**T.C.**
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# İLAÇ HAMMADDESİ KAYNAĞI BAZI *SCUTELLARIA* L. TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

**Ecz. Zeynep DOĞAN**

**Farmakognozi Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2018**

**T.C.**
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# İLAÇ HAMMADDESİ KAYNAĞI BAZI *SCUTELLARIA* L. TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

**Ecz. Zeynep DOĞAN**

**Farmakognozi Programı**
**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. İclal SARAÇOĞLU**

**ANKARA**
**2018**

**İlaç Hammaddesi Kaynağı Bazı *Scutellaria* L. Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar**

**Ecz. Zeynep DOĞAN**

Bu çalışma 29/12/2017 tarihinde jürimiz tarafından "Farmakognozi Doktora Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

| | |
|---|---|
| **Jüri Başkanı:** | Prof. Dr. A. Ahmet BAŞARAN<br>Hacettepe Üniversitesi |
| **Tez Danışmanı:** | Prof. Dr. İclal SARAÇOĞLU<br>Hacettepe Üniversitesi |
| **Üye:** | Prof. Dr. Osman ÜSTÜN<br>Gazi Üniversitesi |
| **Üye:** | Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER<br>Hacettepe Üniversitesi |
| **Üye:** | Prof. Dr. Belma KONUKLUGİL<br>Ankara Üniversitesi |

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

17 Ocak 2018

Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**
  (Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

- o **Tezimin/Raporumun 21.01.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**
  (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

- o **Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

21/01/2018

***Zeynep DOĞAN***

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. İclal SARAÇOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Ecz. Zeynep DOĞAN*

# TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bana her konuda yardımcı olan, bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. İclal SARAÇOĞLU'na,

Tez çalışmalarım sırasında uygun ortam ve şartların oluşmasını sağlayan, desteklerini esirgemeyen önceki Anabilim Dalı Başkanlarımız Sayın Prof. Dr. İclal SARAÇOĞLU ve Sayın Prof. Dr. A. Ahmet BAŞARAN'a ve şu anda görevine devam eden Sayın Prof. Dr. Funda Nuray YALÇIN'a,

İzole ettiğim bileşiklerin, NMR analizleri ve kütle analizlerinin yapılmasını sağlayan Prof. Toshiaki MAKINO'ya, Dr. Kan'ichiro ISHIUCHI (Nagoya City University/Japonya)'ye,

LC-MS/MS analizlerinin yapılmasını sağlayan, bilgi ve birikiminlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Neşe KIRIMER'e ve Yrd. Doç. Dr. Fatih GÖGER (Anadolu Üniversitesi)'e,

Bitkilerin tayinini gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Hayri DUMAN'a ve Prof. Dr. Zeki AYTAÇ (Gazi Üniversitesi)'a,

BİDEB 2211-C Yurtiçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı ile doktora çalışmalarımı destekleyen TÜBİTAK'a ve 2 farklı proje (Hızlı Destek ve Lisansüstü Tez Projesi) ile tez çalışmalarımı destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Özellikle hücre kültürü çalışmalarım sırasında desteğini gördüğüm Dr. Ecz. Yasin GENÇ'e, manevi destekleriyle güçlendiğim başta Dr. Ecz. Mine UZUN ve Ecz. Nadire ÖZENVER olmak üzere Farmakognozi ve Farmasötik Botanik ailesindeki tüm öğretim üyeleri ve yardımcılarına,

Tezimin bitki toplama aşamalarından yazım aşamasına kadar her türlü maddi, teknik ve manevi desteğini gördüğüm; bugünlere mutlulukla ulaşmamı sağlayan, hayatımı kolaylaştıran çok sevgili Eşim OĞUZHAN'a, kıymetlim ANNEME, ABLAMA ve tüm aileme,

Ve hayat enerjim, neşe kaynağım, bal kuzum DEMİR ALP'e çok teşekkür ederim.

# ÖZET

**Doğan, Z. İlaç Hammaddesi Kaynağı Bazı *Scutellaria* L. Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2018.** Dünyada 350 türü bulunan *Scutellaria* L. (Lamiaceae) cinsi, Avrupa, Amerika ve Doğu Asya'ya yayılmıştır. Türkiye florasında ise 16 tür ile temsil edilmektedir. *Scutellaria* türleri geleneksel Çin ilaçları bileşimine giren en popüler bitkilerdendir ve enflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, diyare, kramp, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sıkıntıların tedavisinde ve antikanser amaçlı kullanımları vardır. Tez çalışmamızda üç endemik *Scutellaria* türünün (*S. salviifolia* Benth., *S. glaphyrostachys* Rech.f. ve *S. rubicunda* Stapf. subsp. *brevibracteata*) kimyasal bileşimleri, izolasyon çalışmaları ve LC-MS/MS yöntemiyle aydınlatılmış, türlerin etki ve kullanımlarından yola çıkılarak, bazı biyolojik etkileri tayin edilmiştir. Fitokimyasal çalışmalar sonucunda 4'ü yeni olmak üzere toplam 22 bileşiğin yapısı ileri spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Yeni bileşikler *α*-piron yapısında yeni bir iskelete sahip, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (=skusalviozit A) ile 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit (=skusalviozit B) ve iridoit glukoziti yapısındaki 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit ile 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asittir. Ekstre, fraksiyon ve aktif fraksiyonlardan elde edilen saf bileşiklerin biyolojik etkileri; DPPH, NO, SO ve ABTS radikali süpürücü etkinliklerinin, HEp-2 ve HeLa kanser hücreleri ile RAW 264.7 ve L929 sağlıklı hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin ve LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde NO, IL-6 sitokin düzeyleri üzerinden antienflamatuvar etkilerinin araştırılması ile izlenmiştir. Sonuçlar, DPPH radikaline karşı diğer radikallerden daha yüksek etkinlik, kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksisite ve çalışılan sitokin düzeylerine göre de belirgin antienflamatuvar etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Tez çalışmamız, ülkemizde yetişen 3 endemik *Scutellaria* türü üzerinde yürütülen ayrıntılı fitokimyasal ve biyolojik etki araştırmalarıyla, tedavide kullanılan *Scutellaria* türleri yerine önerilebilecek yeni türler bulunması ve yeni ilaç adayı moleküllerin elde edilerek bilime kazandırılması açısından önem arzetmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Scutellaria* türleri, fitokimya, izolasyon, NMR, antioksidan etki, sitotoksik etki, antienflamatuvar etki.

**Destekleyen Kuruluşlar:** TÜBİTAK (2211-C Yurtiçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı) ve H.Ü.B.A.B. (Hızlı Destek Projesi- 014 D08 301 001-594; Lisansüstü Tez Desteği- TDK-2017-14236).

# ABSTRACT

**Dogan, Z., Pharmacognostical Investigations on Some *Scutellaria* L. Species As Source of Drug Raw Material, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Pharmacognosy Program, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2018.** Genus *Scutellaria* (Lamiaceae), which includes about 350 species in worldwide, is widespread in Europe, America and East Asia. It is represented by 16 species in the flora of Turkey. *Scutellaria* species are the most popular herbs in traditional Chinese medicines and are used in the treatment of gastrointestinal disorders such as diarrhea, cramps, nausea, vomiting; inflammation, hypertension, cardiovascular diseases, bacterial and viral infections, and for anticancer purposes. In the present study, three endemic *Scutellaria* species (*S. salviifolia* Benth., *S. glaphyrostachys* Rech.f. and *S. rubicunda* Stapf. subsp. *brevibracteata)* were studied for their chemical compositions by isolation and LC-MS/MS studies; some biological effects were determined according to the effects and uses of the species. As a result of the phytochemical studies, the structures of 22 compounds, 4 of which are new, were elucidated by advanced spectroscopic methods. The new compounds are two *a*-pyrone glucosides, 3,4-dihydroxy-6-methylpyran-2-one 3-*O*-*β*-glucopyranoside (=scusalvioside A) and 3,4-dihydroxy-6-methylpyran-2-one 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-caffeoyl)glucopyranoside (=scusalvioside B) with new skeletal structure and two iridoid glucosides, 6'-*O*-*E*-caffeoyl 8-*epi*-loganic acid and 6'-*O*-*E*-caffeoyl geniposidic acid. Biological effects of extracts, fractions and pure compounds from active fractions were investigated by DPPH, NO, SO and ABTS radical scavenging capacities, cytotoxic activities against HEp-2 and HeLa cancer cells and healthy cells of RAW 264.7 and L929; antiinflammatory effects via NO, IL-6 cytokine levels in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. The results showed that they possessed higher DPPH radical scavenging capacity than other radicals, selective cytotoxicity against cancer cells, and significant antiinflammatory effect on the cytokine levels. Our thesis work, with detailed phytochemical and biological studies on 3 endemic *Scutellaria* species growing in our country, is important in terms of finding new species that can be suggested instead of *Scutellaria* species used in the treatment and obtaining new drug candidate molecules.

**Keywords:** *Scutellaria* species, phytochemistry, isolation, NMR, antioxidant activity, cytotoxic activity, anti-inflammatory activity.

**Supporting Foundations:** TÜBİTAK (2211-C grant programme) and H.Ü.B.A.B. (Support Project- 014 D08 301 001-594; Thesis Support Project- TDK-2017-14236).

# İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI iv
ETİK BEYAN v
TEŞEKKÜR vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
İÇİNDEKİLER ix
SİMGELER ve KISALTMALAR xi
ŞEKİLLER xv
TABLOLAR xxii
**1. GİRİŞ** 1
**2. GENEL BİLGİLER** 4
2.1. Botanik Bilgiler 4
2.1.1. Labiatae (Lamiaceae) Familyası 4
2.1.2. *Scutellaria* L. Cinsi 4
2.1.3. Yayılış ve Habitat 8
2.2. *Scutellaria* L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar 12
2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar 12
2.2.2. *Scutellaria* L. Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Etkileri 58
**3. GEREÇ ve YÖNTEM** 70
3.1. Fitokimyasal Çalışmalar 70
3.1.1. Gereç ve Yöntem 70
3.1.2. Fitokimyasal Çalışmalarda Kullanılan Aletler 76
3.1.3. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları 76
3.1.4. Folin Ciocalteu Metoduna Göre Toplam Fenol Miktar Tayini 86
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları 86
3.2.1. Biyolojik Etki Çalışmalarında Kullanılan Aletler 86
3.2.2. Radikal Süpürücü Etkinlik Tayini 87
3.2.3. Sitotoksik Etki Tayini 89
3.2.4. Antienflamatuvar Etki Tayini 90

**4. BULGULAR** 95
4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular 95
4.1.1. Folin Ciocalteu Yöntemine Göre Toplam Fenol Miktar Tayini 98
4.1.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayinleri 99
4.1.3. LC-MS/MS Çalışmalarına Ait Bulgular 257
4.1.4. HPLC-DAD Çalışmalarına Ait Bulgular 263
4.2. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular 264
4.2.1. Radikal Süpürücü Etkinlik Çalışmalarına Ait Bulgular 265
4.2.2. Sitotoksik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular 271
4.2.3. Antienflamatuvar Etki Çalışmalarına Ait Bulgular 279
**5. TARTIŞMA** 285
**6. SONUÇ ve ÖNERİLER** 316
**7. KAYNAKLAR** 318
**8. EKLER**
**EK-1**: *Scutellaria* Türlerinden Elde Edilen Neoklerodan Diterpenleri.
**EK-2**: *Scutellaria rubicunda* Hornem. subsp. *brevibracteata* J.R.Edm.
**EK-3**: *Scutellaria glaphyrostachys* Rech.f.
**EK-4**: *Scutellaria salviifolia* Benth.
**9. ÖZGEÇMİŞ**

# SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| **AA** | Askorbik asit |
| **ABTS** | 2-2'-Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) |
| **Ac** | Asetil |
| **Ara** | Arabinoz |
| **BHA** | 3-*ters*-Butil-4-hidroksianizol |
| **Bu** | Butanoil |
| **Bz** | Benzoil |
| **$CD_3OD$** | Dötero metanol |
| **$CH_3$** | Metil |
| **$CHCl_3$** | Kloroform |
| **$CH_3OH$** | Metanol |
| **CMC** | Karboksimetilselüluz |
| **$^{13}C$ NMR** | $^{13}C$-Nuclear Magnetic Resonance |
| **$CO_2$** | Karbondioksit |
| **COSY** | Correlated Spectroscopy |
| **d** | Dublet |
| **dd** | Dublet dublet |
| **DEPT** | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| **DMSO** | Dimetilsülfoksit |
| **DPPH** | 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil |
| **Et** | Etil |
| **EtOAc** | Etil asetat |
| ***E*/*Z*-Cin** | *Trans/Cis*-Sinnamoil |
| **DQF-COSY** | Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy |
| **ESI-MS** | Electron Spray Ionization Mass Spectrometry |
| **$FeCl_2$** | Demir (II) klorür |
| **$FeCl_3$** | Demir (III) klorür |
| **Fr** | Fraksiyon |
| **FRAP** | Ferric-Reducing Antioxidant Power Assay |
| **FT** | Fourier Transform |

| | |
|---|---|
| **FT-IR** | Fourier Transform Infra-red |
| **FT-MS** | Fourier Transform Mass Spectrometry |
| **g** | Gram |
| **GalA** | Galakturonik asit |
| **gs** | Geniş singlet |
| **Glu** | Glukoz |
| **GluA** | Glukuronik asit |
| **$^1$H NMR** | $^1$H- Nuclear Magnetic Resonance |
| **$H_2O$** | Su |
| **$H_2SO_4$** | Sülfürik asit |
| **HBu** | 3-Hidroksi-Butanoil |
| **HeLa** | İnsan Servikal Epidermoid Karsinoma |
| **HEp-2** | İnsan Larinks Epidermoid Karsinoma |
| **HMBC** | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| **HMQC** | Heteronuclear Multiple Quantum Correlation |
| **HPLC** | High Performance Liquid Chromatography |
| **HR ESI-MS** | High Resolution Electron Spray Ionization Mass Spectrometry |
| **Hz** | Hertz |
| **$IC_{50}$** | Half Maximal Inhibitory Concentration |
| **IL-6** | İnterlökin-6 |
| **IR** | Infra-red |
| **IzoBut** | İzobutil |
| **İTK** | İnce Tabaka Kromatografisi |
| ***J*** | Kenetlenme sabiti |
| **KBr** | Potasyum bromür |
| **KK** | Kolon Kromatografisi |
| **L929** | Fare Fibroblast Hücresi |
| **LC** | Liquid Chromatography |
| **LPS** | Lipopolisakkarit |
| **m** | Multiplet |
| **Me** | Metil |
| **MeBu** | 2-metilbutanoil |

| | |
|---|---|
| **MEM** | Minimum Essential Medium |
| **MeOH** | Metanol |
| **MePr** | 2-metil propanoil |
| **MHz** | Megahertz |
| **mg** | Miligram |
| **ml** | Mililitre |
| **MTT** | 3-(4,5- dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür |
| **µg** | Mikrogram |
| **µM** | Mikromolar |
| **$Na_2CO_3$** | Sodyum karbonat |
| **NBT** | Nitroblue Tetrazolium |
| **Nic** | Nikotinoil |
| **nm** | Nanometre |
| **NMR** | Nuclear Magnetic Resonance |
| **NO** | Nitrik oksit |
| **NOESY** | Nucleer Overhauser Effect Spectroscopy |
| **OBSK** | Orta Basınçlı Sıvı Kromatografisi |
| **$OCH_3$** | Metoksil |
| **OH** | Hidroksil |
| **PBS** | Phosphate Buffered Saline |
| **ppm** | Parts per million (Milyonda bir kısım) |
| **p** | Para |
| **Pr** | Propanoil |
| **Ram** | Ramnoz |
| **RAW 264.7** | Fare monosit/makrofaj |
| **q** | Quartet |
| **s** | Singlet |
| **SDS** | Sodyum dodesil sülfat |
| **Sen** | Senesioil (3-metil-2-butenoil) |
| **SG** | *Scutellaria glaphyrostachys* |
| **SO** | Süperoksit |
| **SR** | *Scutellaria rubicunda* subsp. *brevibracteata* |

| | |
|---|---|
| **SS** | *Scutellaria salviifolia* |
| **t** | Triplet |
| **Tig** | (*E*)-2-metil-2-butenoil |
| **TCA** | Trikloroasetikasit |
| **UV** | Ultra-violet |
| **VSK** | Vakumlu Sıvı Kromatografisi |

# ŞEKİLLER


| Şekil | | Sayfa |
|---|---|---|
| **3.1.** | Sulu ekstrelere ait İTK plağı. | 78 |
| **3.2.** | *S. salviifolia*'nın toprak üstü kısımları üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları. | 84 |
| **3.3.** | *S. glaphyrostachys*'in toprak üstü kısımları üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları. | 85 |
| **4.1.** | Katalpol [SG-1=SG-8]'ün $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). | 105 |
| **4.2.** | Katalpol [SG-1=SG-8]'ün $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). | 106 |
| **4.3.** | Katalpol [SG-1=SG-8]'ün 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 107 |
| **4.4.** | Katalpol [SG-1=SG-8]'ün 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). | 108 |
| **4.5.** | Katalpol [SG-1=SG-8]'ün 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 109 |
| **4.6.** | Skutellariozit I [SG-9]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). | 110 |
| **4.7.** | Skutellariozit II [SG-11]'nin $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). | 111 |
| **4.8.** | Skutellariozit II [SG-11]'nin $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). | 112 |
| **4.9.** | Skutellariozit II [SG-11]'nin 2D $^{1}H$,$^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 113 |
| **4.10.** | Skutellariozit II [SG-11]'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). | 114 |
| **4.11.** | Skutellariozit II [SG-11]'nin 2D $^{1}H$,$^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 115 |
| **4.12.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). | 121 |
| **4.13.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). | 122 |
| **4.14.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 123 |
| **4.15.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). | 124 |
| **4.16.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3] 'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 125 |
| **4.17.** | Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in NOESY spektrumu. | 126 |
| **4.18.** | 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). | 133 |

**4.19.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 134

**4.20.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 135

**4.21.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). 136

**4.22.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 137

**4.23.** Albidozit [SG-5]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 138

**4.24.** Albidozit [SG-5]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 139

**4.25.** Albidozit [SG-5]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 140

**4.26.** Albidozit [SG-5]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). 141

**4.27.** Albidozit [SG-5]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 142

**4.28.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 148

**4.29.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 149

**4.30.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 150

**4.31.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). 151

**4.32.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC). 152

**4.33.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil 8-*epi*-loganik asit [SG-14]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 153

**4.34.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil genipozidik asit [SG-13]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 158

**4.35.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit [SG-17]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 163

**4.36.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit [SG-17]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 164

**4.37.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit [SG-17]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 165

**4.38.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit [SG-17]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC). 166

| | | |
|---|---|---|
| **4.39.** | 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit [SG-17]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 167 |
| **4.40.** | Florin [SS-1]'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). | 173 |
| **4.41.** | Florin [SS-1]'in $^{13}$C NMR (A) ve DEPT (B) spektrumları ($CD_3OD$; 150 MHz). | 174 |
| **4.42.** | Florin [SS-1]'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 175 |
| **4.43.** | Florin [SS-1]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC). | 176 |
| **4.44.** | Florin [SS-1]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 177 |
| **4.45.** | Tadehaginozit [SS-3a]'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz) | 178 |
| **4.46.** | Tadehaginozit [SS-3a]'in $^{13}$C NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). | 179 |
| **4.47.** | Tadehaginozit [SS-3a]'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 180 |
| **4.48.** | Tadehaginozit [SS-3a]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). | 181 |
| **4.49.** | Tadehaginozit [SS-3a]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 182 |
| **4.50.** | 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). | 183 |
| **4.51.** | 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in $^{13}$C NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz). | 184 |
| **4.52.** | 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 185 |
| **4.53.** | 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). | 186 |
| **4.54.** | 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 187 |
| **4.55.** | Apigenin [SS-2]'in $^{1}$H NMR (A) ve $^{13}$C NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}$H: 600 MHz, $^{13}$C: 150 MHz). | 193 |
| **4.56.** | Apigenin [SS-2]'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). | 194 |
| **4.57.** | Apigenin [SS-2]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC). | 195 |
| **4.58.** | Apigenin [SS-2]'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). | 196 |

**4.59.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-6]'in $^{1}H$ NMR (A) ve $^{13}C$ NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}H$: 500 MHz, $^{13}C$: 125 MHz). 197

**4.60.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-6]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 198

**4.61.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-6]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC). 199

**4.62.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-6]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC). 200

**4.63.** İzoşaftozit [SS-9a]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). 205

**4.64.** İzoşaftozit [SS-9a]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz). 206

**4.65.** İzoşaftozit [SS-9a]'in 2D $^{1}H$,$^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumları (COSY). 207

**4.66.** İzoşaftozit [SS-9a]'in 2D $^{1}H$,$^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC). 208

**4.67.** İzoşaftozit [SS-9a]'in 2D $^{1}H$,$^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 209

**4.68.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). 215

**4.69.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in $^{13}C$ NMR (A) ve DEPT (B) spektrumları ($CD_3OD$; 150 MHz). 216

**4.70.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 217

**4.71.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC). 218

**4.72.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 219

**4.73.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-5]'in $^{1}H$ NMR (A) ve $^{13}C$ NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}H$: 500 MHz; $^{13}C$: 125 MHz). 220

**4.74.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-5]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 221

**4.75.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-5]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC). 222

**4.76.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-5]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 223

**4.77.** Hispidulin [SS-10]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). 228

**4.78.** Hispidulin [SS-10]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz). 229

**4.79.** Hispidulin [SS-10]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 230

**4.80.** Hispidulin [SS-10]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın 231

mesafe) NMR spektrumu (HSQC).

**4.81.** Hispidulin [SS-10]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC). 232

**4.82.** Martinozit [SS-8]'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). 238

**4.83.** Martinozit [SS-8]'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 239

**4.84.** Martinozit [SS-8]'in 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 240

**4.85.** Martinozit [SS-8]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC). 241

**4.86.** Martinozit [SS-8]'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 242

**4.87.** Skusalviozit A [SS-7]'nın $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz). 247

**4.88.** Skusalviozit A [SS-7]'nın $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz). 248

**4.89.** Skusalviozit A [SS-7]'nın 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 249

**4.90.** Skusalviozit A [SS-7]'nın 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). 250

**4.91.** Skusalviozit A [SS-7]'nın 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC). 251

**4.92.** Skusalviozit B [SS-9b]'nin $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz). 252

**4.93.** Skusalviozit B [SS-9b]'nin $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz). 253

**4.94.** Skusalviozit B [SS-9b]'nin 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY). 254

**4.95.** Skusalviozit B [SS-9b]'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC). 255

**4.96.** Skusalviozit B [SS-9b]'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC). 256

**4.97.** *S. salviifolia* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm). 260

**4.98.** *S. salviifolia* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı. 260

**4.99.** *S. glaphyrostachys* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm). 261

**4.100.** *S. glaphyrostachys* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı. 261

**4.101.** *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm). 262

**4.102.** *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı. 262

**4.103.** Akteozit (A), lökoseptozit A (B) ve martinozit (C)'e ait UV spektrumları. 263

| | | |
|---|---|---|
| **4.104.** | *S. salviifolia*'nın feniletanoit glikozitlerince zengin poliamit kolon fraksiyonu ile teukriozit, akteozit, lökoseptozit A ve martinozit içeren standart karışımının HPLC kromatogramları. | 263 |
| **4.105.** | Sulu ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkinlikleri. | 265 |
| **4.106.** | Sulu ekstrelerin NO radikalini süpürücü etkinlikleri. | 267 |
| **4.107.** | Sulu ekstrelerin SO radikali süpürücü etkinliği. | 268 |
| **4.108.** | Poliamit kolon fraksiyonlarının SO radikalini süpürücü etkinlikleri. | 269 |
| **4.109.** | Sulu ekstrelerin ABTS radikalini süpürücü etkinlikleri. | 270 |
| **4.110.** | Poliamit kolon fraksiyonlarının ABTS radikalini süpürücü etkinlikleri. | 270 |
| **4.111.** | Sulu ekstrelerin HEp-2 hücrelerine karşı sitotoksik etkileri. | 272 |
| **4.112.** | Fraksiyonların ve referans bileşiklerin HEp-2 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 272 |
| **4.113.** | *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin HEp-2 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 273 |
| **4.114.** | Sulu ekstrelerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 273 |
| **4.115.** | Fraksiyonların ve referans bileşiklerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 274 |
| **4.116.** | *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 275 |
| **4.117.** | Sulu ekstrelerin L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 276 |
| **4.118.** | *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 277 |
| **4.119.** | Sulu ekstrelerin RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 278 |
| **4.120.** | Fraksiyonların RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. | 279 |
| **4.121.** | Sulu ekstrelerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri. | 280 |
| **4.122.** | *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri. | 282 |
| **4.123.** | *S. glaphyrostachys*'den izole edilen bazı bileşiklerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri. | 282 |
| **4.124.** | Sulu ekstrelerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde IL-6 üretimi üzerine etkileri. | 283 |
| **4.125.** | Poliamit kolon fraksiyonlarının RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde IL-6 üretimi üzerine etkileri. | 284 |
| **5.1.** | Sulu ekstrelere ait HPLC-DAD parmak izi kromatogramı. | 302 |
| **5.2.** | Sulu ekstrelerin DPPH radikali süpürücü etkileri ve toplam fenolik bileşik miktarları arasındaki doğrusal regresyon. | 305 |

**5.3.** Poliamit kolon fraksiyonlarının HeLa ve HEp-2 hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri. 307

**5.4.** Elde edilen bileşiklerin HeLa ve HEp-2 hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri. 308

# TABLOLAR


| Tablo | | Sayfa |
|---|---|---|
| **2.1.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen iridoit glukozitleri-I. | 14 |
| **2.2.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen iridoit glukozitleri – II. | 15 |
| **2.3.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.* | 18 |
| **2.4.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen triterpenler-I. | 27 |
| **2.5.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen triterpenler-II. | 27 |
| **2.6.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen basit fenoller ve glukozitleri. | 29 |
| **2.7.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen basit fenoller. | 29 |
| **2.8.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri-I. | 31 |
| **2.9.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri-II. | 32 |
| **2.10.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I. | 34 |
| **2.11.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-II. | 38 |
| **2.12.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-III. | 41 |
| **2.13.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-IV. | 42 |
| **2.14.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-V. | 44 |
| **2.15.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VI. | 45 |
| **2.16.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VII. | 45 |
| **2.17.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VIII. | 46 |
| **2.18.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-IX. | 46 |
| **2.19.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavonol ve flavonol glikozitleri-I. | 47 |
| **2.20.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavonol ve flavonol glikozitleri-II. | 47 |
| **2.21.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-I. | 48 |
| **2.22.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-II. | 49 |
| **2.23.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-III. | 50 |
| **2.24.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-IV. | 51 |
| **2.25.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-V. | 52 |
| **2.26.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen kalkonlar-I. | 55 |
| **2.27.** | *Scutellaria* türlerinde tespit edilen kalkonlar-II. | 55 |
| **2.28.** | *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vitro* çalışmalar). | 59 |
| **2.29.** | *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vivo* çalışmalar). | 62 |
| **2.30.** | *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (klinik çalışmalar). | 64 |
| **3.1.** | Bitkilerin ekstraksiyon aşamalarına ait bilgiler. | 77 |

**3.2.** *S. salviifolia*'dan elde edilen poliamit kolon fraksiyonları. 79

**3.3.** *S. glaphyrostachys*'den elde edilen poliamit kolon fraksiyonları. 79

**4.1.** *Scutellaria salviifolia* (SS) ve *S. glaphyrostachys* (SG)'den elde edilen bileşikler. 96

**4.2.** Ekstrelerin gallik asite eşdeğer toplam fenol miktarları (mg/g kuru ekstre). 98

**4.3.** Katalpol [SG-1=SG-8]*, skutellariozit I [SG-9] ve skutellariozit II [SG-11]*'nin $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 104

**4.4.** Skutellozit [SG-2 = SG-3]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 120

**4.5.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit [SG-16 = SG-4a] ve albidozit [SG-5]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 132

**4.6.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit [SG-4b] ve 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil 8-*epi*-loganik asit [SG-14]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 147

**4.7.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil genipozidik asit [SG-13]'in $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri ($CD_3OD$; $^{1}H$: 500 MHz). 157

**4.8.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 162

**4.9.** Florin [SS-1], tadehaginozit [SS-3a] ve 6'-*O*-*Z*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-3b]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: SS-1 ve SS-3b: 150 MHz, SS-3a: 125 MHz; $^{1}H$: SS-1 ve SS-3b: 600 MHz, SS-3a: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 172

**4.10.** Apigenin [SS-2] ve apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-6]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: SS-2 150 MHz, SS-6 125 MHz; $^{1}H$: SS-2 600 MHz, SS-6 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 192

**4.11.** İzoşaftozit [SS-9a]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 204

**4.12.** Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4] ve Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit [SS-5]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: SS-4 150 MHz, SS-5 125 MHz; $^{1}H$: SS-4 600 MHz, SS-5 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 214

**4.13.** Hispidulin [SS-10]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 227

**4.14.** Martinozit [SS-8]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 237

**4.15.** Skusalviozit A [SS-7] ve skusalviozit B [SS-9b]'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: SS-7 125 MHz, SS-9b 150 MHz; $^{1}H$: SS-7 500 MHz, SS-9b 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları. 246

**4.16.** *S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin karşılaştırmalı LC-MS/MS analizleri.≠ 259

**4.17.** Poliamit kolon fraksiyonlarının DPPH radikalini süpürücü etkinlikleri. 266

**4.18.** Poliamit kolon fraksiyonlarının NO radikalini süpürücü etkinlikleri. 267

**4.19.** Poliamit kolon fraksiyonlarının L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri. 276

**4.20.** Poliamit kolon fraksiyonlarının RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri. 281

**5.1.** *S. glaphyrostachys*'ten elde edilen iridoit glukozitleri. 287

**5.2.** *S. salviifolia*'dan elde edilen flavonoitler. 293

**5.3.** *S. salviifolia*'dan elde edilen diğer bileşikler. 296

**5.4.** Literatür verileri ile karşılaştırılarak daha önce *Scutellaria* türlerinde bulundukları tespit edilen bileşiklere ait parçalanma ürünleri. 300

**5.5.** Sulu ekstrelerin farklı radikallere karşı radikal süpürücü etkinlikleri. 304

**5.6.** Sulu ekstrelerin farklı hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri. 306

**5.7.** Sulu ekstrelerin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerine karşı antienflamatuvar etkileri. 311

# 1. GİRİŞ

*Scutellaria* L. (Lamiaceae) cinsinin, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Doğu Asya'ya yayılmış 350 türü bulunmaktadır (1). Türkiye florasında ise 16 tür ile temsil edilmektedir (2). Bu cinse ait 37 taksonun 14'ü endemiktir (3). Türkiye'de *Scutellaria orientalis* L. (kaside) bitkisi kabız, kan kesici, yara iyi edici ve kuvvet verici olarak kullanılmaktadır (4, 5).

*Scutellaria* türleri geleneksel tedavide kullanılan en popüler bitkilerdendir ve enflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonların, diyare, kramp, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sıkıntıların tedavisinde ve antikanser olarak çok amaçlı kullanımları vardır (6-8).

*Scutellaria* türlerine ait ekstreler ve aktif bileşikler; anti-anjiyogenik (9), hepatoprotektif (1), antikonvülzan (10), antioksidan, antimikrobiyal (11), antiviral (12), antihiperglisemik (13) ve lösemi, kolon kanseri, hepatoma, akciğer kanseri, deri kanseri, jinekolojik tümör hücreleri üzerinde antitümör (14) etkiler göstermişlerdir. *Scutellaria* türlerinden etkili bileşikler olarak, flavonoitler, iridoit glikozitleri, feniletanoit glikozitleri, diterpenler, triterpenler, alkaloitler ve uçucu yağlar izole edilmiştir (1).

Dünya genelinde yaygın kullanılışları bulunan *Scutellaria* türleri, *S. baicalensis* ve *S. barbata*'dır. Bu bitkiler geleneksel Çin tıbbında bir çok halk ilacının bileşimine giren oldukça popüler bitkilerdir. İki bitkinin yaygın kullanılış amaçları birbirinden farklılık göstermektedir. *S. baicalensis* genellikle antienflamatuvar etkileri sebebiyle dermatit, gingivit, ülser gibi enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılırken (15-17), *S. barbata* antitümör özelliği sebebiyle kanser tedavisinde kullanılmaktadır (18, 19). Ancak *S. baicalensis* bitkisi tükenme tehlikesiyle karşı karşıyadır ve Çin'de ulusal olarak koruma altına alınmıştır. Bu nedenle benzer biyolojik etkilere sahip *Scutellaria* türlerinin bulunması önem kazanmıştır (20). Dolayısıyla ülkemize endemik olan *Scutellaria* türlerinin benzer biyolojik etkiler yönünden incelenmesi oldukça önemlidir.

Dünyada yaygın olarak kullanılan *S. baicalensis* ve *S. barbata*'nın kullanılış amaçları göz önüne alınarak, tez çalışmamız kapsamında toplanan 3 farklı *Scutellaria* türü antienflamatuvar ve sitotoksik etkileri yönünden incelenmiştir. Serbest radikaller oksidatif strese sebep olarak enflamasyon ve kanser dahil pek çok

hastalığa yol açmaktadır. Serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmasının hastalıkların önlenmesinde önemli olduğundan hareketle çalışmamızda öncelikli olarak antioksidan etkinlik çalışmalarına yer verilmiştir.

Ülkemizde bulunan *Scutellaria* türleri seçilirken bitkilerin farklı alt türlerden olmasına özen gösterilmiştir. Türkiye'de *Scutellaria* cinsi üzerinde yapılan bir revizyon çalışmasında bu cinse ait 2 adet alt cins (subgen. *Apeltanthus* ve subgen. *Scutellaria*) ve bu alt cinslere ait toplam 3 adet seksiyon (sect. *Scutellaria*, sect. *Salviifoliae* ve sect. *Lupulinaria*) bulunduğu belirtilmiştir. *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* bitkileri *Scutellaria* alt cinsine ait *Scutellaria* seksiyonuna dahil iken, *S. salviifolia* ise *Salviifoliae* seksiyonuna dahildir (21). Çalışma konusu olarak seçilen her 3 bitki de Türkiye'ye endemik bitkiler olup, üzerlerinde ayrıntılı fitokimyasal ve biyolojik etki çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle, seçtiğimiz bitkilerin fitokimyasal profillerinin aydınlatılması hedeflenerek, hem kemotaksomik çalışmalara katkı sağlanması hem de elde edilen saf bileşiklerin biyolojik etkilerinin de incelenmesiyle ekstrelerin etkisinden sorumlu bileşiklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bileşiklerin tayini için klasik kromatografik yöntemlerin yanında, HPLC-DAD ve LC-MS/MS gibi ileri analiz yöntemleri ve ileri spektral yöntemler de kullanılarak, 3 ekstrenin de fitokimyasal içeriği belirlenmiştir.

Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS), normal vücut fonksiyonlarının neticesinde veya birçok çevresel etmene bağlı olarak insan vücudunda sürekli olarak üretilir. Bu zararlı biyolojik ürünler, hemen yok edilmezse, DNA, proteinler ve lipitler gibi işlevsel makromoleküllere oksidatif hasar verebilirler. Bu durum yaşla ilgili hastalıkların, aterosklerozun, nörodejeneratif hastalıkların, kanserin ve enflamasyonun ortaya çıkma riskini artırır (22, 23). Bu sebeple, antioksidan etkinlik tayininin, antienflamatuvar ve/veya sitotoksik etki araştırmalarında ön çalışma olarak yapılması önem kazanmaktadır. Tez çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz ekstrelerin ve poliamit kolon fraksiyonlarının 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), nitrik oksit (NO), süper oksit (SO) ve 2-2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikallerine karşı radikal süpürücü (antioksidan) etkinlikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar antienflamatuvar ve sitotoksik etki çalışmalarında yol gösterici olmuştur.

Enflamasyon (akut veya kronik) immün patogenezin önemli bir parçasıdır. Enflamatuvar hastalıklar sırasında, makrofajlar, NO ve proenflamatuvar sitokinler gibi aşırı miktarda mediyatör üretirler. Gram negatif bakteri hücre duvarlarından türetilmiş lipopolisakkaritler (LPS) ile makrofaj aktivasyonu; NO, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-*a* (TNF-*α*) ve prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$) dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olur (24). Tez çalışmamızda antienflamatuvar etki, LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinden salınan NO ve IL-6 sitokinlerinin miktarlarının ölçülmesiyle tayin edilmiştir.

Mevcut kemoterapötiklere karşı ilaç direnci gelişmesi ve ilaçların yüksek toksik etkileri sebebiyle bitkisel ilaçlara karşı ilgi oldukça artmaktadır (25). Mevcut kemoterapötik ajanlarla etkileşimleri olmayan yeni terapötik ajanları keşfetmek için geleneksel tıbbi bitkiler kullanılarak çok sayıda kanser araştırması yapılmaktadır. Yüksek flavonoit kaynağı olan *S. baicalensis* ve *S. barbata* bitkileri bu amaçla kullanılan bitkiler arasındadır (25, 26). Bu nedenle tez çalışmamızda *Scutellaria* türlerinden elde ettiğimiz ekstrelerin, fraksiyonların ve aktif fraksiyonlardan izole edilen saf bileşiklerin HEp-2 (insan larinks epidermoid karsinoma) ve HeLa (insan servikal epidermoid karsinoma) kanser hücreleri ile L929 (fare fibroblast hücresi) ve RAW- 264.7 (fare makrofaj hücresi) gibi normal hücrelere karşı sitotoksik etkileri de incelenmiştir. Normal hücreler; kanser hücrelerine karşı görülebilecek selektiviteyi (seçiciliği) gözlemleyebilmek amacıyla kullanılmıştır.

Tez çalışmamız, ülkemizde yetişen 3 farklı *Scutellaria* türü üzerinde yürütülen ayrıntılı fitokimyasal ve biyolojik etki araştırmalarıyla, tedavide kullanılabilecek yeni ilaç adayı moleküllerin elde edilerek bilime kazandırılması açısından önem arzetmektedir. Elde edilen ekstrelerin, fraksiyonların ve saf bileşiklerin antioksidan, antienflamatuvar ve sitotoksik etkileri incelenerek, bitkilerin biyolojik etkilerinden sorumlu bileşikler tespit edilmeye çalışılmıştır. Böylelikle, dünyada çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi *Scutellaria* türleri yerine, sadece ülkemizde yetişen ve aynı amaçlarla kullanılabilecek yeni tıbbi bitkiler ve aktif bileşiklerin bilim dünyasına kazandırılması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Botanik Bilgiler

### 2.1.1. Labiatae (Lamiaceae) Familyası

Otsu bitkiler veya çalılar, genellikle salgı tüyleri taşıyan aromatik bitkiler. Gövde genellikle dört köşeli veya değil. Yapraklar stipulasız, basit, nadiren parçalı, daima karşılıklı. Çiçek durumu vertisillastrum, braktelerin veya üst yaprakların koltuğundan çıkan genellikle yalancı vertisillatlar oluşturan spika, rasem veya simoz durumunda. Çiçekler hermafrodit veya ginodioik bitkilerde erkek çiçek verimsiz ve dişi fonksiyonlu. Brakteler yapraklardan farklı veya onlara benzediği zaman floral yapraklar halinde, brakteoller var veya yok. Kaliks genellikle üst-3 ve alt-2 olmak üzere 5-loblu, nadiren loblar veya dişler 1 ve 1 veya 1 ve 4 veya kaliks aktinomorf, 5-20 damarlı. Korolla gamopetal, zigomorf ve bilabiat, üst dudak belirsiz 2 loblu, falkat, dik veya az çok konkav; alt dudak 3 loblu; nadiren üst dudak küçülmüş ve alt dudak 5 loblu veya 1 üst ve 4 alt loblu veya korolla aktinomorf. Stamenler korollaya bağlı ve birlikte gelişmiş, 4, didinam, genellikle üst çift alt çiften daha kısa veya nadiren 2 ve körelmiş; anter tekaları 2 veya bazen 1 tanesi steril yada eksik, tekalar paralel veya birbirinden ayrı; nadiren (*Salvia*'daki gibi) uzamış konnektifler ile ayrılan. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli ve 4 ovüllü, 4 loblu. Stilus ginobazik veya nadiren değildir, uçta kısa bifit. Meyve 4 (nadiren daha az) kuru (çok nadir etli) nuks. Islatıldığında müsilaj var veya yok (2).

### 2.1.2. *Scutellaria* L. Cinsi

Çok yıllık otsular veya yarı çalımsılar, ± aromatik kokulu. Yapraklar genellikle tabanda petiolat. Çiçek durumu rasem veya spika; çiçekler braktelerin veya floral çiçeklerin koltuğundan doğan, kısa çiçek sapı üzerinde, tek taraflı veya değil. Kaliks bilabiat, kaliks tüpü şişkin-kampanulat, yuvarlak üst parçalı; dudaklar tam, meyvede kapalı, alt kısım kalıcı, üst kısım skutellum boyunca düşücü. Korolla çok uzun, korolla tüpü hafif dik, S harfi şeklinde, yukarıda genişlemiş, bilabiat, üst dudak miğfer gibi, alt dudak daha geniş, düzden aşağı doğru kıvrığa kadar değişen şekilde. Stamenler 4, anterler miğferin içinde, kirpikli, alt çift daha uzun, bir tekalı,

üst çift birbirinden uzak 2 tekalı. Stilus eşit olmayan iki parçalı. Nuks meyveler basık küremsiden genişçe elipsoide kadar, çoğu zaman şişkin, ± kısa yumuşak tüylü (2).

***Scutellaria* türlerine ait tayin anahtarı**

1. Çiçek durumunda çiçekler 4 yönlü, tek taraflı değil
1. Çiçek tek taraflı
  3. Rizomlu, çiçekler, aşağıdaki gövde yapraklarına benzeyen fakat onlardan daha küçük olan floral yaprakların koltuğunda
  3. Rizomlu değil; çiçekler braktelerin koltuğunda
    5. Gövde yatık ve uçta yükselici, çoğu zaman küme teşkil eder; taban yapraklar ovattan eliptiğe kadar, tamdan krenata kadar, kordat değil; korolla sarı veya pembemsi
      6. Gövde yaprakları lineardan oblonga kadar, lamina 20-30 mm; gövde 30-60 cm **13. heterophylla**
      6. Gövde yaprakları ovat, 15 mm'ye kadar; gövde 20 cm'ye kadar
        7. Yapraklar tüysüz, düz, kenarlar zayıfça krenattan tama kadar **12. pontica**
        7. Yapraklar kısa yumuşak tüylü, üst yüzeyde çökük damarlar nedeniyle pürüzlü, kenarlar ± belirgin krenat
          8. Korolla sarı, 16-25 mm **<u>10. salviifolia</u>**
    5. Gövde yükseliciden dike kadar, yatık ve uçta yükselici değil; taban yaprakları üçgensi ovattan ovata kadar, ± kordat; korolla beyaz, krem, açık mor, morumsu, kırmızımsı, mavimsi veya menekşe rengi
      9. Korollanın üst dudağı mavimsi, alt dudak beyazımsı veya beyaz çizgili
      9. Korolla ±tek renkli (alt dudak canlı iken çoğu zaman kontrast bir renkle çizgili veya lekeli), beyazımsı, kirli morumsu, kırmızımsı mor veya menekşe rengi
        11. Korolla beyaz veya krem, nadiren kirli morumsu; brakteler çiçeklenme döneminde genellikle kaliksi aşan
        11. Korolla menekşeden kırmızımsı mora kadar, nadiren leylak renginde veya lavanta çiçeği mavisi; genellikle çiçeklenme döneminde brakteler kaliksten kısa

13. Gövde kuvvetli, 35-60 cm, ana gövde dik; gövde yapraklarının laminası 15-50 x 12-40 mm, krenattan krenat serrata kadar, her kenar 6 veya daha çok loblu, akuttan subakuta kadar

14. Kaliks meyvede 5-9 mm; brakteler kısa saplıdan saplıya, eliptikten ovata kadar **7. rubicunda**

13. Gövde zayıf, 10-35 (-45) cm, ana gövde çoğu zaman sürünücü, yatay, gövde yapraklarının laminası 15x12 mm'den kısa, her kenarda (4-5) loblu, krenat, obtus

15. Kaliks uzun düz örtü tüyleriyle birlikte viloz; çiçek durumunun ekseni ± yoğun uzun-salgı tüylü **7. rubicunda**

15. Kaliks puberuloz; çiçek durumunun ekseni örtü tüylü **9. glaphyrostachys**

***S. rubicunda* Hornem. subsp. *brevibracteata* J.R.Edm.**

Sinonimleri: *Scutellaria brevibracteata* Stapf subsp. *brevibracteata*

Gövde 35-50 cm, genellikle dik ve çok dallanmış, nadiren yükselici yan dallarla birlikte sürünücü, genellikle altlarda morumsu, çok çeşitli uzun ve/veya kısa örtü tüylü, genellikle kadife tüylü ve puberuloz, ± belirgin salgı tüylü. Yapraklar belirgin saplı, aya 7x6 cm'e kadar, geniş üçgensi ovat, krenattan krenat-serrata, tabanı trunkattan kordata kadar. Çiçek durumu gevşek spika, 20 cm'e kadar. Braktelerin şekil ve boyutları çeşitli, bitki çiçekli iken genellikle kaliksten kısa, kısa saplıdan saplıya (2 mm'ye kadar). Kaliks bitki çiçekli iken 4-5 mm, meyveli iken 9 mm'ye kadar. Korolla morumsu veya kırmızımsı-menekşe renginde, 12-17 mm, tüpün dış kısmı ± puberuloz.

1. Korolla 10-13 mm; gövde genellikle sürünücü bir ana eksenden yükselmekte, 30(-45) cm.

1. Korolla (-12)14-21 cm; gövde dik veya yükselici, 20-60 cm.

2. Yapraklar çoğunlukla lanat-tomentoz, grimsi renkli **subsp. pannulosa**

2. Yapraklar yeşilimsi veya morumsu, ± seyrek tüylü.

3. Gövde yoğun olarak belirgin salgı tüylü, örtü tüyleri de vardır, brakteler küçük, çiçeklenme döneminde kaliksi aşmaz, kısa saplı, akut **subsp. brevibracteata**

Çiçeklenme zamanı: Mayıs-Ağustos

Habitat: Kayalık yamaçlar ve taş yığınları, *Cedrus* ve *Juniperus* ormanı, maki, kireçtaşı taşlık

Yükseklik: Deniz seviyesi-1750 m

Türkiye'deki yayılışı: Güneybatı Anadolu

Dünyadaki yayılışı: Türkiye (endemik)

***Scutellaria glaphyrostachys* Rech.f.**

Sinonimleri: *Scutellaria cassia* Briquet in shed.

Gövde ince, 8-18 cm, odunsu tabandan dallanmış; tabandan gövdenin 1/3'üne kadar örtü tüylü, 1/3'den çiçek durumuna kadar tomentoz, bazen tomentoz-örtü tüylü. Yapraklar küçük,orta hat sap dahil 10x20 mm, geniş krenat, obtus, hirtellozdan tomentoza. Çiçek seyrekten kısmen yoğuna spika rasem, 5-10 cm. Brakteler eliptik, akut, kısa saplı. Kaliks çiçeklenme döneminde 3 mm, meyvede iken 7 mm, yoğun tomentoz. Korolla kırmızımsı-menekşe rengi, 12-18 mm, dar tüp, kadife tüylü dış kısım.

Çiçeklenme zamanı: Haziran

Habitat: Maki.

Yükseklik: 305-2135 m

Türkiye'deki yayılışı: Güney ve Güneybatı Anadolu

Dünyadaki yayılışı: Türkiye (endemik)

***Scutellaria salviifolia* Benth.**

Sinonimleri: *Scutellaria kurdica* Post (21)

Gövde yeşilimsi, sürünücü ve uç kısmında dik, 10-15 (30-) cm, kıvrık ince tüylerle kaplı. Yapraklar saplı, lamina ovattan eliptiğe kadar, 8-20 x 5-12 mm, baskılanmış damarlarla birlikte kırışık, ± grimsi-tomentelloz ve seyrek salgı tüyleri, uç küt, kenarlar krenat-dentat. Rasem çok çiçekli, brakteler spatulat-oblong. Korolla açık yeşil, 16-25 mm, pubesent (2).

Çiçeklenme zamanı 5-8. ay.

Habitat: Kayalık yamaçlar, *Pinus* ve *Abies* orman açıklığı, *Quercus* açıklığı, maki.

Yükseklik: 400-1900 m

Türkiye'deki yayılışı: Kuzey, Güney, İç ve kısmen Batı Anadolu

Dünyadaki yayılışı: Türkiye (endemik)

### 2.1.3. Yayılış ve Habitat

***Scutellaria rubicunda* subsp. *brevibracteata***

**B3** Afyon: Çay, Karamuk köyü, Koçbey köyü çevresi, step, 1050 m., 09.08.1992, A.A. Dönmez (HUB-21611!). **C2** Antalya: Elmali, Koçova, Demirdoğen (ISTO 2584); Muğla: Baba Dağı, 1370 m, Davis 13682; Muğla: Köyceğiz, Sultaniye, Kersele deresi, dere yatağı, metamorfik arazi, 15-30 m., 21.05.1991, M. Vural (HUB-21617!), ibid. (GAZI-A.G.9186!); **Muğla, Fethiye, Baba Dağ, yol kenarı, çam açıklığı, 1175-1785 m., 27.07.2014, Z. Doğan-Z. Aytaç (HUEF 14065!). C3** Antalya: Bey Dağları, Çamçukuru yaylası, 1750 m, Khan et al. 318; Antalya: Çubuk boğazi 46 km N. of Antalya'dan Bucak'a doğru, 870 m, Hub.-Mor. 17235; Antalya: Kemer, Göynük deresi batısı, kıyı kumulu, 0-5 m., 09.05.1978, J. R. Edmosnon (HUB-21618!); Antalya, Akseki, Çukurköy, mezarlık yakını, çalılıklar arası, 750 m., 04.07.1994, H. Duman (GAZI-1691!). **C4** Antalya: Gazipaşa-Anamur arası, Gazipaşa'nın 24 km doğusu, 340 m, Hub.-Mor. 10184; Antalya: Gazipaşa-Anamur, 26 km, 370 m, 16.05.1998, Z. Aytaç-1999 (GAZI!); Antalya: Gazipaşa-Anamur, 24 km, şistli toprak, 405 m., 22.05.2000, P. Şahin, H. Duman (HUEF 00207!).

***Scutellaria glaphyrostachys***

**C3** Konya: Beyşehir, Kurucuova, Musalla-Muslu arası, karaçam-sedir karışık ormanı, massif kalker kayalığı, 1400-1500 m., 23.07.1975, H. Peşmen (HUB-21564!). **C5** Hatay: Akra Dağı, 1220-1675 m, Haradj. 3127; Hatay: Musa Dağının doğu tarafı, Batıayaz üzeri, 700 m, Hub.-Mor. 11898; Hatay (Antakya): Teknepınarı (Batıayaz)'ın üstü, Musa dağı etekleri, kayalık yamaçlar, *Quercus coccifera* çalılığı içleri, 551 m, 19.06.2007, M. Çiçek (AEF-23944!); **Hatay: Batıayaz'ın üstü, Musa dağı'nın doğu etekleri, kayalık yamaçlar, 550-700 m, Z. Doğan-Z. Aytaç (HUEF 14066!). C6** Adana: Düldül Dağı, 1525-2135 m, Haradj. 2403; Hatay: Samandağı-Arsuz arası sahil yolu, çakıllı dere yatağı, 10 m, 26.07.2005, M. Koyuncu (AEF-24528!).

***Scutellaria salviifolia***

**A3** Bolu: Mudurnu-Uluhan arası, ca. 1400 m, step, 03.05.1976, Y. Akman (ANK-9279!); Bolu: Mudurnu'ya inerken, 1000 m, *Carpinus* birliği, 11.06.1978, Y. Akman (ANK-9623!) **A4** A4 Ankara: Kalecik, Çukurköy civarı, anakaya: serpantin, 06.06.1970, M. Kılınç (ANK-57!); Kastamonu: Tosya, Gavur Dağı Sint. 1892:4194; Kırıkkale: Koçubaba kasabası, Çardak mevkii, çakıllı bozkır yamaçlar, 1100 m., 16.06.1990, A.A. Dönmez-24.04.1993 (HUB!); Kırıkkale: Delice Büyükavşar köyü, Büyükhamit mevkii, dere kenarı meşe altı, 1100 m., 16.06.1990, C. Birden (GAZI-1066!); **A4/5** Kastamonu: Tosya, Sekiler köyü, Seki deresi, gavurun çiftliğinin altı, Tilki pınarı mevkii, Tensil sahası, ca. 1400-1600 m, 18.06.1975, M. Kılınç (ANK-3719!); **A5** Amasya: Ak Dağı, 1250 m, A. Baytop (ISTE 29509); Yozgat: Çekerek, Özükavak-Fakı dağı arası, ca. 1250 m, Quercus birliği, 28.06.1979, R. İlarslan (ANK-515!); **A6** Samsun: Borabay, 900 m, Tobey 2270 **A7** Gümüşhane, Bourgeau 1862:224; Gümüşhane: Gümüşhane-Bayburt arası 13. km, Teke köyü, 1250 m, 10.07.1987, G. Kökdil (AEF-14150!); **B2** Afyon: Afyon-Uşak yolu 65. km, ca. 1000 m, yolun sağındaki plantasyon alanı, 11.06.1973, R. Çetik (ANK-3585!); **B3** Eskişehir; Sarıcakaya, Sakarılıca köyüçevresi, 350 m, 19.05.1991, G. Yıldız (AEF-17033!); Eskişehir: Türkmen Dağı, Gemiş köyü, ca. 1200 m, 16.06.1976, T. Ekim (ANK-2397!); Eskişehir: Sündiken dağları Alpagut üstü, ca. 350 m, 03.06.1971, T. Ekim (ANK-647!); Isparta: Ş. Karaağaç, K.M.P., Orman evleri-Hastane inşaatı arası, *C. libani-Quercus* karışık ormanı, 1150-1250 m, 26.05.1994, B. Mutlu, (HUB-21626!); Kütahya: Kütahya'nın 18 km kuzeyinden Bozüyük'e kadar, 900 m, Hub.-Mor. 12572; **B4** Ankara: Beynam Ormanı, Ağapınar, 1250 m, 22.06.1945, B. Kasaplıgıl (ANK!); **Ankara: Mamak, Kıbrıs köyü vadisi, hareketli yamaç, 1000-1100 m., 02.06.2012, Z. Doğan-H. Duman (HUEF 12003!);** Ankara: Ankara yakınları, İncesu, Berap Tepe, step, 02.06.1933, W. Kotte (ANK-1056!); Ankara: Beynam ormanı, 28.06.1948, H. Bağda (ANK); Ankara: Beynam ormanı, 18.06.1970, Y. Akman (ANK-8314!); Konya: Ladik, Sultan Dağları, 28.06.1953, H. Birand (ANK-2162!); ibid., 28.06.1953, H. Birand (ANK-2326!); **B5** Kayseri: Bakir Dağı, Kisge'den Bakir Oluğu Yöresi'ne kadar, 1700 m, D. 19462, ibid., Davis (ANK-19500!); Kayseri: Erciyes dağı, Radar binasının karşısında yol üzerindeki kayalık yamaçlar, 17.07.1973, R. Çetik (ANK-4199!); Kayseri: Ali Dağı, 1200 m.,

12.06.1975, Edman (AEF-5194!); Kayseri: Ali Dağı, kuzey yamacı, 1200-1400 m., 22.06.1983, B. Yıldız (AEF-12343!); Kayseri: Korumaz Dağı, Arşılı tepesi, step, 1490 m., 09.06.2000, M.E. Uzunhisarcıklı-2000 (GAZI!); Kayseri: Korumaz Dağı, Mercimek tepesi, 1500 m., 04.06.2001, S. Aslan-2007 (GAZI!); Yozgat: Akdağmadeni, ca. 1400-1500 m, Pinus sylvestris ormanı açıklıkları, anakaya: kalker 04.06.1980. T. Ekim (ANK-5124!); **B6** Kahramanmaraş: Berit Dağından Elbistan'a kadar, 1600 m, Stn. & Hend. 5605, Kayseri: Pınarbaşı, Çukuryurt köyü üzeri, Hınzır Dağı yamaçları, 1950 m, 14.07.1981, N. Çelik (ANK-1893!); Kayseri: Pınarbaşı, Kaynar üzeri, Hınzır Dağı, Kurudere, 1900 m, 25.06.1980, B. Yıldız (AEF-20379!); ibid. B. Yıldız (HUB-21624!); Kayseri: Pınarbaşı, Kaynar, Hınzır Dağı'nın doğusu, Bademlidere, 1950 m, 19.07.1979, B. Yıldız (AEF-20378!); ibid. B. Yıldız (HUB-21625!); Kayseri: Pınarbaşı, Kaynar, Yassıpınar üzeri, Hınzır Dağı, 1900 m, 20.07.1979, B. Yıldız (AEF-20377!); Kayseri: Pınarbaşı, Malak Köyü üzeri, Hınzır Dağı, Çiftetepe, 1750 m, 24.06.1980, B. Yıldız (AEF-20380!); Kayseri: Sarız, Yalak, Binboğa Dağı, Körkuyu mevkii, taşlık yamaçlar, 2400-2600 m., 20.08.1992, Z. Aytaç-28.3.1994 (GAZI!); Malatya: Doğanşehir, Dedeyazı köyü, 07.06.1998, M. Çiçek, (HUB-21645!); Sivas: Şarkışla, Gülveren köyü batısı, Dinlendim tepe, *Pinus sylvestris* açıklıkları, 2060 m., 02.06.2008, T. Ağar (HUEF 08337!). **B7** Tunceli: Tunceli'den 32 km sonrasından Pülümür'e kadar, 1100 m, Davis, (ANK-29237!); Erzincan: Egin (Kemaliye), Sint. 1890:2264; Erzincan: Egin (Kemaliye), Ercevit Dağı, Sint. 1890:2635. **B9** Bitlis: Tatvan, Nemrut Dağı, batı yamaç, karışık *Quercus* ormanı, volkanik, 1900-2900 m.,18.06.1972, H. Peşmen, (HUB-21622!). **C3** Antalya: Akseki'nin 3 km doğusu, 1300 m, Buttler & Erben 17608; Antalya: Akseki, Güzelsu-Sadıklar köyü yolu arası, yol kenarı, 1100 m., 20.06.1985, A. Duran (GAZI-3223!); Antalya: Akseki, Sadıklar köyü, Kuz deresi mevkii, yol kenarı, 1050-1250 m., 14.05.1995, A. Duran (GAZI-2401!); Isparta: Dedegöl Dağı, Selköse ile Oruç Gazi Yaylası arası, 1200-1400 m, metamorfik yamaçlar, 30.07.-01.08.1949, Davis (ANK-15903!). **C4** Antalya: Alanya, Gökbel yaylası, step, 1550-1600 m., 27.06.1993, H. Duman-3.3.97 (GAZI!); İçel: Mut'tan 33 km sonra Kirobaşı'na kadar, 1260 m, Hub.-Mor. 10172; Konya: Bozkır, Söğütlü pınar karşısı, 12.05.1968, R. Çetik (ANK-1023!); Konya: Seydişehir-Akseki 20. km, 1000 m, 30.06.1994, G. Yıldız (AEF-18716!); Konya: Mut yakını, 15.06.1970, M. Çiçek (HUB-21637!);

Konya: Ermenek, Kuruseki, Q. coccifera çalılığı, 27.05.1978, M. Vural (ANK-686); Konya: Ermenek-Gülnar yolu, 6. km, ağaçlandırma sahası, 17.06.1982, M. Koyuncu, (AEF-12107!); Konya: Ermenek-Gülnar yolu, 10. Km, korunmuş makiler, 01.05.1980, M. Koyuncu, (AEF-11368!). **C5** Adana: Karsantı (Aladağ), Karataş mevkii, Çam oluğu, ca. 1550 m, *Astragalus* topluluğu, 13.07.1972, E. Yurdakulol (ANK-10300!); **ibid**. 13.07.1972, E. Yurdakulol (ANK-1524!); Adana: Saimbeyli-Develi yol ayrımına varmadan, korunmuş orman ağaçları sahası, 500 m, 02.06.1981, M. Koyuncu (AEF-10720!); Adana: Adana'dan Gülek boğazına 94. km, Gülek boğazı altı, ca. 820 m, 29.05.1956, H. Birand (ANK-121!); İçel: Sandal Dağı, 860 m, Uslu 1368; Mersin: Tarsus, Siehe (ANK!-122). **C6** Hatay: İskenderun, radar alanı, Amanos Dağları, ca. 1400 m, 18.05.1968, Y. Akman (ANK-7697!); Hatay: İskenderun, Akkaya, Amanos Dağları, ca. 1500 m, 05.06.1968, Y. Akman (ANK-7698!); Kahramanmaraş: Kahramanmaraş-Göksun arası, Yemiş Dağı yakınları, 600 m, nehir kenarındaki çakıllıklar, 03.05.1957, Davis (ANK-27510!); Kahramanmaraş: Ahir Dağı, Balls (ANK-914!); Kahramanmaraş: Engizek dağı, Ağabeyli köyü çevresi, tarla açıklığı, 1200-1300 m, 21.05.1987, H. Duman (GAZI-2746!); Kahramanmaraş: KSÜ Meslek Yüksekokulu kampüsü, 500-600 m., 01.06.1996, S. Aslan-2007 (GAZI!); Kahramanmaraş: Ilıca, 1206 m, taşlık yamaçlar ve yol kenarları, 1206 m., 21.05.2007, M. Çiçek (ANK-23945!); Kahramanmaraş: Ilıca, 1206 m, taşlık yamaçlar ve yol kenarları, 1206 m., 21.05.2007, M. Çiçek (ANK-23945!). C7 Adıyaman: Gölbaşı çevresi, 07.06.1968, M. Çiçek (HUB-21635!); Şanlıurfa: Viranşehir, ca. 1500 m, 19.05.1935, Balls (ANK-2309!).

Türkiye'de *Scutellaria* cinsi üzerinde yapılan bir revizyon çalışmasında bu cinse ait 2 adet alt cins (subgen. *Apeltanthus* ve subgen. *Scutellaria*) ve bu alt cinslere ait toplam 3 adet seksiyon (sect. *Scutellaria*, sect. *Salviifoliae* ve sect. *Lupulinaria*) bulunduğu belirtilmiştir. Bu revizyona göre; *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* bitkileri *Scutellaria* alt cinsinin *Scutellaria* seksiyonuna dahil iken, *S. salviifolia* bitkisi ise *Salviifoliae* seksiyonuna dahildir (21).

## 2.2. *Scutellaria* L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

*Scutellaria* türleri üzerinde günümüze kadara yapılmış olan çeşitli araştırmalar;

2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar

2.2.2. *Scutellaria* Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Etkileri

başlıkları altında, iki kısımda derlenmiştir.

### 2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar

Bu kısımda, *Scutellaria* türleri üzerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışmalara ait bulgular, çalışılan bileşiklerin gruplarına göre;

a) Terpenik Bileşikler
   Uçucu Yağ
   İridoit Glukozitleri
   Diterpenler
   Norditerpenler
   Neoklerodan Diterpenleri
   Triterpenler
b) Basit Fenoller ve Glukozitleri
c) Feniletanoit Glikozitleri
d) Lignanlar
e) Flavonoitler
f) Diğer Bileşikler

olmak üzere 6 ana başlık altında derlenerek, çoğunlukla tablolar halinde sunulmaya çalışılmıştır. Tablolarda verilen ana iskeletlere uymayan bileşikler ise ayrıca verilmiştir. *Scutellaria* türlerinde bulunan neoklerodan tipi diterpenler çok fazla sayıda olduğu için, formülleri Ek-1'de sunulmuştur.

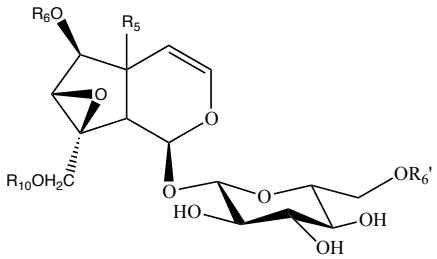
#### a) Terpenik Bileşikler

**Uçucu Yağ**

Lamiaceae familyasına ait bir cins olan *Scutellaria* cinsine dahil türlerin uçucu yağ içeriğinde seskiterpenik bileşikler monoterpenik bileşiklere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (27, 28). Türkiye'de yetişen *Scutellaria* türleri

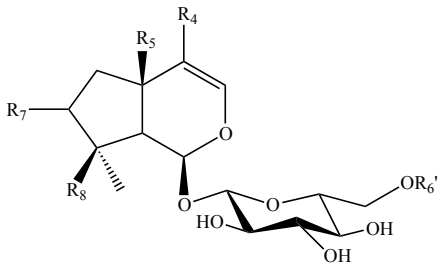
üzerinde yapılan bir çalışmada *S. diffusa, S. heterophylla* ve *S. salviiifolia* bitkilerinin uçucu yağ bileşimleri incelenmiştir. *S. diffusa* bitkisine ait uçucu yağın bileşiminde bulunan monoterpenik bileşikler; *α*-pinen, mirsen, limonen, 1,8-sineol, *γ*-terpinen, *p*-simen, linalol, geraniol, *(E)*-geranil aseton olarak tespit edilmiştir. *S. heterophylla* bitkisine ait uçucu yağ bileşiminde dekanal, dekanol, *(E)*-geranil aseton monoterpenleri bulunurken, *S. salviifolia* uçucu yağında monoterpenik hidrokarbona rastlanmamıştır. Bunun yanında, *S. salviifolia* uçucu yağının % 71 oranında seskiterpenik hidrokarbon içerdiği gözlenmiştir. *S. salviifolia* uçucu yağının ana bileşenleri germakren D (% 40), bisiklogermakren (% 14) ve *β*-karyofillendir (% 11). 3 bitkinin de uçucu yağ bileşimlerine giren diğer seskiterpenler şu şekilde sıralanmıştır; *α*-kubeben, siklosativen, bisikloelemen, *α*-kopaen, pentadekan, *α*-borbonen, *β*-borbonen, *β*-ylangen, *β*-kopaen, *β*-elemen, *β*-karyofillen, aromadendren, *α*-humulen, *α*-muurolen, germakren D, *γ*-muurolen, bisiklogermakren, *δ*-kadinen, *γ*-kadinen, kadina-1,4-dien, *α*-kadinen, kalamenen, *α*-kalakoren, *(E)-β*-iyonon, izokaryofillen oksit, karyofillen oksit, karyofillen alkol, junenol (=ödesm-4(15)-en-6-ol), globulol, *(E)*-nerolidol, germakren D-4*β*-ol, *trans-α*-bergamotol, karyofilla-2(12),6-dien-5-ol (=karyofillenol II), *epi*-kubebol, karyofilla-2(12),6(13)-dien-5-ol (=karyofilladienol I), T-muurolol (28). *Scutellaria* türlerinin uçucu yağ analizlerinin yapıldığı bir diğer çalışmada; *S. albida* subsp. *albida* ve *S. albida* subsp. *condensata* uçucu yağlarının ana bileşenin linalol (% 20 ve % 29), *S. albida* subsp. *colchica*'nın hekzadekanoik asit (% 13), *S. albida* subsp. *velenovskyi*'nin *β*-karyofillen olduğu tespit edilmiştir (29).

## İridoit Glukozitleri




**Tablo 2.1.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen iridoit glukozitleri-I.

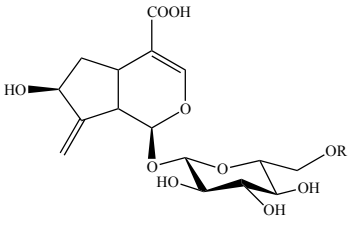
| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_{10}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Katalpol | H | H | H | H | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| | | | | | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| 6'-*O*-*E*-Kafeoilkatalpol | H | H | H | *E*-kafeoil | *S. albida* subsp. *albida* | (33) |
| | | | | | *S. albida* subsp. *albida* | (35) |
| 6'-*O*-*p*-*E*-Kumaroilkatalpol | H | H | H | *p*-*E*-kumaroil | *S. goulimyi* | (33) |
| Skutellariozit I/ Globularin | H | H | *E*-sinnamoil | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| | | | | | *S. altissima* | (30, 36) |
| | | | | | *S. columnae* | (37) |
| | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. subvelutina* | (38) |
| Skutellariozit II | H | H | *p*-*E*-kumaroil | H | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| | | | | | *S. altissima* | (39) |
| Skalbidozit | H | H | *E*-sinnamoil | *α*-*D*-glukoz | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| Pikrozit III | H | H | H | 3-metoksi-4-hidroksi-*E*-sinnamoil | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| Makfadienozit | OH | H | H | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |

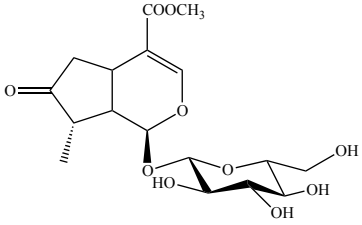



**Tablo 2.2.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen iridoit glukozitleri – II.

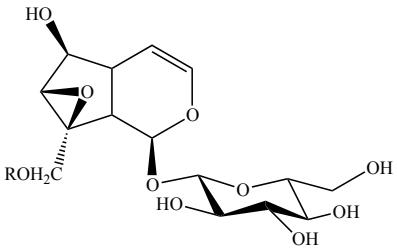
| Bileşik | $R_4$ | $R_5$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mussenozidik asit | COOH | H | H | OH | H | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| | | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| Albidozit | COOH | H | H | OH | *p*-(*E*)-kumaroil | *S. albida* subsp. *colchica* | (31) |
| | | | | | | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| | | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit | COOH | H | H | OH | (*E*)-kafeoil | *S. albida* subsp. *albida* | (35) |
| Agnukastozit B | COOH | H | H | OH | 6,7-dihidro folia mentoil | *S. goulimyi* | (33) |
| 6'-*O*-*p*-*E*-Kumaroil 8-*epi*-loganik asit | COOH | H | OH | H | *p*-(*E*)-kumaroil | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| 8-*epi*-Loganik asit | COOH | H | OH | H | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | | *S. goulimyi* | (33) |

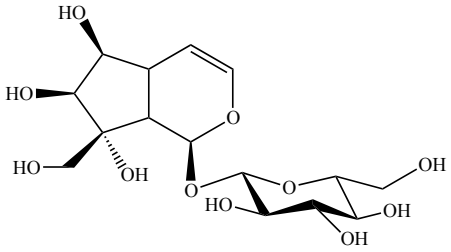
Bu bileşiklere ilave olarak, aşağıda belirtilen farklı yapılardaki iridoit glukozitleri de tespit edilmiştir.



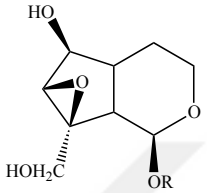




| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| R: H Gardozit | *S. albida* subsp. *albida* | (32) | 7-Ketologanin | *S. holosericea* | (40) |
| R: *E*-*p*-kumaroil 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroilgardozit | *S. albida* subsp. *albida* | (32) | | | |





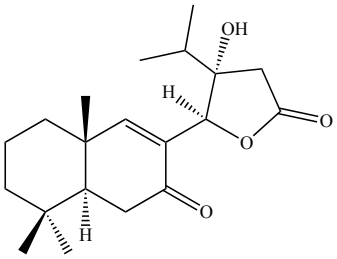
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skutellozit | *S. albida* subsp. *albida* | (32) | 10-Desinnamoil globularinin | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |

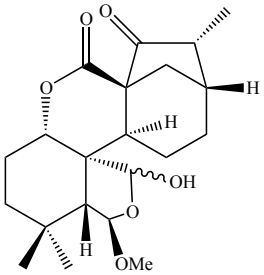


| R/Bileşik | | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|
| R: H | Dihidrokatalpogenin | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| R: Glu | Dihidrokatalpol | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |

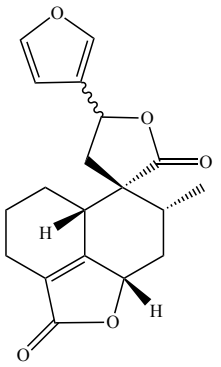
## Diterpenler

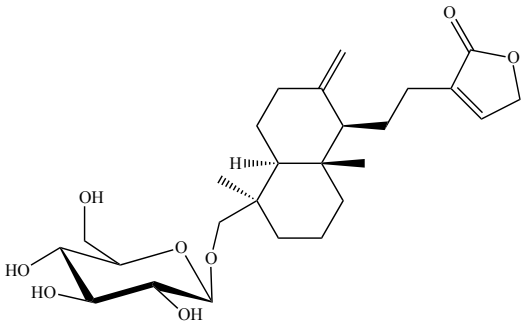
*Scutellaria* türlerinde aşağıda belirtilen diterpenlere ek olarak çok sayıda neoklerodan tip diterpen elde edilmiştir.





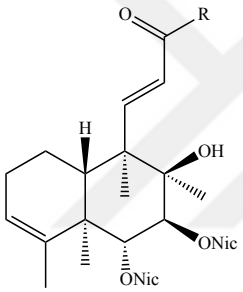
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skuterepenin H (9,11-sekoabietan) | *S. repens* | (41) | İrroratin A | *S. coleifolia* | (42) |





| R | Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| C-12: (*S*) | Teukvin | *S. coleifolia* | (42) | Neoandrografolit | *S. barbata* | (14, 43) |
| C-12: (*R*) | 12-*epi*-teukvin | *S. coleifolia* | (42) | | | |

## Norditerpenler



| R | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|
| R: OH | Skutebarbatin M | *S. barbata* | (44) |
| R: $CH_2OH$ | Skutebarbatin N | *S. barbata* | (44) |

## Neoklerodan Diterpenleri

**Tablo 2.3.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.*

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| 1 | R: H | Klerodin | *S. albida* | (45) |
| | | | *S. altissima* | (36) |
| | | | *S. discolor* | (46) |
| | | | *S. violacea* | (47) |
| | R: OAc | Skutelaterin A | *S. lateriflora* | (48) |
| | R: OMeBu | Skutelaterin B | *S. lateriflora* | (48) |
| 2 | R: OH $R_1$: Ac | Skupontin A | *S. pontica* | (49) |
| | R: H $R_1$: Ac | Skupontin B | *S. pontica* | (49) |
| | R: OH $R_1$: HBu | Skupontin E | *S. pontica* | (49) |
| 3 | R: MeBu | Ajugapitin | *S. lateriflora* | (48) |
| | R: Tig | Galerikulin | *S. galericulata* | (50) |
| 4 | R:H $R_1$:H | Skutalbin A | *S. albida* | (45, 51) |
| | | | *S. discolor* | (46) |
| | | | *S. galericulata* | (52) |
| | | | *S. pontica* | (49) |
| | R: Me $R_1$: H | Skupolin H | *S. altissima* | (36) |
| | | | *S. polyodon* | (53) |
| | R: MePr $R_1$: OH | Skupolin J | *S. polyodon* | (54) |
| | R: MeBu $R_1$: H | Skutekolumnin A | *S. albida* | (45) |
| | | | *S. columnae* | (55) |
| | | | *S. grossa* | (56) |
| | | | *S. polyodon* | (53) |
| | R: Tig $R_1$: H | Skutegrossin A | *S. grossa* | (56) |
| | R: Ac $R_1$: H | Jodrellin A | *S. discolor* | (46) |
| | | | *S. violacea* | (47) |
| | | | *S. woronowii* | (57) |
| | R: COPr $R_1$: H | Jodrellin B | *S. woronowii* | (57) |
| | | | *S. albida* | (45) |
| | | | *S. galericulata* | (50) |
| | | | *S. grossa* | (56) |
| | | | *S. polyodon* | (53) |
| 5 | R: Tig | Jodrellin T | *S. galericulata* | (50, 58) |
| | | | *S. strigillosa* | (59) |
| 6 | | Skupontin C | *S. pontica* | (49) |
| 7 | R: H | Dihidroklerodin | *S. discolor* | (46) |
| | R: OAc | Skutalpin M | *S. alpina* | (60) |
| | | | *S. pontica* | (49) |
| | R: OBz | Skutebata H | *S. barbata* | (61) |
| 8 | | Skutehenanin D | *S. barbata* | (62) |
| 9 | R: Tig | 14,15-dihidrojodrellin T | *S. galericulata* | (50, 52, 58) |
| | | | *S. strigillosa* | (59) |
| 10 | R: H $R_1$: H $R_2$:MeBu | Skutekolumnin B | *S. columnae* | (55) |
| | | | *S. albida* | (45) |
| | R: H $R_1$: H $R_2$: H | Skutekolumnin C | *S. columnae* | (37, 55) |
| | | | *S. alpina* | (60) |
| | | | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63) |
| | R: H $R_1$: H $R_2$: Tig | Skutesiprin | *S. altissima* | (36) |
| | | | *S. cypria var. elatior* | (64) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **10** | R: H $R_1$: H $R_2$: Tig | Skutesiprin | *S. cypria* var. *cypria* | (65) |
| | R: H $R_1$: OH $R_2$:MePr | Skupolin G | *S. polyodon* | (53) |
| | R: OH $R_1$: H $R_2$: Tig | Ajugapyrin A | *S. galericulata* | (52) |
| **11** | R: OTig $R_1$:Tig | Skutegalin A | *S. galericulata* | (52, 58) |
| | R: H $R_1$: H | 11-*epi*-skutekolumnin C | *S. columnae* | (37) |
| | R: H $R_1$: Tig | 11-*epi*-skutesiprin | *S. columnae* | (37, 66) |
| **12** | R: *E*-Cin | Skuterepenin $C_1$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin | Skuterepenin $C_2$ | *S. repens* | (41) |
| **13** | R: H $R_1$: *E*-Cin | Skuterepenin A1 | *S. repens* | (41) |
| | R: H $R_1$: *Z*-Cin | Skuterepenin A2 | *S. repens* | (41) |
| | R: OH $R_1$: *E*-Cin | Skuterepenin B | *S. repens* | (41) |
| **14** | R: *E*-Cin $R_1$: OAc | Skuterepenin $D_1$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin $R_1$: OAc | Skuterepenin $D_2$ | *S. repens* | (41) |
| | R: H $R_1$: *E*-Cin | Skuterepenin E | *S. repens* | (41) |
| **15** | R: *E*-Cin | Skuterepenin $F_1$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin | Skuterepenin $F_2$ | *S. repens* | (41) |
| **16** | R: MeBu | Skutelaterin C | *S. lateriflora* | (48) |
| **17** | R: Ac $R_1$: H | 14-hidro-15-hidroksi-6-*O*-deasetilklerodin | *S. discolor* | (46) |
| | R: Ac $R_1$: Ac | Skutesiprol A | *S. alpina* | (67) |
| | | | *S. altissima* | (36) |
| | | | *S. cypria var. cypria* | (65) |
| | | | *S. discolor* | (46) |
| | | | *S. lateriflora* | (48) |
| | | | *S. sieberi* | (68) |
| | R: MePr $R_1$:Ac | Skutalpin O | *S. alpina* | (67) |
| | | | *S. polyodon* | (54) |
| **18** | R: OEt $R_1$: H $R_2$=$R_3$: H $R_4$=$R_5$: Ac | 15*β*-etoksi-14-hidroklerodin | *S. discolor* | (46) |
| | R: H $R_1$: OEt $R_2$=$R_3$: H $R_4$=$R_5$: Ac | 15*α*-etoksi-14-hidroklerodin | *S. discolor* | (46) |
| | R: $OCH_3$ $R_1$: H $R_2$: OH $R_3$: OMeBu $R_4$=$R_5$: Ac | Lupulin A | *S. linearis* | (69) |
| | R: H $R_1$: $OCH_3$ $R_2$: OH $R_3$: OMeBu $R_4$=$R_5$: Ac | Lupulin B | *S. linearis* | (69) |
| | R: H $R_1$: $OCH_3$ $R_2$=$R_3$: H $R_4$=$R_5$: Ac | Lupulin D | *S. linearis* | (69) |
| | R: OEt $R_1$: H $R_2$=$R_3$: H $R_4$: Nic $R_5$: Ac | Skutebarbatin I | *S. barbata* | (70) |
| | R: H $R_1$: OEt $R_2$=$R_3$: H $R_4$: Nic $R_5$: Ac | Skutebarbatin J | *S. barbata* | (70) |
| | R: $OCH_3$ $R_1$: H $R_2$=$R_3$: H $R_4$: COEt $R_5$: Ac | Skutellin A | *S. barbata* | (71) |
| **19** | | Lupulin C | *S. linearis* | (69) |
| **20** | R: Ac | Skupontin D | *S. pontica* | (49) |
| | R: HBu | Skupontin F | *S. pontica* | (49) |
| **21** | R: Me $R_1$: Me | Skupolin I | *S. polyodon* | (53, 61) |
| | R: Et $R_1$: Et | 6*α*-*O*-Asetil-15*β*,19*β*-di-*O*-etil-2,19:4,18:11,16:15,16-tetraepoksi-neoklerodan-6,15,19-triol | *S. discolor* | (46) |

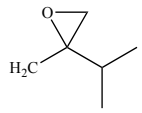
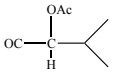
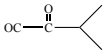
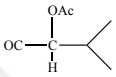
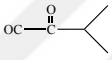
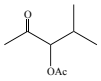
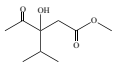
**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **22** | R: Et $R_1$:H | 6*α*-*O*-Asetil-19*β*-*O*-etil-2,19:4,18:11,16:15,16-tetraepoksi-neoklerodan-6,15,19-triol | *S. discolor* | (46) |
| | R: Ac $R_1$: H | 6*α*, 19-di-*O*-asetil-2,19:4,18:11,16:15,16-tetraepoksi-neoklerodan-6,15,19-triol) | *S. discolor* | (46) |
| | R: MePr $R_1$:OH | Skupolin K | *S. polyodon* | (54) |
| | R: MeBu $R_1$: H | Skutalbin B | *S. albida* | (45) |
| | | | *S. grossa* | (56) |
| | R: H $R_1$: H | Skutalbin C (Skutaltisin) | *S. albida* | (45) |
| | | | *S. altissima* | (72) |
| | | | *S. columnae* | (37) |
| | | | *S. discolor* | (46) |
| | | | *S. rubicunda* subsp. *linneana* | (73) |
| | | | *S. sieberi* | (68) |
| | R: MePr $R_1$:H | Skutalsin | *S. altissima* | (45) |
| | | | *S. grossa* | (56) |
| | | | *S. polyodon* | (54) |
| | R: Tig $R_1$: H | Skutesiprol B | *S. columnae* | (37) |
| | | | *S. cypria* var. *cypria* | (65) |
| | | | *S. grossa* | (56) |
| **22** | R: Tig $R_1$: H | Skutesiprol B | *S. rubicunda* subsp. *linneana* | (73) |
| **23** | R: H | Skutaltisin B | *S. galericulata* | (74) |
| | R: OH | Skutegalerin E | *S. galericulata* | (74) |
| **24** | R: Et $R_1$: Et | 6*α*-*O*-Asetil-15*α*,19*β*-di-*O*-etil-2,19:4,18:11,16:15,16-tetraepoksi-neoklerodan-6,15,19-triol | *S. discolor* | (46) |
| **25** | R: *E*-Cin | Skuterepenin $G_1$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin | Skuterepenin $G_2$ | *S. repens* | (41) |
| **26** | R: Nic $R_1$: H | Skutebarbatin H | *S. barbata* | (75) |
| | R=$R_1$: Nic | 7-*O*- nikotinoil skutebarbatin H | *S. barbata* | (75) |
| **27** | R: Bz $R_1$: OBz | Skutalpin L | *S. alpina* | (60, 67) |
| | R: Bz $R_1$: H | Skutalpin N | *S. alpina* | (67) |
| | R: *E*-Cin $R_1$: OAc | Skutorientalin E | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (76) |
| | | | *S. alpina* | (67) |
| | R: Tig | Skutefolit R | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: MeBu | Skutefolit S | *S. coleifolia* | (77) |
| **28** | R: Tig $R_1$: H | (4S)-19-asetoksi-8β-hidroksi-6 α-tigloiloksi-4,18-epoxy-neocleroda-11,13- dien-15,16-olit | *S. alpina* | (78, 79) |
| | R: Bz $R_1$: H | Skutalpin J | *S. alpina* | (60) |
| | | | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63) |
| | | | *S. orientalis* subsp. *sistenisii* | (80) |
| | R: Bz $R_1$: OBz | Skutalpin K | *S. alpina* | (60) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **29** | R:H $R_1$: Tig | (4S, 11S)-11-asetoksi-8β,19-dihidroksi-6α-tigloiloksi-4,18-epoksi-neoklerod-13-en-15,16-olide | *S. alpina* | (78, 79) |
| | R: H $R_1$: MeBu | Skupolin A | *S. polyodon* | (53) |
| | R: Ac $R_1$: Ac | Skupolin B | *S. polyodon* | (53) |
| | R: Bz $R_1$: Bz | Skupolin C | *S. polyodon* | (53) |
| | R: Ac $R_1$:MeBu | Skutalpin H | *S. alpina* | (60) |
| | R: Ac $R_1$:Bz | Skutalpin I | *S. alpina* | (60) |
| | | | *S. alpina subsp. javalambrensis* | (63) |
| | R: H $R_1$: MePr | Skutorientalin B | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (76, 81) |
| **30** | R: H $R_1$: MeBu | Skupolin D | *S. polyodon* | (53) |
| | R: MeBu $R_1$:H | Skupolin E | *S. polyodon* | (53) |
| **31** | R: Ac $R_1$: Tig | Skutalpin B | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63, 82) |
| | | | *S. alpina* | (60) |
| | R: H $R_1$:Tig | Skutalpin C | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63, 82) |
| **32** | R: MeBu $R_1$: COOH $R_2$: H | Skupolin F | *S. polyodon* | (53) |
| | R: MeBu $R_1$:COOH $R_2$: H | Hematokloridin | *S. hematochlora* | (83) |
| | R: *E*-Cin $R_1$: $CH_3$ $R_2$: H | Hastifolin A | *S. hastifolia* | (84) |
| **33** | R: α-OH $R_1$:H | 2α-Hidroksi-6-deasetilajugarin V | *S. drummondii* | (85) |
| | R: α-OH $R_1$: Ac | 2α-Hidroksiajugarin V | *S. drummondii* | (67) |
| | R: H $R_1$: Ac | Ajugarin V | *S. orientalis* subsp. *porphyrostegia* | (86) |
| **34** | | Skutebayikalin | *S. baicalensis* | (87) |
| **35** | R: H $R_1$: MePr | Skuterulein A | *S. caerulea* | (88) |
| | R: Ac $R_1$:Ac | Skuterulein C | *S. caerulea* | (88) |
| | R: H $R_1$: Ac | Deasetilskuterulein C | *S. caerulea* | (88) |
| **36** | R: *β*-OH $R_1$: Ac $R_2$: MePr | Skuterulein D | *S. caerulea* | (88) |
| | R: H $R_1$: Bz $R_2$: Bz | Skutebata L | *S. barbata* | (61) |
| **37** | | Skubatin A | *S. barbata* | (89) |
| **38** | R: Nic $R_1$: H | 6-*O*-nikotinoilbarbatin A | *S. barbata* | (90) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| | R=$R_1$: Ac | 6,7-di-*O*-asetoksibarbatin A | *S. barbata* | (61, 90) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| | R: Nic $R_1$: Bz | 6-*O*-nikotinoil-7-*O*-benzoilbarbatin A | *S. barbata* | (61) |
| | R=$R_1$: Nic | 6,7-di-*O*-nikotinoilbarbatin A | *S. barbata* | (61) |
| | R=$R_1$: H | Barbatin C | *S. barbata* | (61, 92) |
| | R: Ac $R_1$: H | 6-asetoksibarbatin C | *S. barbata* | (93) |
| | R: Ac $R_1$:Ac | 6,7-diasetil barbatin c | *S. barbata* | (94) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| | R: H<br>  <br>$R_1$: | 6-(2,3-epoksi-2-izopropil-n-propoksil)barbatin C | *S. barbata* | (95) |
| | R=$R_1$: Bz | Barbatin D | *S. barbata* | (61, 96) |
| |  <br>R: | Barbatin E | *S. barbata* | (96) |
| |  <br>$R_1$: | | | |
| | R: Nic $R_1$: Bz | Skutebarbatin B | *S. barbata* | (75, 92, 97) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| | R: Nic $R_1$: Ac | Skutebarbatin K | *S. barbata* | (70) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| |  <br>R: Nic $R_1$: | Skutebarbatin L | *S. barbata* | (70) |
| | R: Ac $R_1$: H | Skutebata I | *S. barbata* | (61) |
| **38** | R: Bz $R_1$:H | Skutebata J | *S. barbata* | (61) |
| | R: Ac $R^1$: MePr | Skutebata T | *S. barbata* | (98) |
| | R: H $R_1$: Nic | Skutehenanin A | *S. barbata* | (62) |
| | R: Ac $R_1$: Nic | 6-*O*-asetilskutehenanin A | *S. barbata* | (62) |
| | | | *S. strigillosa* | (62) |
| |  <br>R: $R_1$: Nic | 6-*O*-(2-karbonil-3-metilbutanoil)skutehenanin A | *S. barbata* | (91) |
| | R: Bz $R_1$: Nic | Skutebarbatin Y | *S. barbata* | (99) |
| |  <br>R: Nic $R_1$: | Skutelinkuanin C | *S. barbata* | (100) |
| |  <br>R: Bz $R_1$: | Skutestrigillozin C | *S. strigillosa* | (101) |
| | R: Ac $R_1$: MePr | Skutolit A | *S. barbata* | (94) |
| | R: Nic $R_1$: MePr | Skutolit B | *S. barbata* | (94) |
| | R: Bz $R_1$: MePr | Skutolit C | *S. barbata* | (94) |
| |  <br>R: Bz $R_1$: | Skutolit D | *S. barbata* | (94) |
| | R: Ac $R_1$: Bz | Skutolit E | *S. barbata* | (94) |
| **39** | | Skubatin B | *S. barbata* | (89) |
| **40** | | Skubatin C | *S. barbata* | (89) |
| **41** | R: Nic | Skutebarbatin A | *S. barbata* | (79, 102) |
| | R: H | Skutebarbatin Z | *S. barbata* | (99) |
| **42** | | Skutedrumonin | *S. drummondii* | (67) |
| **43** | | Skupontin G | *S. pontica* | (49) |
| **44** | | 8-*O*-nikotinoilbarbatin A | *S. barbata* | (90) |
| **45** | | 2-karbonilskutebarbatin A | *S. barbata* | (90) |
| | R: Nic $R_1$: Bz | Barbatellarin B | *S. barbata* | (103) |
| **46** |  <br>R: $R_1$: H | Skutebata W | *S. barbata* | (104) |
| | R: Bz $R_1$: H | Skutolit F | *S. barbata* | (94) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **46** | R: Ac $R_1$: MePr | Skutolit G | *S. barbata* | (94) |
| | R: Nic $R_1$: MePr | Skutolit H | *S. barbata* | (94) |
| | R= $R_1$: Ac | Skutolit I | *S. barbata* | (94) |
| | R=$R_1$: Nic | Skutolit J | *S. barbata* | (94) |
| **47** | R=$R_1$: Bz $R_2$: Ac | Skutebata A | *S. barbata* | (105) |
| | R: Nic $R_1$: Bz $R_2$: Ac | Skutebata B | *S. barbata* | (105) |
| | R: Nic $R_1$: H $R_2$: Ac | Skutebata C | *S. barbata* | (105) |
| | R=$R_1$: Nic $R_2$: Ac | Skutebarbatin X | *S. barbata* | (99) |
| **48** | R: Nic | Skutebarbatin O | *S. barbata* | (106) |
| **49** | | Skutebata M | *S. barbata* | (61) |
| **50** | | Skutebata K | *S. barbata* | (61) |
| **51** | R: OH $R_1$: $\alpha$-OH, $\beta$-H | Skuterivulakton D | *S. rivularis* | (107-109) |
| | | Skutellon D | | |
| | R: H $R_1$: O | Skutellon E | *S. rivularis* | (107) |
| | R: OEt $R_1$: $\alpha$-OH $\beta$-H | Skutellon H | *S. rivularis* | (79) |
| | R: OMe $R_1$: $\alpha$-OH $\beta$-H | Skutellon I | *S. rivularis* | (79) |
| **52** | | Skutellon F | *S. rivularis* | (110) |
| **53** | | Skuterivulakton A | *S. rivularis* | (108) |
| **54** | | Skutebarbatin C | *S. barbata* | (111) |
| **55** | | Skutebarbatin D | *S. barbata* | (75, 111) |
| **56** | | Skutebarbatin E | *S. barbata* | (111) |
| **57** | | Skutolit L | *S. barbata* | (94) |
| **58** | R: OH | Skutegalin B | *S. galericulata* | (58) |
| | R: OTig | Skutegalin C | *S. galericulata* | (112) |
| | R: H | Skutegalin D | *S. galericulata* | (52, 112) |
| | | | *S. columnae* | (37, 66) |
| **59** | R: OMe $R_1$: H | Skutegalerin C | *S. galericulata* | (74) |
| | R: H $R_1$: OMe | Skutegalerin D | *S. galericulata* | (74) |
| **60** | R: *E*-Cin | Skuterepenozit $A_1$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin | Skuterepenozit $A_2$ | *S. repens* | (41) |
| **61** | R: *E*-Cin | Skuterepenozit $A_3$ | *S. repens* | (41) |
| | R: *Z*-Cin | Skuterepenozit $A_4$ | *S. repens* | (41) |
| **62** | R: $CH_3$ $R_1$: *E*-Cin | Hastifolin C | *S. hastifolia* | (84) |
| | R: COOH $R_1$: Tig | Skutefolit D | *S. coleifolia* | (113) |
| **63** | C13-*R* | Hastifolin D | *S. hastifolia* | (84) |
| | C13-*S* | Hastifolin E | *S. hastifolia* | (84) |
| **64** | | Hastifolin G | *S. hastifolia* | (84) |
| **65** | R: MeBu | Skutalpin A | *S. alpina* | (67) |
| | R: Ac | Skutalpin F | *S. alpina* | (67, 114) |
| **66** | R: Tig | Skutalpin D | *S. alpina subsp. javalambrensis* | (63, 82) |
| | | | *S. alpina* | (60) |
| | R: Bz | Skutalpin G | *S. alpina* | (60) |
| | | | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63) |
| | R: MePr | Skutorientalin D | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (76, 115) |
| **67** | R: H | Skutorientalin A | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (81) |
| | R: OH | Skutorientalin C | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (81) |
| **68** | R=$R_2$: Bz $R_1$: H | Barbatin A | *S. barbata* | (92, 99) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **68** | R: Ac $R_1$: H $R_2$: Nic | Skutelinkuanin A | *S. barbata* | (100) |
| | R=$R_1$: Ac $R_2$: Bz | Skutestrigillozin A | *S. strigillosa* | (101) |
| **69** | C13-*R* | Skutebata U | *S. barbata* | (104) |
| | C13-*S* | Skutebata V | *S. barbata* | (104) |
| **70** | | Skutehenanin H | *S. barbata* | (95) |
| **71** | R: H $R_1$: Bz | Skutebata N | *S. barbata* | (61) |
| **72** | | Barbatellarin A | *S. barbata* | (103) |
| **73** | R: ONic $R_1$: Ac $R_2$: OAc | Barbatin C (Skutebarbatin F= Skutebata F) | *S. barbata* | (75, 102, 103, 111) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| | R: ONic $R_1$: Nic $R_2$: OAc | Barbatine D | *S. barbata* | (94) |
| | R: OBz $R_1$: Bz $R_2$: OAc | Skubatin F | *S. barbata* | (89) |
| | R: OBz $R_1$: Ac $R_2$: OAc | Skutebata D | *S. barbata* | (105) |
| | R: OMePr $R_1$:Ac $R_2$: OAc | Skutebata E | *S. barbata* | (97, 105) |
| | R: ONic $R_1$: Ac $R_2$: OAc | Skutebata F | *S. barbata* | (105) |
| | R=$R_2$: OBz $R_1$: Nic | Skutebata G | *S. barbata* | (105) |
| | R: OBz $R_1$: Ac $R_2$: OIzobut | Skutebata S | *S. barbata* | (98) |
| | R: H $R_1$: Ac $R_2$: ONic | Skutebata O | *S. barbata* | (61) |
| | R: ONic $R_1$: Nic $R_2$: OBz | Skutebatin A | *S. barbata* | (116) |
| | R: OBz $R_1$: Nic $R_2$: ONic | Skutebatin B | *S. barbata* | (116) |
| | R: ONic $R_1$: Nic $R_2$: H | Skutebatin C | *S. barbata* | (116) |
| **74** | | 11-Deasetilskutalpin D | *S. alpina* subsp. *javalambrensis* | (63) |
| **75** | | Skuterivulakton $C_2$ | *S. rivularis* | (107-109, 117) |
| **76** | | Skutellon G | *S. rivularis* | (79) |
| **77** | R: Tig $R_1$=$R_2$: Ac | Skutalpin E | *S. albida* | (67, 114) |
| | R=$R_1$: MePr $R_2$: H | Skutenisin | *S. orientalis* subsp. *sistenisii* | (80) |
| | | | *S. orientalis* subsp. *porphyrostegia* | (86) |
| **78** | R=$R_2$=$R_3$: H $R_1$: *E*-cin | Hastifolin B | *S. hastifolia* | (84) |
| | R=$R_3$: OMePr $R_1$: Ac $R_2$: OAc | Skuteguatemalin A | *S. guatemalensis* | (118) |
| | R: OMePr $R_1$: Ac $R_2$: OAc $R_3$: OBz | Skuteguatemalin B | *S. guatemalensis* | (119) |
| | R: OBz $R_1$: Ac $R_2$: OAc $R_3$: OAc | Skuteguatemalin C | *S. guatemalensis* | (119) |
| | R: OMePr $R_1$: Ac $R_2$: OAc $R_3$: OAc | Skuteguatemalin D | *S. guatemalensis* | (119) |
| **79** | R: H $R_1$: Bz $R_2$: OBz $R_3$: OH | Barbatin B | *S. barbata* | (77, 92) |
| | R=$R_2$=$R_3$: H R1: *E*-cin | Hastifolin F | *S. hastifolia* | (84) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

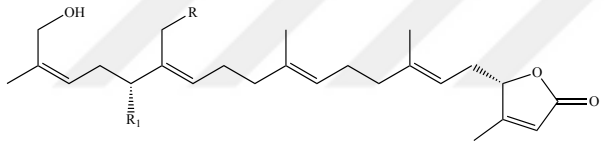
| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **79** | R: H $R_1$: Bz $R_2$:OH $R_3$: ONic | Skutehenanin C | *S. barbata* | (62, 77) |
| | R=$R_3$: OAc $R_1$: H $R_2$: OSen | Skuteselerin | *S. seleriana* | (120) |
| | R=$R_2$: OAc $R_1$: Ac $R_3$: OBz | Skuterulein B | *S. caerulea* | (88) |
| **80** | R: *β*-H, *α*-OH | Skuterivulakton $C_1$ | *S. rivularis* | (107-109, 117) |
| | | Skutellon A | | |
| | R: *α*-H, *β*-OH | Skutellon C | *S. rivularis* | (79, 110) |
| **81** | R: MePr $R_1$=$R_2$: Ac | Skutebata R | *S. barbata* | (97) |
| | R: Nic R1=R2: H | Skutebarbatin G | *S. barbata* | (75, 99) |
| | R=$R_2$: Nic $R_1$: Ac | 6-*O*-asetil-7-*O*-nikotinoilskutebarbatin G | *S. strigillosa* | (91) |
| | R=$R_1$: Nic $R_2$: H | 6-*O*-nicotinoylskutebarbatin G | *S. barbata* | (99, 106) |
| | R=$R_1$: Nic $R_2$: Ac | 6-O-nikotinoil-7-O-asetillscutebarbatin G (Barbatine D) | *S. strigillosa* | (91) |
| | | | *S. barbata* | (99, 102) |
| | R=$R_1$=$R_2$: Nic | 6,7-di-*O*-nikotinoilskutebarbatin G | *S. barbata* | (99) |
| | | | *S. strigillosa* | (91) |
| | R: Bz $R_1$: Nic $R_2$: H | Skutehenanin B (Skutebarbatin W) | *S. barbata* | (62, 99) |
| | R: Nic $R_1$=$R_2$: Ac | Skutestrigillozin E | *S. strigillosa* | (121) |
| **82** | | (14*R*)-14*β*-hidroksiskutolit K | *S. barbata* | (94) |
| **83** | R=$R_2$: Nic $R_1$: Ac | Barbatine A | *S. barbata* | (102) |
| | R=$R_1$=$R_2$: Nic | Barbatine B | *S. barbata* | (102) |
| | R=$R_1$: H $R_2$: Nic | Skutelinkuanin D | *S. barbata* | (93) |
| | R=$R_2$: Bz $R_1$: H | Skutolit K | *S. barbata* | (94) |
| | R=$R_2$: Nic $R_1$: Bz | Skutestrigillozin A | *S: strigillosa* | (101) |
| **84** | R: H $R_1$: Ac $R_2$: OAc | Skubatin D | *S. barbata* | (89) |
| | R: OBz $R_1$: Bz $R_2$: H | Skubatin E | *S. barbata* | (89) |
| **85** | R: H $R_1$: OBz | Skutebata P | *S. barbata* | (97) |
| | R: OBz $R_1$: H | Skutebata Q | *S. barbata* | (97) |
| **86** | | Barbatellarin F | *S. barbata* | (122) |
| **87** | | Skutellon B<br>Skuterivulakton B | *S. rivularis* | (79, 108) |
| **88** | C13-*R* | Skutefolit $A_1$ | *S. coleifolia* | (113) |
| | C13-*S* | Skutefolit $A_2$ | *S. coleifolia* | (113) |
| **89** | R: Tig C13-*R* | Skutefolit $E_1$ | *S. coleifolia* | (113) |
| | R: Tig C13-*S* | Skutefolit $E_2$ | *S. coleifolia* | (113) |
| | R: MePr C13-*S* | Skutefolit F | *S. coleifolia* | (113) |
| **90** | R: Tig C13-*R* | Skutefolit $B_1$ | *S. coleifolia* | (113) |
| | R: Tig C13-*S* | Skutefolit $B_2$ | *S. coleifolia* | (113) |
| | R: MePr C13-*S* | Skutefolit C | *S. coleifolia* | (113) |
| **91** | R=$R_1$: Tig C13-*R* | Skutefolit $G_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R=$R_1$: Tig C13-*S* | Skutefolit $G_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: Ac C13-*R* | Skutefolit $H_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: Ac C13-*S* | Skutefolit $H_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: MePr C13-*S* | Skutefolit I | *S. coleifolia* | (77) |

**Tablo 2.3.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen neoklerodan tip diterpenler.

| Bileşik | R | Bileşiğin Adı | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| **91** | R: Ac $R_1$: Tig C13-*S* | Skutefolit J | *S. coleifolia* | (77) |
| **92** | R=$R_1$: Tig C13-*R* | Skutefolit $K_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R=$R_1$: Tig C13-*S* | Skutefolit $K_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: Ac C13-*R* | Skutefolit $L_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: Ac C13-*S* | Skutefolit $L_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: MePr C13-*R* | Skutefolit $M_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig $R_1$: MePr C13-*S* | Skutefolit $M_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: MeBu $R_1$: Tig C13-*S* | Skutefolit N | *S. coleifolia* | (77) |
| **93** | R: Tig C13-*R* | Skutefolit $O_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Tig C13-*S* | Skutefolit $O_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Ac C13-*R* | Skutefolit $P_1$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: Ac C13-*S* | Skutefolit $P_2$ | *S. coleifolia* | (77) |
| | R: MePr C13-*S* | Skutefolit Q | *S. coleifolia* | (77) |
| **94** | | Skutelinkuanin B | *S. barbata* | (100) |
| **95** | | Skutestrigillozin D | *S. strigillosa* | (121) |

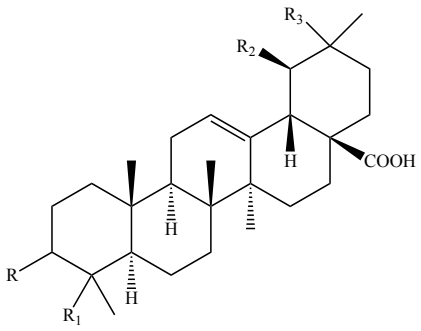
***** Neoklerodan diterpenlere ait formüller Ek-1'de verilmiştir.

