

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

*Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce BİTKİSİ ÜZERİNDE  
FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR ve BİYOAKTİVİTE  
ÇALIŞMALARI

Biyolog Merve ÖZAK

**FBE Biyoloji Anabilim Dalında  
Hazırlanan**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Nezhun GÖREN (YTÜ)

**İSTANBUL, 2011**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

|   |      |
|---|------|
| SİMGE LİSTESİ .....   | iv   |
| KISALTIMA LİSTESİ .....   | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ .....   | vi   |
| ÇİZELGE LİSTESİ .....   | viii |
| ÖNSÖZ .....   | ix   |
| ÖZET .....  | x    |
| ABSTRACT .....  | xi   |
| <br>  |      |
| 1. GİRİŞ.....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....  | 4    |
| 2.1. BİTKİNİN ÖZELLİKLERİ.....  | 4    |
| 2.1.1. Compositae Familyası .....   | 4    |
| 2.1.2. <i>Tanacetum</i> L. (emend. Briq.) Cinsi .....                                       | 5    |
| 2.1.2.1. <i>Tanacetum abrotanifolium</i> (L.) Druce.....                                    | 6    |
| 2.1.2.2. Cinsin Türkiye'deki Yayılışı .....   | 9    |
| 2.1.2.3. <i>Tanacetum</i> L. Türlerinin Biyolojik Etkileri ve Halk Arasında Kullanımı ..... | 9    |
| 2.2. TERPENLER.....   | 11   |
| 2.2.1. Seskiterpenler .....   | 15   |
| 2.2.1.1. Seskiterpen Laktonlar .....  | 17   |
| 2.2.1.2. Seskiterpen Laktonların Sınıflandırılmaları ve Tanınmaları .....                   | 18   |
| 3. DENEYSEL BÖLÜM .....   | 20   |
| 3.1. MATERYAL .....   | 20   |
| 3.2. YÖNTEMLER.....   | 20   |
| 3.2.1. Ekstraksiyon .....   | 20   |
| 3.2.2. Kromatografik Yöntemler .....  | 20   |
| 3.2.2.1. Kolon Kromatografisi.....  | 20   |
| 3.2.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK/ TLC ) .....                                       | 24   |
| 3.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi .....  | 24   |
| 3.2.2.4. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC).....                        | 25   |
| 3.2.4. Spektroskopik Yöntemler .....  | 25   |
| 3.2.4.1. IR Spektroskopisi .....  | 25   |
| 3.2.4.2. Ultraviyole Spektroskopisi (UV/VIS) .....  | 25   |
| 3.2.4.3. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR).....                                | 25   |
| 3.2.5. Belirteçler .....  | 26   |
| 3.2.6. Çözücüler .....  | 26   |
| 4. BULGULAR .....   | 27   |

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| 4.1.            | A Bileşigi: Parthenolide .....  | 28 |
| 4.2.            | B bileşigi: 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Trihydroxyeudesm-11(13)-en-8 $\alpha$ ,12-olide..... | 37 |
| 4.3.            | C bileşigi: Costunolide .....   | 51 |
| 5.              | BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI .....  | 74 |
| 6.              | SONUÇ VE TARTIŞMA.....  | 76 |
| KAYNAKLAR ..... |   | 78 |
| ÖZGEÇMİŞ.....   |   | 88 |

## SİMGE LİSTESİ

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| $\mu\text{L}$      | Mikrolitre         |
| cm                 | Santimetre         |
| $\text{cm}^{-1}$   | Freakans           |
| Hz                 | Hertz              |
| g                  | Gram               |
| J                  | Etkileşim sabiti   |
| L                  | Litre              |
| m                  | Metre              |
| mg                 | Miligram           |
| MHz                | Megahertz          |
| mL                 | Mililitre          |
| mm                 | Millimetre         |
| nm                 | Nanometre          |
| $^{\circ}\text{C}$ | Derece             |
| ppm                | Milyonda bir kısım |

## KISALTIMA LİSTESİ

|  |   |
|--|---|
| $^{13}\text{C}$ NMR                                  | Carbon Nuclear Magnetic Resonance         |
| $^1\text{H}$ NMR                                     | Proton Nuclear Magnetic Resonance         |
| APT  | Attached Proton Test                      |
| ATR  | Attenuated Total Reflectance              |
| CC   | Coloumn Chromatography                    |
| $\text{CD}_3\text{OD}$                               | Dötöro metanol                            |
| $\text{CDCl}_3$                                      | Dötöro kloroform                          |
| $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$                       | Dötöro piridin                            |
| $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ | Seryum sülfat                             |
| $\text{CHCl}_3$                                      | Kloroform                                 |
| $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                             | Diklorometan                              |
| COSY   | Correlation Spectroscopy                  |
| d  | Dublet                                    |
| dd   | Dublet dublet                             |
| EA   | Etil asetat                               |
| HPTLC  | High PerformanceThin Layer Chromatography |
| HSQC   | Heteronuclear Single Quantum Coherence    |
| $\text{H}_2\text{O}$                                 | Su  |
| IR   | Infra Red Spectroscopy                    |
| İTK  | İnce Tabaka Kromatografisi                |
| K. İran  | Kuzey İran                                |
| KB. İran   | Kuzeybatı İran                            |
| m  | Multiplet                                 |
| MeOH   | Metanol                                   |
| MHA  | Mueller Hinton Agar                       |
| MHB  | Mueller Hinton Broth                      |
| MIC  | Minimum Inhibitory Concentration          |
| NMR  | Nuclear Magnetic Resonance                |
| t  | Triplet                                   |
| <i>T.</i>  | <i>Tanacetum</i>                          |
| TLC  | Thin Layer Chromatography                 |
| UV   | Ultra- Violet                             |
| UV/ VIS  | Ultraviolet Visible Spektroskopy          |

## ŞEKİL LİSTESİ

|             | Sayfa  |
|-------------|--|
| Şekil 1.1   | Bitkilerin sekonder metabolitlerinin oluşum şeması ..... 2   |
| Şekil 2.1.  | <i>Tanacetum abrotanifolium</i> (L.) Druce ..... 8   |
| Şekil 2.2.  | İzopren (2-metil- 1, 3-butadien) ..... 12  |
| Şekil 2.3.  | İzopren birimlerinin baş-kuyruk şeklinde kondenzasyonu..... 12   |
| Şekil 2.4.  | Terpenlerin biyosentezi. .... 14   |
| Şekil 2.5.  | Seskiterpenlerin karbon iskeletleri . .... 15  |
| Şekil 2.6.  | Farklı halka sayısına göre seskiterpenler..... 16  |
| Şekil 2.7.  | Seskiterpenoidlerin biyosentezi ..... 17   |
| Şekil 4.1.  | A bileşiğinin [8 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : 2 Eter] sisteminde yürütüldükten sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C’de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı..... 28 |
| Şekil 4.2.  | A bileşiğinin UV spektrumu..... 29   |
| Şekil 4.3.  | A bileşiğinin IR spektrumu ..... 30  |
| Şekil 4.4.  | A bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) spektrumu ..... 33  |
| Şekil 4.5.  | A bileşiğinin COSY (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) spektrumu ..... 34  |
| Şekil 4.6.  | A bileşiğinin COSY (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) spektrumu ..... 35  |
| Şekil 4.7.  | A bileşiğinin APT (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) spektrumu ..... 36   |
| Şekil 4.8.  | B bileşiğinin EA çözücüsünde yürütüldükten sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C’de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı. .... 37   |
| Şekil 4.9.  | B bileşiğinin UV spektrumu ..... 38  |
| Şekil 4.10. | B bileşiğinin IR spektrumu..... 39   |
| Şekil 4.11. | B bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) spektrumu ..... 40  |
| Şekil 4.12. | B bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 43   |
| Şekil 4.13. | B bileşiğinin APT (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) spektrumu..... 44  |
| Şekil 4.14. | B bileşiğinin APT (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 45  |
| Şekil 4.15. | B bileşiğinin COSY (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 46   |
| Şekil 4.16. | B bileşiğinin COSY (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 47   |
| Şekil 4.17. | B bileşiğinin COSY (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 48   |
| Şekil 4.18. | B bileşiğinin COSY (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 49   |
| Şekil 4.19. | B bileşiğinin COSY (400 MHz, C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N) spektrumu ..... 50   |
| Şekil 4.20. | C bileşiğinin diklorometan çözücüsünde yürütüldükten sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110°C’de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı ..... 51                                |
| Şekil 4.21. | C bileşiğinin UV spektrumu ..... 52  |
| Şekil 4.22. | C bileşiğinin IR spektrumu..... 53   |
| Şekil 4.23. | C bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 57  |
| Şekil 4.24. | C bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 58  |
| Şekil 4.25. | C bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 59  |
| Şekil 4.26. | C bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 60  |
| Şekil 4.27. | C bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 61  |
| Şekil 4.28. | C bileşiğinin APT (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu..... 62   |
| Şekil 4.29. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 2.57 ppm ışınlaması ..... 63  |
| Şekil 4.30. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 2.57 ppm ışınlaması ..... 64  |
| Şekil 4.31. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 2.57 ppm ışınlaması ..... 65  |
| Şekil 4.32. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 4.56 ppm ışınlaması ..... 66  |
| Şekil 4.33. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 4.73 ppm ışınlaması ..... 67  |
| Şekil 4.34. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: δ 4.73 ppm ışınlaması ..... 68  |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 4.35. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: $\delta$ 4.85 ppm ışınlaması ..... | 69 |
| Şekil 4.36. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: $\delta$ 4.85 ppm ışınlaması ..... | 70 |
| Şekil 4.37. | C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu: $\delta$ 5.52 ppm ışınlaması ..... | 71 |
| Şekil 4.38. | C bileşiğinin HSQC spektrumu .....  | 72 |
| Şekil 4.39. | C bileşiğinin HSQC spektrumu .....  | 73 |

## ÇİZELGE LİSTESİ

|  | Sayfa |
|--|-------|
| Çizelge 2.1. Terpenlerin Sınıflandırılması.....  | 13    |
| Çizelge 3.1. TA kolon kromatografisi fraksiyonları.....  | 21    |
| Çizelge 3.2. TA4 kolon kromatografisi fraksiyonları.....   | 22    |
| Çizelge 3.3. TA 4.(23-29) kolon kromatografisi fraksiyonları.....  | 23    |
| Çizelge 4.1. İzole edilen bileşiklerin özellikleri .....   | 27    |
| Çizelge 4.2. A bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR, COSY ve <sup>13</sup> C NMR değerleri.....   | 32    |
| Çizelge 4.3. B bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR, COSY, <sup>13</sup> C NMR değerleri.....   | 41    |
| Çizelge 4.4. C bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR, COSY, HSQC ve <sup>13</sup> C NMR değerleri .....  | 55    |
| Çizelge 5.1. <i>T. abrotanifolium</i> (L.) Druce bitkisinden elde edilen ekstratlar ve sekonder metabolitlerin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC mg/mL cinsinden verilmiştir)..... | 75    |



## ÖNSÖZ

Kendisiyle çalışma ayrıcalığı fırsatını bana tanıyan, engin bilgi ve deneyimini tezimin her aşamasından benden esirgemeyen, bana gerek akademik anlamda gerek hayata dair oldukça anlamlı değerler kazandıran saygı değer hocam Prof. Dr. Nezhun Gören'e çok teşekkür ederim.

Antimikrobiyal aktivite testlerini Eskişehir Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalında görev yapan Prof. Dr. Fatih Demirci ve Biyolog Burcu Akçal gerçekleştirmiştir. Çalışmamızda izole ettiğimiz maddelerin NMR spektrumları Boğaziçi Üniversitesi'nde Dr. Ayla Türkekul Bıyık tarafından çekilmiştir. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü'nden Doç. Dr. Ayhan Gökçe ve Mustafa Alkan tarafından insektisit aktiviteler yapılmıştır. Çalışmamıza sağladıkları bu önemli katkılarından dolayı kendilerine çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca ve yüksek lisans tezim süresince maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz minnettarlığımıla teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

Bu çalışmada Compositae familyasına ait *Tanacetum* türlerinden biri olan ve Van Beşparmaktan toplanan *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce bitkisinin çiçek etilasetat ekstresinin kimyasal kompozisyonu ve biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Bitkinin ekstralarının insektisidal aktivite ve İ.T.K sonuçlarına bakılarak çiçek etilasetat ekstresi (E.A) ile çalışılmaya karar verilmiştir. Bitkideki fitokimyasalların saflaştırılmasında kolon kromatografisi (CC), ince tabaka kromatografisi (TLC), ve yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC) gibi kromatografik yöntemler kullanılmıştır. İzole edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ise; <sup>1</sup>H NMR, COSY, <sup>13</sup>C NMR, APT, HSQC, çift rezonans, UV/VIS ve IR gibi spektral yöntemlerle belirlenmiştir. İzolasyon sonucu üç seskiterpen lakton; parthenolide, 1β,4α,6α-trihidroxyeu-desm-11-en-8α,12-olide ve costunolide elde edilmiştir. Ayrıca bitkinin çeşitli ekstralarının antimikrobiyal aktivite testleri de yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Tanacetum abrotanifolium*, seskiterpen lakton, insektisit aktivite, antimikrobiyal aktivite

## ABSTRACT

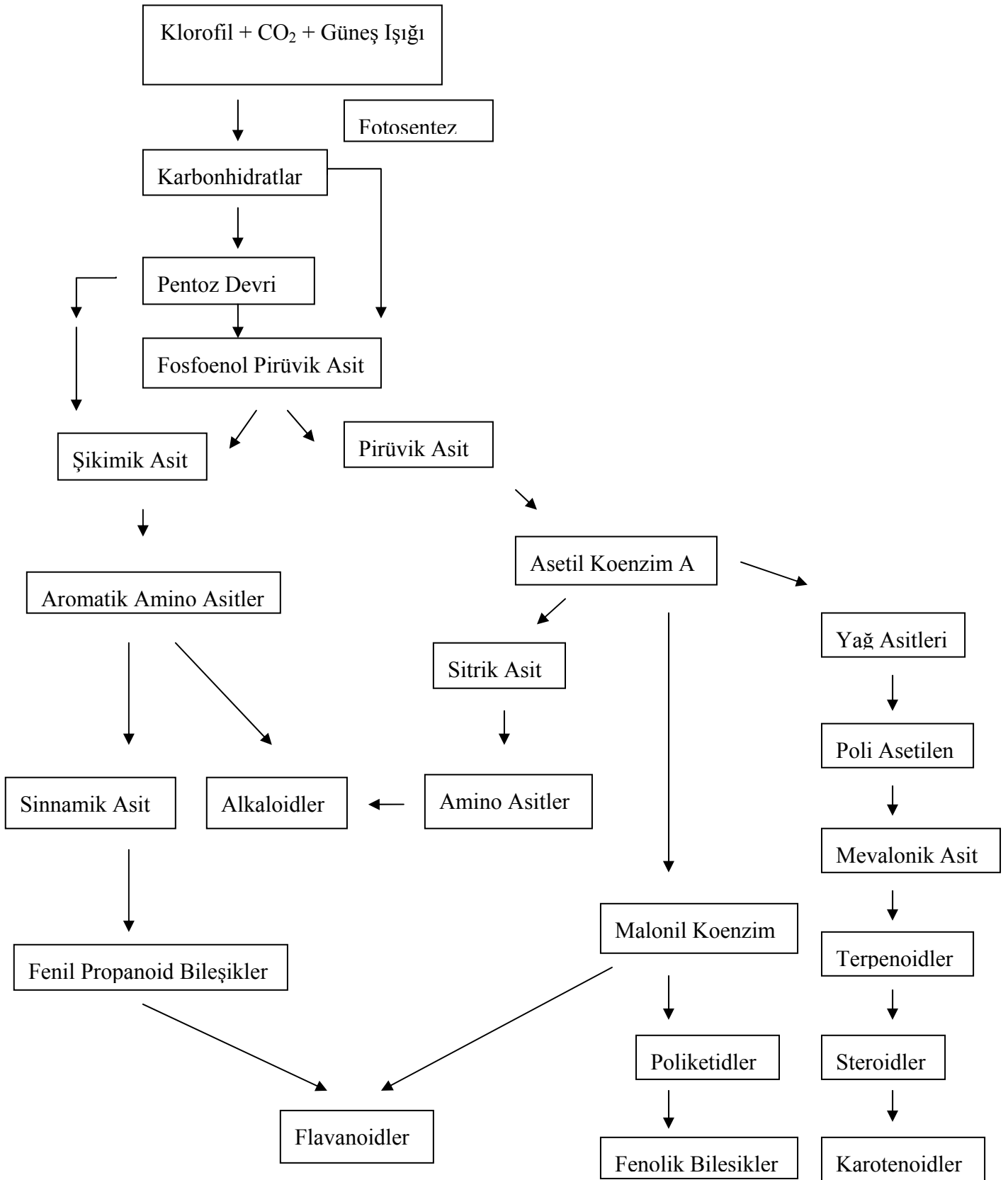
In this study ethylacetat extract (E.A) of the flowers of *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce (Compositae), collected from Van-Beşparmak, was analyzed in terms of chemical composition and biological activity. According to the insecticidal activity and T.L.C results of various extracts, it was decided to study on the flowers' E.A extract. In purifying plant's phytochemicals, chromatographic methods such as column chromatography (CC), thin layer chromatography (TLC) and high performance thin layer chromatography (HPTLC) methods were used. Chemical structures of the isolated compounds were determined by spectral methods such as <sup>1</sup>H NMR ,COSY, <sup>13</sup>C NMR, APT, HSQC, spin-spin decoupling, UV/VIS and IR. As outcome of the isolation three sesquiterpene lactones; parthenolide, 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -trihydroxyeudesm-11-en-8 $\alpha$ ,12-olide and costunolide were obtained. Additionally antimicrobial activities of plant's various extracts were evaluated.

**Keywords:** *Tanacetum abrotanifolium*, sesquiterpene lactones, insecticidal activity, antimicrobial activity.

## 1.GİRİŞ

Doğanın verimli, yenilenebilir kaynakları olan bitkiler, mikroorganizmalar, deniz canlılarının pahalı, ciddi yan etkilere sebep olan sentetik ürünlere nazaran doğal ve ucuz ilaç kaynağı olarak kullanılması son zamanlarda gelişmiş ülkelerde daha çok tercih edilmektedir. (Hanson, 2003). İnsanoğlu tarihin en eski çağlarından beri bitkileri ilaç, gıda, baharat, yakıt, katkı maddesi, boyar madde, mesken yapımı, gerektiğinde savaşta ve avlanmada zehir olarak kullanmıştır (Baytop, 1999; Abu–Dahab ve Afifi, 2007). Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalarda bitkilerin, ekosistemle olan ilişkisinde, çevresel koşullara uyumunda, savunma, korunma, hayatta kalma, nesillerini sürdürme gibi olaylarda çeşitli avantajlar sağlayan ve başta ilaç sanayi olmak üzere kimya, besin, kozmetik, zirai mücadele vb. sektörlerde ekonomik açıdan değerli, sekonder metabolit olarak adlandırılan kimyasal molekülleri sentezledikleri anlaşılmıştır (Sökmen ve Gürel, 2001; Bougard vd., 2001; Namdeo, 2007).

Bitki sekonder metabolitleri bitkinin çevresiyle adaptasyonu ile ilişkili olan fakat hücre büyümesi ve üremenin birincil biyokimyasal yolunun bir parçası olmayan moleküllerdir. Bu bileşik grupları genel olarak fitokimyasallar, bitki ksenobiyotikleri, antinutrasyonel faktörler olarak da ifade edilmektedir. Sekonder metabolitler bitkinin herbivorlar ve patojenlere karşı korunmasında, UV ışınları, tuzluluk, kuraklık gibi zararlı çevresel etmenlerin neden olduğu stres koşullarında direncin arttırılmasında, simbiyozisin (ortak yaşam) regülasyonunda, tohumun çimlenmesinde, bitkinin rekabet içinde olduğu diğer bitki türlerinin kimyasal inhibasyonunda (allelopati), ve dolayısıyla bitkinin türleri arasındaki ve hayvan kominüteleri ile etkileşimlerinde yapıtaşdır (Charwood, 1990; Makkar vd., 2007) . Üretildikleri organizma için üstlendikleri bu çeşitli görevlerin dışında sekonder metabolitler antibiyotik, kemoterapötik, pestisid, immünsüpresif, antilipolitik ajan gibi çok çeşitli farmasötik fonksiyonlara da sahiptir ve bu etkileri nedeniyle yaygın şekilde kullanılmaktadır (Monaghan ve Tkacz, 1990). Bitki sekonder metabolitlerinin çoğu bir bitki cinsine hatta tek bir bitki türüne özgüdür ve diğer bitkiler tarafından üretilmemektedir (Ramachandra ve Ravishankar, 2002). Bitkilerden izole edilen biyoaktif bileşikler gıda katkı maddelerinde, renklendiricilerde, boyalarda, kozmetik ve parfümeride kullanılmaktadır (Baladrin ve Klocke, 1988). Şekil 1.1.'de sekonder metabolitlerin oluşum şeması verilmiştir( Oskay ve Oskay, 2009).



Şekil 1.1 Bitkilerin sekonder metabolitlerinin oluşum şeması.

Kendi kaynağından farklı organizmalarda biyolojik aktivite gösteren doğal ürünlerin izolasyonu çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Bunlar;

1. Saf biyoaktif bileşiğin terapötik ve deneysel açıdan belli yararlar sağlayan uygun ve üretilebilir dozlarda yönetimi
2. Belirli bileşiklerin veya belirli bileşik sınıflarının analitik araştırmalarının geliştirilmesi, örneğin bitkilerin potansiyel toksisitesinin araştırılması veya terapötik formülasyonların, insan veya hayvansal gıdalarının kalite kontrolü
3. Biyoaktif bileşiklerin yapısının belirlenmesiyle, yapısal modifikasyonların birleştirilmesi ve etki mekanizmalarının rasyonelleştirilmesiyle sentetik materyalin üretimi mümkün olmaktadır. Bu da bitkilere bağımlılığı azaltmakta, örneğin biyoaktif bileşiklerin kaynağı olarak ve yeni bileşiğin benzer veya daha istenilen biyoaktivitelere sahip şekilde geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır (Colegate ve Molyneux, 2008).

Bitkilerden izole edilen ve biyolojik aktivitesi belirlenmiş en önemli molekül grupları; polisakkaritler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler, fenoller, amino asitler ve saponinlerdir (Shanker ve Solanki 2000, Zahran vd., 2005). *Tanacetum* türlerinden bugüne kadar yapılan çalışmalarda başta seskiterpen laktonlar olmak üzere, seskiterpenler, triterpenler, kumarinler, monoterpenler ve flavonoidler gibi sekonder metabolitler izole edilmiştir (Gören vd., 2002). Bu çalışmada da *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce bitkisindeki fitokimyasallar araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BİTKİNİN ÖZELLİKLERİ

#### 2.1.1. Compositae Familyası

Compositae (Asteraceae) en çok çiçekli bitki türü olan ve yeryüzünün her yerinde yayılış gösteren familyalardan biridir. Compositae familyasına ait birçok türün farmakolojik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu familyadaki bitkiler diterpenler, flavonoidler ve ağırlıklı olarak, antibakteriyel, antifungal, antihelmintik, antiinflamatuvar, insektisidal, antitümör gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip seskiterpen lakton ve sekonder metabolitleri içermektedirler (Grierson, 1975). Compositae familyası yeryüzünde yaklaşık olarak 1100 cins ve 25000 tür ile temsil edilmektedir. Ülkemizde ise 133 cins ve 430'u endemik olmak üzere 1156 türü bulunmaktadır (Heywood, 1978; Davis vd., 1988).

Compositae familyası, yurdumuzda Asteroideae (Tubuliflorae) ve Cichorioideae (Liguliflorae) olmak üzere iki alt familya altında toplanır. *Tanacetum* L. cinsi Asteroideae alt familyasına girmektedir (Akman, 1998).

Composite familyasındaki bitkiler bir, iki veya çok yıllık, çoğu otsu, nadiren çalı şeklindedir. (Grierson, 1975; Davis vd., 1975). Yapraklar almaşık veya karşılıklı ve stipulasızdır. Bu familyadaki bitkilerin en belirgin özelliği çiçeklerinin sapsız olarak dal üzerinde demet halinde birarada konumlanması ve kapitulum (çiçek kümesi) oluşturmasıdır. Kapitulum yalnızca dilsel veya yalnızca tüpsü çiçeklerden oluşabileceği gibi her ikisini birden de taşıyabilir (Jones ve Luchsinger, 1987). Kapitulum braktelerden meydana gelen bir involukrum (birden fazla çiçeğin bir noktadan çıktığı eksende yer alan brakteler topluluğu) ile sarılmış durumdadır. Çıplak ya da pulmuş yapıda olan reseptakulum üzerindeki çiçeklerin her biri ayrı bir braktenin içinde bulunabilir. Bu braktelerin bulunup bulunmaması, reseptakulum (çiçek tablası) üzerinde konumlandıkları yer, boyutu ve şekli bu familyada cins ve tribüsler (familyanın alt grubu) arasında ayırımı yapmayı kolaylaştırır. Çiçekler hermafrodit, erkek, dişi ya da sterildir. Disk şeklindeki çiçekler genellikle şekilsizdir ve korollanın petalleri birleşik (simpetal) durumdadır. Petaller (taç yaprak) ya çok uzun ya da çok kısa olup loblu petalleri meydana getirirler. Korolla (taç yaprakların tümü) tübüler, ipliksi, dilsel yapıda ya da çift dudaklı olup, genellikle 3 veya 5 dişlidir. Kaliks (sepal topluluğu) tüylü bir papüs (korollanın tabanındaki disk ya da ip şeklinde kümelenen yapı) ile ovaryumun tabanında yer alabilir veya sürekli bir korolla ile kaplı olabilir ya da papüs bulunmayabilir. Stamenler (erkek organ) çoğunlukla 5 tane olup, epipetal, filamentler genellikle serbest ve anterler ise stilusun

(boyuncuk) etrafında toplanmış veya nadiren serbest durumdadırlar. Stiluslar genellikle üst tarafta iki kola ayrılır ve tüpsü çiçeklerin stilusları anterlerden gelen polenleri toplayan tüylere sahiptirler. Ovaryum çiçek tablası içine gömülüdür. Meyveler aken (tek tohumlu ve olgunlaştığında açılıp tohumun çıkmasını sağlayan özel bağlantı yeri olmayan kuru meyve) tipindedir (Davis 1975).

### 2.1.2. *Tanacetum* L. (emend. Briq.) Cinsi

Compositae familyasının Anthemideae tribüsünde yer alan *Tanacetum* cinsi ülkemizde 18' i endemik olmak üzere 60 takson ve 44 tür ile temsil edilmektedir (Davis vd., 1988; Güner vd., 2000 ).

*Tanacetum* türlerinin çoğu dış görünüşleri ile diğer cinslerin türlerine benzer ve kolaylıkla karıştırılabilir. Bu yüzden bu cinsin sistematigi eskiden beri oldukça karışıktır. Bazı sistematikçiler, bu cinsin birçok türünü *Pyrethrum*, *Achillea*, *Leucanthemum*, *Chrysanthemum*, *Matricaria*, *Hemipappus* gibi cinslere sokmuştur. Bundan dolayı cinsin birçok türü çok sayıda sinonime (eş-ada) sahiptir. *Tanacetum* adı Carlous von Linné (1753) tarafından “ Species Plantarum” adlı eserinde verilmiştir. Linné’ nin *Tanacetum* olarak adlandırdığı bitkilerin çoğu daha sonra başka cinslere taşınmış, ayrıca başka cinslerde topladığı bazı bitkiler de sonradan *Tanacetum*’ a transfer edilmiştir. Boissier E. (1875) tarafından yapılan ülkemizdeki ilk kapsamlı sistematik flora çalışması “Flora Orientalis” içerisinde ve *Tanacetum* türleri *Pyrethrum* cinsi altında toplanmıştır. Boissier’ den sonra Grierson (1975), Türkiye’deki *Tanacetum* türleri üzerinde en ayrıntılı çalışmayı yapmıştır ve birçok yanlış düzelterek Türkiye’ ye ait 44 türü “ Flora of Turkey” adlı eserinde düzenlemiştir (Çelik, 1980).

*Tanacetum* türleri, kısa-orta veya uzun, genellikle rizomlu, bazen yarı çalimsı ve çok yıllık bitkilerdir. Bazen dip kısımları odunsudur. Bitkinin tüylerle kaplı yüzeyinde, tüyler seyrek ya da sık, basit ya da çatallı, genellikle salgı tüyleri ile birbirine karışmış halde bulunur; ya da bazen tamamen tüsüz olabilir. Gövde yatık ya da dik, genellikle yapraklı ve dallı, bazen çıplaktır. Yapraklar bütün, dişli pinnatifit veya 1-3 pinnatisekt (tabana kadar yırtık); birincil segmentler her zaman ± aralıklı (bitkinin genç hali dışında), bazen bitişik veya birbirine çok yakındır. Olgun yapraklar tam görünümlüdür. Kapitulum heterogamous (çiçeklerin farklı eşeylere sahip olması durumu) veya homogamous (tüm çiçeklerin aynı eşeyde olması), tek veya daha sıklıkla seyrek veya yoğun korimbus (kapitulumların oluşturduğu şemsiye şeklinde yapı) halindedir. İnvolutrum yarı küresel ya da çan şeklinde; brakteler ise kiremit şeklinde dizili , 3-4 sıralı, lanseolat (mızraksı), ya da oblong (uzun silindir), genellikle kenarları ve uç



kısımları zarsıdır. Çiçek tablası düz ve çıplaktır. Dişi çiçekler genellikle bulunur, üst içe doru genişler  $\pm$  belirgin beyaz, sarı veya pembe ligulalar veya küçük, 3 lopluligulalar involukrumdan hemen hemen daha uzundur ve bazen dişi çiçek hiç bulunmaz. Disk şeklinde çiçekler tübular, uçta 5 loplul ve sarı renklidir. Akenler silindirik ya da uç kısımları geniş çomak şeklinde, 5-10 kaburgalı, genellikle salgı tüyü bulunur; ya da tüysüzdür. Erkek çiçekler sarı renkte, genellikle çok sayıda olup, uç kısımları 3-5 lopluludur. Korona kısa veya neredeyse yok gibi, genellikle kaba dişli veya loplul, bazen tek taraflı ve sadece arka tarafta gelişmiştir (Grierson, 1975; Davis, 1975).

Türkiye Türlerinin Tayin Anahtarı (Davis, 1975 ).

1. Kapitulum heterogamous; kenarlarda dişi çiçekler mevcut, dilsisi (ligulat) fakat bazen belirgin değil ve tüpsü çiçeklerden nadiren uzun.
2. Dişi çiçekler beyaz, soluk kükürt sarısı (fakat parlak sarı değil) veya pembemsi-kırmızı, her zaman belirgin ligulalarla birlikte Grup A
2. Dişi çiçekler parlak ya da koyu sarı, ligulalar bazen belirgin değil Grup B
1. Kapitulum homogamous, tüm çiçekler tüpsü, dişi çiçekler tamamen eksik Grup C

### 2.1.2.1. *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce

Compositae familyasının Anthemideae tribüsünde yer alan *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce bitkisi Türkiye florasında yayılış gösteren *Tanacetum* L. (emend. Briq) türlerinin tayin anahtarına göre C grubunda yer almaktadır (Davis 1975).

Türün Türkiye Florası 'nda (*Flora of Turkey and the East Aegan Islands Vol 5:288*) yer alan Tanıtımı aşağıda verilmektedir:

*Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce in Rep. Bot. Exch. Cl. Brit. Is. 3(6):425(1914). Syn: *Achillea abrotanifolia* L., Sp. Pl. 897 (1753)! *A. myriophylla* Willd., Enum. Pl. Hort. Berol. 2:916 (1809), non *T. myriophyllum* Willd.; *Tanacetum setaceum* Tausch in Flora 12:11 (1829); *T. millefoliatum* Fisch. & Mey. in DC., Prodr. 6:128 (1938); *Gymnocline szowitzii* C. Koch in Linnaea 24:340 (1851), non *Pyrethrum szowitzii* Boiss. (1849); *Pyrethrum polyphyllum* Boiss., Fl. Or. 3:351 *Pyrethrum szowitzii* Boiss. (1849) ; *Pyrethrum polyphyllum* Boiss., Fl. Or. 3:351 (1875); *P.bourgaei* Boiss., 356; *Chrysanthemum pseudotanacetum*

Bornm. in Feddes Rep. 51:110(1942)! *Tanacetum szowitsii* (C.Koch) Sosn. ex. Takhtajan & Federov, Fl. Erevana 311(1945).

Seyrek tüylü bitki. Çiçeklenme zamanında alt kısmı çıplak hale gelen, yapraksı, 60-100 cm uzunluğunda gövdeye sahiptir. Yapraklar 3-pinnatisekt, dış hatlarda ovalleşen, 3-18 cm uzunluğunda, sapsız, primer segmentleri 5-9 çiftli, uzunluğu 3 cm'e kadar ulaşır, sekonder segmentleri 4-5 çiftli, herbiri 3-7 doğrusal mızraksı,  $1,5-3 \times 0,3-0,8$  mm ve uç kısmı dar sivri loplara taşıyan 3-7 çiftlidir. Çok sayıda (15-100 veya daha fazla) kapitulum yoğun kümelenmiştir. İnvolukrum 3,5-5 mm genişliğinde,  $\pm$  kıvrımlı; fillari (involukrumdaki her bir brakte) solgun sınırları olan, dışta mızraksı (lanselat),  $2,5 \times 0,75$  mm, içte doğrusal mızraksı,  $3,5 \times 1$  mm, ve oval yivli (damarlı) uçlara sahiptir. Dişi çiçekler belirgin olmayan, sarı, korollalar (taç yapraklar) 1,5-2 mm ve uçta 3 lopludur. Disk şeklinde çiçekler 2,25 mm. Akenler bezemsi, 2,5-3 mm, 6-8 yivli, korona (taç yaprakların hepsine birden verilen ad) bütün veya düzensizce loplara ayrılmış, 0,3-0,4 mm (Davis, 1975). Şekil 2.1.'de bitkinin resmi verilmiştir.



