

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENİZLİ HONAZ ÇEVRESİNDE YABANI OLARAK YETİŞEN
HAPLOPHYLLUM MYRTIFOLIUM BOISS. TÜRÜ ÜZERİNDE
İZOLASYON ve YAPI AYDINLATMA ÇALIŞMALARI**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Farmakognozi Programı

DOKTORA TEZİ

111388

Uzm. Ecz. Hüsniye SAĞLAM

111388

İZMİR- 2001

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENİZLİ HONAZ ÇEVRESİNDE YABANI OLARAK YETİŞEN
HAPLOPHYLLUM MYRTIFOLIUM BOISS. TÜRÜ ÜZERİNDE
İZOLASYON ve YAPI AYDINLATMA ÇALIŞMALARI**

Farmakognozi Programı

DOKTORA TEZİ

Uzm. Ecz. Hüsniye SAĞLAM

1. Danışman Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Tekant GÖZLER
2. Danışman Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Belkıs GÖZLER

İZMİR- 2001

Bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten Sayın Prof. Dr. Tekant GÖZLER'e,

Çalışmalarım sırasında değerli yardım ve ilgisini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Belkıs GÖZLER'e,

Bitkimin toplanması ve tayin edilmesinde kıymetli yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Mustafa Ali ÖNÜR'e,

Zürih Üniversitesi Organik Kimya Departmanı'nda spektral analizlerin yapılmasında yardımcı olan Sayın Dr. Christa WERNER'e, ve bu amaçla olanaklarını kullanımımıza sunan Sayın Prof. Dr. Manfred HESSE'ye, uçucu bileşiklerin analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Tezimi maddi açıdan destekleyen E. Ü. Araştırma Fonu'na ve doktora bursiyeri olduğum TÜBİTAK'a, ve

Çalışmalarım sırasında bana destek olan çalışma arkadaşlarıma ve aileme içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. BOTANİK BÖLÜM	3
A. <i>HAPLOPHYLLUM</i> CİNSİ	3
B. <i>HAPLOPHYLLUM MYTRIFOLIUM</i> BOISS.	4
III. KİMYASAL BÖLÜM	6
A. TEORİK KISIM	6
B. PRATİK KISIM	31
1. MATERYAL	31
2. METOTLAR	32
a. BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU	32
i. Tüketme ve Fraksiyonlandırma	32
ii. Bileşiklerin İnce Tabaka Kromatografisi (İ. T. K.) İle İncelenmesi.....	32
iii. Bileşiklerin Saflaştırılması	33
iv. Elde Edilen Saf Haldeki Bileşiklerin Tanınması	35
b. UÇUCU BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU VE SAPTANMASI	37

<i>i.</i> Kullanılan Bitkisel Materyal	37
<i>ii.</i> Deneysel Çalışma	37
<i>iii.</i> Analitik Çalışmalar	38
3. DENEYLER	39
a. BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU	39
<i>i.</i> Total Ekstrenin Hazırlanması	39
<i>ii.</i> Bileşiklerin Saflaştırılması	40
b. UÇUCU BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU ve SAPTANMASI	46
<i>i.</i> Distilasyon İşlemi	46
<i>ii.</i> Petrol Eterli Ekstrenin Hazırlanması	46
<i>iii.</i> F ₂ Kodlu Ana Fraksiyondan Uçucu Bileşenlerin İzolasyonu	47

IV. BULGULAR

A. İZOLASYON ÇALIŞMALARINDA ELDE EDİLEN BİLEŞİKLERE AİT BULGULAR	48
1. HM-1 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	48
2. HM-2 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	57
3. HM-3 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	65
4. HM-6 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	73
5. HM-7 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	81
6. HM-9 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	93
7. HM-10 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI	99
B. UÇUCU BİLEŞİKLERİN SAPTANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALARDA ELDE EDİLEN BULGULAR	112
1. UÇUCU YAĞIN BİLEŞİMİ	112

2. F ₂ KODLU ANA FRAKSİYONDAN İZOLE EDİLEN UÇUCU BİLEŞİKLERİN TAYİNİ	112
3. PETROL ETERLİ EKSTREDEN İZOLE EDİLEN UÇUCU BİLEŞİKLERİN TAYİNİ	112

V. TARTIŞMA VE SONUÇ	119
----------------------------	-----

A. İZOLASYON ÇALIŞMALARINDA ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER	120
--	-----

1. HM-1 {Skimmianine}	120
2. HM-2 {(-)-1 β -Polygamain}	124
3. HM-3 { γ -Fagarine}	129
4. HM-6 {Robustine}	133
5. HM-7 {Chryso splenetin}	137
6. HM-9 {Dictamnine}	146
7. HM-10 {7-O-(3-Methyl-2-butenyl)isodaurinol}	149

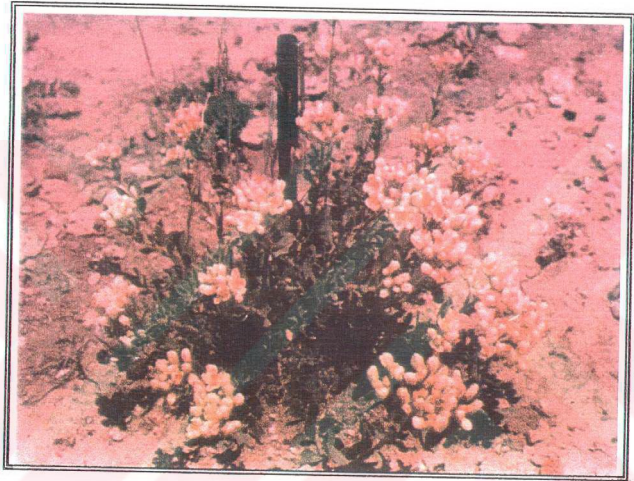
B. UÇUCU BİLEŞİKLER	158
---------------------------	-----

ÖZET	160
------------	-----

SUMMARY	162
---------------	-----

KAYNAKLAR	164
-----------------	-----

ÖZGEÇMİŞ	204
----------------	-----



Haplophyllum myrtifolium Boiss.

I. GİRİŞ

Rutaceae familyasına ait *Haplophyllum* genusu, Akdeniz'den Doğu Sibirya'ya kadar yayılış gösteren 70 kadar türü ile temsil edilmektedir (322). Türkiye'de ondört kadar *Haplophyllum* türünün bulunduğu (297), ülkemizde saptanmış bir kullanılışları olmamasına karşın, bu genusun bazı türlerinin Sudan ve diğer Afrika ülkeleri ile Moğolistan'da halk hekimliğinde antipiretik olarak ve tümör tedavisinde kullanıldıkları (74), ayrıca infüzyon ve dekoksionu halinde de antispazmodik ve karminatif amaçlarla yararlanıldığı ilgili bazı kaynaklarda belirtilmiştir (34, 208).

Haplophyllum genusunun birçok türü kimyasal içerikleri bakımından incelenmiş ve bu incelemeler sonucunda flavonoit, kumarin, lignan ve alkaloid gruplarına ait çok sayıda bileşik izole edilip yapıları aydınlatılmıştır (11, 33, 49, 130, 134, 136, 302). Elde edilen bileşiklerden bazılarının değişik önemli fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahip oldukları da deneysel olarak gösterilmiştir. Bu nedenle *Haplophyllum* türlerinin potansiyel olarak ilaç olabilme özelliğinde bazı bileşikler içerdikleri söylenebilir. Söz konusu bu bileşiklerden bir kısmının merkezi sinir sistemine belirgin etkilere (114, 182, 285), diğer bazılarının antispazmodik (164), anestezik (164), sedatif (93, 164, 234), antikonvülzan (44), hipotermik (44, 235),

anksiyolitik (93), ataraktik (93), östrojenik (14, 176) ve sitotoksik (127, 276, 304) etkilere sahip oldukları da saptanmıştır. Spazmolitik ve hipotansif etkilerin yanı sıra (37), *Plasmodium falciparum*'a karşı antiplazmodiyal (106, 166) etkiye ilaveten, antibakteriyel (275), antimikrobiyal (125, 338), insektisit (209, 229), hipozotemik (58) ile lokal antienflamatuvar aktiviteler (237) ve kardiyovasküler sistemde kontraktilitede önemli derecede azalmaya neden olucu etkilerinin (208) olduğu da tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bazı bileşiklerin mutajenik (31) ve bağırsaksaklarda spazmolitik (30) aktiviteye sahip oldukları da deneysel olarak ispatlanmıştır.

Yurdumuzda yabancı olarak yetişen *Haplophyllum* türlerinden yedi tanesi endemiktir (297). Türkiye için endemik olan diğer türler üzerinde olduğu gibi, çalışmamıza konu olan *H. myrtifolium* türü üzerinde de gerçekleştirilmiş fitokimyasal çalışmalar oldukça az sayıdadır. *Haplophyllum* türlerinde ilginç fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahip bileşiklerin bulunma olasılığı nedeniyle, potansiyel olarak ilaç olabilme özelliğinde yeni bazı maddeler içerebileceğini düşündüğümüz *H. myrtifolium* Boiss. bitkisi çalışma konumuz olarak seçilmiştir. Özellikle içerdiği alkaloid ve lignanları açısından araştırılmaya değer gördüğümüz bu türden izole edilebilecek bileşiklerin yapılarının spektral yöntemlerden yararlanılarak aydınlatılması tezimizin ana amacını oluşturmaktadır. Ayrıca bitkimizin taşıdığı uçucu bileşiklerin saptanması da amaçlanmıştır.

II. BOTANİK BÖLÜM

Dünyada Akdeniz'den Doğu Sibirya'ya kadar yayılış gösteren yetmiş kadar türü (322) mevcut olan *Haplophyllum* (Rutaceae) genusunun ondört türü ülkemizde yabancı olarak yetişmektedir. Söz konusu bu türlerden yedi tanesi Türkiye için endemiktir. Çalışma konumuzu oluşturan *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. türü de ülkemiz için endemik olan türlerden birisidir. Aşağıda *Haplophyllum* genusu ve çalışmamıza konu olan türe ilişkin olarak verilen ve bizim de bitki örneklerimizi tanımlamak amacıyla yararlandığımız bilgiler, "Flora of Turkey and The East Eagean Islands" adlı kaynaktan (297) dilimize çevrilmek suretiyle ve hiçbir katkıda bulunulmaksızın derlenmiştir.

A. HAPLOPHYLLUM CİNSİ

Çok sayıda dik gövdesi olan çok yıllık otsu bitki, genellikle alt kısımlarda odunumsu ila çalimsı, açık ya da koyu benekli salgı cebi taşır. Yapraklar alternan, tam, lanseolattan eliptik veya lineara kadar (daha nadiren genişçe ovat) veya lanseolat veya linear segmentli trisekt. Çiçek durumu simoz, brakteli. Sepaller ve petaller 5. Petaller içbükey, tam, sarı veya kırmızımsı, az çok belirgin kalınlaşmış sırt karinalı. Stamenler 10, filamentler çoğunlukla alt

yarılarında pilosdan villosa kadar. Kapsül 5 loblu, genellikle kendi kendine açılır, lokuluslar 2-4 (-10) ovüllü. Stilus yapışık. Tohumlar böbrek şeklinde, çoğunlukla enine kırışıklı, daha nadiren boyuna ve kesintili olarak kırışıklı.

Zor bir genus, birçok tür kelimelerle açıklanması güç olan karakteristik görünümlere sahip. Yeni varyete veya türlerin oluşturulmasında kullanılmış olan bazı karakterler değişken olup, bunların sistematik kullanılabilirliği azdır. Bu durum bitkinin bütün kısımlarının indumentumu, ama özellikle petaller, sepaller, stilüs ve ovaryum için geçerlidir. Şayet çalışma için yeterli miktarda materyal sağlanabilmiş ise genusun hemen hemen her türünde değişik şekilli sepaller ve çıplak veya tüylü ovaryumlara rastlanabilir (297).

B. HAPLOPHYLLUM MYRTIFOLIUM BOISS.

Haplophyllum myrtifolium Boiss., Diagn. ser. 1(1): 63 (1843). Syn: *H. sulphureum* Boiss., Diagn. ser. 1(5): 187 (1844)! *H. tchihatchewii* Boiss. ; Diagn. ser. 2 (6) : 41 (1859)! *H. eriocarpum* Freyn in Bull. Herb. Boiss. 3 : 106 (1895) ! *H. villosum* A. Juss. subsp. *leiocarpum* Freyn in Bull. Herb. Boiss. 3 : 107 (1895). Map 45, p. 501.

Bitki, 10-20 (-25) cm, az veya çok dalgalı veya düz beyaz tüylerle örtülü. Yapraklar lanseolat ila lanseolat-obovat veya ovat, sık beyaz tüylü, sapsız. Çiçek durumu kompakt, sık bir şekilde dalgalı veya düz tüylerle kaplı. Sepaller oblong-lanseolat, beyaz yünüksü tüylü. Petaller oblong-ovat, kremi sarıdan hemen hemen beyaza kadar, 6.5-9 mm. Filamentler dar, tabandan uca doğru tedrici olarak incilir. Genç ovaryum segmentleri iki ovüllü, sık beyaz tüylü, tepede uzun ve az çok içe doğru kıvrılmış tuberkulat uzantılı. Kapsül tüysüz ila sık beyaz yünüksü tüylü, noktalar şeklinde görülen salgı ceplerinin düzensiz bir şekilde

birleşen kenarları nedeniyle enine beyaz girintili çıkıntılı, her segment çok belirgin ve çoğunlukla virgül şeklinde uç uzantılı. Tohumlar kesintili olarak boyuna çizgili.

Çiçeklenme zamanı 5-6. Kireçli kayalık veya volkanik bayırlar, stepler.
750-2150 m.

Endemik, İran-Turan elemanı. *H. megalantum*'a yakın. Konya, Ermenek C4'ten Davis 16161, belirgin bir şekilde *H. myrtifolium*'a benzerlik taşır, fakat çok daha fazla gürbüz ve sık enine kırışıklı tohumlara sahip. Çiçekli materyal gerekmektedir.

Bu tür, *H. megalantum* ve *H. vulcanicum*'la birlikte, genus içerisinde izole bir grup oluştururlar ve kapsül kenarının tozumsu yüzeyleriyle ve kremi çiçekleriyle tanınırlar.

III. KİMYASAL BÖLÜM

A. TEORİK KISIM

Akdeniz'den Doğu Sibirya'ya kadar oldukça geniş bir alanda yayılış gösteren yetmiş kadar *Haplophyllum* (Rutaceae) türü mevcuttur (322). Özellikle Doğu Asya ülkelerinde halk hekimliğinde değişik amaçlarla ilaç olarak kullanılan *Haplophyllum* türleri birçok araştırmaya konu olmuştur. Günümüze kadar yapılmış olan araştırmalarda, *Haplophyllum* türlerinden bazıları kimyasal içerikleri açısından incelenmiş ve bu bitkilerden alkaloid, lignan, kumarin ve flavonoid etkili madde gruplarına ait birçok bileşik izole edilip yapıları aydınlatılmıştır.

Birincil kaynak değeri taşıyan ve *Haplophyllum* türlerinden ikisini konu alan ilk araştırma, 1932 yılında S. Kudryashev tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada *H. acutifolium* ve *H. popovii* türleri uçucu yağ miktarları ve bileşimleri yönünden araştırılmıştır. Söz konusu bu araştırma *Haplophyllum* türleri ile ilgili ilk fitokimyasal çalışma olması nedeniyle bahse değerdir (171).

1952 yılında S. Yunusov ve G. P. Sidyakin tarafından yayınlanmış bir başka araştırma makalesinde, o güne kadar *Haplophyllum* türlerinin alkaloidleri üzerinde

yapılmış iki çalışmanın mevcut olduğundan bahsedilmiştir. Bunlardan 1941 yılında yayınlanan çalışmada, *H. perforatum*'dan haplophylline alkaloidinin izole edildiği, 1945 yılında G. V. Lazurevsky ve A. S. Sadykov adlı araştırmacılar tarafından yapılan yayında ise, bu genusun bazı türlerinde alkaloid içeriğinin yaklaşık olarak saptandığı belirtilmiştir (336). Söz konusu bu kaynakta, *H. perforatum* bitkisinin üç farklı zamanda toplanmış örneklerinin total alkaloid miktarları karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Yapraklarda en yüksek total alkaloid miktarının, tohumlar olgunlaşmaya başladığı zaman toplanan örneklerde ve % 1.2 oranında olduğu tespit edilmiştir.

Haplophyllum türlerinin alkaloidlerini konu alan derleme niteliğindeki ilk çalışma 1967 yılında Iuliu tarafından yapılmıştır. Bu derlemede, bazı *Haplophyllum* türlerinde varlığı saptanan alkaloidler ve bunların açık kimyasal formülleri bir tablo halinde gösterilmiştir (159).

Bessonova ve Yunusov tarafından 1977 yılına kadar *Haplophyllum*'larda bulunan kinolin alkaloidleri üzerine bir derleme yapılmıştır. Söz konusu derlemeye göre *Haplophyllum* genusuna ait bitkilerde o tarihe kadar saptanabilmiş olan tüm alkaloidler, 4-hidroksi-2-kinolonlar, pirano-2-kinolonlar, dihidropirano-4-kinolonlar, 2-fenil ve 2-alkil-4-kinolonlar, furanokinolinler, modifiye furanokinolinler ve dihidrofuranokinolinler olmak üzere yedi alt grup altında toplanmışlardır. Bu çalışma, *Haplophyllum* türlerinin alkaloidleri üzerinde yapılan kapsamlı ilk derleme olması açısından önem taşımaktadır (65).

Birincil kaynaklar yanında *Haplophyllum* türlerinin alkaloidlerinin konu edildiği ikincil kaynaklar da tarafımızdan incelenmiştir. "The Alkaloids, Chemistry and Physiology" adıyla yayınlanmakta olan bir seri kitabın 3, 5, 7, 9, 17 ve 32. ciltlerinde kinolin alkaloidleri hakkında yayınlanan muhtelif bölümlerde, *Haplophyllum* türlerinden izole edilen kinolin sınıfı bileşiklere de yer verilmiştir (146, 147, 225-228). Bu ikincil

kaynakta rapor edilmiş olan ve tarafımızdan derlenen bileşikler bir tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1). Bu tablonun hazırlanışı sırasında, derlemeyi yapan yazarların bazı hataları saptanmıştır. Örneğin;

1) 9. Ciltte yer almış olan bölümde, *H. perforatum* (M. B.) Kar. et Kir. bitkisinin otör adı Kar. et Ker. olarak verilmiştir. Ayrıca, *H. versicolor* Fisch. et Mey olan türün otör adı sadece Fish olarak yazılmıştır (226).

2) 17. Ciltte, *H. tuberculatum*'un otör adı (Forssk) A. Juss. olması gerekirken A. Jass. olarak yazılmıştır. Aynı derlemede *H. dubium* ve *H. popovii*'nin otör adı Eug. Kor olması gerekirken Eug. Kov olarak bildirilmiştir (147).

3) 32. Ciltte, *H. cappadocicum* Spach'tan etil esteri olarak izole edilen malatyamine adlı alkaloit, hatalı olarak malayamine adıyla kaydedilmiştir (146). Ayrıca 9, 17 ve 32. ciltlerde adı geçen bazı *Haplophyllum* türlerinin otör adları verilmeksizin yer aldığı da saptanmıştır. Tablo 1'in oluşturulmasında, söz konusu kaynaklarda otör adları verilmemiş olan *H. albertii*, *H. robustum*, *H. schelkovnikovi*, *H. tenue*, *H. glabrum*, *H. hispanicum*, *H. kowalenskyi*, *H. latifolium* ve *H. leptomerum* türlerinin otör isimleri, kaynak floralardan bulunan otör adlarıyla verilmiştir.

İkincil kaynak değeri taşıyan güvenilir bir diğer kaynak da, "The Alkaloids Specialists' Periodical Reports" olarak yayınlanmaya başlayıp, 1984 yılından bu yana da "Natural Product Reports" olarak devam eden bir süreli dergidir. Bu derginin muhtelif sayılarında *Haplophyllum* genusundan izole edilen bileşikler, farklı sekonder metabolit grupları altında yer almıştır (140-145, 200-206). Söz konusu ikincil kaynakta *Haplophyllum* türlerinden izole edildiği rapor edilmiş olan alkaloit ve lignanlara Tablo 1 de yer verilmiştir.

Haplophyllum türleri ve bunlarda varlıkları saptanmış olan alkaloidlerin yer aldığı bir diğer ikincil kaynak, "Dictionary of Alkaloids" adlı kitaptır (283). Bu kaynaktan yararlanılarak hazırlanmış bir özet de yine, Tablo 1 de sunulmaktadır.

Haplophyllum türleri, alkaloidlerinin yanı sıra, lignan, flavonoid ve kumarinleri açısından da araştırılmıştır. Örneğin 1972 yılında yayınlanan bir çalışmada, Razakova, Bessonova ve Yunusov, *H. acutifolium* ve *H. perforatum*'dan eudesmin adlı bir bileşiği izole ettiklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışma, *Haplophyllum* türlerinden ilk kez yeni bir lignanın izole edilip yapısının aydınlatılmasını rapor etmesi açısından bahse değerdir (250). Literatürde *Haplophyllum* türlerinden izole edilen kumarin yapısındaki ilk bileşiğin ise scopoletin olduğu görülmektedir (178). Flavonoid yapısındaki bileşiklerin araştırıldığı ilk *Haplophyllum* türü ise *H. perforatum*'dur (49). 1980 yılında, Batirov ve Malikov tarafından yapılan bu çalışmada bir flavonol glikoziti olan haploside A adlı bileşik izole edilmiştir.

Haplophyllum genusuna ait muhtelif türlerin uçucu yağları üzerinde gerçekleştirilmiş sistematik ve kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Ancak 1991 yılında Brunke ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, GLC-MS analizi sonucunda *H. tuberculatum*'un uçucu yağı ve yağ asitleri araştırılmış ve uçucu yağda majör bileşen olarak 3-carene tespit edilmiştir (84). Yari, Masoudi ve Rustiyan tarafından 2000 yılında yapılmış bir diğer çalışmada ise, *H. tuberculatum* bitkisinin uçucu yağ içeriği araştırılmış ve majör bileşenler olarak α -pinen ve limonen saptanmıştır (324).

Chemical Abstracts taramaları sonucu elde ettiğimiz veriler ve bunlardan hareketle elde edebildiğimiz birincil kaynaklara dayanarak, Chemical Abstracts'ın 135. cildinin sonuna kadar olmak kaydıyla, kimyasal içerik, izolasyon ve yapı aydınlatma açısından incelediklerini saptayabildiğimiz *Haplophyllum* türleri ile bu türlerden elde

edilen bileşikler, alkaloidler, lignanlar, flavonoidler, kumarinler ve diğerleri (uçucu bileşikler, steroller, amitler v.b.) şeklinde gruplandırılmış halde Tablo 2 de verilmiştir. Ancak bu tabloda temel takson olarak türe yer verilmiştir. Bu türlere ait sinonim isimler ile alttür ve varyeteler burada birlikte yer almaktadırlar. Bu derlemenin yapılışı sırasında birincil kaynaklarda, birincil kaynaklara ulaşamayan hallerde Chemical Abstract'larda saptanan bazı hususların belirtilmesinde yarar görülmüştür :

1) *H. acutifolium* (DC.) G. Don , İran Florasında (Flora Des Iranischen Hochlandes und der Umrahmenden Gebirge) (258), *H. perforatum* (M. B) Kar. & Kir.'in sinonimi olarak yer almaktadır. Ancak Sovyetler Birliği'ne ait florada (Flora Unionis Rerumpublicarum Socialisticarum Sovieticarum; Flora URSS) (119) iki bitki de farklı türler olarak ayrı ayrı yer almışlardır. Tarafımızdan yapılan derlemede de bu iki tür, Flora URSS'de olduğu gibi, ayrı türler olarak ele alınmışlardır.

2) *H. Alberti Regelii* Eug. Kor. olması gereken tür 1983 yılında yapılan bir çalışmada (213) *Haplophyllum alberty-regelii* Korov şeklinde yanlış olarak yazılmıştır.

3) *H. bucharicum* Litv. üzerinde yapılan bir araştırmada, bucharidine'in UV bulguları verilmiş, ancak bu değerler IR değerleri olarak belirtilmiştir (110).

4) Bir çalışmada *H. buxbaumii* (Poiret) G. Don türü adı altında *H. buxbaumii* subsp. *buxbaumii* de incelenmiştir (300). 1990 yılında yayınlanan bir makalede ise otör adı yanlış olarak A. Juss. şeklinde yazılmıştır (26).

5) *H. dauricum* (L.) G. Don ile ilgili olarak 1981 yılında yayınlanan bir makalede, bitki adı *H. dahuricum* (L.) G. Don olarak geçmiştir (54).

6) Flora of Turkey'de *Haplophyllum dshungaricum* Rubtz. olarak yer alan türün otör adı, 1974 yılında yayınlanan bir makalede N. Rubtz olarak belirtilmiştir (296).

7) Chemical Abstract'ın 72. cildinde 70593f no lu metinde, *H. foliosum* Vved. bitkisi, *H. folissum* olarak yanlış yazılmıştır. Ancak belirtilen birincil kaynakda bitki adının doğru olarak yazıldığı görülmüştür (267).

8) Chemical Abstracts'da *H. glabrinum* isimli bir türün varlığından söz edilmektedir. Birincil kaynaklardan 1984 yılında yayınlanan bir makalede (309), İran'dan toplandığı belirtilen *H. glabrinum* Bunge türünden bahsedilmektedir. 1986 ve 1988 yıllarında yapılan araştırmalarda (263, 264) otör adı belirtilmeksizin, *H. glabrinum* türünden izole edilen bileşiklere yer verilirken, 1988 yılında yayınlanan makalenin (263) başlığında bitki ismi *H. glabrium* olarak yazılmıştır. Ancak metninde *H. glabrinum* adı kullanılmıştır. Yapılan literatür araştırmaları sırasında, bu türün varlığı tespit edilememiştir. Birincil kaynaklarda İran'a endemik bir türden bahsedildiği için, İran Florası incelenmiş (258), ve bu kaynakta *H. glaberrimum* Bge. ex Boiss. türünün varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca Flora Orientalis'te de (82) *H. glaberrimum* Bge. adında bir *Haplophyllum* türüne yer verilmiştir. Derlememize dahil edilen bu türün adı ve otörü hususunda İran florasını referans olarak alınmıştır. Ancak yine de birincil kaynaklara konu olan türün adı ve otör adının tam ve doğru olarak mutlaka belirtilmesi gerektiği hususu da göz ardı edilmemiştir.

9) Yapılan literatür araştırmaları, *H. linifolium* (L.) G. Don fil. adlı türün, *H. hispanicum* Spach'ın bir sinonimi olduğunu göstermiştir (126, 128).

10) 1983 yılında yayınlanan bir makalede *H. latifolium* Ket. K. türünden bahsedilmektedir (41). Burada otör adı yanlış yazılmış olup, Kar. et Kir. olmalıdır.

11) Flora URSS'de (119), ayrı bir tür olarak adı geçen *H. leptomerum* Lincz et Vved., İran Florasında (258) *H. griffithianum* Boiss.'in sinonimi olarak gösterilmiştir. Aynı kaynakta *H. griffithianum* Boiss.'in sinonimi olarak *H. foliosum* Vved. ve *H. tenuisectum* Lincz & Vved. verilmektedir. Tarafımızdan yapılan derlemede, *H.*

leptomerum Lincz et Vved. bitkisi Flora URSS'de yer almış olduğu gibi ayrı bir tür olarak bildirilmiştir.

12) 1967 yılında yayınlanan Chemical Abstract 67. cilt 42381p no lu metinde, *H. lociosum* türünden izole edilen foliosidine'in farmakolojik etkileri ile ilgili bir özet yer almıştır. Ancak bu özette bitki adı *H. foliosum* yerine yanlış olarak *H. lociosum* şeklinde yazılmıştır (44).

13) Flora URSS'de (119), *H. obtusifolium* Ldb. olarak kayıtlı olan bir türün otör adı, birincil kaynaklarda Ledeb, Ldb. ve Lebed olarak değişik şekillerde geçmektedir. Flora Orientalis'te (82) de *Haplophyllum obtusifolium* Ledeb olarak adlandırılan bu türün otör adı, derlememizde Flora URSS'de olduğu şekliyle benimsenmiştir.

14) 1973 yılında *H. pedicellatum* türü üzerinde yapılmış bir araştırmada otör adı Juss.olarak belirtilmiştir (178). Bu türün otör adı, Flora URSS'de Bge. (119), İran Florasında Bge. ex Boiss. (258) ve Flora Orientalis'de ise Bunge (82) olarak kaydedilmiştir.

15) 1987 yılında yılında yayınlanan bir makalede, *H. perforatum* (M. B.) Kar et Kir. türünün otör adı, (N. B.) Kar. et Kir. olarak geçmektedir (329).

H. myrtifolium bitkisi üzerinde günümüze kadar yapılmış yalnızca iki çalışmaya rastlanmıştır. 1986 yılında yapılmış olan bir araştırmada, bu bitkiden arilnaftalen alt sınıfından bir lignan olan haplomyrtin ile dibenzilbutirolakton yapısında bir lignan olan haplomyrfofin isimli doğa için yeni iki bileşik izole edilmiş, ve yapıları spektral analiz yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır (109). 1990 yılında yayınlanan araştırmada ise, *H. myrtifolium*'dan furokinolin yapısında yeni bir alkaloid olan myrtifoline'in yanısıra, kokusagine, skimmianine, γ -fagarine, haplaphine, flindersine, (+)-nkolbisine ve 4,5,7-

trimethoxyfuroquinoline adlı bilinen alkaloidlerin de izole edildikleri ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldığı bildirilmiştir (289).



Tablo 1. Değişik İkincil Kaynaklarda Yer Almış Olan *Haplophyllum* Türleri ve Bunlarda Varlığı Bildirilmiş Olan Alkaloit ve Lignanlar

Bitki Adı	The Alkaloids Chemistry and Physiology	Specialists' Periodical Reports Natural Product Reports	Dictionary of Alkaloids (283)
<i>H. acutifolium</i> (DC.) G. Don	Acutine (147) Skimmianine (147)	Acutine (145) Evoxine (145) Glycoperine (145) Haplamine (144) Haplopine (145) 2-Nonadienylquinolin-4-one (144) 2-Nonylquinolin-4-one (144) Skimmianine (145)	Acutine
<i>H. alberti Regelii</i> Eug. Kor.	Evoxine (haploperine) (146) Skimmianine (146)	Evoxine (140) Skimmianine (140)	
<i>H. bucharicum</i> Litv.	Buchapine (147) Bucharaine (147) Bucharamine (147) Bucharidine (147) Dictamine (147) 3-Dimethylallyl-4-dimethylallyloxy-2-quinolone (146) γ -Fagarine (haplophine) (147, 226) Folifine (ribalinine) (147) O-Geranylquinolinone (147) Haplobucharine (147) Robustine (147) Skimmianine (147, 225)	Buchapine (141) Buchapsine (141)	Buchapine Bucharaine Bucharamine Bucharidine Folifidine Folifine Haplobucharine
<i>H. bungei</i> Trautv.	Dictamine (147) Robustinine (edulitine) (147) Skimmianine (147)	Folimine (200) Haplobungine (200) 4-Methoxy-2-quinolinone (200)	

<i>H. buschaumii</i> (Poiret) G. Don	5,6-Dimethoxydictamnine (146) 5,7-Dimethoxydictamnine (146) γ -Fagarine (146) <i>N</i> -Hydroxymethylflindersine (146) Kokusaginine (146) Skimmianine (146)	Dictamnine (145) 5,6-Dimethoxydictamnine (143) 5,7-Dimethoxydictamnine (143) γ -Fagarine (145) <i>N</i> -Hydroxymethylflindersine (143) Kokusaginine (145) Skimmianine (145) Arbelline (314) Chelishanthin B (314) Daurinol glucoside (314) Majidine (314) Mono- <i>o</i> -acetylaurinol glucoside (314) Qudsine (314)	<i>N</i> -Hydroxymethylflindersine 4,5,6-Trimethoxyfuro[2,3- <i>b</i>]quinoline 4,5,7-Trimethoxyfuro[2,3- <i>b</i>]quinoline
<i>H. cappadocicum</i> Spach	Malatyamine ethyl ester (146)	Dictamnine (145) Folimine (145) Haplofoline (145) Malatyamine ethyl ester (143) Cappadocin (317) Haplodocin (317) Haplomyrtoside (315) Isodaurinol (316) (-)-Padocin (315) Daurine (141)	Malatyamine
<i>H. dauricum</i> (L.) G. Don	Daurine (146) Dictamnine (146) Eduilitine (146) γ -Fagarine (146) Folinine (146) Haplopine (146) Robustine (146) Skimmianine (146)	Daurine (141) Dictamnine (142) γ -Fagarine (140) Folimine (142) Haplopine (142) 4-Methoxy-1-methylquinoline-2-one (142) Robustine (142) Robustinine (142) Skimmianine (140) Daurinol (142)	

<i>H. dubium</i> Eug. Kor.	<p>Dubamine (226) Dubinidine (226) Dubinine (226) Evoxine (147) γ-Fagarine (146) Folifidine (147) Graveoline (146) Haplopine (147) Norgraveoline (146) Robustine (147) Skimmianine (147) % 0.1 Total alkaloid (225)</p>		<p>Dubamine Dubinidine Norgraveoline</p>
<i>H. ferganicum</i> Vved.	<p>Anhydroevoxine (146) Evodine (146) Evoxine acetate (146) Glycoperine (146) Haplopine (146) 7-Isopentenylxy-γ-Fagarine (146)</p>	<p>Anhydroevoxine (141) Evodine (141) Evoxine acetate (141) Glycoperine (141) Haplopine (141) 7-Isopentenylxy-γ-Fagarine (141)</p>	
<i>H. foliosum</i> Vved.	<p>Dubinidine (226) Folifidine (146) Folifidine (147) Folifinine (147) Folimidine (147) Folimine (147) Folimine (147) Foliosidine (226) Folisine (147) Graveoline (rutamine, foliosine) (146, 147, 226) Haplopine (147) Khaplofoline (226) Myrtoposine (146) Skimmianine (226)</p>	<p>Folidine (144) Haplodimerine (200) Myrtoposine (140) Norgraveoline (140)</p>	<p>Folidine Folifidine Folimidine Folimine Folimine Foliosidine Khaplofoline Myrtoposine</p>

<i>H. glaberrimum</i> (<i>Haplophyllum glaberrimum</i> Bge. ex Boiss.)	Dihydroperfamine (146) Evodine (146) Evoxine (146) γ -Fagarine (146) Flindersine (146) Haplophydine (146) 7-Isopentenyl- γ -fagarine (146) Methylevioxine (146) Perfamine (146) Skimmianine (146)	Dihydroperfamine (145) Dihydroperfaminole (145) 8-(1',1'-Dimethylallyl)-confusameline (145) Evodine (144) Evoxine (144) γ -Fagarine (144) Flindersine (144) Haplophydine (144) 7-Isopentenyl- γ -Fagarine (200) Methylevioxine (144) Perfamine (144) Perfaminole (144) Skimmianine (144)	Dihydroperfamine Perfamine
<i>H. hispanicum</i> Spach	Evoxine (147)		
<i>H. kowalenskyi</i> Stschegl.	γ -Fagarine (147) Skimmianine (147)		
<i>H. latifolium</i> Kar. et Kir.	Evoxine (147) Glycoperine (146) Haplatine (147) Haplopine (146) 7-Isopentenyl- γ -fagarine (146) Skimmianine (147)		Dubamine Haplatine
<i>H. leptomerum</i> Lincz. Et Vved.	γ -Fagarine (146) Leptomerine (146) Skimmianine (146)	γ -Fagarine (144) Leptomerine (144) <i>N</i> -Methyl-2-phenylquinoline-4-one (144) Skimmianine (144)	Leptomerine
<i>H. myrtifolium</i> Boiss.		γ -Fagarine (202) Flindersine (202) Haplatine (202) Kokusaginine (202) Myrtifoline (202) (+)-Nkolbisine (202) Skimmianine (202) 4,5,7-Trimethoxyfuro[2,3-b]quinoline (-)-Haplomyrfofin (320) Haplomyrtin (320)	

<i>H. obtusifolium</i> Ldb.	<p> Dictamnine (146) Evodine (146) Evoxine (147) γ-Fagarine (146) Folinine (146) Haplatine acetate (146) Haplobine (146) Haplopine (146) Methylevoxine (146) Robustine (146) Skimmianine (147) </p>	<p> Dictamnine (144) Evodine (142) γ-Fagarine (144) Folinine (143) Haplatine acetate (142) Haplobine (144) Haplopine (142) Haplotusine (143) Methylevoxine (142) Robustine (144) </p>	<p> Haplotusine Haplobine </p>
<i>H. pedicellatum</i> Bge.	<p> γ-Fagarine (225, 226) Haplopine (147) Robustine (147) Skimmianine (147, 225, 226) </p>		
<i>H. perforatum</i> Kar. et Kir.	<p> Anhydroevoxine (146) Diacetylglycoperine (146) Dictamnine (146) Dubinidine (146) Evodine (146) Evoxine (147, 225) Evoxidine (146) Folinine (146) Glycohaplopine (146) Glycoperine (147) Haplafine (146) Haplamine (147) Haplophydine (147) Haplophyllidine (147, 226) Haplopine (226) 7-Isopentenyl-γ-Fagarine (147) Methylevoxine (147) 1-Methyl-2-phenyl-4-quinolone (146) Monoacetylglycoperine (146) Perfamine (147) Perforine (147) Platydesmine (146) Skimmianine (226) Triacetylglycoperine (146) </p>		<p> Anhydroperforine Flindersine Folinine Glycoperine Haplafine Haplamine Haplophydine Haplophyllidine Perfamine Perforine </p>

<i>H. popovii</i> Eug. Kor.	Evoxine (147) Hapovine (146) Skimmianine (147)	Hapovine (140)	
<i>H. pilosostylum</i> Spach		4- [6", 7" -Dihydroxygeranoyl]-matairesinol (317) 4-Geranoyl-9-hydroxy matairesinol type A and type B (317) 4-Isopentylhaplomyrfolin type A and type B (317) Isopolygamain (315) Acetylevoxine (201) Evodine (200) Haplopine (200) Methylevioxine (200) Robustine (200)	
<i>H. ramosissimum</i> Vved.	Dictamnine (147) Evoxine (147) Skimmianine (147)		
<i>H. robustum</i> Bge.	Dictamnine (146) γ -Fagarine (226) Haplopine (226) Robustine (147, 226) Skimmianine (226)		Haplopine Robustine
<i>H. schelkownikovii</i> Grossh.	γ -Fagarine (147) Skimmianine (147)		
<i>H. suaveolens</i> (DC) G. Don	Dictamnine (147) Evoxine (147) γ -Fagarine (146) Flindersine (146) Haplophylline (146) Khaplofoline (147) Kokusaginine (147) Skimmianine (147)	γ -Fagarine (142) Flindersine (142) Haplophylline (142)	Haplophylline
<i>H. telephitoides</i> Boiss.		7-Hydroxy-9-methoxyflindersine (205)	
<i>H. tenue</i> Boiss.	γ -Fagarine (146) Skimmianine (147)		

<i>H. thesioides</i> (Fish ex DC.) G. Don		Flindersine (205) Heiparvifoline (205) Kokusagine (205) (+)-Nkolbisine (205) Pteleine (205) Skimmianine (205)	
<i>H. tuberculatum</i> (Forsk.) A. Juss.	3-Dimethylallyl-4-dimethylallyloxy-2-quinolone (147) Evoxine (146) γ -Fagarine (146) Flindersine (147) Skimmianine (146)	Buchapine (145) Dihydroperframine (200, 203) 7-Hydroxy-4-methoxy-8-prenylfuro-[2,3b]-quinoline (204) 1-Methyl-2-nonylquinoline-4-one (145) Skimmianine (140, 145) Tuberculatin (321) Versicoside (321)	Buchapine 3-(3-Methyl-2-butenyl)-4-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]-2(1H)-quinolinone Tuberine
<i>H. versicolor</i> Fisch. et Mey	Total alkaloit (% 0.01) (226)		
<i>H. villosum</i> (Bieb.) G. Don	γ -Fagarine (147) Skimmianine (147)		
<i>H. vulcanicum</i> Boiss. & Heldr.	Delbine (146) γ -Fagarine (146) Kokusagine (146) (+)-Montrifoline (nkolbisine) (146) Nigdenine (146) Robustine (146) Skimmianine (146)	Delbine (143) Dictamine (206) γ -Fagarine (143) Haplopine (206) Kokusagine (142) (+)-Montrifoline (nkolbisine) (143) Nigdenine (143) Robustine (143) Skimmianine (143) (-)-Haplomyrfolol (315) Konyanin (321) (-)-Kusumokinin (321)	Nigdenine Nkolbisine

Tablo 2. Birincil Kaynaklara Göre Araştırılmış Olduğunu Saptayabildiğimiz *Haplophyllum* Türleri ve Bunlarda Varlığı Saptanan Muhtelif Bileşikler

Bitki Adı	Alkaloitler	Lignanlar	Flavonoitler	Kumarinler	Diğerleri
<i>Haplophyllum acutifolium</i> (DC.) G. Don	Acutine (148, 247, 265) Evoxine (265) Glycoperine (265) Haplamine (249) Haplopine (265) 2-N-Nonadienyl-4-quinolone (249) 2-N-Nonyl-4-quinolone (249) Perfamine (249) Skimmianine (148, 247, 249, 265)	Eudesmin (247, 249, 250)			Acetamide (247, 249) β -Sitosterol (249)
<i>Haplophyllum alberti</i> Regell Eug. Kor.	Evoxine (243) Skimmianine (243)	Diphyllin (213) Pluviatilol (243)		Collinin (295)	Campesterol (243) β -Sitosterol (243) Stigmasterol (243)
<i>Haplophyllum bucharicum</i> Litv.	Buchapine (217) Bucharaine (138, 214, 220, 271, 272, 299) Bucharamine (299) Bucharidine (110, 220) Dictamnine (299) 3-Dimethylallyl-4- dimethylallyloxy-2-quinoline (214) γ -Fagarine (haplophine) (299) Flindersine (220) Folifidine (111) Folifine (111, 272) Haplobucharine (220) Haplopine (272, 299) 4-Hydroxyquinoline-2-one (71) 4-Methoxyquinoline-2-one (71) Robustine (299) Skimmianine (336, 272, 299, 220, 214)	Acetyldiphyllin (71) Diphyllin (213) Justicidin B (71)			Benzamide (299) Campesterol (214) Cholesterol (214) β -Sitosterol (214) Stigmasterol (214) n-Triancantonol (214)

<p><i>Haplophyllum bungei</i> Trautv.</p>	<p>Dictamnine (70, 173) Folimine (70) Haplobungine (70) 4-Methoxy-2-quinolone (70) Robustinine (70, 173) Skimmiarine (70, 173)</p>			<p>Bungeidiol (13) 7-(3',3'- Dimethylallyloxy)-6- methoxy-coumarin (120) 5-Hydroxy-7-methoxy- coumarin (120) Isoscapoletin (13) Osthole (120) Scoparone (13) Scopoletin (13) Coumarin (224)</p>	<p>Glucose (302) Fructose (302)</p>
<p><i>Haplophyllum buschaumii</i> (Poiré) G. Don</p>	<p>Dictamnine (224) γ-Fagarine (224, 300) N-Hydroxymethylflindersine (300) Kokusaginine (300) Skimmiarine (300) 4, 5, 6-Trimethoxyfuroquinoline (300) 4, 5, 7-Trimethoxyfuroquinoline (300)</p>	<p>Arabelline (26) Azizin (27) Cleistanthin B (26) Daurinol glucoside (28) Diphyllin (224) Justicidin B (224, 300) Majidine (26) Mono-O-acetylaurinol glucoside (28) Mono-O-acetyldiphyllin apioside (224) Qudsine (26) Taiwanin H (27) (-)-Tuberculatol (224)</p>	<p>Gossypetin 8-methyl ether 3-malonyl rutinoside (302) Gossypetin 8,3',4'- trimethyl ether (302) Isorhamnetin (302) Isorhamnetin 3-glucoside (302) Quercetin (302) Quercetin 3-glucoside (302)</p>		
<p><i>Haplophyllum cappadocicum</i> Spach</p>	<p>Dictamnine (40, 129) Folimine (40) Haplofoline (40) Haplopine (129) Malatyamine (39) Robustine (129) Skimmiarine (129)</p>	<p>(-)-Cappadocin (133) (-)-Cappadoside (133) Daurinol (129) Daurinol β-D-glucoside (133) 4-Deoxyisodiphyllin (40) Diphyllin (129) Diphyllin β-D-glucoside (133) (-)-Haploidoside (133) Haplomyrtin (133) (-)-Haplomyrtoside (130) Isodaurinol (129) Justicidin A (129) Justicidin B (129) (-)-Majidine (130) (-)-Matairesinol (129) (-)-Padocin (132) (-)-1β-Polygamain (130) (-)-4, 4', 9'-Trihydroxy-3, 3'- dimethoxy-9, 9'-epoxyflignan (131)</p>		<p>Scopoletin (129) Seselin (129)</p>	<p>Vanillic acid (130)</p>

<i>Haplophyllum dauricum</i> (L.) G. Don	Daurine (74, 75) Dictamine (74) γ -Fagarine (59, 74) Folimine (74) Haplopine (74) 4-Methoxy-N-methyl-2-quinolone (74) Robustine (74) Robustinine (74) Skimmianine (59, 74)	(-)-Tubercullatin (131) Daurinol (1, 59, 61) Diphyllin (50) Justicidin B (59, 61)	Haploside B (50) Haploside D (50)	Dauroside A (62) Dauroside B (62) Dauroside C (50) Dauroside D (60) 5,7-Dihydroxycoumarin (60) Scopoletin (50) Umbelliferon (54) Umbelliferon-7-O- β -glucopyranoside (54, 59) Seselin (296) Xanthyletin (296)	
<i>Haplophyllum</i> <i>dschungaricum</i> Rubtz.					
<i>Haplophyllum dubium</i> Eug. Kor.	Dubamine (113, 255, 282, 286, 287, 334, 336) Dubinidine (334, 287) Dubinine (79, 80, 334) Folifidine (286) Foliosine (graveoline) (255, 286, 287) Evoxine (haploperine) (286, 287) Haplopine (255) Norgraveoline (255) Robustine (286) Skimmianine (255, 287) γ -Fagarine (255)			Seselin (295)	β -Sitosterol (255)
<i>Haplophyllum ferganicum</i> Vved.	Anhydroevoxine (72) Evodine (72) Evoxine (72) Glycoferine (72) Haplopine (72) 7-Isopentenyl- γ -Fagarine (72)				
<i>Haplophyllum foliosum</i> Vved.	Dubinidine (24, 43, 101, 107, 108, 238, 280, 281) Eduleine (24) Folidine (18) Folifidine (111) Folifine (19, 111) Folimidine (253)				Ferulic acid (24)

	<p>Folimine (251) Folimine (66) Foliosidine (24, 101, 107, 174, 230, 251, 281, 267) Foliosidine acetamide (293) Foliphorin (20) Folisine (67, 251) Foliosine (graveoline) (24, 101, 107, 108, 174, 281) Haplodimerine (292) Haplofoline (19, 116, 174) Haplopine (111, 174) 1-Methyl-2-phenyl-4 (1H)-quinolone (174, 251) Myrtopsine (19) Norgraveoline (19) Robustinine (111) Skimmianine (24, 101, 108, 174, 251, 281, 292)</p>	<p>Justiciidin B (264)</p>	<p>Crossypetin 8,3'-dimethylether 3-malonylrutinoside (309) Crossypetin 8,3'-dimethylether 3-rutinoside (309) Isorhamnetin 3-glucoside (309) Kaempferol (309)</p>	<p>Herniarine (264) Marmesine (264)</p>	
<p><i>Haplophyllum glaberrimum</i> (<i>Haplophyllum glaberrimum</i> Bge. ex Boiss.)</p>	<p>Dihydroperfamine (264) Dihydroperfaminole (263) 8-(1", 1"-Dimethylallyl)-confusamine (263) Evodine (264) Evoxine (264) γ-Fagarine (264) Flindersine (264) Haplofidine (264) Haplophyllidine (263) 7-Isopentenyl-oxo-γ-Fagarine (264) Methylevioxine (264) Perfamine (264) Perfaminole (263) Skimmianine (264) Evoxine (128) Evoxine monoacetate (128)</p>	<p>Diphyllin (127) Diphyllin acetylapioside (237) Diphyllin (127) Diphyllin crotonate (127) Diphyllin monoacetate (127) Tuberculatin (237)</p>		<p>Auraptin (126) 5,6-Dimethoxy-7-geranyloxy coumarin (126) 6-Methoxy-7-geranyloxy coumarin (126) Scopoletin (126) Umbelliferone (126)</p>	
<p><i>Haplophyllum hispanicum</i> Spach</p>					<p>β-Sitosterol (128)</p>

<i>Haplophyllum kowalenskyi</i> Stschegl.	γ -Fagarine (157) Skirmianine (157)			Lomatium isovalerate (11) Scopoletin (11)	
<i>Haplophyllum latifolium</i> Kar. et Klr.	Dubamine (282) Evoxine (221, 222) Glycoperine (216) Haplamine (215, 221) Haplamine (215, 218) Haplamine (218) Haplamine (219) Haplobucharine (221) Haplopine (221) 7-Isopentenyl- γ -fagarine (221) Skirmianine (219, 221) γ -Fagarine (25) Leptomerine (25) 1-Methyl-2-phenyl-4-quinolone (25) Skirmianine (25)	(-)-Matairesinol dimethyl ether (222)	Haplogenin (329) Haploside A (329) Haploside B (329)		Methyl- <i>p</i> -coumarate (222) Polysaccharides (41) β -Sitossterol (221)
<i>Haplophyllum leptomerum</i> Lincz. et Vved.					β -Sitossterol (25)
<i>Haplophyllum multicaule</i> Vved.					
<i>Haplophyllum myrsinifolium</i> Boiss.	γ -Fagarine (289) Flindersine (289) Haplafine (289) Kokusaginine (289) Myrsinifoline (289) (+)-Nkolbisine (montrifoline) (289) Skirmianine (289) 4,5,7-Trimethoxyfuroquinoline (289)	(-)-Haplomyrsinifolin (109) Haplomyrsinifolin (109)		Seselin (296) Xanthyletin (296)	β -Sitossterol (296)
<i>Haplophyllum obtusifolium</i> Ldb.	Acetylhaplatine (78) Dictamine (63) Evodine (78) Evoxine (63, 78, 299) γ -Fagarine (63, 73) Follimine (248) Haplobine (63) Haplopine (78) Haplotusine (248)	Diphyllin (52, 54, 73) Justicidin B (52, 54)	Haploside B (329)	Capensin (54, 57, 312) Fraxetin (37, 54, 56, 192) Fraxetin 7-O- β -glucopyranoside (55, 312) Haptusinol (8) 6-Methoxy-7-(3',3'-dimethylallyloxy)-coumarin (54, 57)	Benzamide (248) β -Sitossterol (192)

	<p>Methylevoxine (78) Robustine (63) Skimmianine (63, 73, 78, 248, 299)</p>			<p>Obtusicine (54, 56, 57) Obtusidine (54, 56, 194) Obtusifol (46, 121) Obtusifolin (73) Obtusinine (54, 192, 312) Obtusinol (54, 57) Obtusiprenine (56, 194) Obtusiprenol (56, 196) Obtusisine (9, 37) Obtusoside (37, 54, 195) Scopoletin (54, 117, 194) Scopoletin 7-O- (6'-O-feruloyl-β-D-glucopyranoside (55)) 7-Isoprenyloxy-coumarin (117) Angelicin (117) Columbianetin (117) Osthenol (117) Psoralen (117) Scopoletin (117) Umbelliferon (154) Umbelliprenin (117)</p>	
<p><i>Haplophyllum patavinum</i> (L.) G. Don fil</p>					
<p><i>Haplophyllum pedicellatum</i> Bge.</p>	<p>γ-Fagarine (299, 335, 336) Haplopine (299) Robustine (299) Skimmianine (299, 335, 336)</p>		<p>Gossypetin 8,3'-dimethylether-3-glucoside (309) Grossypetin 8,3'-dimethylether-3-rutinoside (309) Isorhamnetin (309) Isorhamnetin-3-galactoside (309) Isorhamnetin 3-malonylglucoside (309) Isorhamnetin 3-malonylrutinoside (309) Isorhamnetin 3-rutinoside (309) Kaempferol 3-malonylglucoside (309)</p>	<p>6-Geranyloxy-7-methoxycoumarin (7) 7-Geranyloxy-6-methoxycoumarin (177, 178) 6-Methoxymarinin (177, 178) 6-Methoxymarinin acetamide (163) Pedicellone (177) Scopoletin (177, 178)</p>	

<p><i>Haplophyllum perforatum</i> (M.B.) Kar. et Kir.</p>	<p>Anhydroevoxine (246) Anhydroperforine (68) Diacylglycerine (2) Dictamine (245, 256) Dihydrohaplamine (20) Dubinidine (256) Evodine (2, 16) Evoxine (2, 15, 94, 100, 233, 245, 246, 254, 268, 279, 336) Evoxidine (16) Flindersine (15, 22, 246) Folimine (256) Foliosidine (256) Foliosine (256) Glycohaplopine (3) Glycerine (2, 15, 23, 241, 256) Haplamine (2, 15, 21, 64, 68, 94, 241, 246, 254, 256) Haplaphine (64) Haplophydine (4) Haplophyllidine (2, 42, 100, 182, 183, 191, 268-270) Haplopine (2, 94, 256, 100, 279) Haplostamine (94) Haplosidine (241) Haplosine (239) Haplosinine (240, 241) 7-Isopentenyl-γ-fagarine (2, 15, 69, 254) Methylevoxine (2, 15, 17) N-Methyl-2-phenyl-4-quinolone (256) Monoacylglycerine (2) Perfamine (246, 252, 254, 257) Perforine (100, 267) Platydesmine (256) Skimmianine (2, 94, 241, 245, 246, 254, 256, 268, 336) Triacylglycerine (2, 5) Evoxine (112) γ-Fagarine (112) Hapovine (242) Skimmianine (112)</p>	<p>Diphyllin (213, 245) Eudesmin (15, 64, 68, 246, 250, 254, 256)</p>	<p>7-O-β-D- (6"-Acetyl) glucopyranoside-8,3'-dimethoxy-3,5,4'-trihydroxyflavone (330) Haplophenin (331) Haplogenin-7-O-glucoside (48) Haploside A (49) Haploside C (58) Haploside D (51) Haploside F (328) Limocitrin (331) 7-[O- L-Rhamnopyranosyl (1\rightarrow2)-O- β-O-glucopyranoside]-8,3'-dimethoxy-3,5,4'-trihydroxyflavone (330)</p>	<p>Haploperoside A (327, 333) Haploperoside B (326, 333) Haploperoside C (333) Haploperoside D (51, 333) Haploperoside E (333) Scopoletin (327) Scopolin (327) Seselin (245)</p>	<p>Methyl-<i>p</i>-coumarate (254)</p>
<p><i>Haplophyllum popovii</i> Eug. Kor.</p>	<p>Justicidin B (244) Suchilactone (244)</p>				

<i>Haplophyllum pillosyllum</i> Spach		4- [6', 7'-Dihydroxy-geranoyl]-matairesinol (303) 4-Geranoyl-9-hydroxy matairesinol type A and type B (303) 4-Isopentylhaplomyrfolin type A and type B (304) Arctigenin (307) Isodaurinol (306) Justicidin B (306) Matairesinol (307) 1 β -Polygamain (303, 304)		Ptilin (307) Ptilostin (306) Ptilostol (306)	
<i>Haplophyllum ramosissimum</i> Vved.	Acetyl-evoxine (77) Dictamnine (76, 175) Evodine (76) Evoxine (76, 77, 173) Haplopine (76) Methylevovine (76, 77) Robustire (76) Skimmianine (76, 175)			7-(3',3'-Dimethylallyloxy)-6-methoxycoumarin (123) Obtusinin (77) Ramosin (123) Ramosinin (123) Scoparone (76, 77) Scopoletin (76, 77)	Cinnamide (77) Sucrose (76)
<i>Haplophyllum robustum</i> Bge.	Dictamnine (65) γ -Fagarine (115) Haplopine (115) Robustire (115) Skimmianine (115)			Gossypetin 8,3'-dimethylether 3-rutinoside (309) Gossypetin 8-methylether 3-malonylrutinoside (309) Isorhamnetin (309) Isorhamnetin 3-glucoside (309) Isorhamnetin 3-rutinoside (309) Isorhamnetin 7-glucoside (309) Quercetin 3-galactoside (309)	

<i>Haplophyllum schelkownikovii</i> Grossh.	γ -Fagarine (157) Skimmianine (157)				(-)-3-(R)-Decursinol (12) Isoimperatorin (12) Obtusifol (12) Oxypemcedanin (12)	β -Sitosterol (10)
<i>Haplophyllum suaveolens</i> (DC.) G. Don	N-Acetoxyethylflindersine (170) Dictamnine (155) Evoxine (156, 170) γ -Fagarine (301) Flindersine (170, 301) Haplamine (170) Haplofoline (156) Haplophylline (301) Kokusaginine (156, 199, 301) 6-Methoxyflindersine (170) Skimmianine (155)	4-Acetyldiphyllin (170) Arabelline (160) Haploborin (160) Haplomarlin (160) Haplotonin (170)	Apigenin 7-glucoside (302) Gossypetin 8,3'-dimethylether 3-glucoside (302) Gossypetin 8,3'-dimethylether 3-rutinoside (302) Gossypetin 8-methylether 3-malonylrutinoside (302) Isorhamnetin 3-glucoside (302) Isorhamnetin 3-rutinoside (302) Quercetin 3-glucoside (302)	Xeroboside (160)		
<i>Haplophyllum telephoides</i> Boiss.	7-Hydroxy-9-methoxyflindersine (305)	4-Acetyldiphyllin (305) Diphyllin (305) Haplomyrtin (305)				Vanillic acid (305)
<i>Haplophyllum tenue</i> Boiss.	γ -Fagarine (157) Skimmianine (157)				Lomatin isovalerate (11) Scopoletin (11) Tenudiol (11) Tenudin (11) Villosin (11)	
<i>Haplophyllum thesioides</i> (Fish ex DC.) G. Don	Flindersine (308) Heliparvifoline (308) Kokusaginine (290, 308) (+)-Nkolbisine (290, 308) Pteleine (308) Skimmianine (308) Thehaplosine (308) γ -Fagarine (290)				Angustifolin (308) Scoparone (308) Seselin (308) Thesiolin (308)	

<p><i>Haplophyllum tuberculatum</i> (Forssk.) A. Juss.</p>	<p>Buchapine (276) (+)- Dihydroperframine (36) 3-Dimethylallyl-4-dimethylallyloxy-2-quinolone (36, 179) 4-(3',3'-Dimethylallyloxy)-3-(3",3"-Dimethylallyl)-2 (1H)-quinolone (276) Evoxine (34) γ-Fagarine (34) Flindersine (179) Haplotubine (33) Haplotubinone (33) 7-Hydroxy-8-(3-methyl-2-butenyl)-4-methoxyfuro[2,3-b]quinoline (35, 167) 7-Isopentenyl-γ-fagarine (167) 1-Methyl-2N-nonyl-4 (1H)-quinolone (276) Skimmianine (34, 167) Tubacetine (35, 165, 167) Tubaseneine (35) (+)- Tuberine (36, 197, 275)</p>	<p>Chaerophyllin (167) Diphyllin (33, 274) Justicidin A. (36, 165, 167, 274) Justicidin B (36, 274) Kusunokinin (167, 276) Polygamain (276) Tuberculatol (274)</p>	<p>Luteol (165) 5,7,4-Trihydroxy-6-methoxy-3-O-glucosyl-flavone (165)</p>	<p>3-Carene (84) Limonene (324) Linoleic acid (84) Oleic acid (84) Palmitic acid (84) N-(2-Phenethyl)benzamide (33) α-Pinen (324) Stearic acid (84)</p>	
<p><i>Haplophyllum versicolor</i> Fisch. et Mey</p>		<p>Versicoside (53)</p>		<p>Versicolin (122)</p>	
<p><i>Haplophyllum villosum</i> (Bieb.) G. Don</p>	<p>γ-Fagarine (157) Skimmianine (157)</p>				
<p><i>Haplophyllum vulcanicum</i> Boiss. & Heldr.</p>	<p>Dictamnine (134) γ-Fagarine (134, 231) Haplophine (134) Kokuseginine (135) (+)-Nigemine (231) (+)-Nkolbisine (231) Robustine (134, 231) Skimmianine (134, 231) Vulcanine (136)</p>	<p>Diphyllin (134, 135, 231) (-)-Haplomyrfofin (134) (-)-Haplomyrfofol (134) Konyanin (135) (-)-Kusunokimin (134, 135) (-)-Syringaresinol (134) (-)-Tuberculatol (134)</p>		<p>Scopoletin (134, 135) Umbelliferon (134)</p>	<p>Haplonolide (149)</p>

B. PRATİK KISIM

1. MATERYAL

Bu araştırmanın fitokimyasal çalışmalarında kullanılan *Haplophyllum myrtifolium* Boiss.'a ait inceleme örnekleri, 11 Haziran 1993 ve 1 Haziran 1994 tarihlerinde Denizli ili Honaz ilçesi yakınlarından bitki çiçekli ve meyvalı haldeyken toplanan bitkilerden oluşturulmuştur. Toplanan bitkilerden hazırlanan herbaryum örneklerinin tayini, E. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mustafa Ali Önür tarafından yapılmıştır. Söz konusu materyalden hazırlanmış herbaryum örnekleri halen E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumunda 1151 ve 1174 numaraları altında saklanmaktadır.