## Sesterterpenler



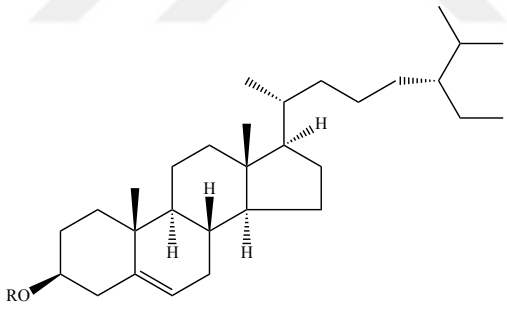

| R | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|
| R: OH $R_1$:H | Koleifolit A | *S. coleifolia* | (42) |
| R: H $R_1$: OH | Koleifolit B | *S. coleifolia* | (42) |

**Triterpenler**



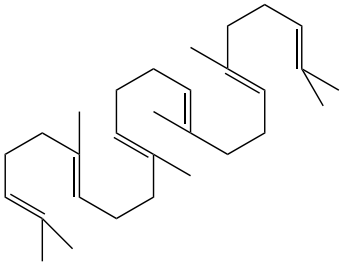

**Tablo 2.4.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen triterpenler-I.

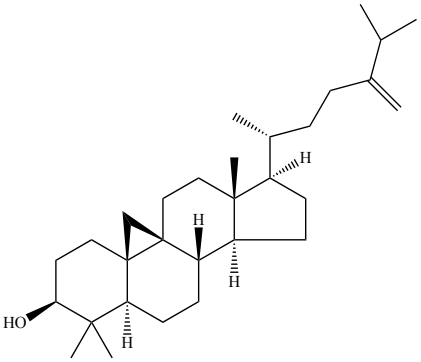
| **Bileşik** | **R** | **$R_1$** | **$R_2$** | **$R_3$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ursolik asit | *β*-OH | $CH_3$ | $CH_3$ | H | *S. barbata* | (123) |
| | | | | | *S. strigillosa* | (59) |
| 3-*epi*-Ursolik asit | *α*-OH | $CH_3$ | $CH_3$ | H | *S. discolor* | (46) |
| Oleanolik asit | *β*-OH | $CH_3$ | H | $CH_3$ | *S. barbata* | (123) |
| 3-*epi*-Oleanolik asit | *α*-OH | $CH_3$ | H | $CH_3$ | *S. discolor* | (46) |
| Skutellarik asit | *α*-OH | $CH_2OH$ | H | $CH_3$ | *S. barbata* | (14, 43) |
| | | | | | *S. rivularis* | (124) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (125) |
| Skutellarik asit 3-*O*-glukopiranozit | *β*-Glu | $CH_2OH$ | H | $CH_3$ | *S. prostrata* | (126) |



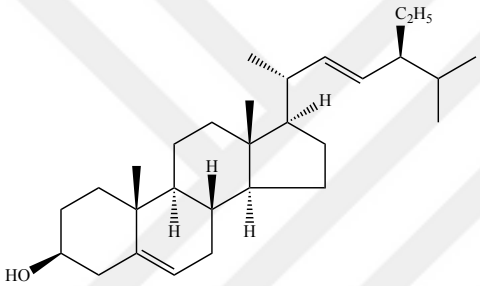

**Tablo 2.5.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen triterpenler-II.

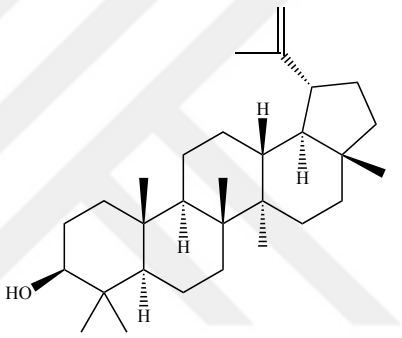
| **Bileşik** | **R** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|
| *β*-Sitosterol | H | *S. albida* subsp. *Albida* | (35) |
| | | *S. altissima* | (36) |
| | | *S. amoena* | (127) |
| | | *S. linearis* | (69) |
| | | *S. lateriflora* | (125) |
| | | *S. holosericea* | (40) |
| | | *S. ramosissima* | (128) |
| *β*-Sitosterol-3-*O*-glukopiranozit (Dakosterol) | Glu | *S. hematochlora* | (83) |
| | | *S. lateriflora* | (125) |



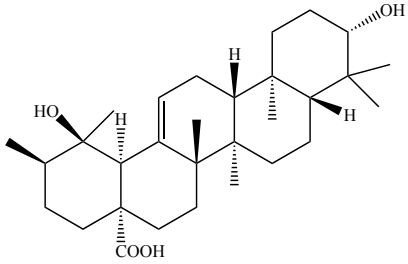



| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skualen | *S. discolor* | (46) | 24-Metilensikloartanol | *S. discolor* | (46) |



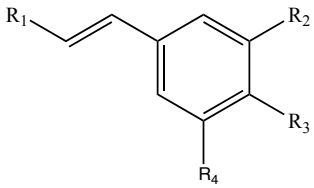




| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Stigmasterol | *S. ramosissima* | (128) | Lupeol | *S. racemosa* | (129) |
| | *S. albida* subsp. *albida* | (35) | | | |



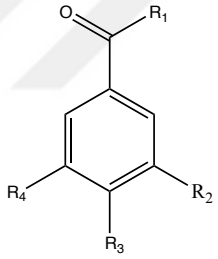

| Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|
| Pomolik asit | *S. lateriflora* | (125) |

## b) Basit Fenoller ve Glukozitleri



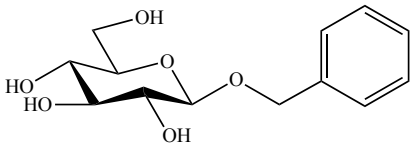

**Tablo 2.6.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen basit fenoller ve glukozitleri.

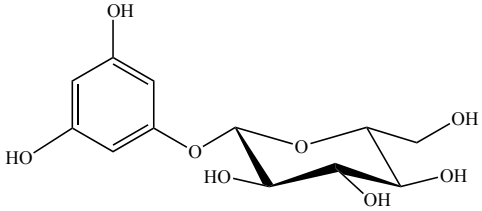
| Bileşik | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *E*-Sinnamik asit | COOH | H | H | H | *S. grossa* | (30) |
| *E*-*p*-Kumarik asit | COOH | H | OH | H | *S. barbata* | (130) |
| *E*-*p*-Kumaroil glukopiranozit | COOGlu | H | OH | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| *E*-Kafeik asit | COOH | OH | OH | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| *E*-Ferulik asit | COOH | $OCH_3$ | OH | H | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| 1-(4'-Hidroksifenil)-but-1-en-3-on | $COCH_3$ | H | OH | H | *S. barbata* | (131) |
| 4-(3,4-Dihidroksi-fenil)-but-3-en-2-on | $COCH_3$ | OH | OH | H | *S. barbata* | (132) |
| Siringin | $CH_2OH$ | $OCH_3$ | OGlu | $OCH_3$ | *S. orientalis* subsp. *Pinnatifida* | (133) |



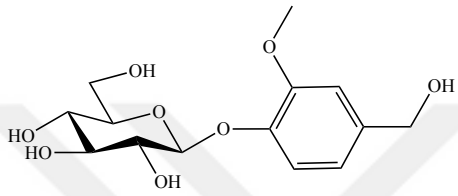

**Tablo 2.7.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen basit fenoller.

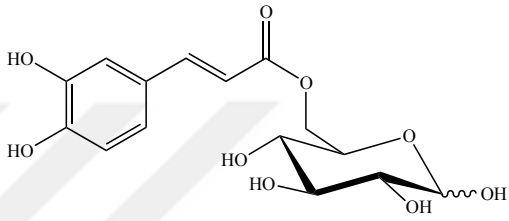
| Bileşik | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Etil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi-benzoat | $OC_2H_5$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. barbata* | (134) |
| Asetovanillon | $CH_3$ | $OCH_3$ | OH | H | *S. hematochlora* | (83) |
| | | | | | *S. ramosissima* | (128) |
| Asetosiringon | $CH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. ramosissima* | (128) |
| Vanilin | H | $OCH_3$ | OH | H | *S. hematochlora* | (83) |
| | | | | | *S. ramosissima* | (128) |
| Benzaldehit | H | H | H | H | *S. barbata* | (135) |
| *p*-Hidroksibenzaldehit | H | H | OH | H | *S. barbata* | (136) |
| *p*-Hidroksiasetofenon | $CH_3$ | H | H | H | *S. barbata* | (136) |
| Protokateşik asit | OH | OH | OH | H | *S. barbata* | (132, 136) |



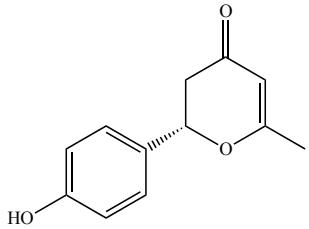


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Benzil-*β*-glukopiranozit | *S. albida* subsp. *Albida* | (32) | Florin | *S. pontica*<br>*S. baicalensis* | (137)<br>(138) |



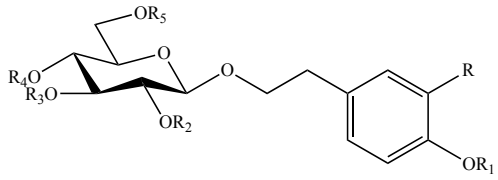


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Vanillolozit | *S. albida* subsp. *albida* | (32) | 6-*O*-*E*-kafeoil *α/β* glukopiranozit | *S. hastifolia* | (139) |



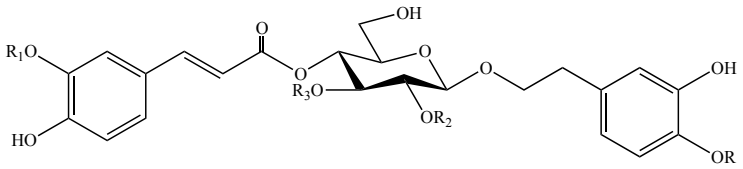
| Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|
| (*S*)-2-(4-hidroksifenil)-6-metil-2,3-dihidro-4H-piran-4-on | *S. barbata* | (140) |

### c) Feniletanoit Glikozitleri




**Tablo 2.8.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri-I.

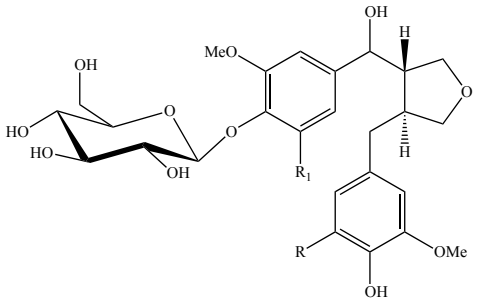
| **Bileşik** | **R** | **$R_1$** | **$R_2$** | **$R_3$** | **$R_4$** | **$R_5$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-(3-Hidroksi-4-metoksifenil)etil 1-*O*-(4-*O*-feruloil) glukopiranozit | OH | $CH_3$ | H | H | Feruloil | H | *S. prostrata* | (141) |
| 2-(3-Hidroksi-4-metoksifenil)etil 1-*O*-glukopiranozit | OH | $CH_3$ | H | H | H | H | *S. prostrata* | (141) |
| 2-(4-Hidroksifenil)-etil-*O*-glukopiranozit | H | H | H | H | H | H | *S. platystegia* | (142) |
| 2-(4-Hidroksifenil)-etil-(6-*O*-kafeoil)-*O*-glukopiranozit | H | H | H | H | H | Kafeoil | *S. galericulata* | (143) |
| Darendozit A | H | H | Apioz | H | H | H | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (133) |
| Darendozit B (Deaçil martinozit) | OH | $CH_3$ | H | Ram | H | H | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida*<br>*S. albida* subsp. *albida* | (133)<br>(32) |
| İzoakteozit | OH | H | H | Ram | H | Kafeoil | *S. laterifola* | (144) |
| İzomartinozit | OH | $CH_3$ | H | Ram | H | Feruloil | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| Kalkeolariozit B | OH | H | H | H | H | Kafeoil | *S. galericulata*<br>*S. hastifolia* | (143)<br>(139) |
| Osmantuzit E | OH | H | H | H | H | Feruloil | *S. galericulata* | (143) |



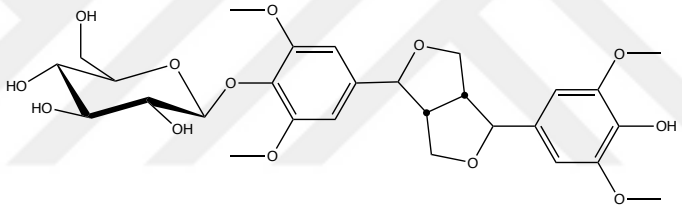

**Tablo 2.9.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri-II.

| Bileşik | R | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-Hidroksi-4-metoksifenil-etil 1-*O*-*α*-L-ramnozil-(1-3)-*β*-D-(4-feruloil) glukopiranozit | $CH_3$ | $CH_3$ | OH | Ram | *S. amoena* | (145) |
| Akteozit (Verbaskozit) | H | H | OH | Ram | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. albida subsp. colchica* | (5) |
| | | | | | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. altissima* | (146) |
| | | | | | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | | | *S. laterifola* | (144) |
| | | | | | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (133) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. platystegia* | (142) |
| | | | | | *S. pontica* | (137) |
| | | | | | *S. prostrata* | (126, 141) |
| | | | | | *S. salviifolia* | (148) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| Filinozit C | H | H | H | Ram-Ram | *S. salviifolia* | (148) |
| Jionozit D | $CH_3$ | H | H | Ram | *S. planipes* | (147) |
| Lökoseptozit A | H | $CH_3$ | H | Ram | *S. albida subsp. colchica* | (5) |
| | | | | | *S. laterifola* | (144) |
| | | | | | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (133) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. salviifolia* | (148) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| Martinozit | $CH_3$ | $CH_3$ | H | Ram | *S. albida* subsp. *albida* | (32) |
| | | | | | *S. albida subsp. colchica* | (5) |
| | | | | | *S. galericulata* | (143) |
| | | | | | *S. goulimyi* | (33) |
| | | | | | *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | (133) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. platystegia* | (142) |
| | | | | | *S. pontica* | (137) |
| | | | | | *S. prostrata* | (126, 141) |
| | | | | | *S. salviifolia* | (148) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| Teukriozit | H | H | H | Ram-Liksoz | *S. salviifolia* | (148) |

**d) Lignanlar**



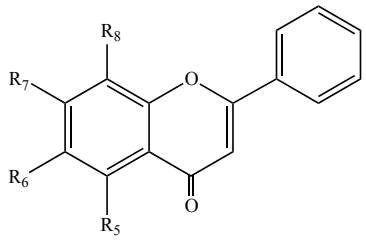

| **R/Bileşik** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|
| R=$R_1$:OMe<br>Bayikalensinozit A | *S. baicalensis* | (150) |
| R: H $R_1$:OMe<br>Bayikalensinozit B | *S. baicalensis* | (150) |
| R=$R_1$:H<br>Bayikalensinozit C | *S. baicalensis* | (150) |




| **Bileşik** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|
| (+)-Siringarezinol 4'-*O*-*β*-D-glukopiranozit | *S. lateriflora* | (144) |
| | *S. albida subsp. colchica* | (5) |

## e) Flavonoitler

### Flavon ve Flavon Glikozitleri




**Tablo 2.10.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I.

| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-Hidroksi-7-metoksiflavon | OH | H | $OCH_3$ | H | *S. holosericea* | (40) |
| 5,6-Dihidroksi-7,8-dimetoksiflavon | OH | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. ramosissima* | (128) |
| 5,8-Dimetoksiflavon 7-*O*-glukuronit | $OCH_3$ | H | OGluA | $OCH_3$ | *S. rivularis* | (151) |
| 7-Hidroksi-5,8-dimetoksiflavon | $OCH_3$ | H | OH | $OCH_3$ | *S. discolor* | (152) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. rivularis* | (14, 154) |
| Alpinetin | $OCH_3$ | H | OH | H | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. barbata* | (14, 156) |
| | | | | | *S. indica* | (157) |
| Bayikalein | OH | OH | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (160, 161) |
| | | | | | *S. barbata* | (130) |
| | | | | | *S. comosa* | (162) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (163) |
| | | | | | *S. orientalis* | (164) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (165) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Bayikalein 6-*O*-glukuronit | OH | OGluA | OH | H | *S. grossa* | (30) |
| Bayikalein 7-*O*-glukuronit etil ester | OH | OH | $OGluA^6$-Et | H | *S. baicalensis* | (167) |
| Bayikalein 7-*O*-glukopiranozit | OH | OH | OGlu | H | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (168) |
| | | | | | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| Bayikalin | OH | OH | OGluA | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. altissima* | (146) |

**Tablo 2.10.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I.

| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bayikalin | OH | OH | OGluA | H | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (160, 163, 171) |
| | | | | | *S. columnae* | (172) |
| | | | | | *S. comosa* | (162) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. ikonnikovii* | (173) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (163) |
| Bayikalin | OH | OH | OGluA | H | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. prostrata* | (126, 141) |
| | | | | | *S. rivularis* | (151) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Galerozit (Bayikalein 7-*O*-*β*-L-ramnofuranozit) | OH | OH | ORam | H | *S. galericulata* | (174) |
| İmmakulozit | $OCH_3$ | H | OGlu | $OCH_3$ | *S. immaculata* | (169) |
| Krisin | OH | H | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amoena* | (127, 145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (175, 176) |
| | | | | | *S. comosa* | (177) |
| | | | | | *S. discolor* | (178) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. holosericea* | (40) |
| | | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (125) |
| | | | | | *S. linearis* | (69) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. orientalis* | (164) |
| | | | | | *S. ovata* | (181) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (165, 182) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | | *S. strigillosa* | (59) |
| Krisin 6-*C*-*α*-L-arabinozit-8-*C*-glukopiranozit | OH | C-Ara | OH | C-Glu | *S. baicalensis* | (161, 184) |
| Krisin-6-*C*-glukopiranozit 8-C-arabinozit | OH | C-Glu | OH | C-Ara | *S. baicalensis* | (184) |
| Krisin-7-*O*-[*α*-L-arabinopiranozil- (1->6)]-*β*-D-glukopiranozit | OH | H | $OGlu^{6}$-Ara | H | *S. indica* | (180) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (185) |
| Krisin-7-*O*-galakturonit | OH | H | OGalA | H | *S. schachristanica* | (186) |
| Krisin-7-*O*-glukopiranozit | OH | H | OGlu | H | *S. holosericea* | (40) |
| Krisin-7-*O*-glukuronit | OH | H | OGluA | H | *S. alpina* | (159) |

**Tablo 2.10.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I.

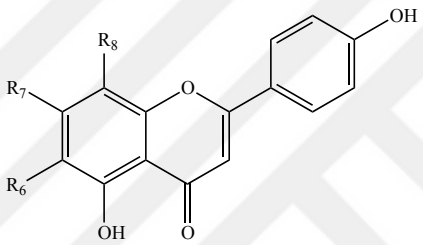
| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Krisin-7-*O*-glukuronit | OH | H | OGluA | H | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. comosa* | (162) |
| | | | | | *S. discolor* | (178) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. ikonnikovii* | (173) |
| | | | | | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (187) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Krisin-7-*O*-glukuronit metil esteri | OH | H | $OGluA^6$-OMe | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (187) |
| Negletein | OH | OH | $OCH_3$ | H | *S. luzonica* | (153) |
| Norvogonin | OH | H | OH | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amoena* | (188) |
| | | | | | *S. comosa* | (162, 189) |
| | | | | | *S. discolor* | (190) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (182) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. strigillosa* | (59) |
| Norvogonin-7-*O*-galakturonit (Nepetozit A) | OH | H | OGalA | OH | *S. nepetoides* | (191) |
| Norvogonin-7- *O*-glukopiranozit | OH | H | OGlu | OH | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| Norvogonin-7- *O*-glukuronit | OH | H | OGluA | OH | *S. discolor* | (152) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. ikonnikovii* | (173) |
| | | | | | *S. nepetoides* | (191) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| Norvogonin-8-*O*-glukuronit | OH | H | OH | OGluA | *S. ikonnikovii* | (173) |
| Oroksilin A | OH | $OCH_3$ | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amoena* | (145, 188) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (161, 176) |
| | | | | | *S. comosa* | (189) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (125) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. ocellata* | (191) |

**Tablo 2.10.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I.

| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Oroksilin A | OH | $OCH_3$ | OH | H | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. racemosa* | (129) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (187) |
| | | | | | *S. seleriana* | (120) |
| Oroksilin A 7-*O*-glukopiranozit | OH | $OCH_3$ | OGlu | H | *S.ovata* | (181) |
| Oroksilin A 7-*O*-glukuronit metil ester | OH | $OCH_3$ | $OGluA^6$-Me | H | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (167) |
| Oroksilozit | OH | $OCH_3$ | OGluA | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amoena* | (145) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (161) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (192) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. racemosa* | (129) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Ovatin | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OGlu | H | *S. ovata* | (181) |
| Vogonin | OH | H | OH | $OCH_3$ | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (160, 163, 176) |
| Vogonin | OH | H | OH | $OCH_3$ | *S. comosa* | (177) |
| | | | | | *S. discolor* | (178) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | | *S. indica* | (157, 193) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (125, 163) |
| | | | | | *S. linearis* | (69) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. ocellata* | (191) |
| | | | | | *S. orientalis* | (164) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (182) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. schachristanica* | (187) |
| Vogonin 7-metileter | OH | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. linearis* | (69) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| Vogonin 7-*O*-etilglukuronit | OH | H | $OGluA^6$-$CH_2CH_3$ | $OCH_3$ | *S. baicalensis* | (167) |
| Vogonin 7-*O*-metilglukuronit | OH | H | $OGluA^6$-$CH_3$ | $OCH_3$ | *S. lateriflora* | (144) |
| Vogonin-7-*O*-glukopiranozit | OH | H | OGlu | $OCH_3$ | *S. immaculata* | (179) |
| Vogonozit | OH | H | OGluA | $OCH_3$ | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. alpina* | (159) |

**Tablo 2.10.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-I.

| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Vogonozit | OH | H | OGluA | $OCH_3$ | *S. altissima* | (146) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (163, 194) |
| | | | | | *S. discolor* | (190) |
| | | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | | *S. indica* | (157) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (163) |
| | | | | | *S. linearis* | (69) |
| | | | | | *S. ocellata* | (191) |
| | | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. prostrata* | (126, 141) |
| | | | | | *S. rivularis* | (151) |
| | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |




**Tablo 2.11.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-II.

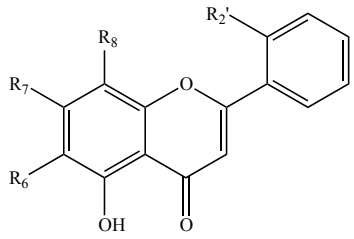
| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| 4'-Hidroksi vogonin | H | OH | $OCH_3$ | *S. barbata* | (140) |
| | | | | *S. luzonica* | (153) |
| 5,7,4'-Trihidroksi-8-metoksiflavon | H | OH | $OCH_3$ | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | *S. baicalensis* | (175) |
| | | | | *S. barbata* | (14, 195) |
| | | | | *S. discolor* | (152, 178) |
| | | | | *S. indica* | (157) |
| | | | | *S. prostrata* | (141) |
| Acacetin-7-*O*-diglukuronit | H | $OGluA^6$-GluA | H | *S. barbata* | (132) |
| Apigenin | H | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. barbata* | (135) |
| | | | | *S. biscolor* | (178) |
| | | | | *S. comosa* | (177, 189) |
| | | | | *S. hematochlora* | (83) |
| | | | | *S. holosericea* | (40) |
| | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. laterifola* | (144) |

**Tablo 2.11.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-II.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Apigenin | H | OH | H | *S. linearis* | (69) |
| | | | | *S. ocellata* | (191) |
| | | | | *S. orientalis* | (164) |
| | | | | *S. ovata* | (181) |
| | | | | *S. pontica* | (137) |
| | | | | *S. prewalskii* | (196) |
| | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | *S. strigillosa* | (59) |
| Apigenin-7-*O*-neohesperidozit | H | $OGlu^2$-Rha | H | *S. barbata* | (135) |
| Apigenin-7-*O*-galakturonit | H | OGalA | H | *S. schachristanica* | (186) |
| Apigenin-7-*O*-glukopiranozit-4'-*O*-metileter | H | $OGlu^4$-Me | H | *S. pontica* | (137) |
| Apigenin-7-*O*-glukopiranozit (kozmosiin) | H | OGlu | H | *S. barbata* | (135) |
| | | | | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | | *S. immaculata* | (169, 179) |
| | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | *S. platystegia* | (142) |
| | | | | *S. pontica* | (137) |
| | | | | *S. prewalskii* | (196) |
| | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | *S. adenostegia* | (158) |
| Apigenin-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. barbata* | (14, 195) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| Apigenin-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | *S. nepetoides* | (191) |
| | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | *S. schachristanica* | (186) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Apigenin-7-*O*-glukuronit etil ester | H | $OGluA^6$-Et | H | *S. barbata* | (14, 135) |
| Apigenin-7-*O*-glukuronit metil ester | H | $OGluA^6$-Me | H | *S. barbata* | (14, 195) |
| Dinatin (hispidulin) | $OCH_3$ | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. barbata* | (136) |
| | | | | *S. comosa* | (189) |
| | | | | *S. ovata* | (181) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| | | | | *S. racemosa* | (129) |
| | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| Dinatin-7-*O*-glukopiranozit | $OCH_3$ | OGlu | H | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | | *S. prostrata* | (126) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |

**Tablo 2.11.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-II.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Dinatin-7-*O*-glukuronit | $OCH_3$ | OGluA | H | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | | *S. velenovskyi* | (34) |
| İzoskutellarein | H | OH | OH | *S. barbata* | (197) |
| | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. luzonica* | (153) |
| İzoskutellarein-8-*O*-glukuronit | H | OH | OGluA | *S. barbata* | (14, 198) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. lateriflora* | (144) |
| İzoşaftozit | C-Ara | OH | C-Glu | *S. baicalensis* | (199) |
| Skutellarein | OH | OH | H | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. barbata* | (14, 200) |
| | | | | *S. comosa* | (189) |
| | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| Skutellarein-7-*O*-glukopiranozit | OH | OGlu | H | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | | *S. immaculata* | (169) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| Skutellarin | OH | OGluA | H | *S. alpina* | (159) |
| | | | | *S. altissima* | (201) |
| | | | | *S. barbata* | (130) |
| | | | | *S. columnae* | (202) |
| | | | | *S. comosa* | (189) |
| | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | *S. ikonnikovii* | (173) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. lanceorlaria* | (203) |
| | | | | *S. nepetoides* | (191) |
| | | | | *S. prostrata* | (126) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| | | | | *S. schachristanica* | (183) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| | | | | *S. tournefortii* | (202) |
| | | | | *S. velenovskyi* | (34) |

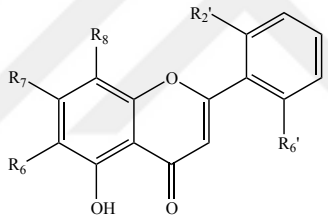



**Tablo 2.12.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-III.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{2'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2'-Hidroksikrisin-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | $OCH_3$ | *S. comosa* | (162) |
| 2'-Metoksikrisin | H | OH | H | $OCH_3$ | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | *S. orientalis* | (164) |
| 5-Hidroksi-2'-metoksi flavon 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | $OCH_3$ | *S. prostrata* | (141) |
| 5-Hidroksi-7,8,2'-trimetoksiflavon | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. grossa* | (30) |
| 5-Hidroksi-8,2'-dimetoksiflavon-7-*O*-glukopiranozit | H | OGlu | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. amabilis* | (155) |
| 5-Hidroksi-8,2'-dimetoksiflavon-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. indica* | (157) |
| 5,2'-Dihidroksi-6- metoksiflavon 7-*O*-glukuronit metil ester | $OCH_3$ | $OGluA^6$-Me | H | OH | *S. amoena* | (145) |
| 5,2'-Dihidroksi-6-metoksiflavon 7-*O*-glukuronit | $OCH_3$ | OGluA | H | OH | *S. amoena* | (145) |
| 5,2'-Dihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | *S. baicalensis* | (197) |
| 5,2'-Dihidroksi-8-metoksiflavon 7-*O*-glukopiranozit | H | OGlu | $OCH_3$ | OH | *S. amabilis* | (155) |
| 5,2'-Dihidroksi-8-metoksiflavon 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | $OCH_3$ | OH | *S. prostrata* | (141) |
| 5,2'-Dihidroksi-6-metoksiflavon 7-*O*-glukopiranozit | $OCH_3$ | OGlu | H | OH | *S. amoena* | (145) |
| 5,2'-Dihidroksi-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | OH | *S. ikonnikovii* | (173) |
| 5,6,2'-Trihihidroksi-7,8-dimetoksiflavon | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | *S. grossa* | (30) |
| 5,7-Dihidroksi-2'-*O*-glukopiranozit | H | OH | H | OGlu | *S. amabilis* | (155) |
| 5,7-Dihidroksi-2'-metoksiflavon | H | OH | H | $OCH_3$ | *S. phyllostachya* | (165) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| 5,7-Dihidroksi-8-metoksiflavon 2'-*O*-glukopiranozit | H | OH | $OCH_3$ | OGlu | *S. amabilis* | (155) |
| 5,7-Dihidroksi-8,2'-dimetoksiflavon | H | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. barbata* | (14) |
| | | | | | *S. discolor* | (178, 190) |
| | | | | | *S. indica* | (157, 193) |
| | | | | | *S. lateriflora* | (125) |
| 5,7,2'-Trihidroksi-6-metoksiflavon | $OCH_3$ | OH | H | OH | *S. amoena* | (127, 145) |
| 5,7,2'-Trihidroksi-6,8-dimetoksiflavon | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | OH | *S. repens* | (204) |

**Tablo 2.12.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-III.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{2'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5,7,2'-Trihidroksiflavon | H | OH | H | OH | *S. alpina* | (159) |
| | | | | | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (168) |
| | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| | | | | | *S. strigillosa* | (59) |
| 5,8,2'-Trihidroksi 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | OH | OH | *S. rivularis* | (151) |
| İkonnikozit I (5,6,2'-trihidroksi-7-*O*-glukuronilflavon) | OH | OGluA | H | OH | *S. ikonnikovii* | (173) |
| Skulkapflavon-I | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | *S. lateriflora* | (192) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (205) |
| | | | | | *S. planipes* | (147) |
| | | | | | *S. prostrata* | (141) |
| Skutevulin | H | OH | $OCH_3$ | OH | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | *S. baicalensis* | (206) |
| | | | | | *S. discolor* | (190) |
| | | | | | *S. indica* | (157) |

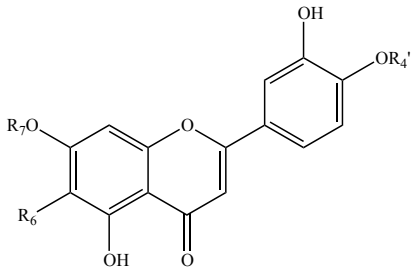



**Tablo 2.13.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-IV.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{2'}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-hidroksi-7,8,2',6'-tetrametoksiflavon | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. grossa* | (30) |
| 5-hidroksi-7,8,6'-trimetoksiflavon 2'-*O*-glukuronit | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OGluA | $OCH_3$ | *S. rivularis* | (151) |
| 5, 6'-trihidroksi-6,7-dimetoksiflavon 2'-*O*-glukopiranozit | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | OGlu | OH | *S. baicalensis* | (194) |
| 5, 6'-trihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavon 2'-*O*-glukopiranozit | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OGlu | OH | *S. baicalensis* | (194) |
| 5,2',6'-trihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | | *S. alpina* | (159) |

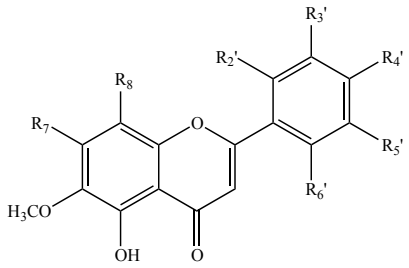
**Tablo 2.12.** (Devam) *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-IV.

| **Bileşik** | **$R_6$** | **$R_7$** | **$R_8$** | **$R_{2'}$** | **$R_{6'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5,6,2'-trihidroksi-7,8,6'-trimetoksiflavon | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. prostrata* | (141) |
| 5,6,2',6'-tetrahidroksi-7,8-dimetoksiflavon | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | OH | *S. prostrata* | (141) |
| 5,6'-dihidroksi-7,8-dimetoksiflavon 2'-*O*-glukuronit | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OGluA | OH | *S. rivularis* | (151) |
| 5,7-dihidroksi-8,2',6'-trihidroksiflavon | H | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. discolor* | (152, 178) |
| 5,7,2'-trihidroksi-6'-metoksiflavon | H | OH | H | OH | $OCH_3$ | *S. baicalensis* | (206) |
| 5,7,2'-trihidroksi-8,6'-dimetoksiflavon | H | OH | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. baicalensis*<br>*S. discolor* | (168, 176)<br>(152) |
| 5,7,2',6'-tetrahidroksiflavon | H | OH | H | OH | OH | *S. amoena*<br>*S. baicalensis*<br>*S. planipes* | (145, 188)<br>(161, 194)<br>(147) |
| 5,7,6'-trihidroksi-8-metoksiflavon 2'-*O*-(2-*O*-kafeoil)glukopiranozit | H | OH | $OCH_3$ | $OGlu^2$-*O*-kafeoil | OH | *S. discolor* | (178) |
| Lateriflorin | OH | OGluA | H | $OCH_3$ | H | *S. lateriflora* | (192) |
| Rivularin | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. baicalensis*<br>*S. indica*<br>*S. prostrata*<br>*S. rivularis* | (176)<br>(157)<br>(141)<br>(14, 207) |
| Skulkapflavon-II | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. alpina*<br>*S. amoena*<br>*S. baicalensis*<br>*S. guatemalensis*<br>*S. ramosissima* | (159)<br>(127)<br>(175, 176, 194)<br>(118)<br>(128) |
| Viskidulin II | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | OH | *S. adenostegia*<br>*S. baicalensis*<br>*S. indica* | (158)<br>(176, 206)<br>(157) |



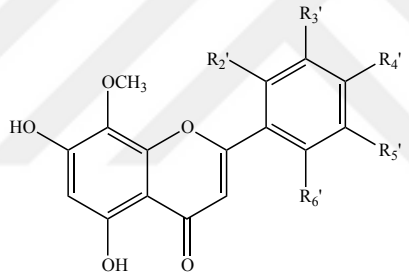

**Tablo 2.14.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-V.

| **Bileşik** | **$R_6$** | **$R_7$** | **$R_{4'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|
| Luteolin | H | OH | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. altissima* | (146) |
| | | | | *S. barbata* | (135) |
| | | | | *S. biscolor* | (178) |
| | | | | *S. comosa* | (189) |
| | | | | *S. grossa* | (30) |
| | | | | *S. indica* | (180) |
| | | | | *S. laterifola* | (144) |
| | | | | *S. linearis* | (69) |
| | | | | *S. luzonica* | (153) |
| | | | | *S. ovata* | (181) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Luteolin-7-*O*-diglukuronit | H | O-GluA (2-1) GluA | OH | *S. barbata* | (132) |
| Luteolin-7-*O*-galakturonit | H | OGalA | OH | *S. schachristanica* | (186) |
| Luteolin-7-*O*-glukopiranozit (sinarozit) | H | OGlu | OH | *S. altissima* | (146) |
| | | | | *S. barbata* | (14, 208) |
| | | | | *S. ocellata* | (191) |
| | | | | *S. przewalskii* | (196) |
| Luteolin-7-*O*-glukuronit | H | OGluA | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | *S. lateriflora* | (144) |
| | | | | *S. phyllostachya* | (170) |
| | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| 6-hidroksiluteolin 7-*O*-glukuronit | OH | OGluA | OH | *S. scordiifolia* | (149) |
| 6-metoksiluteolin 4'-metileter | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. laterifola* | (144) |
| 6-metoksiluteolin | $OCH_3$ | OH | OH | *S. linearis* | (69) |
| | | | | *S. ovata* | (181) |



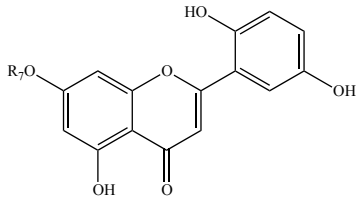

**Tablo 2.15.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VI.

| Bileşik | $R_7$ | $R_8$ | $R_{2'}$ | $R_{3'}$ | $R_{4'}$ | $R_{5'}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5,4'-dihidroksi-6,7,3',5'-tetrametoksiflavon | | | | | | | | | |
| | $OCH_3$ | H | H | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | H | *S. barbata* | (140) |
| 5,2',5'-trihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavon | | | | | | | | | |
| | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | H | H | OH | H | *S. baicalensis* | (168) |
| 5,7,3',6'-tetrahidroksi-6,8,2'-trimetoksiflavon | | | | | | | | | |
| | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | H | H | OH | *S. planipes* | (147) |
| 5-hidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon | | | | | | | | | |
| | $OCH_3$ | OH | H | H | $OCH_3$ | H | H | *S. barbata* | (14, 209) |



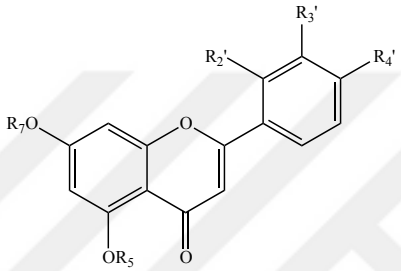

**Tablo 2.16.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VII.

| Bileşik | $R_{2'}$ | $R_{3'}$ | $R_{4'}$ | $R_{5'}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5,7-dihidroksi-8,2',3',6'-tetrametoksiflavon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | H | $OCH_3$ | *S. baicalensis* | (210) |
| 5,7,3',4'-tetrahidroksi-8-metoksiflavon | H | OH | OH | H | H | *S. luzonica* | (153) |
| Viskidulin III-2'-*O*-glukopiranozit | OGlu | H | H | OH | $OCH_3$ | *S. baicalensis* | (176) |
| Viskidulin III | OH | H | H | OH | $OCH_3$ | *S. baicalensis*<br>*S. planipes* | (161, 168, 176, 194)<br>(147) |




**Tablo 2.17.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-VIII.

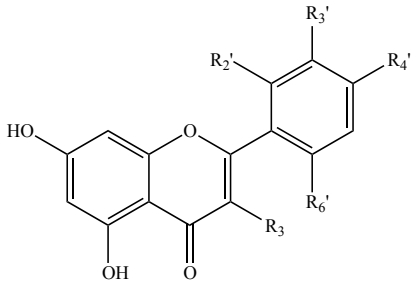
| **Bileşik** | **$R_7$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|
| 5,2',5'-trihidroksi-7-*O*-glukuronit | GluA | *S. amabilis* | (155) |
| 5,7,2',5'-tetrahidroksiflavon | H | *S. amabilis* | (155) |
| | | *S. baicalensis* | (176) |




**Tablo 2.18.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavon ve flavon glikozitleri-IX.

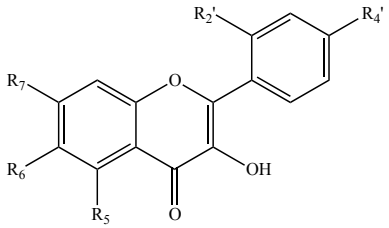
| **Bileşik** | **$R_5$** | **$R_7$** | **$R_{2'}$** | **$R_{3'}$** | **$R_{4'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-hidroksi-7,3',4'-trimetoksiflavon | H | $OCH_3$ | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. pontica* | (137) |
| 5,7,2',3'-tetrahidroksiflavon | H | OH | OH | OH | H | *S. baicalensis* | (206) |
| Apigenin-5-*O*-glukopiranozit | OGlu | OH | H | H | OH | *S. barbata* | (14, 195) |
| Krizoeriyol | H | OH | H | $OCH_3$ | OH | *S. luzonica* | (153) |

## Flavonol ve Flavonol Glikozitleri




**Tablo 2.19.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavonol ve flavonol glikozitleri-I.

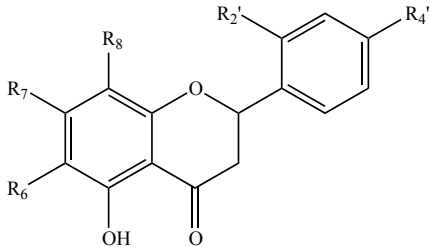
| Bileşik | $R_3$ | $R_{2'}$ | $R_{3'}$ | $R_{4'}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3,5,7,6'-trihidroksi-2'-metoksiflavonol | OH | $OCH_3$ | H | H | OH | *S. baicalensis* | (210) |
| 5,7-dihidroksi-3-metoksiflavon | $OCH_3$ | H | H | H | H | *S. schachristanica* | (187) |
| 5,7,6'-trihidroksiflavonol 2'-*O*-glukopiranozit | OH | OGlu | H | H | OH | *S. amoena* | (145) |
| Kemferol-3-*O*-rutinozit | $OGlu^6$-Ram | H | H | OH | H | *S. barbata* | (14, 195) |
| Kersetin | OH | H | OH | OH | H | *S. adenostegia*<br>*S. barbata*<br>*S. comosa* | (158)<br>(14, 208)<br>(189) |
| Viskidulin I | OH | OH | H | H | OH | *S. baicalensis*<br>*S. planipes* | (197, 206)<br>(147) |




**Tablo 2.20.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavonol ve flavonol glikozitleri-II.

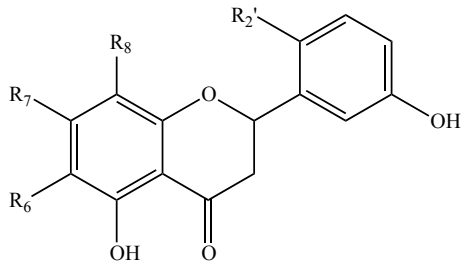
| Bileşik | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_{2'}$ | $R_{4'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3,5,6,7,2'-pentahidroksiflavonol | OH | OH | OH | OH | H | *S. amoena* | (127) |
| 3,5-dihidroksi-7-metoksiflavonol | OH | H | $OCH_3$ | H | H | *S. holosericea*<br>*S. schachristanica* | (40)<br>(187) |
| 3,7,4'-trihidroksiflavonol | H | H | OH | H | OH | *S. ocellata* | (191) |

## Flavanon ve Flavanon Glikozitleri



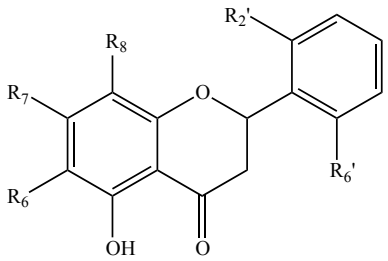

**Tablo 2.21.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-I.

| Bileşik | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{2'}$ | $R_{4'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S)-5,7,8-trihidroksiflavanon | H | OH | OH | H | H | *S. amoena* | (188) |
| 2(S)-5,7-dihidroksi-8,2'-dimetoksiflavanon | H | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | *S. discolor* | (190) |
| | | | | | | *S. indica* | (193) |
| | | | | | | *S. luzonica* | (153) |
| 2(S)-5,7,2'-trihidroksi-8'-metoksiflavanon | H | OH | $OCH_3$ | OH | H | *S. barbata* | (140) |
| | | | | | | *S. indica* | (157, 193) |
| 2(S)-5,7,2'-trihidroksiflavanon | H | OH | H | OH | H | *S. amabilis* | (155) |
| | | | | | | *S. indica* | (157) |
| 6-metoksinaringenin | $OCH_3$ | OH | H | H | OH | *S. barbata* | (140) |
| Dihidrobayikalein | OH | OGluA | H | H | H | *S. scandens* | (166) |
| Dihidrobayikalin | OH | OH | H | H | H | *S. lateriflora* | (192) |
| | | | | | | *S. scandens* | (166) |
| | | | | | | *S. scordiifolia* | (149) |
| Dihidrokrisin | H | OH | H | H | H | *S. lateriflora* | (125) |
| Dihidrooroksilin A | $OCH_3$ | OH | H | H | H | *S. lateriflora* | (125) |
| | | | | | | *S. scandens* | (166) |
| İzokartamidin | H | OH | OH | H | OH | *S. barbata* | (197) |
| İzokartamidin 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | OH | H | OH | *S. rivularis* | (151) |
| Kartamidin (dihidroskutellarein) | OH | OH | H | H | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | | *S. barbata* | (14, 156) |
| Kartamidin 7-*O*-glukuronit | OH | OGluA | H | H | OH | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | | *S. rivularis* | (151) |
| Naringenin | H | OH | H | H | OH | *S. barbata* | (14, 211) |
| | | | | | | *S. lateriflora* | (144) |
| Naringenin 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | H | OH | *S. lateriflora* | (144) |
| Pinosembrin | H | OH | H | H | H | *S. discolor* | (152) |
| Pinosembrin 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | H | H | *S. scordiifolia* | (149) |



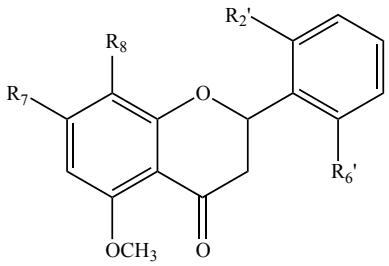

**Tablo 2.22.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-II.

| **Bileşik** | **$R_6$** | **$R_7$** | **$R_8$** | **$R_{2'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S)-5,2',5'-trihidroksiflavanon 7-*O*-glukopiranozit | H | OGlu | H | OH | *S. amabilis*<br>*S. baicalensis* | (155)<br>(212) |
| (2S)-5,2',5'-trihidroksiflavanon 7-*O*-glukuronit | H | OGluA | H | OH | *S. amabilis* | (155) |
| (2S)-5,7,2',5'-tetrahidroksiflavanon | H | OH | H | OH | *S. amabilis*<br>*S. baicalensis* | (155)<br>(212) |
| 2(S)-5,2',5'-trihidroksi-7,8-dimetoksiflavanon | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | *S. indica* | (157, 193) |
| 2(S)-5,7,2',5'-tetrahidroksi-6-metoksiflavanon | $OCH_3$ | OH | H | OH | *S. scandens* | (166) |
| 2(S)-5,7,5'-trihidroksi-6-metoksiflavanon 2'-*O*-(2-O-feruloil) glukopiranozit | $OCH_3$ | OH | H | $OGlu^2$-feruloil | *S. scandens* | (166) |
| 2(S)-5,7,5'-trihidroksi-6-metoksiflavanon 2'-*O*-(2-*O*-sinapoil) glukopiranozit | $OCH_3$ | OH | H | $OGlu^2$-sinapoil | *S. scandens* | (166) |
| 2(S)-5,7,5'-trihidroksi-6-metoksiflavanon 2'-*O*-(2-*O*-vaniloil) glukopiranozit | $OCH_3$ | OH | H | $OGlu^2$-vaniloil | *S. scandens* | (166) |
| 2(S)-5,7,5'-trihidroksi-6-metoksiflavanon 2'-*O*-glukopiranozit | $OCH_3$ | OH | H | OGlu | *S. scandens* | (166) |



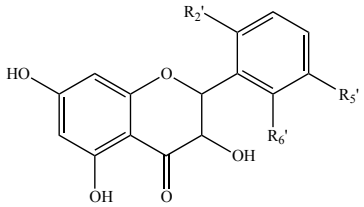

**Tablo 2.23.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-III.

| **Bileşik** | **$R_6$** | **$R_7$** | **$R_8$** | **$R_{2'}$** | **$R_{6'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (-)-5,2'-dihidroksi-6,7,8,6'-tetrametoksiflavanon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | | *S. cordifrons* | (165) |
| | | | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | | | *S. phyllostachya* | (165) |
| (+)-5,2'-dihidroksi-6,7,6'-trimetoksiflavanon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | OH | $OCH_3$ | *S. cordifrons* | (165) |
| | | | | | | *S. phyllostachya* | (165, 182) |
| (+)-5,2'-dihidroksi-6,7,8,6'-tetrametoksiflavanon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. phyllostachya* | (182) |
| (±)-5,2'-dihidroksi-6,7,6'-trimetoksiflavanon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | OH | $OCH_3$ | *S. adenostegia* | (158) |
| | | | | | | *S. immaculata* | (179) |
| | | | | | | *S. indica* | (157) |
| (2S)-5-hidroksi-7,8,2',6'-tetrametoksiflavanon | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. grossa* | (30) |
| (2S)-5,6'-dihidroksi-7-metoksiflavanon-2'-*O*-glukopiranozit | H | $OCH_3$ | H | OGlu | OH | *S. amoena* | (188) |
| (2S)-5,7,2',6'-tetrahidroksiflavanon | H | OH | H | OH | OH | *S. amoena* | (188) |
| | | | | | | *S. baicalensis* | (176) |
| 2(S)-5-hidroksi-7,8,6'-trimetoksiflavanon 2'-*O*-glukuronit | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OGluA | $OCH_3$ | *S. indica* | (157) |
| 2(S)-5,2'-dihidroksi-6,7,6'-trimetoksiflavanon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | OH | $OCH_3$ | *S. discolor* | (190) |
| 2(S)-5,2''dihidroksi-7,8,6'-trimetoksiflavanon | H | $OCH_3$ | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | *S. discolor* | (190) |
| | | | | | | *S. indica* | (157) |
| Skuteamoenin [(2S) -5,2',6'-trihidroksi-7-metoksiflavanon] | H | $OCH_3$ | H | OH | OH | *S. amoena* | (127) |




**Tablo 2.24.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-IV.

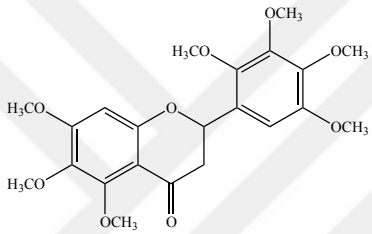
| **Bileşik** | **$R_7$** | **$R_8$** | **$R_{2'}$** | **$R_{6'}$** | **Bitki** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S)-2'-hidroksi-5-metoksiflavanon 7-*O*-glukuronit | OGluA | H | OH | H | *S. amabilis* | (155) |
| (2S)-7,2'-dihidroksi-5-metoksiflavanon | OH | H | OH | H | *S. amabilis* | (155) |
| (2S)-7,2',6'-trihidroksi-5-metoksiflavanon | OH | H | OH | OH | *S. baicalensis* | (206) |
| 2(S)-7,2'-dihidroksi-5,8-dimetoksiflavanon | OH | $OCH_3$ | OH | H | *S. barbata* | (140) |
| 2(S)-7-hidroksi-5,8,2'-trimetoksiflavanon | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | *S. barbata*<br>*S. discolor*<br>*S. luzonica* | (140)<br>(190)<br>(153) |

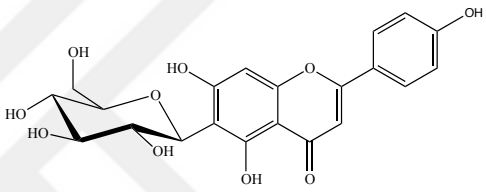


**Tablo 2.25.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen flavanon ve flavanon glikozitleri-V.

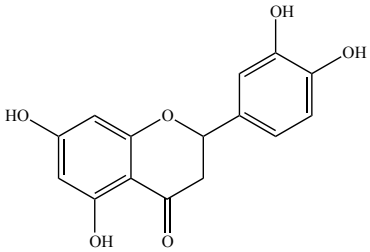
| Bileşik | $R_{2'}$ | $R_{5'}$ | $R_{6'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| (2R,3R)-3,5,7-trihidroksiflavanon | H | H | H | *S. amoena* | (127) |
| (2R, 3R)-3,5,7,2',5'-pentahidroksiflavanon | OH | OH | H | *S. planipes* | (147) |
| (2R, 3R)-3,5,7,2',6'-pentahidroksiflavanon | OH | H | OH | *S. amoena* | (188) |
| | | | | *S. baicalensis* | (176, 194) |
| (2R,3R)-3,5,7,2'-tetrahidroksiflavanon | OH | H | H | *S. amoena* | (188) |

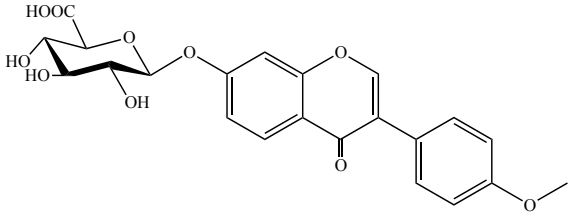
**- Diğer Flavonoitler**



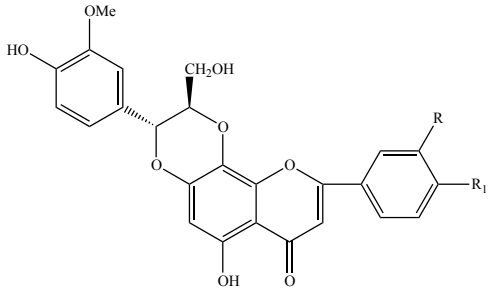


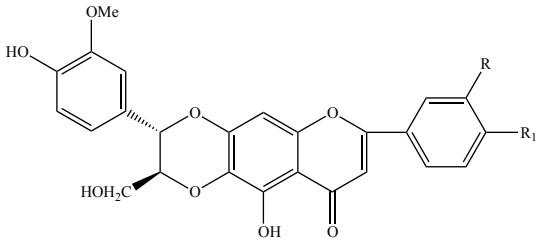
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| (2S)-5,6,7,2',3',4',5'-heptametoksiflavanon | *S. indica* | (180) | İzoviteksin | *S. pontica* | (137) |



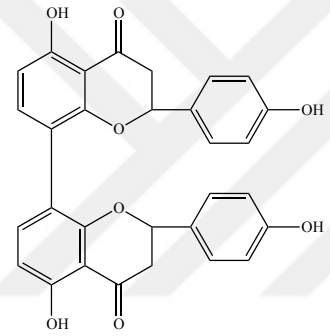


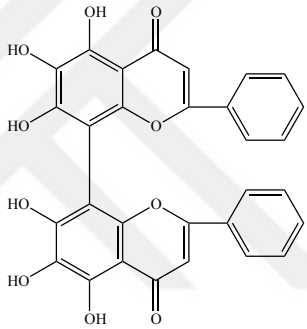
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| (-)-Eriyodiktiol | *S. baicalensis* | (176) | Formononetin-7-*O*-glukuronit | *S. scordiifolia* | (149) |
| | *S. lateriflora* | (144) | | | |
| | *S. rivularis* | (14, 154) | | | |
| | *S. velenovskyi* | (34) | | | |



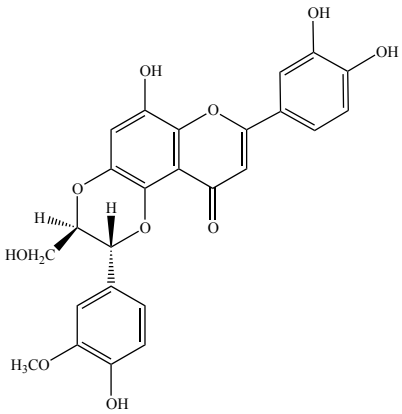


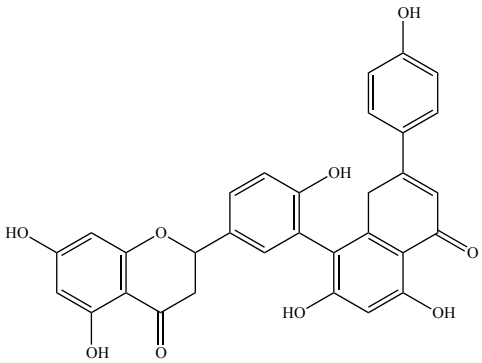
| R/Bileşik | Bitki | Kaynak | R/Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| R=$R_1$: H Skutellaprostin A | *S. prostrata* | (213) | R=$R_1$: H Skutellaprostin D | *S. prostrata* | (213) |
| R: H $R_1$: OH Skutellaprostin B | *S. prostrata* | (213) | R: H $R_1$: OH Skutellaprostin E | *S. prostrata* | (213) |
| R=$R_1$: OH Skutellaprostin C | *S. prostrata* | (126, 213) | R=$R_1$: OH Skutellaprostin F | *S. prostrata* | (213) |



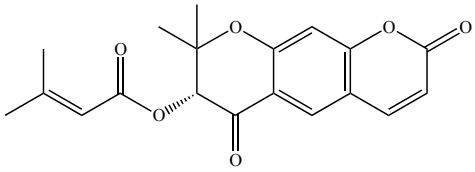


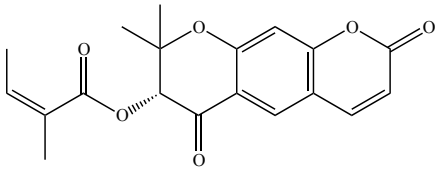
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skutellapbiflavanon | *S. prostrata* | (126) | 8,8"-bibayikalein | *S. alpina* | (159) |



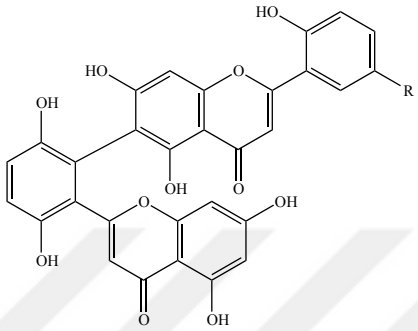


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skutellaprostin M | *S. prostrata* | (126) | Amentoflavon | *S. linearis* | (69) |



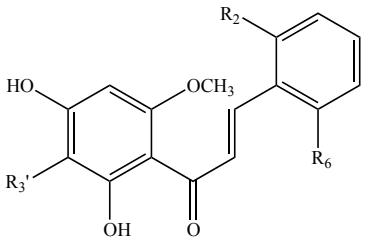


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Skuteflorin A | *S. lateriflora* | (125) | Skuteflorin B | *S. lateriflora* | (125) |



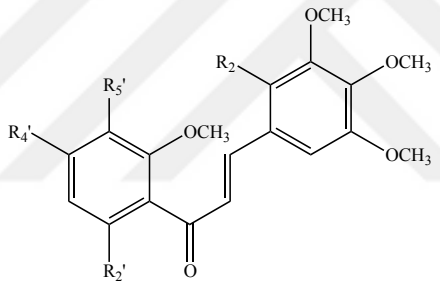
| R/Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|
| R: H<br>(I-2S)-I-5,II-5,I-7,II-7,I-2',II-2',II-5'-heptahidroksi -[I-6,II-6']-flavanonilflavon | *S. amabilis* | (155) |
| R: OH<br>(I-2S)-I-5,II-5,I-7,II-7,I-2',II-2',I-5',II-5'-oktahidroksi -[I-6,II-6']-flavanonilflavon | *S. amabilis* | (155) |

**Kalkonlar**




**Tablo 2.26.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen kalkonlar-I.

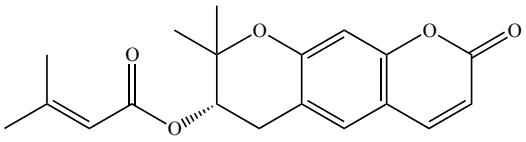
| Bileşik | $R_{3'}$ | $R_2$ | $R_6$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Kaldamomin | H | H | H | *S. indica* | (157) |
| 2(S)-2',4'-dihidroksi-2,3',6'-trimetoksikalkon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | H | *S. barbata* | (140) |
| | | | | *S. discolor* | (190) |
| | | | | *S. luzonica* | (153) |
| 2,6,2',4'-tetrahidroksi-6'-metoksikalkon | H | OH | OH | *S. baicalensis* | (206) |

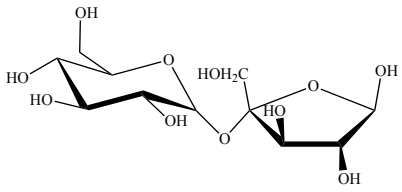



**Tablo 2.27.** *Scutellaria* türlerinde tespit edilen kalkonlar-II.

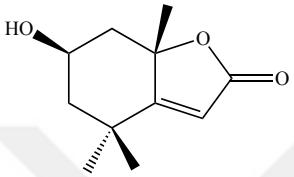
| Bileşik | $R_2$ | $R_{2'}$ | $R_{4'}$ | $R_{5'}$ | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2,2'-dihidroksi-3,4,5,6'-tetrametoksi-4',5'-metilendioksikalkon | OH | OH | $OCH_2O$ | | *S. indica* | (180) |
| 2,3,4,5,2',4',5',6'-oktametoksikalkon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. indica* | (180) |
| 2,3,4,5,2',6'-hekzametoksi-4',5'-metilendioksikalkon | $OCH_3$ | $OCH_3$ | $OCH_2O$ | | *S. indica* | (180) |
| 2'-hidroksi-2,3,4,5,4',5',6'-heptametoksikalkon | $OCH_3$ | OH | $OCH_3$ | $OCH_3$ | *S. indica* | (180) |
| 2'-hidroksi-2,3,4,5,6'-pentametoksi-4',5'-metilendioksikalkon | $OCH_3$ | OH | $OCH_2O$ | | *S. indica* | (180) |

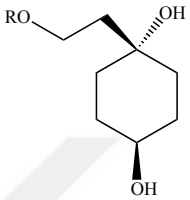
**f) Diğer Bileşikler**



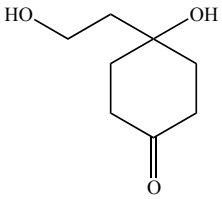


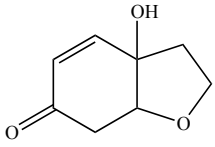
| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Dekursin | *S. lateriflora* | (125) | Sakkaroz | *S. schachristanica* | (187) |



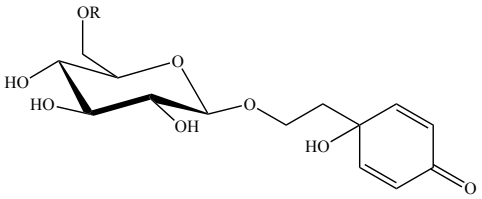


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| (6S, 9R) 6-hidroksi-4,4,7a-trimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-1-benzofuran-2(4H)-on | *S. barbata* | (214) | R: H Izorengiyol | *S. hastifolia* | (139) |
| | | | R: Glu Izorengiyozit | *S. hastifolia* | (139) |



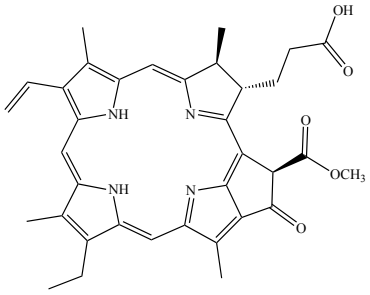


| Bileşik | Bitki | Kaynak | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| Kleroindisin B | *S. hastifolia* | (139) | Kleroindisin F | *S. hastifolia* | (139) |

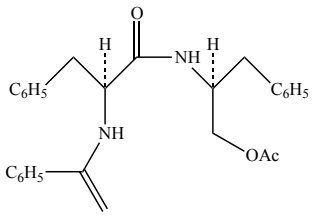


| R | Bileşik | Bitki | Kaynak |
|---|---|---|---|
| R: H | Kornozit | *S. hastifolia* | (139) |
| R: *E*-kafeoil | Kalkeolariozit D | *S. hastifolia* | (139) |
| R: *E*-feruloil | Hastifoliozit | *S. hastifolia* | (139) |
| R: *p*-*E*-kumaroil | Neokalkeolariozit D | *S. hastifolia* | (139) |

*S. barbata*'dan feoforbit A ve *S. rivularis*'ten aurantamit asetat olmak üzere iki alkaloit elde edilmiştir (215, 216).




Feoforbit A




Aurantamit Asetat

### 2.2.2. *Scutellaria* L. Türlerinin Kullanılışları ve Biyolojik Etkileri

*Scutellaria* cinsi dünya genelinde yaklaşık 350 tür ile temsil edilmektedir (1). *Scutellaria* türleri geleneksel tedavide kullanılan en popüler bitkilerdendir ve halk arasında enflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bakteriyal ve viral enfeksiyonların, diyare, kramp, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sıkıntıların tedavisinde ve antikanser olarak kullanımları vardır (6-8).

*Scutellaria baicalensis, S. ikonnikovii, S. rivularis* gibi bazı *Scutellaria* türleri Çin geleneksel tıbbında epigastrik ağrı ve hipogliseminin tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda antiflojistik, antihipertasif ve antidiüretik kullanımlarının olduğu gösterilmiştir (173). Bazı türler Çin ve Tayvan'da tümör, hepatit, karaciğer sirozu tedavisinde, enflamasyon, iltihaplı dermatit, alerjik hastalıklar, hiperlipidemi ve antitrombik etkileri ile arteroskleroz tedavisinde kullanılmaktadır (151, 217).

*Scutellaria* cinsi Türkiye'de 16 tür ile temsil edilmektedir (2). Bu türlerden *S. orientalis*'in halk arasında; kabız, kan dindirici, yara iyi edici ve kuvvet verici olarak kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır (4, 5).

Araştırma sonuçlarına göre türlerin sergilediği biyolojik etkiler *in vitro, in vivo* ve klinik çalışmalar olmak üzere sınıflandırılarak tablolar halinde derlenmiştir (Tablo 2.28-30). Tez çalışmamızda da uyguladığımız biyolojik etkilere ait derlemeler tablonun devamında ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 2.28.** *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vitro* çalışmalar).

| Biyolojik Etki | Kullanılan Kısım | Ekstre | Kaynak |
|---|---|---|---|
| **Akarisidal** | | | |
| *S. barbata* | Belirtilmemiş | Uçucu yağ | (218) |
| **Alzheimer tedavisinde** | | | |
| *S. baicalensis* | Belirtilmemiş | Kloroformlu ekstre | (219) |
| **Anksiyolitik** | | | |
| *S. lateriflora* | Toprak üstü | Sulu ekstre | (192) |
| | Toprak üstü | % 70 Etanollü ekstre | (192) |
| **Antialerjik** | | | |
| *S. baicalensis* | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (220) |
| **Antianjiyogenik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (221) |
| | Belirtilmemiş | Toplam flavon ekstresi | (222) |
| **Antibakteriyel** | | | |
| *S. albida* subsp. *albida* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (223) |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (224) |
| | Kök | Alkollü ekstre | (12, 225) |
| | Kök | % 60 etanollü ekstre | (12, 226) |
| | Kök | Etanollü ekstrenin etil asetat fraksiyonu | (227) |
| | Kök | % 80 Etanollü ekstre | (12, 228) |
| | Belirtilmemiş | Detanenize ekstre | (229) |
| | Belirtilmemiş | Toplam flavon ekstresi | (230) |
| *S. barbata* | Toprak üstü | % 50 etanollü ekstrenin dietileter fraksiyonu | (231) |
| | Toprak üstü | Uçucu yağ | (232) |
| *S. lindbergii* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (233) |
| *S. rupestris* subsp. *adenotrich* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (234) |
| *S. sieberi* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (234) |
| *S. scandance* | Gövde kabuğu | Alkollü ekstre | (235) |
| *S. strigillosa* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (236) |
| **Antidiyabetik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Metanollü ekstre | (237) |
| **Antienflamatuvar** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Belirtilmemiş | (238) |
| | Kök | Sulu ekstre | (24, 239) |
| | Kök | Metanollü ekstre | (240) |

**Tablo 2.28.** (Devam) *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vitro* çalışmalar).

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Antienflamatuvar** | | | |
| *S. baicalensis* | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (241, 242) |
| **Antifeedant** | | | |
| *S. altissima* | Belirtilmemiş | Neoklerodan diterpenleri | (243) |
| *S. columnae subsp. columnae* | Toprak üstü | Neoklerodan diterpenleri | (244) |
| *S. galericulata* | Toprak üstü | Neoklerodan diterpenleri | (50) |
| *S. rubicunda* subsp. *rubicunda* | Toprak üstü | Neoklerodan diterpenleri | (244) |
| **Antifungal** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | % 10 sulu ekstre | (245) |
| | Kök | Sulu ekstre | (246) |
| | Kök | Etil asetatlı ekstre | (247) |
| **Antihemolitik** | | | |
| *S. tournefortii* | Toprak üsü | Polifenol ekstresi | (248) |
| **Antioksidan** | | | |
| *S. alpina* | Kök | Metanollü ekstre | (249) |
| | Sürgünler | Metanollü ekstre | (249) |
| *S. altissima* | Kök | Metanollü ekstre | (249) |
| | Sürgünler | Metanollü ekstre | (249) |
| *S. baicalensis* | Kök | % 80 Metanollü ekstre | (250). |
| | Kök | Sulu ekstre | (22). |
| | Kök | Petrol eterli ekstre | (251). |
| | Kök | Kloroformlu-etil asetatlı ekstre | (251). |
| | Kök | Metanollü ekstre | (251). |
| *S. barbata* | Belirtilmemiş | % 70 etanollü ekstre | (252) |
| *S. brevibracteata* subsp. *brevibracteata* | Toprak üstü | Etil asetatlı ekstre | (3) |
| *S. hastifolia* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (139) |
| | Toprak üstü | Etil asetatlı ekstre | (3) |
| | Toprak üstü | Asetonlu ekstre | (139) |
| *S. litwinowii* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (11) |
| *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (3) |
| *S. orientalis* subsp. *alpina* var. *alpina* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (3) |
| *S. orientalis* subsp. *bornmuelleri* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (3) |
| *S. orientalis* subsp. *macrostegia* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (3) |
| *S. orientalis* subsp. *bicolor* | Toprak üstü | Metanollü ekstre | (3) |

**Tablo 2.28.** (Devam) *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vitro* çalışmalar).

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Antioksidan** | | | |
| *S. pinnatifida* subsp. *alpina* | Kök | Sulu ekstre | (253) |
| *S. salviifolia* | Toprak üstü | Metanollü ekstrenin su fraksiyonu | (254) |
| **Antiprotozoal** | | | |
| *S. havanensis* | Gövde ve yaprak | Kloroformlu ekstre | (255) |
| **Anti-UV aktivite** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | PBS ekstresi | (256) |
| **Antiviral** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | % 60, 80, 100 etanollü ekstreleri | (12) |
| | Kök | Sulu ekstre | (257, 258) |
| | Belirtilmemiş | Etil asetatlı ekstre | (259) |
| | Belirtilmemiş | Kloroformlu ekstre | (259) |
| *S. barbata* | Tüm bitki | Etil asetatlı ekstre | (94) |
| | Tüm bitki | Sulu ekstre | (260) |
| *S. indica* | Toprak üstü | Sulu ekstre | (260) |
| **İnsektisit** | | | |
| *S. brevibracteata* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (261) |
| *S. hastifolia* | Toprak üstü | Uçucu yağ | (261) |
| **Miyom oluşumunu engelleyici** | | | |
| *S. barbata* | Rizom | Sulu ekstre | (262) |
| **Nöroprotektif** | | | |
| *S. baicalensis* | Gövde ve yaprak | Toplam flavonoit ekstresi | (263) |
| | Kök | Metanollü ekstre | (264) |
| **Östrojenik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | % 70 etanollü ekstre | (265) |
| **Sitotoksik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (266-268) |
| | Kök | % 95 Etanollü ekstre | (26) |
| | Kök | Metanollü ekstre | (269) |
| | Belirtilmemiş | DMSO ekstresi | (270) |
| *S. barbata* | Kök, gövde ve yapraklar | Öz suyu | (271) |
| | Rizom | Sulu ekstre | (272-274) |
| | Toprak üstü | Sulu ekstre | (275-277) |
| | Toprak üstü | $CH_2Cl_2$ ekstresi | (278) |
| | Tüm bitki | % 30 Etanollü ekstre | (279) |
| | Tüm bitki | Etanollü ekstre | (280) |

**Tablo 2.28.** (Devam) *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vitro* çalışmalar).

| **Sitotoksik** | | | |
|---|---|---|---|
| *S. barbata* | Tüm bitki | % 95 Etanollü ekstrenin kloroform fraksiyonu | (281) |
| | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (282-284) |
| | Belirtilmemiş | Kloroformlu ekstre | (285) |
| *S. discolor* | Tüm bitki | Asetonlu ekstre | (286) |
| *S. lindberdgii* | Kök | Sulu ekstre | (287) |
| *S. litwinowii* | Kök | Metanollü ekstrenin $CH_2Cl_2$ fraksiyonu | (288) |
| *S. luteo-coerulea.* | Kök | Metanollü ekstrenin $CH_2Cl_2$ fraksiyonu | (289) |
| *S. orientalis* subsp. *carica* | Belirtilmemiş | Metanollü ekstre | (290) |
| *S. pinnatifida* | Kök | Metanollü ekstrenin $CH_2Cl_2$ fraksiyonu | (291) |

**Tablo 2.29.** *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vivo* çalışmalar).

| **Biyolojik Etki** | **Kullanılan Kısım** | **Ekstre** | **Kaynak** |
|---|---|---|---|
| **Alzheimer tedavisinde** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (292) |
| | Gövde ve yapraklar | Toplam flavonoit ekstresi | (293) |
| *S. barbata* | Toprak üstü | Toplam flavonoit ekstresi | (294) |
| **Anksiyolitik** | | | |
| *S. lateriflora* | Toprak üstü | Etanollü ekstre | (295) |
| **Antiamnezik (Bellek yitimine karşı)** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | % 80 Etanollü ekstre | (296) |
| **Antiobezite ve antilipidemik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (297) |
| **Antialerjik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (220) |
| **Antianjiyogenik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (221) |
| **Antidiyabetik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Etanollü ekstre | (298) |
| | Kök | Sulu ekstre | (299) |
| | Kök | Belirtilmemiş | (300) |
| **Antiemetik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (301, 302) |

**Tablo 2.29.** (Devam) *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vivo* çalışmalar).

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Antienflamatuvar** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (303) |
| | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (241, 304) |
| *S. rivularis* | Tüm bitki | Kloroformlu ekstre | (305) |
| **Antiiskemik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (306) |
| | Kök | Toplam flavonoit ekstresi | (307-309) |
| | Gövde ve yapraklar | Toplam flavonoit ekstresi | (310) |
| **Antikonvülzan** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (311) |
| *S. laterifolia* | Belirtilmemiş | Metanollü ekstre | (10) |
| | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (10) |
| **Antioksidan** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Metanollü ekstre | (312) |
| | Kök | Doz drog | (313) |
| | Kök | Sulu ekstre | (314, 315) |
| | Kök | Etanollu ekstre | (316) |
| | Kök | Etil asetatlı ekstre | (317) |
| *S. lindbergii* | Kök | Diklorometanlı ekstre | (318) |
| *S. litwinowii* | Kök | Metanollü ekstre | (319) |
| **Antistres** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (320) |
| **Antitümör** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (266). |
| | Toprak üstü | Belirtilmemiş | (321) |
| *S. barbata* | Tüm bitki | % 95 Etanollü ekstrenin kloroform partisyonu | (281) |
| | Toprak üstü | Sulu ekstre | (322) |
| | Rizom | Sulu ekstrenin % 85 etanol fraksiyonu | (323) |
| | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (284, 324) |
| | Belirtilmemiş | Etanollü ekstrenin su fraksiyonu | (25) |
| **Antiülserojenik** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Belirtilmemiş | (325) |
| **Antiviral** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Belirtilmemiş | (326) |
| **Deri üzerinde skatrizan, antiseptik, antienflamatuvar, astrenjan etkiler** | | | |
| *S. altissima* | Toprak üstü | % 70 etanollü ekstre | (327) |
| *S. galericulata* | Toprak üstü | % 70 etanollü ekstre | (327) |
| *S. hastifolia* | Toprak üstü | % 70 etanollü ekstre | (327) |
| **Hepatoprotektif** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (328, 329) |
| | Kök | Metanollü ekstre | (330) |

**Tablo 2.29.** (Devam) *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (*in vivo* çalışmalar).

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Hepatoprotektif** | | | |
| *S. rivularis* | Tüm bitki | Kloroformlü ekstre | (331) |
| | Belirtilmemiş | Sulu ekstre | (332) |
| **Hipotansif** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (333) |
| **İnme karşıtı** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (334) |
| | Kök | Toplam flavonoit ekstresi | (335) |
| **Kardiyoprotektif** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Sulu ekstre | (306) |
| **Lipit metabolizmasını düzenleyici** | | | |
| *S. baicalensis* | Gövde ve yapraklar | Toplam flavonoit ekstresi | (336) |
| **Nöroprotektif** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | % 70 Etanollü ekstre | (337, 338) |
| | Gövde ve yapraklar | Toplam flavonoit ekstresi | (263) |
| **Parkinson hastalığı tedavisinde** | | | |
| *S. baicalensis* | Gövde ve yapraklar | Toplam flavonoit ekstresi | (339) |
| **Sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi azaltıcı** | | | |
| *S. barbata* | Kök | Sulu ekstre | (340) |
| **Vücut ısısını düzenleyici** | | | |
| *S. baicalensis* | Kök | Metanollü ekstrenin su fraksiyonu | (341) |

**Tablo 2.30.** *Scutellaria* türlerinin biyolojik etkileri (klinik çalışmalar).

| | **Kullanılan Kısmı** | **Kaynak** |
|---|---|---|
| **Anksiyolitik** | | |
| *S. lateriflora* | Liyofilize drog içeren kapsül | (342) |
| | Toprak üstü kısımlarının liyofilize halini içeren kapsül | (343) |
| **El ayak ağız hastalığı tedavisinde** | | |
| *S. baicalensis* | Kök ekstresinden elde edilen enjeksiyonluk çözelti | (15) |
| **Gingivit tedavisinde antibakteriyel** | | |
| *S. baicalensis* | Kök ekstresi | (16) |
| **Meme kanserinin tedavisinde** | | |
| *S. barbata* | Toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi | (18, 19) |
| **UV koruyucu etki** | | |
| *S. baicalensis* | Köklerin %70 etanollü ekstresi | (17) |

**Antioksidan etkinlik**

*Scutellaria alpina* ve *S. altissima*'nın kök ve sürgünlerinin metanollü ekstrelerinin insan plazmasındaki lipit peroksidasyon seviyelerine etkileri incelenmiştir. $H_2O_2$+$Fe^{+2}$ ile tetiklenen lipit peroksidasyonu, TBARS (Tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler) değerlerinin ölçülmesiyle tayin edilmiştir.

Ekstrelerin 5-50 µg/ml konsantrasyonları denenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda etki gözlenmemiştir. *S. altissima* kök ekstresi 50 µg/ml konsantrasyonda %58.7 inhibisyon değeriyle en güçlü etkiyi gösterirken, onu sırasıyla % 46.6 ile *S. altissima* sürgün ekstresi, % 44.9 ile *S. alpina* sürgün ekstresi ve % 43.7 ile *S. altissima* kök ekstresi takip etmiştir (249).

Türkiye'de yetişen 33 *Scutelaria* taksonunun toprak üstü kısımlarının etil asetat ve metanollü ekstrelerinin antioksidan etkileri demir (III) indirgeyici antioksidan kapasite (FRAP) ve DPPH radikali süpürücü etki deneyleri ile incelenmiştir. Ekstreler 250, 500 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarda çalışılmıştır. Metanollü ekstreler arasında 250 µg/ml konsantrasyonda, *S. orientalis* alt türleri en yüksek DPPH radikali süpürücü etkiyi göstermiştir. *S. orientalis* subsp. *pinnatifida* % 87.6, *S. orientalis* subsp. *macrostegia* % 65.3, *S. orientalis* subsp. *bornmuelleri* % 62.4, *S. orientalis* subsp. *alpina* var. *alpina* % 61.6 ve *S. orientalis* subsp. *bicolor* ise % 60.2 inhibisyon göstermiştir. FRAP deneyinde *S. orientalis*'e ait bir kaç alt tür dışında belirgin bir etki gözlenmemiştir. Demir iyonu şelatlama testinde *S. brevibracteata* subsp. *brevibracteata* ve *S. hastifolia* etil asetatlı ekstreleri dışında çalışılan diğer tüm bitkiler inaktif bulunmuştur. Bu iki bitkinin 500 µg/ml konsantrasyonda şelatlama kapasiteleri referans bileşik olan BHA ile karşılaştırıldığında, BHA'nın inhibisyon oranı % 21.7 iken, *S. hastifolia* % 44.8, *S. brevibracteata* subsp. *brevibracteata* % 27.5 inhibisyon göstermiştir (3).

*S. baicalensis* köklerinden elde edilen % 80 metanollü ekstrenin antioksidan kapasitesi demir (III) indirgeyici antioksidan kapasite (FRAP) ve Troloks ekivalan antioksidan kapasite (TEAC) deneyleri, toplam fenol içeriği ise Folin–Ciocalteu kolorimetrik yöntemi ile ölçülmüştür. FRAP değeri 304.867 ± 14.9 (µmol Fe(II)/g), TEAC değeri 184.347 ± 4.50 (µmol Troloks/g) ve gallik asit ekivalan toplam fenol içeriği 36.307 ± 0.67 (mg GAE/g) olarak bulunmuştur (250). Yapılan bir diğer çalışmada bitkinin köklerinin sulu ekstresinin gallik asit ekivalan toplam fenol içeriği 60.52 GAE mg/g olarak bulunurken, % 95 etanollü ekstresinin toplam fenol içeriği 46.85 GAE mg/g olarak bulunmuştur (22). *S. baicalensis* köklerinin petrol eterli (PEF), kloroform-etil asetatlı (CEF), metanollü (MF) ve sulu ekstrelerine (WF) ait DPPH radikali süpürücü kapasiteleri test edilmiştir. Buna göre 7.5 mg/ml konsantrasyonda PEF'in etkinliği düşük olduğu için analiz edilememiştir. DPPH

radikali süpürücü etkileri aynı konsantrasyonda; CEF için % 95.33 ± 0.10, MF için % 95.29 ± 0.10 ve WF için % 69.77 ± 1.04 olarak bulunmuştur (251).

*S. litwinowii* toprak üstü kısımlarının metanol, diklorometan ve etil asetatlı ekstrelerinin antioksidan etkileri, TBARS ve DPPH radikali süpürücü etki deneyleri kullanılarak incelenmiştir. En yüksek antioksidan etki her iki deney için de metanollü ekstrelerde gözlenmiştir. TBARS deneyinde 32 mg/ml konsantrasyonda % 41.6 inhibisyon, DPPH deneyinde ise 16 mg/ml konsantrasyonda % 92.3 inhibisyon tespit edilmiştir. DPPH radikail süpürücü etki deneyinde metanollü ekstresi, diğer ekstrelerden belirgin derecede daha aktif bulunmuştur ($p< 0.001$). Bununla birlikte, bütün ekstrelerin antioksidan kapasiteleri referans bileşik olarak kullanılan vitamin E'den belirgin bir biçimde daha düşüktür ($p< 0.001$) (11).

**Antienflamatuvar etki**

*S. baicalensis* köklerinin metanollü ekstresinin ve flavonoitlerinin (vogonin, baykalin ve baykalein), antienflamatuvar ve diş eti fibroblastları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Üç flavonoit prednizolona benzer şekilde lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenmiş IL-1$\beta$ üretimini 1µg/ml konsantrasyonda belirgin derecede inhibe etmiştir (> % 50, $p< 0.01$). Ayrıca insan diş eti fibroblastında prostaglandin E-2 (PGE-2) ve $LTB_4$ üretimi için ortama IL-1$\beta$ ilave edilmiş ve 1 µg/ml test materyali eklenmiştir. PGE-2 ve $LTB_4$ seviyeleri, enzim immünoassay sistemi ile ölçülmüştür. Flavonoitler, IL-1$\beta$ ile uyarılmış PGE-2 ve $LTB_4$ sentezini belirgin derecede inhibe etmiştir ($p< 0.01$). Flavonoitler % 40 inhibisyon gösteren tetrasiklinle karşılaştırılabilir düzeyde, % 33-36 oranlarında kollajenolitik etkiyi inhibe etmiştir. Fibroblastların hücresel etkisini baykalein önemli şekilde (% 40), baykalin ve vogonin kısmen (% 17 ve % 13) artırmıştır. Hücresel aktivite ile uyumlu olarak flavonoitler, fibroblastlarda kollajen ve toplam protein sentezini artırmaktadır. Metanollü ekstrenin etkisi flavonoitlerin etkisine benzemesine rağmen, ekstrenin öncelikli olarak kollajen ve toplam protein sentezi üzerine etkileri olduğu görülmektedir (240). Scutellariae radix sulu ekstresinin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 makrofajlarından salgılanan proenflamatuvar mediyatörler üzerine etkisi incelenmiştir. Nitrik oksit üretiminin ölçümü Griess reaksiyonu ile sağlanmıştır. Diğer proenflamatuvar mediyatörlerin ölçümü ise hücre kültürü süpernatantı

üzerinden yapılmıştır. LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde 25, 50, 100 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda ekstre, nitrik oksit üretimini, interlökinleri (IL-3, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17), interferon tarafından indüklenen protein (IP)-10'u, keratinosit türevi kemokinleri (KC) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) belirgin derecede inhibe etmiştir ($p< 0.05$) (24).

**Sitotoksik etki**

*S. baicalensis* DMSO ekstresi 50 µg/ml konsantrasyonda apoptozu ve hücre siklusunun durmasını tetikleyerek akut lenfositik lösemi, lenfoma ve miyeloma hücre serilerindeki çoğalmayı inhibe etmiştir. Lenfositik lösemi hücreleri (Nalm-6), lenfoma hücreleri (Daudi) ve miyeloma hücreleri (NCI-H929) bitkiye karşı en duyarlı olan hücre serileridir. Çoğalmayı durdurucu etki; mitokondriyal hasar, Bcl gen ailesinin modülasyonu, CDK inhibitör p27 (KIPI) seviyesindeki yükselme ve c-myc onkogenindeki düşüş ile ilişkilendirilmiştir (270).

*S. baicalensis* kökü sulu ekstresinin insan kanser hücreleri üzerine etkileri ve bu etkinin siklooksijenaz-2 (COX-2) yolağında araşidonik asitten türeyen PGE-2 inhibisyonu sebebiyle olup olmadığı araştırılmıştır. Etki, yassı hücreli karsinoma (SCC-25 ve KB), meme kanseri (MCF-7), hepatoselüler karsinoma (HepG2), prostat karsinoma (PC-3 ve LNCaP), kolon kanseri (KM-12 ve HCT-15) hücre serileri üzerinde test edilmiştir. Hücreler *S. baicalensis* kök sulu ekstresinin farklı konsantrasyonları ile (0.1-100 mg/mL) 72 saat boyunca muamele edilmiştir. Yaşayan hücrelerin oranı tripan mavisi yöntemi ile belirlenmiştir. PGE-2 üretim seviyesi enzim immünolojik testi (EIA) ile tayin edilmiştir. Ekstrenin tüm hücre serilerinde güçlü ve konsantrasyona bağlı etki gösterdiği gözlenmiştir. HepG2, MCF-7, PC-3, LNCaP, KM-12, HCT-15, KB ve SCC-25 hücreleri için % 50 inhibe edici konsantrasyon ($IC_{50}$) sırasıyla 1.1, 0.9, 0.52, 0.82, 1.1, 1.5, 1.0 ve 1.2 mg/mL olarak bulunmuştur. 3 hücre serisinde (KB, SCC-25 ve HepG2) PGE2 üretimi değerlendirilmiştir. Yüksek seviye hücre dışı (KB ve SCC-25) ve hücre içi (HepG2) PGE-2 seviyeleri saptanmıştır. *S. baicalensis* varlığında PGE-2 seviyesinde konsantrasyona bağlı olarak belirgin derecede düşüş saptanmıştır. *S. baicalensis* kökü sulu ekstresi 0.1 mg/mL konsantrasyonda, denenen bütün hücre serilerinde PGE-2 seviyesini % 65-80 oranında düşürmüştür. Sonuç olarak, prostat ve meme

kanser hücrelerinin (PC-3, LNCaP ve MCF-7) *S. baicalensis*'e karşı diğer hücrelerden daha hassas oldukları gözlenmiştir (267).

*S. baicalensis* kökü sulu ekstresinin araşidonik asiti PGE-2'ye çeviren COX-2 enzimleri üzerindeki aktivitesi ve bu enzim üzerinden gerçekleştirdiği sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla baş ve boyun skuamöz hücreli karsinoma hücre (HNSCC) serileri kullanılmıştır. İnsan kaynaklı HNSCC (SCC-25 ve KB) ve normal hücre (HaCaT) serilerinde çoğalmanın inhibisyonu ve COX-2 enzimindeki değişim test edilmiştir. Ekstrenin etkisi baykalein, indometazin ve selekoksib ile karşılaştırılmıştır. Ekstre ve diğer ajanlar test edilen HNSCC hücre serilerinde çoğalmayı güçlü şekilde inhibe etmişlerdir. *S. baicalensis* için % 50 inhibe edici konstantrasyon ($IC_{50}$) değeri 150 µg/mL, selekoksib için 25 µM, baykalein ve indometazin için 75 µM olarak tespit edilmiştir. Ekstrenin KB hücre serisindeki $IC_{50}$ değeri 150 µg/ml olarak bulunmuştur. Ekstre HaCaT hücrelerinde çoğalmayı inhibe etmemiştir. Baykalein hariç diğer numuneler her iki hücre serisinde de PGE-2 sentezini baskılamıştır ($p< 0.001$). SCC-25 hücrelerinde COX-2 enzim proteinin ekspresyonu Western Blot yöntemiyle tayin edilmiştir. Hücreler 4, 8, 12, 24, 48 ve 72 saat boyunca 300 µg/ml konsantrasyondaki ekstre ile muamele edilmiştir. Ekstrenin minimum 48 saat inkübasyon sonrasında COX-2 ekspresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Ekstrenin sitotoksik etkisinin, COX-2 ekspresyonunu baskılayarak PGE-2 sentezini inhibe etmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (266).

12 farklı cinse ait bitkinin sulu ekstrelerinin farklı hücre serilerine karşı çoğalmayı inhibe edici etkilerinin incelendiği bir çalışmada, *S. barbata*'nın toprak üstü kısımları incelenmiştir. Deneyde fare (Lewis akciğer karsinoma LLC, pankreatik karsinoma Panc02 ve meme karsinoma MCNeuA) ve insan (akciğer karsinoma A549, pankreatik karsinoma Panc-1, prostat karsinoma LNCaP, prostat adenokarsinoma PC-3 ve meme adenokarsinoma MCF-7) kanser hücre serilerine karşı çoğalmayı durdurucu etki tayin edilmiştir. Fare hücre serilerinin çalışılan bitki ekstrelerine karşı, insan hücre serilerinden daha hassas olduğu görülmüştür. Hücre serileri *S. barbata* sulu ekstresine ait $IC_{50}$ değerleri LLC (492 µg/ml), Panc02 (594 µg/ml), MCNeuA (619 µg/ml), A549 (1424 µg/ml), Panc-1 (1054 µg/ml), LNCaP (1516 µg/ml), PC-3 (1035 µg/ml) ve MCF-7 (818 µg/ml) olarak bulunmuştur (275).

*S. barbata* toprak üstü kısımlarının diklorometanlı ekstresinin kullanıldığı başka bir çalışmada, U937 insan lösemi hücre serisi üzerinde yapılan XTT deneyi ile yüzde inhibisyon oranı belirlenmiştir. Ekstrenin $IC_{50}$ değeri 10 µg/ml olarak bulunmuştur (278). *S. barbata*'nın tüm kısımlarının % 30 etanollü ekstresinin kullanıldığı bir çalışmada, A549 insan akciğer kanser hücre serisi üzerinde yapılan MTT deneyi ile $IC_{50}$ değeri 0.21 mg/ml olarak bulunmuştur (279).

*S. discolor* bitkisinin tüm kısımlarının asetonlu ekstresinin sitotoksik etkisi 10-160 µg/ml konsantrasyonlarında farklı hücre serileri (insan meme karsinoma ZR751, insan hepatoselüler karaciğer karsinoma HepG2, insan epitelyal karsinoma A431, insan akciğer adenokarsinoma A549, insan prostat karsinoma LNCAP, insan servikal epidermoit karsinoma ME180 ve insan servikal karsinoma hücre serisi HeLa) üzerinde incelenmiştir. Sitotoksik etki tayini için MTT deneyi kullanılmıştır. $IC_{50}$ değerleri 28.1-232.5 µg/ml aralığında bulunmakla birlikte, en yüksek etki HeLa hücre serisine karşı gözlenmiştir ($IC_{50}$ 28.1 µg/ml) (286).

*S. discolor* bitkisinin kök metanollü ekstresinin $CH_2Cl_2$ fraksiyonunun miyeloid lösemi hücre serisi HL60 ve apoptoza dirençli miyeloid lösemi hücre serisi K562 üzerindeki sitotoksik etkisi MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5- (3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum) deneyi ile incelenmiştir. K562 için $IC_{50}$ değeri 104.4 µg/ml, HL60 için $IC_{50}$ değeri 20.1 µg/ml olarak bulunmuştur (288).

*S. angulosa* yaprakları (SanL), *S. integrifolia* yaprakları (SinL), *S. lateriflora* yaprakları (SlaL), *S. lateriflora* kökü (SlaR), *S. montana* yaprakları (SmoL), *S. ocmulgee* yaprakları (SocL), *S. ocmulgee* gövdesi (SocS), *S. scandens* yaprakları (SscL) ve *S. suffrutescens* kökünün (SsuR) metanol:su (80:20) ekstrelerinin malign glioma U87-MG hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir. 250 µg/ml konsantrasyonda sadece 4 tanesi (SanL, SinL, SocL ve SscL) belirgin antiproliferatif etki göstermiştir. Bu 4 ekstreye ait $IC_{50}$ değerleri yaklaşık olarak 500 µg/ml olarak hesaplanmıştır (344).

# 3. GEREÇ ve YÖNTEM

## 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

### 3.1.1. Gereç ve Yöntem

#### Bitkisel Materyal

*Scutellaria salviifolia* Benth. (Bkz. EK-4) 2012 yılı Haziran ayında Ankara ili, Mamak ilçesi, Kıbrıs köyünden; *Scutellaria glaphyrostachys* Rech.f. (Bkz. EK-3) 2014 yılı Haziran ayında Hatay ili, Samandağ ilçesi, Batıayaz köyünden; *S. rubicunda* Hornem. subsp. *brevibracteata* J.R.Edm. (Bkz. EK-2) 2014 yılı Temmuz ayında Muğla ili, Fethiye ilçesinden toplanmıştır. Bitkiler serin ve kuru yerde, gölgede kurutulmuştur. Toplanan bitkisel materyale ait herbaryum örnekleri, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır. (*S. salviifolia*-HUEF 12003; *S. glaphyrostachys*-HUEF 14066; *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*-HUEF 14065).

Toplanan tüm bitkilerin toprak üstü kısımları bu tez kapsamında ileri analizler için kullanılmıştır.

#### Kromatografik Yöntemler

Tez çalışmamızda, ekstrelerin ön fraksiyonlaması ve saf bileşik izolasyonu için poliamit, normal faz silika jel, ters faz silika jel ve sefadeks gibi değişik dolgu materyalleri içeren kolon kromatografi yöntemleri ile normal faz preparatif ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. Ayrıca fraksiyonların izlenmesi amacıyla da farklı solvan sistemlerinde ve değişik revelatörler ile İTK kullanılmıştır.

#### a) Poliamit Kolon Kromatografisi (Poliamit KK)

Ekstrelerimizi fenolik karakterlerine göre sınıflandırmak amacıyla poliamit kolon kromatografisi tercih edilmiştir.

**Dolgu Materyali:** Poliamit (Polyamide 6, Fluka, 50-160 μm)
**Solvan Sistemleri :** $H_2O \rightarrow MeOH$

**Kolonun Hazırlanması :** Uygun miktardaki poliamit (1:4 ekstre:poliamit) yeterli miktarda distile su ile süspande edilmiş ve manyetik karıştırıcıda 1 saat süreyle karışması sağlanmıştır. Uygun boyutlarda cam bir kolon seçilerek, kolonun alt kısmı pamuk ile kapatılmış ve hazırlanan sulu karışım kolona aktarılmıştır. Kolondan yeterli miktara su geçirilerek dolgu materyalinin kolona oturması sağlanmıştır.

**Numune Tatbiki:** Numune mümkün olan en düşük miktarda distile suda çözülerek cam pipet yardımıyla dolgu materyalinin yüzeyi bozulmadan kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune çözeltisinin adsorbana geçmesi sağlanmış, daha sonra adsorban yüzeyine pamuk yerleştirilerek ve elüsyona başlanmıştır.

**b) Silika jel Kolon Kromatografisi (Silika jel KK)**

Elde edilen poliamit kolon fraksiyonlarının daha ileri ayırımında ve bileşiklerin saflaştırılması amacıyla, bileşikleri polarite farklarına göre ayıran silika jel kolon kromatografisi kullanılmıştır.

**Dolgu Materyali:** Silika jel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, 0.063-0.2 mm, Merck7734)
**Solvan Sistemleri:** $CHCl_3$-MeOH (100:0, 97.5:2.5, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 75:25, 60:40, 50:50), $CHCl_3$-MeOH-$H_2O$ (95:5:0.5, 90:10:1, 85:15:1.5, 80:20:2 , 75:25:2.5, 70:30:3, 61:32:7, 50:50:5), $CH_2Cl_2$-MeOH-$H_2O$ (95:5:0.5, 90:10:1, 85:15:1.5, 80:20:2 , 75:25:2.5, 70:30:3, 61:32:7, 50:50:5)

**Kolonun Hazırlanması:** Uygun miktardaki silika jel yeterli miktarda başlangıç solvanı ile süspande edilmiştir. Uygun boyutlarda cam bir kolon seçilerek, kolonun alt kısmı pamuk ile kapatılmış ve hazırlanan karışım kolona aktarılmıştır. Kolondan yeterli miktara başlangıç solvanı geçirilerek dolgu materyalinin kolona oturması sağlanmıştır.

**Numune Tatbiki**

**- Yaş (Çözücü Yardımı ile) Tatbik:** Numune mümkün olan en düşük miktarda başlangıç solvanında çözülerek cam pipet yardımıyla dolgu materyalinin yüzeyi

bozulmadan kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune çözeltisinin adsorbana geçmesi sağlanmış, daha sonra adsorban yüzeyine pamuk yerleştirilerek ve elüsyona başlanmıştır.

**- Kuru Tatbik:** Numune; çözünürlüğünün iyi olduğu bir solvanın 1-2 ml'si içinde çözülmüştür. Kolonda kullanılacak adsorban miktarının %10'unu geçmeyecek şekilde tartılmış adsorban ile numune çözeltisi iyice karıştırılmıştır. Adsorban-numune çözeltisi karışımı 40-50°C'yi geçmeyen bir ısıtıcı yardımıyla kurutulmuş ve homojen bir toz haline gelmesi sağlanmıştır. Üzerinde bir kaç cm solvan bulunan kolona kuru halde aktarılmıştır. Kolona aktarılan adsorban numune karışımının yerleşmesi beklendikten sonra kolonun üst yüzeyi pamukla kapatılarak elüsyona hazır hale getirilmiştir.

### c) Sefadeks Kolon Kromatografisi (Jel Filtrasyon) (Sefadeks KK)

Çalışmalarımızda özellikle az bileşik içeren karışımların saflaştırılması için bileşikleri molekül büyüklüklerinin farklarına göre ayıran sefadeks kolon kromatografisi (jel filtrasyon) kullanılmıştır.

**Dolgu Materyali:** Sephadex LH-20 (Pharmacia)
**Solvan Sistemleri:** MeOH (%100), MeOH-$H_2O$ (100:0, 50:50)
**Kolonun Hazırlanması:** Uygun miktardaki Sephadex LH-20, metanol ile karıştırılarak kısa bir süre şişmeye bırakılmış daha sonra alt ucu pamuk yardımı ile kapatılan cam kolona aktarılmıştır. Kolondan metanol geçirilerek dolgu materyalinin kolona yerleşmesi sağlanmıştır.
**Numune Tatbiki:** Numune az miktarda metanol ile çözülerek kolon yüzeyini bozmayacak şekilde cam pastör pipeti yardımı ile kolona tatbik edilmiş metanol ile elüsyona başlanmıştır.

### d) Vakumlu Sıvı Kromatografisi (VSK)

Ters faz dolgu materyali olan LiChroprep C18 kullanılan bu yöntemden, özellikle birbirine çok yakın polariteye sahip iridoitlerin fraksiyonlandırılmaları ve saflaştırılmaları için tercih edilmiştir.

**Dolgu Materyali:** LiChroprep C18 (40-63 mm, Merck)
**Solvan Sistemleri:** MeOH-$H_2O$ (%0-100 MeOH)

**Kolonun Hazırlanması:** Uygun miktardaki adsorban yeterli miktarda metanol ile karıştırılmıştır. Uygun boyutlarda cam bir kolon seçilerek, kolonun alt kısmı pamuk ile kapatılmış ve hazırlanan karışım kolona aktarılmıştır. Kolon başlangıç solvanı dikkate alınarak uygun oranlarda MeOH: $H_2O$ karışımı ile kademe kademe yeterli miktarda solvan ile şartlanmıştır.

**Numune Tatbiki:** Az miktarda elüsyona başlanacak olan solvan ile çözülmüş numune, kolona pastör pipeti yardımıyla kolonun yüzeyini bozmayacak şekilde tatbik edilmiştir. Kolon musluğu mantar bir tıpa yardımı ile nuçe erlenine bağlanarak düzenek hazırlanmıştır. Erlen içerisine tüp yerleştirilerek vakum altında elüsyon işlemine başlanmıştır.

**e) Orta Basınçlı Sıvı Kromatografisi (OBSK)**

**Adsorban:** LiChroprep C18 ( 40-63 μm, Merck)
**Akış Hızı:** 5 ml/dk.
**Basınç:** 5 – 15 bar
**Enjektör:** Rheodyne ( Loop 2 ml)
**Fraksiyon Hacmi:** 20-60 ml
**Fraksiyon toplayıcı:** Büchi Fraction Collector C-660
**Kolon:** Büchi, 3,5 x 45 cm
**Pompa:** Büchi Pump Module C-605
**Solvan Sistemi:** MeOH – $H_2O$ ( % 0- 100 MeOH)

**Kolonun Hazırlanması ve Numune Tatbiki:** Kolon elüsyona başlanılacak solvan sisteminden belirlenen miktar kadar geçirilerek şartlanmıştır. Tatbik edilecek numune de başlangıç solvanında çözülmüş ve şırınga yardımıyla kolona enjekte edilmiştir.

### f) İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Kromatografi çalışmalarına elde edilen örneklerin izlenebilmesi, standartlarla ve birbirleri ile karşılaştırılması amacıyla ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır.

**Adsorban :** Silika jel (Alüminyum tabanlı hazır plak, Kieselgel 60 $F_{254}$, 0.20 mm, Merck, Art. 5554), (Alüminyum tabanlı hazır plak, $RP_{18}$ F254, Merck)

**Solvan Sistemleri :** $CHCl_3$-MeOH-$H_2O$ (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7)
EtOAc-MeOH-$H_2O$ (100:16.5:13.5)

**Numune Tatbiki :** Numuneler, pastör pipeti yardımı ile plağın alt ucundan 1 cm yukarısına ve tatbik noktaları arasında en fazla 1 cm olacak şekilde uygulanmıştır.

**Sürüklenme Mesafesi :** 7-10 cm

**Lekelerin Belirlenmesi :**

1) $UV_{254}$ ve $UV_{366}$ nm'de (Camag UV lambası) gözlenen floresans ile ve vanilinin derişik sülfürik asitteki %1'lik çözeltisi püskürtülüp daha sonra plak 105 ºC'de 1-2 dakika ısıtılarak lekeler belirlenmiştir.

2) Flavonoitler için amonyak buharı kullanılmıştır.

### g) Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)

Bu yöntemden, özellikle farklı polaritede ve az sayıda bileşik içeren karışımların saflaştırılmaları amacıyla tercih edilmiştir.

**Adsorban:** Silika jel (Alüminyum tabanlı hazır plak, Kieselgel 60 F254, 0.20 mm, Merck, Art. 5554)

**Solvan Sistemleri:** $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7)
EtOAc:MeOH: $H_2O$ (100:16.5:13.5)

**Numune Tatbiki :** Karışım mümkün olan en az miktarda çözünebildiği bir solvanda çözülmüş ve 10x20 cm ya da 20x20 cm ebatlarındaki plakanın tabanından 1 cm yukarıya tek bir bant oluşturacak şekilde uygulanmıştır. Plaklar tankta sürüklenmiş daha sonra UV lamba altında bileşiklerin yerleri tespit edilerek ayırımı istenilen bileşikler plaktan kazınarak alınmıştır. Silika jele tutunmuş halde alınmış

olan bileşiklerin ayırımı kazınan tozun uygun solvanda bekletilmesi ve daha sonra süzülerek solvanın uzaklaştırılması ile gerçekleşmiştir.

**h) Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi**

Bu tez çalışması kapsamında veya önceki çalışmalardan elde edilen ve yapıları aydınlatılmış bileşiklerin standart olarak kullanılması suretiyle karşılaştırma yaparak ekstrelerin kimyasal bileşimini aydınlatmak, birbirleri arasındaki benzerlik ve farklılıkları görmek amacıyla yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılmıştır.

**- HPLC-DAD Analizleri**

**HPLC sistemi:** Dionex HPLC sistemi
(P680 HPLC pompa, Dionex ASI-100 autosampler)

**Kolon:** Hichrom-Nucleosil 100-5 C18 kolon (5 µm, 250 mm × 4.6 mm)

**Mobil Faz:** A: % 0.1 Fosforik asit içeren su, B: Metanol. İlk 4 dakika % 35 B, 4-50. dk % 30 B, 55-65. dk % 45 B

**Enjeksiyon Hacmi:** 20 µl

**Akış hızı:** 1.0 ml/dk

**Kolon sıcaklığı:** Oda sıcaklığı

**Dedektörler:** Dionex Photodiod Array Detektör

**Dalga Boyu:** 200-470 nm

**-LC-MS/MS Analizleri**

**HPLC sistemi:** Shimadzu 20A

**Kolon:** GL science intersil ODS 250 x 4.6 mm 5µm kolon

**Mobil Faz:** A: Asetonitril-Su-Formik asit (10:89:1) ve B: Asetonitril-Su-Formik asit (89:10:1) kullanılmıştır. B konsantrasyonu % 10'dan başlayarak 40 dk sonunda % 100 olacak şekilde doğrusal bir şekilde arttırılarak gradient bir akış programı uygulanmıştır.

**Akış hızı:** 0.5 ml/dk

**Kolon sıcaklığı:** 40 $^{o}$C

**Parçalayıcı gaz:** Azot gazı

**İyonlaşma:** Negatif modda elektro sprey iyonlaşma (ESI) ile sağlanmıştır.

**Dedektörler:** Absciex 3200Q trap LC-MS/MS Q-Trap MS/MS, Shimadzu SPD M20A DAD dedektör

**MS analizleri için taranan aralık:** 100-1000 amu

**Yazılım programı:** Analyst 1.6

### 3.1.2. Fitokimyasal Çalışmalarda Kullanılan Aletler

Derin dondurucu : (-20°C) Arçelik

Diyafram Pompa : Herkules 200/10/24 Air Compressor

Etüv : Elektro-mag

Hassas Terazi : Sartorius CP224S, Shimadzu AUW220D, Denver Instrument SI-234

İTK plak ısıtıcı : Camag TLC Plate Heater III

Kromatografi Tankı : Camag (cam küvet, 22 x 23 x 8 cm)

Kütle Spektrometresi :

Absciex 3200Q trap LC-MS/MS Q-Trap MS/MS

FAB-MS: JEOL JMS-DX300

Liyofilizatör : Virtis Freezemobile 5

Manyetik Karıstırıcı : Heidolph

Mikroplaka Okuyucu : BIO–TEK , µQuant (MQX 200)

NMR Spektrometresi (1D ve 2D)

$^{13}$C NMR: JEOL JNM-A 500 (125 MHz)

$^{1}$H NMR: JEOL JNM-A 500 (500 MHz)

Otomatik Pipetler : 10 µl, 100µl, 200µl, 1000 µl (Gibson ve Transferpette)

Rotavapor : Büchi R 200, Büchi R 210

Terazi : AND EK-600H, Denver Instrument TP-3002

Ultrasonik Banyo : Transsonic 570

UV Lamba : Camag

### 3.1.3. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları

Kurutulmuş bitkilerin çiçekli toprak üstü kısımları ayrılmıştır. Bitkiler öğütücüde toz edildikten sonra, metanol ile bir gece maserasyona bırakılmış ve ertesi

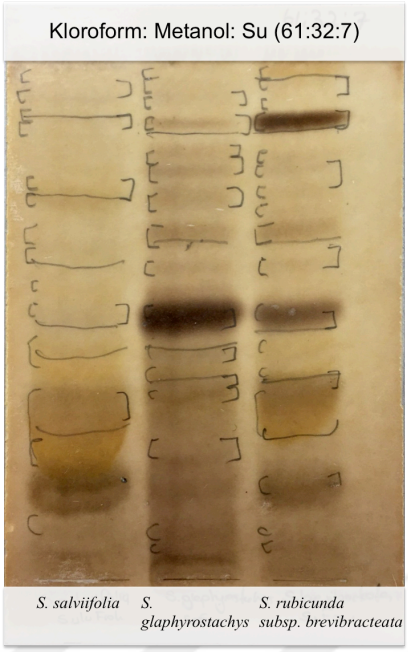
gün 40 °C'de ekstre edilmiştir. Ekstraksiyon işlemi 6 kez tekrarlandıktan sonra ekstreler birleştirilmiş ve düşük ısıda (40 °C), vakum kullanılarak yoğunlaştırılmıştır. Yoğunlaştırılan ekstreler suda çözülmüş, suda çözünmeyen kısımlar süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra 1:1 petrol eteri ilavesi ile 3 defa sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılarak lipofilik bileşiklerden kurtarılmıştır. Petrol eterli ve sulu ekstreler, ayrı ayrı, düşük ısıda (40 °C), vakum kullanılarak kuruluğa kadar uçurulmuştur. Kuruluğa kadar uçurulmuş sulu ekstreler liyofilize edilmiştir. Sonuç olarak *S. salviifolia* için 92.4 g, *S. glaphyrostachys* için 26.8 g, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* için 0.94 g sulu ekstre elde edilmiştir (Tablo 3.1).

Liyofilize ekstrelerin bir kısmı biyolojik etki çalışmaları ve toplam fenol miktar tayini çalışmaları için ayrıldıktan sonra, kalan kısmı üzerinde fitokimyasal çalışmalara başlanmıştır.

**Tablo 3.1.** Bitkilerin ekstraksiyon aşamalarına ait bilgiler.

| **Bitki** | **Tartılan Toz Drog Miktarı (g)** | **Metanollü Ekstre (g)** | **Verim (%)** | **Sulu ekstre (g)** |
|---|---|---|---|---|
| *S. salviifolia* | 681.72 | 142.69 | 20.9 | 92.40 |
| *S. glaphyrostachys* | 105.86 | 28.97 | 27.4 | 26.80 |
| *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* | 4.03 | 1.10 | 27.3 | 0.94 |

Üç bitkiye ait sulu ekstrelerin içeriklerini karşılaştırmak amacıyla, ekstreler kloroform:metanol:su (61:32:7) solvan sistemi kullanılarak İTK'ya tatbik edilmiştir (Şekil 3.1). Plak incelendiğinde *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin iridoit bakımından zengin ve benzer içeriğe sahip olabilecekleri; *S. salviifolia* ekstresinin ise diğer 2 bitki ekstresinden oldukça farklı içeriğe sahip olduğu ve flavonoit bakımından zengin olabileceği düşünülmüştür.




**Şekil 3.1.** Sulu ekstrelere ait İTK plağı.

**Ön Fraksiyonlama**

Çalışmalarımızda, hazırlanan ekstrelerin ön fraksiyonlaması ve bu fraksiyonlarda bulunan bileşiklerin izolasyonu için poliamit, normal faz silika jel, preparatif silika jel ve sefadeks gibi farklı dolgu materyallerinin kullanıldığı kolon kromatografisi yöntemlerinden yararlanılmıştır. Fraksiyonların izlenmesi amacıyla farklı solvan sistemlerinde İTK kullanılmıştır.

*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* bitkilerinin liyofilize sulu ekstreleri bir miktar distile suda çözülerek, fenolik ve fenolik olmayan bileşiklerin birbirinden ayrılması amacıyla, poliamit ile hazırlanmış kolon kromatografisine tatbik edilmiştir. Elüsyona % 100 su (% 0 metanol) ile başlanmış ve sırasıyla % 25, % 50, % 75 ve % 100 metanol oranlarıyla devam edilmiştir. Elüsyonun sonucunda, *S. salviifolia*'dan 6, *S. glaphyrostachys*'den 5 ana fraksiyon elde edilmiştir (Tablo 3.2 ve Tablo 3.3).

**Tablo 3.2.** *S. salviifolia*'dan elde edilen poliamit kolon fraksiyonları.

| Fraksiyon | Miktar (g) | Elüe Edildiği Mobil Faz (% MeOH) | Fraksiyon |
|---|---|---|---|
| 3-8 | 26.77 | % 0 | Fr. A |
| 9-21 | 1.66 | % 25 | Fr. B |
| 22-34 | 1.79 | % 50 | Fr. C |
| 35-36 | 0.52 | % 75 | Fr. $D_1$ |
| 37-43 | 0.65 | % 75 | Fr. $D_2$ |
| 44-54 | 0.20 | % 100 | Fr. E |

**Tablo 3.3.** *S. glaphyrostachys*'den elde edilen poliamit kolon fraksiyonları.

| Fraksiyon | Miktar (g) | Elüe Edildiği Mobil Faz (% MeOH) | Fraksiyon |
|---|---|---|---|
| 5-13 | 16.62 | % 0 | Fr. A |
| 14-28 | 1.54 | % 25 | Fr. B |
| 29-31 | 1.25 | % 50 | Fr. $C_1$ |
| 32-40 | 0.82 | % 50 | Fr. $C_2$ |
| 41-51 | 0.78 | % 75 | Fr. D |

**İzolasyon Çalışmaları**

Elde edilen poliamit kolon fraksiyonları üzerinden izolasyon çalışmaları yürütülmüştür. OBSK, Silika jel KK, Sefadeks KK, Vakumlu sıvı kromatografisi ve PİTK kullanılarak *S. salviifolia*'dan elde edilen bileşiklere **SS**, *S. glaphyrostachys*'den elde edilen bileşiklere ise **SG** kodu verilmiştir. *S. salviifolia*'dan 10 farklı bileşik/bileşik karışımı (**SS 1-10**) (Şekil 3.2), *S. glaphyrostachys*'den ise 17 farklı bileşik (**SG 1-17**) (Şekil 3.3) izole edilmiştir. Bu bileşiklerden *S. salviifolia*'ya ait olan 12 tanesinin ve *S. glaphyrostachys*'e ait olan 10 tanesinin yapısı ileri NMR teknikleri ile aydınlatılmıştır.

*S. glaphyrostachys*'den izole edilen **SG-6**, **SG-7**, **SG-10**, **SG-12** ve **SG-15** kodlu bileşiklerin madde miktarları yeterli olmadığı veya yeterli saflıkta elde edilemedikleri için NMR spektrumları çekilememiş ve bileşiklerin yapıları aydınlatılamamıştır.

Elde edilen diğer bileşiklere ait NMR spektrumlarının incelenmesi sonucunda *S. glaphyrostachys*'den elde edilen **SG-1** bileşiğinin **SG-8** bileşiği ile, **SG-2**

bileşiğinin **SG-3** bileşiği ile ve **SG-4a** bileşiğinin **SG-16** bileşiği ile aynı bileşik oldukları belirlenmiştir.

***S. salviifolia* bitkisinden elde edilen bileşikler**

**SS-1:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. A distile suda çözülmüş, şekerlerinden uzaklaştırmak için *n*-butanol ile fraksiyonlaması yapılmıştır. *n*-Butanol fraksiyonunun silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 90-108, önce silika jel kolona tatbik edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 40-80'nin, $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (61:32:7) solvan sistemi kullanılarak preparatif İTK plağına uygulanmasıyla **SS-1** (7.2 mg) bileşiği elde edilmiştir.

**SS-2:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. $D_2$'nin, silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 27-35, Sefadeks kolona tatbik edilip metanol ile elüe edilmiş. Elde edilen 20-22 numaralı fraksiyon, **SS-2** (6 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

**SS-3:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. $D_2$'nin, silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 57-86, Sefadeks kolona uygulanmış, kolon metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen Fr. 12-13'ün, $CH_2Cl_2$:MeOH:$H_2O$ (90:10:1, 85:15:1,5, 80:20:2, 70:30:3) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 65-81 numaralı fraksiyon, **SS-3a** (4.5 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır. Sefadeks kolon fraksiyonlarından Fr. 14-23'ün Sefadeks kolona uygulanmasıyla elde edilen 16-18 numaralı fraksiyon tekrar Sefadeks kolona uygulanmış ve elde edilen 11-13 numaralı fraksiyon, **SS-3** (7.3 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SS-4:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. E OBSK sistemine tatbik edilmiş ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 46-51, **SS-4** (5.2 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SS-5:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. E OBSK sistemine tatbik edilmiş ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 86-93'ün, $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (61:32:7) solvan sistemi kullanılarak preparatif İTK plağına uygulanmasıyla **SS-5** (3.8 mg) bileşiği elde edilmiştir.

**SS-6:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. $D_2$'nin silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen Fr. 87-146, Sefadeks kolona uygulanmış, kolon metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 21-25, **SS-6** (4.2 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SS-7:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. A'nın *n*-butanol fazının silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen Fr. 168-208, OBSK sistemine tatbik edilmiştir. Elde edilen Fr. 2-10 Sefadeks KK tatbik edilip metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen Fr. 1-5 tekrar Sefadeks KK uygulanıp elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 7-12, **SS-7** (24.8 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SS-8:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. C, OBSK sistemine tatbik edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 74-86'nın $CHCl_3$:MeOH (100:0, 98:2, 96:4, 94:6, 93:7, 90:10) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 42-57 numaralı fraksiyon, **SS-8** (42.7 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

**SS-9:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. C, OBSK sistemine tatbik edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 51-57'nin $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (85:15:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 20-30 numaralı fraksiyon, **SS-9** (14.7 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

**SS-10:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. E OBSK sistemine tatbik edilmiş ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 107-117'nin $CHCl_3$:$CH_3OH$ (100:0, 98:2, 96:4) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 11-16 numaralı fraksiyon, **SS-10** (3.5 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

***S. glaphyrostachys* bitkisinden elde edilen bileşikler**

**SG-1:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. A distile suda çözülmüş, şekerlerinden uzaklaştırmak için *n*-butanol ile fraksiyonlaması yapılmıştır. *n*-Butanol fraksiyonu silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 94-103, MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak VSK sistemine uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 11-15, **SG-1** (158.5 mg) bileşiği elde edilmiştir.

**SG-2:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. A'nın *n*-butanol fazının, silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 94-103, MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak VSK sistemine uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 32-43, Sefadeks kolona uygulanmış, kolon metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 1-12, **SG-2** (5.7 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SG-3:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. A'nın *n*-butanol fazının silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 107-125, OBSK sistemine uygulanmıştır ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 34-35, **SG-3** (3.4 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SG-4:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. $C_2$'nin $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (90:10:1, 85:15:1,5, 75:25:2,5, 70:30:3, 61:32:7, 50:50:5) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 104 numaralı fraksiyon, **SG-4** (16.3 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

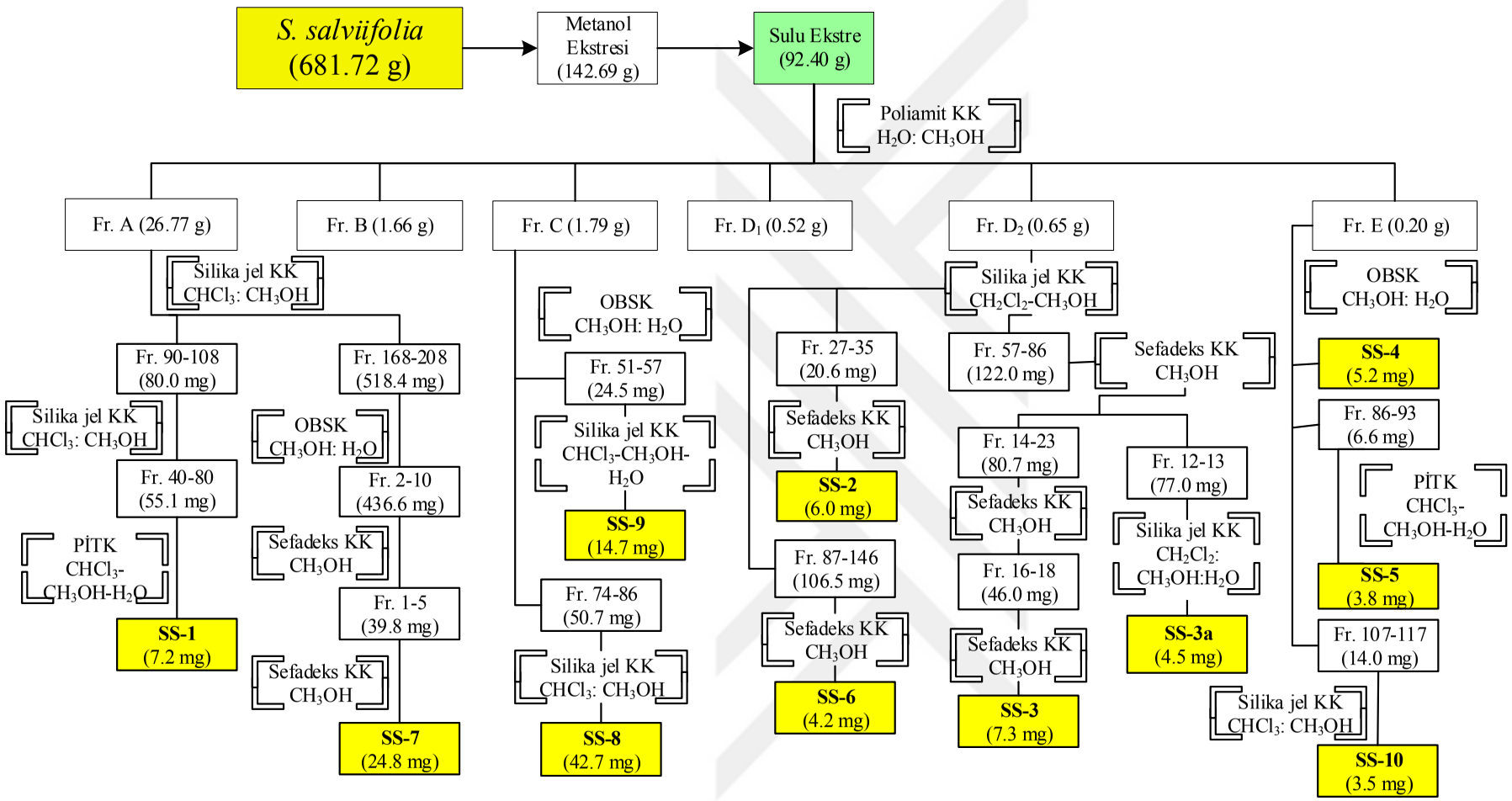
**SG-5:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. $C_2$'nin $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (90:10:1, 85:15:1,5, 75:25:2,5, 70:30:3, 61:32:7, 50:50:5) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen 64-65 numaralı fraksiyon, Sefadeks kolona uygulanmış, kolon metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 7-9, **SG-5** (5.3 mg) bileşiği olarak tanımlanmıştır.

**SG-8 ve SG-9:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. B'nin silika jel kolona uygulanmasıyla alınan Fr. 56-63, VSK sistemine tatbik edilmiştir. Elde edilen Fr. 44-58'in, $CHCl_3$:MeOH:$H_2O$ (80:20:2, 70:30:3) solvan sistemi kullanılarak silika jel kolona uygulanmasıyla toplanan 18-23 numaralı fraksiyon **SG-8** (3.4 mg), 3-4 numaralı fraksiyon **SG-9** (24.3 mg) olarak tanımlanmıştır.

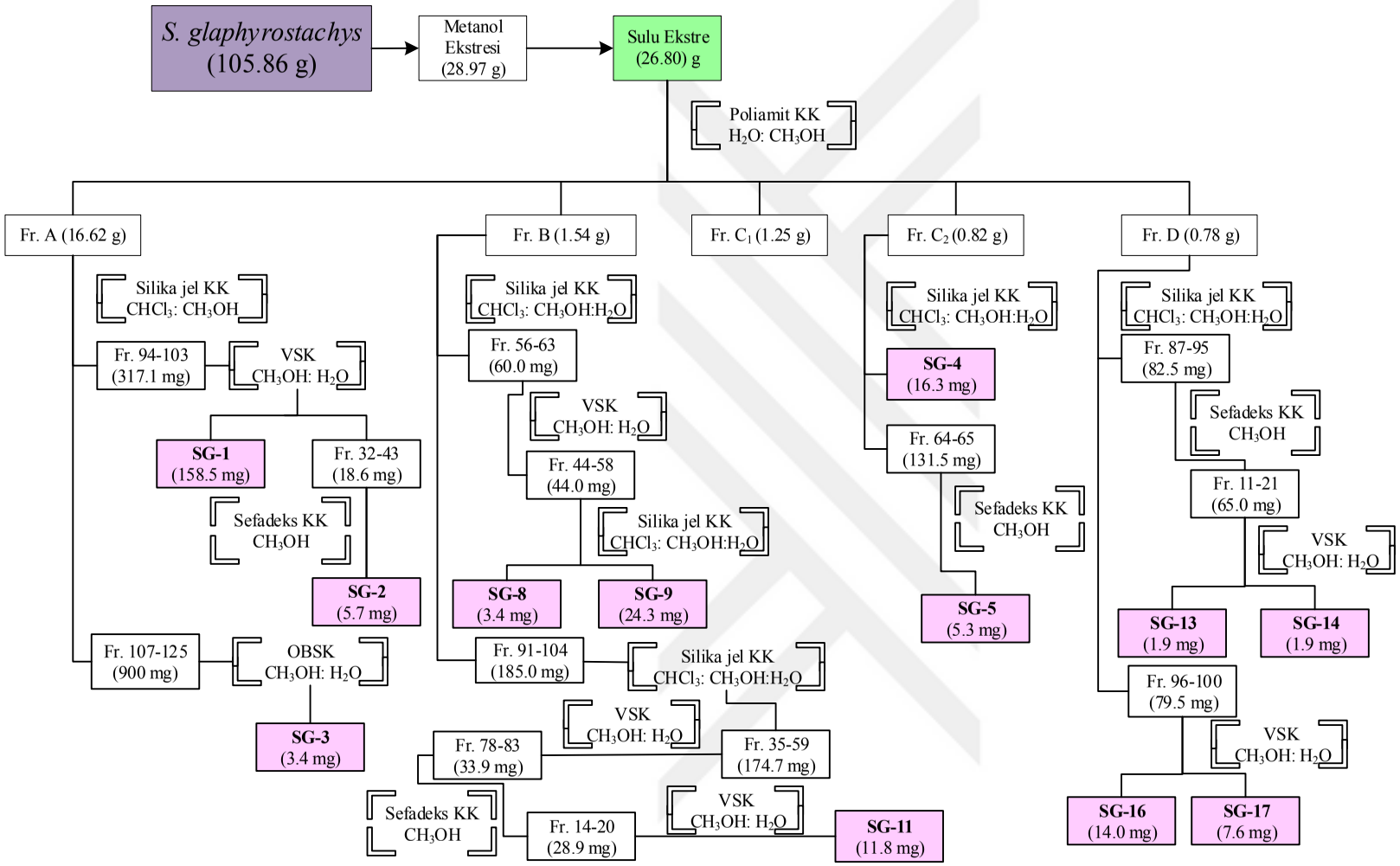
**SG-11:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. B'nin silika jel kolona uygulanmasıyla elde edilen Fr. 91-104, silika jel kolona tatbik edilmiştir. Elde edilen Fr. 35-59, VSK sistemine uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 78-83, Sefadeks kolona uygulanmıştır. Elde edilen 14-20, VSK sistemine uygulanmıştır ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan biri olan Fr. 49-53, **SG-11** (11.8 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SG-13 ve SG-14:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. D'nin silika jel kolona uygulanmasıyla toplanan Fr. 87-95, Sefadeks kolona uygulanmıştır. Elde edilen Fr. 11-21, VSK sistemine uygulanmıştır ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan Fr. 72-73, **SG-13** (1.9 mg); Fr. 81-83 **SG-14** (1.9 mg) olarak tanımlanmıştır.

**SG-16 ve SG-17:** Poliamit KK'dan elde edilen Fr. D'nin silika jel kolona uygulanmasıyla toplanan Fr. 96-100, VSK sistemine uygulanmıştır ve MeOH:$H_2O$ solvan sisteminde artan metanol konsantrasyonu (% 0-100 MeOH) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan Fr. 42-47, **SG-16** (14 mg); Fr. 50-54 **SG-17** (7.6 mg) olarak tanımlanmıştır.




**Şekil 3.2.** *S. salviifolia*'nın toprak üstü kısımları üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları.




**Şekil 3.3.** *S. glaphyrostachys*'in toprak üstü kısımları üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları.

### 3.1.4. Folin Ciocalteu Metoduna Göre Toplam Fenol Miktar Tayini

Bitkinin toplam fenol içeriği spektroskopik Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir (345).

Ekstrelerin distile su içinde 1 mg/ml çözeltileri hazırlanmıştır. Ekstre ve gallik asit çözeltilerinden 10 µl alınarak kuyucuklara aktarılmış ve üzerine 150 µl Folin reaktifi (1:4 Folin-Ciocalteu reaktifi: su) eklenmiştir. Üç dakika inkübasyondan sonra 50 µl $Na_2CO_3$ (2:3 $Na_2CO_3$:su) çözeltisi ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında 2 saat daha inkübe edilen plakaların 725 nm'de absorbans değerleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda referans bileşik olarak gallik asit kullanılmıştır. 0, 50, 100, 200, 400 mg/l konsantrasyonlarında gallik asit içeren çözeltilerin absorbansı ölçülerek, standart eğrisi çizilmiştir.

Toplam fenol miktar tayini; numunelerin absorbansının gallik aside ait doğru denkleminde yerine koyularak hesaplanmasıyla bulunmuştur.

## 3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

### 3.2.1. Biyolojik Etki Çalışmalarında Kullanılan Aletler

| | |
|---|---|
| $CO_2$ İnkübatörü | : Sanyo MCO-18AIC (UV) |
| Çalkalamalı Su Banyosu | : Major Science |
| Derin dondurucu | : (-20°C) Arçelik |
| | (-80°C) Nüve Direct freeze 290 |
| Etüv | : Elektro-mag |
| Hassas Terazi | : Sartorius CP224S, Shimadzu AUW220D, Denver Instrument SI-234 |
| İnverted Mikroskop | : Leica DMIL LED |
| Laminar Air Flow Kabini | : Chemocell LRCx-UV (Teknomar) |
| Liyofilizatör | : Virtis Freezemobile 5 |
| Otoklav | : Autoclave HS 9041 |
| Otomatik Pipetler | : 10 µl, 100µl, 200µl, 1000 µl (Gibson ve Transferpette) |
| Santrifüj | : UniGen 15D, Herolab |
| Ultrasonik Banyo | : Transsonic 570 |

### 3.2.2. Radikal Süpürücü Etkinlik Tayini

Tez çalışmamızda; *Scutellaria salviifolia*, *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstrenin suda çözünen kısımları ve *S. salviifolia* ile *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon ile yapılan ön fraksiyonlama aşamasında toplanan ana fraksiyonların; DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), NO (nitrik oksit) , SO (süperoksit) ve ABTS [2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] radikallerini süpürücü etkinlikleri araştırılmıştır.

Deneylerin sonunda, konsantrasyona karşı % radikal süpürücü etkinlik grafikleri çizilmiş ve $IC_{50}$ değerleri, eğrilerin doğrusal regresyon denklemine göre hesaplanarak belirlenmiştir.

Tüm radikal süpürücü etkinlik çalışmaları, deneysel hataları en aza indirgemek ve istatistiksel hesaplamalar yapmak amacıyla aynı anda en az üç kuyucuk olacak şekilde, en az iki tekrarlı olarak yürütülmüştür.

**a) DPPH Radikalini Süpürücü Etkinlik Tayini**

DPPH radikali süpürücü etkinlik, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalinin metanol çözeltisinin spektroskopik olarak renk değişiminin ölçülmesi esasına dayanır. Referans bileşik olarak doğal bir antioksidan olan kersetin kullanılmıştır. Ekstre ve fraksiyonların metanol içinde hazırlanan farklı konsantrasyonlarına ait çözeltilerinden 200'er µl alınarak, üzerine 50'şer µl 1 mM DPPH ilave edilerek çalkalanmıştır. 30 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları ölçülmüştür.

DPPH radikali süpürücü etkinlik; numune çözeltilerinin absorbansının DPPH ve çözücü içeren çözeltinin (kör) absorbansı ile karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir (23).

**b) NO Radikalini Süpürücü Etkinlik Tayini**

Deney ortamında oluşturulan nitrik oksitin, antioksidan bileşikler ile teması sonucu ortamda kalan konsantrasyonunun spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Referans bileşik olarak doğal bir antioksidan olan kersetin kullanılmıştır. Ekstre ve fraksiyonların su içinde hazırlanan farklı

konsantrasyonlarına ait çözeltilerinden 60'er µl alınarak, üzerine 60'ar µl 10 mM sodyum nitroprussiyatın PBS'deki çözeltisi ilave edilmiştir. 150 dakika oda sıcaklığında ışık altında inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra nitrit içeriğini ölçmek için ortama 120 µl Griess reaktifi (% 1 sülfanilamit, % 0.1 naftiletilendiamin dihidroklorit, % 2.5 fosforik asit) ilave edilmiştir. 10 dakika sonra 577 nm'de absorbansları ölçülmüştür.

NO radikali süpürücü etkinlik; numune çözeltilerinin absorbansının Na Nitroprussid, Griess reaktifi ve su içeren çözeltilerinin (kör) absorbansı ile karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir (23).

**c) SO Radikalini Süpürücü Etkinlik Tayini**

Deney ortamında, DMSO (dimetil sülfoksit) tarafından oluşturulan süperoksit radikali, NBT (nitroblue tetrazolium) ile renkli diformazan bileşiği oluşturur. Deney, antioksidan bileşikler ile temas sonucunda süperoksit radikalinin azalan konsantrasyonunun renkli diformazan bileşiği üzerinden ölçülmesi esasına dayanır. Ekstre ve fraksiyonların DMSO içinde hazırlanan farklı konsantrasyonlarına ait çözeltilerinden 30'ar µl alınarak, üzerine 10'ar µl NBT çözeltisi (1 mg NBT / 1 ml DMSO) ilave edilmiştir. Daha sonra 100 µl alkalin DMSO (0.9 ml DMSO + 0.1 ml 5 mM NaOH) ilave edilmiştir. 560 nm'de absorbansları ölçülmüştür.