Şekil 2.1. *Tanacetum abrotanifolium* (L.) Druce

*Tanacetum* L. (EMEND. BRIQ.)

*Tanacetum abrotanifolium* (L.) DRUCE

Ömür: Çok yıllık

Yapı: ot

İlk çiçeklenme zamanı: Temmuz

Son çiçeklenme zamanı: Ağustos

Habitat: Kıyılar, kayalık volkanik yamaçlar, bazen de meşe koruluğu

Minimum yükseklik: 1630

Maksimum yükseklik: 2300

Endemik: -

Genel yayılışı: Ermenistan, K. ve KB. İran (Davis, 1975), Azerbaycan (Davis 1975; Gortapeh vd., 2007)

#### **2.1.2.2. Cinsin Türkiye' deki Yayılışı**

Doğu Anadolu.

**A7** Gümüşhane: Köseadağ, P.E.E Sintenis 180:3255 (*C. pseudotanacetum* tipi)! (Davis, 1975).

**A8** Gümüşhane: Bayburttan Aşkaleye 13 km, 1630 m, A. Huber- Monoth 13001! (Davis, 1975).

**A9** Kars: Yalnızçam Da., 2100-2300 m, D. 32510! (Davis 1975). Kısır dağının kuzeyi, taşlık bölgeler 2100 m (Ocakverdi, 2001).

**B7** Erzincan: Sipikör Da. Erzincan ve Kelkit arası, 2000 m, A. Huber- Monoth. 15819! (Davis, 1975).

**B9** Ağrı: Suluçem (Musun), Balık G.'ün güney ucu , 2300 m, D. 47058! Bitlis: Tatvan, Garzit'ten Reşadiyeye, 1650 m, A. Huber- Monoth. 11219! (Davis, 1975).

**B8** Palandöken Dağları Ejder tepesinin 7500 m güneybatısı, 2600-2900 m (Yılmaz, 2001; Yılmaz vd., 2003)

#### **2.1.2.3. *Tanacetum* L. Türlerinin Biyolojik Etkileri ve Halk Arasında Kullanımı**

*Tanacetum* türleri çeşitli biyolojik etkilerinden dolayı yüzyıllardır halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu bitkilerden elde edilen bileşikler allerjen, antihelmintik, antiinflamatuvar,

antikoagülant, antifibrinolitik, antimikrobiyal, antispasmodik, sitotoksik, fitotoksik, insektisidal, antimigren, antispazmadik gibi çeşitli biyolojik aktivite göstermektedir.

*T. annum*, *T. balsamita*, *T.indicum*, *T. nubigenum*, *T.santolides*, *T. vulgare* ve *T. parthenium* gibi birçok *Tanacetum* cinsi dünyada tedavi amaçlı kullanılmaktadır ve bahsi geçen türlerden son ikisi en çok çalışılan ve en iyi karakterize edilenleridir (Gören vd., 2002).

*T. parthenium* (*Chrysanthemum parthenium*) türü ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda antiinflamatuvar (Collier vd., 1980; Makheja vd., 1982; Heptinstall vd., 1985; Jain ve Kulkarni, 1999; Sur, 2009), allerjen (Hausen ve Osmundsen, 1983; Mensing, 1985; Wahlkvist vd., 2008) , antimigren (Johnson vd., 1985; Murphy vd., 1988; Palevitch vd., 1997; Diener vd., 2005; Tassorelli vd., 2005), antikanser (Ross vd., 1999; Wu vd., 2006; Lesiak vd., 2010), antileishmanial (Tiuman vd., 2005; Nakamura vd., 2007) , antiepileptik (Jager vd., 2006;), antimikrobiyal (Koledera vd., 1996; Shafaghat vd., 2009; Polatoğlu vd., 2010), antiproliferatif (Parada Turska vd., 2007; Weng vd., 2009), UV ışınlarına karşı koruma (Martin vd., 2008), pıhtılaşmanın inhibe edilmesi (Groenewegen vd., 1986) gibi özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu türün ekstreleri ve bitki tozu antimigren özelliğinden dolayı migren tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır ve tarımı yapılmaktadır (Newall, 1996; British Herbal Pharmacopoeia 1996; Bruneton, 1999). Bitki halk arasında ateş düşürücü ve adet düzenleyici olarak, baş ağrısı, diş ağrısı, kulak çınlaması ve baş dönmesine karşı kullanılmaktadır (Newall 1996; British Herbal Pharmacopoeia 1996; Dewick 2001; Gören vd., 2002;).

*T. vulgare* türü ile yapılan çalışmalarda ise bitkinin antiherpetik (Onzato vd., 2009), insektisidal (Ertürk vd., 2004; Ramírez-Erosa vd., 2006), diüretik (Lahlou vd., 2008), antitrombin, sitotoksik (Goun vd., 2002; Ramirez-Erosa vd., 2007), antihelminitik (Magi vd., 2005), antimikrobiyal, antifungal (Holetz vd., 2002), antülser (Tournier vd., 1999), antiinflamatuvar (Mordujovich-Buschiazzo vd., 1996; Schinella vd., 1998), allerjen (Mitchell vd., 1971; Hausen ve Osmundsen, 1983), antioksidan (Juan-Bodaturuange vd., 2009) etkiye sahip olduğu açıklanmıştır. *Tanacetum vulgare* önceleri halk arasında karın ağrısı, bağırsak kurduna karşı, parfüm endüstrisinde, kozmetik ve merhemlerde, lezzet artırıcı olarak kullanılmıştır fakat uçucu yağında zehirli  $\beta$ -tuyon bileşiği saptanması sebebiyle kullanımı kısıtlandırılmıştır (Gören vd., 2002).

*Tanacetum* bitkisinin diğer türleri ile yapılan çalışmalarda ise; *T.cinerarioefoluim* fitotoksik (Sashida vd., 1983), *T. argyrophyllum* (Jawad, 1985), *T.argyrophyllum* var. *argyrophyllum* (Gören vd., 1990) , *T. argyrophyllum* (*C. Koch*) *Tvzel* var. *argyrophyllum* (Polatoğlu vd.,

2010), *T. argenteum* ssp. *argenteum* antimikrobiyal, *T. densum* ssp. *sivasicum* (Gören vd., 1992) antibakteriyel ve antioksidant (Tepe ve Sökmen, 2007), *T. densum* ssp. *amanii* (Gören vd., 1993) antimikrobiyal, *T. balsamita* (Kubo ve Kubo, 1995; Yousefzadi vd., 2009) antimikrobiyal, *T. microphyllum* (Abad vd., 1994) antiinflamatuvar, *T. argentum* ssp. *argentum* (Gören, 1994) sitotoksik ve insektisidal, *T. argentum* ssp. *flabellifolium* antimikrobiyal ve antifungal (Tabanca vd., 2007), *T. praeteritum* ssp. *praeteritum* (Johansson vd., 1996) sitotoksik ve antibakteriyel, *T. niveum* ve *T. ptarmiciflorum* (Brown vd., 1997) antiinflamatuvar, *T. larvatum* antiülser (Petrovic vd., 2003), *T. cadmeum* ssp. *cadmeum* ve *T. cadmeum* ssp. *orientale* (Susurluk vd., 2007) insektisidal, *T. santolinoides* antibakteriyel, antifungal (El- Shazly vd., 2002) ve sitotoksik (Youssef, 2007) , *T. praeteritum* ssp. *praeteritum* sitotoksik (Gören vd., 1996), *T. artemisioides* türünün ise analjezik, antiinflamatuvar ve kalsiyum kanalını bloke edici (Bukhari vd., 2007) özellikleri olduğu saptanmıştır.

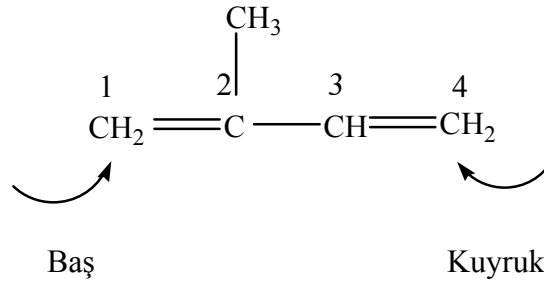
Halk arasında oltu otu olarak bilinen *T. coccineum* türü bit, pire ve kene gibi vücut parazitlerine karşı, sivilcelerin iyileşmesinde, kaşıntılı deri hastalıklarında ve haşere öldürücü olarak kullanılmaktadır (Asımgil 1993). *T. cinerariaefolium* pire otu olarak bilinmekte ve vücut bitine karşı kullanılmaktadır (Güven 1991). Yavşan adıyla bilinen *T. agrophyllum* var. *agrophyllum* bitkisinin herbası uyuza karşı kullanılırken, kılıç otu olarak bilinen *T. balsamita* bitkisinin yaprakları yaraların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (Kırimer 1999).

## 2.2. TERPENLER

Terpenler doğal bileşiklerin içersinde en yaygın olarak bulunan, en fazla çeşitlilik gösteren ve sayıları yaklaşık 30.000 civarında olan organik moleküllerdir. Sadece hidrokarbonlardan oluşabildiği gibi oksijen içeren, alkol, keton, aldehit ve asit grubu taşıyan terpenlere de sıklıkla rastlanır. Terpenler bitki dokularında çoğunlukla serbest olarak, bazıları glikozitleri ya da organik asit esterleri halinde, ya da proteinlerle birleşmiş olarak bulunmaktadırlar. Çeşitli bitkilerde yaygın olarak dağılım gösteren terpenler oksijen içeren terpenoidlerdir (Geissman, vd., 1969; Yurkanis, 1998; Tringali, 2001; Breitmaier, 2006).

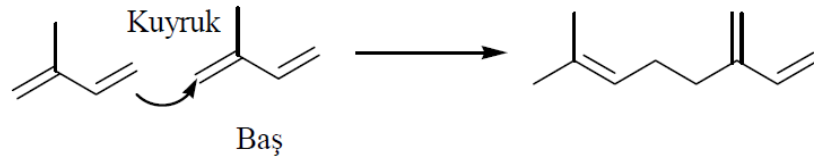
1887 yılında ilk olarak Wallach tarafından öne sürülen ‘izopren kuralına’ göre izopren birimleri (C<sub>5</sub>)<sub>n</sub> olarak adlandırılan 2-metil bütan parçaları biraraya gelerek terpenlerin karbon iskeletini oluştururlar (Breitmaier, 2006; Bhat vd., 2007). Bundan dolayı terpenler izoprenoidler olarak da anılmaktadırlar (Breitmaier, 2006). Ancak Compositae familyasına ait bitkilerden izole edilen bazı terpenoidlerin bu kurala uygun bir şekilde birleşmediği görülmüştür (Dewick, 2001).

İzopren molekülündeki 1 nolu karbon (dallanmış taraftaki) baş olarak adlandırılırken, 4 nolu karbon atomu (dallanma olmayan taraf) ise kuyruk olarak adlandırılır. İzopren kuralına göre terpenler beş karbon atomundan oluşan iskelet yapısına sahip izopren (2-metil 1,3-butadien) birimlerinin baş-kuyruk şeklinde bir araya gelmesiyle meydana gelir (Yeşilada ve Ezer 1996; Breitmaier, 2006). (Şekil 2.2., Şekil 2.3.).




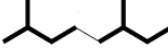
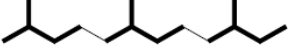
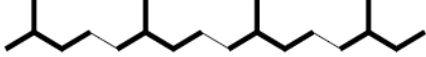
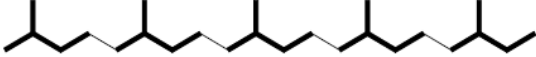
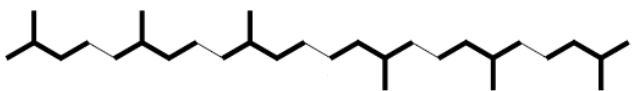
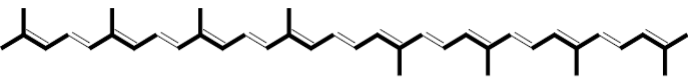
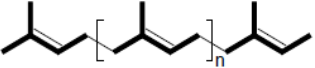
Şekil 2.2. İzopren (2-metil- 1, 3-butadien)

Terpenler sahip oldukları karbon sayısı ve dolayısıyla içerdikleri izopren birimlerine  $(C_5)_n$  göre; hemi- (C5), mono- (C10), seski- (C15), di- (C20), sester- (C25), tri- (C30), tetraterpenler (C40) ve  $n > 8$  ise politerpenler olarak sınıflandırılırlar. (Çizelge 2.1) Mono-, seski-, di- ve sesterpenlerde izopren birimleri baş-kuyruk şeklinde birbirine bağlanır; tri- ve tetra terpenler merkezde bir kuyruk-kuyruk bağlantısı içerirler. (Çizelge 2.1.) (Breitmaier, 2006) Terpenlerin biyosentezi Şekil 2.3.'te verilmiştir.

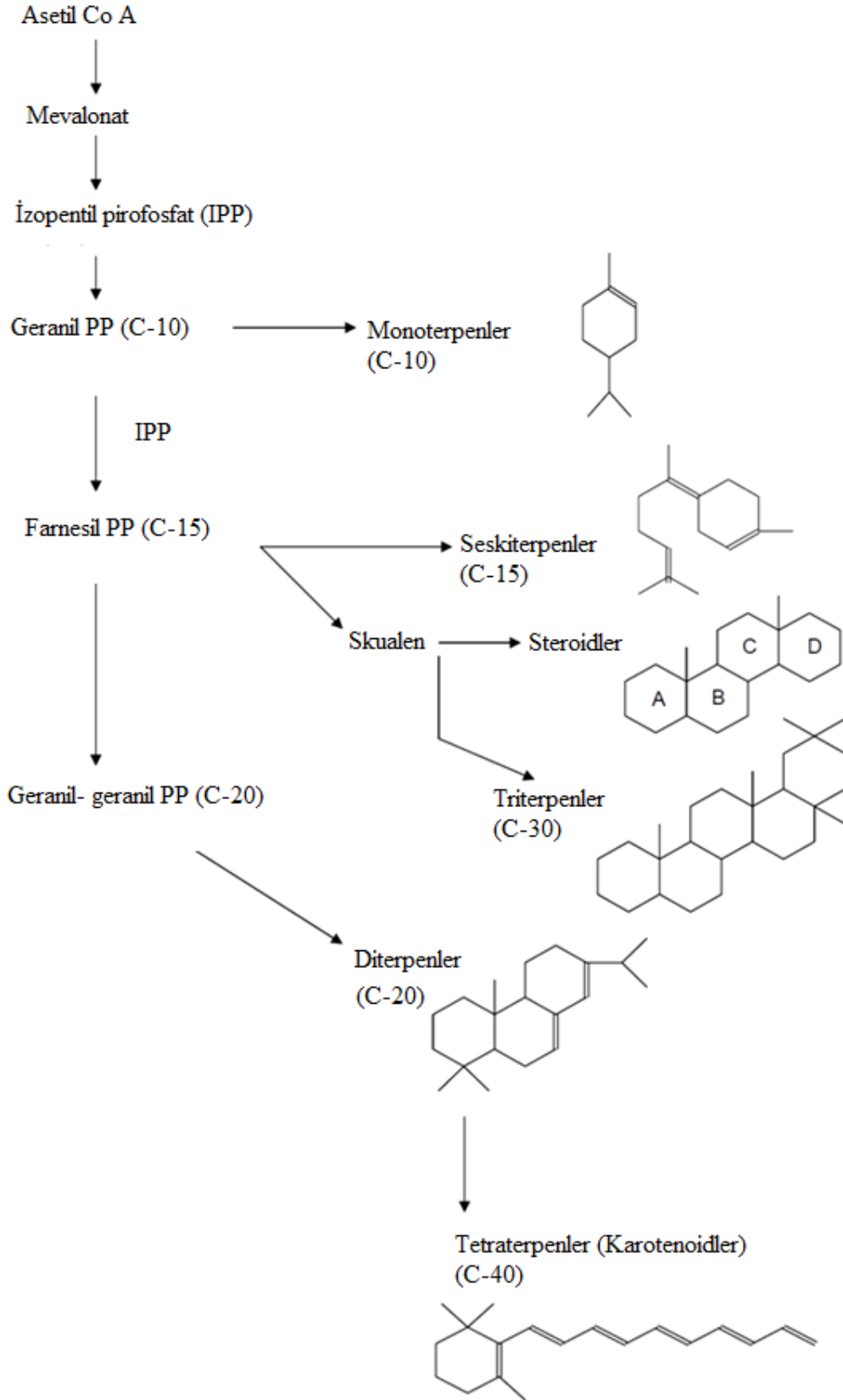


Şekil 2.3. İzopren birimlerinin baş-kuyruk şeklinde kondenzasyonu

Çizelge 2.1. Terpenlerin Sınıflandırılması

| Sınıf                             | Karbon sayısı | İzopren sayısı (n) |  |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|--|
| Hemiterpenler                     | 5             | 1                  |     |
| Monoterpenler                     | 10            | 2                  |     |
| Seskiterpenler                    | 15            | 3                  |   |
| Diterpenler                       | 20            | 4                  |  |
| Sesterpenler                      | 25            | 5                  |  |
| Triterpenler                      | 30            | 6                  |  |
| Tetraterpenler<br>(Karotenoidler) | 40            | 8                  |  |
| Politerpenler                     | N             | n > 8              |  |

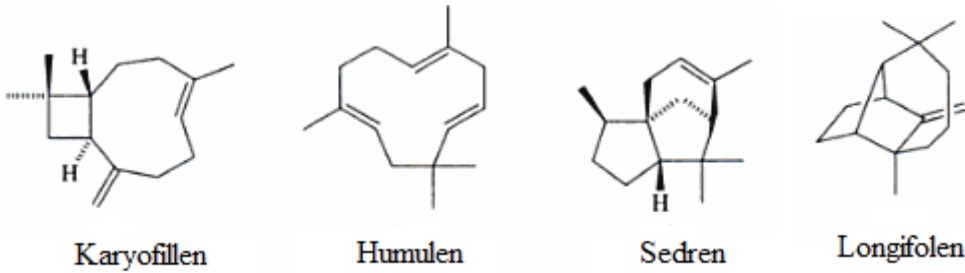




Şekil 2.4. Terpenlerin biyosentezi

### 2.2.1. Seskiterpenler

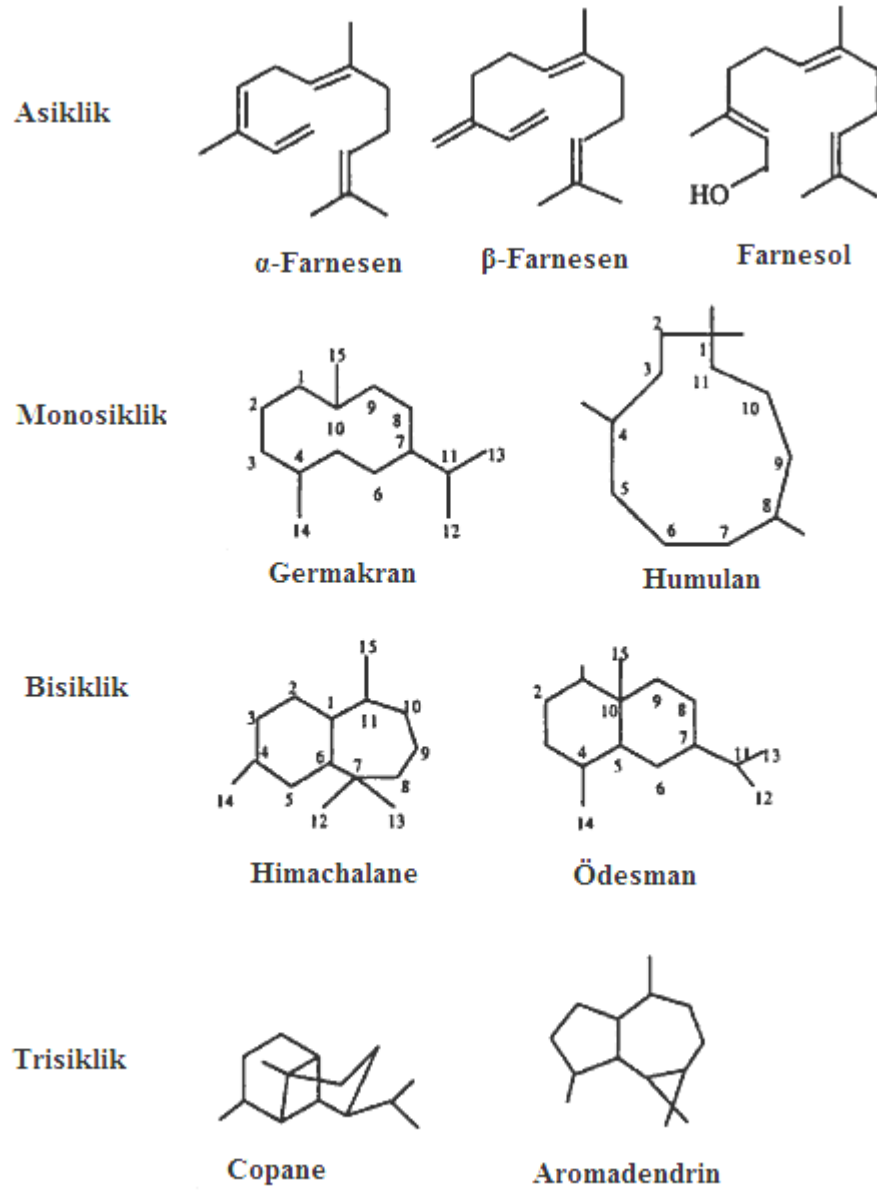
Seskiterpenler üç izopren biriminin biraraya gelmesiyle oluşmuş 15 karbonlu bileşik grubu olarak tanımlanmaktadır (Roberts, 1972). Bilinen binlerce C<sub>15</sub> terpenlerinden onlarcası farnesil pirofosfattan türevlenmiştir; bunlar da yaklaşık 300 farklı iskelet yapısı oluşturabilir. Bilinen seskiterpenlerin çoğu mantar, deniz organizmaları ve *Streptomyces* türlerinden izole edilmiştir, fakat birçoğu çiçekli bitkiler tarafından da üretilmektedir ve çok değişik fonksiyonlar göstermektedir. Birçoğu uçucu yağların bileşenleri olarak bulunurken diğer seskiterpenler böcek çekici, antifeedant (beslenmeyi engelleyici), fitoaleksinler olarak işlev görürler (Crozier vd., 2007). Uçucu yağların yüksek kaynama porsiyonlarında bulunan seskiterpenlerden karyofillen karanfil yağında, humulen şerbetçi otunun, sedren sedir tahtası yağında ve longifolen ise Hint terebentin yağında bulunmaktadır (Hanson, 2003). Bu yapılar seskiterpenlerdeki karbon iskeletlerinin çeşitliliğini göstermektedir. (Şekil 2.5.)



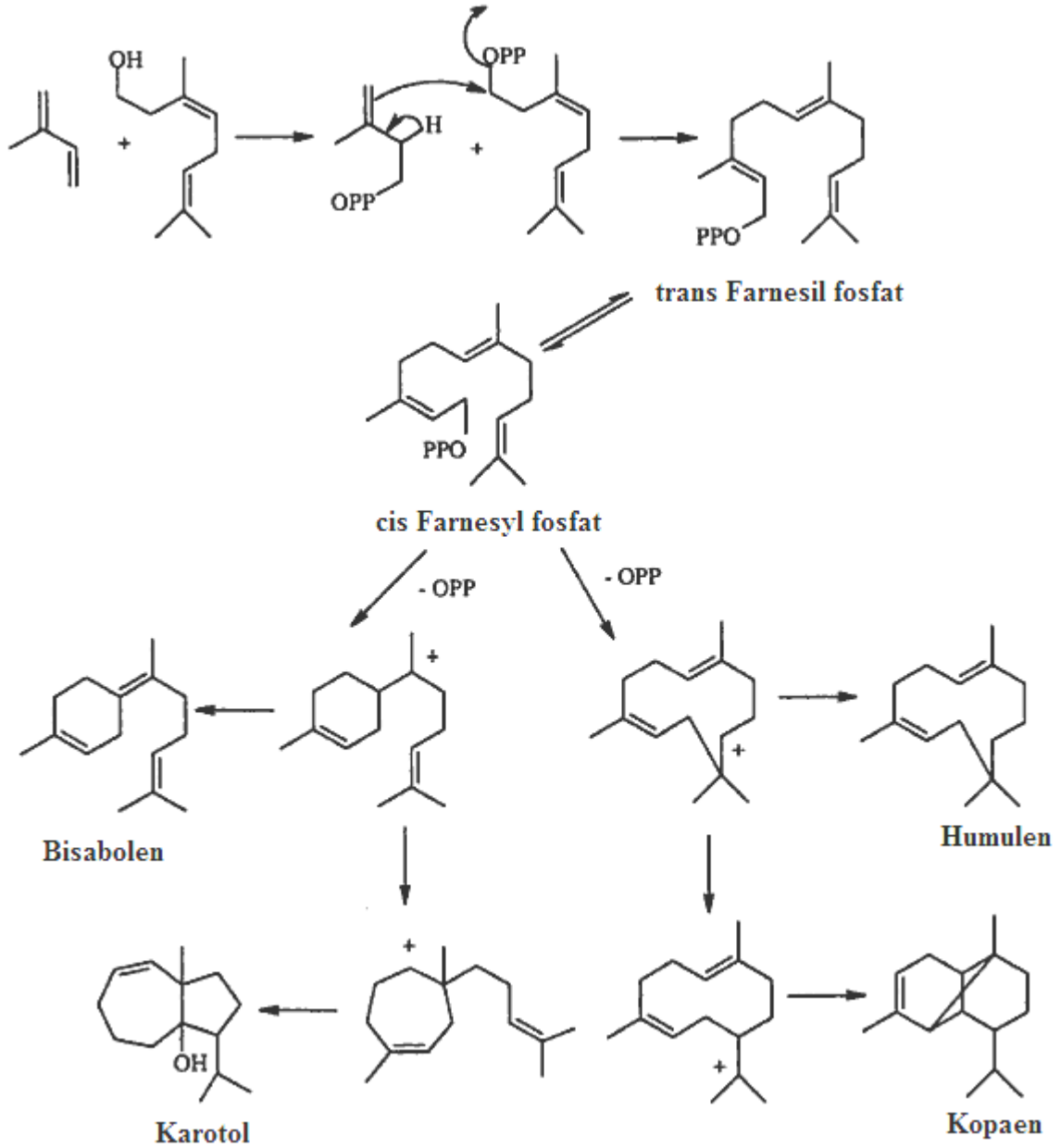
Şekil 2.5. Seskiterpenlerin karbon iskeletleri (Hanson 2003).

Pirenil transferaz reaksiyonunun uzantısı olarak geranil difosfata bir C5 isopentildifosfat biriminin eklenmesi ile seskiterpenlerin öncül molekülü olan farnesil difosfat oluşur. Farnesil difosfat lineer ve siklik seskiterpenler oluşturabilir. Artan zincir uzunluğu ve eklenen çift bağlar ile olası siklizasyon durumları artar ve geniş aralıkta mono-, bi ve tri-siklik yapıları oluşturabilir (Dewick, 2001).

Seskiterpenler yapısındaki halka sayısına göre asiklik, monosiklik, bisiklik ve trisiklik yapıda olabilirler (Şekil 2.6.) (Roberts, 1972; Bhat vd., 2005). Seskiterpenlerin biyosentezi Şekil 2.7.'de verilmiştir (Bhat vd., 2005).



Şekil 2.6. Farklı halka sayısına göre seskiterpenler



Şekil 2.7. Seskiterpenoidlerin biyosentezi ( Bhat, 2005).

### 2.2.1.1. Seskiterpen Laktonlar

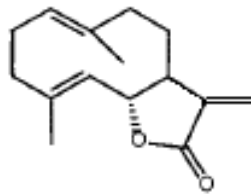
Seskiterpen laktonlar bitkinin özellikle yaprak ve çiçeklerinde olmak üzere tüm kısımlarında bulunan, Compositae ailesinin karakteristik aktif biyolojik ögelerdir fakat aynı zamanda diğer angiosperm ailelerinde de bulunmaktadır (Rodriguez, 1976; Hanson, 2003; Halfon, 2005). Bu acı tadı olan maddeler ana yapısal özellik olarak  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış-  $\gamma$ - lakton içerirler ve bu yapının antitümör, sitotoksik, antimikrobiyal, fitotoksik, antihelmintik, antifungal, diüretik, antiülser ve allerjik aktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Rodriguez, 1976; Dewick, 2001; Gören vd., 2002, Halfon, 2005; Crozier vd., 2007). Bu bileşikler uygun bir nükleofilin Michael- addition reaksiyonuyla güçlü alkilleyici ajanlar olarak düşünülebilir. Bu alkilasyon

reaksiyonlarının biyolojik aktivitenin açıklaması olduğu düşünülmektedir ve aslında çifte bağ veya karbonil grubu kimyasal olarak kaybedildiğinde aktivite tipik olarak kaybedilmektedir (Dewick, 2001). Seskiterpen laktonların insanlarda kontakt dermatite sebep olduğu ve çiflik hayvanlarını zehirledikleri bilinmektedir (Rodriguez, 1976). Seskiterpen laktonlar kemotaksonomik markırlar olmaları nedeniyle de oldukça önemlidir; yapıları familya içerisindeki yerleri ile ilişkilidir (Gören, 2002; Halfon, 2005).

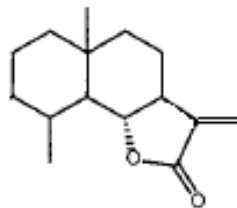
### 2.2.1.2. Seskiterpen Laktonların Sınıflandırılmaları ve Tanınmaları

Seskiterpen laktonların sınıflandırılması karbosiklik iskeletlerine dayanır ve “*olide*” takısı laktonik fonksiyonu belirtir (Fisher, 1979). En yaygın halka iskeletleri germakronolid, ödesmanolid, pseudogayanolide, ksantolid, elemanolid eremofilanolid iskeletleridir. Seskiterpen laktonlar biyogenetik olarak C-4 C-10 ve C-11 konumlarında metil grubu taşırlar ve lakton halkası C-7 konumundan bağlıdır (Tahtasakal, 1996). İskelete  $\gamma$ - lakton parçası 6,7-ya da 7,8. karbona bağlanmış olarak bulunabilir (Halfon, 2005). Genellikle monosiklik, bisiklik, trisiklik yapıya sahiptirler (Fisher, 1979). Seskiterpen laktonlar iskelet sistemlerine dayanarak 4 ana sınıfta ayrılmaktadır ve bu dört ana sınıfın her birinin alt grupları mevcuttur (Fisher, 1979; Tahtasakal, 1996).

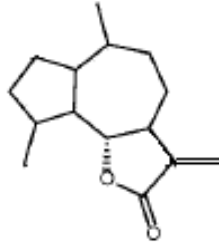
Germakronolidler C-4 ve C-10 konumlarında metil grubu taşıyan, 10’lu halka yapısına sahip bileşiklerdir.



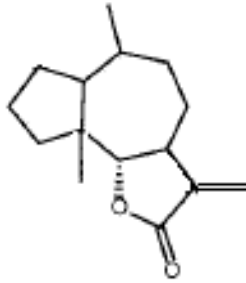
Ödesmanolidler C-4 ve C-10 konumlarında metil grubu taşıyan 6/6’lı halka yapısına sahip bileşiklerdir.



Gayanolidler C-4 ve C-10 konumunda metil grubu taşıyan 5/7'li halka yapısına sahip bileşiklerdir.



Pseudogayanolidler C-5 ve C-10 konumunda metil grubu taşıyan 5/7'li halka sistemine sahip bileşiklerdir. (Yoshioka vd., 1973).



Seskiterpen laktonlar UV'de izole çift bağ halka içinde ise 215-225 nm civarında, halka dışında ise 210-225 nm civarında bir maksimum verir. Konjugasyona bağlı olarak bu bant uzun dalga boyuna kayabilir.

IR 'de -OH grupları  $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ 'de, -C=O grubu  $1735-1750\text{ cm}^{-1}$  dolayında çıkarlar.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda 0.00-2.00 ppm arasında karakteristik pikler verirler ve bu pikler H-13, H-14, H-15 protonlarına ait olan metil pikleridir. Moleküler çevresine bağlı olarak kimyasal kaymalar gözlenebilir. Metilen pikleri komşu grupların türüne göre 1.5- 4.00 ppm arasında, doymamışlık pikleri ise 4.00-7.00 ppm arasında gözlemlenebilir (Gören, 1978). Lakton halkasına ait pikler 4.00 ppm civarında gözlenirken halkadaki kapanma C-6, C-7 ya da C-7, C-8 konumlarından gerçekleşebilir. Bu durum taksonomik bir fark yaratmaz, aynı bitkide iki ayrı yapı gözlemlenebilir (Halfon, 2005).

### 3. DENEYSEL BÖLÜM

#### 3.1. MATERYAL

Bu tez çalışmasında incelenen *Tanacetum abrotanifolium* bitkisi 2006 yılında Prof. Dr. Nezhun Gören tarafından Van Beşparmaktan toplanmıştır. Bitkinin miktarı gövde kısmı 4250 g ve çiçek kısmı 1073 g olarak ölçülmüştür.

