

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *TANACETUM* L. TÜRLERİ
ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR VE
BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

HÜSEYİN SERVİ

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2016

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *TANACETUM* L. TÜRLERİ
ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR VE
BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Hüseyin SERVİ tarafından hazırlanan tez çalışması 23.11.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Prof. Dr. Nezhun GÖREN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi


Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

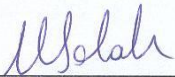
Prof.Dr. Ufuk KOLAK
İstanbul Üniversitesi

Prof.Dr. Zuhâl TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi













Bu çalışma, TÜBİTAK-BİDEB 2211-Yurt İçi Doktora Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 2014-01-02-DOP04 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Tez çalışması Yıldız Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Biyotransformasyon ve Mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar alt yapısı "Bitkisel Orijinli Pestisitler Araştırma ve Uygulama Merkezi (BOPAM) ve Ünitelerinin Kurulması (2007-2010)" başlıklı ve 27-DPT-01-07-01 numaralı DPT destekli projeye kurulmuştur.

ÖNSÖZ

“Türkiye’de Yetişen Bazı *Tanacetum* L. Türleri Üzerinde Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları” başlıklı Doktora tezimin gerçekleştirilmesinde bana her türlü olanağı sağlayan Danışmanım Prof. Dr. Nüket Öcal’a, değerli bilgileriyle bana ışık tutan ve tezin her aşamasında bana yol gösteren Eş danışmanım Prof. Dr. Nezhun Gören’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında ve izole edilen maddelerin NMR spektrumları çekilmesinde yardımcı olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uz. Pınar Çağlar Eyol’a, flavonoidlerin UV/VIS kaymalarını birlikte yaptığımız Dr. Ali Şen’e, uçucu yağların araştırılmasını ve aktivite testlerinin yapılmasını sağlayan Yrd. Doç. Dr. Kaan Polatoğlu, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Yücel Yücel ve Ayşe Nalbantsoy’a, polarimetre çalışmalarında yardımcı olan Dr. Ömer Tahir Günkara’ya çok teşekkür ederim.

Tezin yazım aşamasında desteğini esirgemeyen ve laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Esra Yıldırım’a, manevi desteklerinden dolayı Nülüfer ve Hüseyin Şahin’e çok teşekkür ederim.

Doktora tezim süresince, yaşadığım tüm zorlukları, engelleri aşmama yardım eden ve bana her zaman destek olan canım aileme çok teşekkür ederim.

Kasım, 2016

Hüseyin SERVİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMA LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÇİZELGE LİSTESİ	xx
RESİM LİSTESİ	xxiii
ÖZET	xxiv
ABSTRACT.....	xxvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	2
1.3 Hipotez.....	2
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER	4
2.1 Botanik Bilgiler.....	4
2.1.1 Compositae (Asteraceae) Familyası	4
2.1.2 <i>Tanacetum</i> L. (Emend. Briq.) Cinsi	4
2.1.3 <i>Tanacetum</i> L. Türlerinin Halk Arasında Kullanımı ve Biyolojik Etkileri	6
2.1.4 <i>Tanacetum balsamita</i> L. subsp. <i>balsamitoides</i> (Schultz Bip.) Grierson Türü	7
2.1.5 <i>Tanacetum mucroniferum</i> Hub.-Mor. & Grierson Türü.....	8
2.2 Sekonder Metabolitler.....	9
2.2.1 Terpenler.....	10
2.2.1.1 Monoterpenler	15
2.2.1.2 Seskiterpenler ve Seskiterpen Laktonlar	17
2.2.1.3 Triterpenler.....	20

2.2.2	Flavonoidler.....	22
2.2.3	Kumarinler.....	25
2.3	<i>Tanacetum</i> Cinsindeki Bitkilerden Elde Edilen Seskiterpen Laktonlar ve Flavonoidler	28
2.3.1	<i>Tanacetum balsamita</i> subsp. <i>balsamitoides</i> ve <i>Tanacetum mucroniferum</i> Bitkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar	40
BÖLÜM 3		
DENEYSEL BÖLÜM		
3.1	Bitkisel Materyal.....	47
3.2	İzolasyon Yöntemleri.....	47
3.2.1	Ekstraksiyon.....	47
3.2.2	Kromatografik Yöntemler.....	48
3.2.2.1	Kolon kromatografisi (CC).....	48
3.2.2.2	Partisyon Kromatografisi	49
3.2.2.3	Moleküler Elek Kromatografisi (Sephadex LH-20)	49
3.2.2.4	İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	50
3.2.2.5	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi.....	50
3.2.2.6	Orta basınçlı sıvı kromatografisi (MPLC).....	51
3.2.2.7	Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC).....	51
3.2.2.8	Asetilleme Reaksiyonu	52
3.3	Spektroskopik Yöntemler	52
3.3.1	Ultraviyole Spektroskopisi (UV/VIS)	52
3.3.2	Infra-Red spektroskopisi (IR)	53
3.3.3	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR).....	53
3.3.4	Kütle Spektroskopisi (MS)	53
3.4	Kullanılan Kimyasal Materyaller ve Cihazlar	54
3.5	Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	56
3.5.1	Antikolinesteraz aktivite	56
3.5.2	Antioksidan aktivite	56
3.5.3	Sitotoksik aktivite	57
BÖLÜM 4		
BULGULAR.....		
4.1	<i>Tanacetum balsamita</i> subsp. <i>balsamitoides</i> (TBB) bitkisinin EA ekstresinden izole edilen maddeler	58
4.1.1	Fr4-TBB IIIC fraksiyonundan izole edilen maddeler	60
4.1.1.1	TBB IIIC (184-224) 2 (2+3)=1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin (1 α -acetoxy-11 β (H),13-dihydrodouglanin).....	62
4.1.1.2	TBB IIIC (225-260) 2.2= Taurin	68
4.1.1.3	TBB IIIC (184-224) 2.5 = β -Sitosterol	74
4.1.2	Fr6-TBB IVB+VA+VB fraksiyonundan izole edilen maddeler.....	75
4.1.2.1	TBB IVB+VA+VB (51-79) (46-52) 2=Santonin	79
4.1.2.2	TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.3=1 α -asetoksi-4 α -hidroksi-5 α ,6 β ,7 α ,11 β -H-ödesm-2-en-12,6-olide (Chrysanthemolide)	85
4.1.2.3	TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.5=Pallensis	91
4.1.2.4	TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 4.3=1 α -asetoksi-3 α -hidroksi-5 α ,6 β ,7 α ,11 β -H-ödesm-4(15)en-12,6-olide (1-Asetilerivanin)	97

4.1.2.5 TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.6.1 = 1,10-Epoksispiciformin (1,10-Epoxyspiciformin).....	102
4.1.2.6 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 9 = 8 α -Hidroksisantamarin (8 α -Hydroxysantamarin)	108
4.1.2.7 TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 3.4.2=Tamirin.....	114
4.1.2.8 TBB IVB+VA+VB (51-79) (68-77) 3.4.1=1 α -Asetoksi-3 β -hidroksi, 5 α , 6 β , 7 α , 11 β (H)- δ -4(15)-en-6,12-olide (1 α -Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin)	121
4.1.2.9 TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.1=5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavin	129
4.1.2.10 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.3= 5,4'-Dihidroksi-6,7,3'-trimetoksiflavin (Cirsilineol)	132
4.1.2.11 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.4 = 5,3'-Dihidroksi-6, 7, 4', 5' tetrametoksiflavin.....	135
4.1.3 Fr5-TBB IIID+IVA fraksiyonundan izole edilen maddeler	138
4.1.3.1 TBB IIID+IVA (50-59) 4.2=Artemin.....	139
4.1.3.2 TBB IIID+IVA (28-35) 4.3.2=Artesin	144
4.1.3.3 TBB IIID+IVA (28-35) 4.4.3=Germacranolide with an 1,5-ether linkage.....	150
4.1.3.4 TBB IIID+IVA (28-35) 4.4.7=7-hidroksikumarin (Umbelliferone)	156
4.1.4 Fr7-TBB IVC fraksiyonundan izole edilen maddeler.....	158
4.1.4.1 TBB IVC (76-175) (30-33) 6=1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit (1 α -Hydroxy-desacetylirinol-4 α ,5 β -epoxide)	161
4.1.4.2 TBB IVC (76-175) (30-33) 4.2=1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A (1 α ,8 α -Dihydroxy-10- <i>epi</i> -arbusculin A).....	167
4.1.4.3 TBB IVC (12-75) 29 (4.2) = Tavulin	173
4.2 <i>Tanacetum balsamita</i> subsp. <i>balsamitoides</i> (TBB) bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen maddeler	179
4.2.1 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (60-89) 2.4.2=1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin (Tanachin).....	184
4.2.2 TBB MeOH/EA (27-46) 7.2=Desasetil- β -siklopyrethrosin (Desacetyl- β -cyclopyrethrosin)	190
4.2.3 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (15-20) 2.5.2.2=5,4'-Dihidroksi-6,7-dimetoksiflavin (Cirsimaritin)	197
4.2.4 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (15-20) 2.5.3.3=5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavin	201
4.2.5 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (15-20) 1.4.1.1.1=Isofraxidin	205
4.2.6 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (2-9) 3=7-Metoksikumarin (Herniarin).....	207
4.2.7 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (15-20) 2.2=Scopoletin.....	209
4.3 <i>Tanacetum mucroniferum</i> (TM) bitkisinin EA ekstresinden izole edilen maddeler.....	211
4.3.1 Fr7-TM VD+VE fraksiyonundan izole edilen maddeler.....	213
4.3.1.1 TM VD+VE (66-85) 5.3.2=Arsenin	215
4.3.1.2 TM VD+VE (66-85) 3.4=9 α -Asetoksiartecanin (9 α -acetoxyartecanin)	221
4.3.1.3 TM VD+VE (51-65) 5.1=1 β -Hidroksi-3 β -asetoksi-4Z,10(14)-dien, 6 β , 7 α , 11 α (H)-6,12-olide (Mucronolide).....	227
4.3.1.4 TM VD+VE (27-33) 4=Salvigenin.....	248

4.3.1.5 TM VD+VE (34-50) 2.3.1=Scoparone	252
4.3.2 Fr6-TM VB+VC fraksiyonundan izole edilen maddeler	255
4.3.2.1 TM VB+VC (16-145) 3.2.2=3 β -Asetoksi-1 β ,10 α -epoksi-6 β (H)- 7,11 α (H)-germakra-4Z-en-6,12-olide (Ajanolide 1 β ,10 α -epoxide)	257
4.3.2.3 TM VB+VC (16-145) 6.2 Çöken=5,7,4'-Trihidroksi-6,3'- dimetoksiflavon (Jaceosidin)	263
4.3.2.4 TM VB+VC (16-145) 4.2.1= 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'- tetrametoksiflavon	266
4.3.3 Fr5-TM IVB+IVC+IVD ve Fr4-TM IIID+IVA fraksiyonlarından izole edilen maddeler	270
4.3.3.1 TM IVB+IVC+IVD (115-124) 2.5= α -Amirin.....	271
4.4 <i>Tanacetum mucroniferum</i> (TM) bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen maddeler.....	273
4.4.1 TM MeOH/CH ₂ Cl ₂ (15-22) 7.2.3=1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H- germakra-4-en-12-6 α -olide (1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra- 4-en-12-6 α -olide)	275
4.5 Biyolojik Aktivite	283
BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	285
KAYNAKLAR	298
ÖZGEÇMİŞ	316

SİMGE LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	Derece
cm^{-1}	Frekans
g	Gram
Hz	Hertz
J	Etkileşim sabiti
M^+	Moleküler iyon piki
mg	Miligram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
m/z	Kütle/yük
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir parçacık
δ	Kimyasal kayma değeri
λ	Dalga boyu
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

APT	Bağlı Proton Testi
AlCl ₃	Alüminyum klorür
Asetil CoA	Asetil koenzim A
CC	Kolon Kromatografisi
CDCl ₃	Dötöro kloroform
Ce(SO ₄) ₂ .4H ₂ O	Seryum sülfat tetrahidrat
CHCl ₃	Kloroform
¹³ C NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
COSY	Korelasyon Spektroskopisi
d	Dublet
dd	Dublet dublet
D ₂ O	Döteryum oksit
EA	Etil asetat
EI/MS	Elektron İmpakt/Kütle Spektroskopisi
GC/MS	Gaz Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi
H ₂ SO ₄	Sülfirik asit
H ₃ BO ₃	Borik asit
HCl	Hidroklorik asit
HMBC	Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu
¹ H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
HPTLC	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi
HSQC	Heteronükleer Tek Bağ Kuantum Korelasyonu
ISTE	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
IPP	İzopentil difosfat
IR	İnfrared Spektroskopisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
MeOH	Metanol
MeOH-d ₄	Dötöro Metanol
MPLC	Orta Basınçlı Sıvı Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NaOAc	Sodyum asetat
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
pITK	Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi
PRAP	Antioksidan gücünü azaltan fosfomolibden (Phosphomolybdenum)

SD	Reducing Antioxidant Power)
T.	Spin-spin Etkileşmesi
t	<i>Tanacetum</i>
UV	Triplet
UV/VIS.	Mor Ötesi
	Mor Ötesi/Görünür Alan Spektroskopisi



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 <i>Tanacetum balsamita</i> subsp. <i>balsamitoides</i> bitkisinin Türkiye’de yayılışı.....	7
Şekil 2.2 <i>Tanacetum mucroniferum</i> bitkisinin Türkiye’de yayılışı	9
Şekil 2.3 İzopren (2-metil-1,3-bütadien)	10
Şekil 2.4 İzopren birimlerinin bağlanma şekilleri	11
Şekil 2.5 Sekonder metabolitlerin oluşumu	12
Şekil 2.6 Mevalonik asit-5-pirofosfat oluşumu	13
Şekil 2.7 İzopentil pirofosfat oluşumu.....	13
Şekil 2.8 İzopentil pirofosfatın izomerasyonu	14
Şekil 2.9 Geranil pirofosfatın oluşumu	14
Şekil 2.10 Farnesil pirofosfatın oluşumu	14
Şekil 2.11 Geranil-geranil pirofosfat oluşumu	15
Şekil 2.12 Terpenlerin Oluşumu	16
Şekil 2.13 Monoterpenlerin iskelet yapıları.....	17
Şekil 2.14 Sıklıkla karşılaşılan seskiterpen laktonların yapıları	18
Şekil 2.15 Seskiterpenlerin iskelet yapıları.....	19
Şekil 2.16 Genel triterpen iskeletleri	21
Şekil 2.17 2-fenil benzopiran yapısı	22
Şekil 2.18 Flavonoidlerin yapıları	24
Şekil 2.19 α -piron, γ -piron ve kumarin bileşikleri.....	25
Şekil 2.20 Kumarin Kromon bileşikleri.....	25
Şekil 2.21 Mono, di-sübstitüe kumarinler	26
Şekil 2.22 Piron halkasına mono, di-sübstitüe kumarinler	26
Şekil 2.23 Benzen ve piron halkasında sübstitüent taşıyan kumarinler.....	26
Şekil 2.24 Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen	27
Şekil 2.25 Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler	27
Şekil 2.26 Dimer kumarinler	27
Şekil 2.27 $2\beta, 3\beta, 4\alpha$ -Trimetil- 3α (3-metilen-4-pentenil)1-sikloheksanon (Balsamiton) maddesinin moleküler yapısı	41
Şekil 2.28 Tanabalin maddesinin yapısı	42
Şekil 4.1 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın moleküler yapısı	62
Şekil 4.2 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	64
Şekil 4.2 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	64
Şekil 4.2 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	65
Şekil 4.2 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	65
Şekil 4.3 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın APT spektrumu.....	66
Şekil 4.4 1α -Asetoksi- 11β (H),13-dihidrodouglanın COSY spektrumu	66

Şekil 4.5 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanın HSQC spektrumu	67
Şekil 4.6 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanın HMBC spektrumu	67
Şekil 4.7 Taurin moleküler yapısı	68
Şekil 4.8 Taurin ¹ H NMR spektrumu	70
Şekil 4.8 Taurin ¹ H NMR spektrumu	70
Şekil 4.8 Taurin ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 4.8 Taurin ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 4.9 Taurin APT spektrumu	72
Şekil 4.10 Taurin COSY spektrumu	72
Şekil 4.11 Taurin HSQC spektrumu	73
Şekil 4.12 Taurin HMBC spektrumu	73
Şekil 4.13 β -Sitosterol moleküler yapısı	74
Şekil 4.14 β -Sitosterol ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 4.15 Santonin moleküler yapısı	79
Şekil 4.16 Santonin ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 4.16 Santonin ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 4.16 Santonin ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 4.16 Santonin ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 4.17 Santonin COSY spektrumu	83
Şekil 4.18 Santonin APT spektrumu.....	83
Şekil 4.19 Santonin HSQC spektrumu	84
Şekil 4.20 Santonin HMBC spektrumu	84
Şekil 4.21 Chrysanthemolide moleküler yapısı	85
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ¹ H NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ¹ H NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ¹ H NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ¹ H NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.23 Chrysanthemolide COSY spektrumu	89
Şekil 4.24 Chrysanthemolide APT spektrumu	89
Şekil 4.25 Chrysanthemolide HSQC spektrumu	90
Şekil 4.26 Chrysanthemolide HMBC spektrumu	90
Şekil 4.27 Pallensis moleküler yapısı	91
Şekil 4.28 Pallensis ¹ H-NMR spektrumu	93
Şekil 4.28 Pallensis ¹ H-NMR spektrumu	93
Şekil 4.28 Pallensis ¹ H-NMR spektrumu	94
Şekil 4.29 Pallensis COSY spektrumu	95
Şekil 4.30 Pallensis APT spektrumu.....	95
Şekil 4.31 Pallensis NOESY spektrumu.....	96
Şekil 4.31 Pallensis NOESY spektrumu.....	96
Şekil 4.32 1-Asetilerivanin moleküler yapısı	97
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹ H NMR spektrumu	100
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹ H NMR spektrumu	100
Şekil 4.34 1-Asetilerivanin COSY NMR spektrumu.....	101
Şekil 4.35 1-Asetilerivanin APT spektrumu.....	101
Şekil 4.36 1,10-Epoksispiciformin moleküler yapısı.....	102
Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ¹ H NMR spektrumu	104
Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ¹ H NMR spektrumu	104

Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ¹ H NMR spektrumu	105
Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ¹ H NMR spektrumu	105
Şekil 4.38 1,10-Epoksispiciformin COSY spektrumu.....	106
Şekil 4.39 1,10-Epoksispiciformin APT spektrumu.....	106
Şekil 4.40 1,10-Epoksispiciformin HSQC spektrumu.....	107
Şekil 4.41 1,10-Epoksispiciformin HMBC spektrumu.....	107
Şekil 4.42 8α-Hidroksisantamarin moleküler yapısı	108
Şekil 4.43 8α-Hidroksisantamarin ¹ H NMR spektrumu	110
Şekil 4.43 8α-Hidroksisantamarin ¹ H NMR spektrumu	110
Şekil 4.43 8α-Hidroksisantamarin ¹ H NMR spektrumu	111
Şekil 4.43 8α-Hidroksisantamarin ¹ H NMR spektrumu	111
Şekil 4.44 8α-Hidroksisantamarin COSY spektrumu.....	112
Şekil 4.45 8α-Hidroksisantamarin APT spektrumu.....	112
Şekil 4.46 8α-Hidroksisantamarin HSQC spektrumu.....	113
Şekil 4.47 8α-Hidroksisantamarin HMBC spektrumu.....	113
Şekil 4.48 Tamirin moleküler yapısı.....	114
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	116
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	116
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	117
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	117
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	118
Şekil 4.49 Tamirin ¹ H NMR spektrumu	118
Şekil 4.50 Tamirin COSY spektrumu.....	119
Şekil 4.51 Tamirin APT spektrumu.....	119
Şekil 4.52 Tamirin HSQC spektrumu.....	120
Şekil 4.53 Tamirin HMBC spektrumu.....	120
Şekil 4.54 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin moleküler yapısı	122
Şekil 4.55 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin ¹ H NMR spektrumu	124
Şekil 4.55 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin ¹ H NMR spektrumu	124
Şekil 4.55 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin ¹ H NMR spektrumu.....	125
Şekil 4.55 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin ¹ H NMR spektrumu	125
Şekil 4.56 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin COSY spektrumu.....	126
Şekil 4.57 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin APT spektrumu.....	126
Şekil 4.58 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin HSQC spektrumu.....	127
Şekil 4.59 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin HMBC spektrumu	127
Şekil 4.60 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin NOESY spektrumu	128
Şekil 4.61 1α-Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin kütle spektrumu	128
Şekil 4.62 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon moleküler yapısı.....	129
Şekil 4.63 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları	130
Şekil 4.64 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ¹ H-NMR spektrumu	131
Şekil 4.64 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ¹ H-NMR spektrumu	131
Şekil 4.65 Cirsilineol moleküler yapısı.....	132
Şekil 4.66 Cirsilineol ¹ H NMR spektrumu	133
Şekil 4.66 Cirsilineol ¹ H NMR spektrumu	133
Şekil 4.67 Cirsilineol UV/VIS kayma spektrumları	134
Şekil 4.68 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon moleküler yapısı	135
Şekil 4.69 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları. 136	
Şekil 4.70 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	137
Şekil 4.70 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	137

Şekil 4.71 Artemin moleküler yapısı	139
Şekil 4.72 Artemin ¹ H NMR spektrumu.....	141
Şekil 4.72 Artemin ¹ H NMR spektrumu.....	141
Şekil 4.73 Artemin COSY spektrumu	142
Şekil 4.74 Artemin APT spektrumu	142
Şekil 4.75 Artemin HSQC spektrumu	143
Şekil 4.76 Artemin HMBC spektrumu	143
Şekil 4.77 Artesin moleküler yapısı.....	144
Şekil 4.78 Artesin ¹ H NMR spektrumu	146
Şekil 4.78 Artesin ¹ H NMR spektrumu	146
Şekil 4.78 Artesin ¹ H NMR spektrumu	147
Şekil 4.78 Artesin ¹ H NMR spektrumu	147
Şekil 4.79 Artesin COSY spektrumu.....	148
Şekil 4.80 Artesin APT spektrumu	148
Şekil 4.81 Artesin HSQC spektrumu.....	149
Şekil 4.82 Artesin HMBC spektrumu.....	149
Şekil 4.83 Germacranolide with an 1,5-ether linkage moleküler yapısı.....	150
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹ H NMR spektrumu	152
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹ H NMR spektrumu	152
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹ H NMR spektrumu	153
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹ H NMR spektrumu	153
Şekil 4.85 Germacranolide with an 1,5-ether linkage COSY spektrumu	154
Şekil 4.86 Germacranolide with an 1,5-ether linkage APT spektrumu	154
Şekil 4.87 Germacranolide with an 1,5-ether linkage HSQC spektrumu.....	155
Şekil 4.88 Germacranolide with an 1,5-ether linkage HMBC spektrumu.....	155
Şekil 4.89 Umbelliferone moleküler yapısı	156
Şekil 4.90 Umbelliferone ¹ H NMR spektrumu.....	157
Şekil 4.91 Umbelliferone COSY spektrumu	157
Şekil 4.92 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit moleküler yapısı	161
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹ H-NMR spektrumu.....	163
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹ H-NMR spektrumu.....	163
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹ H-NMR spektrumu.....	164
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹ H-NMR spektrumu.....	164
Şekil 4.94 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit COSY spektrumu.....	165
Şekil 4.95 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit APT spektrumu.....	165
Şekil 4.96 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit HSQC spektrumu.....	166
Şekil 4.97 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit HMBC spektrumu.....	166
Şekil 4.98 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A moleküler yapısı	167
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A ¹ H NMR spektrumu	169
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A ¹ H NMR spektrumu	169
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A ¹ H NMR spektrumu	170
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A ¹ H NMR spektrumu	170
Şekil 4.100 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A COSY spektrumu.....	171
Şekil 4.101 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A APT spektrumu.....	171
Şekil 4.102 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A HSQC spektrumu.....	172
Şekil 4.103 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A HMBC spektrumu	172
Şekil 4.104 Tavulin moleküler yapısı	173
Şekil 4.105 Tavulin ¹ H NMR spektrumu.....	175
Şekil 4.105 Tavulin ¹ H NMR spektrumu.....	175

Şekil 4.105 Tavulin ¹ H NMR spektrumu.....	176
Şekil 4.105 Tavulin ¹ H NMR spektrumu.....	176
Şekil 4.106 Tavulin COSY spektrumu	177
Şekil 4.107 Tavulin APT spektrumu	177
Şekil 4.108 Tavulin HSQC spektrumu	178
Şekil 4.109 Tavulin HMBC spektrumu	178
Şekil 4.110 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin moleküler yapısı.....	184
Şekil 4.111 Tanachin ¹ H NMR spektrumu	186
Şekil 4.111 Tanachin ¹ H NMR spektrumu	186
Şekil 4.111 Tanachin ¹ H NMR spektrumu	187
Şekil 4.111 Tanachin ¹ H NMR spektrumu	187
Şekil 4.112 Tanachin COSY spektrumu.....	188
Şekil 4.113 Tanachin APT spektrumu	188
Şekil 4.114 Tanachin HSQC spektrumu.....	189
Şekil 4.115 Tanachin HMBC spektrumu.....	189
Şekil 4.116 Desasetil- β -siklopyrethrosin moleküler yapısı	190
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H NMR spektrumu.....	192
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H NMR spektrumu.....	192
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H NMR spektrumu.....	193
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H NMR spektrumu.....	193
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H NMR spektrumu.....	194
Şekil 4.118 Desasetil- β -siklopyrethrosin asetil türevinin ¹ H NMR spektrumu.....	194
Şekil 4.119 Desasetil- β -siklopyrethrosin COSY spektrumu	195
Şekil 4.120 Desasetil- β -siklopyrethrosin APT spektrumu	195
Şekil 4.121 Desasetil- β -siklopyrethrosin HSQC spektrumu	196
Şekil 4.122 Desasetil- β -siklopyrethrosin HMBC spektrumu	196
Şekil 4.123 Cirsimaritin moleküler yapısı	197
Şekil 4.124 Cirsimaritin UV/VIS kayma spektrumları.....	198
Şekil 4.125 Cirsimaritin ¹ H NMR spektrumu.....	199
Şekil 4.125 Cirsimaritin ¹ H NMR spektrumu.....	200
Şekil 4.126 Cirsimaritin APT spektrumu	200
Şekil 4.127 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon moleküler yapısı	201
Şekil 4.128 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları .	202
Şekil 4.129 5,7,3'-trihidroksi-6,4',5'trimetoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	203
Şekil 4.129 5,7,3'-trihidroksi-6,4',5'trimetoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	203
Şekil 4.129 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	204
Şekil 4.130 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹ H NMR (CDCl ₃ +D ₂ O) spektrumu.....	204
Şekil 4.131 Isofraxidin moleküler yapısı	205
Şekil 4.132 Isofraxidin ¹ H-NMR spektrumu	206
Şekil 4.133 Isofraxidin APT spektrumu	206
Şekil 4.133 Herniarin moleküler yapısı	207
Şekil 4.134 Herniarin ¹ H-NMR spektrumu	208
Şekil 4.134 Herniarin ¹ H-NMR spektrumu	208
Şekil 4.135 Scopoletin moleküler yapısı	209
Şekil 4.136 Scopoletin ¹ H-NMR spektrumu.....	210
Şekil 4.136 Scopoletin ¹ H-NMR spektrumu.....	210
Şekil 4.137 Arsanin moleküler yapısı.....	215
Şekil 4.138 Arsanin ¹ H-NMR spektrumu	217

Şekil 4.138 Arsanin ¹ H-NMR spektrumu	217
Şekil 4.138 Arsani ¹ H-NMR spektrumu	218
Şekil 4.139 Arsanin COSY spektrumu	218
Şekil 4.140 Arsanin APT spektrumu	219
Şekil 4.141 Arsanin HSQC spektrumu	219
Şekil 4.142 Arsanin HMBC spektrumu	220
Şekil 4.143 Arsanin NOESY spektrumu	220
Şekil 4.144 9α-Asetoksiartecanın moleküler yapısı	221
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanın ¹ H-NMR spektrumu.....	223
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanın ¹ H-NMR spektrumu.....	223
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanın ¹ H-NMR spektrumu.....	224
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanın ¹ H-NMR spektrumu.....	224
Şekil 4.146 9α-Asetoksiartecanın COSY spektrumu.....	225
Şekil 4.147 9α-Asetoksiartecanın APT spektrumu.....	225
Şekil 4.148 9α-Asetoksiartecanın HSQC spektrumu.....	226
Şekil 4.150 Mucronolide moleküler yapısı	230
Şekil 4.151 Mucronolide ¹ H-NMR (d-piridin) spektrumu	231
Şekil 4.151 Mucronolide ¹ H-NMR (d-piridin) spektrumu	231
Şekil 4.151 Mucronolide ¹ H-NMR (d-piridin) spektrumu	232
Şekil 4.151 Mucronolide ¹ H-NMR (d-piridin) spektrumu	232
Şekil 4.152 Mucronolide ¹ H-NMR (CDCl ₃) spektrumu	233
Şekil 4.153 Mucronolide COSY spektrumu	233
Şekil 4.154 Mucronolide APT spektrumu	234
Şekil 4.155 Mucronolide HSQC spektrumu	234
Şekil 4.156 Mucronolide HMBC spektrumu	235
Şekil 4.157 Mucronolide NOESY spektrumu	235
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu.....	236
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu.....	236
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu.....	237
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu.....	237
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu.....	238
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu.....	238
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu.....	239
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu.....	239
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu.....	240
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu.....	240
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu.....	241
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu.....	241
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu.....	242
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu.....	242
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu.....	243
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu.....	243
Şekil 4.163 Mucronolide H-1 protonunun spin decoupling spektrumu.....	244
Şekil 4.163 Mucronolide H-1 protonunun spin decoupling spektrumu.....	244
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu.....	245
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu.....	245
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu.....	246
Şekil 4.165 Mucronolide H-8' protonunun spin decoupling spektrumu.....	246
Şekil 4.165 Mucronolide H-8' protonunun spin decoupling spektrumu.....	247

Şekil 4.166 Mucronolide kütle spektrumu.....	247
Şekil 4.167 Salvigenin moleküler yapısı	248
Şekil 4.168 Salvigenin UV/VIS kayma spektrumları	249
Şekil 4.169 Salvigenin ¹ H NMR spektrumu	250
Şekil 4.169 Salvigenin ¹ H NMR spektrumu	250
Şekil 4.169 Salvigenin ¹ H NMR spektrumu	251
Şekil 4.170 Salvigenin APT spektrumu.....	251
Şekil 4.171 Scoparone moleküler yapısı.....	252
Şekil 4.172 Scoparone ¹ H NMR spektrumu	253
Şekil 4.173 Scoparone APT spektrumu	253
Şekil 4.174 Scoparone HSQC spektrumu.....	254
Şekil 4.175 Scoparone HMBC spektrumu.....	254
Şekil 4.176 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit moleküler yapısı.....	258
Şekil 4.177 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ¹ H NMR spektrumu	259
Şekil 4.177 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ¹ H NMR spektrumu	259
Şekil 4.178 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit COSY spektrumu.....	260
Şekil 4.179 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit APT spektrumu	260
Şekil 4.180 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit HSQC spektrumu.....	261
Şekil 4.181 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit HMBC spektrumu.....	261
Şekil 4.182 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit NOESY spektrumu	262
Şekil 4.183 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit kütle spektrumu.....	262
Şekil 4.184 Jaceosidin moleküler yapısı.....	263
Şekil 4.185 Jaceosidin UV/VIS kayma spektrumları	264
Şekil 4.186 Jaceosidin ¹ H NMR spektrumu	265
Şekil 4.186 Jaceosidin ¹ H NMR spektrumu	265
Şekil 4.187 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon moleküler yapısı.....	266
Şekil 4.188 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları	267
Şekil 4.189 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	268
Şekil 4.189 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ¹ H NMR spektrumu.....	268
Şekil 4.190 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon APT spektrumu	269
Şekil 4.191 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon HSQC spektrumu.....	269
Şekil 4.192 α -Amirin moleküler yapısı	271
Şekil 4.193 α -Amirin ¹ H NMR spektrumu	272
Şekil 4.193 α -Amirin ¹ H NMR spektrumu	272
Şekil 4.194 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide moleküler yapısı	276
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹ H NMR spektrumu.....	278
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹ H NMR spektrumu.....	278
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹ H NMR spektrumu.....	279
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹ H NMR spektrumu.....	279
Şekil 4.196 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide COSY spektrumu.....	280
Şekil 4.197 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide APT spektrumu	280

Şekil 4.198 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide HSQC spektrumu.....	281
Şekil 4.199 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide HMBC spektrumu.....	281
Şekil 4.200 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide NOESY spektrumu.....	282
Şekil 4.201 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide kütle spektrumu.....	282



ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Terpenlerin sınıflandırılması.....	11
Çizelge 2.2 <i>Tanacetum</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları.....	28
Çizelge 3.4.1 Araştırmada kullanılan kimyasallar materyaller ve cihazlar.....	54
Çizelge 4.1 TBB gövde ekstreğine yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonlar..	59
Çizelge 4.2 TBB IIIC MPLC ilk kolon fraksiyonları.....	61
Çizelge 4.3 TBB IIIC MPLC ikinci kolon fraksiyonları.....	61
Çizelge 4.4 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanın ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	63
Çizelge 4.5 Taurin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	69
Çizelge 4.6 TBB IVB+VA+VB fraksiyonunun MPLC çözücü sistemleri.....	78
Çizelge 4.7 TBB IVB+VA+VB (51-79) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri.....	78
Çizelge 4.8 Santonin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	80
Çizelge 4.9 Chrysanthemolide ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	86
Çizelge 4.10 Pallensis ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	92
Çizelge 4.11 1-Asetilerivanin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	98
Çizelge 4.12 1,10-Epoksispiciformin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	103
Çizelge 4.13 8 α -Hidroksisantamarin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, MeOD) kimyasal kayma değerleri.....	109
Çizelge 4.14 Tamirin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	115
Çizelge 4.15 1 α -Asetoksi-3- <i>epi</i> -erivanin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	123
Çizelge 4.16 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	129
Çizelge 4.17 Cirsilineol ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	132
Çizelge 4.18 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	135
Çizelge 4.19 TBB IIID+IVA fraksiyonunun MPLC çözücü sistemleri.....	138

Çizelge 4.20 Artemin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	140
Çizelge 4.21 Artesin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	145
Çizelge 4.22 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	151
Çizelge 4.23 Umbelliferone ¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz) kimyasal kayma değerleri.	156
Çizelge 4.24 TBB IVC fraksiyonunun MPLC çözücü sistemi.....	159
Çizelge 4.25 TBB IVC(12-75) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri.....	160
Çizelge 4.26 TBB IVC(76-175) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri.....	160
Çizelge 4.27 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve APT (125 MHz, CDCl ₃ +d-aseton.....	162
Çizelge 4.28 1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	168
Çizelge 4.29 Tavulin ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve APT (125 MHz, CDCl ₃ +d-aseton) kimyasal kayma değerleri.....	174
Çizelge 4.30 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ fraksiyonuna ait kolon kromatografi çalışması....	181
Çizelge 4.31 TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ (48-59) fraksiyonuna ait kolon kromatografi çalışması.....	182
Çizelge 4.32 TBB MeOH/EA fraksiyonuna ait kolon kromatografi çalışması.....	183
Çizelge 4.33 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	185
Çizelge 4.34 Desasetil- β -siklopyrethrosin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	191
Çizelge 4.35 Cirsimaritin ¹ H-NMR, APT (500 MHz, 125 MHz CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	197
Çizelge 4.36 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) sinyalleri.....	201
Çizelge 4.37 Isofraxidin ¹ H NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	205
Çizelge 4.38 Herniarin ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	207
Çizelge 4.39 Scopoletin ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	209
Çizelge 4.40 TM gövde ekstresine yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonlar..	212
Çizelge 4.41 TM VD+VE fraksiyonun MPLC çalışması.....	214
Çizelge 4.42 Arsanin ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	216
Çizelge 4.43 9 α -Asetoksiartecanın ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	222
Çizelge 4.44 Mucronolide ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, d-piridin) kimyasal kayma değerleri.....	230
Çizelge 4.45 Salvigenin ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃), APT (125 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	248
Çizelge 4.46 Scoparone ¹ H NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, d-aseton) kimyasal kayma değerleri.....	252
Çizelge 4.47 TM VB+VC fraksiyonunun MPLC çalışması.....	256
Çizelge 4.48 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	258

Çizelge 4.49 Jaceosidin ¹ H-NMR (500 MHz, d-aseton) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	263
Çizelge 4.50 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ¹ H-NMR, APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri.....	266
Çizelge 4.51 TM IVB+IVC+IVD fraksiyonunun MPLC çalışması.....	270
Çizelge 4.52 TM MeOH/CH ₂ Cl ₂ fraksiyonunun kolon kromatografi çalışması.....	274
Çizelge 4.53 1α,3β,10α-Trihidroksi-7α,11αH-germakra-4-en-12-6α-olide ¹ H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl ₃) kimyasal kayma değerleri.....	277
Çizelge 4.55 <i>Tanacetum mucroniferum</i> bitkisinin uçucu yağ PRAP aktivite çalışması ^a	284
Çizelge 4.54 <i>Tanacetum mucroniferum</i> bitkisinin uçucu yağ asetilkolinesteraz aktivite çalışması ^a	284
Çizelge 5.1 TBB bitkisinden izole edilen bileşikler.....	290
Çizelge 5.2 TM bitkisinden izole edilen bileşikler.....	292
Çizelge 5.3 TBB ve TM bitkilerinin etil asetat ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması.....	293
Çizelge 5.4 TBB ve TM bitkilerinin MeOH ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması.....	296

RESİM LİSTESİ

	Sayfa
Resim 2.1 <i>Tanacetum balsamita</i> subsp. <i>balsamitoides</i> kuru bitkinin genel görünümü.....	8
Resim 2.2 <i>Tanacetum mucroniferum</i> bitkisinin genel görünümü.....	9
Resim 4.1 TBB bitkisi fraksiyonlarının CHCl ₃ :Eter (3:2) çözücü sistemindeki kromatogramı.....	59
Resim 4.2 TM bitkisi fraksiyonlarının çeşitli çözücü sistemleriyle İTK kromatogramları.....	211

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *TANACETUM* L. TÜRLERİ
ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR VE
BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Hüseyin SERVİ

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Eş Danışman: Prof. Dr. Nezhun GÖREN

Bitkiler yetiştikleri doğal ortamlardan Prof.Dr. Nezhun Gören ve arkadaşları tarafından farklı yıllarda toplanmıştır. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson (ISTE 79241a) bitkisi Van, Güzeldere, Çuh Gediği'nden 2000 yılında, *Tanacetum mucroniferum* Hub.-Mor.& Grierson (ISTE 85425) bitkisi Erzincan, Sakaltutan yöresinden 2008 yılında toplanmıştır. Bitkiler laboratuarda uygun koşullarda kurutulmuş, sırasıyla hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktları elde edilmiştir.

Bu çalışmada, bitkilerin etil asetat ve metanol ekstraktları üzerine karşılaştırmalı olarak fitokimyasal araştırmalar yapılmıştır. Etil asetat ve metanol ekstraktlarından kolon kromatografisi, MPLC, HPTLC ve Preparatif İnce Tabaka kromatografisi gibi kromatografik yöntemler kullanılarak sekonder metabolitler izole edilmiş ve saflaştırılmıştır. Sekonder metabolitlerin stereokimyasal yapıları UV, IR, NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, APT, COSY, HMBC, HSQC, NOESY), MS (EI, CI, HR) ve bazı kimyasal reaksiyonlarla belirlenmiştir. İzolasyon çalışmalarında dördü yeni olmak üzere toplam kırk üç madde elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* bitkisinin etil asetat ekstresinden 1 α -Acetoxy-11 β (H),13-dihydrodouglanin, Taurin, β -Sitosterol, Santonin, Chrysanthemolide, Pallensis, 1-Acetylerivanin, 1,10-Epoxyspiciformin, 8 α -Hydroxysantamarin, Tamirin, **1 α -Acetoxy-3-epi-erivanin**, Artemin, Artesin, Germacranolide with an 1,5-ether linkage, 1 α -

Hydroxy-deacetylirinol-4 α ,5 β -epoxide, 1 α ,8 α -Dihydroxy-10-*epi*-arbusculin A, Tavulin, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone, Cirsilineol, 5,3'-Dihydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone, Umbelliferone maddeleri izole edilmiştir. **1 α -Acetoxy-3-*epi*-erivanin** maddesi doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* bitkisinin MeOH ekstresinden Chrysanthemolide, Pallensis, 1,10-Epoxyepiciformin, Taurin, 1-Acetylerivanin, Tavulin, Tanachin, Deacetyl- β -cyclopyrethrosin, Cirsimaritin, 5,7,3'-Trihydroxy-6,4',5'-trimethoxyflavone, Isofraxidin, 7-Methoxycoumarin ve Scopoletin maddeleri izole edilmiştir. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin etil asetat ekstresinden Arsanin, 9 α -Acetoxyartecanin, **Mucronolide**, **Ajanolide A Epoxide**, α -Amyrin, Salvigenin, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone, Cirsilineol, Scoparone, Cirsimaritin, Jaceosidin, 5,3',4'-Trihydroxy-3,6,7,5'-tetramethoxyflavone maddeleri izole edilmiştir. **Mucronolide** ve **Ajanolide A epoxide** maddeleri doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin MeOH ekstresinden **1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra-4-en-12-6 α -olide**, **Ajanolide A epoxide**, **Mucronolide**, Scopoletin, Umbelliferone, Scoparone, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone maddeleri izole edilmiştir. **1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra-4-en-12-6 α -olide** maddesi doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir.

Tanacetum mucroniferum bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen ve GC/MS ile bileşimi belirlenen uçucu yağın asetilkolinesteraz inhibisyonu, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Bitkinin uçucu yağı yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibisyonu göstermiştir. Uçucu yağ çok düşük oranda PRAP (Phosphomolybdenum Reducing Antioxidant Power) antioksidan aktivite göstermiş ve hücre hatlarına karşı herhangi bir sitotoksik aktivite göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides*, *Tanacetum mucroniferum*, sekonder metabolit, uçucu yağ, sitotoksik aktivite, antioksidan aktivite, asetilkolinesteraz inhibisyonu, seskiterpen laktonlar, flavonoidler, kumarinler

ABSTRACT

PHYTOCHEMICAL AND BIOACTIVITY STUDIES ON THE SOME *TANACETUM* L. SPECIES GROWING IN TURKEY

Hüseyin SERVİ

Department of Chemistry

PhD. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Co-Adviser: Prof. Dr. Nezhun GÖREN

The plants were collected from their natural habitats in different years by Prof.Dr.Nezhun Gören and her colleagues. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson was collected from Güzeldere-Çuh breach (Van) in 2000, *Tanacetum mucroniferum* Hub.-Mor.& Grierson was collected from Sakaltutan region (Erzincan) in 2008. The plants were dried at appropriate conditions in the laboratory. The dried plants were extracted with hexan, ethylacetate and methanol respectively.

Comparative phytochemical investigation was carried out on the ethylacetate and methanol extracts of the plants. The secondary metabolites were isolated and purified by means of chromatographic methods such as column chromatography (CC), Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC), High Pressure Thin Layer Chromatography (HPTLC), preparative thin layer chromatography (TLC). Stereochemical structure of secondary metabolites were identified by means of spectral methods such as UV, IR, NMR (¹H-NMR, ¹³C- NMR, APT, COSY, HMBC, HSQC, NOESY), MS (EI, CI, HR) and some chemical reactions were carried out. Totally forty three compounds were isolated four of them being new. Their structures were determined by spectral methods. 1 α -Acetoxy-11 β (H),13-dihydrodouglanin, Taurin, β -Sitosterol, Santonin, Chrysanthemolide, Pallensis, 1-Acetylerivanin, 1,10-Epoxyspiciformin, 8 α -Hydroxysantamarin, Tamirin, **1 α -Acetoxy-3-*epi*-erivanin**, Artemin, Artesin, Germacranolide with an 1,5-ether linkage, 1 α -Hydroxy-deacetylirinol-4 α ,5 β -epoxide,

1 α ,8 α -Dihydroxy-10-*epi*-arbusculin A, Tavulin, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone, Circilineol, 5,3'-Dihydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone and Umbelliferone were isolated from the ethylacetate extract of *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides*. **1 α -Acetoxy-3-*epi*-erivanin** was isolated from a natural source for the first time by us. Chrysanthemolide, Pallensis, 1,10-Epoxyisopimpinellin, Taurin, 1-Acetylerivanin, Tavulin, Tanachin, Deacetyl- β -cyclopyrethrosin, Cirsimaritin, 5,7,3'-Trihydroxy-6,4',5'-trimethoxyflavone, Isofraxidin, 7-Methoxycoumarin and Scopoletin were isolated from the methanol extract of *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides*. Arsanin, 9 α -Acetoxyartecanin, **Mucronolide**, **Ajanolide A epoxide**, α -Amyrin, Salvigenin, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone, Circilineol, Scoparone, Cirsimaritin, Jaceosidin, 5,3',4'-Trihydroxy-3,6,7,5'-tetramethoxyflavone were isolated from the ethylacetate extract of *Tanacetum mucroniferum*. **Mucronolide** and **Ajanolide A epoxide** were isolated from a natural source for the first time by us. **1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra-4-en-12-6 α -olide**, **Ajanolide A epoxide**, **Mucronolide**, Scopoletin, Umbelliferone, Scoparone, 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone were isolated from the methanol extract of *Tanacetum mucroniferum*. **1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra-4-en-12-6 α -olide** was isolated from a natural source for the first time by us.

Composition of the essential oils obtained from flowers of *Tanacetum mucroniferum* was determined by GC/MS. The essential oil was investigated for their acetylcholinesterase inhibition, PRAP antioxidant and cytotoxic activities. The essential oil of *Tanacetum mucroniferum* showed high acetylcholinesterase inhibition. The essential oil showed very low PRAP (Phosphomolybdenum Reducing Antioxidant Power) activity and didn't show considerable cytotoxic activity against cell lines.

Keywords: *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides*, *Tanacetum mucroniferum*, secondary metabolites, essential oil, acetylcholinesterase inhibition, antioxidant activity, cytotoxic activity, sesquiterpene lactones, flavonoids, coumarins

1.1 Literatür Özeti

İnsanlar çok eski zamanlardan beri bitkilerden yakacak, gıda ve birçok hastalığın tedavisi gibi farklı alanlarda faydalanmıştır. 19. Yüzyıldan itibaren bitkilerde mevcut olan etken maddeler sentetik olarak üretilmiştir. Fakat bitkilerden elde edilen sentetik ilaçların birçok olumsuz yan etkiye sahip olması nedeniyle doğal kaynaklı maddeler daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Modern bilimlerin zamanla gelişimi ve farklı disiplinlerin birlikte çalışması ile bitkinin yapısında bulunan doğal bileşiklerin fitokimyasal yapıları aydınlatılabilmekte ve biyolojik aktiviteleri saptanabilmektedir [1-3]. Bitkiler üzerine yapılan araştırmalarda bitkilerin; savunma, korunma, hayatta kalma ve nesillerini sürdürme gibi önemli olaylarda farklı avantajlar sağlayan kimyasal maddeler içerdikleri belirlenmiştir [4]. Bu kimyasal maddelerin önceden hiçbir işe yaramadığı bitkiler tarafından üretilen atık maddeler olduğu varsayılıyordu. Daha sonra yapılan araştırmalar neticesinde bu kimyasal maddelerin bitkilerin yaşamlarını sürdürmeleri için birinci derecede önemli olmayan; fakat değişen çevre koşullarına uyum sağlamada, bitki-zararlı ilişkilerinde önemli role sahip olan ve sekonder metabolit adı verilen doğal ürünler olduğu anlaşılmıştır. Bitki sekonder metabolitleri bitkinin çevre adaptasyonu ile ilişkili olan fakat hücre büyümesi ile ilgisi olmayan moleküllerdir. Bu bileşik grupları genel olarak fitokimyasallar, bitki ksenobiyotikleri, antinutrasyonel faktörler olarak da ifade edilmektedir.

Bugüne kadar yaklaşık 100.000 sekonder metabolit bitkilerden izole edilerek tanımlanmıştır. Her yıl bu sayıya 4.000 kadar yeni bileşik eklenmektedir [5].

Bu maddelerin bitkideki önemli görevleri şunlardır:

- 1- Bitkiyi patojenlere karşı koruma (antifungal, antibakteriyel, antiviral maddeler).
- 2- UV ışınlar, tuzluluk, kuraklık gibi zararlı çevresel etmenlerin neden olduğu stres koşullarında direnç arttırma.
- 3- Zararlı hayvanlar ve otlara karşı koruma sağlama (insektisit, herbisitler).
- 4- Çimlenmeyi önleme.
- 5- Tozlaşma ve tohum dağılımını sağlamak üzere hayvanları ve diğer canlıları cezbetme [6].

Sekonder metabolitlerin çoğunun bir bitki cinsine ve hatta bazen bir bitki türüne özgü olduğu, diğer bitkiler tarafından üretilmediği saptanmıştır [7]. Sekonder metabolitlerin bitki bünyesinde çok az miktarda üretildiği fakat gıda ve tıp gibi birçok alanda yaygın olarak kullanıldığı ve ekonomik olarak büyük önem kazandığı bilinmektedir.

1.2 Tezin Amacı

Bu doktora tezi çalışmasında, Asteraceae (Composiate) familyasında bulunan ve daha önce çalışılmamış *Tanacetum mucroniferum* (endemik), *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat ve metanol ekstrelerinden kromatografik yöntemler kullanılarak sekonder metabolitlerin saflaştırılması, saf maddelerin spektroskopik yöntemlerle yapılarının aydınlatılması ve ekstrelerin sekonder metabolit içeriğinin karşılaştırılması; *Tanacetum mucroniferum* toprak üstü kısımlarından elde edilen ve GC/MS ile bileşimi belirlenen uçucu yağın asetilkolinesteraz inhibisyonu, antioksidan ve sitotoksik aktivitelerinin yapılması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Tanacetum L. türleri üzerine yapılan çalışmalarda biyoaktif özellik gösteren birçok yeni bileşik belirlenmiştir [8-11]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda başta seskiterpen laktonlar olmak üzere, seskiterpenler, flavonoidler, monoterpenler, triterpenler ve kumarinler gibi sekonder metabolitler izole edilmiştir. Belirlenen bu bileşikler antimigren, antiülser, antimikrobiyal, antispasmodik, allergen, antihelmintik, antiinflamatuvar, antikoagülant, antifibrinolitik, karminatif, sitotoksik, insektisit gibi

özellikler göstermiştir [12-30]. Genellikle Asteraceae (Compositae) familyasındaki bitkilerde bulunan seskiterpen laktonların familya içerisinde kemo-sistemik önemleri bulunması nedeniyle, *Tanacetum* L. türlerinin araştırılması yeni biyoaktif bileşiklerin bulunması, ekonomik değeri olan türlerin ortaya çıkarılması ve türlerin sistemik sınıflandırmadaki hatalarının giderilmesi açısından önemlidir [31].



GENEL BİLGİLER

2.1 Botanik Bilgiler

2.1.1 Compositae (Asteraceae) Familyası

Compositae familyası yeryüzünde geniş yayılım göstermekte ve yaklaşık olarak 1100 cins, 25000 tür ile temsil edilmektedir. Ülkemizde bu familyaya ait 133 cins ve 1156 tür yer almaktadır. Bu türler Asteroideae (Tubuliflorae) ve Cichorioideae (Liguliflorae) olmak üzere iki alt familya altında toplanmaktadır. Ülkemizde yer alan 1156 türün 430'u endemiktir [32-33]. *Tanacetum* L. cinsi Asteroideae alt familyasında yer almaktadır [34].

Kuzey yarım kürede yayılış gösteren *Tanacetum* L. cinsi, Türkiye'de Doğu Anadolu, İç ve Güney Anadolu'da yaygındır. Ülkemizde *Tanacetum* L. cinsine ait 44 tür bulunmakta ve bu türlerin 23'ü endemik özellik göstermektedir.

2.1.2 *Tanacetum* L. (Emend. Briq.) Cinsi

Tanacetum taksonları kısa, orta boylu veya uzun çok yıllık bitkilerdir. Genellikle rizomlu, kısa veya uzun, dik veya yükselici gövdeli, otsu bazen yarı çalimsıdır. Taksonlar çıplak veya tüylü; tüyler kısa yumuşak veya ikiye çatallanmış olabilir. Yapraklar bütün, dişli, pinnatifit veya 1-3 pinnatisekt formundadır. Kapitulum heterogam (çiçekler farklı eşeylere sahip) veya homogam (çiçekler aynı eşeyde), tek veya genellikle gevşek dizilişli sık korimbus (kapitulumların oluşturduğu şemsiye şeklinde yapı) şeklinde düzenlenmiştir. İnvolukrum yarı küremsi veya çan şeklinde;

involukrumu oluşturan brakteler kiremit şeklinde dizilmiş, 3-4 sıralı, lanseolat veya oblong formunda olup, braktelerin uç kısımları ve kenarları zarımsıdır. Çiçek tablası düz ve çıplaktır. Dilsî çiçekler genellikle mevcuttur. Dilsî çiçeklerin petalleri (=ligula) beyaz, sarı veya pembe, involukrumdan az çok uzun 3 lopludur. Bazı durumlarda dilsî çiçekler mevcut değildir.. Tüpsü çiçekler 5 loplulu ve sarıdır. Akenler silindirik veya çomak şeklinde, 5-10 boyuna oluklu çoğu kez salgı tüylü veya çıplaktır. Korona kısadır veya neredeyse yok gibidir, genellikle lobları veya dişleri eşit dağılmamıştır, bazen tek taraflı ve sadece arkadaki yüzde bulunur [32].

Tanacetum cinsinin Türkiye’de yetişen türleri Davis tarafından üç grupta ayrılmıştır; bu grupların sistematik anahtarı aşağıda verilmiştir [32].

1. Kapitulum heterogam; ligul formunda dişî çiçekler mevcut, bazı durumlarda bu çiçekler belirgin değildir ve nadiren tüpsü çiçeklerden uzundur.

2. Dişî çiçekler beyaz, mat sülfür sarısı veya pembemsi kırmızıdır ve her zaman belirgin dilsî çiçekler vardır. Grup A

2. Dişî çiçekler parlak veya koyu sarı, ligulalar bazen belirgin değildir. Grup B

1. Kapitulum homogam, tüm çiçekler tüpsü yapıda; dişî çiçekler mevcut değil. Grup C

Bu tez çalışmasında incelenen *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisi David’in teşhis anahtarında A ve C gruplarında, *Tanacetum mucroniferum* bitkisi ise A grubunda yer almaktadır [32].

Grup A:

1. Dilsî çiçekler beyaz veya açık sulfur sarısı renginde

2. Kapitulum, yoğun korimbus içinde birkaç tane yada çok sayıda; involukrum 1 cm’den kısa

3. Yapraklar basit, yumurta-eliptik şekilde, tabanda nadiren 1-2 dikdörtgen

şeklinde pinnatifid segments bulunmakta *Tanacetum balsamita*

4. Kapitulum disk şeklinde subsp. *balsamita*

4. Kapitulum ışın şeklinde **subsp. *balsamitoides***

2. Kapitulum, gevşek korimbus içinde tek yada birkaç tane (10’dan az); involukrum

genellikle 1 cm genişliğinden fazla (bazen 0.5 cm genişliğinde olur ama daima tektir).

5.Yapraklar pinnate veya subpalmate şeklinde ayrılmış

6.Yaprak bölünmesi düzgün, segmentler 2 cm genişliğinden daha az, 1-3 pinnatisekt

7. Yaprakların birinci segmentleri çok sayıda, 10-25 çift

8. Olgun bazal yapraklar 2-pinnatisekt, yaprak segmentleri tam olarak dönüşmemiş: ot şeklinde

9. Indumentum beyaz tüylü veya tomentose, kahverengi tüylere sahip değil

10. Yaprak lobları obtuse veya subakute; indumentum ortalama tüylü veya tomentose

10.Yaprak lobları mukronate; indumentum nadir tüylere sahip

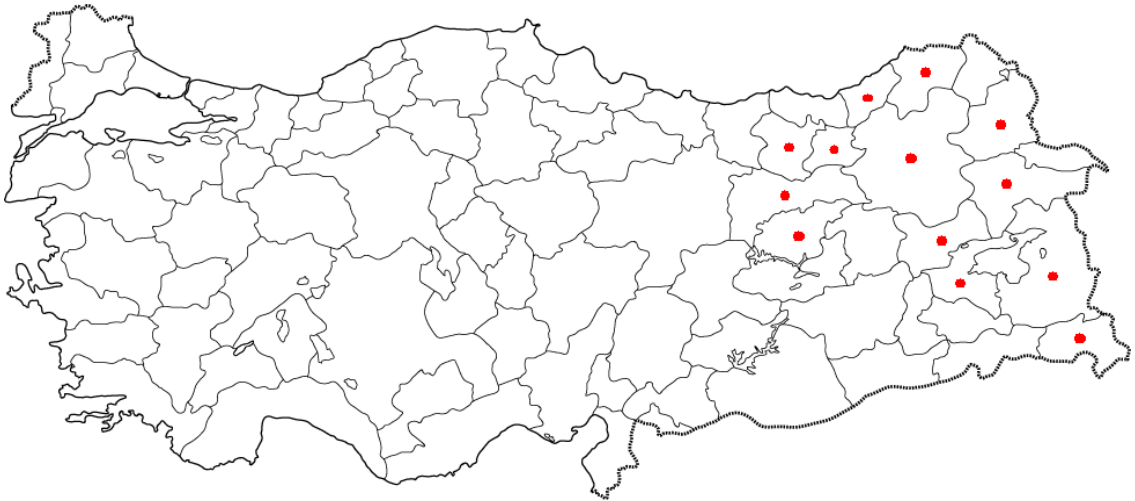
T.mucroniferum

2.1.3 *Tanacetum* L. Türlerinin Halk Arasında Kullanımı ve Biyolojik Etkileri

Tanacetum L. türleri içermiş oldukları biyoaktif seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve uçucu yağlar nedeniyle uzun yıllar halk ilacı, parfüm, kozmetik hammaddesi ve tatlandırıcı olarak kullanılmıştır [24], [30], [35]. *Tanacetum parthenium* bitkisinden elde edilen esktreler antimigren ilacı olarak kullanılmakta ve bu özelliğinden dolayı tarımı yapılmaktadır [16], [18], [24]. *Tanacetum vulgare* bitkisi eski çağlardan beri tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Ama toksik etkiye sahip β -tuyon içermesi nedeniyle günümüzde kullanımı kısıtlandırılmıştır [23], [24], [27], [30], [36], [37]. *Tanacetum coccineum* halk arasında oltu otu olarak bilinmekte ve kaşıntılı deri hastalıklarına karşı kullanılmaktadır [15]. *Tanacetum cinerariaefolium* bitkisi vücut bitini kontrol altına almada kullanılmaktadır [38]. Doğu Anadolu bölgesinde Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars ve Iğdır illeri sınırları arasında bulunan kılıç otu adı ile bilinen *T. balsamita* bitkisinin yapraklarının yaraların iyileşmesinde kullanıldığı belirlenmiştir [39].

2.1.4 *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson Türü

Rizomlu çok yıllık bir bitkidir. Gövdesi 35-80 cm, nadiren tüylü, yukarı kısımda dallanmıştır. Bazal yaprakları basit, ovat-eliptik, 12-20 cm x 1-5.5 cm boyutunda (yaprak sapları 8-15 cm), yaprağın apeks kısmı akut veya subobtuse, yaprak tabanı kordat, trunkat veya kuneat şeklinde, yaprak kenarları tırtıllı-testere dişli, yaprağın her iki yüzeyi tüylü; sap boyuta göre azalmakta, alt kısımda kısa bir yaprak sapı, yukarıya doğru yaprak sapsız ve bazen taban kısmında dikdörtgen şeklindeki segmentlerin 1-2 çifti pinnatisekt ile birlikte bulunmaktadır. Kapitulum genellikle serbest uç korimboz içinde çok sayıda (3-)30-100 tanedir. Involukrum 5-8 mm genişliğinde; pulsu yapraklar üç seri halinde, mızrak veya dikdörtgen şeklinde, kenarları açık veya koyu renkli, dış kısmı 2.5 x 0.75 mm, iç kısmı 3-3.5 x 1 mm boyutundadır. Işın çiçekleri 12-15 tane veya yok, dils çiçekler beyaz, 3.5-7 x 1.75-3.5 mm boyutundadır. Tüpsü çiçekler sarı, 2 mm boyutundadır. Akenler düz ve yuvarlak, 2 mm boyutundadır. Korona bütün veya inceden inceye dişli, 0.2-0.4 mm boyutundadır. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson 1525-3000 m'de, nemli topraklarda yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Çiçeklenme zamanı 7-9 ayları arasında olmaktadır. Türkiye'deki dağılımı Kuzey-Doğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde iken, genel dağılımı Ermenistan ve Kuzey-Batı İran'dır [32]. *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin genel görünümü Resim 2.1'de ve ülkemizde yetiştiği lokasyonlar Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1 *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin Türkiye'de yayılışı



Resim 2.1 *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* kuru bitkinin genel görünümü

2.1.5 *Tanacetum mucroniferum* Hub.-Mor. & Grierson Türü

Botanik özellikleri *T. aucheranum* ve *T. sipikorense* türleri arasında yer almaktadır. Indumentumu seyrek veya orta derecede beyaz tüylü ama kahverengi tüyleri yer almamaktadır. Yaprakları *T. aucheranum* türü ile benzerlik göstermekte ama mukronat lobludur. Kapitulumu 1-3 tanedir. Pulsu yapraklar *T. oxylepis* türüne benzerlik göstermekte, yumurta-mızrak şeklinde, kenarları kahverengimsi, uç kısımları aküminat ve dar incedir. Çiçeklenme zamanı 7-8 aylardır. Su kenarlarında veya granitli yamaçlarda 1830-2900 m'de yetişirler. Çok yıllık otsu bir bitkidir. Türkiye'deki dağılım Kuzey-Doğu ve Doğu Anadolu bölgelerindedir. Endemik bir türdür [32]. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin genel görünümü Resim 2.2'de ve ülkemizde yetiştiği lokasyonlar Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2 *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin Türkiye’de yayılışı



Resim 2.2 *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin genel görünümü

2.2 Sekonder Metabolitler

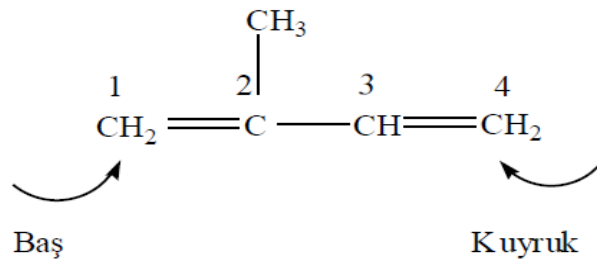
Bitkilerdeki primer metabolitler tüm organizmalarda ortak olan karbonhidrat, protein ve yağlardır. Primer metabolitler organizmaların yaşamsal işlevleri (büyüme, gelişme) için gerekli olan temel maddeleridir. Sekonder metabolitler ise, bitkinin büyüme ve gelişmesinde katkıda bulunmayan ama bitkinin savunma mekanizmasında, ortama uyumunda, dış etkilere korunmasında ve bitkilerin diğer canlılarla etkileşiminin sağlanmasında rol alan maddelerdir. Sekonder metabolitler, primer metabolitlerin yan

ürünleri olarak üretilmektedir. *Tanacetum* türlerinden günümüze kadar başta seskiterpen laktonlar olmak üzere, seskiterpenler, triterpenler, kumarinler, monoterpenler ve flavonoidler gibi sekonder metabolitler izole edilmiştir [29]. Sekonder metabolitlerin oluşumu Şekil 2.5’te verilmiştir [40].

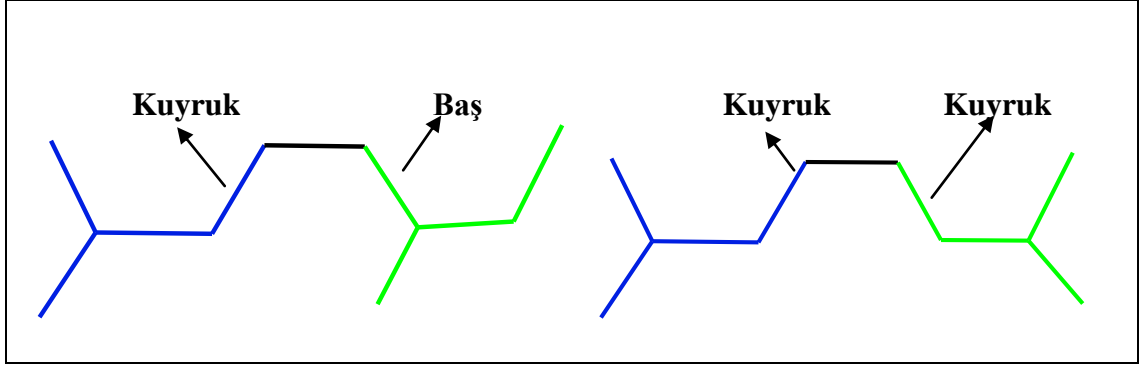
2.2.1 Terpenler

“Terpen” sözcüğü çam ağaçlarının reçinesi olarak adlandırılan yapışkan madde terebentin (*Balsamum terebinthinae*)“ den türemiştir [41]. Terpenler bitki dokularında genellikle serbest olarak, bazıları glikozitleri ya da organik asit esterleri halinde, bazıları da proteinlerle birleşmiş olarak bulunurlar. Terpenlerin yapılarında sadece karbon ve hidrojen olabileceği gibi aynı zamanda oksijen içeren yani alkol, keton, aldehit ve asit grubu taşıyan terpenler de doğada çok yaygın olarak bulunurlar. Oksijen ihtiva eden terpenler “terpenoidler” olarak adlandırılırlar [42].

Terpenler, izopren birimlerinin birbirleriyle birleşmesi sonucunda oluşmuştur. Bu durumu ilk fark eden Otto Wallach ‘İzopren kuralını’ ileri sürmüştür. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu durum Robert Robinson tarafından geliştirilmiştir. İzopren ünitelerinin birbirleriyle baş-kuyruk şeklinde birleşmesi gerektiğini öne sürmüştür [43]. Ama Compositae familyasında yer alan bazı terpenlerin bu şekilde birleşmediği ortaya çıkmıştır. İzopren biriminin baş ve kuyruk kısmı Şekil 2.3’te belirtilmiştir. İzopren grupları birbirleriyle baş-baş, baş-kuyruk ve kuyruk-kuyruk şeklinde birleşmektedir. Doğada en yaygın olanlar baş-baş ve baş-kuyruk birleşmeleridir [44]. İzopren birimlerinin bağlanma şekilleri Şekil 2.4’te verilmiştir. Terpenler içermiş olduğu izopren birimlerinin sayılarına göre sınıflandırılmaları Çizelge 2.1’de verilmektedir.



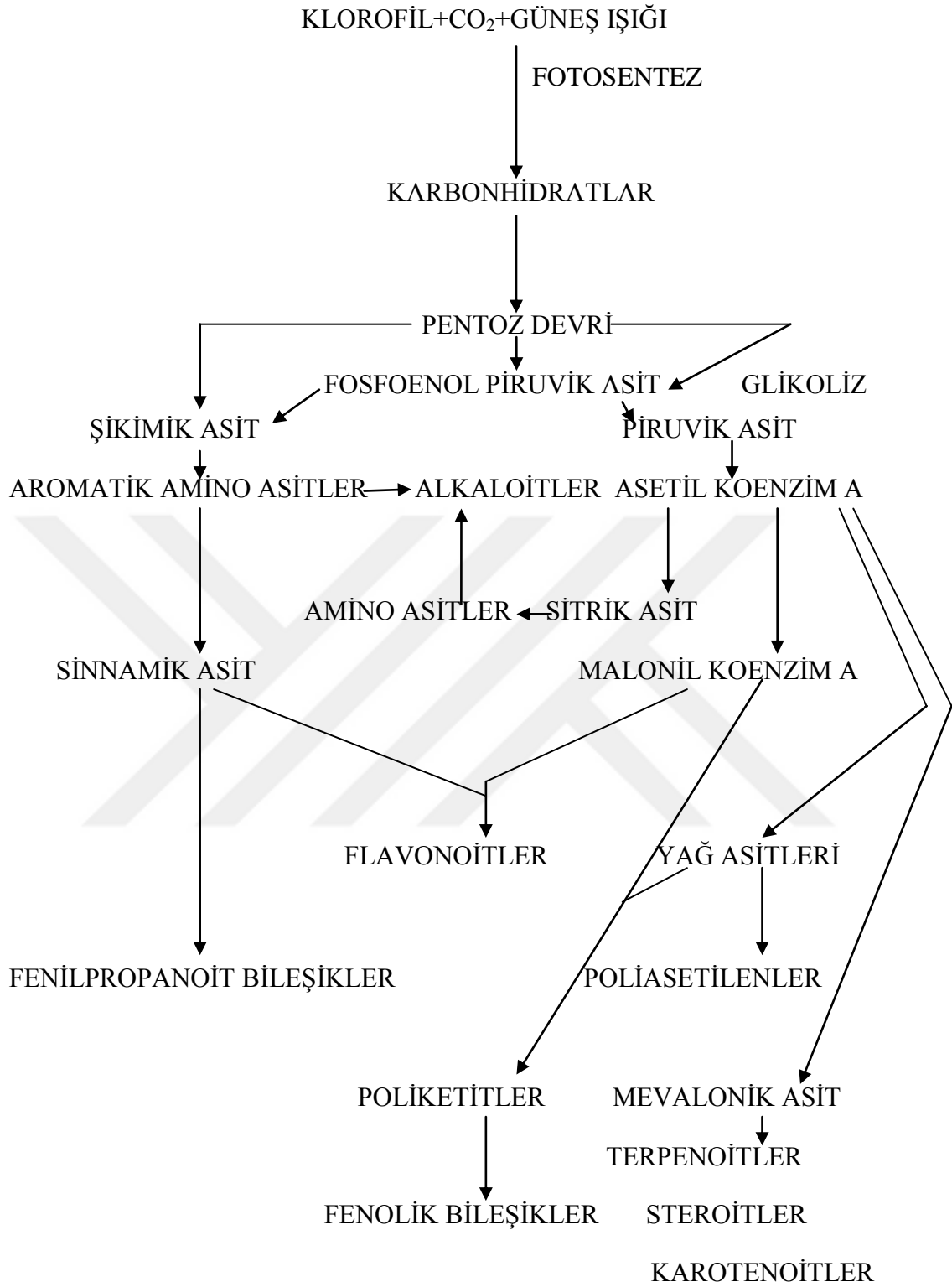
Şekil 2.3 İzopren (2-metil-1,3-bütadien)



Şekil 2.4 İzopren birimlerinin bağlanma şekilleri

Çizelge 2.1 Terpenlerin sınıflandırılması

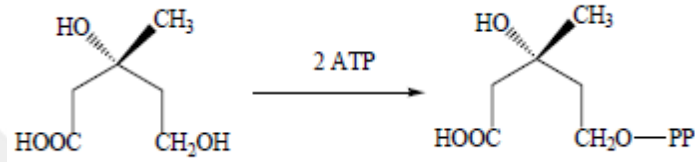
İzopren Sayısı	Karbon Sayısı	Sınıfı
1	C_5	Hemiterpen (C_5H_8)
2	C_{10}	Monoterpen ($C_{10}H_{16}$)
3	C_{15}	Seskiterpen ($C_{15}H_{24}$)
4	C_{20}	Diterpen ($C_{20}H_{32}$)
5	C_{25}	Sesterterpen ($C_{25}H_{40}$)
6	C_{30}	Triterpen ($C_{30}H_{48}$)
8	C_{40}	Tetraterpen ($C_{40}H_{56}$)
n	$(C_5)_n$	Politerpenler ($(C_5H_8)_n$)



Şekil 2.5 Sekonder metabolitlerin oluşumu

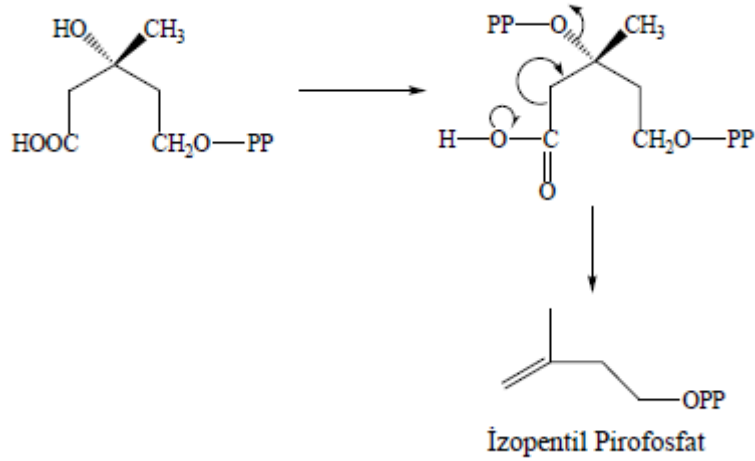
Terpenleri oluşturan izopren birimleri, mevalonik asit üzerinden gerçekleşen bir seri biyokimyasal olaylar sonucunda oluştuğu anlaşılmaktadır. Mevalonik asit sadece terpenlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Mevalonik asit eldesinde başlangıç maddesi olarak asetil koenzim A kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda izopren birimlerinin deoksikülüz 5-fosfat üzerinden de oluştuğu ispatlanmıştır [45].

Terpenlerin oluşumunun ilk basamağında, mevalonik asit 2 molekül ATP ile fosforlanarak mevalonik asit-5-pirofosfata dönüşür. Şekil 2.6'da Mevalonik asit-5-pirofosfat oluşumu verilmektedir.



Şekil 2.6 Mevalonik asit-5-pirofosfat oluşumu

Mevalonik asit-5-pirofosfatta yer alan tersiyer OH grubunun 1 mol ATP ile fosforlanması sonucu daha kolay ayrılabilen bir grup haline gelir. Daha sonra su ve karbondioksit çıkması sonucu izopentil pirofosfat oluşur. Şekil 2.7'de izopentil pirofosfatın oluşumu verilmektedir.



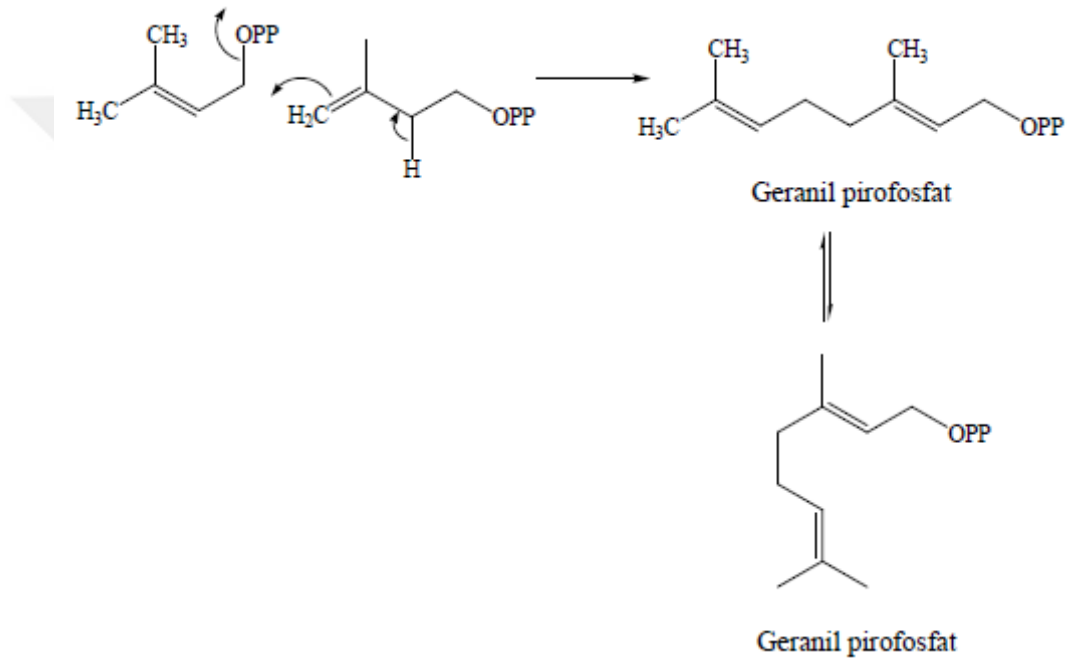
Şekil 2.7 İzopentil pirofosfat oluşumu

İzopentil pirofosfatın bir enzim yardımıyla izomerizasyonu sonucu dimetilallil ester oluşur [46]. Şekil 2.8'de izopentil pirofosfatın izomerasyonu verilmektedir.



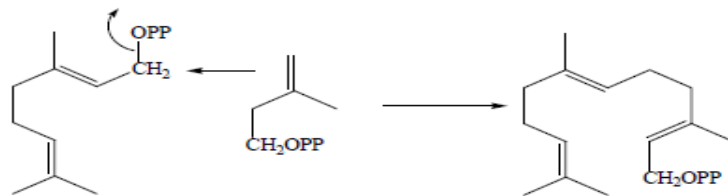
Şekil 2.8 İzopentil pirofosfatın izomerasyonu

Bu iki izomerin kondenzasyonu geranil pirofosfatı oluşturur. Geranil pirofosfat monotermenlerin öncü maddesidir. Şekil 2.9’da geranil pirofosfatın oluşumu verilmektedir.



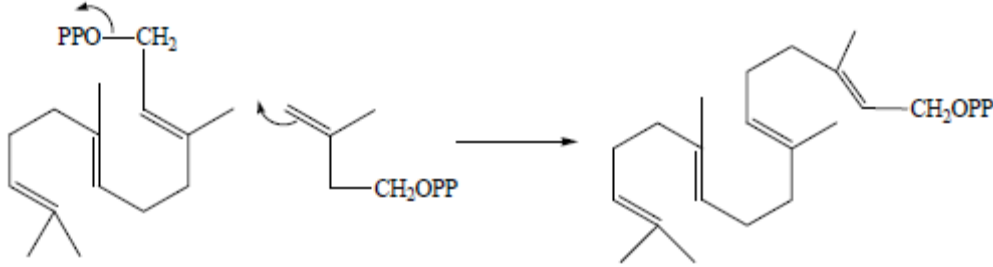
Şekil 2.9 Geranil pirofosfatın oluşumu

Geranil pirofosfatın izopentil pirofosfat ile kondenzasyonu farnesil pirofosfatı oluşturur. Farnesil pirofosfat seskiterpenlerin öncü maddesidir. Şekil 2.10’da farnesil pirofosfatın oluşumu verilmektedir.



Şekil 2.10 Farnesil pirofosfatın oluşumu

Bu maddenin tekrar izopentil pirofosfat ile kondenzasyonu geranil-geranil pirofosfatı verir. Geranil-geranil pirofosfat diterpenleri ve karotenoitleri oluşturur. Şekil 2.11’de geranil-geranil pirofosfatın oluşumu verilmektedir.

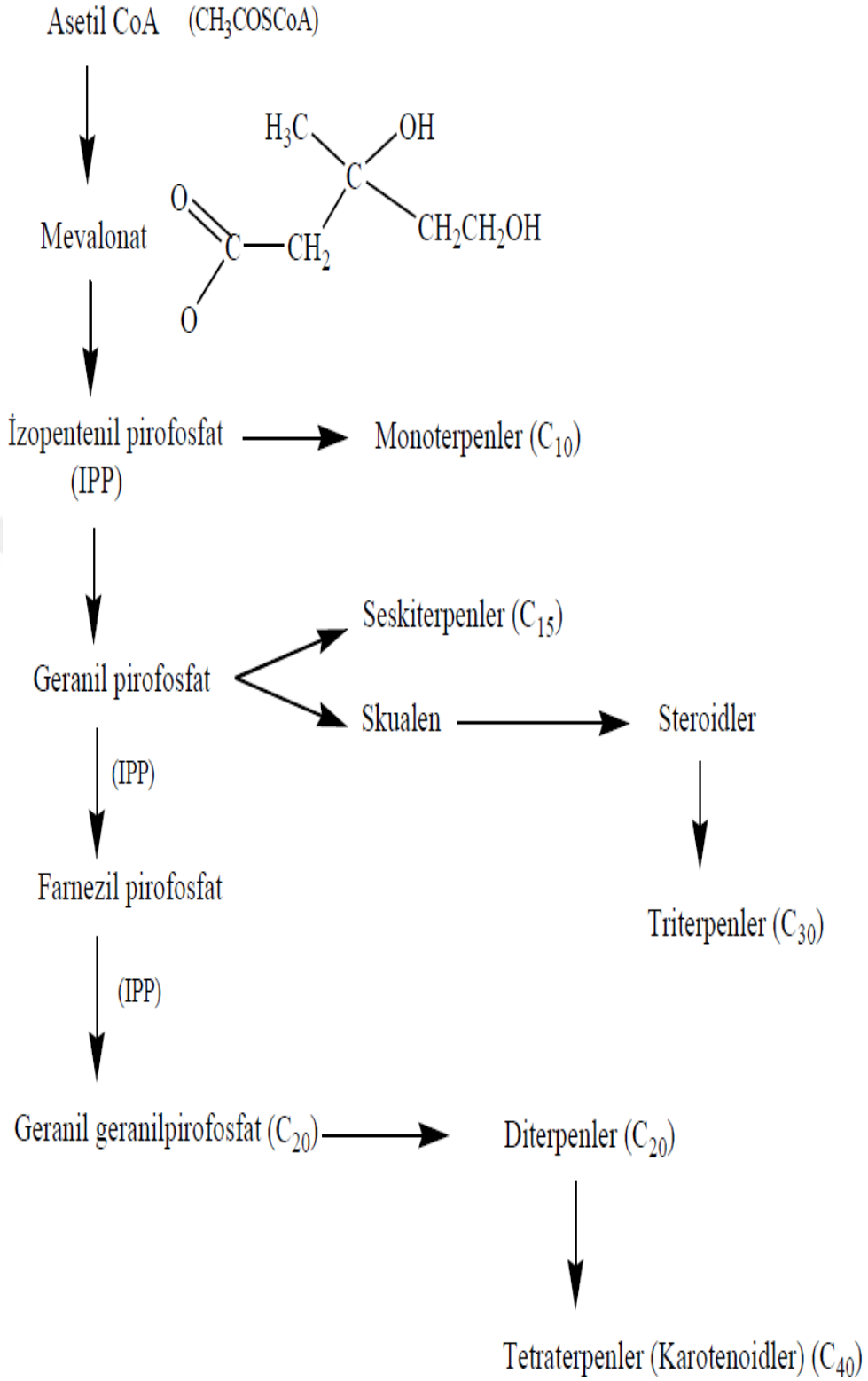


Şekil 2.11 Geranil-geranil pirofosfat oluşumu

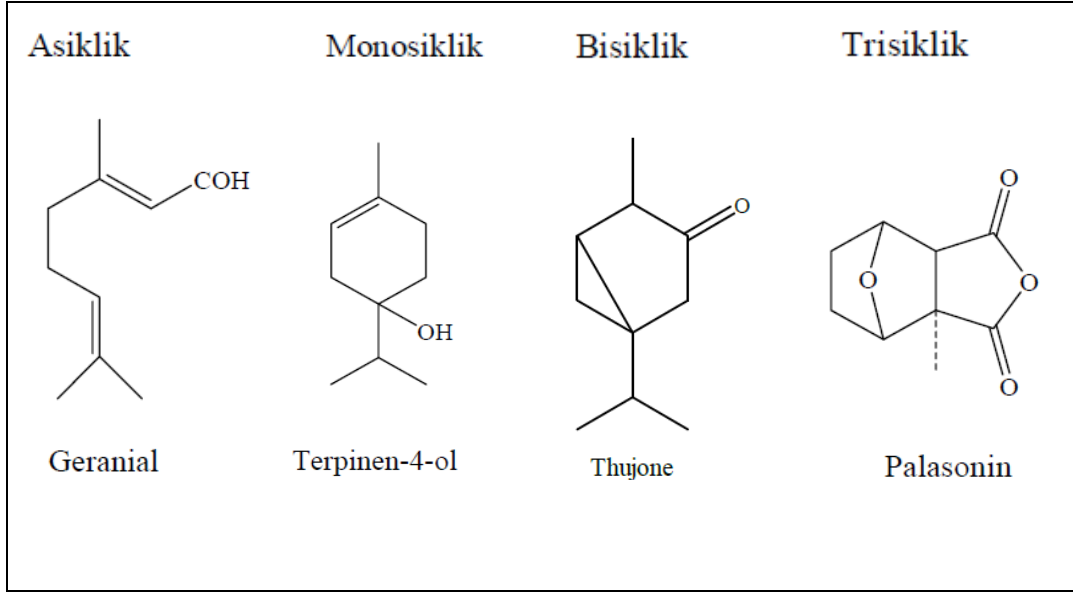
İzopentil, geranil ve farnesil pirofosfat moleküllerinin birbirleriyle değişik kondenzasyonları sonucu daha yüksek yapıli terpenler oluşur. Terpenlerin oluşum şeması Şekil 2.12’de verilmiştir.

2.2.1.1 Monoterpenler

Monoterpenler 10 karbonlu terpenoid bileşikler olup, bitkilerden elde edilen uçucu yağlarda ve apolar ekstraktelerde yer alırlar. Monoterpenlerin kaynama noktaları düşüktür ve yapılarındaki halka sayısına göre sınıflandırılırlar. Monoterpenlerin iskelet yapıları Şekil 2.13’te verilmiştir. Monoterpenler koku ve aroma verici maddeler olduğundan parfüm ve gıda sektöründe önemli ekonomik değere sahiptirler. Yapılan araştırmalar sonucunda monoterpenlerin antifungal, antibakteriyel ve antioksidan aktiviteler gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca monoterpenlerin bazı bitkilerde tohumun çinlenmesini ve bitkinin gelişmesini inhibe ettiği ispat edilmiştir [47]. Bitkilerden uçucu yağların elde edilmesinde, bitki materyalleri 4 saat boyunca Clevenger cihazında hidro distilasyon işlemine tabi tutulur. Distilasyon sonucunda elde edilen yağın miktarı Clevenger cihazı üzerinde milimetre cinsinden ölçülür. Analize başlamadan önce uçucu yağ n-hekzan çözücüsünde 1/10 oranında seyreltilir. GC-MS cihazında gerekli parametreler ayarlanır. Analiz sonucunda ayrılan bileşiklerin bağıl yüzde miktarları, kütle kromatogramlarında yer alan piklerin integrasyonları ile hesaplanır. Uçucu yağ bileşenlerin tanımlanması, literatürdeki n-alkan (C₅-C₃₀) serilerinin bağıl gelme indisleri (RRI) ve kütle spektrum karşılaştırmaları ile belirlenir. Kütle spektrum karşılaştırmaları bilgisayarda yer alan Wiley 8th Ed./NIST 05 Mass spectra library, Adams Essential oil Mass Spectral library ve Pallisade 600k Complete Mass Spectra Library kütüphanelerinden yararlanılır.



Şekil 2.12 Terpenlerin Oluşumu



Şekil 2.13 Monoterpenlerin iskelet yapıları

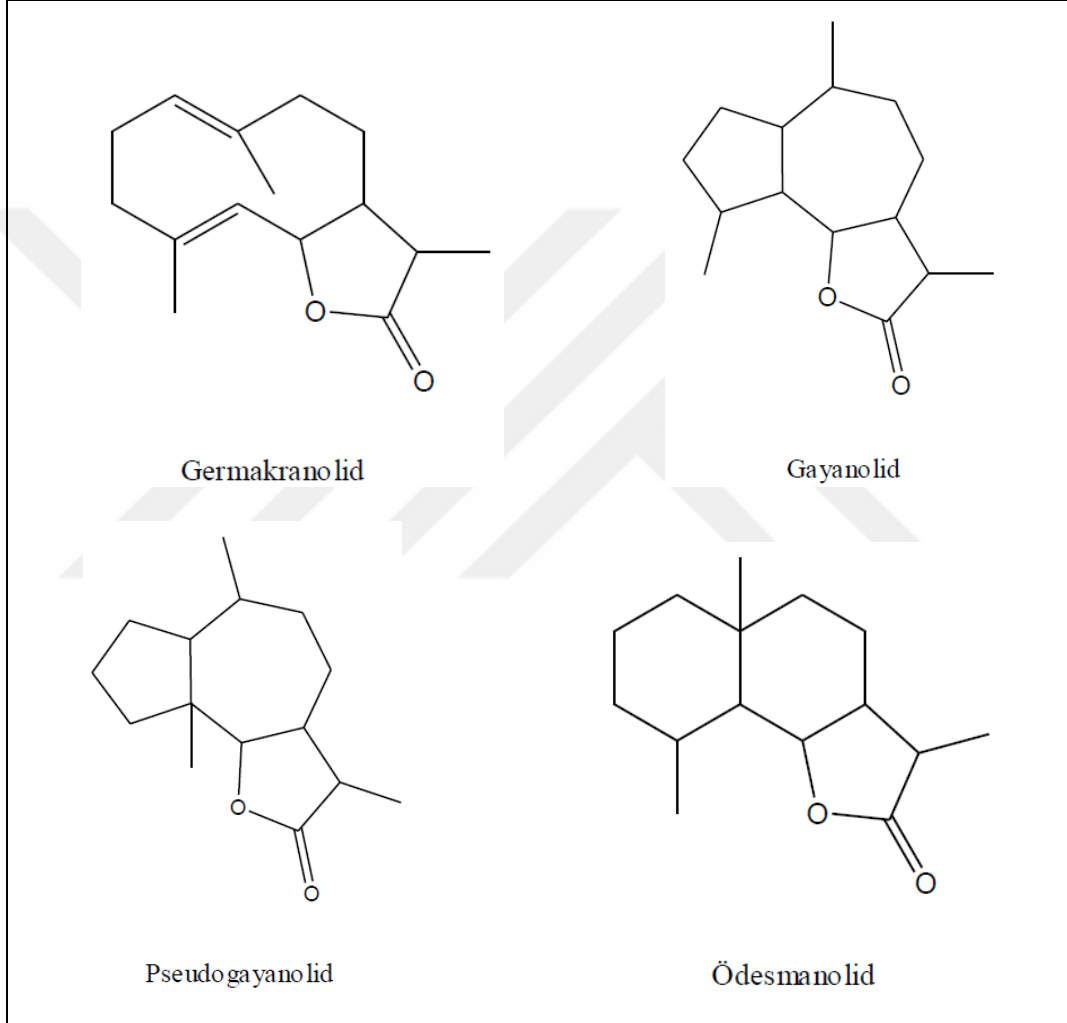
2.2.1.2 Seskiterpenler ve Seskiterpen Laktonlar

Seskiterpenler üç izopren ünitesinden oluşmuş 15 karbonlu terpenlerdir. Yapılarındaki halka sayısına göre asiklik, monosiklik, bisiklik ve trisiklik yapıda olabilirler. Seskiterpenlerin iskelet yapıları Şekil 2.15'te verilmiştir. Seskiterpenler yapılarında lakton halkası bulunabilir. Lakton halkaları beş üyeli (γ -lakton) veya 6 üyeli (δ -lakton) olabilirler [48]. γ -Laktonlar seskiterpenlere biyo-oluşumları nedeniyle 6,7 veya 7,8 konumlarından bağlanabilirler.

Seskiterpen laktonlar başta Compositae familyası olmak üzere Umbelliferae, Magnoliaceae, Lauraceae, Winteraceae gibi diğer familyalara ait bitki türlerinde bulunurlar [49]. Seskiterpen laktonlar Compositae familyasında kemo-taksonomik öneme sahiptir. Bu sayede familyada yer alan cinslerin ve türlerin birbirlerine benzerlikleri belirlenebilmekte ve sınıflandırma bu duruma göre yapılabilmektedir [50-53]. Seskiterpen laktonlar içermiş oldukları α -metilen- γ -lakton yapısından dolayı birçok biyolojik aktivite göstermektedir. α -metilen- γ -lakton yapısı organizmalarda gelişimi kontrol eden enzimlerin tiyol gruplarına *Michael katılması* ile bağlanmakta ve enzimlerin aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir [29], [49], [54]. Sıklıkla karşılaşılan seskiterpen laktonların yapıları Şekil 2.14'te verilmiştir.

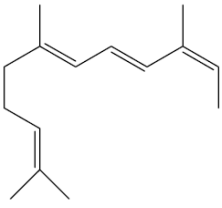
Seskiterpen laktonların yapı tayininde $^1\text{H-NMR}$, COSY, APT, $^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC, MS, IR gibi spektral yöntemler kullanılır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 0.00-2.00 ppm arasında H-13, H-14 ve H-15 metil pikleri görülmektedir. Moleküler çevrelerine

bağlı olarak kimyasal kaymalar gözlenebilir. Metilen pikleri, komşu grupların yapısına bağlı olarak 1.5-4.00 ppm arasında, doymamışlık pikleri 4.5-6.5 ppm arasında gözlemlenebilir. Lakton halkasına bağlı pikler 3.5-4.5 ppm arasında görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda $-\text{CH}_3$ pikleri 0.00-20 ppm arasında, $-\text{CH}_2$ pikleri 20-40 ppm arasında, $-\text{CH}$ pikleri 40-55 ppm arasında yer almaktadır. Oksijene bağlı gruplar 60-90 ppm arasında, doymamışlık pikleri 100-150 ppm arasında görülmektedir. Karbonil pikleri 170-190 ppm arasında yer almaktadır.

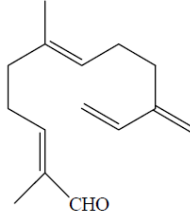


Şekil 2.14 Sıklıkla karşılaşılan seskiterpen laktonların yapıları

Asiklik

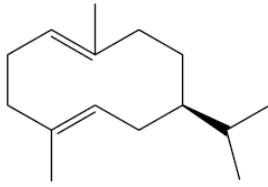


Farnesen

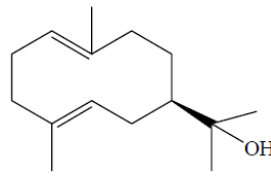


Sinensal

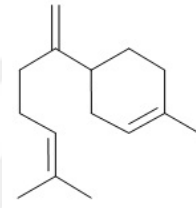
Monosiklik



Germakren D

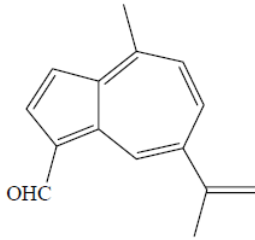


Hedikaryol

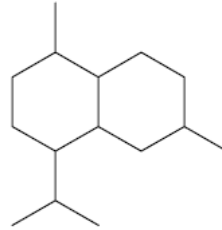


Beta-Bisabolene

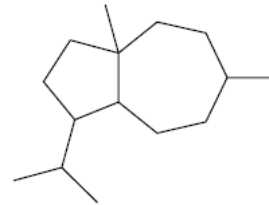
Bisiklik



Laktaroviyoilin

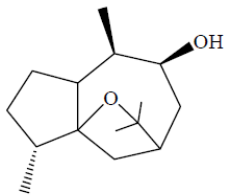


Kadinen

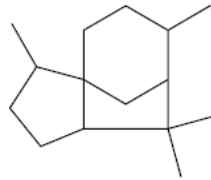


Karotan

Trisiklik



Liguloksidol



Sedran

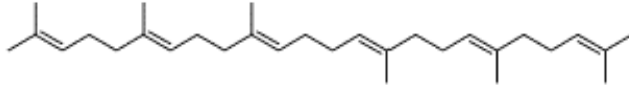
Şekil 2.15 Seskiterpenlerin iskelet yapıları

2.2.1.3 Triterpenler

Triterpenler altı izopren ünitesinden oluşmuş 30 karbonlu terpenlerdir. Triterpenler yapısındaki halka sayısına göre trisiklik, tetrasiklik ve pentasiklik yapıda olabilirler. Genel triterpen iskelet yapıları Şekil 2.16'da verilmiştir. Sübstituent taşımayan triterpenler hidrokarbon olarak adlandırılır. Triterpenler bitkilerden ve bazı hayvanlardan elde edilebilirler. Triterpenlerin çok küçük bir kısmı doğada geniş bir yayılım göstermektedir. Bitkilerin yaprakları ve meyveleri üzerinde mumsu tabakada α -amirin, β -amirin, ursolik asit ve oleanolik asit yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Bu triterpenlerin böcekleri uzaklaştırıcı ve mikrobiyal saldırılara karşı koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir [55]. Triterpenler Liebermann-Burchard renk reaksiyonunda mavi-yeşil renk alırlar. Aynı renk reaksiyonunda steroidler kızıl kahve renk verir [56].

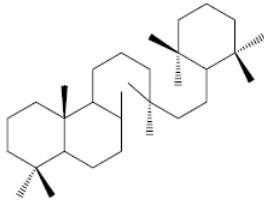
Triterpenlerin yapı tayininde ^1H NMR spektrumu oldukça önemlidir. Triterpenlerin yapılarında 8 metil grubu bulunmaktadır. Fakat bu metil grupları, bazen aldehit, asit yada alkol gibi gruplarla yer değiştirebilirler. Metil gruplarının kimyasal kaymaları ve bölünme durumları triterpenlerin iskelet yapıları hakkında bilgi vermektedir. ^{13}C NMR spektrumu yapının kaç karbonlu olduğunu ve karbonil, ester, karboksilik asit, oksimetin, hidroksimetin gibi grupların varlığını belirtmektedir. Kütle spektrumunda, moleküler pikin yanı sıra iskelet üzerinde çifte bağın yeri hakkında bilgi verir [57].

Asiklik



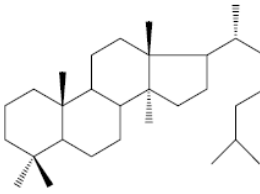
squalen

Trisiklik

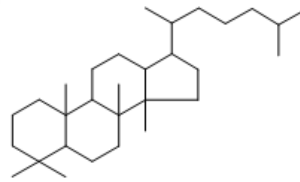


Ambran

Tetrasiklik

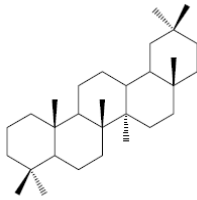


Lanostan

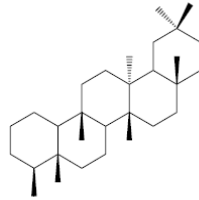


dammaran

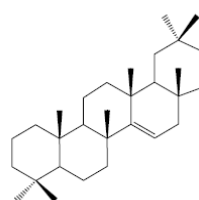
Pentasiliklik



Olean



Fridelan



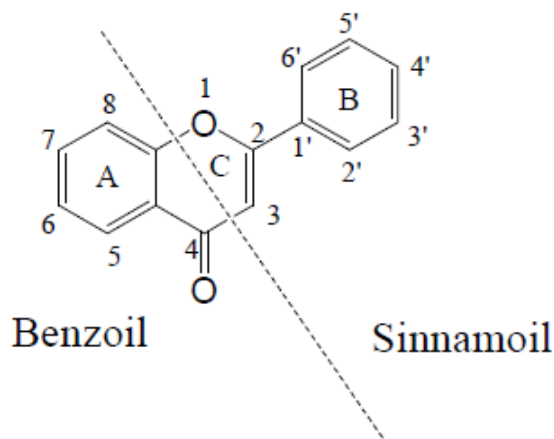
Tarakseran

Şekil 2.16 Genel triterpen iskeletleri

2.2.2 Flavonoidler

Flavonoidler bitkilerin fotosentezle oluşturdıkları karbonhidrat ve amino asitler gibi birincil metabolitlerden türerler. Flavonoidler bitkilerde ve bazı alglerde bulunur. Flavonoidler bitkilerde çiçeklerin renklerini oluştururlar. Renk verici özellikleri sayesinde kuşlar, böcekleri cezbetmekte ve tozlaşmaya yardımcı olmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda flavonoidler bitkiyi ultraviyole ışığın DNA üzerinde yaptığı zarara karşı koruduğu saptanmıştır [58]. Flavonoidlerin en önemli özellikleri antioksidan etkiye sahip olmalarıdır. Flavonoidler reaktif bir bileşikteki serbest radikalle reaksiyona girerek reaktif oksijen türlerini stabilize eder. Hidroksil gruplarının reaktif özellikleri yüksek olmasıyla radikaller inaktif hale gelir [59]. Bu reaksiyon ile LDL (low density lipoprotein) tanecikleri korunarak damar sertliğine karşı koruma sağlamış olur [60].

Flavonoidler 2-fenil benzopiran yapısındadır. 2-fenil benzopiran yapısı Şekil 2.17'de verilmiştir. Flavonoidlerin yapı tayininde UV kayma belirteçleri (sodyum metoksit, alüminyum klorür, seyreltik HCl, sodyum asetat, borik asit) önemli bilgi verir. Flavonoidler metanol çözücüsü ile alınan UV spektrumunda 2 ana pik verir. 300-400 nm arasında görülen pik Bant I olarak adlandırılmakta ve B halkasının (sinnamoil grubu) oksidasyonu hakkında bilgi verir. 240-285 nm arasında görülen pik Bant II olarak adlandırılmakta ve A halkasının (benzoil grubu) oksidasyonu hakkında bilgi verir [48].



Şekil 2.17 2-fenil benzopiran yapısı

MeOH+NaOMe ile alınan spektrumlarda Bant I, MeOH'de alınan spektrumdaki Bant I'den daha uzun dalga boyuna (~50-60 nm) kayarsa ve şiddeti artarsa 4' konumunda –OH grubunun bulunduğu anlaşılır.

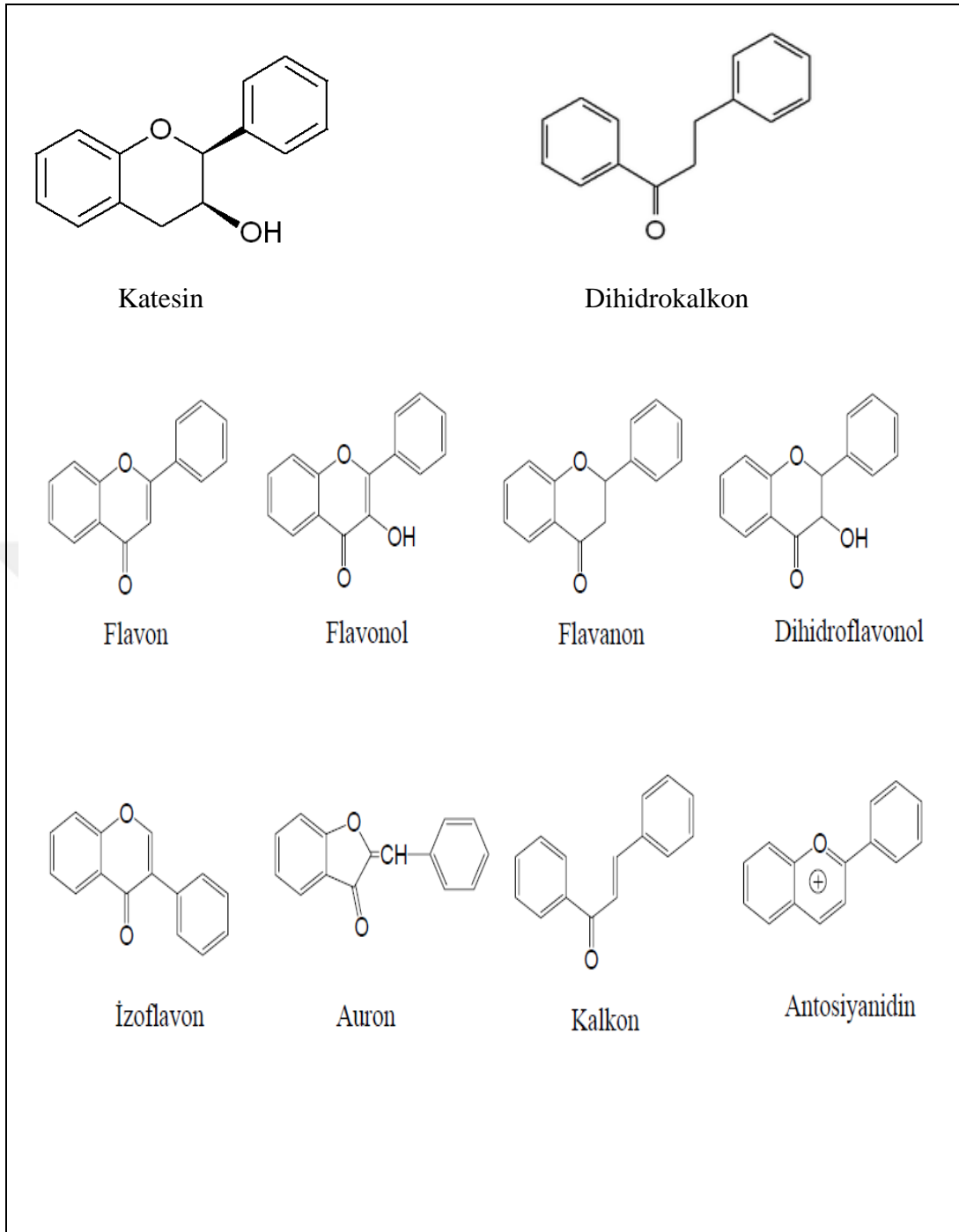
MeOH+AlCl₃, A halkasında 3 ve 5 konumundaki serbest hidroksil grupları ve B halkasındaki *o*-dihidroksi grupları ile ayrı ayrı kelat oluşturur.

MeOH+AlCl₃+HCl ile B halkasındaki *o*-dihidroksi grupları ile oluşan kelat bozunur. Ayrıca alınan spekturumda Bant I'in metanol spektrumundaki Bant I'e oranla 34-50 nm daha uzun dalga boyuna kayması 5-OH ve 6-H olduğunu, 25-30 nm kayması 5-OH, 6-OH olduğunu, 16-25 nm uzun dalga boyuna kayması 5-OH ve 6-OCH₃ olduğunu gösterir [61].

MeOH+NaOAc ile alınan spektrumlarda flavon ve flavonollerde 7 konumunda –OH grubu varsa Bant II 5-20 nm uzun dalga boyuna kayar. Ancak flavonlarda C-6 veya C-8'de oksijen fonksiyonu varsa bu durum görülmeyebilir. 4' konumunda –OH ve 7 konumuna metoksi veya şeker varsa Bant I, NaOMe ile alınan spektrumdaki Bant I ile aynı dalga boyunda çıkar.

MeOH+NaOAc+H₃BO₃, B halkasında *o*-dihidroksi grupları varsa bunlar borik asit ile kelat oluştururlar ve Bant I 12-30 nm daha uzun dalga boyuna kayar [61].

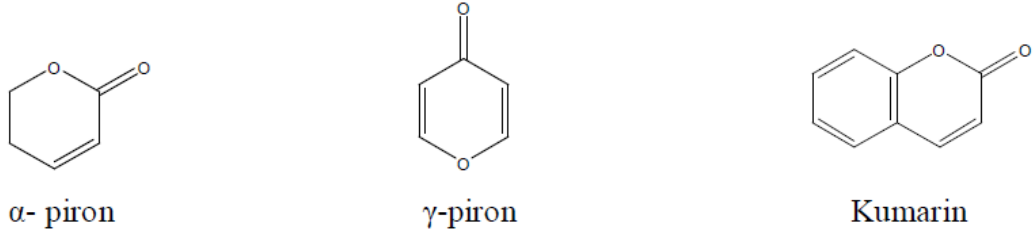
Flavonoidlerinin yapılarının belirlenmesinde UV spektroskopisi ve NMR spektrum sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca flavonoidlerin yapıları hakkında kabaca ön bilgi elde etmede renk reaksiyonlarından yararlanır. Renk reaksiyonları, kromatogramlardaki flavonoid lekesini UV ışıktaki inceleme, aynı lekenin UV ışık altında NH₃ buharlarına ve NA belirtecine karşı gösterdiği renk değişikliğinin belirlenmesi şeklinde olur [62]. Flavonoidlerin genel yapıları Şekil 2.18'de verilmiştir.



Şekil 2.18 Flavonoidlerin yapıları

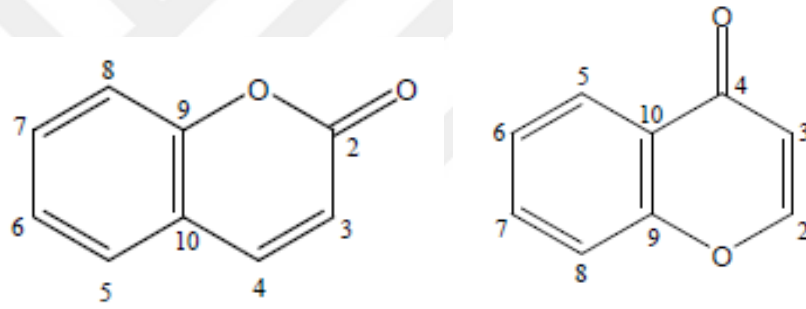
2.2.3 Kumarinler

Kumarinler, piron halkasının benzen halkası ile kondenzasyonu sonucu oluşan heterosiklik bileşik sınıfıdır.



Şekil 2.19 α -piron, γ -piron ve kumarin bileşikleri

Yapıdaki karbonil gruplarının pozisyonuna göre iki tür benzopiran bileşiği tanımlanır. Bir α -piron halkasının benzen halkasına kondanse olması "kumarin", bir γ -piron halkasının benzen halkasına kondanse olması "kromon" olarak adlandırılır [63].

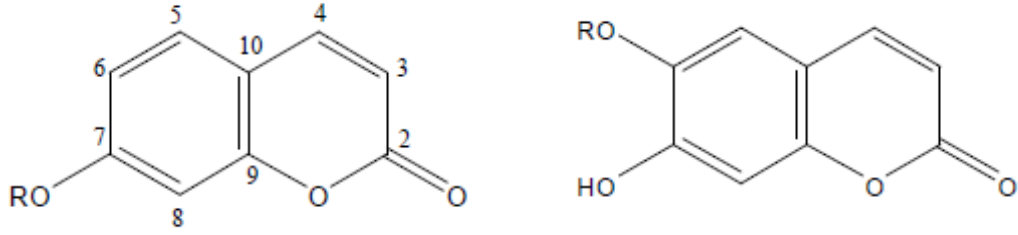


Şekil 2.20 Kumarin Kromon bileşikleri

Kumarin ve kumarin türevleri bitkilerde serbest ve glikozitleri halinde bulunurlar. Kumarinler in vivo olarak birçok tümör türüne karşı etki göstermekte ve anti-HIV aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [64]. Kumarinler floresans özellik göstermezler. Ancak alkali çözeltileri UV'de yeşil renkte floresan verir [63].

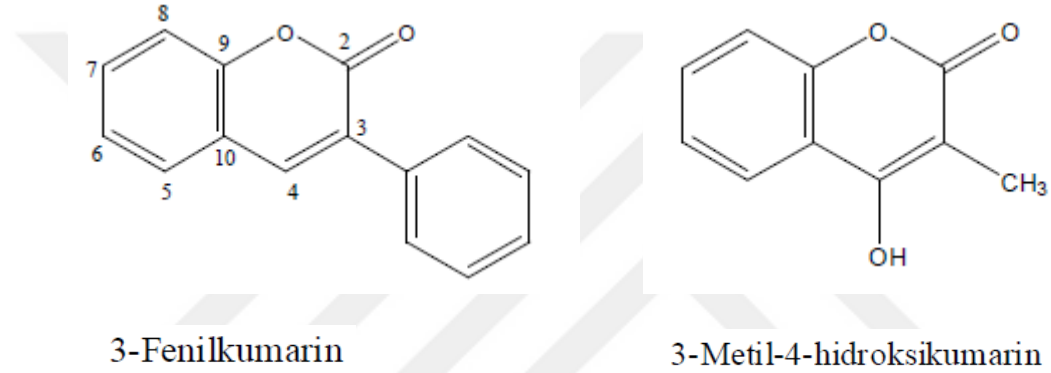
Kumarin türevleri başlıca 6 sınıfta incelenebilir [65].

1. Benzen halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler



Şekil 2.21 Mono, di-süstitüe kumarinler

2. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

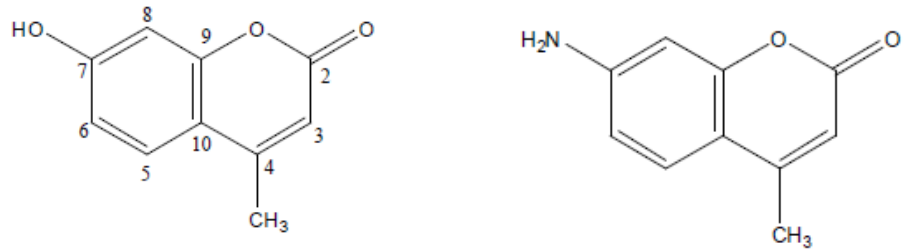


3-Fenilkumarin

3-Metil-4-hidroksikumarin

Şekil 2.22 Piron halkasına mono,di-süstitüe kumarinler

3. Hem benzen, hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

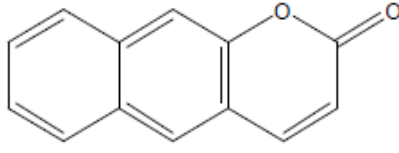


4-Metilumbelliferon

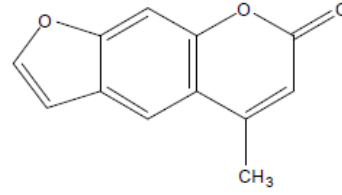
7-Amino-4-metilkumarin

Şekil 2.23 Benzen ve piron halkasında süstitüent taşıyan kumarinler

4. Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler



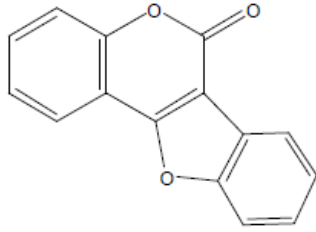
6,7-Benzokumarin



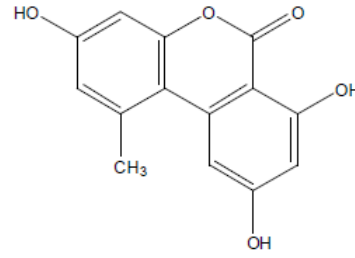
Psoralen (Furanokumarin)

Şekil 2.24 Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler

5. Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler



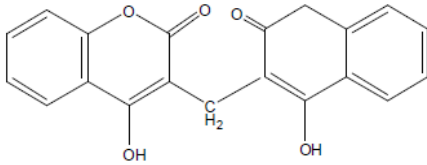
Kumestan



Aeterniyol

Şekil 2.25 Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler

6. Dimer kumarinler



Bishidroksikumarin (Dikumarol)

Şekil 2.26 Dimer kumarinler

2.3 *Tanacetum* Cinsindeki Bitkilerden Elde Edilen Seskiterpen Laktonlar ve Flavonoidler

Seskiterpen laktonlar çoğunlukla Compositae familyasında görülmekte ve kemosisematik iz olarak kullanılmaktadırlar. Seskiterpen laktonların içerdikleri α -metilen- γ -lakton yapılarından dolayı çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği düşünülmektedir [29].

Flavonoidler çoğunlukla bitkilerde, bazı alglerde ve karayosunlarında rastlanır. *Tanacetum* türlerinde flavonoidler genellikle metoksil gruplarını içermektedir. *Tanacetum* cinsinde flavonoidler dışında fenolik bileşikler olarak kumarinler ve flavonoid glikozitler de görülmektedir [29].

Bu bölümde Çizelge 2.2’de *Tanacetum* cinsinden 2009-2016 yılları arasında izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve bu maddeler üzerine yapılmış biyolojik aktivite çalışmaları özet olarak verilmiştir.

Tanacetum cinsine ait 1965-2009 yılları arasında yapılmış çalışmalar 2009 yılında Kaan Polatoğlu tarafından hazırlanan Doktora tezinde belirtildiğinden dolayı bu tezde kaynak olarak gösterilmiştir [66].

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Tür adı	İzole edilen yapı	Biyolojik aktivite	Referans
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide	Antioksidan aktivite(Parthnenolide biyosentezinde Magnezyum ve manganın etkisi)	[67]
<i>Tanacetum huronense</i>	Tanacin	Antikanser aktivite	[68]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>Tanacetum gracile</i>	Gracilone, 14 α -Taraxeran-3-one, 14 α -Taraxeran-3-ol, Apigenin, β -Sitosterol	Antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser aktivite	[69]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Antikanser aktivite(Parthenolide maddesinin sitosolik tioredoksin redüktaz ve mitokondrial tioredoksin redüktaz enzimleri ile etkileşime geçerek HeLa hücrelerinin apoptoz(hücre ölümü) indüklenmesi)	[70]
<i>T. gracile</i>	Kaempferol, Ketoplenolide, Tetrametoksiflavon ve Artemetin	-	[71]
<i>T. sinaicum</i>	Apigenin, Acacetin, Luteolin, Chrysoeriol, Cirsilineol, Jaceidin, Chrysosplenetin, Vitexicarpin, Apigenin 7-O- β -Glukopyranoside, Apigenin 7-O- β -Glukuronid, Luteolin 7-O- β -Glukopyranoside, Luteolin 7-O- β -Glukuronid, 4-Hidroksi-3-Metoksi benzoik asit, 3,4-Dimetoksi benzoik asit, 4-Hidroksi asetofenon	-	[72]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>Tanacetum cilicicum</i>	<i>p</i> -Koumarik asit, Ferulik asit, Gallik asit, Gentisik asit, Klorojenik asit, Chrysin, Galangin, Quercetin, Naringenin, Catechin	Antioksidan aktivite	[73]
<i>T. gracile</i>	Kaempferol, Ketoplenolide, Tetrametoksiflavon, Artemetin	-	[74]
<i>T.vulgare</i>	Bitki	Biyoyakıt kaynağı olarak kullanılması	[75]
<i>T.vulgare</i>	Bitki	Endüstriyel aerosol emisyonların etkisi altında otsu bitkilerde ağır metallerin dağılımı ve içeriği	[76]
<i>T.parthenium</i>	Metanol ekstresi	Anti-bakteriyel ve antioksidan aktiviteleri	[77]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<p><i>T. albipannosum</i>, <i>T. argenteum</i> <i>subsp. argenteum</i>, <i>T. argenteum</i> <i>subsp. canum</i> var. <i>canum</i>, <i>T. argenteum</i> <i>subsp. flabellifolium</i>, <i>T. argyrophyllum</i> var. <i>argyrophyllum</i>, <i>T. aucheranum</i>, <i>T. balsamita</i> <i>subsp. balsamitoides</i>, <i>T. cilicicum</i>, <i>T. densum</i> <i>subsp. laxum</i>, <i>T. densum</i> <i>subsp. sivasicum</i>, <i>T. mucroniferum</i>, <i>T. parthenium</i>, <i>T. tomentellum</i></p>	<p>Parthenolide, Asetonitril ekstreleri(Çiçek, yaprak,gövde)</p>	<p>Antiasetilkinesteraz ve anti- butirilkinesteraz aktivite</p>	<p>[78]</p>
<p><i>T. parthenium</i></p>	<p>Parthenolide</p>	<p>Parthenolide maddesinin fare beyninin bEND.3 endotelial hücrelerinde bastırılmış Ca^{2+} sinyalini etkilemesi</p>	<p>[79]</p>
<p><i>T. vulgare</i></p>	<p>Bitki ekstresi</p>	<p>Allerjen Etkisi</p>	<p>[80]</p>
<p><i>T. parthenium</i></p>	<p>Parthenolide</p>	<p>Salisilik asit ve metil jasmonat maddelerinin eksojen uygulması ile <i>T.</i> <i>parthenium</i> bitkisinde bulunan parthenolide birikimine ve parthenolide biyosentezine bağlı gen sentezlemesine etkisi</p>	<p>[81]</p>

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T. gracile</i>	5-Hidroksi-3,6,7,3',4'-pentametoksiflavon, 5,4'-Dihidroksi-3,6,7,3',4'-Pentametoksiflavon	Sitotoksik aktivite (göğüs kanser hücrelerine)	[82]
<i>T. vulgare</i>	(<i>E</i>)-2-(2,4-Hekzadiynyliden)-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-3-ene, Petrol eteri ekstresi, Etil asetat ekstresi, Su ekstresi	Sitotoksik ve antiviral (HSV-1 ve HSV-2) aktiviteleri	[83]
<i>T. parthenium</i>	Çiçek ve yaprak ekstresi	Ağrı kesici	[84]
<i>T. polycephalum</i>	8 β -Hidroksi-4 β ,15-dihidrozaluzanin C, Hekzan ekstresi	Antikanser ve Apoptotik Etki	[85]
<i>T. vulgare</i> var. <i>boreale</i>	7-O-Glukozit apigenin, Luteolin, Scutellarein, 6- Hidroksiluteolin, 7-O-Glukuronid apigenin, Luteolin, Chrysoeriol, Eriodictyol, Apigenin, Luteolin, Hispidulin, Nepetin, Eupatilin, Jaceosidin, Pectolinarigenin ve Axillarin	-	[86]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Parthenolide maddesinin diyabetik nefropati üzerine etkisi	[87]
<i>T. cinerariifolium</i>	Bitki ekstresi	Atmosferik CO ₂ yükselmesinin ve su eksikliğinin çiçek gelişimi ve pyrethrin birikimi üzerine etkisi	[88]
<i>Tanacetum oshanahaniia</i> , <i>Tanacetum ptarmiciflorum</i>	Tanapsin, Tanapsin asetat, Etanol ekstraları	Sitotoksik aktivite	[89]
<i>T. parthenium</i>	Etanol ekstresi	Antioksidan aktivite	[90]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Anti-enflamatuar ve Anti-Osteoclastogeni Aktivite	[91]
<i>T. sonbolii</i>	Hidroalkolik ekstresi	Formalin testi	[92]
<i>Tanacetum polycephalum</i> subsp. <i>argyrophyllum</i>	Metanol ekstresi	Sitotoksik aktivite	[93]
<i>T. parthenium</i>	Diklorometan ekstresi	Antileishmania aktivite	[94]
<i>T. parthenium</i>	Hidroalkolik ekstre	Diyabetik nöropati üzerine etkisi	[95]
<i>T. canescens</i>	Salvigenin	Anti-tümör ve immünomodülatör Etki	[96]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>Tanacetum chiliophyllum</i> var. <i>oligocephalum</i>	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon, Eupatilin (6-hidroksiluteolin-6,3',4'-trimetilether), Cirsimaritin (scutellarin-6,7-dimetilether), Cirsilineol, 5-Hidroksi-3',4',7-trimetoksi flavon, Desmetoksi-centaureidin, Jaceosidin, Taraxasterol asetat, Etil asetat ve Metanol ekstresi	İnsektisit, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri	[97]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide ve bitki ekstresi	Bitki ekstresinin deri hücrelerini oksidatif hasardan koruması	[98]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide	Partenolit'in TRPV1 kanalı hedefleyerek trigeminovasküler sistemde nosisepsiyon ve nörojenik vazodilatasyona inhibe etmesi	[99]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide, 11,13-Dihidroparthenolide ve bitki ekstresi	Beyin-kan bariyerine özel yapay membran geçirgenliğinin uygulanması	[100]
<i>T.cinerariifolium</i>	Pyrethrin (Pyrethrin I ve II, cinerins I ve II, jasmolins I ve II)	<i>T.cinerariifolium</i> bitkisinin doğal populasyonlarının kimyasal çeşitliliği	[101]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T.vulgare</i> ve <i>T.parthenium</i>	<i>T. vulgare</i> (bitki ekstresi) <i>T. parthenium</i> (çiçek ekstresi)	Ekstrelerin seskiterpen lakton içeriğinin belirlenmesi ve alerjen potansiyelinin değerlendirilmesi	[102]
<i>T. cinerariifolium</i>	β -Siklopyrethrosin, Chrysanin, Pyrethrosin, Dehidro- β -siklopyrethrosin, Chrysanolide, (11R)-11,13-dehidro-tatridin-A, (11-R)-6-O- β -D-Glukosil-11-13 dehidro-tatridin-B, (11R)-11,13-Dehidro-tatridin-B (8) tatridin-A, Tatridin-B.	-	[103]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Review	[104]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Anti-migren aktivite	[105]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide	İki göğüs kanser hücrelerine apoptozis dolayımı sitotoksik etkileri	[106]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide ve Custonolide	Genetik, gelişimsel ve mekansal faktörlerin parthenolide ve custonolide üzerine etkisi	[107]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<p><i>T. ptarmiciflorum</i></p>	<p>1,8-Dihidroksi-5H,10-ödesma-3,11(13)-dien-6,12-olide, 1,10-Epoksispiciformin, (6E,9E)-11-Etoksi-3,7,11-trimetil-1,6,9-dodecatrien-3,5-diol, (5E,9E)-11-Etoksi-3,7,11-trimetildodeca-1,5,9-triene-3,7-diol, Sesamin, Stigmasterol, Vanillin, Scoparone, Scopoletin, 5,7,4'-Trihidroksi-3,6-dimetoksiflavon, 4-Hidroksibenzaldehit, Apigenin, 1,6-Dihidroksi-4(15)-epoksiödesm-11(13)-en-8a,12-olide, TatridinA, TatridinB, Desasetil-β-siklopyrethrosin, Tamirin, 4α,5β-Epoksi tatridin A, Spiciformin, 1α,10β-Epoksidesasetillaurenobiolide, Dentatin A, 1β,4α,6α-Trihidroksi-ödesm-11-en-8a,12-olide, (6E), 5,9-Dihidronerolidol, (E,E)-3,7,11-trimetil-1,6,9-dodecatrien-2,5,11-triol</p>	<p>Sitotoksik aktivite</p>	<p>[108]</p>
<p><i>T. ferulaceum</i> var. <i>latipinnum</i></p>	<p>1,10-Epoksispiciformin, 1,8-Dihidroksi-5H,10-ödesma-4(15),11(13)-dien-6,12-olide, 1,4-(Propil-2,2-dioksi)-8-hidroksi-10-ödesm-6,12-olide, Sesamin, Stigmasterol, Vanillin, Scoparone, Scopoletin, 4-Hidroksibenzoik asit, 5,7,40-Trihydroxy-3,6-dimethoxyflavone, Apigenin, Tatridin A, Tatridin B, Desasetil-β-siklopyrethrosin, 4α,5β-Epoksi tatridin A, Spiciformin, 1β,4α,6α-Trihidroksi- ödesm-11-en-8a,12-olide, (6E) 5,9-Dihidronerolidol, (E,E)-3,7,11-Trimetil-1,6,9-dodekatrien-2,5,11-triol</p>	<p>Sitotoksik aktivite</p>	<p>[108]</p>

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T. oshanahanii</i>	Sivasinolide 6-O-angelate, Scoparone, Scopoletin, Tatridin A, Tatridin B, 6-Angeloyloxy tatridin A, 6a-Angeloyloxydesasetil- β -siklopyrethrosin, 6 α -Angeloyloxy tatridin B, Tamirin, Desasetil- β -siklopyrethrosin, Tanapsin, 1 β ,10 α -Epoksidasetillaurenobiolide-6-O-angelate, 5,7,40-Trihidroksi-3,6-dimetoksiflavon, Stigmasterol	Sitotoksik aktivite	[108]
<i>T. parthenium</i>	11,13-Dehidrocompressanolide	Tripanosidal aktivite	[109]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide, 11,13Dihidroparthenolide, Anhidroverlotrin, Santamarine, Reynosin, 3 β -Hidrocostunolide, Costunolide diepoksit, 3-Hidroksiparthenolide, Artemorin, Artecenin, Tanaparthin- β -peroksit	Antioksidan Response Element Aktivasyonu	[110]
<i>T. vulgare</i> subsp. <i>siculum</i>	Douglanin, Ludovicin B, Ludovicin A, 1 α -Hidroksi-1-deoksoarglanine, 11,13-Dehidrosantonin	Sitotoksik aktivite	[111]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Çoklu anti-kanser ve anti-enflamatuar Aktivite (Review)	[112]
<i>T. vulgare</i>	Bitki ekstresi	Bitki ekstrelerinden oluşan immünomodülatör ilaç olan Setarud'un nöroprotektif etkisi	[113]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T.vulgare</i>	Etanol ekstresi	Sitotoksik aktivite	[114]
<i>T.vulgare</i>	Su/etanol ekstresi	Antibakteriyel aktivite	[115]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide ve kloroform ekstresi	<i>Ophiophagus hannah</i> zehiri üzerine etkisi	[116]
<i>T. cinerariifolium</i>	Pyrethrin	Pyrethrin maddesinin çiçek ekin biti üzerine etkisi	[117]
<i>T.parthenium</i>	Süperkritik ekstresi	Fare makrofaj hücrelerinde nitrik oksit sentezinin inhibisyonu	[118]
<i>T.parthenium</i>	Parthenolide	Doğal ateşleme aktivitesi	[119]
<i>T. vulgare</i>	3,5-O-Dicaffeoylquinic asit, Axillarin, Luteolin, Parthenolide, petrol eteri ekstresi, kloroform ekstresi, etil asetat ekstresi, bütanol ekstresi, su ekstresi, ham topraküstü kısımları	Sitotoksik ve anti-viral (HSV-1 ve HSV-2) aktivite	[120]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Seskiterpen lakton partenolit tarafından RBL-2H ₃ mast hücrelerinde hücre içi kalsiyum düzeyi ve degranülasyon inhibisyonunun baskılanması	[121]
<i>Tanacetum chiliophyllum</i> var. <i>monocephalum</i>	1- <i>epi</i> -chiliophyllin, Lup-12-ene-3 β -asetat (neolupenil asetat), 4',5,7-Trihidroksi-3',8-dimetoksiflavon, 4',5,7-Trihidroksi-8-metoksiflavon, Etil asetat ekstresi(kök), Metanol ekstresi(kök)	İnsektisit ve antioksidan aktivite	[122]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

<i>T. cinerariifolium</i>	Bitki	Işık ve abiyotik stresin kök, filiz ve tohum çimlenmesi üzerine etkileri	[123]
<i>T. parthenium</i>	11,13-Dehidrocompressanolide	Antileishmanial aktivite	[124]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Yama testi reaktivitesi	[125]
<i>T. vulgare</i>	Parthenolide	<i>Trypanosoma cruzi</i> üzerine sinerjistik etki	[126]
<i>T. parthenium</i>	Metanol ve sıcak su ekstresi	Melatonin ölçümü	[127]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Anti-kanser aktivite	[128]
<i>T. vulgare</i>	Bitki	Yetişkin <i>Harmonia axyridis</i> türlerinin çeşitli bitkiler üzerinde görsel ve koku tercihi	[129]
<i>T. parthenium</i>	Apigenin	GABA-benzodiazepine aktivite	[130]
<i>T. vulgare</i>	Parthenolide	Anti-herpes aktivite	[131]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Anti-enflamatuar aktivite	[132]
<i>T. cinerariifolium</i>	Süper kritik akışkan ekstresi	Sitotoksik ve anti-viral aktivite	[133]
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Seskiterpen laktonların melanojen üzerine etkisi	[134]

Çizelge 2.2 *Tanacetum* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (devamı)

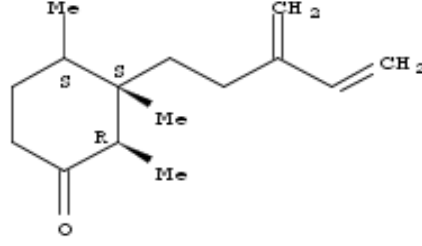
<i>T. parthenium</i>	Parthenolide	Parthenolide maddesinin vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması üzerine etkisi	[135]
<i>Tanacetum sinaicum</i>	Toprak üstü kısmının ekstresi	Anti-viral aktivite	[137]
<i>T. vulgare</i>	3,5-O-dicaffeoylquinic asit, Axillarin, Luteolin ve metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	[138]
<i>T. parthenium</i>	Sulu ekstre	Sıcak ekstraksiyonun fenolik bileşikler ve parthenolide içeriğine ve ekstre rengine etkileri	[139]

2.3.1 *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* ve *Tanacetum mucroniferum* Bitkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Yapılan çalışmalarda *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* ve *Tanacetum mucroniferum*, bitkilerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışılan bitkilerle yapılan literatür taraması aşağıda özetlenmiştir.

Asteraceae familyasındaki flavonoidler ve sistematığı adlı çalışmada *T. balsamita* bitkisinde luteolin ve apigenin flavonoidleri ana bileşen olarak tayin edilmiştir [140].

T. balsamita ssp. *balsamitoides* bitkisinin köklerinden 2 β ,3 β ,4 α -Trimetil-3 α (3-metilen-4-pentenil) 1-sikloheksanon (Balsamiton) adlı yeni bir seskiterpen izole edilmiş ve yapısını spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır [141]. Şekil 2.27'de Balsamiton maddesinin moleküler yapısı verilmektedir.



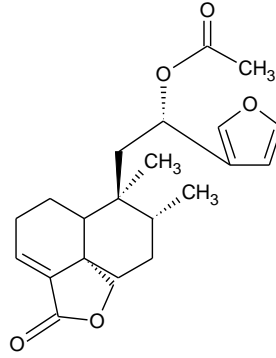
Şekil 2.27 2β,3β,4α-Trimetil-3α(3-metilen-4-pentenil)1-sikloheksanon (Balsamiton) maddesinin moleküler yapısı

İspanya'nın çeşitli bölgelerinden toplanan *Tanacetum balsamita* ssp. *balsamita* bitkisinin uçucu yağlarının yapıları gaz kromatografi, ^{13}C NMR ve ^1H NMR spektral yöntemleriyle tayin edilmiş. Her üç bitkinin ana uçucu yağ bileşeni karvon (51.5%, 41.0% ve 56.9%) olarak tespit edilmiş, daha az miktarlarda β-tuyon, *trans*-dihidrokarvon, *cis*-dihidrokarvon, *cis*-karveol ve *trans*-karveol olarak belirlenmiştir [142].

İran bitkileri üzerine yapılan bu çalışmada kırk dokuz farklı familyaya ait 149 bitki ekstresi farklı testler uygulanarak saponin, tannin, flavonoid ve alkaloid bakımından incelenmiştir. Sonuç olarak bitki ekstralarında 145 saponin, 74 alkaloid, 76 flavonoid ve 60 tannin saptanmıştır. *T. balsamita* bitkisinin toprak üstü kısımlarında kimyasal bileşen olarak saponin bulunmuştur [143].

Brezilya'da tıbbi bitki olarak kullanılan *Tanacetum balsamita*'nın çiçek kısımlarından elde edilen α,β-doymamış aldehit ile birlikte birkaç yağ asidini antimikrobiyal ajan olarak karakterize edilmiş. Bu bileşikler içinde α,β-doymamış aldehitin geniş bir antimikrobiyal spektrum gösterdiği belirlenmiştir [144].

Tanacetum balsamita'dan izole edilen Tanabalin maddesinin böceklerde beslenmeyi önleyici etkisi olduğunu belirlenmiş. Bu maddenin mutlak yapısını X-Ray ve Mosher metodu ile ispatlanmıştır [145]. Şekil 2.28'de Tanabalin maddesinin yapısı verilmektedir.



Şekil 2.28 Tanabalin maddesinin yapısı

Tanacetum balsamita, *T.chiliophyllum* var. *chiliophyllum*, *T. armenum* ve *T. haradjani* bitkilerinin uçucu yağlarının bileşimi, kafur ve karvon monoterpenerinin enantiomerik dağılımı hakkında çalışma yapılmıştır. *T.balsamita* bitkisinin ana bileşeni karvon (52%) olarak karakterize edilirken, *T.balsamita* bitkisinde enantiyomerik saflıkta (%99.8) R (-) karvon tespit edilmiştir [146].