Toplanan bitkiler, toprakaltı ve topraküstü kısımları ayrılmaksızın küçük parçalar halinde kesilip oda sıcaklığında, açık havada ve gölgede kurutulduktan sonra Retsch marka değirmende ince toz haline getirilmiştir.

Ayrıca 20 Haziran 2000 tarihinde sadece topraküstü kısımlarından ibaret olacak şekilde toplanan örnekler ise, hem su distilasyonu yoluyla uçucu yağın elde edilmesi ve hem de petrol eterli ekstresinin hazırlanması amacıyla küçük parçalar haline getirilerek taze halde iken kullanılmıştır.

2. METOTLAR

a. BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU

i. Tüketme ve Fraksiyonlandırma

Orta incelikte toz haline getirilmiş olan materyal % 96 lik etanol ile oda sıcaklığında perkole edildi. Etanollü çözelti alçak basınçta kuruluğa kadar distillendikten sonra elde edilen bakiye, hidroklorik asidin sudaki % 2 lik çözeltisinde çözündürüldü. Çözünmeyen kısımlar süzgeç kağıdından süzülerek ayrıldı. Asitli çözeltiler birleştirilip, % 25 lik amonyum hidroksit çözeltisi ile pH 9-10 olacak şekilde bazikleştirildi. Bazik sulu çözelti kloroformla tüketildi. Kloroformlu kısımlar birleştirilip susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılarak süzüldü ve alçak basınçta kuruluğa kadar distillendi.

ii. Bileşiklerin İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) İle İncelenmesi

Sütun kromatografisi çalışmaları sırasında alınan fraksiyonların incelenmesi ve benzer olanların birleştirilmesi, preparatif ince tabaka ve vakum uygulamalı preparatif sütun kromatografisi için uygun çözücü sistemlerinin geliştirilmesi ve elde edilen bileşiklerin saflıklarının kontrolü amaçlarıyla İ.T.K. yönteminden yararlanıldı. İ.T.K. çalışmalarında 0.25 mm kalınlığında silika jel 60 F₂₅₄ (Merck 5715) hazır cam kromatografi plakları kullanıldı. İncelenecek bileşikler kromatografi plaklarına kloroform:metanol (4:1) çözücü sisteminde çözündürülerek tatbik edildi.

İnce Tabaka Kromatografisinde Kullanılan Çözücü Sistemleri

Sistem No	Çözücü Sistemi
I	Benzen: kloroform: asetonitril (38: 1: 1)
II	Benzen: kloroform: asetonitril (19: 1: 1)
III	Benzen: kloroform: asetonitril (8: 1: 1)
IV	n-Hekzan: etilasetat: etanol (17: 2: 1)
V	Benzen: kloroform: etilasetat: metanol (57: 30: 10: 3)
VI	Sikloheksan: dietilamin (9: 1)
VII	n-Hekzan: kloroform: etilasetat: metanol (11: 6: 2: 1)
VIII	Benzen: etilasetat: metanol (89: 10: 1)
IX	Benzen: etilasetat: metanol (44: 5: 1)
X	Benzen: etilasetat: metanol (42: 5: 3)
XI	Benzen: etilasetat: metanol (8: 1: 1)

Uygun çözücü sistemlerinde yükseltelen plaklar 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki ışıklar altında incelendi. Bileşiklerin belirlenmesi için uygun belirteçlerden yararlanıldı.

iii. Bileşiklerin Saflaştırılması

Elde edilen bileşiklerin saflaştırılmasında klasik kromatografik yöntemler olan sütun ve preparatif ince tabaka kromatografisinin yanı sıra kristallendirme işleminden de yararlanıldı.

Sütun Kromatografisi

Total ekstrenin fraksiyonlandırılması ve ana fraksiyonların elde edilmesi, birleştirilen ana fraksiyonların daha ileri fraksiyonlandırılması amacıyla sütun kromatografisinden yararlanıldı.

Ana fraksiyonların elde edilmeleri sırasında sütun kromatografisinde adsorban olarak silika jel 60 (70-230 Mesh) (Merck 7734) kullanıldı. Birleştirilmiş ana fraksiyonların sütunda daha ileri fraksiyonlandırılmasında ise silika jel H (Type 60, 5-40 μm) (Merck 7736) adsorbanından yararlanıldı. Sütun kromatografisine tabi tutulacak fraksiyonların beher gramı için 40-50 g adsorban kullanıldı. Kullanılan adsorban miktarına uygun boyutlara sahip cam sütunlar ve ayrıca gerektiğinde vakum uygulanabilecek şekilde tasarımı yapılmış cam sütunlardan da yararlanılmıştır.

Total ekstre, silika jel 60 (30-70 mesh) (Merck 7733) adsorbana, ara fraksiyonlar ise, silika jel 60 (70-230 mesh) (Merck 7734) adsorbana emdirilmek suretiyle katı halde tatbik edildi.

Ana fraksiyonların elde edilmesi sırasında aşağıda belirtilen çözücü sistemlerinden yararlanıldı;

Sistem No	Çözücü Sistemi
XII	Kloroform
XIII	Kloroform: metanol (99: 1)
XIV	Kloroform: metanol (39: 1)
XV	Kloroform: metanol (19: 1)
XVI	Kloroform: metanol (9: 1)
XVII	Kloroform: metanol (4: 1)

Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Preparatif ince tabaka kromatografisinde 10x20 ve 20x20 cm boyutlarında 0.5 mm kalınlığında, silika jel 60 F₂₅₄ (Merck 5744) hazır cam

plaklardan yararlanıldı. İ.T.K. nde yapılan ön denemeler sonucu, preparatif İ.T.K. için en iyi sonucu veren çözücü sistemleri kullanıldı. Tek sürüklenme yapılan kromatografik çalışmalarda, çözücü sistemleri plaklarda 15 cm, çift sürüklenme yapılanlarda ise önce 15 cm, sonra da 18 cm olacak şekilde yükseltildi. Plaklar önce 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki ışık altında incelendi. Bileşiklere ait bantlar, plakların yan taraflarına uygun püskürtme belirteçleri uygulanarak belirlendi. Bu bantlar plaktan kazınıp, kloroform:metanol (4:1) karışımıyla elüe edildi. Çözücünün alçak basınç altında distillenmesiyle bileşikler elde edildi.

Kristallendirme

Fraksiyonların saflaştırılması amacıyla gerektiğinde kristallendirme işleminden de yararlanıldı. Oda sıcaklığında, bazense buzdolabında bekletmek suretiyle oluşan kristaller ana kristalizasyon sıvısından arındırılıp, iyi çözünmedikleri çözücülerle yıkanarak temizlendi. Daha temiz ve büyük kristaller elde edebilmek için genellikle kristalizasyon işlemleri tekrarlandı.

iv. Elde Edilen Saf Haldeki Bileşiklerin Tanınması

Kalitatif Tanımlamada Kullanılan Belirteçler

Shinoda Belirteci: Flavonoit çözeltilisine önce magnezyum talaşı, daha sonra damla damla % 25 lik hidroklorik asit ilave edilir. Flavonoitler yapılarındaki farklılıklara göre karakteristik renkler meydana getirirler (278)

Demir (III) Klorür Belirteci: Demir III klorürün 0.5 N HCl içindeki % 1 lik çözeltilisidir (118).

Mayer Belirteci: 1.35 g Civa II klorür, 50 ml suda çözülür, çözeltiye 5 g potasyum iyodür ilave edilip su ile 100 ml ye tamamlanır (98).

Dragendorff Belirteci: Çözelti A: 0.85 g bazik bizmut nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml distile sudaki çözeltisi; Çözelti B: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi. Püskürtme belirteci olarak A ve B çözeltilerinden eşit hacimde karıştırıldıktan sonra, bu karışımın 1 ml sinin 2 ml glasiyel asetik asit ve 10 ml su ile karıştırılmasıyla elde edilen çözelti kullanılır (210).

Yapı Aydınlatmada Kullanılan Spektral Analizler

Kromatografik saflıkta elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için değişik spektroskopik yöntemlerden (optik çevirme, UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, 2D NMR, EIMS ve ESI-MS) yararlanıldı. Bu yöntemlerde kullanılan cihazlara ait teknik bilgilere aşağıda yer verilmiştir.

Optik Çevirme: Optik çevirme ölçümü Perkin Elmer 241 polarimetresinde yapılmıştır.

IR Spektrumları: Maddelerin IR spektrumları, spektral saflıktaki kloroform içinde uygun konsantrasyondaki çözeltileri ya da potasyum bromür pelletleri hazırlanarak Perkin-Elmer 297 Infrared, Perkin-Elmer Series FITIR spektrofotometresinde ve Jasco FT/IR-430 spektrofotometresinde alınmıştır.

UV Spektrumları: UV spektrumları, Shimadzu UV-160 A ve Unicam Helios spektrofotometresinde ve, 1 cm lik kuvarz küvetlerde

maddelerin metanoldeki % 0.01 lik çözeltileri kullanılarak alındı. Maddelerin alkali ve asit ortamdaki spektrumları, küvetteki çözeltiliye % 1 lik sodyum hidroksit ve % 1 lik hidroklorik asit sulu çözeltileri ilave edilerek alındı.

NMR Spektrumları: ^1H ve ^{13}C NMR ile DEPT 135 spektrumları ve 2D NMR spektrumları ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ DQF-COSY, TOCSY, HSQC, HMBC, NOESY) Bruker ARX 300 ve Bruker AMX 600 spektrometrelerinde, bileşiklerin CDCl_3 ve CD_3OD deki çözeltilerinde alındı.

Kütle Spektrumları: Maddelerin EI Kütle Spektrumları, Finnigan MAT SSQ 700 spektrometresine, ESI Kütle Spektrumları ise Finnigan MAT TSQ 700 spektrometresinde alındı.

b. UÇUCU BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU VE SAPTANMASI

i. Kullanılan Bitkisel Materyal

Uçucu yağının ve petrol eterli ekstresinin elde edilebilmesi için, 20.6.2000 tarihinde, sadece topraküstü kısımlarından ibaret olacak şekilde ve çiçeklenme zamanı toplanmış olan bitkisel materyalden yararlanıldı.

ii. Deneysel Çalışma

Distilasyon İşlemi

Bitkisel materyalden uçucu yağın elde edilmesi işlemi su distilasyonu yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla USP (294) de tarif edilen bir düzeneden yararlanılmıştır.

Petrol Eterli Ekstrenin Hazırlanması

Oda sıcaklığında gölgede açık havada kurutularak değirmende çok ince toz haline getirilmiş olan bitkisel materyal, yeterli miktarda petrol eteri ile bir gece maserasyona bırakıldıktan sonra, petrol eteri ile perkolasyona tabi tutuldu. Petrol eterinin kuruluğa kadar distillenmesi neticesinde petrol eterli ekstre elde edildi.

Ana Fraksiyonların Birinden Uçucu Bileşenlerin İzolasyonu

Total alkaloid ekstresinin sütun kromatografisi yöntemiyle ana fraksiyonlara ayrılması sırasında elde edilen F₂ kodlu fraksiyonun, uçucu maddelerin varlığına işaret eden oldukça kuvvetli bir kokuya sahip olduğunun saptanması nedeniyle, söz konusu uçucu bileşenlerinin izole edilmesine karar verildi

iii. Analitik Çalışmalar

Solid-Phase Micro Extraction (SPME)

100 µm polydimethylsiloxane (PDMS-red) ile kaplı SPME teli (Supelco) kullanıldı. Kaplanmış tel, enjeksiyonun kolayca yapılabilmesi amacıyla içi boş, paslanmaz çelikten yapılmış bir iğne içine yerleştirildi. Bitki ekstresini içeren flakonun ağzı parafilm ile sıkıca kapatıldı. Kaplanmış tel, parafilmten içeri itildi, 15 dakika boyunca 50°C'de, ekstre ile parafilm arasındaki boşlukta tutuldu. Daha sonra bu kaplanmış telde absorbe olan uçucu bileşenlerin desorbe olması ve analizlenebilmesi amacıyla, bu tel iğne vasıtasıyla GC/MS sisteminin enjeksiyon bloğuna enjekte edildi.

Gaz Kromatografisi / Kütle spektrometrisi Sistemi (GC / MS)

Uçucu yağ içindeki bileşenler ile petrol eterli ekstre ve F₂ kodlu ana fraksiyonun uçucu bileşenleri gaz kromatografisi kolonunda ayrıldıktan sonra, dedektör görevi yapan kütle spektrometresinde her birinin kütle spektrumları alındı. Değerlendirmeler “TBAM Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi” ve Wiley GC/MS Kütüphanesi kullanılarak yapıldı.

GC / MS Analiz Koşulları

Sistem: Hewlett Packard G1800A GCD

Kolon: Innowax FSC (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)

Taşıyıcı Gaz: Helium (1 ml/min)

Sıcaklıklar:Enjeksiyon: 250°C; Kolon: 60°C’de 10 dak // 220°C’ye 4°C dak // 220°C’de 10 dak// 240°C’ye 1°C/dak

Split Oranı: 50:1

MS Koşulları: Elektron enerjisi: 70 eV; Kütle aralığı: m/z 35-425

3. DENEYLER

a. BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU

i. Total Ekstrenin Hazırlanması

Orta incelikte toz edilmiş 26.5 kg materyal, yaklaşık 600 litre % 96 lık etanolle, 6.7 kg materyal ise 135 litre % 96 lık etanolle tüketildi. Etanollü çözeltiler birleştirilip alçak basınç altında kuruluğa kadar distillendikten sonra bakiye hidroklorik asidin % 2 lik sulu çözeltisinde çözüldürüldü. Çözünmeyen kısımlar süzülerek ayrıldı. Asitli çözeltiler, pH 9-10 olacak şekilde % 25 lik amonyum hidroksit çözeltisiyle alkalilendirildi ve kloroform ile sıvı sıvı ekstraksiyona tabi tutuldu. Susuz sodyum sülfat ile suyundan arındırılan kloroformlu kısımlar süzülüp, alçak basınç altında

kuruluğa kadar distillendi. Bakiye desikatörde sabit vezne gelene kadar bekletildi ve tartıldı. 76.08 g ağırlığında total ekstre elde edildi. Hesaplanan verim % 0.23 tür.

ii. Bileşiklerin Saflaştırılması

Total ekstre nin 40 katı ağırlığında silika jel 60 (70-230 mesh) (Merck 7734) tartıldı. XII nolu çözücü sistemi ile süspansiyon haline getirilip, bir cam kromatografi sütununa dolduruldu. 76.08 g ağırlığındaki total ekstre, kloroform:metanol (4:1) ile çözülüp 160 g civarında silika jel 60 (30-70 mesh) (Merck 7733) adsorbana emdirildi. Çözücünün açık havada, oda sıcaklığında uçması beklendi. Bakiye desikatörde kurutuldu. Hazırlanan bu ekstre karışımı sütuna ilave edildi. Elüsyona XII nolu çözücü sistemi ile başlandı ve çalışma süresince birer litre hacminde fraksiyonlar alındı. İnce tabaka kromatografisi ile saptanan nitelik ve miktara bağlı olarak, elüsyon amacıyla kullanılan çözücü sistemi içine sırasıyla % 1, % 2.5, % 5, % 10 ve % 20 oranlarında metanol ilave edildi. Her fraksiyon alçak basınç altında distillendi. Kalan bakiye, kloroform:metanol (4:1) de çözüldü ve İ.T.K. ile karşılaştırmalı olarak kontrole tabi tutuldu. Bu kromatogramlar 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışık altında incelendikten sonra, lekeler Dragendorff veya % 60 lık H₂SO₄ çözeltisi belirteci püskürtülerek görünür hale getirildi. Aynı çözücü sisteminde aynı R_f değerine sahip lekeleri veren benzer fraksiyonlar birleştirilip, alçak basınç altında kuruluğa kadar distillendi. Desikatörde sabit vezne gelinceye kadar bekletilen birleştirilmiş fraksiyonlar tartıldı ve böylece total ekstre den ana sütun fraksiyonları elde edilmiş oldu.

Total ekstreden, sütun kromatografisi yöntemiyle elde edilen ana sütun fraksiyonları, bunlara verilen kodlar, elüsyonda kullanılan çözücü sistemleri ve ana fraksiyonların ağırlıkları bir tablo halinde aşağıda verilmektedir.

Fraksiyon Numaraları	Ana Fraksiyon Kodu	Elüsyonda Yararlanılan Çözücü Sistemleri	Ana Fraksiyon Bakiyesinin Ağırlığı (g)
2-3	F ₁	XII	0.1015
4-6	F ₂	XII	0.1268
7	F ₃	XII	0.0674
8-9	F ₄	XII	0.1376
10-12	F ₅	XII	3.3647
13	F ₆	XII	4.1331
14-18	F ₇	XII	15.5692
19-21	F ₈	XII	1.6277
22-26	F ₉	XII	2.8884
27-29	F ₁₀	XII	2.008
30-31	F ₁₁	XII	0.6468
32-37	F ₁₂	XIII	1.7451
38-39	F ₁₃	XIII	0.7259
40-45	F ₁₄	XIII	6.0785
46-47	F ₁₅	XIII- XIV	1.6603
48-53	F ₁₆	XIV	3.4708
54-56	F ₁₇	XIV	0.2975
57-58	F ₁₈	XIV	0.5471
59-63	F ₁₉	XIV	0.4916
64-65	F ₂₀	XV	0.4145
66-70	F ₂₁	XV	1.1435
71-72	F ₂₂	XV	1.0578
73-75	F ₂₃	XV	2.1031
76-80	F ₂₄	XV- XVI	3.7524
81	F ₂₅	XVI	0.7227
82-83	F ₂₆	XVI	1.9378
84-89	F ₂₇	XVI	2.6182
90-92	F ₂₈	XVI	0.694
93-96	F ₂₉	XVI- XVII	0.6198
97-100	F ₃₀	XVII	0.9014
101-105	F ₃₁	XVII	0.6094

F₅ Fraksiyonunun Saflaştırılması

F₅ kodlu ana fraksiyon (3.3647g) asetondan kristallendirildi. Elde edilen kristallerin İ.T.K. ile kontrolleri sonucunda saf olduğuna karar verildi ve bu maddeye HM-3 (63.8 mg) kodu verildi.

Kristallendirmeden arda kalan kristalizasyon sıvısı uçuruldu ve bakiye desikatörde kurutulduktan sonra bu kez de eterden kristallendirildi. Yine ana madde olan HM-3 kodlu bileşik yanında, kromatografide bazı kirlilikler taşıdığı görülen toplam 200 mg F₅ fraksiyonu alındı.

Kristallendirme çözeltisinin kuruluğa kadar distilasyonu ile kazanılan bakiye (2.74g), vakum uygulamaya uygun şekilde özel olarak tasarlanmış 3.5 cm çapında cam kromatografi sütunu kullanılarak, preparatif sütun kromatografisine uygulandı. 50 g silika jel H (Merck 7736), I no lu çözücü sisteminde süspande edilerek cam sütuna dolduruldu. Uygulanacak bakiye kloroform:metanol (4:1) çözücü sisteminin en az miktarı ile çözüldükten sonra, 5 g silika jel 60 (Merck 7734) adsorbanına emdirildi. Çözücünün açık havada oda sıcaklığında uçması sağlandı. Adsorbana emdirilmiş olan ekstre sütuna ilave edildi. Elüsyona I nolu çözücü sistemi ile 900 mbar vakum altında, hızı dakikada 40-50 damla olacak şekilde başlandı. 30 ar ml lik fraksiyonlar alındı. Elüsyona 41. fraksiyondan itibaren II no lu çözücü sistemi, 52. fraksiyondan itibaren ise III no lu çözücü sistemi ile devam edildi. Alınan fraksiyonların, İ.T.K. ile mukayeseli olarak kontrolleri yapıldı. Benzer olduğu saptanan fraksiyonlar birleştirilip, çözücüleri vakum altında kuruluğa kadar distillendi. Elde edilen ara fraksiyonlar, desikatörde bekletilip, sabit ağırlığa getirildikten sonra tartıldı.

F₅ kodlu ana fraksiyondan preparatif sütun kromatografisi yöntemiyle elde edilen ara fraksiyonlar, elüsyonda kullanılan çözücü sistemleri ve ara fraksiyonların ağırlıkları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Fraksiyon Numaraları	Fraksiyon Ağırlığı (g)	Elüsyonda Yararlanılan Çözücü Sistemi
3	0.0036	I
4	0.0027	I
5	0.0089	I
6	0.0127	I
7	0.0397	I
8	0.1286	I
9	0.1181	I
10	0.0906	I
11	0.0997	I
12-14	0.312	I
15	0.0552	I
16-22	0.2251	I
23-33	0.1327	I
34	0.0088	I
35-37	0.1003	I
38-43	0.5327	I-II
44-49	0.5718	II
50-55	0.0298	II-III

50-55 no lu ara fraksiyon (29.8 mg) metanolden kristallenmeye bırakıldı. Ele geçen kristallerin İ.T.K. ile yapılan kontroller sonucu temiz olduğuna karar verildi ve bu maddeye HM-1 (13.8 mg) kodu verildi.

8 no lu ara fraksiyonun (128.6 mg) metanollü çözeltisinin bekletilmesiyle beyaz, amorf halde bir madde çöktü. İ.T.K. ile yapılan kontroller neticesinde tek ve saf halde olduğu saptanan bu maddeye HM-2 kodu verildi (18 mg).

44-49 no lu ara fraksiyon (571.8 mg) etanolden kristallendirildi. İ.T.K. incelemeleri sonucu saf olduğu görülen bu bileşiğe HM-5 kodu verildi (323.5 mg). Değişik çözücü sistemleri ile yapılan İ.T.K. kontrolleri ve erime

derecesi tayini ile karışımın erime derecesi tayini sonucu, bu maddenin HM-3 kodlu madde ile aynı olduğu tespit edildi.

38-43 no lu ara fraksiyonun (532.7 mg) etanolden kristallendirilmesiyle 238.2 mg kristal temiz halde elde edildi. Karşılaştırmalı İ.T.K. incelemeleri ve erime derecesi tayini sonucunda, bu maddenin HM-5 ve HM-3 kodu verilen bileşiklerle aynı olduğu görüldü.

6 no lu ara fraksiyonun (12.7 mg) preparatif İ.T.K. ile saflaştırılması amacıyla, tabaka kalınlığı 0.5 mm olan 10x20 cm boyutlarındaki bir adet silika jel 60 F₂₅₄ (Merck 5744) hazır cam plak ve IV no lu çözücü sistemi kullanıldı. Plaktan elüe edilen bir banttın elde edilen bileşiğin kromatografik incelemeleri, saf halde olduğunu gösterdi. Bu bileşiğe HM-6 kodu verildi (12 mg).

23-33 no lu ara fraksiyon (132.7 mg), etanolden kristallenmeye bırakıldı. Sarı, iğnemsiz kristaller ele geçti. Kromatografik incelemeler sonucu saf olduğu görülen bu maddeye HM-7 kodu verildi (23.1 mg).

11 no lu ara fraksiyon, preparatif İ.T.K. ne tabi tutuldu. Bu maksatla 0.5 mm kalınlığında 20x20 cm boyutlarındaki dört adet silika jel 60 F₂₅₄ (Merck 5744) hazır cam plak ve V no lu çözücü sistemi kullanıldı. Plaklar 254 nm ve 366 nm dalga boylarındaki UV ışığı altında incelendi. Dragendorff Belirteci püskürtüldüğünde, daha yavaş yürüyen bant koyu turuncu renk verirken, hızlı yürüyen bant hafif renklenme gösterdi. Plaklardan ayrı ayrı kazınan iki banttın yavaş yürüyen alkaloidal bileşiğin kromatografik incelemeleri, saf halde olduğunu gösterdi. Bu bileşiğe HM-9 kodu verildi (2.3 mg).

12-14 nolu ara fraksiyonun metanolden kristallendirilmesiyle ele geçen maddenin (2.5 mg) kromatografik incelemeleri sonucunda HM-9 bileşiğiyle identik olduğu tespit edildi.

11 no lu ara fraksiyonun preparatif İ.T.K. ile fraksiyonlandırılması sırasında V no lu çözücü sisteminde hızlı yürüyen bandın elüsyonu ile kazanılan ve muhtemelen nonalkaloidal olan bileşiğin kromatografik incelemeleri, safsızlık içerdiğini gösterdi. Bunun üzerine, ileri saflaştırma amacıyla preparatif İ.T.K. uygulandı. VI No lu çözücü sisteminde 0.5 mm kalınlığında silika jel plak (Merck 5744) üzerinde çift sürükleme yapıldı. Kromatografik saflıkta elde edilen bileşiğe HM-10 kodu verildi (4 mg).

F₆ ve F₇ Fraksiyonlarının Saflaştırılması

F₆ ve F₇ kodlu ana fraksiyonlarının asetondan kristallendirilmesinde, sırasıyla 3.9172 g ve 9.3546 g ağırlığında kristaller elde edildi. İ.T.K. kontrolleri, erime derecesi ve karışım erime derecesi tayinleri, bu iki bileşiğin aynı olduklarını gösterdi. Bu bileşiğe HM-4 kodu verildi. Ancak karşılaştırmalı İ.T.K. ve erime derecesi tayinleri, HM-4 ün daha önce F₅ fraksiyonundan izole edilmiş olan HM-1 kodlu madde ile identik olduğunu ortaya koydu.

b. UÇUCU BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU VE SAPTANMASI**i. Distilasyon İşlemi****Materyalin Distilasyon İşlemine Hazırlanması**

Haplophyllum myrtifolium bitkisinin topraküstü kısımları (1.85 kg) taze halde iken küçük parçalar halinde kesildi ve distilasyon işlemine hazır duruma getirildi.

Su Distilasyonu

USP'de tarif edilen uçucu yağ tayin cihazının yerli olarak imal edilmiş bir benzerinde bitkisel materyal yaklaşık 100'er g'lık porsiyonlar halinde ve 2 litrelik distilasyon balonuna doldurulduktan sonra 10 katı kadar distile su ilave edildi. 8 saat süreyle distilasyon işlemine tabi tutuldu. Elde edilen uçucu yağ ksilol içinde toplandı. Ksilol içinde bulunan uçucu maddelerin tayini için GC/MS sistemine uygun miktarlarda enjekte edildi.

ii. Petrol Eterli Ekstrenin Hazırlanması

Oda sıcaklığında gölgede açık havada kurutularak çok ince toz edilmiş bitkisel materyal (720 g), uygun miktarda petrol eteri ile bir gece maserasyona bırakıldı. Daha sonra petrol eteri ile perkolasyona devam edildi. Toplam 8 litre civarında petrol eteri kullanıldı. Petrol eterinin alçak basınçta distillenmesinin ardından, koyu yeşil renkli krem kıvamında bir ekstre elde edildi. Bu ekstreten uçucu fraksiyonların izolasyonu amacıyla SPME tekniğinden yararlanıldı. İzole edilen uçucu bileşenler GC/MS sistemine enjekte edildi.

iii. F₂ Kodlu Ana Fraksiyondan Uçucu Bileşenlerin İzolasyonu

Total ekstrenin sütun kromatografisine tabi tutulması sırasında elde edilen ve uçucu bileşikler içerdiği tahmin edilen F₂ kodlu ana fraksiyonun uçucu bileşenlerinin izolasyonu için SPME tekniğinden yararlanıldı. İzole edilen uçucu bileşenler GC/MS sistemine enjekte edilerek analiz edildi.



IV. BULGULAR

A. İZOLASYON ÇALIŞMALARINDA ELDE EDİLEN BİLEŞİKLERE AİT BULGULAR

1. HM-1 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

MP

175 °C

UV (Spektrum No 1)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 209 (4.09), 251 (4.65), 319 (3.77), 348 (3.77).

IR (Spektrum No 2)

ν_{maks} (CHCl₃) cm⁻¹ 2990, 2920, 1629, 1611, 1550, 1500, 1490, 1460, 1450, 1390, 1365, 1320, 1295, 1270, 1220, 1155, 1110, 1095, 1055, 995, 980, 953.

ESI Kütle (Spektrum No 3)

m/z 541 [2M+Na⁺], 298 [M+K⁺], 282 [M+Na⁺], 260 [M+H⁺].

EI Kütle (Spektrum No 4)

m/z (%) 260 (10), 259 (M⁺, 68), 258 (24), 245 (16), 244 (100), 230 (52), 229 (27), 228 (22), 216 (25), 215 (12), 213 (25), 201 (27), 200 (11), 199 (16), 173 (13), 122

(11), 71(11), 69 (13), 57 (18), 55 (19), 44 (38), 43 (34), 41 (21), 39 (10), 32 (86), 31 (13).

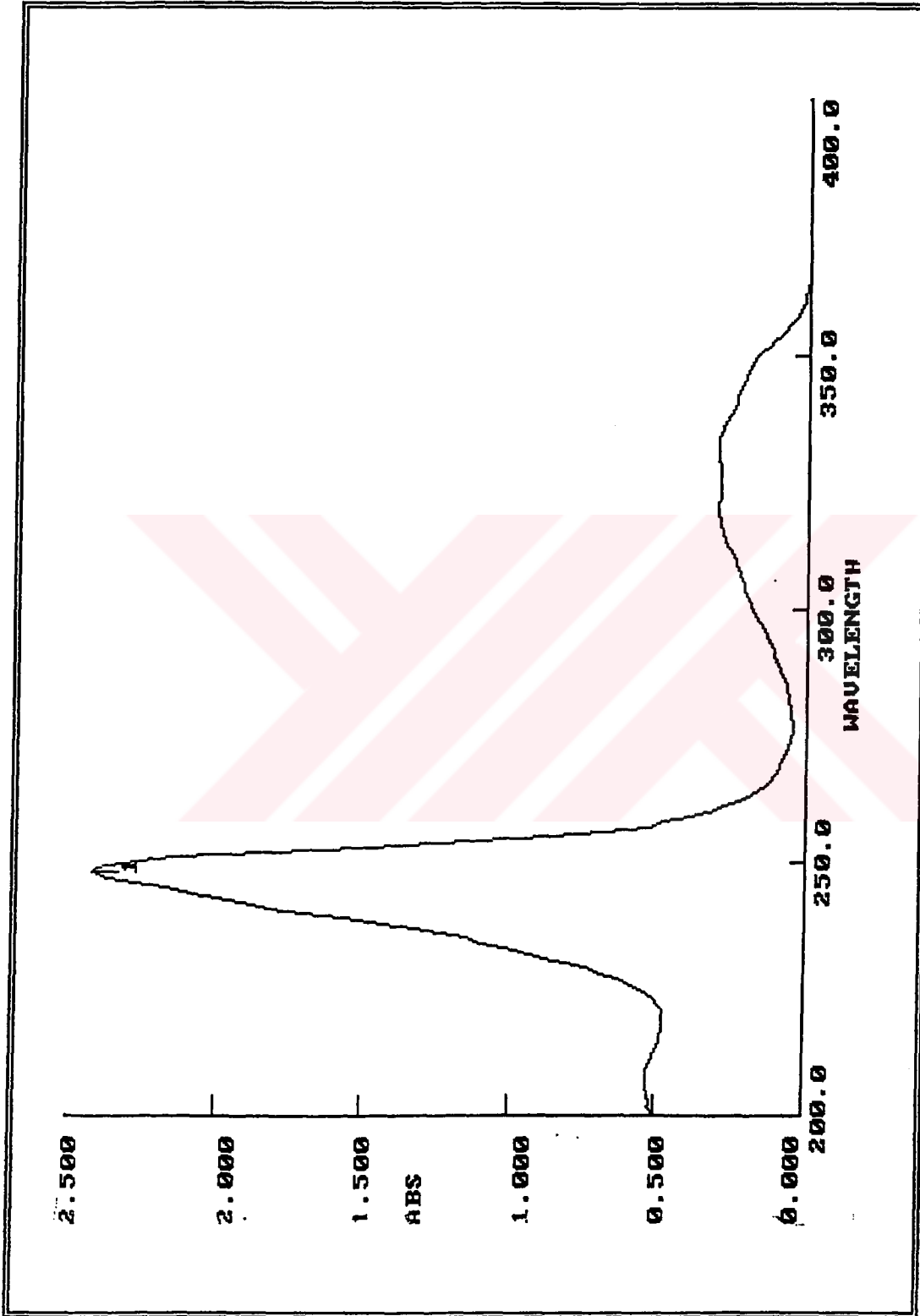
¹H NMR (Spektrum No 5)

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, *J* 9.4 Hz, H-5), 7.59 (1H, d, *J* 2.8 Hz, H-11), 7.23 (1H, d, *J* 9.4 Hz, H-6), 7.05 (1H, d, *J* 2.8 Hz, H-12), 4.44 (3H, s, C₄-OCH₃), 4.12 (3H, s, C₈-OCH₃), 4.03 (3H, s, C₇-OCH₃).

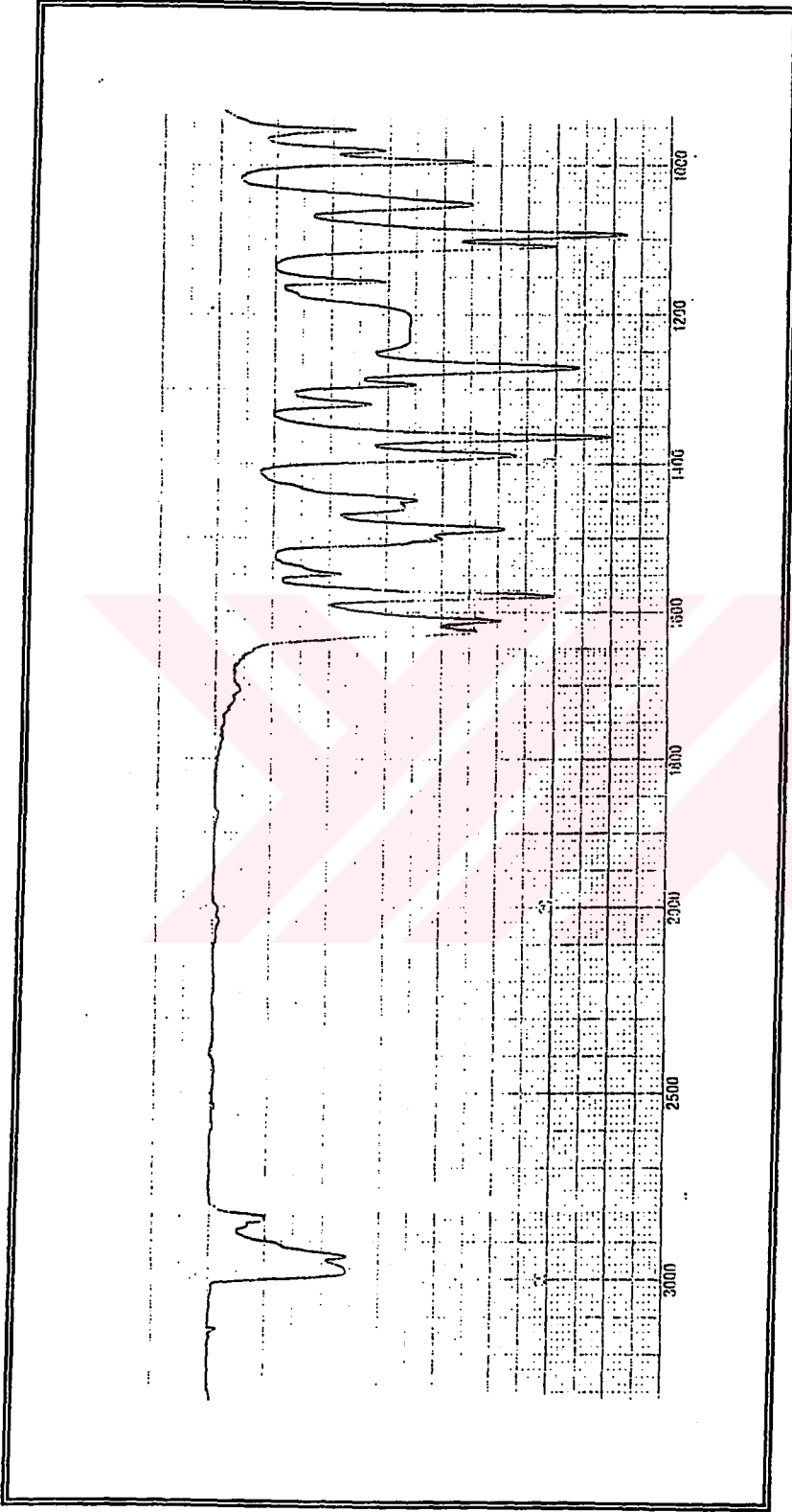
¹³C NMR (Spektrum No 6)

(75 MHz, CD₃OD) δ 164.26 (C-2), 157.43 (C-3), 152.31 (C-7), 143.11 (C-11), 142.03 (C-8), 141.27 (C-9), 118.19 (C-5), 114.90 (C-10), 112.26 (C-6), 104.67 (C-12), 102.13 (C-3), 61.72 (C₈-OCH₃), 59.06 (C₄-OCH₃), 56.88 (C₇-OCH₃).

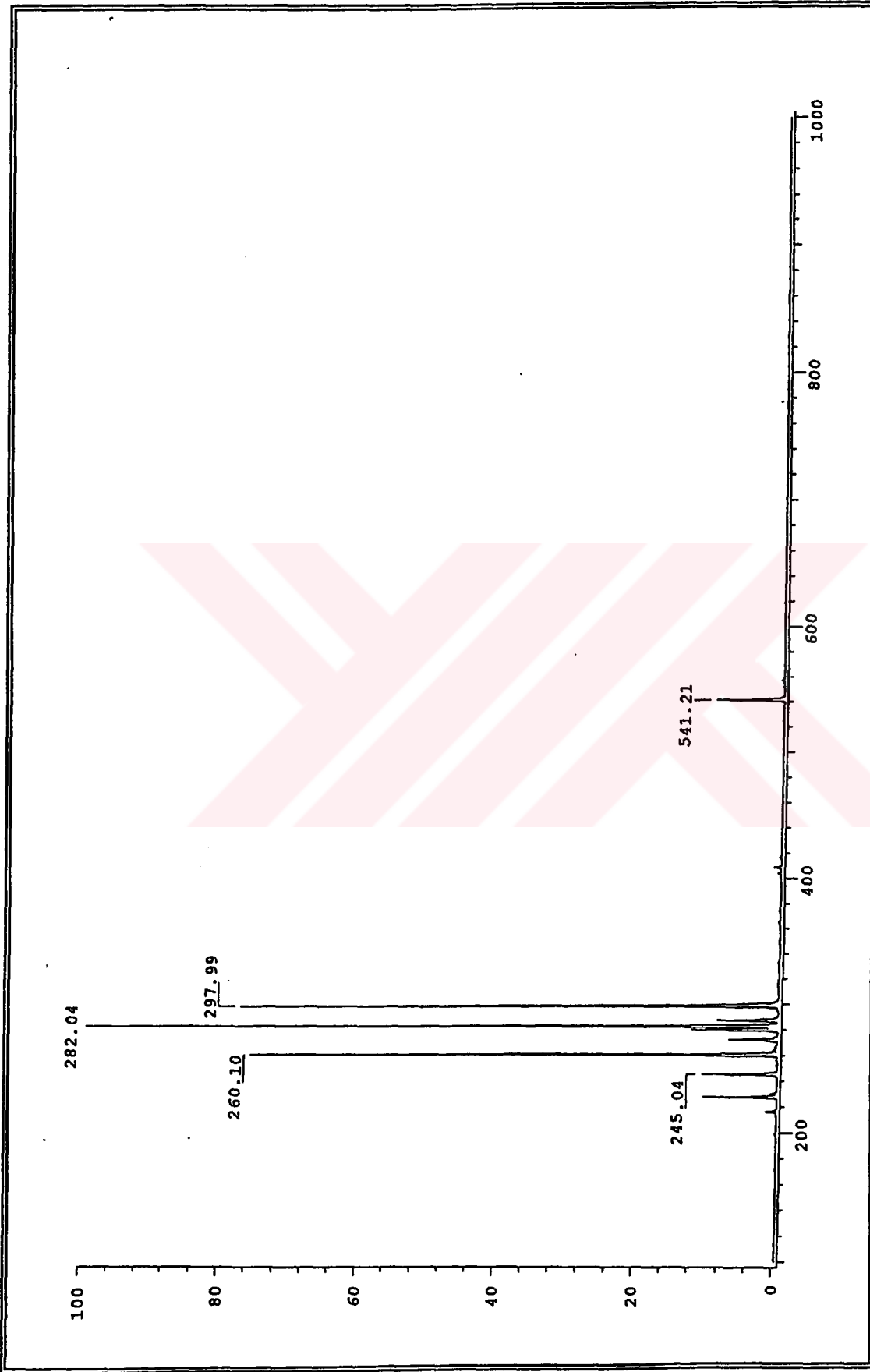
DEPT 135 (Spektrum No 7)



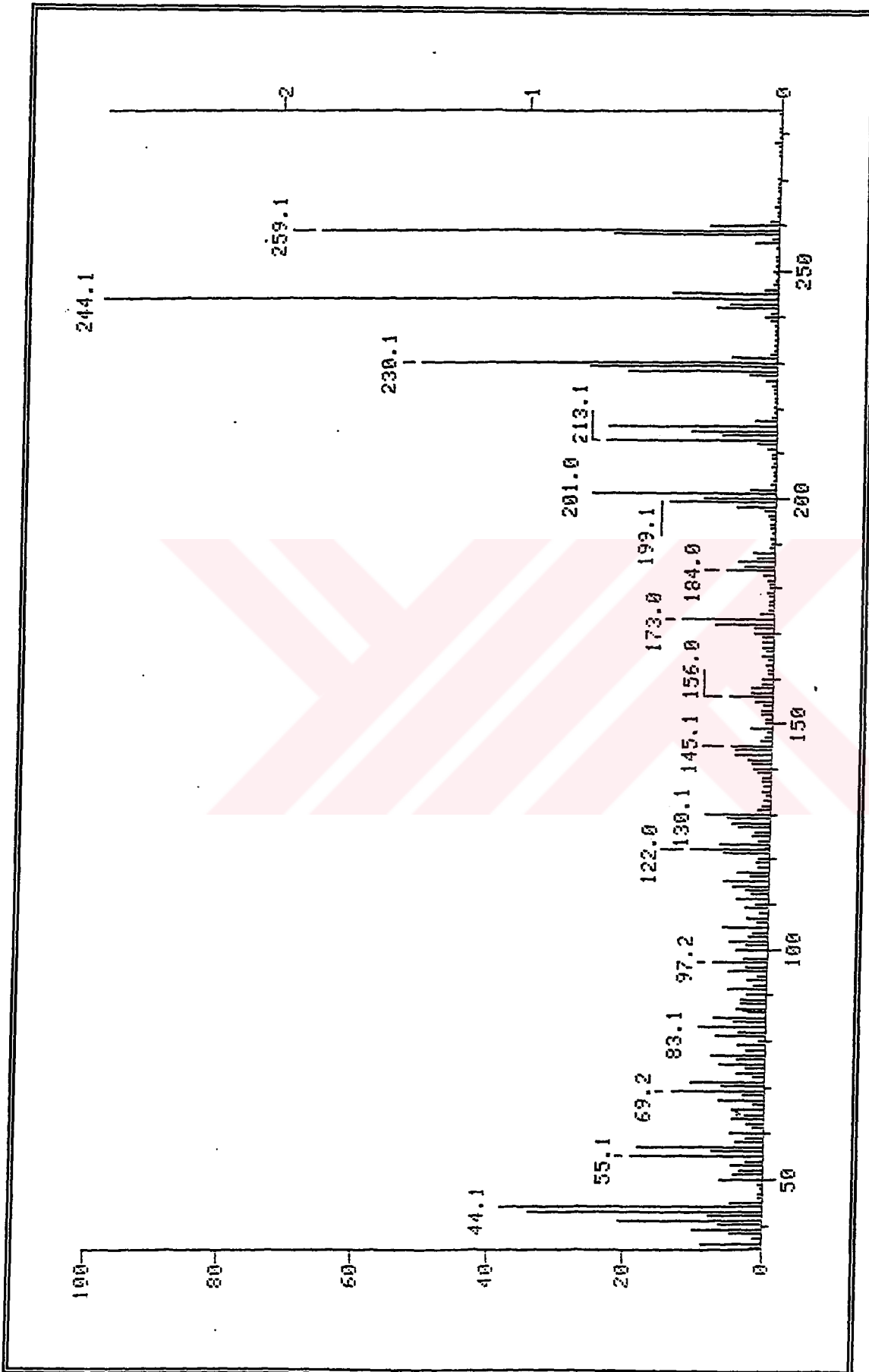
Spektrum No 1. HM-1 Bileşiminin UV Spektrumu



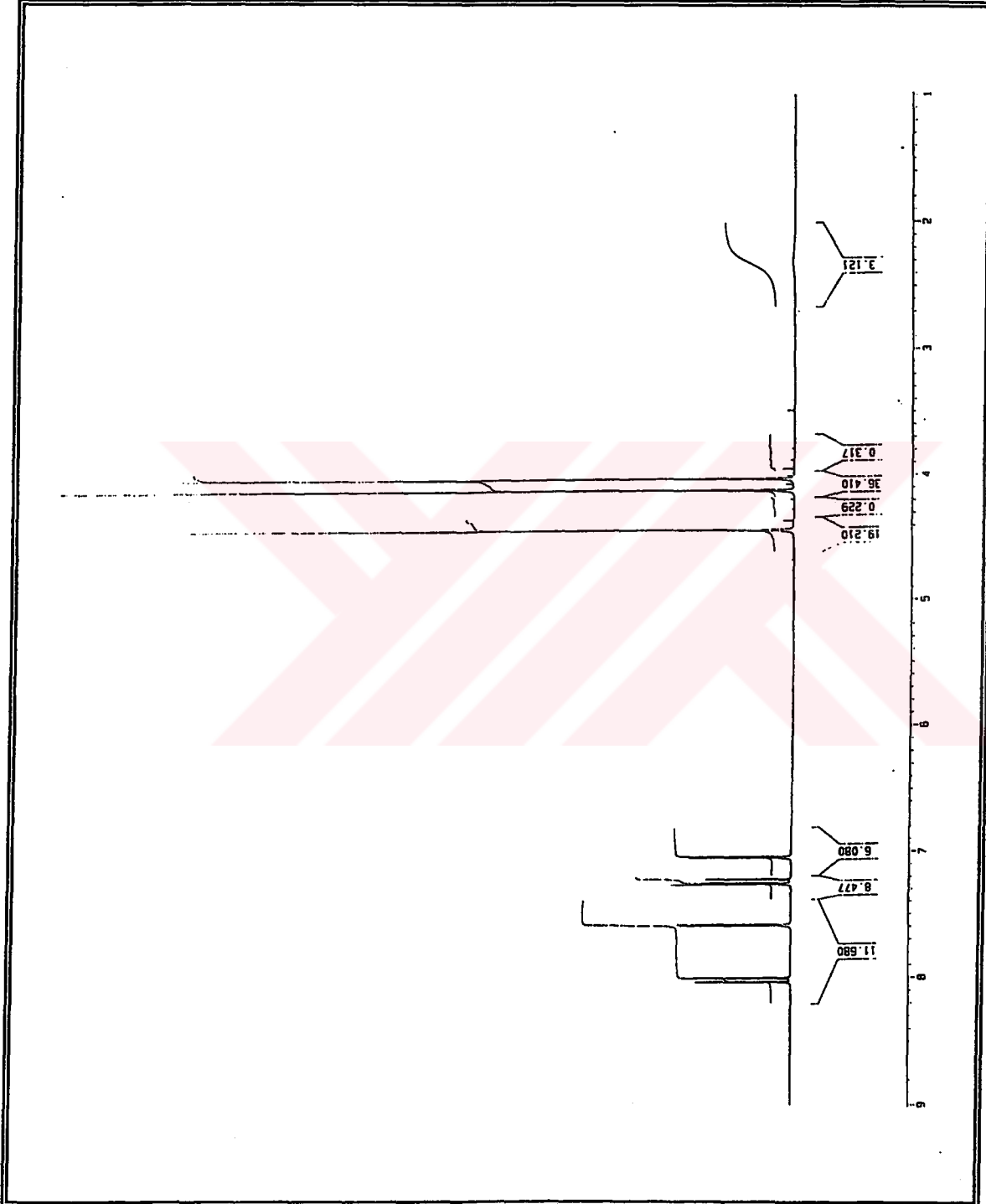
Spektrum No 2. HM-1 Bileşiminin IR Spektrumu

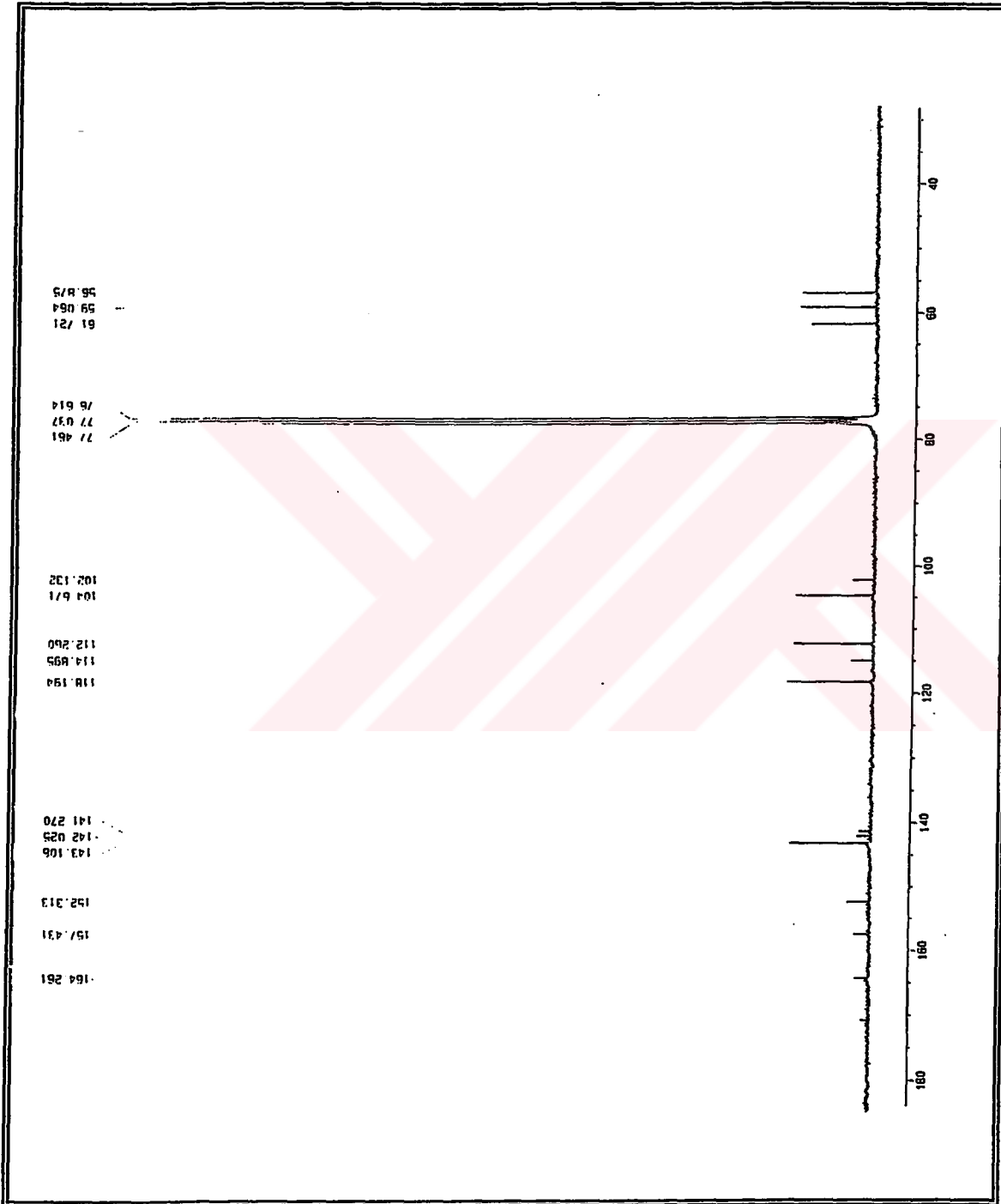


Spektrum No 3. HM-1 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu

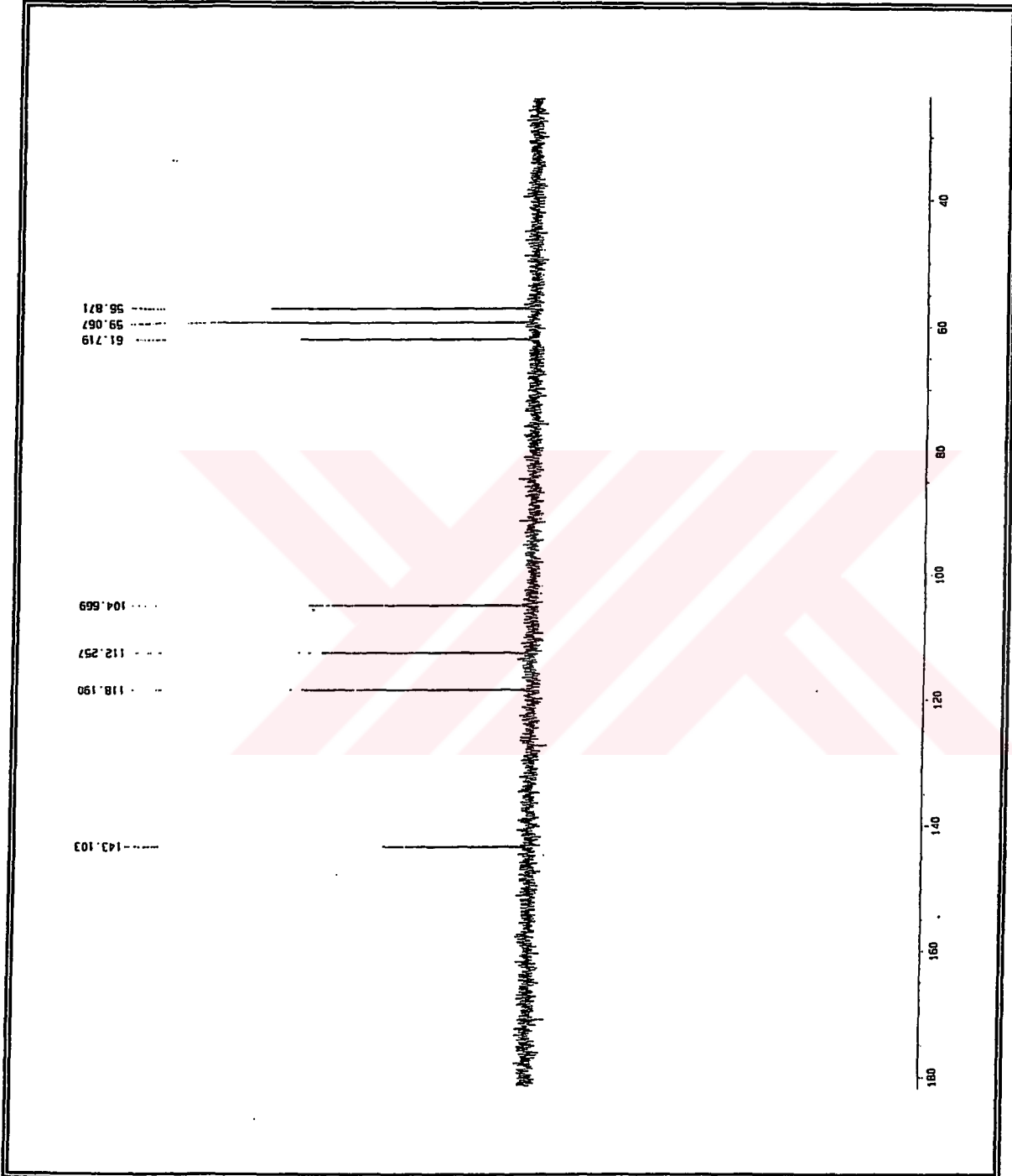


Spektrum No 4. HM-1 Bileşiminin EI Kütle Spektrumu

Spektrum No 5. HM-1 Bileşinin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 6. HM-1 Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 7. HM-1 Bileşinin DEPT 135 Spektrumu

2. HM-2 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

$[\alpha]_D$ (CHCl₃; *c* 0.2325) -85.6°

UV (Spektrum No 8)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 207 (4.69), 290 (3.95).