#### 3.2. YÖNTEMLER

##### 3.2.1. Ekstraksiyon

Toplanan *Tanacetum abrotanifolium* bitkisi gölgede kurutulduktan sonra kök, gövde ve çiçek olarak ayrılmış, herbiri değirmende öğütülerek toz haline getirilmiştir. Öğütülerek toz haline getirilen kısımlar sırasıyla hekzan, etil asetat (EA) ve metanol (MeOH) ile masere edilmişlerdir. Maserasyonun ardından sıvı kısım süzgeç kağıdı ile süzülerek alınmış ve çözücüler evaporatörde uçurularak ham ekstrale elde edilmiştir. Ekstrelerin insektisidal aktivite ve İ.T.K sonuçlarına bakılarak çiçek E.A ekstresi ile çalışılmaya karar verilmiştir.

##### 3.2.2. Kromatografik Yöntemler

Bitkiden elde edilen 28,2 g çiçek EA ekstresindeki maddelerin izolasyonu ve saflaştırılması için kolon kromatografisi (CC), ince tabaka kromatografisi (TLC), yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC) kullanılmıştır.

##### 3.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Adsorbsiyon prensibine dayalı katı-sıvı kromatografi yöntemi olan bu teknik, ekstreyi fraksiyonlara ayırmak ve fraksiyonlardan saf madde izolasyonu için farklı aşamalarda kullanılmıştır. Çalışma süresince yapılan her kolon için öncelikle kolonda kullanılacak silika jel tartılıp etüvde 1 gece 100 °C'de tutularak nemi uzaklaştırılmıştır. Kolonu yapılacak ekstre veya fraksiyonlar mümkün olduğu kadar az çözücü ile çözülerek yeterli miktarda silikayla karıştırılıp toz haline gelinceye kadar çözücüsü evaporatörde uçurulmuştur. Toz haline gelen silikajel-ekstre karışımı vakumda 1 gece bekletilerek tamamen kurutulmuştur. Kolon dolgu maddesi olarak silika jel 60 (0,063-0,200 mm) MERCK kullanılmıştır. Kullanılacak kolonun boyutlarına göre kolon boyunun 2/3 oranında silikajel tartılarak kolona doldurulmuştur. Doldurulan silikajelin kolona yerleşimini 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 veya deniz kumu yerleştirilerek kolonun hazırlanması tamamlanmıştır. Kolon kromatografisi ile ayrımı istenilen ekstre veya fraksiyonun ince tabaka kromatografisindeki ayrımına göre uygun çözücüler seçilerek elüe edilmiştir. Non-polar çözücülerden polara doğru çeşitli çözücü ve çözücü karışımları ile gradient elüsyon yapılarak ayırım sağlanmıştır.

Bu çalışmada ilk olarak ekstrenin kaba ayrımı için yapılan kolon dahil olmak üzere 5 kolon yapılmıştır. Ekstrenin kaba ayrımında 140 cm uzunluğunda ve 5.5 cm çapında cam kolon kullanılmıştır. 28,2 g çiçek EA ekstresinin kolon kromatografisinde elüsyonda kullanılan çözücü karışımları ve fraksiyonlar aşağıda verilmektedir. Bitkinin çiçek EA ekstresi kısaca TA (TA= *Tanacetum abrotanifolium*) olarak isimlendirilmiştir. TA kolonuna ait fraksiyonlar Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. TA kolon kromatografisi fraksiyonları

| Fraksiyonlar | % Kullanılan çözücü (miktarı)             | Fraksiyon ismi |
|--------------|---|----------------|
| 1.           | % 100 Hekzan (2500 mL)                    | TA 1           |
| 2.           | % 10 EA (250 mL) + % 90 Hekzan (2250 mL)  | TA 2           |
| 3.           | % 25 EA (625 mL) + % 75 Hekzan (1875 mL)  | TA 3           |
| 4.           | % 50 EA (1250 mL) + % 50 Hekzan (1250 mL) | TA 4           |
| 5.           | % 100 EA (2500 mL)                        | TA 5           |
| 6.           | % 10 MeOH (250 mL) + % 90 EA (2250 mL)    | TA 6           |
| 7.           | % 50 MeOH (1250 mL) + % 50 EA (1250 mL)   | TA 7           |
| 8.           | % 100 MeOH (2500 mL)                      | TA 8           |



Ekstrenin kolon kromatografisi ile kaba ayırımından TA1, TA2, TA3, TA4, TA5, TA6, TA7, TA8 olmak üzere sekiz fraksiyon alınmıştır. Fraksiyonlar İTK yapıldıktan sonra ilk iki fraksiyon yağlı bileşikler içerdiğinden çalışılmamıştır. İTK sonucu daha fazla ve düzgün bantlar içeren TA4 ve TA5 fraksiyonlarından miktarının fazla olmasından dolayı TA4 (9,3g) fraksiyonunun kolon kromatografisinin yapılmasına karar verilmiştir. TA4'e ait kolon kromatografisi fraksiyonları Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. TA4 kolon kromatografisi fraksiyonları

| Fraksiyonlar | %Kullanılan çözücü (miktar)                   | İlk fraksiyon | Son fraksiyon |
|--------------|---|---------------|---------------|
| 1.           | % 100 Diklorometan (1000 mL)                  | TA4.1         | TA4.14        |
| 2.           | % 10 EA (100 mL) + % 90 Diklorometan (90 mL)  | TA4.15        | TA4.30        |
| 3.           | % 25 EA (250 mL) + % 75 Diklorometan (750 mL) | TA4.31        | TA4.49        |
| 4.           | % 50 EA (500 mL) + % 50 Diklorometan (500 mL) | TA4.50        | TA4.58        |
| 5.           | % 75 EA (750 mL) + % 25 Diklorometan (250 mL) | TA4.59        | TA4.69        |
| 6.           | %100 EA (1000 mL)                             | TA4.70        | TA4.77        |
| 7.           | %10 MeOH (100 mL) + % 90 EA (900 mL)          | TA4.78        | TA4.80        |
| 8.           | %50 MeOH (500 mL) + % 50 EA (500 mL)          | TA4.81        | TA4.82        |
| 9.           | % 100 MeOH (1000 mL)                          | TA4.83        | TA4.85        |

TA4 fraksiyonunun kolon kromatografisi ile ayırımından 85 fraksiyon alınmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi çalışmaları sonucunda benzer olan fraksiyonlar birleştirilmiştir. Bu fraksiyonların arasından ince tabaka kromatografisinde tek bant veren ve saf olduğu düşünülen TA4.12 dötörökloroformda <sup>1</sup>H NMR, COSY ve APT analizleri yapılmıştır. Fakat 6 mg olan maddenin spektrumlarından verimli sonuç alınamadığından ince tabaka kromatografisine göre TA4.12 maddesini içeren TA4.18 fraksiyonundan çoğaltılmıştır. TA4.18 cam plaklarda preparatif olarak [8 Toluen:2 EA] sisteminde TA4.18.1, TA4.18.2, ve TA4.18.3 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisi sonuçlarına

göre TA4.12 maddesini içeren TA4.18.2 ile çalışılmaya devam edilmiştir. TA4.18.2 [7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 3 Toluen] X 3 sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılarak TA4.18.2.1 ve TA4.18.2.2 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. TA4.12 ile aynı olan TA4.18.2.1 birleştirilmiştir ve bir seskiterpen lakton bileşiği olan costunolide maddesi olduğu belirlenmiştir (16mg). Bu kolonun fraksiyonlarından olan TA4.(19-20) [1 Eter : 1 Toluen] sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi yapılarak TA4.(19-20).1 ve TA4.(19-20).2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. TA4.(19-20).2 [CHCl<sub>3</sub> X 2] sisteminde HPTLC ile TA4.(19-20).2.1 ve TA4.(19-20).2.2 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. TA4.(19-20).2.2 bir seskiterpen lakton bileşiği olan parthenolide olduğu belirlenmiştir (14.2mg). TA4.(23-29) fraksiyonunun İTK sonucu çok fazla üstüste bant vermesi ve miktarın fazla olmasından dolayı kolon kromatografi ile ayrılmasına karar verilmiştir (2.84g). TA4 (23-29)'a ait kolon kromatografisi fraksiyonları Çizelge 3.3.'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. TA 4.(23-29) kolon kromatografisi fraksiyonları

| Fraksiyonlar | Kullanılan çözücü  | İlk fraksiyon   | Son fraksiyon   |
|--------------|--|-----------------|-----------------|
| 1.           | % 100 Diklorometan (1000 mL)   | TA4.(23-29).1   | TA4.(23-29).82  |
| 2.           | % 50 CHCl <sub>3</sub> (100 mL) + % 50 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (90 mL) | TA4.(23-29).83  | TA4.(23-29).99  |
| 3.           | % 100 CHCl <sub>3</sub> (1000 mL)  | TA4.(23-29).100 | TA4.(23-29).115 |
| 4.           | % 50 CHCl <sub>3</sub> (100 mL) + % 50 EA                                      | TA4.(23-29).116 | TA4.(23-29).182 |
| 5.           | % 100 EA (1000 mL)   | TA4.(23-29).183 | TA4.(23-29).223 |
| 6.           | %10 MeOH (100 mL) + % 90 EA (900 mL)   | TA4.(23-29).224 | TA4.(23-29).235 |
| 7.           | %50 MeOH (500 mL) + % 50 EA (500 mL)   | TA4.(23-29).236 | TA4.(23-29).259 |
| 8.           | % 100 MeOH (1000 mL)   | TA4.(23-29).260 | TA4.(23-29).271 |

TA4.(23-29) kolonundan toplam 271 adet fraksiyon elüe edildi. Bu fraksiyonların arasından 245'ten 256'ya kadar birleştirilen fraksiyonlar TA4.(23-29).245-256 olarak adlandırıldı. TA4.(23-29).226-235 [Eter] sisteminde preparatif ince tabaka kromatografisi ile TA4.(23-29).245-256.1 ve TA4.(23-29).245-256.2 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. TA4.(23-29).245-256.2 bir seskiterpen lakton bileşiği olan 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Trihydroxyeudesm-11(13)-en-8 $\alpha$ ,12-olide olarak belirlenmiştir(17mg). Ayrıca daha önce izole edilen TA4.(23-29).226-235.1 ile aynı madde olup miktarının daha fazla ve İTK göre daha temiz olmasından dolayı TA4.(23-29).245-256 ileri analizlerde kullanılmıştır.

### **3.2.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK/ TLC )**

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yöntemi çalışmanın her aşamasında kullanılmıştır. Bu çalışmada 20x20 silika jel 60 F<sub>254</sub> (MERCK) aluminyum hazır TLC plaklar kullanılmıştır. Plağa tatbik edilen maddelerin uygun çözücü sisteminde yürütülmesiyle kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonların saflık kontrolü ya da ayırım için uygun çözücü sisteminin bulunması amacıyla bu yöntem kullanılmıştır. Çözücü yardımıyla plakada ilerleyen maddenin gözlemlenebilmesi için kuruyan plaklara karanlık odada Camag marka UV lamba altında 254 nm' de incelenmiştir. UV lambasında görünmeyen maddelerin gözlemlenebilmesi için plakların üzerine serik sülfat belirteci püskürtüldükten sonra hotplate üzerine ısıtılarak görünür hale getirilmiştir.

### **3.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi**

Preparatif İnce Tabaka Kromatografisinde miktarı fazla olan fraksiyonların kaba ayırımında CAMAG plak dökme aleti ile hazırlanan cam plaklar kullanılırken miktarı az olan maddelerde silikajel kaplı aluminyum plaklar kullanılmıştır. 20x20cm cam plaklar, 150 g 60 HF<sub>254+366</sub> (Merck) silika jel ile 300 mL saf su takriben yarım saat boyunca çalkalanmasıyla hazırlanan homojen silika jel-saf su karışımı CAMAG plak dökme aleti yardımıyla cam plaklara 0,5  $\mu$  kalınlığında kaplanmıştır. Hazırlanan plaklar kuruması için 1 gece oda sıcaklığında kurutulmuştur. Ertesi gün kuruyan plakların aktive edilmesi için etüvde 105 °C' de 1 saat bekletilmiştir. Plakların hazırlanışı tamamlandıktan sonra ayırımı istenilen madde plak boyunca tatbik edilerek uygun çözücü sisteminde yürütülmüştür. Plaklar kuruduktan sonra İ.T.K 'da olduğu gibi UV lambasında ve serik sülfat belirteciyle ayrılan bantlar işaretlenip plaklardan kazınarak alınmıştır. Erlene alınan silikajelin üzerini örtecek kadar EA çözücüsü ilave edilerek 1 gece bekletilmiştir. Ertesi gün süzölüp silikası uzaklaştırılan maddenin çözücüsü evaporatörde buharlaştırılarak madde yeni işlemlere hazır hale getirilmiştir.

#### **3.2.2.4. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC)**

İ.T.K ile ön çalışması yapılarak ayrımı sağlayan uygun çözücü sistemi ve konsantrasyonu saptanan ve kritik miktarlardaki iki veya daha fazla maddenin ayrımının en etkili bir şekilde sağlanması için bu yöntem kullanılmıştır. HPTLC cihazında da 20x20 silika jel 60 F<sub>254</sub> (MERCK) alüminyum hazır TLC plaklar kullanılmıştır. Plaklar optimum yürüme mesafesine göre kesilerek CAMAG Linomat 5 cihazına ekim için yerleştirilmiştir. Maddemiz cihazın şırıngasıyla uygun miktarda çekilerek cihaza yerleştirilmiştir. Cihazdan kullanılacak şırınga boyutu, çözücü sistemi, örneğin çözündüğü çözücü tipi, aplikasyon pozisyonu, aplikasyon hacmi gibi kriterler seçilerek ekimin başlama komutu verilmiştir. Cihaz azot gazı yardımıyla enjektördeki maddeyi yerleştirmiş olduğumuz plaka eşit şekilde püskürterek verimli bir ekim sağlamaktadır. Cihazın ekimi bitirmesinden sonra plaklar alınarak uygun çözücü sisteminde yürütülmüştür ve daha sonra UV lambasında istediğimiz sonucu elde edip etmediğimiz kontrol edilmiştir. Maddeler ayrılmış ise bantlar kesilerek 1 saat çözücüde bekletilip daha sonra süzölmüştür. Çözücüsü evaporatörde buharlaştırılarak maddenin saflığı İ.T.K ile teyid edildikten sonra maddeler NMR için hazırlanmıştır.

#### **3.2.4. Spektroskopik Yöntemler**

##### **3.2.4.1. IR Spektroskopisi**

IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum One FT-IR Spectrometer aletinde alınmıştır. Çözücüsü tamamen uçurulduktan sonra kristal bir yapı alan maddeden bir miktar alındıktan sonra ATR kristalinin üzerine yerleştirilerek spektrumu çekilmiş ve yapıdaki fonksiyonel gruplar gözlemlenmiştir.

##### **3.2.4.2. Ultraviyole Spektroskopisi (UV/VIS)**

Spektrumlar Perkin Lambda 25 UV/VIS spektrometre cihazında kuvars küvetlerde alınmıştır.

##### **3.2.4.3. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)**

Ekstraksiyon, kromatografik yöntemler kullanılarak izole edilen ve saf olduğu düşünülen maddelerin yapı tayininde nükleer manyetik rezonans spektroskopisi kullanılmıştır. Spektrumlar Varian marka 400 MHz Mercury-VX 400 BB model NMR cihazında alınmıştır. Maddelerin yapısının aydınlatılmasında <sup>1</sup>H NMR, COSY (Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence), APT (Attached Proton Test) ve çift rezonans

yöntemleri kullanılmıştır. NMR numunelerinde çözücü olarak  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$  , ve  $D_2O$  kullanılmıştır.

### **3.2.5. Belirteçler**

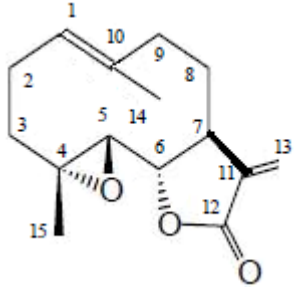
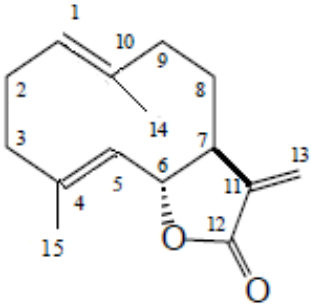
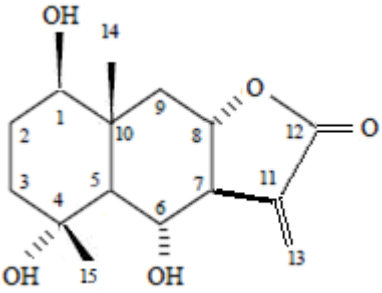
Serik Sülfat Belirteci:10 g Seryum (IV) sülfat, 50 mL sülfürik asit, 50 mL saf su karışımı 500 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.

### **3.2.6. Çözücüler**

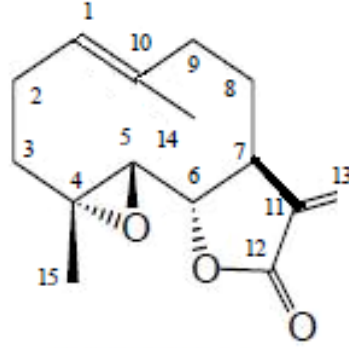
Ekstraksiyon, kolon kromatografisi gibi ön ayırma işlemlerinde teknik çözücüler distile edildikten sonra kullanıldı. Maddelerin saflaştırılmasında Merck çözücüler, spektral analizler için dötöro çözücüler kullanıldı.

## 4. BULGULAR

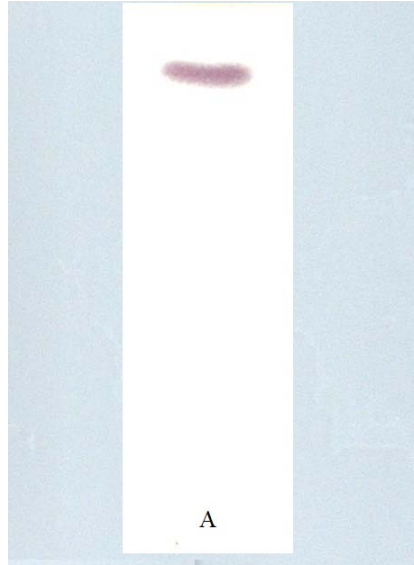
Çizelge 4.1. İzole edilen bileşiklerin özellikleri

| Bileşğin Adı                                    | Türü               | Kristal Yapısı      | Renk Özellikleri  | Yapısı  |
|---|--------------------|---------------------|---|---|
| Parthenolide                                    | Seskiterpen lakton | Beyaz kübik kristal | UV (254 nm)- Koyu mor<br><br>Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O - Fuşya         |    |
| Costunolide                                     | Seskiterpen lakton | Açık sarı           | UV (254 nm)- kahverengi<br><br>Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O - mavimsi gri |  |
| 1β,4α,6α-Trihydroxyeudesm-11(13)-en-8α,12-olide | Seskiterpen lakton | Beyaz iğne kristal  | UV (254 nm)-mor<br><br>Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O -siyah                |  |

#### 4.1. A Bileşiği: Parthenolide



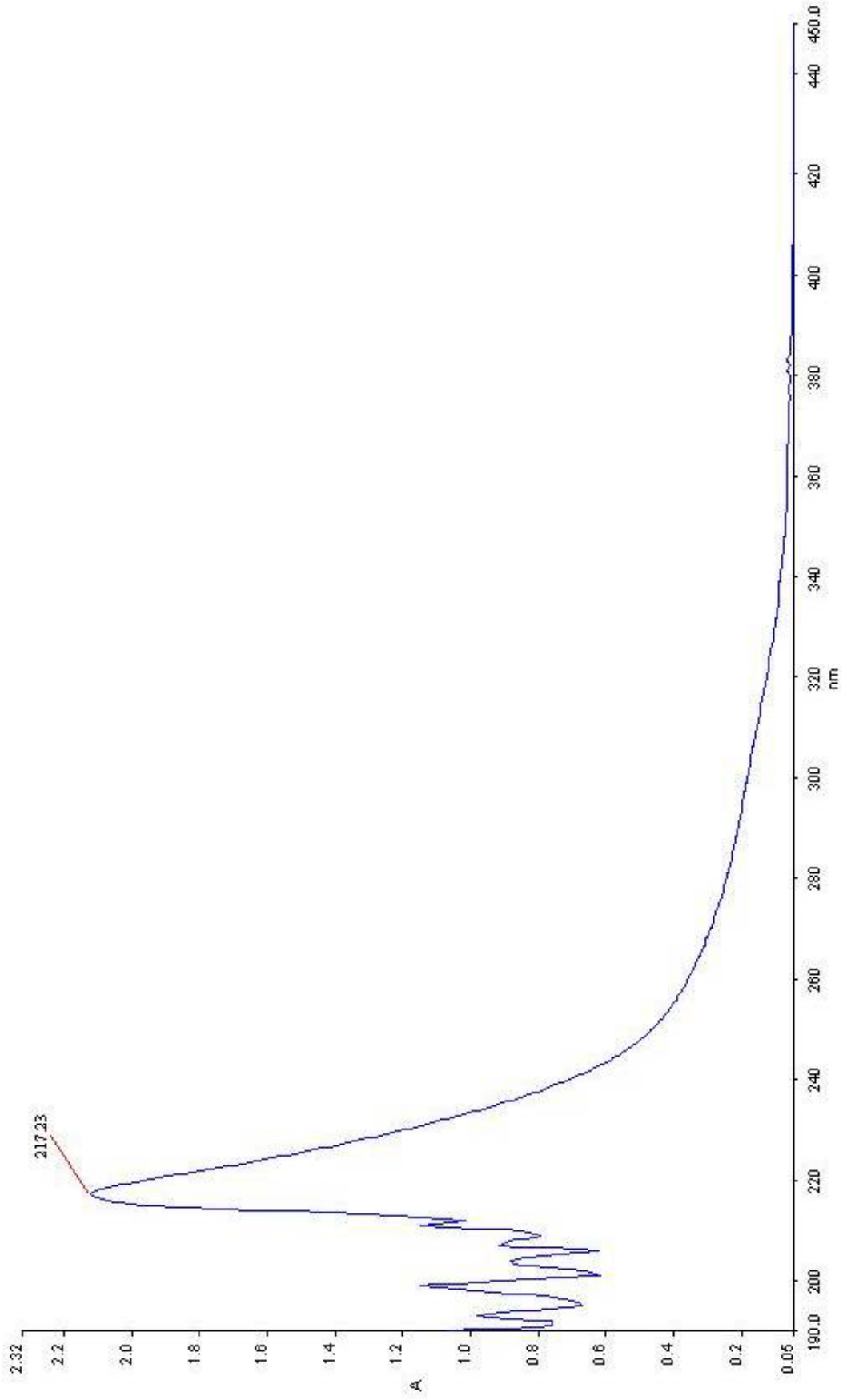
İzole edilen bu bileşik beyaz renkte ve kübik kristalize bir yapıda olup silika jel plakta UV (254 nm) altında koyu mor görünmekte, 366 nm'de ise görünmemektedir. Seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C' de yakıldığında da rengi fuşya pembesine dönüşmektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. A bileşiğinin [8 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2 Eter] sisteminde yürütüldükten sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C'de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı.

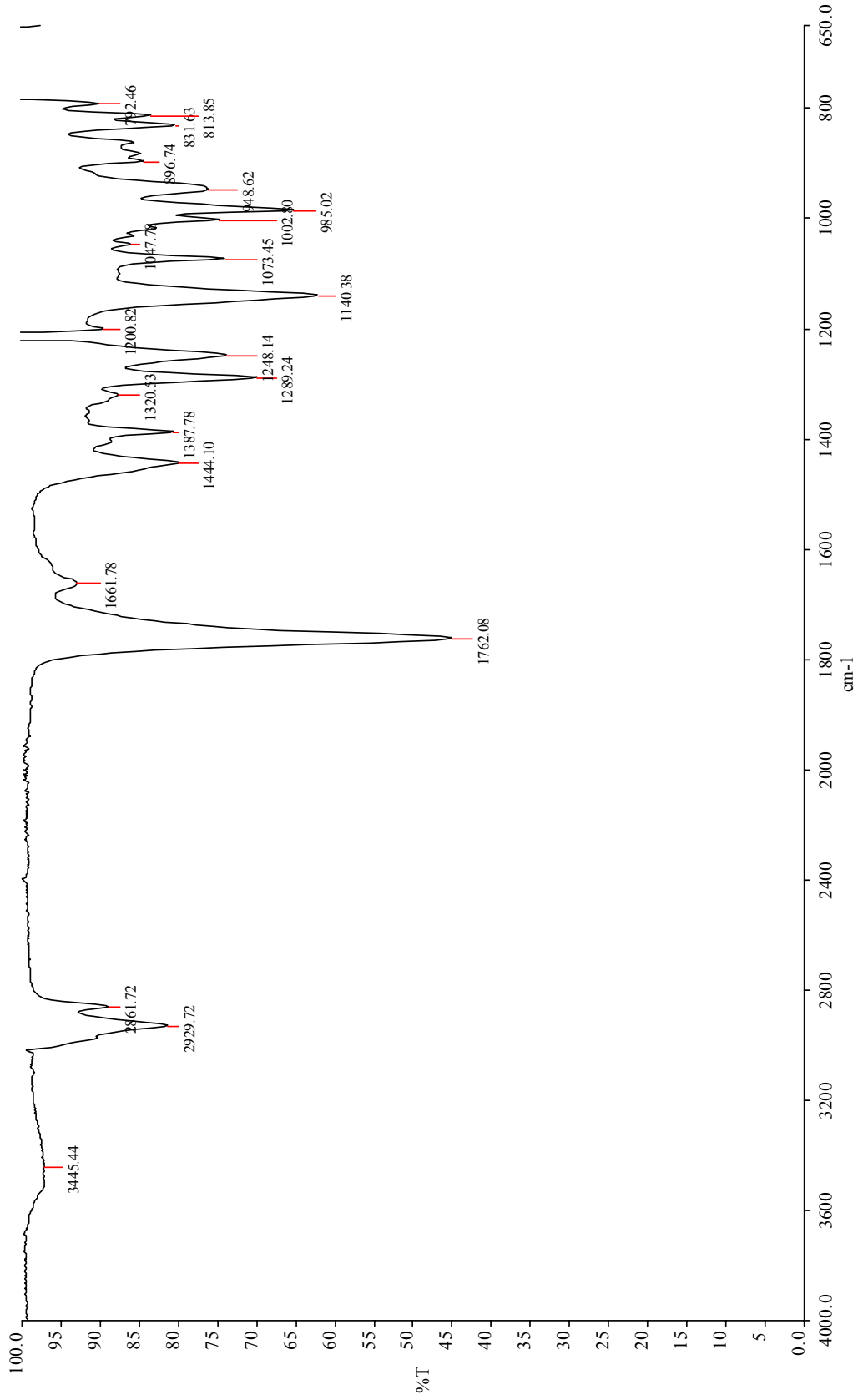
Perkin Lambda 25 UV/VIS spektrometre cihazında kuvars küvetlerde CHCl<sub>3</sub> çözücüsünde alınan UV spektrumunda 217 nm'de maksimum absorbanans göstermiştir (Şekil 4.2.)

İR spektrumunda 2929.72 cm<sup>-1</sup>' ve 2861.72 cm<sup>-1</sup> de CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> gerilim bantları, 1762.08 cm<sup>-1</sup> de α,β-doymamış-γ-lakton grubu, 1661.38 cm<sup>-1</sup>'de doymamışlık gözlenmiştir. (Şekil 4.3.)



Şekil 4.2. A bileşinin UV spektrumu





Şekil 4.3. A bileşiğinin IR spektrumu

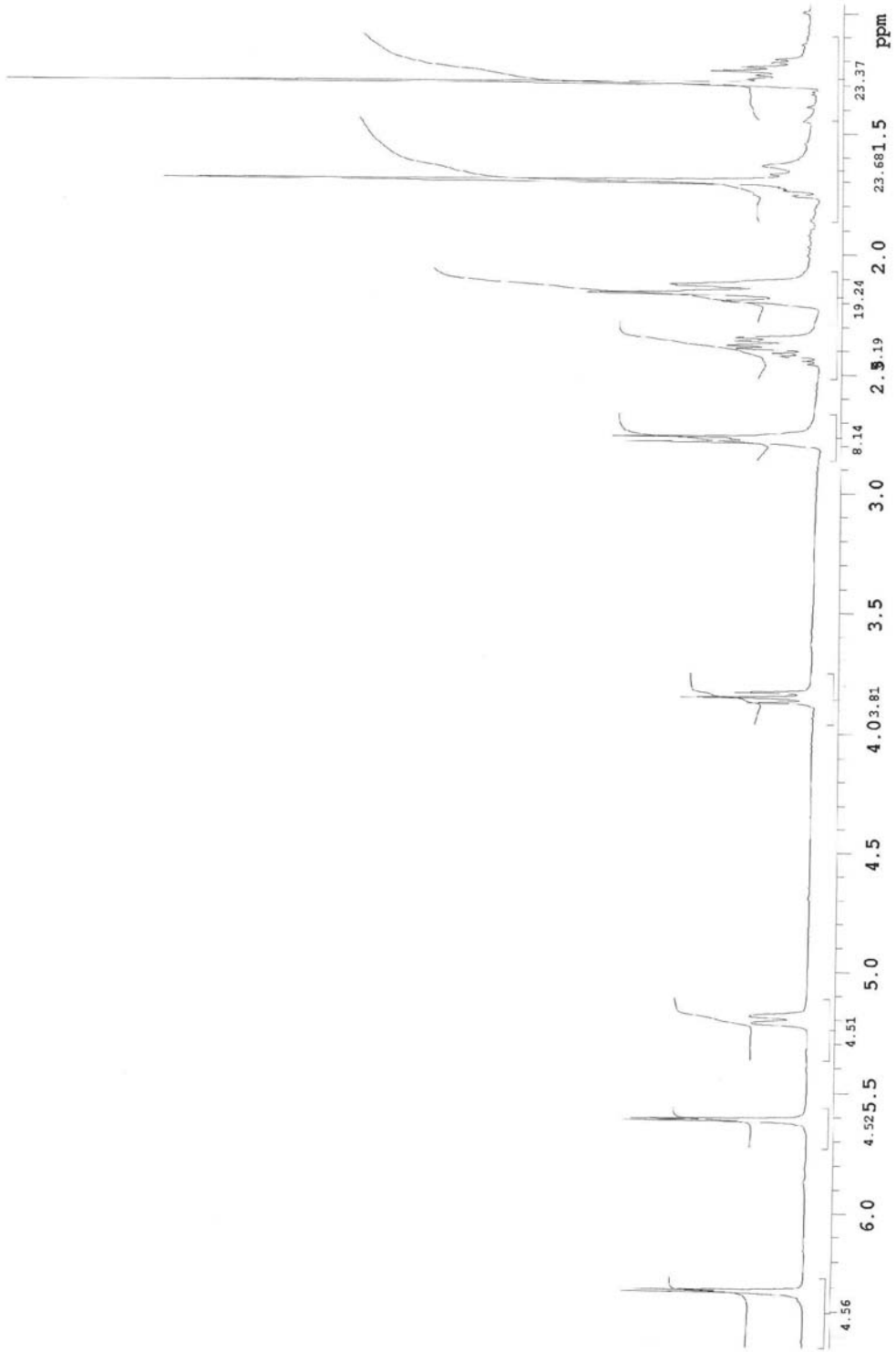
Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR' ı  $\text{CDCl}_3$ 'de çekilmiştir. Buna göre; ekzosiklikmetilen protonlarına ait sinyaller  $\delta$  6.32 (H-13, d, 3.9 Hz.),  $\delta$  5,62 (H-13', d, 3.12 Hz.), metil protonları ise  $\delta$ 1.72 (H-14, s) ve  $\delta$  1.29 (H-15, s) de gözlemlendi. Çifte bağa komşu metin protonu  $\delta$  5.2 (H-1, brd d, 10.15 Hz), epoksi protonu  $\delta$  2.79 (H-5, brd d, 8.59 Hz.), lakton protonu  $\delta$  3.85 (H-6, t, 8.20 Hz) ve H-2  $\delta$  2.3- 2.46 (m) da gözlemlendi. (Çizelge 4.2., Şekil 4.4.)

COSY spektrumunda bileşikteki protonlar arasındaki etkileşimler, APT spektrumunda molekülde bulunan metil, metilen, metin ve katerner karbon atomları gözlemlenmiştir. (Çizelge 4.2., Şekil 4.5., Şekil 4.6., Şekil 4.7.)