Türkiye'deki çiçekli bitki taksonları aromatik biyo-çeşitlilik bakımından değerlendirilmiş. Bu çalışmada 8 tane *Tanacetum* L. türünün uçucu yağ bileşimini incelenmiştir. *Tanacetum balsamita* türünün uçucu yağ bileşiminde ana bileşenler olarak karvon (%54) ve α -tuyon (%12) tespit edilmiştir [147].

İran'dan yetişen *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin uçucu yağ bileşimi üzerine çalışma yapılmış ve *T. balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin uçucu yağ bileşenlerinin %74.6 oranında oksijenli monoterpenden oluştuğu belirlenmiş ve bunların içinden karvonun ana bileşen olduğu saptanmıştır. Hidrokarbonlu monoterpener ise uçucu yağın % 11.8'ini oluşturmakta ve bunların içinden limonen (%7.5) ve α -pinen (%2.3) bol miktarda bulunmuştur. Seskiterpenler düşük bir oranda tespit edilmiştir [148].

Tanacetum balsamita bitkisinin toprak üstü kısmından kromatografik yöntemlerle bir flavonol aglikon olan quercetin maddesi izole edilmiş ve yapısı spektroskopik yöntemlerle (UV, ¹H NMR, MS) belirlenmiştir [149].

İran'da yetişen *T. balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin uçucu yağ bileşimi hidrodistilasyon yöntemi ile izole edilmiştir. Yağların analizi GC ve GC/MS ile yapılmıştır. Bitkinin yaprak kısmının ana bileşenleri bornil asetat (47.7%), pinokarvon (27.1%), kafur (9.3%) ve terpinolen (5.4%); çiçek kısmının ana bileşenleri bornil asetat (55.2%), pinokarvon (34.2%), kafur (2.8%) ve terpinolen (2.0%); gövde kısmının ana

bileşenleri ise bornil asetat (49.2%), pinokarvon (%28.0%), kafur (9.5%) ve terpinolen (6.0%) olarak belirlenmiştir [150].

“Bazı *Tanacetum* L. türlerinde Antimikrobiyal Aktivite ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (Mik.) Tayini” başlıklı Yüksek Lisans Tezinde *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin gövde ve çiçek kısımları birlikte olmak üzere, kök kısmının etil asetat ve metanol ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine çalışma yapılmış ve çalışma sonucunda *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* gövde+çiçek kısımlarının etil asetat ve metanol ekstreleri *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterilerine karşı antimikrobiyal ve *Candida guilliermondii* mantar türüne karşı antifungal aktivite göstermiştir. [151].

N (azot) ve K (potasyum)’un *T. balsamita* bitkisinin uçucu yağ içeriği ve büyümesi üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmiştir [152].

Tanacetum balsamita L. subsp. *balsamita* ve *T. chiliophyllum* var. *chiliophyllum* bitkilerinin uçucu yağlarının bileşimini ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve her iki bitkinin esansiyel yağlarının mikroorganizmalara karşı orta derecede aktivite gösterdiği belirlenmiştir [153].

Kuzey-batı İran’da bulunan bazı tıbbi bitkilerin antibakteriyel aktivitelerinin değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada *T. balsamita* bitkisinin yapraklarının sikloheksan, diklorometan ve metanol ekstreleri incelenmiş ve çeşitli mikroorganizmalara karşı aktivite gösterdiği saptanmıştır [154].

Farklı konsantrasyonlardaki besin solüsyonlarının, *T. balsamita* bitkisinin vejetatif büyümesi ve uçucu yağları üzerine olan etkileri incelenmiş. *T. balsamita* bitkisinin düşük besin solüsyonunda, yüksek verimde uçucu yağ üretebilme yeteneğine sahip olduğunu gözlemlenmiştir [155].

Farklı coğrafi bölgelerden yedi *Tanacetum* türünün yaprak ve çiçeklerini lipofilik ve polar flavonoid bakımından analiz edilmiş. *T.balsamita*’nın yapraklarında bulunan flavonoidler (flavonlar); apigenin, scutellarin 6-metil eter, 6-hidroksiluteolin 6-metil eter, 6-hidroksiluteolin 6,3'-dimetil eter ve 6-hidroksiluteolin 6,7,4'-trimetil eter ve *T. balsamita*’nın yapraklarında bulunan vakuolar flavonoidler; apigenin 7-glukuronid, luteolin 7-glukuronid, krysoeriol 7-glukuronid olarak tespit edilmiştir [156].

Tanacetum balsamita ve *Helichrysum plicatum* bitkisinin dietil eter ekstralarının sıçanlardaki karragenan kaynaklı iltihap üzerine anti-inflamatuar etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda her iki bitki türünün anti-inflamatuar aktivite gösterdiği belirlenmiştir [157].

T. balsamita subsp. *balsamita* bitkisinin uçucu yağ bileşimi, sitotoksik ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Uçucu yağların antimikrobiyal aktivite testleri disk difüzyon ve MIC yöntemleriyle yapılmıştır. MIC değerlerine göre uçucu yağların ortadan yükseğe doğru antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. İnsan fetal deri fibroblast ve maymun böbreği üzerine MTT sitotoksite deneyine bağlı toksikolojik çalışmada hücre dizileri sırasıyla 2500 ve 1250 mg/ml'de IC₅₀ değerlerini gösterdiği belirlenmiştir [158].

Fransanın Midi-Pyrenees bölgesinde bulunan *Tanacetum balsamita*, *Calamintha grandiflora*, *Myrrhis odorata* ve *Monarda didyma* 4 bitkinin toprak üstü kısımlarının uçucu yağlarının antioksidan aktivitesi Oxipress metodu ile belirlenmiş, ayrıca uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri dokuz bakteriye karşı değerlendirilmiştir [159].

Kültür bitkilerinden elde edilen ekstraların serbest radikal süpürücü kapasitelerinin değerlendirilmesi üzerine çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 22 tıbbi kültür bitkisinin metanol ekstralarının serbest radikal süpürücü aktivitesi DPPH kullanılarak kantitatif olarak değerlendirilmiştir. İncelenen ekstraların flavanoid profilleri TLC analiz kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, *T. balsamita*'nın iki çeşidi (kokulu ve kafur) kullanılmıştır. Kafur tipinin güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [160].

Kuzey batı İran'da yetişen *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin uçucu yağının bileşenleri üzerine yapılan bir çalışmada 23 uçucu yağ bileşeni elde edilmiştir. Bileşenler içinde en büyük sınıfı oksijenli monoterpenler (%87.93), ikinci sınıfı ise seskiterpen hidrokarbonların (%6.66) oluşturduğu belirlenmiştir. Monoterpenlerden ana bileşenler olarak karvon (49.11%), α -tuyon (24.6%), β -tuyon (2.68%) ve 1,8-sineol (2.59%) tespit edilmiştir. Seskiterpen hidrokarbonlardan ise β -bisabolen'in (4.44%) yüksek oranda saptanmıştır [161].

Tanacetum balsamita ve *Helichrysum plicatum* uçucu yağ ekstralarının, alloksan uyarılmış tip 1 diyabet veya tip iki diyabetin fizyopatolojisine benzer özelliklere sahip fare testislerinin histopatolojisi üzerine olan etkisi incelenmiştir. Testislerin

histopatolojisi üzerine *Helichrysum plicatum* ve *Tanacetum balsamita* uçucu yağ ekstralarının herhangi bir cesaretlendirici etkisi gözlenmemiştir [162].

Sıçanlardaki karaciğer akut toksitesi üzerine *Helichrysum plicatum* subsp. *plicatum* ve *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkilerinin dietileter ekstralarının etkisi incelenmiştir. Her iki bitki ekstresinde herhangi bir koruyucu etkisi olmadığı ve toksisiteyi şiddetlendirdiği sonucuna varılmıştır [163].

Geleneksel tıpta kullanılan bazı bitkilerin antimikrobiyal aktivitelerinin in-vitro değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada geleneksel tıpta tedavi için kullanılan dört farklı familyaya (Lamiaceae, Asteraceae, Boraginaceae, Hypericaceae) ait 11 taksonun antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. *T. balsamita* subsp. *balsamita* bitkisinin bütün mikroorganizmalara karşı aktivite gösterdiği belirlenmiştir [164].

Hakkari'nin Şemdinli İlçesindeki bazı bitkilerin etno-botanik özellikleri üzerine çalışma yapılmış. *T. balsamita* bitkisinin halk dilinde marsuvan otu adıyla bilindiği ve çiçeklerinin kaynatılıp diüretik, böbrek taşı ve parazitik hastalıklara karşı kullanıldığı saptanmıştır [165].

T. balsamita, *M. officinalis* ve *Z. clinopodioides* bitkilerinin yumurtlayan tavukların bağışıklık parametrelerine ve kan biyokimyasal performansları üzerine etkilerini incelemek amacıyla 8 tedavi grubu oluşturulmuş. Bu gruplar; 1- Kontrol grup, 2- %2 *M.officinalis*, 3- %2 *T.balsamita*, 4- %2 *Z.clinopodioides*, 5- %1 *M.officinaslis* - %1 *T.balsamita*, 6- %1 *M.officinalis* - %1 *Z.clinopodioides*, 7- %1 *T.balsamita* - %1 *Z. clinopodioides*, 8- %0.67 oranında *T. balsamita*, *M. officinalis* ve *Z. clinopodioides* bitkilerinden oluşturmuş. Sonuçlara göre *T. balsamita*, *M. officinalis* ve *Z. clinopodioides* bitkilerinin yumurta kalitesinde, ve kan biyokimyasal parametrelerinde önemli bir etkisi olduğunu anlaşılmıştır. En yüksek yumurta üretimi, en düşük beslenme, en yüksek ağırlık ve en yüksek yumurta sarısı içeriği 6. grupta olduğu tespit edilmiş. En yüksek yumurta ağırlığı 5. grupta ve yumurtanın beyaz kısmının en yüksek ağırlığı 3. grupta belirlenmiştir. Ayrıca bu bitkiler yumurtlayan tavukların bağışıklık sistemini ve kan biyokimyasal parametrelerini düzelttiği anlaşılmıştır [166].

Tanacetum balsamita L. subsp. *balsamita* Bitki Ekstrelerinin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi adlı Yüksek Lisans Tezinde *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita* bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini çeşitli yöntemler kullanılarak incelenmiş. *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita* bitkisinin tüm ekstralarının genel

standart antioksidan maddeler olarak bilinen BHA, BHT, α -tokoferol ve troloksa yakın değerlerde oksidanlara karşı etkili olduğu belirlenmiş. Bitki ekstralarının antimikrobiyal aktiviteleri ise en iyi antibiyotiklerden olan *Streptomisin*'e göre daha düşük çıkmasına rağmen, diğer çalışmalarla kıyaslandığında, sonuçların yeterli derecede iyi olduğu gözlenmiştir [167].

Kuzey-doğu Anadolu'dan toplanan bazı *Tanacetum* L. türlerinin karyolojik çalışmaları üzerine araştırma yapılmış. Çalışılan taksonlar karyotiplerine göre 2A, 3A ve 2B şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. *T. balsamita* ssp. *balsamita* bitkisi 3A grubunda yer aldığı belirtilmiş. *T. balsamita* ssp. *balsamita* bitkisinin kromozom sayısının tetraploid seviyede olduğu ilk defa rapor edilmiş. Bu kromozom sayısı önceki çalışmalarla aynı sonucu göstermediği sonucu ortaya çıkmıştır [168].

Doğu Anadolu Bölgesinde (Van-Hakkari) tıbbi amaçlarla kullanılan *Ferula haussknechtii* Wolff. Ex. Rech. f. ve *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson. bitki ekstralarının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış. Analiz esnasında çözücü olarak kloroform, etanol ve metanol kullanılmış. Yapılan alışma ile bu bitkilerin patojen ve nonpatojen mikroorganizmaların büyüme ve gelişmelerini engellemiş olduklarını ve metanol ile yapılan ekstraların daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir [169].

Endemik tür olan *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağ bileşimi ve DPPH süpürücü aktivitesi üzerine çalışma yapılmış. *T. mucroniferum*'un çiçeklerinin uçucu yağları; oksijenli monoterpenler ve oksijenli seskiterpenler ile karakterize edildiği tespit edilmiş. Uçucu yağların ana bileşenleri 1,8-sineol 21.9 % ve kafur 6.4 % olarak belirlenmiş. Bitki uçucu yağların, düşük DPPH süpürücü aktivite gösterdiği anlaşılmıştır [170].

Seçilmiş *Tanacetum* L. türlerinin kolinesteraz inhibisyon potansiyeli ve LC-MS cihazı ile parthenolide bileşiğinin miktar belirlenmesi üzerine bir çalışma yapılmış ve *Tanacetum* L. türlerinin asetonitril ekstralarının dikkate değer oranda asetilkolinesteraz inhibisyonu gösterdiği ama ekstraların butirilkolinesteraza karşı orta derecede inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* ve *Tanacetum mucroniferum* bitkilerinin parthenolide bileşiğini içermediği LC-MS cihazı ile tayin edilmiştir [171].

DENEYSEL BÖLÜM

3.1 Bitkisel Materyal

Bitkiler yetiştikleri doğal ortamlardan Prof. Dr. Nezhun Gören ve çalışma arkadaşları tarafından farklı yıllarda toplanılmıştır. *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz Bip.) Grierson bitkisi Van, Güzeldere, Çuh Gediği'nde 2000 yılı Temmuz ayında toplanılmıştır. Bitkinin teşhisi Prof. Dr. Kerim Alpınar tarafından yapılmış ve İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda ISTE 79241a kodu ile bulunmaktadır. *Tanacetum mucroniferum* Hub.-Mor.& Grierson bitkisi Erzincan, Sakaltutan yöresinden 2008 yılı Temmuz ayında toplanılmıştır. Bitkinin teşhisi Prof. Dr. Neriman Özhatay tarafından yapılmış ve İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda ISTE 85425 kodu ile bulunmaktadır. Tez çalışması Yıldız Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Biyotransformasyon ve Mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2 İzolasyon Yöntemleri

3.2.1 Ekstraksiyon

Tanacetum balsamita subsp. *balsamitoides* ve *Tanacetum mucroniferum* bitkileri gölgede kurutulduktan sonra kök, gövde ve çiçek olmak üzere üç kısma ayrılmış, her bir kısım bitki öğütme değirmeninde öğütülerek toz haline getirilmiştir. Öğütülerek toz haline getirilen kısımlar sırasıyla hekzan, etil asetat (EA) ve metanol (MeOH) çözücülerini ile masere edilmişlerdir. Maserasyonun ardından sıvı kısım süzgeç kağıdı ile süzülerek alınmış ve çözücüler evaporatörde uçurularak ham ekstraktlar elde edilmiştir.

Tanacetum balsamita subsp. *balsamitoides* bitkisinden 28.1 gr EA ve 77 gr MeOH ekstreleri elde edilmiştir. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinden 20.8 gr EA ve 63 gr MeOH ekstreleri elde edilmiştir. Ekstreler çalışma yapılacağı güne kadar ~4°C’de buzdolabında saklanılmıştır. *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisi TBB ve *Tanacetum mucroniferum* bitkisi TM olarak isimlendirilmiştir.

3.2.2 Kromatografik Yöntemler

Bitkilerden elde edilen ekstrelerdeki maddelerin izolasyonu ve saflaştırılması için kolon kromatografisi (CC), partiyon kromatografisi, moleküler elek kromatografisi, ince tabaka kromatografisi (İTK), preparatif ince tabaka kromatografisi (PİTK), orta basınçlı sıvı kromatografisi (MPLC) ve yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC) kullanılmıştır.

3.2.2.1 Kolon kromatografisi (CC)

Katı-sıvı kromatografi yöntemi olup, adsorbsiyon prensibine dayalıdır. Ekstre içinde yer alan maddelerin polarite farklılığına göre fraksiyonlandırılmasını sağlar. Elde edilen fraksiyonlardan saf madde izolasyonu için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Kolon kromatografisinde silika jel dolgu maddesi kullanılmıştır.

Kolon kromatografisine başlamadan önce TBB ve TM bitkilerinin EA ekstrelerinin içine ekstrelerin çözünebildiği en az miktarda metanol ilave edilerek, 40-50°C’de su banyosunda tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Sıcak su banyosundan sonra ekstreler oda sıcaklığında soğutulmaya bırakılmıştır. Ekstreler oda sıcaklığında soğutulduktan sonra ağzı kapatılarak buzdolabında 1 gece bekletilmiştir. Ertesi gün çöken kısım süzülerek uzaklaştırılmış. Bu şekilde uzun zincirli hidrokarbonlar ve yağ asitleri ekstrelerden uzaklaştırılmıştır. Süzülen ekstreler evaporatörde çözücüsünden uzaklaştırılmış ve tekrar tartılmıştır. TBB ve TM bitkilerinin ekstre ağırlıkları sırasıyla 26.4 gr ve 17.6 gr olarak tespit edilmiştir.

Kolon kromatografisinde kullanılacak silika jel tartılıp etüvde 2 saat 105°C’de tutularak neminden uzaklaştırılmıştır. Ekstreler minimum miktarda ekstreyi çözecek kadar etil asetat çözücüsü ilave edilmiştir. Bulamaç haline gelene kadar ekstreye kolon kromatografisinde kullanılan silika jel ilave edilmiştir. Silikajel-ekstre karışımı toz haline gelinceye kadar evaporatörde uçurulmuştur. Toz haline gelen silikajel-ekstre

karışımı vakum etüvünde 1 gece bekletilerek tamamen kurutulmuştur. Kolon boyutunun 2/3 oranında silikajel tartılarak kolona doldurulmuştur. Doldurulan silikajelin kolona yerleşmesini sağlamak ve arada boşluk kalmaması amacıyla vakum pompasıyla havası alınmıştır. Kolondaki silika jelin üzerine daha önceden hazırlanan ekstre-silikajel karışımı düzgün bir şekilde doldurulduktan sonra tekrar vakum pompasıyla yerleşimi sağlanmıştır. Son olarak en üste cam pamuğu yerleştirilerek kolonun hazırlanması tamamlanmıştır.

3.2.2.2 Partisyon Kromatografisi

Partisyon kromatografisi sıvı-sıvı veya sıvı-gaz kromatografi yöntemi olup, birbirine karışmayan iki sıvıdan yani iki faz sisteminden oluşur. Maddeler bu iki faz arasında dağılmaya uğrar.

Tanacetum mucroniferum ve *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamitoides* bitkilerinin MeOH ekstrelerinin fraksiyonlandırılmasında partisyon kromatografisi yönteminden faydalanılmıştır.

Tanacetum mucroniferum (63 gr) ve *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamitoides* (77 gr) bitkilerinin MeOH ekstreleri 700 ml ultra saf su ve 300 ml MeOH çözücü karışımıyla ultrasonik banyoda çözülmüştür. Çözünen ekstreler 1000 ml'lik ayırma hunisine konulmuştur. Ekstrenin üzerine 200 ml Hekzan çözücüsü ilave edilmiş ve 5 dakika boyunca çalkalanmıştır. Çalkalamadan sonra 15 dakika beklenilmiş ve faz oluşumu sağlanmıştır. Altta oluşan su fazı başka behere alınmış ve üstteki hekzan fazı başka behere toplanmıştır. Aynı işlem üç kere tekrarlanmıştır. Daha sonra CH₂Cl₂, Etil asetat ve BuOH:H₂O (70:30) çözücüleri ile fraksiyonlandırma çalışmalarına devam edilmiş ve aynı işlemler 3 tekrarlı yapılmıştır.

3.2.2.3 Moleküler Elek Kromatografisi (Sephadex LH-20)

Karışımındaki moleküllerin molekül büyüklüklerine göre ayrılması esasına dayanır. Moleküler elek kromatografisinde Sephadex LH-20 dolgu maddesi kullanılmıştır. Dolgu maddesi gözenekli yapıya sahip olduğundan gözeneklerin kapanması için 24 saat boyunca metanol çözücüsü ile şişmeye bırakılmıştır. Kolonda hava kabarcığı kalmasını engellemek için metanol çözücüsü kolondan birkaç defa geçirilmiş ve dolgu maddesinin kolona tam oturması için kolonun yan kısımlarına vurulmuştur. Dolgu maddesindeki

gözeneklerin açılması için hareketli faz olarak Petrol eteri:CHCl₃:MeOH (7:4:1) veya CHCl₃ sistemleri kullanılmıştır. Madde karışımı kolona verilmeden önce kolon bu hareketli faz sistemleri ile doyurulmuştur. Ayrımı yapılacak karışım uygun çözücüde çözülmüş halde kolonun üst kısmına pipet yardımıyla sıvı halde yüklenmiştir. Küçük yapıdaki moleküller dolgu maddesinin gözenekleri içine hapsolmuş ve büyük yapıdaki moleküller dolgu maddesinin gözenekleri girmeden hareketli faz ile birlikte kolondan ayrılmıştır. Gözenekler içinde yer alan maddeleri kolondan kurtarmak için kolon tekrar metanol çözücüsü ile elüe edilmiştir.

3.2.2.4 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Katı-sıvı kromatografi yöntemi olup, adsorbsiyon prensibine dayalıdır. İzolasyon ve saflaştırma çalışmalarının her basamağında bu kromatografi yönteminden yararlanılmıştır. İnce tabaka kromatografisinde katı faz olarak hazır silika jel 60 F₂₅₄ (MERCK) 20 x 20 cm alüminyum plakalar ve hareketli faz olarak çeşitli çözücü sistemleri kullanılmıştır.. Uygun çözücü sistemlerinde yürütülen silika jel plaklar kurutulduktan sonra 254 ve 366 nm ultraviyole (UV) ışık altında incelenmiştir. Ultraviyole ışık altında görülmeyen maddelerin görünür hale gelmesi için renklendirme belirteci olarak seryum sülfat kullanılmıştır. Plaka ısıtıcı üzerinde ısıtılarak maddeler görünür hale getirilmiştir.

İTK’da Kullanılan Belirteçler:

Seryum sülfat belirteci

Hazırlanışı: 10 g Ce(SO₄)₂ .4 H₂O tartılarak üzerine 50 mL derişik H₂SO₄ ilave edilmiş. Daha sonra karışım 500 mL’ye tamamlanincaya kadar üzerine yavaş yavaş distile su ilave edilmiştir.

3.2.2.5 Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Maddelerin plak üzerinde ayrılmasında ve saflaştırılmasında kullanılan bir ayırma tekniğidir. Preparatif ince tabaka kromatografisinde fazla miktardaki maddelerin ayrılmaları için Camag TLC hazırlama aparatı ile 0.5 µm kalınlığında laboratuvarında hazırlanan plaklar kullanılmıştır. Bu amaçla 50 gr silika jel 60 HF₂₅₄, 67 gr HF₂₅₄₊₃₆₆ ve 33 gr GF₂₅₄ (Merck) bir balon jojede 350 ml distile suyla karıştırılarak 30 dakika çalkalanmıştır. Elde edilen süspansiyon Camag TLC hazırlama aparatı ile 0.5 µm

kalınlığında 20 x 20 cm boyutundaki cam plakların üzerine çekilmiştir. Hazırlanan plaklar kullanılmadan önce 1 gece oda sıcaklığında kurutulmaya bırakılmıştır. Plakaları aktif hale getirmek için 2 saat 105 ° C’de etüvde tutulmuştur. Madde karışımı plakaların tabanından 1 cm yukarıya ince kapiler pipet yardımıyla ekilmiştir. Ekim yapılan plaklar uygun çözücü sisteminde yürütülmüştür. Plaklar üzerinde ayrılmış olan bantlar 254 ve 366 nm ultraviyole (UV) ışık altında incelenmiştir. Ultraviyole ışık altında görülmeyen maddelerin görünür hale gelmesi için plaka kenarının 1 cm’lik kısmına seryum sülfat renklendirme belirteci püskürtülmüştür. Plakanın boyanan kısmı ısıtıcı üzerinden ısıtılarak maddeler görünür hale getirilmiştir.

3.2.2.6 Orta basınçlı sıvı kromatografisi (MPLC)

Ekstrelerin kolon kromatografisi ile fraksiyonlarına ayrılmasından sonra bu fraksiyonların daha ileri ayrımları için tekrar fraksiyonlandırılmasını sağlayan yöntemdir. Orta basınçlı sıvı kromatografi cihazı, bir adet pompa kontrolörü, iki adet pompa ve fraksiyon kolektöründen oluşmaktadır. Orta basınçlı sıvı kromatografisi çalışmasına başlamadan önce bir takım ön hazırlık çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak çalışma yapılacak fraksiyon için uygun çözücü sistemi belirlenmiştir. Fraksiyon ağırlığına göre uygun boyutta MPLC kolon seçilmiştir. Kaba ayırmadan sonraki fraksiyon çalışılacağından dolayı silika por boyutunun 25-40 µm olmasına karar verilmiştir. MPLC kolonda kullanılacak silika jel tartılıp inkübatörde 2 saat 105°C’de tutularak neminden uzaklaştırılmıştır. Fraksiyon mümkün olduğu kadar az çözücü ile çözülerek yeterli miktarda silikayla karıştırılıp toz haline gelinceye kadar çözücüsü evaporatörde uçurulmuştur. Toz haline gelen silikajel-ekstre karışımı vakum etüvünde 1 gece bekletilerek tamamen kurutulmuştur. MPLC silikası ve tamamen kurutulmuş silikajel-ekstre karışımı kolona yüklenmiştir. Son olarak en üste tekrar MPLC silikası yerleştirilerek kolonun hazırlanması tamamlanmıştır. Uygun çözücü sistemindeki karışımlar hazırlanmış ve MPLC pompaları bu çözücü sistemlerinin içine daldırılmıştır. Akış hızı (5ml/dk), Rock tipi, tüp sayısı gibi veriler sisteme girilerek MPLC çalışmaya hazır hale getirilmiştir.

3.2.2.7 Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC)

Zor ayrılan maddelerin saflaştırılmasında ve maddelerin plaka üzerinde düzgün bir şekilde ekilmesinde yüksek performanslı ince tabaka kromatografisinden

yararlanılmıştır. Camag marka HPTLC cihazı, Linomat 5 TLC ekim modülü, AMD2 TLC yürütme modülü, ADC2 TLC yürütme modülü, TLC Scanner 3 UV tarama modülü ve Reprostar 3 TLC görüntüleme modülünden oluşmaktadır. Genellikle çalışmalarda düzgün ekim yapılabilmesi için Linomat 5 TLC ekim modülü kullanılmıştır. Ekimi yapıp yürütülen plakların 254 nm, 366 nm ve beyaz ışıkta görüntülenmesi için Reprostar 3 TLC modülünden faydalanılmıştır.

3.2.2.8 Asetilleme Reaksiyonu

Asetilleme reaksiyonu yapılacak saf madde, 1 mL kuru piridinde çözündürülüp üzerine 1 mL asetik anhidrit çözücüsü eklenip, 24 saat bekletilmiştir.

3.3 Spektroskopik Yöntemler

Elde edilen saf maddelerin yapılarının aydınlatılmasında spektroskopik yöntemlerden yararlanılmıştır.

3.3.1 Ultraviyole Spektroskopisi (UV/VIS)

İzole edilip saflaştırılan flavonoid türündeki maddelerin yapılarının belirlenmesinde kayma reaktifleri ile birlikte ultraviyole spektroskopisinden yararlanılmıştır. Çalışmalarda Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde bulunan UV-1800 spektrometre kullanılmıştır. İlk önce flavonoid yapısında olan madde metanol çözücüsünde çözülüp UV spektrumu alınmıştır. UV spektrumundaki değerler uygun aralıkta olması durumunda 9 ml'lik metanol çözücüsünden oluşan stok çözelti hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 3 ml alınıp üzerine 3 damla sodium metoksit (NaOMe) çözeltisi damlatılıp tekrar UV spektrumu alınmıştır. Stok çözeltiden tekrar 3 ml alınıp üzerine 6 damla alüminyum klorür ($AlCl_3$) ilave edilmiş ve UV spektrumu alınmıştır. Daha sonra bu çözelti üzerine 3 damla hidroklorik asit (HCl) damlatılıp UV spektrumu alınmıştır. Stok çözeltisinden tekrar 3 ml alınıp toz halinde olan sodyum asetat (NaOAc) aşırısı eklenmiş ve UV spektrumu alınmıştır. Daha sonra bu çözelti üzerine susuz borik asit (H_3BO_3) ilave edilip tekrar UV spektrumu alınmıştır.

3.3.2 Infra-Red spektroskopisi (IR)

Maddelerin yapılarında bulunan fonksiyonel grupların gözlenmesi için Infra-Red spektroskopisinden yararlanılmıştır.

3.3.3 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)

Saf maddelerin yapı tayininde nükleer manyetik rezonans spektroskopisi kullanılmıştır. Çalışmalarda Bruker Avance III 500 MHz Spektrometre modeli NMR kullanılmıştır. Maddelerin yapısına bağlı olarak tek boyutlu, iki boyutlu ve çok pulslu farklı spektral yöntemler kullanılmıştır. Tek boyutlu spektral yöntemler ^1H NMR. ^{13}C NMR. Spin Decoupling. NOE; iki boyutlu COSY (Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), NOESY (Nuclear Overhauser Effect); çoklu puls yöntemleri APT (Attached Proton Test) kullanılmıştır.

3.3.4 Kütle Spektroskopisi (MS)

Kütle spektroskopisi maddelerin molekül ağırlıklarını bulmak için kullanılmıştır. Maddelerin kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan TOF/Q-TOF Mass Spectrometer cihazında alınmış, iyon kaynağı olarak Dual ESI kullanılmıştır.

3.3.5 Gaz Kromatografisi Kütle Spektroskopisi (GC-MS)

GC-MS analizi Agilent 5975 Inert XL EI/CI MSD marka cihazda EI modda yapılmıştır. Enjeksiyon sıcaklığı 250 °C ve split oranı 50:1 ayarlanmıştır. GC-MS analizlerinde Innowax FSC kolon (60 m x 0.25 mm, 0.25 µm film kalınlığında) ve taşıyıcı gaz olarak helyum gazı (1mL/min) kullanılmıştır. GC fırın sıcaklığı 60°C'de 10 dakika sabit tutulmuş ve 220°C'ye 4°C/dakika hızla çıkarılmıştır. Sıcaklık 220°C'de 10 dakika boyunca sabit tutulmuş ve sonra 240°C'ye 1°C/dakika hızla çıkarılmıştır. Kütle spektrometresi 70 eV iyonizasyon enerjisine ve tarama aralığı m/z 35-425 kütle alanına ayarlanmıştır.

Uçucu yağ bileşenlerinin tanınlanması literatürdeki n-alkan(C5-C30) serilerinin bağlı gelme indisleri (RRI) ve kütle spektrum karşılaştırmaları ile belirlenmiştir. Kütle spektrum karşılaştırmaları bilgisayarda yer alan Wiley 8th Ed./NIST 05 Mass spectra library, Adams Essential oil Mass Spectral library ve Pallsade 600k Complete Mass

Spectra Library kütüphanelerinden yararlanılmıştır. Analizler üç tekrarlı yapılmış ve sonuçlar standart sapmalarıyla verilmiştir.

3.4 Kullanılan Kimyasal Materyaller ve Cihazlar

Çalışmalarda kullanılan kimyasal materyaller ve cihazlar Çizelge 3.4.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.4.1 Araştırmada kullanılan kimyasallar materyaller ve cihazlar

Kimyasal Materyal ve Cihazlar	Temin Edilen Yer	Kullanıldığı Yer
Hekzan	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
Petrol Eteri	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
Benzen	Merck	İTK
Toluen	Merck	İTK
Diklorometan	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
Kloroform	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
Dietil eter	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
Aseton	Solventaş, Solvay	İTK, Durulama
Etil asetat	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
MeOH	Merck	İTK, Kolon kromatografisi
İzopropil alkol	Merck	İTK
Hidroklorik asit	Merck	Flavonoid UV incelemelerinde
Alüminyum klorür	Merck	Flavonoid UV incelemelerinde
Borik asit	Merck	Flavonoid UV incelemelerinde
Sodyum metoksit	Merck	Flavonoid UV incelemelerinde
Sodyum asetat	Merck	Flavonoid UV incelemelerinde

Çizelge 3.4.1 Araştırmada kullanılan kimyasallar materyaller ve cihazlar (devamı)

Kimyasal Materyal ve Cihazlar	Temin Edilen Yer	Kullanıldığı Yer
Seryum sülfat	Merck	İTK Belirteç
Silika jel 60	Merck	Kolon kromatografisi
Sephadex LH-20	Sigma	Kolon kromatografisi
TLC 60 F ₂₅₄ Alüminyum	Merck	İTK
Silika jel 60 HF ₂₅₄₊₃₆₆	Merck	PİTK
Silika jel 60 HF ₂₅₄	Merck	PİTK
Silika jel 60 GF ₂₅₄	Merck	PİTK
Asetik anhidrit	Merck	Asetilleme reaksiyonu
Susuz Piridin	Merck	Asetilleme reaksiyonu
BHT	Sigma	Antioksidan aktivite
α-tokoferol	Sigma	Antioksidan aktivite
Fosfomolibdik asit	Sigma	Antioksidan aktivite
DTNB	Sigma	Antikolinesteraz aktivite
AChI	Sigma	Antikolinesteraz aktivite
Tris-HCl	Sigma	Antikolinesteraz aktivite
MPLC	Buchi	Fraksiyonlandırma ve Saflaştırma
HPTLC	Camag	Fraksiyonlandırma ve Saflaştırma
UV/VIS	Shimadzu	Flavonoid kaymaları
IR	Perkin Elmer	Fonksiyonel grup belirlenmesi
NMR	Bruker Avance III	Yapı tayini
LC/MS/QTOF	Agilent 6530	Molekül ağırlığı
GC-MS	Agilent 5975	Uçucu yağ tayini

3.5 Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.5.1 Antikolinesteraz aktivite

Uçucu yağların asetilkolinesteraz inhibitör etkisi Ellman metodu ile belirlenmiştir [172]. Deneyde aktivite ölçümü için sarı renkli 240 µL DTNB [1.25 mM 5.5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)], substrat olarak 192 µL AChI (asetiltiyokolin iyodid), tampon çözelti olarak 1200 µL pH 8'de 100 mM Tris-HCl ve 20 µL uçucu yağ kullanılmıştır. Blank solüsyon uçucu yağ yerine 20 µL tampon çözelti içermektedir. Deneyde pozitif kontrol olarak Galantamin hidrobromür kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisi farklı konsantrasyonlarda galantaminin asetilkolinesteraz inhibisyonu test edilerek elde edilmiştir. Reaksiyonlar 0.0325 U/mL asetilkolinesterazın reaksiyon karışımına eklenmesiyle başlanmıştır. Reaksiyon, spektrofotometre kullanılarak 412 nm'de 2 dakika boyunca gözlemlenmiştir. Enzimatik aktivite, blank çözücünden elde edilen aktivite uygunluk reaksiyon yüzdesine göre hesaplanmıştır. Asetilkolinesteraz aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır (A=Absorbans).

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılmıştır.

3.5.2 Antioksidan aktivite

Uçucu yağların antioksidan aktiviteleri PRAP (antioksidan gücünü azaltan fosfomolibden) yöntemi ile farklı sıcaklıklarda sıvı faz içindeki fosfomolibdik asit reaksiyonuna bağlı olarak belirlenmiştir [173]. Stok solüsyon olarak %10'luk (w/v) fosfomolibdik asit, 1, 5, 10 mg/ml uçucu yağ hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak α-tokoferol ve BHT (2,6-di-t-bütil-1-hidroksitoluen), negatif kontrol için metanol kullanılmıştır. Fosfomolibdik asit solüsyonu (200 µL) ve numuneler (200 µL) karıştırılmış ve sonra 80° C'de 30 dakika boyunca inkube edilmiştir. Bütün numuneler ve kontroller oda sıcaklığında soğutulmaya bırakılmıştır. Daha sonra 600 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır. Blank kontrol ile kıyasladığı zaman, reaksiyonun absorbans değerinin yükselmesi bileşiklerin indirgenme gücünün yükselmesini ifade etmektedir. Her bir örnekten beş paralel çalışma yapılmıştır.

3.5.3 Sitotoksik aktivite

Sitotoksik aktivite için HeLa (insan serviks adenokarsinom), A-549 (insan alveol adenokarsinoma), MCF-7 (insan göğüs adenokarsinoma), CaCo-2 (insan kolon kolorektal adenokarsinom), mPANC96 (insan pankreas adenokarsinomu), PC-3 (insan prostat adenokarsinomu), U87MG (insan glioblastoma-astrozitom) ve normal hücre hattı olarak HEK293 (insan embriyonik böbrek hücreleri) kullanılmıştır. Bütün hücre hatları ATTC'den satın alınmıştır.

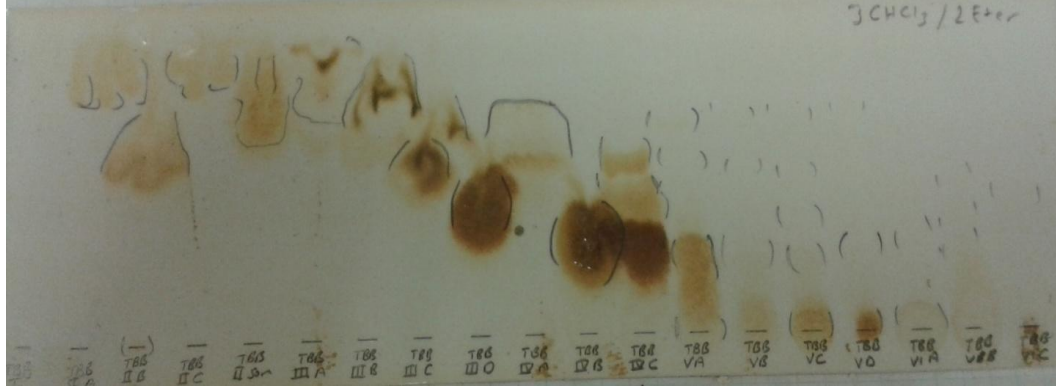
Uçucu yağların sitotoksik aktivitesi canlı hücrelerin mitokondriyal redüktaz aktivitesinin tespitine dayanan modifiye edilmiş MTT metodu ile belirlenmiştir [174]. Bu amaçla bütün hücre hatları 24 saat kültüre edilmiştir. Kültüre edilen hücreler, ekstrelerin farklı dilüsyonları (0.5, 5, 50 µg/ml) ile muamele edilerek 37°C'de 48 saat boyunca inkübe edilmişlerdir. Partenolit pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Çözünmüş maddenin optik yoğunluğu 520 nm'de UV-VIS spektrofotometre ile ölçülmüştür [175].

BULGULAR

Bu bölümde *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* ve *Tanacetum mucroniferum* bitkilerinin EA ve MeOH ekstrelerinden izole edilen maddelerin izolasyon yöntemleri ve yapı tayinleri yer almaktadır.

4.1 *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* (TBB) bitkisinin EA ekstresinden izole edilen maddeler

TBB bitkisinin gövdesinden elde edilen 26.4 gr EA ekstresinin kaba ayrımı için kolon kromatografisi yapılmıştır. Kolon kromatografisinde hekzan-etil asetat-metanol ile gradiyent elüsyon yapılarak 22 fraksiyon elde edilmiştir. Çizelge 4.1’de yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonları verilmektedir. Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlar CHCl_3 , CHCl_3 :Eter (3:2), Toluen:Hekzan (3:7), Benzen: CHCl_3 :Eter (1:1:1), CHCl_3 :Eter (1:1), Benzen:E.A (7:3) gibi çeşitli çözücü sistemleriyle İTK’da karşılaştırılmıştır. Resim 4.1’de TBB bitkisi fraksiyonlarının CHCl_3 :Eter (3:2) çözücü sistemindeki kromatogramı görülmektedir. TBB I, TBB IIA, TBB IIB ve TBB IIC fraksiyonlarının yağlı bileşikler içerdikleri görülmüştür. İTK sonuçlarına göre Fr. 2: TBB II Son, Fr. 3: TBB IIIA + TBB IIIB, Fr. 4: TBB IIIC, Fr. 5: TBB IIID + TBB IVA, Fr. 6: TBB IVB + TBB VA + TBB VB, Fr. 7: TBB IVC ve Fr. 8: TBBVC+VD+VIA+VIB+VIC+VIIA+VIIB+VIII fraksiyonları birleştirilmiş. Böylece yedi ana fraksiyon elde edilmiştir.



Resim 4.1 TBB bitkisi fraksiyonlarının CHCl_3 :Eter (3:2) çözücü sistemindeki kromatogramı

Çizelge 4.1 TBB gövde ekstresine yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	% Kullanılan çözücü miktarı	Fraksiyon ismi
1	% 100 Hekzan (2500 ml)	TBB I, TBB IIA, TBB IIB, TBB IIC
2	% 90 Hekzan(2250ml) + % 10 EA (250ml)	TBB II Son
3	% 75 Hekzan(1875ml) + % 25 EA (625ml)	TBB IIIA, TBB IIIB
4	% 50 Hekzan (1250ml) + % 50 EA (1250ml)	TBB IIIC
5	% 100 EA (2500ml)	TBB IIID, TBB IVA
6	% 90 EA (2250ml) + % 10 MeOH (250ml)	TBB IVB, TBB IVC
7	% 50 EA (1250ml) + % 50 MeOH (1250ml)	TBB VA, TBB VB
8	% 100 MeOH (2500ml)	TBB VC, TBB VD, TBB VIA, TBB VIB, TBB VIC, TBB VIIA, TBB VIIB, TBB VIII

4.1.1 Fr4-TBB IIC fraksiyonundan izole edilen maddeler

Elde edilen fraksiyonlardan TBB IIC'nin MPLC ile Petrol eteri:CHCl₃:EA (18:9:2) çözücü sisteminde tekrar fraksiyonlandırma yapılmıştır. Fraksiyon ağırlığına (2.2 gr) göre uygun boyutta MPLC kolon bulunmadığından dolayı fraksiyon ikiye bölünmüş ve iki ayrı kolon yapılmıştır. MPLC'de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.2 ve 4.3'te verilmektedir. İlk yapılan kolondan 430 fraksiyon ve ikinci yapılan kolondan 754 fraksiyon toplanmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TBB IIC (184-224) fraksiyonu Petrol eteri: Eter (6:4) sistemi ile iki defa preparatif ince tabaka kromatografisi ile yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. Buradan elde edilen 2. bant Petrol eteri:CHCl₃:EA (18:9:2) sistemi ile tekrar iki defa ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 5 bant elde edilmiştir. Yapılan ince tabaka kromatografisi sonucunda 2. ve 3. bantlarda aynı maddelerin olduğuna karar verilmiş ve bu bantlar birleştirilmiştir. Birleştirilen bantlardan TBB IIC (184-224) 2 (2+3) kodlu 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodoglanin 10 mg miktarında elde edilmiştir. 4. ve 5. bantlarda aynı maddeler olduğuna karar verildi ama 4. bant kirli olduğundan bu iki bant birleştirilmemiş. 5. banttan TBB IIC (184-224) 2.5 kodlu β -Sitosterol 10 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IIC (225-260) fraksiyonu Petrol eteri:CHCl₃:EA (18:12:3) sistemi ile iki defa preparatif ince tabaka kromatografisiyle yürütülerek 5 banta ayrılmış. TBB IIC (225-260) 2 kodlu 2. bant Petrol eteri:CHCl₃:Etil asetat (18:12:3) çözücü sistemi ile tekrar 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 5 banta ayrılmış. 2. banttan TBB IIC (225-260) 2.2 kodlu Taurin 15 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IIC (261-291) fraksiyonu Petrol eteri:CHCl₃:EA (18:12:3) sistemi ile 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisi ile yürütülerek 5 banta ayrılmış. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları ve ¹H NMR spektrum karşılaştırmaları sonucunda TBB IIC (261-291) 1 kodlu 1. bant ve TBB IIC (261-291) 2 kodlu 2. bantta elde edilen maddelerin TBB IIC(225-260)2.2 fraksiyonundan izole edilen maddeyle aynı olduğu sonucuna varılmıştır.

Çizelge 4.2 TBB IIIC MPLC ilk kolon fraksiyonları

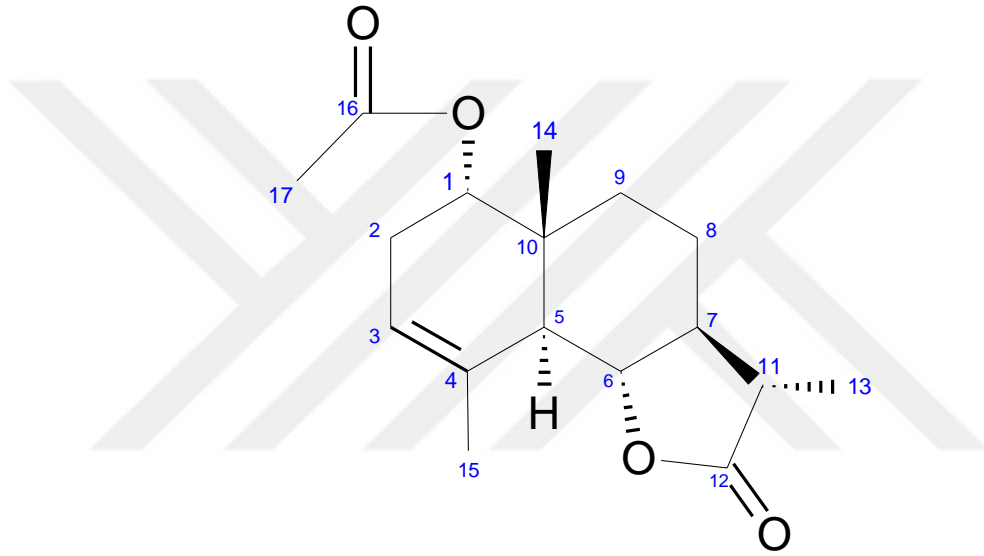
Kullanılan çözücü sistemi	İlk Fraksiyon	Son Fraksiyon
P.E:CHCl ₃ :EA (18:9:2)	TBBIIIC.16	TBBIIIC.100
P.E:CHCl ₃ :EA (9:9:2)	TBBIIIC.101	TBBIIIC.152
CHCl ₃ :EA (9:2)	TBBIIIC.153	TBBIIIC.201
CHCl ₃ :EA (4:2)	TBBIIIC.202	TBBIIIC.274
CHC ₃ :EA (1:1)	TBBIIIC.275	TBBIIIC.365
Etil asetat	TBBIIIC.366	TBBIIIC.411
MeOH	TBBIIIC.412	TBBIIIC.430

Çizelge 4.3 TBB IIIC MPLC ikinci kolon fraksiyonları

Kullanılan çözücü sistemi	İlk Fraksiyon	Son Fraksiyon
P.E:CHCl ₃ :EA (18:9:2)	TBBIIIC.18	TBBIIIC.291
P.E:CHCl ₃ :EA (9:9:2)	TBBIIIC.292	TBBIIIC.444
CHCl ₃ :EA (9:2)	TBBIIIC.445	TBBIIIC.524
CHCl ₃ :EA (4:2)	TBBIIIC.525	TBBIIIC.657
CHC ₃ :EA (1:1)	TBBIIIC.658	TBBIIIC.698
Etil asetat	TBBIIIC.699	TBBIIIC.732
MeOH	TBBIIIC.733	TBBIIIC.754

4.1.1.1 TBB IIIc (184-224) 2 (2+3)=1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidroouglanin (1 α -acetoxy-11 β (H),13-dihidroouglanin)

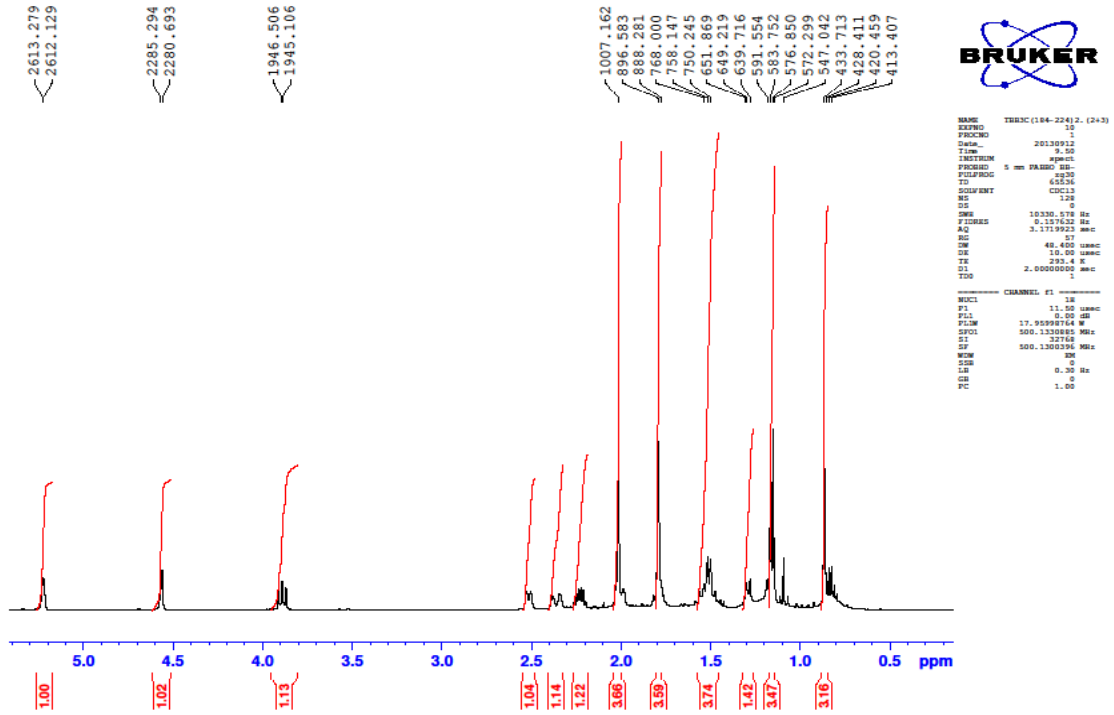
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.4'te 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidroouglanin ^1H -NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.1'de 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidroouglanin moleküler yapısı, Şekil 4.2'de ^1H NMR spektrumu, Şekil 4.3'te APT spektrumu, Şekil 4.4'te COSY spektrumu, Şekil 4.5'de HSQC spektrumu ve Şekil 4.6'da HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [176-178].



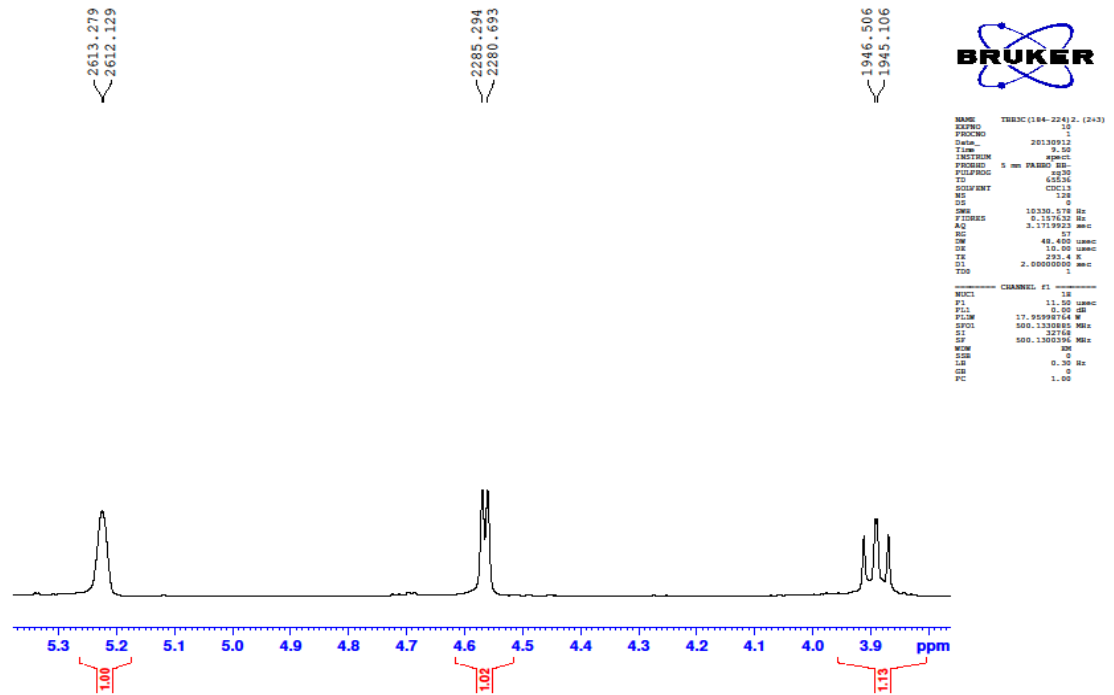
Şekil 4.1 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidroouglanin moleküler yapısı

Çizelge 4.4 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanın ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

H	¹H-NMR	C	APT
1	4.56 brd (1H, <i>J</i> =4.5 Hz)	1	74.82
2	2.36 brd(1H, <i>J</i> =19.5 Hz)	2	29.18
2'	2.02 (1H)	3	118.83
3	5.21 brs (1H)	4	133.45
5	2.52 brd (1H, <i>J</i> =11.5 Hz)	5	44.54
6	3.89 dd (1H, <i>J</i> =11.3;10 Hz)	6	81.31
7	1.51 m (1H)	7	53.42
8	1.78 (1H)	8	22.39
8'	1.51 m (1H)	9	33.58
9	1.51 m (1H)	10	39.10
9'	1.28 m (1H)	11	40.36
11	2.22 dq (1H, <i>J</i> =13.5;7.0 Hz)	12	179.62
13	1.15 d (3H, <i>J</i> =7.0Hz)	13	17.39
14	0.86 s (3H)	14	12.47
15	1.78 brs (3H)	15	23.43
-OAc	2.02 s (3H)	-OCO-	170.74
		-OAc	21.57



Şekil 4.2 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodoglanin ¹H-NMR spektrumu



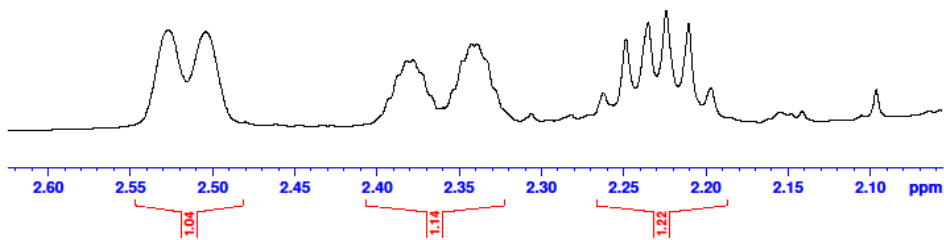
Şekil 4.2 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodoglanin ¹H-NMR spektrumu



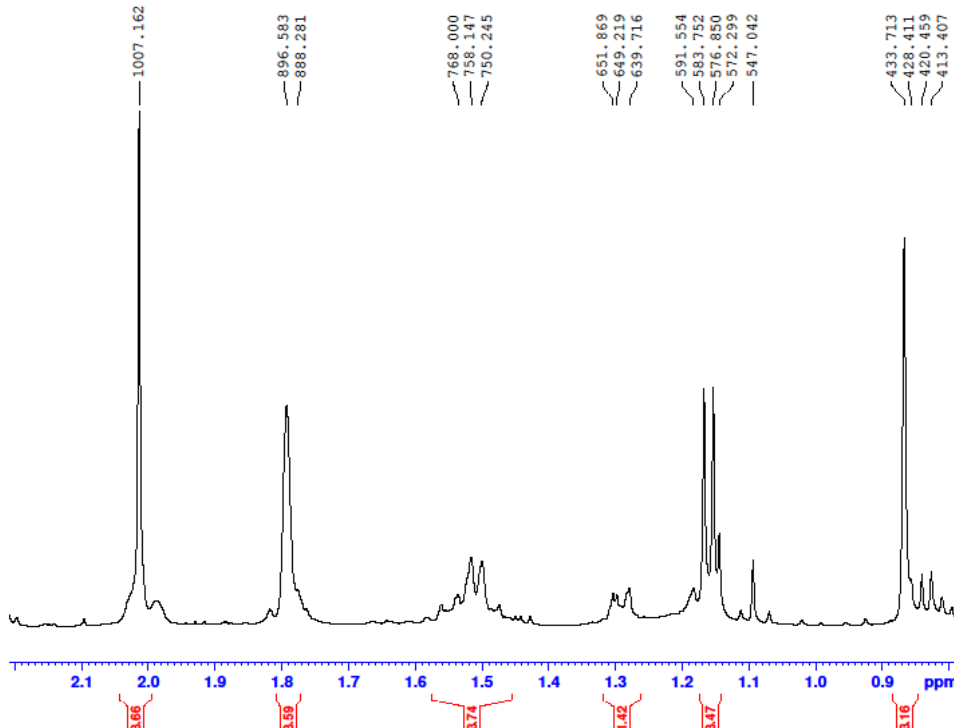
```
NAME: TRHC(184-224)2. (2+3)
EXPNO: 1
PROCNO: 1
Date_: 20130912
Time: 9.50
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm PABBO BB-
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NS: 128
DS: 0
SWH: 10330.578 Hz
FIDRES: 0.137632 Hz
AQ: 3.1719923 sec
RG: 51
CW: 48.400 usec
DE: 10.00 usec
TE: 293.4 K
SI: 2.0000000 sec
TOD: 1
```

----- CHANNEL f1 -----

```
NUC1: 13
P1: 11.50 usec
PL1: 0.00 dB
PLM: 17.95998744 W
SFO: 500.1300885 MHz
SI: 32768
SF: 500.1300885 MHz
WCM: 80
SFO: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00
```



Şekil 4.2 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin ¹H-NMR spektrumu

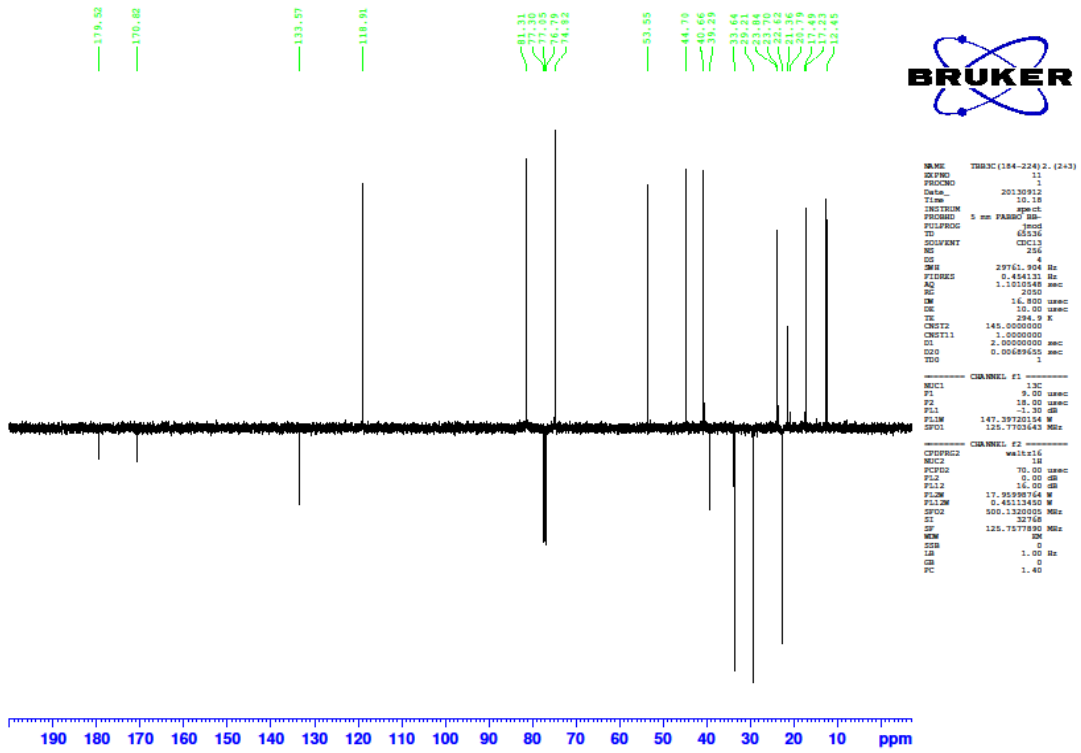


```
NAME: TRHC(184-224)2. (2+3)
EXPNO: 1
PROCNO: 1
Date_: 20130912
Time: 9.50
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm PABBO BB-
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NS: 128
DS: 0
SWH: 10330.578 Hz
FIDRES: 0.137632 Hz
AQ: 3.1719923 sec
RG: 51
CW: 48.400 usec
DE: 10.00 usec
TE: 293.4 K
SI: 2.0000000 sec
TOD: 1
```

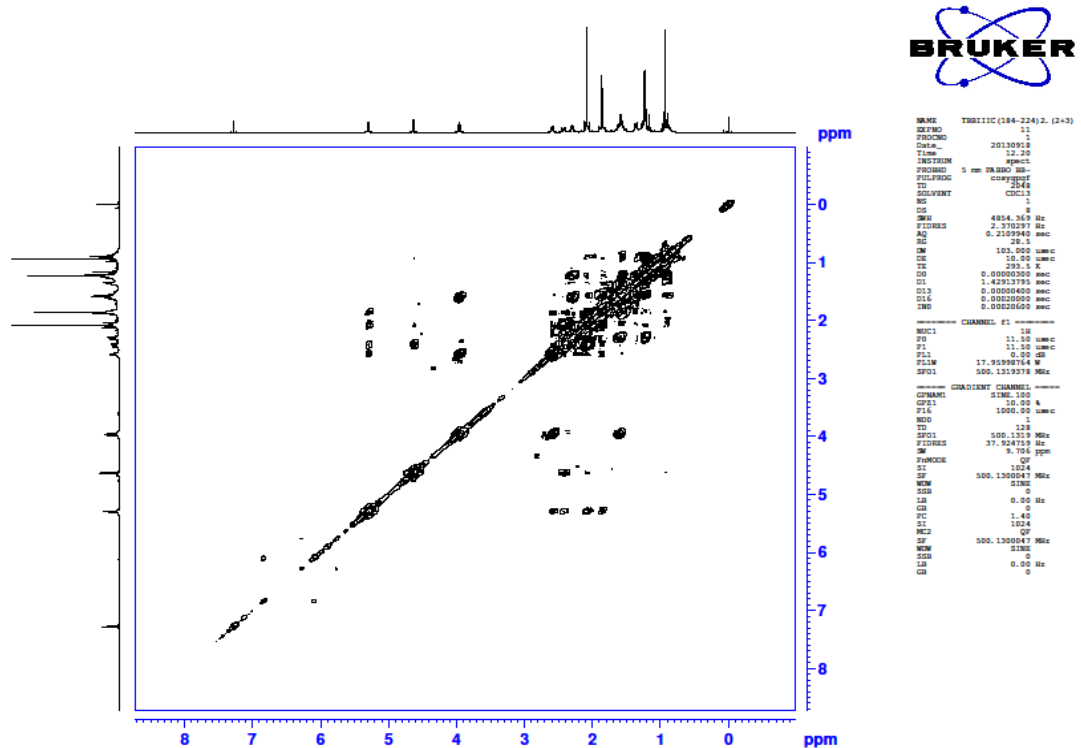
----- CHANNEL f1 -----

```
NUC1: 13
P1: 11.50 usec
PL1: 0.00 dB
PLM: 17.95998744 W
SFO: 500.1300885 MHz
SI: 32768
SF: 500.1300885 MHz
WCM: 80
SFO: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00
```

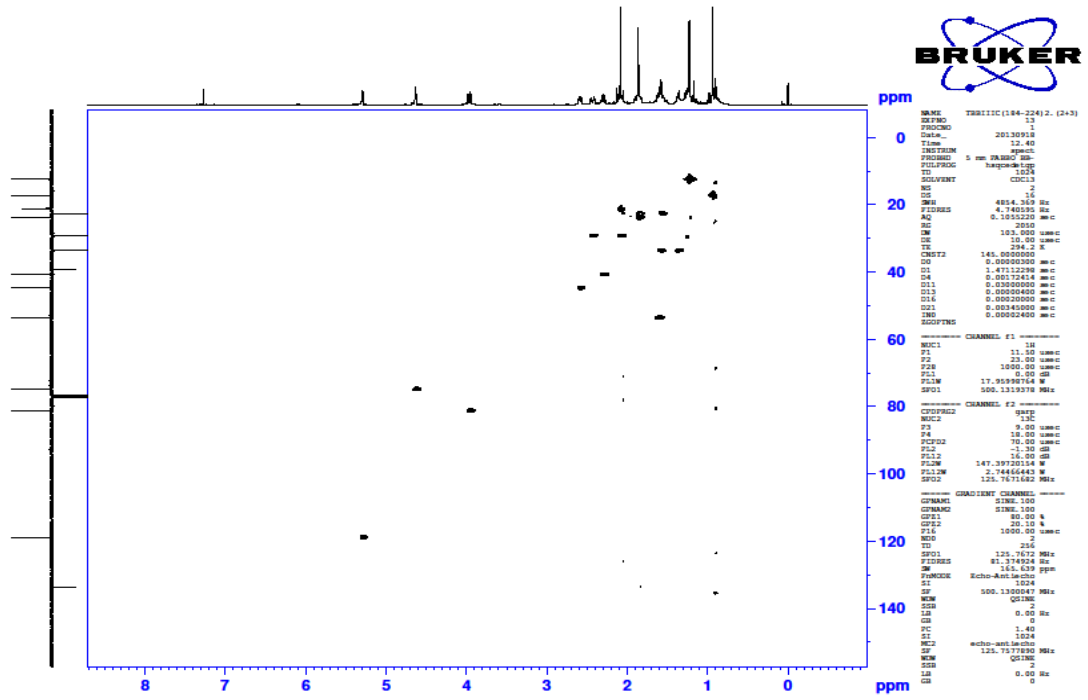
Şekil 4.2 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin ¹H-NMR spektrumu



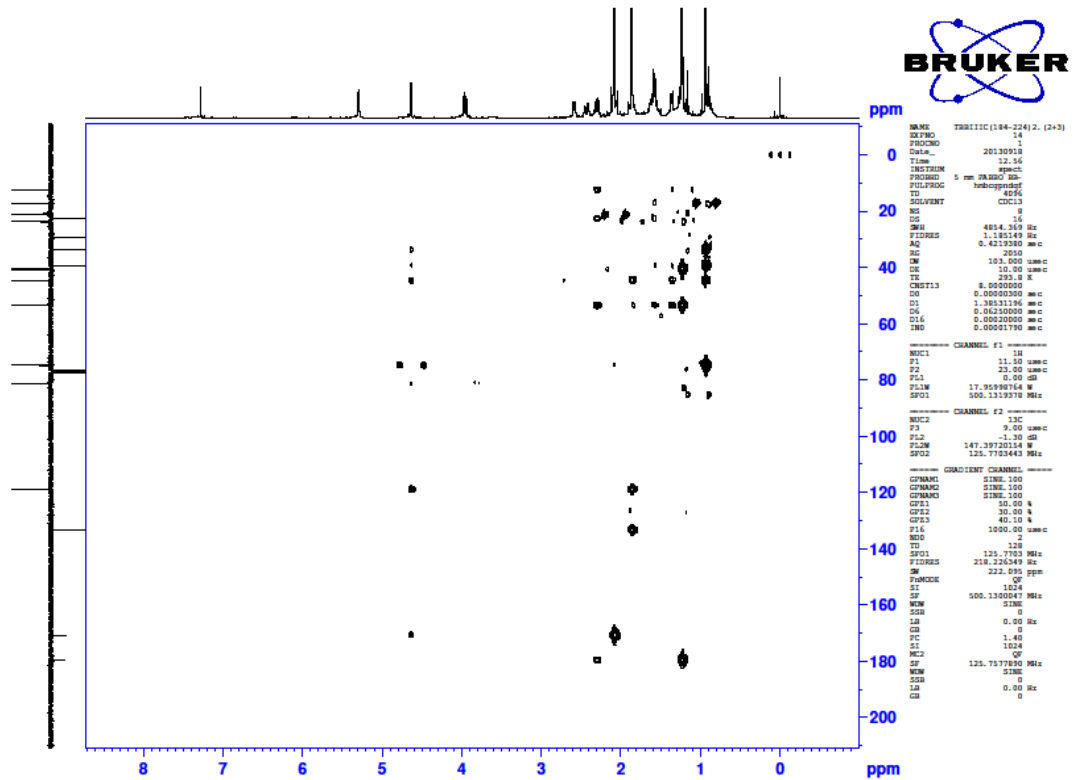
Şekil 4.3 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin APT spektrumu



Şekil 4.4 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin COSY spektrumu



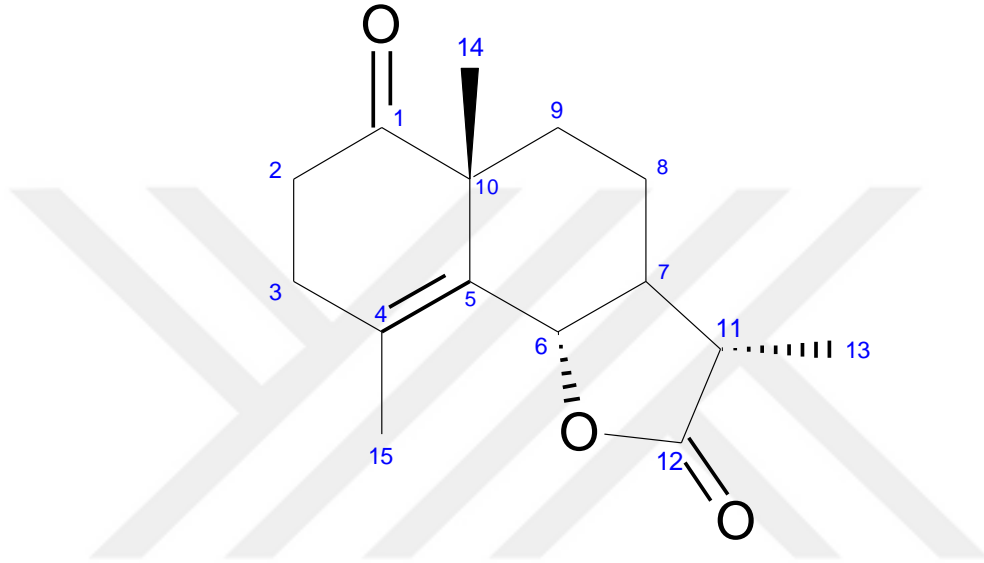
Şekil 4.5 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin HSQC spektrumu



Şekil 4.6 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihydrodouglanin HMBC spektrumu

4.1.1.2 TBB III C (225-260) 2.2= Taurin

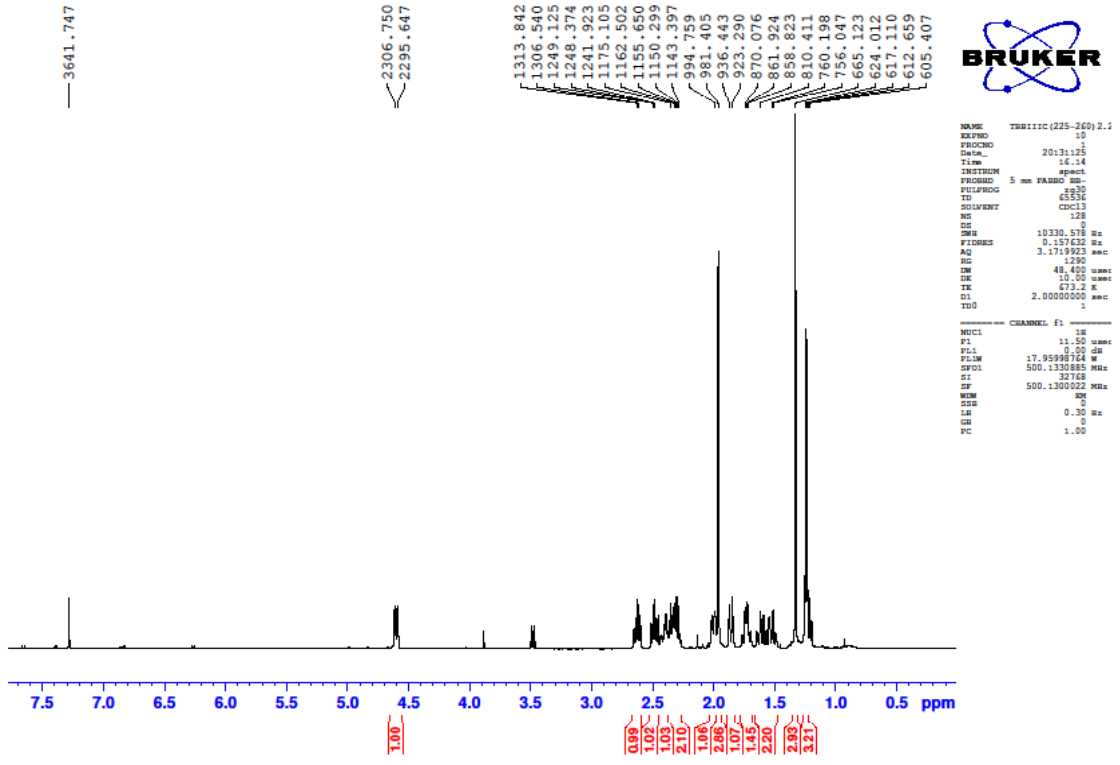
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.5'te Taurin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.7'de Taurin moleküler yapısı, Şekil 4.8'de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.9'da APT spektrumu, Şekil 4.10'da COSY spektrumu, Şekil 4.11'de HSQC spektrumu ve Şekil 4.12'de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [179].



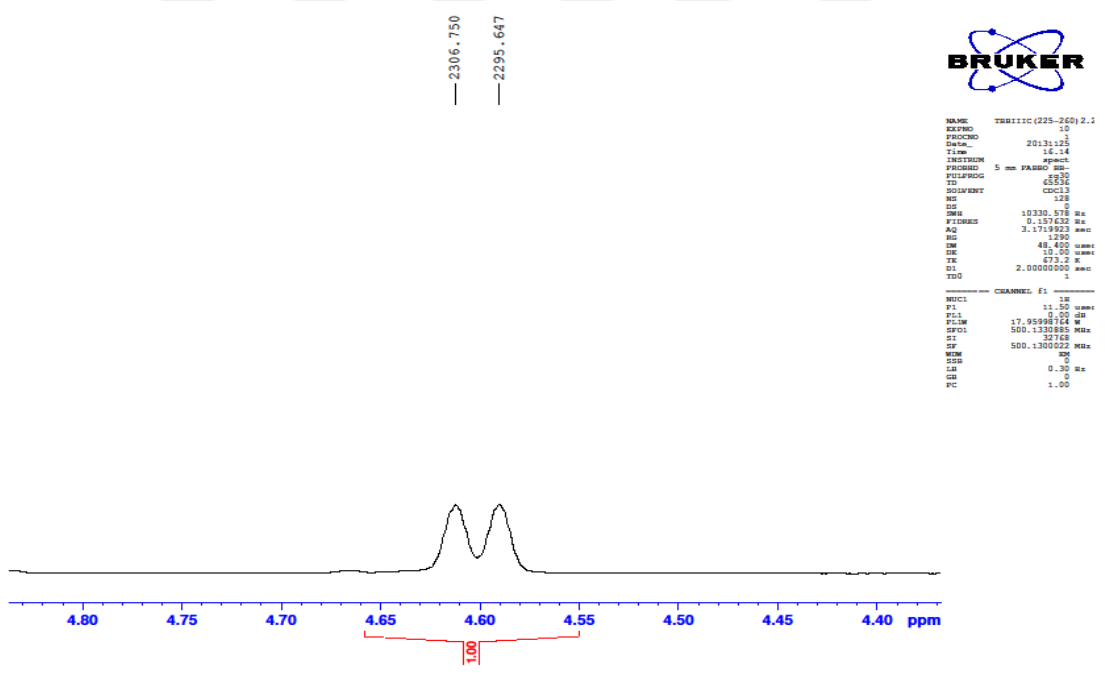
Şekil 4.7 Taurin moleküler yapısı

Çizelge 4.5 Taurin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

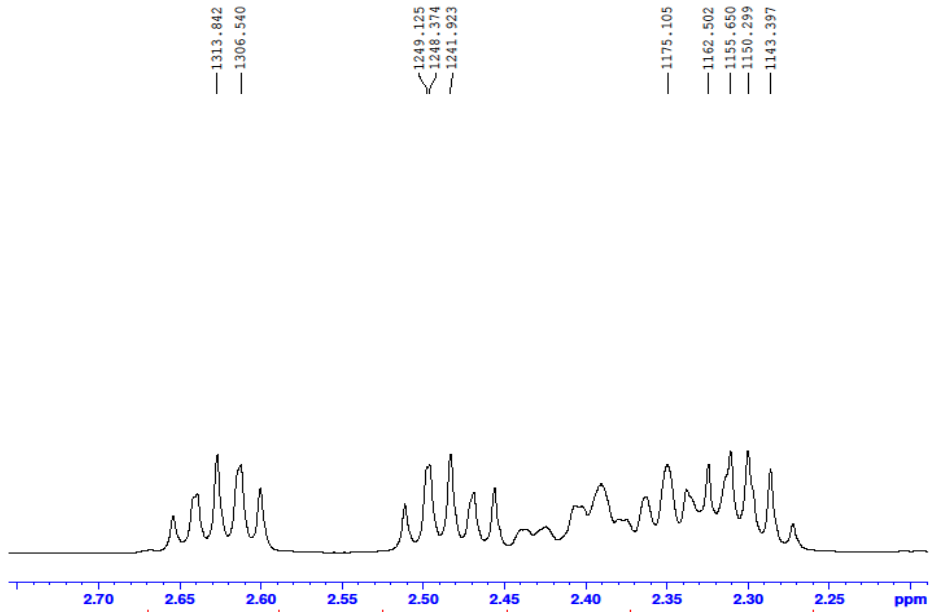
H	¹H-NMR	C	APT
2	2.63 ddd (1H, <i>J</i> =6.0;7.0;13.0 Hz)	1	213.25
2'	2.49 ddd (1H, <i>J</i> =6.5;7.5;14 Hz)	2	36.01
3	2.35-2.40 m (2H)	3	33.02
6	4.60 brd (1H, <i>J</i> =11Hz)	4	126.96
7	1.73 m (1H)	5	129.57
8	2.00 m (1H)	6	81.54
8'	2.00 m (1H)	7	52.89
9	1.86 ddd (1H, <i>J</i> =2.3;5.0;15Hz)	8	23.88
9'	1.5 m (1H)	9	34.78
11	2.29 m (1H)	10	48.96
13	1.23 d (3H, <i>J</i> =7.0 Hz)	11	40.99
14	1.32 s (3H)	12	178.35
15	1.96 brs (3H)	13	12.74
		14	23.36
		15	19.68



Şekil 4.8 Taurin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.8 Taurin ¹H NMR spektrumu

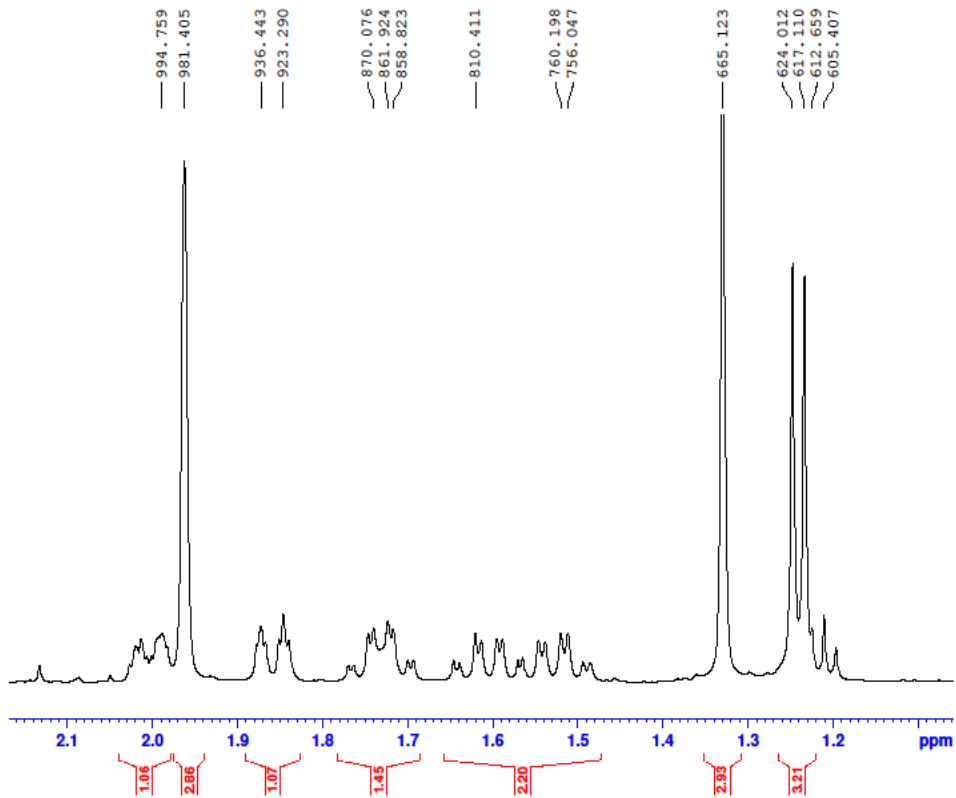


```

NAME TRH11C (225-260) 2.1
EXPNO 10
PROCNO 10
Date_ 20131225
Time 16:14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO mm-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT cdcl3
NS 128
DS 0
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 1280
SWH 48.400 umsec
DE 10.50 umsec
TE 273.2 K
SI 2.00000000 sec
TD0 1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 11.50 umsec
PL1 0.00 dB
PCW 17.95998164 W
SFO1 500.130855 MHz
SI 32768
SF 500.1300022 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00

```

Şekil 4.8 Taurin ¹H NMR spektrumu

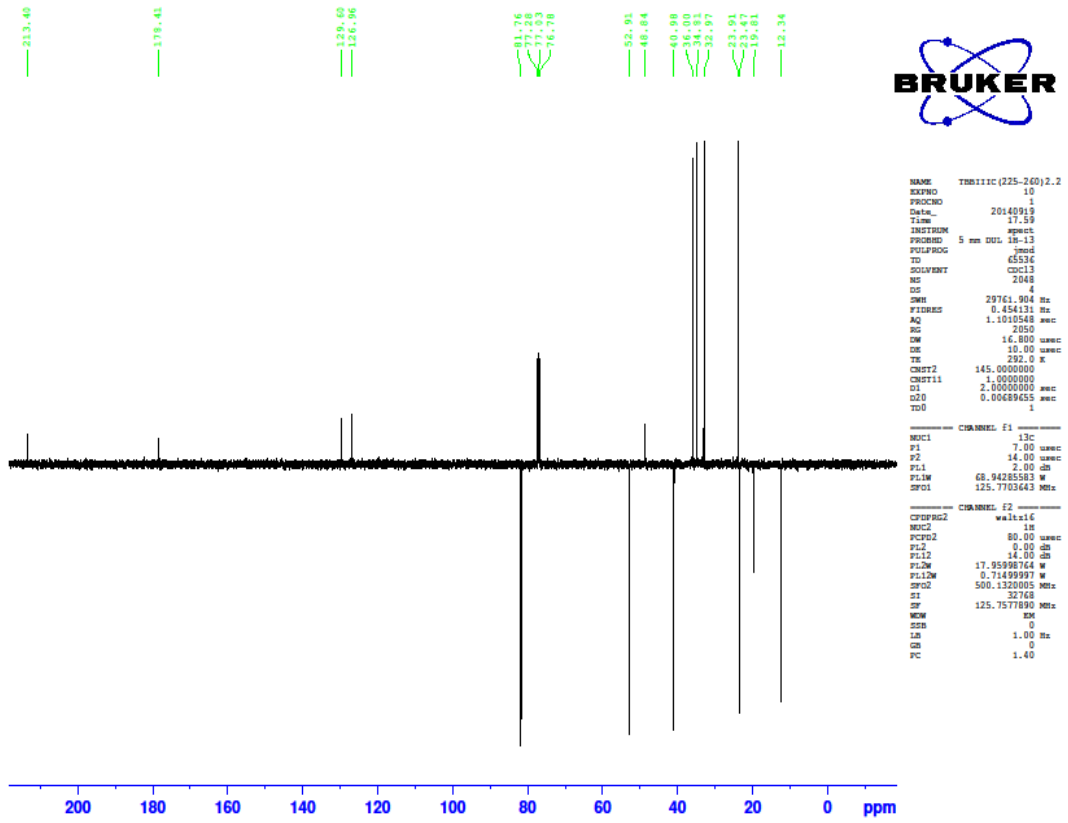


```

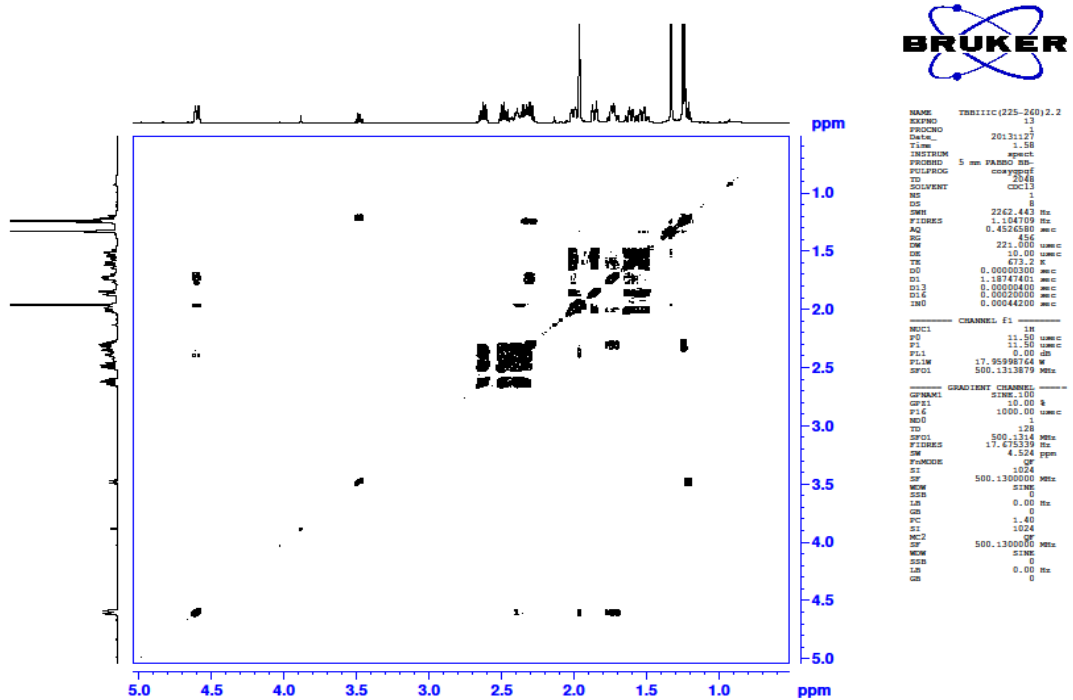
NAME TRH11C (225-260) 2.1
EXPNO 10
PROCNO 10
Date_ 20131225
Time 16:14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO mm-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT cdcl3
NS 128
DS 0
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 1280
SWH 48.400 umsec
DE 10.50 umsec
TE 273.2 K
SI 2.00000000 sec
TD0 1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 11.50 umsec
PL1 0.00 dB
PCW 17.95998164 W
SFO1 500.130855 MHz
SI 32768
SF 500.1300022 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00

```

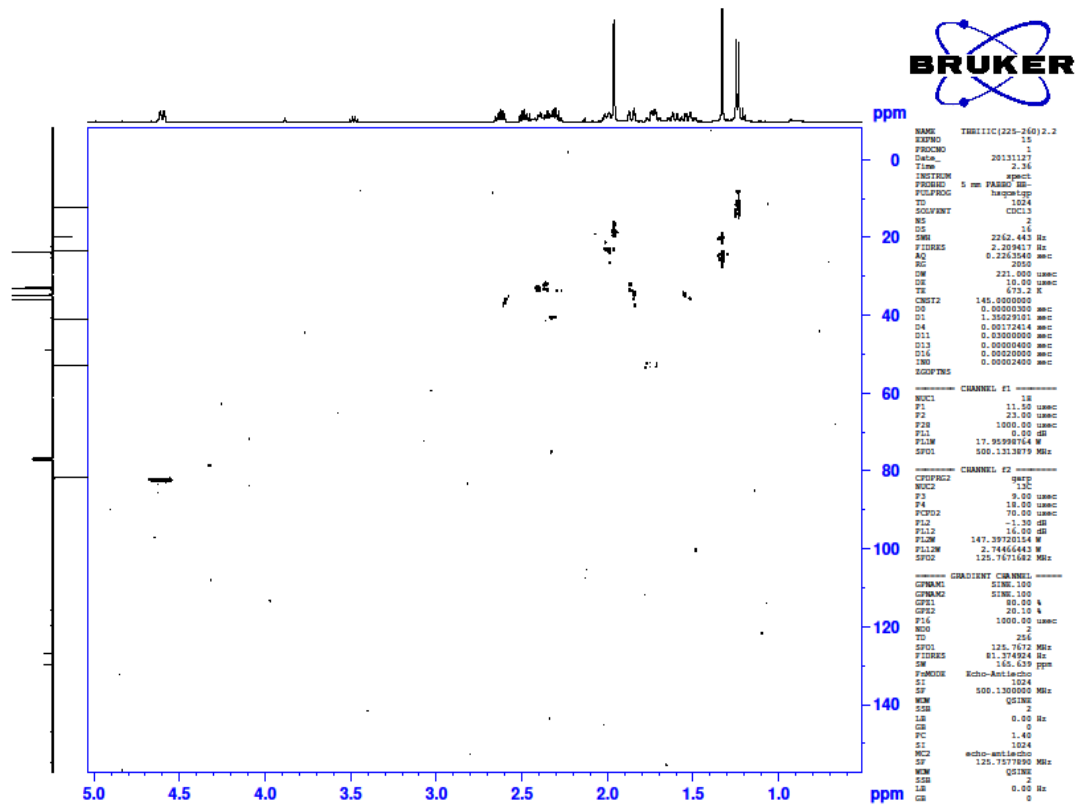
Şekil 4.8 Taurin ¹H NMR spektrumu



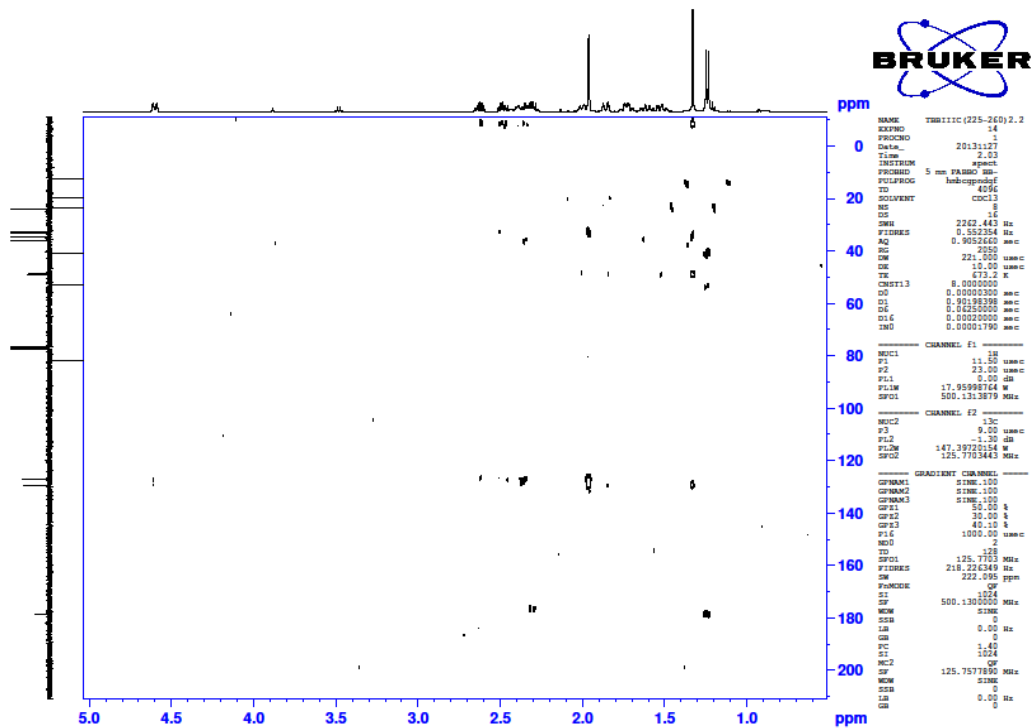
Şekil 4.9 Taurin APT spektrumu



Şekil 4.10 Taurin COSY spektrumu



Şekil 4.11 Taurin HSQC spektrumu

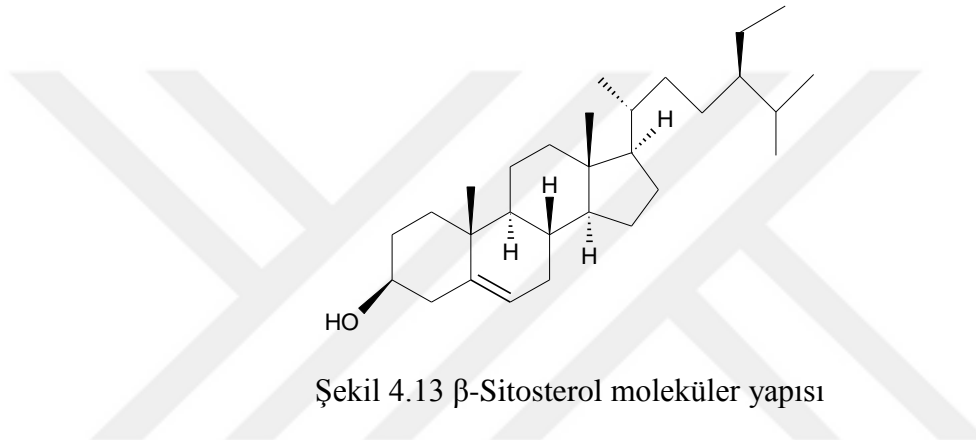


Şekil 4.12 Taurin HMBC spektrumu

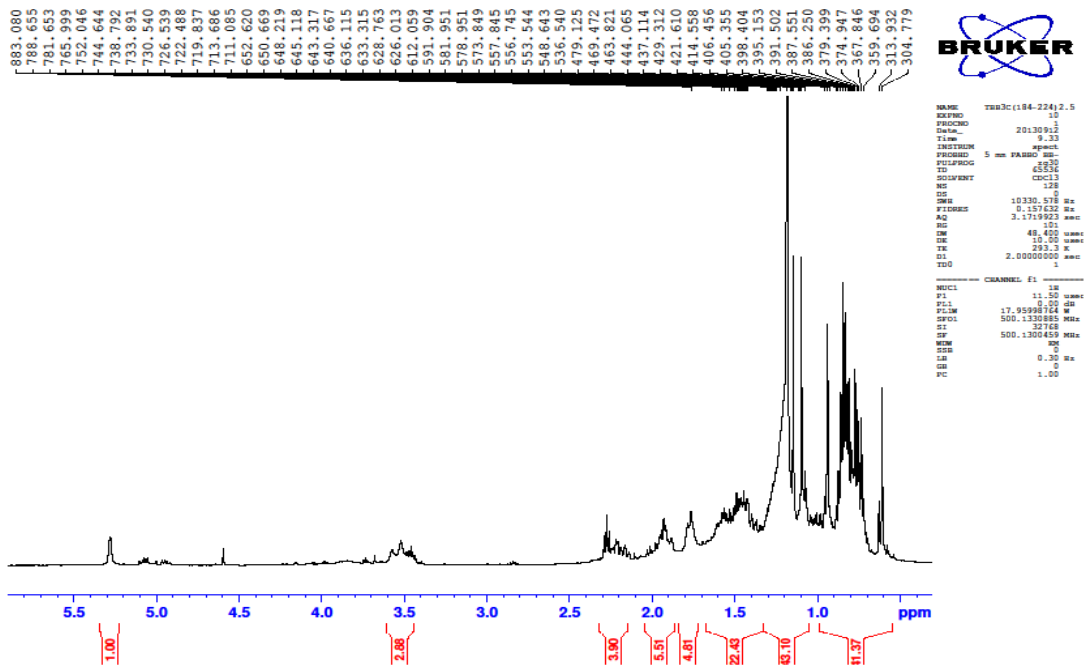
4.1.1.3 TBB IIIC (184-224) 2.5 = β -Sitosterol

Maddenin yapısı $^1\text{H-NMR}$ spektral yöntemle ve spektrum karşılatırmaları ile aydınlatılmıştır. Şekil 4.13'te β -Sitosterol moleküler yapısı ve Şekil 4.14'te $^1\text{H-NMR}$ spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [180].

β -Sitosterol UV (254 ve 366 nm) ışık altında görülmemekte, renklendirme belirteçi seryum sülfat püskürtülüp manyetik ısıtıcı üzerinde yakıldığında mavi-fuşya renk vermekte daha sonra kahverengiye dönüşmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ 5-5.5 arasında boynuzlu bir pik, δ 3.5 da multipler piki vermektedir.



Şekil 4.13 β -Sitosterol moleküler yapısı



Şekil 4.14 β -Sitosterol $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

4.1.2 Fr6-TBB IVB+VA+VB fraksiyonundan izole edilen maddeler

TBB IVB+VA+VB fraksiyonu CHCl_3 :Eter (1:1) çözücü sisteminde MPLC yapılmasına karar verilmiştir. MPLC çalışması sonucunda 315 fraksiyon toplanmış ve ince tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. MPLC’de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.6’da verilmektedir.

TBB IVB+VA+VB (27-50) fraksiyonununda bir çökelti oluşmuş. Oluşan çökelti fraksiyondan ayrılarak ince tabaka kromatografisinde CHCl_3 sisteminde yürütüldüğünde çökeltinin üç farklı maddeden oluştuğu gözlenmiş ve preparatif ince tabaka kromatografisi ile bu üç madde birbirinden ayrılmıştır. 1. banttan TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.1 kodlu 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon 6 mg ve 3. banttan TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.3 kodlu Chrysanthemolide 8 mg elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış. Fraksiyon miktarına (1.5 gr) göre uygun boy (110cm) ve çapta (1.5cm) kolon seçilmiş. Kolon kromatografisi çalışması sonucunda 315 fraksiyon toplanmış ve ince tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri Çizelge 4.7’de verilmektedir. TBB IVB+VA+VB (51-79) (46-52) fraksiyonu CHCl_3 sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmıştır. 2. banttan TBB IVB+VA+VB (51-79) (46-52) 2.2 kodlu Santonin 7 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) fraksiyonu CHCl_3 :MeOH (30:1) çözücü sisteminde 2 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 11 bantta ayrılmıştır. 2. bantta yer alan maddeler CHCl_3 çözücü sisteminde tekrar preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş. 4. banttan TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.4 kodlu 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon maddesi 4 mg ve 5. banttan TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.5 kodlu Pallensis 7 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) fraksiyonunun 3.bandında yer alan maddeler CHCl_3 çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş. TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 3.2 kodlu 2. banttan saflaştırılan maddenin TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.5 kodlu maddeyle aynı olduğu, çeşitli çözücü sistemlerde yürütülen ince tabaka kromatografisi ve ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir. TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 3.3 kodlu 1,10-Epoksipiciformin 8 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) fraksiyonunun 4. bandında yer alan maddeler CHCl_3 sisteminde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 2 bantta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 4.1 kodlu 1. banttan saflaştırılan maddenin TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 3.3 kodlu maddeyle aynı olduğu, çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen ince tabaka kromatografisi ve ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir. 2. banttan TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 4.2 kodlu 1-Asetilerivanin 9 mg miktarında saflaştırılmıştır.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 9 kodlu 8α -Hidroksisantamarin 5 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) fraksiyonunun 2. bantında yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) sistemi ile dört defa preparatif ince tabaka kromatografisiyle yürütülerek 8 banta ayrılmıştır.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.3 kodlu 3. bantta yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) çözücü sisteminde tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 6 bantta ayrılmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi sonucuna göre 2. ve 3. bantta aynı saf maddeler olduğuna karar verilmiş ve bu bantlar birleştirilmiştir. Bu bantlarda yer alan saf maddenin daha önce TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.3 kodlu fraksiyonunda izole edilen Chrysanthemolide olduğu, ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.4 kodlu 4. bantta yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) çözücü sisteminde tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 6 bantta ayrılmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi sonucuna göre 2, 3. ve 4. bantta aynı saf maddeler olduğuna karar verilmiş ve bu bantlar birleştirilmiştir. Bu bantlarda yer alan saf maddenin daha önce TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.5 kodlu fraksiyonunda izole edilen Pallensis olduğu, ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.6 kodlu 6. bantta yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) çözücü sistemi ile 6 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 3 bantta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.6.1 kodlu 1. banttan saflaştırılan maddenin TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 3.3 kodlu fraksiyondan izole edilen 1,10-Epoksispiciformin olduğu, çeşitli çözücü

sistemlerde yürütülen ince tabaka kromatografisi ve ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) fraksiyonunun 3.bandında yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) çözücü sistemi ile 5 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 6 banta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 3.4 kodlu 4. bantta yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (15:15:1) çözücü sisteminde tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 2 bantta ayrılmıştır. Her iki bantta sırasıyla 1 α -asetoksi-3-*epi*-erivanin 3 mg ve Tamirin 6 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) fraksiyonu CHCl_3 :MeOH (30:1) çözücü sisteminde 4 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bantta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 4 kodlu 4.bantta yer alan maddeler CHCl_3 :MeOH (30:1) sistemi ile 2 defa tekrar preparatif ince tabaka kromatografisiyle yürütülerek 3 banta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 4.3 kodlu 3. banttan saflaştırılan maddenin TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 4.2 kodlu fraksiyondan izole edilen 1-Asetilerivanin olduğu, çeşitli çözücü sistemlerde yürütülen ince tabaka kromatografisi ve ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir.

TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 5 kodlu 5.bantta yer alan maddeler Hekzan: CHCl_3 :MeOH (30:30:1) çözücü sistemi ile 10 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 4 banta ayrılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 5.1 kodlu 1. bantta ve TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 5.2 kodlu 2. bantta yer alan maddeler CHCl_3 :EA (8:1) çözücü sisteminde tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmıştır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 5.1.2 ve TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 5.2.3 kodlu maddelerin TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 4.2 kodlu fraksiyondan izole edilen 1-Asetilerivanin olduğu, çeşitli çözücü sistemlerde yürütülen ince tabaka kromatografisi ve ^1H NMR spektrumları karşılaştırılarak karar verilmiştir.

Çizelge 4.6 TBB IVB+VA+VB fraksiyonunun MPLC çözücü sistemleri

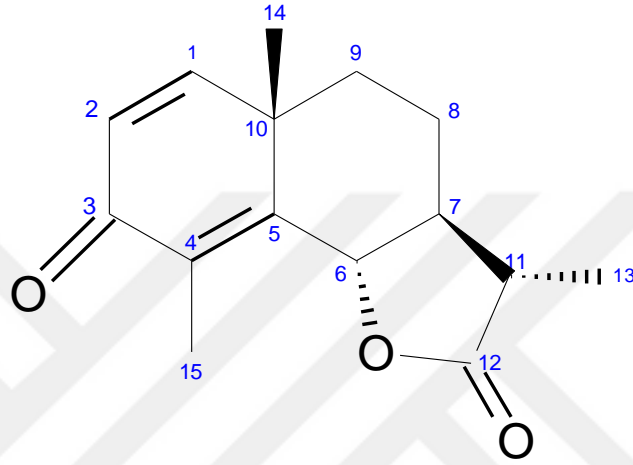
Kullanılan çözücü sistemi	İlk Fraksiyon	Son Fraksiyon
CHCl ₃ :Eter (1:1)	TBB IVB+VA+VB.1	TBBIVA+VB+VB.180
Eter	TBBIVB+VA+VB.181	TBBIVB+VA+VB.240
Etil asetat	TBBIVB+VA+VB.241	TBBIVA+VB+VB.270
MeOH	TBBIVB+VA+VB.271	TBBIVB+VA+VB.315

Çizelge 4.7 TBB IVB+VA+VB (51-79) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri

Çözücü sistemi	Miktar
% 100 Petrol eteri	100 ml
% 50 P.E : % 50 CH ₂ Cl ₂	100 ml
% 100 CH ₂ Cl ₂	100 ml
% 80 CH ₂ Cl ₂ : % 20 Eter	100 ml
% 60 CH ₂ Cl ₂ : % 40 Eter	100 ml
% 40 CH ₂ Cl ₂ : % 60 Eter	100 ml
% 20 CH ₂ Cl ₂ : % 80 Eter	100 ml
% 100 Eter	100 ml
% 90 eter : % 20 EA	100 ml
% 100 EA	100 ml
% 100 MeOH	100 ml

4.1.2.1 TBB IVB+VA+VB (51-79) (46-52) 2=Santonin

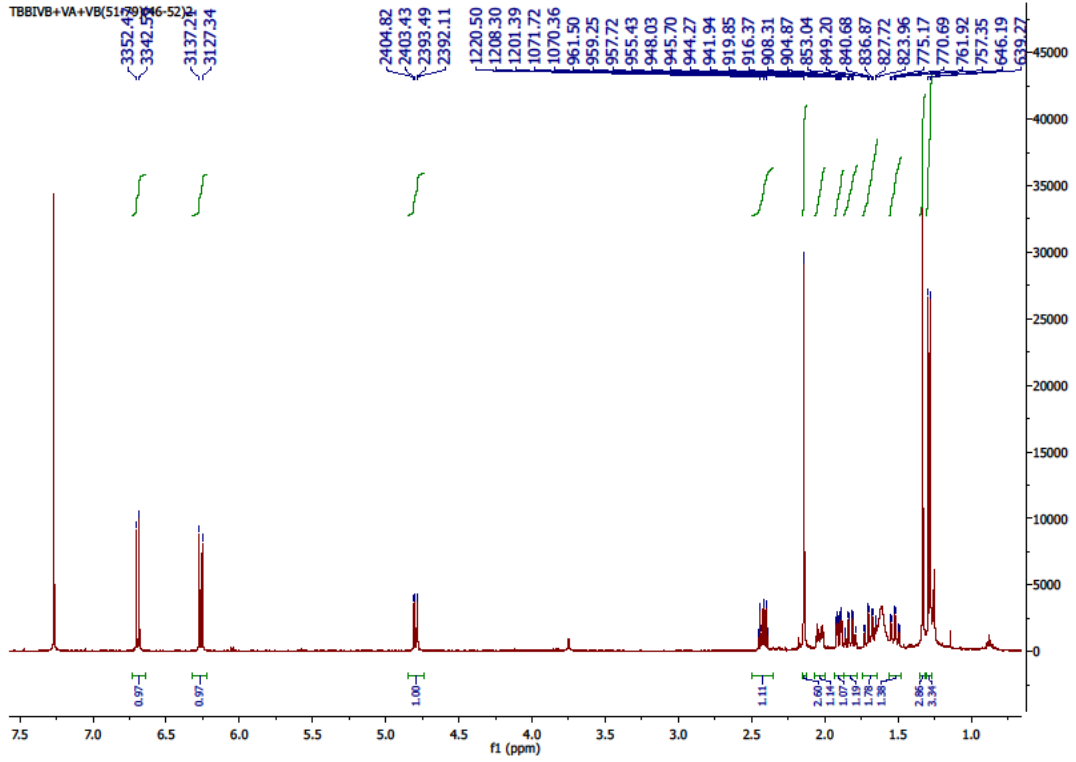
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.8’de Santonin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.15’te Santonin moleküler yapısı, Şekil 4.16’da $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.17’de COSY spektrumu, Şekil 4.18’de APT spektrumu, Şekil 4.19’da HSQC spektrumu ve Şekil 4.20’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [181].



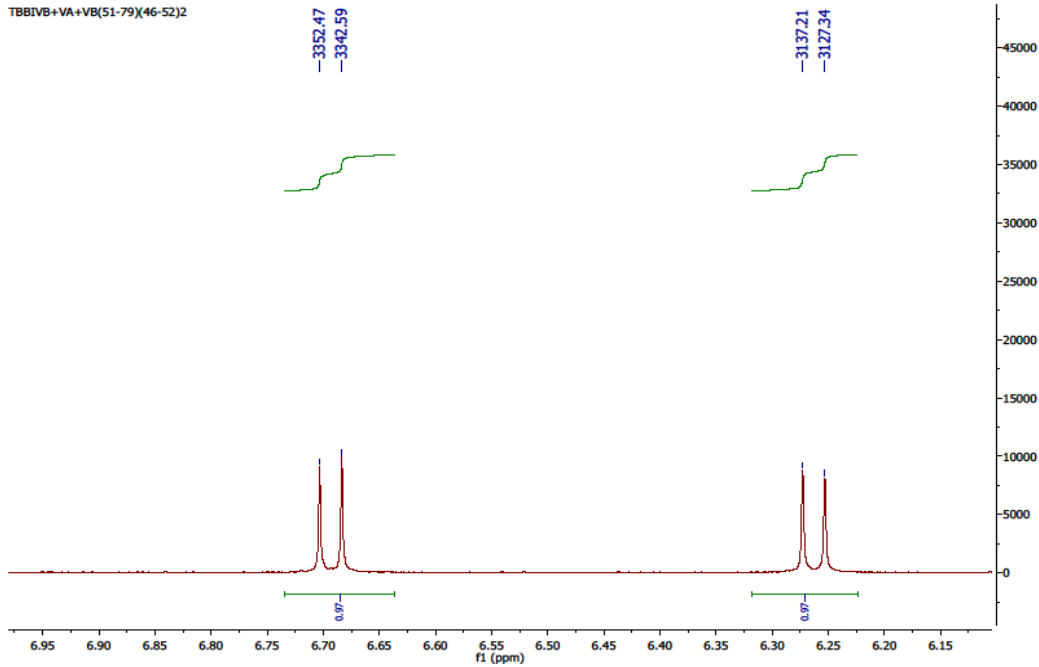
Şekil 4.15 Santonin moleküler yapısı

Çizelge 4.8 Santonin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

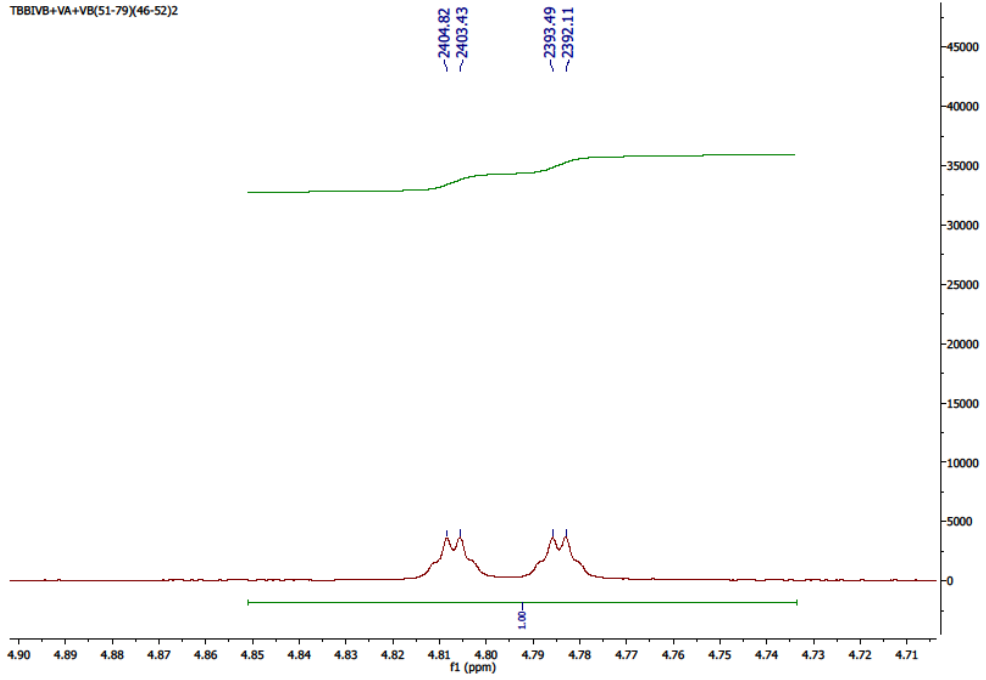
H	¹ H-NMR	C	APT
1	6.26 d (1H, <i>J</i> =9.87 Hz)	1	154.56
2	6.69 d (1H, <i>J</i> =9.87 Hz)	2	125.91
6	4.80 dd (1H, <i>J</i> =1.39;11.33 Hz)	3	186.40
7	1.82 dddd (1H, <i>J</i> =3.45;11.54;12.06;12.08 Hz)	4	150.68
8	1.69, dddd (1H, <i>J</i> = 3.83;12.36;12.9;12.96 Hz)	5	124.05
8'	2.04 m (1H)	6	81.31
9	1.52 ddd (1H, <i>J</i> =4.48;13.13;13.25 Hz)	7	53.64
9'	1.90 m (1H)	8	22.91
11	2.42 dq(1H, <i>J</i> =13.87;6.95 Hz)	9	38.05
13	1.28 d (3H, <i>J</i> =6.92 Hz)	10	41.19
14	1.33 s (3H)	11	41.19
15	2.14 d (3H, <i>J</i> =1.36 Hz)	12	177.30
		13	10.90
		14	12.69
		15	25.00



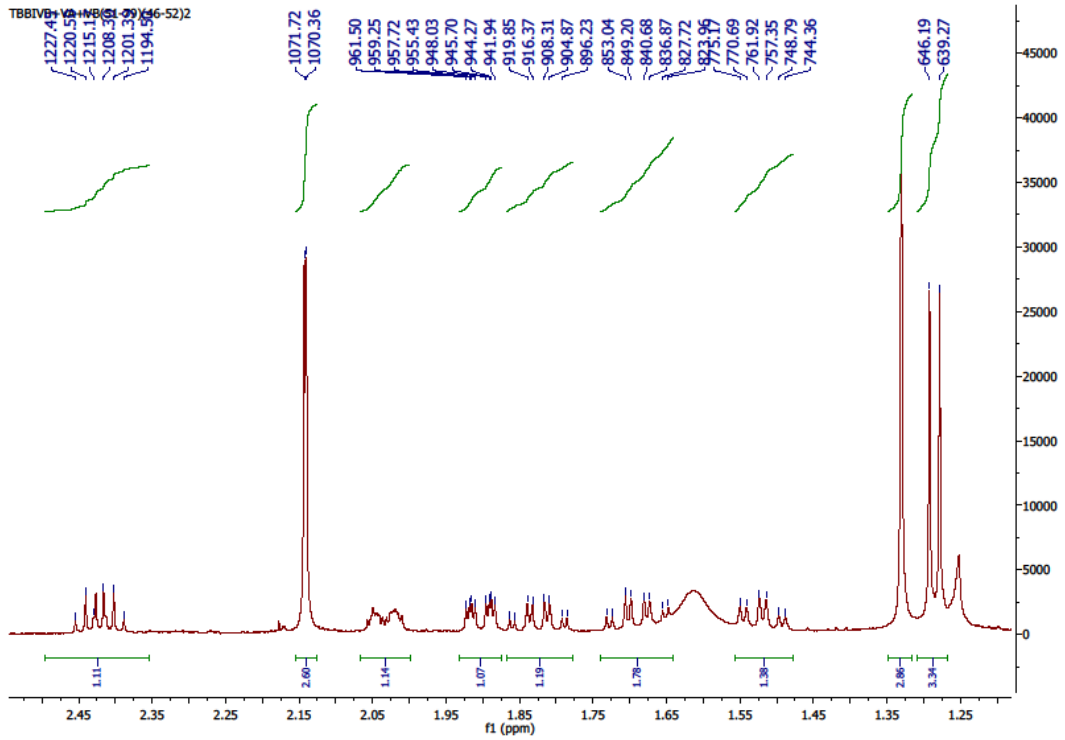
Şekil 4.16 Santonin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



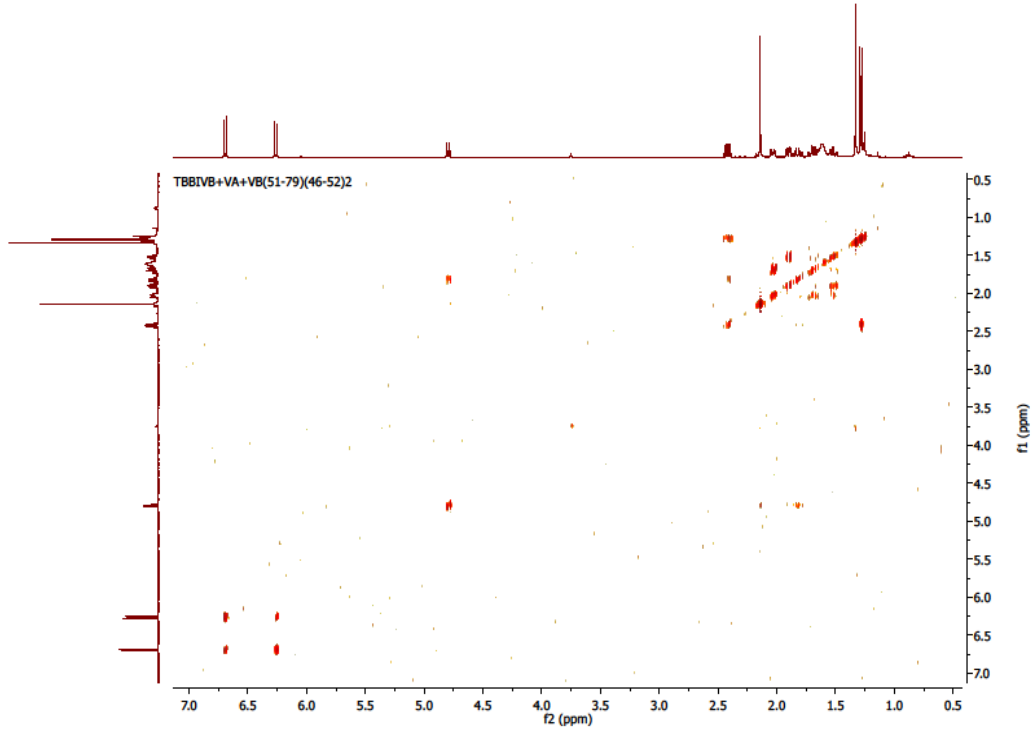
Şekil 4.16 Santonin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



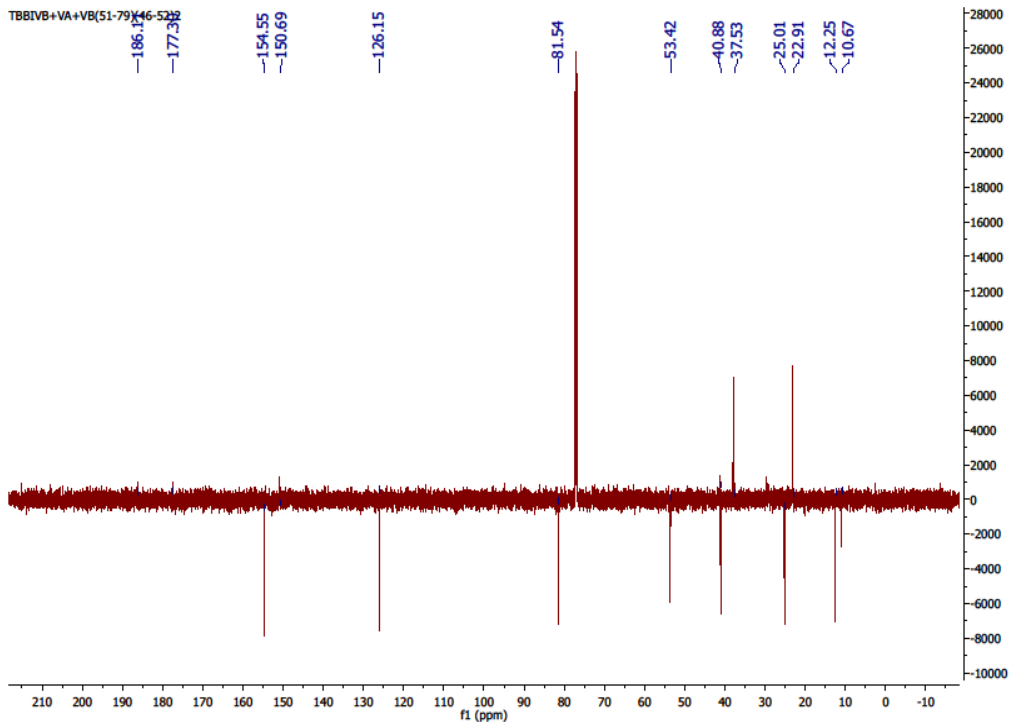
Şekil 4.16 Santonin ¹H-NMR spektrumu



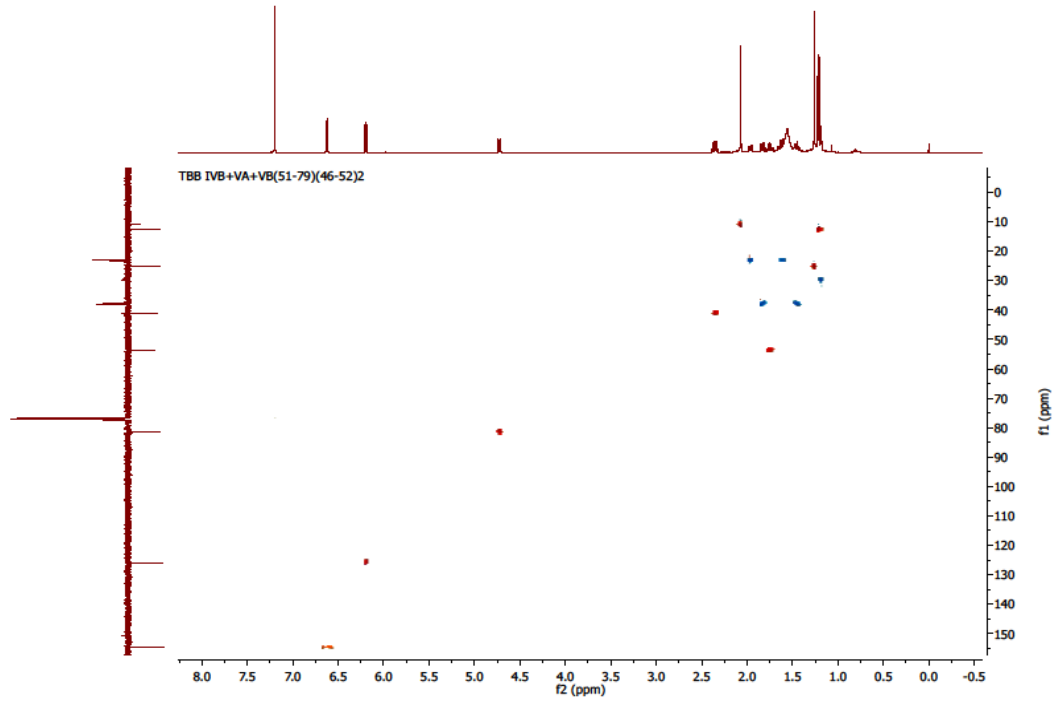
Şekil 4.16 Santonin ¹H-NMR spektrumu



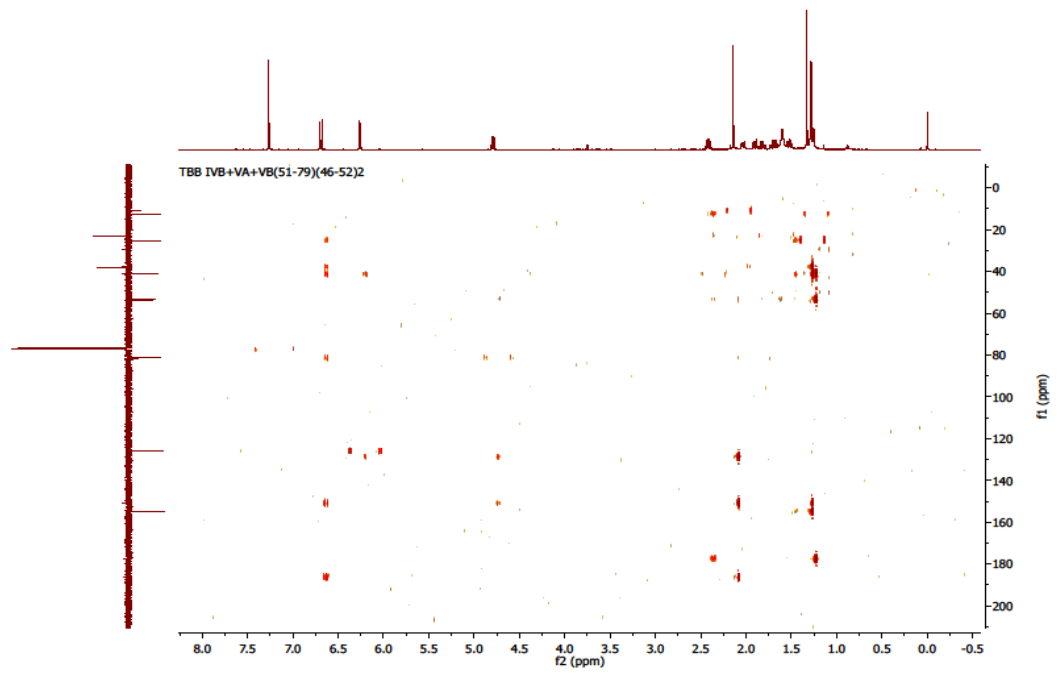
Şekil 4.17 Santonin COSY spektrumu



Şekil 4.18 Santonin APT spektrumu



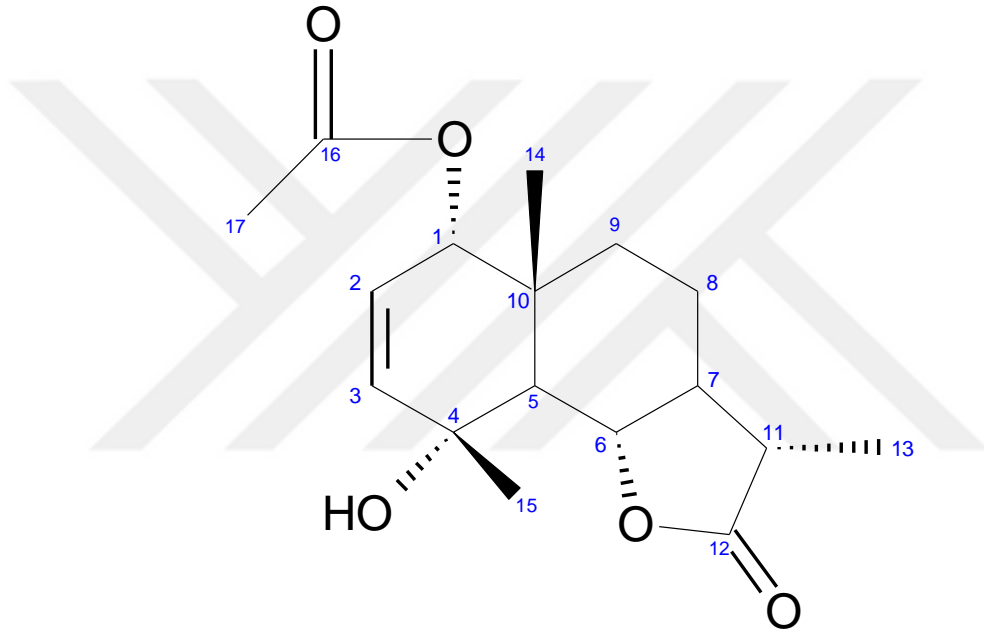
Şekil 4.19 Santonin HSQC spektrumu



Şekil 4.20 Santonin HMBC spektrumu

**4.1.2.2 TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.3=1 α -asetoksi-4 α -hidroksi-5 α ,6 β ,7 α ,11 β -H-
ödesm-2-en-12,6-olide (Chrysanthemolide)**

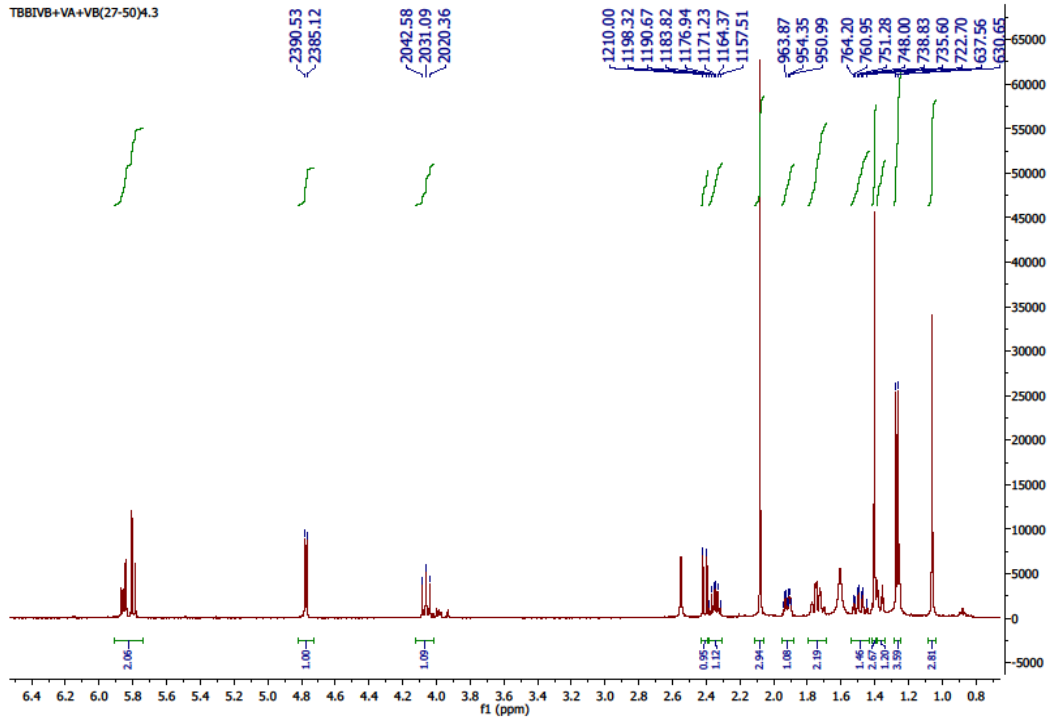
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.9’da Chrysanthemolide maddesinin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.21’de Chrysanthemolide maddesinin moleküler yapısı, Şekil 4.22’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.23’te COSY spektrumu, Şekil 4.24’te APT spektrumu, Şekil 4.25’te HSQC spektrumu ve Şekil 4.26’da HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [182-183].



