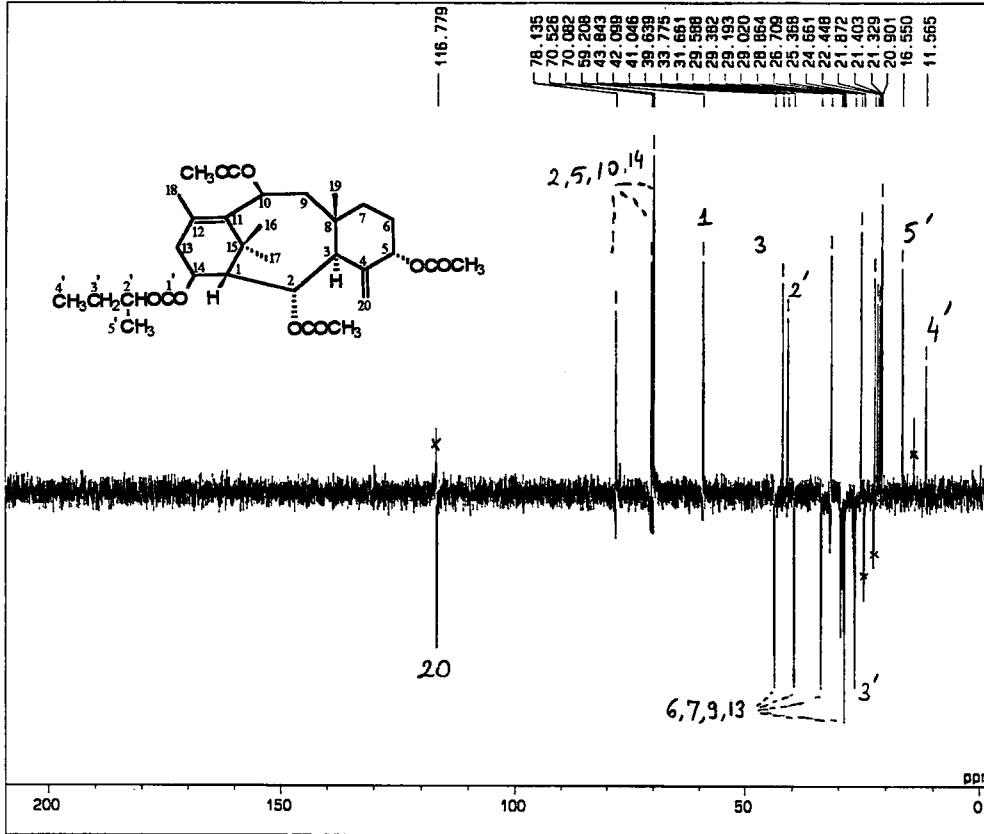
IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 8
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 25.2 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 4714.19 Hz
 XS : 9170.27 Hz
 operator

Şekil 27 e. $2\alpha,5\alpha,10\beta$ -Triasetoksi- 14β -(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)

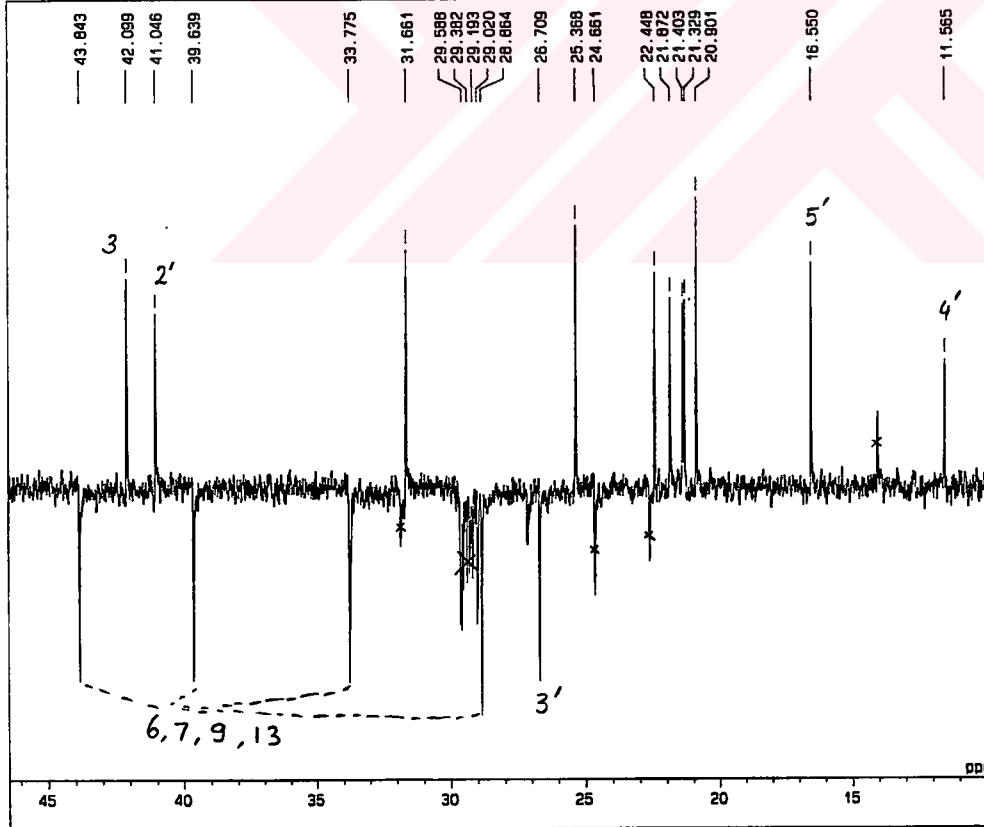
TB-DEPT135



12-MAR-1998 18: 13: 18.84
 OFILE : ALPHA
 SFILE : TB-DEPT135
 COMNT : TB-DEPT135
 EXMOD : DEPTD
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 531
 DUMMY : 8
 ACOTM : 0.9667 sec
 PD : 1.5000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 9.50 usec
 PW2 : 16.95 usec
 PW3 : 11.30 usec
 JTIM1 : 5.20000 msec
 JCNST : 145.00 Hz

OBNUC : 13C
 OBFREQ : 125.65 MHz
 OBSSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRPPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 1.50 Hz
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 26655.81 Hz
 XS : -318.11 Hz
 operator

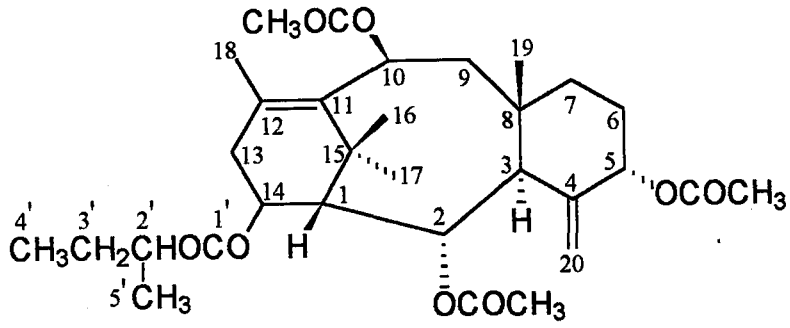
TB-DEPT135



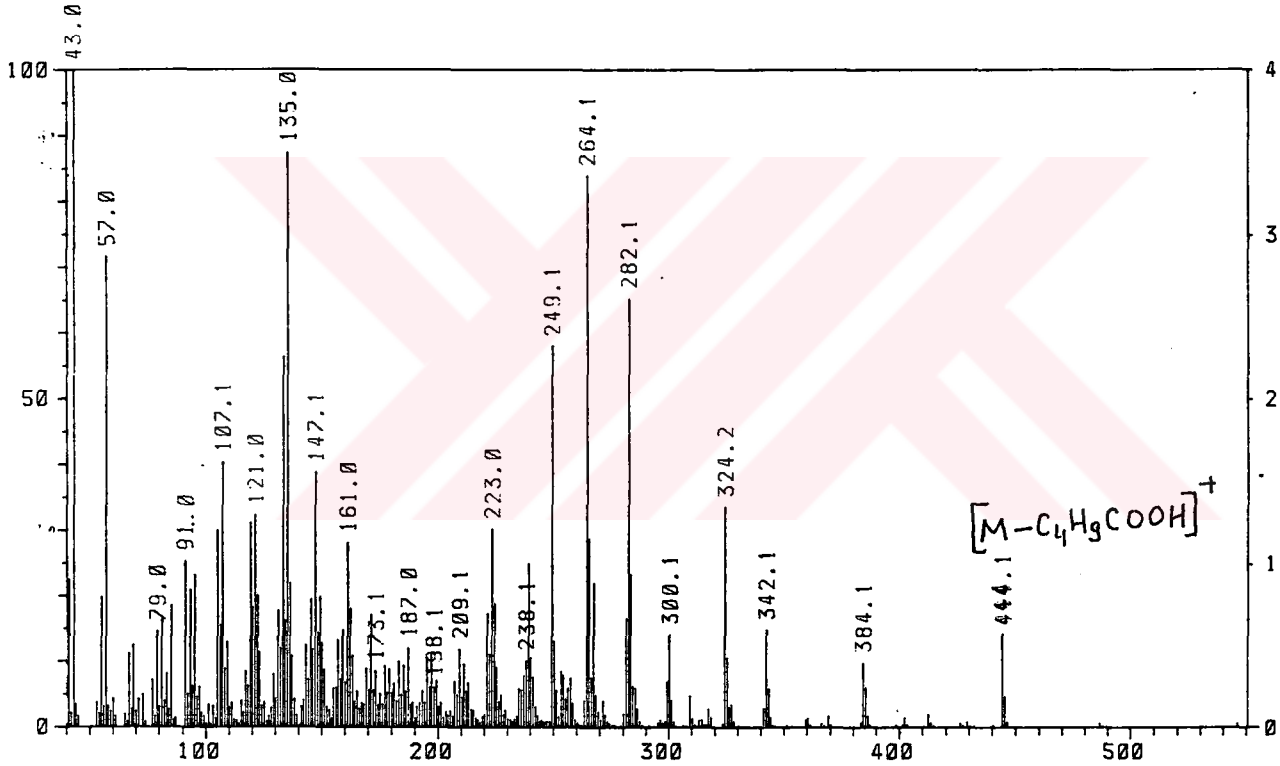
12-MAR-1998 18: 13: 36.17
 OFILE : ALPHA
 SFILE : TB-DEPT135
 COMNT : TB-DEPT135
 EXMOD : DEPTD
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 531
 DUMMY : 8
 ACOTM : 0.9667 sec
 PD : 1.5000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 9.50 usec
 PW2 : 16.95 usec
 PW3 : 11.30 usec
 JTIM1 : 5.20000 msec
 JCNST : 145.00 Hz

OBNUC : 13C
 OBFREQ : 125.65 MHz
 OBSSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRPPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 1.50 Hz
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 4619.02 Hz
 XS : 9111.31 Hz
 operator

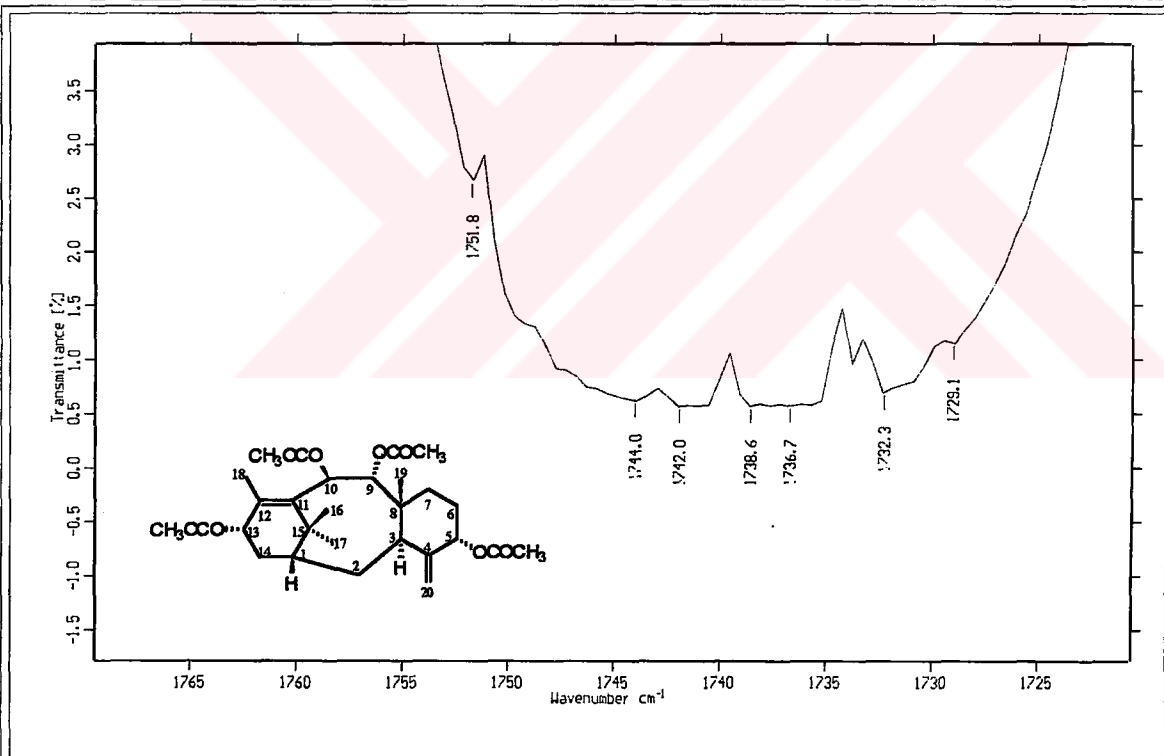
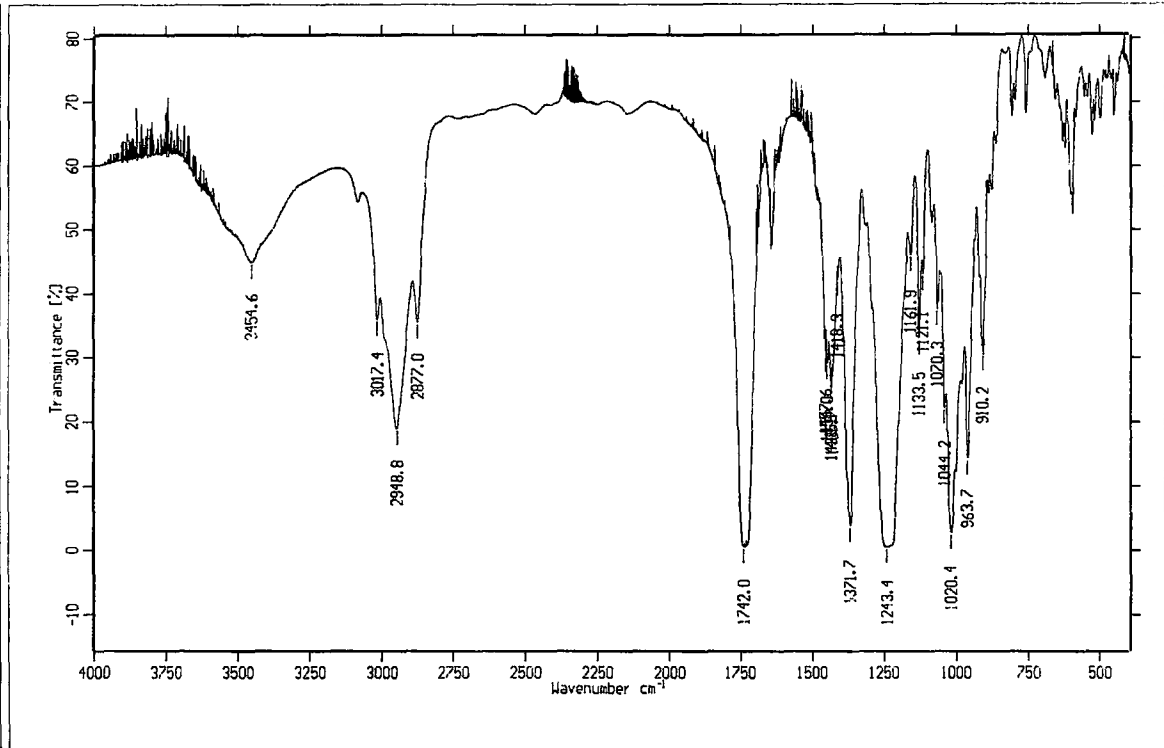
Şekil 27 f. 2a,5a,10b-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)



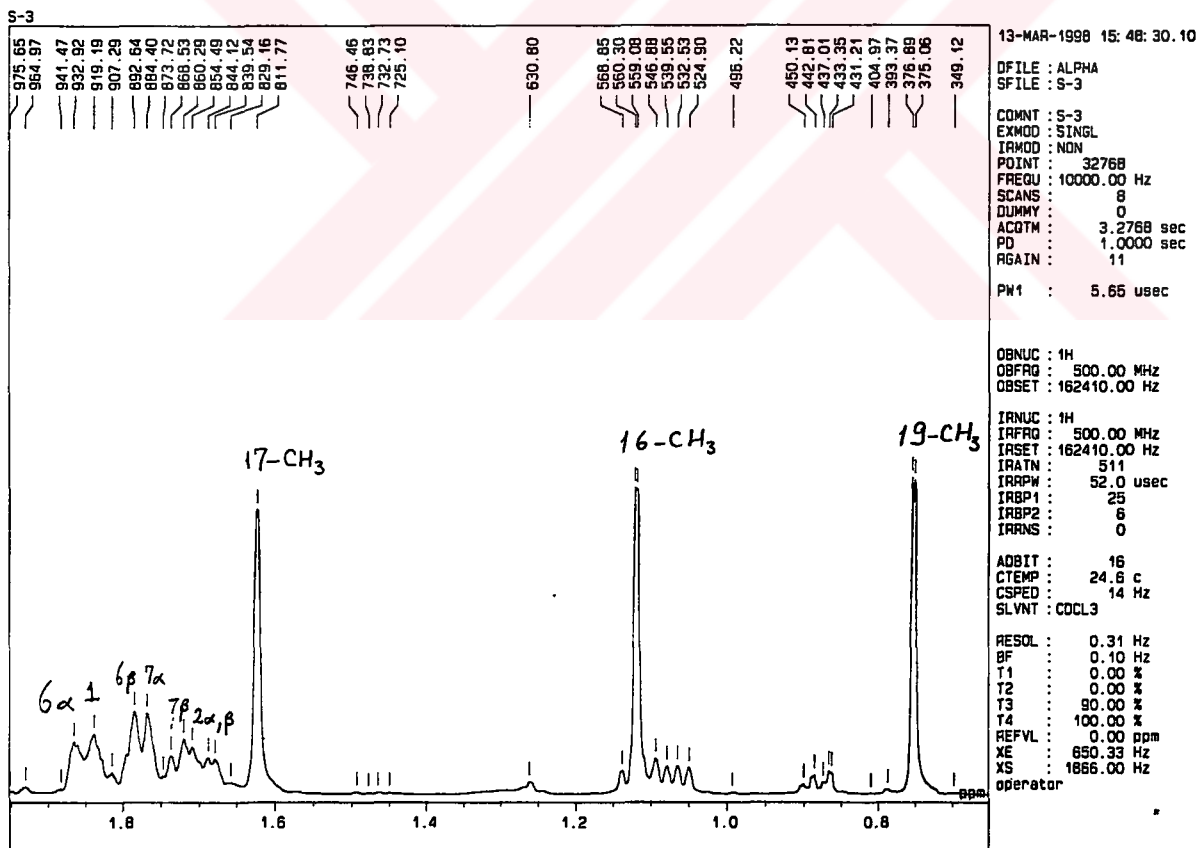
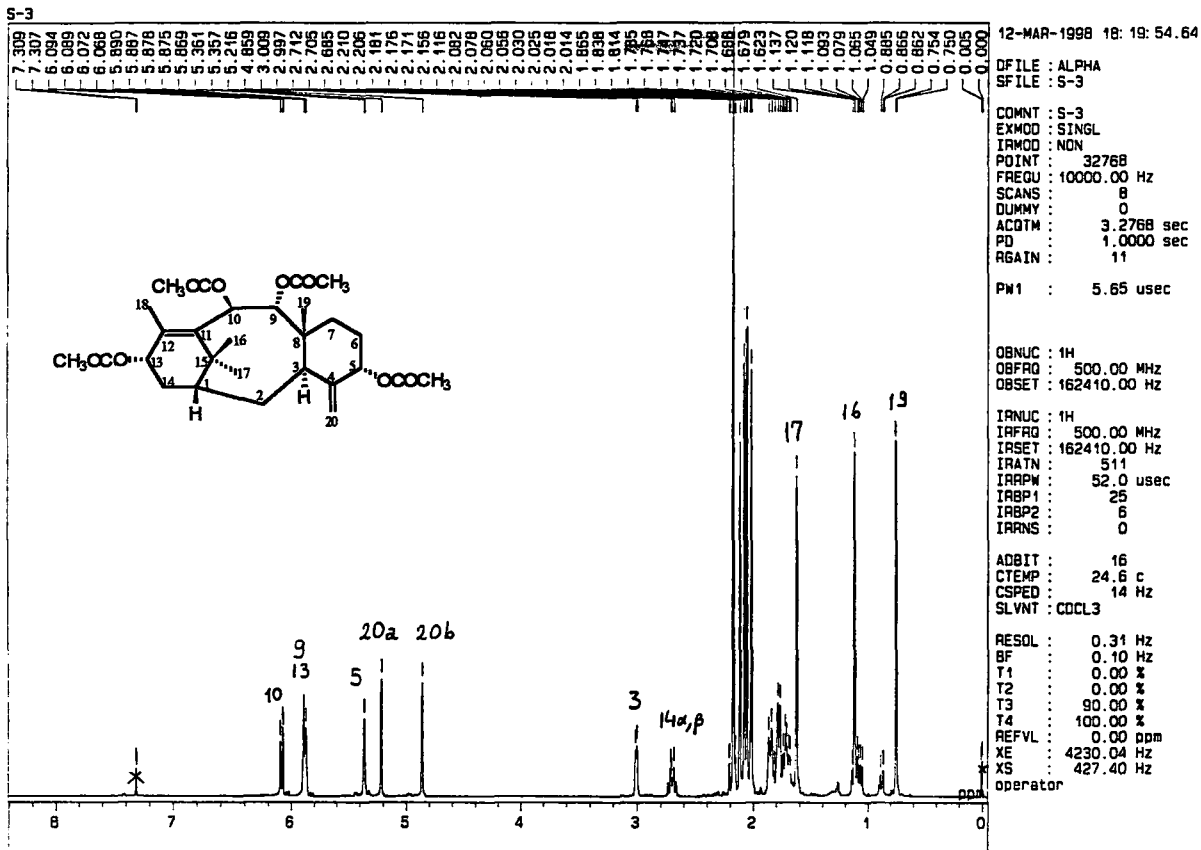
SAMPLE NO. : 441 SCAN NO. : 24*55 TIME(MIN): 1.0



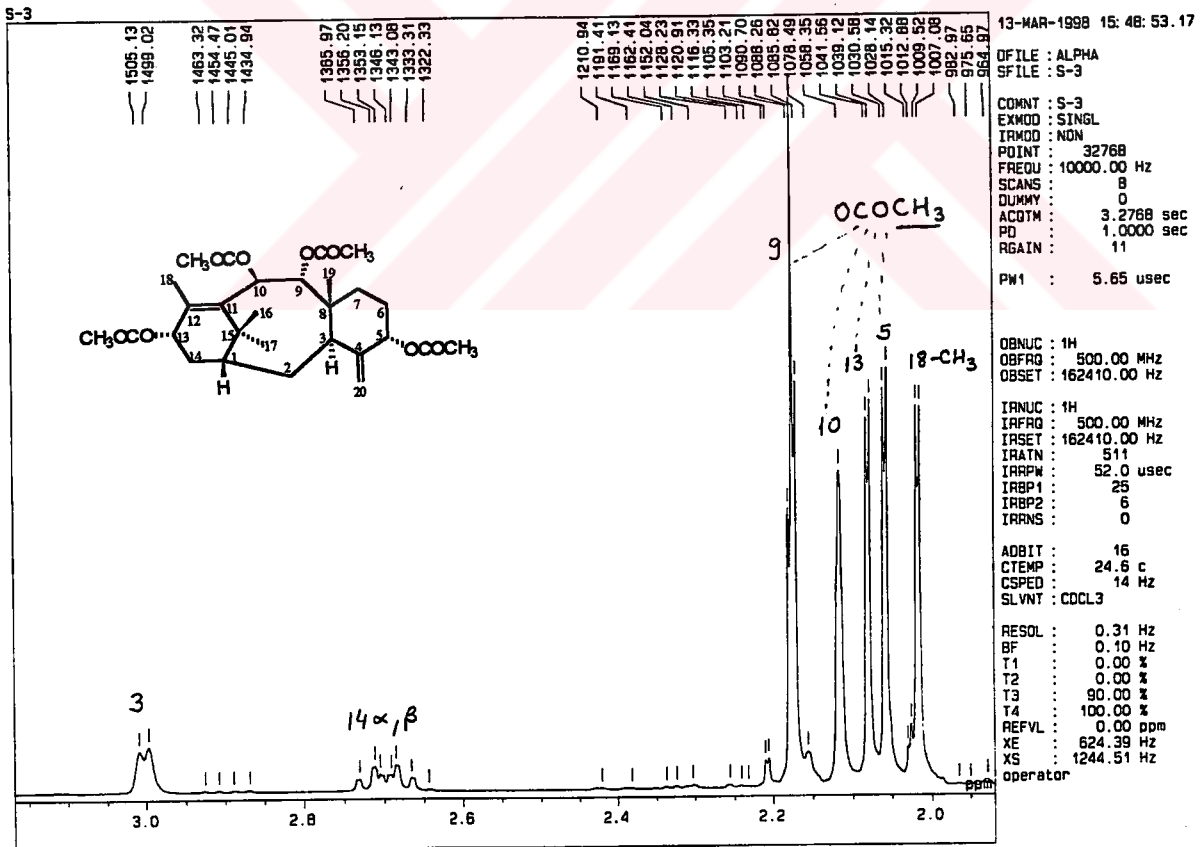
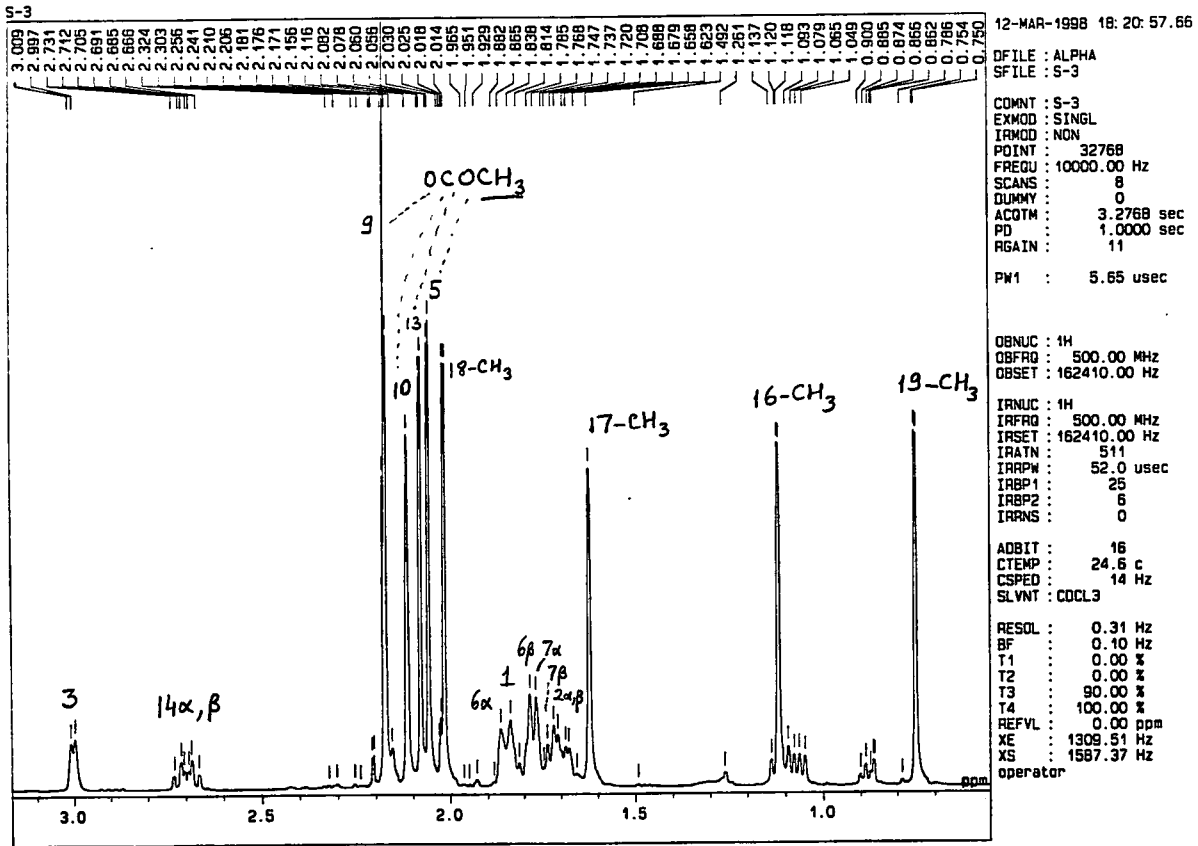
Şekil 27 g. 2α,5α,10β-Triasetoksi-14β-(2-metil)-butiriloksi-4(20),11-taksadien (TB-2)'in Kütle Spektrumu (EIMS)



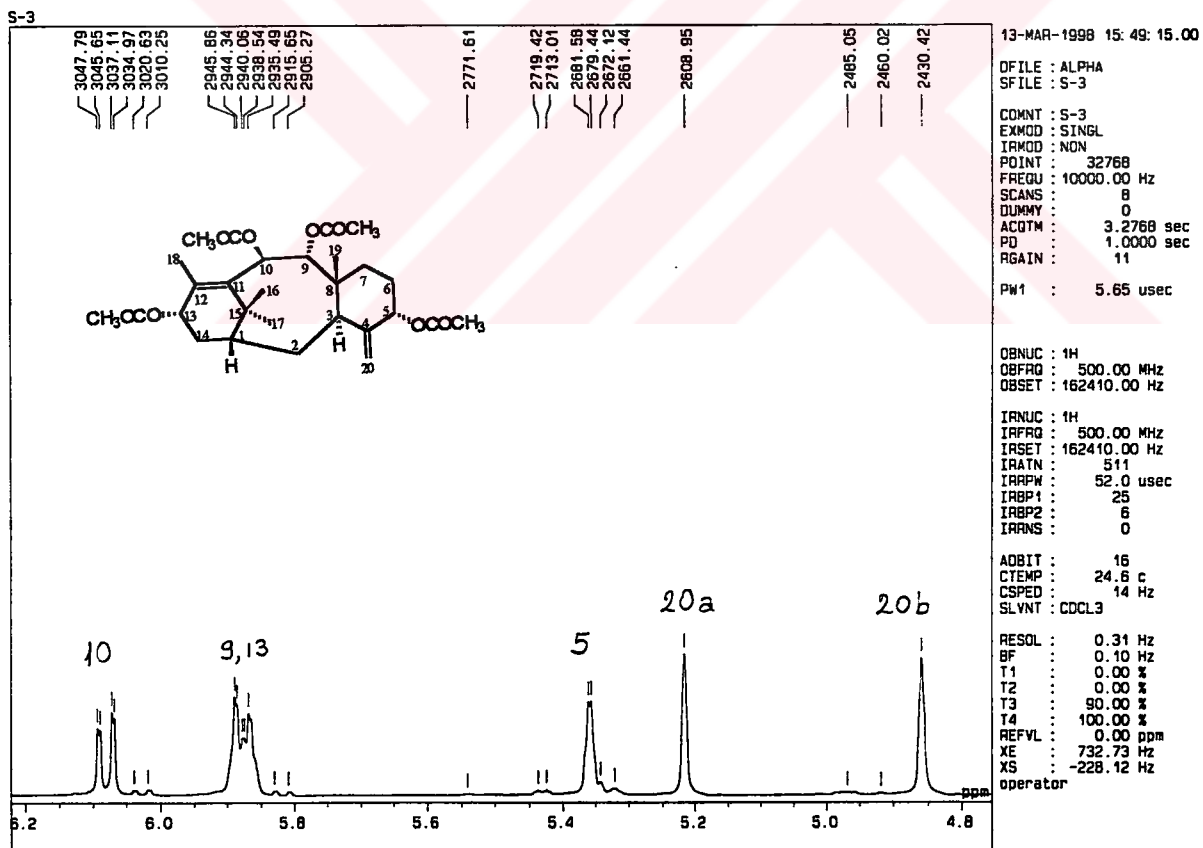
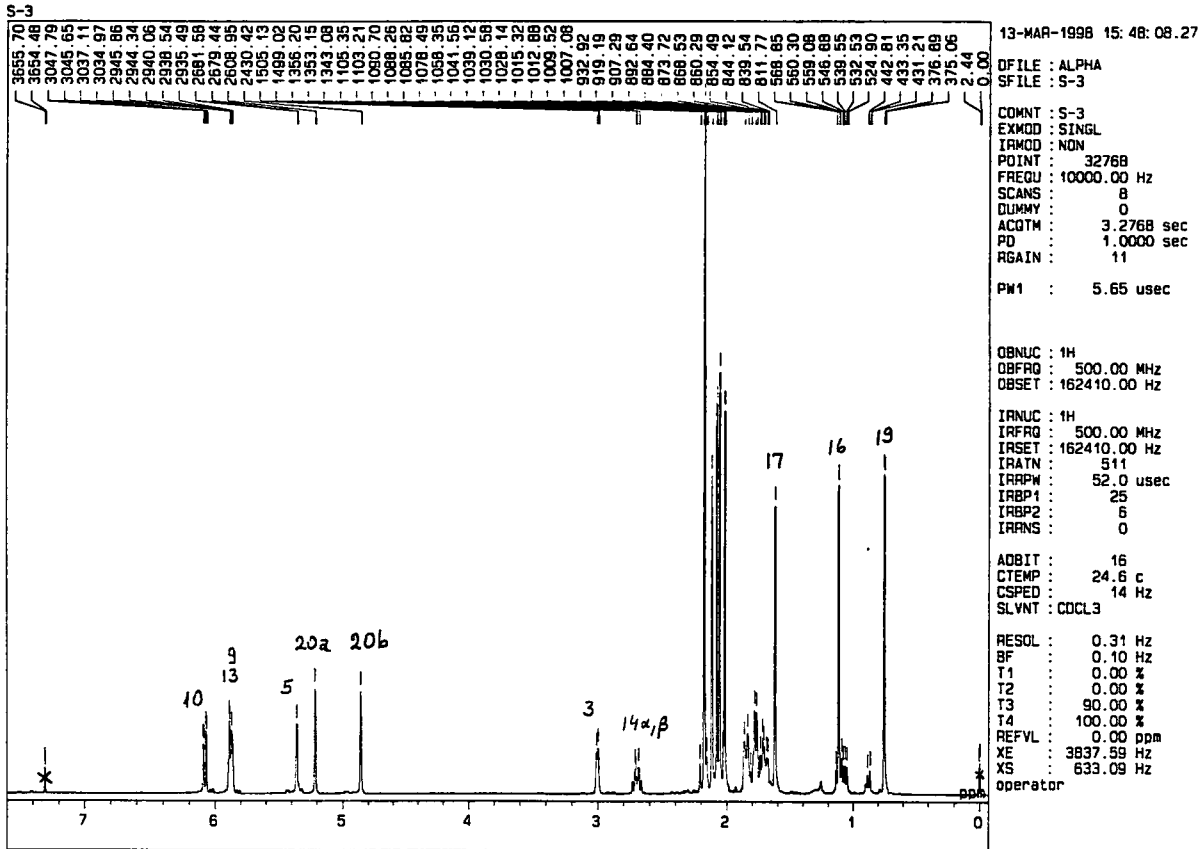
Şekil 28 a. Taksusin (TB-3)'in IR Spektrumu



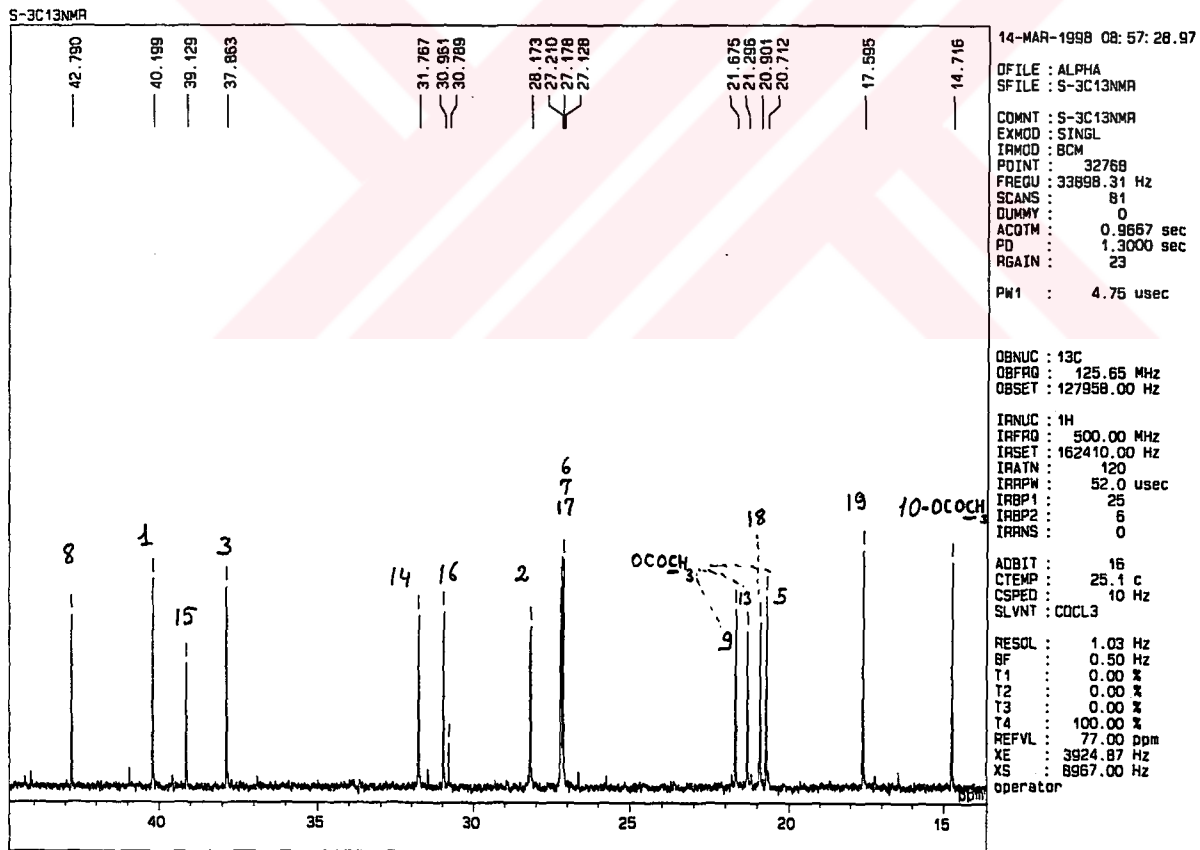
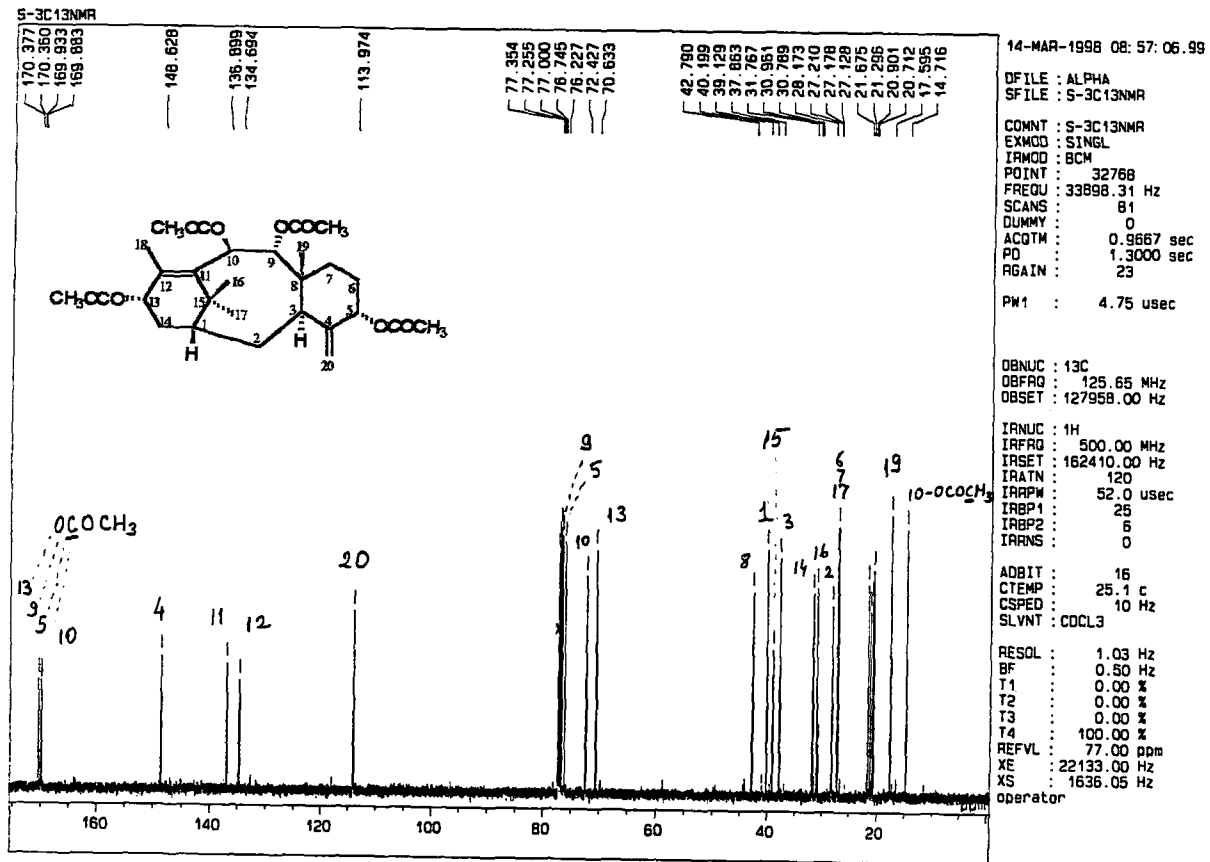
Şekil 28 b. Taksusin (TB-3)'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)



Şekil 28 c. Taksusin (TB-3)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)(0.7- 3 ppm)

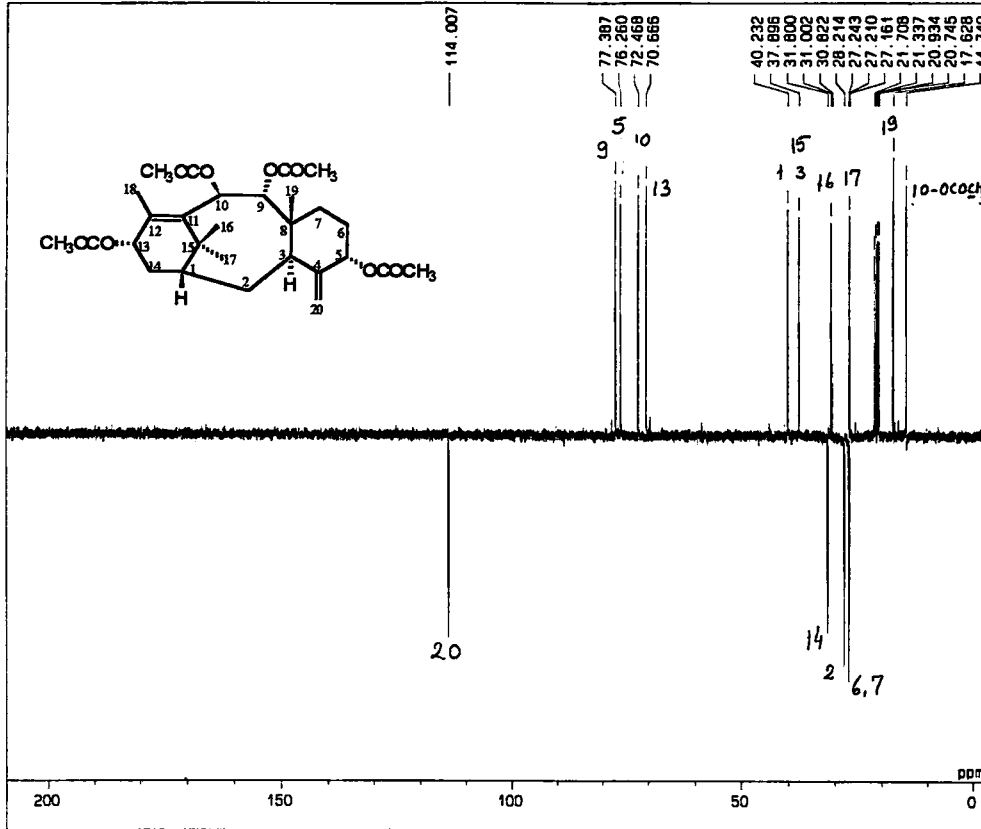


Şekil 28 d. Taksusin (TB-3)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)



Şekil 28 e. Taksusin (TB-3)'in ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)

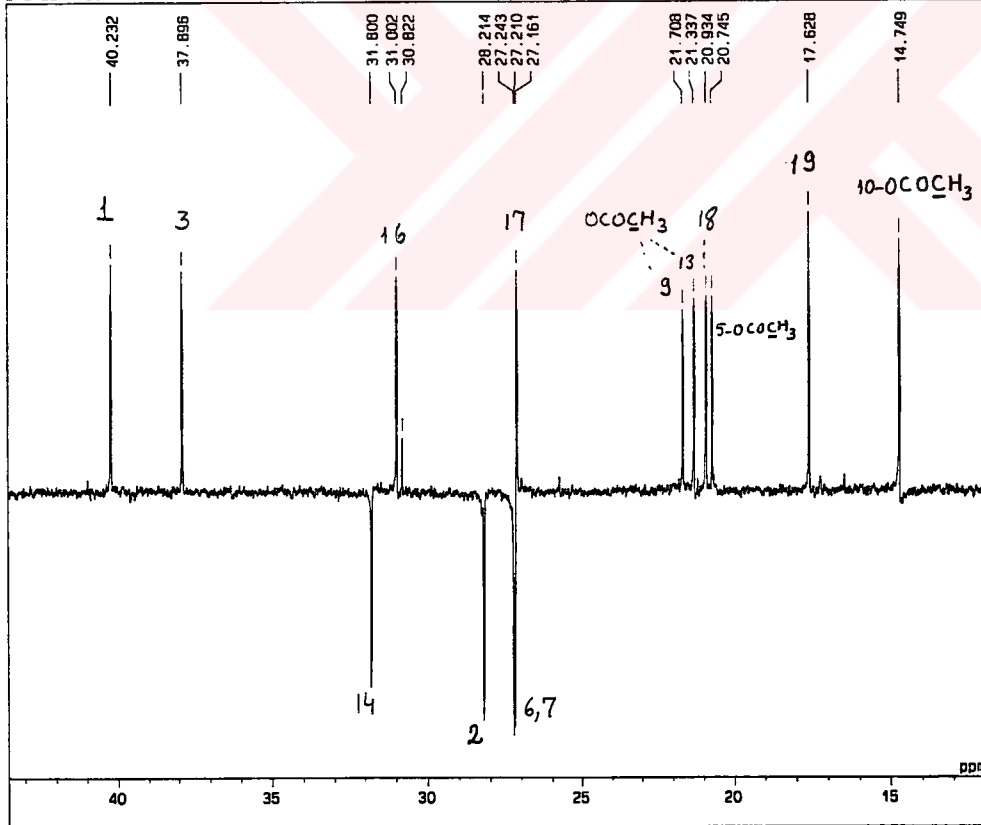
S-3-DEPT135



12-MAR-1998 18:34:59.73
 DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3-DEPT135
 COMNT : S-3-DEPT135
 EXMOD : DEPTD
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 57
 DUMMY : 8
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.5000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 9.50 usec
 PW2 : 16.95 usec
 PW3 : 11.30 usec
 JTIM1 : 5.20000 msec
 JCNST : 145.00 Hz

OBNUC : 13C
 OBFRQ : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.1 c
 CSPED : 12 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 1.50 Hz
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 26655.61 Hz
 XS : -318.11 Hz
 operator

S-3-DEPT135

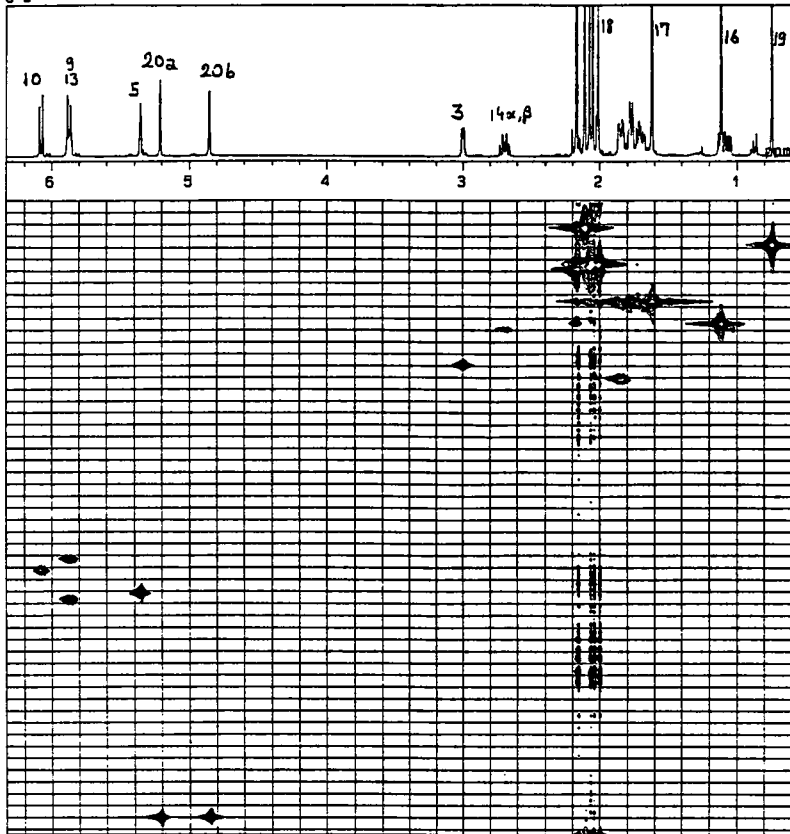


12-MAR-1998 18:35:13.13
 DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3-DEPT135
 COMNT : S-3-DEPT135
 EXMOD : DEPTD
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 57
 DUMMY : 8
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.5000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 9.50 usec
 PW2 : 16.95 usec
 PW3 : 11.30 usec
 JTIM1 : 5.20000 msec
 JCNST : 145.00 Hz

OBNUC : 13C
 OBFRQ : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.1 c
 CSPED : 12 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 1.50 Hz
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 3977.63 Hz
 XS : 9158.89 Hz
 operator

Şekil 28 f. Taksusin (TB-3)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)

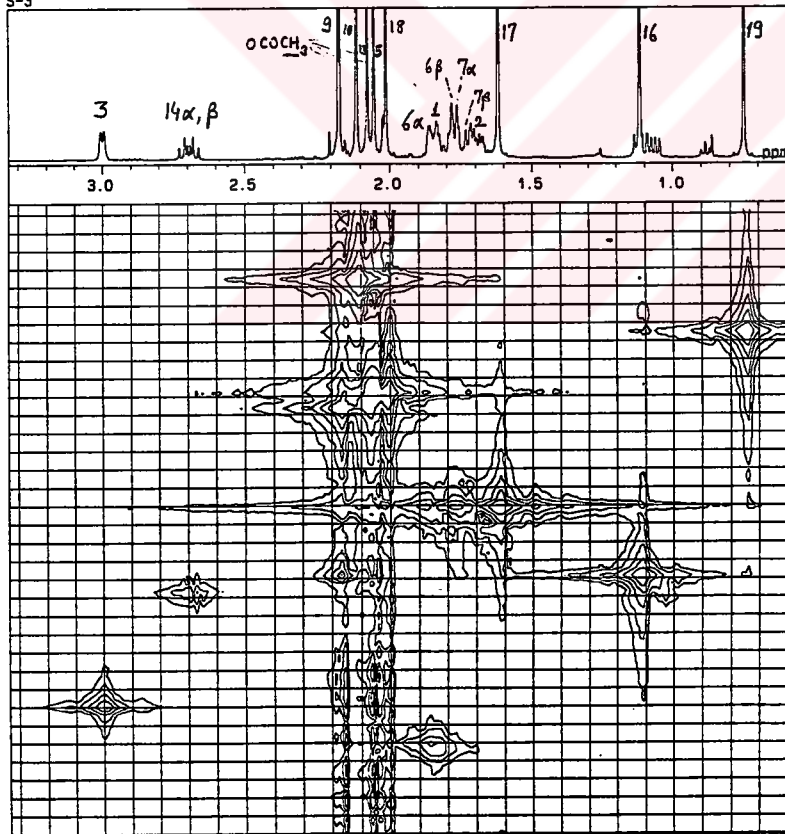
S-3



14-MAR-1998 10: 10: 56.33

DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3HMGC
 COMNT : S-3HMBCH
 EXMOD : FGHMGC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 512
 FREQU : 2878.53 Hz
 SCANS : 4
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.1779 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 13444.47 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 10.00 usec
 CINT2 : 37.19 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161625.09 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 123294.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 5.62 Hz
 CLASO : 52.52 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 80.0000
 operator

S-3

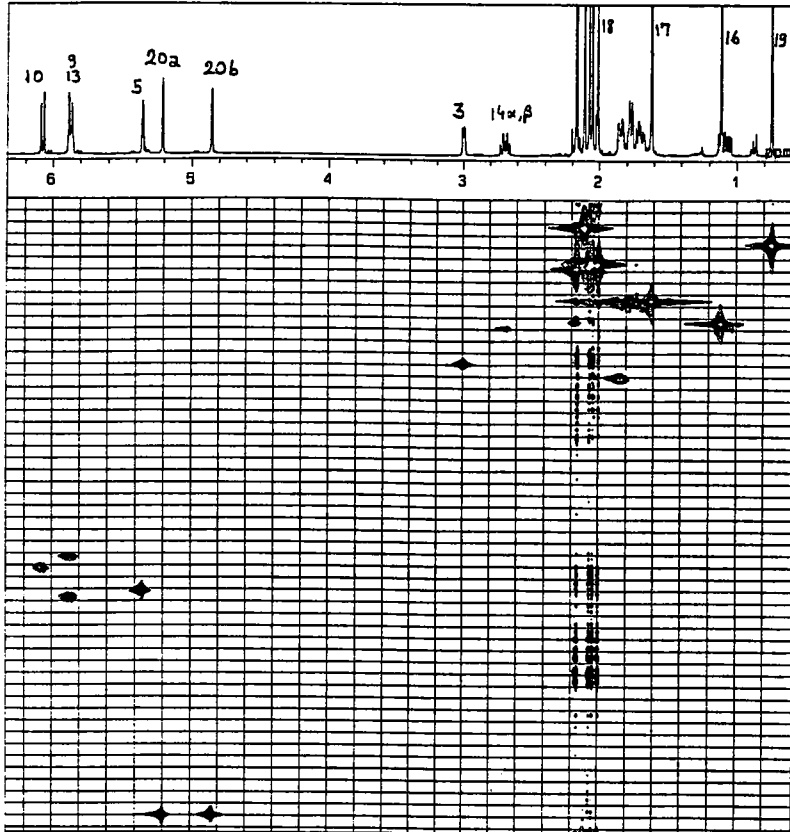


14-MAR-1998 10: 08: 24.27

DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3HMGC
 COMNT : S-3HMBCH
 EXMOD : FGHMGC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 512
 FREQU : 2878.53 Hz
 SCANS : 4
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.1779 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 13444.47 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 10.00 usec
 CINT2 : 37.19 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161625.09 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 123294.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 5.62 Hz
 CLASO : 52.52 Hz
 TLINE : 5
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 40.0000
 operator

Şekil 28 g. Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu

S-3



14-MAR-1998 10: 10: 56.33

DFILE : ALPHA
SFILE : S-3HMOC

COMNT : S-3HMBCH
EXMOD : FGHMOC
IRMOD : IRLV2
POINT : 512
FREQU : 2878.53 Hz
SCANS : 4
DUMMY : 4
ACQTM : 0.1779 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 13444.47 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 10.00 usec
CINT2 : 37.19 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLOI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

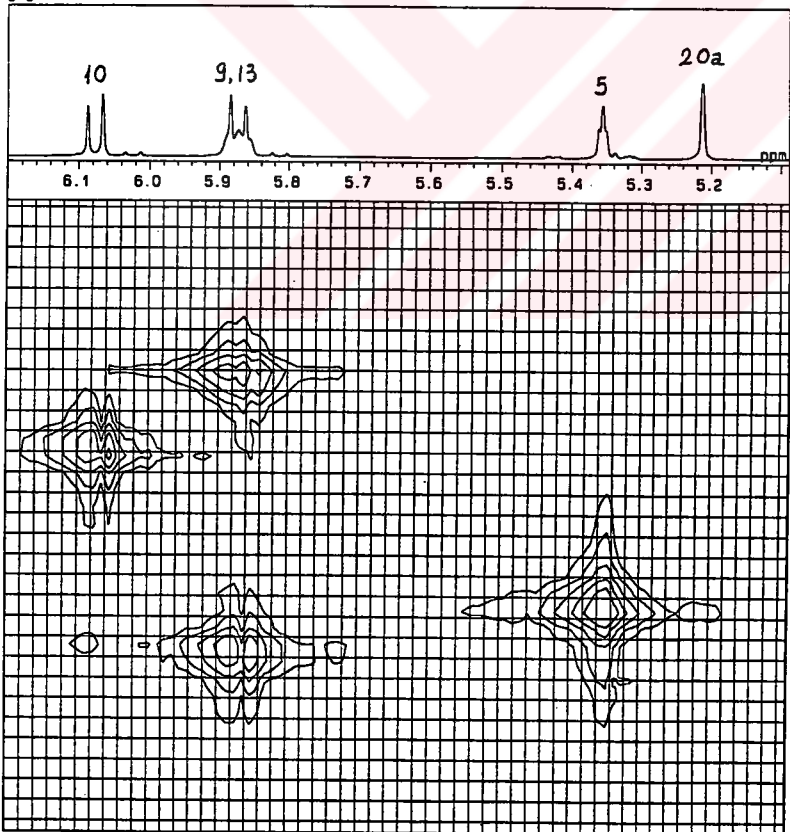
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 161625.09 Hz

IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 123294.50 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

AOBIT : 16
CTEMP : 24.7 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 5.62 Hz
CLASO : 52.52 Hz
TLINE : 10
THTOP : 600.0000
THBTM : 80.0000
operator

S-3



14-MAR-1998 10: 07: 41.71

DFILE : ALPHA
SFILE : S-3HMOC

COMNT : S-3HMBCH
EXMOD : FGHMOC
IRMOD : IRLV2
POINT : 512
FREQU : 2878.53 Hz
SCANS : 4
DUMMY : 4
ACQTM : 0.1779 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 13444.47 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 10.00 usec
CINT2 : 37.19 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLOI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 161625.09 Hz

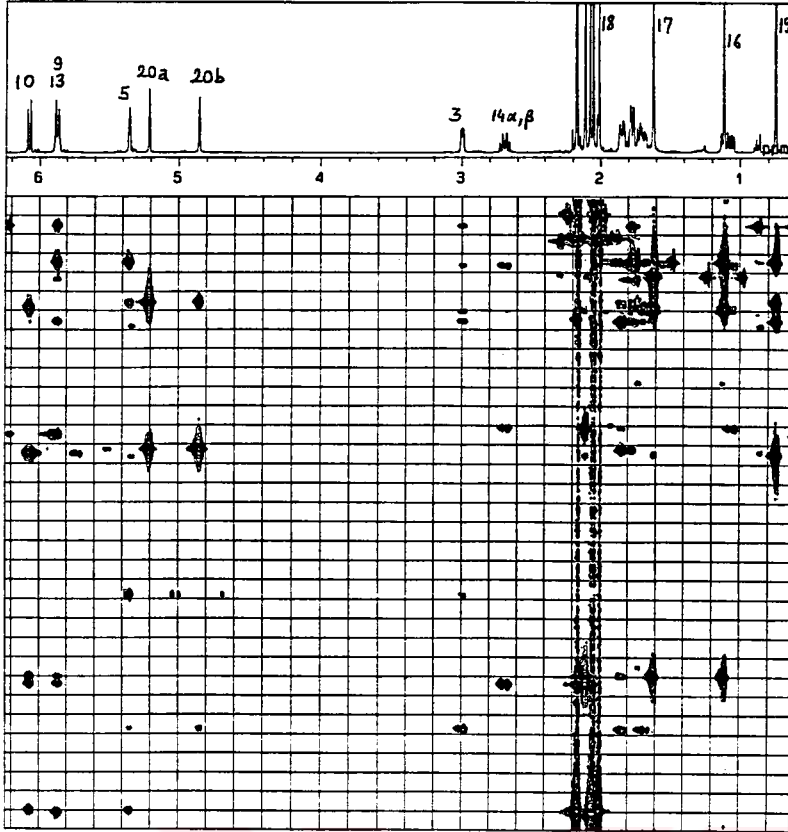
IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 123294.50 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

AOBIT : 16
CTEMP : 24.7 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 5.62 Hz
CLASO : 52.52 Hz
TLINE : 5
THTOP : 300.0000
THBTM : 40.0000
operator

Şekil 28 h. Taksusin (TB-3)'in HMQC Spektrumu

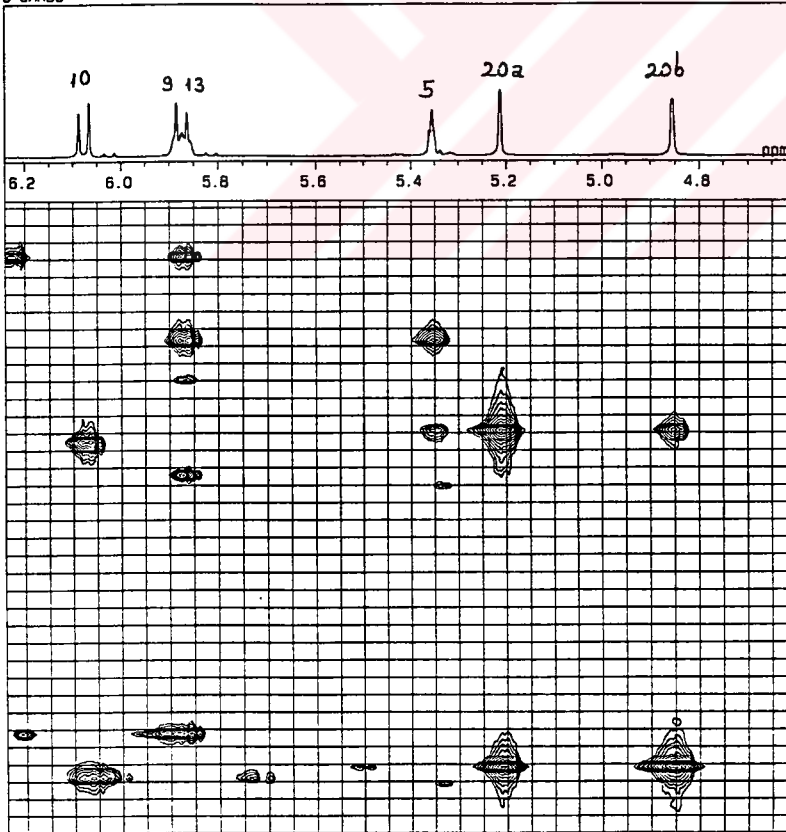
S-3HMBC



14-MAR-1998 10: 18: 45. 45

DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3HMBC
 COMNT : S-3HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2804.26 Hz
 SCANS : 16
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3652 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRO : 20738.28 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 10.00 usec
 CINT2 : 24.11 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 161615.02 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126942.13 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.0 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.74 Hz
 CLRSO : 81.01 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 14.0000
 operator

S-3HMBC

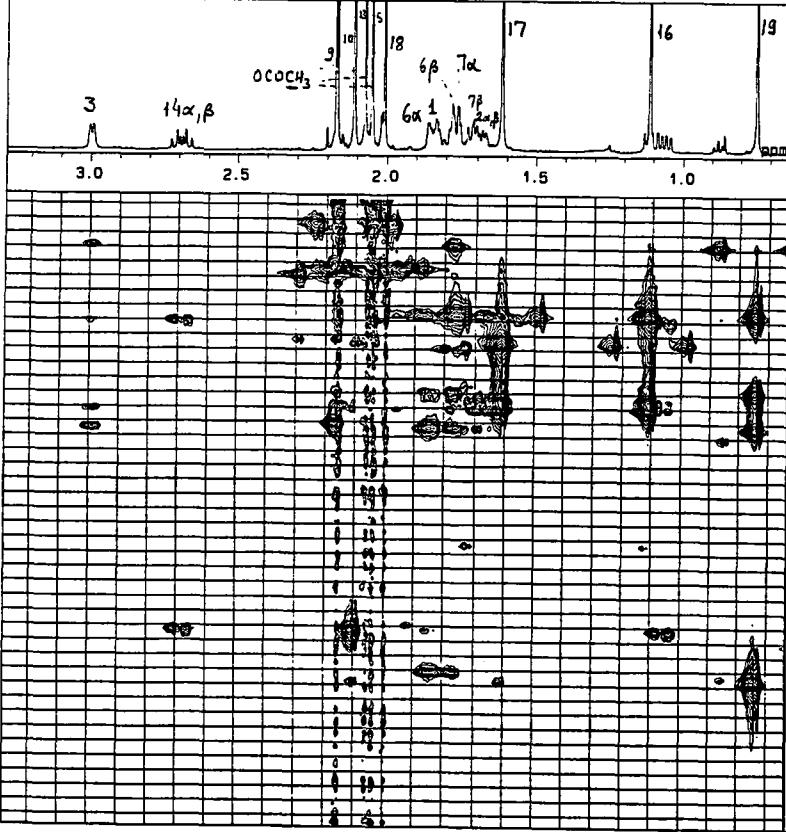


14-MAR-1998 10: 22: 10. 49

DFILE : ALPHA
 SFILE : S-3HMBC
 COMNT : S-3HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2804.26 Hz
 SCANS : 16
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3652 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRO : 20738.28 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 10.00 usec
 CINT2 : 24.11 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 161615.02 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126942.13 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.0 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.74 Hz
 CLRSO : 81.01 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 17.0000
 operator

Şekil 28 1. Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu

S-3HMBC



14-MAR-1998 10: 19: 38.84

DFILE : ALPHA
SFILE : S-3HMBC

COMNT : S-3HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 2804.26 Hz
SCANS : 16
DUMMY : 4
ACQTM : 0.3652 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 20738.28 Hz
CLPNT : 256
TOSC : 256
CINWT : 10.00 usec
CINT2 : 24.11 usec

PM1 : 6.00 usec
PM3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 161615.02 Hz

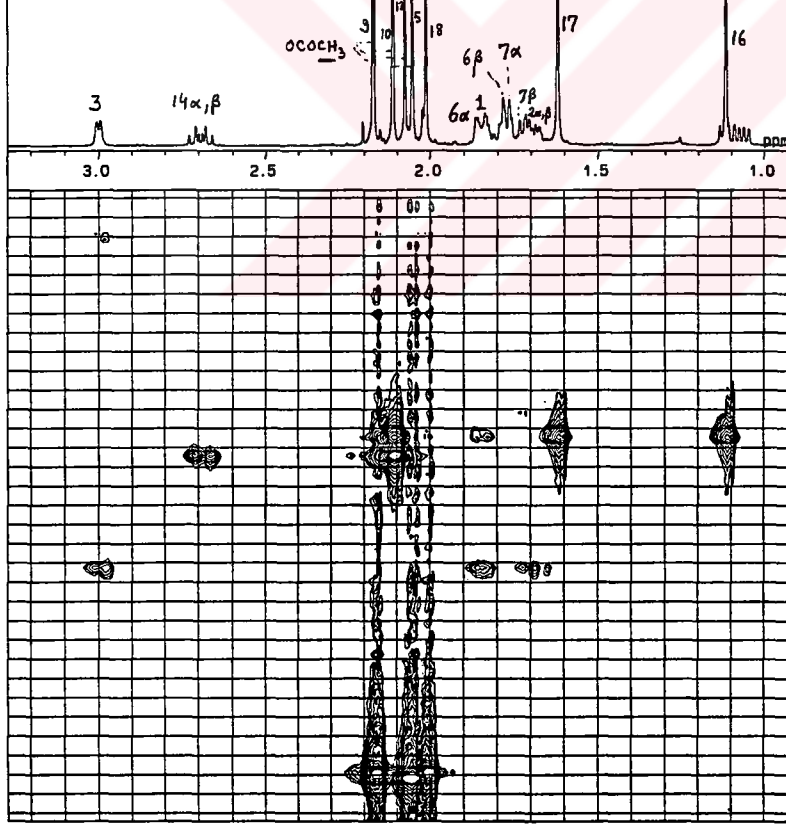
IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126942.13 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 2.74 Hz
CLRSO : 81.01 Hz
TLINE : 13
THTOP : 600.0000
THBTM : 17.0000

operator

S-3HMBC



14-MAR-1998 10: 21: 09.91

DFILE : ALPHA
SFILE : S-3HMBC

COMNT : S-3HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 2804.26 Hz
SCANS : 16
DUMMY : 4
ACQTM : 0.3652 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 20738.28 Hz
CLPNT : 256
TOSC : 256
CINWT : 10.00 usec
CINT2 : 24.11 usec

PM1 : 6.00 usec
PM3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 161615.02 Hz

IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126942.13 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

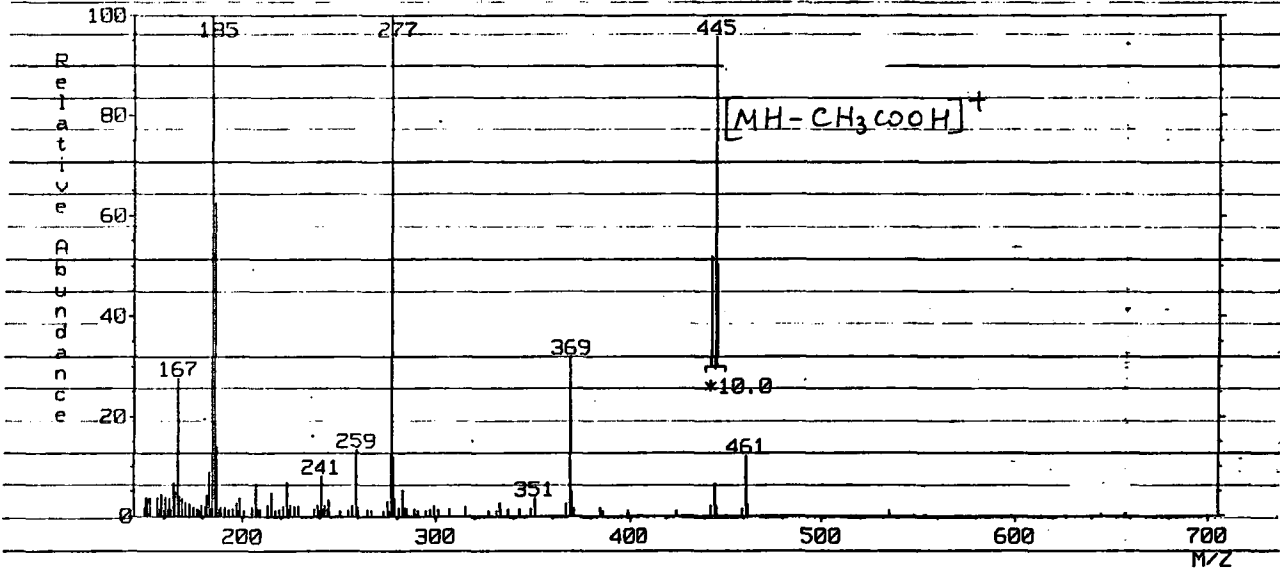
ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 2.74 Hz
CLRSO : 81.01 Hz
TLINE : 13
THTOP : 600.0000
THBTM : 17.0000

operator

Şekil 28 j. Taksusin (TB-3)'in HMBC Spektrumu (0-3 ppm)

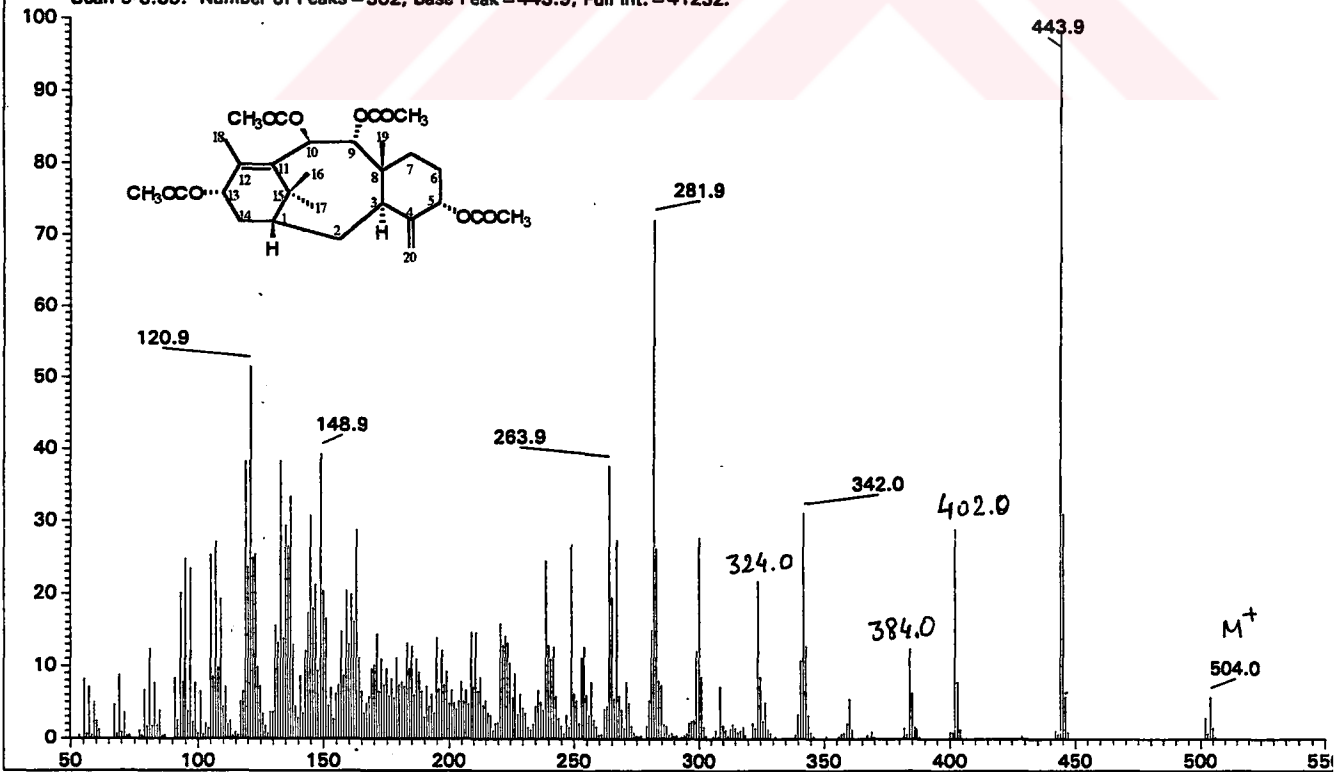
MASS SPECTRUM Data File: 53 15-JAN-98 11:32
 Sample: RT 0'00" FAB(Pos.) GC 1.4c BP: m/z 277.0000 Int. 67.3755 Lv 1.00
 Scan# (1)



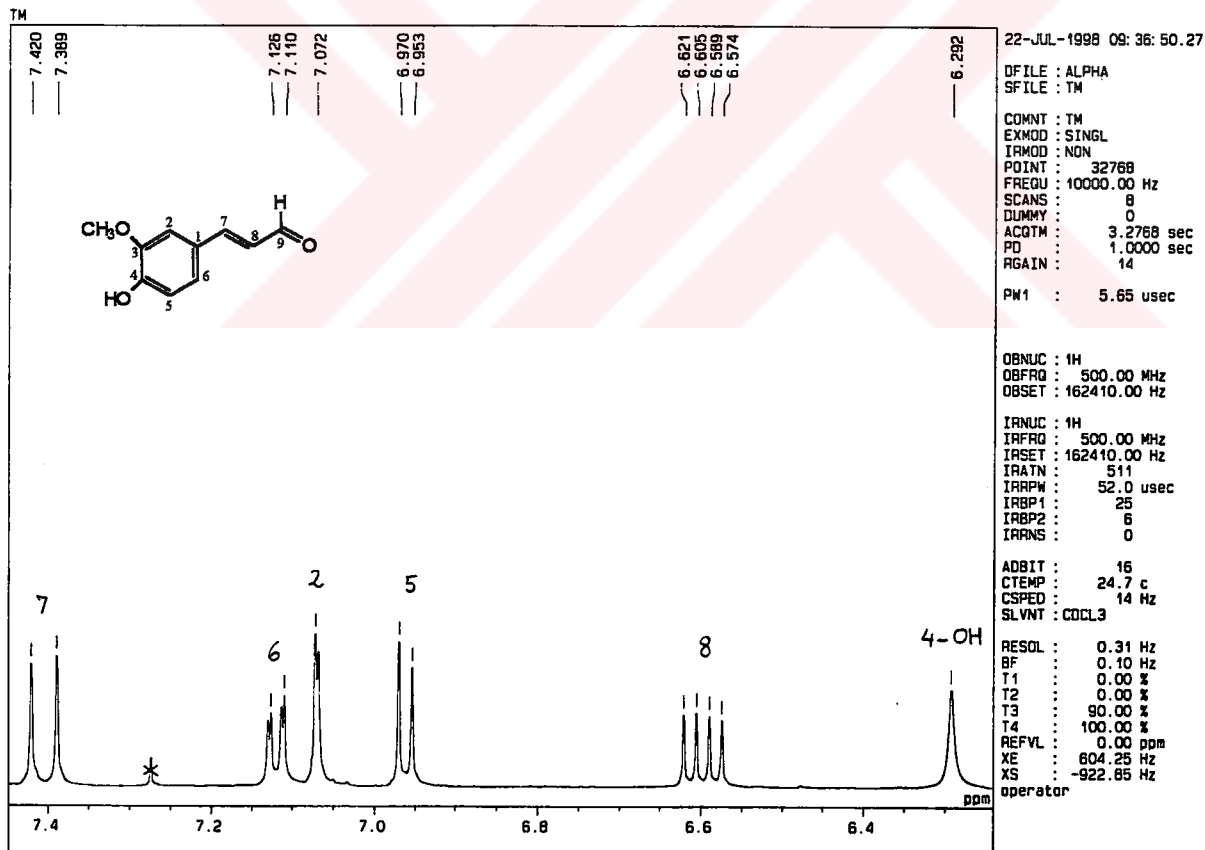
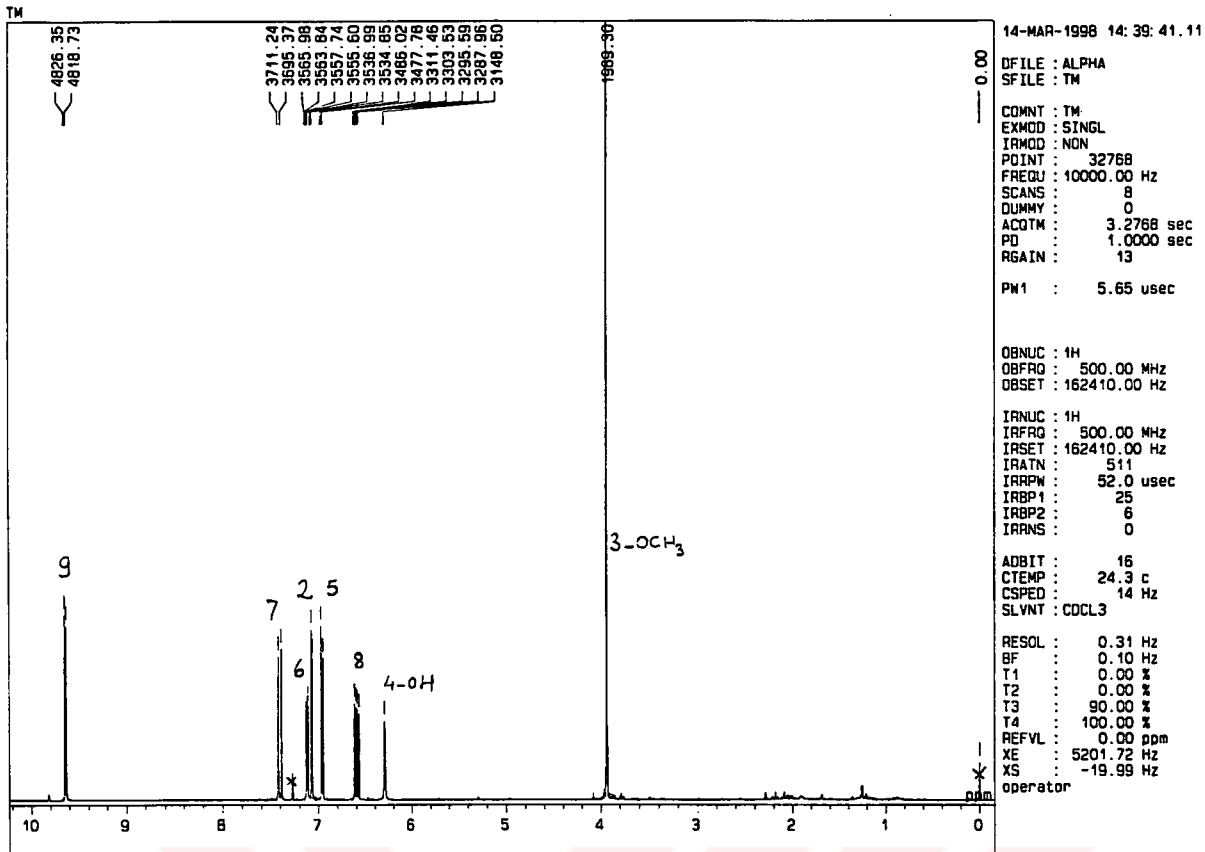
Şekil 28 k. Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)

File: s-3. Creation Date: 1/6/98. Time: 11:24:31. Type: Lo-Res Mass Converted Data
 Title: Low Resolution Acquisition
 Desc: Res = 1000, Sam/Pk = 20, Thresh = 50, PeakWidth = 10, MultWidth = 7
 Delay = 2.00, Int.Start, Scan Rate = 20.0 (100%)
 Local Start, Sol.Delay = 0.00, Fil.Delay = 0.00, Manual Stop

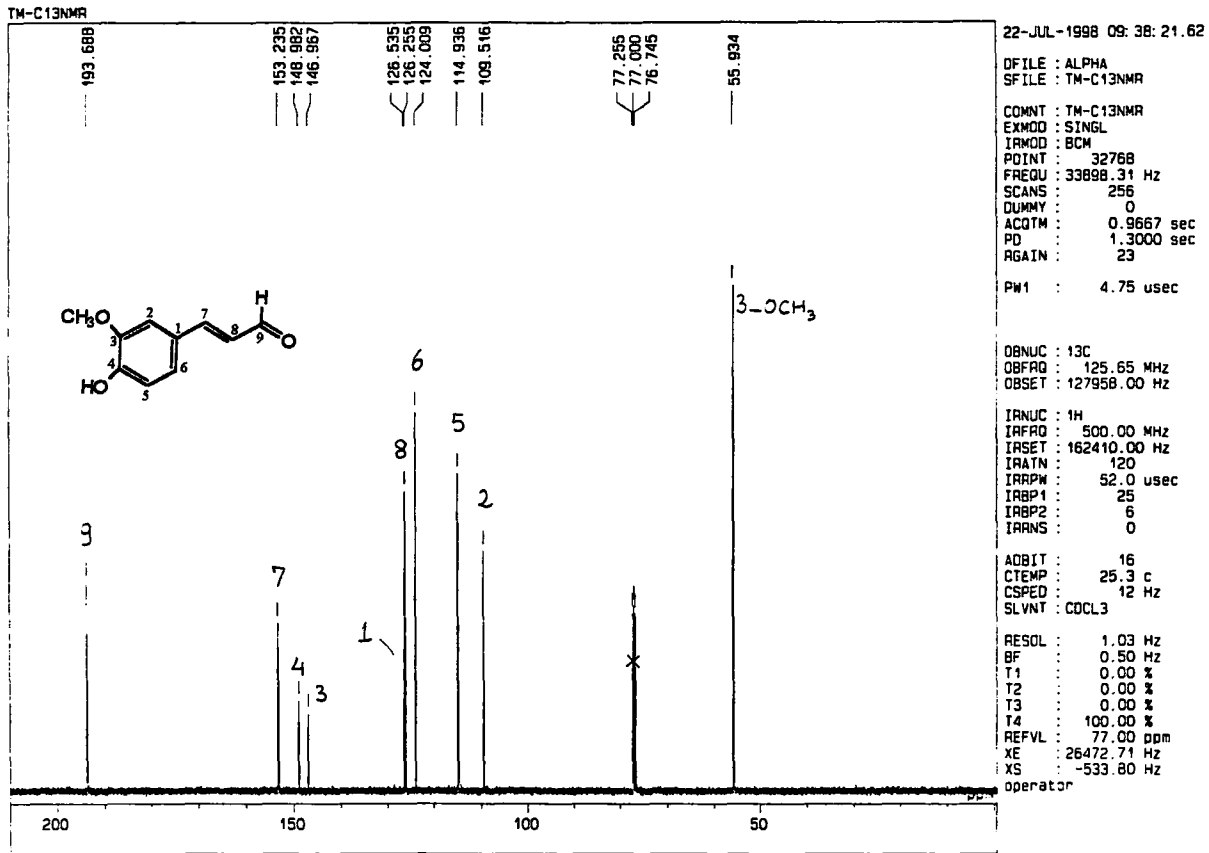
Scan Plot. X Axis = m/z [50.3 : 818], Y Axis = %age [0 : 100].
 Filter: none. Base Peak = auto.
 Scan 9-3:39. Number of Peaks = 302, Base Peak = 443.9, Full Int. = 41232.