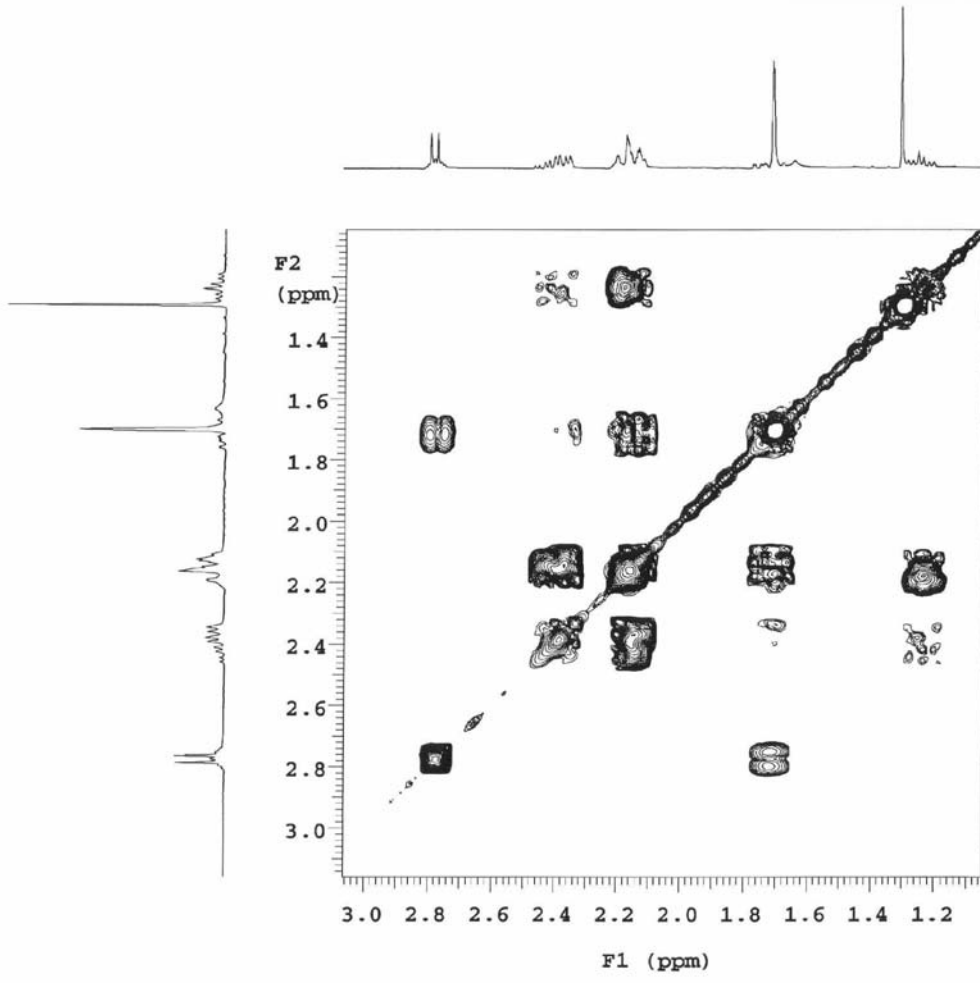
Çizelge 4.2. A bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) COSY ve  $^{13}\text{C}$  NMR NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) değerleri

| H   | $^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ) | COSY    | C  | $^{13}\text{C}$ NMR( $\delta$ ) |
|-----|-------------------------------|---------|----|---------------------------------|
| 1   | 5.20, brd d (J=10.15 Hz)      | 14, 2   | 1  | 125.27                          |
| 2   | 2.30- 2.46 , m                | 1, 3,3' | 2  | 24.13                           |
| 3   | 2.05-2.20 , m                 | 2,2'    | 3  | 36.35                           |
| 4   | -                             | -       | 4  | 61.52                           |
| 5   | 2.79,brd (J= 8.59 Hz)         | 6       | 5  | 66.38                           |
| 6   | 3.85, t (J= 8.20 Hz)          | 5,7     | 6  | 82.44                           |
| 7   | 1.50-1.60 (m)                 | 6, 8    | 7  | 47.66                           |
| 8   | 2.05-2.20 (m)                 | 9,9', 7 | 8  | 41.20                           |
| 9   | 2.05-2.20 (m)                 | 8       | 9  | 30.64                           |
| 10  | -                             | -       | 10 | 134.58                          |
| 11  | -                             | -       | 11 | 139.23                          |
| 12  | -                             | -       | 12 | 169.24                          |
| 13  | 6.32, d (J=3.90 Hz)           | *       | 13 | 121.23                          |
| 13' | 5.62, d (J=3.12 Hz)           | *       | 14 | 17.21                           |
| 14  | 1.72, s                       | 1       | 15 | 16.94                           |
| 15  | 1.29, s                       | *       |    |                                 |

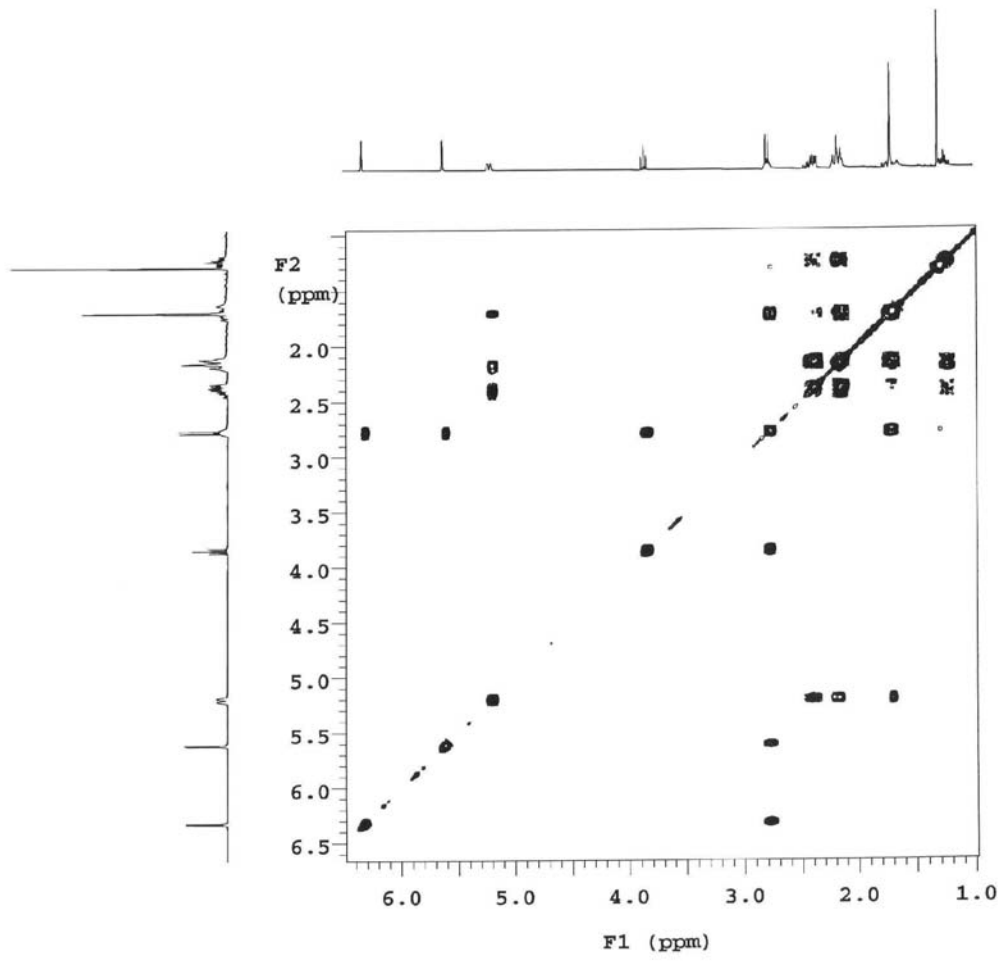
\*Gözlenemedi



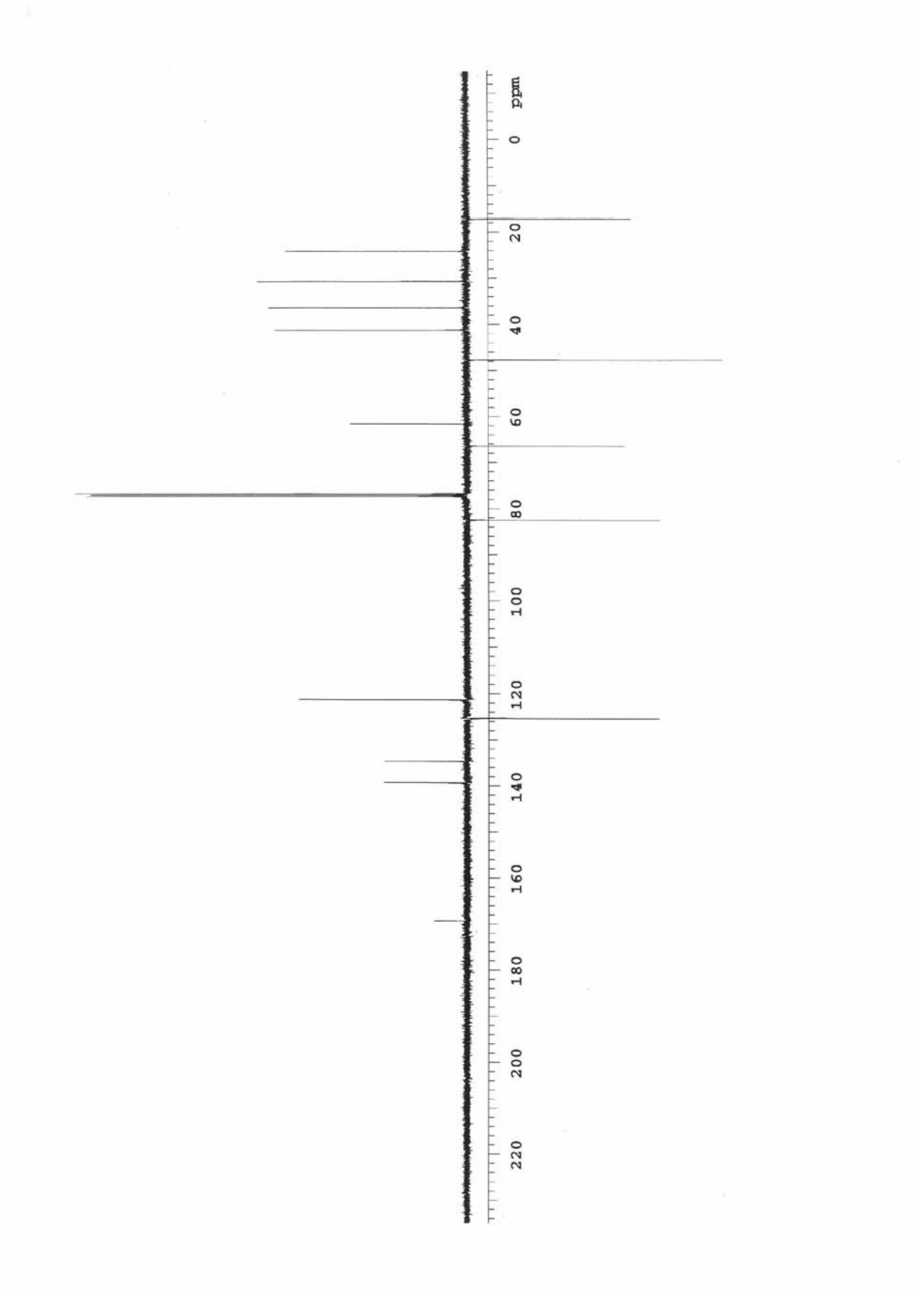
Şekil 4.4. A bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) spektrumu



Şekil 4.5. A bileşiğinin COSY (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) spektrumu

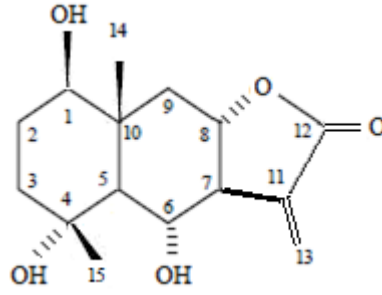


Şekil 4.6. A bileşiğinin COSY (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) spektrumu



Şekil 4.7. A bileşiğinin APT (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) spektrumu

#### 4.2. B bileşiği: 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Trihydroeudesm-11(13)-en-8 $\alpha$ ,12-olide



İzole edilen kristal yapıdaki bu bileşik silika jel plakta UV (254 nm) altında mor renkte, seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C’ de yakıldığında da siyah renk almaktadır (Şekil 4.8.)

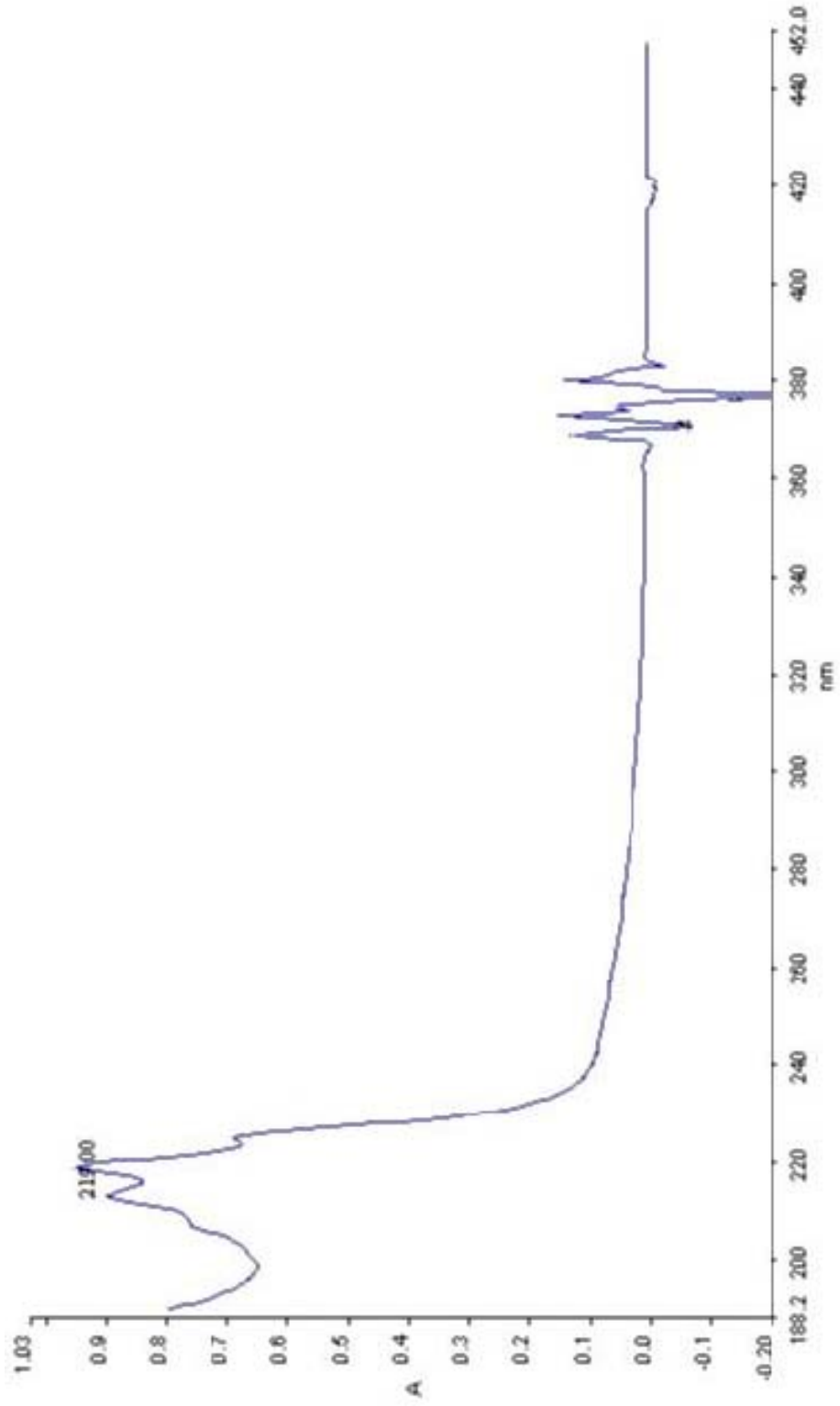


Şekil 4.8. B bileşiğinin [sadece EA] sisteminde yürütüldükten sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C’de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı.

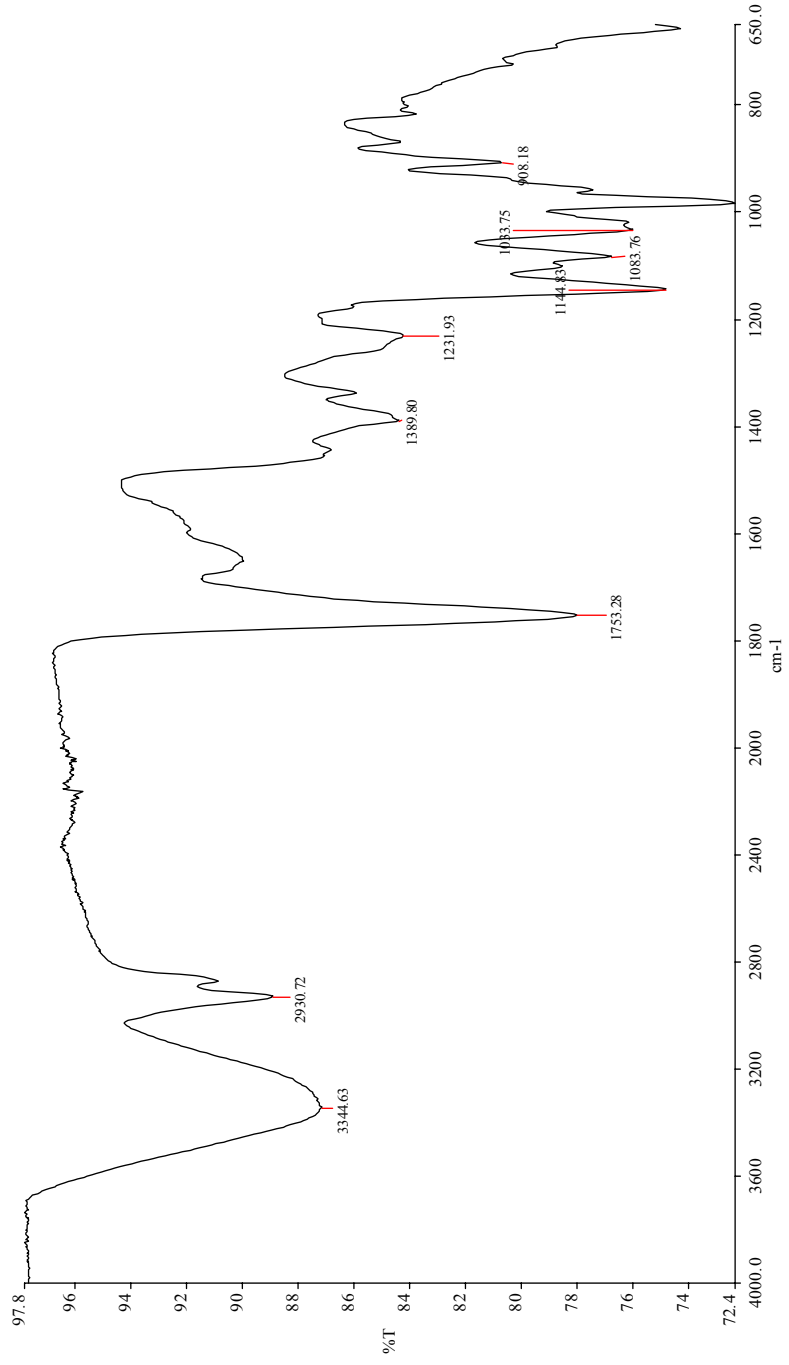
Perkin Lambda 25 UV/VIS spektrometre cihazında kuvars küvetlerde CHCl<sub>3</sub> çözücüsünde alınan UV spektrumunda 219 nm’de maksimum absorbanans göstermiştir (Şekil 4.9.).

IR spektrumunda 2930.72 cm<sup>-1</sup>’ de CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> gerilim bantları, 1753.28 cm<sup>-1</sup>’ de  $\alpha$ ,  $\beta$  - doymamış -  $\gamma$ - lakton grubu gözlenmiştir (Şekil 4.10.).





Şekil 4.9. B bileşinin UV spektrumu



Şekil 4.10. B bileşiğinin IR spektrumu

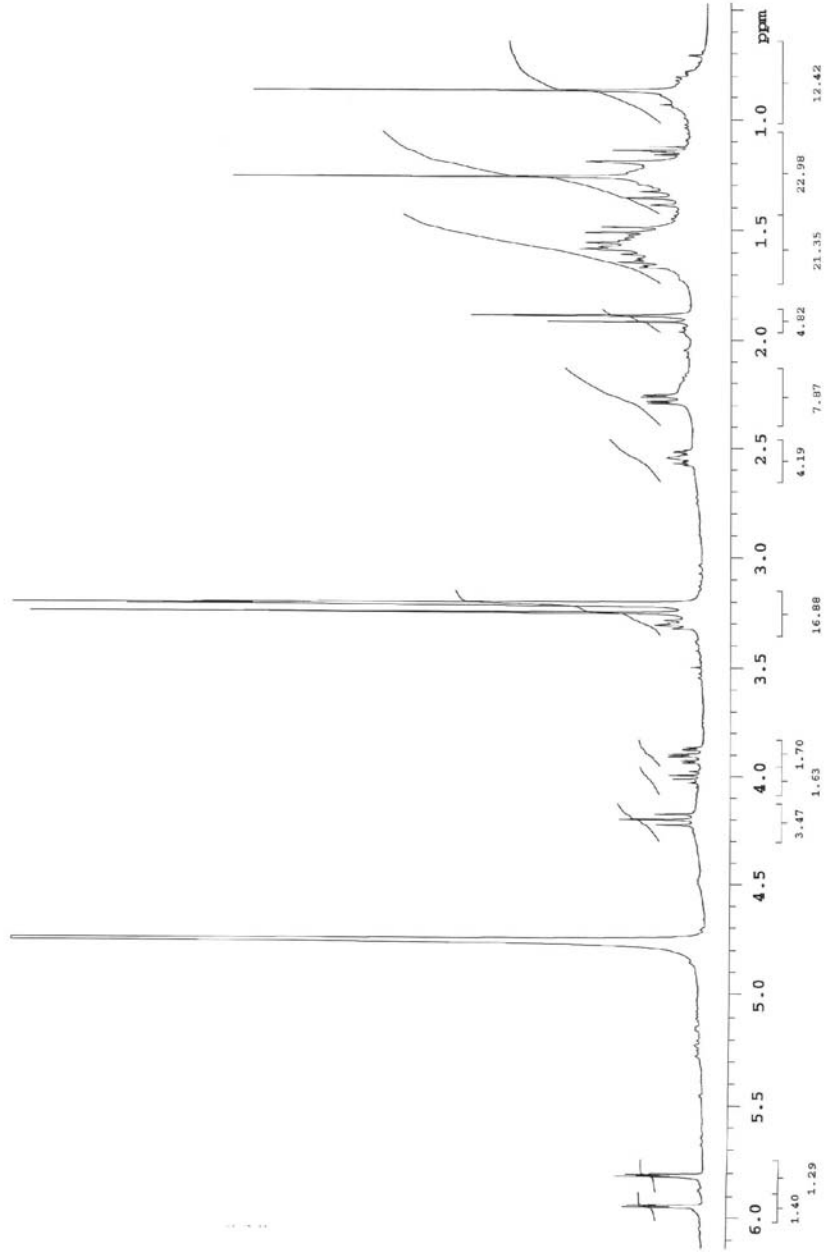
Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR' ı  $\text{CD}_3\text{OD}$ 'de ve daha sonra bazı piklerin ayrılması için dötoro piridinde çekilmiştir.  $\text{CD}_3\text{OD}$ 'de çekilen spektrumda; ekzometilen protonlarına ait sinyaller  $\delta$  5.95 (H-13, d, 3.13 Hz),  $\delta$  5,81 (H-13', d,  $J=3.13$  Hz) de, metil protonları ise,  $\delta$  0.86 (H-14, s) ve  $\delta$  1.26 (H-15, s) da görüldü. Hidroksil grubuna bağlı metin protonu  $\delta$  3.28-3.32 civarında (H-1,m), lakton halkasının H-7 metin protonu  $\delta$  2.50-2.58 ppm civarında (H-7, brd d,  $J=8.59$  Hz.), lakton halkasına komşu hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonun metin protonu  $\delta$  4.2 (H-6, dd,  $J=9.76;10.15$  Hz) , lakton protonu  $\delta$  3.9 (H-8, ddd,  $J=11.81;11.32;3.5$  Hz)'de ve H-9 2.27 ppm'de (H-9, dd,  $J=3,51; 11.32$  Hz) gözlendi. (Çizelge 4.3.)

COSY spektrumunda bileşikteki visinal protonlar arasındaki etkileşimler, APT spektrumunda molekülde bulunan metil, metilen, metin ve katerner karbon atomları gözlemlenmiştir.

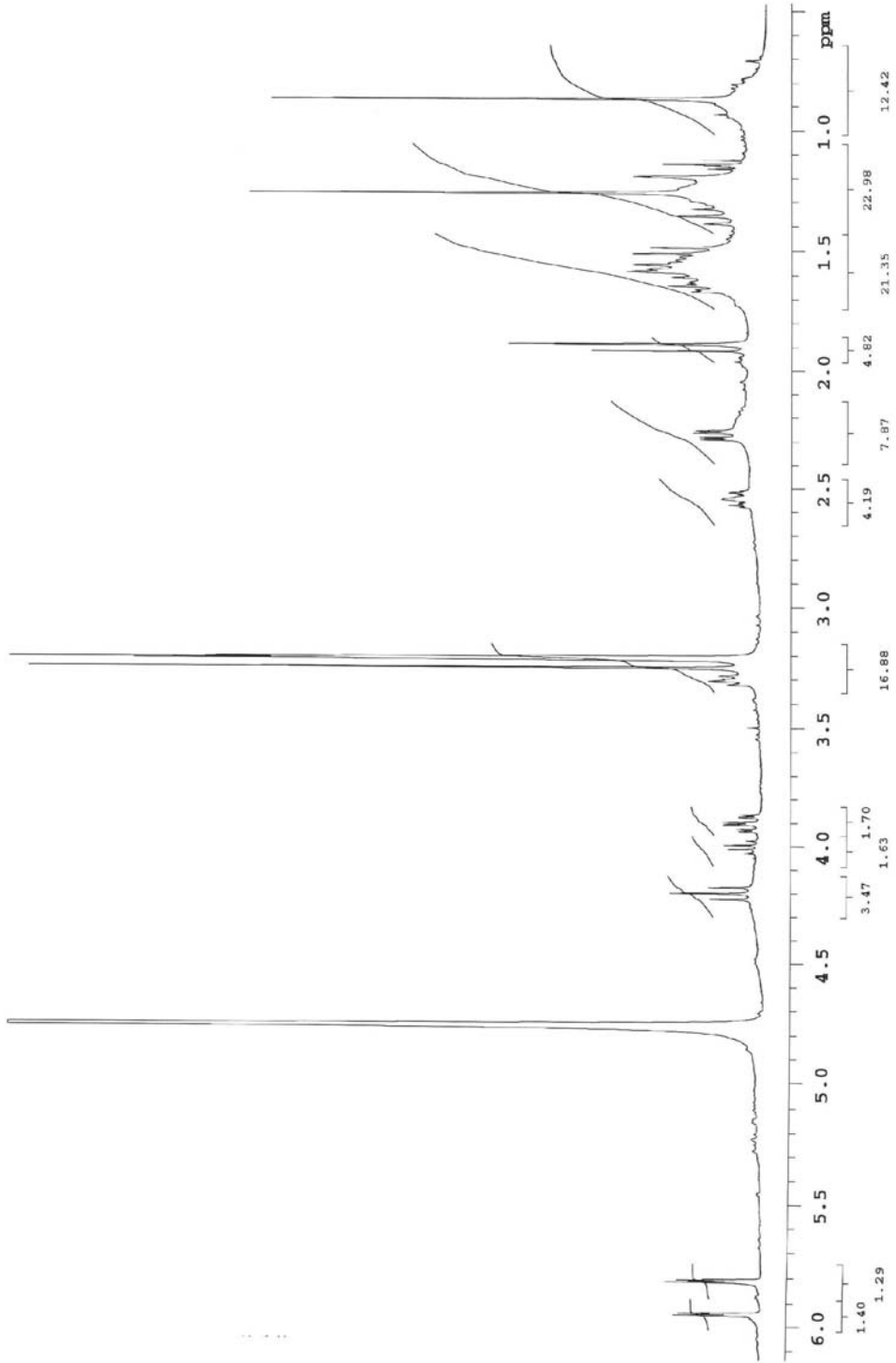
Çizelge 4.3. B bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz), COSY,  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, ) değerleri

| H   | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ( $\delta$ ) | COSY<br>( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) ( $\delta$ ) | C  | $^{13}\text{C}$ NMR<br>( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ( $\delta$ ) |
|-----|--|---|----|--|
| 1   | 3.28-3.32, m   | 2   | 1  | 69.51  |
| 2   | 2.30-2.46, m   | 1   | 2  | 39.80  |
| 3   | 2.30-2.46, m   | *   | 3  | 40.95  |
| 4   | -  | -   | 4  | 73.23  |
| 5   | 1.58-1.60, m   | 6   | 5  | 56.00  |
| 6   | 4.20, dd (J=9.76;10.15 Hz)                               | 7,5   | 6  | 76.95  |
| 7   | 2.50-2.58, brd ( J=8.59 Hz.),                            | 6,8,13,13'  | 7  | 56.60  |
| 8   | 3.90, ddd (J=11.81;11.32;3.50 Hz)                        | 7, 9,9'   | 8  | 77.42  |
| 9   | 2.27, dd (J=3.51; 11.32 Hz)                              | 8,9'  | 9  | 43.04  |
| 10  | -  | -   | 10 | 26.89  |
| 11  | -  | -   | 11 | 138.49   |
| 12  | -  | -   | 12 | *  |
| 13  | 5.95, brd (J=3.13 Hz)                                    | 7,13'   | 13 | 118.06   |
| 13' | 5.81, brd (J=3.13 Hz)                                    | 7,13  | 14 | 15.343   |
| 14  | 0.86, s  | *   | 15 | 22.66  |
| 15  | 1.26, s  | *   |    |  |

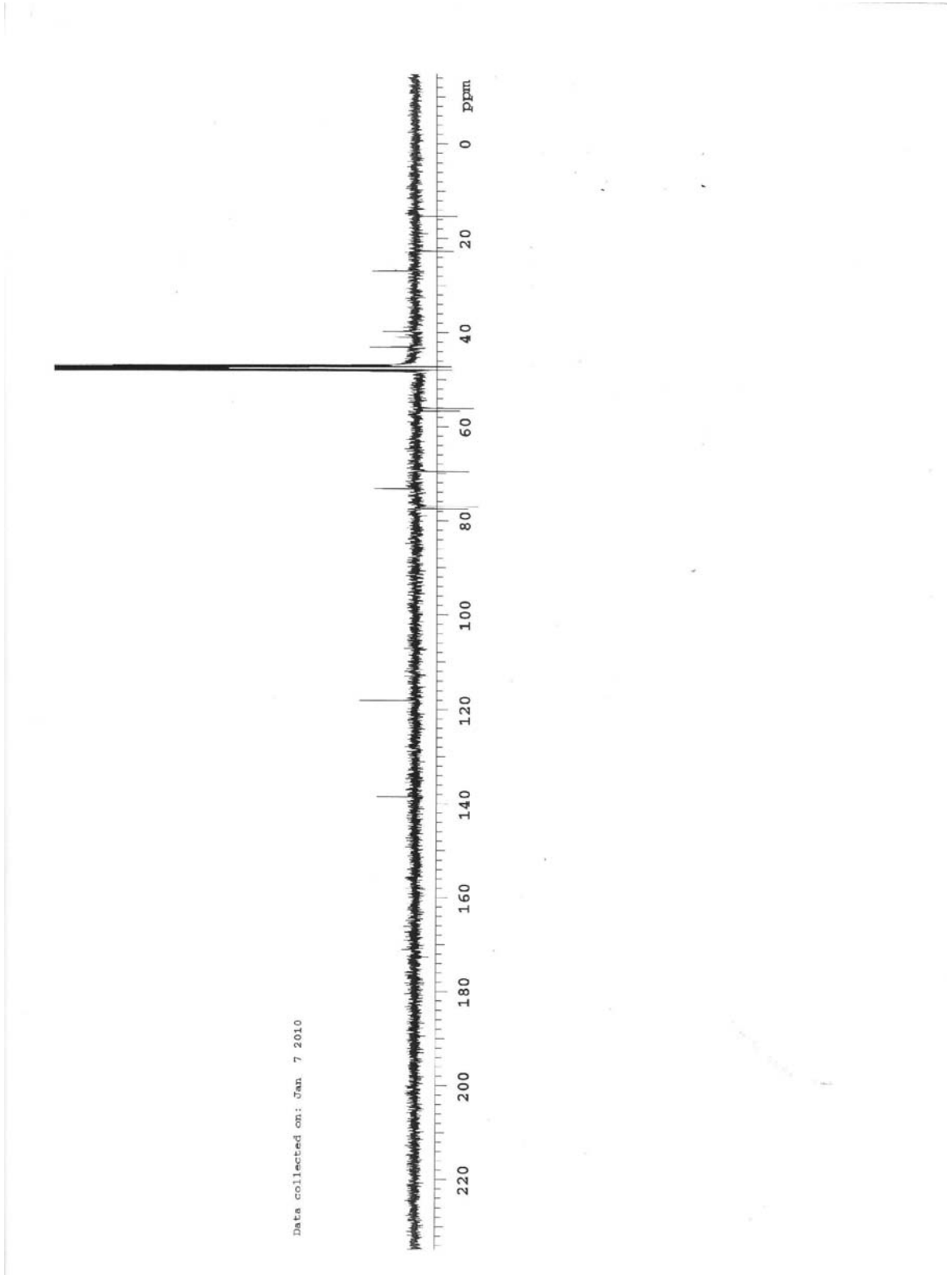
\* Gözlenemedi



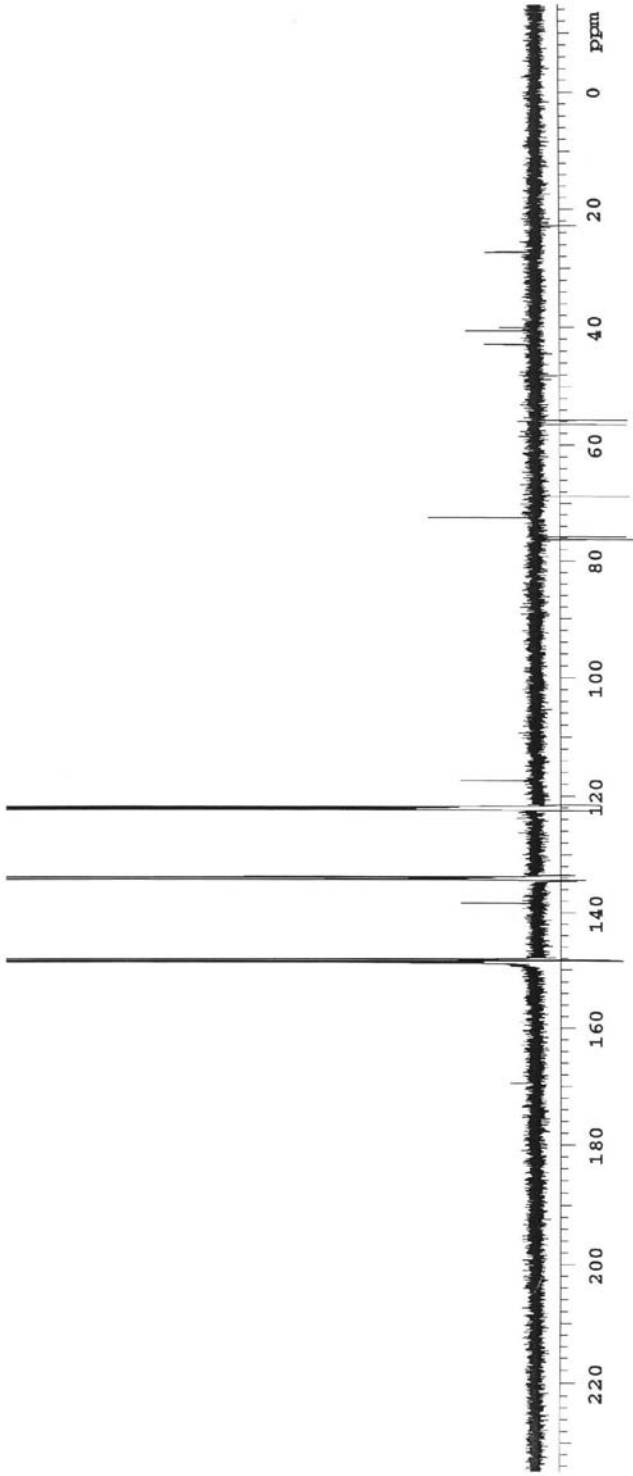
Şekil 4.11. B bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spektrumu