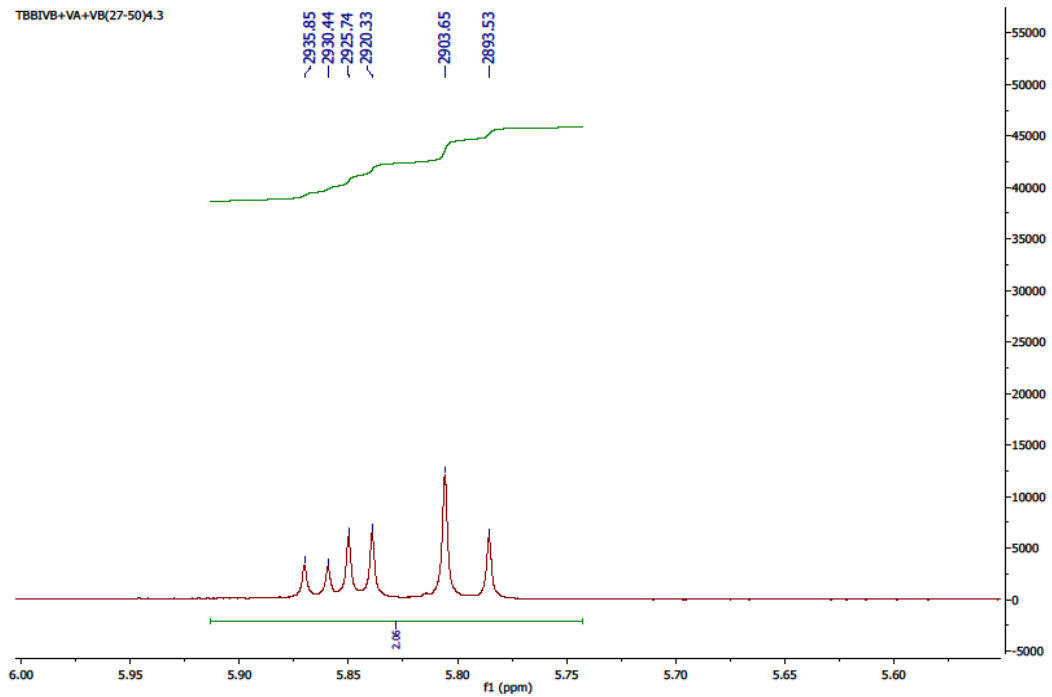
Şekil 4.21 Chrysanthemolide moleküler yapısı

Çizelge 4.9 Chrysanthemolide ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

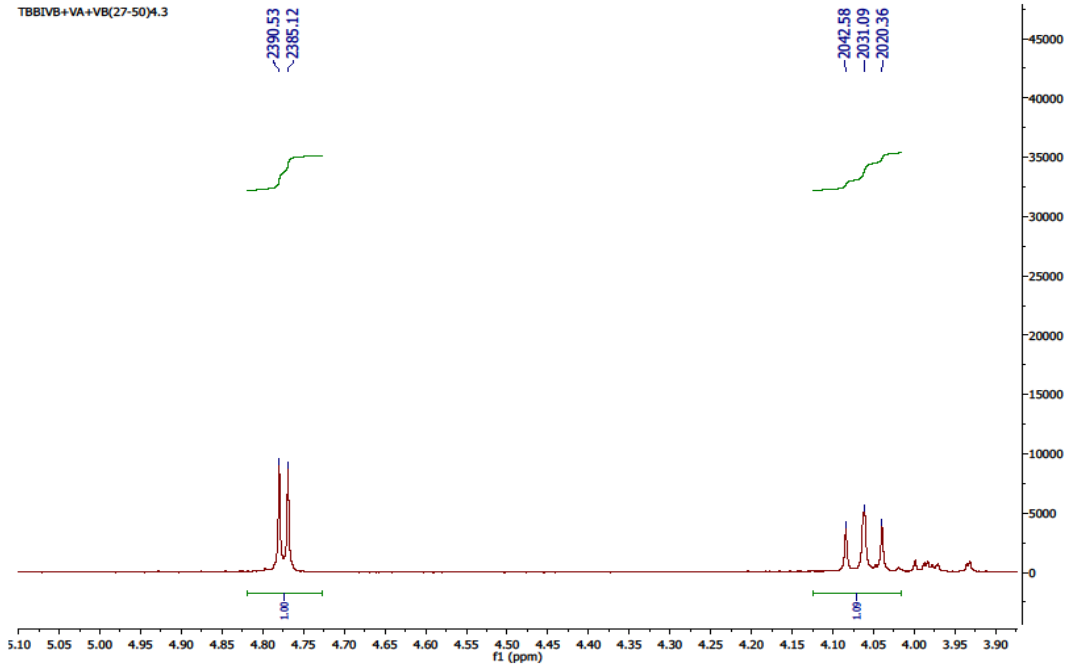
H	¹ H-NMR	C	APT
1	4.78 d (1H, <i>J</i> =5.0 Hz)	1	72.21
2	5.84 dd (1H, <i>J</i> =5.0:11 Hz)	2	137.62
3	5.80 d (1H, <i>J</i> =11 Hz)	3	123.01
5	2.40 d (1H, <i>J</i> =11.68 Hz)	4	69.98
6	4.06 dd (1H, <i>J</i> =10.7;10.7 Hz)	5	49.46
7	1.75 (1H, m)	6	80.79
8	1.90, dddd (1H, <i>J</i> = 3.3;6.7;10;13 Hz)	7	52.37
8'	1.75 m (1H)	8	22.91
9	1.50 ddd (1H, <i>J</i> =3.0;12.0;13.0 Hz)	9	35.44
9'	1.37 m (1H)	10	38.80
11	2.34 dq (1H, <i>J</i> =7.0;10 Hz)	11	40.66
13	1.27 d (3H, <i>J</i> =6.91 Hz)	12	175.30
14	1.05 s (3H)	13	12.47
15	1.40 s (3H)	14	20.00
-OAc	2.08 s (3H)	15	24.53
		-OCO-	170.52
		-OAc	21.07



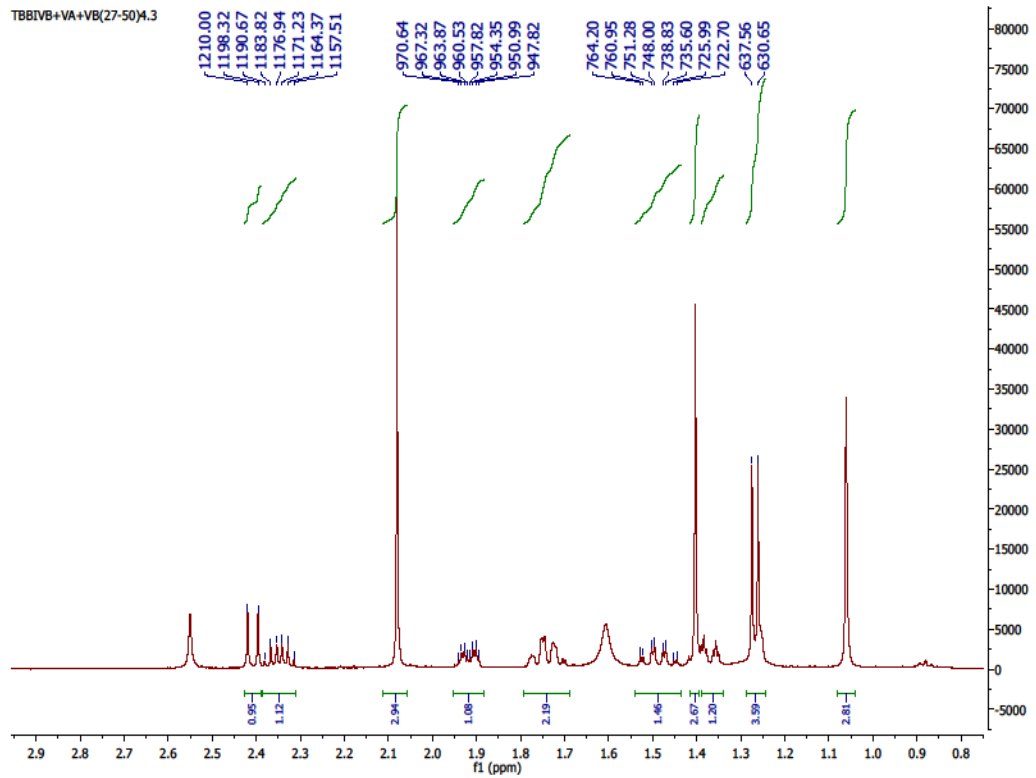
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ^1H NMR spektrumu



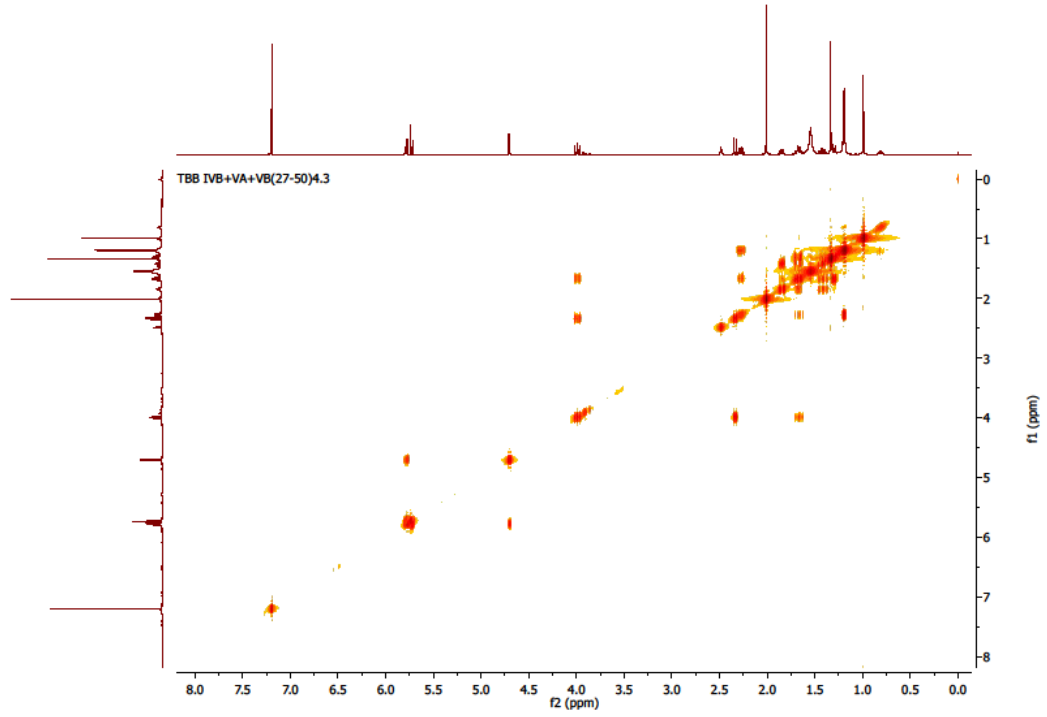
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ^1H NMR spektrumu



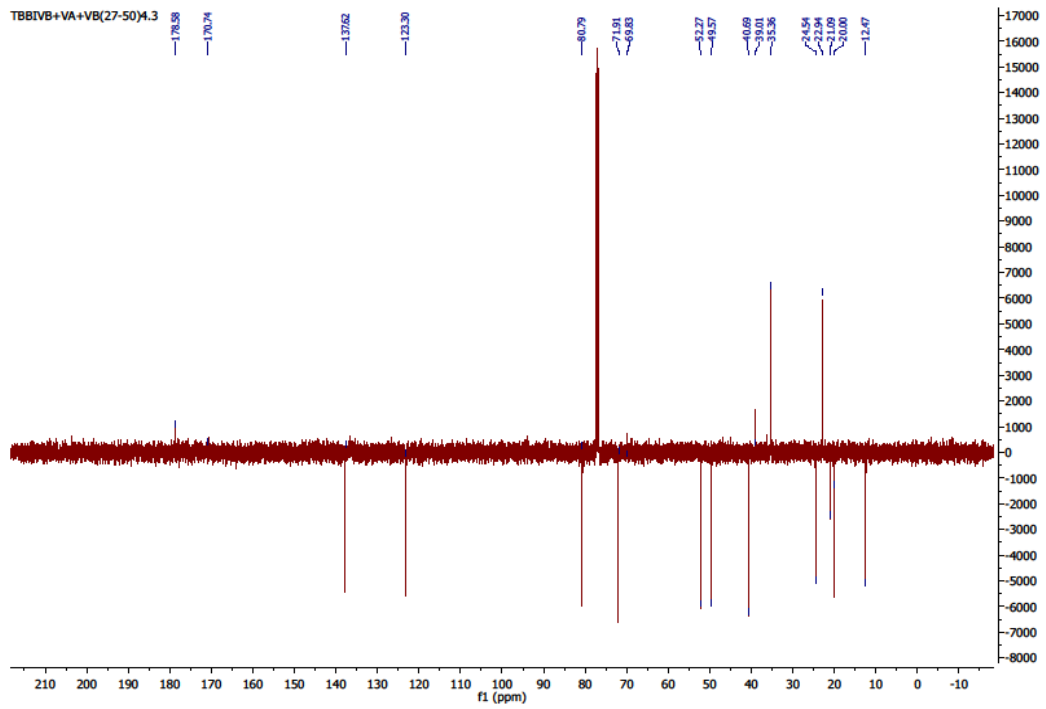
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ^1H NMR spektrumu



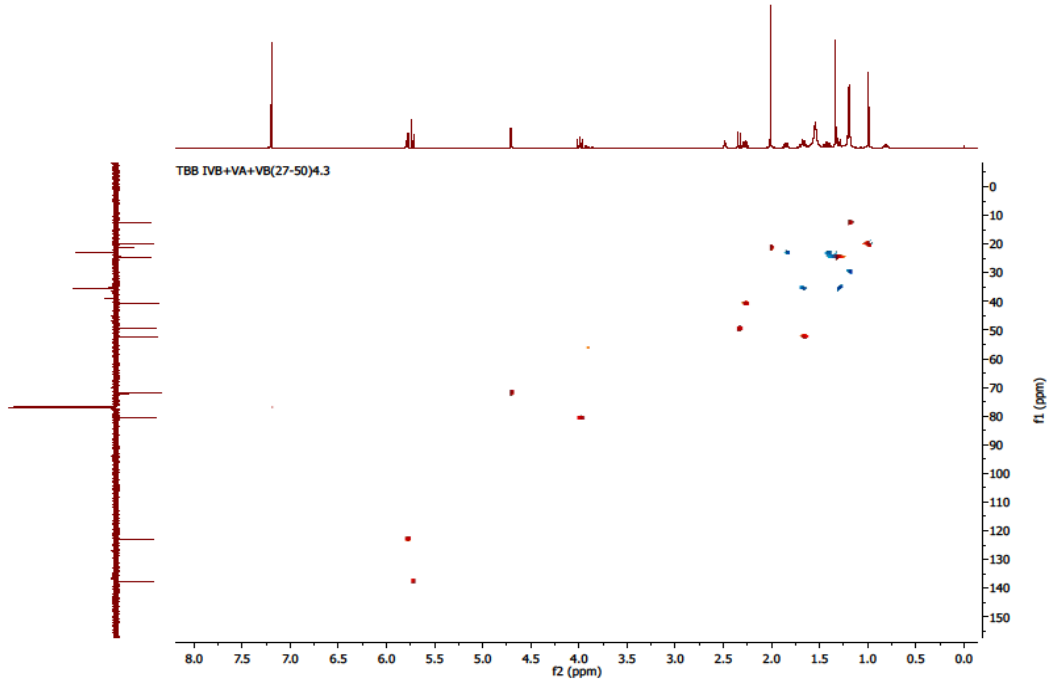
Şekil 4.22 Chrysanthemolide ^1H NMR spektrumu



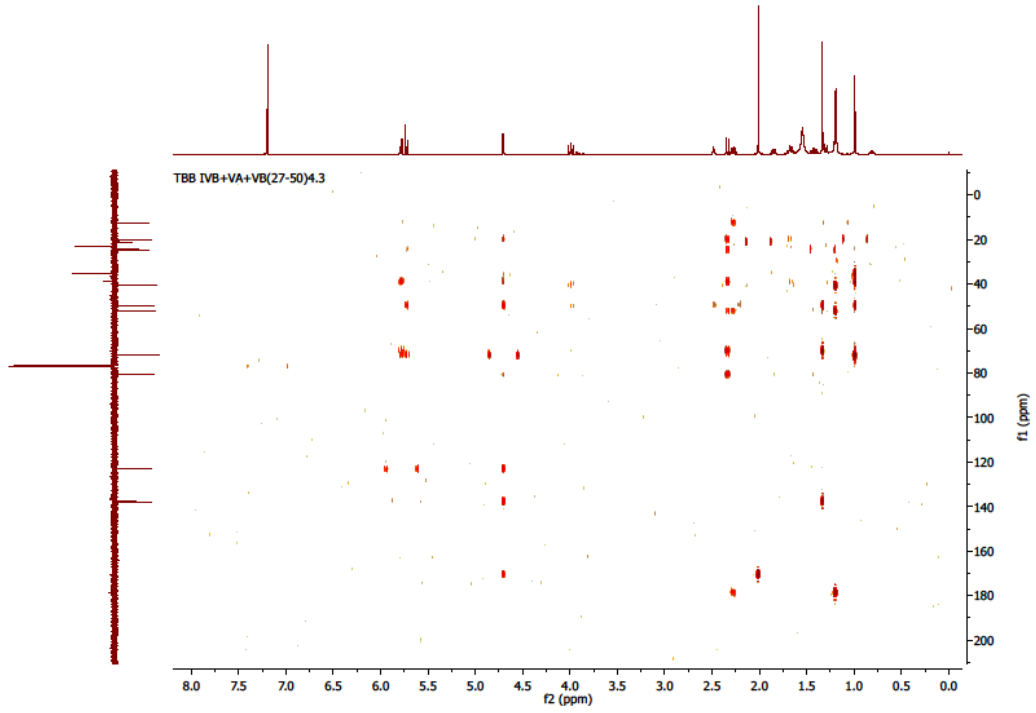
Şekil 4.23 Chrysanthemolide COSY spektrumu



Şekil 4.24 Chrysanthemolide APT spektrumu



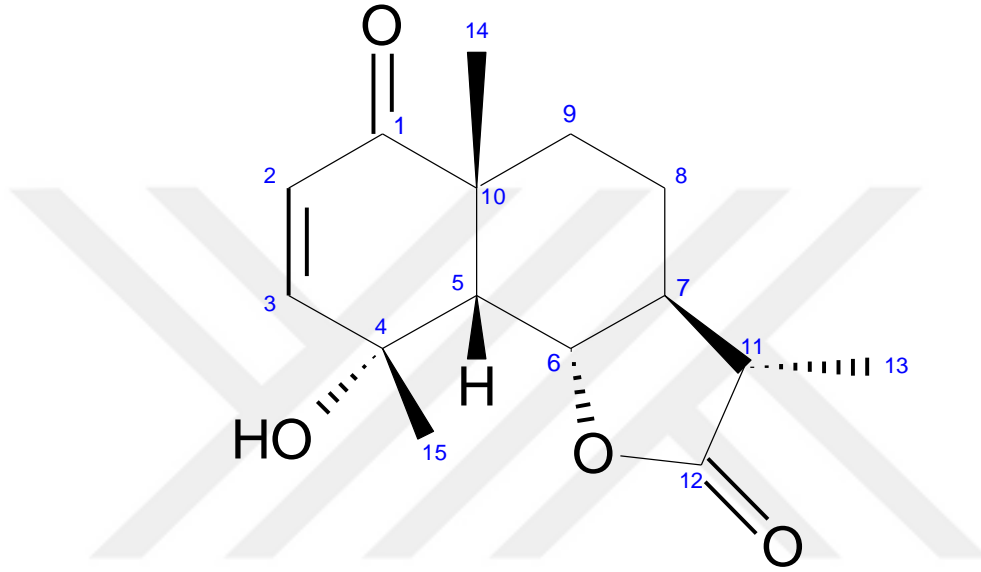
Şekil 4.25 Chrysanthemolide HSQC spektrumu



Şekil 4.26 Chrysanthemolide HMBC spektrumu

4.1.2.3 TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.5=Pallensis

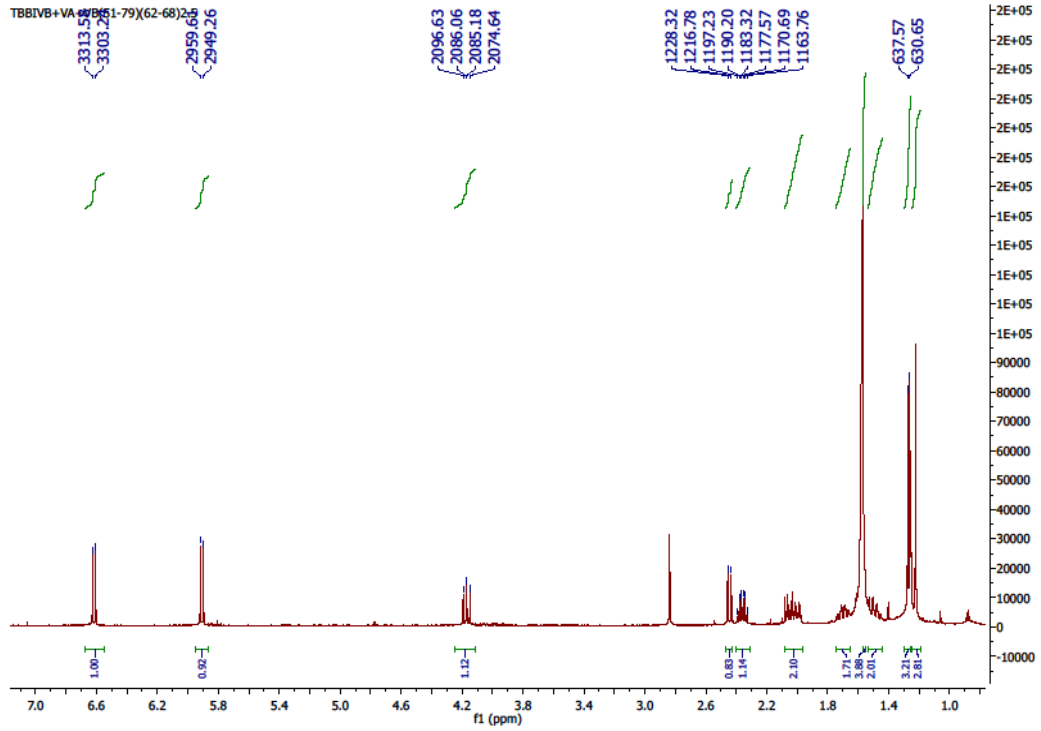
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, NOESY) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.10’da Pallensis $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.27’de Pallensis moleküler yapısı, Şekil 4.28’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.29’da COSY spektrumu, Şekil 4.30’da APT spektrumu ve Şekil 4.31’de NOESY spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [184].



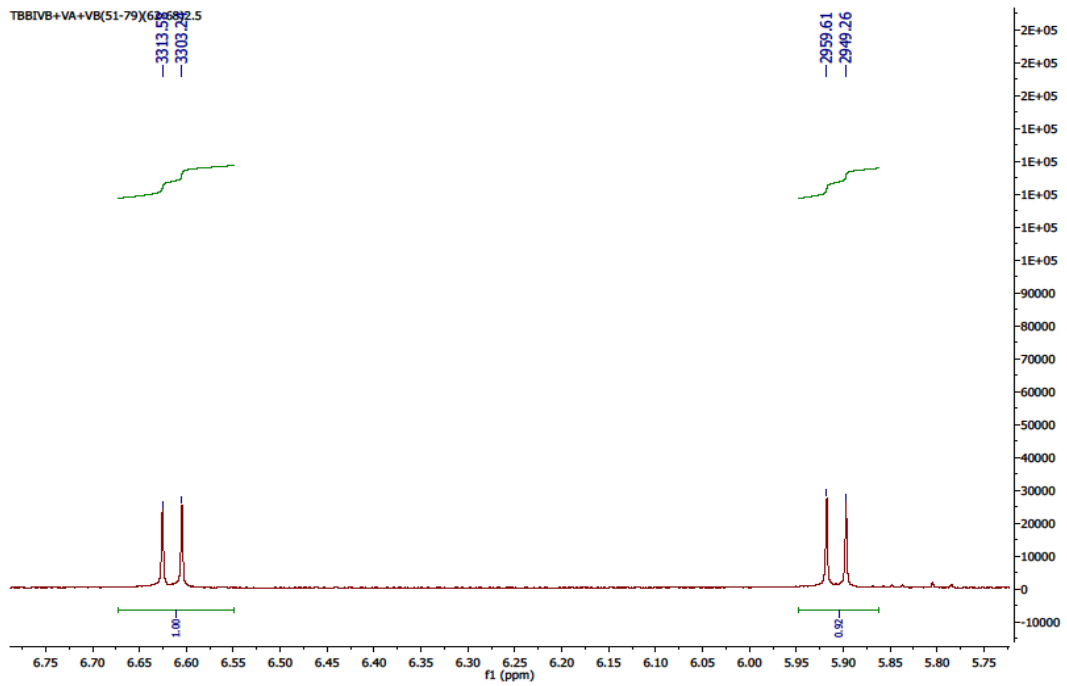
Şekil 4.27 Pallensis moleküler yapısı

Çizelge 4.10 Pallensis ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

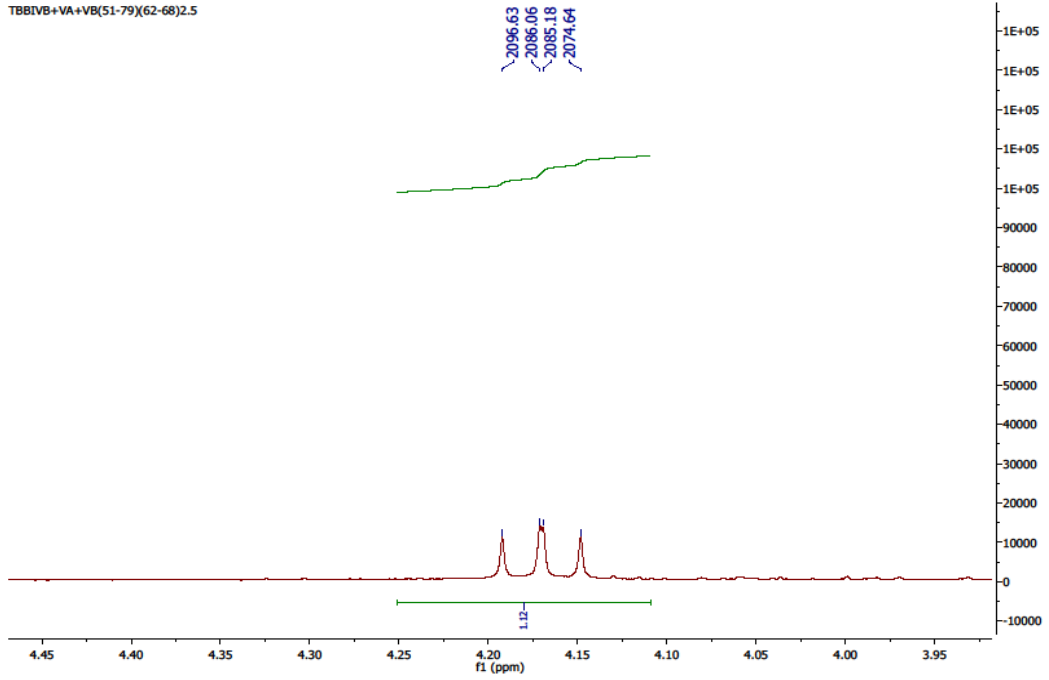
H	¹H-NMR	C	APT
2	5.90 d (1H, <i>J</i> =10.3 Hz)	1	201.60
3	6.61 d (1H, <i>J</i> =10.3 Hz)	2	125.63
5	2.45 d (1H, <i>J</i> =11.5 Hz)	3	151.71
6	4.17 dd (1H, <i>J</i> =10.5;10.5 Hz)	4	70.07
7	1.63-1.74 m (1H)	5	54.62
8	1.95-2.07 m (1H)	6	79.57
8'	1.41-1.53 m (1H)	7	52.41
9	1.95-2.07 m (1H)	8	22.70
9'	1.52-1.58 m (1H)	9	34.24
11	2.36 dq (1H, <i>J</i> =7.0;13.9 Hz)	10	46.24
13	1.27 d (3H, <i>J</i> =6.91 Hz)	11	40.55
14	1.20 s (3H)	12	178.14
15	1.57 s (3H)	13	12.44
		14	19.72
		15	23.81



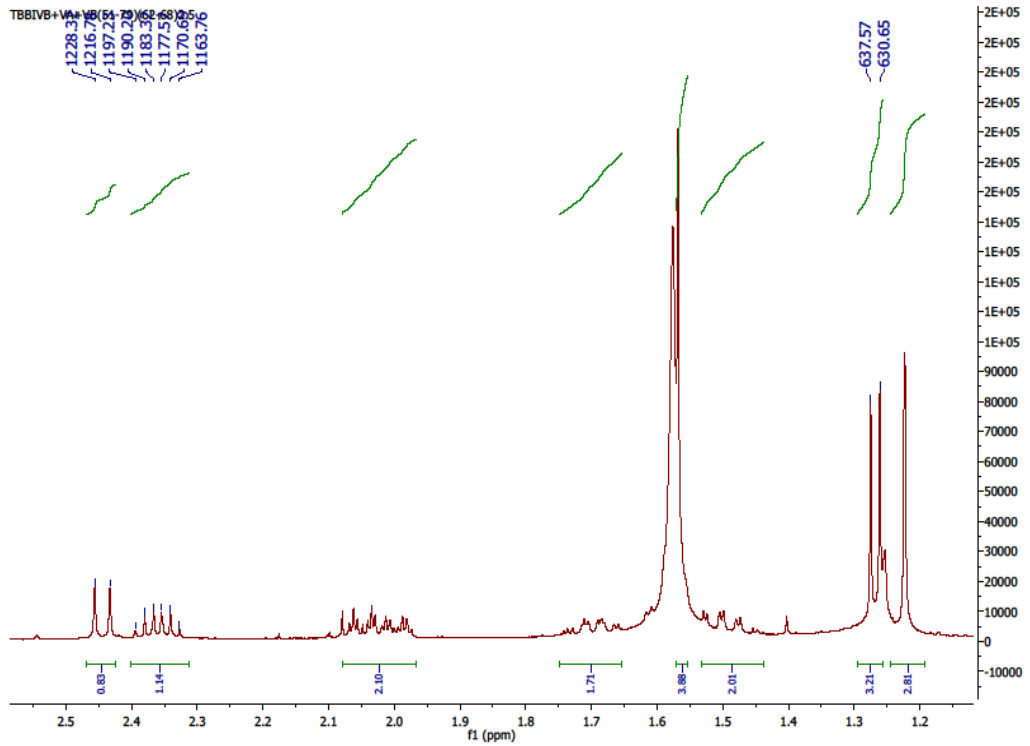
Şekil 4.28 Pallensis ¹H-NMR spektrumu



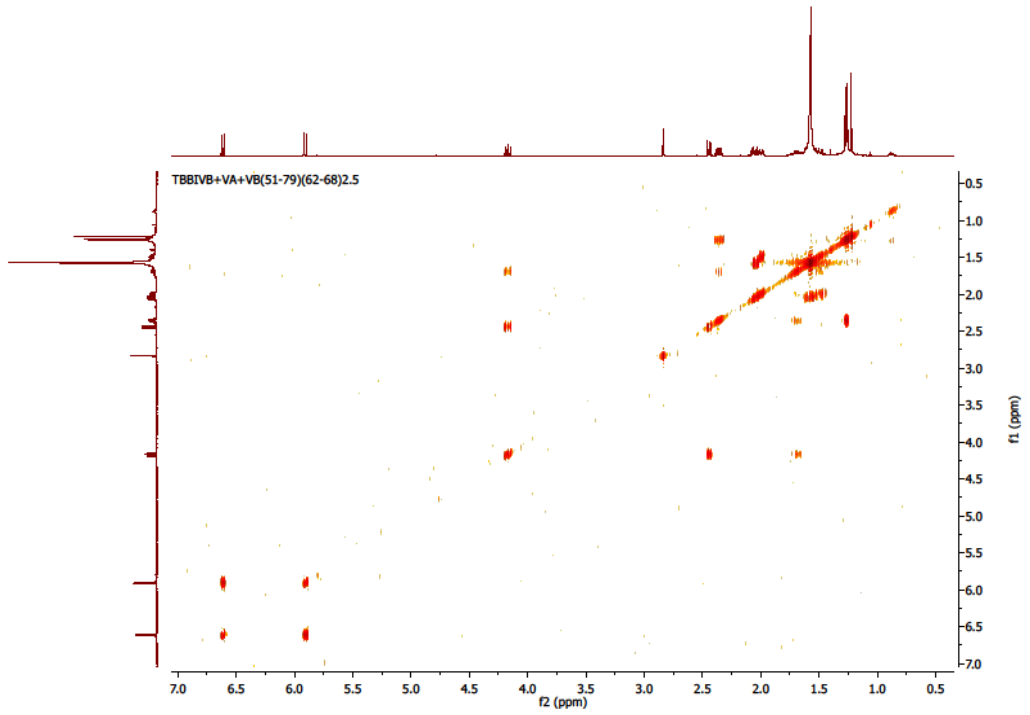
Şekil 4.28 Pallensis ¹H-NMR spektrumu



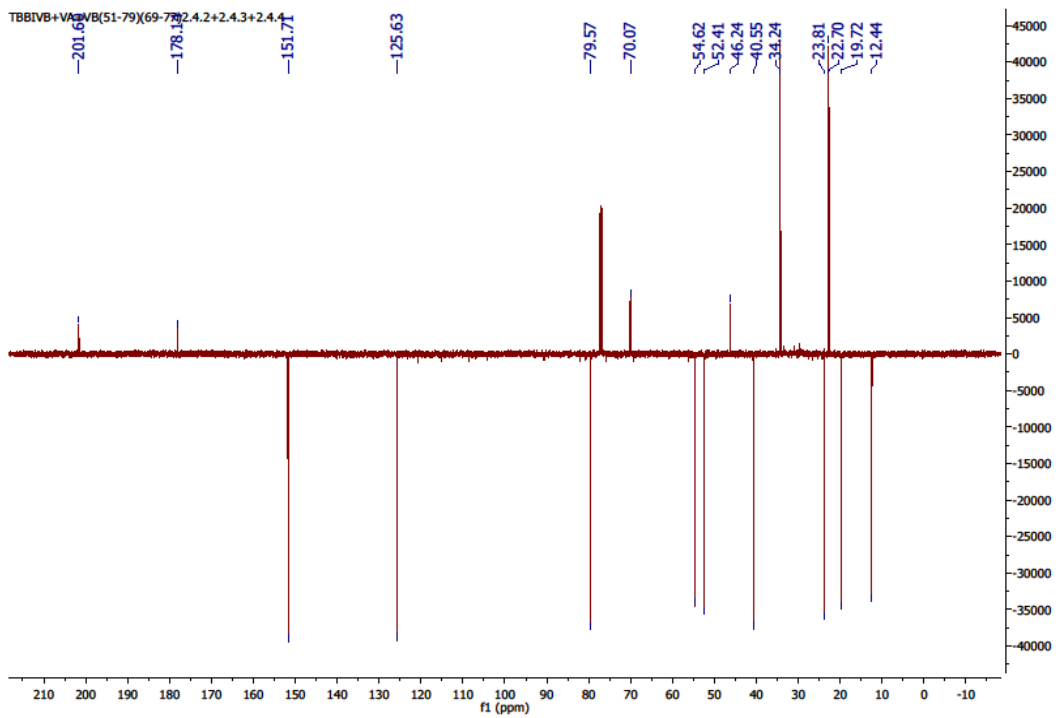
Şekil 4.28 Pallensis ^1H -NMR spektrumu



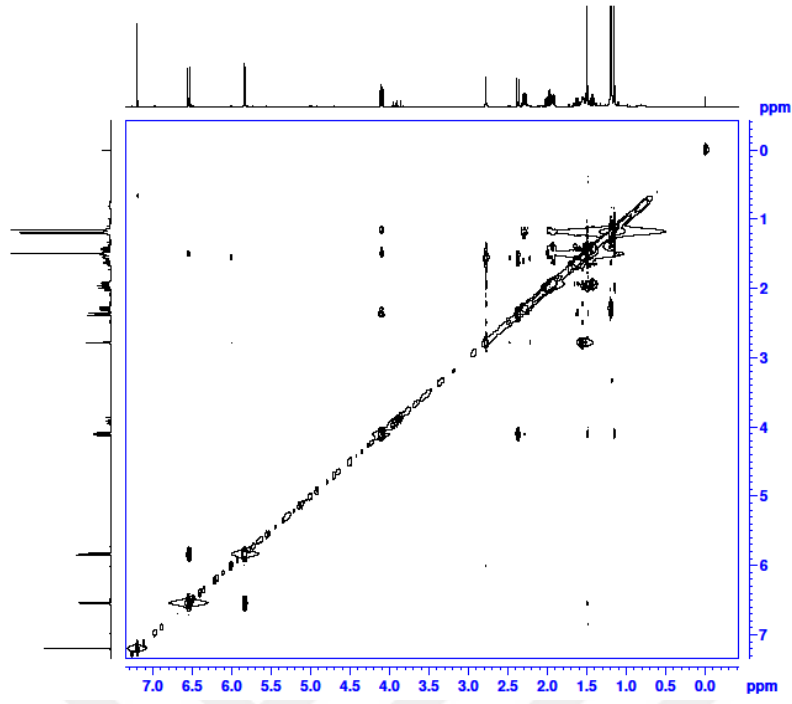
Şekil 4.28 Pallensis ^1H -NMR spektrumu



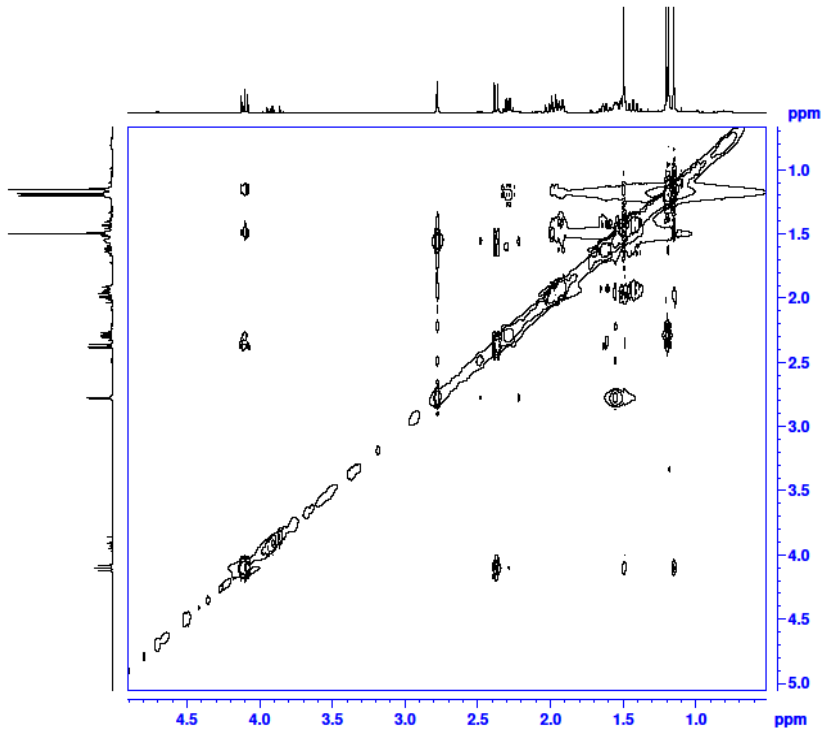
Şekil 4.29 Pallenis COSY spektrumu



Şekil 4.30 Pallenis APT spektrumu



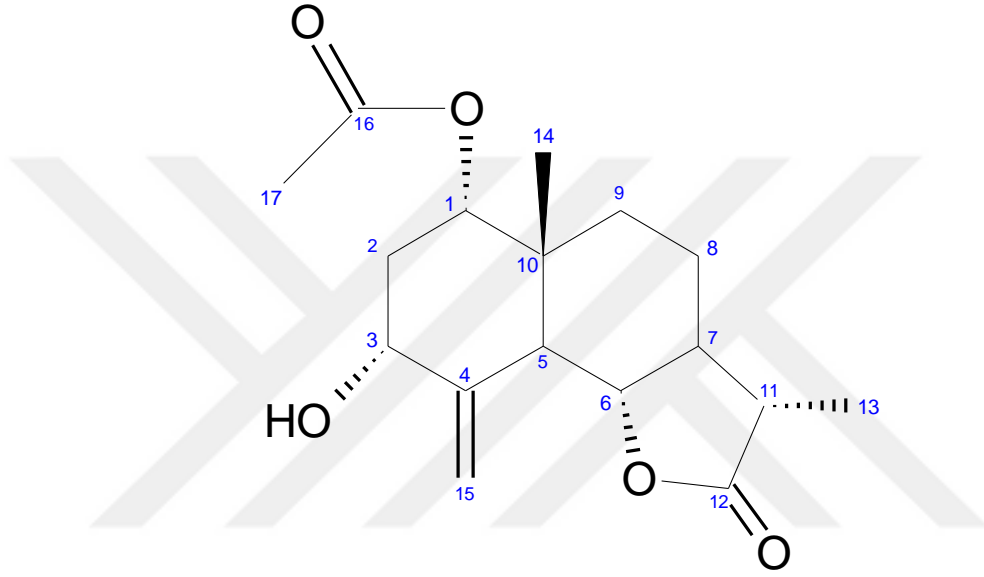
Şekil 4.31 Pallensis NOESY spektrumu



Şekil 4.31 Pallensis NOESY spektrumu

**4.1.2.4 TBB IVB+VA+VB (51-79) (78-127) 4.3=1 α -asetoksi-3 α -hidroksi-5 α ,6 β ,7 α ,
11 β -H-ödesm-4(15)en-12,6-olide (1-Asetilerivanin)**

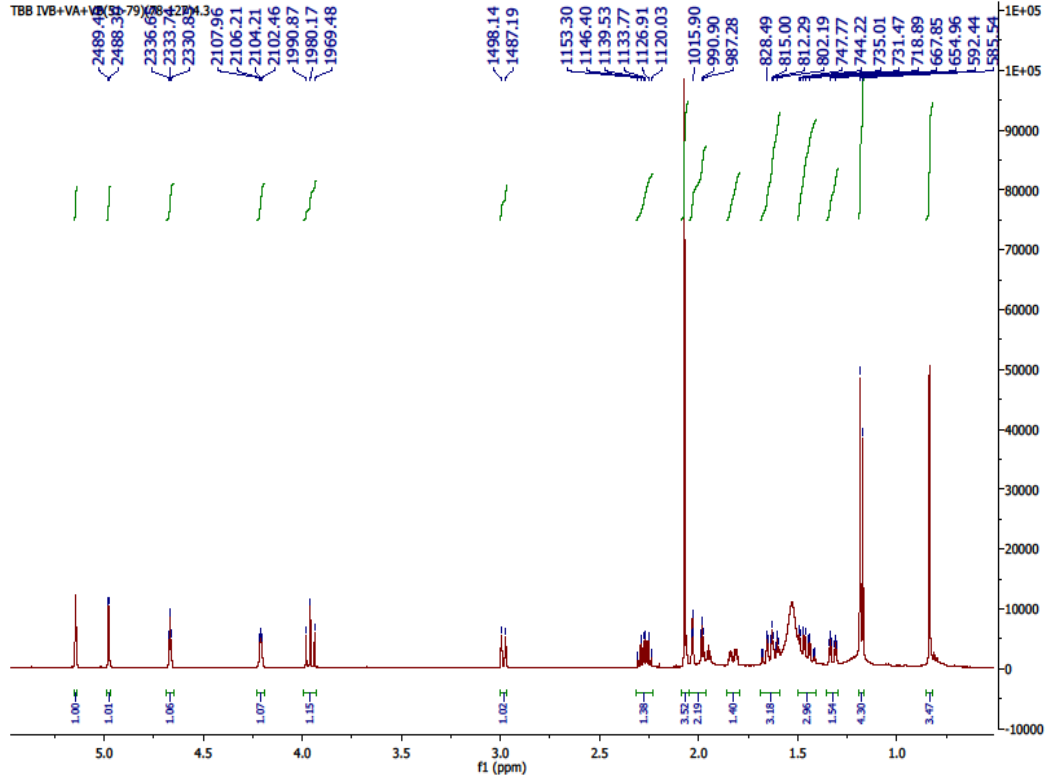
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.11’de 1-Asetilerivanin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.32’de 1-Asetilerivanin moleküler yapısı, Şekil 4.33’te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.34’te COSY spektrumu ve Şekil 4.35’te APT spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [182], [183], [185].



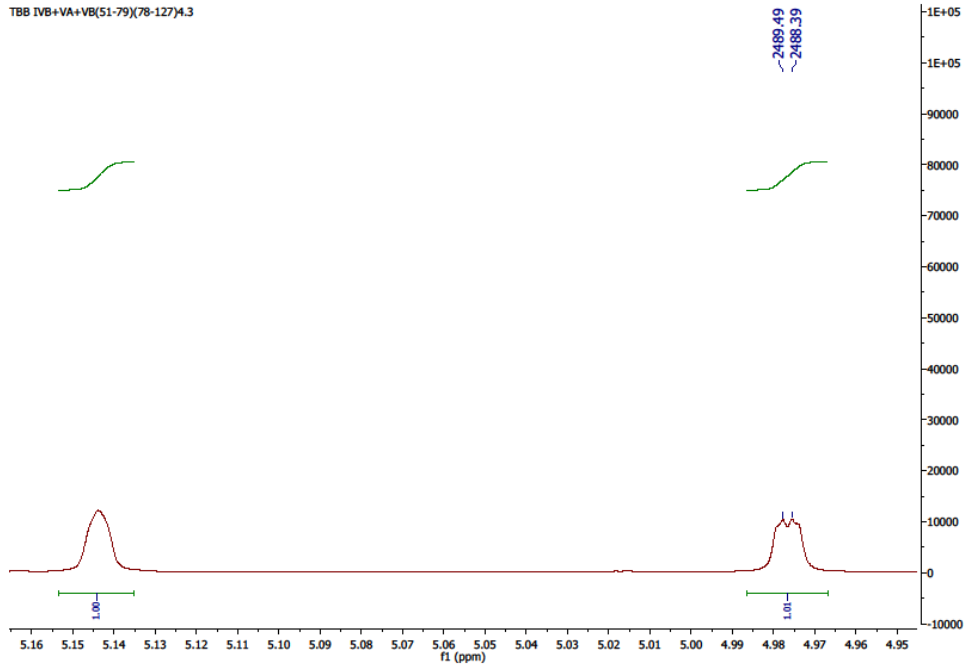
Şekil 4.32 1-Asetilerivanin moleküler yapısı

Çizelge 4.11 1-Asetilerivanin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

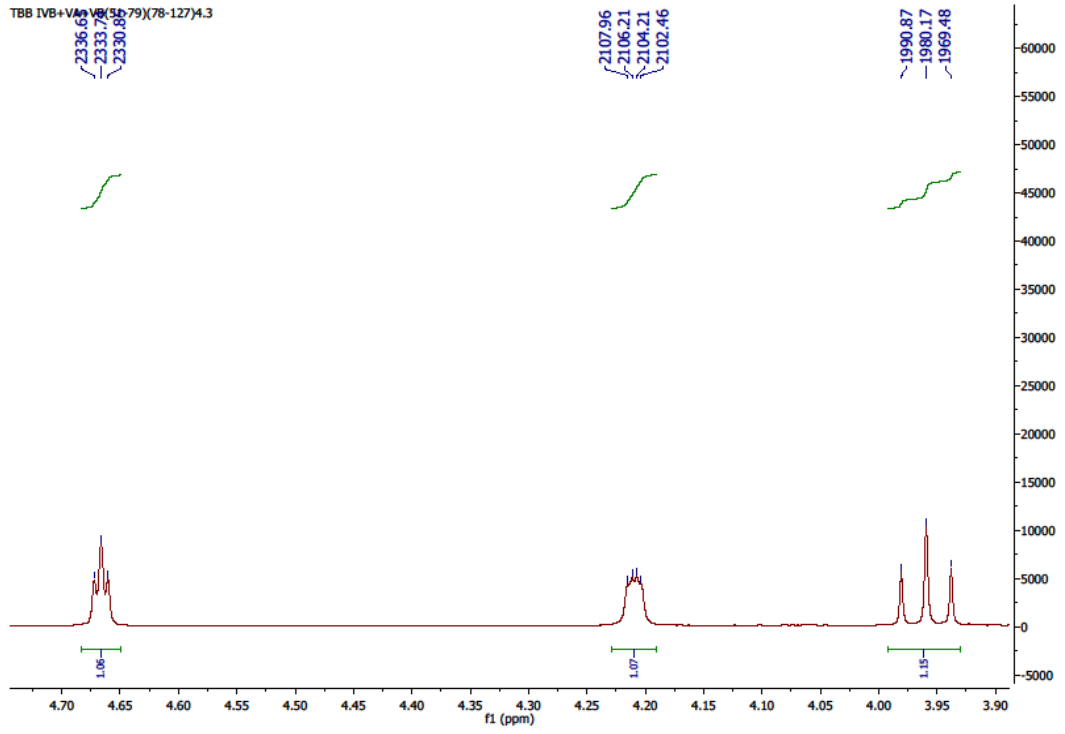
H	¹H-NMR	C	APT
1	4.67 dd (1H, <i>J</i> =2.91;2.89 Hz)	1	76.19
2	2.03 m (1H)	2	32.91
2'	1.98 m (1H)	3	72.34
3	4.21 dd (1H, <i>J</i> =1.75;3.75 Hz)	4	144.94
5	2.98 brd (1H, <i>J</i> =10.8 Hz)	5	42.84
6	3.96 dd (1H, <i>J</i> =10.7;10.7 Hz)	6	79.09
7	1.64 m (1H)	7	52.11
8	1.82 dddd (1H, <i>J</i> =3.6;6.5;10;12.8 Hz)	8	22.75
8'	1.45 dddd (1H, <i>J</i> =3.4;12.5;12.7;12.7 Hz)	9	33.18
9	1.64 m (1H)	10	41.09
9'	1.32 dt (1H, <i>J</i> =3.3;13 Hz)	11	41.51
11	2.27 dq (1H, <i>J</i> =6.9;13.7 Hz)	12	178.88
13	1.18 d (3H, <i>J</i> =6.9 Hz)	13	12.48
14	0.84 s (3H)	14	17.71
15	5.14 brs (1H)	15	113.35
15'	4.98 d (1H, <i>J</i> =1.1 Hz)	-OCO-	170.24
-OAc	2.07 s (3H)	-OAc	21.35



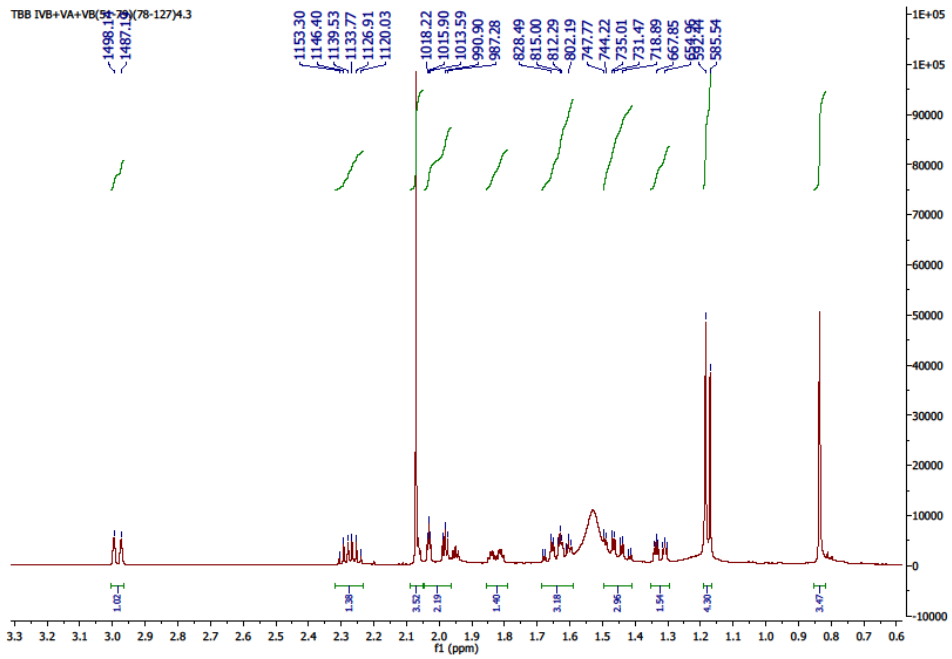
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹H NMR spektrumu



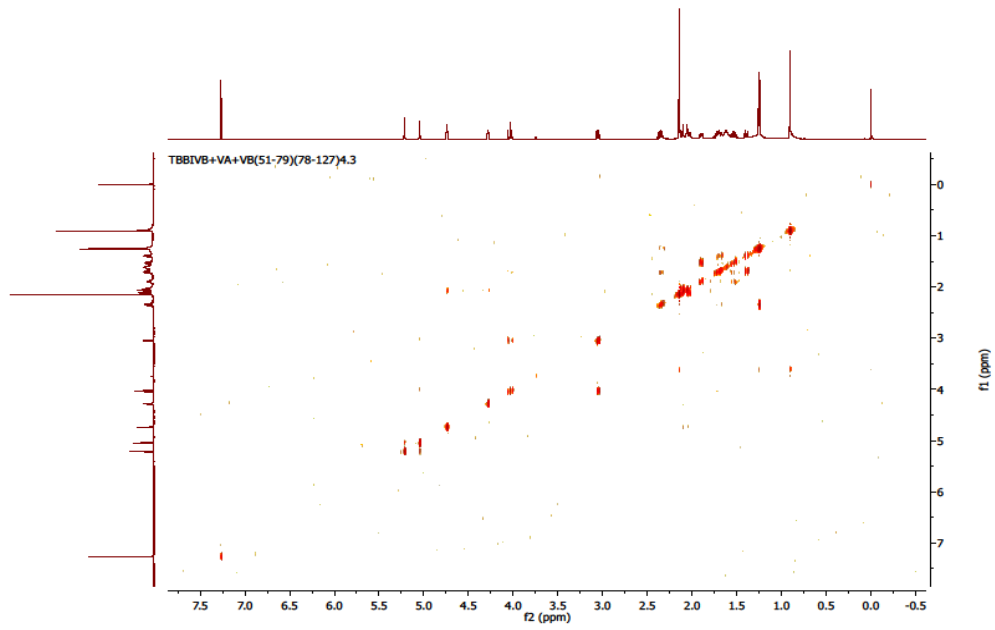
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ¹H NMR spektrumu



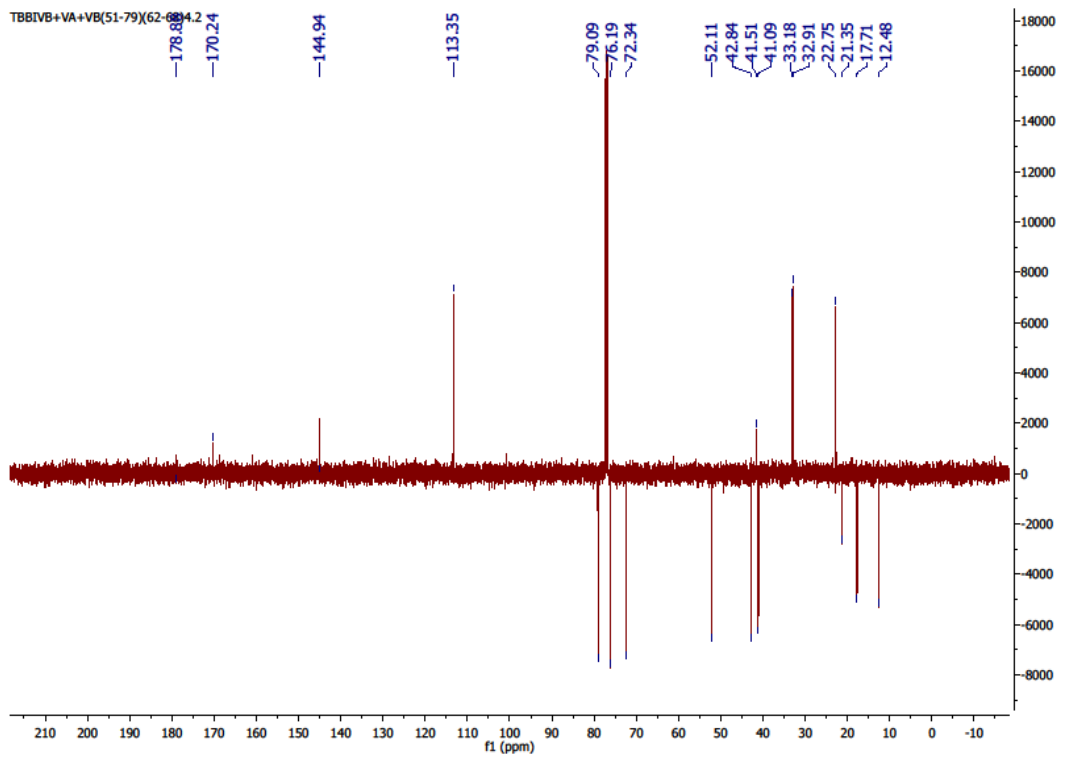
Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.33 1-Asetilerivanin ^1H NMR spektrumu



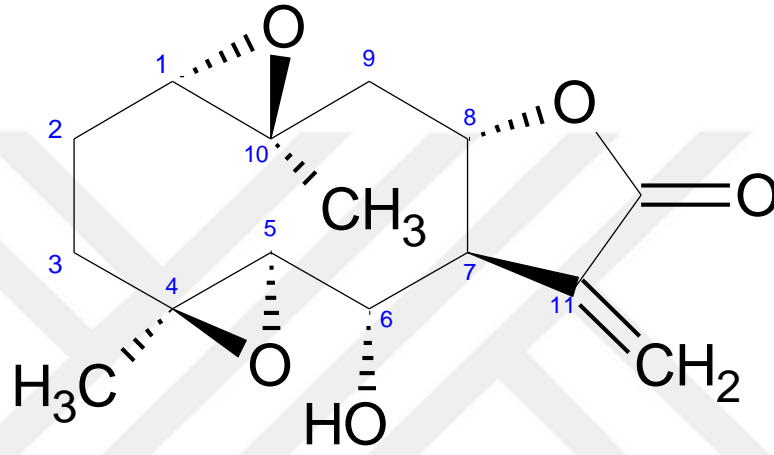
Şekil 4.34 1-Asetilerivanin COSY NMR spektrumu



Şekil 4.35 1-Asetilerivanin APT spektrumu

4.1.2.5 TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 2.6.1 = 1,10-Epoksispiciformin (1,10-Epoxyispiciformin)

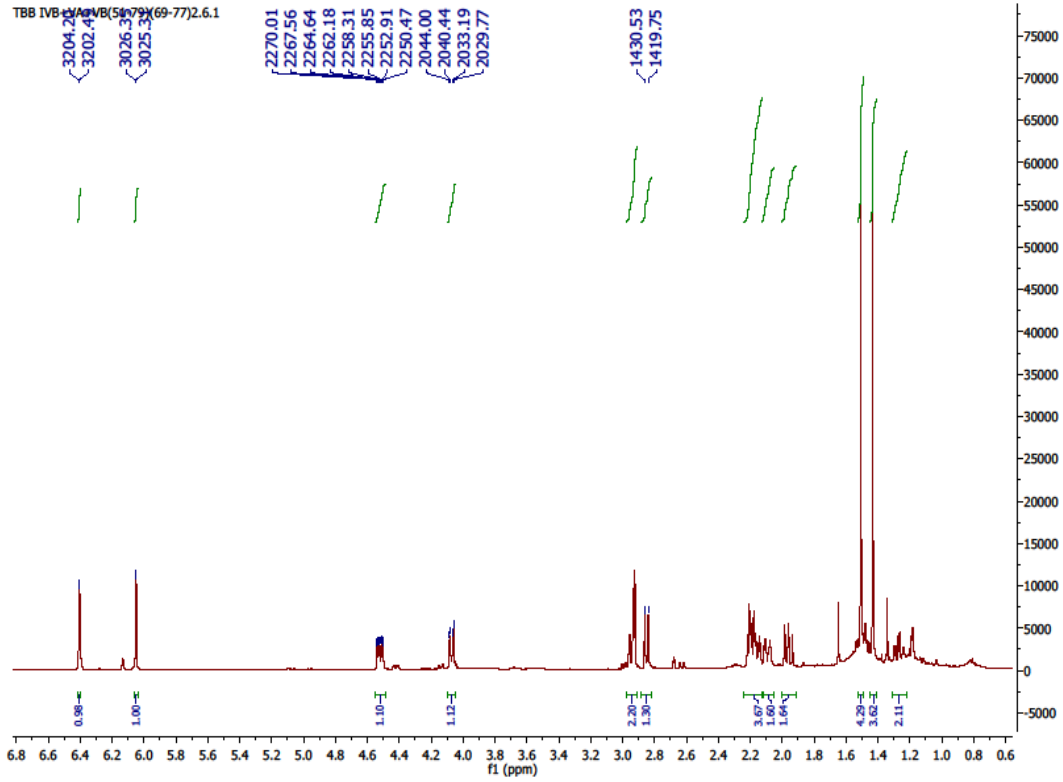
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.12’de 1,10-Epoksispiciformin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.36’da 1,10-Epoksispiciformin moleküler yapısı, Şekil 4.37’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.38’de COSY spektrumu, Şekil 4.39’da APT spektrumu, Şekil 4.40’ta HSQC spektrumu ve Şekil 4.41’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [186].



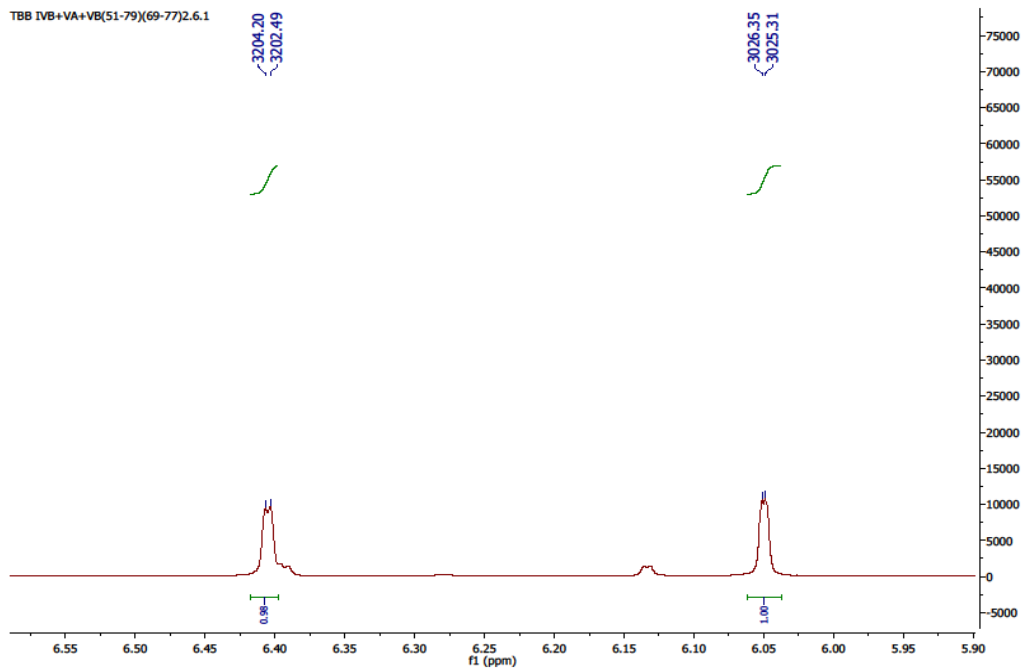
Şekil 4.36 1,10-Epoksispiciformin moleküler yapısı

Çizelge 4.12 1,10-Epoksispiciformin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

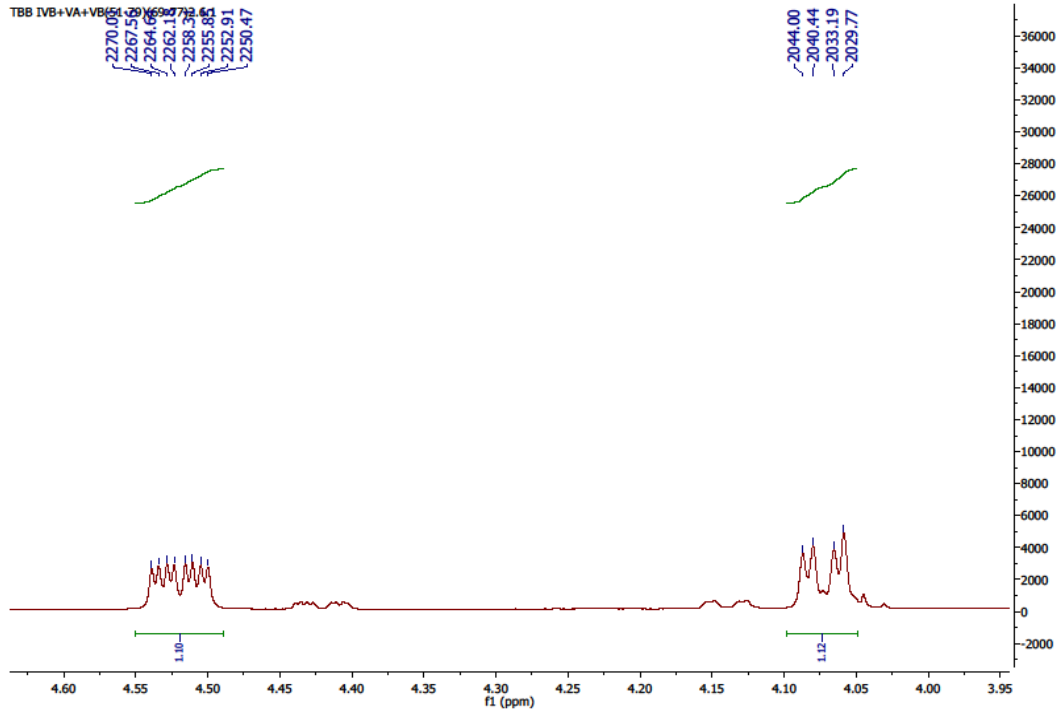
H	¹ H-NMR	C	APT
1	2.85 d (1H, <i>J</i> =10.4 Hz)	1	60.6
2	2.09 m (1H)	2	23.9
2'	1.48 m (1H)	3	36.5
3	2.15 m (1H)	4	60.6
3'	1.26 m (1H)	5	63.8
5	2.95 m (1H)	6	67.4
6	4.07 dd (1H, <i>J</i> =3.4;10.8 Hz)	7	45.8
7	2.93 m(1H)	8	75.1
8	4.51 ddd (1H, <i>J</i> =2.6;5.4;11.8 Hz)	9	42.9
9	1.96 dd (1H, <i>J</i> =4.10;14.29 Hz)	10	57
9'	2.15 m (1H)	11	133.9
13	6.05 brd (1H, <i>J</i> =1.0 Hz)	12	169.3
13'	6.4 brd (1H, <i>J</i> =2.0 Hz)	13	128.5
14	1.48 s (3H)	14	22.5
15	1.51 s (3H)	15	15.8



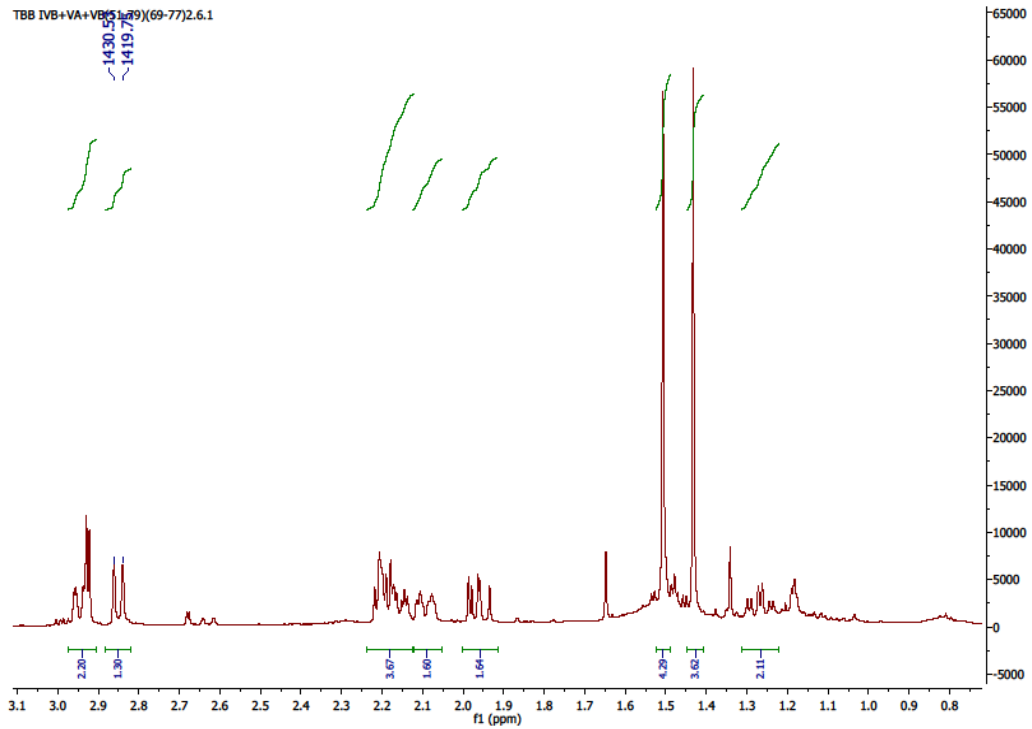
Şekil 4.37 1,10-Epoxispiciformin ¹H NMR spektrumu



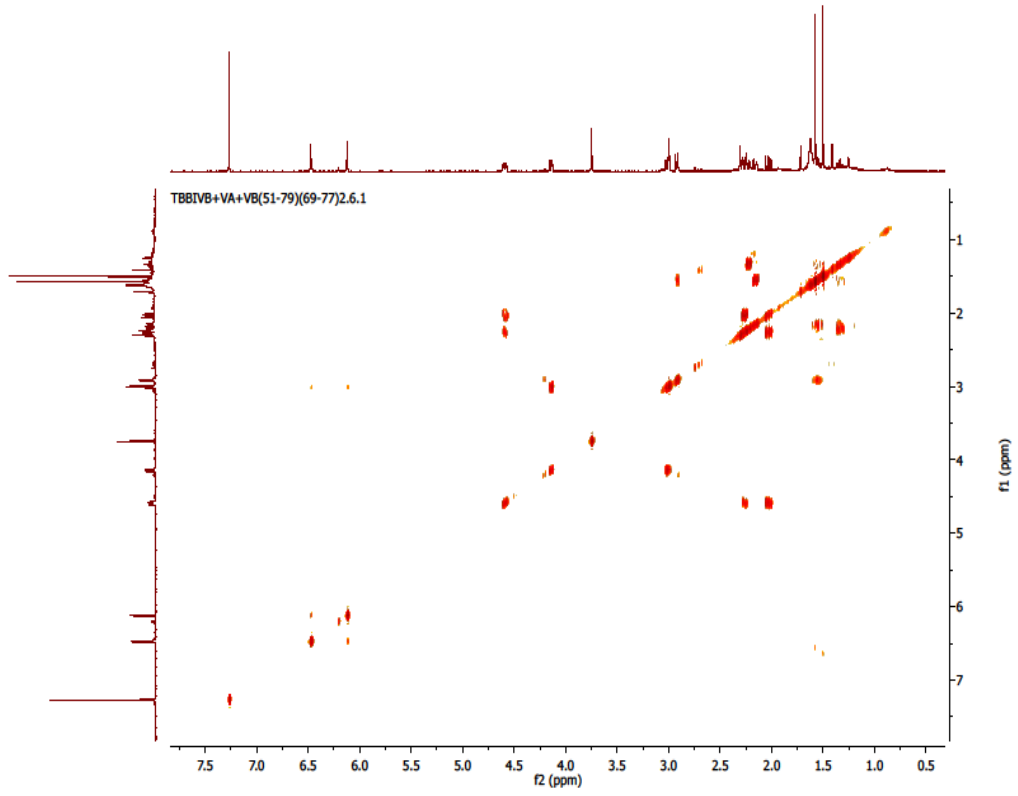
Şekil 4.37 1,10-Epoxispiciformin ¹H NMR spektrumu



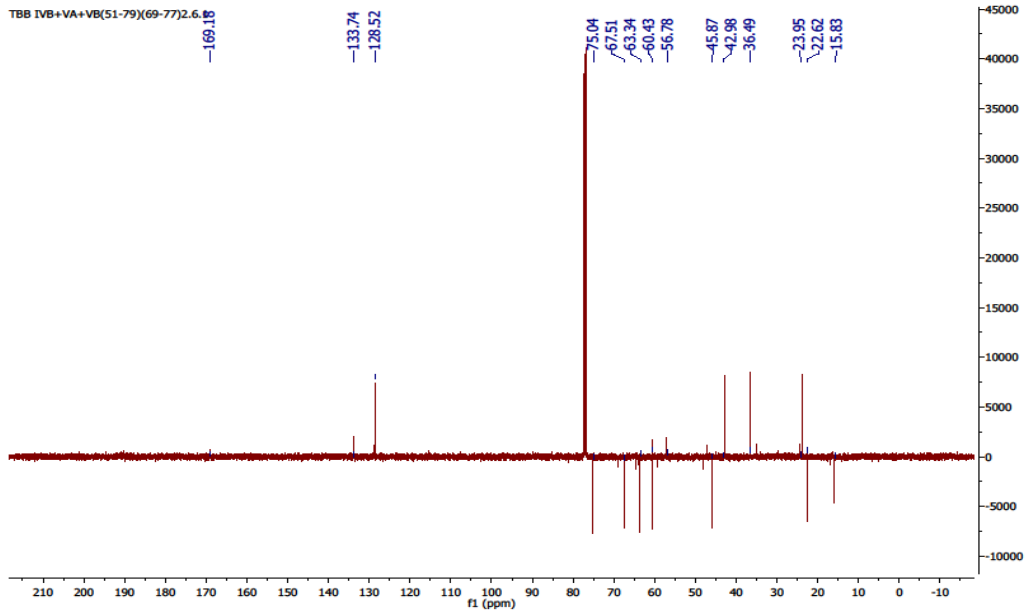
Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ^1H NMR spektrumu



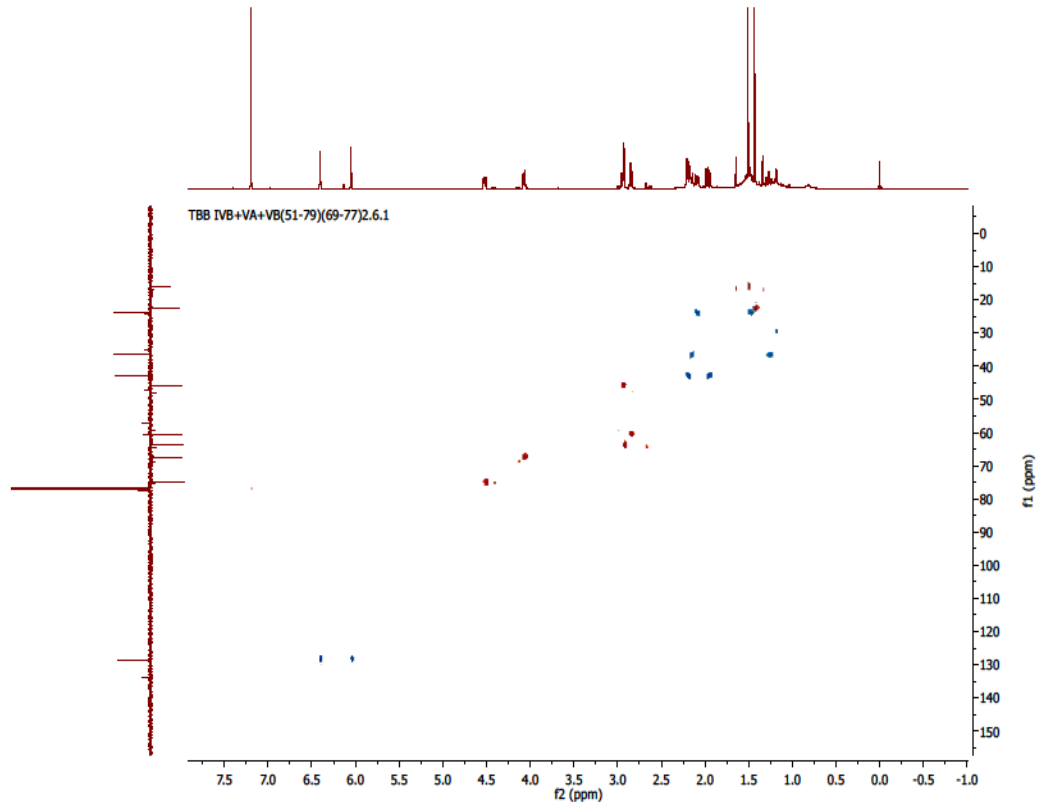
Şekil 4.37 1,10-Epoksispiciformin ^1H NMR spektrumu



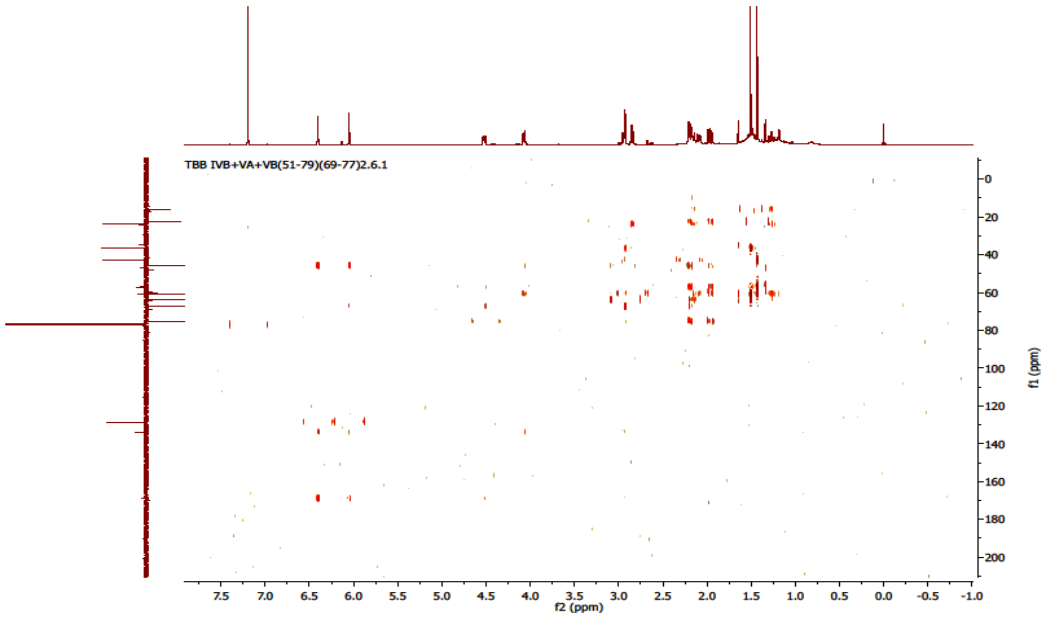
Şekil 4.38 1,10-Epoksispiciformin COSY spektrumu



Şekil 4.39 1,10-Epoksispiciformin APT spektrumu



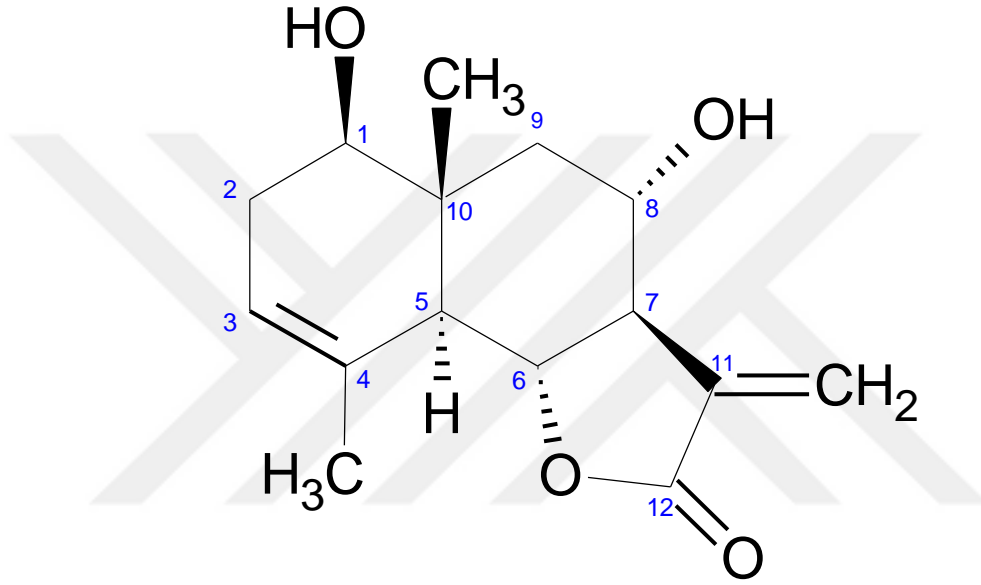
Şekil 4.40 1,10-Epoxispiciformin HSQC spektrumu



Şekil 4.41 1,10-Epoxispiciformin HMBC spektrumu

4.1.2.6 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 9 = 8 α -Hidroksisantamarin (8 α -Hydroxysantamarin)

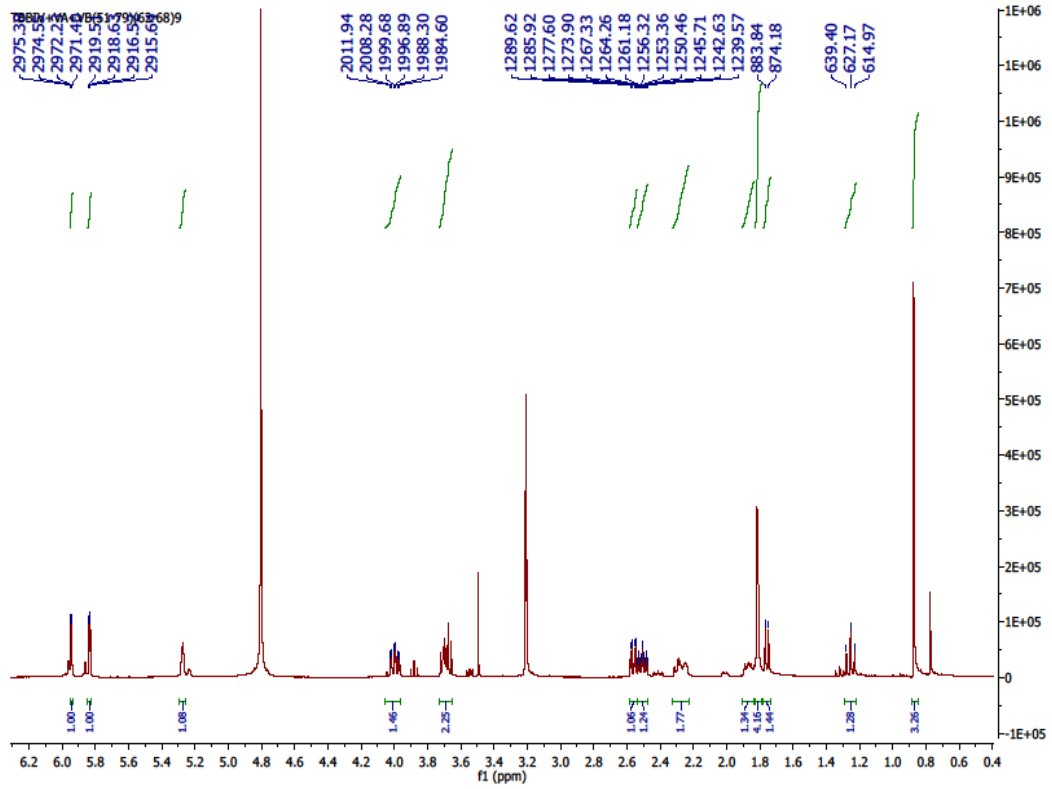
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.13’de 8 α -Hidroksisantamarin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.42’de 8 α -Hidroksisantamarin moleküler yapısı, Şekil 4.43’te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.44’te COSY NMR spektrumu, Şekil 4.45’te APT spektrumu, Şekil 4.46’da HSQC spektrumu ve Şekil 4.47’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [187].



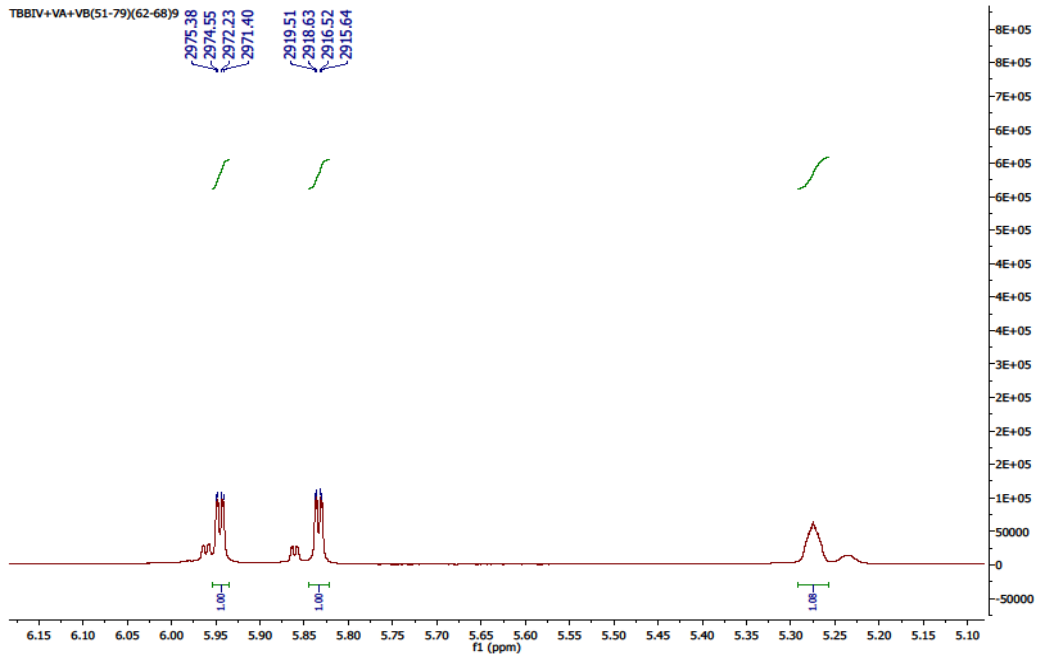
Şekil 4.42 8 α -Hidroksisantamarin moleküler yapısı

Çizelge 4.13 8 α -Hidroksisantamarin ^1H -NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, MeOD) kimyasal kayma değerleri

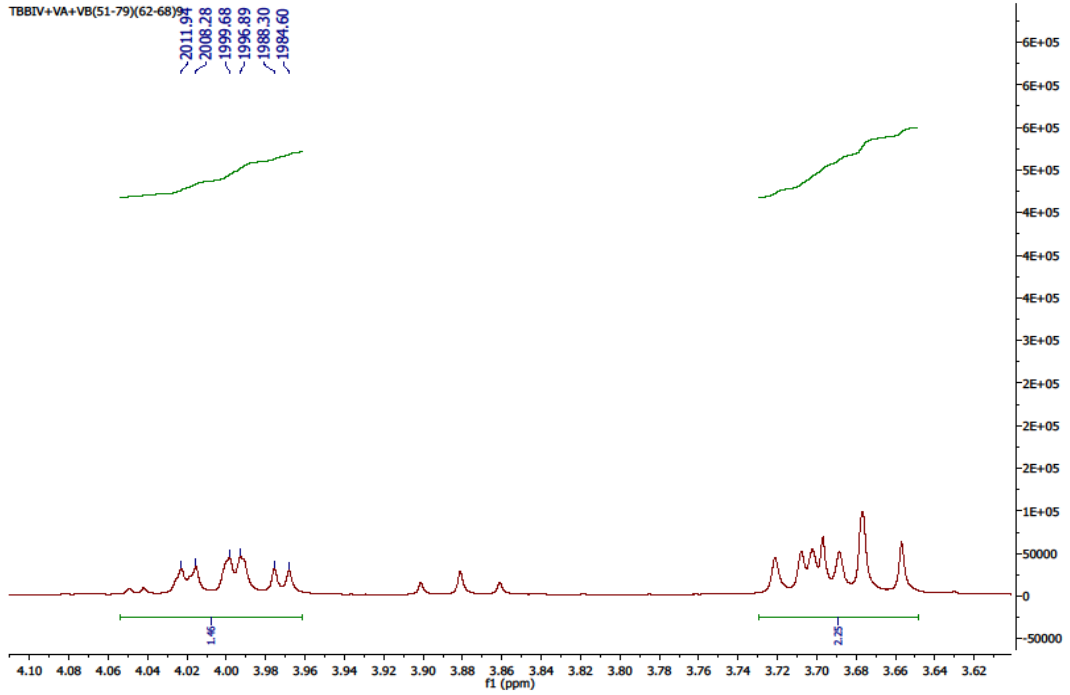
H	^1H-NMR	C	APT
1	3.70 m (1H)	1	66.83
2	2.28 m (1H)	2	33.74
2'	1.87 m (1H)	3	122.11
3	5.27 brs (1H)	4	140.5
5	1.75 d (1H, $J=10$ Hz)	5	59.53
6	3.67 dd (1H, $J=9.7;10$ Hz)	6	75.72
7	2.50 dddd (1H, $J=3;3;10.7;10.7$ Hz)	7	56.10
8	4.00 ddd (1H, $J=3.7;12;12$ Hz)	8	77.81
9	2.56 dd (1H, $J=3.5;11.8$ Hz)	9	38.13
9'	1.25 dd (1H, $J=12.2;12.2$ Hz)	10	40.4
13	5.94 dd (1H, $J=1.0;3.0$ Hz)	11	136.96
13'	5.83 dd (1H, $J=1.0;3.0$ Hz)	12	169.3
14	0.87 s (3H)	13	119.72
15	1.81 brs(3H)	14	20.68
		15	26.64



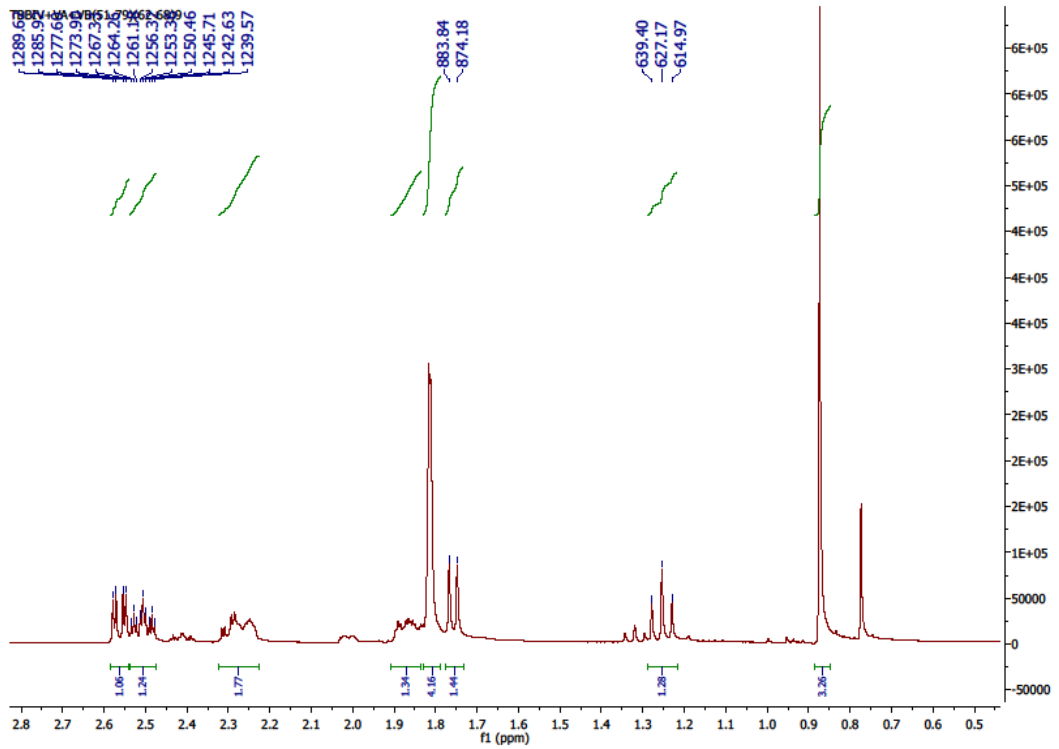
Şekil 4.43 8 α -Hidroksisantamarin ^1H NMR spektrumu



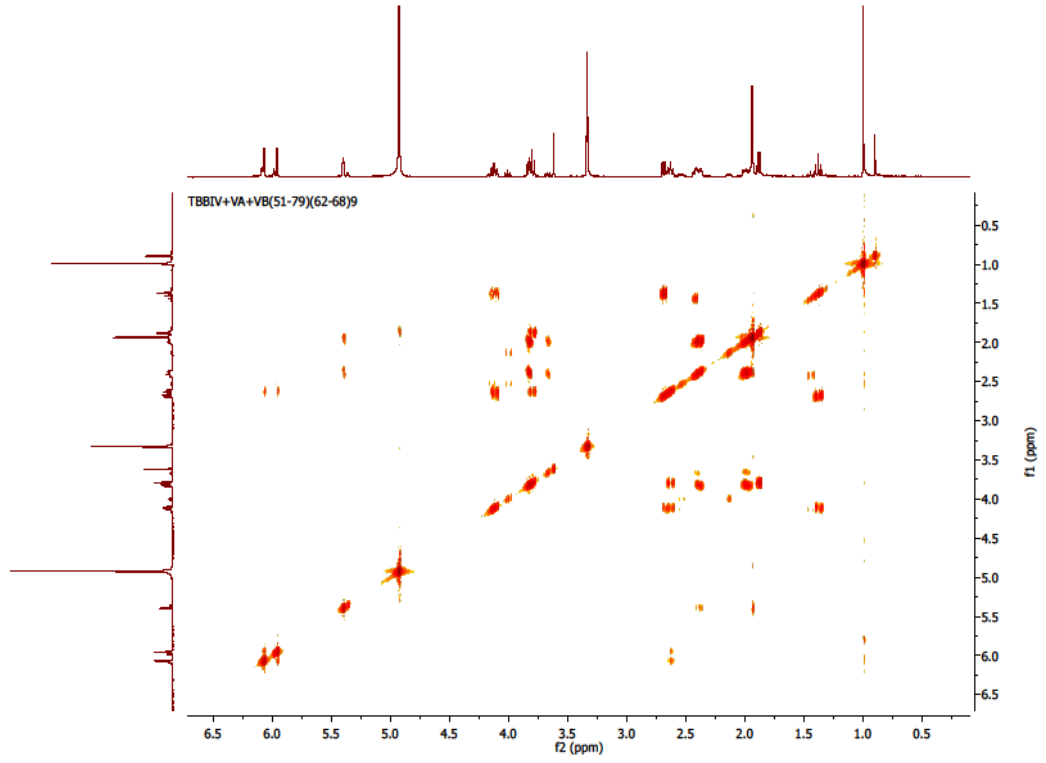
Şekil 4.43 8 α -Hidroksisantamarin ^1H NMR spektrumu



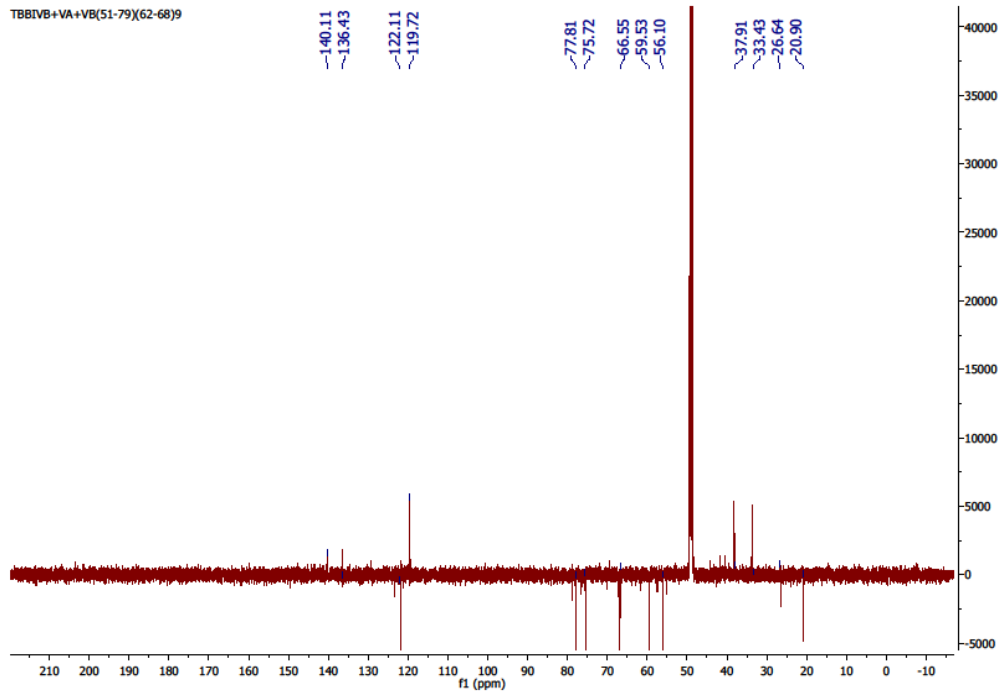
Şekil 4.43 8 α -Hidroksisantamarin ^1H NMR spektrumu



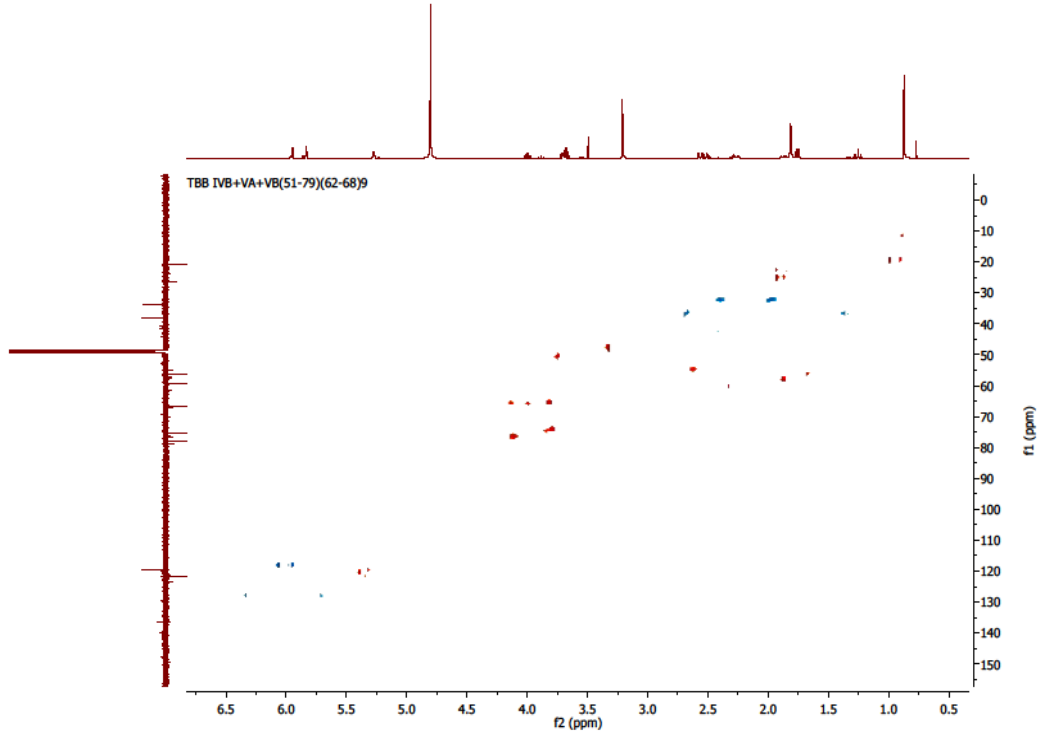
Şekil 4.43 8 α -Hidroksisantamarin ^1H NMR spektrumu



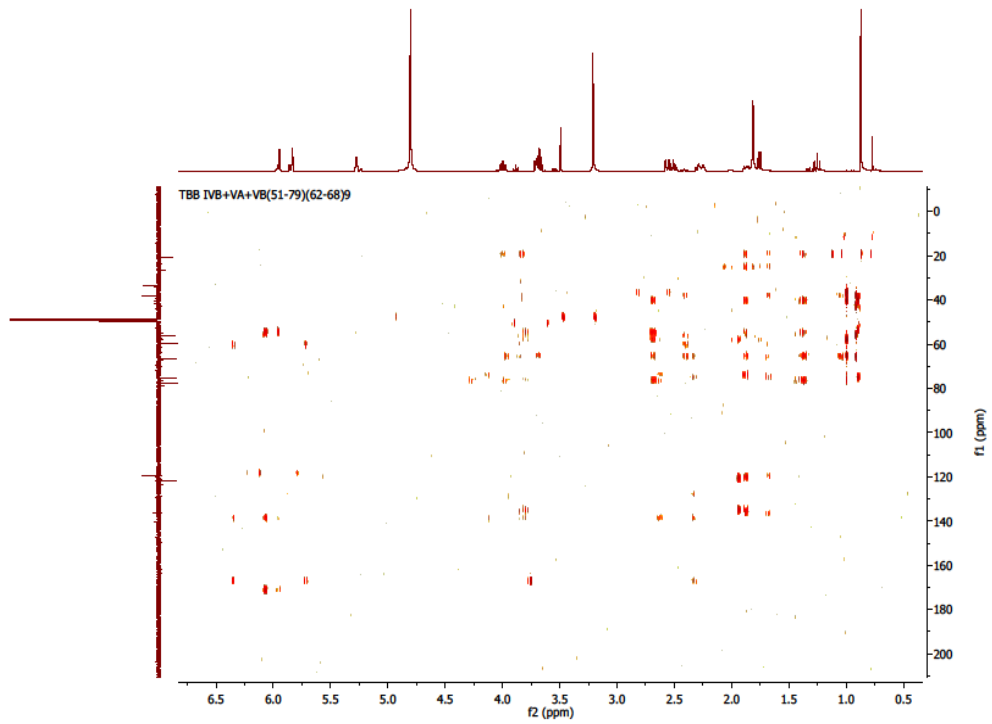
Şekil 4.44 8 α -Hidroksisantamarin COSY spektrumu



Şekil 4.45 8 α -Hidroksisantamarin APT spektrumu



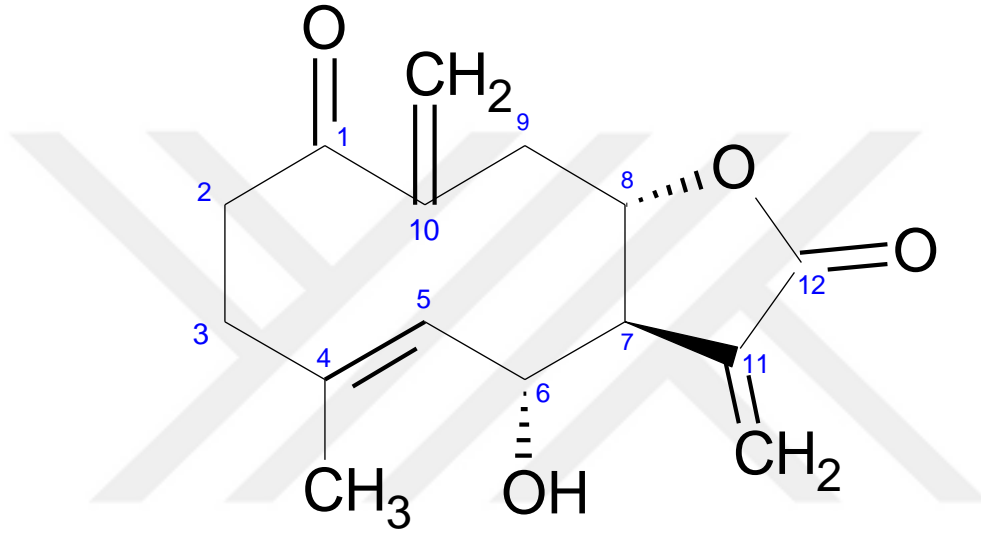
Şekil 4.46 8 α -Hidroksisantamarin HSQC spektrumu



Şekil 4.47 8 α -Hidroksisantamarin HMBC spektrumu

4.1.2.7 TBB IVB+VA+VB (51-79) (69-77) 3.4.2=Tamirin

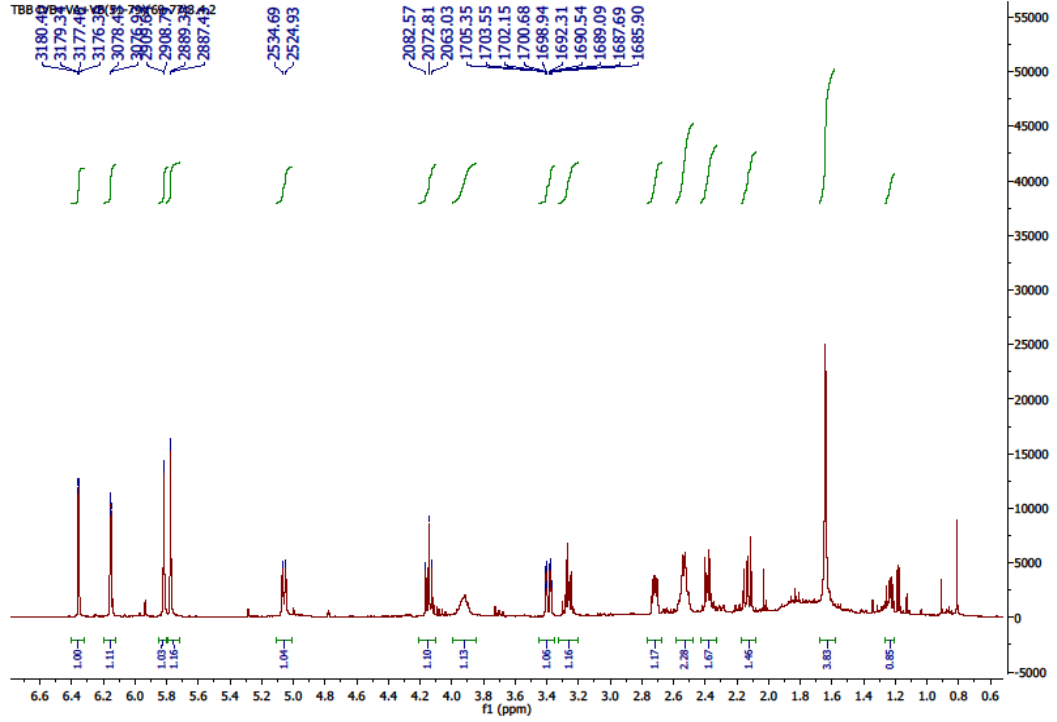
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.14'te Tamirin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.48'de Tamirin moleküler yapısı, Şekil 4.49'da $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.50'de COSY NMR spektrumu, Şekil 4.51'de APT spektrumu, Şekil 4.52'de HSQC spektrumu ve Şekil 4.53'te HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [9], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198].



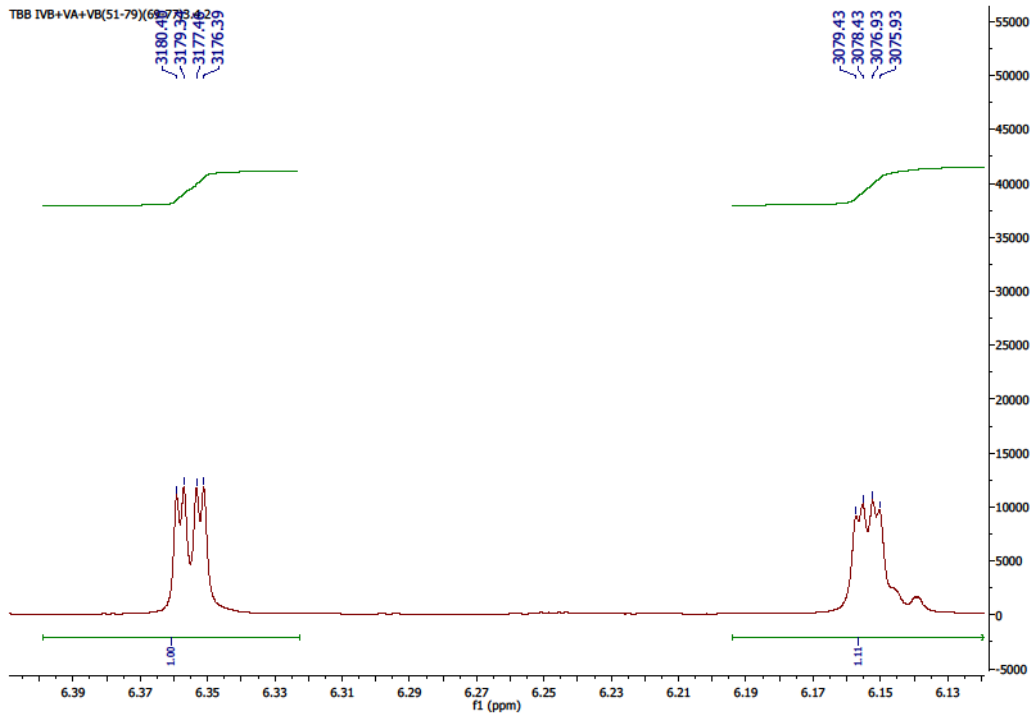
Şekil 4.48 Tamirin moleküler yapısı

Çizelge 4.14 Tamirin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

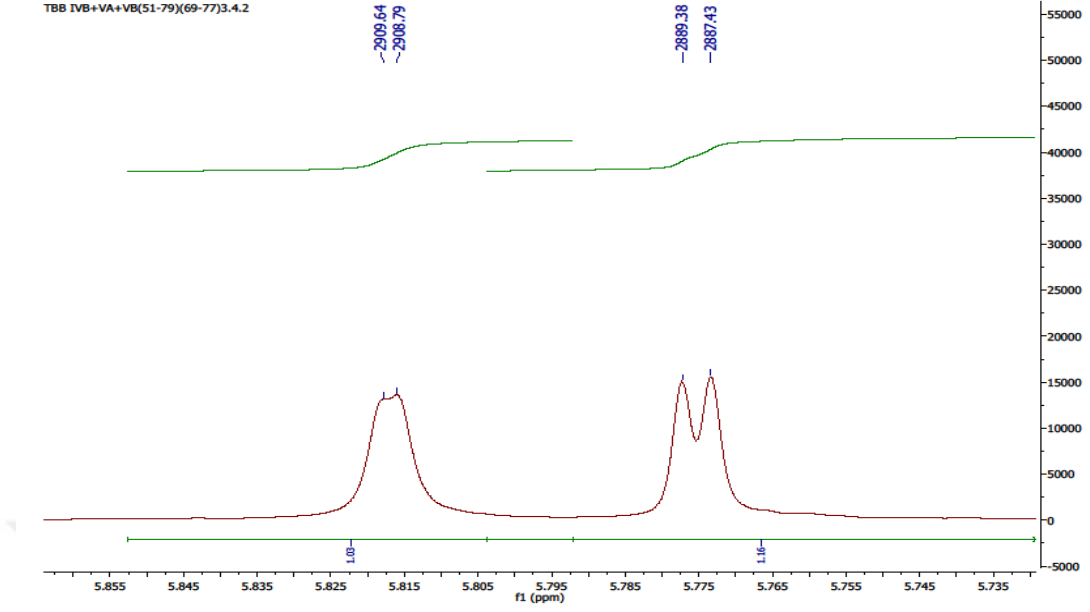
H	¹ H-NMR	C	APT
2	2.55 m (1H)	1	203.63
2'	3.28 m (1H)	2	36.46
3	2.55 m (1H)	3	35.14
3'	2.39 m (1H)	4	145.75
5	5.08 brd (1H, <i>J</i> =9.7 Hz)	5	131.88
6	4.15 dd (1H, <i>J</i> =9.7;9.7 Hz)	6	69.84
7	2.74 m (1H)	7	47.68
8	3.94 m (1H)	8	76.62
9	3.39 brd (1H, <i>J</i> =13 Hz)	9	39.84
9'	2.15 dd (1H, <i>J</i> =11.4;11.4 Hz)	10	146.28
13	6.35 brd (1H, <i>J</i> =2.9 Hz)	11	135.84
13'	6.18 dd (1H, <i>J</i> =1.1;2.5 Hz)	12	170.22
14	5.84 d (1H, <i>J</i> =1.0 Hz)	13	126.66
14'	5.80 d (1H, <i>J</i> =1.9 Hz)	14	124.86
15	1.65 brs (3H)	15	17.39



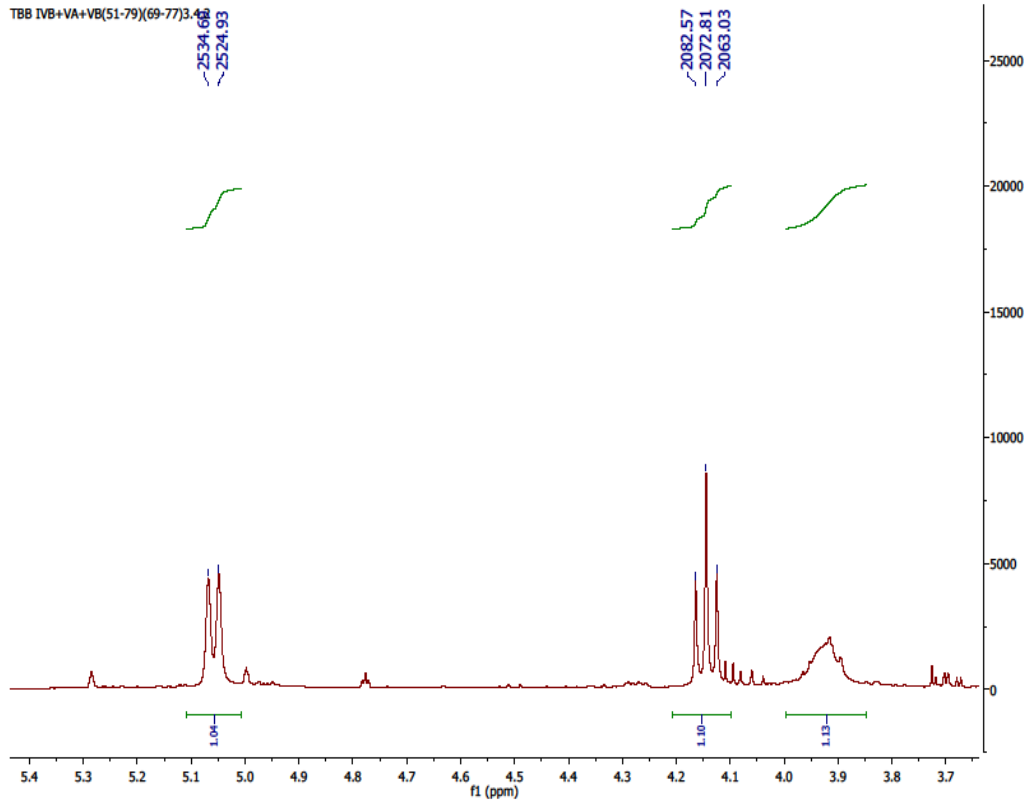
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



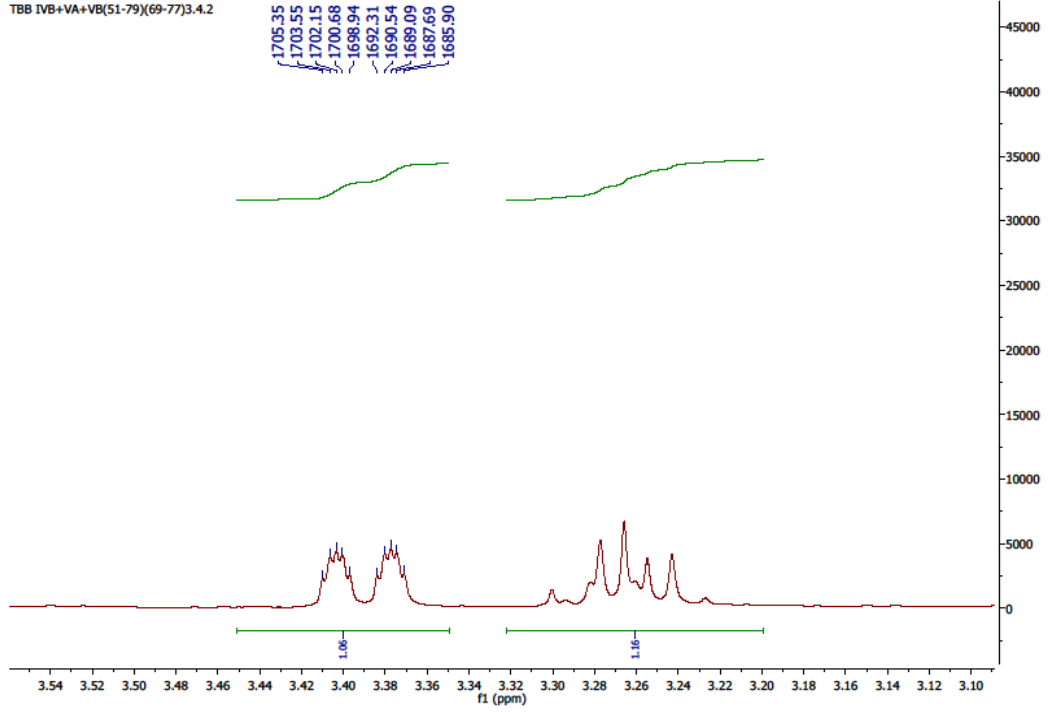
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



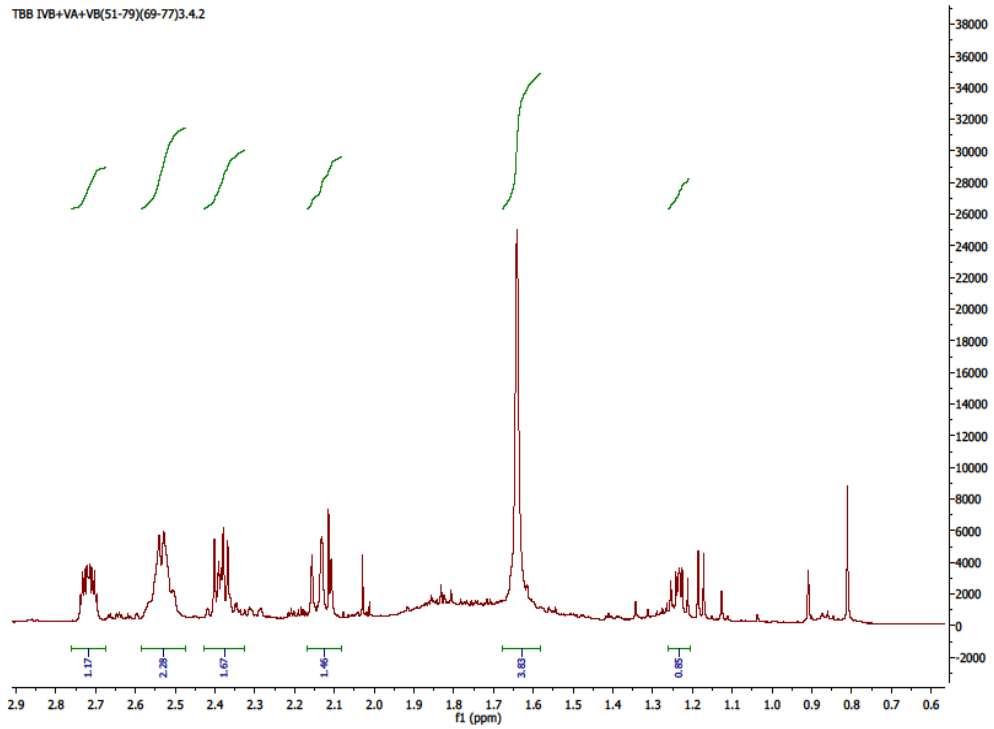
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



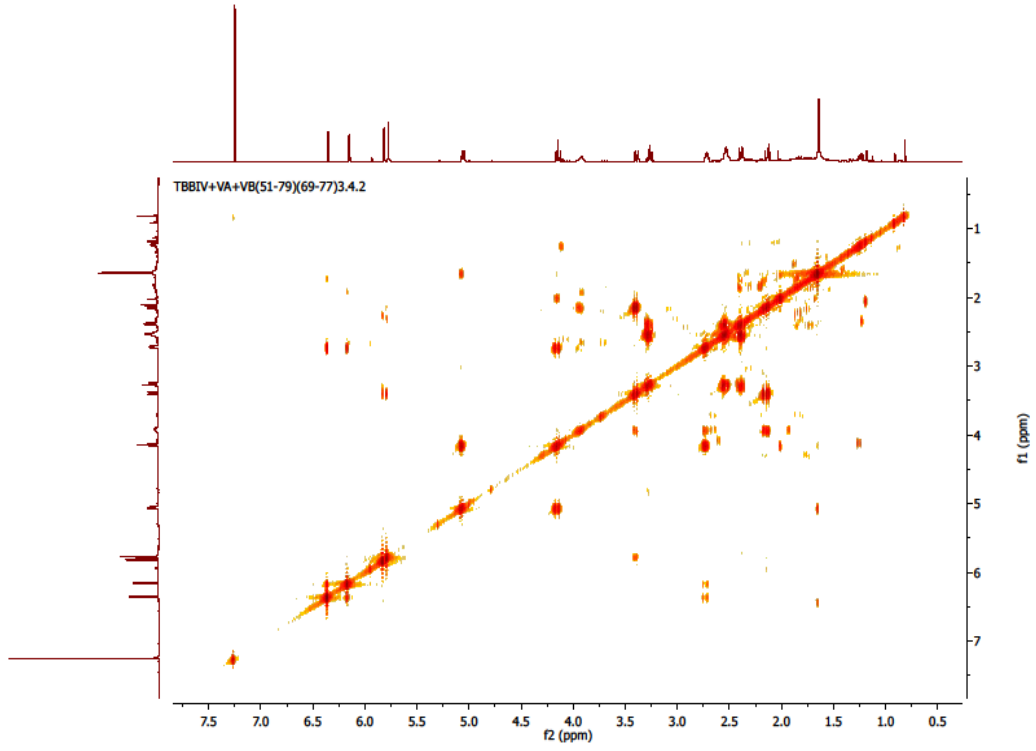
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



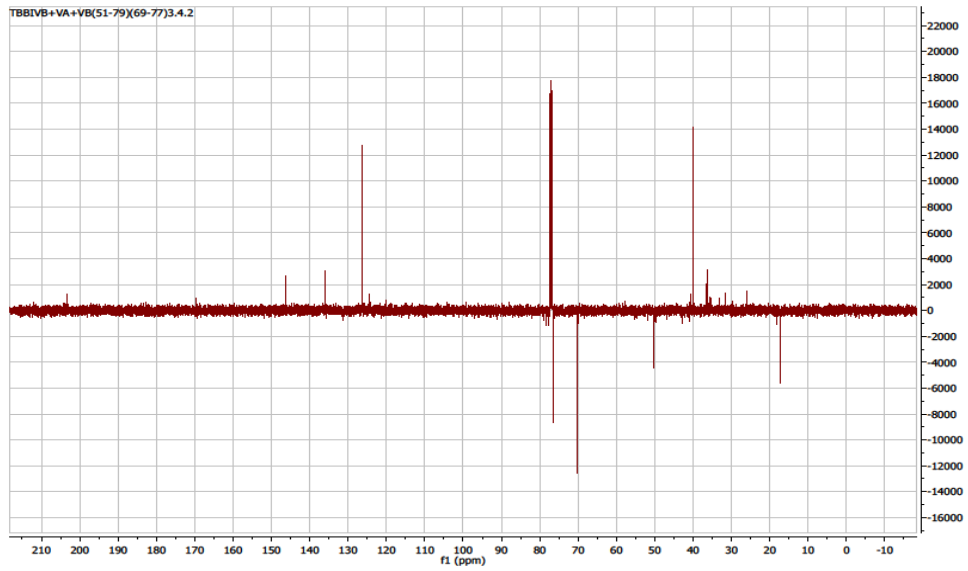
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



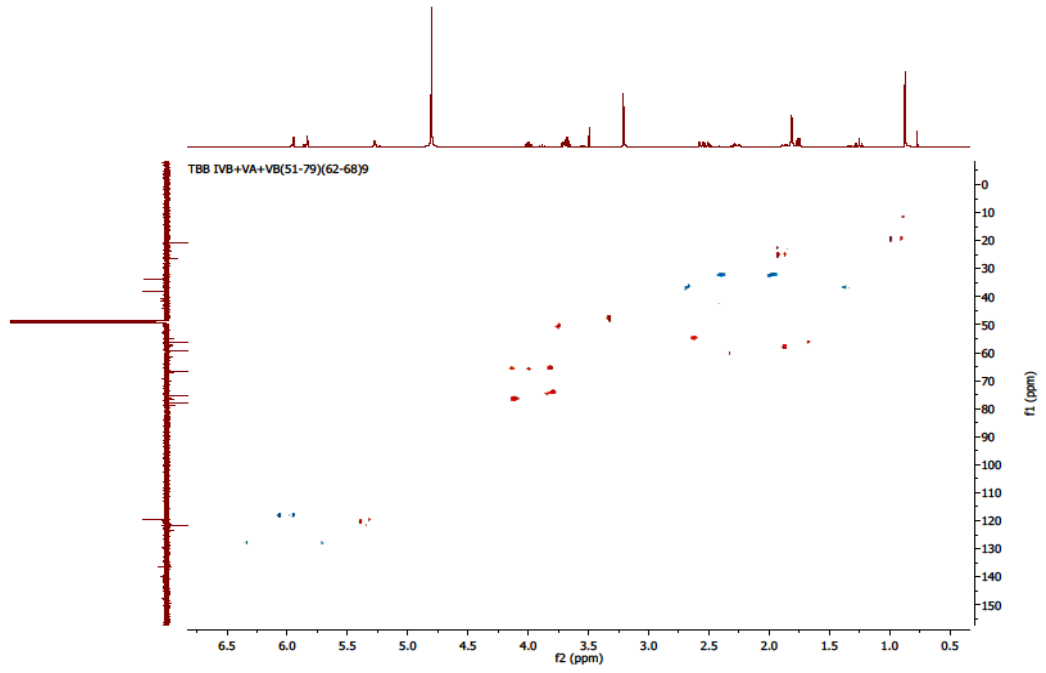
Şekil 4.49 Tamirin ^1H NMR spektrumu



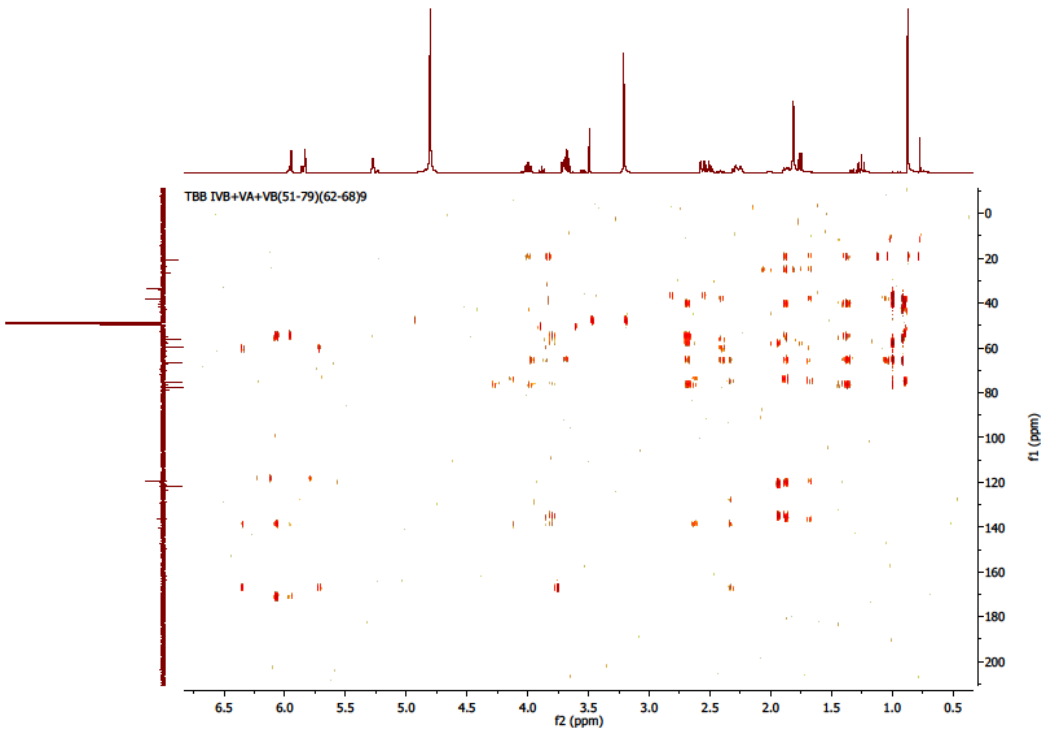
Şekil 4.50 Tamirin COSY spektrumu



Şekil 4.51 Tamirin APT spektrumu



Şekil 4.52 Tamirin HSQC spektrumu



Şekil 4.53 Tamirin HMBC spektrumu

4.1.2.8 TBB IVB+VA+VB (51-79) (68-77) 3.4.1=1 α -Asetoksi-3 β -hidroksi, 5 α , 6 β , 7 α , 11 β (H)-ödesm-4(15)-en-6,12-olide (1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin)

Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY, MS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.15'te 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.54'te 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin moleküler yapısı, Şekil 4.55'te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.56'da COSY spektrumu, Şekil 4.57'de APT spektrumu, Şekil 4.58'de HSQC spektrumu, Şekil 4.59'da HMBC, Şekil 4.60'da NOESY spektrumu ve Şekil 4.61'de kütle spektrumu verilmektedir.

Dötoro kloroformda çekilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ 4.01 (1H, dd, $J=10.7;10.5$ Hz) olarak görülen pik H-6 ya aittir ve bu pik COSY deneylerinde δ 1.70'de (H-7, 1H, m) ve δ 2.53'te (H-5, 1H, brd, $J=10.9$ Hz) pikleriyle etkileştiği görülmektedir. Ayrıca H-7 piki δ 2.28'de (H-11, 1H, dq, $J=6.6;13.2$ Hz), δ 1.90'da (H-8, 1H, m) ve δ 1.51'de (H-8', 1H, m) pikleriyle etkileşim göstermektedir. H-11 piki δ 1.17'de (H-13, 3H, d, $J=6.9$ Hz) pikiyle etkileşmektedir. H-8 ve H-8' pikleri, δ 1.70 (H-9, 1H, m) ve δ 1.39 (H-9', 1H, m) pikleriyle etkileşmektedir. δ 4.73'teki H-1 (1H, dd, $J=2.77;2.74$ Hz) piki, δ 2.08 (H-2, 1H, m) ve δ 2.05 (H-2', 1H, m) pikleriyle etkileşmektedir. Ayrıca H-2 ve H-2' pikleri δ 4.22 (H-3, 1H, dd, $J=5.2;11.7$ Hz) piki ile etkileşmektedir. H-14 (3H) piki δ 0.86'da singlet olarak görülmektedir. δ 5.23'de H-15 (1H, brs) ve δ 4.96'da H-15' (1H, brs) pikleri görülmektedir. Asetoksi grubuna bağlı metil piki δ 2.06'da singlet olarak görülmektedir.

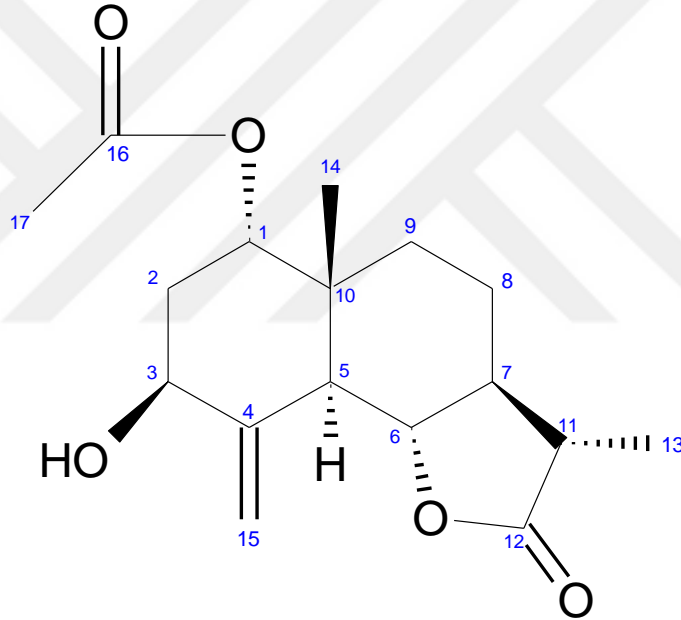
Elde edilen deneysel bulgular daha önce izole edilmiş olan 1-Asetilerivanin ve 3-*epi*-erivanin maddelerinin verilerine oldukça yakındır [182], [183], [185], [200]. Ancak H-3 protonunun etkileşme sabitlerinin 1-Asetilerivanin maddesinden farklı olduğu görülmektedir. 1-Asetilerivanin maddesinin H-3/H-2 ve H-3/H-2' protonları arasında etkileşim sabiti $J=1.75;3.75$ Hz olarak verilmiş ve buna göre C-3 konumundaki -OH grubunun α konumunda olduğu bilinmektedir. TBB IVB+VA+VB (51-79) (68-77) 3.4.1 kodlu fraksiyondan izole ettiğimiz bu maddenin ise H-3/H-2 ve H-3/H-2' protonları arasındaki etkileşim sabiti $J=5.2;11.7$ Hz olarak görülmektedir. Bu nedenle -OH grubunun β konumunda bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

3-*epi*-erivanin maddesinin C-1'de -OH grubu bulunmasına karşın TBB IVB+VA+VB (51-79) (68-77) 3.4.1 maddesine C-1'de asetoksi grubu bağlıdır. TBB IVB+VA+VB (51-79) (68-77) 3.4.1 maddesi, 3-*epi*-erivanin maddesinin asetil türevi şeklindedir.

Maddenin NOESY deneyinde H-3 protonu H-7 protonu ile etkileşim gösterdiği ve aynı uzaysal düzlemi paylaştığı görülmektedir. Biyo oluşumsal olarak H-7 protonu α konumunda olduğu bilinmektedir. NOESY spektrumundan H-3, H-5 ve H-13 protonlarının α konumunda olduğu, H-1 ve H-14 protonlarının β konumunda olduğu anlaşılmıştır.

Bu maddenin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 331 $[M+Na]^+$ net bir şekilde görülmektedir. Yapının $C_{17}H_{24}O_5$ formülüne sahip olduğu ve tayin edilen yapıyla uyum içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca yapıdan m/z 270 $[331-CH_3COOH-H]^+$, m/z 253 $[270-OH]$ ve m/z 227 $[253-CO-2]$ çıkışları görülmektedir.

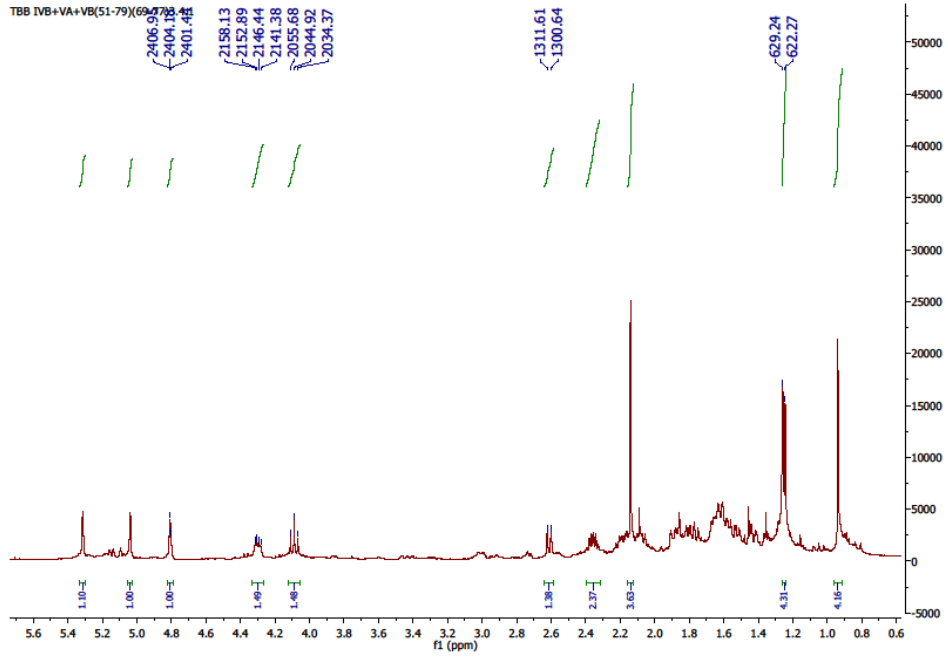
1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin maddesinin spesifik çevirme açısı $[\alpha]^{22}=10.04$ olarak bulunmuştur.