SO radikali süpürücü etkinlik; numune çözeltilerinin absorbansının DMSO, NBT ve alkalin DMSO içeren çözeltinin (kör) absorbansı ile karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir (23).

**d) ABTS Radikali Süpürücü Etkinlik Tayini**

$ABTS^{+}$ radikali 7mM ABTS ve 2,45 mM potasyum persülfatın oda sıcaklığında karanlık ortamda 16 saat boyunca inkübe edilmesiyle oluşur. ABTS çözeltisinin absorbansı 734 nm'de ölçüm yapılarak 0.700 ±0.050 olacak şekilde % 80'lik etanol ile ayarlanır. Ekstre ve fraksiyonların % 80'lik etanol veya saf su içinde hazırlanan farklı konsantrasyonlarına ait çözeltilerinden 130'ar µl alınarak, üzerine 50'şer µl $ABTS^{+}$ çözeltisi (absorbans=0.700 ±0.050) ilave edilip karıştırılır. Karışım oda sıcaklığında 6 dakika inkübe edilir ve 734 nm'de absorbans ölçümü yapılır. Referans bileşik olarak troloks'un 0-15 µM çözeltileri kullanılır (346).

$ABTS^+$ radikali süpürücü etkinlik; elde edilen oksitlenmiş karışımın absorbansının, troloksun kalibre edilmiş absorbansı ile karşılaştırılması sonucu tayin edilir. Sonuçlar Troloksa eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC, 100 mg ekstredeki μmol Troloks eşdeğeri) şeklinde ifade edilir.

### 3.2.3. Sitotoksik Etki Tayini

Sitotoksik etki tayinlerinde, Mossman tarafından geliştirilen MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür] yönteminin modifiye edilmiş hali kullanılmıştır (23, 347, 348). Tetrazolyum halkası canlı hücre mitokondrilerinde parçalanır ve dolayısıyla MTT sadece canlı hücrelerde reaksiyon gösterir. Canlı hücrelerdeki dehidrogenaz enzimi MTT'yi mor renkli formazan yapısına indirger. Yöntem canlı hücrelerin oluşturduğu rengin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (347).

Sitotoksik etki çalışmaları, HEp-2 (insan larinks epidermoid karsinoma), HeLa (insan servikal epidermoid karsinoma) kanser hücre serileri ve RAW 264.7 (fare makrofaj), L929 (fare fibroblast) sağlıklı hücre serileri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tüm sitotoksisite çalışmaları, deneysel hataları en aza indirgemek ve istatistiksel hesaplamalar yapmak amacıyla, aynı çalışmada en az 3 kuyucuk olacak şekilde, en az 2 tekrarlı olarak yürütülmüştür.

Çalışmalarımızda HEp-2 ve HeLa hücre serileri için %10 dana serumu, % 1 L-glutamin ve % 0.5 penisilin-streptomisin çözeltisi içeren MEM vasatı; RAW 264.7 ve L929 hücre serileri için %10 dana serumu, % 1 L-glutamin ve % 0.5 penisilin-streptomisin çözeltisi içeren DMEM vasatı kullanılmıştır. HEp-2 ($1x10^5$ hücre/ml), HeLa ($1x10^5$ hücre/ml), RAW 264.7 ($1x10^6$ hücre/ml), L929 ($1x10^5$ hücre/ml) hücre serilerinin uygun sayıda hücre içeren süspansiyonları hazırlanmıştır. Numune dilüsyonları % 1 L-glutamin ve % 0.5 penisilin-streptomisin çözeltisi içeren MEM/DMEM vasatları ile yapılmıştır.

Hazırlanan hücre süspansiyonlarından 100'er μl alınarak 96 kuyucuklu plakalara dağıtılmış ve 24 saat boyunca 37 °C'de %5 $CO_2$ içeren inkübatörde bekletilerek hücrelerin çoğalmaları sağlanmıştır. Bu sürenin sonunda kuyucuklardaki vasat uzaklaştırılarak yerine numunelerin vasat içerisinde hazırlanmış farklı

konsantrasyonlarını içeren çözeltilerinden 100'er µl eklenmiş ve 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda, kuyucuklardaki numune çözeltileri aspire edilerek 100 µl taze vasat ilave edilmiştir. Aynı işlem bir kez daha tekrarlanmıştır. Taze vasat ilavesinin ardından ortama 10 µl MTT çözeltisi (5 mg MTT/1 ml PBS) ilave edilmiş ve 4 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. 4. saatin sonunda kuyucuklardaki vasat aspire edilerek yerine 100 µl DMSO (dimetilsülfoksit) çözeltisi ilave edilmiştir ve oluşan formazan kristallerinin çözünmesi sağlanmıştır. Plakalar 5 dakika çalkalayıcıda çalkalandıktan sonra 577/655 nm'de absorbans değerleri ölçülmüştür.

Sitotoksisite tayini, numune çözeltilerinin absorbansının numune ile mumamele edilmemiş, sadece vasat içeren kuyucukların (kör) absorbansı ile karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir. Pozitif kontrol olarak 2-100 µg/ml konsantrasyonlarında etopozit ve sisplatin kullanılmıştır.

### 3.2.4. Antienflamatuvar Etki Tayini

Ekstrelerin antienflamatuvar etkilerini belirlemek amacıyla LPS ile uyarılan RAW 264.7 hücrelerinde interlökin-6 (IL-6) ve nitrik oksit (NO) miktarlarındaki değişim ölçülmüştür.

Makrofajlar, memeli bağışıklık sisteminin önemli bileşenleri olup, lökosit göçünden önce yabancı maddelere karşı hemen bir savunma sağlayarak ve kısa ömürlü serbest radikal NO'yu ve IL-6'yı da içeren çeşitli enflamatuar mediyatörler üretmekle önemli bir rol oynamaktadır (349).

Nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolu; artan sitokin, NO ve prostaglandin (PG) üretimi yoluyla enflamasyona neden olan baskın bir moleküler sinyal yoludur. Bir uyarılabilir transkripsiyon faktörü olan NF-κB, inaktif durumda sitoplazmada bulunur ve aktive edildiğinde çekirdeğe translokasyon yapar. Çekirdekte, NF-κB'nin aktive edilmiş formu patojene cevap olarak, prostaglandin-$E_2$ ($PGE_2$), NO gibi proenflamatuar mediyatörleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu ve tümör nekroz faktörü-$\alpha$ (TNF-$\alpha$) , interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi diğer tüm enflamatuvar mediyatörleri oluşturmaktadır (350).

Lipopolisakkarit (LPS), gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarından bir bileşen, makrofajların en güçlü aktive edicilerinden biridir ve proenflamatuvar

sitokinlerin üretimini içerir Bu nedenle, LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde NO ve IL-6 üretiminin inhibisyonu, çeşitli antienflamatuvar ilaçların araştırılmasının olası yollarından biridir (349).

Antienflamatuvar etki tayini kapsamında yapılan tüm deneyler, deneysel hataları en aza indirgemek ve istatistiksel hesaplamalar yapmak amacıyla, aynı çalışmada en az 3 kuyucuk olacak şekilde, en az 2 tekrarlı olarak yürütülmüştür.

**a) LPS ile Uyarılan RAW 264.7 Hücrelerinde NO Miktar Tayini**

Nitrik oksit (NO), bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi çeşitli patojenlere karşı savunma açısından önemli bir bileşiktir. Normal fizyolojik koşullar altında NO; nöronal iletişim, vazodilatasyon ve nörotoksite gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, NO'nun fazla üretilmesi akut ve kronik enflamasyonlarla ilişkili doku hasarını tetikler. Bu nedenle, artık kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde NO üretiminin potent inhibitörü olan yeni ilaçların geliştirilmesine daha fazla önem verilmektedir (349).

RAW 264.7 hücre kültüründen $1x10^6$ hücre/ml konsantrasyonunda hazırlanan hücre süspansiyonlarından 100'er µl alınarak 96 kuyucuklu plakalara dağıtılmış ve 24 saat boyunca 37 °C'de %5 $CO_2$ içeren inkübatörde bekletilerek hücrelerin çoğalmaları sağlanmıştır. Bu sürenin sonunda kuyucuklardaki vasat uzaklaştırılarak yerine numunelerin vasat içerisinde hazırlanmış farklı konsantrasyonlarını içeren çözeltilerinden 100'er µl ve LPS (2 µg/ml) çözeltisinden 100 µl eklenmiş ve 24 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda, kuyucuklardaki vasatın 100 µl'si bir başka plakaya alınmış ve üzerine 100 µl Griess reaktifi ilave edilmiştir. 10 dakika sonra 577 nm'de absorbansları ölçülmüştür (349, 351). Antienflamatuvar etki, numune çözeltilerinin absorbansının sadece vasat içeren kuyucukların [LPS (-)] ve vasat ve 2 µg/ml konsantrasyondaki LPS çözeltisi ile vasat içeren kuyucukların [LPS (+)] absorbansıyla karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir.

Plakada kalan hücreler üzerindeki 100 µl vasat üzerine 10 µL MTT çözeltisi (5 mg MTT/1 mL PBS) ilave edilmiş ve 4 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. 4. saatin sonunda kuyucuklardaki vasat aspire edilerek yerine 100 µl DMSO (dimetilsülfoksit) çözeltisi ilave edilmiştir ve oluşan formazan kristallerinin

çözünmesi sağlanmıştır. Plakalar 5 dakika çalkalayıcıda çalkalandıktan sonra 577/655 nm'de absorbans değerleri ölçülerek sitotoksik etki de tayin edilmiştir.

**b) LPS ile Uyarılan RAW 264.7 Hücrelerinde IL-6 Miktar Tayini**

IL-6, B hücrelerinin immunoglobulin salgılayan hücrelere dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda miyelom ve plazmasitom büyümesini, sinir hücresi farklılaşmasını tetiklemektedir. IL-6; T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, hepatositler, endotelyal hücreler ve keratinositlerden salınmaktadır. Yapılan çalışmalar, IL-6'nın otoimmün hastalıkları ve romatoit artriti de içine alan bir çok fizyolojik ve patolojik durumda kritik rol oynadığını göstermektedir.

RAW 264.7 hücre kültüründen $5x10^5$ hücre/ml konsantrasyonunda hazırlanan hücre süspansiyonlarından 100'er µl alınarak 96 kuyucuklu plakalara dağıtılmış ve 24 saat boyunca 37 °C'de % 5 $CO_2$ içeren inkübatörde bekletilerek hücrelerin çoğalmaları sağlanmıştır. Bu sürenin sonunda kuyucuklardaki vasat uzaklaştırılarak yerine numunelerin vasat içerisinde hazırlanmış farklı konsantrasyonlarını içeren çözeltilerinden 100'er µl ve LPS (2 µg/ml) çözeltisinden 100 µl eklenmiş ve 24 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda, kuyucuklardaki vasatın 100 µl'si IL-6 ölçümü için anti-mouse IL-6 kaplı 96 kuyucuklu plakaya aktarılmıştır.

IL-6 ölçümü için, **Legend Max Mouse IL-6 ELISA (Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti** kullanılmıştır. Ölçüm kit protokolüne uygun biçimde hücre kültürü süpernatantı kullanılarak yapılmıştır.

**Legend Max Mouse IL-6 ELISA (431307)- Deney Prosedürü**

IL-6 miktar tayini için tasarlanan deney prosedüründe kit tarafından sağlanan materyaller kullanılmıştır:

- Antimouse IL-6 Kaplanmış 96 Kuyucuklu Plaka
- Fare IL-6 Tespit Antikoru
- Fare IL-6 Standartı
- Avidin - HRP A
- Tampon Çözeltisi A
- 20X Yıkama Tamponu
- Substrat Çözeltisi E
- Deney Sonlandırma Çözeltisi

- Plaka Kapatıcı

Kullanılan tüm materyaller deneye başlamadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Deney prosedürü sırasıyla aşağıda anlatılan protokole göre uygulanmıştır.

1. Standart stok solüsyonunun tampon çözeltisi A ile gerekli dilüsyonları yapılarak 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde standart IL-6 çözeltileri hazırlanmıştır.
2. Kuyucuklar, her seferinde en az 300 µl olacak şekilde toplam 4 kez 1X yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra, kuyucuklar peçete veya havlu kağıt üzerine ters çevrilerek dikkatlice kurutulmuştur.
3. Tüm kuyucuklara 50 µl tampon çözeltisi A ilave edilmiştir.
4. Tampon çözeltisi A ilavesinden sonra, yine kuyucuklara 50 µl standart veya numune çözeltileri ilave edilmiştir.
5. 96 kuyucuklu plaka, üstü kapatıldıktan sonra, oda sıcaklığında plaka çalkalayıcıda (200 rpm) 2 saat inkübe edilmiştir.
6. Kuyucukların içeriği boşaltıldıktan sonra, her bir kuyucuk her seferinde en az 300 µl olacak şekilde toplam 4 kez 1X yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Kurutma işlemi önceden anlatıldığı gibi dikkatlice yapılmıştır.
7. Tüm kuyucuklara 100 µl fare IL-6 tespit antikoru ilave edildikten sonra, plakanın üstü kapatılarak oda sıcaklığında plaka çalkalayıcıda (200 rpm) 1 saat inkübe edilmiştir.
8. Kuyucukların içeriği boşaltıldıktan sonra, her bir kuyucuk her seferinde en az 300 µl olacak şekilde toplam 4 kez 1X yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Kurutma işlemi önceden anlatıldığı gibi dikkatlice yapılmıştır.
9. Tüm kuyucuklara 100 µl avidin-HRP A ilave edildikten sonra, plakanın üstü kapatılarak oda sıcaklığında plaka çalkalayıcıda (200 rpm) 1 saat inkübe edilmiştir.
10. Kuyucukların içeriği boşaltıldıktan sonra, her bir kuyucuk her seferinde en az 300 µl olacak şekilde toplam 5 kez 1X yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Son kez yapılan bu yıkama işleminde kuyucuklara konulan 1X yıkama tamponu her bir kuyucukta 30 saniye-1 dakika tutularak iyi bir yıkama sağlanmıştır. Kurutma işlemi önceden anlatıldığı gibi dikkatlice yapılmıştır.

11. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat çözeltisi E ilave edilmiş ve 15 dakika karanlıkta inkübe edilmiştir. Bu aşamada; fare IL-6 içeren kuyucuklar, konsantrasyona bağlı olarak mavi renkte görünmektedirler.
12. Tüm kuyucuklara 100 µl deney sonlandırma çözeltisi ilave edilerek reaksiyon bitirilmiştir ve kuyucukların rengi maviden sarıya dönmüştür.
13. Plakaların 30 dakika içinde 450/570 nm'de absorbansları ölçülmüştür.

Antienflamatuvar etki tayini, numune çözeltilerinin absorbansının numune ile mumamele edilmemiş sadece LPS ile uyarılan veya LPS uyarılmayan ve sadece vasat içeren (kör) kuyucukların absorbansıyla karşılaştırılması sonucu tayin edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Tez çalışmamızın bulguları; teze konu olan üç endemik *Scutellaria* türünün toprak üstü kısımlarından metanol ile elde edilmiş ekstrelerin suda çözünen kısımlarından değişik kromatografik yöntemlerle izole edilen saf bileşiklerin yapı tayinleri ile bu türlerin kimyasal profillerinin karşılaştırıldığı LC-MS/MS çalışmaları ve HPLC-DAD çalışmalarının açıklandığı **"Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular"** ve farklı radikallere karşı radikal süpürücü etkinlik, farklı kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki ve antienflamatuvar etki tayini gibi biyolojik etki çalışmalarımızın sonuçlarının verildiği **"Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular"** olmak üzere 2 ana başlık ve çeşitli alt başlıklar altında sınıflandırılıp açıklanmıştır.

## 4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

*Scutellaria salviifolia* (**SS**) ve *S. glaphyrostachys* (**SG**) bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinin suda çözünen kısımlarından değişik kromatografik yöntemler kullanılarak **4** tanesi yeni, 2' si karışım halinde olmak üzere, toplam **23** bileşik elde edilmiştir (SS-1→SS-10, SG-1→SG-17) (Tablo 4.1). *S. salviifolia*'dan elde edilen bileşiklere (**SS**), *S. glaphyrostachys*'den elde edilen bileşiklere ise (**SG**) kodu verilmiş ve isimlendirilmelerinde Türkçe okunuşları esas alınmıştır. İzole edilen bileşiklerin yapıları UV, 1D-, 2D-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile florin (**SS-1**), apigenin (**SS-2**), tadehaginozit (**SS-3a**), 6″-*O*-*Z*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit (**SS-3b**), luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit (**SS-4**), luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit (**SS-5**), apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit (**SS-6**), skusalviozit A (3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit) (**SS-7**), martinozit (**SS-8**), izoşaftozit (**SS-9a**), skusalviozit B (3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit) (**SS-9b**), hispidulin (**SS-10**), katalpol (**SG-1 = SG-8**), skutellozit (**SG-2 = SG-3**), 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit (**SG-4a = SG-16**), 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit (**SG-4b**), albidozit (**SG-5**), skutellariozit I (**SG-9**), skutellariozit II (**SG-11**), 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit (**SG-13**), 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil 8-*epi*-loganik asit (**SG-14**), 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit (**SG-17**), olarak aydınlatılmıştır. İzole edilerek, yapıları tayin edilen bileşiklerden 6'sı flavonoit, 10'u iridoit glukoziti, biri feniletanoit

glikoziti, 3'ü floroglusinol türevi, 2'si $\alpha$-piron türevidir. **SG-7** kodlu bir disakkaritin yapısı ise aydınlatılamamıştır. Doğa ve bilim için yeni olan 4 bileşikten $\alpha$-piron türevi olan iki bileşik [3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-$\beta$-glukopiranozit ve 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-$\beta$-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit] elde edildikleri bitkinin isminden esinlenerek tarafımızdan, skusalviozit A ve skusalviozit B olarak isimlendirilmiştir. Ester iridoit glukoziti yapısında olan diğer iki yeni bileşiğe (6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit = SG-13 ve 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit = SG-4b) ise, bilinen iridoit glukozitlerinin yeni esterleri oldukları için, isim verilmemiştir.

**Tablo 4.1.** *Scutellaria salviifolia* **(SS)** ve *S. glaphyrostachys* **(SG)**'den elde edilen bileşikler.

| ***S. glaphyrostachys*'den elde edilen bileşikler** | |
|---|---|
| **İridoit Glukozitleri** | |
| **[SG-1=SG-8]** | Katalpol |
| **[SG-9]** | Skutellariozit I (Globularin) |
| **[SG-11]** | Skutellariozit II |
| **[SG-2=SG-3]** | Skutellozit |
| **[SG-16 = SG-4a]** | 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit |
| **[SG-5]** | Albidozit |
| **[SG-4b]** | 6'-*O*-*E*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit |
| **[SG-14]** | 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil 8-*epi*-loganik asit |
| **[SG-13]** | 6'-*O*-*E*-Kafeoil genipozidik asit |
| **[SG-17]** | 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit |
| ***S. salviifolia*'dan elde edilen bileşikler** | |
| **Fenol Glukozitleri** | |
| **[SS-1]** | Florin |
| **[SS-3a]** | Tadehaginozit |
| **[SS-3b]** | 6″-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-$\beta$-glukopiranozit |
| **Flavonoitler** | |
| **[SS-2]** | Apigenin |
| **[SS-6]** | Apigenin 5-*O*-$\beta$-glukopiranozit |
| **[SS-9a]** | İzoşaftozit |
| **[SS-4]** | Luteolin 7-*O*-$\beta$-glukuronit |
| **[SS-5]** | Luteolin 4'-*O*-$\beta$-glukopiranozit |
| **[SS-10]** | Hispidulin |
| **Feniletanoit Glikoziti** | |
| **[SS-8]** | Martinozit |
| **$\alpha$-Piron Glukozitleri** | |
| **[SS-7]** | Skusalviozit A |
| **[SS-9b]** | Skusalviozit B |

*S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* (SR) ekstresinden izolasyon işlemi gerçekleştirilmemiştir. Diğer iki bitki ekstresinden elde edilen saf bileşikler ile *Scutellaria* türlerinden elde edilen ve literatürde LC-MS/MS parçalanma ürünleri kayıtlı olan bazı bileşikler standart alınarak, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*'nın kimyasal bileşimi de LC-MS/MS yöntemi ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, her üç bitki ekstresinin kimyasal profilleri, izolasyon yanında, LC-MS/MS yöntemi ile de karşılaştırılmış ve doğrulanmıştır.

*Scutellaria salviifolia*'nın feniletanoit glikozitlerince zengin olan fraksiyonu üzerinde yürütülen HPLC-DAD çalışmaları, bu fraksiyonda akteozit, lökoseptozit A ve martinozit bileşiklerinin bulunduğunu göstermesine rağmen, bu bileşikler LC-MS/MS çalışmalarında tespit edilememiş, izolasyon çalışmalarında ise sadece martinozit (SS-8) elde edilebilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bileşiklerin çoğunlukla fenolik yapıda olmaları nedeniyle, her üç bitki ekstresinin toplam fenolik bileşik miktarları "Folin Ciocalteu" yöntemi ile tayin edilmiştir.

Bu bölümde bulgularımız; aşağıda verilen ana başlıklar altında, spektrum, tablo ve grafikler ile desteklenerek sunulmuştur.

4.1.1. Folin Ciocalteu Yöntemine Göre Toplam Fenol Miktar Tayini Bulguları

4.1.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayinleri

4.1.3. LC-MS/MS Çalışmalarına Ait Bulgular

4.1.4. HPLC-DAD Çalışmalarına Ait Bulgular

### 4.1.1. Folin Ciocalteu Yöntemine Göre Toplam Fenol Miktar Tayini

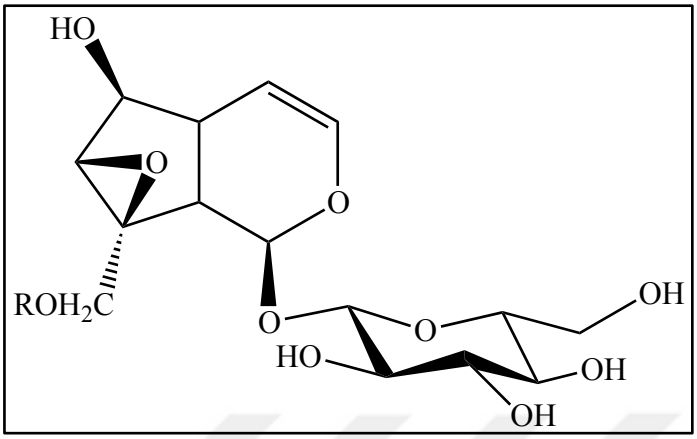
*S. salviifolia, S. glaphyrostachys, S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin ve *S. salviifolia ve S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının toplam fenol miktarı Folin Ciocalteu metoduna göre ölçülmüştür. Deneyde gallik asit referans bileşik olarak kullanılmış ve sonuçlar 1 g kuru ekstrede gallik asit ekivalan miktarı (mg) olarak verilmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Ekstrelerin gallik asite eşdeğer toplam fenol miktarları (mg/g kuru ekstre).

| | |
|---|---|
| *S. salviifolia* | 69.46 |
| *S. glaphyrostachys* | 80.77 |
| *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* | 54.16 |

### 4.1.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayinleri

## İRİDOİT GLUKOZİTLERİ




**SG-1** **R:** H
**SG-9** **R:** *E*-Sinnamoil
**SG-11** **R:** *E*-*p*-Kumaroil

**KATALPOL [SG-1 = SG-8]**
**$C_{15}H_{22}O_{10}$ (Mol. Ağ.: 362)**

**SKUTELLARİOZİT I (GLOBULARİN) [SG-9]**
**$C_{24}H_{28}O_{11}$ (Mol. Ağ.: 492)**

**SKUTELLARİOZİT II [SG-11]**
**$C_{24}H_{28}O_{12}$ (Mol. Ağ.: 508)**

| | **SG-1** | **SG-9** | **SG-11** |
|---|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | - | 279 | 312 |
| ESI-MS (*m/z*) | 360.9 $[M - H]^-$ | - | 506.8 $[M - H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.3<br>Şekil 4.1 | Tablo 4.3<br>Şekil 4.6 | Tablo 4.3<br>Şekil 4.7 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.3<br>Şekil 4.2 | - | Tablo 4.3<br>Şekil 4.8 |
| COSY | Şekil 4.3 | - | Şekil 4.9 |
| HSQC | Şekil 4.4 | - | Şekil 4.10 |
| HMBC | Tablo 4.3<br>Şekil 4.5 | - | Tablo 4.3<br>Şekil 4.11 |

## KATALPOL [SG-1=SG-8]
## SKUTELLARİOZİT I (GLOBULARİN) [SG-9]
## SKUTELLARİOZİT II [SG-11]

**SG-1, SG-8 SG-9** ve **SG-11** bileşikleri renksiz, amorf katı olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin İTK analizindeki davranışları iridoit glukoziti olabileceklerini göstermiştir.

**SG-1** ve **SG-8** bileşiklerine ait NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin aynı bileşik oldukları tespit edilmiştir. **SG-1** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 360.9 $[M - H]^-$'da gözlenen pik $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.3, Şekil 4.2) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{15}H_{22}O_{10}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

$^1H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumlarında (Tablo 4.3, Şekil 4.1-2) $\delta_H$ 4.77 (d, $J$ = 7.5 Hz, H-1') ve $\delta_C$ 99.7 (CH, C-1')' deki anomerik proton ve karbon sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin monoglikozidik bir yapıya sahip olduğu ve anomerik protonun kenetlenme sabitinden ($J$ = 7.5 Hz), bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu anlaşılmaktadır. 62.9-78.6 ppm arasında gözlenen 5 karbon rezonansı ve 3.26-3.91 ppm arasında gözlenen proton sinyalleri yapıda bir heksoz varlığını doğrulamaktadır. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

$^{13}C$ NMR spektrumu (Tablo 4.3, Şekil 4.2) incelendiğinde 1 katerner (C), 12 metin (CH) ve 2 metilen ($CH_2$) olmak üzere toplam 15 C rezonansı görülmektedir. Toplam karbon rezonansından glukoza ait olan 6 sinyal çıkarıldığında, aglikonun 9 karbonlu siklopentan-piran iskeletinden meydana geldiği saptanmıştır. $^1H$ NMR spektrumunda (Şekil 4.1) $\delta_H$ 6.35, 5.07, 5.04, 3.90, 3.44, 2.53 ve 2.27'de gözlenen birer proton değerindeki sinyaller, siklopentan-piran halkasında 7 metin fonksiyonunun varlığını göstermektedir. $\delta_H$ 4.14 ve 3.79 (d, $J$ = 13 Hz)'daki sinyaller AB sistem şeklinde gözlenmiştir ve bir hidroksimetilen fonksiyonunun varlığını işaret etmektedir. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 5.04'de (d, $J$ = 9.5 Hz, $H_2$-10) gözlenmekte ve COSY spektrumunda (Şekil 4.3) $\delta_H$ 2.53 (dd, $J$ = 10/8 Hz, H-9) metin protonuyla, H-9 protonu ise $\delta_H$ 2.27'deki (m, H-5) metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-

5 protonunun ($\delta_H$ 2.27), $\delta_H$ 5.07 (dd, *J* = 6/5 Hz, H-4)'deki olefinik proton ve $\delta_H$ 3.90 (d, *J* = 8 Hz, H-6)'daki oksi metin protonuyla; H-4'ün ($\delta_H$ 5.07) ise $\delta_H$ 6.35 (dd, *J* = 6/2 Hz, H-3)' deki olefinik proton ile korelasyonları çifte bağın C-3 ve C-4 arasında bulunduğunu göstermiştir. H-3 ve H-4 sinyallerinin dublet dublet şeklinde gözlenmeleri C-5'in sübstitüe olmadığını doğrulamıştır. H-6 protonuna ait oksimetin sinyalinin ($\delta_H$ 3.90), $\delta_H$ 3.44 (gs, H-7)'deki oksi metin protonuyla korelasyonu, H-7 ve H-9 protonlarının başka korelasyon göstermemesi ve H-9'un dd olarak gözlenmesi C-8 konumunda proton olmadığına işaret etmektedir. HSQC spektrumu (Şekil 4.4) incelenerek yukarıda bahsedilen protonların bağlı olduğu C atomları bulunmuştur (Tablo 4.3). $^{13}$C NMR spektrumunda (Tablo 4.3, Şekil 4.2) aromatik sahada 141.8 (CH, C-3) ve 104.0 ppm (CH, C-4)'de gözlenen sinyaller C-3 ve C-4 arasında çifte bağ olduğunu doğrulamaktadır. C-6 ve C-7'ye ait $\delta_C$ 79.6 ve 62.5'deki karbon rezonanslarının kimyasal kayma değerlerinden, siklopentan halkasında 2 oksimetin fonksiyonunun varlığı doğrulanmıştır ve bu değerler C-7 ile C-8 arasında epoksit taşıyan katalpol'un rezonanslarıyla uyum göstermiştir (352). C-8'in $\delta_C$ 66.2'de katerner olarak gözlenmesi hidroksimetilen grubunun buradan bağlı olabileceğini düşündürmüştür. HMBC spektrumunda (Tablo 4.3, Şekil 4.5) $H_2$-10/C-7, $H_2$-10/C-8, ve $H_1$-10/C-9 korelasyonları bu düşünceyi doğrulamıştır. H-1'/C-1 korelasyonu *β*-glukoz ünitesinin C-1 pozisyonundan bağlı olduğunu göstermektedir. $^{13}$C NMR spektrumunda (Tablo 4.3, Şekil 4.2) aromatik sahada 141.8 (CH, C-3) ve 104.0 ppm (CH, C-4)'de gözlenen sinyaller C-3 ve C-4 arasında çifte bağ olduğunu doğrulamaktadır.

**SG-1** (=**SG-8**) bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-kütle spektrumları yardımıyla katalpol olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde katalpol için verilen değerlerle uyum göstermektedir (352). Bu bileşik daha önce *Scutellaria grossa, S. albida* subsp. *colchica, S. albida* subsp. *albida, S. goulimyi, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (30-34).

**SG-9** bileşiği çok az miktarda elde edilebildiği için sadece $^1$H NMR spektrumu çekilebilmiştir. **SG-9** bileşiğinin $^1$H NMR bulguları katalpol **(SG-1)** ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.3, Şekil 4.6), siklopentan-piran halka sisteminden oluşan aglikonun ve oz ünitesinin benzer olduğu görülmüştür. Farklılığın ise 7.72-6.57 ppm arasında gözlenen toplam 7 proton değerindeki sinyallerden ileri geldiği anlaşılmış

ve bu bulgu bileşiğin katalpol türevi bir açil iridoit glukoziti olabileceğini düşündürmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.72 (d, *J* = 16 Hz, H-*β*) ve 6.57 (d, *J* = 16 Hz, H-*α*) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.62 (2H, gs, H-2"/6") ve 7.41 (3H, gs, H-3"/4"/5") ppm'de toplam 5H değerindeki rezonanslar, açil kısmın sinnamik asit olduğunu göstermiştir. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri (*J* = 16 Hz) *trans* izomer için karakteristiktir. $^{1}$H NMR spektrumunda, $H_2$-10 sinyallerinin ($\delta_H$ 5.04 d ve $\delta_H$ 4.26 d, *J* = 12.5 Hz) katalpole göre yaklaşık 0.5-0.9 ppm düşük alanda gözlenmesi (açilasyon etkisi) esterleşmenin C-10 (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular ışığında, **SG-9**'un 10-*O*-*E*-sinnamoil katalpol yapısında olan skutellariozit I (globularin) olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler literatürde skutellariozit I için verilen değerlerle uyum göstermiştir (353). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida, S. albida* subsp. *colchica, S. altissima, S. columnae, S. goulimyi, S. grossa, S. subvelutina* türlerinden izole edilmiştir (30-33, 36-38).

**SG-11** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde (Tablo 4.3, Şekil 4.7), skutellariozit I (**SG-9**)'e çok benzediği görülmüş ve katalpol türevi bir açil iridoit glukoziti olduğu düşünülmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.64 (d, *J* = 15.5 Hz, H-*β*) ve 6.36 (d, *J* = 16 Hz, H-*α*) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-2"/6") ve 6.80 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-3"/5") ppm'de, yine AB sistem şeklinde, toplam 4H değerindeki rezonanslar, açil kısmının *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri, *trans* izomer için karakteristiktir. $^{1}$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.3, Şekil 4.8) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.10) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla açil kısmı için $\delta_C$ 146.9 (C-*β*), $\delta_C$ 114.7 (C-*α*), 131.3 (C-2"/C-6"), $\delta_C$ 116.8 (C-3"/C-5") olarak bulunmuştur. Ayrıca, $\delta_C$ 169.0 da gözlenen katerner karbonil sinyali de yapıda bir asit bulunduğunu doğrulamıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda, $H_2$-10 sinyallerinin ($\delta_H$ 4.98 d ve $\delta_H$ 4.27 d, *J* = 12.5 Hz) katalpole göre yaklaşık 0.5-0.8 ppm düşük alanda gözlenmesi; $^{13}$C NMR spektrumunda da aynı sinyalin yaklaşık 2.0 ppm düşük alanda ($\delta_C$ 63.5) gözlenmesi (açilasyon etkisi), esterleşmenin skutellariozit I'de olduğu gibi C-10 (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. HMBC spektrumunda (Tablo 4.3, Şekil 4.11) aglikonun 10 numaralı konumundaki hidroksimetilen protonları ($\delta_H$ 4.98 ve $\delta_H$ 4.27) ile *p*-kumarik

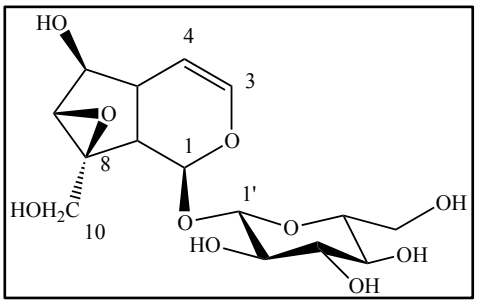
asitin karboniline ait karbon arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, asitin 10 numaradan bağlı olduğunu kesin olarak açıklamıştır.

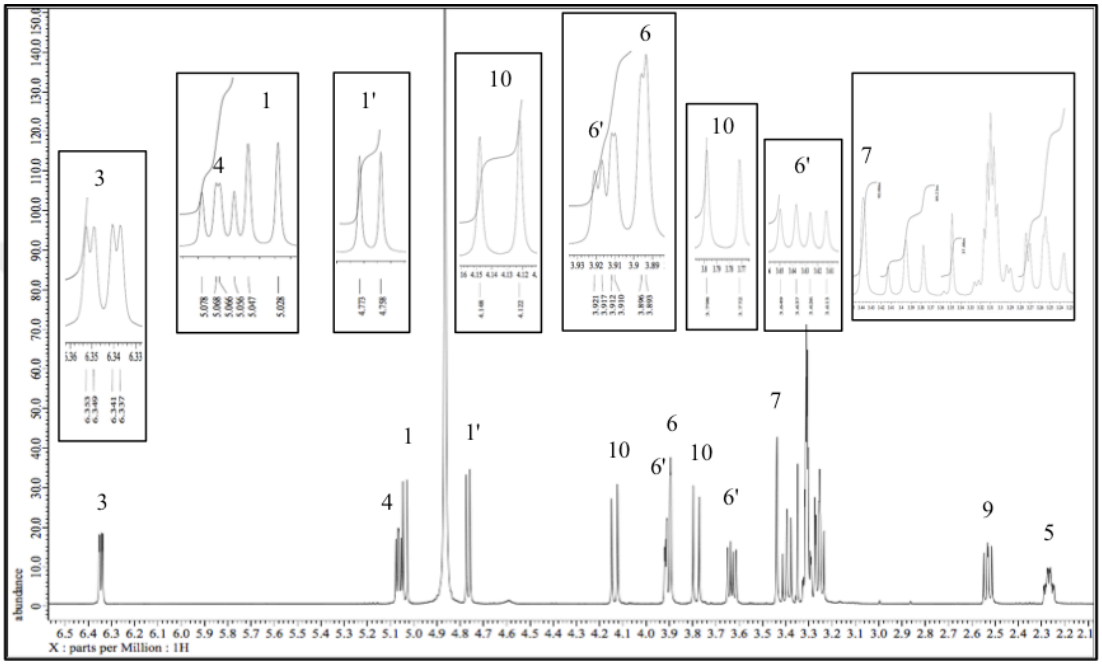
**SG-11** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-kütle spektrumları yardımıyla 10-*O*-*E*-*p*-kumaroil katalpol olan skutellariozit II olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde skutellariozit II için verilen değerlerle uyum göstermektedir (354). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *colchica* ve *S. altissima* türlerinden izole edilmiştir (31, 39).

**Tablo 4.3.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**[*], skutellariozit I **[SG-9]** ve skutellariozit II **[SG-11]**[*]'nin $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

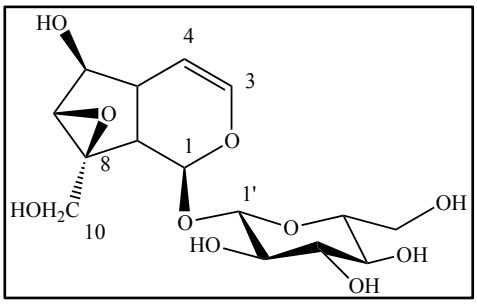
| | | **SG-1** | | | **SG-9** | | **SG-11** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | | | |
| 1 | CH | 95.2 | 5.04 d | (9.5) | 5.08 d | (9.6) | 95.5 | 5.07 d | (9.5) | C-1', C-9 |
| 3 | CH | 141.8 | 6.35 dd | (6/2) | 6.36 d | (5.5) | 141.7 | 6.34 dd | (6/2) | C-1, C-4, C-5 |
| 4 | CH | 104.0 | 5.07 dd | (6/5) | 5.08[†] | | 103.6 | 5.07[†] | | C-3, C-5, C-9 |
| 5 | CH | 39.1 | 2.27 m | | 2.30 m | | 39.0 | 2.30 m | | C-1, C-3, C-4, C-6, C-9 |
| 6 | CH | 79.6 | 3.90 d | (8) | 3.96 d | (8) | 79.4 | 3.95 d | (8.5) | C-4, C-5, C-7 |
| 7 | CH | 62.5 | 3.44 gs | | 3.50 gs | | 62.7 | 3.49 gs | | C-5, C-6 |
| 8 | C | 66.2 | | | | | 64.2 | | | |
| 9 | CH | 43.6 | 2.53 dd | (10/8) | 2.66 t | (8.5) | 43.6 | 2.65 dd | (9.5/8) | C-1, C-5, C-6, C-7, C-8 |
| 10 | $CH_2$ | 61.6 | 4.14 d | (13) | 5.04 d | (12.5) | 63.5 | 4.98 d | (12.5) | C-7, C-8[a], C=O[b] |
| | | | 3.79 d | (13) | 4.26 d | (12.5) | | 4.27 d | (12.5) | C-7, C-8[a], C-9, C=O[b] |
| Glukoz | | | | | | | | | | |
| 1' | CH | 99.7 | 4.77 d | (7.5) | 4.74 d | (8) | 100.2 | 4.74 d | (8) | C-1, C-2'[a], C-3'[a] |
| 2' | CH | 74.8 | 3.26 dd | (9/7.5) | 3.19 t | (8.5) | 74.7 | 3.18 dd (t) | (9) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 77.7 | 3.40 t | (9) | 3.28-3.37[†] | | 77.8 | 3.29-3.38[†] | | C-2', C-4' |
| 4' | CH | 71.7 | 3.26 dd | (9/7.5) | 3.27 dd | (9/8) | 71.4 | 3.26 dd | (9/8) | C-3', C-5', C-6' |
| 5' | CH | 78.6 | 3.30[†] | | 3.28-3.37[†] | | 78.4 | 3.29-3.38[†] | | C-4', C-6' |
| 6' | $CH_2$ | 62.9 | 3.91 dd | (12/2) | 3.92 gd | (11.5) | 62.9 | 3.92 gd | (12) | C-4' |
| | | | 3.63 dd | (12/6) | 3.66 dd | (11.5/6) | | 3.66 dd | (12/6) | C-5' |
| Açil kısmı | | | | | | | | | | |
| 1" | C | | | | | | 126.9 | | | |
| 2"/6" | CH | | | | 7.62 gs | | 131.3 | 7.47 d | (8.5) | C-$\beta$, C-2"/6", C-4" |
| 3"/5" | CH | | | | 7.41 gs | | 116.8 | 6.80 d | (8.5) | C-1", C-3"/5", C-4" |
| 4" | CH[#] | | | | 7.41 gs | | 161.6 | | | |
| $\alpha$ | CH | | | | 6.57 d | (16) | 114.7 | 6.36 d | (16) | C-1", C=O |
| $\beta$ | CH | | | | 7.72 d | (16) | 146.9 | 7.64 d | (15.5) | C-$\alpha$, C-1", C-2"/6", C=O |
| C=O | C | | | | | | 169.0 | | | |

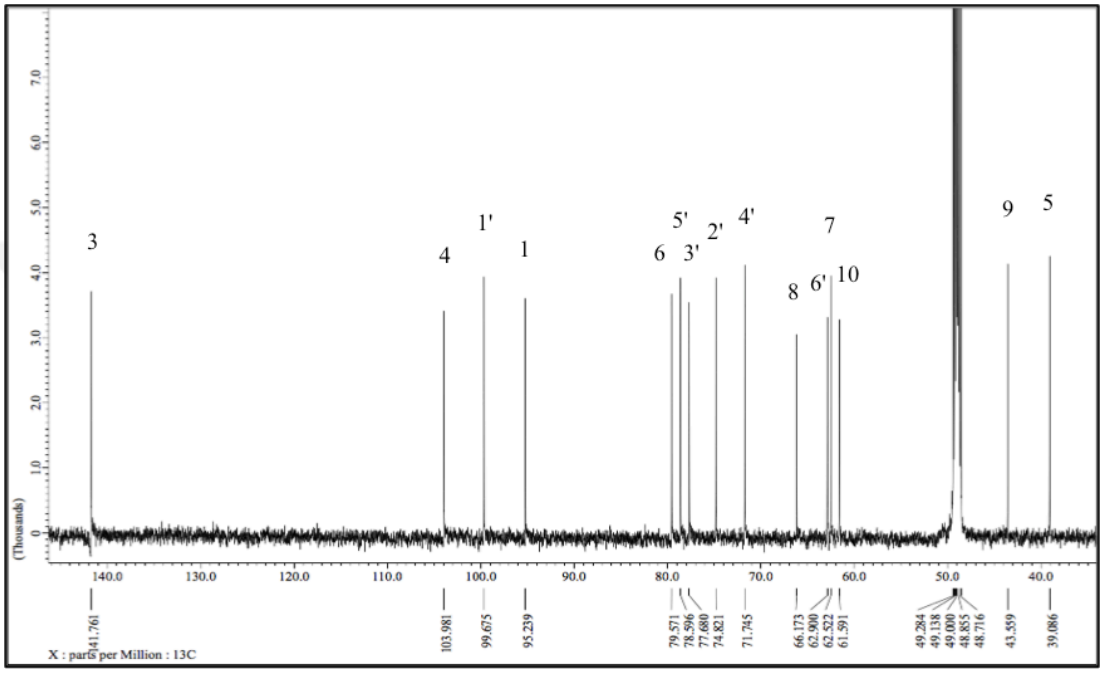
[*]Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
[†]Girişim nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır. [#]**SG-11** için C. [a]Sadece **SG-1**'e ait korelasyon, [b]Sadece **SG-11**'e ait korelasyon



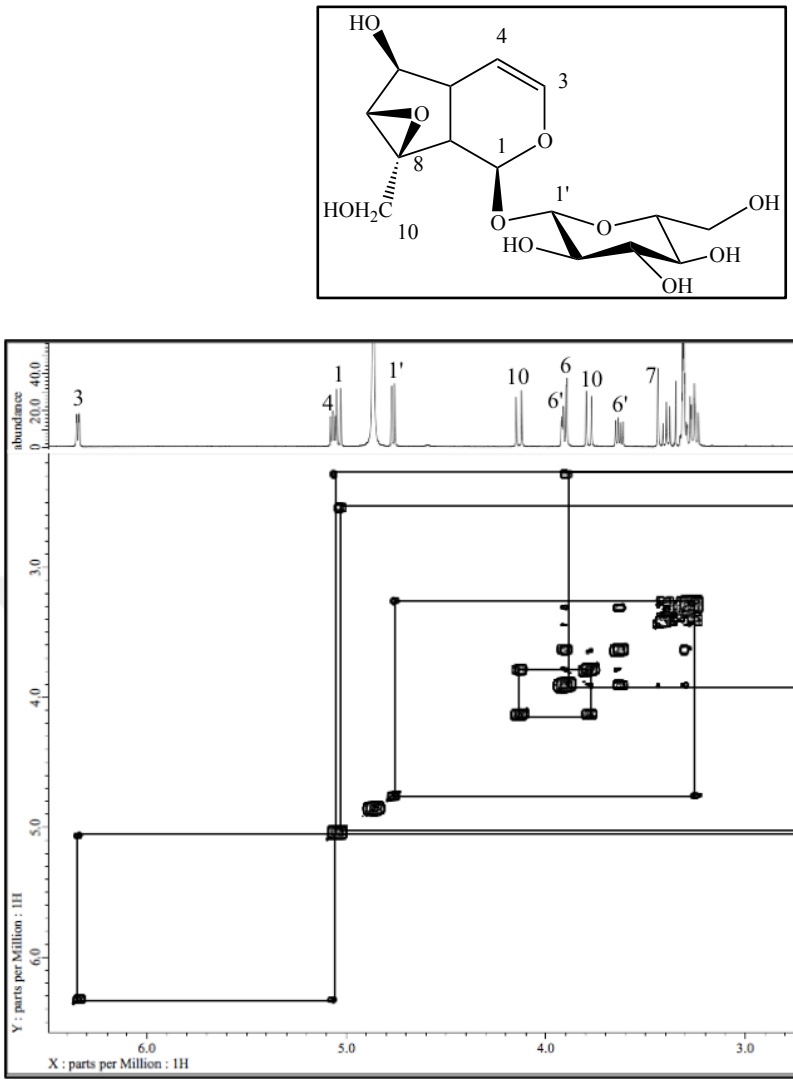




**Şekil 4.1.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**'ün $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

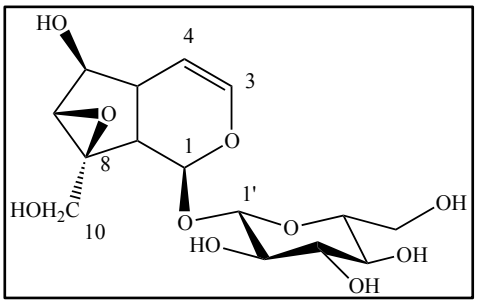


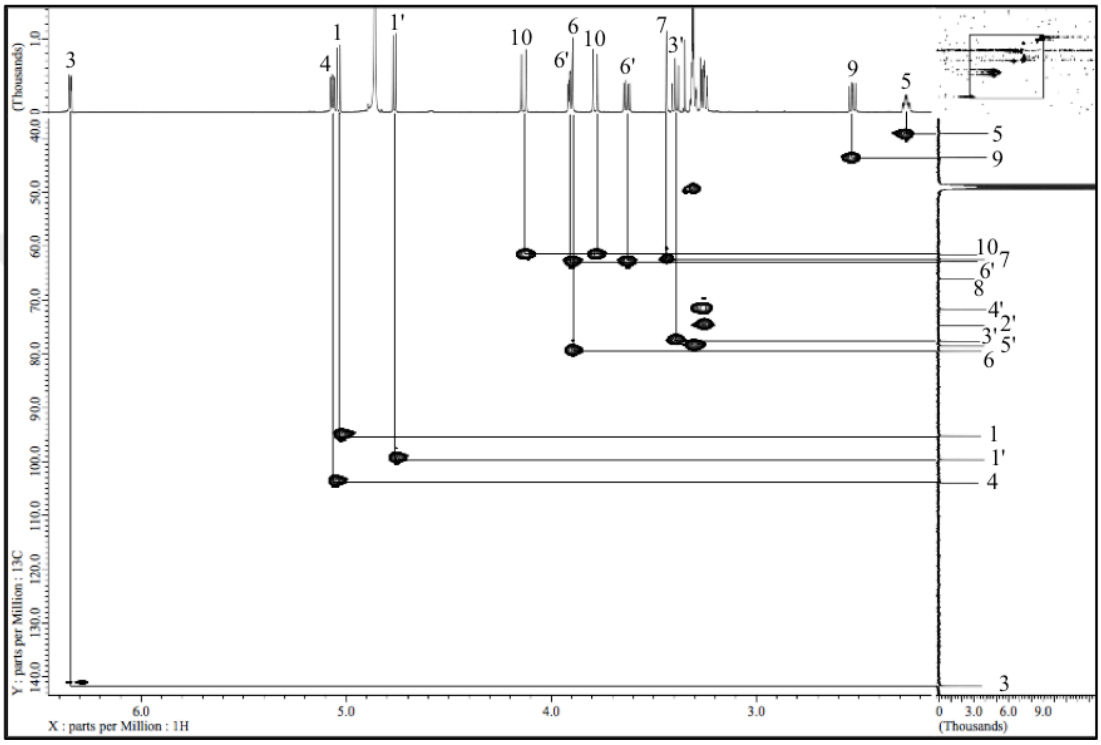




**Şekil 4.2.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**'ün $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

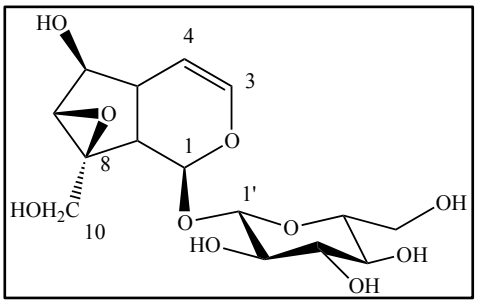


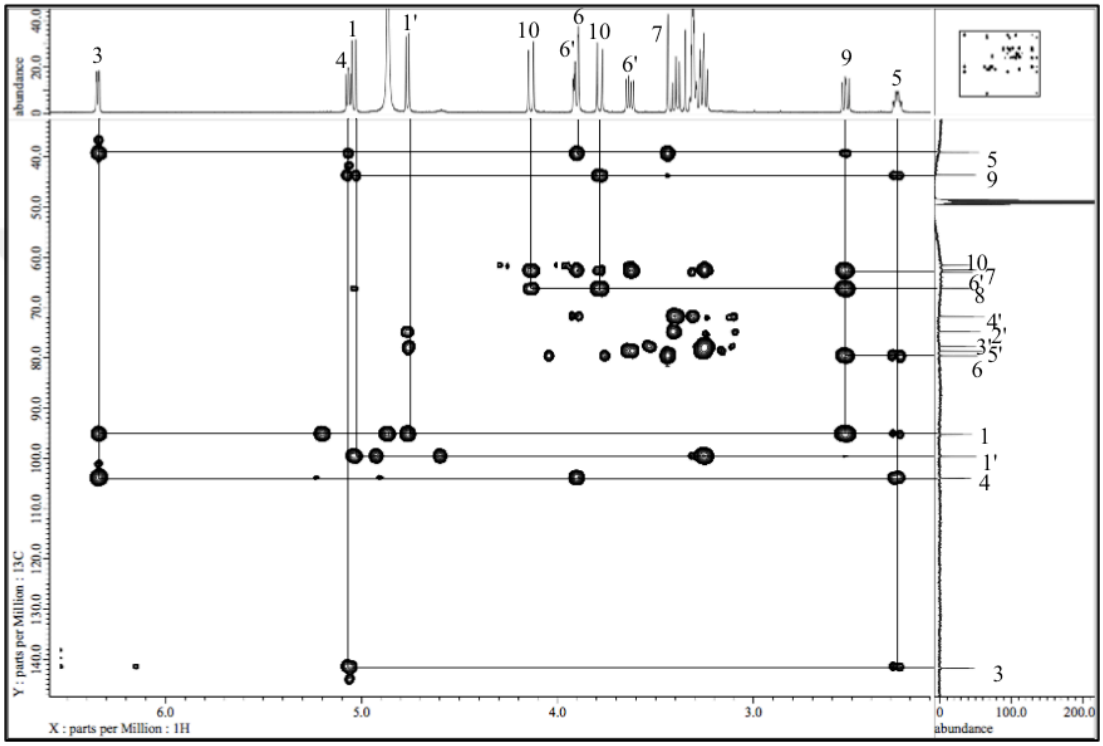

**Şekil 4.3.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**'ün 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



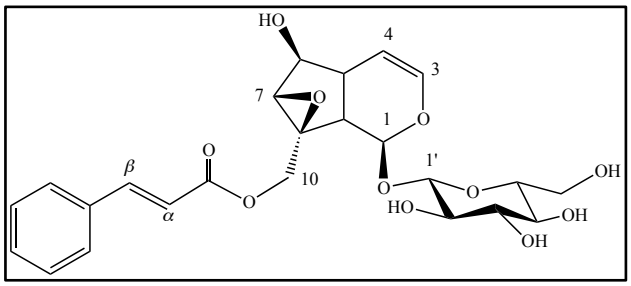



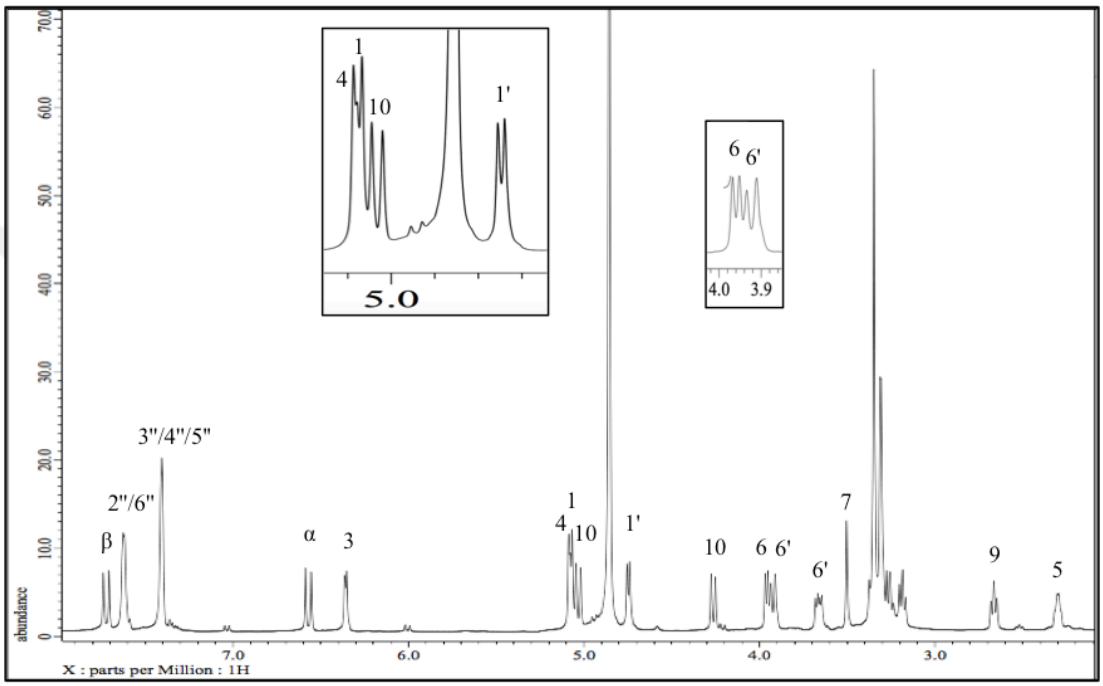

**Şekil 4.4.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**'ün 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).



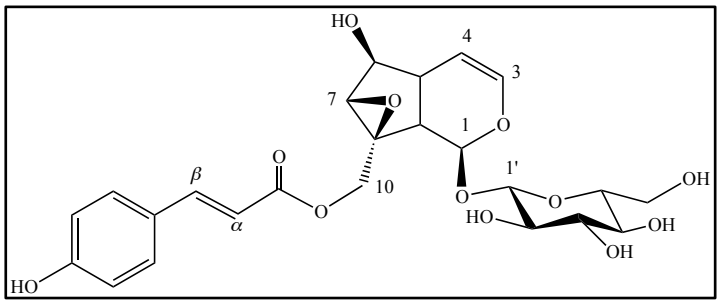



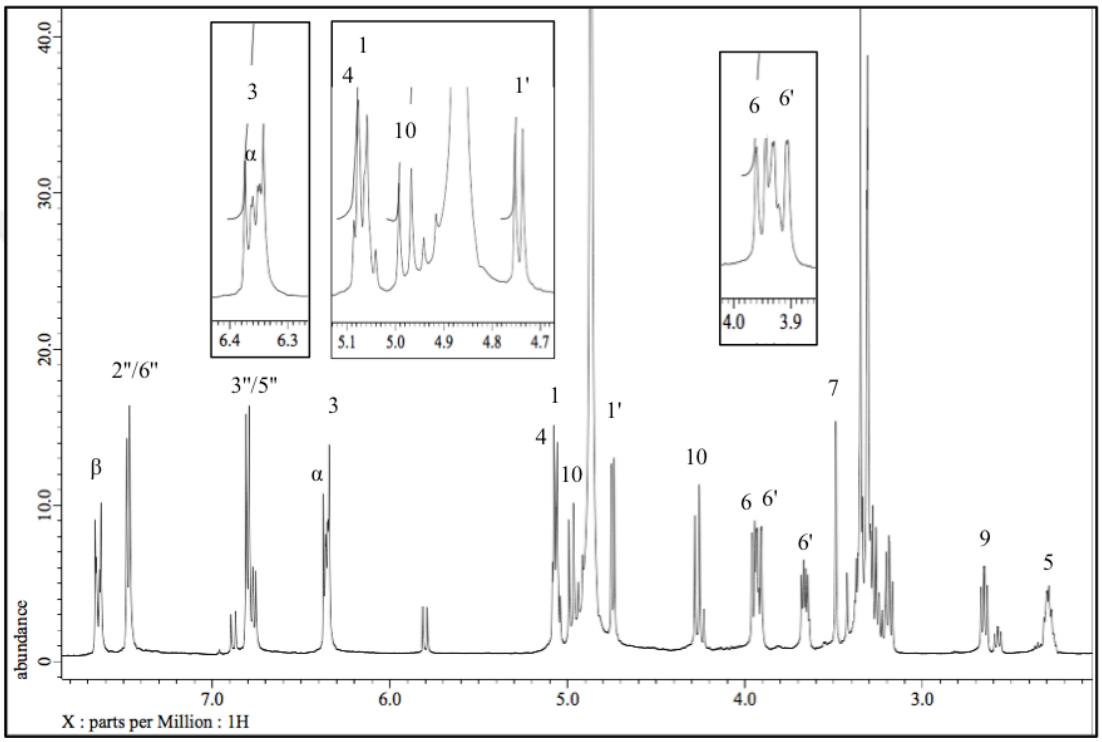

**Şekil 4.5.** Katalpol **[SG-1=SG-8]**'ün 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).



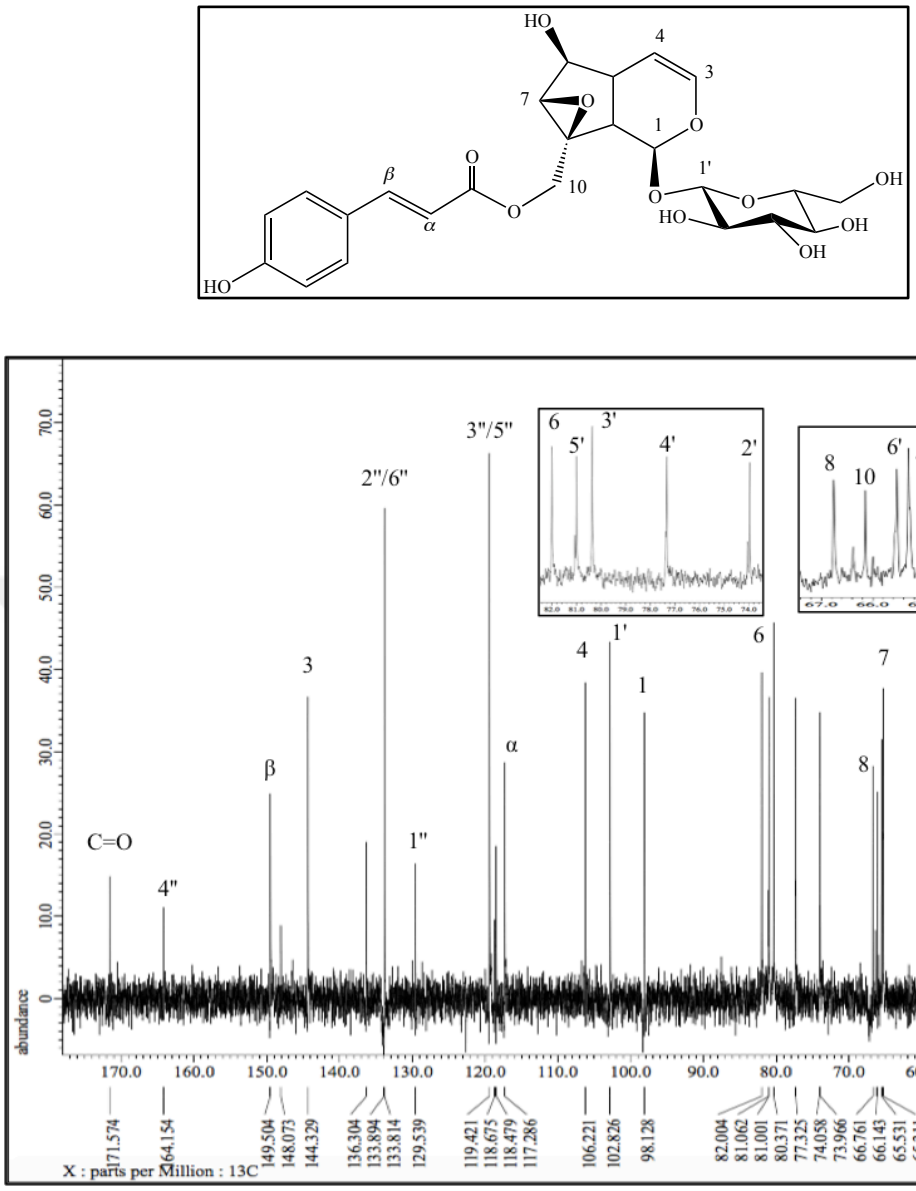




**Şekil 4.6.** Skutellariozit I **[SG-9]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

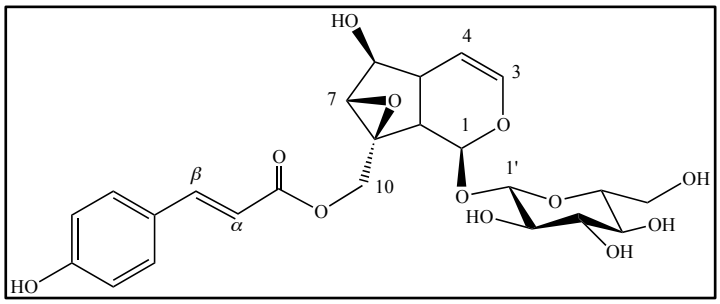


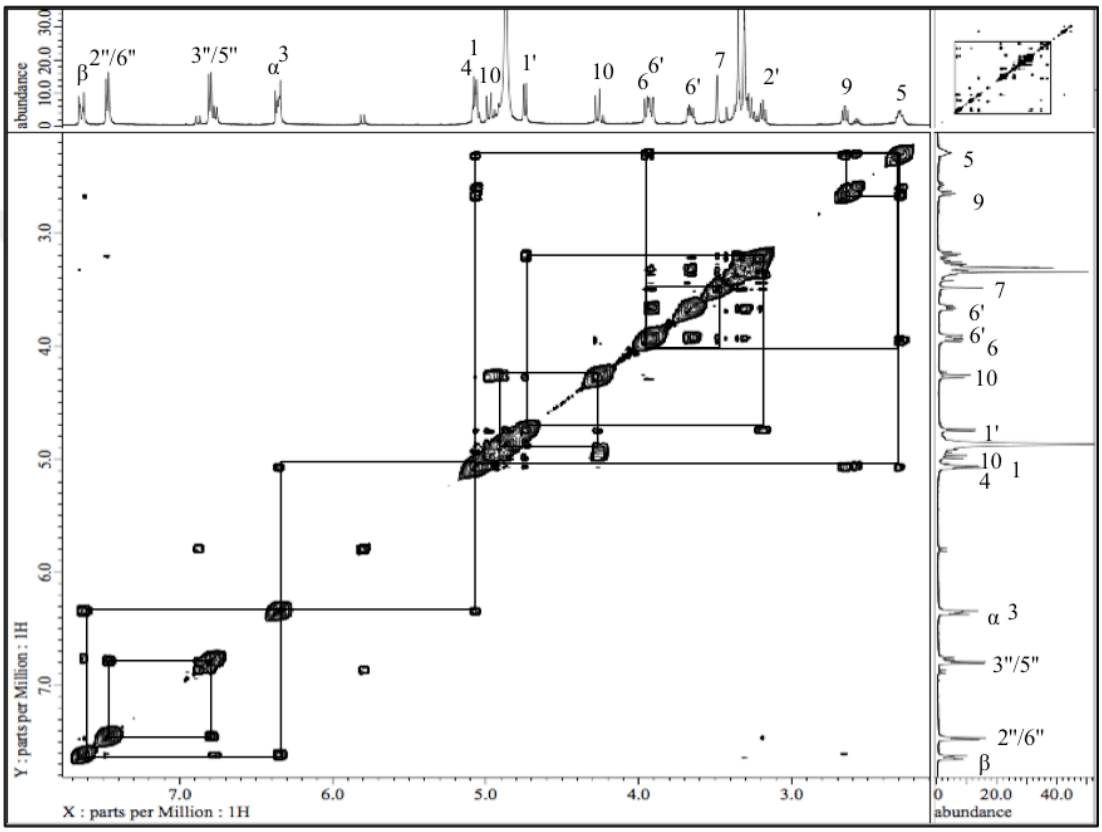




**Şekil 4.7.** Skutellariozit II **[SG-11]**'nin $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

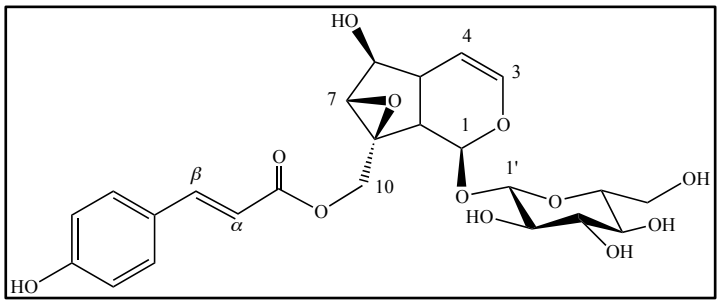


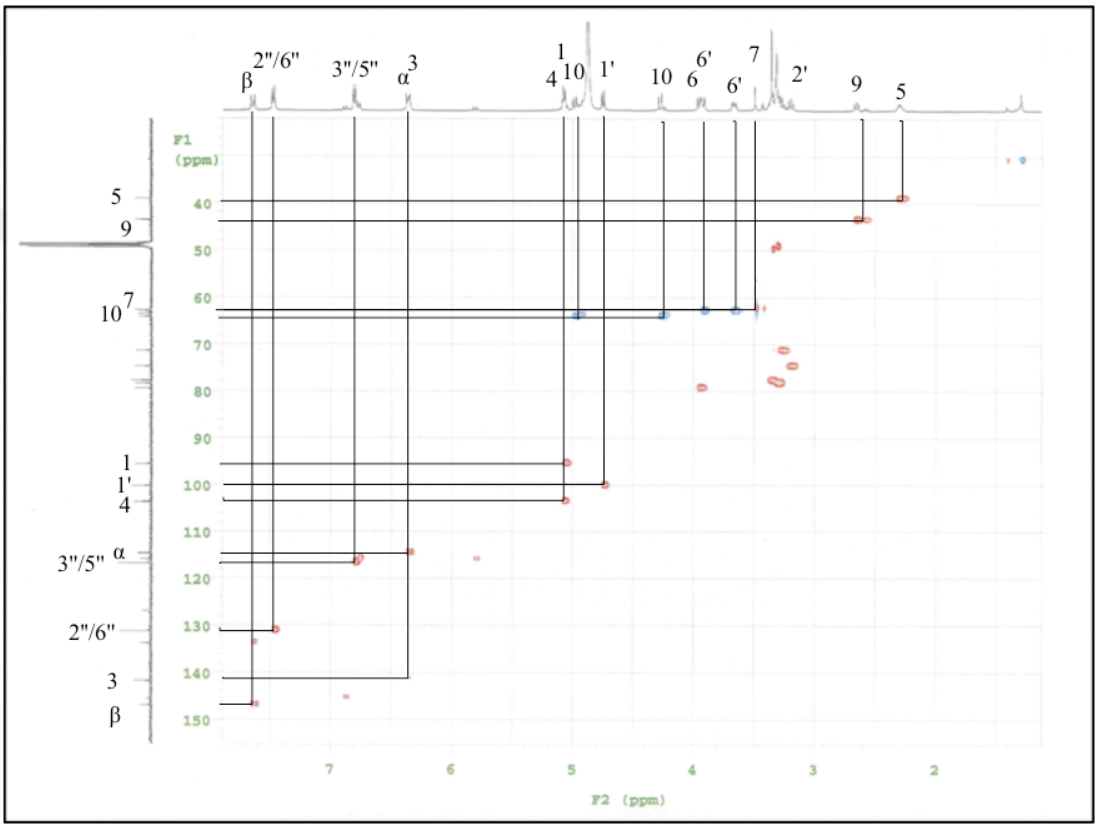

**Şekil 4.8.** Skutellariozit II **[SG-11]**'nin $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).



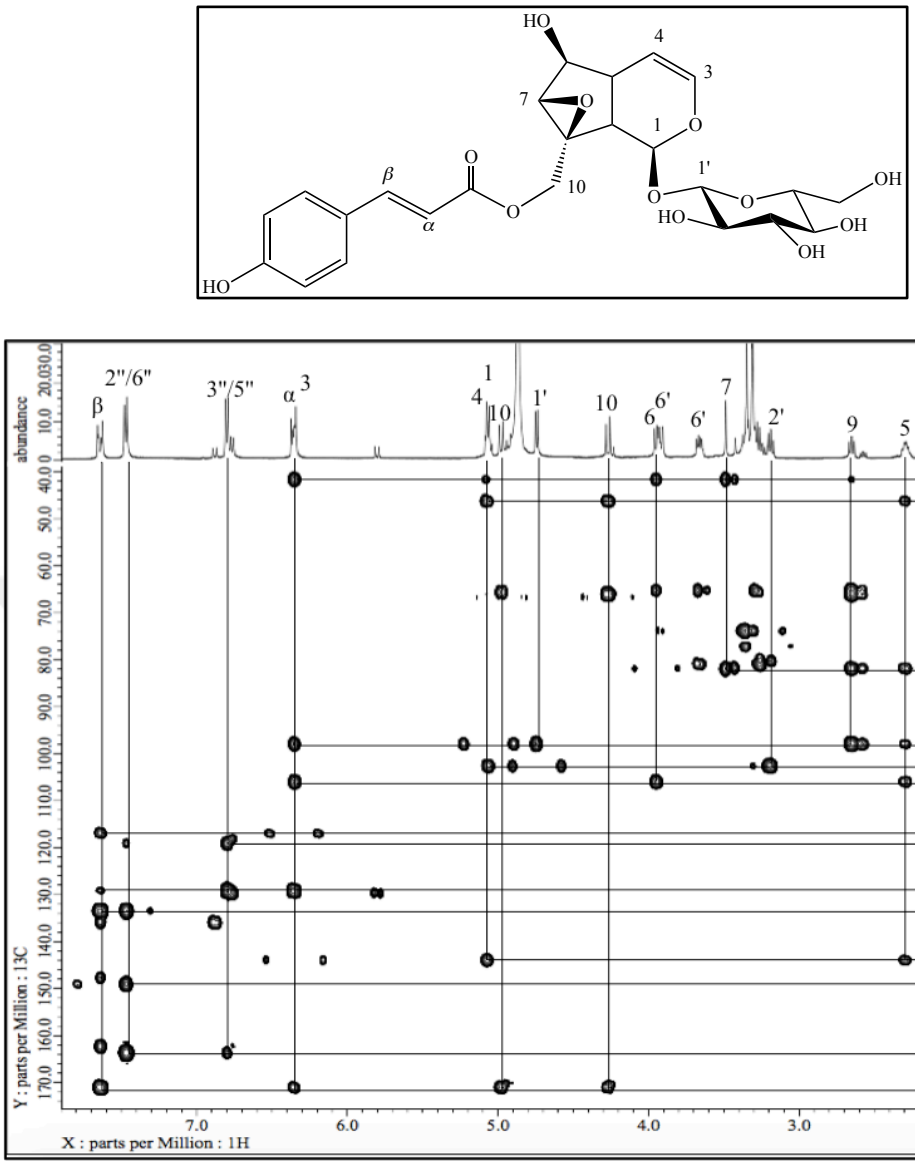




**Şekil 4.9.** Skutellariozit II **[SG-11]**'nin 2D $^{1}H,^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

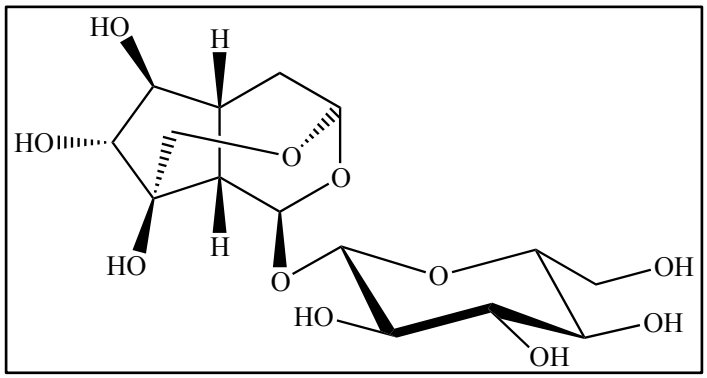



**Şekil 4.10.** Skutellariozit II **[SG-11]**'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.11.** Skutellariozit II **[SG-11]**'nin 2D $^{1}H,^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).




**SKUTELLOZİT [SG-2 = SG-3]**
**$C_{15}H_{24}O_{11}$ (Mol. Ağ.: 380)**

| | |
|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | - |
| ESI-MS (*m/z*) | 438 $[M-H+64]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.4<br>Şekil 4.12 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.4<br>Şekil 4.13 |
| COSY | Şekil 4.14 |
| HSQC | Şekil 4.15 |
| HMBC | Tablo 4.4<br>Şekil 4.16 |
| NOESY | Şekil 4.17 |

## SKUTELLOZİT [SG-2=SG-3]

**SG-2** ve **SG-3** bileşikleri renksiz, amorf katı olarak elde edilmişlerdir. Bileşiklerin İTK analizindeki davranışı iridoit glukoziti olabileceklerini göstermiştir. Bileşiklere ait NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin aynı oldukları tespit edilmiştir.

$^{1}$H ve $^{13}$C NMR spektrumlarında (Tablo 4.4, Şekil 4.12-13) $\delta_H$ 4.69 (d, $J$ = 8 Hz, H-1') ve $\delta_C$ 99.0 (CH, C-1')' deki anomerik proton ve karbon sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin monoglikozidik bir yapıya sahip olduğu ve anomerik protonun kenetlenme sabitinden ($J$ = 8 Hz), bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu anlaşılmaktadır. 62.7-78.2 ppm arasında gözlenen 5 karbon rezonansı ve 3.18-3.87 ppm arasında gözlenen proton sinyalleri yapıda bir heksoz varlığını doğrulamaktadır. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonları ve oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

$^{13}$C NMR spektrumu (Tablo 4.4, Şekil 4.13) incelendiğinde 1 katerner (C), 11 metin (CH) ve 3 metilen ($CH_2$) olmak üzere toplam 15 C rezonansı görülmektedir. Toplam karbon rezonansından glukoza ait olan 6 sinyal çıkarıldığında, aglikonun 9 karbonlu siklopentan-piran iskeletinden meydana geldiği görülmüştür.

$^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde yapıda $\delta_H$ 5.63 (d, $J$ = 2 Hz, H-1) ile $\delta_H$ 5.27 (d, $J$ = 3 Hz, H-3)'de iki asetal protonu; $\delta_H$ 4.06 (d, $J$ = 8 Hz, H-7) ile $\delta_H$ 4.02 (dd, $J$ = 8/2.5 Hz, H-6)'de iki adet oksijenlenmiş metin protonu, $\delta_H$ 3.98 (d, $J$ = 12.5 Hz, $H_2$-10a) ile $\delta_H$ 3.60 (d, $J$ = 12.5 Hz, $H_2$-10b)'da iki oksijenlenmiş metilen protonu, $\delta_H$ 2.54 (gd, $J$ = 10 Hz, H-9) ile $\delta_H$ 2.29 (dd, $J$ = 10/3 Hz, H-5)'da iki metin protonu ve $\delta_H$ 2.44 (dd, $J$ = 14/8 Hz, $H_2$-4$\beta$) ile 1.68 (dd, $J$ = 14/3.5 Hz, $H_2$-4$\alpha$)'de iki metilen protonu gözlenmiştir. $^{1}$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.4, Şekil 4.12-13) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.15) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla $\delta_C$ 93.3 (C-1), $\delta_C$ 95.9 (C-3), $\delta_C$ 74.6 (C-7), $\delta_C$ 85.5 (C-6), $\delta_C$ 62.2 (C-10), $\delta_C$ 48.1 (C-9), $\delta_C$ 35.9 (C-5) ve $\delta_C$ 34.7 (C-4) olarak bulunmuştur.

$^1$H NMR spektrumunda olefinik proton sinyalinin bulunmayışı, 3 ve 4 pozisyonları arasında çifte bağ olmadığını göstermiştir.

H-1 (d, *J* = 2 Hz) sinyali $\delta_H$ 5.63'de gözlenmekte ve COSY spektrumunda (Şekil 4.14) $\delta_H$ 2.54 (gd, *J* = 10 Hz, H-9) metin protonuyla, H-9 protonu ise $\delta_H$ 2.29'deki (dd, *J* = 10/3 Hz, H-5) metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-5 protonunun, $\delta_H$ 2.44 (dd, *J* = 14/8 $H_2$-4*β*)'deki metilen protonu ve $\delta_H$ 4.02 (dd, *J* = 8/2.5 Hz, H-6)'deki oksi metin protonuyla; $H_2$-4*α*'nın ($\delta_H$ 1.68, dd, *J* = 14/3.5 Hz) ise $\delta_H$ 5.27 (d, *J* = 3 Hz, H-3)'deki asetal protonu ile korelasyonları gözlenmiştir. H-7 protonuna ait oksimetin sinyalinin ($\delta_H$ 4.06), $\delta_H$ 4.02 (dd, *J* = 8/2.5 Hz, H-6)'deki oksimetin protonuyla korelasyonu ve H-7 ve H-9 protonlarının başka korelasyon göstermemesi C-8 konumunda proton olmadığına işaret etmektedir.

HMBC spektrumundaki (Tablo 4.4, Şekil 4.16) $H_2$-10a,b ile C-3 ve H-3 ile C-10 arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar C-3 ile C-10 arasında bir eter bağının olduğunu göstermiş ve aglikonun 3 halkalı olduğu anlaşılmıştır.

H-9 ve H-1'in birbirlerinden yarılmamaları bu iki proton arasında az etkileşim bulunduğunu gösterir. Dolayısıyla doğal olarak oluşan iridoit glukozitlerinde H-1 *α* konumunda olduğu için; H-9'un *β* konumunda olduğu söylenebilir. H-9 (*J* = 10 Hz) ile H-5 (*J* = 10/3 Hz) arasındaki benzer kenetlenme sabitleri, H-5'in de *β* konumunda olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda COSY spektrumunda (Şekil 4.14) H-5 ile $H_2$-4*α* ($\delta_H$ 1.68) arasında korelasyon görülmemesi $H_2$-4*α*'nın konumunu doğrulamıştır. NOESY spektrumunda (Şekil 4.17) H-7 ve H-9, H-7 ve H-5 sinyalleri arasındaki korelasyon C-7'ye bağlı hidroksil grubunun *α* konumunda olduğunu, H-7'nin ise *β* konumda olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda H-6 ile $H_2$-4*α* sinyalleri arasındaki korelasyon H-6'nın *α* konumda olduğunu kanıtlamıştır. $H_2$-10b ile H-1 sinyallerinin korelasyonu ise C-3 ile C-10 arasındaki eter bağının *α* konumda olduğunu göstermiştir.

HMBC spektrumunda tespit edilen (Tablo 4.4, Şekil 4.16) H-1'/C-1 ve H-1/C-1' korelasyonları *β*-glukoz ünitesinin C-1 pozisyonundan bağlı olduğunu göstermektedir. $H_2$-10 ile C-8 ve C-3 arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyonlar ise 3. halkanın yerini doğrulamıştır.

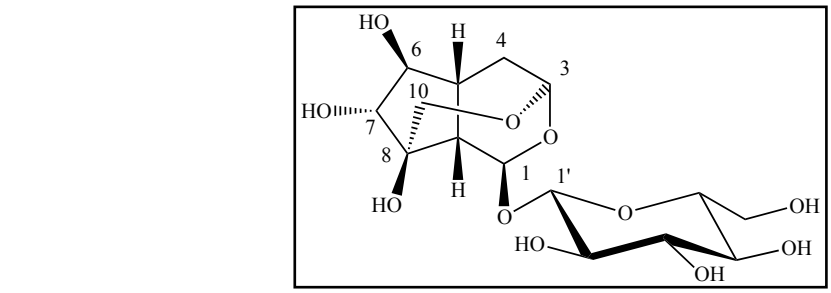
**SG-2 (=SG-3)** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC, NOESY ve HMBC spektrumları yardımıyla skutellozit olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik

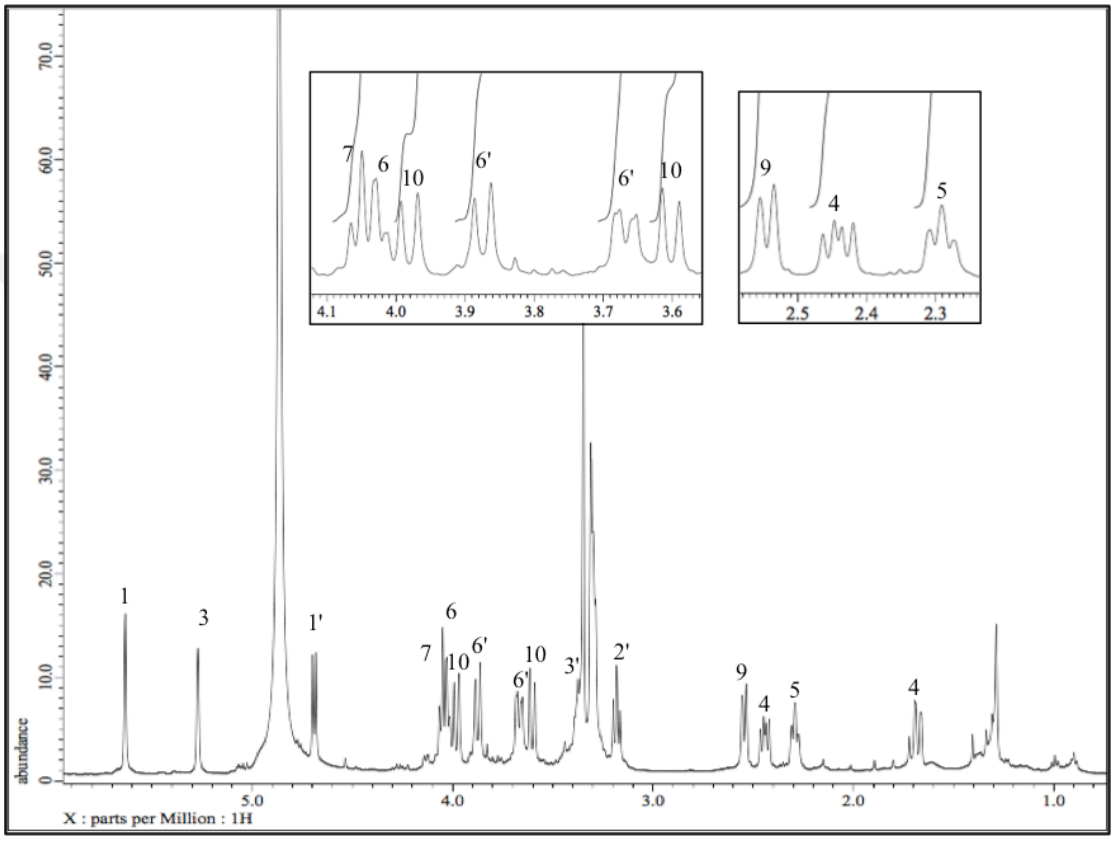
bulgular literatürde skutellozit için verilen değerlerle uyum göstermektedir (32). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (32).

**Tablo 4.4.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

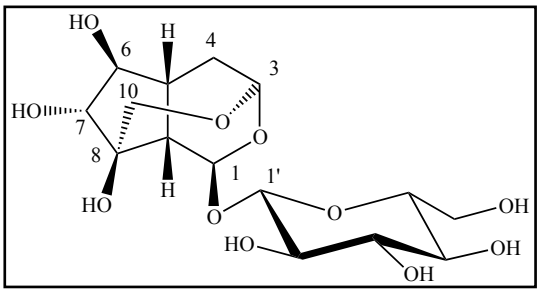
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
|---|---|---|---|---|---|
| Aglikon | | | | | |
| 1 | CH | 93.3 | 5.63 d | (2) | C-1', C-3, C-5 |
| 3 | CH | 95.9 | 5.27 d | (3) | C-1, C-5, C-10 |
| 4 | $CH_2$ | 34.7 | 2.44 dd | (14/8) | C-3, C-5, C-6 |
| | | | 1.68 dd | (14/3.5) | C-6, C-9 |
| 5 | CH | 35.9 | 2.29 dd | (10/3) | C-3, C-4, C-6, C-8, C-9 |
| 6 | CH | 85.5 | 4.02 dd | (8/2.5) | C-4, C-7, C-8 |
| 7 | CH | 74.6 | 4.06 d | (8) | C-6, C-8, C-10 |
| 8 | C | 80.0 | | | |
| 9 | CH | 48.1 | 2.54 gd | (10) | C-1, C-4, C-5, C-8, C-10 |
| 10 | $CH_2$ | 62.2 | 3.98 d | (12.5) | C-3, C-7, C-8, C-9 |
| | | | 3.60 d | (12.5) | C-3, C-7, C-8 |
| Glukoz | | | | | |
| 1' | CH | 99.0 | 4.69 d | (8) | C-1, C-3' |
| 2' | CH | 74.7 | 3.18 dd | (8/9) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 78.2 | 3.28-3.37† | | C-2', C-4' |
| 4' | CH | 71.6 | 3.28-3.37† | | C-3', C-5' |
| 5' | CH | 78.2 | 3.28-3.37† | | C-4' |
| 6' | $CH_2$ | 62.7 | 3.87 dd | (12/2) | C-4' |
| | | | 3.66 dd | (12/6) | C-5' |

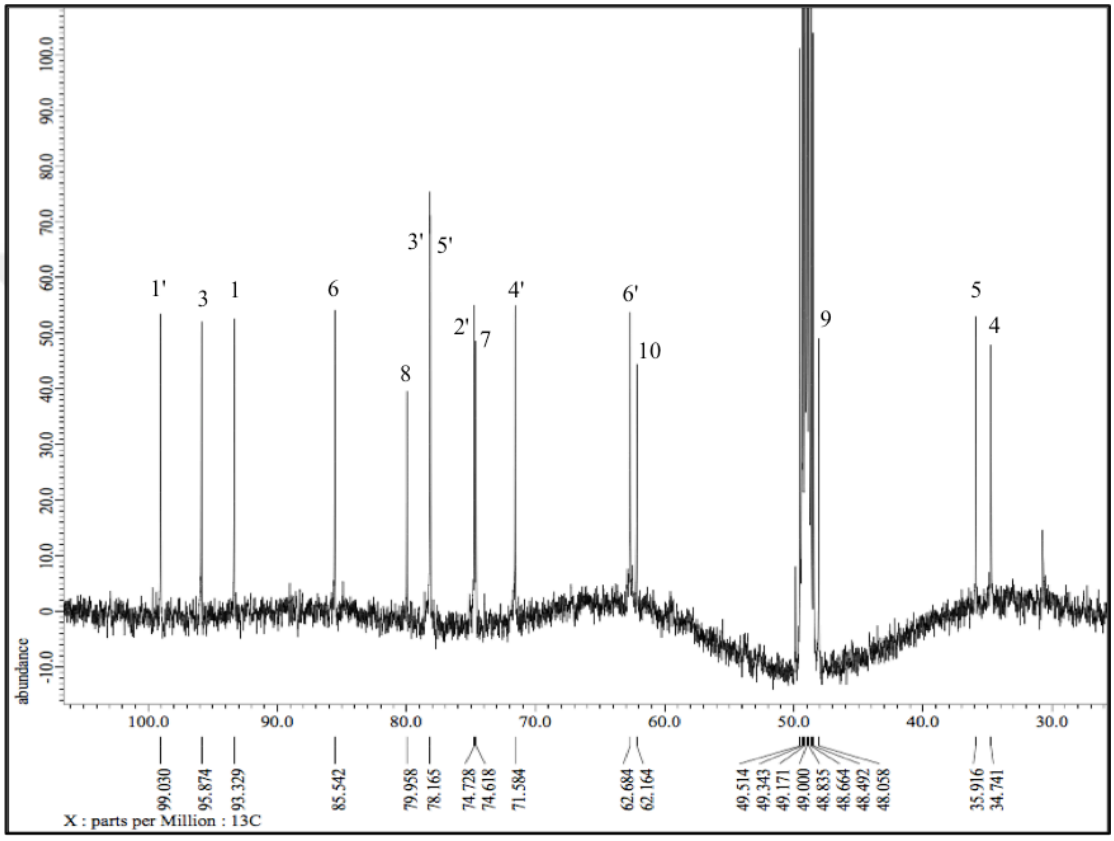
*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.



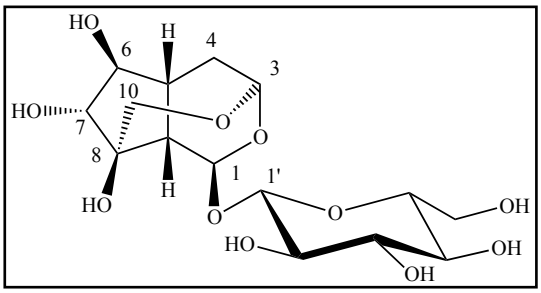



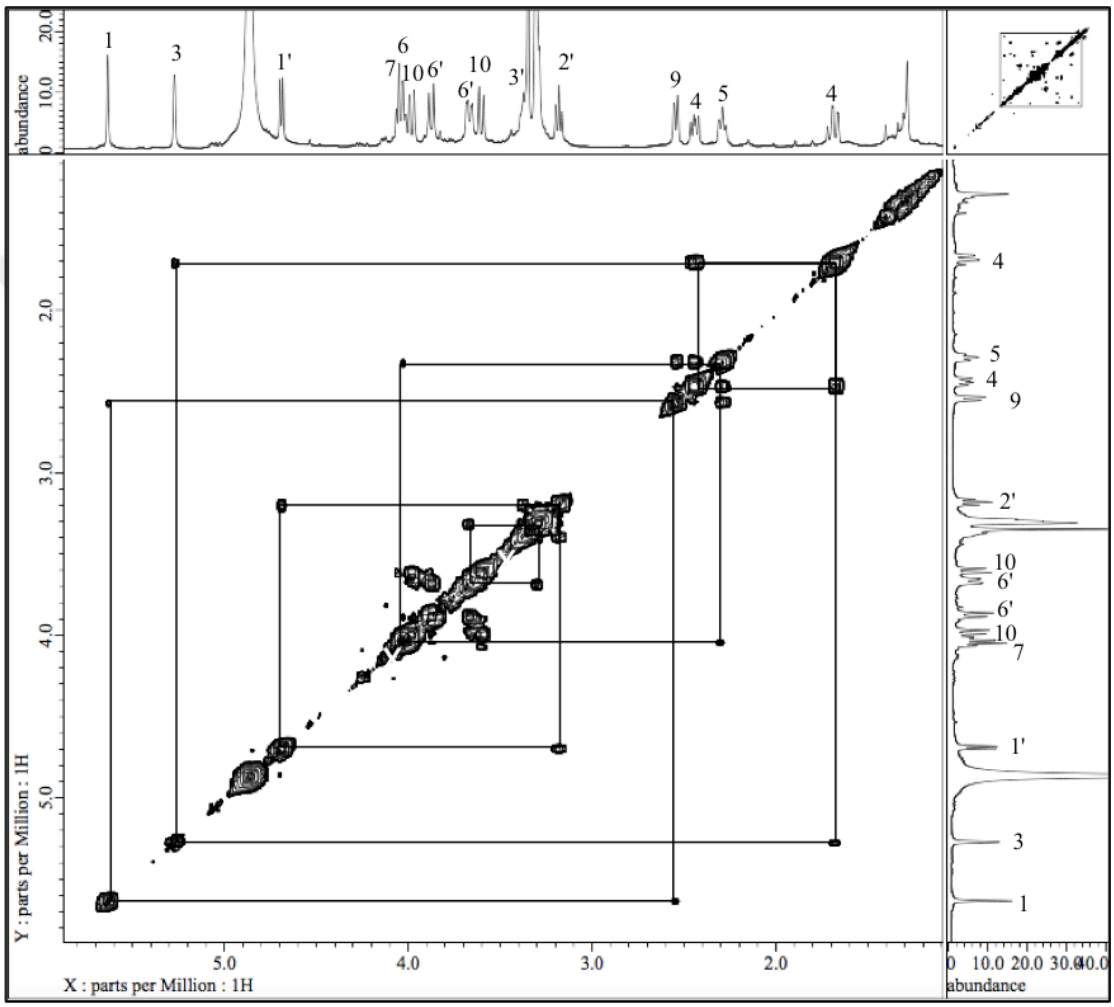

**Şekil 4.12.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).



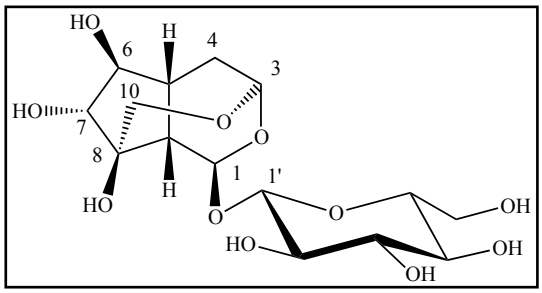



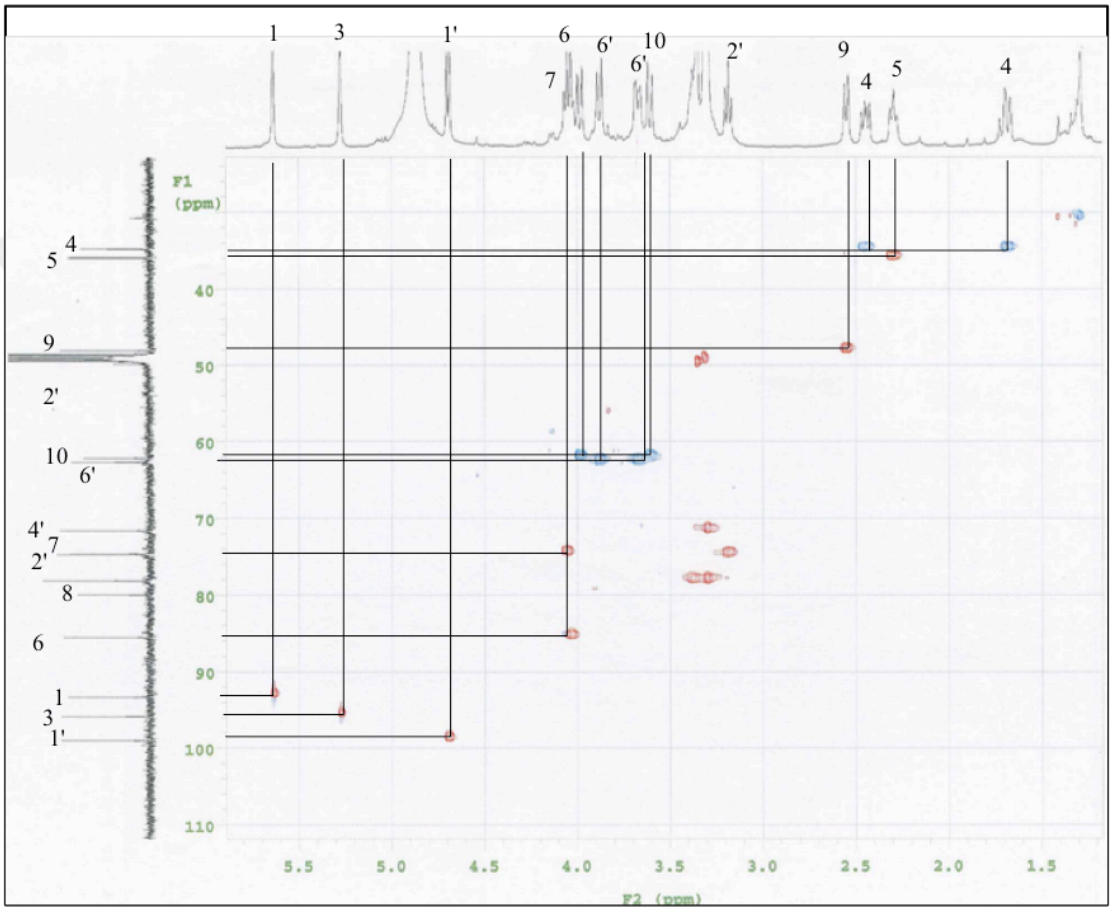

**Şekil 4.13.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).



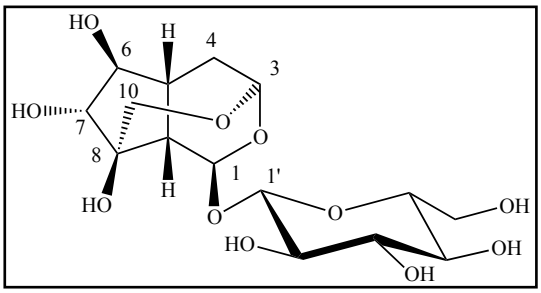



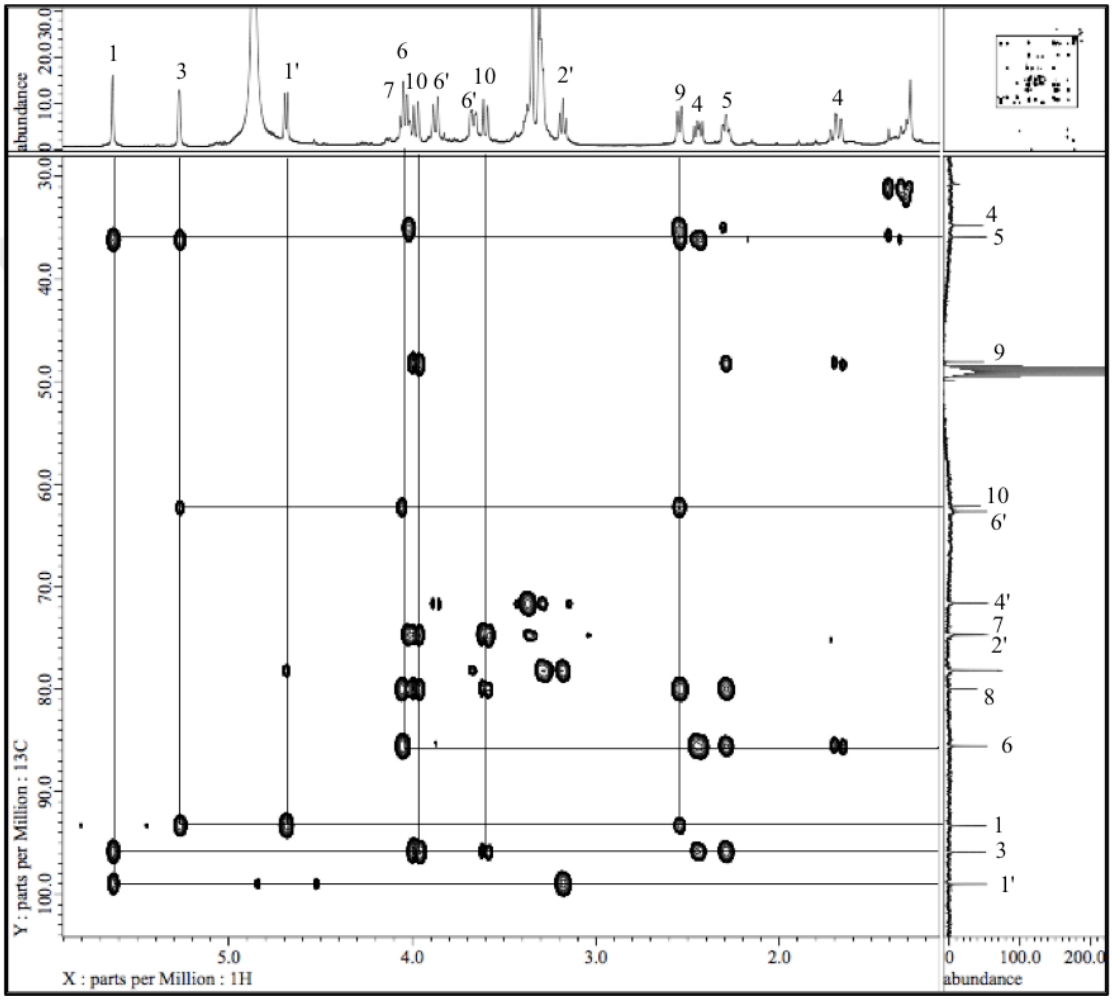

**Şekil 4.14.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



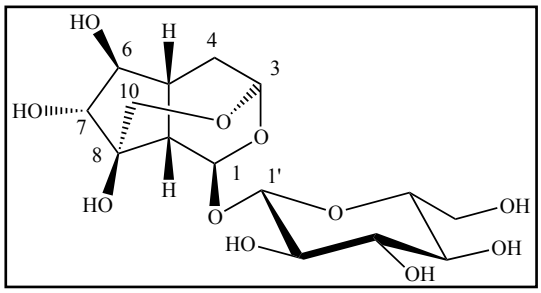



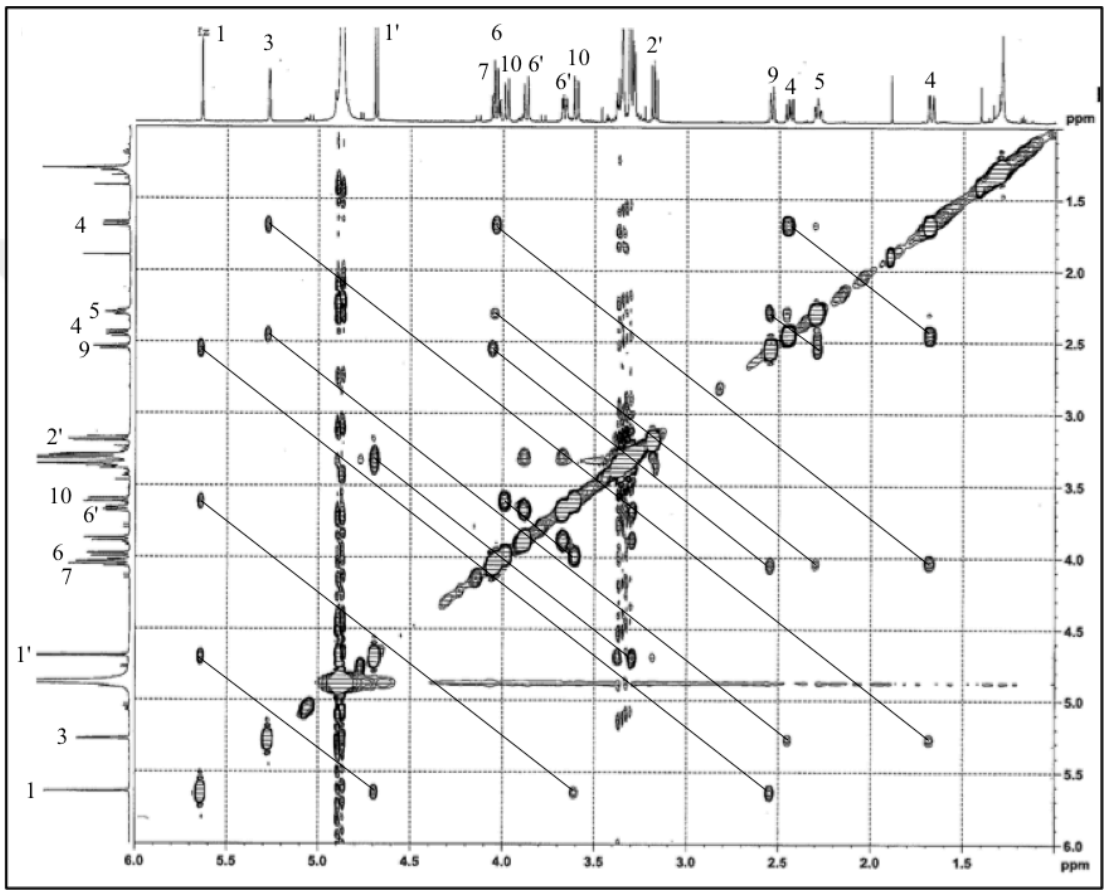

**Şekil 4.15.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).



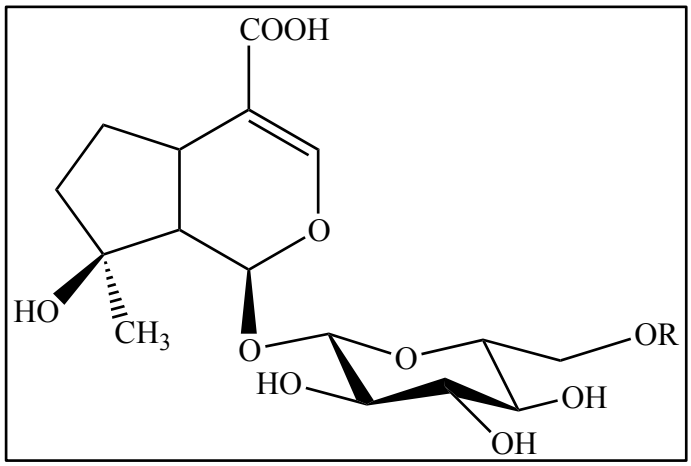




**Şekil 4.16.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]** 'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).




**Şekil 4.17.** Skutellozit **[SG-2 = SG-3]**'in NOESY spektrumu.




**SG-16 ( = SG-4a)** **R:** *E*-Kafeoil
**SG-5** **R:** *E-p*-Kumaroil

**6'-*O*-*E*-KAFEOİL MUSSENOZİDİK ASİT [SG-16 = SG-4a]**
**$C_{25}H_{30}O_{13}$ (Mol. Ağ.: 538)**

**ALBİDOZİT [SG-5]**
**$C_{25}H_{30}O_{12}$ (Mol. Ağ.: 522)**

| | **SG-16 ( = SG-4a)** | **SG-5** |
|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 240, 328 | 239, 312 |
| ESI-MS (*m/z*) | 537 $[M - H]^-$ | 520.8 $[M - H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.5<br>Şekil 4.18 | Tablo 4.5<br>Şekil 4.23 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.5<br>Şekil 4.19 | Tablo 4.5<br>Şekil 4.24 |
| COSY | Şekil 4.20 | Şekil 4.25 |
| HSQC | Şekil 4.21 | Şekil 4.26 |
| HMBC | Tablo 4.5<br>Şekil 4.22 | Tablo 4.5<br>Şekil 4.27 |

## 6'-*O*-*E*-KAFEOİL MUSSENOZİDİK ASİT [SG-4a=SG-16]
## ALBİDOZİT [SG-5]

**SG-4, SG-5** ve **SG-16** bileşikleri renksiz, amorf katı bileşikler olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin İTK analizindeki davranışları iridoit glukoziti olabileceklerini göstermiştir. Ultraviyole spektrumlarında ise 4-sübstitüe iridoit glukozitleri için karakteristik olan absorbsiyon bantları gözlenmiştir.

$^{1}$H ve $^{13}$C NMR spektrumlarındaki sinyaller değerlendirildiğinde bileşiklerin, aromatik asitle esterleşmiş bir $\beta$-glukoz bulunduran iridoit glikozitleri olabilecekleri düşünülmüştür.

**SG-4** bileşiğine ait $^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde, **SG-4** kodlu bileşiğin 2 farklı iridoit esterinin 2:1 oranında bir karışımı olduğu anlaşılmıştır. Karışımdaki majör bileşiğe **[SG-4a]**, minör bileşiğe ise **[SG-4b]** kodu verilmiştir. $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının değerlendirilmesi ile her iki bileşik de ayrı ayrı tanımlanabilmiştir. **SG-16** kodlu bileşiğin saf ve **SG-4a** ile aynı bileşik olması sebebiyle, yapı tayini çalışmaları **SG-16**'ya ait spektrumlar üzerinden anlatılmıştır.

**SG-16** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 537 $[M - H]^-$'de gözlenen pik $^{13}$C NMR bulguları (Tablo 4.5, Şekil 4.19) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{25}H_{30}O_{13}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

$^{1}$H ve $^{13}$C NMR spektrumlarında (Tablo 4.5, Şekil 4.18-19) $\delta_H$ 4.72 (d, $J$ = 8 Hz, H-1') ve $\delta_C$ 99.8 (C-1')' deki anomerik proton ve karbon sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin monoglikozidik bir yapıya sahip olduğu ve anomerik protonun kenetlenme sabitinden ($J$ = 8 Hz), bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu anlaşılmaktadır. 64.1-77.9 ppm arasında gözlenen 5 karbon rezonansı ve 3.23-4.52 ppm arasında gözlenen proton sinyalleri yapıda bir heksoz varlığını doğrulamaktadır. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

$^{13}$C NMR ve HSQC spektrumu (Tablo 4.5, Şekil 4.19, 4.21) incelendiğinde; 7 katerner (C), 15 metin (CH) ve 3 metilen ($CH_2$) olmak üzere toplam 25 C rezonansı görülmektedir.

$^{13}$C NMR spektrumunda (Şekil 4.19) $\delta_C$ 30.9 ve 40.1'de iki adet sinyal gözlenmiştir. HSQC spektrumunun da yardımıyla bu sinyallerin metilen karbonu olduğu anlaşılmıştır. $^1$H NMR spektrumunda (Şekil 4.18) bunlara karşılık gelen rezonanslar $\delta_H$ 2.26 ile 1.36 (m, $H_2$-6) ve $\delta_H$ 1.67 (m, $H_2$-7) olarak bulunmuştur. $^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 1.30'da singlet olarak gözlenen 3 proton değerindeki sinyalin, komşuluğunda bir OH grubu bulunan C-8'den sübstitüe bir metil grubu olduğu düşünülmüştür.

$^1$H NMR spektrumunda (Şekil 4.18) $\delta_H$ 7.38'de gözlenen sinyal H-3 olarak yorumlanmıştır. Bu sinyalin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 5.24'de (d, $J$ = 5.5 Hz) gözlenmekte ve COSY spektrumunda (Şekil 4.20) $\delta_H$ 2.12 [dd (t), $J$ = 5.5, H-9] metin protonuyla, H-9 protonu ise $\delta_H$ 3.17'deki (m, H-5) metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-5 protonunun ($\delta_H$ 3.17), $\delta_H$ 2.26 ile 1.36 (m, $H_2$-6)'daki metilen protonlarıyla korelasyonu C-4 konumunun sübstitüe olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Bileşiğin $^1$H NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta_H$ 7.03-6.77 arasında, ABX sistemi şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali [7.03 (gs, H-2"), 6.93 (gd, $J$ = 8.5 Hz, H-6"), 6.77 (d, $J$ = 8 Hz, H-5")] ile $\delta_H$ 6.27 (d, $J$ = 16, H-$\alpha$) ve $\delta_H$ 7.56 (d, $J$ = 16, H-$\beta$)'de AB sistem şeklinde 2 olefinik proton sinyali görülmüştür. $^{13}$C NMR spektrumunda da olefinik karbonlar sırasıyla $\delta_C$ 114.8 ve 147.3'de gözlenmiştir. Bu olefinik proton ve karbonlar, ABX sistemi şeklinde gözlenen proton ve karbon sinyalleri ve $\delta_C$ 169.0 da gözlenen katerner karbonil sinyali ile birlikte değerlendirildiğinde; yapıda kafeik asit bulunduğu düşünülmüştür. Olefinik protonların kenetlenme sabitlerinden ($J$ = 16 Hz) aromatik asitin *trans*-kafeik asit olduğu belirlenmiştir. $^1$H NMR spektrumunda, $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.52 gd, $J$ = 12 Hz ve $\delta_H$ 4.37 dd, $J$ = 12/6 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve $^{13}$C NMR spektrumunda, C-6' sinyalinin ($\delta_C$ 64.1, $CH_2$) yaklaşık 2.5 ppm düşük, C-5' sinyalinin ($\delta_C$ 75.7, CH) ise yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi, esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

HMBC spektrumunda (Tablo 4.5, Şekil 4.22), H-3/C-11, H-1/C-1', H-6'/C=O, arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; karboksilik asit, glukoz ve kafeik asitin bağlanma yerlerini doğrulamıştır.

**SG-16 (= SG-4a)** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-kütle spektrumları yardımıyla 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde verilen değerlerle uyum göstermektedir (35). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (35). Çalışmamız bileşiğin doğadan elde edilişi ile ilgili ikinci kayıttır.

**SG-5** bileşiğinin $^{1}$H NMR bulguları 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.5, Şekil 4.23), aglikon ve oz ünitesinin benzer olduğu ve farklılığın açil kısmında olduğu görülmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.63 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$) ve 6.34 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.45 (d, $J$ = 9 Hz, H-2"/6") ve 6.80 (d, $J$ = 8.5 Hz, H-3"/5") ppm'de yine bir AB sistem şeklinde görülen, toplam 4H değerindeki rezonanslar, açil kısmın *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri, *trans* izomer için karakteristiktir. $^{1}$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.5, Şekil 4.24) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.26) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla açil kısmı için $\delta_C$ 146.9 (C-$\beta$), 115.9 (C-$\alpha$), 131.2 (C-2"/C-6"), 116.9 (C-3"/C-5") olarak bulunmuştur. Ayrıca, $\delta_C$ 169.0 da gözlenen katerner karbonil sinyali de yapıda bir asit bulunduğunu doğrulamıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda , $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.51 dd, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.37 dd, $J$ = 12/6 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve $^{13}$C NMR spektrumunda, C-6' sinyalinin ($\delta_C$ 64.7, $CH_2$) yaklaşık 2.5 ppm düşük, C-5' sinyalinin ($\delta_C$ 75.6, CH) ise yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi esterleşmenin 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asitte olduğu gibi C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. Ayrıca HMBC spektrumundaki (Tablo 4.5, Şekil 4.27) $H_2$-6' ile *p*-kumarik asitin karboniline ait karbon ($\delta_C$ 169.0) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, asitin glukozun 6' konumundan bağlı olduğunu kanıtlamıştır.

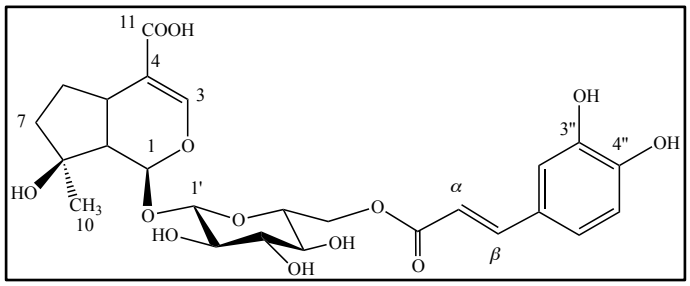
Bu bulgular ışığında, **SG-5**'in 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil mussenozidik asit yapısındaki albidozit olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler literatürde albidozit için verilen değerlerle uyumluluk göstermiştir (31). Bu bileşik daha önce *Scutellaria*

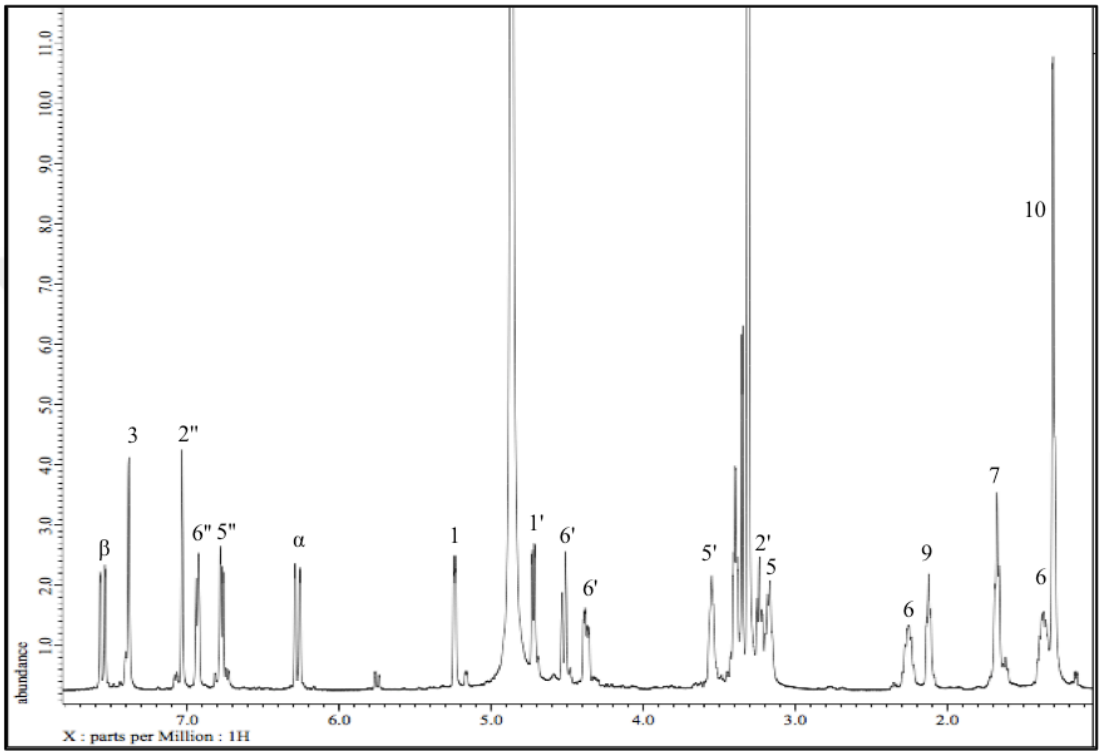
*albida* subsp. *albida, S. albida* subsp. *colchica, S. goulimyi, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (31-34).