Şekil 4.12. B bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) spektrumu

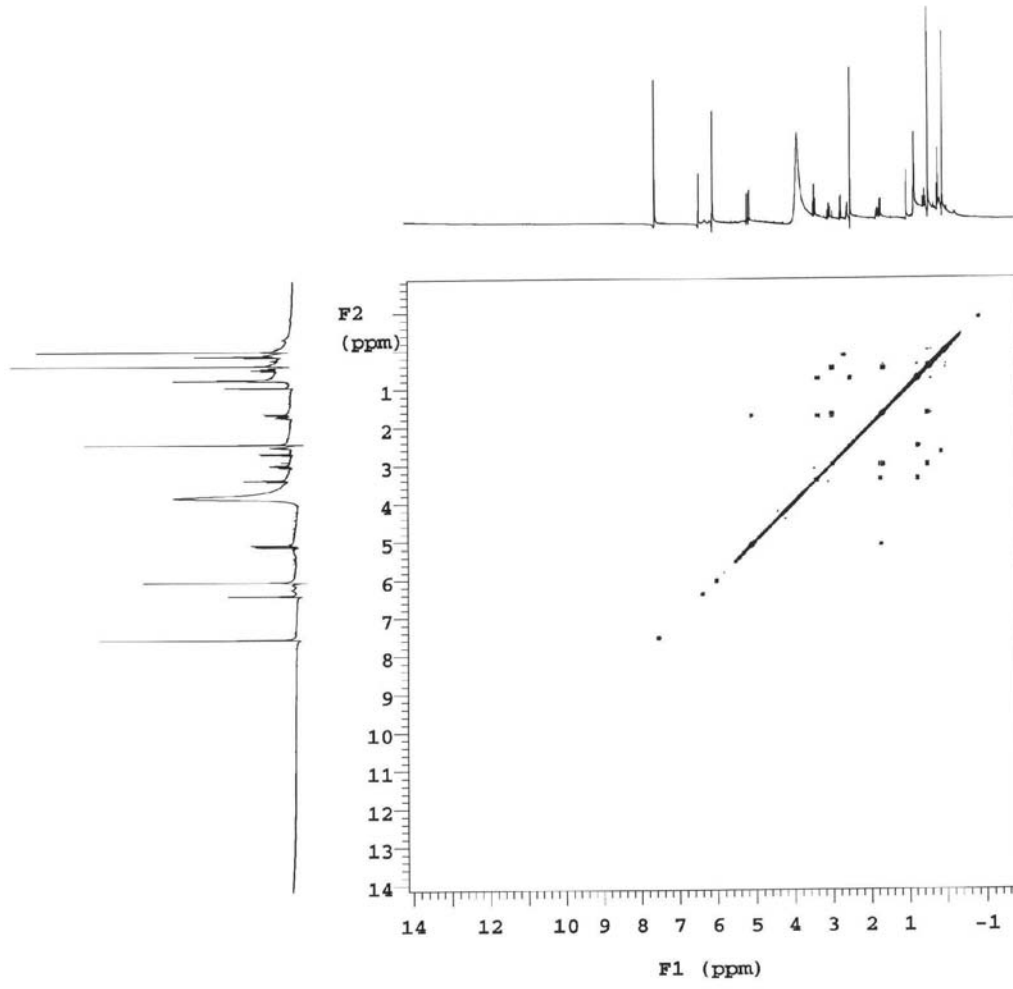


Şekil 4.13. B bileşiğinin APT (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spektrumu

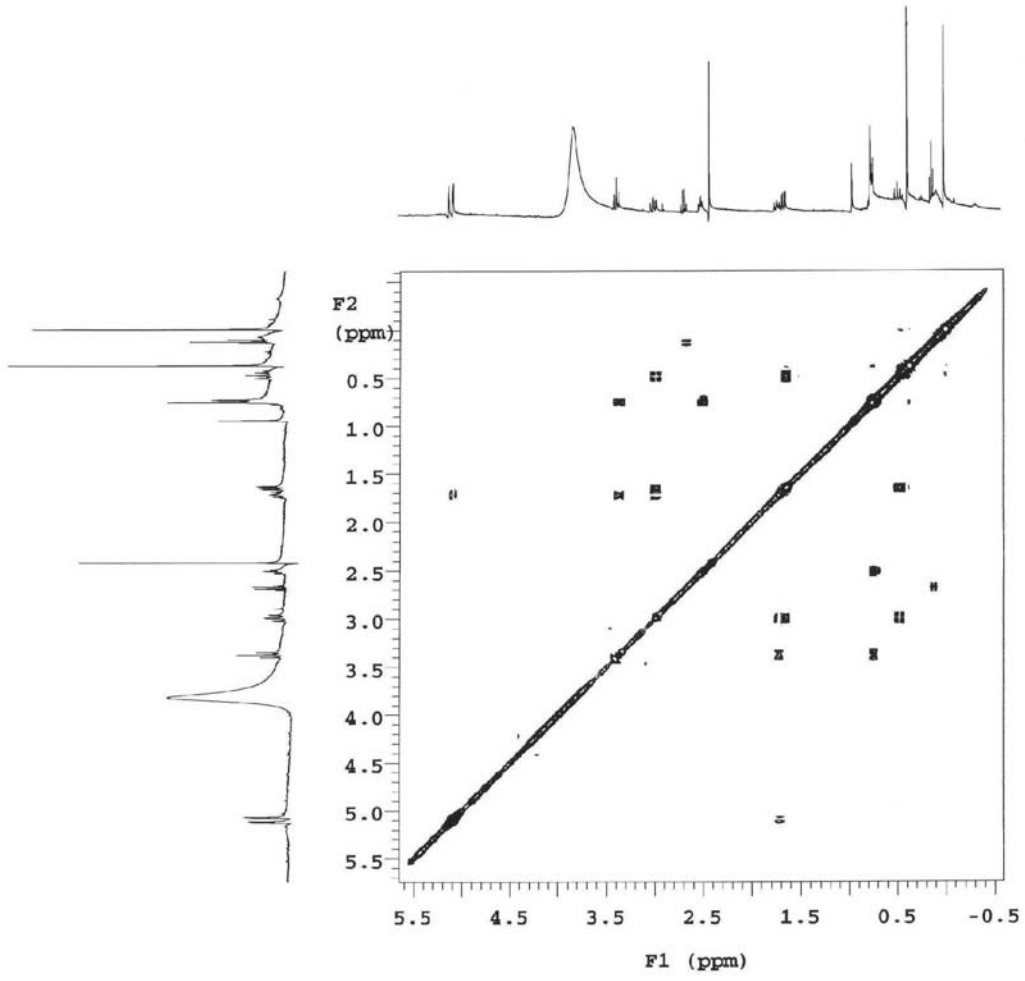


Şekil 4.14. B bileşiğinin APT (100 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu

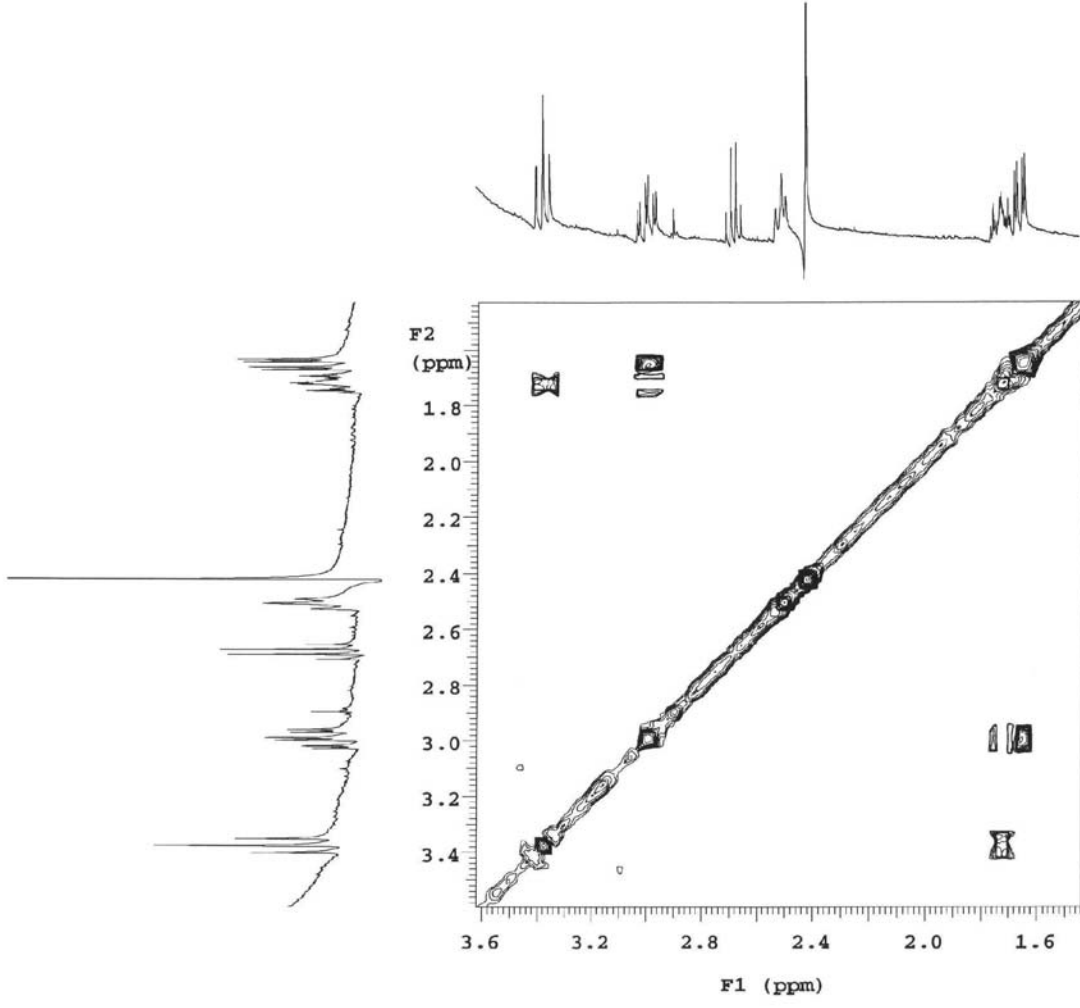




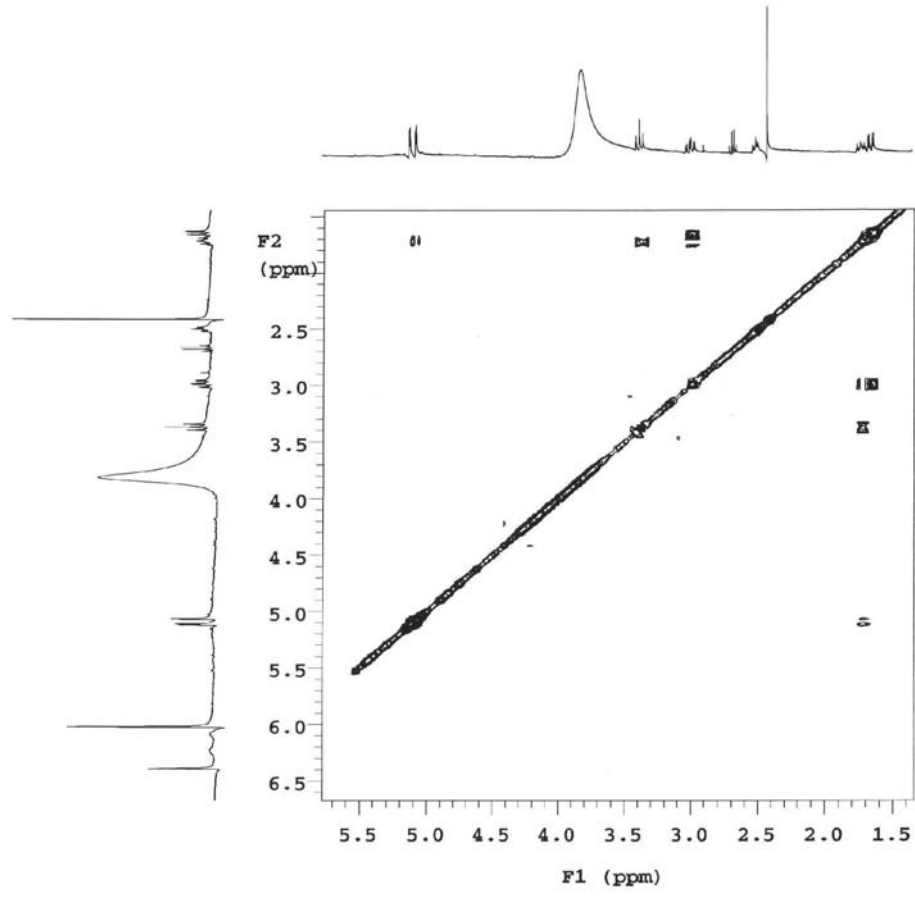
Şekil 4.15. B bileşiğinin COSY (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu



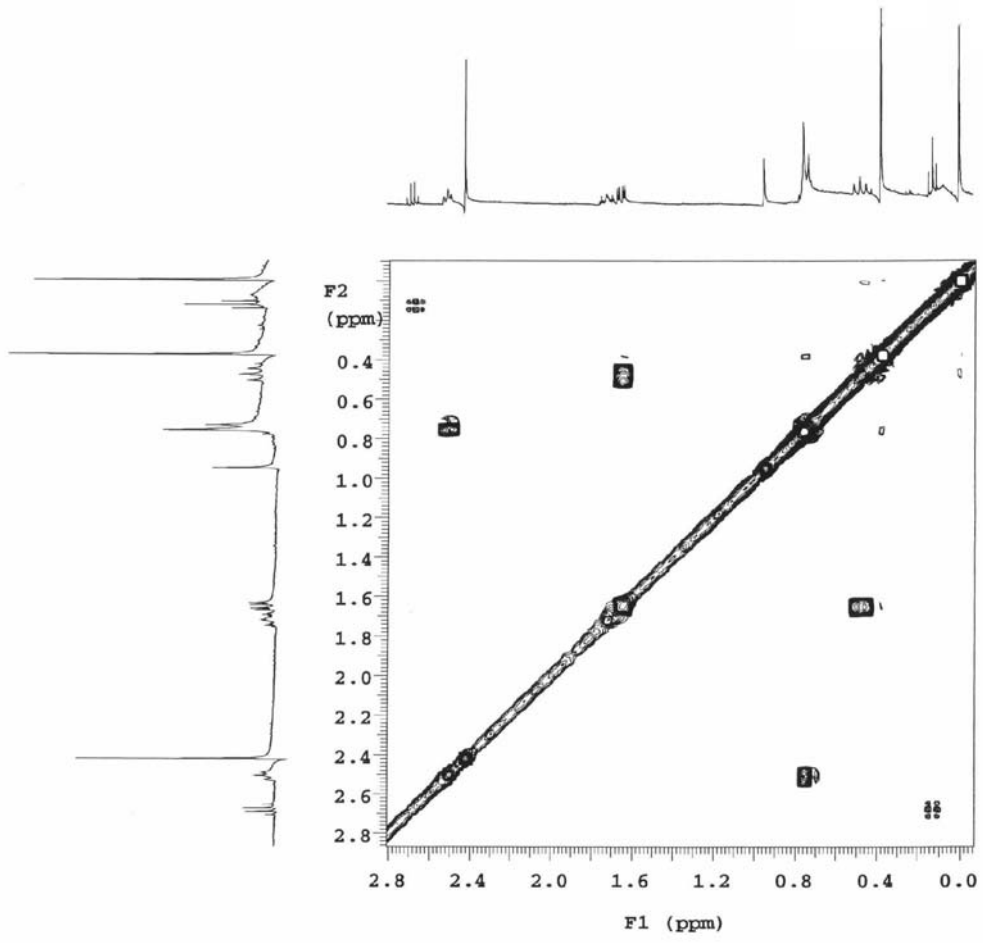
Şekil 4.16. B bileşiğinin COSY (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu



Şekil 4.17. B bileşiğinin COSY (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu

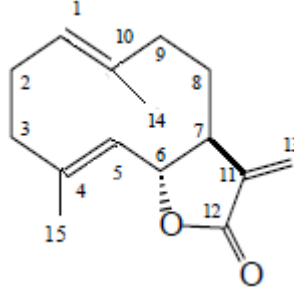


Şekil 4.18. B bileşiğinin COSY (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu

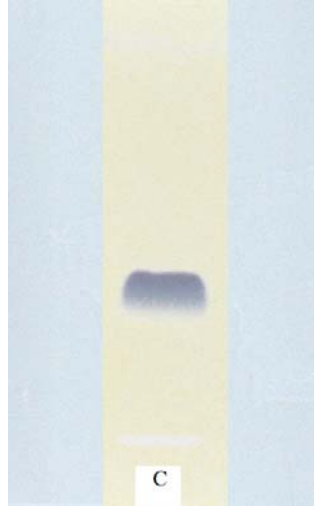


Şekil 4.19. B bileşiğinin COSY (400 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) spektrumu

### 4.3. C bileşiği: Costunolide



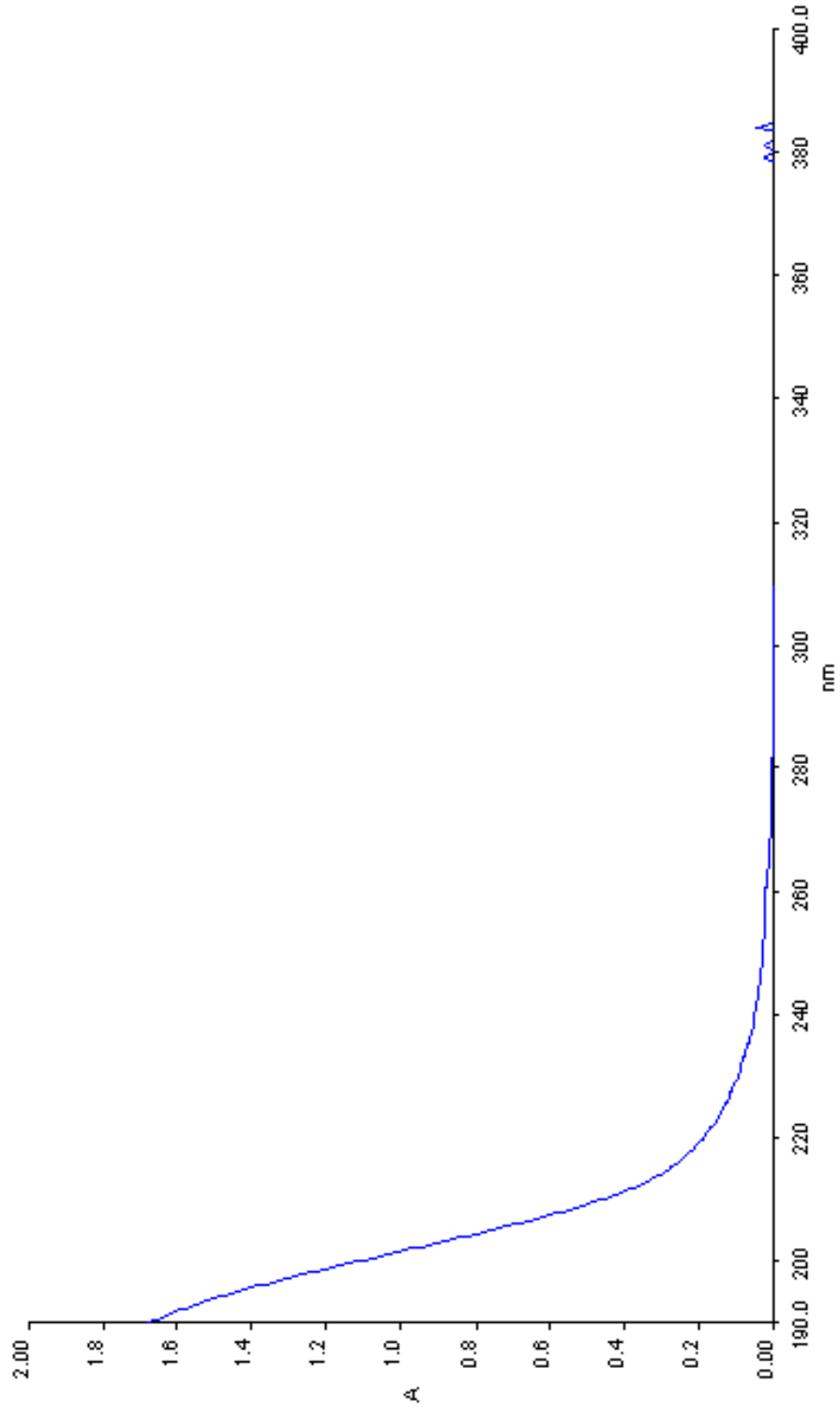
İzole edilen açık sarı renkli bu bileşik silika jel plakta UV (254 nm) altında mor, 366 nm’de ise görünmemektedir. Seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110 °C’ de yakıldığında da mavimsi gri renk almaktadır (Şekil 4.20.)



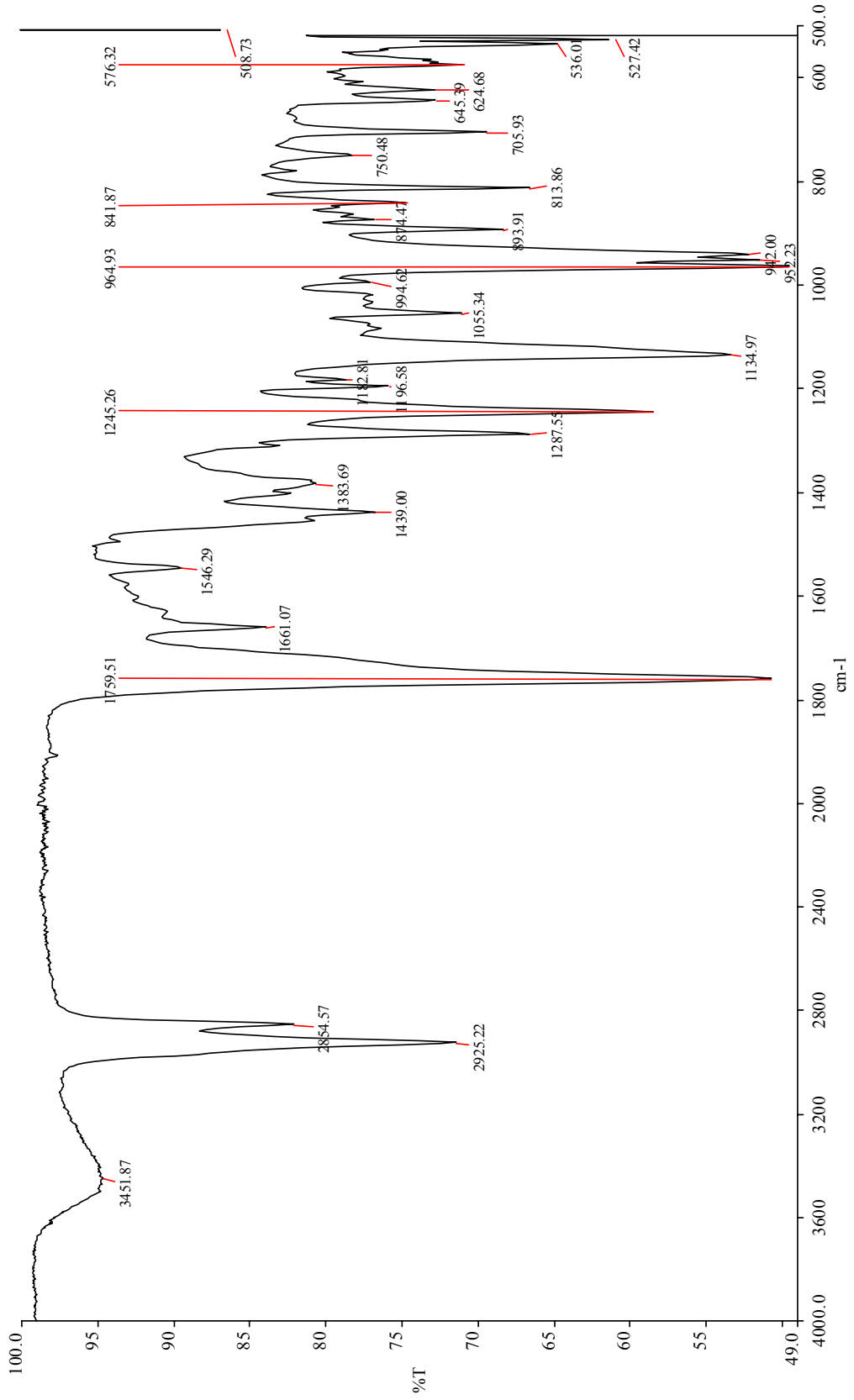
Şekil 4.20. C bileşiğinin diklorometan çözücüsünde yürüdüktan sonra seryum sülfat belirteci püskürtülüp 110<sup>0</sup>C’de yakılarak elde edilen İTK kromatogramı

Perkin Lambda 25 UV/VIS spektrometre cihazında kuvars küvetlerde CHCl<sub>3</sub> çözücüsünde alınan UV spektrumunda 200 nm’nin altında maksimum absorbans göstermiştir (Şekil 4.21)

IR spektrumunda 2925.22 cm<sup>-1</sup> ve 2854.57 cm<sup>-1</sup>’de CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> gerilim bantları, 1759.51 cm<sup>-1</sup>’ de α, β - doymamış - γ - lakton grubu 1661.07 cm<sup>-1</sup>’ de doymamışlık gözlenmiştir (Şekil 4.22).



Şekil 4.21. C bileşiğinin UV spektrumu



Şekil 4.22. C bileşiğinin IR spektrumu



Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR' ı  $\text{CDCl}_3$ 'de çekilmiştir. Buna göre; halka dışı metilen protonlarına ait sinyaller  $\delta$  6.26 (H-13, d,  $J=3.51$  Hz.),  $\delta$  5,52 (H-13', d,  $J=3.09$  Hz.), metil sinyalleri  $\delta$ 1.41 (H-14, s) ve  $\delta$  1.69 (H-15, s) da görüldü. Çifte bağ metin protonu  $\delta$  4.84 (H-1, dd,  $J=10.93;3.51$  Hz), lakton halkasına komşu olan çifte bağ protonu  $\delta$  4.73 (H-5, d,  $J=10.16$  Hz.), lakton protonu  $\delta$  4.56 (H-6, t,  $J=9.37;9.37$  Hz) ve H-7  $\delta$  2.56 (t,  $J=8.98;8.98$  Hz) da gözlemlendi. (Çizelge 4.4.)

COSY spektrumunda bileşikteki protonlar arasındaki etkileşimler, APT spektrumunda molekülde bulunan metil, metilen, metin ve katerner karbon atomları gözlemlenmiştir.

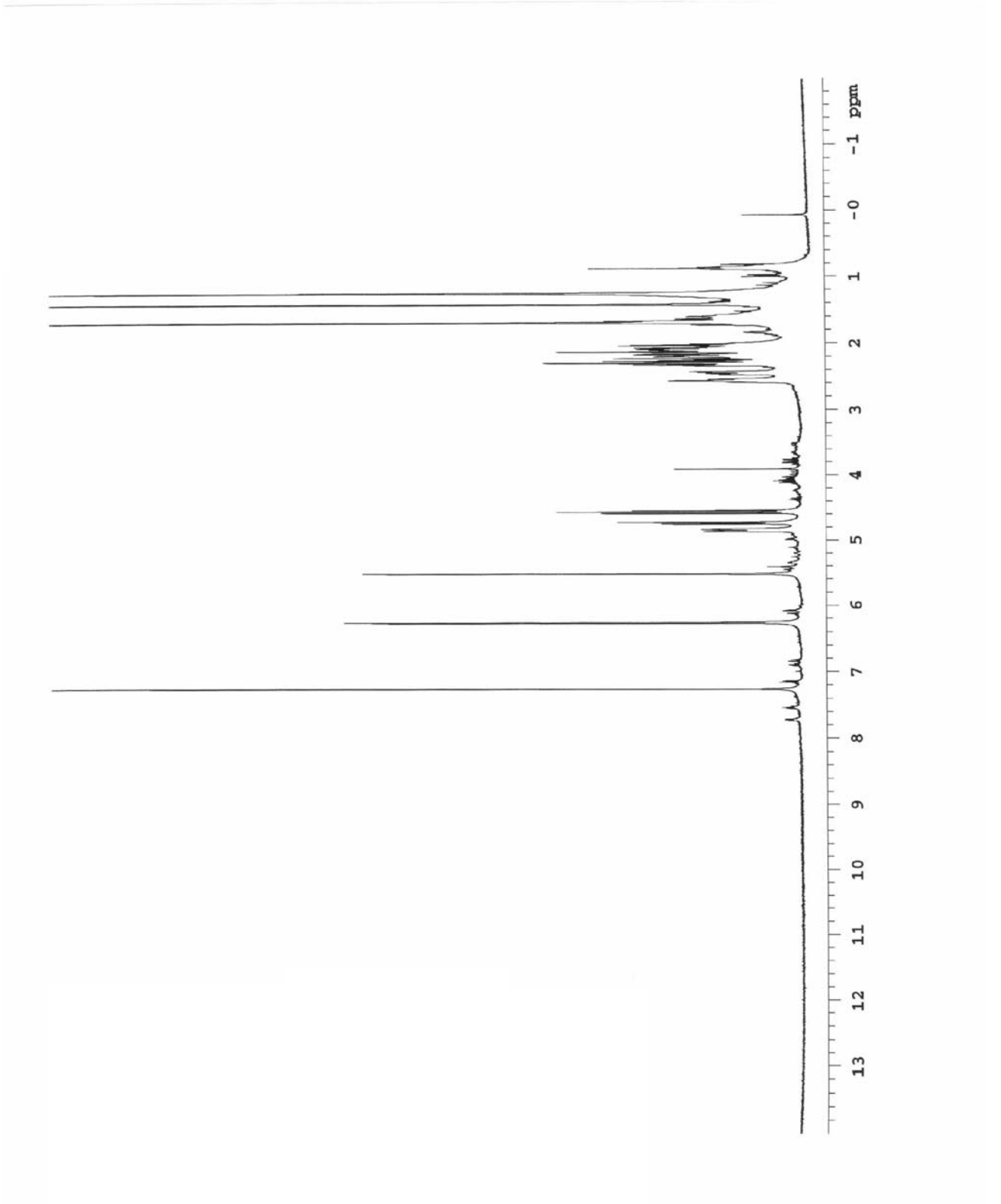
Çizelge 4.4. C bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) COSY, HSQC ve  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) değerleri

| H   | $^1\text{H}$ NMR( $\delta$ )                 | COSY       | HSQC | C  | $^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ) |
|-----|--|------------|------|----|----------------------------------|
| 1   | 4.84, dd<br>(J=10.93; 3.51 Hz)               | 14,2,2'    | *    | 1  | 127.05                           |
| 2   | 2.22- 2.30, m                                | 1,3,3'     | C-2  | 2  | 26.18                            |
| 3   | 2.05-2.20, m                                 | *          | C-3  | 3  | 40.98                            |
| 4   | -  | -          | -    | 4  | 140.07                           |
| 5   | 4.73, d<br>(J= 10.16 Hz)                     | 6          | *    | 5  | 127.26                           |
| 6   | 4.56, t<br>(J= 9.37)                         | 5,7        | *    | 6  | 81.00                            |
| 7   | 2.56, dddd<br>(J= 8.98; 8.98;<br>3.06; 3.51) | 6, 13, 13' | C-7  | 7  | 47.66                            |
| 8   | 2.05-2.20, m                                 | 9,9'       | C-8  | 8  | 26.18                            |
| 9   | 2.05-2.30, m                                 | 8,8'       | C-9  | 9  | 39.44                            |
| 10  | -  | -          | -    | 10 | 136.93                           |
| 11  | -  | -          | -    | 11 | 141.47                           |
| 12  | -  | -          | -    | 12 | 170.47                           |
| 13  | 6.26, d,<br>(J=3.51 Hz.),                    | 7          | C-13 | 13 | 121.23                           |
| 13' | 5.52, d,<br>(J=3.09 Hz.)                     | 7          | C-13 | 14 | 16.09                            |
| 14  | 1.41, s                                      | 1          | C-14 | 15 | 17.33                            |
| 15  | 1.69, s                                      | *          | C-15 |    |                                  |

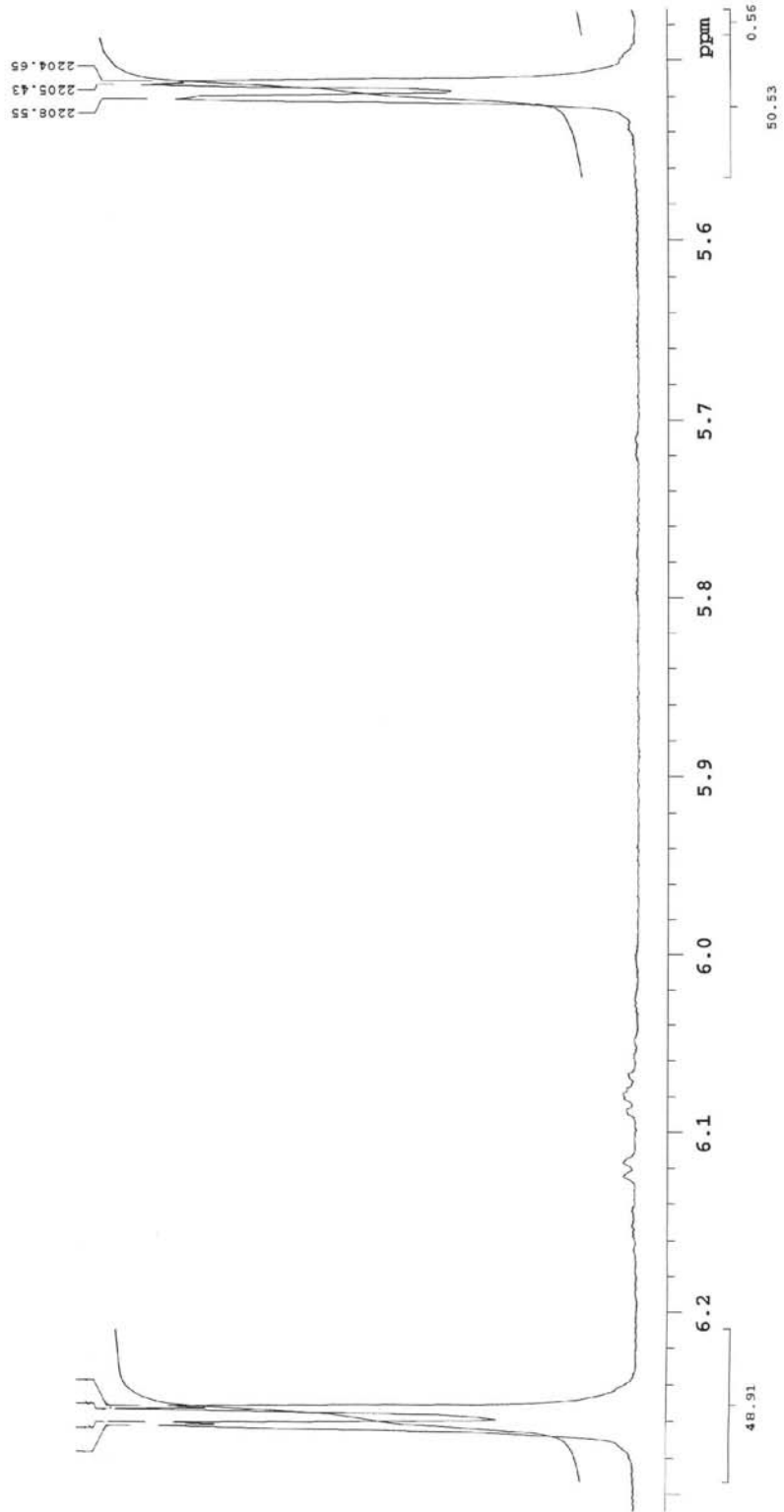
\*Gözlenemedi

Ayrıca çift rezonans yöntemi ile 2.45, 2.57, 4.56, 4.73, 4.85, 5.52 ppm'deki pikler sırasıyla ışınladı ve tahmin edilen ve emin olunamayan protonlar tayin edildi.