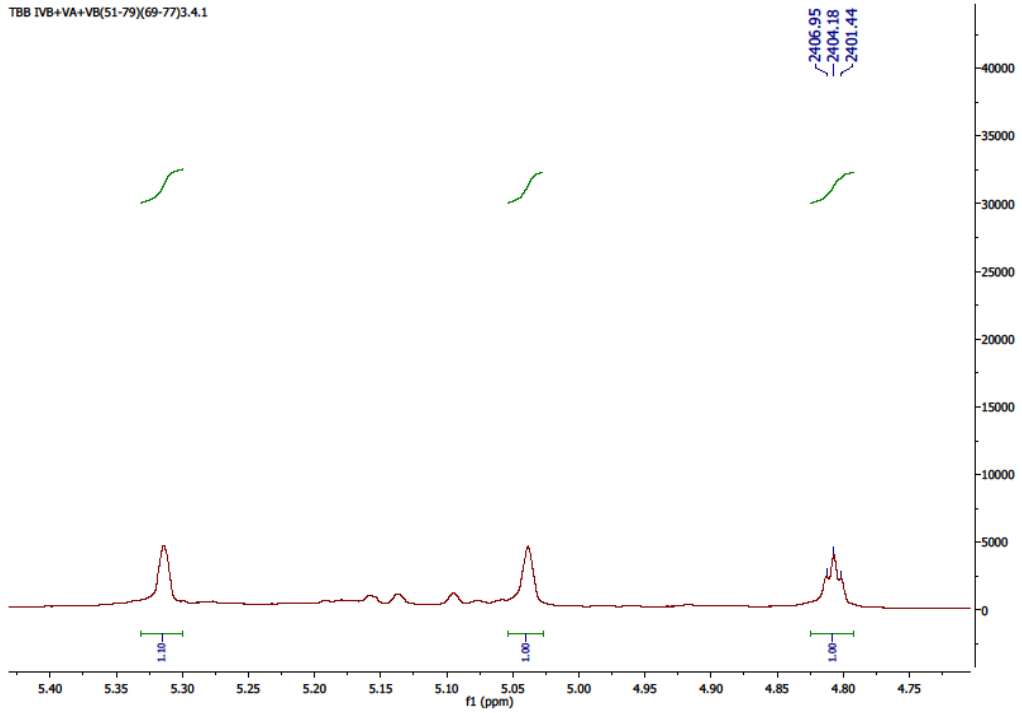
Şekil 4.54 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin moleküler yapısı

Çizelge 4.15 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

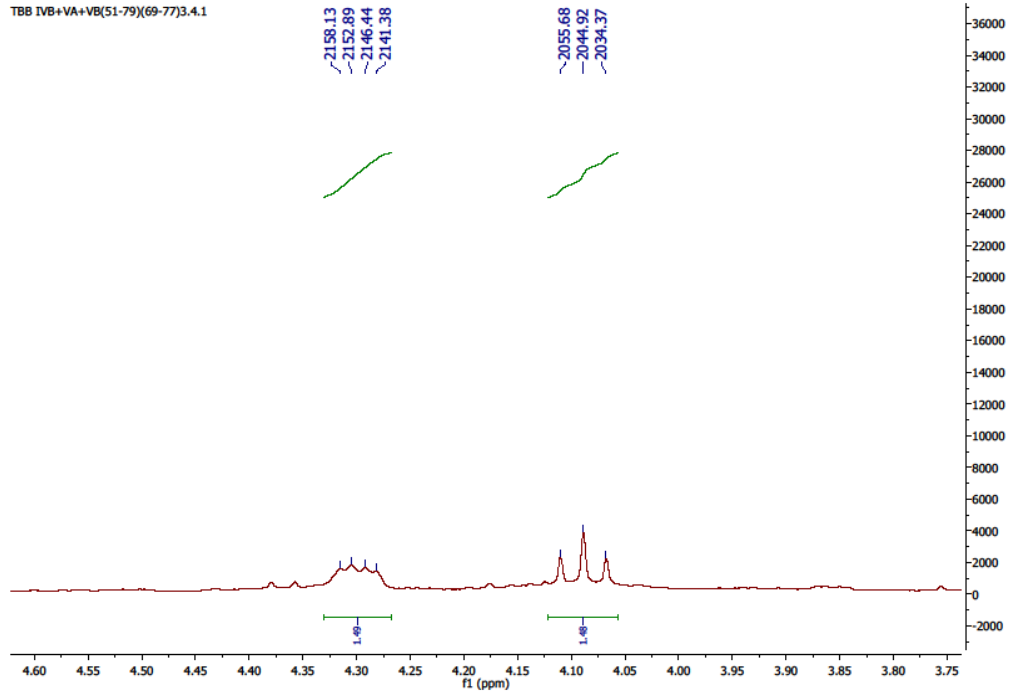
H	¹H-NMR	C	APT
1	4.73 dd (1H, <i>J</i> =2.77;2.74 Hz)	1	68.55
2	2.00 m (1H)	2	32.84
2'	2.05 m (1H)	3	72.43
3	4.22 dd (1H, <i>J</i> =5.2;11.7 Hz)	4	146.27
5	2.53 brd (1H, <i>J</i> =10.9 Hz)	5	47.17
6	4.01 dd (1H, <i>J</i> =10.7;10.5 Hz)	6	79.00
7	1.70 m (1H)	7	51.84
8	1.90 m (1H)	8	22.62
8'	1.51 m (1H)	9	36.49
9	1.70 m (1H)	10	41.70
9'	1.39 m (1H)	11	40.89
11	2.28 dq (1H, <i>J</i> =6.6;13.2 Hz)	12	179.10
13	1.17 d (3H, <i>J</i> =6.9 Hz)	13	12.70
14	0.86 s (3H)	14	18.23
15	5.23 brs (1H)	15	106.60
15'	4.96 brs (1H)	-OCO-	170.22
-OAc	2.06 s (3H)	-OAc	21.05



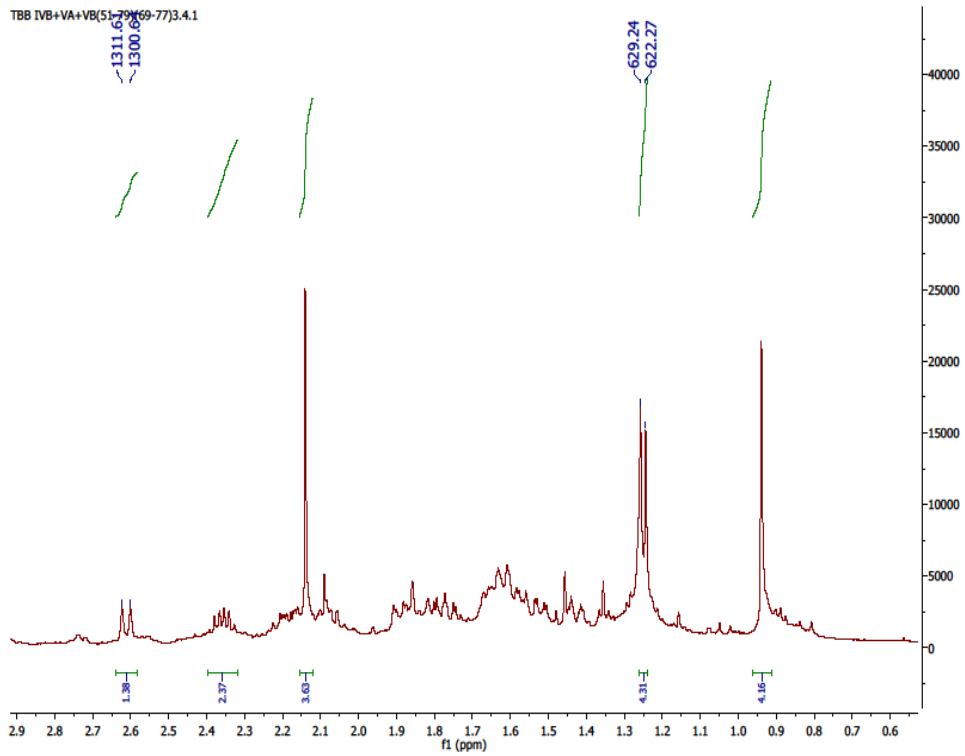
Şekil 4.55 1 α -Asetoksi-3-epi-erivanin ^1H NMR spektrumu



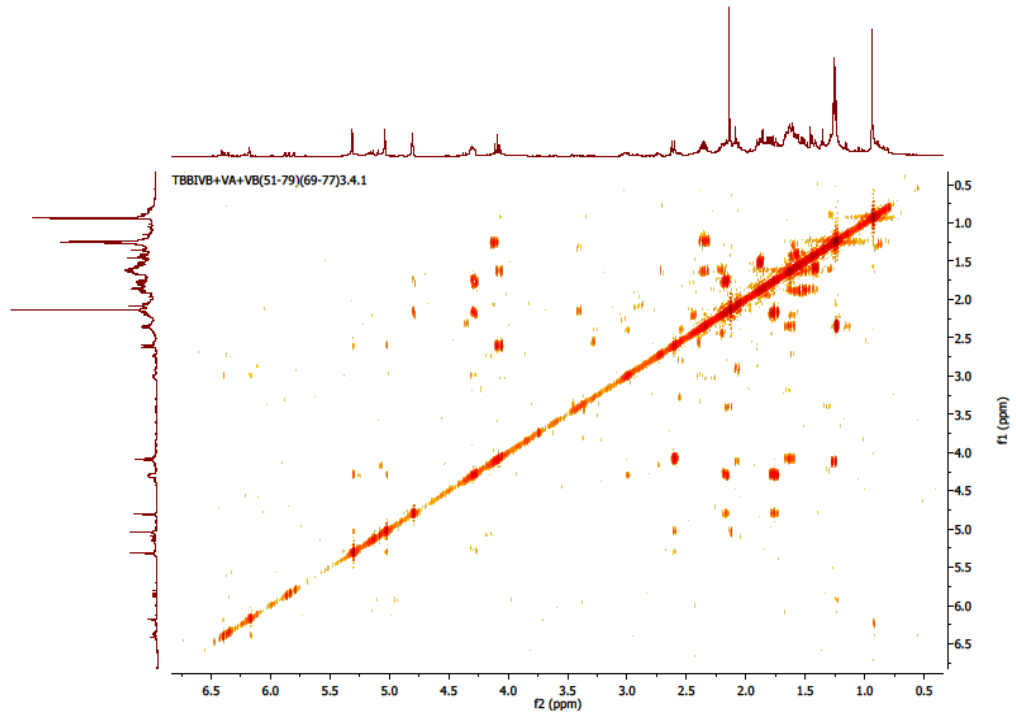
Şekil 4.55 1 α -Asetoksi-3-epi-erivanin ^1H NMR spektrumu



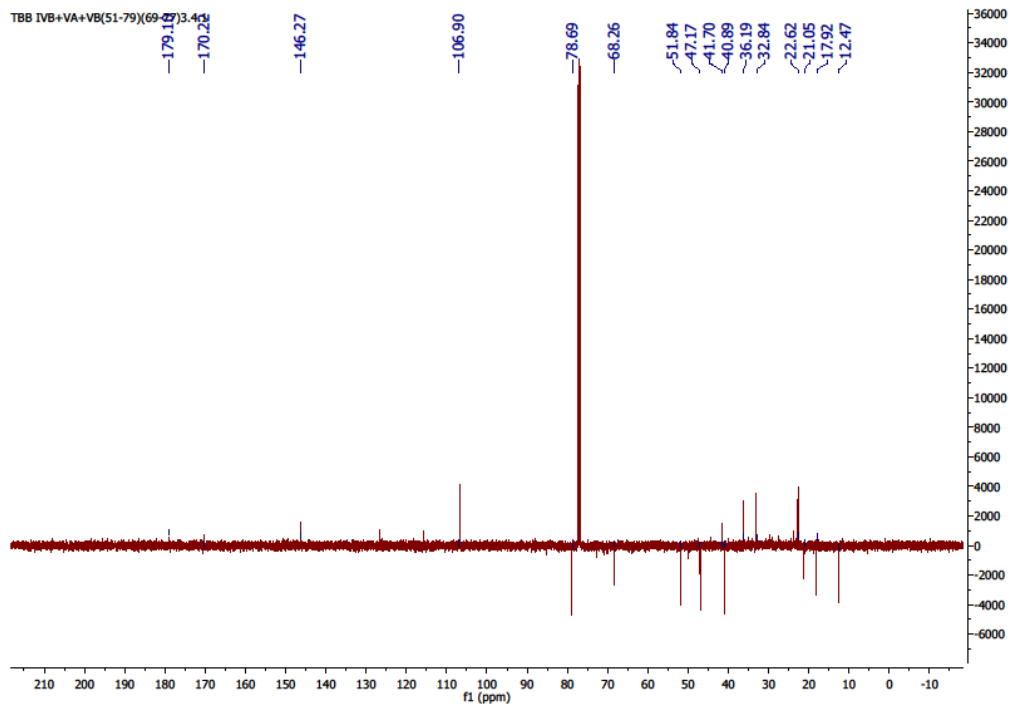
Şekil 4.55 1 α -Asetoksi-3-epi-erivanin ^1H NMR spektrumu



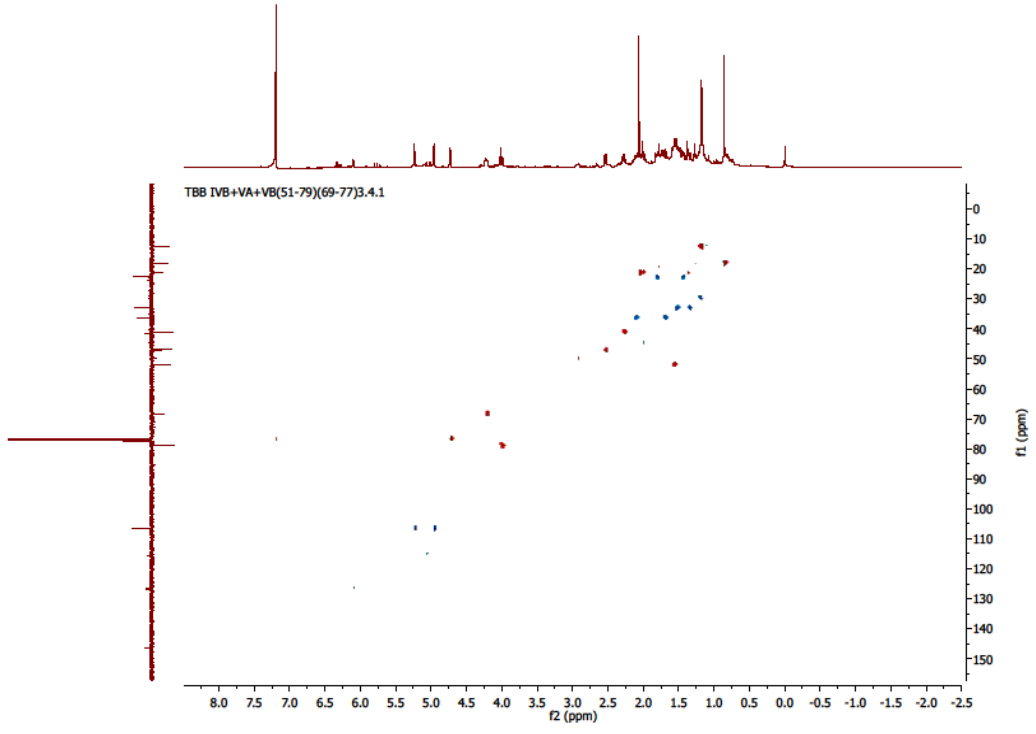
Şekil 4.55 1 α -Asetoksi-3-epi-erivanin ^1H NMR spektrumu



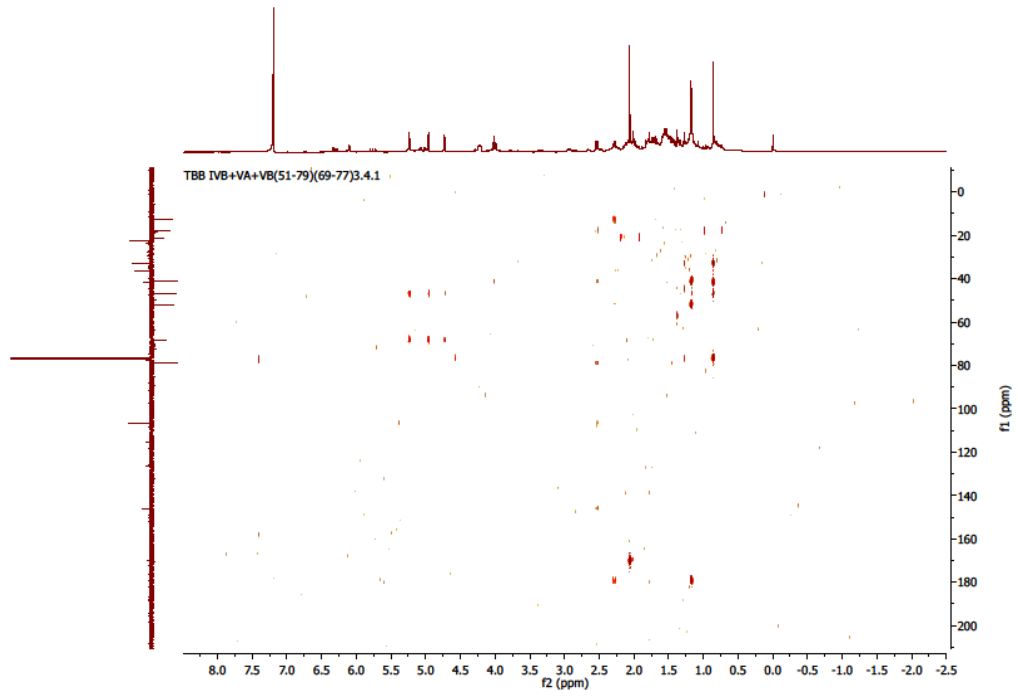
Şekil 4.56 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin COSY spektrumu



Şekil 4.57 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin APT spektrumu



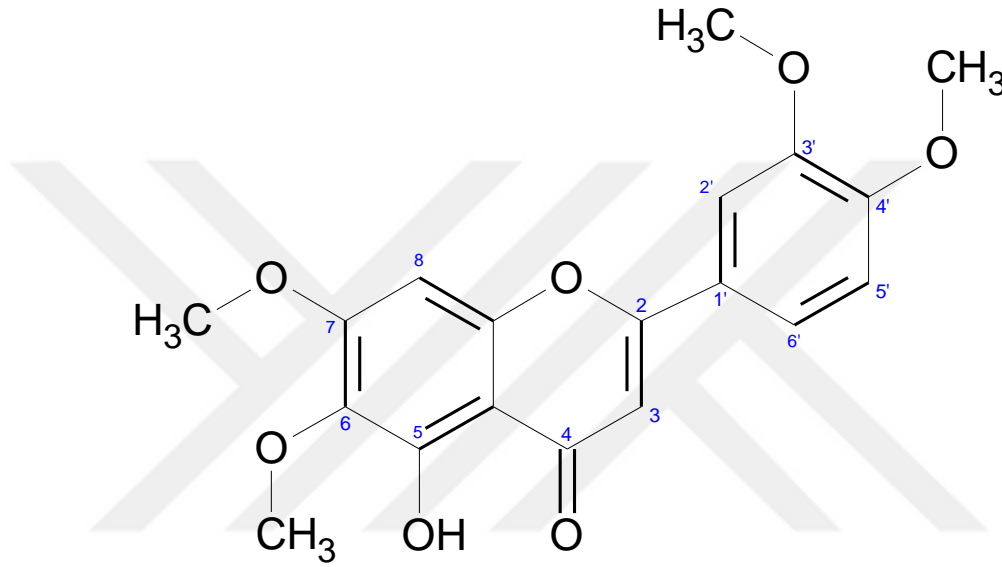
Şekil 4.58 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin HSQC spektrumu



Şekil 4.59 1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin HMBC spektrumu

4.1.2.9 TBB IVB+VA+VB (27-50) 4.1=5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon

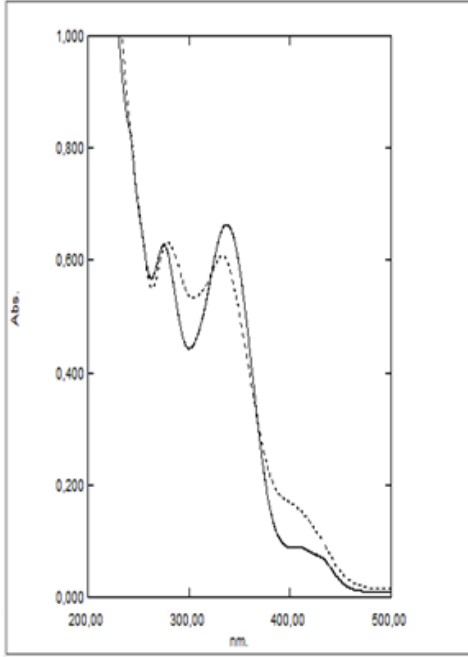
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.16'da 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.62'de 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon moleküler yapısı, Şekil 4.63'te UV/VIS kayma spektrumları ve Şekil 4.64'te ^1H NMR spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [97].



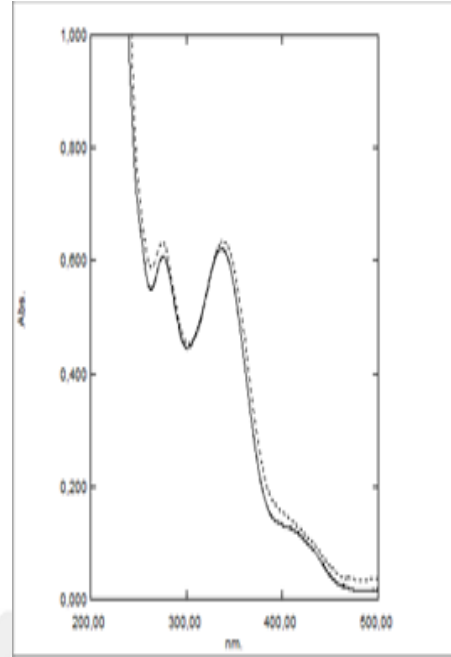
Şekil 4.62 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon moleküler yapısı

Çizelge 4.16 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

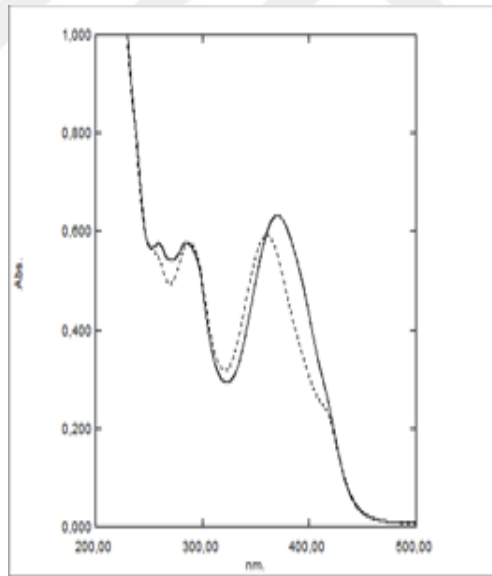
H	^1H NMR	Reaktif	Band I(λ max)	Band II (λ max)
3	6.60 s (1H)	MeOH	338 nm	275 nm
8	6.56 s (1H)	NaOMe	333 nm	278 nm
6'	7.53 m, o (1H, $J=2.0;8.5$ Hz)	NaOAc	337 nm	276 nm
2'	7.34 m (1H, $J=2.0$ Hz)	NaOAc+ H_3BO_3	338 nm	275 nm
5'	6.99 o (1H, $J=8.5$ Hz)	AlCl_3	370 nm	285 nm, 259 nm
-OMe	4.00 s (3H), 3.99 s (3H), 3.98 s (3H), 3.93 s (3H)	AlCl_3+HCl	360 nm	288 nm, 259 nm



MeOH—
MeOH+NaOMe----

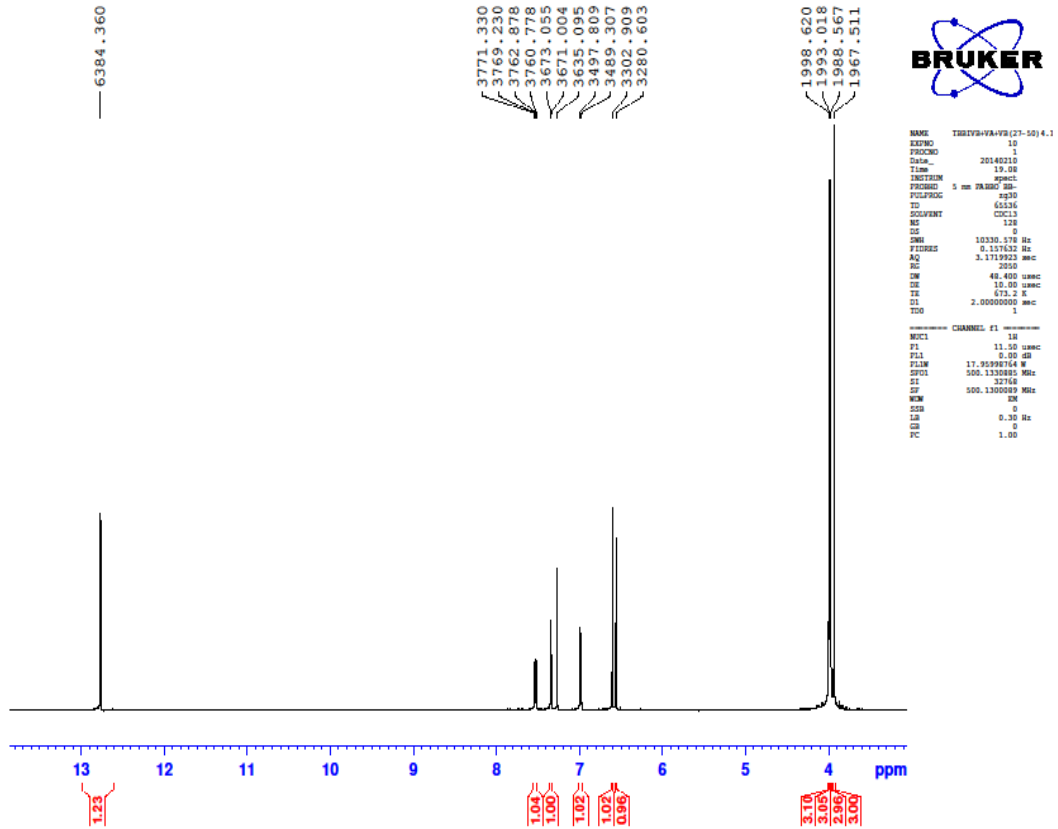


MeOH+NaOAc—
MeOH+NaOAc+H₃BO₃ ----

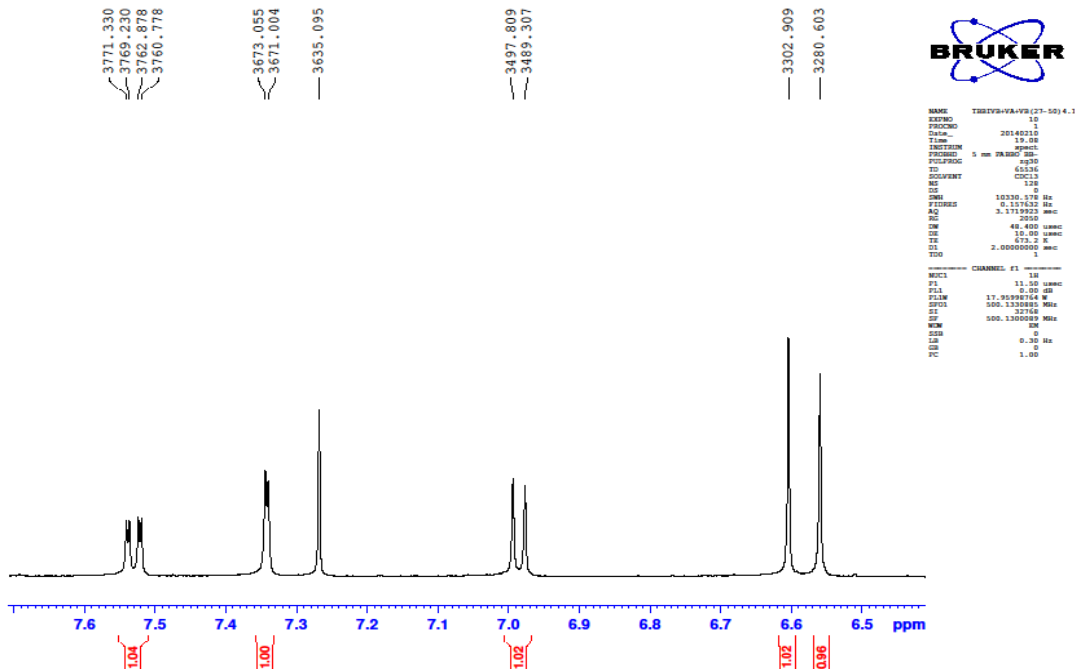


MeOH+AlCl₃ —
MeOH+AlCl₃+HCl ----

Şekil 4.63 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları



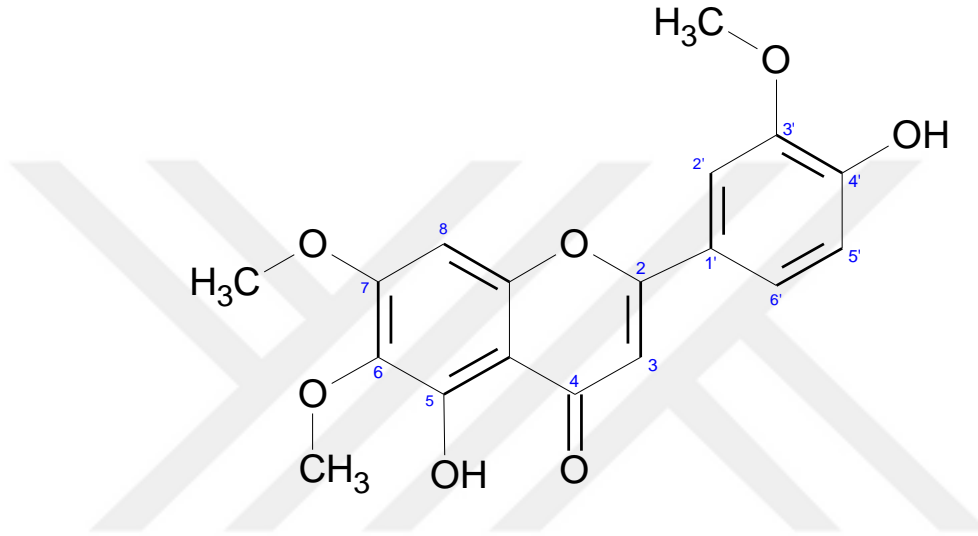
Şekil 4.64 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.64 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavin ¹H-NMR spektrumu

**4.1.2.10 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.3= 5,4'-Dihidroksi-6,7,3'-
trimetoksiflavon (Cirsilineol)**

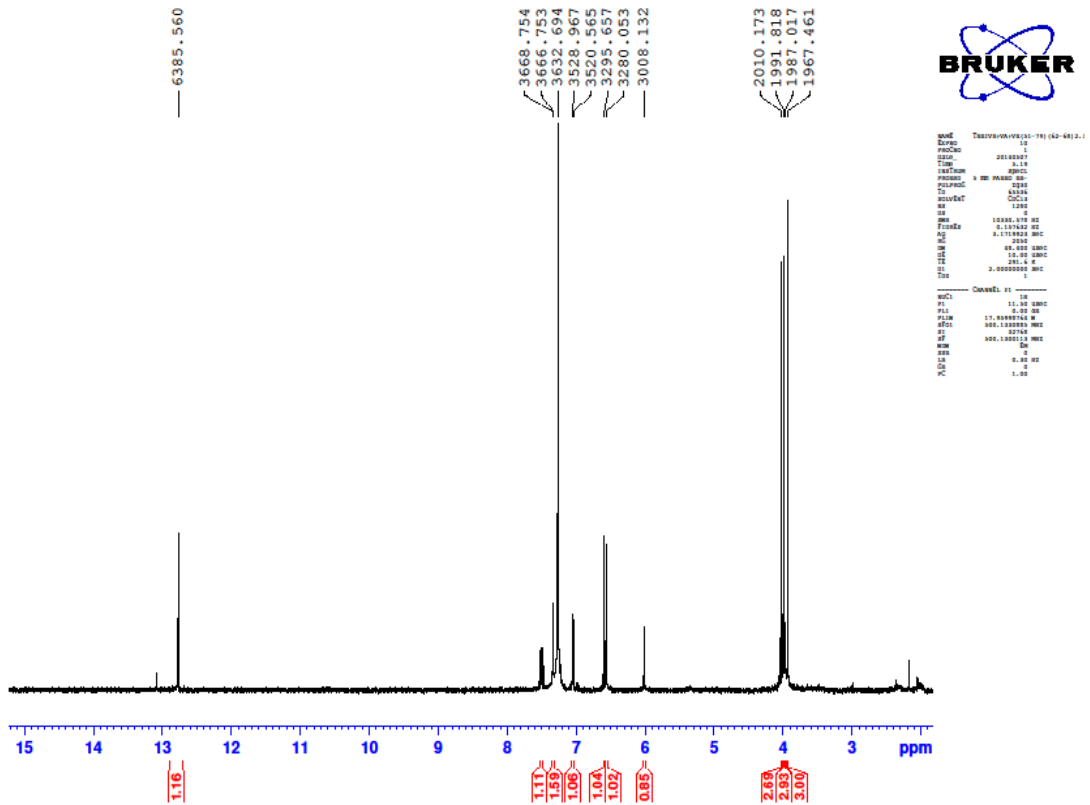
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.17'de Cirsilineol ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.65'te Cirsilineol moleküler yapısı, Şekil 4.66'da ^1H NMR spektrumu ve Şekil 4.67'de UV/VIS kayma spektrumları verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [72], [97], [201].



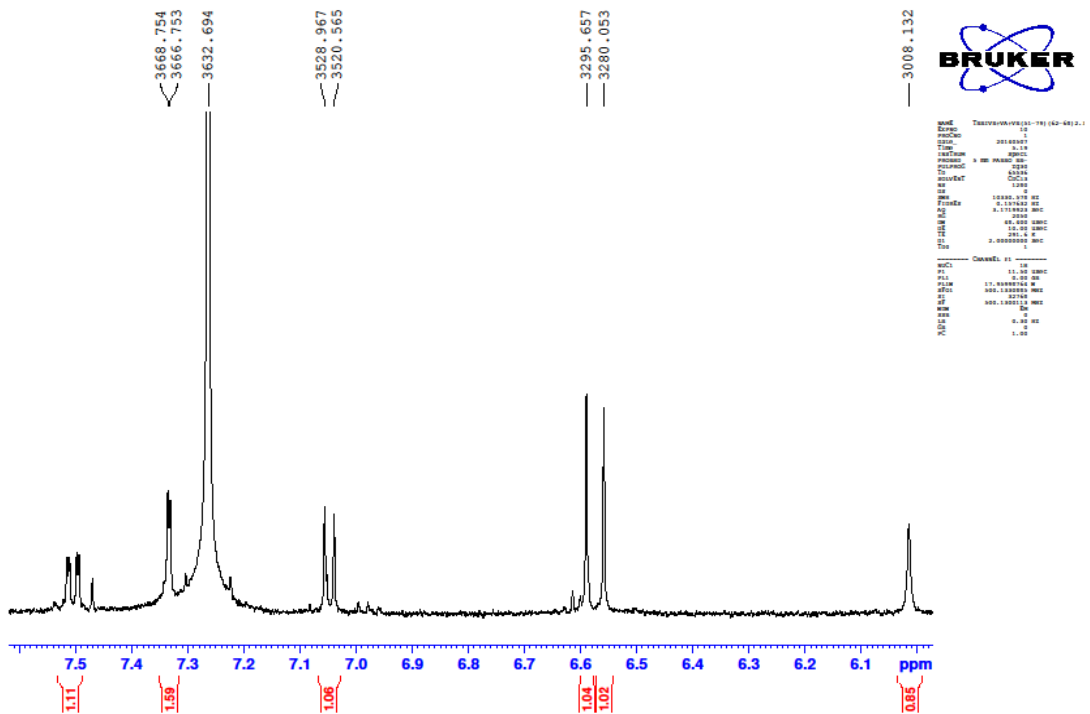
Şekil 4.65 Cirsilineol moleküler yapısı

Çizelge 4.17 Cirsilineol ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

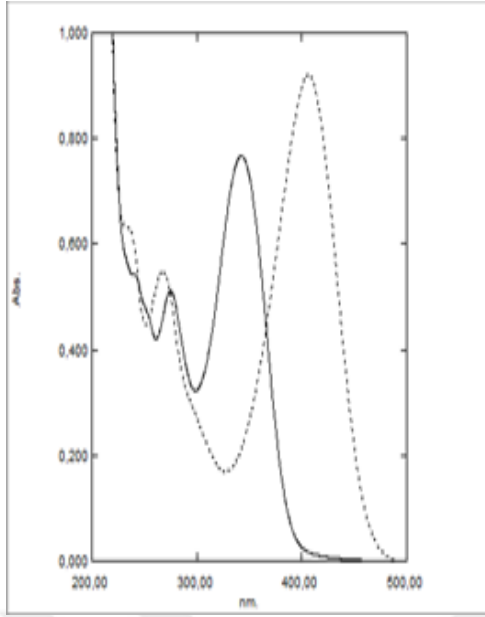
H	^1H NMR	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
3	6.60 s (1H)	MeOH	342 nm	275 nm, 240 nm
8	6.56 s (1H)	NaOMe	406 nm	267 nm
6'	7.50 m,o (1H, $J=2.0;8.5$ Hz)	NaOAc	406 nm	269 nm
2'	7.33 m (1H, $J=2.0$ Hz)	NaOAc+ H_3BO_3	346 nm	275 nm
5'	7.04 o (1H, $J=8.5$ Hz)	AlCl_3	376 nm	284 nm, 261 nm
-OMe	4.02 s (3H), 3.98 s (3H), 3.93 s (3H)	AlCl_3+HCl	364 nm	288 nm, 259 nm



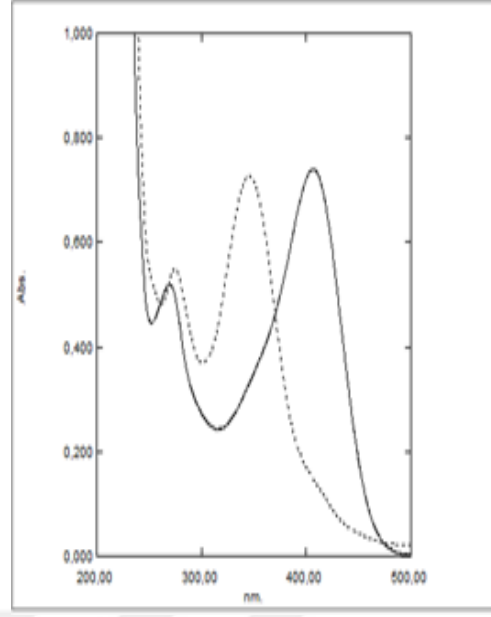
Şekil 4.66 Cirsilineol ^1H NMR spektrumu



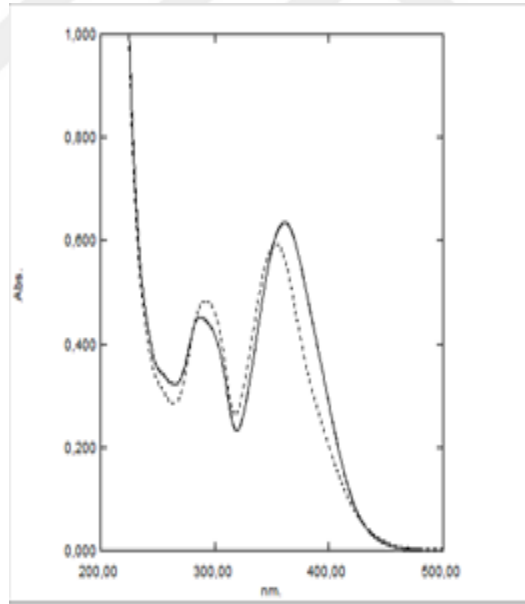
Şekil 4.66 Cirsilineol ^1H NMR spektrumu



MeOH—
MeOH+NaOMe----



MeOH+NaOAc—
MeOH+NaOAc+H₃BO₃ ----

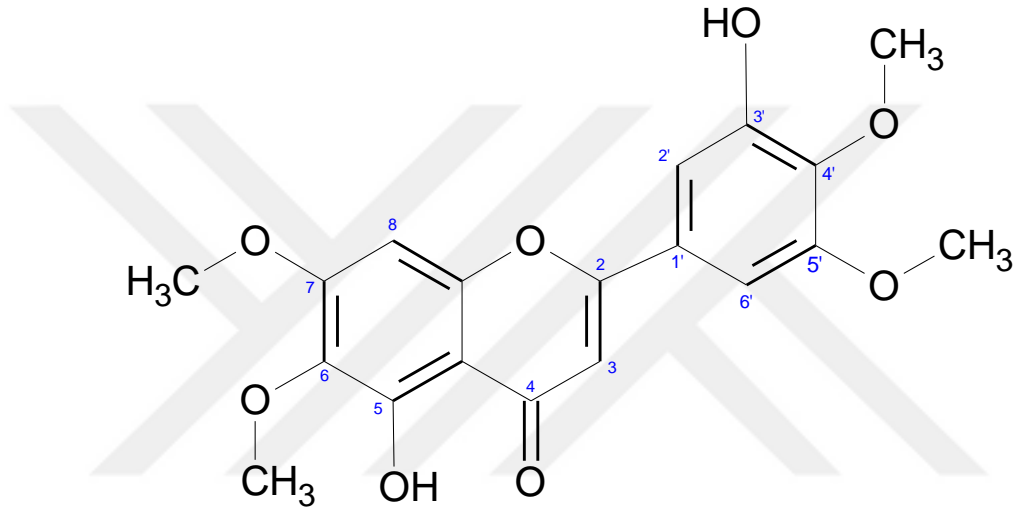


MeOH+AlCl₃ —
MeOH+AlCl₃+HCl ----

Şekil 4.67 Cirsilineol UV/VIS kayma spektrumları

4.1.2.11 TBB IVB+VA+VB (51-79) (62-68) 2.4 = 5,3'-Dihidroksi-6, 7, 4', 5' tetrametoksiflavon

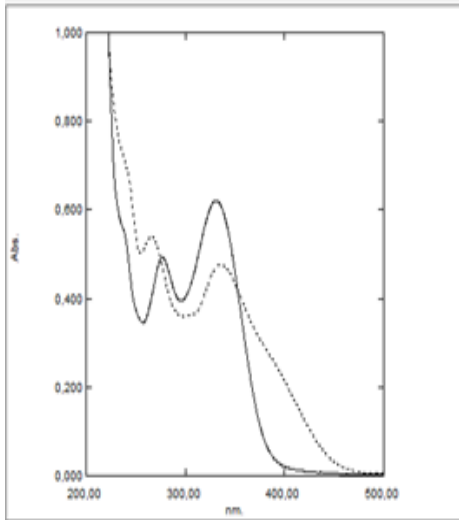
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.18'de 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.68'de 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon moleküler yapısı, Şekil 4.69'da UV/VIS kayma spektrumları ve Şekil 4.70'de ^1H NMR spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [202-204].



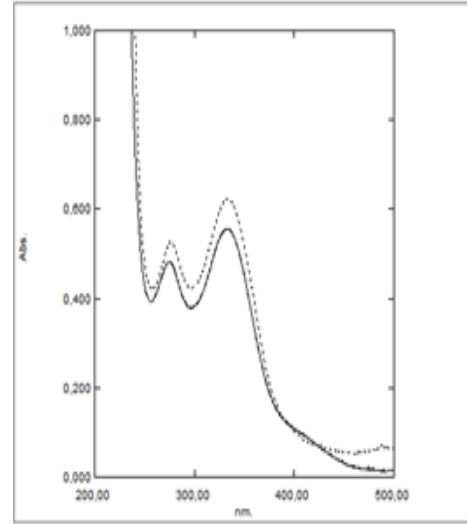
Şekil 4.68 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon moleküler yapısı

Çizelge 4.18 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

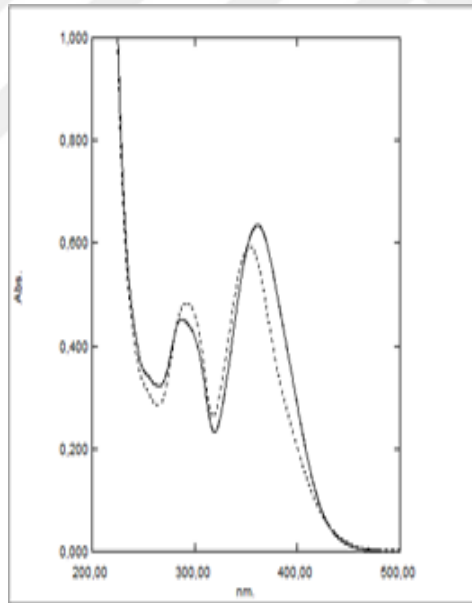
H	^1H NMR	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
3	6.60 s (1H)	MeOH	330 nm	277 nm
8	6.56 s (1H)	NaOMe	335 nm	265 nm
6'	7.19 m (1H, $J=2$ Hz)	NaOAc	332 nm	274 nm
2'	6.96 m (1H, $J=2$ Hz)	NaOAc+ H_3BO_3	333 nm	275 nm
-OMe	4.00 s (3H), 3.99 s (3H), 3.98 s (3H), 3.93 s (3H)	AlCl_3	361 nm	287 nm
		AlCl_3+HCl	353 nm	292 nm



MeOH—
MeOH+NaOMe----



MeOH+NaOAc—
MeOH+NaOAc+H₃BO₃ ----



MeOH+AlCl₃ —
MeOH+AlCl₃+HCl ----

Şekil 4.69 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5' tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları

4.1.3 Fr5-TBB IIID+IVA fraksiyonundan izole edilen maddeler

TBB IIID+IVA fraksiyonu Benzen:CHCl₃:Eter (1:1:1) sisteminde MPLC yapılmıştır. MPLC çalışması sonucunda 281 fraksiyon toplanmış ve ince tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. MPLC’de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.19’da verilmektedir.

TBB IIID+IVA (28-35) fraksiyonu Hekzan:CHCl₃:Eter (3:1:2) sisteminde dört defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. 4. banttan TBB IIID+IVA (28-35) 4.3.2 kodlu Artesin 7 mg, TBB IIID+IVA (28-35) 4.4.3 kodlu Germacranolide with an 1,5-ether linkage adlı madde 4 mg ve TBB IIID+IVA (28-35) 4.4.7 kodlu Umbelliferone 8 mg miktarında elde edilmiştir.

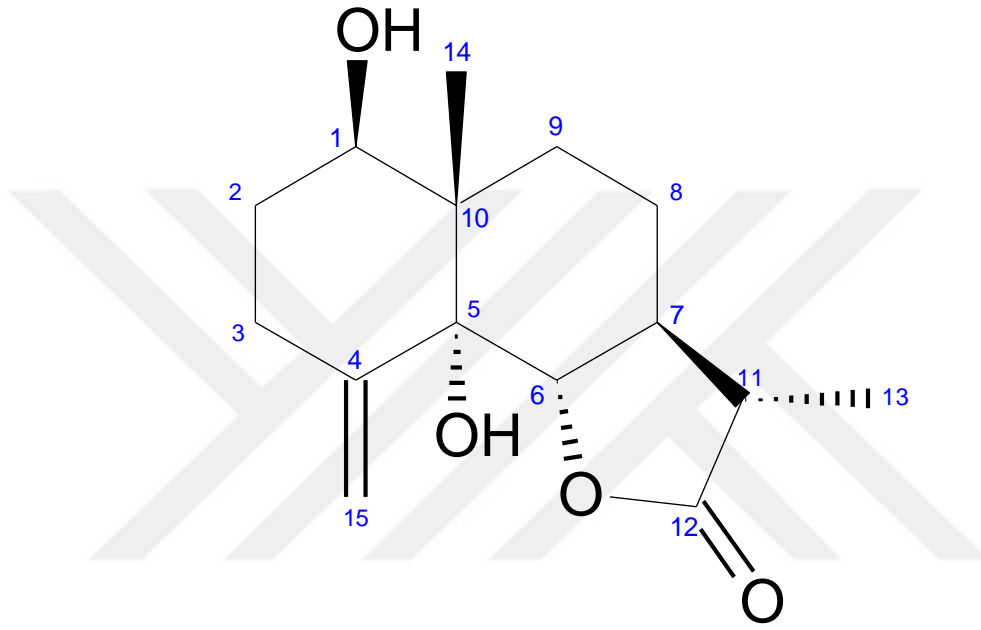
TBB IIID+IVA (50-59) fraksiyonu CHCl₃:Etil asetat (5:1) sisteminde 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülerek 4 bant elde edilmiştir. 4. banttan TBB IIID+IVA (50-59) 4.2 kodlu Artemin 10 mg miktarında elde edilmiştir.

Çizelge 4.19 TBB IIID+IVA fraksiyonunun MPLC çözücü sistemleri

Kullanılan çözücü sistemi	İlk Fraksiyon	Son Fraksiyon
Benzen:CHCl ₃ :Eter(1:1:1)	TBB IIID+IVA.1	TBBIIID+IVA.100
Benzen:CHCl ₃ :Eter(3:4:4)	TBBIIID+IVA101	TBBIIID+IVA.150
Benzen:CHCl ₃ :Eter(1:2:2)	TBBIIID+IVA.151	TBBIIID+IVA.180
CHCl ₃ :Eter(1:1)	TBBIIID+IVA.181	TBBIIID+IVA.200
Eter	TBBIIID+IVA.201	TBBIIID+IVA.240
Eter:EA(1:1)	TBBIIID+IVA.241	TBBIIID+IVA.260
EA	TBBIIID+IVA.261	TBBIIID+IVA.275
MeOH	TBBIIID+IVA.276	TBBIII+IVA.281

4.1.3.1 TBB IID+IVA (50-59) 4.2=Artemin

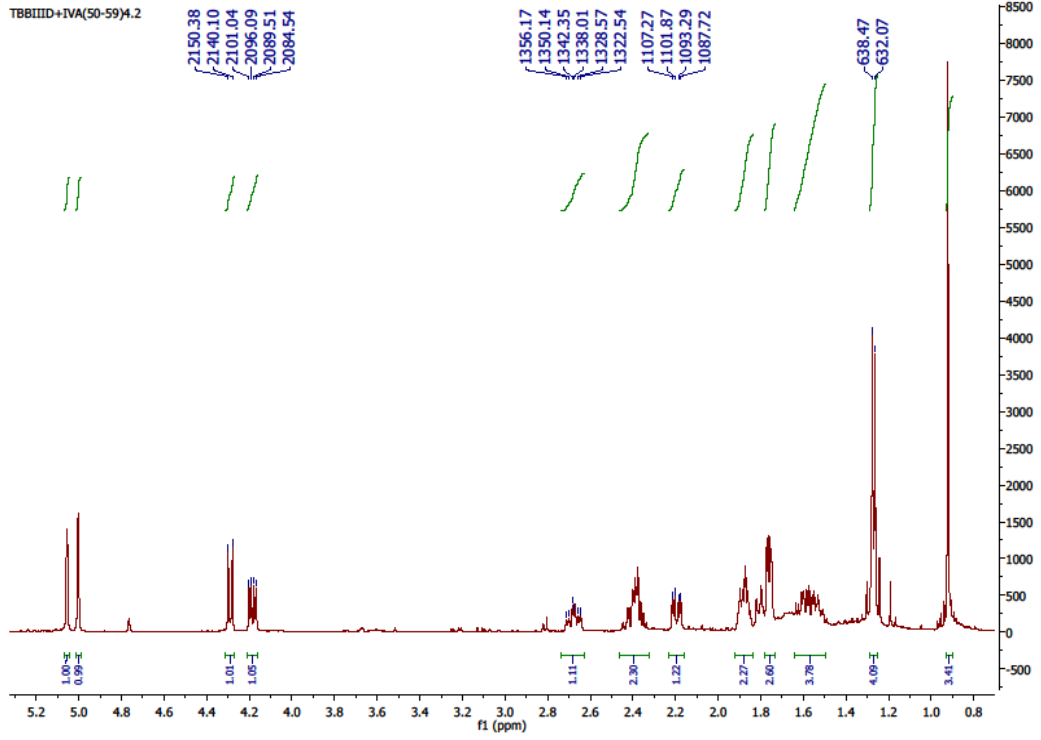
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.20’de Artemin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.71’de Artemin moleküler yapısı, Şekil 4.72’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.73’te COSY NMR spektrumu, Şekil 4.74’te APT spektrumu, Şekil 4.75’te HSQC spektrumu ve Şekil 4.76’da HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [179].



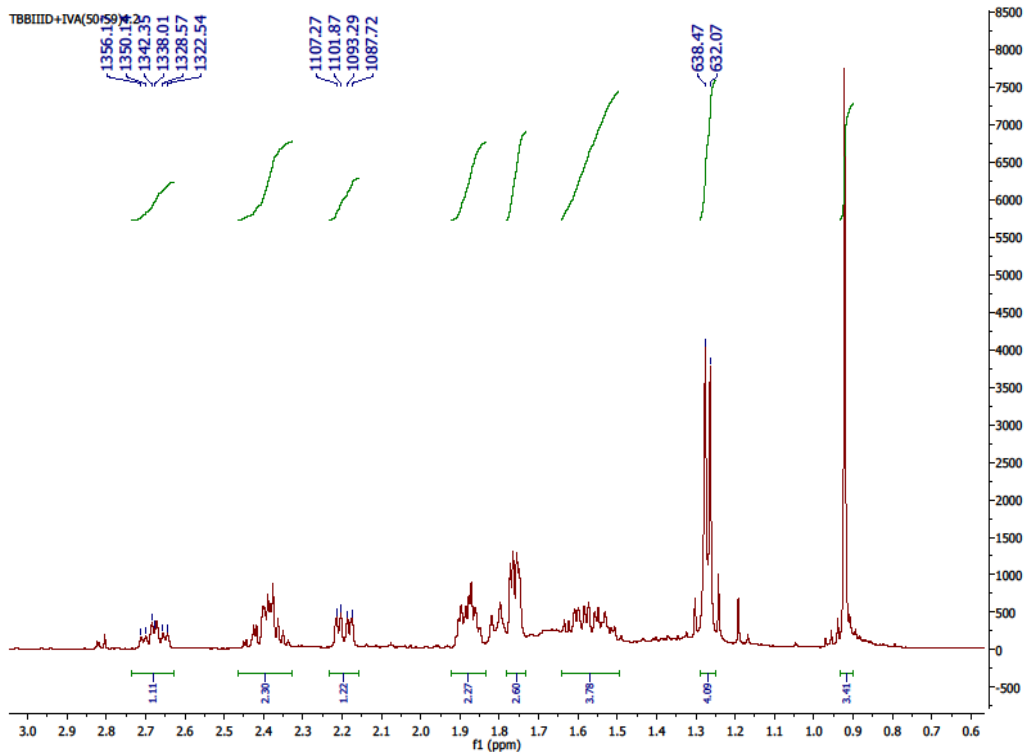
Şekil 4.71 Artemin moleküler yapısı

Çizelge 4.20 Artemin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

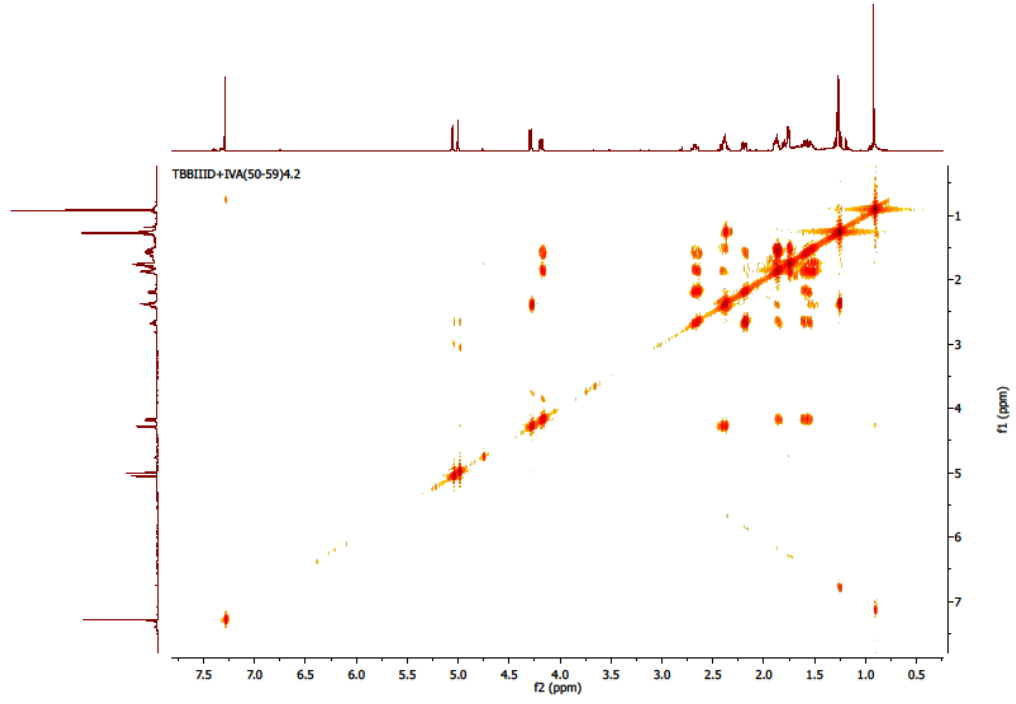
H	¹H-NMR	C	APT
1	4.18 dd (1H, <i>J</i> =4.95;11.5 Hz)	1	71.69
2	1.88 m (1H)	2	29.6
2'	1.58 m (1H)	3	29.88
3	2.68 ddd (1H, <i>J</i> =6.0;14;14 Hz)	4	144.96
3'	2.20 dd (1H, <i>J</i> =5.4;13.9 Hz)	5	76.66
6	4.30 d (1H, <i>J</i> =10.28 Hz)	6	81.53
7	2.40 m (1H)	7	45.36
8	1.88 m (1H)	8	22.79
8'	1.57 m (1H)	9	30.3
9	1.60 m (1H)	10	44.54
9'	1.85 m (1H)	11	41.21
11	2.40 m (1H)	12	179.4
13	1.27 d (3H, <i>J</i> =6.4 Hz)	13	12.43
14	0.92 s (3H)	14	13.21
15	5.05 brs (1H)	15	112.39
15'	5.00 brs (1H)		



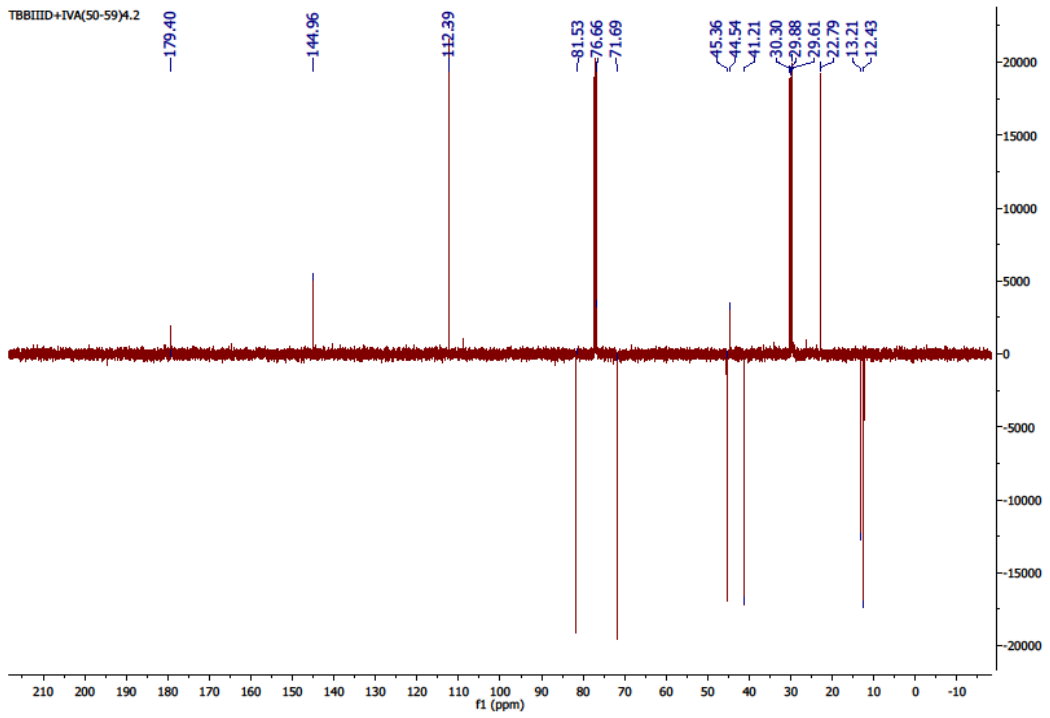
Şekil 4.72 Artemin ¹H NMR spektrumu



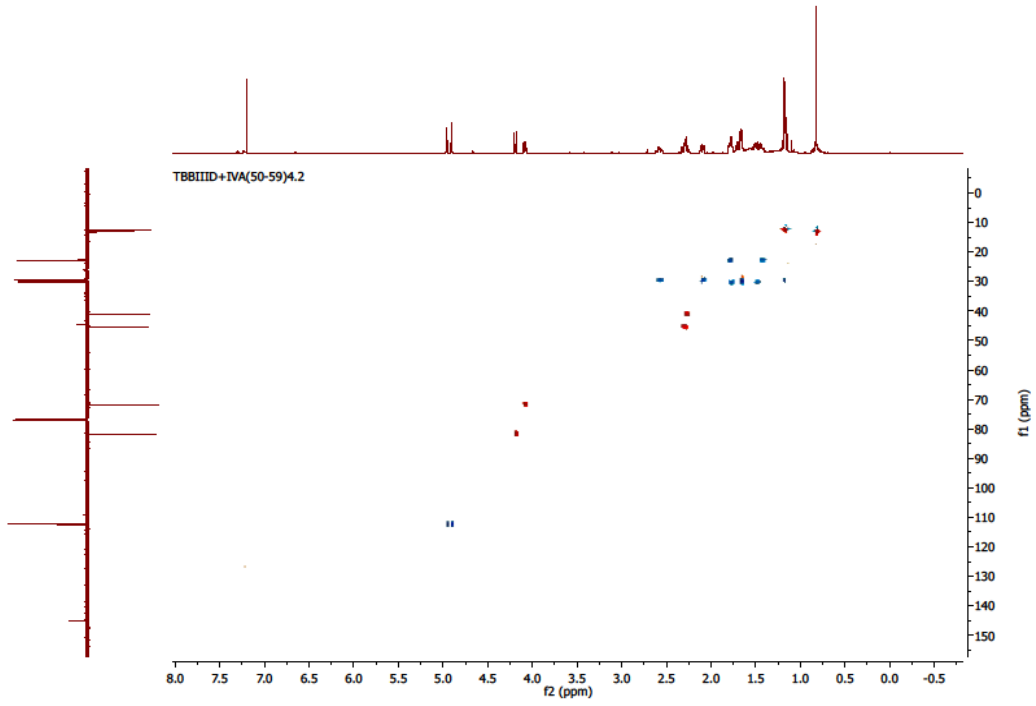
Şekil 4.72 Artemin ¹H NMR spektrumu



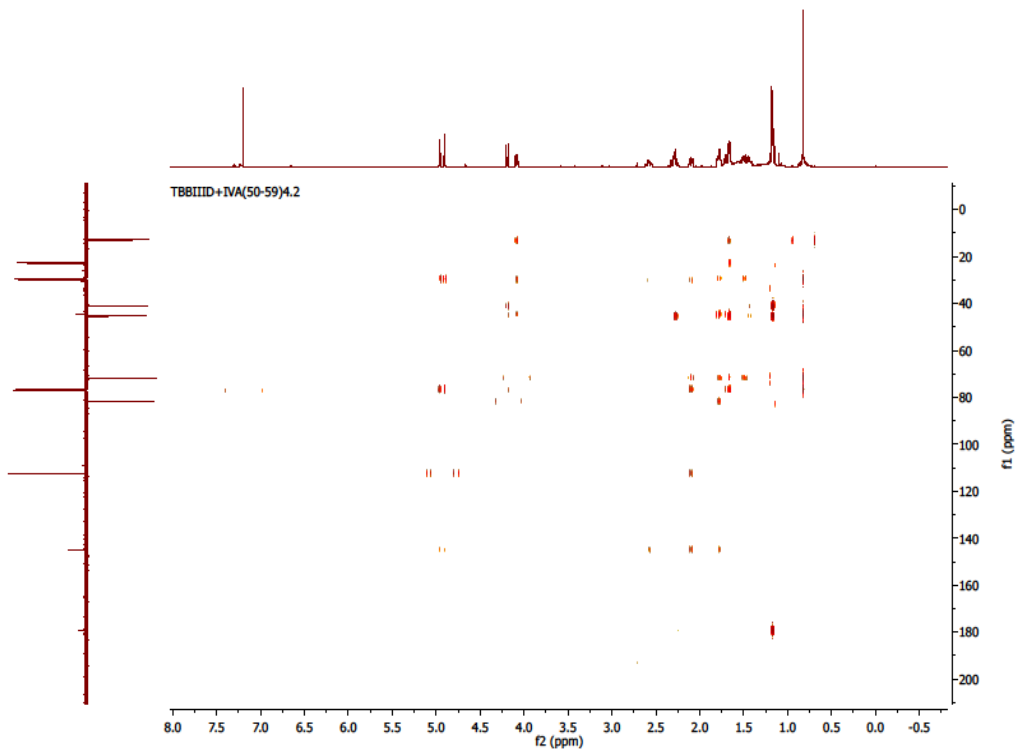
Şekil 4.73 Artemin COSY spektrumu



Şekil 4.74 Artemin APT spektrumu



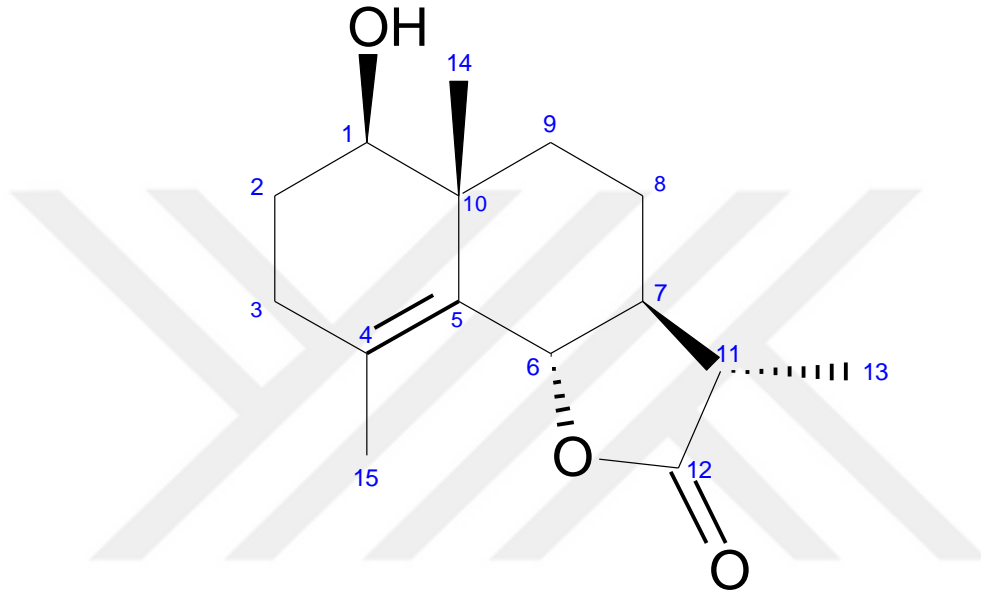
Şekil 4.75 Artemin HSQC spektrumu



Şekil 4.76 Artemin HMBC spektrumu

4.1.3.2 TBB IID+IVA (28-35) 4.3.2=Artesin

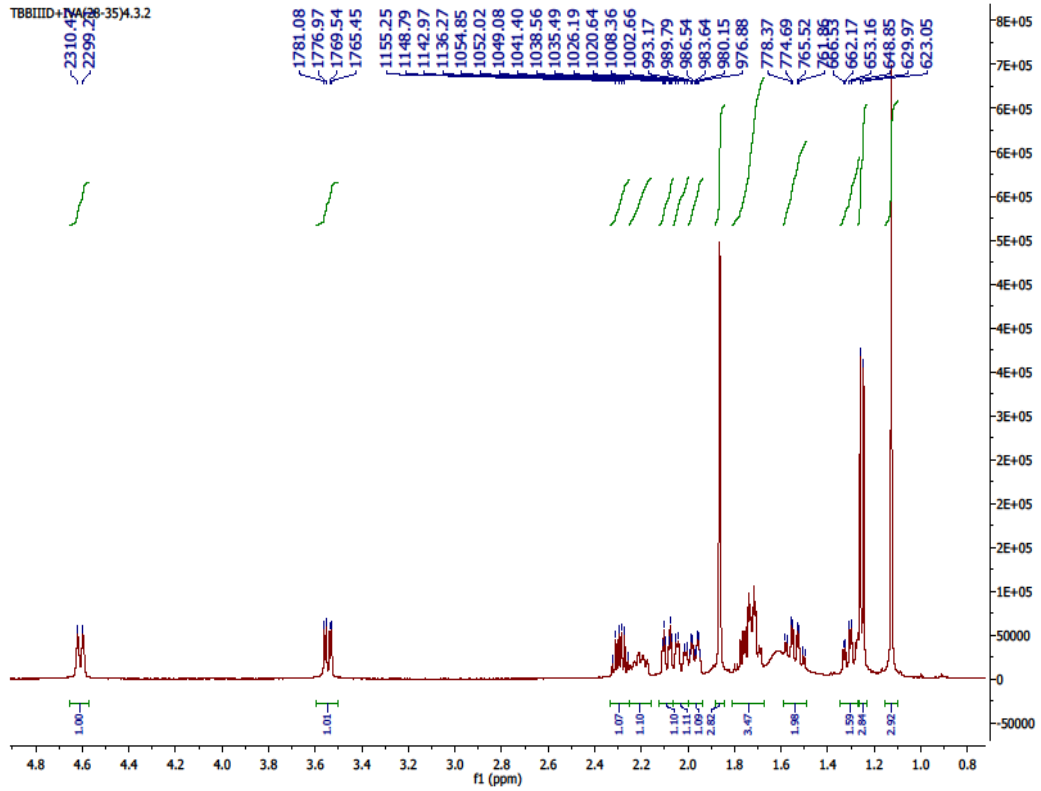
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.21’de Artesin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.77’de Artesin moleküler yapısı, Şekil 4.78’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.79’da COSY spektrumu, Şekil 4.80’de APT spektrumu, Şekil 4.81’de HSQC spektrumu ve Şekil 4.82’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [179].



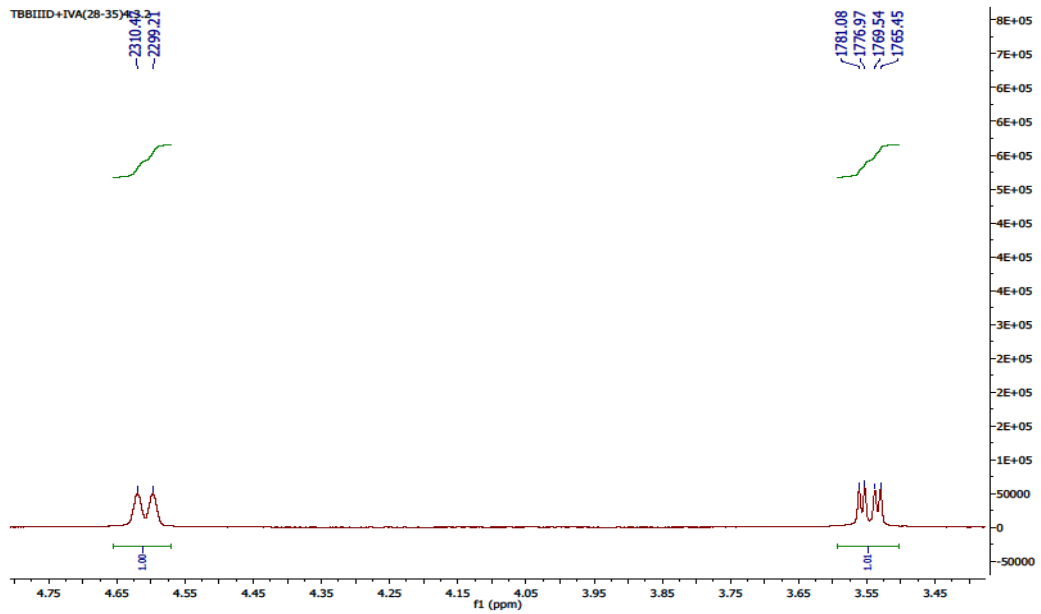
Şekil 4.77 Artesin moleküler yapısı

Çizelge 4.21 Artesin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

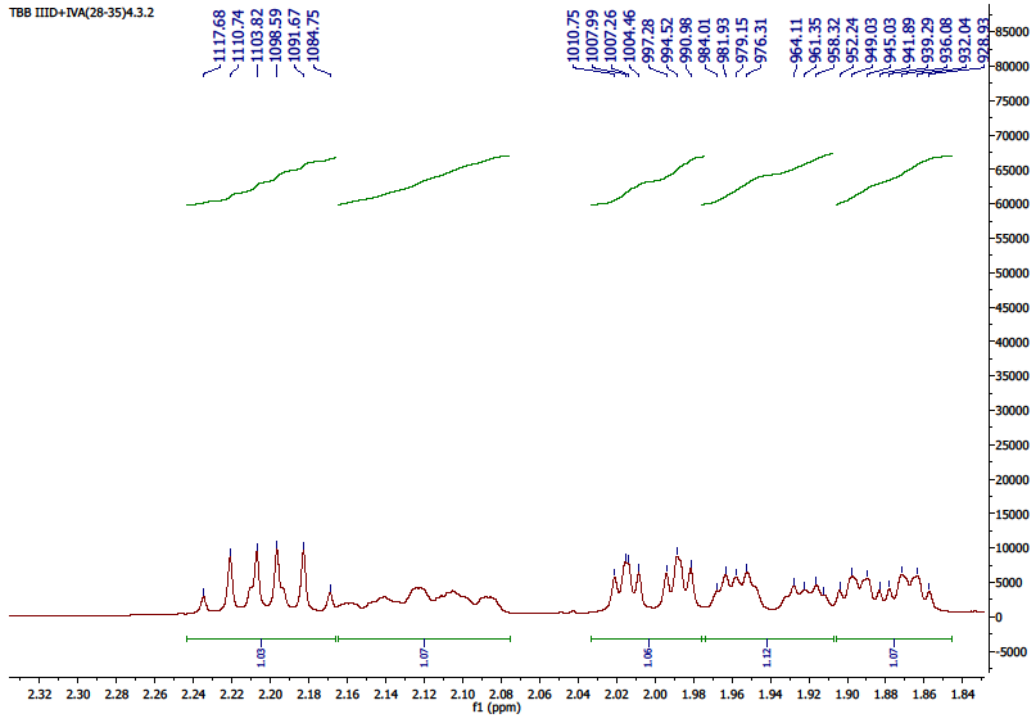
H	¹H-NMR	C	APT
1	3.54 dd (1H, <i>J</i> =4.0;11.5 Hz)	1	77.69
2	1.72 m (1H)	2	27.06
2'	1.72 m (1H)	3	38.3
3	2.20 m (1H)	4	125.92
3'	2.00 m (1H)	5	128.75
6	4.61 d (1H, <i>J</i> =10.28 Hz)	6	83.1
7	1.72 m (1H)	7	52.86
8	1.54 dddd (1H, <i>J</i> =3.5;12.68;12.7;12.85 Hz)	8	24.18
8'	1.30 m (1H)	9	33.35
9	2.09 ddd (1H, <i>J</i> =2.8;2.8;13.46 Hz)	10	41.7
9'	1.97 ddd (1H, <i>J</i> =3.3;6.68;9.64 Hz)	11	40.89
11	2.29 dq (1H, <i>J</i> =7.0;13 Hz)	12	178.57
13	1.25 d (3H, <i>J</i> =7 Hz)	13	12.24
14	1.12 s (3H)	14	18.46
15	1.86 brs (3H)	15	19.77



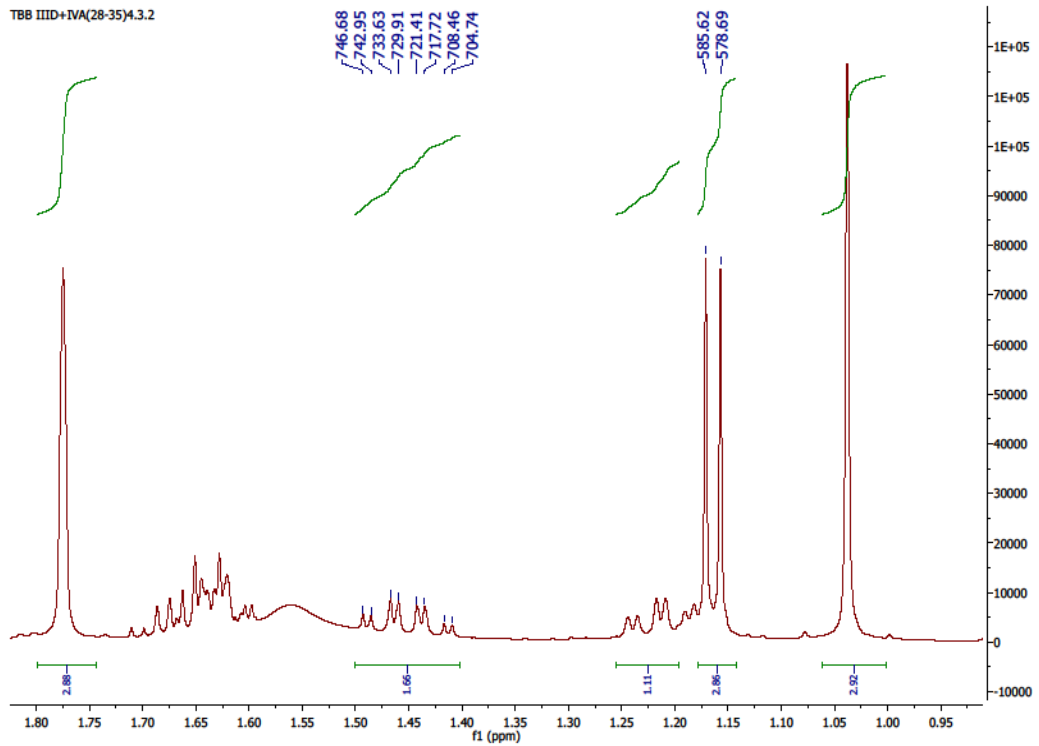
Şekil 4.78 Artesin ^1H NMR spektrumu



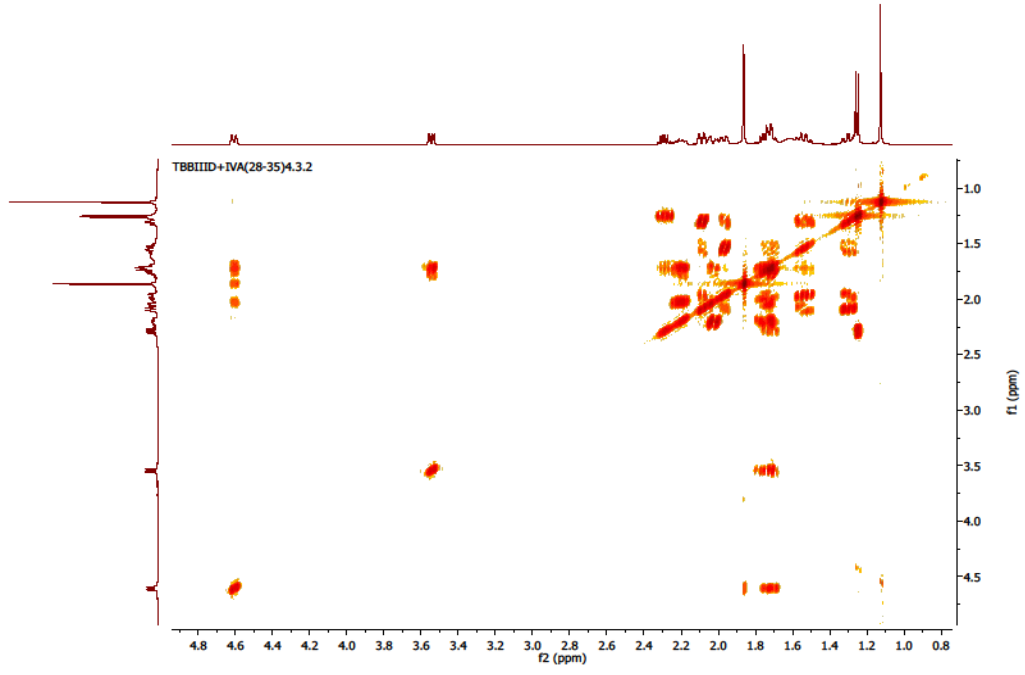
Şekil 4.78 Artesin ^1H NMR spektrumu



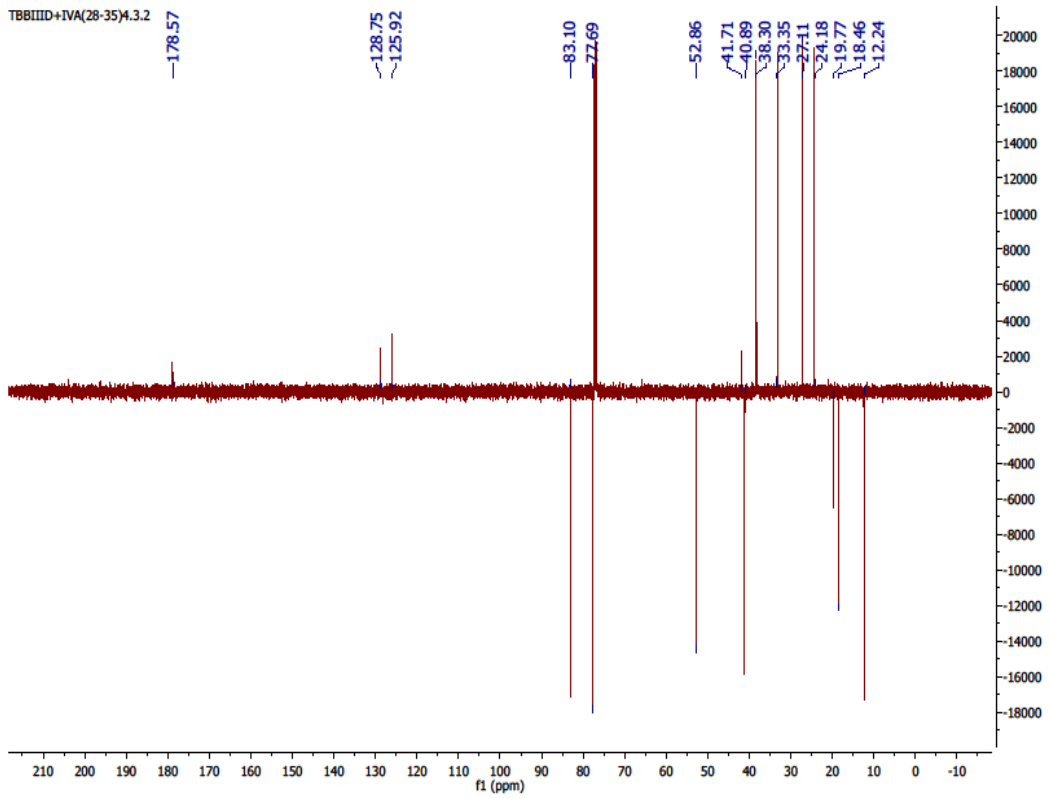
Şekil 4.78 Artesin ^1H NMR spektrumu



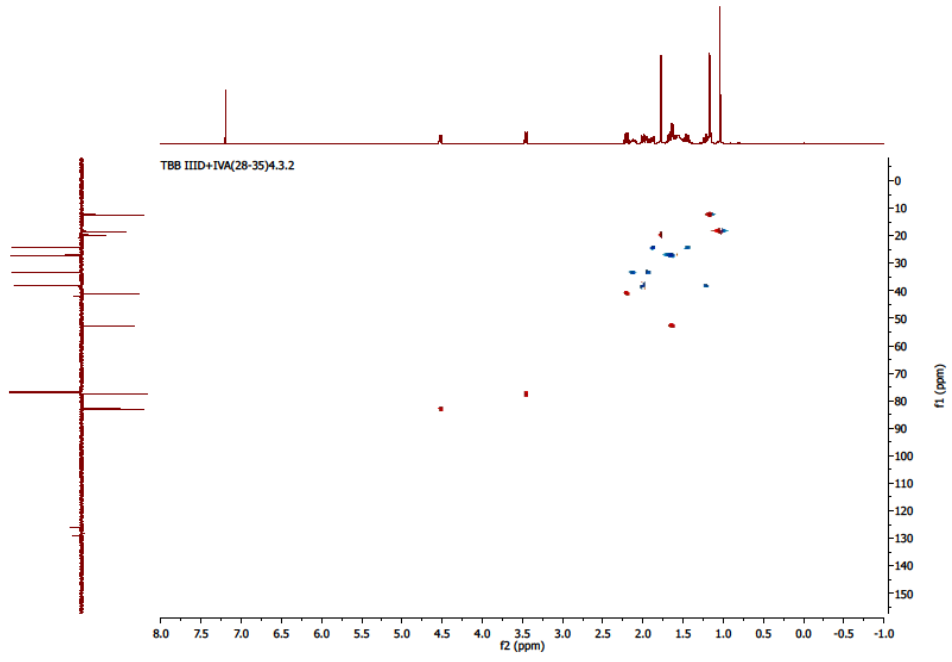
Şekil 4.78 Artesin ^1H NMR spektrumu



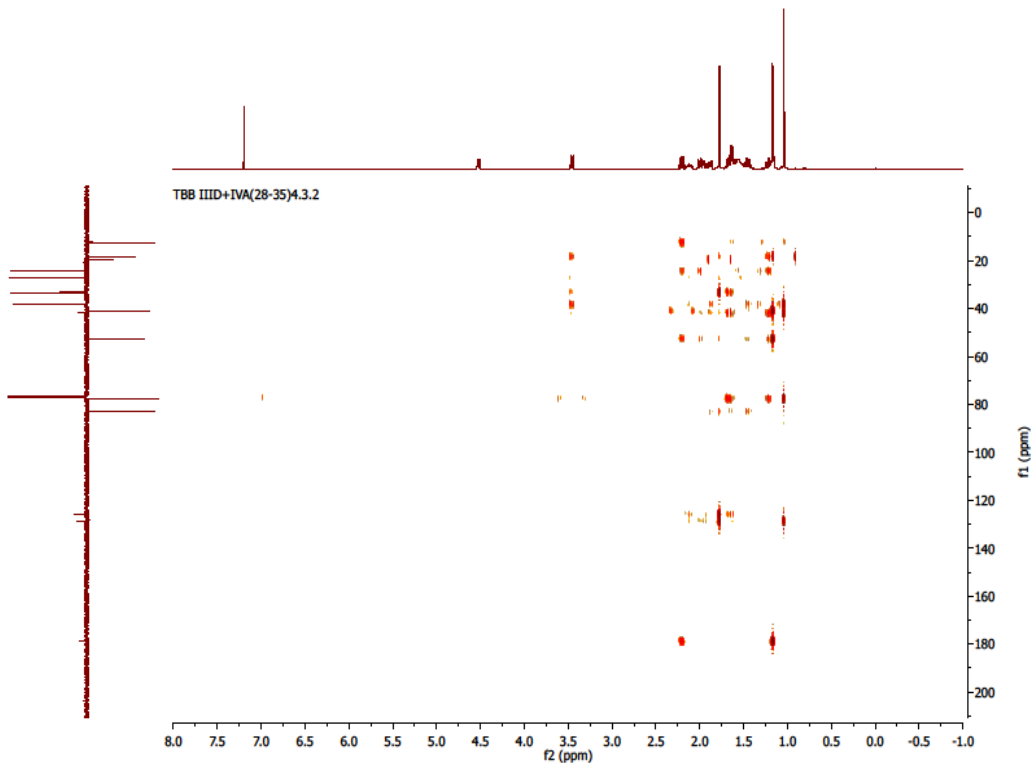
Şekil 4.79 Artesin COSY spektrumu



Şekil 4.80 Artesin APT spektrumu



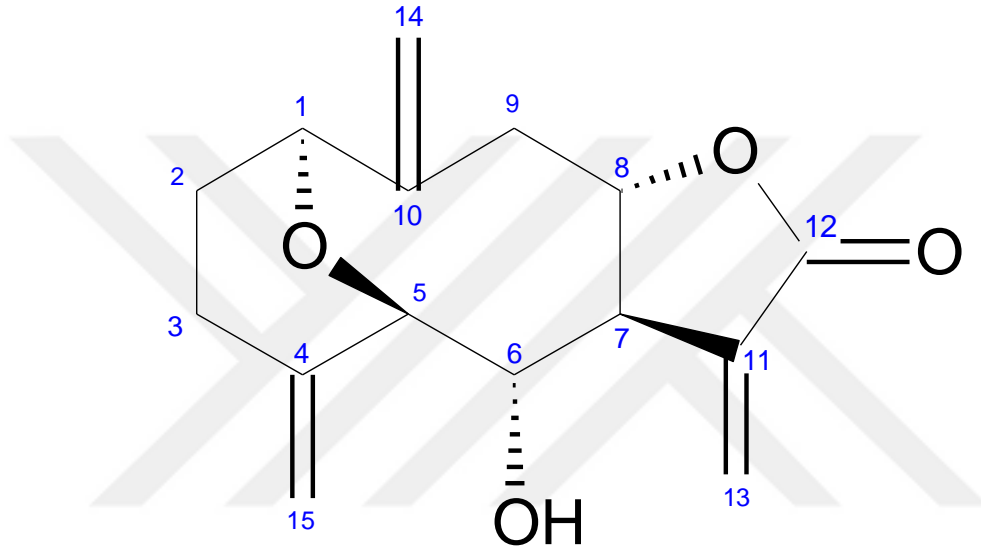
Şekil 4.81 Artesin HSQC spektrumu



Şekil 4.82 Artesin HMBC spektrumu

4.1.3.3 TBB IID+IVA (28-35) 4.4.3=Germacranolide with an 1,5-ether linkage

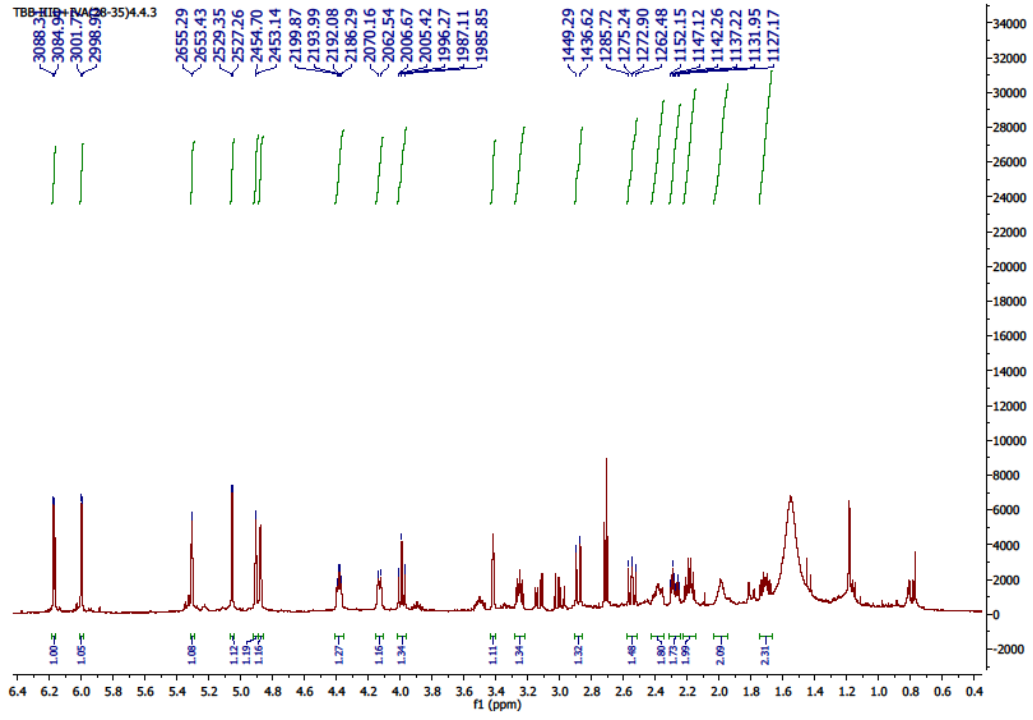
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.22’de Germacranolide with an 1,5-ether linkage adlı maddenin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.83’te Germacranolide with an 1,5-ether linkage adlı maddenin moleküler yapısı, Şekil 4.84’te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.85’te COSY spektrumu, Şekil 4.86’da APT spektrumu, Şekil 4.87’de HSQC spektrumu ve Şekil 4.88’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [9].



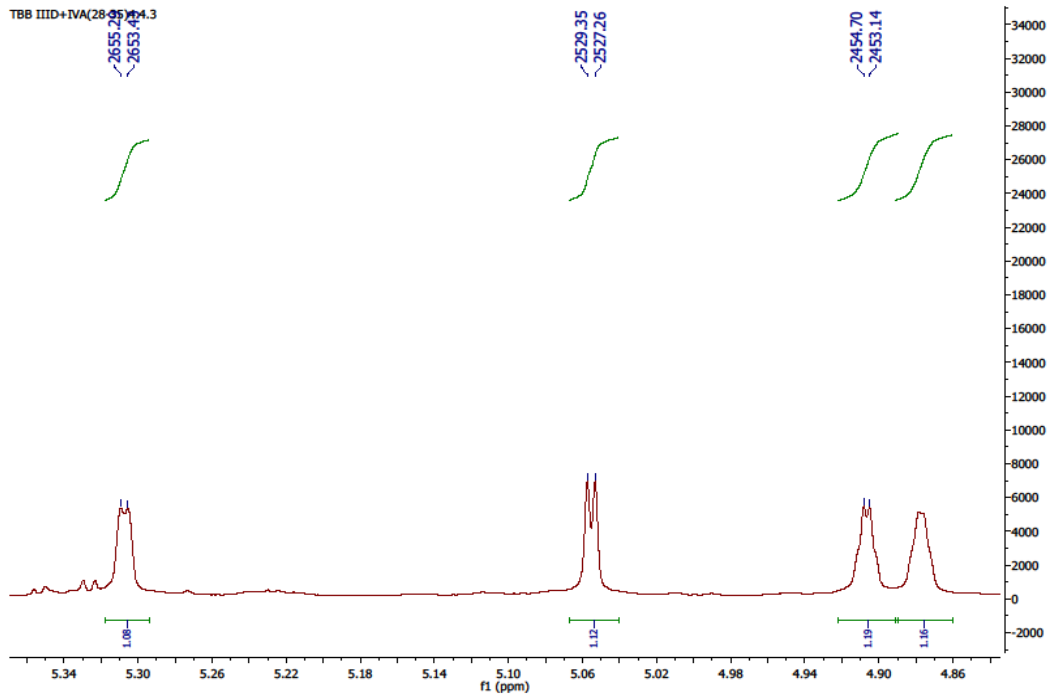
Şekil 4.83 Germacranolide with an 1,5-ether linkage moleküler yapısı

Çizelge 4.22 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

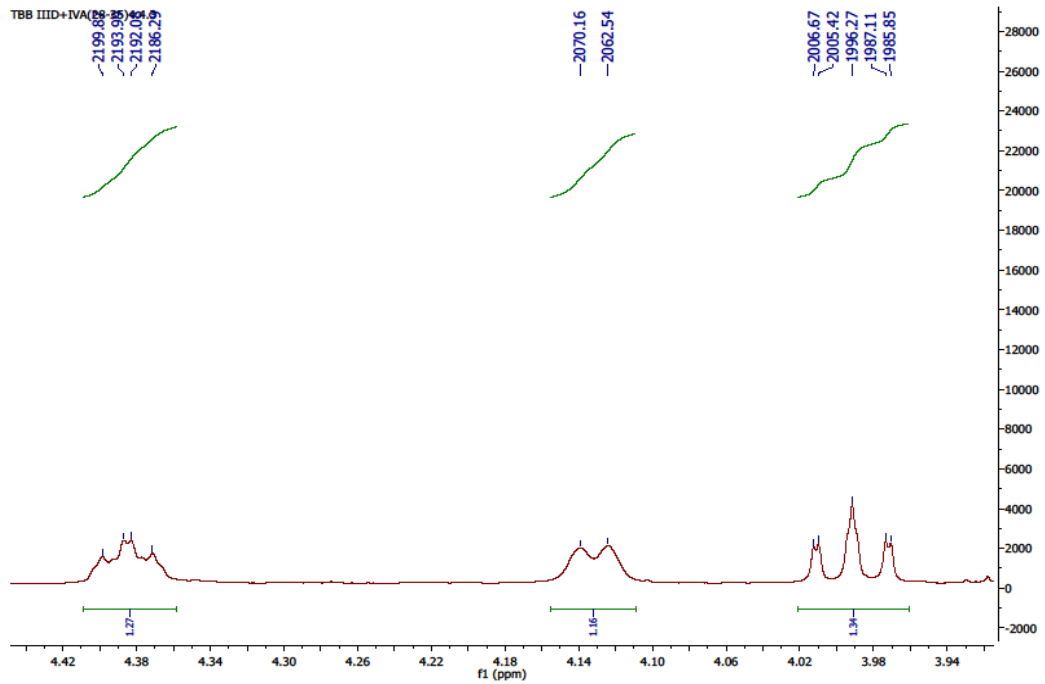
H	¹ H-NMR	C	APT
1	4.46 dddd (1H, $J=2.4;2.0;2.0;8.0$ Hz)	1	75.37
2	2.26 m (1H)	2	26.79
2'	1.78 m (1H)	3	28.12
3	2.45 m (1H)	4	149.88
3'	2.36 m (1H)	5	72.99
5	3.49 brs (1H)	6	72.33
6	4.21 brd (1H, $J=7.6$ Hz)	7	53.61
7	3.33 m (1H)	8	81.62
8	4.07 ddd (1H, $J=1.0;10.3;10.3$ Hz)	9	42.79
9	2.96 brd (1H, $J=13.24$ Hz)	10	144.16
9'	2.63 dd (1H, $J=12.6;10.6$ Hz)	11	139.08
13	6.25 brd (1H, $J=3.6$ Hz)	12	169.47
13'	6.08 brd (1H, $J=3.26$ Hz)	13	121.49
14	5.38 d (1H, $J=1.5$ Hz)	14	107.08
14'	5.13 brs (1H)	15	117.64
15	4.98 d (1H, $J=1.5$ Hz)		
15'	4.95 brs (1H)		



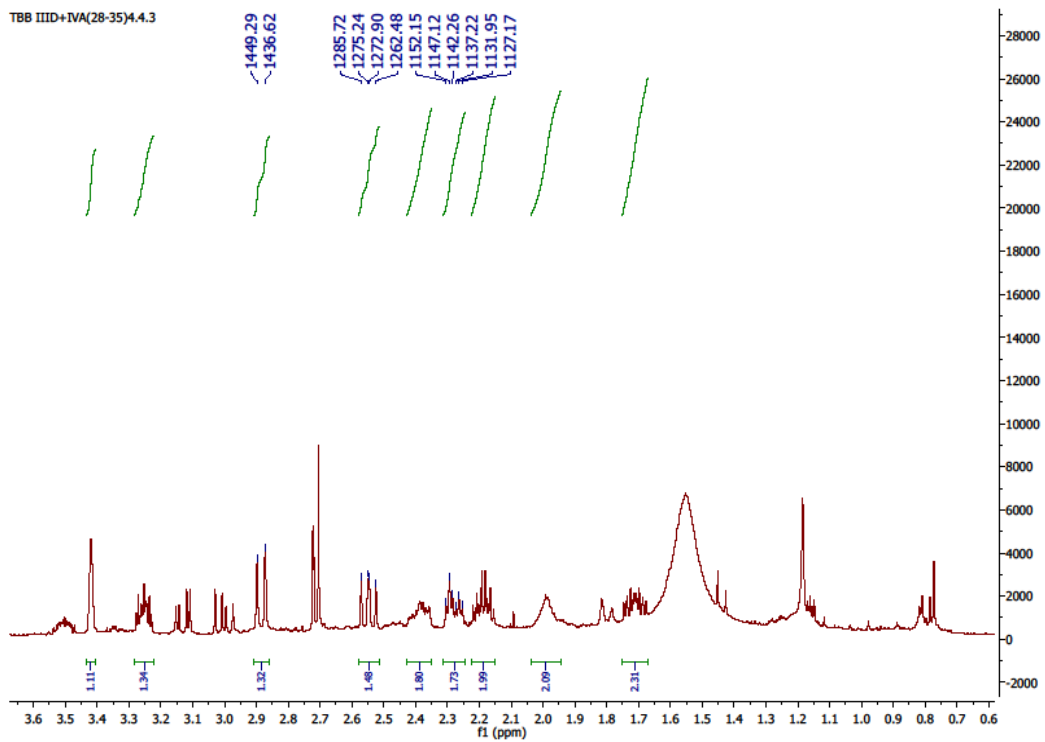
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹H NMR spektrumu



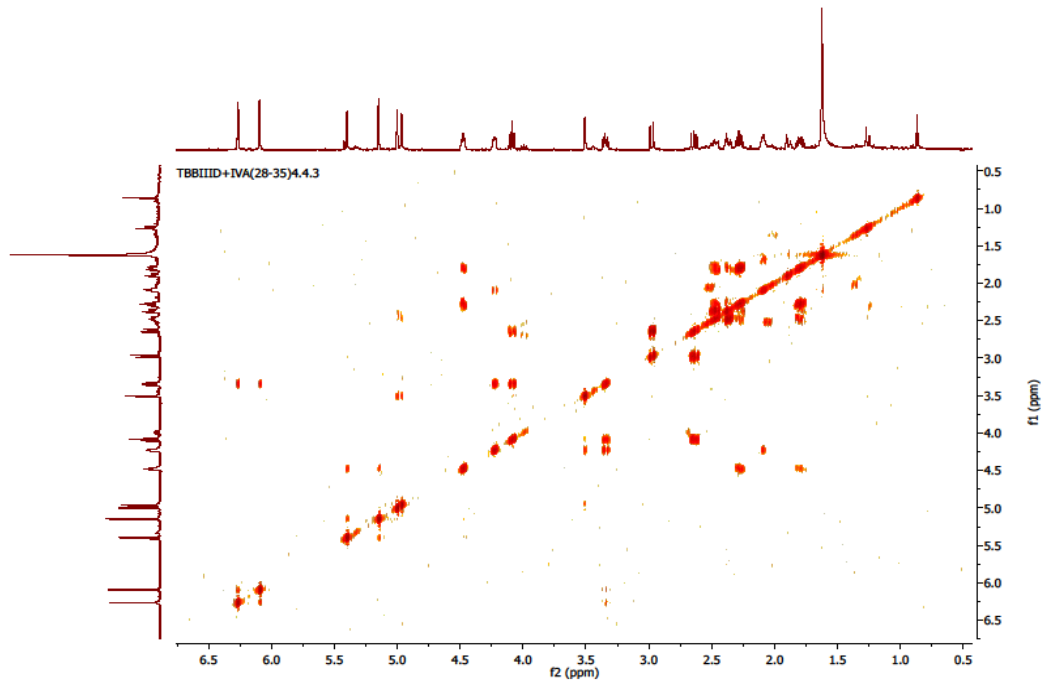
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ¹H NMR spektrumu



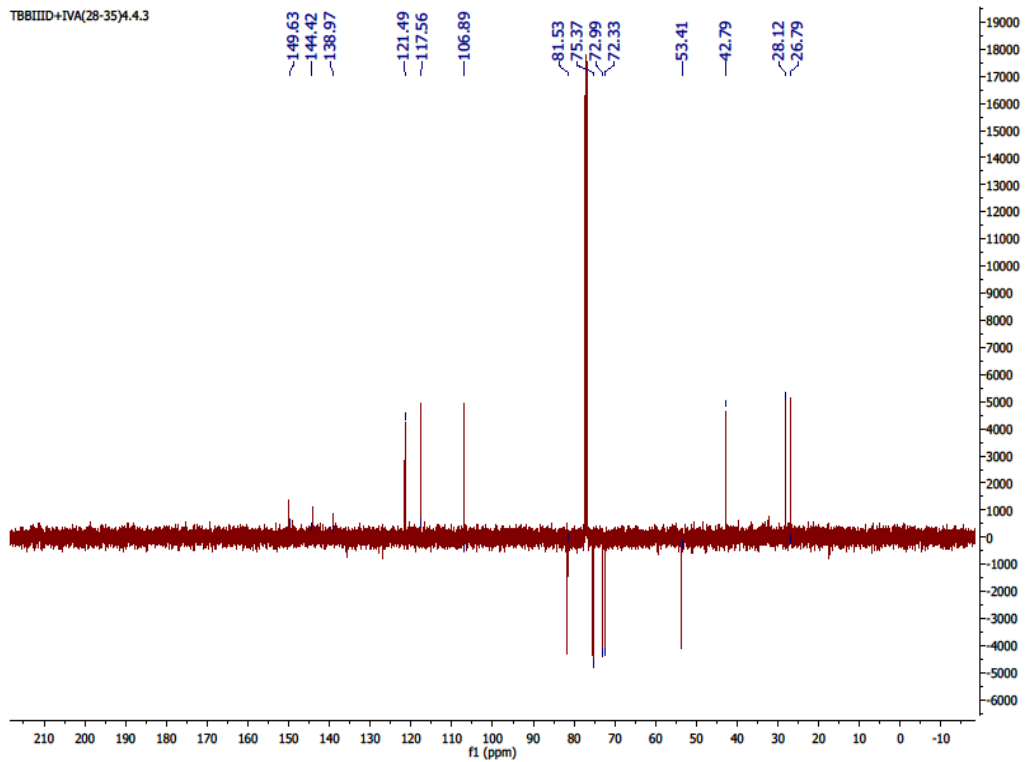
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ^1H NMR spektrumu



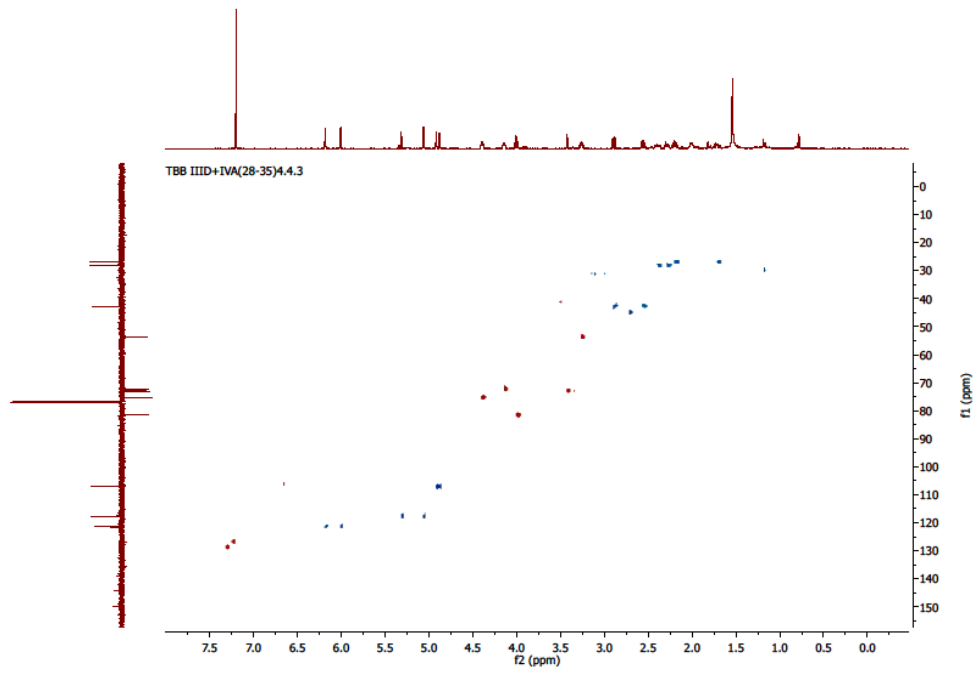
Şekil 4.84 Germacranolide with an 1,5-ether linkage ^1H NMR spektrumu



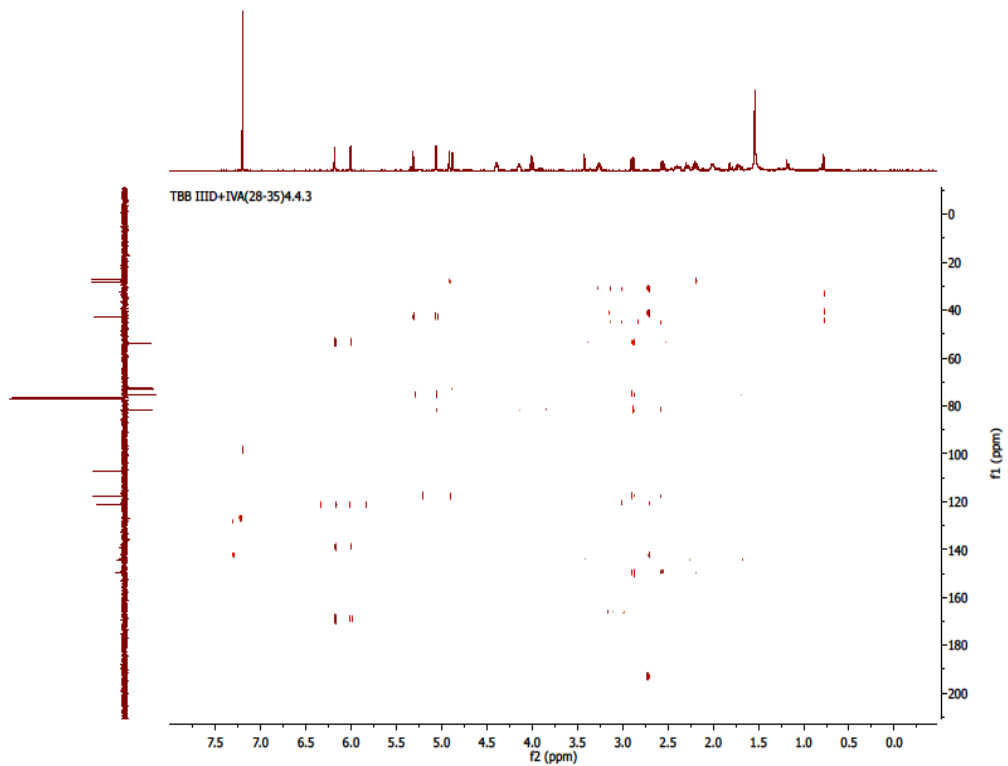
Şekil 4.85 Germacranolide with an 1,5-ether linkage COSY spektrumu



Şekil 4.86 Germacranolide with an 1,5-ether linkage APT spektrumu



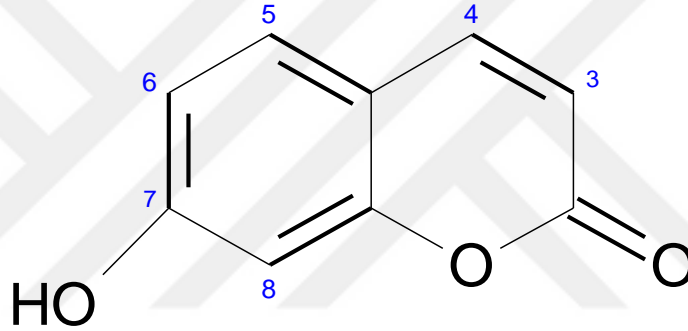
Şekil 4.87 Germacranolide with an 1,5-ether linkage HSQC spektrumu



Şekil 4.88 Germacranolide with an 1,5-ether linkage HMBC spektrumu

4.1.3.4 TBB IID+IVA (28-35) 4.4.7=7-hidroksikumarin (Umbelliferone)

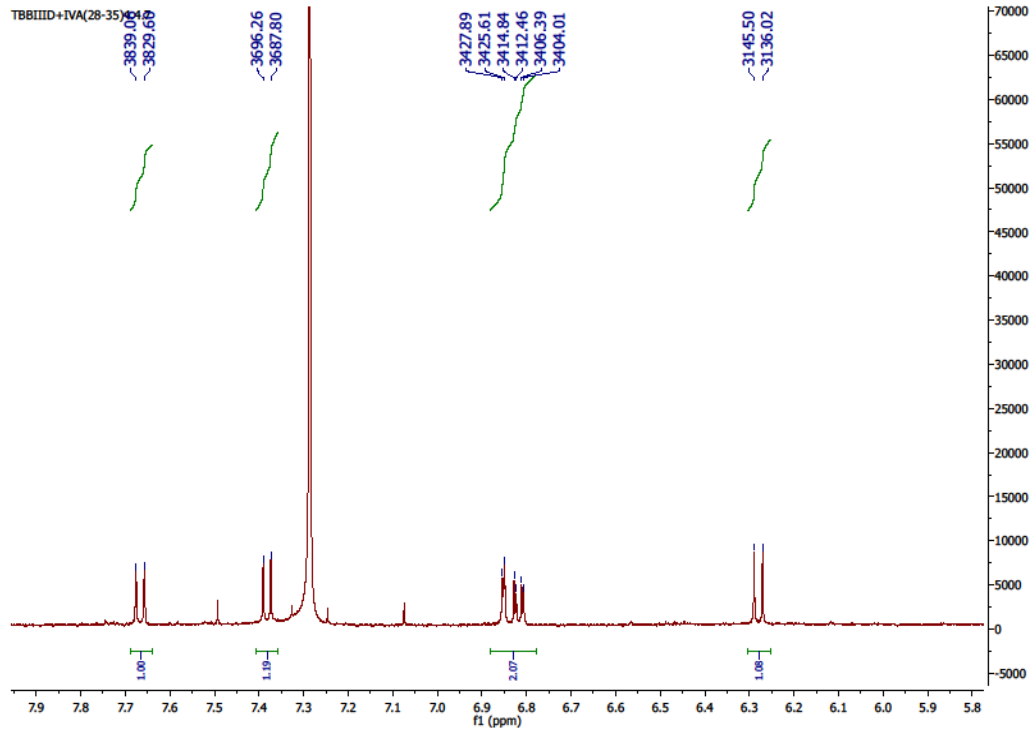
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, COSY) aydınlatılmıştır. Dötoro kloroformda çekilen ^1H -NMR spektrumunda δ 7.67'de H-4 (1H, d, $J=9.4$ Hz) protonu δ 6.28'de H-3 (1H, d, $J=9.4$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. δ 6.82'de H-6 (1H, o,m, $J=8.4;2.3$ Hz) protonu δ 6.85'de H-8 (1H, $J=2.3$ Hz) protonu ile meta etkileşim ve δ 7.38'de H-5 (1H, o, $J=8.4$ Hz) protonu ile orto etkileşim göstermektedir. 254 nm UV ışıkta açık mavi, 366 nm'de ise parlak mavi renk veren bu bileşik seryum sülfat belirteci püskürtülüp ısıtıcı üzerinde yakıldığında görülmemektedir. Çizelge 4.23'te Umbelliferone ^1H NMR kimyasal kayma değerleri Şekil 4.89'da Umbelliferone moleküler yapısı, Şekil 4.90'da ^1H NMR spektrumu ve Şekil 4.91'de COSY spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [179].



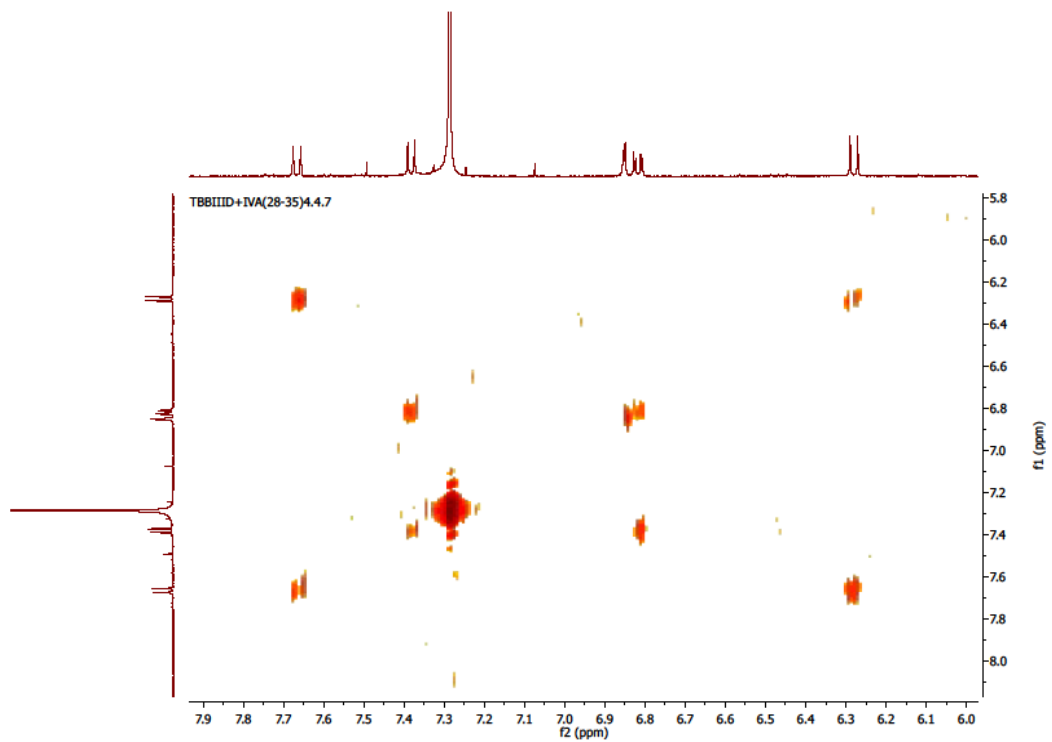
Şekil 4.89 Umbelliferone moleküler yapısı

Çizelge 4.23 Umbelliferone ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) kimyasal kayma değerleri

H	^1H -NMR
3	6.28 d (1H, $J=9.4$ Hz)
4	7.67 d (1H, $J=9.4$ Hz)
5	7.38 o (1H, $J=8.4$ Hz)
6	6.82 o,m (1H, $J=8.4;2.3$)
8	6.85 m (1H, $J=2.3$ Hz)



Şekil 4.90 Umbelliferone ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.91 Umbelliferone COSY spektrumu

4.1.4 Fr7-TBB IVC fraksiyonundan izole edilen maddeler

TBB IVC fraksiyonu CHCl_3 :Eter (1:1) sisteminde MPLC yapılmıştır. MPLC çalışması sonucunda 190 fraksiyon toplanmış ve ince tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. MPLC’de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.24’te verilmektedir.

TBB IVC (12-75) fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış ve 38 fraksiyon toplanmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri Çizelge 4.25’te verilmektedir. TBB IVC (12-75) 29 fraksiyonu CHCl_3 :Eter (3:1) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 4 bant elde edilmiştir. 4. banttan TBB IVC (12-75) 29 (4.2) kodlu Tavulin 5 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVC (12-75) (25-28) fraksiyonu CHCl_3 :Eter (1:1) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 4 bant elde edilmiştir. 3. banttan daha önce izole edilen Tamirin 10 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVC (76-175) fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış ve 37 fraksiyon toplanmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri Çizelge 4.26’da verilmektedir. TBB IVC (76-175) (16-19) fraksiyonu CHCl_3 :Eter (3:1) çözücü sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılmış ve 7 bant elde edilmiştir. 2. banttan daha önce izole edilen Santonin 7 mg miktarında elde edilmiştir. 6. banttan TBB IVC (76-175) (16-19) 6 kodlu Tavulin 8 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB IVC (76-175) (30-33) fraksiyonu CHCl_3 :Eter (3:1) sisteminde 4 defa preparatif ince tabaka kromatografisi ile yürütülerek 7 bant elde edilmiştir. 4. banttan TBB IVC(76-175) (30-33) 4.2 kodlu $1\alpha,8\alpha$ -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A 6 mg ve 6. banttan TBB IVC (76-175) (30-33) 6 kodlu 1α -Hidroksi-desasetilirinol-4 $\alpha,5\beta$ -epoksit 7 mg miktarında elde edilmiştir.

Çizelge 4.24 TBB IVC fraksiyonunun MPLC çözücü sistemi

Kullanılan çözücü sistemi	İlk Fraksiyon	Son Fraksiyon
CHCl ₃	TBB IVC.1	TBBIVC.25
CHCl ₃ :Eter(90:10)	TBBIVC.26	TBBIVC.40
CHCl ₃ :Eter(80:20)	TBBIVC.41	TBBIVC.55
CHCl ₃ :Eter(70:30)	TBBIVC.56	TBBIVC.70
CHCl ₃ :Eter(60:40)	TBBIVC.71	TBBIVC.85
CHCl ₃ :Eter(50:50)	TBBIVC.86	TBBIVC.100
CHCl ₃ :Eter(40:60)	TBBIVC.101	TBBIVC.115
CHCl ₃ :Eter(30:70)	TBBIVC.116	TBBIVC.130
CHCl ₃ :Eter(20:80)	TBBIVC.131	TBBIVC.145
CHCl ₃ :Eter(10:90)	TBBIVC.146	TBBIVC.160
Eter	TBBIVC.161	TBBIVC.170
Etil asetat	TBBIVC.171	TBBIVC.180
MeOH	TBBIVC.181	TBBIVC.190

Çizelge 4.25 TBB IVC(12-75) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri

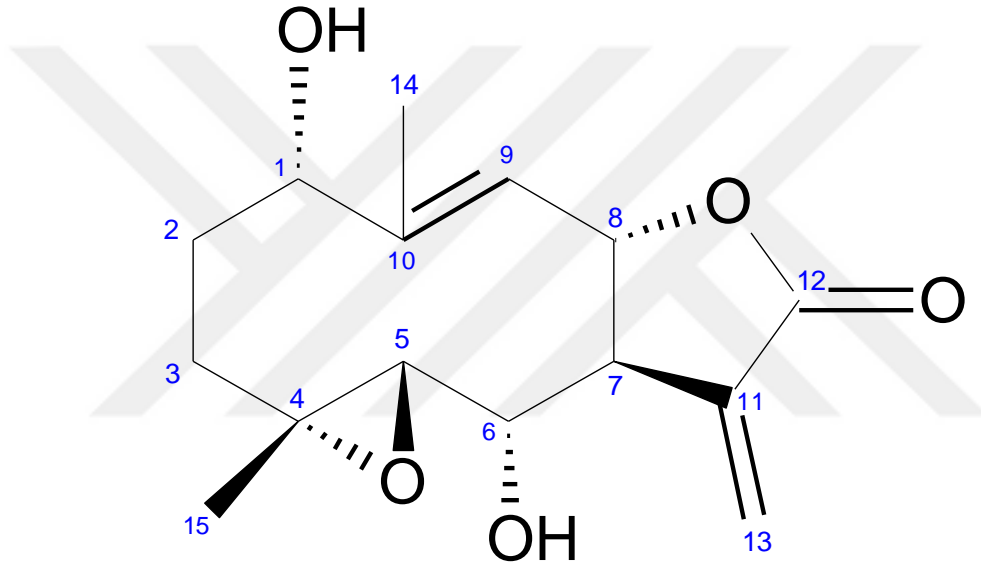
Çözücü sistemi	Miktar
% 100 CHCl ₃	100 ml
% 90 CHCl ₃ : % 10 Eter	100 ml
% 70 CHCl ₃ : % 30 Eter	100 ml
% 50 CHCl ₃ : % 50 Eter	100 ml
% 40 CHCl ₃ : % 60 Eter	100 ml
% 30 CHCl ₃ : % 70 Eter	100 ml
% 20 CHCl ₃ : % 80 Eter	100 ml
% 100 Eter	100 ml
% 100 MeOH	300 ml

Çizelge 4.26 TBB IVC(76-175) fraksiyonunun kolon kromatografi çözücü sistemleri

Çözücü sistemi	Miktar
% 50 CHCl ₃ : % 50 Eter	100 ml
% 50 CHCl ₃ : % 50 Eter	100 ml
% 50 CHCl ₃ : % 50 Eter	100 ml
% 40 CHCl ₃ : % 60 Eter	100 ml
% 30 CHCl ₃ : % 70 Eter	100 ml
% 20 CHCl ₃ : % 80 Eter	100 ml
% 10 CHCl ₃ : % 90 Eter	100 ml
% 100 Eter	100 ml
% 100 MeOH	300 ml

4.1.4.1 TBB IVC (76-175) (30-33) 6=1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit (1 α -Hydroxy-desacetylirinol-4 α ,5 β -epoxide)

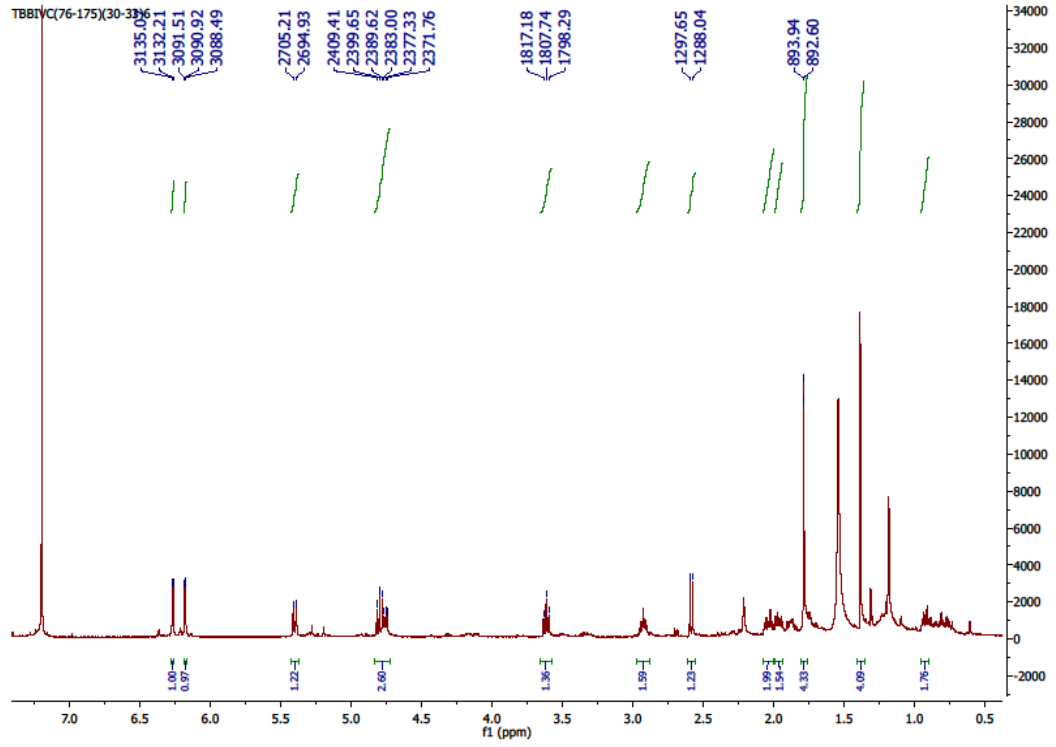
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.27’de 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.92’de 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit moleküler yapısı, Şekil 4.93’te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.94’te COSY spektrumu, Şekil 4.95’te APT spektrumu, Şekil 4.96’da HSQC spektrumu ve Şekil 4.97’de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [196].



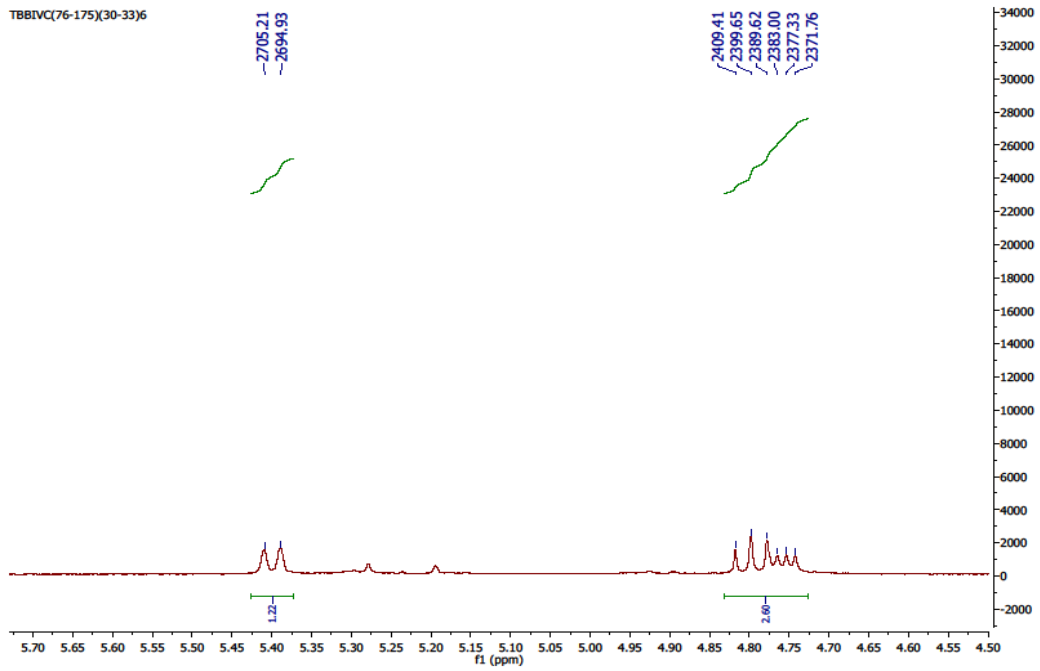
Şekil 4.92 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit moleküler yapısı

Çizelge 4.27 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve APT (125 MHz, CDCl₃+d-aseton)

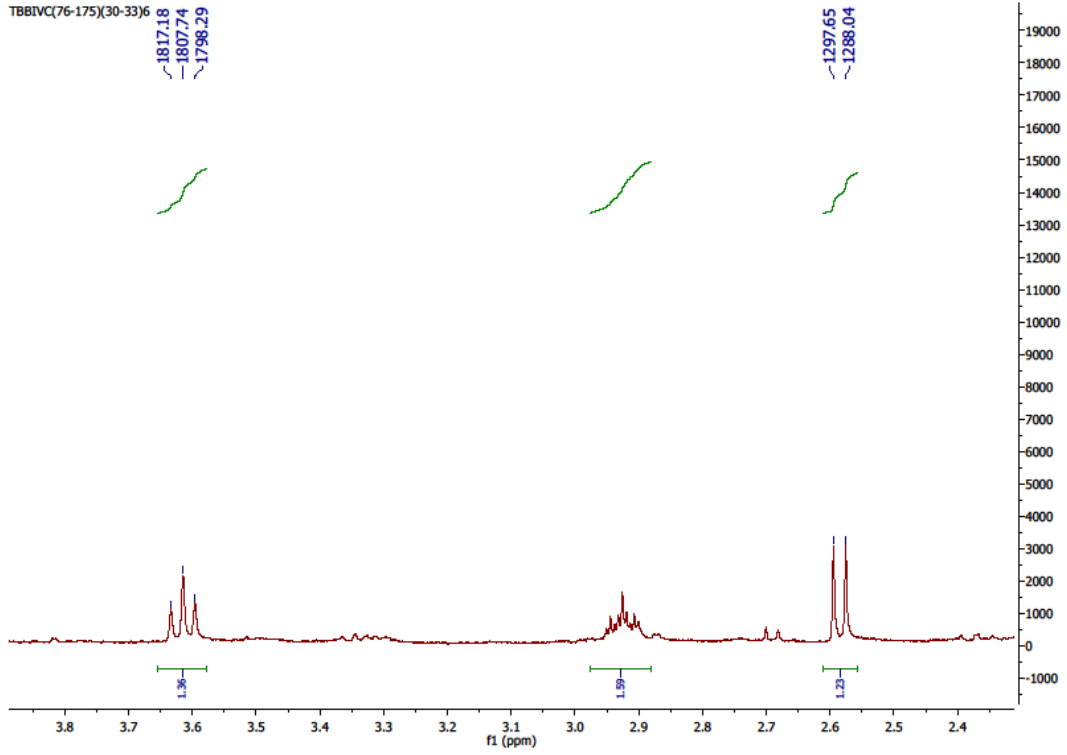
H	¹H-NMR	C	APT
1	4.76 dd (1H, <i>J</i> =11.3;5.5 Hz)	1	66.5
2	1.96 m (1H)	2	30
2'	1.85 m (1H)	3	34
3	2.05 m (1H)	4	62
3'	0.89 m (1H)	5	69.96
5	2.58 d (1H, <i>J</i> =9.6 Hz)	6	71
6	3.62 dd (1H, <i>J</i> =9.44;9.45 Hz)	7	50.7
7	2.93 m (1H)	8	74
8	4.80 dd (1H, <i>J</i> =9.7;10.3 Hz)	9	126.36
9	5.40 brd (1H, <i>J</i> =10.28 Hz)	10	145.6
13	6.27 brd (1H, <i>J</i> =3.0 Hz)	11	138.7
13'	6.18 brd (1H, <i>J</i> =3.0 Hz)	12	170.37
14	1.79 d (3H, <i>J</i> =1.3 Hz)	13	123
15	1.39 s (3H)	14	17.5
		15	18.15



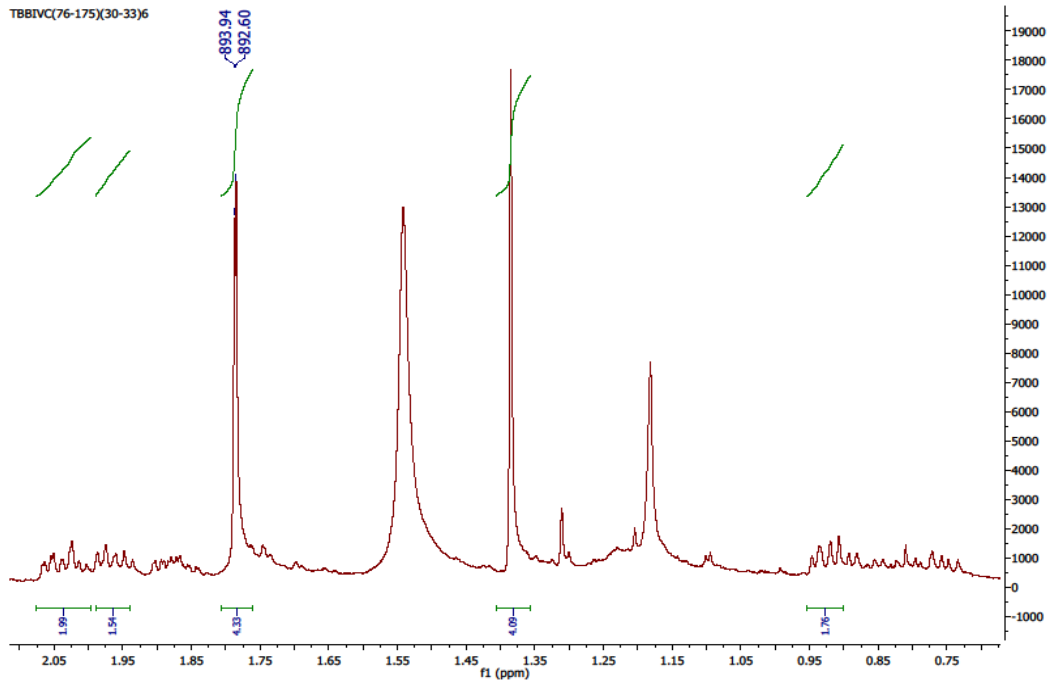
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ^1H -NMR spektrumu



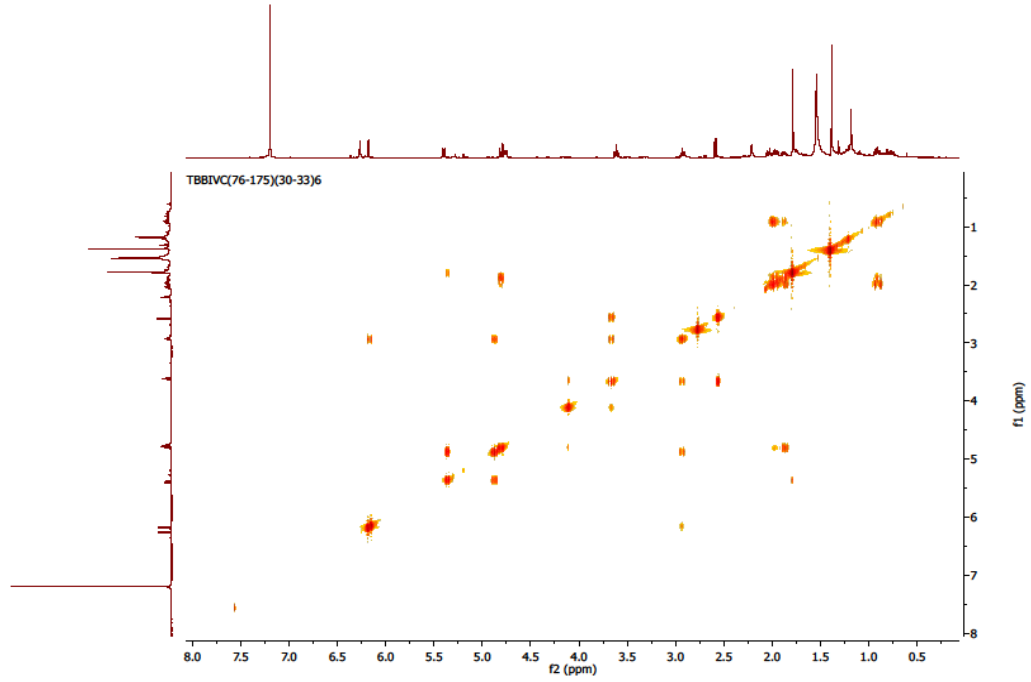
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ^1H -NMR spektrumu



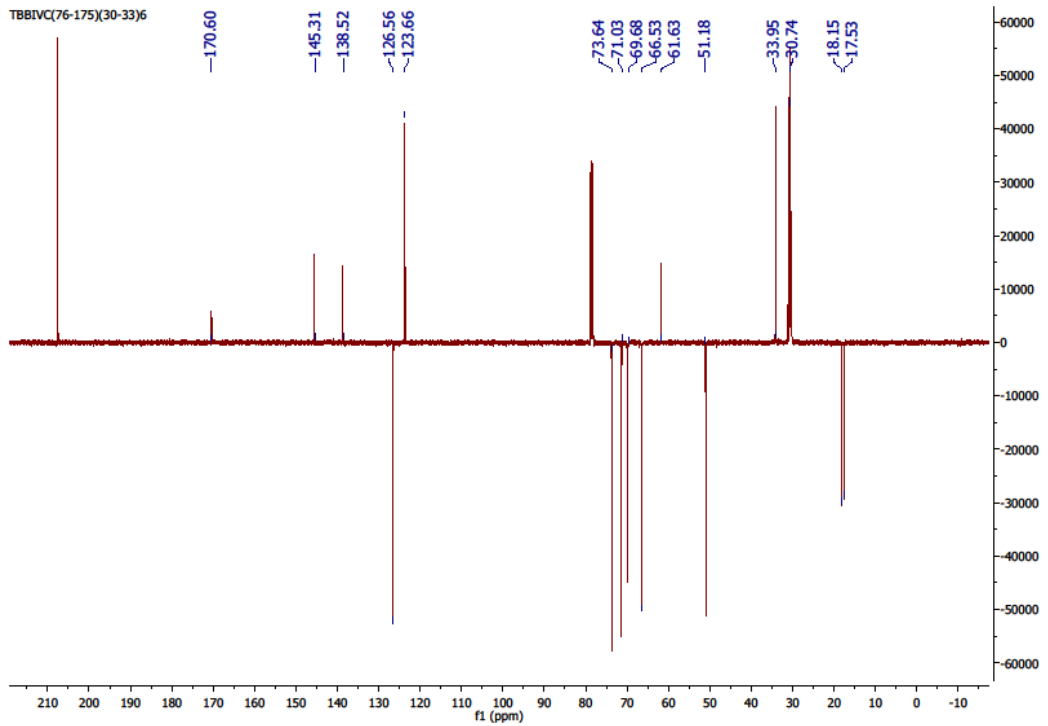
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ^1H -NMR spektrumu



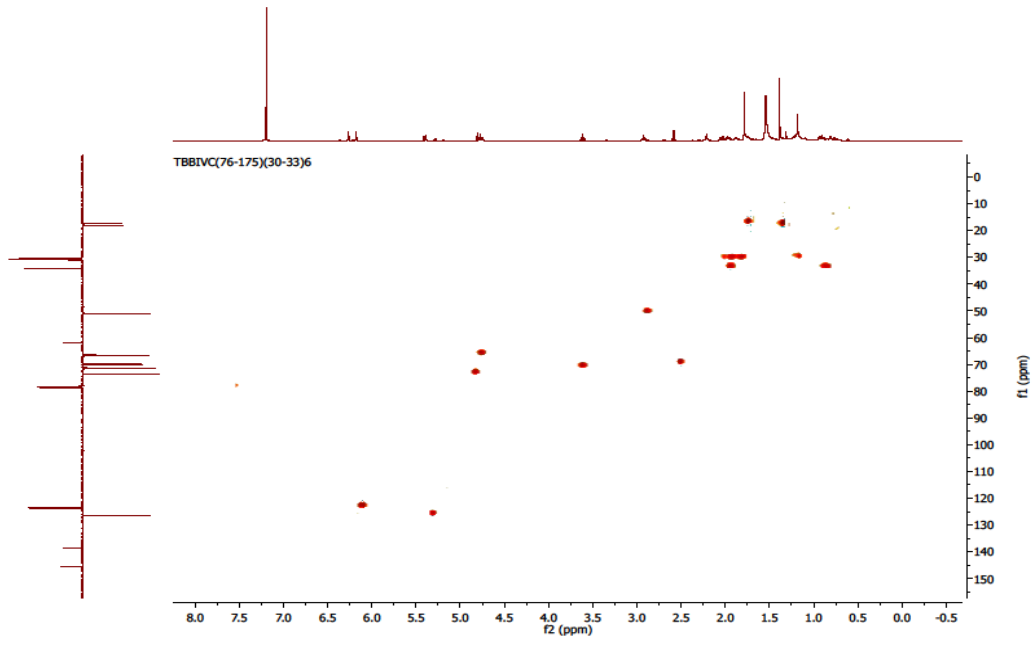
Şekil 4.93 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit ^1H -NMR spektrumu



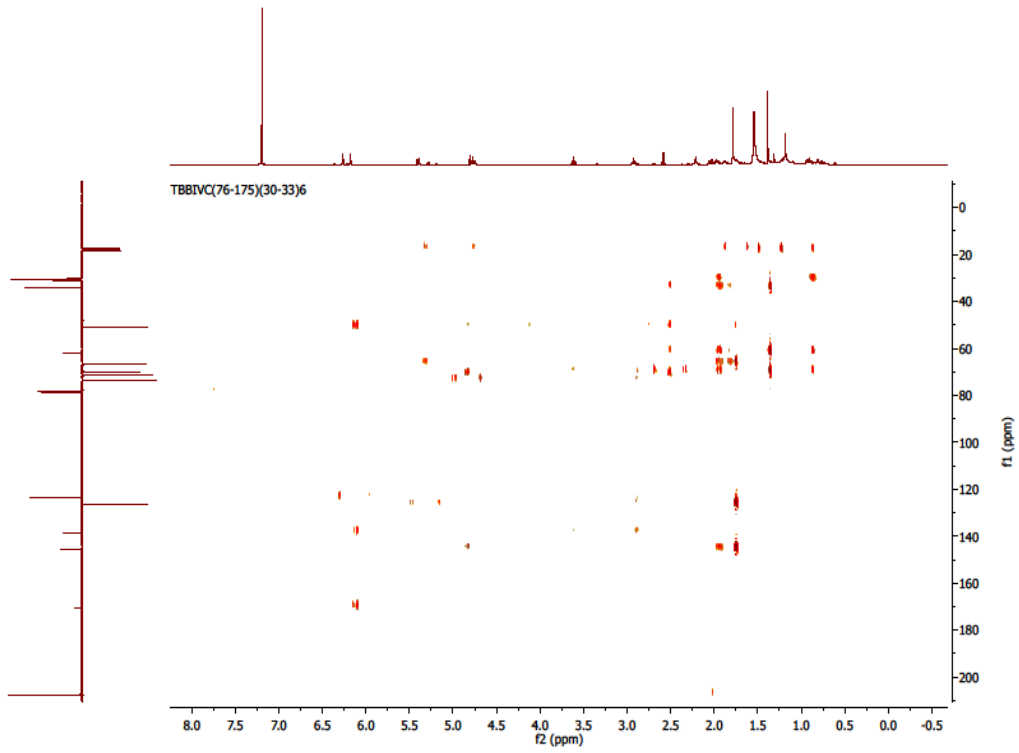
Şekil 4.94 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit COSY spektrumu



Şekil 4.95 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit APT spektrumu



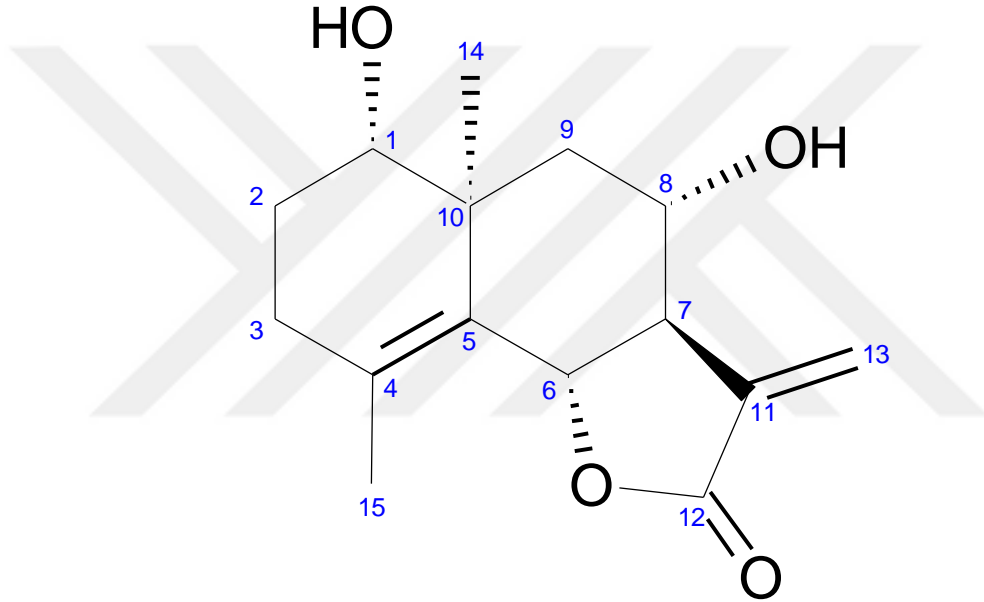
Şekil 4.96 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit HSQC spektrumu



Şekil 4.97 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit HMBC spektrumu

**4.1.4.2 TBB IVC (76-175) (30-33) 4.2=1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A
(1 α ,8 α -Dihydroxy-10-*epi*-arbusculin A)**

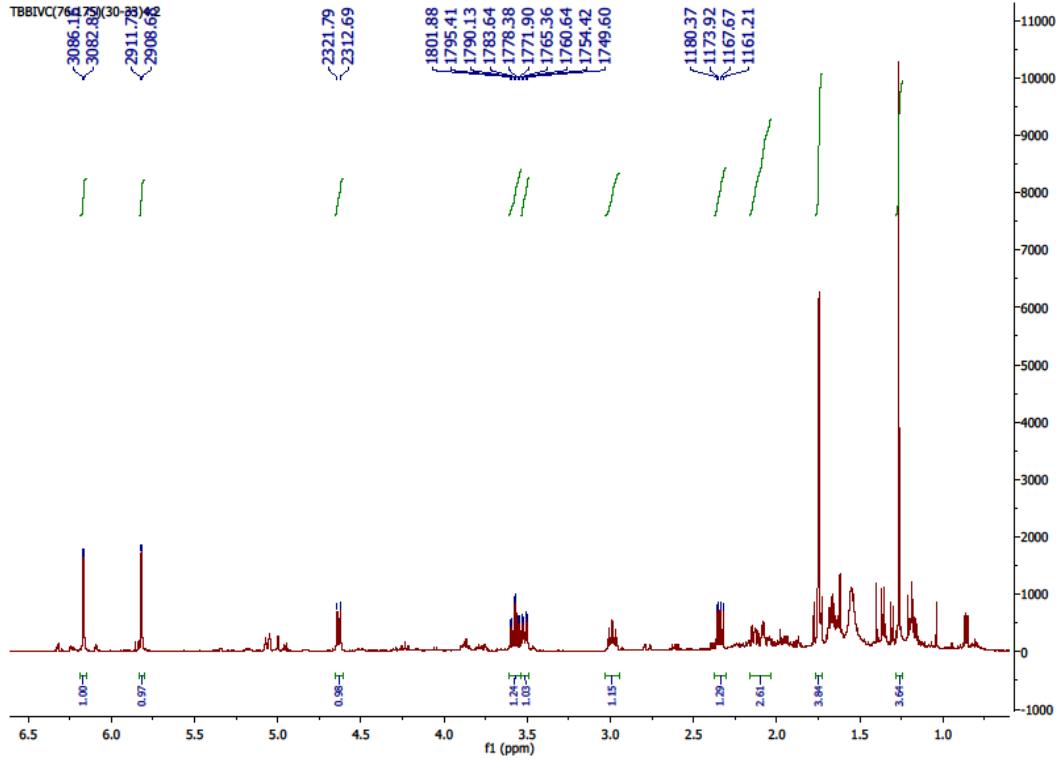
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.28’de 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.98’de 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A moleküler yapısı, Şekil 4.99’da $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.100’de COSY spektrumu, Şekil 4.101’de APT spektrumu, Şekil 4.102’de HSQC spektrumu ve Şekil 4.103’te HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [205].