IR (Spektrum No 9)

ν_{maks} (CHCl₃) cm⁻¹ 2890, 1785, 1775, 1500, 1480, 1440, 1365, 1330, 1280, 1225, 1160, 1145, 1090, 1035, 995, 950, 935.

ESI Kütle (Spektrum No 10)

m/z 728 [2M+H⁺+Na⁺], 727 [2M+Na⁺], 375 [M+Na⁺].

EI Kütle (Spektrum No 11)

m/z (%) 353 (15), 352 (M⁺,100), 280 (14), 267 (13), 152 (18), 151 (13), 115 (16), 76 (18), 63 (16).

¹H NMR (Spektrum No 12)

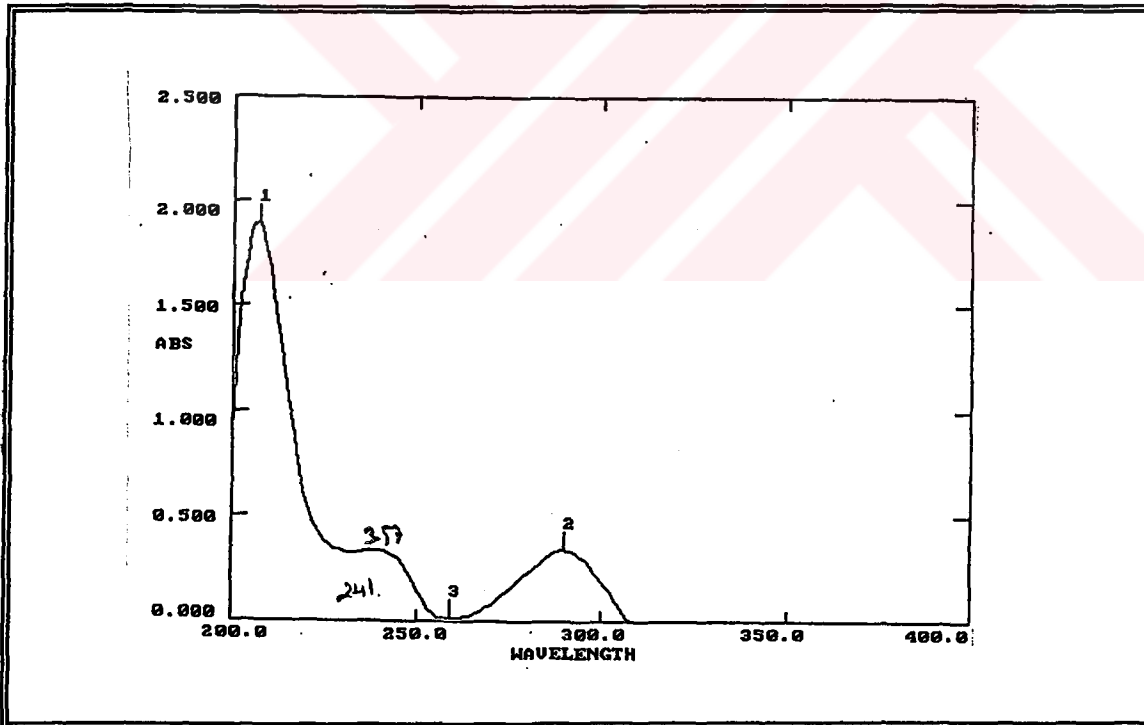
(300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (1H, d, *J* 7.9 Hz, H-5'), 6.75 (1H, dd, *J* 1.3, 8.0 Hz, H-6'), 6.58 (2H, s, H-5, H-2') , 6.32 (1H, s, H-8), 5.931 ve 5.925 (2H, 2d, *J* 1.4 Hz, 3',4'-OCH₂O), 5.87 (2H, 2d, *J* 1.4 Hz, 6,7-OCH₂O), 4.50 (1H, dd, *J* 6.4, 8.6 Hz, H-3a α), 4.04 (1H, d, *J* 10.9 Hz, H-1), 3.96 (1H, dd, *J* 8.7, 10.4 Hz, H-3a β), 2.96 (1 H, dd, *J*

5.5, 15.0 Hz, H-4 β), 2.86 (1H, d, J 15.4 Hz, H-4 α), 2.59 (1 H, m, H-3), 2.47 (1H, dd, J 11.0, 13.5 Hz, H-2).

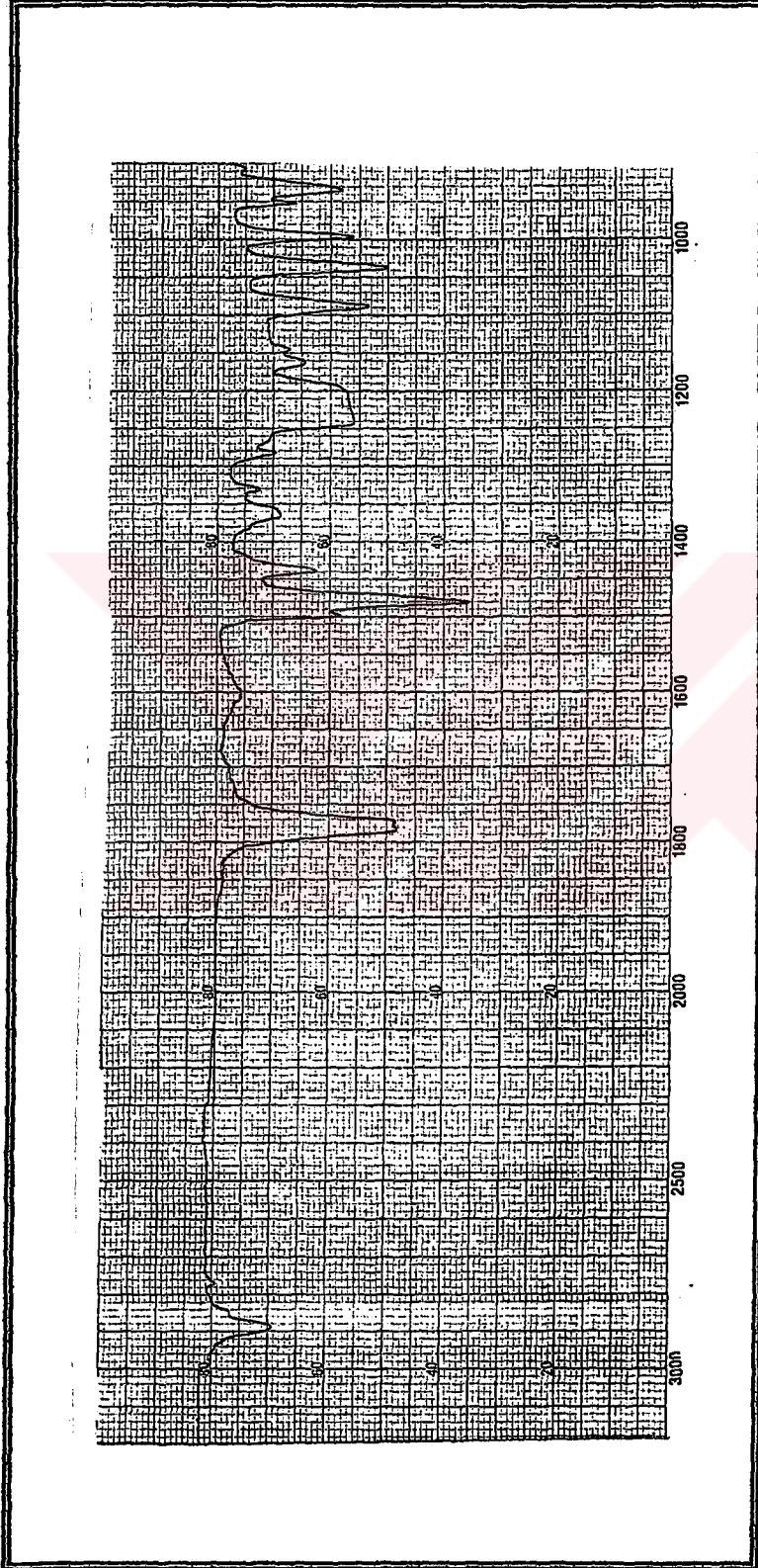
^{13}C NMR (Spektrum No 13)

(75 MHz, CD_3OD) δ 175.23 (C-2a), 147.75 (C-3'), 146.61 (C-6), 146.46 (C-7), 146.36 (C-4'), 136.79 (C-1'), 132.55 (C-8a), 127.74 (C-4a), 122.95 (C-6'), 109.88 (C-8), 109.01 (C-2'), 108.32 (C-5), 108.05 (C-5'), 101.00 (3',4'- OCH_2O), 100.90 (6,7- OCH_2O), 70.82 (C-3a), 48.73 (C-2), 46.03 (C-1), 39.90 (C-3), 32.92 (C-4).

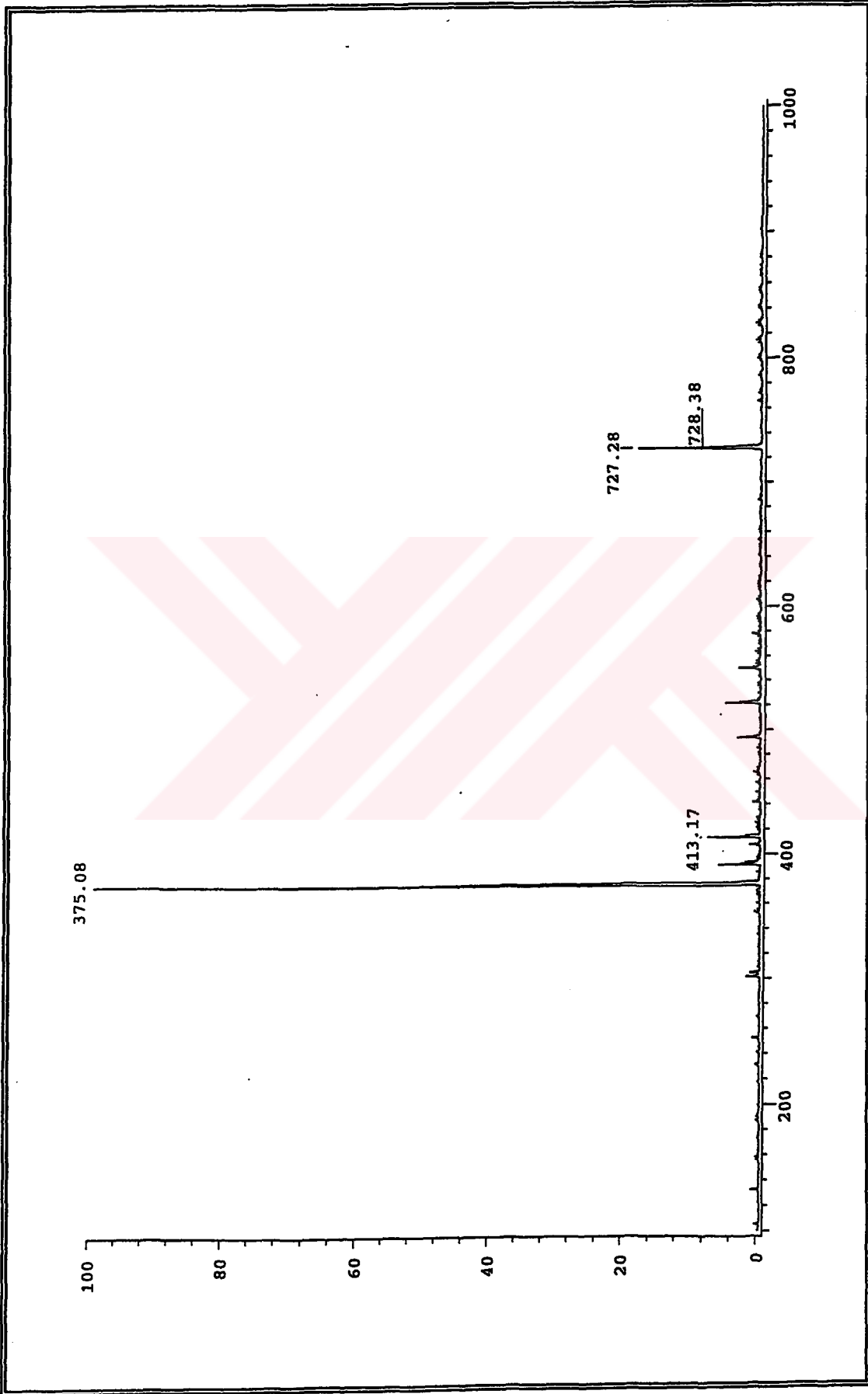
DEPT 135 (Spektrum No 14)



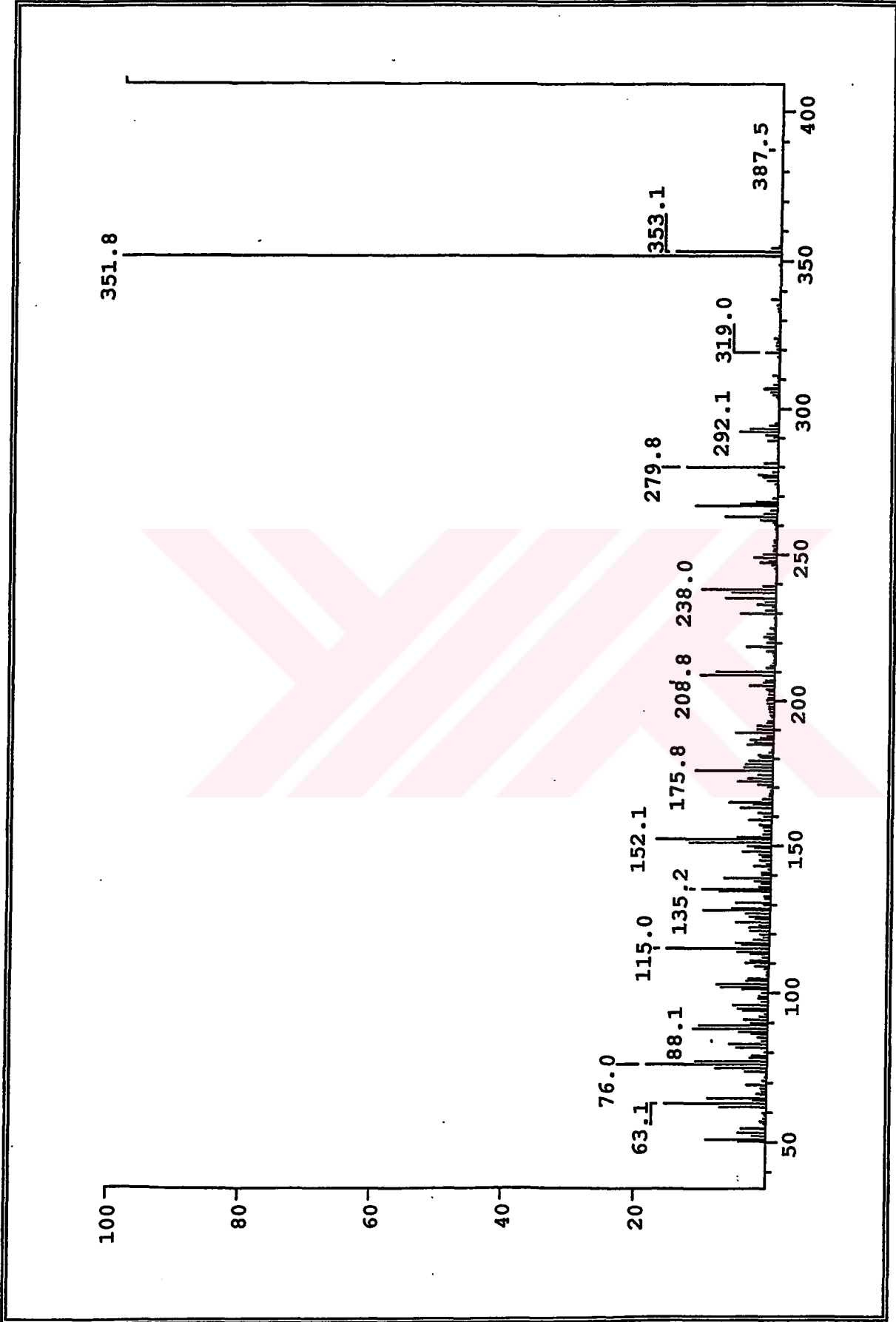
Spektrum No 8. HM-2 Bileşiminin UV Spektrumu



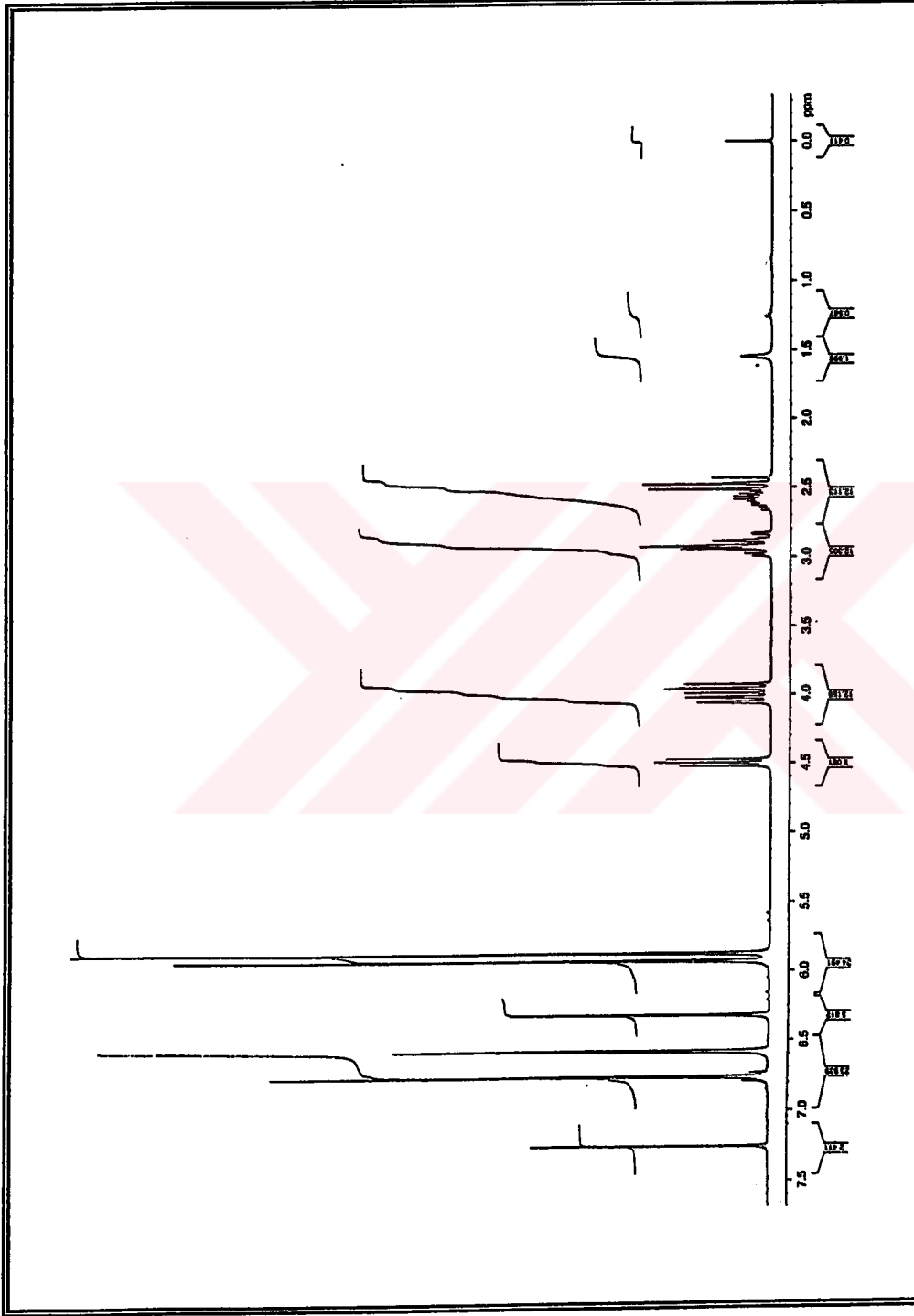
Spektrum No 9. HM-2 Bileşiminin IR Spektrumu



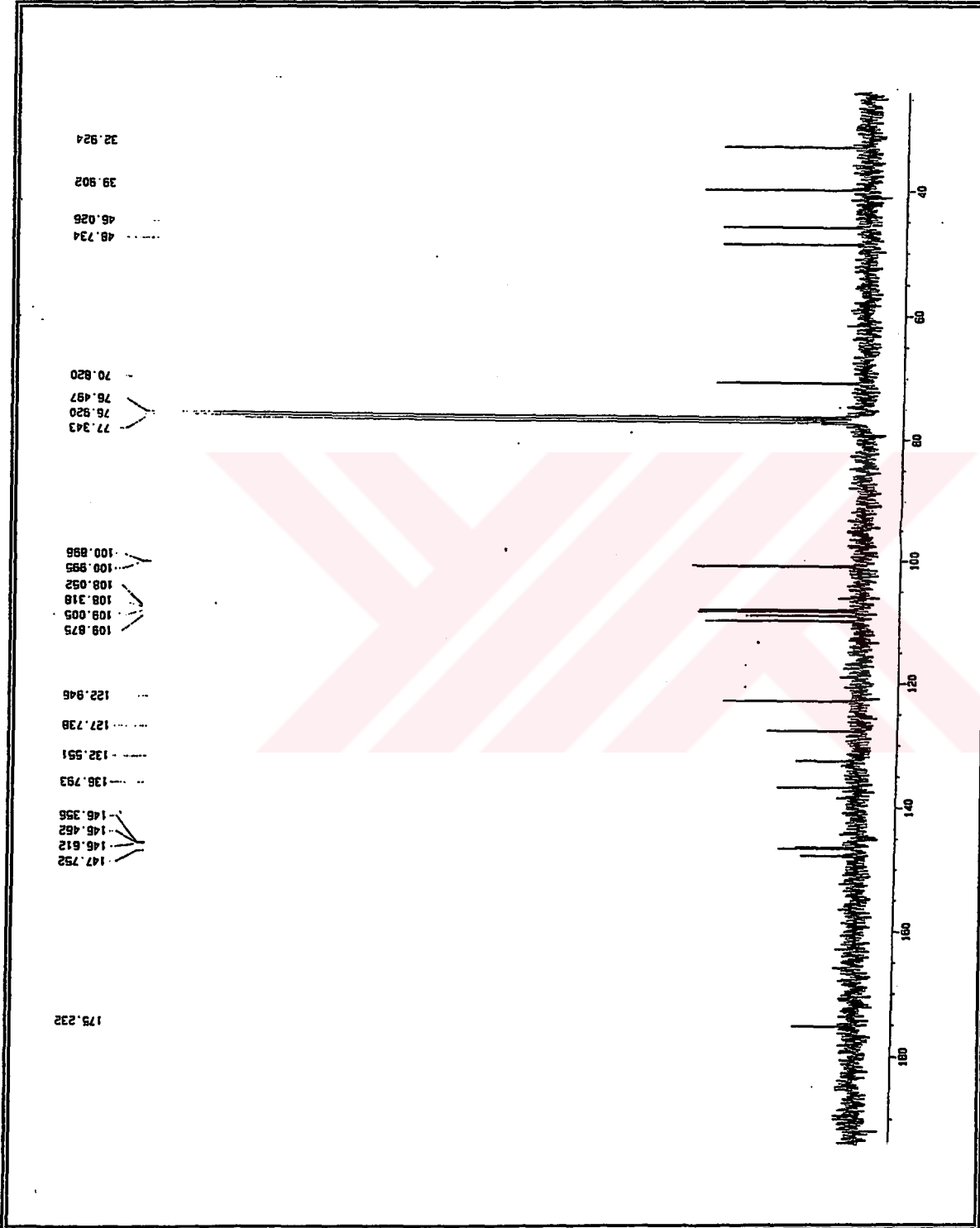
Spektrum No 10. HM-2 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu

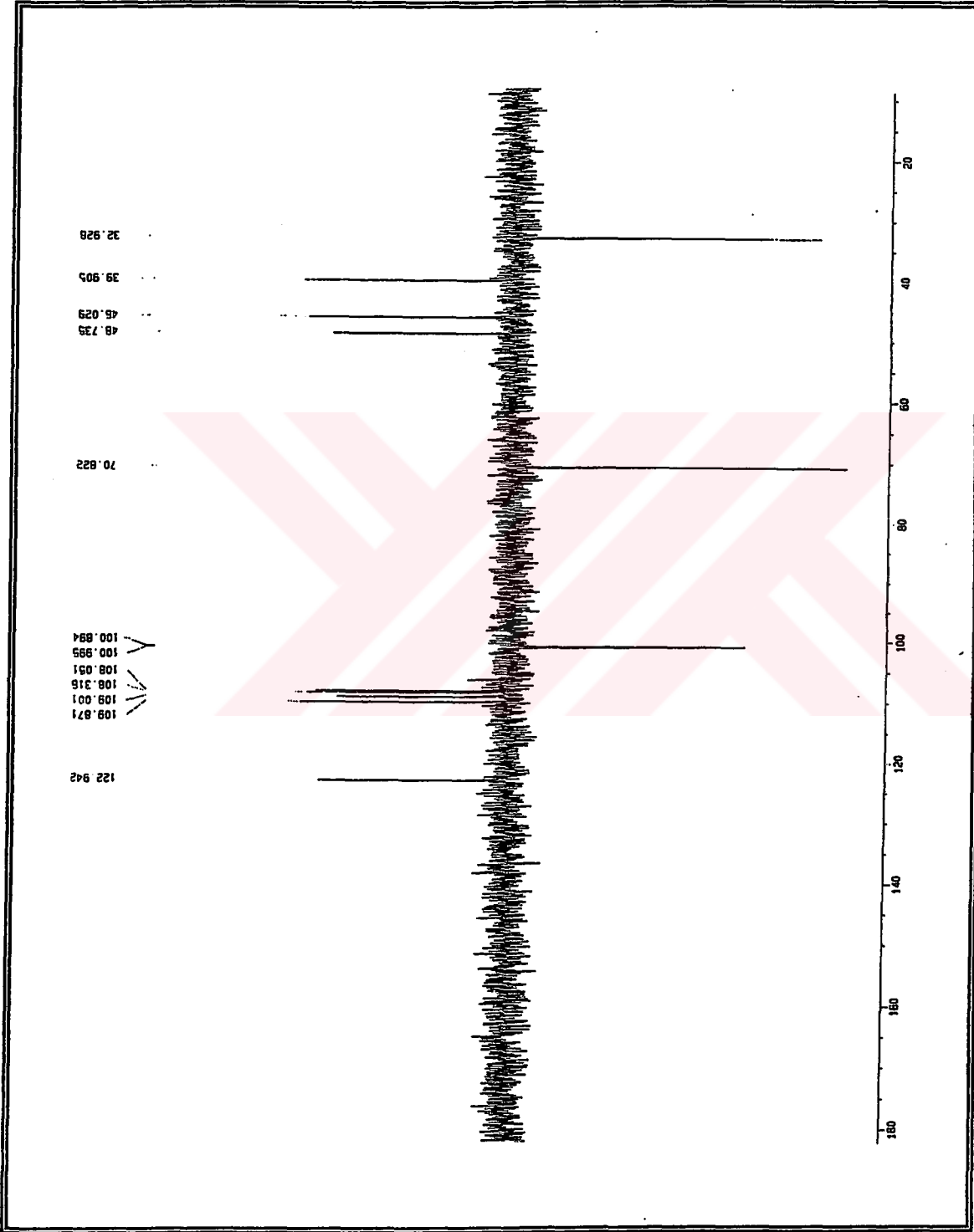


Spektrum No 11. HM-2 Bileşiminin EI Kütle Spektrumu



Spektrum No 12. HM-2 Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu

Spektrum No 13. HM-2 Bileşinin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 14. HM-2 Bileşiminin DEPT 135 Spektrumu

3. HM-3 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

MP

142 °C

UV (Spektrum No 15)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 244 (5.00), 311 (4.09).

IR (Spektrum No 16)

ν_{maks} (CHCl₃) cm⁻¹ 2990, 2830, 2820, 1620, 1580, 1545, 1510, 1460, 1393, 1365, 1330, 1305, 1260, 1187, 1170, 1155, 1097, 1080, 983, 905.

ESI Kütüle (Spektrum No 17)

m/z 481 [2M+Na⁺], 230 [M+H⁺].

EI Kütüle (Spektrum No 18)

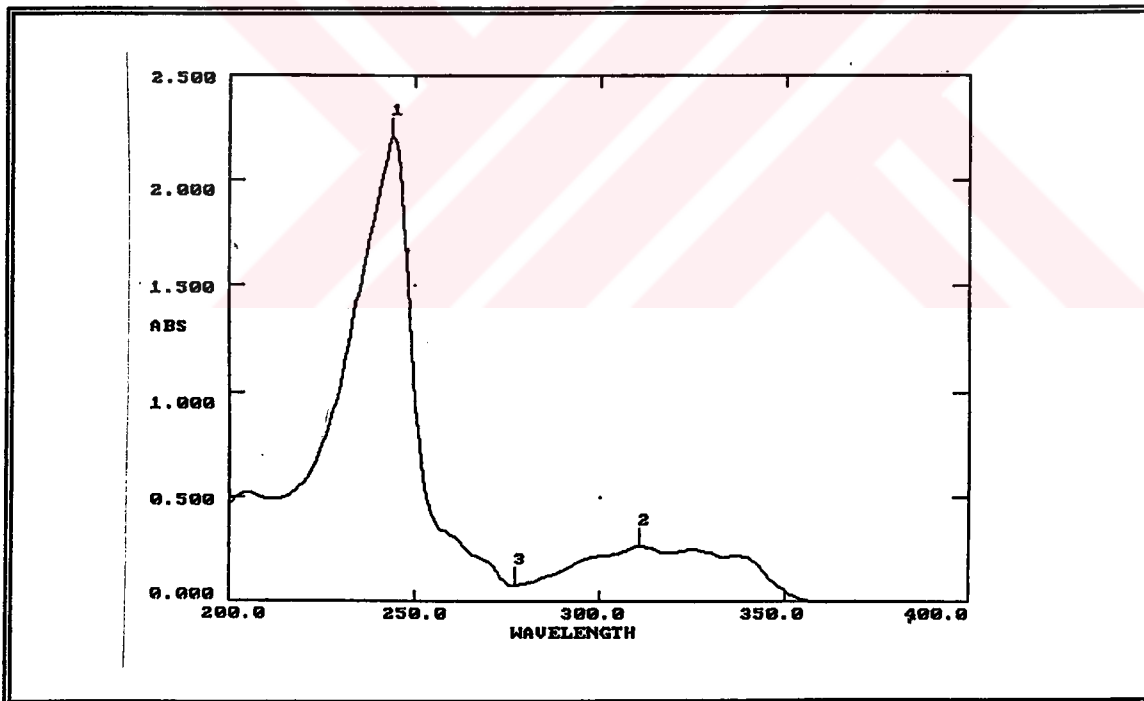
m/z (%) 229 (M⁺, 100), 228 (64), 214 (29), 200 (73), 199 (42), 185 (21), 184 (33), 156 (43), 130 (21), 128 (37), 115 (25), 114 (23), 101 (22), 77 (37), 75 (36), 74 (22), 63 (36).

¹H NMR (Spektrum No 19)

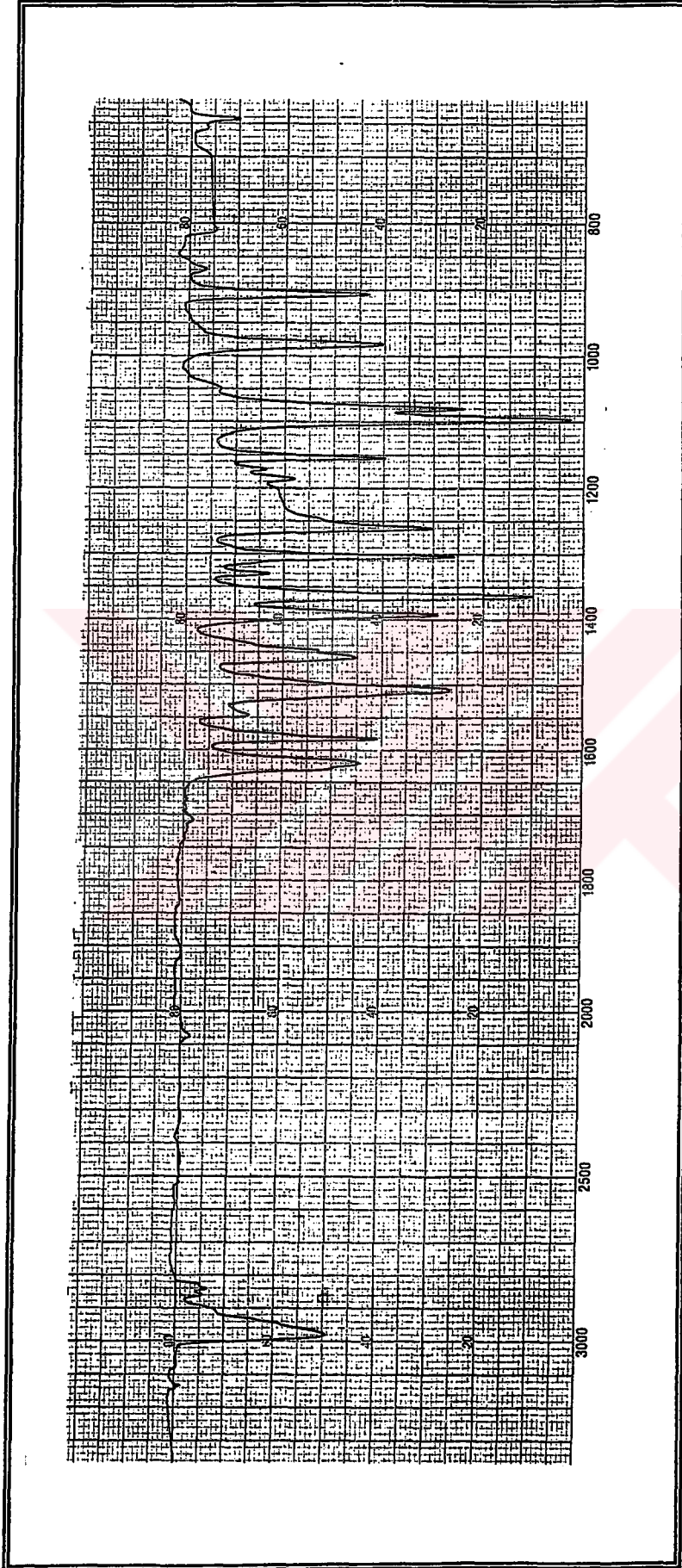
(300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, dd, J 1.2, 8.6 Hz, H-5), 7.63 (1H, d, J 2.8 Hz, H-11), 7.35 (1H, dd, J 7.7, 8.6 Hz, H-6), 7.06 (1H, dd, J 1.1, 7.7 Hz, H-7), 7.05 (1H, d, J 2.8 Hz, H-12) 4.43 (3H, s, C₄-OCH₃), 4.08 (3H, s, C₈-OCH₃).

^{13}C NMR (Spektrum No 20)

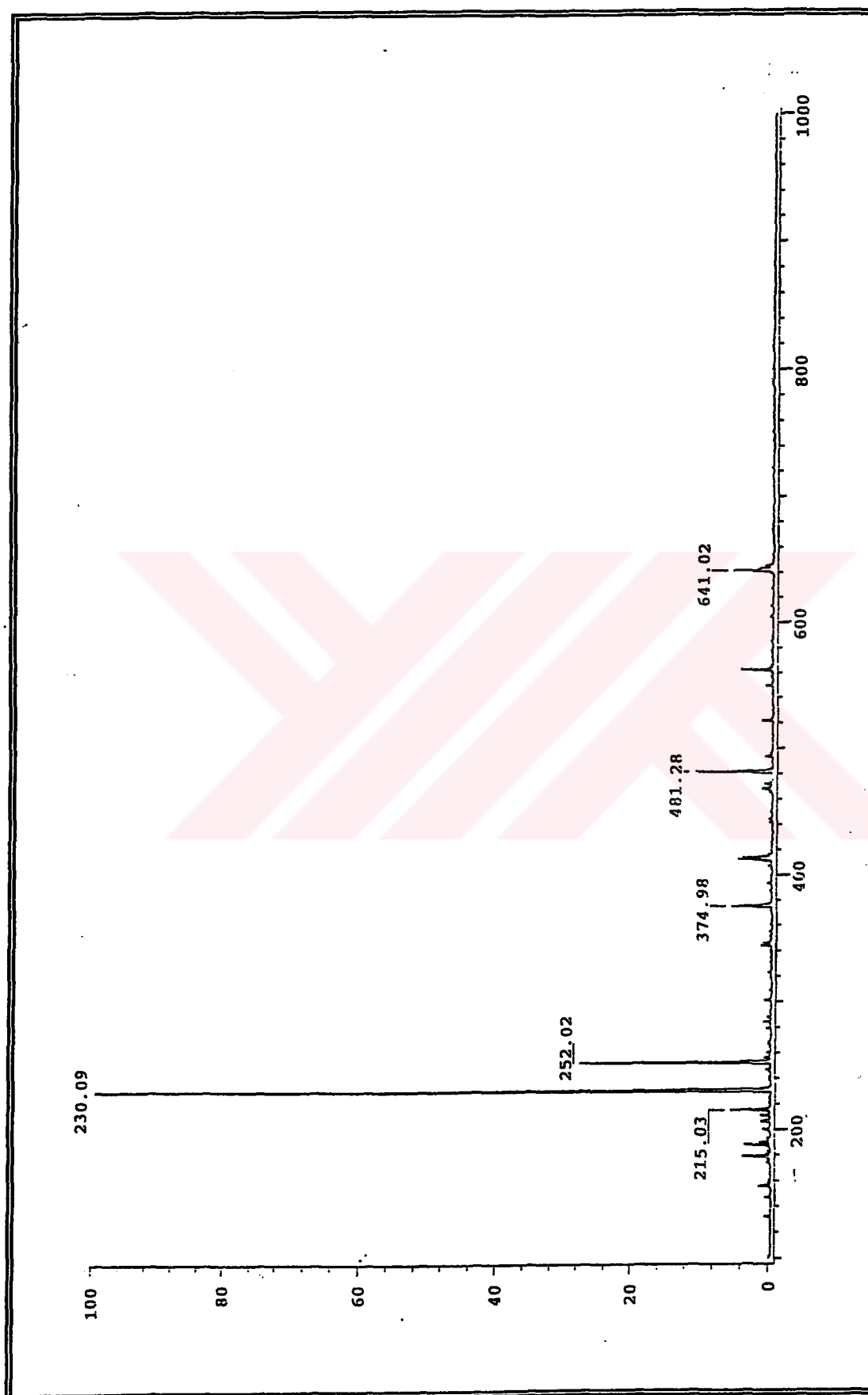
(75 MHz, CD_3OD) δ 163.14 (C-2), 156.77 (C-4), 154.51 (C-8), 143.79 (C-11), 137.47 (C-9), 123.32 (C-6), 119.59 (C-3), 114.0 (C-7), 107.64 (C-5), 104.42 (C-12), 103.79 (C-10), 58.90 ($\text{C}_4\text{-OCH}_3$), 55.86 ($\text{C}_8\text{-OCH}_3$).

DEPT 135 (Spektrum No 21)

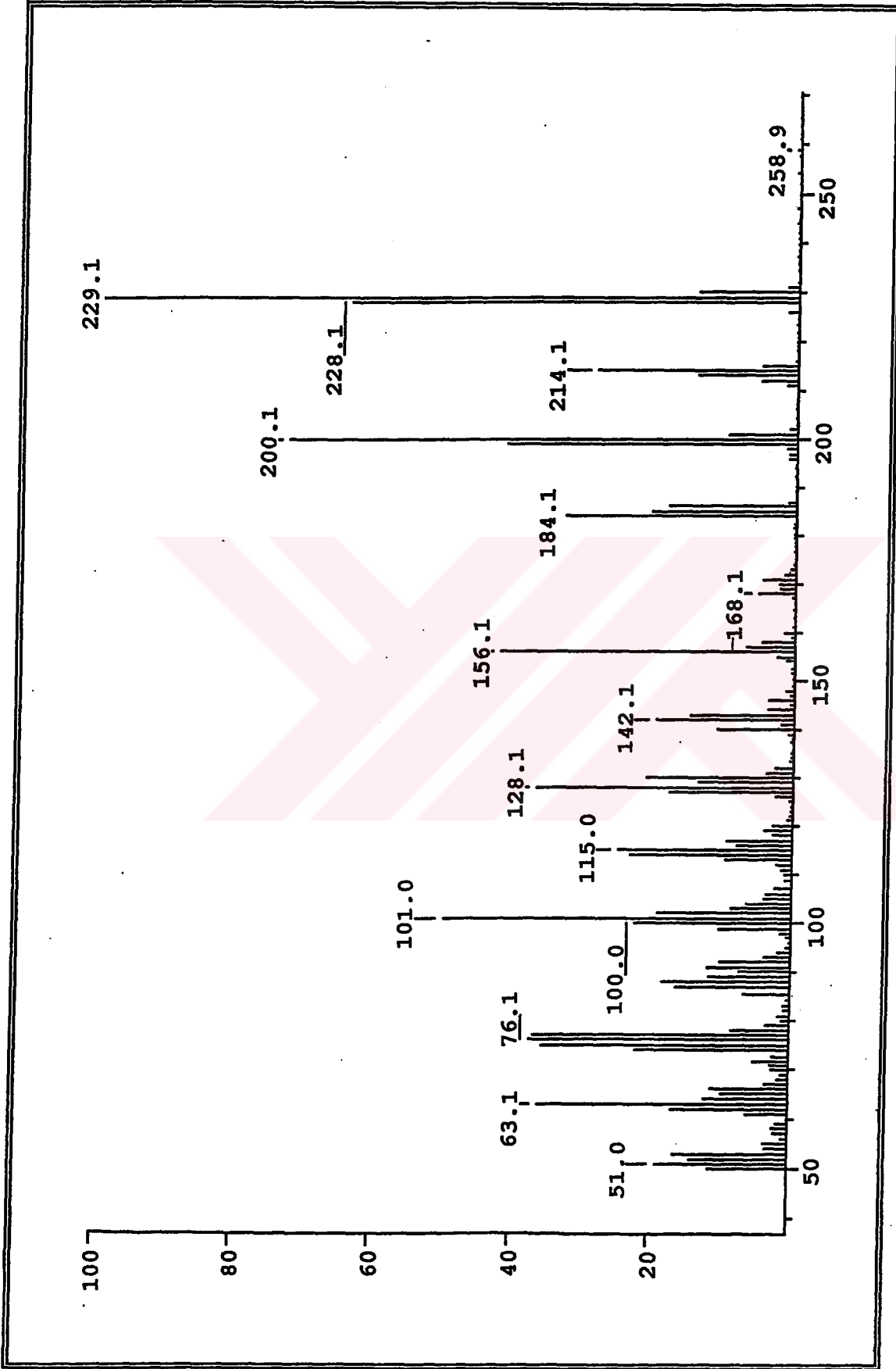
Spektrum No 15. HM-3 Bileşğinin UV Spektrumu



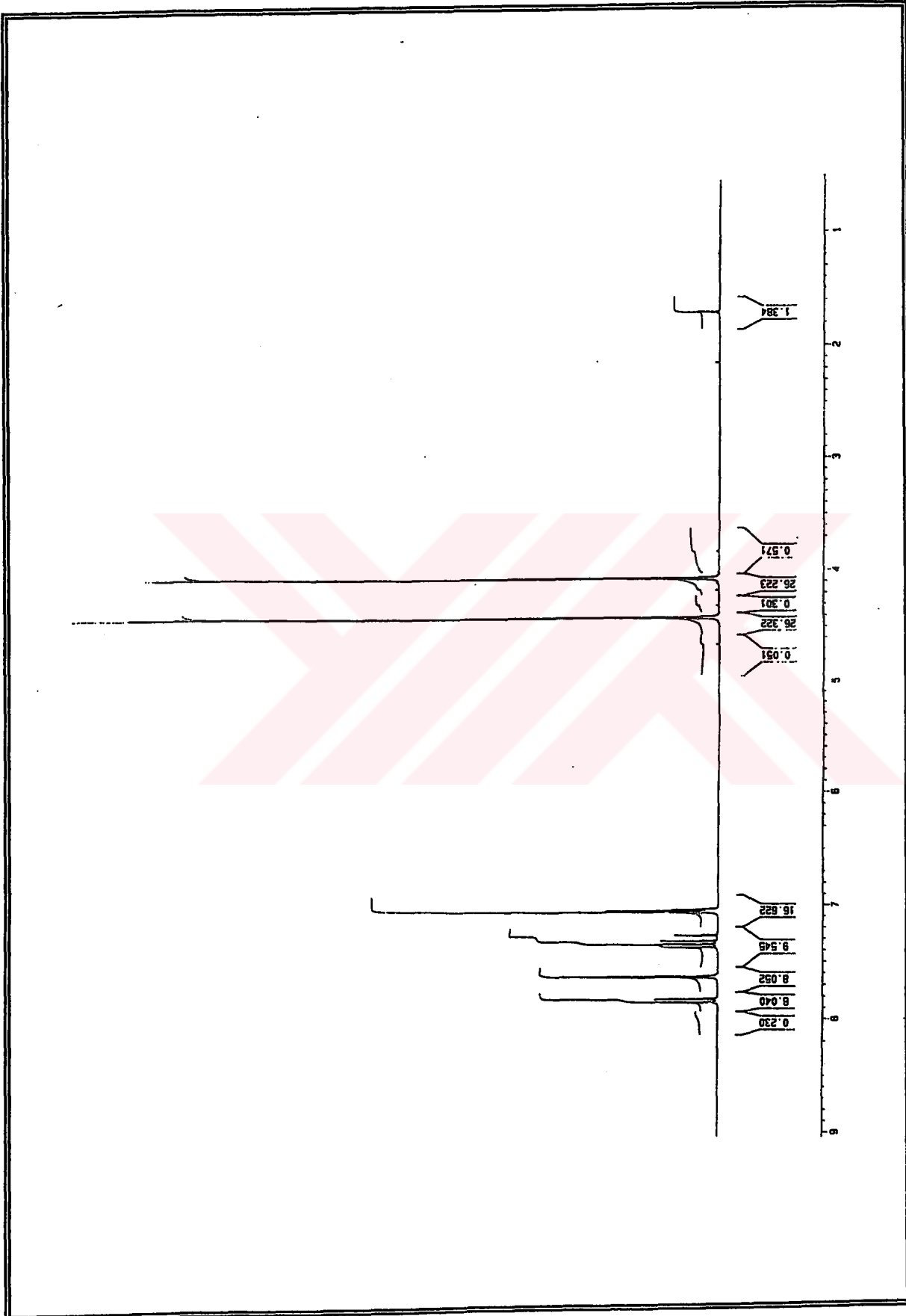
Spektrum No 16. HM-3 Bileşinin IR Spektrumu

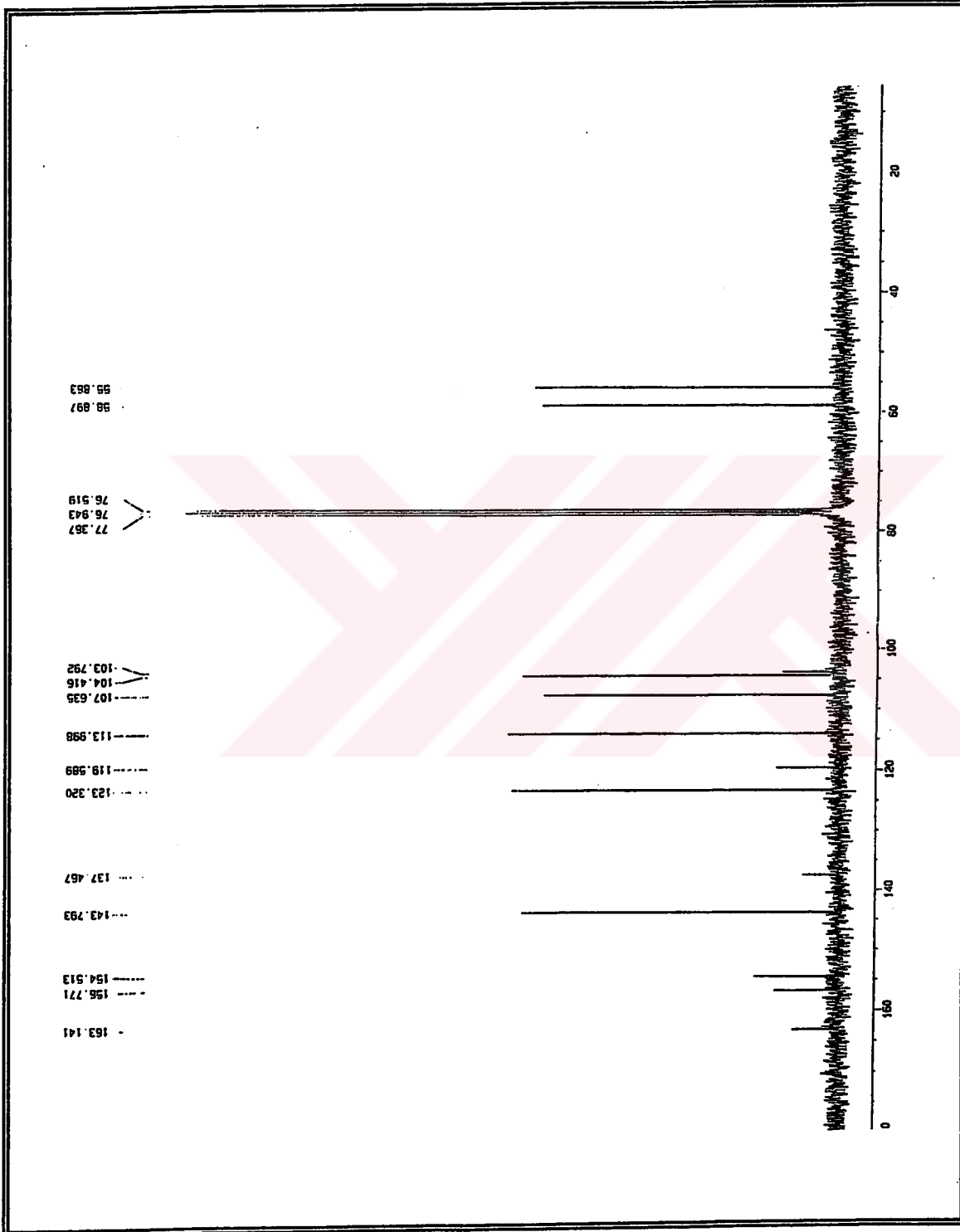


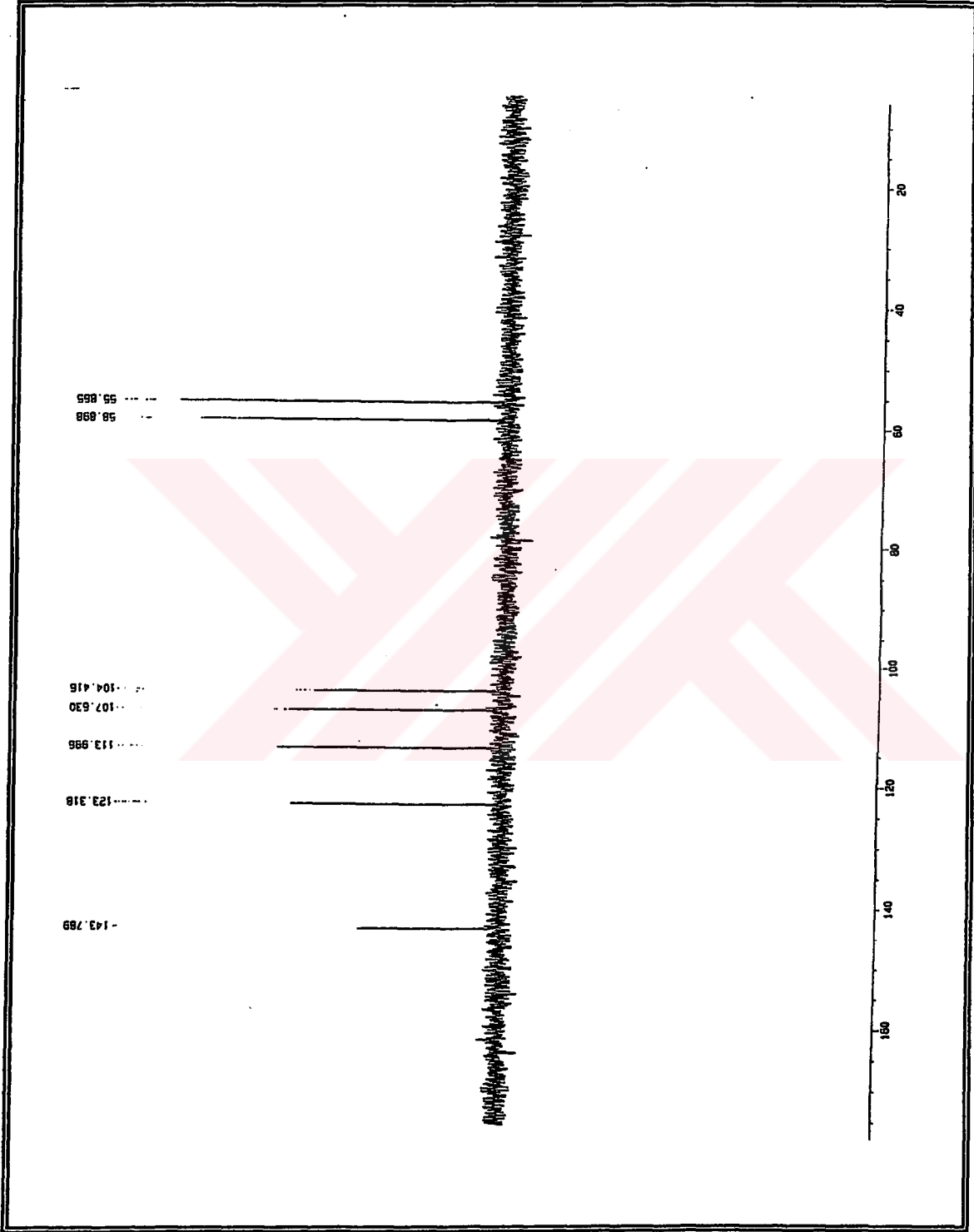
Spektrum No 17. HM-3 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu



Spektrum No 18. HM-3 Bileşinin EI Kütle Spektrumu

Spektrum No 19. HM-3 Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

Spektrum No 20. HM-3 Bileşinin ¹³C NMR Spektrumu



Spektrum No 21. HM-3 Bileşiminin DEPT 135 Spektrumu

4. HM-6 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

UV (Spektrum No 22)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 205 (4.24), 245 (4.59), 316 (3.79).

λ_{maks} (MeOH+ NaOH) nm (log ϵ) 205 (4.56), 246 (4.39), 262 (4.28), 330 (3.72).

IR (Spektrum No 23)

ν_{maks} (CHCl₃) cm⁻¹ 3430, 2920, 2850, 1625, 1585, 1510, 1455, 1360, 1300, 1155, 1095, 1050, 985, 905.

ESI Kütle (Spektrum No 24)

m/z 238 [M+Na⁺], 216 [M+H⁺].