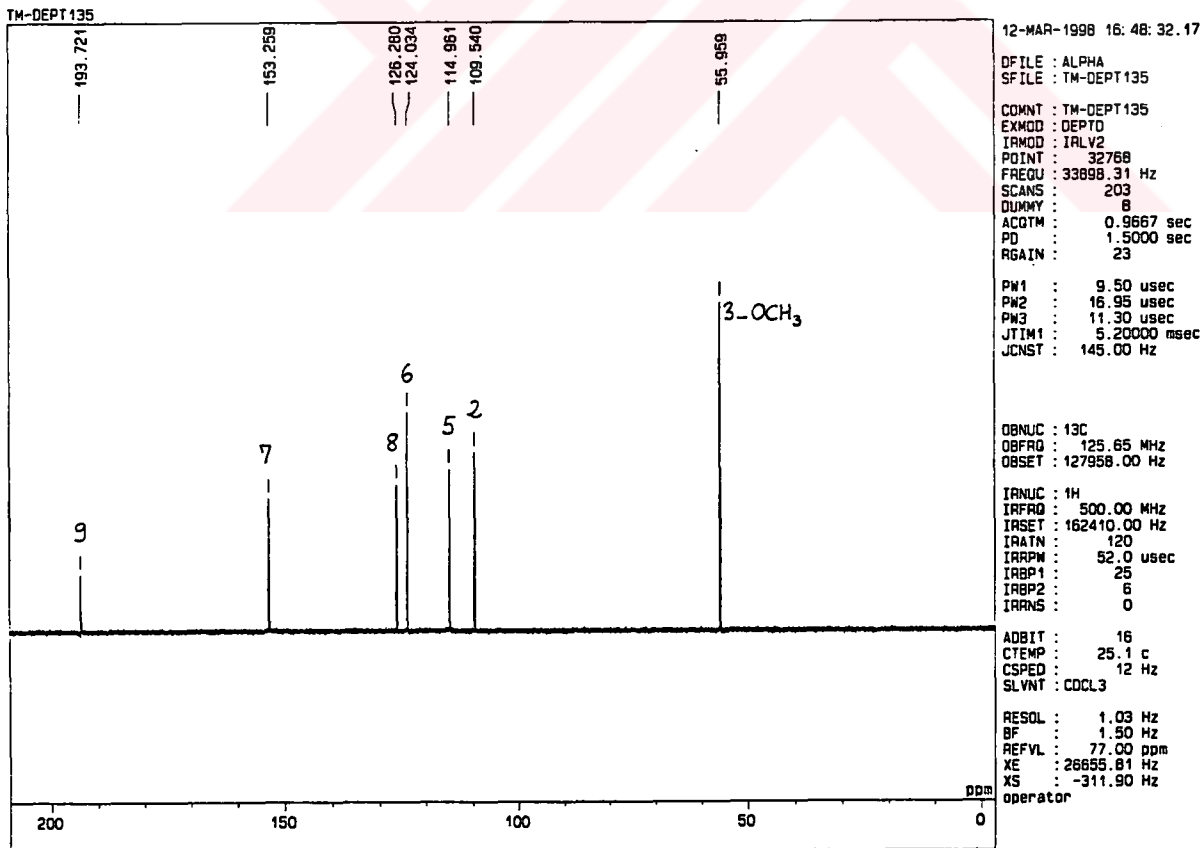
Şekil 28 l. Taksusin (TB-3)'in Kütle Spektrumu (LREIMS)



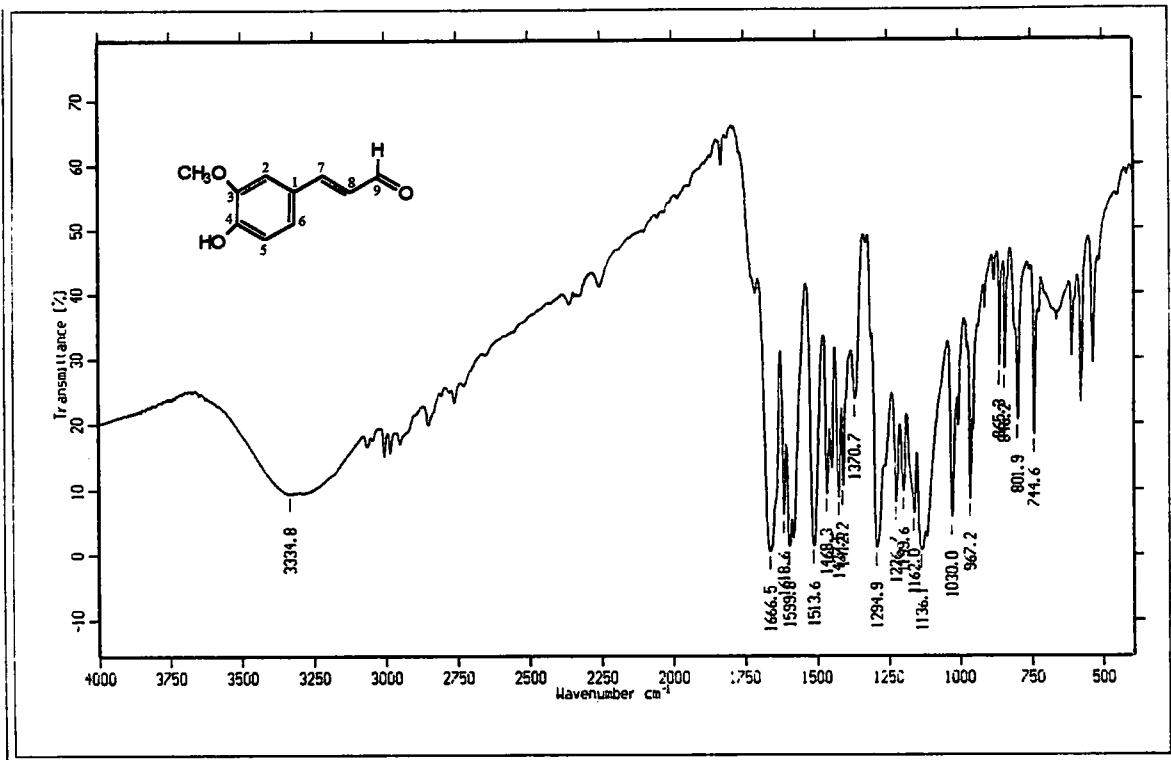
Şekil 29 a. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
(CDCl_3 , 500 MHz)



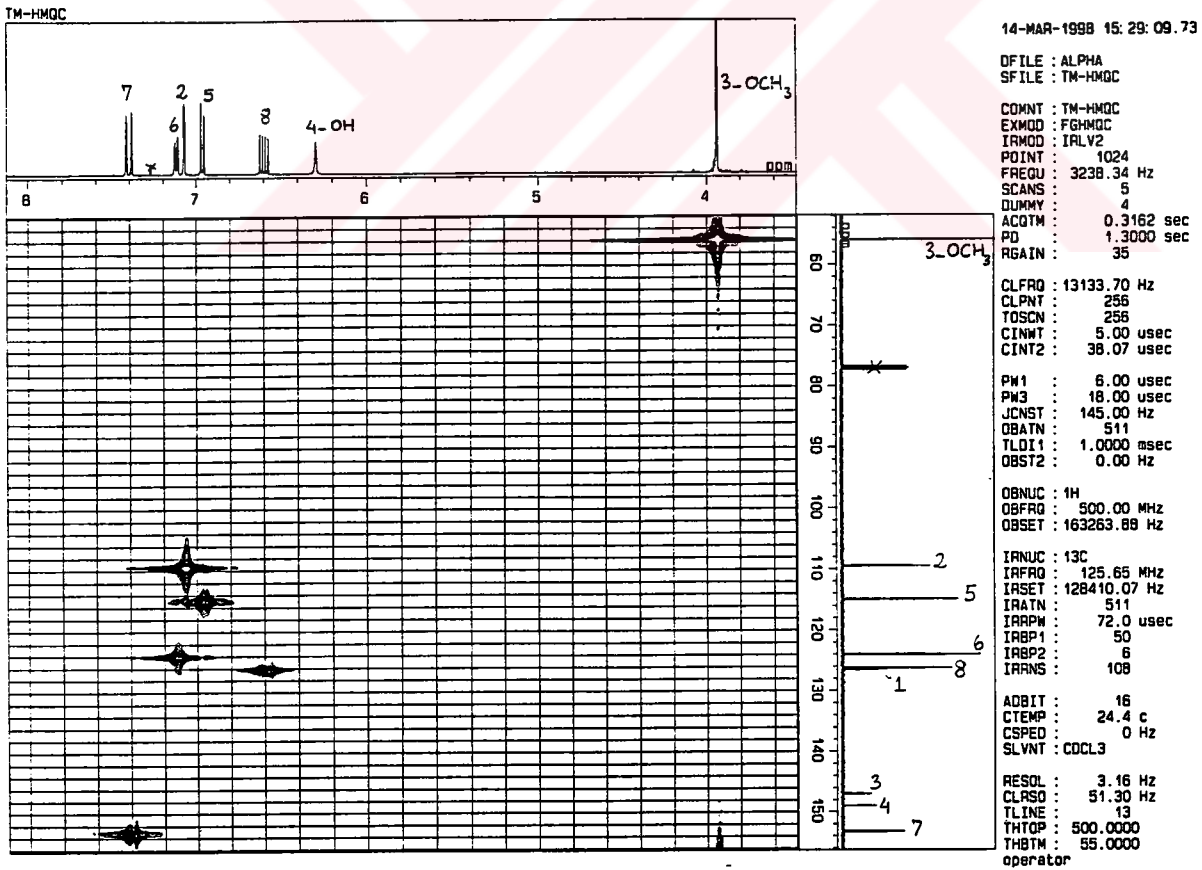
Şekil 29 b. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in ^{13}C -NMR Spektrumu
(CDCl_3 , 125 MHz)



Şekil 29 c. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in DEPT 135 Spektrumu
(CDCl_3 , 125 MHz)

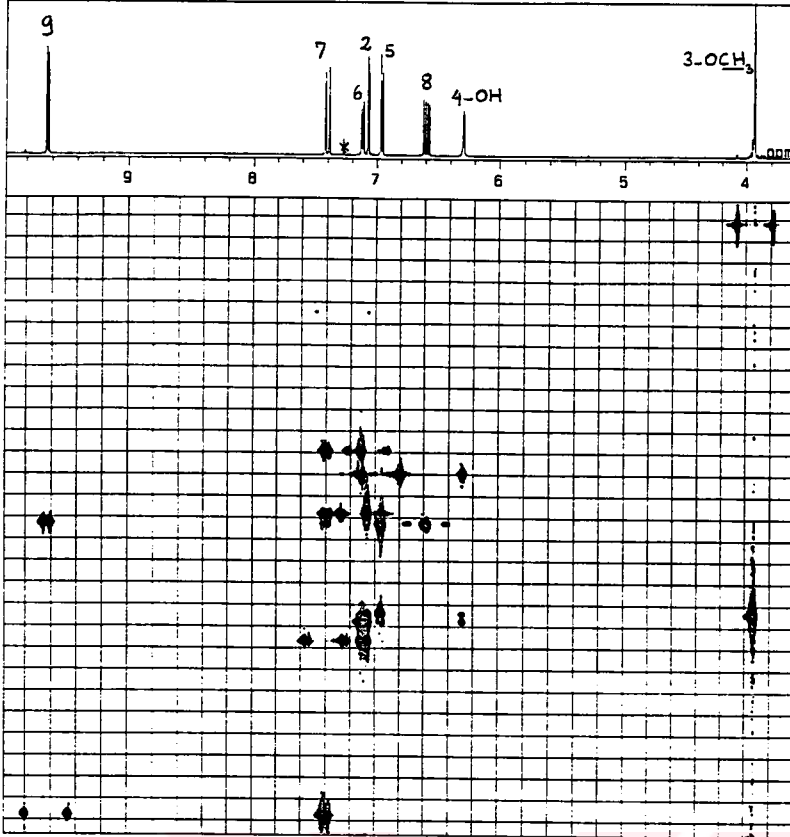


Şekil 29 d. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in IR Spektrumu



Şekil 29 e. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehit (TB-4)'in HMQC Spektrumu

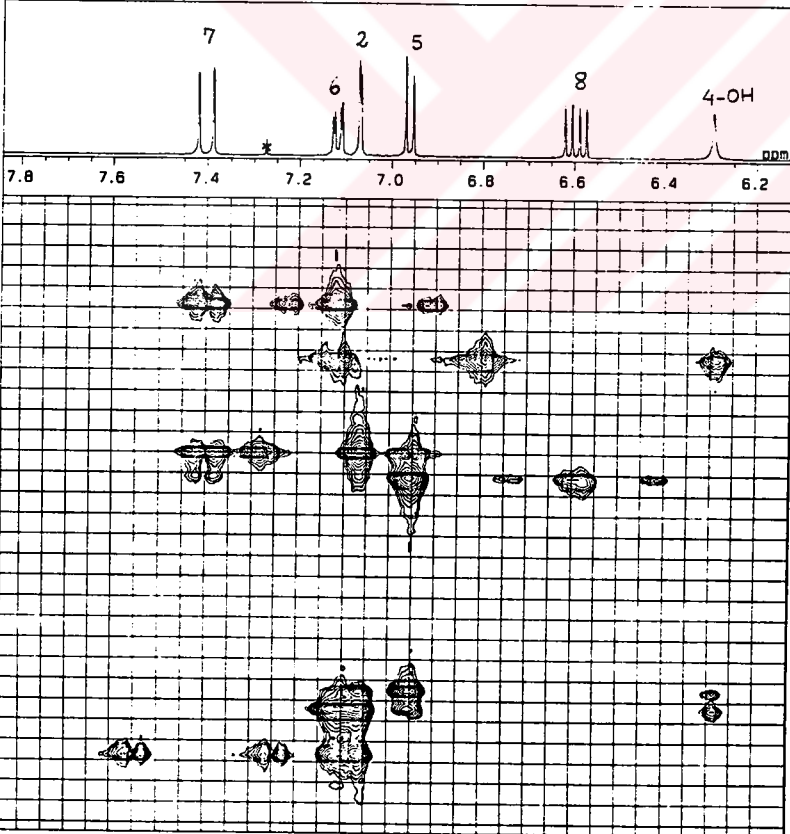
TM-HMBC



14-MAR-1998 16: 24: 36.62

DFILE : ALPHA
 SFILE : TM-HMBC
 COMNT : TM-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3183.70 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3216 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 18573.55 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 26.92 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 163303.86 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 130988.03 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 0
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.11 Hz
 CLRSO : 72.55 Hz
 TLINR : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 17.0000
 operator

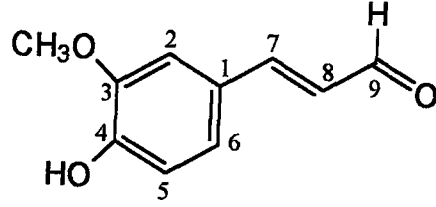
TM-HMBC



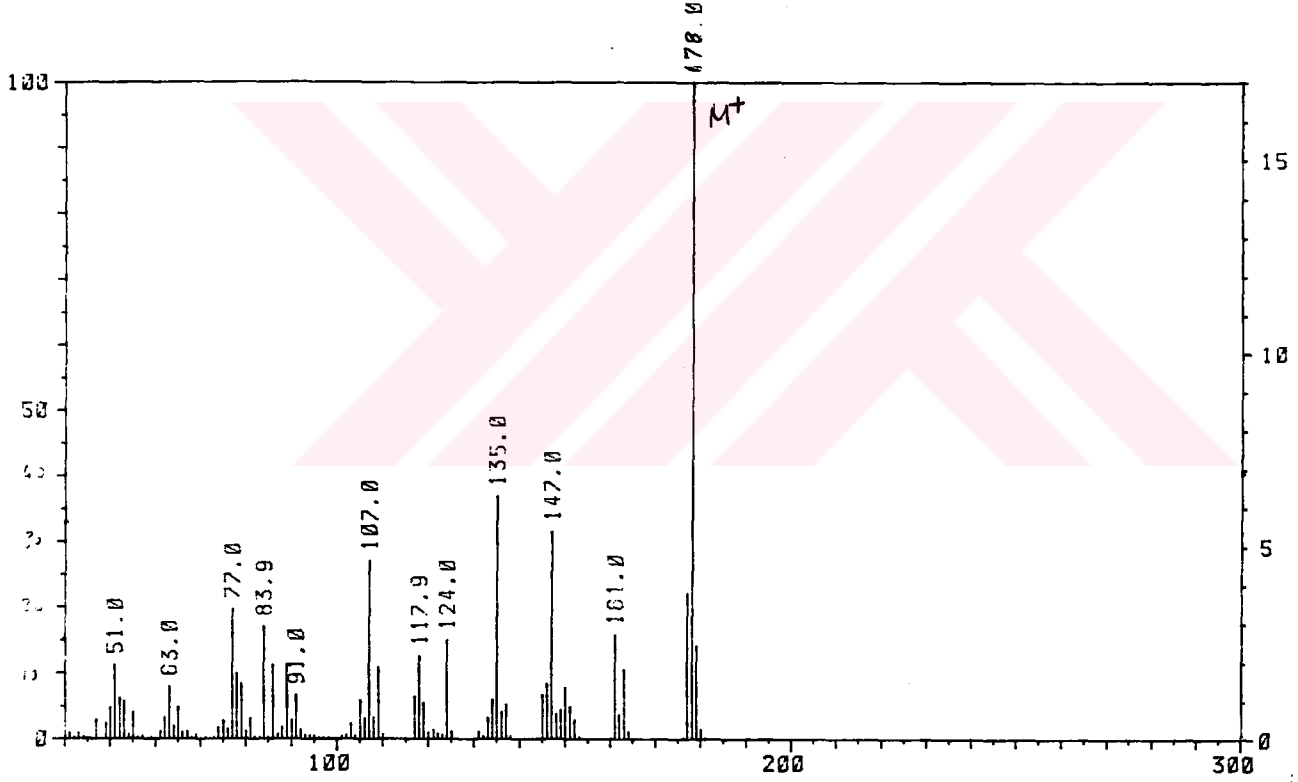
22-JUL-1998 09: 45: 25.93

DFILE : ALPHA
 SFILE : TM
 COMNT : TM-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3183.70 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3216 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 18573.55 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 26.92 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 163303.86 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 130988.03 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 0
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.11 Hz
 CLRSO : 72.55 Hz
 TLINR : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 20.0000
 operator

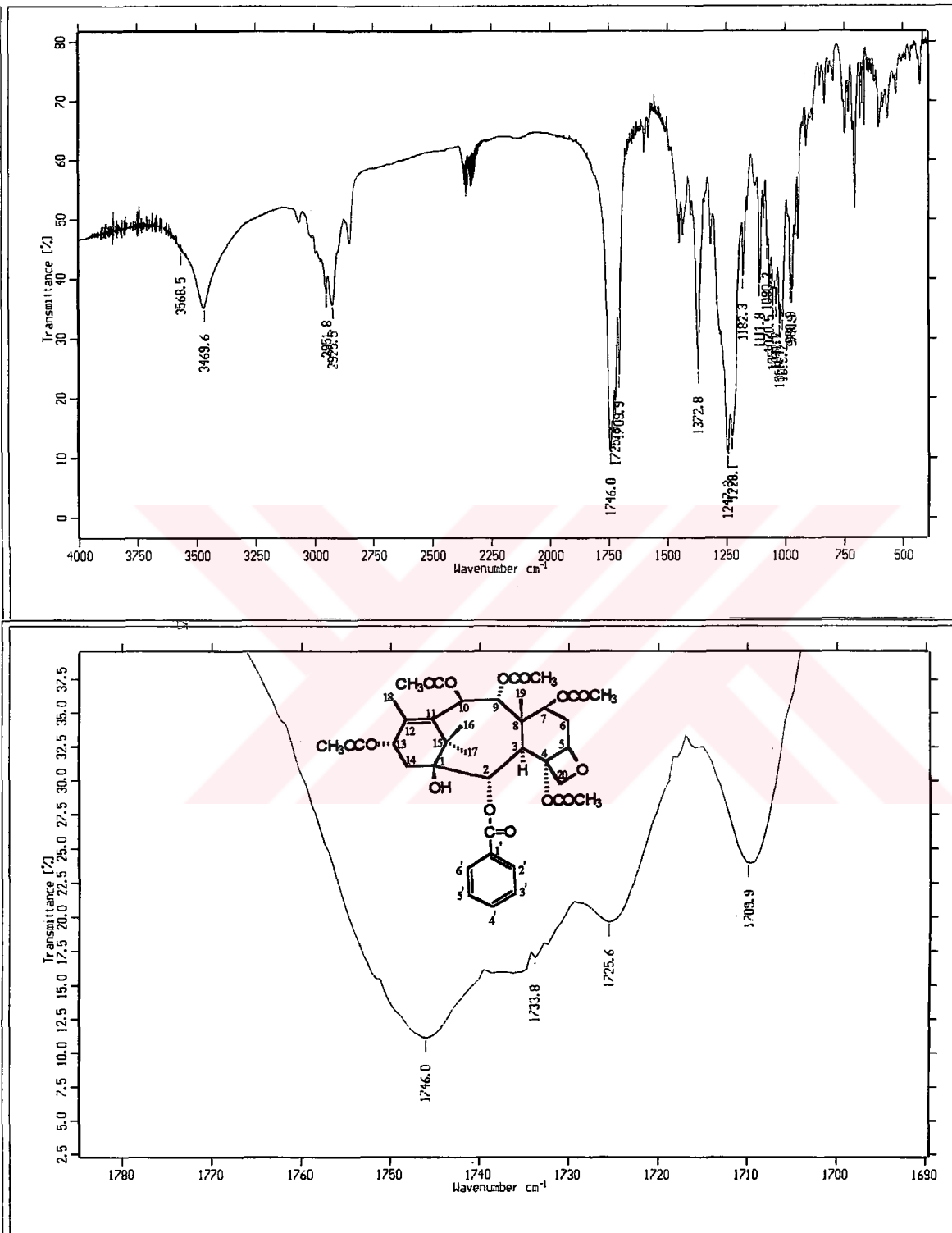
Şekil 29 f. 3-Metoksi-4-hidroksi sinamaldehyit (TB-4)'in HMBC Spektrumu



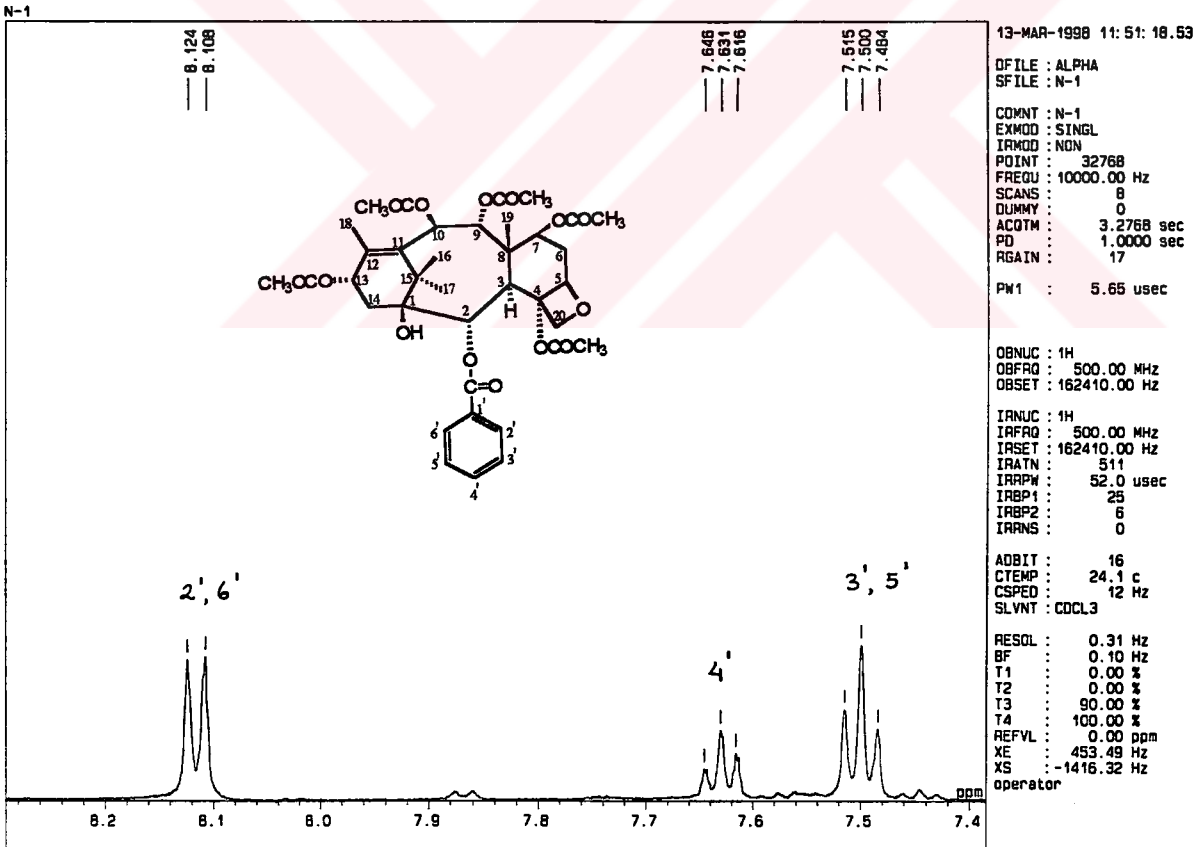
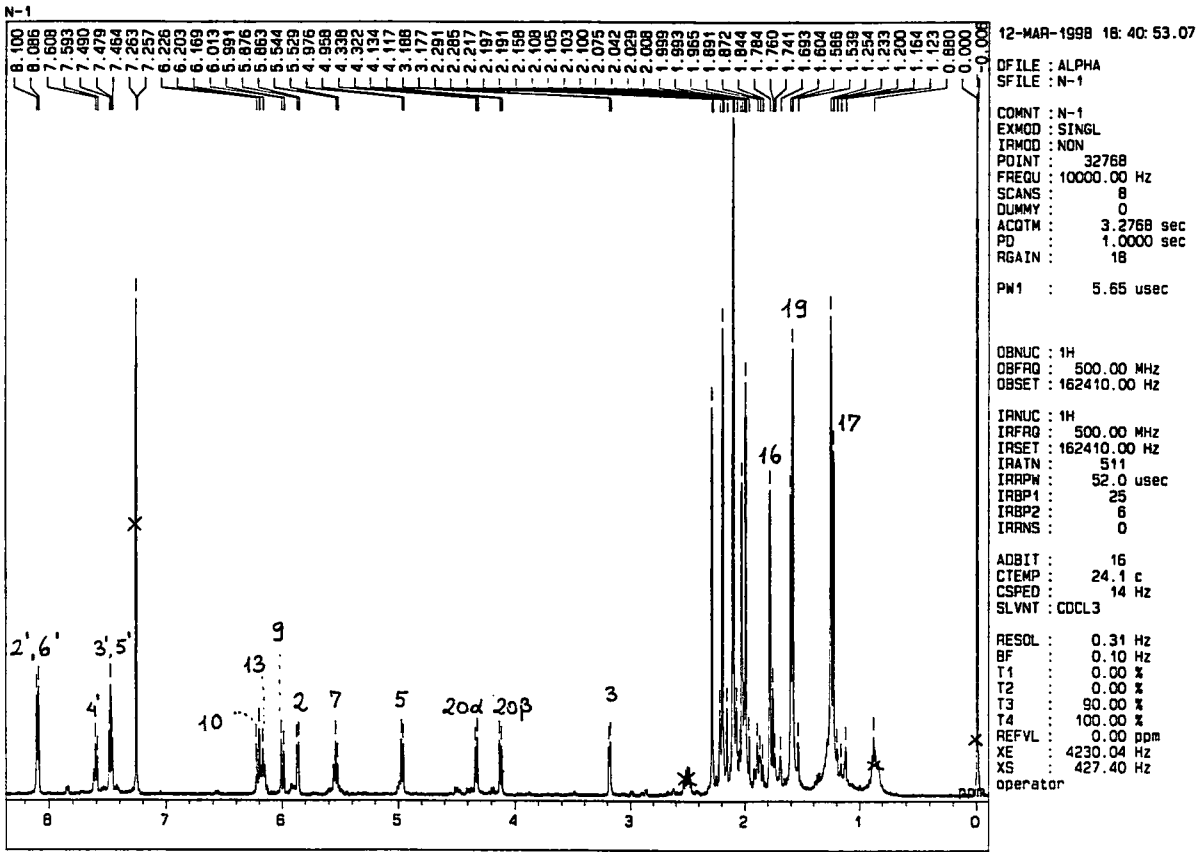
SAMPLE NO. : 434 SCAN NO. : 9*18 TIME(MIN): 0.3



Şekil 29 g. 3-Metoksi-4-hidroksi sinnamaldehyit (TB-4)'in Kütle Spektrumu (EIMS)

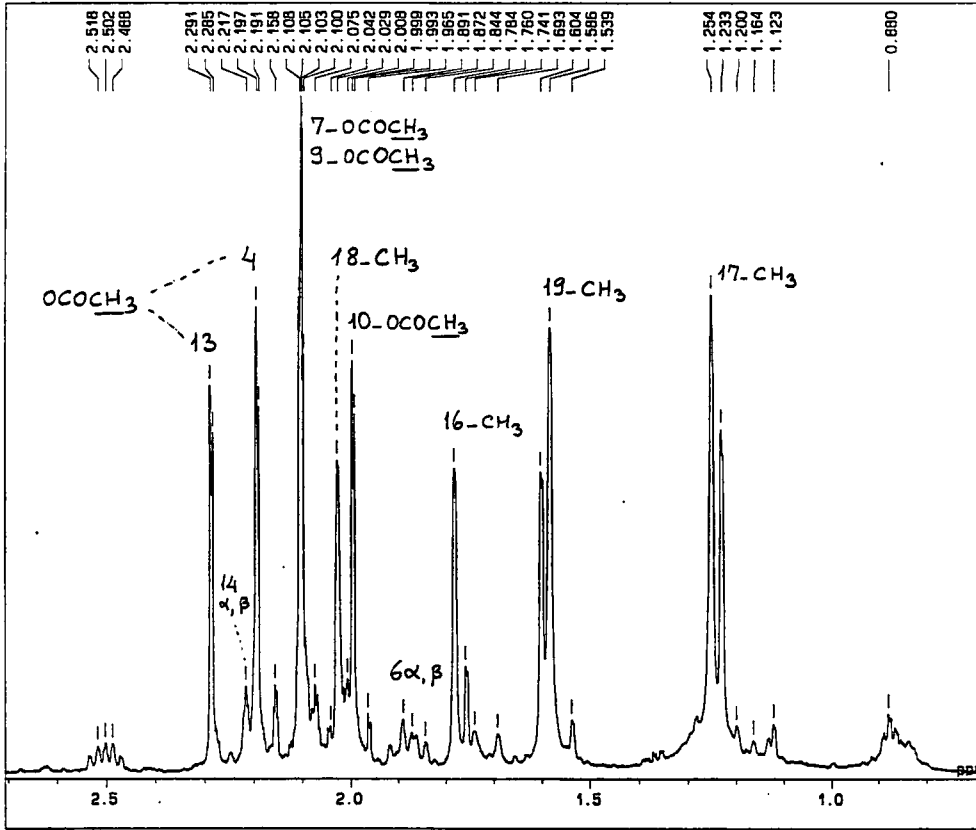


Şekil 30 a. Bakkatin VI (TB-5)'nin IR Spektrumu



Şekil 30 b. Bakkatin VI (TB-5)'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)

N-1



12-MAR-1998 18: 41: 20.68

DFILE : ALPHA
SFIL : N-1
COMNT : N-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 18
PW1 : 5.65 usec

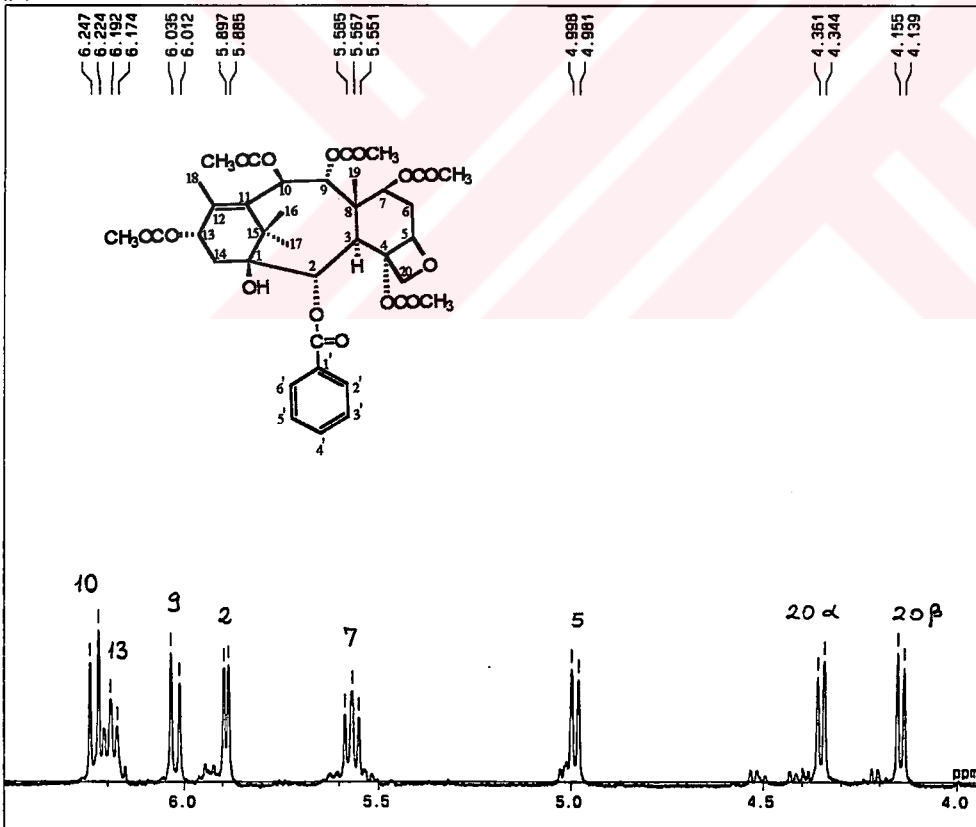
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.1 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 1015.32 Hz
XS : 1646.88 Hz
operator

N-1



13-MAR-1998 11: 50: 48.01

DFILE : ALPHA
SFIL : N-1
COMNT : N-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 17
PW1 : 5.65 usec

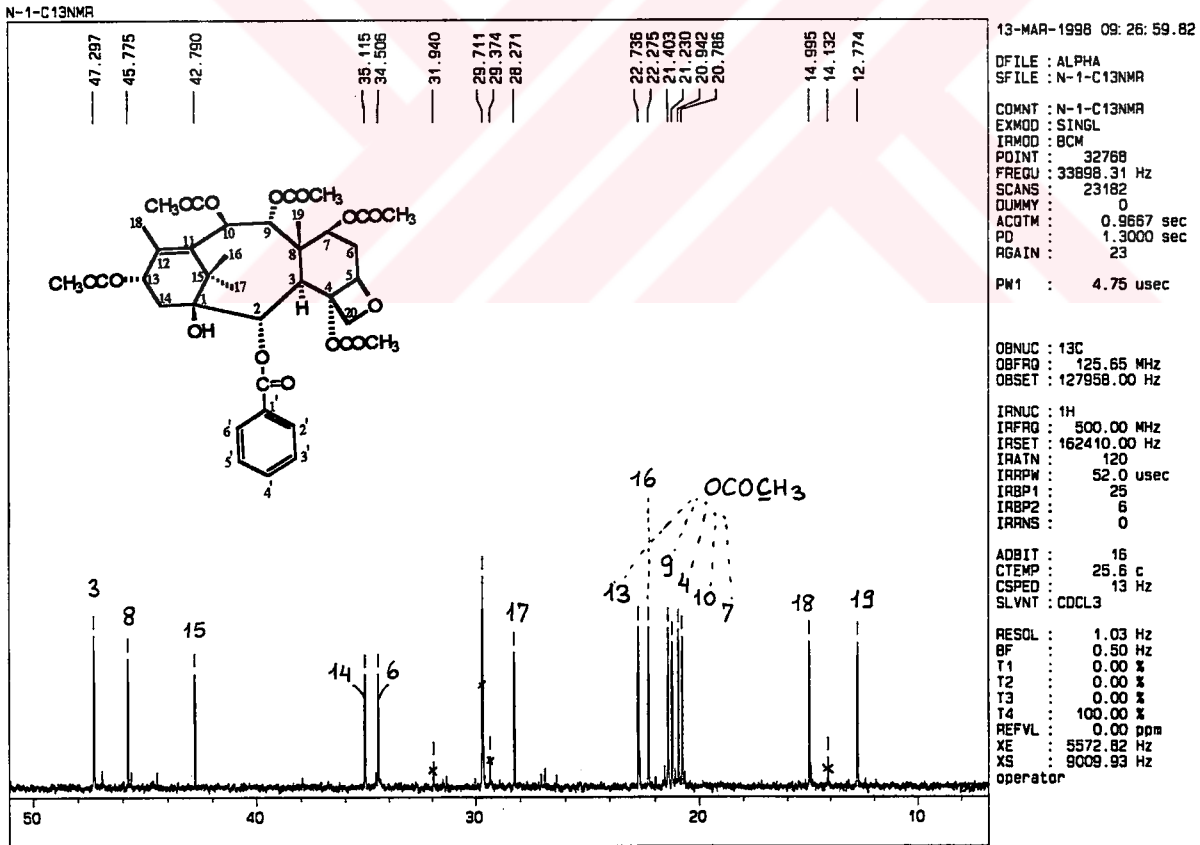
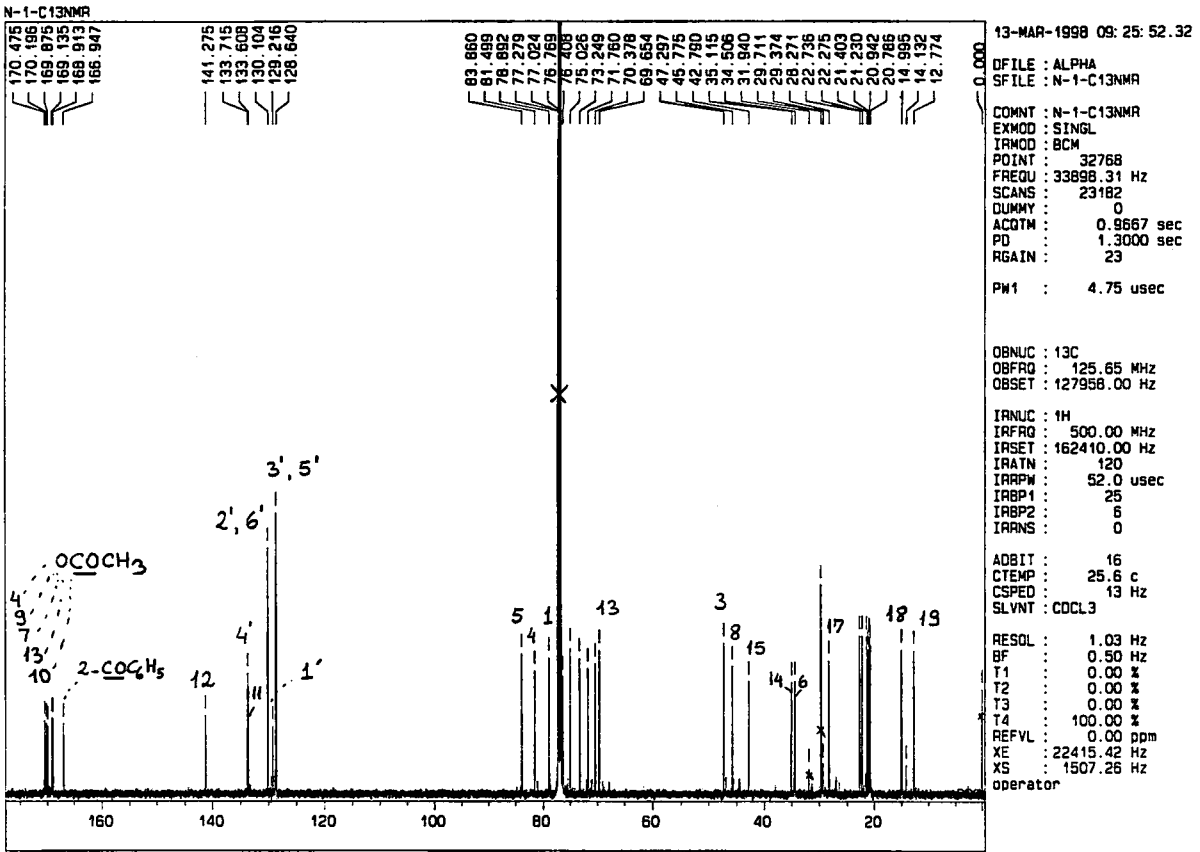
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.1 c
CSPED : 12 Hz
SLVNT : CDCL3

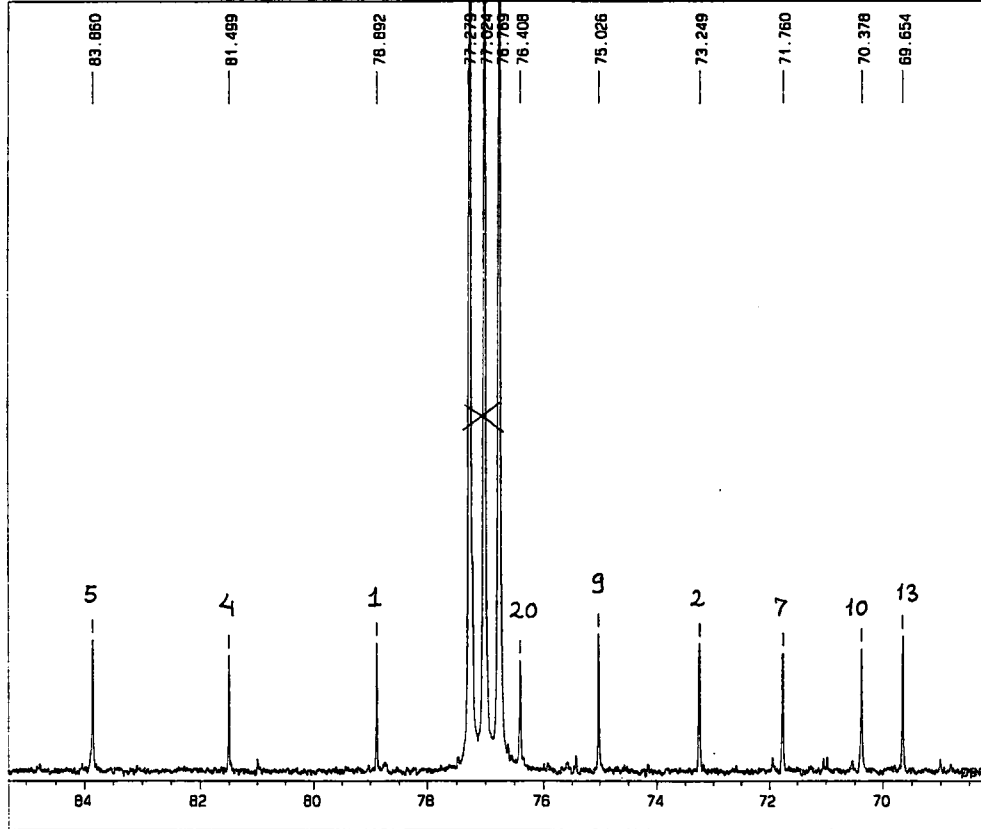
RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 1268.01 Hz
XS : -98.42 Hz
operator

Şekil 30 c. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz) (1-6 ppm)



Şekil 30 d. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)

N-1-C13NMR



13-MAR-1998 09:26:34.49

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1-C13NMR
 COMNT : N-1-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 23182
 DUMMY : 0
 ACOTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 4.75 usec

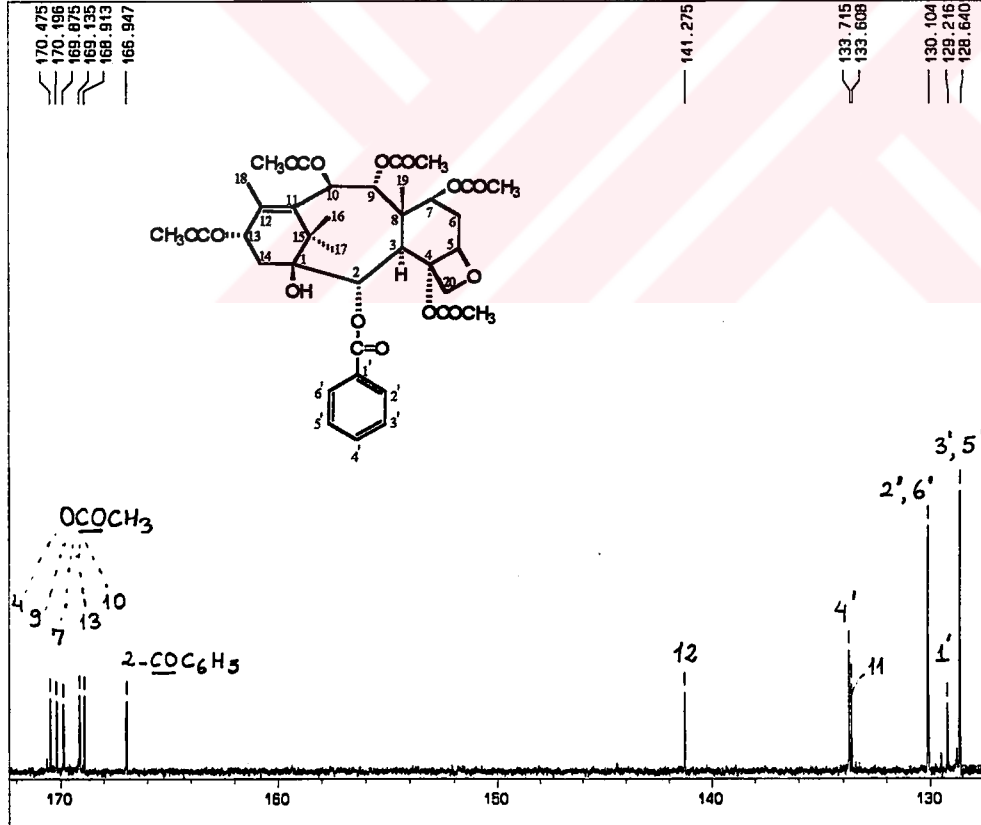
OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 25.6 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 0.00 ppm
 XE : 2157.95 Hz
 XS : 3001.07 Hz
 operator

N-1-C13NMR



13-MAR-1998 09:26:08.19

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1-C13NMR

COMNT : N-1-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 23182
 DUMMY : 0
 ACOTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz

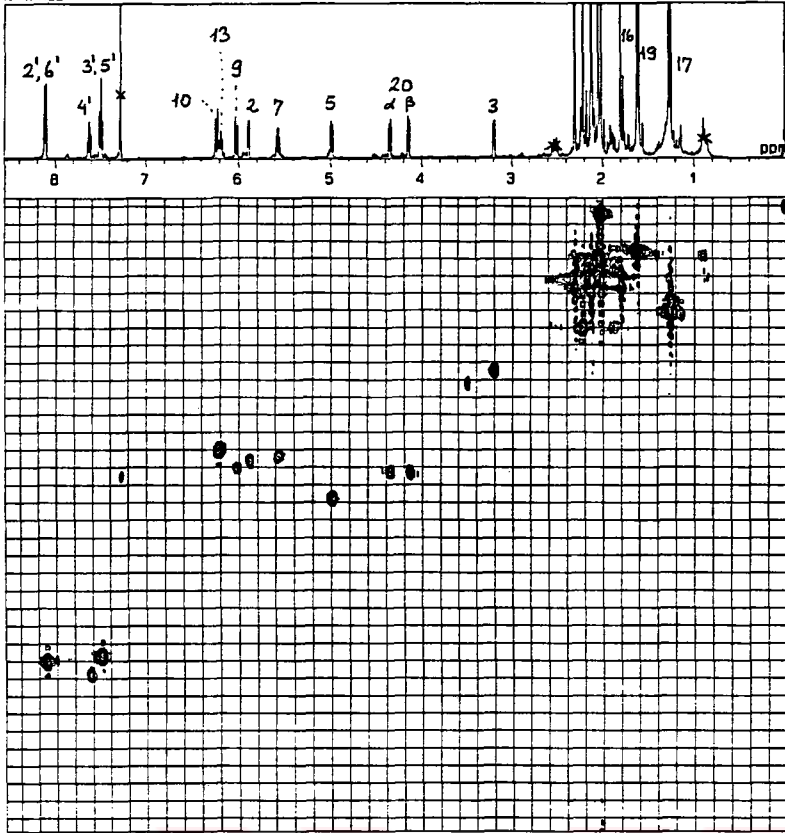
IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 25.6 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 0.00 ppm
 XE : 5665.92 Hz
 XS : -6193.00 Hz
 operator

Şekil 30 e. Bakkatin VI (TB-5)'nin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)(67-171 ppm)

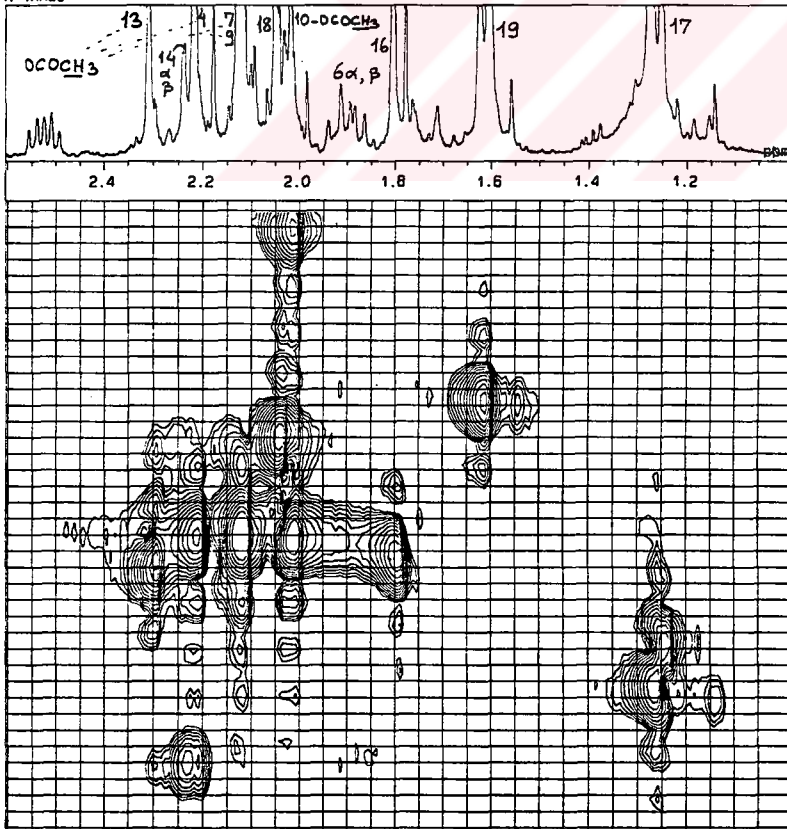
N-1HMQC



24-MAR-1998 17:03:48.05

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMQC*
 COMNT : N-1HMQC
 EXMOD : FGHMGC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4306.63 Hz
 SCANS : 36
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2378 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 22810.22 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 64
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 21.92 usec
 PM1 : 6.00 usec
 PM3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162037.08 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 126406.26 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLASO : 89.10 Hz
 TLIN : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

N-1HMQC

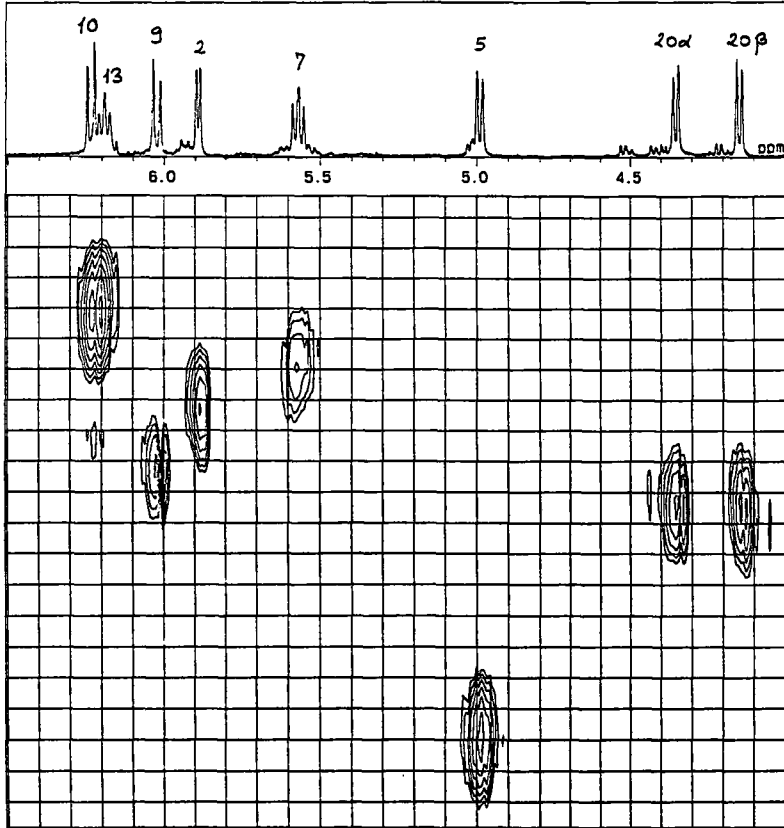


24-MAR-1998 17:06:51.85

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMQC*
 COMNT : N-1HMQC
 EXMOD : FGHMGC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4306.63 Hz
 SCANS : 36
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2378 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 22810.22 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 64
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 21.92 usec
 PM1 : 6.00 usec
 PM3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162037.08 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 126406.26 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLASO : 89.10 Hz
 TLIN : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 12.0000
 operator

Şekil 30 f. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu

N-1HMQC



24-MAR-1998 17: 04: 44.84

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMQC*

COMNT : N-1HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4306.63 Hz
 SCANS : 36
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2378 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 22810.22 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 64
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 21.92 usec

PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

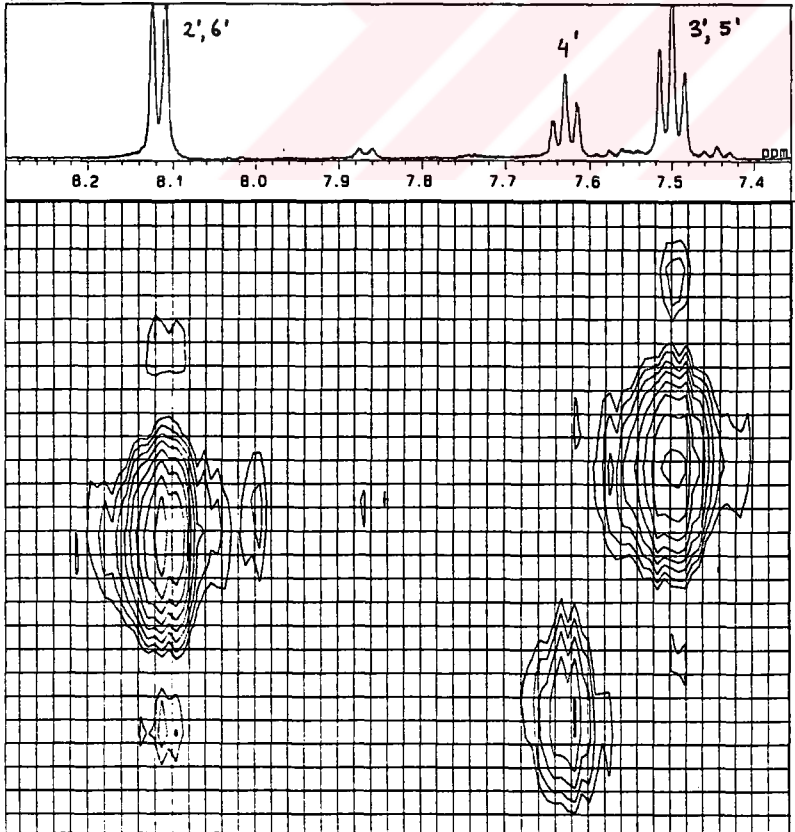
OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162037.08 Hz

IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126406.26 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 89.10 Hz
 TLIN : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

N-1HMQC



24-MAR-1998 17: 05: 16.34

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMQC*

COMNT : N-1HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4306.63 Hz
 SCANS : 36
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2378 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 22810.22 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 64
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 21.92 usec

PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

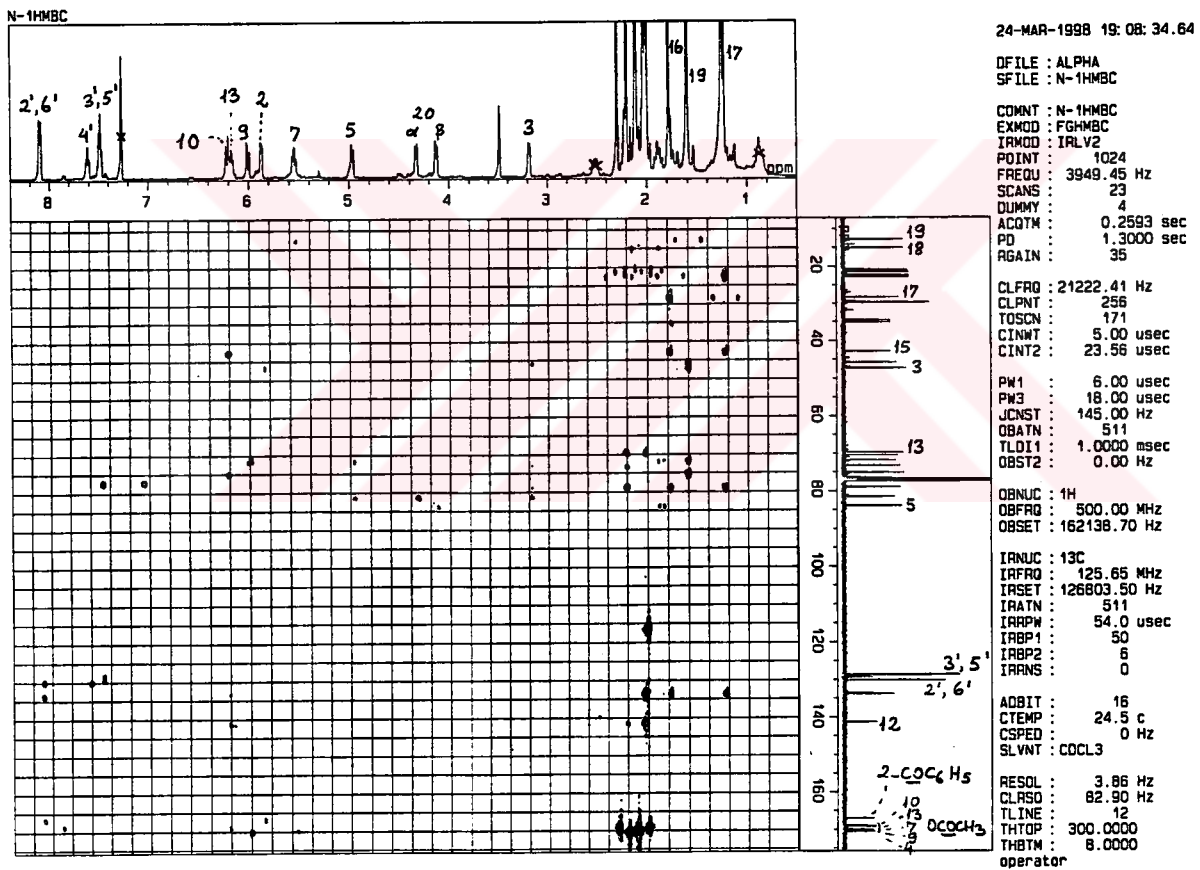
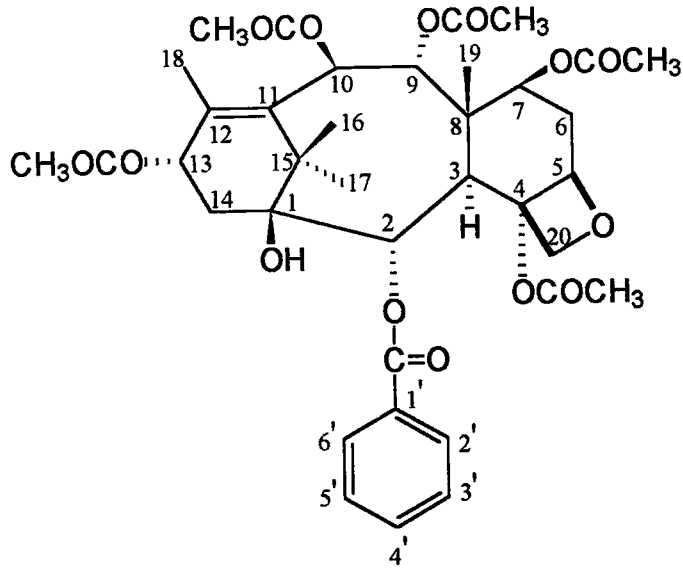
OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162037.08 Hz

IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126406.26 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3

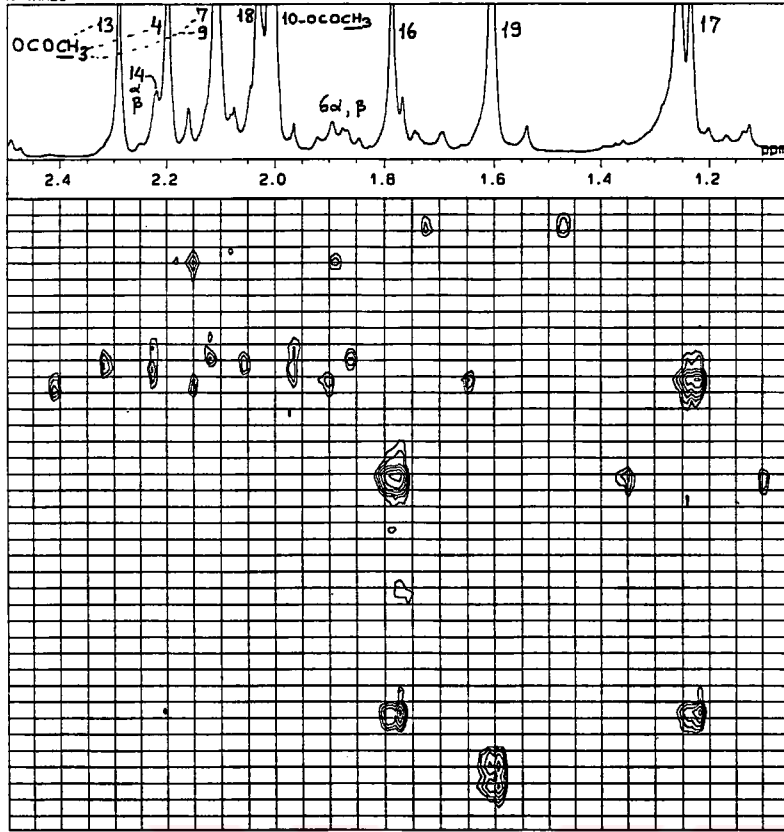
RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 89.10 Hz
 TLIN : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

Şekil 30 g. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMQC Spektrumu (4.1- 8.2 ppm)



Şekil 30 h. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu

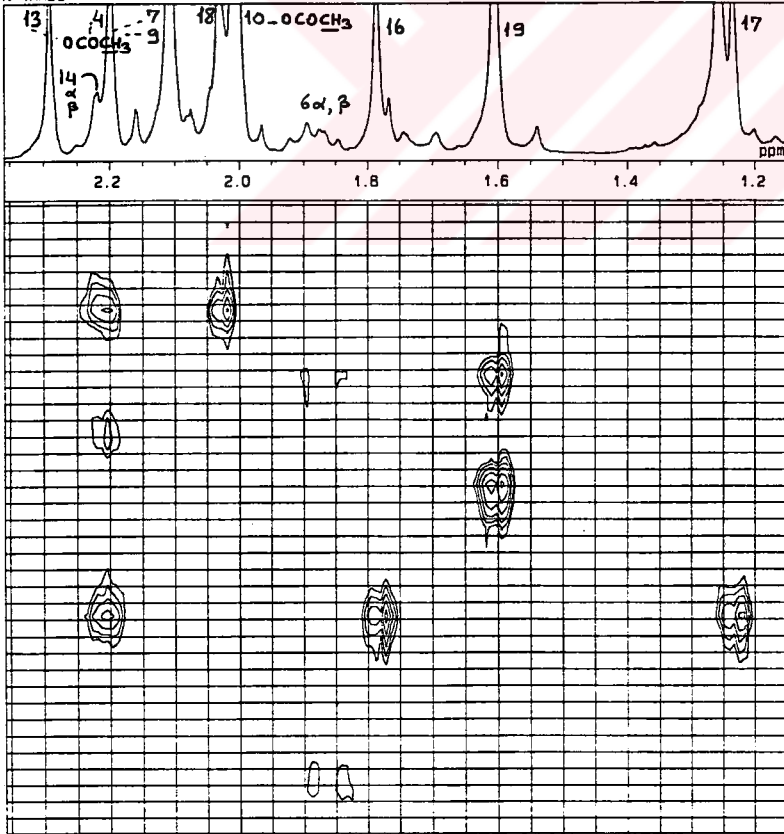
N-1HMBC



24-MAR-1998 19:08:55.87

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNLC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNLC : 13C
 IAFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLASO : 82.90 Hz
 TLINL : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

N-1HMBC

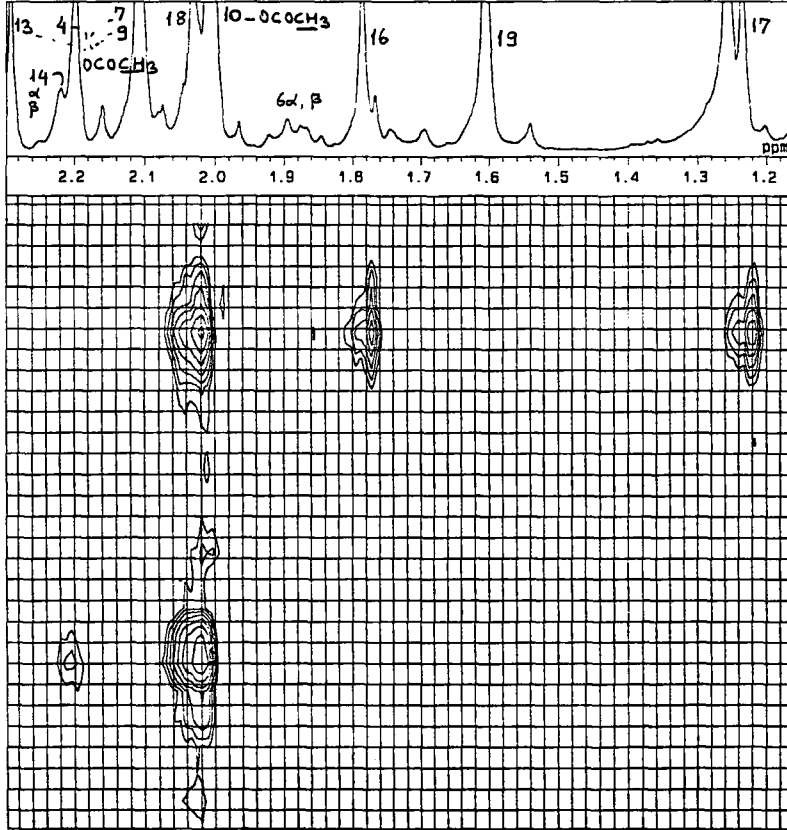


24-MAR-1998 19:09:36.17

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNLC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNLC : 13C
 IAFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLASO : 82.90 Hz
 TLINL : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

Şekil 30 1. Bakkatin VI (TB-5)'nın HMBC Spektrumu (1.2 - 2.3 ppm)