**Tablo 4.5.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]** ve albidozit **[SG-5]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

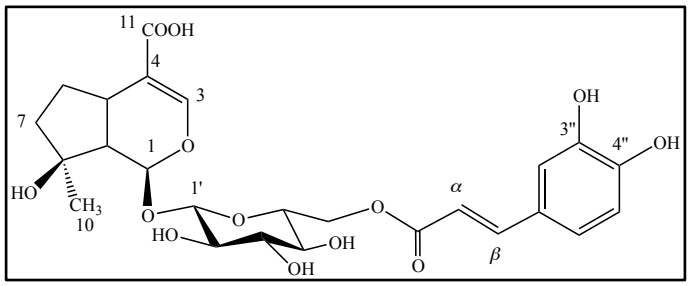
| | | **SG-16 (= SG-4)** | | | **SG-5** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | |
| 1 | CH | 95.6 | 5.24 d | (5.5) | 95.1 | 5.21 d | (5) | C-1′, C-3[a], C-5[a] |
| 3 | CH | 151.6 | 7.38 s | | 151.4 | 7.17 s | | C-1, C-4, C-5, C-11 |
| 4 | C | 115.1 | | | 114.8 | | | |
| 5 | CH | 33.2 | 3.17 m | | 34.0 | 3.22 m | | C-1, C-3[a], C-4, C-6, C-9 |
| 6 | $CH_2$ | 30.9 | 2.26 m | | 31.0 | 2.24 m | | C-5[a], C-7[a] |
| | | | 1.36 m | | | 1.39 m | | C-4, C-5, C-7, C-8 [a] |
| 7 | $CH_2$ | 40.1 | 1.67 m | | 40.2 | 1.64 m | | C-5, C-6[a], C-8, C-9[a], C-10[a] |
| 8 | C | 81.0 | | | 81.0 | | | |
| 9 | CH | 52.2 | 2.12 dd (t) | (5.5) | 52.6 | 2.11 dd | (8.5/5) | C-1, C-5[a], C-8 |
| 10 | $CH_3$ | 25.0 | 1.30 s | | 25.1 | 1.41 s | | C-7, C-8, C-9 |
| 11 | C | 171.4 | | | 176.2 | | | |
| Glukoz | | | | | | | | |
| 1' | CH | 99.8 | 4.72 d | (8) | 99.7 | 4.70 d | (8) | C-1 |
| 2' | CH | 74.8 | 3.23 t | (8) | 74.8 | 3.22 t | (8) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 77.9 | 3.39 t | (9) | 77.8 | 3.40 t | (9) | C-4' |
| 4' | CH | 71.7 | 3.35[†] | | 71.7 | 3.38[†] | | C-3' |
| 5' | CH | 75.7 | 3.55 m | | 75.6 | 3.55 m | | |
| 6' | $CH_2$ | 64.1 | 4.52 gd | (12) | 64.7 | 4.51 dd | (12/2) | C=O |
| | | | 4.37 dd | (12/6) | | 4.37 dd | (12/6) | C=O |
| Açil kısmı | | | | | | | | |
| 1" | C | 127.6 | | | 126.9 | | | |
| 2" | CH | 115.1 | 7.03 gs | | 131.2 | 7.45 d | (9) | C-*β*[b], C-3"[a], C-4", C-6"[a] |
| 3" | C | 146.8 | | | 116.9 | 6.80 d | (8.5) | C-1"[b], C-5"[b], C-4"[b] |
| 4" | C | 149.7 | | | 161.6 | | | |
| 5" | CH | 116.5 | 6.77 d | (8) | 116.9 | 6.80 d | (8.5) | C-1", C-3", C-4" |
| 6" | CH | 123.1 | 6.93 gd | (8.5) | 131.2 | 7.45 d | (9) | C-*β*[b], C-2", C-3"[a], C-4" |
| *α* | CH | 114.8 | 6.27 d | (16) | 115.9 | 6.34 d | (16) | C-1", C=O |
| *β* | CH | 147.3 | 7.56 d | (16) | 146.9 | 7.63 d | (16) | C-2", C-6", C=O |
| C=O | | 169.0 | | | 169.0 | | | |

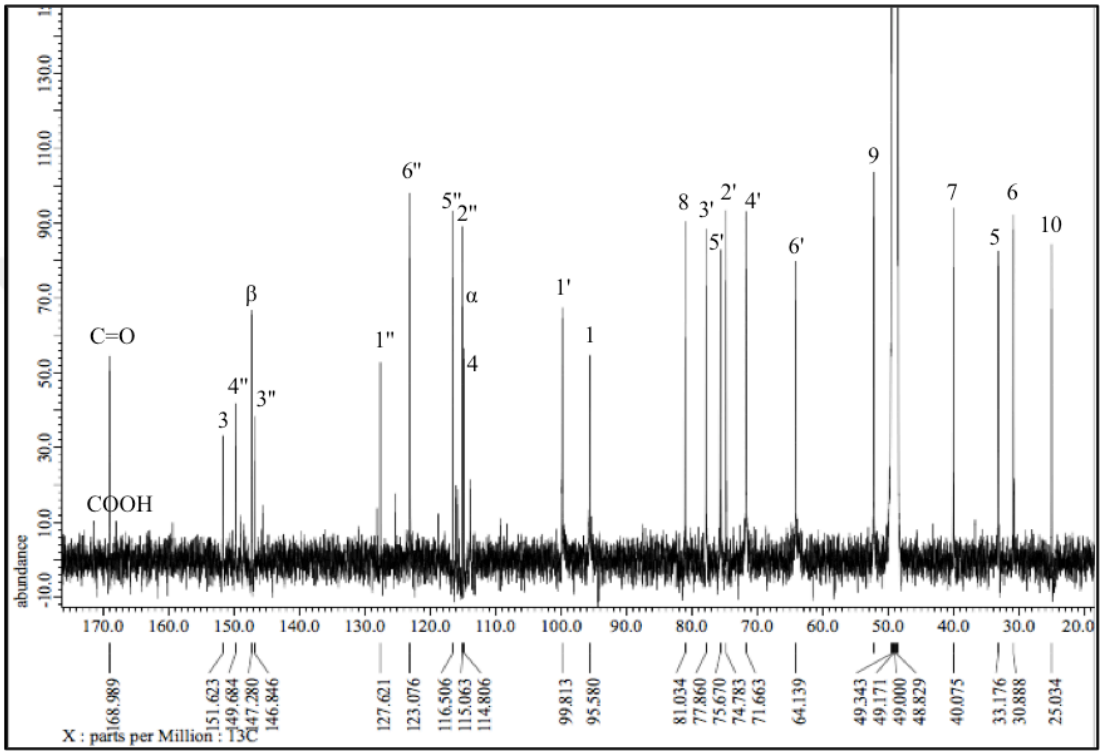
*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
[†]Girişim nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.
[a]Sadece **SG-16 (=SG-4a)**'ya ait korelasyon, [b]Sadece **SG-5**'e ait korelasyon



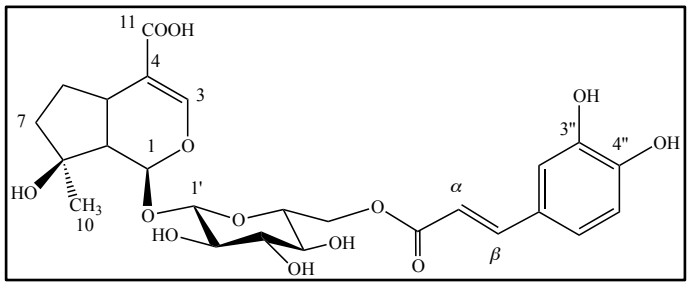



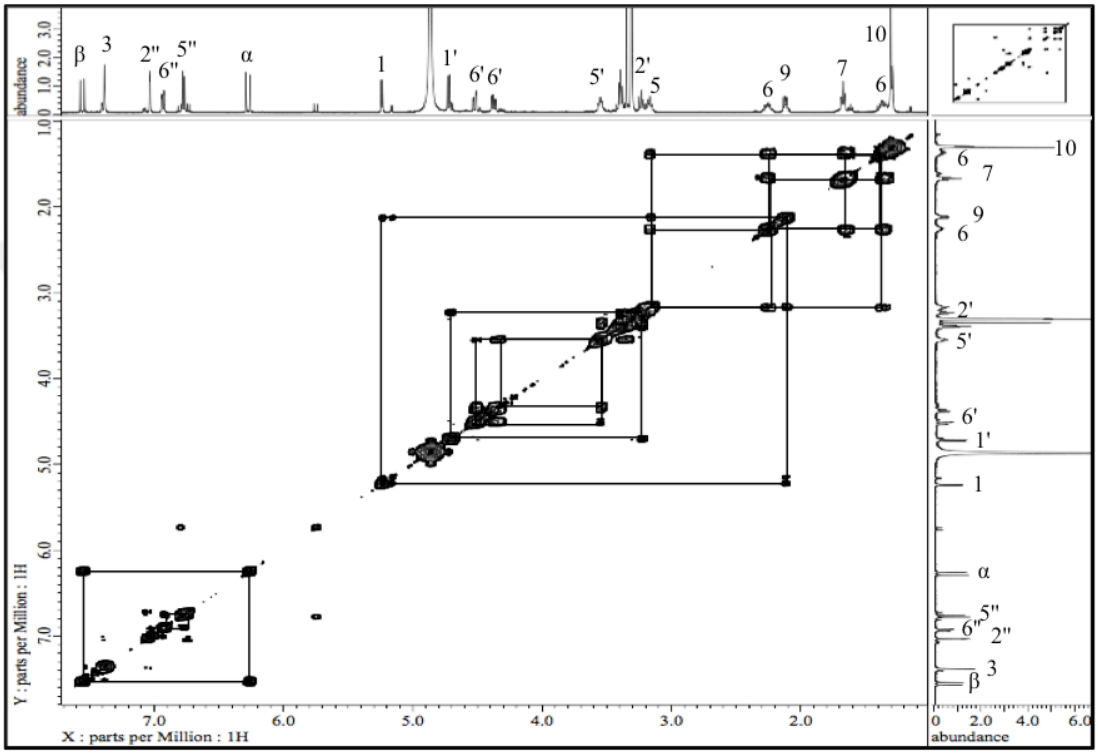

**Şekil 4.18.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]**'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).



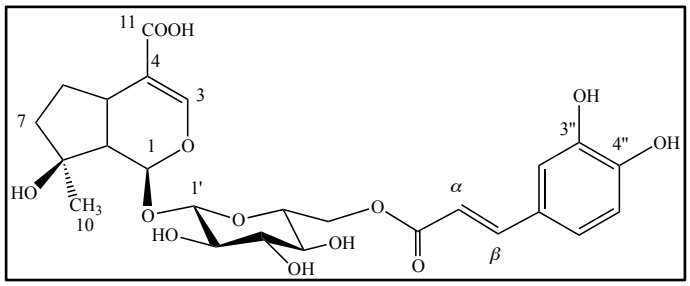



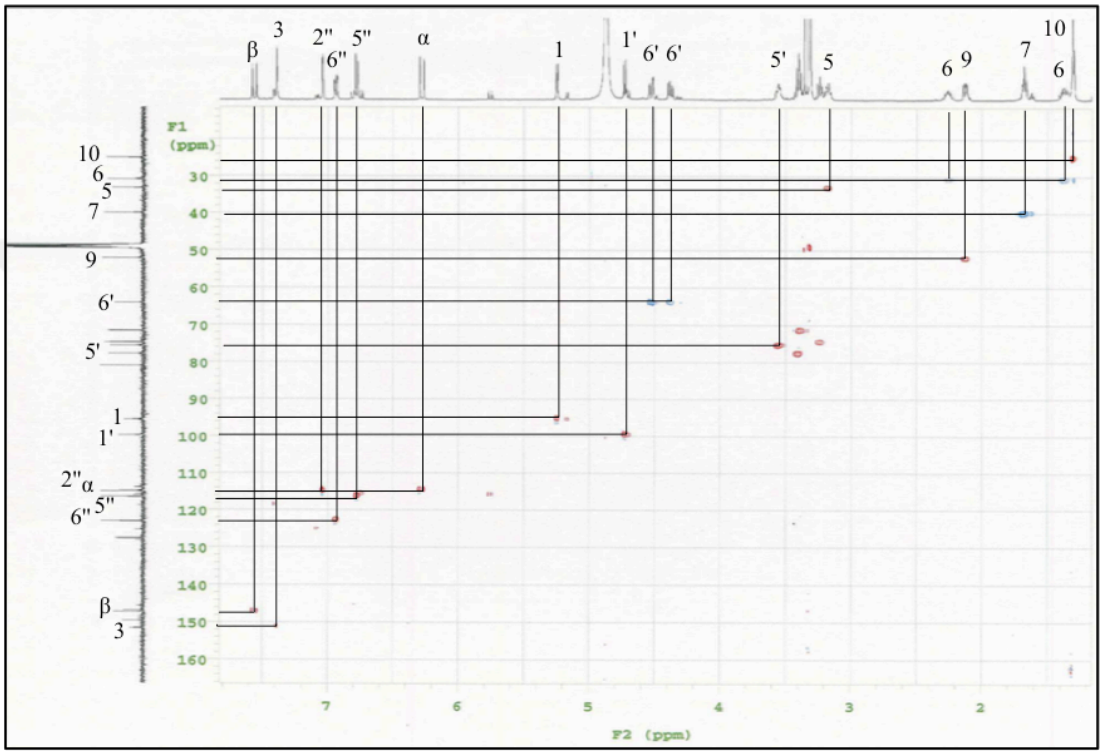

**Şekil 4.19.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).



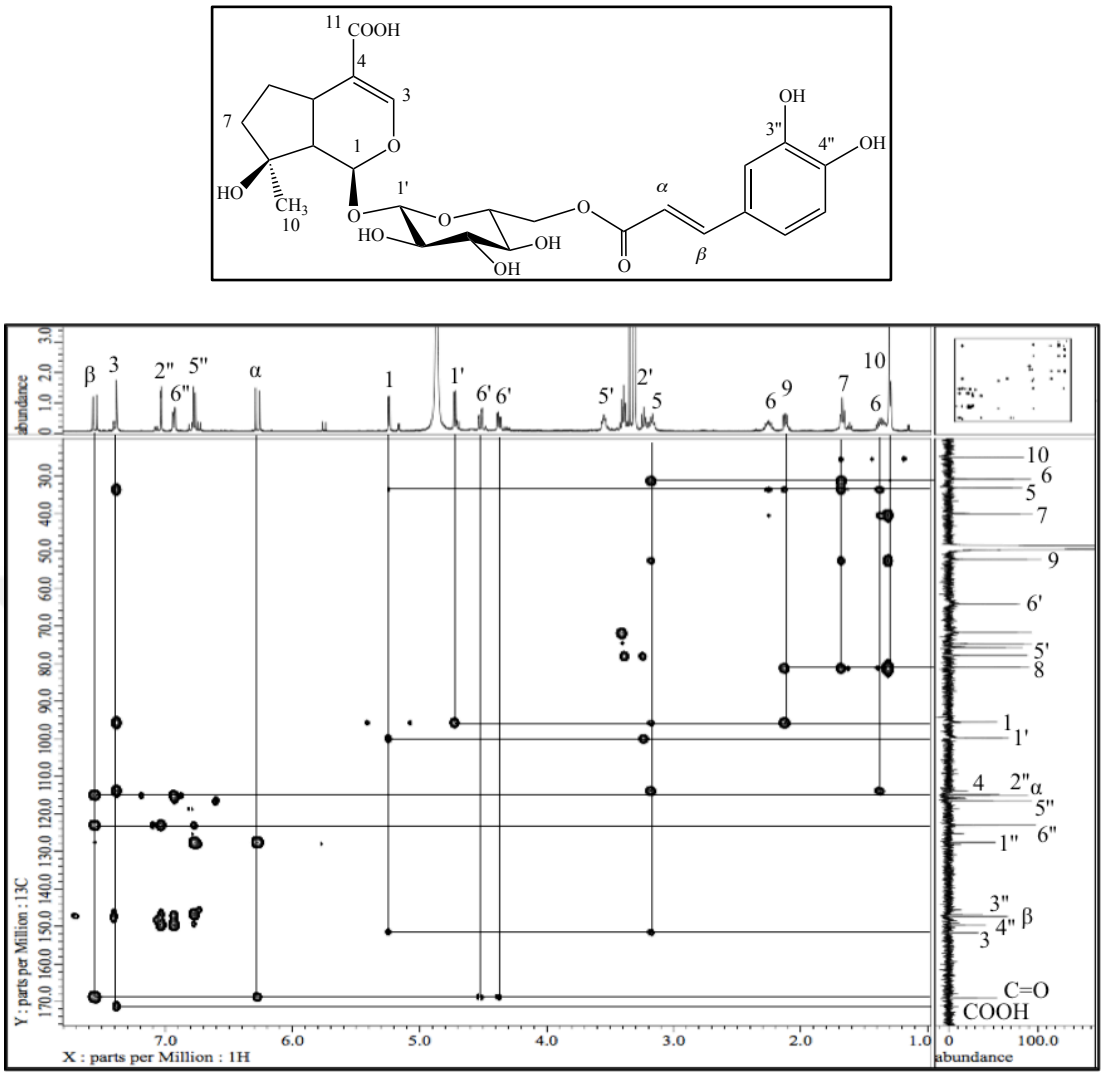




**Şekil 4.20.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

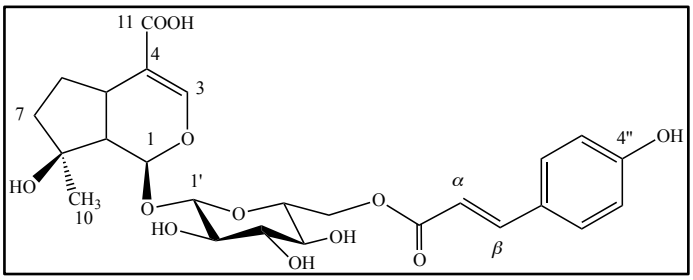


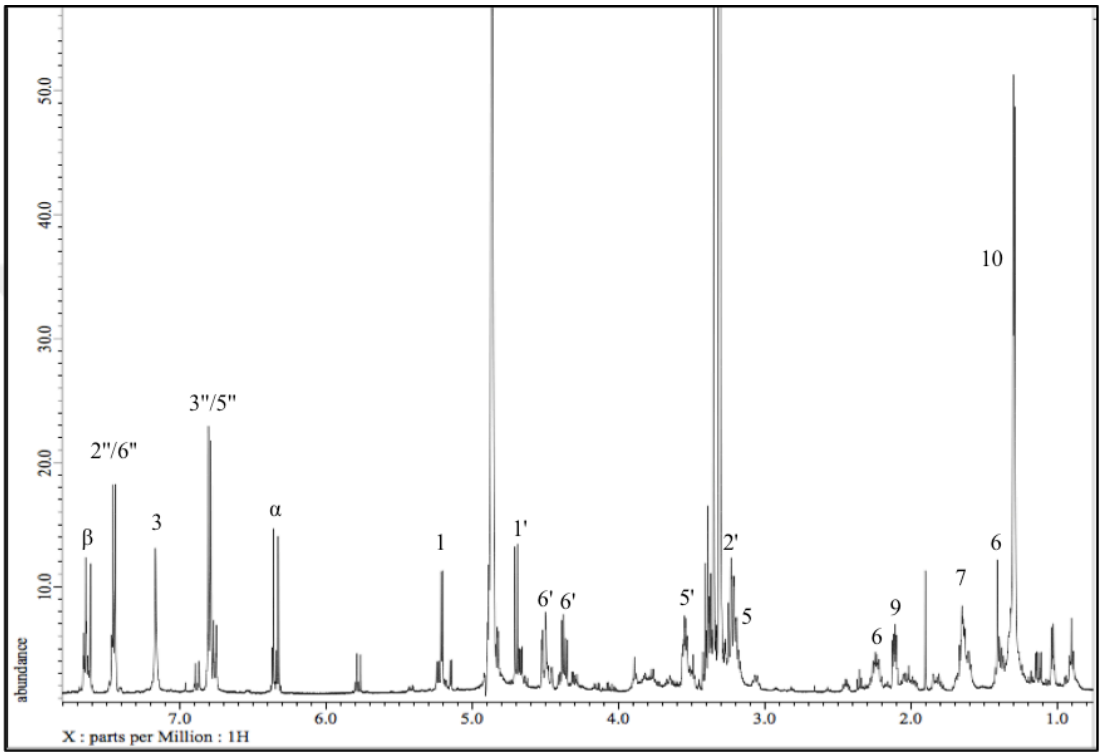




**Şekil 4.21.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).

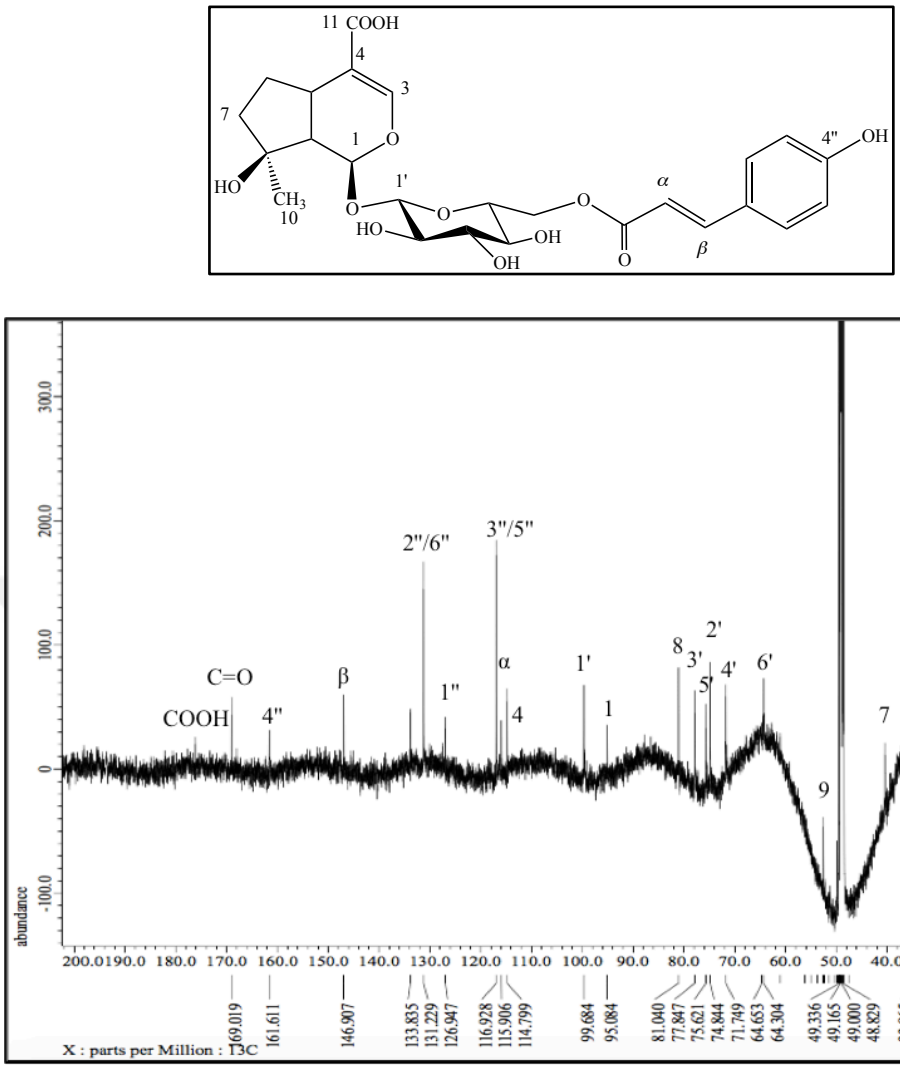



**Şekil 4.22.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 = SG-4a]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

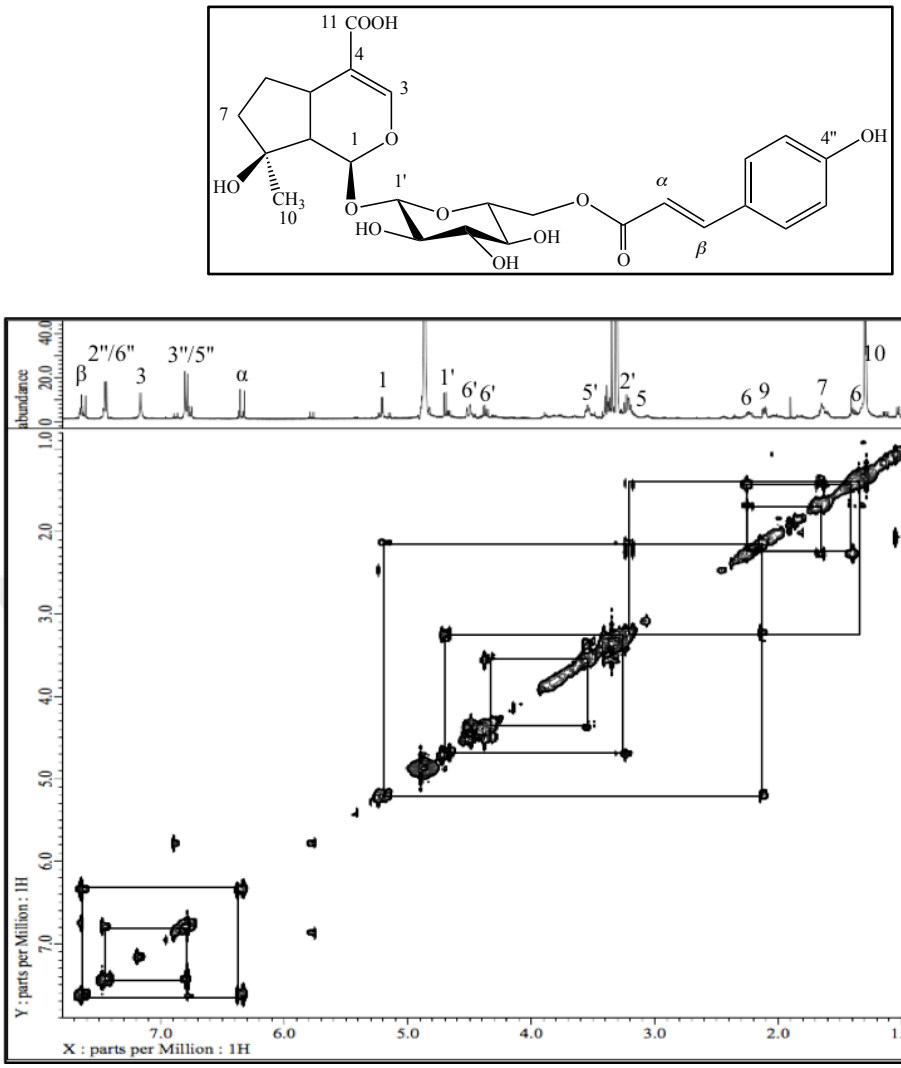


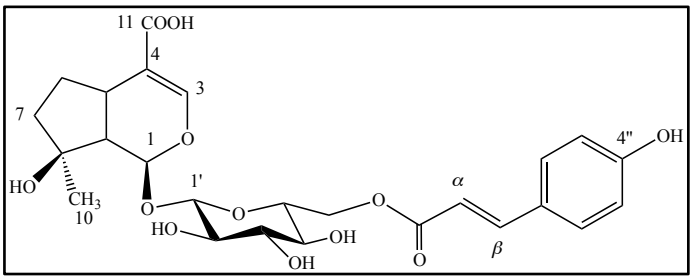

**Şekil 4.23.** Albidozit **[SG-5]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

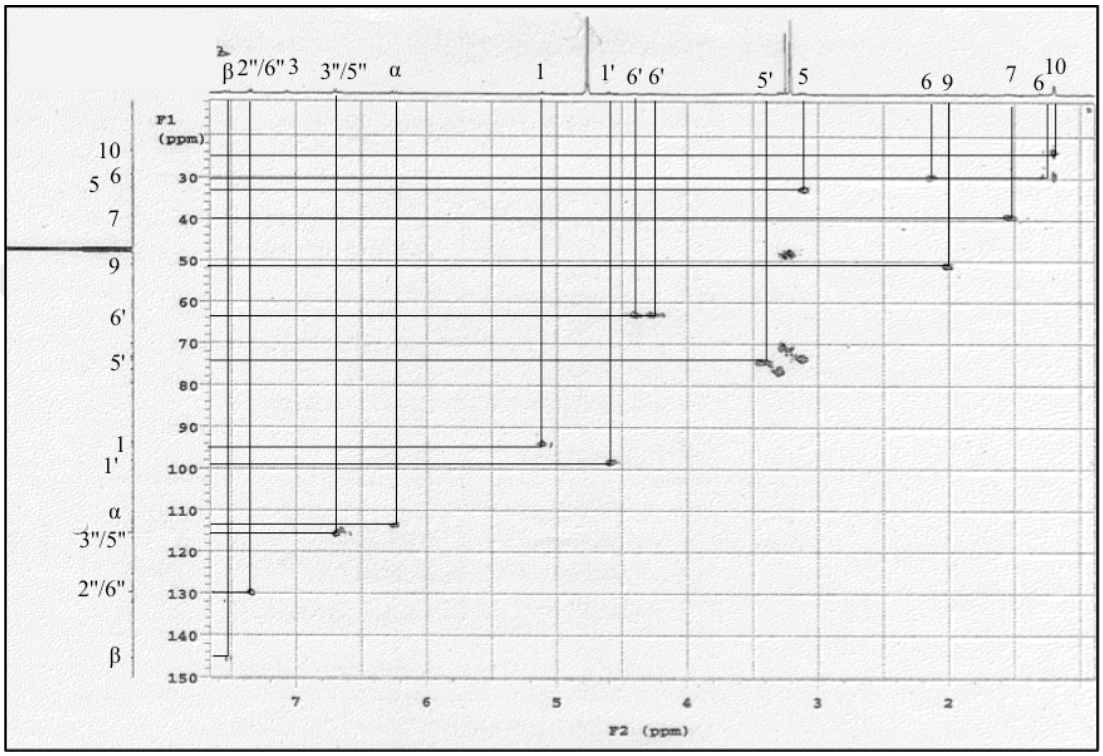



**Şekil 4.24.** Albidozit **[SG-5]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

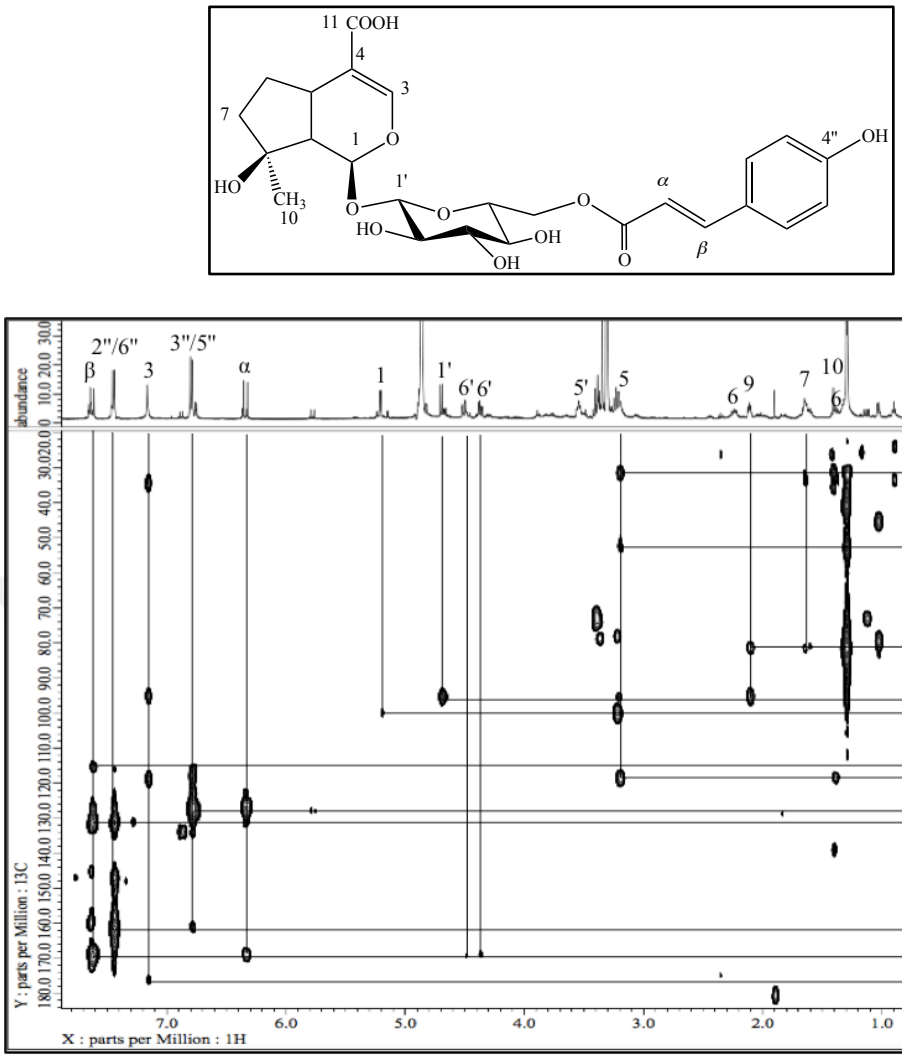



**Şekil 4.25.** Albidozit **[SG-5]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

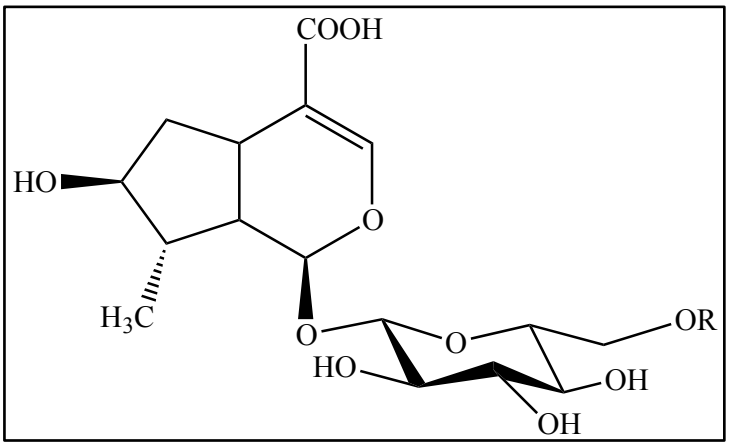



**Şekil 4.26.** Albidozit **[SG-5]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.27.** Albidozit **[SG-5]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).




**SG-4b** **R:** *E*-Kafeoil
**SG-14** **R:** *E-p*-Kumaroil

**6'-*O-E*-KAFEOİL 8-*epi*-LOGANİK ASİT [SG-4b]**

**$C_{12}$ $H_{16}O_8$ (Mol. Ağ.: 288)**

**6'-*O-E-p*-KUMAROİL 8-*epi*-LOGANİK ASİT [SG-14]**

**$C_{21}H_{22}O_{10}$ (Mol. Ağ.: 434)**

| | **SG-4b** | **SG-14** |
|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 232, 328 | - |
| ESI-MS (*m/z*) | 537.1 $[M - H]^-$ | - |
| $^1$H NMR | Tablo 4.6<br>Şekil 4.28 | Tablo 4.6<br>Şekil 4.33 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.6<br>Şekil 4.29 | - |
| COSY | Şekil 4.30 | - |
| HSQC | Şekil 4.31 | - |
| HMBC | Tablo 4.6<br>Şekil 4.32 | - |

## 6'-*O*-*E*-KAFEOİL 8-*epi*-LOGANİK ASİT [SG-4b]
## 6'-*O*-*E*-*p*-KUMAROİL 8-*epi*-LOGANİK ASİT [SG-14]

**SG-4, SG-14** bileşikleri renksiz, amorf birer katı olarak elde edilmişlerdir. Bileşiklerin İTK analizindeki davranışları iridoit glukoziti olabileceklerini göstermiştir. Ultraviyole spektrumlarında ise 4-sübstitüe iridoit glukozitleri için karakteristik olan absorbsiyon bantları gözlenmiştir.

Bileşiklerin $^{1}H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumlarındaki sinyaller değerlendirildiğinde yapıda, aromatik asitle esterleşmiş bir $\beta$-glukoz bulunduran iridoit glukozitleri olabilecekleri düşünülmüştür.

**SG-4** bileşiğine ait $^{1}H$ NMR spektrumu incelendiğinde, **SG-4** kodlu bileşiğin 2 farklı iridoit esterinin 2:1 oranında bir karışımı olduğu anlaşılmıştır. Karışımdaki majör bileşiğe **[SG-4a]**, minör bileşiğe ise **[SG-4b]** kodu verilmiştir. $^{1}H$ NMR, $^{13}C$ NMR ve DEPT, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının değerlendirilmesi ile her iki bileşik de ayrı ayrı tanımlanabilmiştir.

**SG-4b** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 537.1 $[M - H]^-$'de gözlenen pik $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.6, Şekil 4.29) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{25}H_{30}O_{13}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SG-4**'ün $^{1}H$ NMR spektrumundaki **SG-4b**'ye ait minör sinyaller incelendiğinde (Tablo 4.6, Şekil 4.28); $\delta_H$ 4.69 (d, $J$ = 8 Hz)'de gözlenen anomerik protonun kenetlenme sabiti, ozun $\beta$ konfigürasyonda olduğunu açıklamıştır. COSY spektrumu (Şekil 4.30) ile anomerik protondan hareketle diğer şeker sinyallerinin yeri tespit edilmiştir. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

Bileşiğin $^{1}H$ NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta_H$ 7.04-6.77 arasında, ABX sistemi şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali [7.04 (d, $J$ = 2 Hz, H-2"), 6.94 (dd, $J$ = 8/2, H-6"), 6.77 (d, $J$ = 8 Hz, H-5")] ile $\delta_H$ 6.29 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$) ve $\delta_H$ 7.57 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$)'de AB sistem şeklinde 2 olefinik proton sinyali görülmüştür. $^{13}C$ NMR spektrumunda da olefinik karbonlar sırasıyla $\delta_C$ 114.8 ve 147.3'de gözlenmiştir. Bu olefinik proton ve karbonlar, ABX sistemi şeklinde gözlenen proton ve karbon sinyalleri ile $\delta_C$ 169.0 da gözlenen katerner karbonil

sinyali ile birlikte değerlendirildiğinde; yapıda kafeik asit varlığını işaret etmektedir. Olefinik protonların kenetlenme sabitlerinden ($J$ = 16 Hz) aromatik asitin *trans*-kafeik asit olduğu belirlenmiştir. $^{1}$H NMR spektrumunda, $H_2$-6′ sinyallerinin ($\delta_H$ 4.49 dd $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.39 dd, $J$ = 12/6 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve $^{13}$C NMR spektrumunda, C-6' sinyalinin ($\delta_C$ 64.3, $CH_2$) yaklaşık 2.5 ppm düşük, C-5' sinyalinin ($\delta_C$ 75.7, CH) ise yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

$^{13}$C NMR ve HSQC spektrumu (Tablo 4.5, Şekil 4.29, 4.31) incelendiğinde 6 katerner (C), 16 metin (CH), 2 metilen ($CH_2$) ve 1 metil ($CH_3$) olmak üzere toplam 25 C rezonansı görülmektedir. Toplam karbon rezonansından glukoza ait olan 6 sinyal ve açil kısmına ait olan 9 sinyal çıkarıldığında, aglikonun 9 karbonlu siklopentan-piran iskeletinden ve $\delta_C$ 173.0 ppm'de gözlenen bir karboksilik asitten meydana geldiği saptanmıştır.

$^{13}$C NMR spektrumunda (Şekil 4.29) $\delta_C$ 41.8'de bir adet sinyal gözlenmiştir. HSQC spektrumunun da yardımıyla bu sinyalin metilen karbonu olduğu anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda (Şekil 4.28) bu karbona karşılık gelen rezonanslar $\delta_H$ 2.05 ile 1.79 (m, $H_2$-6) olarak bulunmuştur. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 1.03'de (3H, d, $J$ = 7.5 Hz, H-10) dublet olarak gözlenen 3 proton değerindeki sinyalin, komşuluğunda bir proton bulunan C-8'den sübstitüe bir metil grubu olabileceği düşünülmüştür.

$^{1}$H NMR spektrumunda (Şekil 4.28) $\delta_H$ 7.31'de gözlenen sinyal H-3 olarak yorumlanmıştır. Bu sinyalin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 5.29'da (d, $J$ = 5 Hz) gözlenmekte ve COSY spektrumunda (Şekil 4.30) $\delta_H$ 2.47 (dd, $J$ = 13/8 Hz H-9) metin protonuyla, H-9 protonu ise $\delta_H$ 3.03 (m, H-5) ve 2.07 (m, H-8)'deki metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-5 protonunun ($\delta_H$ 3.03), $\delta_H$ 2.05 ile 1.79 (m, $H_2$-6)'daki metilen protonlarıyla korelasyonu C-4 konumunun sübstitüe olduğunu bir kez daha göstermiştir. H-6 protonları ($\delta_H$ 2.05 ve 1.79), $\delta_H$ 3.78 (m, H-7)'deki metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-8 protonunun ($\delta_H$ 2.07), $\delta_H$ 1.03 (d, $J$ = 7.5 Hz, H-10)'deki metil protonlarıyla korelasyonu da metil grubunun C-8'den bağlı olduğunu doğrulamıştır.

Metil grubunun düşük alanda çıkması ve kenetlenme sabitinin büyük olması, *epi* konumunda olduğunu işaret etmiştir.

HMBC spektrumunda (Şekil 4.32), H-3/C-11, H-1/C-1', H-6'/C=O ve H-1'/C-1 arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; karboksilik asit, glukoz ve kafeik asitin bağlanma yerlerini kesinleştirmiştir.

Bu bulgular ışığında **SG-4b** bileşiğinin yapısı 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit olarak aydınlatılmıştır. Bileşiğin aglikon ve oz kısmına ait spektroskopik bulgular literatürde 8-*epi*-loganik asit için verilen değerlerle uyum göstermekle birlikte (32, 355), bu bileşiğin glukoz-6 esteri ile ilgili herhangi bir kayda rastlanmamıştır. **SG-4b** bileşiği ilk kez çalışmamızda *Scutellaria glaphyrostachys* bitkisinden izole edilmiş olup yeni bir bileşiktir.

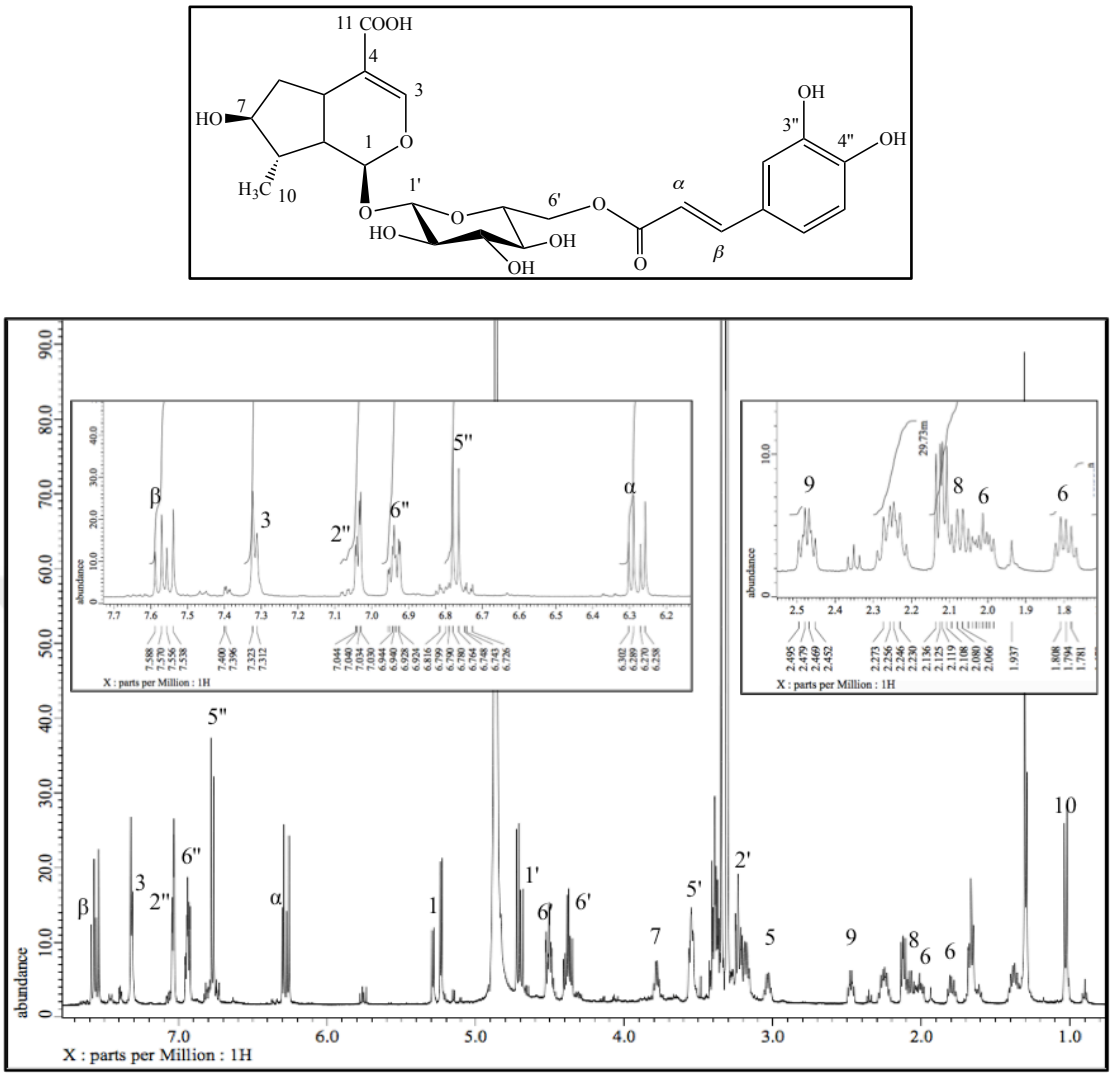
**SG-14** bileşiği çok az miktarda elde edilebildiği için sadece $^{1}$H NMR spektrumu çekilebilmiştir. **SG-14** bileşiğinin $^{1}$H NMR bulguları **SG-4b** ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.6, Şekil 4.33), aglikon ve oz ünitesinin benzer olduğu görülmüştür. Farklılığın ise 7.65-6.36 ppm arasında gözlenen toplam 6 proton değerindeki sinyallerden ileri geldiği anlaşılmış ve bileşiğin 8-*epi*-loganik asit türevi bir açil iridoit glukozit olduğu düşünülmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.65 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$) ve 6.36 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.46 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-2"/6") ve 6.80 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-3"/5") ppm'de, yine AB sistem şeklinde, gözlenen ikişer proton değerindeki rezonanslar, açil kısmın *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri ($J$ = 16 Hz), *trans* izomer için karakteristiktir. $^{1}$H NMR spektrumunda, $H_2$-6′ sinyallerinin ($\delta_H$ 4.51, d, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.40 d, $J$ = 12/6 Hz) yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda gözlenmesi esterleşmenin, **SG-4b**'de olduğu gibi C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular ışığında, **SG-14**'ün yapısı 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil 8-*epi*-loganik asit olarak aydınlatılmıştır ve $^{1}$H NMR bulguları literatürde verilen değerlerle uyum göstermektedir (32, 355). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* (32) türünden izole edilmiş olup, çalışmamız doğada bulunuşu ile ilgili 2. kayıt olmuştur.

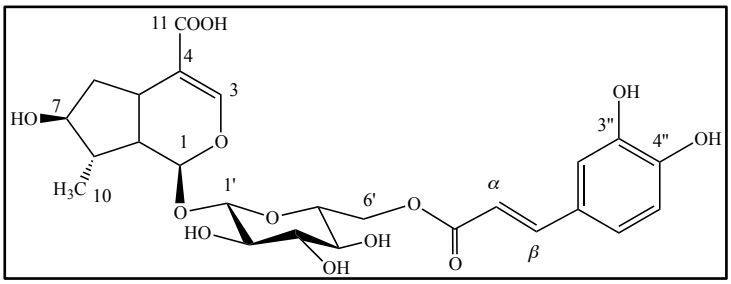
**Tablo 4.6.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]** ve 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil 8-*epi*-loganik asit **[SG-14]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

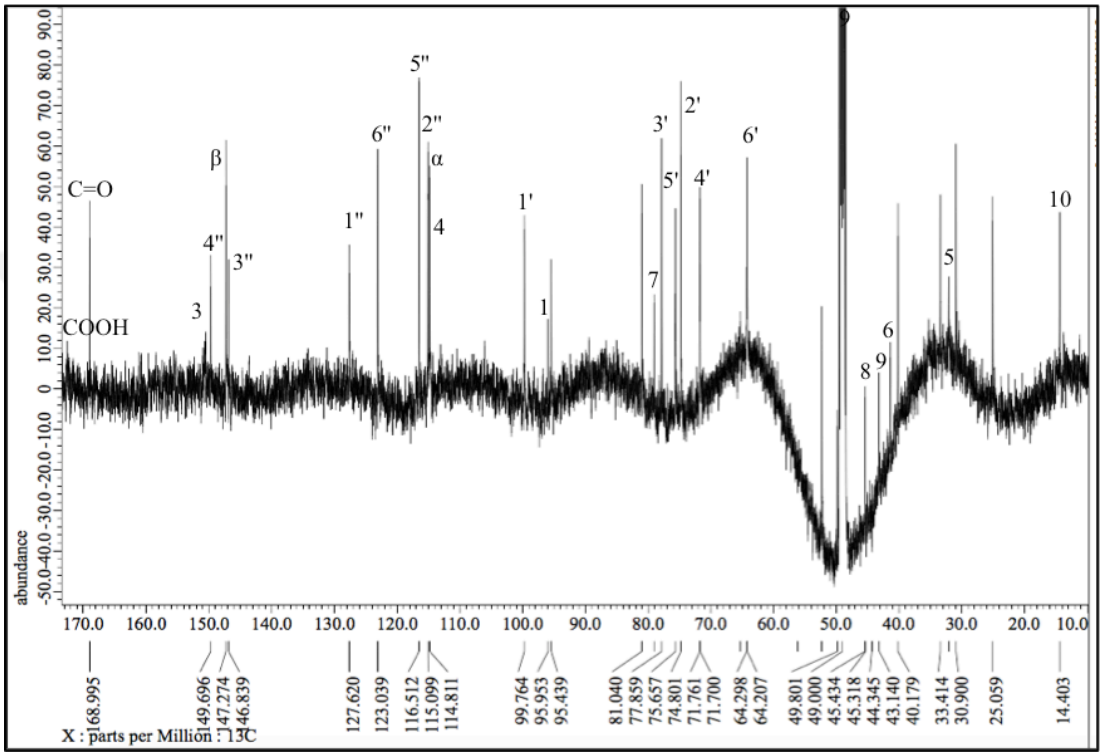
| | | **SG-4b** | | | **SG-14** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | |
| 1 | CH | 96.0 | 5.29 d | (5) | 5.31 d | (5) | C-1' |
| 3 | CH | 150.5 | 7.31 s | | 7.38 s | | C-1, C-4, C-5, C-11 |
| 4 | C | 115.1 | | | | | |
| 5 | CH | 32.1 | 3.03 m | | 3.02 m | | C-4 |
| 6 | $CH_2$ | 41.8 | 2.05 m | | 2.02 m | | |
| | | | 1.79 m | | 1.78 m | | |
| 7 | CH | 79.1 | 3.78 m | | 3.79 m | | |
| 8 | CH | 45.4 | 2.07 m | | 2.08 m | | |
| 9 | CH | 43.1 | 2.47 dd | (13/8) | 2.48 dd | (13/8) | |
| 10 | $CH_3$ | 14.4 | 1.03 d | (7.5) | 1.02 d | (7.5) | C-7, C-8 |
| 11 | C | 173.0 | | | | | |
| Glukoz | | | | | | | |
| 1' | CH | 99.8 | 4.69 d | (8) | 4.69 d | (8) | C-1 |
| 2' | CH | 74.8 | 3.23 dd | (9/8) | 3.23 t | (9) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 77.9 | 3.39 t | (9) | 3.39 t | (9) | C-4' |
| 4' | CH | 71.7 | 3.35 d | (2.5) | 3.35† | | C-3', C-6' |
| 5' | CH | 75.7 | 3.55 m | | 3.55 m | | C-4' |
| 6' | $CH_2$ | 64.3 | 4.49 dd | (12/2) | 4.51 dd | (12/2) | C=O |
| | | | 4.39 dd | (12/6) | 4.40 dd | (12/6) | C=O |
| Açil kısmı | | | | | | | |
| 1" | C | 127.6 | | | | | |
| 2" | CH | 115.1 | 7.04 d | (2) | 7.46 d | (8.5) | C-4", C-6" |
| 3" | C | 146.8 | | | 6.80 d | (8.5) | C-1", C-3" |
| 4" | C | 149.7 | | | | | |
| 5" | CH | 116.5 | 6.77 d | (8) | 6.80 d | (8.5) | C-1", C-3" |
| 6" | CH | 123.0 | 6.94 dd | (8/2) | 7.46 d | (8.5) | C-4", C-6" |
| *α* | CH | 114.8 | 6.29 d | (16) | 6.36 d | (16) | C-1", C=O |
| *β* | CH | 147.3 | 7.57 d | (16) | 7.65 d | (16) | C-6", C-*α*, C=O |
| C=O | | 169.0 | | | | | |

***SG-4b** için rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
†Girişim nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.

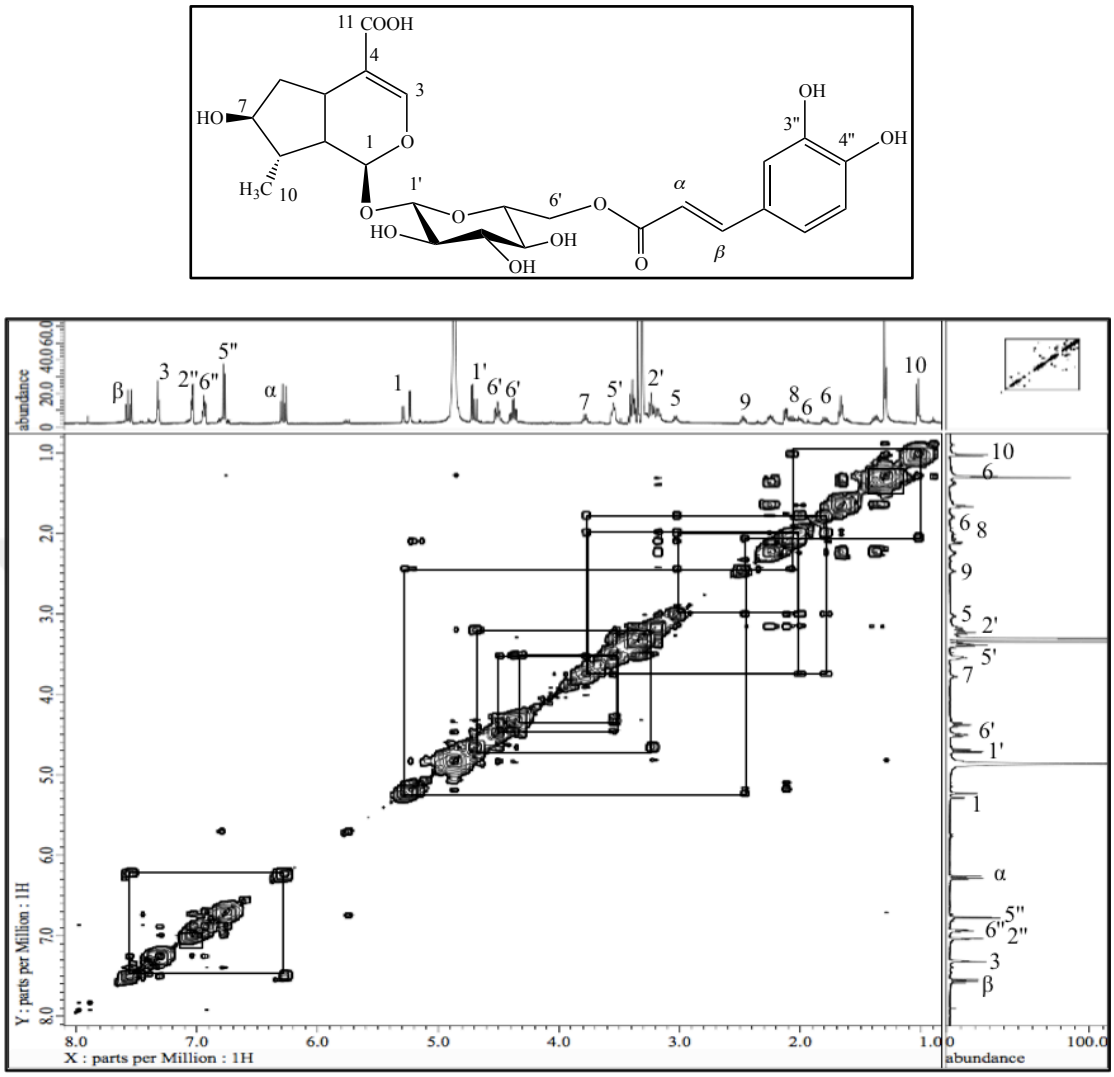



**Şekil 4.28.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

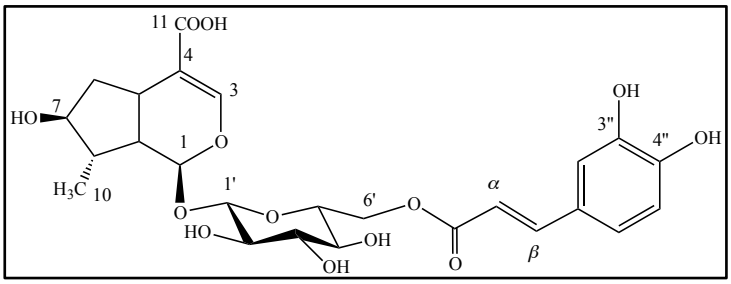


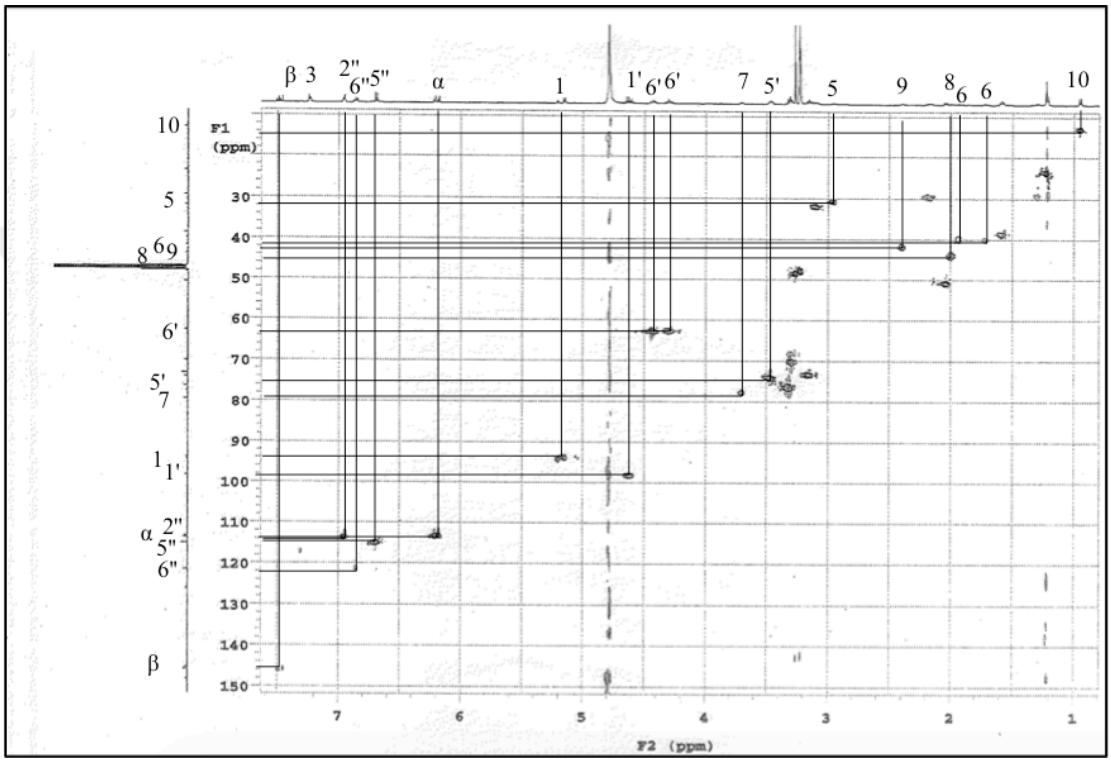




**Şekil 4.29.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

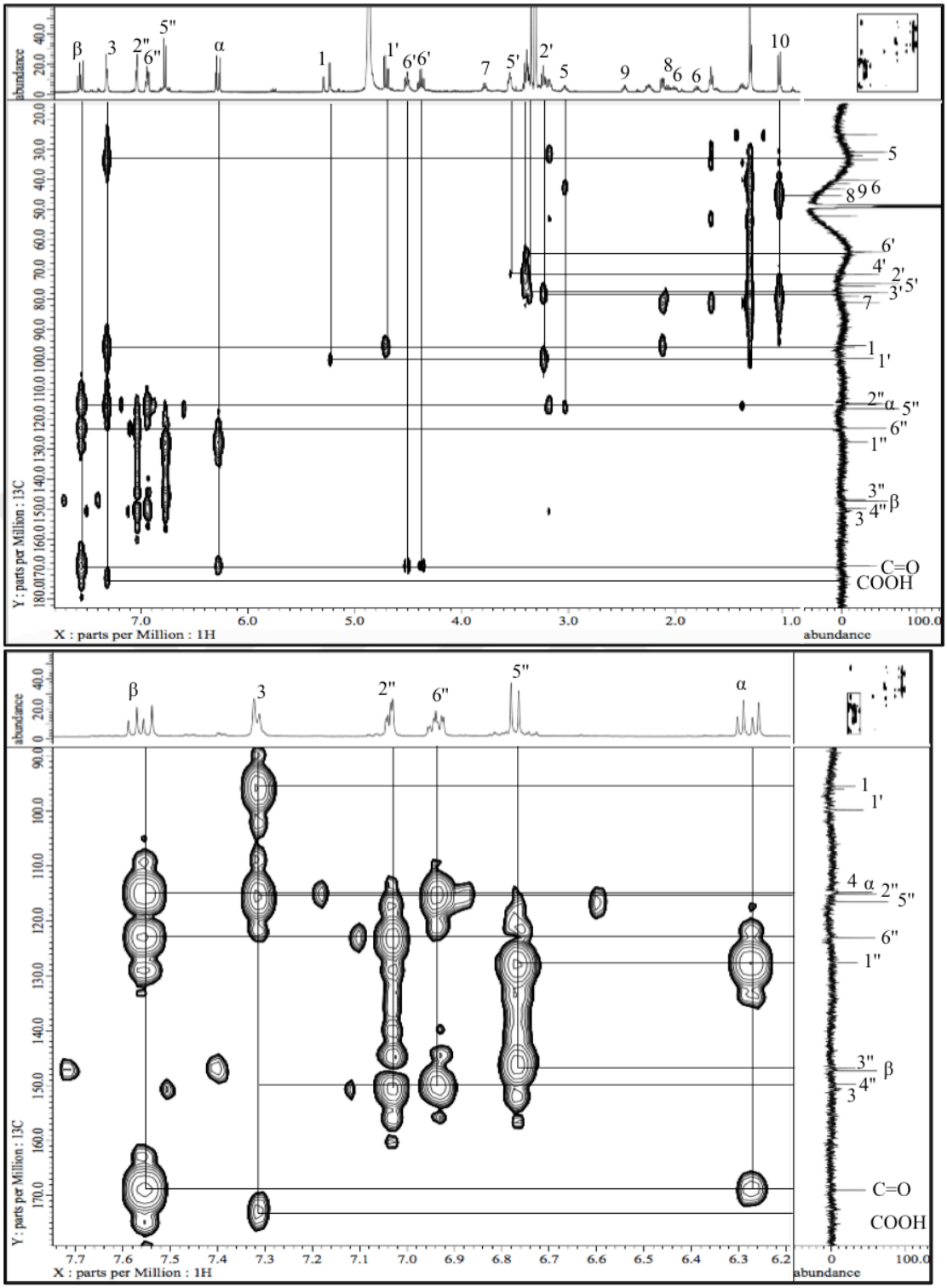



**Şekil 4.30.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

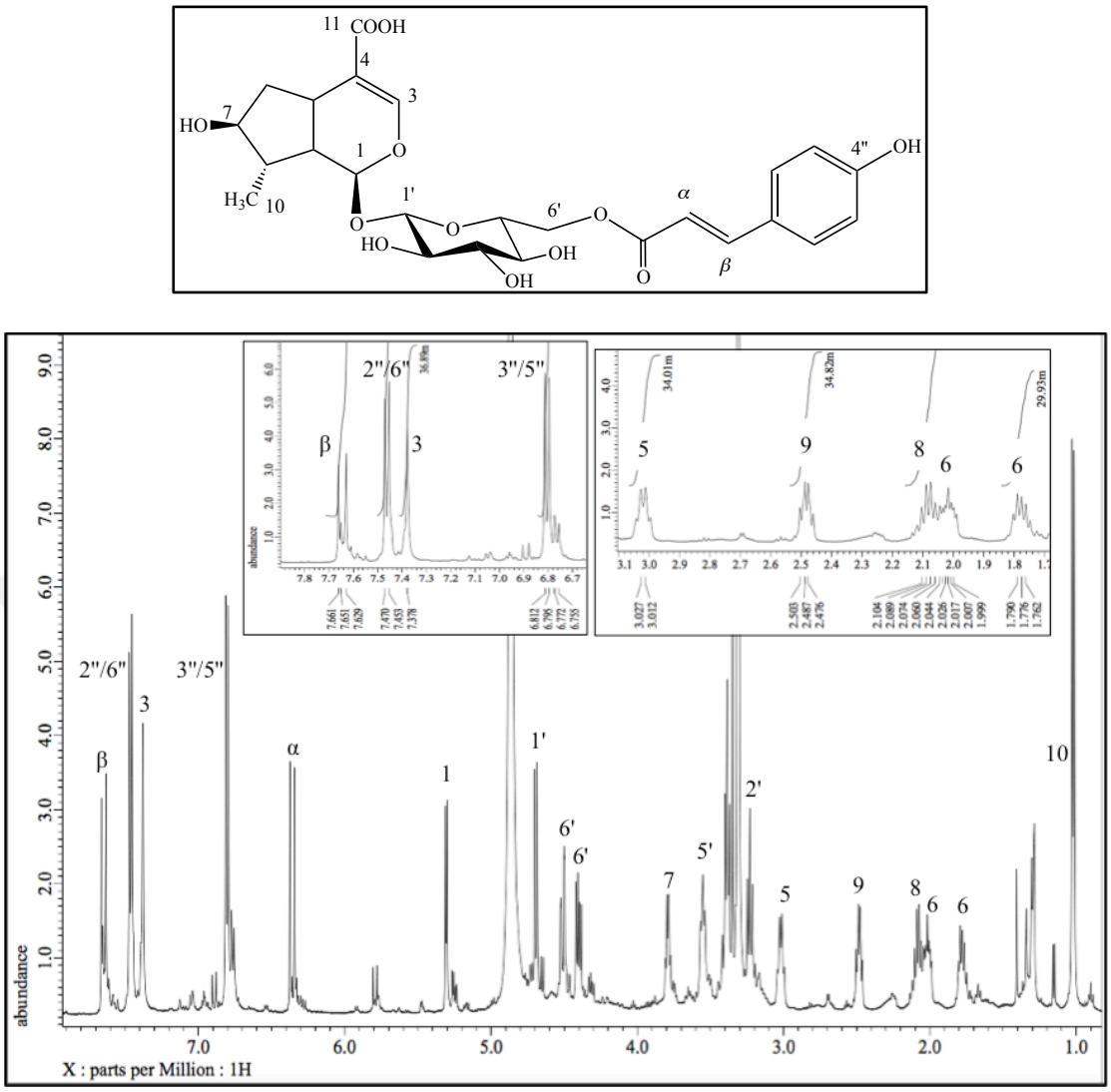


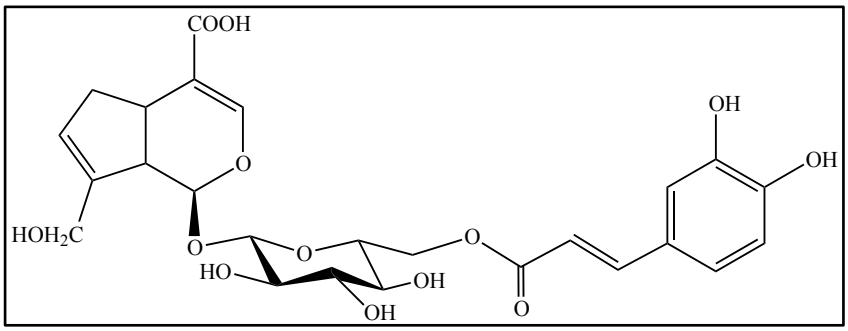

**Şekil 4.31.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.32.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC).




**Şekil 4.33.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil 8-*epi*-loganik asit **[SG-14]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).




**SG-13**

**6'-*O*-*E*-KAFEOİL GENİPOZİDİK ASİT [SG-13]**
**$C_{25}H_{28}O_{13}$ (Mol. Ağ.: 536)**

| | |
|---|---|
| $^1$H NMR | Tablo 4.7<br>Şekil 4.34 |

## 6'-*O*-*E*-KAFEOİL GENİPOZİDİK ASİT [SG-13]

**SG-13** bileşiği renksiz, amorf katı olarak elde edilmiştir. Bileşiğin İTK analizindeki davranışları iridoit glukoziti olabileceğini göstermiştir.

**SG-13** bileşiği çok az miktarda elde edilebildiği için sadece $^1$H NMR spektrumu çekilebilmiştir. **SG-13** bileşiğine ait $^1$H NMR spektrumu incelendiğinde (Tablo 4.7, Şekil 4.34), $\delta_H$ 4.73 (d, $J$ = 8 Hz, H-1')' deki anomerik proton sinyali, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin monoglikozidik bir yapıya sahip olduğu ve anomerik protonun kenetlenme sabitinden ($J$ = 8 Hz), bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu anlaşılmaktadır. 3.23-4.52 ppm arasında gözlenen 5 proton değerindeki sinyaller yapıda bir heksoz varlığını doğrulamaktadır. $^1$H NMR spektrumundan elde edilen veriler literatür verileriyle karşılaştırıldığında yapıda bulunan ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

Bileşiğin $^1$H NMR spektrumunda; $\delta_H$ 7.03-6.77 arasında, ABX sistemi şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali [7.03 (d, $J$ = 1.5 Hz, H-2''), 6.93 (dd, $J$ = 8.5/1.5 Hz, H-6''), 6.77 (d, $J$ = 8 Hz, H-5'')] ile $\delta_H$ 6.25 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$) ve $\delta_H$ 7.54 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$)'de AB sistem şeklinde ve *trans* pozisyonda 2 olefinik proton sinyali görülmüştür. Bu olefinik protonlar ABX sistemi şeklinde gözlenen proton sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde; yapıda kafeik asit varlığını işaret etmektedir. Olefinik protonların kenetlenme sabitlerinden ($J$ =16 Hz) aromatik asitin *trans*-kafeik asit olduğu belirlenmiştir. $^1$H NMR spektrumunda, $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.42 dd, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.39 dd, $J$ = 12/6 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

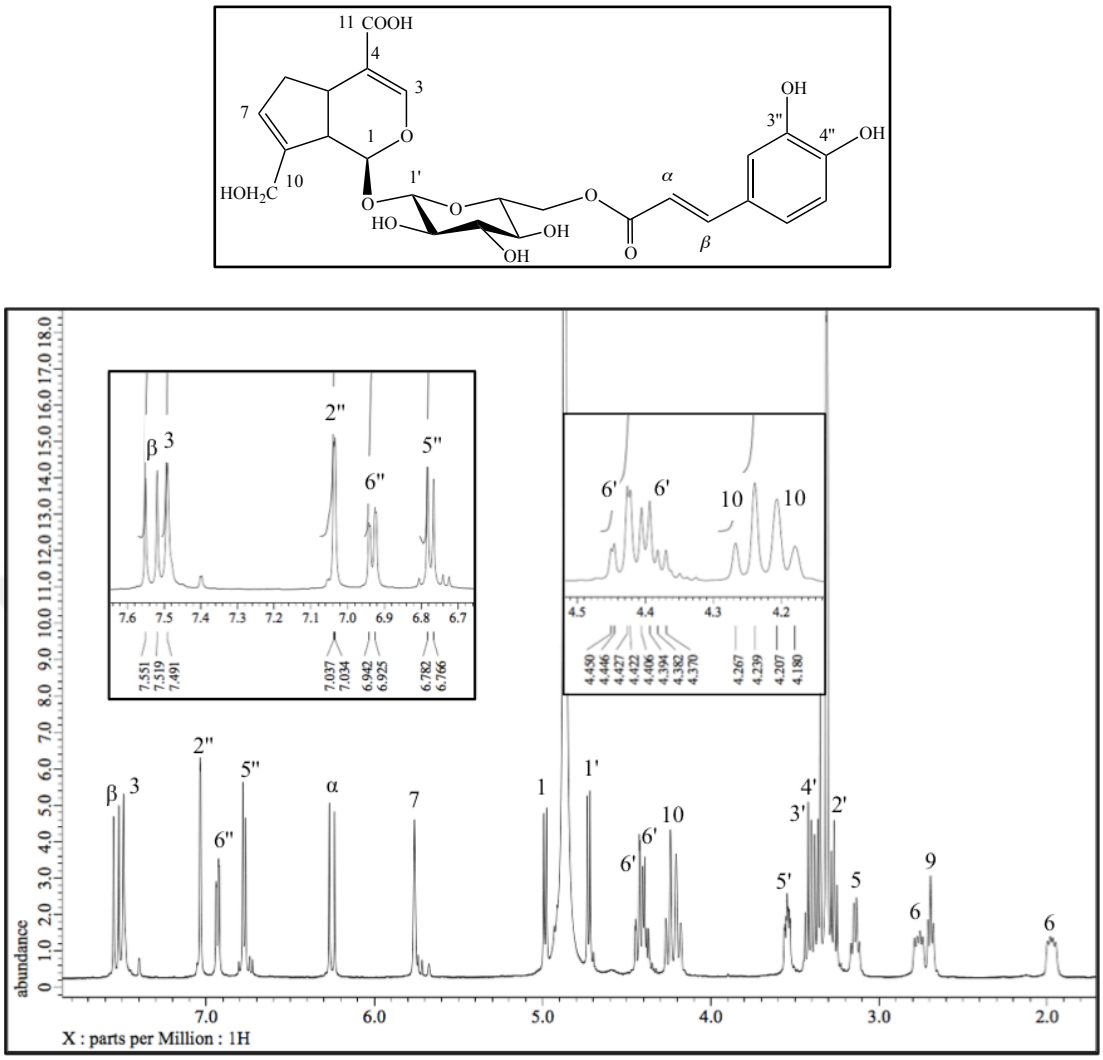
$^1$H NMR spektrumunda (Şekil 4.34) $\delta_H$ 7.49'da gözlenen sinyal aglikonun H-3 protonu olarak yorumlanmıştır. Bu sinyalin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 4.98'de (d, $J$ = 8 Hz) gözlenmektedir. $\delta_H$ 5.76'da geniş singlet şeklinde gözlenen olefinik H-7 sinyali siklopentan halkasında C-7 ve C-8 arasında bir çifte bağ varlığını göstermiştir. Spektrumda ayrıca AB sistem şeklinde gözlenen allilik oksimetilen protonlarına ait sinyaller ($\delta_H$ 4.25 d, $J$= 14 Hz ve 4.19 d, $J$ = 13.5 Hz, $H_2$-10) dikkat çekmiştir. $^1$H NMR spektrumunun

yüksek alanında $\delta_H$ 2.76 (m, H-$6_a$) ile 1.97 (m, H-$6_b$)'de gözlenen ve ekivalan olmayan sinyaller, siklopentan halkasında bir metilen daha olabileceğini işaret etmiştir. Spektrumun düşük alanındaki bir proton değerindeki metin sinyali [$\delta_H$ 2.69 (t, *J* = 8 Hz)], H-9 olarak yorumlanmıştır. H-9 protonuna ait kenetlenme sabiti, H-1'e ait kenetlenme sabiti ile aynı değerdedir. C-4 konumundaki sübstitüsyon nedeniyle H-5 sinyali ($\delta_H$ 3.14, q, *J* = 8 Hz) düşük alana kaymıştır.

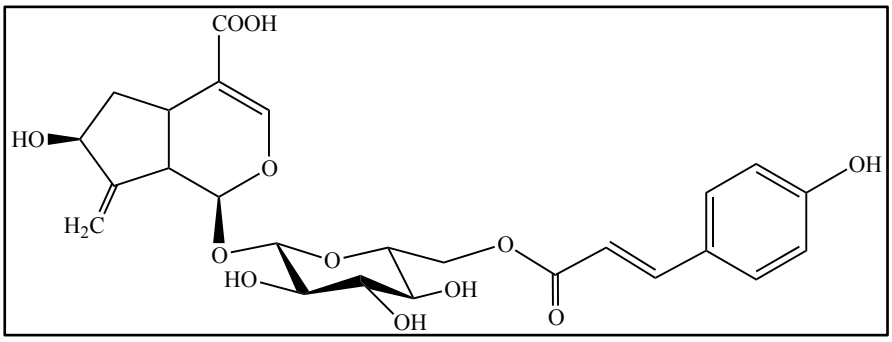
Bu bulgular ışığında, **SG-13**'ün yapısı 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit olarak tespit edilmiştir. Bileşiğin aglikon ve oz kısmı için elde edilen veriler literatürde genipozidik asit için verilen değerlerle uyumluluk göstermiştir (353, 356). Genipozidik asitin glukoz-6'dan esterleşmiş hali daha önce izole edilmemiş olup, 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit bileşiği, ilk kez çalışmamız sırasında *Scutellaria glaphyrostachys* bitkisinden elde edilen yeni bir bileşiktir.

**Tablo 4.7.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil genipozidik asit **[SG-13]**'in $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri ($CD_3OD$; $^{1}H$: 500 MHz).

| H Atom | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) |
|---|---|---|
| Aglikon | | |
| 1 | 4.98 d | (8) |
| 3 | 7.49 s | |
| 4 | | |
| 5 | 3.14 q | (8) |
| 6 | 2.76 m | |
| | 1.97 m | |
| 7 | 5.76 gs | |
| 8 | | |
| 9 | 2.69 t | (8) |
| 10 | 4.25 d | (14) |
| | 4.19 d | (13.5) |
| Glukoz | | |
| 1' | 4.73 d | (8) |
| 2' | 3.27 t | (8) |
| 3' | 3.42 t | (9) |
| 4' | 3.36 t | (7) |
| 5' | 3.55 m | |
| 6' | 4.44 dd | (12/2) |
| | 4.39 dd | (12/6) |
| Açil kısmı | | |
| 2'' | 7.03 d | (1.5) |
| 5'' | 6.77 d | (8) |
| 6'' | 6.93 dd | (8.5/1.5) |
| $\alpha$ | 6.25 d | (16) |
| $\beta$ | 7.54 d | (16) |




**Şekil 4.34.** 6'-*O*-*E*-Kafeoil genipozidik asit **[SG-13]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).




**SG-17**

**6'-*O*-*E*-*p*-KUMAROİL GARDOZİT [SG-17]**

**$C_{25}H_{28}O_{12}$ (Mol. Ağ.: 520)**

| | |
|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 240, 312 |
| ESI-MS (*m/z*) | 519 $[M-H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.8<br>Şekil 4.35 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.8<br>Şekil 4.36 |
| COSY | Şekil 4.37 |
| HSQC | Şekil 4.38 |
| HMBC | Tablo 4.8<br>Şekil 4.39 |

## 6'-*O*-*E*-*p*-KUMAROİL GARDOZİT [SG-17]

**SG-17** bileşiği renksiz, amorf bir katı olarak elde edilmişlerdir. Bileşiğin İTK analizindeki davranışları iridoit glukoziti olabileceğini göstermiştir. Ultraviyole spektrumunda ise 4-sübstitüe iridoit glukozitleri için karakteristik olan absorbsiyon bantları gözlenmiştir.

**SG-17** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 519 $[M-H]^-$'de gözlenen pik $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.8, Şekil 4.36) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{25}H_{27}O_{12}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SG-17**'nin $^1H$ NMR spektrumu incelendiğinde (Tablo 4.8, Şekil 4.35); $\delta_H$ 4.69 (d, $J$ = 8 Hz)'de gözlenen anomerik protonun kenetlenme sabiti, ozun $\beta$ konfigürasyonda olduğunu açıklamıştır. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

Bileşiğin $^1H$ NMR spektrumu incelendiğinde; 7.63-6.35 ppm arasında toplam 6 proton değerindeki sinyaller gözlenmiştir. $\delta_H$ 7.63 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$) ve 6.35 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$)'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.46 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-2"/6") ve 6.81 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-3"/5") ppm'de toplam 4H değerinde AB sistem şeklindeki rezonanslar, bileşiğin bir ester iridoit glukoziti ve açil kısmının *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri ($J$ = 16 Hz), *trans* izomer için karakteristiktir. Ayrıca, $\delta_C$ 169.0'da gözlenen katerner karbonil sinyali de yapıda bir asit bulunduğunu doğrulamıştır. $^1H$ NMR spektrumunda, $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.49 dd, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.39 dd, $J$ = 12/6 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve ve $^{13}C$ NMR spektrumunda, C-6' sinyalinin ($\delta_C$ 64.3, $CH_2$) yaklaşık 2.5 ppm düşük, C-5' sinyalinin ($\delta_C$ 75.7, CH) ise yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

$^{13}C$ NMR ve HSQC spektrumları (Tablo 4.8, Şekil 4.38) incelendiğinde 6 katerner (C), 16 metin (CH) ve 3 metilen ($CH_2$) olmak üzere toplam 25 C rezonansı görülmektedir. Toplam karbon rezonansından glukoza ait olan 6 sinyal ve açil kısmına ait olan 9 sinyal çıkarıldığında, aglikonun 10 karbonlu bir iridoit olduğu

anlaşılmıştır. Nitekim, siklopentan-piran iskeletine ilave olarak, $\delta_C$ 170.7 ppm'de gözlenen karboksilik asit karboniline ait rezonans da bunu doğrulamaktadır.

$^1$H NMR spektrumunda (Şekil 4.35) $\delta_H$ 5.28'de (2H, d, $J$ = 10 Hz, $H_2$-10) dublet olarak gözlenen 2 proton değerindeki sinyalin C-8'den sübstitüe bir metilen grubuna ait olabileceği düşünülmüştür. $^{13}$C NMR (Tablo 4.8, Şekil 4.36) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.38) bu proton sinyallerine karşılık gelen karbon rezonansının, $\delta_C$ 113.4 ($CH_2$, C-10)'de metilen şeklinde görülmesi, yapıda bir ekzometilen grubu varlığını işaret etmiştir.

$^1$H NMR spektrumunda (Şekil 4.35) $\delta_H$ 7.43'de gözlenen sinyal H-3 olarak yorumlanmıştır. Bu sinyalin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 5.23'de (d, $J$ = 5.5 Hz) gözlenmekte ve COSY spektrumunda (Şekil 4.37) $\delta_H$ 2.93 (m, H-9) metin protonuyla, H-9 protonu ise $\delta_H$ 3.15 (m, H-5)'deki metin protonuyla korelasyon göstermektedir. H-9'un sadece H-5 ve H-1 ile korelasyon göstermesi, 8 numaralı konumda proton bulunmadığını ve $H_2$-10 metilen grubunun C-8'den bağlı olduğunu doğrulamıştır. H-5 protonunun ($\delta_H$ 3.15, m), $\delta_H$ 1.94 (m, $H_2$-6)'deki metilen protonlarıyla korelasyonu C-4 konumunun sübstitüe olduğunu bir kez daha göstermiştir. $H_2$-6 protonları ($\delta_H$ 1.94, m), $\delta_H$ 4.34 (m, H-7)'deki metin protonuyla korelasyon göstermektedir.

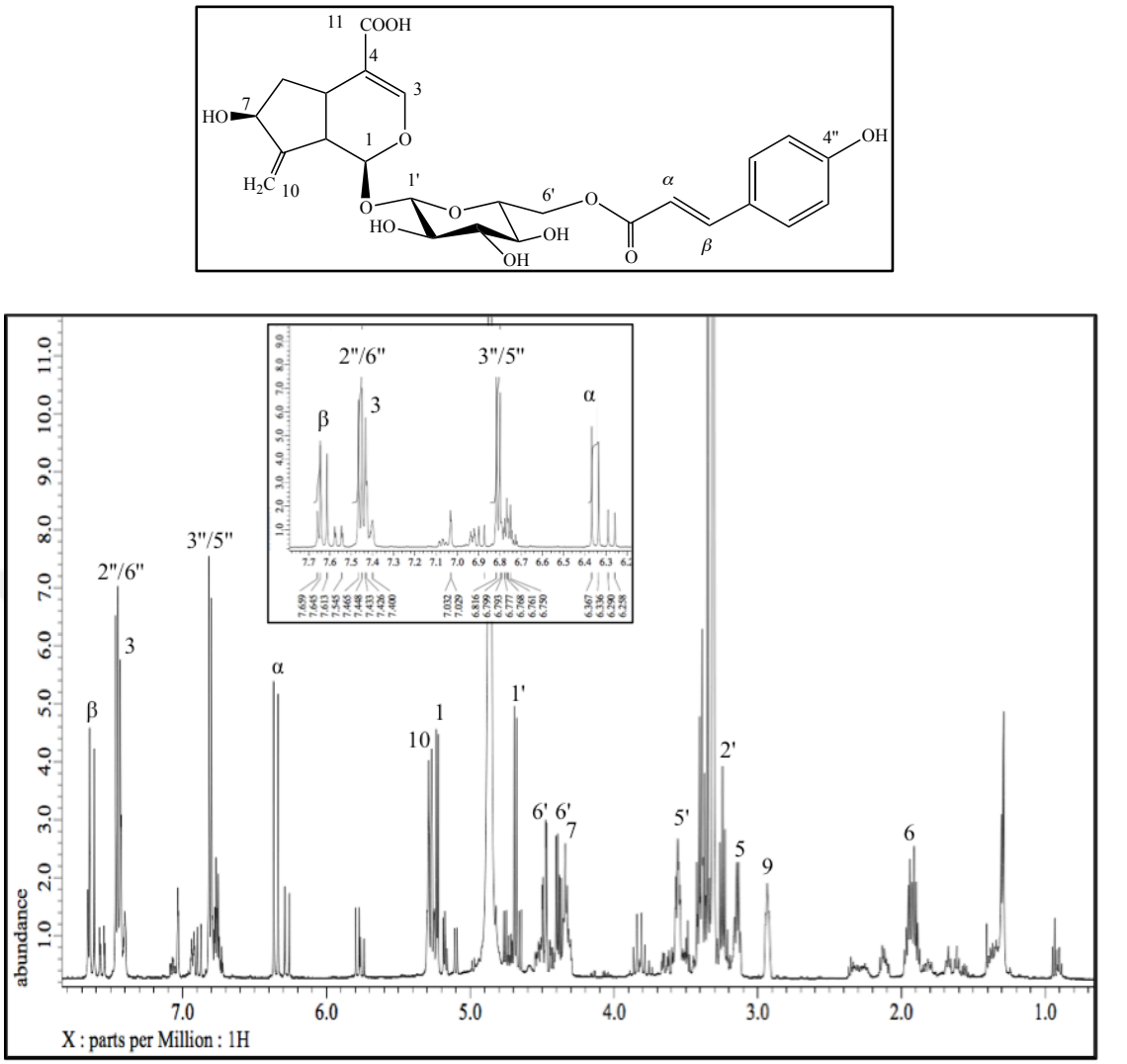
HMBC spektrumunda (Şekil 4.39), H-3/C-11 ($\delta_H$ 7.43/$\delta_C$ 170.7), H-1/C-1' ($\delta_H$ 5.23/$\delta_C$ 100.2), H-6'/C=O ($\delta_H$ 4.49 ve 4.39/$\delta_C$ 169.0), $H_2$-10/C-8 ($\delta_H$ 5.28/$\delta_C$ 152.7) ve H-1'/C-1 ($\delta_H$ 4.69/$\delta_C$ 96.9) arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; karboksilik asit, glukoz, *E-p*-kumarik asit ve ekzometilen grubunun bağlanma yerlerini doğrulamıştır.

**SG-17** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC ve HMBC spektrumları yardımıyla 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde verilen değerlerle uyum göstermektedir (32). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (32). Çalışmamız, bileşiğin doğadan izolasyonu ile ilgili ikinci kayıttır.

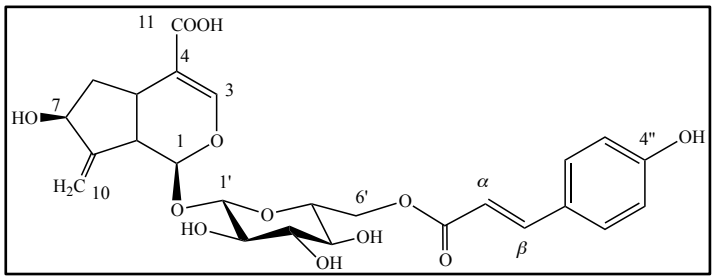
**Tablo 4.8.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: 125 MHz; $^{1}H$: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

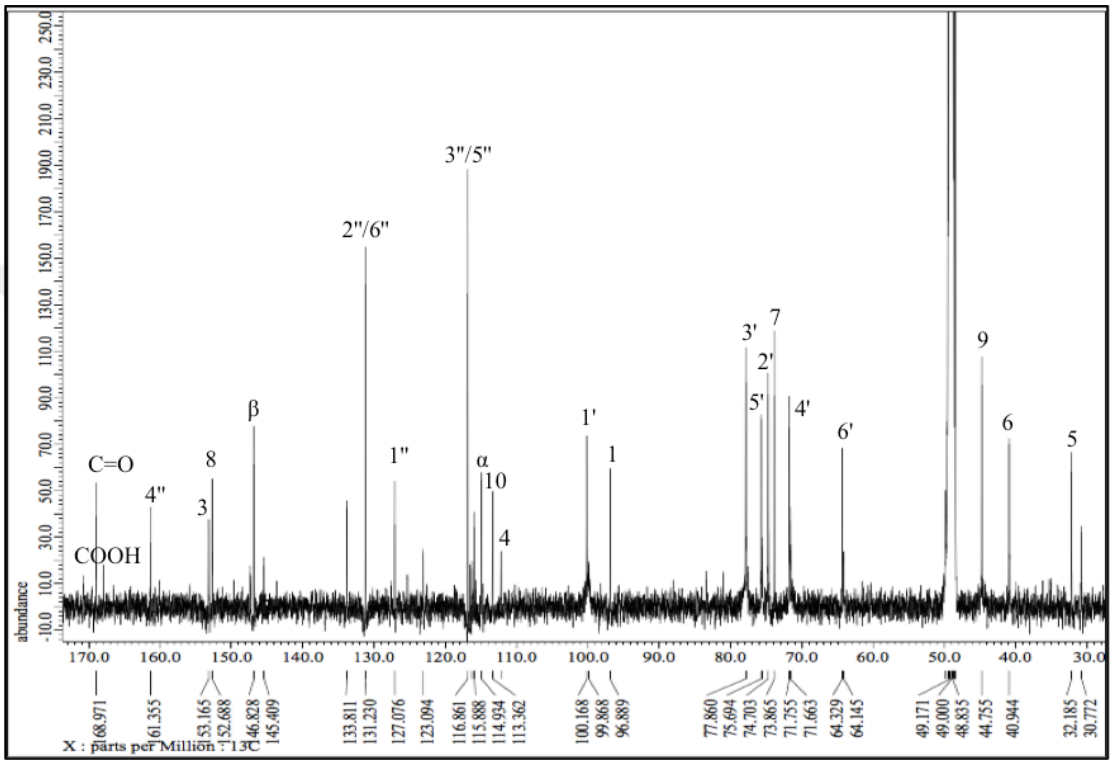
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | $J$ (Hz) | HMBC (H→C) |
|---|---|---|---|---|---|
| Aglikon | | | | | |
| 1 | CH | 96.9 | 5.23 d | (5.5) | C-1' |
| 3 | CH | 153.2 | 7.43 s | | C-1, C-4, C-5, C-11 |
| 4 | C | 112.2 | | | |
| 5 | CH | 32.2 | 3.15 m | | C-4, C-6, C-7, C-9 |
| 6 | $CH_2$ | 40.8 | 1.94 m | | C-5, C-7, C-8, C-9, C-10 |
| 7 | CH | 73.9 | 4.34 m | | |
| 8 | C | 152.7 | | | |
| 9 | CH | 44.8 | 2.93 m | | C-1 |
| 10 | $CH_2$ | 113.4 | 5.28 d | (10) | C-7, C-8, C-9 |
| 11 | C | 170.7 | | | |
| Glukoz | | | | | |
| 1' | CH | 100.2 | 4.69 d | (8) | C-1, C-3' |
| 2' | CH | 74.7 | 3.24 t | (8) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 77.9 | 3.40 t | (9) | C-4' |
| 4' | CH | 71.8 | 3.35† | | C-3' |
| 5' | CH | 75.7 | 3.56 m | | |
| 6' | $CH_2$ | 64.3 | 4.49 dd | (12/2) | C=O |
| | | | 4.39 dd | (12/6) | C=O, C-5' |
| Açil kısmı | | | | | |
| 1" | C | 127.1 | | | |
| 2"/6" | CH | 131.2 | 7.46 d | (8.5) | C-4", C-3"/5" |
| 3"/5" | CH | 116.9 | 6.81 d | (8.5) | C-1", C-2"/6", C-4" |
| 4" | C | 161.3 | | | |
| $\alpha$ | CH | 114.9 | 6.35 d | (15.5) | C-1", C=O |
| $\beta$ | CH | 146.8 | 7.63 d | (16) | C-3"/5", C-$\alpha$, C=O |
| C=O | C | 169.0 | | | |

*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
†Girişim nedeniyle $J$ değerleri hesaplanamamıştır.

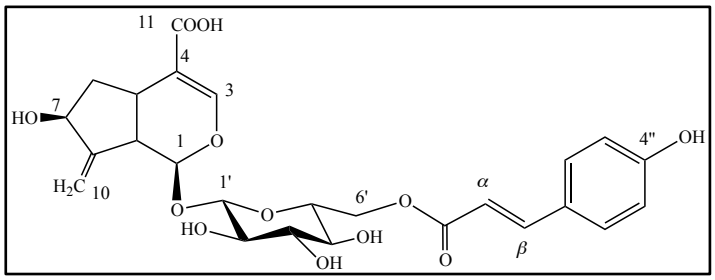


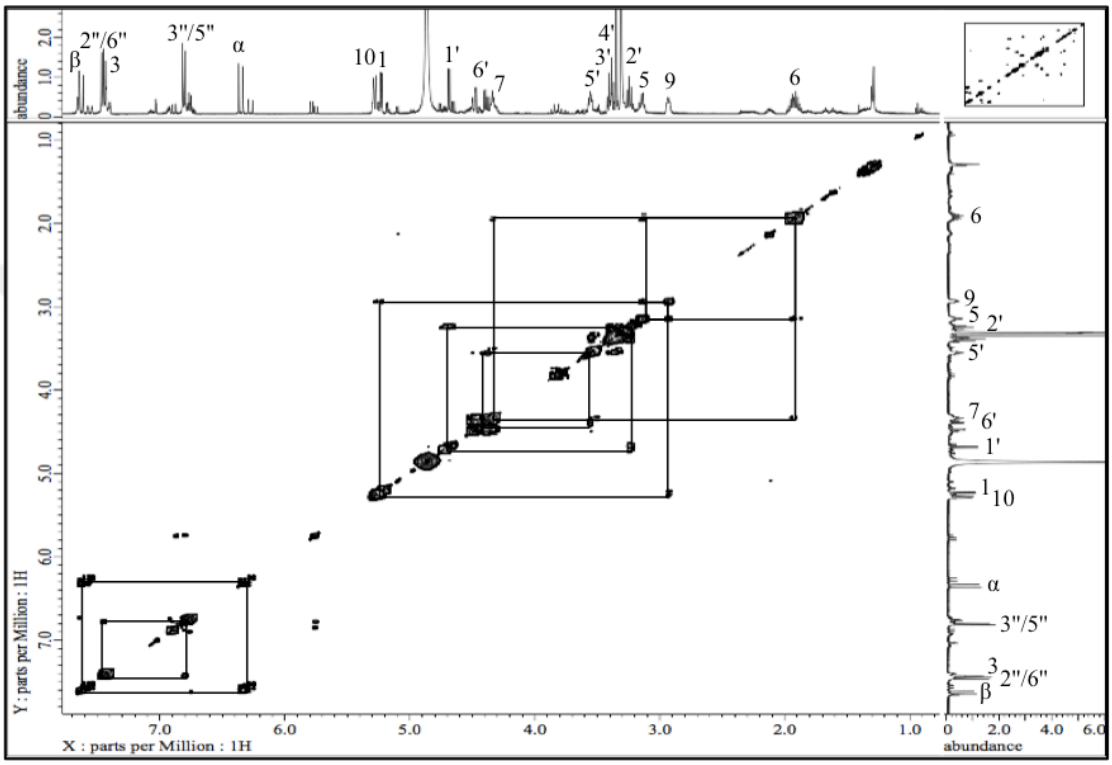

**Şekil 4.35.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).



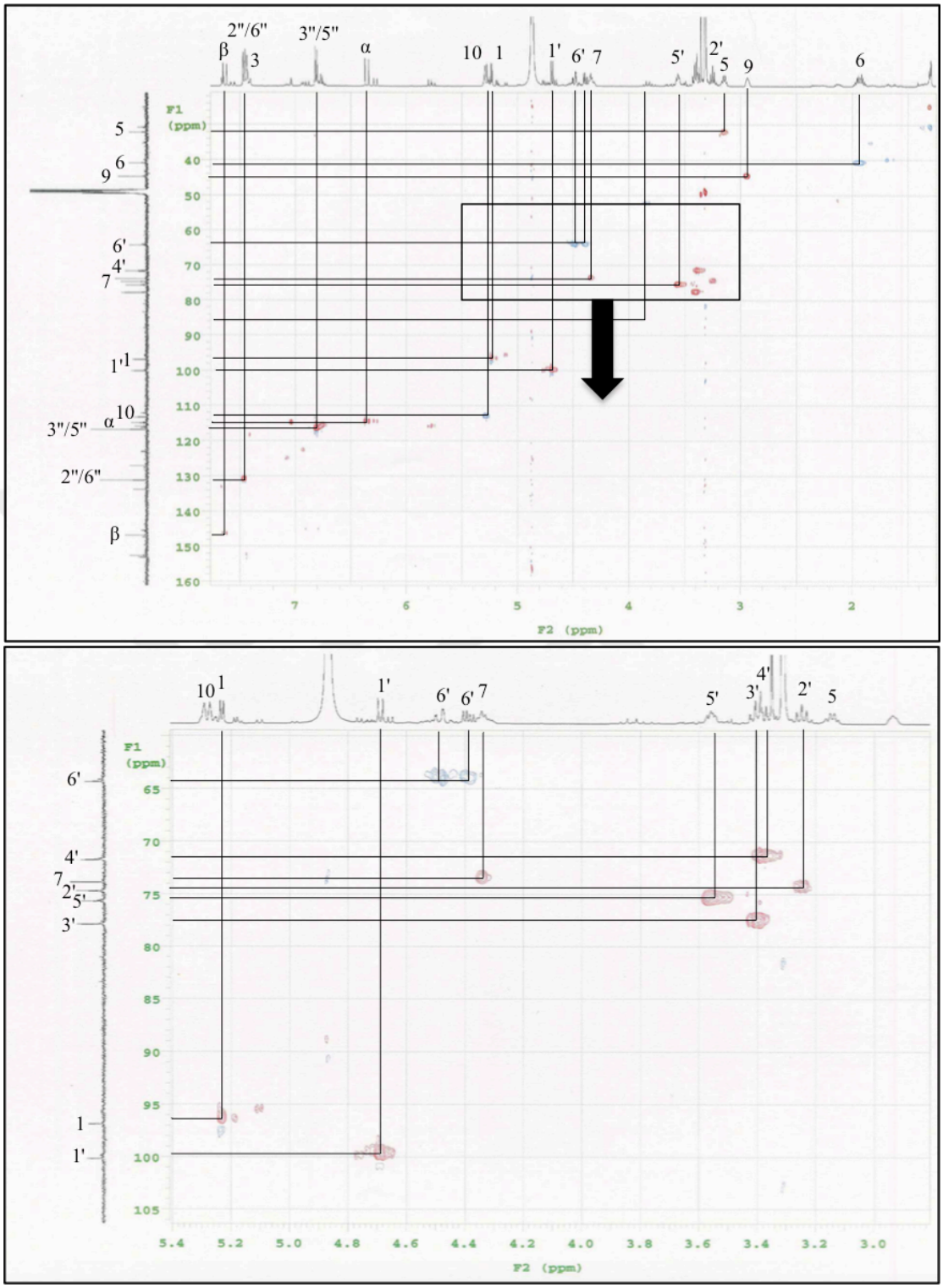




**Şekil 4.36.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

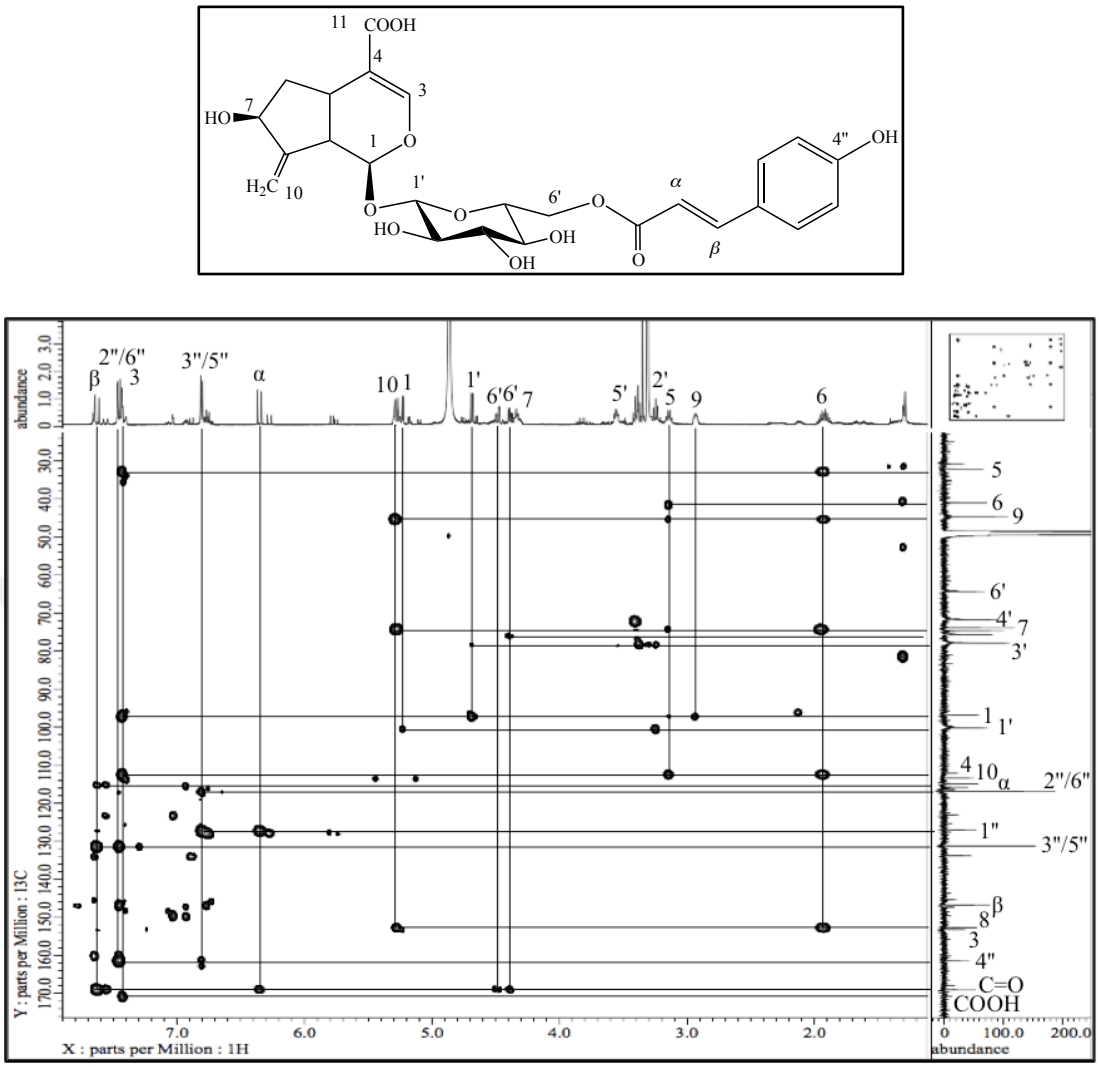



**Şekil 4.37.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

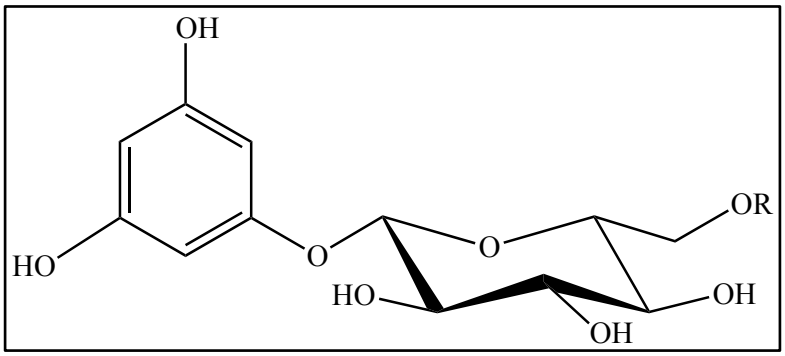



**Şekil 4.38.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC).




**Şekil 4.39.** 6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

## FENOL GLUKOZİTLERİ




**SS-1** **R:** H
**SS-3a** **R:** *E*-*p*-kumaroil
**SS-3b** **R:** *Z*-*p*-kumaroil

**FLORİN [SS-1]**
**$C_{12}$ $H_{16}O_8$ (Mol. Ağ.: 288)**

**TADEHAGİNOZİT [SS-3a]**
**$C_{21}H_{22}O_{10}$ (Mol. Ağ.: 434)**

**6′′-*O*-*Z*-*p*-KUMAROİL FLOROGLUSİNOL-1-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-3b]**
**$C_{21}H_{22}O_{10}$ (Mol. Ağ.: 434)**

| | **SS-1** | **SS-3a** | **SS-3a/b** |
|---|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | - | 238, 310 | - |
| ESI-MS (*m/z*) | - | - | 432.8 $[M - H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.9<br>Şekil 4.40 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.45 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.50 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.9<br>Şekil 4.41 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.46 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.51 |
| DEPT | Şekil 4.41 | - | - |
| COSY | Şekil 4.42 | Şekil 4.47 | Şekil 4.52 |
| HSQC | Şekil 4.43 | Şekil 4.48 | Şekil 4.53 |
| HMBC | Tablo 4.9<br>Şekil 4.44 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.49 | Tablo 4.9<br>Şekil 4.54 |

**FLORİN [SS-1]**

**TADEHAGİNOZİT [SS-3a]**

**6′-*O*-*Z*-*p*-KUMAROİL FLOROGLUSİNOL-1-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-3b]**

**SS-1, SS-3a** ve **SS-3b** bileşikleri renksiz, amorf birer katı olarak elde edilmişlerdir.

**SS-1**'in $^{1}$H NMR spektrumundaki sinyaller incelendiğinde (Tablo 4.9, Şekil 4.40); $\delta_H$ 6.06 (2H, d, $J$ = 2.5 Hz, H-2/6) ve 5.94 (d, $J$ = 2.5 Hz, H-4)'da *meta*-kenetlenme gösteren 3 aromatik proton sinyali ve bir anomerik proton $\delta_H$ 4.82 (d, $J$ = 7.5 Hz) sinyali **SS-1** bileşiğinin bir 1,3,5-trihidroksifenol monoglikoziti olabileceğine işaret etmiştir. Bu protonlara karşılık gelen karbon rezonansları HSQC spektrumundan (Tablo 4.9, Şekil 4.43) tespit edilerek, HMBC spektrumunun (Tablo 4.9, Şekil 4.44) da yardımıyla aglikonun yapısı 1,3,5-trihidroksifenol olarak kesinleştirilmiştir. $\delta_H$ 4.82 (d, $J$ = 7.5 Hz)'de gözlenen anomerik protonun kenetlenme sabiti, ozun *β* konfigürasyonda olduğunu açıklamıştır. COSY spektrumu (Şekil 4.42) ile anomerik protondan hareketle diğer oz sinyallerinin yeri kesin olarak tespit edilmiştir. HSQC spektrumunda (Şekil 4.43) bu protonlara karşılık gelen karbon rezonansları saptandığında, ozun *β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumunda (Tablo 4.9, Şekil 4.44) glukozun anomerik protonu ($\delta_H$ 4.82) ile aglikonun C-1 karbon atomu ($\delta_C$ 160.9) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, glukozun C-1 (OH) üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır.

Bu bulgular ışığında **SS-1** bileşiğinin yapısı 3,5-dihidroksifenil-*β*-glukopiranozit (floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit) yapısında olan florin bileşiği olarak aydınlatılmıştır. Tüm spektroskopik bulgular literatürde florin için verilen değerlerle uyum göstermektedir (137, 357). Bu bileşik daha önce *Scutellaria baicalensis* ve *S. pontica* türlerinden izole edilmiştir (137, 138).

**SS-3** bileşiğine ait $^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde, **SS-3** kodlu bileşiğin 2 farklı fenol monoglukoziti esterinin 2.5:1 oranında bir karışımı olduğu anlaşılmıştır. Karışımdaki majör bileşiğe **[SS-3a]**, minör bileşiğe ise **[SS-3b]** kodu verilmiştir. $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR, DEPT, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının değerlendirilmesi ile her iki bileşik de ayrı ayrı tanımlanabilmiştir. Ayrıca bileşiğin saflaştırması

amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda **SS-3a** kodlu bileşik saf olarak elde edilmiştir. Elde edilen saf bileşiğin de NMR analizleri yapılmış ve **SS-3a** kodlu bileşiğin yapısı saf bileşiğe ait spektrumlar üzerinden anlatılmıştır.

**SS-3a** bileşiğinin $^{1}$H NMR bulguları florin ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.9, Şekil 4.45), trihidroksi fenolden oluşan aglikonun ve oz ünitesinin benzer olduğu görülmüştür. Farklılığın ise 7.63-6.41 ppm arasında gözlenen toplam 6 proton değerindeki sinyallerden ileri geldiği anlaşılmıştır ve bileşiğin florinin açil türevi olduğu anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.63 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\beta$) ve 6.41 (d, $J$ = 16 Hz, H-$\alpha$) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.48 (2H, d, $J$ = 9 Hz, H-2"/6") ve 6.80 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-3"/5") ppm'de AB sistem şeklinde toplam 4H değerindeki rezonanslar, açil kısmının *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri ($J$ = 16 Hz), *trans* izomer için karakteristiktir. Ayrıca, $\delta_C$ 169.2 da gözlenen katerner karbonil sinyali de yapıda bir asit bulunduğunu doğrulamıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda , $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.56, dd, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.27 dd, $J$ = 12/6 Hz) florine göre yaklaşık 0.5-0.6 ppm düşük alanda, $^{13}$C NMR spektrumunda, C-6' sinyalinin ($\delta_C$ 64.7, $CH_2$) yaklaşık 2.2 ppm düşük, C-5' sinyalinin ($\delta_C$ 75.5, CH) ise yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi ve HMBC spektrumunda (Tablo 4.9, Şekil 4.49) $H_2$-6' protonları ile *p*-kumarik asitin karboniline ait karbon ($\delta_C$ 169.2, C) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

**SS-3a** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC ve HMBC spektrumları yardımıyla 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil-3,5-dihidroksifenil *β*-glukopiranozit (6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit) yapısında olan tadehaginozit olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde tadehaginozit için verilen değerlerle uyum göstermektedir (358). Yapılan literatür taraması sonucunda bu bileşiğin *Scutellaria* cinsinden daha önce izole edilmediği belirlenmiştir. *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıttır.

**SS-3**'ün $^{1}$H NMR spektrumundaki **SS-3b**'ye ait minör sinyaller incelendiğinde (Tablo 4.9, Şekil 4.50) yapının **SS-3a**'ya çok benzediği görülmüştür. Farkın sadece olefinik protonların kimyasal kayma değerleri ve kenetlenme sabitlerinden ileri geldiği anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda 6.90 (d, $J$ = 12.8 Hz, H-$\beta$) ve 5.89 (d, $J$ = 12.8 Hz, H-$\alpha$) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik

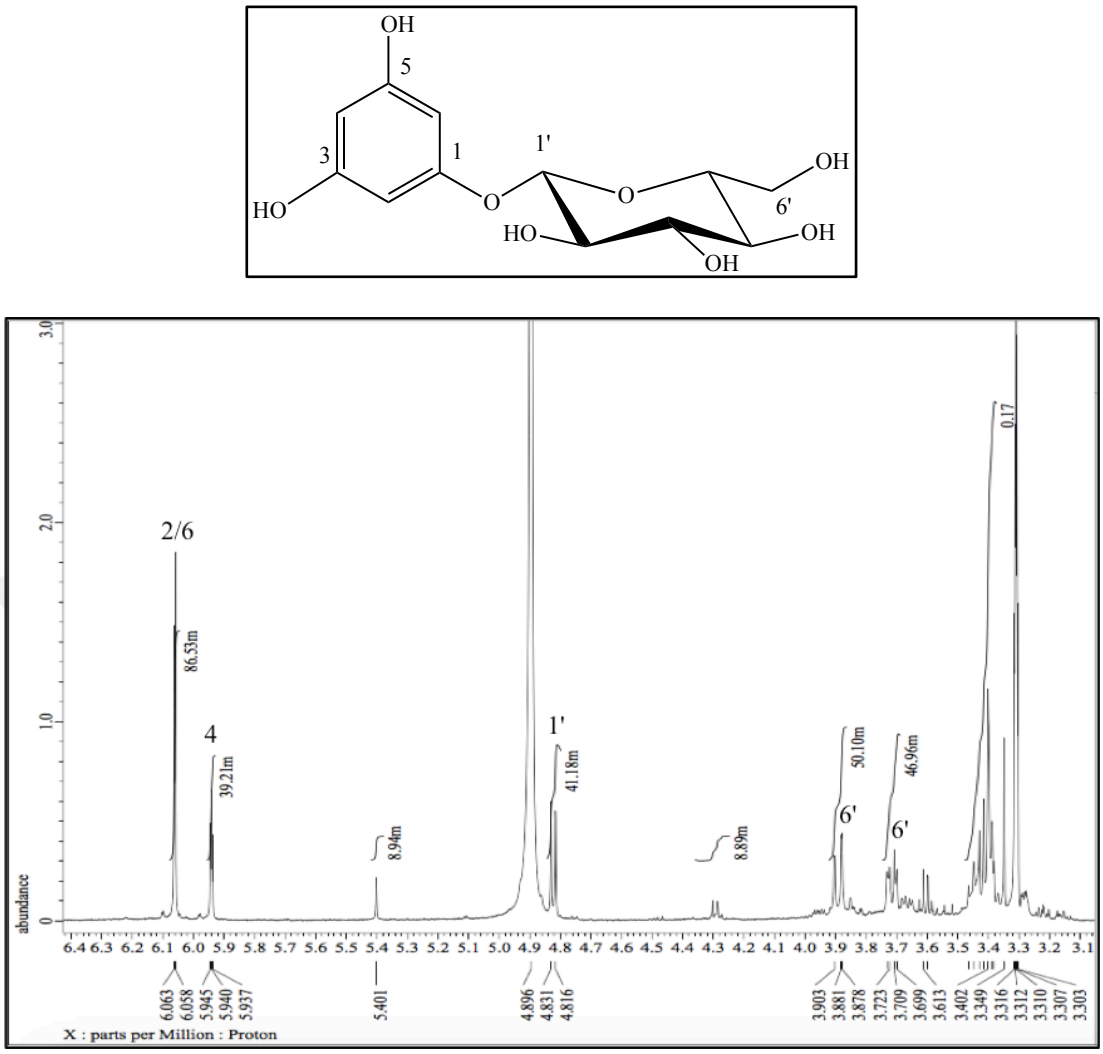
proton sinyalinin kenetlenme sabiti değerleri, *cis* izomer için karakteristiktir. Buna ek olarak 7.66 (2H, *J* = 8.7 Hz, H-2"/6") ve 6.76 (2H, *J* = 8.8 Hz, H-3"/5") ppm'de toplam 4H değerindeki rezonanslar, açil kısmın **SS-3a** ile benzer olup, yapıda *p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. $^{1}$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.9, Şekil 4.50-51) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.53) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla $\delta_C$ 145.6 (C-*β*), $\delta_C$ 116.3 (C-*α*), 133.8 (C-2"/C-6"), $\delta_C$ 115.8 (C-3"/C-5") olarak bulunmuştur. $^{1}$H NMR spektrumunda , $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.50 dd, *J* = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.35 dd, *J* = 12/6 Hz) florine göre yaklaşık 0.6 ppm düşük alanda gözlenmesi esterleşmenin tadehaginozitte olduğu gibi C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. Ayrıca HMBC spektrumundaki (Şekil 4.54) $H_2$-6' protonları ile *p*-kumarik asitin karboniline ait karbon ($\delta_C$ 168.1, C) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon bu bilgiyi doğrulamıştır.

**SS-3b** bileşiğinin yapısı, COSY, HMQC, HMBC ve ESI-kütle spektrumları yardımıyla 6'-*O*-*Z*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit (6'-*O*-*Z*-*p*-kumaroil-3,5-dihidroksifenil-*β*-glukopiranozit) olarak aydınlatılmıştır ve tüm spektroskopik bulgular literatürde verilen değerlerle uyum göstermektedir (359). Yapılan literatür taraması sonucunda bu bileşiğin *Scutellaria* cinsinden daha önce izole edilmediği belirlenmiştir. *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıttır.