EI Kütle (Spektrum No 25)

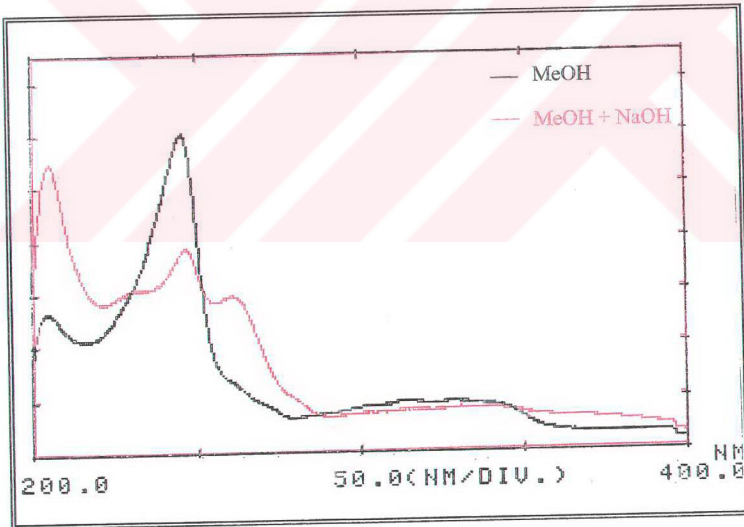
m/z (%) 216 (10), 215 (M⁺, 100), 200 (43), 186 (14), 172 (24), 144 (11), 116 (14), 89 (15), 63 (16), 57 (12), 55 (11).

¹H NMR (Spektrum No 26)

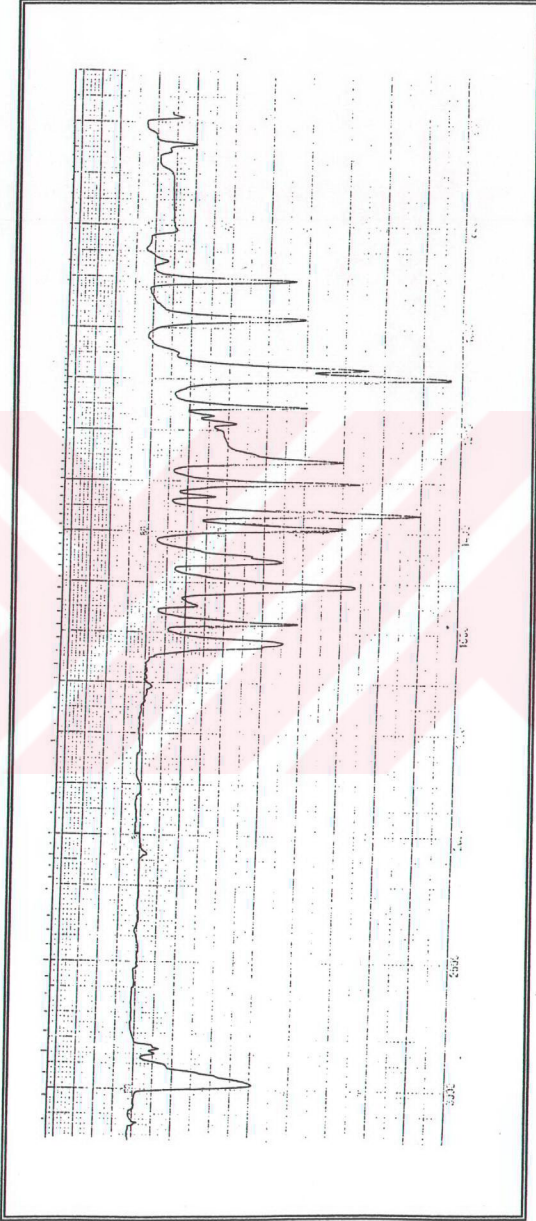
(300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (1H, d, J 8.4 Hz, H-5), 7.62 (1H, d, J 2.4 Hz, H-11), 7.34 (1H, dd, J 8.3, 7.7 Hz, H-6), 7.18 (1H, d, J 7.5 Hz, H-7), 7.10 (1H, d, J 2.8 Hz, H-12), 4.45 (3H, s, C₄-OCH₃).

^{13}C NMR (Spektrum No 27)

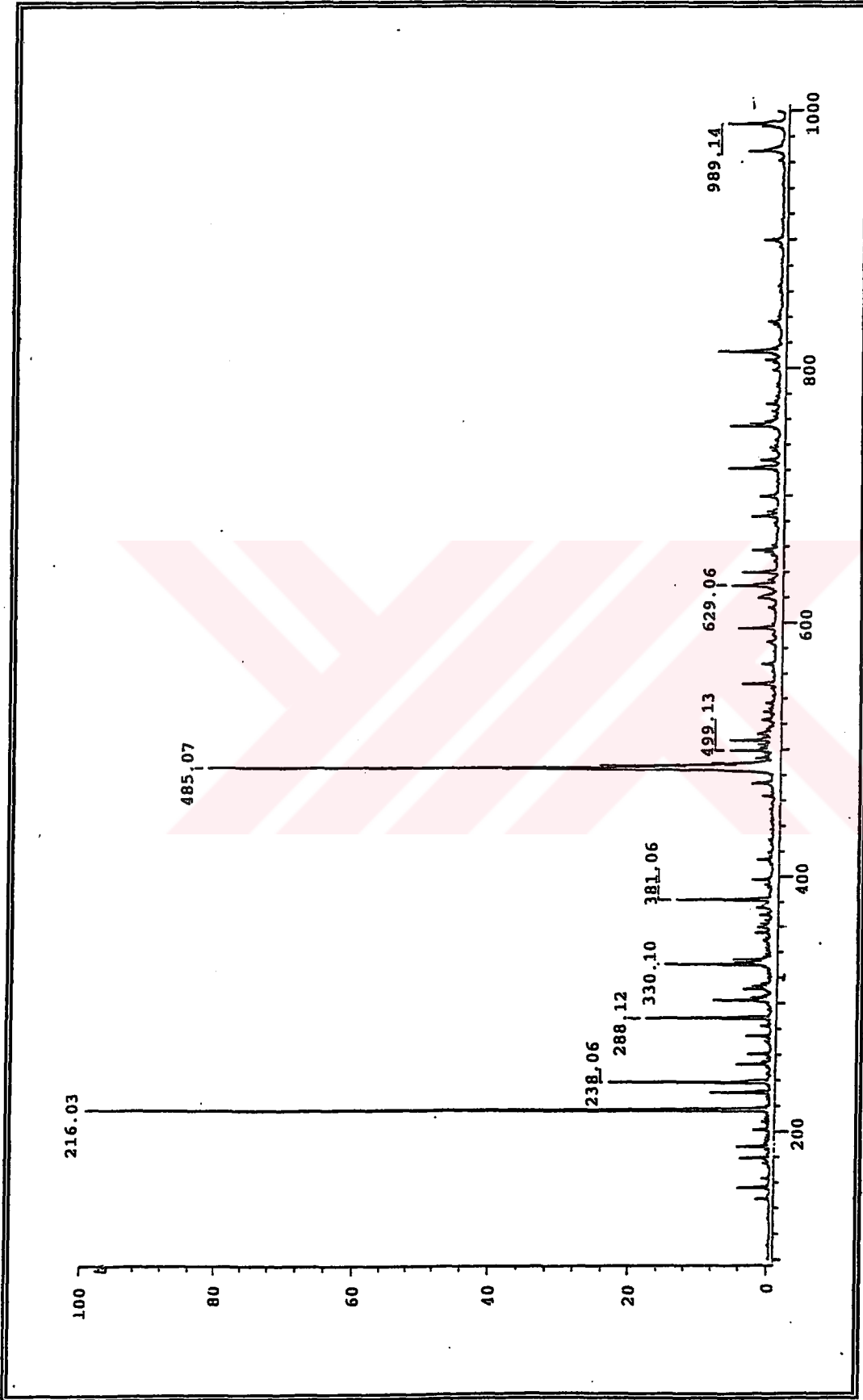
(75 MHz, CD_3OD) δ 162.39 (C-2), 157.51 (C-4), 151.05 (C-8), 143.28 (C-11), 135.73 (C-9), 124.17 (C-6), 118.74 (C-3), 112.76 (C-7), 110.27 (C-5), 104.93 (C-12), 103.83 (C-10), 58.99 ($\text{C}_4\text{-OCH}_3$).

DEPT 135 (Spektrum No 28)

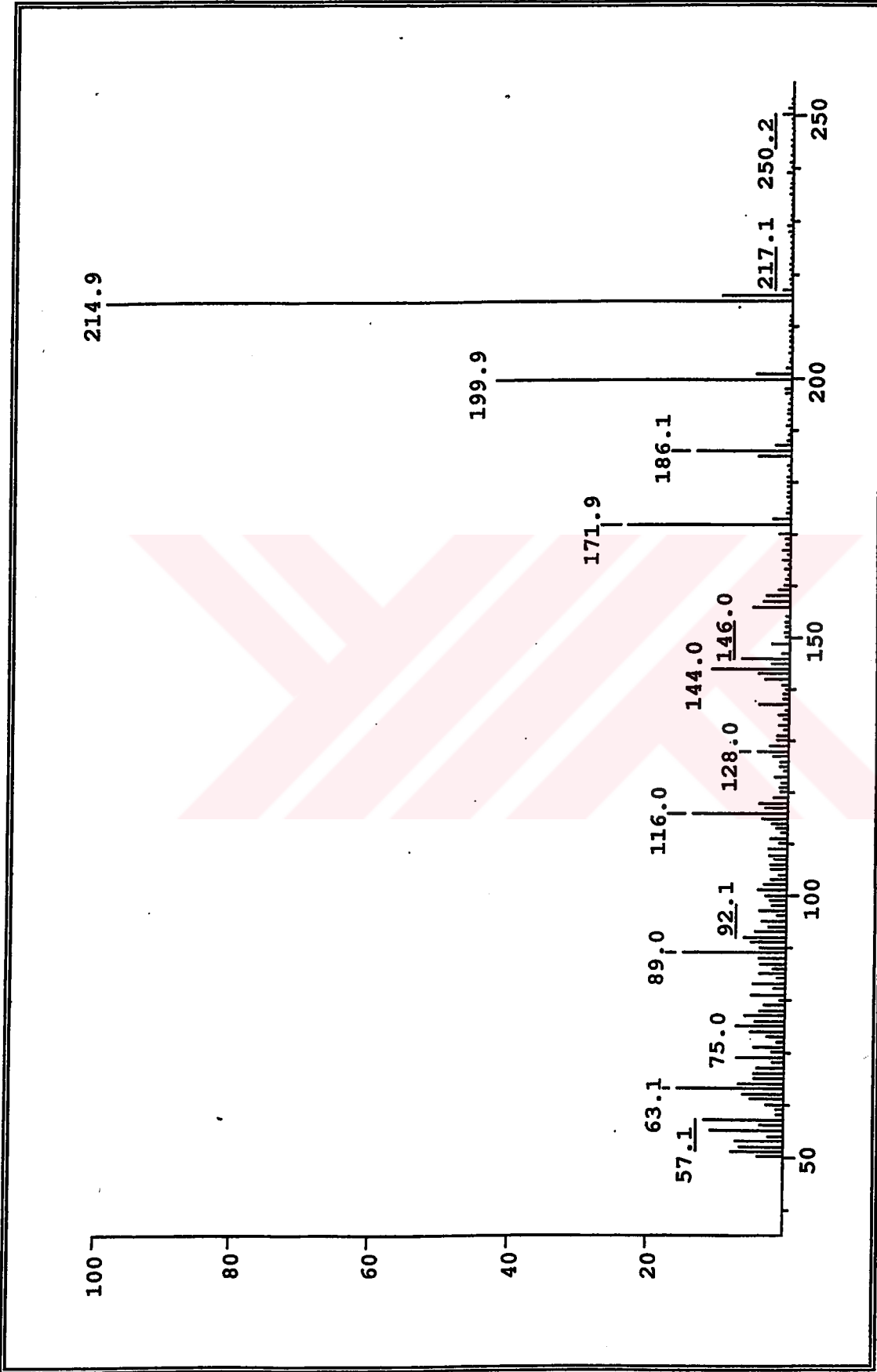
Spektrum No 22. HM-6 Bileşiminin UV Spektrumu



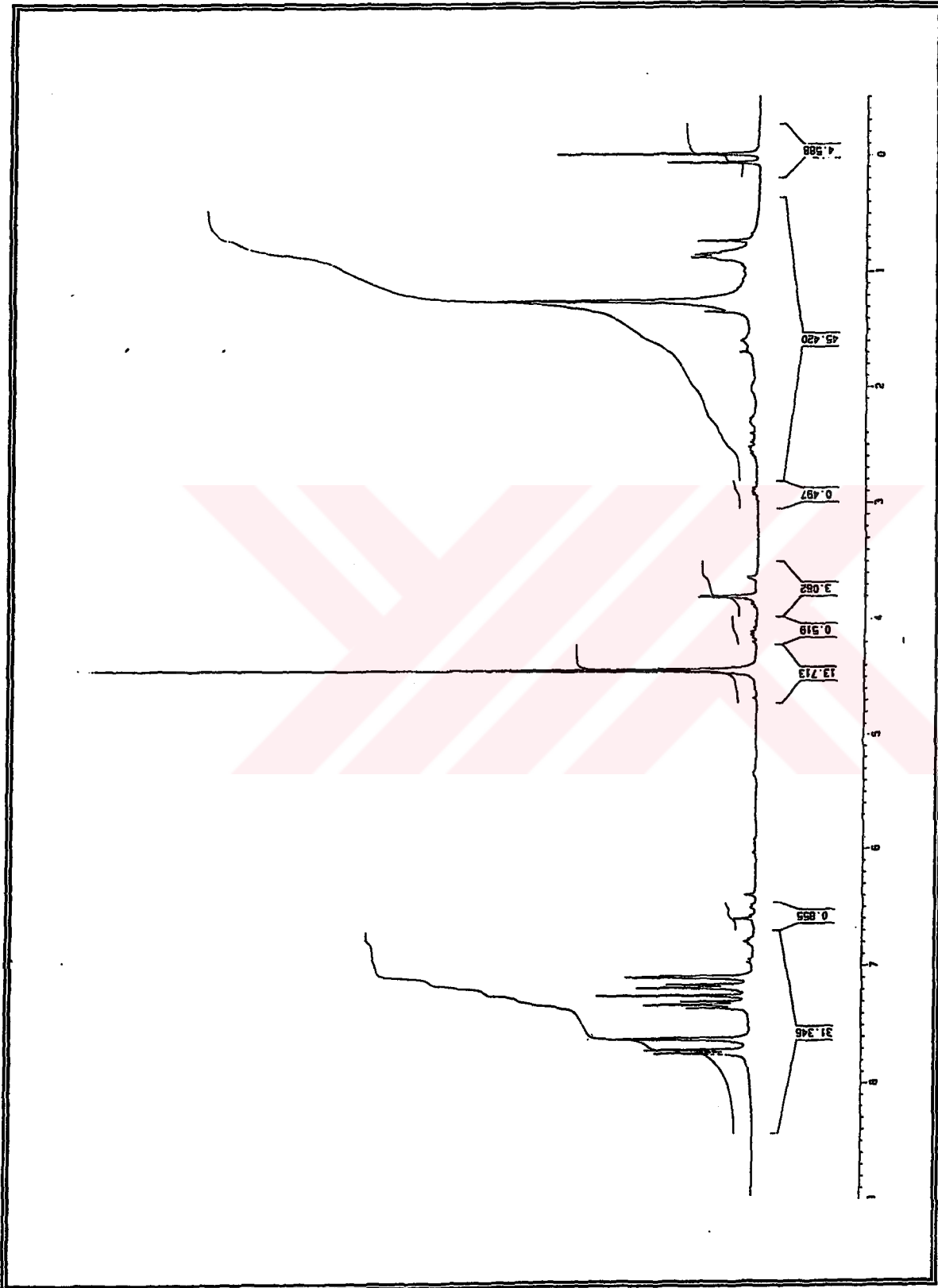
Spektrum No 23. HM-6 Bileşiğinin IR Spektrumu



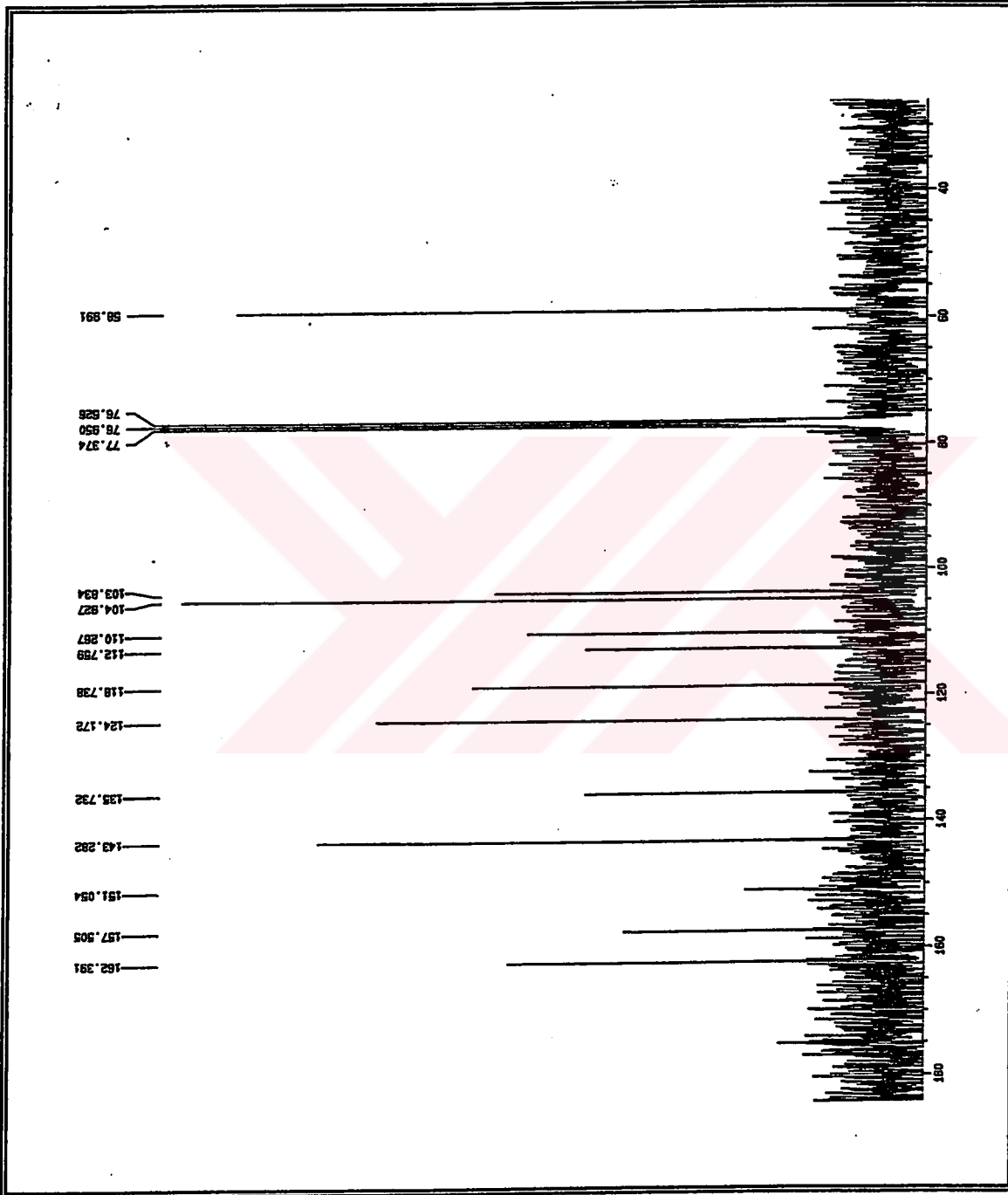
Spektrum No 24. HM-6 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu

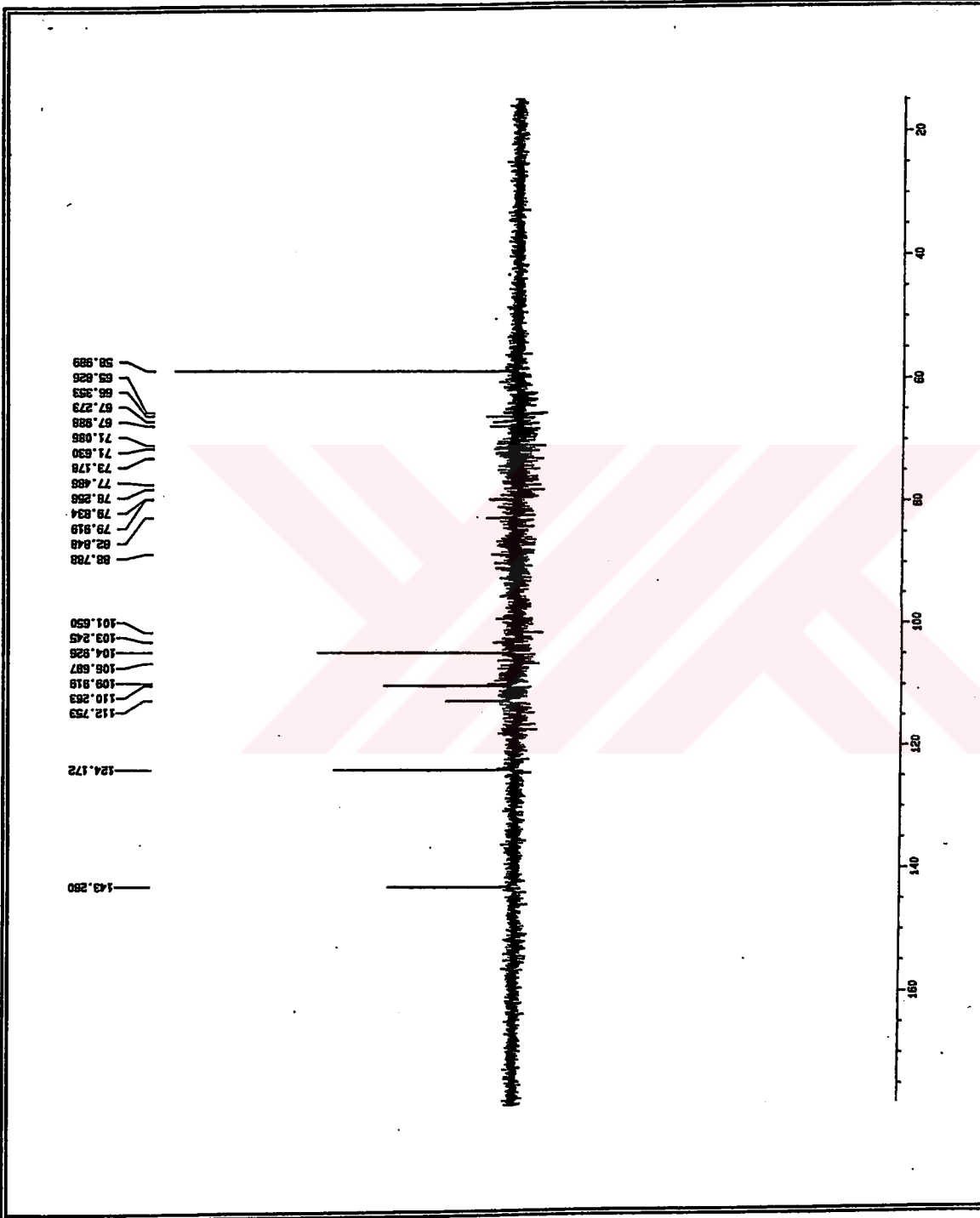


Spektrum No 25. HM-6 Bileşiminin EI Kütle Spektrumu



Spektrum No 26. HM-6 Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

Spektrum No 27: HM-6 Bileşğinin ¹³C NMR Spektrumu



Spektrum No 28. HM-6 Bileşinin DEPT 135 Spektrumu

5. HM-7 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

UV (Spektrum No 29)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 209 (4.93), 258 (4.69), 271 (4.65), 364 (4.61).

λ_{maks} (MeOH+NaOMe) nm (log ϵ) 210 (4.97), 267 (4.74), 422 (4.87).

λ_{maks} (MeOH+H₃BO₃+NaOAc) nm (log ϵ) 211 (4.99), 257 (4.67), 365 (4.59).

λ_{maks} (MeOH+AlCl₃) nm (log ϵ) 211 (4.93), 281 (4.72), 368 (4.62), 420 (4.55).

IR (Spektrum No 30)

ν_{maks} (KBr) cm⁻¹ 3354, 2924, 2852, 1740, 1651, 1608, 1564, 1507, 1460, 1432, 1363, 1287, 1261, 1207, 1159, 1123, 1100, 1042, 1004.

ESI Kütle (Spektrum No 31)

m/z 771 [2M+Na⁺], 397 [M+Na⁺], 375 [M+H⁺].

EI Kütle (Spektrum No 32)

m/z (%) 374 (M⁺, 50), 360 (25), 359 (100), 353 (13), 352 (63).

¹H NMR (Spektrum No 33)

(600 MHz, CDCl₃) δ 12.47 (bs, değişebilir H), 7.80 (1H, d, J 2.0 Hz, H-2'), 7.78 (1H, dd, J 2.0, 8.5 Hz, H-6'), 7.07 (1H, d, J 8.5 Hz, H-5'), 6.41 (1H, s, H-8), 6.04 (bs,

değişebilir H), 3.99 (3H, s, C₃-OCH₃), 3.95 (3H, s, C₇-OCH₃), 3.92 (3H, s, C₆-OCH₃), 3.88 (3H, s, C₃-OCH₃).

¹³C NMR (Spektrum No 34)

(150 MHz, CDCl₃) δ 179.23 (C-4), 158.60 (C-7), 157.29 (C-8a), 155.95 (C-2), 148.68 (C-5), 146.63 (C-3'), 138.85 (C-3), 129.03 (C-6), 123.10 (C-6'), 122.88 (C-1'), 114.96 (C-5'), 111.54 (C-2'), 105.54 (C-4a), 95.65 (C-8), 61.79 (C₇-OCH₃), 60.35 (C₃-OCH₃), 56.59 (C₆-OCH₃), 56.22 (C₃-OCH₃).

¹H, ¹H DQF-COSY (Spektrum No 35) (Tablo 3)

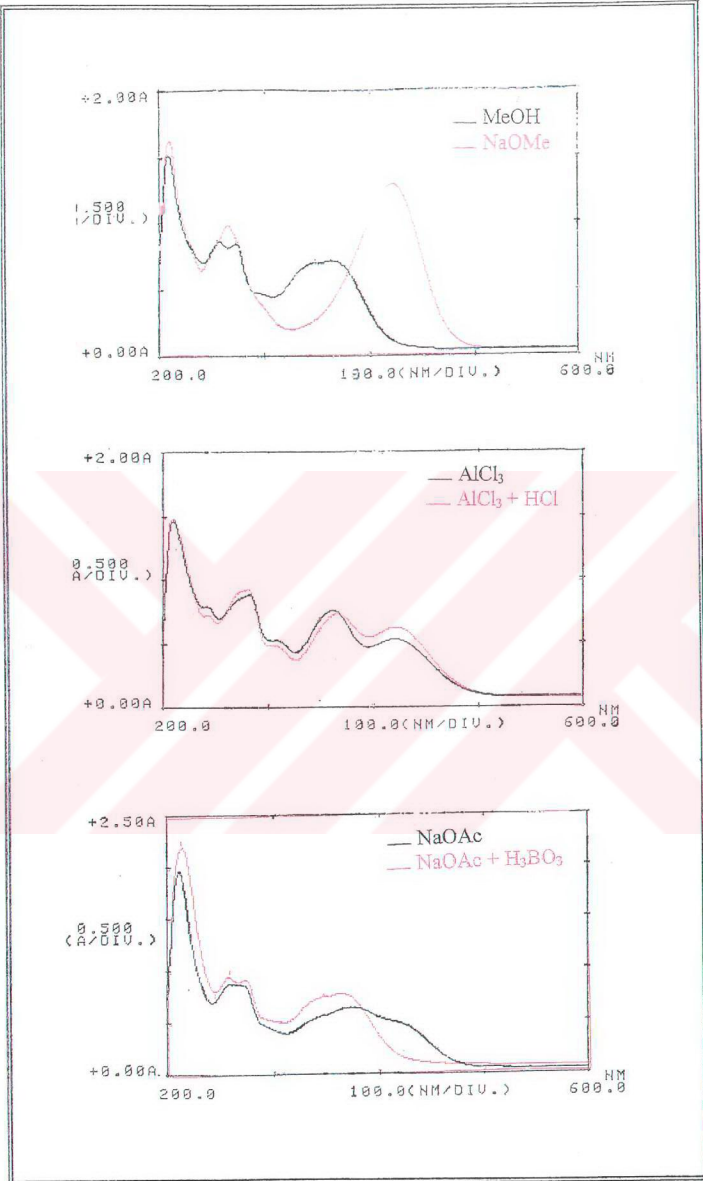
HSQC (Spektrum No 36) (Tablo 3)

HMBC (Spektrum No 37) (Tablo 3)

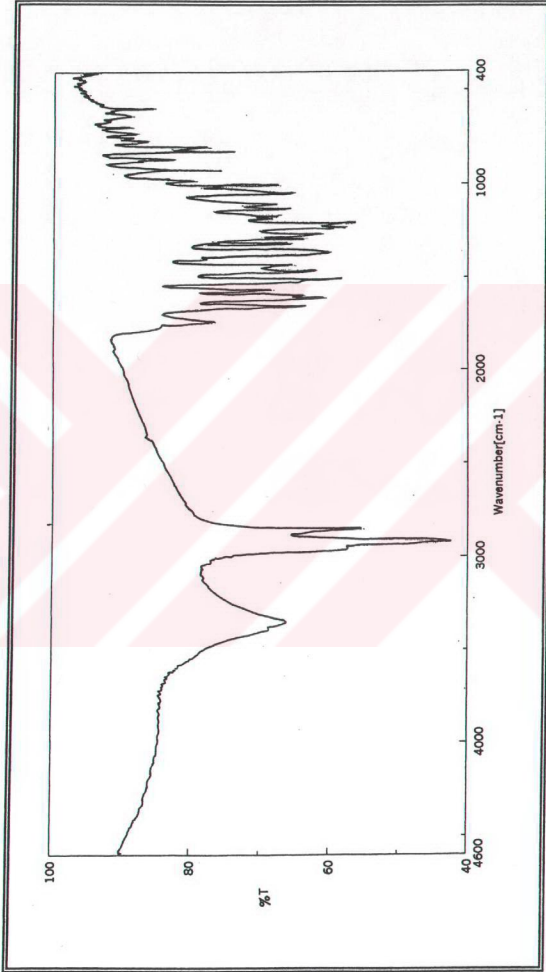
NOESY (Spektrum No 38) (Tablo 3)

	¹ H NMR (δ)	¹ H, ¹³ C COSY (δ)	¹ H, ¹ H DQF COSY	HMBC	NOESY
H-8	6.42	95.65	---	C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8a	7-OCH ₃
H-2'	7.80	111.54	H-6	C-2, C-3', C-4', C-6'	3'-OCH ₃
H-5'	7.07	114.96	H-6'	C-1', C-3', C-4'	H-6'
H-6'	7.78	122.88	H-2', H-5'	C-2, C-2', C-4',	H-5', 3-OCH ₃
3-OCH ₃	3.88	60.35	---	C-3	H-6'
6-OCH ₃	3.92	61.79	---	C-6	---
7-OCH ₃	3.95	56.59	---	C-7	H-8
3'-OCH ₃	3.99	56.22	---	C-3'	H-2'

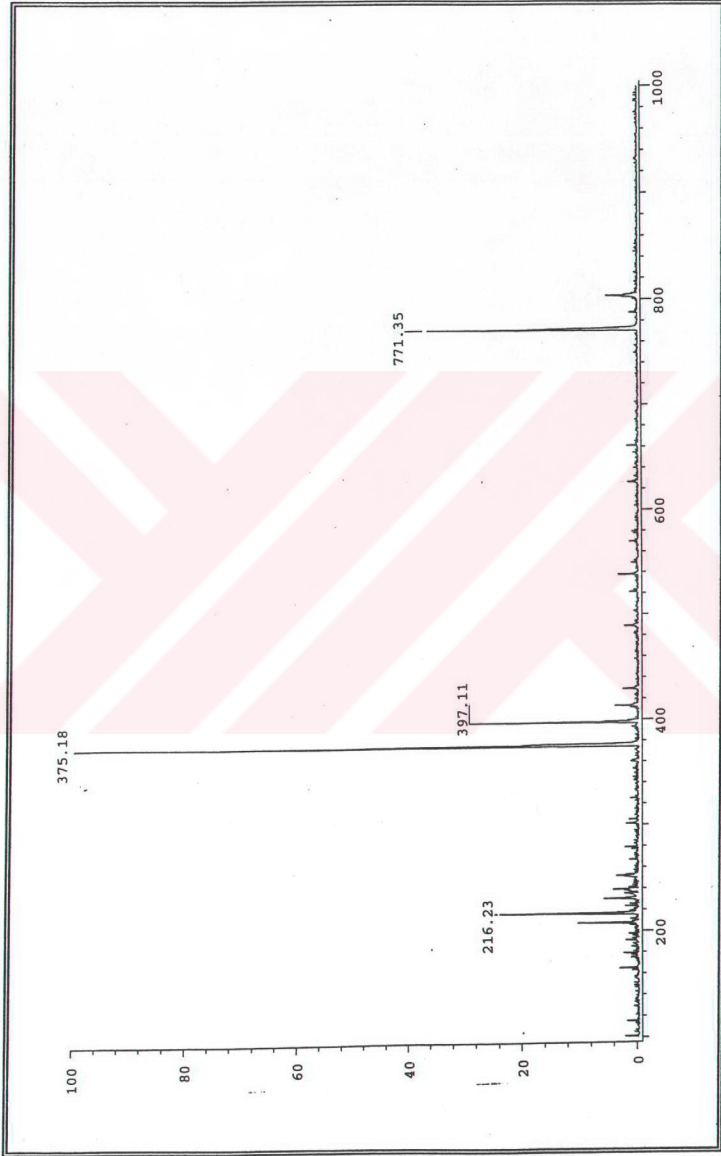
Tablo 3. HM-7 Bileşğinin 1D ve 2D NMR Bulguları



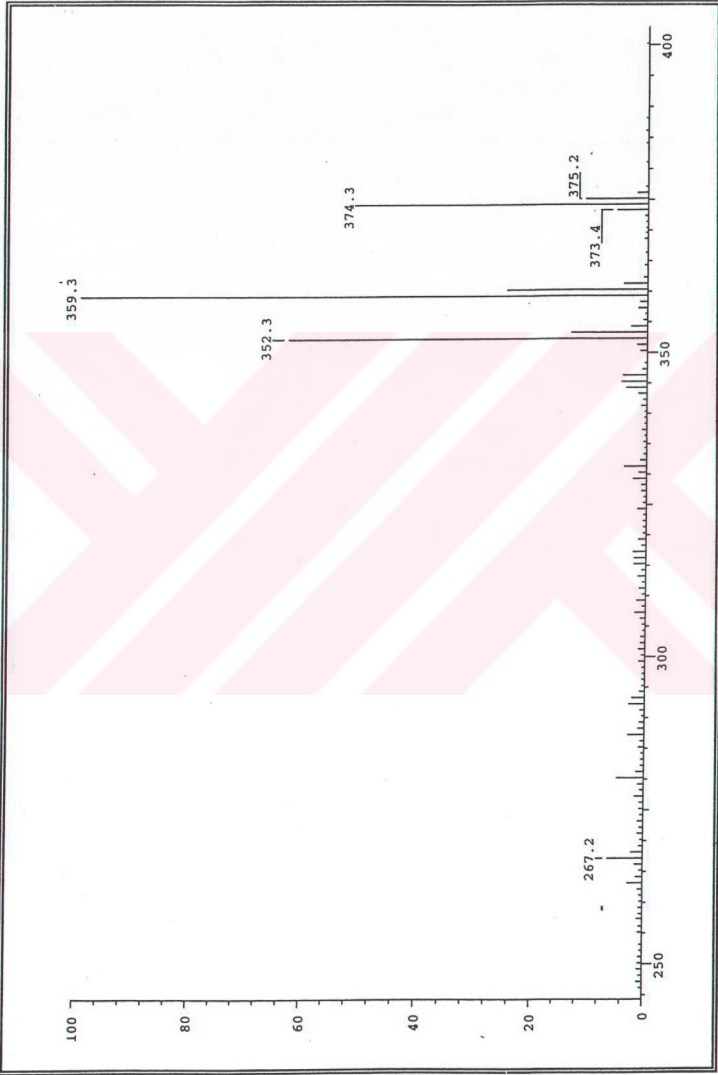
Spektrum No 29. HM-7 Bileşğinin UV Spektrumları



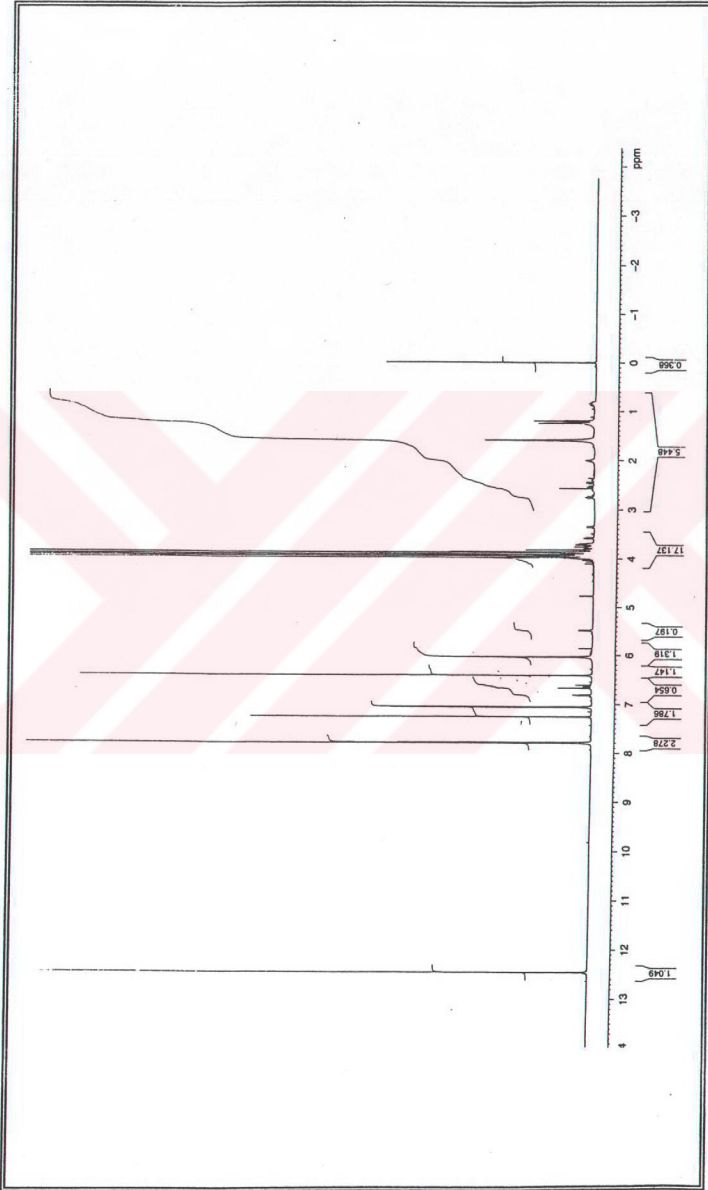
Spektrum No 30. HM-7 Bileşiminin IR Spektrumu

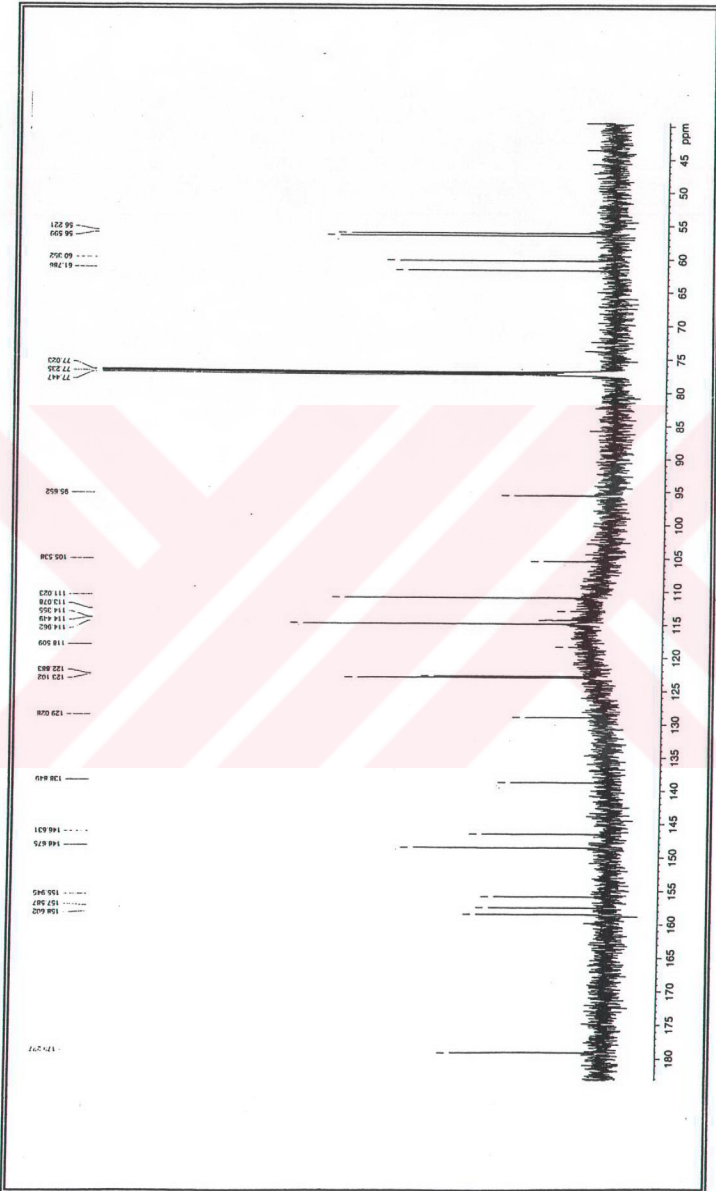


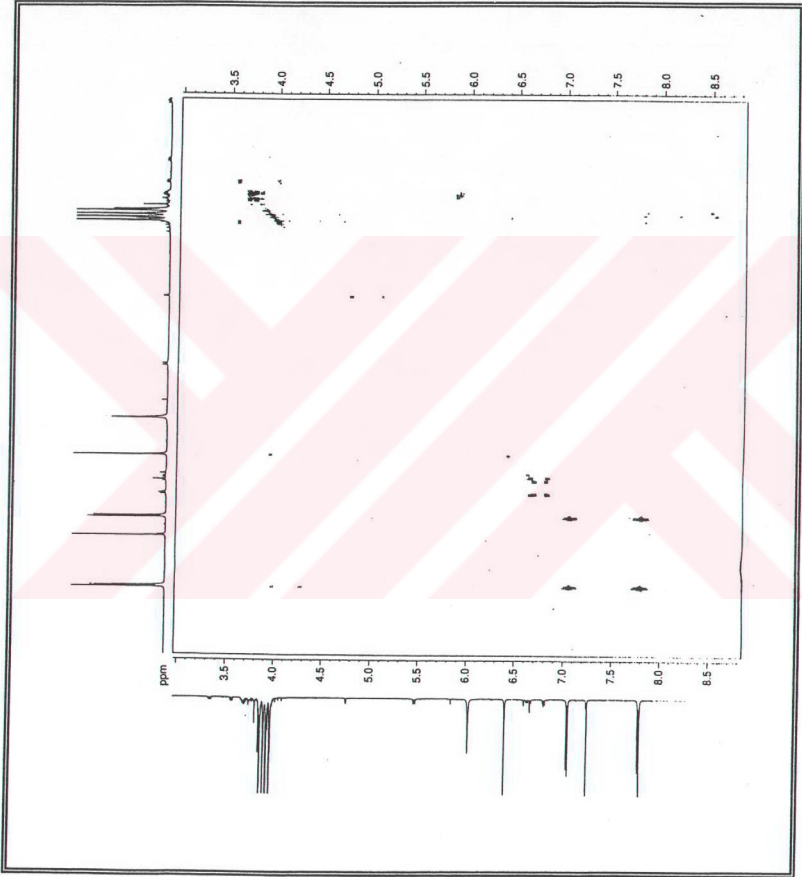
Spektrum No 31. HM-7 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu

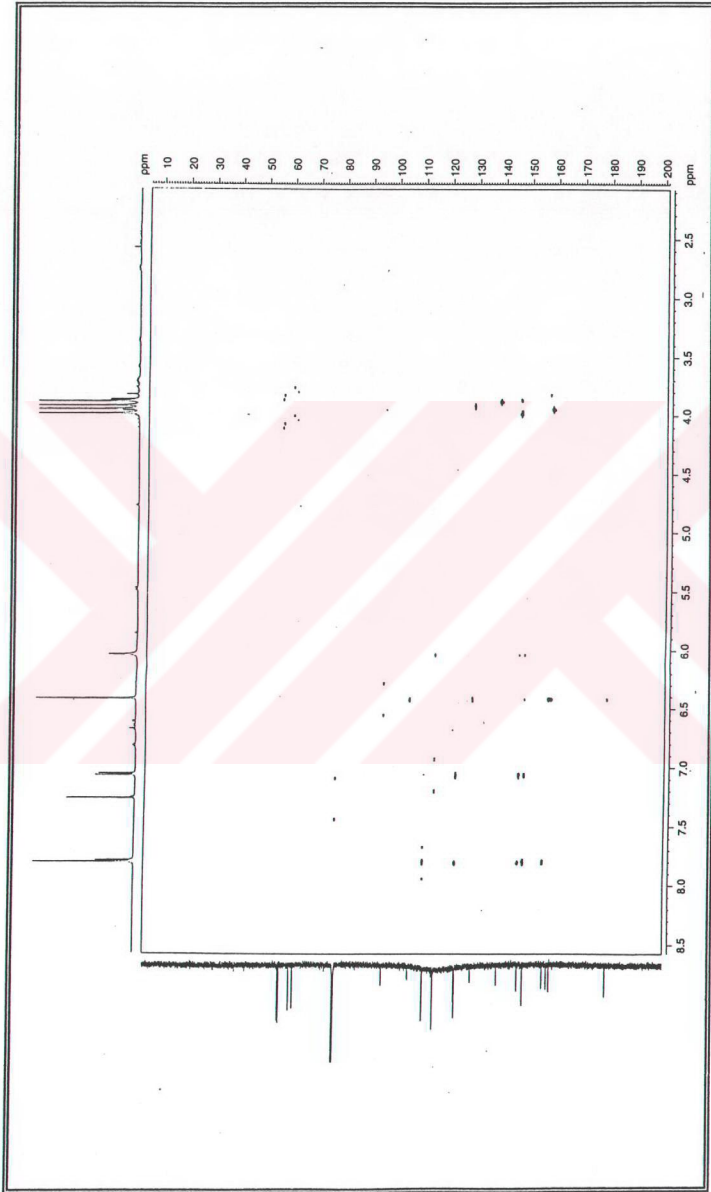


Spektrum No 32. HM-7 Bileşiminin EI Küttle Spektrumu

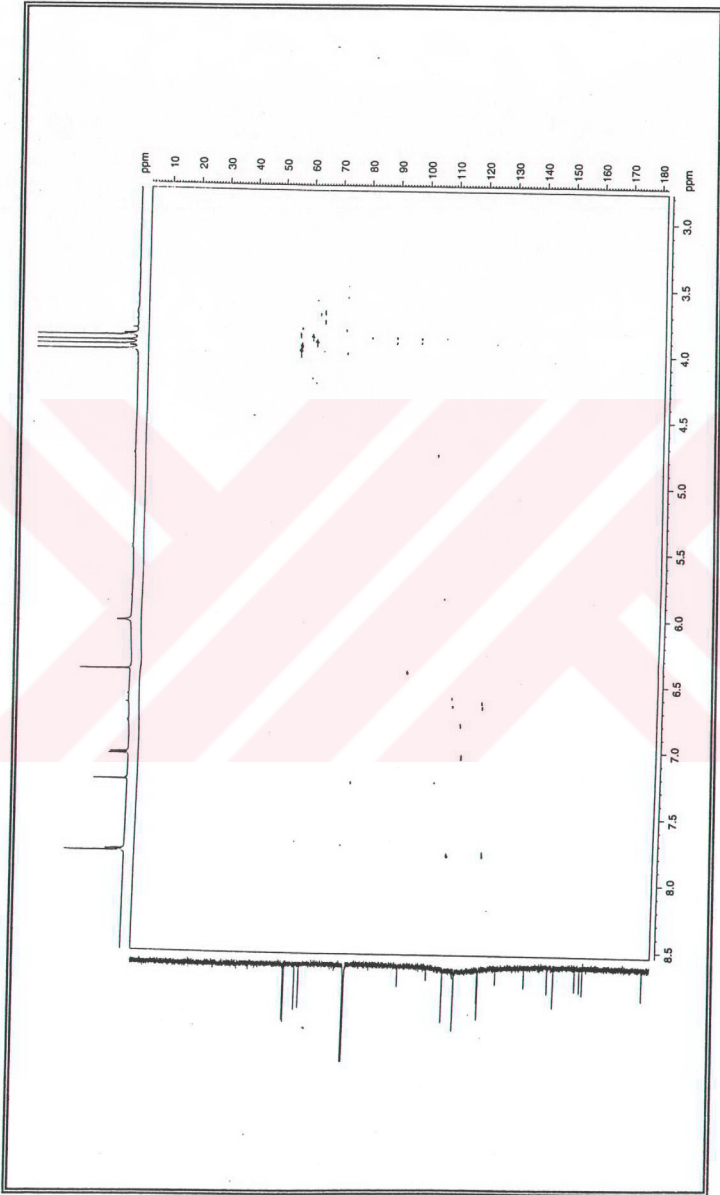
Spektrum No 33. HM-7 Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

Spektrum No 34. HM-7 Bileşinin ^{13}C NMR Spektrumu

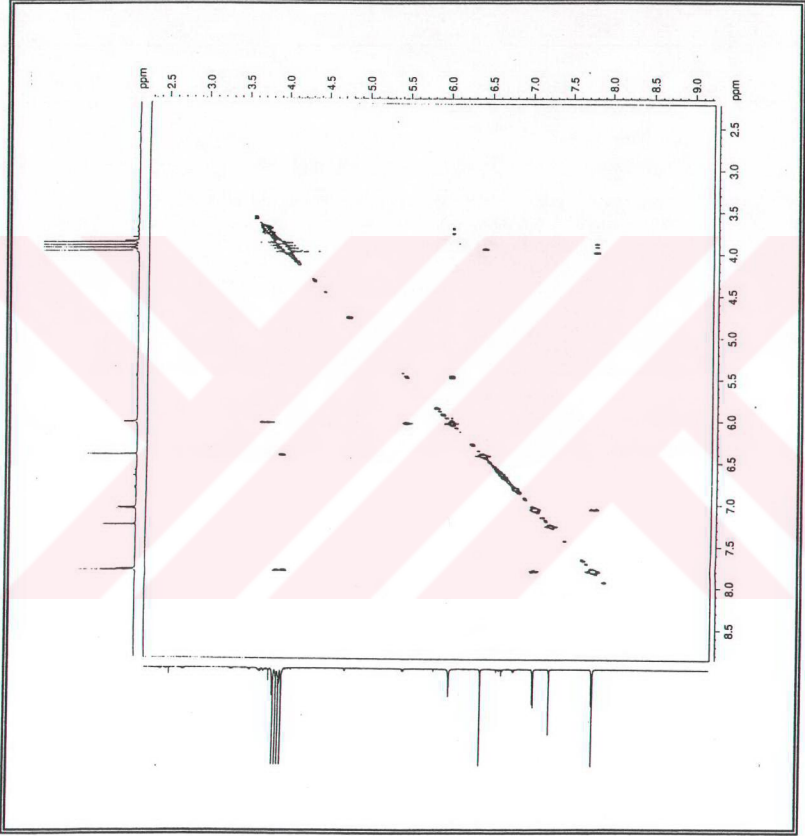
Spektrum No 35. HM-7 Bileşinin ^1H , ^1H DQF-COSY Spektrumu



Spektrum No 36. HM-7 Bileşığının HSQC Spektrumu



Spektrum No 37. HM-7 Bileşiminin HMBC Spektrumu



Spektrum No 38. HM-7 Bileşiminin NOESY Spektrumu

6. HM-9 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

UV (Spektrum No 39)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 202 (4.44), 237 (4.64), 305 (3.81), 331 (3.76).

IR (Spektrum No 40)

ν_{maks} (CHCl₃) 2920, 2850, 1780, 1730, 1600, 1580, 1500, 1480, 1440, 1365, 1225, 1155, 1120, 1090, 1035, 995, 950, 935.

ESI Kütle (Spektrum No 41)

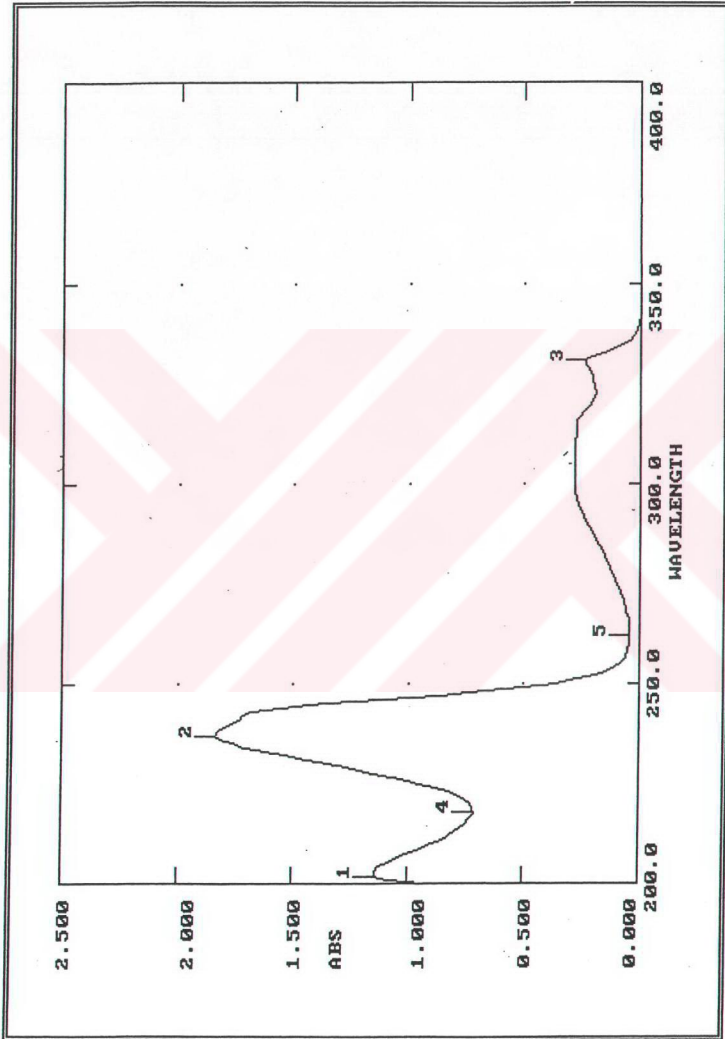
m/z 222 [M+Na⁺], 200 [M+H⁺].

EI Kütle (Spektrum No 42)

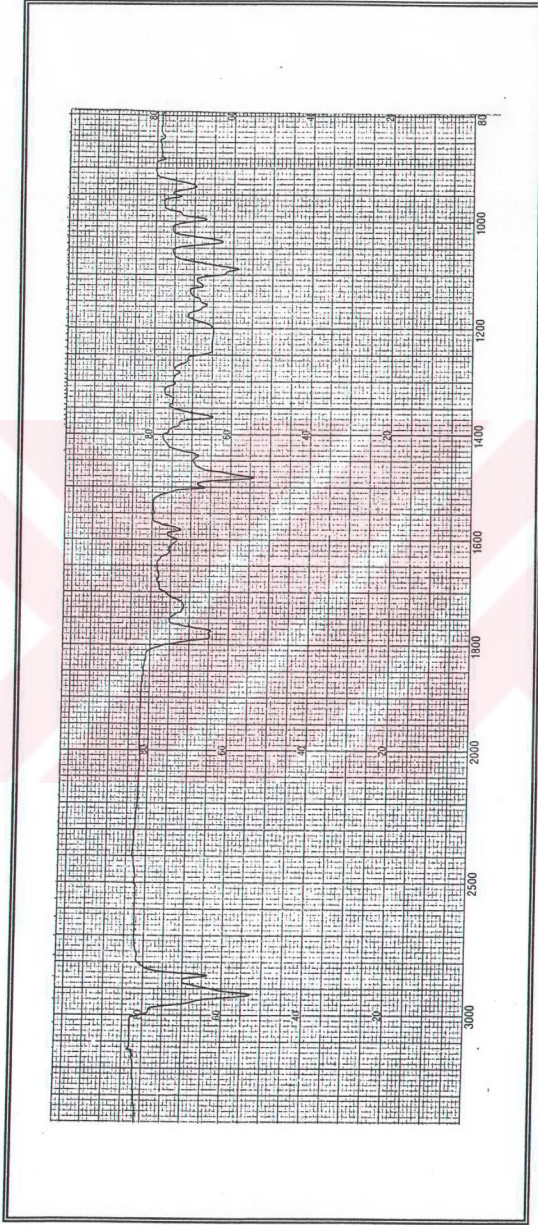
m/z (%) 199(M⁺, 100), 184 (47), 156 (24), 128 (12), 101 (8), 76 (8).