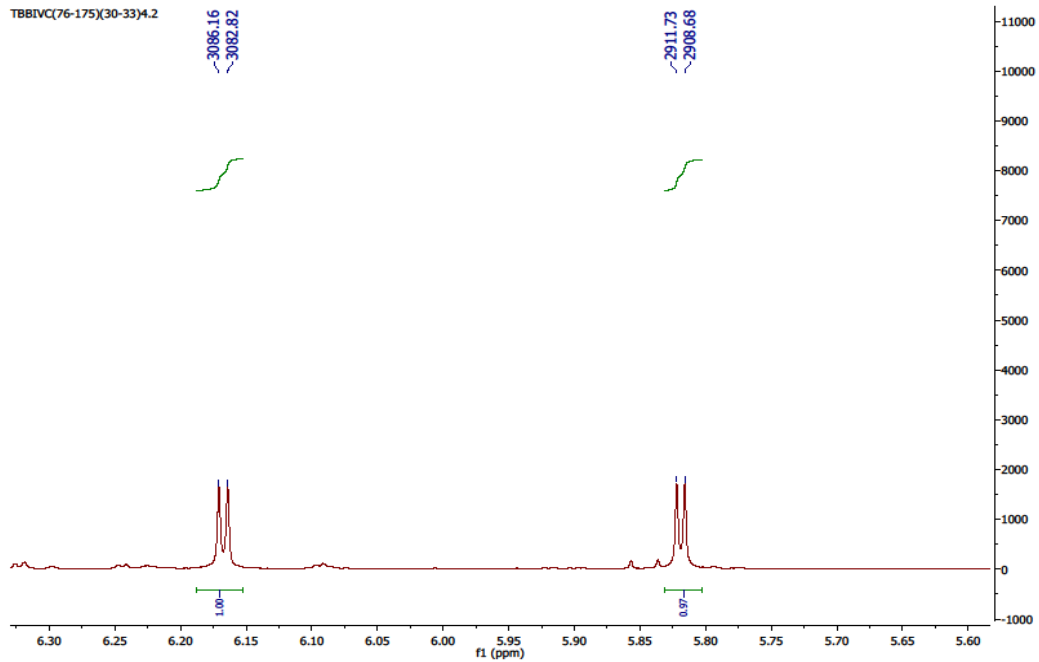
Şekil 4.98 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A moleküler yapısı

Çizelge 4.28 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

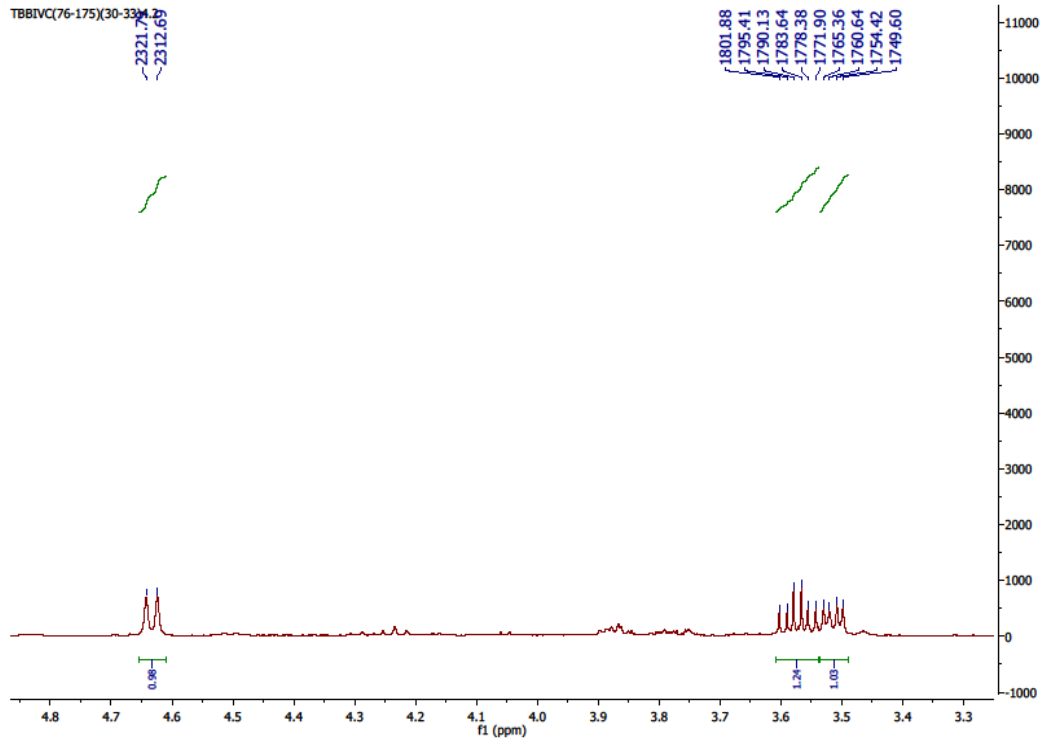
H	¹H-NMR	C	APT
1	3.51 dd (1H, <i>J</i> =4.7;11 Hz)	1	76.61
2 ve 2'	1.66 m (2H)	2	26.79
3 ve 3'	2.08 m (2H)	3	31.42
6	4.63 brd (1H, <i>J</i> =9.1 Hz)	4	136.13
7	2.99 m (1H)	5	135.09
8	3.57 ddd (1H, <i>J</i> =6.4;11.6;11.7 Hz)	6	70.69
9	2.35 dd (1H, <i>J</i> =6.4;12.7 Hz)	7	50.7
9'	1.74 m (1H)	8	75.35
13	6.17 brd (1H, <i>J</i> =3.3 Hz)	9	41.04
13'	5.82 brd (1H, <i>J</i> =3.3Hz)	10	39.99
14	1.26 s (3H)	11	138.44
15	1.74 brs (3H)	12	170.66
		13	120.25
		14	25.22
		15	19.77



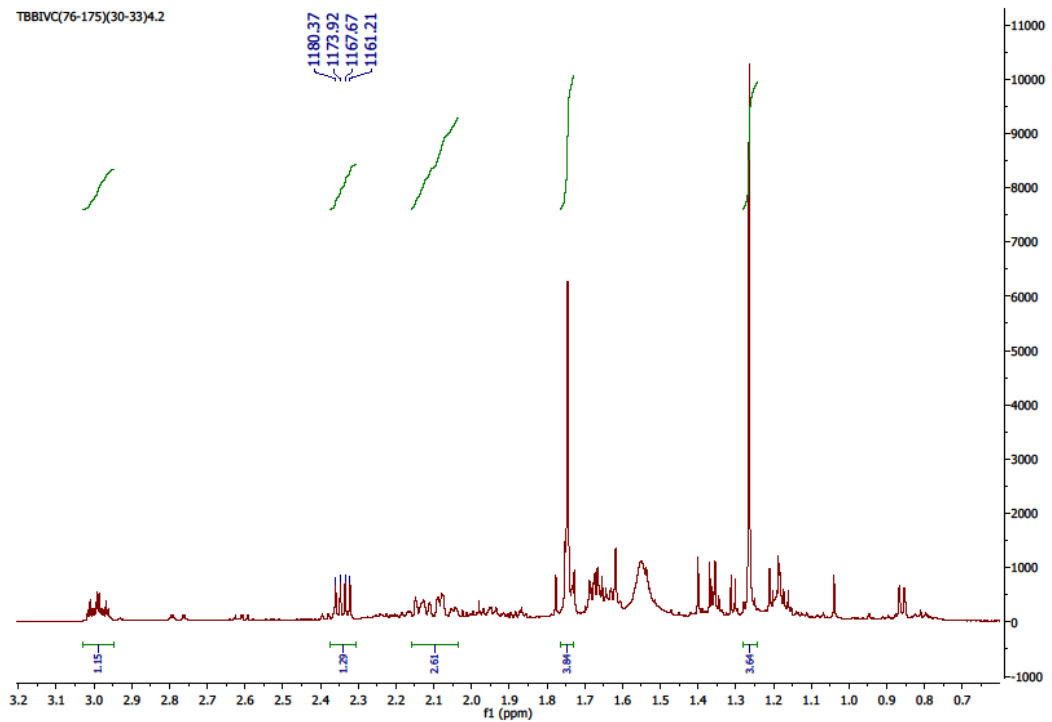
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ^1H NMR spektrumu



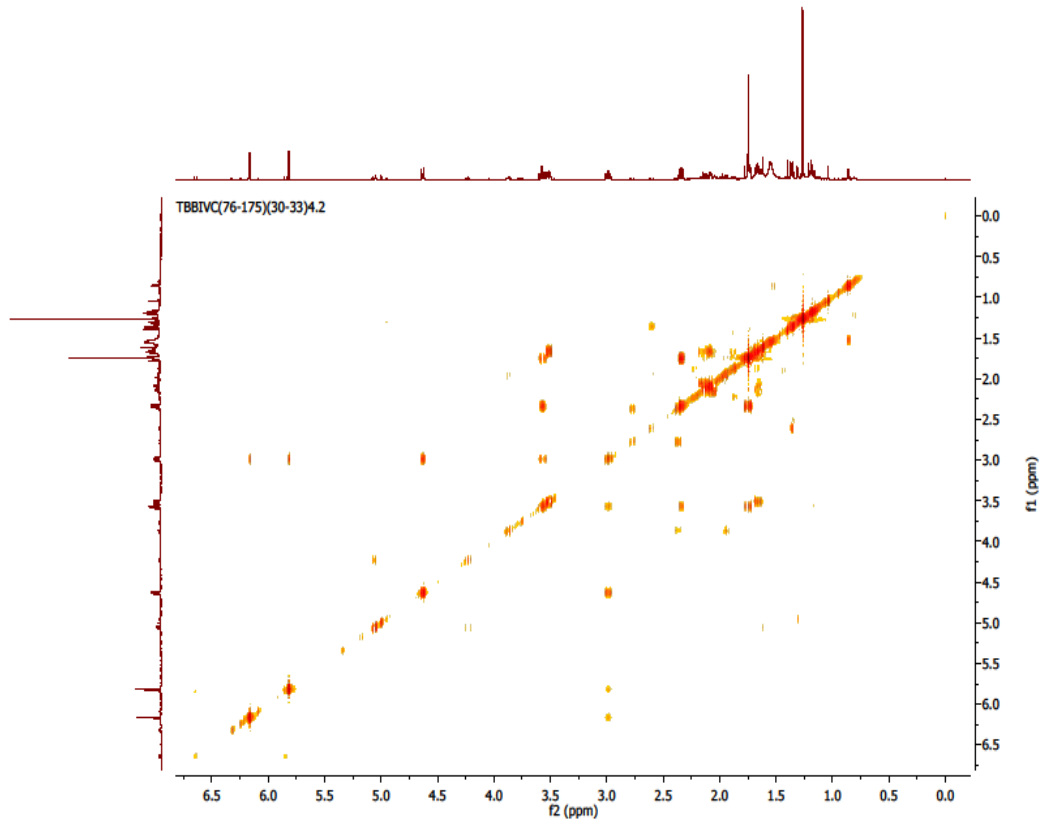
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ^1H NMR spektrumu



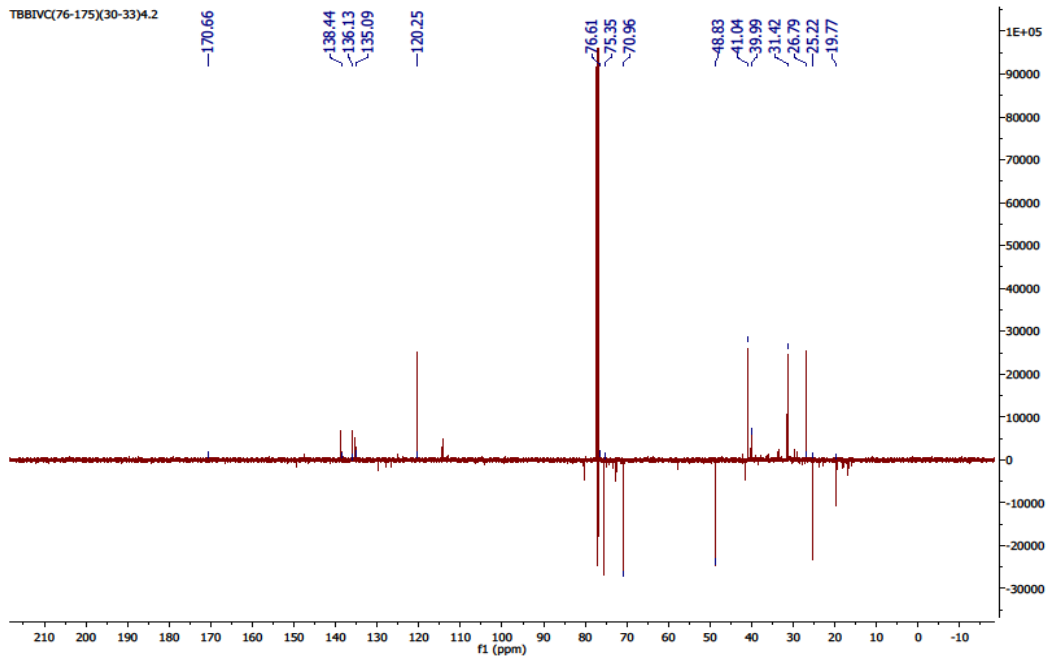
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ^1H NMR spektrumu



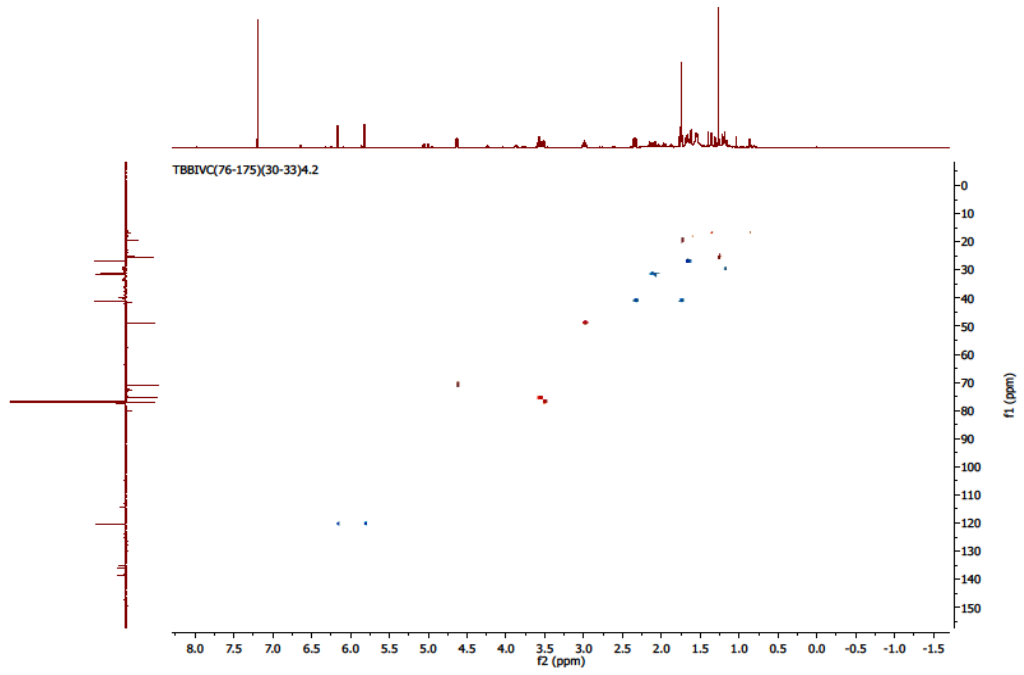
Şekil 4.99 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ^1H NMR spektrumu



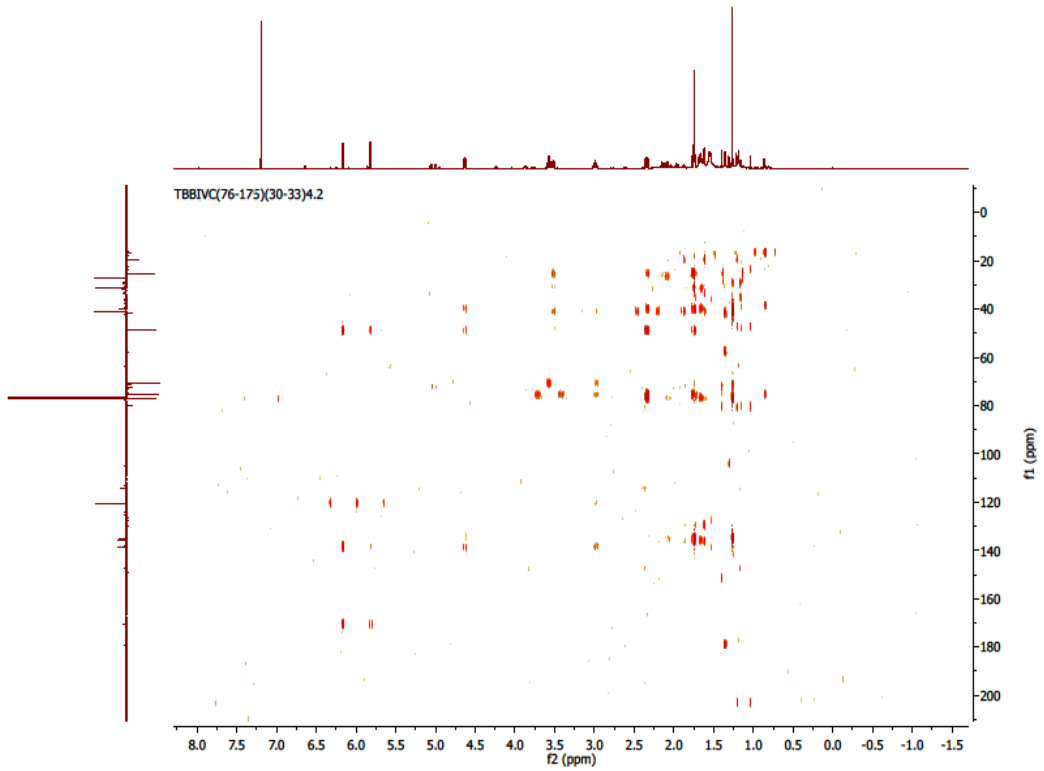
Şekil 4.100 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A COSY spektrumu



Şekil 4.101 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A APT spektrumu



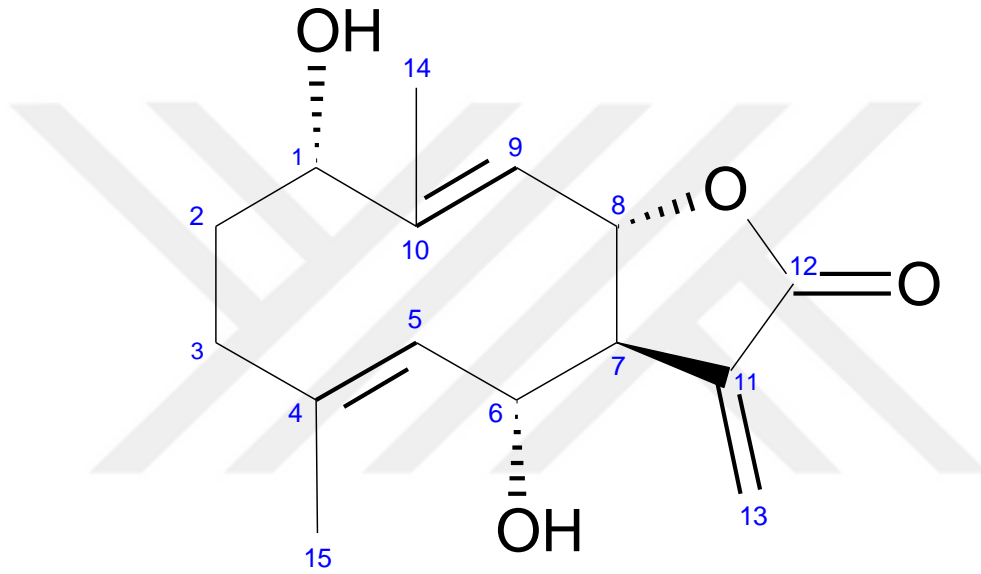
Şekil 4.102 $1\alpha,8\alpha$ -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A HSQC spektrumu



Şekil 4.103 $1\alpha,8\alpha$ -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A HMBC spektrumu

4.1.4.3 TBB IVC (12-75) 29 (4.2) = Tavulin

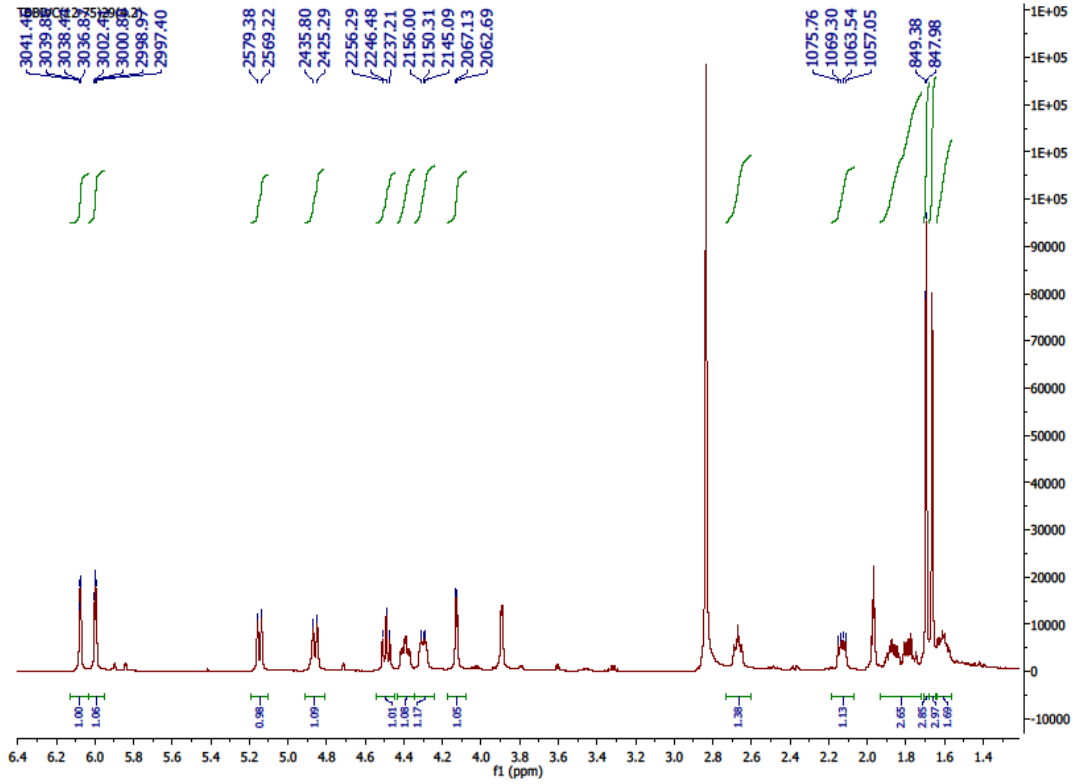
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.29’da Tavulin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.104’te Tavulin moleküler yapısı, Şekil 4.105’te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.106’da COSY spektrumu, Şekil 4.107’de APT spektrumu, Şekil 4.108’de HSQC spektrumu ve Şekil 4.109’da HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [9], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198].



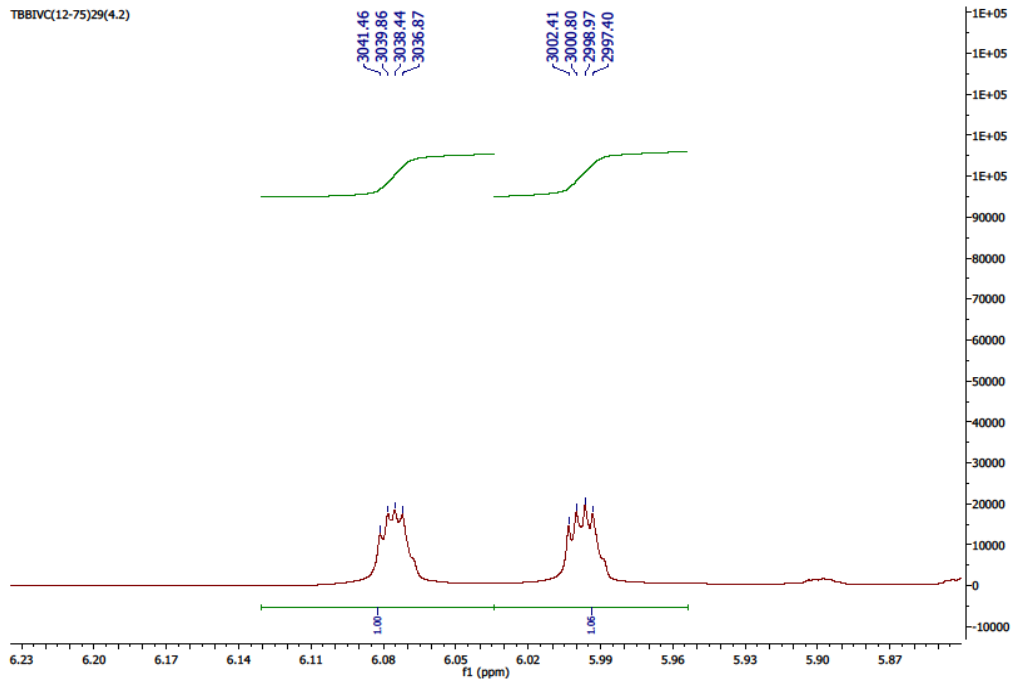
Şekil 4.104 Tavulin moleküler yapısı

Çizelge 4.29 Tavulin ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve APT (125 MHz, CDCl₃+d-aseton) kimyasal kayma değerleri

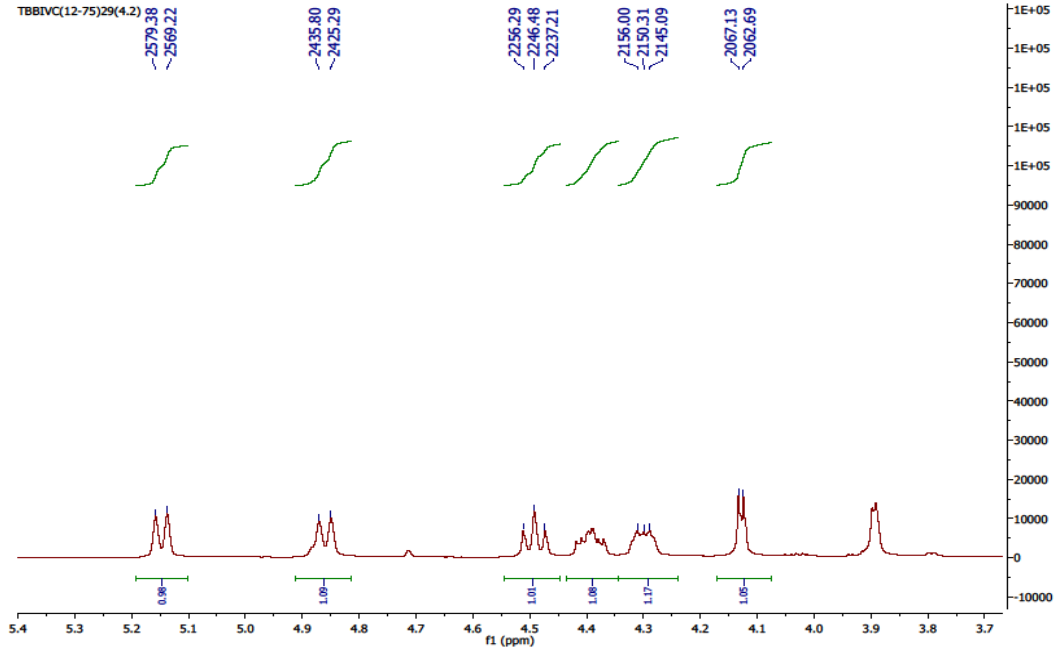
H	¹ H-NMR	C	APT
1	4.30 dd (1H, <i>J</i> =5.7;10 Hz)	1	66.54
2	1.87 m (1H)	2	28.51
2'	1.60 m (1H)	3	36.05
3	2.13 dd (1H, <i>J</i> =6.4;12.22 Hz)	4	143.75
3'	1.75 m (1H)	5	131.7
5	4.86 brd (1H, <i>J</i> =10.6 Hz)	6	71.02
6	4.39 dd (1H, <i>J</i> =3.6;12.0;11.5 Hz)	7	53.5
7	2.66 m (1H)	8	75.42
8	4.50 ddd (1H, <i>J</i> =9.8;9.8 Hz)	9	127.34
9	5.14 brd (1H, <i>J</i> =10 Hz)	10	134.13
13	6.06 dd (1H, <i>J</i> =1.6;3 Hz)	11	139.57
13'	6.0 dd (1H, <i>J</i> =1.6;3 Hz)	12	170.89
14	1.70 d (3H, <i>J</i> =1.4 Hz)	13	122.82
15	1.66 s (3H)	14	17.77
		15	16.20



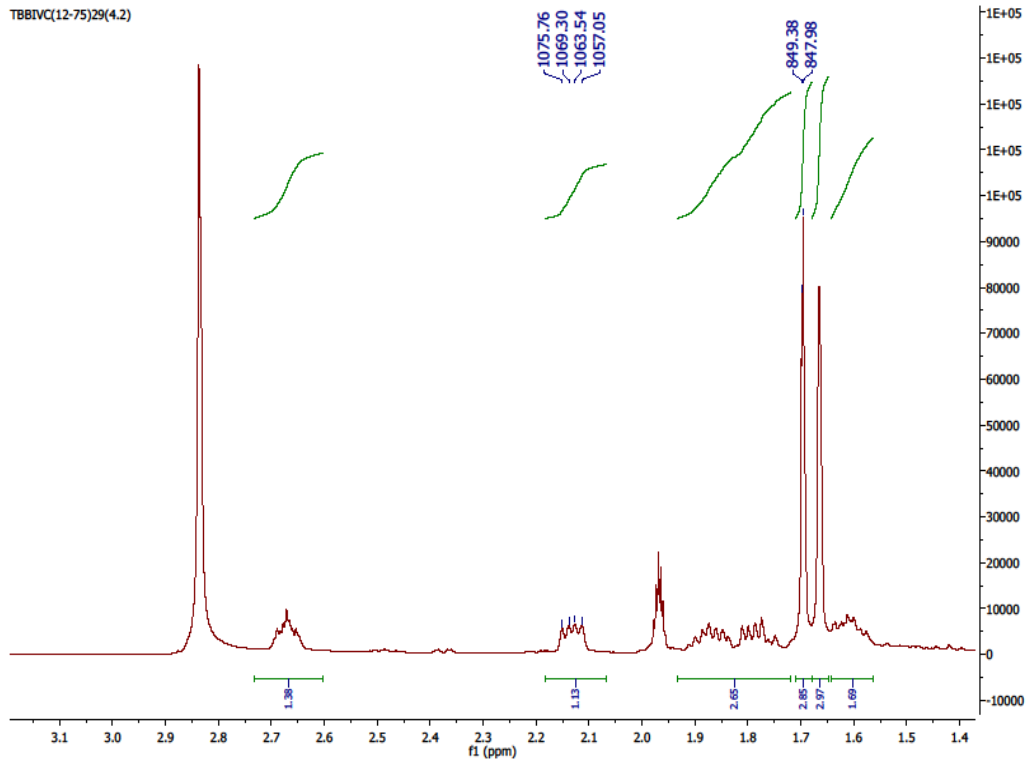
Şekil 4.105 Tavulinin ¹H NMR spektrumu



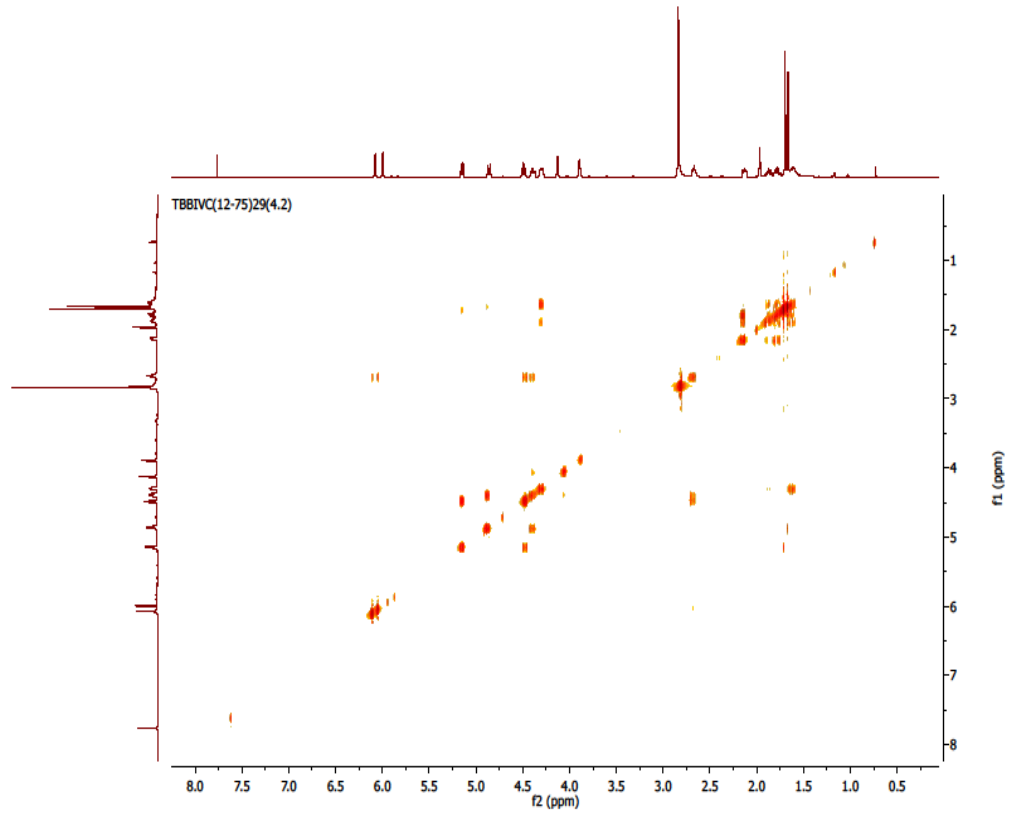
Şekil 4.105 Tavulinin ¹H NMR spektrumu



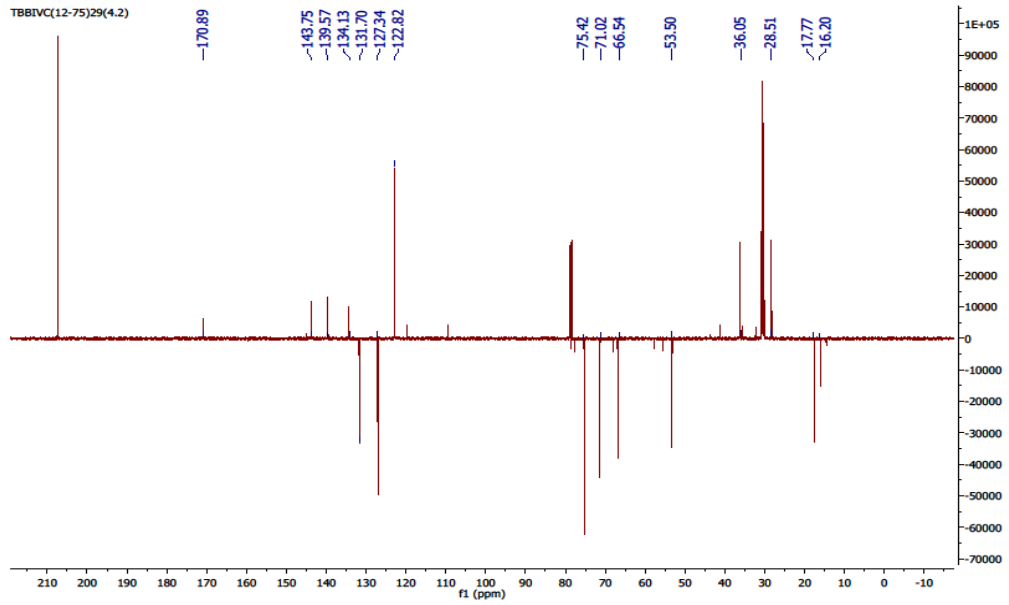
Şekil 4.105 Tavulin ¹H NMR spektrumu



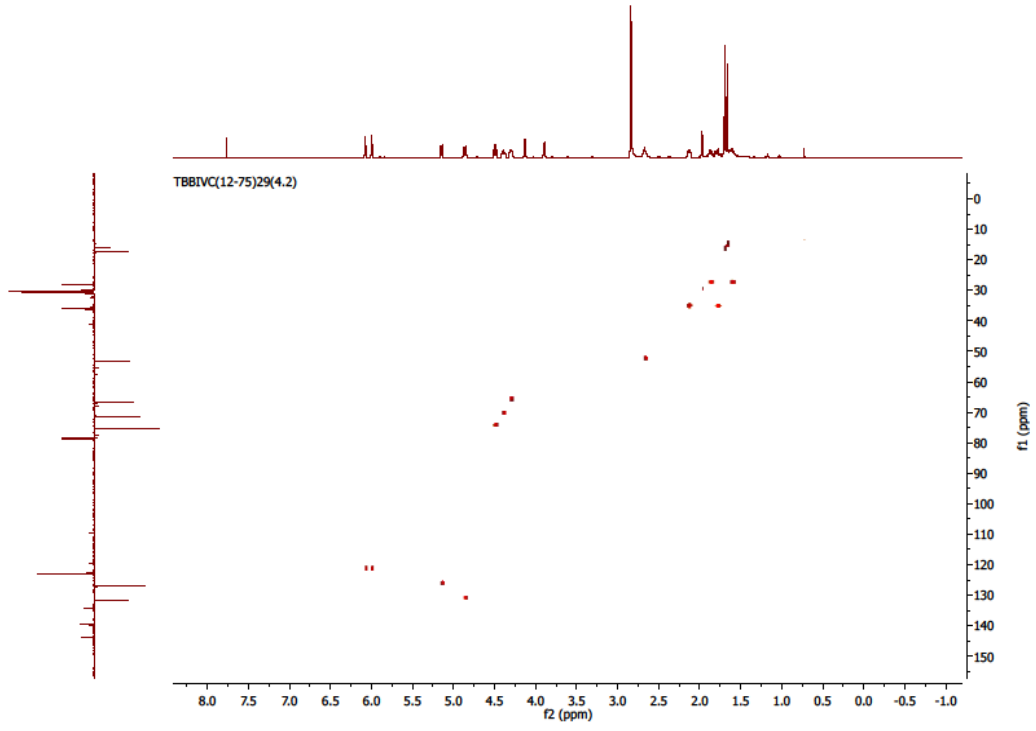
Şekil 4.105 Tavulin ¹H NMR spektrumu



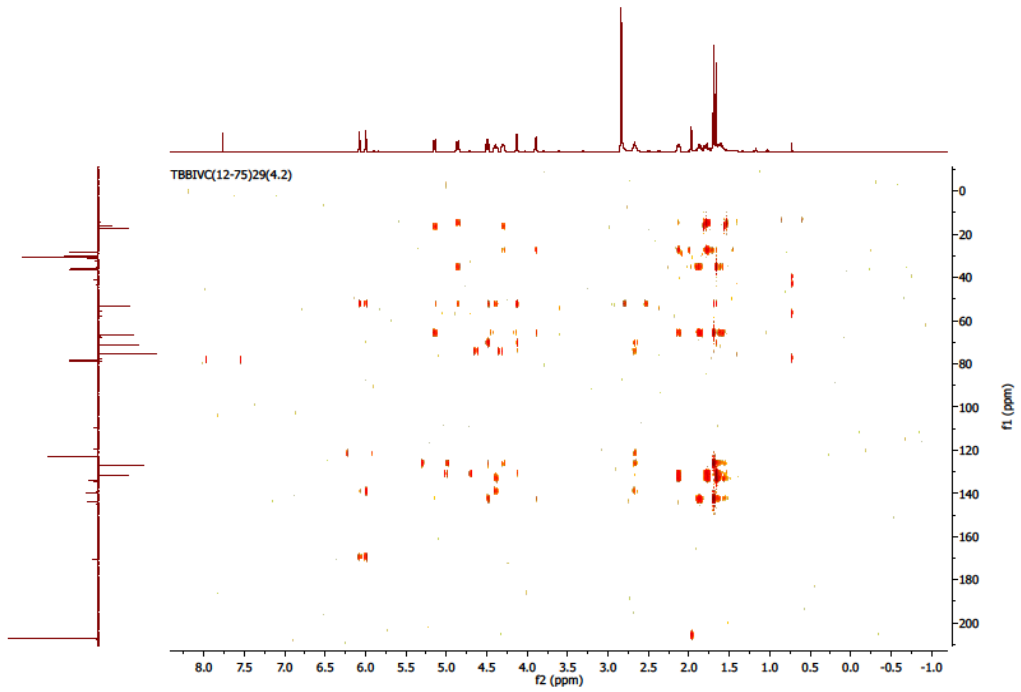
Şekil 4.106 Tavulin COSY spektrumu



Şekil 4.107 Tavulin APT spektrumu



Şekil 4.108 Tavulin HSQC spektrumu



Şekil 4.109 Tavulin HMBC spektrumu

4.2 *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* (TBB) bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen maddeler

TBB bitkisinin gövdesinden elde edilen 77 gr MeOH ekstresinin kaba ayrımı için sıvı-sıvı kromatografisi yapılmıştır. Sıvı-sıvı kromatografisinde hekzan-CH₂Cl₂-etil asetat-BuOH:H₂O (70:30) çözücüleri kullanılmış ve toplam 4 fraksiyon elde edilmiştir.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış ve 165 fraksiyon toplanmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Çizelge 4.30'da kolon kromatografisinde yer alan çözücü sistemleri yer almaktadır.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) fraksiyonunda bulunan maddeler LH 20 sephadex kolon kromatografisi yapılarak ayrılmaya çalışılmıştır. Kolon sonrası iki fraksiyon elde edilmiştir. TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 1 kodlu 1. fraksiyon CHCl₃ sisteminde 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. İzolasyon çalışmaları sonucunda TBB MeOH/ CH₂Cl₂ (15-20) 1.3.2, TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 1.4.2 ve TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 1.5.3 kodlu maddeler saflaştırılmıştır. Maddelerin ¹H NMR spektrumları incelenmesi sonucunda bu maddelerin sırasıyla daha önce etil asetat ekstresinden izole edilen Chrysanthemolide, Pallensis ve 1,10-Epoksispiciformin olduğu anlaşılmıştır. TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 1.4.1.1.1 kodlu Isofraxidin 10 mg miktarında elde edilmiştir.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2 kodlu 2.fraksiyon CHCl₃ sisteminde 5 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bant elde edilmiştir. İzolasyon çalışmaları sonucunda TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.2 kodlu Scopoletin, TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.5.2.2 kodlu Cirsimaritin ve TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.5.3.3 kodlu 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon saflaştırılmıştır.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ (2-9) fraksiyonu CHCl₃ sisteminde 2 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. 3. banttan TBB MeOH/CH₂Cl₂ (2-9) 3 kodlu 7-Metoksikumarin 6 mg elde edilmiştir. 5. banttan izole edilen maddenin ¹H-NMR spektrumu incelenmesi sonucunda bu maddenin daha önce etil asetat ekstresinden izole edilen Taurin olduğu belirlenmiştir.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ (21-35) fraksiyonu CHCl₃:Eter (3:1)sisteminde 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. 3. banttan izole

edilen maddenin ¹H-NMR spektrumu incelenmesi sonucunda bu maddenin daha önce etil asetat ekstresinden izole edilen 1-Asetilerivanin olduğu belirlenmiştir.

TBB MeOH/CH₂Cl₂ (60-89) fraksiyonu CHCl₃:Eter:EA (1:1:1) çözücü sisteminde 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. 2. banttan TBB MeOH/CH₂Cl₂ (60-89) 2.4.2 kodlu Tanachin 5 mg miktarında elde edilmiştir. TBB MeOH/CH₂Cl₂ (60-89) 2.4.2, TBB MeOH/EA (72-85) 2 ve TBB MeOH/EA (86-150)2 maddelerinin ¹H-NMR spektrumları karşılaştırıldığında aynı yapıdaki maddeler oldukları belirlenmiştir. TBB MeOH/CH₂Cl₂ (60-89) 2.2.1 maddesinin ¹H-NMR spektrumu incelenmesi sonucunda etil asetat ekstresinden izole edilen maddenin Tavulin olduğu anlaşılmıştır.

TBB MeOH/EA fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış ve 185 fraksiyon toplanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TBB MeOH/EA (27-46) fraksiyonu CHCl₃ sisteminde 6 defa tekrar preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 8 bant elde edilmiştir. İzolasyon çalışmaları sonucunda TBB MeOH/EA (27-46) 7.2 kodlu Deasetil-β-siklopyrethrosin saflaştırılmıştır.

TBB MeOH/EA (72-85) fraksiyonu CHCl₃:Eter (1:1) çözücü sisteminde 3 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 2 bant elde edilmiştir. TBB MeOH/EA (72-85) 1 kodlu 1. banttan 10 mg madde saflaştırılmıştır. Maddenin ¹H-NMR spektrumu incelenmesi sonucunda bu maddenin daha önce etil asetat ekstresinden izole edilen Tavulin olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.30 TBB MeOH/CH₂Cl₂ fraksiyonuna ait kolon kromatografisi çalışması

Kullanılan çözücü sistemi	Fraksiyonlar
Hekzan	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .1-5
Hekzan:CHCl ₃ (50:50)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .6-15
CHCl ₃	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .16-30
CHCl ₃ :Eter (80:20)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .31-40
CHCl ₃ :Eter (60:40)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .41-60
CHCl ₃ :Eter (40:60)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .61-75
CHCl ₃ :Eter (20:80)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .76-85
Eter	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .86-90
Eter:Etil asetat(80:20)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .91-95
Eter:Etil asetat(60:40)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .96-100
Eter:Etil asetat (40:60)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .101-105
Eter:Etil asetat (20:80)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .106-115
Etil asetat	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .116-125
Etil asetat:MeOH (80:20)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .126-140
Etil asetat:MeOH(60:40)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .141-150
Etil asetat:MeOH(80:20)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .151-160
MeOH	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .161-163
MeOH:Asetik asit(60:1)	TBB MeOH/CH ₂ Cl ₂ .164-165

Çizelge 4.31 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (48-59) fraksiyonuna ait kolon kromatografi çalışması

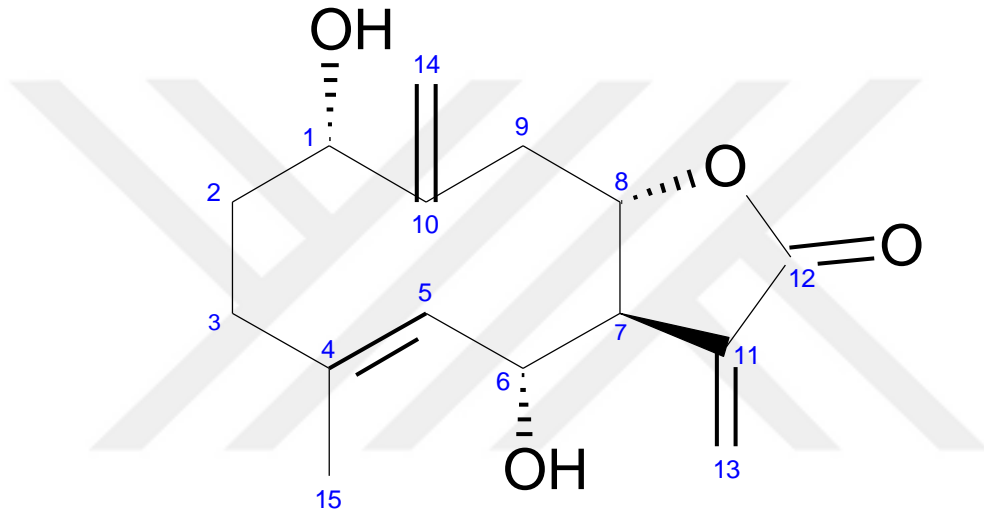
Fraksiyonlar	Kullanılan çözücü sistemi
1.parti	CHCl ₃
2. parti	CHCl ₃ :Eter (9.5:0.5)
3.parti	CHCl ₃ :Eter (9:0.5)
4.parti	CHCl ₃ :Eter (8.5:0.5)
5.parti	CHCl ₃ :Eter (8:0.5)
6.parti	CHCl ₃ :Eter (7.5:0.5)
7.parti	CHCl ₃ :Eter (7:0.5)
8.parti	CHCl ₃ :Eter (6.5:0.5)
9.parti	CHCl ₃ :Eter (6:0.5)
10.parti	CHCl ₃ :Eter (5.5:0.5)
11.parti	CHCl ₃ :Eter (5:0.5)
12.parti	CHCl ₃ :Eter (9:1)
13.parti	CHCl ₃ :Eter (8:1)
14.parti	CHCl ₃ :Eter (7:1)
15.parti	CHCl ₃ :Eter (5:1)
16.parti	Eter
17.parti	MeOH
18.parti	MeOH:Asetik asit(20:1)

Çizelge 4.32 TBB MeOH/EA fraksiyonuna ait kolon kromatografi çalışması

Fraksiyonlar	Kullanılan çözücü sistemi
1.parti	CHCl ₃
2. parti	CHCl ₃ :Eter (90:10)
3.parti	CHCl ₃ :Eter (80:20)
4.parti	CHCl ₃ :Eter (70:30)
5.parti	CHCl ₃ :Eter (60:40)
6.parti	CHCl ₃ :Eter (50:50)
7.parti	CHCl ₃ :Eter (40:60)
8.parti	CHCl ₃ :Eter (30:70)
9.parti	CHCl ₃ :Eter (20:80)
10.parti	CHCl ₃ :Eter (10:90)
11.parti	Eter
12.parti	Eter:Etil asetat (80:20)
13.parti	Eter:Etil asetat (60:40)
14.parti	Eter:Etil asetat (40:60)
15.parti	Eter:Etil asetat (20:80)
16.parti	Etil asetat
17.parti	MeOH

4.2.1 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (60-89) 2.4.2=1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin (Tanachin)

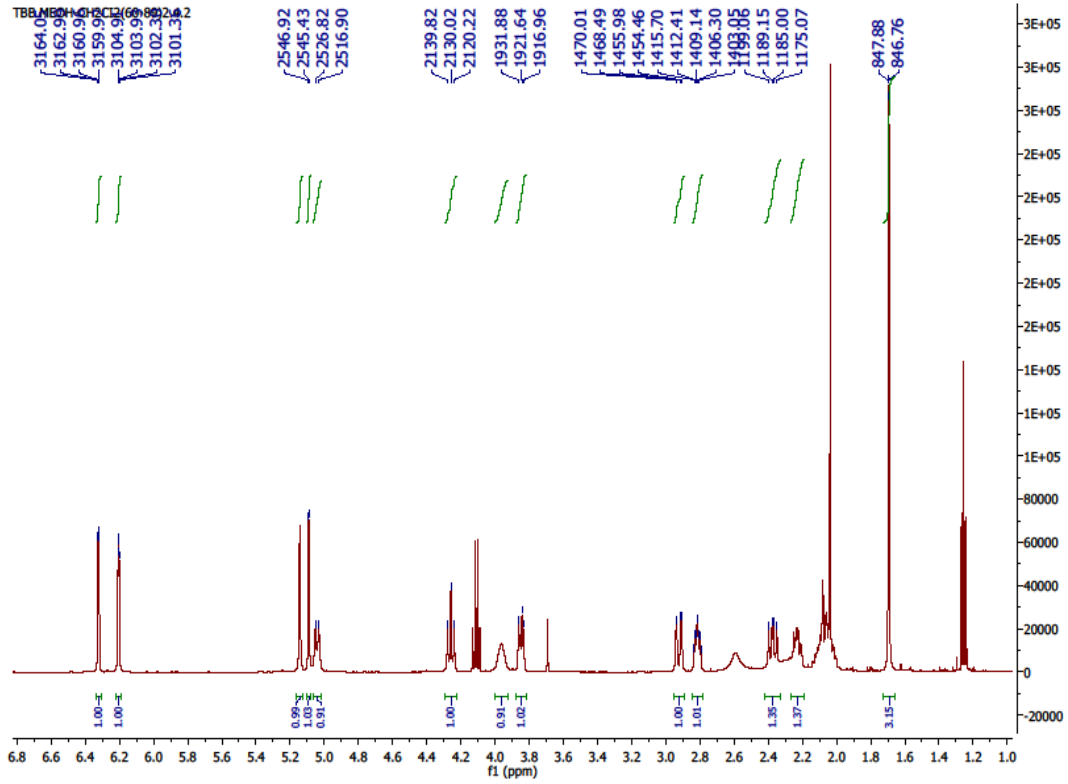
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (¹H-NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.33'te 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin ¹H-NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.110'da 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin moleküler yapısı, Şekil 4.111'de ¹H NMR spektrumu, Şekil 4.112'de COSY spektrumu, Şekil 4.113'te APT spektrumu, Şekil 4.114'te HSQC spektrumu ve Şekil 4.115'te HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [9], [10], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [196], [197], [198], [206], [207].



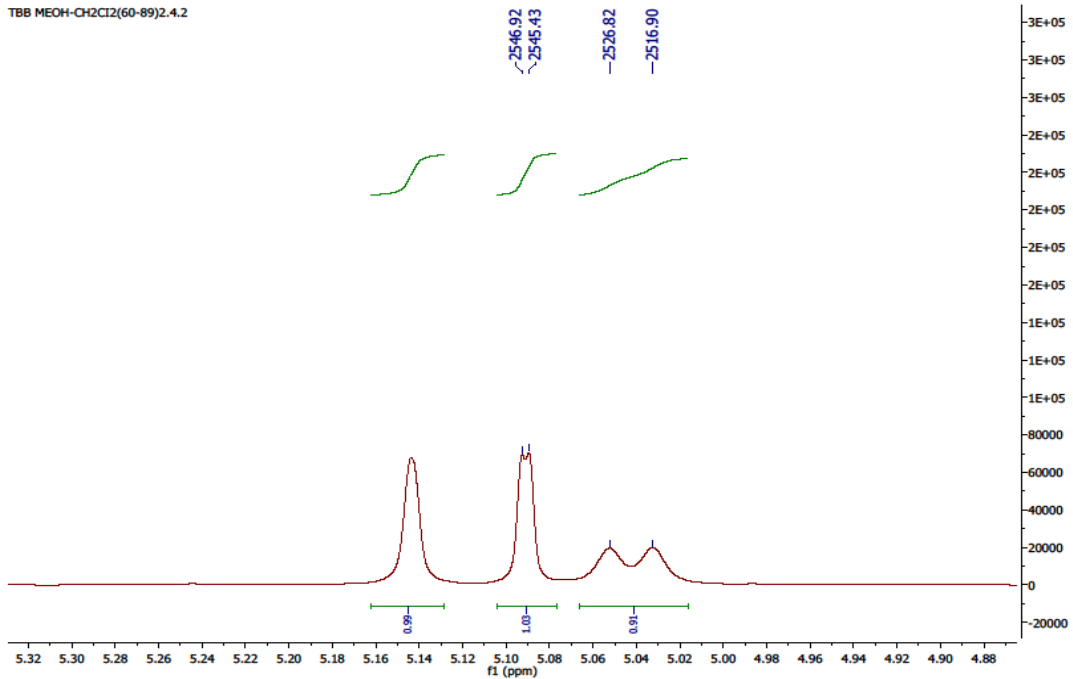
Şekil 4.110 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin moleküler yapısı

Çizelge 4.33 1 α -Hidroksi-1-desoksotamirin ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

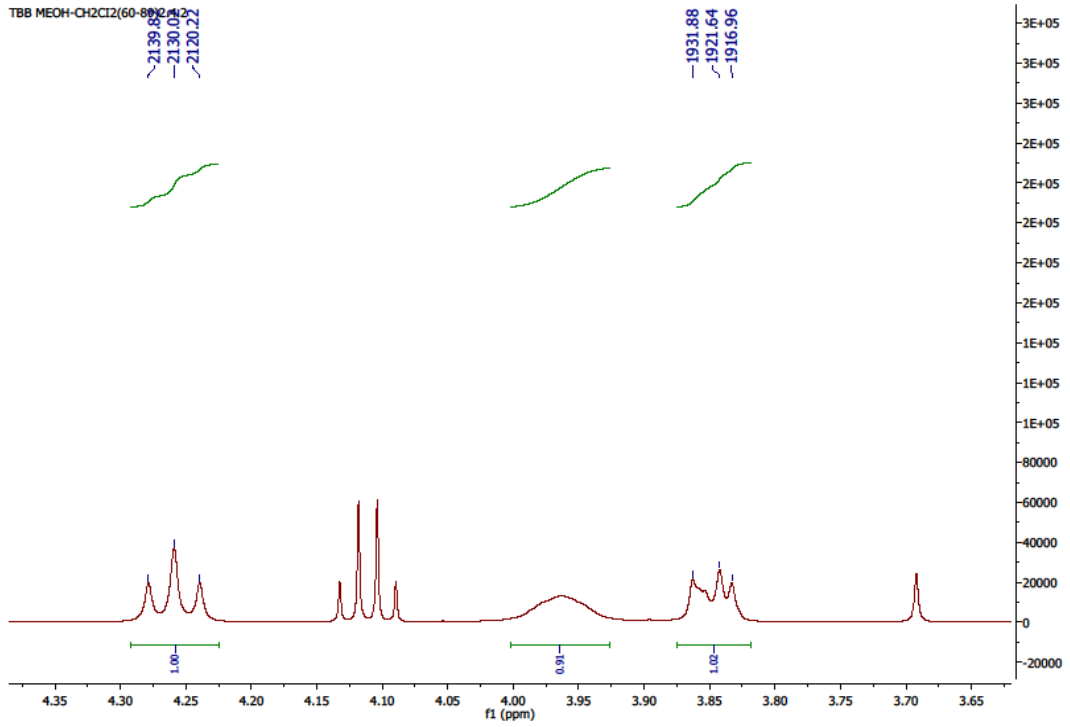
H	¹ H-NMR	C	APT
1	3.85 dd (1H, <i>J</i> =4.5;10.2 Hz)	1	70.17
2 ve 2'	2.08 m (2H)	2	30.67
3	2.05 m (2H)	3	34.40
3'	2.23 m (1H)	4	128.23
5	5.04 brd (1H, <i>J</i> =10 Hz)	5	131.35
6	4.26 dd (1H, <i>J</i> =9.8;9.8 Hz)	6	70.5
7	2.81 m (1H)	7	51.73
8	3.96 m (1H)	8	79.01
9	2.92 dd (1H, <i>J</i> =1.5;14 Hz)	9	41.41
9'	2.37 dd (1H, <i>J</i> =10;14 Hz)	10	136.55
13	6.32 dd (1H, <i>J</i> =1.0;3.0 Hz)	11	146.28
13'	6.20 dd (1H, <i>J</i> =1.0;2.6 Hz)	12	170.52
14	5.14 brs (1H)	13	125.91
14'	5.09 brd (1H, <i>J</i> =1.5 Hz)	14	114.66
15	1.70 d (3H, <i>J</i> =1.0 Hz)	15	17.34



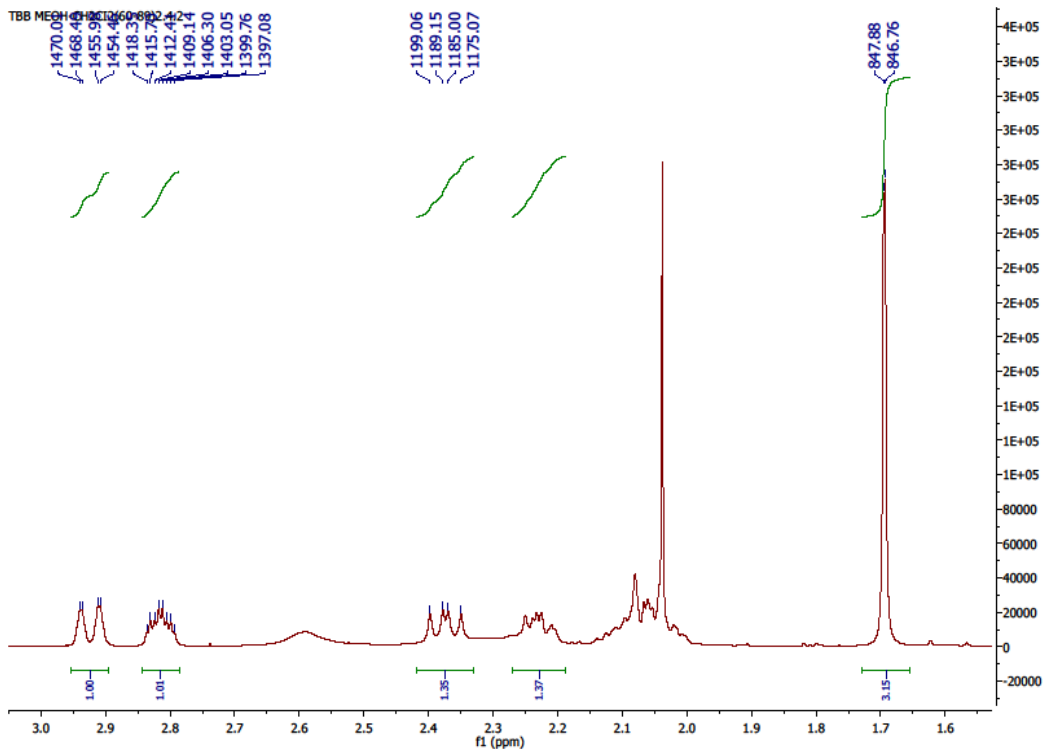
Şekil 4.111 Tanachin ¹H NMR spektrumu



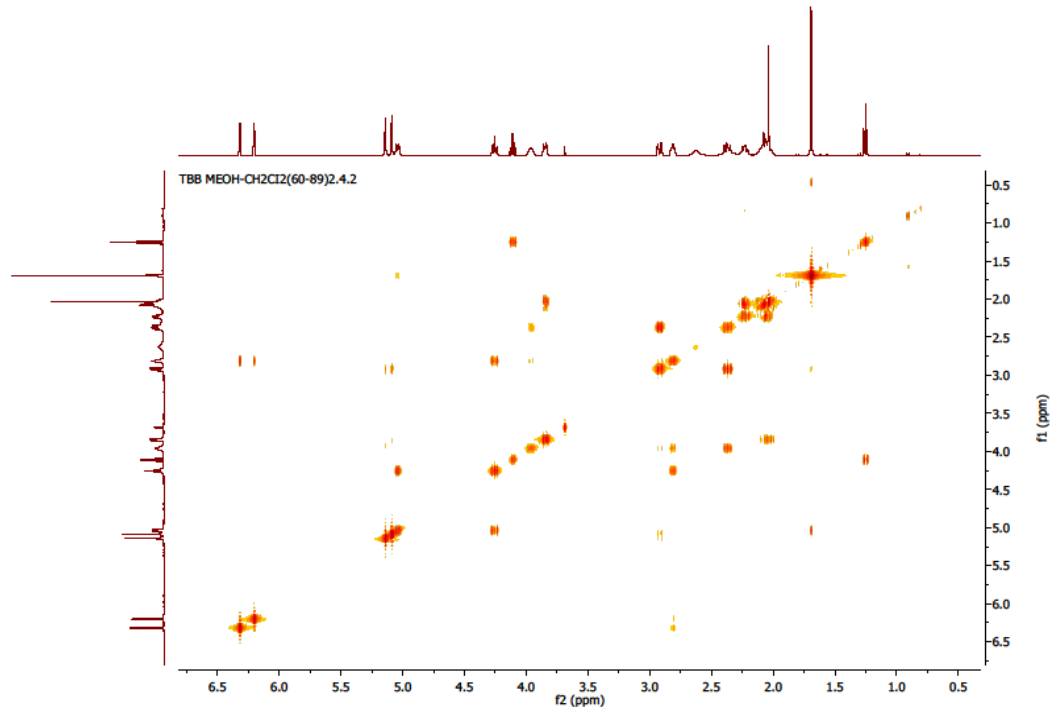
Şekil 4.111 Tanachin ¹H NMR spektrumu



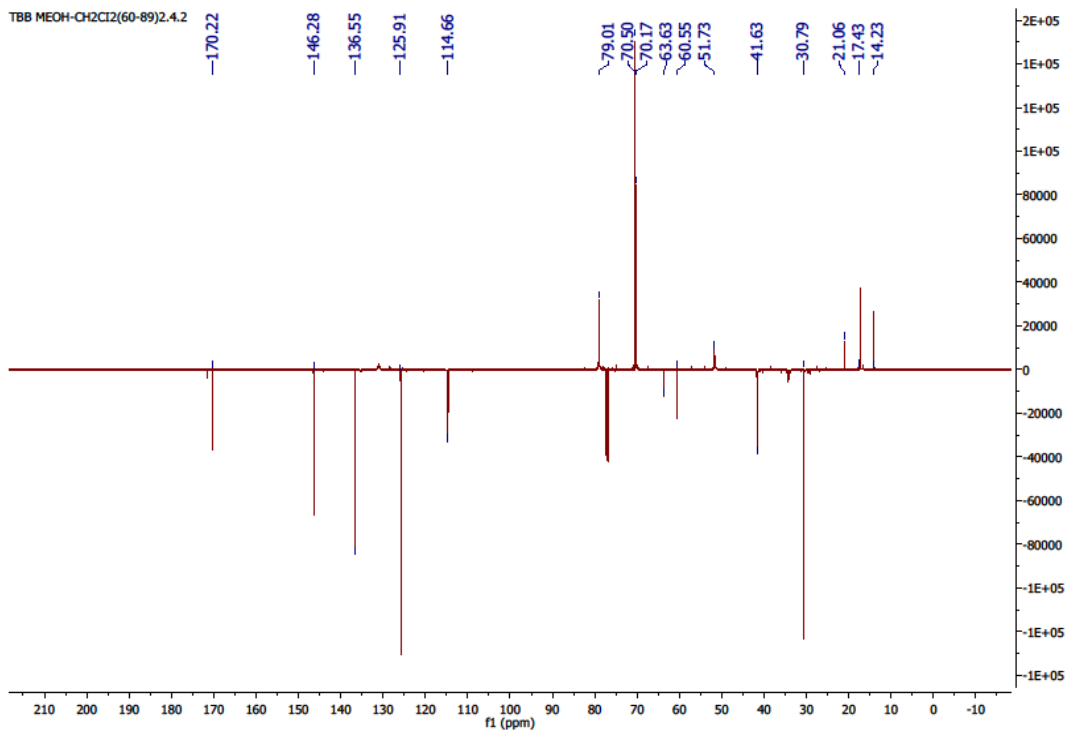
Şekil 4.111 Tanachin ¹H NMR spektrumu



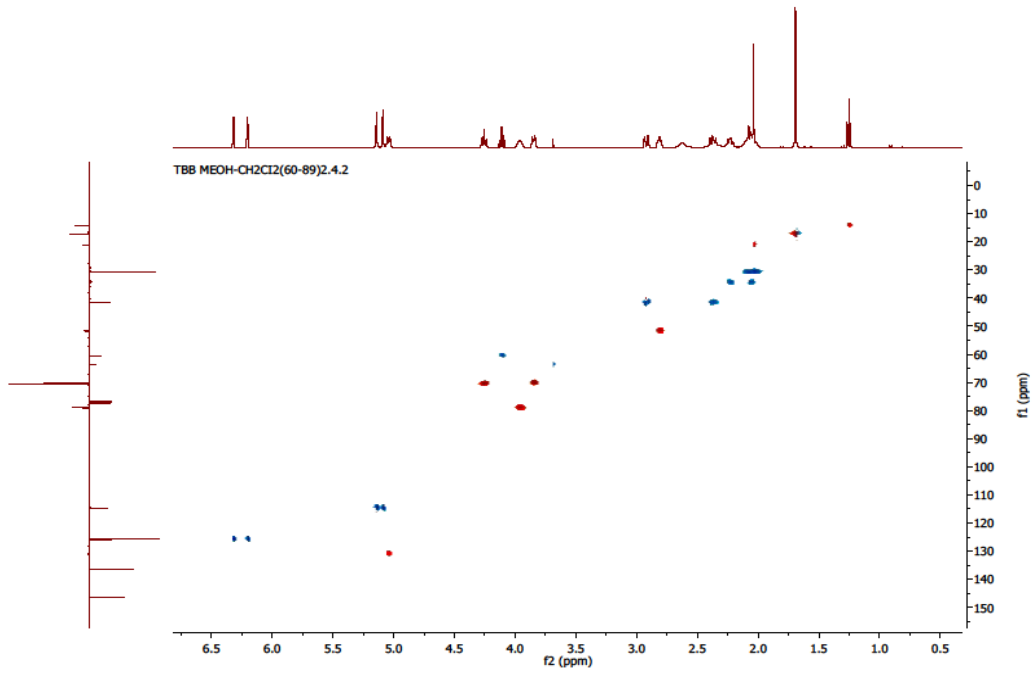
Şekil 4.111 Tanachin ¹H NMR spektrumu



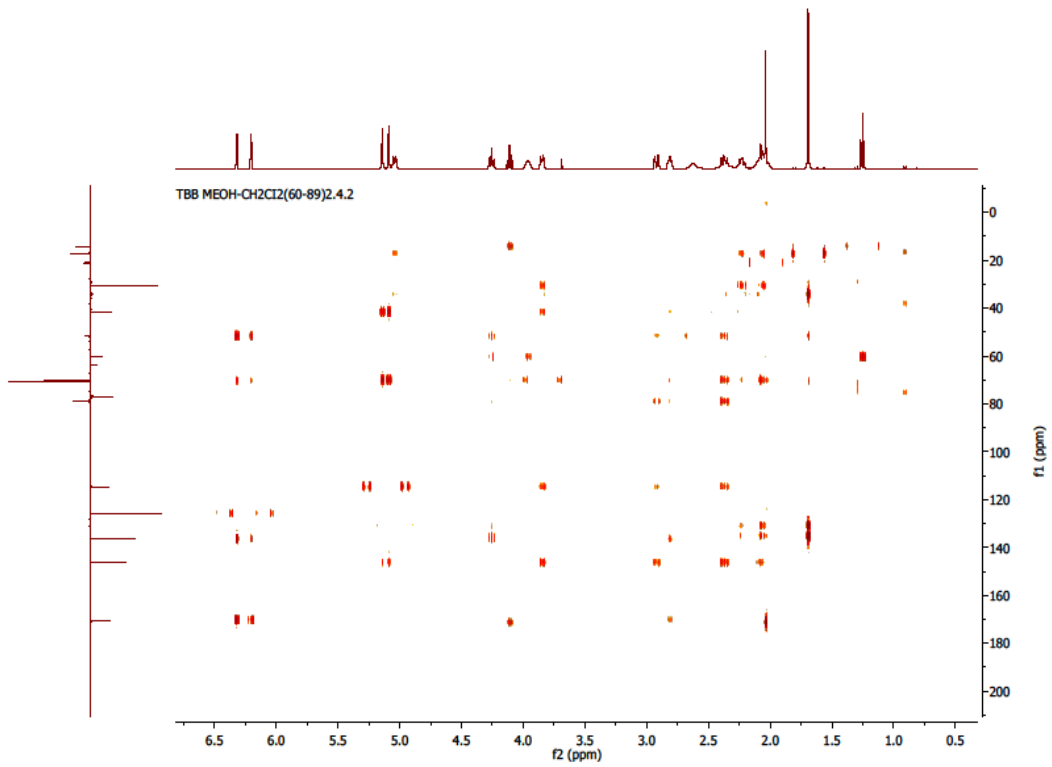
Şekil 4.112 Tanachin COSY spektrumu



Şekil 4.113 Tanachin APT spektrumu



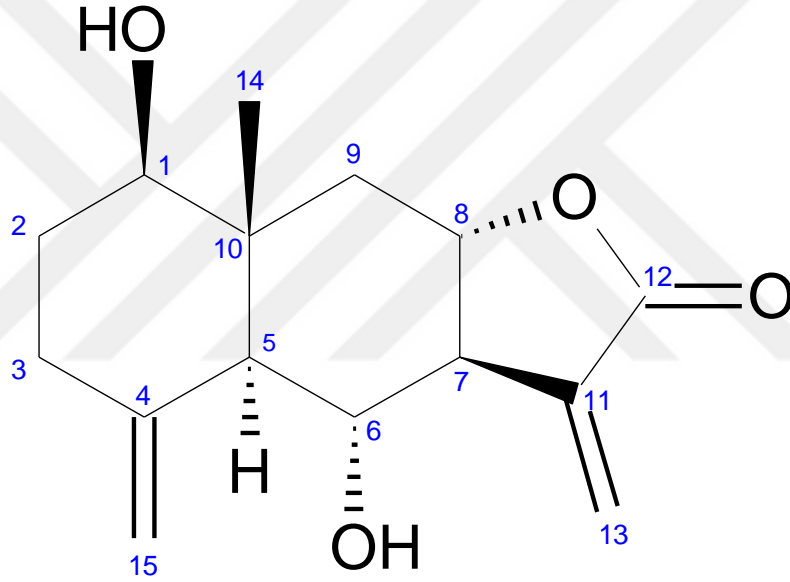
Şekil 4.114 Tanachin HSQC spektrumu



Şekil 4.115 Tanachin HMBC spektrumu

4.2.2 TBB MeOH/EA (27-46) 7.2=Desasetil- β -siklopyrethrosin (Desacetyl- β -cyclopyrethrosin)

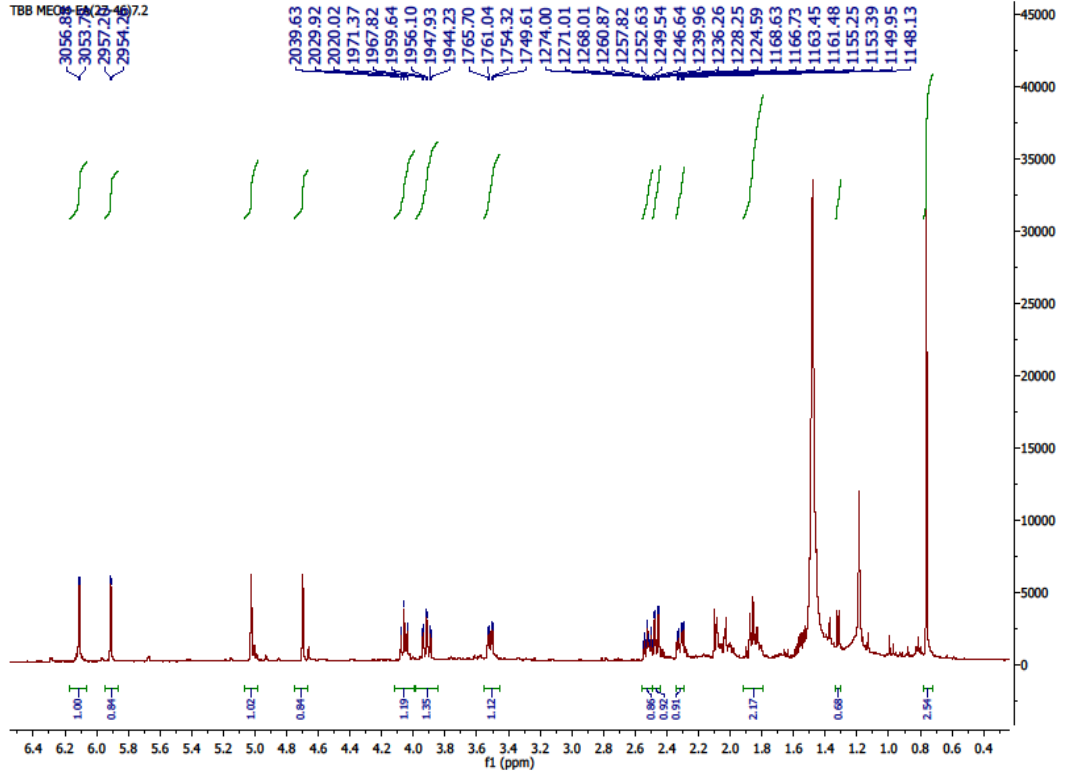
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmış ve asetillme reaksiyonu yapılmıştır. Çizelge 4.34'te Desasetil- β -siklopyrethrosin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.116'da Desasetil- β -siklopyrethrosin moleküler yapısı, Şekil 4.117'de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.118'de asetil türevinin $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.119'da COSY spektrumu, Şekil 4.120'de APT spektrumu, Şekil 4.121'de HSQC spektrumu ve Şekil 4.122'de HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [9], [10], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [196], [197], [198], [206], [207].



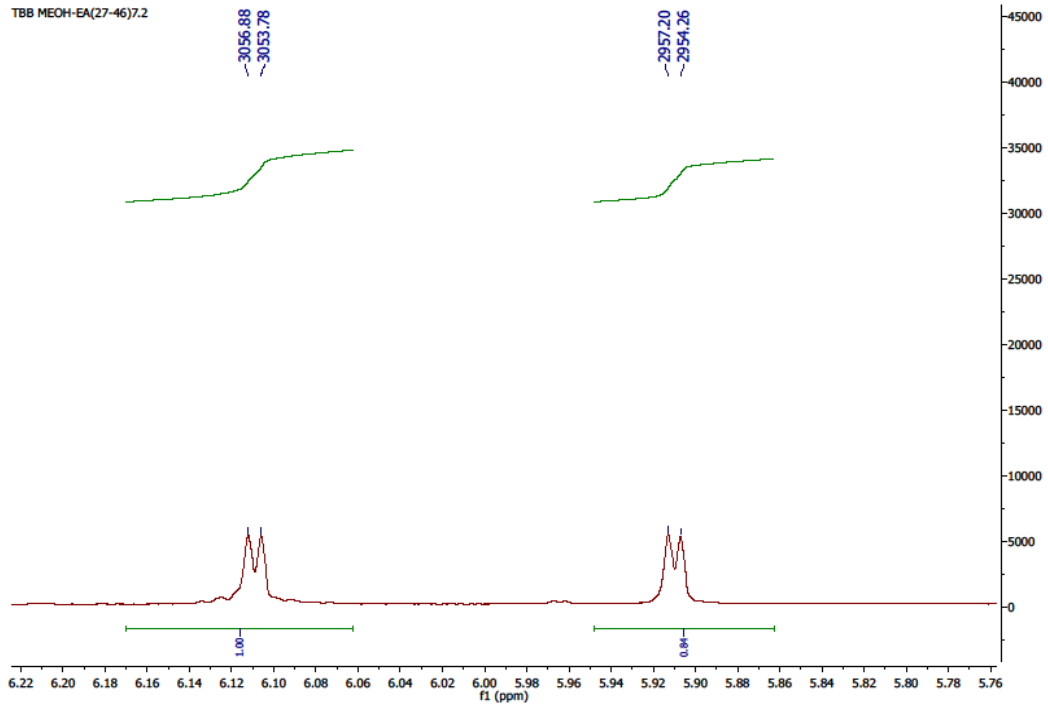
Şekil 4.116 Desasetil- β -siklopyrethrosin moleküler yapısı

Çizelge 4.34 Desasetil- β -siklopyrethrosin $^1\text{H-NMR}$ ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl_3) kimyasal kayma değerleri

H	$^1\text{H-NMR}$	C	APT
1	3.61 dd (1H, $J=4.5;11.3$ Hz)	1	77.8
2	1.95 m (1H)	2	31.5
2'	1.62 m (1H)	3	34.7
3	2.40 ddd (1H, $J=2.0;5.0;13$ Hz)	4	130
3'	2.11 m (1H)	5	57.2
5	1.95 m (1H)	6	67.3
6	4.15 dd (1H, $J=9.7;9.9$ Hz)	7	53.6
7	2.62 m (1H)	8	76.3
8	4.01 ddd (1H, $J=3.5;11.7;11.7$ Hz)	9	40.2
9	2.56 dd (1H, $J=3.7;11.6$ Hz)	10	38
9'	1.58 m (1H)	11	143.8
13	6.20 dd (1H, $J=1.0;3.0$ Hz)	12	170.7
13'	6.00 dd (1H, $J=1.0;2.94$ Hz)	13	120.5
14	0.84 s (3H)	14	13.8
15	5.12 brs (1H)	15	108.6
15'	4.79 brs (1H)		

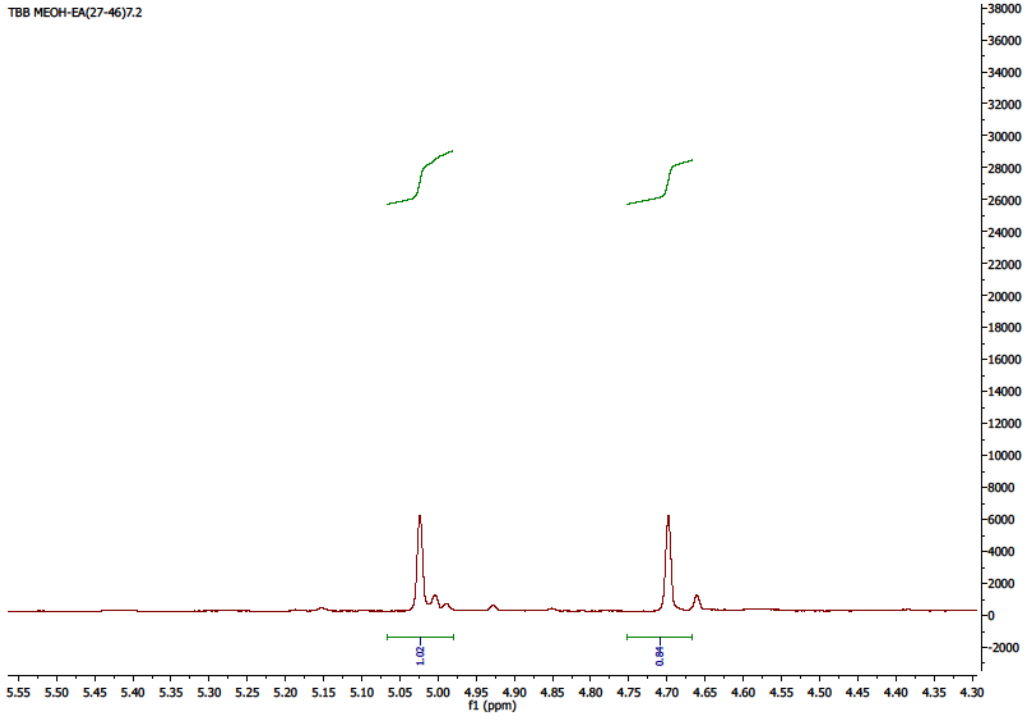


Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ^1H NMR spektrumu



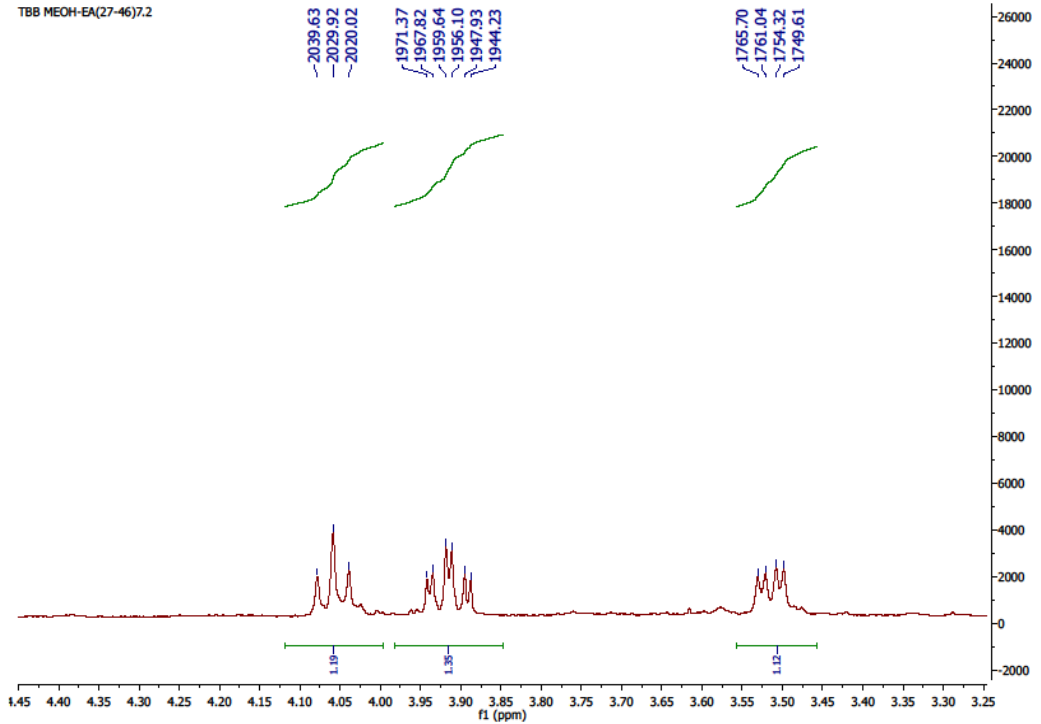
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ^1H NMR spektrumu

TBB MEOH-EA(27-46)7.2

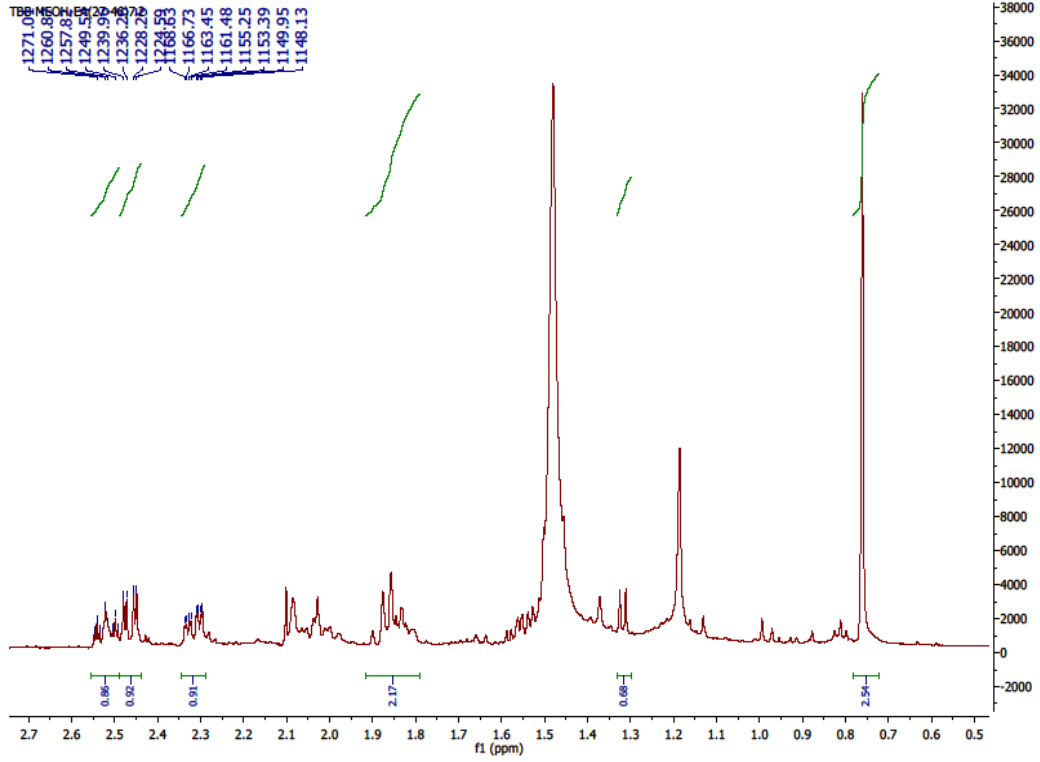


Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ^1H NMR spektrumu

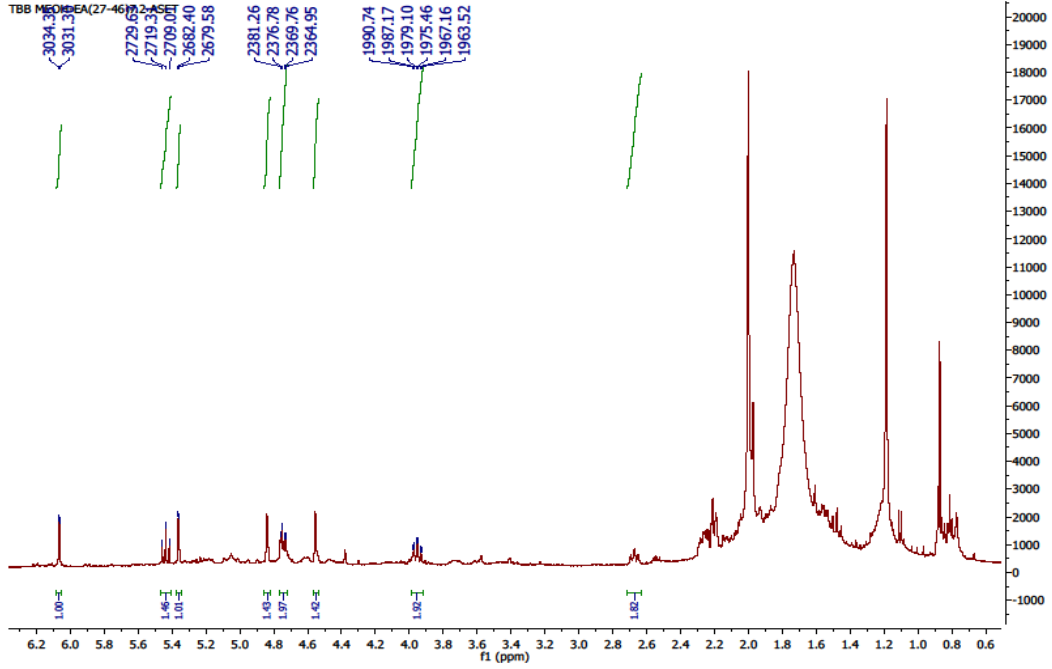
TBB MEOH-EA(27-46)7.2



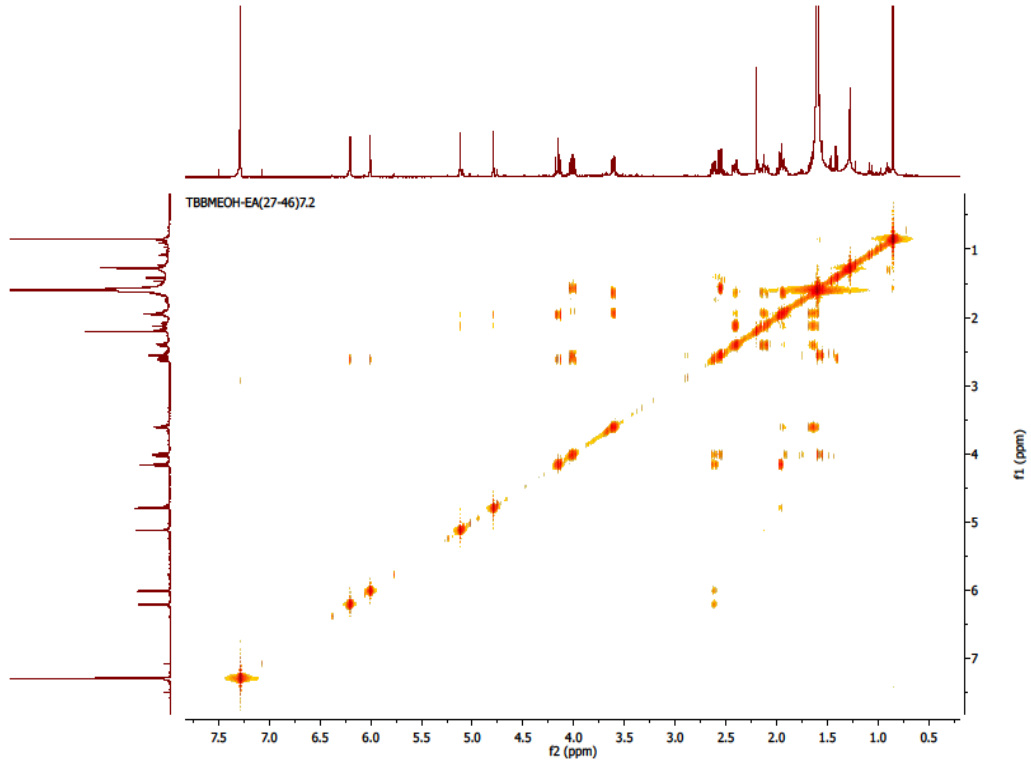
Şekil 4.117 Desasetil- β -siklopyrethrosin ^1H NMR spektrumu



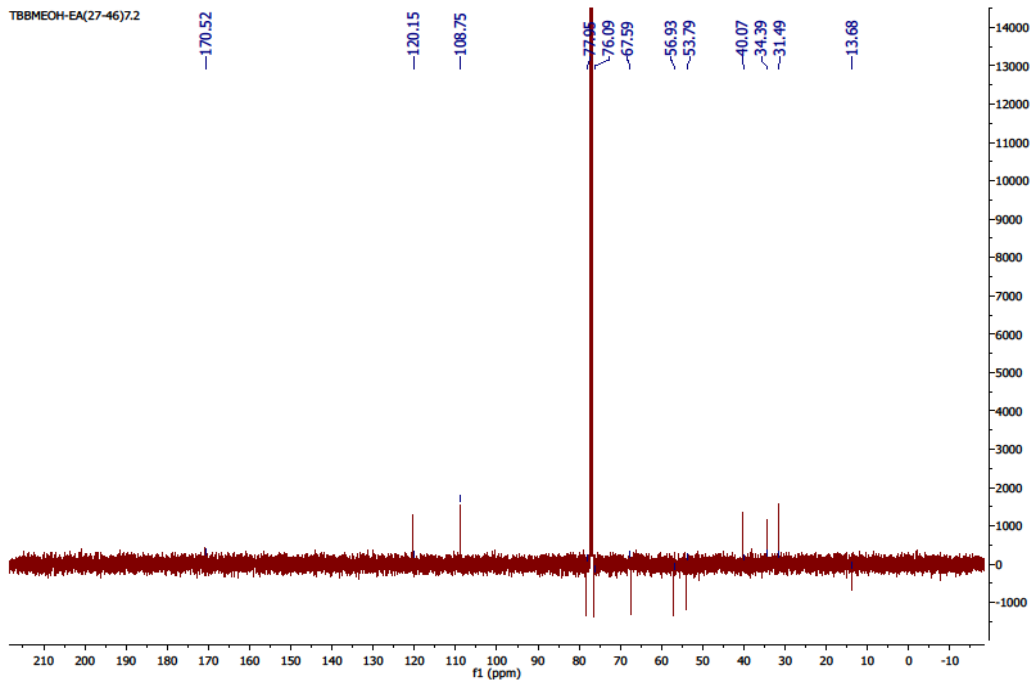
Şekil 4.117 Desasetil-β-siklopyrethrosin ¹H NMR spektrumu



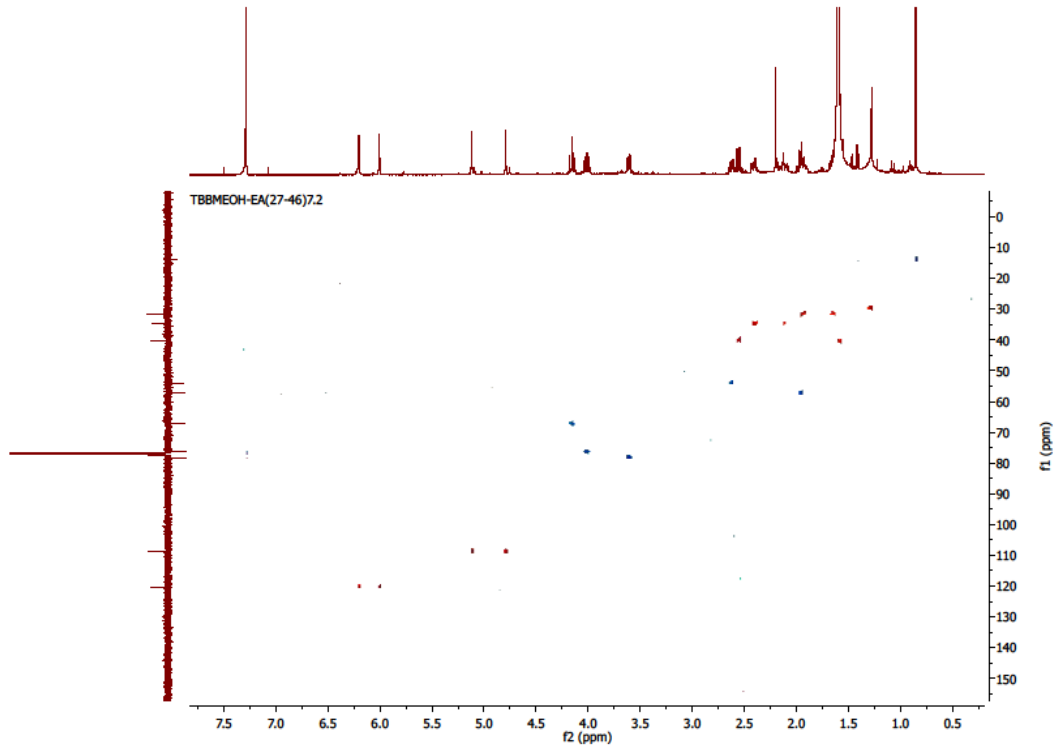
Şekil 4.118 Desasetil-β-siklopyrethrosin asetil türevinin ¹H NMR spektrumu



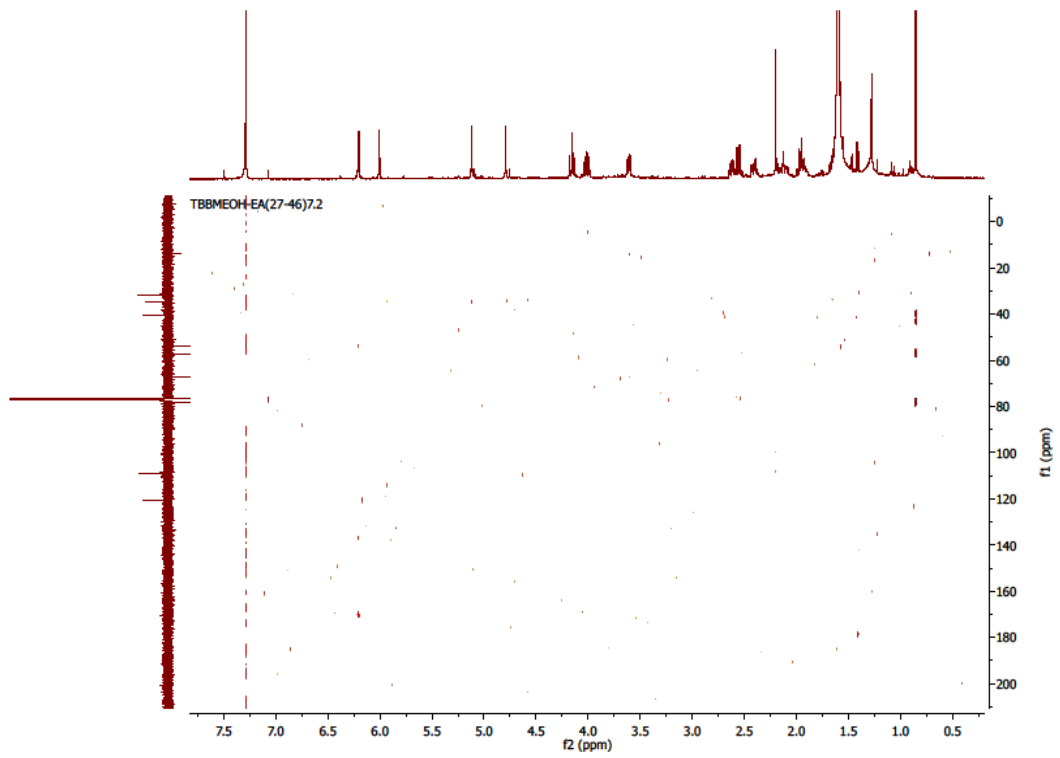
Şekil 4.119 Desasetil- β -siklopyrethrosin COSY spektrumu



Şekil 4.120 Desasetil- β -siklopyrethrosin APT spektrumu



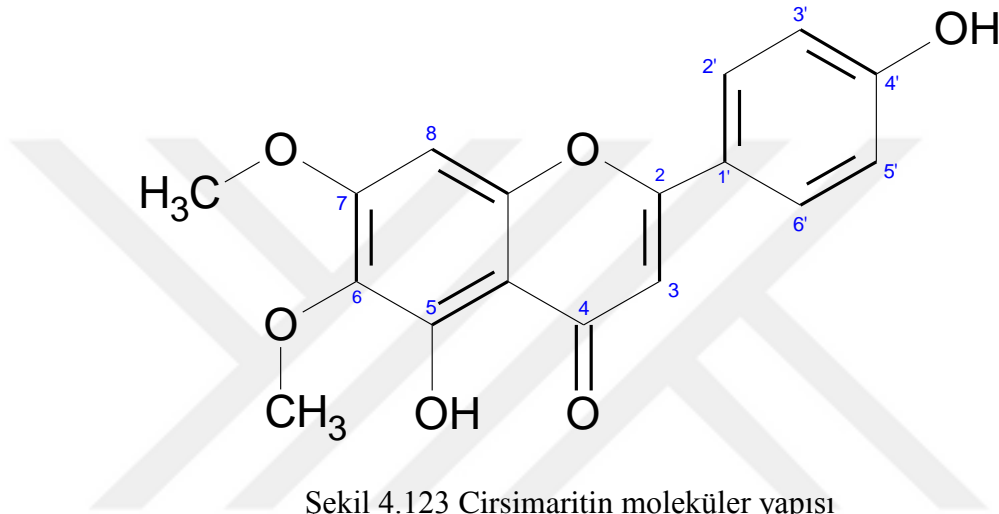
Şekil 4.121 Desasetil- β -siklopyrethrosin HSQC spektrumu



Şekil 4.122 Desasetil- β -siklopyrethrosin HMBC spektrumu

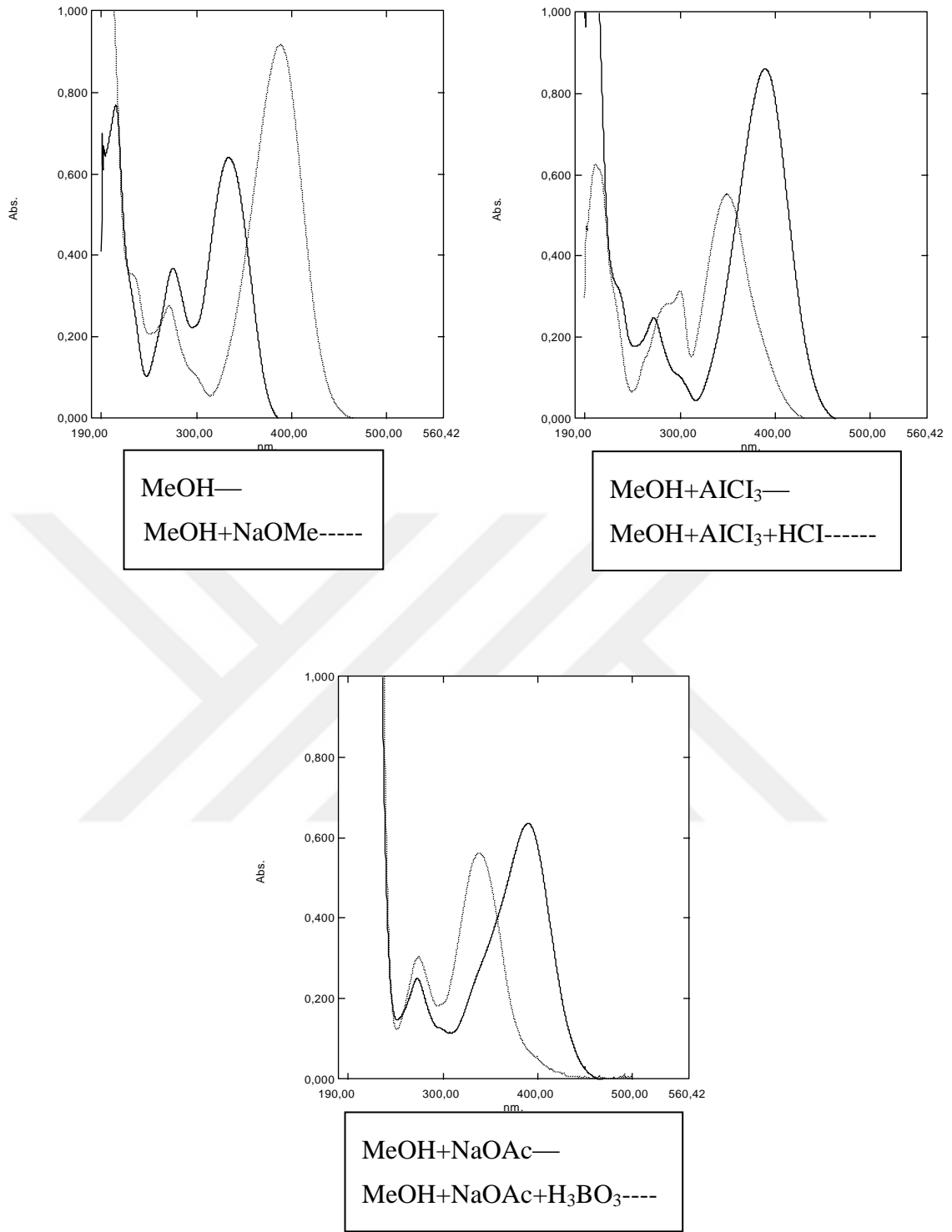
**4.2.3 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.5.2.2=5,4'-Dihidroksi-6,7-dimetoksiflavon
(Cirsimaritin)**

Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (¹H NMR, APT, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.35'te Cirsimaritin ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), APT (125 MHz, CDCl₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.123'te Cirsimaritin moleküler yapısı, Şekil 4.124'te UV/VIS kayma spektrumları, Şekil 4.125'te ¹H NMR spektrumu ve Şekil 4.126'da APT spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [97], [208].

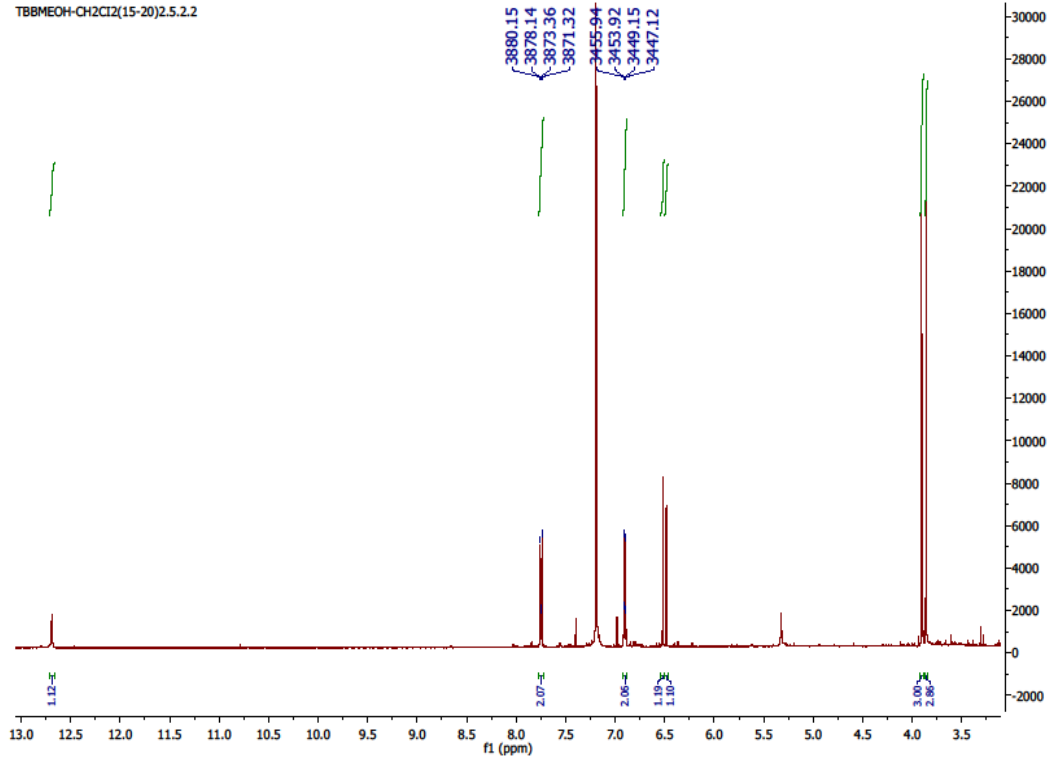


Çizelge 4.35 Cirsimaritin ¹H-NMR, APT (500 MHz, 125 MHz CDCl₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

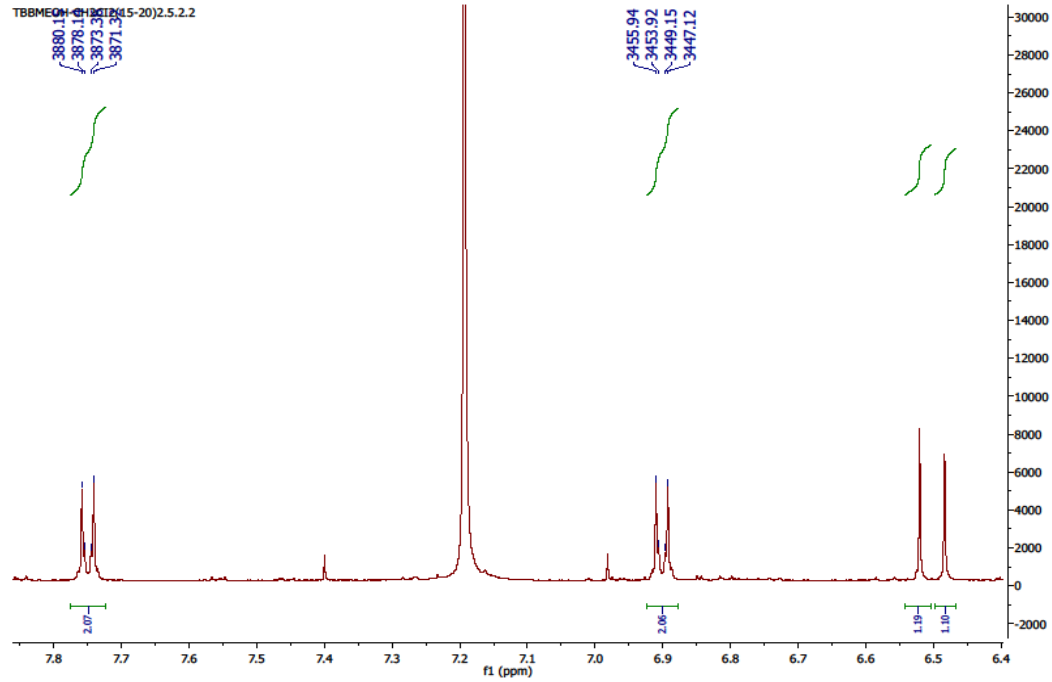
H	¹ H-NMR	APT	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
3	6.52 s (1H)	104	MeOH	334 nm	275 nm
8	6.48 s (1H)	90	NaOMe	389 nm	301 nm, 272 nm, 237 nm
2' ve 6'	7.75 m,o (1H, J=2.0;7.0 Hz)	128	NaOAc	390 nm	306 nm, 274 nm
3' ve 5'	6.90 m,o (1H, J=2.0;7.0 Hz)	115	NaOAc+H ₃ BO ₃	339 nm	274 nm
-OMe	3.90 s (3H)	60	AlCl ₃	389 nm	301 nm, 274 nm, 238 nm
-OMe	3.86 s (3H)	56	AlCl ₃ +HCl	350 nm	300 nm, 284 nm



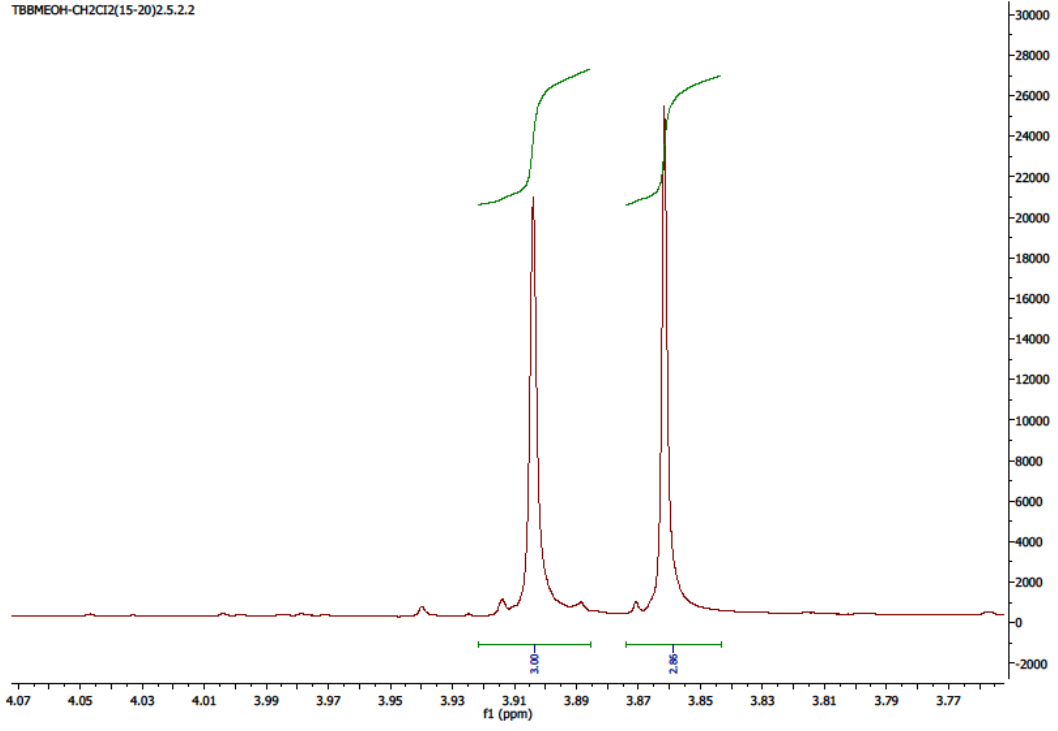
Şekil 4.124 Cirsimaritin UV/VIS kayma spektrumları



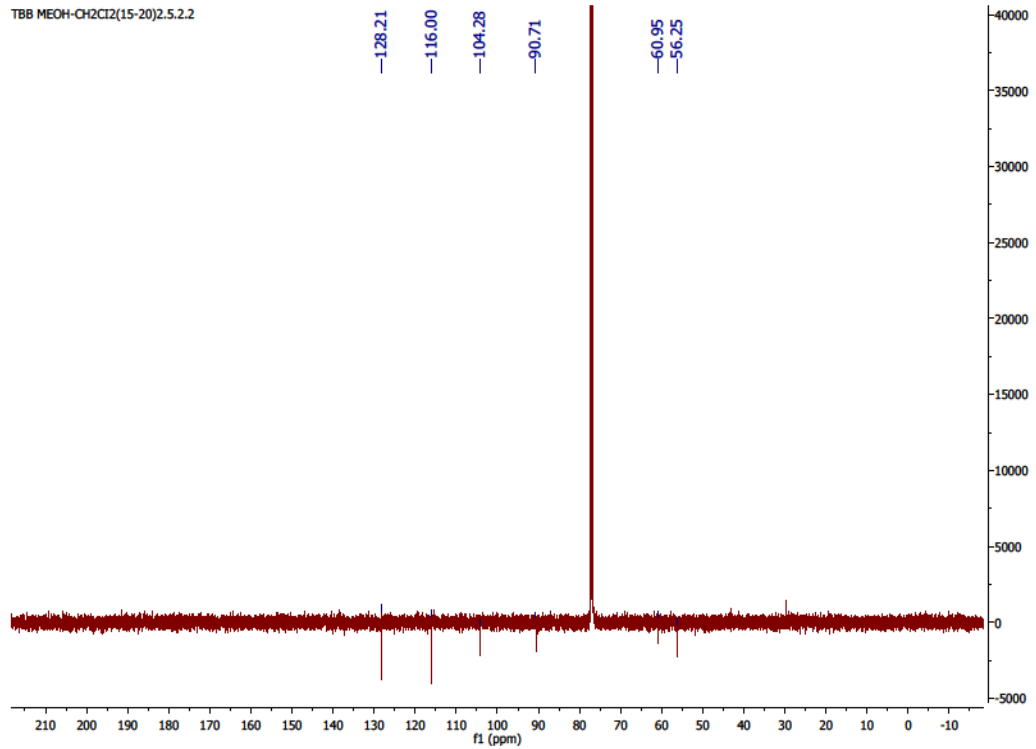
Şekil 4.125 Cirsimaritin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.125 Cirsimaritin ¹H NMR spektrumu



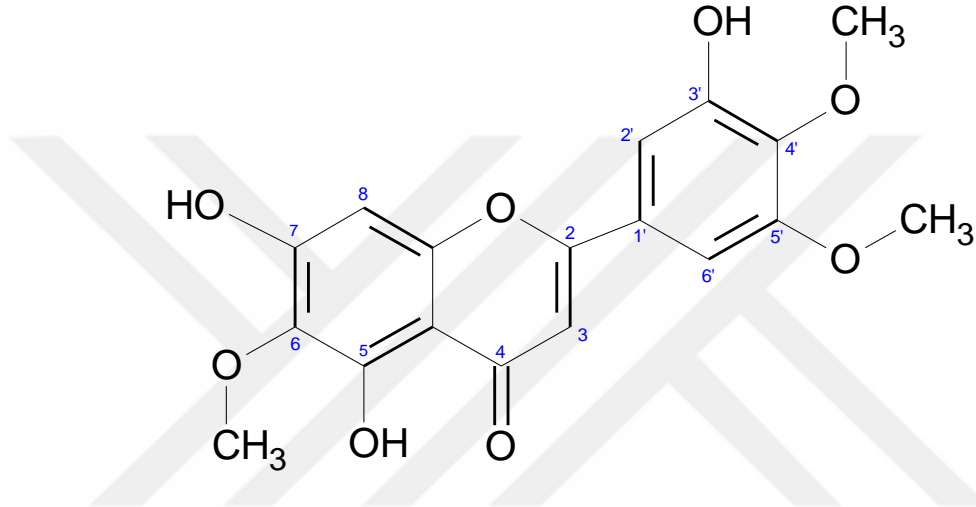
Şekil 4.125 Cirsimaritin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.126 Cirsimaritin APT spektrumu

4.2.4 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.5.3.3=5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon

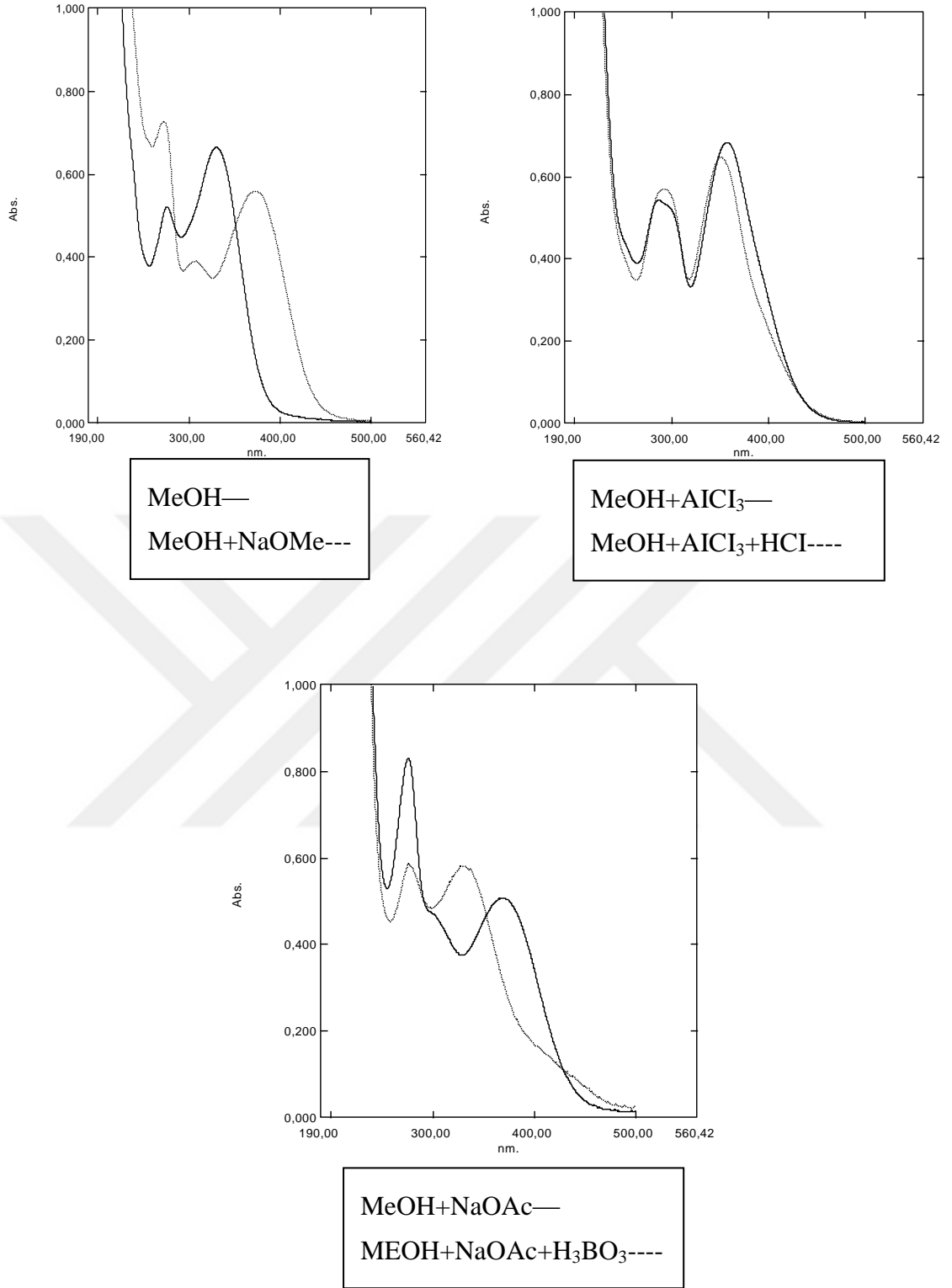
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (¹H NMR, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.36'da 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.127'de 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon moleküler yapısı, Şekil 4.128'de UV/VIS kayma spektrumları, Şekil 4.129'da ¹H NMR spektrumu ve Şekil 4.130'da ¹H NMR spektrumu (CDCl₃+D₂O) verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [209-216].