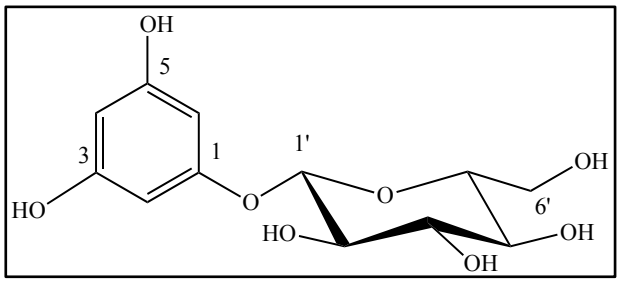
**Tablo 4.9.** Florin **[SS-1]**, tadehaginozit **[SS-3a]** ve 6'-*O*-*Z*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: **SS-1** ve **SS-3b**: 150 MHz, **SS-3a**: 125 MHz; $^{1}H$: **SS-1** ve **SS-3b**: 600 MHz, **SS-3a**: 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

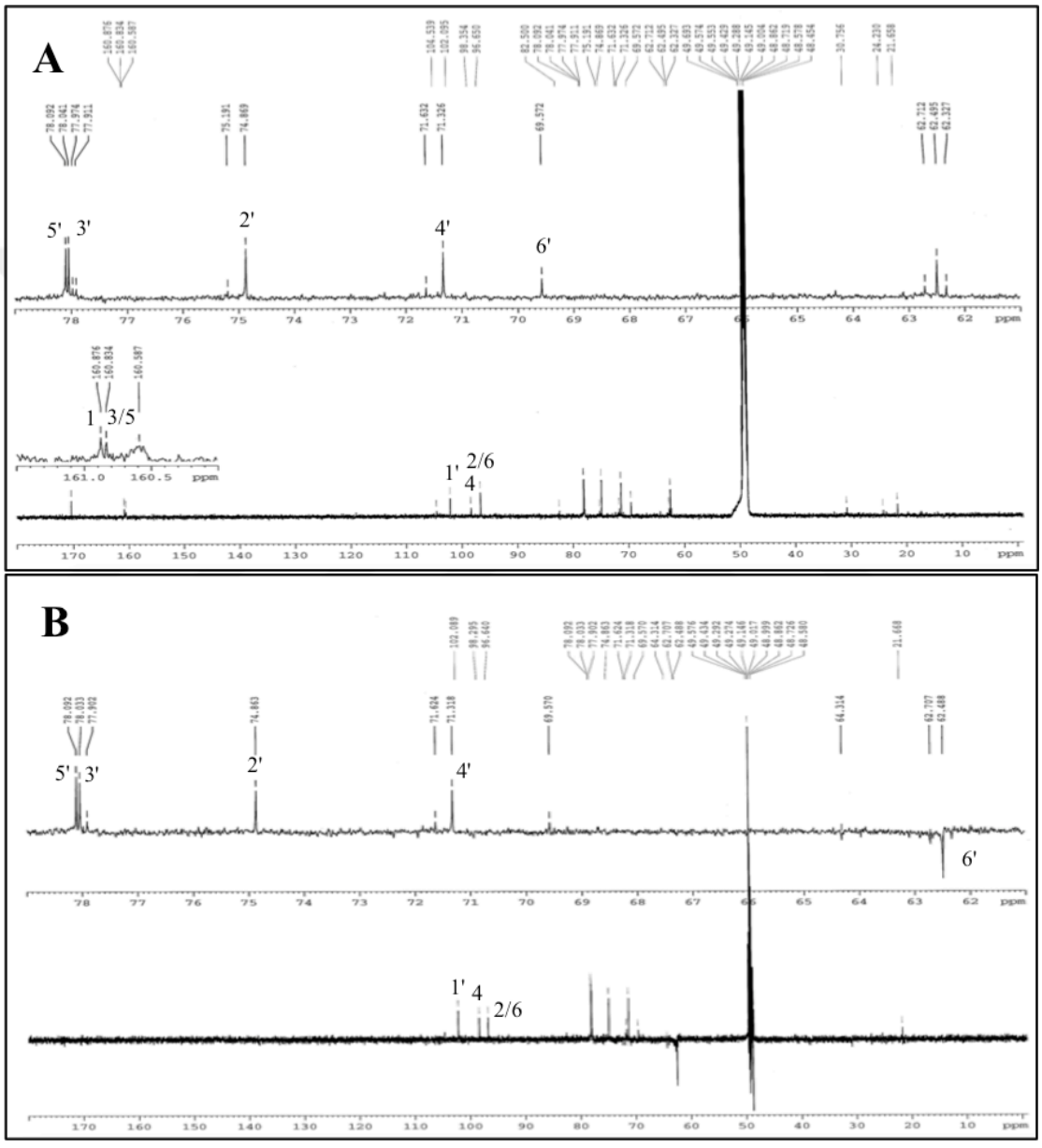
| | | **SS-1** | | | **SS-3a** | | | **SS-3b** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | J (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | J (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | | | | |
| 1 | C | 160.9 | | | 160.8 | | | 160.0 | | | |
| 2 | CH | 96.4 | 6.06 d | (2.5) | 96.8 | 6.10 d | (2.5) | 96.9 | 6.11 d | (2) | C-1[bc], C-2/6[bc], C-4 |
| 3 | C | 160.8 | | | 160.1 | | | 160.2 | | | |
| 4 | CH | 98.4 | 5.94 d | (2.5) | 98.0 | 5.97 d | (2.5) | 98.2 | 5.99 t | (2.1) | C-2/6, C-3/5 |
| 5 | C | 160.8 | | | 160.1 | | | 160.2 | | | |
| 6 | CH | 96.4 | 6.06 d | (2.5) | 96.8 | 6.10 d | (2.5) | 96.9 | 6.11 d | (2) | C-1[bc], C-2/6[bc], C-4 |
| Glukoz | | | | | | | | | | | |
| 1' | CH | 102.1 | 4.82 d | (7.5) | 102.1 | 4.84 d | (7.5) | 102.2 | 4.86 d | (7.5) | C-1 |
| 2' | CH | 74.9 | 3.36-3.45[†] | | 74.8 | 3.44 dd | (9/7) | 74.8 | 3.43-3.52[†] | (8) | C-1', C-3' |
| 3' | CH | 78.1 | 3.36-3.45[†] | | 77.9 | 3.48 t | (8.5) | 77.9 | 3.43-3.52[†] | | C-2'[bc], C-4' |
| 4' | CH | 71.3 | 3.36-3.45[†] | | 71.7 | 3.41 t | (8.5) | 71.5 | 3.43-3.52[†] | | C-3'[bc], C-5'[bc], C-6'[c] |
| 5' | CH | 78.0 | 3.36-3.45[†] | | 75.5 | 3.68 m | | 75.4 | 3.66 m | | C-4'[a] |
| 6' | $CH_2$ | 62.5 | 3.89 dd | (12/2) | 64.7 | 4.56 dd | (12/2) | 64.2 | 4.50 dd | (12/2) | C-4'[a] |
| | | | 3.71 dd | (12/6) | | 4.27 dd | (12/6) | | 4.35 dd | (12/6) | C-5'[b], C=O[b] |
| Açil kısmı | | | | | | | | | | | |
| 1" | C | | | | 127.2 | | | 127.6 | | | |
| 2"/6" | CH | | | | 131.3 | 7.48 d | (9) | 133.8 | 7.66 d | (8.7) | C-*β*, C-2"/6", C-4" |
| 3"/5" | CH | | | | 116.8 | 6.80 d | (8.5) | 115.8 | 6.76 d | (8.8) | C-1", C-3"/5", C-4" |
| 4" | C | | | | 161.3 | | | 160.1 | | | |
| *α* | CH | | | | 114.9 | 6.41 d | (16) | 116.3 | 5.89 d | (12.8) | C-1", C=O[b] |
| *β* | CH | | | | 146.9 | 7.63 d | (16) | 145.6 | 6.90 d | (12.8) | C-*α*[b], C-2"/6", C=O |
| C=O | | | | | 169.2 | | | 168.1 | | | |

*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
[†]Girişim nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.
[a]Sadece **SS-1**'e ait korelasyon, [b]Sadece **SS-3a**'ya ait korelasyon, [c]Sadece **SS-3b**'ye ait korelasyon.

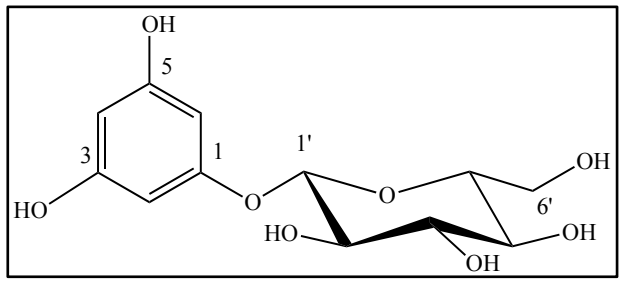


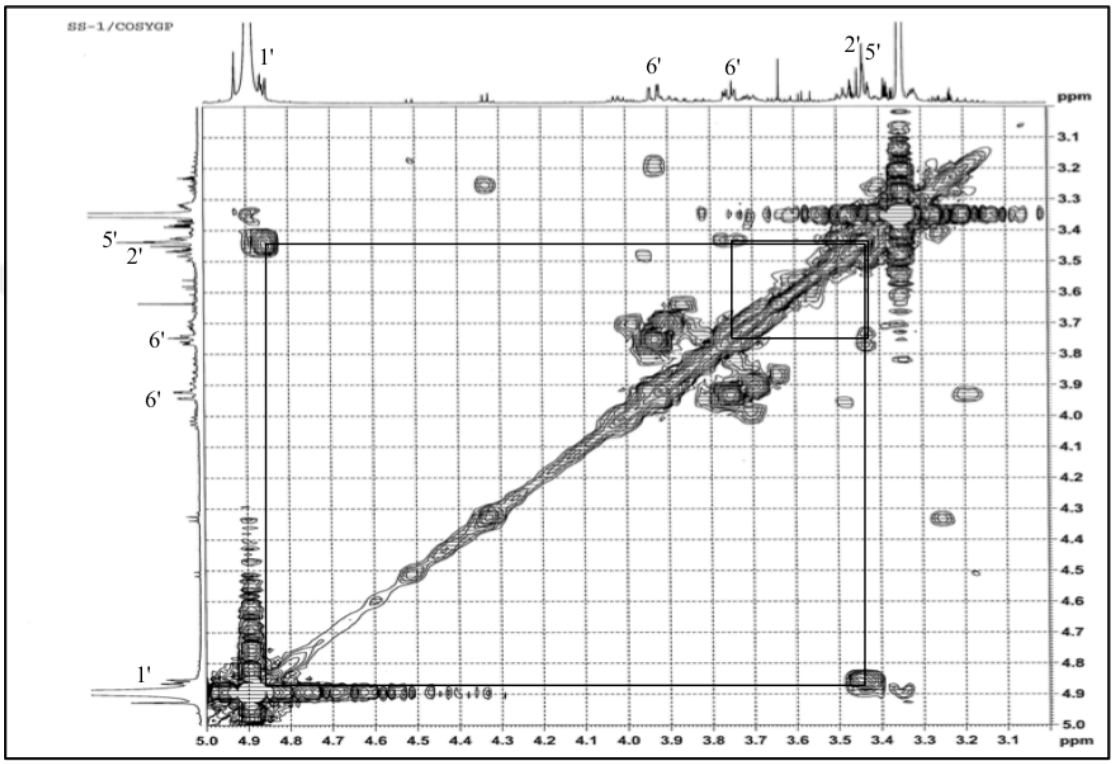

**Şekil 4.40.** Florin **[SS-1]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



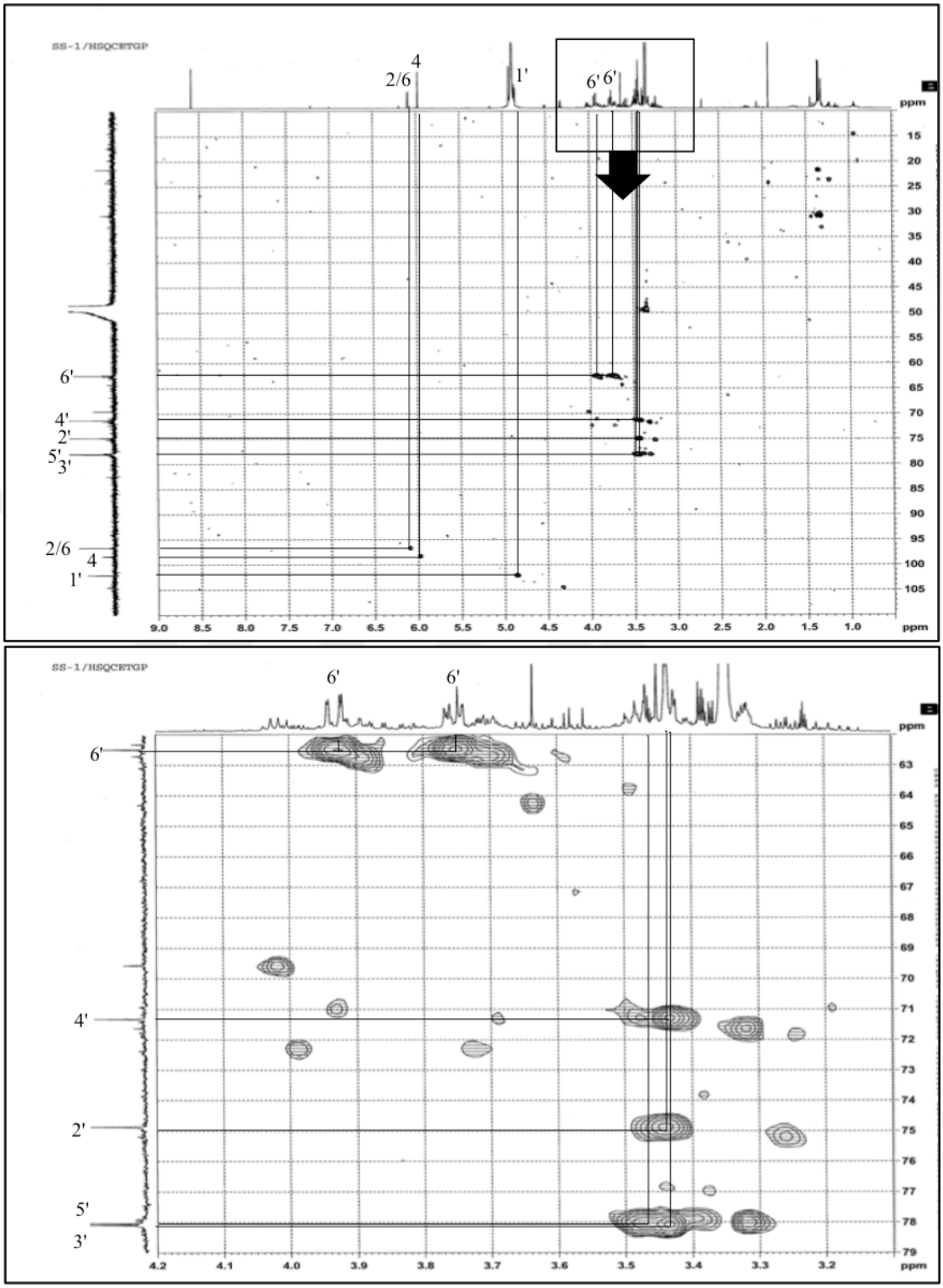




**Şekil 4.41.** Florin **[SS-1]**'in $^{13}C$ NMR (A) ve DEPT (B) spektrumları ($CD_3OD$; 150 MHz).

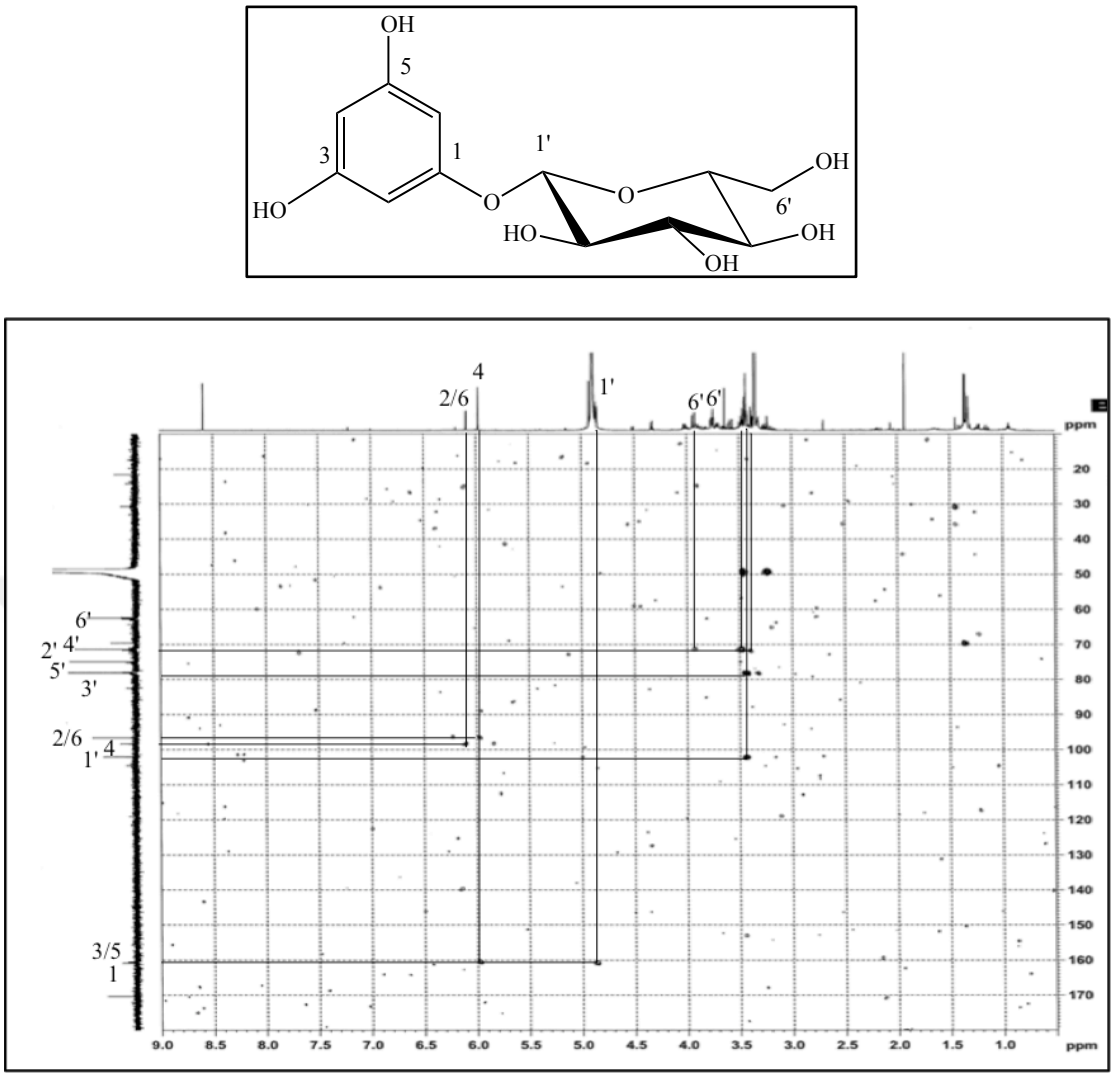


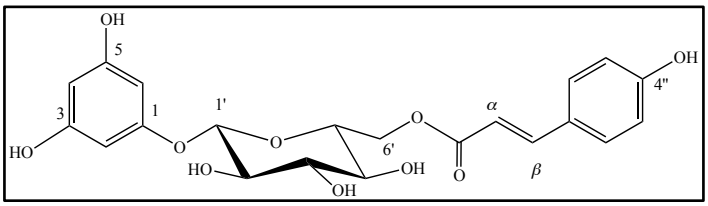

**Şekil 4.42.** Florin **[SS-1]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

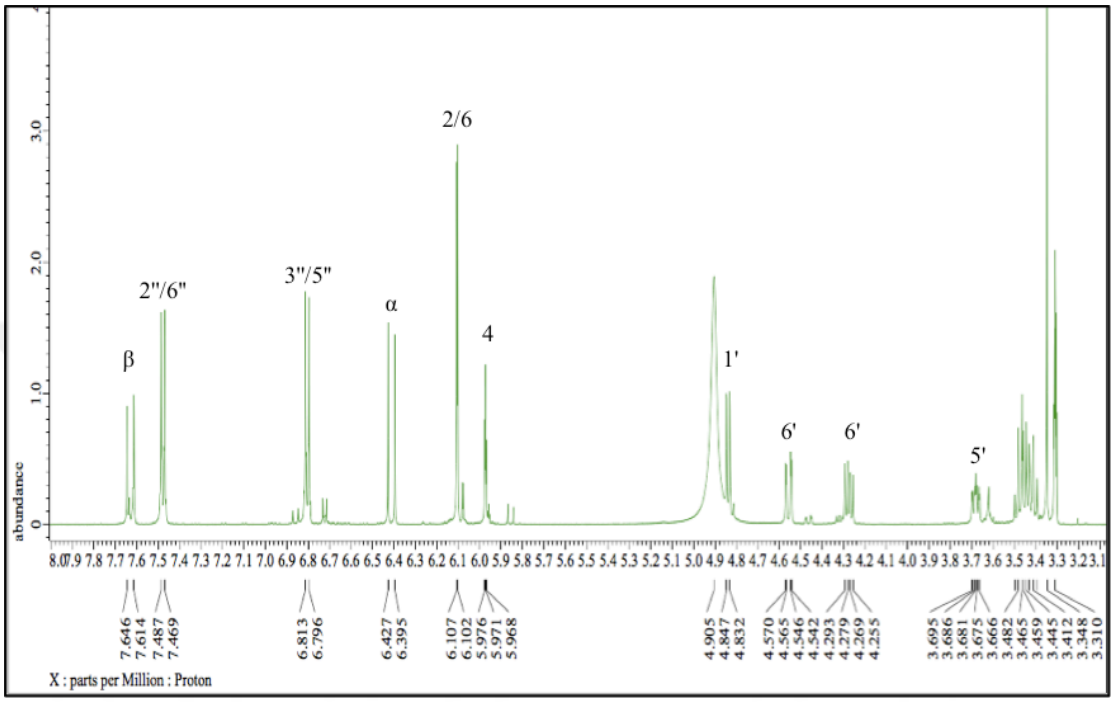



**Şekil 4.43.** Florin **[SS-1]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC).

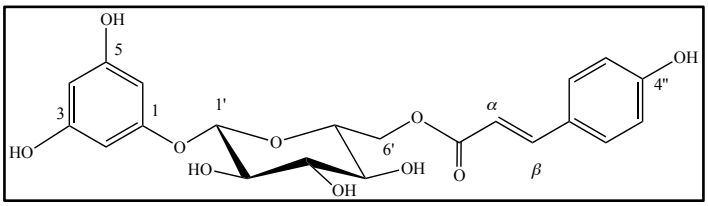


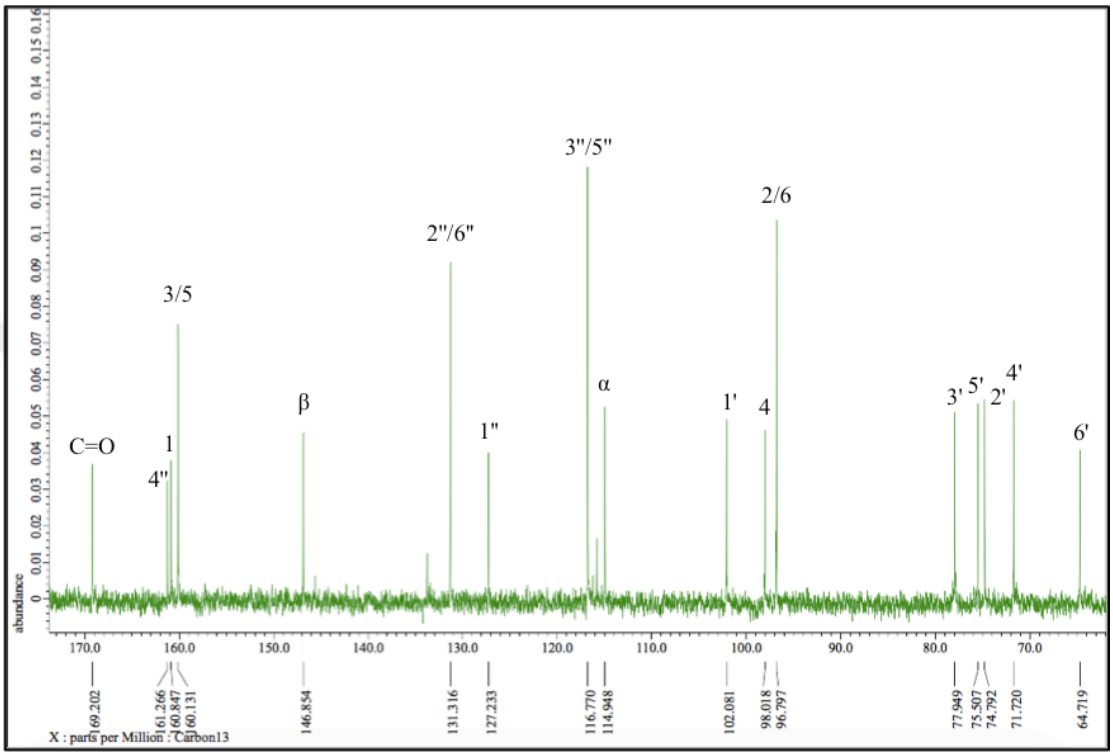

**Şekil 4.44.** Florin **[SS-1]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).



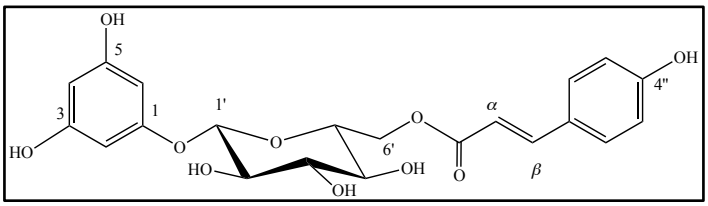



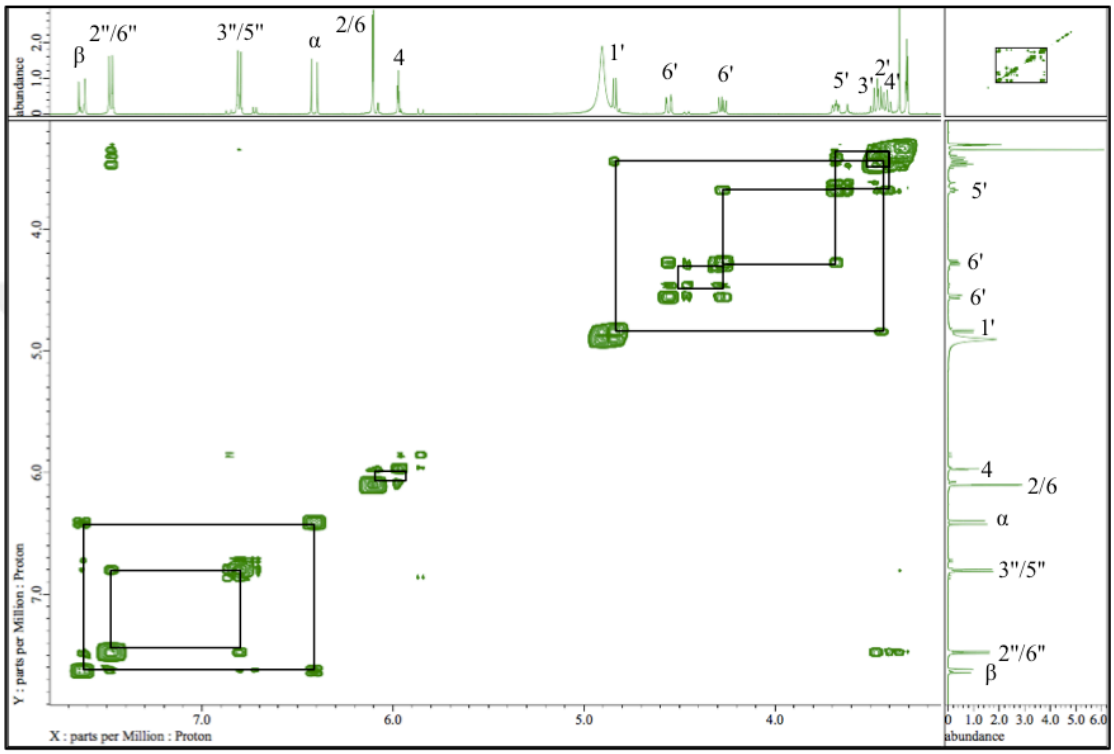

**Şekil 4.45.** Tadehaginozit **[SS-3a]**'in $^{1}H$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz)



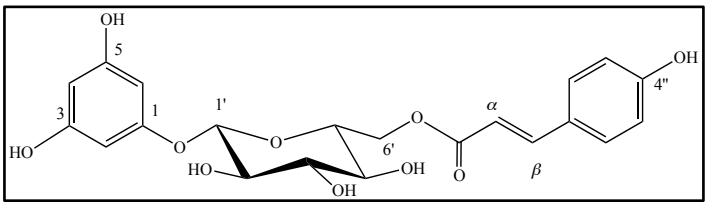



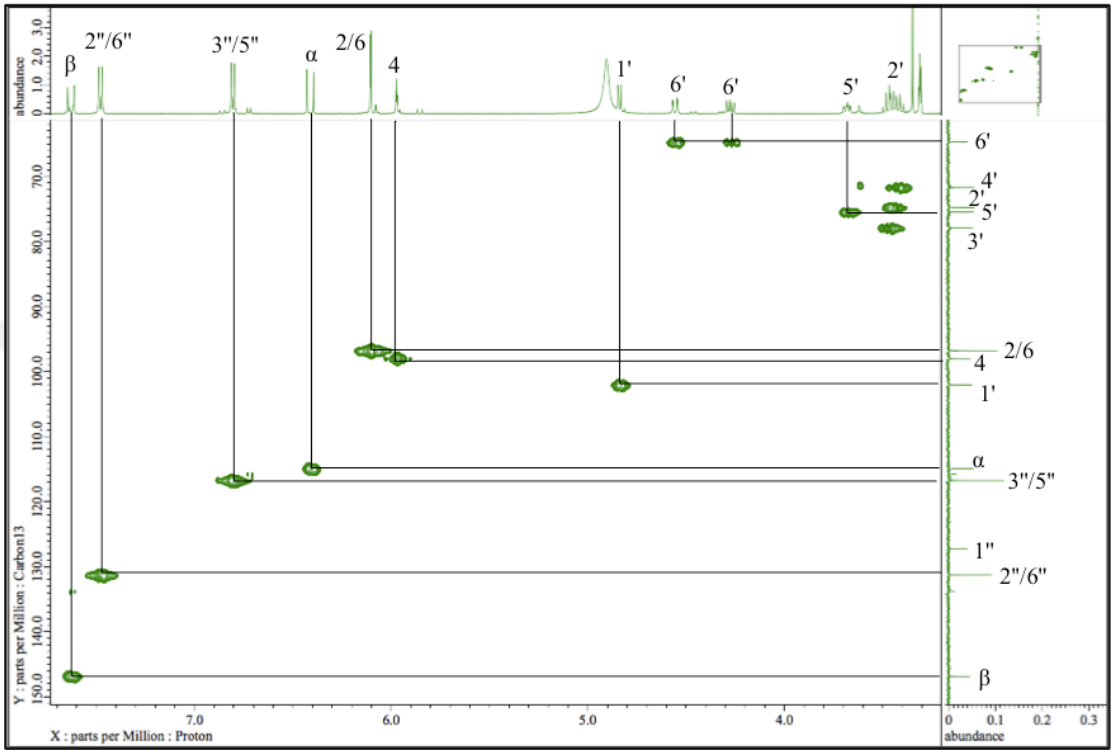

**Şekil 4.46.** Tadehaginozit **[SS-3a]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).



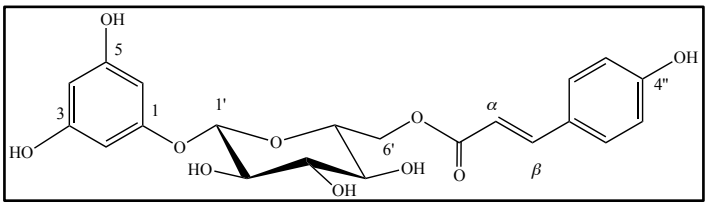



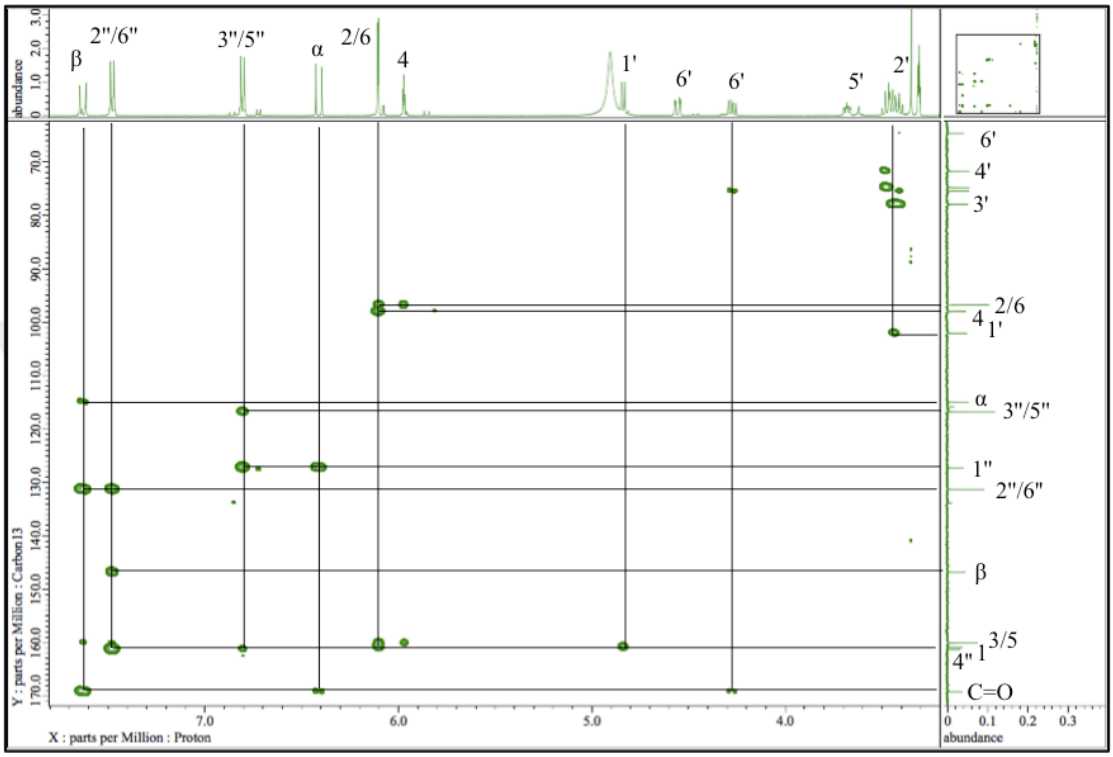

**Şekil 4.47.** Tadehaginozit **[SS-3a]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



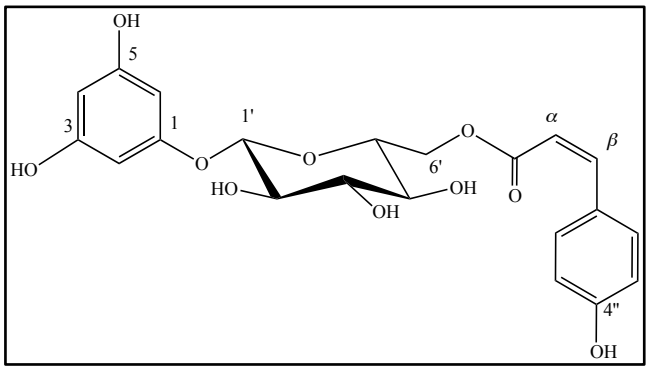



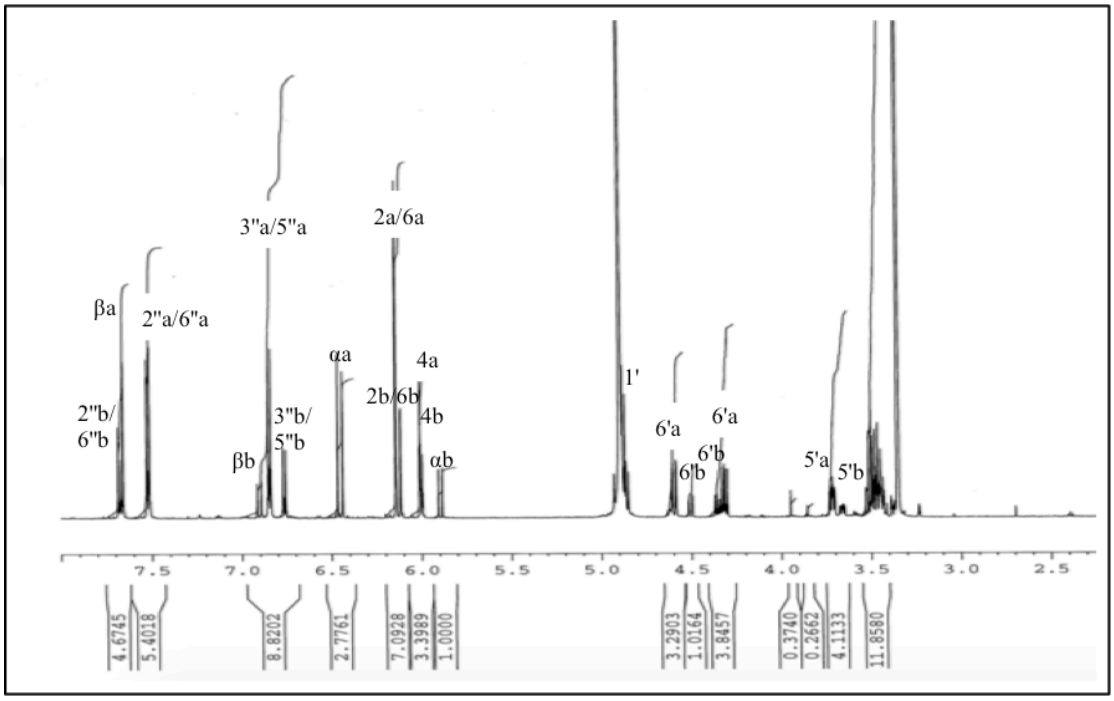

**Şekil 4.48.** Tadehaginozit **[SS-3a]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).



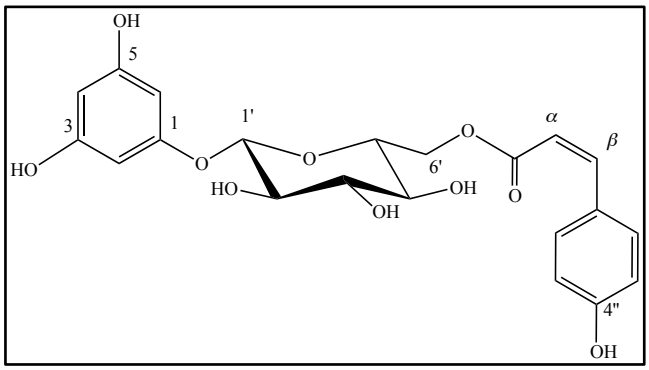



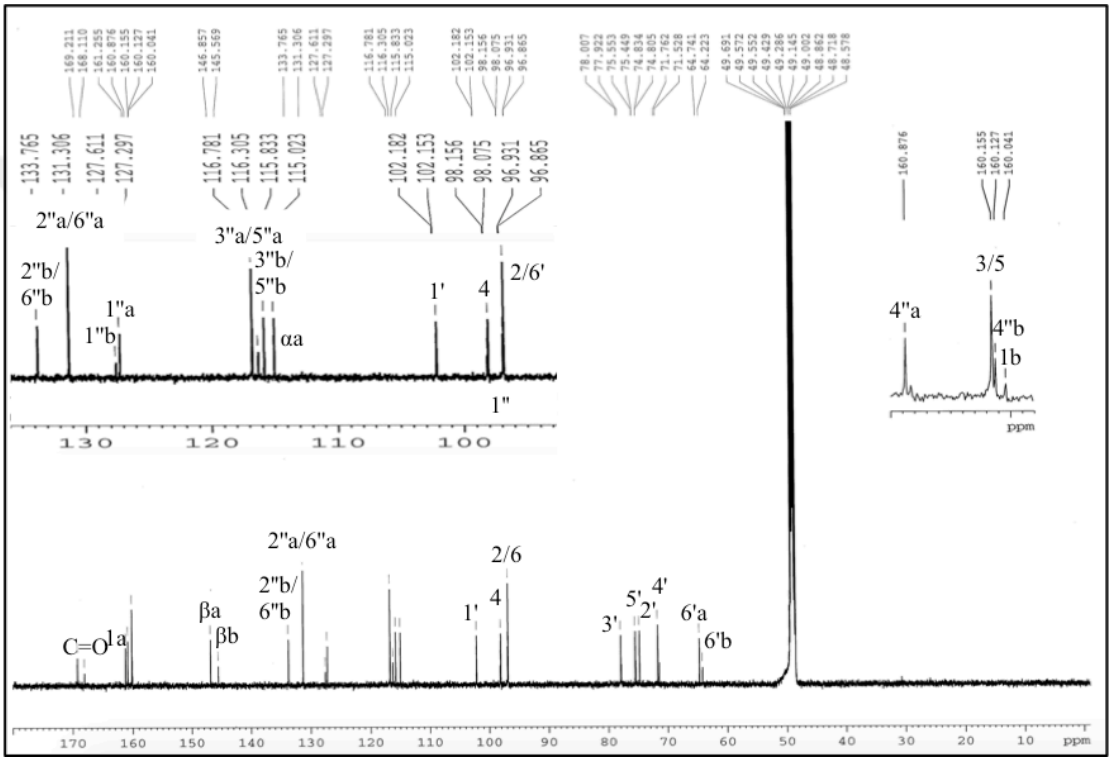

**Şekil 4.49.** Tadehaginozit **[SS-3a]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).



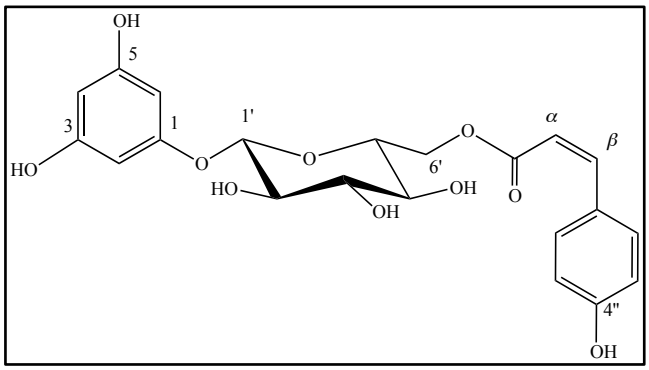



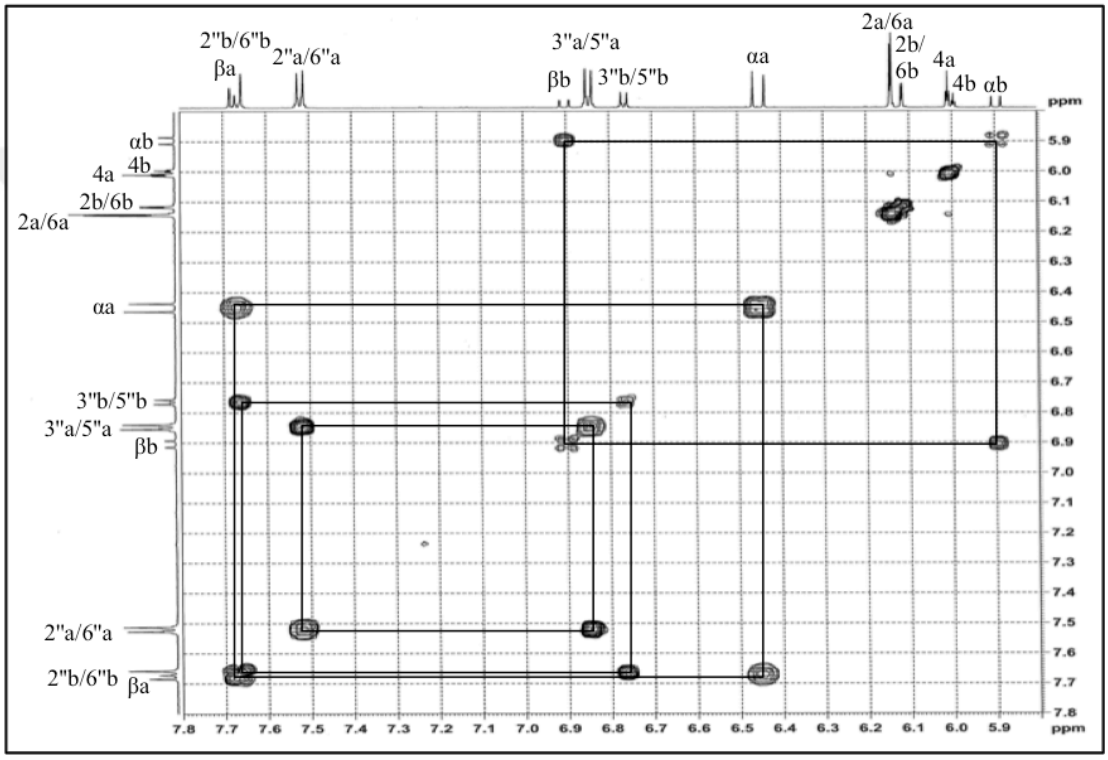

**Şekil 4.50.** 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



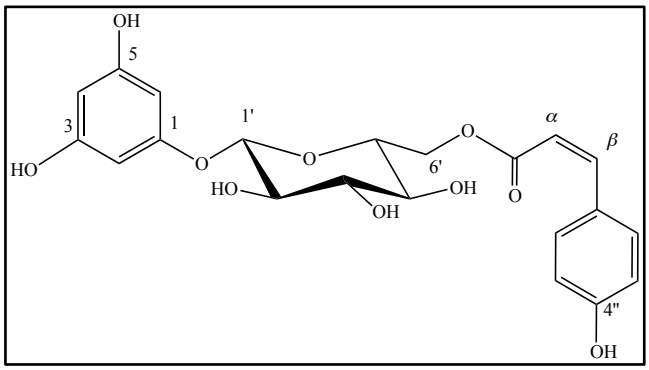



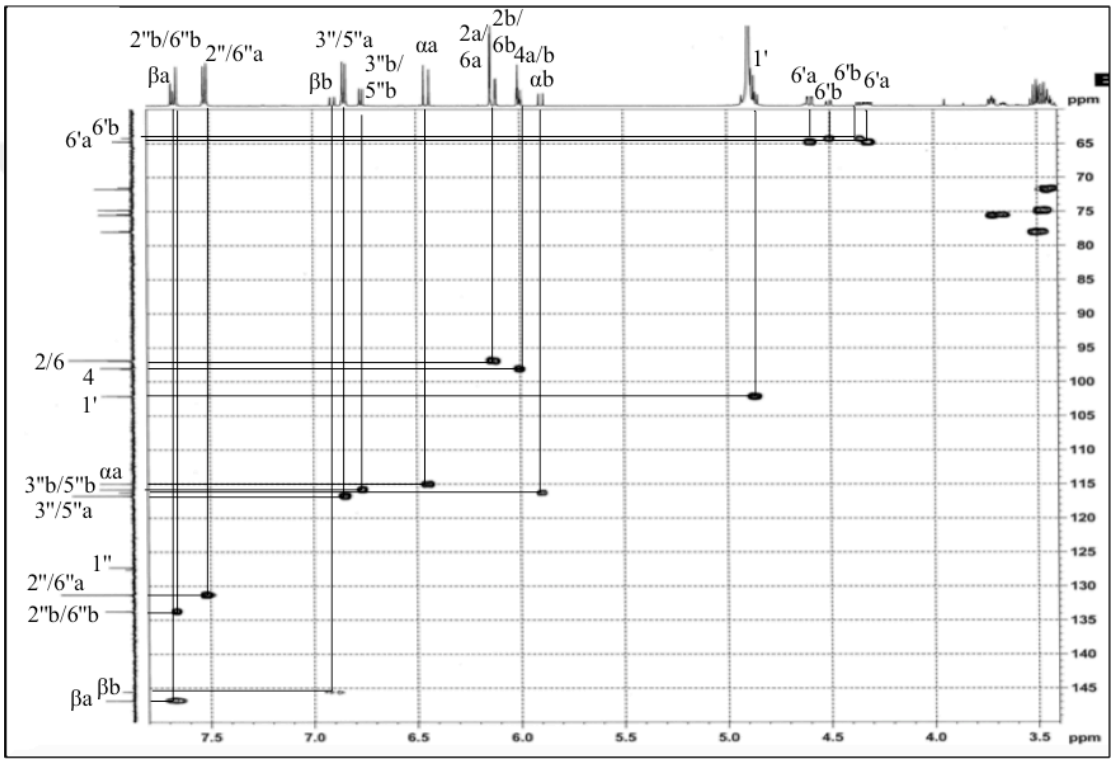

**Şekil 4.51.** 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz).



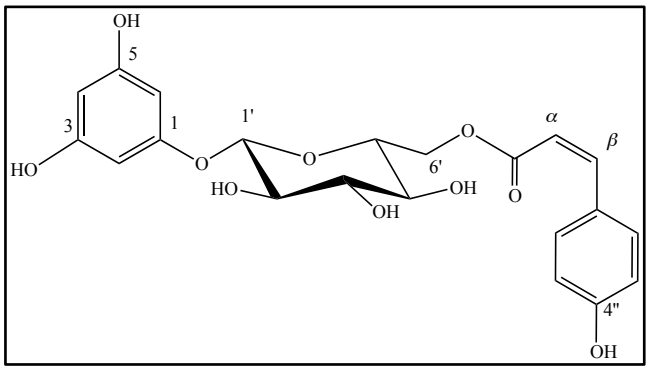



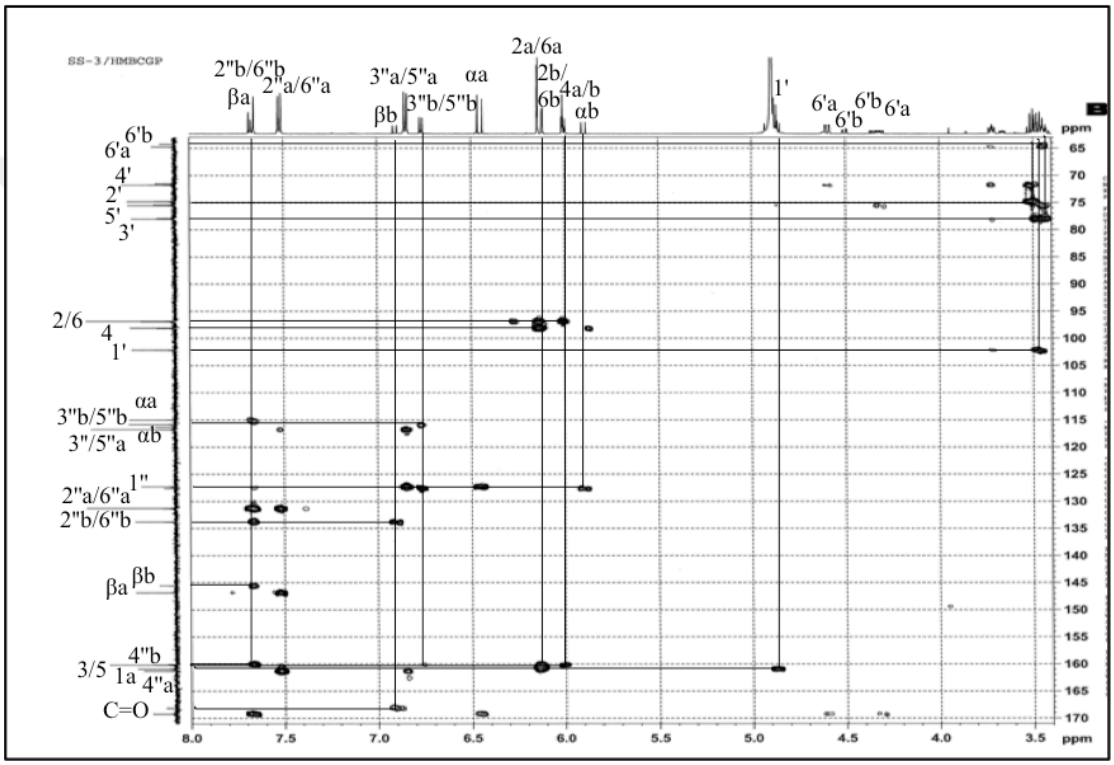

**Şekil 4.52.** 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



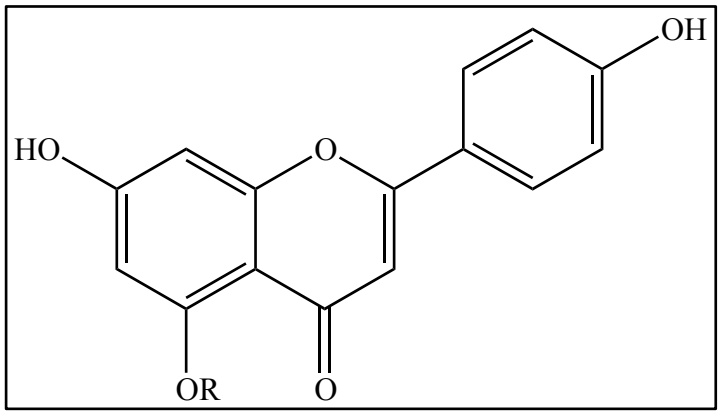

**Şekil 4.53.** 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.54.** 6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]**'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

**FLAVONOİTLER**




**SS-2** **R:** H
**SS-6** **R:** Glu

**APİGENİN [SS-2]**
**$C_{15}H_{10}O_5$ (Mol. Ağ.: 270)**

**APİGENİN 5-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-6]**
**$C_{21}H_{20}O_{10}$ (Mol. Ağ.: 432)**

| | **SS-2** | **SS-6** |
|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 239, 267, 336 | 238, 261, 333 |
| ESI-MS (*m/z*) | 268.9 $[M - H]^-$ | 430.7 $[M - H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.10<br>Şekil 4.55 | Tablo 4.10<br>Şekil 4.59 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.10<br>Şekil 4.55 | Tablo 4.10<br>Şekil 4.59 |
| COSY | Şekil 4.56 | Şekil 4.60 |
| HMQC | Şekil 4.57 | Şekil 4.61 |
| HMBC | Tablo 4.10<br>Şekil 4.58 | Tablo 4.10<br>Şekil 4.62 |

## APİGENİN [SS-2]
## APİGENİN 5-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-6]

**SS-2** ve **SS-6** bileşikleri sarı renkli, amorf katılar olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin, İTK analizinde, reaktif püskürtülmeden önce, gün ışığında açık sarı, $NH_3$ buharına tutulduktan sonra koyu sarı, $UV_{366}$'da parlak sarı ve vanilin/$H_2SO_4$ püskürtüldükten sonra plağın 105 °C'de 1-2 dakika ısıtılması ile önce sarı, daha sonra turuncu-kahverengiye dönen renkler vermesi flavonoit olabileceğini göstermiştir. UV spektrumunda ($\lambda_{maks}$ 238/239, 261/267 ve 333/336 nm) flavonlar için karakteristik absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

**SS-2** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 268.9 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.10, Şekil 4.55) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{15}H_{10}O_5$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-2** bileşiğinin $^1H$ NMR spektrumu (Tablo 4.10, Şekil 4.55) $\delta_H$ 7.89 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz, H-2'/H-6') ve $\delta_H$ 6.97 (2H, d, $J$ = 8.9 Hz, H-3'/H-5')'de bir AB sistem şeklinde gözlenen 2 aromatik proton sinyali bulunduğunu ve B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan $\delta_H$ 6.49 (d, $J$ = 2.1 Hz, H-8) ve 6.24 (d, $J$ = 2.1 Hz, H-6)'de meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. Aromatik sahada $\delta_H$ 6.63'de singlet şeklinde görülen diğer sinyal ise C halkasının H-3 sinyali olarak yorumlanmıştır. $^1H$ NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}C$ NMR (Tablo 4.10, Şekil 4.55) ile HMQC spektrumlarında (Şekil 4.57) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla B halkası için $\delta_C$ 129.5 (C-2'/C-6'), $\delta_C$ 117 (C-3'/C-5'), A halkası için $\delta_C$ 95.1 (C-8), $\delta_C$ 100.2 (C-6) ve C halkası için $\delta_C$ 103.8 (C-3) olarak bulunmuştur.

HMBC spektrumundaki (Tablo 4.10, Şekil 4.58) korelasyonlardan da yararlanılarak **SS-2** bileşiğinin apigenin olduğu saptanmıştır (360). Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. alpina, S. barbata, S. biscolor, S. comosa, S. hematochlora, S. holosericea, S. immaculata, S. indica, S. laterifola, S. linearis, S. ocellata, S. orientalis, S. ovata, S. pontica, S. prewalskii, S. schachristanica, S. scordiifolia, S. strigillosa* türlerinden izole edilmiştir (40, 59, 69, 83, 135, 137, 144, 149, 158, 159, 164, 177-181, 183, 189, 191, 196).

**SS-6** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 430.7 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.10, Şekil 4.59) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{21}H_{20}O_{10}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

Bileşiğin $^1H$ NMR spektrumundaki (Tablo 4.10, Şekil 4.59) sinyaller değerlendirildiğinde yapının **SS-2**'ye benzer olduğu görülmüş ve **SS-6** bileşiğinin apigenin glikoziti olduğu düşünülmüştür. $\delta_H$ 7.80 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-2'/H-6') ve $\delta_H$ 6.91 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz, H-3'/H-5')'de bir AB sistem şeklinde gözlenen 2 aromatik proton sinyali bulunduğunu ve B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak $\delta_H$ 6.78 (d, $J$ = 2.5 Hz, H-6) ve 6.65 (d, $J$ = 2.5 Hz, H-8)'de meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. $^1H$ NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}C$ NMR (Tablo 4.10, Şekil 4.59) ile HMQC spektrumlarında (Şekil 4.61) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla B halkası için $\delta_C$ 129.2 (C-2'/C-6'), $\delta_C$ 117 (H-3'/H-5') ve A halkası için $\delta_C$ 105,2 (C-6), $\delta_C$ 99,5 (C-8) olarak bulunmuştur. C halkasındaki H-3 protonuna ait singlet metin sinyali $\delta_H$ 6.53 ve buna karşılık gelen karbon rezonansı da $\delta_C$ 106.3'de gözlenmiştir (Tablo 4.10, Şekil 4.59). $^1H$ NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}C$ NMR (Tablo 4.10, Şekil 4.59) ile HMQC spektrumlarında (Şekil 4.61) bunlara karşılık gelen rezonanslar birlikte değerlendirildiğinde ve HMBC spektrumundaki (Tablo 4.10, Şekil 4.62) korelasyonlardan da yararlanılarak, flavon aglikonu apigenin olarak tayin edilmiştir. $^1H$ NMR spektrumunda $\delta_H$ 4.83 (d, $J$ = 7.5 Hz, H-1")'de gözlenen anomerik proton sinyali, bileşiğin monoglikozidik olduğunu göstermiştir. $^{13}C$ NMR spektrumunda gözlenen 21 rezonanstan, 15'i apigeninden ileri gelmekte olup kalan 6 sinyal yapıda bir heksoz bulunduğunu göstermektedir. COSY spektrumu ile anomerik protondan hareketle diğer oz sinyallerinin yeri tespit edilmiştir. HMQC spektrumunda bu protonlara karşılık gelen karbon rezonansları saptandığında, ozun *β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumunda (Tablo 4.10, Şekil 4.62) glukozun anomerik protonu ($\delta_H$ 4.83) ile aglikonun C-5 karbon atomu ($\delta_C$ 160.1) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, glukozun C-5 (OH) üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır.

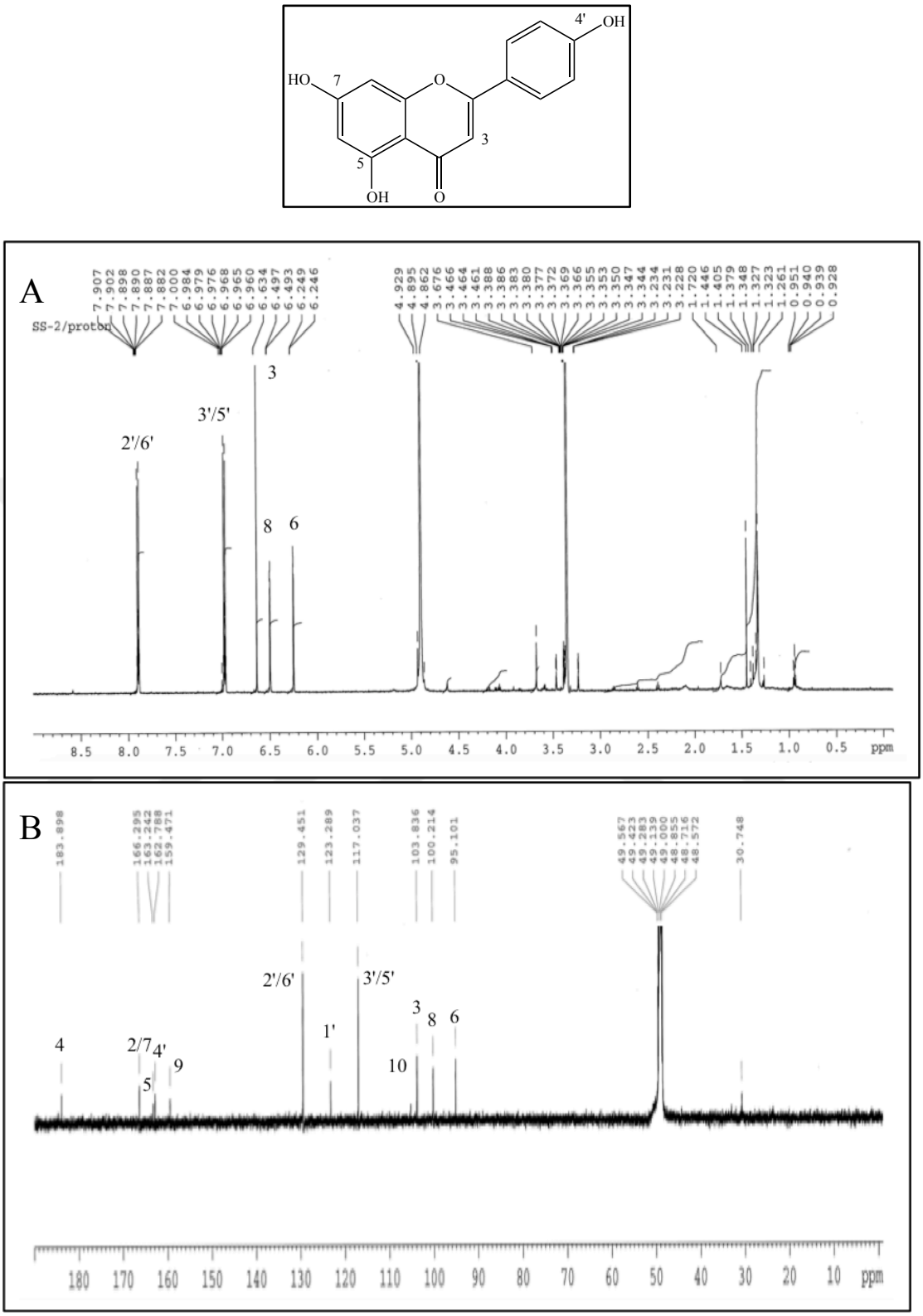
Elde edilen bulgular ve HMBC spektrumunda (Tablo 4.10, Şekil 4.62) gözlenen, aglikona ait korelasyonlar değerlendirildiğinde **SS-6**'nın apigenin 5-*O*-*β*-

glukopiranozit olduğu tespit edilmiştir (361, 362). Bu bileşik daha önce *Scutellaria barbata* türünden izole edilmiştir (14, 195).

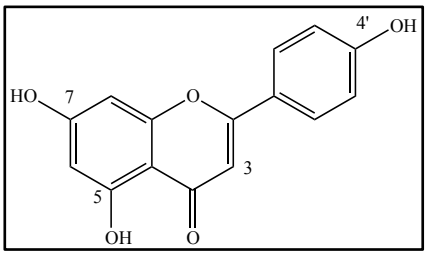
**Tablo 4.10.** Apigenin **[SS-2]** ve apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-6]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: **SS-2** 150 MHz, **SS-6** 125 MHz; $^{1}H$: **SS-2** 600 MHz, **SS-6** 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

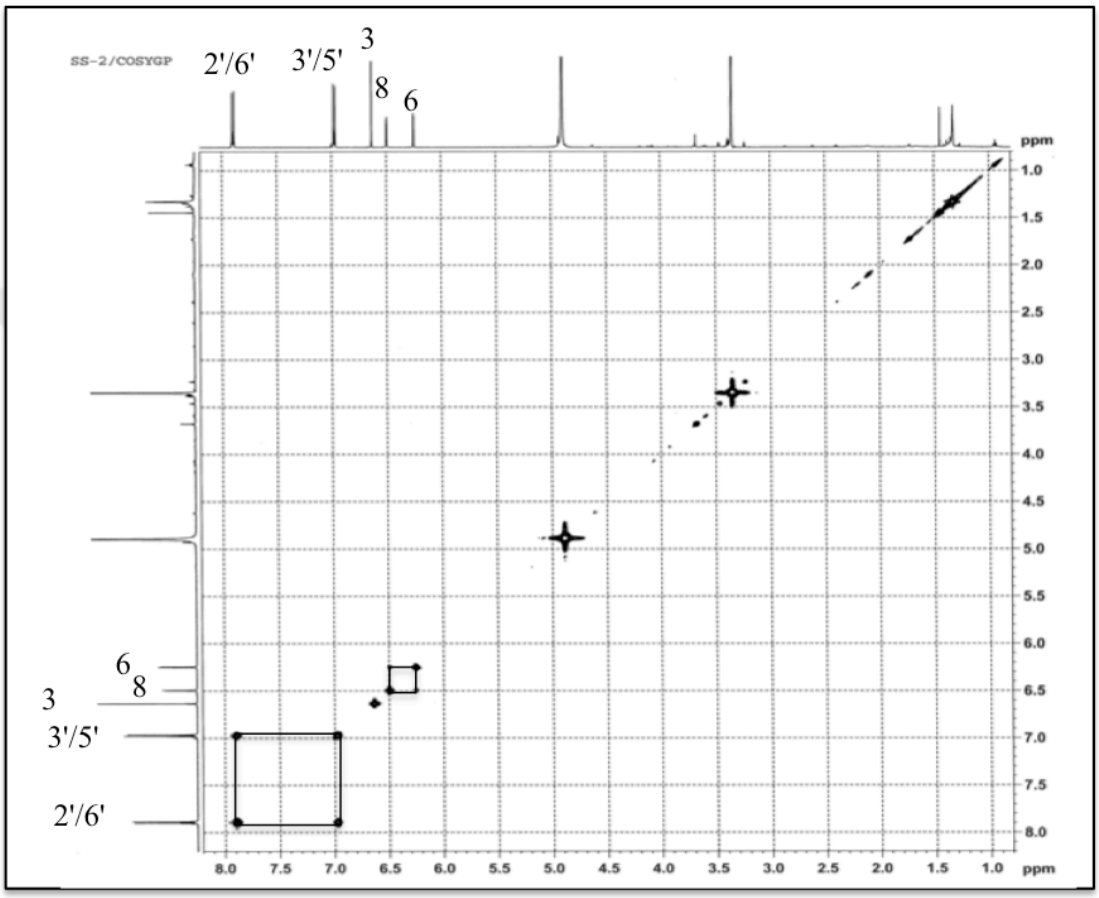
| | | **SS-2** | | | **SS-6** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | |
| 2 | C | 166.3 | | | 164.2 | | | |
| 3 | CH | 103.8 | 6.63 s | | 106.4 | 6.53 s | | C-2, C-4, C-10, C-1' |
| 4 | C | 183.9 | | | 180.4 | | | |
| 5 | C | 163.2 | | | 160.1 | | | |
| 6 | CH | 100.2 | 6.24 d | (2.1) | 105.2 | 6.78 d | (2.5) | C-5, C-7,C- 8, C-10 |
| 7 | C | 166.3 | | | 166.1 | | | |
| 8 | CH | 95.1 | 6.49 d | (2.1) | 99.5 | 6.65 d | (2.5) | C- 6, C-7, C-9, C-10 |
| 9 | C | 159.5 | | | 160.7 | | | |
| 10 | C | 105.5 | | | 108.9 | | | |
| 1' | C | 123.3 | | | 123.0 | | | |
| 2' | CH | 129.5 | 7.89 d | (8.8) | 129.2 | 7.80 d | (8.5) | C-2, C-2'/6', C-4′ |
| 3' | CH | 117.0 | 6.97 d | (8.9) | 117.0 | 6.91 d | (8.5) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 4' | C | 162.8 | | | 162.5 | | | |
| 5' | CH | 117.0 | 6.97 d | (8.9) | 117.0 | 7.80 d | (8.5) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 6' | CH | 129.5 | 7.89 d | (8.8) | 129.2 | 6.91 d | (8.5) | C-2, C-2'/6', C-4' |
| Glukoz | | | | | | | | |
| 1" | CH | | | | 105.1 | 4.83 d | (7.5) | C-5 |
| 2" | CH | | | | 74.7 | 3.60 dd (t) | (9) | C-1", C-3" |
| 3" | CH | | | | 77.3 | 3.51 t | (9) | C-4" |
| 4" | CH | | | | 71.2 | 3.46† | | C-5" |
| 5" | CH | | | | 78.6 | 3.46† | | |
| 6" | $CH_2$ | | | | 62.5 | 3.94 dd | (12/2) | |
| | | | | | | 3.77 dd | (12/6) | |

*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HMQC, HMBC) yardımı ile yorumlanmıştır.
† Girişim nedeniyle *J* değeri hesaplanamamıştır.

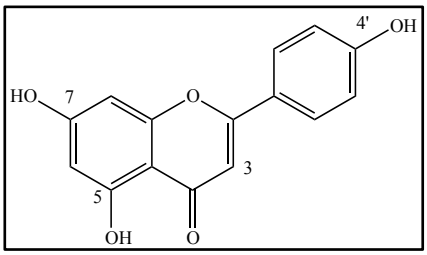


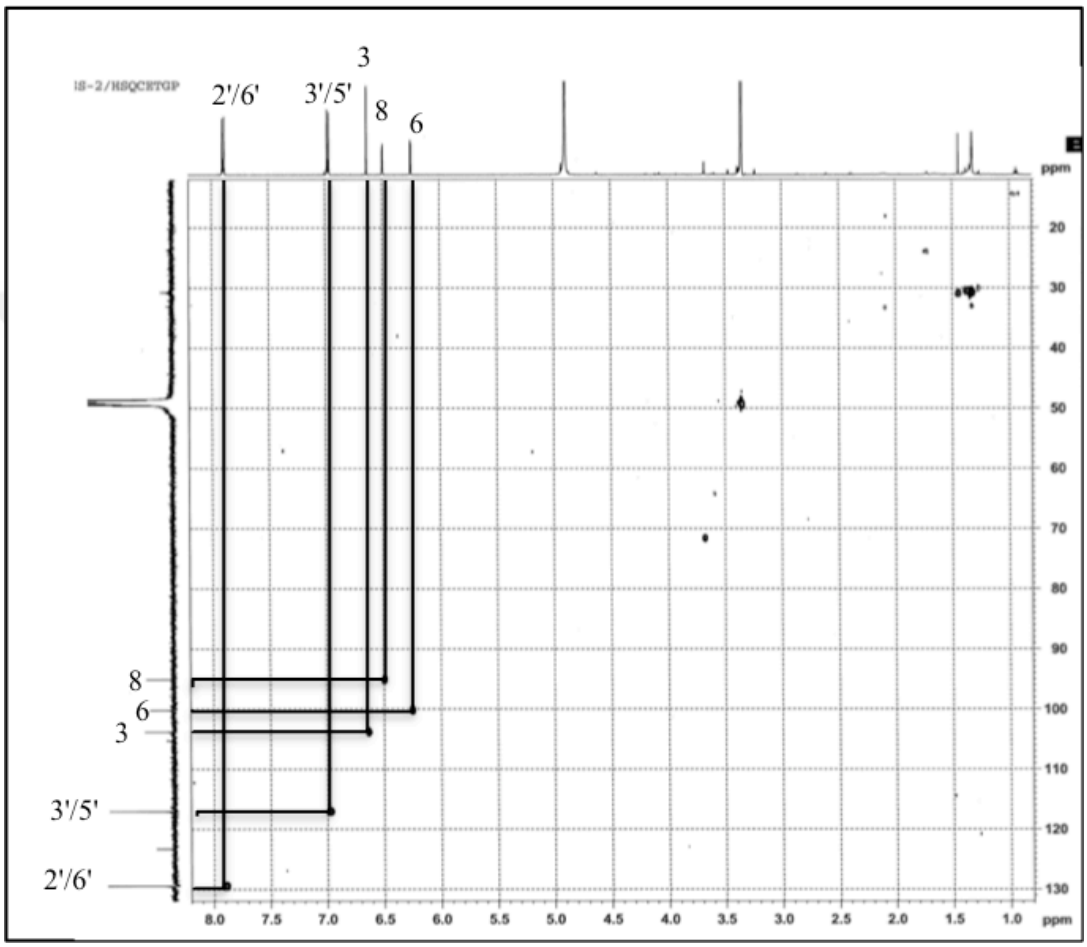

**Şekil 4.55.** Apigenin **[SS-2]**'in $^{1}H$ NMR (A) ve $^{13}C$ NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}H$: 600 MHz, $^{13}C$: 150 MHz).



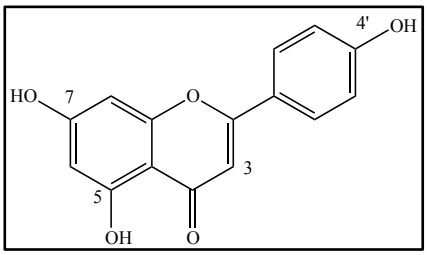



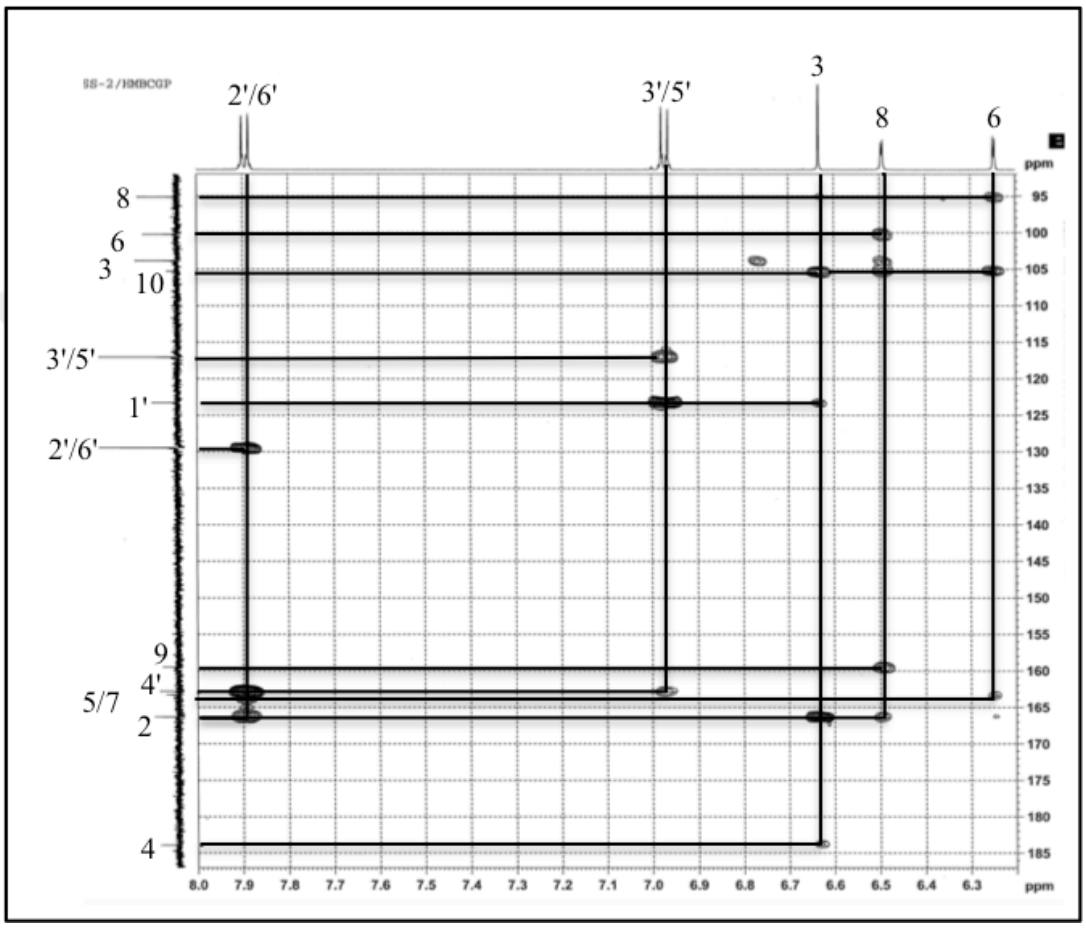

**Şekil 4.56.** Apigenin **[SS-2]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



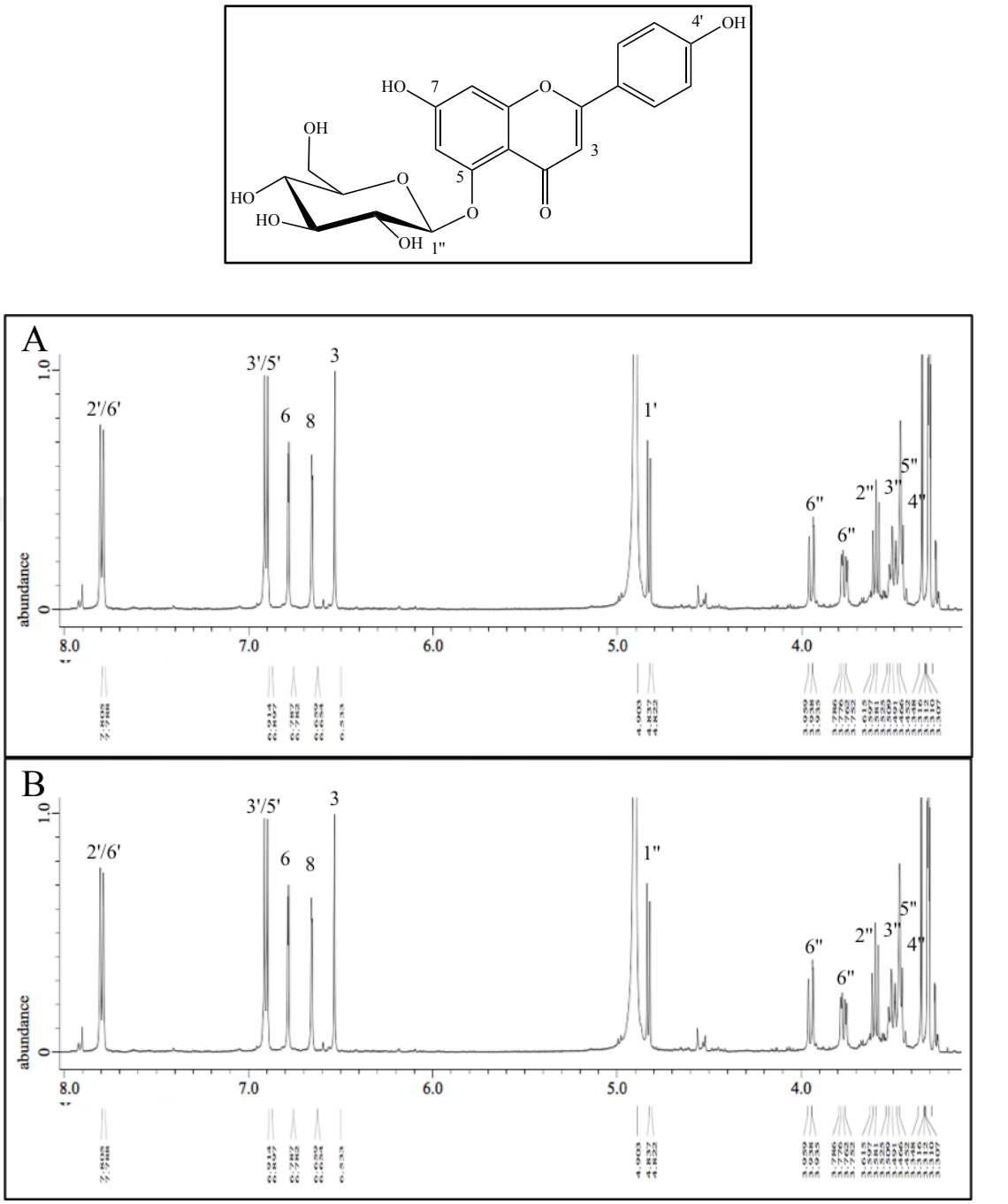




**Şekil 4.57.** Apigenin **[SS-2]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC).

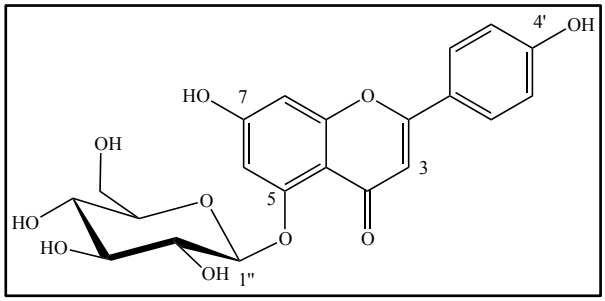


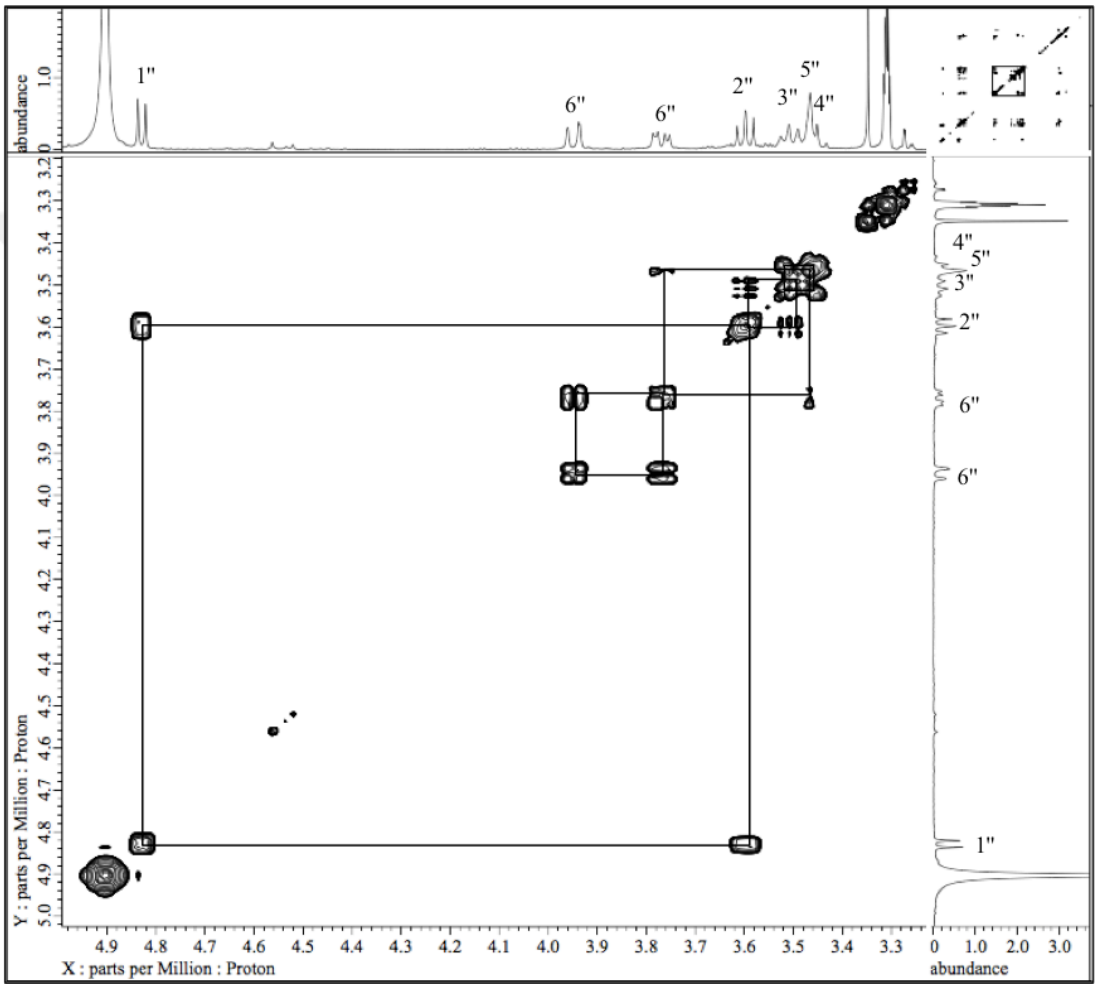




**Şekil 4.58.** Apigenin **[SS-2]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

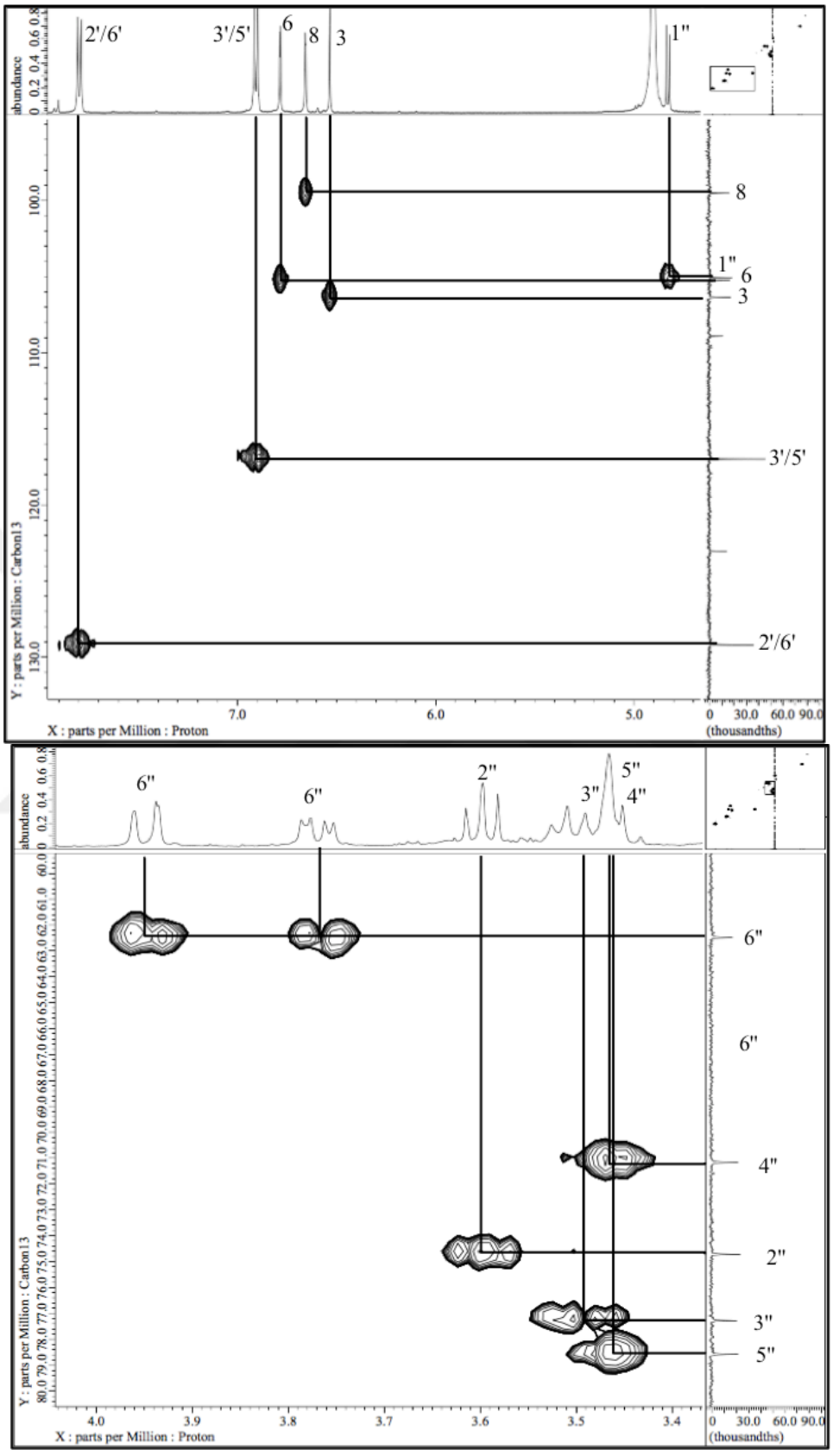



**Şekil 4.59.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-6]**'in $^{1}$H NMR (A) ve $^{13}$C NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}$H: 500 MHz, $^{13}$C: 125 MHz).

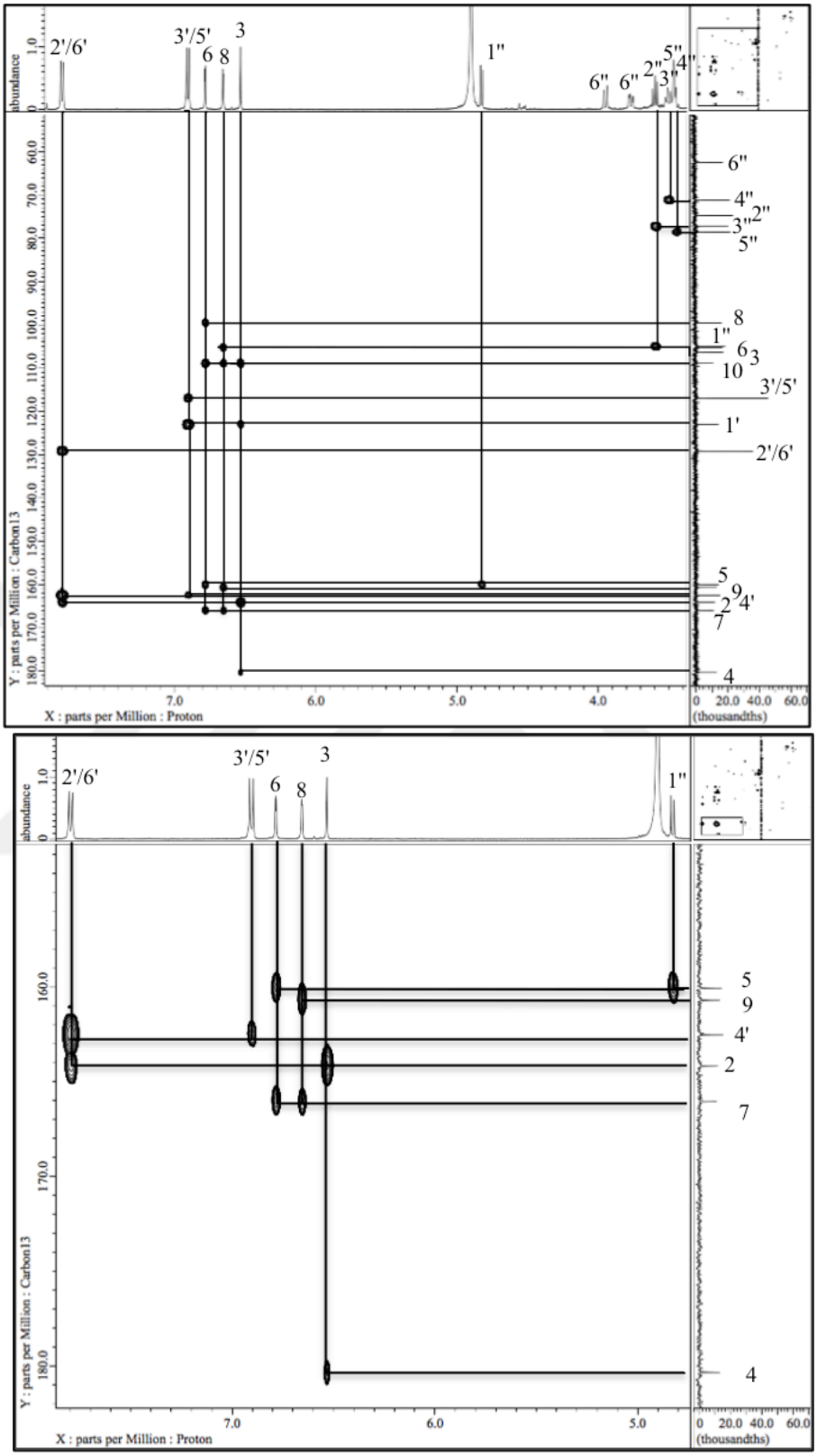


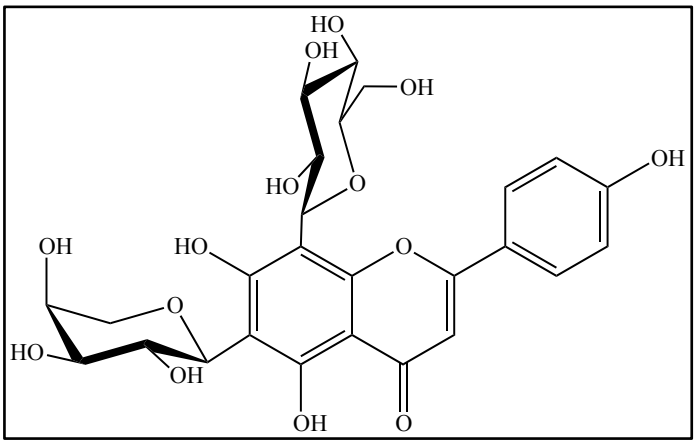

**Şekil 4.60.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-6]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).




**Şekil 4.61.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-6]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC).




**Şekil 4.62.** Apigenin-5-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-6]**'in 2D $^{1}$H, $^{13}$C-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC).




**İZOŞAFTOZİT [SS-9a]**

**$C_{26}H_{28}O_{14}$ (Mol. Ağ.: 564)**

| | |
|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 271, 336 nm |
| ESI-MS (*m/z*) | 563 $[M-H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.11<br>Şekil 4.63 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.11<br>Şekil 4.64 |
| COSY | Şekil 4.65 |
| HSQC | Şekil 4.66 |
| HMBC | Tablo 4.11<br>Şekil 4.67 |

## İZOŞAFTOZİT [SS-9a]

**SS-9** kodlu bileşiğin 2 farklı bileşiğin 2.5:1 oranında bir karışımı olduğu anlaşılmıştır. Karışımdaki majör bileşiğe **[SS-9a]**, minör bileşiğe ise **[SS-9b]** kodu verilmiştir. $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR ve DEPT, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının değerlendirilmesi ile **SS-9a** bileşiği tanımlanabilmiştir.

**SS-9** bileşiği sarı renkli, amorf bir katı olarak elde edilmiştir. UV spektrumunda ($\lambda_{maks}$ 271 ve 336 nm) flavonlar için karakteristik absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

**SS-9a** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 563 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki ve karakteristik C-glikoziti parçalanma ürünleri (m/z 383 ve 353), $^{13}$C NMR bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{26}H_{28}O_{14}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-9a** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumunda (Tablo 4.11, Şekil 4.63) $\delta_H$ 7.99 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz, H-2'/H-6') ve $\delta_H$ 6.93 (2H, d, $J$ = 9.0 Hz, H-3'/H-5')'de bir AB sistem şeklinde gözlenen toplam 4H değerindeki aromatik proton sinyalleri B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte $\delta_H$ 6.61 (s, H-3)'da gözlenen proton sinyali ile $^{13}$C NMR spektrumunda (Tablo 4.11, Şekil 4.64) buna karşılık gelen $\delta_C$ 103.7 (C-3)'deki karbon rezonansı bileşiğin bir flavon olduğunu göstermiştir. A halkasına ait başka bir sinyal gözlenmemesi, bu halkada hiç bir metin fonksiyonu bulunmadığını işaret etmektedir. $^{1}$C NMR spektrumunda, C-6 ve C-8 ($\delta_C$ 108.4, C-6; 105.8, C-8) sinyallerinin apigenine göre yaklaşık 8-10 ppm düşük alanda, C-7 ($\delta_C$ 160.4) sinyalinin 6 ppm yüksek alanda gözlenmesi glikozidasyonun C-6 ve C-8 üzerinden olduğunu düşündürmüştür.

$^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 5.87 (d, $J$ = 9.6 Hz, H-1")'de ve $\delta_H$ 5.05 (d, $J$ = 9 Hz, H-1'")'de gözlenen anomerik proton sinyalleri (Tablo 4.11, Şekil 4.63) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.66) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla $\delta_C$ 76.6 (C-1") ile 75.1 (C-1'") olarak bulunmuştur. Yüksek kenetlenme sabitine sahip anomerik proton sinyalleri ve yüksek alana kaymış anomerik karbon sinyalleri, LC-MS/MS spektrumunda gözlenen C-glikoziti için karakteristik parçalanma ürünleri ile birlikte değerlendirildiğinde, ozların C-heksoz ve C-pentoz olabilecekleri düşünülmüştür. $^{13}$C NMR spektrumunda oz bölgesinde görülen 11

karbon sinyali de yapıda 1 heksoz ve 1 pentoz olduğunu açıklamaktadır. COSY spektrumu ile $\delta_H$ 5.05 (d, $J$ = 9 Hz, H-1''')'de gözlenen anomerik protondan hareketle diğer oz sinyallerinin yeri tespit edilmiştir. Buna göre $\delta_H$ 4.10 (H-2''')'da gözlenen 2 numaralı oz protonuna ait sinyal, HMQC spektrumunda buna karşılık gelen $\delta_C$ 73.1 (C-2''') karbon rezonansı ve diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde ozun C-*β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. COSY spektrumunda $\delta_H$ 4.87 (d, $J$ = 9.6 Hz, H-1'')'de gözlenen ikinci anomerik proton sinyalinden hareketle diğer oz sinyallerinin yeri tespit edilmiştir. C-glukoza ait H-2''' sinyali ile benzer biçimde düşük alana kaymış H-2'' ($\delta_H$ 4.03, H-2'') sinyali diğer ozun da C-glikozit olduğunu açıklamaktadır. Bununla birlikte $H_2$-5'' ($\delta_H$ 3.76 ve 4.08, 2H) sinyalleri diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde ikinci ozun C-*α*-arabinoz olduğu anlaşılmıştır.

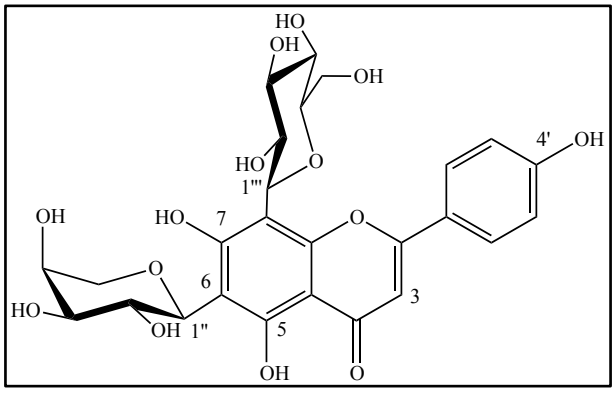
HMBC spektrumunda (Tablo 4.11, Şekil 4.67) glukozun anomerik protonu ($\delta_H$ 5.05, H-1''') ile aglikonun C-8 karbon atomu ($\delta_C$ 105.8) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, glukozun C-8 üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır. Aynı şekilde, HMBC spektrumunda (Tablo 4.11, Şekil 4.67) arabinozun anomerik protonu ($\delta_H$ 4.87, H-1'') ile aglikonun C-6 karbon atomu ($\delta_C$ 108.4) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, arabinozun C-6 üzerinden bağlı olduğunu göstermiştir.

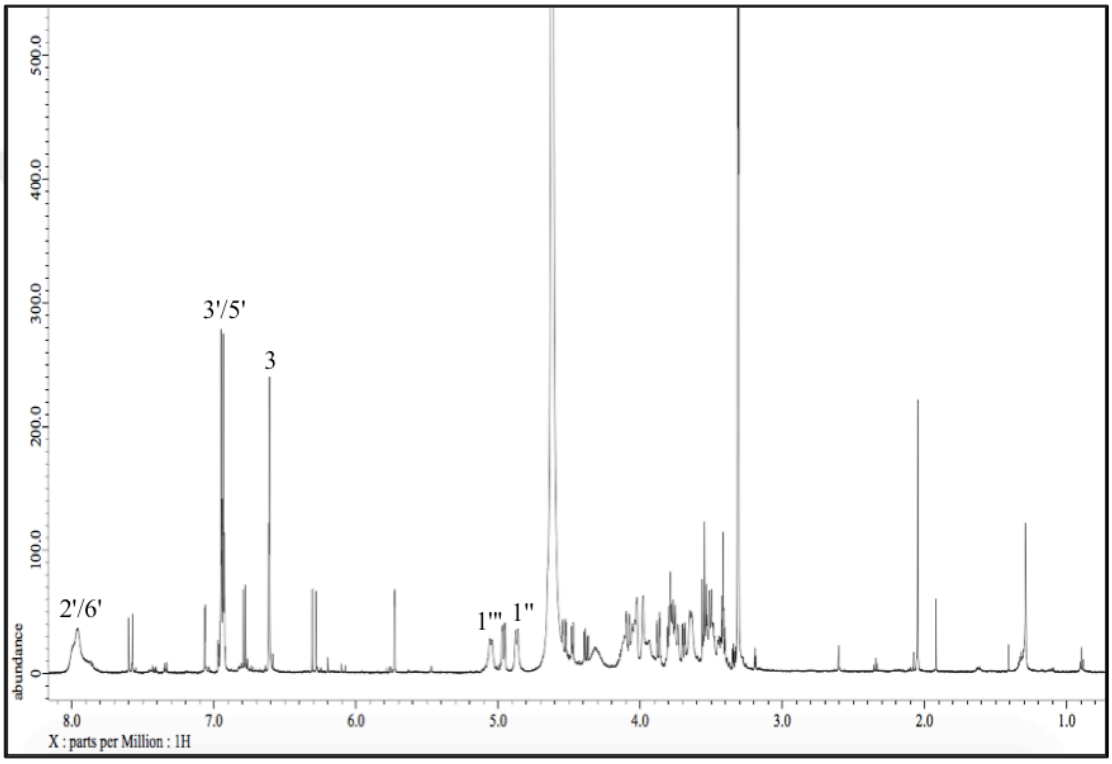
Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, **SS-9a** bileşiğinin apigenin 6-*C*-*α*-arabinopiranozil-8-*C*-*β*-glukopiranozit yapısındaki izoşaftozit olduğu saptanmıştır (363). Bu bileşiğin *Scutellaria baicalensis*'de varlığını gösteren bir LC-MS/MS çalışması bulunmaktadır (199).

**Tablo 4.11.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

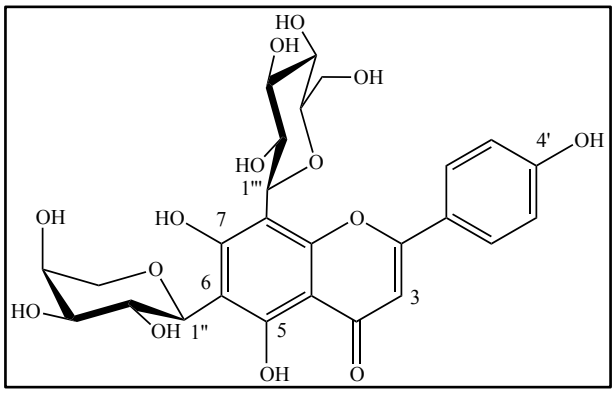
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
|---|---|---|---|---|---|
| Aglikon | | | | | |
| 2 | C | 166.9 | | | |
| 3 | CH | 103.7 | 6.61 s | | C-2, C-4, C-10, C-1' |
| 4 | C | 184.3 | | | |
| 5 | C | 162.8 | | | |
| 6 | C | 108.4 | | | |
| 7 | C | 160.4 | | | |
| 8 | C | 105.8 | | | |
| 9 | C | 157.5 | | | |
| 10 | C | 105.2 | | | |
| 1' | C | 123.4 | | | |
| 2' | CH | 130.1 | 7.99 d | (8.6) | C-2, C-2'/6', C-4′ |
| 3' | CH | 117.0 | 6.93 d | (9) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 4' | C | 162.9 | | | |
| 5' | CH | 117.0 | 6.93 d | (9) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 6' | CH | 130.1 | 7.99 d | (8.6) | C-2, C-2'/6', C-4' |
| Arabinoz | | | | | |
| 1" | CH | 76.6 | 4.87 d | (9.6) | C-5, C-6, C-7, C-2" |
| 2" | CH | 71.2 | 4.03† | | C-3" |
| 3" | CH | 75.3 | 3.64† | | C-5" |
| 4" | CH | 70.5 | 3.99 m | | C-5" |
| 5" | $CH_2$ | 72.0 | 3.76 m | | |
| | | | 4.08 dd | (12.6/2.4) | |
| Glukoz | | | | | |
| 1'" | CH | 75.1 | 5.05 d | (9) | C-8, C-9, C-2'" |
| 2'" | CH | 73.1 | 4.10† | | C-1'" |
| 3'" | CH | 80.3 | 3.55 t | (9) | |
| 4'" | CH | 72.4 | 3.64† | | C-3'", C-6'" |
| 5'" | CH | 83.0 | 3.48 m | | |
| 6'" | $CH_2$ | 63.1 | 3.79 dd | (12/6.6) | |
| | | | 3.97† | | |

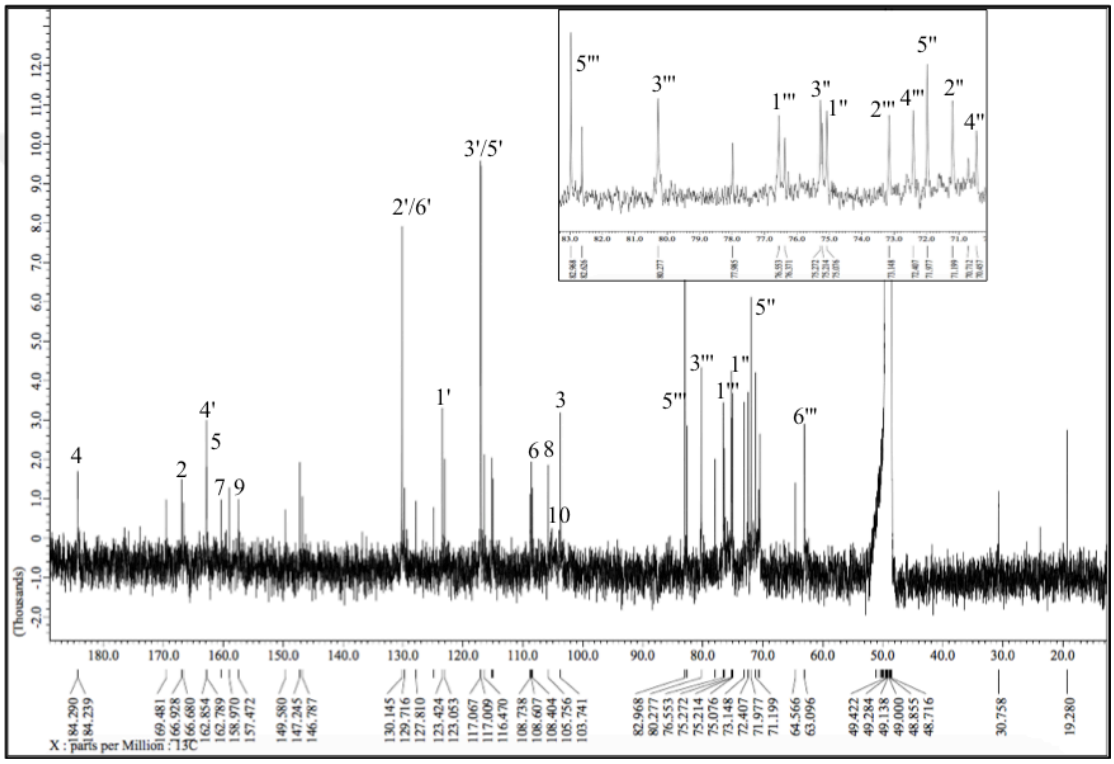
* Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) yardımı ile yorumlanmıştır.
† Girişim nedeniyle *J* değeri hesaplanamamıştır.



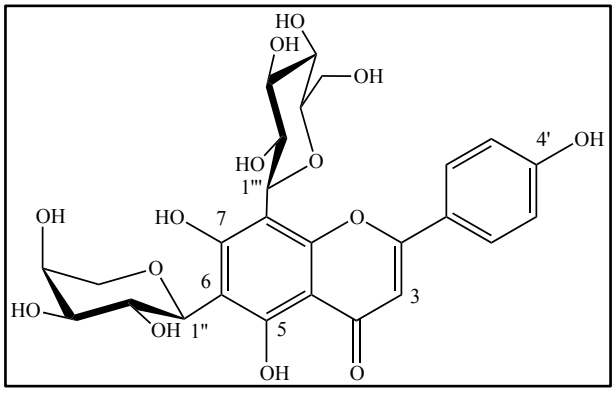



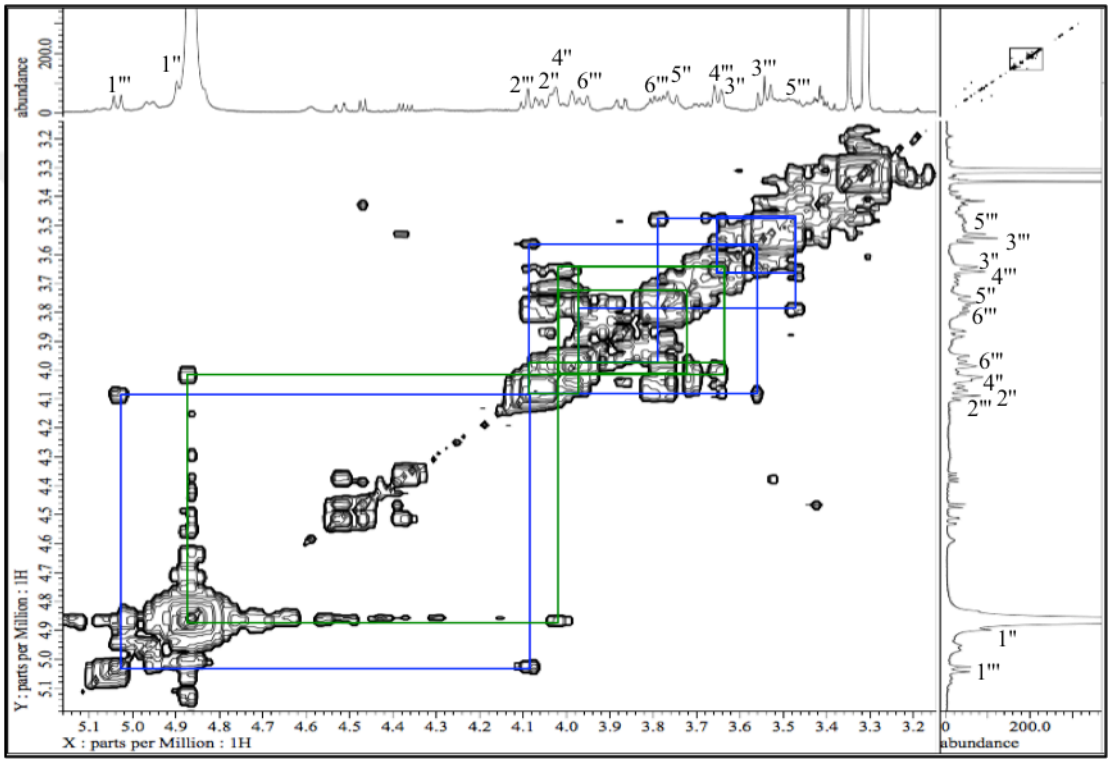

**Şekil 4.63.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



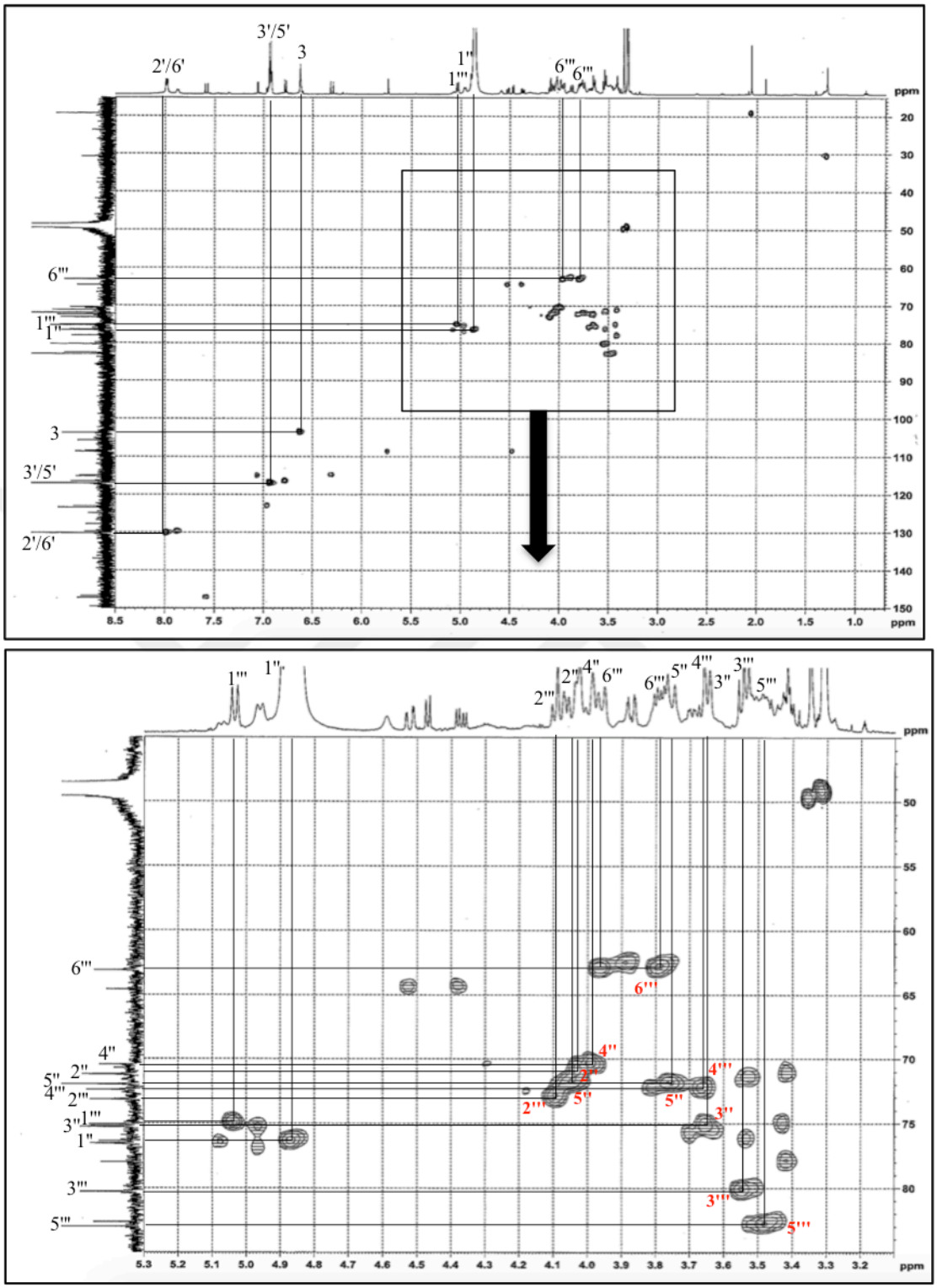




**Şekil 4.64.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in $^{13}$C NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz).

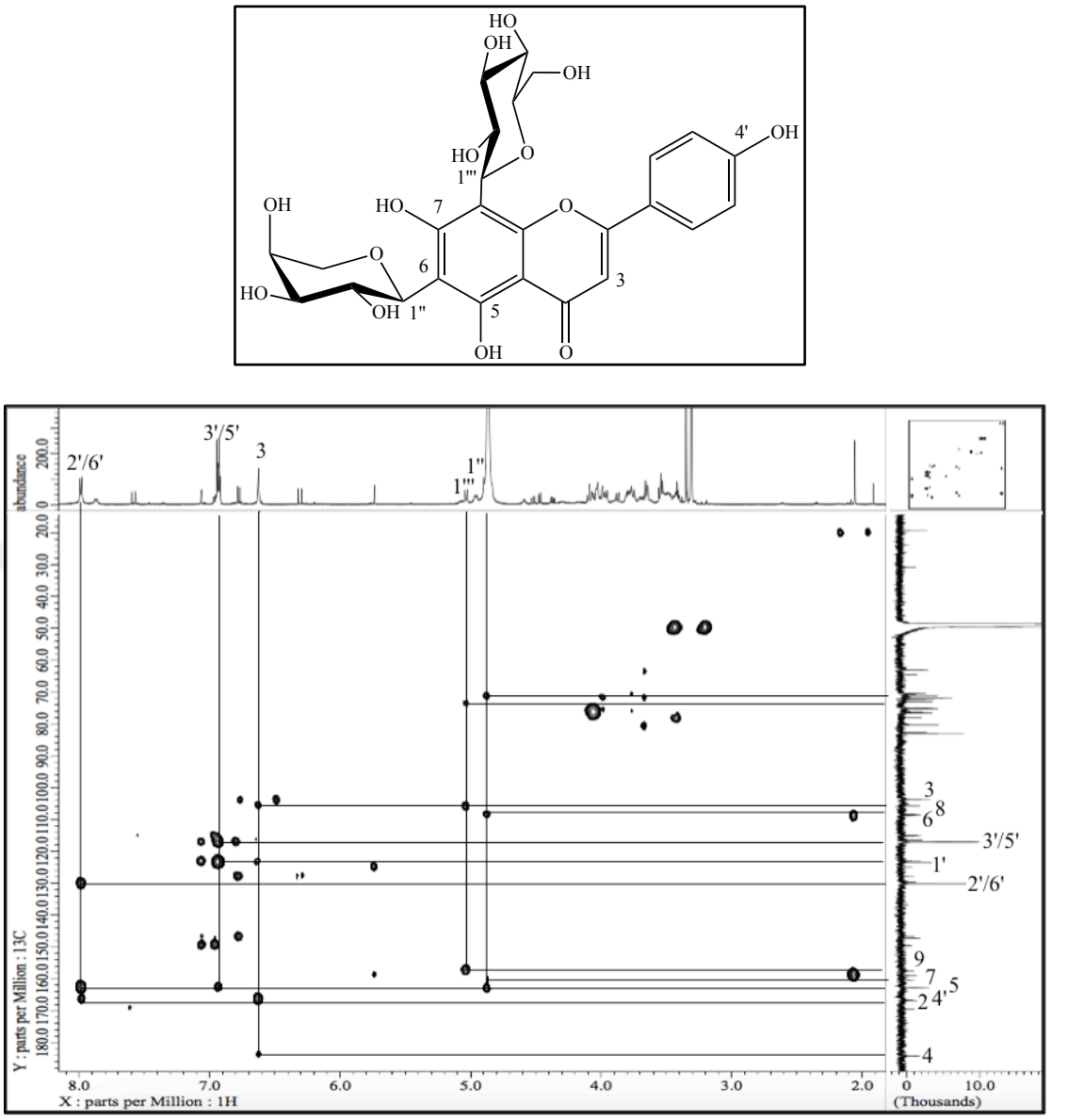


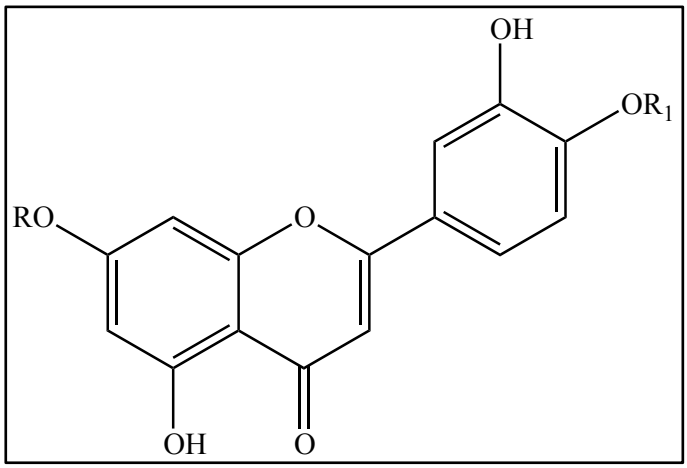

**Şekil 4.65.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in 2D $^{1}H,^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumları (COSY).