¹H NMR (Spektrum No 43)

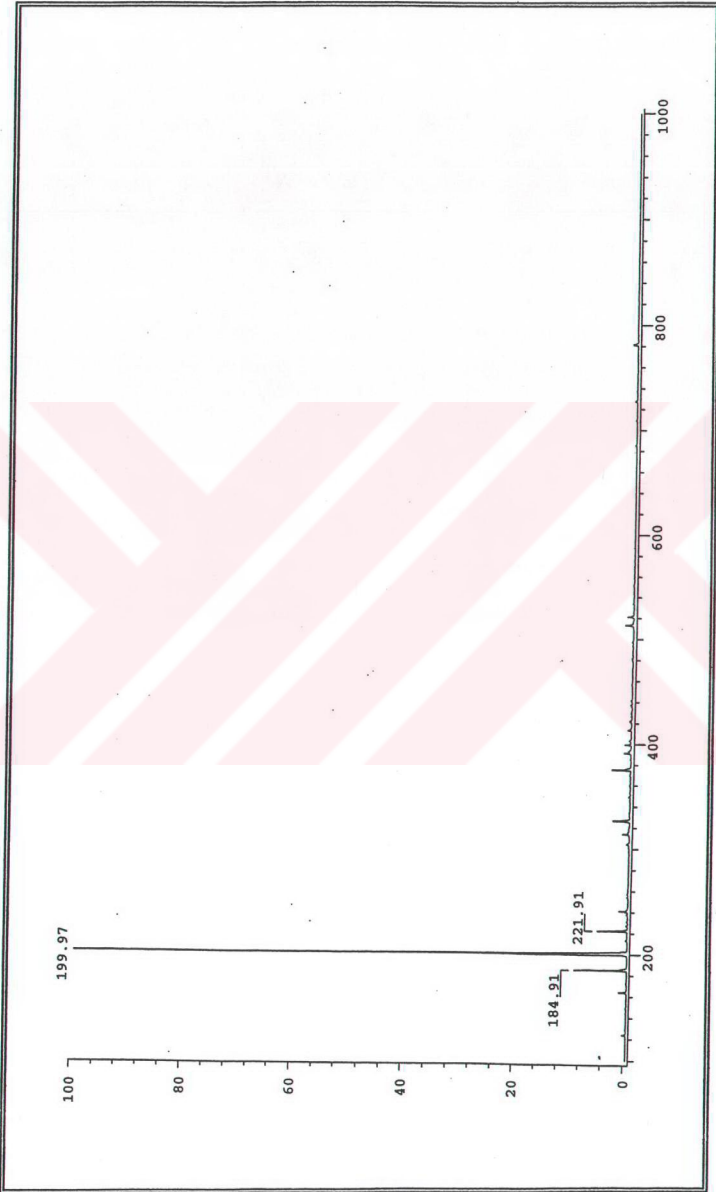
(300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, ddd, J 0.6, 1.5, 8.5 Hz, H-5), 8.01 (1H, ddd, J 0.6, 1.2, 8.6 Hz, H-8), 7.69 (1H, ddd, J 1.5, 6.9, 8.5 Hz, H-7), 7.63 (1H, d, J 2.8 Hz, H-11), 7.45 (1H, ddd, J 1.2, 6.9, 8.4 Hz, H-6), 7.09 (1H, d, J 2.8 Hz, H-12), 4.46 (3H, s, C₄-OCH₃).



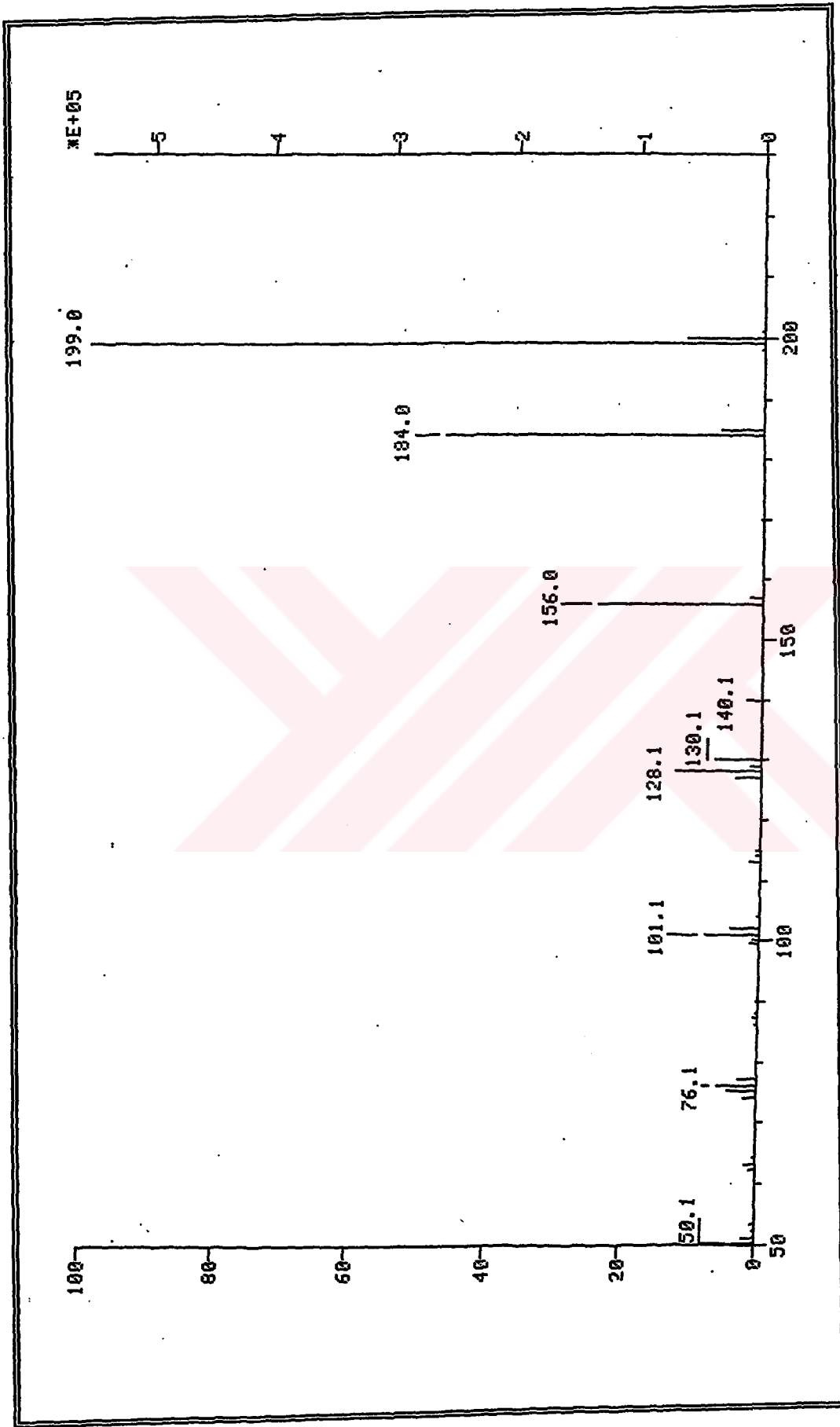
Spektrum No 39. HM-9 Bileşinin UV Spektrumu



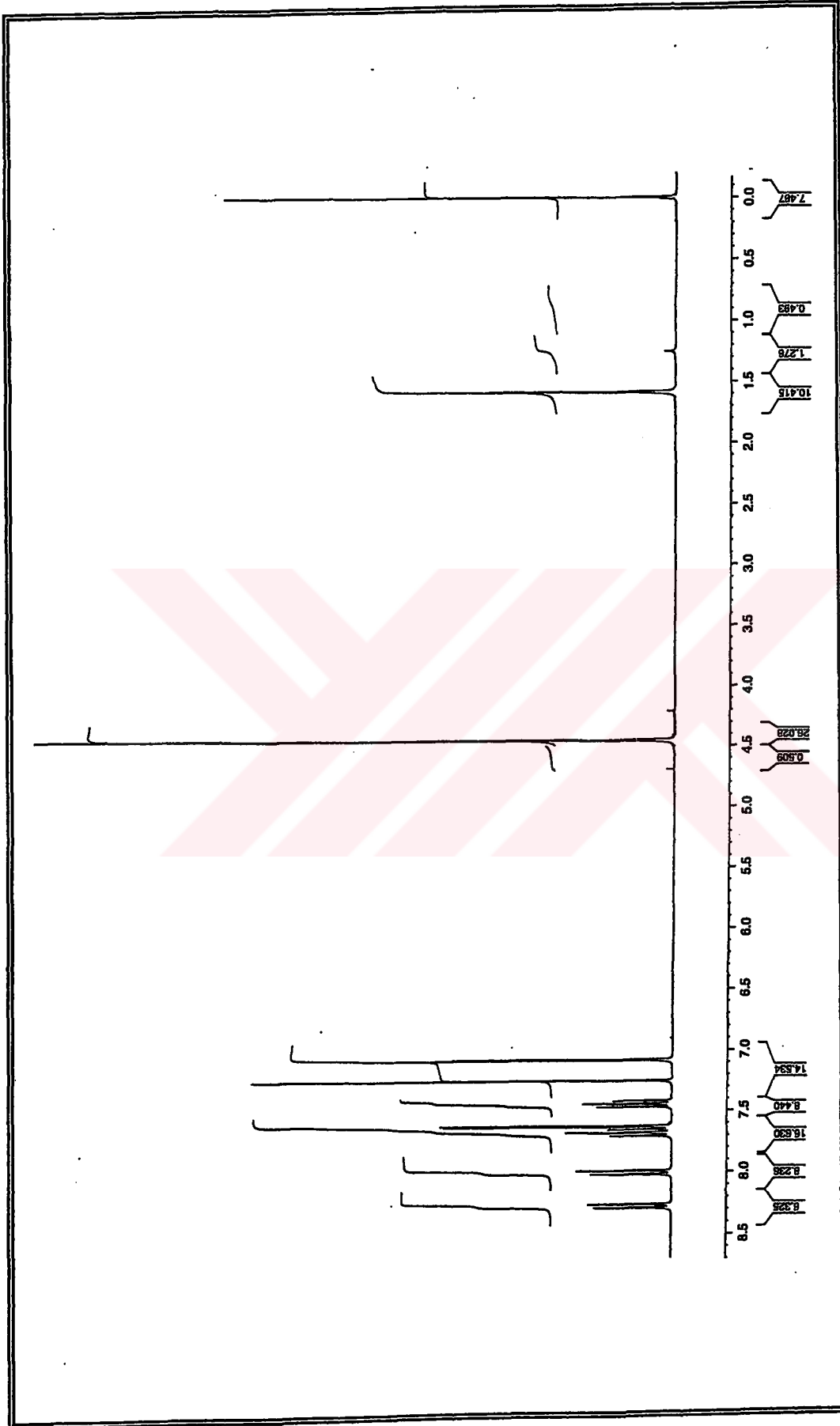
Spektrum No 40. HM-9 Bileşiminin IR Spektrumu



Spektrum No 41. HM-9 Bileşiminin ESI Kütle Spektromu



Spektrum No 42. HM-9 Bileşiminin EI Kütle Spektrumu

Spektrum No 43. HM-9 Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

7. HM-10 BİLEŞİĞİNİN SPEKTRAL BULGULARI

UV (Spektrum No 44)

λ_{maks} (MeOH) nm (log ϵ) 209 (4.27), 223 (4.21), 257 (4.32), 293 (3.82), 312 (3.79),
348 sh (3.51).

IR (Spektrum No 45)

ν_{maks} (KBr) cm^{-1} 2921, 2360, 1742, 1619, 1502, 1479, 1383, 1247, 1163, 1036.

ESI Kütle (Spektrum No 46)

m/z 419 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 441 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 457 $[\text{M}+\text{K}^+]$.

EI Kütle (Spektrum No 47)

m/z (%) 418 (M^+ , 5), 359 (6), 351 (22), 350 (100), 335 (12), 285 (6), 263 (5), 169 (33), 150 (7), 147 (9), 119 (6), 69 (19).

^1H NMR (Spektrum No 48)

(600 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (1H, s, H-4), 7.18 (1H, s, H-5), 7.09 (1H, s, H-8), 6.96 (1H, dd, J 7.8, 0.5 Hz, H-5'), 6.84 (1H, d, J 1.6 Hz, H-2'), 6.81 (1H, dd, J 7.8, 1.7 Hz, H-6'), 6.09 ve 6.05 (2H, 2d, J 1.4 Hz, 3',4'-OCH₂O), 5.38 ve 5.37 (2H, 2s, H-10), 5.36 (1H, m, H-2'', H-10 sinyaliyle maskelenmiş), 4.56 (2H, d, J 6.5 Hz, H-1''), 4.04 (3H, s, 6-OCH₃), 1.72 (3H, s, H-4''), 1.56 (3H, s, 3''-CH₃).

^{13}C NMR (Spektrum No 49)

(150 MHz, CDCl_3) δ 170.01 (C-9), 152.20 (C-6), 149.14 (C-7), 147.52 (C-3'), 147.49 (C-4') , 139.57 (C-1), 139.32 (C-3), 138.01 (C-3''), 133.05 (C-4a), 128.87 (C-1'), 128.62 (C-8a), 123.50 (C-6'), 119.40 (C-2''), 118.43 (C-2), 118.20 (C-4), 110.56 (C-2'), 108.19 (C-5'), 107.32 (C-8), 105.97 (C-5), 101.18 (OCH_2O), 68.03 (C-10), 65.72 (C-1''), 56.05 (OCH_3), 25.68 (C-4''), 17.98 ($3''\text{-CH}_3$).

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ DQF COSY (Spektrum No 50) (Tablo 4)

HSQC (Spektrum No 51) (Tablo 4)

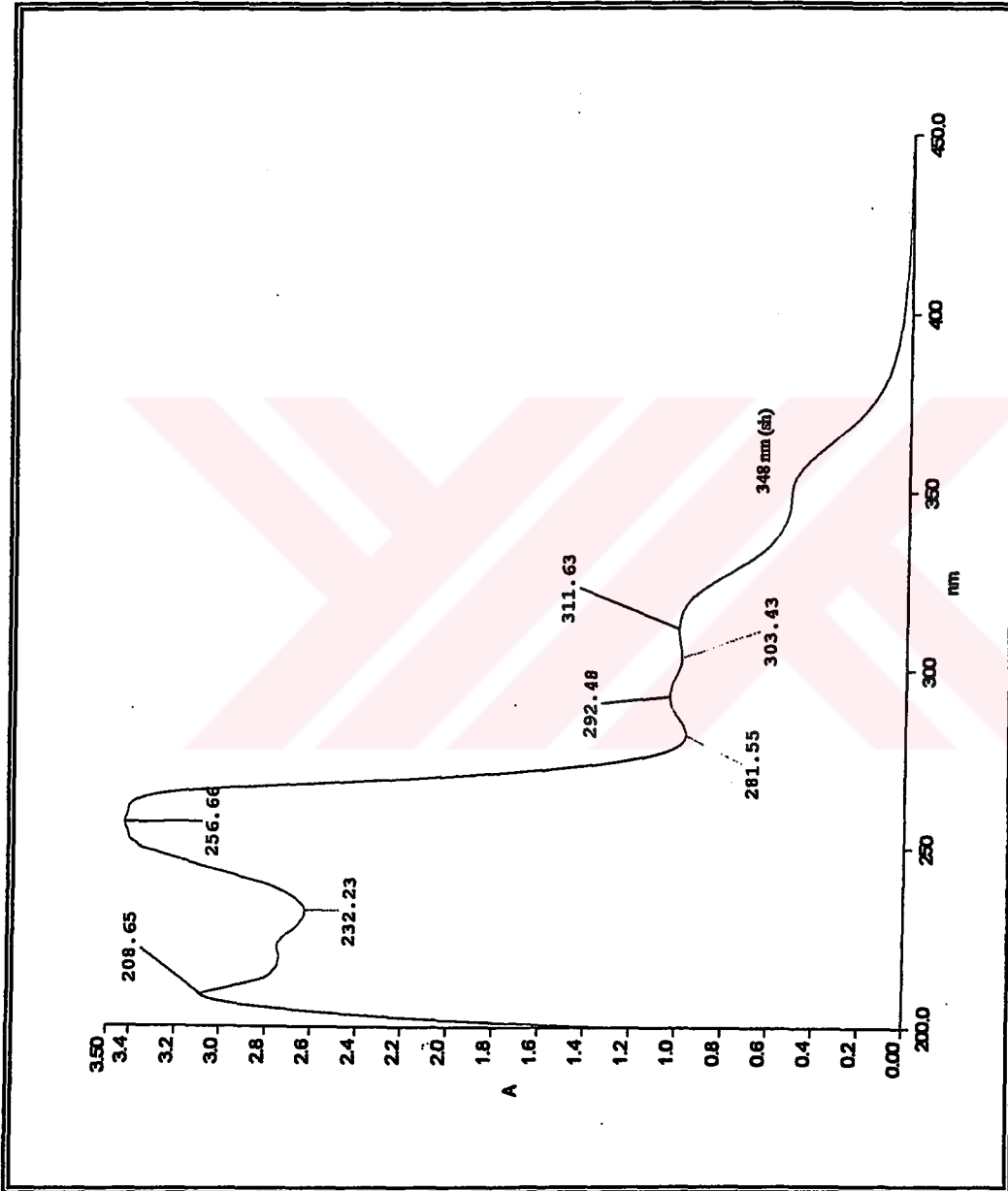
HMBC (Spektrum No 52) (Tablo 4)

NOESY (Spektrum No 53) (Tablo 4)

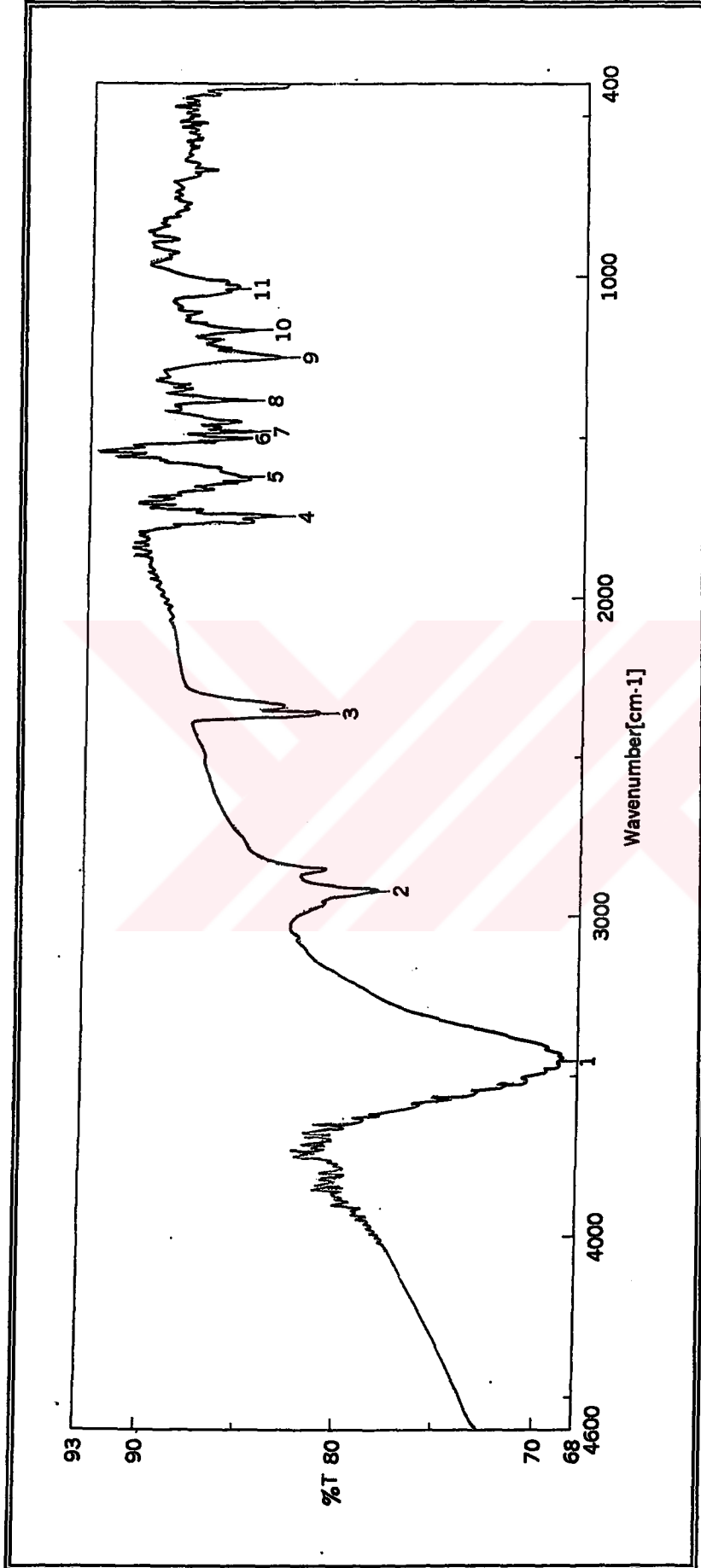


	¹ H NMR (δ)	¹ H, ¹³ C COSY (δ)	1H,1H DQF COSY	HMBC	NOESY
H-4	7.69	118.20	H-10	C-2, C-5, C-8a, C-10	H-5, H-10
H-5	7.18	105.97	---	C-4, C-6, C-7, C-8a	H-4, 6-OCH ₃
H-8	7.09	107.32	H-4	C-1, C-4a, C-6, C-7	H-2', H-6', H-1'', H-2'', 3''-CH ₃
H-10	5.37, 5.38	68.03	H-4	C-2, C-3, C-4, C-4a, C-9	H-4
H-2'	6.84	110.56	H-6'	C-1, C-3'/C-4', C-6'	H-8
H-5'	6.96	108.19	H-6'	C-1', C-3'/C-4', C-6'	H-6'
H-6'	6.81	123.50	H-2', H-5'	C-1, C-2', C-4', C-5'	H-8, H-5'
H-1''	4.56	65.72	H-2'', H-4'', 3''-CH ₃	C-7, C-2'', C-3''	H-8, H-2'', 3''-CH ₃
H-2''	5.36	119.40	H-1'', H-4'', 3''-CH ₃	-----	H-8, H-1'', H-4''
H-4''	1.72	25.68	H-1'', H-2'', 3''-CH ₃	C-2'', C-3'', 3''-CH ₃	H-1'', H-2'', 3''-CH ₃
OCH ₂ O	6.05, 6.09	101.18	-----	C-3', C-4'	-----
6-OCH ₃	4.04	56.05	-----	C-6	H-5
3'-CH ₃	1.56	17.98	H-1'', H-2'', H-4''	C-2'', C-3'', C-4''	H-1'', H-4''

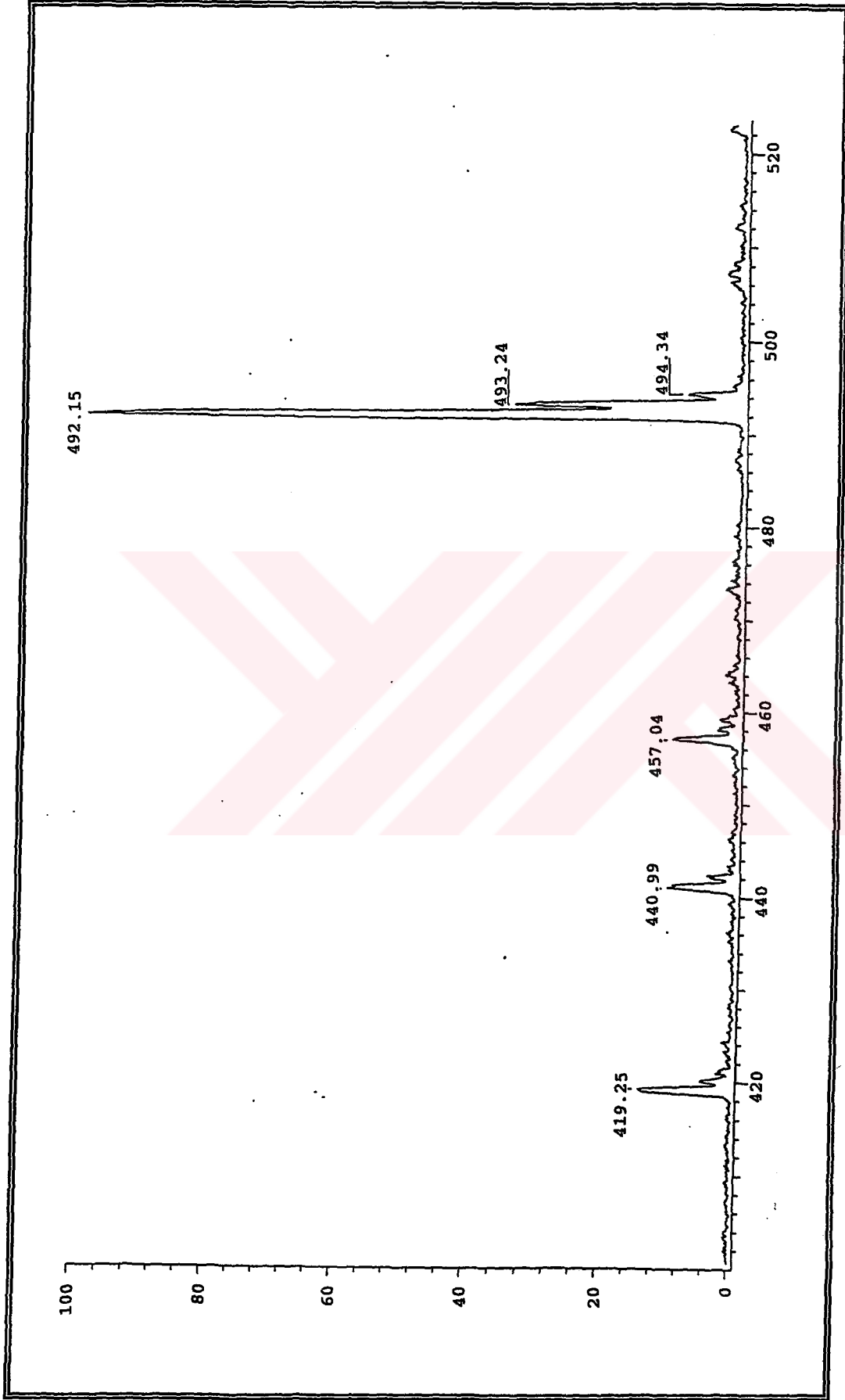
Tablo 4. HM-10 Bileşiğinin 1D ve 2D NMR Spektrel Bulguları



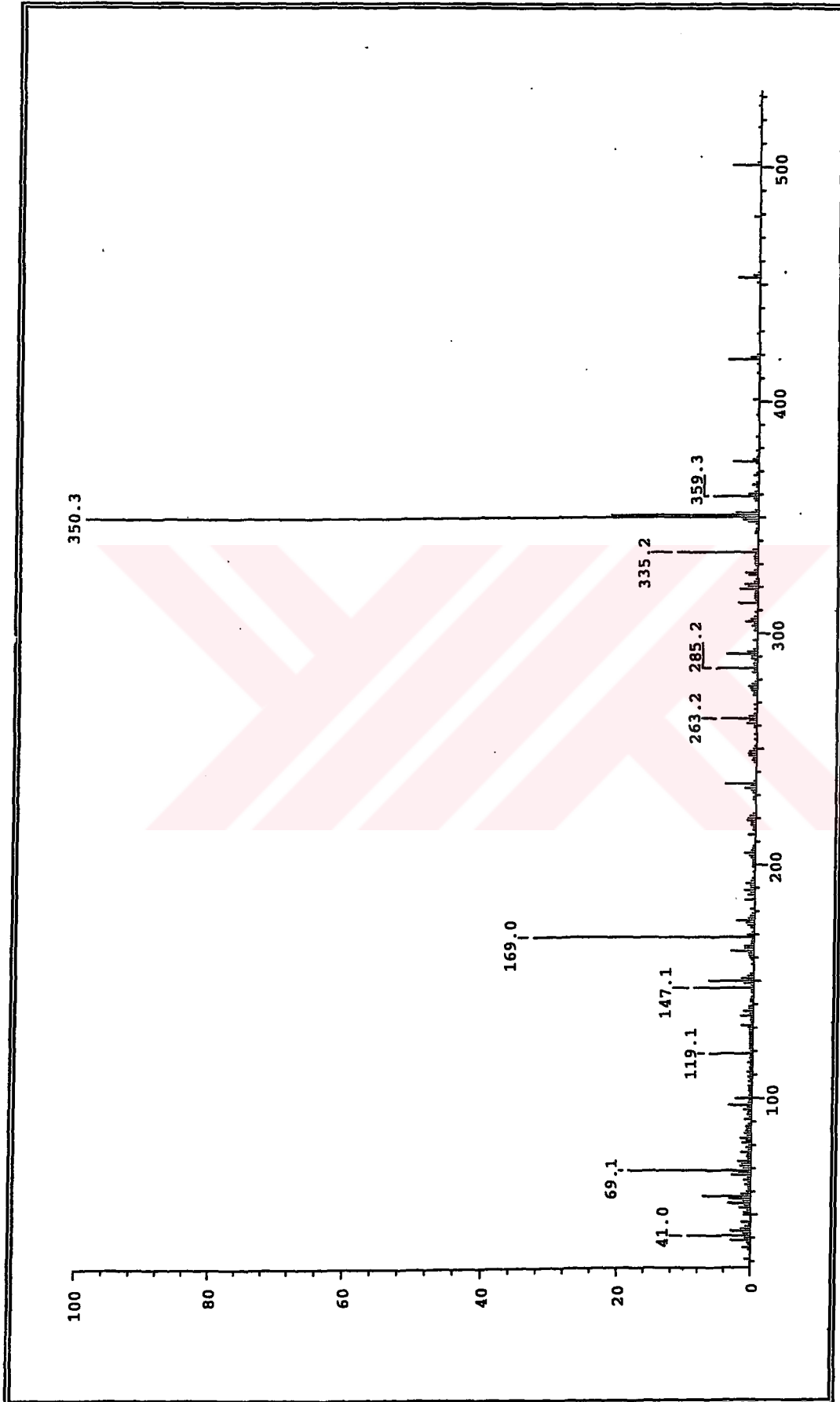
Spektrum No 44. HM-10 Bileşiminin UV Spektrumu



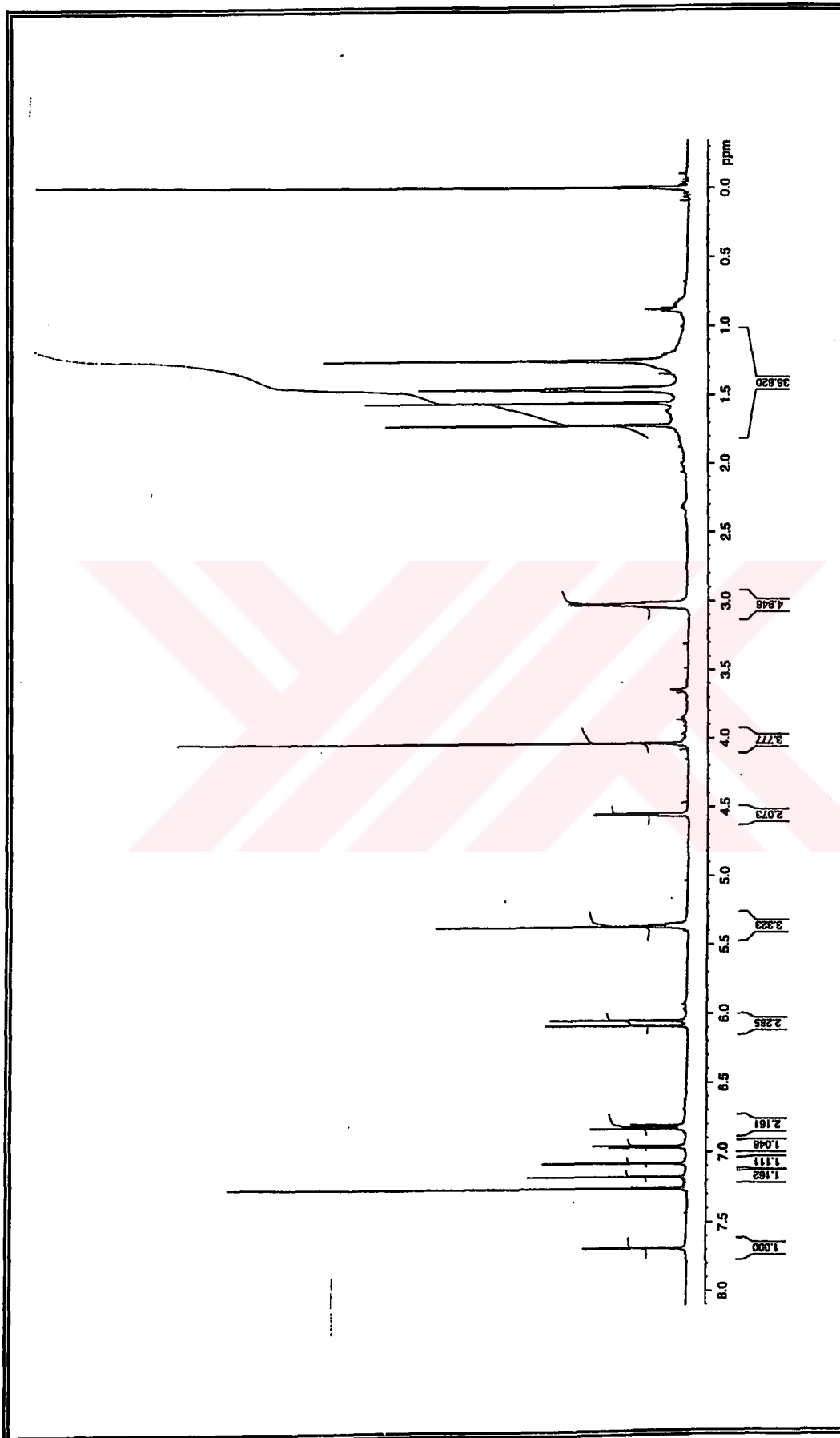
Spektrum No 45. HM-10 Bileşiminin IR Spektrumu

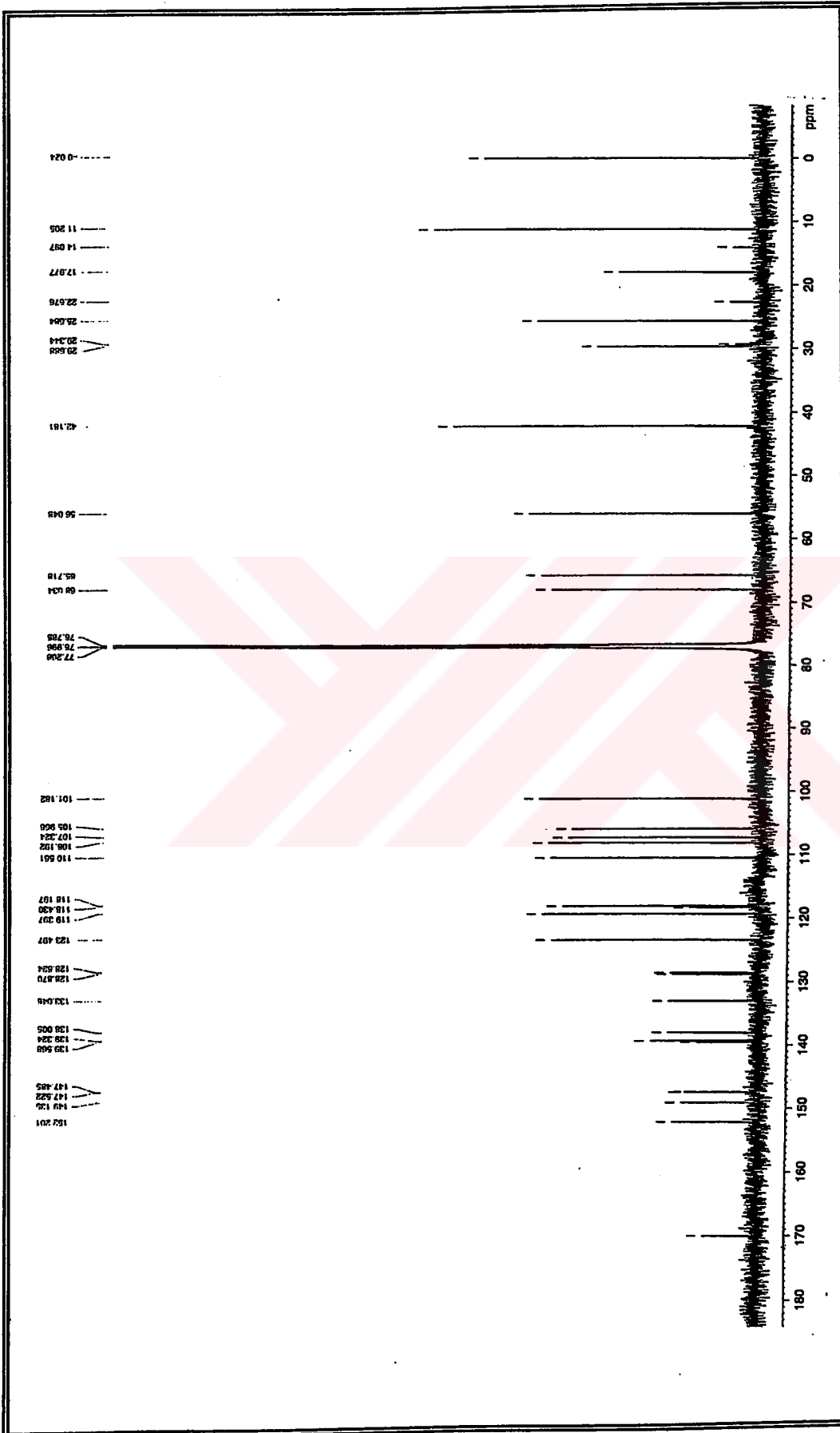


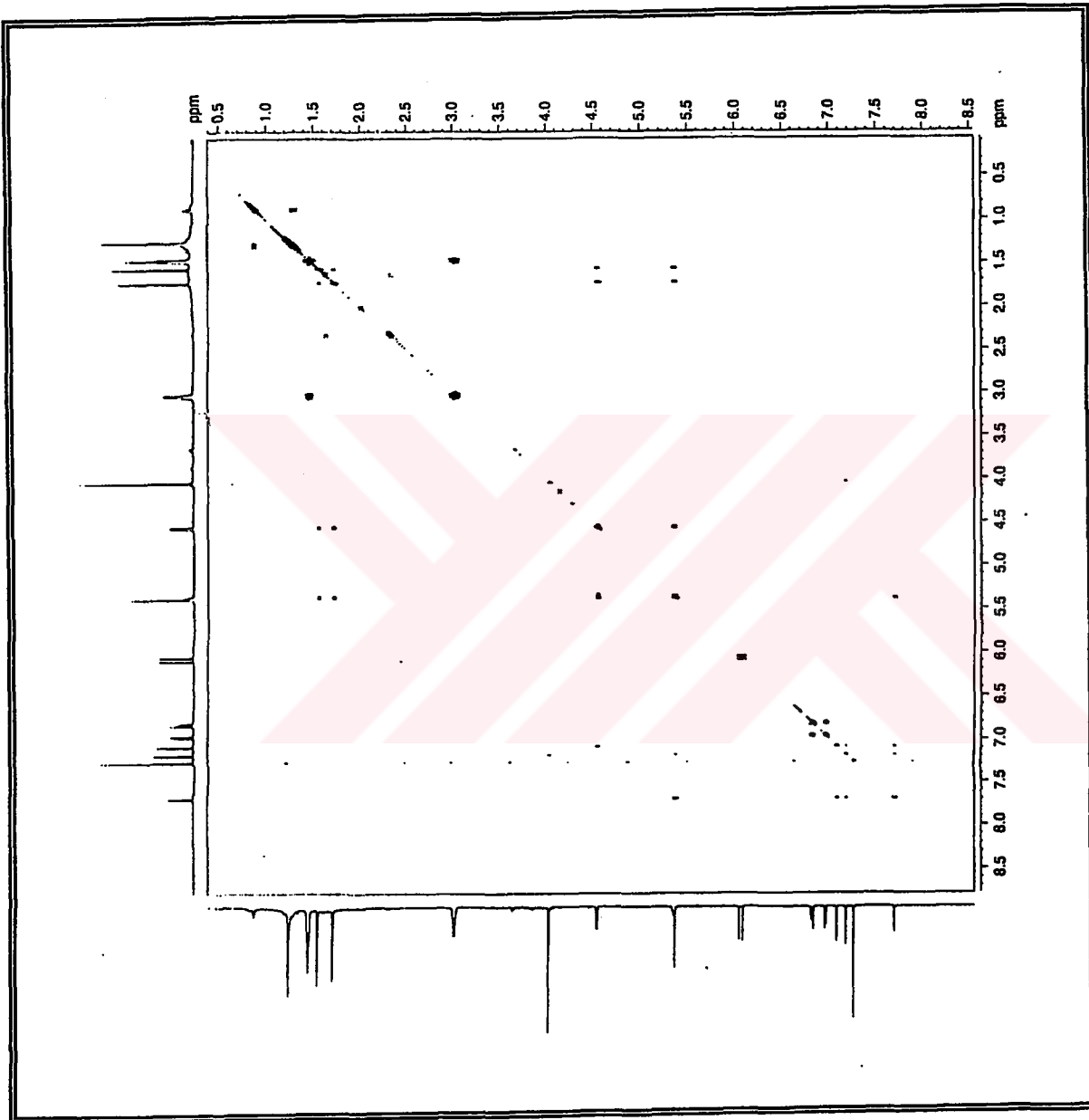
Spektrum No 46. HM-10 Bileşiminin ESI Kütle Spektrumu



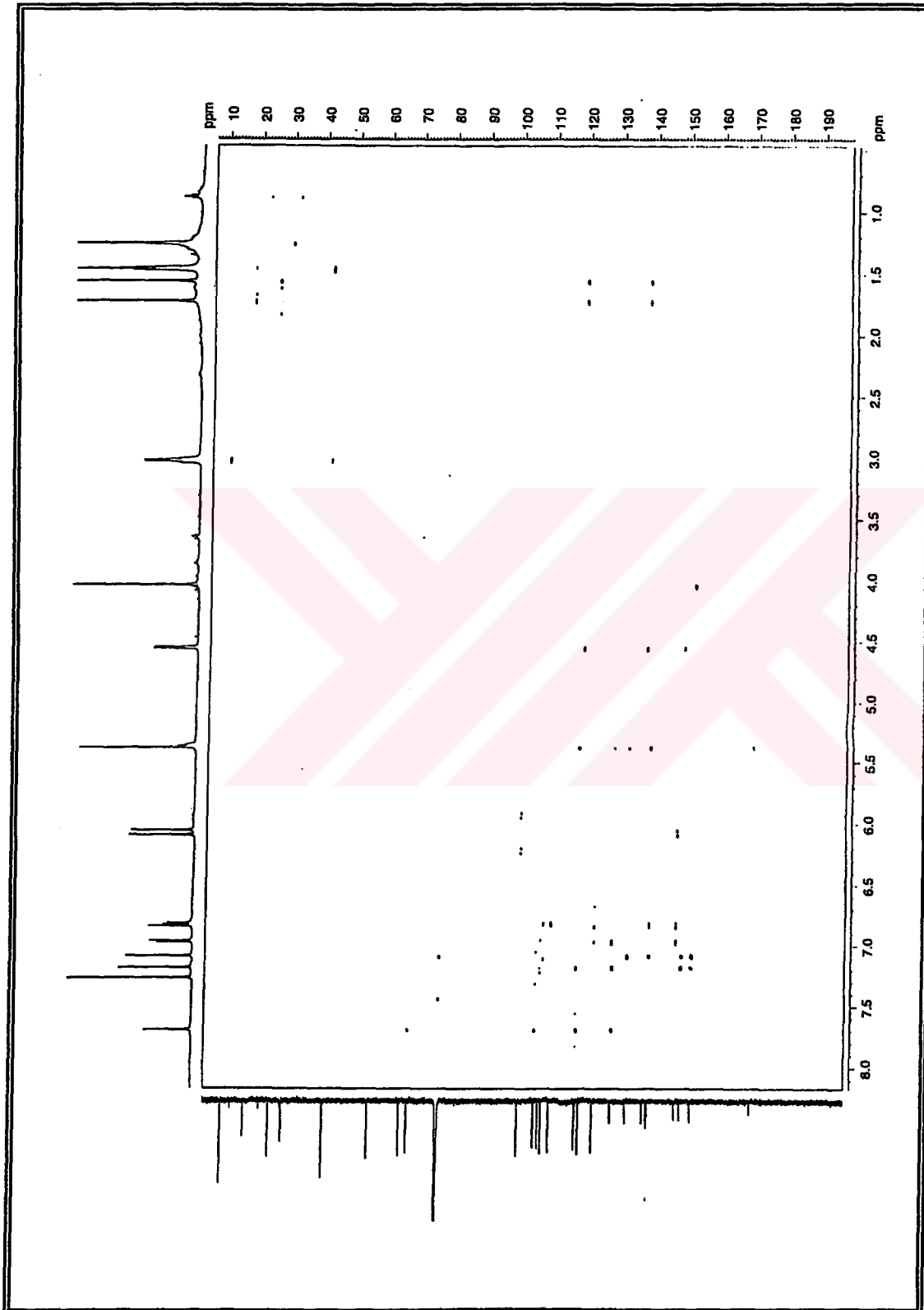
Spektrum No 47. HM-10 Bileşinin EI Kütle Spektrumu

Spektrum No 48. HM-10 Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

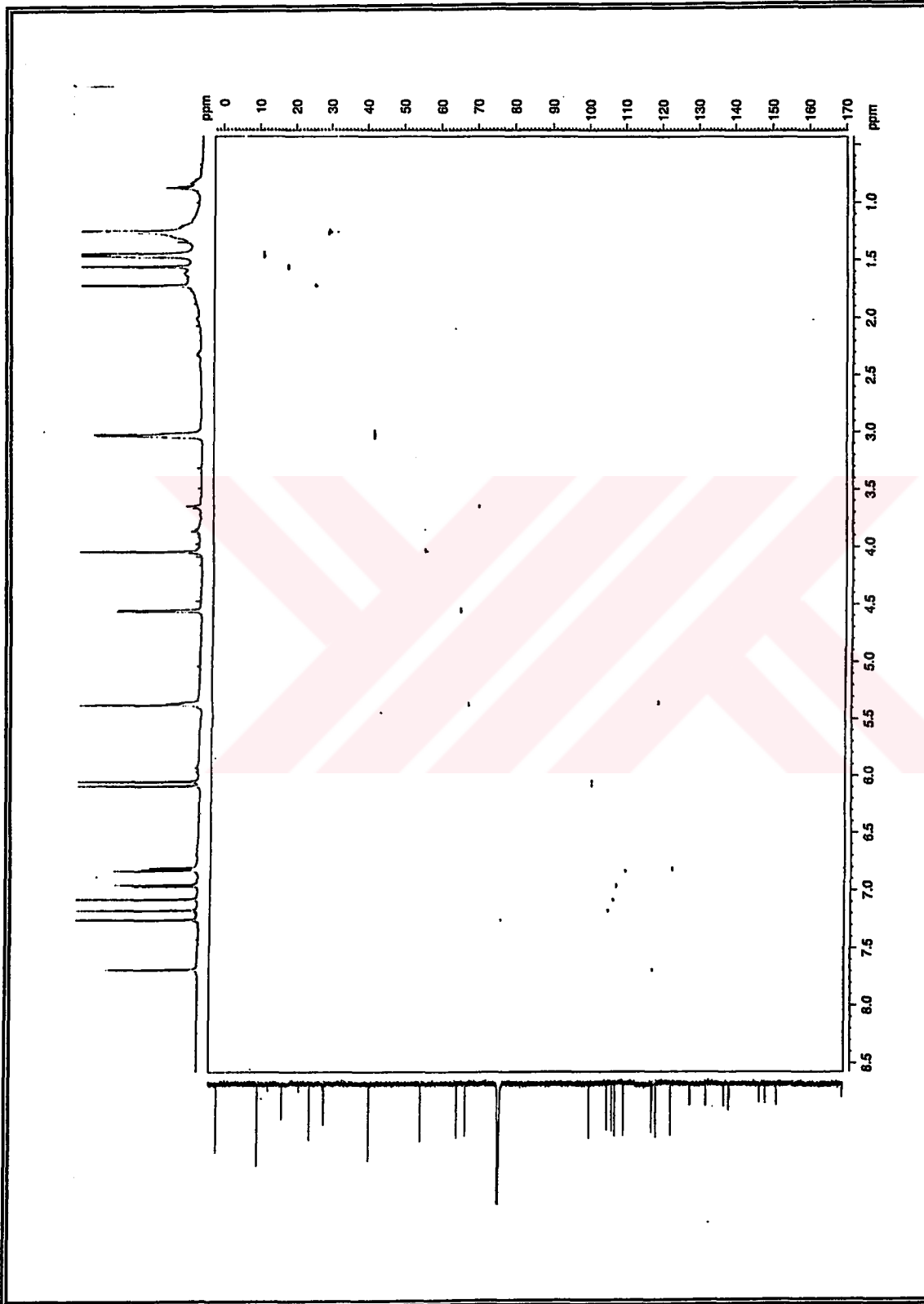
Spektrum No 49. HM-10 Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu



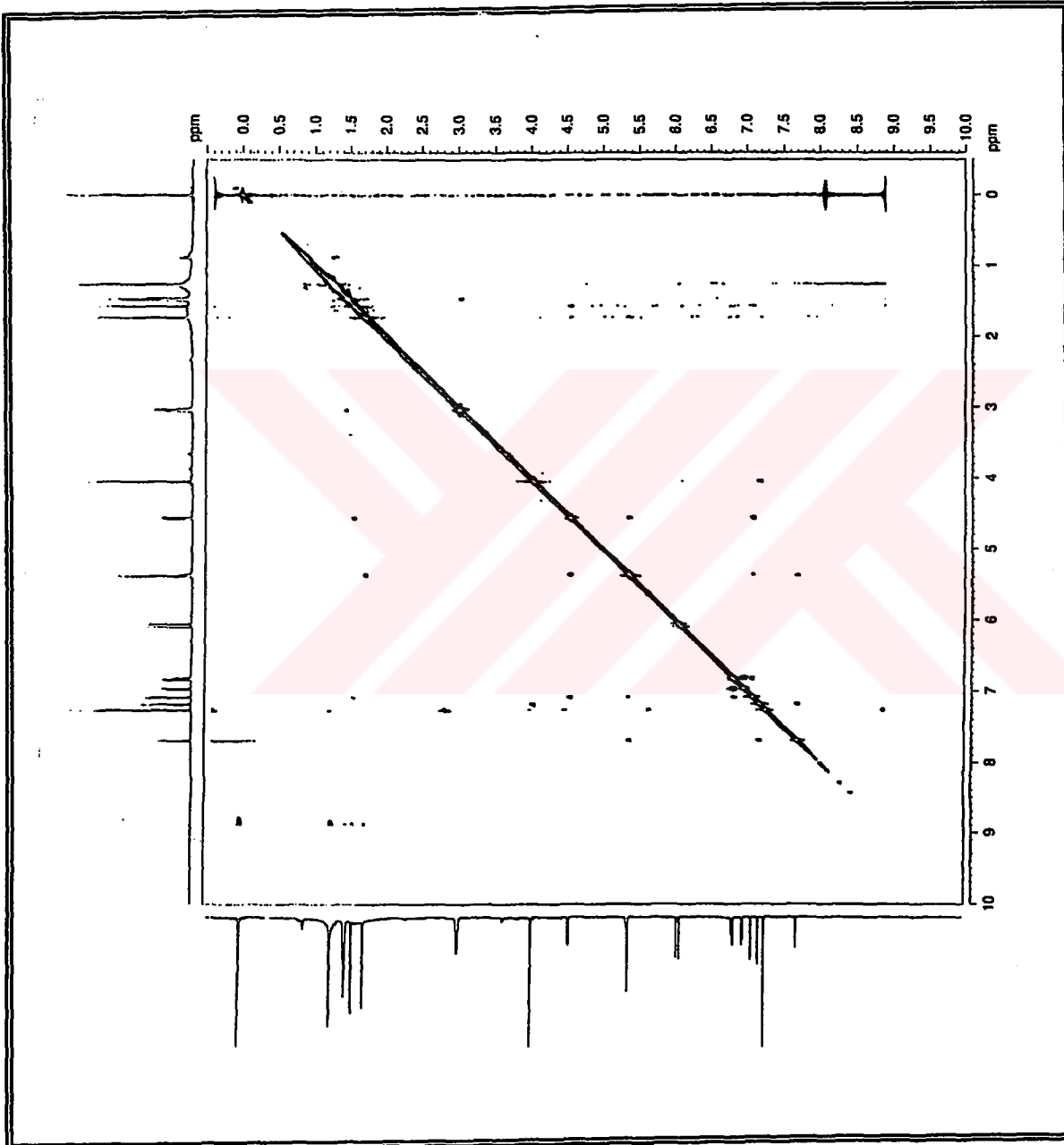
Spektrum No 50. HM-10 Bileşiminin ^1H , ^1H DQF-COSY Spektrumu



Spektrum No 51. HM-10 Bileşinin HSQC Spektrumu



Spektrum No 52. HM-10 Bileşinin HMBC Spektrumu



Spektrum No 53. HM-10 Bileşiminin NOESY Spektrumu

B. UÇUCU BİLEŞİKLERİN SAPTANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALARDA ELDE EDİLEN BULGULAR

1. UÇUCU YAĞIN BİLEŞİMİ

Haplophyllum myrtifolium bitkisinin su distilasyonu ile elde edilen ve ksilol içinde toplanan uçucu yağının GC/MS sistemine uygun miktarlarda enjekte edilmesi ile bileşimi tespit edilmiştir. Buna göre, *Haplophyllum myrtifolium* bitkisinden elde edilen uçucu yağın bileşimi alikonma indeksleri ve yüzde miktarlarıyla birlikte Tablo 5 de gösterilmiştir.

2. F₂ KODLU ANA FRAKSİYONDAN İZOLE EDİLEN UÇUCU BİLEŞİKLERİN TAYİNİ

F₂ kodlu ana fraksiyondan SPME tekniği ile izole edilip, GC/MS sistemine enjeksiyonu sonucu saptanan bileşiklere Tablo 6 da yer verilmiştir.