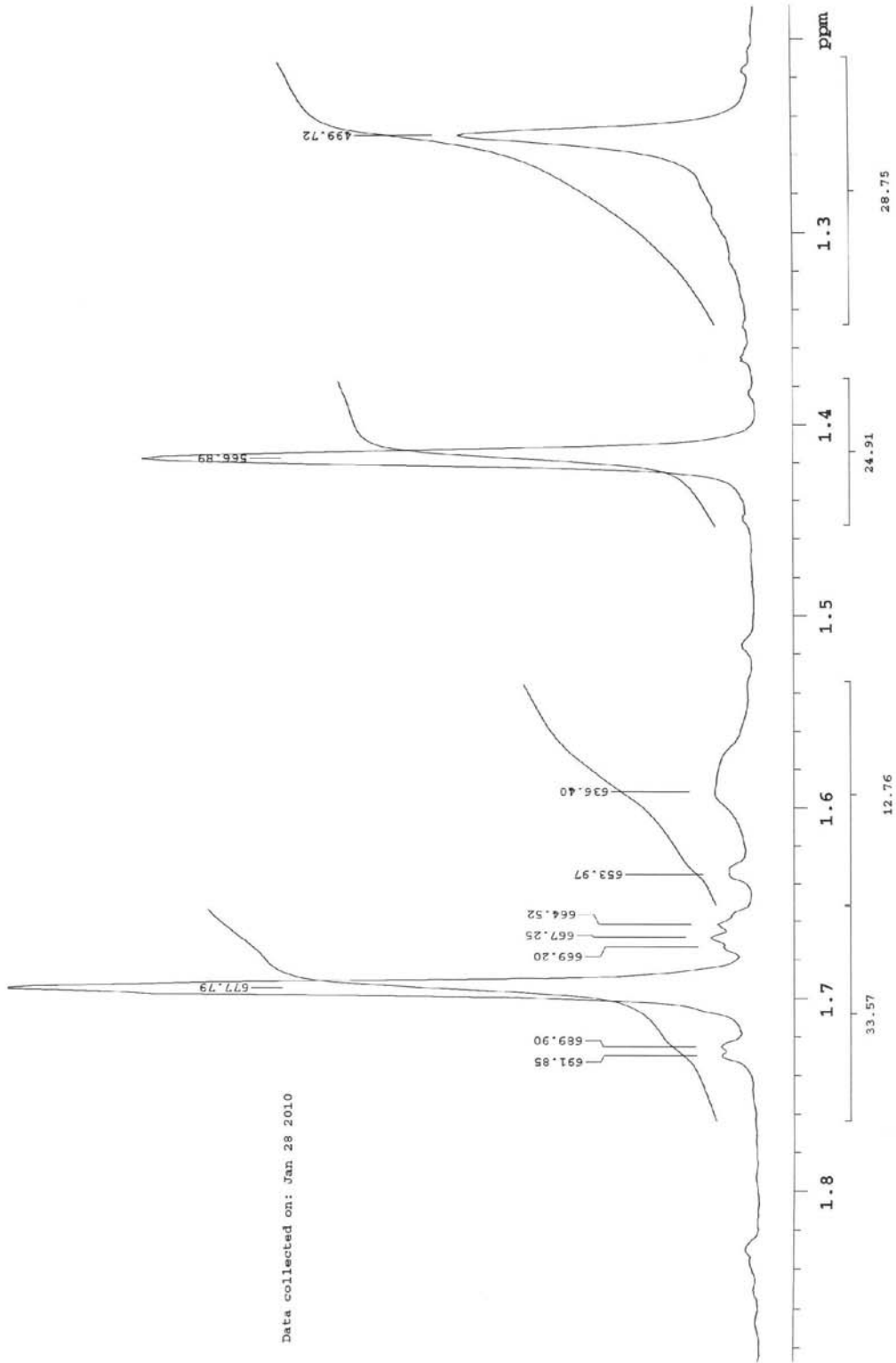
H-13 protonunun bulunuşu 5.52 ppm ışınlanarak H-7'deki değişimler gözlemlendi. H-1 ya da H-3 protonuna ait olduğu düşünölen 4.85 ppm'deki pik ışınlanarak 2.38-2.00 ppm arasında H-2 gözlemlendi. H-5 protonuna ait olduğu düşünölen 4.73 ppm'deki pik ışınladığında H-6 protonu dublet halini aldı ve H-15 piki sivrildi. H-6 protonuna ait olduğu düşünölen 4.56 ppm'deki pik ışınladığında H-5'e ait pik dublet iken singlet halini aldı, ayrıca H-7 protonuna ait olduğu düşünölen multipler dublet triplete dönüştü. H-7 protonuna ait olduğu düşünölen 2.57 ppm'deki multipler pik ışınlanarak H-13, H-13', H-6 ve H-8'deki değişimler izlendi. H-9 protonuna ait olduğu düşünölen dd pik ışınlanarak H-9' ve H-8' pikleri bulundu.



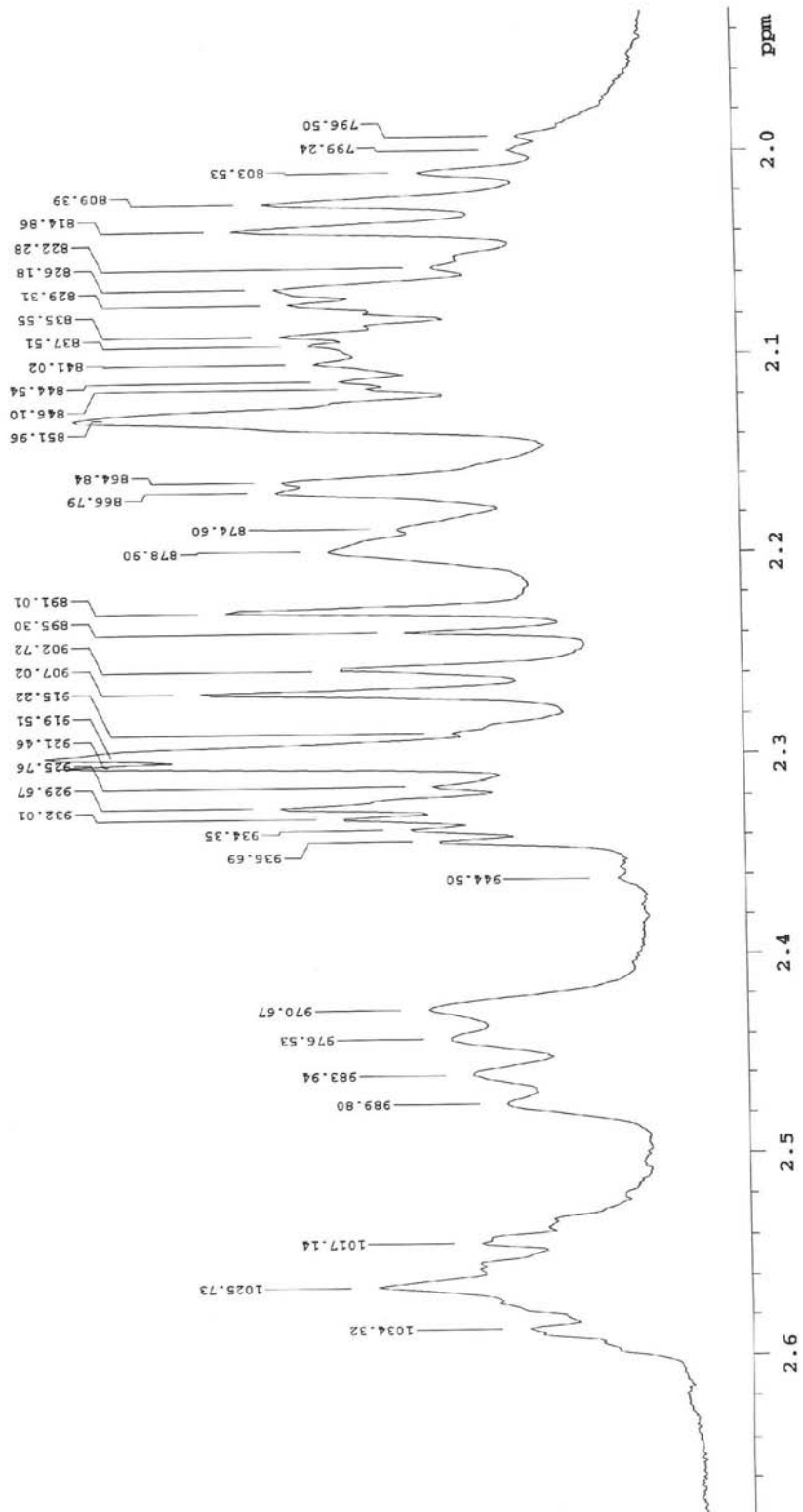
Şekil 4.23. C bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



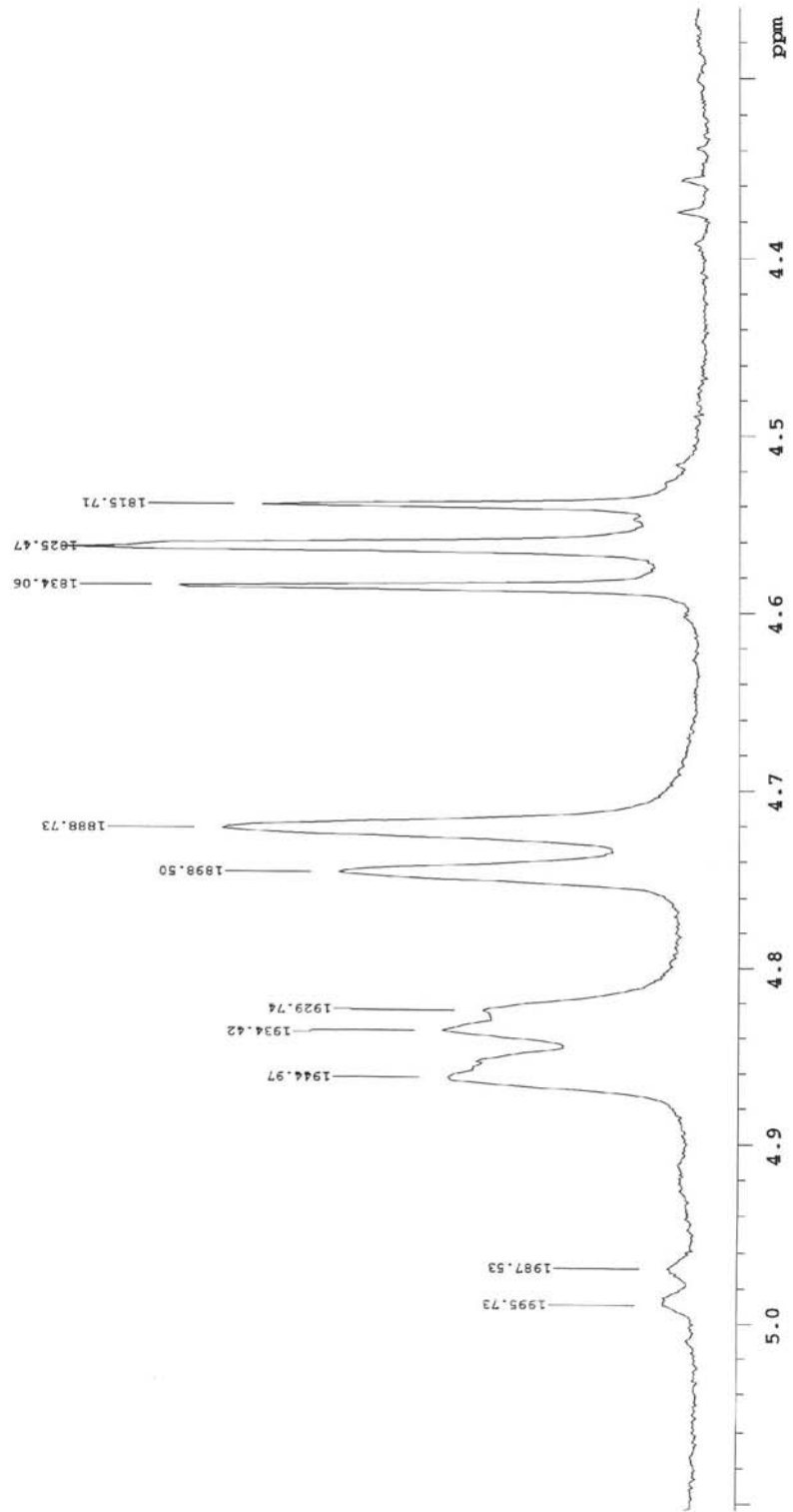
Şekil 4.24. C bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



Şekil 4.25. C bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu

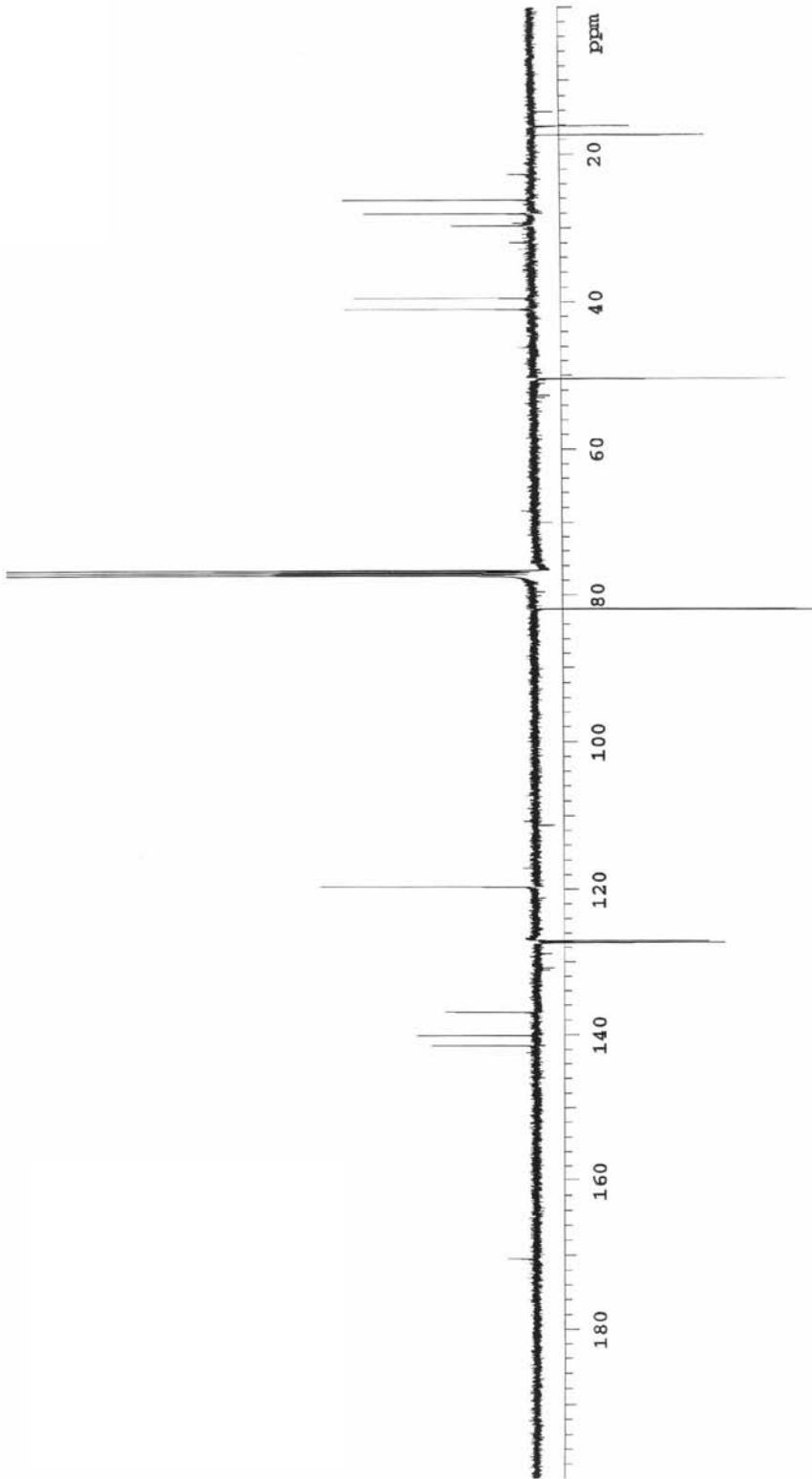


Şekil 4.26. C bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu

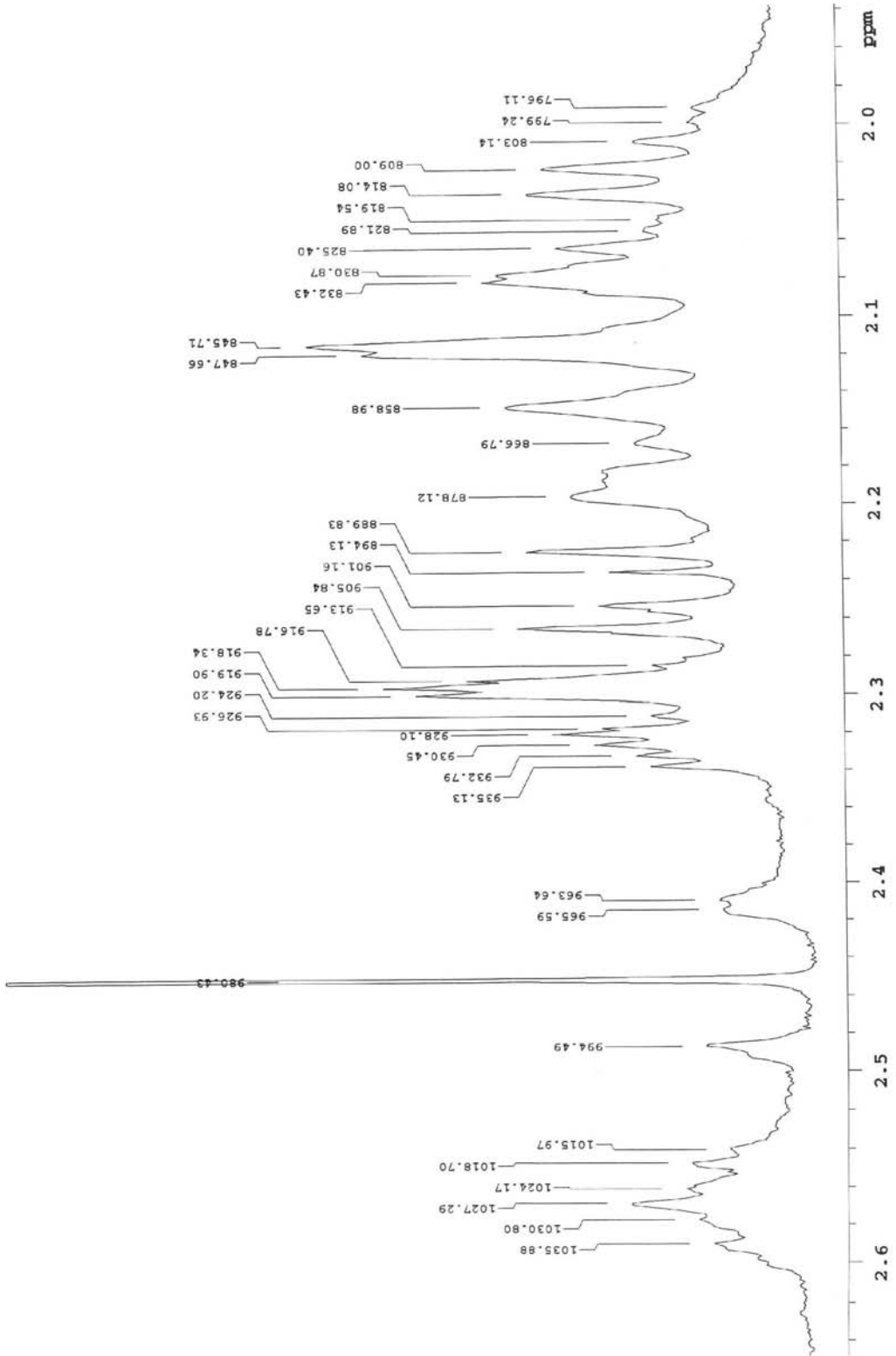


Şekil 4.27. C bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu

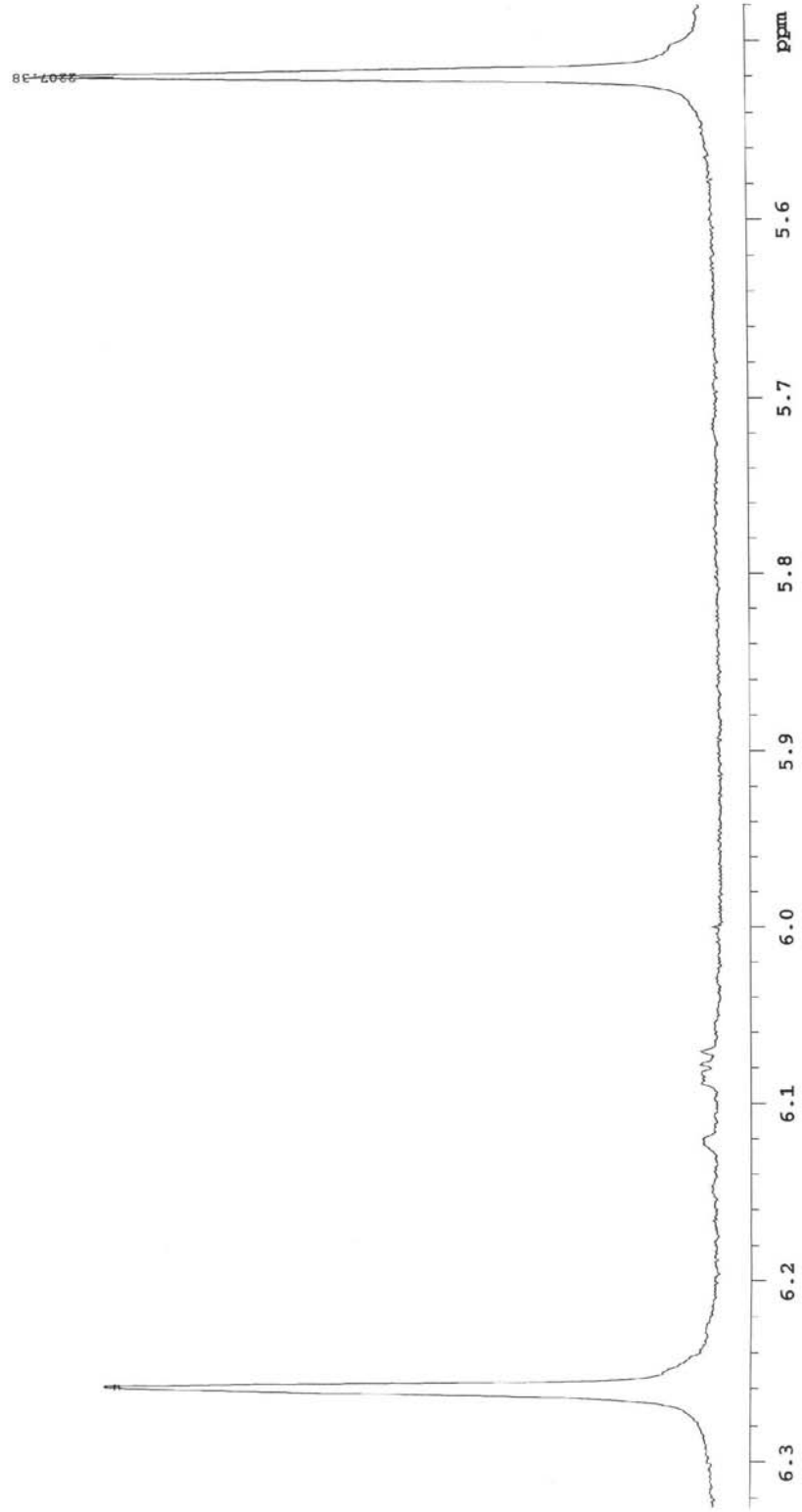




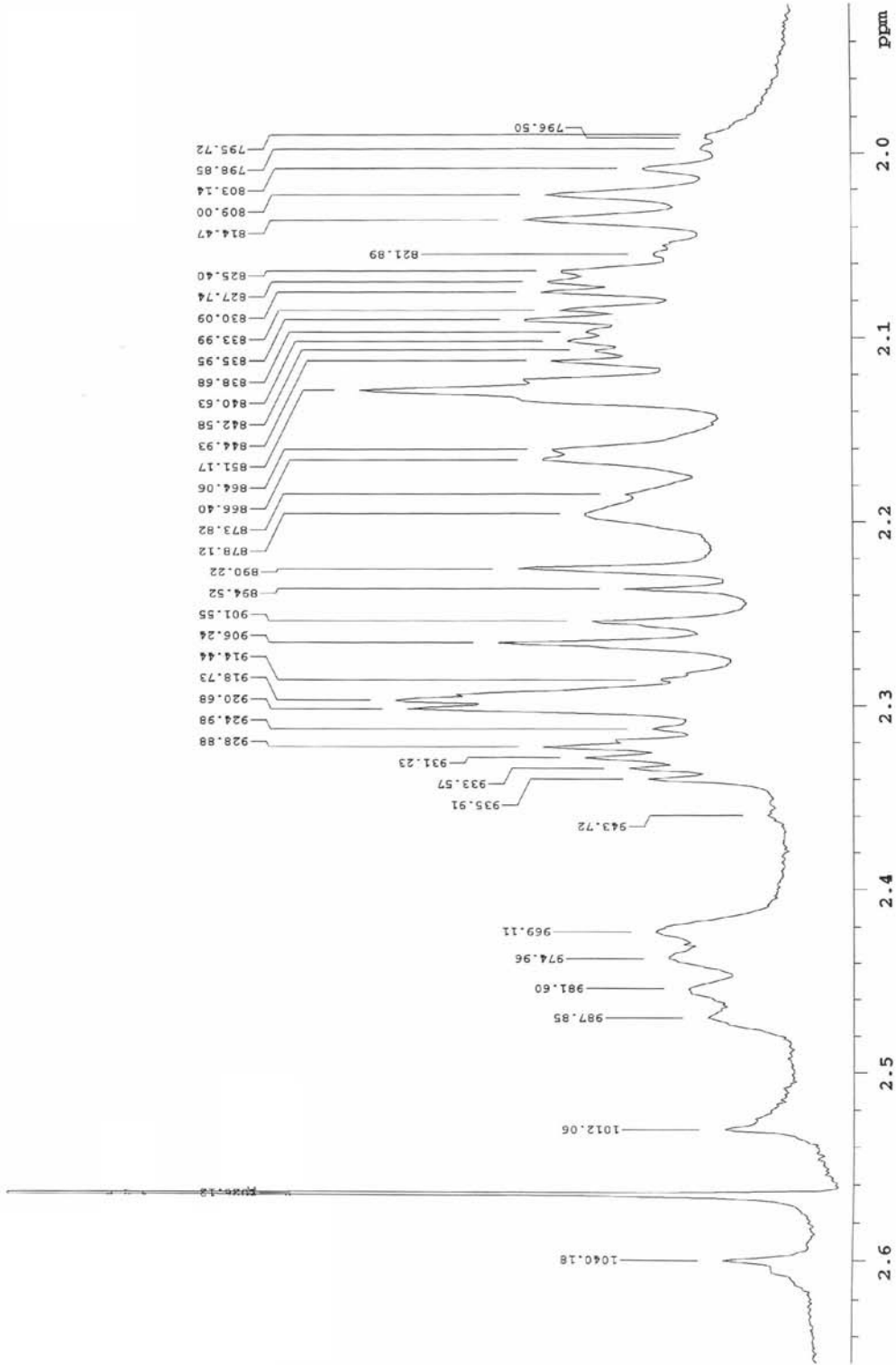
Şekil 4.28. C bileşiğinin APT (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu



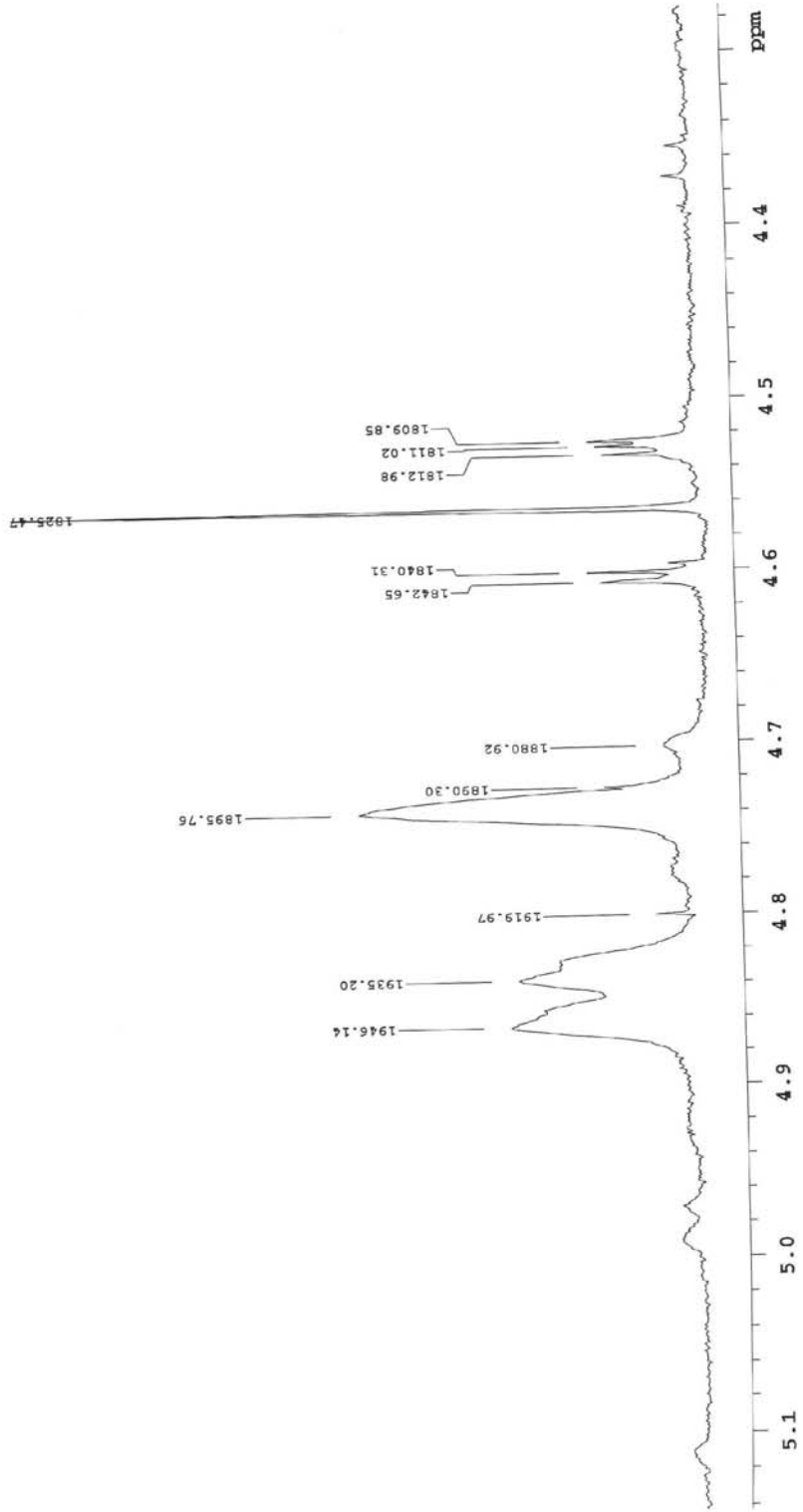
Şekil 4.29. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  2.57 ppm ışınlaması



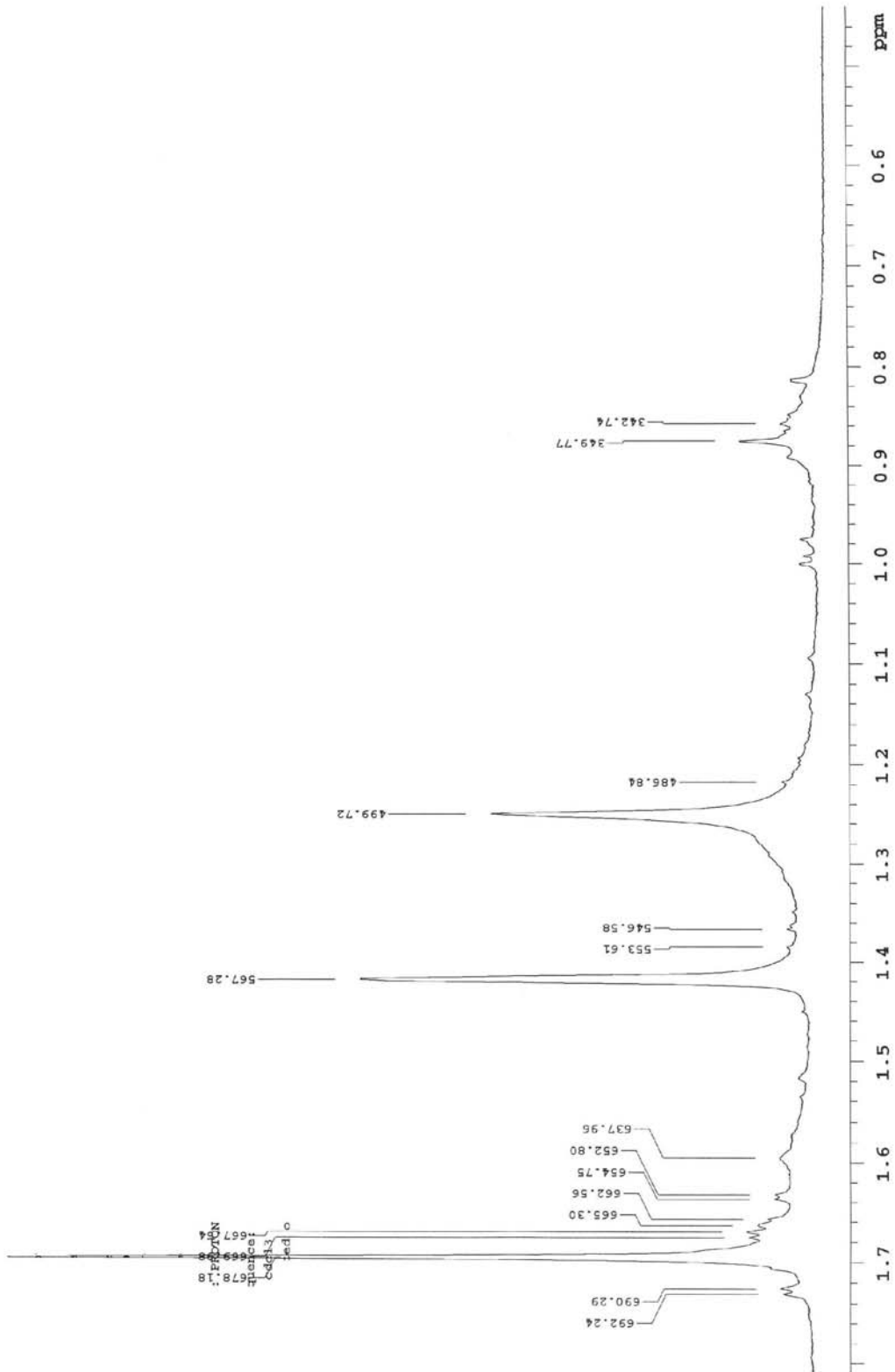
Şekil 4.30. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  2.57 ppm ışınlaması



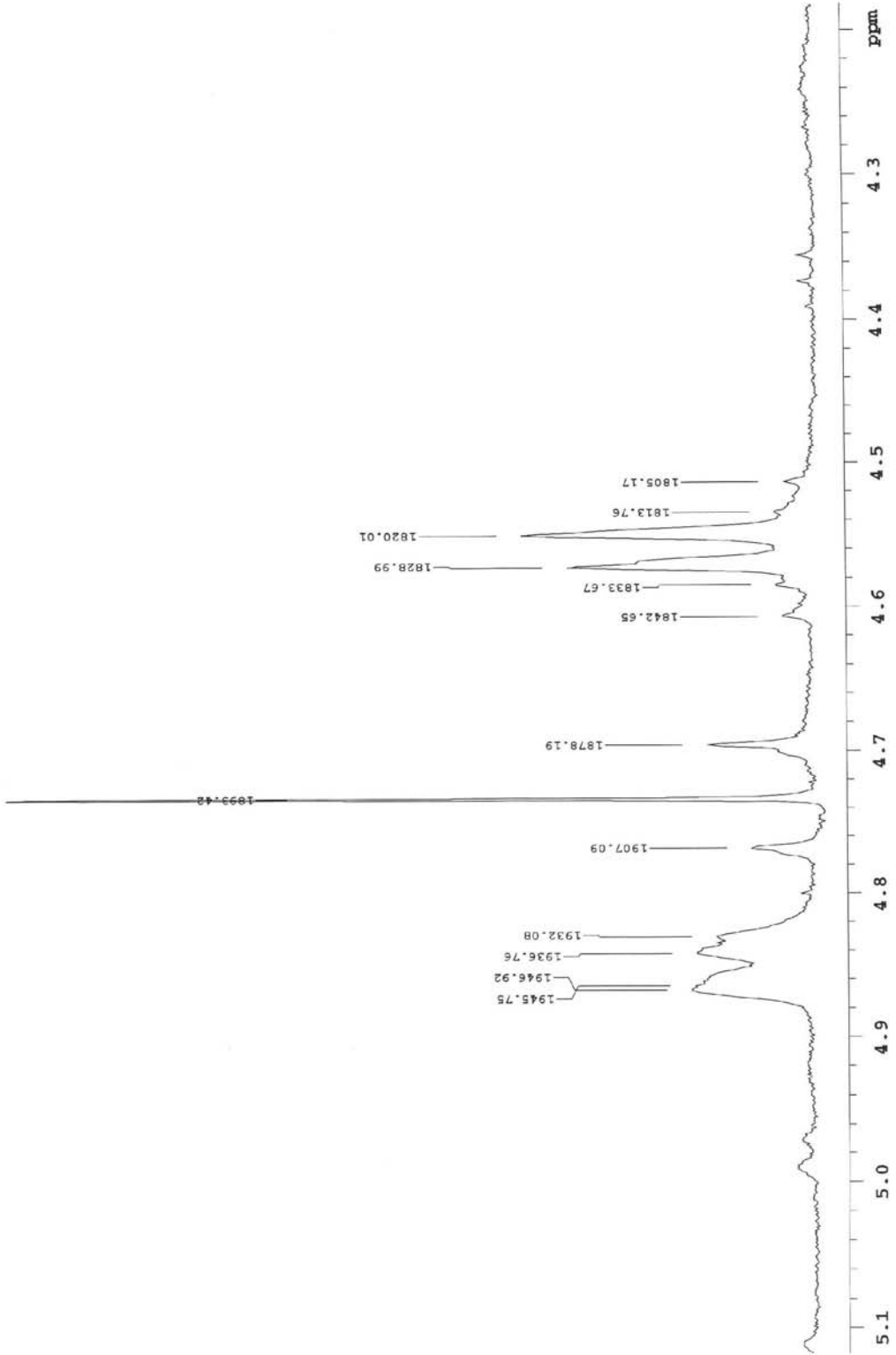
Şekil 4.31. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  2.57 ppm ışınlaması



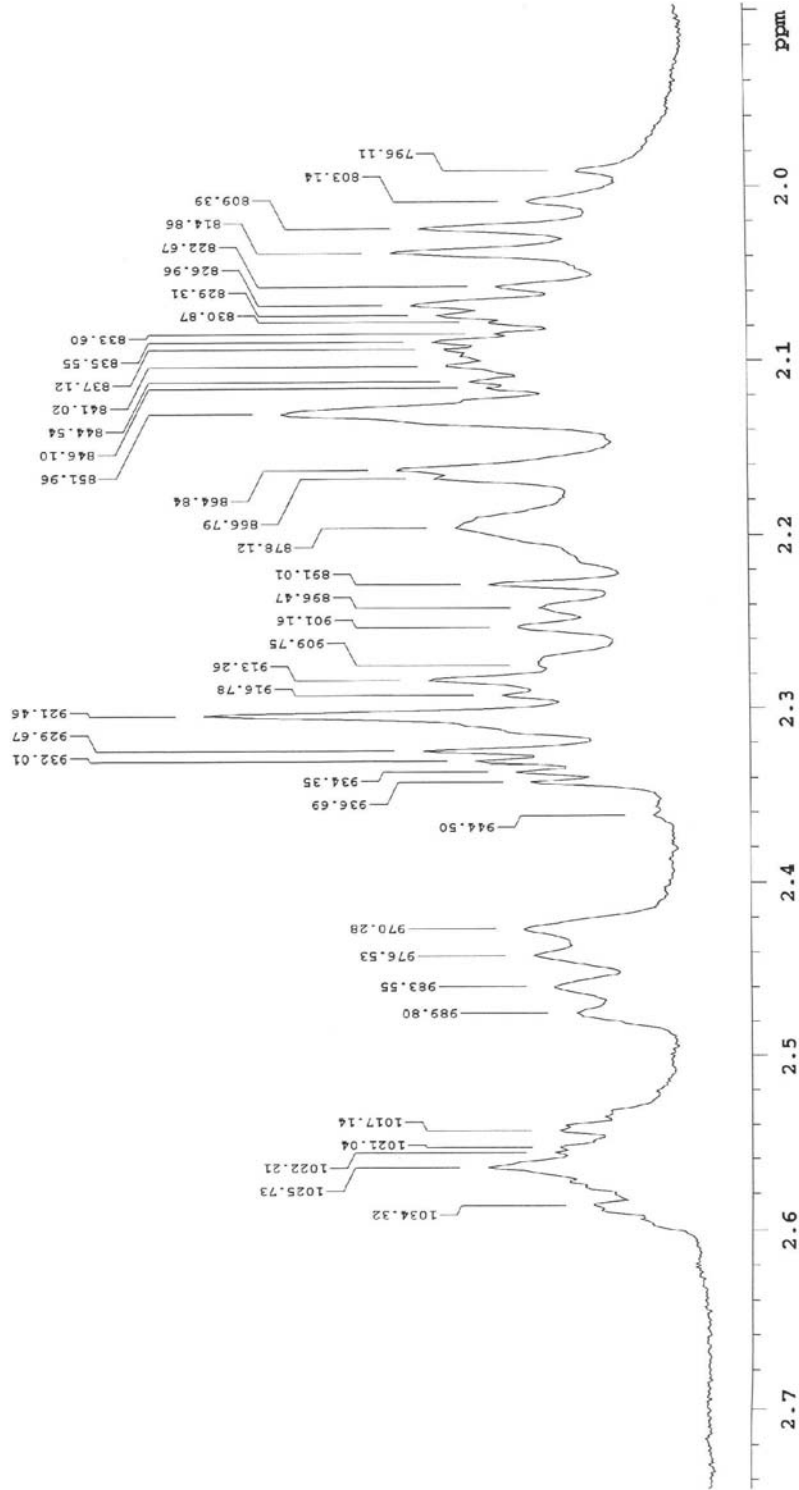
Şekil 4.32. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  4.56 ppm ışınlanması



Şekil 4.33. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  4.73 ppm ışınlaması

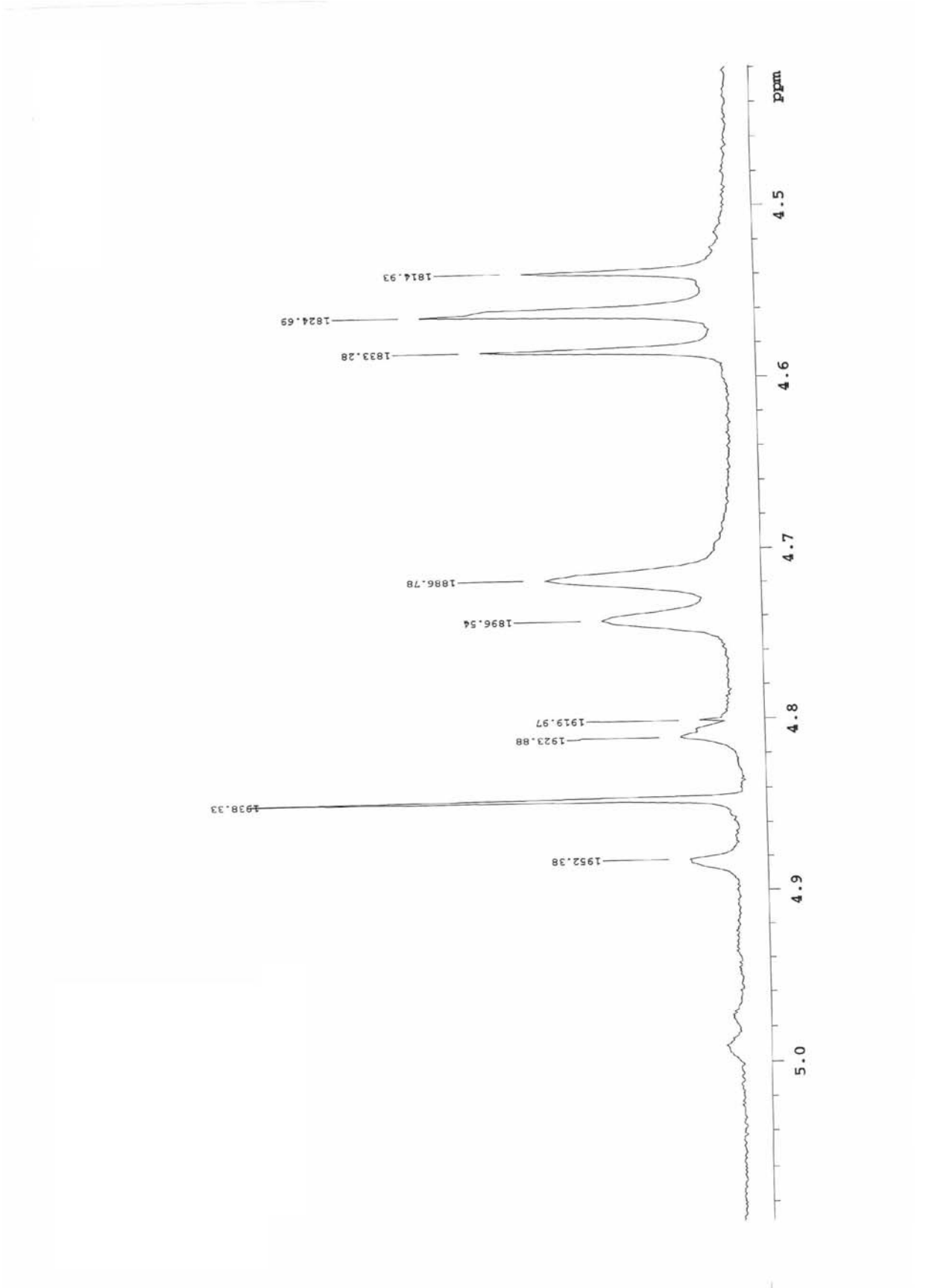


Şekil 4.34. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  4.73 ppm ışınlaması

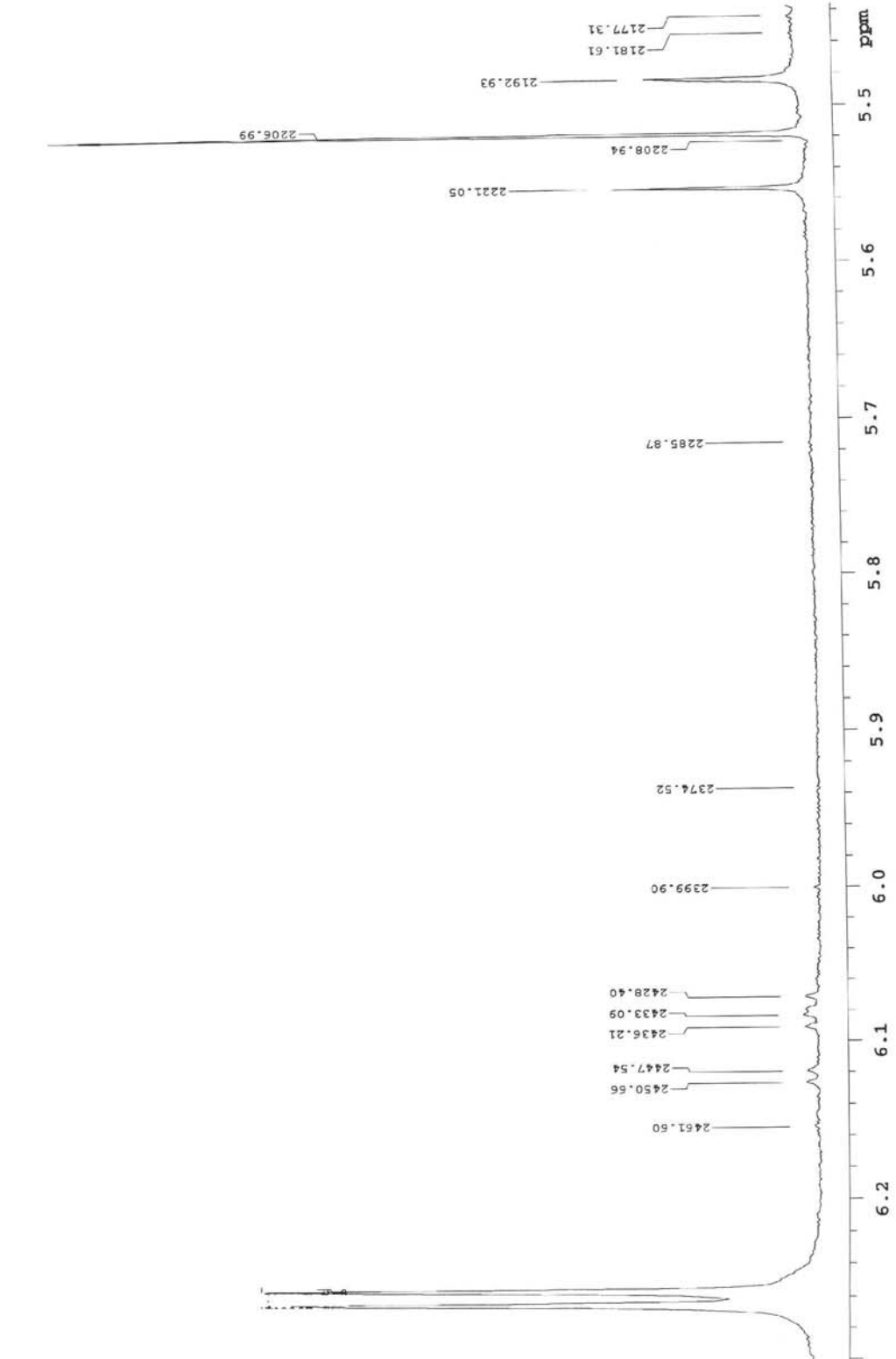


Şekil 4.35. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  4.85 ppm ışınlaması

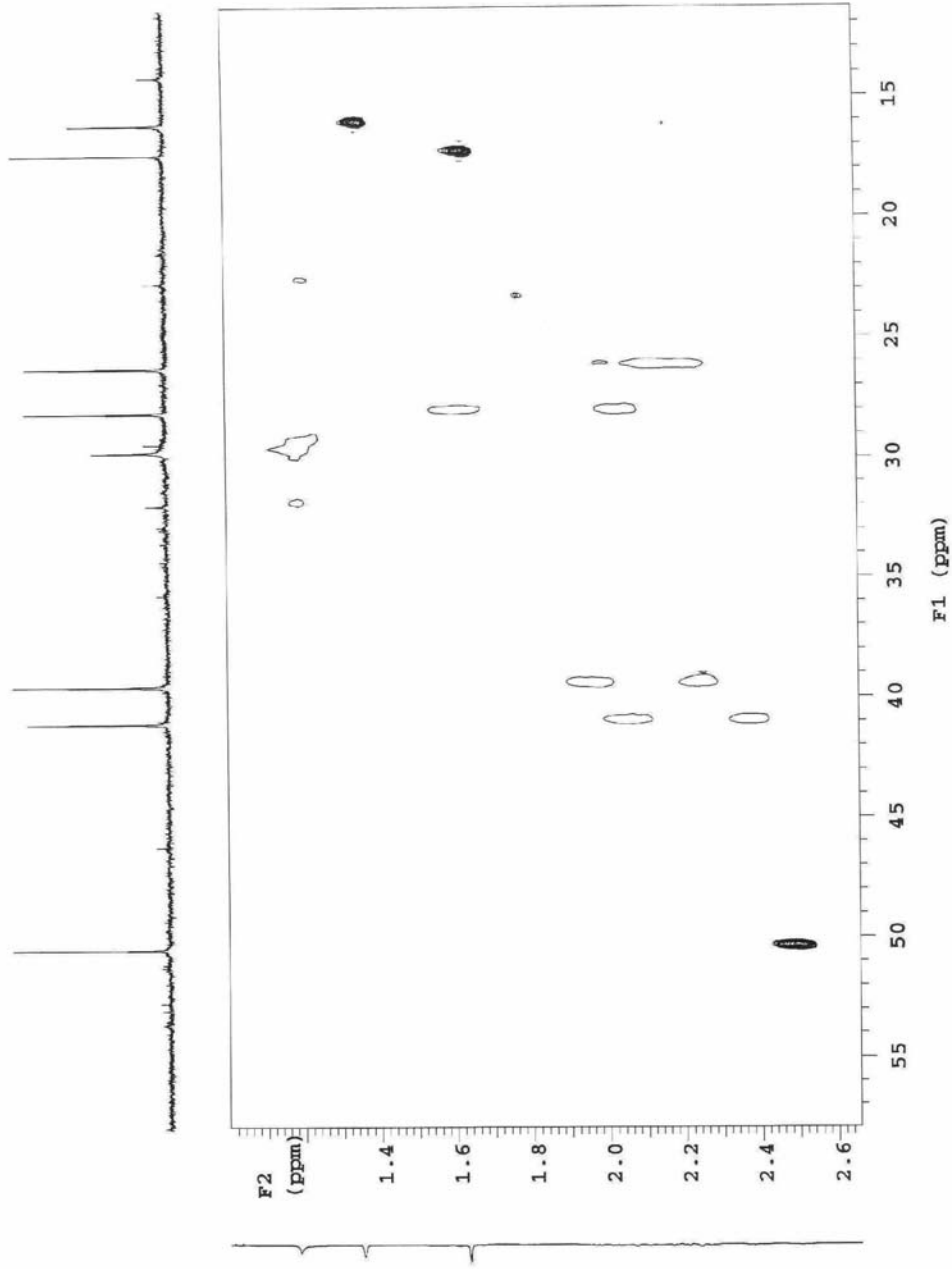




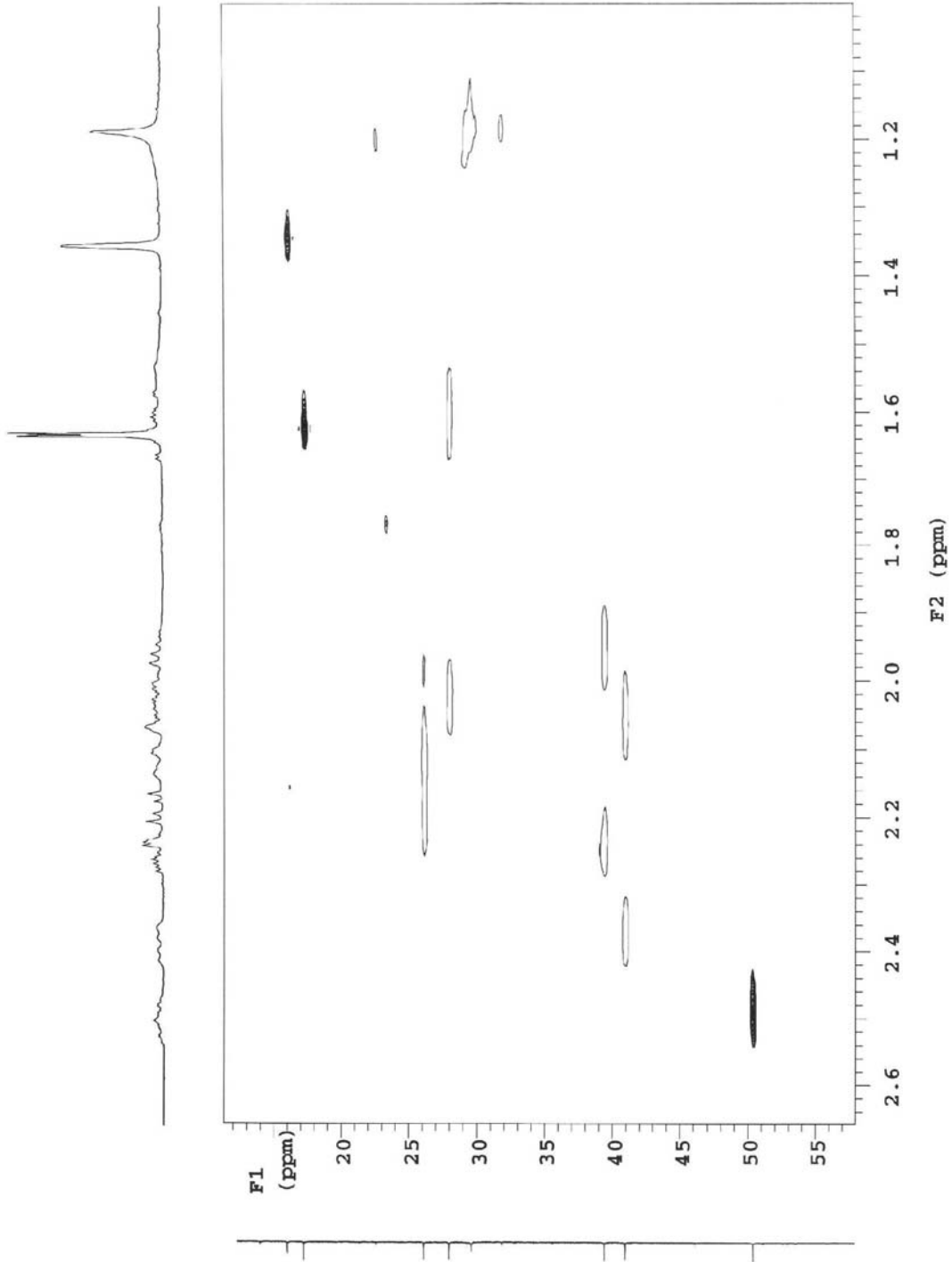
Şekil 4.36. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  4.85 ppm ışınlaması



Şekil 4.37. C bileşiğinin Spin Decoupling spektrumu:  $\delta$  5.52 ppm ışınlaması



Şekil 4.38. C bileşiğinin HSQC spektrumu



Şekil 4.39. C bileşiğinin HSQC spektrumu

## 5. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Antimikrobiyal aktivite testlerinde *Escherichia coli* (NRRL B-3008), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterobacter aerogenes* (NRRL 3567), *Proteus vulgaris* (NRRL B-123), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Candida parapsilosis* (NRRL Y-12696) ve *Candida krusei* (NRRL Y-7179) mikroorganizmaları kullanılmıştır. Tüm mikroorganizmalar stok halinde mikrotüpler içinde % 20' lik gliserol ile -85 °C' de korunmuştur. Analiz öncesi mikroorganizmalar Mueller Hinton Agar (MHA, Merck) katı besiyerinde 10 cm'lik petri kutularında 37 °C' de inkübatörde geliştirip, saflıklarını kontrol edilmiştir. Daha sonra çalışılacak bakteriler Mueller Hinton Broth (MHB, Merck) sıvı besi yerlerine inoküle edilip 24 saat daha aynı sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Çalışmada kullanılacak tüm mikroorganizmalar deneylerden önce hazırlanmıştır. Ekstreler 2mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmıştır. Çözücü olarak % 25'lik DMSO veya MeOH ilave edilmiş sıvı besi ortamı kullanılmıştır. 96 kuyucuklu plakaların ilk sırasındaki (A1-12) her kuyucuğa 200 µL test maddeleri, geri kalan kuyucuklara (B1-12; H1-12) 100 er µL sıvı besi yeri (MHB) ilave edilmiştir. Daha sonra çok kanallı pipet yardımıyla A1-12 sırasındaki stok çözelti 100 er µL'lik hacimlerle B1-12 ve diğer sıralara (G1-12' ye kadar) seri halde transfer edilerek seyreltilmiştir. Kontrol grubunun olduğu sırada H sırasında seyreltme yapılmamıştır. Tüm kuyucuklara 100 µL bakteri ekmeden önce 24 saatlik MHB sıvı besiyerinde olan bakteriler McFarland No:0.5' e göre standartize edilmiş ve 24 saat 37 °C' de maddeler ile etkileştirmek üzere inkübe edilmiştir. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC, µL/mg) mikrobiyal üremenin olmadığı en yüksek konsantrasyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca % 1'lik tetrazolium (TTC, Aldrich) tuzu renklendirme yardımıyla MIC değerlendirmelerinde kullanılmıştır. Çalışmada kloramfenikol standart antibakteriyal etken madde olarak kullanılmış ve 2 tekrarlı test sonuçları Çizelge 5.1' de verilmiştir (Polatoğlu, 2009).

Çizelge 5.1. *T. abrotanifolium* bitkisinden elde edilen ekstreler ve sekonder metabolitlerin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC mg/mL cinsinden verilmiştir)

|        | M.O.                          | Kaynak       | Kloram fenikol             | Çiçek EA | Çiçek MeOH | Çiçek hekzan | Gövde EA | Gövde MeOH | Gövde hekzan | T.ab r. 4 |
|--------|-------------------------------|--------------|----------------------------|----------|------------|--------------|----------|------------|--------------|-----------|
| B<br>1 | <i>Escherichia coli</i>       | NRRL B-3008  | 0,0625                     | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25      |
| B<br>2 | <i>Staphylococcus aureus</i>  | ATCC 6538    | 0,0156                     | 1,25     | 1,25       | 0,625        | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 0,625     |
| B<br>3 | <i>Pseudomonas aerogenes</i>  | ATCC 27853   | 0,5                        | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25      |
| B<br>4 | <i>Enterobacter aerogenes</i> | NRRL 3567    | 0,0625                     | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25     | 2,5 <      | 1,25         | 1,25      |
| B<br>5 | <i>Proteus vulgaris</i>       | NRRL B-123   | 0,03125                    | 1,25     | 2,5 <      | 2,5 <        | 1,25     | 2,5 <      | 2,5 <        | 1,25      |
| B<br>6 | <i>Salmonella typhimurium</i> | ATCC 13311   | 0,0078                     | 2,5<     | 2,5 <      | 2,5 <        | 1,25     | 2,5 <      | 1,25         | 1,25      |
| F<br>6 | <i>Candida krusei</i>         | NRRL Y-7179  | <b>Ketokonazol</b><br>0,25 | 0,625    | 1,25       | 1,25         | 1,25     | 2,5 <      | 1,25         | 0,625     |
| F<br>8 | <i>Candida parapsilosis</i>   | NRRL Y-12696 | <b>Ketokonazol</b><br>0,25 | 1,25     | 1,25       | 1,25         | 1,25     | 1,25       | 0,625        | 0,3125    |

Not: Çiçek hekzan ve gövde hekzan'da çözünme problemleri olmuştur.