**Şekil 4.66.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in 2D $^{1}H,^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC).




**Şekil 4.67.** İzoşaftozit **[SS-9a]**'in 2D $^{1}H,^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).




**SS-4** **R:** GluA **R$_1$:** H
**SS-5** **R:** H **R$_1$:** Glu

**LUTEOLİN 7-*O*-*β*-GLUKURONİT [SS-4]**
**$C_{21}H_{18}O_{12}$ (Mol. Ağ.: 462)**

**LUTEOLİN 4'-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-5]**
**$C_{21}H_{20}O_{11}$ (Mol. Ağ.: 448)**

| | **SS-4** | **SS-5** |
|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 218, 237, 265, 348 | 238, 269, 336 |
| ESI-MS (*m/z*) | 460,7 $[M - H]^-$ | - |
| $^1$H NMR | Tablo 4.12<br>Şekil 4.68 | Tablo 4.12<br>Şekil 4.73 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.12<br>Şekil 4.69 | Tablo 4.12<br>Şekil 4.73 |
| DEPT | Şekil 4.69 | - |
| COSY | Şekil 4.70 | Şekil 4.74 |
| HMQC | Şekil 4.71 | Şekil 4.75 |
| HMBC | Tablo 4.12<br>Şekil 4.72 | Tablo 4.12<br>Şekil 4.76 |

## LUTEOLİN 7-*O*-*β*-GLUKURONİT [SS-4]
## LUTEOLİN 4'-*O*-*β*-GLUKOPİRANOZİT [SS-5]

**SS-4** ve **SS-5** bileşikleri sarı renkli, amorf katı olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin, İTK analizinde, reaktif püskürtülmeden önce, gün ışığında açık sarı, $NH_3$ buharına tutulduktan sonra koyu sarı, $UV_{366}$'da parlak sarı ve vanilin/$H_2SO_4$ püskürtüldükten sonra plağın 105 $^{\circ}$C'de 1-2 dakika ısıtılması ile önce sarı, daha sonra turuncu-kahverengiye dönen renkler vermesi flavonoit olabileceğini göstermiştir. UV spektrumunda ($\lambda_{maks}$ 237/238, 265/269, 348/333 nm) flavonlar için karakteristik absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

**SS-4** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 460.7 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki $^{13}$C NMR bulguları (Tablo 4.12, Şekil 4.69) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{21}H_{18}O_{12}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-4** bileşiğinin $^1$H NMR spektrumu (Tablo 4.12, Şekil 4.68) $\delta_H$ 7.47 (dd, *J* = 8.3/2.3 Hz, H-6'), 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, H-2') ve 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, H-5')'de bir ABX sistem şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali bulunduğunu ve B halkasının 3',4'-disübstitüe olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan $\delta_H$ 6.89 (d, *J* = 2.2 Hz, H-6) ve 6.54 (d, *J* = 2.1 Hz, H-8)'de meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. Aromatik sahada $\delta_H$ 6.65'de singlet şeklinde görülen diğer sinyal ise C halkasının H-3 sinyali olarak yorumlanmıştır. $^1$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.12, Şekil 4.69) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.71) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla B halkası için $\delta_C$ 120.5 (C-6'), $\delta_C$ 114.3 (C-2'), $\delta_C$ 116.8 (C-5'), A halkası için $\delta_C$ 101.5 (C-6), $\delta_C$ 96.1 (C-8) ve C halkası için $\delta_C$ 104.1 (C-3) olarak bulunmuştur. COSY ve HMBC spektrumlarındaki (Tablo 4.12, Şekil 4.70-71) korelasyonlardan da yararlanılarak, flavon aglikonu luteolin olarak tayin edilmiştir.

$^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 5.12'de (d, *J* = 7.2 Hz, H-1''), gözlenen anomerik proton sinyali, bileşiğin monoglikozidik olduğunu işaret etmiştir. **SS-4** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 460.7 $[M-H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki bileşiğin $C_{21}H_{18}O_{12}$ moleküler formülüne sahip olduğunu luteolin glukuronit olabileceğini düşündürmüştür. $^{13}$C NMR spektrumunda 170 ppm'den düşük alandaki karbon

sinyallerinin kaydedilememesi sebebiyle, luteolin aglikonunun 4 ve ozun 6 numaralı katerner karbonlarına ait sinyaller tespit edilememiştir. $^{13}$C NMR spektrumunda gözlenen 19 rezonansın, DEPT-135 spektrumu (Şekil 4.69) yardımıyla 8 katerner (C) ve 11 metin (CH)'den oluştuğu tespit edilmiştir. Kütle spektrumundan elde ettiğimiz bilgiyi destekleyecek şekilde luteolinden ileri gelen 15 sinyal dışındaki diğer 6 sinyal yapıda bir heksoz bulunduğunu göstermektedir. COSY spektrumu incelendiğinde $\delta_H$ 5.12'deki (d, *J* = 7.2 Hz, H-1") anomerik proton sinyalinden hareketle, sırasıyla H-2", H-3", H-4" ve H-5" protonlarının yerleri ve HSQC spektrumunda bu oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının tespit edilmesine karşın, H-5" protonunun glukozun $H_2$-6" sı ile olduğu gibi, başka bir korelasyonunun olmayışı ozun glukoz olamayacağını işaret etmiştir. Bu bulguların yanında, ESI-kütle spektrumunda *m/z* 460.7 $[M-H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki ile birlikte 285 $[M-H-GluA]^-$ parçalanma ürününün de gözlenmesi ozun *β*-glukuronik asit olduğunu kesinleştirmiştir. Glukuronik asitin aglikona bağlanma yeri, literatür verileriyle karşılaştırılmak suretiyle C-7 (OH) olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında **SS-4** bileşiğinin luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit olduğu saptanmıştır (364, 365) . Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. laterifolia, S. phyllostachya, S. scordiifolia* türlerinden izole edilmiştir (144, 149, 158, 170).

**SS-5** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenememiş olmakla birlikte $^1$H NMR, $^{13}$C NMR, COSY, HMQC, HMBC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesiyle bileşiğin $C_{21}H_{20}O_{11}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-5** bileşiğinin $^1$H NMR spektrumundaki sinyaller (Tablo 4.12, Şekil 4.73) değerlendirildiğinde yapının **SS-4**'e benzer olduğu anlaşılmıştır. $\delta_H$ 7.39 (gs, H-2'), 7.37 (gd, *J* = 8.5 Hz, H-6') ve 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, H-5')'de bir ABX sistem şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali B halkasının 3',4'-disübstitüe olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak $\delta_H$ 6.06 (d, *J* = 1.5 Hz, H-6) ve 6.26 (d, *J* =1 Hz, H-8)'da meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. $^1$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.12, Şekil 4.73) ile HMQC spektrumlarında (Şekil 4.75) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla B halkası için $\delta_C$ 115.1 (C-2'), 118.7 (C-6'), 117.9 (C-5') ve A halkası için $\delta_C$ 102.7 (C-6) ile 96.9 (C-8) olarak bulunmuştur. C

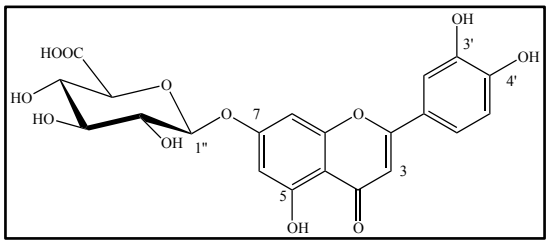
halkasındaki H-3 protonuna ait singlet metin sinyali $\delta_H$ 6.49 ve buna karşılık gelen karbon rezonansı da $\delta_C$ 104.3'de gözlenmiştir (Tablo 4.12, Şekil 4.73). $^1$H NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}$C NMR (Tablo 4.12, Şekil 4.73) ile HMQC spektrumlarında (Şekil 4.75) bunlara karşılık gelen rezonanslar birlikte değerlendirildiğinde ve HMBC spektrumundaki (Tablo 4.12, Şekil 4.76) korelasyonlardan da yararlanılarak, flavon aglikonu luteolin olarak tayin edilmiştir. $^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 4.91 (d, $J$ = 7.5 Hz, H-1")'de gözlenen anomerik proton sinyali, bileşiğin monoglikozidik olduğunu göstermiştir. $^{13}$C NMR spektrumunda gözlenen 21 rezonansdan, 15'i luteolinden ileri gelmekte olup kalan 6 sinyal yapıda bir heksoz bulunduğunu göstermektedir. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun *β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumunda (Tablo 4.12, Şekil 4.76) glukozun anomerik protonu ($\delta_H$ 4.91) ile aglikonun C-4' karbon atomu ($\delta_C$ 150.2) arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, glukozun aglikona C-4' (OH) üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır.

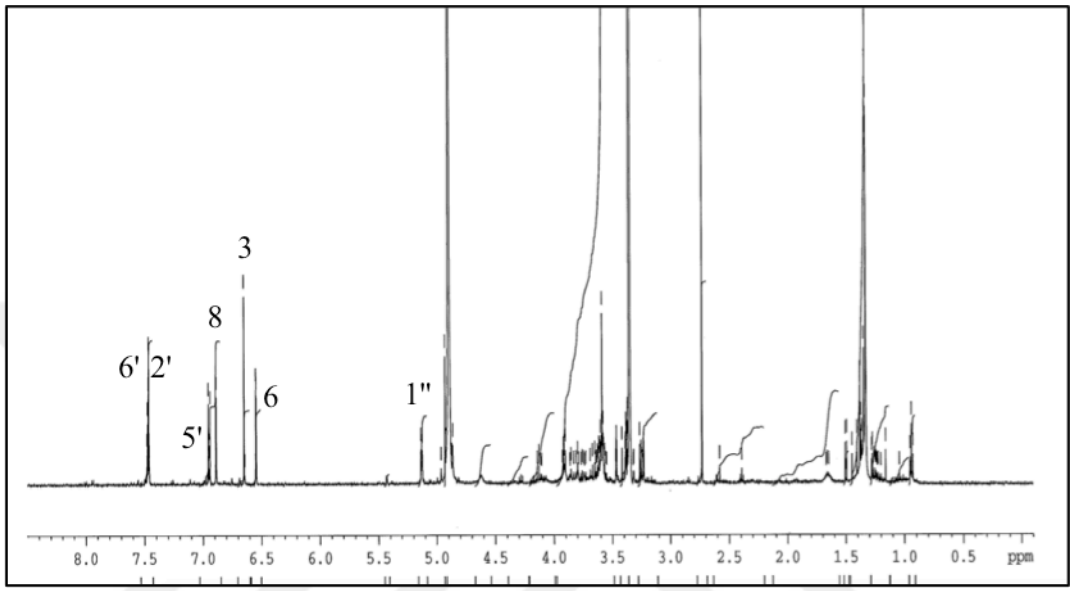
Elde edilen bulgular **SS-5**'in luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit olduğunu göstermiştir (366, 367). Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit için yapılan literatür taraması sonucunda bu bileşiğin *Scutellaria* cinsinden daha önce izole edilmediği belirlenmiştir. *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıttır.

**Tablo 4.12.** Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit **[SS-4]** ve Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-5]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: **SS-4** 150 MHz, **SS-5** 125 MHz; $^{1}H$: **SS-4** 600 MHz, **SS-5** 500 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

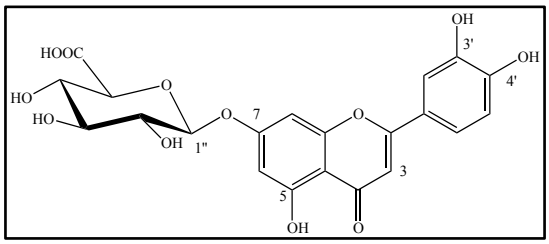
| | | **SS-4** | | | **SS-5** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | |
| 2 | C | 166.9 | | | 164.8 | | | |
| 3 | CH | 104.1 | 6.65 s | | 104.3 | 6.49 s | | C-2, C-4[b], C-10, C-1' |
| 4 | C | 182.5‡ | | | 183.0 | | | |
| 5 | C | 165.0 | | | 162.8 | | | |
| 6 | CH | 101.5 | 6.54 d | (2.1) | 102.7 | 6.06 d | (1.5) | C-5, C-7[a], C-8, C-10 |
| 7 | C | 162.8 | | | 170.3 | | | |
| 8 | CH | 96.1 | 6.89 d | (2.2) | 96.9 | 6.26 d | (1) | C-6[a], C-7[a], C-9, C-10 |
| 9 | C | 159.0 | | | 160.0 | | | |
| 10 | C | 107.2 | | | 103.2 | | | |
| 1' | C | 123.5 | | | 127.7 | | | |
| 2' | CH | 114.3 | 7.46 d | (2.3) | 115.1 | 7.39 gs | | C-3'[a], C-4'[b], C-6' |
| 3' | C | 147.1 | | | 149.9 | | | |
| 4' | C | 151.2 | | | 150.2 | | | |
| 5' | CH | 116.8 | 6.94 d | (8.9) | 117.9 | 7.28 d | (8.5) | C-1', C-3' |
| 6' | CH | 120.5 | 7.47 dd | (8.3/2.3) | 118.7 | 7.37 gd | (8.5) | C-2', C-4'[b] |
| Glukuronik Asit | | | | | | | | |
| 1" | CH | 101.7 | 5.12 d | (7.2) | | | | |
| 2" | CH | 74.6 | 3.57-3.60† | | | | | |
| 3" | CH | 77.6 | 3.57-3.60† | | | | | |
| 4" | CH | 73.5 | 3.57-3.60† | | | | | |
| 5" | CH | 76.6 | 3.91 d | (9.5) | | | | C-4" |
| 6" | C | 172.5‡ | | | | | | |
| Glukoz | | | | | | | | |
| 1" | CH | | | | 103.3 | 4.91 d | (7.5) | C-4' |
| 2" | CH | | | | 74.8 | 3.55 dd | (9.5/7.5) | C-1", C-3" |
| 3" | CH | | | | 77.5 | 3.51 t | (8.5) | C-2" |
| 4" | CH | | | | 71.3 | 3.44 dd (t) | (8.5) | C-5" |
| 5" | CH | | | | 78.4 | 3.49 m | | C-3" |
| 6" | $CH_2$ | | | | 62.4 | 3.93 gd<br>3.74 dd | (12)<br>(12/5.5) | C-5" |

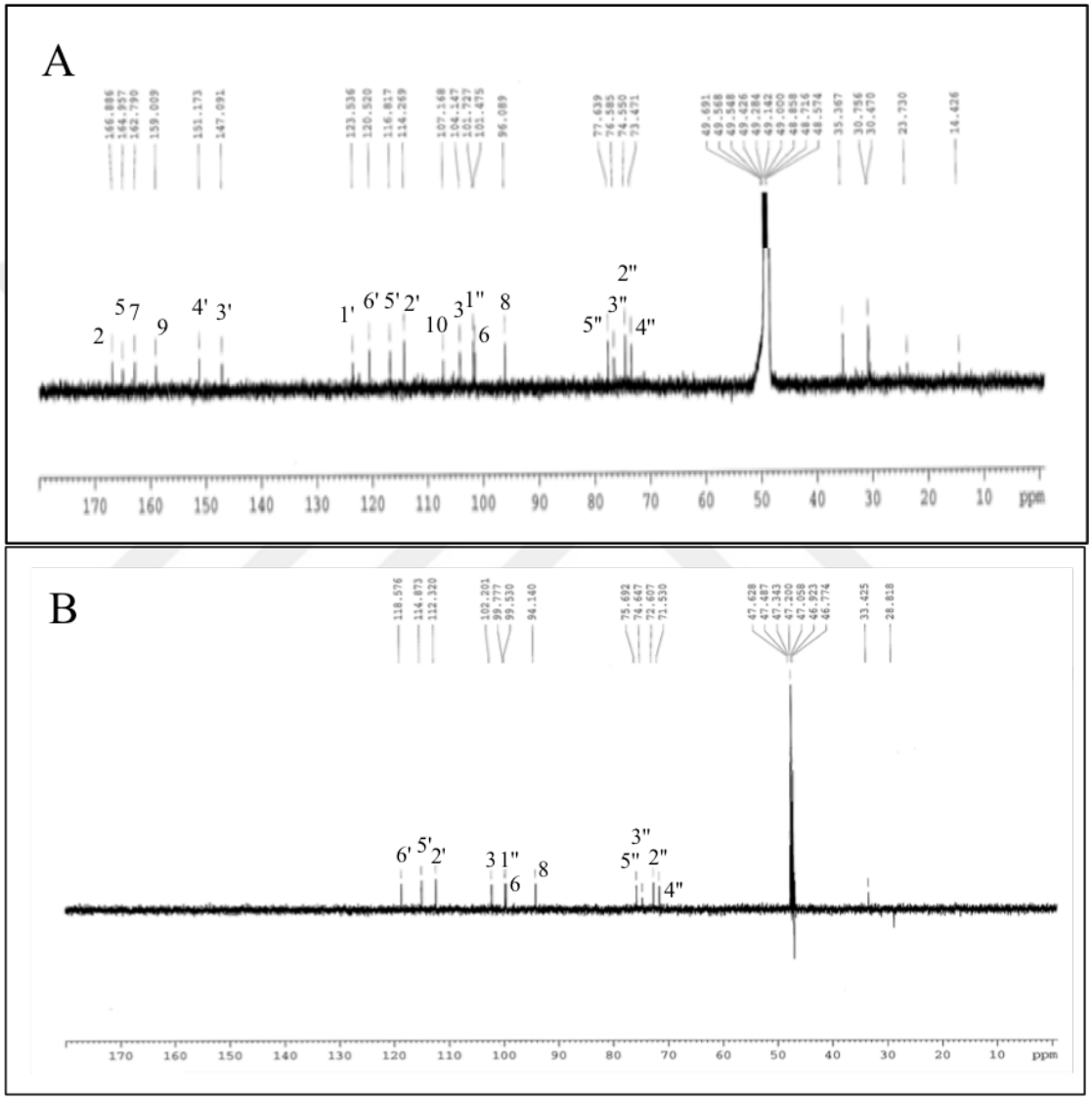
*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HMQC, HMBC) yardımı ile yorumlanmıştır.
† Girişim nedeniyle *J* değeri hesaplanamamıştır.
‡ $^{13}C$ NMR spektrumunda düşük alana ait değerler kaydedilmediğinden literatür değerleri verilmiştir (364).
[a]Sadece **SS-4**'e ait korelasyon
[b]Sadece **SS-5**'e ait korelasyon



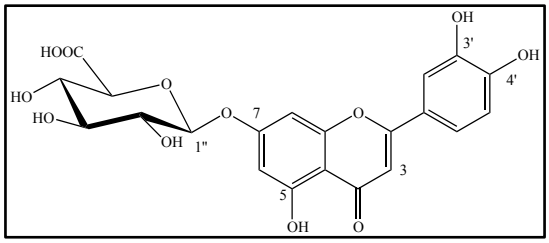



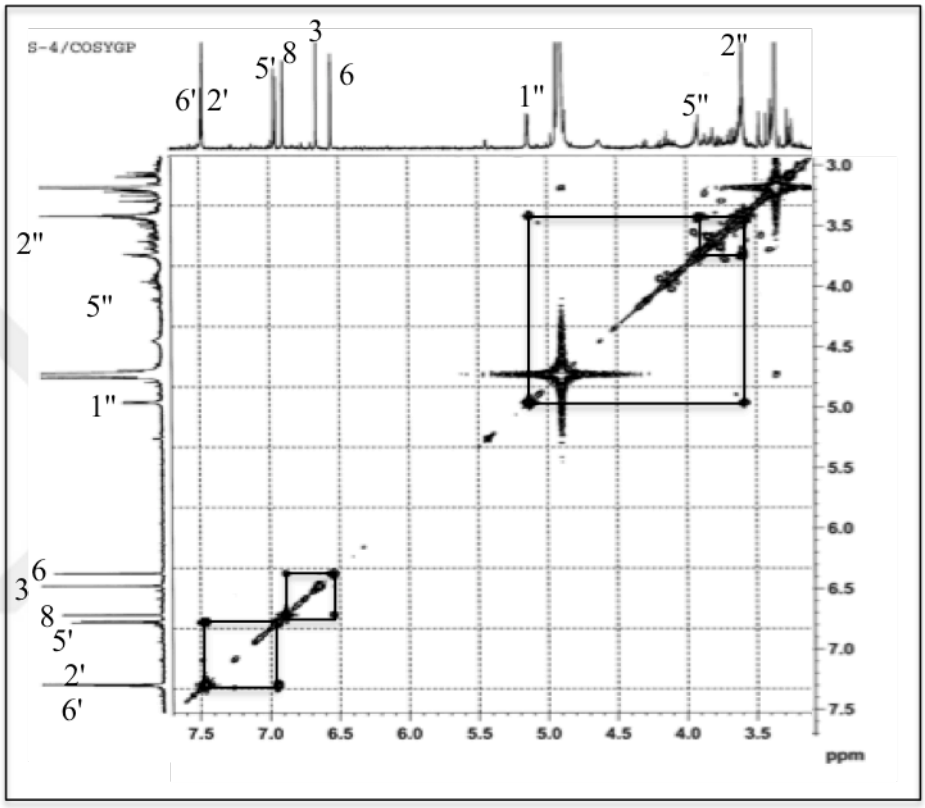

**Şekil 4.68.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit [SS-4]'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



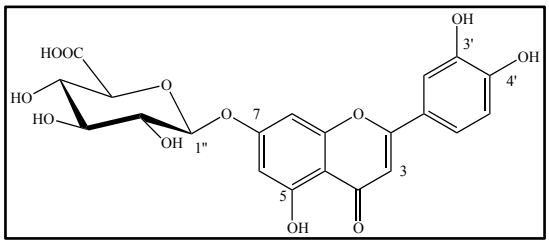



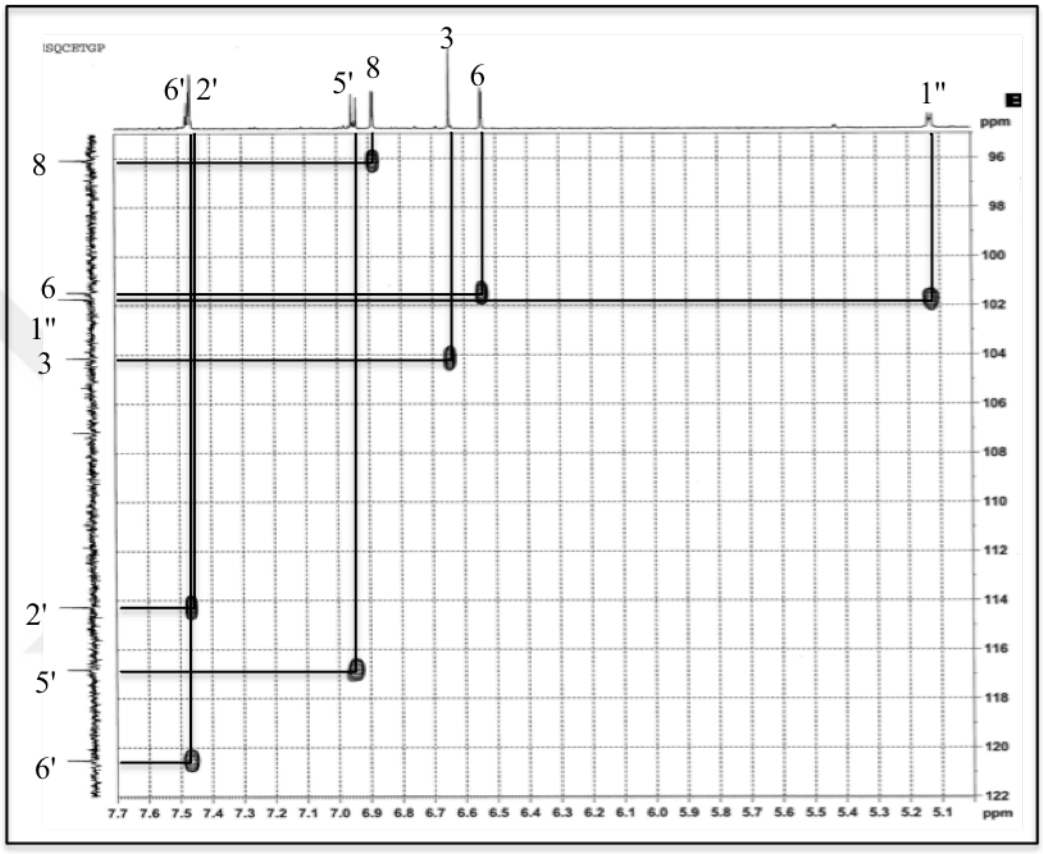

**Şekil 4.69.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit **[SS-4]**'in $^{13}C$ NMR (A) ve DEPT (B) spektrumları ($CD_3OD$; 150 MHz).



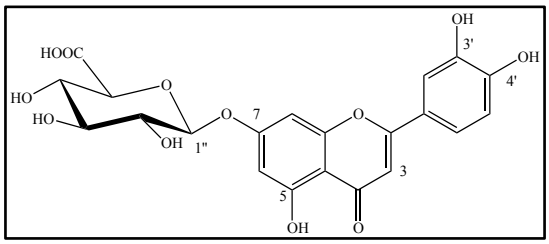



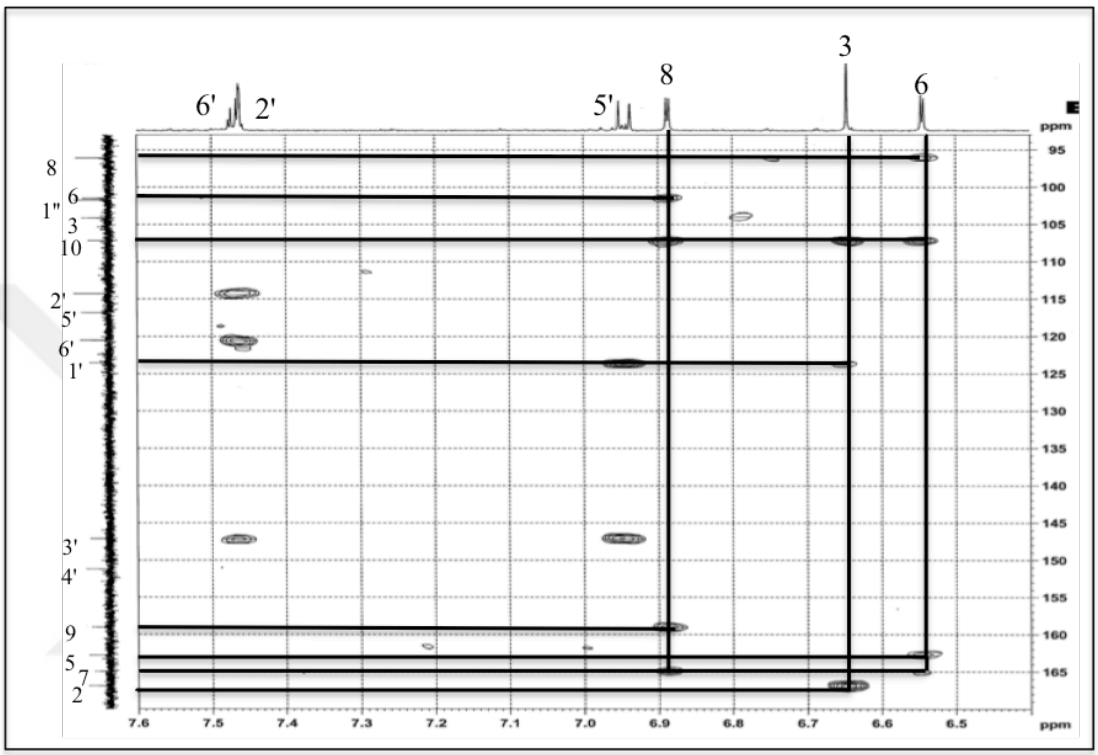

**Şekil 4.70.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit **[SS-4]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



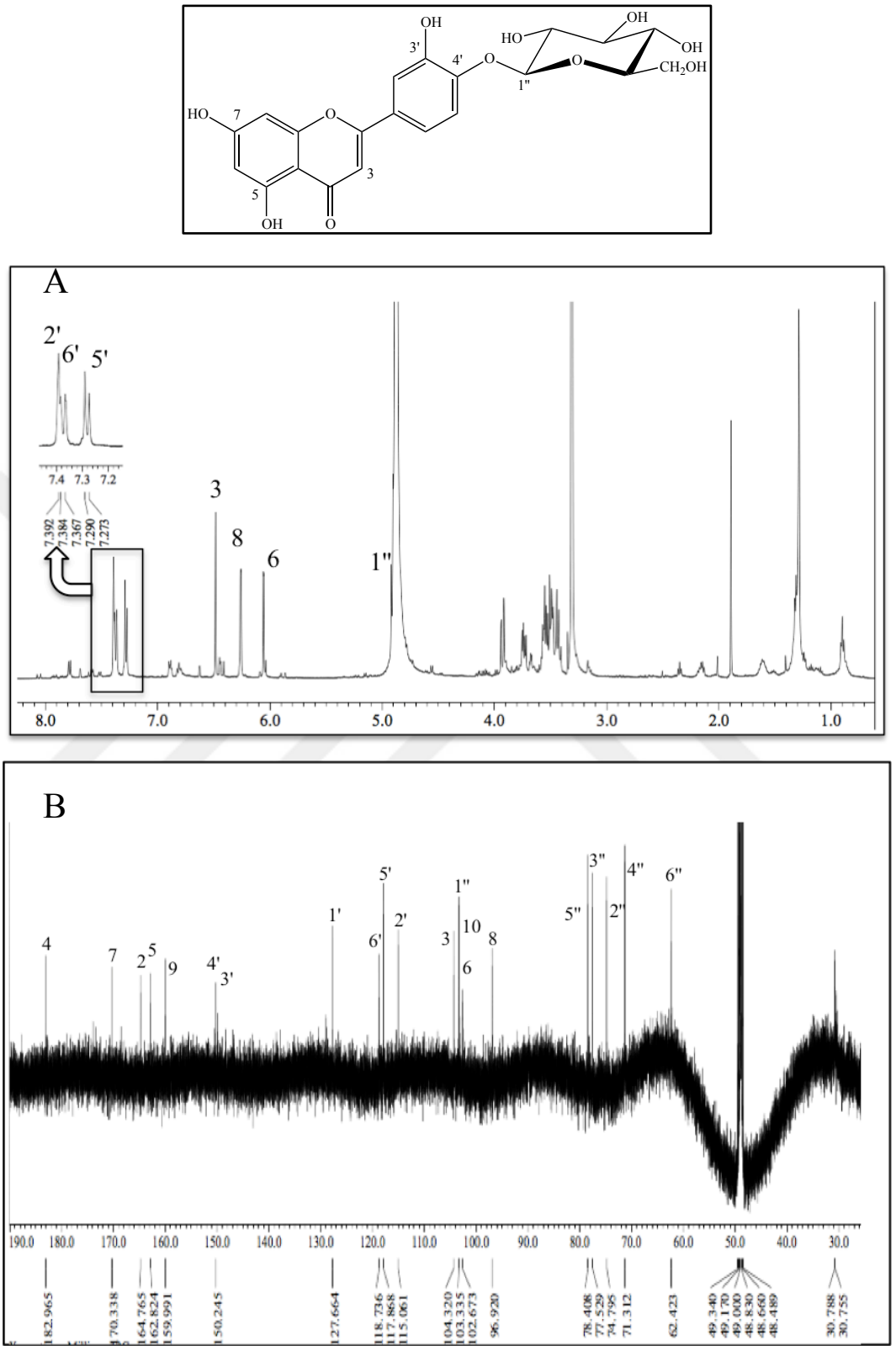




**Şekil 4.71.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit **[SS-4]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC).

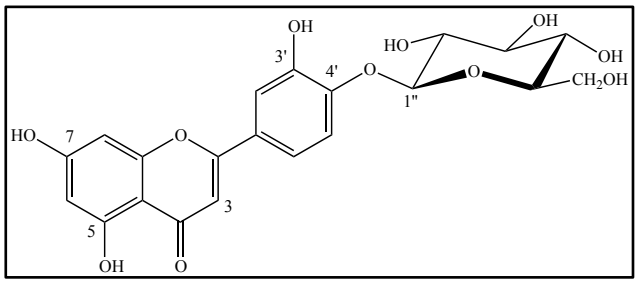


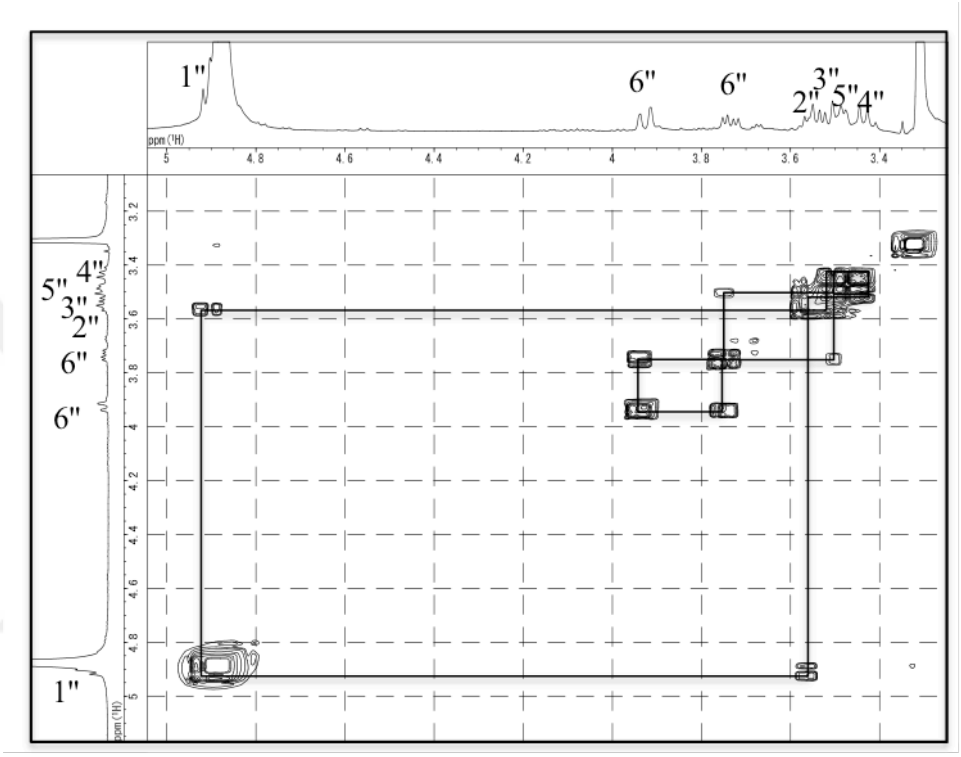




**Şekil 4.72.** Luteolin-7-*O*-*β*-glukuronit **[SS-4]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

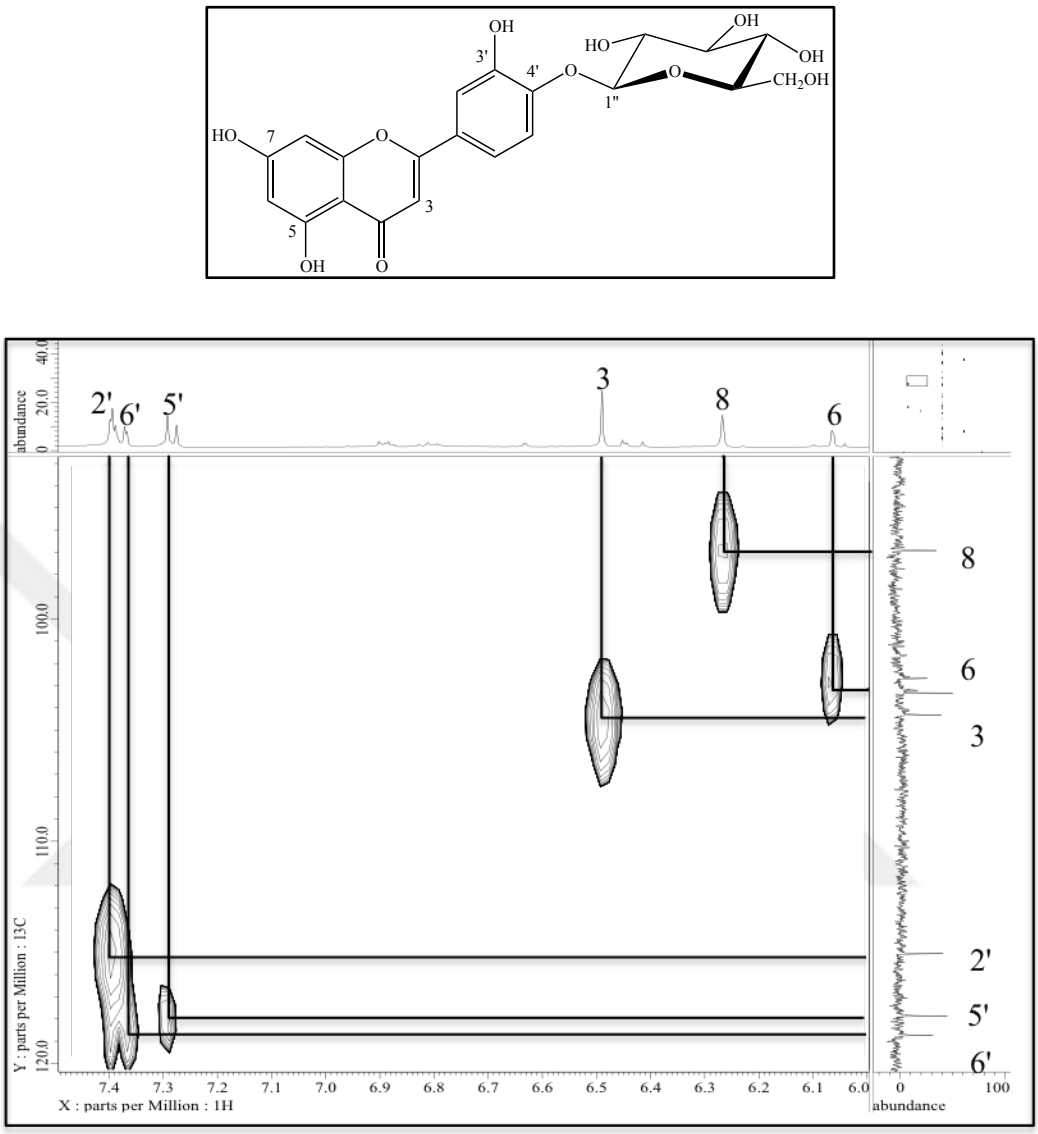



**Şekil 4.73.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-5]**'in $^{1}$H NMR (A) ve $^{13}$C NMR (B) spektrumları ($CD_3OD$; $^{1}$H: 500 MHz; $^{13}$C: 125 MHz).

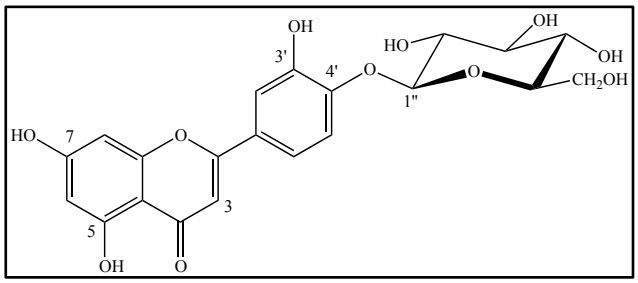


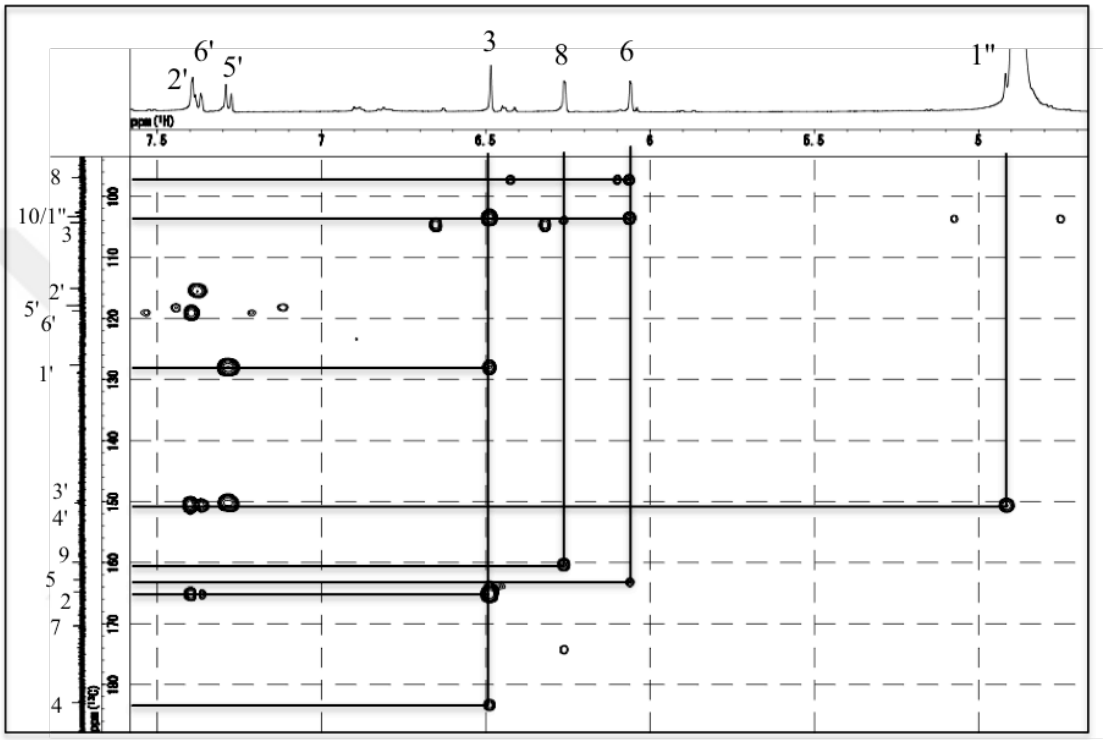




**Şekil 4.74.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-5]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

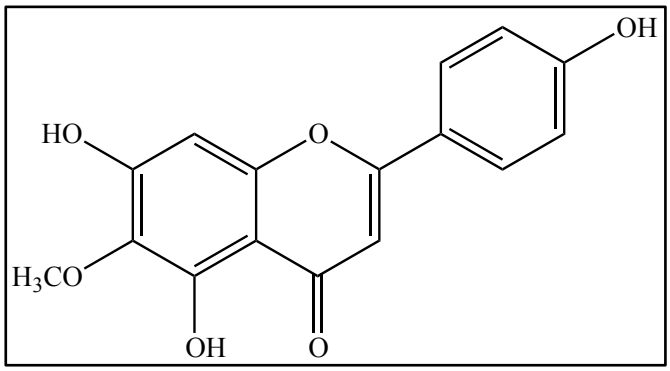



**Şekil 4.75.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-5]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HMQC).




**Şekil 4.76.** Luteolin-4'-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-5]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).




**HİSPİDULİN [SS-10]**

**$C_{16}H_{12}O_6$ (Mol. Ağ.: 300)**

| | |
|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 238, 273, 334 nm |
| ESI-MS (*m/z*) | 298.92 $[M-H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.13<br>Şekil 4.77 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.13<br>Şekil 4.78 |
| COSY | Şekil 4.79 |
| HSQC | Şekil 4.80 |
| HMBC | Tablo 4.13<br>Şekil 4.81 |

## HİSPİDULİN [SS-10]

**SS-10** bileşiği sarı renkli, amorf katı olarak elde edilmiştir. Bileşiğin İTK analizinde, reaktif püskürtülmeden önce, gün ışığında açık sarı, $NH_3$ buharına tutulduktan sonra koyu sarı, $UV_{366}$'da parlak sarı ve vanilin/$H_2SO_4$ püskürtüldükten sonra plağın 105 °C'de 1-2 dakika ısıtılması ile önce sarı, daha sonra turuncu-kahverengiye dönen renkler vermesi flavonoit olabileceğini göstermiştir. UV spektrumunda ($\lambda_{maks}$ 238, 273 ve 334 nm) flavonlar için karakteristik absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

**SS-10** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 298.92 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.13, Şekil 4.78) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{16}H_{12}O_6$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-10** bileşiğinin $^1H$ NMR spektrumunda (Tablo 4.13, Şekil 4.77) $\delta_H$ 7.84 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2'/H-6') ve $\delta_H$ 6.92 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3'/H-5')'de bir AB sistem şeklinde gözlenen toplam 4H değerindeki aromatik proton sinyalleri B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte $\delta_H$ 6.59 (s, H-3)'da gözlenen proton sinyali ile $^{13}C$ NMR spektrumunda (Tablo 4.13, Şekil 4.78) buna karşılık gelen $\delta_C$ 103.4 (C-3)'deki karbon rezonansı bileşiğin bir flavon olduğunu göstermiştir. Bu durumda $\delta_H$ 6.55'deki singlet olarak gözlenen diğer aromatik proton sinyali A halkasına ait olmalıdır. A halkası için sadece bir sinyal gözlenmiş olması, bu halkada sadece bir metin fonksiyonu bulunduğunu açıklamıştır. $^1H$ NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}C$ NMR (Tablo 4.13, Şekil 4.77-78) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.80) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla B halkası için $\delta_C$ 129.4 (C-2'/C-6') ile 117.0 (C-3'/C-5'), A halkası için $\delta_C$ 95.4 (C-8) ve C halkası için $\delta_C$ 103.4 (C-3) olarak bulunmuştur.

$^1H$ NMR spektrumunda $\delta_H$ 3.88 (3H, s)'deki sinyal ile $^{13}C$ NMR spektrumunda buna karşılık gelen $\delta_C$ 60.9 ($CH_3$) ise yapıda bir metoksil fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Flavon iskeletine ait C-6 konumundaki karbon rezonansının ($\delta_C$ 133.0) yaklaşık 30 ppm düşük alanda gözlenmesi bu konumda oksijenli bir fonksiyon bulunduğunu göstermiştir. HMBC spektrumunda (Tablo 4.13, Şekil 4.81) metoksil protonları ($\delta_H$ 3.88) ile aglikonun C-6 karbon atomu ($\delta_C$ 133.0) arasında

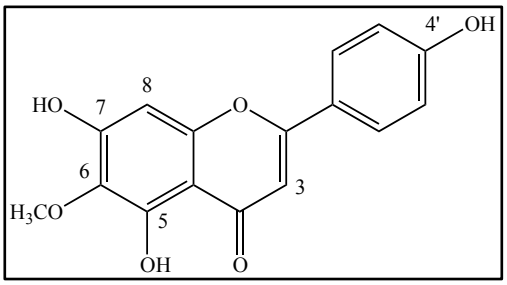
gözlenen uzak mesafeli korelasyon, metoksilin C-6 üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır.

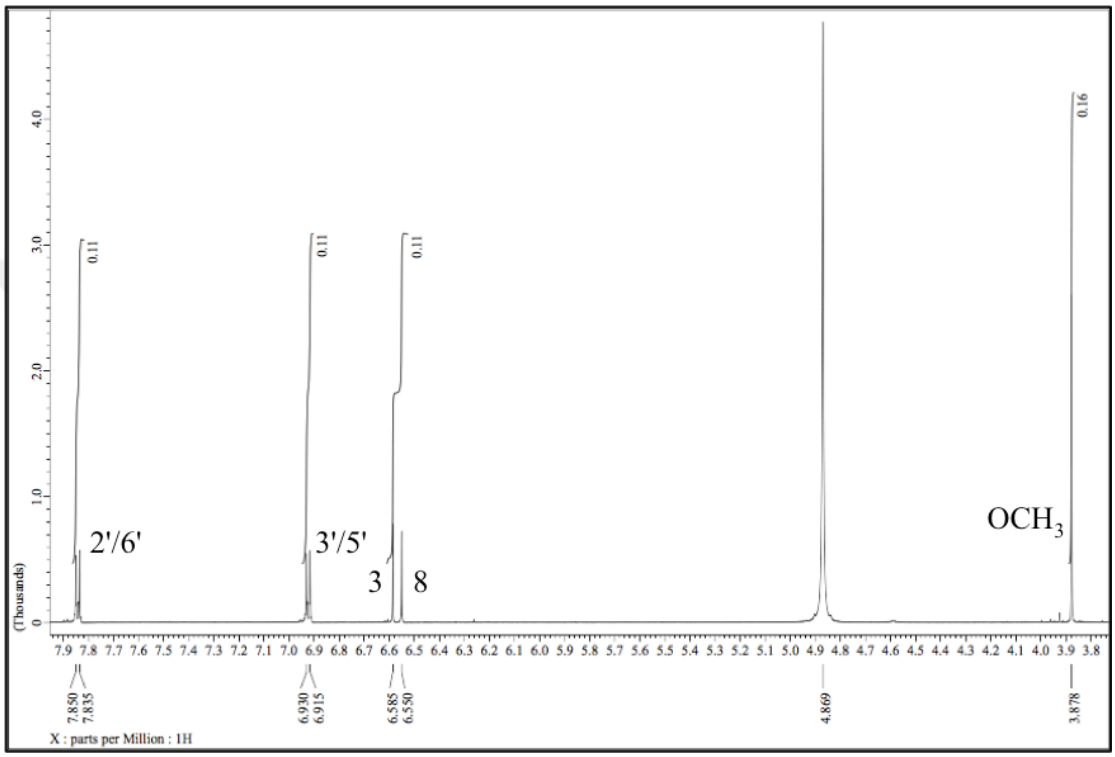
Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde **SS-10** bileşiğinin hispidulin olduğu saptanmıştır (368, 369). Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. alpina, S. barbata, S. comosa, S. ovata, S. przewalskii, S. racemosa* ve *S. schachristanica* türlerinden izole edilmiştir (129, 136, 158, 159, 181, 183, 189, 196).

**Tablo 4.13.** Hispidulin **[SS-10]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

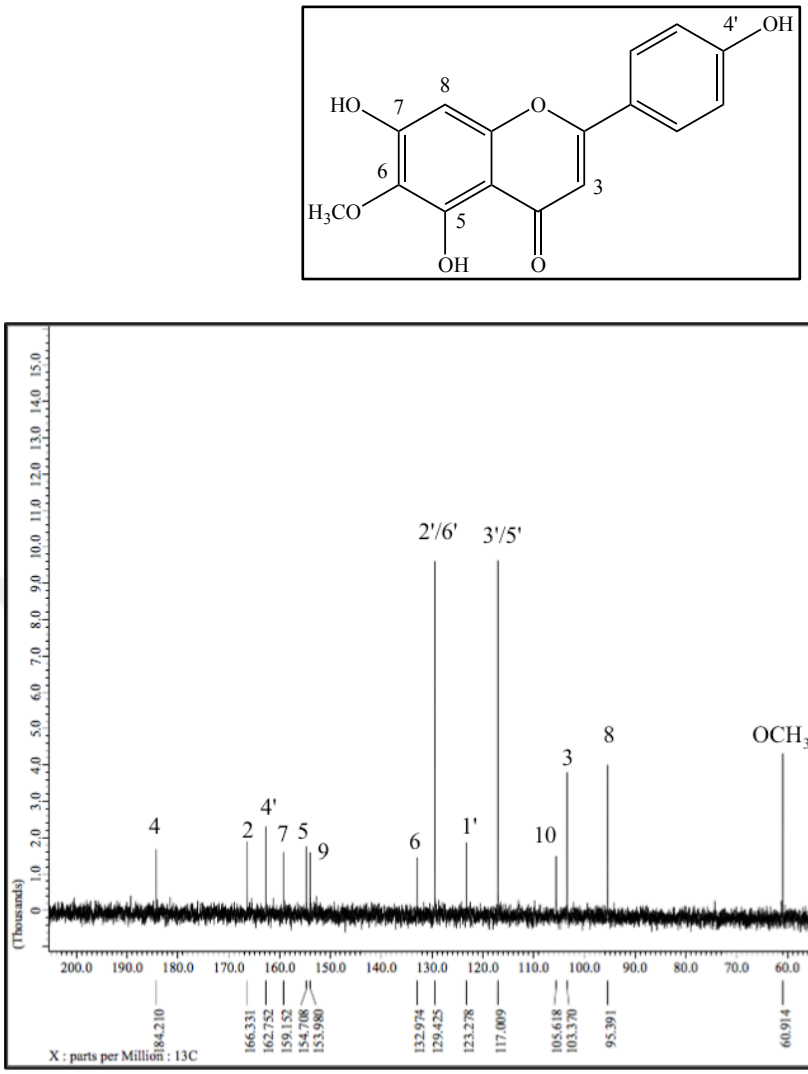
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | $J$ (Hz) | HMBC (H→C) |
|---|---|---|---|---|---|
| Aglikon | | | | | |
| 2 | C | 166.3 | | | |
| 3 | CH | 103.4 | 6.59 s | | C-2, C-4, C-10, C-1' |
| 4 | C | 184.2 | | | |
| 5 | C | 154.7 | | | |
| 6 | C | 133.0 | | | |
| 7 | C | 159.2 | | | |
| 8 | CH | 95.4 | 6.55 s | | C-6, C-7, C-9, C-10 |
| 9 | C | 154.0 | | | |
| 10 | C | 105.6 | | | |
| 6-$OCH_3$ | $CH_3$ | 60.9 | 3.88 s | | |
| 1' | C | 123.3 | | | |
| 2' | CH | 129.4 | 7.84 d | (9) | C-2'/6', C-4' |
| 3' | C | 117.0 | 6.92 d | (9) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 4' | C | 162.8 | | | |
| 5' | CH | 117.0 | 6.92 d | (9) | C-1', C-3'/5', C-4' |
| 6' | CH | 129.5 | 7.84 d | (9) | C-2'/6', C-4' |

* Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) yardımı ile yorumlanmıştır.

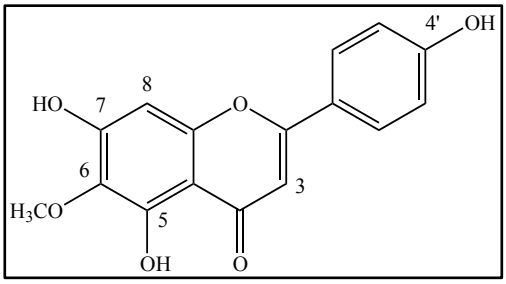


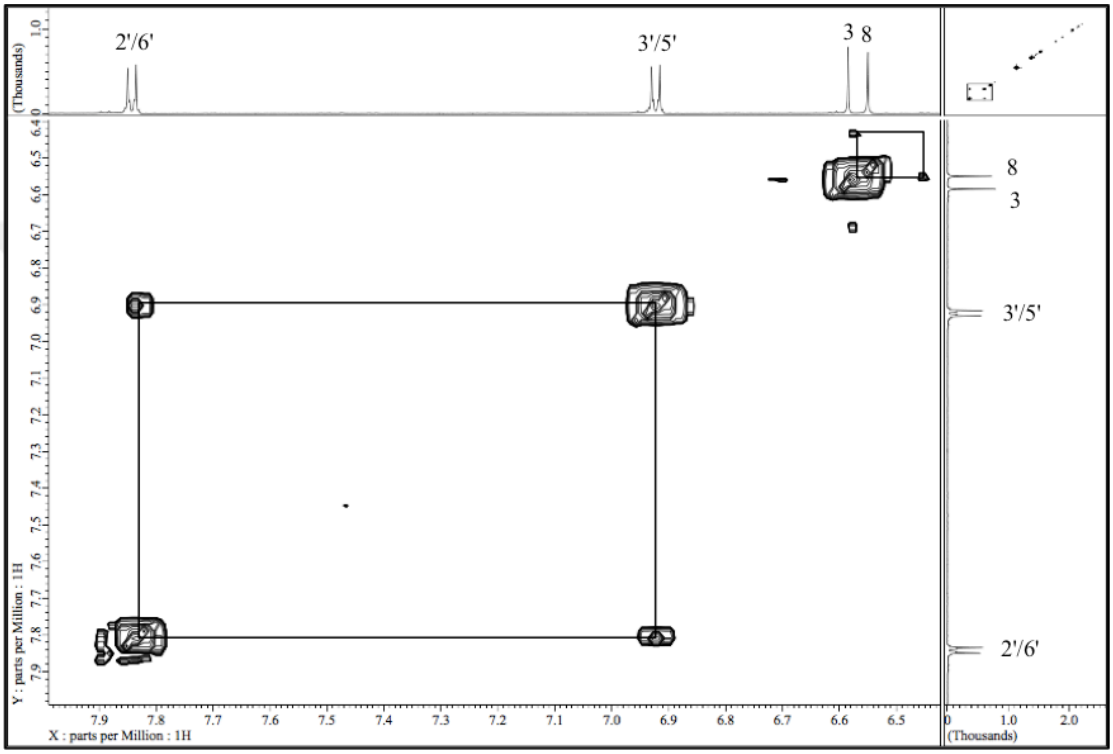




**Şekil 4.77.** Hispidulin **[SS-10]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).

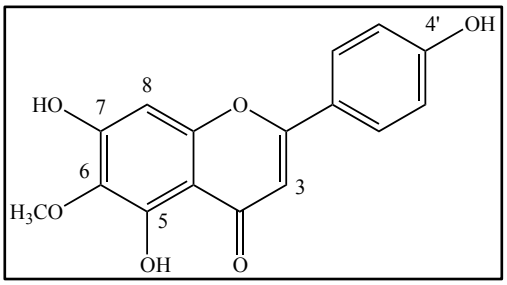


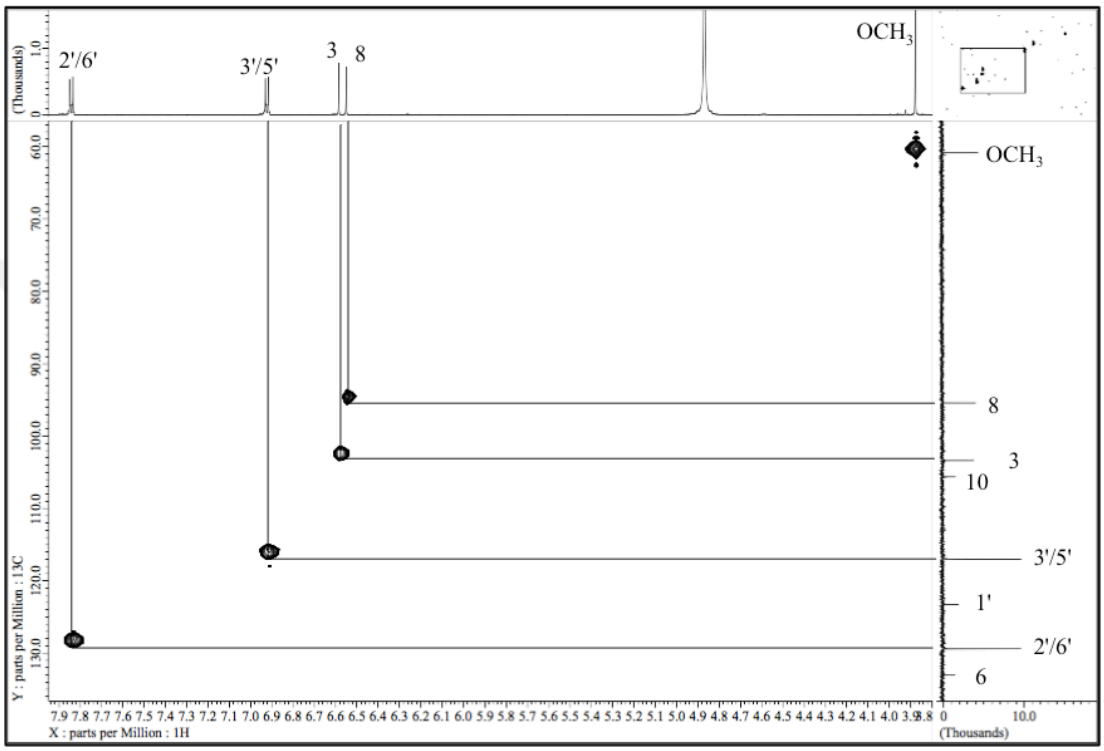

**Şekil 4.78.** Hispidulin **[SS-10]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz).



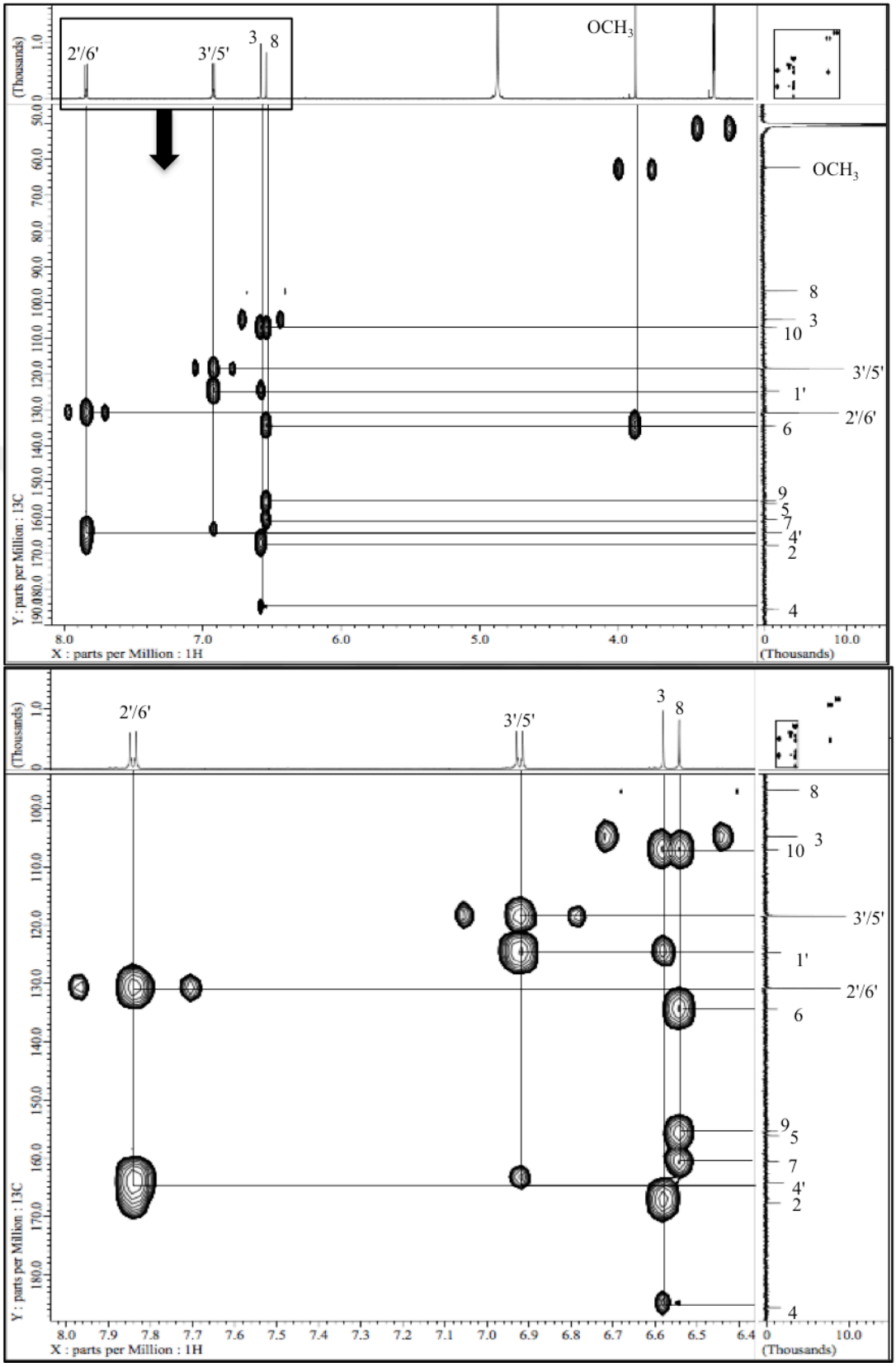




**Şekil 4.79.** Hispidulin **[SS-10]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).



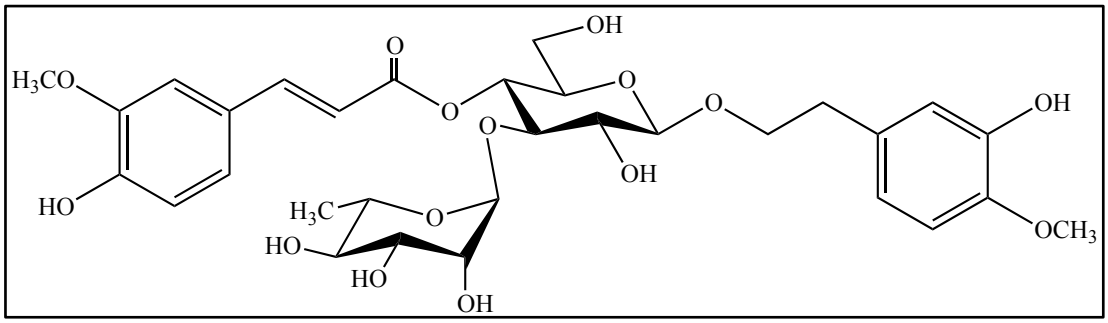




**Şekil 4.80.** Hispidulin **[SS-10]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.81.** Hispidulin **[SS-10]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC).

**FENİLETANOİT GLİKOZİTİ**




**MARTİNOZİT**

**$C_{31}H_{40}O_{15}$ (Mol. Ağ.: 652)**

| | |
|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 239, 330 |
| ESI-MS (*m/z*) | 651.1 $[M-H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.14<br>Şekil 4.82 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.14<br>Şekil 4.83 |
| COSY | Şekil 4.84 |
| HSQC | Şekil 4.85 |
| HMBC | Tablo 4.14<br>Şekil 4.86 |

## MARTİNOZİT [SS-8]

**SS-8** bileşiği amorf bir katı olarak izole edilmiştir. Bileşiğin İTK analizlerinde; revelatör olarak kullanılan vanilin/$H_2SO_4$ püskürtülmeden önce $UV_{254}$ nm'de silika jel plağın floresansını engellediği görülmüştür. Püskürtme işleminden sonra plak ısıtıldığında önce kırmızı, sonra kahverengiye dönen rengi, bu plağın $UV_{366}$ nm'de tekrar incelendiğinde turuncu floresans vermesi ve UV spektrumunda 239 ve 330 nm'de gözlenen absorpsiyon bantları bu bileşiğin bir feniletanoit glikoziti olabileceğini düşündürmüştür.

**SS-8** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 651.1 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.14, Şekil 4.83) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{31}H_{40}O_{15}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

Bileşiğin $^1H$ NMR spektrumu (Tablo 4.14, Şekil 4.82) incelendiğinde; $\delta_H$ 7.20-6.69 arasında, iki ABX sistemi şeklinde gözlenen 6 aromatik proton sinyali [$\delta_H$ 6.74 (d, $J$ = 1.6 Hz, H-2), 6.83 (d, $J$ = 7.2 Hz, H-5), 6.69 (dd, $J$ = 7.8/1.7 Hz, H-6), 7.20 (gs, H-2'''), 6.81 (d, $J$ = 7.8 Hz, H-5'''), 7.09 (gd, $J$ = 8.4 Hz, H-6''')] yapıda iki adet trisübstitüe benzen halkası bulunduğuna işaret etmiştir. $\delta_H$ 2.83'de multiplet iki proton şiddetinde benzilik proton sinyali bulunmaktadır. $\delta_H$ 4.06 ppm ve 3.74 ppm'de multiplet şeklinde ekivalan olmayan iki oksimetilen protonu gözlenmiştir. Spektrumda ayrıca AB sistemi şeklinde iki olefinik proton sinyali ($\delta_H$ 7.66 ve 6.38, d, $J$ = 15.6 Hz) görülmüştür. Bu protonların kenetlenme sabitlerinden *trans* pozisyonunda oldukları anlaşılmıştır. $^1H$ NMR spektrumunda gözlenen bu sinyaller ve $^{13}C$ NMR (Tablo 4.14, Şekil 4.82-83) ile HSQC spektrumlarında (Şekil 4.85) bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde $\delta_C$ 117.1 (C-2), 112.9 (C-5), 121.1 (C-6), 111.8 (C-2'''), 116.5 (C-5'''), 124.4 (C-6'''), 36.6 (C-$\beta$), 72.1 (C-$\alpha$), 147.9 (C-$\beta'$), 115.1 (C-$\alpha'$) olarak bulunmuştur.

$^1H$ NMR spektrumunda $\delta_H$ 3.82 ve 3.89'da 3'er proton şiddetinde singlet olarak gözlenen sinyaller, yapının 2 metoksil grubu taşıdığını göstermiştir. $^{13}C$ NMR spektrumunda sırasıyla 56.5 ($OCH_3$) ve 56.4 ($OCH_3$)'de gözlenen sinyaller metoksil varlığını doğrulamıştır. $^1H$ NMR spektrumunda $\delta_H$ 6.83 (d, $J$ = 7.2 Hz, H-5) ve 6.69 (dd, $J$ = 7.8/1.7 Hz, H-6) proton sinyallerinin 0.08-0.12 ppm düşük alana kaymış

olmaları ilk metoksil grubunun ($\delta_H$ 3.82, $\delta_C$ 56.5) C-4 konumundan bağlı olabileceğini düşündürmüştür. $^{13}C$ NMR spektrumunda $\delta_C$ 147.5 (C-4) sinyalinin yaklaşık 3 ppm düşük alanda, $\delta_C$ 112.9 (C-5) sinyalinin ise 3 ppm yüksek alanda gözlenmesi, ilk metoksil grubunun C-4 konumunda bağlı olabileceğini doğrulamış ve aglikonun 3-hidroksi-4-metoksi feniletil alkol olduğu anlaşılmıştır. Açil grubu proton sinyalleri değerlendirildiğinde $^1H$ NMR spektrumunda $\delta_H$ 7.20 (gs, H-2''') proton sinyalinin 0.11 ppm düşük alana kaymış olması ikinci metoksil grubunun ($\delta_H$ 3.89, $\delta_C$ 56.4) C-3''' konumundan bağlı olabileceğini düşündürmüştür. $^{13}C$ NMR spektrumunda $\delta_C$ 150.9 (C-3''') sinyalinin 4 ppm düşük alanda, $\delta_C$ 111.8 (C-2''') sinyalinin ise 3.4 ppm yüksek alanda gözlenmesi, ikinci metoksil grubunun C-3''' konumundan bağlanmış olduğunu doğrulamış ve yapıda ferulik asit olduğu anlaşılmıştır. Olefinik protonların kenetlenme sabiti değerlerinden ($J$ = 15.6 Hz) ferulik asitin, *trans*-ferulik asit olduğu belirlenmiştir.

$^{13}C$ NMR spektrumunda (Tablo 4.14, Şekil 4.83) gözlenen 31 karbon sinyalinden 3-hidroksi-4-metoksi feniletilalkole ait olan; 3 (C), 3 (CH), 2 ($CH_2$), 1 ($CH_3$) sinyalleri ve *trans*-ferulik asite ait olan 3 (C), 5 (CH), 1 ($CH_3$) ve 1 karbonil (C=O) sinyalleri çıkarıldığında kalan 12 sinyal, yapıda ayrıca iki heksoz olabileceğini düşündürmüştür. $\delta_H$ 4.38 (d, $J$ = 7.8 Hz, H-1') ve $\delta_C$ 104.2 (CH, C-1') ile $\delta_H$ 5.20 (gs, H-1'') ve $\delta_C$ 103.0 (C-1'') anomerik proton ve karbon sinyalleri biri glukoz biri ramnoz olmak üzere diglikozidik yapıyı düşündürmektedir. $\delta_H$ 1.10 (d, $J$ = 6.6 Hz, H-6'') ve $\delta_C$ 18.4 ($CH_3$, C-6'')'de gözlenen sekonder metil sinyalleri de ikinci ozun ramnoz olduğu düşüncesini desteklemektedir. Glukozun kenetlenme sabitinden ($J$ = 7.8 Hz) bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu ve ramnozun geniş singlet pikinden bağ konfigürasyonunun $\alpha$ olduğu anlaşılmaktadır. Oz bölgesine ait tüm sinyaller, anomerik proton sinyallerinden başlanarak, COSY spektrumu yardımı ile belirlenmiş ve ozların $\beta$-glukoz ve $\alpha$-ramnoz oldukları kesinleştirilmiştir. Oz protonlarının bağlı olduğu karbon sinyalleri, bileşiğin HSQC spektrumundan (Şekil 4.85) tespit edilerek, bu protonlara ait $\delta_C$ değerleri de bulunmuştur. $^1H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumlarında (Tablo 4.14, Şekil 4.82-83) $\delta_H$ 4.92 ppm (t, $J$ = 9 Hz) ve $\delta_C$ 70.6 (C-4') olarak gözlenen sinyaller, glukozun H-4' ve C-4' konumuna aittir. Glukozun H-4' ($\delta_H$ 4.92) sinyalinin yaklaşık 1 ppm düşük alana kaymış olması (açilasyon etkisi);

glikozidasyonun bu karbon üzerindeki hidroksil grubundan gerçekleşmiş olabileceğini, dolayısıyla ramnozun glukoza C-3' konumundan bağlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca; glukozun C-3' konumundaki karbon rezonansının ($\delta_C$ 81.5) yaklaşık 4-5 ppm düşük alanda gözlenmesi; glukozidasyonun bu karbon üzerindeki hidroksil grubundan gerçekleşmiş olabileceğini, dolayısıyla ramnozun glukoza C-3' konumundan bağlı olabileceğini göstermiştir.

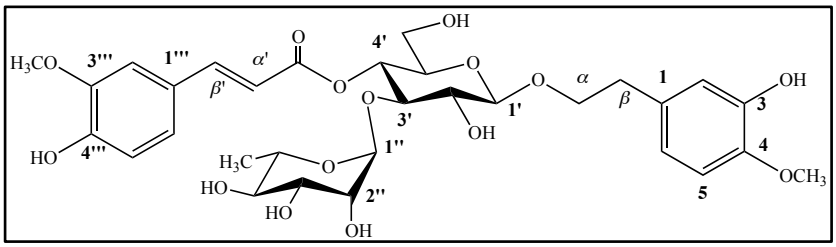
HMBC spektrumunda (Tablo 4.14, Şekil 4.86), $\delta_H$ 4.92 (t, $J$ = 9 Hz, H-4') ile $\delta_C$ 168.2 (C=O); $\delta_H$ 4.38 (d, $J$ = 7.8 Hz, H-1') ile $\delta_C$ 72.1 ($CH_2$, C-$\alpha$) ve $\delta_H$ 5.20 (gs, H-1'') ile $\delta_C$ 81.5 (CH, C-3') arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; glukoz, ramnoz ve ferulik asitin bağlanma yerlerini doğrulamıştır.

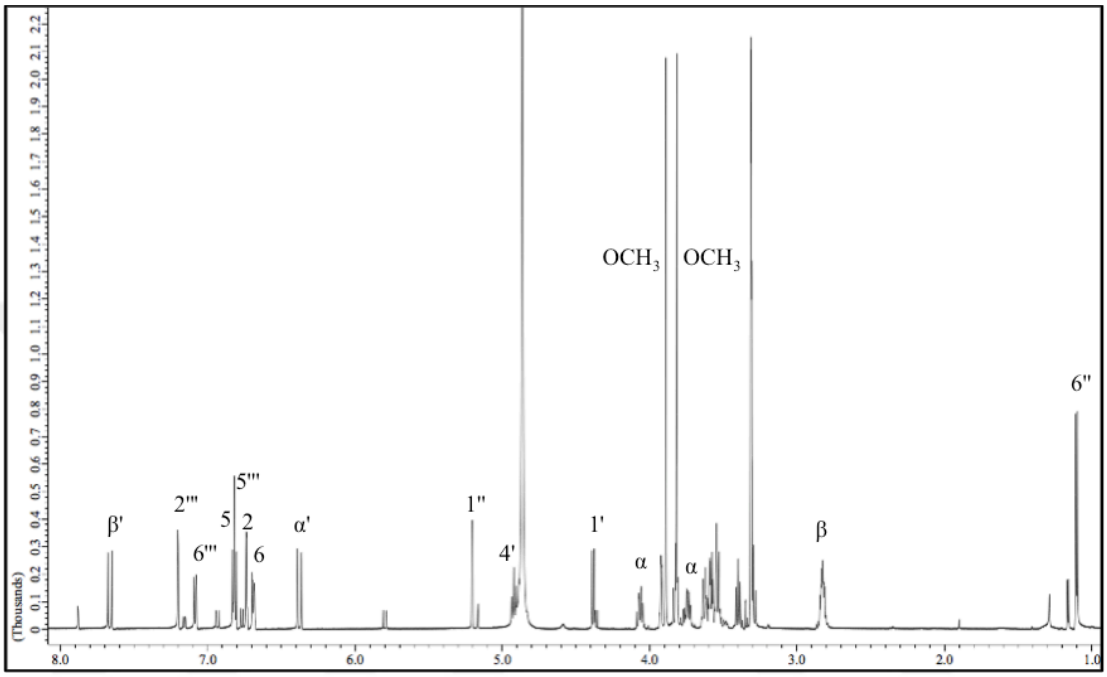
Sonuç olarak **SS-8** bileşiğinin yapısı; COSY, HSQC ve HMBC spektrumları yardımıyla, 3-hidroksi-4-metoksi- $\beta$- feniletoksi- *O* - $\alpha$-ramnopiranozil-(1→3) -4- *O* - *trans*- feruloil - $\beta$-glukopiranozit (= martinozit) olarak aydınlatılmıştır (370). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida, S. albida* subsp. *colchica, S. galericulata, S. goulimyi, S. orientalis* subsp. *pinnatifida, S. planipes, S. platystegia, S. pontica, S. prostrata, S. salviifolia, S. scordiifolia, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (5, 32-34, 126, 133, 137, 141-143, 147-149).

**Tablo 4.14.** Martinozit **[SS-8]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$;$^{13}C$: 150 MHz; $^{1}H$: 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

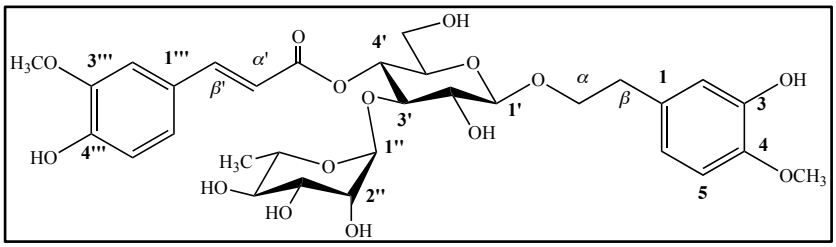
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | $J$ (Hz) | HMBC (H→C) |
|---|---|---|---|---|---|
| Aglikon | | | | | |
| 1 | C | 132.9 | | | |
| 2 | CH | 117.1 | 6.74 d | (1.6) | C-3, C-4, C-6 |
| 3 | C | 147.4 | | | |
| 4 | C | 147.5 | | | |
| 5 | CH | 112.9 | 6.83 d | (7.2) | C-1, C-3, C-6 |
| 6 | CH | 121.1 | 6.69 dd | (7.8/1.7) | C-$\beta$, C-2, C-4, C-5 |
| $\alpha$ | $CH_2$ | 72.1 | 4.06 m | | C-$\beta$ |
| | | | 3.74 m | | |
| $\beta$ | $CH_2$ | 36.6 | 2.83 m | | C-$\alpha$, C-1 |
| $OCH_3$ | $CH_3$ | 56.5 | 3.82 s | | |
| Glukoz | | | | | |
| 1' | CH | 104.2 | 4.38 d | (7.8) | C-$\alpha$, C-3' |
| 2' | CH | 76.2 | 3.40 dd (t) | (8.4) | C-3' |
| 3' | CH | 81.5 | 3.82 t | (9) | |
| 4' | CH | 70.6 | 4.92 t | (9) | C-3', C-6', C=O |
| 5' | CH | 76.1 | 3.55† | | C-3', C-4', C-6' |
| 6' | $CH_2$ | 62.4 | 3.54 dd | (13.6/6.6) | C-3', C-4' |
| | | | 3.63 gd | (13) | |
| Ramnoz | | | | | |
| 1" | CH | 103.0 | 5.20 gs | | C-6', C-3" |
| 2" | CH | 72.4 | 3.92 m | | C-3", |
| 3" | CH | 72.1 | 3.58 dd | (9/3) | C-2", C-4", C-5" |
| 4" | CH | 73.8 | 3.29 d | (9) | C-5", C-6" |
| 5" | CH | 70.4 | 3.57-3.59† | | C-4" |
| 6" | $CH_2$ | 18.4 | 1.10 d | (6.6) | C-4", C-5" |
| Açil kısmı | | | | | |
| 1"' | C | 127.6 | | | |
| 2"' | CH | 111.8 | 7.20 gs | | C-$\beta'$, C-4"', C-6"' |
| 3"' | C | 150.9 | | | |
| 4"' | C | 149.4 | | | |
| 5"' | CH | 116.5 | 6.81 d | (7.8) | C-1"', C-3"', C-4"', C-6"' |
| 6"' | CH | 124.4 | 7.09 gd | (8.4) | C-$\beta'$, C-2"', C-4"' |
| $\alpha'$ | CH | 115.1 | 6.38 d | (15.6) | C=O, C-$\beta'$, C-1"', C-4"' |
| $\beta'$ | CH | 147.9 | 7.66 d | (15.6) | C=O, C-1"', C-2"', C-6"' |
| C=O | C | 168.2 | | | |
| $OCH_3$ | $CH_3$ | 56.4 | 3.89 s | | C-3"' |

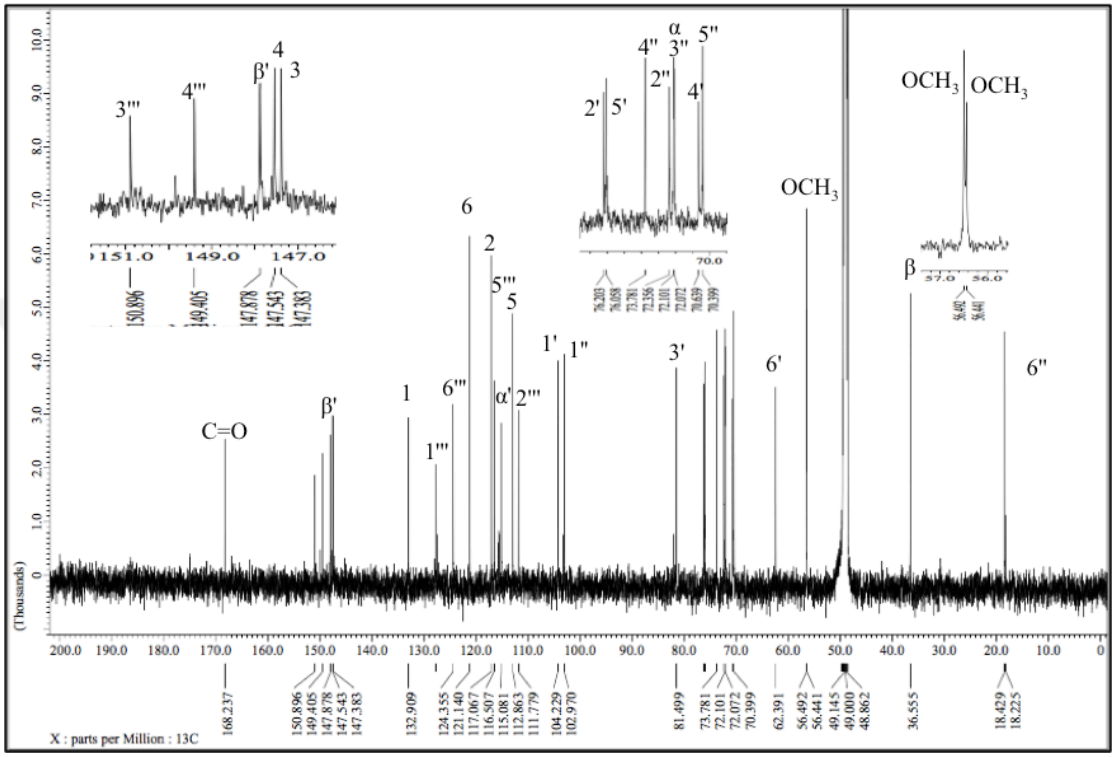
*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
† Girişim nedeniyle $J$ değeri hesaplanamamıştır.



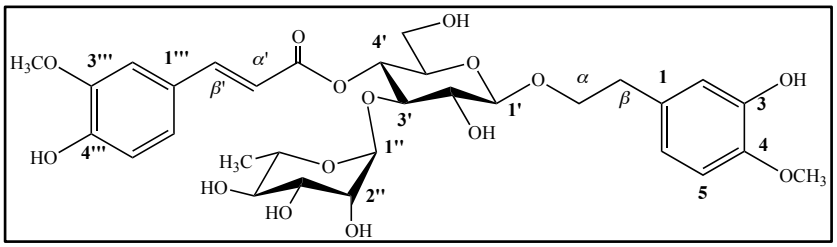



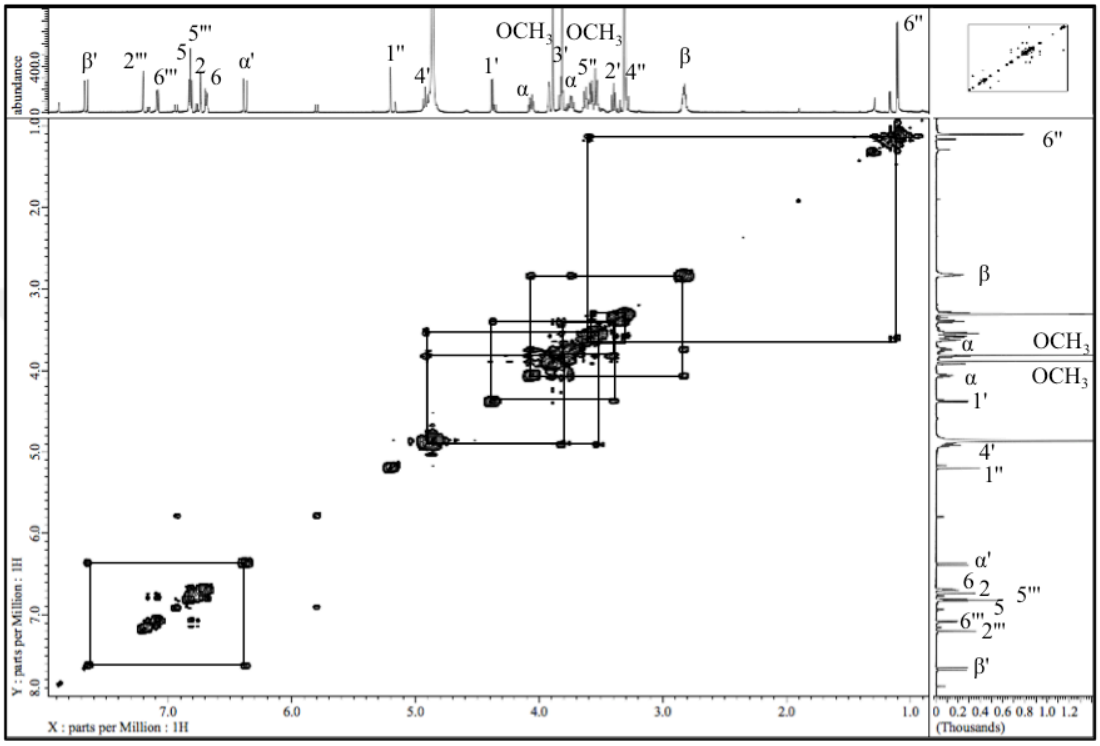

**Şekil 4.82.** Martinozit **[SS-8]**'in $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



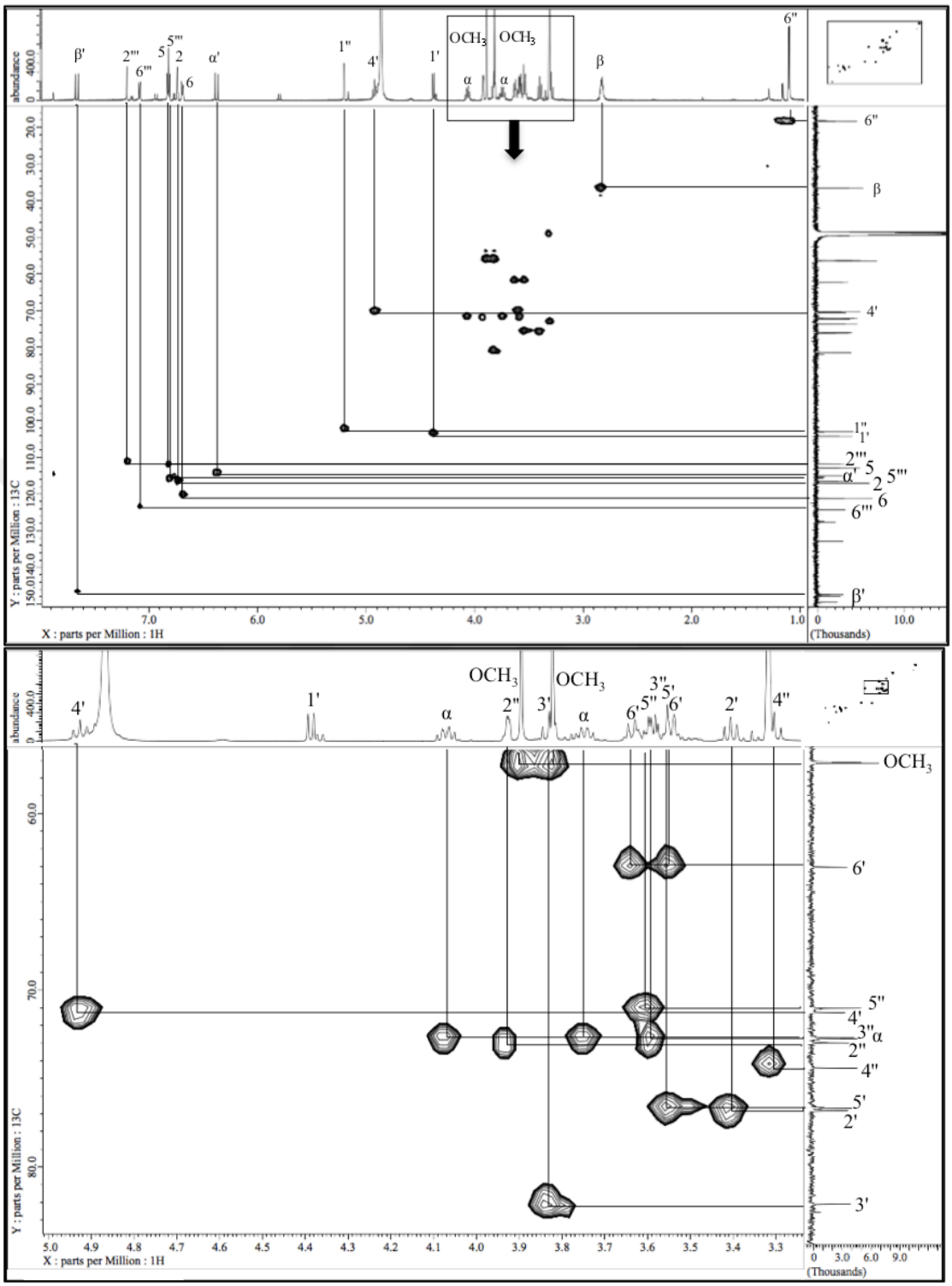




**Şekil 4.83.** Martinozit **[SS-8]**'in $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

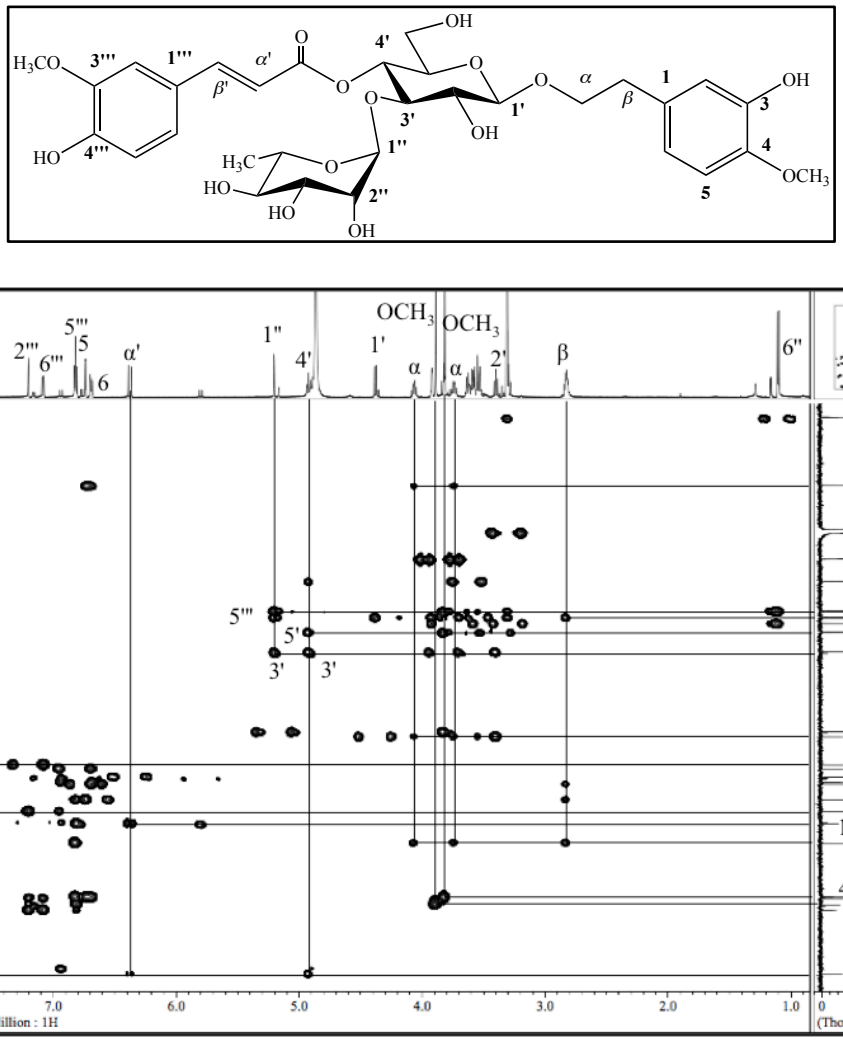



**Şekil 4.84.** Martinozit **[SS-8]**'in 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

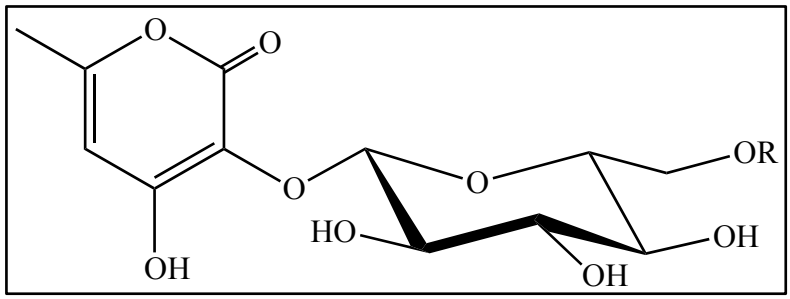



**Şekil 4.85.** Martinozit **[SS-8]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumları (HSQC).




**Şekil 4.86.** Martinozit **[SS-8]**'in 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

## *α*-PİRON GLUKOZİTLERİ




**SS-7** **R:** H
**SS-9** **R:** *E*-Kafeoil

### SKUSALVİOZİT A [SS-7]

**$C_{12}H_{16}O_9$ (Mol. Ağ.: 304)**

### SKUSALVİOZİT B [SS-9b]

**$C_{21}H_{22}O_{12}$ (Mol. Ağ.: 466)**

| | **SS-7** | **SS-9** |
|---|---|---|
| UV $\lambda_{maks}$ (MeOH) nm | 237, 291 | 238, 296 |
| ESI-MS (*m/z*) | 303 $[M - H]^-$ | 465 $[M - H]^-$ |
| $^1$H NMR | Tablo 4.15<br>Şekil 4.87 | Tablo 4.15<br>Şekil 4.92 |
| $^{13}$C NMR | Tablo 4.15<br>Şekil 4.88 | Tablo 4.15<br>Şekil 4.93 |
| COSY | Şekil 4.89 | Şekil 4.94 |
| HSQC | Şekil 4.90 | Şekil 4.95 |
| HMBC | Tablo 4.15<br>Şekil 4.91 | Tablo 4.15<br>Şekil 4.96 |

## SKUSALVİOZİT A [SS-7]
## SKUSALVİOZİT B [SS-9b]

**SS-7** bileşiği beyaz ve **SS-9** bileşiği sarı, amorf katı olarak elde edilmiştir.

**SS-7** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 303 $[M - H]^-$'de gözlenen pik $^{13}C$ NMR bulguları (Tablo 4.15, Şekil 4.88) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{12}H_{16}O_9$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

**SS-7** bileşiğine ait $^1H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumlarında (Tablo 4.15, Şekil 4.87-88) $\delta_H$ 4.49 (d, $J$ = 7.5 Hz, H-1') ve $\delta_C$ 108.7 (CH, C-1')' deki anomerik proton ve karbon sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin monoglikozidik bir yapıya sahip olduğu ve anomerik protonun kenetlenme sabitinden ($J$ = 7.5 Hz), bağ konfigürasyonunun $\beta$ olduğu anlaşılmaktadır. 62.6-78.5 ppm arasında gözlenen 5 karbon rezonansı ve 3.27-3.91 ppm arasında gözlenen proton sinyalleri yapıda bir heksoz varlığını doğrulamaktadır. COSY ve HSQC spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda, oz protonlarına karşılık gelen karbon rezonanslarının da kesin olarak tespit edilmesi ile ozun $\beta$-glukoz olduğu anlaşılmıştır.

$^{13}C$ NMR ve HSQC spektrumları (Tablo 4.15, Şekil 4.88, 4.90) incelendiğinde 4 katerner (C), 6 metin (CH), 1 metilen ($CH_2$) ve 1 metil ($CH_3$) olmak üzere toplam 12 C rezonansı görülmektedir. Oza ait karbonlar çıkarıldığında yapının 5 karbon içeren halka sisteminden ve bir metil grubundan oluştuğu görülmüştür. $^1H$ NMR spektrumunda oz sinyalleri dışında kalan $\delta_H$ 5.80 (s, H-5) ve 2.12 (s, $CH_3$) sinyalleri yapının α-piron iskeletine sahip olduğunu düşündürmüştür. Metil ve metin sinyallerinin singlet olarak gözlenmesi, komşu karbonlarda proton olmadığını göstermiştir. HSQC spektrumu yardımıyla, $^{13}C$ NMR spektrumunda (Şekil 6) bu protonlara karşılık gelen rezonanslar sırasıyla, $\delta_C$ 108.7 ve 19.3 olarak bulunmuştur.

HMBC spektrumunda (Tablo 4.15, Şekil 4.91) H-5/C-3, H-5/C-6, $CH_3$/C-5, $CH_3$/C-5, H-1'/C-3 arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; $\delta_H$ 5.80'de gözlenen metin protonunun, metil grubu ve glukozun bağlanma yerlerini doğrulamıştır.

**SS-7** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-kütle spektrumları yardımıyla 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-$\beta$-glukopiranozit olarak aydınlatılmıştır. Spektroskopik bulgular literatürde $\alpha$-piron iskeleti için verilen

değerlerle uyum göstermektedir (371-373). Bu bileşik, ilk kez çalışmamız ile doğadan elde edilmiş olan yeni bir bileşiktir ve tarafımızdan skusalviozit A olarak isimlendirilmiştir.

**SS-9** kodlu bileşiğin 2 farklı bileşiğin 2.5:1 oranında bir karışımı olduğu anlaşılmıştır. Karışımdaki majör bileşiğe **[SS-9a]**, minör bileşiğe ise **[SS-9b]** kodu verilmiştir. $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR ve DEPT, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının değerlendirilmesi ile **SS-9b** bileşiği tanımlanabilmiştir. **SS-9b** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda 465 $[M - H]^-$'de gözlenen pik $^{13}$C NMR bulguları (Tablo 4.15, Şekil 4.93) ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin $C_{21}H_{22}O_{12}$ moleküler formülüne sahip olduğu bulunmuştur.

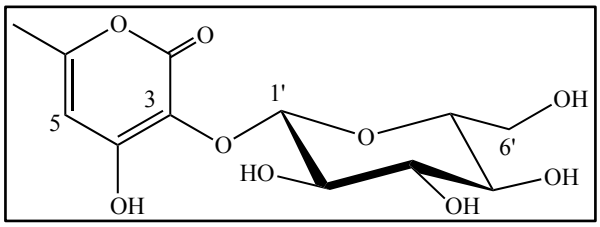
**SS-9**'un $^{1}$H NMR spektrumundaki **SS-9b**'ye ait bulgular (Tablo 4.15, Şekil 4.92); **SS-7** ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.15, Şekil 4.87), α-piron halka sisteminden oluşan aglikonun ve oz ünitesinin benzer olduğu görülmüştür. Farklılığın ise 7.59-6.30 ppm arasında gözlenen toplam 5 proton değerindeki sinyallerden ileri geldiği anlaşılmıştır ve bu bulgu bileşiğin **SS-7**'nin açil türevi olabileceğini düşündürmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda 7.59 (d, $J$ = 16.2 Hz, H-$\beta$) ve 6.30 (d, $J$ = 15.6 Hz, H-$\alpha$) ppm'de AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.06 (d, $J$ = 1.8 Hz, H-2''), 6.97 (H-6''), 6.79 (d, $J$ = 7.8 Hz, H-5'') ppm'de toplam 3H değerindeki rezonanslar, açil kısmın kafeik asit olduğunu göstermiştir. Ayrıca, $\delta_C$ 169.5'da gözlenen katerner karbonil sinyali de yapıda bir asit bulunduğunu doğrulamıştır. Olefinik sinyallerin kenetlenme sabiti değeri *trans* izomer için karakteristiktir. $^{1}$H NMR spektrumunda (Tablo 4.15, Şekil 4.92), $H_2$-6' sinyallerinin ($\delta_H$ 4.53 dd, $J$ = 12/2 Hz ve $\delta_H$ 4.38 dd, $J$ = 12/5.4 Hz) serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve $^{13}$C NMR spektrumunda, C-6' karbon sinyalinin 2 ppm düşük, C-5' karbon sinyalinin ise 1.8 ppm yüksek alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir.

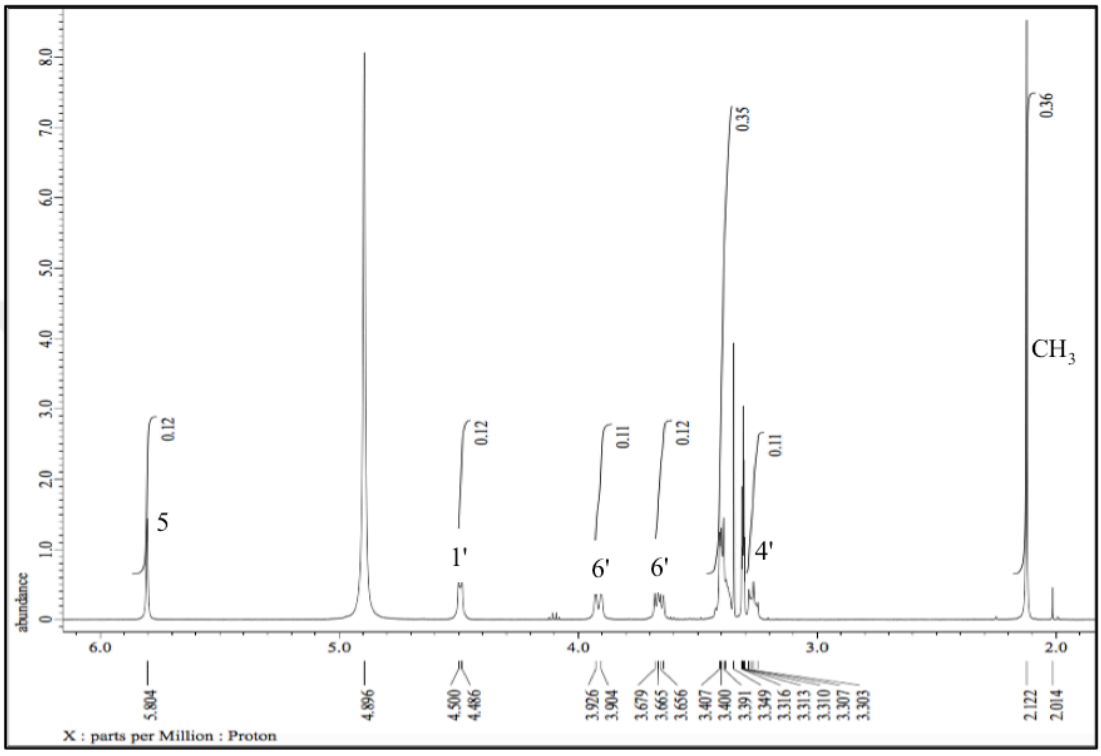
Bu bulgular ışığında **SS-9b**'nin, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-$\beta$-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit yapısında olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşik daha önce izole edilmemiş olup, ilk kez çalışmamız ile doğadan elde edilmiş yeni bir bileşiktir ve tarafımızdan skusalviozit B olarak isimlendirilmiştir.

**Tablo 4.15.** Skusalviozit A **[SS-7]** ve skusalviozit B **[SS-9b]**'in $^{13}C$ ve $^{1}H$ NMR spektroskopik değerleri* ($CD_3OD$; $^{13}C$: **SS-7** 125 MHz, **SS-9b** 150 MHz; $^{1}H$: **SS-7** 500 MHz, **SS-9b** 600 MHz); önemli HMBC korelasyonları.

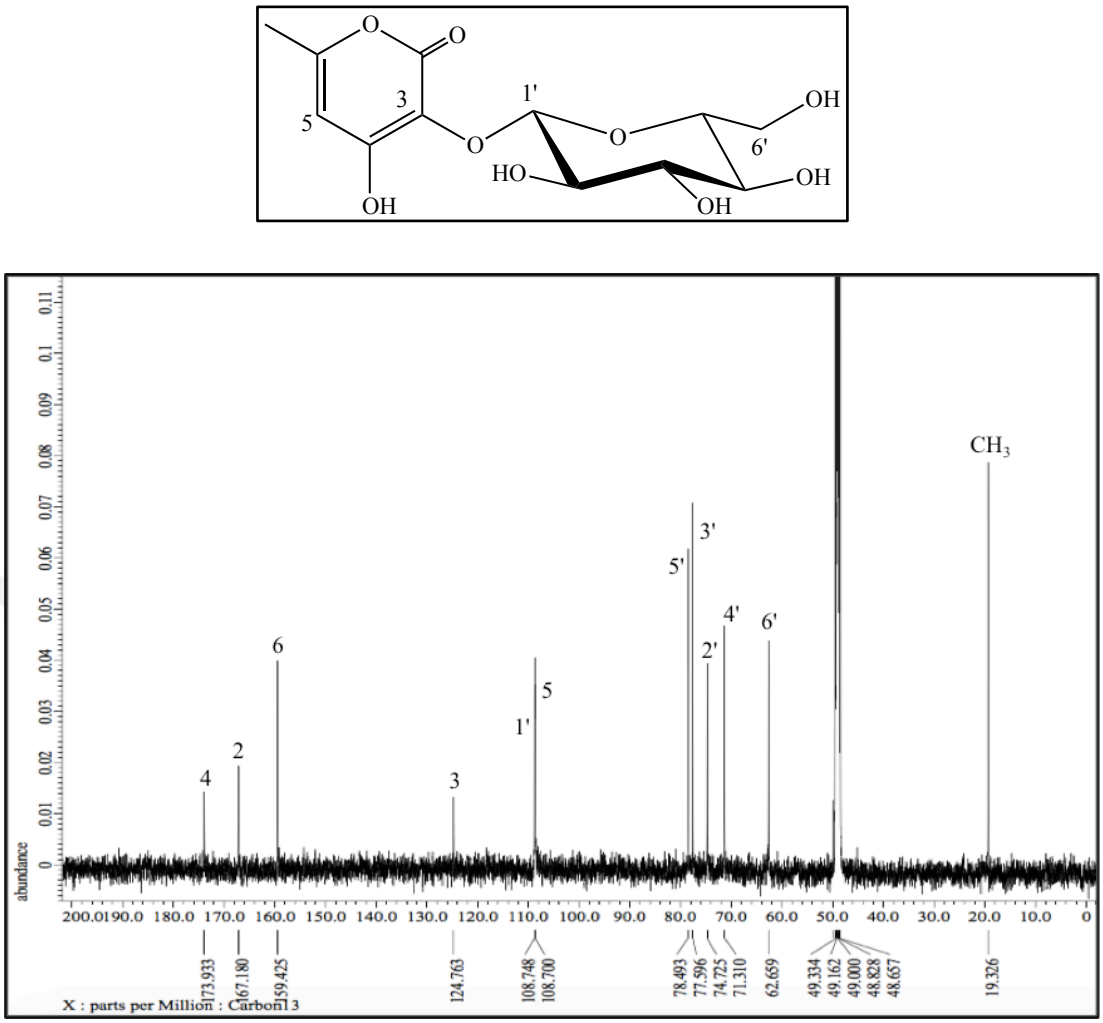
| | | **SS-7** | | | **SS-9b** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C/H Atom | DEPT | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | $\delta_C$ ppm | $\delta_H$ ppm | *J* (Hz) | HMBC (H→C) |
| Aglikon | | | | | | | | |
| 2 | C | 167.2 | | | 166.7 | | | |
| 3 | C | 124.8 | | | 124.9 | | | |
| 4 | C | 173.9 | | | 173.9 | | | |
| 5 | CH | 108.7 | 5.80 s | | 108.7 | 5.73 s | | C-3, C-4[a] ,C-6, $CH_3$[a] |
| 6 | C | 159.4 | | | 159.0 | | | |
| $CH_3$ | $CH_3$ | 19.3 | 2.12 s | | 19.3 | 2.05 s | | C-5, C-6 |
| Glukoz | | | | | | | | |
| 1' | CH | 108.7 | 4.49 d | (7.5) | 108.6 | 4.48 d | (7.2) | C-3[a] |
| 2' | CH | 74.7 | 3.38-3.41[†] | | 75.2 | 3.42 dd (t) | (7.2) | |
| 3' | CH | 77.6 | 3.39 t | (9) | 77.9 | 3.55 t | (9) | C-3'[*] |
| 4' | CH | 71.3 | 3.27 dd (t) | (9) | 71.2 | 3.39-3.41[†] | | C-2'[*], C-3'[*] |
| 5' | CH | 78.5 | 3.38-3.41[†] | | 76.4 | 3.50 m | | C-3'[*] |
| 6' | $CH_2$ | 62.6 | 3.60 dd | (11.5/7) | 64.6 | 4.38 dd | (12/5.4) | |
| | | | 3.91 gd | (11.5) | | 4.53 dd | (12/2) | |
| Açil kısmı | | | | | | | | |
| 1" | C | | | | 127.8 | | | |
| 2" | CH | | | | 115.1 | 7.06 d | (1.8) | C-4", C-6" |
| 3" | C | | | | 146.8 | | | |
| 4" | C | | | | 149.6 | | | |
| 5" | CH | | | | 116.5 | 6.79 d | (7.8) | C-1", C-3" |
| 6" | CH | | | | 123.1 | 6.97[†] | | C-2", C-4" |
| *α* | CH | | | | 115.0 | 6.30 d | (15.6) | C-1" |
| *β* | CH | | | | 147.2 | 7.59 d | (16.2) | C=O |
| C=O | C | | | | 169.5 | | | |

*Rezonanslar 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) yardımıyla yorumlanmıştır.
[†]Girişim nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.
[*]Sadece **SS-7**'ye ait korelasyon

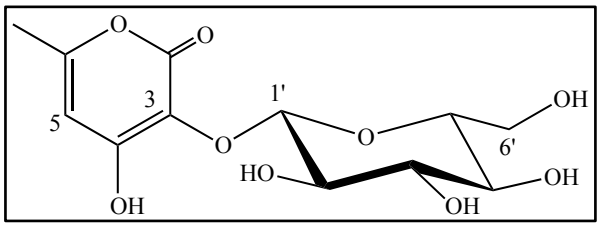


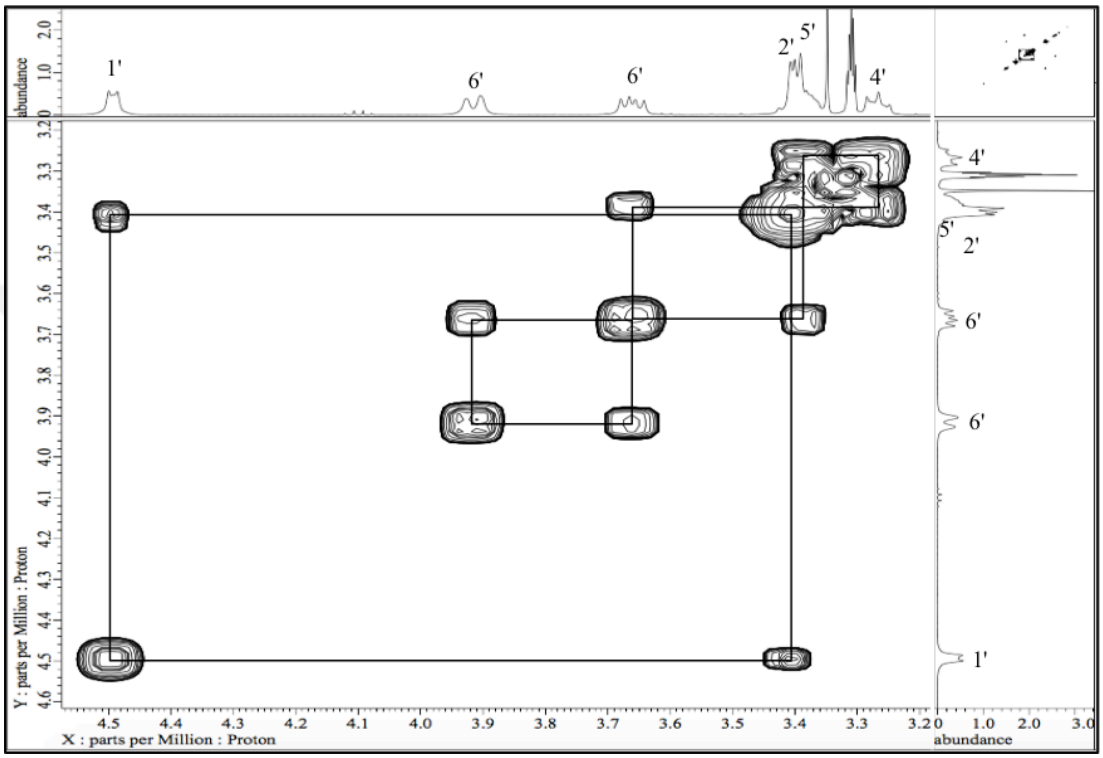




**Şekil 4.87.** Skusalviozit A **[SS-7]**'nın $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 500 MHz).

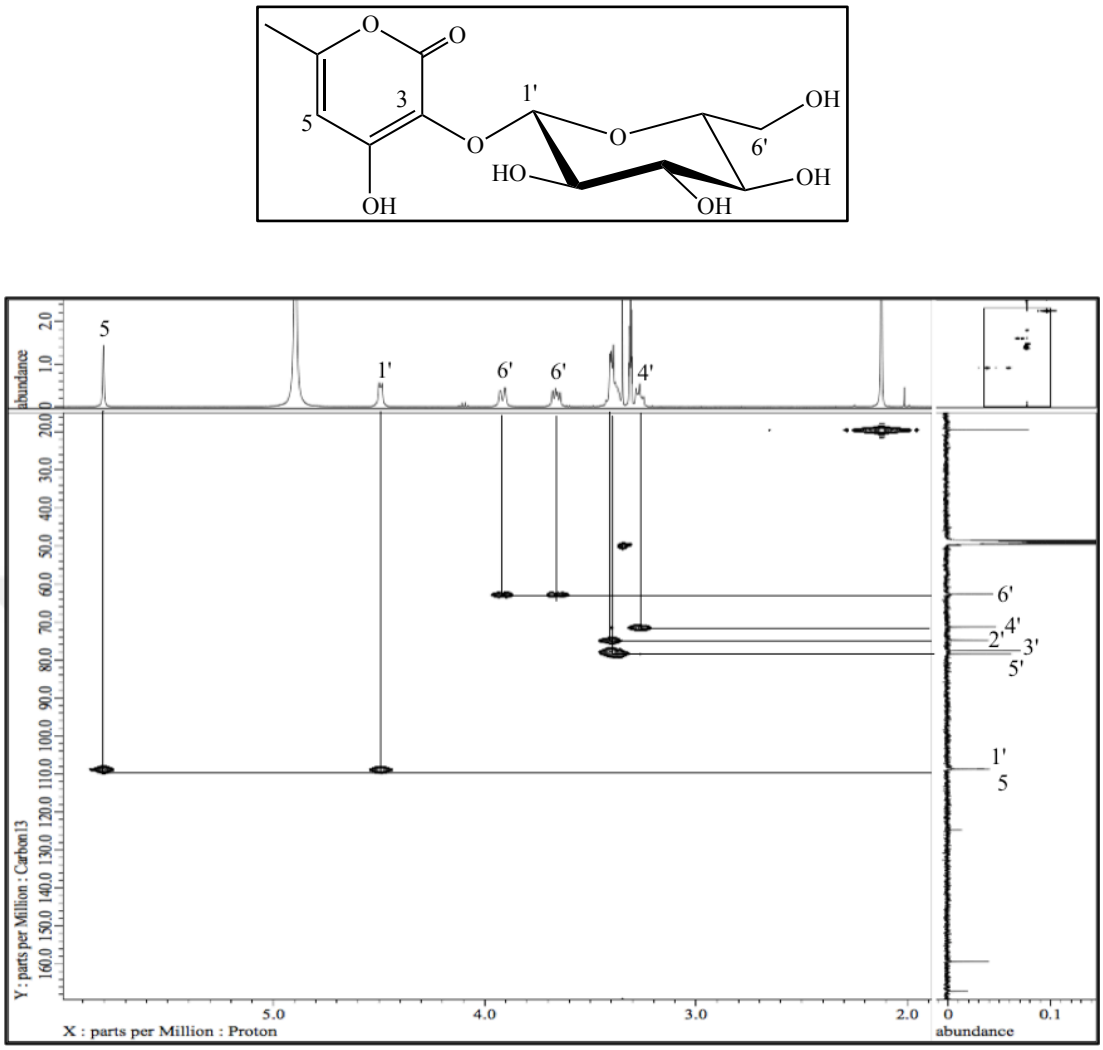



**Şekil 4.88.** Skusalviozit A **[SS-7]**'nın $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 125 MHz).

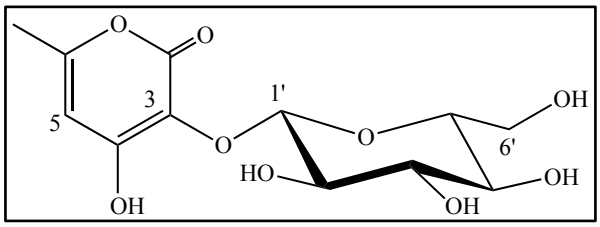


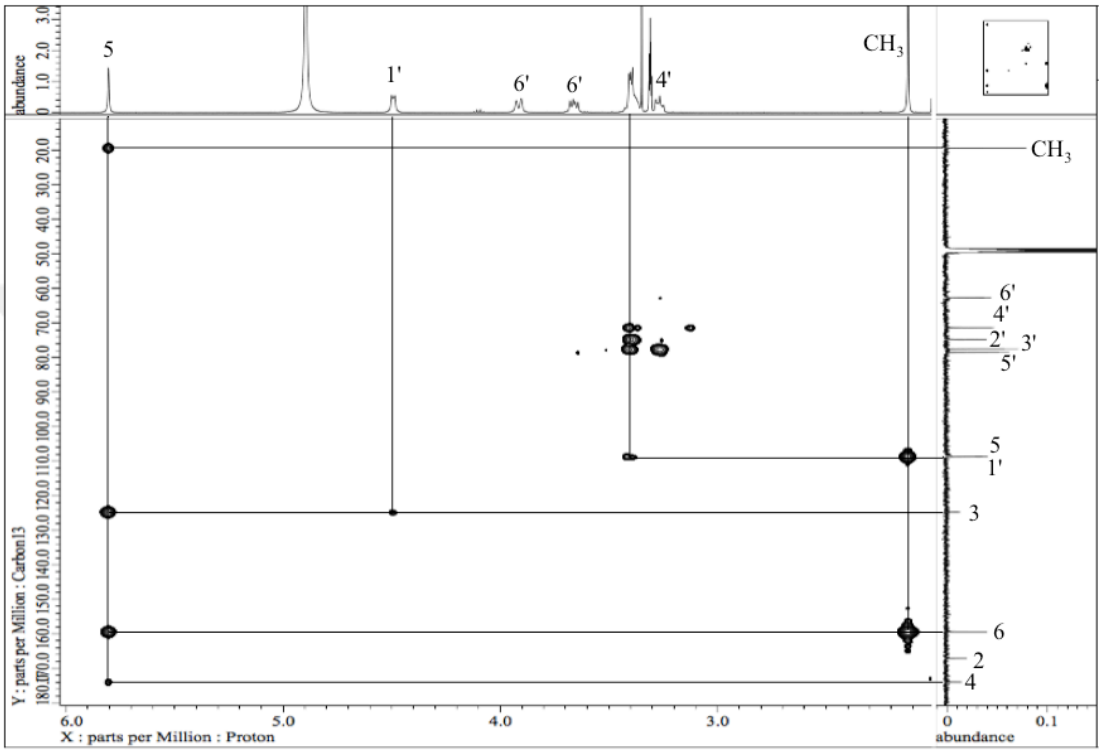




**Şekil 4.89.** Skusalviozit A **[SS-7]**'nın 2D $^{1}$H, $^{1}$H-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).