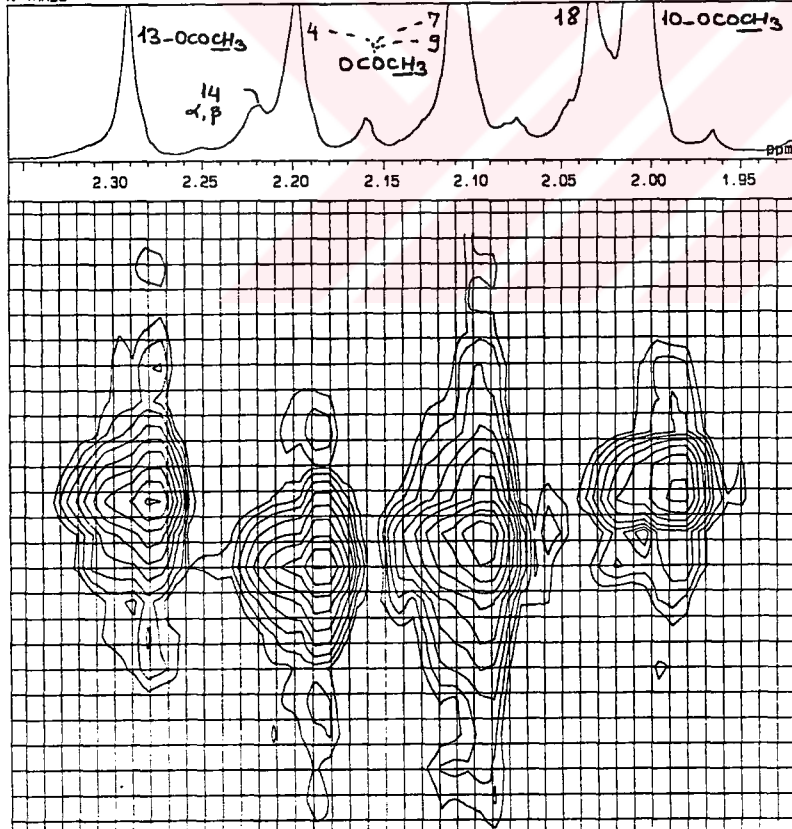
N-1HMBC



24-MAR-1998 19: 10: 34. 17

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : F6HMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRO : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 CINH1 : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 DBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : COCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLRSO : 82.90 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

N-1HMBC

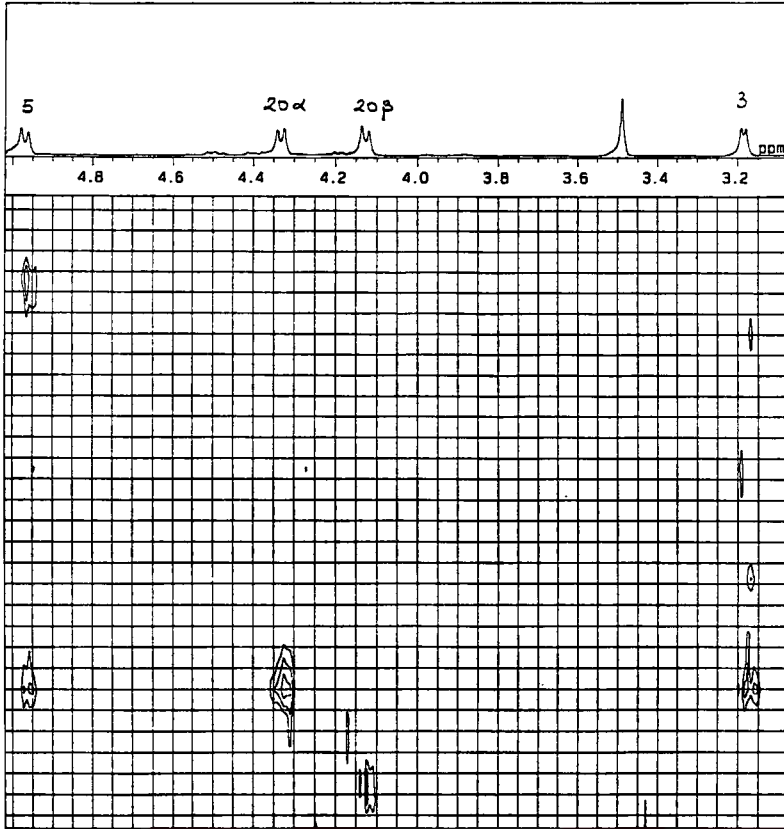


24-MAR-1998 19: 11: 27. 57

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : F6HMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRO : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 CINH1 : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 DBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : COCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLRSO : 82.90 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 8.0000
 operator

Şekil 30 j. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu (1.2 - 2.3 ppm)

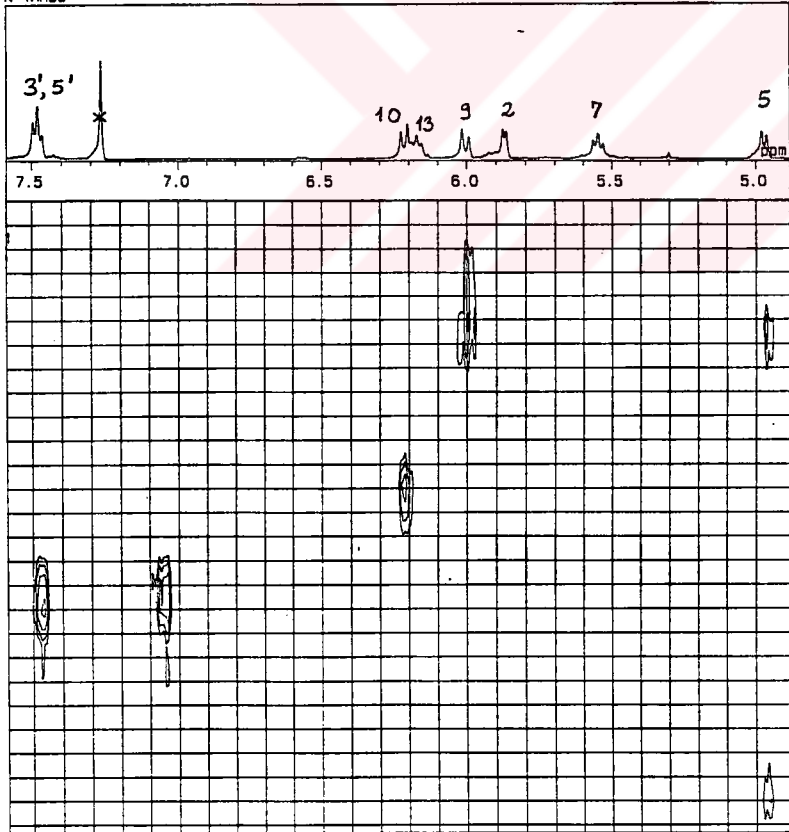
N-1HMBC



24-MAR-1998 19: 12: 28.30

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLOI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLRSO : 82.90 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 6.5000
 operator

N-1HMBC

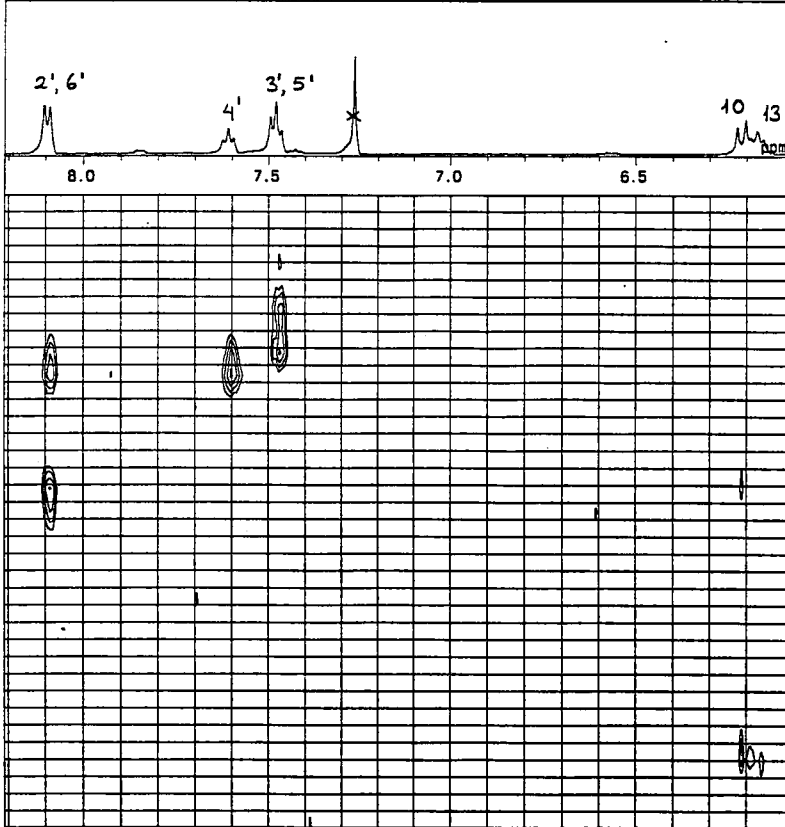


24-MAR-1998 19: 13: 27.17

DFILE : ALPHA
 SFILE : N-1HMBC
 COMNT : N-1HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3949.45 Hz
 SCANS : 23
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2593 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21222.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 171
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 23.56 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLOI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162138.70 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126803.50 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.5 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.86 Hz
 CLRSO : 82.90 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 7.0000
 operator

Şekil 30 k. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu (3.2-7.5 ppm)

N-1HMBC



24-MAR-1998 19: 14: 19.03

DFILE : ALPHA
SFILE : N-1HMBC

COMNT : N-1HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3949.45 Hz
SCANS : 23
DUMMY : 4
ACQTM : 0.2593 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 21222.41 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 171
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 23.56 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162138.70 Hz

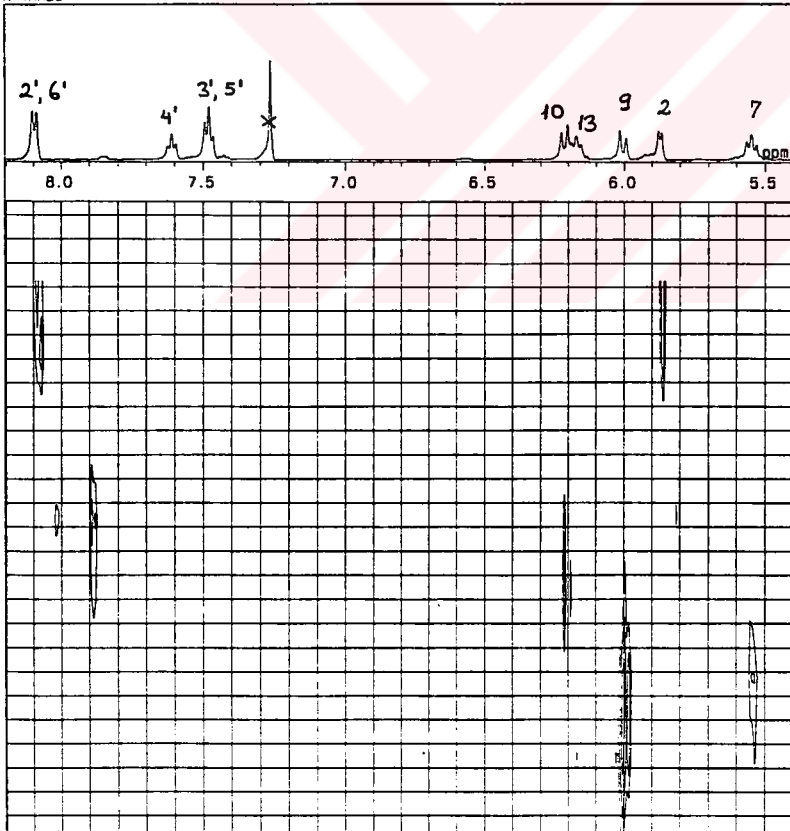
IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126803.50 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.5 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : COCL3

RESOL : 3.86 Hz
CLRSO : 82.90 Hz
TLINE : 12
THTOP : 300.0000
THBTM : 7.0000

operator

N-1HMBC



24-MAR-1998 19: 15: 10.12

DFILE : ALPHA
SFILE : N-1HMBC

COMNT : N-1HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3949.45 Hz
SCANS : 23
DUMMY : 4
ACQTM : 0.2593 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 21222.41 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 171
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 23.56 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162138.70 Hz

IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126803.50 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.5 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : COCL3

RESOL : 3.86 Hz
CLRSO : 82.90 Hz
TLINE : 12
THTOP : 300.0000
THBTM : 7.0000

operator

Şekil 30.1. Bakkatin VI (TB-5)'nin HMBC Spektrumu (5.5 - 8.0 ppm)

MASS SPECTRUM

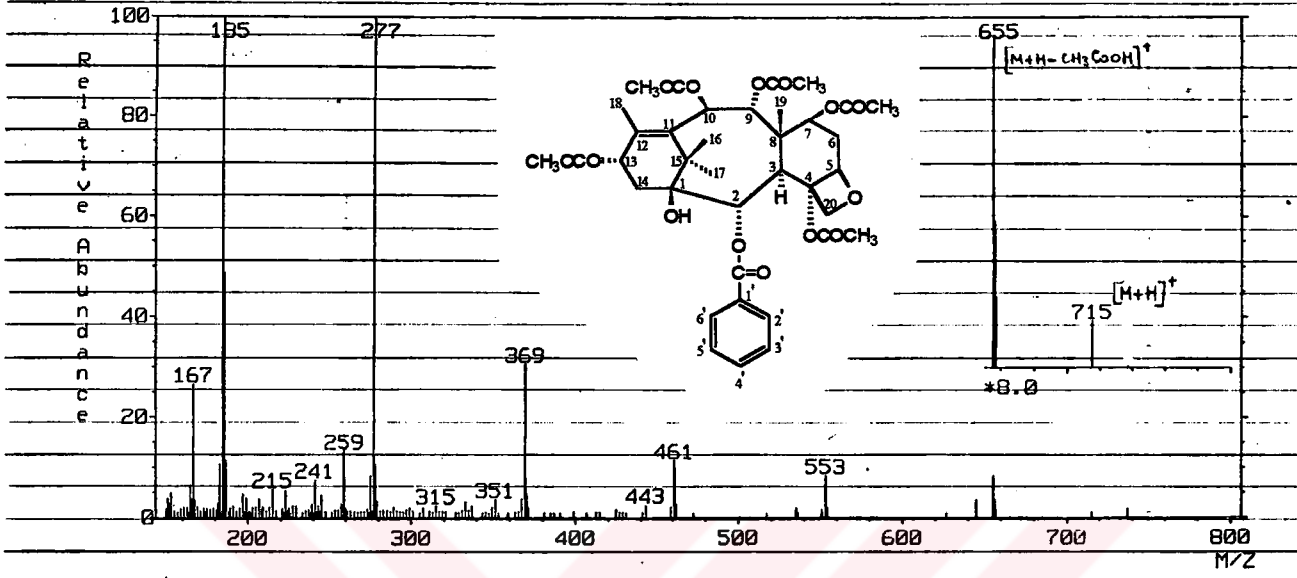
Data File: N1

15-JAN-98 10:13

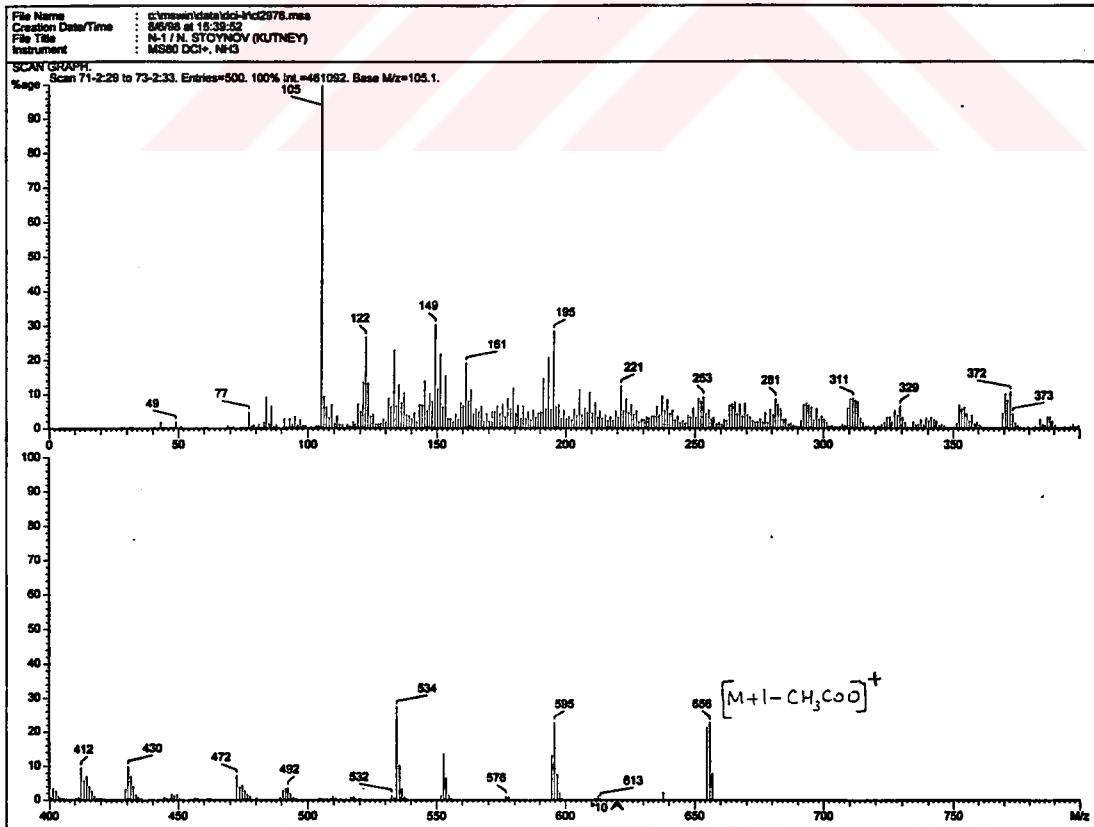
Sample:

RT 0'08" FAB(Pos.) GC 1.4c BP: m/z 277.0000 Int. 38.9839 Lv 1.00

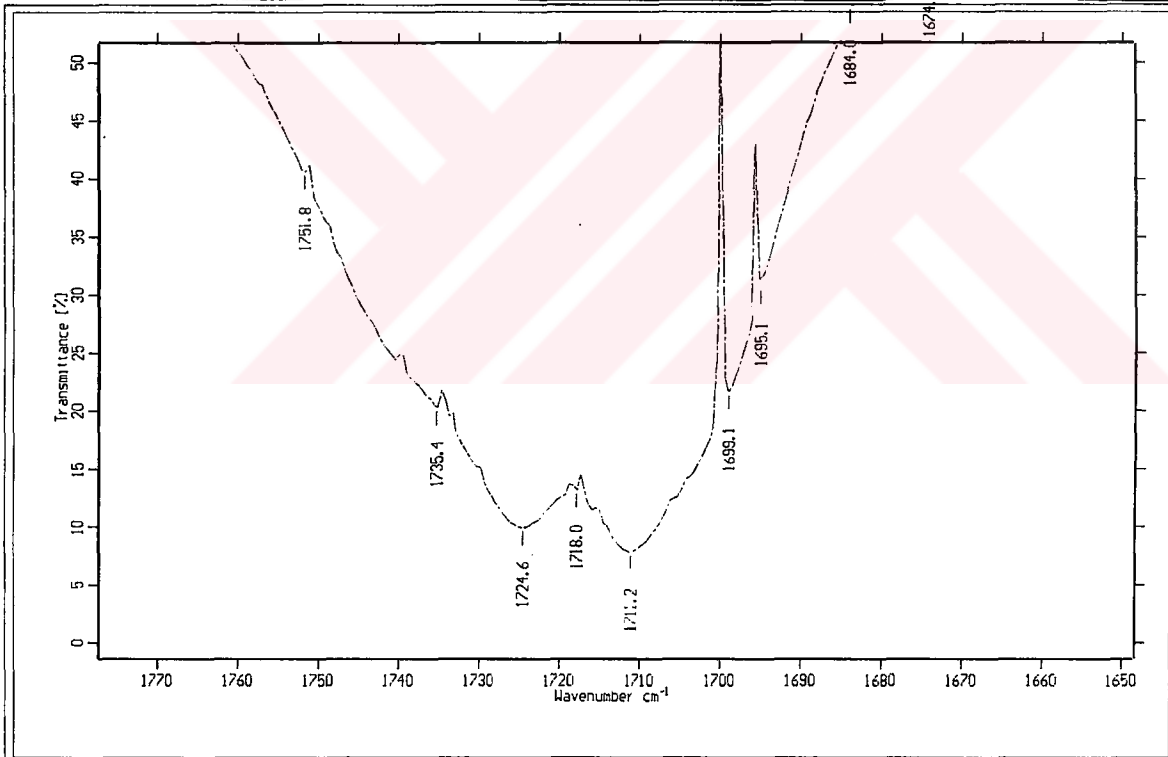
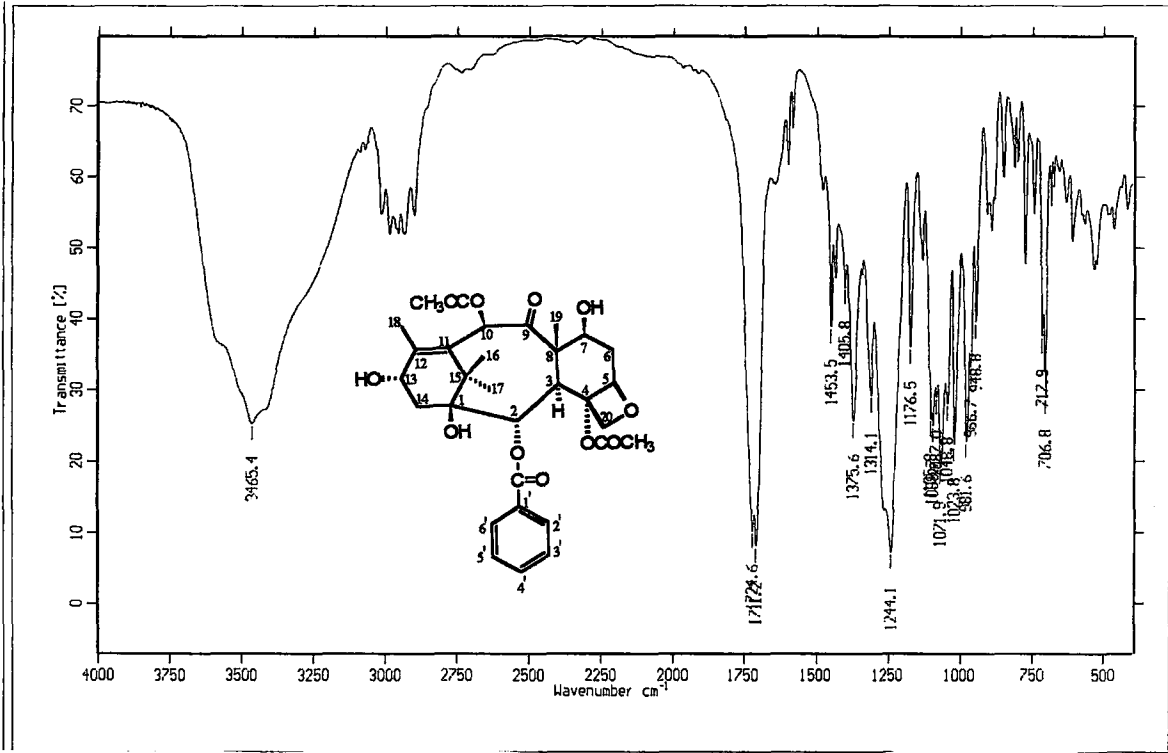
Scan# (2)



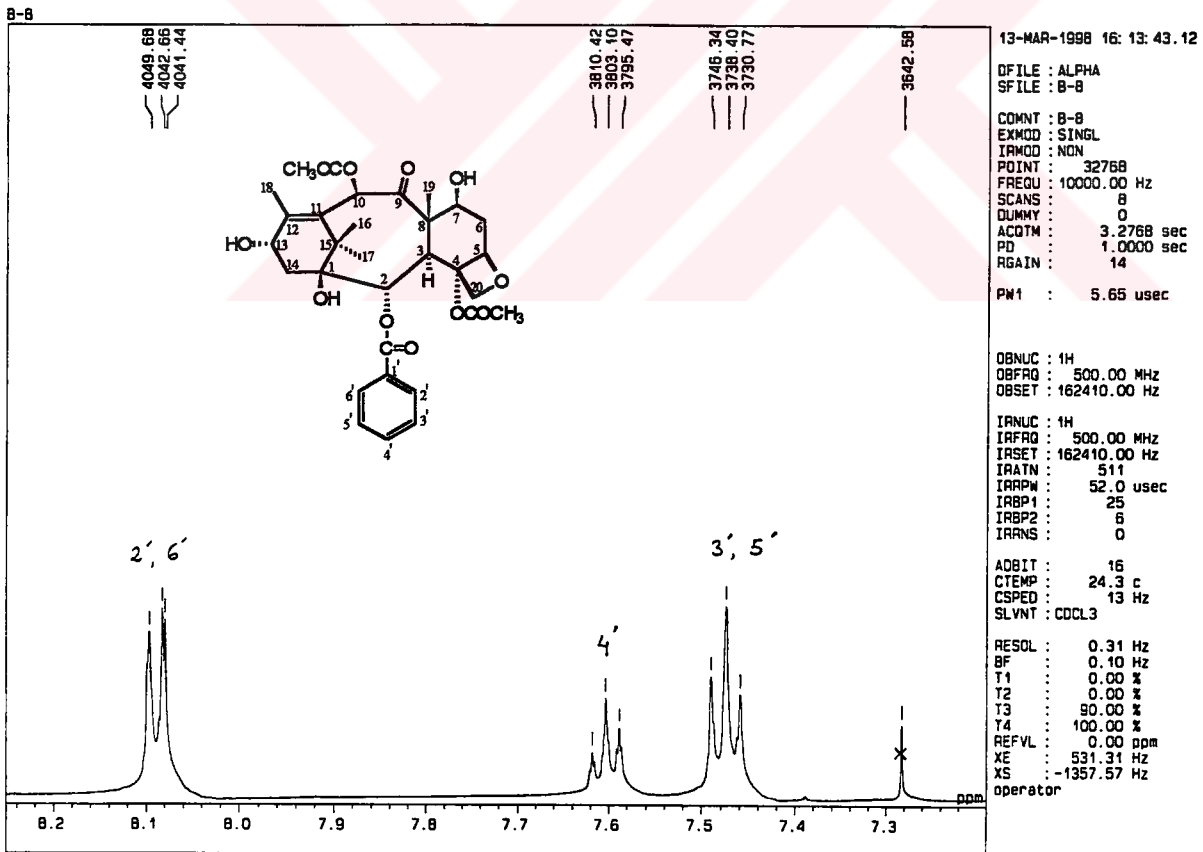
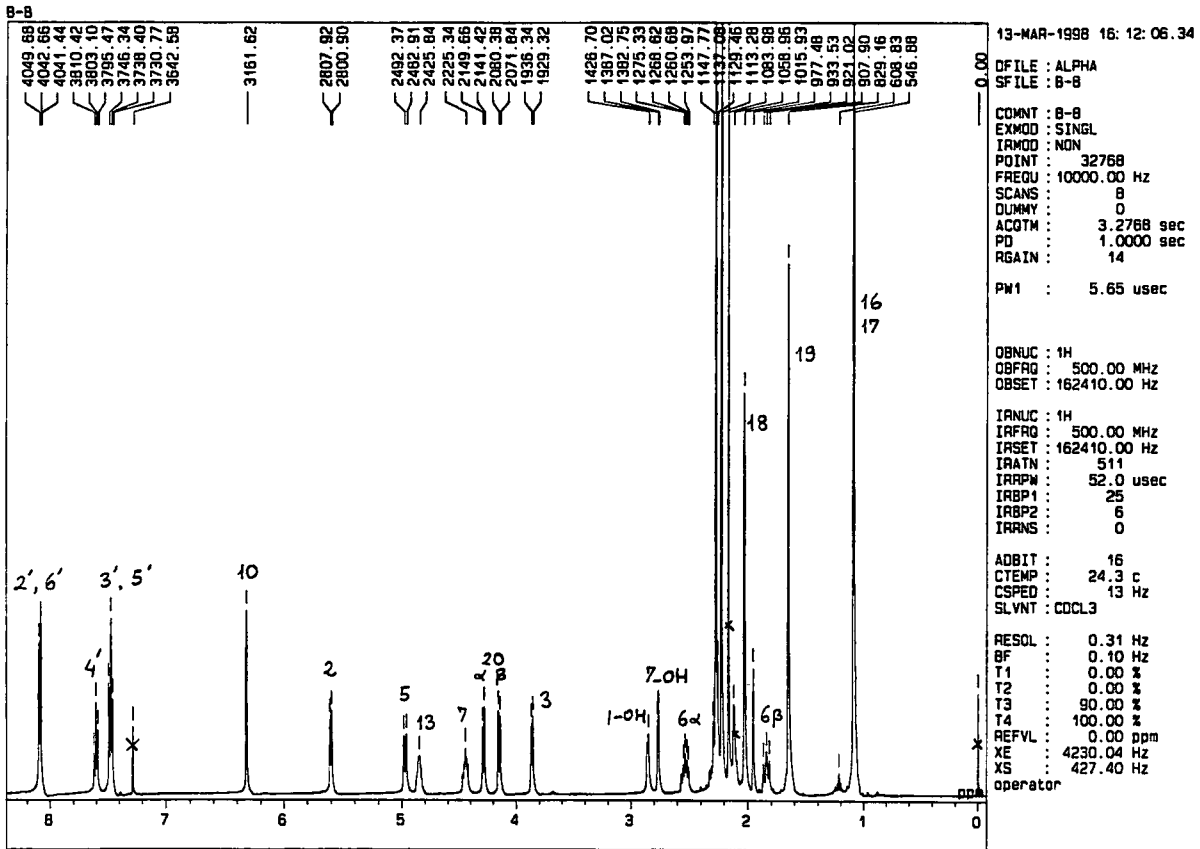
Şekil 30 m. Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (FAB-MS+)



Şekil 30 n. Bakkatin VI (TB-5)'nin Kütle Spektrumu (DCI+)

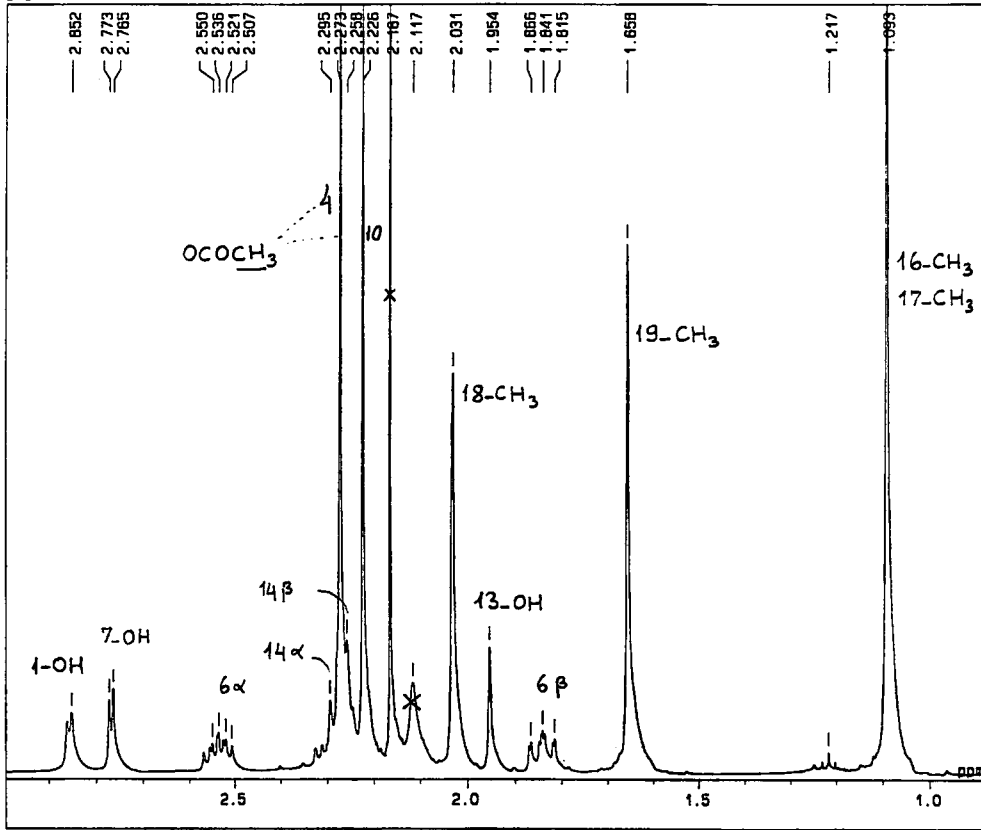


Şekil 31 a. Bakkatin III (TB-6)'ün IR Spektrumu



Şekil 31 b. Bakkatin III (TB-6)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)

B-8



12-MAR-1998 09: 36: 30.96

DFILE : ALPHA
SFIL : B-8
COMT : B-8
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 14
PW1 : 5.65 usec

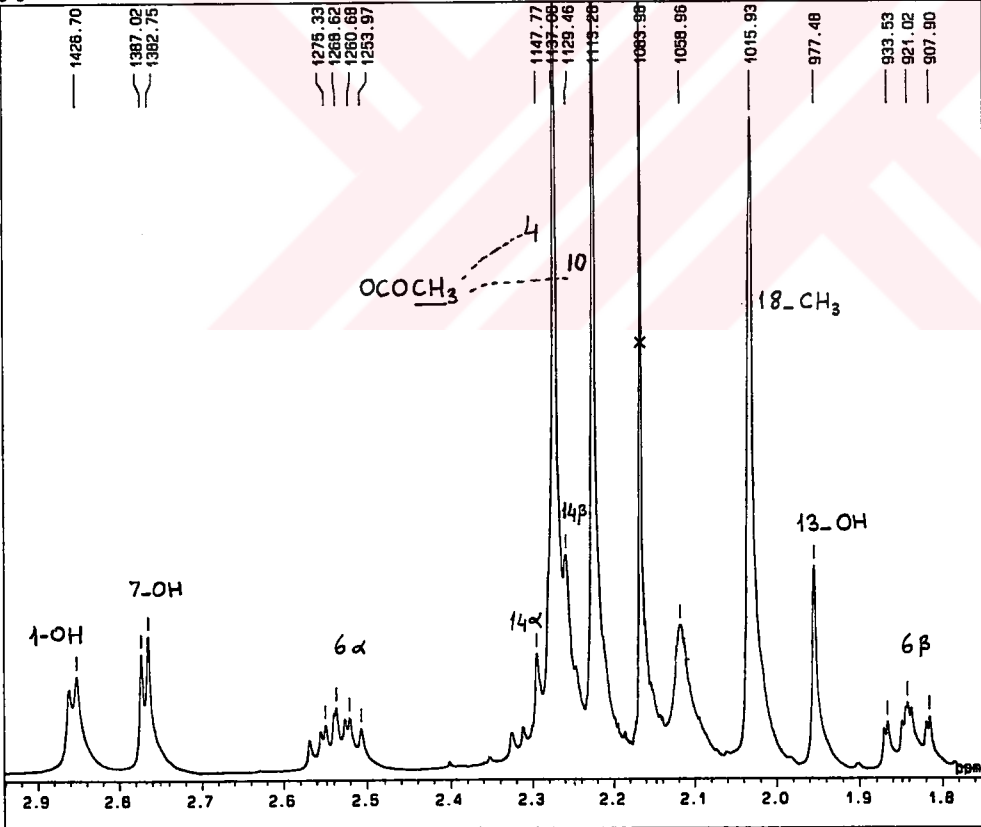
DBNUC : 1H
DBFRQ : 500.00 MHz
DBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.3 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 1057.74 Hz
XS : 1536.25 Hz
operator

B-8



13-MAR-1998 16: 12: 26.08

DFILE : ALPHA
SFIL : B-8
COMT : B-8
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 14
PW1 : 5.65 usec

DBNUC : 1H
DBFRQ : 500.00 MHz
DBSET : 162410.00 Hz

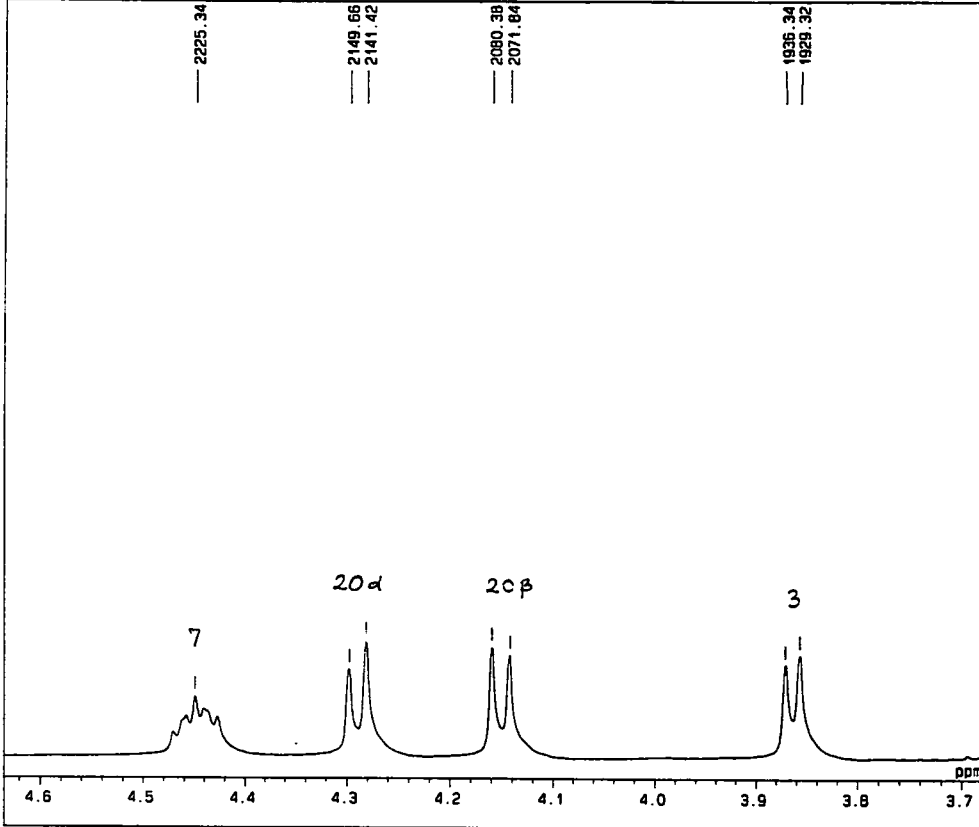
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.3 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 995.62 Hz
XS : 1331.02 Hz
operator

Şekil 31 c. Bakkatin III (TB-6)'ün ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz) (1- 2.9 ppm)

B-8



13-MAR-1998 16: 12: 59. 15

DFILE : ALPHA
SFILF : B-8
COMNT : B-8
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 14
PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

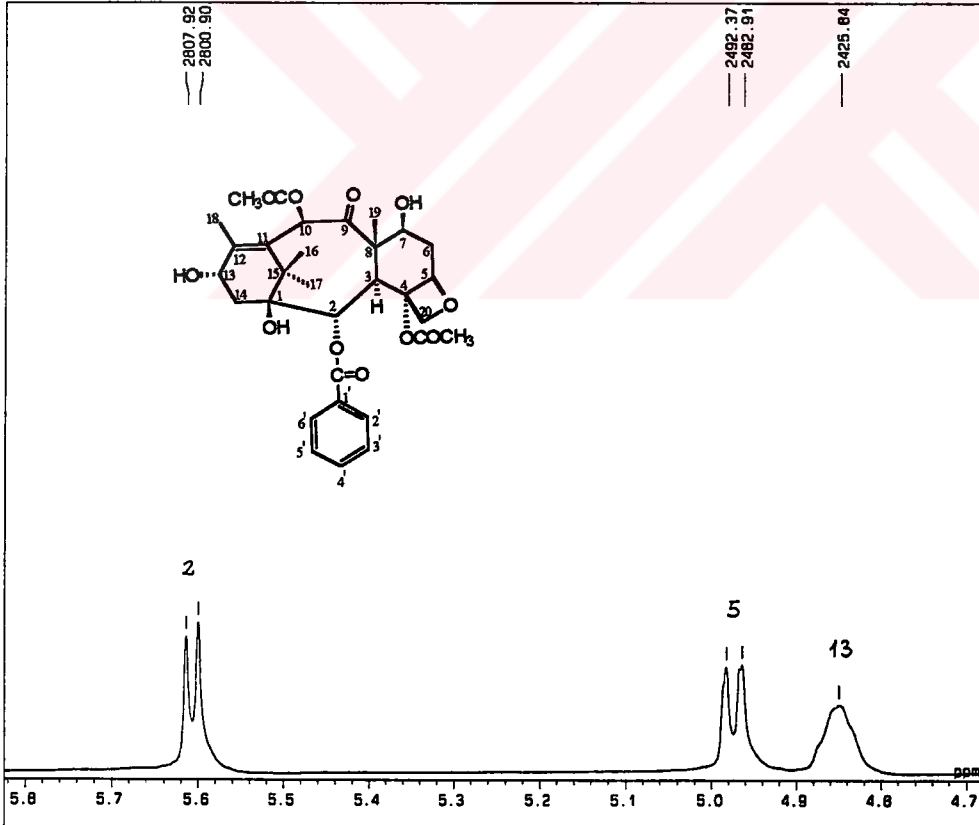
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.3 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 478.82 Hz
XS : 425.26 Hz

operator

B-8



13-MAR-1998 16: 13: 25.62

DFILE : ALPHA
SFILF : B-8
COMNT : B-8
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 14
PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

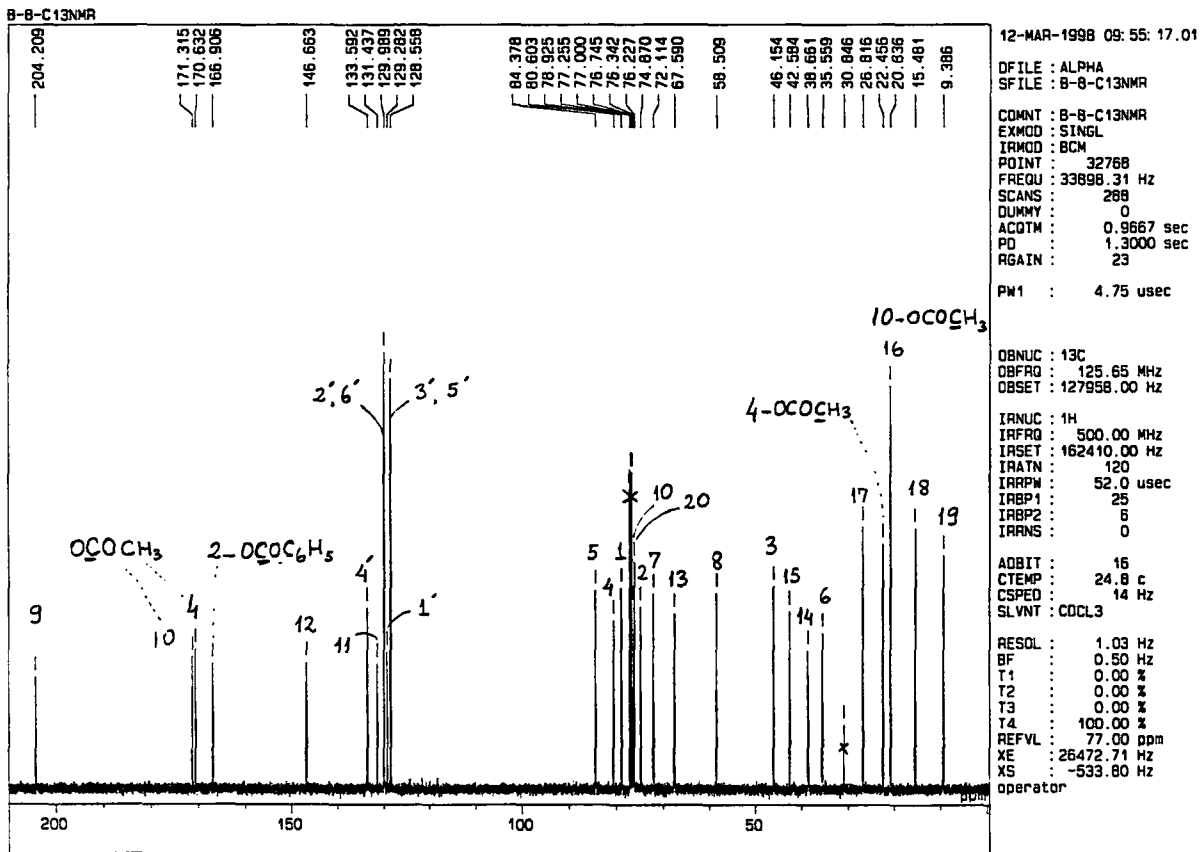
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.3 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

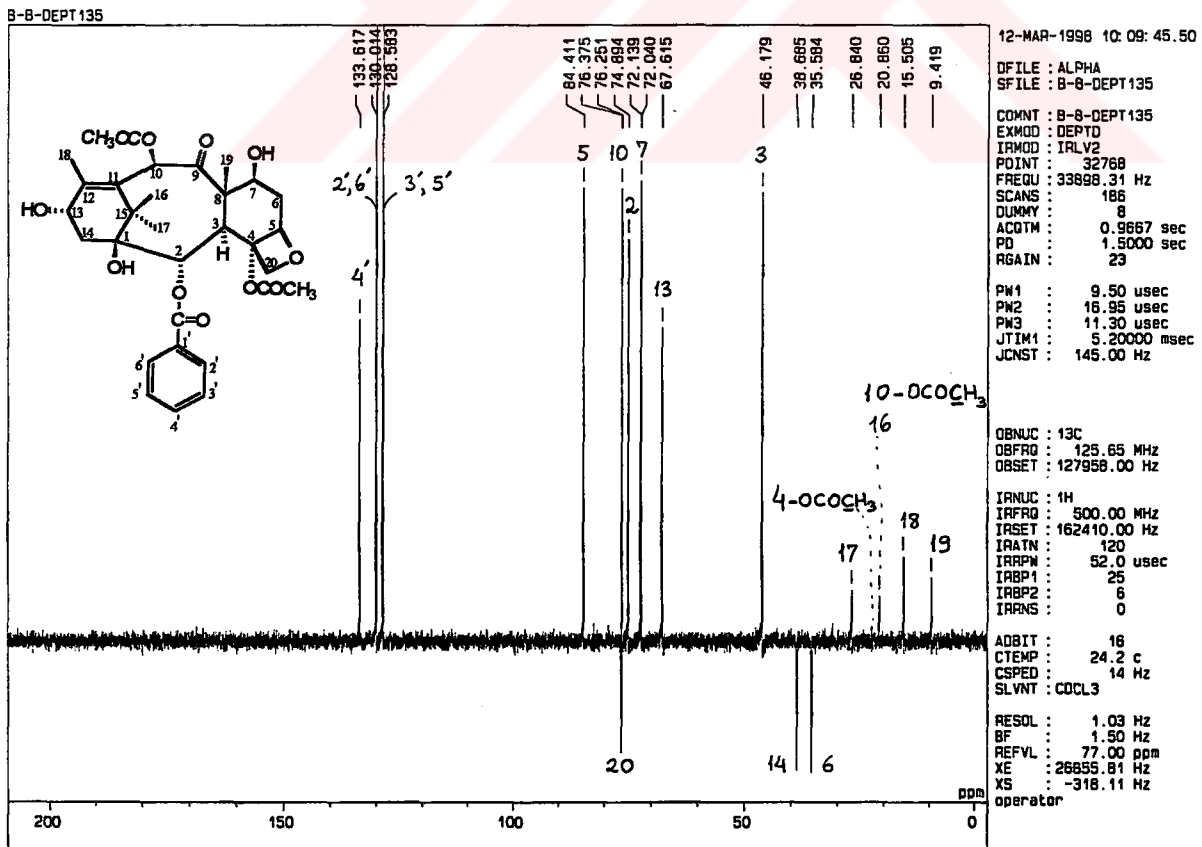
RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 572.20 Hz
XS : -123.14 Hz

operator

Şekil 31 d. Bakkatin III (TB-6)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 500 MHz)(3.8 - 5.8 ppm)

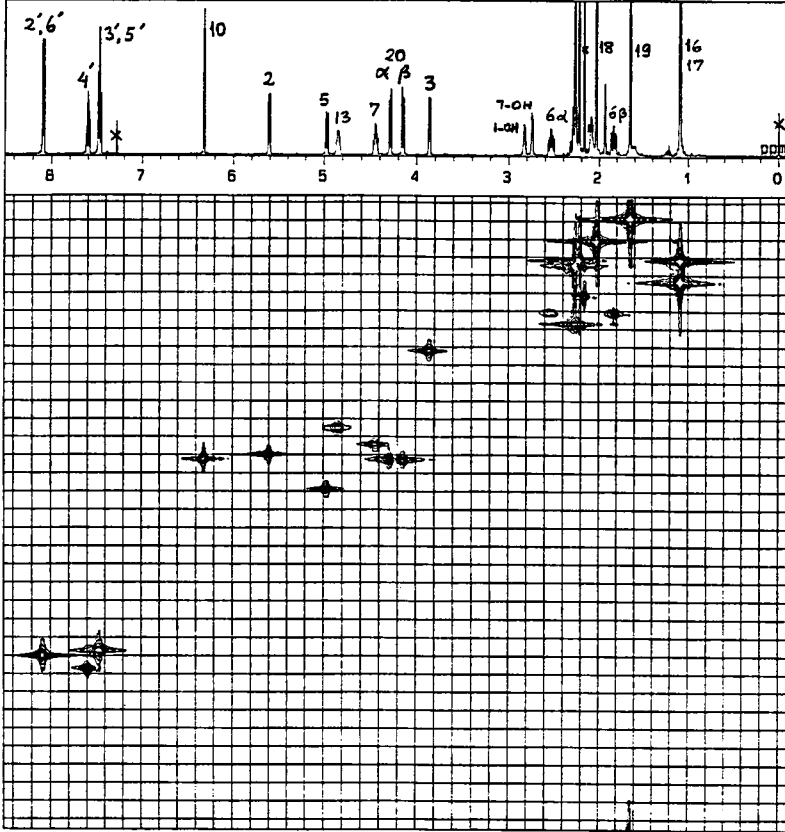


Şekil 31 e. Bakkatin III (TB-6)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)



Şekil 31 f. Bakkatin III (TB-6)'ün DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz)

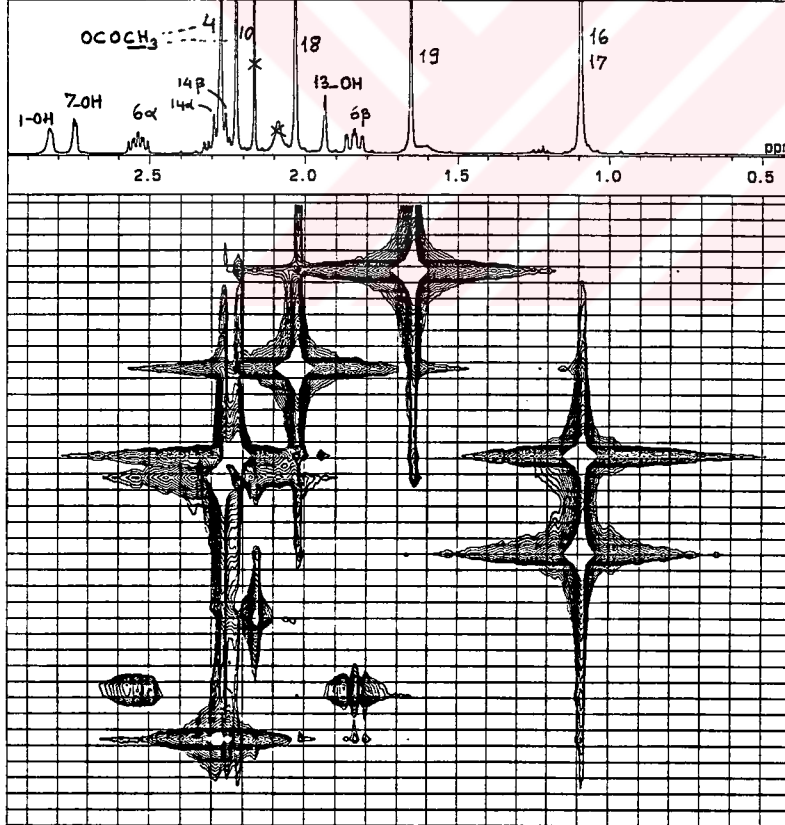
B-BHMQC



14-MAR-1998 09:56:19.37

DFILE : ALPHA
 SFILE : B-BHMQC
 COMNT : B-BHMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4314.06 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2374 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21978.02 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1NT2 : 22.75 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162000.15 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126697.99 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 85.85 Hz
 TLINL : 5
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 70.0000
 operator

B-BHMQC

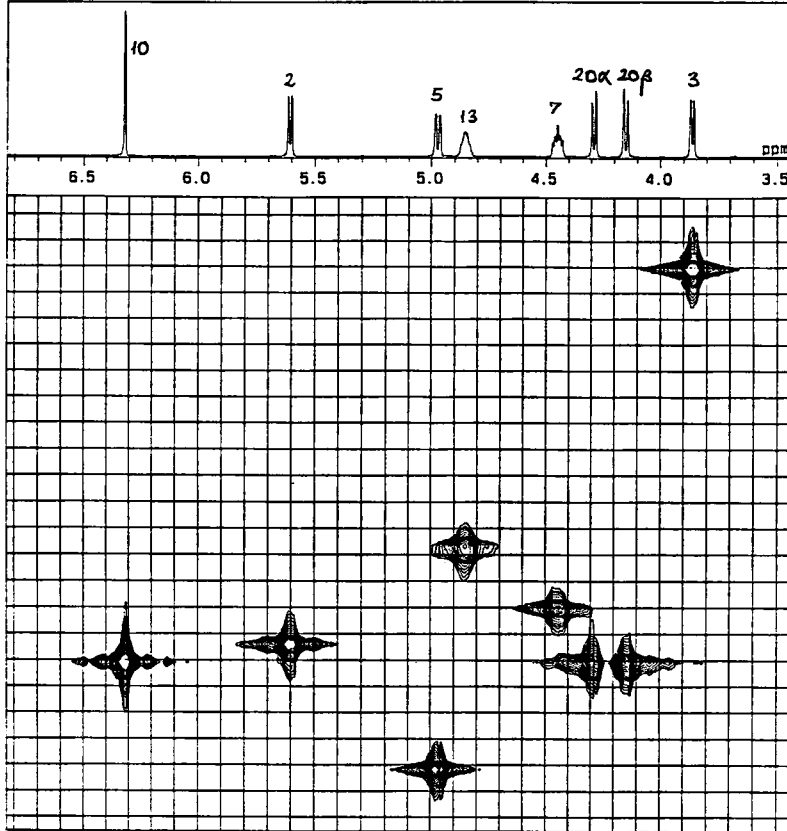


14-MAR-1998 09:54:41.23

DFILE : ALPHA
 SFILE : B-BHMQC
 COMNT : B-BHMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4314.06 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2374 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21978.02 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1NT2 : 22.75 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162000.15 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126697.99 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 85.85 Hz
 TLINL : 15
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 70.0000
 operator

Şekil 31 g. Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu

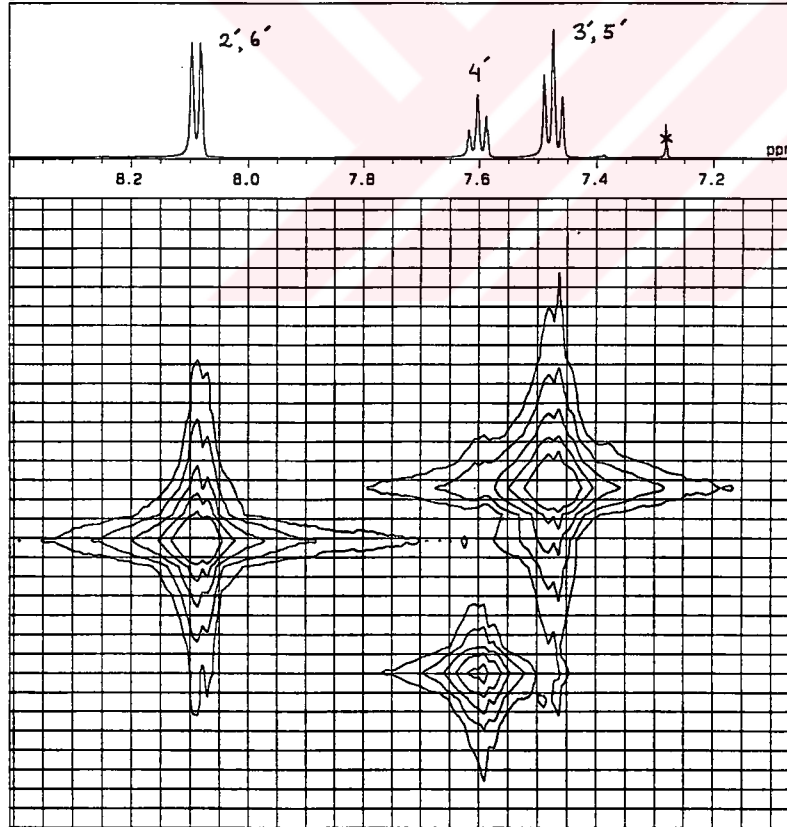
B-BHMQC



14-MAR-1998 09: 55: 27.26

DFILE : ALPHA
 SFILE : B-BHMQC
 COMNT : B-BHMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4314.06 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2374 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21978.02 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 22.75 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162000.15 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 126697.99 Hz
 IRATN : 511
 IRAPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 85.85 Hz
 TLINE : 15
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 70.0000
 operator

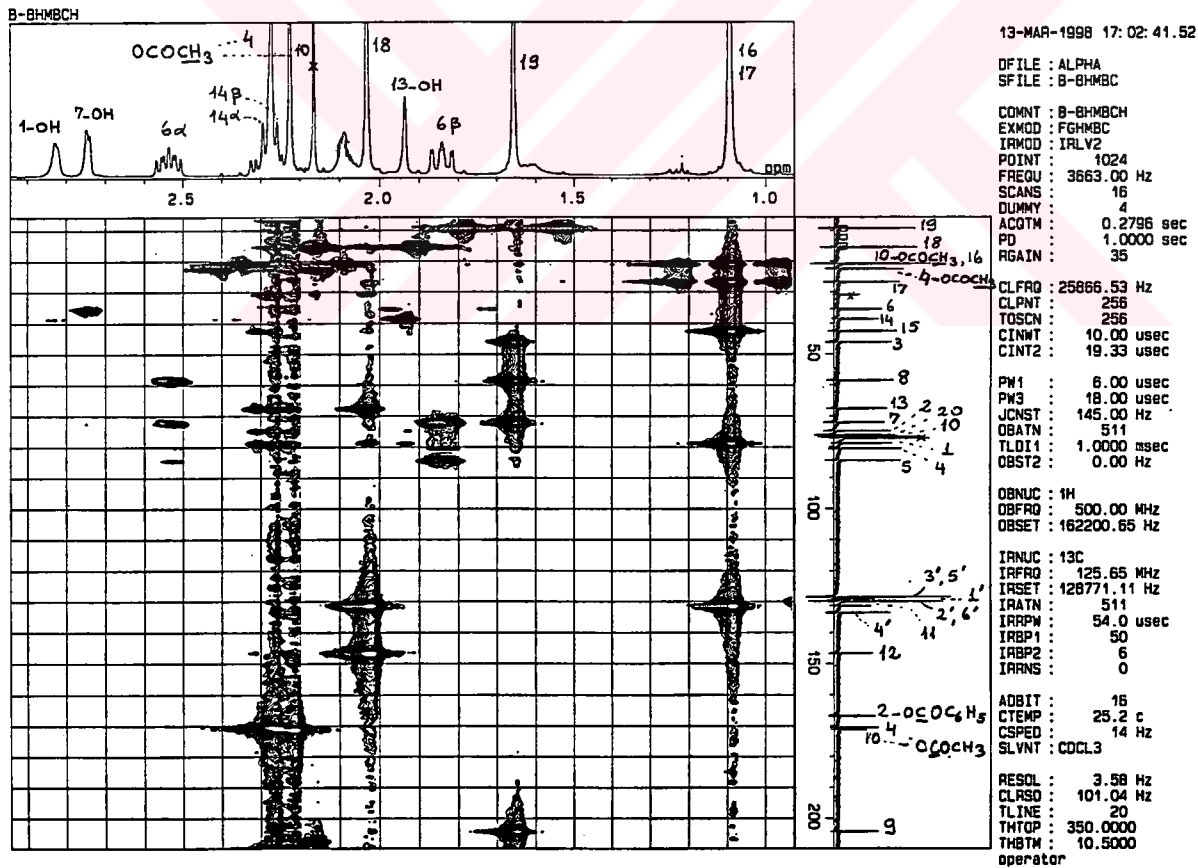
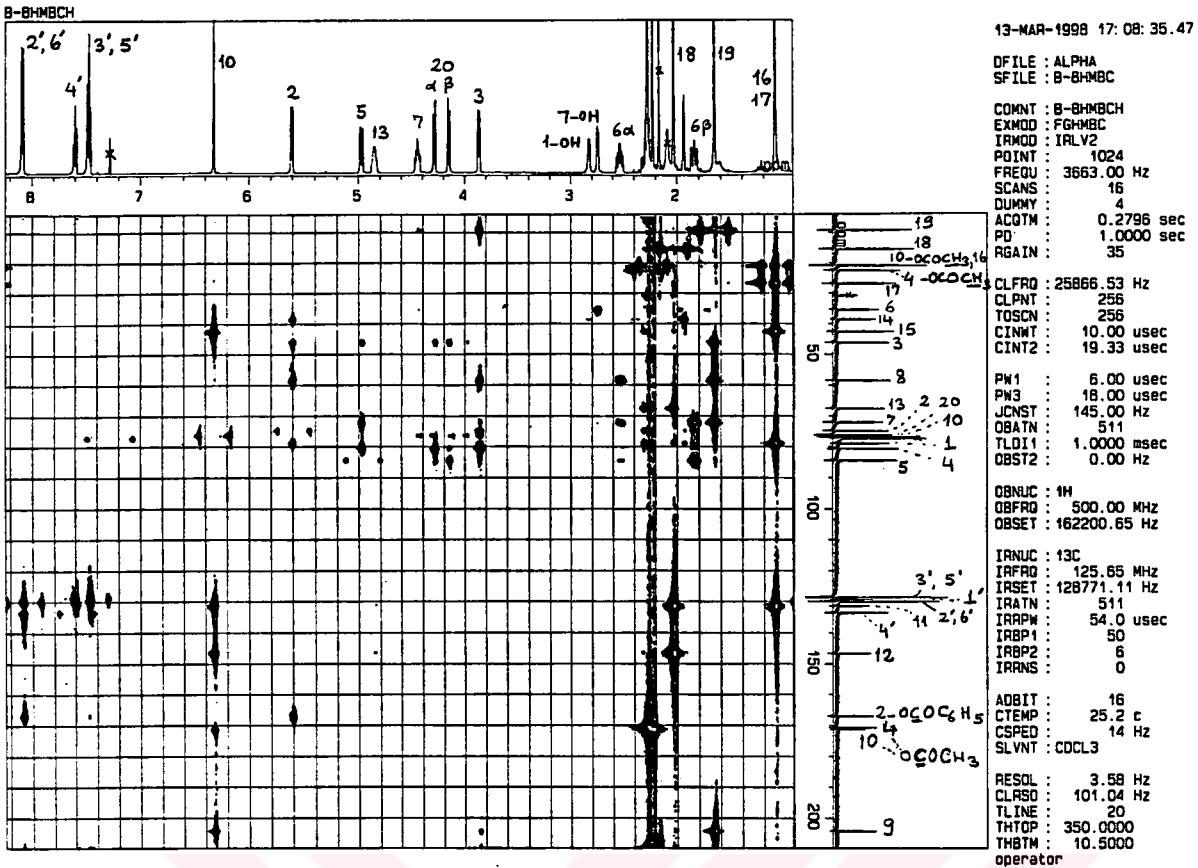
B-BHMQC



14-MAR-1998 09: 56: 42.88

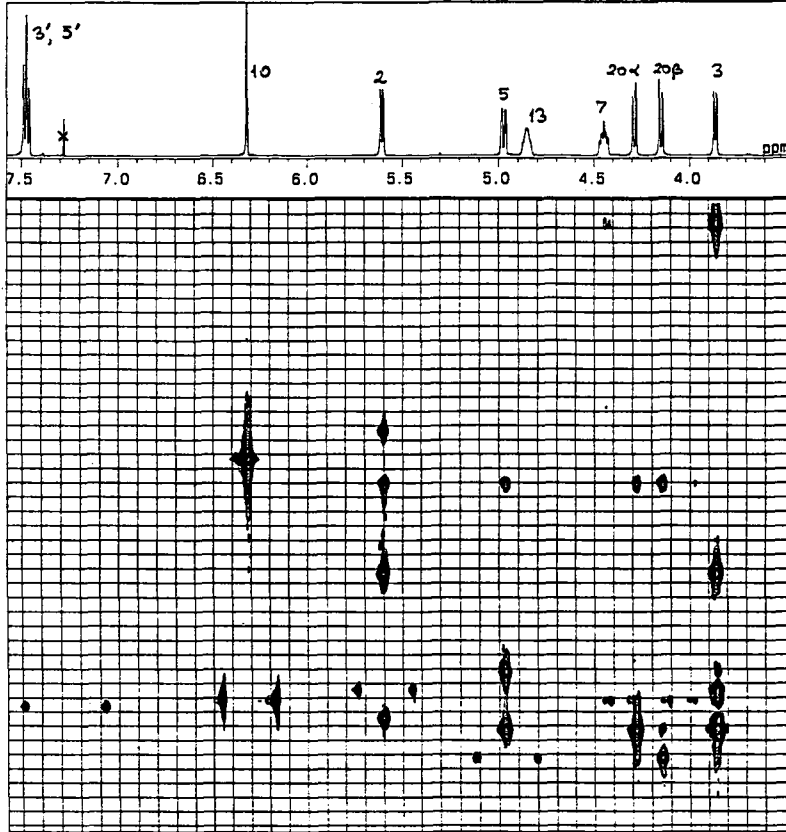
DFILE : ALPHA
 SFILE : B-BHMQC
 COMNT : B-BHMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 4314.06 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2374 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 21978.02 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 22.75 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162000.15 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 126697.99 Hz
 IRATN : 511
 IRAPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.6 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 4.21 Hz
 CLRSO : 85.85 Hz
 TLINE : 5
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 70.0000
 operator

Şekil 31 h. Bakkatin III (TB-6)'ün HMQC Spektrumu (3.5- 8.2 ppm)



Şekil 31 1. Baktatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu

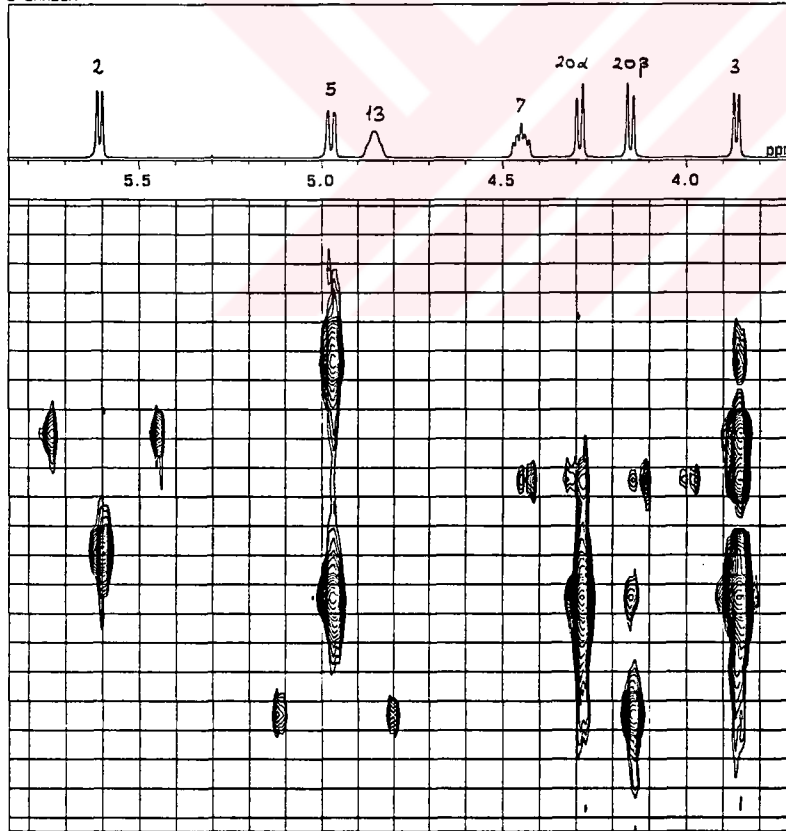
B-8HMBCH



13-MAR-1998 17: 04: 01.41

DFILE : ALPHA
 SFILE : B-8HMBCH
 COMNT : B-8HMBCH
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3663.00 Hz
 SCANS : 16
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2796 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 25866.53 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 10.00 usec
 CINT2 : 19.33 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162200.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 128771.11 Hz
 IRATN : 511
 IRPPM : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRPNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.2 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.58 Hz
 CLRSO : 101.04 Hz
 TLINE : 20
 THTOP : 350.0000
 THBTM : 10.5000
 operator

B-8HMBCH

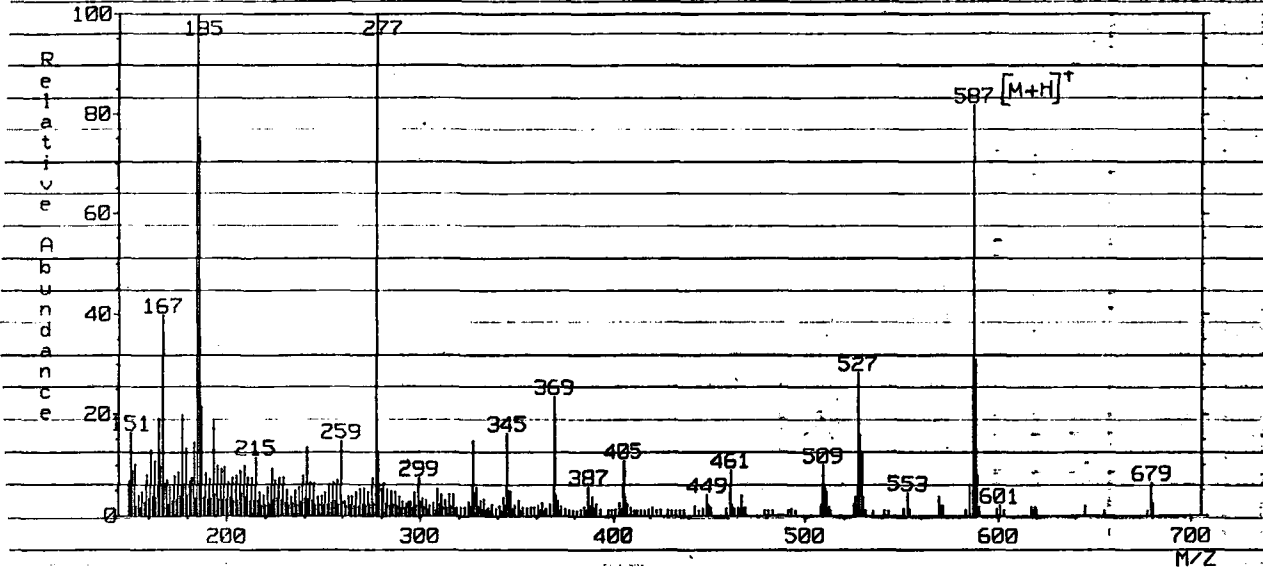


13-MAR-1998 17: 04: 45.24

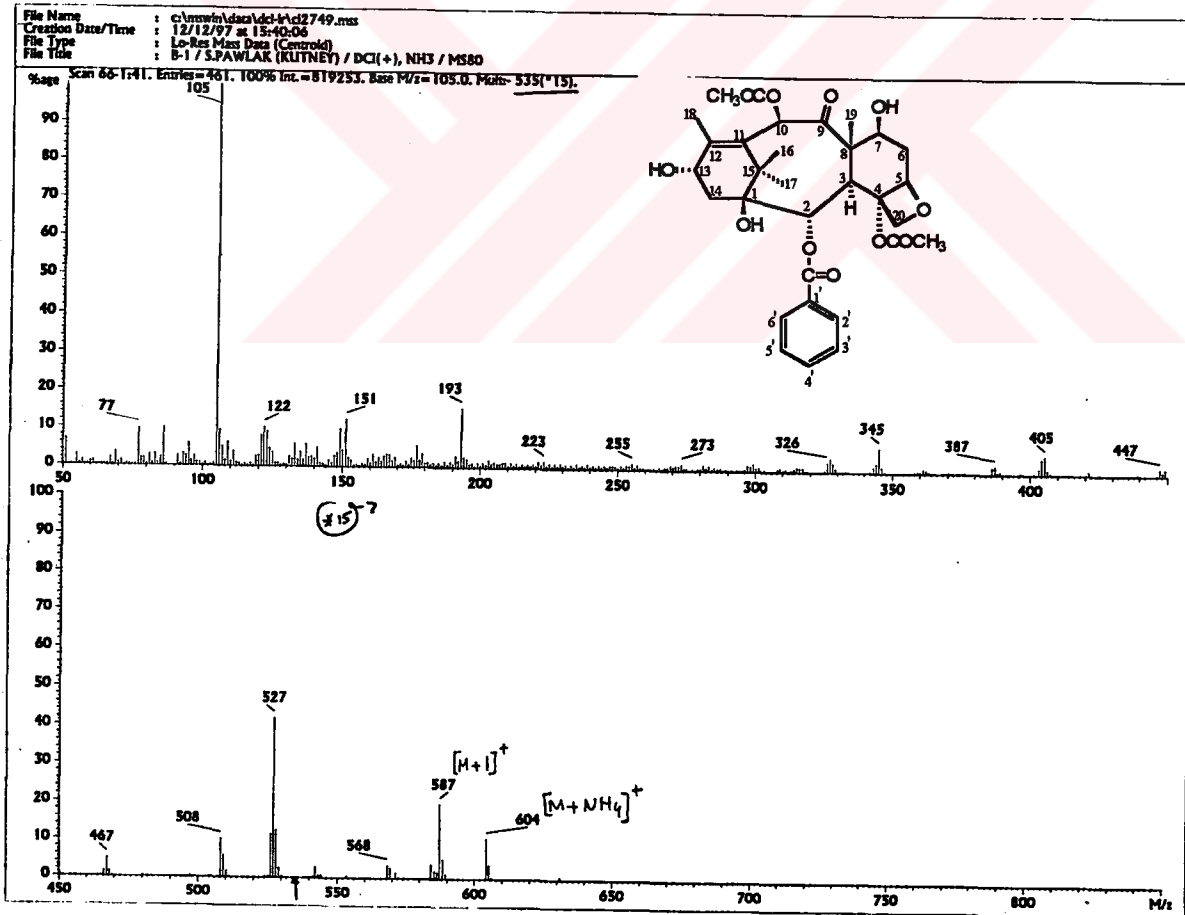
DFILE : ALPHA
 SFILE : B-8HMBCH
 COMNT : B-8HMBCH
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3663.00 Hz
 SCANS : 16
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2796 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 25866.53 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 10.00 usec
 CINT2 : 19.33 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162200.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 128771.11 Hz
 IRATN : 511
 IRPPM : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRPNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.2 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 3.58 Hz
 CLRSO : 101.04 Hz
 TLINE : 20
 THTOP : 350.0000
 THBTM : 10.5000
 operator

Şekil 31 j. Baktatin III (TB-6)'ün HMBC Spektrumu (4.0 - 7.5 ppm)