## 6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında Compositae familyasına ait *Tanacetum abrotanifolium* bitkisinin çiçek etil asetat ekstresi üzerinde fitokimyasal ve biyoaktivite çalışmaları yapılmış, sonuçta parthenolide, costunolide ve 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Trihydroxyeudesm-11(13)-en-8 $\alpha$ ,12-olide seskiterpen laktonları izole edilmiştir.

Kromatografik yöntemlerle izole edilen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, COSY, APT, HSQC , IR, UV ve çift rezonans yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Parthenolide daha önce *T. vulgare*, *T.parthenium*, *T.densum* ssp. *amani*, *T. argentum* ssp. *flabellifolium*, *T.argentum* ssp.*canum* var. *canum*, *T.densum* ssp. *sivasicum*, *T. argenteum* subs. *argenteum*, *T. larvatum* türlerinden izole edilmiş olup bu çalışmada bileşiğin yapısı, <sup>1</sup>H NMR, UV spektroskopileri yardımıyla ve referans madde ile karşılaştırılarak aydınlatılmıştır. (Wiedhopf vd., 1976; Gören vd., 1993; Gören vd., 1996; Gören vd., 1997; Gören vd., 2002; Bohlman ve Zdero, 2001; Milosavljevic vd., 2001; 1982;). Bu bileşik daha önceden *Michelia champaca*, *Talauma ovata*, *Magnolia grandiflora* L, *Michelia floribunda*, *Tsoongiodendron odorum* Chun, *Magnolia kobus* bitkilerinden izole edilmiştir (Hoffman vd., 1977; El-Ferally vd., ve Chan, 1978; Mondranondra vd., 1990; Song vd., 2001; Park vd., 2010).

İzole edilen diğer bir seskiterpen lakton olan costunolide adlı bileşik daha önce yine *Tanacetum* türlerinden *T. vulgare*, *T.parthenium*, *T.ferulaceum* 'dan izole edilmiştir (Nano, 1980; Bohlman ve Zdero, 1982). Bileşiğin yapısı, <sup>1</sup>H NMR, UV spektroskopileri yardımıyla ve referans madde ile karşılaştırılarak aydınlatılmıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda bu bileşiğin daha önce, *Costus speciosus* (Koen ex. Retz) Sm., *Magnolia kobus*, *Magnolia ovata*, *Artemisia umbelliformis* Lam., *Laurus novocanariensis*, *Saussurea lappa*, *Michelia champaca* *Talauma ovata*, *Magnolia grandiflora* L., *Manglietia garrettii*, *Michelia floribunda*, *Saussurea lappa* Clarks, *Frullania nisquallensis* Sull., *Magnolia sieboldii*, *Laurus nobilis*, *Oriental incenses*, *Podachaenium eminens*, *Tsoongiodendron odorum* Chun, *Cosmos pringlei*. *Achillea millefolium*, *Aucklandia lappa*, *Saussurea costus* ve *Saussureae Radix* (Hoffman vd., 1977; El-Ferally ve Chan, 1978; Pinto vd., 1990; Mondranondra vd.,1990; Chen vd., 1995; Kim vd., 1996; Park vd., 1996; Yoshikawa vd., 2000; Okugawa vd., 2000; Castro vd., 2000; Wu vd., 2001; Song vd., 2001; Mata vd., 2002; Glasl vd., 2002; Ferrari vd., 2005; Li vd., 2005; Pandey vd., 2007; Choi vd., 2008; Park vd., 2010; Kassuya vd., 2010) türlerinden de izole edildiği görülmüştür.

İzole ettiğimiz bileşiklerden 11 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Trihydroxyeudesm-11(13)-en-8 $\alpha$ ,12-olide daha önce *T.densum* ssp. *amani* 'den izole edilmiştir (Gören vd., 1993).

Sonuç olarak, Van Beşparmak'tan toplanan *Tanacetum abrotanifolium* bitkisinin çiçek etil asetat ekstresinden izolasyon çalışması ilk defa tarafımızdan yapılmıştır. Bu çalışmada bu ekstreden elde edilen 3 maddenin yapısı spektral analiz ve literatür karşılaştırılmasıyla aydınlatılmış, ekstrelerin insektisidal ve antimikrobiyal aktivite analizleri yapılmıştır.

Ekstrelerin insektisid aktiviteleri çalışmaya başlanmadan 2006 yılında yapılmıştır. Yürütülen kontak etki çalışmalarında buğday biti için öldürme oranlarının tüm ekstreler arasında farklılık göstermediği fakat tüm ekstrelerin kontrolden farklı olduğu ve etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Çiçek ve gövde ekstreleri arasından gövde ekstrelerinin daha etkili olduğu görülmüştür. 72 saat sonra kontrolden farklı ölüm oranları açısından gövde ekstreleri arasından hekzan ekstresi E.A ve MeOH ekstrelerinden daha etkili olmuştur (sırasıyla %73.90, %65.93, %63.73). Çiçek ekstreleri arasından ise 72 saat sonra kontrolden farklı ölüm oranları açısından E.A ekstresi Hekzan ve MeOH ekstrelerinden daha etkili olmuştur (sırasıyla, %58, %36.90, %23.43) .

Antimikrobiyal analizler ile ham ekstre ve izole edilen maddelerin hangi mikroorganizmaya karşı ne kadar direnç gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bitkiye ait ekstreler *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, Gram (+) ve (-) insan patojeni bakterilere ayrıca *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis* mayalarına karşı test edilmişlerdir. Standart antimikrobiyal maddeler ile karşılaştırıldığında denenen ekstre ve saf maddelerin ilgili mikroorganizmalarda denenen konsantrasyonlarda etkili olmadığı veya direnç gösterdikleri gözlenmiştir.



**KAYNAKLAR**

Abad, M.J., Bermejo, P., Valverde, S. ve Villar, A., (1994), "Anti-Inflammatory Activity of Hydroxyachillin a Sesquiterpene lactone from *Tanacetum microphyllum*", *Planta Med.*, 60( 3): 228-231.

Abu-Dahab, R., ve Afifi, F., (2007), "Antiproliferative Activity of Selected Medicinal Plants of Jordan Against a Breast Adenocarcinoma Cell Line", (MCF7), *Sc. Pharm.*, 75:121-136.

Akman, Y., (1998), *Bitki Biyoteknolojisine Giriş*, 8. Baskı Palme Yayınları, 394-396, Ankara.

Asımgil Adil, (1993), *Şifalı Bitkiler*, Timaş Yayınları, 218-219, İstanbul.

Balandrin, M. J., ve Klocke, J. A., (1988), Medicinal, aromatic and industrial materials from plants. *In* Y.P.S. Bajaj (ed.), *Biotechnology in Agriculture and Forestry. Medicinal and Aromatic Plant*, vol. 4. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1-36.

Baytop, T., (1999), *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi*, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 978-9-754-8.

Bhat, S.V., Nagasampagi, B.A. ve Sivakumar, M., (2005), *Chemistry of natural products*, Springer, New York.

Bohlman, F. ve Zdero, C., (1982), "Sesquiterpene Lactones and Other Constituents from *Tanacetum parthenium*", *Phytochemistry*, 21:2543-2549.

Boissier, E., (1875), *Flora Orientalis*, Vol. 5.

Bougard, F., Gravot, A., Milesi, S., ve Gontier, E., (2001), "Production of Plant Secondary Metabolites; a Historical Perspective", *Plant Sci.*, 161:839-851.

Breitmaier, E., (2006), *Terpenes: Importance, General Structure, and Biosynthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim.

British Herbal Medicine Association, (1996), *British Herbal Pharmacopoeie*, Published by the British Herbal Medicine Association and completely revised by its scientific committee 4<sup>th</sup> edition, 81,82.

Brown, A.M.G., Edwards, C. M., Lowe, K.C., Davey, M.R., ve Power, J.B., (1997), "Effects of Extracts of *Tanacetum* species on Human Polymorphonuclear Leucocyte Activity In Vitro", *Phytotherapy Research*, 11(7):479-484.

Bukhari, I. A., Khan, R. A., Gilani, A. U., Shah, A. J., Hussain, J, ve Ahmad, V.U., (2007), "The analgesic, anti-inflammatory and calcium antagonist potential of *Tanacetum artemisioides*", *Arch Pharm Res.*, 30(3):303-12.

Castro, V., Murillo, R., Klaas, C.A., Meunier, C., Mora, G., Pahl, H.L. ve Merfort, I., (2000) "Inhibition of the transcription factor NF-kappa B by sesquiterpene lactones from *Podachaenium eminens*", *Planta Med.*, 66(7):591-5.

Charwood, B.V., ve Rhodes M.J.C., (1990), *Secondary Products from Plant Tissue Culture*, ISBN: 0-19-857717-6. Clarendon Press. Oxford.

Chen, H.C., Chou, C.K., Lee, S.D., Wang, J.C., ve Yeh, S.F, (1995), "Active compounds from *Saussurea lappa* Clarks that suppress hepatitis B virus surface antigen gene expression in human hepatoma cells", *Antiviral Res.*, 27(1-2):99-109.

Choi, J.Y., Choi, E.H., Jung, H.W., Oh, J.S., Lee, W.H., Lee, J.G., Son, J.K., Kim, Y., ve Lee, S.H., (2008), "Melanogenesis inhibitory compounds from *Saussureae Radix*" *Arch Pharm Res.*, 31(3):294-9.

Colegate, S.M., ve Molyneux, R.J., (2008), *Bioactive Natural Products: Detection, Isolation, and Structural Determination*, Second Edition Taylor & Francis Group CRC press U.S.A.

Collier, H.O.J., Butt, N.M., Mc Donald-Gibson, W.J.M., ve Saeed, S.A., (1980), "Extract of Feverfew Inhibits Prostaglandin Biosynthesis", *The Lancet*, 2(8200):922-3.

Crozier, A., Clifford, M. N., ve Ashihara, H., (2007), *Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and role in the human diet.*, Blackwell Publishing, U.S.A., 78-84.

Çelik, N., (1980), "Türkiye'nin *Tanacetum* L. Türler üzerinde Sistematik ve Kimyasal bir Araştırma", Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı:387, Ankara.

Davis, P.H., (1975), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol 5, Edinburg University Press, Edinburg, 465-490.

Davis, P.H., Matthews, V.A., Kupicha, F.K. ve Parris, B.S., (1975) *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol 5, Edinburg at the University Press, Edinburgh.

Davis, P.H., Mill, R.R., ve Tan, K., (1988), *Flora of and East Aegan Islands*, Vol. 10, Edinburgh at the University Press, Edinburgh.

Dewick, P. M., (2001), *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd. Baffins Lane Chichester.

Dey, P.M., ve Harborne, J.B., Ed By B. V Charlwood; ve D.V. Banthorpe, (1991), *Methods in Plant Biochemistry* Vol: 7, Terpenoids, Academic Press, London.

Diener, H.C., Pfaffenrath, V., Schnitker, J., Friede, M., Henneicke-von ve Zepelin, H. H., (2005), "Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study.", *Cephalalgia.*, 25(11):1031-41.

El-Ferally, F.S., ve Chan, Y.M., (1978), "Isolation and characterization of the sesquiterpene lactones costunolide, parthenolide, costunolide diepoxide, santamarine, and reynosin from *Magnolia grandiflora* L.", *J Pharm Sci.*, 67(3):347-50.

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.", *Z Naturforsch C.*, 57(7-8):620-3.

Ertürk, Ö., Şekeroğlu, V., ve Kalkan, A.K.Y., (2004), "Antifeedant and toxicity effects of some plant extracts on *yponomeuta malinellus* Zell. (Lep. Yponomeutidae)", *Journal of plant protection research*, 44(3): 166-174.

- Ferrari, B., Castilho, P., Tomi, F., Rodrigues, A.I., Do Ceu Costa M, ve Casanova, J., (2005), "Direct identification and quantitative determination of costunolide and dehydrocostuslactone in the fixed oil of *Laurus novocanariensis* by  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy", *Phytochem Anal.*, 16(2):104-7.
- Geissman, T.A., ve Crout, D.M.G., (1969), *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman Cooper and Co.
- Gorttapeh, A.H., ve Panahy, J., (2007), "Floristic Study of Mirabad Region" *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(20):3698-3702.
- Goun, E.A., Petrichenko, V.M., Solodnikov, S.U., Suhinina, T.V., Kline, M.A., Cunningham, G, Nguyen, C., ve Miles, H., (2002), "Anticancer and Antithrombin Activity of Russian Plants", *J. of Ethnopharmacology*, 81:337-342.
- Gören, N., (1978), *Smyrniun connatum* (Umbelliferae) Bitkisi Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi , Genel Kimya Kürsüsü, İstanbul.
- Gören, N., (1996), "Eudesmane-Type Sesquiterpenes from *Tanacetum praeteritum subsp. praeteritum*", *Phytochemistry*, 42(3):747-749.
- Gören, N., Arda, N., ve 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.
- Gören, N., Jakupovic, J., ve Topal, Ş., (1990), "Sesquiterpene Lactones with Antibacterial Activity from *Tanacetum argyrophyllum var. argyrophyllum*", *Phytochemistry*, 29(5):1467-1469.
- Gören, N., Johansson, C. , Jakupovic, J., Lin, L. J., Sieh, H. L., Cordell, G. A., ve Çelik, N., (1992), "Sesquiterpene Lactones with Antibacterial Activity from *Tanacetum densum subsp. sivasicum*", *Phytochemistry* , 31(1):101-104.
- Gören, N., Tahtasakal, E., Pezzuto, J.M., Cordell, G.A., Schwarz, B., ve Proksch, P., (1994), "Sesquiterpene Lactones rrom *Tanacetum argenteum*", *Phytochemistry*, 36, (2):389-392.
- Gören, N., Ulubelen, A., .Johansson, C. B., ve Tahtasakal, E., (1993), "Sesquiterpene Lactones from *Tanacetum densum subsp. amani*", *Phytochemistry*, 33(5):1157-1159.
- Gören, N., Woerdenbag, H.J., ve Bozok-Johansson, C., (1996), "Cytotoxic and antibacterial activities of sesquiterpene lactones isolated from *Tanacetum praeteritum subs. Praeteritum*", *Planta Med.*, 62(5):419-22.
- Grierson, A.J.C., (1975), In *Flora of Turkey and the East Aegan Islands*; P.H. Davis, Ed., Edinburgh University Press, Edinburgh 5:256-288.
- Groenewegen, W.A., Knight, D.W., ve Heptinstall, S., (1986) "Compounds extracted from feverfew that have anti-secretory activity contain an alpha-methylene butyrolactone unit" *J Pharm Pharmacol.*, 38(9):709-12.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. ve Başer, K.H.C., (2000), *Flora of Turkey and East Aegan Islands*, Vol.11, Edinburgh at the University Press, Edinburgh.

Güven, A., ve Yürekli, A.K., (1991), Fırat Havzasında Yayılış Gösteren *Tanacetum* türlerinin Ekonomik Potansiyeli, 6-8 Ekim 1986 Fırat Havzası Tıbbi Endüstriyel Bitkileri Sempozyumu, Ed: Baltepe, Ş., Babaç, M. T., ve Evren H., 251-259, Elazığ.

Halfon, B., (2005), Natural Products Lecture Notes, Boğaziçi University Press, İstanbul.

Hanson, J.R., (2003), Natural Products: the secondary metabolites, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.

Hausen, B.M., ve Osmundsen, P.E., (1983), "Contact allergy to parthenolide in *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz-Bip. (feverfew, Asteraceae) and cross-reactions to related sesquiterpene lactone containing Compositae species", Acta Derm Venereol., 63(4):308-14.

Heptinstall, S., ve White, A., Williamson, L., Mitchell, J. R., (1985), "Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leucocytes", Lancet., 1(8437):1071-4.

Heywood, V.H., (1978) Flowering Plants of the World, Oxford University Press, London, 262-268.

Hoffmann, J.J., Torrance, S.J., Widehopf, R.M., ve Cole, J.R. (1977) "Cytotoxic agents from *Michelia champaca* and *Talauma ovata*: parthenolide and costunolide", J Pharm Sci., 66(6):883-4.

Holetz, F.B., Pessini, G.L., Sanches, N.R., Cortez, D.A., Nakamura, C.V., ve Filho, B.P., (2002), "Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases", Mem Inst Oswaldo Cruz., 97(7):1027-31.

In: Bajaj, Y. P. S., editor., Biotechnology in Agriculture and Forestry. Medicinal and Aromatic plant., 4, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Jäger, A.K., Gauguin, B., Adsersen, A., Gudiksen, L. , (2006), "Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions", Journal of Ethnopharmacology, 105(1-2): 294-300.

Jain, N.K ve Kulkarni, S.K., (1999), "Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats" , J Ethnopharmacol., 68(1-3):251-9.

Jawad, A.L.M., Dhahir, A.B.J., ve Hussain A.M., (1985), "Preliminary Studies on the Antimicrobial Activity of Sesquiterpene Lactones Extracted from Iraq Compositae", JBSR, 16(1): 5-18.

Johansson, C.B., Gören, N., ve Woedenbag H. J., (1996), "Cytotoxic and Antibacterial Activities of Sesquiterpene lactones Isolated from *Tanacetum praeteritum* subs. *Praeteritum*", Planta Med., 62( 5):387-484.

Johnson, E.S., Kadam, N.P., Hylands, D.M., ve Hylands, P.J., (1985), "Efficacy of Feverfew as Prophylactic Treatment of Migraine", British Medical Journal, 291(6495):569-73.

Jones, S.B., ve Luchsinger, E.E., (1987). Plant Systematics, Mc Graw-Hill Company, New York, 415-418.

- Juan-Badaturuge, 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.
- Kalodera, Z., Pepeljnjak, S., ve Petrak, T., (1996), "The Antimicrobial Activity of *Tanacetum parthenium* Extract", *Pharmazie*, 51(12): 995-996.
- Karahan, F., ve Yılmaz, H., (2001) "Erzurum ve Yakın çevresinde Peyzaj Planlama çalışmalarında Değerlendirilebilecek Bazı Alpin Bitkilerin Belirlenmesi", *Turk J Agric For*, 25 : 225-233.
- Kassuya, C. A., Cremonese, A., Barros, L.F., Simas, A. S., Lapa Fda, R., Mello-Silva, R., Stefanello, M.E., ve Zamprônio, A.R., (2009), "Antipyretic and anti-inflammatory properties of the ethanolic extract, dichloromethane fraction and costunolide from *Magnolia ovata* (Magnoliaceae)", *J Ethnopharmacol.*, 124(3):369-76.
- Kırimer, N., "Essential Oils in Honour of Prof. Dr. Hüsnü Can Başer on his 50th Birthday", *Eskişehir Anadolu Üniversitesi Basımevi*, 99-100, 122-123, Eskişehir.
- Kim, Y.C., Da Bolzani, S.V., Baj, N., Gunatilaka, A.A., ve Kingston, D.G., (1996), "A DNA-damaging sesquiterpene and other constituents from *Frullania nisquallensis*", *Planta Med.* 62(1):61-3.
- Kubo, I., ve Kubo, A., (1995), "Antimicrobial Agents from *Tanacetum Balsamita*", *Journal of Natural products*, 58(10):1565-1569.
- Lahlou, S., Israili, Z. H., ve Lyoussi, B., (2008), "Acute and Chronic Toxicity of Lyophilised Aqueous Extract of *Tanacetum vulgare* Leaves in Rodents", *Journal of Ethnopharmacology*, 117(2):221-227.
- Lesiak, K., Koprowska, K., Zalesna, I., Nejc, D., Döchler, 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.
- Li, A., Sun, A., ve Liu, R., (2005), "Preparative isolation and purification of costunolide and dehydrocostuslactone from *Aucklandia lappa* Decne by high-speed counter-current chromatography", *J Chromatogr A.* ,1076(1-2):193-7.
- Magi, E., Jarvis, T., ve Miller, I., (2006), "Effects of Different Plant Products against Pig Mange Mites", *Acta Vet. Brno*, 75: 283–287.
- Magi, E., Talvik, H., ve Jarvis, T., (2005), "In vivo studies of the effect of medicinal herbs on the pig nodular worm", *Helminthologica*, 42(2):67-69.
- Makheja, A. N., ve Bailey, J. M., (1982), "A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*)", *Prostaglandins Leukot Med.*, 8(6):653-60.
- Makkar, H.P.S., Siddhuraju, P., ve Becker, K., (2007), *Molecular Biotechnology: Plant Secondary Metabolites*, Series: Methods in Molecular Biology, Vol. 393, The Humana Press, Totowa.
- Martin, K., Sur, R., Liebel, F., Tierney, N., Lyte, P., Garay, M., Oddos, T., Anthonavage, M., Shapiro, S., ve Southall, M., (2008), "Parthenolide-depleted Feverfew (*Tanacetum*

*parthenium*) protects skin from UV irradiation and external aggression”, Arch Dermatol Res., 300(2):69-80.

Mata, R., Rivero-Cruz, I., Rivero-Cruz, B., Bye R, ve Timmermann, B.N.,(2002) “Sesquiterpene lactones and phenylpropanoids from *Cosmos pringlei*”, J Nat Prod., 65(7):1030-2.

Mensing, H., Kimmig, W., ve Hausen, B. M., (1985). "Airborne Contact Dermatitis", Hautarzt, 36(7):398-402.

Milosavljevic, S., Aljancic, I., Vajs, V., Bulatovic, V., ve Menkovic N., (2001), "Parthenolide from the aerial parts of *Tanacetum larvatum*", Biochemical Systematics and Ecology, 29, 655-657.

Mitchell, J.C., Geissman, T.A., Dupuis, G., ve Towers, G.H., (1971), “Allergic contact dermatitis caused by *Artemisia* and *Chrysanthemum* species, The role of sesquiterpene lactones”, J Invest Dermatol., 56(2):98-101.

Monaghan, R.L., ve Tkacz, J. S., (1990), “Bioactive microbial products: Focus upon mechanism of action” 44:271-301, Annual Review of Microbiology.

Mondranondra, I.O., Che, C.T., Rimando, A.M., Vajrodaya, S., Fong, H.H., ve Farnsworth NR. (1990), “Sesquiterpene lactones and other constituents from a cytotoxic extract of *Michelia floribunda*”, Pharm Res., 7(12):1269-72.

Mordujovich-Buschiazzo, P., Balsa, E.M., Buschiazzo, H.O, Mandril, E., Rosella, M., Schinella, G., ve Fioravanti, D., (1996), ”Anti-inflammatory activity of *Tanacetum vulgare*”, Fitoterapia, 67(4): 319-322.

Murphy, J.J., Heptinstall, S., ve Mitchell, J.R., (1988), “Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention” , Lancet., 23;2(8604):189-92.

Nakamura, U., Tiunan, T. S., , Dias Filho, B. P., Garcia-Cortez, D. A., Morgado-Diaz, J. A, ve Vataru-Nakamura, C., (2007), " Morphologic and Ultrastructural Alterations in *Leishmania amazonensis* Induced by 4a,5β-Epoxy-germacra-1(10),11(13)-dien-12,6a-olide", Acta Protozoologica, 46(4):349-355.

Namdeo, A. G., (2007), “Plant Cell Elicitation for Production of Secondary Metabolites”, Pharmacognasy Rewievs, 69-79.

Nano, G. M., Appendino, G., Bicchi, C., ve Frattini, C., (1980), "On a Chemotype of *Tanacetum vulgare* L. Containing Sesquiterpene Lactones with Germacren Skeleton", Fitoterapia, 51, 135-140.

Newall, C.A., (1996), “Herbal Medicines ‘A Guide for Health Care Professionals’, London Pharmaceutical Press, London.

Ocakverdi, H., (2001), “The Flora of the Mount Kısır (Kars and Ardahan) and Nearest Environs”, Turk J Bot, 25: 311-334.

Okugawa, H., Ueda, R., Matsumoto, K., Kawanishi, K., ve Kato, K., (2000), “Effects of sesquiterpenoids from "Oriental incenses" on acetic acid-induced writhing and D2 and 5-HT2A receptors in rat brain”, Phytomedicine., 7(5):417-22.

- 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.
- Oskay, D., ve Oskay, M., (2009). e- Journal of New World Sciences Academy, 4(2), 31-41.
- Palevitch, D., Earon, G., ve Carasso, R., (1997), "Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a Prophylactic Treatment for Migraine: A Double-blind Placebo-controlled Study", *Phytotherapy Research*, 11(7):508-511.
- Pandey, M.M., Rastogi, S., ve Rawat, A.K., (2007), "Saussurea costus: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant", *J Ethnopharmacol.*, 4, 110(3):379-90.
- Parada-Turska, J., Paduch, R., Majdan, M., Kandefler-Szerszeń, M., ve Rzeski, W., (2007), "Antiproliferative activity of parthenolide against three human cancer cell lines and human umbilical vein endothelial cells", *Pharmacol Rep.*, 59(2):233-7.
- Park, H.J., Jung, W.T., Basnet, P., Kadota, S., ve Namba, T., (1996), "Syringin 4-O-beta-glucoside, a new phenylpropanoid glycoside, and costunolide, a nitric oxide synthase inhibitor, from the stem bark of *Magnolia sieboldii*", *J. Nat Prod.*, 59(12):1128-30.
- Park, H.W., Lee, J.H., Choi, S. U., Baek, N. I., Kim S. H., Yang J. H., ve Kim D. K. (2010) "Cytotoxic germacranolide sesquiterpenes from the bark of *Magnolia kobus*", *Arch. Pharm. Res.* 33(1):71-4.
- Petrovic, S. D., Dobric, S., Bokonjic, D., Niketic, M., García-Piñeres, A., ve Merfort, I., (2003), "Evaluation of *Tanacetum larvatum* for an anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats", *J. Ethnopharmacol.*, 87(1):109-13.
- Pinto, M.M., Kijjoa, A., Mondranondra, I.O., ve Herz, W., (1990), "Biphenyl Type Lignans and Costunolide from *Manglietia garrettii*", *Planta Med.*, 56(4):417-8.
- Polatoğlu, K., Demirci, F., Demirci, B., Gören, N., ve Başer, K.,H., (2010), "Antibacterial activity and the variation of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. essential oils from Turkey", *J. Oleo Sci.* ,59(4):177-84.
- Polatoğlu, K., Demirci, F., Demirci, B., Gören, N., ve Can Baser, K. H., (2010), "Antimicrobial activity and essential oil composition of a new *T. argyrophyllum* (C. Koch) *Tvzel var. argyrophyllum* chemotype.", *J Oleo Sci.* , 2010;59(6):307-13.
- Polatoğlu, K., (2009), *Tanacetum chiliophyllum* (Fisch. & Mey.) Schultz Bip Türü varyeteleri üzerinde Karşılaştırmalı Fitokimyasal ve Biyolojik araştırmalar, Doktora Tezi, Y T Ü, Feb Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 159, İstanbul.
- Ramachandra, Rao, S., ve Ravishankar G. A., (2002), *Plant Cell Cultures: Chemical Factories of Secondary Metabolites.*, *Biotech. Adv.*, 20: 101-153.
- Ramírez-Erosa, I., Huang, Y., Hickie, R.A., Sutherland, R.G., ve Barl, B. (2007), "Xanthatin and xanthinosin from the burs of *Xanthium strumarium* L. as potential anticancer agents", *Can J. , Physiol Pharmacol.*, 85(11):1160-72.

- Roberts, J. S., (1972), Chemistry of Terpenes and Terpenoids ,Ed. By Newman, Academic Press Inc. (London) Ltd., 88-89.
- Rodriguez, E., Towers, G.H.N, ve Mitchell, J.C., (1976) “Biological activities of sesquiterpene lactones”, Phytochemistry, 15(11): 1573-1580.
- Ross, J.J., Arnason, J.T., ve Birnboim, H.C., (1999), "Low Concentrations of the Feverfew Component Parthenolide Inhibit In Vitro Growth of Tumor Lines in Cytostatic Fashion", *planta Medica*, 65(2):126-129.
- Sashida, Y., Nakata, H., Shimomura, H., ve Kagaya, M., (1983), “Sesquiterpene Lactones from *Pyrethrum* Flowers.”, *Phytochemistry*, 22(5): 1219-1222.
- Schinella, G.R., Giner, R.M., Recio, M.C., Mordujovich, De Buschiazzo P, Ríos, J.L., ve Máñez S.,(1998), “Anti-inflammatory effects of South American *Tanacetum vulgare*”, *J. Pharm Pharmacol.*, 50(9):1069-74.
- Shafaghat, A, Sadeghi, H., ve Oji, K., (2009), “Composition and antibacterial activity of essential oils from leaf, stem and root of *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh. from Iran”, *Nat Prod Commun.*, 4(6):859-60.
- Shanker, C. ve Solanki, K.R., (2000), Botanical insecticides: A historical perspective., *India, Asian agrihistory*, 4(2): 21.
- Song, X.K., Tu, P.F., Wu, L.J., Cai, Y., Zhu, H., Lu, Y., Liu ,X.Y., ve Zheng, QT. (2001) “A new sesquiterpene lactone from *Tsoongiodendron odorum* Chun.”, *J. Asian Nat. Prod. Res.* ;3(4):285-91.
- Sökmen, A., ve Gürel, E., (2001), *Bitki Biyoteknolojisi*, S.Ü. Vakfı Yayınları, 975-6652-04-7:211-261.
- 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.
- 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. *cadmeum* (Compositae)” , *Industrial crops and products*, 26: 220-228.
- Tabanca, N., Demirci, F., Demirci, B., Wedge, D. E., ve Baser K.H., (2007), “Composition, enantiomeric distribution, and antimicrobial activity of *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium* essential oil”, *J Pharm Biomed Anal.*, 45(5):714-9.
- Tahtasakal, E., (1996), “*Tanacetum* Bitki türlerinden Elde Edilen Seskiterpen Laktonlar ve Yapı tayini”, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tez, İstanbul.
- Tassorelli, C., Greco, R., Morazzoni, P., Riva, A., Sandrini, G., ve Nappi, G., (2005), "Parthenolide is the component of *Tanacetum parthenium* that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine" , *Cephalgia*, 25(8):612-21.



Tepe, B., ve Sökmen, A., (2007), "Screening of the antioxidative properties and total phenolic contents of three endemic *Tanacetum* subspecies from Turkish flora" , *Bioresour Technol.*, 98(16):3076-9.

Tiuman, T. S., Ueda-Nakamura, T., Garcia Cortez D. A., Dias Filho, B. P., Morgado-Díaz, J. A., De Souza, W., ve Nakamura, C. V., (2005), "Antileishmanial activity of parthenolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Tanacetum parthenium*." , *Antimicrob Agents Chemother.* , 49(1):176-82.

Tournier, H., Schinella, G., De Balsa, E.M., Buschiazzo, H., Mañez, S., Mordujovich, ve De Buschiazzo, P , (1999), "Effect of the chloroform extract of *Tanacetum vulgare* and one of its active principles, parthenolide, on experimental gastric ulcer in rats" , *J Pharm Pharmacol.* , 51(2):215-9.

Tringali, C., (2001), *Bioactive Compunds from Natural Sources, Isolation*, Taylor & Francis, Italy.

Wahlkvist, H., Masjedi, K., Gruvberger, B., Zuber, B., Karlberg, A. T., Bruze, M., ve Ahlborg, N., (2008), "The Lipophilic Papten Parthenolide Induces Interferon  $\gamma$  and Interleukin-13 Production by Peripheral Blood Derived CD8<sup>+</sup> T Cells from Contact Allergic Subjects in Vitro" , *British Journal of Dermatology.*, 158:70-77.

Wayne, P.A., (2008), *CLSI. Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18*, Clinical and Laboratory Standarts Institute.

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.

Wiedhopf, R.M., Young, M., Bianchi, E., ve Cole, J.R., (1973), "Tumor inhibitory agent from *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae). I. Parthenolide" , *J Pharm Sci.*, 62(2):345.

Wu, C., Chen, F., Rushing, J. W., Wang, X., Kim, H. J., Huang, G., Haley-Zitlin, V., ve He, G., (2006), "Antiproliferative activities of parthenolide and golden feverfew extract against three human cancer cell lines" , *J Med Food.*, 9(1):55-61.

Yeşilada, E. ve Ezer, N., (1996), "Essential Oil Composition of Four Turkish Species of Steridis" , *Phytochemistry*, 41/1 203-205.

Yilmaz, H., Karahan, F. ve Yilmaz, S.(2003) "Natural Plants for Use in Rock and Dry Wall Gardens at High Altitude Areas" , *Asian Journal of Plant Sciences*, 2(10):761-67.

Yoshikawa, M., Shimoda, H., Uemura, T., Morikawa, T., Kawahara, Y., ve Matsuda, H. ,(2000), "Alcohol absorption inhibitors from bay leaf (*Laurus nobilis*): structure-requirements of sesquiterpenes for the activity" , *Bioorg Med Chem.*, 8(8):2071-7.

Yoshioka, H., Marby, T.J., ve Timmerman, B.N., (1973), *Sesquiterpene lactones*, University of Tokyo Press, Tokyo.

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*" , *Nat Prod Commun.*, 4(1):119-22.

Youssef, D.T.A., Ramadan, M.A., Ibrahim, S.R.M., ve Badr, J.M., (2007), "Cytotoxic Sesquiterpene Lactones of Egyptian *Tanacetum santolinoides*", Natural Product Communications, 2(8):795-798.

Yurkanis, P., (1998), Organic chemistry, Second Edition, Prentice Hall, Chapter 23.

Zahran, M.M., Aboul-Enein, A.M., ve Abol-Ella, F. M., (2005), "Molecular Changes on Cancer Cells as Affected by Willow Extracts", Res.J.Agric.Biol.Sci.,1(3):284-287.

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum Tarihi 15.11.1984

Doğum Yeri İstanbul

Lise 1999-2002 İstek Bilge Kağan Lisesi

Lisans 2002-2006 İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi  
Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans 2007-2011 Yıldız Teknik Üniversitesi  
Biyoloji Bölümü

**Çalıştığı Kurum**

2010- Devam ediyor Neutec AC AR-GE  
Sanayi ve Ticaret A.Ş