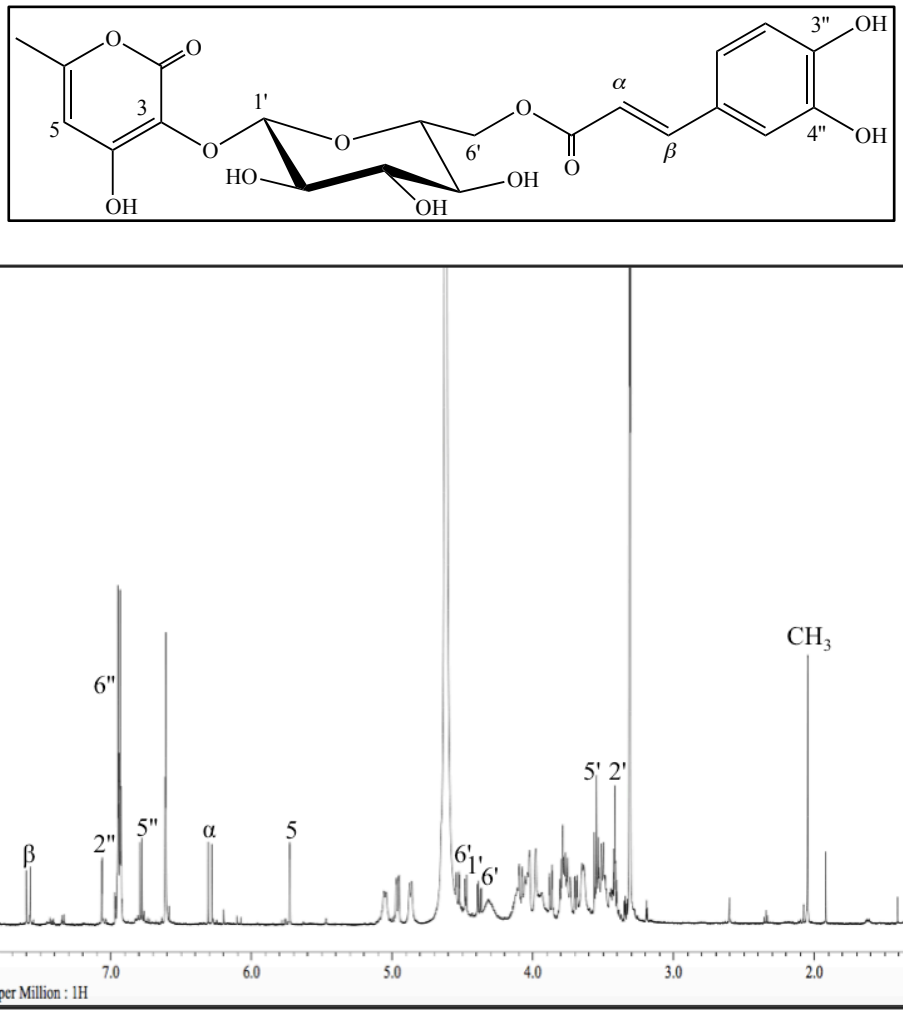



**Şekil 4.90.** Skusalviozit A **[SS-7]**'nın 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).

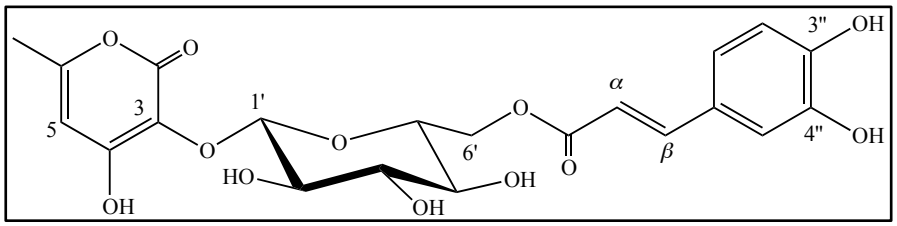


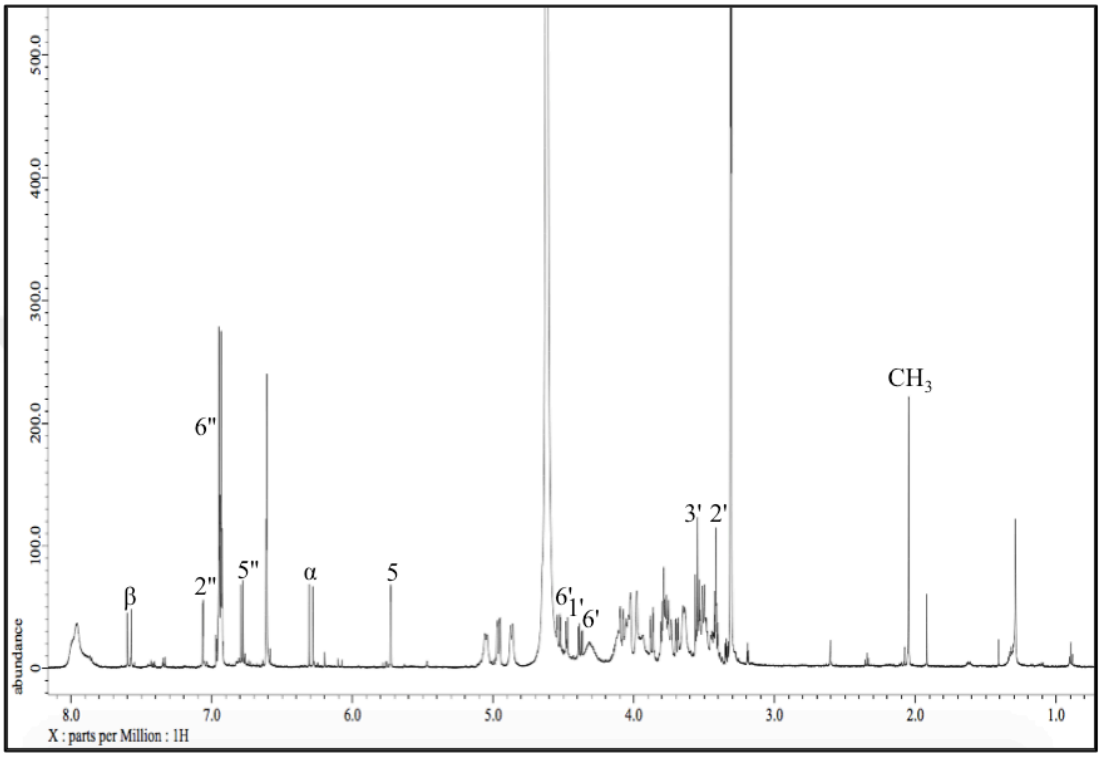




**Şekil 4.91.** Skusalviozit A **[SS-7]**'nın 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).

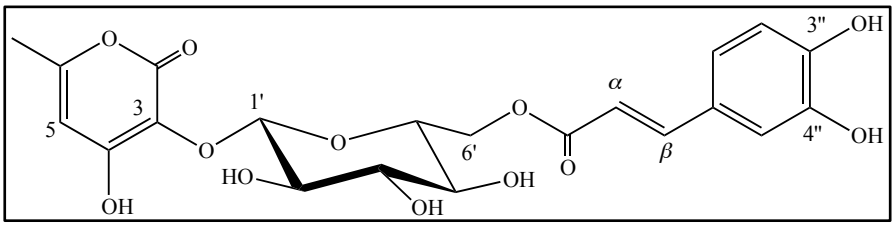


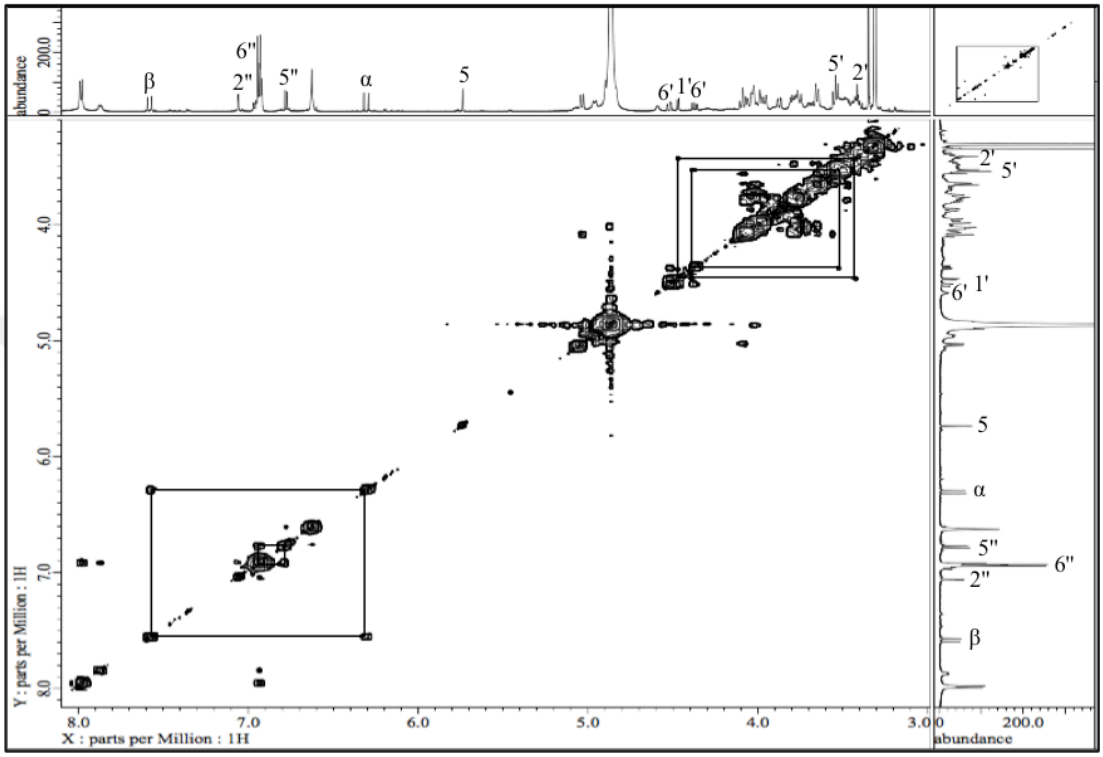

**Şekil 4.92.** Skusalviozit B **[SS-9b]**'nin $^{1}$H NMR spektrumu ($CD_3OD$; 600 MHz).



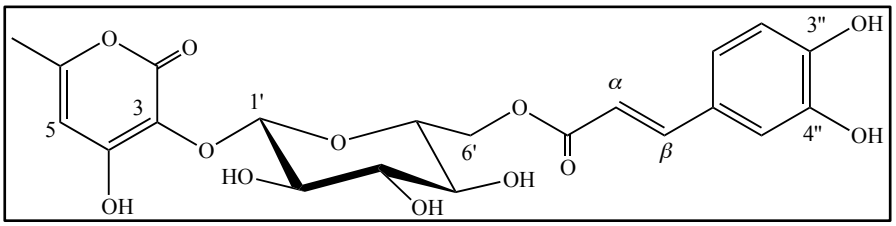



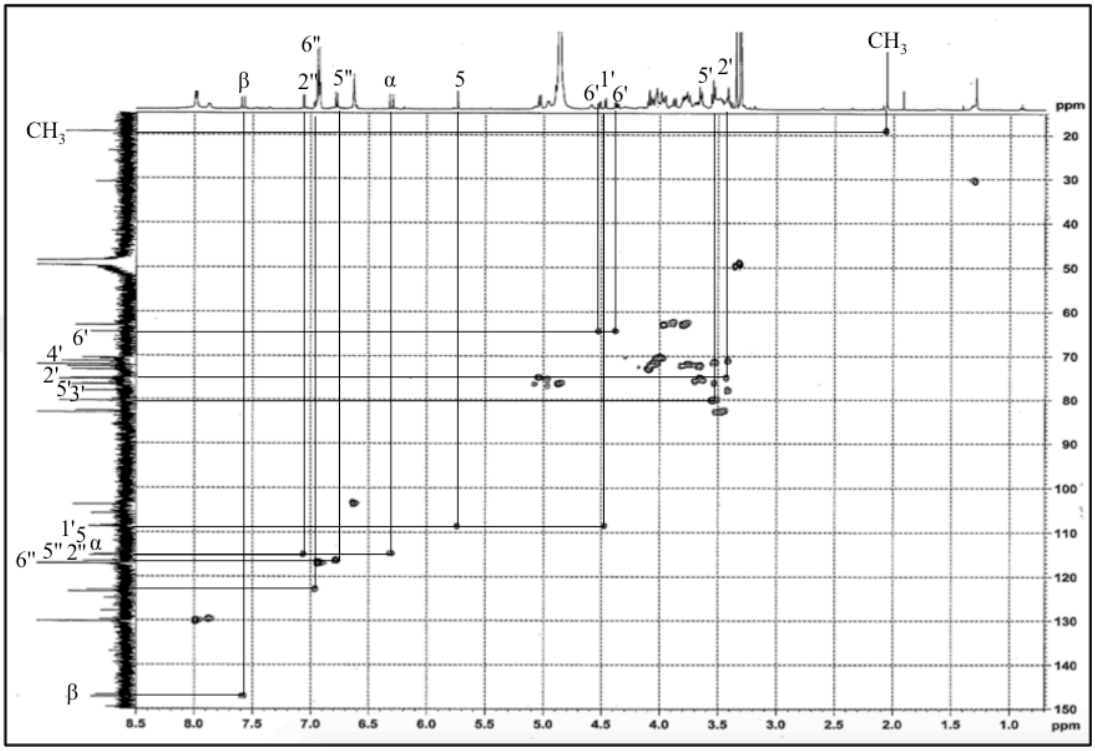

**Şekil 4.93.** Skusalviozit B **[SS-9b]**'nin $^{13}C$ NMR spektrumu ($CD_3OD$; 150 MHz).



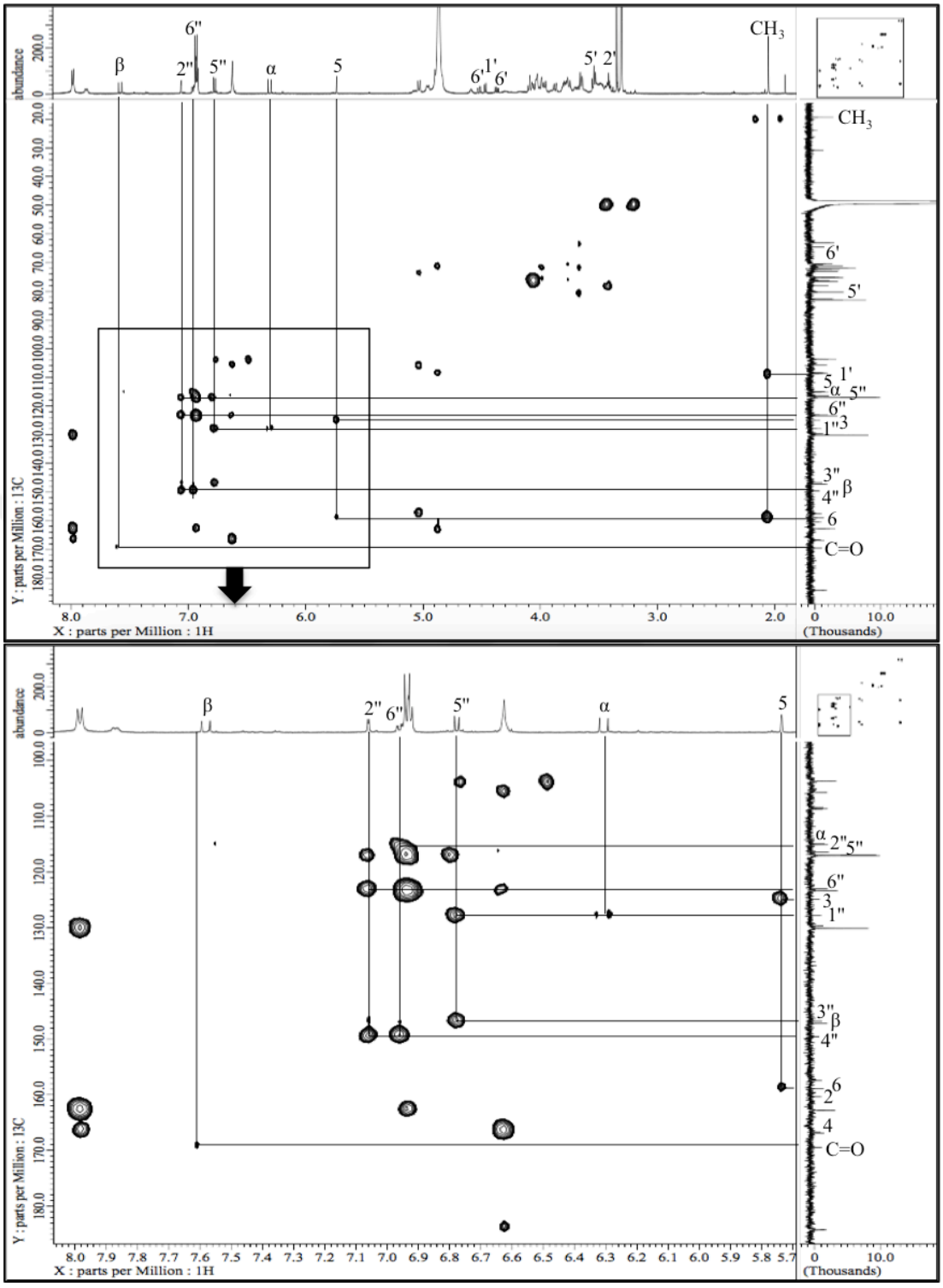




**Şekil 4.94.** Skusalviozit B **[SS-9b]**'nin 2D $^{1}H$, $^{1}H$-homonükleer korelasyonlu NMR spektrumu (COSY).




**Şekil 4.95.** Skusalviozit B **[SS-9b]**'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) NMR spektrumu (HSQC).




**Şekil 4.96.** Skusalviozit B **[SS-9b]**'nin 2D $^{1}H$, $^{13}C$-heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) NMR spektrumları (HMBC)**.**

### 4.1.3. LC-MS/MS Çalışmalarına Ait Bulgular

*S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* sulu ekstreleri aynı koşullarda LC-MS/MS sistemine uygulanmış, elde edilen total iyon kromatogramları ve HPLC-DAD kromatogramları her bir ekstre için ayrıntılı olarak incelenmiştir (Şekil 4.97-4.102). Kromatogramlarda gözlenen piklerin alıkonma zamanları ve parçalanma ürünleri incelenerek ekstrelerin genel profilleri aydınlatılmaya çalışılmıştır (Tablo 4.16). Bu amaçla, tez çalışması sırasında izole edilen 23 bileşikten miktarı yeterli olan 16 bileşik [disakkarit **(SG-7)**, katalpol **(SG-1=SG-8)**, skutellozit **(SG-2=SG-3)**, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (skusalviozit A) **(SS-7)**, izoşaftozit **(SS-9a)**, skutellariozit II **(SG-11)**, 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit **(SG-4a=SG-16)**, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit (skusalviozit B) **(SS-9b)**, 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit **(SG-17)**, apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-6)**, luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit **(SS-4)**, albidozit **(SG-5)**, luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-5)**, skutellariozit I **(SG-9)**, apigenin **(SS-2)**, hispidulin **(SS-10)**] ve literatür verileri ile karşılaştırılarak daha önce *Scutellaria* türlerinde var oldukları tespit edilen 6 bileşik (loganik asit, bayikalin, hispidulin glukuronit, luteolin, trihidroksi-dimetoksiflavon, oroksilin A) standart olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalar sırasında *S. salviifolia* ekstresinde, SS-7 kodlu 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (skusalviozit A) bileşiği ile aynı ve ilave olarak kumarik asit için karakteristik parçalanma ürünlerini gösteren, kolondan ayrılma süresi 15.3 dakika olan bir bileşik daha tespit edilmiştir. Bu bileşiğin 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit'in kumarik asit esteri yeni bir bileşik olduğu düşünülmektedir. Ancak, izole edilerek NMR spektrumu çekilemediği için kumarik asitin bağlanma yeri kesin olarak tespit edilememiştir. Böylece 3 ekstre için 23 farklı bileşik üzerinden bir karşılaştırma yapılabilmiştir (Tablo 4.16).

LC-MS/MS çalışmalarımız sonucunda; ekstrelerin içeriklerinin benzer olmadığı, *S. salviifolia* ekstresi flavonoit bakımından zengin iken, *S. glaphyrostachys* ekstresinin iridoit glikozitleri bakımından zengin olduğu görülmektedir. *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresinin ise hem flavonoit hem de iridoit glikozitlerini içerdiği ve sekonder metabolitler bakımından çalışılan türler arasındaki nitel olarak en zengin *Scutellaria* türü olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 4.16).

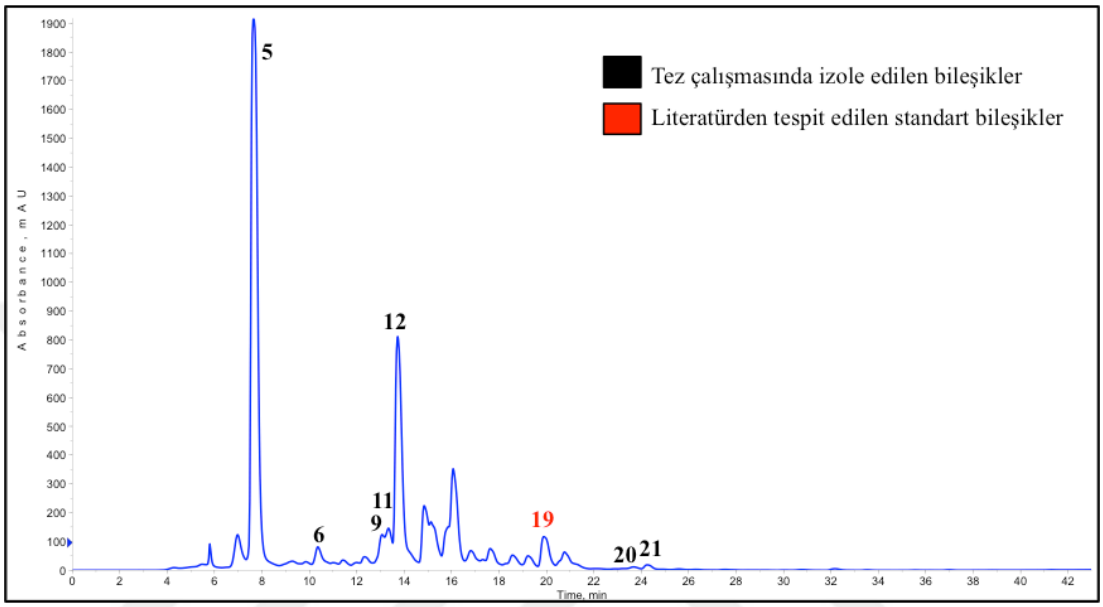
Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit, bayikalin ve luteolin, *S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinde tespit edilen ortak bileşiklerdir (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** ***S****. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin karşılaştırmalı LC-MS/MS analizleri.[≠]

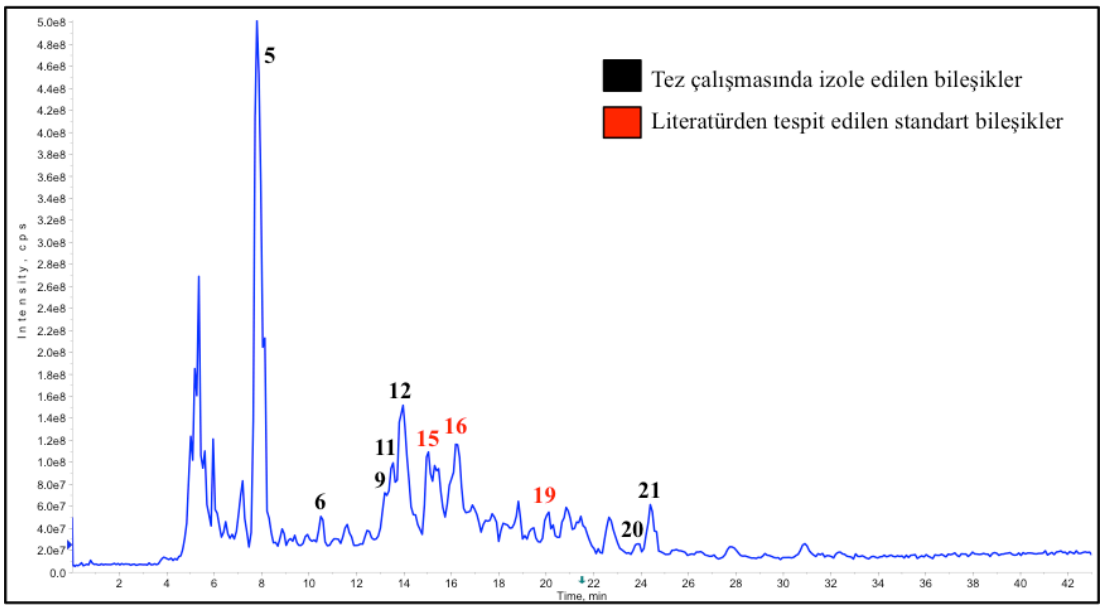
| | **Bileşik** | **RT (dk)** | **MA** | **[M-H]$^-$** | **Parçalar** | ***S. salviifolia*** | ***S. glaphyrostachys*** | ***S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | SG-7 (disakkarit) | 4.9 | 342 | 341 | 179 | | ✔ | |
| **2** | Katalpol | 5.7 | 362 | 361 | 169, 151 | | ✔ | |
| **3** | Skutellozit | 6.0 | 443 | 396 | | | ✔ | |
| **4** | Loganik asit[*] | 6.7 | 376 | 375 | 213, 169, 151, 107 | | ✔ | ✔ |
| **5** | Skusalviozit A | 7.8 | 304 | 303 | 141 | ✔ | | |
| **6** | İzoşaftozit | 10.6 | 564 | 563 | 383, 353 | ✔ | ✔ | |
| **7** | Skutellariozit II | 11.8 | 508 | 507 | 307, 163, 145 | | ✔ | |
| **8** | 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit | 12.4 | 538 | 537 | 493, 423, 374, 324, 179, 161 | | ✔ | ✔ |
| **9** | Skusalviozit B | 13.1 | 466 | 465 | 303 | ✔ | | |
| **10** | 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit | 13.4 | 520 | 519 | 475, 307, 265, 205, 163, 145, 123 | | ✔ | ✔ |
| **11** | Apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit | 13.6 | 432 | 431 | 269 | ✔ | | |
| **12** | Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit | 13.9 | 462 | 461 | 285, 175, 113 | ✔ | ✔ | ✔ |
| **13** | Albidozit | 14.2 | 522 | 521 | 477, 375, 179, 161 | | ✔ | ✔ |
| **14** | Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit | 14.7 | 448 | 447 | 285 | | ✔ | |
| **15** | 3,4-Dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit kumarik asit esteri[**] | 15.3 | 450 | 449 | 303, 165,141 | ✔ | | |
| **16** | Bayikalin[*] | 15.8 | 446 | 445 | 269, 175, 113 | ✔ | ✔ | ✔ |
| **17** | Skutellariozit I (Globularin) | 16.3 | 492 | 537[#] | 323, 179, 161, 147 | ✔ | ✔ | ✔ |
| **18** | Hispidulin glukuronit[*] | 16.4 | 476 | 475 | 299, 284, 175, 113 | ✔ | | |
| **19** | Luteolin[*] | 20.1 | 286 | 285 | 117, 151, 133 | ✔ | ✔ | ✔ |
| **20** | Apigenin | 23.9 | 270 | 269 | 149, 117 | ✔ | | ✔ |
| **21** | Hispidulin | 24.5 | 300 | 299 | 284, 255, 227, 137 | ✔ | | ✔ |
| **22** | Trihidroksi-dimetoksiflavon[*] | 26.0 | 330 | 329 | 314, 299, 285, 271, 243 | | | ✔ |
| **23** | Oroksilin A[*] | 31.3 | 284 | 283 | 268, 211, 155, 133 | | | ✔ |

[≠]Tablodaki bileşikler LC-MS/MS çalışmasında, total iyon kromatogramındaki (TİK) alıkonma zamanına göre sıralanmış ve numaralandırılmıştır. [#][M-H+HCOOH]-
[*]*Scutellaria* türlerinden elde edilen ve literatürde LC-MS/MS parçalanma ürünleri verilmiş olan bileşikler
[**]Parçalanma ürünleri dikkate alınarak tespit edilen bileşik

*S. salviifolia* ekstresi için sonuçlar incelendiğinde karşılaştırmada kullanılan 23 bileşikten 12'sinin ekstrede bulunduğu belirlenmiştir. Bu 12 bileşikten 7'si izolasyon çalışmalarında *S. salviifolia*'dan, biri ise *S. glaphyrostachys*'den elde edilen ve LC-MS/MS çalışmalarında standart olarak kullanılan bileşiklerdir (Tablo 4.16, Şekil 4.97, 4.98).

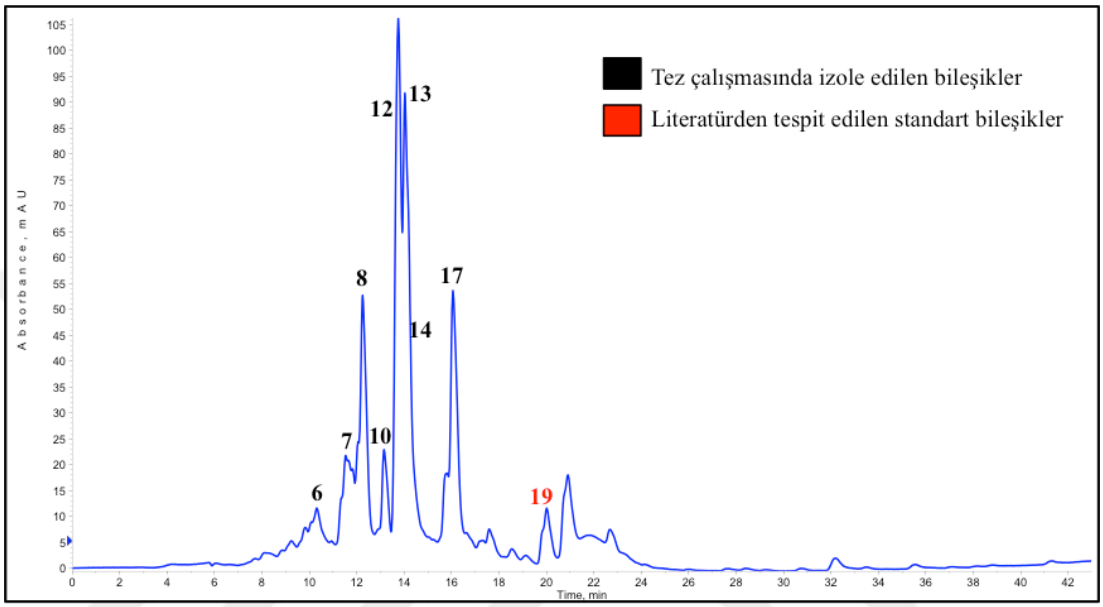



**Şekil 4.97.** *S. salviifolia* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm).

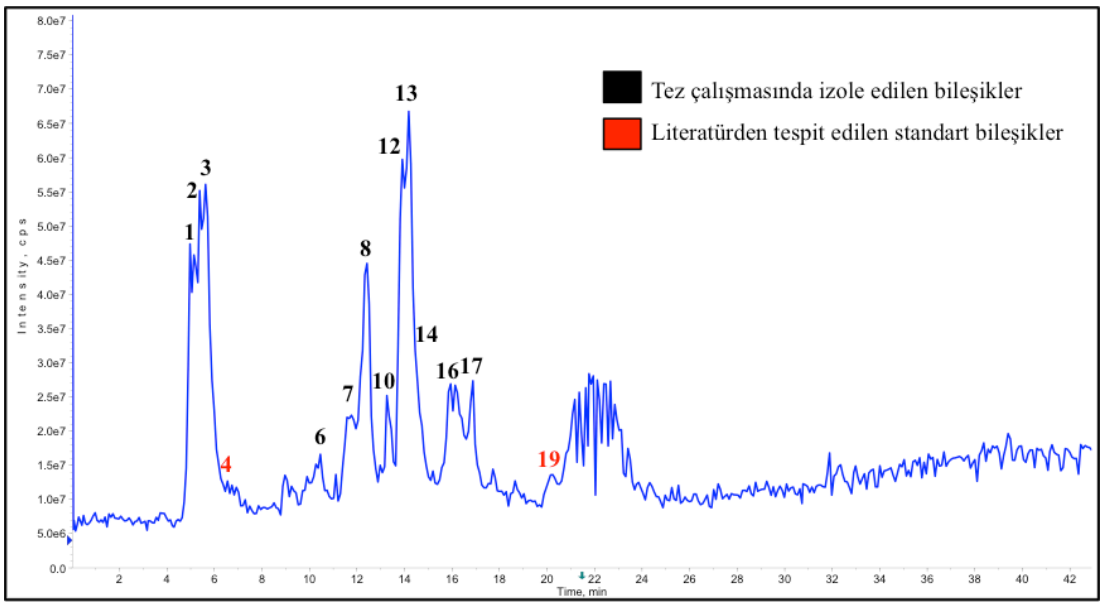



**Şekil 4.98.** *S. salviifolia* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı.

*S. glaphyrostachys* ekstresi için sonuçlar incelendiğinde karşılaştırmada kullanılan 23 bileşikten 14'ünün ekstrede bulunduğu belirlenmiştir. Bu 14 bileşikten 8'i izolasyon çalışmalarında *S. glaphyrostachys*'den, 3'ü ise *S. salviifolia*'dan elde edilen ve LC-MS/MS çalışmalarında standart olarak kullanılan bileşiklerdir (Tablo 4.16, Şekil 4.99, 4.100).

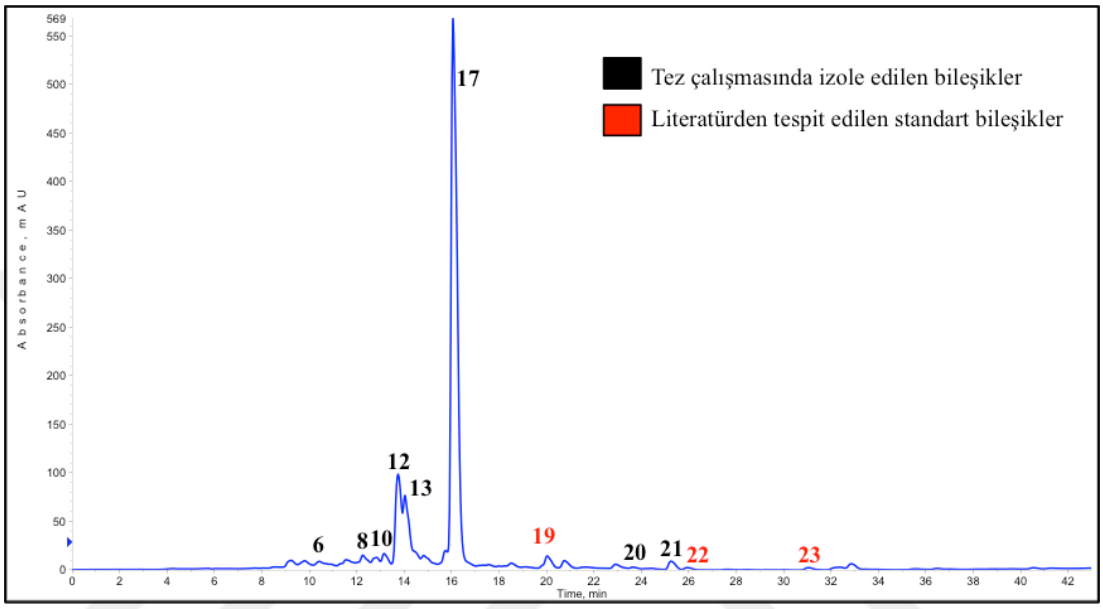



**Şekil 4.99.** *S. glaphyrostachys* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm).

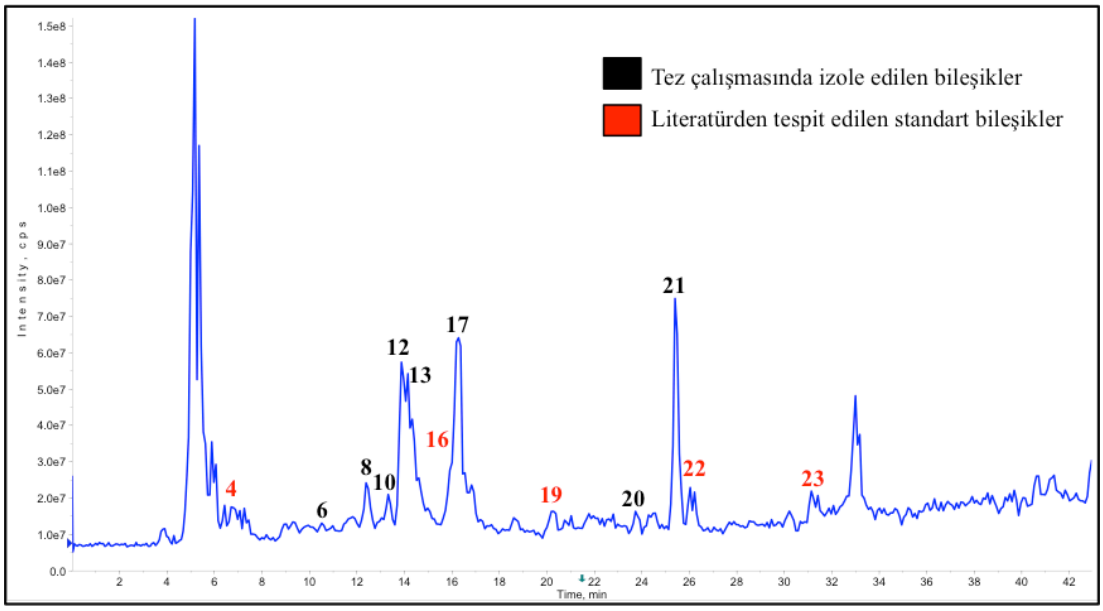



**Şekil 4.100.** *S. glaphyrostachys* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı.

*S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresi için sonuçlar incelendiğinde karşılaştırmada kullanılan 23 bileşikten 12'sinin ekstrede bulunduğu belirlenmiştir. Bu 12 bileşikten 3'ü izolasyon çalışmalarında *S. salviifolia*'dan, 4'ü ise *S. glaphyrostachys*'den elde edilen ve LC-MS/MS çalışmalarında standart olarak kullanılan bileşiklerdir (Tablo 4.16, Şekil 4.101, 4.102).



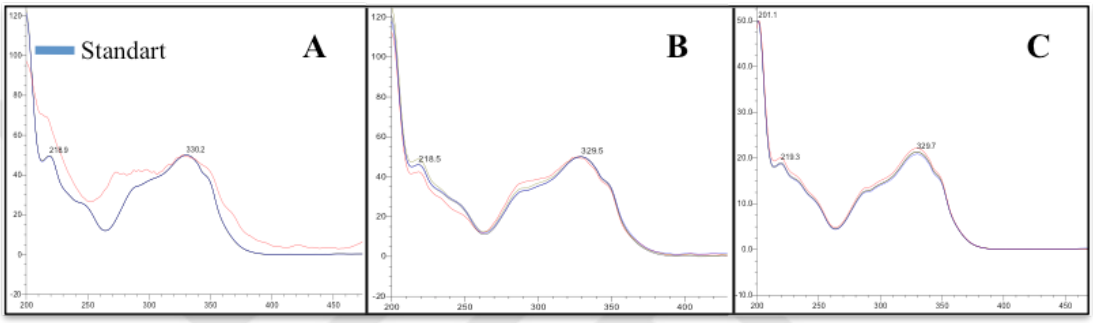

**Şekil 4.101.** *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresine ait HPLC kromatogramı (280 nm).



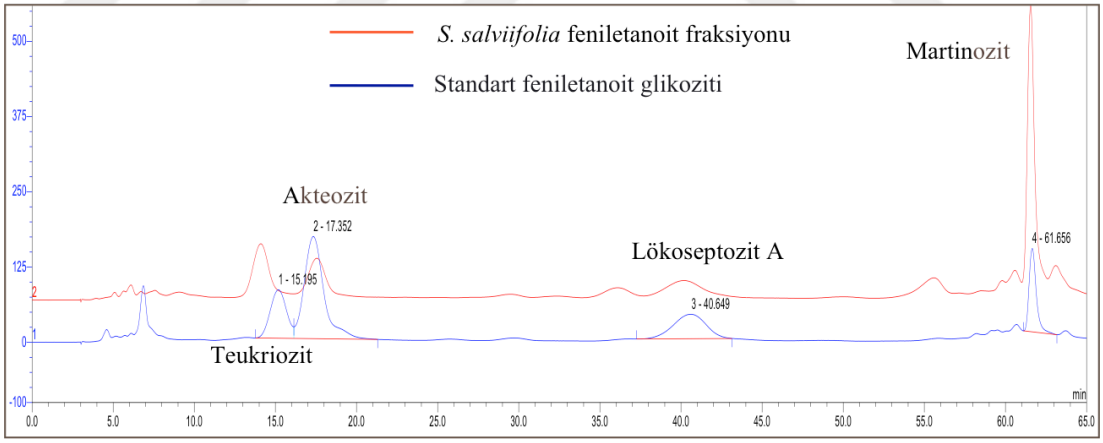

**Şekil 4.102.** *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresine ait LC-MS/MS total iyon kromatogramı.

### 4.1.4. HPLC-DAD Çalışmalarına Ait Bulgular

HPLC-DAD sistemine tatbik edilen *S. salviifolia* ekstresinin feniletanoit glikozitlerince zengin poliamit fraksiyonunun (*S. salviifolia* Fr. C) kromatogramı; teukriozit, akteozit, lökoseptozit A ve martinozit içeren standart karışımının kromatogramı ile karşılaştırılmıştır. Alıkonma zamanları ve UV spektrumlarının benzer olması nedeniyle bu fraksiyonda akteozit, lökoseptozit A ve martinozit isimli 3 feniletanoit glikozitinin bulunduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.103, 4.104). Bu fraksiyonun ana bileşiği olan martinozit bileşiği, **SS-8** koduyla elde edilmiştir.




**Şekil 4.103.** Akteozit (A), lökoseptozit A (B) ve martinozit (C)'e ait UV spektrumları.




**Şekil 4.104.** *S. salviifolia*'nın feniletanoit glikozitlerince zengin poliamit kolon fraksiyonu ile teukriozit, akteozit, lökoseptozit A ve martinozit içeren standart karışımının HPLC kromatogramları.

## 4.2. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

Biyolojik etki çalışmalarımızda, *Scutellaria* türlerinin etki ve kullanımlarından yola çıkılarak, öncelikle *S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*'nın toprak üstü kısımlarından metanol ile elde edilmiş ekstrelerin suda çözünen kısımlarının ve *S. salviifolia* ile *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon ile yapılan ön fraksiyonlama aşamasında toplanan ana fraksiyonların, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), nitrik oksit (NO), süperoksit (SO) ve 2-2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikallerine karşı radikal süpürücü etkinlikleri tayin edilmiştir. Ayrıca, insan larinks epidermoid karsinoma (HEp-2) ve insan servikal epidermoid karsinoma (HeLa) gibi kanser hücreleri ile fare makrofaj (RAW 264.7) ve fare fibroblast (L929) gibi kanserli olmayan normal hücrelere karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Normal hücreler; kanser hücrelerine karşı görülebilecek selektiviteyi (seçiciliği) gözlemleyebilmek amacıyla kullanılmıştır.

*Scutellaria* türlerinin enflamasyonlu hastalıkların tedavisinde kullanılmaları nedeniyle antienflamatuvar etkileri de, LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinden salınan NO ve IL-6 sitokinlerinin miktarlarının ölçülmesiyle tayin edilmiştir.

Aktif bulunan fraksiyonlardan çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak izole edilen saf bileşiklerin de sitotoksik ve antienflamatuvar etkileri aynı yöntemlerle tayin edilmiştir.

Çalışmalarımız sırasında, etkisi araştırılacak olan her örnek ve/veya konsantrasyon için en az 3, en fazla 6 farklı kuyucuk kullanılarak, deney şartlarından kaynaklanan hatalar en aza indirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca tüm deneyler farklı zamanlarda tekrar edilerek, en az iki tekrarlı olarak yapılmış, sonuçlar ± standart sapmalar hesaplanarak verilmiştir.

Bu bölümde bulgularımız; çalışılan biyolojik etkiler esas alınarak aşağıdaki ana başlıklar altında, tablo ve grafikler ile desteklenerek sunulmuştur.

4.2.1. Radikal Süpürücü Etkinlik Çalışmalarına Ait Bulgular

4.2.2. Sitotoksik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

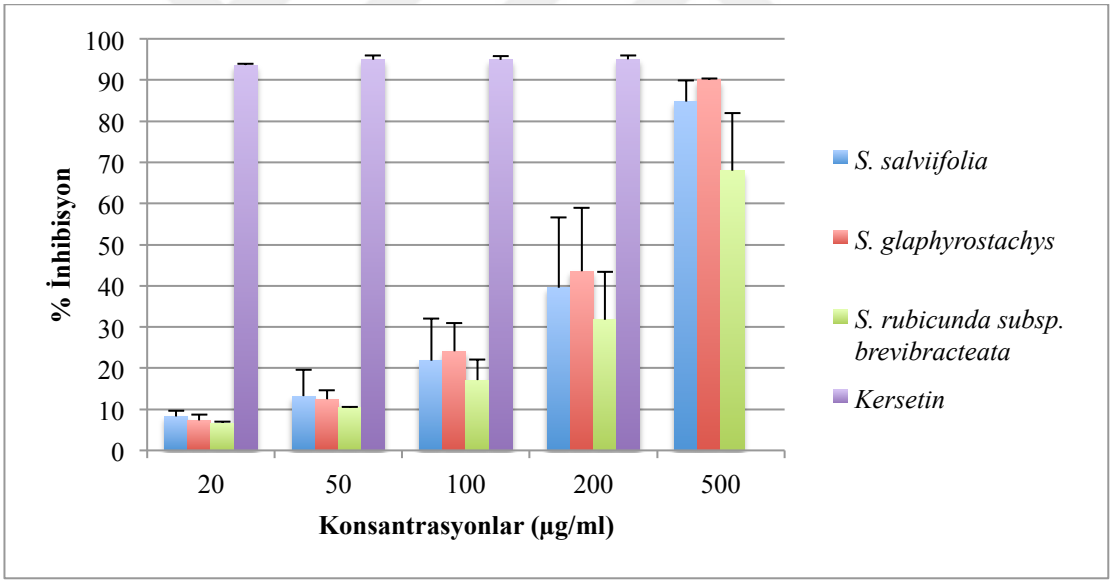
4.2.3. Antienflamatuvar Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

### 4.2.1. Radikal Süpürücü Etkinlik Çalışmalarına Ait Bulgular

**a) DPPH Radikalini Süpürücü Etkinlik Bulguları**

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*'dan elde edilen ekstrelerin ve *S. salviifolia* ile *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarının DPPH radikalini süpürücü etkinlikleri, ekstreler için 20-500 µg/ml, fraksiyonlar için ise 20-200 µg/ml konsantrasyon aralığında ve 4'er farklı konsantrasyon kullanılarak tayin edilmiştir. Antioksidan özelliği bilinen doğal bir bileşik olan kersetin, referans bileşik olarak kullanılmıştır.

Üç ekstrenin de DPPH radikalini süpürücü etkinliğinin konsantrasyona bağlı olarak arttığı bulunmuştur. *S. glaphyrostachys* ekstresi diğer 2 ekstreye göre daha yüksek etkinlik göstermiştir. Bu ekstrenin; 500 µg/ml konsantrasyonda DPPH radikalini % 90 oranında süpürdüğü ve bu inhibisyonun referans olarak kullanılan kersetin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4.105).




**Şekil 4.105.** Sulu ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkinlikleri.

Ekstreler üzerinde yapılan çalışma sonucunda daha aktif bulunan *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstrelerine ait poliamit kolon fraksiyonlarının da DPPH radikali süpürücü etkinlikleri incelenmiştir. Fraksiyonların etkinliklerinin de konsantrasyona bağlı olduğu bulunmuştur. 200 µg/ml konsantrasyonda her iki bitkinin ilk fraksiyonları (SS Fr. A ve SG Fr. A) dışında kalan fraksiyonların tamamı % 72 ile % 94 aralığında inhibisyon göstermiştir. SS Fr. C-E ve SG Fr. D'nin aynı

konsantrasyondaki kersetinle benzer düzeyde ve belirgin derecede yüksek etkinliğinin bulunduğu görülmüştür ($p< 0.001$) (Tablo 4.17).

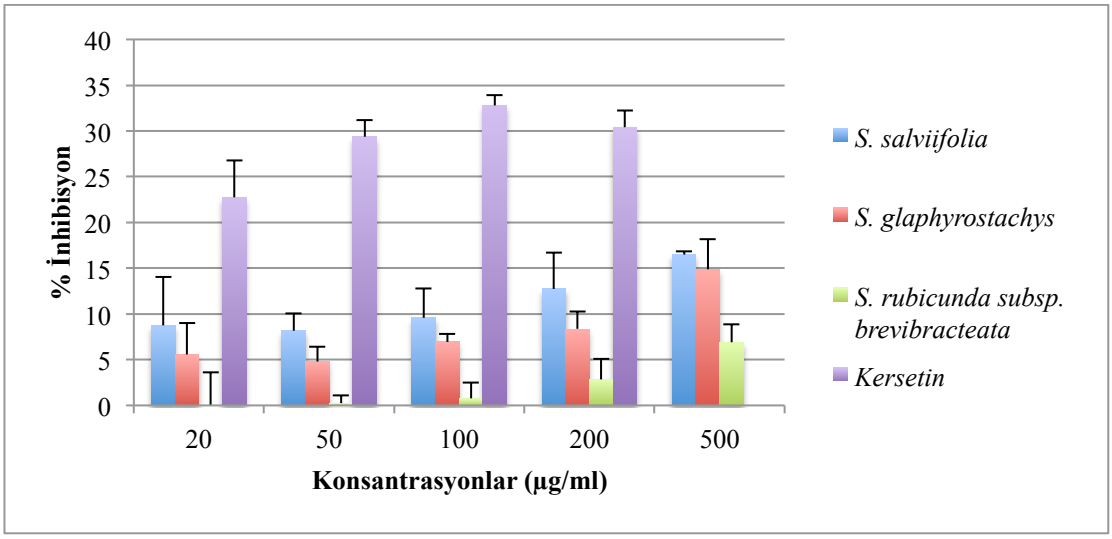
**Tablo 4.17.** Poliamit kolon fraksiyonlarının DPPH radikalini süpürücü etkinlikleri.

| **Fraksiyonlar** | **Konsantrasyonlar (µg/ml) / % İnhibisyon Değerleri** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **20** | **50** | **100** | **200** |
| SS Fr. A | 14.28 | 14.66 | 16.67 | 26.07 |
| SS Fr. B | 11.56 | 22.85 | 42.20 | 77.66 |
| **SS Fr. C** | 20.35 | 35.68 | 61.19 | **92.42** |
| **SS Fr. D** | 16.99 | 34.74 | 64.47 | **93.09** |
| **SS Fr. E** | 25.24 | 48.38 | 81.37 | **94.00** |
| SG Fr. A | 0.69 | 3.51 | 4.49 | 8.60 |
| SG Fr. B | 20.52 | 24.60 | 37.39 | 72.18 |
| **SG Fr. C** | 12.13 | 22.30 | 44.83 | **86.32** |
| **SG Fr. D** | 20.31 | 42.58 | 74.64 | **93.14** |
| **Kersetin** | **93.66** | **94.95** | **94.92** | **95.04** |

**b) NO Radikalini Süpürücü Etkinlik Bulguları**

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*'dan elde edilen ekstrelerin ve *S. salviifolia* ile *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarının NO radikali süpürücü etkinlikleri tayin edilmiştir. Ekstreler için 20-500 µg/ml, fraksiyonlar için ise 20-200 µg/ml konsantrasyon aralığında olmak üzere 4'er farklı konsantrasyon ve antioksidan özelliği bilinen doğal bir bileşik olan kersetin referans bileşik olarak kullanılmıştır.

Ekstrelerin NO radikali süpürücü etkinliği; kersetin ile karşılaştırıldığında kersetine göre oldukça düşük bulunmuştur. Ekstreler konsantrasyona bağlı olarak NO radikali süpürücü etkinlik göstermekle birlikte, DPPH radikali ile karşılaştırıldığında bu etkinliğin bütün konsantrasyonlarda genel olarak oldukça düşük olduğu görülmüştür. 500 µg/ml konsantrasyonda, *S.salviifolia* ekstresinin % 15 inhibisyon oranıyla en etkili ekstre olduğu bulunmuştur (Şekil 4.106).




**Şekil 4.16.** Sulu ekstrelerin NO radikalini süpürücü etkinlikleri.

Poliamit kolon fraksiyonlarının NO radikalini süpürücü etkinliklerinin de ekstrelere benzer şekilde düşük olduğu anlaşılmıştır. SS Fr. D, SS Fr. E ve SG Fr. D dışında kalan tüm fraksiyonların $IC_{50}$ değerleri 1000 µg/ml'den daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.18).

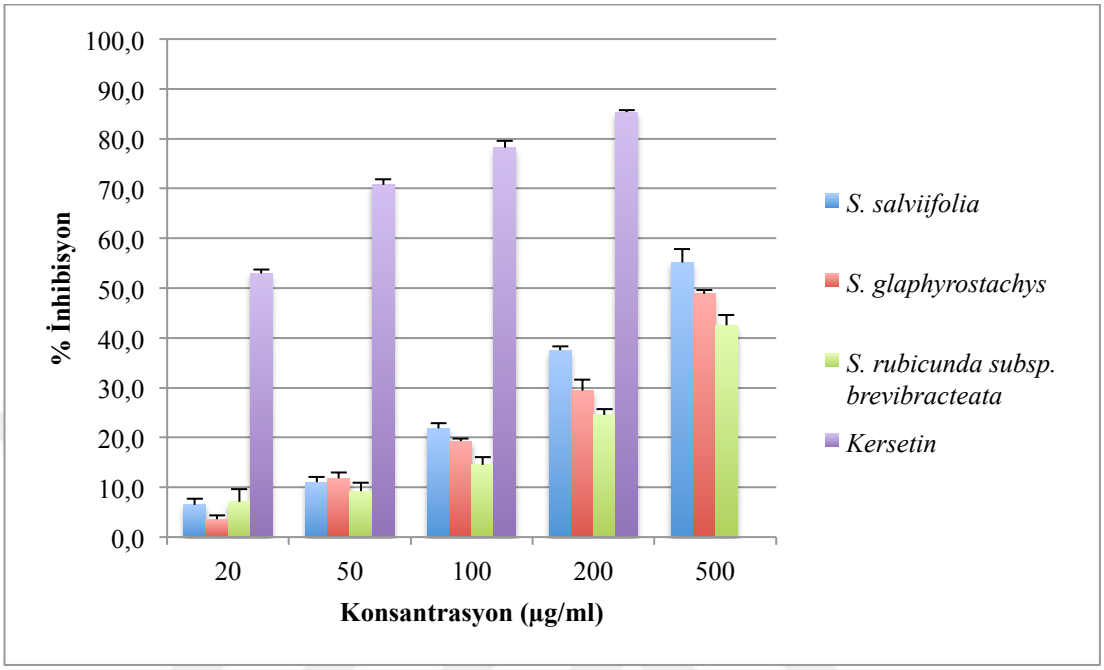
**Tablo 4.18.** Poliamit kolon fraksiyonlarının NO radikalini süpürücü etkinlikleri.

| Fraksiyonlar | $IC_{50}$ değerleri (µg/ml) |
|---|---|
| SS Fr. A | > 1000 |
| SS Fr. B | > 1000 |
| SS Fr. C | 497.16 |
| SS Fr. D | 554.33 |
| SS Fr. E | 422.83 |
| SG Fr. A | > 1000 |
| SG Fr. B | > 1000 |
| SG Fr. C | > 1000 |
| SG Fr. D | 407.85 |
| Kersetin | 328.17 |

**c) SO Radikalini Süpürücü Etkinlik Bulguları**

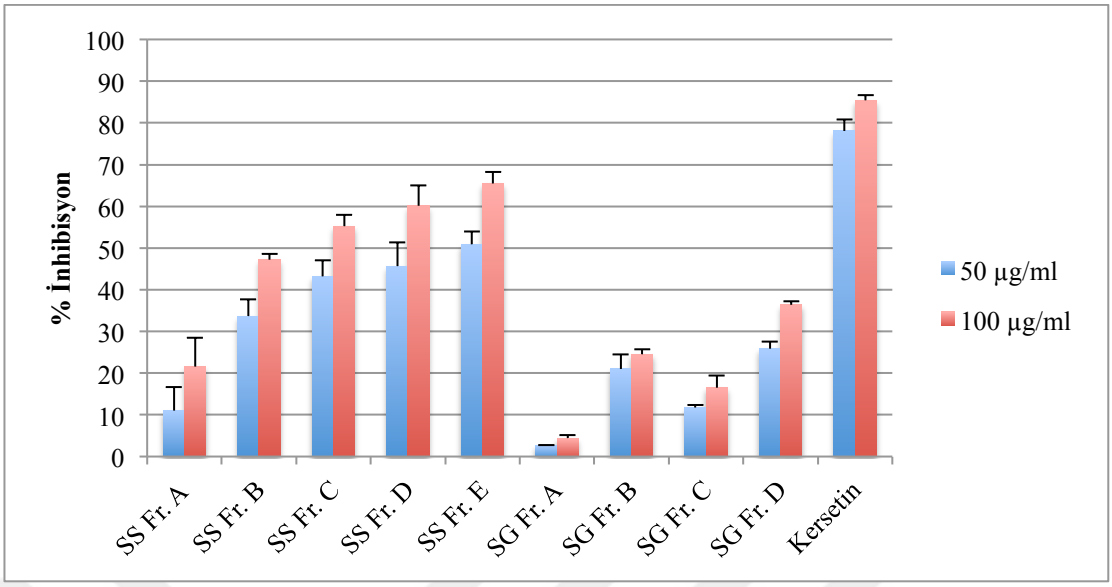
Üç bitki ekstresinin ve *S. salviifolia* ile *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarının SO radikalini süpürücü etkinlikleri tayin edilmiştir. Etki tayini için ekstreler 20-500 µg/ml konsantrasyon aralığında 5 farklı konsantrasyonda test edilmiştir. Antioksidan özelliği bilinen doğal bir bileşik olan kersetin referans bileşik olarak kullanılmıştır.

Ekstrelerin SO radikalini süpürücü etkinlikleri karşılaştırıldığında 500 µg/ml konsantrasyonda % 55 inhibisyon değeri gösteren *S. salviifolia* ekstresi en aktif ekstre olarak seçilmiştir (Şekil 4.107).




**Şekil 4.107.** Sulu ekstrelerin SO radikali süpürücü etkinliği.

Ekstrelerin poliamit kolon fraksiyonlarının etkileri 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda çalışılmıştır. *S. glaphyrostachys* ekstresinin poliamit kolon fraksiyonları düşük SO radikali süpürücü etkinlik gösterirken; *S. salviifolia*'ya ait tüm fraksiyonların radikal süpürücü etkinlikleri, kersetinin SO radikali süpürücü etkinliği ile karşılaştırıldığında belirgin derecede yüksek bulunmuştur ($p< 0.005$). En yüksek etkinliği gösteren fraksiyon % 70 inhibisyonla, SS Fr. E olarak belirlenmiştir (Şekil 4.108).

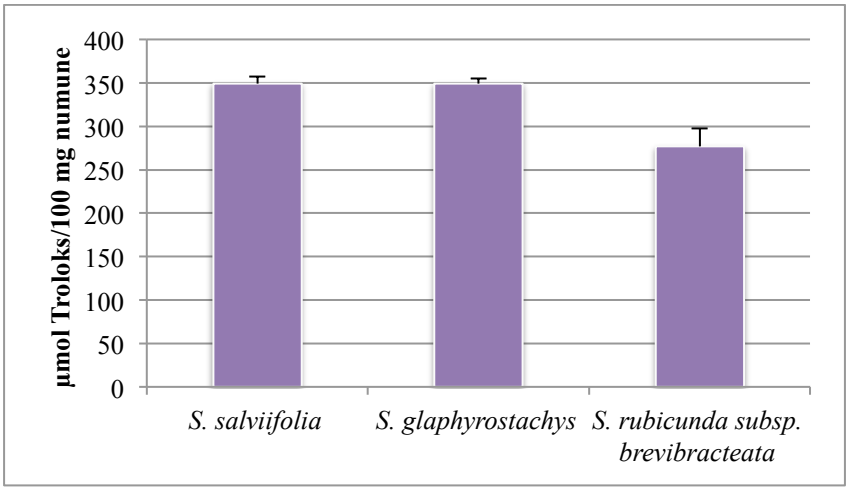



**Şekil 4.108.** Poliamit kolon fraksiyonlarının SO radikalini süpürücü etkinlikleri.

**d) ABTS Radikalini Süpürücü Etkinlik Bulguları**

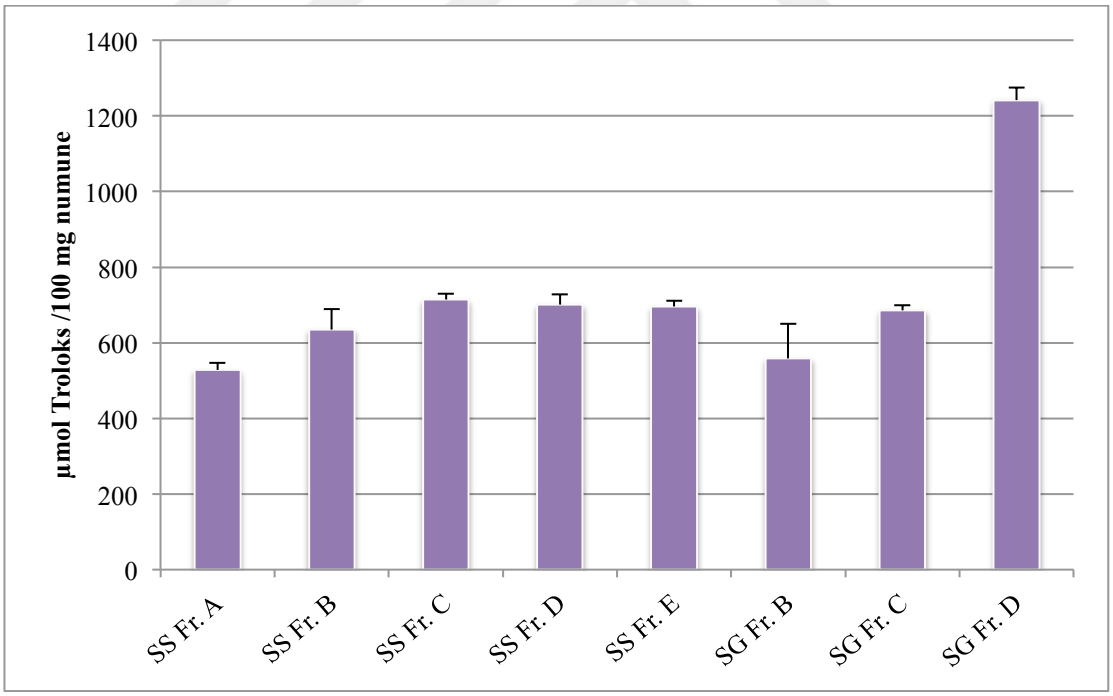
Üç ana ekstre ile *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarının ABTS radikalini süpürücü etkinlikleri tayin edilmiştir. Bu amaçla Troloks referans bileşik olarak kullanılmış ve sonuçlar TEAC (Troloks Ekivalan Antioksidan Kapasite) değeri ile ifade edilmiştir. TEAC değeri 100 mg ekstredeki Troloks'a eşdeğer antioksidan özellik gösteren bileşiklerin µmol cinsinden miktarı şeklinde belirtilmiştir.

*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin TEAC değerlerinin benzer olduğu; buna karşılık *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresinin TEAC değerinin ve ABTS radikali süpürücü etkinliğinin daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 4.109).




**Şekil 4.109.** Sulu ekstrelerin ABTS radikalini süpürücü etkinlikleri.

Poliamit kolondan % 100 su ile alınan fraksiyonlar hariç diğer tüm fraksiyonların oldukça yüksek TEAC değerine ve ABTS radikali süpürücü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. *S. glaphyrostachys* ekstresinin Fr. D'si (SG Fr. D) 1242 µmol /100 mg TEAC değeri ile en etkili fraksiyon olmuştur (Şekil 4.110).




**Şekil 4.110.** Poliamit kolon fraksiyonlarının ABTS radikalini süpürücü etkinlikleri.

### 4.2.2. Sitotoksik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys*, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin ve *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının HEp-2, HeLa, L929 ve RAW 264.7 hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bu amaçla ekstre ve fraksiyonların 6 farklı konsantrasyonları test edilmiştir. Bu konsantrasyonlar ekstreler için 800, 400, 200, 100, 50 ve 20 µg/ml ve fraksiyonlar için 400, 200, 100, 50, 20 ve 10 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sitotoksik etki tayini, MTT yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

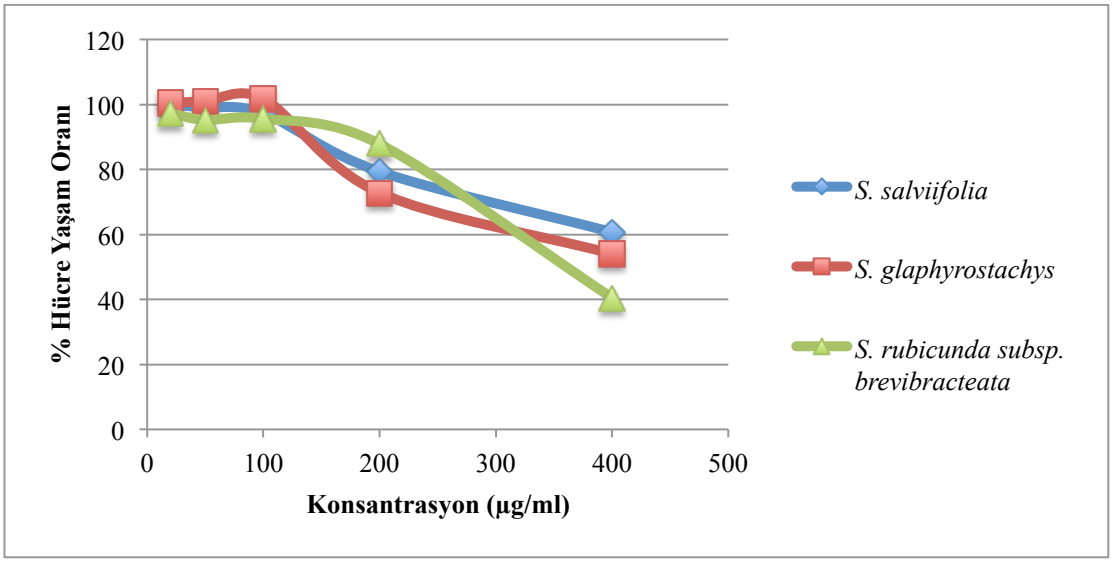
HEp-2 ve HeLa hücre serileri, karsinoma özelliği gösteren hücre serileridir. L929 fare fibroblast hücreleri ve RAW 264.7 fare makrofaj hücreleri sağlıklı hücrelerdir. Sağlıklı ve kanserli hücreler üzerindeki sitotoksik etki karşılaştırılarak ekstre ve fraksiyonların kanserli hücreler üzerindeki seçicilikleri araştırılmıştır. Karsinoma hücre serilerine karşı sitotoksik etkilerin incelendiği çalışmalarda, antikanser amaçla kullanılışları bulunan etopozit ve sisplatin referans bileşik olarak kullanılmıştır.

Tüm sitotoksik etki çalışmaları, deneysel hataları en aza indirgemek ve istatistiksel hesaplamalar yapmak amacıyla aynı anda en az üç kuyucuk olacak şekilde en az iki tekrarlı çalışılmıştır.

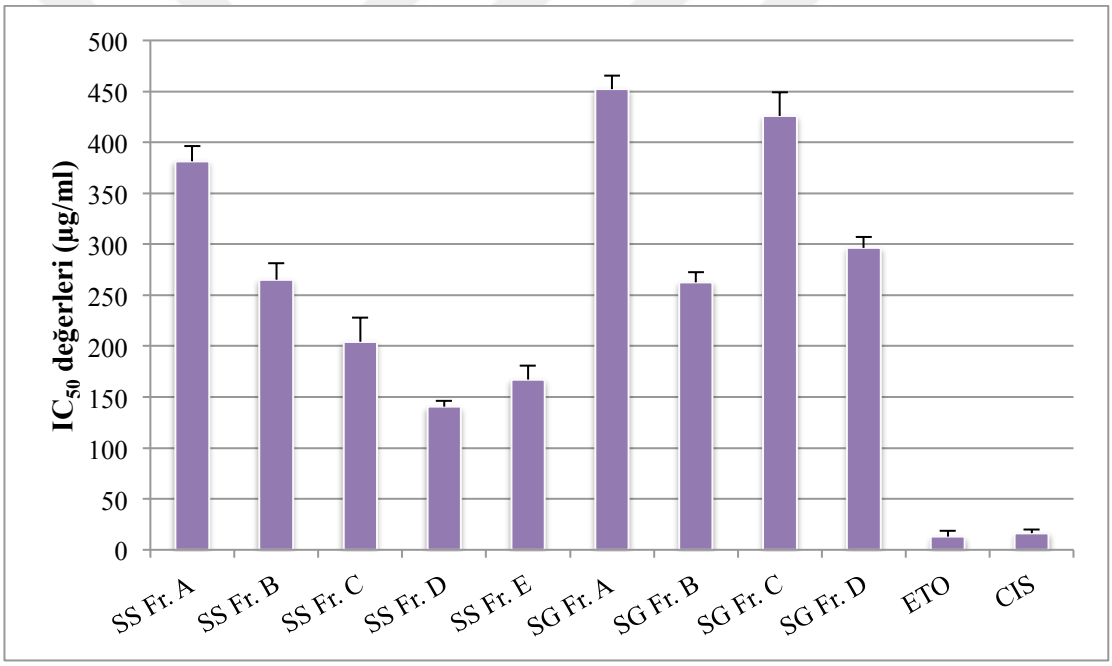
**a) HEp-2 Hücre Serisine Karşı Sitotoksik Etki**

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys*, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstreleri konsantrasyona bağlı, kuvvetli bir sitotoksik etki göstermişlerdir. Bu etki 800 µg/ml konsantrasyonda maksimuma ulaşmıştır (Şekil 4.111).

*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının HEp-2 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri araştırılmış ve fraksiyonların tamamı konsantrasyona bağlı olarak sitotoksik etki göstermiştir. *S. salviifolia* ekstresinin poliamit kolon fraksiyonlarından Fr. C, Fr. D ve Fr. E sırasıyla 204.29, 140.31, 167.20 µg/ml $IC_{50}$ değerleri ile en yüksek etkiyi gösteren fraksiyonlar olmuştur (Şekil 4.112).



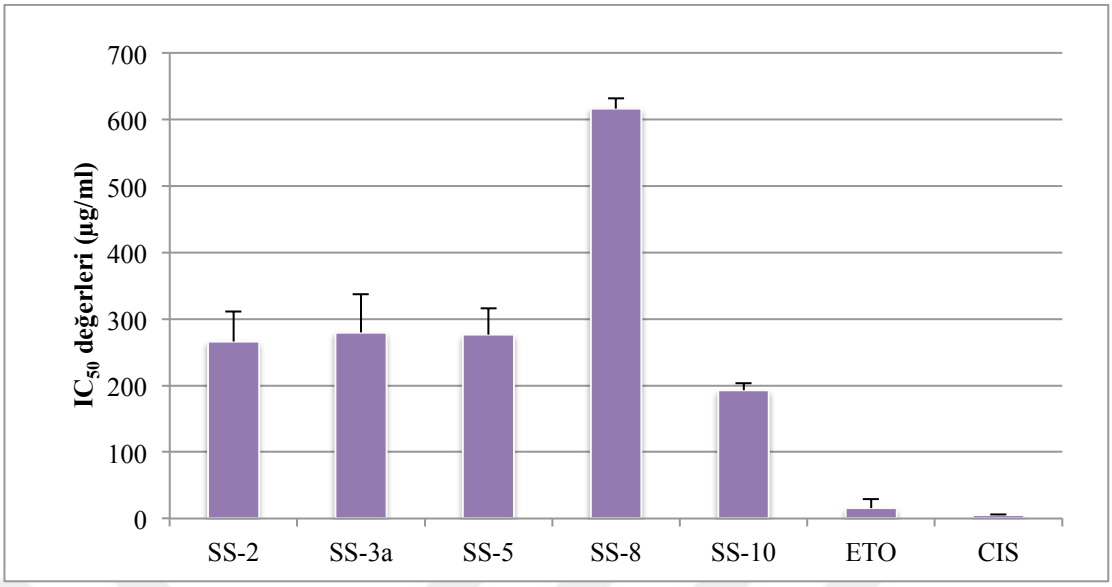

**Şekil 4.111.** Sulu ekstrelerin HEp-2 hücrelerine karşı sitotoksik etkileri.




**Şekil 4.112.** Fraksiyonların ve referans bileşiklerin HEp-2 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

**ETO**: Etopozit **CIS**: Sisplatin

Belirlenen en aktif fraksiyonlardan elde edilen saf bileşiklerden, miktarları yeterli olanlar seçilmiş ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Saf bileşiklerin arasında **SS-10** kodlu hispidulin bileşiği 193.01 µg/ml $IC_{50}$ değeriyle en yüksek sitotoksik etkiyi göstermiştir (Şekil 4.113).

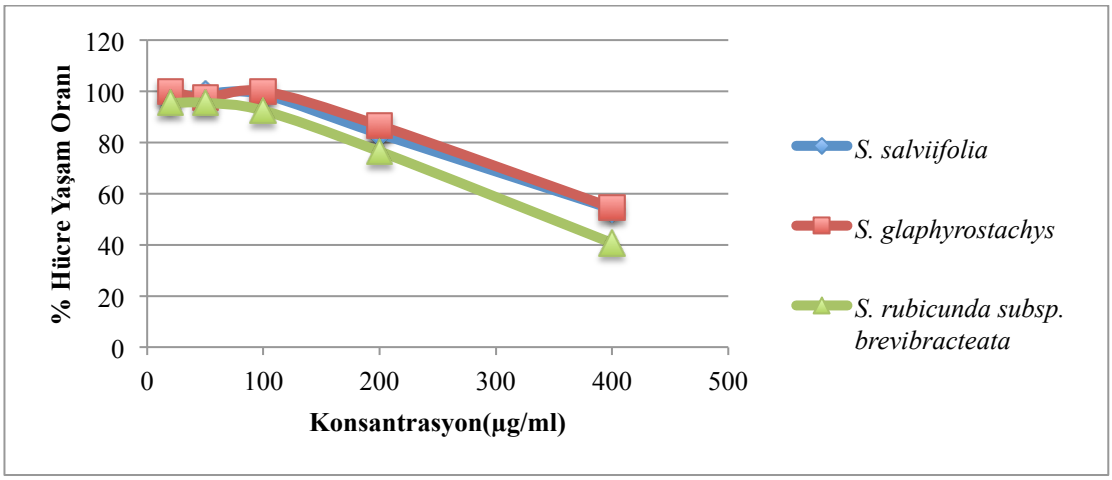



**Şekil 4.113.** *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin HEp-2 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

**ETO**: Etopozit **CIS**: Sisplatin

**b) HeLa Hücre Serisine Karşı Sitotoksik Etki Bulguları**

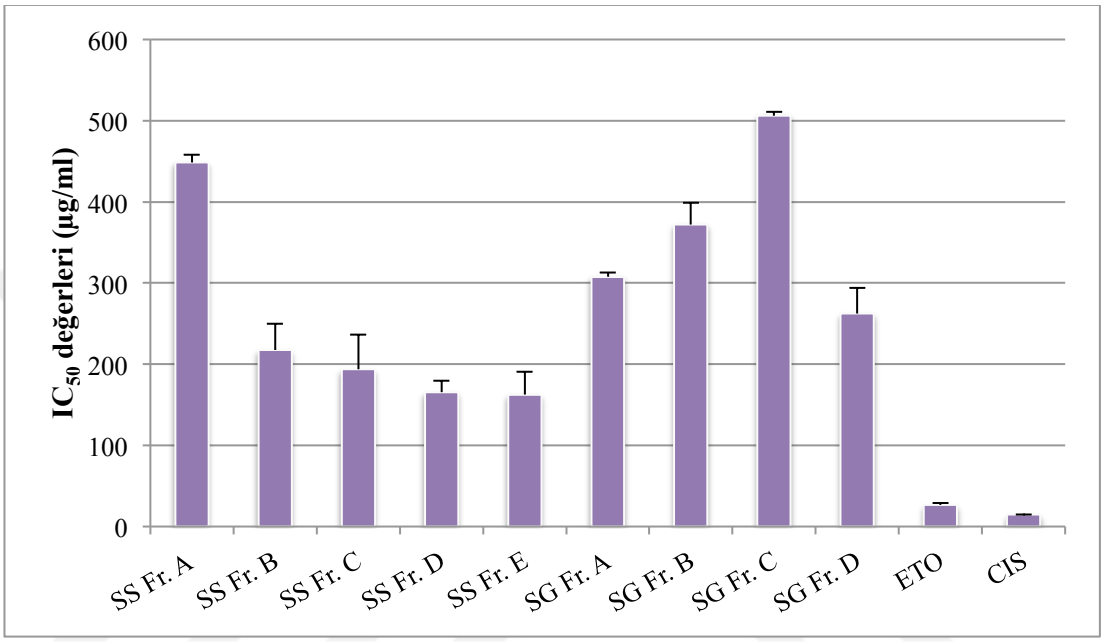
*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys*, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin sitotoksik etkileri incelenmiş ve konsantrasyona bağlı sitotoksik etki gösterdikleri bulunmuştur (Şekil 4.114).




**Şekil 4.114.** Sulu ekstrelerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

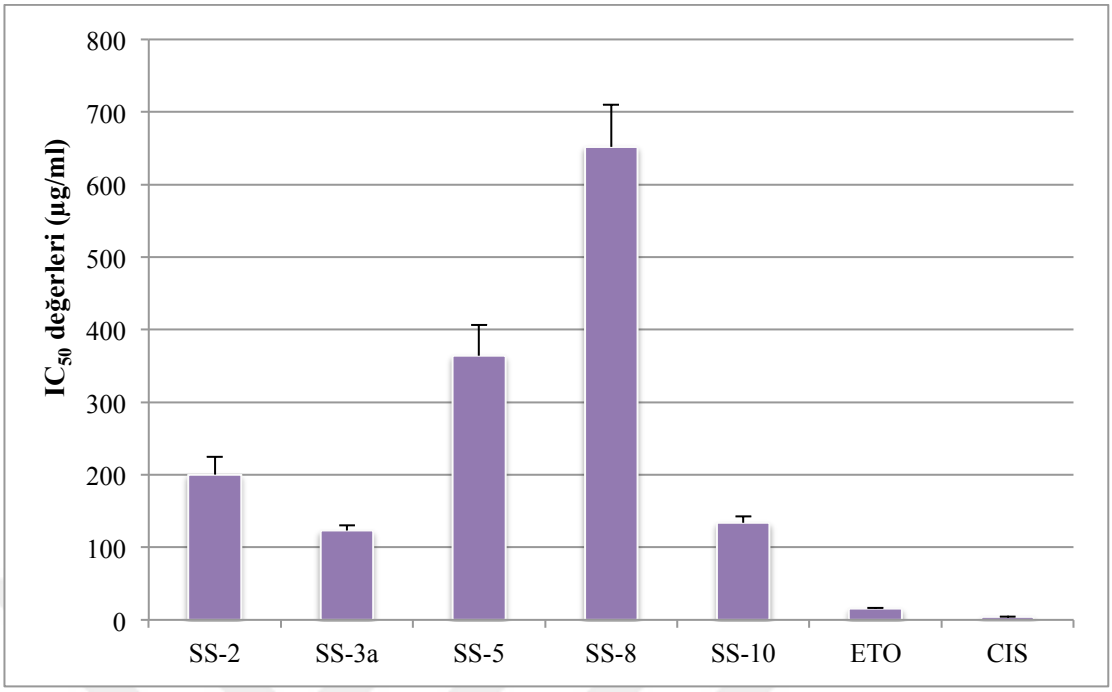
*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri araştırılmış ve fraksiyonların tamamı konsantrasyona bağlı olarak sitotoksik etki göstermiştir. *S. salviifolia* ekstresinin fraksiyonlarından Fr. B, Fr. C, Fr. D ve Fr. E'nin yüksek sitotoksik etkileri (sırasıyla

$IC_{50}$ değerleri; 217.18, 193.63, 165.65 ve 162.68 µg/ml) nedeniyle bu fraksiyonlardan elde edilen saf bileşikler, sitotoksik etki tayini için seçilmiştir. Saf bileşiklerin arasında 122.51 µg/ml $IC_{50}$ değeri ile **SS-3** kodlu *trans*-tadehaginozit ve 133.87 µg/ml $IC_{50}$ değeri ile **SS-10** kodlu hispidulin bileşiği HeLa hücresine karşı en yüksek sitotoksik etkiyi göstermişlerdir (Şekil 4.115, 4.116).




**Şekil 4.115.** Fraksiyonların ve referans bileşiklerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

**ETO**: Etopozit **CIS**: Sisplatin

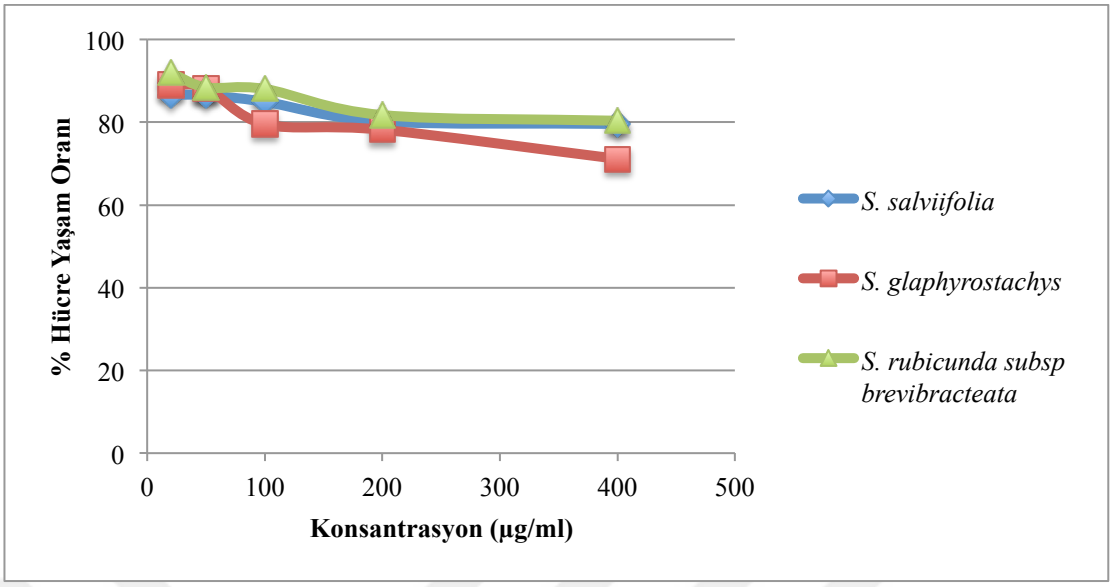



**Şekil 4.116.** *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin HeLa hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

**ETO**: Etopozit **CIS**: Sisplatin

**c) L929 Hücre Serisine Karşı Sitotoksik Etki Bulguları**

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys*, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin ve *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Ekstreler 800 µg/ml konsantrasyon haricinde test edilen diğer konsantrasyonlarda L929 hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermemişlerdir. 400 µg/ml ve daha düşük konsantrasyonlarda daima % 71'den daha fazla hücre yaşam oranı gözlenmiştir (Şekil 4.117).




**Şekil 4.117.** Sulu ekstrelerin L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

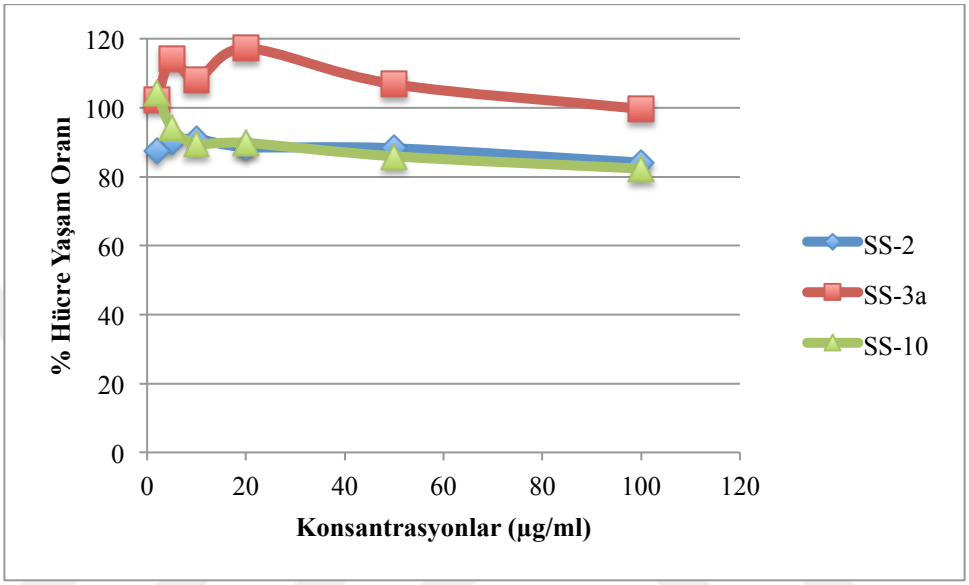
*S. salviifolia*'dan elde edilen Fr. D (SS Fr. D), tüm fraksiyonlar arasında en fazla inhibisyonu göstermiş olup, 400 µg/ml konsantrasyonda hücre yaşam oranını % 43'e düşürmüştür. Ancak bu fraksiyon aynı konsantrasyonda HEp-2 hücresine uygulandığında % 12.21, HeLa hücresine uygulandığında % 15.92 hücre yaşam oranı görülmüştür. Bununla birlikte 400 µg/ml konsantrasyonda SS Fr. A, SS Fr. C ve SG Fr. A da yüksek sitotoksik etki gösterip belirtilen konsantrasyonda seçici sitotoksisite gözlenmediği tespit edilmiştir. Diğer tüm fraksiyonlar için test edilen konsantrasyonlarda hücrelerdeki yaşam oranı % 76 ve üzerinde bulunmuştur (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Poliamit kolon fraksiyonlarının L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

| **Fraksiyonlar** | **Konsantrasyonlar (µg/ml) / % İnhibisyon Değerleri*** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **400** | **200** | **100** | **50** | **20** | **10** |
| **SS Fr. A** | 34.31 | 17.32 | 15.04 | 12.75 | 7.07 | 4.17 |
| **SS Fr. B** | 24.20 | 12.77 | 10.88 | 8.57 | 6.10 | 6.88 |
| **SS Fr. C** | 43.40 | 18.30 | 3.39 | 6.23 | 7.35 | t.e. |
| **SS Fr. D** | 57.53 | 31.90 | 2.73 | t.e. | t.e. | t.e. |
| **SS Fr. E** | 17.62 | 19.04 | 3.69 | t.e. | t.e. | t.e. |
| **SG Fr. A** | 48.61 | 36.11 | 27.87 | 26.14 | 23.48 | 15.93 |
| **SG Fr. B** | 18.49 | 8.73 | 8.34 | 5.85 | 2.89 | 4.15 |
| **SG Fr. C** | 21.35 | 7.39 | 6.59 | 4.60 | 0.45 | 1.49 |
| **SG Fr. D** | 12.23 | 8.24 | 5.57 | 2.30 | t.e. | t.e. |

*t.e. Deney hassasiyet limitleri dışında kaldığı için tespit edilememiştir.

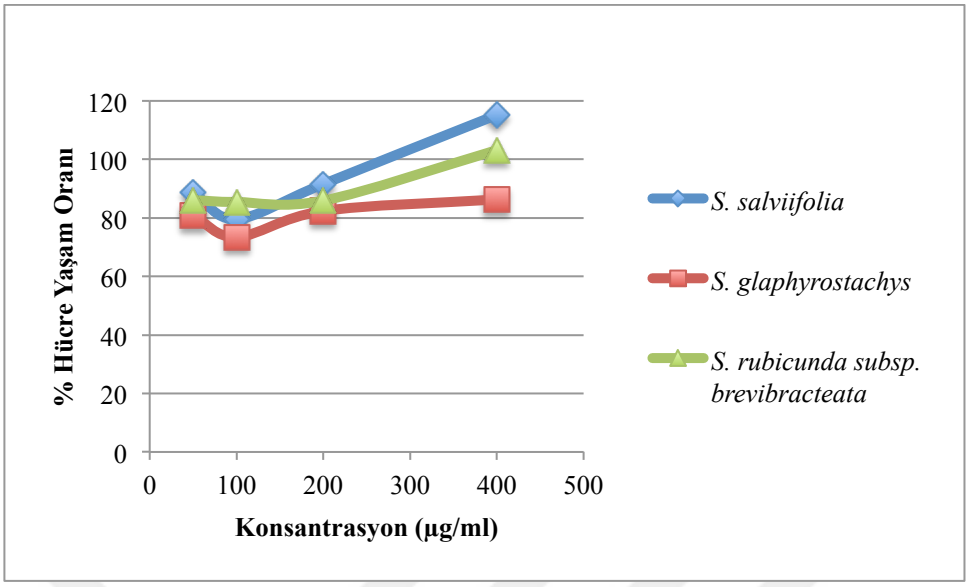
HeLa ve HEp-2 kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkileri bulunduğu saptanan apigenin **(SS-2)**, tadehaginozit **(SS-3a)** ve hispidulin **(SS-10)** bileşiklerinin L929 sağlıklı hücre serisine karşı sitotoksik etkileri bulunmadığı, 100 µg/ml konsantrasyonda dahi % 82'den daha fazla hücre yaşam oranı gözlendiği tespit edilmiştir (Şekil 4.118). Bu bulgu, sözü edilen bileşiklerin kanser hücrelerine karşı seçici olarak sitotoksik etki gösterdiklerini açıklamaktadır.




**Şekil 4.118.** *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin L929 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

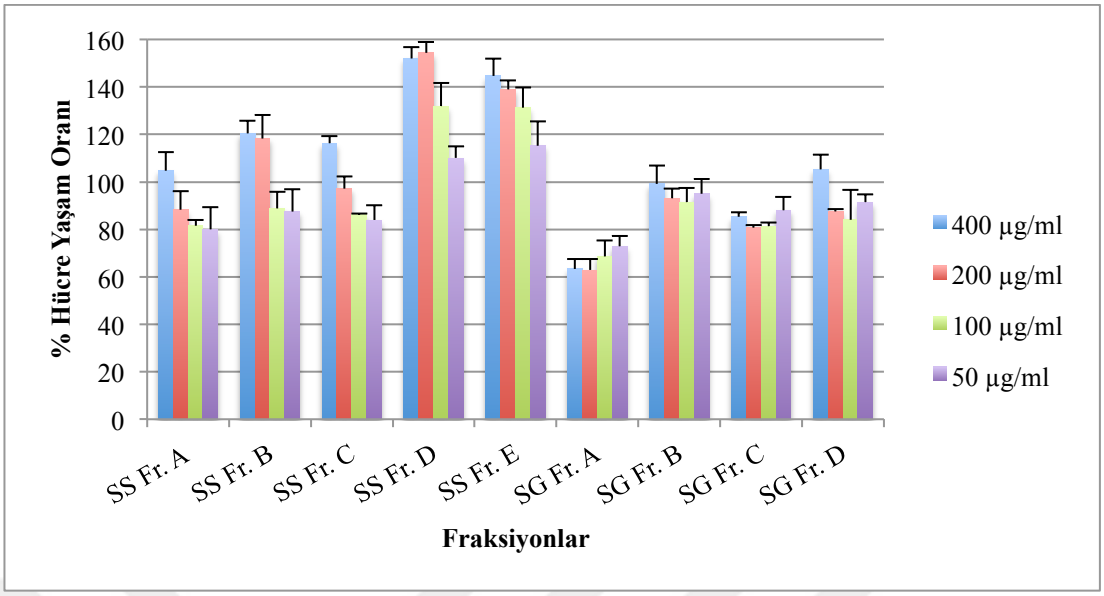
**d) RAW 264.7 Hücre Serisine Karşı Sitotoksik Etki Bulguları**

Ekstrelerin ve fraksiyonların LPS ile uyarılmış ve uyarılmamış RAW 264.7 hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiş ve bu hücreler üzerinde sitotoksik etki göstermeyen konsantrasyonlar antienflamatuvar etki tayini amacıyla seçilmiştir. Sitotoksik etki tayini için LPS ile uyarılmadan yapılan MTT deneyinde hücre sayılarında oldukça fazla sayıda artış olmuş ve test edilen tüm konsantrasyonlarda (20-800 µg/ml) sitotoksik etki gözlenmemiştir (bilgiler gösterilmemiştir). Bu sebeple LPS ile uyarılmış RAW hücrelerinde yapılan MTT sonuçları da değerlendirilmiştir. Denenen tüm ekstrelerde 50-400 µg/ml konsantrasyon aralığında RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksik etki gözlenmemiştir (Şekil 4.119). Bu sebeple RAW 264.7 hücreleri üzerinde yapılan antienflamatuvar etki deneylerinde sitotoksik etki gözlenmeyen 50-400 µg/ml konsantrasyon aralığı seçilmiştir.




**Şekil 4.119.** Sulu ekstrelerin RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

Fraksiyonların sitotoksik etkileri 50-400 µg/ml konsantrasyon aralığında denenmiştir. Bu konsantrasyonlarda RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksisite gözlenmemesi, aksine hücre sayısında artış gözlenmesi fraksiyonların antienflamatuvar etki çalışmalarına uygun olduğunu düşündürmüştür. *S. glaphyrostachys* ekstresinden elde edilen Fr. A, 50-400 µg/ml konsantrasyonlarda uygulandığında RAW 264.7 hücrelerinde % 62.8-72.8 aralığında yaşam gözlenirken; diğer tüm fraksiyonlar aynı konsantrasyonlarda % 80.0'den daha fazla yaşam oranı göstermiştir (Şekil 4.120).




**Şekil 4.120.** Fraksiyonların RAW 264.7 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri.

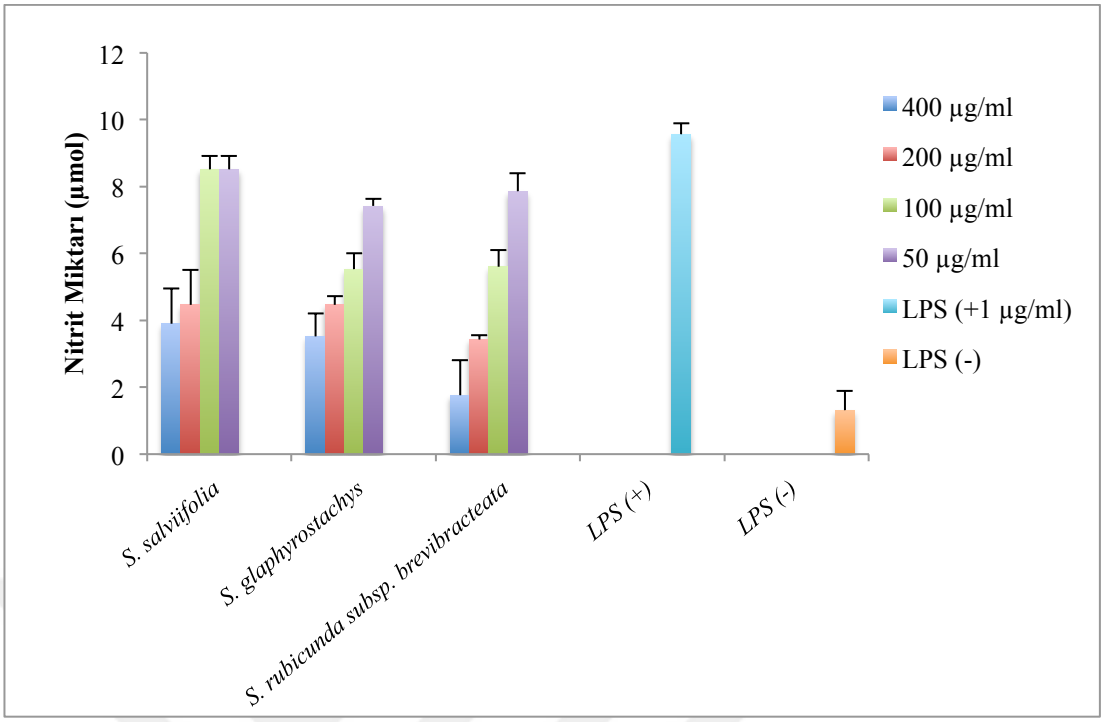
### 4.2.3. Antienflamatuvar Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

*S. salviifolia*, *S. glaphyrostachys*, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin ve *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys*'e ait poliamit kolon fraksiyonlarının antienflamatuvar etkilerini araştırmak amacıyla RAW 264.7 fare makrofaj hücreleri seçilmiştir. Etki tayini; enflamasyon oluşumunda önemli rol oynayan NO ve IL-6 sitokinlerinin miktar tayinleri üzerinden gerçekleştirilmiştir.

**a) LPS ile Uyarılan RAW 264.7 Hücrelerinde NO Miktar Tayini Bulguları**

Ekstre ve fraksiyonların antienflamatuvar etkileri, son konsantrasyonu 1 µg/ml olacak şekilde hazırlanmış LPS ile uyarılmış RAW 264.7 fare makrofaj hücreleri kullanılarak belirlenmiştir. Uyarılma sonrası NO miktarında meydana gelen değişiklik Griess metoduyla ölçülmüştür.

Ekstrelerin RAW hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermeyen 50-400 µg/ml konsantrasyonları antienflamatuvar etki tayini için seçilmiştir. *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstreleri, 100 µg/ml ve daha yüksek konsantrasyonlarda NO miktarını, pozitif kontrole göre [LPS (+)] belirgin şekilde düşürmüşlerdir ($p < 0.001$) (Şekil 4.121).




**Şekil 4.121.** Sulu ekstrelerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri.

LPS (+), pozitif kontrol; LPS (-), negatif kontrol.

*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarının NO üretmi üzerine etkisi, RAW 264.7 fare makrofaj hücrelerine karşı sitotoksik etki gözlenmeyen 50-400 µg/ml konsantrasyonlarında çalışılmıştır. 400 µg/ml konsantrasyonda fraksiyonların etkileri doğrusallığa uymadığı için tabloda yer verilmemiştir. SS Fr. C dışında kalan tüm fraksiyonlar, 100 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda, NO miktarını belirgin şekilde düşürmüşlerdir ($p< 0.001$) (Tablo 4.20).

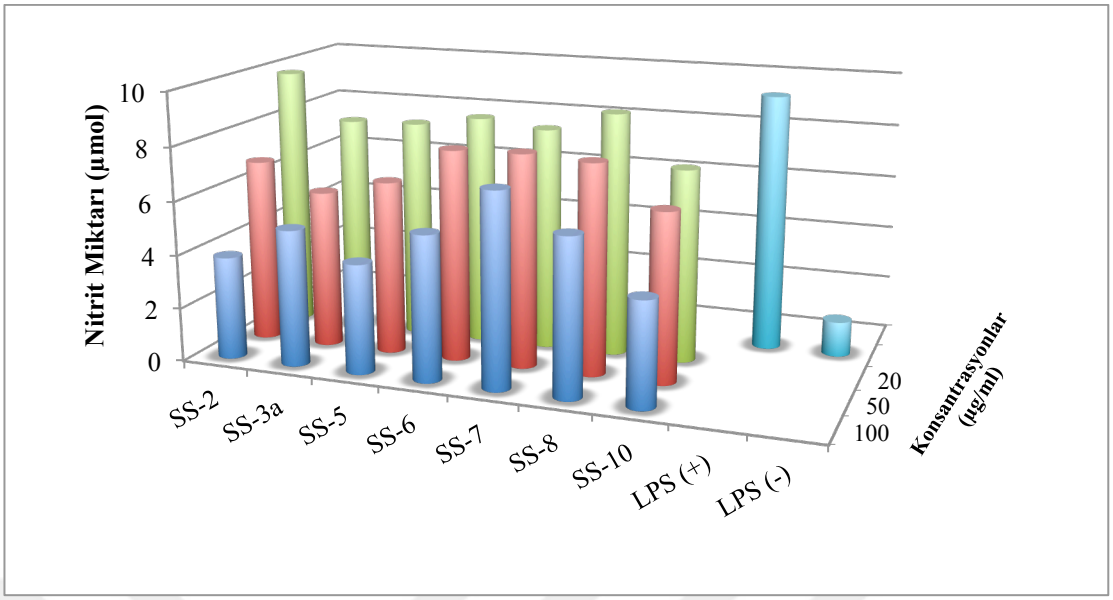
**Tablo 4.20.** Poliamit kolon fraksiyonlarının RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri.

| Fraksiyonlar | Nitrik Miktarı (µmol) / Konsantrasyonlar (µg/ml) | | |
|---|---|---|---|
| | **50** | **100** | **200** |
| SS Fr.A | 8.33 | 5.69 | **3.71** |
| SS Fr. B | 5.60 | 4.28 | **3.62** |
| SS Fr. C | 7.98 | 6.98 | 4.65 |
| SS Fr. D | 5.60 | 3.84 | 4.84 |
| SS Fr. E | 4.84 | 3.21 | **3.84** |
| SG Fr. A | 6.41 | 4.28 | **3.46** |
| SG Fr. B | 6.54 | 4.21 | **3.33** |
| SG Fr. C | 7.29 | 5.79 | **3.15** |
| SG Fr. D | 6.29 | 3.46 | **1.20** |
| LPS (+), pozitif kontrol (9.56 µmol) | | LPS (-), negatif kontrol (1.31 µmol). | |

Aktif fraksiyonlardan elde edilen saf bileşiklerin antienflamatuvar etkileri; RAW 264.7 fare makrofaj hücrelerine karşı sitotoksik etki gözlenmeyen 10-100 µg/ml konsantrasyon aralığında araştırılmıştır. 10 µg/ml konsantrasyonda etki gözlenmediği için, bu konsantrasyona grafiklerde yer verilmemiştir. Bulgular değerlendirildiğinde, flavonoitlerin iridoit glukozitlerine göre daha yüksek antienflamatuvar etki gösterdikleri saptanmıştır (Şekil 4.122, 4.123).

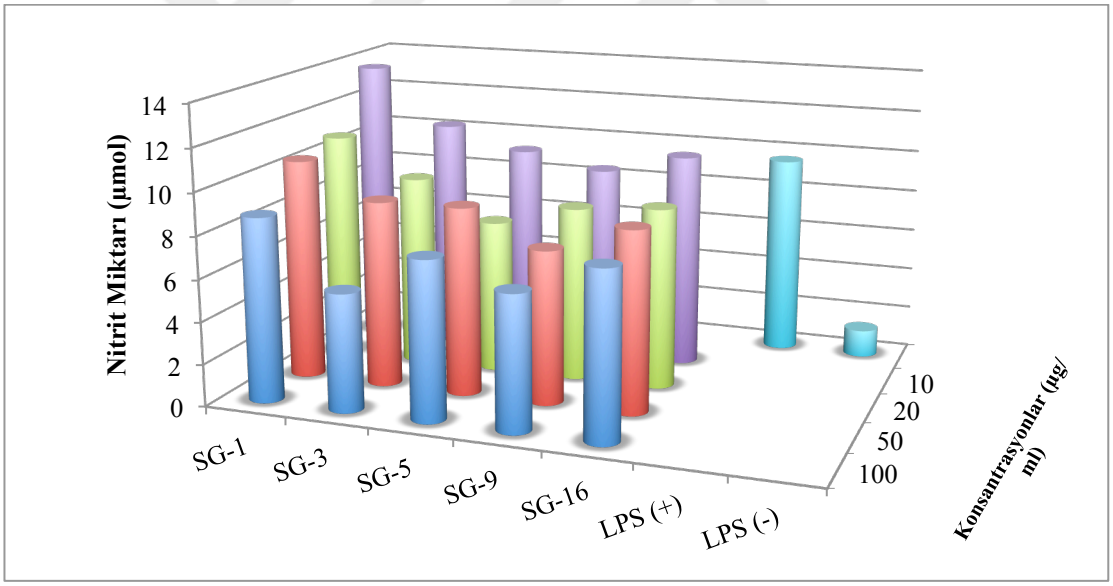
*S. salviifolia* ekstresinin aktif fraksiyonlarından elde edilen apigenin **(SS-2)**, tadehaginozit **(SS-3a)**, luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-5)** ve hispidulin **(SS-10)**, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda NO miktarını pozitif kontrole göre [LPS (+)] belirgin şekilde düşürmüştür ($p< 0.005$) (Şekil 4.122).

*S. glaphyrostachys* ekstresinin aktif fraksiyonlarından elde edilen skutellozit **(SG-3)** ve skutellariozit I **(SG-9)** bileşiklerinin, 100 µg/ml konsantrasyonda, NO miktarını belirgin şekilde düşürdüğü görülmüştür ($p< 0.005$) (Şekil 4.123).




**Şekil 4.122.** *S. salviifolia*'dan izole edilen bazı bileşiklerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri.

LPS (+), pozitif kontrol; LPS (-), negatif kontrol.




**Şekil 4.123.** *S. glaphyrostachys*'den izole edilen bazı bileşiklerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri.

LPS (+), pozitif kontrol; LPS (-), negatif kontrol.

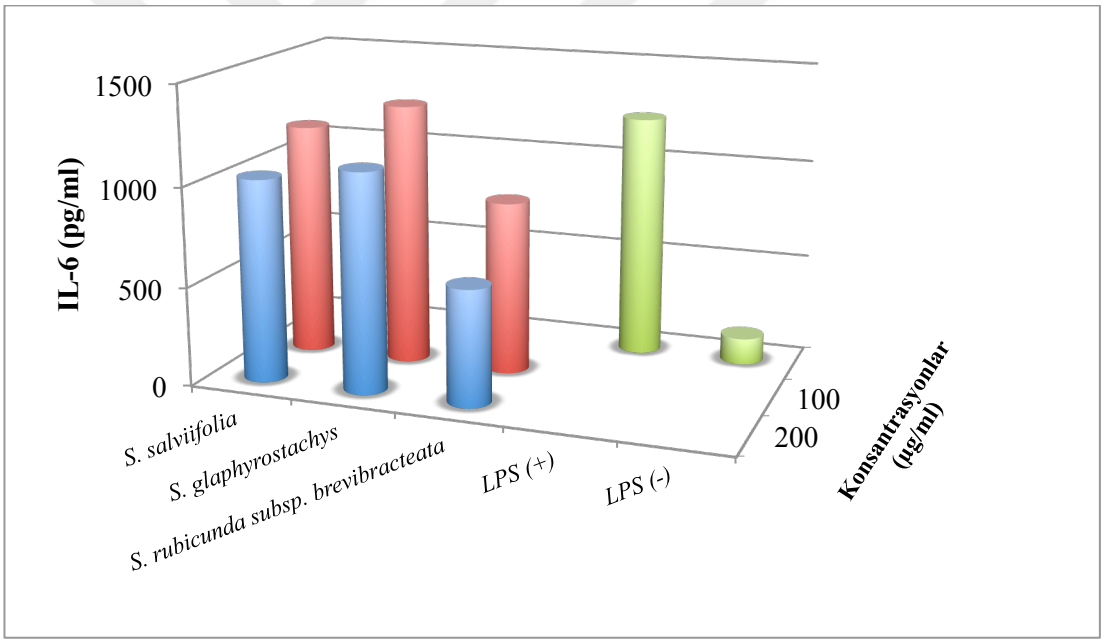
**b) LPS ile Uyarılan RAW 264.7 Hücrelerinde IL-6 Miktar Tayini Bulguları**

RAW 264.7 fare makrofaj hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen antienflamatuvar etki tayini yönteminde, NO ölçümünden sonra enflamatuvar süreçte önemli rol oynayan IL-6 sitokini de ölçülmüştür. LPS ile uyarılan hücrelerin ekstre

ve fraksiyonlarla muamelesi sonucu ortamdaki IL-6 değişimi araştırılmıştır. Bu amaçla **Legend Max Mouse IL-6 ELISA (Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti** kullanılmış ve sonuçlar standart IL-6 çözeltisi yardımıyla ortamdaki IL-6 miktarı belirlenerek yorumlanmıştır.

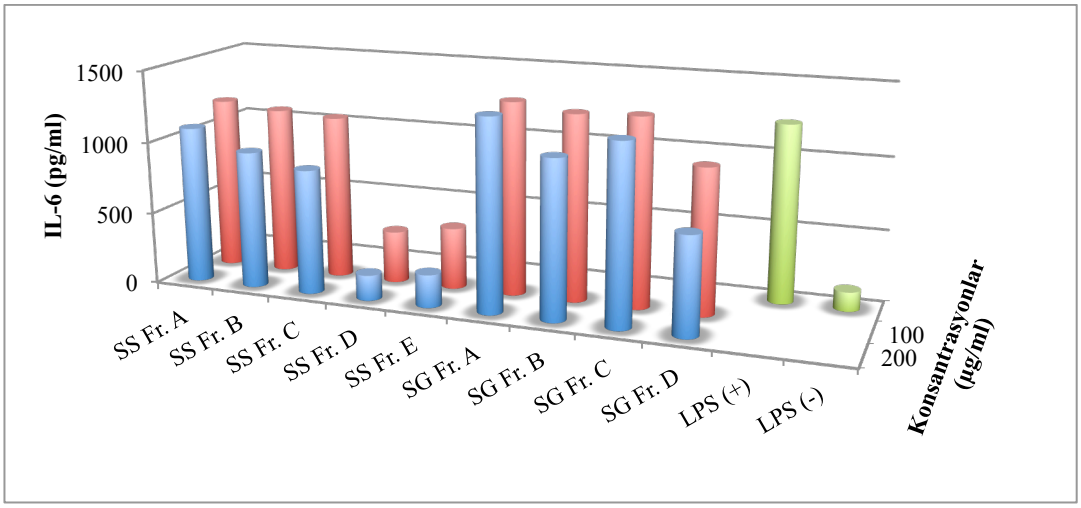
Ölçümler, ekstre ve fraksiyonların 200 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarında yapılmıştır.

Test edilen numuneler değerlendirildiğinde, *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresi ile *S. salviifolia* ekstresinin poliamit kolon fraksiyonlarından Fr. D ve Fr. E'nin 200 µg/ml ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda IL-6 miktarını pozitif kontrole göre [LPS (+)] belirgin şekilde düşürdüğü görülmüştür ($p< 0.001$). Bunun yanısıra *S. salviifolia* ekstresi 200 µg/ml konsantrasyonda IL-6 miktarını önemli derecede düşürmüştür ($p< 0.001$) (Şekil 4.124, 4.125).




**Şekil 4.124.** Sulu ekstrelerin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde IL-6 üretimi üzerine etkileri.

LPS (+), pozitif kontrol; LPS (-), negatif kontrol.




**Şekil 4.125.** Poliamit kolon fraksiyonlarının RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde IL-6 üretimi üzerine etkileri.

LPS (+), pozitif kontrol; LPS (-), negatif kontrol.

# 5. TARTIŞMA

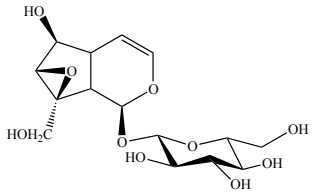
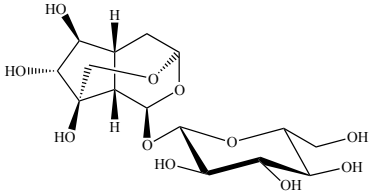
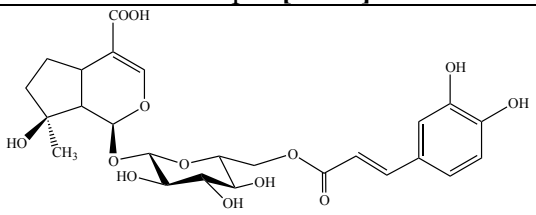
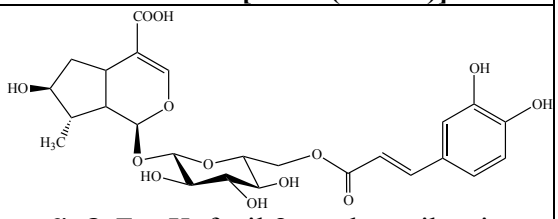
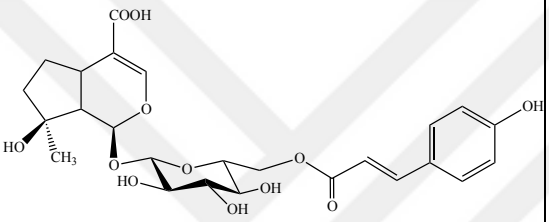
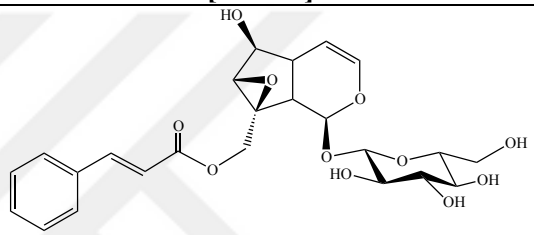
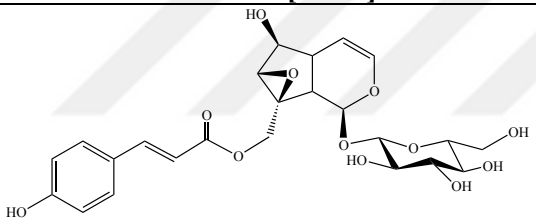
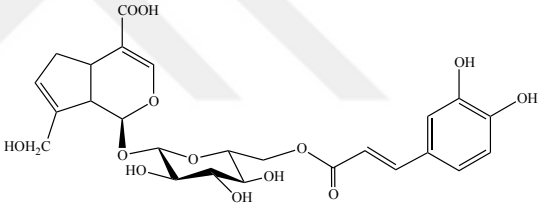
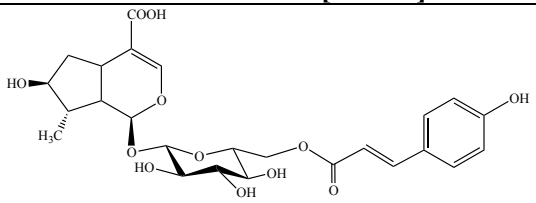
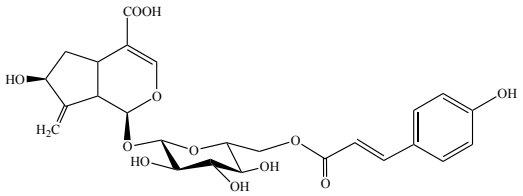
Dünya genelinde 350 türü bulunan *Scutellaria* cinsi, ülkemizde 14'ü endemik olmak üzere 32 takson ile temsil edilmektedir (1, 21). *Scutellaria* türleri geleneksel tedavide kullanılan en popüler bitkilerdendir ve halk arasında enflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bakteriyal ve viral enfeksiyonlar ile diyare, kramp, bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde ve antikanser amaçlı kullanımları vardır (6-8). Türler üzerinde yapılan biyolojik etki çalışmaları; antioksidan, antienflamatuvar, antimikrobiyal, sitotoksik, antitümör ve antikanser etkiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Tez çalışmamız kapsamında seçilmiş olan bitkiler, Türkiye için endemik olan bitkilerdir ve üzerlerinde ayrıntılı fitokimyasal çalışmalar ve biyolojik etki çalışmaları bulunmamaktadır. Buradan hareketle, seçilen bitkiler üzerinde fitokimyasal çalışmalar yürütülmüş, elde edilen ekstre, fraksiyon ve saf bileşiklerin antioksidan, antienflamatuvar ve sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir.

Tez çalışmamız kapsamında izole edilen çok sayıda bileşikten **22** tanesinin yapısı aydınlatılabilmiştir. Bu bileşiklerden 10 tanesinin iridoit glukoziti, 3 tanesinin floroglusinol glukoziti, 6 tanesinin flavon aglikonu ve glikoziti, 1 tanesinin feniletanoit glikoziti ve 2 tanesinin ise *a*-piron aglikonuna sahip glukozitler olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1) Bununla birlikte HPLC-DAD çalışmalarımız sonucunda 2 feniletanoit glikozitinin (Bkz. Şekil 4.103, 4.104), LC-MS/MS çalışmalarımızla ise bir *a*-piron glukozit esterinin, 5 flavon glikozitinin, 1 iridoit glukozitinin ve 1 disakkaritin daha bulunduğu (Bkz. Tablo 4.16) tespit edilmiştir. İzole edilip yapıları tayin edilen bileşiklerin içinde 4 tanesi, doğa ve bilim için yeni bileşiklerdir. Yeni bileşiklerden ikisi *a*-piron aglikonuna sahip glukozitler olup, ilk defa çalışmamız ile doğadan elde edilmişlerdir. 3,4-Dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-7)** ve 3,4 dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit **(SS-9b)** yapısında oldukları tespit edilen bu bileşikler, elde edildikleri *Scutellaria salviifolia* bitkisinin isminden esinlenerek; skusalviozit A **(SS-7)** ve skusalviozit B **(SS-9b)** olarak isimlendirilmişlerdir. Diğer 2 yeni bileşik ise ester iridoit glukoziti yapısındaki 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit **(SG-4b)** ve 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit **(SG-13)**'tir. Bu bileşikler, bilinen iridoit glukozitlerinin yeni esterleri oldukları için, ayrıca isim verilmemiştir. LC-MS/MS çalışmalarımızda

tespit edilen, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit'in kumarik asit esteri yapısındaki *a*-piron glukozit esteri de, daha önce elde edilmemiş yeni bir bileşiktir. *S. salviifolia*'dan izolasyonları gerçekleştirilen luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-5)**, tadehaginozit **(SS-3a)** ve 6'-*O*-*Z*-*p*-kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-3b)** bileşikleri *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıtlardır.