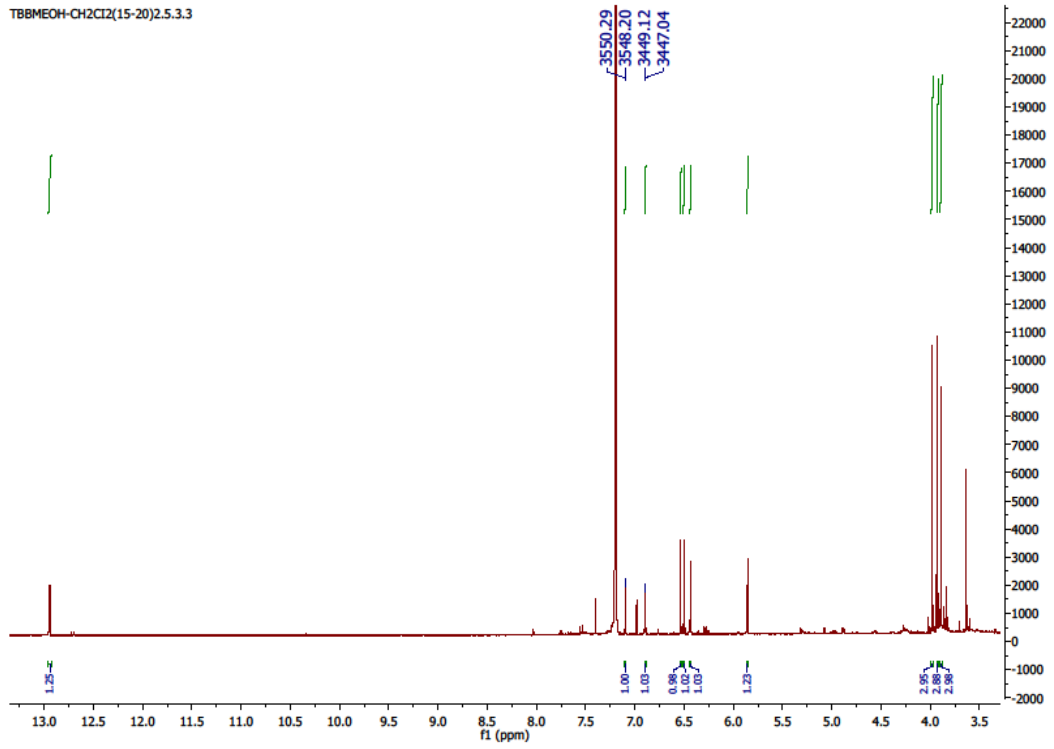
Şekil 4.127 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon moleküler yapısı

Çizelge 4.36 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve UV/VIS (λ Max) sinyalleri

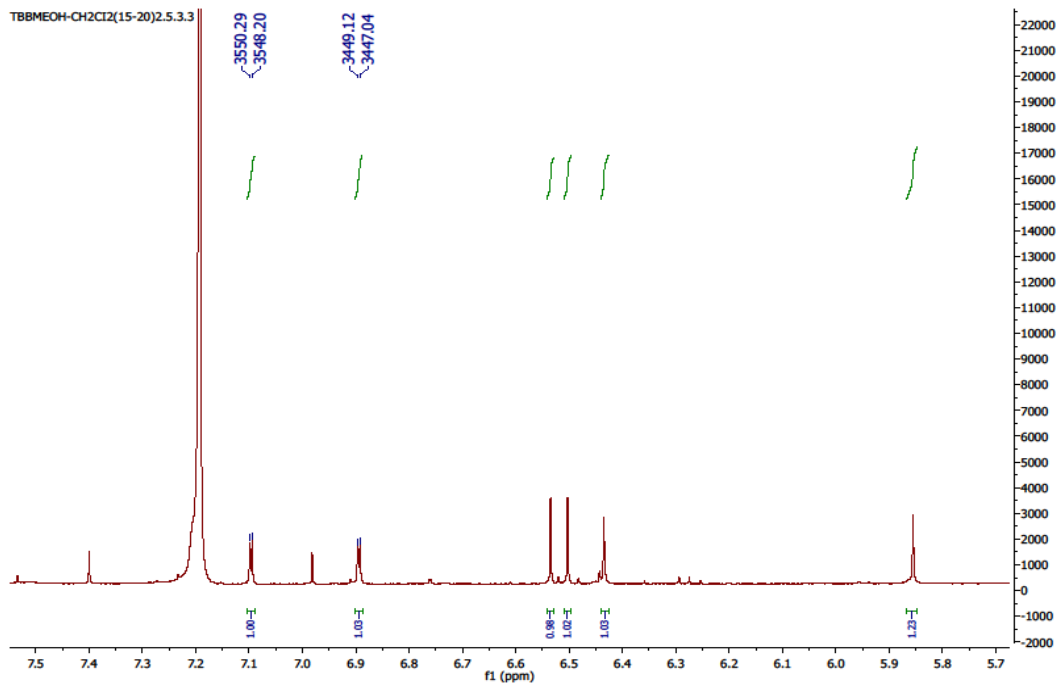
H	¹ H-NMR	Reaktif	Band I(λ max)	Band II (λ max)
3	6.53 s (1H)	MeOH	330 nm	276 nm
8	6.50 s (1H)	NaOMe	373 nm	307 nm, 273 nm
6'	7.75 m (1H, J=2.0 Hz)	NaOAc	368 nm	306 nm, 275 nm
2'	6.90 m (1H, J=2.0 Hz)	NaOAc+H ₃ BO ₃	330 nm	276 nm
-OMe	3.98 s (3H)	AlCl ₃	357 nm	286 nm
-OMe	3.92 s (3H)	AlCl ₃ +HCl	351 nm	293 nm
-OMe	3.89 s (3H)			



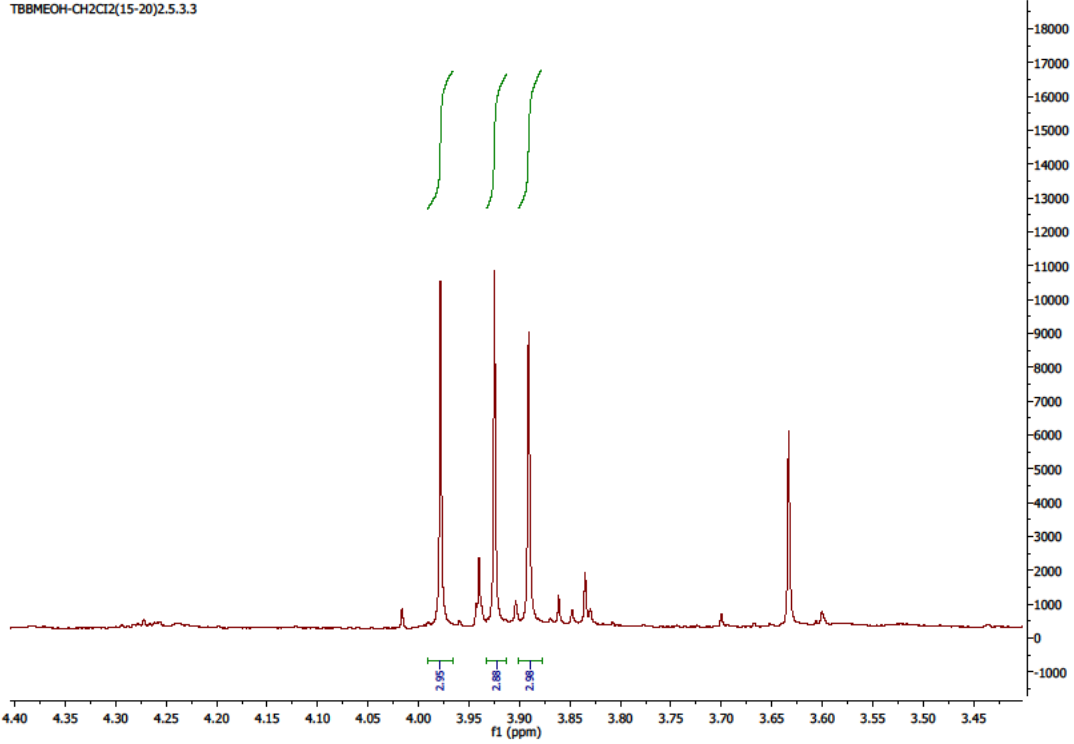
Şekil 4.128 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları



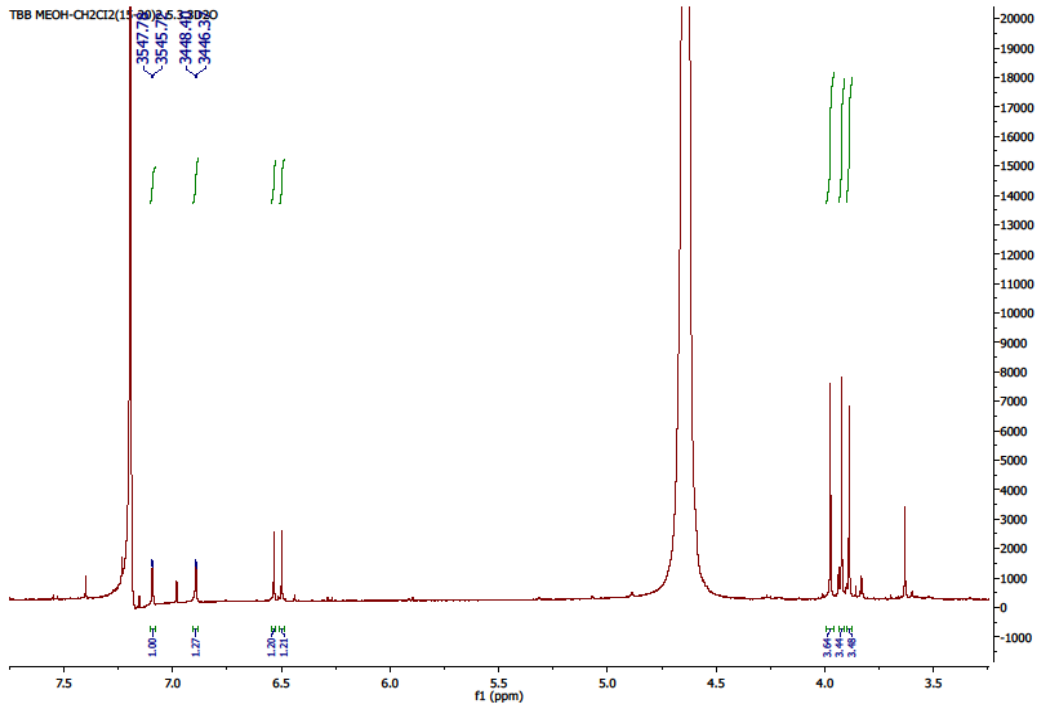
Şekil 4.129 5,7,3'-trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.129 5,7,3'-trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H NMR spektrumu



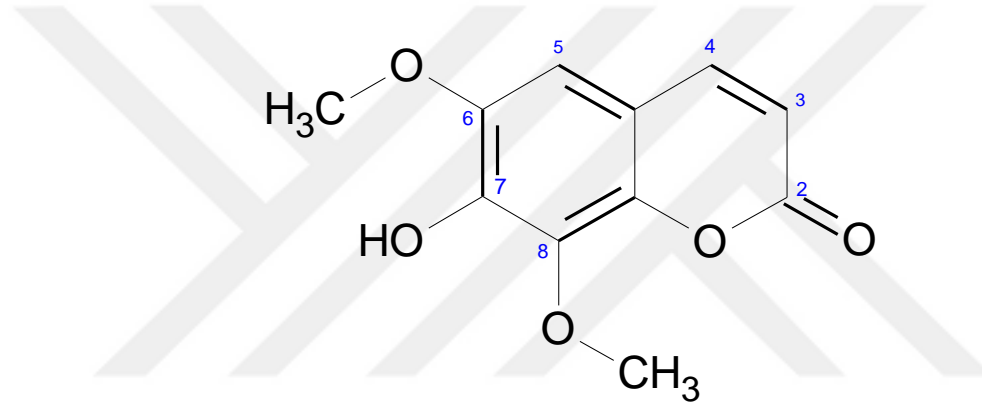
Şekil 4.129 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.130 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ¹H NMR (CDCl₃+D₂O) spektrumu

4.2.5 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 1.4.1.1.1=Isofraxidin

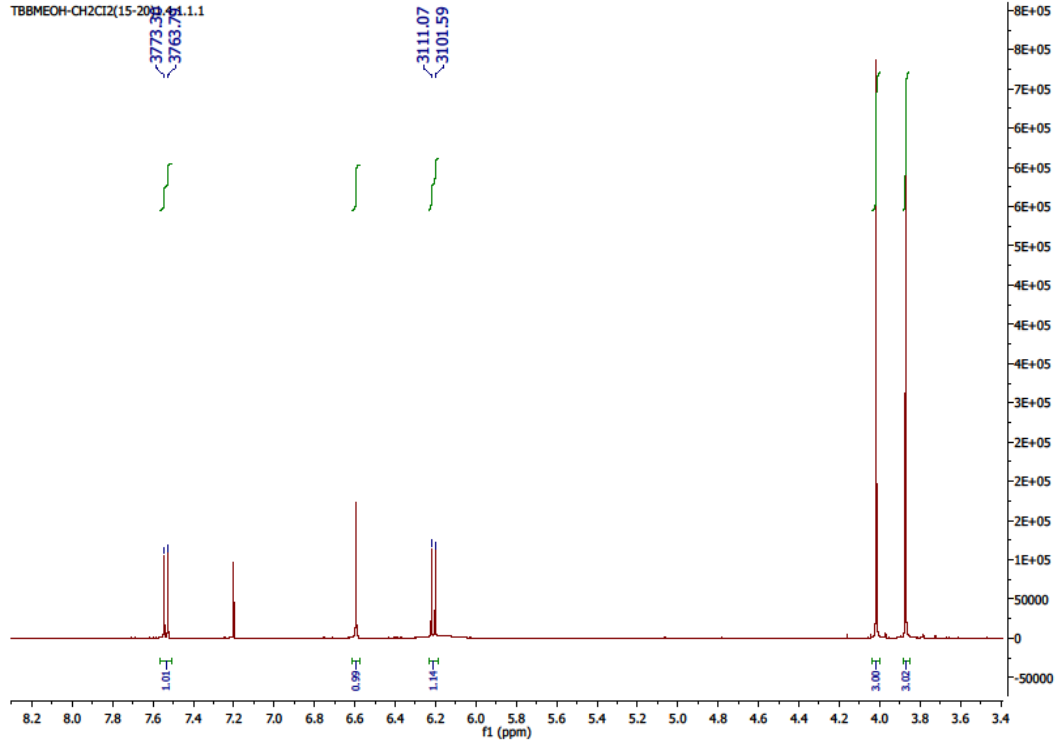
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (¹H-NMR, APT) aydınlatılmıştır. Dötoro kloroformda çekilen ¹H-NMR spektrumunda δ 7.54'te H-4 (1H, d, *J*=9.5 Hz) protonu δ 6.21'de H-3 (1H, d, *J*=9.4 Hz) protonu ile etkileşmektedir. Ayrıca, δ 6.59'da H-5 (1H, s) protonu, δ 4.02 ve 3.87'de iki metoksi protonu görülmektedir. 254 nm UV ışıkta açık mavi, 366 nm'de ise parlak mavi renk veren bu bileşik seryum sülfat belirteci püskürtülüp, ısıtıcı üzerinde yakıldıktan sonra açık sarı bir renk vermektedir. Şekil 4.131'de Isofraxidin moleküler yapısı, Şekil 4.132'de ¹H NMR spektrumu, Şekil 4.133'te APT spektrumu ve Çizelge 4.37'de Isofraxidin ¹H NMR ve APT kimyasal kayma değerleri verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [217-219].



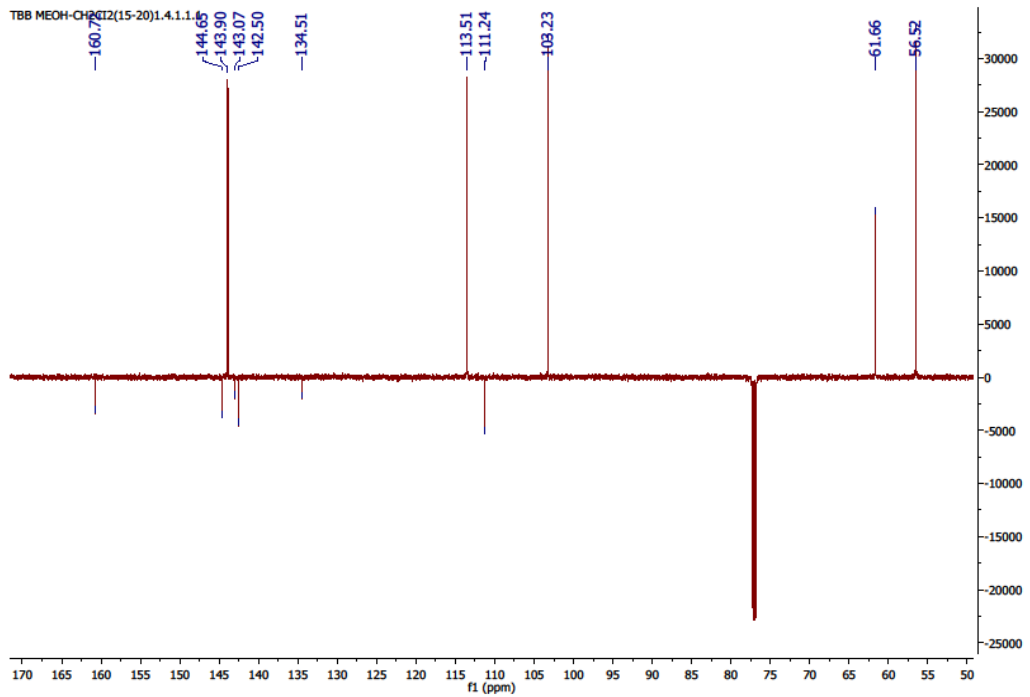
Şekil 4.131 Isofraxidin moleküler yapısı

Çizelge 4.37 Isofraxidin ¹H NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

H	¹ H-NMR	C	APT
3	6.21 d (1H, <i>J</i> =9.4 Hz)	3	113.5
4	7.54 d (1H, <i>J</i> =9.4 Hz)	4	143.90
5	6.59 s (1H)	5	103.22
-OMe	4.02 s (3H)	-OMe	56.5
-OMe	3.87 s (3H)	-OMe	61.65



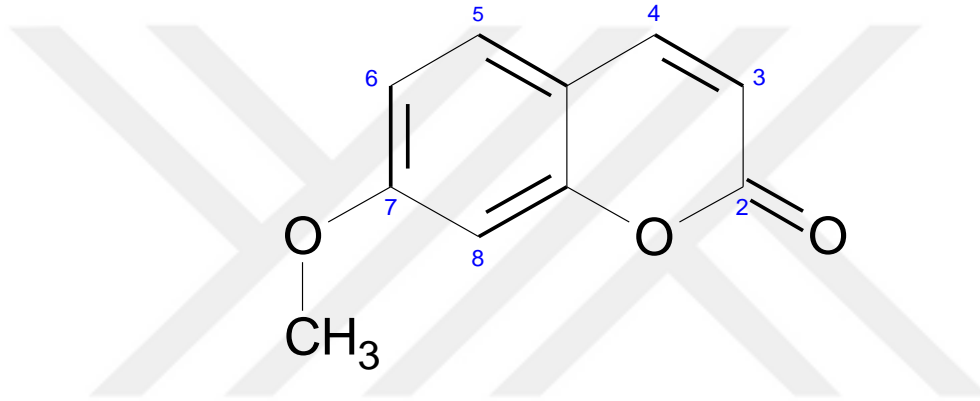
Şekil 4.132 Isofraxidin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.133 Isofraxidin APT spektrumu

4.2.6 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (2-9) 3=7-Metoksikumarin (Herniarin)

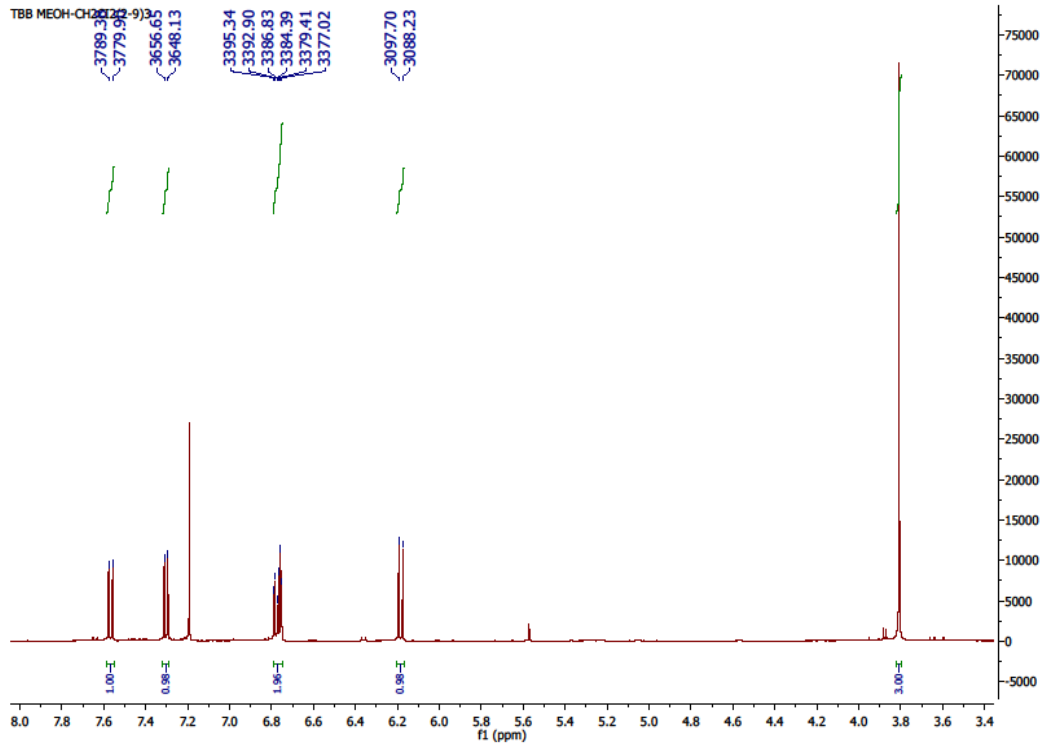
Maddenin yapısı ¹H-NMR spektral yöntemle aydınlatılmıştır. Dötero kloroformda çekilen ¹H-NMR spektrumunda δ 7.57'de H-4 (1H, d, *J*=9.5 Hz) protonu δ 6.18'de H-3 (1H, d, *J*=9.4 Hz) protonu ile etkileşim göstermektedir. δ 6.78'de H-6 (1H, o,m, *J*=8.5;2.5 Hz) protonu, δ 6.75'de H-8 (1H, m, *J*=2.5 Hz, H-8) protonu ile meta etkileşim ve δ 7.30'da H-5 (1H, o, *J*=8.5 Hz, H-5) protonu ile orto etkileşim göstermektedir. δ 3.79'da metoksi piki görülmektedir. Şekil 4.133'te Herniarin moleküler yapısı, Şekil 4.134'te ¹H NMR spektrumu ve Çizelge 4.38'de Herniarin ¹H NMR kimyasal kayma değerleri verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [220-223].



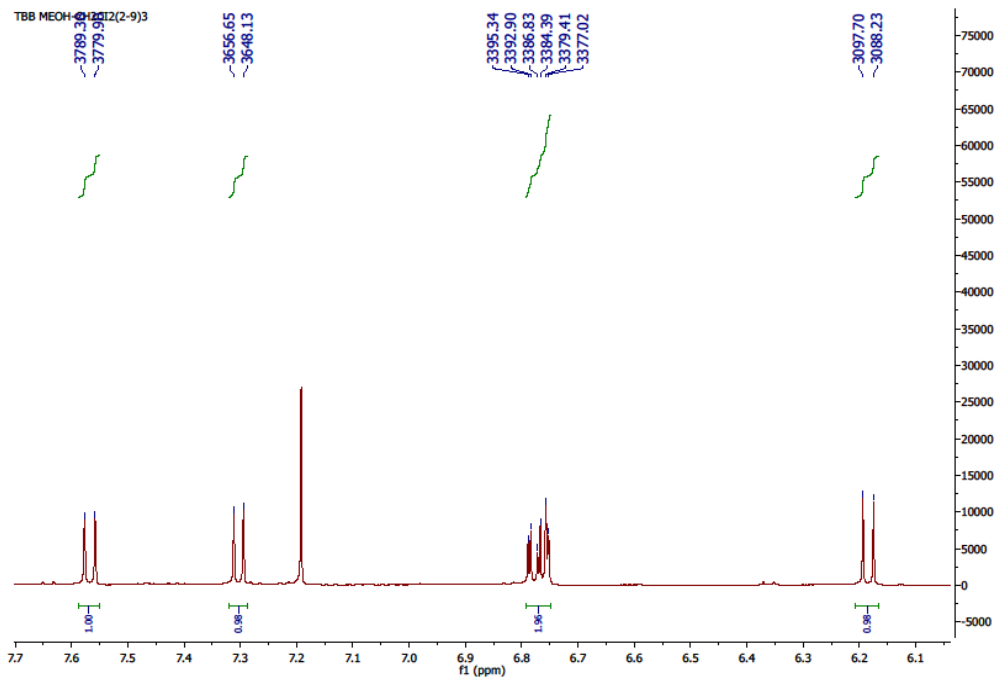
Şekil 4.133 Herniarin moleküler yapısı

Çizelge 4.38 Herniarin ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

H	¹ H-NMR
3	6.18 d (1H, <i>J</i> =9.4 Hz)
4	7.57 d (1H, <i>J</i> =9.5 Hz)
5	7.30 o (1H, <i>J</i> =8.5 Hz)
6	6.78 m,o (1H, <i>J</i> =2.5;8.5 Hz)
8	6.75 m (1H, <i>J</i> =2.5 Hz)
-OMe	3.79 s



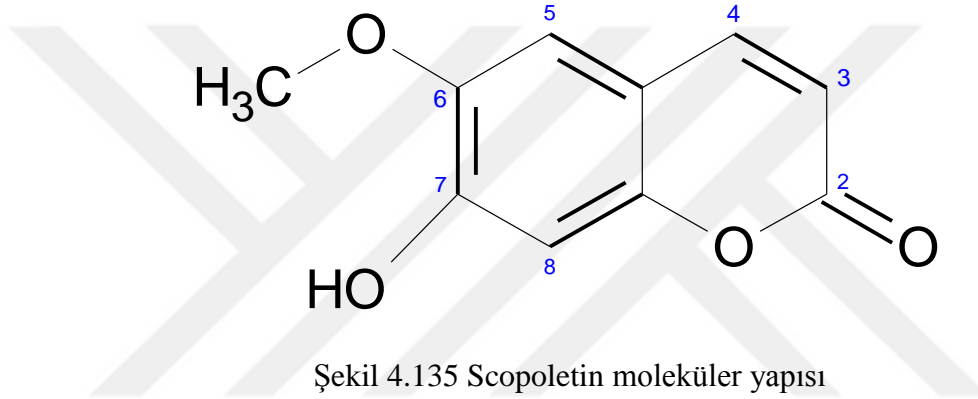
Şekil 4.134 Herniarin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.134 Herniarin ¹H-NMR spektrumu

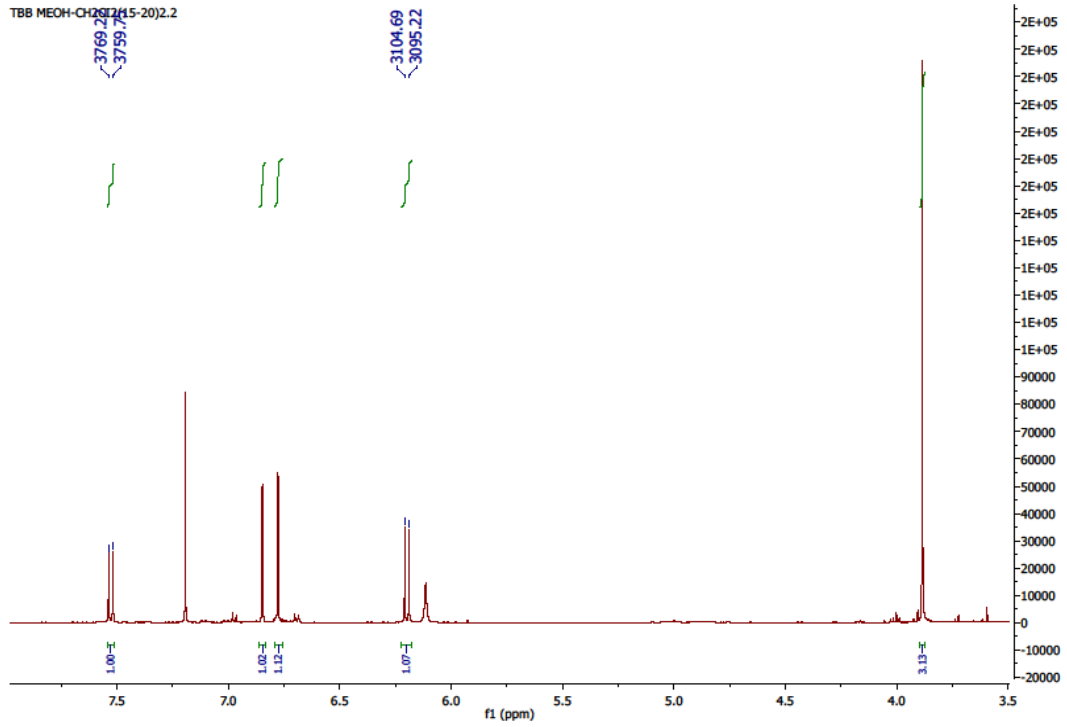
4.2.7 TBB MeOH/CH₂Cl₂ (15-20) 2.2=Scopoletin

Maddenin yapısı ¹H-NMR spektral yöntemle aydınlatılmıştır. Dötero kloroformda çekilen ¹H-NMR spektrumunda δ 7.53'de H-4 (1H, d, *J*=9.5 Hz) protonu δ 6.20'de H-3 (1H, d, *J*=9.4 Hz) protonu ile etkileşim göstermektedir. δ 6.85'te H-5 (1H, s), δ 6.77'de H-8 (1H, s) ve δ 3.88'de metoksi protonları görülmektedir. 254 nm UV ışıkta açık mavi, 366 nm'de ise parlak mavi renk veren bu bileşik seryum sülfat renklendirme belirteci püskürtülüp, ısıtıcı üzerinde yakıldıktan sonra açık sarı bir renk vermektedir. Şekil 4.135'te Scopoletin moleküler yapısı, Şekil 4.136'da ¹H NMR spektrumu ve Çizelge 4.39'da Scopoletin ¹H NMR kimyasal kayma değerleri verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [179], [189], [195].

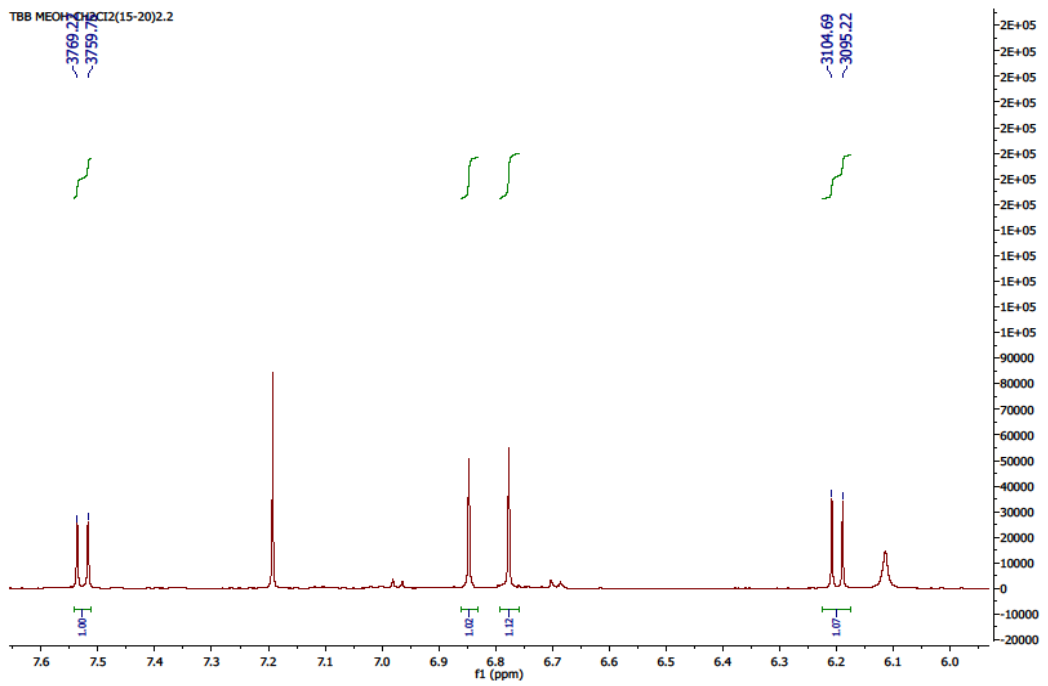


Çizelge 4.39 Scopoletin ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

H	¹ H-NMR
3	6.20 d (1H, <i>J</i> =9.4 Hz)
4	7.53 d (1H, <i>J</i> =9.5)
5	6.85 s (1H)
8	6.77 s (1H)
-OMe	3.88 s (3H)



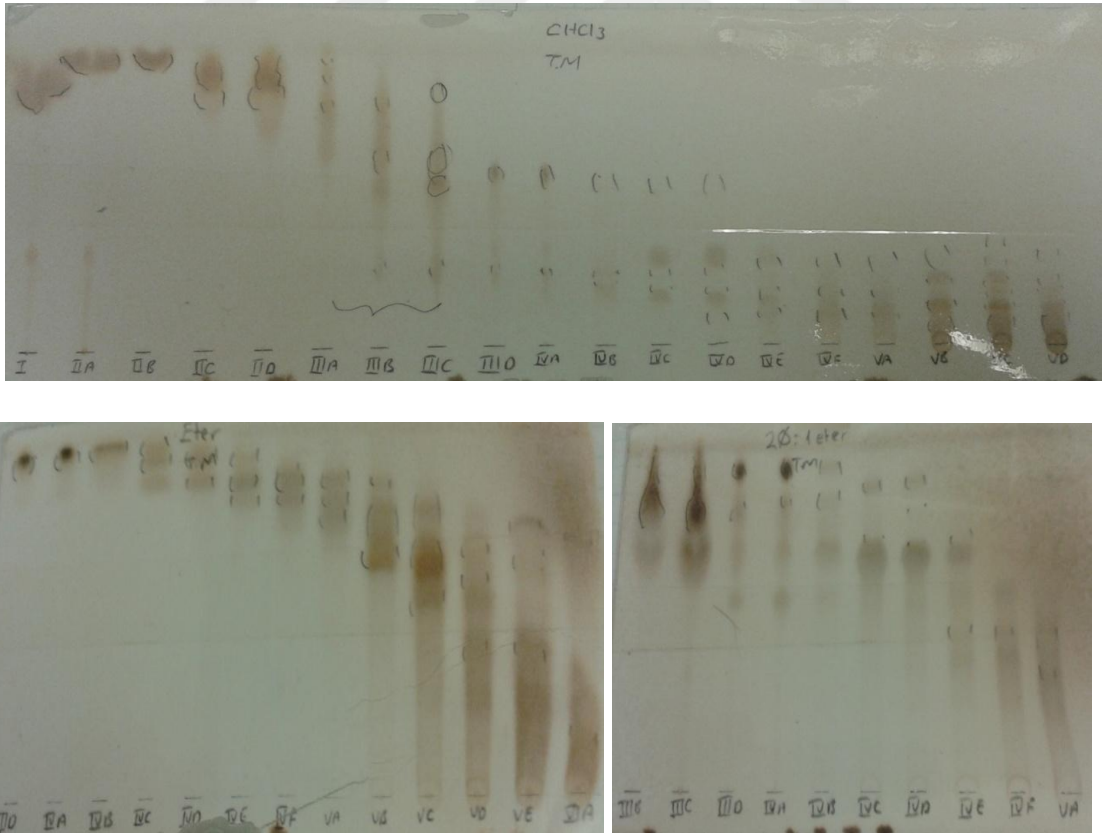
Şekil 4.136 Scopoletin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.136 Scopoletin ¹H-NMR spektrumu

4.3 *Tanacetum mucroniferum* (TM) bitkisinin EA ekstresinden izole edilen maddeler

TM bitkisinin gövdesinden elde edilen 17.6 gr EA ekstresinin kaba ayrımı için kolon kromatografisi yapılmıştır. Kolon kromatografisinde hekzan-etil asetat-metanol çözücüleri kullanılmış ve 31 fraksiyon elde edilmiştir. Çizelge 4.40'ta yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonları verilmektedir. Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlar CHCl_3 , Eter, Benzen:Eter (2:1), Hekzan: CHCl_3 (3:1), Etil asetat gibi çeşitli çözücü sistemleriyle İTK'da karşılaştırılmıştır. Resim 4.2'de TM bitkisi fraksiyonlarının çeşitli çözücü sistemleriyle İTK'da kromatogramları verilmektedir. İTK sonuçlarından sonra TM I, TM IIA, TM IIB, TM IIC ve TM IID fraksiyonları yağlı bileşikler içerdiklerinden dolayı çalışılmamasına karar verilmiştir. İTK sonuçlarına göre Fr 2: TM IIIA + IIIB + IIIC, Fr 3: TM IIID + IVA, Fr 4: TM IVB + IVC + IVD, Fr 5: TM IVE + IVF + VA, Fr 6: TM VB + VC, Fr 7: TM VD + VE ve Fr 8: TM VIA + VIB + VIC + VIIA + VIIB + VIIC + VIID + VIIE + VIIIA fraksiyonları birleştirilmiştir. Böylece yedi ana fraksiyon elde edilmiştir.



Resim 4.2 TM bitkisi fraksiyonlarının çeşitli çözücü sistemleriyle İTK kromatogramları

Çizelge 4.40 TM gövde ekstresine yapılan kaba ayırma ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	% Kullanılan çözücü miktarı	Fraksiyon ismi
1.	%100 Hekzan (2500 ml)	TM I, TM IIA, TM IIB, TM IIC, TM IID
2.	%90 Hekzan(2250ml) + %10 EA (250ml)	TM IIIA, TM IIIB, TM IIIC
3.	%75 Hekzan(1875ml) + %25 EA (625ml)	TM IIID, TM IVA
4.	%50 Hekzan (1250ml) + %50 EA (1250ml)	TM IVB, TM IVC, TM IVD
5.	%100 EA (2500ml)	TM IVE, TM IVF, TM VA
6.	%90 EA (2250ml) + %10 MeOH (1250ml)	TM VB, TM VC
7.	%50 EA (1250ml) + %50 MeOH (1250ml)	TM VD, TM VE
8.	%100 MeOH (2500ml)	TM VIA, TM VIB, TM VIC, TM VIIA, TM VIIB, TM VIIC, TM VIID, TM VIIE, TMVIIIA

4.3.1 Fr7-TM VD+VE fraksiyonundan izole edilen maddeler

Elde edilen fraksiyonlardan TM VD+VE'nin MPLC ile tekrar fraksiyonlandırılmasına karar verilmiştir. MPLC'de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.41'de verilmektedir. MPLC sonucunda 148 fraksiyon toplanmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları sonucunda benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TM VD+VE (27-33) fraksiyonu CHCl₃ sisteminde 5 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 5 bant elde edilmiştir. 3. banttan TM VD+VE (27-33) 3 kodlu Scoparone 11 mg ve 4. banttan TM VD+VE (27-33) 4 kodlu Salvigenin 13 mg miktarında elde edilmiştir. TM VD+VE (34-50) fraksiyonu CHCl₃ sisteminde 5 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 8 bant elde edilmiştir. 2. banttan TM VD+VE (34-50) 2.5 kodlu 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon 7 mg ve TM VD+VE (34-50)2.3.1 kodlu Scoparone 4 mg miktarında elde edilmiştir.

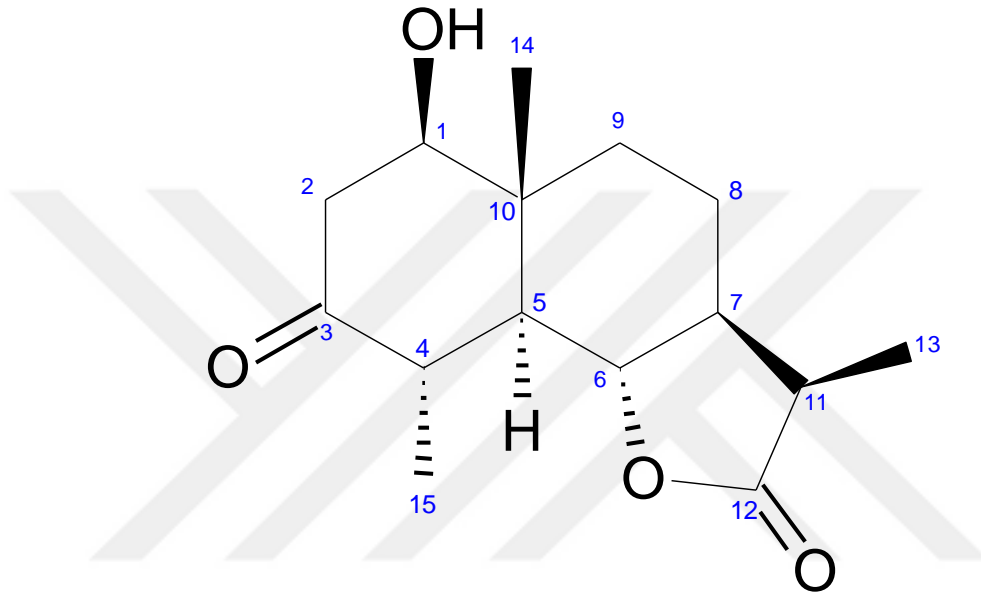
TM VD+VE (51-65) fraksiyonu CHCl₃ sisteminde 5 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bant elde edilmiştir. 4. banttan TM VD+VE (51-65) 4.2 kodlu Cirsilineol 6 mg, 3. banttan TM VD+VE (51-65) 5.3.1 maddesi 7 mg ve 5. banttan TM VD+VE (51-65) 5.1 maddesi 10 mg miktarında elde edilmiştir. TM VD+VE (51-65) 5.3.1 ve TM VD+VE(51-65) 5.1 maddelerinin ¹H NMR spektrumları karşılaştırıldığında aynı madde oldukları belirlenmiştir. TM VD+VE (66-85) fraksiyonu CHCl₃:Eter (3:1) sisteminde 7 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bant elde edilmiştir. 3. banttan TM VD+VE (66-85) 3.4 kodlu 9 α -Asetoksiartecanin 9 mg ve 5. banttan TM VD+VE(66-85) 5.3.2 kodlu Arsanin 10 mg miktarında elde edilmiştir.

Çizelge 4.41 TM VD+VE fraksiyonun MPLC çalışması

Kullanılan çözücü sistemi	Fraksiyonlar
CH ₂ Cl ₂	TM VD+VE.1-10
CH ₂ Cl ₂ :Eter (90:10)	TM VD+VE.11-25
CH ₂ Cl ₂ :Eter (80:20)	TM VD+VE.26-35
CH ₂ Cl ₂ :Eter (70:30)	TM VD+VE.36-45
CH ₂ Cl ₂ :Eter (60:40)	TM VD+VE.46-55
CH ₂ Cl ₂ :Eter (50:50)	TM VD+VE.56-65
CH ₂ Cl ₂ :Eter (40:60)	TM VD+VE.66-75
CH ₂ Cl ₂ :Eter (30:70)	TM VD+VE.76-85
CH ₂ Cl ₂ :Eter (20:80)	TM VD+VE.86-95
CH ₂ Cl ₂ :Eter (10:90)	TM VD+VE.96-105
Eter	TM VD+VE.106-115
Eter:EA (80:20)	TM VD+VE.116-125
Eter:EA (60:40)	TM VD+VE.126-135
Eter:EA (40:60)	TM VD+VE.136-140
Eter:EA (20:80)	TM VD+VE.141-144
EA	TM VD+VE.145
EA:MeOH (50:50)	TM VD+VE.146
MeOH	TM VD+VE.147-148

4.3.1.1 TM VD+VE (66-85) 5.3.2=Arsanin

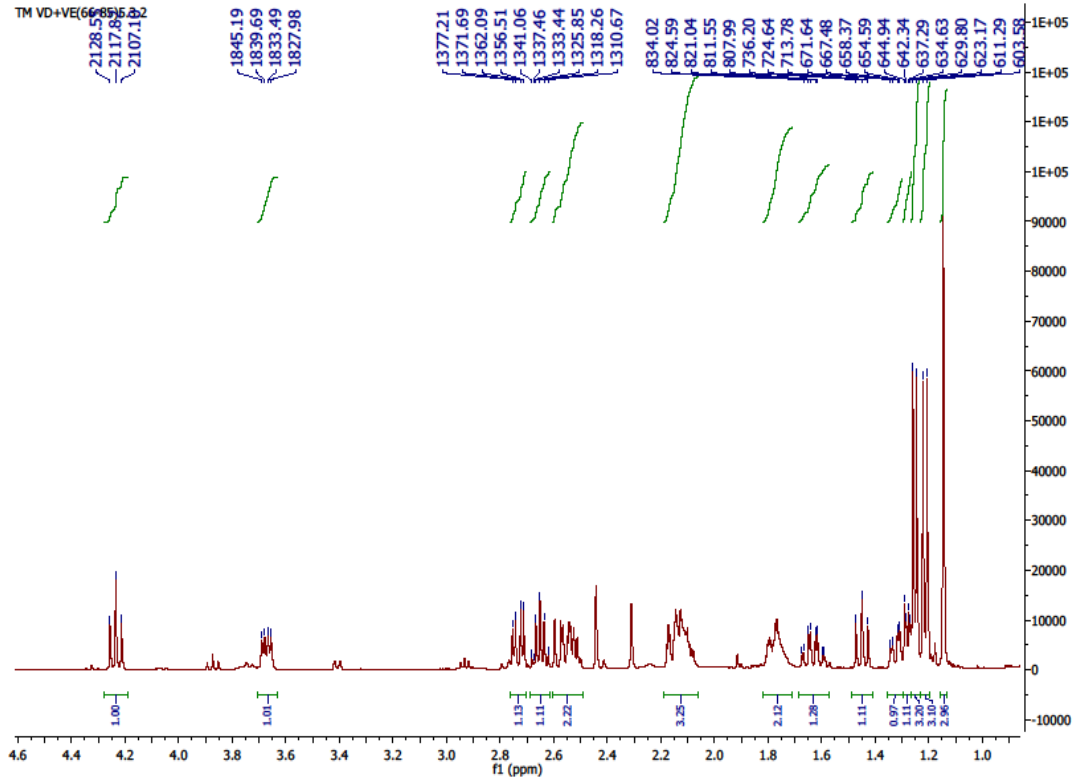
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.42’de Arsanin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.137’de Arsanin moleküler yapısı, Şekil 4.138’de $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.139’da COSY spektrumu, Şekil 4.140’ta APT spektrumu, Şekil 4.141’de HSQC spektrumu, Şekil 4.142’de HMBC spektrumu ve Şekil 4.143’te NOESY spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [224].



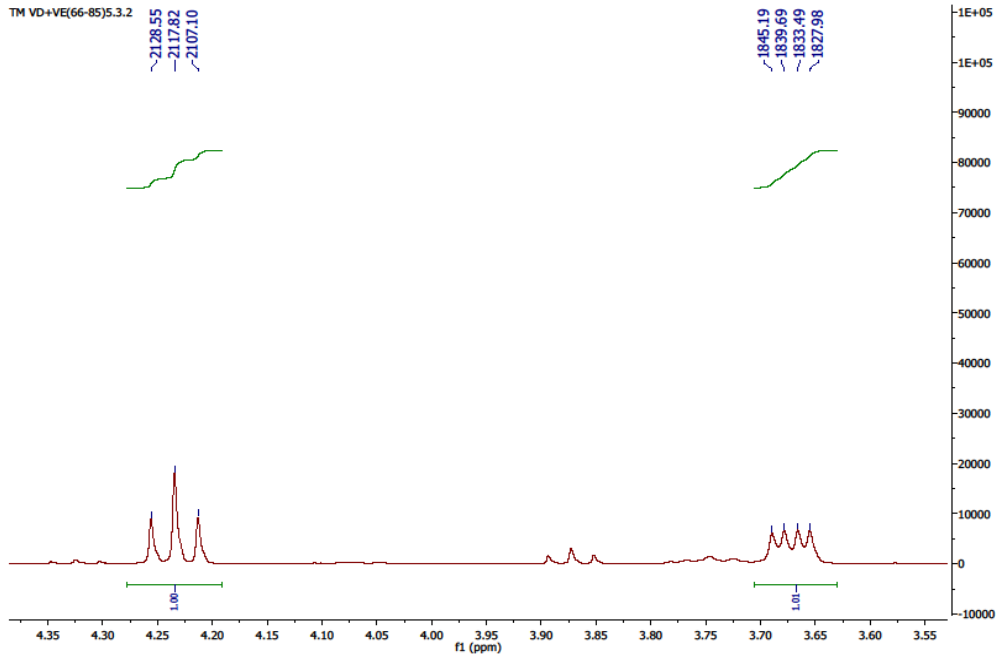
Şekil 4.137 Arsanin moleküler yapısı

Çizelge 4.42 Arsanin $^1\text{H-NMR}$ ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl_3) kimyasal kayma değerleri

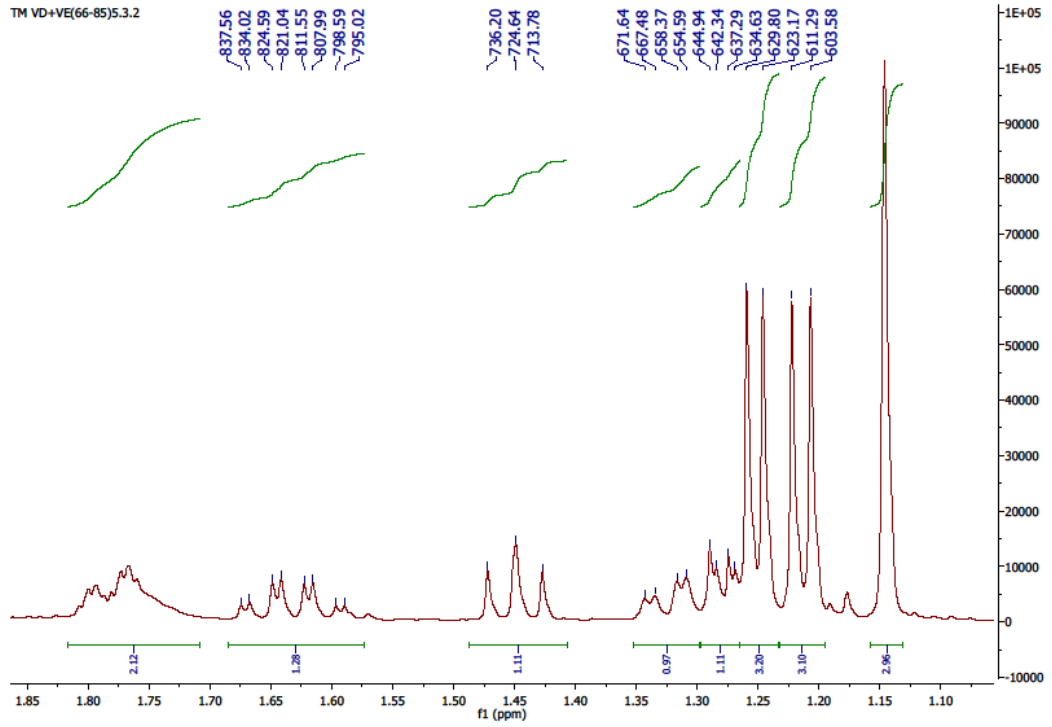
H	$^1\text{H-NMR}$	C	APT
1	3.67 dd (1H, $J=5.5;11.7$ Hz)	1	76.38
2	2.73 dd (1H, $J=5.5;15$ Hz)	2	46.37
2'	2.54 m (1H)	3	208.33
4	2.56 m (1H)	4	44.61
5	1.45 dd (1H, $J=11.5;10.8$ Hz)	5	50.4
6	4.23 dd (1H, $J=10.7;10.7$ Hz)	6	81.54
7	2.13 m (1H)	7	48.9
8	1.62 dddd (1H, $J=3.5;12.9;12.9;12.9$ Hz)	8	19.67
8'	1.78 m (1H)	9	36.2
9	2.13 m (1H)	10	41.7
9'	1.28 m (1H)	11	38
11	2.65 dq (1H, $J=7.5;15$ Hz)	12	179.39
13	1.21 d (3H, $J=7.7$ Hz)	13	9.64
14	1.14 s (3H)	14	11.7
15	1.25 d (3H, $J=6.7$ Hz)	15	13.46



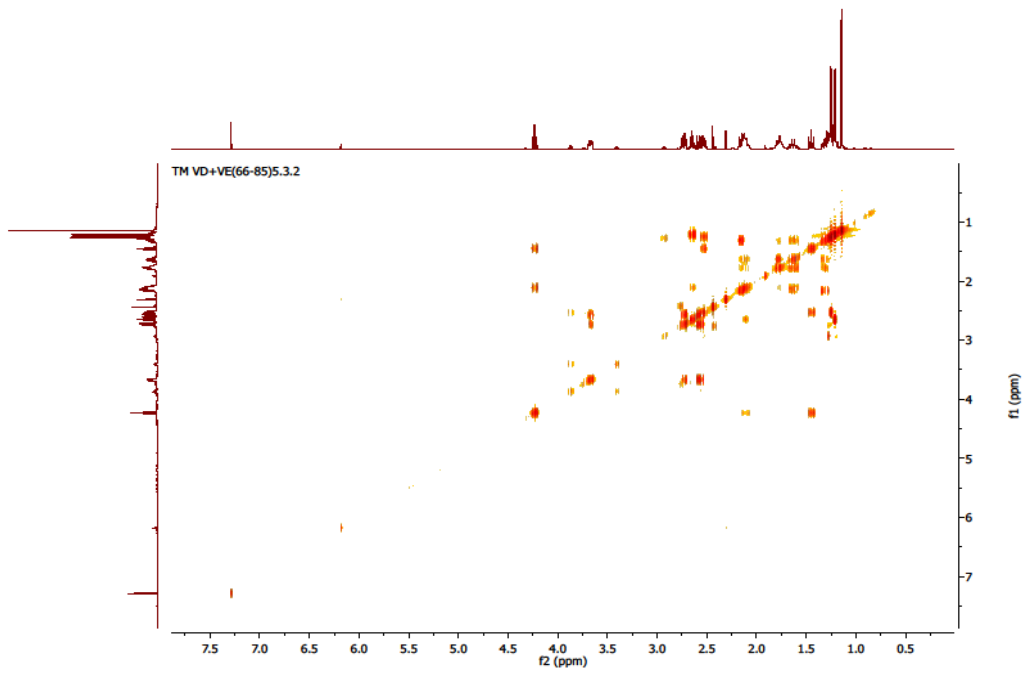
Şekil 4.138 Arsanin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



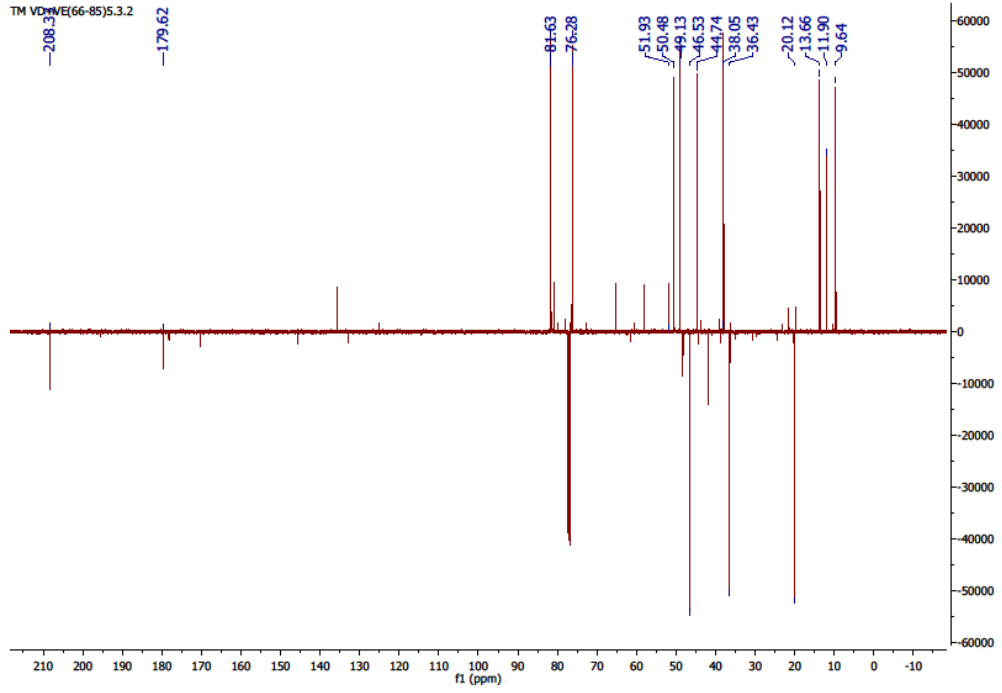
Şekil 4.138 Arsanin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



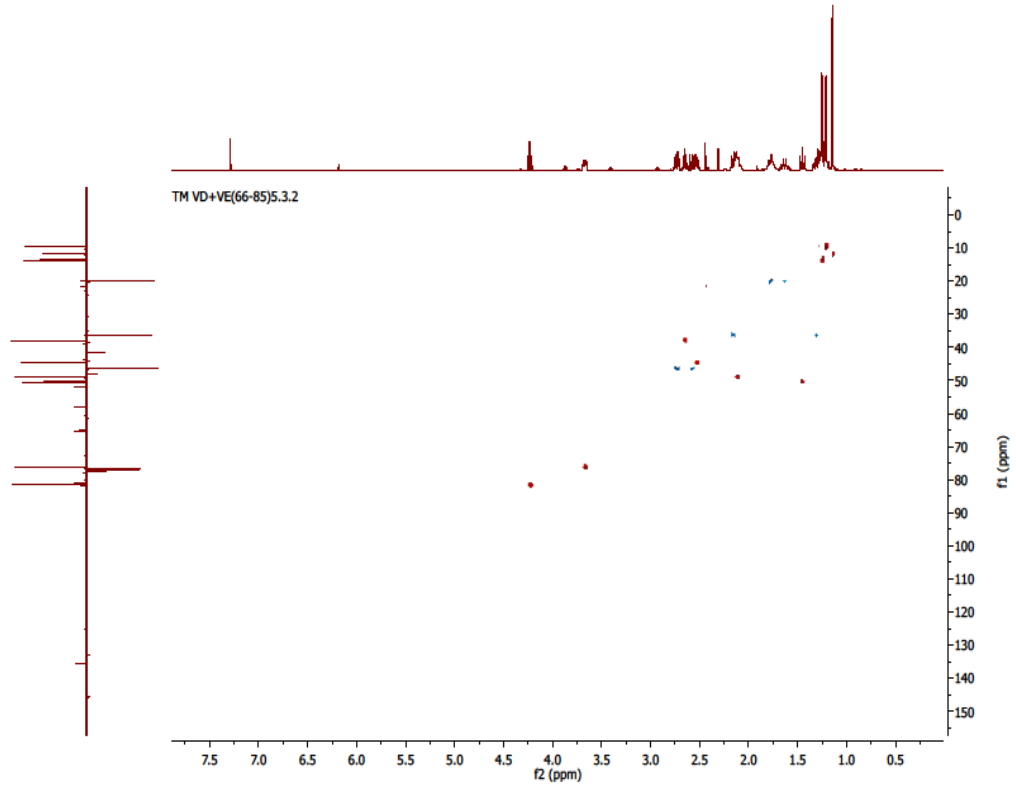
Şekil 4.138 Arsani ¹H-NMR spektrumu



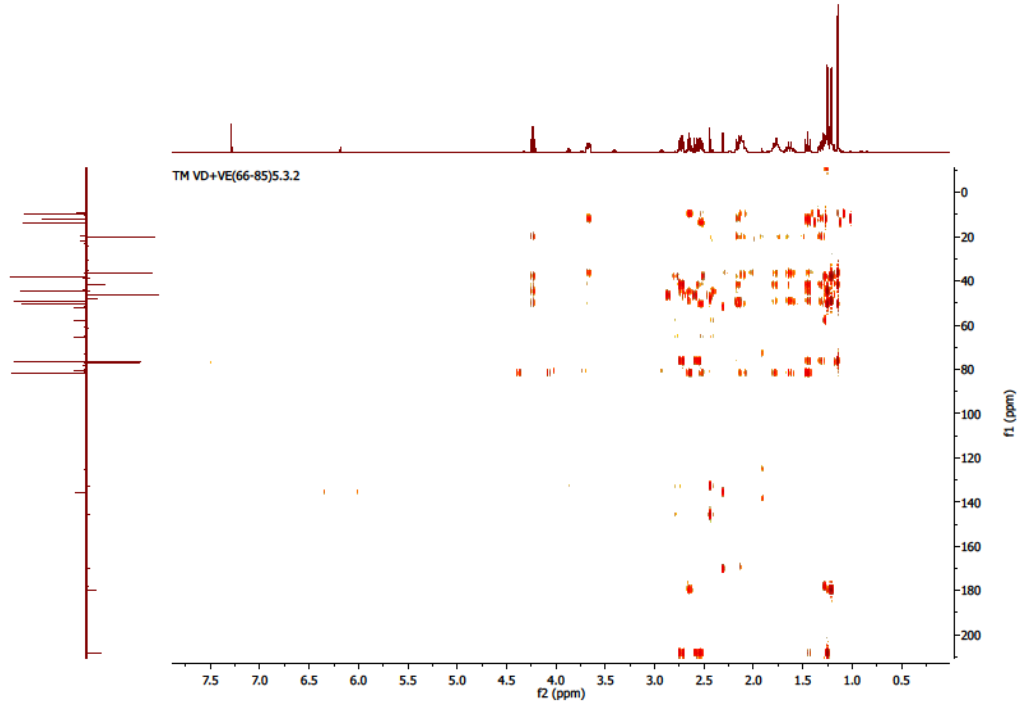
Şekil 4.139 Arsanin COSY spektrumu



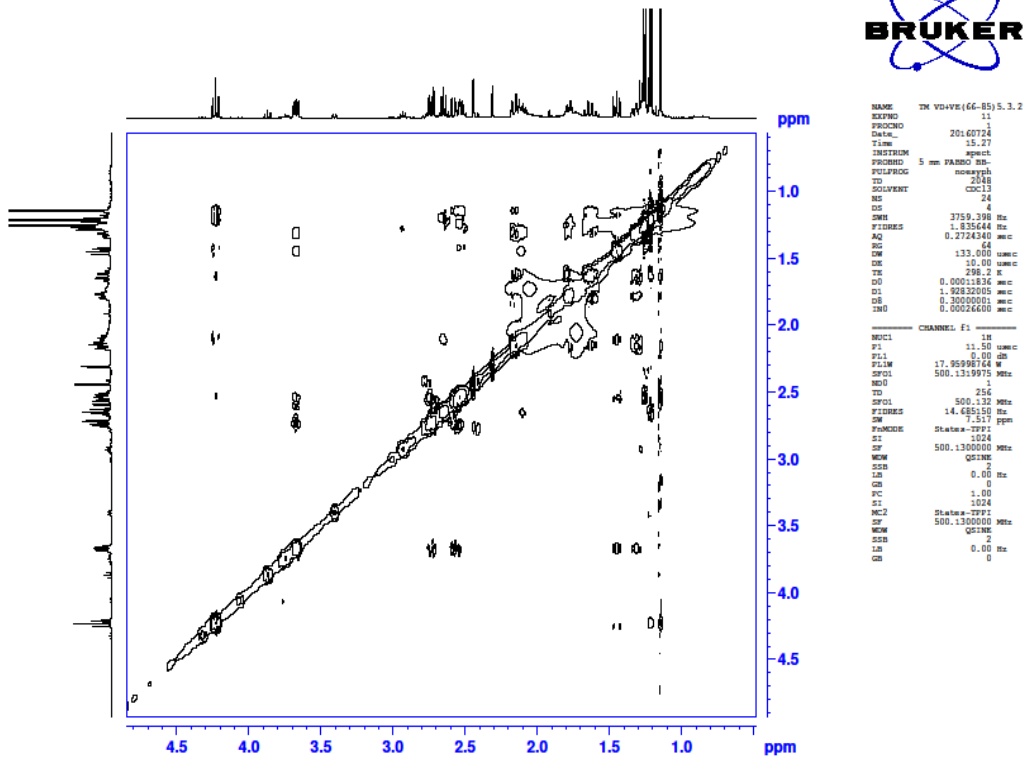
Şekil 4.140 Arsanin APT spektrumu



Şekil 4.141 Arsanin HSQC spektrumu



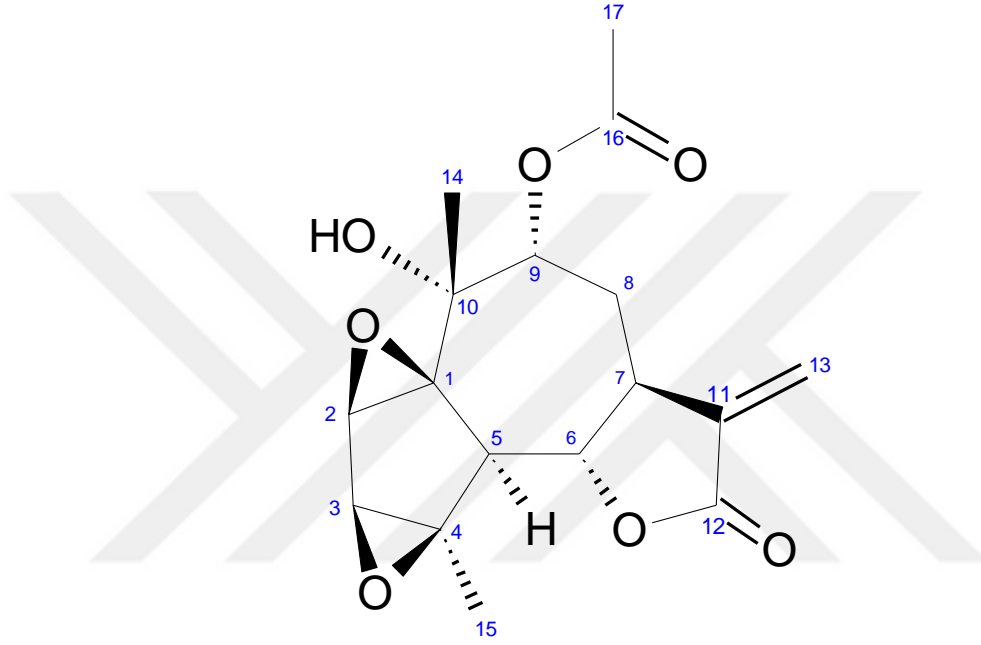
Şekil 4.142 Arsanin HMBC spektrumu



Şekil 4.143 Arsanin NOESY spektrumu

4.3.1.2 TM VD+VE (66-85) 3,4=9 α -Asetoksiartecanin (9 α -acetoxyartecanin)

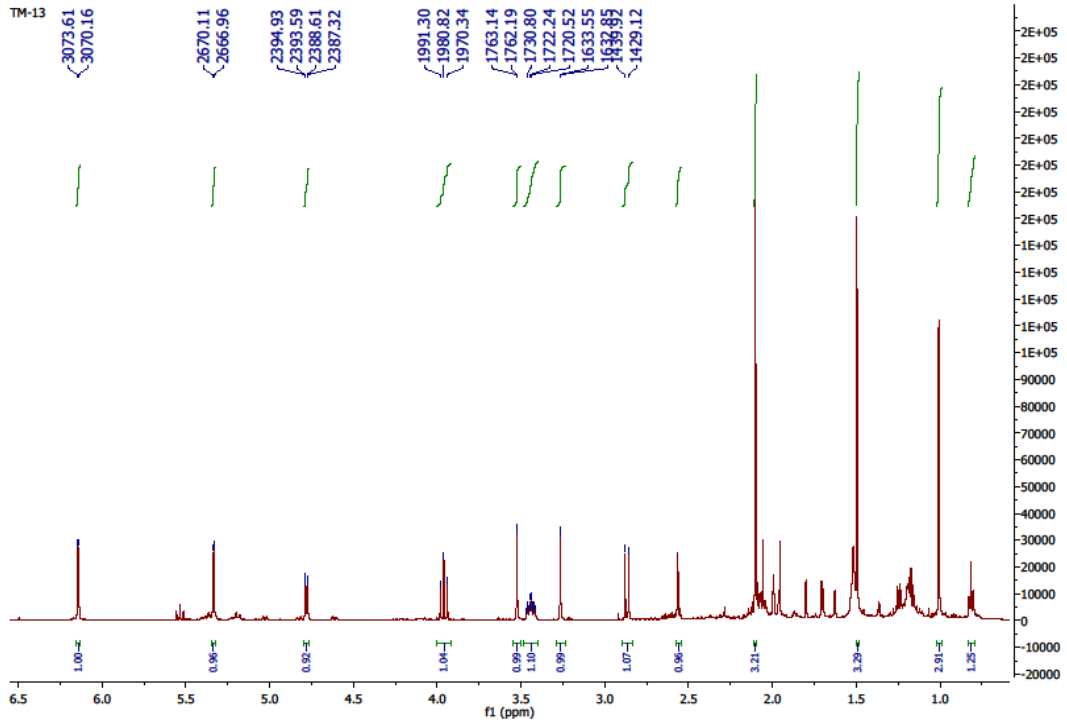
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, APT, COSY, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.43'te 9 α -Asetoksiartecanin $^1\text{H-NMR}$ ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.144'te 9 α -Asetoksiartecanin moleküler yapısı, Şekil 4.145'te $^1\text{H NMR}$ spektrumu, Şekil 4.146'da COSY spektrumu, Şekil 4.147'de APT spektrumu, Şekil 4.148'de HSQC spektrumu ve Şekil 4.149'da HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [225].



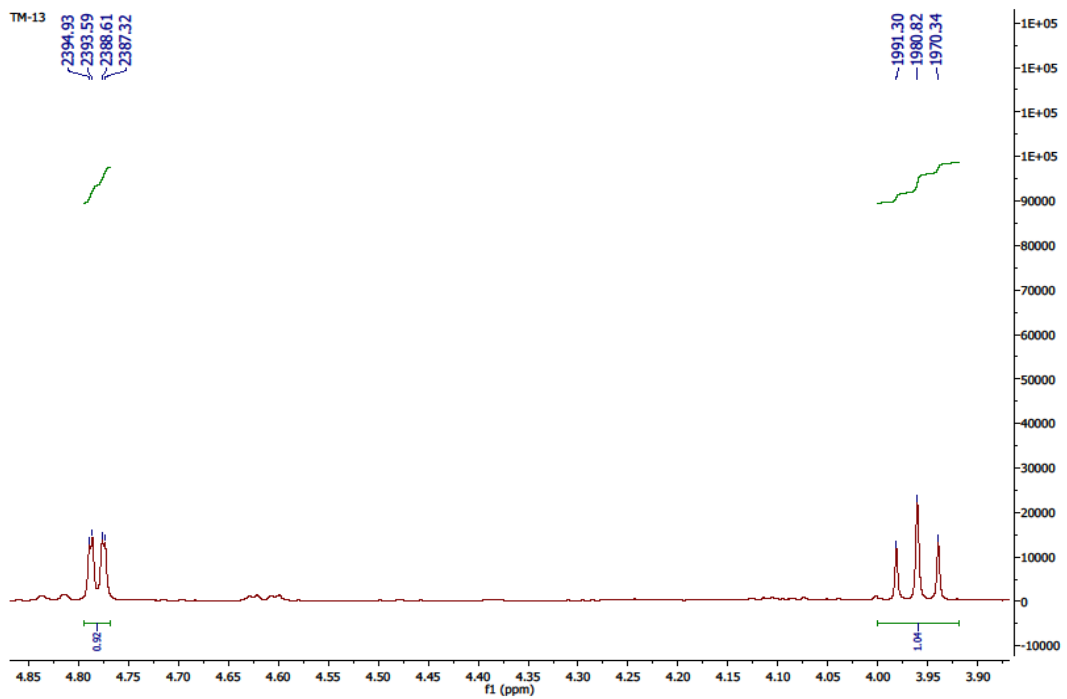
Şekil 4.144 9 α -Asetoksiartecanin moleküler yapısı

Çizelge 4.43 9 α -Asetoksiartecanın ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

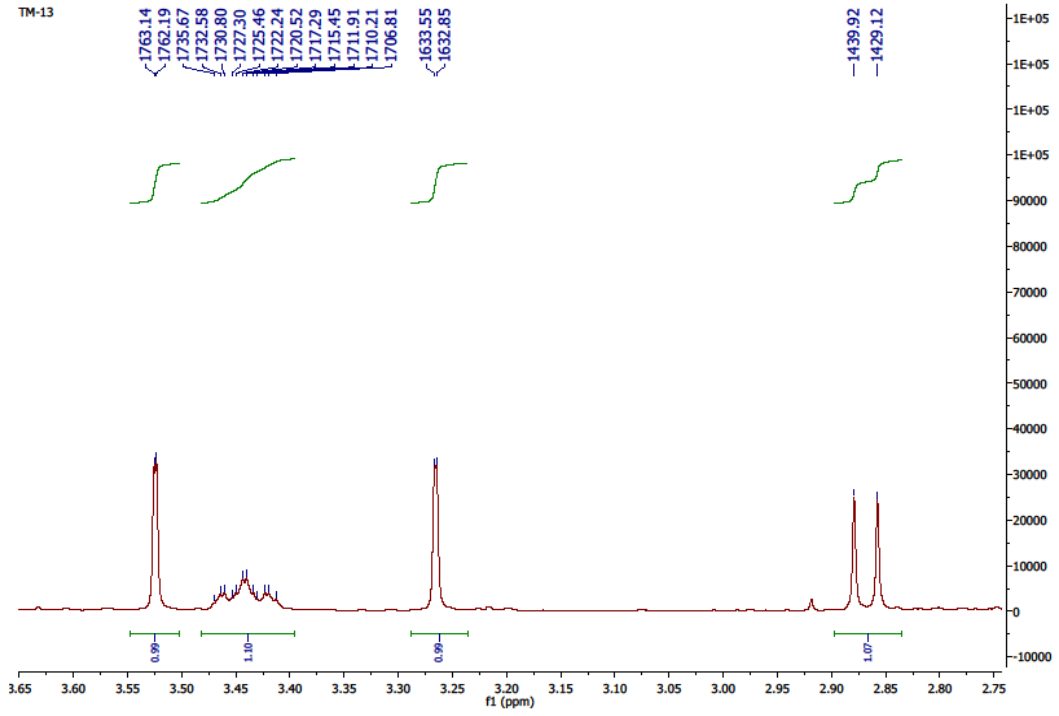
H	¹ H-NMR	C	APT
2	3.52 d (1H, <i>J</i> =1.1 Hz)	1	75.5
3	3.27 d (1H, <i>J</i> =1.0 Hz)	2	56.25
5	2.87 d (1H, <i>J</i> =10.8 Hz)	3	57.07
6	3.96 dd (1H, <i>J</i> =10.4;10.4 Hz)	4	71.17
7	3.44 m (1H)	5	42.23
8	2.10 m (1H)	6	82.06
8'	2.00 m (1H)	7	40.6
9	4.78 dd (1H, <i>J</i> =1.4;6.3 Hz)	8	31.27
13	6.14 d (1H, <i>J</i> =3.6 Hz)	9	74.0
13'	5.33 d (1H, <i>J</i> =3.1 Hz)	10	72.7
14	1.00 s (3H)	11	138.6
15	1.49 s (3H)	12	169.44
-OAc	2.10 s (3H)	13	119.13
		14	24.7
		15	19.2
		-OCO-	169.95
		-OAc	21.35



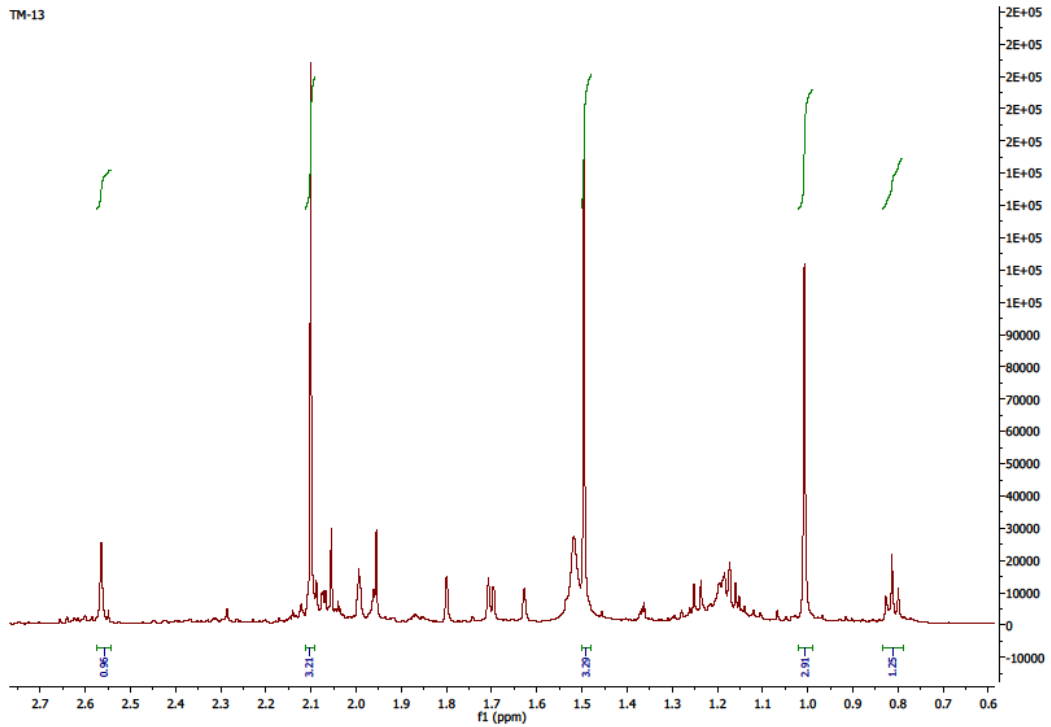
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanin ¹H-NMR spektrumu



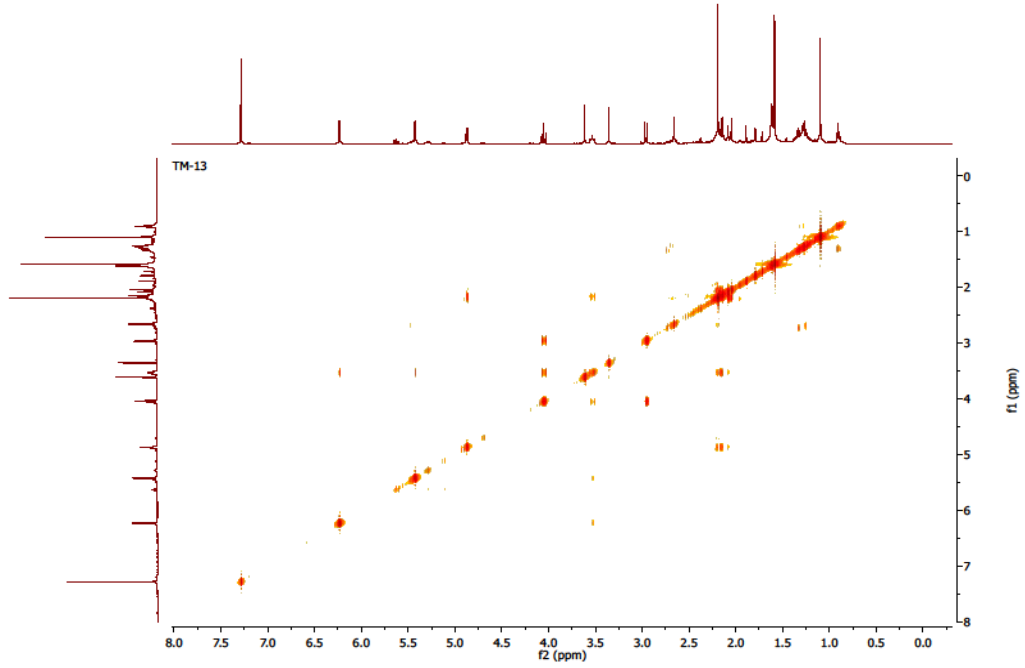
Şekil 4.145 9α-Asetoksiartecanin ¹H-NMR spektrumu



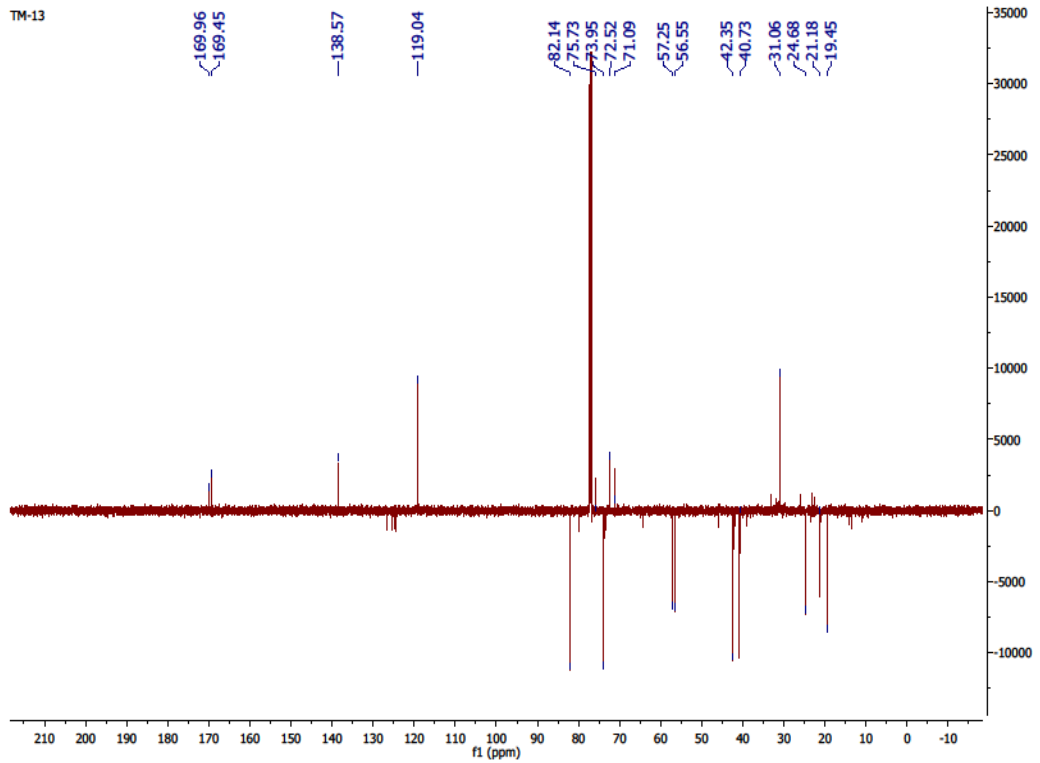
Şekil 4.145 9 α -Asetoksiartecanin ^1H -NMR spektrumu



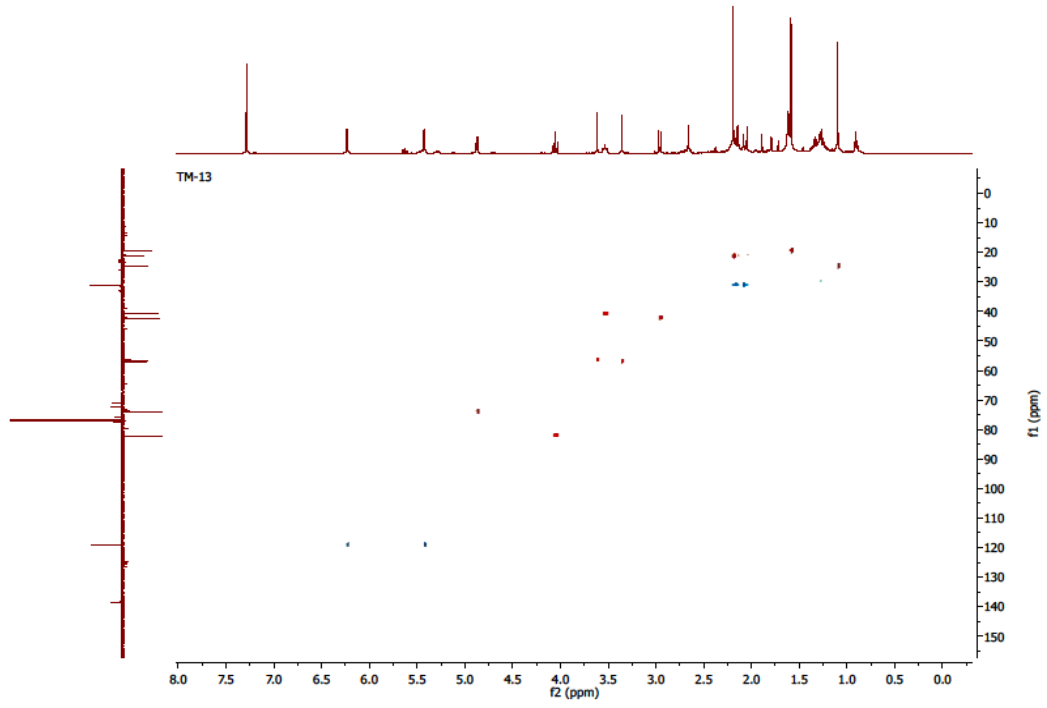
Şekil 4.145 9 α -Asetoksiartecanin ^1H -NMR spektrumu



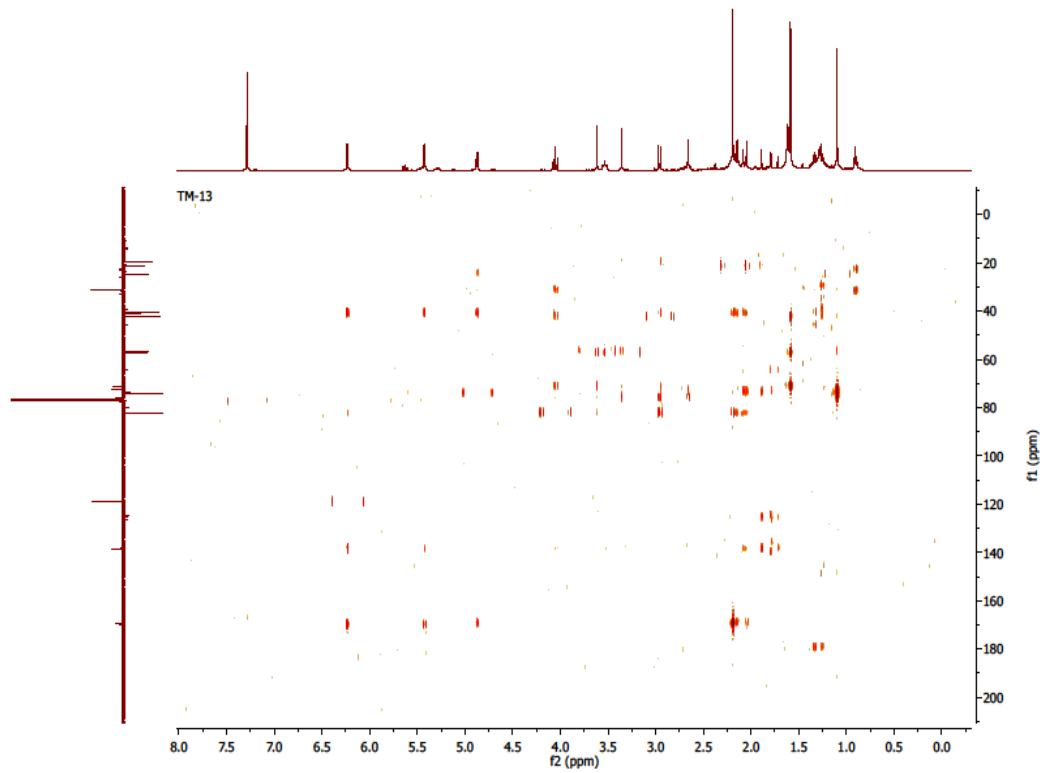
Şekil 4.146 9 α -Asetoksiartecanin COSY spektrumu



Şekil 4.147 9 α -Asetoksiartecanin APT spektrumu



Şekil 4.148 9 α -Asetoksiartecanin HSQC spektrumu



Şekil 4.149 9 α -Asetoksiartecanin HMBC spektrumu

4.3.1.3 TM VD+VE (51-65) 5.1=1 β -Hidroksi-3 β -asetoksi-4Z,10(14)-dien, 6 β , 7 α , 11 α (H)-6,12-olide (Mucronolide)

Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC, Spin decoupling, NOESY, MS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.44'te Mucronolide ^1H -NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.150'de Mucronolide moleküler yapısı, Şekil 4.151'de ^1H NMR spektrumu (d-piridin), Şekil 4.152'de ^1H NMR spektrumu (CDCl_3), Şekil 4.153'te COSY spektrumu, Şekil 4.154'te APT spektrumu, Şekil 4.155'te HSQC spektrumu, Şekil 4.156'da HMBC spektrumu, Şekil 4.157'de NOESY spektrumu, Şekil 4.158'de H-11 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.159'da H-7 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.160'ta H-5 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.161'de H-6 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.162'de H-3 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.163'te H-1 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.164'te H-9 protonunun spin decoupling spektrumu, Şekil 4.165'te H-8' protonunun spin decoupling spektrumu ve Şekil 4.166'da kütle spektrumu verilmektedir.

Dötoro piridinde çekilen ^1H -NMR spektrumunda δ 2.81 (1H, dq, $J=7.5;10.5$ Hz) olarak görülen pik H-11'e aittir ve bu proton COSY deneylerinde δ 2.61'de H-7 (1H, brdd, $J=10.8;10.5$ Hz) ve δ 1.07'de H-13 (1H, d, $J=7.4$ Hz) protonları ile etkileşmektedir. Ayrıca H-7 protonu δ 1.68 H-8 (1H, m) ve δ 1.31 H-8' (1H, m) protonları ile etkileşim göstermektedir. H-8 piki δ 1.71'de yer alan H-15 (3H, brs) pikinin altında kaldığından net olarak görülememektedir. H-8 ve H-8' protonları δ 2.68 H-9 (1H, ddd, $J=4.1;9.4;14.9$ Hz) ve δ 2.32 H-9' (1H, ddd, $J=5.1;6.9;14.2$ Hz) protonları ile etkileşim göstermektedir. δ 4.40 H-1 (1H, brd, $J=11.1$ Hz) protonu δ 2.51 H-2 (1H, ddd, $J=2.4;11.3;15.5$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. H-2 protonu δ 2.41 H-2' (1H, ddd, $J=3.9;7.2;15.3$ Hz) ve δ 5.69 H-3 (1H, brd, $J=6.6$ Hz) protonları ile etkileşmektedir. δ 5.43 H-5 (1H, ddq, $J=1.2;1.2;6.8$ Hz) protonu δ 5.64 H-6 (1H, brd, $J=6.6$ Hz) ve δ 1.71 H-15 (3H, brs) protonları ile etkileşim göstermektedir. δ 5.38'de H-14 (1H, brs), δ 5.16'da H-14' (1H, brs) ve asetoksi grubuna bağlı metil piki δ 2.01'de (3H, s) görülmektedir.

Spin decoupling deneyinde H-11 protonuna ait pikin sinyali ışınlandırıldığında H-7 protonuna ait pikin sinyalinde broad dublet-dublet yapısı broad dublet yapısına ve H-13 protonuna ait pikin sinyalinde ise dublet yapısından singlet yapısına dönüştüğü

görülmektedir. H-7 protonu ışınlandırıldığında H-8, H-8' ve H-11 protonlarına ait piklerin sinyallerinde değişim net bir şekilde görülmekte fakat H-6 protonuna ait pikin sinyalinde dublet yapısı değişmemekte sadece bu protona ait pik sinyalinde sivrilme olduğu görülmektedir. H-6 protonu ışınlandırıldığında H-5 protonuna ait pikin sinyalinde dublet-quartet yapısı singlet yapısına dönüşmekte ancak H-7 protonuna ait pikin sinyalinde broad dublet-dublet-dublet yapısı normal dublet-dublet-dublet yapısına dönüşmektedir. Aynı şekilde H-5 protonuna ait pikin sinyalini ışınlandırıdığımızda H-6 protonu singlete dönüşmekte ve H-15 protonuna ait pikin sinyalinde sivrilme olduğu görülmektedir. H-3 protonuna ait pikin sinyali ışınlandırıldığında H-2 ve H-2' protonlarına ait piklerin sinyallerinde değişim gözlenmektedir. H-1 protonuna ait sinyali ışınlandırıldığında yine aynı şekilde H-2 ve H-2' protonlarına ait piklerde değişim görülmektedir. Sonuç olarak H-7 ve H-6 protonları arasındaki etkileşme sabitlerinin küçük olması bileşiğin yapısının heliangolide yapıda seskiterpen lakton olduğunu göstermektedir.

Elde edilen deneysel bulgular sonucunda Mucronolide maddesinin yapısı, 1 β -Hidroksi-3 β -asetoksi-germakra-4,10(14)-dien-6 β ,11 β H-12,6-olide maddesinin yapısına benzerlik göstermektedir [226]. 1 β -Hidroksi-3 β -asetoksi-germakra-4,10(14)-dien-6 β ,11 β H-12,6-olide maddesinin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları dötoro kloroformda çekilmiştir. δ 4.41'de H-6 protonunun H-6/H-5 ve H-6/H-7 etkileşme sabitleri $J=10;9.8$ Hz olarak verilmiş. Bu etkileşme sabitlerine göre 1 β -Hidroksi-3 β -asetoksi-germakra-4,10(14)-dien-6 β ,11 β H-12,6-olide maddesinin heliangolide yapıda olmayan bir seskiterpen lakton olduğu görülmektedir. Her iki maddenin ¹H-NMR spektrumlarını karşılaştırmak için, Mucronolide maddesinin ¹H NMR ve APT spektrumları dötoro kloroformda çekilmiştir. H-6 protonu 5.30 ppm'de H-5 ve H-3 protonları ile birlikte üst üste görülmektedir. Pikleri birbirinden ayırmak ve etkileşim sabitlerini doğru bir şekilde hesaplamak için ¹H NMR spektrumu farklı çözücüler ile çekilmiştir. Dötoro piridinde çekilen ¹H NMR spektrumunda pikler birbirinden net bir şekilde ayrıldığı gözlenmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi COSY ve Spin decoupling deneylerinde H-6 ve H-7 protonları arasında çok küçük bir etkileşim sabiti görülmekte ve H-6 ile H-5 protonları arasındaki etkileşim sabiti ise $J=6.6$ Hz olarak ölçülmektedir. Elde edilen deneysel bulgular sonucunda her iki maddenin H-6 protonları arasındaki etkileşim sabitleri ve piklerin görüldüğü yerler birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir.

Mucronolide maddesinin heliangolide yapıda olduğu, 1 β -Hidroksi-3 β -asetoksigermakra-4,10(14)-dien-6 β ,11 β H-12,6-olide maddesinin ise heliangolide yapıda olmadığı görülmektedir.

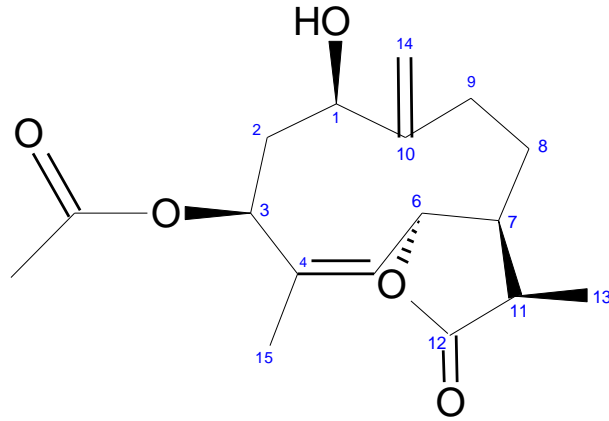
HSQC deneyinde tek bağ üzerinden karbon-proton etkileşim incelenmiştir. Dötoro piridinde çekilen HSQC spektrumunda δ 4.40 H-1 protonunun δ 73.08'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 2.51 H-2 ve δ 2.41 H-2' protonları δ 37.8'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 5.69 H-3 protonu δ 79.02'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 5.43 H-5 protonu δ 126.3'te yer alan karbon ile etkileştiği, δ 5.64 H-6 protonu δ 72.8'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 2.61 H-7 protonu δ 41.8'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 1.68 H-8 ve δ 1.31 H-8' protonları δ 28.0'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 2.68 H-9 ve δ 2.32 H-9' protonları δ 30.5'ta yer alan karbon ile etkileştiği, δ 2.81 H-11 protonu δ 37.8'de yer alan karbon ile etkileştiği δ 1.07 H-13 protonu δ 10.6'da yer alan karbon ile etkileştiği, δ 5.38 H-14 ve δ 5.16 H-14' protonları δ 114.7'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 1.71 H-15 protonu δ 22.7'de yer alan karbon ile etkileştiği, δ 2.01 asetoksi grubuna bağlı metil protonu δ 21.2'de yer alan karbon ile etkileştiği görülmektedir. Elde edilen veriler maddenin yapısı ile uyum içindedir.

HMBC deneyinde 2 ve 3 bağ üzerinden karbon-proton etkileşimi incelenmiştir. Asetoksi grubuna ait metil piki ile H-3 protonunun etkileştiği görülmüştür. Bu nedenle asetoksi grubunun H-3 protonuna ait olduğu belirlenmiştir. HMBC deneyinde elde edilen diğer veriler maddenin yapısı ile uyum içindedir.

NOESY deneyinde H-11 protonu H-7 protonu ile etkileşim gösterdiği ve aynı uzaysal düzlemi paylaştığı görülmektedir. Biyo oluşumsal olarak H-7 protonu α konumunda olduğu bilinmektedir. NOESY spektrumundan H-1, H-3 ve H-11 protonlarının α konumunda olduğu, H-6 ve H-13 protonlarının β konumunda olduğu anlaşılmıştır.

Bu maddenin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 331 [M+Na]⁺ net bir şekilde görülmektedir. Yapının C₁₇H₂₄O₅ formülüne sahip olduğu ve tayin edilen yapıyla uyum içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca yapıdan m/z 271 [331- CH₃COOH], m/z 185 [271-(OCOCCH₃)-CH₃] ve m/z 157 [185- CO] çıkışları görülmektedir.

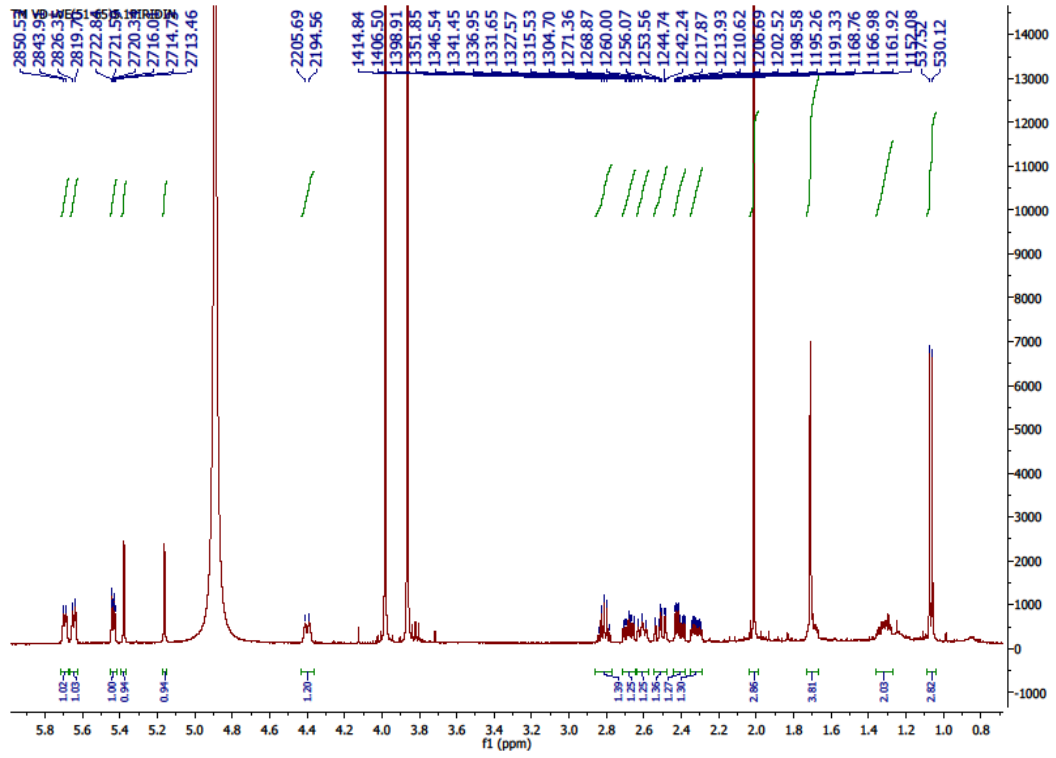
Mucronolide maddesinin spesifik çevirme açısı [α]²² =17.19, erime noktası=223.4°C olarak bulunmuştur.



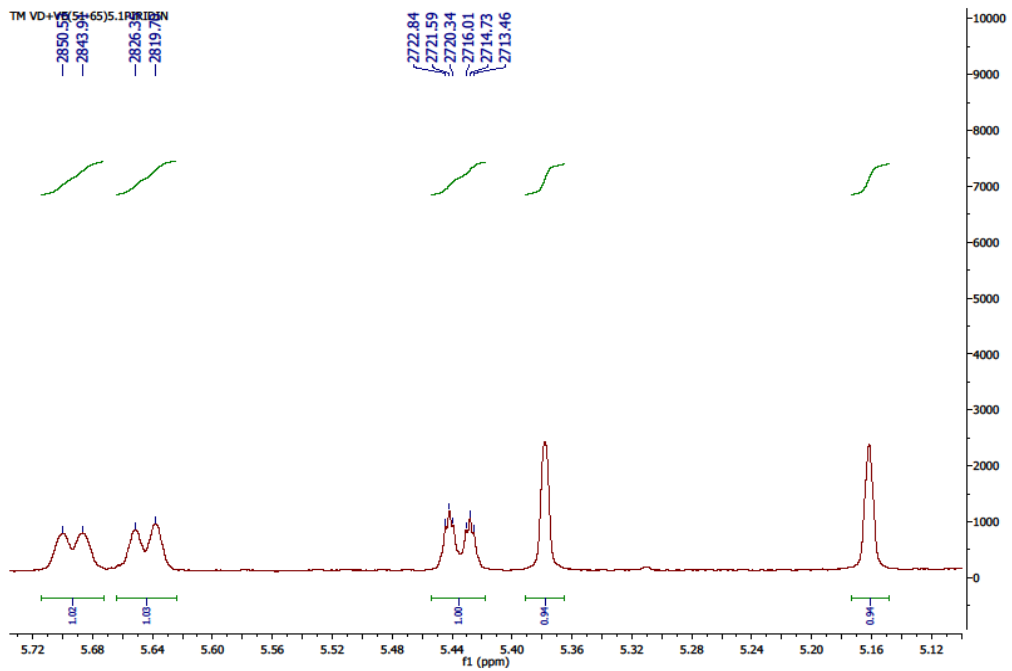
Şekil 4.150 Mucronolide moleküler yapısı

Çizelge 4.44 Mucronolide $^1\text{H-NMR}$ ve APT (500 MHz, 125 MHz, d-piridin) kimyasal kayma değerleri

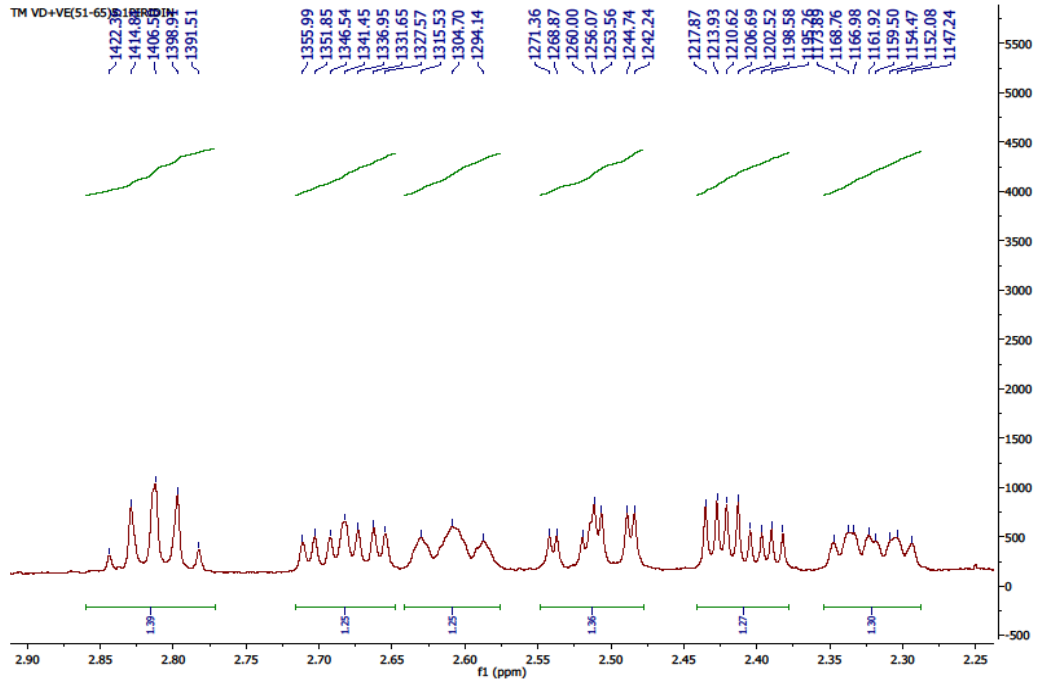
H	$^1\text{H-NMR}$	C	APT
1	4.40 brd (1H, $J=11.1$ Hz)	1	73.08
2	2.51 ddd (1H, $J=2.4;11.3;15.5$ Hz)	2	37.84
2'	2.41 ddd (1H, $J=3.9;7.2;15.3$ Hz)	3	79.02
3	5.69 brd (1H, $J=6.6$ Hz)	4	139.1
5	5.43 ddq (1H, $J=1.2;1.2;6.8$ Hz)	5	126.34
6	5.64 brd (1H, $J=6.6$ Hz)	6	72.8
7	2.61 brdd (1H, $J=10.8;10.5$ Hz)	7	41.88
8	1.68 m (1H)	8	28.0
8'	1.31 m (1H)	9	30.5
9	2.68 ddd (1H, $J=4.1;9.4;14.9$ Hz)	10	151.5
9'	2.32 ddd (1H, $J=5.1;6.9;14.2$ Hz)	11	37.84
11	2.81 dq (1H, $J=7.5;10.5$ Hz)	12	181.0
13	1.07 d (3H, $J=7.4$ Hz)	13	10.69
14	5.38 brs (1H)	14	114.72
14'	5.16 brs (1H)	15	22.71
15	1.71 brs (3H)	-OCO-	170.2
-OAc	2.01 s (3H)	-OAc	21.24



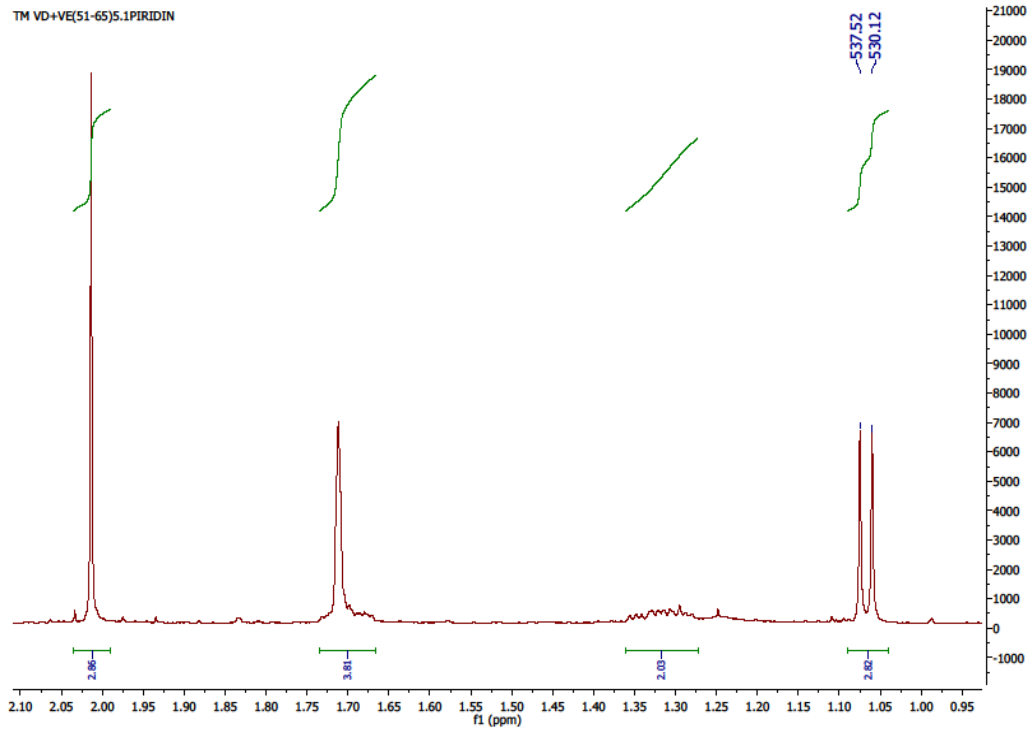
Şekil 4.151 Mucronolide ¹H-NMR (d-piridin) spektrumu



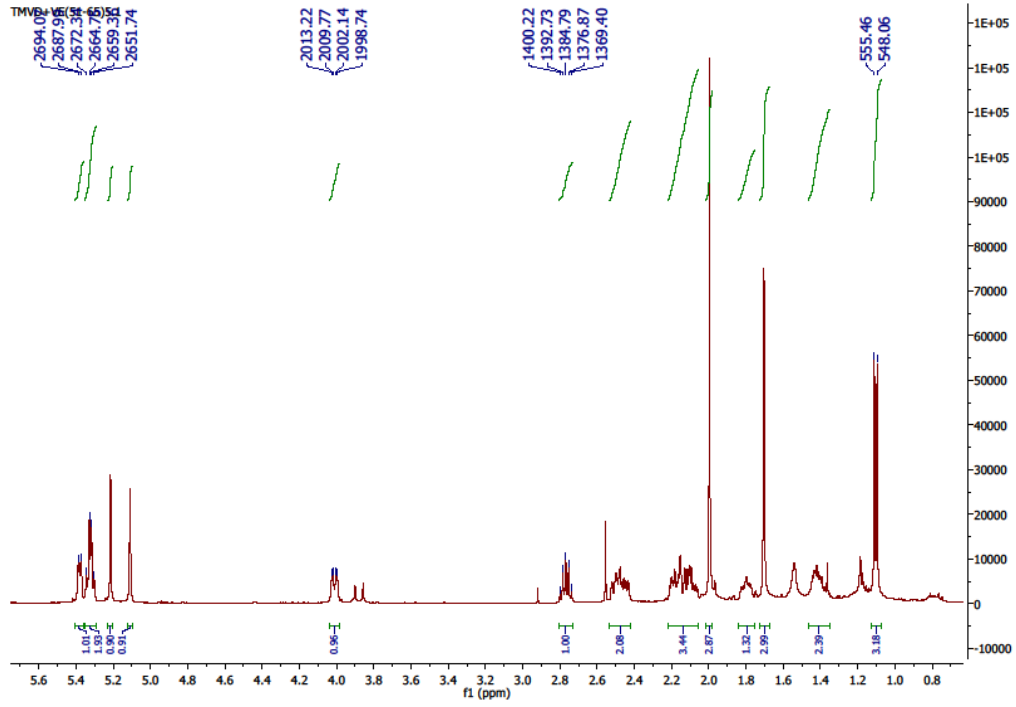
Şekil 4.151 Mucronolide ¹H-NMR (d-piridin) spektrumu



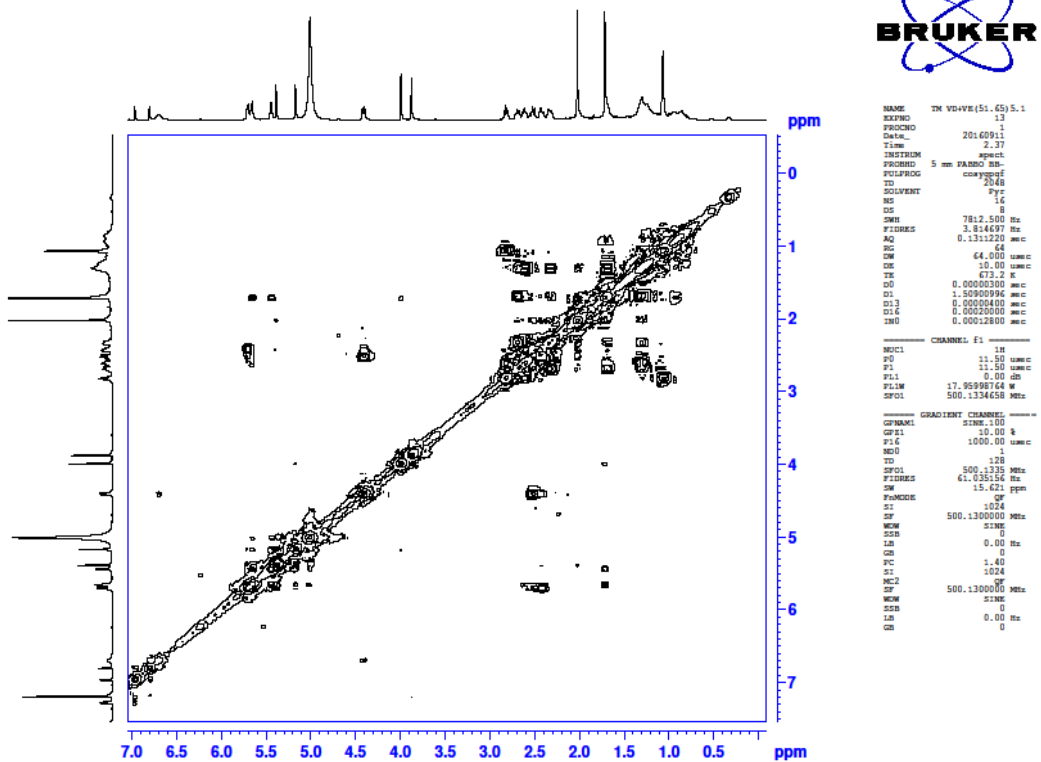
Şekil 4.151 Mucronolide $^1\text{H-NMR}$ (d-piridin) spektrumu



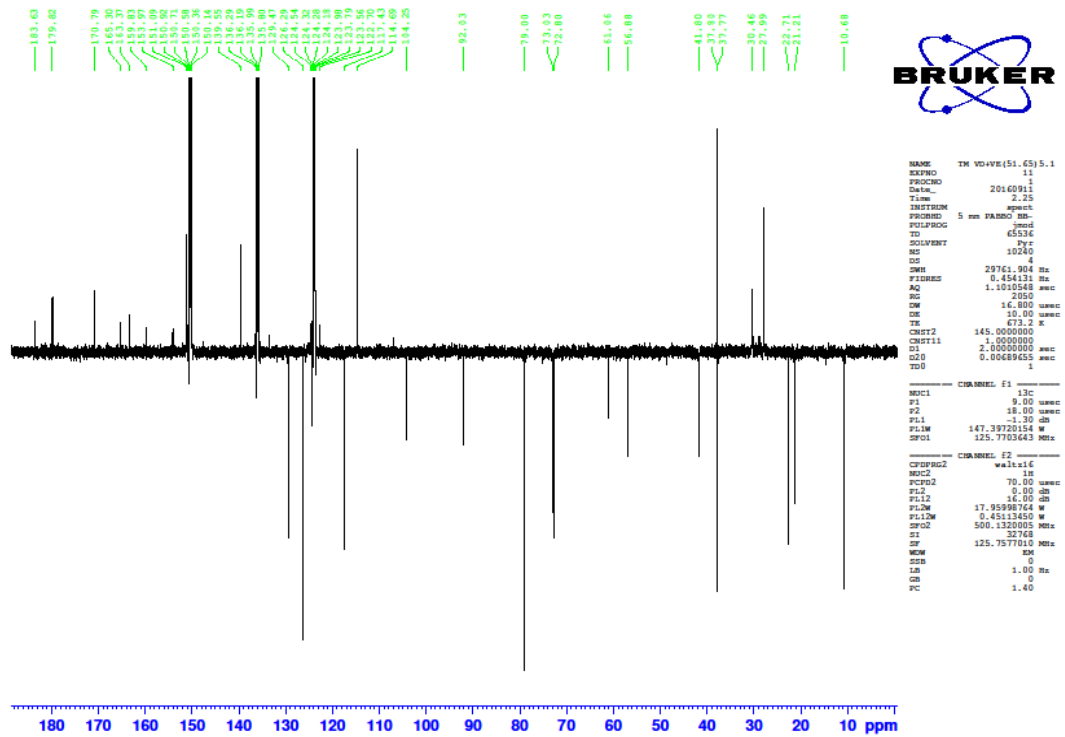
Şekil 4.151 Mucronolide $^1\text{H-NMR}$ (d-piridin) spektrumu



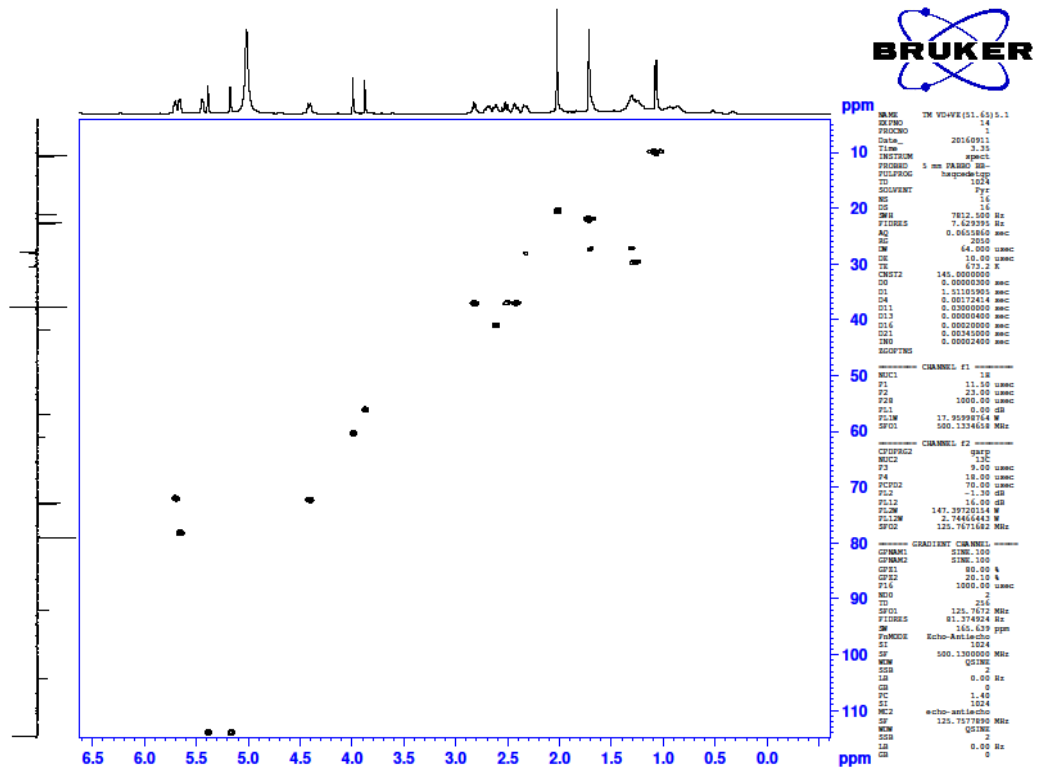
Şekil 4.152 Mucronolide $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu



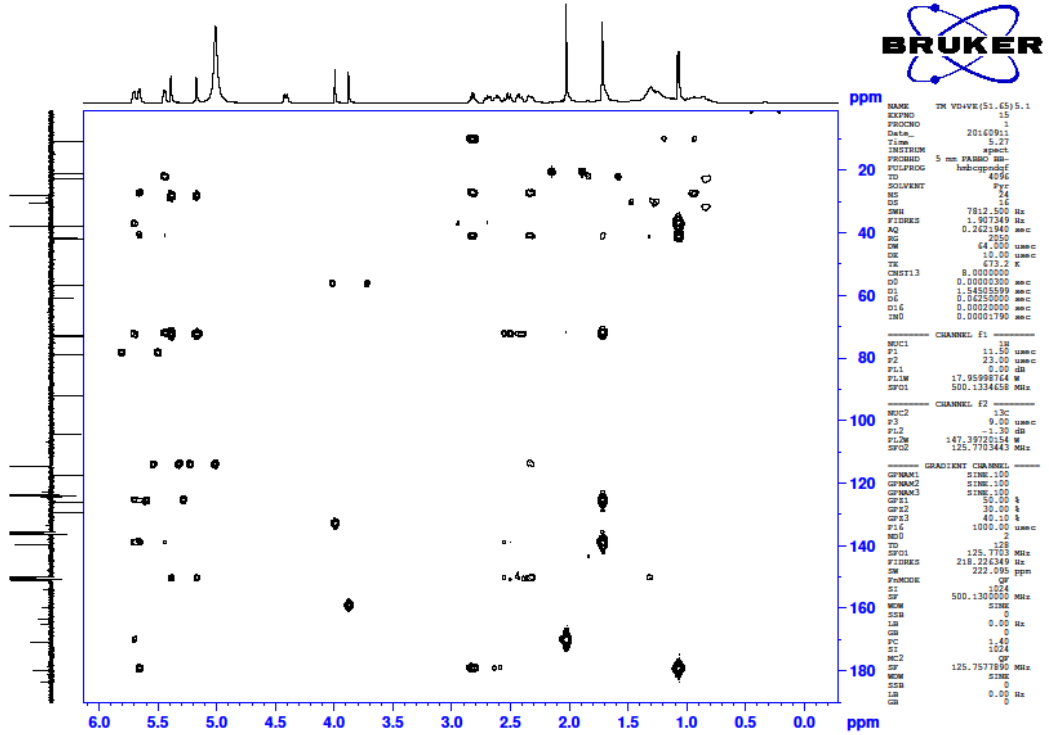
Şekil 4.153 Mucronolide COSY spektrumu



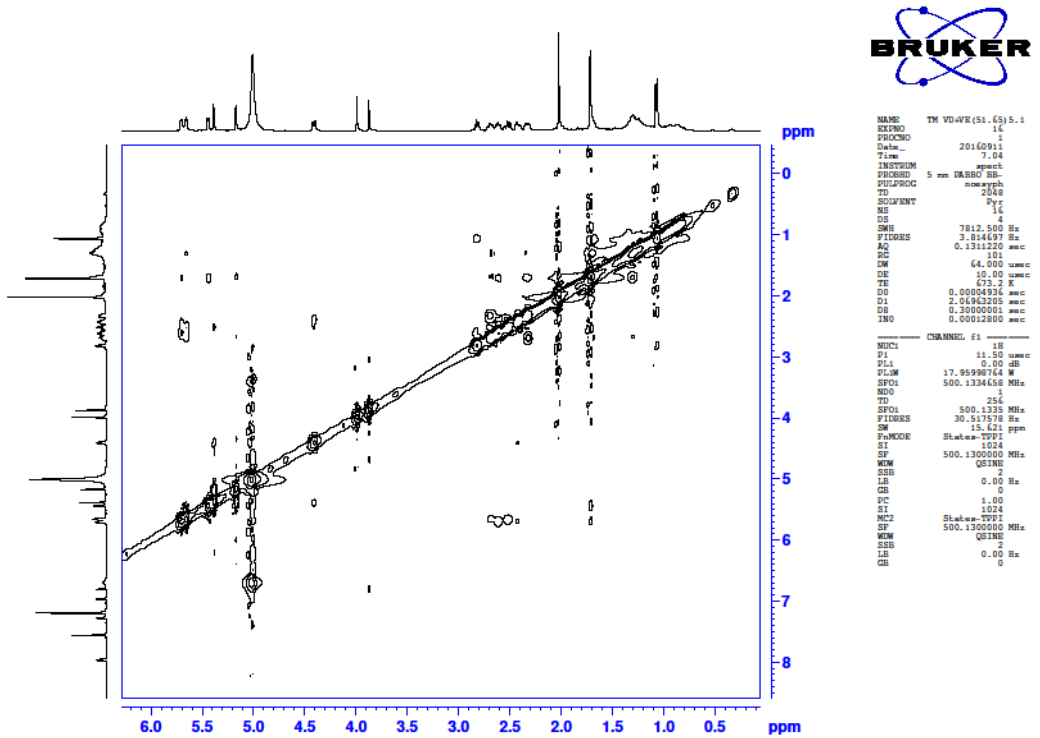
Şekil 4.154 Mucronolide APT spektrumu



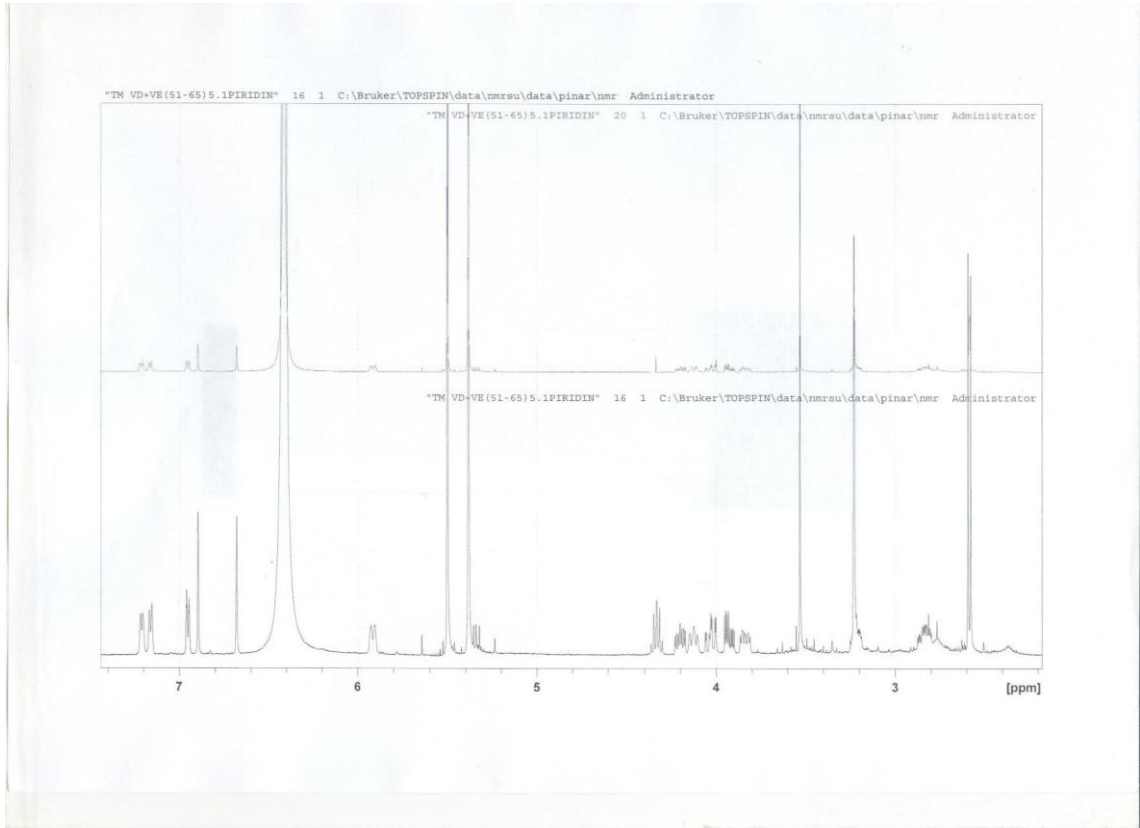
Şekil 4.155 Mucronolide HSQC spektrumu



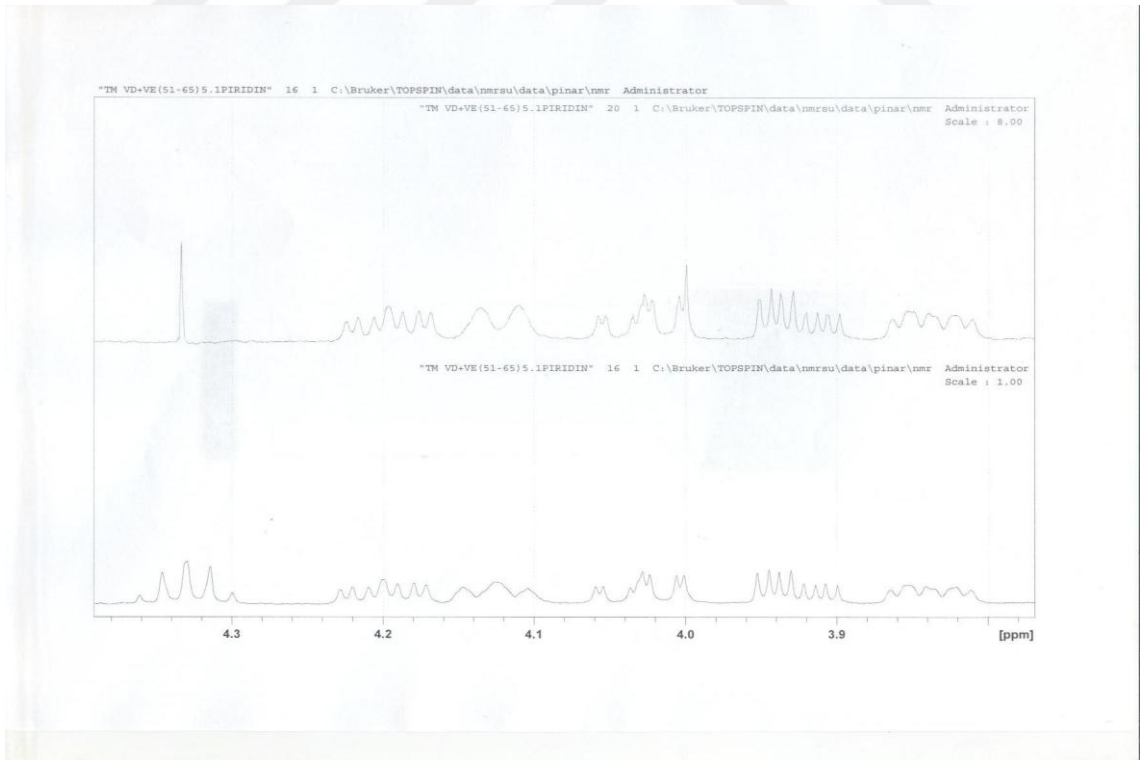
Şekil 4.156 Mucronolide HMBC spektrumu



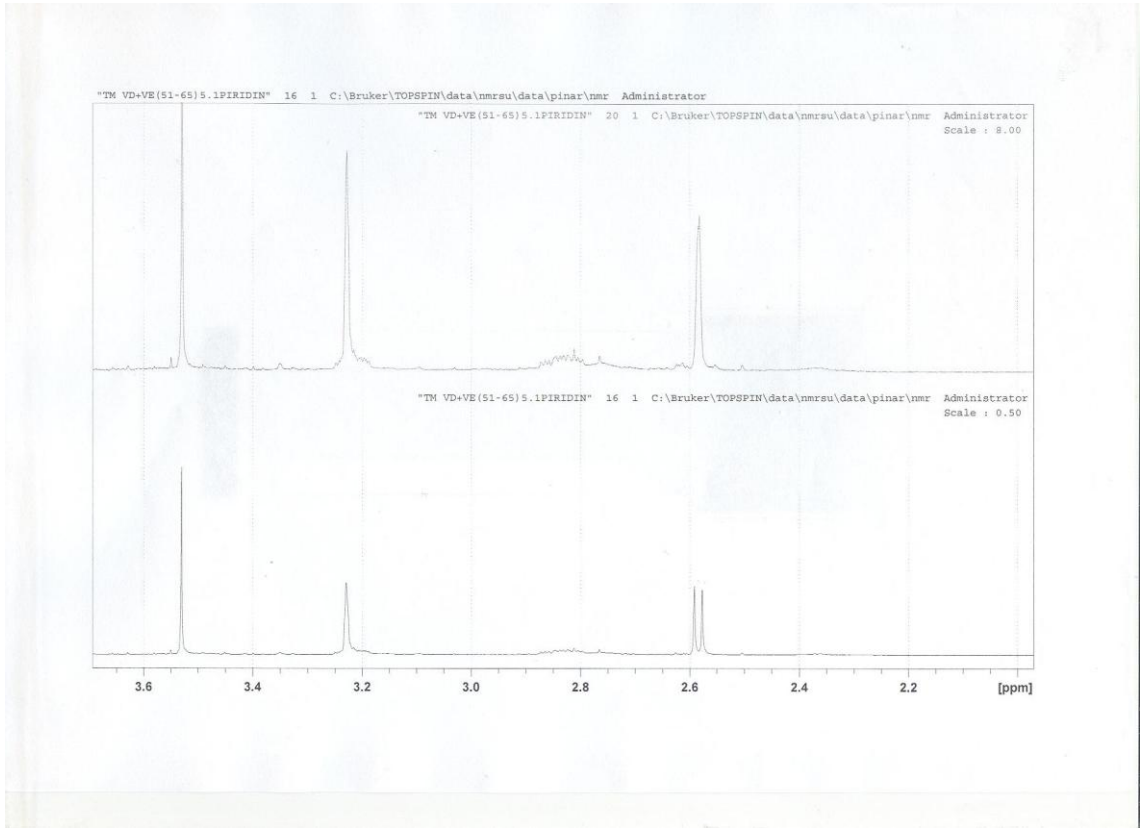
Şekil 4.157 Mucronolide NOESY spektrumu



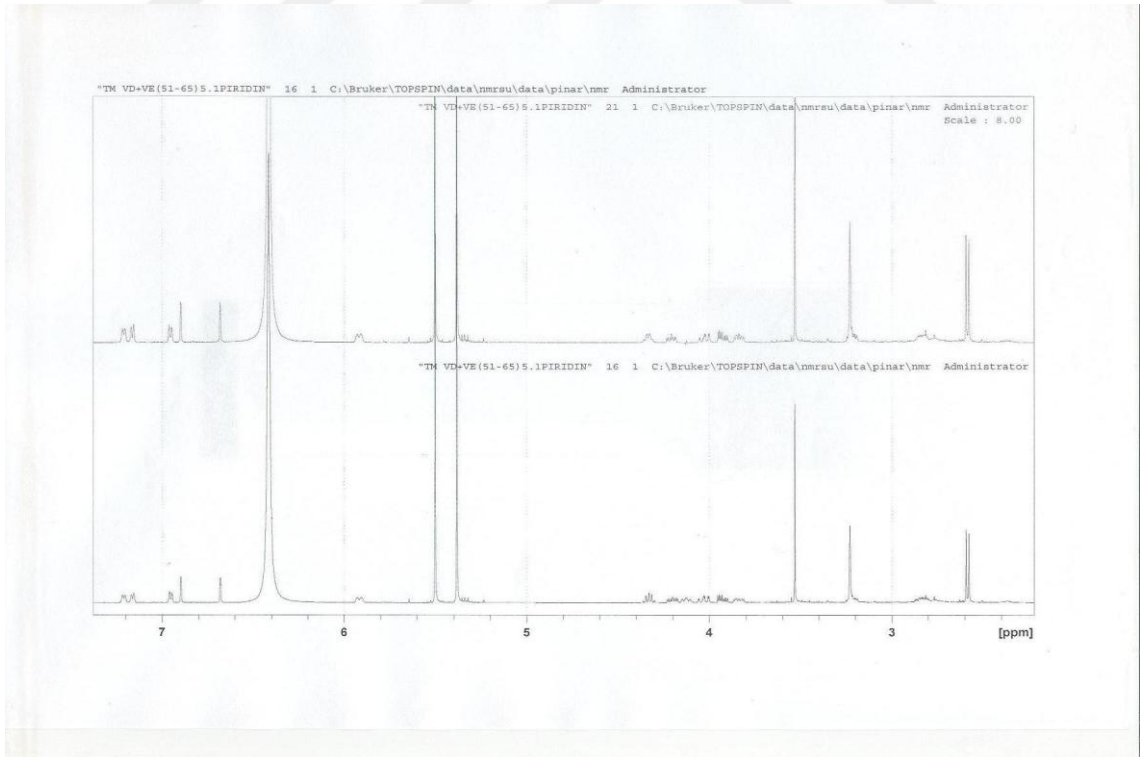
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu



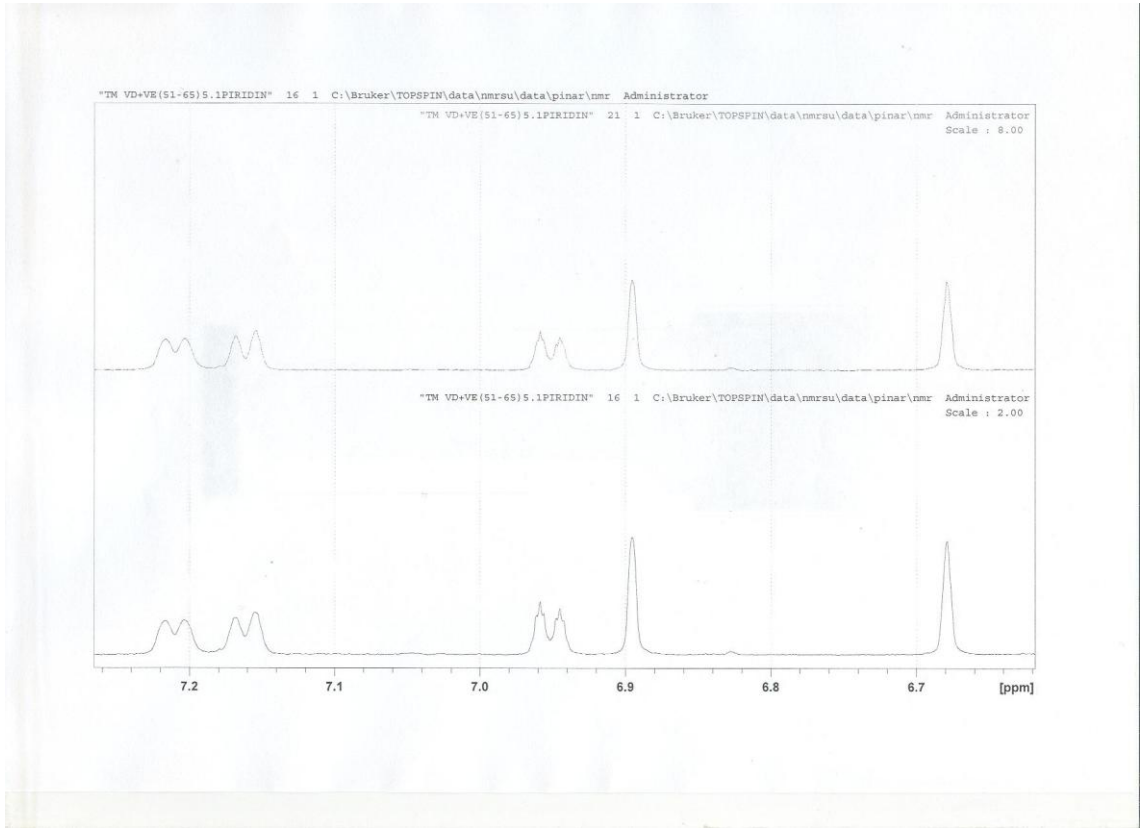
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu



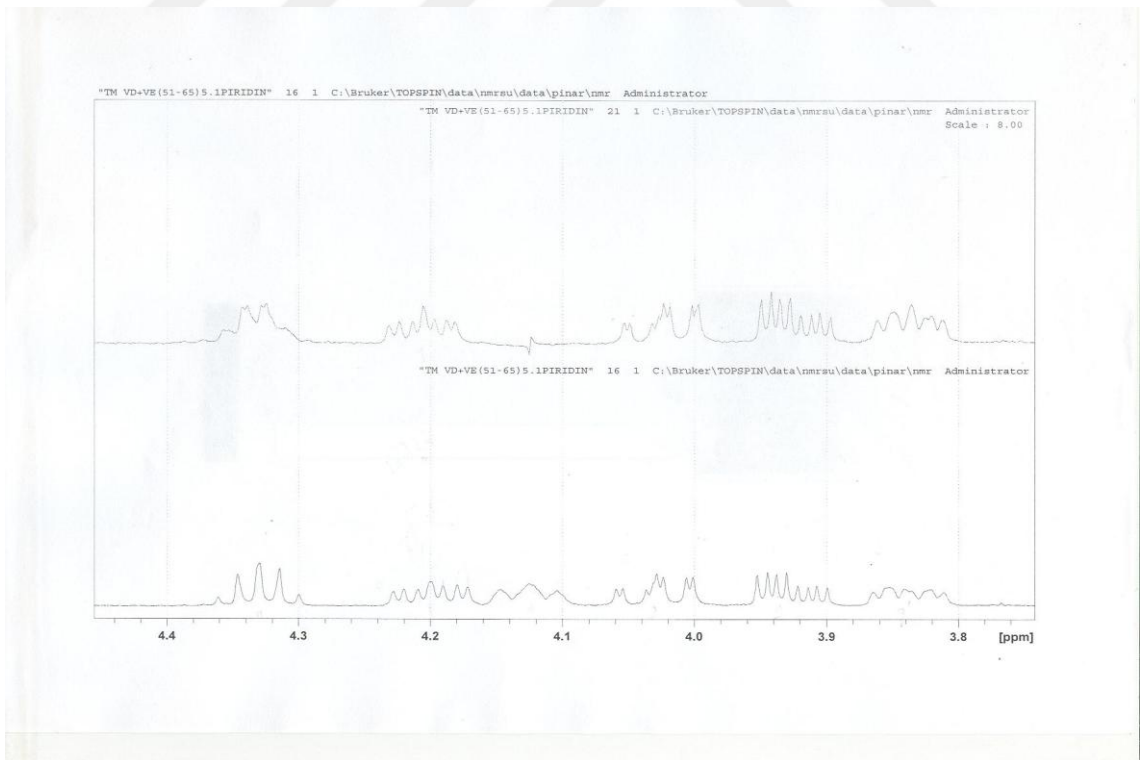
Şekil 4.158 Mucronolide H-11 protonunun spin decoupling spektrumu



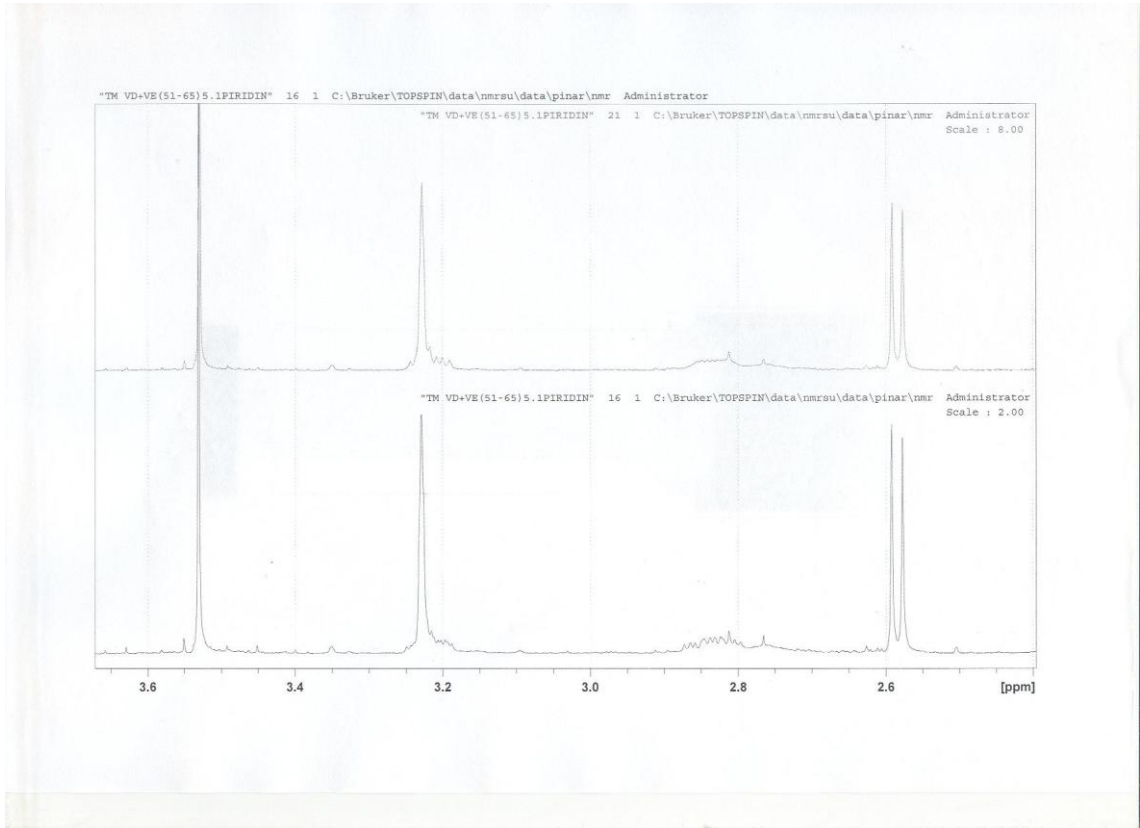
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu



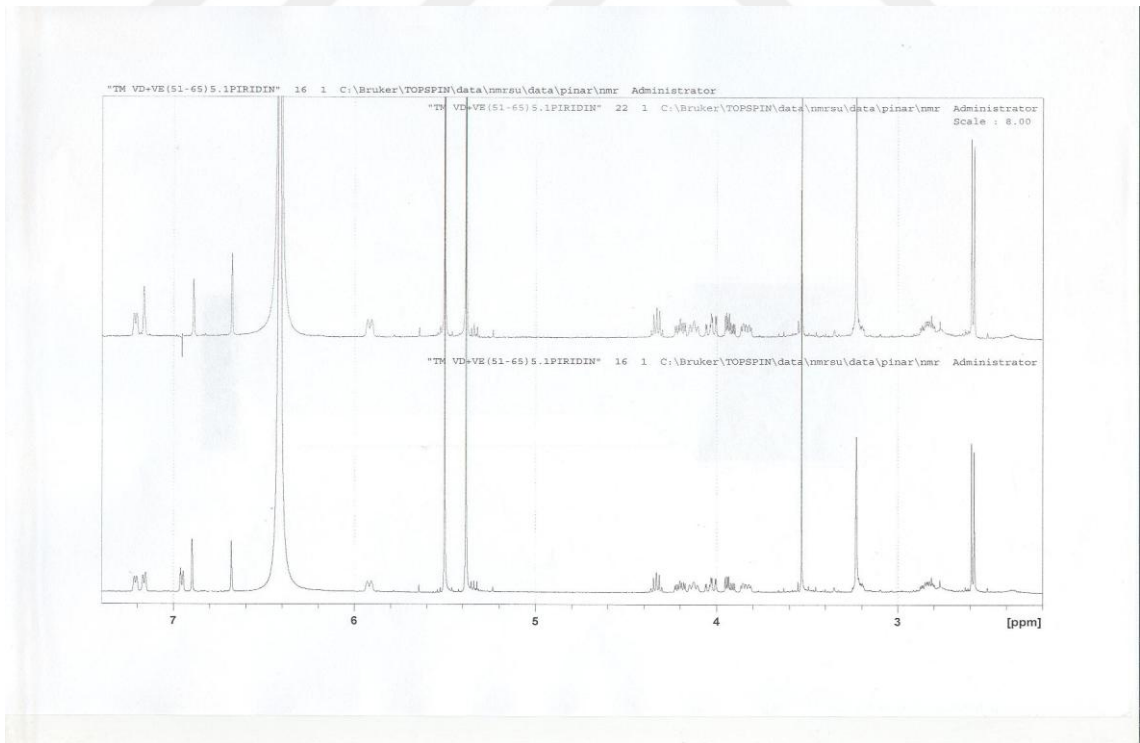
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu



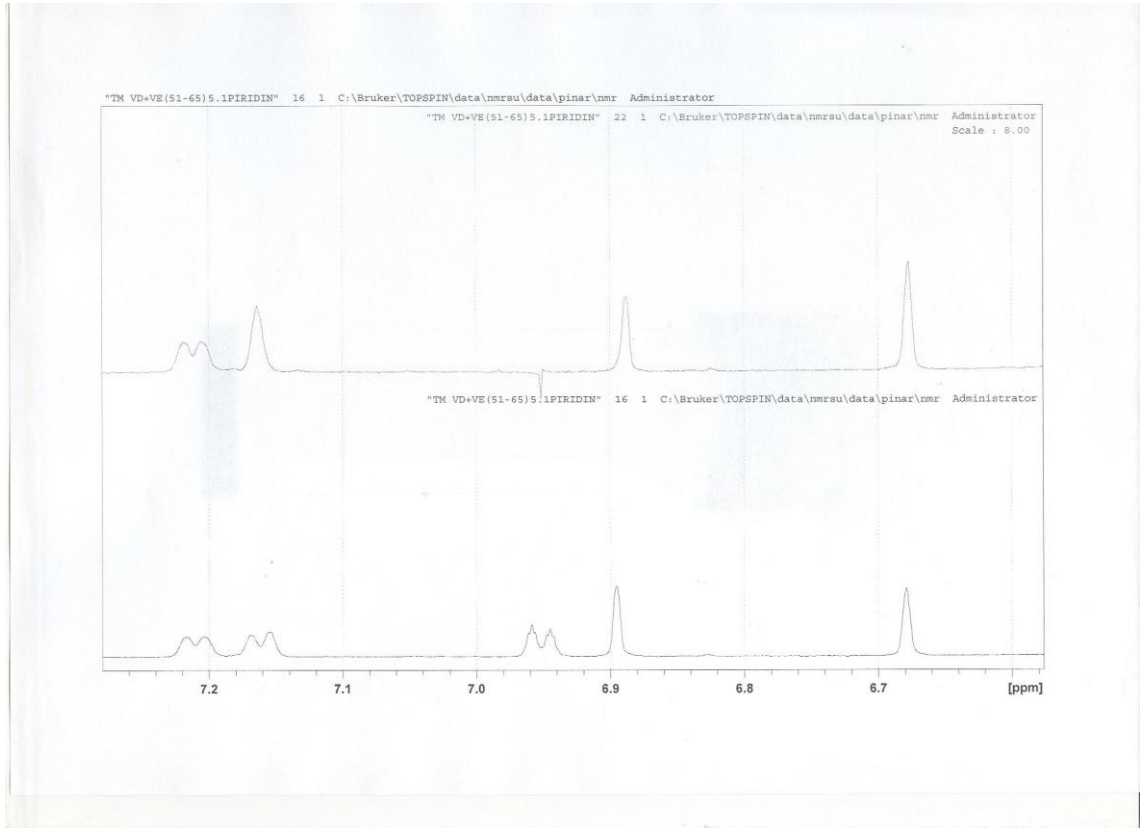
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu



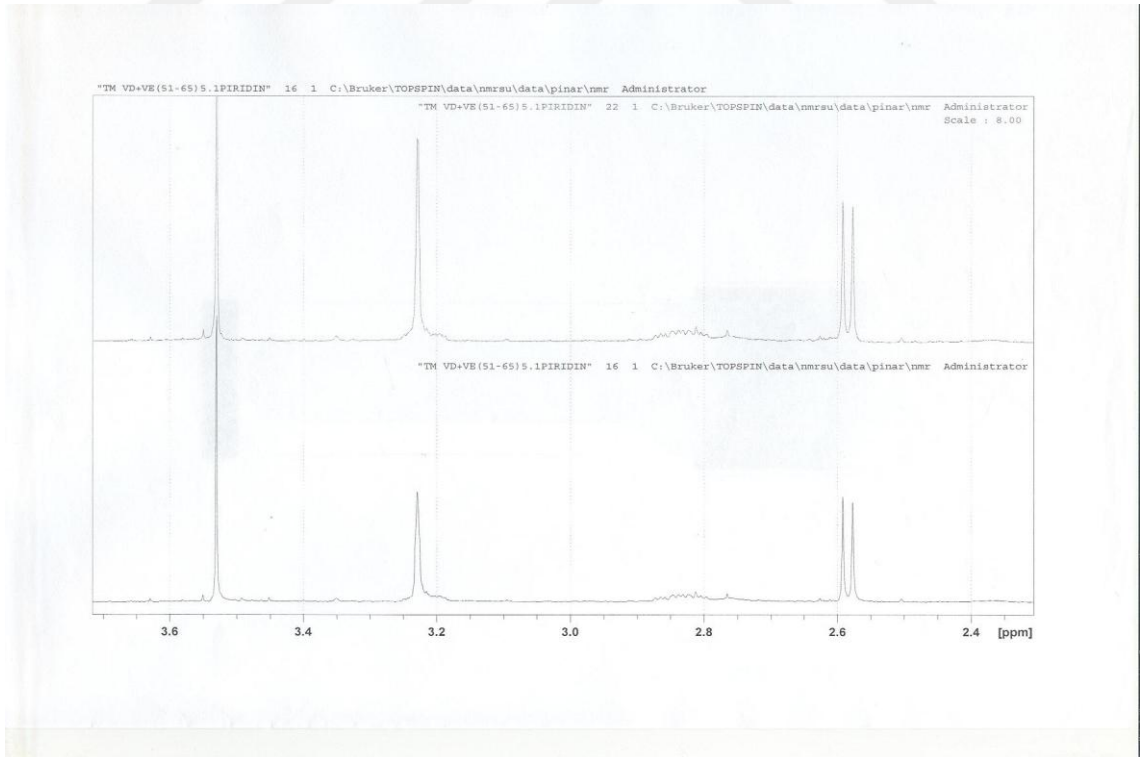
Şekil 4.159 Mucronolide H-7 protonunun spin decoupling spektrumu



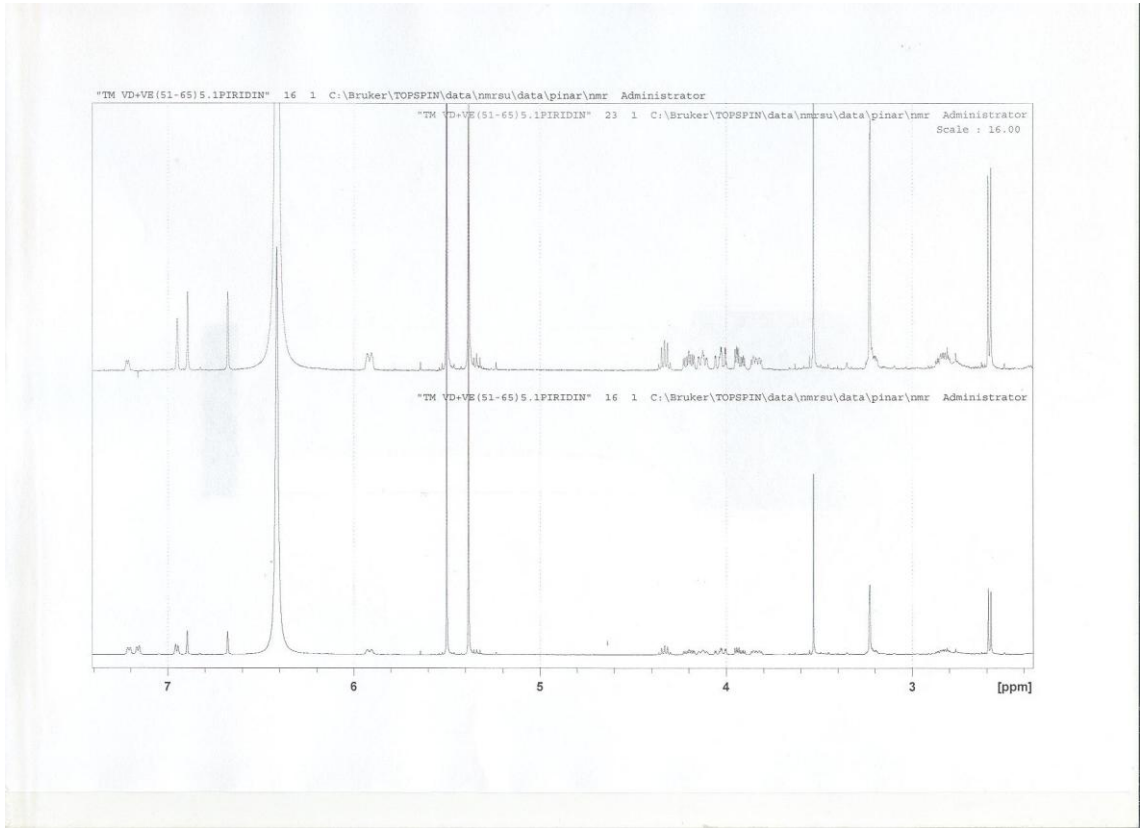
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu



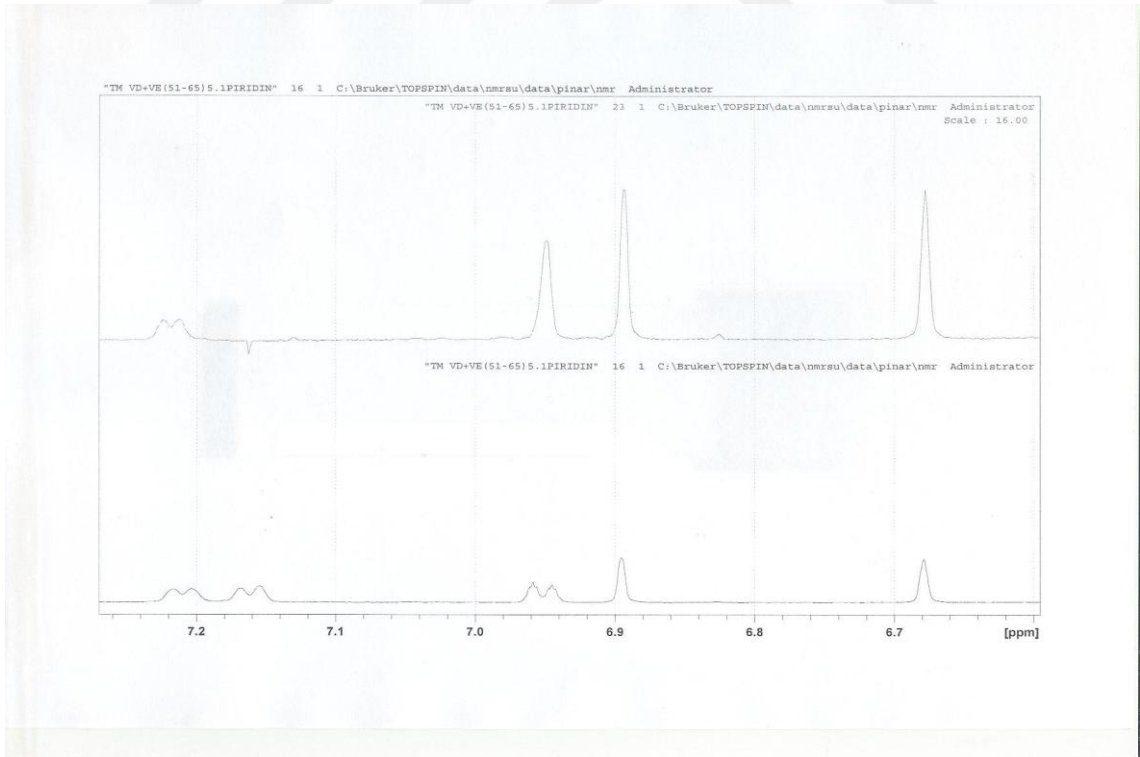
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu



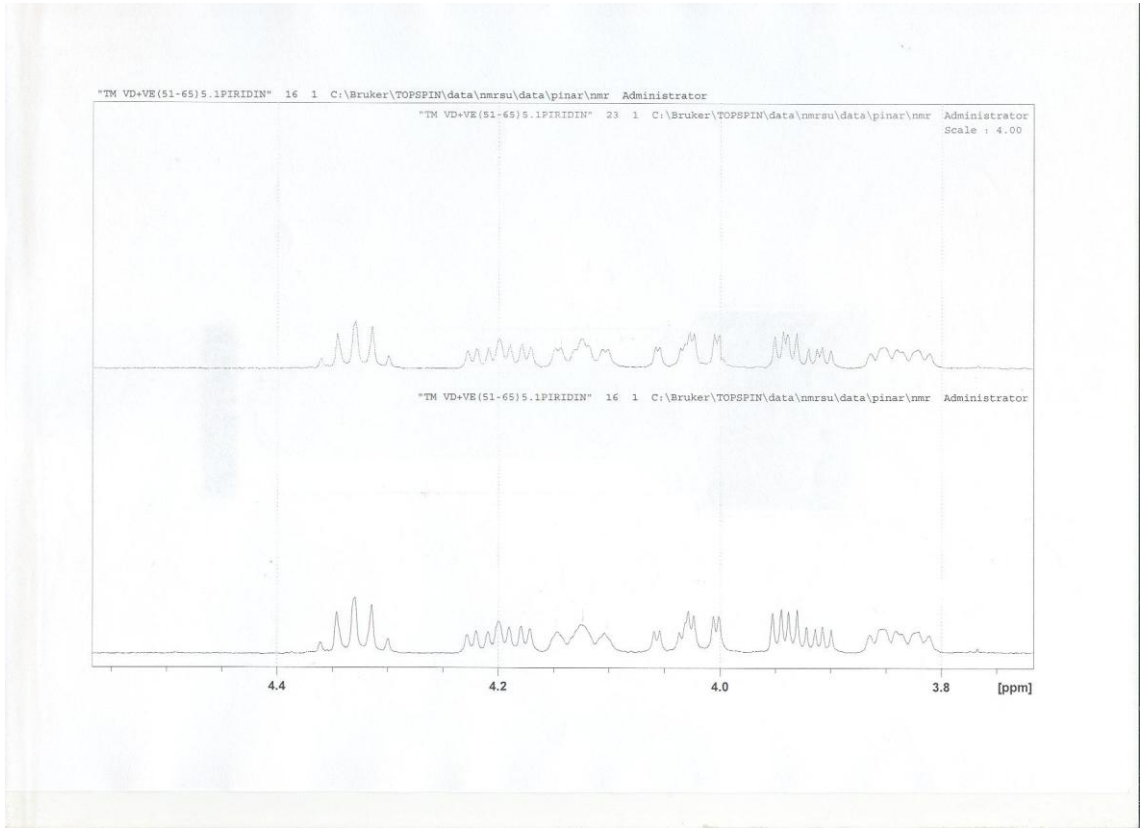
Şekil 4.160 Mucronolide H-5 protonunun spin decoupling spektrumu



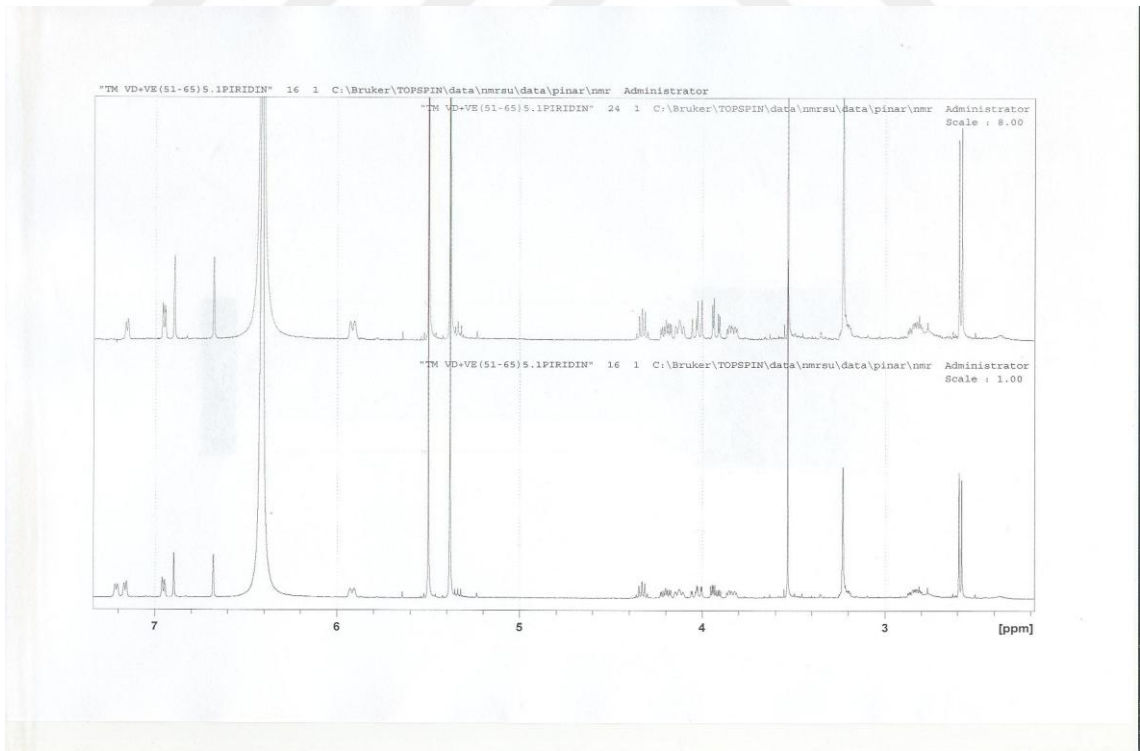
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu



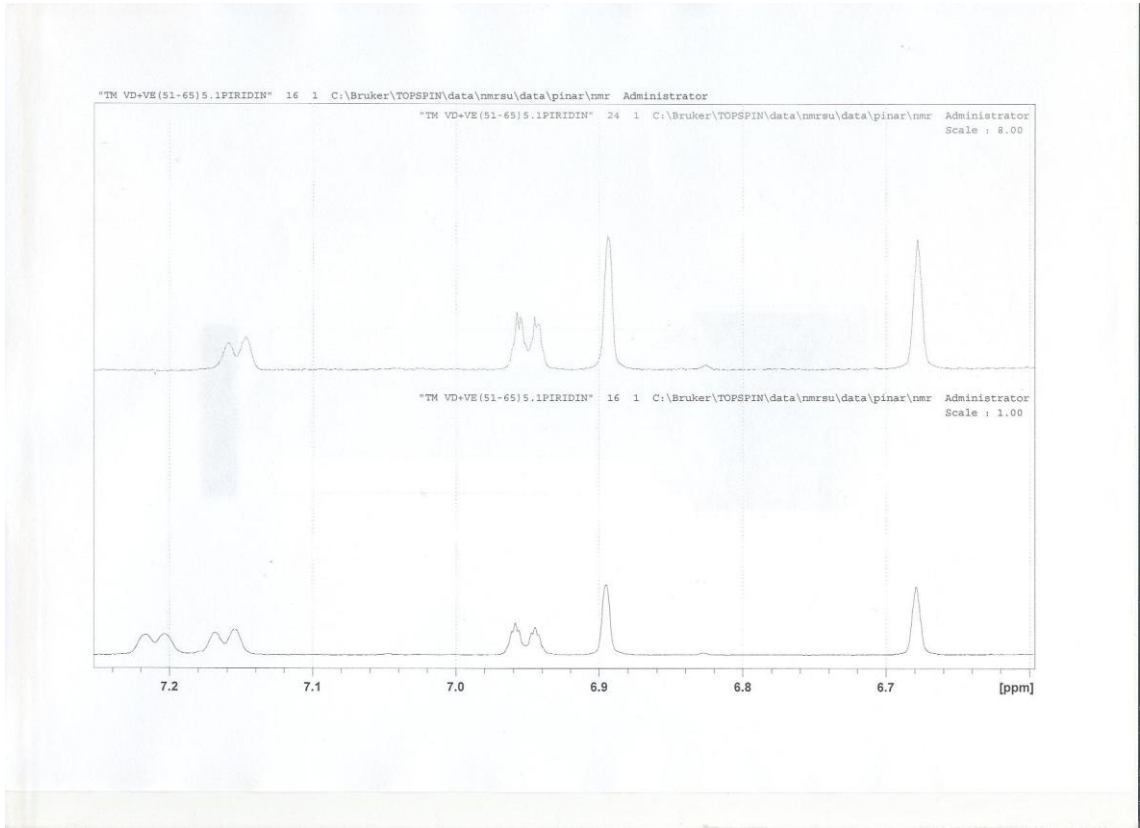
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu



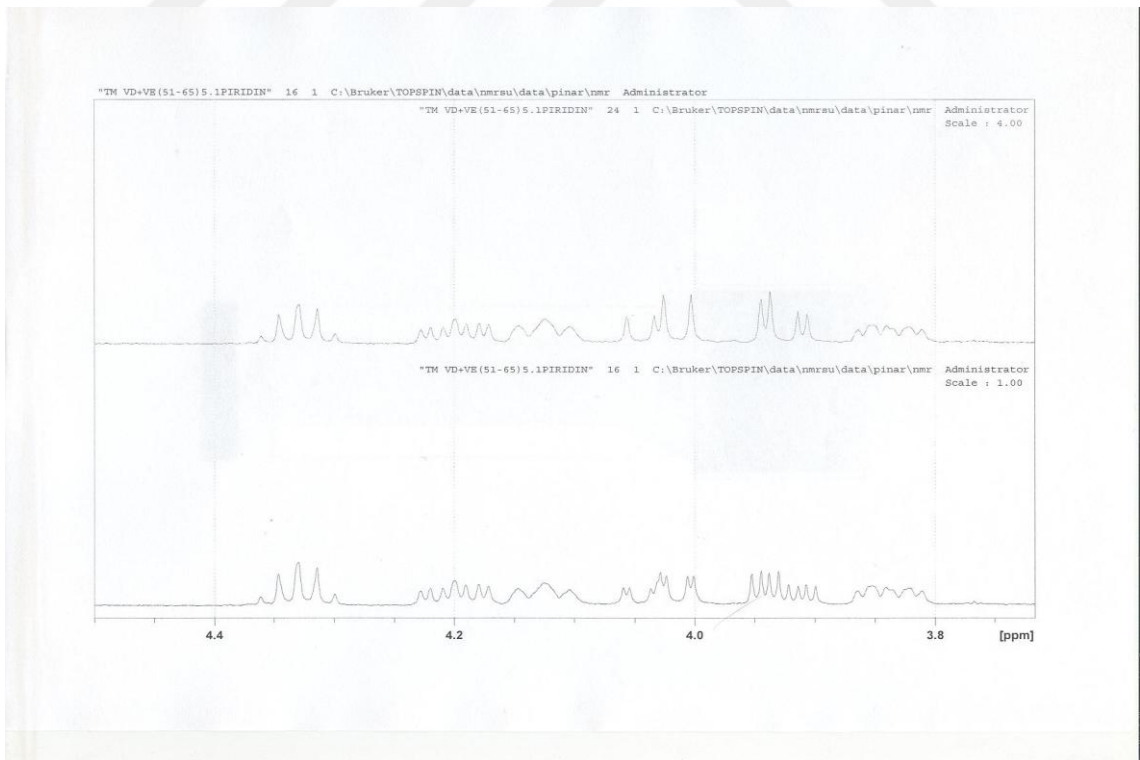
Şekil 4.161 Mucronolide H-6 protonunun spin decoupling spektrumu



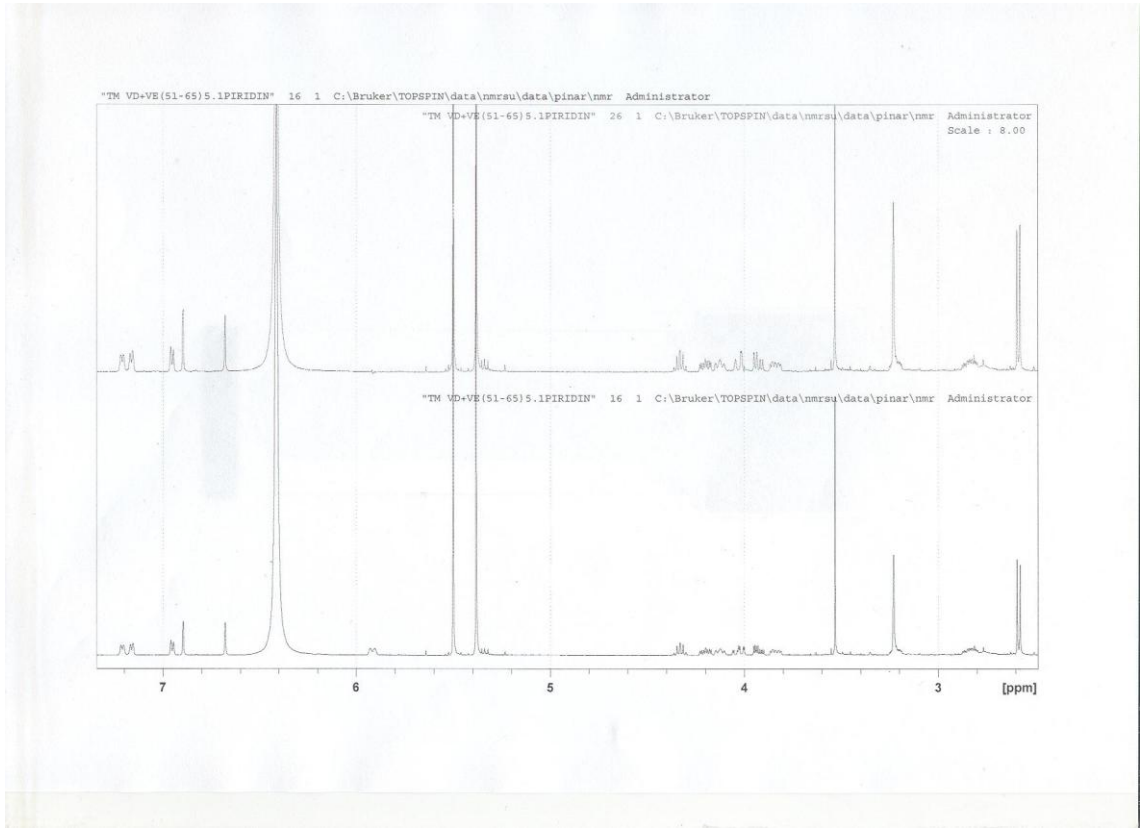
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu



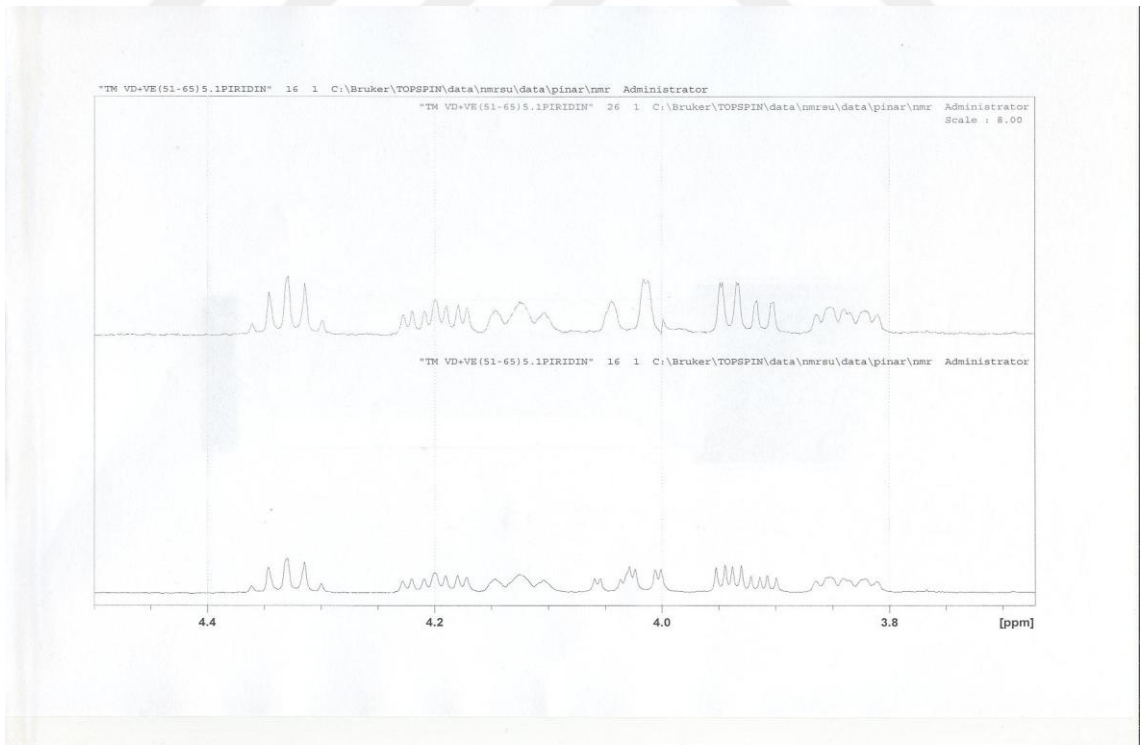
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu



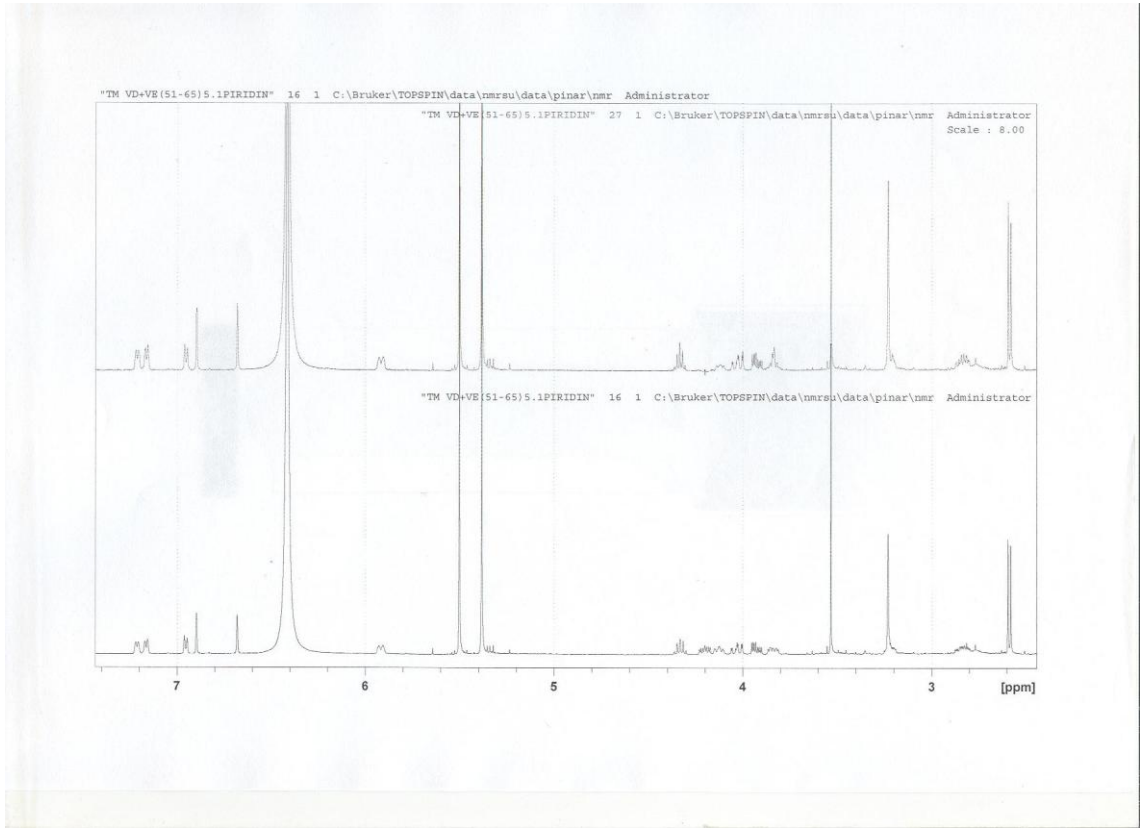
Şekil 4.162 Mucronolide H-3 protonunun spin decoupling spektrumu



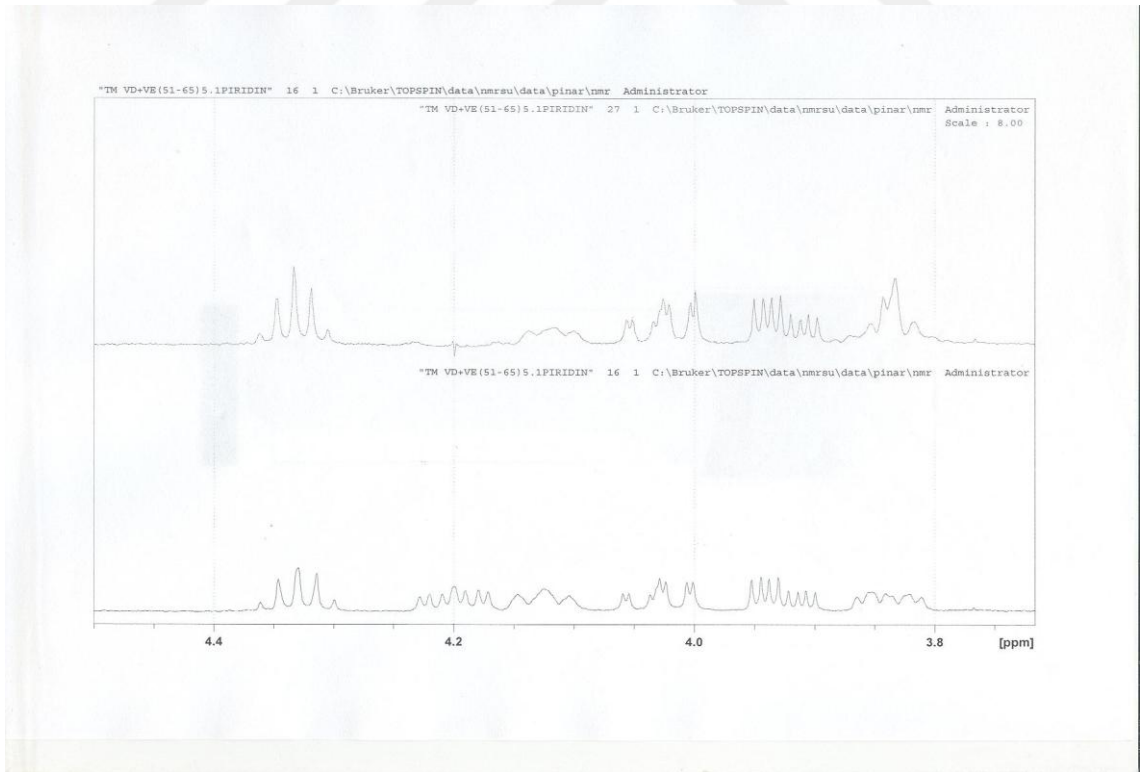
Şekil 4.163 Mucronolide H-1 protonunun spin decoupling spektrumu



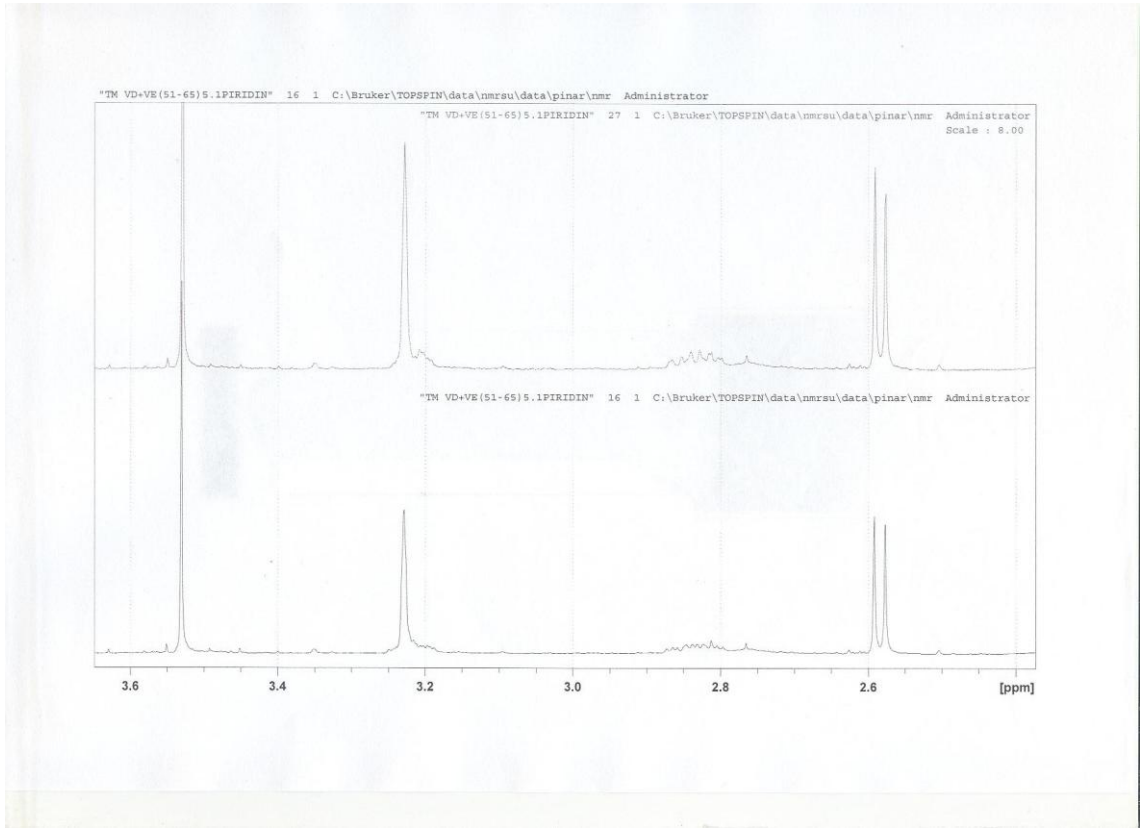
Şekil 4.163 Mucronolide H-1 protonunun spin decoupling spektrumu



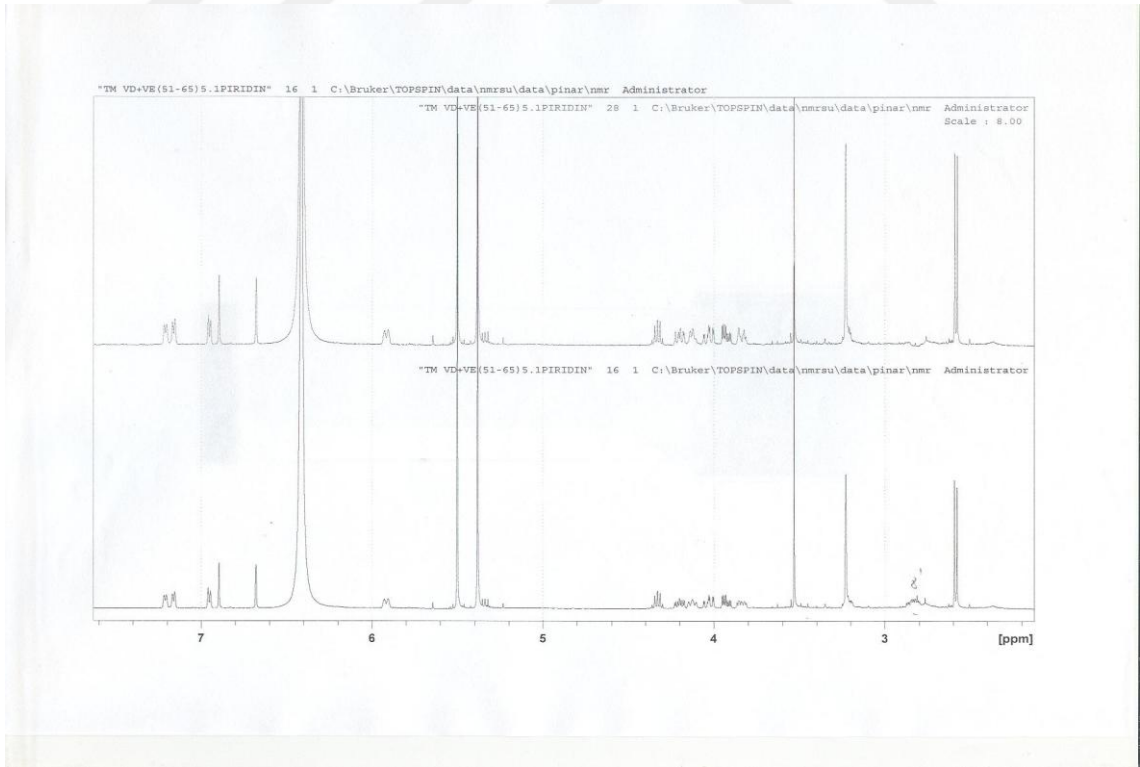
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu



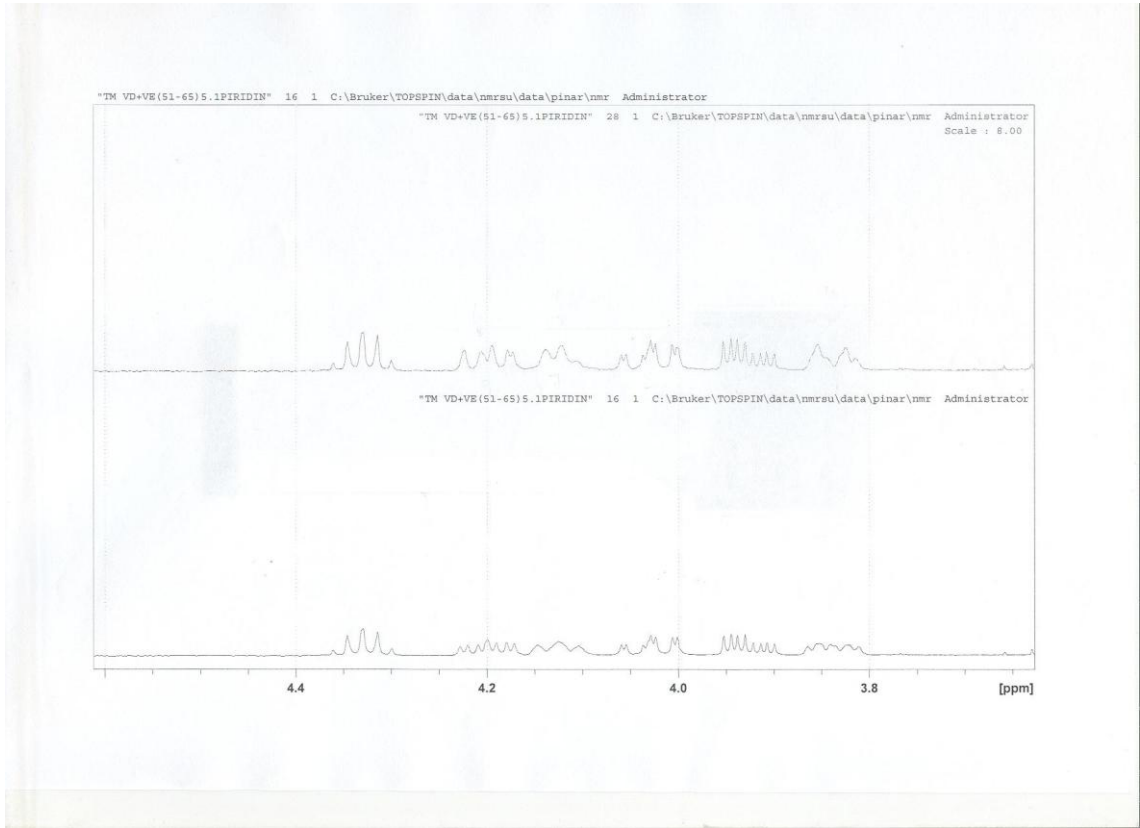
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu



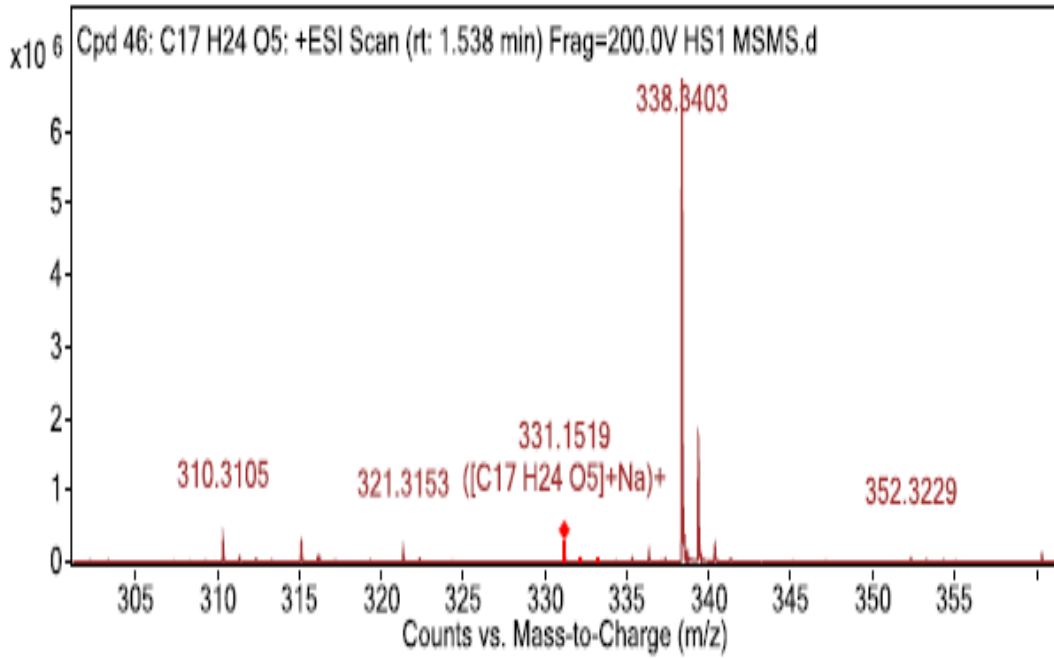
Şekil 4.164 Mucronolide H-9 protonunun spin decoupling spektrumu



Şekil 4.165 Mucronolide H-8' protonunun spin decoupling spektrumu



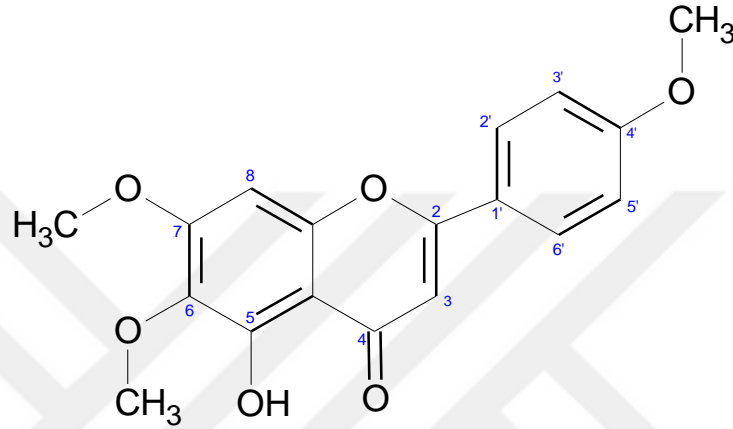
Şekil 4.165 Mucronolide H-8' protonunun spin decoupling spektrumu



Şekil 4.166 Mucronolide kütle spektrumu

4.3.1.4 TM VD+VE (27-33) 4=Salvigenin

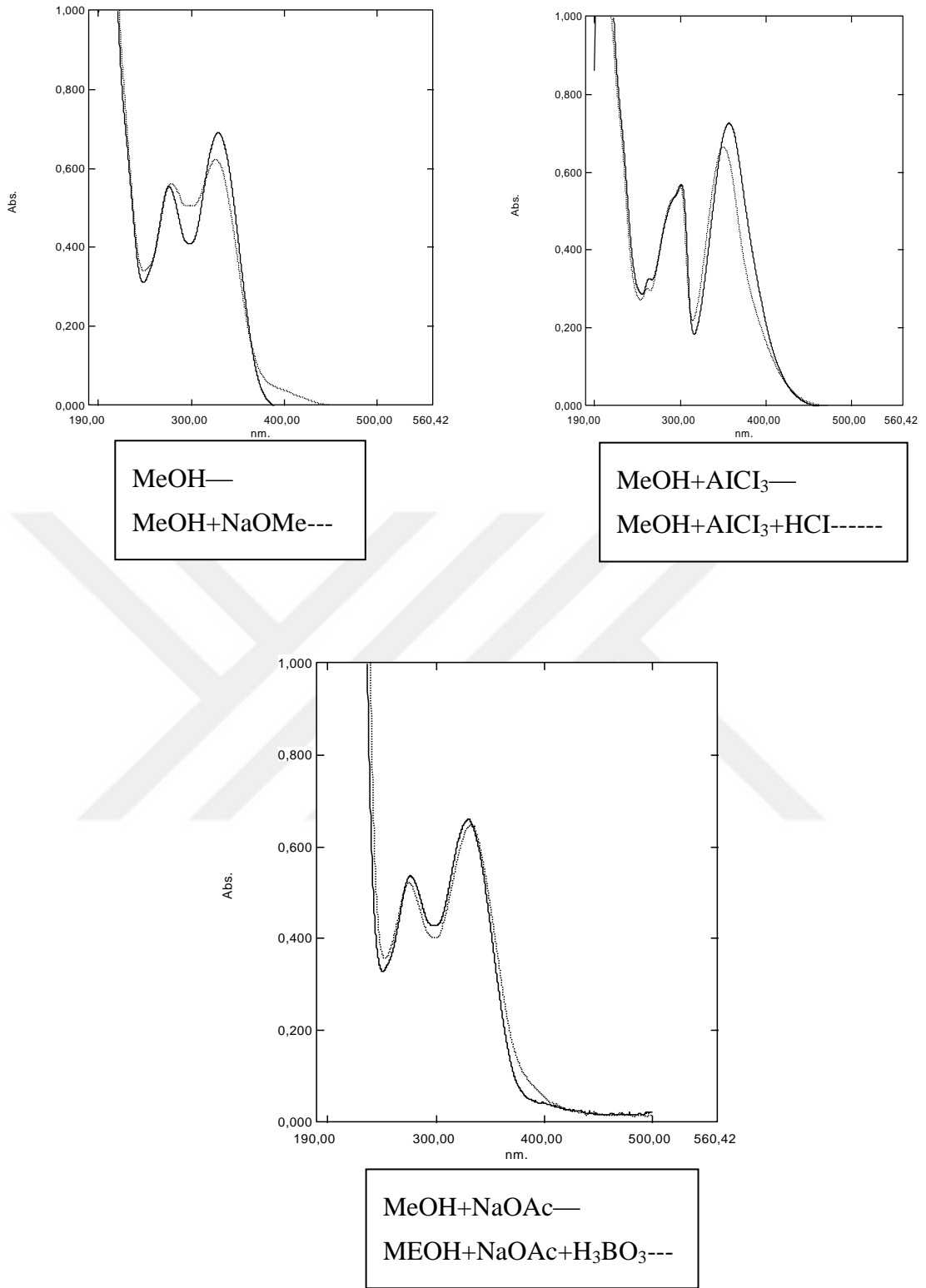
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, APT, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.45'te Salvigenin ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), APT (125 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.167'de Salvigenin moleküler yapısı, Şekil 4.168'de UV/VIS kayma spektrumları, Şekil 4.169'da ^1H NMR spektrumu ve Şekil 4.170'te APT spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [96], [208].



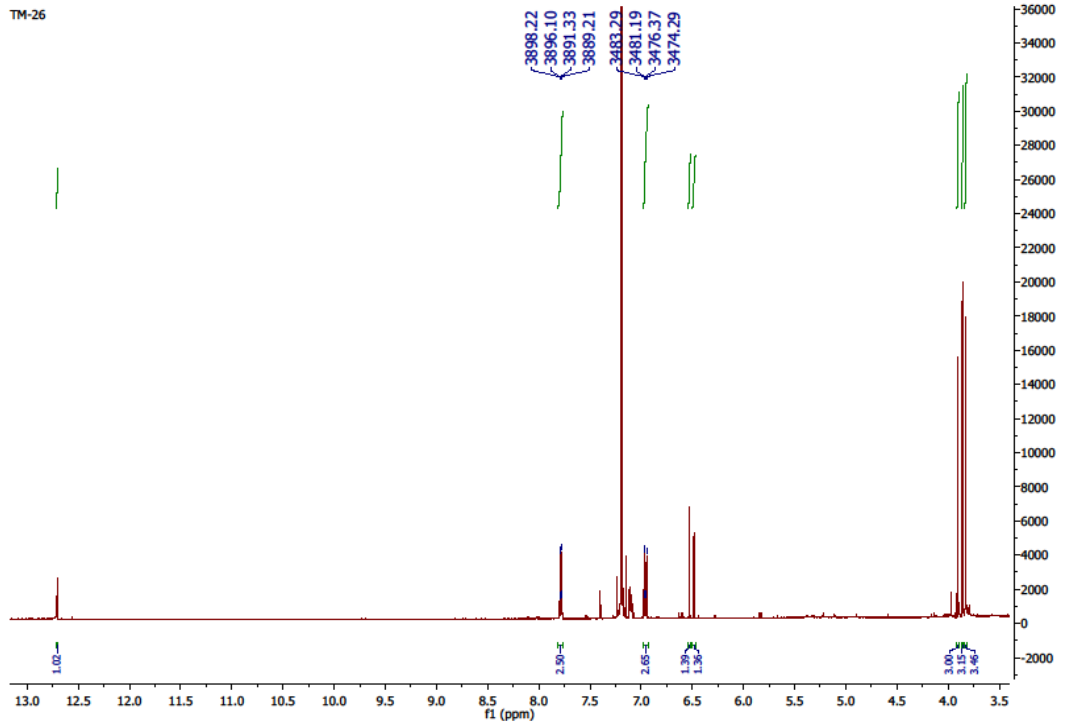
Şekil 4.167 Salvigenin moleküler yapısı

Çizelge 4.45 Salvigenin ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), APT (125 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

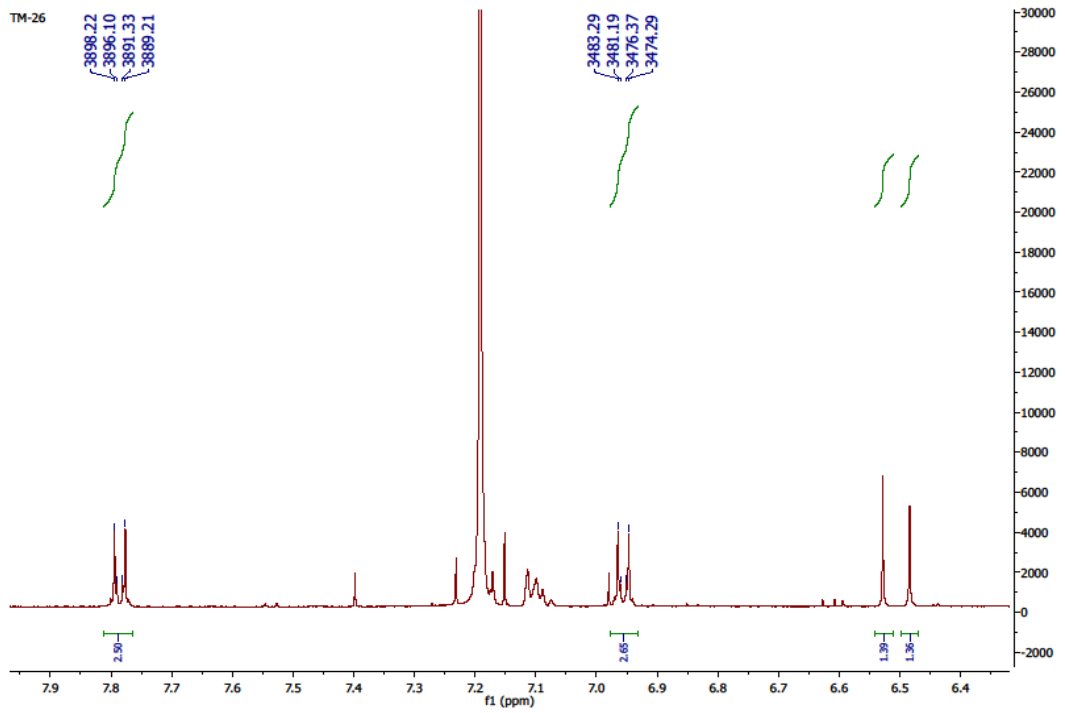
H	^1H -NMR	APT	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
3	6.53 s (1H)	104	MeOH	328 nm	275 nm
8	6.48 s (1H)	90	NaOMe	326 nm	279 nm
2' ve 6'	7.78 m,o (2H, $J=2.1;6.8$ Hz)	128	NaOAc	330 nm	276 nm
3' ve 5'	6.96 m,o (2H, $J=2.1;6.9$ Hz)	114	NaOAc+ H_3BO_3	332 nm	274 nm
-OMe	3.90 s (3H)	60	AlCl_3	356 nm	301 nm, 291 nm, 263 nm
-OMe	3.86 s (3H)	56	AlCl_3+HCl	351 nm	300 nm, 291 nm, 262 nm
-OMe	3.83 s (3H)	77			



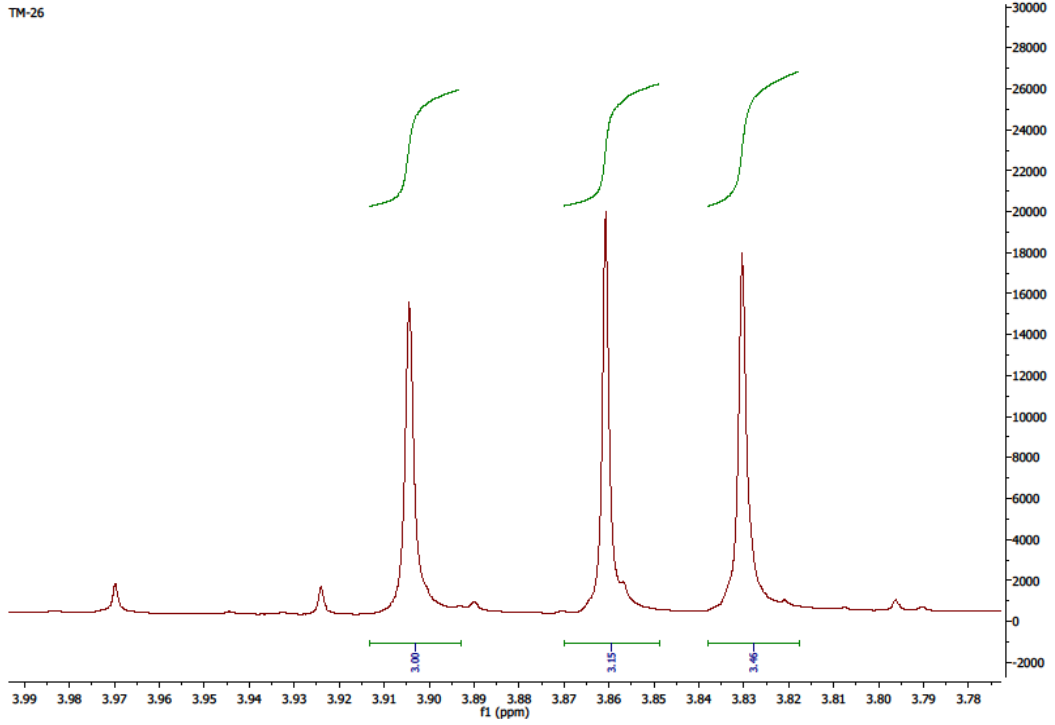
Şekil 4.168 Salvigenin UV/VIS kayma spektrumları



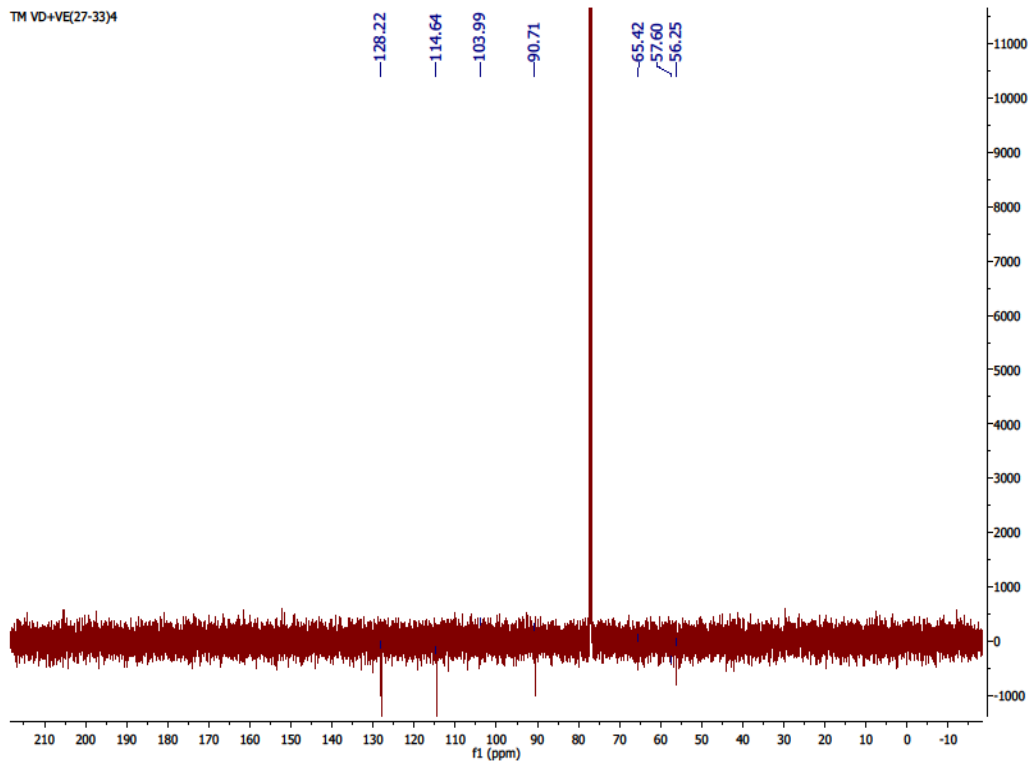
Şekil 4.169 Salvigenin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.169 Salvigenin ^1H NMR spektrumu



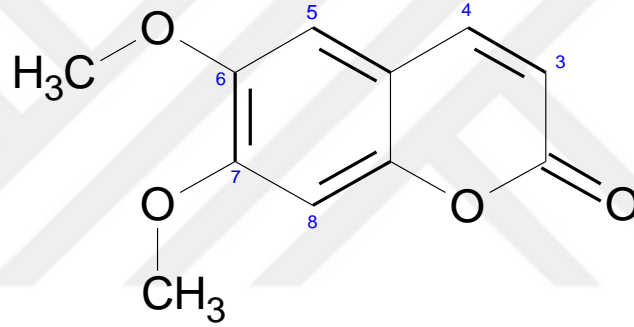
Şekil 4.169 Salvigenin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.170 Salvigenin APT spektrumu

4.3.1.5 TM VD+VE (34-50) 2.3.1=Scoparone

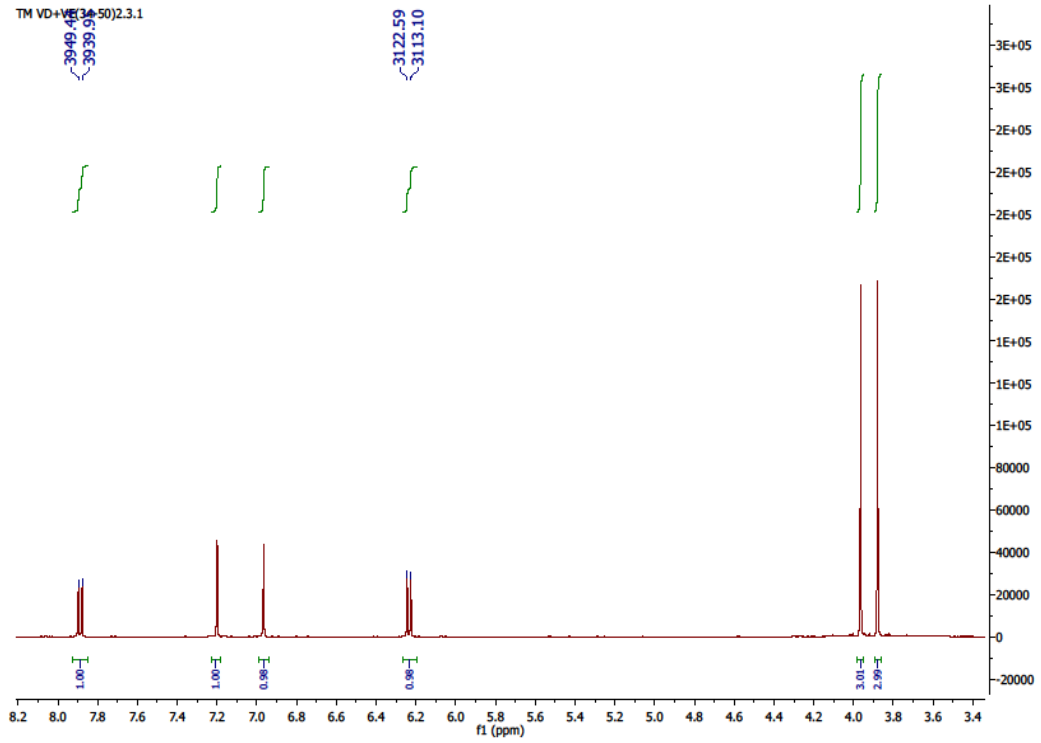
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, APT, HSQC, HMBC) aydınlatılmıştır. Dötoro asetonda çekilen ^1H -NMR spektrumunda δ 7.80'de H-4 (1H, d, $J=9.4$ Hz) protonu δ 6.23'de H-3 (1H, d, $J=9.4$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. δ 7.20'de H-5 (1H, s), δ 6.96'da H-8 (1H, s) ve δ 3.96, 3.88'de metoksi pikleri bulunmaktadır. 254 nm UV ışıkta açık mavi, 366 nm'de ise parlak mavi renk veren bu bileşik seryum sülfat renklendirme belirteci püskürtülüp, ısıtıcı üzerinde yakıldıktan sonra görülmemektedir. Çizelge 4.46'da Scoparone ^1H NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.171'de Scoparone moleküler yapısı, Şekil 4.172'de ^1H NMR spektrumu, Şekil 4.173'te APT spektrumu, Şekil 4.174'te HSQC spektrumu ve Şekil 4.175'te HMBC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [186], [189], [195].



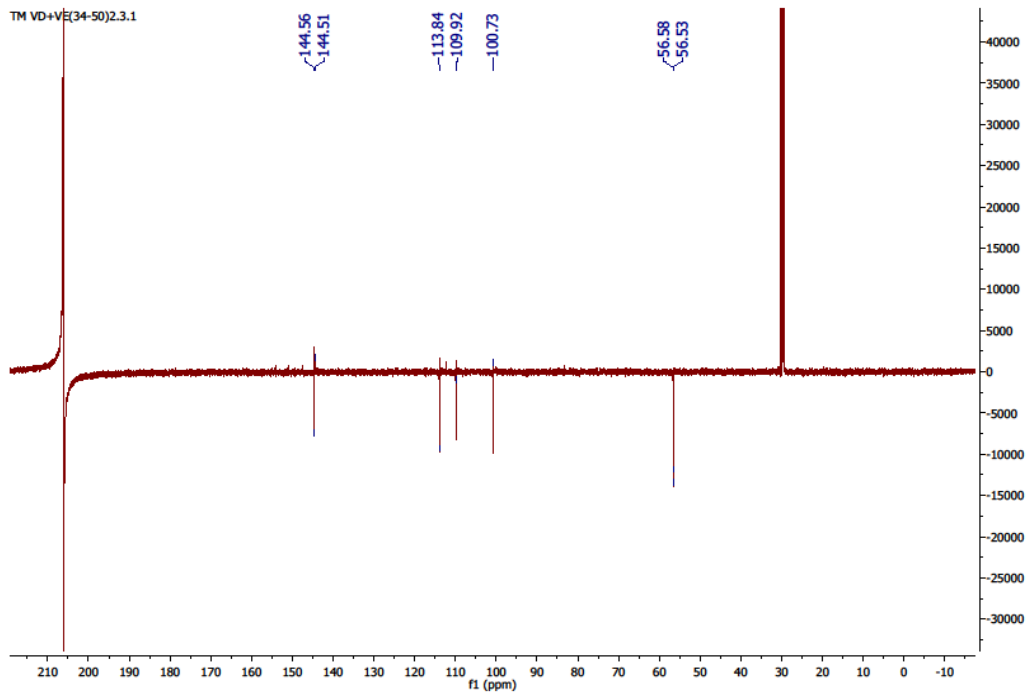
Şekil 4.171 Scoparone moleküler yapısı

Çizelge 4.46 Scoparone ^1H NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, d-aseton) kimyasal kayma değerleri

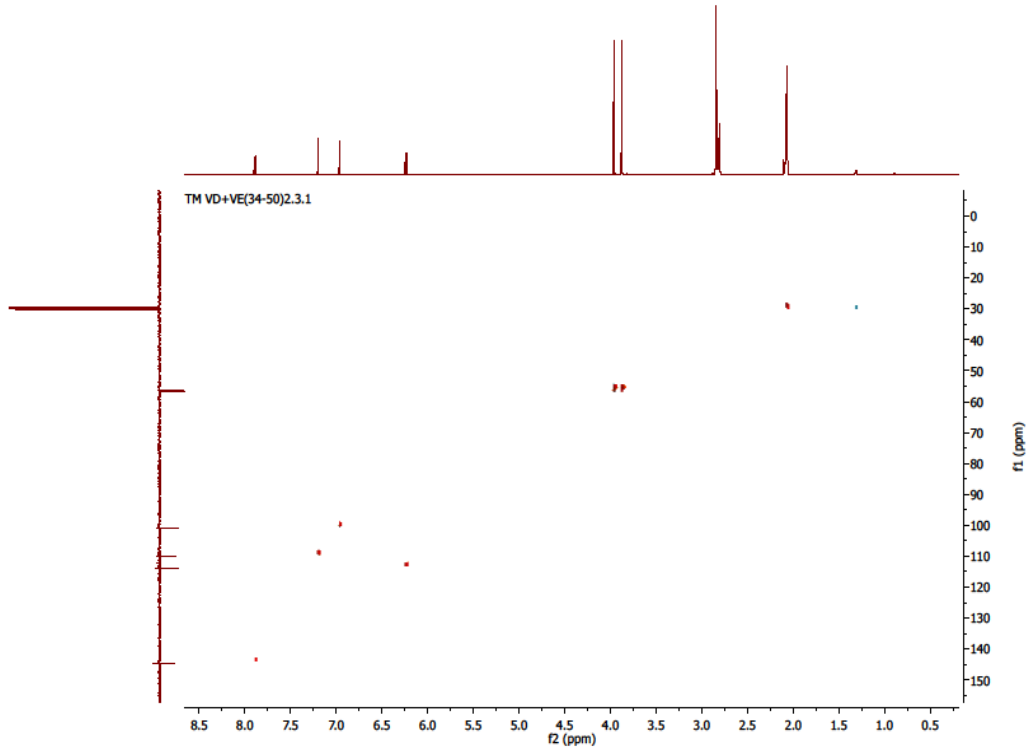
H	^1H -NMR	APT
3	6.23 d (1H, $J=9.4$ Hz)	113
4	7.80 d (1H, $J=9.4$ Hz)	144
5	7.20 s (1H)	109
8	6.96 s (1H)	100
-OMe	3.96	56.5
-OMe	3.88	56.5



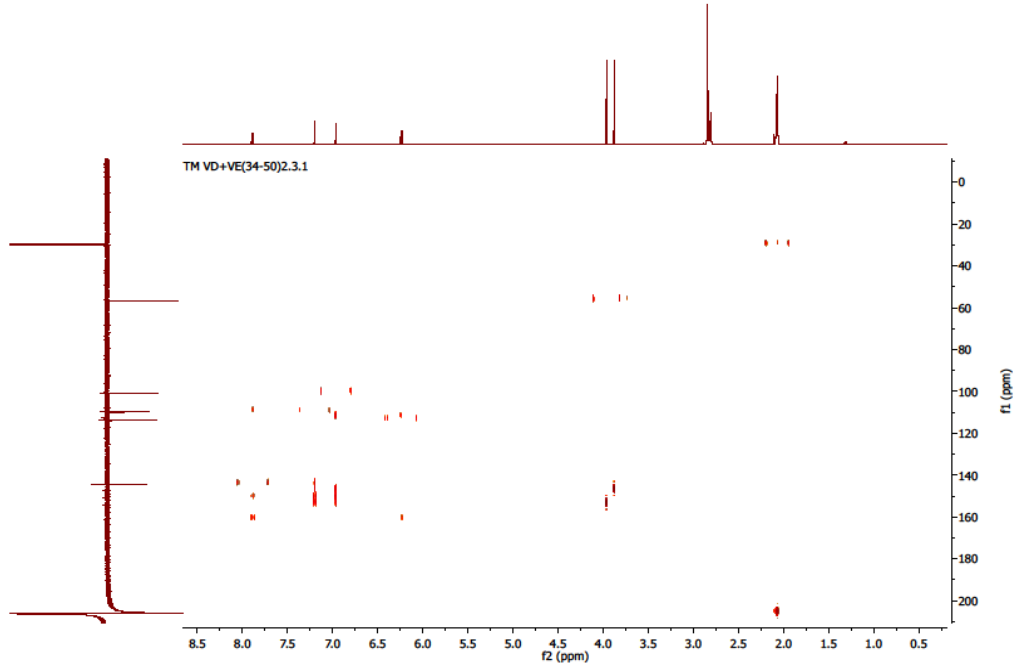
Şekil 4.172 Scoparone ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.173 Scoparone APT spektrumu



Şekil 4.174 Scoparone HSQC spektrumu



Şekil 4.175 Scoparone HMBC spektrumu

4.3.2 Fr6-TM VB+VC fraksiyonundan izole edilen maddeler

TM VB+VC'nin MPLC ile tekrar fraksiyonlandırılmasına karar verilmiştir. MPLC'de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.47'de verilmektedir. MPLC sonucunda 230 fraksiyon toplanmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları sonucunda benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TM VB+VC(16-145) fraksiyonu CHCl₃:Eter (5:1) sisteminde üç defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bant elde edilmiştir. 2. banttın daha önce izole edilen kumarin yapısındaki Scoparone elde edilmiştir. TM VB+VC (16-145) fraksiyonunun 3. bantından TM VB+VC (16-145) 3.2.2 kodlu Ajonolide 1 β ,10 α -epoksit 8 mg miktarında elde edilmiştir.

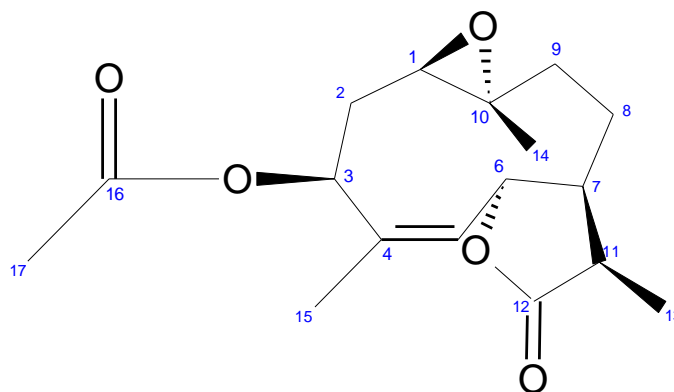
TM VB+VC (16-145) fraksiyonunun 4. bantından TM VB+VC (16-145) 4.1.1 maddesi 4 mg, TM VB+VC (16-145) 4.2.1 maddesi 4 mg ve TM VB+VC (16-145) 4.3.1 maddesi 3 mg miktarında elde edilmiştir. Elde edilen maddelerin ¹H NMR spektrumları incelenmesi sonucunda TM VB+VC (16-145) 4.2.1 ve TM VB+VC (16-145) 4.3.1 maddelerinin aynı olduğuna karar verilmiştir. TM VB+VC (16-145) 4.1.1 maddesinin daha önce izole edilen 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon olduğu belirlenmiştir. TM VB+VC (16-145) fraksiyonunun 5. bantından daha önce izole edilen flavonoid yapısındaki Cirsilineol elde edilmiştir. TM VB+VC (16-145) fraksiyonunun 6. bantından TM VB+VC (16-145) 6.1 Çöken kodlu Cirsimaritin 8 mg ve TM VB+VC (16-145) 6.2 Çöken kodlu Jaceosidin 9 mg miktarında elde edilmiştir.

Çizelge 4.47 TM VB+VC fraksiyonunun MPLC çalışması

Kullanılan çözücü sistemi	Fraksiyonlar
CHCl ₃	TM VB+VC.1-40
CHCl ₃ :Eter (90:10)	TM VB+VC.41-55
CHCl ₃ :Eter (80:20)	TM VB+VC.56-75
CHCl ₃ :Eter (70:30)	TM VB+VC.76-95
CHCl ₃ :Eter (60:40)	TM VB+VC.96-105
CHCl ₃ :Eter (50:50)	TM VB+VC.106-125
CHCl ₃ :Eter (40:60)	TM VB+VC.126-145
CHCl ₃ :Eter (30:70)	TM VB+VC.146-175
CHCl ₃ :Eter (20:80)	TM VB+VC.176-195
CHCl ₃ :Eter (10:90)	TM VB+VC.196-205
Eter	TM VB+VC.206-216
Eter:EA (80:20)	TM VB+VC.207-210
Eter:EA (60:40)	TM VB+VC.211-215
Eter:EA (40:60)	TM VB+VC.216-220
Eter:EA (20:80)	TM VB+VC.221
EA	TM VB+VC.222
EA:MeOH (60:40)	TM VB+VC.223
EA:MeOH (40:60)	TM VB+VC.224-225
MeOH	TM VB+VC.226-230

4.3.2.1 TM VB+VC (16-145) 3.2.2=3 β -Asetoksi-1 β ,10 α -epoksi-6 β (H)-7,11 α (H)-germakra-4Z-en-6,12-olide (Ajanolide 1 β ,10 α -epoxide)

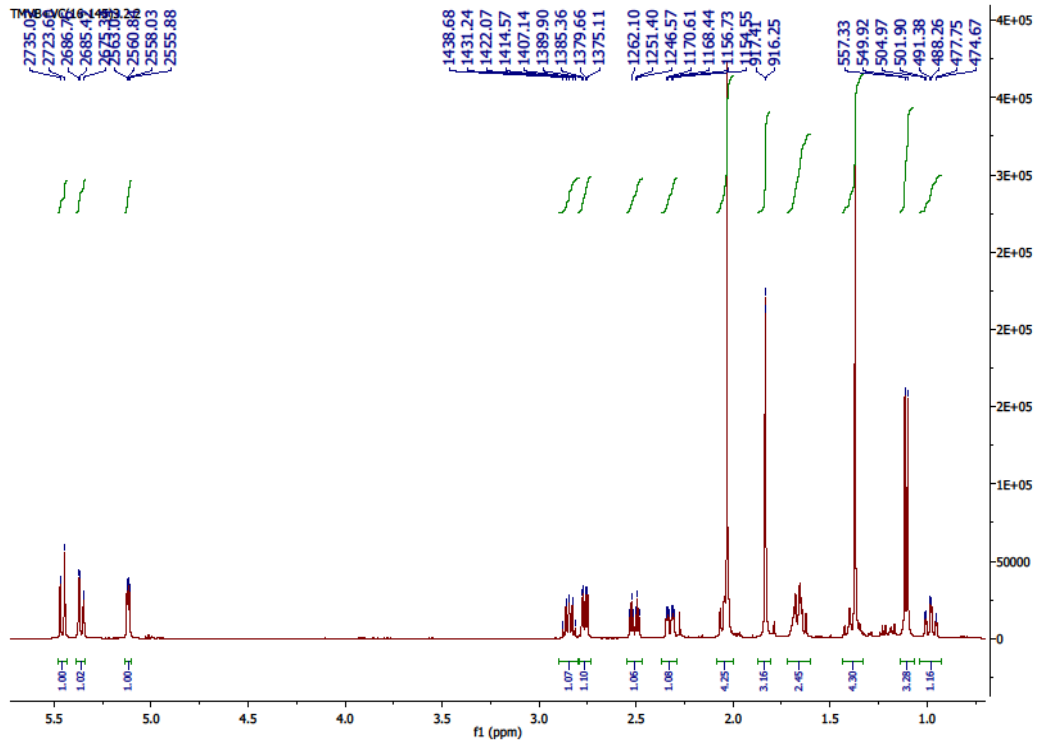
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY, MS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.48’de Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ^1H -NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.176’da Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit moleküler yapısı, Şekil 4.177’de ^1H NMR spektrumu, Şekil 4.178’de COSY spektrumu, Şekil 4.179’da APT spektrumu, Şekil 4.180’de HSQC spektrumu, Şekil 4.181’de HMBC spektrumu, Şekil 4.182’de NOESY spektrumu ve Şekil 183’te MS spektrumu verilmektedir. Dötoro kloroformda çekilen ^1H -NMR spektrumunda δ 2.84 (1H, dq, $J=7.0;9.0$ Hz) olarak görülen pik H-11’e aittir ve bu proton COSY deneylerinde δ 2.04’te H-7 (1H) ve δ 1.11’de H-13 (3H, d, $J=7.0$ Hz) protonları ile etkileşim gösterdiği belirlenmiştir. H-7 piki δ 2.04’de yer alan asetoksi grubuna ait metil pikinin altında kaldığından tam net görülememektedir. H-7 protonu δ 5.46’da H-6 (1H, brd, $J=11.4$ Hz), δ 1.66’da H-8 (1H, m) ve δ 1.40’ta H-8’ (1H, m) protonları ile etkileşim göstermektedir. H-6 protonu δ 5.36’da H-5 (1H, dq, $J=1.4;11.4$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. H-5 protonu δ 1.83’te H-15 (3H, d, $J=1.4$ Hz) protonu ile homoallilik etkileşim göstermektedir. H-8 ve H-8’ protonları δ 2.33’te H-9 (1H, ddd, $J=2.4;4.5;11.8$ Hz) ve δ 0.98’de H-9’ (1H, ddd, $J=3.0;13.6;12.5$ Hz) protonları ile etkileşmektedir. δ 5.12’de H-3 (1H, dd, $J=2.2;5.0$ Hz) protonu δ 2.50’de H-2 (1H, ddd, $J=4.8;4.8;10.5$ Hz) ve δ 1.66’da H-2’ (1H, m) protonları ile etkileşim göstermektedir. H-2 ve H-2’ protonları δ 2.76’da H-1 (1H, dd, $J=4.5;10$ Hz, H-1) protonu ile etkileşmektedir. δ 1.37’de H-14 (3H, s) piki görülmektedir. Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit H-6/H-5 protonları arasında etkileşim sabiti $J=11.4$ Hz ve H-6/H-7 protonları arasındaki etkileşim sabiti broad şeklinde görülmektedir. H-7 ve H-6 protonları arasındaki etkileşim sabitlerinin küçük olması bileşiğin yapısının heliangolide yapıda seskiterpen lakton olduğunu göstermektedir. Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit spesifik çevirme açısı $[\alpha]^{22} = -14.15$, erime noktası=127.3°C olarak bulunmuştur. Bu maddenin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ net bir şekilde görülmektedir. Yapının $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ formülüne sahip olduğu ve tayin edilen yapıyla uyum içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca yapıdan m/z 272 $[331-\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}]$, m/z 185 $[272-(\text{OCOCCH}_3+\text{H})-\text{CH}_3]$ ve m/z 159 $[185-\text{CO}+2]$ çıkışları görülmektedir.



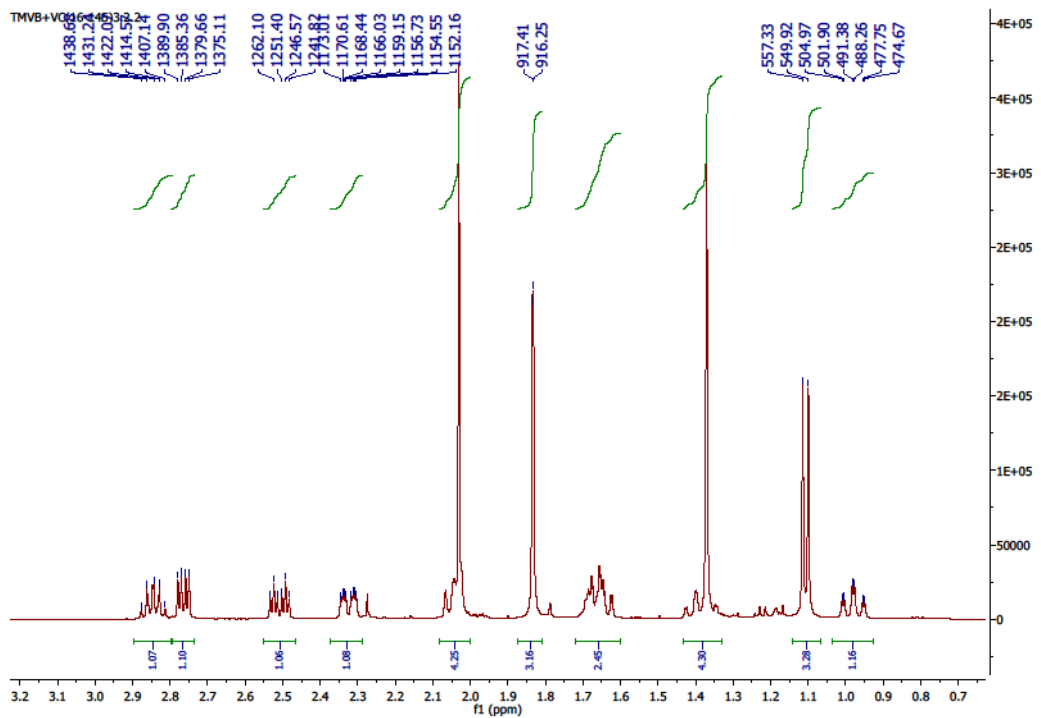
Şekil 4.176 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit moleküler yapısı

Çizelge 4.48 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit $^1\text{H-NMR}$ ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl_3) kimyasal kayma değerleri

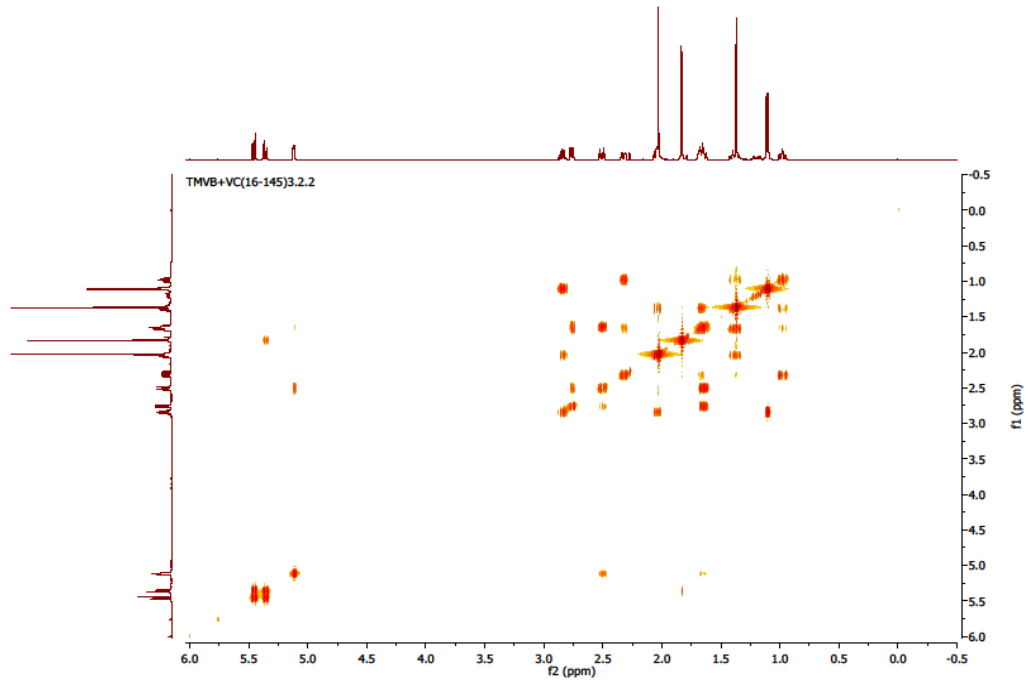
H	$^1\text{H-NMR}$	C	APT
1	2.76 dd (1H, $J=4.5;10$ Hz)	1	60.21
2	2.50 ddd (1H, $J=4.8;4.8;10.5$ Hz)	2	30.97
2'	1.66 m (1H)	3	72.91
3	5.12 dd (1H, $J=2.2;5.0$ Hz)	4	138.97
5	5.36 dq (1H, $J=1.4;11.4$ Hz)	5	124.84
6	5.46 brd (1H, $J=11.4$ Hz)	6	80.01
7	2.04 (1H)	7	45.04
8	1.66 m (1H)	8	81.62
8'	1.40 m (1H)	9	24.45
9	2.33 ddd (1H, $J=2.4;4.5;11.8$ Hz)	10	59.90
9'	0.98 ddd (1H, $J=3.0;13.6;12.5$ Hz)	11	36.14
11	2.84 dq (1H, $J=7.0;9.0$ Hz)	12	169.47
13	1.11 d (3H, $J=7.0$ Hz)	13	10.38
14	1.34 s (3H)	14	16.35
15	1.84 d (3H, $J=1.4$ Hz)	15	23.13
-OAc	2.04 s (3H)	-OCO-	178.86
		-OAc	21.05



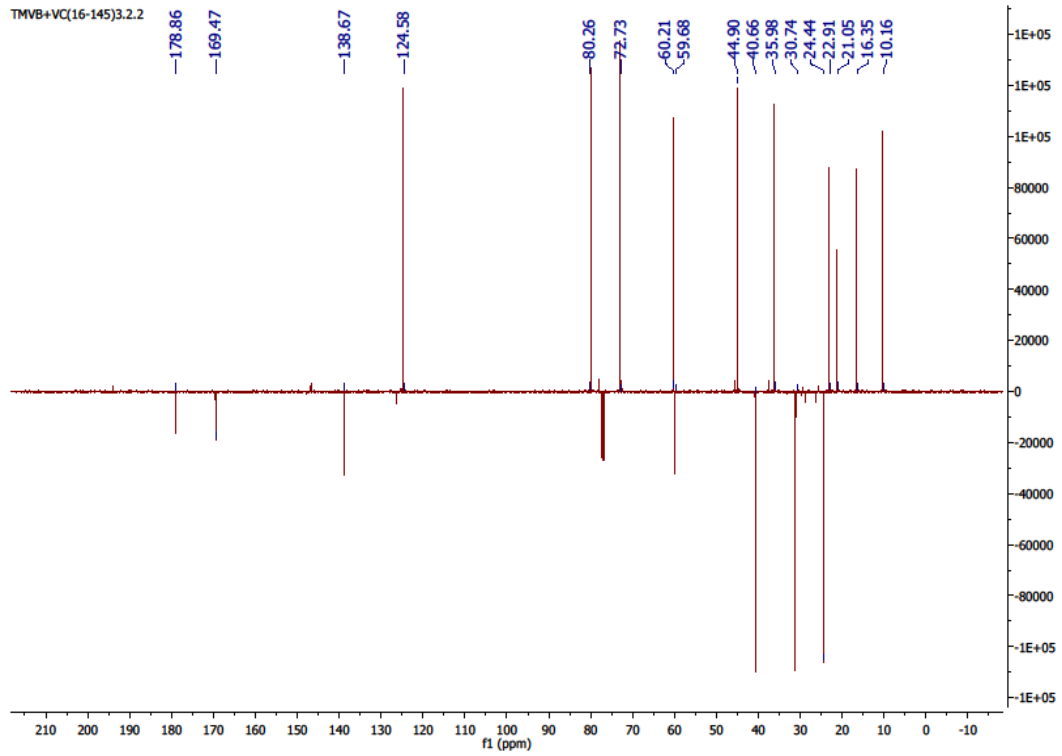
Şekil 4.177 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ^1H NMR spektrumu



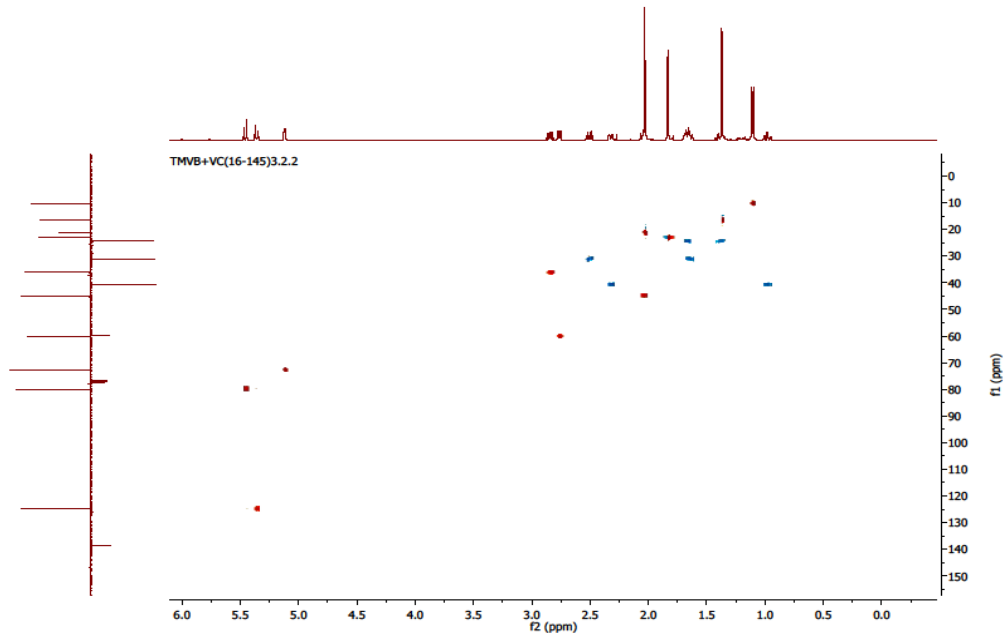
Şekil 4.177 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit ^1H NMR spektrumu



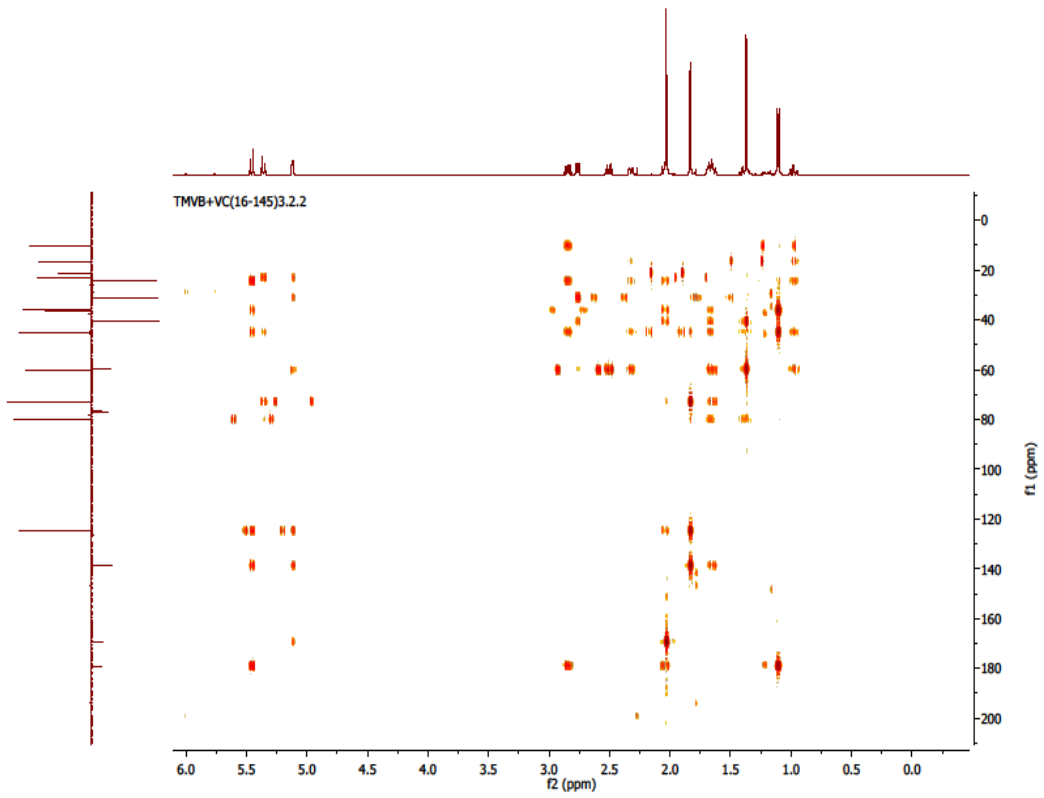
Şekil 4.178 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit COSY spektrumu



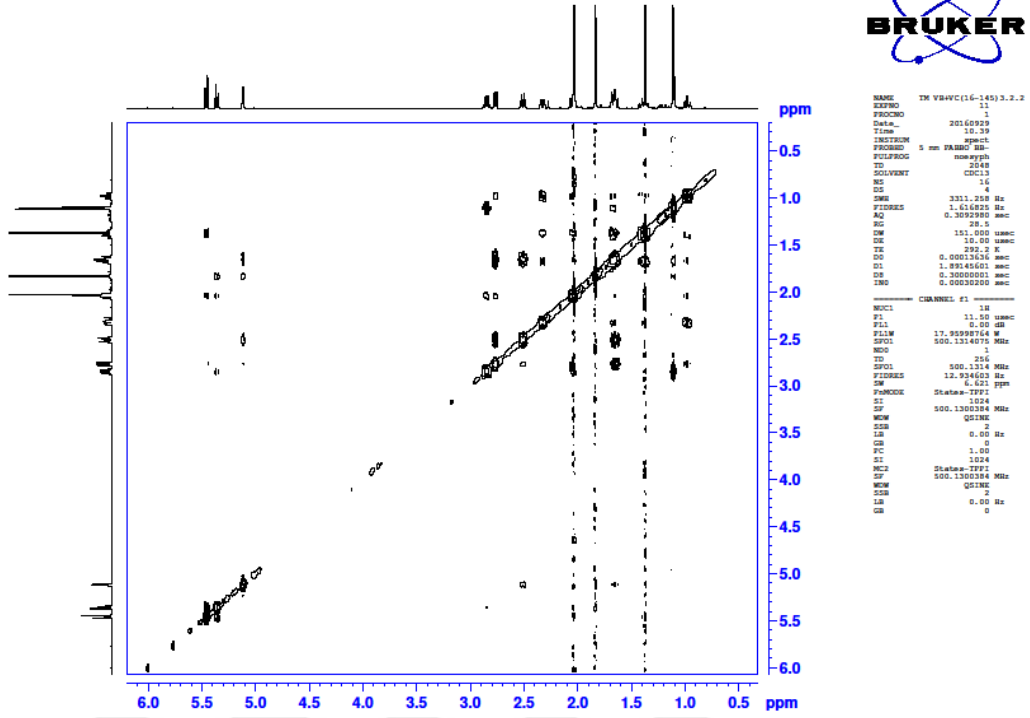
Şekil 4.179 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit APT spektrumu



Şekil 4.180 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit HSQC spektrumu

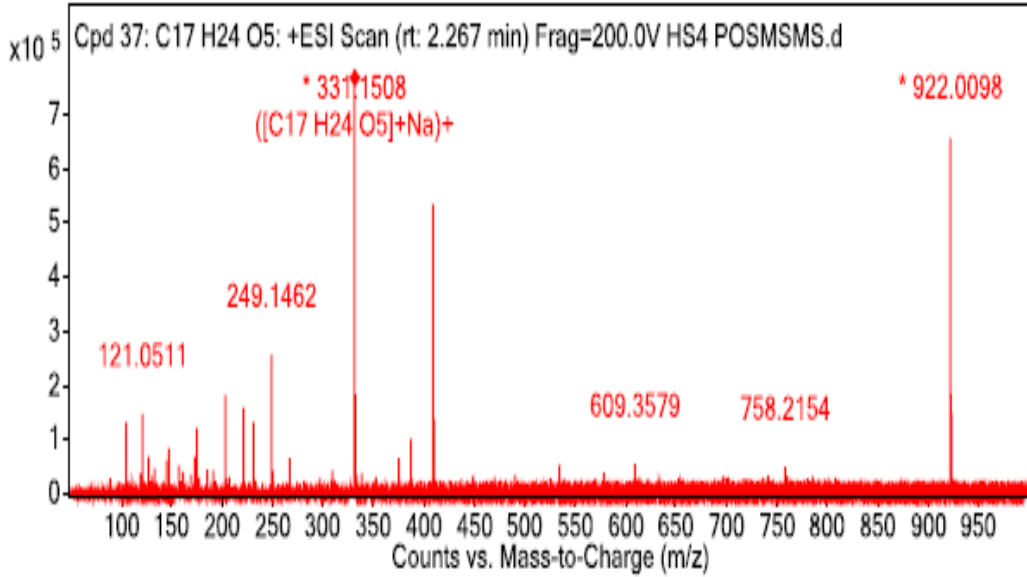


Şekil 4.181 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit HMBC spektrumu



Şekil 4.182 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit NOESY spektrumu

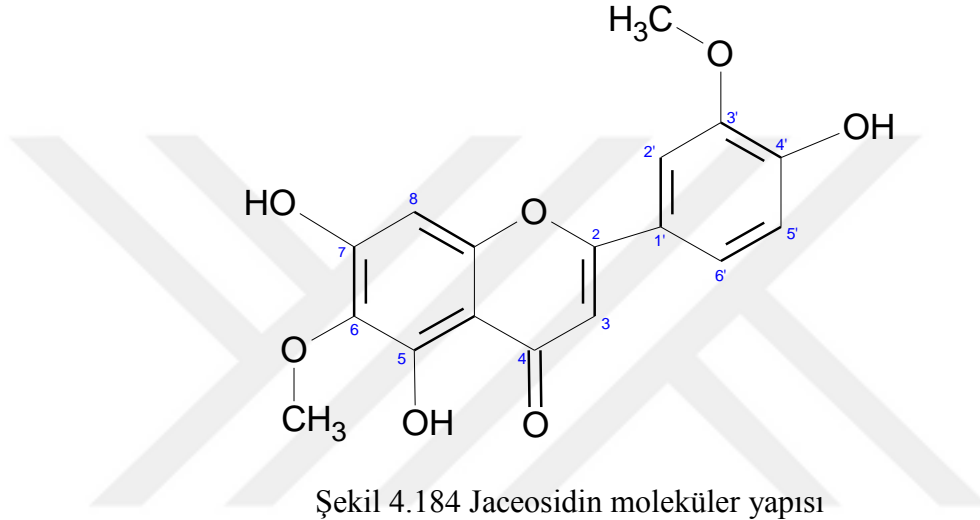
MS Spectrum



Şekil 4.183 Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit kütle spektrumu

4.3.2.3 TM VB+VC (16-145) 6.2 Çöken=5,7,4'-Trihidroksi-6,3'-dimetoksiflavon (Jaceosidin)

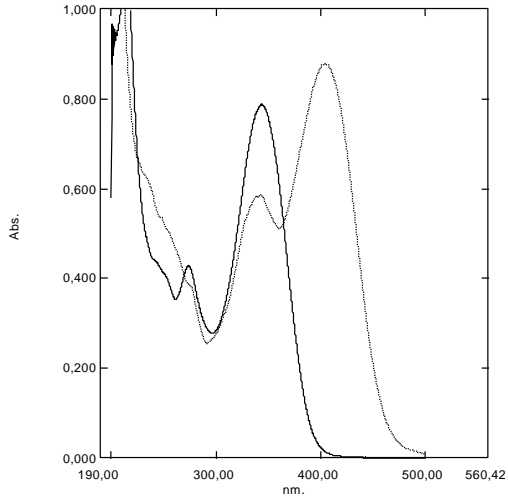
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.49'da Jaceosidin ^1H -NMR (500 MHz, d-aseton), APT (125 MHz, d-aseton) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.184'te Jaceosidin moleküler yapısı, Şekil 4.185'te UV/VIS kayma spektrumları ve Şekil 4.186'da ^1H NMR spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [72], [97], [227], [228].



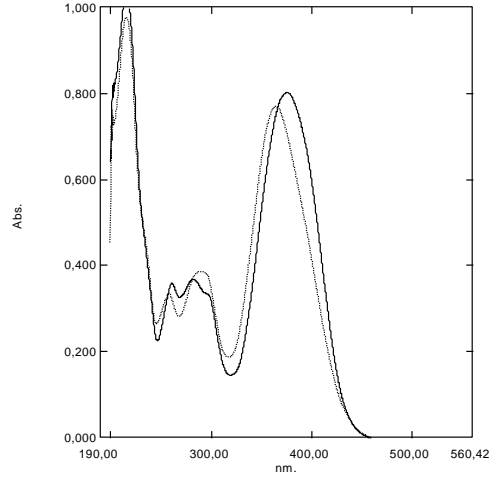
Şekil 4.184 Jaceosidin moleküler yapısı

Çizelge 4.49 Jaceosidin ^1H -NMR (500 MHz, d-aseton) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

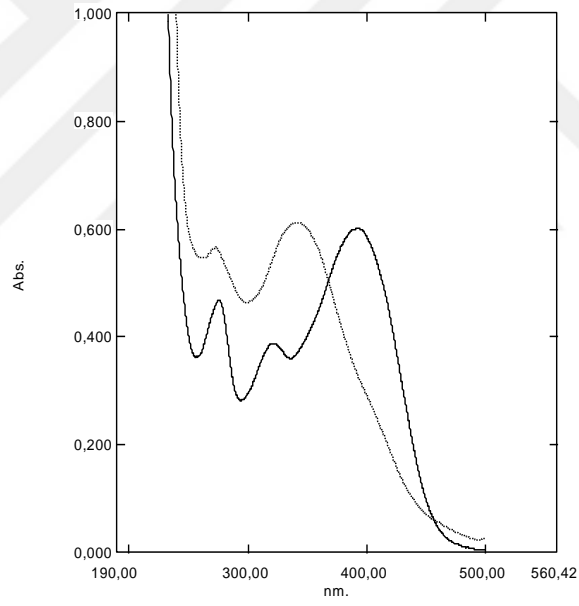
H	^1H NMR	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
3	6.58 s (1H)	MeOH	343 nm	273 nm ve 251 nm
8	6.51 s (1H)	NaOMe	405 nm	343 nm ve 279 nm
2'	7.51 m (1H, $J=2.1$ Hz)	NaOAc	393 nm	322 nm ve 275 nm
5'	6.87 o (1H, $J=8.3$ Hz)	NaOAc+ H_3BO_3	342 nm	273 nm
6'	7.48 o,m (1H, $J=8.3;2.1$ Hz)	AlCl_3	375 nm	297 nm, 281 nm ve 260 nm
-OMe	3.86 s	AlCl_3+HCl	364 nm	290 nm ve 259 nm
-OMe	3.74 s			



MeOH—
MeOH+NaOMe---

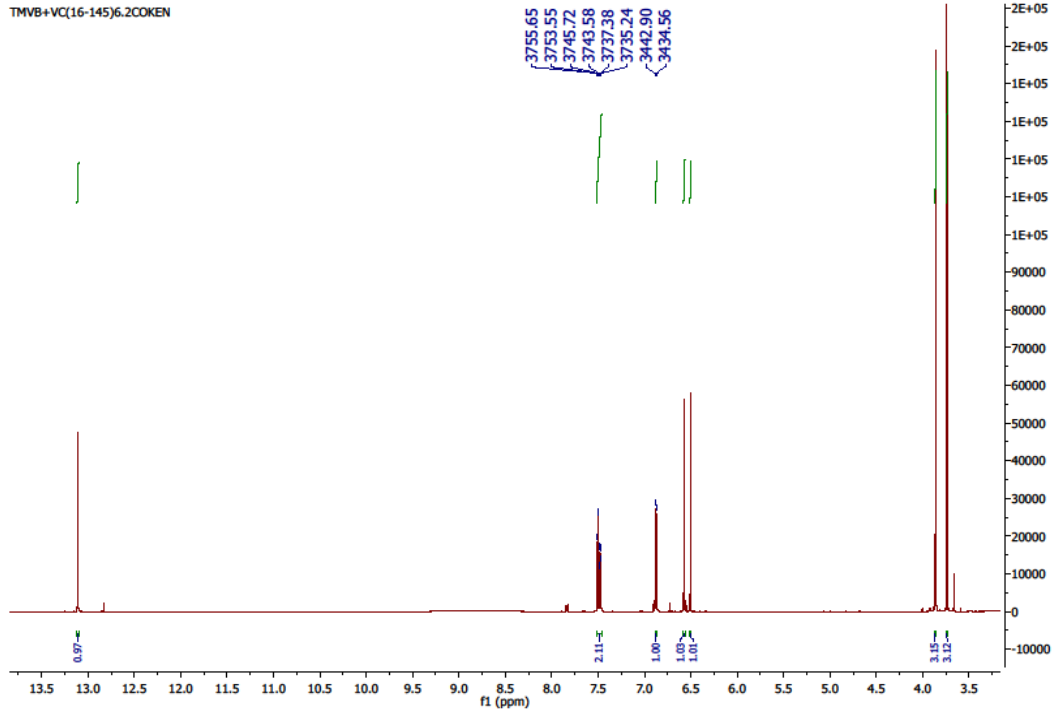


MeOH+AlCl₃—
MeOH+AlCl₃+HCl-----

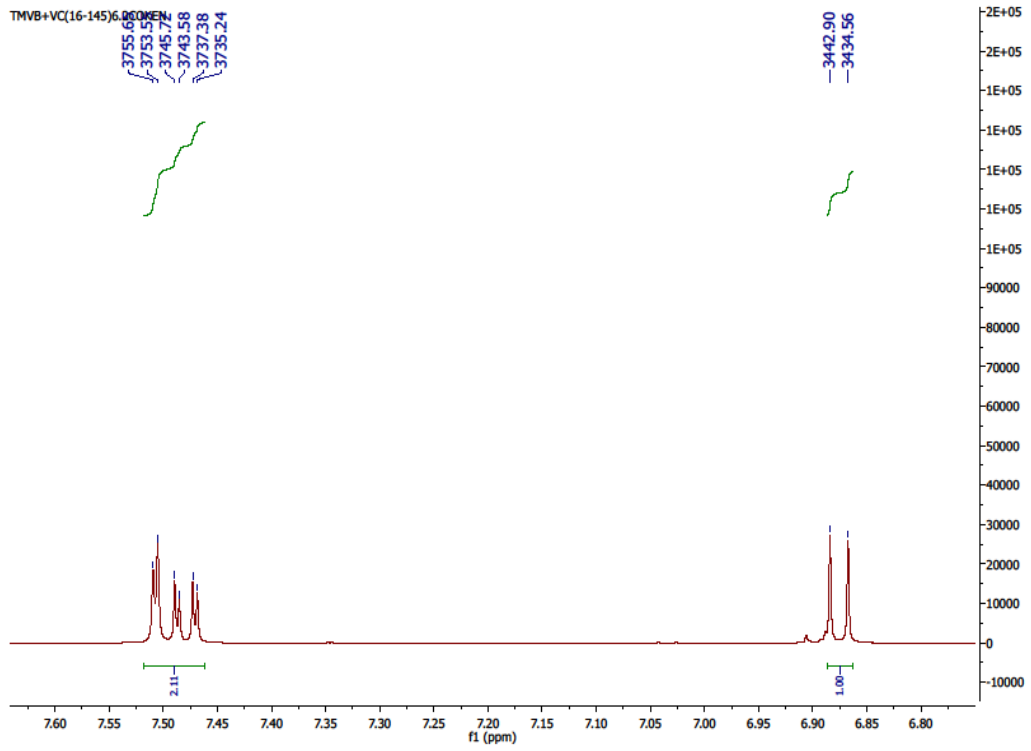


MeOH+NaOAc—
MEOH+NaOAc+H₃BO₃---

Şekil 4.185 Jaceosidin UV/VIS kayma spektrumları



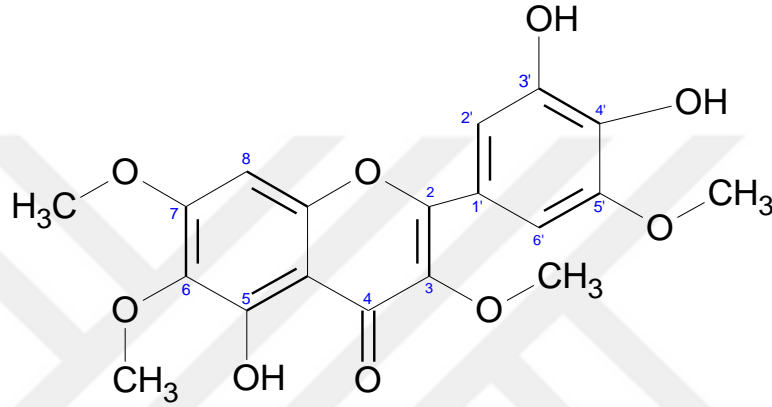
Şekil 4.186 Jaceosidin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.186 Jaceosidin ¹H NMR spektrumu

4.3.2.4 TM VB+VC (16-145) 4.2.1= 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon

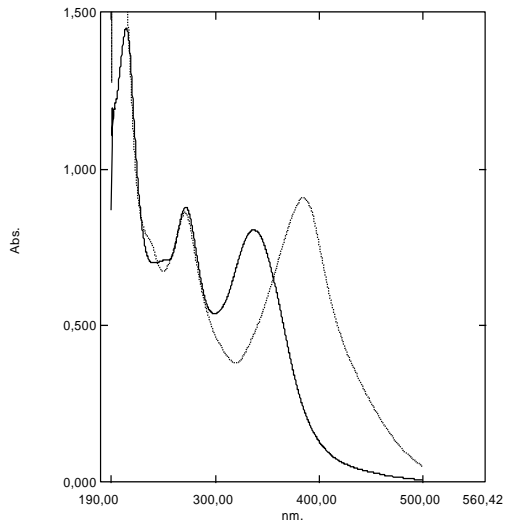
Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (^1H NMR, APT, HSQC, UV/VIS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.50'de 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), APT (125 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.187'de 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon moleküler yapısı, Şekil 4.188'de UV/VIS kayma spektrumları, Şekil 4.189'da ^1H NMR spektrumu, Şekil 4.190'da APT spektrumu ve Şekil 4.191'de HSQC spektrumu verilmektedir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [229].



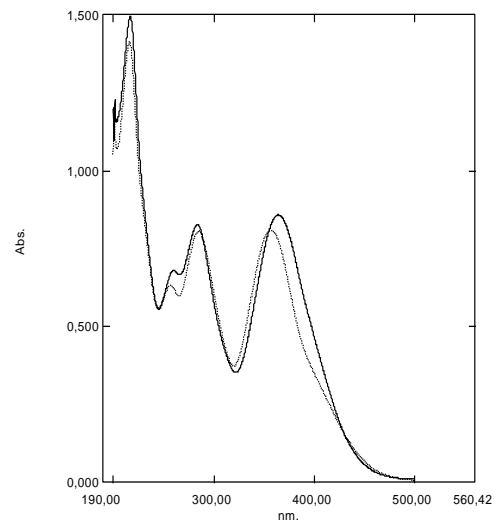
Şekil 4.187 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon moleküler yapısı

Çizelge 4.50 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ^1H -NMR, APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl_3) ve UV/VIS (λ Max) kimyasal kayma değerleri

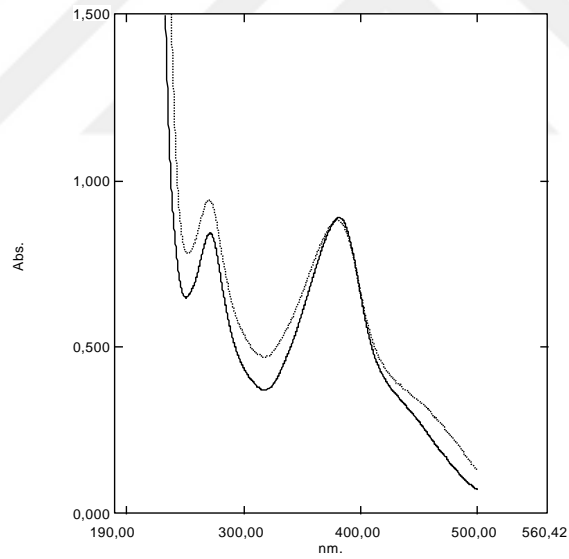
H	^1H NMR	APT	Reaktif	Band I (λ max)	Band II (λ max)
8	6.49 s (1H)	90	MeOH	337 nm	271 nm 251 nm
2'	7.93 m (1H, $J=1.9$ Hz)	116	NaOMe	384 nm	271 nm 239 nm
6'	8.40 m (1H, $J=2.0$ Hz)	117	AlCl_3	364 nm	283 nm 260 nm
-OMe	3.97 s	60.8	AlCl_3+HCl	357 nm	285 nm 257 nm
-OMe	3.93 s	60.4	NaOAc	381 nm	271 nm
-OMe	3.87 s	56.9	$\text{NaOAc}+\text{H}_3\text{BO}_3$	381 nm	271 nm
-OMe	3.86 s	56.4			



MeOH—
MeOH+NaOMe---

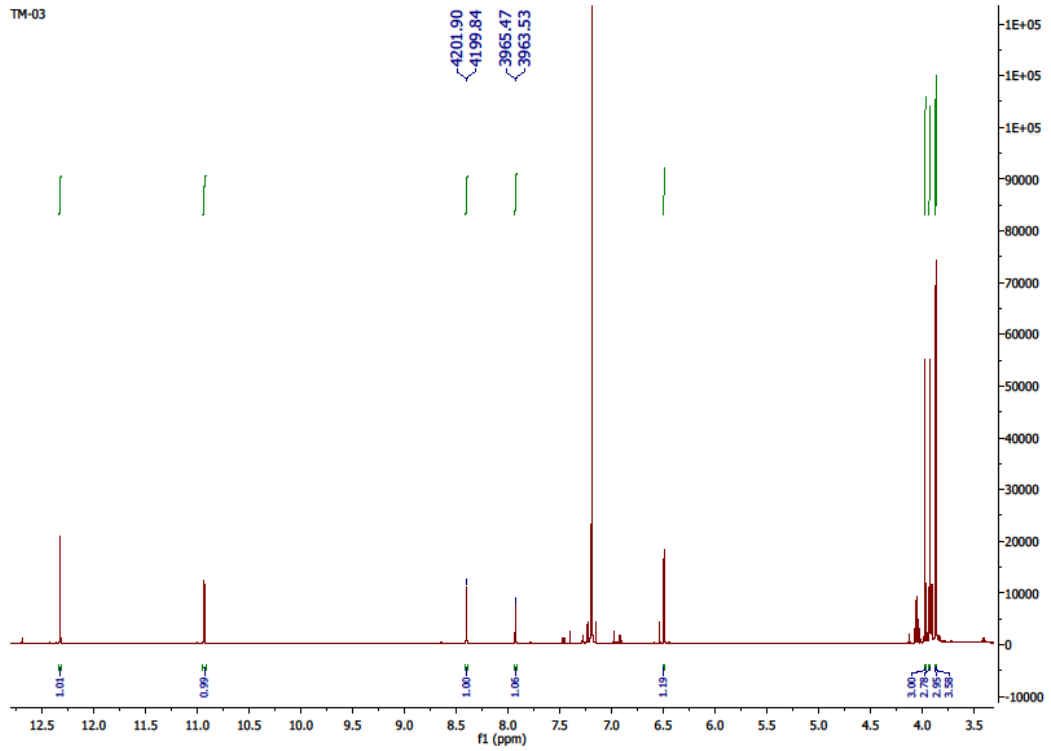


MeOH+AlCl₃—
MeOH+AlCl₃+HCl-----

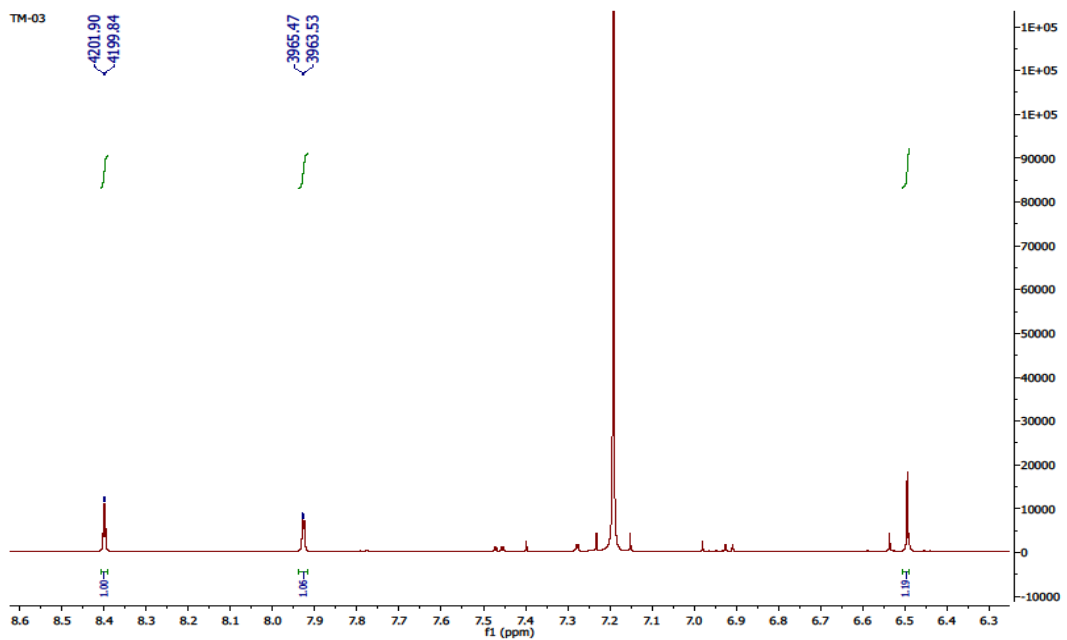


MeOH+NaOAc—
MEOH+NaOAc+H₃BO₃---

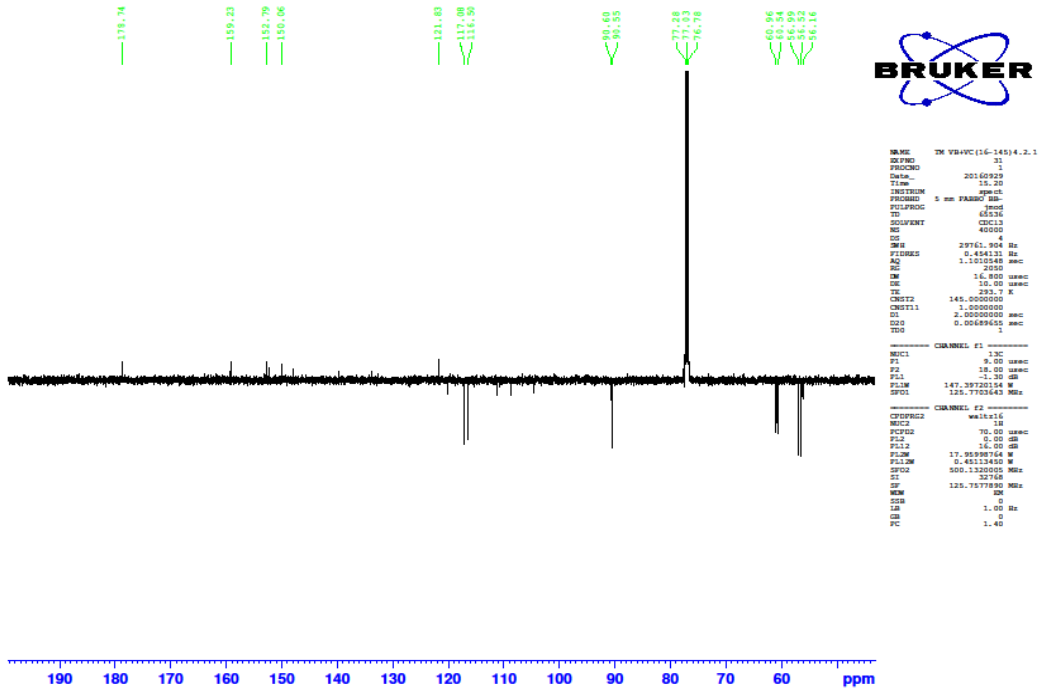
Şekil 4.188 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon UV/VIS kayma spektrumları



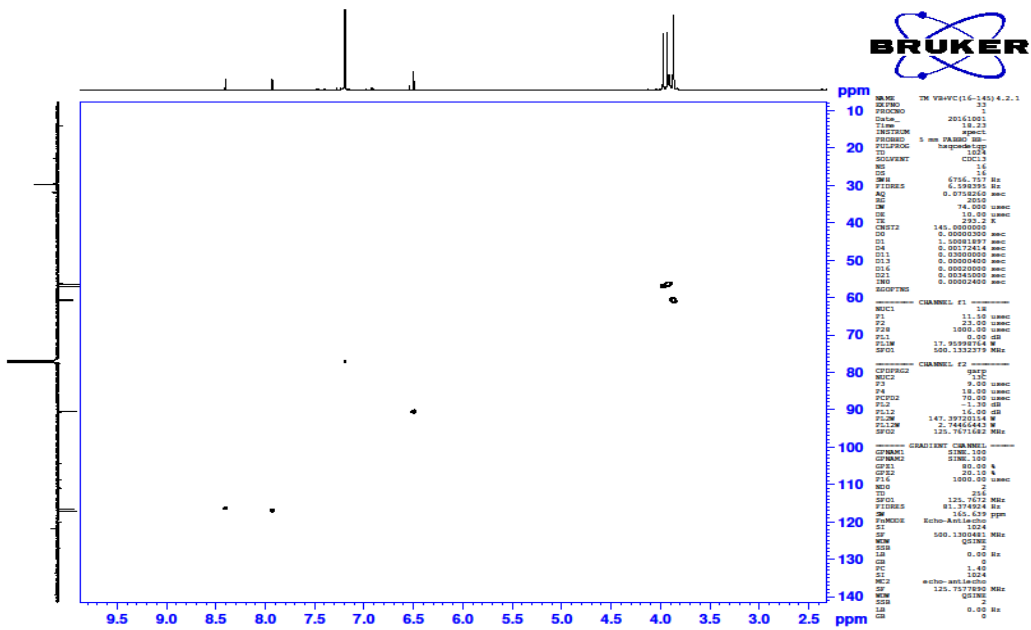
Şekil 4.189 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.189 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.190 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon APT spektrumu



Şekil 4.191 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon HSQC spektrumu

4.3.3 Fr5-TM IVB+IVC+IVD ve Fr4-TM IID+IVA fraksiyonlarından izole edilen maddeler

TM IVB+IVC+IVD'nin MPLC ile tekrar fraksiyonlandırılmasına karar verilmiştir. MPLC'de kullanılan çözücü sistemleri ve fraksiyonlar Çizelge 4.51'de verilmektedir. MPLC sonucunda 181 fraksiyon toplanmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları sonucunda benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TM IVB+IVC+IVD (115-124) fraksiyonunda bulunan maddeler LH 20 sephadex kolon kromatografisi yapılarak ayrılmaya çalışılmıştır. Kolon sonrası iki fraksiyon elde edilmiştir. 2. fraksiyondan TM IVB+IVC+IVD (115-124) 2.5 kodlu α -Amirin 8 mg miktarında elde edilmiştir. TM IID+IVA fraksiyonuna MPLC çalışması yapılmıştır. MPLC sonucunda 181 fraksiyon toplanmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları sonucunda benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. TM IID+IVA (79-129) fraksiyonunda bulunan maddeler LH 20 sephadex kolon kromatografisi yapılarak ayrılmaya çalışılmıştır. Kolon sonrası iki fraksiyon elde edilmiştir. TM IID+IVA (79-129) 2.1.1 maddesinin daha önce izole edilen Jaceosidin olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.51 TM IVB+IVC+IVD fraksiyonunun MPLC çalışması

Kullanılan çözücü sistemi	Fraksiyonlar
Hekzan	TM IVB+IVC+IVD.1-20
Hekzan:CHCl ₃ (50:50)	TM IVB+IVC+IVD 21-35
CHCl ₃	TM IVB+IVC+IVD.36-65
CHCl ₃ :Eter (80:20)	TM IVB+IVC+IVD.66-75
CHCl ₃ :Eter (60:40)	TM IVB+IVC+IVD.76-105
CHCl ₃ :Eter (40:60)	TM IVB+IVC+IVD.106-125
CHCl ₃ :Eter (20:80)	TM IVB+IVC+IVD.126-145
Eter	TM IVB+IVC+IVD.146-181

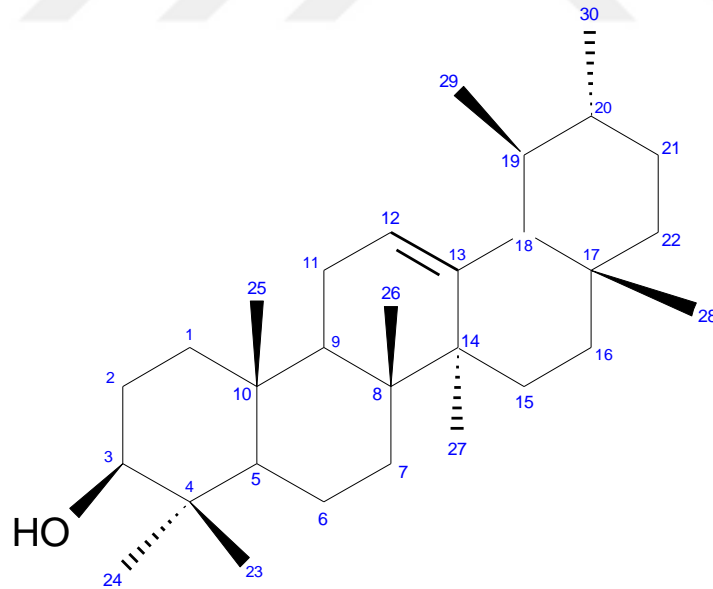
4.3.3.1 TM IVB+IVC+IVD (115-124) 2.5= α -Amirin

Maddenin yapısı ^1H NMR spektral yöntemle aydınlatılmıştır. Şekil 4.192’de α -Amirin moleküler yapısı, Şekil 4.193’te ^1H NMR spektrumu verilmektedir.