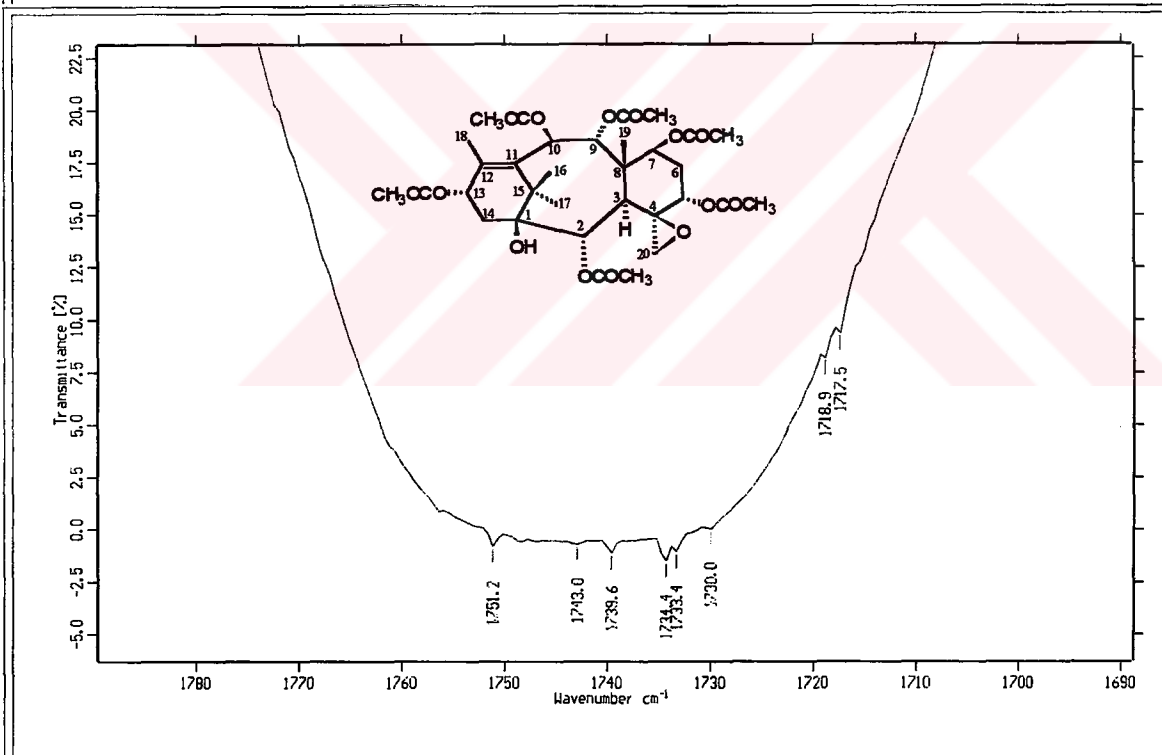
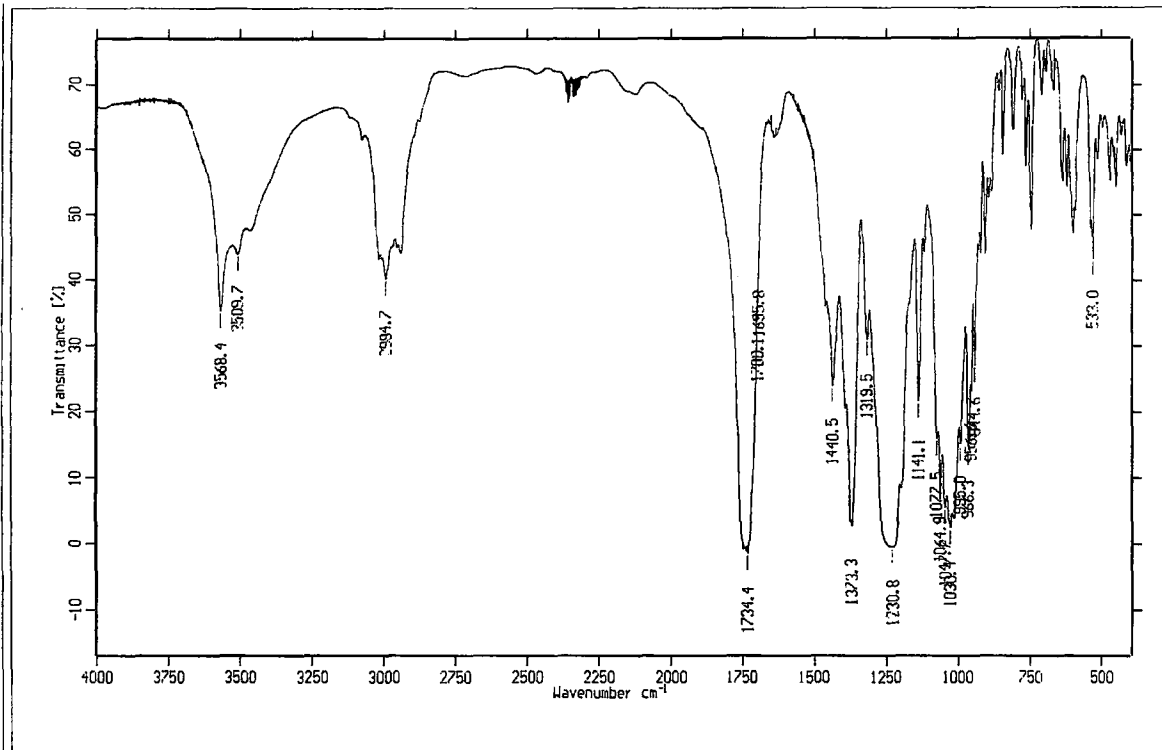
MASS SPECTRUM Data File: B7 15-JAN-98 10:51
 Sample:
 RT 0'08" FAB(Pos.) GC 1.4c BP: m/z 277.0000 Int. 52.7258 Lv 1.00
 Scan# (2)



Şekil 31 k. Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (FAB-MS+)

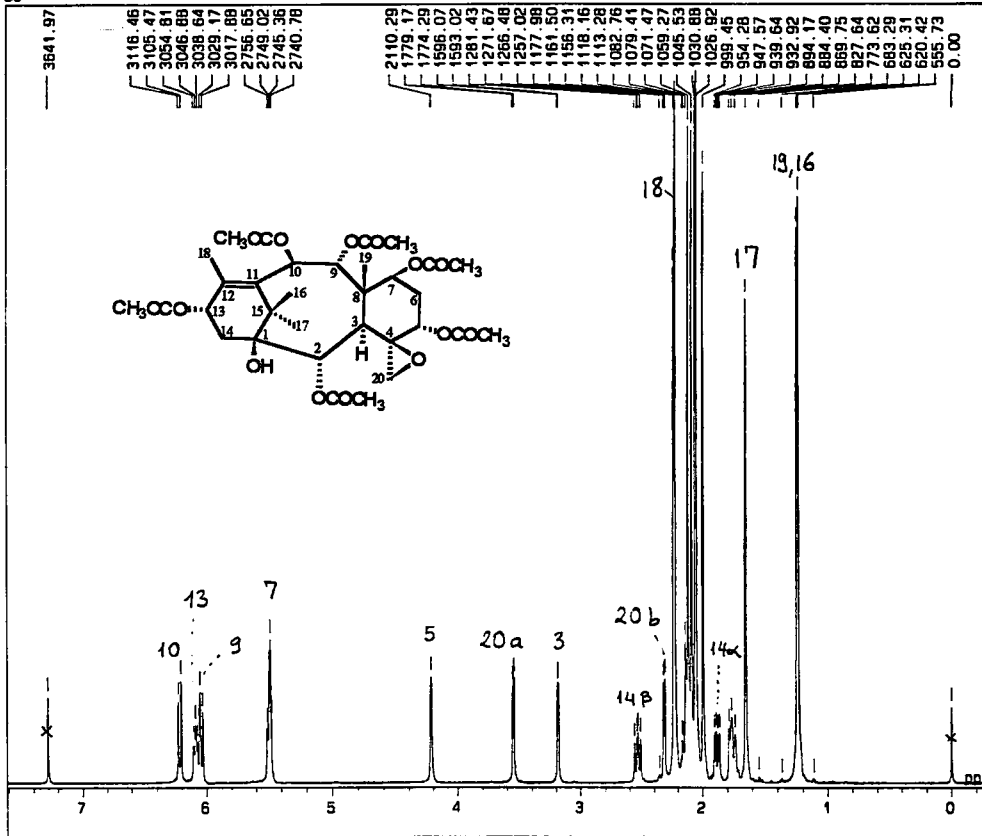


Şekil 31 l. Bakkatin III (TB-6)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



Şekil 32 a. β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in IR Spektrumu

BS



13-MAR-1998 16: 23: 51.21

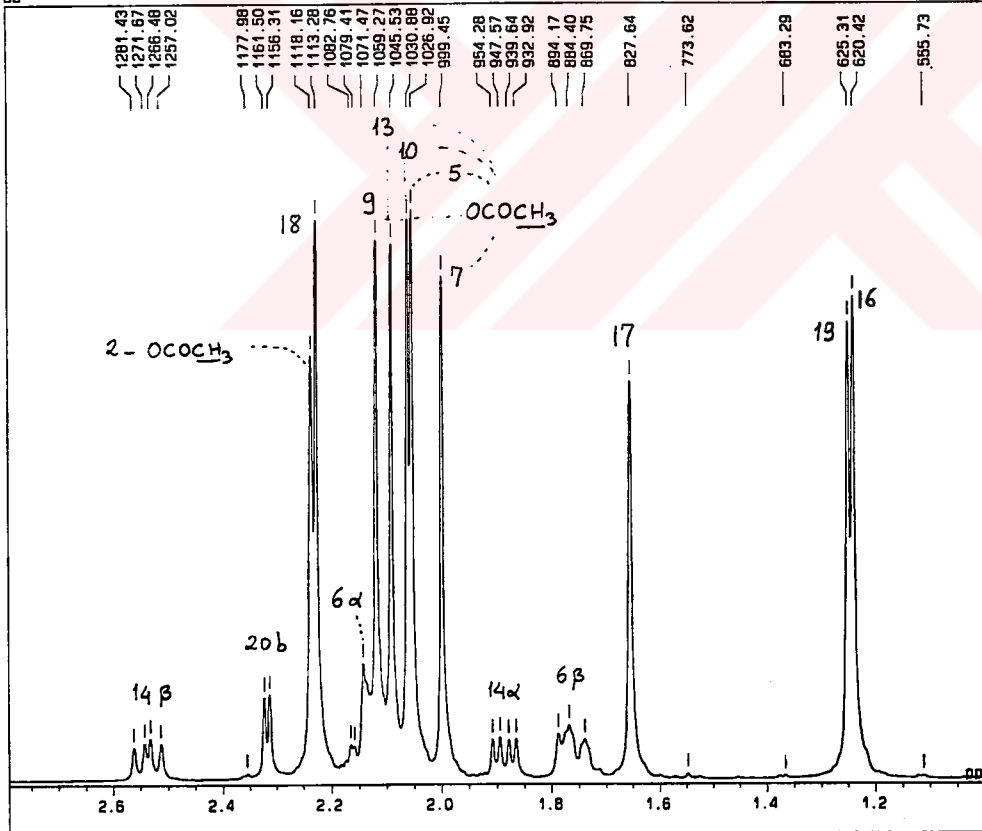
DFILE : ALPHA
SFILF : BS
COMNT : BS
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 13
PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.7 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 3978.88 Hz
XS : 685.73 Hz
operator

BS



13-MAR-1998 16: 24: 28.06

DFILE : ALPHA
SFILF : BS
COMNT : BS
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 13
PW1 : 5.65 usec

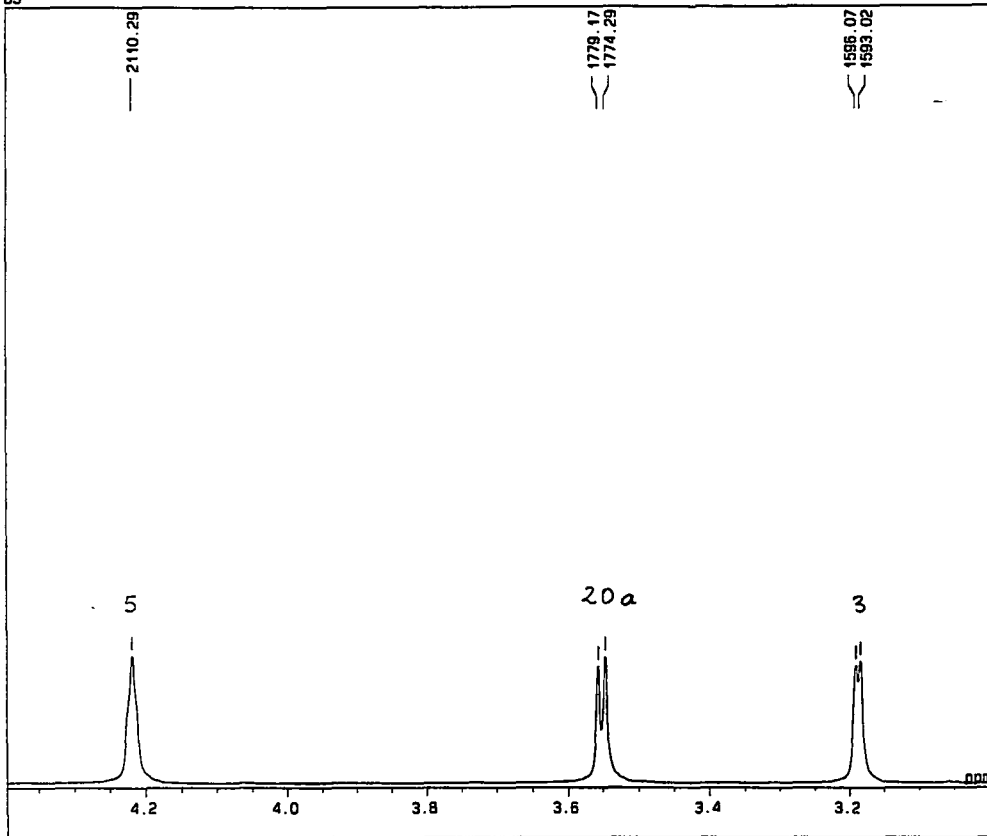
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.7 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 804.24 Hz
XS : 1560.21 Hz
operator

Şekil 32 b. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)

BS



13-MAR-1998 16: 24: 50.82

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS
 COMNT : BS
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : NON
 POINT : 32768
 FREQU : 10000.00 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 0
 ACQTM : 3.2768 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 13
 PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
 OBFREQ : 500.00 MHz
 OBSET : 162410.00 Hz

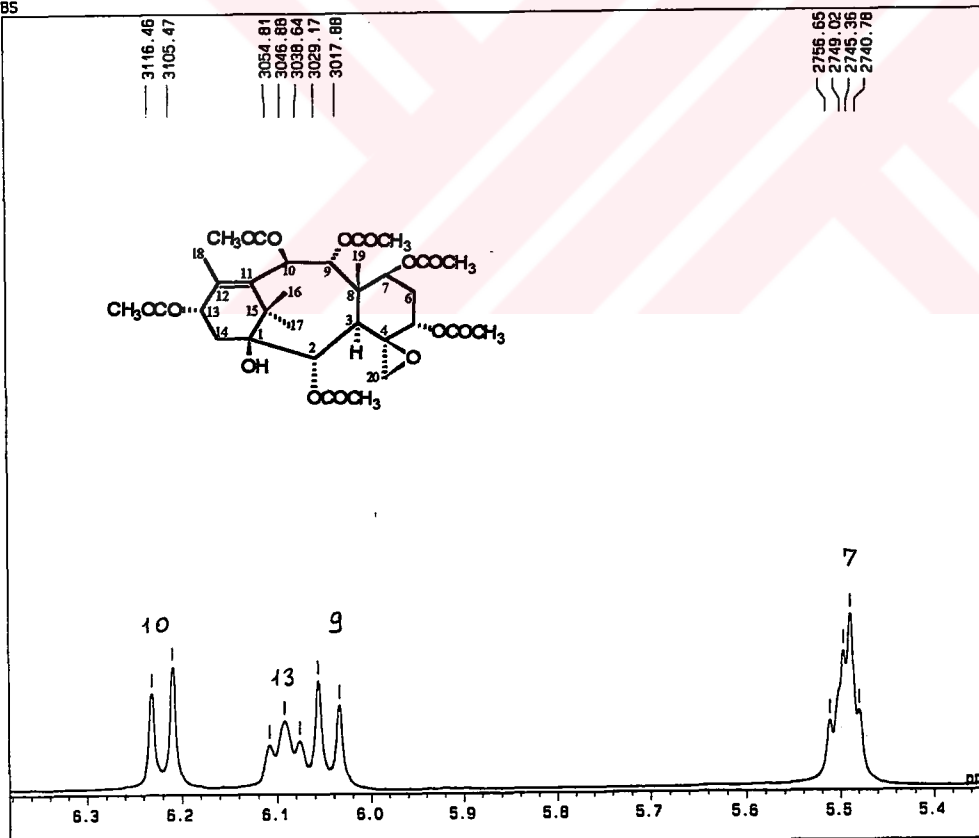
IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

AOBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
 BF : 0.10 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 90.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 0.00 ppm
 XE : 700.68 Hz
 XS : 656.43 Hz

operator

BS



13-MAR-1998 16: 25: 01.81

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS
 COMNT : BS
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : NON
 POINT : 32768
 FREQU : 10000.00 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 0
 ACQTM : 3.2768 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 13
 PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
 OBFREQ : 500.00 MHz
 OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

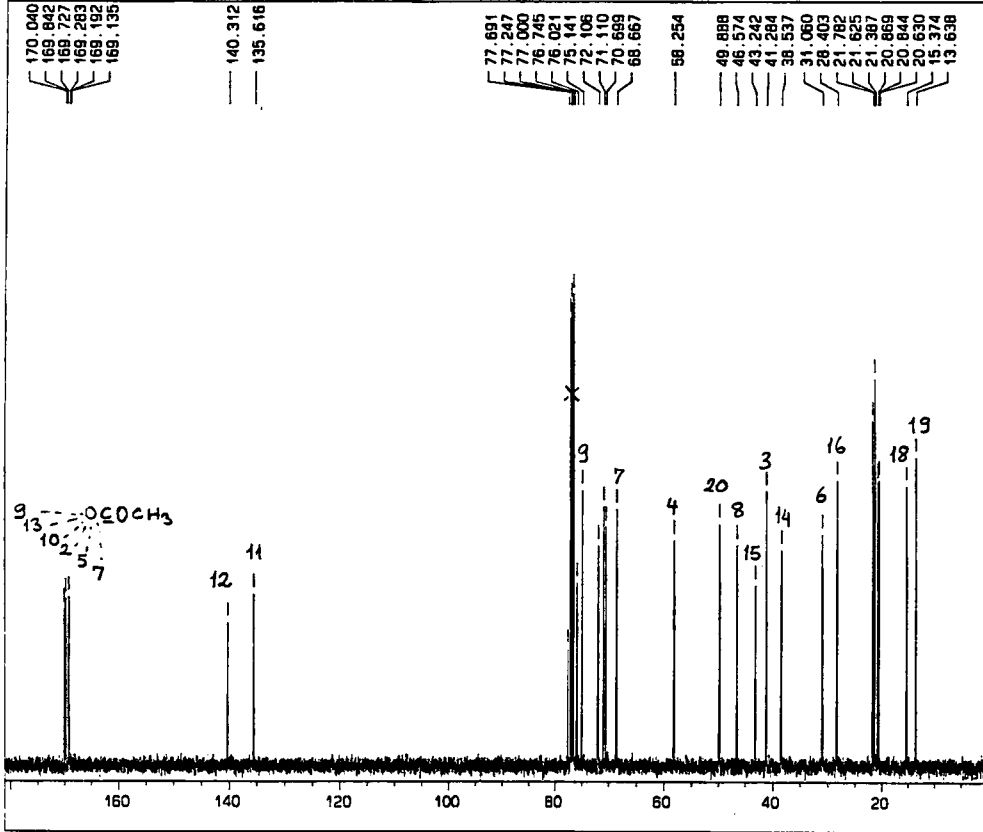
AOBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
 BF : 0.10 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 90.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 0.00 ppm
 XE : 524.60 Hz
 XS : -426.48 Hz

operator

Şekil 32 c. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 500 MHz)(3.2-6.5 ppm)

BS-C13NMR



12-MAR-1998 16: 03: 22. 19

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-C13NMR
 COMNT : BS-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 272
 DUMMY : 0
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 Pw1 : 4.75 usec

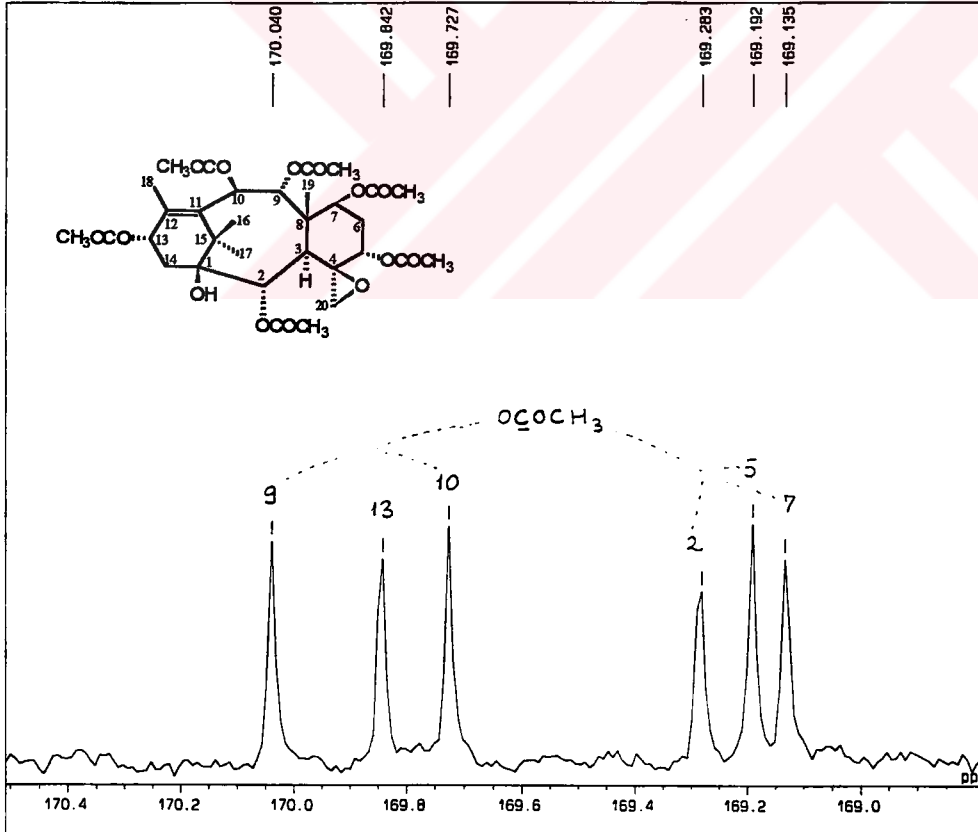
OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 12 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 22838.53 Hz
 XS : 1288.46 Hz
 operator

BS-C13NMR



12-MAR-1998 16: 04: 11.39

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-C13NMR
 COMNT : BS-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 272
 DUMMY : 0
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 Pw1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz

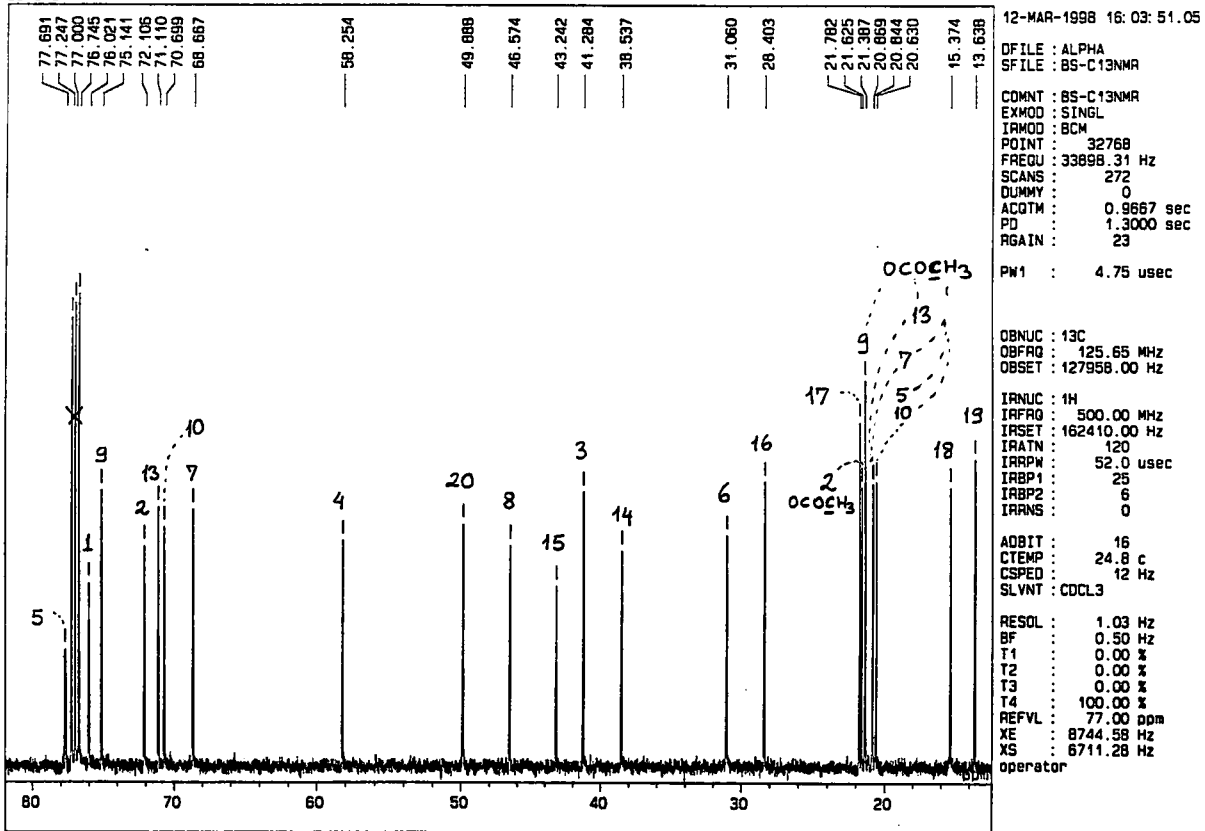
IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 12 Hz
 SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 77.00 ppm
 XE : 218.28 Hz
 XS : -8692.34 Hz
 operator

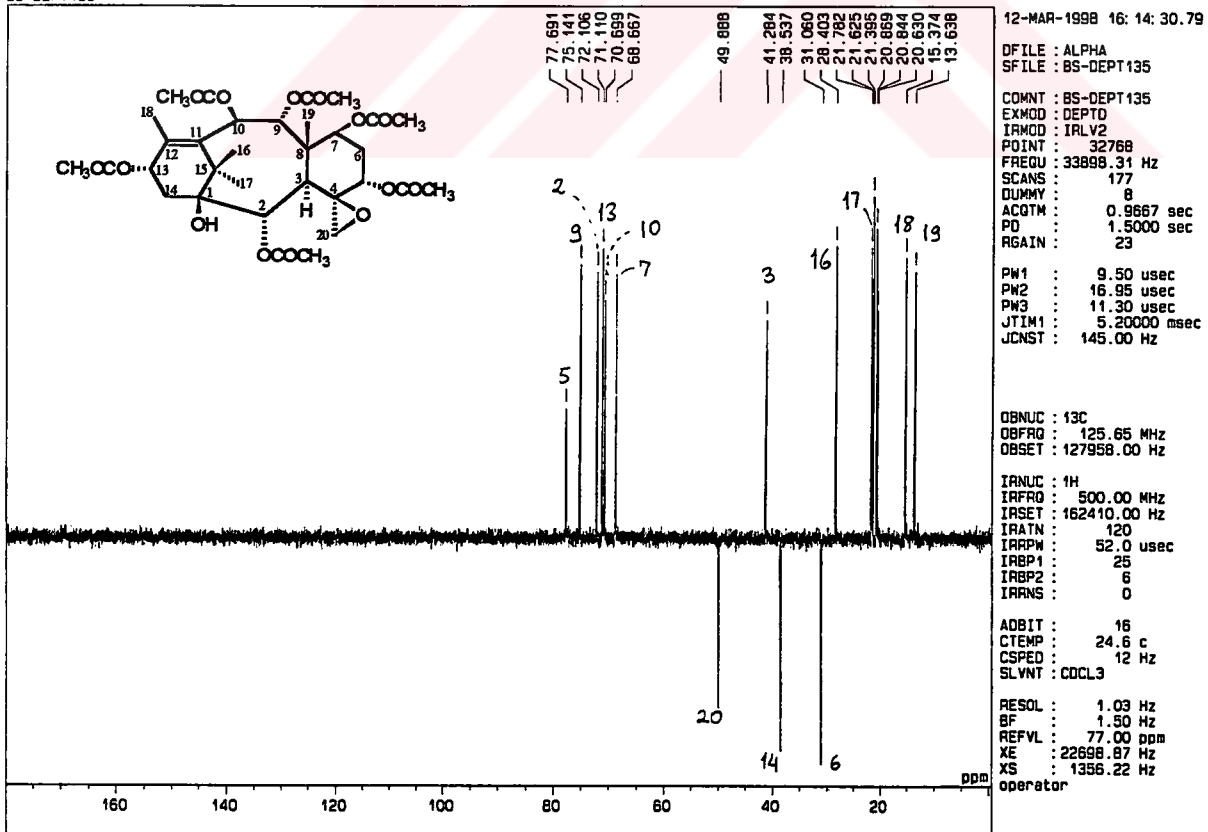
Şekil 32 d. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 125 MHz)

BS-C13NMR



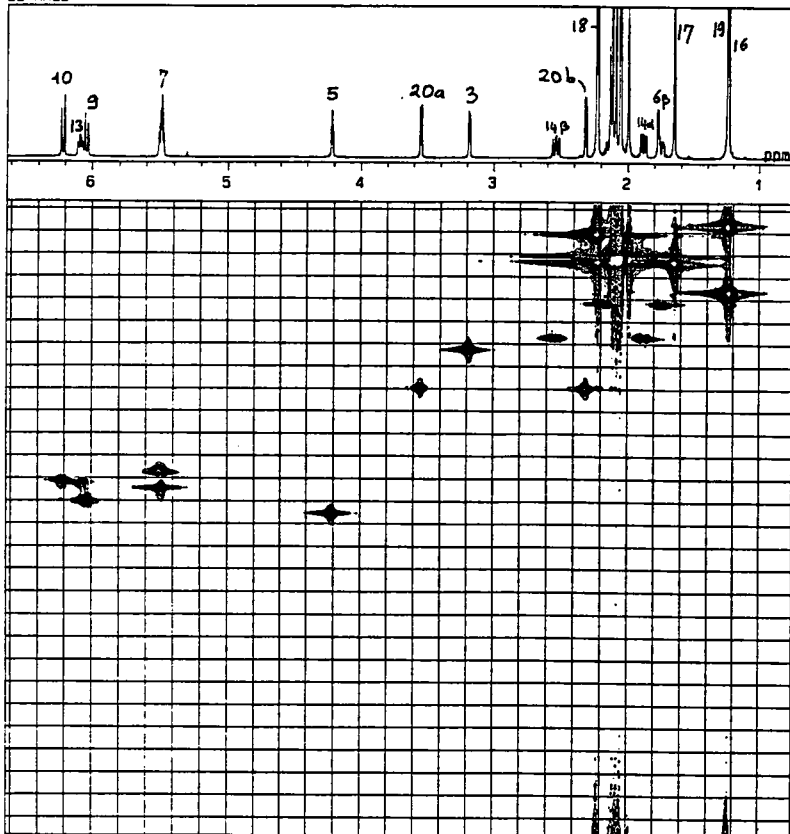
Şekil 32 e. β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz) (δ_{20-80})

BS-DEPT135



Şekil 32 f. β -Hidroksibakkatin I (TB-7)'in DEPT 135 Spektrumu (CDCl_3 , 125 MHz) (δ_{20-160})

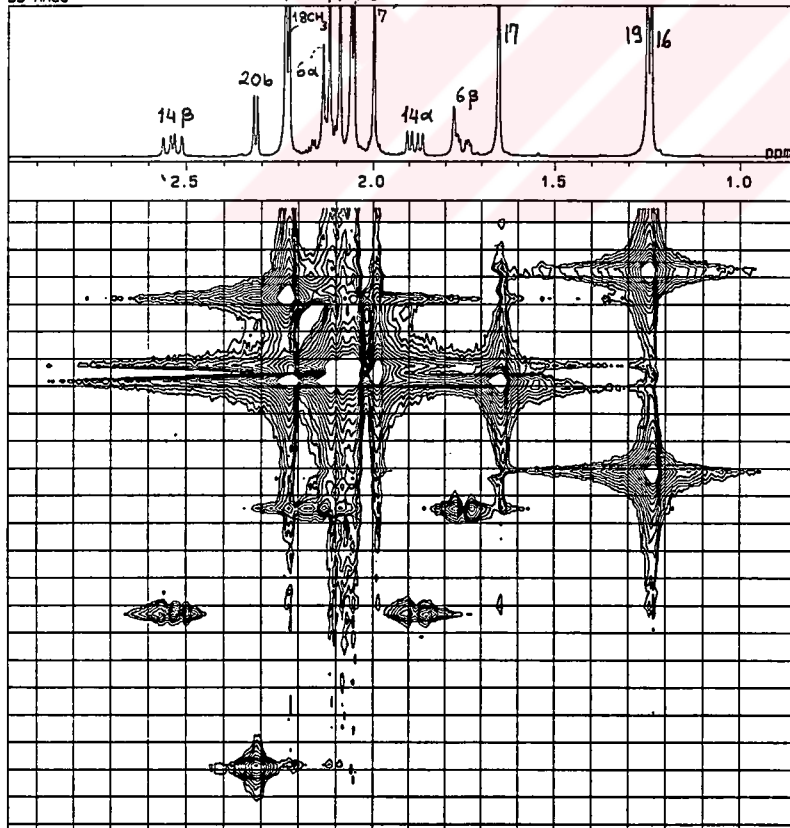
BS-HMQC



14-MAR-1998 13: 36: 45.52

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMQC
 COMNT : BS-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2942.91 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3480 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 17686.59 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 28.27 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161752.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125218.66 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.87 Hz
 CLRSO : 69.09 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

BS-HMQC

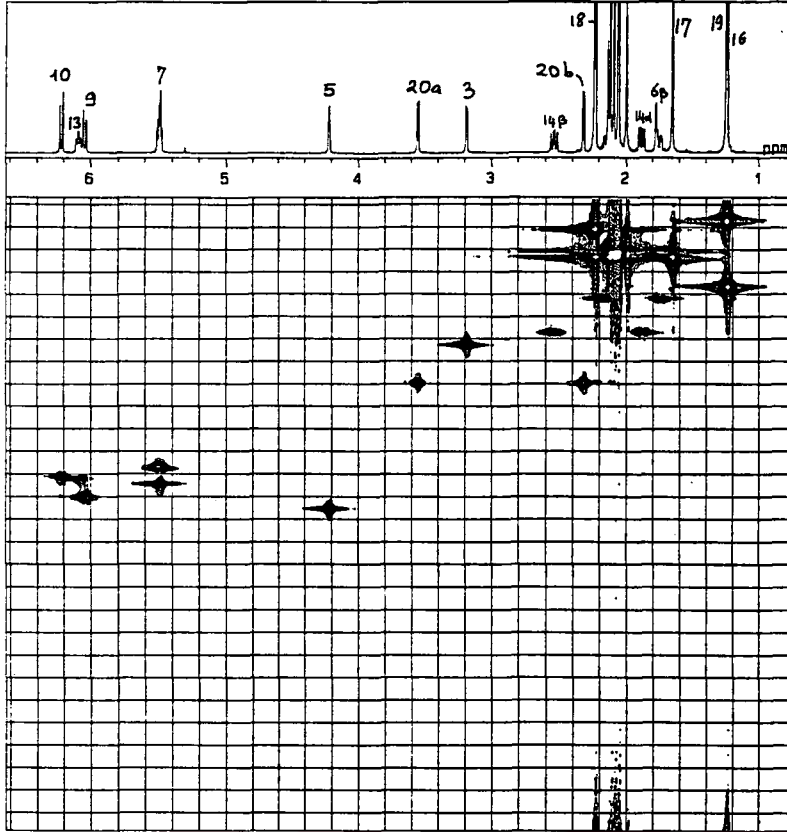


14-MAR-1998 13: 37: 24.89

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMQC
 COMNT : BS-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2942.91 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3480 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 17686.59 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 28.27 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161752.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125218.66 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.87 Hz
 CLRSO : 69.09 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

Şekil 32 g. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu

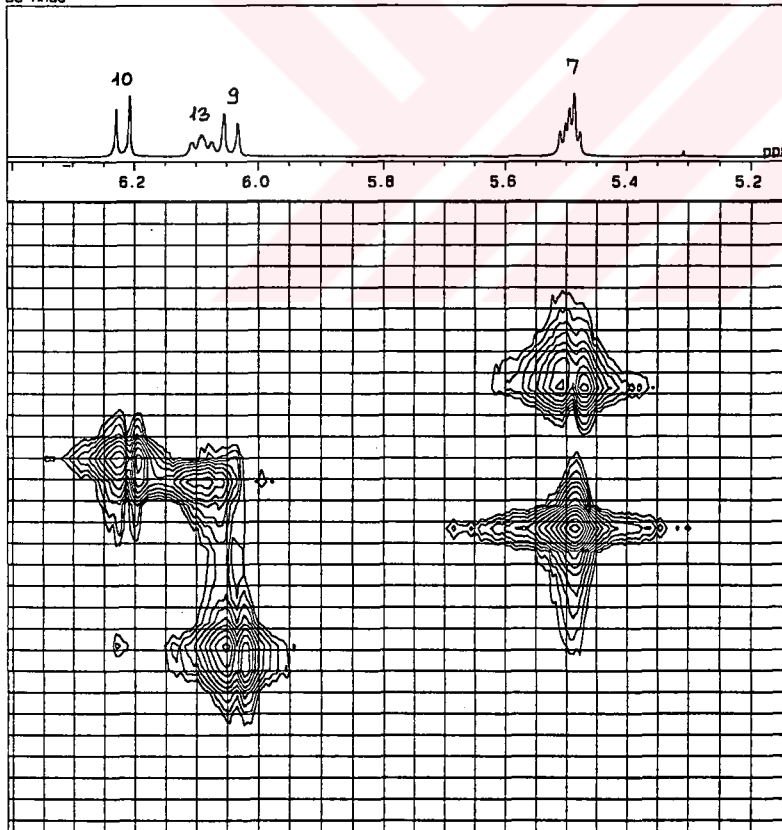
BS-HMQC



14-MAR-1998 13:36:45.52

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMQC
 COMNT : BS-HMQC
 EXMOD : FGHMQC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2942.91 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3480 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 17686.59 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 28.27 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161752.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125218.66 Hz
 IRATN : 511
 IRPWP : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRPNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.87 Hz
 CLRSO : 69.09 Hz
 TLNE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

BS-HMQC

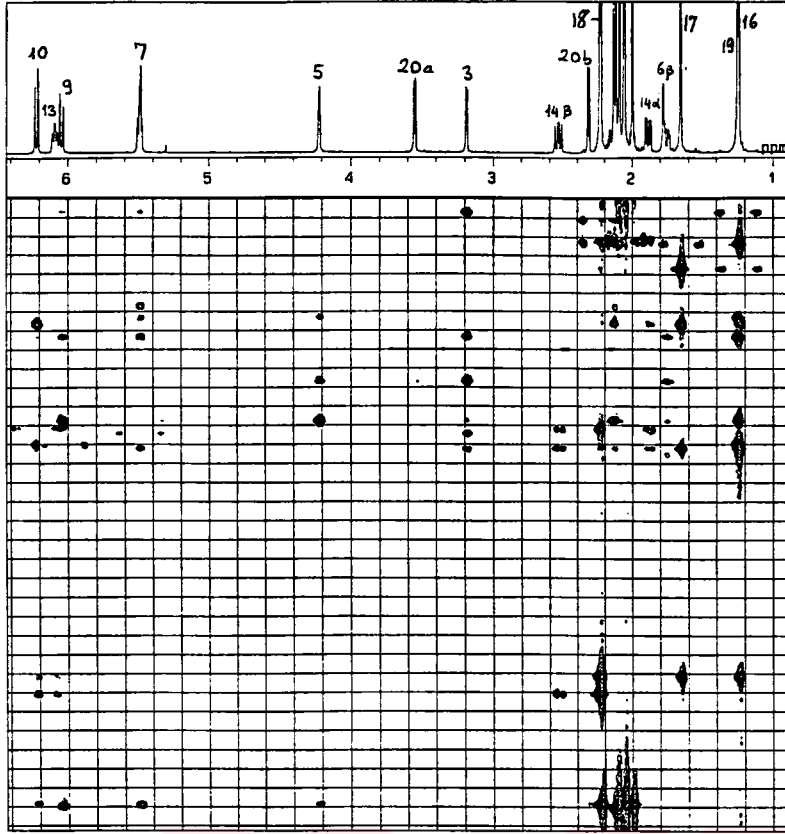


14-MAR-1998 13:37:56.79

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMQC
 COMNT : BS-HMQC
 EXMOD : FGHMQC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2942.91 Hz
 SCANS : 6
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3480 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 17686.59 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 28.27 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161752.65 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125218.66 Hz
 IRATN : 511
 IRPWP : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRPNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.87 Hz
 CLRSO : 69.09 Hz
 TLNE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

Şekil 32 h. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMQC Spektrumu

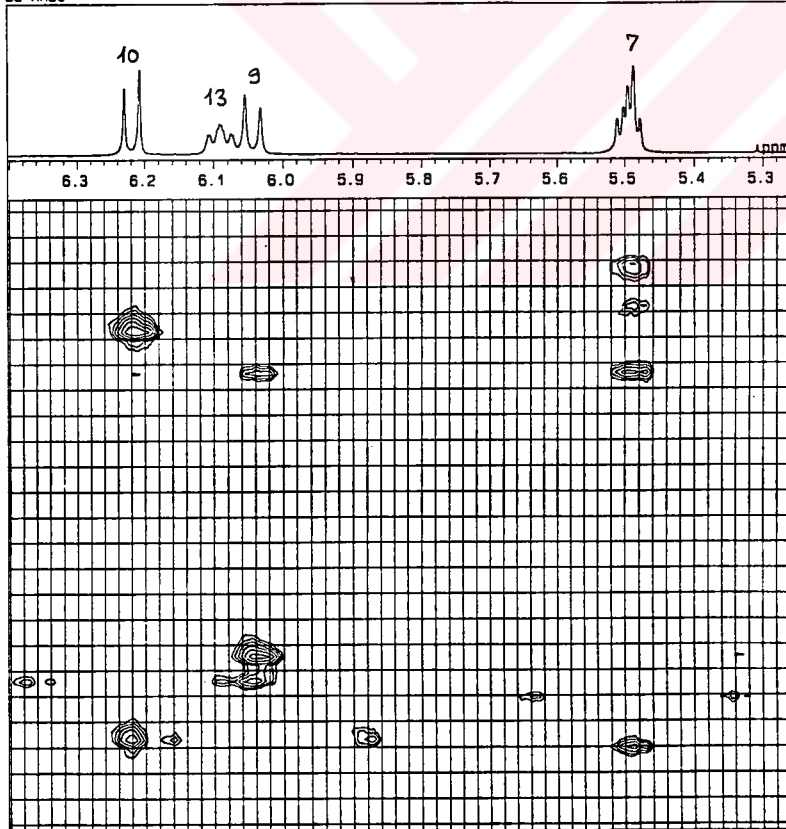
BS-HMBC



14-MAR-1998 14: 50: 19.51

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMBC
 COMNT : BS-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2780.09 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3683 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 20973.15 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINNT : 5.00 usec
 CINT2 : 23.84 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161733.12 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127009.37 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.71 Hz
 CLRSO : 81.93 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 14.5000
 operator

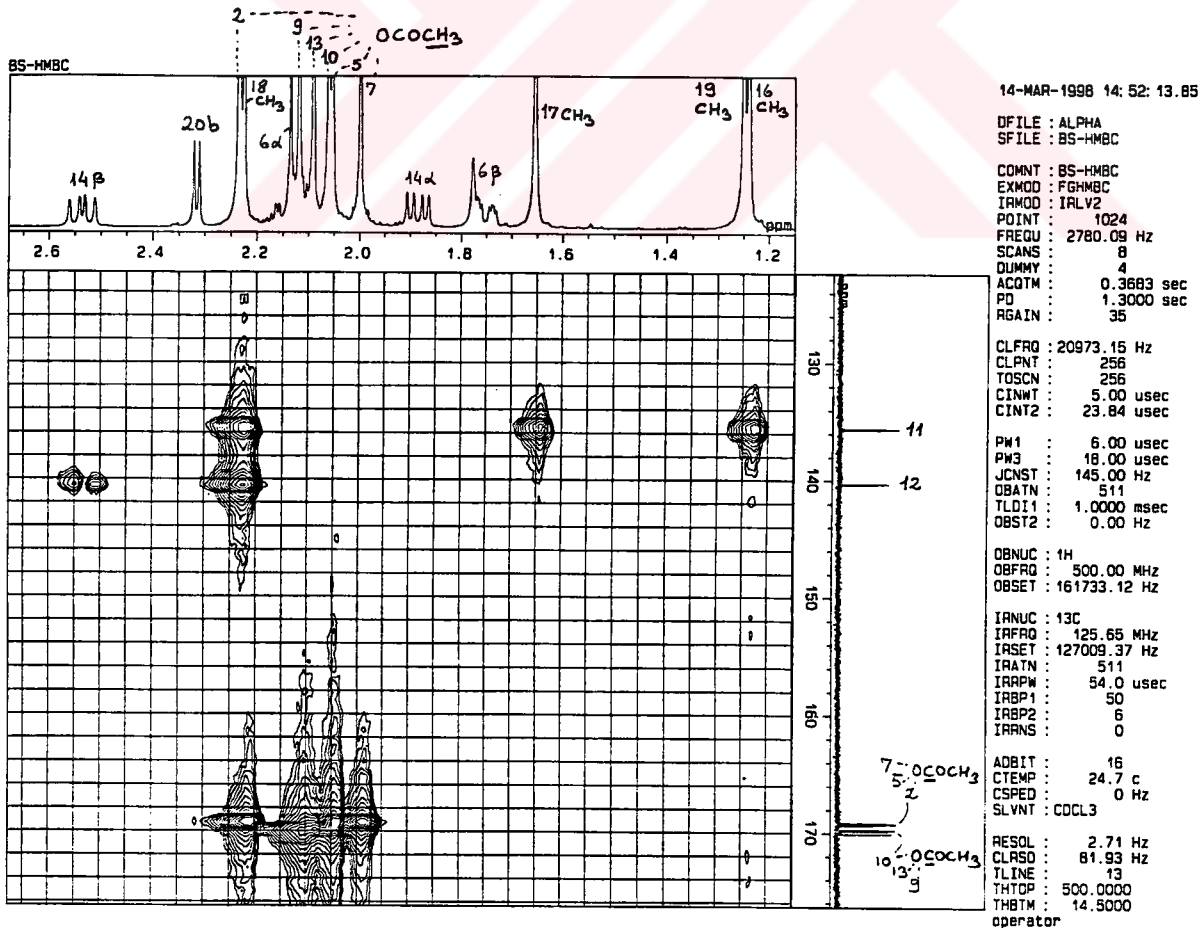
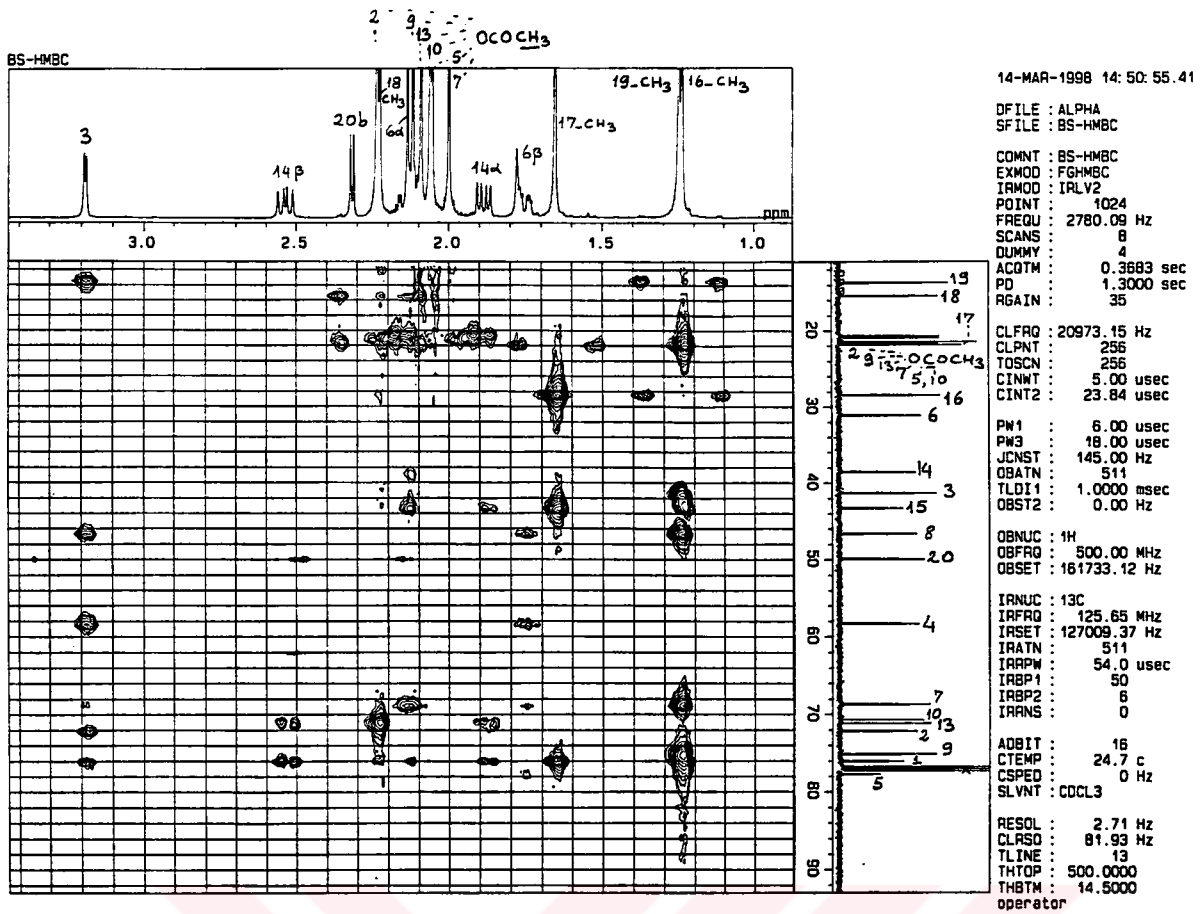
BS-HMBC



14-MAR-1998 14: 53: 01.32

DFILE : ALPHA
 SFILE : BS-HMBC
 COMNT : BS-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2780.09 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3683 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 20973.15 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINNT : 5.00 usec
 CINT2 : 23.84 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161733.12 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127009.37 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CDCL3
 RESOL : 2.71 Hz
 CLRSO : 81.93 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 14.5000
 operator

Şekil 32 1. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu

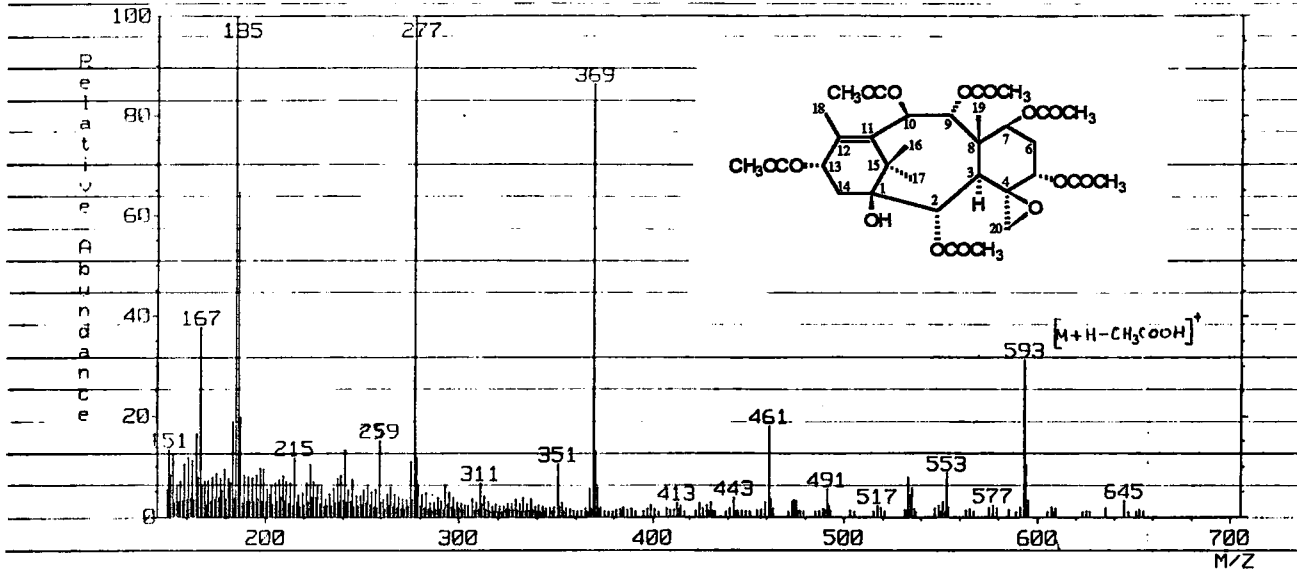


Şekil 32 j. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in HMBC Spektrumu (1-3.4 ppm)

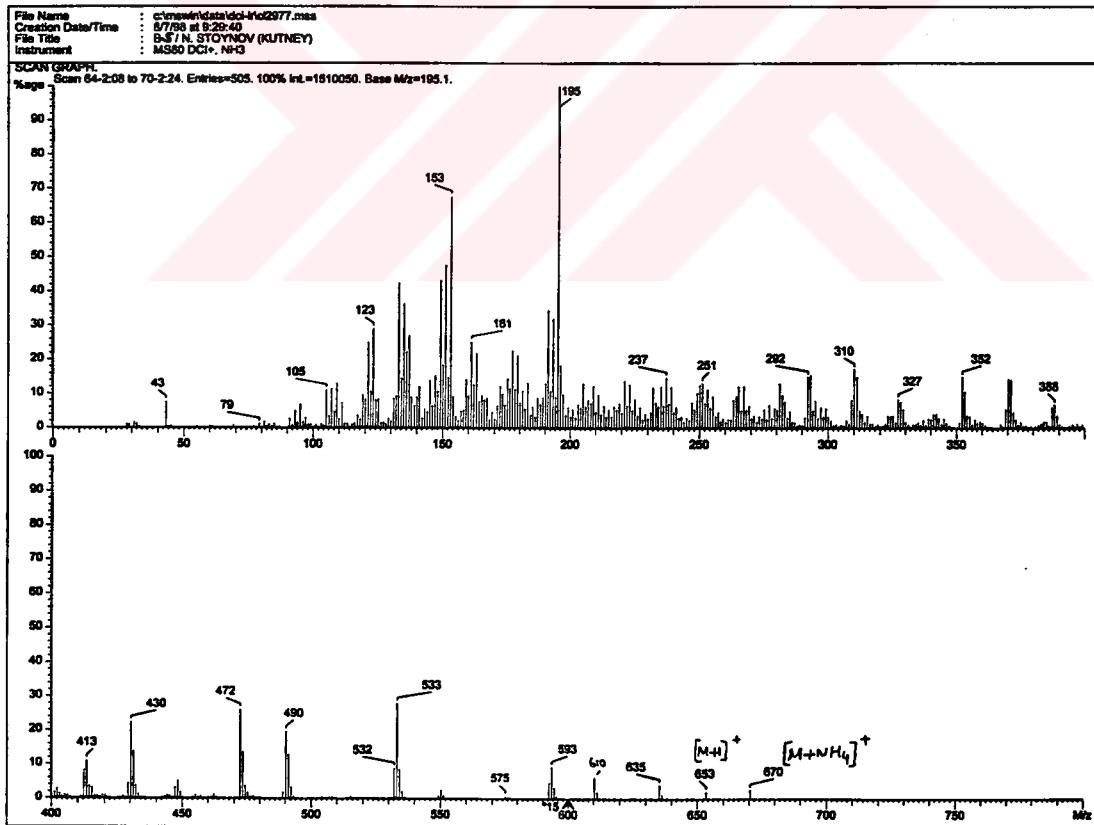
Sample:

PT 0'08" FAB(Pos.) GC 1.4c BP: m/z 277.0000 Int. 62.7908 Lv 1.00

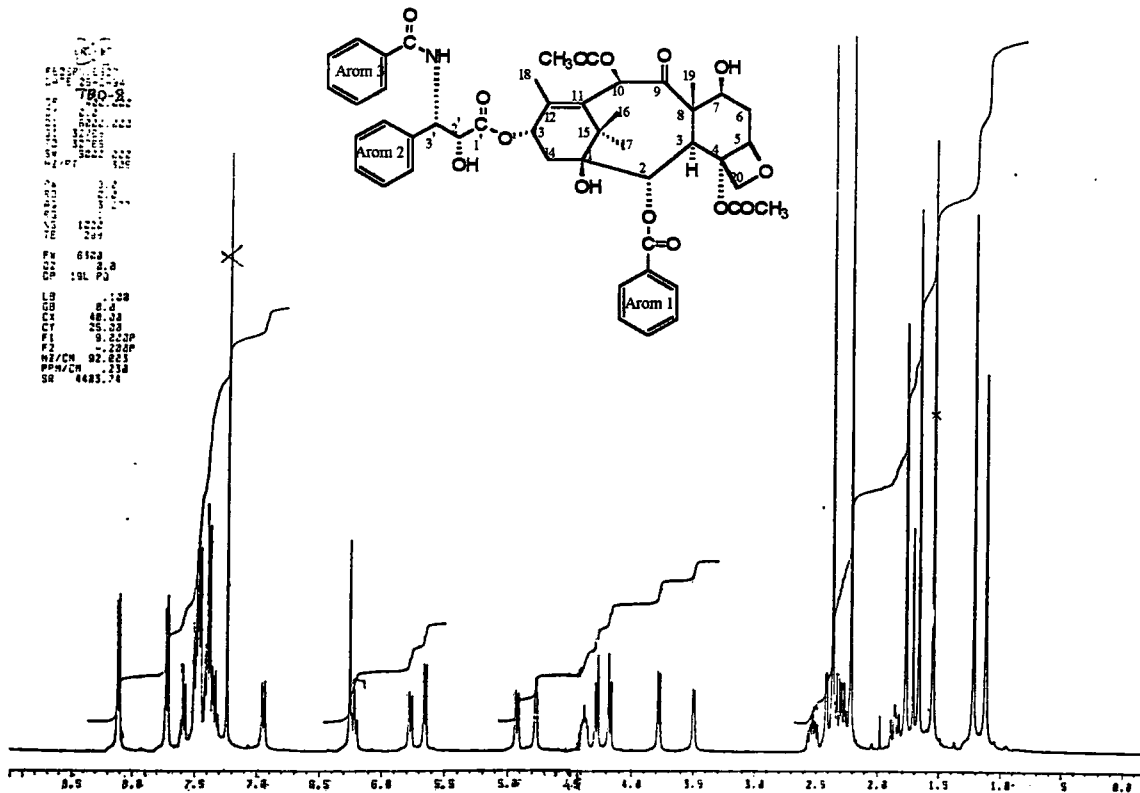
Scan# (2)



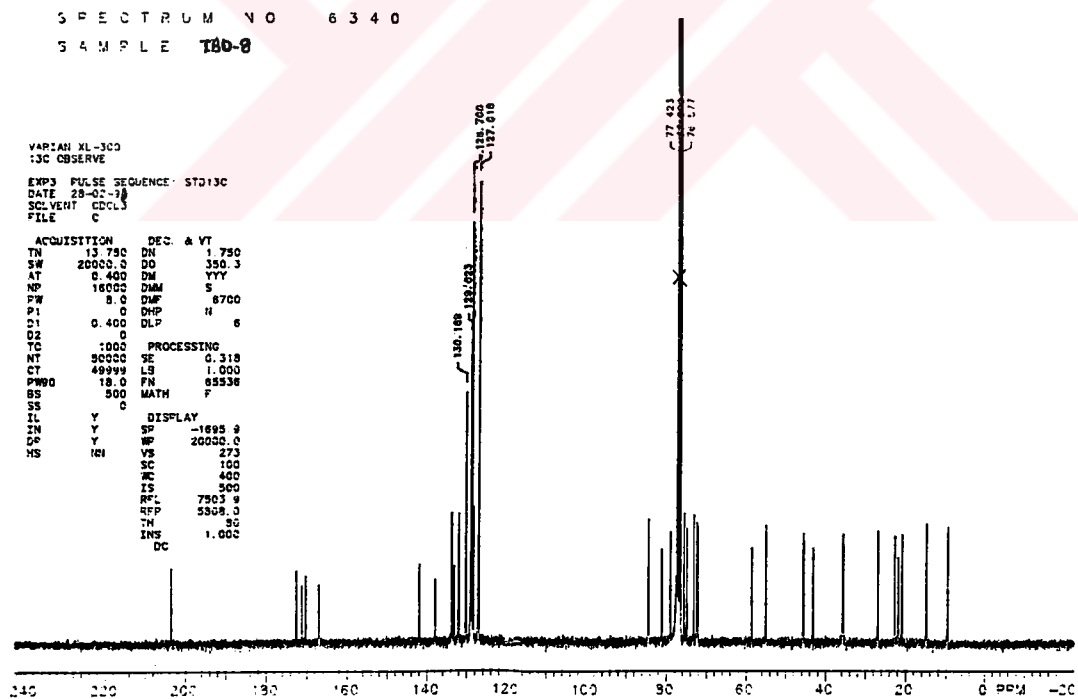
Şekil 32 k. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (FAB-MS+)



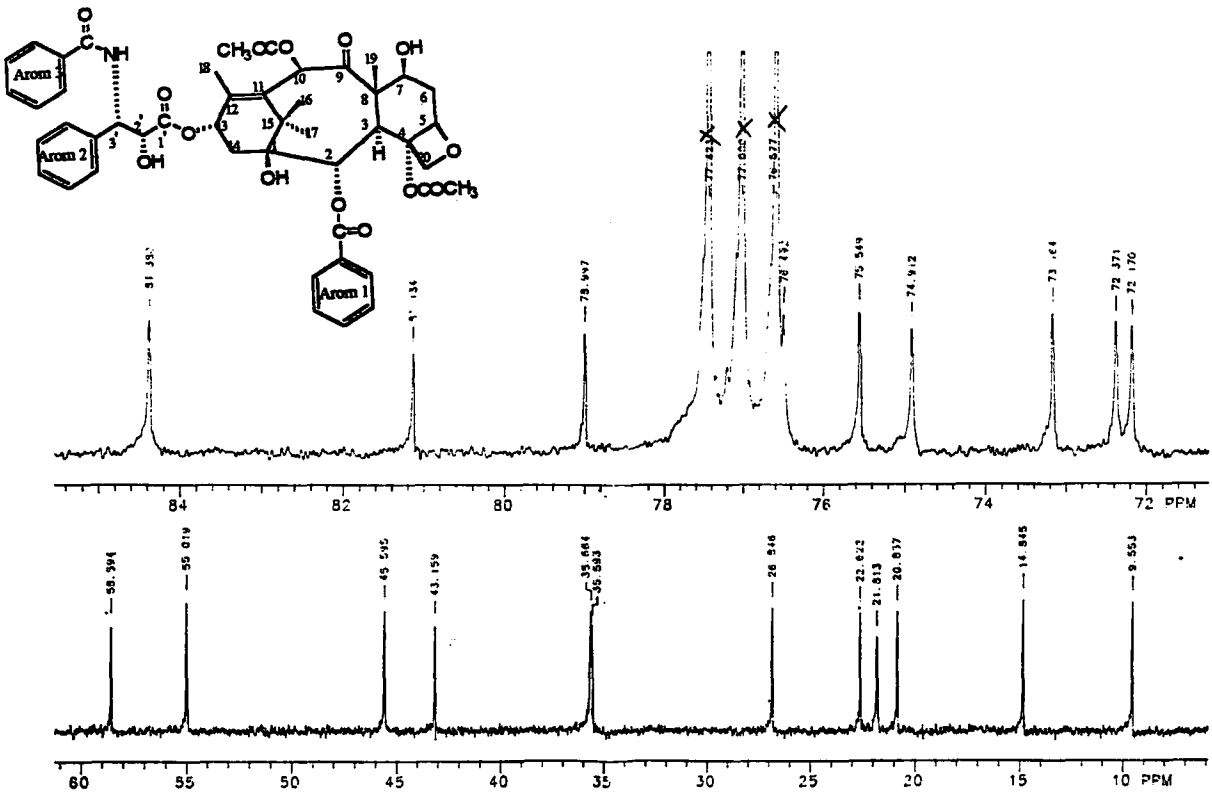
Şekil 32 l. 1β-Hidroksibakkatin I (TB-7)'in Kütle Spektrumu (DCI+)



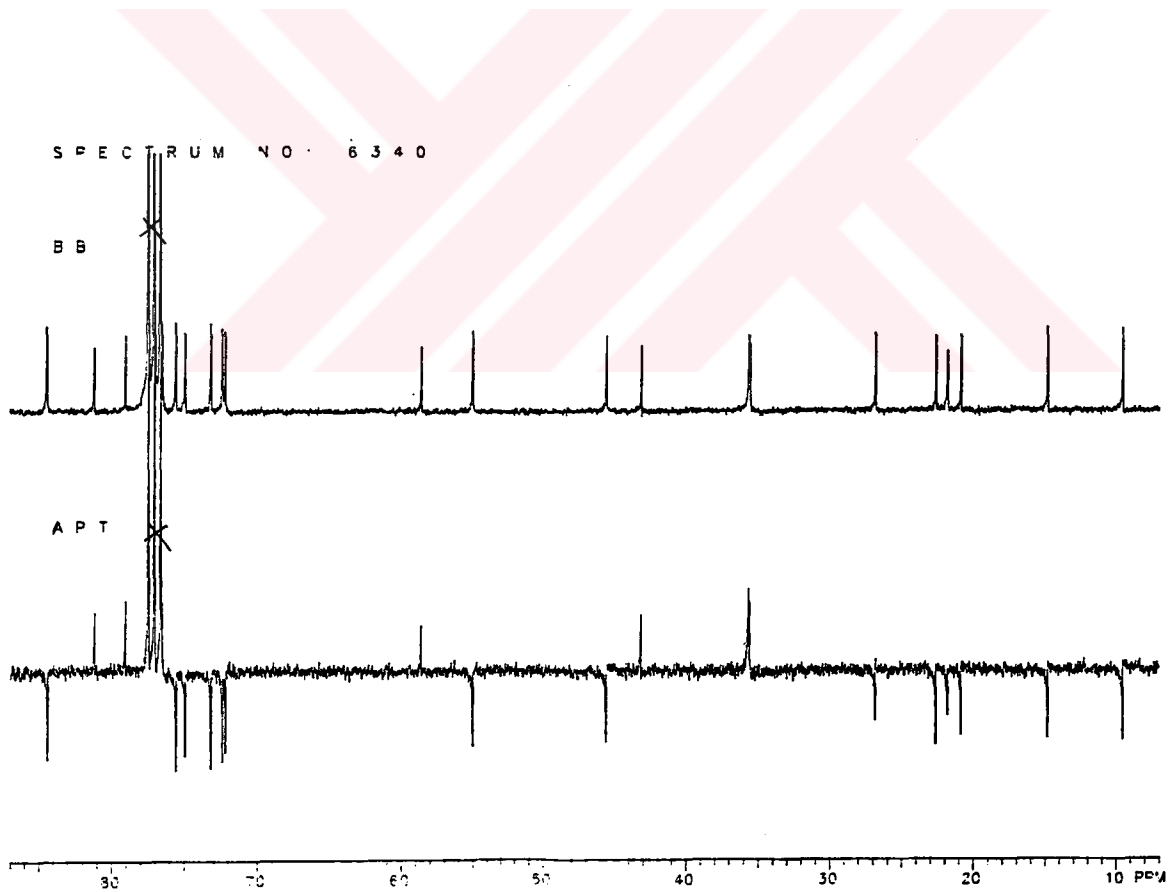
Şekil 33 a. Taksol (TB-8)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz)



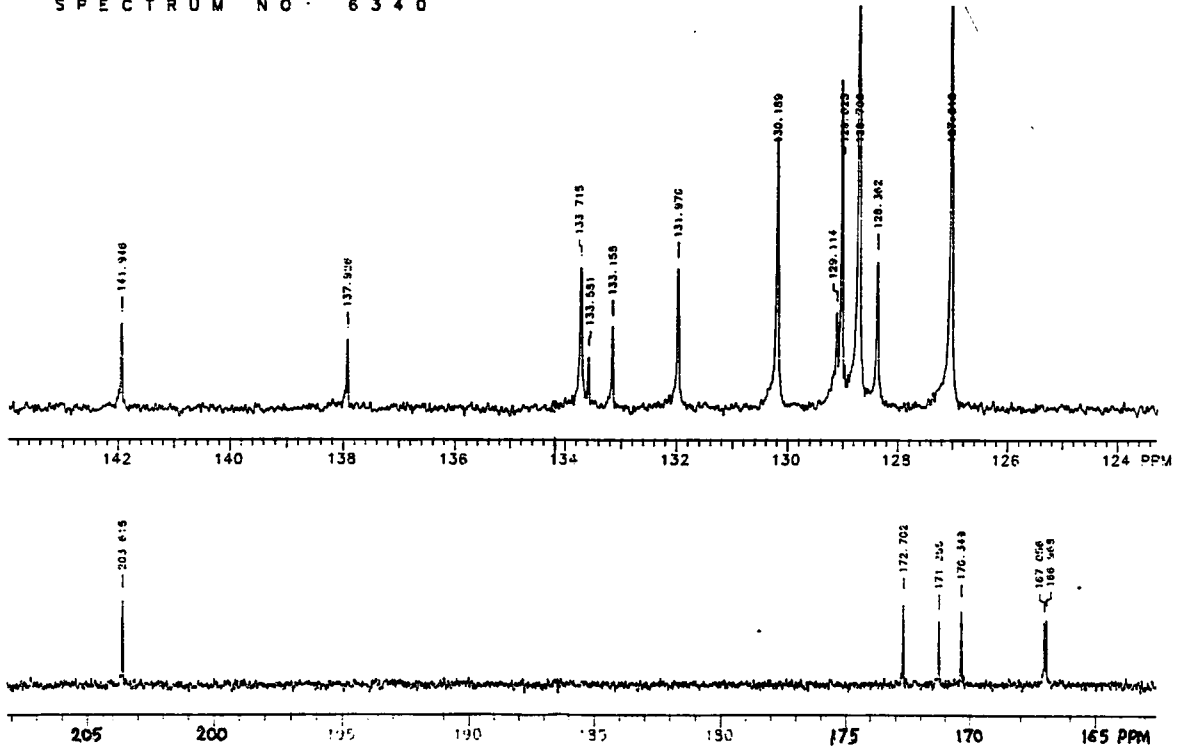
Şekil 33 b. Taksol (TB-8)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃, 100 MHz)



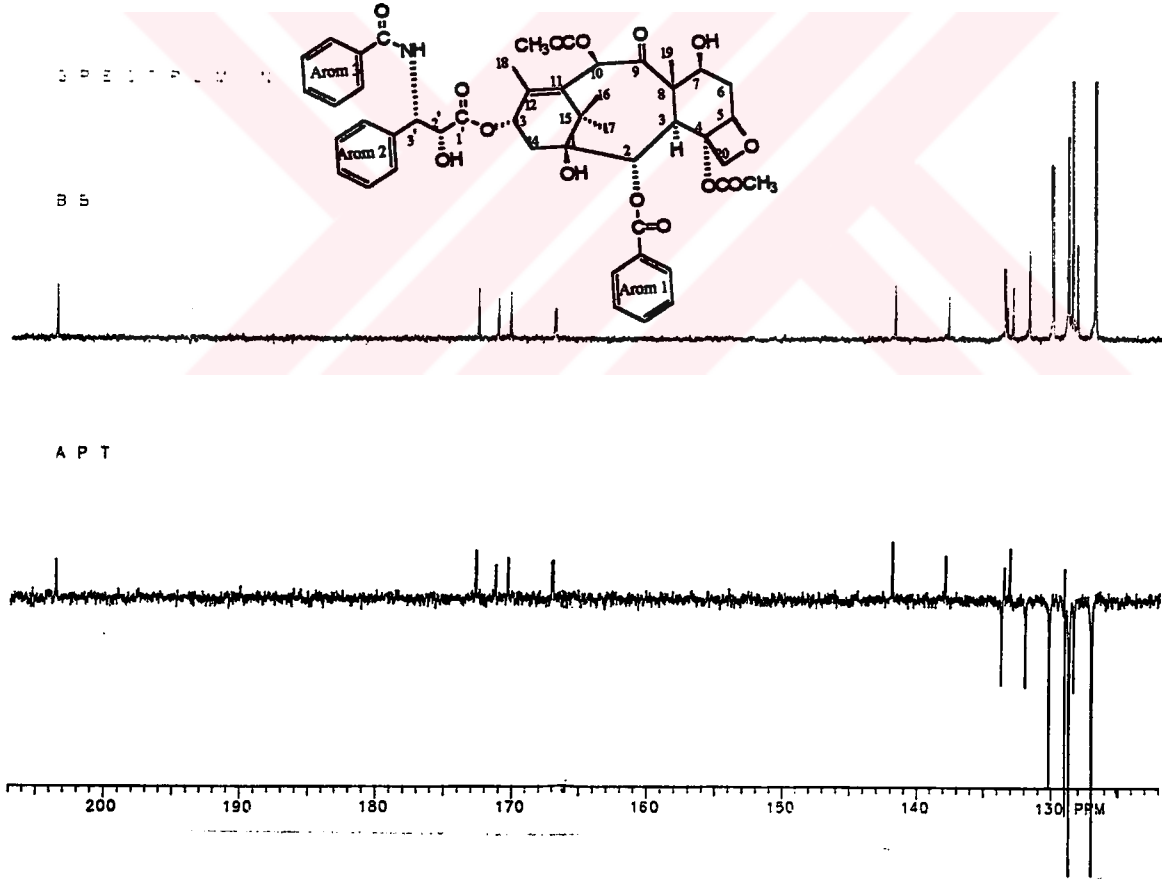
Şekil 33 c. Taksol (TB-8)'ün $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz) (10-84 ppm)



Şekil 33 d. Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz) (10-80 ppm)

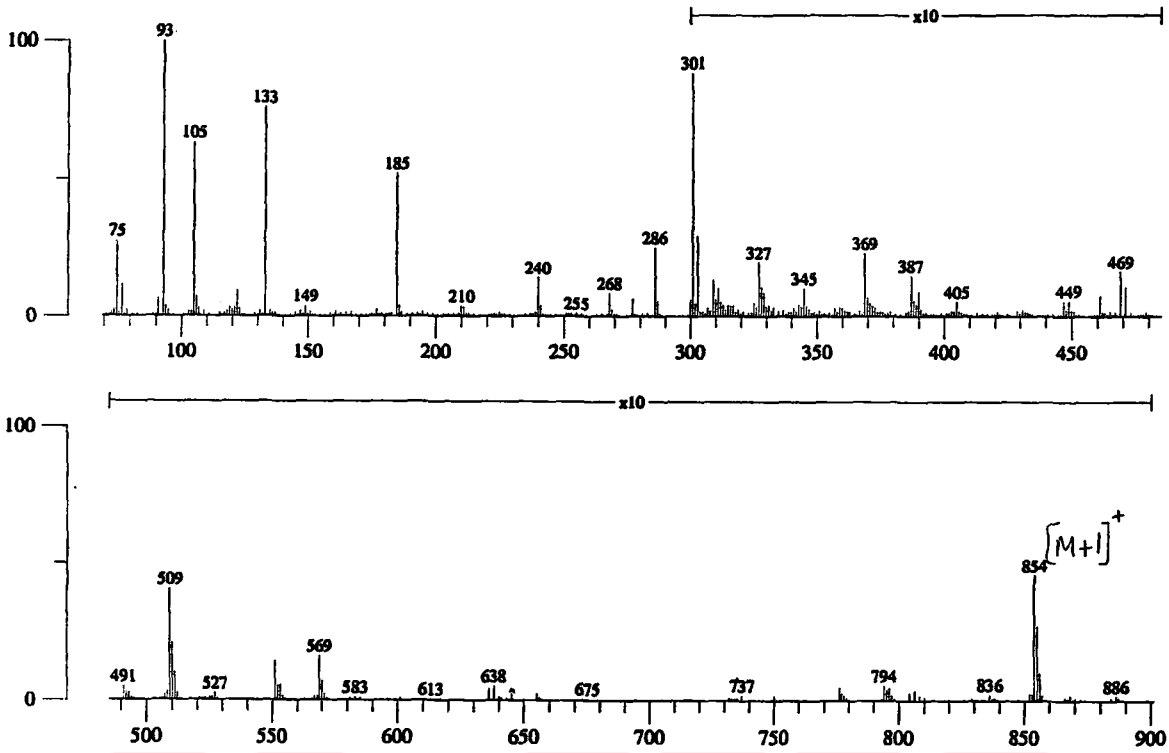


Şekil 33 e. Taksol (TB-8)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz) (126-205 ppm,