3. PETROL ETERLİ EKSTREDEN İZOLE EDİLEN UÇUCU BİLEŞİKLERİN TAYİNİ

Petrol eterli ekstreden uçucu bileşenlerin SPME tekniği ile izole edilip, GC/MS sistemine enjekte edilmesi sonucu tespit edilen bileşikler Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 5. *Haplophyllum myrtifolium* Bitkisinin Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	Bileşen	%
1032	α -Pinene	0.1
1118	β -Pinene	e
1176	α -Phellandrene	0.8
1203	Limonene	0.5
1218	β -Phellandrene	1.9
1220	<i>cis</i> -Anhydrolinalool oxide	0.5
1225	(<i>Z</i>)-3-Hexenal	0.3
1244	Amyl furan (= 2 Pentyl furan)	e
1246	(<i>Z</i>)- β -Ocimene	0.4
1253	Trans-Anhydrolinalool oxide	0.3
1255	γ -Terpinene	0.2
1266	(<i>E</i>)- β -Ocimene	0.9
1280	<i>p</i> -Cymene	0.3
1285	Isoamyl isovalerate	0.4
1286	2-Methylbutyl 2-methylbutyrate	1.0
1290	Terpinolene	0.1
1327	(<i>Z</i>)-3-Hexenyl acetate	0.2
1348	6-Methyl-5-hepten-2-one	0.2
1360	Hexanol	0.2
1391	(<i>Z</i>)-3-Hexenol	0.3
1400	Nonanal	1.1
1438	Hexyl 2-methylbutyrate	0.1
1450	<i>trans</i> -Linalool oxide (Furanoid)	1.7
1460	2,6-Dimethyl-1,3(<i>E</i>),5(<i>E</i>),7-octatetraene	0.5
1474	<i>trans</i> -Sabinene hydrate	0.1
1477	4,8-Epoxyterpinolene	0.1
1478	<i>cis</i> -Linalool oxide (Furanoid)	1.2
1482	(<i>Z</i>)-3-Hexenyl 2-methylbutyrate	0.3
1497	α -Copaene	0.1
1500	Pentadecane	0.3
1500	<i>cis</i> -Tagetone	0.1
1503	2-Methoxy-3- <i>sec</i> -butylpyrazine	0.1
1507	(<i>E,E</i>)-2,4-Heptadienal	0.3
1522	<i>trans</i> -Tagetone	0.1
1535	β -Bourbonene	0.1
1553	Linalool	12.8
1562	Octanol	0.2
1571	<i>trans-p</i> -menth-2-en-1-ol	0.2
1588	Bornyl formate	0.7
1597	Bornyl acetate	2.9
1600	Hexadecane	0.2
1600	β -Elemene	0.3
1612	β -Caryophyllene	10.3
1616	Hotrienol	0.2
1650	γ -Elemene	0.4

1687	α -Humulene	0.9
1690	Cryptone	0.2
1694	Neral	0.6
1700	Heptadecane	0.1
1700	<i>p</i> -Mentha-1,8-dien-4-ol (=Limonen-4-ol)	0.4
1706	α -Terpineol	0.5
1726	Germacrene D	0.6
1742	Geranial	1.0
1755	Bicyclogermacrene	0.2
1766	Decanol	0.2
1773	δ -Cadiene	0.2
1798	Methyl salicylate	0.2
1808	Nerol	e
1815	2,6-Dimethyl-3(<i>E</i>), 5(<i>Z</i>),7-octatriene-2-ol	0.3
1830	2,6-Dimethyl-3(<i>E</i>), 5(<i>E</i>),7-octatriene-2-ol	1.2
1838	β -Damascenone	0.2
1854	Germacrene B	1.0
1857	Geraniol	3.7
1864	<i>p</i> -Cymen-8-ol	0.1
1880	Benzyl 2-methylbutyrate	0.7
1896	Phenylethyl isobutyrate	0.1
1900	Nonadecane	0.1
1937	Phenyl ethyl alcohol	0.1
1988	2- Phenylethyl 2-phenylbutyrate	1.8
2008	Caryophyllene oxide	1.4
2030	Methyl eugenol	5.9
2050	(<i>E</i>)-Nerolidol	0.5
2100	Heneicosane	0.6
2131	Hexahydrofarnesyl acetone	0.3
2148	(<i>Z</i>)-3-Hexen-1-yl benzoate	1.6
2179	3,4-Dimethyl-5-pentylidene-2(5H)-furanone	0.2
2186	Mint sulphide	0.1
2186	Eugenol (=2-Methoxy-4-(2-propenyl)phenol)	1.5
2192	Nonanoic acid	0.2
2200	<i>trans</i> -Methyl isoeugenol	0.2
2200	Docosane	0.6
2217	Chavibetol (=2-Methoxy-5-(2-propenyl)phenol)	1.4
2218	4-Vinylguaiacol	0.2
2239	Carvacrol	0.1
2300	Tricosane	0.7
2400	Tetracosane	0.3
2431	Methyl octadecanoate (= Methyl stearate)	0.2
2456	(<i>Z</i>)-9-Methyl octadecanoate (= Methyl oleate)	0.4
2500	Pentacosane	1.9
2503	Dodecanoic acid	0.3
2600	Hexacosane	0.4
2622	Phytol	0.8
2655	Benzyl benzoate	0.1

2670	Myristic acid	0.2
2700	Heptacosane	0.4
2931	Hexadecanoic acid	3.9
3067	Squalene	3.5
	Toplam	85.3

RRI: Relative Retention Index (alikonma indeksi)

e: eser (< 0.1%)



Table 6. F₂ Kodlu Ana Alkaloit Fraksiyonundan İzole Edilen Uçucu Bileşenler

RRI	Bileşen	%
1300	Tridecane	0.1
1330	Bilinmeyen 1	2.4
1365	Bilinmeyen 2	1.7
1400	Tetradecane	0.2
1450	<i>trans</i> -Linalool oxide (<i>Furanoid</i>)	7.1
1478	<i>cis</i> -Linalool oxide (<i>Furanoid</i>)	2.2
1480	Nerol oxide	3.0
1484	Neryl ethyl ether	0.1
1519	Geranyl ethyl ether	0.7
1529	Dill ether	0.1
1553	Linalool	1.4
1573	(<i>E,E</i>)-3,5-Octadien-2-one	0.3
1602	6-Methyl-3,5-heptadien-2-one	0.4
1611	Terpinen-4-ol	0.3
1638	β -Cyclocitral	6.0
1658	(<i>Z</i>)-Ocimenol	0.8
1684	Ethyl benzoate	1.6
1690	4-Methyl-4-vinyl butyrolactone	0.3
1706	α -Terpineol	0.9
1769	Bilinmeyen 3	1.2
1797	<i>p</i> -Methyl acetophenone	0.3
1800	Ethyl phenyl acetate	1.5
1834	Ethyl salicylate	0.4
1838	β -Damascenone	1.4
1864	<i>p</i> -Cymen-8-ol	0.1
1868	(<i>E</i>)-Geranyl acetone	0.1
1878	Guaiacol	0.3
1889	Bilinmeyen 4	1.0
1900	1,10-Oxidocalamene	0.1
1925	2,3,4-Trimethyl benzaldehyde	0.1
1984	Benzothiazol	e
1988	2- Phenylethyl 2-phenylbutyrate	0.1
2012	(<i>Z</i>)-Ethyl cinnamate	e
2030	Methyl eugenol	10.8
2053	Anisaldehyde	0.1
2104	Dimethylantranilate	0.1
2144	Bilinmeyen 5	1.5
2157	(<i>E</i>)-Ethyl cinnamate	0.4
2179	3,4-Dimethyl-5-pentylidene-2(5H)-furanone	0.5
2186	Eugenol (=2-Methoxy-4-(2-propenyl)phenol)	19.1
2217	Chavibetol (=2-Methoxy-5-(2-propenyl)phenol)	21.9
2269	Heliotropine (=Piperonal)	0.4
	Toplam	83.2

RRI: Relative Retention Index (alikonma indeksi)

e: eser (< 0.1%)

Table 7. *Haplophyllum myrtifolium* Bitkisinin Petrol Eterli Ekstresinden İzole Edilen Uçucu Bileşenler

RRI	Bileşen	%
1000	Decane	11.4
1032	α -Pinene	1.9
1076	Camphene	1.0
1118	β -Pinene	1.0
1132	Sabinene	0.4
1159	δ -3-Carene	0.7
1174	Myrcene	2.0
1176	α -Phellandrene	2.0
1200	Dodecane	0.5
1203	Limonene	1.8
1218	β -Phellandrene	7.0
1246	(Z)- β -Ocimene	0.9
1248	Ethyl hexanoate	0.8
1255	γ -Terpinene	0.3
1266	(E)- β -Ocimene	1.4
1280	<i>p</i> -Cymene	1.0
1285	Isoamyl isovalerate	0.7
1290	Terpinolene	0.2
1300	Tridecane	0.3
1327	(Z)-3-Hexenyl acetate	0.4
1345	Ethyl heptanoate	0.3
1348	6-Methyl-5-hepten-2-one	0.8
1360	Hexanol	0.3
1391	(Z)-3-Hexenol	1.0
1400	Nonanal	0.6
1418	(Z)-2-Hexen-1-ol	0.8
1444	Ethyl octanoate	0.5
1474	<i>trans</i> -Sabinene hydrate	0.2
1482	(Z)-3-Hexenyl 2-methyl butyrate	0.2
1492	Cyclosativene	0.5
1497	α -Copaene	1.5
1503	2-Methoxy-3- <i>sec</i> -butylpyrazine	0.1
1535	β -Bourbonene	0.3
1553	Linalool	3.9
1562	Octanol	0.1
1588	Bornyl formate	0.7
1597	Bornyl acetate	2.5
1612	β -Caryophyllene	14.6
1687	α -Humulene	1.0
1706	α -Terpineol	0.6
1726	Germacrene D	0.4
1854	Germacrene-B	0.5
1870	Hexanoic acid	0.2

1896	Benzyl alcohol	0.2
1937	Phenyl ethyl alcohol	0.4
2008	Caryophyllene oxide	0.3
2030	Methyl eugenol	0.8
	Toplam	69.0

RRI: Relative Retention Index (alikonma indeksi)



V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Türkiyede ondört kadar *Haplophyllum* türünün mevcut olduğu bilinmektedir. Yurdumuzda yetişen bu türlerin pek çoğu, içerdikleri bileşikler bakımından kapsamlı olarak incelenmemiştir. *Haplophyllum* türleri arasında yurdumuz için endemik olan *H. myrtifolium* Boiss. bitkisinden bazı sekonder metabolitlerin izolasyonu ve bu bileşiklerin yapılarının tayini, araştırmamızın temel konusunu oluşturmuştur.

Ayrıca uçucu bileşiklerin tayinine yönelik bir araştırma da çalışma kapsamına alınmıştır.

Bitkinin total ekstresinden izole edilen HM-1, HM-2, HM-3, HM-6, HM-7, HM-9 ve HM-10 kodlu bileşiklerin yapıları spektral analiz yöntemleriyle tayin edilmiştir.

Uçucu bileşiklerin alıkonma indeksleri ve yüzde miktarları ise GC/MS sistemi vasıtasıyla saptanmıştır.

A. İZOLASYON ÇALIŞMALARINDA ELDE EDİLEN BİLEŞİKLER

1. HM-1 { Skimmianine }

F₅ kodlu ana fraksiyona preparatif sütun kromatografisi uygulaması sırasında elde edilen 50-55 no lu ara fraksiyonun metanolden kristallendirilmesi ile kazanılan bileşiğin İ.T.K. ile yapılan kontrolleri sonucu saf olduğu saptanmış ve bu bileşiğe HM-1 kodu verilmiştir. Dragendorff belirtecine olumlu yanıt verdiği için alkaloit olduğu düşünülen bu bileşiğin erime derecesi 175°C dir.

Bileşiğin metanol içinde alınan UV spektrumunda (Spektrum No 1), 209, 251, 319 ve 348 nm lerde gözlenen maksimum absorpsiyon bantları, furokinolin çekirdeğine sahip olan alkaloitler için karakteristiktir (266).

300 MHz de dötörökloroform içinde çekilen ¹H NMR spektrumunda (Spektrum No 5) aromatik sahada toplam dört hidrojene ait sinyaller görülmektedir. δ 7.59 ve δ 7.05 de birer dublet şeklinde rezonans yapan hidrojenlerin gerek kimyasal kayma ve gerekse etkileşme katsayısı değerleri (*J* 2.8 Hz), furan halkasının α ve β konumlarındaki hidrojenler için uygun değerlerdir (161). Bu nedenle HM-1'in, *Haplophyllum* türlerinin alkaloidal profilinde oldukça sık rastlanan furokinolin çekirdeğine sahip olabileceği düşünülmüştür. δ 8.02 de ve δ 7.23 deki dubletler (*J* 9.4 Hz), furokinolin çekirdeğinin A halkasında birbirine göre *orto* konumda iki hidrojenin bulunduğunu göstermektedir. Spektrumun alifatik sahasında δ 4.03, δ 4.12 ve δ 4.44 deki üçer hidrojenlik singletler, üç tane aromatik metoksil grubunun varlığını kanıtlamaktadır. Bu metoksil gruplarından iki tanesinin A halkasında birbirine göre *orto* konumda bulunmaları gerektiğinden, üçüncü metoksilin B halkasının 4-konumunda yer aldığını belirlenmektedir. Metoksil sinyallerinden δ 4.44 rezonansının

4-metoksile ait olduğu düşünölmüştür, zira furokinolin halkasının 4-konumunda bulunan metoksil grupları, karakteristik bir şekilde, oldukça aşağı alanda rezonans verirler (261).

Diğer iki metoksil grubunun A halkası üzerindeki konumunu belirlemek için bileşğin EI kütle spektrumundan yararlanılmıştır (Spektrum No 4). Bu spektrumda görölen $[M-1]^+$ ve $[M-29]^+$ iyonları, bu metoksil sübstitüentlerinden bir tanesinin C-8 konumunda yer aldığını göstermektedir (Şema 1) (92). Bu durumda üçüncü metoksil grubu da C-7 konumunda bulunmaktadır.

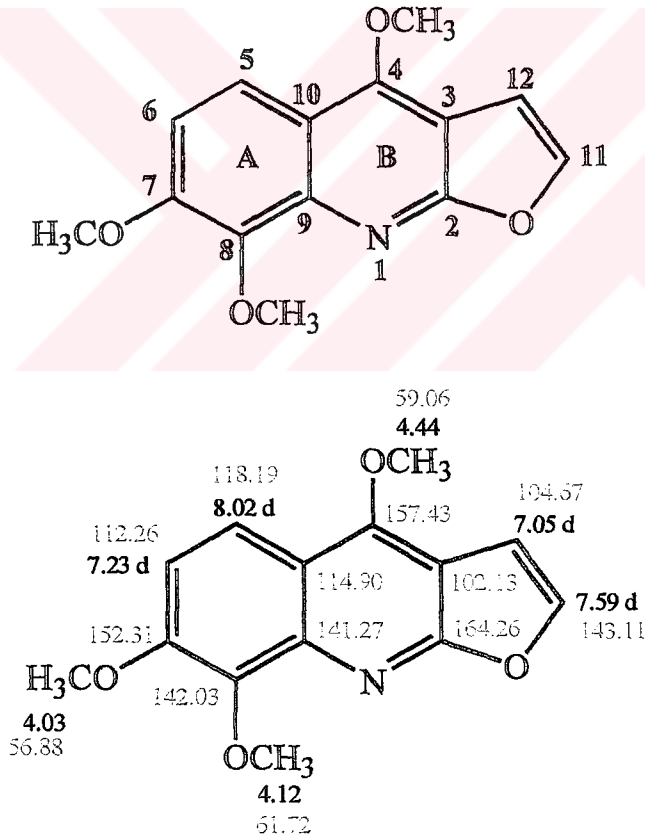
Furokinolinlerde metoksil gruplarının *orto* konumda olan hidrojen üzerinde gölgeleyici bir etki yaparak, rezonansının daha yukarı alanda izlenmesine neden olduğu bilinmektedir (261). Bu bilgiye göre, δ 7.23 de rezonans veren hidrojen H-6 olmalıdır. Böylece H-5 in kimyasal kayma değeri de δ 8.02 olarak belirlenmektedir. Yine bu durum da literatür bilgileriyle uyum içerisindedir. Zira furokinolinlerde A halkası hidrojenleri içerisinde en aşağı alanda rezonans veren hidrojenin H-5 olması gerektiği de kayıtlıdır (261).

Bileşğin ^{13}C NMR (75 MHz) spektrumunda (Spektrum No 6) toplam ondört karbona ait sinyaller bulunmaktadır. DEPT analizi (Spektrum No 7) sonuçlarına dayanarak, bu sinyallerin üç tanesinin metil, dört tanesinin metin ve yedi tanesinin ise katerner karbonlara ait olduğu, ve bileşikte metilen karbonu bulunmadığı söylenebilmektedir. Bu bulgular, ^1H NMR spektrumundan sağlanan bilgilerle tamamen uyum içerisindedir.

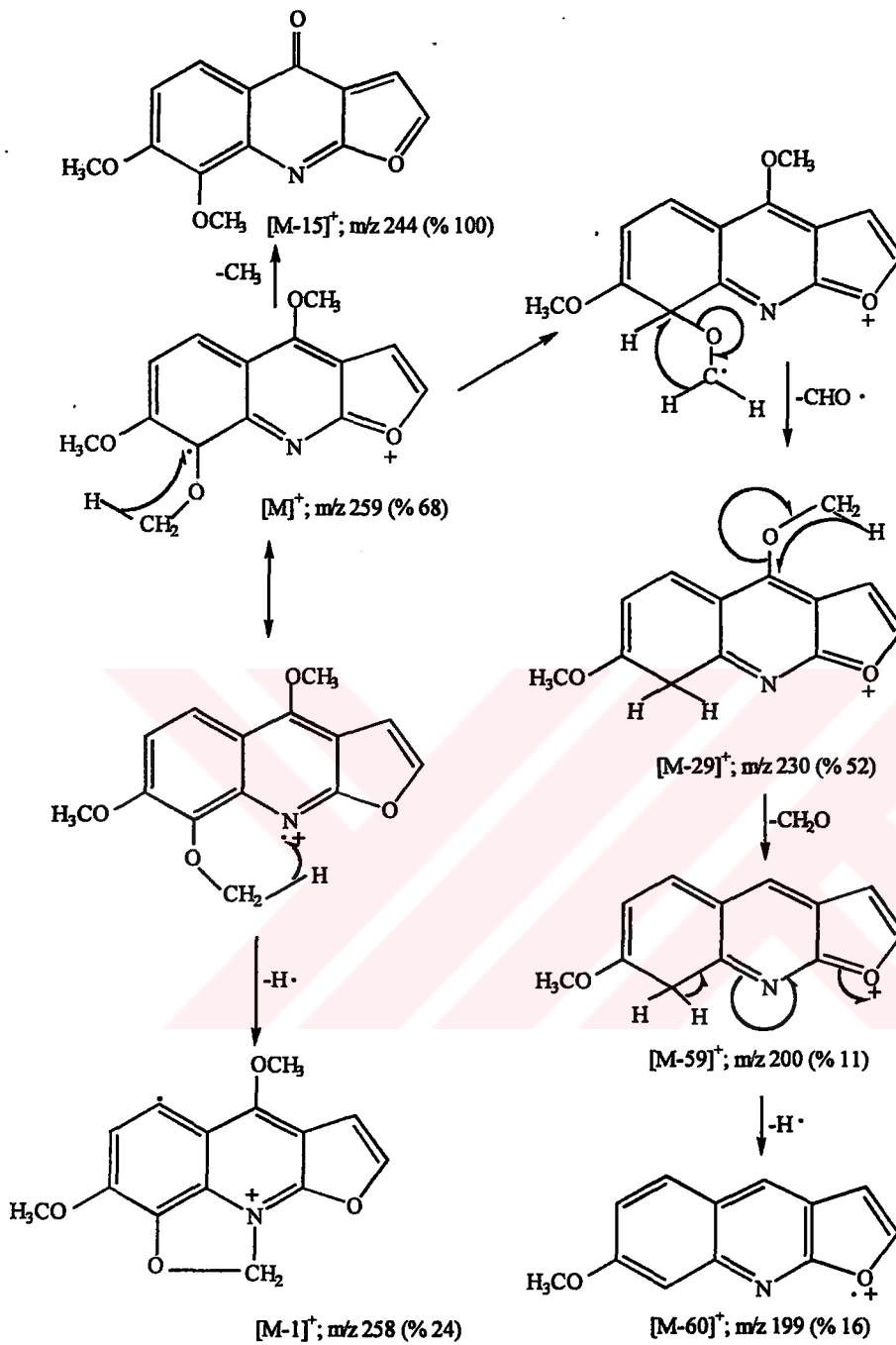
Bu verilerin ışığında 4,7,8-trimetoksifuro[2,3-b]kinolin yapısında olduğu ortaya çıkan HM-1 kodlu bileşğin kapalı formölü $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ dür. Bu kapalı formöl

için hesaplanan molekül ağırlığı ise 259 dur. Gerçekten de bileşiminin EI kütle spektrumunda moleküler iyon piki, m/z 259 da görülmektedir. Ayrıca ESI kütle spektrumunda (Spektrum No 3) izlenen 260 $[M+H]^+$, 282 $[M+Na]^+$, 297 $[M+K]^+$ ve 541 $[2M+Na]^+$ pikleri de, HM-1'in molekül ağırlığının 259 olduğunu doğrulamaktadır.

Literatür araştırmaları, HM-1 kodlu bileşimin skimmianine adıyla kayıtlı olduğunu göstermiştir. *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisindeki bulunuşu daha önce de rapor edilmiş olan (289) skimmianine'in 1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri literatür bilgilerinden de yararlanmak suretiyle yerleştirilmiş ve aşağıdaki formülde gösterilmiştir (137, 261).



Skimmianine'in, *Haplophyllum* türleri dışında, *Skimmia laureola* Hook, *Melicope fareana* Engl. ve *Acronychia baurei* Schott gibi diğer bazı Rutaceae üyelerinde de bulunduğu rapor edilmiştir (228).



Şema 1. Skimmianine'in Kütle Parçalanması

2. HM-2 { (-)-1 β -Polygamain }

F₅ kodlu ana fraksiyona preparatif sütun uygulaması sırasında elde edilen 8 no lu ara fraksiyonun metanollü çözeltisinden amorf halde çöken beyaz renkli maddenin Dragendorff belirteci ile olumsuz reaksiyon vermesi nedeniyle nonalkaloidal olduğu düşünüldü; 18 mg ağırlığındaki bu bileşiğe HM-2 kodu verildi.

HM-2 kodlu bileşiğin dötörkloroform içinde ve 300 MHz NMR spektrometresinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Spektrum No 12) toplam onaltı hidrojene ait sinyaller görülmüştür. Aromatik sahada beş tane aromatik hidrojenin varlığına işaret eden sinyaller mevcuttur. Bunlardan δ 6.78, 6.75 ve 6.58 de görülen sinyallerin bölünmeleri ve etkileşme değerleri, bir ABX sisteminin üyeleri olduklarını göstermektedir. Diğer iki sinyal, δ 6.32 de ve δ 6.58 de singletler halindedir. Bu bulgular, iki ayrı aromatik halkanın varlığını ortaya koymaktadır. δ 5.931, 5.925 ve 5.87 de görülen sinyaller ise yapıda iki tane metilendioksi grubunun bulunduğunu göstermektedir.

Alifatik sahada δ 4.50, 4.04, 3.96, 2.96, 2.86, 2.49 ve 2.47 de birer hidrojen değerinde yedi tane sinyal mevcuttur. Bunlardan oldukça aşağı alanda rezonans veren iki sinyalin (δ 4.50 ve 3.96) geminal oldukları, etkileşme katsayılarından anlaşılmaktadır (J_{gem} 8.7 Hz). Bu sinyallerin kimyasal kayma değerleri, muhtemelen oksijen gibi bir heteroatoma α -konumda olabileceklerini düşündürmüştür. Ayrıca her iki sinyalin de dublet-dublet şeklinde bölünmüş olmaları, bir visinal etkileşmeyi, ve üçlü ya da dördü bir spin sisteminin varlığını gündeme getirmiştir.

Yine aşağı alanda izlenen bir diğer sinyal olan δ 4.04, J 10.9 Hz gibi oldukça büyük bir etkileşme katsayısına sahiptir. Benzer bir etkileşme katsayısı, δ 2.47 de bir dublet-dublet

şeklinde görülen sinyalde görülmüştür. Bu durumda bu iki sinyalin, birbirlerine göre trans yönlenme gösteren iki visinal hidrojene ait oldukları söylenebilmektedir. δ 2.47 deki dublet-dubletin diğer etkileşme katsayısı da diğeri gibi oldukça büyüktür (J 13.5 Hz).

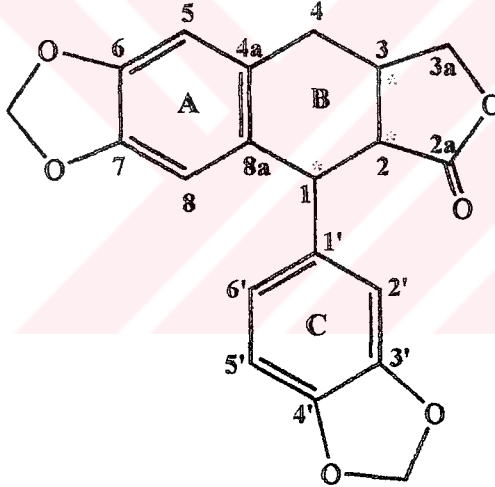
Daha yukarı alanda δ 2.96 ve 2.86 da rezonans yapan iki hidrojenlerin geminal oldukları, eşleşen etkileşme katsayılarından anlaşılabilir (J 15.4 Hz). Bu sinyallerden bir tanesi dublet olarak izlenirken, diğeri dublet-dublet halinde bölünmüştür. Bu nedenle, bu gruba komşu olan bir başka hidrojenin, uzaysal yönlenmesi nedeniyle metilen hidrojenlerinin sadece bir tanesi ile etkileşebildiği düşünülmüştür.

Bu değerlendirmelerin sonucunda, δ 4.50, 3.96, 2.96 ve 2.47 deki sinyallerine ait, sırasıyla J 6.4, 10.4, 5.5 ve 13.5 Hz lik etkileşme katsayılarının, şimdiye dek konu edilmiş olan sinyallerin hiçbirisiyle eşleşmediği görülmüştür. Bu nedenle, alifatik sahada δ 2.59 da rezonans veren, ancak bölünmesi ve dolayısıyla etkileşme katsayıları okunamayan bir hidrojenlik multipletin, sözkonusu dört hidrojenle de etkileştiği sonucuna varılmıştır.

Bileşiğin ^{13}C NMR (75 MHz) spektrumunda (Spektrum No 13) toplam yirmi adet karbona ait sinyaller mevcuttur. DEPT analizi (Spektrum No 14) sonucunda bu sinyallerden sekiz tanesinin katerner, sekiz tanesinin metin, dört tanesinin ise metilen karbonlarına ait olduğu görülmüştür. δ 175.23 deki sinyal, bileşikte bir karbonilin varlığına işaret etmekte, ve bu sinyalin kimyasal kayma değeri de bir γ -laktone ait olabileceğini göstermektedir. HM-2' nin IR spektrumunda (Spektrum No 9) 1780 cm^{-1} de görülen şiddetli absorpsiyon bandı da önerilen yapının varlığını doğrulamaktadır. δ 70.82 deki metilen karbonunun kimyasal kayma değeri, oksijen gibi bir heteroatoma komşu olabileceğini, ve bu karbonun muhtemelen δ 4.50 ve 3.96 da rezonans yapan metilen hidrojenlerini taşıdığını düşündürmektedir. Bu metilen grubunun γ -laktone halkası üzerinde oksijene α -konumda yer almış olması büyük bir olasılıktır.

^1H ve ^{13}C NMR spektrumundan edinilen bilgiler doğrultusunda HM-2 nin kapalı formülü $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$ olarak belirlenmiştir. EI kütle spektrumunda (Spektrum No 11) m/z 352 de % 100 bağıl bollukta görülen moleküler iyon piki, bu kapalı formül için hesaplanan molekül ağırlığıyla uyum içindedir. Ayrıca bileşiğin ESI kütle spektrumundan da (Spektrum No 10) doğrulayıcı veriler elde edilmiştir.

Bu aşamada elde edilen bilgiler, HM-2 nin ariltetrahidronaftalen lakton yapısında bir lignan bileşiği olabileceğine, ve böyle bir yapının A halkasının C-6 ve C-7, C halkasının ise C-3' ve C-4' konumlarında metilendioksi süstitüentlerinin bulunması gerektiğine işaret etmektedir. Buna göre HM-2, 6,7-metilendioksi-1-(3',4'-metilendioksifenil)-3-hidroksimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-karboksilik asit laktondur ve açık formülü aşağıdaki gibidir.



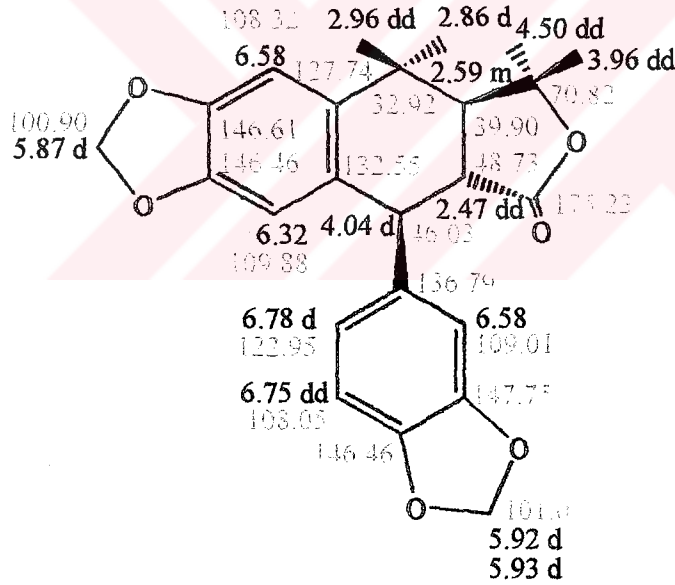
Görüldüğü üzere, bu bileşikte üç tane kiral merkez (*) bulunmaktadır. Bu merkezlerdeki konfigürasyonların tayininde yine ^1H NMR verilerinden yararlanılmıştır.

H-1 (δ 4.04) ve H-2 (δ 2.47) arasındaki etkileşme katsayısı (J 11 Hz), bu iki hidrojen arasındaki *trans*-diaksiyal ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca H-2 ve H-3 arasındaki 13.5 Hz lik etkileşme katsayısı, bu hidrojenlerin de birbirlerine göre *trans*-diaksiyal olarak konuşlandığına işaret etmektedir; zira alternatif yapı olan *cis* bağlantı durumunda daha

küçük etkileşme katsayısı (J 7-10 Hz) görülmesi beklenecekti (32, 162, 168). Buna göre, HM-2 kodlu bileşiğin kiral merkezlerdeki konfigürasyonunun, podophyllotoxin serisi ariltetralin lignanlarda olduğu üzere, 1S,2R,3R olması gerekmektedir.

Yukarıdaki bulguların ışığında, yapısı ve stereokimyası spektral kesin bir şekilde saptanmış olan bileşiğimiz, literatürde (-)-1 β -polygamain adı ile kayıtlı olan ariltetralin lignandır (276). Çalışmamızda elde edilen tüm spektral veriler ($[\alpha]_D$, UV, IR, ^1H ve ^{13}C NMR, EIMS), (-)-1 β -polygamain için literatürde verilen değerlerle tamamen uyum içerisindedir (130, 303).

(-)-1 β -polygamain'in ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal değerleri, ilgili literatürle de karşılaştırmak suretiyle aşağıda gösterildiği üzere yerleştirilmiştir.



(-)-1 β -polygamain ilk kez 1995 yılında Ulubelen ve arkadaşları tarafından *Haplophyllum ptilostylum*'dan izole edilmiştir (303). Bu çalışmada, ayrıntılı tek ve çift boyutlu NMR deneylerine ilaveten gerçekleştirilen $[\alpha]_D$ ve CD analizleri ile, bileşiğin yapısı ve stereokimyası kesin bir şekilde saptanmıştır.

1986 Yılında Jakupovic ve arkadaşları tarafından *Heliopsis buphthalmoides*'den (Compositae) izole edilip, 5,7'-dehydroheliobuphthalmin lactone adı verilen bir ariltetralin lignanın da (-)-1 β -polygamain ile aynı kimyasal yapıya sahip olduğu görülmektedir (162). Ancak bu çalışmada, 5,7'-dehydroheliobuphthalmin lactone'un IR, EIMS ve ¹H NMR değerleri rapor edilmesine karşın, optik çevirmesi ya da CD spektral bulgularıyla ilgili veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle, sözkonusu bileşiğin absolut konfigürasyonu kesin olarak söylenememekle birlikte, çalışmada verilen açık kimyasal formüle dayanarak, (-)-1 β -polygamain'in enantiomeri olabileceği düşünülmektedir.

1 β -Polygamain daha sonra 1996 yılında bir başka *Haplophyllum* türü olan *H. cappadocicum*'dan da izole edilmiştir (130).

1 β -polygamain'in aktivitesine ilişkin bir çalışma, 1994 yılında Ulubelen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (304). Araştırmacılar *Haplophyllum* türlerinden elde edilen lignanlar üzerinde yaptıkları sitotoksik aktivite çalışmalarında, 1 β -polygamain'in HIV-1 reverse transkriptaz deneyinde orta derecede aktif olduğunu (IC₅₀= 111.7 g/ml) rapor etmişlerdir.

(-)-1 β -polygamain adıyla bilinen bu bileşiğin, çalışma materyalimiz olan *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisindeki varlığı ilk kez bu çalışmada rapor edilmektedir. (-)-1 β -Polygamain'in üç farklı *Haplophyllum* türünde de bulunmuş olması, bu bileşiğin *Haplophyllum* genusunun lignan profilinin olağan bir üyesi olabileceğine işaret etmektedir.

3. HM-3 { γ -Fagarine }

F₅ kodlu ana fraksiyonun asetondan kristallendirilmesi sonucu ele geçen maddeye HM-3 kodu verilmiştir. F₅ kodlu ana fraksiyon daha sonra sütun kromatografisi ile fraksiyonlandırılmıştır. Bu sırada elde edilen 44-49 no lu ara fraksiyonun etanolden kristallendirilmesi sonucunda elde edilen ve saf olduğu tespit edilen bileşiğe HM-5 kodu verilmiştir. Değişik çözücü sistemleri kullanılarak yapılan mukayeseli İ.T.K. incelemeleri ve erime derecesi tayinleri (mp 142⁰ C), HM-3 ve HM-5 kodlu bileşiklerin aynı olduklarını ortaya koymuştur.

Dragendorff ile karakteristik alkaloid reaksiyonu veren HM-3'ün 300 MHz de dötörökloroform içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Spektrum No 19), δ 7.63 ve 7.05 de birer hidrojenlik dubletler olarak görülen sinyallerin gerek kimyasal kayma değerleri ve gerekse etkileşme katsayıları (J 2.8 Hz), furan halkasının α ve β konumlarındaki hidrojenler için karakteristik değerdedir (87). Bu bulgu HM-3 kodlu bileşiminin de bir furokinolin alkaloidi olabileceğini düşündürmüştür. Spektrumun aromatik sahasında δ 7.84, 7.35 ve 7.06 da rezonans veren birer hidrojen değerindeki sinyallerin bölünmeleri ve etkileşme katsayıları, 1,2,3-trisübstitüefenil halkası üzerinde birbirine komşu olan üç hidrojene işaret etmektedir. δ 4.43 ve δ 4.08 deki üçer hidrojenlik singletler ise, bileşikte iki metoksil grubunun bulunduğunu göstermektedir. Furokinolin çekirdeğine sahip olan alkaloidlerde 4-konumunda bulunan metoksil gruplarının oldukça aşağı alanda izlendiği bilinmektedir. Bu nedenle, δ 4.43 de rezonans veren metoksil grubunun 4-konumunda yer aldığı düşünülmüştür. Diğer metoksil grubunun yerini saptayabilmek için ise EI kütle spektrumundan (Spektrum No 18)

yararlanılmıştır. Zira EI kütle spektrumunda görülen $[M-1]^+$ ve $[M-29]^+$ iyonları, bu süstitüentin C-8 de olduğunu kanıtlamaktadır (92). Bu durumda HM-3 kodlu bileşiğin yapısı 4,8-dimetoksifurokinolin olarak belirlenmektedir.

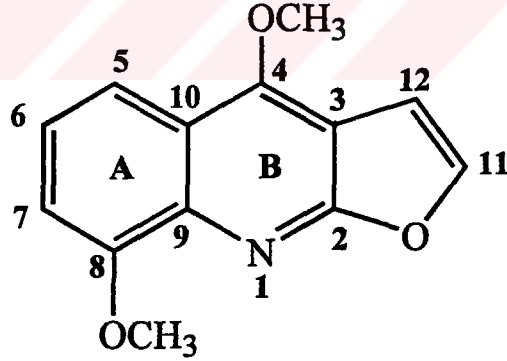
^1H NMR spektrumunda aromatik sahada görülen üç sinyalin, furokinolin çekirdeğinin A halkası üzerindeki hidrojenlerle korelasyonu için, literatür bilgilerinden yararlanılmıştır (261). Zira furokinolinlerde metoksil gruplarının *orto* konumda olan hidrojen üzerinde gölgeleyici etki yaparak, onu yukarı alana kaydıracağı bilinmektedir. Bu durumda, üç sinyalden en yukarı alanda olan δ 7.06, H-7 olmalıdır. Yine literatüre göre, H-5 daima en aşağı alanda rezonans verir. Yani δ 7.84 de izlenen sinyal H-5 e aittir. Bu durumda, δ 7.35 de izlenen sinyalin de H-6 olduğu belirlenmektedir. Bu sinyallerin bölünmeleri ve etkileşme katsayıları, önerilen konumlar ile tamamen uygun değerlerdedir.

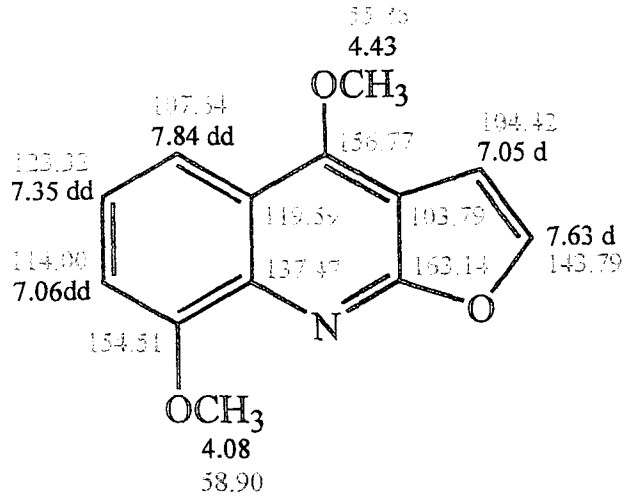
Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Spektrum No 20) yukarıda önerilen yapıyla uyumlu olarak toplam onüç karbona ait sinyaller görülmektedir. Örneğin δ 55.86 ve 58.90 da rezonans veren sinyaller, moleküldeki iki metoksil grubunun varlığını destekleyen bulgulardır.

Ayrıca HM-3 ün gerek UV ve gerekse IR spektral verileri, bir furokinolin alkaloidi için karakteristik olan değerlerdedir. Örneğin UV spektrumunda (Spektrum No 15), furokinolinler için karakteristik olduğu üzere, 244 ve 311 nm lere absorpsiyon maksimumları görülmektedir (139, 266). Asit ve alkali ilavesiyle spektrumda bir değişiklik izlenmemiştir. IR spektrumunda (Spektrum No 16) 1620 cm^{-1} de izlenen şiddetli absorpsiyon, furan halkasındaki -C=C- gerilmesine aittir.

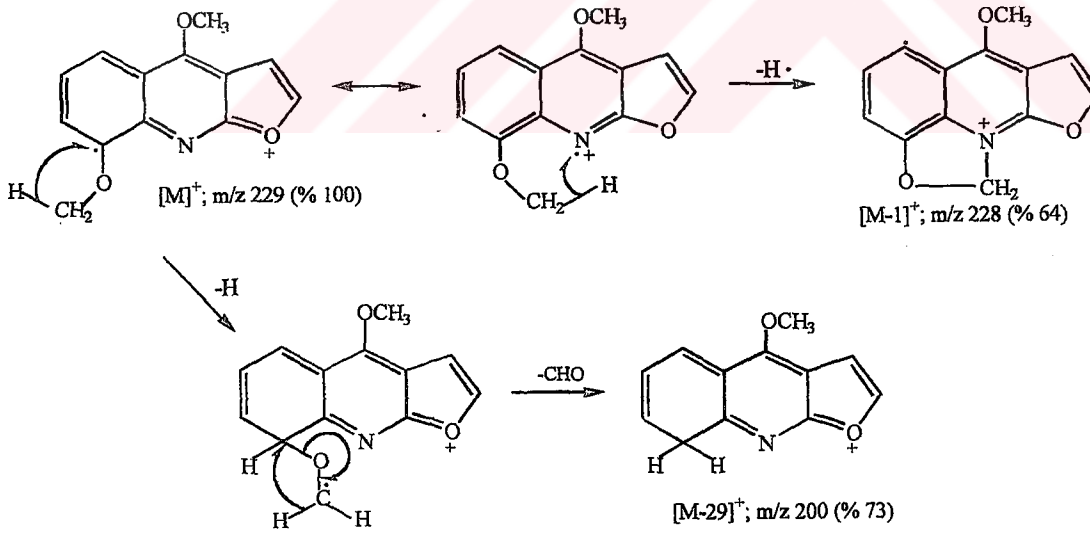
Yukarıdaki verilerin ışığında, HM-3 kodlu bileşik için önerilen kapalı kimyasal formül $C_{13}H_{11}NO_3$ tür, ve bu formül için hesaplanan molekül ağırlığı 229 dur. Gerçekten de bileşiminin EI kütle spektrumunda (Spektrum No 18) moleküler iyon m/z 229 da % 100 bağıl bollukta bulunmuştur. Molekül ağırlığı ESI kütle spektral bulgularıyla da desteklenmiştir (Spektrum No 17). Bileşimin kütle parçalanması, furokinolin çekirdeği için karakteristik yolakları izlemektedir (Şema 2).

Tüm spektral veriler, HM-3 bileşiminin literatürde γ -fagarine (haplophine) olarak kayıtlı olan furokinolin alkaloidi olduğuna işaret etmektedir. HM-3 kodlu bileşiminin açık kimyasal formülü aşağıda gösterilmiştir. Bileşimin 1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri yukarıdaki bulgular doğrultusunda formül üzerinde yerleştirilmiş olup, literatür verileriyle uyum içerisindedir (212, 261, 290, 323).





Bu bileşimin *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisindeki bulunuşu, daha önce bu bitki üzerinde gerçekleştirilmiş olan fitokimyasal araştırmada rapor edilmiştir (289).



Şema 2. γ -Fagarine'in Kütle Parçalanması

4. HM-6 { Robustine }

F₅ kodlu ana fraksiyonun sütun kromatografisi uygulaması sırasında elde edilen 6 no lu fraksiyonun preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılması sırasında kazanılan bir bandın kromatografik olarak incelenmesi sonucunda tek bir bileşiğe ait olduğu görüldü. Bu maddeye HM-6 kodu verildi (12 mg).

Dragendorff Belirteci ile karakteristik alkaloid reaksiyonu veren bu bileşiğin de bir furokinolin alkaloidi olabileceğine dair ilk bulgu, 300 MHz de dötörökloroform içinde çekilen ¹H NMR spektrumundan (Spektrum No 26) sağlanmıştır. Aromatik sahada δ 7.62 ve 7.10 (*J* 2.8 Hz) da rezonans veren birer hidrojen değerindeki dubletlerin gerek kimyasal kayma ve gerekse etkileşme katsayısı değerleri, onların furan halkasının 2 ve 3 konumlarındaki hidrojenlerine ait olduklarını göstermektedir (87). Ayrıca aromatik sahada δ 7.73 (d, *J* 8.4 Hz), 7.34 (dd, *J* 8.3/7.7 Hz) ve 7.18 (d, *J* 7.5 Hz) de rezonans veren birer hidrojenlik sinyaller, bir 1,2,3-trisübstitübenzen halkası için karakteristik olan spin etkileşmeleri göstermektedir. Buna göre, HM-6 bileşiği A halkasında monosübstitüsyon taşıyan bir furokinolin alkaloidi olmalıdır. δ 4.45 deki üç hidrojenlik singletin oldukça aşağı alanda olan kimyasal kayma değeri nedeniyle, furokinolin alkaloidleri için karakteristik olduğu üzere, 4-konumunda yer aldığı düşünülmüştür. Buna göre, A halkasında yer aldığı düşünülen sübstitüent muhtemelen bir fenolik hidroksil olmalıdır.

Bu sübstitüentin varlığını kanıtlamak amacı ile NaOH içerisinde alınan UV spektrumunda (Spektrum No 22) izlenen batokromik kayma,

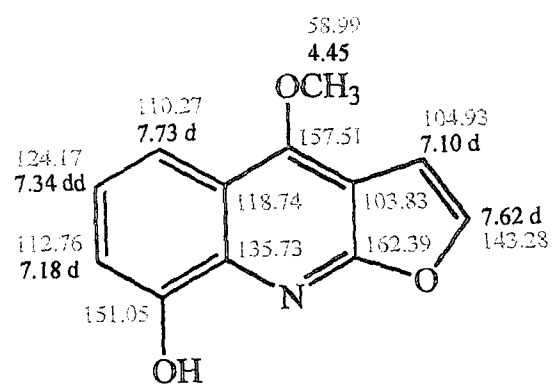
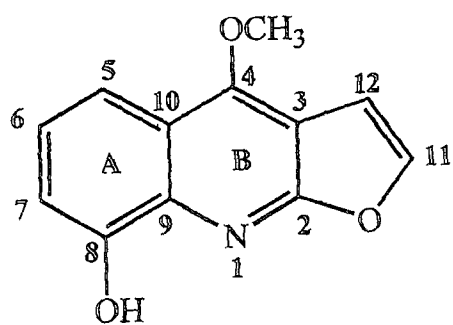
fenolün bulunuşunu doğrulamaktadır. Bu durum IR spektrumunda (Spektrum No 23) 3430 cm^{-1} de görülen O-H gerilme bandı ile de desteklenmektedir.

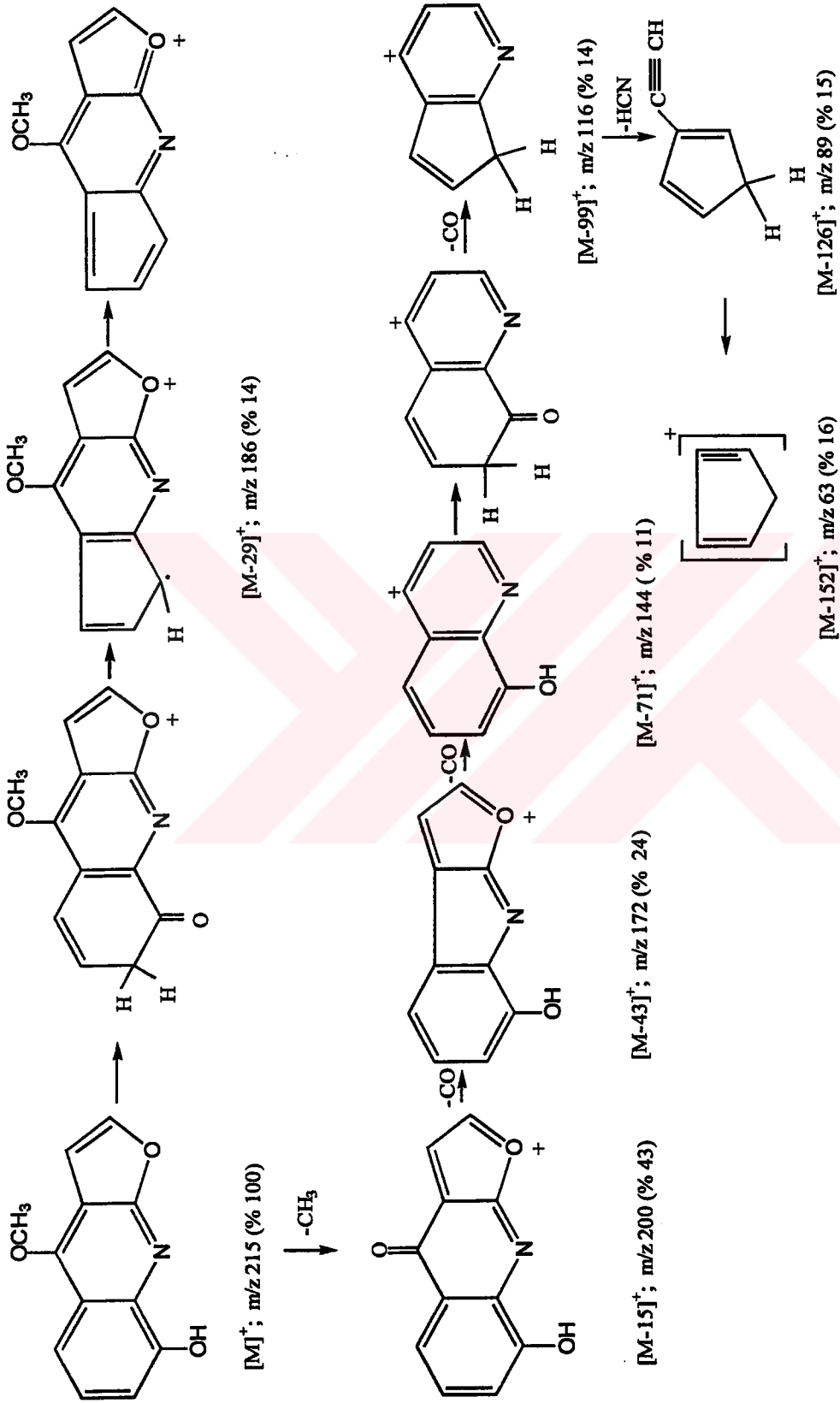
Bileşğin ^{13}C NMR spektrumunda (Spektrum No 27) görülen toplam oniki karbona ait sinyaller, ^1H NMR spektrumu verileriyle önerilen furokinolin yapısıyla uyum içerisindedir.

Yukarıdaki verilere göre, HM-6 bileşğinin kapalı formülü $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ tür; bu formül için hesaplanan molekül ağırlığı ise 215 dir. Gerçekten de bileşğimizin EI kütle spektrumunda (Spektrum No 25) baz tepe m/z 215 de izlenen moleküler iyon aittir. Yüksek bağılluğa sahip olan m/z 200 (% 43) iyonu, 4-konumundaki metoksil grubundan bir metil radikalinin kopması ile oluşmaktadır. m/z 186 da izlenen $[\text{M}-29]^+$ piki ise, fenolik hidroksil grubunun C-8 konumunda yer aldığına işaret eden önemli bir veridir (Şema 3) (113).

Bu verilerin ışığında 8-hidroksi-4-metoksifurokinolin olarak tanımladığımız bileşik, literatürde 8-hydroxydictamnine, ya da diğeri bir adıyla robustine olarak kayıtlıdır. HM-6 kodlu bileşğimizin spektral verileri, literatürde robustine için rapor edilmiş olan değerlerle tamamen uyum içerisindedir (87).

Haplophyllum genusunda varlığı daha önceden tespit edilmiş olan robustine'in (Tablo 2), *Haplophyllum myrtifolium* türündeki varlığı ilk kez bu çalışmada rapor edilmektedir.





Şema 3. Robustine'in Kütle Parçalanması

5. HM-7 { Chrysofenetin }

F₅ kodlu ana fraksiyona preparatif sütun uygulaması sırasında elde edilen 23-33 nolu ara fraksiyonun etanolden kristallendirilmesi neticesinde sarı iğnecikler şeklinde elde edilen bileşik, genel flavon tanımlama deneylerine tabi tutuldu. İnce tabaka üzerinde 366 nm UV ışık altında kahverengi, amonyak buharları ile sarı ve daha sonra 366 nm UV ışık altında mor renk veren bileşiğin (124), Shinoda belirteci ile verdiği kırmızımsı-pembe renk nedeniyle bir flavon olduğu, ferri klorürle yeşil renk vermesi nedeniyle de 3-, 5- ya da 8-konumlarında fenol grupları bulunduğu düşünüldü. 23.1 mg ağırlığındaki bu bileşiğe HM-7 kodu verildi.

Flavon ve flavonollerin gerek çekirdek yapılarının ve gerekse süstitüsyonlarının konum ve niteliklerinin tayininde UV spektrometrisi güçlü bir yöntem olduğu bilinmektedir. Bileşiklerin gerek metanol içerisinde alınan UV spektrumlarında saptanan maksimum absorpsiyon değerleri, ve gerekse metanollü çözeltilere muhtelif belirteçler ilavesiyle UV spektrumlarında izlenen değişiklikler, flavon ve flavonollerin yapı tayininde çok değerli bilgiler sağlayabilmektedir. Bu nedenle, HM-7 kodlu bileşiğimize ayrıntılı bir UV spektral analiz uygulanmıştır.

Flavon ve flavonollerin metanol içerisinde alınan UV spektrumlarının 240-400 nm arasında iki temel absorpsiyon bandı içerdiği bilinmektedir. Bunlardan 300-380 nm arasındakine Bant I, 240-280 nm arasında görülene ise Bant II adı verilir. Bant I in C-halkasındaki sinnamoil sistemiyle, Bant II nin ise A-halkasının benzoil sisteminin absorpsiyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bant II tek bir maksimum halinde olabileceği gibi, C-halkasındaki oksijenli süstitüsyonların sayı ve niteliğine bağlı olarak iki

maksimuma da ayrılabilir. Bu maksimumlardan daha uzun dalgaboyundakine Bant IIA, diğerine ise Bant IIB adı verilir. 3',4'- ve daha nadir olmak üzere 3',4',5'-konumlarda oksijenli süstitüsyon taşıyan flavon ve flavonoller, genelde 250-275 nm arasında iki belirgin absorpsiyon maksimumu verirler (181).

HM-7 kodlu bileşiminin UV spektrumunda (Spektrum No 29), 364 (Bant I), 271 ve 258 nm (sırasıyla Bant IIA ve Bant IIB) lerde absorpsiyon maksimumları görülmektedir. Bant II nin ikiye bölünmüş olması, HM-7 nin C-halkasında 3',4'-disüstitüsyon taşıyan bir flavon ya da flavonol olduğuna işaret eden bir bulgudur.

Flavon ve flavonollerin UV spektrumları üzerinde NaOMe etkisi, serbest 3- ve/veya 4'-hidroksil gruplarının tanımlanması için kullanılır. NaOMe ilavesiyle Bant I de büyük bir batokromik kayma (40-65 nm) izlenirken absorpsiyon şiddetinde bir azalma olmazsa, serbest 4'-OH grubunun bulunduğuna karar verilebilir. Serbest 4'-OH grubu olmayan, ancak 3-konumunda serbest hidroksil grubu taşıyan flavonollerde de 50-60 nm lik batokromik kayma izlenirse de, genellikle Bant I in şiddetinde azalma meydana gelir. Hem 3 ve hem de 4'-konumlarında serbest-OH taşıyan flavonollerde ise, NaOMe ilavesini takibeden kısa süre içerisinde alınan UV spektrumunda dejenerasyon izlenir (181).

Bileşiminin NaOMe ilavesiyle alınan UV spektrumunda Bant I de 58 nm lik bir batokromik kayma görülmüştür. Absorpsiyon şiddetinde azalma olmaması, ve bir süre sonra tekrar alınan UV spektrumunda bir bozulma izlenmemesi, bileşiminin C halkasında 4-konumunda serbest bir hidroksil grubu olduğunu belirlemektedir. Bileşiminin UV spektrumunda Bant II nin ikiye ayrılmış olması nedeniyle 3',4'-disüstitüe C halkasına sahip olduğu saptandığı için, bu ilave bilgilerin ışığında, sözkonusu halkadaki süstitüsyonun 3'-metoksi-4'-hidroksi olması gerektiği de ortaya çıkmaktadır .

C-3 ya da C-5 de serbest hidroksil grubu taşıyan flavon ya da flavonoller, $AlCl_3$ ile aside dayanıklı kompleksler oluştururlar. $AlCl_3$ ilavesiyle alınan UV spektrumunda Bant I ve Bant II de belirgin batokromik kaymalar meydana gelir; ancak asit ilavesinden sonra tekrar alınan spektrumun absorpsiyon maksimumlarında metanolde alınan UV spektrumundakilere kıyasla batokromik kaymanın bulunması, flavonoidde 3 ve/veya 5-konumunda serbest hidroksil gruplarının bulunduğunu belirtir. Asitle metanol spektrumuna dönülmesi ise, ne 3-ve nede 5-konumlarında serbest hidroksil grubu bulunmadığının göstergesidir (181). 5-Hidroksi flavonlar alüminyum klorür ilavesiyle alınan spektrumlarında karakteristik olarak dört bant verirler. Bunlar Ia, Ib, IIa ve IIb olarak simgelenir (150, 181). Bu bantların absorbansları, batokromik kaymaları, absorpsiyon maksimumlarının dalgaboyları ve hatta şekillerinin değerlendirilmesi, flavonoidlerin kimyasal yapılarına göre yirmi kadar alt sınıf halinde gruplandırılmasını mümkün kılmıştır (150).

Bileşiminin metanollü çözeltilisine $AlCl_3$ ilavesiyle alınan spektrumunda, tümü metanoldeki spektruma göre batokromik kayma sergileyen dört absorpsiyon maksimumu vermektedir. Bu çözeltiliye hidroklorik asit ilavesinden sonra alınan UV spektrumunda, absorpsiyon maksimumlarının değişmediği, yani orijinal metanol spektrumuna geri dönülmediği izlenmiştir. Bu durum, HM-7 bileşiminde 3 ve/veya 5-konumunda serbest hidroksil gruplarının bulunabileceğini düşündürülen bir bulgudur. İlaveten, bileşiminin UV spektral verilerine, yukarıda konu edilen sınıflandırma kriterleri uygulanmıştır. Alüminyum klorür ve asitle Bant I in Bant Ia ve Ib olarak iki maksimum vermesi, Bant Ia nın (420 nm) 395 nm den yüksek dalgaboyunda ve omuz değil de bir maksimum halinde görülmesi, ve ilaveten Bant II nin 271 nm den küçük dalgaboylarında izlenmesi, HM-7 nin 3-metoksiflavonlar alt sınıfında yer aldığını gösteren kriterlerdir.

UV spektral analizlerinden saptanan bilgiler ışığında, HM-7 nin, 3- ve 3'-konumlarında metoksil grupları, 5- ve 4'-konumlarında ise serbest hidroksil grubu taşıdığı söylenebilmektedir. UV spektroskopisinden sağlanan bulguların doğrulanması ve flavon çekirdeğinin C-6, 7 ve 8 konumlarındaki süstitüsyon durumlarının belirlenmesi amacıyla bileşiğe ait diğer spektral analizler de (^1H ve ^{13}C NMR, IR, EIMS ve ESI-MS) gerçekleştirilmiştir.

Bileşiğin 600 MHz de dötörökloroform içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda (Spektrum No 33), δ 3.88, 3.92, 3.95 ve 3.99 da dört tane üçer hidrojenlik keskin singlet görülmektedir. İki metoksilin yerleri belirlenmiş olduğundan, diğer iki metoksilin C-6, C-7 ya da C-8 konumlarının ikisinde yer aldığı ortaya çıkmaktadır. Aromatik sahada δ 7.06, 7.79 ve 7.80 de görülen sinyallerin bölünmeleri ve etkileşme katsayıları, bu hidrojenlerin bir ABX sisteminin üyeleri olduğunu kanıtlamaktadır. Bu durum, daha önce UV spektral analizler yardımıyla saptanmış olan 3'-metoksi-4'-hidroksi süstitüsyonu taşıyan B-halkasının varlığıyla uyum içerisinde dir. δ 6.04 ve 12.47 de değişebilen protonlara ait olduğu düşünülen iki sinyale ilaveten δ 6.42 de görülen bir hidrojenlik singlet A halkasının C-6, 7, ya da 8 konumlarından bir tanesinde yer almalıdır.

HM-7 nin 150 MHz de alınan ^{13}C NMR spektrumunda (Spektrum No 34) onsekiz tane karbona ait sinyaller görülmektedir. Bunlardan δ 179.23 sinyali, flavon çekirdeğinin 4-konumunda yer alan çapraz konjuge keton karbonili için uygun bir kimyasal kayma değeri sergilemektedir. Diğer sinyaller de önerilen yapıyla uygunluk göstermelerine karşılık, C-6, 7 ve 8 konumlarındaki süstitüsyonun belirlenmesinde çok kesin bir veri sağlayamamıştır. Bu nedenle, HM-7 üzerinde çift-boyutlu NMR (^1H , ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOESY), deneyleri yapılmasına gerek duyulmuştur.