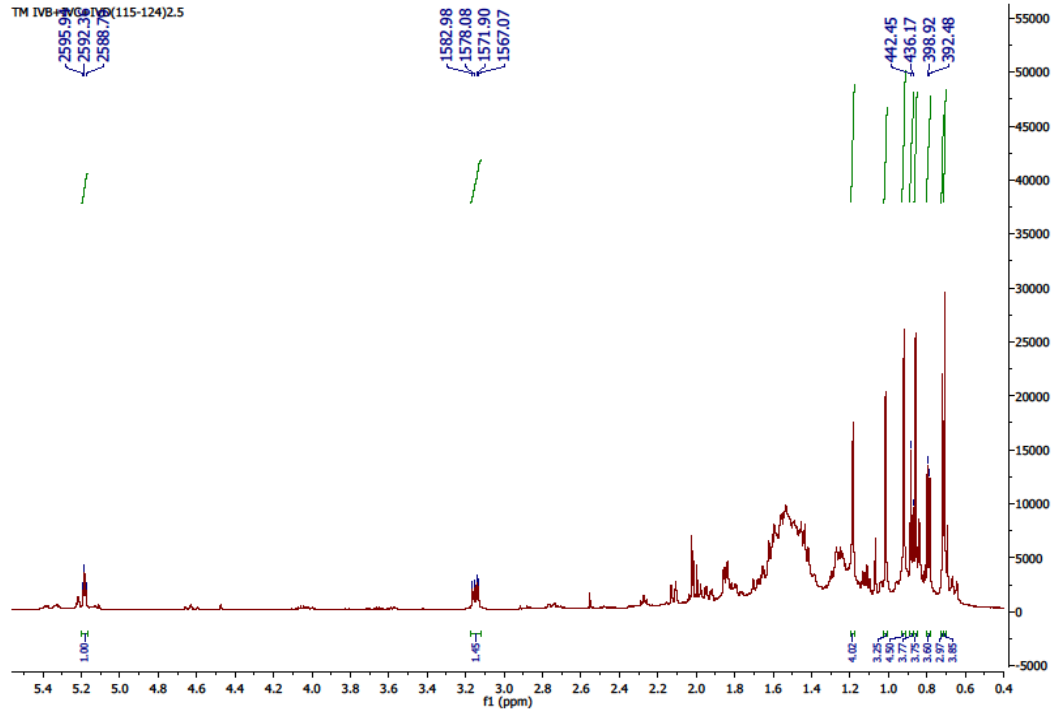
α -Amirin silika jel plaka üzerinde UV (254 nm ve 366 nm) ışık altında görünmeyen, renklendirme belirteci seryum sülfat püskürtülüp yakıldığında kahve-mor arası renk alan bir bileşiktir.

Dötoro kloroformda çekilen ^1H -NMR spektrumunda maddenin triterpen yapısında olduğu, yukarı alanda (0.70-1.20 ppm) görülen 8 tane metil piki sayesinde belirlenmiştir. δ 0.71, 0.72, 0.86, 0.92, 1.01 ve 1.18’de singlet metil pikleri yer almaktadır. δ 0.79 ve 0.88’de dublete ($J=6.3$ Hz) yarılmış metil pikleri bulunmaktadır. δ 3.14’te H-3 (1H, dd, $J=4.8;11.0$ Hz) protonu ve δ 5.18’de H-12 (1H, dd, $J=3.5;3.5$ Hz) protonu görülmektedir.

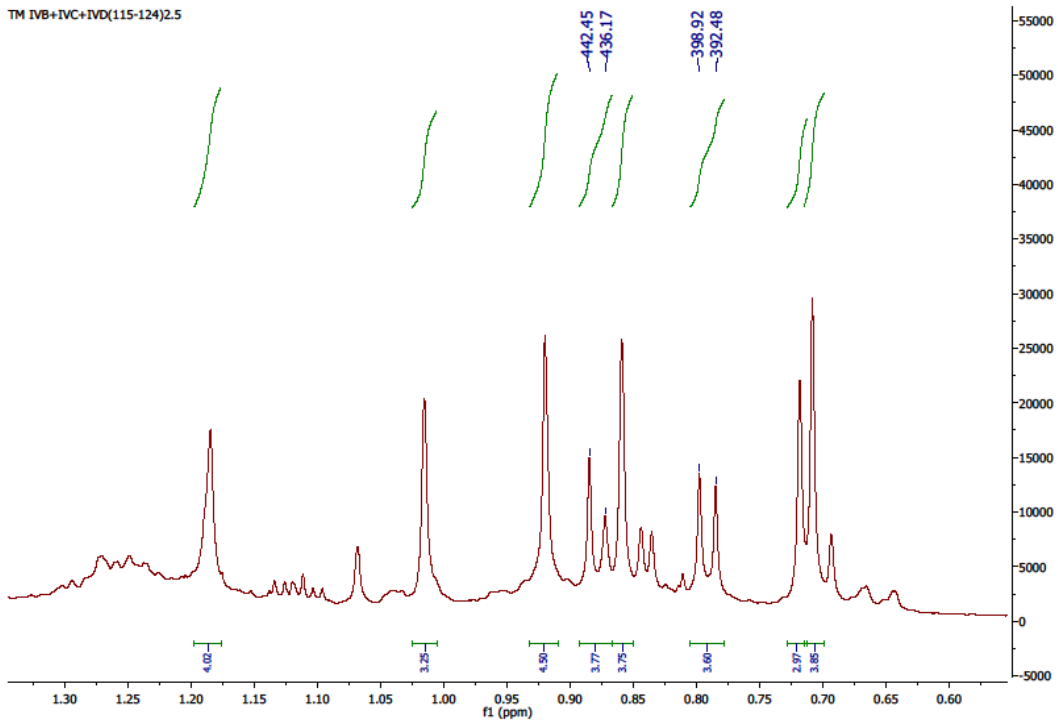
α -Amirin bitkilerde sık rastlanan triterpen yapısında bir bileşiktir. Maddenin ^1H NMR spektrumu incelenmesi ve diğer spektrumlarla karşılaştırılması sonucunda α -Amirin yapısında olduğuna karar verilmiştir. Elde edilen veriler literatürde verilen değerlerle uyum içindedir [190], [191], [224].



Şekil 4.192 α -Amirin moleküler yapısı



Şekil 4.193 α -Amirin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.193 α -Amirin ^1H NMR spektrumu

4.4 *Tanacetum mucroniferum* (TM) bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen maddeler

TM bitkisinin gövdesinden elde edilen 63 gr MeOH ekstresinin kaba ayrımı için sıvı-sıvı kromatografisi yapılmıştır. Sıvı-sıvı kromatografisinde hekzan-CH₂Cl₂-etil asetat-BuOH:H₂O (70:30) çözücüleri kullanılmış ve toplam 4 fraksiyon elde edilmiştir.

TM MeOH/CH₂Cl₂ fraksiyonu kolon kromatografisi yapılmış ve 87 fraksiyon toplanmıştır. İnce tabaka kromatografisi yardımıyla benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Çizelge 4.52’de kolon kromatografisinde yer alan çözücü sistemleri yer almaktadır.

TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) fraksiyonu CHCl₃:Eter (2:1) sisteminde 4 defa preparatif ince tabaka kromatografisinde yürütülmüş ve 7 bant elde edilmiştir. İzolasyon çalışmaları sonucunda 1. ve 2. banttan TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 1.2.1 ve TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 2.1.1 kodlu kumarin yapısındaki Scoparone izole edilmiştir. Ayrıca 2. banttan TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 2.1.3 kodlu flavonoid yapısındaki 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ve TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 2.2.3 kodlu seskiterpen lakton yapısındaki Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit izole edilmiştir. 3. banttan TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 3.4.2 kodlu Scopoletin 5 mg ve TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 3.4.4 kodlu Umbelliferone 4 mg miktarında elde edilmiştir. Ayrıca 3. banttan TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 3.2.4 kodlu seskiterpen lakton yapısındaki Ajanolide 1 β ,10 α -epoksit tekrar izole edilmiştir. 6. banttan izole edilen TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 6.2.2 kodlu maddenin ¹H NMR spektrumu incelenmesi sonucunda Mucronolide ile aynı olduğuna karar verilmiştir. 7. banttan TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 7.2.3 kodlu 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide 3 mg miktarında elde edilmiştir.

Çizelge 4.52 TM MeOH/CH₂Cl₂ fraksiyonunun kolon kromatografi çalışması

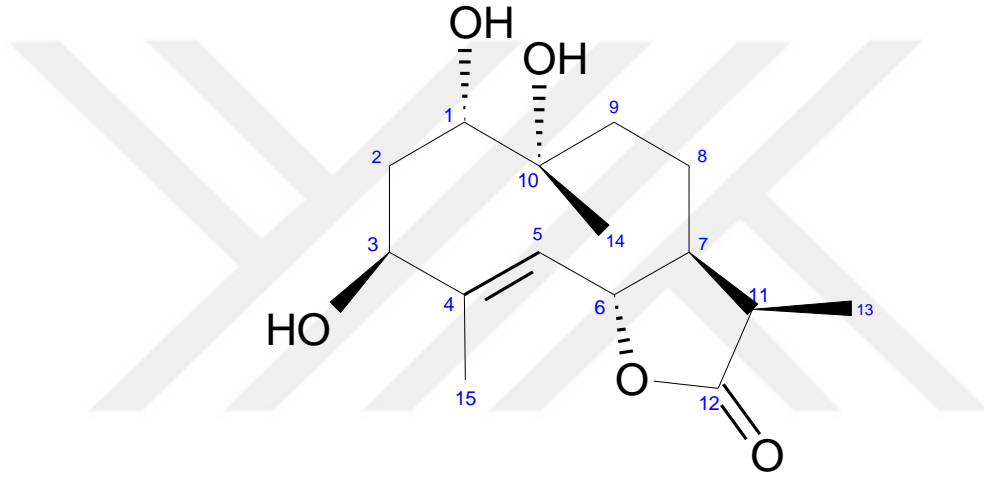
Fraksiyonlar	Kullanılan çözücü sistemi
1. parti	CHCl ₃
2. parti	CHCl ₃ :Eter (90:10)
3. parti	CHCl ₃ :Eter (80:20)
4. parti	CHCl ₃ :Eter (70:30)
5. parti	CHCl ₃ :Eter (60:40)
6. parti	CHCl ₃ :Eter (50:50)
7. parti	CHCl ₃ :Eter (40:60)
8. parti	CHCl ₃ :Eter (30:70)
9. parti	CHCl ₃ :Eter (20:80)
10. parti	CHCl ₃ :Eter (10:90)
11. parti	Eter
12. parti	Eter:Etıl asetat (90:10)
13. parti	Eter:Etıl asetat (80:20)
14. parti	Eter:Etıl asetat (70:30)
15. parti	Eter:Etıl asetat (60:40)
16. parti	Eter:Etıl asetat (50:50)
17. parti	Eter:Etıl asetat (40:60)
18. parti	Eter:Etıl asetat (30:70)
19. parti	MeOH

4.4.1 TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 7.2.3=1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide (1 α ,3 β ,10 α -Trihydroxy-7 α ,11 α H-germacra-4-en-12-6 α -olide)

Maddenin yapısı spektral yöntemlerle (¹H-NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY, MS) aydınlatılmıştır. Çizelge 4.53'te 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹H-NMR ve APT kimyasal kayma değerleri, Şekil 4.194'te 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide moleküler yapısı, Şekil 4.195'te ¹H NMR spektrumu, Şekil 4.196'da COSY spektrumu, Şekil 4.197'de APT spektrumu, Şekil 4.198'de HSQC spektrumu, Şekil 4.199'da HMBC, Şekil 4.200'de NOESY spektrumu ve Şekil 4.201'de kütle spektrumu verilmektedir.

Dötoro kloroformda çekilen ¹H-NMR spektrumunda δ 5.74 (1H, dd, $J=9.3;6.3$ Hz) olarak görülen pik H-6 ya aittir ve bu proton COSY deneylerinde δ 2.13 H-7 (1H, m) ve δ 5.11 H-5 (1H, dq, $J=6.3;1.5$ Hz) protonları ile etkileşmektedir. H-7 ve H-2 pikleri üst üste çıkmıştır. Ayrıca H-7 protonu δ 2.61 H-11 (1H, dq, $J=6.6;15.6$ Hz) ve δ 1.73 H-8 ve H-8' (2H, m) protonları ile etkileşim göstermektedir. H-11 protonu δ 1.16 H-13 (3H, d, $J=7.7$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. H-8 ve H-8' protonları, δ 1.38 H-9 (1H, m) ve δ 1.49 H-9' (1H, m) protonları ile etkileşmektedir. H-5 protonu δ 1.54 H-15 (3H, brs) protonu ile homoallilik etkileşim vermektedir. δ 3.82'de yer alan H-1 (1H, brd, $J=3.5$ Hz) protonu, δ 2.13 H-2 (1H, m) ve δ 2.21 H-2' (1H, m) protonları ile etkileşmektedir. Ayrıca H-2 ve H-2' protonları δ 4.69 H-3 (1H, dd, $J=8.3;8.5$ Hz) protonu ile etkileşmektedir. H-14 (3H) protonu δ 1.26'da singlet olarak görülmektedir. H-14 protonu -OH grubuna komşu olduğundan aşağı alana kaymıştır. Elde edilen deneysel bulgular 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 β H-germakra-4Z-en-12,6 α -olide maddesinin verilerine oldukça yakındır. Ancak H-6 protonunun etkileşme sabitlerine bakıldığında 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 β H-germakra-4Z-en-12,6 α -olide maddesinden farklı olduğu görülmektedir. 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 β H-germakra-4Z-en-12,6 α -olide maddesinin H-6/H-5 ve H-6/H-7 protonları arasında etkileşim sabiti $J=11.0;11.0$ Hz olarak verilmiş. TM MeOH/CH₂Cl₂ (15-22) 7.2.3 kodlu fraksiyondan izole ettiğimiz bu maddenin ise H-6/H-5 ve H-6/H-7 protonları arasındaki etkileşim sabiti $J=6.3;9.3$ Hz olarak görülmektedir. H-6/H-5 protonlarının etkileşim sabiti literatürde yer alan maddelerin (E) ve (Z) konfigürasyonlarının etkileşim sabitlerine uyum göstermemektedir. Bu nedenle izole ettiğimiz maddenin konfigürasyonunu belirlemek için X-Ray analizinin yapılmasına karar verilmiştir.

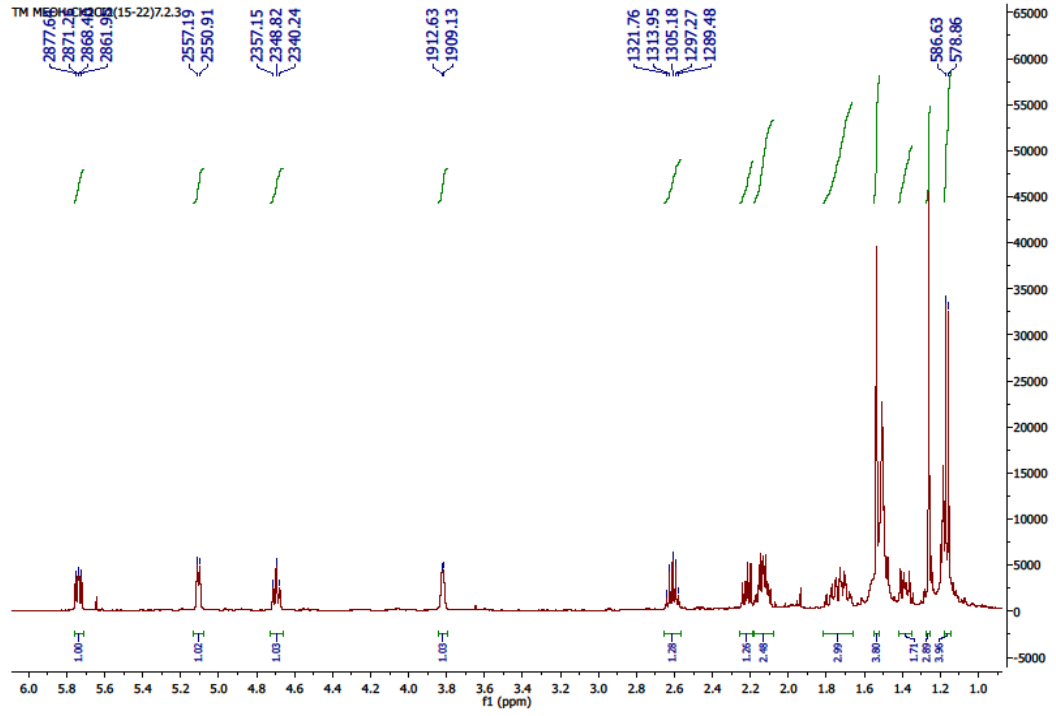
Maddenin NOESY deneyinde H-3 protonu H-7 protonu ile etkileşim gösterdiği ve aynı uzaysal düzlemi paylaştığı görülmektedir. Biyo oluşumsal olarak H-7 protonu α konumunda olduğu bilinmektedir. H-6 protonunun H-13 ve H-9 protonları ile NOESY verdiği görülmektedir. H-9 protonunun H-14 ve H-14 protonunun H-1 protonu ile NOESY verdiği belirlenmiştir. NOESY spektrumundan H-3 ve H-11 protonlarının α konumunda olduğu, H-1, H-13 ve H-14 protonlarının β konumunda olduğu anlaşılmıştır. Bu maddenin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 307 $[M+Na]^+$ net bir şekilde görülmektedir. Yapının $C_{15}H_{24}O_5$ formülüne sahip olduğu ve tayin edilen yapıyla uyum içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca yapıdan m/z 289 $[307 - H_2O]^+$ ve m/z 245 $[289 - CO_2]$ çıkışları görülmektedir.



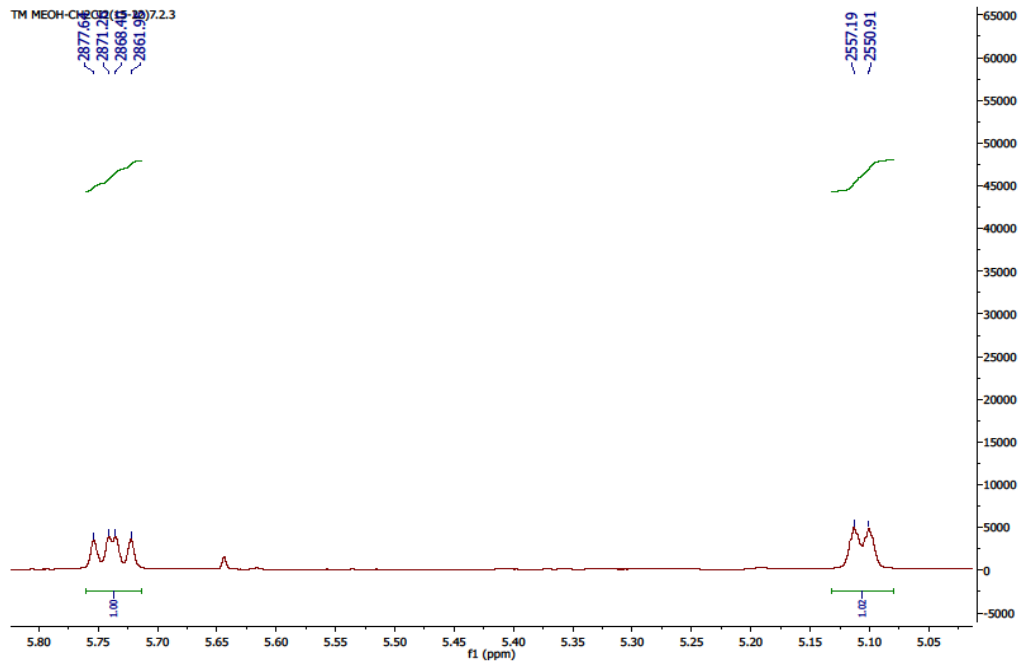
Şekil 4.194 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12-6 α -olide moleküler yapısı

Çizelge 4.53 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹H-NMR ve APT (500 MHz, 125 MHz, CDCl₃) kimyasal kayma değerleri

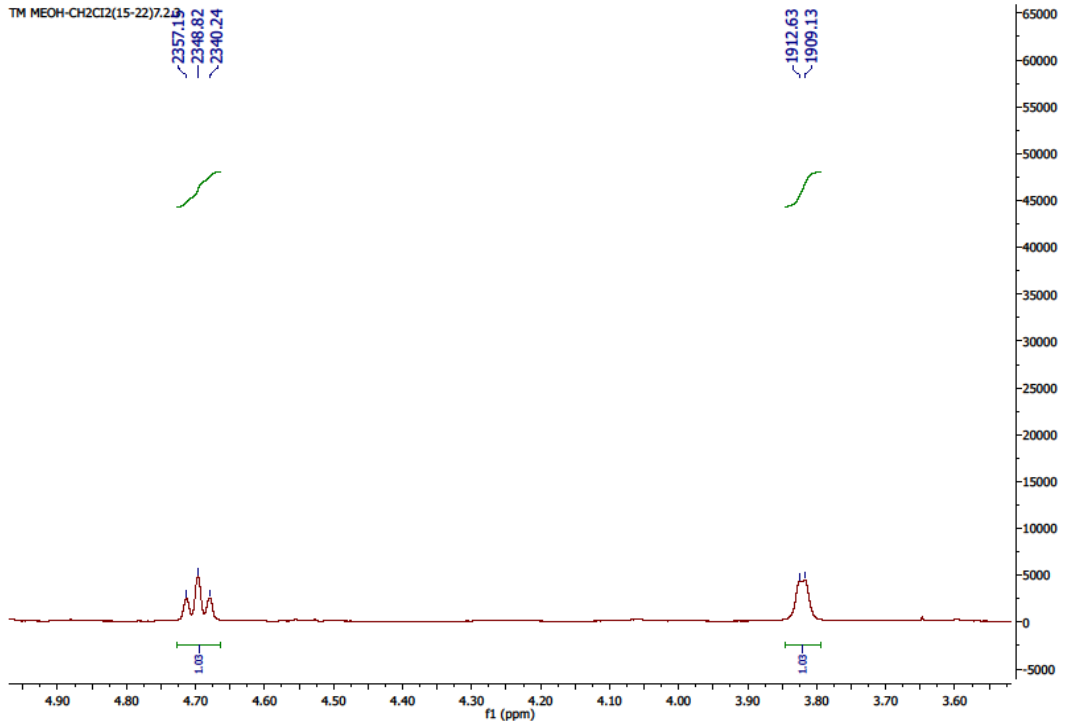
H	¹ H NMR	C	APT
1	3.82 brd (1H, <i>J</i> =3.5 Hz)	1	77.5
2	2.13 m (1H)	2	41.3
2'	2.21 m (1H)	3	79.6
3	4.69 dd (1H, <i>J</i> =8.3;8.5 Hz)	4	138.2
5	5.11 dq (1H, <i>J</i> =6.3;1.5 Hz)	5	124.9
6	5.74 dd (1H, <i>J</i> =9.3;6.3 Hz)	6	82.7
7	2.13 m (1H)	7	46.06
8 ve 8'	1.73 m (1H)	8	23.2
9	1.38 m (1H)	9	35.5
9'	1.49 m (1H)	10	87.6
11	2.61 dq (1H, <i>J</i> =6.6;15.6 Hz)	11	40.2
13	1.16 d (3H, <i>J</i> =7.7 Hz)	12	179.9
14	1.26 s (3H)	13	12.4
15	1.54 brs (3H)	14	18.9
		15	20.3



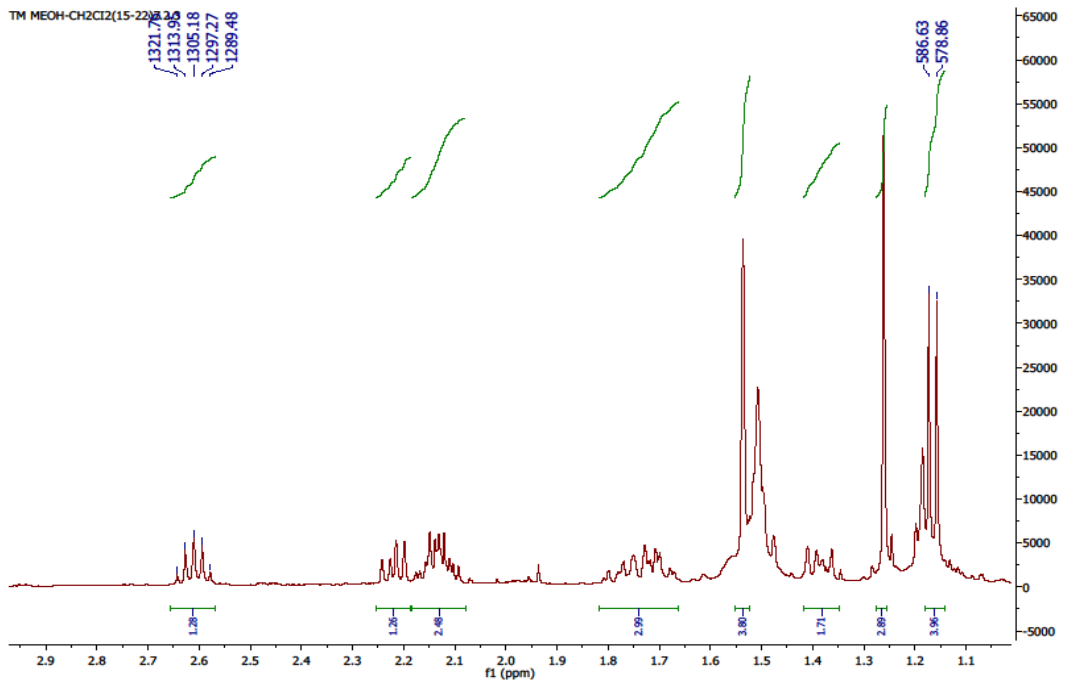
Şekil 4.195 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide ^1H NMR spektrumu



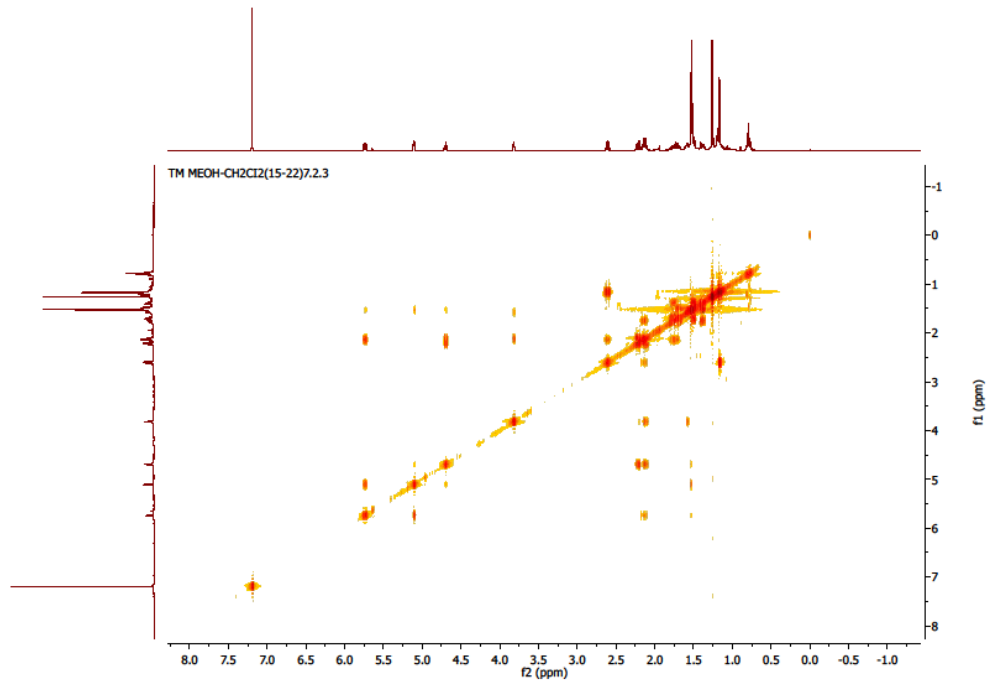
Şekil 4.195 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide ^1H NMR spektrumu



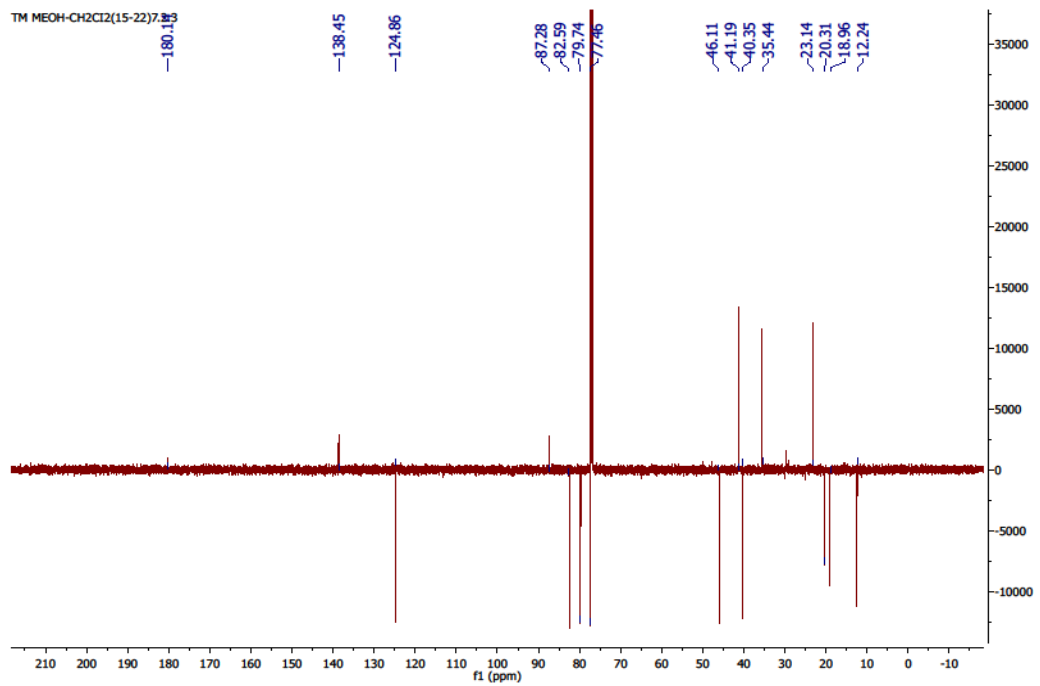
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹H NMR spektrumu



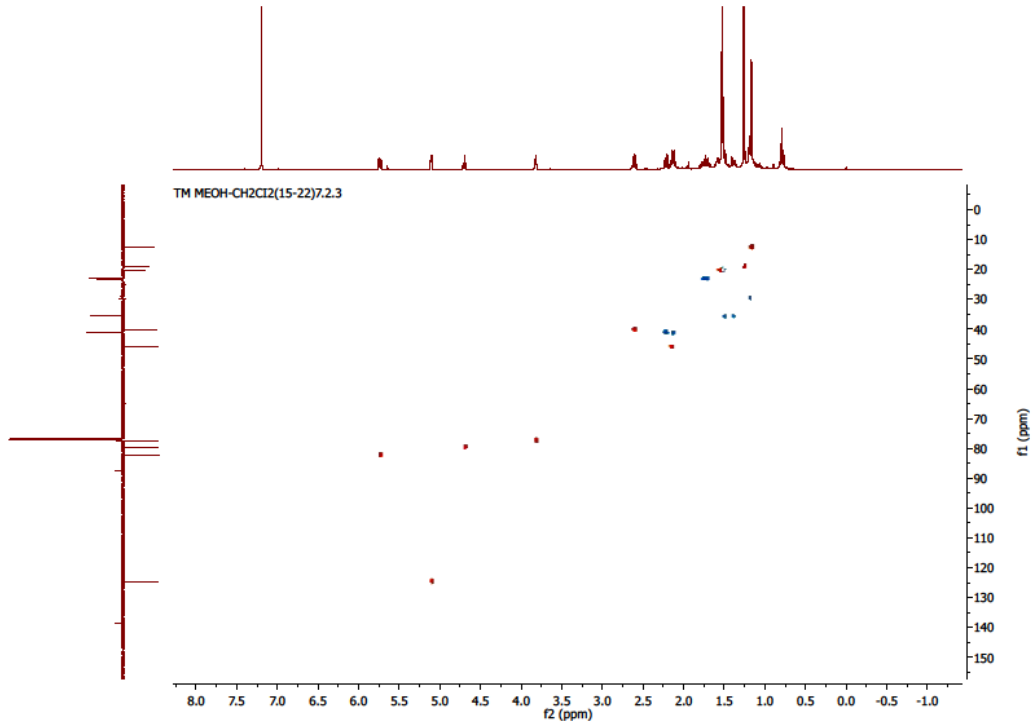
Şekil 4.195 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide ¹H NMR spektrumu



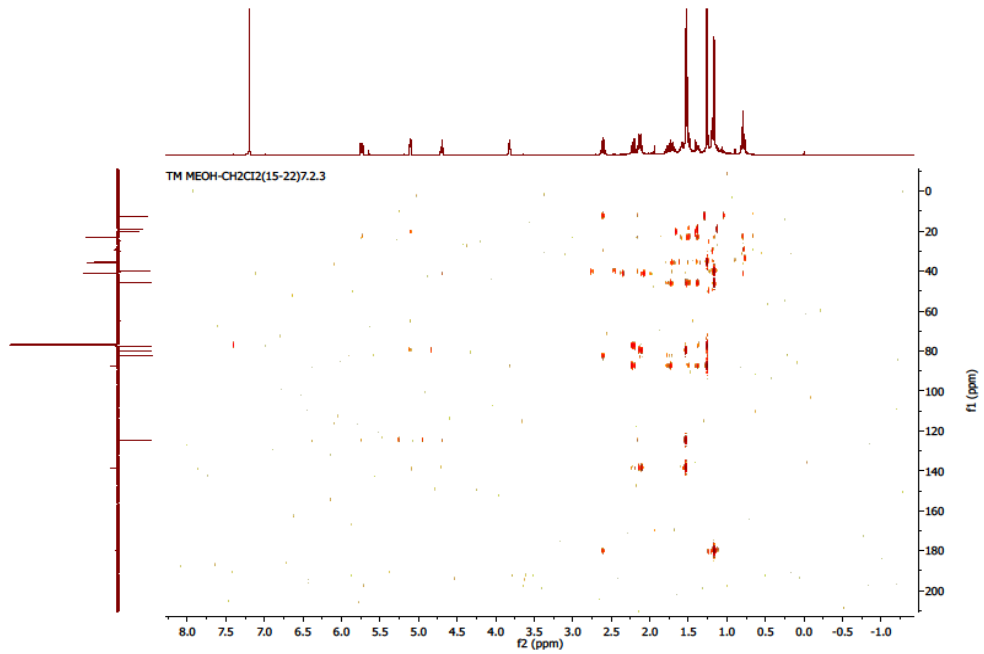
Şekil 4.196 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12-6 α -olide COSY spektrumu



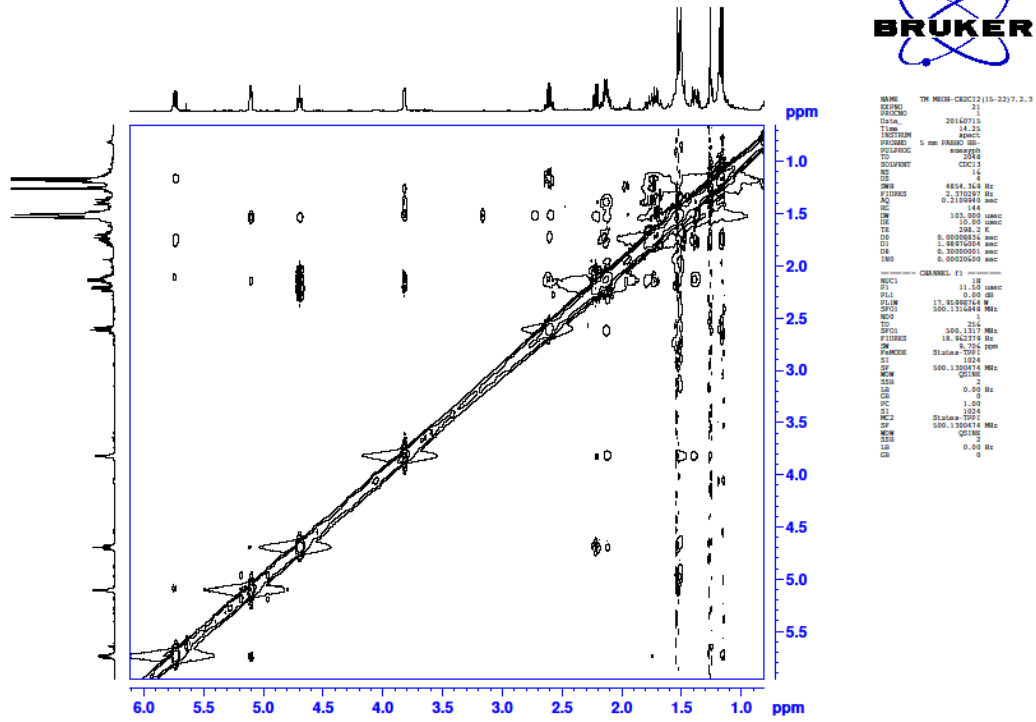
Şekil 4.197 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12-6 α -olide APT spektrumu



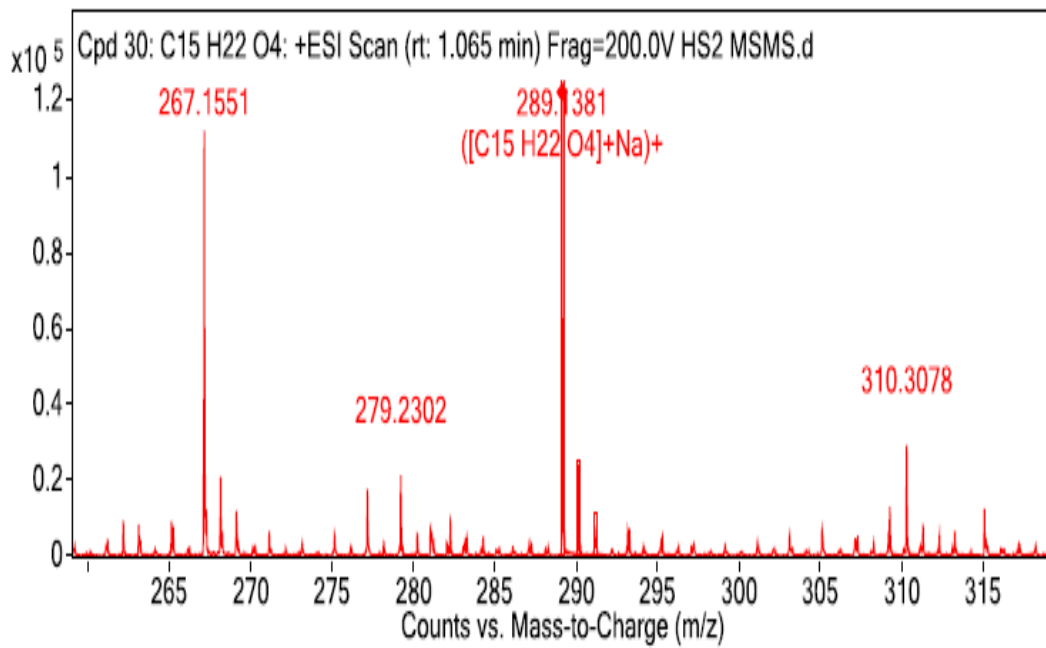
Şekil 4.198 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide HSQC spektrumu



Şekil 4.199 $1\alpha,3\beta,10\alpha$ -Trihidroksi- $7\alpha,11\alpha$ H-germakra-4-en-12- 6α -olide HMBC spektrumu



Şekil 4.200 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide NOESY spektrumu



Şekil 4.201 1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide kütle spektrumu

4.5 Biyolojik Aktivite

Tanacetum mucroniferum bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen ve GC/MS ile bileşimi belirlenen uçucu yağın asetilkolinesteraz inhibisyonu, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Bitkinin uçucu yağı yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibisyonu göstermiştir. Uçuçu yağın ana bileşenleri 1,8-sineol (21.9%) ve kafur (6.4%) olarak tespit edilmiştir [170]. Bitki uçucu yağının yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibisyonuna sahip olması bu iki ana bileşen ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [230]. Uçucu yağ en yüksek asetilkolinesteraz inhibisyonunu 10 mg/mL konsantrasyonda göstermiştir. Uçucu yağ konsantrasyonu seyredikçe inhibisyon oranının düştüğü görülmektedir. Çizelge 5.1'de *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağ asetilkolinesteraz aktivite çalışması verilmektedir.

Uçucu yağ çok düşük oranda PRAP antioksidan aktivite göstermiştir. 10 mg/mL konsantrasyonda 1.32 ± 0.02 AU aktivite göstermiş ancak bu aktivite oranının pozitif kontrolün 1 mg/mL'de (1.46 ± 0.33 AU) gösterdiği aktivite oranından daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çizelge 5.2'de *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağ PRAP aktivite çalışması verilmektedir

Uçucu yağ, hücre hatlarına karşı herhangi bir sitotoksik aktivite göstermemiştir.

Bir çok durumda asetilkolinesteraz inhibisyonu insektisit aktivite ile ilgilidir [231]. TM bitkisinin uçucu yağı yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibisyonuna sahip olması, bu yağın düşük toksisitede yüksek insektisit aktivite gösterme olasılığını kuvvetlendirmektedir. Bu çalışma sonucunda *Tanacetum* türlerine ait uçucu yağların yüksek insektisit aktivite gösterme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 4.54 *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağ asetilkolinesteraz aktivite çalışması^a

Konsantrasyon ^b	<i>T. mucroniferum</i> ^c	Galantamin ^d	Blank ^e
Saf uçucu yağ ^a	100 ± 0.00 ^b		
10 mg/mL	13.81 ± 2.97	3.74 ± 0.06	0.15 ± 0.01
5 mg/mL	5.80 ± 1.98	3.64 ± 0.19	
1 mg/mL	0.00 ± 0.00	1.46 ± 0.33	

^aÜç paralel çalışmanın sonuçları standart sapmaları ile birlikte verilmiştir; ^bMetotta kullanılan örneğin konsantrasyonları; ^cÖrneklerin yüzde asetilkolinesteraz inhibisyonu; ^dPozitif kontrol olarak galantamin kullanılmıştır; ^eMetanol negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Çizelge 4.55 *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağ PRAP aktivite çalışması^a

Konsantrasyon ^b	<i>T. mucroniferum</i> ^c	α -Tokoferol ^d	Blank ^e
10 mg/mL	1.32 ± 0.02 ^a	3.74 ± 0.06	0.15 ± 0.01
5 mg/mL	0.73 ± 0.07	3.64 ± 0.19	
1 mg/mL	0.20 ± 0.04	1.46 ± 0.33	

^aÜç paralel çalışmanın sonuçları standart sapmaları ile birlikte verilmiştir; ^bMetotta kullanılan örneğin konsantrasyonları; ^cÖrneklerin 600 nm'deki absorbansı; ^dPozitif kontrol olarak α -tokoferol kullanılmıştır; ^eMetanol negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sekonder metabolitlerin bitki bünyesinde çok az miktarda üretildiği fakat gıda ve tıp gibi birçok alanda yaygın olarak kullanıldığı ve ekonomik olarak büyük önem kazandığı bilinmektedir. Bugüne kadar *Tanacetum* L. türlerinden başta seskiterpen laktonlar olmak üzere, seskiterpenler, flavonoidler, monoterpenler, triterpenler ve kumarinler gibi sekonder metabolitler izole edilmiştir. Bu bileşikler antimigren, antiülser, antimikrobiyal, antispasmodik, allergen, antihelminetik, antiinflamatuvar, antikoagülant, antifibrinolitik, karminatif, sitotoksik, insektisit gibi özellikler göstermiştir [17-35]. *Tanacetum* L. türlerinin araştırılması yeni biyoaktif bileşiklerin bulunması, ekonomik değeri olan türlerin ortaya çıkarılması ve türlerin sistematik sınıflandırmadaki hataların giderilmesi açısından önemlidir [31].

Bu doktora tezi çalışmasında, Asteraceae familyasında bulunan ve daha önce çalışılmamış olan *Tanacetum mucroniferum* (TM) (endemik) ve *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* (TBB) bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat ve metanol ekstraktları üzerinde izolasyon çalışmaları yapılmıştır. İzolasyon çalışmaları sonucunda 43 maddenin yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen ve GC/MS ile bileşimi belirlenen uçucu yağın asetilkolinesteraz inhibisyonu, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır.

Tanacetum balsamita subsp. *balsamitoides* bitkisinin etil asetat ekstresinden 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodoglanin, Taurin, β -Sitosterol, Santonin, Chrysanthemolide, Pallensis, 1-Asetilerivanin, 1,10-Epoksispiciformin, 8 α -Hidroksisantamarin, Tamirin, **1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin**, Artemin, Artesin, Germacranolide with an 1,5-ether linkage, 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit, 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A, Tavulin, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon,

Cirsilineol, 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon, Umbelliferone maddeleri izole edilmiştir. Çizelge 5.1'de TBB bitkisinin etil asetat ekstresinden izole edilen maddeler verilmektedir.

3-*epi*-erivanin daha önce *Artemisia herba-alba* subsp. *valentina* bitkisinden izole edilmiştir [200]. Ancak TBB bitkisinin etil asetat ekstresinden elde edilen **1 α -Asetoksi-3-*epi*-erivanin** doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir.

1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin, Chrysanthemolide, Pallensis, 1-Asetilerivanin, 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon, 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A ise *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmiştir. 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin bileşiği daha önce *Artemisia herba-alba* subsp. *herba alba*, *Artemisia rutifolia* ve *Artemisia lehmanniana* bitkilerinden izole edilmiştir [176-178]. Chrysanthemolide *Senecio chrysanthemoides* ve *Artemisia lehmanniana* bitkilerden izole edilmiştir [182-183]. Pallensis *Artemisia pallens* bitkisinden izole edilmiştir [184]. 1-Asetilerivanin *Senecio chrysanthemoides*, *Artemisia lehmanniana* ve *Artemisia vestita* bitkilerinden izole edilmiştir [182], [183], [185]. 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-*epi*-arbusculin A *Cassina subtropica* bitkisinden [205]. 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon ise *Carhochaete bigelovii*, *Murraya paniculata* ve *Uncarina* sp. bitkilerinden izole edilmiştir [202-204].

Taurin, β -sitosterol, Santonin, 1,10-Epoksispiciformin, 8 α -Hidroksisantamarin, Tamirin, Artemin, Artesin, Germacranolide with an 1,5-ether linkage, 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit, Tavulin, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon, Cirsilineol ve Umbelliferone daha önce diğer bazı *Tanacetum* türlerinden izole edilmiştir. Taurin *Tanacetum cadmeum* subsp. *cadmeum* [179] bitkisinden, β -sitosterol *Tanacetum santolinoides* [180] bitkisinden, Tamirin ve Tavulin *Tanacetum chiliophyllum* var. *heimerlei*, *T. cadmeum* subsp. *cadmeum*, *T. polycephalum*, *T. vulgare*, *T. densum* subsp. *eginense*, *T. praeteritum* subsp. *praeteritum*, *T. argenteum* subsp. *flabellifolium*, *T. ulutavicum*, *T. santolina*, *T. argenteum*, *T. argyrophyllum* var. *argyrophyllum*, *T. ferulaceum* ve *T. ptarmicaflorum* bitkilerinden izole edilmiştir [9], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198]. Bu bileşikler *Tanacetum* türlerinde sıklıkla rastlanan bileşiklerdir. Santonin *Tanacetum vulgare* subsp. *siculum* bitkisinden izole edilmiştir [181]. 1,10-Epoksispiciformin ilk defa *Tanacetum ptarmiciflorum* ve *Tanacetum ferulacum* var. *latipinnum* bitkilerinden izole edilmiştir

[186]. 8 α -Hidroksisantamarin *Tanacetum chiliophyllum* var. *heimerlei* bitkisinden izole edilmiştir [187]. Artemin, Artesin ve Umbelliferone *T. cadmeum* subsp. *cadmeum* bitkisinden izole edilmiştir [179]. Germacranolide with an 1,5-ether linkage *T. argyrophyllum* var. *argyrophyllum* bitkisinden izole edilmiştir [9]. 1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit *Tanacetum polycephalum* bitkisinden izole edilmiştir [196]. 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon *Tanacetum chiliophyllum* var. *oligocephalum* bitkisinden izole edilmiştir [97]. Cirsilineol *Tanacetum sinaicum*, *Tanacetum chiliophyllum* var. *oligocephalum* ve *Tanacetum santolinoides* bitkilerinden izole edilmiştir [72], [97], [201].

Tanacetum balsamita subsp. *balsamitoides* bitkisinin MeOH ekstresinden Chrysanthemolide, Pallensis, 1,10-Epoksispiciformin, Taurin, 1-Asetilerivanin, Tavulin, Tanachin, Deasetil- β -siklopyrethrosin, Cirsimaritin, 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon, Isofraxidin, 7-Metoksikumarin ve Scopoletin izole edilmiştir. Çizelge 5.1'de TBB bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen bileşikler verilmektedir.

TBB bitkisinin etil asetat ve MeOH ekstrelerinden Chrysanthemolide, Pallensis, 1,10-Epoksispiciformin, Taurin, 1-Asetilerivanin, Tavulin ortak izole edilen maddelerdir.

5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ve 7-Metoksikumarin *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmişlerdir. 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon *Artemisia herba-alba*, *Artemisia hispanica*, *Artemisia frigida*, *Artemisia argyri*, *Seriphidium stenocephalum*, *Gardenia sootepensis*, *Gardenia tubifera*, ve *Chrysanthemum sinense* bitkilerinden izole edilmiştir [209-216]. 7-Metoksikumarin *Chamomilla recutita*, *Anthemis mirheydari*, *Matricaria chamomilla* ve *Tagetes lucida* bitkilerinden izole edilmiştir [220-223].

Tanachin, Deasetil- β -siklopyrethrosin, Cirsimaritin, Isofraxidin, ve Scopoletin bileşikleri daha önce *Tanacetum* türlerinden izole edilmişlerdir. Tanachin ve Deasetil- β -siklopyrethrosin *T. cadmeum* subsp. *cadmeum*, *T. vulgare*, *T. argenteum* subsp. *canum* var. *canum*, *T. praeteritum*, *T. argenteum* subsp. *flabellifolium*, *T. argenteum*, *T. densum* subsp. *eginense*, *Tanacetum chiliophyllum* var. *heimerlei*, *T. densum* subsp. *sivasicum*, *T. polycephalum*, *Tanacetum ferulacum*, *T. argyrophyllum* var. *argyrophyllum*, *T. densum* subsp. *amani* ve *T. pseudoachillea* bitkilerinden izole edilmiştir [9], [10], [179], [188], [189], [190], [191], [192], [196], [197], [198], [206], [207]. Bu bileşikler *Tanacetum* türlerinde sıklıkla rastlanan bileşiklerdir. Cirsimaritin *T. chiliophyllum* var.

oligocephalum ve *Tanacetum cilicium* bitkilerinden [97], [208], Isofraxidin *T. cadmeum* subsp. *cadmeum*, *T. parthenium* ve *T. heterotomum* [217-219] bitkilerinden, Scopoletin *T. cadmeum* subsp. *cadmeum*, *T. ptarmicaeflorum* ve *T. ferulaceum* bitkilerinden [179], [189], [195] izole edilmiştir.

Tanacetum mucroniferum bitkisinin etil asetat ekstresinden Arsanin, 9 α -Asetoksiartecanin, **Mucronolide**, **Ajanolide A epoksit**, α -Amirin, Salvigenin, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon, Cirsilineol, Scoparone, Cirsimaritin, Jaceosidin, 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon izole edilmiştir. Çizelge 5.2'de TM bitkisinin etil asetat ekstresinden izole edilen bileşikler verilmektedir.

Mucronolide ve **Ajanolide A epoksit** bileşikleri doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. Ajanolide A daha önce *Ajania fruticulosa* bitkisinden izole edilmiştir [232]. Heliangolid yapısındaki seskiterpen laktonlar yüksek anti-tümör aktivite göstermektedir [233]. İzole edilen yeni maddeler heliangolid yapısında ve bitki ekstresinin ana bileşenlerini oluşturmaktadırlar. Bu nedenle *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin iyi bir anti-tümör kaynağı olacağı öngörülmektedir.

5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon Asteraceae familyasından ilk defa izole edilmiştir. 9 α -Asetoksiartecanin *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmiştir. 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon Cleomaceae familyasında yer alan *Cleome felina* bitkisinden daha önce izole edilmiştir [229]. 9 α -Asetoksiartecanin *Achillea clavennae* bitkisinden izole edilmiştir [225].

Arsanin, α -Amirin, Salvigenin, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon, Cirsilineol, Scoparone, Cirsimaritin, Jaceosidin daha önce *Tanacetum* cinsinden izole edilmiştir. Arsanin maddesi *Tanacetum annuum* [224], α -Amirin *T. argenteum* subsp. *flabellifolium*, *T. densum* subsp. *eginense* ve *T. vulgare* [190], [191], [224] bitkilerinden, Salvigenin *Tanacetum canescens* ve *Tanacetum cilicium* [96], [208] bitkilerinden, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon *T. chiliophyllum* var. *oligocephalum* [97], Cirsilineol *Tanacetum sinaicum*, *Tanacetum chiliophyllum* var. *oligocephalum* ve *Tanacetum santolinoides* [72], [97], [201] bitkilerinden, Scoparone *T. ptarmicaeflorum*, *T. ferulaceum* ve *T. oshanahanii* [186], [189], [195], Cirsimaritin *T. chiliophyllum* var. *oligocephalum* ve *Tanacetum cilicium* [97], [208], Jaceosidin ise *Tanacetum chiliophyllum* var. *oligocephalum*, *Tanacetum santolinoides*, *T. vulgare*, *T.*

balsamita ve *T. corymbosum* [72], [97], [227], [228] bitkilerinden daha önce izole edilmişlerdir.

Tanacetum mucroniferum bitkisinin MeOH ekstresinden ise **1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide**, **Ajanolide A epoksit**, **Mucronolide**, Scopoletin, Umbelliferone, Scoparone, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon izole edilmiştir. Çizelge 5.2'de TM bitkisinin MeOH ekstresinden izole edilen bileşikler verilmektedir.

1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide doğal bir kaynaktan ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. Scopoletin ve Umbelliferone daha önce *Tanacetum* cinsinden ve pek çok bitkiden izole edilmiştir.

T. mucroniferum bitkisinin etil asetat ve MeOH ekstrelerinden, Ajanolide A epoksit, Mucronolide, Scoparone, 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ortak izole edilen bileşiklerdir.

Çizelge 5.1 TBB bitkisinden izole edilen bileşikler

İzole edilen bileşiklerin isimleri	İzole edilen bileşiklerin formülleri	TBB EA Ekstresi	TBB MeOH Ekstresi
1α-Asetoksi-3-<i>epi</i>-erivanin (Yeni)	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	1α-Asetoksi-3-<i>epi</i>-erivanin (Yeni)	Tanachin
1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin	C ₁₇ H ₂₄ O ₄	1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin	Deasetil- β -siklopyrethrosin
Taurin	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	Taurin	Taurin
Tavulin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	Tavulin	Tavulin
Chrysanthemolide	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	Chrysanthemolide	Chrysanthemolide
Pallensis	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	Pallensis	Pallensis
1-Asetilerivanin	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	1-Asetilerivanin	1-Asetilerivanin
1,10-Epoksispiciformin	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	1,10-Epoksispiciformin	1,10-Epoksispiciformin
8 α -Hidroksisantamarin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	8 α -Hidroksisantamarin	Cirsimaritin
Tamirin	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	Tamirin	5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon
Artemin	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	Artemin	7-Metoksikumarin
Artesin	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	Artesin	Isofraxidin
Germacranolide with an 1,5-ether linkage	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	Germacranolide with an 1,5-ether linkage	Scopoletin

Çizelge 5.1 TBB bitkisinden izole edilen bileşikler (devamı)

İzole edilen bileşiklerin isimleri	İzole edilen bileşiklerin formülleri	TBB EA Ekstresi	TBB MeOH Ekstresi
1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit	
1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A	
Santonin	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	Santonin	
Tanachin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	β -sitosterol	
Deasetil- β -cyclopyrethrosin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	Circilineol	
5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon	
Circilineol	C ₁₈ H ₁₅ O ₇	Umbelliferone	
5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	
Umbelliferone	C ₉ H ₆ O ₃		
Cirsimaritin	C ₁₇ H ₁₄ O ₆		
5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon	C ₁₈ H ₁₆ O ₈		
7-Metoksikumarin	C ₁₀ H ₁₈ O ₃		
Isofraxidin	C ₁₁ H ₁₀ O ₅		
Scopoletin	C ₁₀ H ₈ O ₄		
β -Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O		

Çizelge 5.2 TM bitkisinden izole edilen bileşikler

İzole edilen bileşiklerin isimleri	İzole edilen bileşiklerin formülleri	TM EA Ekstresi	TM MeOH Ekstresi
Mucronolide (Yeni)	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	Mucronolide (Yeni)	Mucronolide (Yeni)
Ajanolide A epoksit (Yeni)	C ₁₇ H ₂₄ O ₅	Ajanolide A epoksit (Yeni)	Ajanolide A epoksit (Yeni)
1α,3β,10α-Trihidroksi-7α,11αH-germakra-4-en-12-6α-olide (Yeni)	C ₁₅ H ₂₄ O ₅	9 α -Asetoksiartecanin	1α,3β,10α-Trihidroksi-7α,11αH-germakra-4-en-12-6α-olide (Yeni)
9 α -Asetoksiartecanin	C ₁₇ H ₂₀ O ₆	Arsanin	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon
Arsanin	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	Salvigenin	Scopoletin
5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon	C ₁₉ H ₁₈ O ₉	5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon	Umbelliferone
Salvigenin	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	Scoparone
5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	Cirsilineol	
Cirsilineol	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	Cirsimaritin	
Cirsimaritin	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	Jaceosidin	
Jaceosidin	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	Scoparone	
Scoparone	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	α -Amirin	
α -Amirin	C ₃₀ H ₅₀ O		
Scopoletin	C ₁₀ H ₈ O ₄		

TBB etil asetat ekstresinin sekonder metabolit içeriğine bakıldığında; 16 seskiterpen lakton, 3 flavon, 1 kumarin ve 1 steroid olmak üzere 21 molekülün yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Seskiterpen laktonlardan 11 molekülün ödesmanolid ve 5 molekülün germakranolid yapıda olduğu belirlenmiştir.

TM etil asetat ekstresinin sekonder metabolit içeriğine bakıldığında; 4 seskiterpen lakton, 6 flavon, 1 kumarin ve 1 triterpen olmak üzere 12 molekülün yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Seskiterpen laktonlardan 2 molekülün heliangolid, 1 molekülün gayanolid ve 1 molekülün ödesmanolid yapıda olduğu belirlenmiştir.

Her iki bitkinin etil asetat ekstrelerinden toplam 33 molekülün yapısı aydınlatılmıştır. Bu maddeler içinde 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon ve Cirsilineol her iki ekstreden ortak izole edilmiştir. Her iki ekstrenin içermiş olduğu sekonder metabolit benzerlik oranı %6 civarında görülmektedir. TBB bitkisinin etil asetat ekstresinde ağırlıklı olarak ödesmanolid yapıda seskiterpen laktonlar görülürken, TM bitkisinde ise heliangolid yapıda seskiterpen laktonlar bulunmaktadır. Her iki bitkinin etil asetat ekstrelerini karşılaştırdığımızda sekonder metabolit içeriklerinin % 94 civarında birbirinden farklı görülmektedir. Çizelge 5.3'te TBB ve TM bitkilerinin etil asetat ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması verilmektedir.

Çizelge 5.3 TBB ve TM bitkilerinin etil asetat ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması

TBB EA Ekstresi	TM EA Ekstresi	Ortak izole edilen maddeler
1α-Asetoksi-3-<i>epi</i>-erivanin (Yeni)	Mucronolide (Yeni)	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon
1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin	Ajanolide A epoksit (Yeni)	Cirsilineol
Taurin	9 α -Asetoksiartecanin	
Tavulin	Arsanin	
Chrysanthemolide	Salvigenin	

Çizelge 5.3 TBB ve TM bitkilerinin etil asetat ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması (devamı)

TBB EA Ekstresi	TM EA Ekstresi	Ortak izole edilen bileşikler
1 α -Hidroksi-deasetilirinol-4 α ,5 β -epoksit	5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetramethoxyflavone	
Germacranolide with an 1,5-ether linkage	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	
1,10-Epoksispiciformin	Cirsilineol	
8 α -Hidroksisantamarin	Cirsimaritin	
Tamirin	Jaceosidin	
Artemin	Scoparone	
Artesin	α -Amirin	
1-Asetilerivanin		
Pallensis		
1 α ,8 α -Dihidroksi-10- <i>epi</i> -arbusculin A		
Santonin		
5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon		
Circilineol		
5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon		
Umbelliferone		
β -Sitosterol		

TBB MeOH ekstresinden 8 seskiterpen lakton, 2 flavon ve 3 kumarin olmak üzere 13 molekülün yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Seskiterpen laktonlardan 5 molekülün ödesmanolid ve 3 molekülün germakranolid yapıda olduğu belirlenmiştir.

TM MeOH ekstresinin sekonder metabolit içeriğine bakıldığında, 3 seskiterpen lakton, 1 flavon ve 3 kumarin olmak üzere 7 molekülün yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Seskiterpen laktonlardan 2 molekülün heliangolid ve 1 molekülün germakranolid yapıda olduğu belirlenmiştir.

Her iki bitkinin MeOH ekstrelerinden toplam 20 molekülün yapısı aydınlatılmıştır. Bu maddeler içerisinde Scopoletin her iki ekstreden ortak izole edilmiştir. Her iki ekstrenin içermiş olduğu sekonder metabolit benzerlik oranı %5 civarında görülmektedir. TBB bitkisinin MeOH ekstresinde ağırlıklı olarak ödesmanolid yapıda seskiterpen laktonlar görülürken, TM bitkisinde ise heliangolid yapıda seskiterpen laktonlar bulunmaktadır. Her iki bitkinin MeOH ekstrelerini karşılaştırdığımızda sekonder metabolit içerikleri % 95 civarında birbirinde farklı görülmektedir. Çizelge 5.4'te TBB ve TM bitkilerinin etil MeOH ekstrelerinden izole edilen maddelerin karşılaştırılması verilmektedir.

Her iki bitkiden 23 tane seskiterpen lakton, 11 tane flavonoid, 7 tane kumarin, 1 triterpen ve 1 steroid olmak üzere toplam 43 molekülün yapısı spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu moleküller içinde 5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon, Cirsilineol, Umbelliferone, Cirsimaritin ve Scopoletin her iki bitkiden ortak izole edilmiştir. Her iki bitkinin içermiş olduğu sekonder metabolit benzerlik oranı % 11.6 civarında görülmektedir.

Tanacetum balsamita ssp. *balsamitoides* bitkisi David'in teşhis anahtarında A ve C gruplarında, *Tanacetum mucroniferum* bitkisi ise A grubunda yer almaktadır [32]. Her iki bitkinin A grubunda yer alması benzer taksonomik özellikler gösterdiğini ifade etmektedir. Bu nedenle sekonder metabolit içeriklerinin % 11.6 benzerlik göstermesi kemo-taksonomik açıdan bu durumu doğrulamaktadır. Ancak, *Tanacetum balsamita* ssp. *balsamitoides* bitkisinin C grubunda da yer alması nedeniyle bir takım taksonomik özelliklerin farklı olduğunu işaret etmektedir. Her iki bitkinin yüksek oranda farklı sekonder metabolit içeriğine sahip olduğu bu farklılığı kemo-taksonomik açıdan ortaya koymaktadır.

Çizelge 5.4 TBB ve TM bitkilerinin MeOH ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin karşılaştırılması

TBB MeOH Ekstresi	TM MeOH Ekstresi	Ortak izole edilen bileşikler
Tanachin	Mucronolide (Yeni)	Scopoletin
Deasetil- β -siklopyrethrosin	Ajanolide A epoksit (Yeni)	
Taurin	1α,3β,10α-Trihidroksi-7α,11αH-germakra-4-en-12-6α-olide (Yeni)	
Tavulin	5-Hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	
Chrysanthemolide	Scopoletin	
Pallensis	Umbelliferone	
1-Asetilerivanin	Scoparone	
1,10-Epoksispiciformin		
Cirsimaritin		
5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon		
7-Metoksikumarin		
Isofraxidin		
Scopoletin		

Sonuç olarak;

- *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin etil asetat ekstresinden bir adet yeni ödesmanolid yapıda seskiterpen lakton **1 α -Asetoksi-3-epi-erivanin** ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir.
- *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin etil asetat ekstresinden 1 α -Asetoksi-11 β (H),13-dihidrodouglanin, Chrysanthemolide, Pallensis, 1-Asetilerivanin, 5,3'-Dihidroksi-6,7,4',5'-tetrametoksiflavon, 1 α ,8 α -Dihidroksi-10-epi-arbusculin A *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmiştir.
- *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* bitkisinin MeOH ekstresinden 5,7,3'-Trihidroksi-6,4',5'-trimetoksiflavon ve 7-Metoksikumarin *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmiştir.
- *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin etil asetat ekstresinden iki adet yeni heliangolid yapıda seskiterpen lakton **Mucronolide**, **Ajanolide A epoksit** ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. Heliangolid yapıdaki seskiterpen laktonların yüksek anti-tümör aktivite göstermesi nedeniyle izole edilen bu yeni maddelerinde yüksek anti-tümör aktiviteye sahip olacağı öngörülmektedir.
- *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin etil asetat ekstresinden 5,3',4'-Trihidroksi-3,6,7,5'-tetrametoksiflavon Asteraceae familyasında ilk defa izole edilmiştir. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin etil asetat ekstresinden 9 α -Asetoksiartecanin *Tanacetum* cinsinden ilk defa izole edilmiştir.
- *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin MeOH ekstresinden bir adet yeni germakranolid yapıda seskiterpen lakton **1 α ,3 β ,10 α -Trihidroksi-7 α ,11 α H-germakra-4-en-12-6 α -olide** ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir.
- *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağı yüksek oranda asetilkolinesteraz inhibisyonu göstermiştir. Bitkinin yüksek asetilkolinesteraz inhibisyonuna sahip olması, düşük toksisitede yüksek insektisit aktivite gösterme olasılığını kuvvetlendirmektedir.
- *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağı, çok düşük PRAP antioksidan aktivite göstermiştir. *Tanacetum mucroniferum* bitkisinin uçucu yağı, hücre hatlarına karşı herhangi bir sitotoksik aktivite göstermemiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Baykal, T., (1997). “Doğal Kaynaklı Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Yönünden Değerlendirilmesi ve Tedavideki Yeri”, GE, 46: 21-22.
- [2] Dülger, B., Ceylan, M., Alıtsaos, M. ve Uğurlu, E., (1999). “*Artemisia absinthium* L. (Pelin)’un Antimikrobiyal Aktivitesi”, Tr. J. of Botany, 23(3): 377-384.
- [3] Tadeg, H., Mohammed, E., Asres, K. ve Mariam, T.G., (2005). “Antimicrobial Activities of Some Selected Traditional Ethiopian Medicinal Plants Used in Treatment of Skin Disorders”, J. of Ethnopharmacol., 100(1): 168-175.
- [4] Bourgaud, F., Gravot, A., Milesi, S. ve Gontier, E., (2001). “Production of Plant Secondary Metabolites; a Historical Perspective”, Plant Sci., 161: 839-851.
- [5] Verpoorte, R., Van Der Heijden, R., Ten Hoopen, H.J.G. ve Memelink, J., (1999). “Metabolic Engineering of Plant Secondary Metabolite Pathways for the Fine Chemical”, Biotech.Lett., 21: 467-479.
- [6] Charwood, B.V., Rhodes, M.J.C., (1990). “Secondary Products from Plant Tissue Culture”, ISBN: 0-19-857717-6. Clarendon Press., New York.
- [7] Ramachandra Rao, R.S. ve Ravishankar, G.A., (2002). “Plant Cell Cultures: Chemical Factories of Secondary Metabolites”, Biotech. Adv., (20): 101-153.
- [8] Picman, A.A., (1986)., “Biological Activities of Sesquiterpene Lactone” Biochem. Systematic and Ecology, 11(4): 321-327.
- [9] Gören, N., Jakupovic, J. ve Topal, S., (1990). “Sesquiterpene Lactones with Antibacterial Activity from *T. argyrophyllum* var. *argyrophyllum*”, Phytochemistry, 29(5): 1467-1469.
- [10] Gören, N., Ulubelen, A., Bozok-Johanson, C. ve Tahtasakal, E., (1993). “Sesquiterpene Lactones from *Tanacetum densum* subsp. *amani*”, Phytochemistry, 33(5): 1157-1159.
- [11] Gören, N., Tahtasakal, E., Pezzuto, J.M., Cordell, G.A., Schwarz, B. ve Proksch, P., (1994). “Sesquiterpene Lactones from *Tanacetum argenteum*”, Phytochemistry, 36(1): 389-392.

- [12] Scheerer, W.R., (1984). "Components of Oil of Tansy (*Tanacetum vulgare*) that Repel Colorado Potato Beetles (*Leptinotarsa decemlineata*)", J. Nat. Prod., 47(6): 964-969.
- [13] Thomas, O. O., (1989). "Antibacterial properties of the leaf and flower oils of *Tanacetum macrophyllum*", Fitoterapia, 60: 327-328.
- [14] Thiery, D., Gabel, B., Suchy, V., Marison-Poll, F., Hradasky, P. ve Farkas, P., (1992). "Floral Volatiles of *Tanacetum vulgare* L. Attractive to *Lobesia botrana* Den. Et Schiff. Females", J. Chem. Ecol., 18(5): 693-700.
- [15] Asimgil, A., (1993). "Şifalı Bitkiler", Timas Yayınları, İstanbul.
- [16] British Herbal Medicine Association, (1996). "British Herbal Pharmacopoeia", Published by the British Herbal Medicine Association and Completely Revised by its Scientific Committee 4th edition, 81-82.
- [17] Kalodera, Z., Papeljnjak, S., Balzevic, N. ve Petrak, T., (1997). "Chemical composition and antimicrobial activity of *Tanacetum parthenium* oil", Pharmazie, 52(11): 885-886.
- [18] Bruneton, J., (1999). "Pharmacognosy Phytochemistry Medical Plant", Second edition, Hampshire Intercept Press., Paris.
- [19] Urzua, A., (2003). "Antibacterial Activity of Fresh Flower Heads of *Chrysanthemum coronarium*", Fitoterapia, 74: 606-608.
- [20] Juteau, F., Jerkovic, I., Masotti, V., Milos, M., Mastelic, J., Bessiere, J.M. ve Viano, J., (2003). "Composition and Antimicrobial Activity of The Essential Oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France", Planta Med., 69: 158-159.
- [21] Charwood, B.V., Rhodes, M.J.C., (1990). "Secondary Products from Plant Tissue Culture", ISBN: 0-19-857717-6. Clarendon Press., New York.
- [22] Ramachandra Rao, R. S. ve Ravishankar, G. A., (2002). "Plant Cell Cultures: Chemical Factories of Secondary Metabolites", Biotech. Adv., 20: 101-153.
- [23] D'Amelio F. Sr., Roton B., (1999). "Botanicals A Phytochemical Desk Reference", CRC Pres., New York.
- [24] Newall C. A., Anderson L. A., Phillipson J. D., (1996). "Herbal Medicine; A Guide for health care professionals", 2. Edition, London Pharmeceutical Pres, London.
- [25] Nottingham, S.F. ve Hardie, J., (1993). "Flight Behavior of the Black Bean Aphid, *Aphis fabae*, and the Cabbage Aphid, *Brevicoryne brassicae*, in Host and Non-host Plant Odour", Physiol.Ebtomol., 18:389-394.
- [26] Poucher, W. A., (1974). "Perfumer Cosmetics and Soaps" , 7th edition, Chapman and Hall London Halsted press Book John Wiley & Sons, New York.
- [27] Reclu M., (1925). "Guide De L'Herboriste", Paris Libraire J.-B. Bailliere et fils 19, Rue Hautefeuille, Paris.
- [28] Thiery, D. ve Gabel, B., (1994). "Non-Host Plant Odor (*Tanacetum vulgare*; Asteraceae) Affects the Reproductive Behavior of *Lobesia botrana* Den. Et Schiff (Lepidoptera: Tortricidae)", Journal of Insect Behavior, 7(2): 149-157.

- [29] Gören N., Arda N., Çalışkan Z., (2002). "Chemical Characterization and Biological Activities of the Genus *Tanacetum* (Compositae)", Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 27 Edited by Atta-ur Rahman, Elsevier Science Press.
- [30] Güenther, E., (1948). "The Essential Oils", 5. edition, D. Van Nostard Company Inc., Princeton, New Jersey.
- [31] Spitzer, C. ve Steelink, C., (1966). "Sesquiterpene Lactones in Chemotaxonomy", Phytochemistry, 5: 357-365.
- [32] Davis, P.H., Matthews, V.A., Kupicha, F. K. ve Parris, B.S., (1975). "Flora of Turkey and East Aegan Islands", Fifth edition, Edinburgh at the University Press, Edinburgh.
- [33] Heywood, V.H., (1978). "Flowering Plants of the World", Oxford University Press, London.
- [34] Akman, Y., (1998). "Bitki Biyoteknolojisine Giriş" 8. Baskı, Palme Yayınları, Ankara.
- [35] Duke, J.A., (1987). "Handbook of Medicinal Herbs", CRC Press, Florida.
- [36] Hendriks, H., Elst, D.J.D.V.D., Putten F.M.S.V. ve Bos, R., (1990). "The Essential Oil of Dutch Tansy (*Tanacetum vulgare* L.)", J. Essential Oil Research, 2: 155-162.
- [37] Groom, N., (1997). "The New Perfume Handbook", Blackie Academic Press, 325, London.
- [38] Güven, A., Yürekli, A. K., (1991). "Fırat Havzasında Yayılış Gösteren *Tanacetum* Türlerinin Ekonomik Potansiyeli", 6-8 Ekim 1986 Fırat Havzası Tıbbi Endüstriyel Bitkileri Sempozyumu, Editörler: Baltepe., Babaç M. T., Evren H.251-259, Elazığ.
- [39] Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., Tanaka, T. ve Takeda, Y., (1997). "Traditional medicine in Turkey VIII. Folk medicine in east anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır provinces", Economic Botany, 51(3): 195-211.
- [40] Dewick, P.M., (2001). "Medicinal Natural Products 'A Biosynthetic Approach", Second Edition, John Wiley & Sons Ltd. Baffins Lane, Chichester.
- [41] Breitmaier, E.,(2006). "Terpenes: Importance, General Structure and Biosynthesis", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- [42] Yurkanis, P., (1998). "Organic Chemistry", Second Edition, Prentice Hall, Chapter 23, Santa Barbara.
- [43] Teisseire, P.J., (1994). "Chimie des Substances Odorantes", Tercüme:Peter A. Cadby, VCH Publishers, New York.
- [44] Croteau, R., Kutchan, M.T. ve Lewis, G.N., (2000). "Natural Products (Secondary Metabolites)", The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- [45] Seto, H. ve Kuzuyama, T., (2003). "Diversity of The Biosynthesis of The Isoprene Units", Natural Product Reports, 20: 171-183.

- [46] Geissman, T. A. ve Crout, D. H. G., (1969). "Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism", California: Freeman, Cooper and Company, California.
- [47] Fischer, N. H., (1986). "The Function of Mono and Sesquiterpenes as Plant Germination and Growth Regulators, In: The Science of Allelopathy", Derleyen: Putnam A., Shih Tang C., John Wiley and Sons, New York.
- [48] Halfon, B., (2005). Natural Products Lecture Notes, Boğaziçi University Press, İstanbul
- [49] Rodriguez, E., Towers, G.H.N. ve Mitchell, J. C., (1976). "Biological Activities of Sesquiterpene Lactones", *Phytochemistry*, 15: 1573-1580.
- [50] Spitzer, C. ve Steelink, C., (1966). "Sesquiterpene Lactones in Chemotaxonomy", *Phytochemistry*, 5: 357-365.
- [51] Zdero, C. ve Bohlmann, F., (1990). "Systematics and evolution within the Compositae, seen with the eyes of a chemist", *Plant Systematics and Evolution*, 171: 1-14.
- [52] Staneva, J.D., Todorova, M.N. ve Evstatieva, L.N., (2008). "Sesquiterpene lactones as chemotaxonomic markers in genus *Anthemis*", *Phytochemistry*, 69: 607-618.
- [53] Zidorn, C., (2008). "Sesquiterpene lactones and their precursors as chemosystematic markers in the tribe *Cichorieae* of the *Asteraceae*", *Phytochemistry*, 69: 2270-2296.
- [54] Klein, C.D., Bachelier, A. ve Mayer, R., (2006). "Sesquiterpene lactones are potent and irreversible inhibitors of the antibacterial target enzyme Mur A", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 5605-5609.
- [55] Cseke, L.J., Kirakosyan, A., Kaufman, P.B., Warber, S.L., Duke, J.A. ve Briemann, H.L., (2006). "Natural Products from Plants", 2nd Edition, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- [56] Boiteau, P., Pasich, B. ve Ratsimamanga, A.R., (1964). "Les Triterpenoids". Paris, Gauthier-Villards, pp. 3, 32, 184, 469.
- [57] Budzikiewicz H., Wilson J.M. ve Djerassi C., (1964). "Structural elucidation of natural products by mass", *J. Amer. Chem. Soc.*, 85:3688.
- [58] Simmonds, M.S.J., (2001). "Importance of Flavonoids in Insect-Plant Interactions Feeding and Oviposition", *Phytochemistry*, 56: 245-252.
- [59] Korkina, L.G. ve Afanas'ev, I.B., (1997). "Antioxidant and Chelating Properties of Flavonoids", *Adv Pharmacol*, 38:151-63.
- [60] Shoskes, D.A., (1998). "Effect of Bioflavonoids Quercetin and Curcumin on Ischemic Renal Injury: A New Class of Renoprotective Agents", *Transplantation*, 66:147-52.
- [61] Mabry, T. J., Markham, K.R. ve Thomas, M.B., (1970). "The Systematic Identification of Flavonoids", Springer Verlag, Berlin.

- [62] Mabry T.J. ve Ulubelen, A., (1980). "Chemistry and utilization of phenylpropanoids including flavonoids, coumarins, and lignans" J. Agric. and Food Chemistry, 28(2):188-196.
- [63] Çakar, B., (2010). "*Ferulago idaea* ve *Ferulago trojana* Bitkilerindeki Sekonder metabolitlerin İzolasyonu, Antioksidan ve Antikolinesteraz Aktivitelerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [64] El-Khatib, R.M. ve Nassr, L.A.E., (2007). "Reactivity Trends of The Base Hydrolysis of Coumarin and Thiocoumarin an Binary Aqueous Methanol Mixtures at Different Temperature", Spectrochimica Acta, 67:643-648.
- [65] Boğa, M., (2005). "Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması", Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [66] Polatoğlu, K., (2009). "*Tanacetum chiliophyllum* (Fisch. & Mey.) Schultz Bip. Türü Varyeteleri Üzerinde Karşılaştırmalı Fitokimyasal ve Biyolojik Araştırmalar", Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [67] Farzadfar, S., Zarinkamar, F., Behmanesh, M. ve Hojati, M., (2016). "Magnesium and manganese interactively modulate parthenolide accumulation and the antioxidant defense system in the leaves of *Tanacetum parthenium*", J Plant Physiol., 202: 10-20.
- [68] Dissanayake, A.A., Bejcek, B.E., Zhang, C.R. ve Nair, M.G., (2016). "Sesquiterpenoid Lactones in *Tanacetum huronense* Inhibit Human Glioblastoma Cell Proliferation", Nat Prod Commun., 11(5):579-82.
- [69] Bhat, G., Masood, A., Ganai, B.A., Hamza, B., Ganie, S., Shafi, T., Idris, A., Shawl, A.S. ve Tantry, M.A., (2016). "Gracilone, a new sesquiterpene lactone from *Tanacetum gracile* (Tansies)", Nat Prod Res., 27: 1-8.
- [70] Duan, D., Zhang, J., Yao, J., Liu, Y. ve Fang, J., (2016). "Targeting Thioredoxin Reductase by Parthenolide Contributes to Inducing Apoptosis of HeLa Cells", J Biol Chem., 291(19):10021-31.
- [71] Sharma, N., Kumar, C., Dutt, P., Gupta, S., Satti, N.K., Chandra, S., Kitchlu, S., Paul, S., Vishwakarma, R.A. ve Verma, M.K., (2016). "Isolation, Chemical Fingerprinting and Simultaneous Quantification of Four Compounds from *Tanacetum gracile* Using a Validated HPLC-ESI-QTOF-Mass Spectrometry Method", J Chromatogr Sci., 54(5):796-804.
- [72] Marzouk, M.M., Mohamed T.A., Elkhateeb, A., El-toumy, S.A. ve Hegazy, F.E.M., (2016). "Phenolics from *Tanacetum sinaicum* (Fresen.) Delile ex Bremer & Humphries (Asteraceae)", Biochemical Systematics and Ecology, 65:143-146.
- [73] Gecibeşler, İ.H., Koçak, A. ve Demirtaş, İ., (2016). "Biological activities, phenolic profiles and essential oil components of *Tanacetum cilicicum* (BOISS.) GRIERS", Nat. Prod. Res., 8:1-6.
- [74] Sharma, N., Kumar, C., Dutt, P., Gupta, S., Satti, N.K., Chandra, S., Kitchlu, S., Paul, S., Vishwakarma, R.A. ve Verma, M.K., (2016). "Isolation, Chemical

Fingerprinting and Simultaneous Quantification of Four Compounds from *Tanacetum gracile* Using a Validated HPLC-ESI-QTOF-Mass Spectrometry Method”, *J. Chromatogr. Sci.*,54(5):796-804.

- [75] Ciesielczuk, T., Poluszyńska, J., Rosik-Dulewska, C., Sporek, M. ve Lenkiewicz, M., (2016). “Uses of weeds as an economical alternative to processed wood biomass and fossil fuels”, *Ecological Engineering*, 95:485–491.
- [76] Minkina, M. T., Mandzhieva, S. S., Chaplygin, V. A., Bauer, T. V., Burachevskaya, M.V., Nevidomskaya, D.G., Sushkova, S.N., Sherstnev, A.K., Zamulina, I.V., (2016). “Content and distribution of heavy metals in herbaceous plants under the effect of industrial aerosol emissions”, *Journal of Geochemical Exploration*,(baskıda).
- [77] Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Stankov-Jovanović, V., Mitić, V., Jovana Jović, J., Čomić, L., Kocić, B. ve Bernstein, N., (2016). “Antibacterial and Antioxidant Activity of Traditional Medicinal Plants from the Balkan Peninsula”, *NJAS - Wageningen Journal of Life Sciences*,78: 21–28.
- [78] Orhan, I.E., Tosun, F., Gülpınar, A.R., Kartal, M., Duran, A., Mihoglugil, F. ve Akalğan, D., (2015). “LC–MS quantification of parthenolide and cholinesterase inhibitory potential of selected *Tanacetum* L. (Emend. Briq.) taxa”, *Phytochemistry Letters*, 11: 347–352.
- [79] Tsai, T.Y., Lou, S.L., Cheng, K.S., Wong, K. L., Wang, M.L., Su, T.H., Chan, P. ve Leung, Y.M., (2015). “Repressed Ca(2+) clearance in parthenolide-treated murine brain bEND.3 endothelial cells”, *Eur J Pharmacol.*, 769:280-6.
- [80] De, D., Khullar, G. ve Handa, S., (2015). “Performance of a commercially available plant allergen series in the assessment of suspected occupational contact dermatitis to plants in north Indian patients”, *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 81(4):376-9.
- [81] Majdi, M., Abdollahi, M.R. ve Maroufi, A., (2015). “Parthenolide accumulation and expression of genes related to parthenolide biosynthesis affected by exogenous application of methyl jasmonate and salicylic acid in *Tanacetum parthenium*”, *Plant Cell Rep.*, 34(11):1909-18.
- [82] Sinha, S., Amin, H., Nayak, D., Bhatnagar, M., Kacker, P., Chakraborty, S., Kitchlu, S., Vishwakarma, R., Goswami, A. ve Ghosal, S., (2015). “Assessment of microtubule depolymerization property of flavonoids isolated from *Tanacetum gracile* in breast cancer cells by biochemical and molecular docking approach”, *Chem Biol Interact.*, 239:1-11.
- [83] Álvarez, A.L., Habtemariam, S., Abdel Moneim, A. E., Melón, S., Dalton, K.P. ve Francisco Parra, F., (2015). “A spiroketal-enol ether derivative from *Tanacetum vulgare* selectively inhibits HSV-1 and HSV-2 glycoprotein accumulation in Vero cells”, *Antiviral Research*, 119: 8–18.
- [84] Di Cesare Mannelli, L., Tenci, B., Zanardelli, M., Maidecchi, A., Lugli, A., Mattoli, L. ve Ghelardini, C., (2015). “Widespread pain reliever profile of a flower extract of *Tanacetum parthenium*”, *Phytomedicine*, 22(7-8):752-8.
- [85] Karimian, H., Fadaeinasab, M., Moghadamtousi, S.Z., Hajrezaei, M., Zahedifard, M., Razavi, M., Safi, S.Z., Mohan, S., Khalifa, S.A., El-Seedi, H.R., Abdulla, M.A., Ali, H.M. ve Noordin, M.I., (2015). “The Chemopreventive Effect

of *Tanacetum polycephalum* Against LA7-Induced Breast Cancer in Rats and the Apoptotic Effect of a Cytotoxic Sesquiterpene Lactone in MCF7 Cells: A Bioassay-Guided Approach”, *Cell Physiol Biochem.*, 36(3):988-1003.

- [86] Uehara, A., Akiyama, S. ve Iwashina, T., (2015). “Foliar flavonoids from *Tanacetum vulgare* var. *boreale* and their geographical variation”, *Nat Prod Commun.*, 10(3):40-35.
- [87] Zhao, Y., Chen, S.J., Wang, J.C., Niu, H.X., Jia, Q.Q., Chen, X.W., Du, X.Y., Lu, L., Huang, B., Zhang, Q., Chen, Y. ve Long, H.B., (2015). “Sesquiterpene lactones inhibit advanced oxidation protein product-induced MCP-1 expression in podocytes via an IKK/NF- κ B-dependent mechanism”, *Oxid Med Cell Longev.*, 9(3):40-58.
- [88] Suraweera, D.D., Groom, T. ve Nicolas, M.E., (2015). “Impact of Elevated Atmospheric Carbon Dioxide and Water Deficit on Flower Development and Pyrethrin Accumulation in Pyrethrum”, *Procedia Environmental Sciences*, 29: 5-6.
- [89] Negrín, G., Rubio, S., Marrero, M.T., Quintana, J., Eiroa, J.L., Triana, J. ve Estévez, F., (2015). “The eudesmanolide tanapsin from *Tanacetum oshanahanii* and its acetate induce cell death in human tumor cells through a mechanism dependent on reactive oxygen species”, *Phytomedicine.*, 22(3):85-93.
- [90] Agatonovic-Kustrin, S., Babazadeh Ortakand, D., Morton, D.W. ve Yusof, A.P., (2015). “Rapid evaluation and comparison of natural products and antioxidant activity in calendula, feverfew, and German chamomile extracts”, *J Chromatogr A.*, 1385:103-10.
- [91] Zhang, X., Fan, C., Xiao, Y. ve Mao, X., (2014). “Anti-inflammatory and antiosteoclastogenic activities of parthenolide on human periodontal ligament cells in vitro”, *Evid Based Complement Alternat Med.*, 5(4):60-97.
- [92] Sofiabadi, M., Azhdari-Zarmehri, H, Naderi, F, Ghalandari-Shamami, M., Sonboli, A. ve Haghparast, A., (2014). “Effects of Hydroalcoholic Extract of *Tanacetum sonbolii* (Asteraceae) on Pain-related Behaviors during Formalin Test in Mice”, *Basic Clin Neurosci.*, 5(2):162-8.
- [93] Naghibi, F., Khalaj, A., Mosaddegh, M., Malekmohamadi, M. ve Hamzeloog-Moghadam, M., (2014). “Cytotoxic activity evaluation of some medicinal plants, selected from Iranian traditional medicine Pharmacopoeia to treat cancer and related disorders”, *J Ethnopharmacol.*, 155(1):230-9.
- [94] Rabito, M.F., Britta, E.A., Pelegrini, B.L., Scariot, D.B., Almeida, M.B., Nixdorf, S.L., Nakamura, C.V. ve Ferreira, I.C., (2014). “In vitro and in vivo antileishmania activity of sesquiterpene lactone-rich dichloromethane fraction obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.”, *Exp Parasitol.*, 143:18-23.
- [95] Galeotti, N., Maidecchi, A., Mattoli, L., Burico, M. ve Ghelardini, C., (2014). “St. John's Wort seed and feverfew flower extracts relieve painful diabetic neuropathy in a rat model of diabetes”, *Fitoterapia.*, 92:23-33.
- [96] Noori, S., Hassan, Z.M., Yaghmaei, B. ve Dolatkah, M., (2013). “Antitumor and immunomodulatory effects of salvigenin on tumor bearing mice”, *Cell Immunol.*, 286(1-2):16-21.

- [97] Polatoğlu, K., Karakoç, O.C., Demirci, F., Gökçe, A. ve Gören, N., (2013). "Chemistry and biological activities of *Tanacetum chiliophyllum* var. *oligocephalum* extracts", *J AOAC Int.*, 96(6):1222-7.
- [98] Rodriguez, K.J., Wong, H.K., Oddos, T., Southall, M., Frei, B. ve Kaur, S., (2013). "A purified Feverfew extract protects from oxidative damage by inducing DNA repair in skin cells via a PI3-kinase-dependent Nrf2/ARE pathway", *Journal of Dermatological Science*, 72(3): 304-310.
- [99] Materazzi, S., Benemei, S., Fusi, C., Gualdani, R., De Siena, G., Vastani, N., Andersson, D.A., Trevisan, G., Moncelli, M.R., Wei, X., Dussor, G., Pollastro, F., Patachini, R., Appendino, G., Geppetti, P. ve Nassini, R., (2013). "Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel", *Pain.*, 154(12):2750-8.
- [100] Könczöl, A., Müller, J., Földes, E., Béni, Z., Végh, K., Kéry, A. ve Balogh, G.T., (2013). "Applicability of a blood-brain barrier specific artificial membrane permeability assay at the early stage of natural product-based CNS drug discovery", *J. Nat. Prod.*, 76(4):655-63.
- [101] Grdiša, M., Babić, S., Periša, M., Carović-Stanko, K., Kolak, I., Liber Z., Jug-Dujaković, M. ve Satovic, Z., (2013). "Chemical diversity of the natural populations of Dalmatian pyrethrum (*Tanacetum cinerariifolium* (TREVIR.) SCH.BIP.) in Croatia", *Chem. Biodivers.*, 10(3):460-72.
- [102] Salapovic, H., Geier, J. ve Reznicek, G., (2013). "Quantification of Sesquiterpene Lactones in Asteraceae Plant Extracts: Evaluation of their Allergenic Potential.", *Sci Pharm.*, 81(3):807-18.
- [103] Ramirez, A. M., Saillard, N., Yang, T., Franssen, M.C., Bouwmeester, H. J. ve Jongsma, M.A., (2013), "Biosynthesis of sesquiterpene lactones in pyrethrum (*Tanacetum cinerariifolium*)", *PLoS One.*, 8(5):e65030.
- [104] Ghantous, A., Sinjab, A., Herceg, Z. ve Darwiche, N., (2013). "Parthenolide: from plant shoots to cancer roots", *Drug Discov Today.*, 18(17-18):894-905.
- [105] Studzińska-Sroka, E., Znajdek-Awizeń, P. ve Gawron-Gzella, A., (2013). "Studies on the antimigraine action of Feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip)", *Wiad Lek.*, 66:195-9.
- [106] Wyrębska, A., Szymański, J., Gach, K., Piekielna, J., Koszuc, J., Janecki, T. ve Janecka, A., (2013). "Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines", *Mol Biol Rep.*, 40(2):1655-63.
- [107] Majdi, M., Charnikhova, T. ve Bouwmeester, H., (2013). "Genetical, developmental and spatial factors influencing parthenolide and its precursor costunolide in feverfew (*Tanacetum parthenium* L. Schulz Bip.)", *Industrial Crops and Products*, 47: 270–276.
- [108] Triana, J., Eiroa, J.L., Morales, M., Pérez, F.J., Brouard, I., Marrero, M.T., Estévez, S., Quintana, J., Estévez, F., Castillo, Q.A. ve León, F., (2013). "A chemotaxonomic study of endemic species of genus *Tanacetum* from the Canary Islands", *Phytochemistry*, 92: 87–104.

- [109] Cogo, J., Caleare Ade, O., Ueda-Nakamura, T., Filho, B.P., Ferreira, I.C. ve Nakamura, C.V., (2012). "Trypanocidal activity of guaianolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. and its combinational effect with benznidazole", *Phytomedicine.*, 20(1):59-66.
- [110] Fishedick, J. T., Standiford, M., Johnson, D. A., De Vos, R. C., Todorović, S., Banjanac, T., Verpoorte, R. ve Johnson, J.A., (2012). "Activation of antioxidant response element in mouse primary cortical cultures with sesquiterpene lactones isolated from *Tanacetum parthenium*", *Planta Med.*, 78(16):1725-30.
- [111] Rosselli, S., Bruno, M., Raimondo, F. M., Spadaro, V., Varol, M., Koparal, A.T. ve Maggio, A., (2012). "Cytotoxic Effect of Eudesmanolides Isolated from Flowers of *Tanacetum vulgare* ssp. *siculum*", *Molecules*, 17: 8186-8195.
- [112] Mathema, V.B., Koh, Y.S., Thakuri, B.C. ve Sillanpää, M., (2012). "Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities", *Inflammation.*, 35(2):560-5.
- [113] Vafae, F., Zangiabadi, N., Pour, F.M., Dehghanian, F., Asadi-Shekaari, M. ve Afshar, H.K., (2012). "Neuroprotective effects of the immunomodulatory drug Setarud on cerebral ischemia in male rats", *Neural Regeneration*, 7(27): 2085-2091.
- [114] Wegiera, M., Smolarz, H.D., Jedruch, M., Korczak, M. ve Koproń, K., (2012). "Cytotoxic effect of some medicinal plants from Asteraceae family on J-45.01 leukemic cell line--pilot study", *Acta Pol Pharm.*, 69(2):263-8.
- [115] Smirnova, G., Samoilova, Z., Muzyka, N. ve Oktyabrsky, O., (2012). "Influence of plant polyphenols and medicinal plant extracts on antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*", *J Appl Microbiol.*, 113(1):192-9.
- [116] Salama, R., Sattayasai, J., Gande, A.K., Sattayasai, N., Davis, M. ve Lattmann, E., (2012). "Identification and evaluation of agents isolated from traditionally used herbs against *Ophiophagus hannah venom*", *Drug Discov Ther.*, 6(1):18-23.
- [117] Yang, T., Stoopen, G., Wieggers, G., Mao, J., Wang, C., Dicke, M. ve Jongasma, M.A., (2012). "Pyrethrins protect pyrethrum leaves against attack by western flower thrips, *Frankliniella occidentalis*", *J Chem Ecol.*, 38(4):370-7.
- [118] Aviram, A., Tsoukias, N.M., Melnick, S.J., Resek, A.P. ve Ramachandran, C., (2012). "Inhibition of nitric oxide synthesis in mouse macrophage cells by feverfew supercritical extract", *Phytother Res.*, 26(4):541-5.
- [119] Schwarz, D., Bloom, D., Castro, R., Pagán, O.R. ve Jiménez-Rivera, C.A., (2011). "Parthenolide Blocks Cocaine's Effect on Spontaneous Firing Activity of Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area", *Curr Neuropharmacol.*, 9(1):17-20.
- [120] Alvarez, A.L., Habtemariam, S., Juan-Badaturuge, M., Jackson, C. ve Parra, F., (2011). "In vitro anti HSV-1 and HSV-2 activity of *Tanacetum vulgare* extracts and isolated compounds: an approach to their mechanisms of action", *Phytother Res.*, 25(2):296-301.
- [121] Hong, J., Aoyama, S., Hirasawa, N., Zee, O., Ishihara, K., Hashida, C., Kimura, M., Seyama, T. ve Ohuchi K., (2011). "Suppression of intracellular calcium

levels and inhibition of degranulation in RBL-2H3 mast cells by the sesquiterpene lactone parthenolide”, *Planta Med.*, 77(3):252-6.

- [122] Polatoğlu, K., Karakoç, Ö.C., Gökçe, A. ve Gören, N., (2011) “Insecticidal activity of *Tanacetum chiliophyllum* (Fisch. & Mey.) var. *monocephalum* grierson extracts and a new sesquiterpene lactone”, *Phytochemistry Letters*, 4(4): 432–435.
- [123] Li, J., Yin, L.Y., Jongsma, M.A. ve Wang, C.Y., (2011). “Effects of light, hydropriming and abiotic stress on seed germination, and shoot and root growth of pyrethrum (*Tanacetum cinerariifolium*)”, *Industrial Crops and Products*, 34(3):1543–1549.
- [124] Da Silva, B.P., Cortez, D.A., Violin, T.Y., Dias Filho, B. P., Nakamura, C.V., Ueda-Nakamura, T. ve Ferreira, I.C., (2010). “Antileishmanial activity of a guaianolide from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.”, *Parasitology International*, 59(4):643–646.
- [125] Paulsen, E., Christensen, L.P., Fretté, X.C. ve Andersen, K.E., (2010). “Patch test reactivity to feverfew-containing creams in feverfew-allergic patients”, *Contact Dermatitis*, 63(3):146-50.
- [126] Pelizzaro-Rocha, K.J., Tiunan, T.S., Izumi, E., Ueda-Nakamura, T., Dias Filho, B.P. ve Nakamura, C.V., (2010). “Synergistic effects of parthenolide and benzimidazole on *Trypanosoma cruzi*”, *Phytomedicine*, 18(1):36-9.
- [127] Ansari, M., Rafiee, Kh., Yasa, N., Vardasbi, S., Naimi, S.M. ve Nowrouzi, A., (2010). “Measurement of melatonin in alcoholic and hot water extracts of *Tanacetum parthenium*, *Tripleurospermum disciforme* and *Viola odorata*”, *Daru*, 18(3): 173–178.
- [128] Lesiak, K., Koprowska, K., Zalesna, I., Nejc, D., Düchler, M. ve Czyz, M., (2010). “Parthenolide, a sesquiterpene lactone from the medical herb feverfew, shows anticancer activity against human melanoma cells in vitro”, *Melanoma Res.*, 20(1):21-34.
- [129] Adedipe, F. ve Park, Y.L., (2010). “Visual and olfactory preference of *Harmonia axyridis* (Coleoptera: Coccinellidae) adults to various companion plants”, *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 13(4): 319–323.
- [130] Jäger, A.K., Krydsfeldt, K. ve Rasmussen, H.B., (2009). “Bioassay-guided isolation of apigenin with GABA-benzodiazepine activity from *Tanacetum parthenium*”, *Phytother Res.*, 23(11):1642-4.
- [131] Onozato, T., Nakamura, C.V., Cortez, D.A., Dias Filho, B.P. ve Ueda-Nakamura, T., (2009). “*Tanacetum vulgare*: antiherpes virus activity of crude extract and the purified compound parthenolide”, *Phytother Res.*, 23(6):791-6.
- [132] Sur, R., Martin, K., Liebel, F., Lyte, P., Shapiro, S. ve Southall, M., (2009). “Anti-inflammatory activity of parthenolide-depleted Feverfew (*Tanacetum parthenium*)”, *Inflammopharmacology*, 17(1):42-9.
- [133] Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Tuveri, E., Laconi, S., Deidda, D. ve Maxia, A., (2009). “Chemical and biological comparisons on supercritical extracts of *Tanacetum cinerariifolium* (Trevir) Sch. Bip. with three related species of chrysanthemums of Sardinia (Italy)”, *Nat Prod Res.*, 23(2):190-9.

- [134] Ohguchi, K., Ito, M., Yokoyama, K., Iinuma, M., Itoh, T., Nozawa, Y. ve Akao, Y., (2009). "Effects of sesquiterpene lactones on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells", *Biol Pharm Bull.*, 32(2):308-10.
- [135] Weng, S.X., Sui, M. H., Chen, S., Wang, J.A., Xu, G., Ma, J., Shan, J. ve Fang, L., (2009). "Parthenolide inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells through induction of G0/G1 phase cell cycle arrest", *J Zhejiang Univ Sci B.*,10(7):528-35.
- [136] Kulyyasov, A.T., Edil'baeva, T.T., Turdybekov, K.M., Raldugin, V.A., Shakirov, M.M. ve Adekenov, S.M., (1999). "Chemical transformations of Ajanolide A", *Chemistry of Natural Compounds*, 35(1):55-60.
- [137] Soltan, M. M. ve Zaki, A. K.,(2009). "Antiviral screening of forty-two Egyptian medicinal plants", *J Ethnopharmacol.*, 126(1):102-7.
- [138] Juan-Badaturge, M., Habtemariam, S., Jackson, C. ve Thomas, M. J., (2009). "Antioxidant principles of *Tanacetum vulgare* L. aerial parts", *Nat. Prod. Commun.*, 4(11):1561-4.
- [139] Marete, E.N., Jacquier, J.C. ve Dolores O'Riordan, D., (2009). "Effects of extraction temperature on the phenolic and parthenolide contents, and colour of aqueous feverfew (*Tanacetum parthenium*) extracts", *Food Chemistry*,117(2): 226-231.
- [140] Greger, H., (1969). "Flavonoide und Systematik der Anthemideae (Astreaceae)" *Naturwissenschaften*, 56(9): 467-468.
- [141] Bohlmann, F., Zdero, C. ve Schwarz, H.,(1975). "Über einen neuen sesquiterpentyp aus *Tanacetum balsamita* L.ssp. *balsamitoides*", *Chemische Berichte*, 108(5): 1369- 1372.
- [142] Perez-Alonso, M. J., Velasco-Negueruela, A. ve Burzaco, A., (1992). "*Tanacetum balsamita* L.: a medicinal plant from Guadalajara (Spain)", *International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, XXIII IHC*, 306: 188-193.
- [143] Surmaghi, M.H.S., Aynehchi, Y., Amin, G.H. ve Mahmoodi, Z., (1992). "Survey of Iranian Plants for Saponins Alkaloids Flavonoids and Tannins", *J.Sch. of Pharm.Tehran Unive*, 2(3): 61-70.
- [144] Kubo, A. ve Kubo, I., (1995). "Antimicrobial Agents from *Tanacetum balsamita*", *Journal of Natural Products*, 58(10): 1565-1569.
- [145] Kubo, I., Jamalamadaka, V., Kamikawa, T., Takahashi, K., Tabata, K. ve Kusumi, T., (1996). "Absolute Stereochemistry of Tanabalin, an Insect Antifeedant Clerodane from *Tanacetum balsamita*", *Cheminform*, 27(43):441-442.
- [146] Başer, K.H.C., Demirci, B., Tabanca, N., Özek, T. ve Gören, N., (2001). "Composition of the essential oils of *Tanacetum armenum* (DC.) Schultz Bip., *T. balsamita* L., *T. chiliophyllum* (Fisch.& Mey.) Schultz Bip. var. *chiliophyllum* and *T. haradjani* (Rech. fil.) Grierson and the enantiomeric distribution of camphor and carvone", *Flavour and Fragrance Journal*, 16: 195-200.
- [147] Başer, K. H. C., (2002). "Aromatic biodiversity among the flowering plant taxa of Turkey", *Pure Appl. Chem.*, 74(4): 527–545.

- [148] Monfared, A., Davarani, S.S.H., Roustaeian, A.A.H. ve Masoudi,S., (2002). “Composition of the essential oil of *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* from Iran”, Journal of Essential Oil Research January, 14(1): 1-2.
- [149] Nickavar, B., Amin, G. ve Mehregan, N., (2003). “Quercetine, a Major Flavonol Aglycon from *Tanacetum balsamita* L.”, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2(4): 249-250.
- [150] Jaimand, K. ve Rezaee, M. B., (2005). “Chemical constituents of essential oils from *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz-Bip.) Grierson. from Iran”, The Journal of Essential Oil Research, 17(5): 565- 566.
- [151] Özcan, L.,(2006).“Bazı *Tanacetum* L. Türlerinde Antimikrobiyal Aktivite ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (Mik.) Tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [152] Hasanpouraghdam, M.B., Tabatabaei, S.J., Nazemiyeh, H. ve Aflatouni, A., (2008). “N and K nutrition levels affect growth and essential oil content of costmary (*Tanacetum balsamita* L.)”, International Journal of Food, Agriculture and Environment, 6(2): 150-154.
- [153] Bağcı, E., Kursat, M., Kocak, A. ve Gur, S.,(2008). “Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita* and *T. chiliophyllum* (Fisch. et Mey.) Schultz Bip. var. *chiliophyllum* (Asteraceae) from Turkey”, Jeobp, 11(5): 476-484.
- [154] Lotfipour, F., Nazemiyeh, H., Azad, F.F., Garaei, N., Arami, S., Talat, S., Sadegpour, F. ve Hasanpour, R., (2008). “Evaluation of Antibacterial activities of some medicinal plants from North-West Iran Iranian”, Journal of Basic Medical Sciences, 11(2): 80-85.
- [155] Hasanpouraghdam, M.B., Tabatabaei, S.J., Nazemieh, H. ve Aflatouni, A., (2008). “Effects of Different Concentrations of Nutrient Solution on Vegetative Growth and Essential Oil of Costmary (*Tanacetum balsamita* L.)”, Journal of Agricultural Science (University of Tabriz), 18(1): 27-38.
- [156] Williams, C.A., Harborne, J.B. ve Eagles, J.,(2009).“Variations in lipophilic and polar flavonoids in the genus *Tanacetum*”, Phytochemistry, 52: 1301-1306.
- [157] Karaca,M., Özbek, H., Akkan, H.A., Tütüncü, M., Özgökce, F., Him, A. ve Bakir, B., (2009). “Anti-inflammatory activities of diethyl ether extracts of *Tanacetum balsamita* and *Helichrysum plicatum* in Rats”, Asian Journal of Animal and Veterinary Advances, 4(6): 320-325.
- [158] Yousefzadi, M., Ebrahimi, S. N., Sonboli, A., Miraghasi, F., Ghiasi, S., Arman, M. ve Mosaffa, N., (2009). “Cytotoxicity, antimicrobial activity and composition of essential oil from *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita*”, Natural Product Communications, 4(1): 119-122.
- [159] Kalamouni, C.E., Raynaud,C. ve Talou,T., (2009).“Screening of antioxidant and antimicrobial activities of Midi-Pyrenées aromatic plants”, Chemine Technologija, 3(52): ISSN 1392-1231.
- [160] Nikoloval, M. ve Dzhurmanski, A., (2009).“Evaluation of Free Radical Scavenging Capacity of Extracts from Cultivated Plants”, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 23(2): ISSN:1310-2818.

- [161] Hasanpouraghdam, M.B., Tabatabaei, S.J., Nazemiyeh, H., Vojodi, L. ve Aazami, M.A., (2009). “Volatile oil constituents of alecost [*Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz-Bip.)] growing wild in North-West of Iran”, *Herba Polonica*, 55(1): 53-59.
- [162] Uslu, B.A., İlhan, F., Gülyuzf, F., Karaca, M. ve Öner, A.C., (2009). “Assessment of the Histopathological Changes Occurring in the Testis of the Mice Suffering from Experimental Diabetes Induced Using Alloxan”, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(10):1929-1935, ISSN:1680-5593.
- [163] Tütüncü, M., Özbek, H., Karaca, M., Akkan, H.A., Bayram, I., Cengiz, N., Özgökce, F. ve Him, A., (2010). “The effects of diethylether extract of *Helicrhysum plicatum* subsp. *plicatum* and *Tanacetum balsamita* subsp. *balsamitoides* on the Acute Liver Toxicity in Rats”, *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(7): 465-471.
- [164] Ercevit, T. P., Onganer, A.N., Kursat, M. ve Kırbağ, S., (2011). “In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activities of Some Plant Extracts Used in Traditional Medicine”, *Turkish Journal of Science & Technology*, 6(2): 81-86.
- [165] Öztürk, F. ve Ölçücü, C.,(2011). “Ethnobotanical Features of some Plants in the District of Şemdinli (Hakkari-Turkey)”, *International Journal of Academic Research*, 3(1): 117-121.
- [166] Nobakht, A., Mansoub, N. V. ve Nezhady, M. A. M., (2012). “Effect of *Melissa officinalis* L., *Tanacetum balsamita* L. and *Ziziphora clinopodioides* L. on performance, blood biochemical and immunity parameters of laying hen”, *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(1): 74-79.
- [167] Erdoğan, M.K., (2012).“*Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita* Bitki Ekstrelerinin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, *Yüksek Lisans Tezi*, Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bingöl.
- [168] Inceer, H., Ayaz, S. H., Güler, H.S., Aksu, N. ve Ozcan, M., (2012). “Karyological studies of some representatives of *Tanacetum* L. (Anthemideae-Asteraceae) from north-east Anatolia”, *Plant Syst. Evol.*, 298: 827-834.
- [169] Ertaş, M., Kaval, İ, Sadullahoğlu, C., Özdemir, K., Öğün, E., Behçet, L. ve Orhan, E., (2012). “Doğu Anadolu Bölgesinde (Van-Hakkari) Tıbbi Amaçlı Kullanılan Bazı Bitki Türlerinin Antimikrobiyal Aktivitesi”, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi/ Journal of The Institute of Natural & Applied Sciences*, 17(2): 104-107.
- [170] Polatoğlu, K., Şen, A., Kandemir, A. ve Gören, N., (2012). “Essential Oil Composition and DPPH Scavenging Activity of Endemic *Tanacetum mucroniferum* Hub. –Mor. & Grierson from Turkey”, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 15(1): 66 –74.
- [171] Orhan, I.E., Tosun, F.,Gülpınar, A.R., Kartal, M., Duran, A., Mihoglugil, F. ve Akalgan, D., (2015). “LC–MS quantification of parthenolide and cholinesterase inhibitory potential of selected *Tanacetum* L. (Emend. Briq.) taxa”, *Phytochemistry*, 11: 347-352.
- [172] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr., V., Featherstone, R. M. (1961). “A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity”, *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.

- [173] Falcioni, G., Fedeli, D., Tiano, L., Calzuola, I., Mancinelli, L., Marsili, V., Gianfranceschi, G., 2002. "Antioxidant activity of wheat sprouts extracts *in vitro*: inhibition of DNA oxidative damage". *Journal of Food Science*, 67, 2918–2922.
- [174] Mosmann, T. (1983). "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays", *Journal of Immunological Methods*, 65, 55–63.
- [175] Nalbantsoy, A., Ayyıldız Tamis, D., Akgun, I. H., Ozturk Yalcın, T., Deliloğlu Gürhan, I., Karaboz, I. (2008). "Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Zingiber officinalis* Extracts", *Journal of Pharmaceutical Sciences, FABAD*, 33, 76–85.
- [176] Marco, J. A., (1989). "Sesquiterpene lactones from *Artemisia herba-alba* subsp. *herba-alba*" *Phytochemistry*, 28(11): 3121-3126.
- [177] Tan, R. X., (1992). "Sesquiterpenes from *Artemisia rutifolia*" *Phytochemistry*, 31(7): 2534-2536.
- [178] Sham'yanov, I. D., Tashkhodzhaev, B., Mukhamatkhanova, R.F. ve Antipin, M. Yu., (2000). "1-acetoxy-11 β (H),13-Dihydrodouglanin, a new eudesmanolide from *Artemisia lehmanniana*", *Chemistry of Natural Compounds*, 36(4): 369-372.
- [179] Susurluk, H., Çalışkan, Z., Gürkan, O., Kırmızıgül, S. ve Gören, N., (2007). "Antifeedant activity of some *Tanacetum* species and bioassay guided isolation of the secondary metabolites of *Tanacetum cadmeum* ssp. *cadmium* (Compositae)", *Industrial Crops and Products*, 26: 220-228.
- [180] El-Shazly, A., Dorai, G. ve Wink, M., (2002). "Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil and Hexane-Ether Extract of *Tanacetum santolinoides* (DC.) Feinbr. and Fertig", *Zeitschrift für Naturforschung C.*, 57(7-8): 620-623.
- [181] Rosselli, S., Bruno, M., Raimondo, F.M., Spadaro, V., Varol, M., Koparal, A.T. ve Maggio, A., (2012). "Cytotoxic Effect of Eudesmanolides Isolated from Flowers of *Tanacetum vulgare* ssp. *siculum*", *Molecules*, 17: 8186-8195.
- [182] Mengi, N., Taneja, S.C., Mahajan, V.P. ve Mathela, C.S., (1991). "Eudesmanolides from *Senecio chrysanthemoides*" *Phytochemistry*, 30(7): 2329-2330.
- [183] Mukhamatkhanova, R.F., Turgunov, K.K., Tashkhodzhaev, B., Sham'yanov, I. D. ve Saidkhodzhaev, A.I., (2004). "Eudesmanolides from *Artemisia lehmanniana*, Crystal and molecular structures of 1 α -acetoxy-4 α -hydroxy-5,7 α ,6,11 β (H)-eudesm-2,3-en-6,12-olide and 1 α -acetoxy-3 α -hydroxy-5,7 α ,6,11 β (H)-eudesm-4,15-en-6,12-olide", *Chemistry of Natural Compounds*, 40(6): 557-560.
- [184] Ruikar, A. D., Jadhav, R. B., Phalgune, U. D., Rojatkar, S.R., Puranik, V. G. ve Deshpande, N.R., (2011). "Phytochemical Investigation of *Artemisia pallens*", *Helvetica Chimica Acta*, 97(1): 73-77.
- [185] Tian, S.H., Chai, X.Y., Zan, K., Zeng, K.W. ve Tu, P.F., (2013). "Three new eudesmane sesquiterpenes from *Artemisia vestita*", *Chinese Chemical Letters*, 24: 797-800.

- [186] Triana, J., Eiroa, J.L., Morales, M., Pérez, F.J., Brouard, I., Marrero, M.T., Estévez, S., Quintana, J., Estévez, F., Castillo, Q.A. ve León, F., (2013). "A chemotaxonomic study of endemic species of genus *Tanacetum* from the Canary Islands", *Phytochemistry*, 92: 87-104.
- [187] Gören, N., Tahtasakal, E. ve Arda, N., (1994). "A further investigation on *Tanacetum chiliophyllum* var. *heimerlei*", *Turkish Journal of Chemistry*, 18: 296.
- [188] Gören, N., Johansson, C.B., Jakupovic, J., Lin, L.J., Shieh, H.L., Cordells, G.A. ve Çelik, N., (1992). "Sesquiterpene lactones with antibacterial activity from *Tanacetum densum* subsp. *sivasicum*", *Phytochemistry*, 31(1): 101-104.
- [189] Gonzalez, A. G., Barrera, J. B., Mendez, J. T., Sanchez, M. L. ve Martinez, J.L.E., (1992). "Sesquiterpene lactones and other constituents of *Tanacetum* species", *Phytochemistry*, 31(5): 1821-1822.
- [190] Gören, N., Tahtasakal, E., Krawiec, M. ve Watson, W.H.,(1996). "A guaianolide from *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium*", *Phytochemistry*, 42(3): 757-760.
- [191] Gören, N. ve Tahtasakal, E., (1994). "Constituents of *Tanacetum densum* subsp. *eginense*", *Phytochemistry*, 36(5): 1281-1282.
- [192] Gören, N. ve Tahtasakal, E., (1993). "Sesquiterpenes of *Tanacetum chiliophyllum* var. *heimerlei*", *Phytochemistry*, 34(4): 1071-1073.
- [193] Gören, N., Tahtasakal, E., Pezzuto, J. M., Cordell, G. A., Schwarz, B. ve Proksch, P., (1994). "Sesquiterpene lactones from *Tanacetum argenteum*", *Phytochemistry*, 56(2): 389-392.
- [194] Gören, N., Woerdenbag, H.J. ve Johansson, C.B., (1996). "Cytotoxic and Antibacterial Activities of Sesquiterpene Lactones Isolated from *Tanacetum praeteritum* subsp. *praeteritum*", *Planta Medica*, 62: 419-422.
- [195] Gonzalez, A. G., Barrera, J. B., Mendez, J.T., Sanchez, M.P. ve Martinez, J.L.E., (1990). "Sesquiterpene lactones from *Tanacetum ferulaceum*", *Phytochemistry*, 29(7): 2339-2341.
- [196] Rustaiyan, A., Zare, K., Habibi, Z. ve Hashemi, M., (1990). "Germacranolides from *Tanacetum polycephalum*", *Phytochemistry*, 29(9): 3022-3023.
- [197] Sanz, J. F. ve Marco, J.A., (1991). "NMR studies of Tatrudin A and some related sesquiterpene lactones from *Tanacetum vulgare*", *Journal of Natural Products*, 54(2): 591-596.
- [198] Belyaev, N. F., Zopal'skaya-Dovnar, G. M. ve Adekenov, S.M., (1996). "Comparative chromatographic study of the sesquiterpenes of some *Tanacetum* species", *Chemistry of Natural Compounds*, 32(6): 866.
- [199] Uchio Y., (1978), "Isolation and Structural Determination of Vulgarone A and B, Two Novel Sesquiterpene Ketones from *Chrysanthemum vulgare*." *Tetrahedron*, 34, 2893-2899.
- [200] Sanz, J. F., Falco, E. ve Marco, J. A., (1990). "Further new sesquiterpene lactones from *Artemisia herba-alba* subsp. *valentine*", *Journal of Natural Products*, 53(4): 940-945.

- [201] Mosharrafa, S.A.M., Mansour, R.M.A., Abou-Zaid, M. ve Saleh, N.A.M., (1994). "Some biologically active flavonoids from Egyptian members of the Compositae", *Bull.Chem.Soc.Ethiop.*, 8(1): 9-13.
- [202] Meurer, B. ve Mabry, T.J., (1987). "6-methoxylated flavones from *Carphochaete bigelovii*", *Journal of Natural Products*, 50(4): 775-776.
- [203] Kinoshita, T. ve Firman, K., (1996). "Highly oxygenated flavonoids from *Murraya paniculata*", *Phytochemistry*, 42(4): 1207-1210.
- [204] Yamazaki, K., Iwashina, T., Kitajima, J., Gamou, Y., Yoshida, A. ve Tannowa, T., (2007). "External and internal flavonoids from Madagascarian *Uncarina* species (Pedaliaceae)", *Biochemical Systematics and Ecology*, 35: 743-749.
- [205] Jakupovic, J., Lehmann, L., Bohlmann, F., King, R.M. ve Robinson, H., (1988). "Sesquiterpene lactones and other constituents from *Cassina*, *Actinobole* and *Anaxeton* Species", *Phytochemistry*, 27(12): 3831-3839.
- [206] Gören, N. ve Tahtasakal, E., (1997). "Sesquiterpenoids from *Tanacetum argenteum* subsp. *canum* var. *canum*", *Phytochemistry*, 45(1): 107-109.
- [207] Yunusov, A.I., Abdullaev, N.D., Kasymov, Sh.Z. ve Sidyakin, G.P., (1976). "Tanachin-a new sesquiterpene lactone from *Tanacetum pseudoachillea*", *Chemistry of Natural Compounds*, 2: 63.
- [208] Öksüz, S., (1990). "Sesquiterpenoids and other constituents from *Tanacetum cilicium*", *Phytochemistry*, 29(3): 887-890.
- [209] Saleh, N.A.M., El-Negoumy, S.I. ve Abou-Zaid, M.M., (1987). "Flavonoids of *Artemisia judaica*, *Artemisia monosperma* and *Artemisia herba-alba*", *Phytochemistry*, 6(11):3059-3064.
- [210] Marco, J.A., Barbera, O., Rodriguez, S., Domingo, C. ve Adell, J., (1988). "Flavonoids and other phenolics from *Artemisia hispanica*", *Phytochemistry*, 27(10): 3155-3159.
- [211] Long, L.Y. ve Mabry, T.J., (1981). "Two methylated flavones from *Artemisia frigida*", *Phytochemistry*, 20: 309-311.
- [212] Shafiqa, N., Riaza, N., Ahmedab, S., Ashraf, M., Ejaz, S.A., Ahmed, I., Saleema, M., Touseefa, M.I., Tareen, R.B. ve Jabbar, A., (2013). "Bioactive phenolics from *Seriphidium stenocephalum*", *Journal of Asian Natural Products Research*, 15(3): 286-293.
- [213] Nguyen, M.T.T., Awale, S., Tezuka, Y., Ueda, J., Tran, Q.L. ve Kadota, S., (2006). "Xanthine oxidase inhibitors from the flowers of *Chrysanthemum sinense*", *Planta Med.*, 72: 46-51.
- [214] Rukachaisirikul, V., Naovanit, S.A., Taylor, W. C., Bubb, W.A. ve Dampawan, P., (1998). "A sesquiterpene from *Gardenia sootepensis*", *Phytochemistry*, 48(1): 197-200.
- [215] Reutrakul, V., Krachangchaeng, C., Tuchinda, P., Pohmakotr, M., Jaipetch, T., Yoosook, C., Kasisit, J., Sophasan, S., Sujarit, K. ve Santisuk, T., (2004). "Cytotoxic and anti-HIV-1 constituents from leaves and twigs of *Gardenia tubifera*", *Tetrahedron*, 60: 1517-1523.

- [216] Seo, J. M., Kang, H. M., Son, K. H., Kim, J. H., Lee, C.W., Kim, H. M., Chang, S.I. ve Kwon, B.M., (2003). "Antitumor activity of flavones isolated from *Artemisia argyi*", *Planta Med.*, 69: 218-222.
- [217] Çalışkan, Z., Gören, N. ve Watson, W.H., (1994). "Isolation and structures of eudesmanolides from *Tanacetum cadmeum* ssp. *cadmium*", *Journal of Chemical Crystallography*, 34(5): 307-310.
- [218] Kisiel, W. ve Stojakowska, A., (1997). "A sesquiterpene coumarin ether from transformed roots of *Tanacetum parthenium*", *Phytochemistry*, 46(3): 515-516.
- [219] Gören, N., Ulubelen, A. ve Öksüz, S., (1988). "A sesquiterpene-coumarin ether and acetylenic compound from *Tanacetum heterotomum*", *Phytochemistry*, 27(2): 1527-1529.
- [220] Paulsen, E., Otkjær, A. ve Andersen, K.E., (2010). "The coumarin herniarin as a sensitizer in German chamomile [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, Compositae]", *Contact Dermatitis*, 62: 338-342.
- [221] Jassbi, A. R., Firuzi, O., Miri, R., Salhei, S., Zare, S., Zare, M., Masroorbabanari, M., Chandran, J.N., Schneider, B. ve Baldwin, I.T., (2016). "Cytotoxic activity and chemical constituents of *Anthemis mirheydari*", *Pharmaceutical Biology*, 54(10): 2044-2049.
- [222] Ahmad, A. ve Misra, L.N., (1997). "Isolation of herniarin and other constituents from *Matricaria chamomilla* flowers", *International Journal of Pharmacognosy*, 35(2): 121-125.
- [223] Cespedes, C. L., Avila, J. G., Martinez, A., Serrato, B., Mugica, J.C.C. ve Garciglia, R.S., (2006). "Antifungal and Antibacterial Activities of Mexican Tarragon (*Tagetes lucida*)", *J. Agric. Food Chem.*, 54: 3521-3527.
- [224] Barrero, A.F., Sanchez, J.F., Barren, A. ve Barrero, A.R., (1992). "Biomi-metic cyclizations of germacranolide from *Tanacetum annuum*", *Phytochemistry*, 31(1): 332-335.
- [225] Trifunovic, S., Vajs, V., J uranic, Z., Zizak, Z., Tesevic, V., Macura, S. ve Milosavljevic, S., (2006). "Cytotoxic constituents of *Achillea clavennae* from Montenegro", *Phytochemistry*, 67: 887-893.
- [226] Mahmoud, A.A., Ahmed, A.A., Linuma, M. ve Tanaka, T., (1994). "2,3-secogermacranolides and germacranolides from *Pyrethrum santolionoides*", *Phytochemistry*, 36(2):393-398.
- [227] Wilkomirski, B. ve Kucharska, E., (1992). "Triterpene chemotypes of some Polish populations of *Tanacetum vulgare*", *Phytochemistry*, 31(11): 3915-3916.
- [228] Ivancheva, S., Cherneva, J., Stancheva, B., (1998). "External flavonoid aglycones in genus *Tanacetum* (Asteraceae)", *Progress in Botanical Research*, 227-230.
- [229] Wollenwebera, E., Valant-Vetscherab, K. M. ve Roitman, J.N., (2007). "Chemodiversity Studies on Exudate Flavonoids of Cleomaceae species (Brassicales)", *Natural Product Communications*, 2(10): 997-1002.
- [230] Perry, N. S., Houghton, P. J., Theobald, A., Jenner, P. ve Perry, E. K., (2000). "In-vitro Inhibition of Human Erythrocyte Acetylcholinesterase by *Salvia*

lavandulaefolia Essential Oil and Constituent Terpenes”, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 52(7): 895-902.

- [231] Lopez, M. D. ve Pascual-Villalobos, M. J., (2010). “Mode of inhibition of acetylcholinesterase by monoterpenoids and implications for pest control”, Industrial Crops and Products, 31: 284–288.
- [232] Adekenov, S.M., Kulyjasov, A. T., Raldugin, V.A., Bagryanskaya, I. Y., Gatilov, Y.V. ve Shakirov, M.M., (1998). “Ajanolide A, a new germacranolide from *Ajania fruticulosa*” Russian Chemical Bulletin., 47(1): 169-172.
- [233] Takahashi, T., Eto, H., Ichimura, T. ve Murae, T., (1979).“Hiyodorilactones D, E, and F, New Cytotoxic Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium sachalinense* MAKINO”, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 27(10): 2539-2343.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Hüseyin SERVİ
Doğum Tarihi ve Yeri :05.01.1984-Bakırköy
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :servi@hotmail.com.tr

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Biyoloji	Ankara Üniversitesi	2010
Lisans	Biyoloji	Uludağ Üniversitesi	2007
Lise	Sayısal	Orhan Cemal Fersoy	2002

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2016	Kemerburgaz Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

YAYINLARI

Makale

1. **Servi, H.**, Akata, I. and Çetin, B. (2010). "Macrofungal Diversity of Bolu Abant Nature Park (Turkey)". African Journal of Biotechnology, 9(24): 3622-3628.
2. Polatoğlu, K., **Servi, H.**, Yücel, Y.Y. and Nalbantsoy, A. (2015)." Cytotoxicity and Acetylcholinesterase inhibitory and PRAP activities of the essential oils of selected *Tanacetum* L. species" Nat. Volatiles & Essent. Oils, 2(4):11-16.

Bildiri

1. **Servi, H.**, Akata, I. (2009). "Beşikdüzü (Trabzon) Yöresinden Türkiye Makrofunguslarına Katkıları". IX. Ekoloji ve Çevre Kongresi, 7-10 Ekim, Ürgüp-Nevşehir, Türkiye, s. 233.
2. **Servi, H.**, Akata, I., Canlı, K. (2010). "Ekolojik ve Biyolojik Çeşitlilik Bakımından Bolu Abant Tabiat Parkı'nın Önemi" Ekoloji Sempozyumu, 5-7 Mayıs, Aksaray, Türkiye, s. 149.
3. Akata, I., Canlı, K., **Servi, H.** (2010). "İlgaz Dağı Milli Parkı'nın Nadir ve Endemik Türleri" Ekoloji Sempozyumu, 5-7 Mayıs, Aksaray, Türkiye, s. 148.
4. Canlı, K., **Servi, H.**, Akata, I. (2010). "Kızılcasamam Soğuksu Milli Parkı'nın Biyoçeşitlilik Açısından Değerlendirilmesi", Ekoloji Sempozyumu, 5-7 Mayıs, Aksaray, Türkiye, s. 150.
5. **Servi, H.** (2010). "Bolu Abant Tabiat Parkı'ndan Tespit Edilen Parazit Makrofunguslar" Ekoloji Sempozyumu, 5-7 Mayıs Aksaray.
6. Çağlar, P., **Servi, H.**, Gören, N. (2011). "Fatty Acids Profile of *Tanacetum zahlbruckneri* (Náb.) Grierson".New Challenges in Natural Product Chemistry, 12-13 Eylül, İstanbul, Türkiye.
7. Polatoğlu, K., Yücel, Y.Y., **Servi, H.**, Kaya, C., Demirci, B., Gören, N.(2015). "Acetylcholinesterase inhibitory and PRAP activities of the essential oils on selected *Tanacetum* species", 46th International Symposium on Essential Oils, 13-16 September, Lublin, Poland.
8. Polatoğlu, K., **Servi, H.**, Karakoç, Ö.C., Yücel, Y.Y., Gücel, S., Demirci, B., Başer, K.H.C. (2016). "Essential oils as potential insecticidal agents for protection of stored products", 47th International Symposium on Essential Oils, 11-14 September, Nice, France.
9. Polatoğlu, K., **Servi, H.**, Karakoç, Ö.C., Yücel, Y.Y., Gücel, S., Nalbantsoy, A. (2016). "Insecticidal activity and essential oil composition of *Ruta chalepensis* L.", 47th International Symposium on Essential Oils, 11-14 September, Nice, France.
10. Polatoğlu, K., **Servi, H.**, Bardakçı, H. (2016). "Essential oil composition of *Salvia candidissima* VAHL., *S. tomentosa* MILLER. and *Salvia heldreichiana* BOISS.EX.BENTHAM from Turkey", 47th International Symposium on Essential Oils, 11-14 September, Nice, France.

11. Polatoğlu, K., **Servi, H.**, Özçınar, Ö., Gücel, S., Nalbantsoy, A. (2016). “Essential oil composition of *Arabis* species from Cyprus”, 47th International Symposium on Essential Oils, 11-14 September, Nice, France.
12. Ertürk, S., **Servi, H.**, Karakoç, Ö.C., Alkan, M., Yücel, Y.Y., Polatoğlu, K. (2016). “*Tanacetum parthenium* (Asteraceae) Uçucu Yağının İnsektisidal ve AChE Engelleyici Aktiviteleri” Uluslararası Katılımlı Türkiye VI. Bitki Koruma Kongresi, 5-8 Eylül, Konya, Türkiye.
13. Alkan, M., **Servi, H.**, Karakoç, Ö.C., Ertürk, S., Yücel, Y.Y., Polatoğlu, K. (2016). “İstanbul ve Bursa’da Toplanan *Matricaria chamomilla* var. *recutita* Uçucu Yağlarının İnsektisidal ve AChE Engelleyici Aktiviteleri”, Uluslararası Katılımlı Türkiye VI. Bitki Koruma Kongresi, 5-8 Eylül, Konya, Türkiye.