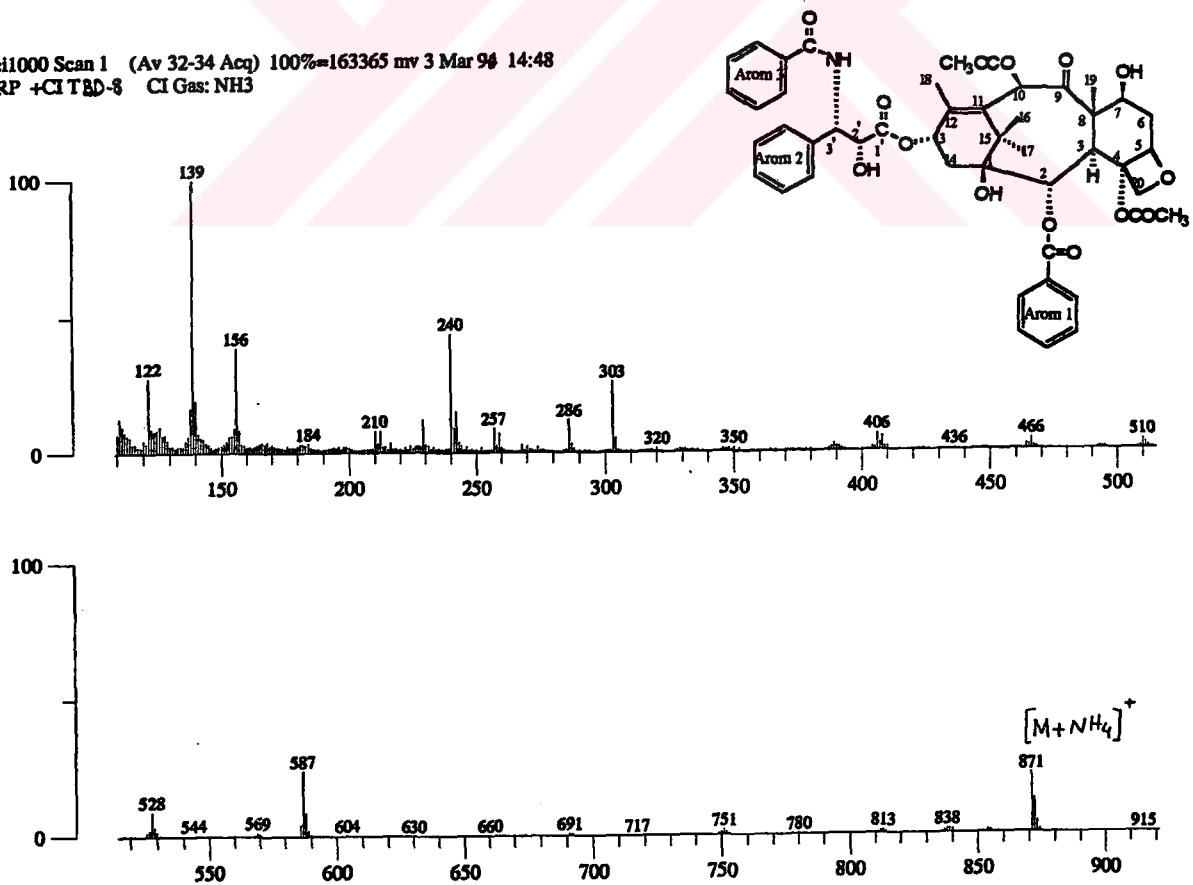
Şekil 33 f. Taksol (TB-8)'ün APT Spektrumu (100 MHz) (130-200 ppm)

Isims2165 Scan 1 (Av 16-23 Acq) 100%=43465 mv 8 Mar 94 10:54
LRP +LSIMS SL T8D-8 * Matrix :Glycerol +CHCl3

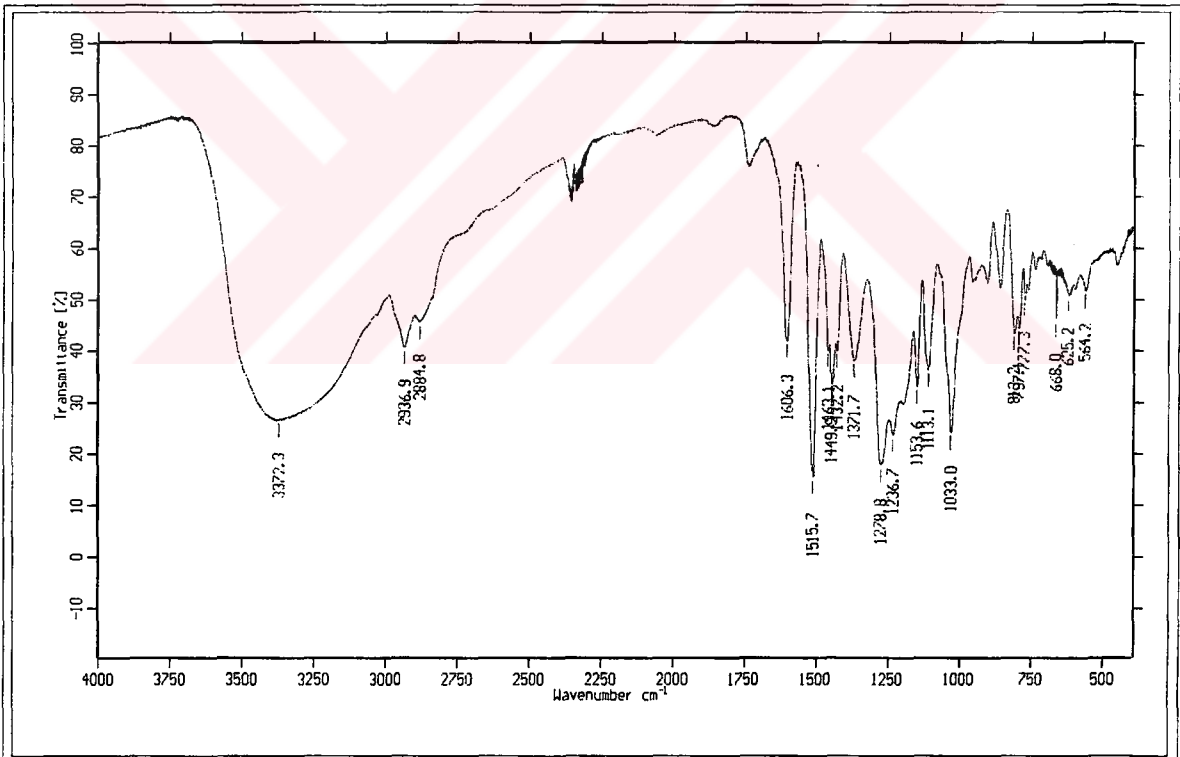
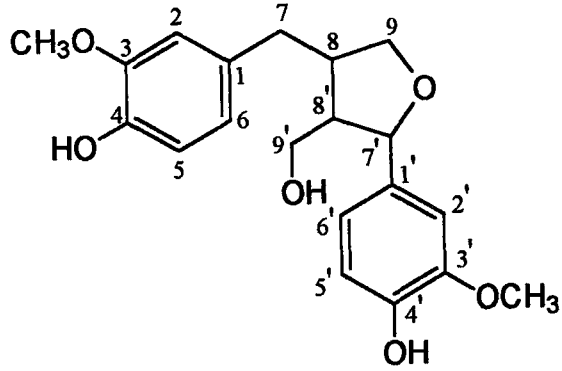


Şekil 33 g. Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (LSIMS)

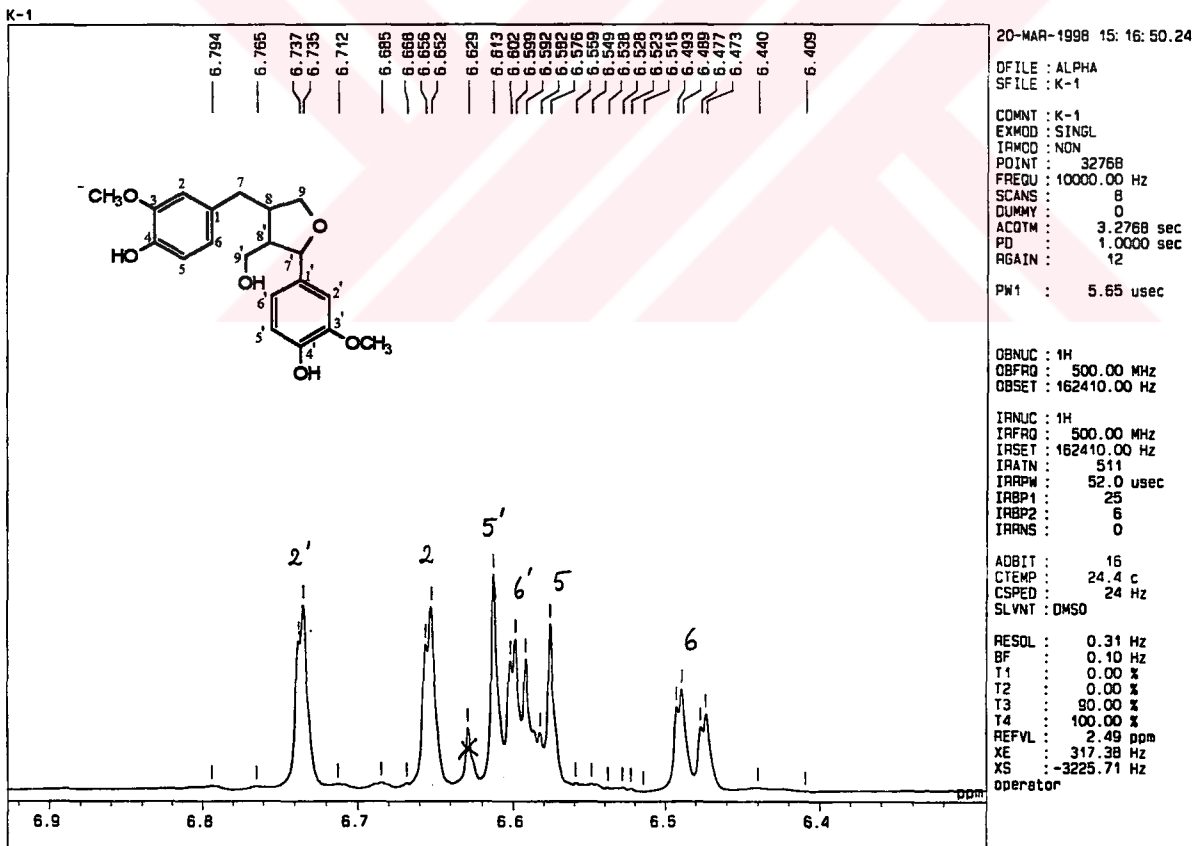
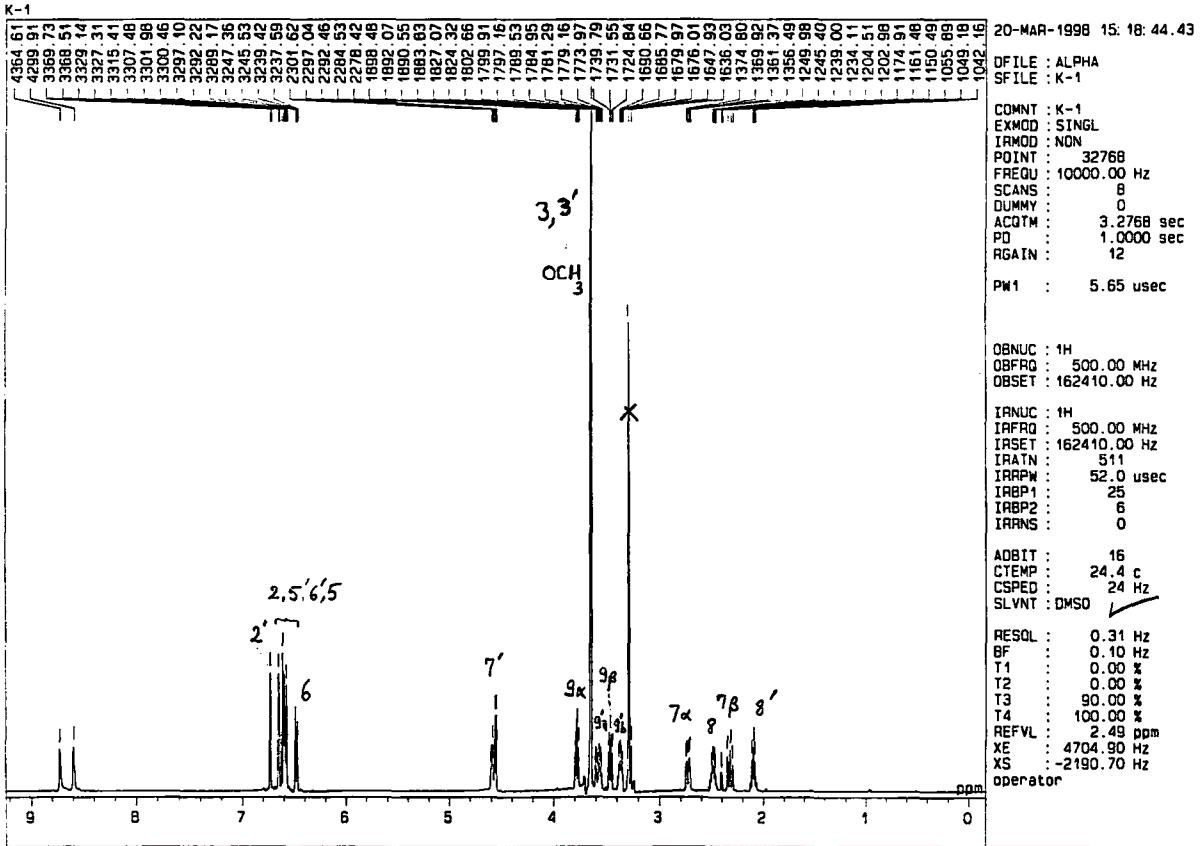
dci1000 Scan 1 (Av 32-34 Acq) 100%=163365 mv 3 Mar 94 14:48
LRP +CI T8D-8 CI Gas: NH3



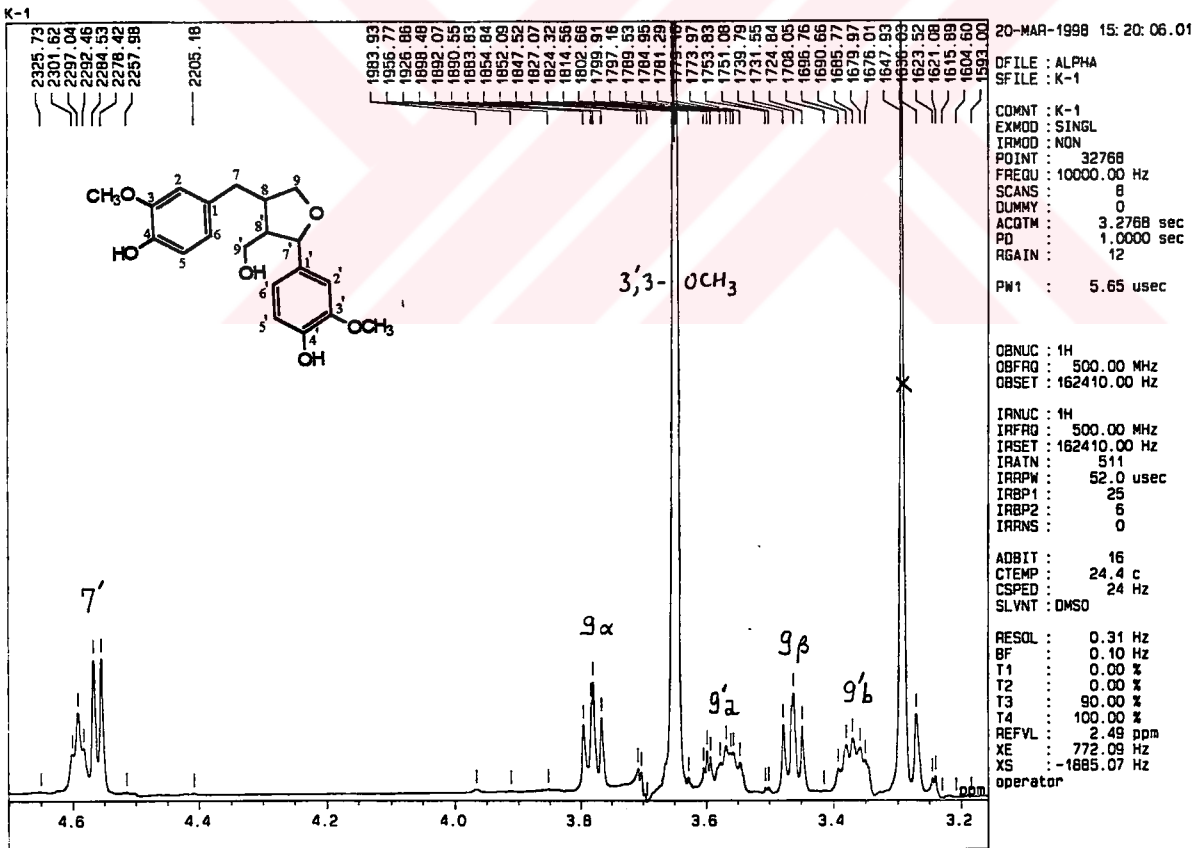
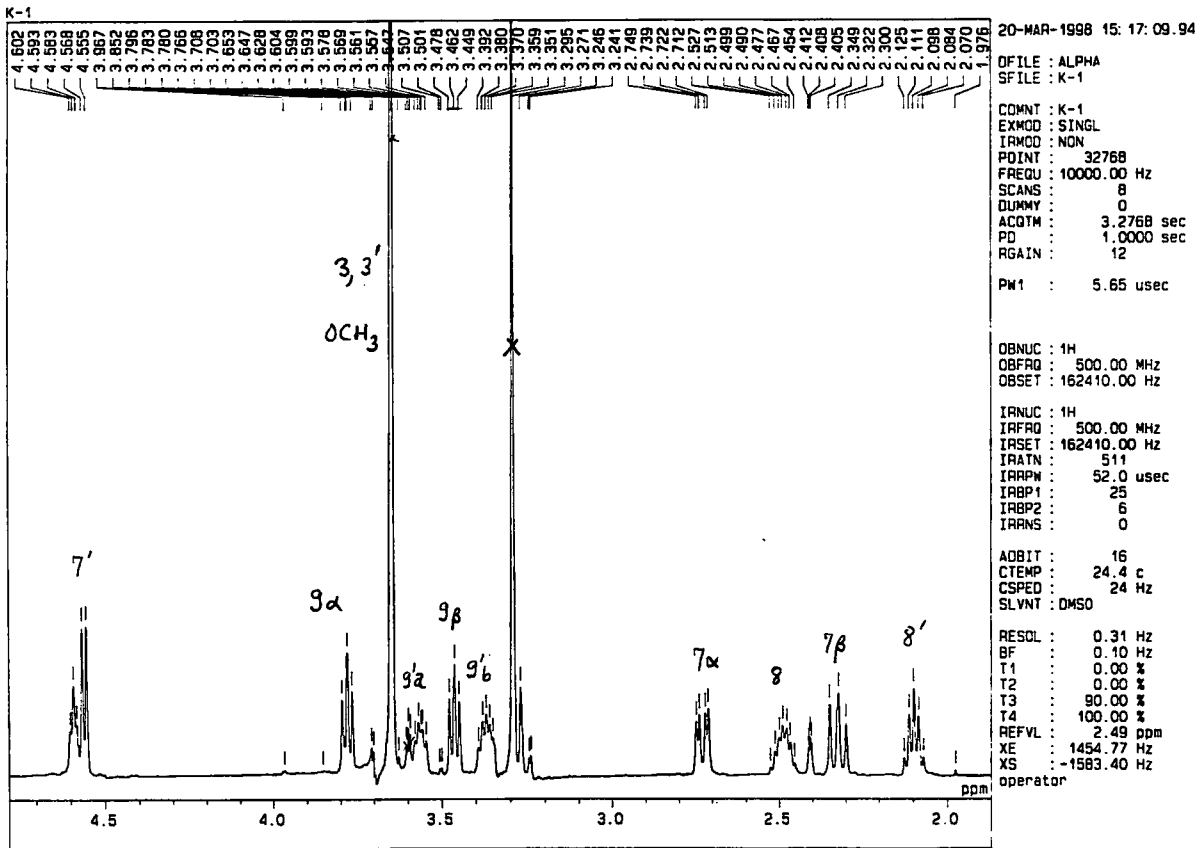
Şekil 33 h. Taksol (TB-8)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



Şekil 34 a. Larisirezinol (TB-9)'ün IR Spektrumu

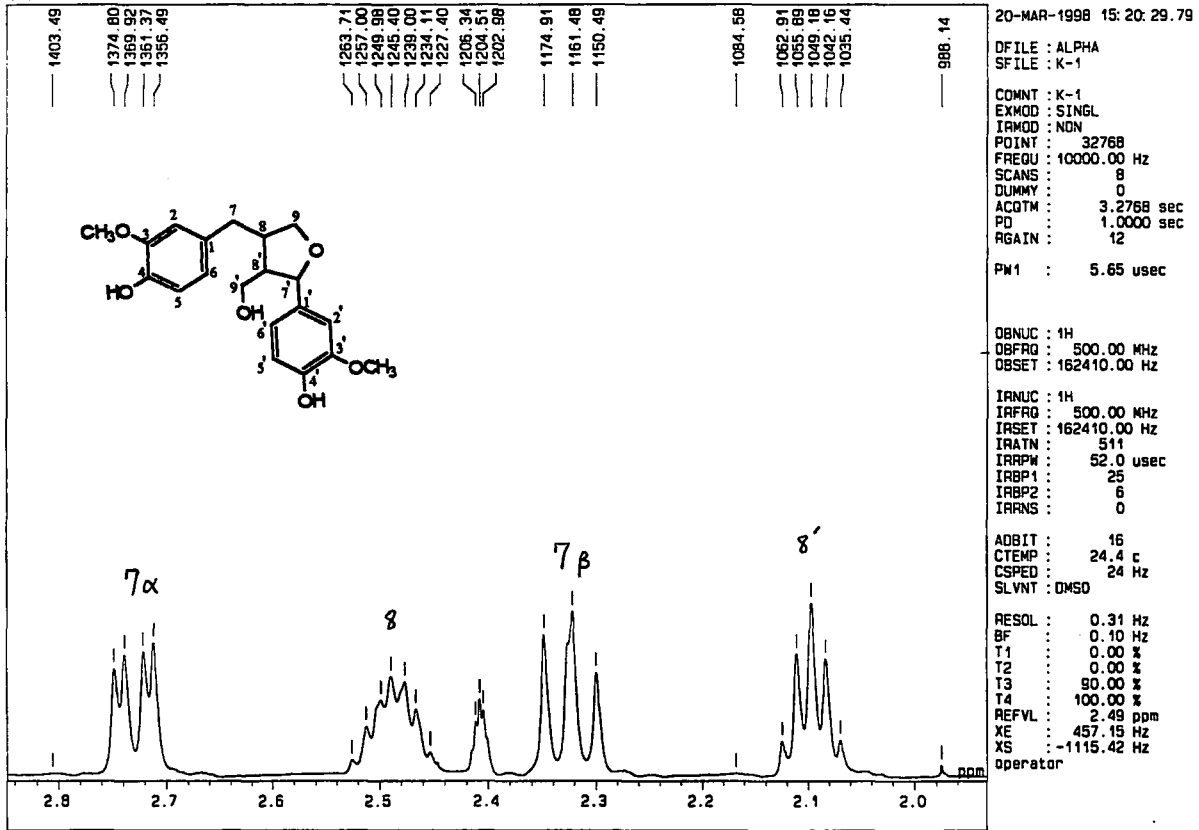


Şekil 34 b. Larisirezol (TB-9)'ün ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 500 MHz)

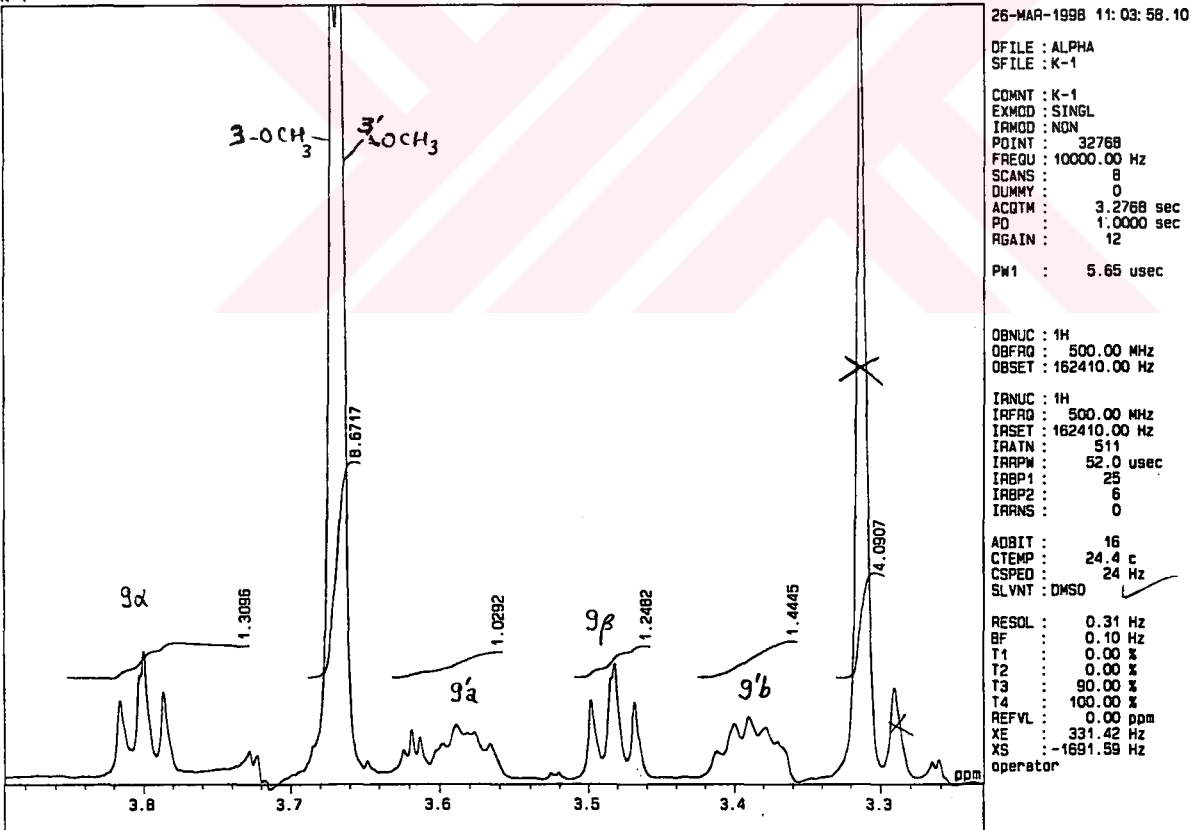


Şekil 34 c. Larisirezanol (TB-9)'ün ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz) (δ 2-4.7)

K-1

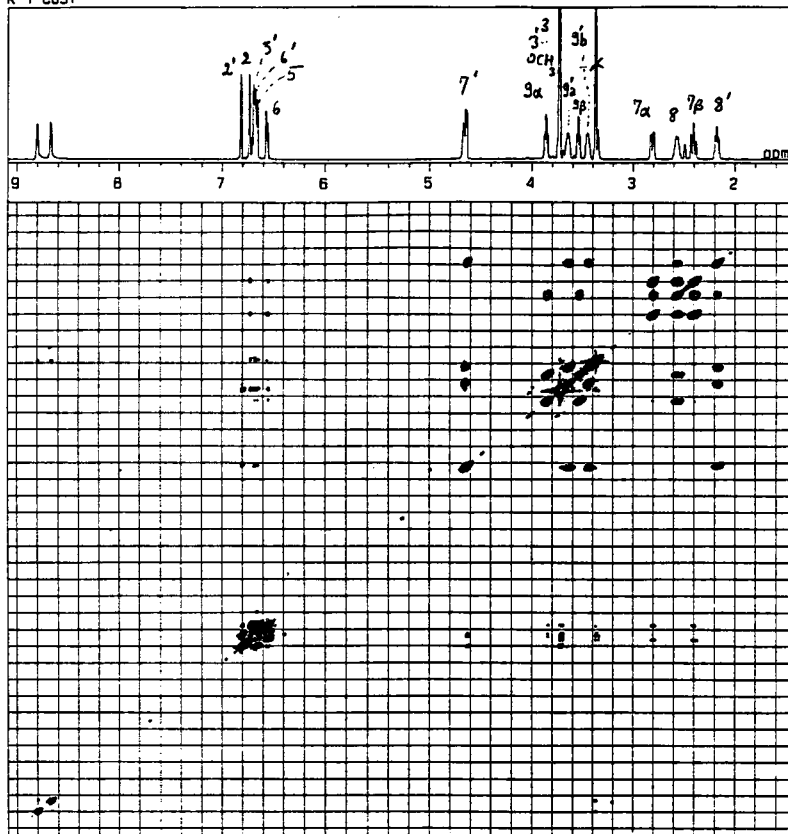


K-1



Şekil 34 d. Larisirezanol (TB-9)'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz) (δ 2.0-4.0)

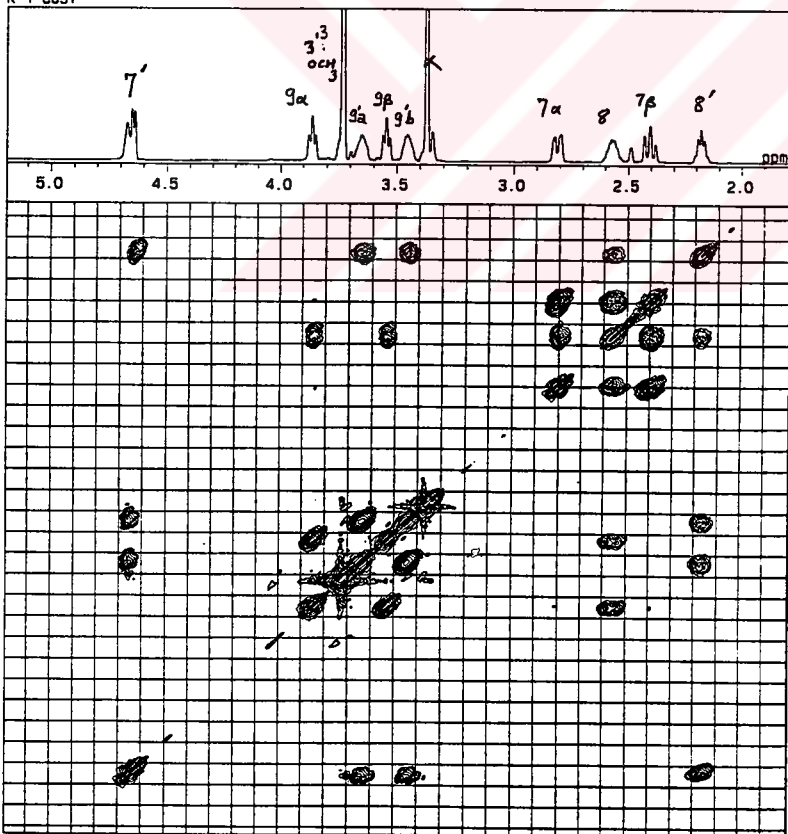
K-1-COSY



21-MAR-1998 14: 28: 17.34

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-COSY
 COMNT : K-1-COSY
 EXMOD : FGCOSYN
 IRMOD : NON
 POINT : 1024
 FREQU : 3827.02 Hz
 SCANS : 1
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2676 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 12
 CLFRQ : 3827.02 Hz
 CLPNT : 1024
 TOSCN : 512
 CINWT : 5.00 usec
 CINTV : 261.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW2 : 3.00 usec
 PI1 : 120.0000 msec
 PI2 : 1.0000 msec
 OBNUC : 1H
 OBFREQ : 500.00 MHz
 OBSSET : 164921.29 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRASET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.74 Hz
 CLRSO : 3.74 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 85.0000
 THBTM : 0.3000
 operator

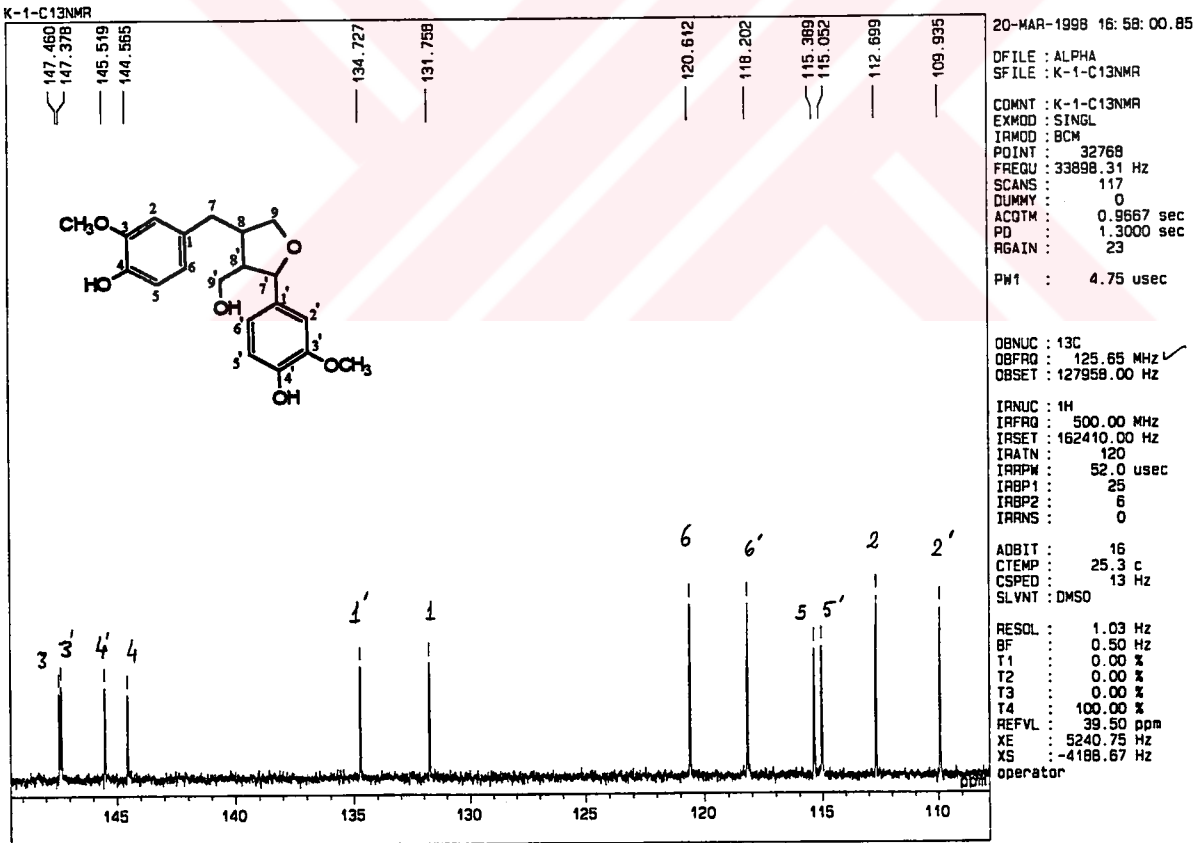
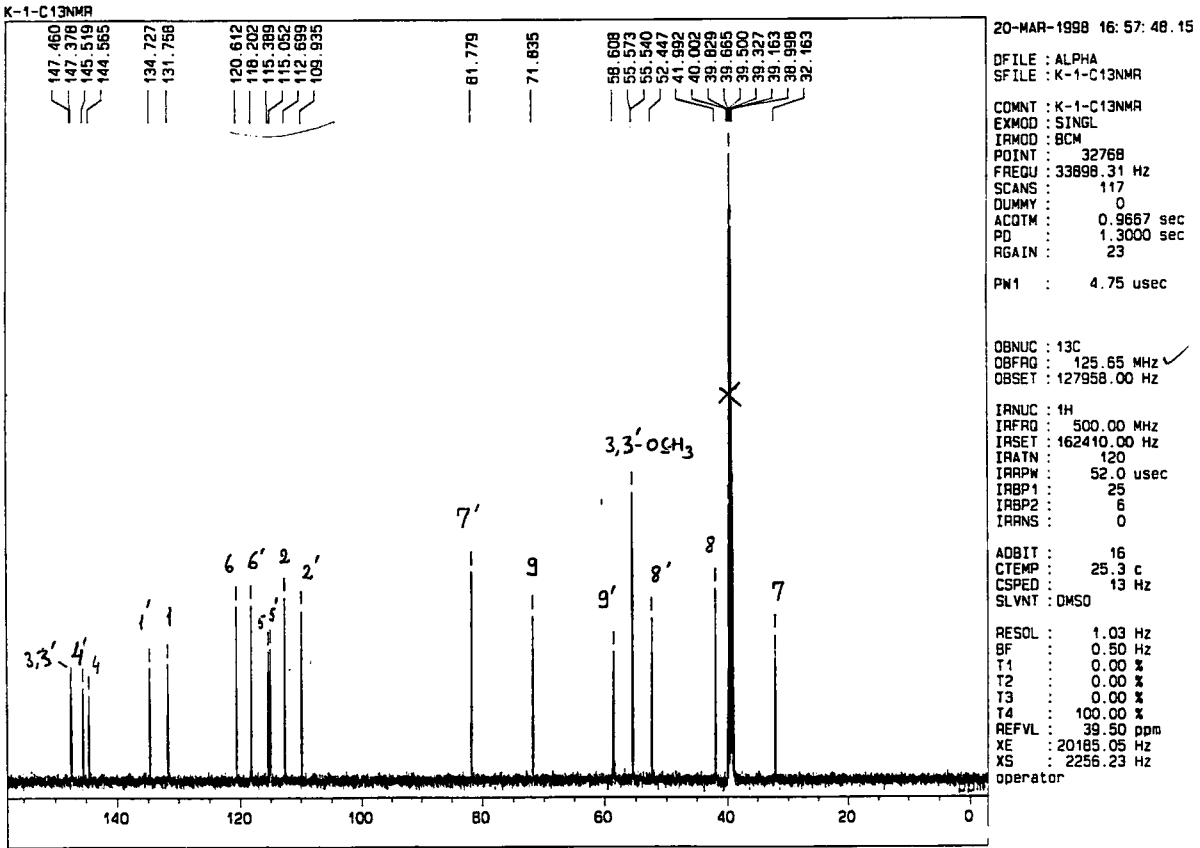
K-1-COSY



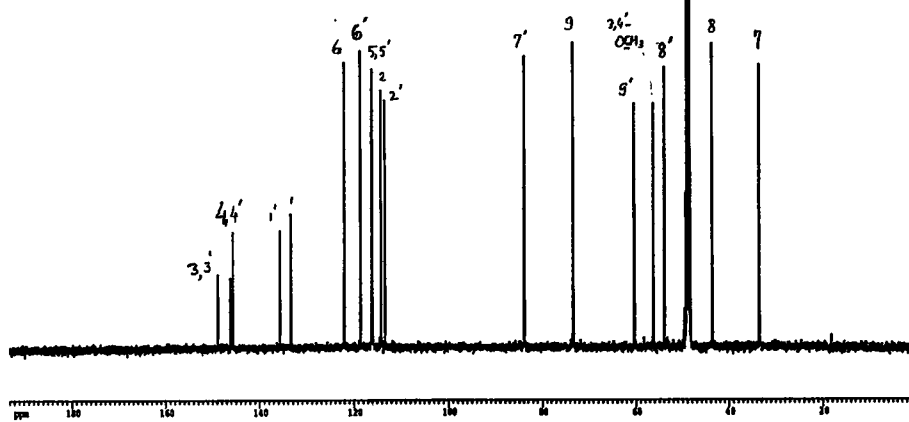
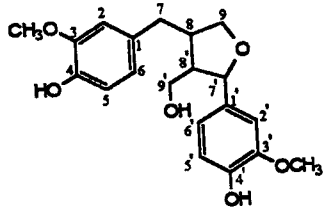
21-MAR-1998 14: 29: 03.38

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-COSY
 COMNT : K-1-COSY
 EXMOD : FGCOSYN
 IRMOD : NON
 POINT : 1024
 FREQU : 3827.02 Hz
 SCANS : 1
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2676 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 12
 CLFRQ : 3827.02 Hz
 CLPNT : 1024
 TOSCN : 512
 CINWT : 5.00 usec
 CINTV : 261.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW2 : 3.00 usec
 PI1 : 120.0000 msec
 PI2 : 1.0000 msec
 OBNUC : 1H
 OBFREQ : 500.00 MHz
 OBSSET : 164921.29 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFREQ : 500.00 MHz
 IRASET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.74 Hz
 CLRSO : 3.74 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 85.0000
 THBTM : 0.3000
 operator

Şekil 34 e. Larisirezinol (TB-9)'ün ^1H - ^1H -COSY Spektrumu (DMSO- d_6 , 500 MHz)

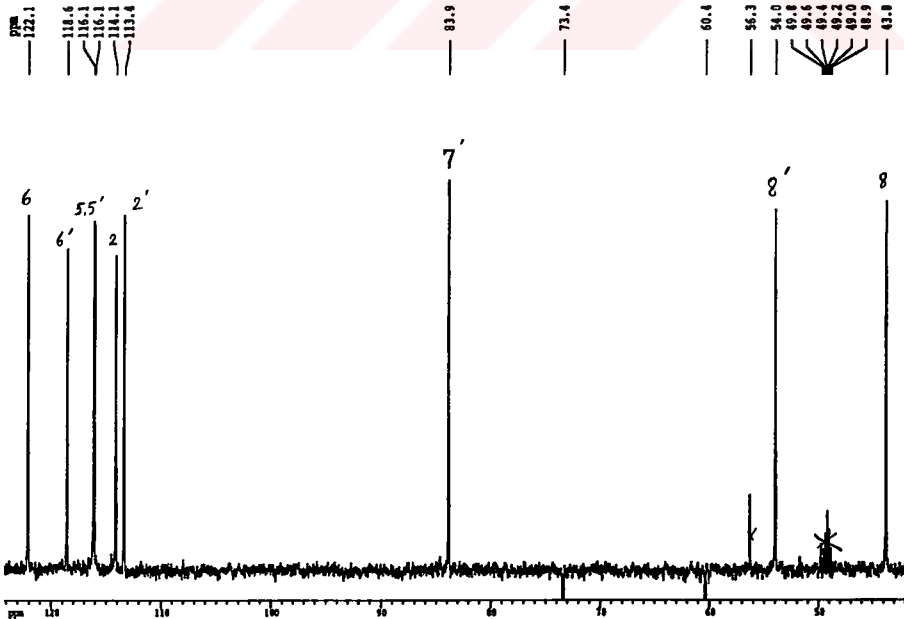


Şekil 34 f. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 125 MHz)



Current Data Parameters	
NAME	Jan23
EXPNO	2
PROCNO	1
F1 - Acquisition Parameters	
Date_	040123
Time	10.40
PULPROG	zgpg30
SOLVENT	CD3OD
AQ	0.5263080 sec
FIDRES	0.953674 Hz
DE	15.0 msec
HE	32768
HOUZABS	13C
D11	0.0300000 sec
D2	25.00
EL1	24.00
D1	1.0000000 sec
F1	10.0 usec
DE	10.0 msec
SPUL	125.7734657 MHz
SM	31250.00 Hz
TD	32768
RS	2516
DS	1
F1 - Processing parameters	
SI	32768
SF	125.7594795 MHz ✓
NUC1	13C
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.00
1D NMR plot parameters	
CE	24.00 cm
PIP	193.123 ppm
F1	24287.06 Hz
F2P	-0.209 ppm
F2	-21.25 Hz
FREQH	0.05350 ppm/cm
SECH	1013.0595 Hz/cm

Şekil 34 g. Larisirezinol (TB-9)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



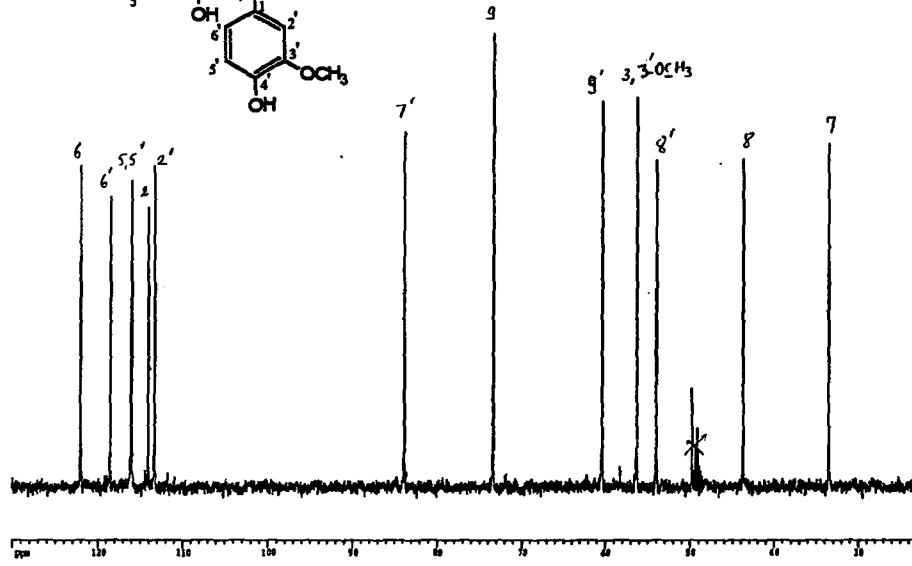
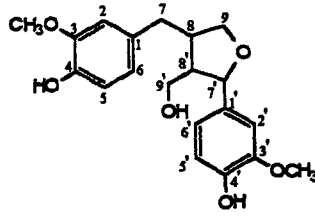
Current Data Parameters	
NAME	Jan23
EXPNO	4
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	040123
Time	13.11
PULPROG	zgpg30
SOLVENT	CD3OD
AQ	0.5092410 sec
FIDRES	0.047710 Hz
DE	10.0 msec
HE	32768
HOUZABS	13C
EL1	24.00
D1	1.0000000 sec
S1	1.00
F1	0.10 usec
SPUL	100.1192000 MHz
D2	0.0037000 sec
F4	10.0 usec
F1	10.0 msec
DE	10.0 msec
EL1	24.00
D2	22.0 usec
SPUL	125.7736000 MHz ✓
SM	27777.70 Hz
TD	32768
RS	1342
DS	1
F2 - Processing parameters	
SI	32768
SF	125.7594795 MHz
NUC1	13C
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.00
1D NMR plot parameters	
CE	24.00 cm
PIP	124.233 ppm
F1	15824.27 Hz
F2P	61.691 ppm
F2	5217.97 Hz
FREQH	3.04785 ppm/cm
SECH	613.62807 Hz/cm

Şekil 34 h. Larisirezinol (TB-9)'ün DEPT 90 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

PROF.DR.B.SEENER/DR.A.RAHMAN/TBD;1/CD3OD
45# CH;CH2;CH3;

AMX 500
LAB No. 117

K-1



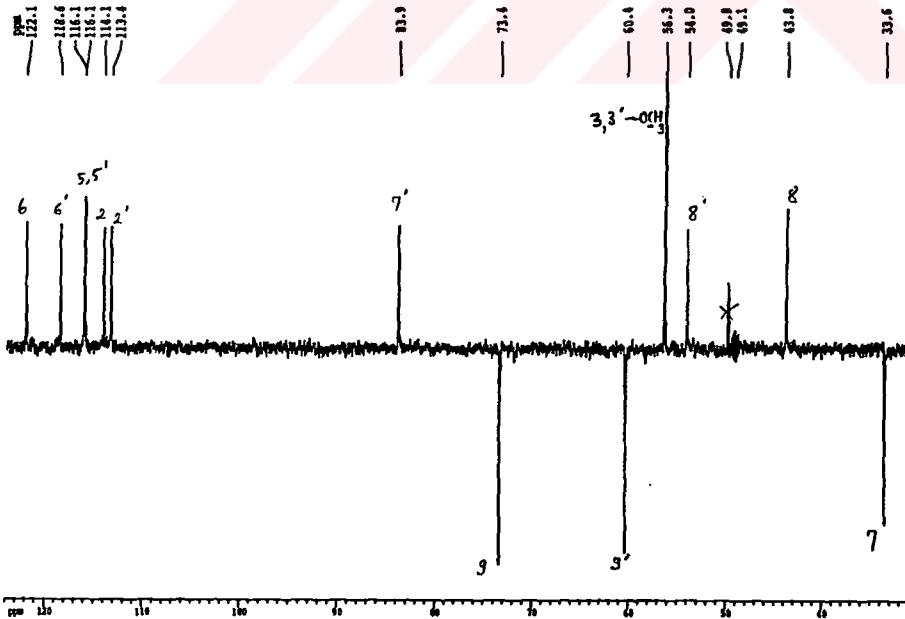
Current Data Parameters	
NAME	Jan23
EXPNO	5
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	04/13/23
Time	11.22
PULPROG	zgpg30
SOLVENT	cd3od
RG	0.9390440 sec
FIDRES	0.0017710 Hz
SR	10.0 usec
SI	32768
NUC1	13C
NUC2	13C
SI	1.5000000 sec
SI	1.00
SI	9.0 usec
SI	0.0037000 sec
SI	10.0 usec
SI	10.0 usec
SI	22.0 usec
SI	25.0 usec
SI	22.0 usec
SI	125.770000 MHz
SI	27777.70 Hz
SI	32768
SI	1964
SI	1
F2 - Processing parameters	
SI	32768
SI	125.7394795 MHz
SI	0
SI	0
SI	3.00 Hz
SI	0
SI	1.00
1D NMR plot parameters	
SI	24.00 cm
SI	126.042 ppm
SI	14375.01 Hz
SI	22.740 ppm
SI	2059.01 Hz
SI	4.47708 ppm/cm
SI	563.13318 Hz/cm

Şekil 34 i. Larisirezanol (TB-9)'ün DEPT 45 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

PROF.DR.B.SEENER/DR.A.RAHMAN/TBD;1/CD3OD
135# CH;CH3;/CH2;

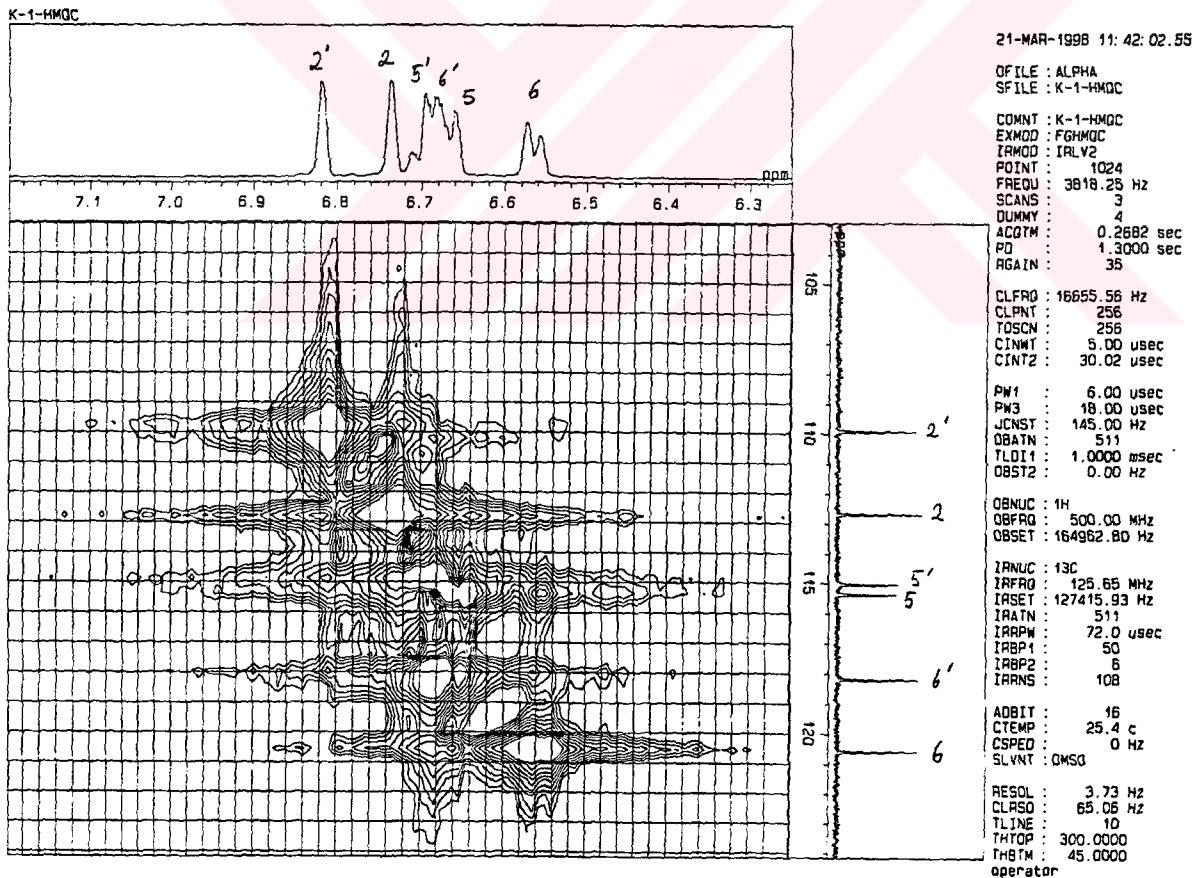
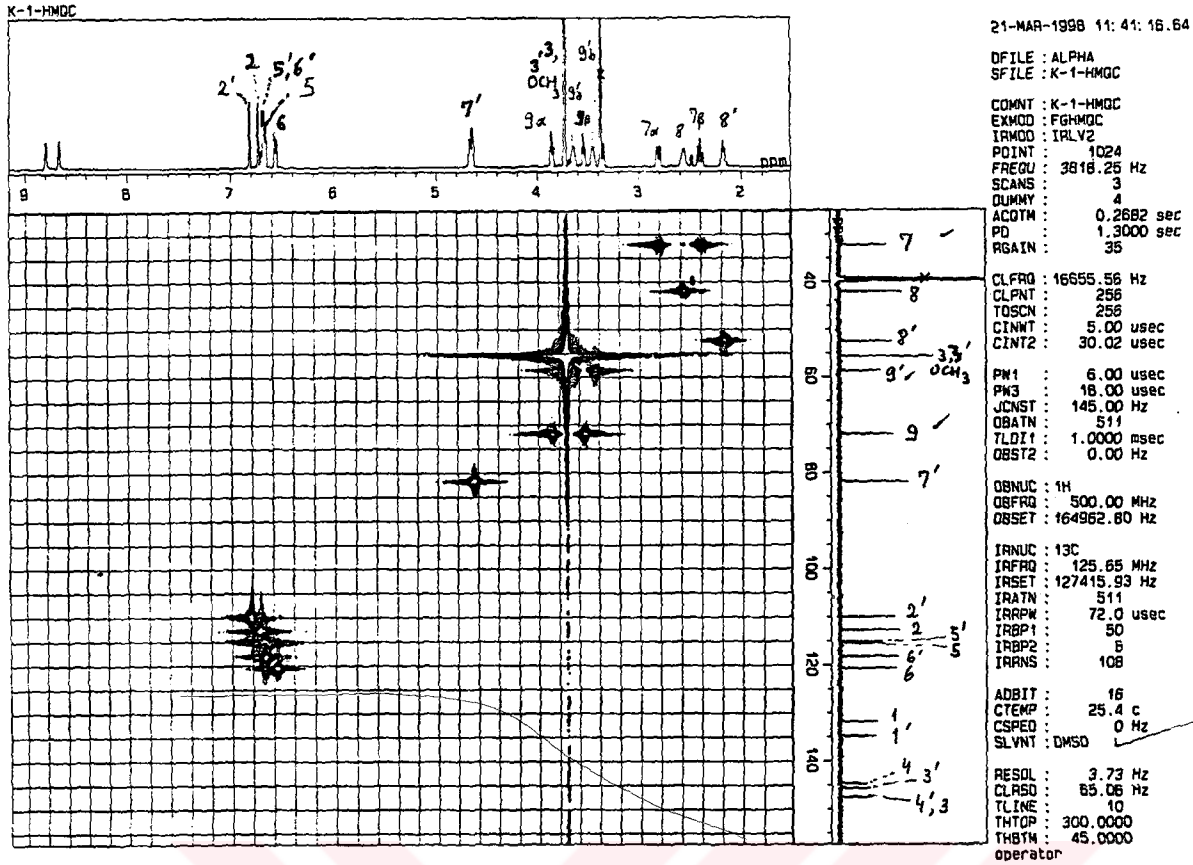
AMX 500
LAB No. 117

K-1



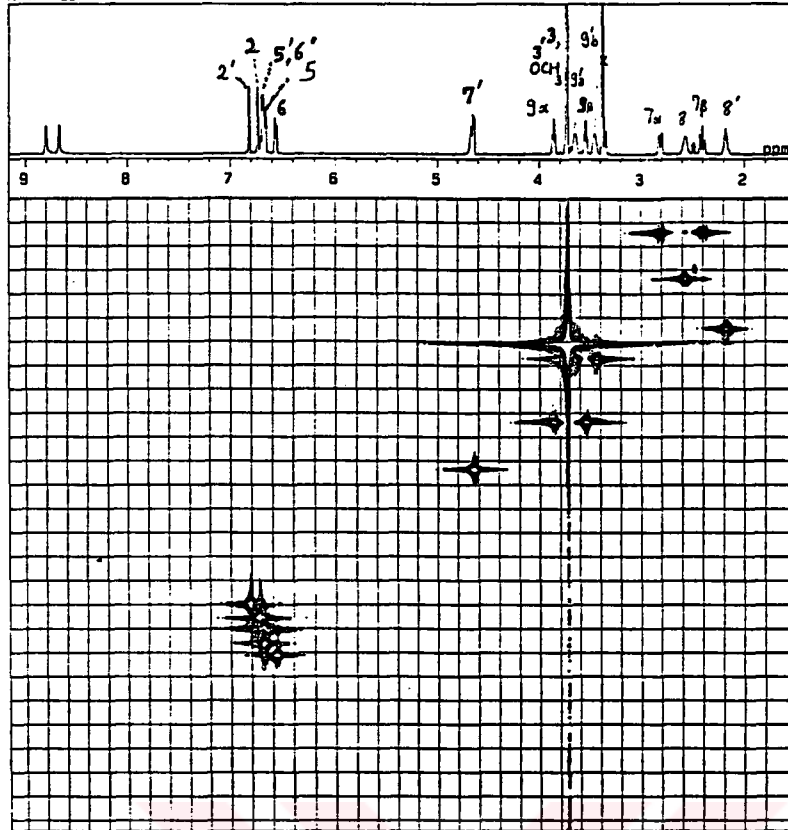
Current Data Parameters	
NAME	Jan23
EXPNO	5
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	04/13/23
Time	11.22
PULPROG	zgpg30
SOLVENT	cd3od
RG	0.9390440 sec
FIDRES	0.0017710 Hz
SR	10.0 usec
SI	32768
NUC1	13C
NUC2	13C
SI	1.5000000 sec
SI	1.00
SI	9.0 usec
SI	0.0037000 sec
SI	10.0 usec
SI	10.0 usec
SI	22.0 usec
SI	25.0 usec
SI	22.0 usec
SI	125.770000 MHz
SI	27777.70 Hz
SI	32768
SI	2149
SI	1
F2 - Processing parameters	
SI	32768
SI	125.7394795 MHz
SI	0
SI	0
SI	3.00 Hz
SI	0
SI	1.00
1D NMR plot parameters	
SI	24.00 cm
SI	126.042 ppm
SI	13599.03 Hz
SI	30.624 ppm
SI	1051.22 Hz
SI	3.39249 ppm/cm
SI	409.51712 Hz/cm

Şekil 34 j. Larisirezanol (TB-9)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



Şekil 34 k. Larisirezanol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu

K-1-HMQC



21-MAR-1998 11:41:16.64

DFILE : ALPHA
SFILE : K-1-HMQC

COMNT : K-1-HMQC
EXMOD : FGHMQC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3818.25 Hz
SCANS : 3
DUMMY : 4
AQTM : 0.2682 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 16655.56 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 30.02 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
QBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

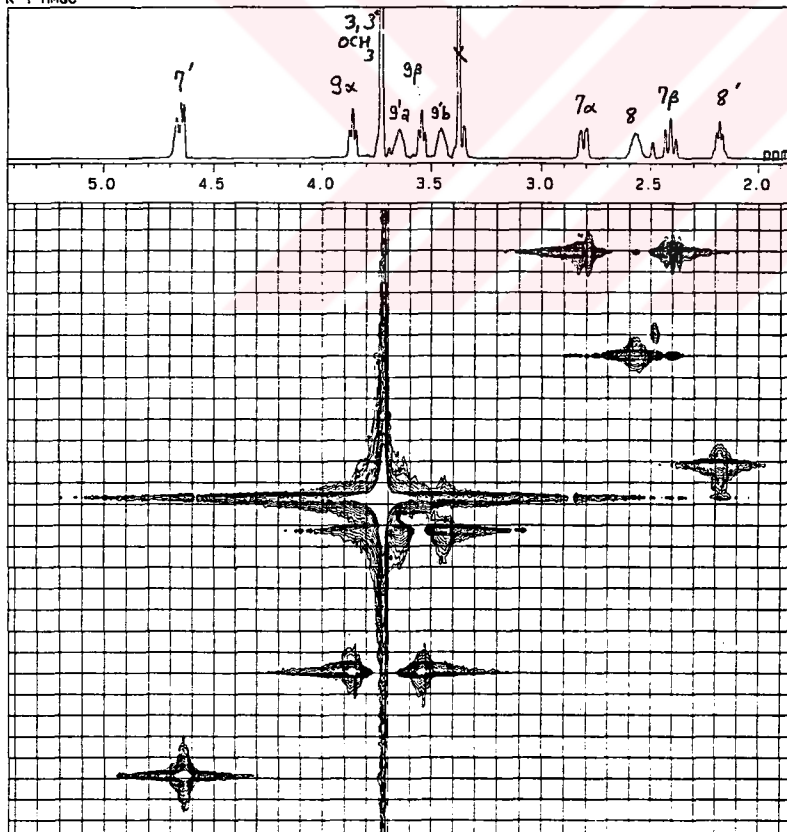
OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 164962.80 Hz

IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 127415.93 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.4 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : DMSO
operator

RESOL : 3.73 Hz
CLRSO : 65.06 Hz
TLINE : 10
THTOP : 300.0000
THBTM : 45.0000

K-1-HMQC



21-MAR-1998 11:43:02.30

DFILE : ALPHA
SFILE : K-1-HMQC

COMNT : K-1-HMQC
EXMOD : FGHMQC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3818.25 Hz
SCANS : 3
DUMMY : 4
AQTM : 0.2682 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 16655.56 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 30.02 usec

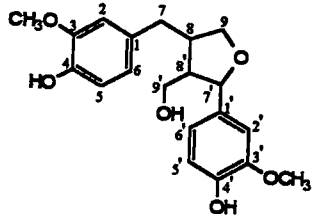
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
QBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 164962.80 Hz

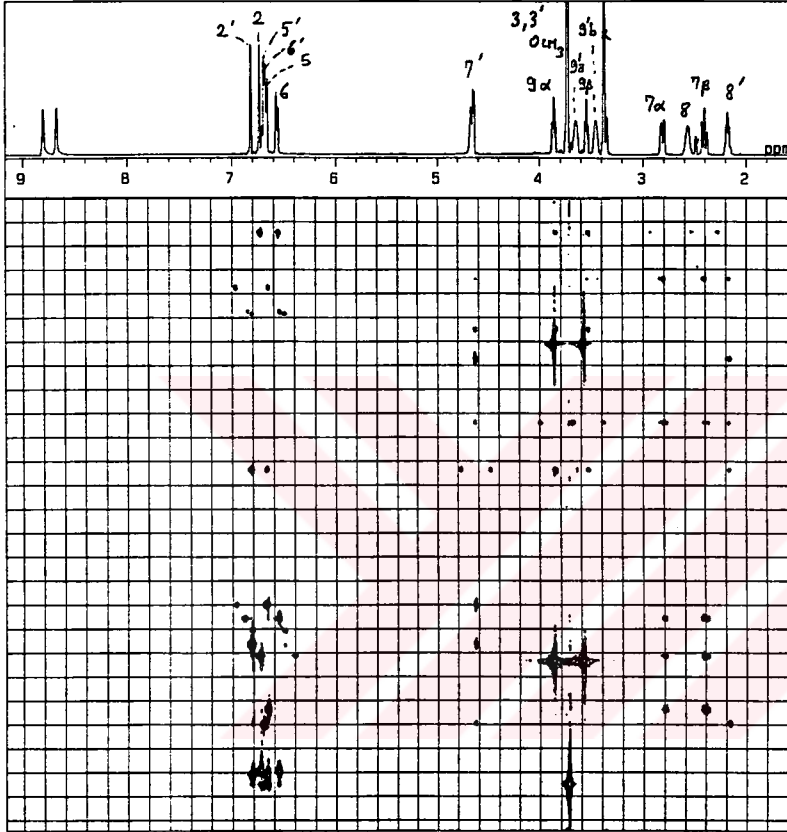
IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 127415.93 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.4 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : DMSO
operator

Şekil 34 1. Larisirezinol (TB-9)'ün HMQC Spektrumu



K-1-HMBC

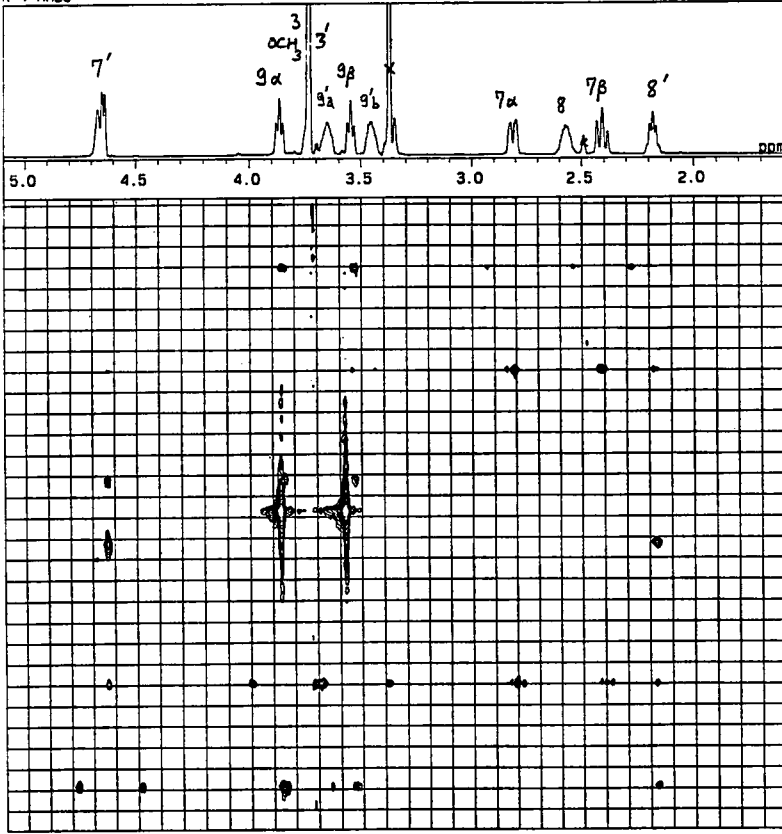


21-MAR-1998 11: 46: 43.25

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-HMBC
 COMNT : K-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3818.25 Hz
 SCANS : 3
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2682 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16655.56 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CTNWT : 5.00 usec
 CNT2 : 30.02 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 164962.80 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 127415.93 Hz
 IRATN : 511
 IRPPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.3 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.73 Hz
 CLRSO : 65.06 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 400.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

Şekil 34 m. Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu

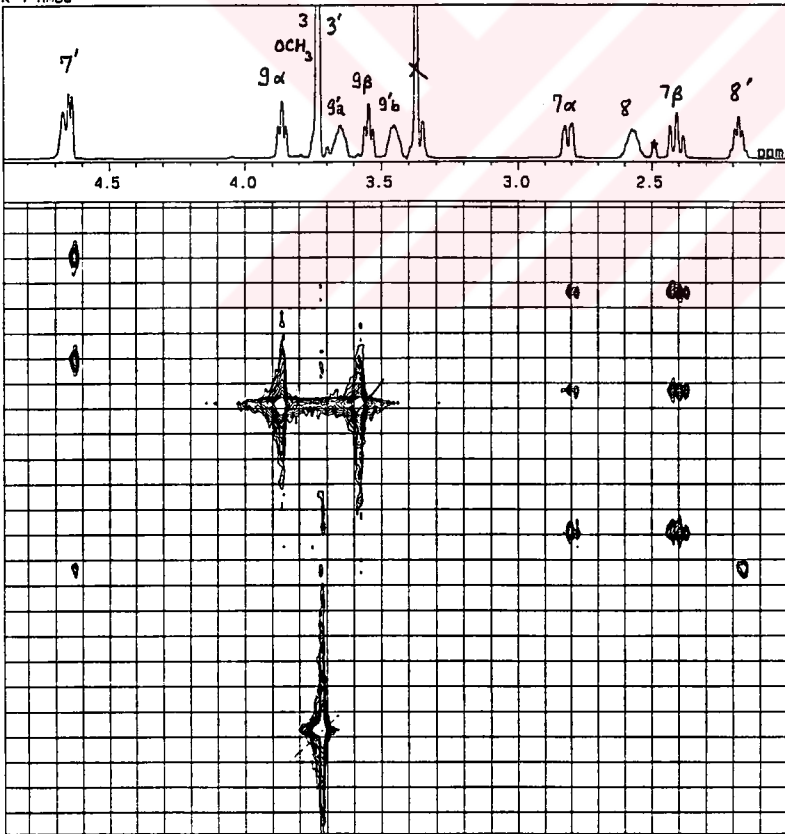
K-1-HMBC



21-MAR-1998 11: 47: 55.60

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-HMBC
 COMNT : K-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3818.25 Hz
 SCANS : 3
 DUMMY : 4
 ACOTM : 0.2682 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16655.56 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 30.02 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 164962.80 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127415.93 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.3 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.73 Hz
 CLRSO : 65.06 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

K-1-HMBC

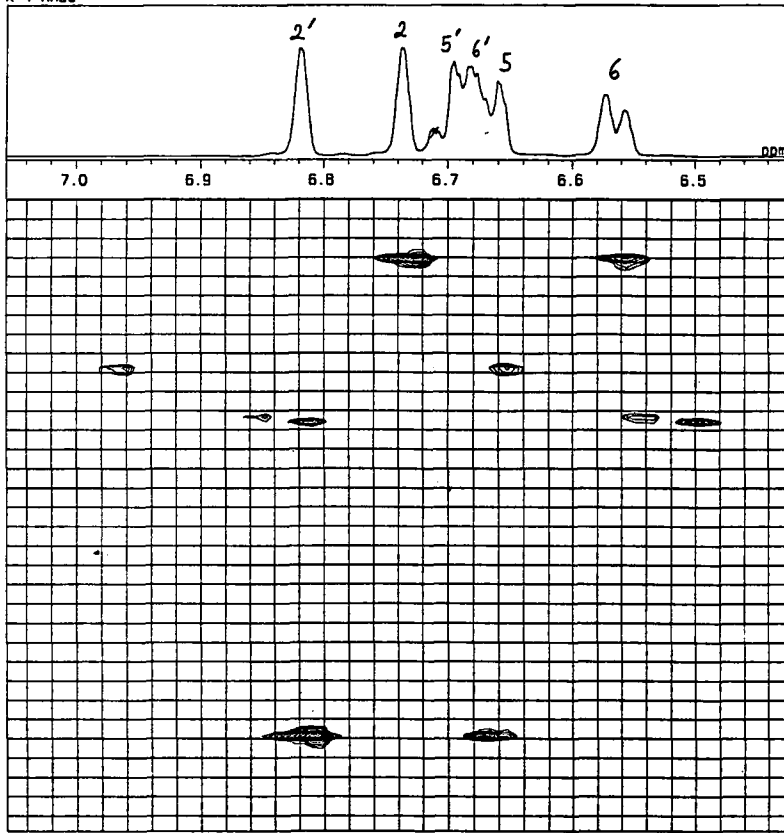


21-MAR-1998 11: 48: 40.44

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-HMBC
 COMNT : K-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3818.25 Hz
 SCANS : 3
 DUMMY : 4
 ACOTM : 0.2682 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16655.56 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 30.02 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 164962.80 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127415.93 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.3 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.73 Hz
 CLRSO : 65.06 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

Şekil 34 n. Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu (δ .2-5)

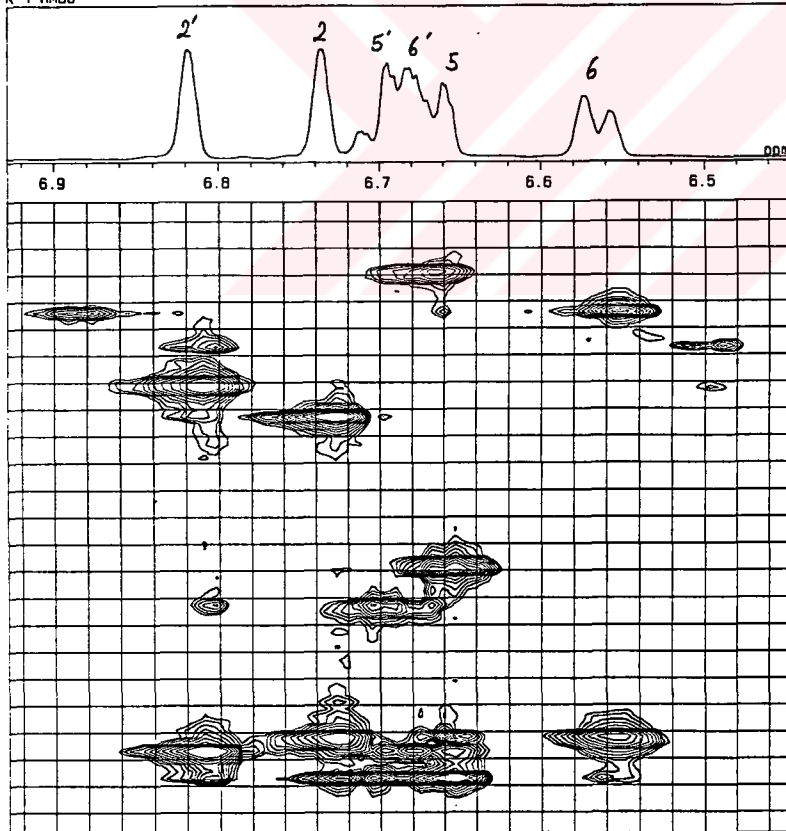
K-1-HMBC



21-MAR-1998 11: 49: 34. 11

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-HMBC
 COMNT : K-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3818.25 Hz
 SCANS : 3
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2682 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16655.56 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINTW : 5.00 usec
 CINT2 : 30.02 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 QBFRQ : 500.00 MHz
 QBSET : 164962.80 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127415.93 Hz
 IRATN : 511
 IRBPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.3 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.73 Hz
 CLASO : 65.06 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