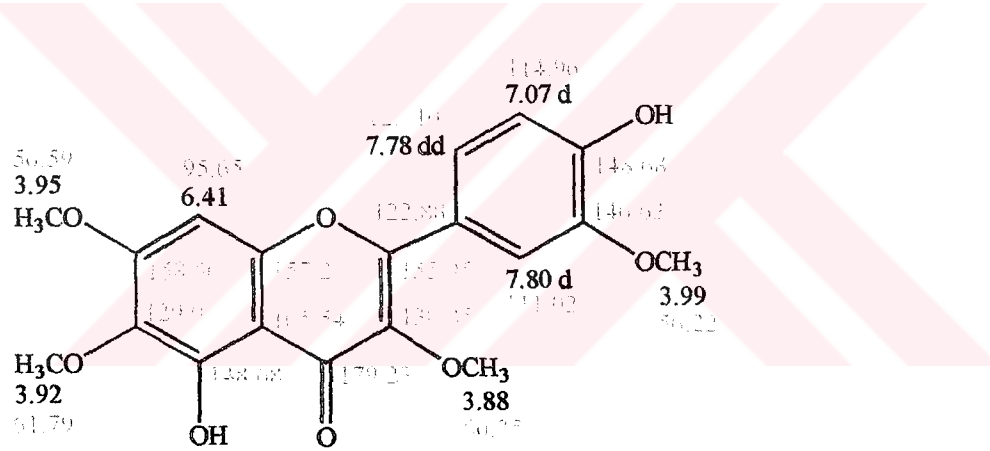
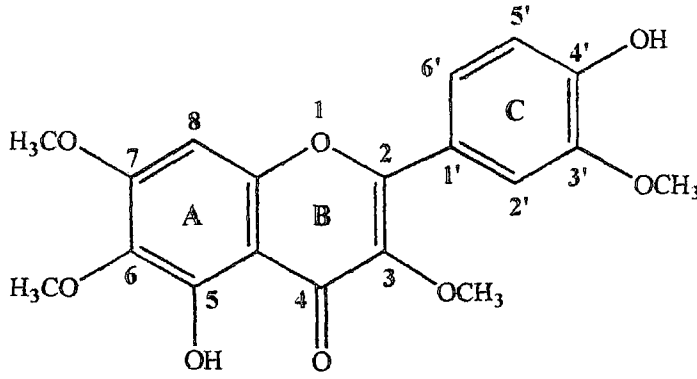
$^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY deneyi (Spektrum No 35), ABX sistemi hidrojenleri arasındaki etkileşimleri vurgulamaktan öteye bir bilgi sağlamamıştır. $^1J_{CH}$ korelasyonlarını veren HSQC deneyi (Spektrum No 36) sonuçlarına göre hidrojenlerle üzerinde yer aldıkları karbonlar eşleştirilebilmiş, ve bu sayede karbon kimyasal kaymalarının bir kısmı formül üzerinde yerleştirilebilmiştir. Yapı hakkında daha kesin bilgiler ise, HMBC spektrumundan (Spektrum No 37) sağlanmıştır. B-Halkasında yer alan hidrojenlerin $^2J_{CH}$ ve $^3J_{CH}$ korelasyonları, bu halkada bulunan tüm karbonların ve ayrıca kromen halkasının 2-konumunda yer alan katerner karbonun kimyasal kayma değerlerinin kesin olarak saptanmasını sağlamıştır. C-6, 7 ve 8 konumlarındaki kimyasal yapının belirlenmesi ise, δ 6.41 de rezonans veren hidrojenin iki ve üç bağ etkileşimleriyle çözümlenmiştir (Tablo 3). Bu hidrojenin C-8a (δ 157.59) ile etkileşmesi, 6-konumunda yer almış olma olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca karbonil karbonu (δ 179.23) ile de etkileşme görüldüğünden, 7-konumunda bulunması da mümkün görülmemiştir. Bu durumda δ 6.41 sinyali H-8 e ait olmalıdır. Gerçekten de H-8, C-7 (δ 158.60) ve C-8a (δ 157.59) ile $^2J_{CH}$, C-4a (δ 105.54) ve C-6 (δ 129.03) ile $^3J_{CH}$ korelasyonları sergilemekte, düzlemsellik nedeniyle de C-4 (δ 179.23) ve C-5 (δ 148.68) ile küçük çaplı $^4J_{CH}$ korelasyonları izlenebilmektedir.

NOESY deneyinde (Spektrum No 38), H-8 ile 7-OCH₃ (δ 3.95) grubu arasında izlenen etkileşme, A halkası için önerilmiş olan yapıyı doğrulamaktadır. H-2' (δ 7.80) ile 3'-OCH₃ (δ 3.99) hidrojenlerinin uzaysal etkileşmesi, B-halkasının kimyasal yapısını bir kez daha kanıtlarken, H-6' (δ 7.78) ile 3-OCH₃ (δ 3.88) arasındaki etkileşme ise 3-metoksilli flavon ana iskeletini kesinleştirilmektedir.

Bu bulguların ışığında HM-7 nin kimyasal yapısı 5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon olarak kesinlik kazanmıştır. Bu yapının kapalı formülü C₁₉H₁₈O₈, bu

formül için hesaplanan molekül ağırlığı ise 374 dür. Bileşiğin ESI-kütle spektrumunda (Spektrum No 31) bulunan değerler, hesaplanan molekül ağırlığıyla uyum içerisindedir.

5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon'un açık kimyasal formülü ile ^1H ve ^{13}C NMR değerleri aşağıda verilmiştir.



5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon, literatürde chrysosplenetin adıyla kayıtlı olan bir bileşiktir. Bu yapıya sahip olan flavonun sinonim adının polycladin olduğu da kayıtlıdır (150). Bu bileşik, araştırılan kaynakların çoğunda chrysosplenetin adıyla anılmasına rağmen, çok yakın zamana kadar polycladin adının da kullanıldığı görülmüştür. Bu nedenle, her iki ismin kullanıldığı bilimsel araştırmaların kısa bir özeti verilerek, çift isim uygulamasının literatür araştırmalarında meydana getirdiği güçlük ve olumsuzluklara ışık tutulması amaçlanmıştır.

Polycladin adına literatürde ilk kez 1948 yılında rastlanmaktadır. Bu tarihte *Polycladus abietinus* (Compositae)'dan flavonoid reaksiyonları veren sarı renkli kristal bir bileşik elde edilmiş ve polycladin olarak isimlendirilmiştir (188). Aynı araştırmacı, 1950 yılında Güney Amerika'nın And Dağları'nda endemik olarak yetişen *Lepidophyllum quadrangulare* (Sinonim *Polycladus abietinus*) (Compositae)'den elde ettiği polycladin'in $C_{19}H_{18}O_8$ kapalı formülüne sahip olup, en az üç tane metoksil grubu taşıyan bir flavon olduğunu rapor etmiştir (189). Bu araştırma grubunun 1957 yılında yayınlanan çalışmalarında, polycladin'in yapısı bir quercetagenin türevi olan 5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon olarak rapor edilmiştir (190). Ancak 1965 yılında Horhammer ve arkadaşları, total sentezle elde ettikleri 5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon'un polycladin'le aynı olmadığını, dolayısıyla polycladin için bildirilmiş olan yapının doğru olmadığını iddia etmişlerdir (153).

Chrysosplenetin adına ise ilk kez 1956 yılında yayınlanan bir makalede rastlanmıştır. Nakaoki ve Morita, *Chrysosplenium japonicum* (Saxifragaceae) adlı bitkiden elde ettikleri chrysosplenin adlı yeni bir flavonozitin hidroliziyle chrysosplenetin olarak isimlendirdikleri genini elde etmişler, bu geninin kapalı formülünün $C_{15}H_7O_3(OMe)_3$, kimyasal yapısının ise quercetagenin 6,7,3'-trimetil eter olduğunu belirtmişlerdir (211). 1962 yılında Mani ve Venkataraman, total sentezle elde ettikleri 3,4'-dihidroksi-5,6,7,3'-tetrametoksiflavonun alüminyum klorürle muamelesi sonucunda kazandıkları bir bileşiğin, Nakaoki tarafından sağlanan otentik chrysosplenetin ile identik olduğunu bildirmişlerdir (185). Chrysosplenetin'in yapısı 1969 yılında aydınlatılmış (277), ve bu tarihten sonra 5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon, kaynakların büyük bir bölümünde bu isimle anılmıştır.

Buna rağmen, yakın zamana kadar polycladin adının kullanıldığı kaynaklara da rastlandığı saptanmıştır. Örneğin Compositae familyasına ait türler olan *Parthenium*

rollinsianum'dan (273), *Stevia jujuyensis*'in toprak üstü kısımlarından (95) ve *Haplopappus bezanillanus*'tan, ayrıca Scrophulariaceae familyasından *Digitalis thapsi*'nin yapraklarından (97) elde edilen bu bileşik, ilgili yayınlarda polycladin adıyla rapor edilmektedir. *Jasonia montana* (Compositae)'dan polycladin adıyla rapor edilen bileşiğin (104), daha sonra jaceidin (quercetagetin 3,6,3'-tetrametil eter) olduğu ortaya konulmuştur (150).

5,4'-dihidroksi-3,6,7,3'-tetrametoksiflavon'un chrysosplenetin adı altında, Compositae ve Scrophulariaceae familyalarına ilaveten, Labiatae, Verbanaceae ve Diaspensiaceae familyalarına ait bazı türlerden elde edilerek rapor edildiği görülmektedir. Örneğin Compositae familyasından *Artemisia siversiana* (88, 291), *A. rutifolia* (89), *A. copa* (96), *A. hispanica* (186) ve *A. annua* (187) gibi birçok türden rapor edilmiş olması, bu flavonoidin *Artemisia* genusunun kimyasal profilinin olağan bir üyesi olduğuna işaret etmektedir. Chrysosplenetin içerdiği rapor edilen diğer bazı Compositae familyası üyeleri, *Brickellia arguta* (262), *Chamomilla recutita* (260), *Jasonia montana* (337), *Pulicaria somalensis* (29), *Matricaria chamomilla* (198) ve bazı *Achillea* türleridir (310, 313). Bu bileşik Scrophulariaceae familyasından *Adenosma capitatum* (232), Labiatae familyası üyelerinden *Plectranthus marrubioides* (152) ve *Stachys aegyptica* (103), Verbanaceae familyasından *Lanthana achyranthifolia* (102) ve bir Diaspensiaceae üyesi olan *Berneuxia thibetica*'dan da (99) rapor edilmiştir.

Bilgilerimiz ışığında, chrysosplenetin'in Rutaceae familyasının bir üyesinde bulunuşu ilk kez bu çalışma ile rapor edilmektedir. Böylece sözkonusu flavonoidin doğadaki kaynaklarına, Rutaceae familyası, *Haplophyllum* genusu ve *H. myrtifolium* türü de ilave edilmektedir.

Chrysosplenetin üzerinde yapılan bir farmakolojik araştırmada, bu bileşiğin melanoma B16'ya karşı belirgin antitümör aktivite gösterdiğini, buna karşılık Pliss lenfosarkomanın gelişmesini sadece zayıf bir şekilde geciktirdiğini, sarcoma 180'e karşı ise

hemen hemen etkisiz olduğunu ortaya koymuştur (90). 2000 Yılında gerçekleştirilen bir biyolojik aktivite araştırmasında ise, antifungal etkisi açısından incelenen chrysosplenetin'de böyle bir aktivitenin bulunmadığı rapor edilmektedir (291).



6. HM-9 {Dictamnine}

F₅ kodlu fraksiyonun preparatif sütun kromatografisi ile saflaştırılması sırasında elde edilen 11 no lu ara fraksiyonun preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayrılması sonucunda alınan 2 nolu banda HM-9 kodu verilmiştir. Dragendorff ile koyu kahverengi leke veren bu bileşiğin UV spektrumunda (Spektrum No 39) 202, 237 ve 331 nm lerde görülen maksimumlar furokinolinler için karakteristiktir (266). Asit ve alkali ilavesiyle spektrumunda bir değişiklik izlenmemiştir.

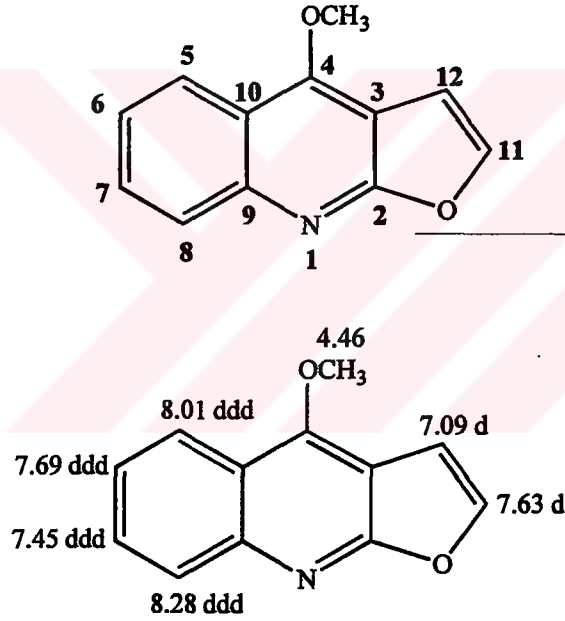
Dötörokloroform içinde 300 MHz de çekilen ¹H NMR spektrumunda (Spektrum No 43), aromatik sahada toplam altı hidrojene karşılık gelen sinyaller gözlenmektedir. Bunlardan δ 7.63 ve δ 7.09 da birer dublet şeklinde (J 2.8 Hz) görülen sinyaller, furan halkasının sırasıyla α ve β konumlarındaki hidrojenlere aittir (161). δ δ 7.69 ve 7.45 de dublet-dublet-dublet olarak görülen sinyallerden her ikisinde de iki *orto* ve bir *meta* etkileşme olduğunu gösteren bölünmeler vardır. δ 8.28 ve 8.01 deki sinyaller de dublet-dublet-dublet olarak bölünmüştür. Bu sinyallere ait etkileşme katsayıları, her iki hidrojenin de bir *orto*, bir *meta* ve bir *para* etkileşmeye sahip olduğunu göstermektedir. Söz konusu veriler 1,2-disübstitübenzen yapısının varlığını ortaya koymakta, ve furokinolin çekirdeğinin A halkasının 5-, 6-, 7- ve 8-konumlarının nonsübstitüe olduğunu belirlemektedir. δ 4.46 da görülen üç hidrojen değerindeki singlet, C-4 konumundaki bir metoksile ait olmalıdır. Zira bu sinyalin oldukça aşağı alanda izlenen kimyasal kayma değeri, furokinolin çekirdeğinin 4-konumunda yer alan metoksil grupları için karakteristiktir.

¹H NMR bulgularından elde edilen bulgulara göre yazılan bileşiğin kapalı formülü C₁₂H₉NO₂ ve bu formül için hesaplanan molekül ağırlığı 199 dur. HM-9 un EI kütle spektrumunda (Spektrum No 42) m/z 199 da görülen moleküler iyon aynı zamanda baz tepedir. Metoksil grubundan metil radikalinin kopmasıyla oluşan iyon ise m/z 184 de % 47

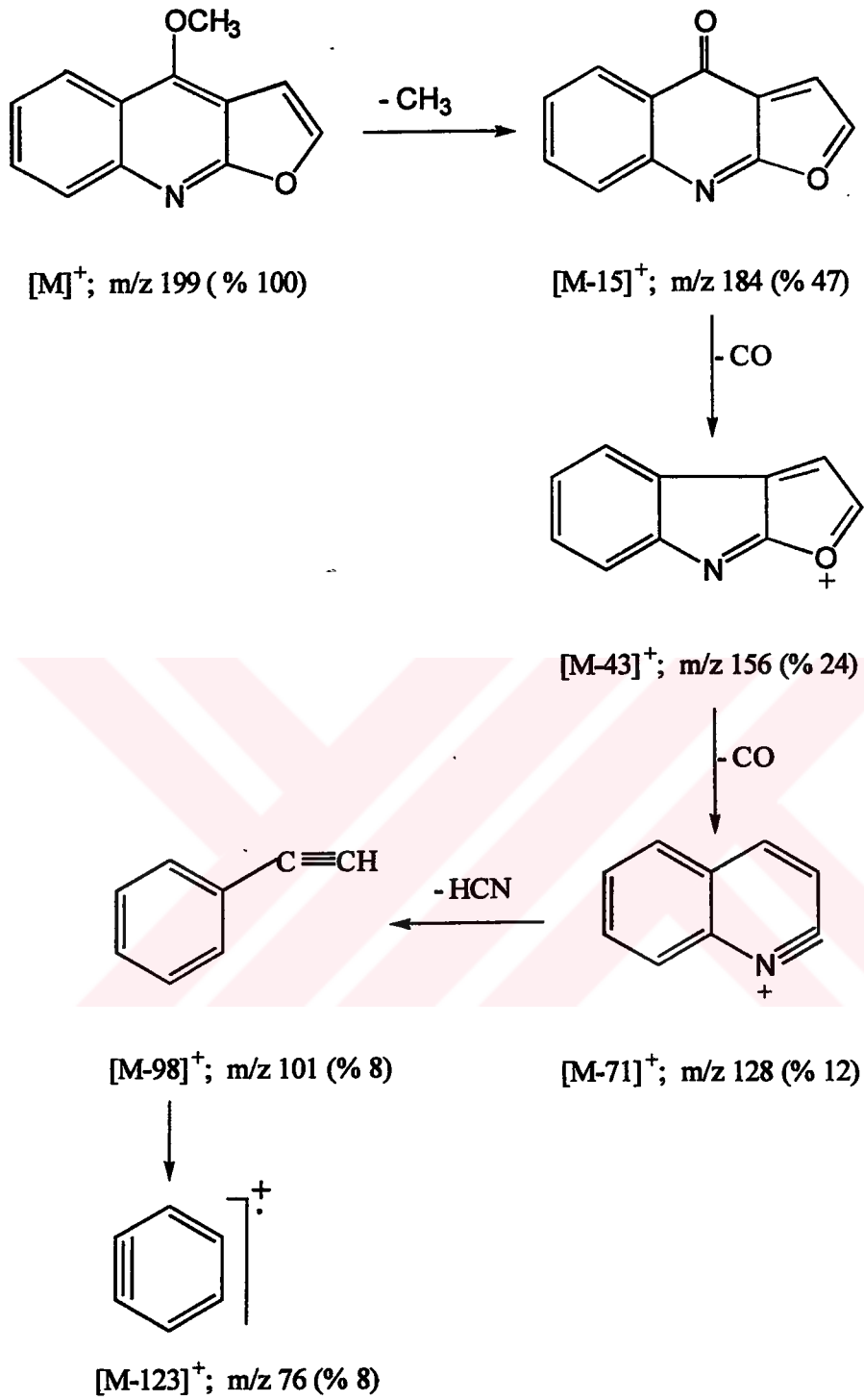
bağıl bollukta görülmektedir (Şema 4) . Ayrıca ESI MS spektrumunda (Spektrum No 41) görülen m/z 222 $[M+Na]^+$ ve 200 $[M+H]^+$ pikleri de, EI kütle spektrumundan elde edilen bilgileri doğrulamaktadır.

Böylece HM-9 kodlu bileşiğin 4-metoksifuro[2,3-b]kinolin yapısında olduğu kesinlik kazanmıştır. Bu kimyasal formüle sahip olan bileşik, literatürde dictamnine adıyla kayıtlıdır. HM-9 un spektral verileri, literatürde dictamnine için rapor edilmiş olanlarla tamamen uyum içerisindedir (40, 92, 261)

Dictamnine'in açık kimyasal formülü ve 1H NMR değerleri aşağıda verilmektedir.



Literatür araştırmaları, dictamnine'nin daha önce *Haplophyllum* genusuna ait bir çok türden izole edilmiş olduğunu göstermiştir (Tablo 2). Bu furokinolin alkaloidinin *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. türündeki varlığı ise ilk kez bu çalışmada rapor edilmektedir.



Şema 4. Dictamnine'in Kütle Parçalanması

7. HM-10 {7-O-(3-Methyl-2-butenyl)isodaurinol}

F₅ kodlu ana fraksiyona preparatif sütun kromatografisi uygulaması sırasında elde edilen 11 no lu fraksiyona preparatif ince tabaka kromatografisi uygulanmıştır. Dragendorff belirtecine olumsuz yanıt vermesi nedeniyle nonalkaloidal olduğu düşünülen bandın elüsyonu ile elde edilen bileşik, tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırılmış, ve elde edilen bileşiğe HM-10 kodu verilmiştir.

HM-10 kodlu bileşiğin 600 MHz NMR spektrometresinde dötörökloroform içinde alınan ¹H NMR spektrumunda (Spektrum No 48) aromatik sahada altı hidrojene karşılık gelen sinyaller görülmektedir. Bu sinyallerden δ 7.69, 7.18 ve 7.09 da rezonans verenler, birer hidrojen değerinde singletlerdir. δ 6.96, 6.84 ve 6.81 de izlenen herbiri birer hidrojen değerindeki sinyallerin bölünmeleri ve etkileşme katsayıları ise, bu hidrojenlerin bir ABX sistemi oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Aromatik sahada δ 6.09 ve 6.05 de izlenen birer hidrojen değerindeki iki dublet (J 1.4 Hz), yapıda bir metilendioksi grubunun varlığını göstermektedir. δ 4.04 deki üç hidrojenlik singlet, süstitüentlerden bir diğerinin de aromatik bir metoksil grubu olduğuna işaret eder. ¹H NMR spektrumunun alifatik sahasında ve oldukça aşağı alanda, δ 5.37 ve 5.38 de göze çarpan birer hidrojen değerindeki singletler, bir γ -lakton halkasının metilen protonları için karakteristik değerdedir. Bu nedenle, HM-10 kodlu bileşiğin arilnaftalen çekirdeğine sahip bir lignan olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, sözkonusu sinyalin kimyasal kayma değeri, kimyasal yapının olası izomerlerden 1-aril-3-naftoik asit değil de, 1-aril-2-naftoik asit olabileceğine işaret etmektedir (151, 180, 223).

Buraya kadar elde edilen verilerin ışığında, HM-10 bileşiğinin arilnaftalen çekirdeğinin 4-konumunda süstitüsyon taşımadığı, A halkasının 1,2,4,5-tetrasüstitüe, C

halkasının ise 1,3,4-trisübstitüe olduğu, bu halkaların üzerinde sübstitüent olarak bir metilendioksi ve bir metoksil grubu taşıdığı söylenebilmektedir. Böylece A ya da C halkalarının birisinde bir sübstitüentin daha yer alması gerektiği de ortaya çıkmaktadır.

Bu sübstitüentin varlığı ve niteliğine ilişkin ilk bulgular yine ^1H NMR spektrumundan sağlanmaktadır. Zira δ 5.36 da, γ -lakton metilen grubu hidrojenlerinin sinyalleriyle (δ 5.38 ve 5.37) kısmen örtülmüş durumda olan bir multipler göze çarpmaktadır. Oldukça aşağı alanda olduğu dikkati çeken bir hidrojenlik bu sinyalin yanı sıra, δ 4.56 da iki hidrojene karşı gelen bir dublet (J 6.5 Hz), δ 1.72 ve 1.56 da ise iki tane metil grubuna ait olabilecek üçer hidrojenlik iki keskin singlet dikkati çekmektedir. Bu ilave bulgular, HM-10 bileşiğinin alifatik karakterli bir yan zincir taşıdığını açıkça göstermektedir.

Bileşiğin ^{13}C NMR (150 MHz) spektrumunda (Spektrum No 49) toplam yirmibeş adet karbona ait sinyaller bulunmaktadır. δ 170.01 deki sinyal, molekülde bir karbonil grubunun varlığına işaret etmektedir. Ayrıca bileşiğin IR spektrumunda (Spektrum No 45) 1742 cm^{-1} de görülen şiddetli absorpsiyon sinyali de, bileşikte varolduğu öngörülen γ -lakton grubu karbonili için uygun bir değerdedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu, önerilen arilnaftalen çekirdeğine ve varlıkları ^1H NMR spektrumundan saptanan sübstitüentlere ait karbonlar için beklenen değerlerde sinyalleri taşımaktadır. Ancak ^{13}C NMR spektrumunda δ 17.98, 25.68, 65.72, 119.40 ve 138.01 değerlerinde izlenen ilave sinyaller, ^1H NMR bulgularına dayanılarak bileşikte bulunduğu öngörülen yan zincirin varlığı ve kısmen de olsa niteliği hakkında destekleyici bilgiler sağlamaktadır. Bu yan zincirin beş karbonlu olduğu, δ 119.40 daki sinyalin olefinik bir metin karbonundan kaynaklandığı, δ 138.01 deki sinyalin çifte bağın diğer karbonunu oluşturan katerner bir sp^2 karbona ait olduğu, metil gruplarının farklı kimyasal kayma değerlerinin (δ 17.98, 25.68), olefinik yapı

nedeniyle kısıtlanmış rotasyona bağlı olabileceği, ayrıca δ 65.72 sinyalinin veren metilen karbonunun muhtemelen oksijene α -konumda yer aldığı söylenebilmektedir.

HM-10 kodlu bileşiğin çekirdek yapısını doğrulamak, ve yan zincirin yapısını aydınlatmak amacıyla 2D NMR analizlerinin yapılmasına gerek görülmüştür. Bu kapsamda bileşiğin 600 MHz NMR spektrometresinde ^1H , ^1H DQF COSY, HSQC, HMBC ve NOESY analizleri gerçekleştirilmiştir (Tablo No 4).

Bileşiğin ^1H , ^1H DQF COSY spektrumunun (Spektrum No 50) dikkati çekecek bir sadelikte olduğu görülmektedir. ABX sistemini oluşturan aromatik hidrojenlerin beklenen etkileşmelerinin haricinde izlenen korelasyonlar, yan zinciri oluşturduğu düşünülen hidrojenlere aittir. Örneğin, δ 4.56 da sinyal veren metilen hidrojenleri ile δ 5.36 da rezonans veren olefinik metin protonu arasında karşılıklı etkileşmeler görülmektedir.

2 ve 3 bağ aracılığıyla ($^2J_{CH}$ ve $^3J_{CH}$) hidrojen-karbon korelasyonlarının saptandığı HMBC spektrumunun (Spektrum No 52) değerlendirilmesine en aşağı alanda bulunan sinyalden (δ 7.69) başlanmıştır. Bu hidrojenle C-10 (δ 68.03) arasındaki $^3J_{CH}$ korelasyonu, bu protonun B-halkasında ve 4-konumunda olduğunu belirlemektedir. Aynı hidrojenin diğer $^3J_{CH}$ korelasyonları, C-2 (δ 118.43) ve C-8a (δ 128.62) katerner karbonlarının kimyasal kayma değerlerinin yerleştirilebilmesine olanak sağlamakta, ve ayrıca 5-konumunda, ^1H NMR spektrumunda δ 7.18 de rezonans veren hidrojenin (δ_c 105.97) yer aldığını belirlemektedir. Bu durumda δ 7.09 da rezonans veren hidrojenin de H-8 olduğu saptanmış olmaktadır.

H-5 (δ 7.18), beklenen C-4 (δ 118.20) ve C-8a (128.62) korelasyonlarının yanısıra, δ 149.14 (C-7) ile de üç bağ aracılığıyla etkileşme sergilemiştir. H-8 in (δ 7.09) çapraz

sinyalleri ise, C-1 (δ 139.57), C-4a (δ 133.05) ve C-6 (δ 152.20) nın kimyasal kayma değerlerini saptamaya yardımcı olmuştur. Metoksil grubu hidrojenleri üç bağ aracılığı ile C-6 (δ 152.20) ile etkileşmekte, ve bu durum sözkonusu sübstitüentin 6-konumunda yer aldığı kanıtlanmaktadır. Böylece, C-7 de (δ 149.14) oksijenli bir sübstitüsyonun varlığı, ve bileşikte varlığı bilinen metilendioksi grubunun ise C-halkasında yer aldığı kanıtlanabilmektedir.

ABX sistemini oluşturan hidrojenlerden δ 6.84 deki protonun (H-2'), δ 128.87 (C-1'), 147.52 (C-3')/147.49 (C-4') ve 123.50 (C-6') deki karbonlarla etkileşmeleri görülmektedir. H-5' (δ 6.96) ve H-6' (δ 6.81) protonlarının HMBC spektrumunda izlenen çapraz sinyalleri de, görülmesi beklenen etkileşmelerle tamamen uyum içerisinde (Tablo 4). Metilendioksi hidrojenlerinin 147.52 (C-3')/147.49 (C-4') etkileşimleri ise, C-halkasının proton ve karbon haritasını tamamlayan bulgulardır.

γ -Lakton halkasındaki metilen hidrojenleri ile, C-2 (δ 118.43), C-4 (δ 118.20) ve C-9 (δ 170.01) arasında görülen $^3J_{CH}$ korelasyonları, daha önce de önerildiği üzere, 1-aril-3-naftoik asit değil de, 1-aril-2-naftoik asit izomeri ile karşı karşıya olduğumuzu kanıtlayan bir bulgudur.

Yukarıda irdelenen bulgular, HM-10 bileşiğinin yapısını, 7-konumundaki sübstitüsyonun haricinde, ortaya koyar niteliktedir. 1H ve ^{13}C spektrumlarından elde edilen bilgiler, HM-10 bileşiğinin 7-konumunda beş karbon ve dokuz hidrojenle oluşan bir alkeniloksi sübstitüentinin bulunduğuna işaret etmektedir. δ 4.56 deki metilen hidrojenlerinin (H-1"), δ 149.14 de rezonans yapan karbonla (C-7) olan korelasyonu, 7-konumundaki oksijene bağlı olan ilk karbonu belirlemektedir. Sözkonusu hidrojenler aynı zamanda, sırasıyla üç ve iki bağ aracılığıyla, δ 138.01 (C-3") ve δ 119.40 (C-2") da

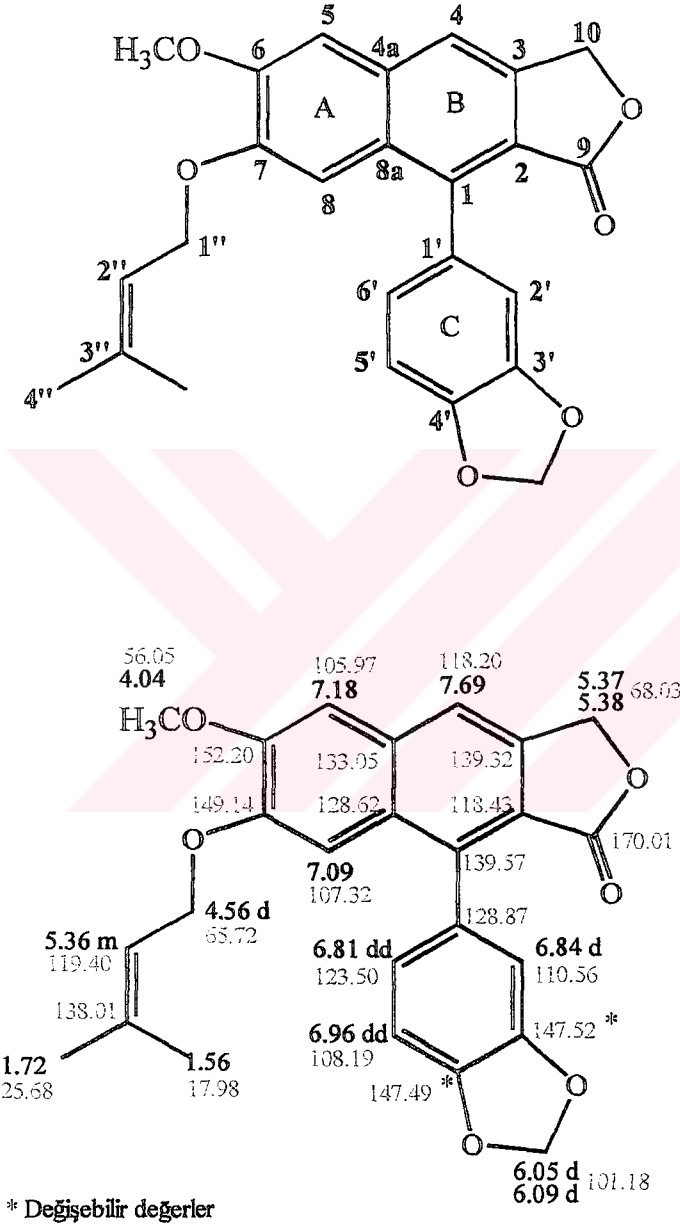
rezonans veren karbonlarla da etkileşmektedir. Bileşikte bulunan her iki metil grubu hidrojenleri de, birbirlerinin karbonları dışında sadece C-3" ve C-2" ile HMBC etkileşmeleri sergilemektedir. Bu durum, sözkonusu metil gruplarının çifte bağı oluşturan katerner karbona bağlı olduklarını, diğer olefinik karbonun ise metilenoksi grubu aracılığıyla ana yapıya bağlandığını göstermektedir. Böylece 7-konumundaki süstitüentün (3-metil-2-bütenil)oksi olduğu ortaya çıkmıştır.

Yukarıda önerilen yapının kapalı formülü $C_{25}H_{22}O_6$ dur ve hesaplanan molekül ağırlığı 418 dir. Bileşiğin ESI kütle spektrumunda (Spektrum No 46) görülen M+H (m/z 419), M+Na (m/z 441) ve M+K (m/z 457) pikleri, önerilen molekül ağırlığıyla uyum içerisindedir. EI kütle spektrumunda (Spektrum No 47) düşük bağı bollukta izlenen moleküller iyon (m/z 418, % 5), prenil yan zincirini kolayca kaybederek, ana çekirdek olan isodaurinol'e dönmemektedir (m/z 350, % 100). Bu parçacıktan bir metil grubunun atılmasıyla oluşan iyon ise m/z 335 de görülmektedir. Bu tür bir kütle parçalanması, benzer yan zincir taşıyan bileşikler için literatürde rapor edilenlerle uyum içerisindedir (303, 311).

HM-10 üzerinde yapılan NOESY deneyi (Spektrum No 53), önerilen yapıyı tümüyle doğrulayan bulgular sağlamıştır. Örneğin, metoksil grubu hidrojenleri karşılıklı olarak δ 7.18 (H-5) ile, H-5 ise yine karşılıklı olarak H-4 (δ 7.69) ile etkileşmektedir. Keza H-4 ün H-10 (δ 5.37) ile etkileşmesi, A ve B halkaları için önerilmiş olan yapıyı bir kez daha doğrulamaktadır. 7-konumunda yer aldığı saptanmış olan (3-metil-2-bütenil)oksi süstitüentindeki H-1" protonu (δ 4.56), beklendiği üzere H-2" ve H-3" ile verdiği korelasyonların yanısıra H-8 (δ 7.09) ile de etkileşerek, sözkonusu süstitüsyonun A halkasındaki konumunu kesin bir şekilde ortaya koymaktadır. H-2' (δ 6.84) ve H-6' (δ 6.81) protonlarının her ikisinin de H-8 (δ 7.09) ile karşılıklı nOe etkileşmesi göstermesi, C

halkasının muhtemelen sterik nedenlerle arilnaftalen çekirdeğine (A ve B halkaları) bir açı oluşturacak şekilde konuşlandığını düşündürmektedir.

HM-10 bileşiminin {(3-methyl-2-butenyl)isodaurinol} açık kimyasal formülü aşağıda gösterilmiştir.



Yapılan araştırmalar, bu bileşimin daha önce literatürde rapor edilmemiş olduğunu, dolayısıyla doğa için yeni bir bileşik olduğunu göstermektedir. HM-10 bileşiminden sadece 7-konumunda bir fenol grubu taşıması ile farklı olan arilnaftalen lignan isodaurinol (129)

adı ile anıldığı için, HM-10 bileşiğine (3-metil-2-bütenil)isodaurinol adının verilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

3-metil-2-bütenil (=3,3-dimetilalil, prenil) süstitüsüyonu, flavonlar, kumarinler ve alkaloidler gibi sekonder metabolitlerin yapılarında oldukça sık rastlanan bir yan zincirdir (56, 63, 75, 81, 86, 207, 217, 306, 325). Ancak, bilgilerimiz dahilinde, lignanlarda bu süstitüsyon ilk kez 1973 yılında Rutaceae familyasının bir üyesi olan *Zanthoxylum piperitum*'dan elde edilen piperitol-3,3-dimetilalil eter adlı bileşikte saptanmıştır (6). Bu bileşik lignanların furofuran (2,6-diarilbisiklo[3,3,0]oktan) alt sınıfındadır.

Aynı bileşik daha sonra 1979 yılında Yeni Kaledonya'da yetişen *Zanthoxylum* türlerinden de izole edilmiştir (311).

1983 yılında *Z. ailanthoides*'ten pluviatilol-3,3-dimetilalil eter adlı yeni bir lignanın izole edildiği rapor edilmiştir. Pluviatilol de, piperitol gibi, furofuran çekirdek yapısına sahip olan bir lignandır (158).

Bundan bir yıl sonra Çin'de yayınlanan bir çalışmada, *Z. podocarpum* türünden yine pluviatilol-3,3-dimetil eter izole edilmiştir. Ancak araştırmacılar, bu bileşiğin yeni olduğunu, ayrıca prenil grubunun lignan sınıfından bir çekirdeğe bağlanmasının da ilk kez rapor edildiğini iddia etmişlerdir (259).

Ulubelen ve arkadaşlarının 1994 de yayınlanan bir araştırmasında, *Haplophyllum ptilostylum*'dan (Rutaceae) lakton karbonilinin farklı konumları nedeniyle izomerik bir karışım oluşturan 4-isopentylhaplomyrfofin rapor edilmiştir (304). Bu bileşik, 4-konumunda, (3,3-dimetil-2-bütenil)oksi süstitüsüyonu taşıyan bir dibenzilbutirolakton lignandır. Bu buluş, prenilli süstitüsyon taşıyan lignanların *Zanthoxylum* türü dışında bir

Rutaceae üyesinde bulunmasına, ve ayrıca prenil sübstütüsyonunun lignanların furofuran alt sınıfına ilaveten, diarilbutirolakton sınıfında da görölüşüne ilk örneği oluşturmaktadır.

Ancak, aynı araştırmacıların bir sonraki yıl yayınlanan araştırmasında, aynı bitkiden aynı bileşiğin tekrar rapor edildiği görölmüştür (303). Bu yayında, yazarlar bir yanılığya düşerek, gerçekte ilk kez 1973 yılında, ve daha sonra da başka araştırmacılarca da rapor edilmiş olan prenilli lignanların, kendi çalışmalarından önce bir kez ve ilk defa 1984 yılında Ren ve arkadaşlarının çalışmalarında (259) rapor edilmiş olduğunu ve bu sübstütüsyonun lignanlar için nadir olduğunu iddia etmişlerdir.

1997 Yılında yayınlanan bir araştırmada, *Coleonema pulchellum*'dan bilinen bir bileşik olan prenilpiperitolün izolasyonu rapor edilmiştir (83). Böylece *Zanthoxylum* ve *Haplophyllum*'un yanısıra, üçüncü bir Rutaceae türünde de prenilli lignanların bulunuşu literatüre geçmiştir.

1999 yılına ait bir araştırma, *Z. integrifolium*'dan yine 3,3-dimetilalil sübstütüsyonu taşıyan furofuran sınıfından iki yeni lignanın izolasyonunu rapor etmektedir. Bu bileşikler, pinoresinol-di-3,3-dimetilalil eter ve pinoresinol-3,3-dimetilalil eterdir (91).

Yukarıdaki literatür bilgileri, 3-metil-2-butenil (=3,3-dimetilalil, prenil) sübstütüentinin, çalışmamıza kadar lignanların sadece furofuran ve diarilbutirolakton alt sınıflarında rastlandığını ortaya koymaktadır. HM-10 kodlu yeni bileşiğimiz {7-O-(3-metil-2-butenil)isodaurinol}, bu sübstütüentin arilnaftalen lignanlarda varlığını ilk kez rapor etmektedir.

Vurgulanması gereken ikinci önemli husus, bilgimiz dahilindeki literatür verilerine göre, prenil lignanların sadece Rutaceae familyasına ait türlerden rapor edilmiş olmasıdır. Bu durum, muhtemelen Rutaceae familyası için karakteristik ve spesifik olan ve

biyojenetik açıdan araştırılması gereken ilginç bir biyosentetik yolağın varlığını düşündürmektedir.



B. UÇUCU BİLEŞİKLER

Haplophyllum myrtifolium Boiss. bitkisinden izole edilen uçucu bileşenler, GC/MS sistemi yardımıyla ayrıldı. Elde edilen veriler, TBAM Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi ve Wiley GC/MS Kütüphanesi kullanılarak değerlendirildi.

H. myrtifolium Boiss. bitkisinden su distilasyonu ile izole edilen uçucu yağında toplam doksan yedi bileşik saptanmış ve bunlardan linalool (% 12.8), β -caryophyllene (% 10.3) ve methyl eugenol (% 5.9) ana bileşenler olarak tespit edilmiştir.

F₂ kodlu ana alkaloit fraksiyonunundan izole edilen uçucu bileşiklerin % 83.2 si tanımlanabilmiş ve kırk iki adet bileşen içinde chavibetol (% 21.9), eugenol (% 19.1), methyl eugenol (% 10.8), β -cyclocitral (% 6.0) ve *trans*-linalool oxide (% 7.1) ana bileşenler olarak saptanmıştır.

Petrol eterli ekstreden SPME tekniği ile izole edilip GC/MS sistemi vasıtasıyla tanımlanabilen kırk yedi adet bileşenden β -caryophyllene (%14.6), decane (%11.4) ve β -phellandrene (%7.0) ana bileşenler olarak tespit edilmiştir.

Chemical Abstracts taraması sonucunda tarafımızdan yapılan bir derlemeye göre, şimdiye kadar *Haplophyllum* türlerinin uçucu yağı ile ilgili sadece üç araştırma bulunmaktadır.

1932 yılında yapılan bir araştırmada *H. acutifolium* ve *H. popovii* türlerinin uçucu yağ miktarları ve bileşimleri araştırılmıştır (171).

H. tuberculatum bitkisinin uçucu yağları ve yağ asitleri üzerine olan bir çalışmada, uçucu yağın ana bileşeni 3-carene (% 48) olarak bulunmuştur (84). Yine aynı

tür üzerinde 2000 yılında yayınlanmış olan bir araştırmada uçucu yağın ana bileşenleri olarak limonene (% 27.3) ve α -pinene (%21.9) rapor edilmiştir (324).

Sonuç olarak, araştırmamıza konu olan ve Türkiye için endemik bir tür olan *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisinden dört tane bilinen furokinolin alkaloidi elde edilmiştir. Bu alkaloidlerden skimmianine ve γ -fagarine'in bu türdeki bulunuşları literatürde kayıtlıdır. Buna karşılık, dictamnine ve robustine'in *H. myrtifolium*'daki varlıkları ilk kez bu çalışma ile rapor edilmektedir.

Bu çalışmada iki tane lignan izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bunlardan (-)-1 β -polygamain, tetrahidronaftalen alt sınıfından bir lignandır ve *Haplophyllum* genusundaki varlığı bilinmektedir. Ancak bu bileşiğin *H. myrtifolium*'daki bulunuşu ilk kez araştırmamızda rapor edilmektedir.

Diğer lignan ise, arilnaftalen yapısındaki isodaurinol'ün 7-konumunda 3-metil-2-bütenil süstitüsüyonu taşıyan, ve doğadaki bulunuşu ilk kez bu araştırmada rapor edilen bir türevidir. Bu yeni bileşiğin yapısı ayrıntılı spektral analiz yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Araştırmamızda, spektral analiz sonuçlarına dayanılarak chrysosplenetin olduğu saptanan bir flavonoid izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Bu bileşik, şimdiye kadar değişik familyalara ait bir çok türden rapor edilmiştir. Ancak, bir Rutaceae familyası üyesindeki varlığı ilk kez bu araştırmada ortaya konulmaktadır.

İlaveten, *H. myrtifolium* bitkisinin uçucu komponentleri üzerinde ilk araştırma, tarafımızdan bu çalışmada gerçekleştirilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada, Türkiye için endemik bir bitki olan *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. türünün topraküstü ve toprakaltı kısımları birarada ele alınarak kimyasal içeriği tayin edilmiştir.

Oda ısısında kurutulmuş ve toz edilmiş materyal etanolle ekstre edilmiştir. Ekstraksiyon çözücüsünün uçurulması ile elde edilen kuru bakiye, daha sonra asitli faza alınıp bazikleştirilmiş ve kloroformla tüketilerek total ekstre elde edilmiştir. Bu ekstrede bulunan bileşikler, sütun kromatografisi ile fraksiyonlandırılmış, ileri saflaştırmalar için preparatif ince tabaka kromatografisi ve kristalizasyon gibi yöntemlerden yararlanılmıştır. Elde edilen saf haldeki bileşiklerin yapıları modern spektroskopik yöntemler (UV, IR, 1D ve 2D NMR, EIMS, ESI MS) kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sonuç olarak, *Haplophyllum myrtifolium* Boiss.'ten skimmianine, γ -fagarine, robustine ve dictamnine adlı furokinolin alkaloidleri, ariltetralin lignan yapısında olan (-)-1 β -polygamain ve arilnaftalen alt sınıfından bir lignan olan 7-O-(3-methyl-2-butenyl)isodaurinol adlı bileşikler, ve chrysosplenetin isimli bir flavonoit elde edilmiştir. Bilgilerimiz dahilinde, 7-O-(3-methyl-2-butenyl)isodaurinol doğa için, flavonoit yapısındaki chrysosplenetin ise Rutaceae familyası için yeni bileşiklerdir. (-)-

1 β -polygamain adlı lignan ile, robustine ve dictamnine adlı alkaloidlerin *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisindeki varlığı ilk olarak bu çalışma ile ortaya konulmaktadır.

İzolasyon ve yapı tayinlerine ilaveten, *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. bitkisinin uçucu bileşenlerinin tayini de ilk olarak bu çalışmada yapılmıştır. Bu maksatla su distilasyonu yolu ile izole edilen uçucu yağın, petrol eterli ekstresinin ve uçucu kısımlar içerebileceği düşünülen ana fraksiyonlardan birisinin uçucu bileşenleri GC/MS sistemi vasıtasıyla tayin edilmiştir.

SUMMARY

In this study, the combined aerial and underground parts of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss., a plant endemic to Turkey, have been thoroughly investigated for its chemical content.

The material, initially dried at room temperature and powdered, was extracted with ethanol. The residue obtained by the evaporation of the extraction solvent was then taken into acid, made alkaline and extracted with chloroform to furnish the total extract. Column chromatography was utilized for the fractionation of the total extract, while further purifications were done by preparative thin layer chromatography and crystallization. The structural elucidations of the pure compounds were done by modern spectroscopic methods (UV, IR, 1D and 2D NMR, EIMS, ESI MS).

As a result, four known furoquinoline alkaloids, skimmianine, γ -fagarine, robustine and dictamnine, two lignans, (-)-1 β -polygamain and 7-O-(3-methyl-2-butenyl)isodaurinol, of the aryltetralin and aryl-naphthalene subgroups of lignans, respectively, and a flavonoid, known as chryso-splenetin were obtained from *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. To our knowledge, this is the first report of 7-O-(3-methyl-2-butenyl)isodaurinol from nature, and of chryso-splenetin from the Rutaceae

family. Moreover, the occurrence of (-)-1 β -polygamain, robustine and dictamnine are reported for the first time from *Haplophyllum myrtifolium* Boiss.

In addition to the isolation and structural elucidation studies, the volatile components of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. are investigated for the first time in this study. For this purpose, the volatile compounds of the essential oil, the volatile fractions of the petroleum ether extract and of the total extract of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. were analyzed by GC/MS system.



KAYNAKLAR

1. Abdullaev, N. D., Yagudaev, M. R., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., “¹³C NMR Spectra of Arylnaphthalene Lignans”, *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1987), 76-90; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 63-74.
 2. Abdullaeva, Kh. A., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., “Alkaloids of *Haplophyllum perforatum* II.”, *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1978), 219-223; *Chem. Nat. Comp.*, 1978, 179.
 3. Abdullaeva, Kh. A., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., “Glucohaplopine- A New Glycoalkaloid From *Haplophyllum perforatum*”, *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1979), 873; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 782.
 4. Abdullaeva, Kh. A., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., “Haplophydine- A New Alkaloid From *Haplophyllum perforatum*”, *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1974), 684; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 713.
 5. Abdullaeva, Kh. A., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., “Triacetylglycoperine- A New Alkaloid From *Haplophyllum perforatum*”, *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1977), 425-426; *Chem. Nat. Comp.*, 1977, 363.
 6. Abe, F., Yahara, S. Nonaka, G., Okabe, H. and Nishioka, I., “*Xanthoxylum* Species. II. Constituents of the Bark of *Xanthoxylum piperitum*”, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 11, (1974), 2650-2655.
-

7. Abyshev, A. Z. and Gashimov, N. F., "6-Geranyloxy-7-methoxycoumarin- A New Component From *Haplophyllum pedicellatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1979), 846; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 749.
 8. Abyshev, A. Z., and Gashimov, N. F., "Haptusinol- A New Coumarin From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1979), 845; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 748.
 9. Abyshev, A. Z., and Gashimov, N. F., "Obtusin- A New Coumarin From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1979), 403-404; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 352.
 10. Abyshev, A. Z., Denisenko, P. P., Isaev, N. Ya and Kerimov, Yu. B., "Coumarins of *Haplophyllum schelkovnikovi*" *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1978), 654-655; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 564.
 11. Abyshev, A. Z., Isaev, Ya. N . and Kerimov, B. Yu, "Coumarins of Three Species of *Haplophyllum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1980), 800-803; *Chem. Nat. Comp.*, 1981, 571.
 12. Abyshev, A. Z., Zmeikov, V. P. and Sidorova, I. P., "Carbon 13 NMR Spectra and the Structure of Some Coumarin Derivatives", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1982), 301-307; *Chem. Abstr.*, 1982, **97**: 162670
 13. Abyshev, A. Z. and Zmeikov, V. P., "¹³C NMR Spectra and Structure of Bungeidiol and its Transformation Products", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1982), 294-301; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 270.
 14. Akhmedkhodzhaeva, Kh. S., "Estrogenic Activity of Some Alkaloids From the Genus *Haplophyllum*", *Farmakol. Prirod. Soedin.*, (1979), 82-84; *Chem. Abstr.*, 1980, **92**: 209118p.
-

15. Akhmedzhanova, V. I. , Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum perforatum*"; *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1976), 320-328; *Chem. Nat. Comp.*, 1977, 282.
 16. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Evodine and Evoxidine From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1977), 289-290; *Chem. Nat. Comp.*, 1978, 254.
 17. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Methylevoxine- A New Alkaloid From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1975), 272; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 291.
 18. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum foliosum* III.", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1985), 823-824.
 19. Akhmedzhanova, V. I. and Bessonova I. A., "Alkaloids of *Haplophyllum foliosum* II", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1981), 613-616; *Chem. Nat. Comp.*, 1982, 447.
 20. Akhmedzhanova, V. I., "New Alkaloids From *Haplophyllum*", *Chem. Nat. Comp.*, **35**, 5, (1999), 552-553.
 21. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Haplamine- A New Alkaloid From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1974), 109-110; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 121.
 22. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Flindersine From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1974), 262-263; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 280.
 23. Akhmedzhanova, V.I. , Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Glycoperine- A New Alkaloid From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1974), 680-681; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 706.
-

24. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum foliosum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1980), 803-805; *Chem. Nat. Comp.*, 1981, 574.
 25. Akhmedzhanova, V. I., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum leptomerum*. The Structure of Leptomerine", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1986), 84-86; *Chem. Nat. Comp.*, 1986, 78.
 26. Al-Abed, Y., Sabri, S. and Abu Zarga, M., "Three New Arylnaphthalene Lignan Glucosides From *Haplophyllum buxbaumii*", *J. Nat. Prod.*, **53**, 5, (1990), 1152-1161.
 27. Al-Abed, Y., Sabri, S., Abu Zarga, M., Sabri, S., Atta-ur- Rahman and Voelter, W., "A Arylnaphthalene Lignan From *Haplophyllum buxbaumii*", *Phytochemistry*, **49**, 6, (1998), 1779-1781.
 28. Al-Abed, Y., Sabri, S., Abu Zarga, M., Shah, Z. and Atta-ur- Rahman, "Two Arylnaphthalene Lignans From *Haplophyllum buxbaumii*", *Phytochemistry*, **29**, 8, (1990), 2659-2661.
 29. Al-Hazimi, H. M. G. and Alkhatlan, H. Z., "A New Diterpene and Flavonoids From *Pulicaria somalensis*", *J. King Saud Univ., Sci*, **5**, 2, (1993), 141-146; *Chem. Abstr.*, 1996, **126**: 4626.
 30. Ali, M. B., Mohamed, A. H., Bashir, A. K. and Salih, A. M., "Pharmacological Investigation of *Haplophyllum tuberculatum*", *Int. J. Pharmacognosy*, **30**, 1, (1992), 39-45.
 31. Alkofahi, A., Batshoun, R., Owais, W. And Najib, N., "Biological activity of Some Jordanian Medicinal Plant Extracts", *Fitoterapia*, **67**, 5, (1996), 435-442.
-

32. Allevi, P., Anastasia, M., Ciuffreda, P., Bigatti, E. and Macdonald, P., "Stereoselective Glucosidation of Podophyllum Lignans. A New Simple Synthesis of Etoposide", *J. Org. Chem*, **58**, (1993), 4175-4178.
 33. Al-Rehaily, A., Al-Howiriny, T. A., Ahmad, S. M., et al., "Alkaloids From *Haplophyllum tuberculatum*", *Phytochemistry*, **57**, 9, (2001), 597-602.
 34. Al-Shamma, A., Al-Dauri, N. A. and Phillipson, J. D., "Alkaloids of *Haplophyllum tuberculatum* From Iraq", *Phytochemistry*, **18**, (1979), 1417-1419.
 35. Al-Yahya, M., Al-Rehaily, A. J., Ahmad, M. S., et al., "New Alkaloids From *Haplophyllum tuberculatum*", *J. Nat. Prod.*, **55**, 7, (1992), 899-903.
 36. Al-Yahya, M., El-Domiaty, M., Al-Meshal, İ. A., Al-Said, M. S. and El-Feraly, S. F., "Dihydroperfamine: An Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum*", *Int. J. Pharmacognosy*, **29**, 4, (1991), 268-272.
 37. Aminov, S. D. and Vakhobov, A. A., "Pharmacology of Some Coumarins Isolated From the Plant *Haplophyllum*", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **8**, (1985), 44-45; *Chem. Abstr.*, 1986, **104**: 122600g.
 38. Aoki, I., Konishi, E. and Hori, M., "Thin-layer Chromatography on a Porous Polymer Resin Plate", *Bunseki Kagaku*, **23**, 2, (1974), 199-202; *Chem. Abstr.*, 1974, **81**: 20612.
 39. Arar, G. and Gözler, T., "Malatyamine, A 4-Quinolone Alkaloid From *Haplophyllum cappadocicum*", *J. Nat. Prod.*, **48**, 4, (1985), 642-643.
 40. Arar, G. and Gözler, T., "*Haplophyllum cappadocicum* Spach Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar", *Doğa Tıp ve Ecz. D.*, **11**, (1987), 2.
-

41. Arifkhodzhaev, A. Kh., Kondratenko, E. S. and Dzhabbarov, A., "Polysaccharides of the Seeds of Certain Plants", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1983), 227-228; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 218.
 42. Avazmukhamedov, L. T. and Shakirov, T. T., "Technology of Haplophyllidine Production", *Uzb. Khim.Zh.*, **10**, 5, (1966), 67-69; *Chem. Abstr.*, 1967, **66**: 79517t.
 43. Avazmukhamedov, L. T., Shakirov, T. T and Tel'nov, V. A., "The Technology of the Alkaloids Dubinidine and Haplophyllidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1966), 143-144; *Chem. Nat. Comp.*, 1967, 114.
 44. Azimov, M. M., Kamilov, I. K. and Polievtsev, N. P., "Pharmacology of the Alkaloid Foliosidine", *Farmakol. Farmakoter. Alkaloidov. Glikozidov. Akad. Nauk Uzbek. SSR. Khim.-Tekhnol. Biol. Otd.*, **5**, (1966), 5-8; *Chem. Abstr.*, 1967, **67**: 42381p.
 45. Bandyukova, V. A., "Distribution of Flavonoids in Some Families of Higher Plants. II. Family Compositae", *Rastit. Resur.*, **4**, 3, (1968), 429-441; *Chem. Abstr.*, 1969, **70**: 17567.
 46. Barnaulov, D. D., Limarenko, A. Yu., Gashimov, N. F. and Kamarov, V. L., "Some Pharmacological Properties of the Coumarin Obtusifol, Isolated From *Haplophyllum obtusifolium*", *Rastit. Resur.*, **16**, 2, (1980), 243-249; *Chem. Abstr.*, 1980, **93**: 19410
 47. Barnaulov, O. D. and Kamaraov, V. L., "Effect of Powders and Decoctions From Some Plants of the Flora of Mongolia On Wound Healing In Mice", *Rastit. Resur.*, **17**, 3, (1981), 462-469.
-

48. Batirov, E. Kh., Malikov, V. M. and Mirzamatov, R. T. "Haplogenin-7-O-Glycoside From *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1980), 836; *Chem. Abstr.*, 1981, **94**: 153464 v.
 49. Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Haploside A- A New Acylated Flavonol Glycoside From *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1980), 330-334; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 242-245.
 50. Batirov, E. Kh., Batsuren, D., and Malikov, V. M., "Components of *Haplophyllum dauricum*", *Khim. Prir. Soedin*, **2**, (1984), 244-245; *Chem. Nat. Comp.*, 1984, 226-227.
 51. Batirov, E. Kh., Malikov, V. M. and Perel'son, M. E., "Structure of the Acylated Flavonol Glycoside Haploside D ", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1981), 304-307; *Chem. Nat. Comp.*, 1982, 231-233.
 52. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D. and Malikov, V. M., "Justicidin B and Diphyllin From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1981), 386-387; *Chem. Abstr.*, 1981, **95**: 165590s.
 53. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D., Malikov, V. M. and Yagudaev, M. R., "Versicoside- A Novel Lignan From *Haplophyllum versicolor*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1985), 624-628; *Chem Abstr.*, 1986, **104**: 145473 g.
 54. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D., Batsuren, D., and Malikov, V. M., "New Coumarins and Lignans From *Haplophyllum obtusifolium* and *Haplophyllum dahuricum*", *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc.]*, 1st, **3** (1), (1981), 120-123.
 55. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium*. Structures of Two New Coumarin
-