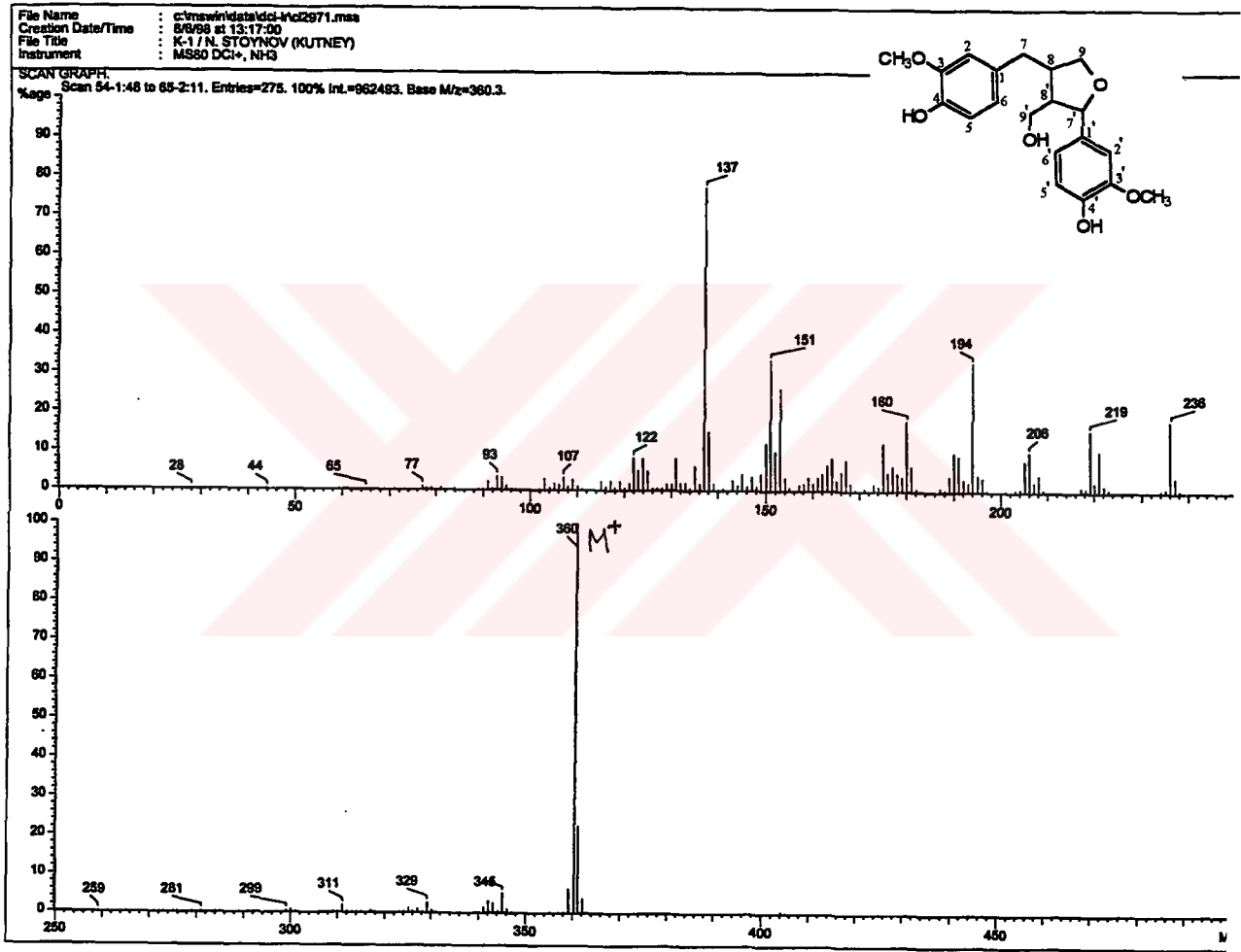
K-1-HMBC



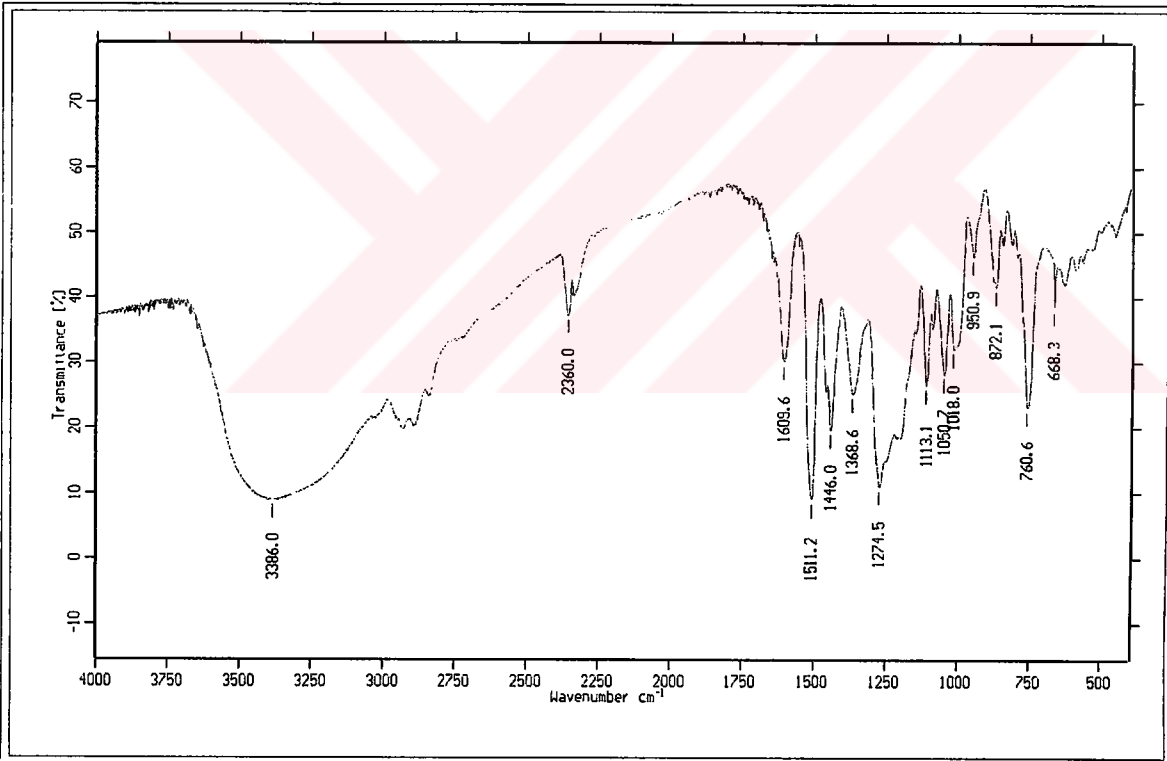
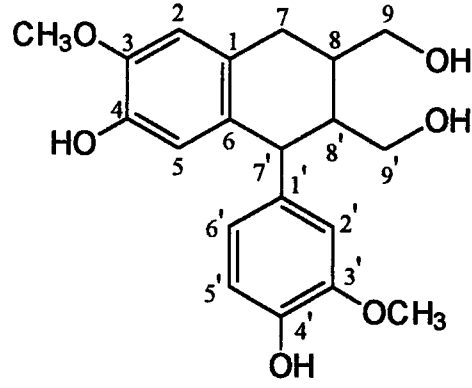
21-MAR-1998 11: 50: 13.54

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-1-HMBC
 COMNT : K-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3818.25 Hz
 SCANS : 3
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2682 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16655.56 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINTW : 5.00 usec
 CINT2 : 30.02 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 QBFRQ : 500.00 MHz
 QBSET : 164962.80 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127415.93 Hz
 IRATN : 511
 IRBPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.3 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : DMSO
 RESOL : 3.73 Hz
 CLASO : 65.06 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

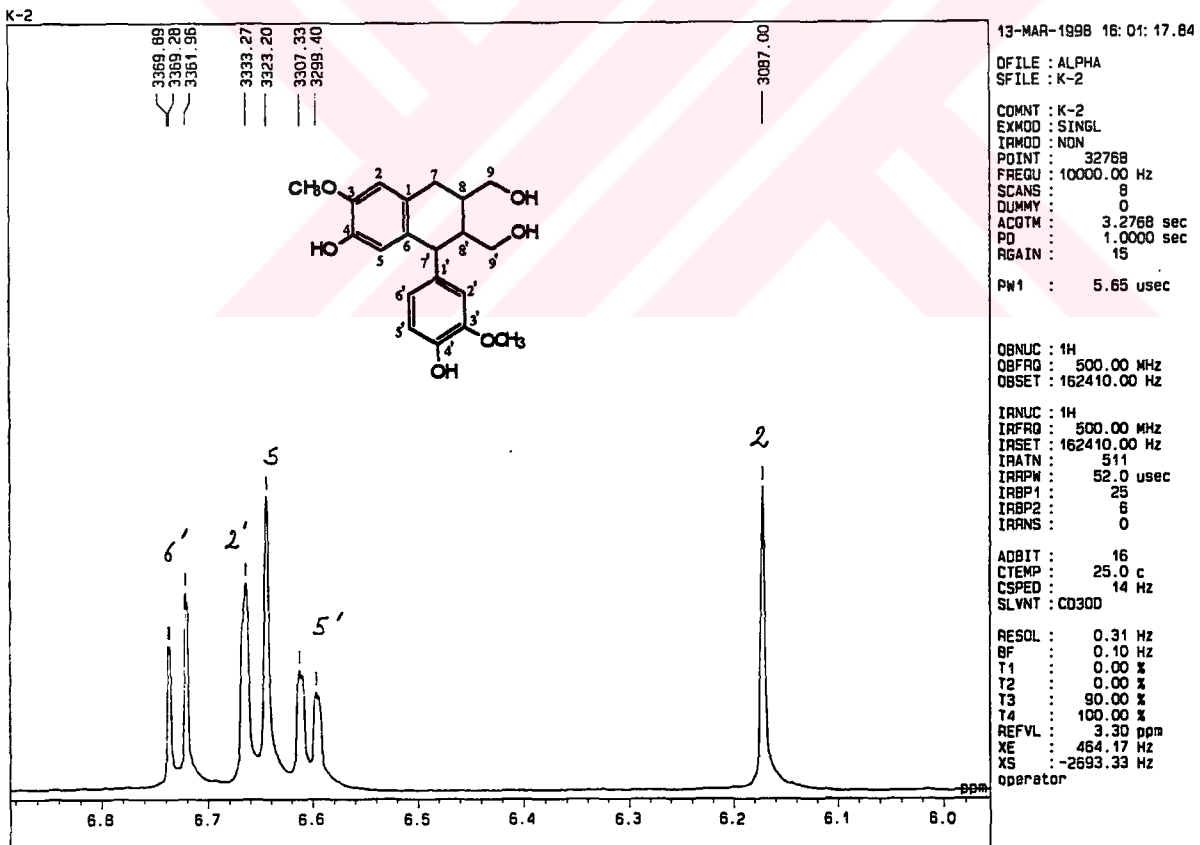
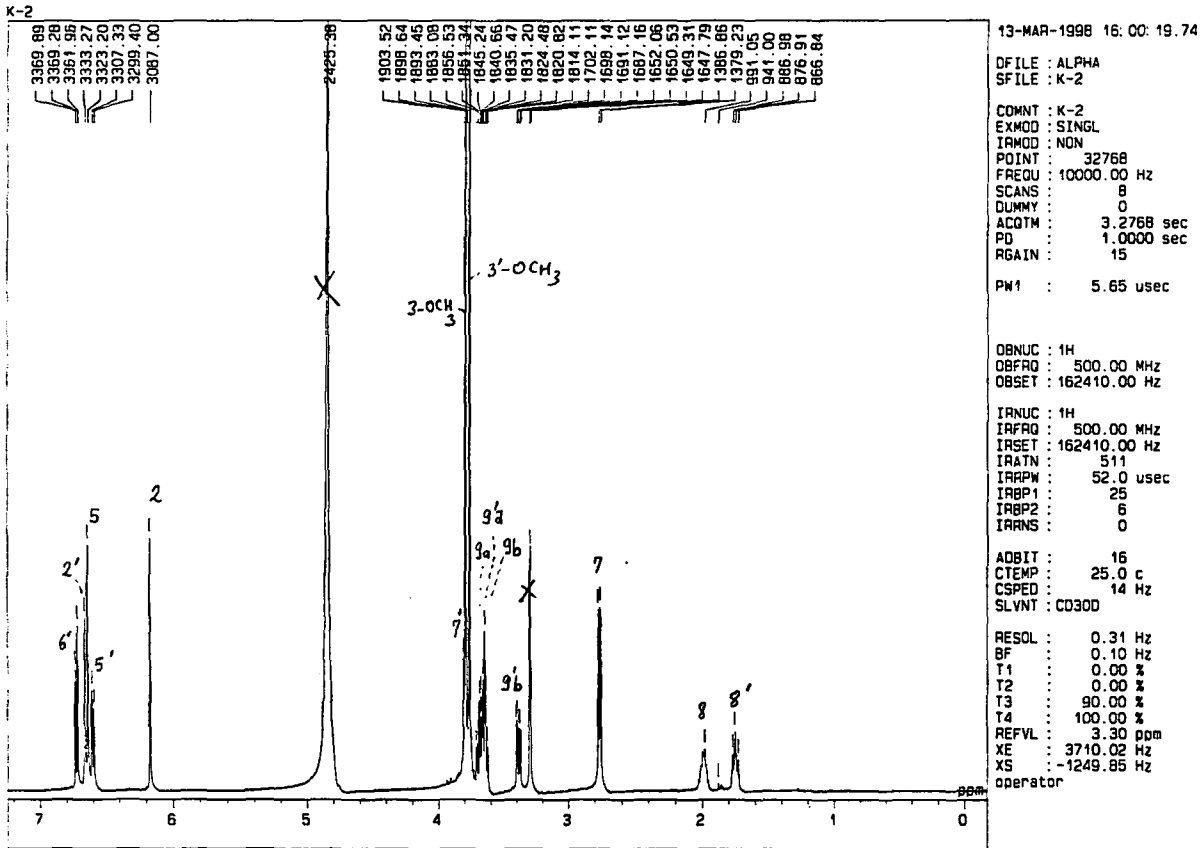
Şekil 34 o. Larisirezinol (TB-9)'ün HMBC Spektrumu (δ 6.5-6.9)



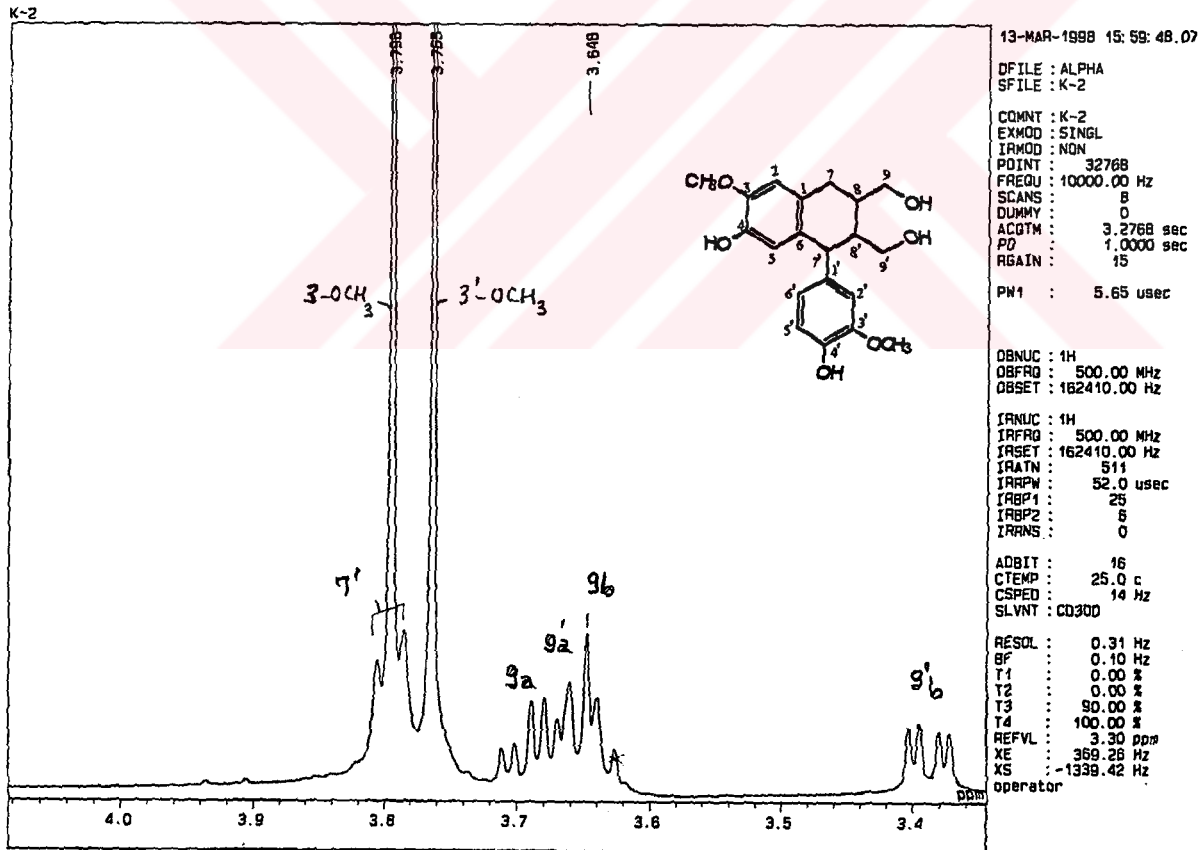
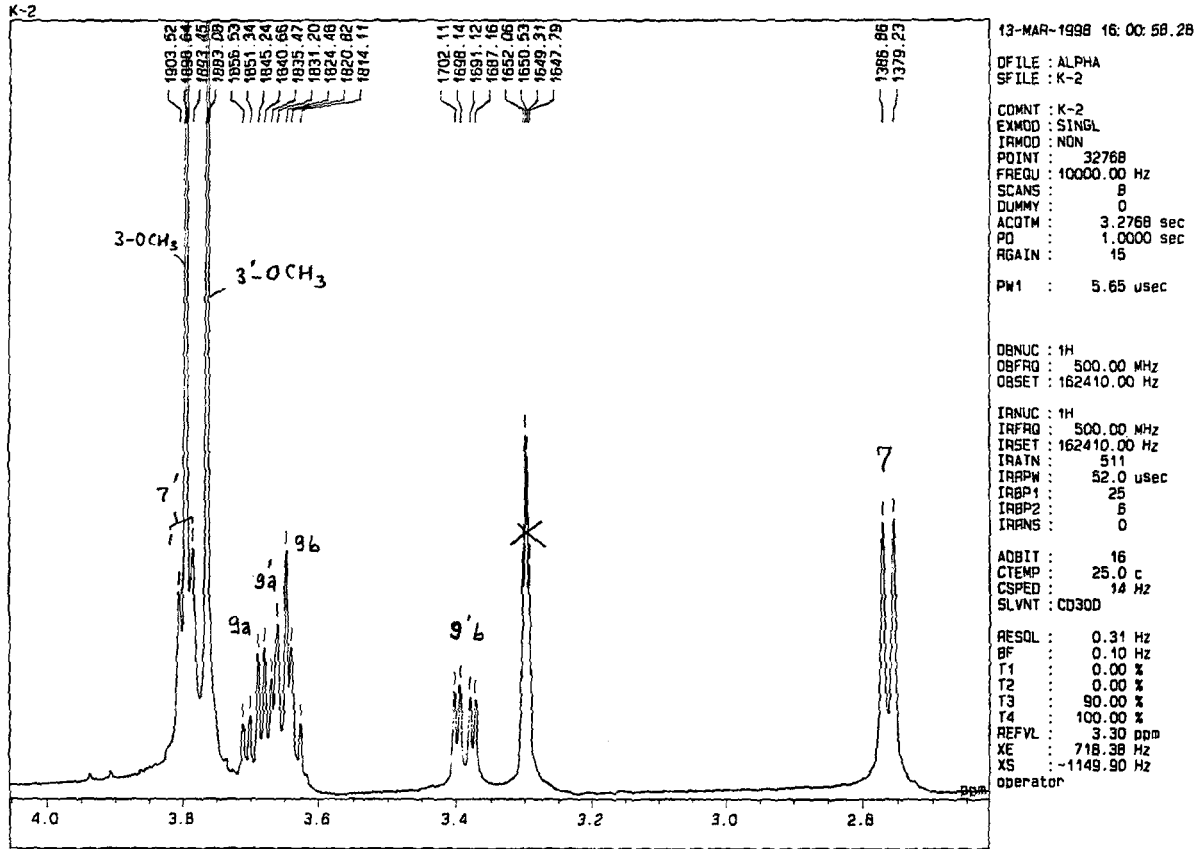
Şekil 34 p. Larisirezinol (TB-9)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



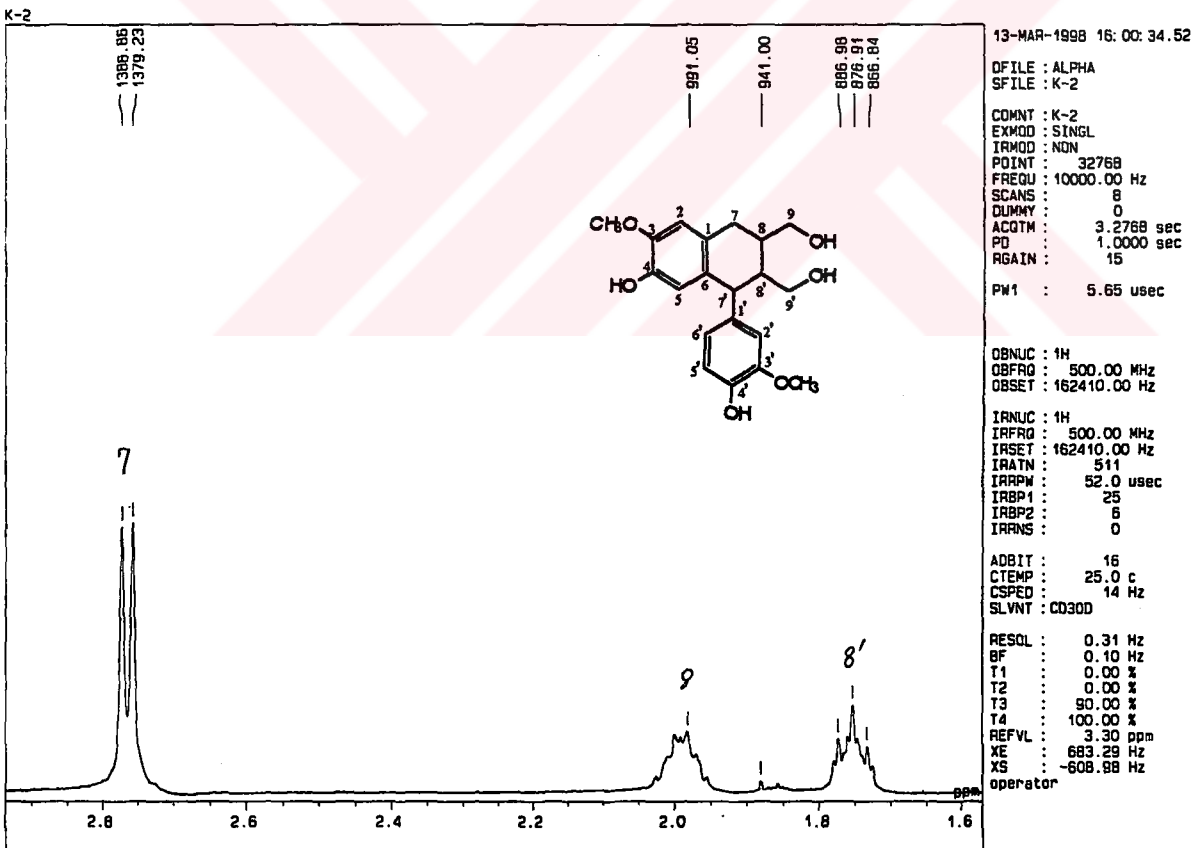
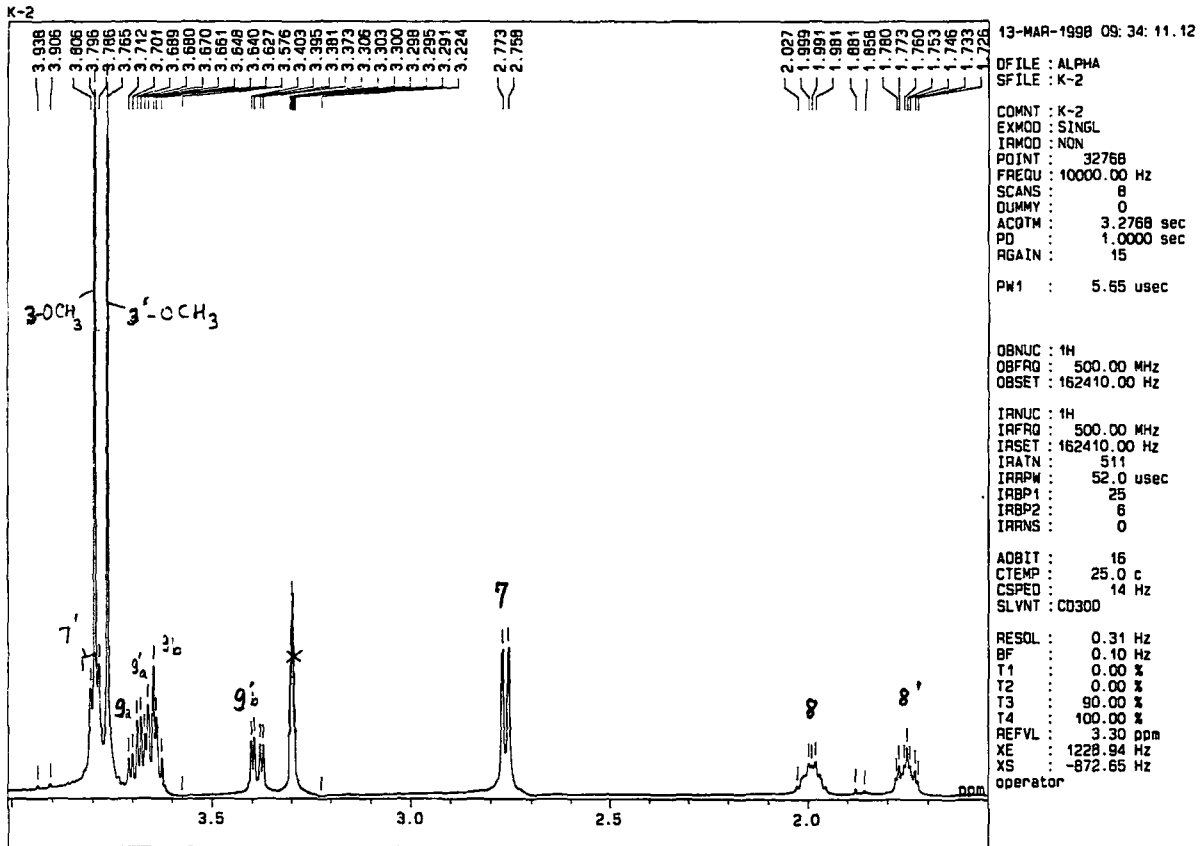
Şekil 35 a. İzolarisirezinol (TB-10)'ün IR Spektrumu



Şekil 35 b. İzolarisirezinol (TB-10)'ün ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz)

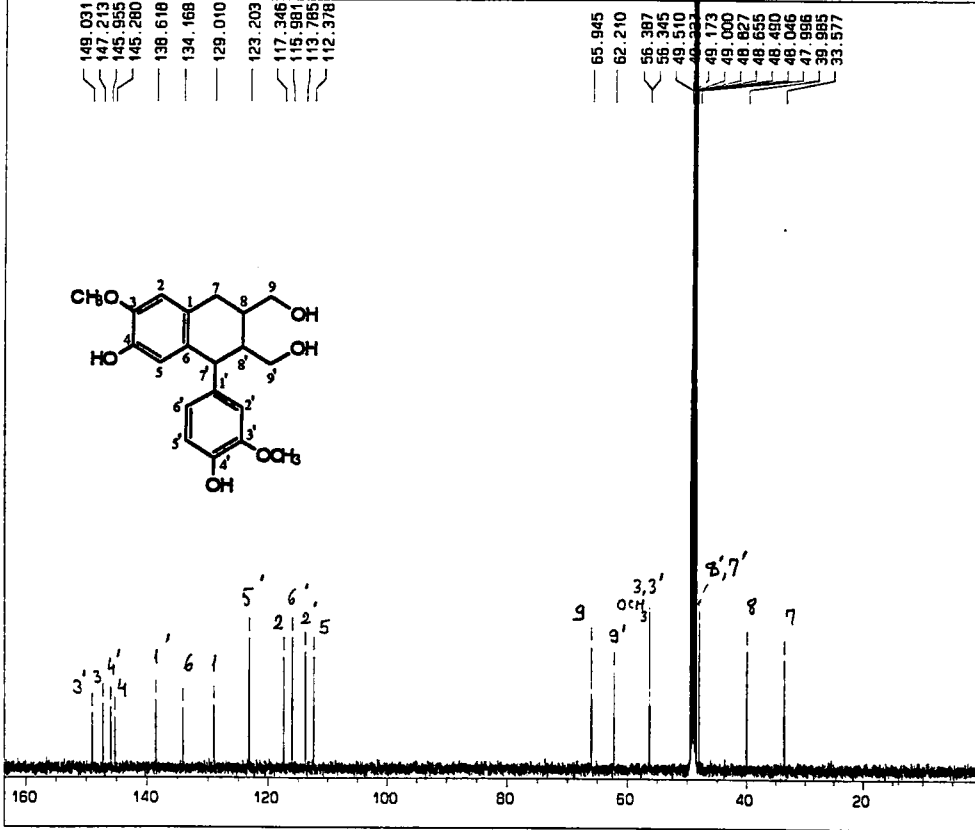


Şekil 35 c. İzolarisirezol (TB-10)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz) (δ 2.8-4.0)



Şekil 35 d. İzolarisirezanol (TB-10)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz) (δ 1.6 - 4.0)

K-2-C13NMR



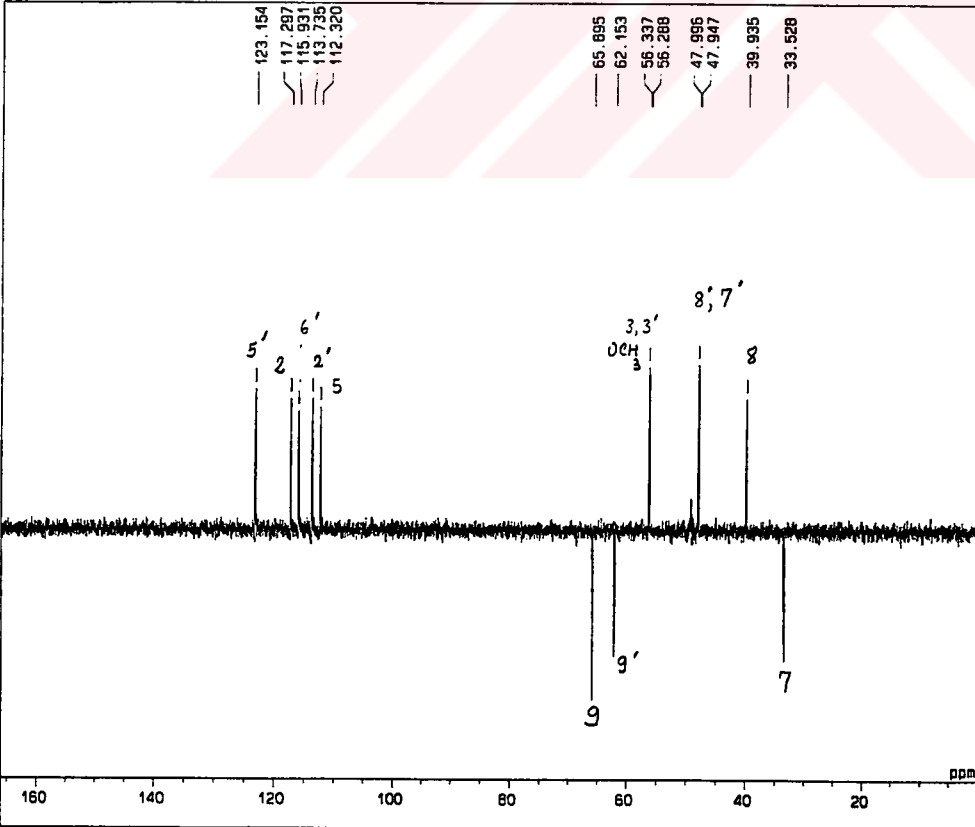
13-MAR-1998 09: 56: 22.78

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-C13NMR
 COMNT : K-2-C13NMR
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : BCM
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 508
 DUMMY : 0
 ACQTM : 0.9667 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.4 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 0.50 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 0.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 49.00 ppm
 XE : 20638.16 Hz
 XS : 2074.16 Hz
 operator

Şekil 35 e. İzolarisirezinol (TB-10)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

K-2-DEPT135



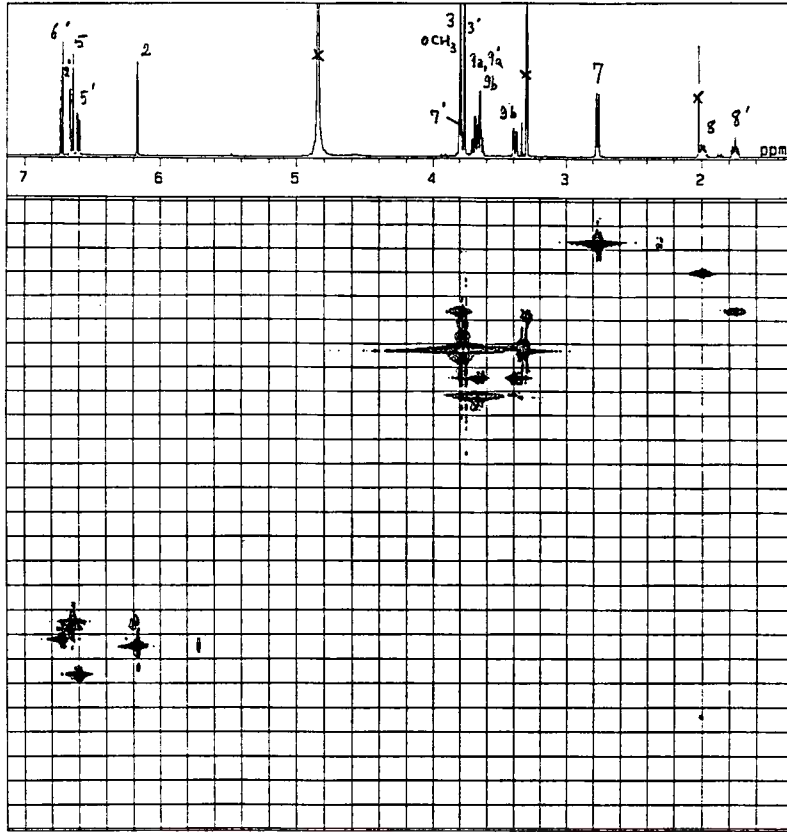
13-MAR-1998 10: 08: 09.38

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-DEPT135
 COMNT : K-2-DEPT135
 EXMOD : DEPTD
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 32768
 FREQU : 33898.31 Hz
 SCANS : 213
 DUMMY : 8
 ACQTM : 0.9867 sec
 PD : 1.5000 sec
 RGAIN : 23
 PW1 : 9.50 usec
 PW2 : 16.95 usec
 PW3 : 11.30 usec
 JT1M1 : 5.20000 msec
 JCNST : 145.00, Hz

OBNUC : 13C
 OBFRO : 125.65 MHz
 OBSET : 127958.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 25.0 c
 CSPED : 14 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 1.03 Hz
 BF : 1.50 Hz
 REFVL : 49.00 ppm
 XE : 20920.58 Hz
 XS : 1897.78 Hz
 operator

Şekil 35 f. İzolarisirezinol (TB-10)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

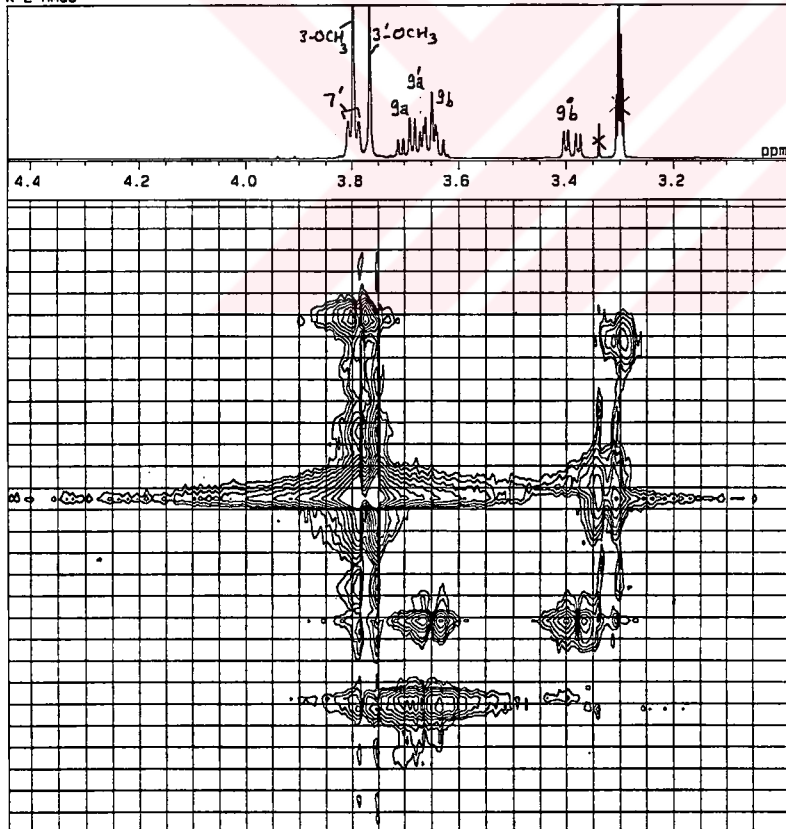
K-2-HMQC



23-MAR-1998 15: 10: 07.63

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-HMQC
 COMNT : K-2-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2891.01 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3542 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16501.65 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 30.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162040.43 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126429.02 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.2 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3CD
 RESOL : 2.82 Hz
 CLRSO : 64.46 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 16.0000
 operator

K-2-HMQC

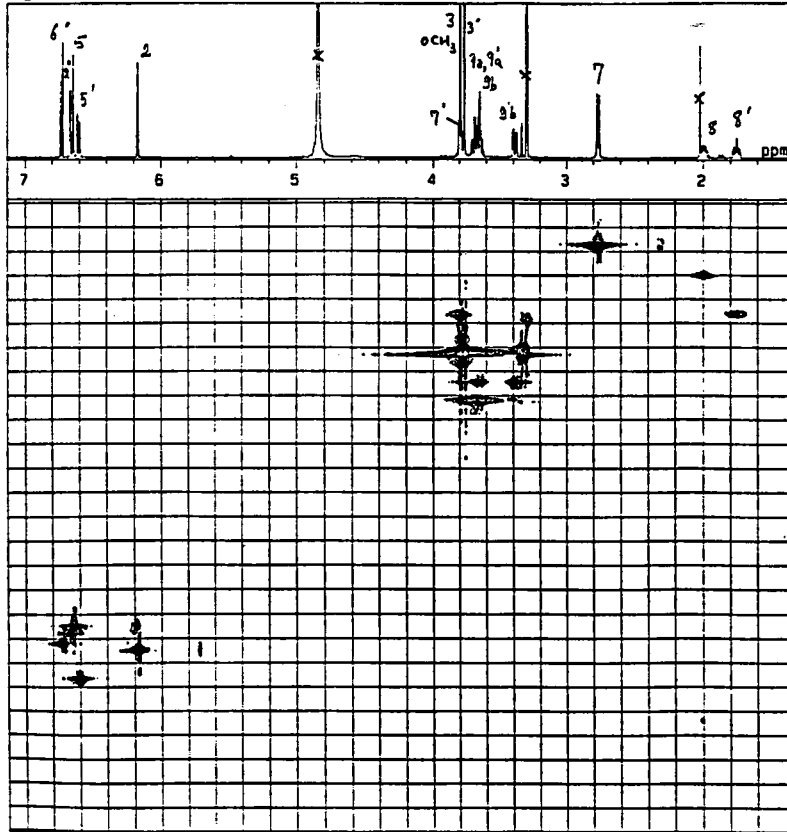


23-MAR-1998 15: 13: 40.28

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-HMQC
 COMNT : K-2-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2891.01 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3542 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16501.65 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 30.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162040.43 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126429.02 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.2 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 2.82 Hz
 CLRSO : 64.46 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 16.0000
 operator

Şekil 35 g. İzolarisirezanol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu

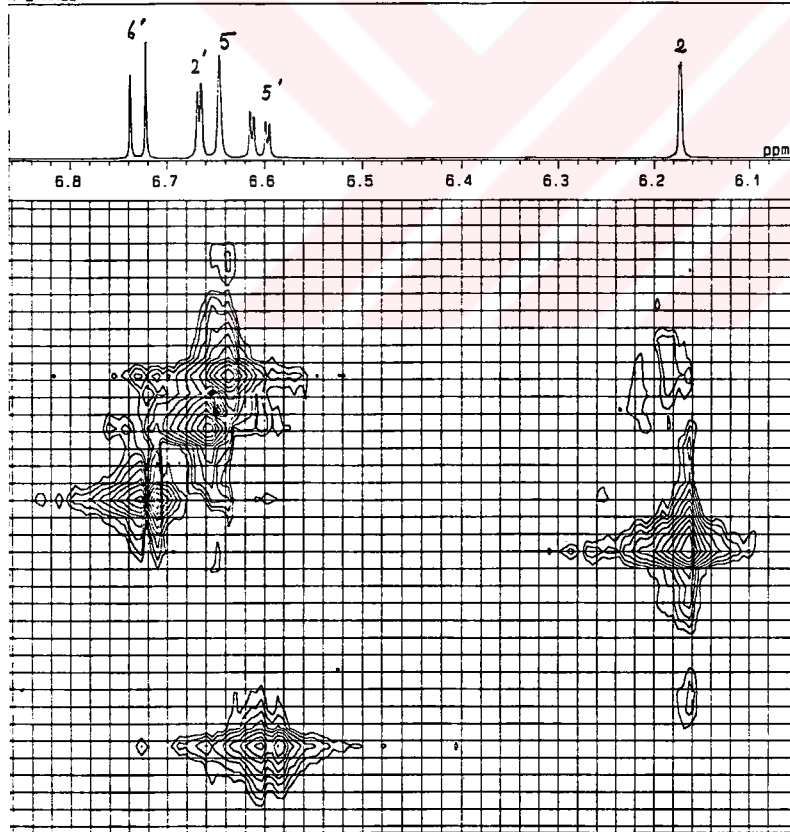
K-2-HMQC



23-MAR-1998 15: 10: 07.63

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-HMQC
 COMNT : K-2-HMQC
 EXMOD : FGHMQC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2891.01 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3542 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16501.65 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 30.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 DBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162040.43 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126429.02 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRFNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.2 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3CD
 RESOL : 2.82 Hz
 CLRSO : 64.46 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 16.0000

K-2-HMQC

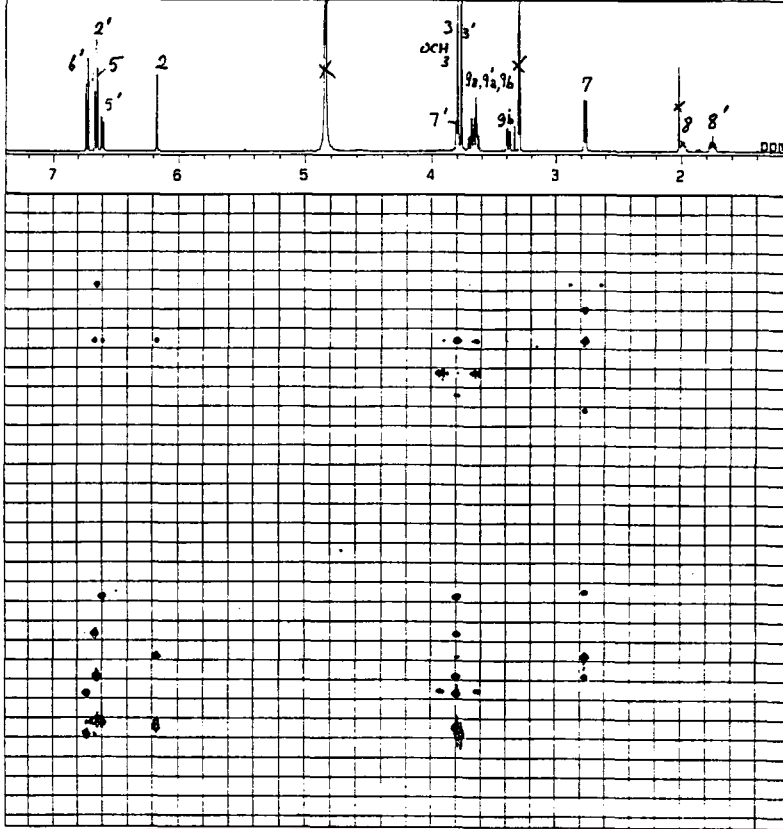


23-MAR-1998 15: 12: 20.12

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-2-HMQC
 COMNT : K-2-HMQC
 EXMOD : FGHMQC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2891.01 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3542 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16501.65 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 30.30 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 DBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162040.43 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126429.02 Hz
 IRATN : 120
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRFNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.2 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 2.82 Hz
 CLRSO : 64.46 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 16.0000
 operator

Şekil 35 h. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMQC Spektrumu

K-2-HMBC



23-MAR-1998 14: 51: 54.34

DFILE : ALPHA
SFILE : K-2-HMBC

COMNT : K-2-HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3122.07 Hz
SCANS : 9
DUMMY : 4
ACQTM : 0.3280 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 20500.21 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 24.39 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

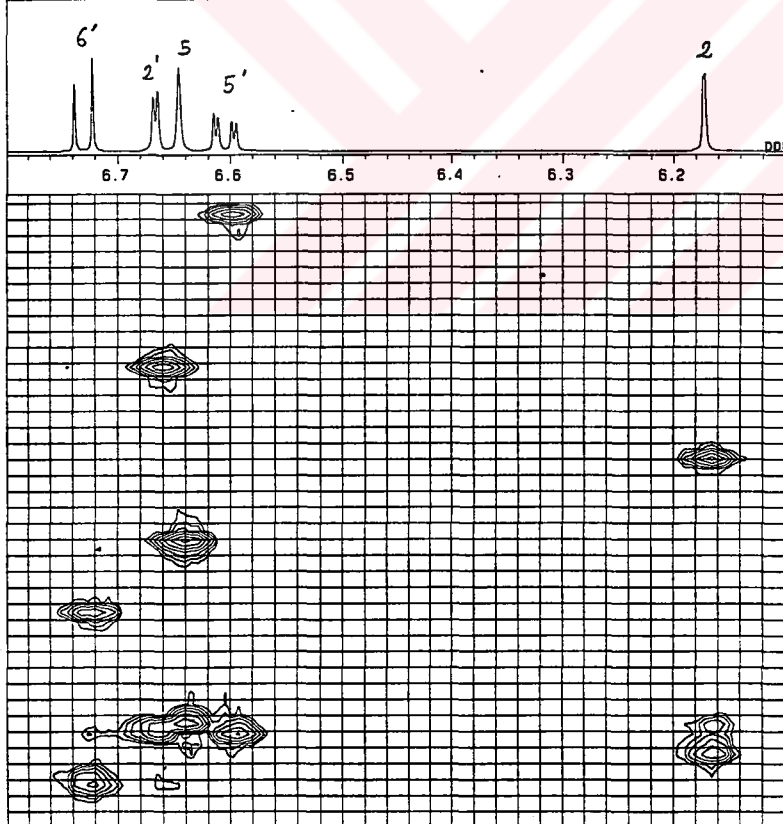
OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 162050.50 Hz

IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126627.64 Hz
IRATN : 120
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 100
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.9 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.05 Hz
CLRSO : 80.08 Hz
TLINE : 10
THTOP : 350.0000
THBTM : 12.5000
operator

K-2-HMBC



23-MAR-1998 14: 54: 20.54

DFILE : ALPHA
SFILE : K-2-HMBC

COMNT : K-2-HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3122.07 Hz
SCANS : 9
DUMMY : 4
ACQTM : 0.3280 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 20500.21 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 24.39 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 162050.50 Hz

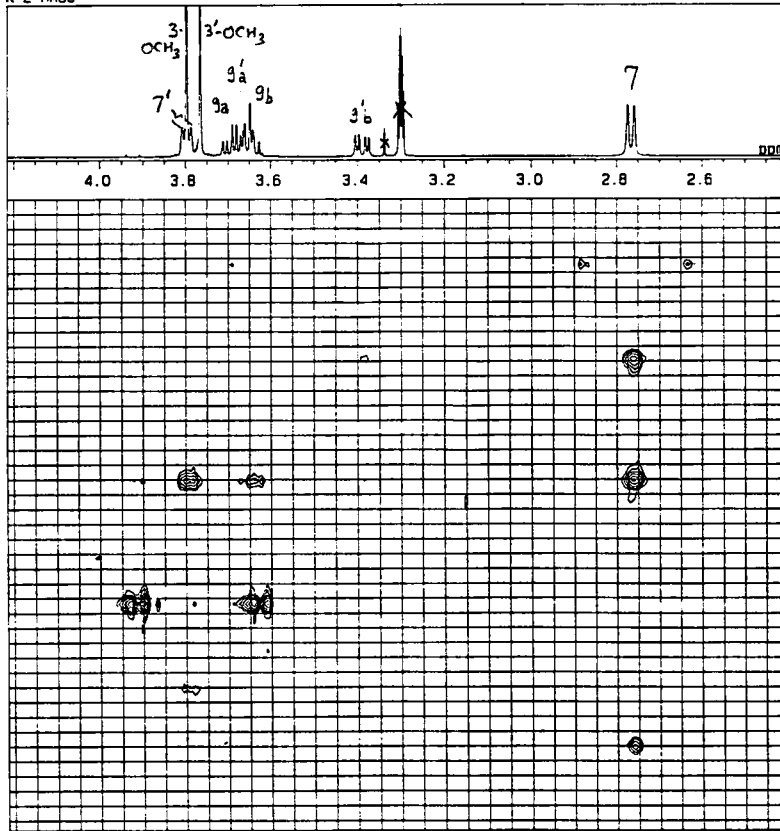
IRNUC : 13C
IRFRQ : 125.65 MHz
IRSET : 126627.64 Hz
IRATN : 120
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 100
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 24.9 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.05 Hz
CLRSO : 80.08 Hz
TLINE : 10
THTOP : 200.0000
THBTM : 12.5000
operator

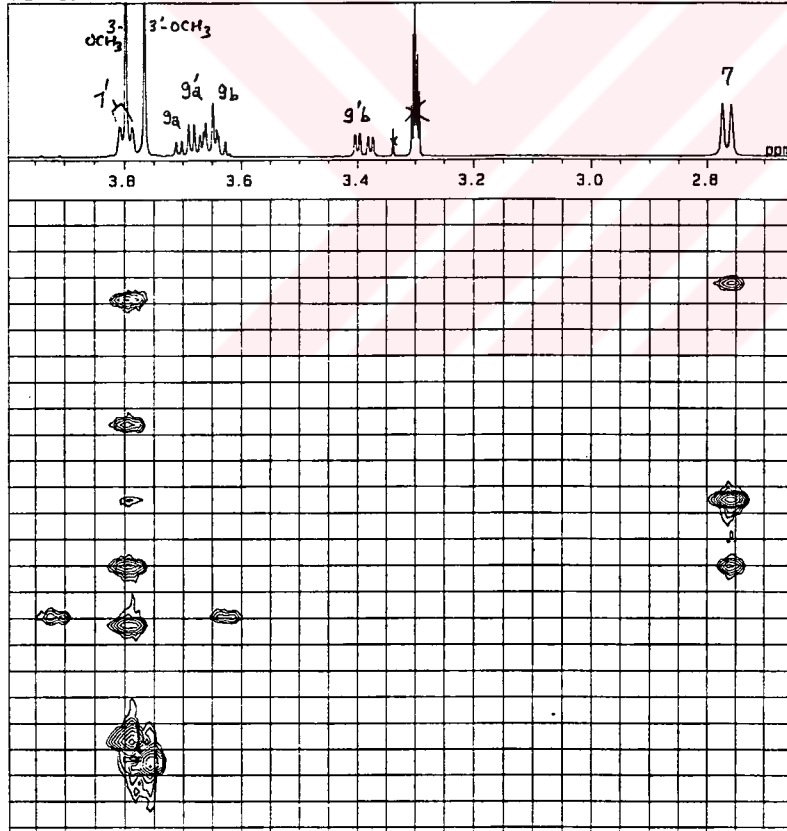
Şekil 35 1. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu

K-2-HMBC



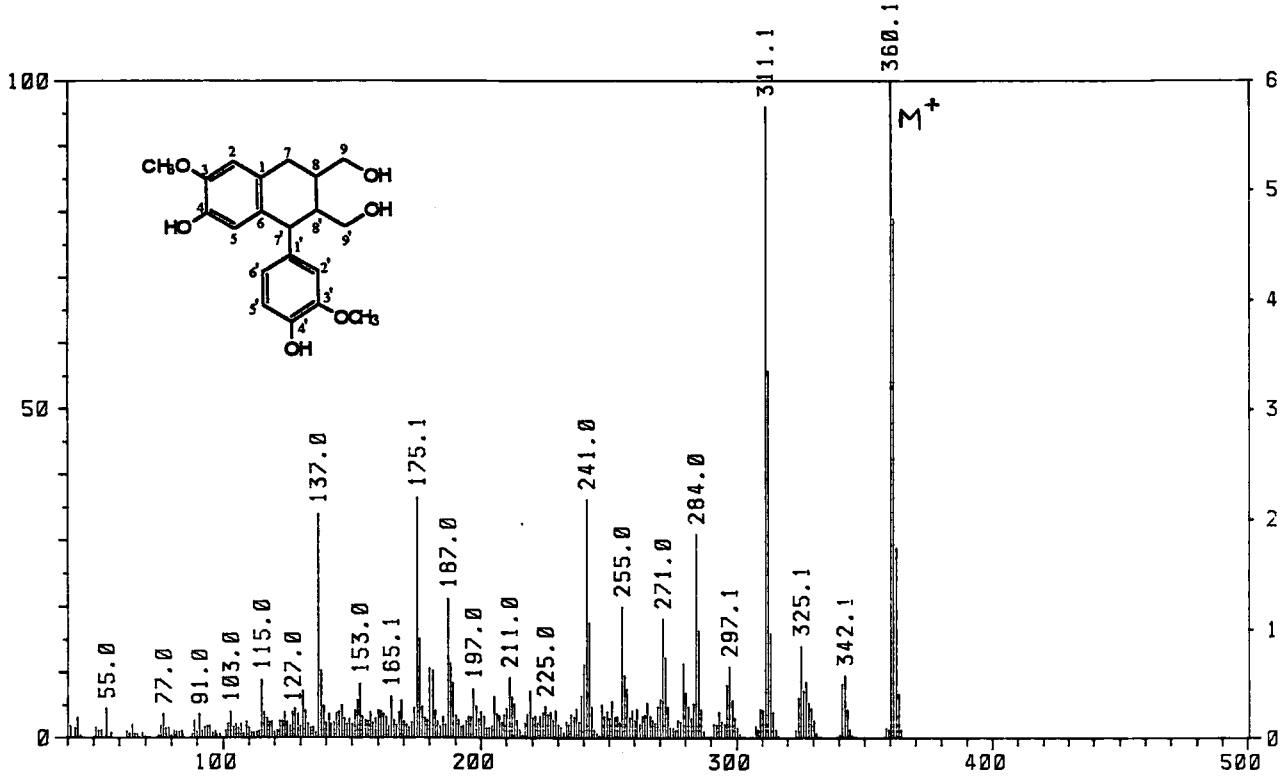
23-MAR-1998 14: 52: 49.62
 DFILE : ALPHA
 SFIL : K-2-HMBC
 COMNT : K-2-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3122.07 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3280 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 20500.21 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 24.39 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 162050.50 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126627.64 Hz
 IRATN : 120
 IRBPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRBNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.05 Hz
 CLRSO : 80.08 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 12.5000
 operator

K-2-HMBC

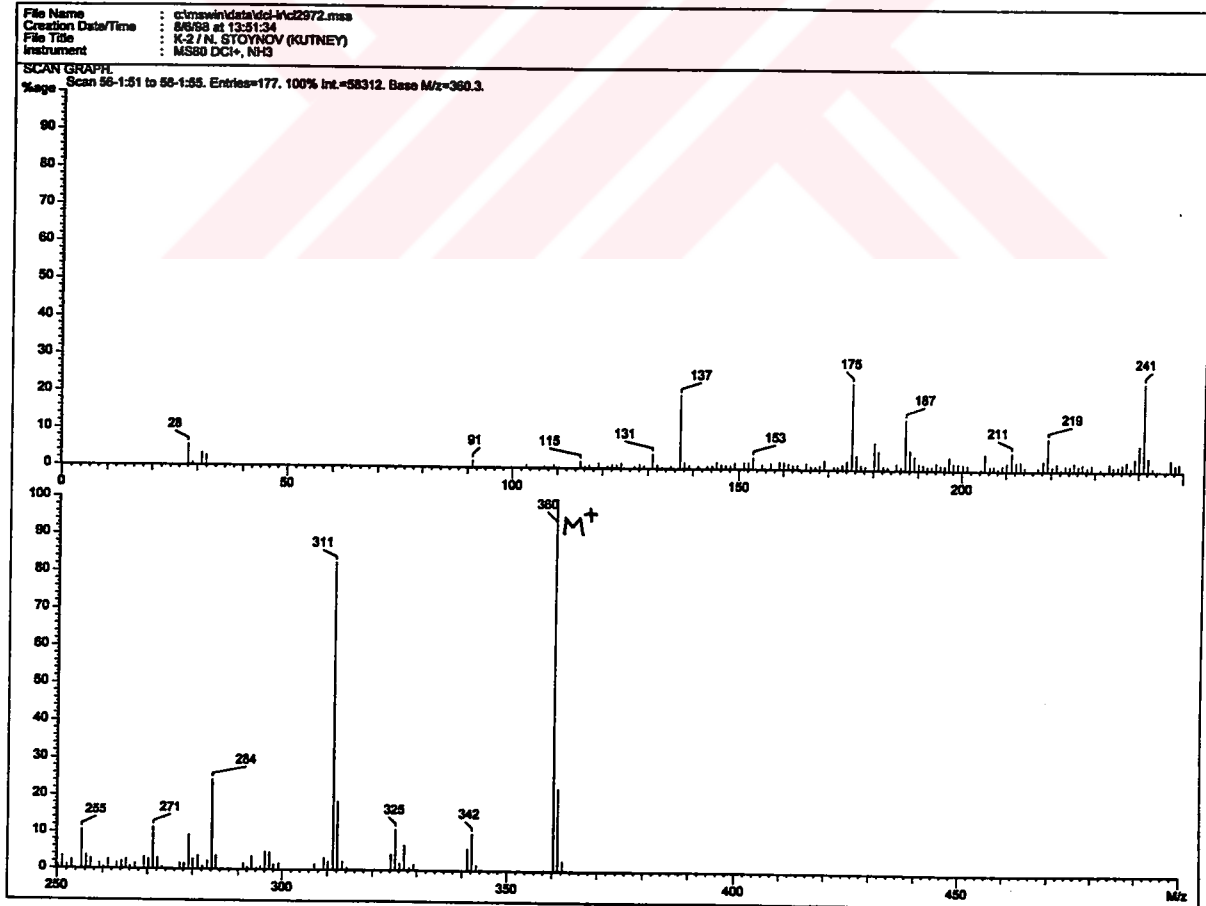


23-MAR-1998 14: 53: 27.65
 DFILE : ALPHA
 SFIL : K-2-HMBC
 COMNT : K-2-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3122.07 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3280 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 20500.21 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 CINT2 : 24.39 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 162050.50 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126627.64 Hz
 IRATN : 120
 IRBPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 100
 IRBP2 : 6
 IRBNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.05 Hz
 CLRSO : 80.08 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 200.0000
 THBTM : 12.5000
 operator

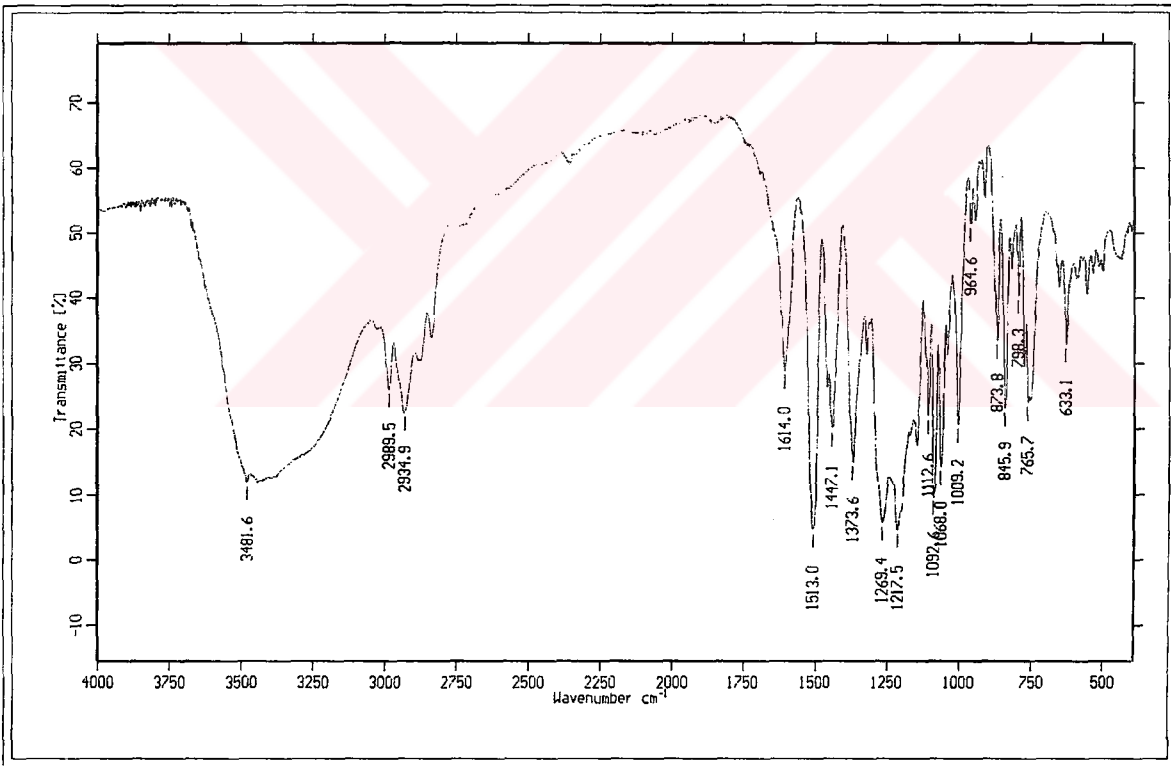
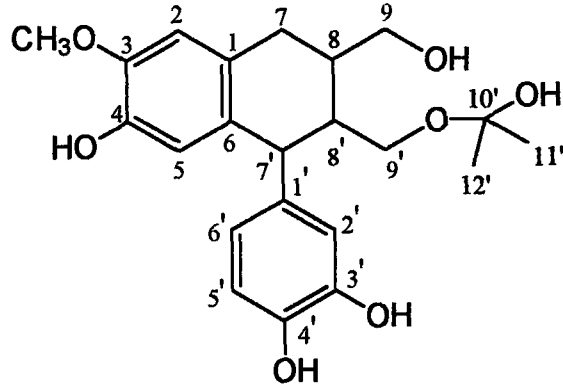
Şekil 35 j. İzolarisirezinol (TB-10)'ün HMBC Spektrumu (δ 2.6-4.0)



Şekil 35 k. İzolarisirezinol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)

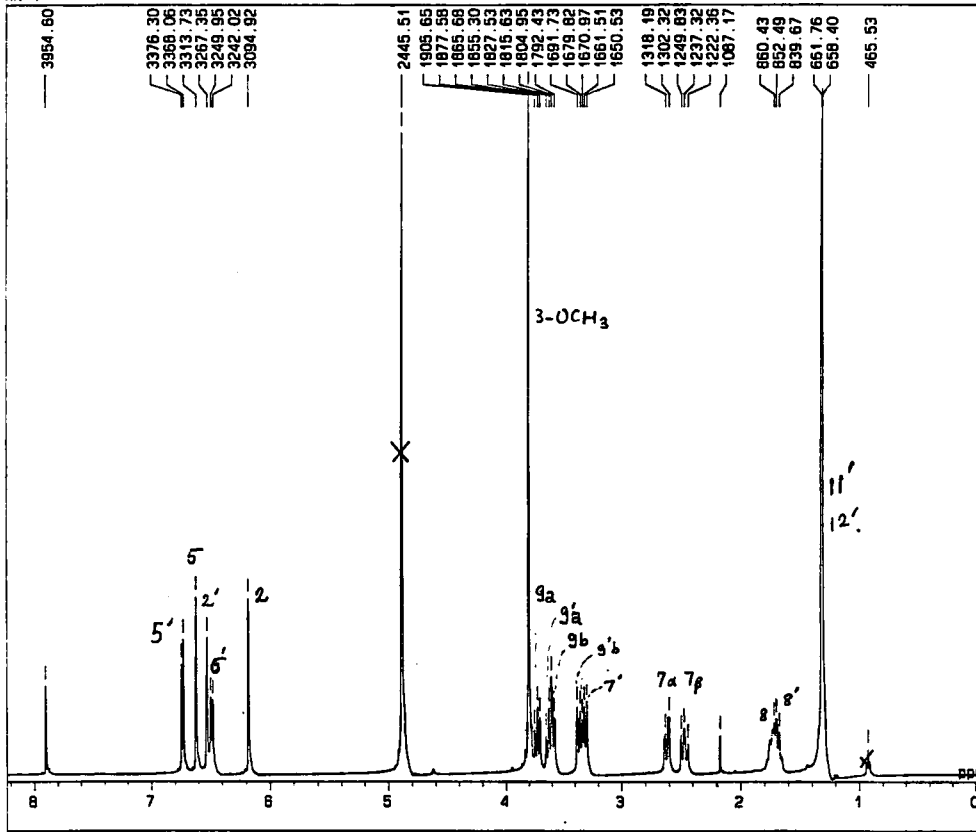


Şekil 35 l. İzolarisirezinol (TB-10)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



Şekil 36 a. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izoproleter (TB-11)'ün IR Spektrumu

KK-1



13-MAR-1998 16:37:08.11

DFILE : ALPHA
SFILE : KK-1
COMNT : KK-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 13
PW1 : 5.65 usec

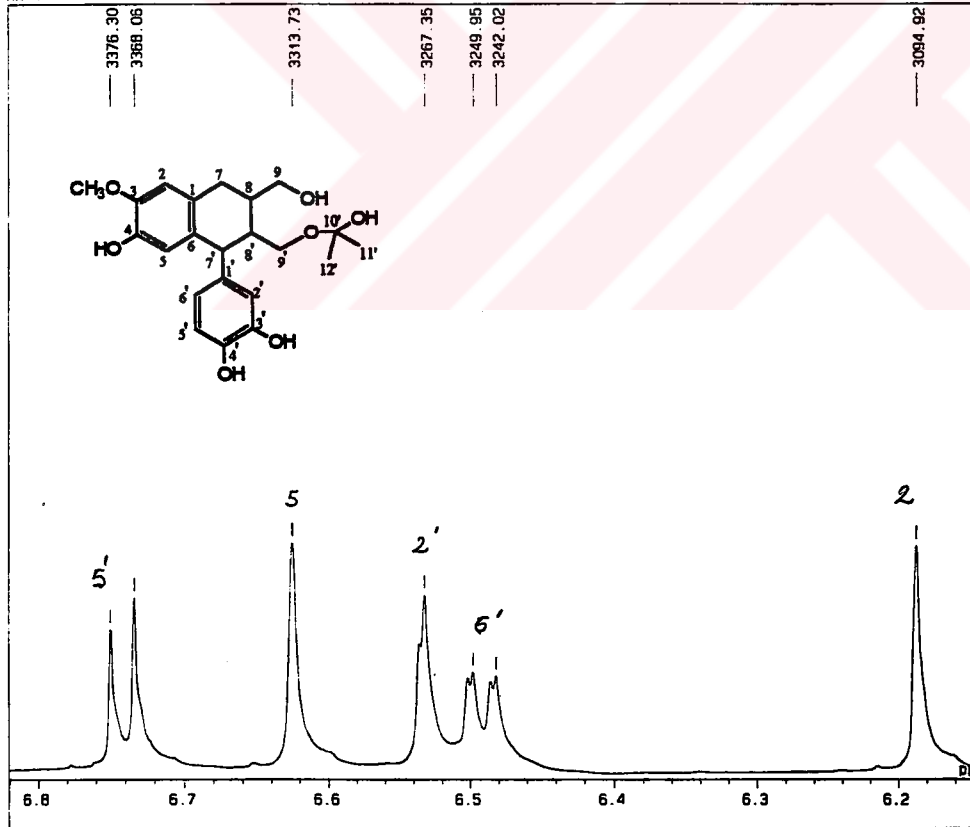
OBNUC : 1H
OBFREQ : 500.00 MHz
OBSETE : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFREQ : 500.00 MHz
IRSETE : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRPPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRFNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 23.9 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CD3OD

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 3.30 ppm
XE : 4166.87 Hz
XS : 873.72 Hz
operator

KK-1



13-MAR-1998 16:40:01.51

DFILE : ALPHA
SFILE : KK-1
COMNT : KK-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 0
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 1.0000 sec
RGAIN : 13
PW1 : 5.65 usec

OBNUC : 1H
OBFREQ : 500.00 MHz
OBSETE : 162410.00 Hz

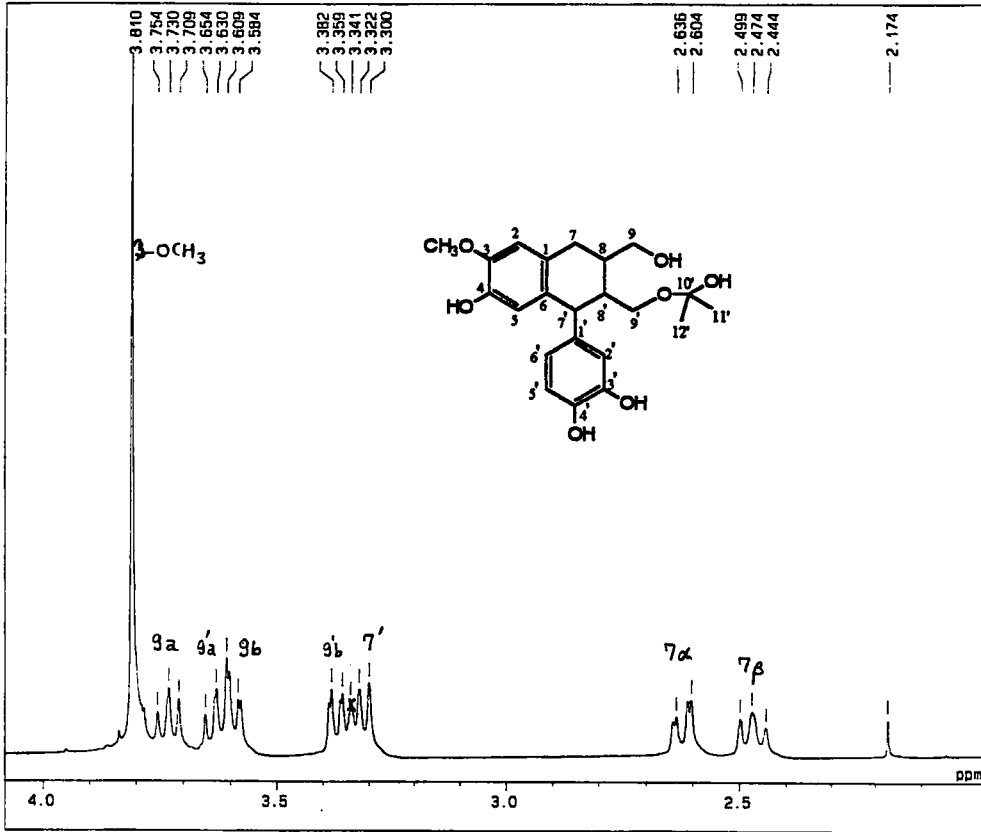
IRNUC : 1H
IRFREQ : 500.00 MHz
IRSETE : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRPPW : 52.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRFNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 23.9 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CD3OD

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.10 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 3.30 ppm
XE : 341.80 Hz
XS : -330.81 Hz
operator

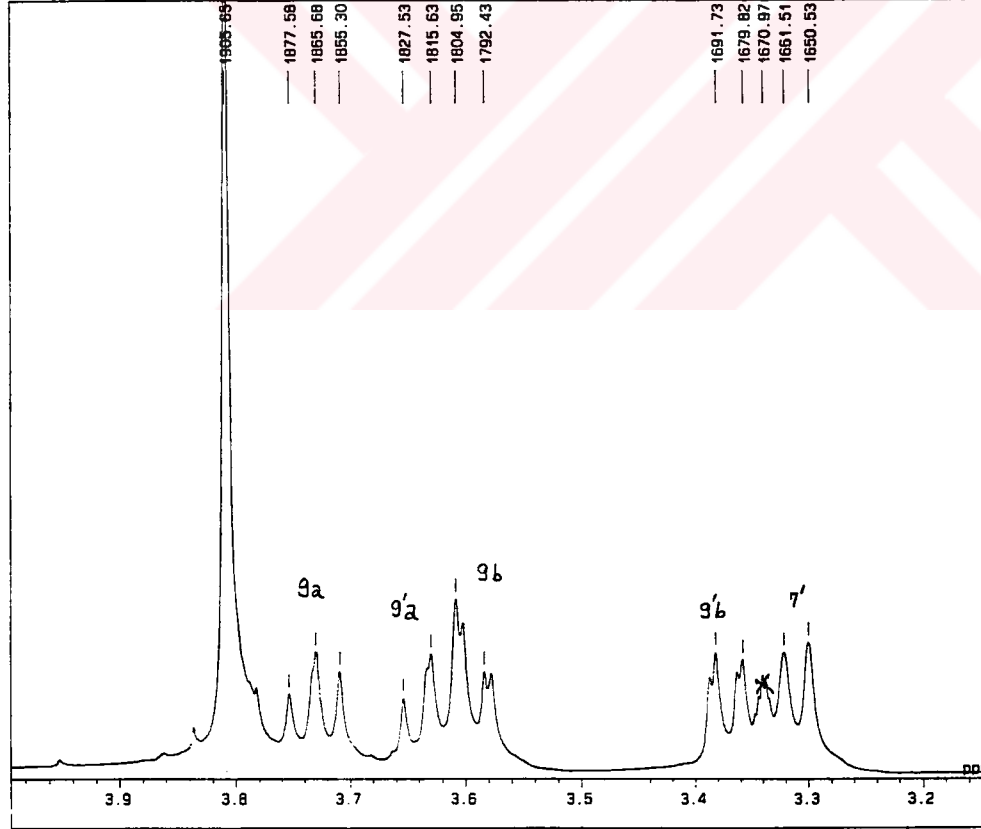
Şekil 36 b. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)

KK-1



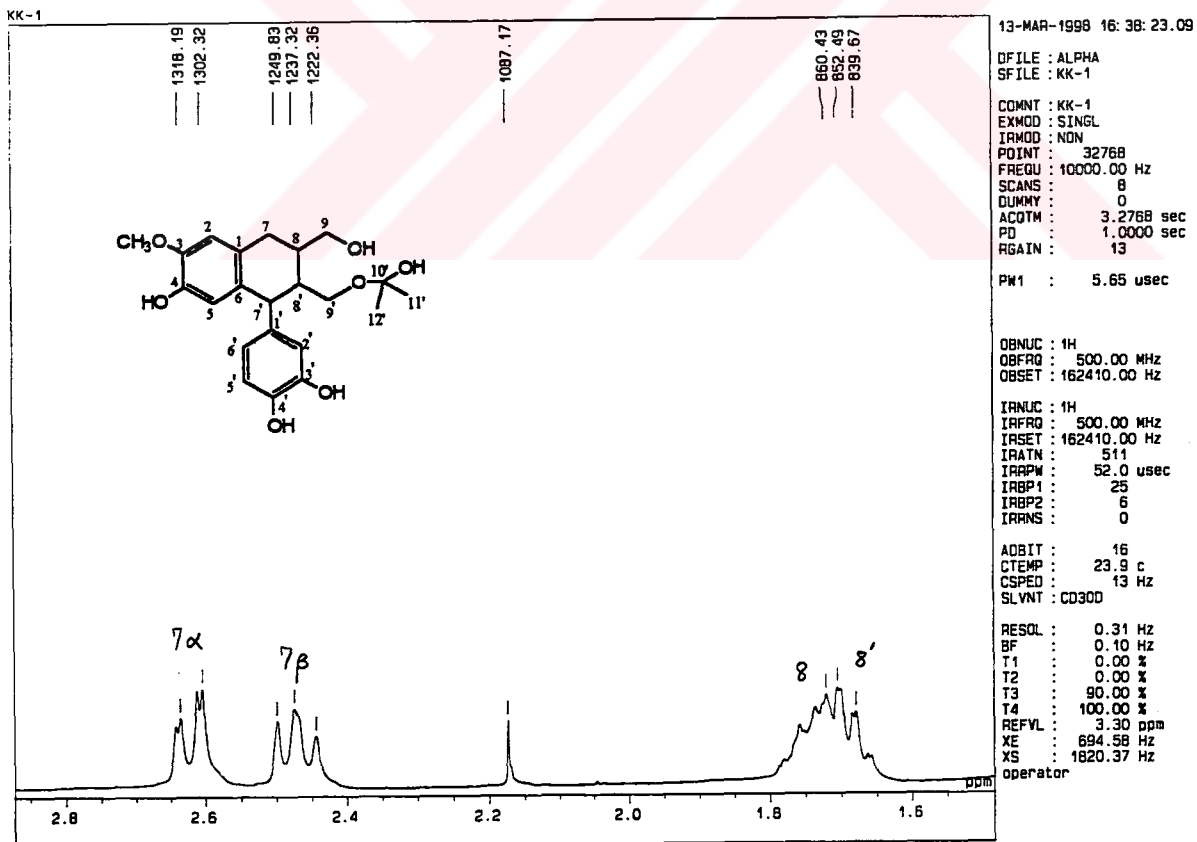
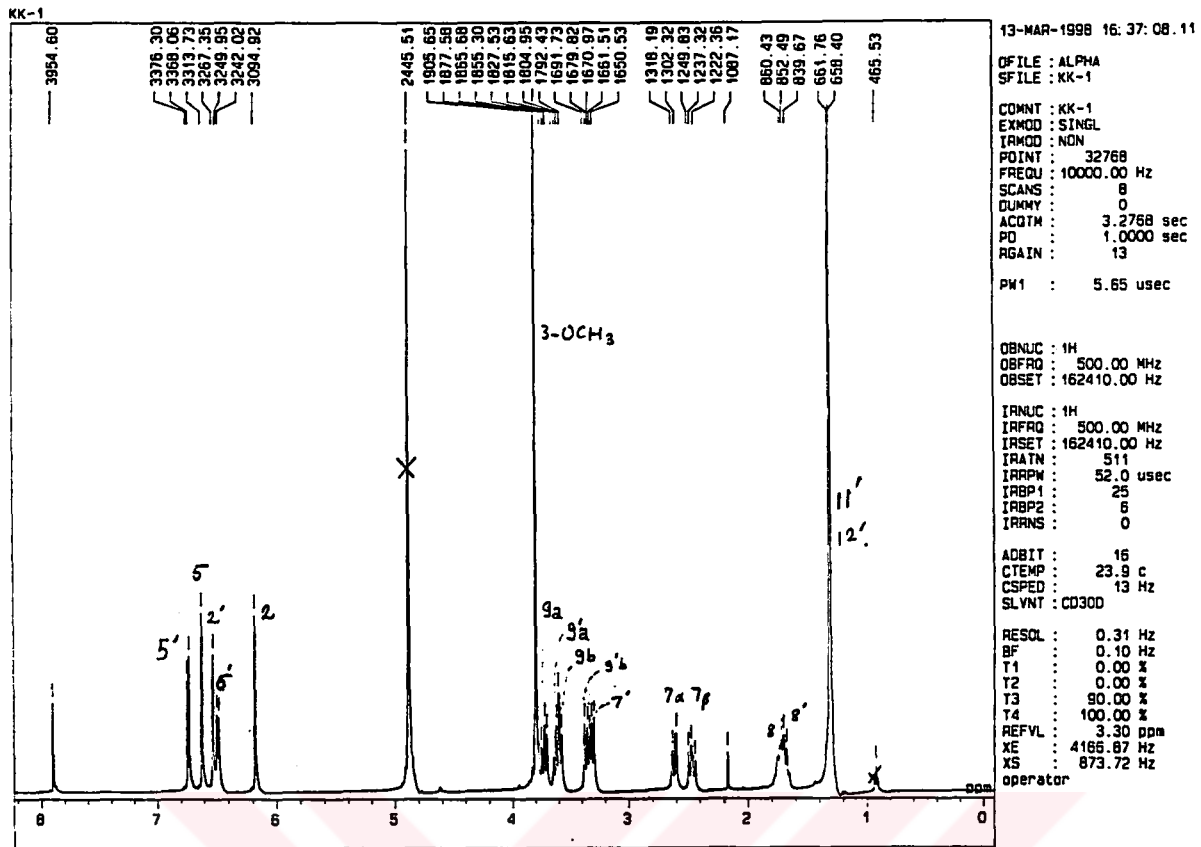
12-MAR-1998 14: 19: 24.38
 DFILE : ALPHA
 SFIL : KK-1
 COMNT : KK-1
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : NON
 POINT : 32768
 FREQU : 10000.00 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 0
 ACQTM : 3.2768 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 13
 PW1 : 5.65 usec
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSSE : 162410.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 23.9 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 0.31 Hz
 BF : 0.10 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 90.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 3.30 ppm
 XE : 1061.40 Hz
 XS : 1398.01 Hz
 operator