- Glycosides”, *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1982), 691-695; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 654.
56. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., “A Study of the Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium* by ^{13}C NMR Spectroscopy”, *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1982), 780-781; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 745.
57. Batirov, E. Kh., Matkarimov, A. D., Malikov, V. M and Yagudaev, M. R., “New Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium*”, *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1980), 785-789; *Chem. Nat. Comp.*, 1981, 558.
58. Batirov, E. Kh., Yuldashev, M. P., Khushbatkova, Z. A., Syrov, V. N. and Malikov, V. M. , “Flavonoids of *Haplophyllum perforatum*. Structure and Hypoazotemic activity of Haploside C”, *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1987), 66-70; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 54-57.
59. Batsuren, D., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., “Coumarins From *Haplophyllum dauricum*”, *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1981), 659.
60. Batsuren, D., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., “Coumarins of *Haplophyllum dauricum*. 5,7- Dihydroxycoumarin and its C-Glucoside”, *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1982), 650-651; *Chem. Nat. Comp.*, (1983), 616.
61. Batsuren, D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M., Zemlyanskii, V. N. and Yagudaev, M. R., “Arylnaphthalene Lignans of *Haplophyllum dauricum*. The Structure of Daurinol”, *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1981), 295-297; *Chem. Nat. Comp.*, (1982), 223.
62. Batsuren, D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M. and Yagudaev, M. R. “Structures of Daurosides A and B- New Acylated Coumarin Glycosides From
-

- Haplophyllum dauricum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1983), 142-147; *Chem. Nat. Comp.*, (1983), 134.
63. Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of the Roots of the *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1986), 736-737; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 684.
64. Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Haplaphine- A New Alkaloid of *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1986), 654-655; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 619-620.
65. Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Quinoline Alkaloids of *Haplophyllum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1977), 303-324; *Chem. Nat. Comp.*, 1977, 261.
66. Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Structure of Foliminine", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1974), 52-55; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 46.
67. Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "The Structure of Folisine", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1971), 629-631; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 608.
68. Bessonova I. A., Abdullaeva, Kh. A. and Yunusov, S. Yu., "Anhydroperforine From the Seeds of *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1974), 682-683; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 710.
69. Bessonova I. A., Akhmedzhanova, V. I. and Yunusov, S. Yu., "7-Isopentenyl-oxy- γ -fagarine From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1974), 677-678; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 701.
70. Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum bungei*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1989), 23-25; *Chem. Nat. Comp.*, 1989, 18-20.
71. Bessonova, I. A., "Components of *Haplophyllum bucharicum*", *Chem. Nat. Comp.*, **36**, **3**, (2000), 323-324; *Chem. Abstr.*, 2001, 134: 205057.
-

72. Bessonova, I. A., and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum ferganicum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 4, (1982), 530-531; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 505.
73. Bessonova, I. A., Batirov, E. Kh. and Yagudaev, M. R., "Obtusifolin- A New Coumarin From Roots of *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, 2, (1988), 187-189; *Chem. Nat. Comp.*, 1988, 156.
74. Bessonova, I. A., Batsuren, D. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum dauricum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1984), 73-76; *Chem. Nat. Comp.*, 1984, 68.
75. Bessonova, I. A., Batsuren, D., Abdullaev, N. D. and Yunusov, S. Yu., "Daurine- A New Alkaloid From *Haplophyllum dauricum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1983), 116; *Chem. Nat. Comp.*, (1983), 117.
76. Bessonova, I. A., Kurbanov, D. and Yunusov, S. Yu., "Components of *Haplophyllum ramosissimum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1989), 46-47; *Chem. Nat. Comp.*, 1989, 39.
77. Bessonova, I. A., Kurbanov, D. and Yunusov, S. Yu., "Components of the Leaves of *Haplophyllum ramosissimum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, 2, (1990), 284; *Chem. Nat. Comp.*, 1990, 234.
78. Bessonova, I. A., Kurbanov, D., Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1984), 124; *Chem. Nat. Comp.*, 1984, 125.
79. Bessonova, I. A., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum dubium*. Structure of Dubinine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, 20, 2, (1963), 25-27.
-

80. Bessonova, I. A., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum dubium*. The Structure of Dubinine", *Zhur. Obschei. Khim.*, **34**, 1, (1964), 347-351.
81. Bissoue, A. N., Muyard, F., Bevalot, F. et al., "A Coumarin From Aerial Parts of *Geijera Paniculata*", *Phytochemistry*, **46**, 2, (1997), 383-384.
82. Boissier, E., "Flora Orientalis", Volumen primum, Reg. Acad. Scient., Matrit., etc., Sodali, 1867, 920-943.
83. Brader, G., Bacher, M., Hofer, O. and Greger, H., "Prenylated Phenylpropenes From *Coleonema pulchellum* With Antimicrobial Activity", *Phytochemistry*, **45**, (1997), 1207.
84. Brunke, E. J., Hammerschmidt, F. J., Abd El-Kawy, M. A. and El- Kashoury, E. A., "Essential Oil and Fatty Acids of *Haplophyllum tuberculatum*", *Herb. Hung.*, **30**, 3 (1991), 34-40; Yari, M. and Masoudi, S. and Rustaiyan, A., "Essential Oil of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk) A. Juss Grown Wild in Iran", *J. Ess. Oil. Res.*, **12**, 1, (2000), 69-70.
85. Cappelletti, E. M., Innocenti, G., Caniato, R., Filippini, R., Piovan, A., "*Haplophyllum patavinum* (L.) G. Don. fil.: In Vitro Regeneration and the Production of Coumarin Compounds", *Biotechnol. Agric. For.*, **41**, (1998), 238-260; *Chem. Abstr.*, 1999, **128**: 101116.
86. Cardona, L., Garcia, B., Begona, P., Pedro, J. R. and Perez, J., "6-Prenyloxy-7-methoxycoumarin, A Coumarin-hemiterpene Ether From *Carduus tenuiflorus*", *Phytochemistry*, **31**, 11, (1992), 3989-3991; *Chem. Abstr.*, 1993, **118**: 98041.
-

87. Chang, P. T. O., Cordell, G. A., Aynilian, G. H., Fong, H. H. S. and Farnsworth, N. R., "Alkaloids and Coumarins of *Thamnosia montana*", *Lloydia*, **39**, 2, (1976), 134-140.
88. Chemesova, I. I., Belenovskaya, L. M. and Marlova, L. P., "*Artemisia siversiana* Phenol Compounds", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, (1982), 521; *Chem. Abstr.*, 1982, **97**: 212780.
89. Chemesova, I. I., Belenovskaya, L. M. and Markova, L. P., "Flavonoids of *Artemisia rutifolia*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1984), 249-250; *Chem. Abstr.*, 1984, **101**: 51741.
90. Chemesova, I. I., Belenovskaya, L. M. and Stukov, A. N., "Antitumor Activity of Flavonoids From Some Species of *Artemisia L.*", *Rastit. Resur.*, **23**, 1, (1987), 100-103; *Chem. Abstr.*, 1987, **106**: 207296.
91. Chen, I. -S., Chen, T. -L., Chang, Y. -L, Teng, C. -M and Lin, W. -Y, "Chemical Constituents and Biological Activities of the Fruit of *Zanthoxylum integrifolium*", *J. Nat. Prod.*, **62**, (1999), 833.
92. Clugston, D. M. and MacLean, D. B., "Mass Spectra of Some Furoquinoline Alkaloids", *Canadian J. Chem.*, **43**, (1965), 2516-2521.
93. Danilevskii, B. L., "Pharmacological Study of Haplopolyquine", *Farmakol. Rastit. Veshchestv.* (1976), 25-31; *Chem. Abstr.*, 1978, **89**: 157339c.
94. Dasulova, A. Kh. and Bessonova, I. A., "Alkaloids of *Haplophyllum perforatum*", *Chem. Nat. Comp.*, **4**, (1995), 487-488.
95. De Gutierrez, A. N., Catalan, C. A. N., Diaz, J. G. and Herz, W., "Sesquiterpene Lactones and Other Constituents of *Stevia jujuyensis*", *Phytochemistry*, **31**, 5, (1992), 1818-1820; *Chem. Abstr.*, 1992, **117**: 23328.
-

96. De la Fuente, R. J., Diaz, O. I., Morales, I. et al., "Sesquiterpene Lactones and Flavones From *Artemisia copa*", *Planta Med.* **3**, (1986), 243, *Chem. Abstr.*, 1986, **105**: 94545.
 97. De Pascual Teresa, J., Diaz, F., Sanchez, F. J., Hernandez, J. M. and Grande, M., "Flavonoids From *Digitalis thapsi* Leaves", *Planta, Med.*, **38**, 3, (1980), 271-272; *Chem. Abstr.*, 1980, **52**: 211854.(merkezden kontrol et!!)
 98. Deutsches Arzneibuch 9, 1986, 504.
 99. Ding, L., Chen, Y. and Wu, F., "Constituents of the Root of *Berneuxia thibetica* Deene", *China Journal of Chinese Materia Medica*, 16, 5, (1991), 289-290, 318; *Chem. Abstr.*, 1991, **115**: 275715.
 100. Dobronravova, E. K. and Markman, A. L., "Chromatographic Determination of the Alkaloids of the Seeds of *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, 5, (1966), 333-337; *Chem. Nat. Comp.*, 1967, 272.
 101. Dobronravova, E. K. and Markman, A. L., "Polarographic Determination of Alkaloids of *Haplophyllum foliosum*", *Uzbeksk. Khim. Zh.*, **9**, 2, (1965), 31-36; *Chem. Abstr.*, 1965, **63**: 2105g
 102. Dominguez, X. A., Franco, R., Cano, G. et al., "Isolation of a New Furano-1,4-naphthaquinone, Didantunezone From *Lanthana achyranthifolia*", *Planta. Med.*, **49**, 1, (1983), 63.
 103. El-Ansari, M. A., Barron, D., Abdalla, M. F., Saleh, N. A. and Le Quere, J. L., "Flavonoid Costituents of *Stachys aegyptiaca*", *Phytochemistry*, **30**, 4, (1991), 1169-1173; *Chem. Abstr.*, 1991, **115**: 110565
 104. El-Din, A. S., El-Sebakhy, N. and El-Ghazouly, M., "Methoxylated Flavonoids of *Tanacetum santolinides* and *Jasonia montana*", *Acta Pharm. Jugosl.*, **35**, 4, (1985), 283-287; *Chem. Abstr.*, 1986, **104**: 65974.
-

105. El-Kamali, H. H., Khalid, S. A., "The Most Common Herbal Remedies in Central Sudan", *Fitoterapia*, **57**, (1996), 4.
106. El-Tahir, A., Satti, G. M. and Khalid, S. A., "Antiplasmodial Activity of Selected Sudanese Plants With Emphasis on *Acacia Nilotica*", *Phytother-Res.*, **13**, 6, (1999), 474-478.
107. Eskariyov, M., Sidiyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum foliosum* Vved., Foliosidine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **5**, (1958), 23-26.
108. Eskariyov, M., Sidiyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "The Alkaloids of *Haplophyllum foliosum*", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **2**, (1957), 21-23.
109. Evcim, Ü., Gözler, B., Freyer, A. J. and Shamma, M., "Haplomyrtin and (-)-Haplomyrfofin: Two Lignans From *Haplophyllum myrtifolium*", *Phytochemistry*, **25**, 8, (1986), 1949-1951.
110. Faizutdinova, Z. Sh., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "The Structure of Bucharidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, 5, (1969), 455-456; *Chem. Nat. Comp.*, 1970, 381.
111. Faizutdinova, Z. Sh., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Structure of Folifine and Folifidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1967), 257-260; *Chem. Nat. Comp.*, 1968, 215.
112. Faizutdinova, Z. Sh., Sidiyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum popovii*", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **23**, 1, (1966), 35-37; *Chem. Abstr.*, 1965, **63**: 19700 g.
113. Faizutdinova, Z., Sh. and Yunusov, S. Yu., "Mass Spectrometric Study of The Structure of Robustine and Dubamine", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 4, (1967), 260-263; *Chem. Nat. Comp.*, 1968, 114.
-

114. Fakhrutdinov, S. F., "Pharmacology of Haplofoline, Dubamine, Robustine and Foliosine", *Farmakol. Alkaloidov. Ikh. Proizvod.*, (1972), 64-67; *Chem. Abstr.*, 1974, **80**: 103863q.
115. Fakhrutdinova, I. M., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum robustum*. Structure of Robustine", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, 2, (1965), 107-109; *Chem. Nat. Comp.*, 1966, 83.
116. Fakhrutdinova, I. M., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum foliosum*. Khaplofoline", *Uzbeksk. Khim. Zh.*, **7**, 4, (1963), 41-43; *Chem. Abstr.*, 1963, **59**: 15331b
117. Filippini, R., Piovan, A., Innocenti, G., Caniato, R. and Cappelletti, E. M., "Production of Coumarin Compounds by *Haplophyllum patavinum* In Vivo and In Vitro", *Phytochemistry*, **49**, 8, (1998), 2337-2340.
118. Fink, K. and Fink, R. M., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **70**, (1949), 654; Stahl, E., *Thin Layer Chromatography*, Second. Ed., Springer-Verlag, New York, (1969), 875.
119. Flora URSS (Flora Unionis Rerumpublicarum Socialisticarum Sovieticarum), Editio Academiae Scientarum URSS, Mosqua, 1949, Leningrad, 198-227.
120. Gashimov, N. F. and Orazmukhamedova, N. O., "Coumarins of *Haplophyllum bungei*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1978), 653-654; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 563.
121. Gashimov, N. F. and Kuznetsova, G. A., "A New Coumarin- Obtusifol From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1974), 303-308-; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 311.
-

122. Gashimov, N. F., Abyshev, A. Z., Kagramanov, A. A. and Rozhkova, L. I., "Versicolin- A New Coumarin From *Haplophyllum versicolor*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1979), 87; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 71.
123. Gashimov, N. F., Abyshev, A. Z., Kagramanov, A. A. and Rozhkova, L. I., "Coumarins of *Haplophyllum ramosissimum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1979), 15-17; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 11.
124. Geissman, T. A., "The Chemistry of Flavonoid Compounds", The Macmillan Company, New York, (1962), 51, 72, 428.
125. Gnan, S. O. and Sheriha, G. M., "Antimicrobial Activity of (+)-Tuberine", *J. Food Protect.*, **49**, 5, (1986), 340-341.
126. Gonzales, A. G., Cordona, R. J., Ordonez, R. M. and Luis, F. R., "Nuevas Fuentes De Coumarinas Naturales XXV. Coumarinas del *Haplophyllum hispanicum* Spach (*H. linifolium* L.)", *Anales de Quim.*, **69**, 6, (1973), 781-786.
127. Gonzales, A. G., Darias, V. and Alonso, G., "Cytotoxic Lignans Isolated *Haplophyllum hispanicum*", *Planta. Med.*, **36**, (1979), 200-203.
128. Gonzales, A. G., Ordonez, R. M. and Luis, F. R., "Estudio Previo Del *Haplophyllum hispanicum* Spach", *Anales de Quim.*, **68**, 9-10, (1972), 1133-1138.
129. Gözler, B., Arar, G., Gözler, T. and Hesse, M., "Isodaurinol, An Aryl Naphthalene Lignan From *Haplophyllum cappadocicum*", *Phytochemistry*, **31**, 7, (1992), 2473-2475.
130. Gözler, B., Gözler, T., Sağlam, H. and Hesse, M., "Minor Lignans From *Haplophyllum cappadocicum*", *Phytochemistry*, **42**, 3, (1996), 689-693.
131. Gözler, B., Güneş, S. and Hesse, M., "Further Lignans From *Haplophyllum cappadocicum*", *J. Fac. Pharm. Gazi*, **12**, 1, (1995), 9-15.
-

132. Gözler, B., Kivçak, B., Arar, G., Gözler, T. and Hesse, M., “(-)-Padocin: A Novel Epoxy lignan From *Haplophyllum cappadocicum*”, *Heterocycles*, **39**, 1, (1994), 243-249.
133. Gözler, B., Önür, M. A., Gözler, T., Kadan, G. and Hesse, M., “Lignans and Lignan Glycosides From *Haplophyllum cappadocicum*”, *Phytochemistry*, **37**, 6, (1994), 1693-1698.
134. Gözler, B., Rentsch, D., Gözler, T., Ünver, N. and Hesse, M., “Lignans, Alkaloids and Coumarins From *Haplophyllum vulcanicum*”, *Phytochemistry*, **42**, 3, (1996), 695-699.
135. Gözler, T. and Gözler, B., “Konyanin: A Novel Lignan From *Haplophyllum vulcanicum*”, *Tetrahedron*, **40**, 7, (1984), 1145-1150.
136. Gözler, T., Gözler, B., Linden, A. and Hesse, M., “Vulcanine, A β -Carboline Alkaloid From *Haplophyllum vulcanicum*”, *Phytochemistry*, **43**, 6, (1996), 1425-1426.
137. Gray, A. I., “Quinoline Alkaloids Related to Anthranilic Acid”, *Methods in Plant Biochemistry*, **8**, (1993), 271-308.
138. Grundon, M. F., Ramachandran, V. N. and Donnelly, M. E., “Quinoline Alkaloids, Part 22. Synthesis of the Monoterpenoid Quinoline Alkaloid, Buchararine”, *J. Chem. Soc.*, **1**, 2, 1981, 633-635.
139. Grundon, M. F. and McCorkindale, N. J., “The Synthesis of Dictamine and γ -fagarine”, *J. Chem. Soc.*, (1957), 2177-2183.
140. Grundon, M. F., “Quinoline and Acridone Alkaloids”, *Special. Per. Rep.*, “The Alkaloids”, **13**, (1983), 99-122.
141. Grundon, M. F., “Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids”, *Nat. Prod. Rep.*, **1**, (1984), 195-200.
-

142. Grundon, M. F., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **2**, (1985), 393-400.
143. Grundon, M. F., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **4**, (1987), 225-236.
144. Grundon, M. F., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **5**, (1988), 293-307.
145. Grundon, M. F., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **7**, (1990), 131-138.
146. Grundon, M. F., "The Alkaloids Chemistry and Pharmacology", **32**, Ed. Arnold Brossi, Academic Press Inc., 1988, 401-439.
147. Grundon, M. F., "The Alkaloids Chemistry and Physiology", **17**, Ed. R. H. F. Manske and Rodrigo, R. G. A., New York, Academic Press, 1979, 105-198.
148. Gulyamova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum acutifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1971), 850-851; *Chem. Nat. Comp.*, 1971, 836.
149. Güneş, H. S., "(-)-Haplonolide, A Novel Terpenoid From *Haplophyllum vulcanicum* (Rutaceae)", *J. Fac. Pharm. Gazi*, **18**, 1, (2001), 35-41.
150. Harborne, J. B., "The Flavonoids", Chapman and Hall New York, 1988, 263, 283.
151. Harmatha, J., Budesinsky, M. and Trka, A., "The Structure of Yatein. Determination of the Positions and Configurations of Benzyl Groups In Lignans of the 2,3-Dibenzylbutyrolactone Type", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **47**, (1982), 644.
152. Hensch, M. and Eugster, C. H., "Occurrence of 4',5'-dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxyflavone (chrysosplenetin) In *Plecranthus marrubioides*
-

- (Labiatae), *Helv. Chim. Acta*, **55**, 5, (1972), 1610-1613; *Chem. Abstr.*, 1975, 77: 111500.
153. Horhammer, L., Wagner, H. Graf, E. and Farkas, L., "On The Structure of Polycladin. I. The Synthesis of 4',5-dihydroxy-3,3',6,7-tetramethoxyflavone", *Magy. Kem. Folyoirat*, **71**, 5, (1965), 203-204; *Chem. Abstr.*, 1965, **63**: 38980.
154. Innocenti, G., Filippini, R., Piovan, A., Caniato, R., Cappelletti, E. M., "Coumarin Compounds of *Haplophyllum patavinum* In Vivo and In Vitro", *Planta Med.*, **59**,7, (1993), A 656-657.
155. Ionescu, M. and Mester, I., "Alkaloids of *Haplophyllum suaveolens*: Isolation of Dictamnine and Skimmianine", *Phytochemistry.*, **9**, 5, (1970), 1137-1138.
156. Ionescu, M., Mester, I. and Vlassa, M., "Alkaloids of *Haplophyllum suaveolens* (DC.) G. Don", *Rev. Rom. Chim.*, **13**, (1968), 1641-1646.
157. Isaev, I. Ya. and Bessonova, I. A., "Alkaloids of *Haplophyllum schelkovnikovii*, *Haplophyllum villosum*, *Haplophyllum tenue* and *Haplophyllum kowalenskyi*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1974), 815; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 851.
158. Ishii, H., Ishikawa, T., Mihara, M. and Akaike, M., "Studies on the Chemical constituents of Rutaceous Plants XLVIII. The Chemical constituents of *Xanthoxylum ailanthoides* Sieb. et. Zucc.", *Yakugaku Zasshi*, **103**, (1983), 279.
159. Iuliu, M., "Alkaloids From Species of *Haplophyllum*", *Stud. Cercet. Chim.*, **15**, 7, (1967), 509-525.
160. Ivanova, A., Mikhova, B., Stambolijska, T. and Kostova, I., "Lignan and Coumarin Glycosides From *Haplophyllum suaveolens*", *Zeit. Fur Naturforsch. C, Journal of Biosciences*, **56**, 5-6, (2001), 329-333.
-

161. Jackman, L. M., "Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry", Pergamon Press: London, 1959, 64; Robertson, A. V., "The Proton Magnetic Resonance of Furoquinoline Alkaloids and Related Compounds", *Aust. J. Chem.*, **16**, (1963), 451-458.
162. Jakupovic, J., Schuster, A., Bohlmann, F., King, R. M. and Robinson, H., *Planta. Med.*, "New Lignans and Isobutylamides From *Heliopsis buphtalmoides*", 1986, 18-20.
163. Kagramanov, A. A., Gashimov, N. F., Abyshev, A. Z. and Rozhkova, L. I., "6-Methoxymarmin acetone A New Component of *Haplophyllum pedicellatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1979), 88-89; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 72.
164. Kamilov, I. K., Magrupova, M. A and Polievtsev, N. P., "The Pharmacology of Alkaloids and Glycosides", Vol. 1, Tashkent, 1967; Babaev, B., Abdullaev, P. and Shakirov, T. T., *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1973), 445; *Chem. Nat. Comp.*, (1975), 427.
165. Khalid, S. A. and Waterman, P. G., "Alkaloid, Lignan and Flavonoid Constituents of *Haplophyllum tuberculatum* From Sudan", *Planta Med.*, **43**, (1981), 148-152.
166. Khalid, S. A., Farouk, A., Geary, G. and Jensen, J. B., "Potential Antimalarial Candidates From African Plants: An In Vivo Approach Using *Plasmodium Falciparum*", *J. Ethnopharmacology*, **5**, (1986), 201-209.
167. Khalifa, A. A. and Youssef, D. T., "Lignans and an Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum*", *Bull. Pharm. Sci. Assiut Univ.*, **22**, 2, (1999), 157-166; *Chem Abs.*, 2000, **133**: 161777.

168. Khetwal, K. S. and Harbola, S., *J. Nat. Prod.*, "X-Ray Crystal Structure and Absolute Configuration of Kaerophyllin (Chaerophyllin)", **56**, 3, (1993), 318-328.
169. Khushbaktova, Z. A., Syrov. V. N. and Batirov, E. Kh., "Effects of Flavonoids On the Course of Hyperlipidemia and Atherosclerosis", *Khim.-Farm. Zh.* **25**, 4, (1991), 53-57; *Chem. Abstr.*, 1991, **115**: 64019p.
170. Kostova, I., Ivanova, A., Bozhanka, M. and Vitkova, A., "Lignans and Alkaloids From *Haplophyllum suaveolens*", *Monatsh. Chem.*, **131**, (2000), 191-194.
171. Kudryashev, S., "Essential Oils From Wild Plants of the Central Region of the Gissar Mountains", *Trav. Sta. Experiment. Sci. Asie Central Pour les Huiles Ess.*, No. 1, 1932; *Parfums de France*, **12**, 98-101; *Chem. Abstr.*, 1934, **28**: 5599⁵.
172. Kuo, Y., H. and Yu, M. T., *Heterocycles*, "A New Lignan, Formosalactone, From The Bark of *Juniperus Formosana* Hay. var. *Concolor* Hay.", **36**, 3, (1993), 529.
173. Kurbanov, D. and Yunusov, S. Yu, "Alkaloids of *Haplophyllum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 4, (1967), 289-290; *Chem. Nat. Comp.*, 1968, 244.
174. Kurbanov, D., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu, "An Investigation of The Alkaloids of the Fruit of *Haplophyllum foliosum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, 1, (1968), 58-59; *Chem. Nat. Comp.*, 1969, 50.
175. Kurbanov, D., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "An Investigation of the Alkaloids of *Haplophyllum ramosissimum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 1, (1967), 67; *Chem. Nat. Comp.*, 1968, 56.
-

176. Kurmukov, A. G., Akhmedkhodzhaeva, Kh. S., Sidyakin, V. G. and Syrov, V. N. "Phytoestrogens From Plants of Central Asia", *Rastit. Resur.*, **12**, 4, (1976), 515-525; *Chem. Abstr.*, 1977, **86**:13826z.
177. Kuznetsova, G. A. and Gashimov, N. F., "New Coumarin Pedicellone From *Haplophyllum pedicellatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1973), 113-114; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 105.
178. Kuznetsova, G. A. and Gashimov, N. F., "The Structure of a New Coumarin From *Haplophyllum pedicellatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1972), 666-667; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 649.
179. Lavie, D., Danieli, N., Weitman, R. and Glotter, E., "A New Quinolone Type Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum* (Rutaceae)", *Tetrahedron*, **24**, 7, (1968), 3011-3018.
180. Lopes, L. M. X., Yoshida, M. and Gottlieb, O. R., "Dibenzylbutyrolactone Lignans From *Virola sebifera*" *Phytochemistry*, **22**, (1983), 1516.
181. Mabry, T. J., Markham, K. R. and Thomas M. B., "The Systemic Identification of Flavonoids", Springer-Verlag, New York. Heidelberg. Berlin, 1970, 41-61.
182. Magrupova, M. A., Kamilov, I. K. and Polievtsev, N. P., "Antagonism Between Haplophyllidine and Analeptics", *Farmakol. Alkaloidov Akad. Nauk Uz. SSR. Inst. Khim. Rast. Vest.*, **1**, (1962), 169-173; *Chem. Abstr.*, 1964, **61**: 11212f.
183. Magrupova, M. A., Kamilov, I. K. and Polievtsev, N. P., "Synergy of the Alkaloid Haplophyllidine With Sleep-inducing and Narcotic Drugs", *Farmakol. Alkaloidov. Akad. Nauk Uz. SSR. Inst. Khim. Rast. Vest.*, **1**, (1962), 160-168.
-

184. Maldonado, Z., Hoeneisen, M. and Silva, M. "Constituents of *Haplopappus bezanillanus* and *H. hirtellus*", *Bol. Soc. Chil. Quim*, **38**, 1, (1993), 43-48; *Chem. Abstr.*, 1993, **119**: 156195.
185. Mani, R. and Venkataraman, K., "Chromomones. XXXIV. A Synthesis of Chrysosplenetin", *J. Sci., Ind. Res. (India)*, **21B**, (1962), 477-479; *Chem. Abstr.*, 1963, **59**: 3339.
186. Marco, J. A., Barbera, O., Rodriguez, S., Domingo, C. and Adell, J., "Flavonoids and Other Phenolics From *Artemisia hispanica*", *Phytochemistry*, **27**, 10, (1988), 3155-3159; *Chem. Abstr.*, 1989, **110**: 21116.
187. Marco, J. A., Sanz, J. , Bea, J. F. and Marbera, O., "Phenolic Constituents of *Artemisia annua*", *Pharmazie*, **45**, 5, (1990), 382-383; *Chem. Abstr.*, 1990, **113**: 112533.
188. Marini-Bettolo, G. B., "Chemical Researches On Components of *Polycladus abietinus* Philippi", *Ricerca sci.*, **18**, (1948), 627-628; *Chem. Abstr.*, 1949, **43**: 44996.
189. Marini-Bettolo, G. B., "Phytochemical Observations On Plants of the Genus *Lepidophyllum*. The Flavone Pigment of *L. quadrangulare*", *Rend. Ist. Super. Sanita (Rome)*, **13**, 1950, 592-603; *Chem. Abstr.*, 1951, **45**: 57517.
190. Marini-Bettolo, G. B., Chiavarelli, S. and Casinovi, C. G., "Constitution of Polycladin, the Yellow Pigment of *Lepidophyllum quadrangulare*", *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, (1957), 1185-1190; *Chem. Abstr.*, 1958, **52**: 55881.
191. Markman, A. L. and Avazova, M. A., "*Haplophyllum perforatum* Seed Oil", *Maslob-Zhir. Prom.*, **30**, 2, (1964), *Chem. Abstr.*, 1964, **61**: 846c.
-

192. Matkarimov, A. D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "Obtusinin- A New Coumarin From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1980), 328-330; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 240.
193. Matkarimov, A. D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, (1980), 565; *Chem. Abstr.*, 1980, **93**: 200982d.
194. Matkarimov, A. D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "A Study of the Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium*. The Structure of the New Obtusidin and Obtusiprenin", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1982), 173-176; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 157.
195. Matkarimov, A. D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "Obtusoside- A New Coumarin Glycoside From *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1980), 831-832; *Chem. Abstr.*, 1981, **94**: 171049t.
196. Matkarimov, A. D., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M and Seitmuratov, E., "Structure of the New Obtusiprenol", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1981), 795-796; *Chem. Nat. Comp.*, 1982, 585.
197. McPhail, A. T., McPhail, D. R., Al Said, M. S., El-Domiatty, M. and El-Feraly, S. F., "Revision of the Stereochemistry of (+)-Tuberine, An Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum*", *Phytochemistry*, **29**, 9, (1990), 3055-3057.
198. Meriçli, A. H. and Korkmaz, Y., "Flavonoids of a *Matricaria chamomilla* var. *Recutita* Sample With No Chamazulene In the Volatile Oil", *Acta Pharm. Turc.*, **34**, 3, (1992), 71-73.
199. Mester, I. and Ionescu, M., " Synthesis of Kokusaginine", *Phytochemistry.*, **10**, (1971), 2205-2206.
-

200. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **8**, (1991), 53-68.
201. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **9**, (1992), 25-35.
202. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **10**, (1993), 99-108.
203. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **11**, (1994), 163-172.
204. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **12**, (1995), 77-89.
205. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **12**, (1995), 465-475.
206. Michael, J. P., "Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.*, **14**, (1997), 605-618.
207. Miyachi, H., Manabe, A. Tokumori, T. et. al., "Application of Super Critical Fluid Extraction to Components of Crude Drugs and Plants. II. Extraction of Coumarins Lignans and Prenylflavonoids", *Yakugaku Zasshi*, **107**, **6**, (1987), 435-439; *Chem. Abstr.*, 1987, **107**: 102510.
208. Mohamed, A. H., Ali, M. B., Bashir, A. K. and Salih, A. M., "Influence of *Haplophyllum tuberculatum* on the Cardiovascular System", *Int. J. Pharmacognosy*, **34**, **3**, (1996), 213-217.
209. Mohsen, Z. H., Jaffer, H. J., Al-Saadi, M. and Ali, Z. S., "Insecticidal Effects of *Haplophyllum tuberculatum* Against *Culex quinquefasciatus*", *Int. J. Crude Drug Res.*, **27**, **1**, (1989), 17-21.
-

210. Munier, R. and Macheboeuf, M., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 33, (1951), 846; Stahl, E., "Thin Layer Chromatography", Ed. 2nd ed., Berlin-Heidelberg- New York: Springer- Verlag , (1969), 873-874.
211. Nakaoki, T. and Morita, N., "Medicinal Resources. III. A New Glycoside of *Chrysosplenium japonicum*", *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, (1956), 320-322; *Chem. Abstr.*, 1956, 50: 50444.
212. Narasimhan, N. S. and Mali, R. S., "Synthetic Application of Lithiation Reactions-VI^a- New Synthesis of Linear Furoquinoline Alkaloids^b", *Tetrahedron*, 30, (1974), 4153-4157.
213. Nesmelova, E. F. and Razakova, D. M. "Diphyllin From *Haplophyllum alberti-regelii*, *H. Bucharicum* and *H. perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 5, (1983), 643-644; *Chem. Nat. Comp.*, 1984, 608.
214. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Components of *Haplophyllum bucharicum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 4, (1982), 532; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 507.
215. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum latifolium* . The Structure and Synthesis of Haplamide and Haplamidine", *Khim. Prir. Soedin.*, 6, (1978), 749-752; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 637.
216. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum latifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, 6, (1978), 758-764; *Chem. Nat. Comp.*, 1979, 645-649.
217. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Buchapine- A New Alkaloid From *Haplophyllum bucharicum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 4, (1982), 532-533; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 508.

218. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Haplamidine- A New Alkaloid From *Haplophyllum latifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1977), 427; *Chem. Nat. Comp.*, 1978, 365.
219. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Haplatine- A New Alkaloid From *Haplophyllum latifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1975), 666-667; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 706.
220. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., " Haplobucharine- A New Alkaloid From *H. bucharicum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1975), 815-816; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 831.
221. Nesmelova, E. F., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "The Structure of Haplamide and the Synthesis of Haplobucharine", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1977), 289; *Chem. Nat. Comp.*, 1978, 253.
222. Nesmelova, E. F., Sidiyakin, G. P. "Components of *Haplophyllum latifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, (1973), 548-549; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 512.
223. Nishibe, S., Chiba, M. and Hisada, S., "The Chemical Proof of the Absolute Configurations of Di-O-methylhydroxythujaplicatin methylether, Pluviatolide and 2-(3'',4''-Dimethoxybenzyl)-3-(3',4'-methylenedioxybenzyl) butyrolactone", *Yakugaku Zasshi*, **97**, (1977), 1366.
224. Nukul, G. S., Abu Zarga, M. H., Sabri, S. S and Al-Eisawi, D. M., "Chemical Constituents of the Flora of Jordan, Part III. Mono-O-Acetyl Diphyllin Apioside, A New Arylnaphthalene Lignan From *Haplophyllum buxbaumi*", *J. Nat. Prod.*, **50**, 4, (1987), 748-750.
225. Openshaw, H. T. " The Alkaloids Chemistry and Physiology", **5**, Ed. R. H. F. Manske, New York, Academic Press, 1955, 311-312.

226. Openshaw, H. T., *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, 9, Ed. R. H. F. Manske, New York, Academic Press, 1967, 223-267.
227. Openshaw, H. T., *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, 3, Ed. R. H. F. Manske and H. L. Holmes, New York, Academic Press, 1953, 65-99.
228. Openshaw, H. T., *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, 7, Ed. R. H. F. Manske, New York, Academic Press, 1960, 229-246.
229. Pascual-Villabos, M. J. and Robledo, A., "Anti-insect Activity of Plant Extracts From the Wild Flora in Southeastern Spain", *Biochem. Syst. Ecol.*, 27, 1, (1999), 1-10.
230. Pastukhova, V. I., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Haplophyllum Alkaloids. IV. Structure of Foliosidine", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1965), 27-33; *Chem. Nat. Comp.*, 1966, 20.
231. Patra, A., Valencia, E., Minard, R. D., et. al, "Furoquinoline Alkaloids From *Haplophyllum vulcanicum*", *Heterocycles*, 22, 12, (1984), 2821-2825.
232. Phuong, N. M., Sung, T. V., Kamperdick, C. and Adam, G., "Methoxylated Flavones From *Adenosma capitatum*", *Pharmazie*, 52, 8, (1997), 647-648; *Chem. Abstr.*, 1997, 127: 225146.
233. Polievtsev, N. P. and Kamilov, I. K. "Antagonism Between Haplophyllidine and Analeptics", *Farmakol. Alkaloidov*, 2, (1965), 14-22; *Chem. Abstr.*, 1967, 66: 75715w.
234. Polievtsev, N. P. and Kamilov, I. K., "Pharmacology of Bucharine Alkaloid", *Farmakol. Alkaloidov. Akad. Nauk. Uzb. SSR. Inst. Khim. Rastveshchestv*, 2, (1965), 6-13; *Chem. Abstr.*, 1967, 66: 36445a.
-

235. Polievitsev, N. P., Evdokinova, N. I. and Sultanov. M. B., "Effect of *Haplophyllum* Alkaloids On Animal Body Temperatures", *Farmakol. Alkaloidov. Ikh. Proizvod.*, **41**, (1972), *Chem. Abstr.*, 1974, **80**: 103867u.
236. Polievitsev, N. P., "The Alkaloid Dubinidine and its Poison Preventing Action" *Izvest. Akad. Nauk. Uzbek. SSR.; Ser. Med.*, (1959), 66-71.
237. Prieto, J. M., Recio, M. C., Giner, R. M., et. al. "Topical Anti-Inflammatory Lignans From *Haplophyllum hispanicum*", *Z. Naturforschung [C]*, **51**, 9-10, (1996), 618-622.
238. Rakhimov, D. A., Dobronravova, E. K. and Shakirov, T. T., " The Chromatographic Determination of Dubinidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1970), 778-779; *Chem. Nat. Comp.*, 1973, 798.
239. Rasulova, Kh. A. and Bessonova I. A., " Alkaloids From *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1992), 249-251; *Chem. Abstr.*, 2001, **135**: 329238.
240. Rasulova, Kh. A., Bessonova I. A., Yagudaev, M. R. and Yunusov, S. Yu., " Haplosinine- A New Furanoquinoline Glycoalkaloid From *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1987), 876-879; *Chem. Nat. Comp.*, 1988, 731-735.
241. Rasulova, Kh. A., Bessonova I. A., Yagudaev, M. R. and Yunusov, S. Yu., "Structure of Haplosidine ", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1988), 94-97; *Chem. Nat. Comp.*, 1988, 82-84.
242. Razakova, D. M. and Bessonova I. A. "Hapovine- A New Alkaloid From *Haplophyllum popovii* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, (1981), 528-529; *Chem. Abstr.*, 1982, **96**: 100871k.
-

243. Razakova, D. M. and Bessonova I. A. "Components of *Haplophyllum alberti*", *Khim. Prir. Soedin*, **5**, (1981), 673-674; *Chem. Abstr.*, 1982, **96**: 31680h.
244. Razakova, D. M. and Bessonova I. A. "Lignans From *Haplophyllum popovi*", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, (1981), 516-517; *Chem. Abstr.*, 1981, **95**: 217696c.
245. Razakova, D. M. and Bessonova I. A., " Components of the Roots of *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1988), 47-48; *Chem. Nat. Comp.*, 1989, 40-41.
246. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1985), 273-274; *Chem. Abstr.*, 1985, **103**: 34907 m.
247. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum acutifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1973), 206-210; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 199.
248. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Components of *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1984), 635-636; *Chem. Nat. Comp.*, 1985, 599.
249. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Components of *Haplophyllum acutifolium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 1986, 384-385; *Chem. Nat. Comp.*, 1986, 363.
250. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Eudesmin- A Lignane From *Haplophyllum acutifolium* and *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1972), 665-666; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 646.
-

251. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Folimine-A New Alkaloid From *Haplophyllum foliosum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1972), 133; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 139.
252. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "Structure of Perfamine ", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1983), 246; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 245.
253. Razakova, D. M., Bessonova I. A. and Yunusov, S. Yu., "The Structure of Folimidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1972), 755-759; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 737.
254. Razakova, D. M., Bessonova I. A., Abdullaeva, A. and Yunusov, S. Yu., "Components of *Haplophyllum perforatum* ", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1983), 395-396; *Chem. Nat. Comp.*, 1983, 377.
255. Razakova, D. M., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum dubium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1979), 810-812; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 716.
256. Razakova, D. M., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, (1976), 682; *Chem. Nat. Comp.*, 1977, 618.
257. Razakova, D. M., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Perfamine- A New Alkaloid From the Seeds of *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1975), 812-813; *Chem. Nat. Comp.*, 1976, 828.
258. Rechinger, K. H., *Flora Des Iranischen Hochlandes und der Umrahmenden Gebirge*, Akademische Druck- u. Verlagsanstalt Graz-Austria , 1966, 1-21.
-

259. Ren, L. -J., Xie, F. -Z, Feng, J. -X and Xue, Z., "Studies on the Chemical Constituents of *Zanthoxylum podocarpum*", *Yaoxue Xuebao*, **19**, (1984), 264; *Chem. Abstr.* **103**, (1985), 19810.
260. Repcak, M., Svehlikova, V., Imrich, J. and Pihlaja, K., "Jaceidin and Chrysosplenetin Chemotypes of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert", *Biochem. Syst. Ecol.*, **27**, (1999), 727-732.
261. Robertson, A. V., "The Proton Magnetic Resonance of Furoquinoline Alkaloids and Related Compounds", *Aust. J. Chem.*, **16**, (1963), 451-458.
262. Rosler, K. A. and Goodwin, R. S., "Flavonoids With Anti-cataract Activity From *Brickellia arguta*", *J. Nat. Prod.*, **47**, 2, (1984), 316-319.
263. Rozsa, Zs., Rabik, M., Szendrei, K., Aynehchi, M., Pelczer, I. and Mester, I. "New Alkaloids From *Haplophyllum glabrium*", *Phytochemistry*, **27**, 7, (1988), 2369-2371.
264. Rozsa, Zs., Rabik, M., Szendrei, et. al., "Dihydroperfamine, An Alkaloid From *Haplophyllum glabrinum*", *Phytochemistry*, **25**, 8, (1986), 2005-2007.
265. Sadykov, Yu. D. and Khadzhimatov, M. "Alkaloids of *Haplophyllum acutifolium* (DC.) G. Don fil.", *Rastit. Resur.* **24**, 1, (1988), 77-81.
266. Scott, A. I., "Interpretation of Ultraviolet Spectra of Natural Products", Pergamon Press, Newyork, 1964, 142. ; Chang, P. T. O., Cordell, G. A., Aynilian, G. H., Fong, H. H. S. and Farnsworth, N. R., "Alkaloids and Coumarins of *Thamnosia montana*", *Lloydia*, **39**, 2, (1976), 134-140.
267. Shakirov, T. T. and Avazmukhamedov, L. T. , "Isolation of Perforine and Foliosidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, 5, (1969), 460-461; *Chem. Nat. Comp.*, 1970, 385.
-

268. Shakirov, T. T., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids In Seeds of *Haplophyllum perforatum*. Haplophyllidine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **6**, (1959), 28-30; *Chem. Abstr.*, 1960, **54**: 6035g.
269. Shakirov, T. T., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of the Seeds of *Haplophyllum perforatum* and the Structure of Haplophyllidine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **9**, (1960), 40-41.
270. Shakirov, T. T., Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of the Seeds of *Haplophyllum perforatum*. The Structure of Haplophyllidine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **8**, (1961), 47-49.
271. Sharafutdinova, C. M. and Yunusov, S. Yu., "Structure of Bucharaine", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, **5**, (1969), 394-397; *Chem. Nat. Comp.*, 1969, 327-329.
272. Sharafutdinova, S. M. and Yunusov, S. Yu., "The Alkaloids of *Haplophyllum bucharicum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, **3**, (1968), 198; *Chem. Nat. Comp.*, 1969, 171.
273. Shen, M. C., Rodriguez, E., Kerr, K. and Mabry, T. J., "Flavonoids of Four Species of *Parthenium* (Compositae)", *Phytochemistry*, **15**, **6**, (1976), 1045-1047; *Chem. Abstr.*, 1976, **85**: 90222.
274. Sheriha, G. M. and Abouamer, K. M., "Lignans of *Haplophyllum tuberculatum*", *Phytochemistry*, **23**, **1**, (1984), 151-153.
275. Sheriha, G. M., Abouamer, K. M. and Elshtaiwi, B. Z., "An Alkaloid From *Haplophyllum tuberculatum*", *Phytochemistry*, **24**, **4**, (1985), 884-886.
276. Sheriha, G. M., Abouamer, K. M., Elshtaiwi, B. Z., et. al., "Quinoline Alkaloids and Cytotoxic Lignans From *Haplophyllum tuberculatum*", *Phytochemistry*, **26**, **12**, (1987), 3339-3341.
-

277. Shimizu, M. and Morita, N., "The Constituents of Chrysosplenium Plants in Japan. Structure of Chrysosplenin and Chrysosplenetin", *Yakugaku Zasshi*, **89**, 5, (1969), 702-704; *Chem. Abstr.*, 1969, 71: 70888
278. Shinoda, J., *J. Pharm. Soc. Japan*, **48**, (1928), 214; Geissman, T. A., *The Chemistry of Flavonoid Compounds*, The MacMillan Company, New York (1962), 73.
279. Sidyakin, G. P. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of the Seeds of *Haplophyllum perforatum*. Haplopine and Haploperine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **19**, 4, (1962), 39-40; *Chem. Abstr.*, 1962, 57: 15170e.
280. Sidyakin, G. P., Eskariov, M., and Yunusov, S. Yu., "*Haplophyllum foliosum* Vved. Alkaloids- The Structure of Dubinidine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, **8**, (1958), 27-29.
281. Sidyakin, G. P., Eskariov, M., and Yunusov, S. Yu., "*Haplophyllum foliosum* Vved. Alkaloids- The Structure of Dubinidine", *Zhur. Obschei. Khim.*, **30**, (1960), 338-345; *Chem. Abstr.*, 1960, 54: 22697h.
282. Sidyakin, G. P., Pastukhova, V. I. and Yunusov, S. Yu., "Structure and Synthesis of the Alkaloid Dubamine", *Uzbeksk. Khim. Zh.*, **6**, 3, (1962), 56-59.
283. Southon, I. W., Buckingham, J., (Ed.), "Dictionary of Alkaloids", 2, London-New York : Chapman and Hall Ltd., 1989, 511.
284. Stahl, E., "Thin Layer Chromatography", Ed. 2nd ed., Berlin-Heidelberg- New York: Springer-Verlag , 1969, 856.
285. Sultanov, M. B., "Pharmacology of the Alkaloids From Plants of the *Haplophyllum* Juss. Genus", *Farmakol. Rastit. Veshchestv.*, **3**, (1976), 3-24; *Chem. Abstr.*, 1978, 89: 157338b.
-

286. Sultanov, S. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum dubium* Accompanying Foliosidine", *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, 2, (1969), 131-132; *Chem. Nat. Comp.*, 1970, 114.
287. Sultanov, S. A., Pastukhova, V. I. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of the Seeds of *Haplophyllum dubium*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 5, (1967), 355-356; *Chem. Nat. Comp.*, 1967, 301-302.
288. Syrov, V. N., Khushbaktova, Z. A., Gukasov, V. M., Batirov, E. Kh. and Kaplan, E. Ya., "Antioxidant Activity of Phenol Compounds", *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **21**, 1, (1987), 59-62; *Chem. Abstr.*, 1987, **106**: 207183
289. Şener, B., Mutlugil, A., Noyanalpan, N. and Lewis, J. R., "Alkaloids From *Haplophyllum myrtifolium* Boiss.", *J. Fac. Pharm. Gazi*, **7**, 1, (1990), 17-24.
290. Şener, B., Noyanalpan, N., Tanker, N., et. al., "Pharmacognosic Researches on Rutaceae Plants Growing in Turkey", *Int. J. Crude Drug Res.*, **25**, 2, (1987), 87-88.
291. Tang, H. Q., Hu, J, Yang, L. and Ren, X., "Terpenoids and Flavonoids From *Artemisia* Species", *Planta Med.*, **66**, 4, (2000), 391-393; *Chem. Abstr.*, 2000, **133**: 147496.
292. Tashkhodzhaev, B., Lindeman, S V., Bessonova I. A., et. al., "Haplodimerine- A New Type of Dimeric Quinoline Alkaloids", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1988), 838-845; *Chem. Nat. Comp.*, 1988, 714.
293. Tel'nov, V. A., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu, "Foliosidine Acetonide", *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, (1970), 724-727; *Chem. Nat. Comp.*, 1973, 735.
-

294. The United States Pharmacopeia 21st revision, The National Formulary, 16th ed. 1985, 214.
295. Tikhomirova, L. I., Kuznetsova, G. A. and Pimenov, M. G., "Coumarins From *Haplophyllum alberty-regelii* and *Haplophyllum dubium*", *Khim. Prir. Soedin*, 6, (1977), 859; *Chem. Nat. Comp.*, 1978, 725.
296. Tikhomirova, L. I., Pimenov, M. G. and Kuznetsova, G. A., "Coumarins From *Haplophyllum dzhungaricum* and *Haplophyllum multicaule*", *Khim. Prir. Soedin.*, 3, (1974), 401; *Chem. Nat. Comp.*, 1975, 403.
297. Townsend, C. C., "The Flora of Turkey and the East Aegean Islands", Ed. P. H. Davis, Vol. 2, Edinburgh University Press, 1967, 496-506.
298. Trease, G. E and Evans, W. C., "Pharmacognosy", 12th ed., Boilliere Tindal, London, 1983, 195.
299. Ubaidullaev, K., Bessonova, I. A. and Yunusov, S. Yu., "Alkaloids of *Haplophyllum pedicellatum*, *H. obtusifolium* and *H. bucharicum*. Structure of Bucharamine", *Khim. Prir. Soedin.*, 3, (1972), 343-346; *Chem. Nat. Comp.*, 1974, 337.
300. Ulubelen, A., "Alkaloids From *Haplophyllum buxbaumii*", *Phytochemistry*, 24, 2, (1985), 372-374.
301. Ulubelen, A., "Alkaloids From *Haplophyllum suaveolens*", *Phytochemistry.*, 23, (1984), 2123-2124.
302. Ulubelen, A., "Flavonoids From *Haplophyllum suaveolens* and *Haplophyllum buxbaumii*", *Fitoterapia*, 57, 4, (1986), 274-275.
303. Ulubelen, A., Gil, R. R., Cordell, G. A., Meriçli, A. H. and Meriçli, F., "Prenylated Lignans From *Haplophyllum ptilostylum* ", *Phytochemistry*, 39, 2, (1995), 417-422.

304. Ulubelen, A., Gil, R. R., Cordell, G. A., Meriçli, A. H. and Meriçli, F., "Cytotoxic Lignans From *Haplophyllum* Species ", *Pure & Appl. Chem.*, **66**, 10/11, (1994), 2379-2382.
305. Ulubelen, A., Meriçli, A. H., Meriçli, F. and Kaya, Ü., "An Alkaloid and Lignans From *Haplophyllum telephioides*", *Phytochemistry*, **35**, 6, (1994), 1600-1601.
306. Ulubelen, A., Meriçli, A. H., Meriçli, F. and Tan, N., "Two New Coumarins From *Haplophyllum ptilostylum* ", *J. Nat. Prod.*, **56**, 7, (1993), 1184-1186.
307. Ulubelen, A., Meriçli, A. H., Meriçli, F. and Tan, N., "Further Compounds From *Haplophyllum ptilostylum* ", *Nat. Prod. Lett.*, **3**, 2, (1993), 145-147.
308. Ulubelen, A., Meriçli, A. H., Meriçli, F., Sönmez, U. and İlarıslan, R., "Alkaloids and Coumarins From *Haplophyllum thesioides* ", *Nat. Prod. Lett.*, **1**, 4, (1993), 269-272.
309. Ulubelen, A., Öksüz, S., Halfon, B., et. al, "Flavonoids from *Haplophyllum pedicellatum*, *H. robustum* and *H. glabrinum*", *Phytochemistry*, **23**, 12, (1984), 2941-2943.
310. Valant-Vetschera, K. M; Wollenweber, E., "Exudate Flavonoid Aglycones In the Alpine Species of *Achillea* sect. *Ptarmica*: Chemosystematics of *A. moschata* and Related Species (Compositae-Anthemidae)", *Biochem. Syst. Ecol.*, **29**, 2, (2001), 149-159.
311. Vaquette, J., Cave, A. and Waterman, P. G., "Plants From New Caledonia. Part 53. Alkaloids, triterpenes and Lignans from *Zanthoxylum* sp. Sevenet 1183- A Species Indigenous to New Caledonia", *Planta Med.*, **35**, (1979), 42.
-

312. Vdovin, A. D., Batsuren, D., Batirov, E. Kh., et. al., "¹³C NMR Spectra of Some Coumarins of *Haplophyllum obtusifolium*", *Khim. Prir. Soedin*, **6**, (1987), 796-799; *Chem. Nat. Comp.*, 1988, 660.
313. Vieira, L. M., Kijoa, A., Pereira, J. A., Gedris, T. E. and Herz, W., "Germacrenes and Flavonoids From *Achillea ageratum*", *Phytochemistry*, **45**, 1, (1997), 111-115, *Chem. Abstr.*, 1997, **126**: 341004.
314. Ward, R. S., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **10**, (1993), 1-28.
315. Ward, R. S., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **16**, (1999), 75-96.
316. Ward, R. S., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **12**, (1995), 183-205.
317. Ward, R. S., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **14**, (1997), 43-74.
318. Whiting, D. A., "Lignans and Neolignans", *Nat. Prod. Rep.*, **2**, (1985), 499-525.
319. Whiting, D. A., "Lignans and Neolignans", *Nat. Prod. Rep.*, **2**, (1985), 191-211.
320. Whiting, D. A., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **7**, (1990), 349-364.
321. Whiting, D. A., "Lignans, Neolignans and Related Compounds", *Nat. Prod. Rep.*, **4**, (1987), 499-525.
322. Willis, J. C., "A Dictionary of the Flowering Plants & Ferns", 8th Ed., Ed. Airy H. K. Shaw. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1988, 532.
-

323. Yagudaev, M. P. and Bessonova, I. A., "¹³C NMR Spectra and Structure of Alkaloids of the 5,6,7,8- Tetrahydrofuranoquinoline Type" *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, (1989), 25-30; *Chem. Nat. Comp.*, (1989), 20-23.
324. Yari, M. and Masoudi, S. and Rustaiyan, A., "Essential Oil of *Haplophyllum tuberculatum* (Forssk) A. Juss Grown Wild in Iran", *J. Ess. Oil. Res.*, **12**, 1, (2000), 69-70.
325. Yong, Z., Zhao, Y., Still, C. C and Sacalis, J. N., "Cytotoxic Compounds From *Zanthoxylum americanum*", *Tsinghua Sci. Technol.*, **5**, 2, (2000), 159-162; *Chem. Abstr.*, 2000, **134**: 289944.
326. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Acylated Coumarin Glycoside From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1980), 412-413.
327. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Coumarin Glycosides of *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1980), 168-172; *Chem. Nat. Comp.*, 1980, 125.
328. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Flavonoids of *Haplophyllum perforatum*. Structure of Haploside F", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1985), 269; *Chem. Abstr.*, 1985, **103**: 68272 r.
329. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Flavonoids of Some Plants of the Genus *Haplophyllum*", *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, (1987), 452-453; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 377.
330. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Flavonoids of *Haplophyllum perforatum*. New Glycosides of Limocitrin ", *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, (1985), 192-196; *Chem. Abstr.*, 1985, **103**: 85044 k.
-

331. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh. and Malikov, V. M., "Flavonoids of Some Plants of the Genus *Haplophyllum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 3, (1987), 452-453; *Chem. Nat. Comp.*, 1987, 377.
332. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M. and Perel'son, M. E., "The Structure of Haploperoside B- An Acylated Coumarin Glycoside From *Haplophyllum perforatum*", *Khim. Prir. Soedin.*, 6, (1981), 718-721; *Chem. Nat. Comp.*, 1982, 518-520.
333. Yuldashev, M. P., Batirov, E. Kh., Malikov, V. M. And Yagudaev, M. R., "Coumarin Glycosides of *Haplophyllum perforatum*. Structure of Haploperosides C, D and E ", *Khim. Prir. Soedin.*, 1, (1985), 27-35; *Chem. Abstr.*, 1985, 103: 101990 y.
334. Yunusov, S. Yu and Sidyakin, G. P., "Alkaloids of *Haplophyllum* Species", *Zhur. Obschei. Khim.*, 25, (1955), 2009-2016; *Chem. Abstr.*, 1956, 50: 9435g.
335. Yunusov, S. Yu and Sidyakin, G. P., "Structure of Alkaloid Haplophine", *Dokl. Akad. Nauk U. S. S. R.*, 12, (1953), 44-45; *Chem. Abstr.*, 1956, 50: 8691h.
336. Yunusov, S. Yu and Sidyakin, G. P., "The Alkaloids of *Haplophyllum perforatum*, *H. pedicellatum*, *H. dubium*, *H. bucharicum* and *H. versicolor*", *J. Gen. Chem. USSR*, 22, (1952), 1103-1108.
337. Zaghloul, A. M., "Methoxylated Flavonoids From *Jasonia montana* (Vahl) Botsch", *Mansoura J. Pharm. Sci.*, 5, 2, (1989), 27-35; *Chem. Abstr.*, 1990, 112: 4598.
338. Zaki, D., Abd El Aziz, M., El Gengeihy, S. and Morsi, N., "Antimicrobial Potentialities of Some Egyptian Desert Plants", *Herba Hungarica*, 23 (1-2), (1984), 73-84.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında İzmir'de doğdum. İlköğrenimimi Hakimiyet-i Milliye İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi İzmir Özel Türk Lisesi'nde tamamladım. 1988-1992 yıllarında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimimi aldıktan sonra, 1993 yılı Şubat ayında E. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. 1993 yılı Eylül ayında E. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün Farmakognozi Yüksek Lisans Programına kayıtlı oldum. 1995 yılı Eylül ayında yüksek lisans eğitimimi tamamladım. Halen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.