KK-1

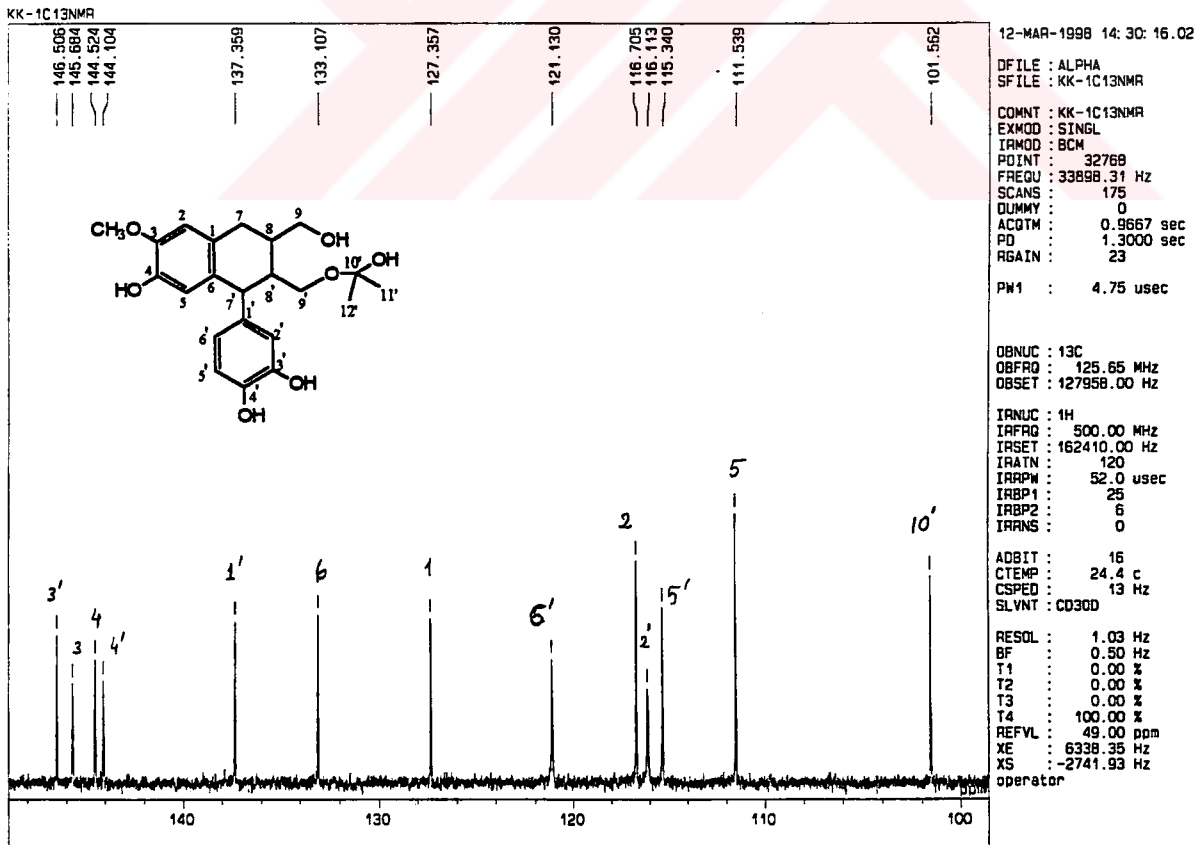
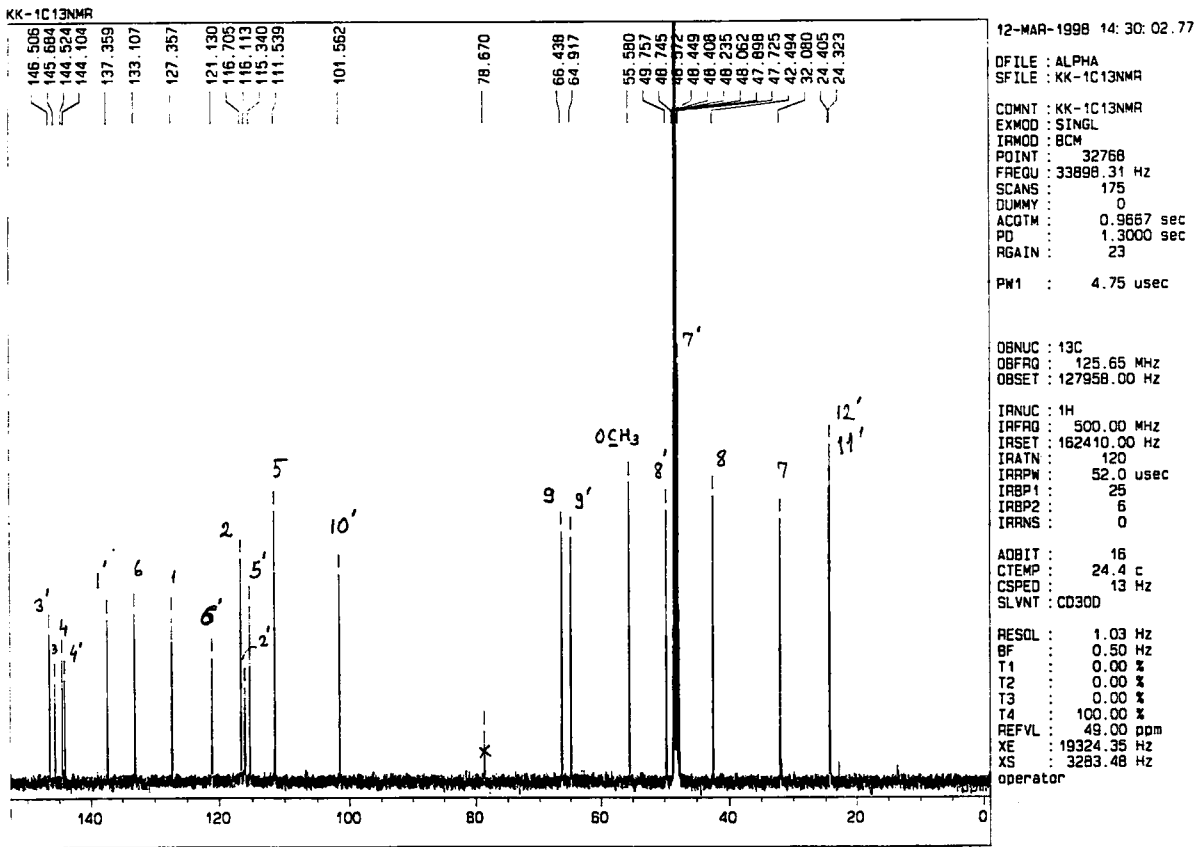


13-MAR-1998 16: 39: 27.83
 DFILE : ALPHA
 SFIL : KK-1
 COMNT : KK-1
 EXMOD : SINGL
 IRMOD : NON
 POINT : 32768
 FREQU : 10000.00 Hz
 SCANS : 8
 DUMMY : 0
 ACQTM : 3.2768 sec
 PD : 1.0000 sec
 RGAIN : 13
 PW1 : 5.65 usec
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSSE : 162410.00 Hz
 IRNUC : 1H
 IRFRO : 500.00 MHz
 IRSET : 162410.00 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 52.0 usec
 IRBP1 : 25
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 23.9 c
 CSPED : 13 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 0.31 Hz
 BF : 0.10 Hz
 T1 : 0.00 %
 T2 : 0.00 %
 T3 : 90.00 %
 T4 : 100.00 %
 REFVL : 3.30 ppm
 XE : 426.03 Hz
 XS : 1125.79 Hz
 operator

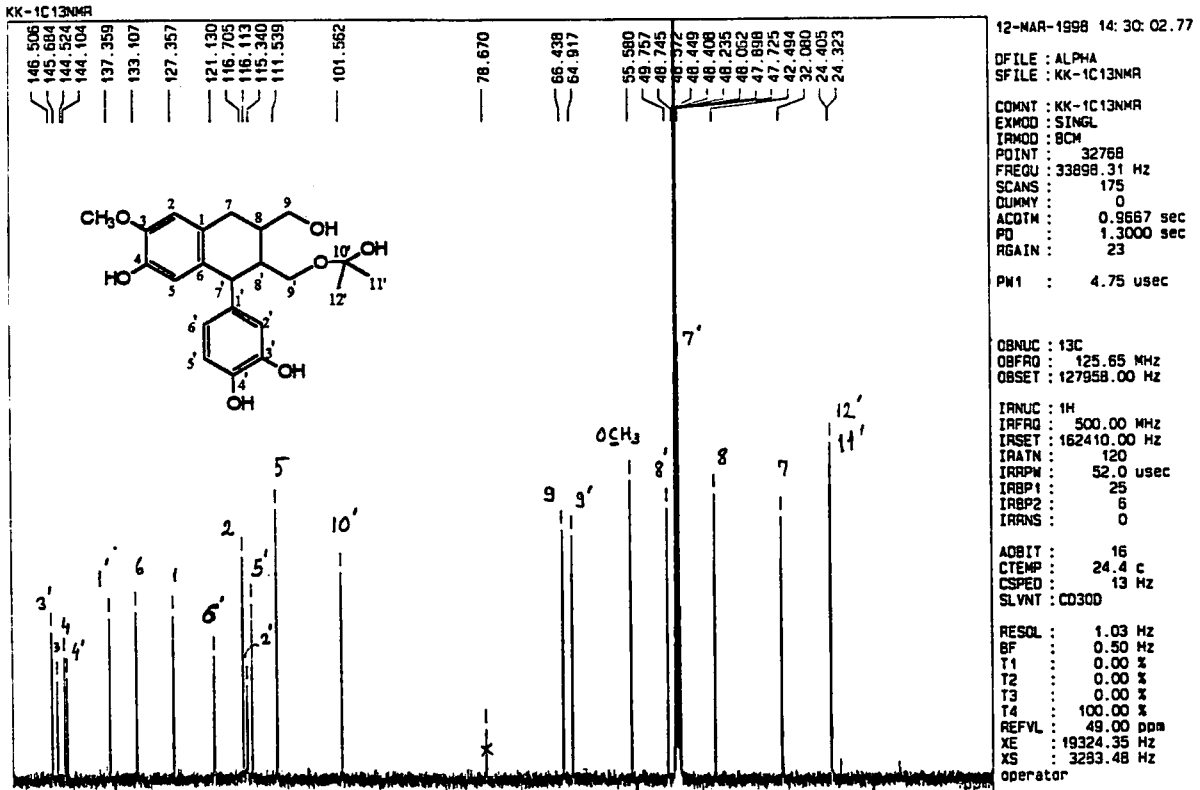
Şekil 36 c. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz) (δ 2.3-4.0)



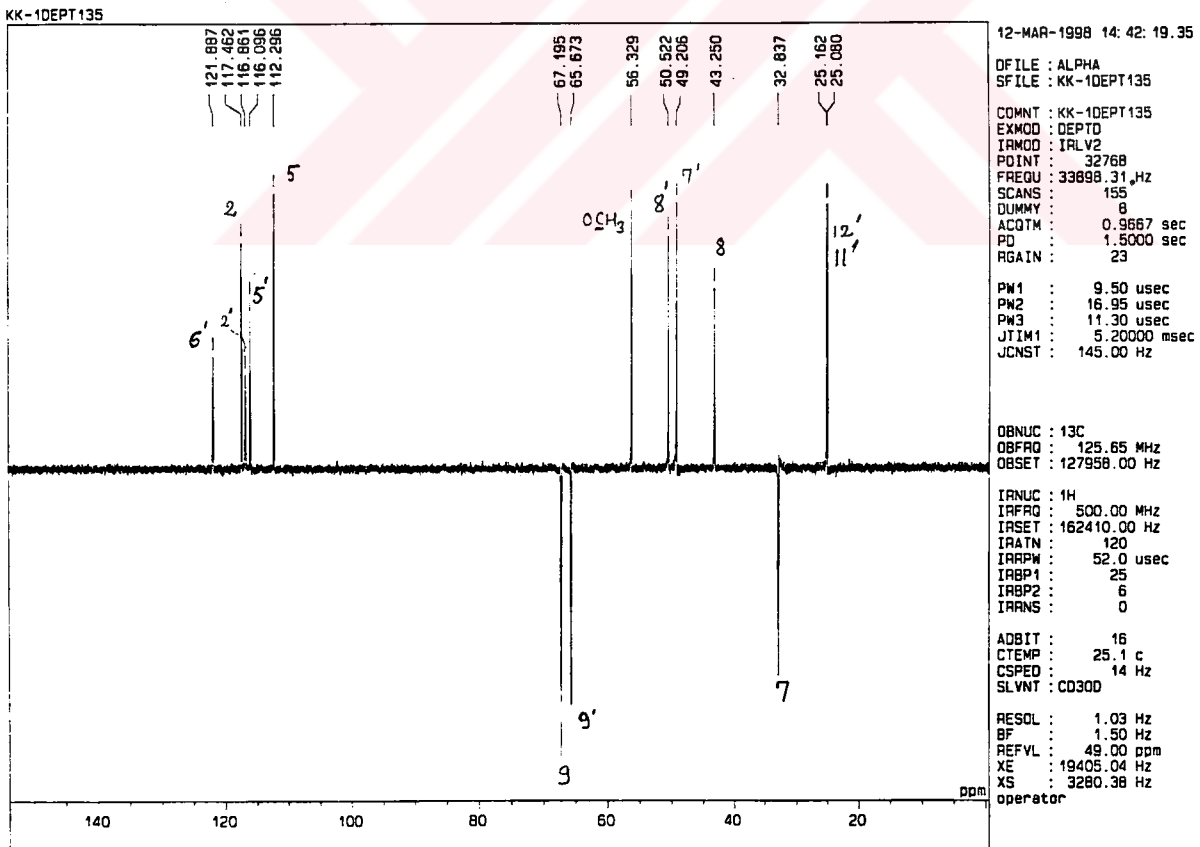
Şekil 36 d. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)



Şekil 36 e. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)

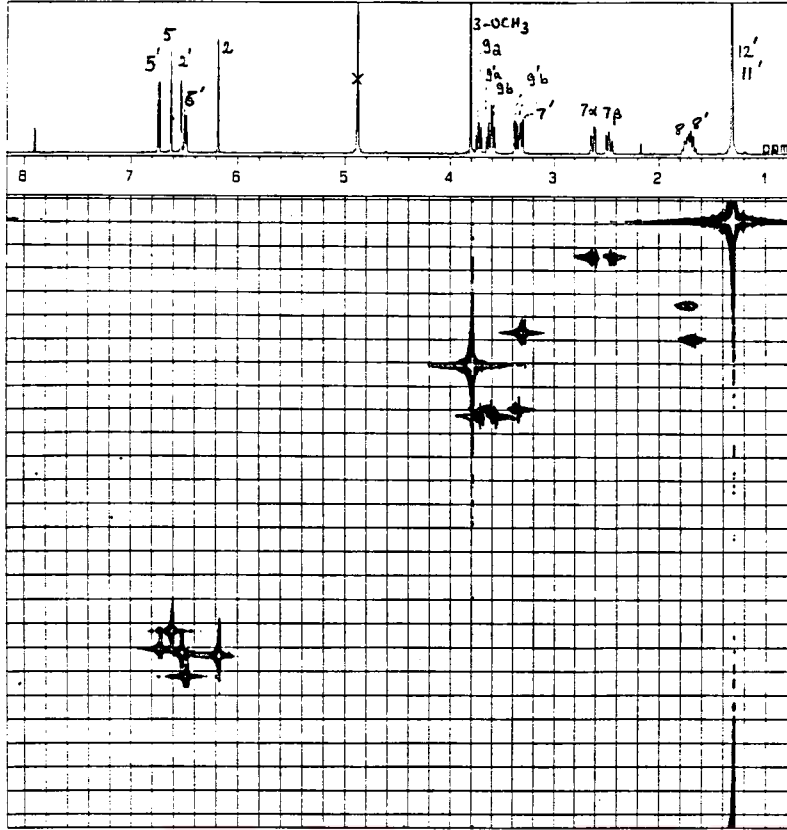


Şekil 36 f. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



Şekil 36 g. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

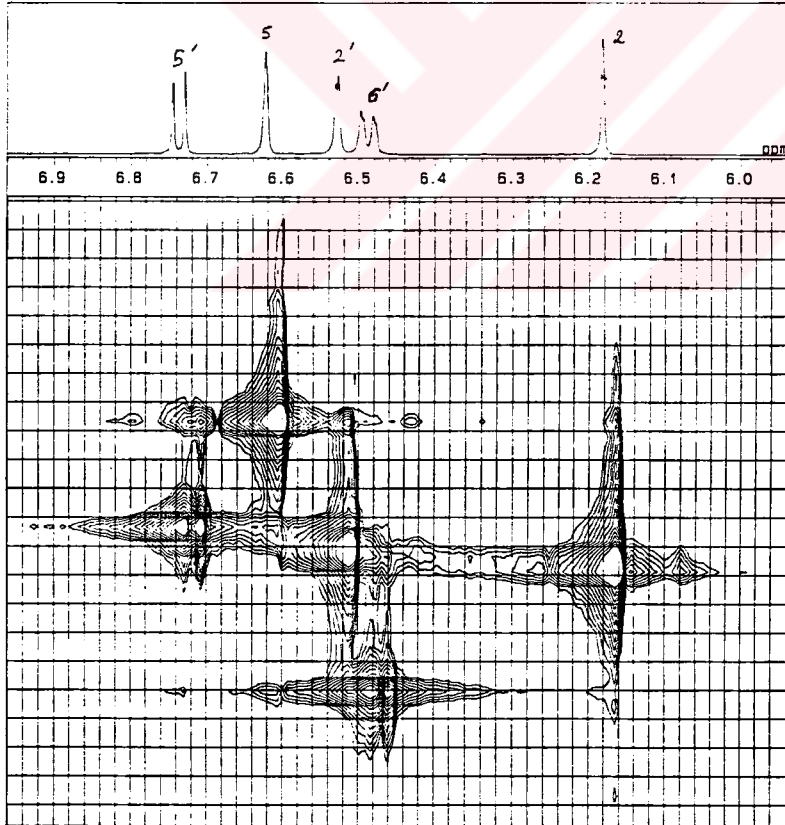
KK-1-HMQC



14-MAR-1998 17:31:52.60

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMQC
 COMNT : KK-1-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3706.45 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2763 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16801.08 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 29.76 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161731.29 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125962.46 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 3.62 Hz
 CLRSO : 65.63 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 60.0000
 operator

KK-1-HMQC

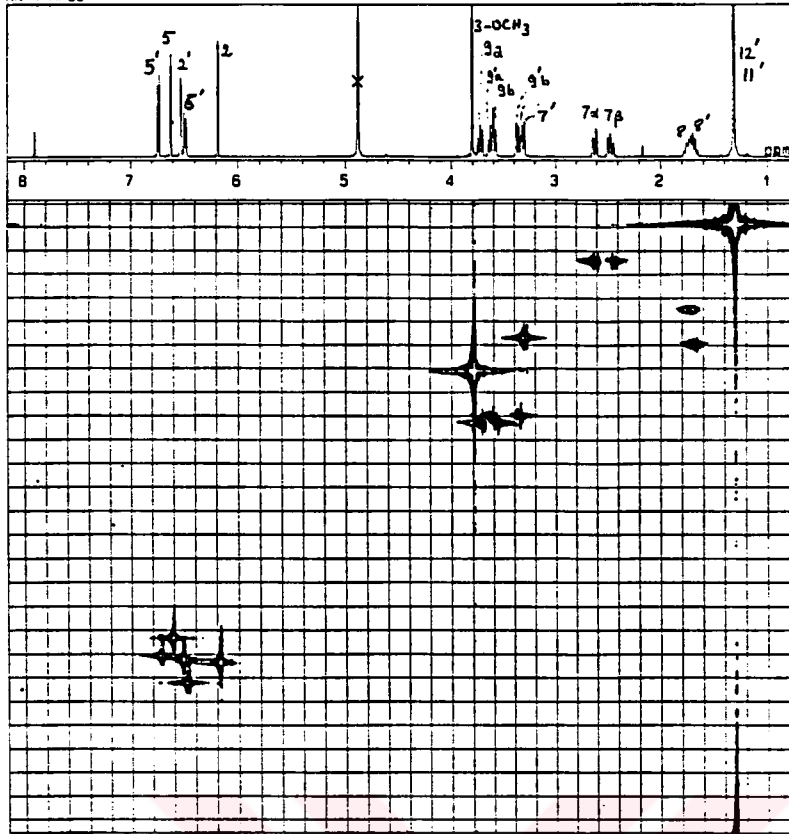


14-MAR-1998 17:33:35.36

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMQC
 COMNT : KK-1-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3706.45 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2763 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16801.08 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 29.76 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161731.29 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125962.46 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 3.62 Hz
 CLRSO : 65.63 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 60.0000
 operator

Şekil 36 h. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu

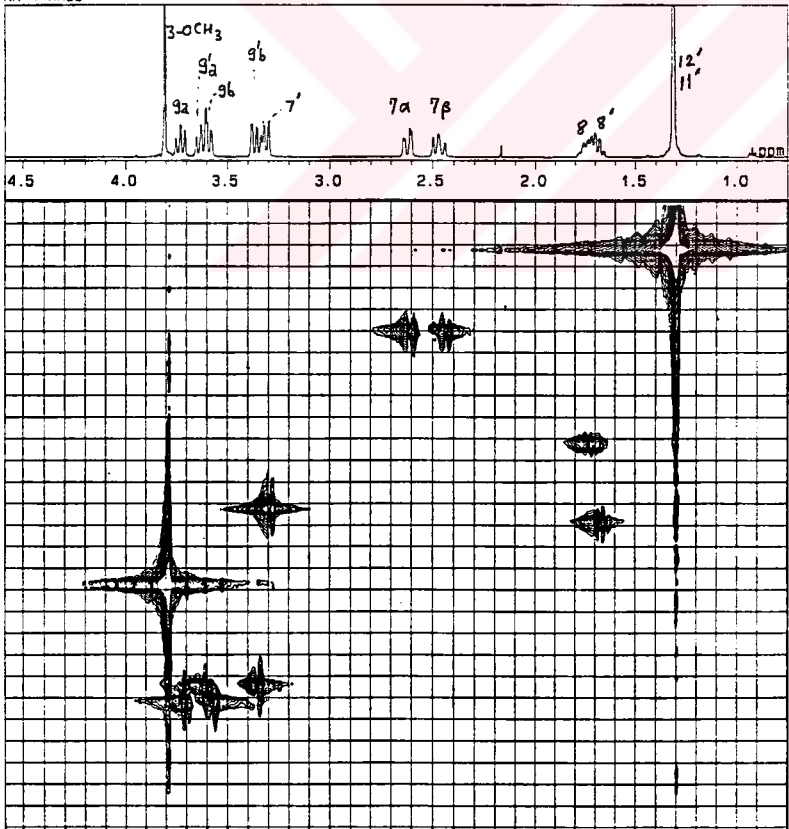
KK-1-HMGC



14-MAR-1998 17:31:52.60

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMGC
 COMNT : KK-1-HMGC
 EXMCD : FGHMGC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3706.45 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2763 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16801.08 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1INT2 : 29.76 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 161731.29 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125962.46 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 5
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3CD
 RESOL : 3.62 Hz
 CLASO : 65.63 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 60.0000
 operator

KK-1-HMGC

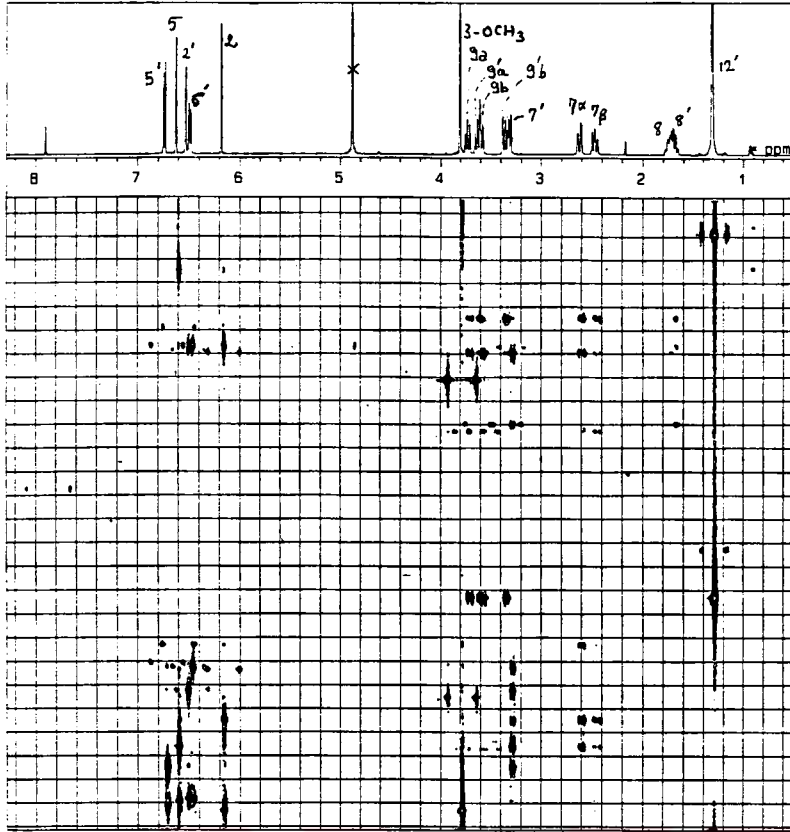


14-MAR-1998 17:32:16.88

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMGC
 COMNT : KK-1-HMGC
 EXMCD : FGHMGC
 IRMCD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3706.45 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2763 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16801.08 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1INT2 : 29.76 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSST : 161731.29 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 125962.46 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 5
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 3.62 Hz
 CLASO : 65.63 Hz
 TLINE : 13
 THTOP : 500.0000
 THBTM : 60.0000
 operator

Şekil 36 i. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMQC Spektrumu

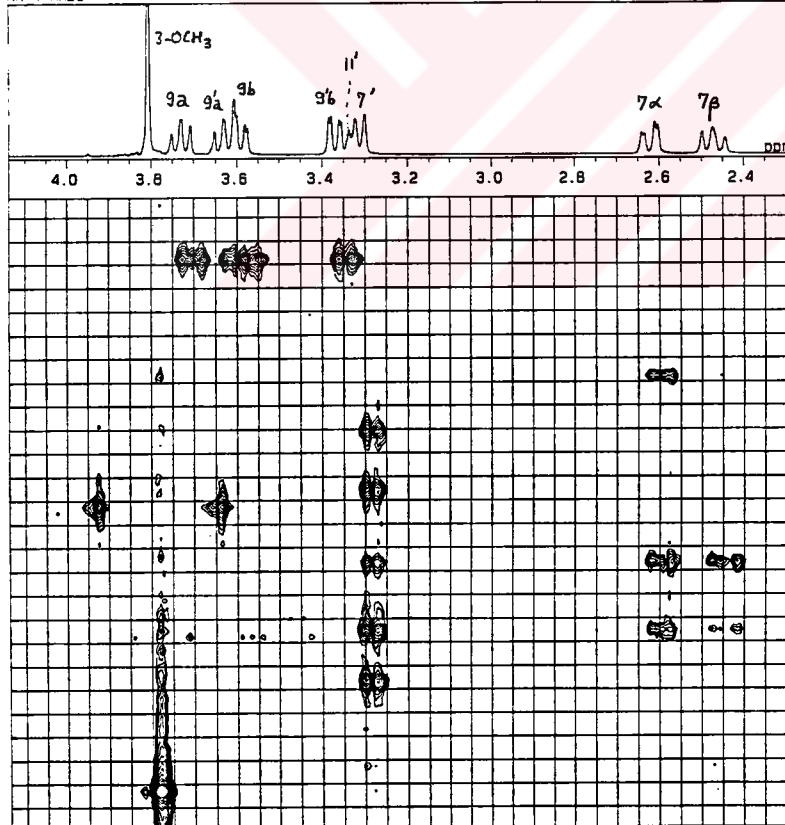
KK-1-HMBC



14-MAR-1998 20: 41: 26. 12

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMBC
 COMNT : KK-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3898.64 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2627 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16863.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1NT2 : 29.65 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161697.41 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 125665.56 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.81 Hz
 CLRSO : 65.87 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 17.5000
 operator

KK-1-HMBC

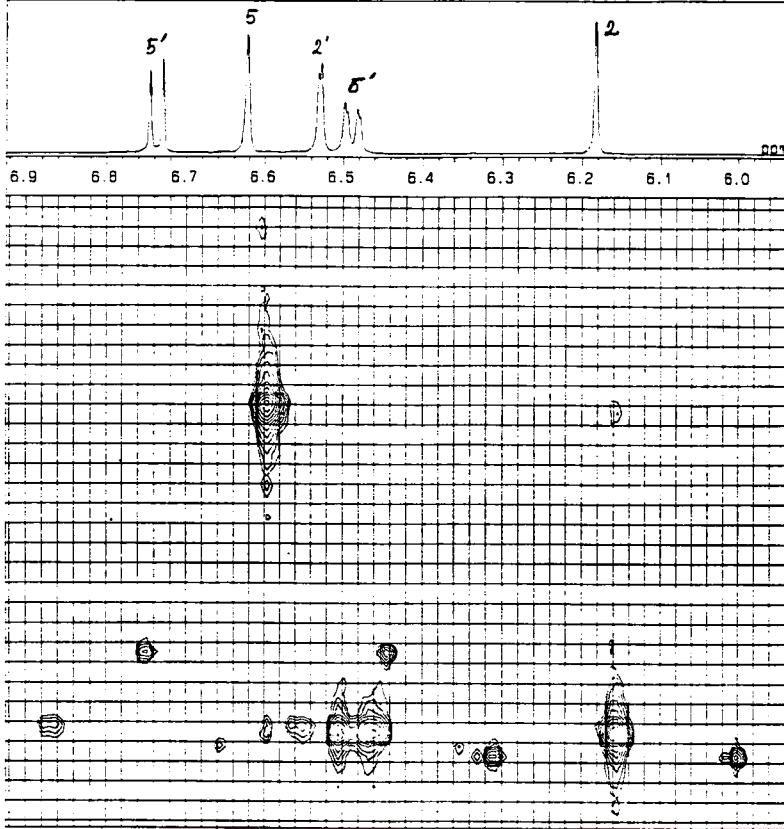


14-MAR-1998 20: 45: 21. 26

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMBC
 COMNT : KK-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3898.64 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2627 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16863.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 C1NWT : 5.00 usec
 C1NT2 : 29.65 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161697.41 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 125665.56 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.81 Hz
 CLRSO : 65.87 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 17.5000
 operator

Şekil 36 j. 3'-Demetil izolarisirezinol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu

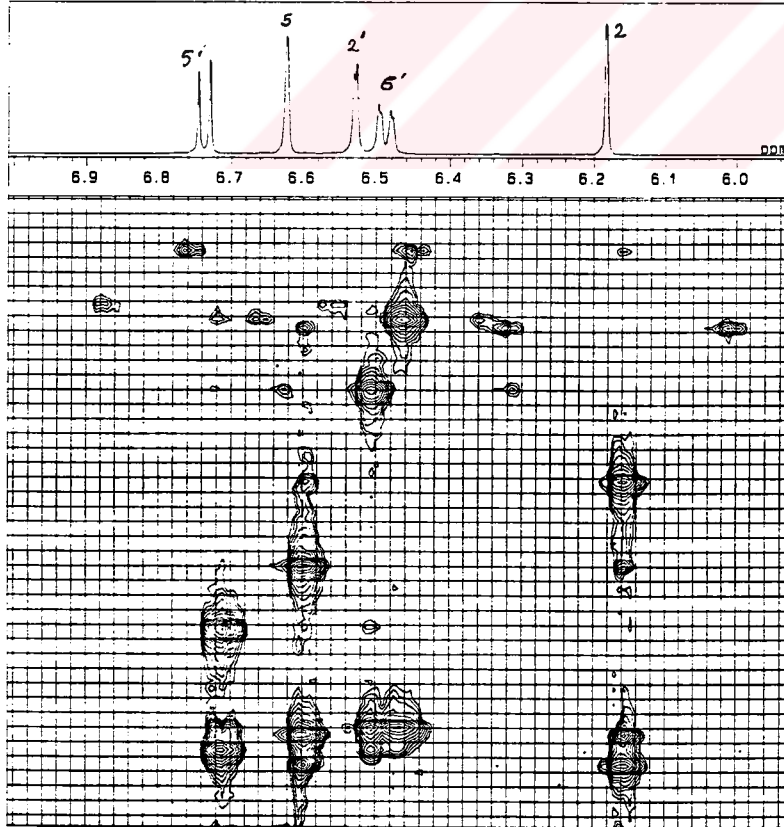
KK-1-HMBC



14-MAR-1998 20: 49: 39.45

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMBC
 COMNT : KK-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3898.64 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2627 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16863.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 29.65 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161697.41 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 125665.56 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRFNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.81 Hz
 CLRSO : 65.87 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 17.5000
 operator

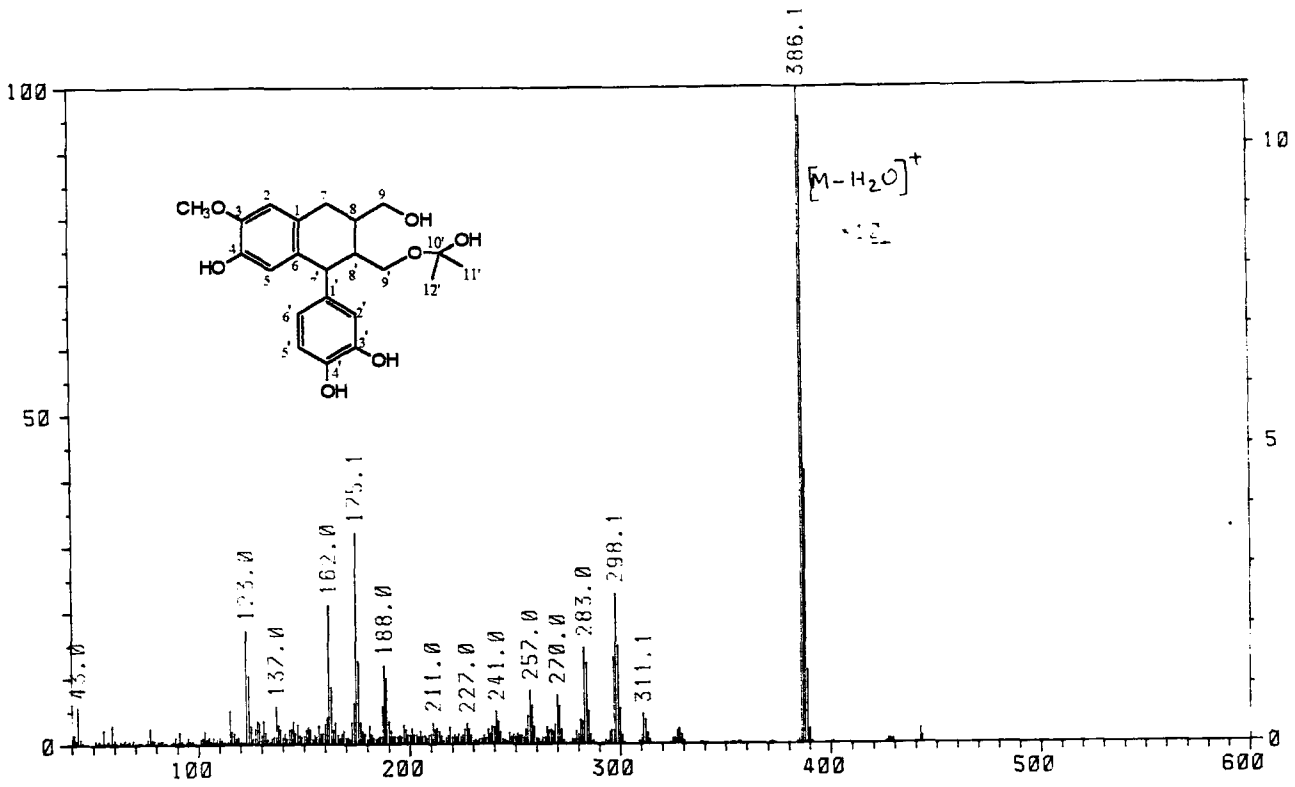
KK-1-HMBC



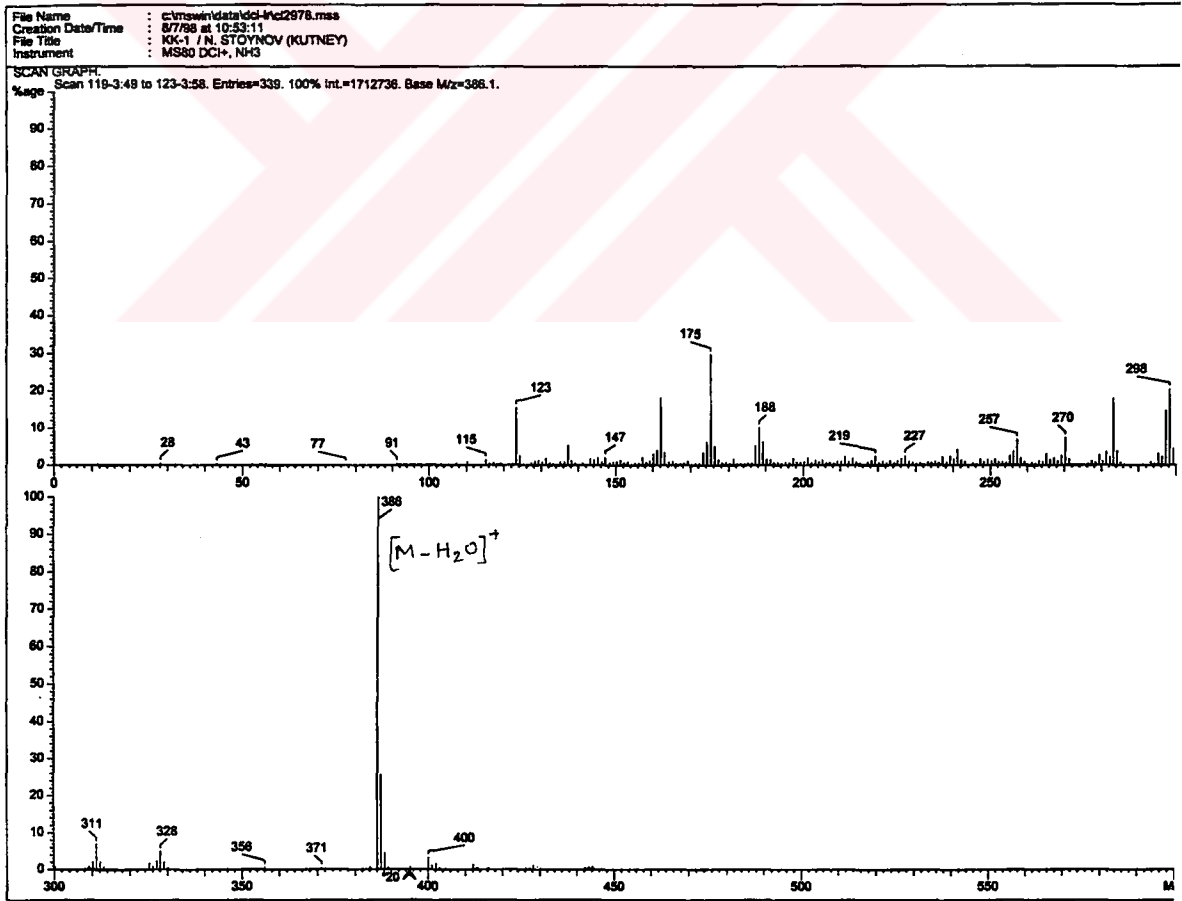
14-MAR-1998 20: 47: 51.15

DFILE : ALPHA
 SFILE : KK-1-HMBC
 COMNT : KK-1-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3898.64 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2627 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16863.41 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINT1 : 5.00 usec
 CINT2 : 29.65 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161697.41 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 125665.56 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRFNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300
 RESOL : 3.81 Hz
 CLRSO : 65.87 Hz
 TLIN : 13
 THTOP : 600.0000
 THBTM : 17.5000
 operator

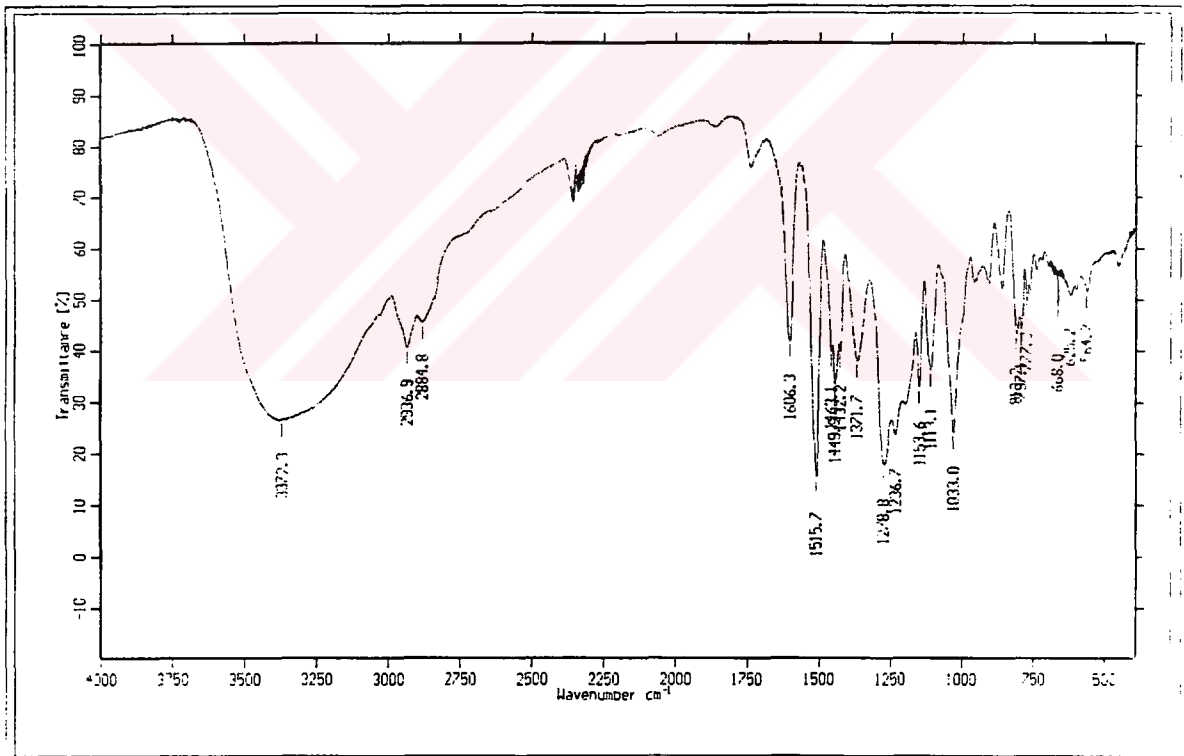
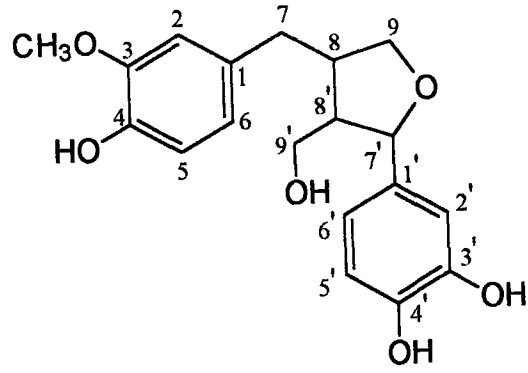
Şekil 36 k. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün HMBC Spektrumu (δ 6.0 - 6.9)



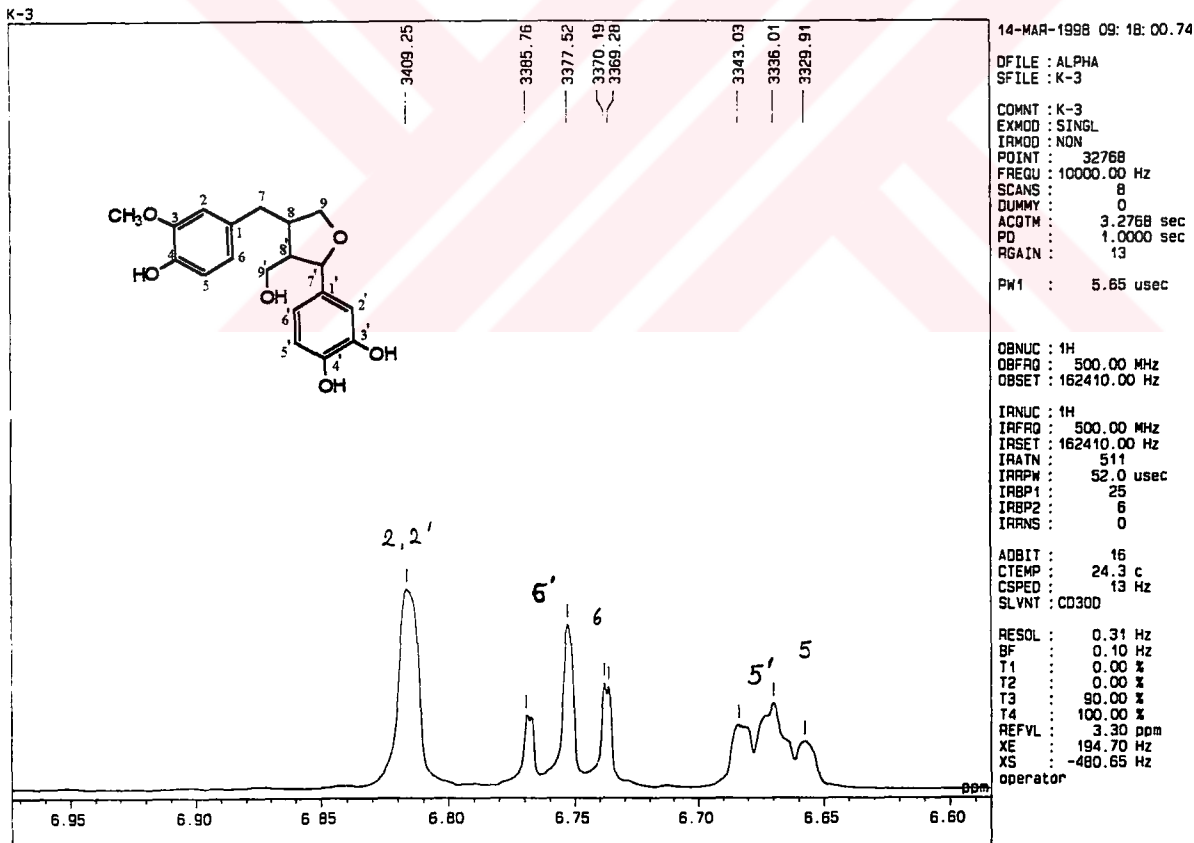
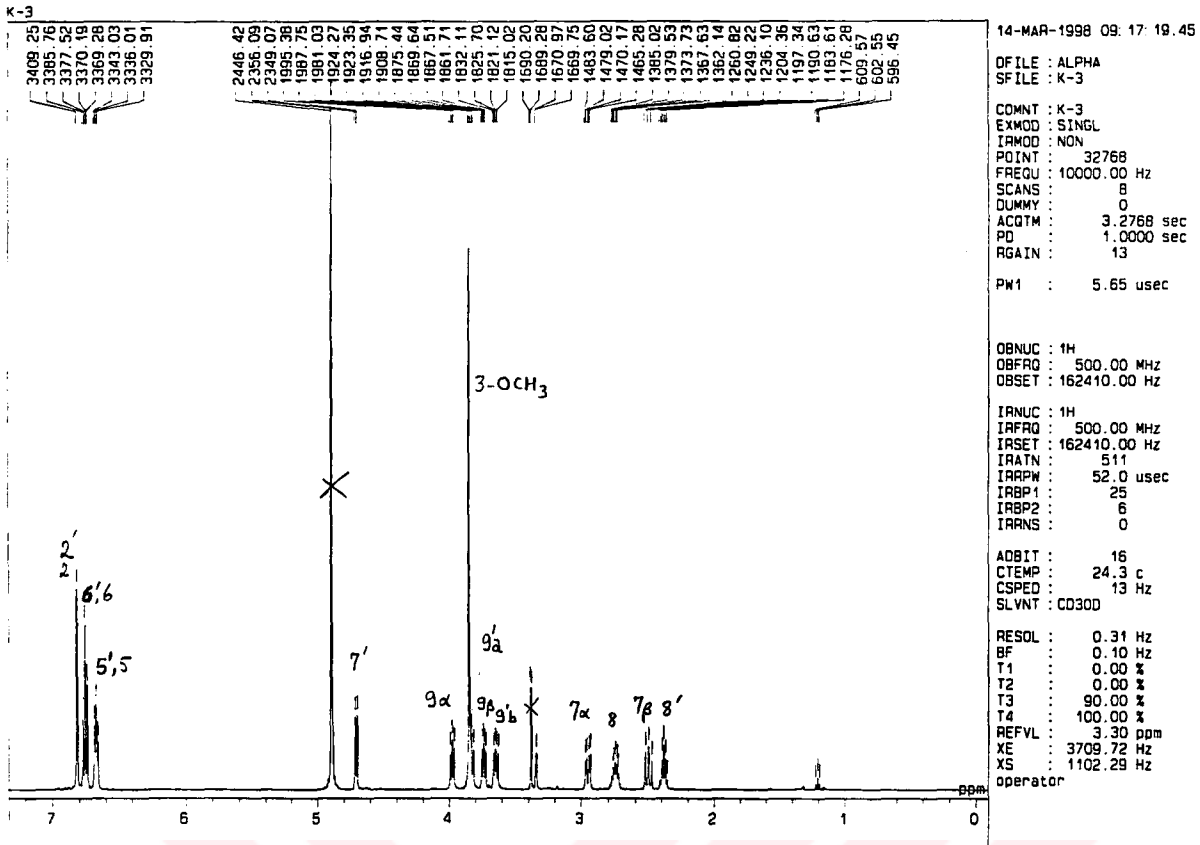
Şekil 36 l. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)



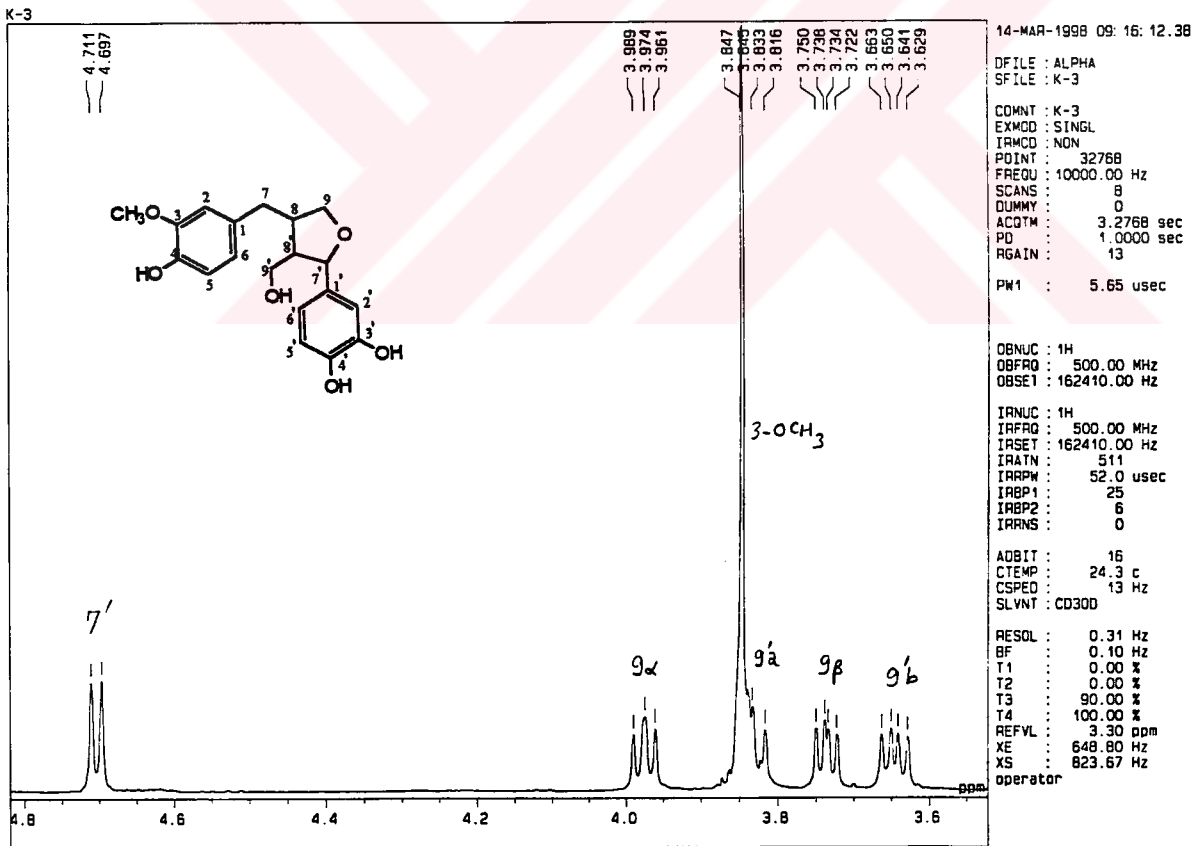
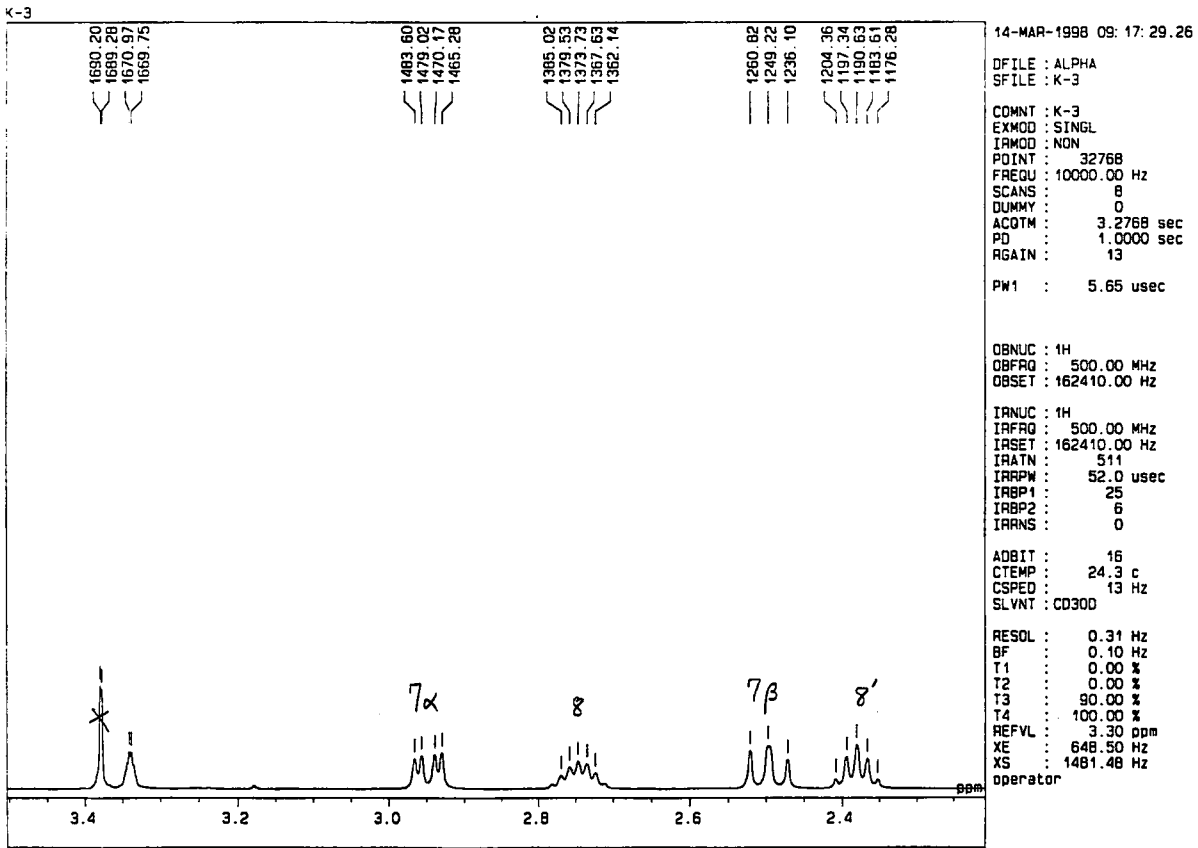
Şekil 36 m. 3'-Demetil izolarisirezanol-9'-hidroksi izopropileter (TB-11)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



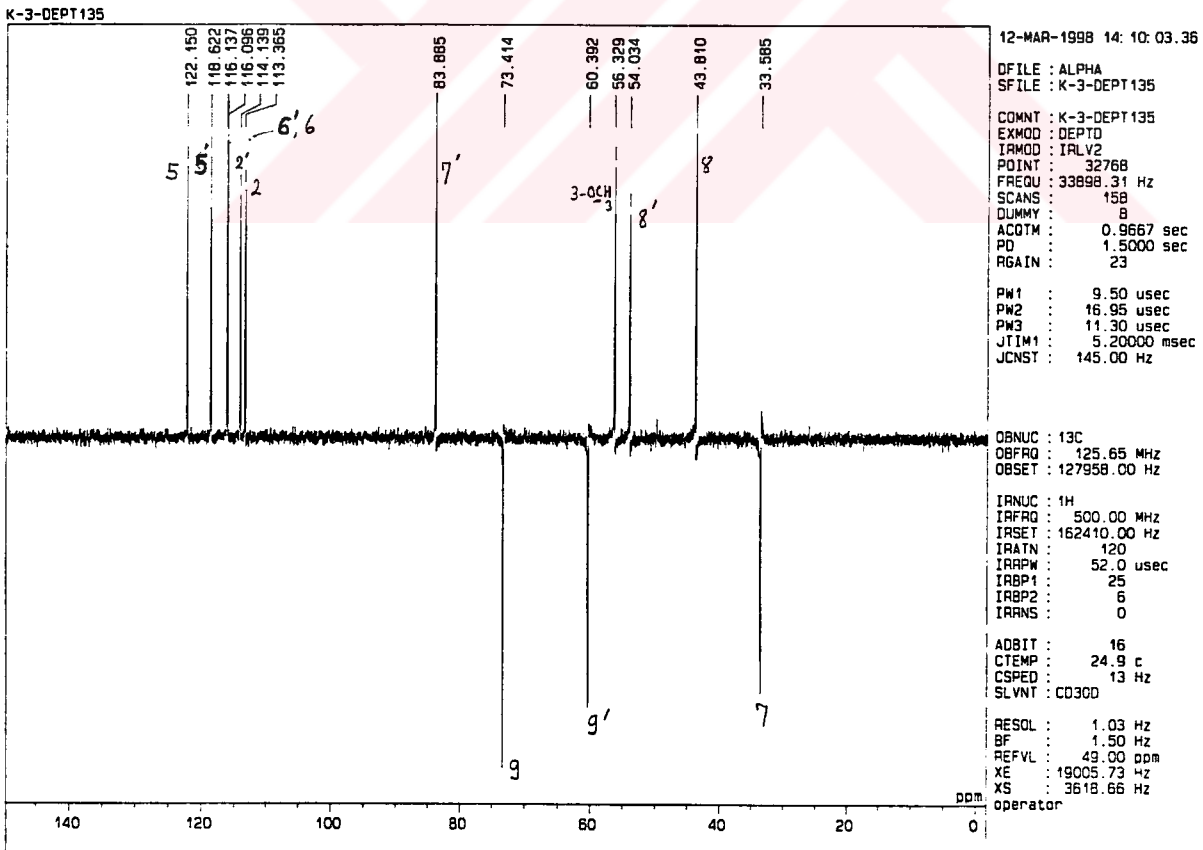
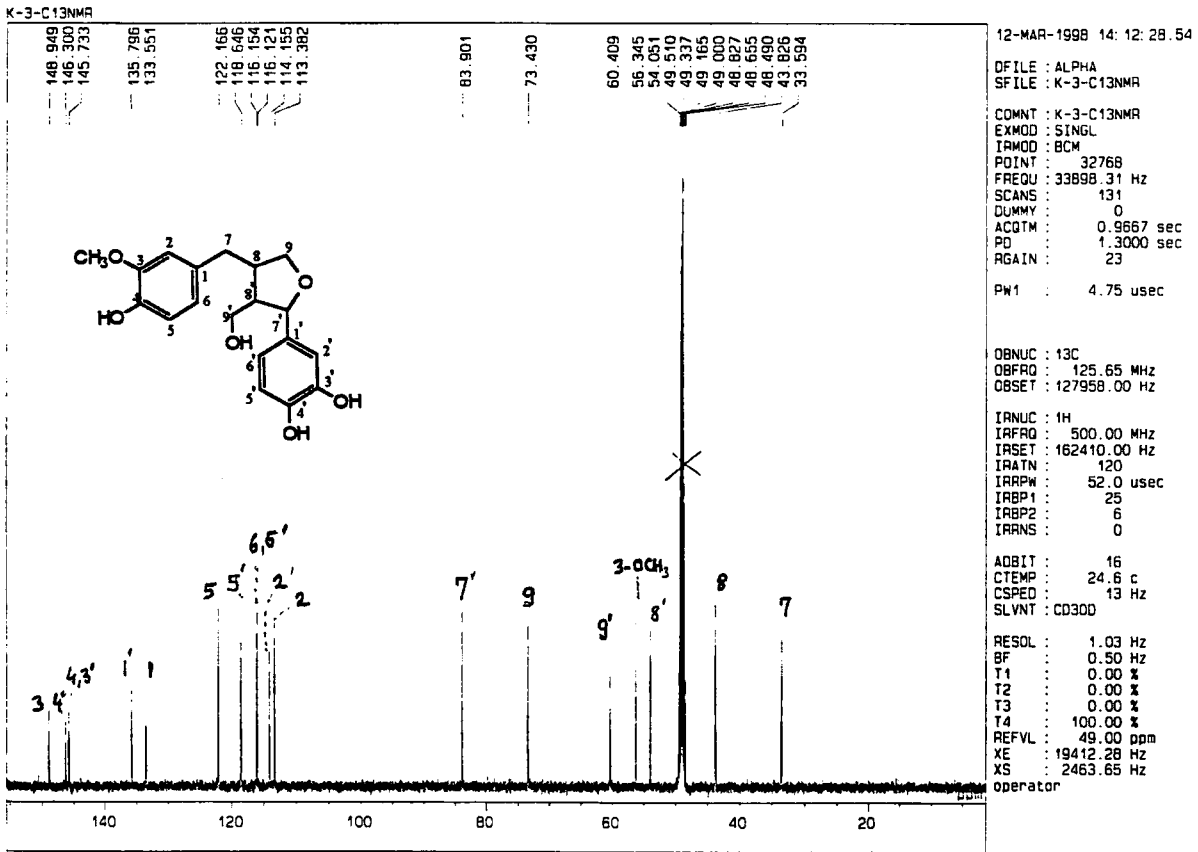
Şekil 37 a. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün IR Spektrumu



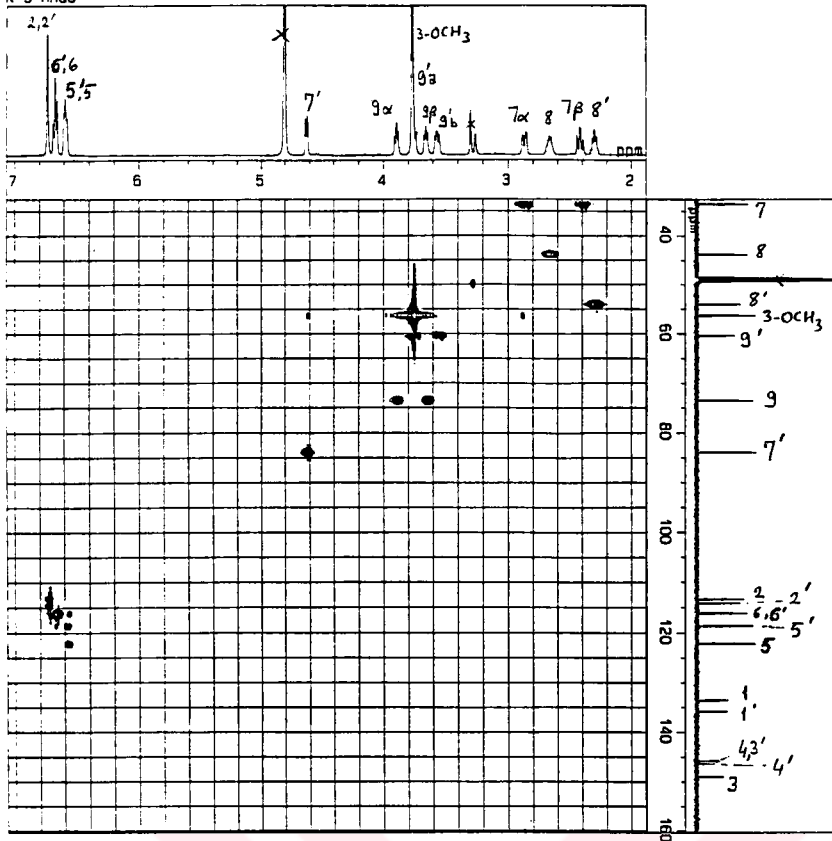
Şekil 37 b. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)



Şekil 37 c. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz) (δ 2.4-4.8)



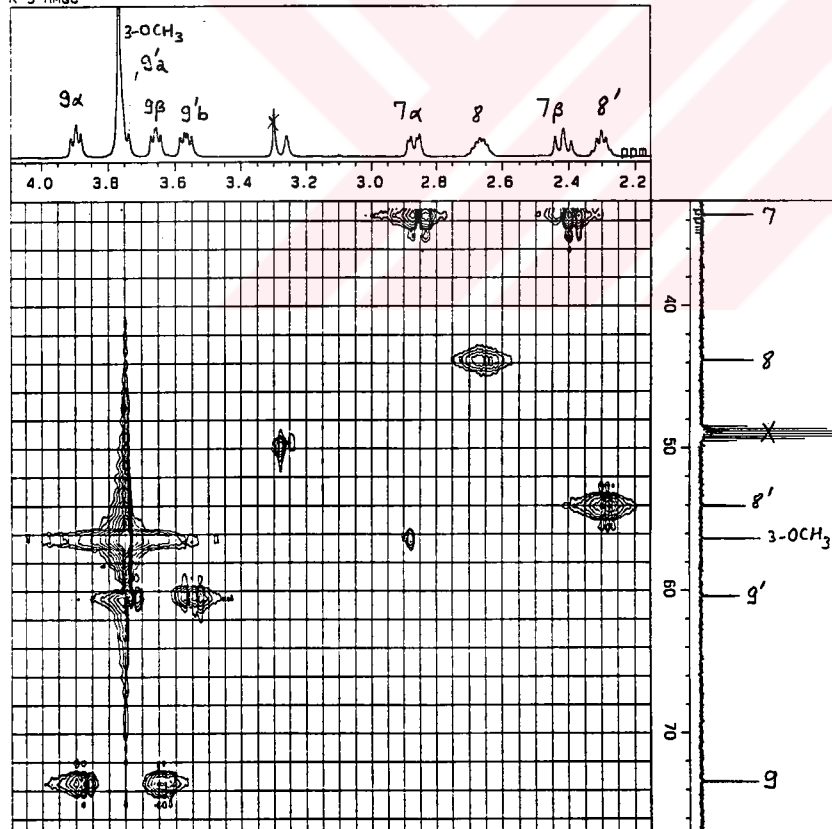
K-3-HMQC



17-MAR-1998 17:27:21.10

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-3-HMQC2
 COMNT : K-3-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2592.69 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3950 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16061.68 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 128
 CINTW : 5.00 usec
 CINT2 : 31.13 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 95.00 Hz
 OBATN : 511
 TLOI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162173.79 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 127267.99 Hz
 IRATN : 120
 IRAPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 2.53 Hz
 CLASO : 62.74 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 400.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

K-3-HMQC

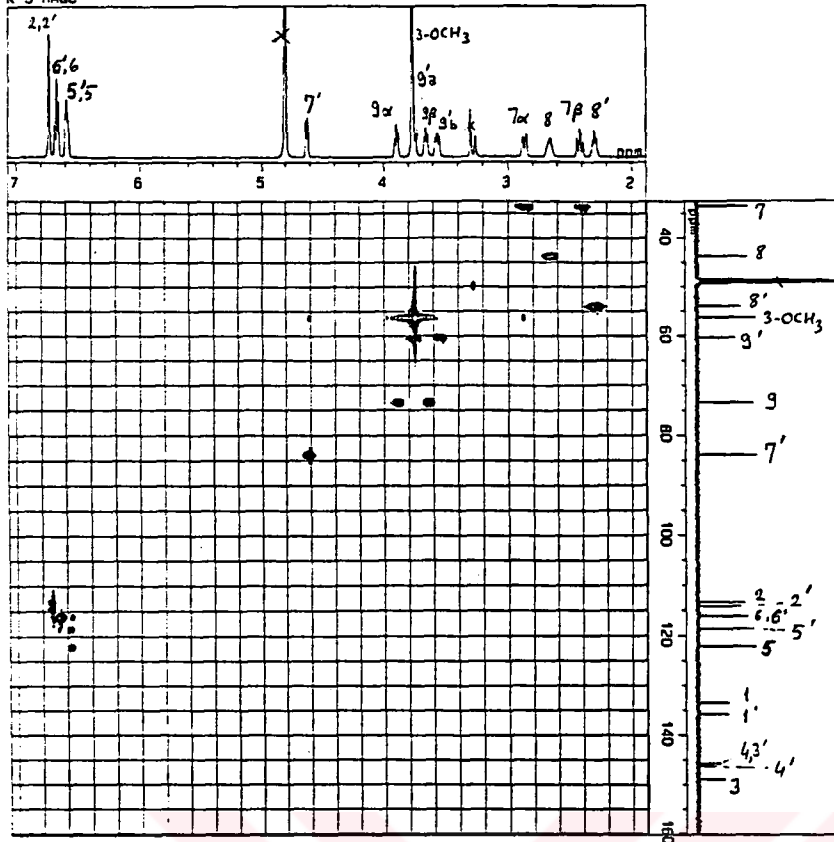


17-MAR-1998 17:28:35.50

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-3-HMQC2
 COMNT : K-3-HMQC
 EXMOD : FGHMOC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2592.69 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3950 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 16061.68 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 128
 CINTW : 5.00 usec
 CINT2 : 31.13 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 95.00 Hz
 OBATN : 511
 TLOI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162173.79 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 127267.99 Hz
 IRATN : 120
 IRAPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 108
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 2.53 Hz
 CLASO : 62.74 Hz
 TLINE : 10
 THTOP : 400.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

Şekil 37 f. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu

K-3-HMQC



17-MAR-1998 17: 27: 21. 10

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-3-HMQC2
 COMNT : K-3-HMQC
 EXMOD : FG-HMQC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2592.69 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3950 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 16061.68 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 128
 CINH1 : 5.00 usec
 CINT2 : 31.13 usec

PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 95.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

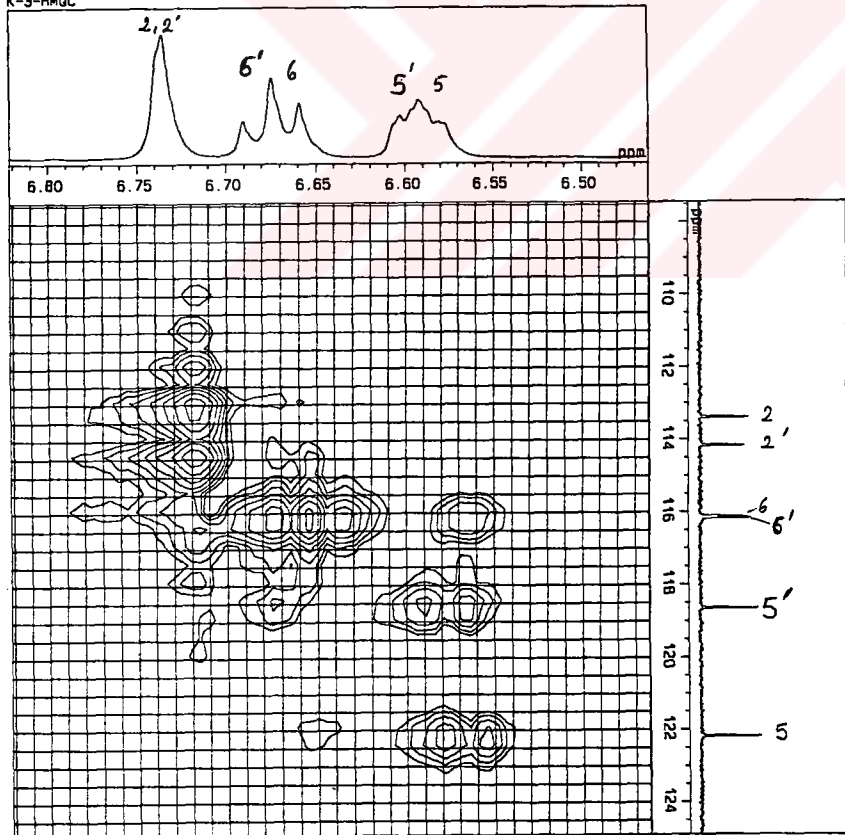
DBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162173.79 Hz

IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127267.99 Hz
 IRATN : 120
 IRPPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD

RESOL : 2.53 Hz
 CLRSO : 62.74 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 400.0000
 THBTM : 35.0000
 operator

K-3-HMQC



17-MAR-1998 17: 30: 36. 81

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-3-HMQC2

COMNT : K-3-HMQC
 EXMOD : FG-HMQC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2592.69 Hz
 SCANS : 5
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3950 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 16061.68 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 128
 CINH1 : 5.00 usec
 CINT2 : 31.13 usec

PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 95.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

DBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 162173.79 Hz

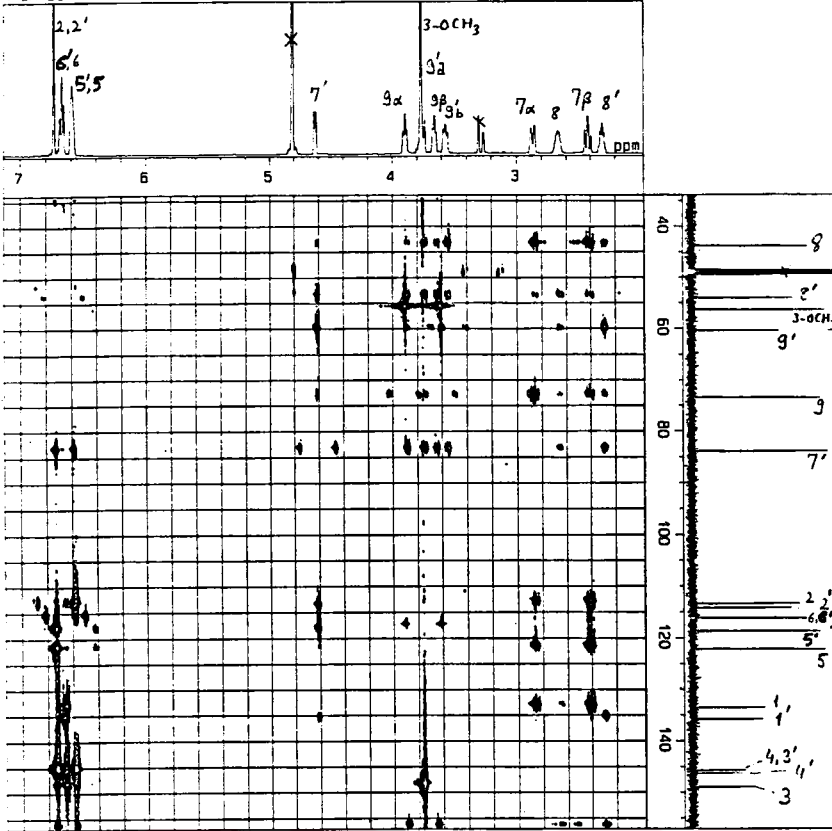
IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127267.99 Hz
 IRATN : 120
 IRPPW : 72.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 108

ADBIT : 16
 CTEMP : 24.9 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD

RESOL : 2.53 Hz
 CLRSO : 62.74 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 400.0000
 THBTM : 25.0000
 operator

Şekil 37 g. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün HMQC Spektrumu

K-3HMBC



17-MAR-1998 17: 17: 35.98

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-3HMBC
 COMNT : K-3HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2582.64 Hz
 SCANS : 13
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3965 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 15503.88 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 32.25 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161813.08 Hz

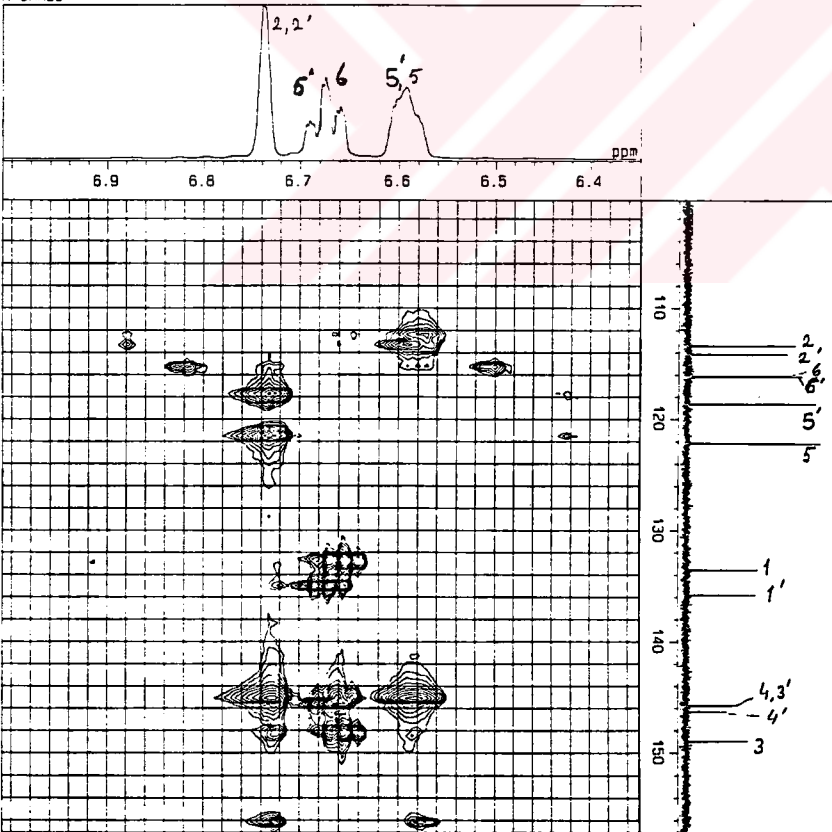
IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127146.96 Hz
 IRATN : 511
 IRPPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 23.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300

RESOL : 2.52 Hz
 CLRSO : 60.56 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 8.0000

operator

K-3HMBC



17-MAR-1998 17: 21: 29.58

DFILE : ALPHA

SFILE : K-3HMBC

COMNT : K-3HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 2582.64 Hz
 SCANS : 13
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.3965 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35

CLFRQ : 15503.88 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINMT : 5.00 usec
 CINT2 : 32.25 usec

PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161813.08 Hz

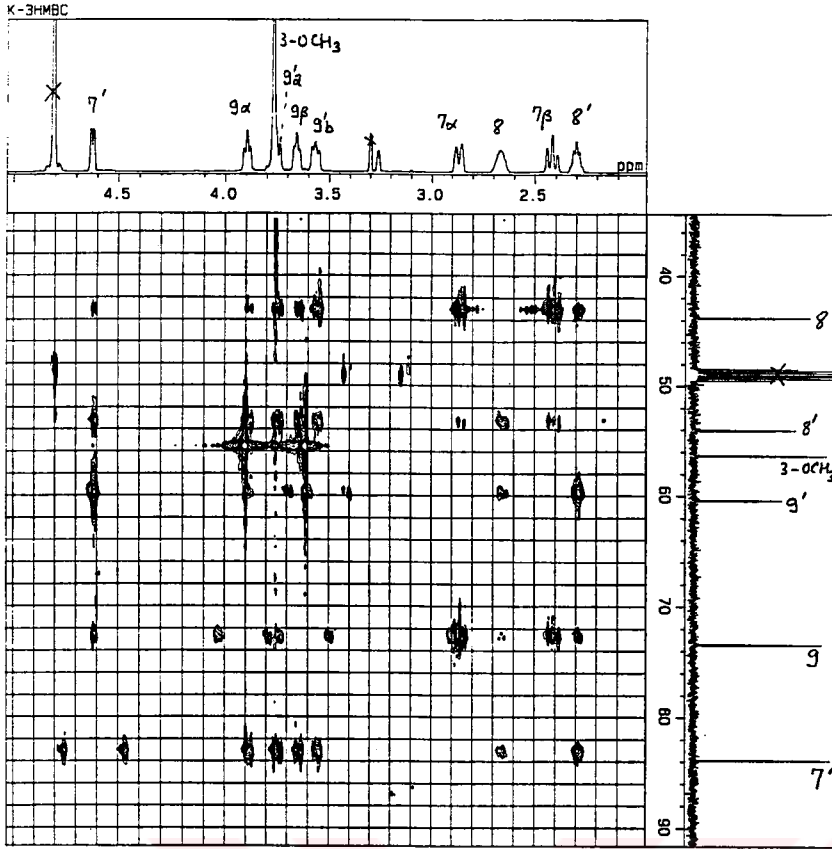
IRNUC : 13C
 IRFRQ : 125.65 MHz
 IRSET : 127146.96 Hz
 IRATN : 511
 IRPPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0

ADBIT : 16
 CTEMP : 23.8 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD300

RESOL : 2.52 Hz
 CLRSO : 60.56 Hz
 TLIN : 10
 THTOP : 300.0000
 THBTM : 20.0000

operator

Şekil 37 h. 3'-Demetil larisirezanol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu



17-MAR-1998 17: 18: 14. 11

DFILE : ALPHA
SFILE : K-3HMBC

COMNT : K-3HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREGU : 2582.64 Hz
SCANS : 13
DUMMY : 4
AQTM : 0.3965 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 15503.88 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 32.25 usec

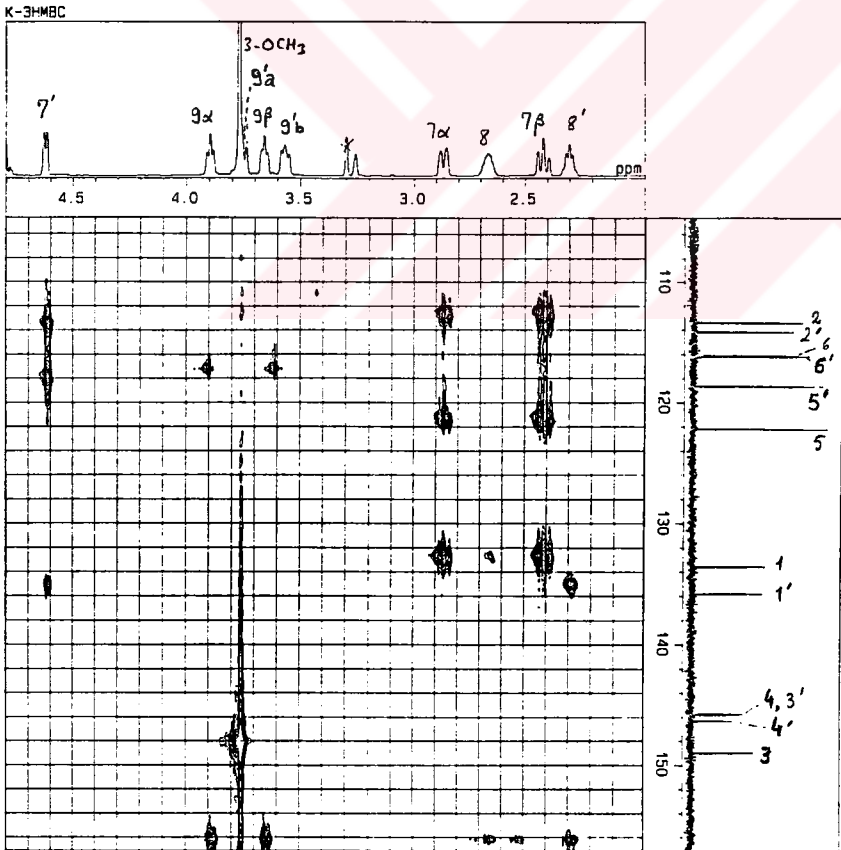
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFHQ : 500.00 MHz
OBSET : 161813.08 Hz

IRNUC : 13C
IRFHQ : 125.65 MHz
IRSET : 127146.96 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRANS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 23.8 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 2.52 Hz
CLASO : 60.56 Hz
TLNE : 10
THTOP : 100.0000
THBTM : 8.0000
operator



17-MAR-1998 17: 18: 59. 66

DFILE : ALPHA
SFILE : K-3HMBC

COMNT : K-3HMBC
EXMOD : FGHMBC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREGU : 2582.64 Hz
SCANS : 13
DUMMY : 4
AQTM : 0.3965 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 15503.88 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 32.25 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

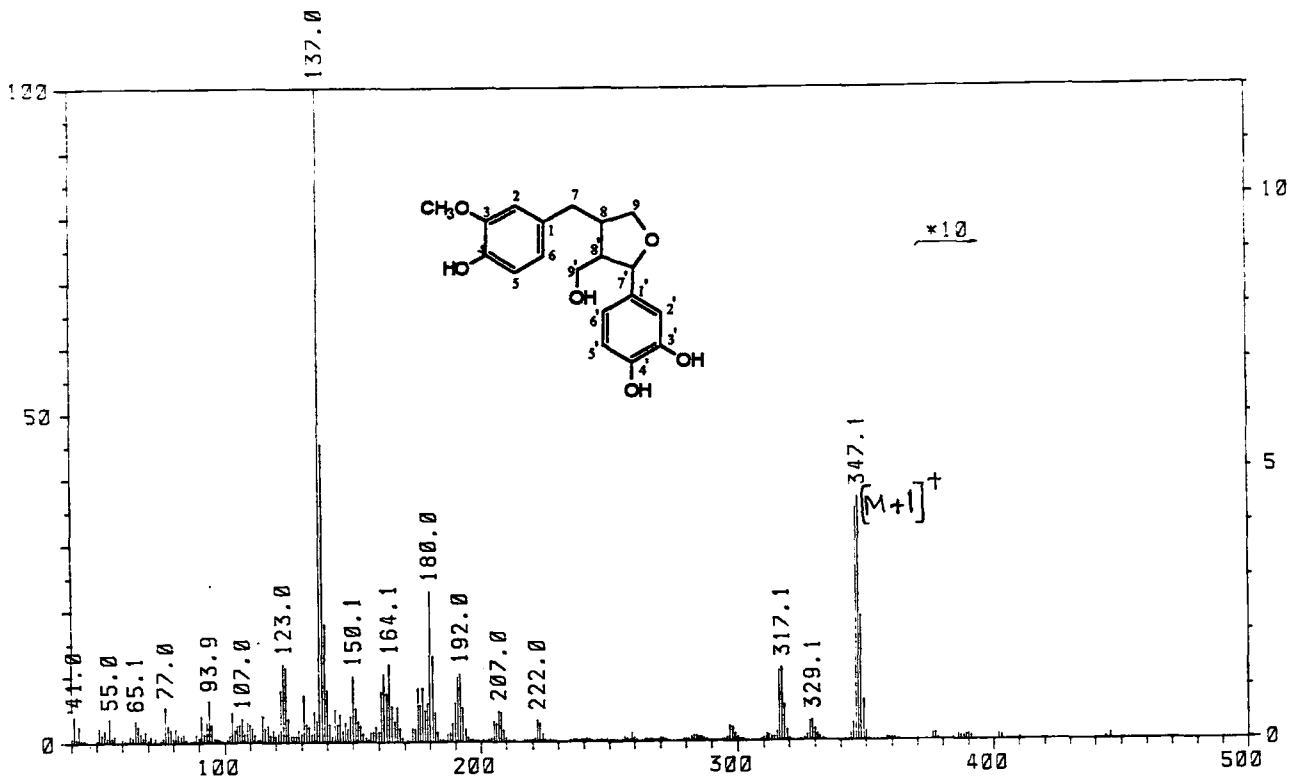
OBNUC : 1H
OBFHQ : 500.00 MHz
OBSET : 161813.08 Hz

IRNUC : 13C
IRFHQ : 125.65 MHz
IRSET : 127146.96 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 54.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRANS : 0

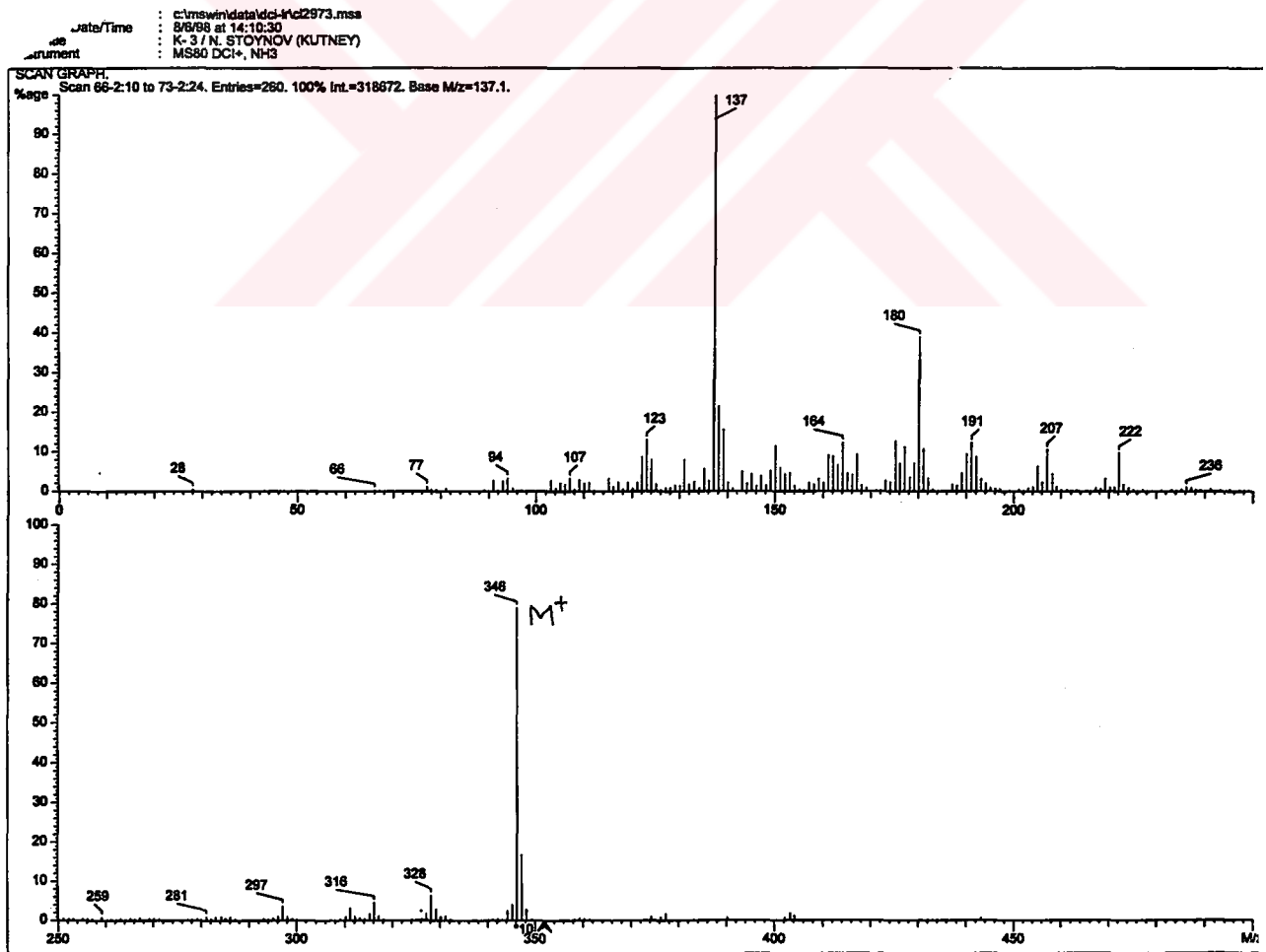
ADBIT : 16
CTEMP : 23.8 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 2.52 Hz
CLASO : 60.56 Hz
TLNE : 10
THTOP : 100.0000
THBTM : 8.0000
operator

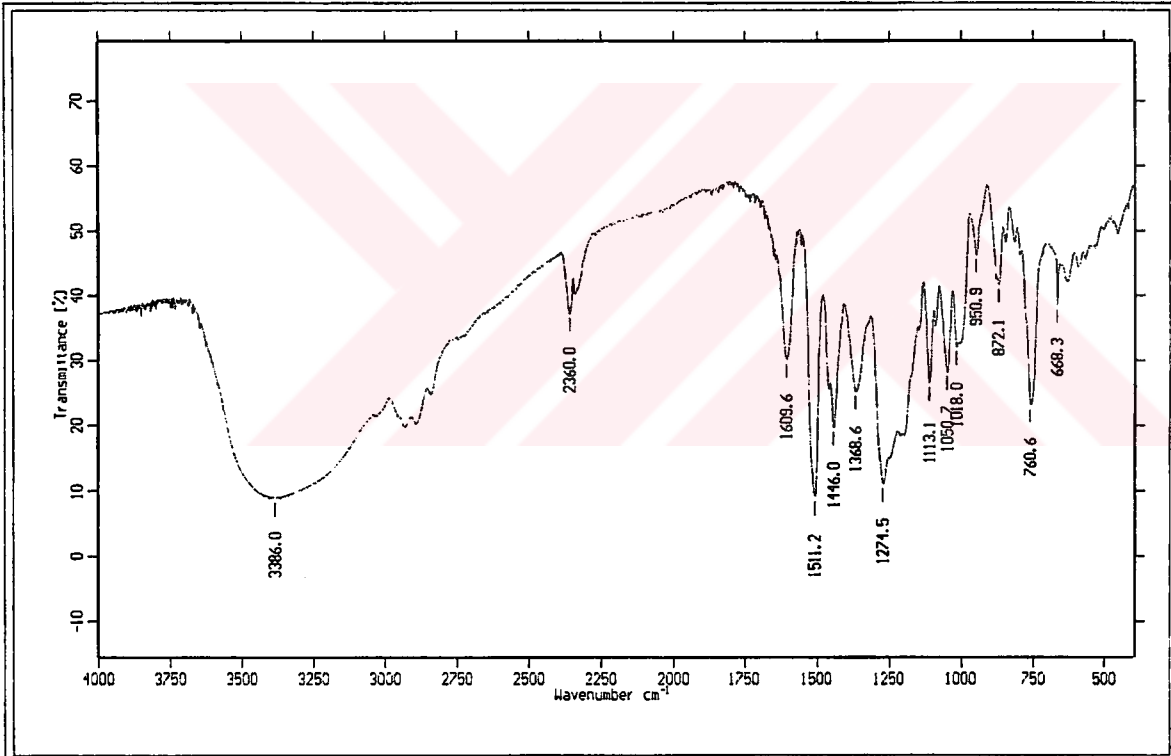
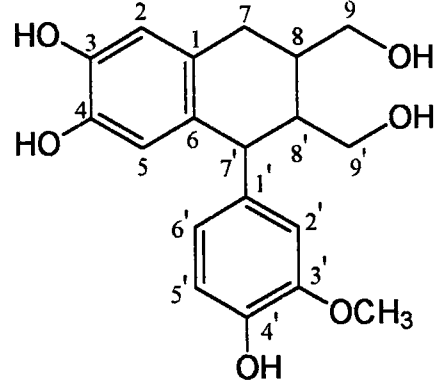
Şekil 37 1. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün HMBC Spektrumu (δ 2.2 - 4.7)



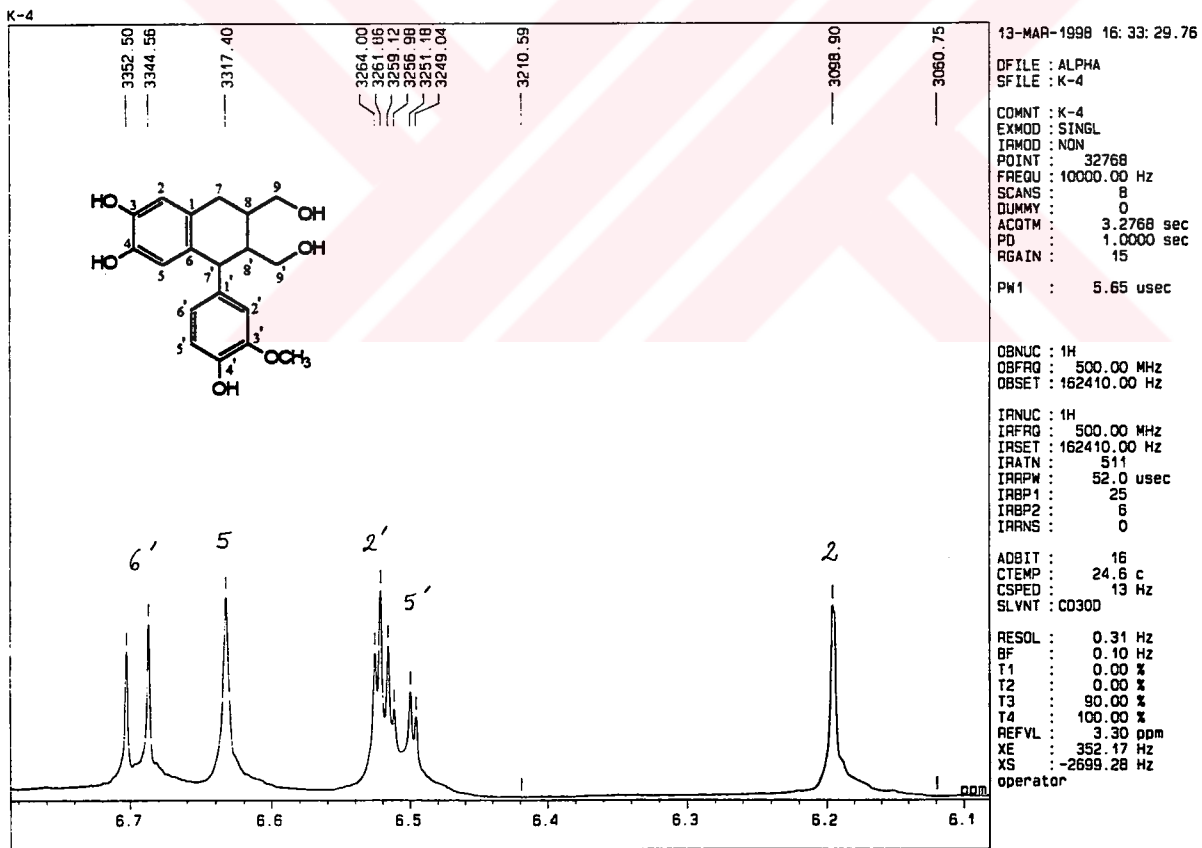
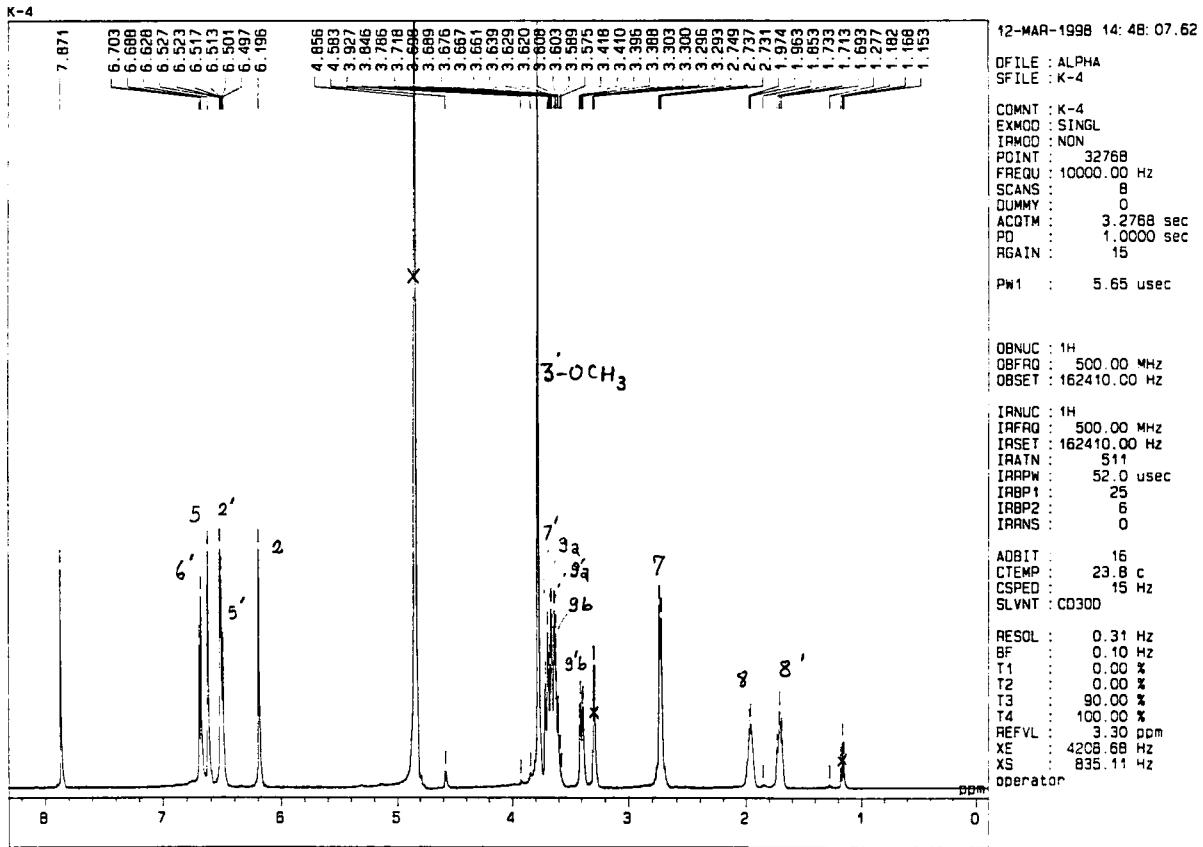
Şekil 37 j. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)



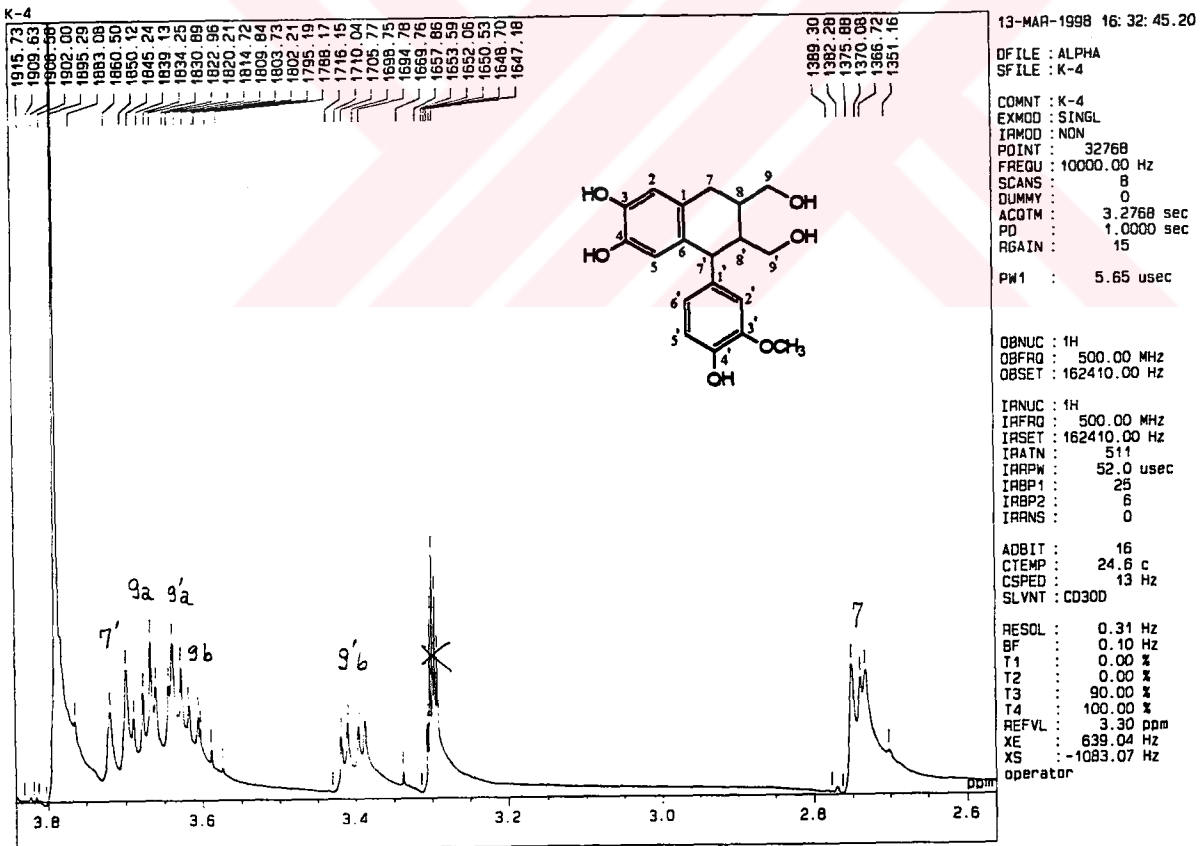
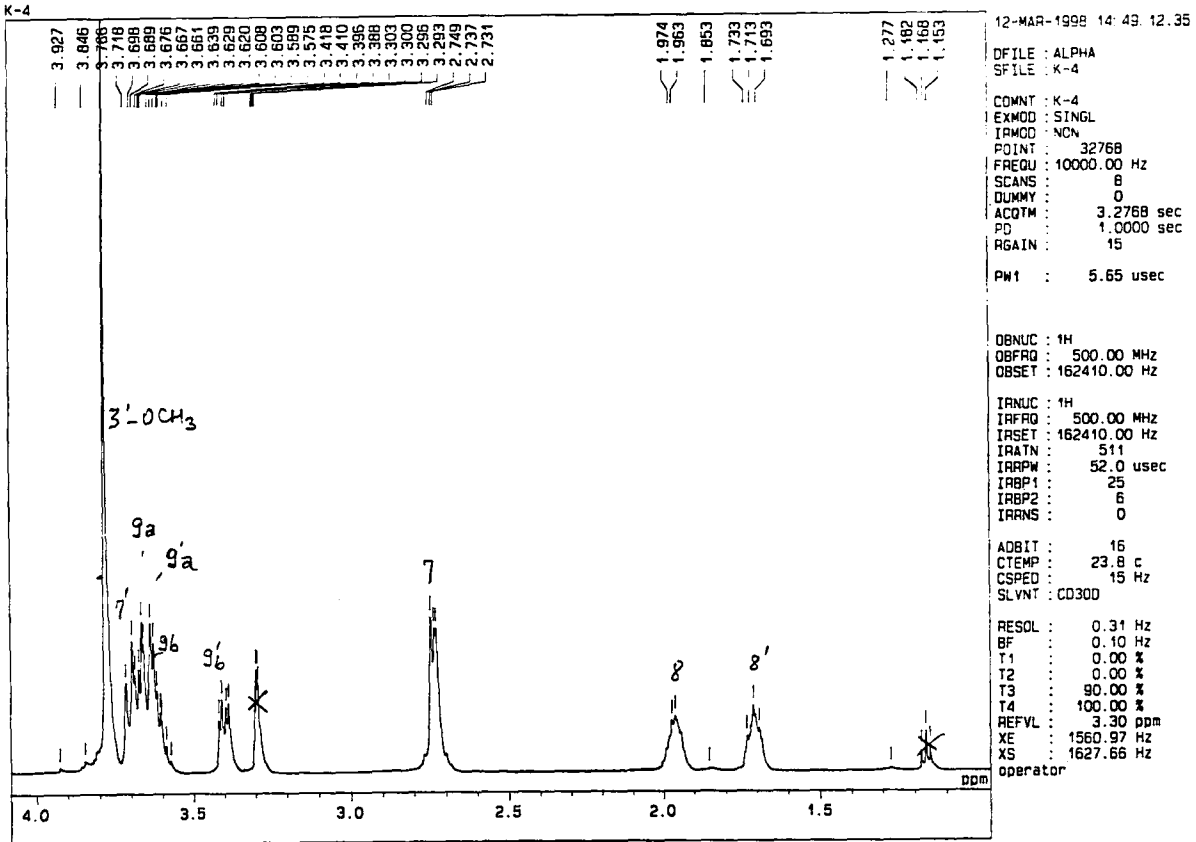
Şekil 37 k. 3'-Demetil larisirezinol (TB-12)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)



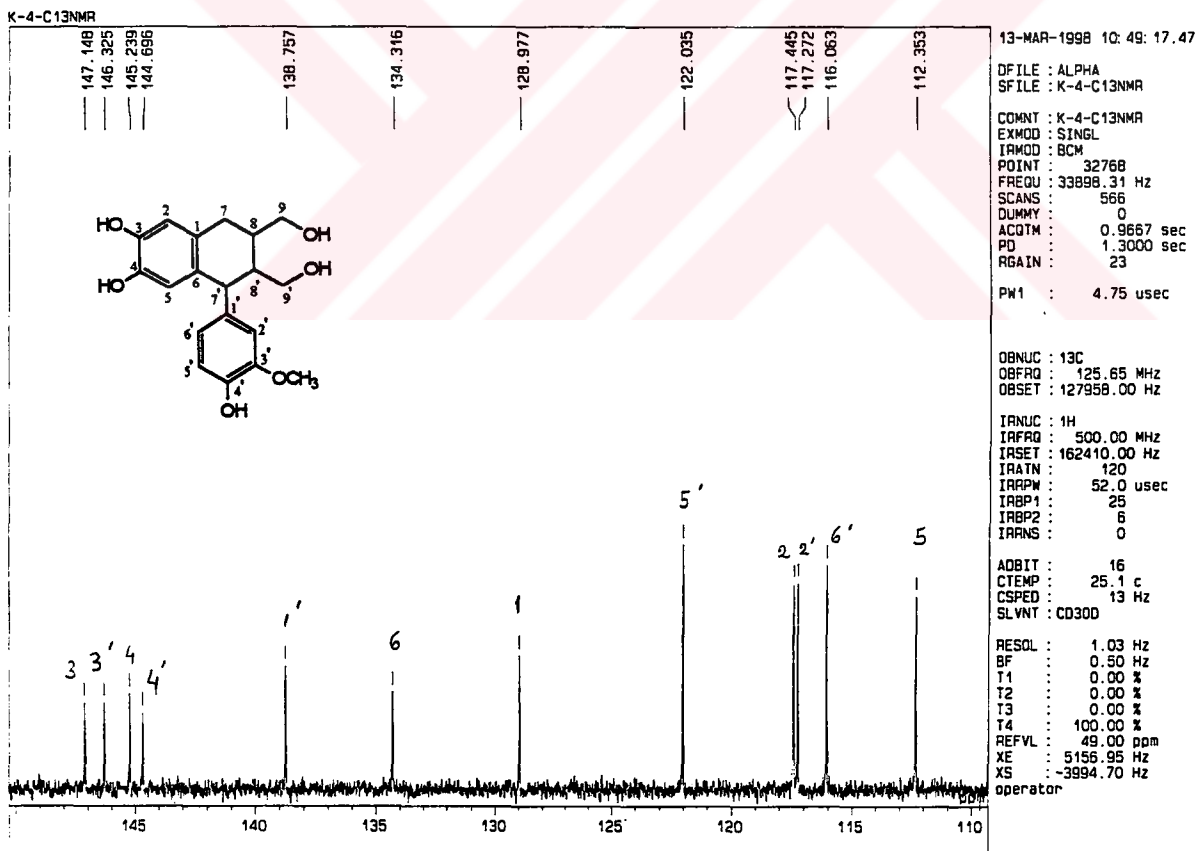
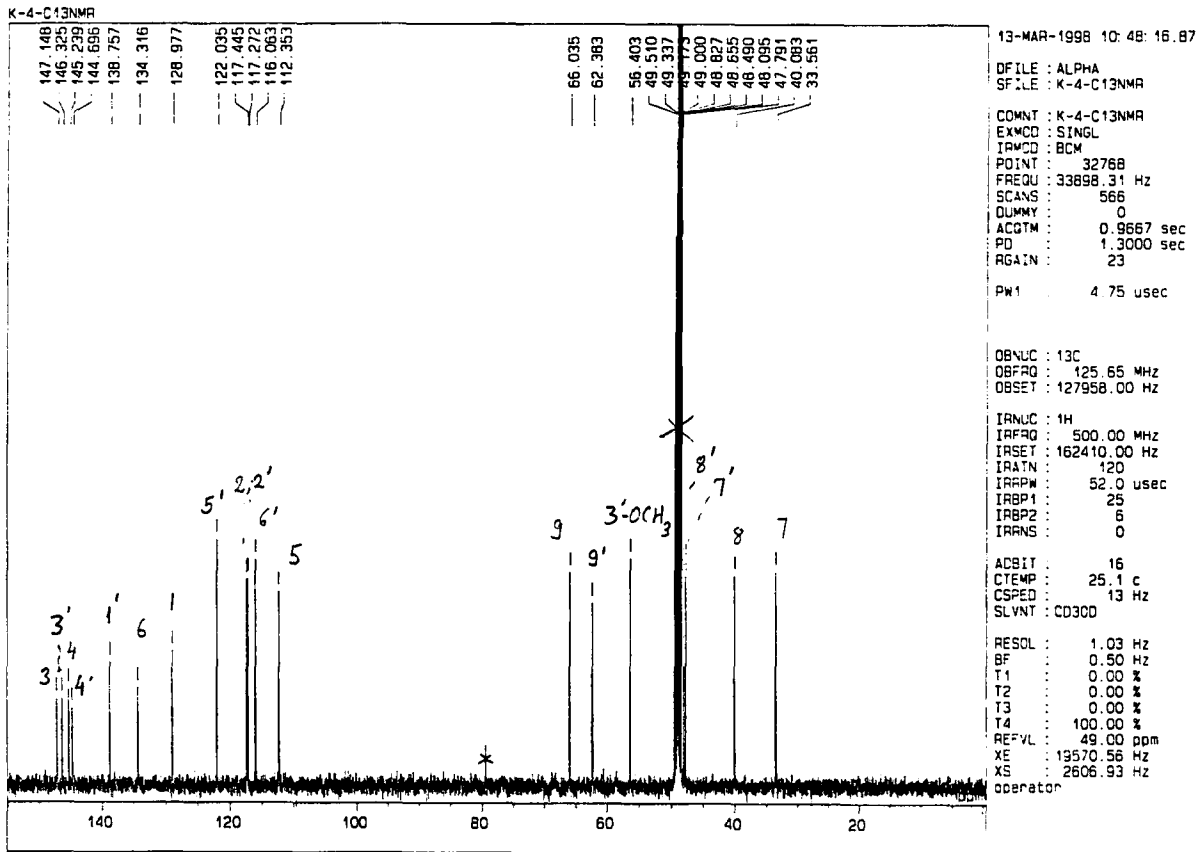
Şekil 38 a. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün IR Spektrumu



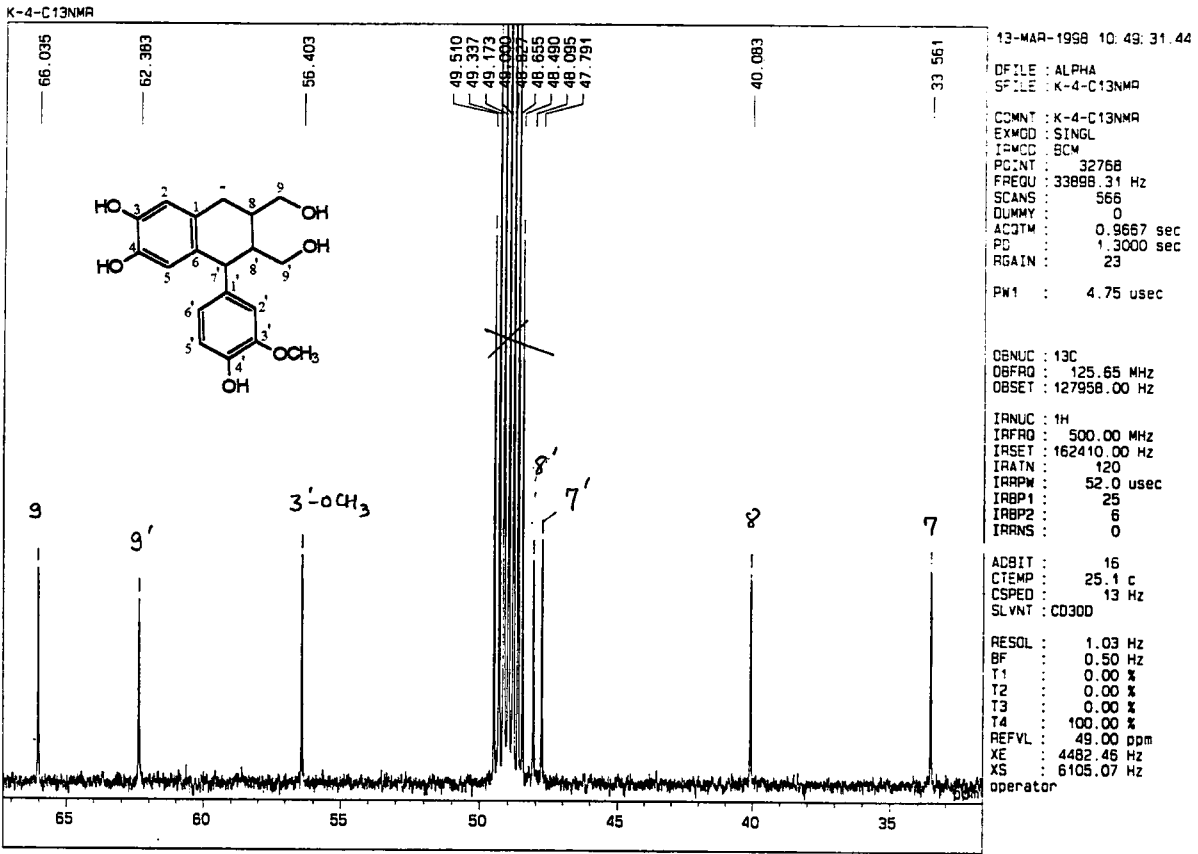
Şekil 38 b. 3-Demetil izolarisirezinol (TB-13)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)



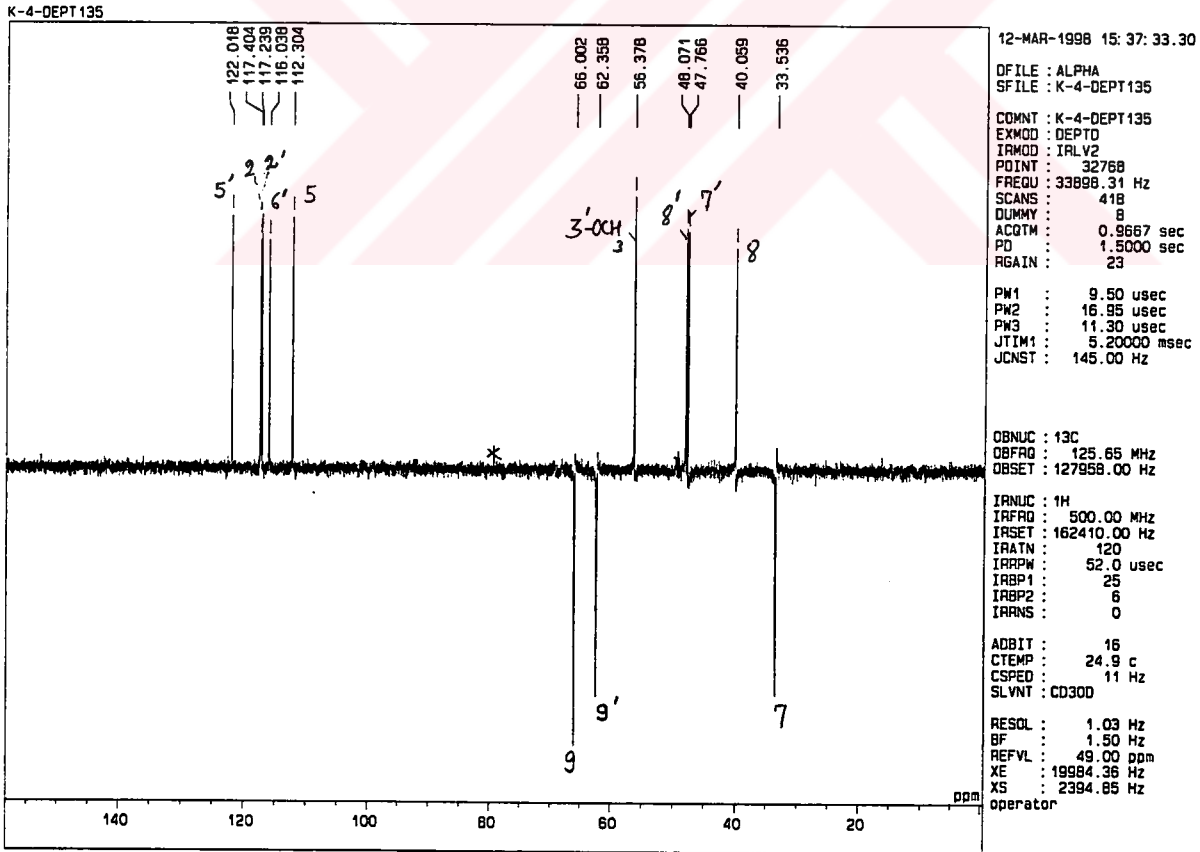
Şekil 38 c. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz) (δ 1.5-4.0)



Şekil 38 d. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)

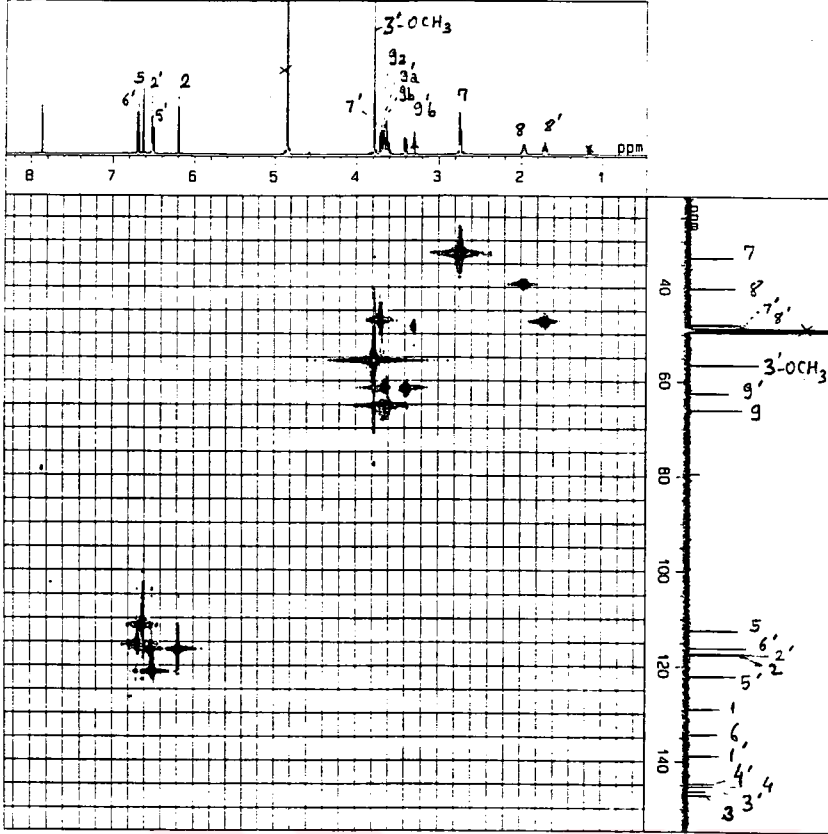


Şekil 38 e. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz) (δ 33-67)



Şekil 38 f. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün DEPT 135 Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)

K-4-HMQC



18-MAR-1998 10: 05: 01.69

DFILE : ALPHA
SF FILE : K-4-HMQC

COMNT : K-4-HMQC
EXMOD : FGHMGC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3924.65 Hz
SCANS : 5
DUMMY : 4
AQTM : 0.2609 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 16903.31 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 29.58 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

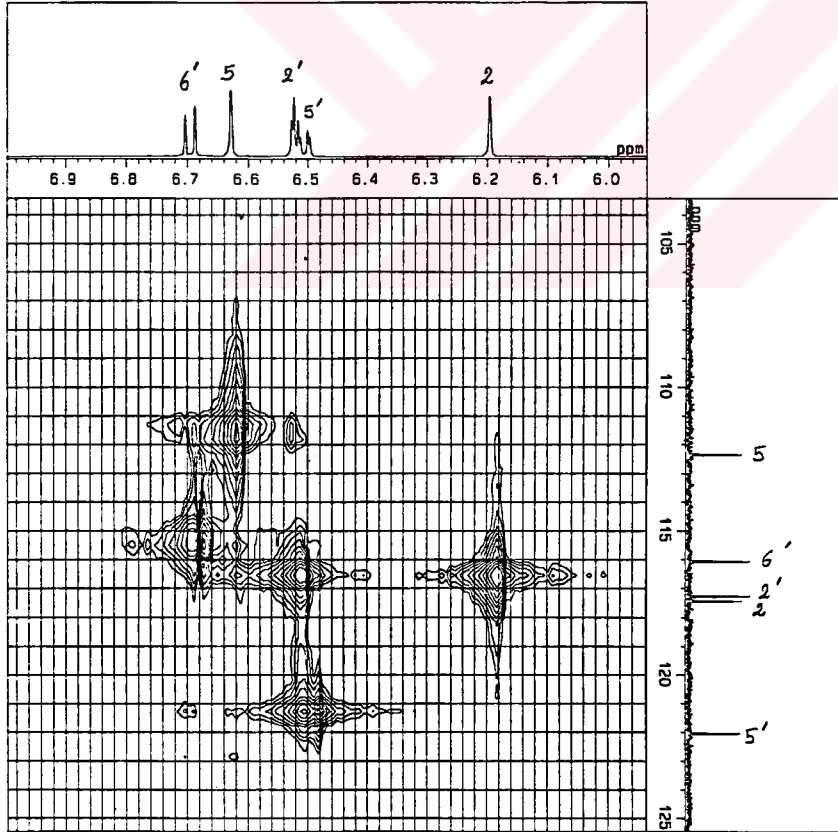
OBNUC : 1H
OBFREQ : 500.00 MHz
OBSET : 161712.37 Hz

IRNUC : 13C
IRFREQ : 125.65 MHz
IRSET : 126159.01 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.83 Hz
CLASO : 66.03 Hz
TLINE : 10
THTOP : 400.0000
THBTM : 22.0000
operator

K-4-HMQC



18-MAR-1998 10: 06: 22.20

DFILE : ALPHA
SF FILE : K-4-HMQC

COMNT : K-4-HMQC
EXMOD : FGHMGC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3924.65 Hz
SCANS : 5
DUMMY : 4
AQTM : 0.2609 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35
CLFRQ : 16903.31 Hz
CLPNT : 256
TOSCN : 256
CINWT : 5.00 usec
CINT2 : 29.58 usec
PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
OBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFREQ : 500.00 MHz
OBSET : 161712.37 Hz

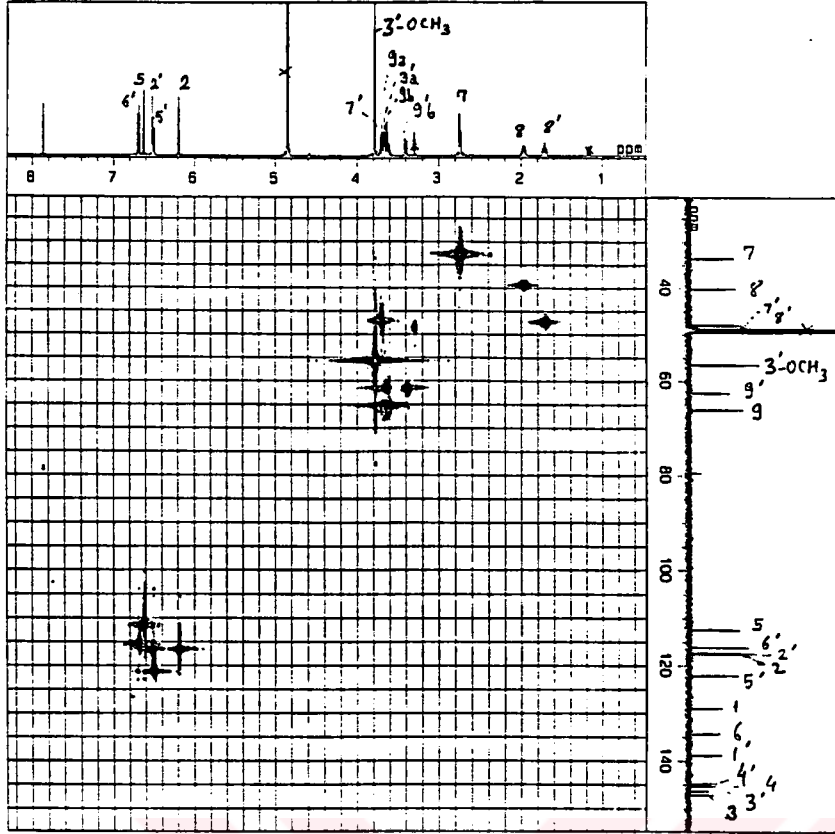
IRNUC : 13C
IRFREQ : 125.65 MHz
IRSET : 126159.01 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.83 Hz
CLASO : 66.03 Hz
TLINE : 10
THTOP : 400.0000
THBTM : 30.0000
operator

Şekil 38 g. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu

K-4-HMQC



18-MAR-1998 10:05:01.69

DFILE : ALPHA
SFILE : K-4-HMQC

COMNT : K-4-HMQC
EXMOD : FGHMOC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3924.65 Hz
SCANS : 5
DUMMY : 4
ACQTM : 0.2609 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 16903.31 Hz
CLPNT : 256
YOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 29.58 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
QBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

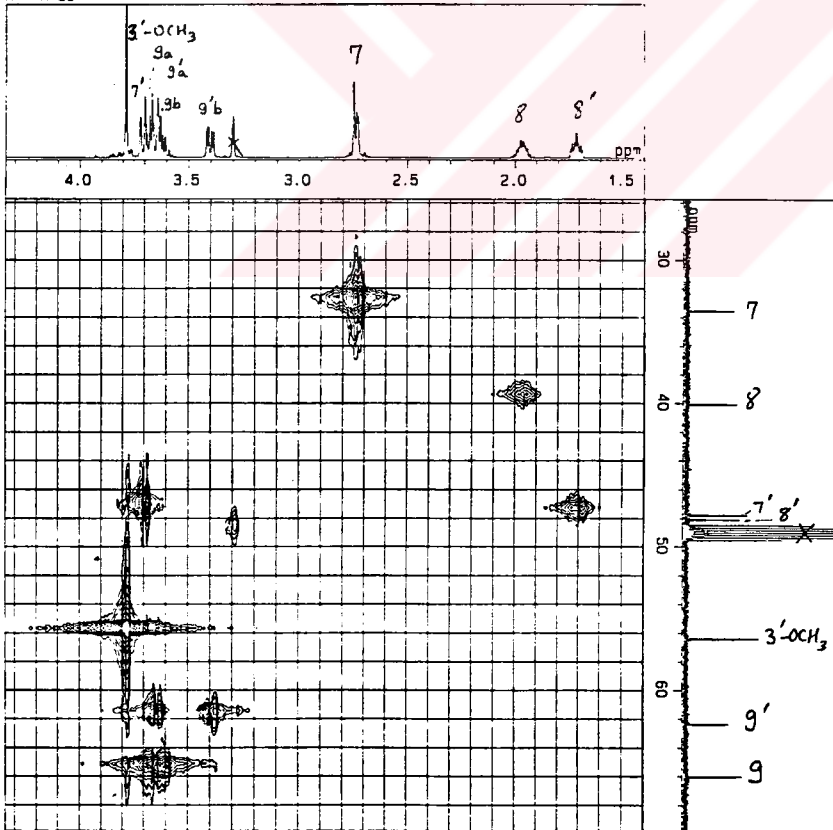
OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 161712.37 Hz

IRNUC : 13C
IRFRO : 125.65 MHz
IRSET : 126159.01 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.83 Hz
CLASO : 66.03 Hz
TLINE : 10
THTOP : 400.0000
THBTM : 22.0000
operator

K-4-HMQC



18-MAR-1998 10:07:05.27

DFILE : ALPHA
SFILE : K-4-HMQC

COMNT : K-4-HMQC
EXMOD : FGHMOC
IRMOD : IRLV2
POINT : 1024
FREQU : 3924.65 Hz
SCANS : 5
DUMMY : 4
ACQTM : 0.2609 sec
PD : 1.3000 sec
RGAIN : 35

CLFRQ : 16903.31 Hz
CLPNT : 256
YOSCN : 256
CINMT : 5.00 usec
CINT2 : 29.58 usec

PW1 : 6.00 usec
PW3 : 18.00 usec
JCNST : 145.00 Hz
QBATN : 511
TLDI1 : 1.0000 msec
OBST2 : 0.00 Hz

OBNUC : 1H
OBFRO : 500.00 MHz
OBSET : 161712.37 Hz

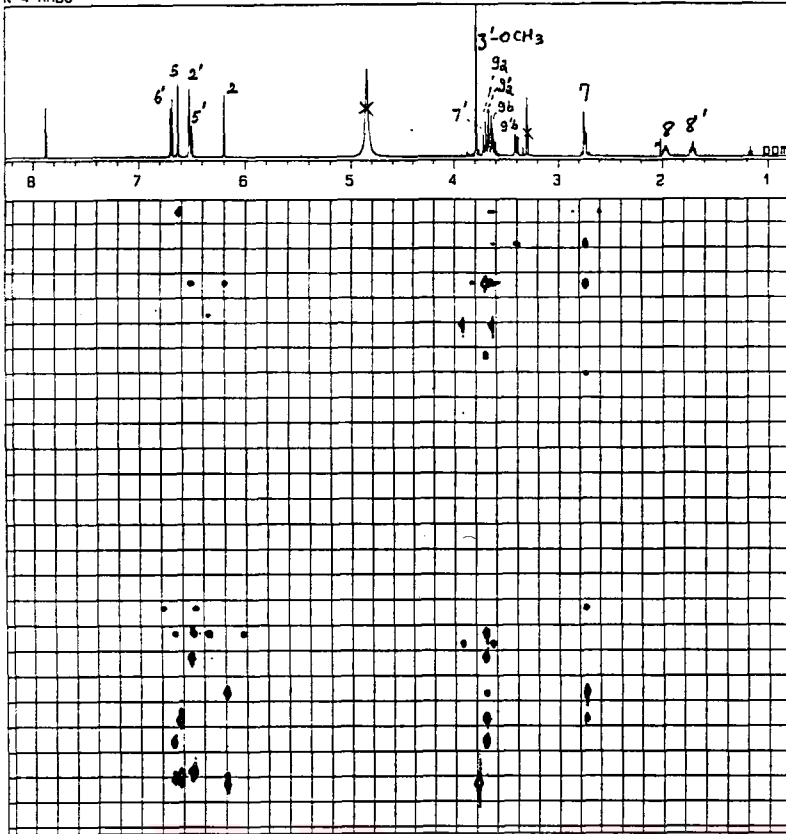
IRNUC : 13C
IRFRO : 125.65 MHz
IRSET : 126159.01 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 72.0 usec
IRBP1 : 50
IRBP2 : 6
IRRNS : 108

ADBIT : 16
CTEMP : 25.0 c
CSPED : 0 Hz
SLVNT : CD300

RESOL : 3.83 Hz
CLASO : 66.03 Hz
TLINE : 10
THTOP : 400.0000
THBTM : 30.0000
operator

Şekil 38 h. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün HMQC Spektrumu

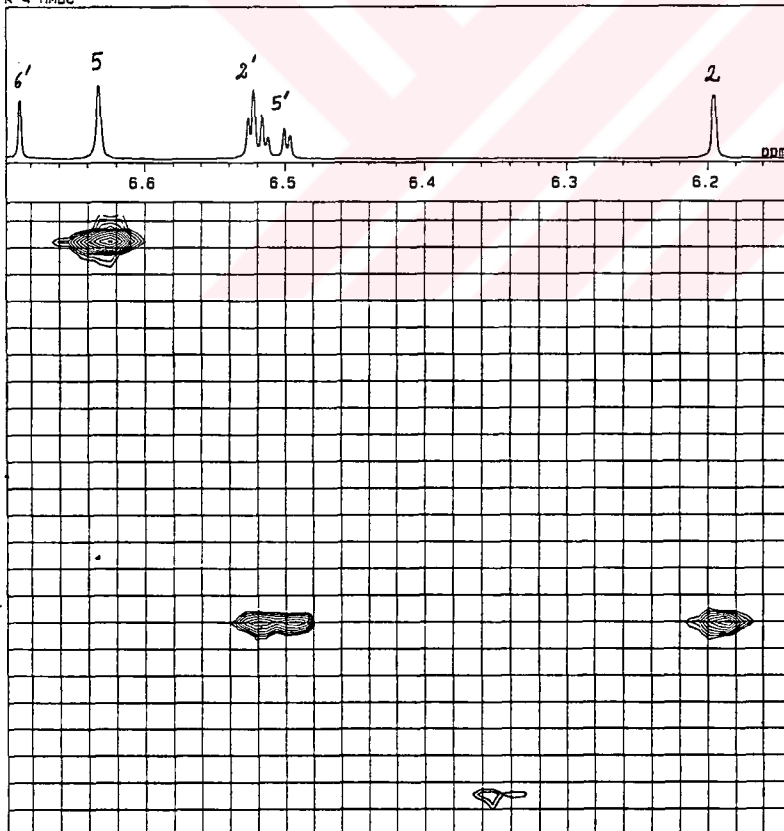
K-4-HMBC



24-MAR-1998 15: 38: 07.47

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-4-HMBC
 COMNT : K-4-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3752.35 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2729 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 15857.91 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 31.53 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSSE : 161782.25 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126872.82 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 3.66 Hz
 CLRSO : 61.94 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 15.0000
 operator

K-4-HMBC

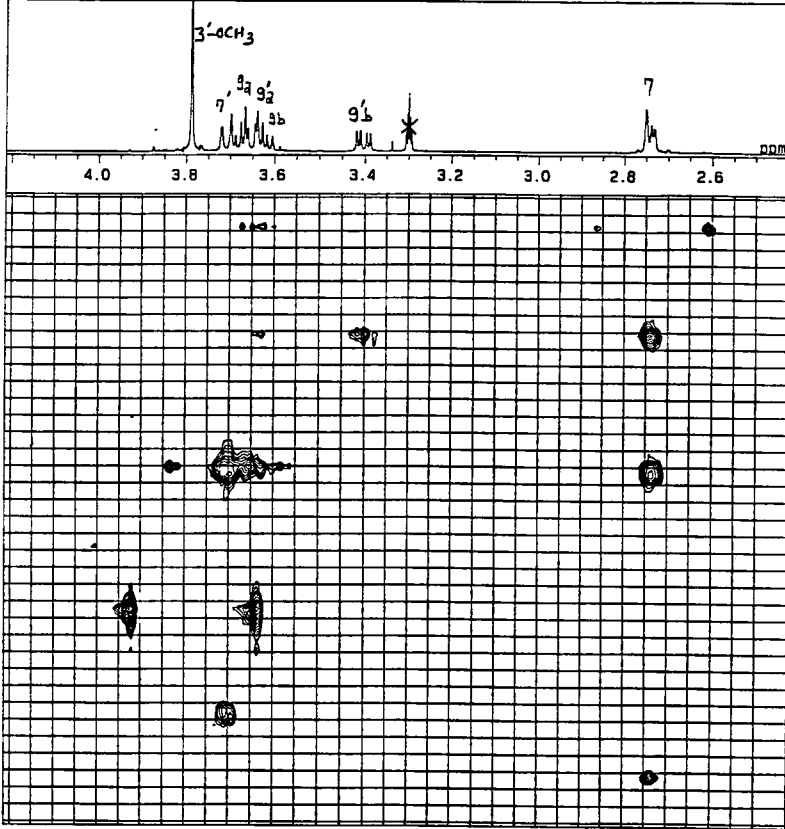


24-MAR-1998 15: 40: 21.92

DFILE : ALPHA
 SFILE : K-4-HMBC
 COMNT : K-4-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3752.35 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2729 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 15857.91 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 31.53 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 QBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSSE : 161782.25 Hz
 IRNUC : 13C
 IRFRO : 125.65 MHz
 IRSET : 126872.82 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRRNS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD3OD
 RESOL : 3.66 Hz
 CLRSO : 61.94 Hz
 TLINE : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 15.0000
 operator

Şekil 38 1. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu

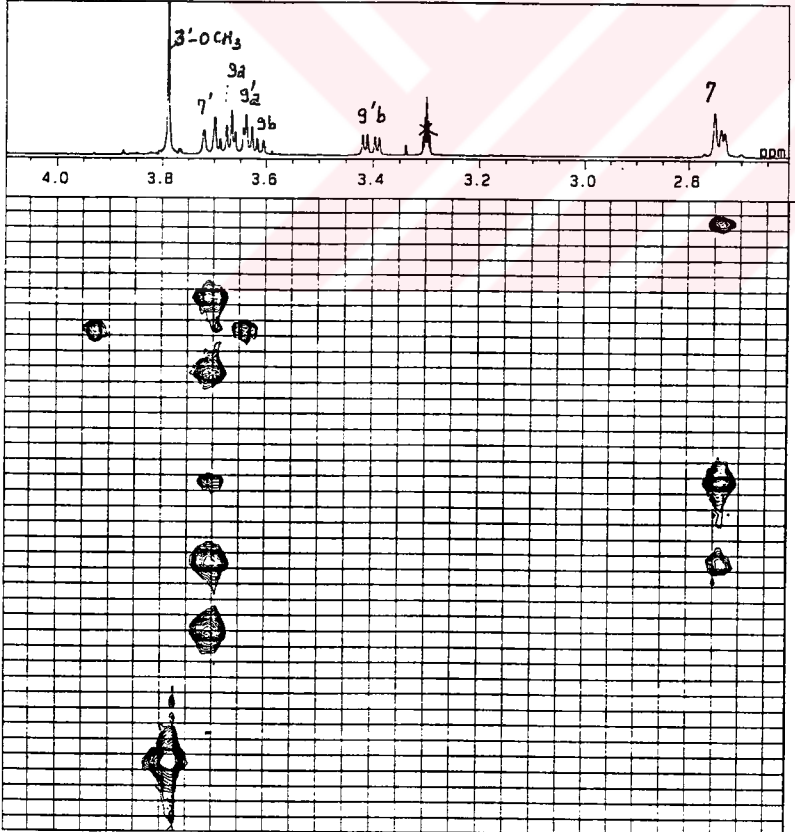
K-4-HMBC



24-MAR-1998 15:38:46.45

OFILE : ALPHA
 SFILE : K-4-HMBC
 COMNT : K-4-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3752.35 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2729 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 15857.91 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 31.53 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161782.25 Hz
 IRNUC : 13C
 IAFRO : 125.65 MHz
 IASET : 126872.82 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 3.66 Hz
 CLRSO : 61.94 Hz
 TLNE : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 15.0000
 operator

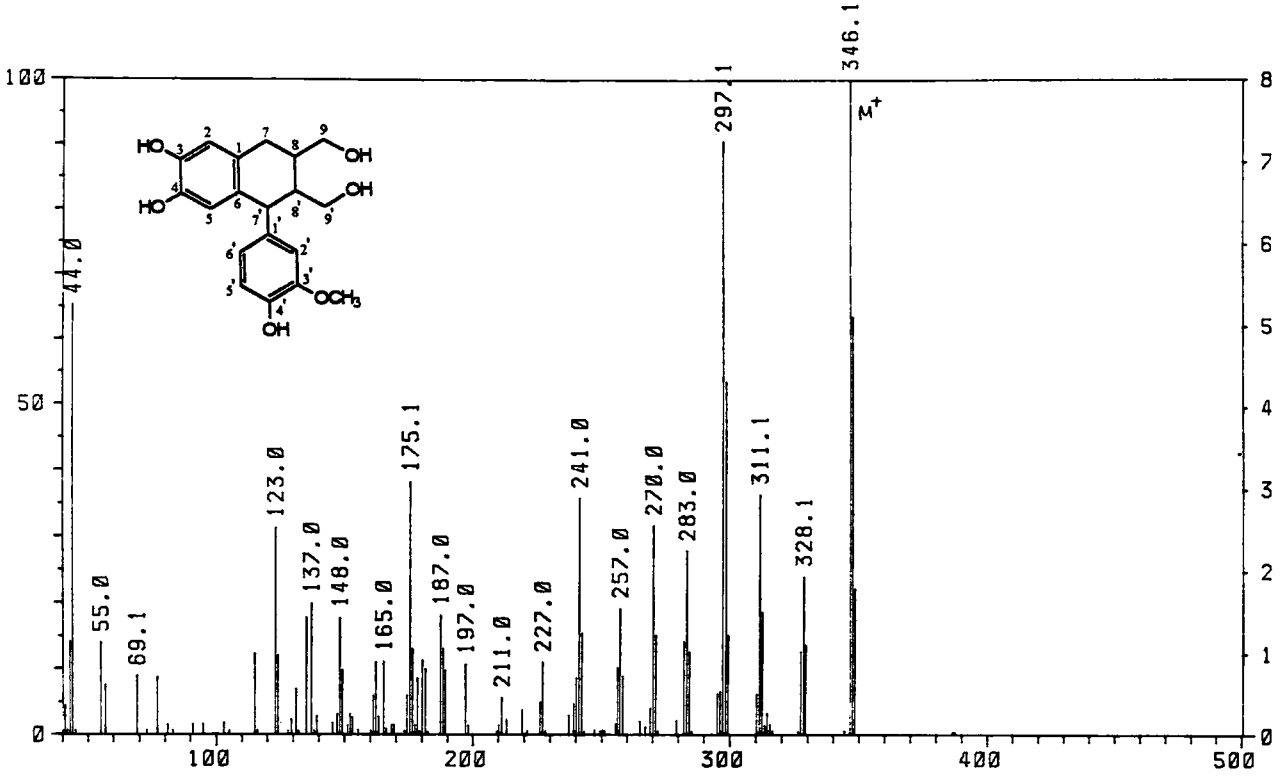
K-4-HMBC



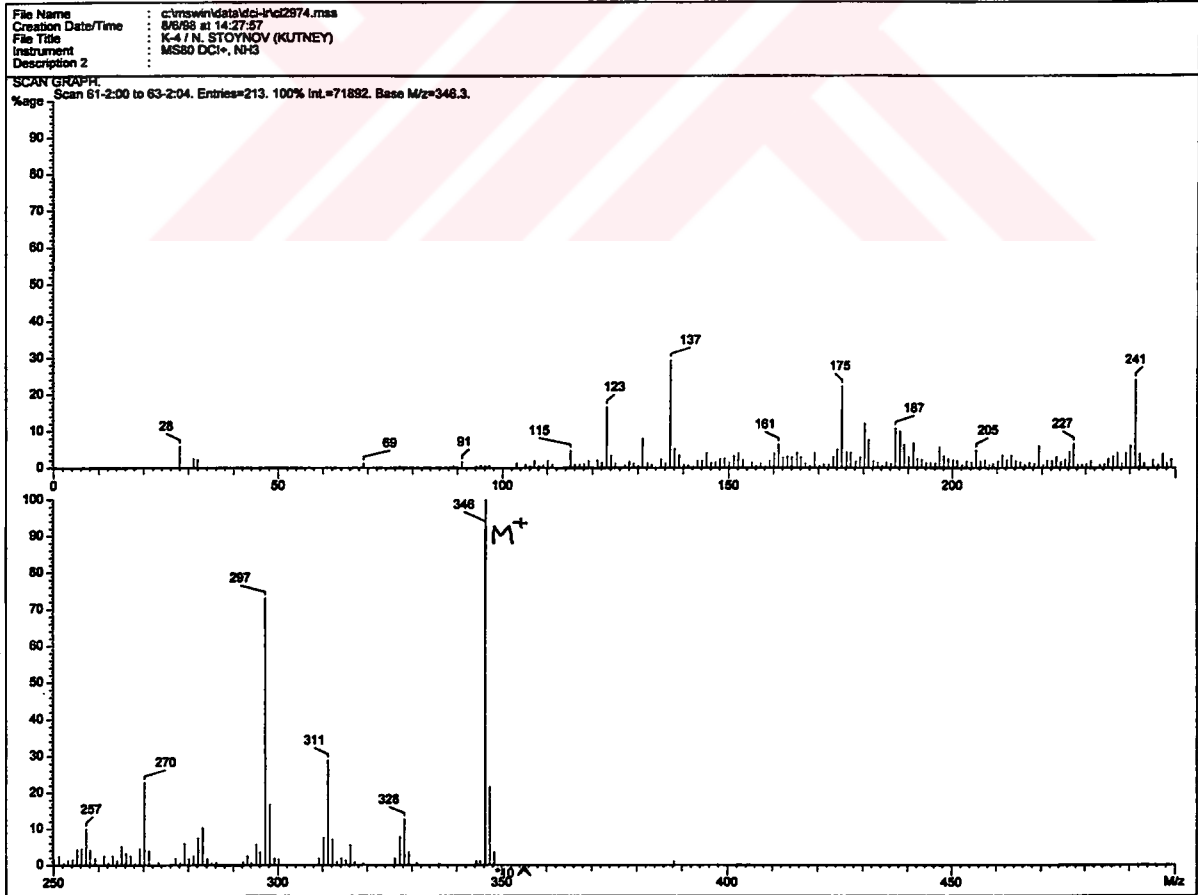
24-MAR-1998 15:39:25.14

OFILE : ALPHA
 SFILE : K-4-HMBC
 COMNT : K-4-HMBC
 EXMOD : FGHMBC
 IRMOD : IRLV2
 POINT : 1024
 FREQU : 3752.35 Hz
 SCANS : 9
 DUMMY : 4
 ACQTM : 0.2729 sec
 PD : 1.3000 sec
 RGAIN : 35
 CLFRQ : 15857.91 Hz
 CLPNT : 256
 TOSCN : 256
 CINWT : 5.00 usec
 CINT2 : 31.53 usec
 PW1 : 6.00 usec
 PW3 : 18.00 usec
 JCNST : 145.00 Hz
 OBATN : 511
 TLDI1 : 1.0000 msec
 OBST2 : 0.00 Hz
 OBNUC : 1H
 OBFRO : 500.00 MHz
 OBSET : 161782.25 Hz
 IRNUC : 13C
 IAFRO : 125.65 MHz
 IASET : 126872.82 Hz
 IRATN : 511
 IRRPW : 54.0 usec
 IRBP1 : 50
 IRBP2 : 6
 IRANS : 0
 ADBIT : 16
 CTEMP : 24.7 c
 CSPED : 0 Hz
 SLVNT : CD30D
 RESOL : 3.66 Hz
 CLRSO : 61.94 Hz
 TLNE : 12
 THTOP : 100.0000
 THBTM : 15.0000
 operator

Şekil 38 j. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün HMBC Spektrumu (δ 2.6 - 4.0)



Şekil 38 k. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün Kütle Spektrumu (EIMS)



Şekil 38 l. 3-Demetil izolarisirezanol (TB-13)'ün Kütle Spektrumu (DCI+)

TC İZMİR EKİLEKTRİK ENERJİ DAİRESİ BAŞKANLIĞI
DOĞRU HİZMET