*S. glaphyrostachys* bitkisinden 10 iridoit glukoziti (**SG-1→17)** izole edilmiştir. Bunlardan 8 tanesi ester iridoit glukoziti yapısındadır. Esterleşme; katalpol türevleri olan skutellariozit I (globularin) **(SG-9)** ve skutellariozit II **(SG-11)** haricinde, glukozun 6 numaralı karbonuna bağlı hidroksil grubu üzerinden olmuştur. Katalpol **(SG-1)** türevlerindeki esterleşme ise aglikonun 10 numaralı metilen grubuna bağlı hidroksil üzerindendir. Elde edilen iridoit glukozitleri Tablo 5.1'de sunulmuştur.

**Tablo 5.1.** *S. glaphyrostachys*'ten elde edilen iridoit glukozitleri.

| | |
|---|---|
|  Katalpol **[SG-1]** |  Skutellozit **[SG-2 (=SG-3)]** |
|  6'-*O*-*E*-Kafeoil mussenozidik asit **[SG-16 (=SG-4a)]** |  6'-*O*-*E*-*p*-Kafeoil 8-*epi*-loganik asit **[SG-4b]*** |
|  Albidozit **[SG-5]** |  Skutellariozit I (Globularin) **[SG-9]** |
|  Skutellariozit-II **[SG-11]** |  6'-O-*E*-Kafeoil genipozidik asit **[SG-13]*** |
|  6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil 8-*epi*-loganik asit **[SG-14]** |  6'-*O*-*E*-*p*-Kumaroil gardozit **[SG-17]** |

***** Tez çalışmamız kapsamında izole edilen yeni bileşikler.

**SG-1**, **SG-9** ve **SG-11** bileşiklerinin ince tabaka kromatografisindeki davranışları bileşiklerin iridoit glukoziti olabileceklerini düşündürmüştür. **SG-1** bileşiğinin $^{1}$H NMR ve $^{13}$C NMR spektrumlarında gözlenen anomerik proton ve karbon sinyallerinden yola çıkılarak ozun *β*-glukoz olduğu belirlenmiştir. $^{13}$C NMR spektrumunda, oza ait sinyaller çıkarıldığında aglikonun 9 karbonlu siklopentan-piran iskeletinden meydana geldiği saptanmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 6.35-

2.27'de birer proton değerindeki 7 adet sinyal, siklopentan-piran halkasında 7 metin fonksiyonunun varlığını göstermektedir. $\delta_H$ 4.14 ve 3.79'daki 2 proton değerinde, AB sistem şeklinde gözlenen sinyaller, bir hidroksimetilen fonksiyonunu işaret etmektedir. H-1 asetal sinyali ise $\delta_H$ 5.04'de gözlenmektedir. HSQC ve HMBC spektrumları birlikte değerlendirildiğinde H-1'/C-1 korelasyonu glukozun bağlanma yerini açıklamıştır (Bkz. Tablo 4.3, Şekil 4.1-5). Tüm bu bilgiler ışığında **SG-1** bileşiğinin katalpol olduğu saptanmıştır (352). Bu bileşik daha önce *Scutellaria grossa, S. albida* subsp. *colchica, S. albida* subsp. *albida, S. goulimyi, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (30-34). **SG-9** ve **SG-11** bileşiklerinin $^1$H NMR bulguları katalpol ile karşılaştırıldığında, siklopentan-piran halka sisteminden oluşan aglikonun ve oz ünitesinin benzer olduğu görülmüş ve bileşiklerin katalpol türevi ester iridoit glukozitleri oldukları düşünülmüştür. Bileşiklere ait spektrumlar incelendiğinde **SG-9** bileşiğinin yapısında *E*-sinnamoil; **SG-11** bileşiğinin yapısında ise *E-p*-kumaroil gruplarının bulunduğu anlaşılmıştır. $^1$H NMR spektrumlarında, $H_2$-10 sinyallerinin katalpole göre yaklaşık 0.5-0.9 ppm düşük alanda gözlenmesi esterleşmenin C-10 (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. Bu bulgular ışığında, **SG-9**'un 10-*O-E*-sinnamoil katalpol yapısında olan skutellariozit I (globularin) olduğu tespit edilmiştir (353). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida, S. albida* subsp. *colchica, S. altissima, S. columnae, S. goulimyi, S. grossa, S. subvelutina* türlerinden izole edilmiştir (30-33, 36-38). **SG-11** bileşiği için ise HMBC spektrumunda gözlenen, 10 numaralı $CH_2$ ünitesinin protonları ($\delta_H$ 4.98 ve $\delta_H$ 4.27) ile *p*-kumarik asitin karboniline ait karbon arasındaki uzak mesafeli korelasyon da, asitin 10 numaradan bağlı olduğunu doğrulamıştır. **SG-11** bileşiğinin yapısı 10-*O-E-p*-kumaroil katalpol olan skutellariozit II olarak aydınlatılmıştır (354). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *colchica* ve *S. altissima* türlerinden izole edilmiştir (31, 39).

İridoit glukoziti yapısındaki **SG-2 (=SG-3)** bileşiğinin $^1$H spektrumunda $\delta_H$ 4.69'daki anomerik proton sinyali, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, ozun *β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. $^{13}$C NMR spektrumunda oz sinyallerinden geriye kalan sinyaller, aglikonun 9 karbonlu siklopentan-piran iskeletinden meydana geldiğini işaret etmiştir. $^1$H NMR spektrumunda olefinik proton sinyalinin bulunmayışı, 3 ve 4 pozisyonları arasında çifte bağ olmadığını

göstermiştir. $^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde yapıda iki asetal protonu, iki adet oksijenlenmiş metin protonu, iki oksijenlenmiş metilen protonu, iki metin protonu ve iki metilen protonu gözlenmiştir. COSY spektrumunda ise H-1/H-9, H-9/H-5, H-5/H-4, H-5/H-6, H-4/H-3 ve H-7/H-6 korelasyonları gözlenmiştir. HMBC spektrumundaki H-10a ile C-3 arasındaki korelasyon C-3 ile C-10 arasında eter bağı olabileceğini ve yapının 3 halkalı olduğunu göstermiştir. Ayrıca HMBC spektrumundaki H-1/C-1 korelasyonu da ozun bağlanma yerini göstermektedir (Bkz. Tablo 4.4, Şekil 4.12-17). Bu bilgiler ışığında **SG-2 (=SG-3)** bileşiğinin yapısı skutellozit olarak aydınlatılmıştır (32). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiş olup gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için ikinci kayıt olmuştur (32).

**SG-5** ve **SG-16 (=SG-4a)** bileşiklerinin $^{1}$H ve $^{13}$C NMR spektrumları birlikte değerlendirildiğinde bileşiklerin iridoit glukozitleri ve aglikonlarının benzer olduğu, farklılıkların ise açil kısımlarından kaynaklandığı anlaşılmıştır. $^{1}$H ve $^{13}$C NMR spektrumlarında $\delta_H$ 4.72 ve $\delta_H$ 4.70'deki anomerik proton sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiklerdeki ozun *β*-glukoz olduğu anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumlarında glukoz ve açil kısımlarına ait sinyaller çıkarıldığında geriye kalan sinyallerden $\delta_H$ 1.30 ve 1.41'de singlet olarak gözlenen 3 proton değerindeki sinyalin, komşuluğunda bir OH grubu bulunan C-8'den sübstitüe bir metil grubu olduğu görülmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 2.26-1.39 aralığında 4'er proton değerinde gözlenen sinyaller $H_2$-6 ve $H_2$-7 olarak yorumlanmıştır. $^{1}$H NMR spektrumlarında $\delta_H$ 7.38 ve 7.17'de gözlenen sinyallerin ise H-3 protonuna ait olduğu düşünülmüştür. Bu sinyallerin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olmaları C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. COSY spektrumunda gözlenen H-5/H-9 ve H-5/$H_2$-6 korelasyonları C-4'ün sübstitüe olduğunu bir kez daha göstermiştir. Bu bilgiler doğrultusunda bileşiklerin mussenozidik asit esteri oldukları anlaşılmıştır. **SG-5** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumunda 7.63-6.34 ppm aralığında AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile 7.45 ve 6.80 ppm'de gözlenen toplam 4H değerindeki rezonanslar, açil kısmın *E*-*p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. HMBC spektrumlarında, H-3/C-11, H-1/C-1', H-6'/C=O arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; karboksilik asit, glukoz ve kafeik asitin bağlanma yerlerini

doğrulamıştır (Bkz. Tablo 4.5, Şekil 4.23-27). Bu bulgular ışığında, **SG-5**'in 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil mussenozidik asit yapısında olan albidozit olduğu tespit edilmiştir (31). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida, S. albida* subsp. *colchica, S. goulimyi, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (31-34). **SG-16 (=SG-4a)** bileşiğinde ise olefinik proton sinyalleri, ABX sistemi şeklinde gözlenen proton sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde yapıda *trans*-kafeik asit olduğu görülmüştür. **SG-16 (= SG-4a)** bileşiğinin yapısı 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit olarak aydınlatılmıştır (35). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (35).

**SG-4b** bileşiğinin kütle ve NMR spektrumları incelendiğinde yapının 9 karbonlu bir iskeletten, bir karboksilik asit grubundan, glukozdan ve açil kısmından oluştuğu görülmüştür. Elde edilen bilgiler **SG-14** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumu ile karşılaştırıldığında bileşiklerin aglikon ve ozlarının benzer olduğu yalnızca açil kısımlarının farklı olduğu anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumlarında $\delta_H$ 1.03'de dublet (*J*=7.5 Hz) olarak gözlenen 3 proton değerindeki sinyalin, mussenozidik asitten farklı olarak komşuluğunda bir proton bulunan, C-8'den sübstitüe bir metil grubuna ait olduğu görülmüştür. Metil grubunun düşük alanda çıkması ve kenetlenme sabitinin büyük olması, *epi* konumunda olduğunu işaret etmiştir. H-3 sinyallerinin singlet olarak gözlenmeleri ve düşük alana kaymış olmaları COOH fonksiyonunun C-4 pozisyonundan bağlı olduğunu göstermiştir. **SG-4b** bileşiğinin COSY spektrumunda H-1/H-9, H-9-H-8, H-5/$H_2$-6, $H_2$-6/$H_2$-7, H-8/H-10 korelasyonları ana iridoit glukozitlerin 8-*epi*-loganik asit olduğunu doğrulamıştır. HMBC spektrumları ve H-6' protonunun kayma değerinden açil gruplarının bileşiğe glukozun 6 numaralı karbonundan bağlandığı anlaşılmıştır (Bkz. Tablo 4.6, Şekil 4.28-32). **SG-4b** bileşiğinin açil kısmına ait olefinik proton sinyalleri, ABX sistemi şeklinde gözlenen proton sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde; yapıda kafeik asit varlığını işaret etmektedir. Dolayısıyla **SG-4b** bileşiğinin yapısı 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit olarak aydınlatılmıştır. Tüm spektroskopik bulgular literatürde 8-*epi*-loganik asit için verilen değerlerle uyum göstermektedir (32, 355). Bu bileşik ilk kez *Scutellaria glaphyrostachys* bitkisinden izole edilmiş olup yeni bir bileşiktir. **SG-14** bileşiğinde ise açil kısım olarak AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ve 4H değerindeki AB sistem şeklinde gözlenen rezonanslar ile karakterize *E*-*p*-kumarik

asit bulunduğu anlaşılmıştır. **SG-14**'ün yapısı 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil 8-*epi*-loganik asit olarak aydınlatılmıştır (32, 355). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (32).

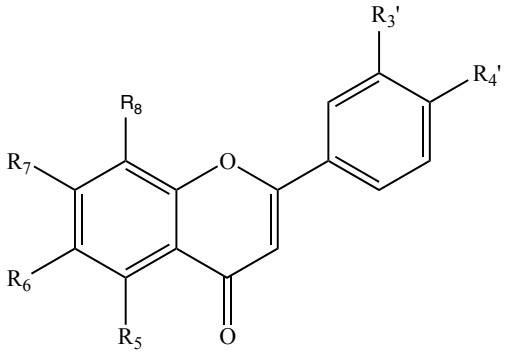
**SG-13** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumu incelendiğinde yapının açil, aglikon ve glukoz ünitesinden oluştuğu görülmüştür. Aromatik sahada ABX sistemi şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali ile AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali görülmüştür. Bu olefinik protonların kenetlenme sabitleri ABX sistemi şeklinde gözlenen proton sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde; yapıda *E*-kafeik asit varlığını işaret etmektedir. Glukozun $H_2$-6' sinyallerinin serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 7.49'da gözlenen sinyal H-3 olarak yorumlanmıştır. Bu sinyalin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. H-1 asetal sinyali $\delta_H$ 4.98'de gözlenmektedir. H-1 ile aynı kenetlenme sabitine sahip H-9 sinyali $\delta_H$ 2.69'da gözlenmiştir. $\delta_H$ 5.76'da gözlenen olefinik H-7 sinyali siklopentan halkasında C-7 ve C-8 arasında bir çifte bağ varlığını göstermiştir. Spektrumda ayrıca AB sistem şeklinde gözlenen allilik oksimetilen protonlarına ait sinyaller $H_2$-10 olarak yorumlanmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunun yüksek alanında $\delta_H$ 2.76-1.97'de gözlenen sinyaller, siklopentan halkasında bir metilen varlığını işaret etmiştir. H-5 sinyali ise C-4 konumundaki sübstitüsyon nedeniyle ($\delta_H$ 3.14) düşük alana kaymıştır (Bkz. Tablo 4.7, Şekil 4.34). Bu bulgular ışığında **SG-13** bileşiğinin 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit olduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin aglikon ve oz kısmı için elde edilen veriler literatürde genipozidik asit için verilen değerlerle uyumluluk göstermiştir (353, 356). Genipozidik asitin glukoz-6'dan bağlı bir esteri daha önce izole edilmemiş olup, 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asit bileşiği, ilk kez çalışmamız sırasında *Scutellaria glaphyrostachys* bitkisinden elde edilen yeni bir bileşiktir.

**SG-17** bileşiğinin $^{13}$C NMR ve HSQC spektrumları incelendiğinde yapıda glukoza ait olan 6 sinyal, açil kısmına ait olan 9 sinyal, aglikona ait 9 karbonlu siklopentan-piran sinyalleri ve $\delta_C$ 170.7 ppm'de gözlenen bir karboksilik asit sinyali görülmektedir. $^{1}$H NMR spektrumunda AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile AB sistem şeklinde gözlenen toplam 4H değerindeki rezonanslar,

açil kısmın *E-p*-kumarik asit olduğunu göstermiştir. $H_2$-6' sinyallerinin serbest glukoza göre yaklaşık 0.6-0.7 ppm düşük alanda ve C-5' karbonunun yaklaşık 2.5 ppm yüksek alanda gözlenmesi esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir. $^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 5.28'de dublet olarak olarak gözlenen 2 proton değerindeki sinyalin C-8'den sübstitüe bir ekzometilen grubu ($H_2$-10) olduğu anlaşılmıştır. $^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 7.43'de gözlenen sinyal H-3, $\delta_H$ 5.23'de gözlenen sinyal H-1 olarak yorumlanmıştır. H-3 sinyalinin singlet olarak gözlenmesi ve düşük alana kaymış olması C-4 pozisyonundan bir COOH fonksiyonunun bağlı olduğunu düşündürmüştür. COSY spektrumunda H-1/H-9, H-9/H-5 korelasyonları görülmektedir. H-9'un sadece H-5 ve H-1 ile korelasyon göstermesi, 8 numaralı konumda proton bulunmadığını ve $H_2$-10 metilen grubunun C-8'den bağlı olduğunu doğrulamıştır. COSY spektrumunda H-5/$H_2$-6 korelasyonu C-4 konumunun sübstitüe olduğunu bir kez daha göstermiştir. HMBC spektrumunda, H-3/C-11, H-1/C-1', H-6'/C=O, $H_2$-10/C-8 arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; karboksilik asit, glukoz, kumarik asit ve metilen grubunun bağlanma yerlerini doğrulamıştır (Bkz. Tablo 4.8, Şekil 4.35-39). **SG-17** bileşiğinin yapısı, COSY, HSQC ve HMBC spektrumları yardımıyla 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit olarak aydınlatılmıştır (32). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida* subsp. *albida* türünden izole edilmiştir (32).

*S. salviifolia*'dan elde edilen flavonoit aglikonları ve glikozitleri Tablo 5.2'de verilmiştir. **SS-2**, **SS-4→6**, **SS-9** ve **SS-10** kodlu bileşikler amorf katı bileşikler olarak izole edilmişlerdir. Bileşiklerin İTK analizinde, reaktif püskürtülmeden önce, gün ışığında açık sarı, $NH_3$ buharına tutulduktan sonra koyu sarı, $UV_{366}$'da parlak sarı ve vanilin/$H_2SO_4$ püskürtüldükten sonra plağın 105 °C'de 1-2 dakika ısıtılması ile önce sarı, daha sonra turuncu-kahverengiye dönen renkler vermesi flavonoit olabileceklerini göstermiştir. UV spektrumunda ($\lambda_{maks}$ 238, 271 ve 336 nm) flavonlar için karakteristik absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

**Tablo 5.2.** *S. salviifolia*'dan elde edilen flavonoitler.




| | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | $R_8$ | $R_{3'}$ | $R_{4'}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Apigenin **(SS-2)** | OH | H | OH | H | H | OH |
| Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit **(SS-4)** | OH | H | OGluA | H | OH | OH |
| Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit (**SS-5)** | OH | H | OH | H | OH | OGlu |
| Apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-6)** | OGlu | H | OH | H | H | OH |
| İzoşaftozit **(SS-9a)** | OH | C-Ara | OH | C-Glu | H | OH |
| Hispidulin **(SS-10)** | OH | $OCH_3$ | OH | H | H | OH |

**SS-2** bileşiğinin $^1$H NMR spektrumunda (Bkz. Tablo 4.10, Şekil 4.55) $\delta_H$ 7.89-6.97'de bir AB sistem şeklinde gözlenen 4H değerindeki 2 aromatik proton sinyali B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan $\delta_H$ 6.24 ve 6.49'de meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. Aromatik sahada $\delta_H$ 6.63'de singlet şeklinde görülen diğer sinyal ise C halkasının H-3 sinyali olarak yorumlanmıştır. Bileşiğin 2D NMR spektrumlarının da birlikte değerlendirmesi ile **SS-2** bileşiğinin apigenin olduğu saptanmıştır (360). Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. alpina, S. barbata, S. biscolor, S. comosa, S. hematochlora, S. holosericea, S. immaculata, S. indica, S. laterifola, S. linearis, S. ocellata, S. orientalis, S. ovata, S. pontica, S. prewalskii, S. schachristanica, S. scordiifolia, S. strigillosa* türlerinden izole edilmiştir (40, 59, 69, 83, 135, 137, 144, 149, 158, 159, 164, 177-181, 183, 189, 191, 196). **SS-6** bileşiğinin **SS-2** bileşiği ile benzer aglikona sahip oldukları ve farkın **SS-6**'nın yapısındaki oza ait proton ile karbon sinyalleri olduğu anlaşılmıştır (Bkz. Tablo 4.10). $^1$H NMR ve $^{13}$C NMR spektrumlarında gözlenen oz sinyallerinden yola çıkılarak ozun *β*-glukoz olduğu belirlenmiştir. Ozun bağlanma noktası HMBC spektrumundan (Bkz. Tablo

4.10, Şekil 4.62) belirlenmiş ve **SS-6**'nın apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit olduğu tespit edilmiştir (361, 362). Bu bileşik daha önce *Scutellaria barbata* türünden izole edilmiştir (14, 195). *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için verilen 2. kayıttır.

**SS-4** ve **SS-5** bileşiklerinin $^{1}$H NMR spektrumlarında $\delta_H$ 6.94-7.47 aralığında ABX sistem şeklinde gözlenen aromatik proton sinyalleri B halkasının 3',4'-disübstitüe olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan $\delta_H$ 6.54 ve 6.89'da meta kenetlenme gösteren sinyaller 5,7- disübstitüe A halkası için karakteristiktir. Aromatik sahada $\delta_H$ 6.65'de singlet şeklinde görülen diğer sinyal ise C halkasının H-3 sinyali olarak yorumlanmıştır. Bileşiklerin 2D NMR spektrumlarının da birlikte değerlendirmesi ile her iki flavonun aglikonunun da luteolin olduğu tespit edilmiştir. **SS-4** bileşiğine ait ESI-MS spektrumu da dikkate alınarak bileşiğin luteolin ve glukuronik asitten oluştuğu olduğu belirlenmiş ve literatür verileriyle karşılaştırılarak bileşiğin luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit olduğu saptanmıştır (364, 365) . Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. laterifolia, S. phyllostachya, S. scordiifolia* türlerinden izole edilmiştir (144, 149, 158, 170). **SS-5** bileşiğinin $^{1}$H NMR ve $^{13}$C NMR spektrumlarında gözlenen oz sinyallerinden yola çıkılarak ozun *β*-glukoz olduğu belirlenmiştir. HMBC spektrumunda (Bkz. Tablo 4.12, Şekil 4.76) glukozun anomerik protonu ile aglikonun C-4' karbon atomu arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon **SS-5**'in luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit olduğunu göstermiştir (366, 367). Luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit için yapılan literatür taraması sonucunda bu bileşiğin *Scutellaria* cinsinden daha önce izole edilmediği belirlenmiştir. *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyon *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıttır.

**SS-9a** bileşiğinin ESI-kütle spektrumunda *m/z* 563 $[M - H]^-$'de gözlenen moleküler iyon piki ve karakteristik C-glikoziti parçalanma ürünleri (m/z 383 ve 353), $^{13}$C NMR bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin flavonoit C-glikoziti olduğu düşünülmüştür. Bileşiğin $^{1}$H NMR spektrumunun düşük alanında AB sistem şeklinde gözlenen toplam 4H değerindeki aromatik proton sinyalleri B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. $\delta_H$ 6.61'de singlet olarak gözlenen sinyali H-3 protonu olarak yorumlanmıştır. A halkasına ait başka bir sinyal gözlenmemesi, bu halkada hiç bir metin fonksiyonu bulunmadığını işaret etmektedir. $^{1}$C NMR spektrumunda, C-6 ve C-8 sinyallerinin apigenine göre yaklaşık 8-10 ppm

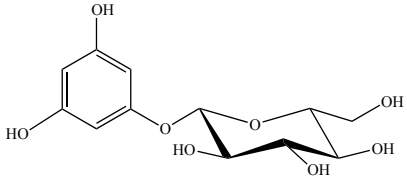
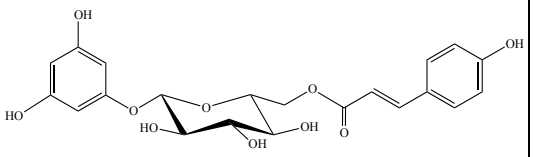
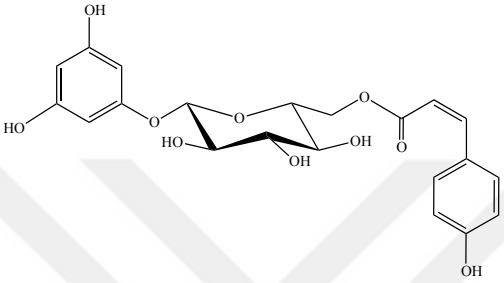
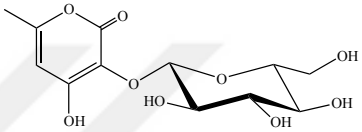
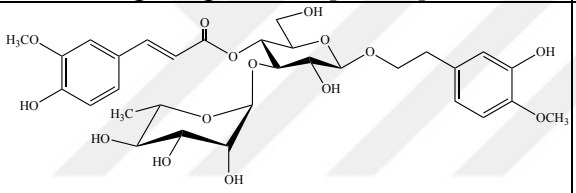
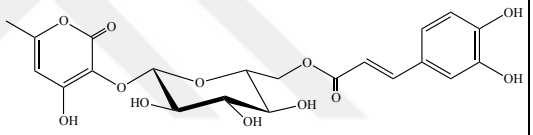
düşük alanda, C-7 sinyalinin 6 ppm yüksek alanda gözlenmesi glikozidasyonun C-6 ve C-8 üzerinden olduğunu düşündürmüştür. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 4.87 (H-1") ve 5.05 (H-1"')'de gözlenen anomerik proton sinyalleri ve HSQC spektrumlarında bunlara karşılık gelen rezonanslar incelendiğinde sırasıyla $\delta_C$ 76.6 (C-1") ile 75.1 (C-1"') olarak bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.11, Şekil 4.63-67). Yüksek kenetlenme sabitine sahip anomerik proton sinyalleri ve yüksek alana kaymış anomerik karbon sinyalleri, LC-MS/MS spektrumunda gözlenen C-glikoziti için karakteristik parçalanma ürünleri ile birlikte değerlendirildiğinde, ozların heksoz ve pentoz olabilecekleri anlaşılmıştır. COSY spektrumunda anomerik proton sinyalllerinden yola çıkılarak diğer oz sinyallerinin yerleri tespit edilmiş ve ozların *β*-glukoz ve *α*-arabinoz olduğu tespit edilmiştir. Ozların aglikona bağlanma yerleri HMBC spektrumu yardımıyla tayin edilmiş ve **SS-9a** bileşiğinin apigenin 6-*C*-*α*-arabinopiranozil-8-*C*-*β*-glukopiranozit yapısındaki izoşaftozit olduğu saptanmıştır (363). Bu bileşiğin *Scutellaria baicalensis*'de varlığını gösteren bir LC-MS/MS çalışması bulunmaktadır (199).

**SS-10** bileşiğinin $^{1}$H NMR spektrumu $\delta_H$ 7.84 ve $\delta_H$ 6.92'de ikişer proton değerinde bir AB sistem şeklinde gözlenen 2 aromatik proton sinyali B halkasının 4'-monosübstitüe olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte $\delta_H$ 6.59 ve $\delta_H$ 6.55'de singlet olarak gözlenen sinyaller sırasıyla H-3 ve H-8 olarak yorumlanmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 3.88'deki 3 proton değerindeki sinyal yapıda bir metoksil fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bu metoksil grubuna ait karbon sinyalinin 4-5 ppm ($\delta_C$ 60.9), flavon iskeletine ait C-6 konumundaki karbon rezonansının ($\delta_C$ 133.0) yaklaşık 30 ppm düşük alanda gözlenmesi ve HMBC spektrumunda C-6/$OCH_3$ arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, metoksilin C-6 üzerinden bağlı olduğunu açıklamıştır (Bkz. Tablo 4.13, Şekil 4.77-81). Bu bulgulara dayanarak **SS-10** bileşiğinin hispidulin olduğu saptanmıştır (368, 369). Bu bileşik daha önce *Scutellaria adenostegia, S. alpina, S. barbata, S. comosa, S. ovata, S. przewalskii, S. racemosa, S. schachristanica* türlerinden izole edilmiştir (129, 136, 158, 159, 181, 183, 189, 196).

*S. salviifolia* bitkisinden ayrıca, **SS-1**, **SS-3a** ve **SS-3b** kodlarıyla 3 floroglusinol glukoziti, **SS-7** ve **SS-9b** kodlarıyla 2 *a*-piron glukoziti ile **SS-8**

koduyla bir feniletanoit glikoziti elde edilmiştir. Belirtilen bileşikler Tablo 5.3'de verilmiştir.

**Tablo 5.3.** *S. salviifolia*'dan elde edilen diğer bileşikler.

| | |
|---|---|
|  Florin **[SS-1]** |  Tadehaginozit **[SS-3a]** |
|  6'-*O*-*Z*-*p*-Kumaroil floroglusinol-1-*O*-*β*-glukopiranozit **[SS-3b]** |  Skusalviozit A **[SS-7]*** |
|  Martinozit **[SS-8]** |  Skusalviozit B **[SS-9b]*** |

***** Tez çalışmamız kapsamında izole edilen yeni bileşikler.

**SS-1**'in $^{1}$H NMR spektrumundaki sinyaller incelendiğinde *meta*-kenetlenme gösteren 3 aromatik proton sinyali ve bir anomerik proton sinyali **SS-1** bileşiğinin bir 1,3,5-trihidroksifenol monoglukoziti olabileceğine işaret etmiştir. $^{1}$H NMR ve $^{13}$C NMR spektrumlarında gözlenen oz sinyallerinden yola çıkılarak yapıda bulunan ozun *β*-glukoz olduğu belirlenmiştir. HMBC spektrumunda gözlenen H-1'/C-1 uzak mesafeli korelasyonu (Bkz. Tablo 4.9, Şekil 4.40-44) glukozun C-1 (OH) üzerinden bağlı olduğunu açıklamış ve bileşiğin yapısı florin olarak aydınlatılmıştır (137, 357). Bu bileşik daha önce *Scutellaria baicalensis* ve *S. pontica* türlerinden izole edilmiştir (137, 138). **SS-3a** bileşiğinin NMR spektrumları incelendiğinde **SS-1** bileşiği ile benzer fenol iskeletine ve glukoza sahip olduğu görülmüştür. Farklılığın ise açil kısmından kaynaklandığı anlaşılmıştır. $^{1}$H NMR spektrumunda AB sistem şeklinde gözlenen 2 olefinik proton sinyali ile AA'-BB' şeklinde gözlenen toplam 4H değerindeki rezonanslar, olefinik protonların kenetlenme sabitleriyle birlikte

değerlendirildiğinde açil kısmın *E*-*p*-kumarik asit olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumunda glukozun 6 numaralı protonları ile *p*-kumarik asitin karboniline ait karbon arasında gözlenen uzak mesafeli korelasyon, esterleşmenin C-6' (OH) üzerinden olduğunu göstermiştir (Bkz. Tablo 4.9, Şekil 4.45-49). **SS-3a** bileşiği 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil-3,5-dihidroksifenil *β*-glukopiranozit yapısında olan tadehaginozit olarak aydınlatılmıştır (358). Olefinik protonların kenetlenme sabitleri dikkate alındığında **SS-3b** bileşiğinin **SS-3a** bileşiğinin *cis* izomeri olduğu ve bileşiğin 6'-*O*-*cis*-*p*-kumaroil-3,5-dihidroksifenil-*β*-glukopiranozit olduğu belirlenmiştir (359). Yapılan literatür taraması sonucunda **SS-3a** ve **SS-3b** bileşiklerinin *Scutellaria* cinsinden daha önce izole edilmediği belirlenmiştir. Her iki bileşik de yakın yıllarda izole edilen bileşikler olup **SS-3a** bileşiği 2000 yılında *Tadehagi triquetrum*'dan, **SS-3b** bileşiği 2014 yılında *Desmodium triquetrum*'dan izole edilmiştir (359, 374). *S. salviifolia*'dan gerçekleştirdiğimiz izolasyonlar *Scutellaria* cinsi için verilen ilk kayıtlardır.

**SS-8** bileşiğinin İTK analizlerinde; vanilin/$H_2SO_4$ püskürtme işleminden sonra plak ısıtıldığında önce kırmızı, sonra kahverengiye dönen rengi ve UV spektrumunda 239 ve 330 nm'de gözlenen absorpsiyon bantları bu bileşiğin bir feniletanoit glikoziti olabileceğini düşündürmüştür. Bileşiğin $^1$H NMR spektrumu incelendiğinde; $\delta_H$ 7.20-6.81 arasında ABX sistemi şeklinde gözlenen 3 aromatik proton sinyali ile AB sistem şeklinde gözlenen olefinik proton sinyalleri yapıda di-sübstitüe bir sinnamik asit türevinin bulunduğunu göstermektedir. Diğer taraftan aromatik sahada ABX sistemi şeklinde gözlenen sinyaller, $\delta_H$ 2.83- 4.06 aralığında gözlenen ekivalan olmayan iki oksimetilen protonu ile birlikte değerlendirildiğinden yapıda feniletil alkol varlığı görülmektedir. $^1$H NMR spektrumunda $\delta_H$ 3.82 ve 3.89'da 3'er proton şiddetinde singlet olarak gözlenen sinyaller, yapının 2 metoksil grubu taşıdığını göstermiştir. $^{13}$C NMR ve $^1$H NMR spektrumlarındaki kayma değerlerinden ve HMBC spektrumu yardımıyla iki metoksil grubunun bağlanma yerleri belirlenmiş ve yapıda ferulik asit ile 3-hidroksi-4-metoksi feniletil alkol olduğu anlaşılmıştır. Bu sinyallerin dışında kalan 12 C değerindeki sinyaller yapıda iki adet heksoz varlığını işaret etmektedir. $\delta_H$ 4.38 ve $\delta_C$ 104.2 ile $\delta_H$ 5.20 ve $\delta_C$ 103.0 anomerik proton ve karbon sinyalleri diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin yapısında biri glukoz, biri ramnoz olmak üzere

diglikozidik yapıyı düşündürmektedir. HMBC spektrumunda H-4'/C=O, H-1'/C-α, H-1''/C-3' arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; glukoz, ramnoz ve ferulik asitin bağlanma yerlerini doğrulamıştır (Bkz. Tablo 4.14, Şekil 4.82-86). Sonuç olarak; **SS-8** bileşiği, 3-hidroksi-4-metoksi- *β*- feniletoksi- *O* - [*α*-ramnopiranozil-(1→3) -4- *O* - *E*- feruloil - *β*-glukopiranozit yapısında olan martinozit olarak aydınlatılmıştır (370). Bu bileşik daha önce *Scutellaria albida subsp. albida, S. albida subsp. colchica, S. galericulata, S. goulimyi, S. orientalis subsp. pinnatifida, S. planipes, S. platystegia, S. pontica, S. prostrata, S. salviifolia, S. scordiifolia, S. velenovskyi* türlerinden izole edilmiştir (5, 32-34, 126, 133, 137, 141-143, 147-149).

**SS-7** bileşiğine ait $^{1}H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumlarındaki anomerik proton ve karbon sinyalleri, diğer oz sinyalleri ile birlikte değerlendirildiğinde, bileşiğin yapısında *β*-glukoz bulunduğu anlaşılmaktadır. $^{13}C$ NMR ve HSQC spektrumları incelendiğinde toplam 12 C rezonansı görülmektedir. Oza ait karbonlar çıkarıldığında yapının 5 karbon içeren halka sisteminden ve bir metil grubundan oluştuğu görülmüştür. $^{1}H$ NMR spektrumunda oz sinyalleri dışında kalan $\delta_H$ 5.80 (1H, s) ve 2.12 (3H, s) sinyalleri yapının *α*-piron iskeletine sahip olduğunu düşündürmüştür. Metil ve metin sinyallerinin singlet olarak gözlenmesi, komşuluklarında proton olmadığını göstermiştir. HMBC spektrumunda, H-5/C-3, H-5/C-6, $CH_3$/C-5, H-1'/C-3 arasındaki uzak mesafeli korelasyonlar; $\delta_H$ 5.80'de gözlenen metin protonunun, metil ve glukozun bağlanma yerlerini doğrulamıştır (Bkz. Tablo 4.15, Şekil 4.92-96). Bileşiğin ESI-kütle spektrumunda gözlenen parçalanma ürünleri de dikkate alınarak **SS-7** bileşiğinin yapısı, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit olarak aydınlatılmıştır. Spektroskopik bulgular, literatürde benzer *a*-piron iskeleti için verilen değerlerle uyum göstermektedir (371-373). 4-hidroksi-6-metilpiran-2-on yapısındaki *α*-piron iskeleti, glukozdan bakteri kaynaklı biyosentezle elde edilmektedir. *α*-piron yapısındaki bu bileşik, biyoaktif bir çok bileşiğin elde edilmesinde önemli rol oynayan floroglusinol sentezinde başlangıç bileşiği olarak görülmektedir (375). Ayrıca *α*-piron'dan flavonoitlerin oluştuğu bilinmektedir (376). **SS-7** bileşiğinin aglikonu olan 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on iskeletine ise literatürde rastlanmamıştır. **SS-7** bileşiği daha önce doğadan izole edilmemiş yeni bir bileşik olup, skusalviozit A olarak isimlendirilmiştir. **SS-9b** bileşiğinin NMR ve ESI-kütle spektrumları, **SS-7** bileşiği

ile karşılaştırıldığında iki bileşik arasındaki farkın kafeoil ünitesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Kafeoil ünitesinin olefinik protonlarının kenetlenme sabitleri diğer $^{1}$H NMR ve $^{13}$C NMR değerleriyle birlikte incelendiğinde **SS-9b** bileşiğinin 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit yapısında olduğu tespit edilmiş ve tarafımızdan skusalviozit B olarak isimlendirilmiştir.

*S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstreleri üzerinde yürüttüğümüz izolasyon çalışmalarımız sonucunda elde ettiğimiz ve miktarları yeterli olan 16 bileşik [SG-7 (disakkarit), katalpol, skutellozit, albidozit, skutellariozit I, skutellariozit II, 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit, 6'-*O*-*E*-*p*-kumaroil gardozit, skusalviozit A, skusalviozit B, izoşaftozit, apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit, luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit, luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit, apigenin, hispidulin] ile literatür verileriyle karşılaştırılarak daha önce *Scutellaria* türlerinde bulundukları tespit edilen 6 bileşik (loganik asit, bayikalin, hispidulin glukuronit, luteolin, trihidroksi-dimetoksiflavon, oroksilin A) standart olarak kullanılmış ve 3 bitki ekstresi üzerinde LC-MS/MS çalışmaları yürütülmüştür. Böylece, 3 *Scutellaria* ekstresinin fitokimyasal profilleri, 22 farklı bileşik üzerinden karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar sırasında *S. salviifolia* ekstresinde, **SS-7** kodlu 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (skusalviozit A) bileşiği ile aynı ve ilave olarak kumarik asit için karakteristik parçalanma ürünlerini gösteren, kolondan ayrılma süresi 15.3 dakika olan bir bileşik daha tespit edilmiştir. Bu bileşiğin 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit'in kumarik asit esteri yeni bir bileşik olduğu düşünülmektedir. Ancak, izole edilerek NMR spektrumu çekilemediği için kumarik asitin bağlanma yeri kesin olarak tespit edilememiştir (Bkz. Tablo 4.16).

Literatürden derlenerek ekstrelerde bulundukları tespit edilen loganik asit, bayikalin, hispidulin glukuronit, luteolin, trihidroksi-dimetoksiflavon ve oroksilin A bileşiklerinin karakteristik parçalanma ürünlerine ait iyon pikleri Tablo 5.4'de verilmiştir.

**Tablo 5.4.** Literatür verileri ile karşılaştırılarak daha önce *Scutellaria* türlerinde bulundukları tespit edilen bileşiklere ait parçalanma ürünleri.

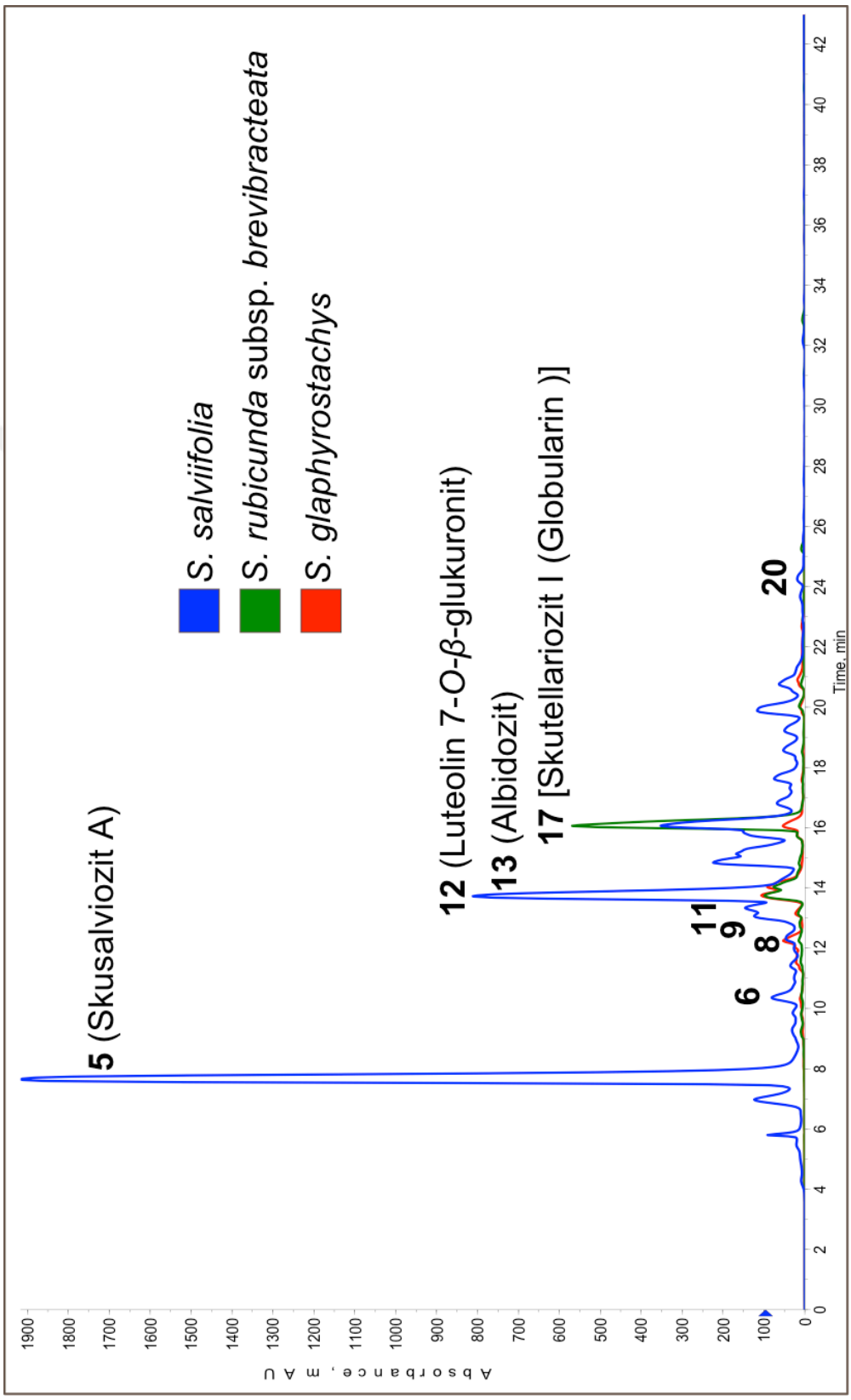
| | **Parçalanma Ürünleri** | **Kaynak** |
|---|---|---|
| Loganik asit | 375.1 $[M-H]^-$, 213.1 $[M-H-Glu]^-$, 169.1 $[M-H-Glu-CO_2]^-$, 151.1 $[M-H-Glu-CO_2-H_2O]^-$ | (377) |
| Bayikalin | 445 $[M-H]^-$, 269 $[M-H-GluA]^-$, 251 $[M-H-GluA-H_2O]^-$, 241 $[M-H-GluA-CO]^-$, 223 $[M-H-GluA-H_2O-CO]^-$, 195 $[M-H-GluA-H_2O-2CO]^-$, | (377, 378) |
| Hispidulin glukuronit | 475 $[M-H]^-$, 299 $[M-H-GluA]^-$, 284 $[M-H-GluA-CH_3]^-$ | (379) |
| Luteolin | 285 $[M-H]^-$, 241 $[M-H-CO_2]^-$, 217 $[M-H-C_3O_2]^-$ | (377) |
| Trihidroksi-dimetoksiflavon | 329 $[M-H]^-$, 314 $[M-H\ CH_3]^-$, 299 $[M-H\ 2CH_3]^-$ | (379) |
| Oroksilin A | 283 $[M-H]^-$, 268 $[M-H-CH_3]^-$ | (378) |

LC-MS/MS çalışmalarımızda rastladığımız parçalanma ürünlerine ait karakteristik iyon piklerini gösteren bileşiklerin de ekstrelerimizde bulundukları tespit edilmiştir.

Luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit, bayikalin ve luteolin, *S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinde tespit edilen ortak bileşiklerdir (Bkz. Tablo 4.16). 3 bitkiye ait kromatogramlar karşılaştırıldığında *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* bitkilerinin fitokimyasal profillerinin birbirlerine benzer olduğu görülürken; *S. salviifolia* bitkisinin kimyasal içeriğinin diğer iki bitki ile benzerliğinin az olduğu söylenebilir (Şekil 5.1). Bununla birlikte fitokimyasal çalışmalar sırasında elde edilen bileşikler incelendiğinde, *S. glaphyrostachys* bitkisinden 10 adet iridoit glukoziti elde edilirken, *S. salviifolia* bitkisinden 10 tanesi fenolik, 2 tanesi fenolik bileşik prekürsörü olmak üzere toplam 12 adet bileşik elde edildiği görülmüştür. Türkiye'de *Scutellaria* cinsi üzerinde yapılan bir revizyon çalışmasında bu cinse ait 2 adet alt cins (subgen. *Apeltanthus* ve subgen. *Scutellaria*) ve bu alt cinslere ait toplam 3 adet seksiyon (sect. *Scutellaria*, sect. *Salviifoliae* ve sect. *Lupulinaria*) bulunduğu belirtilmiştir. *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* bitkileri *Scutellaria* alt cinsinin *Scutellaria* seksiyonuna dahil iken, *S. salviifolia* bitkisi ise *Salviifoliae* seksiyonuna dahildir (21). Bu sebeple *S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*'ya ait ekstrelerinin fitokimyasal profillerinin benzer olması kemotaksonomik sınıflama açısından oldukça önemlidir. İzolasyon ve LC-MS/MS çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde *Salviifoliae* seksiyonunda fenolik bileşik yönünden zengin türler

bulunurken, *Scutellaria* seksiyonunda iridoit glukozitleri bakımından zengin türler olduğu söylenebilir. Örneğin bir çok *Scutellaria* türünden izole edilen apigenin bileşiği *Scutellaria* seksiyonuna dahil hiç bir türden izole edilmemiştir. Ancak *Salviifoliae* seksiyonuna dahil *S. salviifolia* ve *S. pontica* türlerinden izole edilmiştir (137). Fenolik yapıda, floroglusinol glukoziti olan florin bileşiği de apigenin gibi *Salviifoliae* seksiyonuna dahil *S. salviifolia* ve *S. pontica* türlerinden izole edilmiştir (137). Bununla birlikte *S. glaphyrostachys* bitkisinden elde ettiğimiz iridoit glukozitlerinin, *Salviifoliae* seksiyonuna dahil türlerden izole edilmediği görülmüştür.

LC-MS/MS analizi sonuçları incelendiğinde; karşılaştırmada standart olarak kullanılan 23 bileşikten 12'sinin *S. salviifolia* ekstresinde, 14'ünün *S. glaphyrostachys* ekstresinde, 12'sinin ise *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresinde bulunduğu anlaşılmıştır. *S. salviifolia* ekstresinin ana bileşiklerinin skusalviozit A **(SS-7)** ve luteolin 7-*O*-*β*-glukuronit (**SS-4)**; *S. glaphyrostachys* ekstresinin ana bileşiğinin albidozit **(SG-5)**; *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresinin ana bileşiğinin skutellariozit I (globularin) **(SG-9)** olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 4.97, 4.99, 4.101, 5.1).




**Şekil 5.1.** Sulu ekstrelere ait HPLC-DAD parmak izi kromatogramı.

HPLC-DAD sistemine tatbik edilen *S. salviifolia* ekstresinin feniletanoit glikozitlerince zengin poliamit fraksiyonunun (SS Fr. C) kromatogramı; teukriozit, akteozit, lökoseptozit A ve martinozit içeren standart karışımının kromatogramı ile karşılaştırılmıştır. Alıkonma zamanları ve UV spektrumlarının benzer olması nedeniyle bu fraksiyonda akteozit, lökoseptozit A ve martinozit isimli 3 feniletanoit glikozitinin bulunduğu tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 4.103, 4.104). Bu fraksiyonun ana bileşiği martinozit olup, bileşik **SS-8** koduyla elde edilmiştir.

Dünya genelinde yaygın kullanılışları bulunan *Scutellaria* türlerinin kullanılış amaçları birbirinden farklılık göstermektedir. *S. baicalensis* genellikle antienflamatuvar etkileri sebebiyle kullanılırken (15-17), *S. barbata* antitümör özelliği sebebiyle kanser tedavisinde kullanılmaktadır (18, 19). Ancak *S. baicalensis* bitkisi tükenme tehlikesiyle karşı karşıyadır ve Çin'de ulusal olarak koruma altına alınmıştır. Bu nedenle benzer biyolojik etkilere sahip *Scutellaria* türlerinin bulunması önem kazanmıştır (20). Dolayısıyla ülkemize endemik olan *Scutellaria* türlerinin benzer biyolojik etkiler yönünden incelenmesi oldukça önemlidir. Tez çalışmamız kapsamında toplanan 3 farklı ve endemik *Scutellaria* türü antioksidan, antienflamatuvar ve sitotoksik etkileri yönünden incelenmiştir. Buna göre düşük antioksidan etki

Bitkilerin sulu ekstrelerinin ve poliamit kolon fraksiyonlarının antioksidan etkileri farklı radikaller üzerinden araştırılmıştır. Ekstreler için radikallerin % 50'sini süpürüldüğü konsantrasyonlar belirlenmiş ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. DPPH, NO ve SO radikalleri için $IC_{50}$ değerleri ve ABTS radikali için Troloks'a eşdeğer antioksidan kapasite (TEAC) değerleri Tablo 5.5'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre; ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkinliklerinin, NO ve SO radikal süpürücü etkinliklerine göre daha fazla olduğunu söylemek mümkündür. NO radikaline karşı 3 ekstre de belirgin bir etkinlik göstermemiştir ($IC_{50}$ > 1000 µg/ml). 4 radikale karşı süpürücü etki sonuçları incelendiğinde, *S. salviifolia* ve *S. glaphyrostachys* ekstrelerinin, değişen sırayla ve birbirleriyle benzer oranlarda radikal süpürücü etkinliğe sahip oldukları ve bu etkinin *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresinin etkisinden daima yüksek olduğu görülmüştür.

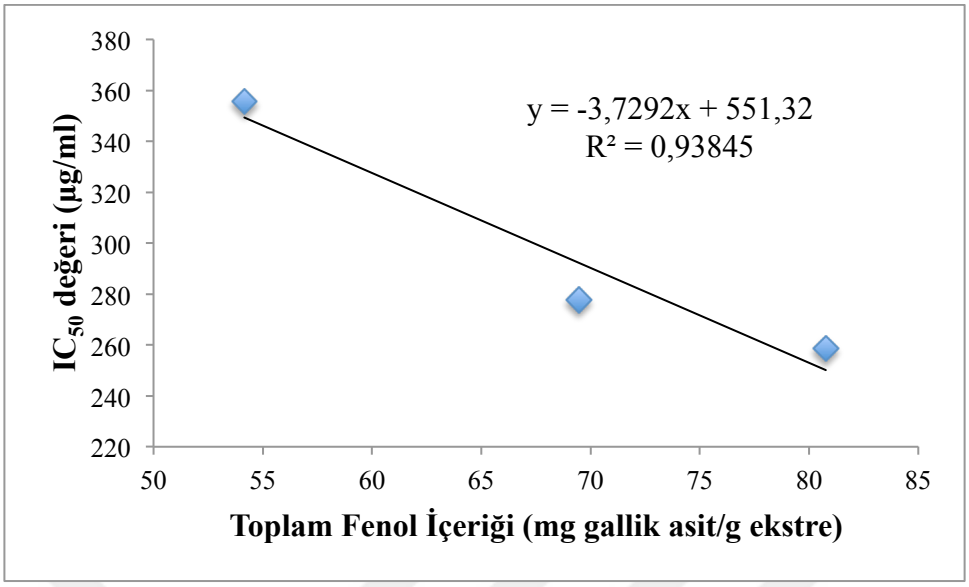
**Tablo 5.5.** Sulu ekstrelerin farklı radikallere karşı radikal süpürücü etkinlikleri.

| Ekstreler | $IC_{50}$ (µg/ml) | | | TEAC (µmol Troloks/ 100 mg ekstre) |
|---|---|---|---|---|
| | **DPPH** | **NO** | **SO** | **ABTS** |
| *S. salviifolia* | 277.39 | 2304.56 | 394.41 | 199.30 |
| *S. glaphyrostachys* | 258.12 | 2181.93 | 470.51 | 199.30 |
| *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* | 355.39 | 3395.79 | 578.69 | 183.87 |

*S. salviifolia* (SS) ve *S. glaphyrostachys* (SG) ekstrelerinin poliamit kolon fraksiyonlarından, SS Fr. D, SS Fr. E ve SG Fr. D dışında kalan fraksiyonlar düşük NO radikali süpürücü etkinlik göstermişlerdir (Bkz. Tablo 4.18). Ancak, DPPH radikaline karşı, %100 su ile elüe edilen fraksiyonlar hariç, diğer tüm fraksiyonlarda yüksek etki görülürken (200 µg/ml konsantrasyonda >%70 inhibisyon); SO radikaline karşı *S. glaphyrostachys* ekstresinin fraksiyonlarının düşük, *S. salviifolia* ekstresinin fraksiyonlarının ise (SS Fr. A hariç) yüksek etki (100 µg/ml konsantrasyonda >%47 inhibisyon) gösterdiği görülmüştür (Bkz. Tablo. 4.17, Şekil 4.108). ABTS radikal süpürücü etkinlik sonuçları incelendiğinde 1241 µmol Troloks/100 mg numune TEAC değeriyle SG Fr. D en yüksek ABTS radikali süpürücü etki gösteren fraksiyon olmuştur (Bkz. Şekil 4.109).

Bütün fraksiyonlara ait antioksidan etki sonuçları izolasyon bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, fraksiyon içerisinde ester iridoit glukoziti veya flavonoit gibi fenolik bileşik miktarı arttıkça antioksidan etkinin arttığı görülmektedir.

*S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstrelerinin toplam fenolik bileşik miktarları Folin-Ciocalteu yöntemiyle belirlenmiş ve sırasıyla 69.46, 80.77 ve 54.16 mg gallik asit / g ekstre olarak bulunmuştur. Toplam fenolik bileşik miktarı ile antioksidan etki arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bu amaçla ekstrelerin DPPH radikali süpürücü etkilerine ait $IC_{50}$ değerleri ile toplam fenolik bileşik miktarları kullanılarak elde edilen grafikte korelasyon görülmektedir ($R^2 = 0.938$) (Şekil 5.2).




**Şekil 5.2.** Sulu ekstrelerin DPPH radikali süpürücü etkileri ve toplam fenolik bileşik miktarları arasındaki doğrusal regresyon.

Dünyada ilaç olarak kullanılan en yaygın kullanılan tür olan *S. baicalensis* köklerinden elde edilen % 80 metanollü ekstrenin Troloks ekivalan antioksidan kapasitesi (TEAC) 184.347 ± 4.50 (µmol Troloks/g) bulunmuştur (250). Yapılan bir diğer çalışmada bitkinin köklerinin sulu ekstresinin gallik asit ekivalan toplam fenol içeriği 60.52 GAE mg/g olarak bulunurken, % 95 etanollü ekstresinin toplam fenol içeriği 46.85 GAE mg/g olarak bulunmuştur (22). *S. baicalensis* köklerinin metanollü (MF) ve sulu ekstrelerine (WF) ait DPPH radikali süpürücü kapasiteleri test edilmiştir. DPPH radikali süpürücü etkinliğin 7.5 mg/ml konsantrasyonda MF için % 95.29 ± 0.10 ve WF için % 69.77 ± 1.04 inhibisyon olarak bulunmuştur (251). Çalışmamızda bitkilerin toprak üstü kısımlarında tespit edilen toplam fenol içeriği ve radikal süpürücü etkinlik sonuçları düşünüldüğünde, toprak üstü kısımlarının da dünyada kullanılışı bulunan *S. baicalensis* kökleri ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmüştür.

*S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* sulu ekstrelerinin sitotoksik etkileri, HEp-2 ile HeLa karsinoma hücrelerine ve L929 ile RAW 264.7 sağlıklı hücrelerine karşı araştırılmıştır.

Ekstrelerin sitotoksik etkilerinin sağlıklı hücreye ve kanser hücrelerine karşı farklılık gösterdiğini görebilmek amacıyla 4 farklı hücre serisine karşı $IC_{50}$ değerlerini içeren tablo hazırlanmıştır (Tablo 5.6). Buna göre *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresi her iki kanser hücresine karşı en yüksek sitotoksik etkiyi

göstermiştir. 400 µg/ml konsantrasyonda sağlıklı hücrelerde belirgin bir sitotoksisiteye sebep olmazken (% 13 inhibisyon); HEp-2 ve HeLa hücrelerinde aynı konsantrasyonda yaklaşık % 60 oranında inhibisyon göstermiştir (Bkz. Şekil 4.111, 4.114, 4.117). Diğer iki ekstrenin de HEp-2 hücre serisine karşı daha aktif olduğu $IC_{50}$ değerlerinden anlaşılmıştır. Bununla birlikte her 3 ekstre de L929 sağlıklı hücre serisine kaşı sitotoksik etki göstermemişlerdir (Tablo 5.6).

**Tablo 5.6.** Sulu ekstrelerin farklı hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri.

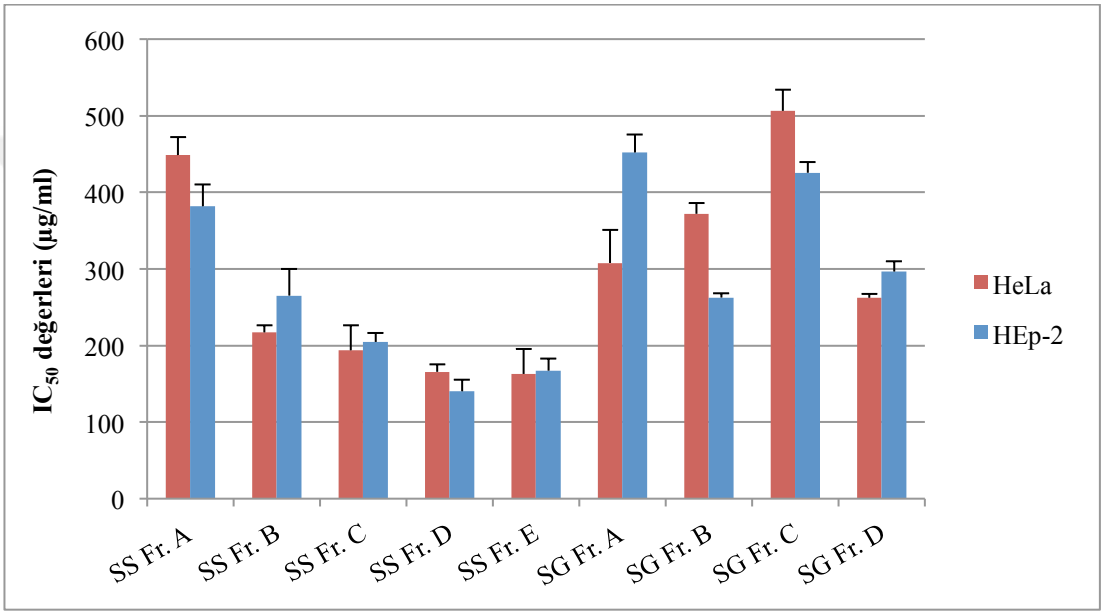
| | **$IC_{50}$ değerleri (µg/ml)** | | |
|---|---|---|---|
| | *S. salviifolia* | *S. glaphyrostachys* | *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* |
| L929 | 1524.6 | 753.0 | 1195.3 |
| RAW 264.7 | 969.0 | 1599.6 | 1324.2 |
| Hep-2 | 423.7 | 412.5 | 381.7 |
| HeLa | 465.8 | 494.7 | 378.0 |

Dünyada üzerinde yaygın kullanılan *S. baicalensis* köklerinin sulu ekstresinin farklı insan kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkileri tripan mavisi yöntemi ile belirlenmiştir. HepG2, MCF-7, PC-3, LNCaP, KM-12, HCT-15, KB ve SCC-25 hücreleri için % 50 inhibe edici konsantrasyon ($IC_{50}$) sırasıyla 1.1, 0.9, 0.52, 0.82, 1.1, 1.5, 1.0 ve 1.2 mg/mL olarak bulunmuştur (267).

*S. barbata*'nın toprak üstü kısımlarının sulu ekstresinin farklı kanser hücre serilerine karşı çoğalmayı durdurucu etkisi tayin edilmiştir. Farklı hücre serileri için *S. barbata* sulu ekstresine ait $IC_{50}$ değerleri LLC (492 µg/ml), Panc02 (594 µg/ml), MCNeuA (619 µg/ml), A549 (1424 µg/ml), Panc-1 (1054 µg/ml), LNCaP (1516 µg/ml), PC-3 (1035 µg/ml) ve MCF-7 (818 µg/ml) olarak bulunmuştur (275). *S. barbata*'nın tüm kısımlarının % 30 etanollü ekstresinin kullanıldığı bir çalışmada, A549 insan akciğer kanser hücre serisi üzerinde yapılan MTT deneyi ile $IC_{50}$ değeri 0.21 mg/ml olarak bulunmuştur (279). Tez çalışmamızda kullandığımız bitkilerin sulu ekstrelerinin ile *S. barbata* ve *S. baicalensis* sulu ekstrelerinin sitotoksik etkileri $IC_{50}$ değerleri üzerinden karşılaştırıldığında benzer düzeyde ve hatta bazı hücre serilerine göre daha yüksek etkilerinin olduğu görülmüştür (Tablo 5.6).

Fraksiyonların sitotoksik etkileri, 2 farklı kanser hücre serisine karşı $IC_{50}$ değerlerini içeren grafik yardımıyla karşılaştırılmıştır (Şekil 5.3). Buna göre *S.*

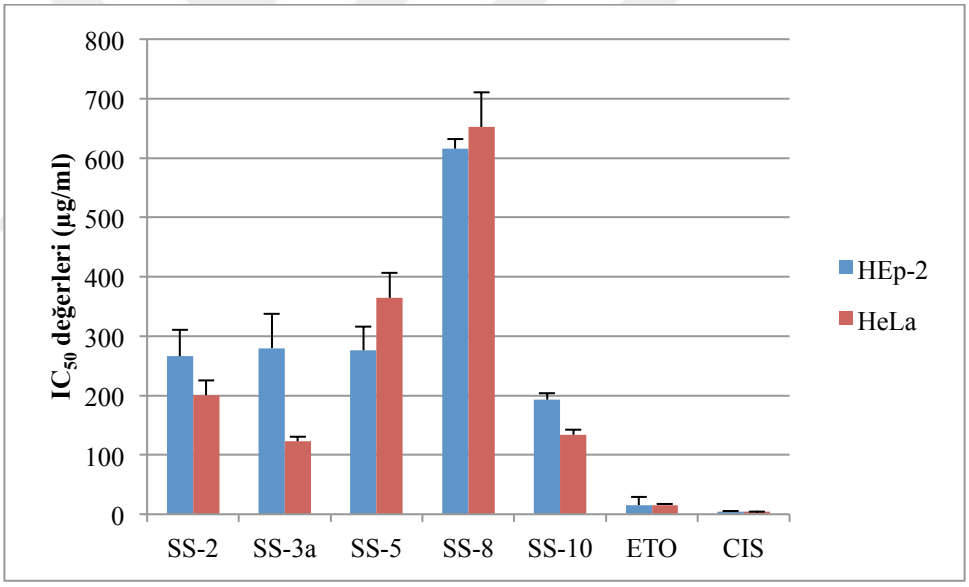
*salviifolia*'dan elde edilen fraksiyonların daha aktif olduğu söylenebilir. Bunun sebebi, fenolik bileşikler açısından zengin olması ile açıklanabilir. *S. salviifolia*'nın aktif olarak belirlenen SS Fr. C ve SS Fr. D'si, 400 µg/ml konsantrasyonda L929 sağlıklı hücre serisi üzerinde de sitotoksisiteye sebep olabilirken (hücre yaşam oranı sırasıyla; % 43.4, % 57.5); SS Fr. E sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik etki göstermemiş ve 400 µg/ml konsantrasyonda dahi hücre yaşam oranı % 83'ün altına düşmemiştir (Bkz. Tablo 4.19). Bu da SS Fr. E'nin kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksisite gösterdiğini kanıtlamaktadır.




**Şekil 5.3.** Poliamit kolon fraksiyonlarının HeLa ve HEp-2 hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri.

Aktif olarak belirlenen SS Fr. C, SS Fr. D ve SS Fr. E'den izole edilen saf bileşiklerden, miktarı yeterli olanların sitotoksik etkileri de araştırılmıştır. Bu bileşikler apigenin **(SS-2)**, tadehaginozit **(SS-3a)**, luteolin 4'-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-5)**, apigenin 5-*O*-*β*-glukopiranozit **(SS-6)**, martinozit **(SS-8)** ve hispidulin **(SS-10)**'dir. Bileşiklerin HEp-2 ve HeLa kanser hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri $IC_{50}$ değerlerini içeren grafik yardımıyla karşılaştırılmıştır. **SS-6** bileşiği her iki hücre serisine karşı sitotoksik etki göstermediği için grafikte yer verilmemiştir ($IC_{50}$ > 1000 µg/ml). HEp-2 hücre serisine karşı en etkili bileşik **SS-10** bileşiği iken ($IC_{50}$= 193.0 µg/ml), HeLa hücre serisine karşı **SS-10** ($IC_{50}$= 133.9 µg/ml) ile birlikte **SS-3a** ($IC_{50}$= 122.8 µg/ml) bileşiği de yüksek etki göstermiştir (Şekil 5.4).

Bileşiklerin sitotoksik etkileri ile yapıları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, **SS-6** kodlu apigenin glukoziti etkisiz bulunurken, **SS-2** kodlu apigeninin sitotoksik etki göstermesi flavonoit aglikonlarının daha aktif olduğunu düşündürmüştür. Aynı zamanda apigenin bileşiğinin 6 numaralı konumundan metoksillenmiş hali olan **SS-10** kodlu hispidulin bileşiğinin de yüksek sitotoksik etki göstermesi, aglikonların aktif olabilecekleri bilgisini desteklemekle birlikte, metoksilasyonun etkiyi artırdığını ortaya koymaktadır. Konuyla ilgili yapılan literatür taramasında flavonoit türevlerinde metilasyon ve glukuronidasyonun sitotoksik etkiyi yükselttiği ve fazla hidroksil grubuna sahip bileşiklerin daha düşük etki gösterdikleri görülmüştür (380). Ayrıca flavonoitlerin birçok farklı kanser hücre serisine karşı sitotoksik etkilerinin derlendiği bir makalede flavonoitlerin glukozit türevlerinin aglikon haline göre daha etkisiz oldukları belirtilmektedir (381). Elde edilen bu bilgiler bizim sonuçlarımızı destekleyecek niteliktedir.




**Şekil 5.4.** Elde edilen bileşiklerin HeLa ve HEp-2 hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri.

HeLa ve HEp-2 hücrelerine karşı sitotoksik etkileri bulunduğu saptanan apigenin **(SS-2)**, tadehaginozit **(SS-3a)** ve hispidulin **(SS-10)** bileşiklerinin L929 sağlıklı hücre serisine karşı sitotoksik etkileri bulunmadığı, 100 µg/ml konsantrasyonda dahi % 82'den daha fazla hücre yaşam oranı gözlendiği tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 4.118). Bu bulgu, sözü edilen bileşiklerin kanser hücrelerine karşı seçici olarak sitotoksik etki gösterdiklerini açıklamaktadır.

Daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda, *S. salviifolia*'nın toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden izole edilen akteozit, lökoseptozit A, martinozit ve teukriozit bileşiklerinin dRLh-84 (sıçan hepatoma), HeLa (insan epidermoid karsinoma), P-388-D1 (fare lenfoit neoplazma) ve S-180 (sarkoma) hücre serilerine karşı sitotoksik etkileri MTT yöntemiyle tespit edilmiştir. Buna göre martinozit ve lökoseptozit A bileşikleri inaktif bulunur iken, akteozitin $IC_{50}$ değerinin 29.6-221.0 µg/ml aralığında, teukriozitin $IC_{50}$ değerinin ise 37.5-123.8 µg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (148). Martinozit **(SS-8)** bizim çalışmamızda da 2 kanser hücresine karşı etkisiz bulunmuştur.

*S. barbata* bitkisinin tüm kısımlarının % 95 etanol ekstresinin farklı fraksiyonlarının 6 farklı hücre serisine karşı sitotoksik etkileri MTT yöntemiyle incelenmiştir. Kloroform fraksiyonunun kanser hücre serilerine karşı yüksek, normal hücre serilerine karşı düşük sitotoksisite gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte su fraksiyonun en etkisiz fraksiyon olduğu anlaşılmıştır ($IC_{50}$= > 300 µg/ml). Bu nedenle kloroform fraksiyonu üzerinden aktivite rehberli izolasyon çalışması yürütülmüştür. Kloroform fraksiyonunun yüksek etki gösterdiği hücre serilerinden insan karaciğer karsinoma hücresi Bel-7402'ye karşı sitotokisite gösteren 4 bileşik; fitol, vogonin, luteolin ve hispidulin izole edilmiştir. Bu bileşiklerin Bel-7402 hücrelerine karşı $IC_{50}$ değerleri sırasıyla 13.2 µg/mL, 8.8 µg/mL, 13.3 µg/mL ve 19.8 µg/mL olarak tespit edilmiştir (281).

*S. barbata* bitkisinin toprak üstü kısımlarının sulu ekstresinde HPLC yöntemiyle apigenin, skutellarein, luteolin, kartamidin ve izoskutellarein bileşiklerinin varlıkları tespit edilmiş ve bu bileşiklerin MDAMB231 meme kanseri hücresine karşı sitotoksik etkileri CCK-8 kiti ile ölçülmüştür. Buna göre apigeninin 20 µg/ml konsantrasyonda, hücrelerde yaklaşık % 38 oranında inhibisyon yaptığı gözlenmiştir. Skutellareinin aynı konsantrasyonda yaklaşık % 82 oranında inhibisyon yapan en yüksek etkiye sahip bileşik olduğu görülmüştür (382).

*S. integrifolia, S. scandens* ve *S. angulosa* kök, gövde ve yapraklarında bulunduğu HPLC yöntemiyle tespit edilen apigenin, vogonin, bayikalein, bayikalin, krisin ve skutellarein bileşiklerinin insan malign glioma U87-MG hücre serisine karşı sitotoksik etkileri, hücrelerin bileşiğe 4 gün boyunca maruziyeti sonucunda MTT yöntemiyle belirlenmiştir. Buna göre apigenin ve vogoninin $IC_{50}$ değerleri yaklaşık

100 μM iken, diğer flavonoitlerin $IC_{50}$ değerleri 125-250 μM arasında değişmektedir (344). Yapılan bir başka çalışmada *S. barbata*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen apigenin ve diğer 16 flavonoitin HL-60 hücre serisine karşı sitotoksik etkileri hücre sayım kitiyle araştırılmıştır. 15 μM $IC_{50}$ değeriyle apigenin oldukça yüksek bir sitotoksik etki göstermiştir (197).

Özellikle *S. baicalensis* bitkisinde yüksek oranda bulunduğu bilinen skutellarin ile bayikalin; birçok meyve ve sebzede bulunan apigenin; yapraklarda bulunan luteolin ve diğer bazı flavonoitlerin farklı lösemi hücrelerine karşı sitotoksik etkileri CellTiter-Glo lüminesans hücre yaşam deneyi ile tayin edilmiştir. Çalışmada akut miyeloid lösemi (AML) hücre serileri (HL-60, NB4 ve U937) ile kronik miyeoid lösemi (CML) hücre serisi (K562) ve akut T-lenfosit lösemi hücre serisi (Jurkat) kullanılmıştır. En etkili bileşikler, sırasıyla 9-22 μM ve 6-42 μM $IC_{50}$ değerlerine sahip olan bayikalein ve luteolin olarak tespit edilmiştir. Apigenin 15-55 μM $IC_{50}$ değeri ile orta derecede etki; skutellarin ise 35-165 μM $IC_{50}$ değeri ile düşük sitotoksik etki göstermiştir (383).

Aktif fraksiyonlardan elde edilen bileşikler üzerinde yürüttüğümüz sitotoksik etki çalışmalarımızın bulguları da literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

*S. baicalensis* bitkisinin içerdiği bilinen flavonoitlerden vogonin, apigenin, luteolin ve krisin bileşiklerinin kanser hücrelerine karşı etki mekanizması araştırılmıştır. Buna göre flavonoitlerin siklin bağımlı kinaz 9 (CDK9)'u ve RNA polimeraz II üzerindeki Ser2'nin karboksi-terminal bölgesinin fosforilasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu etki RNA sentezinin azalmasına ve daha sonra kanser hücrelerinde apoptoz indüksiyonuna neden olan kısa ömürlü anti-apoptotik protein, miyeloid hücre lösemisi 1'in (Mcl-1) hızla azalmasına yol açmaktadır. Böylelikle malign hücrelerdeki apoptoz indüklenmektedir (384).

Sitotoksisite deneylerimizde kullandığımız MTT yöntemi, makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde birçok ilaç ve diğer biyolojik ajanların hücresel sitotoksisitesini test etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak aktive makrofajların yaşam oranlarının MTT yöntemi ile belirlenmesinde bazı girişimler olabilmekte ve bu da hücre sayısının aşırı yüksek ölçülmesine neden olmaktadır. Aktive makrofajlarda bulunan iNOS'un MTT'nin indirgenmesinde öncelikli olarak rol oynayabileceği kanıtlanmıştır. İndirgenen MTT, formazan

kristalleri oluşturmakta ve yanlış pozitif sonuç vermektedir (385). Buradan hareketle, RAW 264.7 makrofaj hücreleri üzerinde farklı numuneler ile yaptığımız MTT çalışmalarında makrofajların aktive olduğu bazı fraksiyonlarda hücre sayısında da yüksek artış tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 4.120). Bunun sebebi makalede belirtildiği gibi yüksek iNOS aktivitesine bağlı olabilir (385).

Çalışmamızda, ekstre ve fraksiyonların antienflamatuvar etkileri, NO ve IL-6 sitokinlerinin miktarlarının ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Ekstrelerin NO ve IL-6 üretiminin % 50'sini inhibe ettikleri konsantrasyonlar ($IC_{50}$) hesaplanmış ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresi NO ve IL-6 sitokinleri için sırasıyla 165.13 ve 386.80 µg/ml $IC_{50}$ değerleriyle en yüksek antienflamatuvar etki gösteren ekstre olarak bulunmuştur (Tablo 5.7).

**Tablo 5.7.** Sulu ekstrelerin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerine karşı antienflamatuvar etkileri.

| **Ekstreler** | **$IC_{50}$ (µg/ml) (NO için)** | **$IC_{50}$ (µg/ml) (IL-6 için)** |
|---|---|---|
| *S. salviifolia* | 323.63 | 831.58 |
| *S. glaphyrostachys* | 225.48 | 688.15 |
| *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* | 165.13 | 386.80 |

*S. baicalensis* köklerinin sulu ekstresinin, LPS ile uyarılmış RAW 264.7 makrofaj hücrelerinden salgılanan proenflamatuvar mediyatörler üzerine etkisi incelenmiştir. Nitrik oksit üretiminin ölçümü Griess reaksiyonu ile sağlanmıştır. LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde, 100 µg/ml konsantrasyonda ekstre varlığı, nitrik oksit üretimini yaklaşık % 40 oranında inhibe etmiştir (24). Bizim çalışmalarımızda da *S. salviifolia, S. glaphyrostachys, S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstreleri için NO üretiminde, sırasıyla % 19.2, 42.1 ve 41.5 oranlarında inhibisyon gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.25). Buna göre Türkiye'de endemik olarak yetişen türler en az *S. baicalensis* sulu ekstresi kadar etkili bulunmuştur .

*S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* sulu ekstresi 100 µg/ml konsantrasyonda NO ve IL-6 miktarını, pozitif kontrole göre [LPS (+)] belirgin şekilde düşürmüştür ($p< 0.001$). Diğer iki sulu ekstre ise *S. glaphyrostachys* ve *S. salviifolia* sırasıyla azalan düzeylerde antienflamatuvar etki göstermişlerdir. Bu sonuçlarla paralel olarak *S. glaphyrostachys*'den elde edilen poliamit kolon fraksiyonlarının antienflamatuvar

etkileri, *S. salviifolia* fraksiyonlarına göre daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.20, Şekil 4.125). Ancak aktif fraksiyonlardan elde edilen saf bileşiklerin etkilerinin, elde edildikleri fraksiyonların etkileri ile paralellik göstermedikleri anlaşılmıştır. Bunun sebebini saf bileşiklerin yapılarıyla bağlantılı olarak açıklamak gerekirse, iridoitlerin karışım halindeyken sinerjizma yarattıklarını ve etkilerinin arttığını söylemek mümkünken, flavonoitlerin saf bileşik halinde iken oldukça yüksek antienflamatuvar etki gösterdikleri söylenebilir (Bkz. Şekil 4.122, 4.123). Bununla birlikte test edilen saf bileşiklerin fraksiyonlarda bulunma oranları da fraksiyonların aktivitesini etkileyebilmektedir.

SS Fr. D, SS Fr. E ve SG Fr. D 100 µg/ml konsantrasyonda, NO salımını sırasıyla % 60, 66 ve 64 oranlarında, IL-6 salımını ise % 70, 65 ve 18 oranlarında inhibe etmiştir (Bkz. Tablo 4.20, Şekil 4.125). Her iki sitokin (NO ve IL-6) üzerinde de etkili oldukları belirlenen fraksiyonlardan (SS Fr. D, SS Fr. E ve SG Fr. D) elde edilen bileşiklerin antienflamatuvar etkileri de, NO sitokini düzeyinde meydana getirdikleri azalma ölçülerek tayin edilmiştir. Sonuç olarak, 100 µg/ml konsantrasyonda apigenin **(SS-2)**, tadehaginozit **(SS-3a)**, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (skusalviozit A) **(SS-7)** ve hispidulin **(SS-10)** ile albidozit **(SG-5)** ve skutellariozit I **(SG-9)** bileşikleri NO miktarını belirgin derecede düşürmüşlerdir ($p< 0.005$) (Bkz. Şekil 4.122, 4.123). Flavonoitlerden; flavon aglikonu yapısına sahip **SS-2** ve **SS-10** bileşikleri, flavon glikozitlerine göre daha yüksek etki göstermişlerdir. Bunun yanı sıra, ilk defa 2016 yılında izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmış bir bileşik olan **SS-3a** bileşiği ile bu tez çalışması kapsamında elde edilen yeni bir bileşik olan **SS-7** bileşiğinin de belirgin bir antienflamatuvar etkiye sahip oldukları bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.122).

İridoit glukozitlerinin antienflamatuvar etkileri incelendiğinde; katalpol **(SG-1)** etkisiz bulunurken, katalpolün açil türevi olan skutellariozit I **(SG-9)**'in antienflamatuvar etkisinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.123). Bu sonuç, iridoit glukozitlerinde açilasyonun, antienflamatuvar etkiyi artırabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan literatür taramasında katalpolün antienflamatuvar etkisinin düşük olduğunu gösteren birçok çalışmaya rastlanmıştır (35, 386, 387). Ancak monoterpen iskeletinden açilasyonla ester bağı oluştuğunda antienflamatuvar etkinin arttığı

kayıtlıdır (386). Bir diğer çalışmada ise, bağlanma konumu önemli olmaksızın katalpolün açilasyonunun antienflamatuvar etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, sübstitüe olmayan mussenozidik asitin antienflamatuvar etkisinin bulunmadığı, kafeoil grubu bağlandığında etkinin çok az düzeyde arttığı, ancak kumaroil grubu bağlandığında ise oldukça arttığı bulunmuştur (35). Bu bulgu, antienflamatuvar etki çalışmamızda, mussenozidik asitin *p*- kumaroil esteri olan albidozitin **(SG-5)**, kafeoil türevi olan 6'-*O*-*E*-kafeoil mussenozidik asit **(SG-16)**'ten daha aktif bulunmasını açıklamaktadır.

Flavonoitlerin antienflamatuvar etkileri incelendiğinde aglikonların glukozitlerden daha etkili olduğu görülmüştür (**SS-6**<**SS-2**). Ayrıca, 6 numaralı konumdan metoksilasyonun antienflamatuvar etkinin düzeyini değiştirmediği anlaşılmıştır (**SS-10**≈**SS-2**). Apigenin glukoziti olan **SS-6** ile luteolin glukoziti olan **SS-5** karşılaştırıldığında; **SS-5**'in daha aktif bulunması B halkasındaki 3'-hidroksilasyonunun antienflamatuvar etkiyi artırabileceğini düşündürmüştür. Yapılan literatür taramasında, B halkasındaki *orto*-hidroksilasyonun antienflamatuvar etkiyi artırdığını gösteren çalışmalara rastlanmıştır (388-390). Odontuya ve ark. (389) tarafından yapılan bir çalışmada 5-OH grubunun aktivite için önemli olduğu belirtilmektedir. Bu bulgu, apigeninin 5-OH konumundan glukoz bağlı türevi olan **SS-6**'nın etkisiz bulunmasının sebebini açıklamaktadır.

*S. indica*'nın etil asetatlı ekstresinden elde edilen 12 fenolik bileşiğin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri incelenmiştir. Test edilen bileşikler arasında 5-hidroksi-6,7,8,4'-tetrametoksiflavanon, 4'-hidroksivogonin ve luteolin bileşikleri sırasıyla 27.8, 12.5 ve 7.2 μM $IC_{50}$ değerleriyle inhibitör etki göstermişlerdir. Luteolin bileşiğinin, LPS tarafından uyarılan iNOS salımını konsantrasyona bağlı olarak azalttığı görülmüştür (391).

*S. barbata* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden elde edilen 15 adet neoklerodan diterpenoitinin LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde NO üretimi üzerine etkileri incelenmiştir. Test edilen bileşikler arasında skutebatin A, skutebatin B, skutebata P ve skutebarbatin B bileşikleri inhibitör etki göstermişler ve $IC_{50}$ değerleri sırasıyla 21.5, 20.2, 20.6 ve 22.8 μM olarak belirlenmiştir (116).

*S. baicalensis* köklerinin flavonoitlerinden vogonin, baykalin ve baykaleinin, antienflamatuvar ve diş eti fibroblastları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Üç flavonoit prednizolona benzer şekilde, lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenmiş IL-1$\beta$ üretimini 1µg/ml konsantrasyonda belirgin derecede inhibe etmiştir (>% 50, $p<$ 0.01). Ayrıca insan diş eti fibroblastında prostaglandin E-2 (PGE-2) ve $LTB_4$ üretimi için ortama IL-1$\beta$ ilave edilmiş ve ortama 1 µg/ml test materyali eklenmiştir. PGE-2 ve $LTB_4$ seviyeleri, enzim immünoassay sistemi ile ölçülmüştür. Flavonoitler, IL-1$\beta$ ile uyarılmış PGE-2 ve $LTB_4$ sentezini belirgin derecede inhibe etmiştir ($p<$ 0.01) Flavonoitler % 40 inhibisyon gösteren tetrasiklinle karşılaştırılabilir düzeyde, % 33-36 oranlarında kollajenolitik etkiyi inhibe etmiştir. Fibroblastların hücresel etkisini baykalein önemli şekilde (% 40), baykalin ve vogonin kısmen (% 17 ve % 13) artırmıştır (240). *S. baicalensis*'den izole edilen oroksilin A, bayikalein ve vogonin üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, flavonoitlerin antienflamatuvar etkileri lipit peroksidasyonu ve NO inhibisyonu üzerinden test edilmiştir. Vogonin NO inhibisyonunda en etkili flavonoit iken, oroksilin A en yüksek lipit peroksidasyon inhibisyonu yapmıştır. Vogonin aynı zamanda karregen ile tetiklenmiş sıçan pençe ödemi testinde % 82.9 inhibisyon ($p<$ 0.05) yaparak çok güçlü bir antienflamatuvar olduğunu kanıtlamıştır (392). *S. baicalensis*'in flavonoit ekstresi üzerinde yapılan antienflamatuvar etki çalışmasında, flavonoitlerin MAPK (mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz) sinyal yolağını düzenleyerek nükleer faktör-$\kappa$B (NF-$\kappa$B) sinyal yolağını inhibe ettikleri; ve bunun sonucu olarak indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-$\alpha$) gibi enflamasyon mediyatörlerinin salımını düzenledikleri belirtilmiştir (393).

Çalışmamızda elde edilen tüm sonuçlar literatüre katkı sağlamıştır. Ayrıca, çalışılan 3 *Scutellaria* türünün kimyasal bileşimlerinin aydınlatılması açısından, Türkiye'de bulunan *Scutellaria* cinsi üzerinde yapılmış olan botanik revizyon çalışmasını fitokimyasal olarak da destekleyen, kemotaksonomik bir çalışma özelliğine sahiptir ve cinsin kemotaksonomisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Tez çalışmamız, ülkemizde yetişen 3 endemik *Scutellaria* türü üzerinde yürütülen ayrıntılı fitokimyasal ve biyolojik etki araştırmalarıyla, tedavide kullanılan *S. baicalensis* ve *S. barbata* türleri yerine önerilebilecek yeni türler bulunması ve

yeni ilaç adayı moleküllerin elde edilerek bilime kazandırılması açısından önem arzetmektedir.

# 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışmamız sonucunda, tez önerisinde belirtilen hedeflerin tümüne ulaşılmış ve Türkiye bitki örtüsünde yetişen üç endemik *Scutellaria* türü, *S. salviifolia, S. glaphyrostachys* ve *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata*, hem biyolojik etkileri hem de kimyasal bileşimleri açısından ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

*Scutellaria* türleri üzerinde yürütülen çalışmamızda, ayrıntılı fitokimyasal çalışmalar sonucunda 4'ü yeni toplam 22 bileşik izole edilmiştir. Yeni bileşikler α-piron yapısında yeni bir iskelete sahip, 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-glukopiranozit (skusalviozit A) ile 3,4-dihidroksi-6-metilpiran-2-on 3-*O*-*β*-(6'-*O*-*E*-kafeoil) glukopiranozit (skusalviozit B) ve iridoit glukoziti yapısındaki 6'-*O*-*E*-kafeoil 8-*epi*-loganik asit ile 6'-*O*-*E*-kafeoil genipozidik asittir.

*Scutellaria* türlerinin dünya genelindeki yaygın kullanılışları dikkate alınarak, elde edilen ekstrelerin, fraksiyonların ve aktif fraksiyonlardan elde edilen saf bileşiklerin biyolojik etkileri; serbest radikal süpürücü etkinlik, sitotoksik etki ve antienflamatuvar etkileri üzerinden araştırılmıştır. Sonuçlar, DPPH radikaline karşı diğer radikallerden daha yüksek etkinlik, kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksisite ve çalışılan sitokin düzeylerine göre de belirgin bir antienflamatuvar etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Aynı zamanda, saf bileşikler üzerinde yürütülen biyolojik etki çalışmalarının sonuçları yorumlanarak yapı-etki ilişkileri de ortaya konmuştur.

Tez çalışmamızda kullanılan *Scutellaria* türleri sulu ekstrelerinin, dünyada kullanılan *Scutellaria* türleri ile hem zengin fitokimyasal içeriğe hem de kıyaslanabilir düzeyde yüksek etkiye sahip oldukları bulunmuş olup, çalışmamız literatüre bu açıdan katkı sağlanmıştır. Bu bulgulara dayanarak ülkemizde yetişen türlerin dünyada tedavide kullanılan benzerleri yerine önerilebileceği düşünülmüştür.

Kanser tedavisinde ideal bir ilaç geliştirmek amacıyla öncelikle sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik etki gözlenmemesi istenen bir durumdur. Buna ilave olarak denenen numuneler kanser hücreleri arasında da seçici sitotoksisite gösterebilmektedirler. Bu nedenle ilerideki çalışmalarımızda, sağlıklı hücrelere sitotoksik etki göstermeyen sulu ekstrelerimizin ve elde ettiğimiz saf bileşiklerin farklı kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin araştırılması düşünülmektedir. Özelllikle *Scutellaria* türlerinin klinik çalışmalarının yoğunlaştığı meme kanseri

olguları dikkate alınarak, meme kanseri hücrelerinde sitotoksik etkilerinin incelenmesi ve bu etkinin mekanizmasının tespit edilmesi planlanabilir.

Tez çalışmamız kapsamında yürütülen antienflamatuvar etki çalışmalarını daha ileriye taşımak amacıyla, farklı enflamasyon mediyatörleri ile çalışılarak etki mekanizmasının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Biyolojik etki çalışmalarının sonuçları umut vadeden *S. rubicunda* subsp. *brevibracteata* ekstresi üzerinde de fitokimyasal çalışmalar yürütülerek, bu türün de etkili bileşikleri elde edilebilir.

Bulgularımız, tez çalışmamızın *Scutellaria* cinsi üzerinde yürütülmüş olan bir botanik revizyon çalışmasını, fitokimyasal olarak da destekleyen kemotaksonomik bir çalışma olabileceğini göstermektedir. Ancak kemotaksonomik açıdan kesin yargılara varabilmek için daha fazla sayıda türün araştırılmasına gerek vardır. Bu amaçla, çalışmamızda geliştirilen LC-MS/MS yöntemiyle, Türkiye'de yetişen tüm *Scutellaria* türlerinin kimyasal profilleri aydınlatılabilir.

# KAYNAKLAR


1. Shang XF, He XR, He XY, Li MX, Zhang RX, Fan PC, et al. The genus *Scutellaria* an ethnopharmacological and phytochemical review. J Ethnopharmacol. 2010;128(2):279-313.
2. Edmondson JR. Flora of Turkey and East Aegean Islands. In: Davis PH, editor. 7. Edinburg: Edinburg University Press; 1982. p. 78-100.
3. Senol FS, Orhan I, Yilmaz G, Cicek M, Sener B. Acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and tyrosinase inhibition studies and antioxidant activities of 33 *Scutellaria* L. taxa from Turkey. Food Chem Toxicol. 2010;48(3):781-8.
4. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.; 1999.
5. Saracoglu İ, Ersöz T, Calış İ. Phenylpropanoids from *Scutellaria albida* subsp. *colchica*. Hacettepe University J Fac Pharm. 1992;12:65-70.
6. Liu SH, Cheng YC. Old formula, new Rx: The journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy. J Ethnopharmacol. 2012;140(3):614-23.
7. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin. Cancer Treat Rev. 2009;35(1):57-68.
8. Meng QX, Roubin RH, Hanrahan JR. Ethnopharmacological and bioactivity guided investigation of five TCM anticancer herbs. J Ethnopharmacol. 2013;148(1):229-38.
9. Wei LH, Lin JM, Xu W, Cai QY, Shen A, Hong ZF, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2012;13(8):9419-30.
10. Zhang ZZ, Lian XY, Li SY, Stringer JL. Characterization of chemical ingredients and anticonvulsant activity of American skullcap (*Scutellaria lateriflora*). Phytomedicine. 2009;16(5):485-93.
11. Bazzaz BSF, Khayat MH, Emami SA, Asili J, Sahebkar A, Neishabory EJ. Antioxidant and antimicrobial activity of methanol, dichloromethane, and ethyl acetate extracts of *Scutellaria litwinowii*. Scienceasia. 2011;37(4):327-34.
12. Lu YJ, Joerger R, Wu CQ. Study of the chemical composition and antimicrobial activities of ethanolic extracts from roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi. J Agr Food Chem. 2011;59(20):10934-42.
13. Deng Y-X, Shi Q-Z, Chen B, Zhang X-J, Liu S-Z, Qiu X-M. Comparative pharmacokinetics of baicalin in normal and the type 2 diabetic rats after oral administration of the Radix Scutellariae extract. Fitoterapia. 2012;83:1435-42.
14. Wang T, Wang S, Xiao D-L. A review of phytochemistry and antitumor activity of a valuble medicinal species: *Scutellaria barbata*. J Med Plants Res. 2012;6(26):4259-75.

15. Lin H, Zhou J, Lin K, Wang H, Liang Z, Ren X, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of hand, foot, and mouth disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: A multicenter, retrospective analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:5697571.

16. Arweiler NB, Pergola G, Kuenz J, Hellwig E, Sculean A, Auschill TM. Clinical and antibacterial effect of an anti-inflammatory toothpaste formulation with *Scutellaria baicalensis* extract on experimental gingivitis. Clin Oral Invest. 2011;15(6):909-13.

17. Seok JK, Kwak JY, Choi GW, An SM, Kwak JH, Seo HH, et al. Scutellaria radix extract as a natural UV protectant for human skin. Phytother Res. 2016;30(3):374-9.

18. Rugo H, Shtivelman E, Perez A, Vogel C, Franco S, Tan Chiu E, et al. Phase I trial and antitumor effects of BZL101 for patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2007;105(1):17-28.

19. Perez AT, Arun B, Tripathy D, Tagliaferri MA, Shaw HS, Kimmick GG, et al. A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Tr. 2010;120(1):111-8.

20. Salini S, Chubicka T, Sasidharan N, Sindhu ER, Babu TD. Cytotoxic and antioxidant properties of selected *Scutellaria* species from the Western Ghats of Peninsular India. Pharm Biol. 2013;51(2):152-9.

21. Çiçek M. Türkiye *Scutellaria* L. (Lamiaceae) Cinsinin Revizyonu [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2008.

22. Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. J Agr Food Chem. 2011;59(23):12361-7.

23. Harput S, Genc Y, Saracoglu I. Cytotoxic and antioxidative activities of *Plantago lagopus* L. and characterization of its bioactive compounds. Food Chem Toxicol. 2012;50:1554-9.

24. Yoon SB, Lee YJ, Park SK, Kim HC, Bae H, Kim HM, et al. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. J Ethnopharmacol. 2009;125(2):286-90.

25. Zhang L, Ren B, Zhang J, Liu L, Liu J, Jiang G, et al. Anti-tumor effect of *Scutellaria barbata* D. Don extracts on ovarian cancer and its phytochemicals characterisation. J Ethnopharmacol. 2017;206:184-92.

26. Scheck AC, Perry K, Hank NC, Clark WD. Anticancer activity of extracts derived from the mature roots of *Scutellaria baicalensis* on human malignant brain tumor cells. BMC Complement Altern Med. 2006;6:27.

27. Firouznia A, Rustaiyan A, Masoudi S, Rahimizade M, Bigdeli M, Tabatabaei-Anaraki M. Volatile constituents of S*alvia limbata, Stachys turcomanica, Scutellaria litwinowii* and *Hymenocrater elegans* four Lamiaceae herbs from Iran. J Essent Oil Bear Pl. 2009;12(4):482-9.

28. Cicek M, Demirci B, Yilmaz G, Baser KH. Essential oil composition of three species of *Scutellaria* from Turkey. Nat Prod Res. 2011;25(18):1720-6.

29. Cicek M, Demirci B, Yilmaz G, Ketenoglu O, Baser KHC. Composition of the essential oils of subspecies of *Scutellaria albida* L. from Turkey. J Essent Oil Res. 2010;22(1):55-8.

30. Kikuchi Y, Miyaichi Y, Tomimori T. Studies on the Nepalese crude drugs 13. On the flavonoid and iridoid constituents of the root of *Scutellaria grossa* Wall. Chem Pharm Bull. 1991;39(4):1051-4.

31. Calis I, Ersoz T, Saracoglu I, Sticher O. Scalbidoside and albidoside, 2 iridoid glycosides from *Scutellaria albida* subsp *colchica*. Phytochemistry. 1993;32(5):1213-7.

32. Gousiadou C, Karioti A, Heilmann J, Skaltsa H. Iridoids from *Scutellaria albida* ssp *albida*. Phytochemistry. 2007;68(13):1799-804.

33. Gousiadou C, Gotfredsen CH, Jensen SR, Tsoukalas M. Iridoids from *Scutellaria goulimyi* Rech. f., Lamiaceae. Morphological and chemical relations with *Scutellaria albida* L. ssp *albida*. Biochem Syst Ecol. 2012;43:139-41.

34. Matsa M, Gousiadou C, Bardakci H, Kirmizibekmez H, Skaltsa H. Secondary metabolites from *Scutellaria velenovskyi* Rech. f. Planta Med. 2013;79(13):1198.

35. Gousiadou C, Gotfredsen CH, Matsa M, Hadjipavlou-Litina D, Skaltsa H. Minor iridoids from *Scutellaria albida* ssp *albida*. Inhibitory potencies on lipoxygenase, linoleic acid lipid peroxidation and antioxidant activity of iridoids from *Scutellaria* sp. J Enzym Inhib Med Ch. 2013;28(4):704-10.

36. Georgieva YP, Mladenov RD, Bozov PI. Chemical constituents of *Scutellaria altissima*. Chem Nat Compd+. 2014;50(6):1146-8.

37. Malakov PY, Papanov GY, Deltchev VB. 11-episcutecolumnin C, a neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria columnae*. Phytochemistry. 1998;49(3):811-5.

38. Franzyk H, Rasmussen JH, Jensen SR. Ozonolysis of protected iridoid glucosides. Eur J Org Chem. 1998(2):365-70.

39. Weinges K, Kunstler K, Schilling G, Jaggy H. Natural products from medicinal plants 20. scutellarioside-I and scutellarioside-II, a 10-cinnamoylcatalpol and 10-(4-hydroxycinnamoyl)catalpol from *Scutellaria altissima* L. Liebigs Ann Chem. 1975(12):2190-4.

40. Kamoldinov KS, Eshbakova KA, Bobakulov KM. Constituents of *Scutellaria holosericea*. Chem Nat Compd+. 2012;48(5):889-90.

41. Kizu H, Sugita N, Tomimori T. Studies on Nepalese crude drugs XXIV. Diterpenoid constituents of the leaves of *Scutellaria* repens BUCH.-HAM.ex D. DON. Chem Pharm Bull. 1998;46(6):988-1000.

42. Kurimoto S, Pu JX, Sun HD, Takaishi Y, Kashiwada Y. Coleifolides A and B, two new sesterterpenoids from the aerial parts of *Scutellaria coleifolia* H.Lev. Chem Biodivers. 2015;12(8):1200-7.

43. Zhu PY, Liu GQ. Isolation and identification of the diterpenoid and flavone in *Scutellaria barbata* D. Don. Journal of Plant Resources and Environment. 1993;2(4):63-4.

44. Dai SJ, Peng WB, Shen L, Zhang DW, Ren Y. New norditerpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Nat Prod Res. 2011;25(11):1019-24.

45. Bruno M, Piozzi F, Rodriguez B, delaTorre MC, Vassallo N, Servettaz O. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria altissima* and *S. albida*. Phytochemistry. 1996;42(4):1059-64.

46. Ohno A, Kizu H, Tomimori T. Studies on Nepalese crude drugs XXI. On the diterpenoid constituents of the aerial part of *Scutellaria discolor* COLEBR. Chem Pharm Bull. 1996;44(8):1540-5.

47. Cole MD, Bridge PD, Dellar JE, Fellows LE, Cornish MC, Anderson JC. Antifungal activity of Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria*. Phytochemistry. 1991;30(4):1125-7.

48. Bruno M, Cruciata M, Bondi ML, Piozzi F, de la Torre MC, Rodriguez B, et al. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria lateriflora*. Phytochemistry. 1998;48(4):687-91.

49. Rodriguez B, delaTorre MC, Jimeno ML, Bruno M, Vassallo N, Bondi M, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria pontica*. J Nat Prod. 1997;60(4):348-55.

50. Cole MD, Anderson JC, Blaney WM, Fellows LE, Ley SV, Sheppard RN, et al. Neo-clerodane ınsect antifeedants from *Scutellaria galericulata*. Phytochemistry. 1990;29(6):1793-6.

51. Bozov PI, Malakov PY, Papanov GY, Delatorre M, Rodriguez B, Perales A. Scutalpin-a, a neoclerodane diterpene from *Scutellaria alpina*. Phytochemistry. 1993;34(2):453-6.

52. Bozov PI, Penchev PN, Vasileva TA, Iliev IN. Diterpenoids from *Scutellaria galericulata*. Chem Nat Compd+. 2014;50(3):554-6.

53. de la Torre MC, Rodriguez B, Bruno M, Vassallo N, Bondi ML, Piozzi F, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria polyodon*. J Nat Prod. 1997;60(12):1229-35.

54. Bruno M, Bondi ML, Rosselli S, Piozzi F, Servettaz O. Minor diterpenoids from *Scutellaria polyodon*. J Nat Prod. 2000;63:1032-4.

55. Delatorre MC, Bruno M, Piozzi F, Rodriguez B, Savona G, Servettaz O. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria columnae*. Phytochemistry. 1992;31(10):3639-41.

56. Ohno A, Kizu H, Tomimori T. Studies on Nepalese crude drugs XXIII. On the diterpenoid constitutents of the aerial parts of *Scutellaria grossa* WALL. Chem Pharm Bull. 1997;45(6):1097-100.

57. Anderson JC, Blaney WM, Cole MD, Fellows LL, Ley SV, Sheppard RN, et al. The Structure of 2 new clerodane diterpenoid potent insect antifeedants from *Scutellaria woronowii* (Juz) - jodrellin-A and jodrellin-B. Tetrahedron Lett. 1989;30(35):4737-40.

58. Rodríguez B, de la Torre MC, Rodríguez B, Bruno M, Piozzi F, Savona G, et al. Neo-clerodane insect antifeedants from *Scutellaria galericulata*. Phytochemistry. 1993;33(2):309-15.

59. Miyaichi Y, Morimoto T, Yaguchi K, Kizu H. Studies on the constituents of Scutellaria species (XXI). Constituents of the leaves of *Scutellaria strigillosa* Hemsley. J Nat Med. 2006;60(2):157-8.

60. Delatorre MC, Rodriguez B, Bruno M, Piozzi F, Savona G, Vassallo N, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria alpina*. Phytochemistry. 1995;38(1):181-7.

61. Zhu F, Di YT, Li XY, Liu LL, Zhang Q, Li Y, et al. Neoclerodane Diterpenoids from *Scutellaria barbata*. Planta Med. 2011;77(13):1536-41.

62. Dai SJ, Peng WB, Zhang DW, Shen L, Wang WY, Ren Y. Cytotoxic neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata*. J Nat Prod. 2009;72(10):1793-7.

63. Munoz DM, delaTorre MC, Rodriguez B, Simmonds MSJ, Blaney WM. Neo-clerodane insect antifeedants from *Scutellaria alpina* subsp *javalambrensis*. Phytochemistry. 1997;44(4):593-7.

64. Bruno M, Delatorre MC, Piozzi F, Rodriguez B, Savona G, Arnold NA. A neoclerodane diterpenoid from *Scutellaria cypria* var *elatior*. Phytochemistry. 1993;33(4):931-2.

65. Bruno M, Fazio C, Arnold NA. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria cypria*. Phytochemistry. 1996;42(2):555-7.

66. Malakov PY, Papanov GY. 11-episcutecyprin a neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria columnae*. Phytochemistry. 1997;46(5):955-8.

67. Malakov PY, Papanov GY. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria alpina*. Phytochemistry. 1998;49(8):2449-52.

68. Rosselli S, Maggio A, Piozzi F, Simmonds MSJ, Bruno M. Extremely potent antifeedant neo-clerodane derivatives of scutecyprol A. J Agr Food Chem. 2004;52(26):7867-71.

69. Hussain H, Ahmad VU, Anwar S, Miana GA, Krohn K. Chemical constituents of *Scutellaria linearis*. Biochem Syst Ecol. 2008;36(5-6):490-2.

70. Dai SJ, Liang DD, Ren Y, Liu K, Shen L. New neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Chem Pharm Bull. 2008;56(2):207-9.

71. Zhu F, Liu LL, Di YT, Hao X, He HP. Scutellin A, a new neoclerodane diterpenoid from *Scutellaria barbata* (Labiatae). Acta Bot Yun. 2009;31(5):474-6.

72. Malakov PY, Papanov GY, Boneva IM. A clerodane diterpene from *Scutellaria altissima*. Phytochemistry. 1996;41(3):855-7.

73. Bruno M, Vassallo N, Simmonds MSJ. A diterpenoid with antifeedant activity from *Scutellaria rubicunda*. Phytochemistry. 1999;50(6):973-6.

74. Penchev PN, Coll J, Nicolova K, Iliev IN, Bozov PI. Minor diterpenoids from *Scutellaria galericulata*. Phytochem Lett. 2016;15:103-7.

75. Dai SJ, Wang GF, Chen M, Liu K, Shen L. Five new neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Chem Pharm Bull. 2007;55(8):1218-21.

76. Malakov PY, Bozov PI, Papanov GY. A neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria orientalis* subsp. *pinnatifida*. Phytochemistry. 1997;46(3):587-9.

77. Kurimoto S, Pu JX, Sun HD, Shibata H, Takaishi Y, Kashiwada Y. Acylated neo-clerodane type diterpenoids from the aerial parts of *Scutellaria coleifolia* Levl. (Lamiaceae). J Nat Med-Tokyo. 2016;70(2):241-52.

78. Miyaichi Y, Kizu H, Yamaguchi Y, Tomimori T. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 15. On the diterpenoid constituents of the leaves of *Scutellaria alpina* L. Yakugaku Zasshi. 1994;114(4):264-71.

79. Bruno M, Piozzi F, Rosselli S. Natural and hemisynthetic neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria* and their antifeedant activity. Nat Prod Rep. 2002;19(3):357-78.

80. Ezer N, Akcos Y, Rodrguez B. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria orientalis* subsp. *sintenisii*. Phytochemistry. 1998;49(6):1825-7.

81. Malakov PY, Papanov GY. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria orientalis* subsp *pinnatifida*. Phytochemistry. 1996;43(1):173-8.

82. Delatorre MC, Rodriguez B, Bruno M, Malakov PY, Papanov GY, Piozzi F, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria alpina* subsp *javalambrensis*. Phytochemistry. 1993;34(6):1589-94.

83. Takeda Y, Tateoka S, Masuda T, Otsuka H, Honda G, Takaishi Y, et al. A new neoclerodane diterpenoid from *Scutellaria hematochlora*. Heterocycles. 2001;55(6):1141-5.

84. Raccuglia RA, Bellone G, Loziene K, Piozzi F, Rosselli S, Maggio A, et al. Hastifolins A-G, antifeedant neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria hastifolia*. Phytochemistry. 2010;71(17-18):2087-91.

85. Esquivel B, Flores E, Hernandezortega S, Toscano RA. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria drummondii*. Phytochemistry. 1995;38(1):175-9.

86. Karabacak C, Tilki T, Cengiz M. Two Diterpenoids From *Scutellaria orientalis* L. subsp *porphyrostegia* Edmondson. Asian J Chem. 2009;21(3):2253-8.

87. Hussein AA, delaTorre MC, Jimeno ML, Rodriguez B, Bruno M, Piozzi F, et al. A neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria baicalensis*. Phytochemistry. 1996;43(4):835-7.

88. Esquivel B, Dominguez RM, Toscano RA. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria caerulea*. J Nat Prod. 2001;64(6):778-82.

89. Yuan QQ, Song WB, Wang WQ, Xuan LJ. Scubatines A-F, new cytotoxic neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* D. Don. Fitoterapia. 2017;119:40-4.

90. Dai SJ, Sun JY, Ren Y, Liu K, Shen L. Bioactive ent-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. Planta Med. 2007;73(11):1217-20.

91. Li GS, Hao XM, Zhang L, Yue XD, Dai SJ. Diterpenoids from *Scutellaria strigillosa*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2015;40(1):98-102.

92. Dai S-J, Tao J-Y, Liu K, Jiang Y-T, Shen L. neo-Clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Phytochemistry. 2006;67(13):1326-30.

93. Qu GW, Yue XD, Li GS, Yu QY, Dai SJ. Two new cytotoxic ent-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. J Asian Nat Prod Res. 2010;12(10):859-64.

94. Wu TZ, Wang Q, Jiang C, Morris-Natschke SL, Cui H, Wang Y, et al. neo-Clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* with activity against Epstein-Barr virus lytic replication. J Nat Prod. 2015;78(3):500-9.

95. Dai SJ, Qu GW, Yu QY, Zhang DW, Li GS. New neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Fitoterapia. 2010;81(7):737-41.

96. Dai SJ, Shen L, Ren Y. Two new neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. J Integr Plant Biol. 2008;50(6):699-702.

97. Li YY, Tang XL, Jiang T, Li PF, Li PL, Li GQ. Bioassay-guided isolation of neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. J Asian Nat Prod Res. 2013;15(9):941-9.

98. Thao DT, Phuong DT, Hanh TTH, Thao NP, Cuong NX, Nam NH, et al. Two new neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* D. Don growing in Vietnam. J Asian Nat Prod Res. 2014;16(4):364-9.

99. Wang F, Ren F-C, Li Y-J, Liu J-K. Scutebarbatines W-Z, new neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* and structure revision of a series of 13-spiro neo-clerodanes. Chem Pharm Bull. 2010;58(9):1267-70.

100. Nie XP, Qu GW, Yue XD, Li GS, Dai SJ. Scutelinquanines A-C, three new cytotoxic neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria barbata*. Phytochem Lett. 2010;3(4):190-3.

101. Dai SJ, Zhang L, Xiao K, Han QT. New cytotoxic neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria strigillosa*. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(7):1750-3.

102. Nguyen VH, Pham VC, Nguyen TTH, Tran VH, Doan TMH. Novel antioxidant neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. Eur J Org Chem. 2009(33):5810-5.

103. Lee H, Kim Y, Choi I, Min BS, Shim SH. Two novel neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. Bioorg Med Chem Lett. 2010;20(1):288-90.

104. Yang GC, Liang C, Li SG, Liu M, Jia MJ, Xu XN, et al. Neoclerodane diterpenoids from aerial parts of *Scutellaria barbata*. Phytochem Lett. 2017;19:1-6.

105. Zhu F, Di YT, Liu LL, Zhang Q, Fang X, Yang TQ, et al. Cytotoxic neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata*. J Nat Prod. 2010;73:233-6.

106. Dai SJ, Peng WB, Shen L, Zhang DW, Ren Y. Two new neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. J Asian Nat Prod Res. 2009;11(5):451-6.

107. Lin YL, Kuo YH, Cheng MC, Wang Y. Structures of scutellone-D and scutellone-E determined from X-ray diffraction, spectral and chemical evidence - neoclerodane type diterpenoids from *Scutellaria rivularis* Wall. Chem Pharm Bull. 1988;36(7):2642-6.

108. Kizu H, Imoto Y, Tomimori T, Kikuchi T, Kadota S, Tsubono K. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 18. Structures of neoclerodane-type diterpenoids from the whole herb of *Scutellaria rivularis* Wall. Chem Pharm Bull. 1997;45(1):152-60.

109. Kizu H, Imoto Y, Tomimori T, Tsubono K, Kadota S, Kikuchi T. Structure of scuterivulactone D determined by two-dimensional NMR spectroscopy. A new diterpenoid from a Chinese crude drug "ban zhi lian" (*Scutellaria rivularis* Wall.). Chem Pharm Bull. 1987;35(4):1656-9.

110. Lin YL, Kuo YH. Scutellone-C and scutellone-F, 2 new neoclerodane type diterpenoids from *Scutellaria rivularis*. Heterocycles. 1988;27(3):779-83.

111. Dai SJ, Chen M, Liu K, Jiang YT, Shen L. Four new neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities. Chem Pharm Bull. 2006;54(6):869-72.

112. Rodriguez B, DelaTorre MC, Rodriguez B, Gomez Serranillos P. Neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria galericulata*. Phytochemistry. 1996;41(1):247-53.

113. Kurimoto S, Pu JX, Sun HD, Takaishi Y, Kashiwada Y. Acylated neo-clerodanes and 19-nor-neo-clerodanes from the aerial parts of *Scutellaria coleifolia* (Lamiaceae). Phytochemistry. 2015;116:298-304.

114. Bozov PI, Papanov GY, Malakov PY. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria alpina*. Phytochemistry. 1994;35(5):1285-8.

115. Malakov PY, Papanov GY, Spassov SL. Scutorientalin D, a neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria orientalis* subsp *pinnatifida*. Phytochemistry. 1997;44(1):121-4.

116. Yeon ET, Lee JW, Lee C, Jin Q, Jang H, Lee D, et al. neo-Clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* and their inhibitory effects on LPS-induced nitric oxide production. J Nat Prod. 2015;78(9):2292-6.

117. Kikuchi T, Tsubono K, Kadota S, Kizu H, Imoto Y, Tomimori T. Structures of scuterivulactone C1 and C2 by two-dimensional nmr spectroscopy - New clerodane type diterpenoids from *Scutellaria rivularis* Wall. Chem Lett. 1987(5):987-90.

118. Esquivel B, Dominguez RM, Martinez MA, EspinosaPerez G. A neoclerodane diterpenoid from *Scutellaria guatemalensis* (Labiatae). Heterocycles. 1997;45(11):2247-52.

119. Esquivel B, Sanchez AA, Aranda E. Phytochemicals and phytopharmaceuticals. In: Shahidi F, Ho C-T, editors. Champaign, IL.: AOCS Press; 2000. p. 371-85.

120. Esquivel B, Calderon JS, Flores E. A neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria seleriana*. Phytochemistry. 1998;47(1):135-7.

121. Dai SJ, Xiao K, Zhang L, Han QT. New neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria strigillosa* with cytotoxic activities. J Asian Nat Prod Res. 2016;18(5):456-61.

122. Shim SH. A new diterpenoid from aerial parts of *Scutellaria barbata*. Chem Nat Compd+. 2014;50(2):291-2.

123. Yang YC, Wei MC, Hong SJ, Huang TC, Lee SZ. Development/optimization of a green procedure with ultrasound-assisted improved supercritical carbon dioxide to produce extracts enriched in oleanolic acid and ursolic acid from *Scutellaria barbata* D. Don. Ind Crop Prod. 2013;49:542-53.

124. Kuo YH, Lin YL, Lee SM. Scutellaric acid, a new triterpene from *Scutellaria rivularis*. Chem Pharm Bull. 1988;36(9):3619-22.

125. Li J, Ding YQ, Li XC, Ferreira D, Khan S, Smillie T, et al. Scuteflorins A and B, dihydropyranocoumarins from *Scutellaria lateriflora*. J Nat Prod. 2009;72(6):983-7.

126. Bhat G, Ganai BA, Shawl AS. New phenolics from the root of *Scutellaria prostrata* JACQ. ex BENTH. Nat Prod Res. 2014;28(20):1685-90.

127. Hu BH, Liu YL, Zhang T, Song WZ. Studies on the structure of scuteamoenin from the root of *Scutellaria amoena*. Yao Xue Xue Bao. 1990;25(4):302-6.

128. Mamadalieva N, Vinciguerra V, Ovidi E, Tiezzi A. Identification and isolation of non-polar compounds from the chloroform extract of *Scutellaria ramosissima*. Nat Prod Res. 2013;27(21):2059-62.

129. Marques MR, Stuker C, Kichik N, Tarrago T, Giralt E, Morel AF, et al. Flavonoids with prolyl oligopeptidase inhibitory activity isolated from *Scutellaria racemosa* Pers. Fitoterapia. 2010;81(6):552-6.

130. Yao H, Li SG, Hu JA, Chen Y, Huang LY, Lin JH, et al. Chromatographic fingerprint and quantitative analysis of seven bioactive compounds of *Scutellaria barbata*. Planta Med. 2011;77(4):388-93.

131. Ducki S, Hadfield JA, Lawrence NJ, Liu CY, McGown AT, Zhang XG. Isolation of E-1-(4'-hydroxyphenyl)-but-1-en-3-one from *Scutellaria barbata*. Planta Med. 1996;62(2):185-6.

132. Wang YP, Xue XY, Xiao YS, Zhang FF, Xu Q, Liang XM. Purification and preparation of compounds from an extract of *Scutellaria barbata* D. Don using preparative parallel high performance liquid chromatography. J Sep Sci. 2008;31(10):1669-76.

133. Calis I, Saracoglu I, Basaran AA, Sticher O. Two phenethyl alcohol glycosides from *Scutellaria orientalis* subsp. *pinnatifida*. Phytochemistry. 1993;32(6):1621-3.

134. Wang TS, Chen LJ, Wang ZY, Zhang ST, Lin JM. Isolation, characterization and crystal structure of ethyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoate from *Scutellaria barbata*. J Med Plants Res. 2011;5(13):2890-5.

135. Wang WS, Zhou YW, Ye YH, Du N. Studies on the flavonoids in herb from *Scutellaria barbata*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2004;29(10):957-9.

136. Xiao HT, Li X. The chemical constituents of *Scutellaria barbata*. Journal of Shenyang Pharmaceutical University. 2006;23(10):637-40.

137. Ersoz T, Harput US, Saracoglu I, Calis I, Ogihara Y. Phenolic compounds from *Scutellaria pontica*. Turk J Chem. 2002;26(4):581-8.

138. Huang ST, Wang CY, Yang RC, Chu CJ, Wu HT, Pang JHS. Wogonin, an active compound in *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis and reduces telomerase activity in the HL-60 leukemia cells. Phytomedicine. 2010;17(1):47-54.

139. Bardakci H, Skaltsa H, Milosevic-Ifantis T, Lazari D, Hadjipavlou-Litina D, Yesilada E, et al. Antioxidant activities of several *Scutellaria* taxa and bioactive phytoconstituents from *Scutellaria hastifolia* L. Ind Crop Prod. 2015;77:196-203.

140. Wang G, Wang F, Liu JK. Two new phenols form *Scutellaria barbata*. Molecules. 2011;16(2):1402-8.

141. Kikuchi Y, Miyaichi Y, Yamaguchi Y, Kizu H, Tomimori T. Studies on the Nepalese crude drugs 12. On the phenolic compounds from the root of *Scutellaria prostrata* Jacq Ex Benth. Chem Pharm Bull. 1991;39(4):1047-50.

142. Mousavi SNM, Delazar A, Nazemiyeh H, Khodaie L. Biological activity and phytochemical study of *Scutellaria platystegia*. Iran J Pharm Res. 2015;14(1):215-23.

143. Ersoz T, Tasdemir D, Calis I, Ireland CM. Phenylethanoid glycosides from *Scutellaria galericulata*. Turk J Chem. 2002;26(4):465-71.

144. Kuroda M, Iwabuchi K, Mimaki Y. Chemical constituents of the aerial parts of *Scutellaria lateriflora* and their alpha-glucosidase inhibitory activities. Nat Prod Commun. 2012;7(4):471-4.

145. Zhou ZH, Zhang YJ, Yang CR. New flavonoid glycosides from *Scutellaria amoena*. Stud Plan S. 1999;6:305-10.

146. Grzegorczyk-Karolak I, Kuzma L, Wysokinska H. Study on the chemical composition and antioxidant activity of extracts from shoot culture and regenerated plants of *Scutellaria altissima* L. Acta Physiol Plant. 2015;37:1736-44.

147. Zhang YY, Guo YZ, Ageta H, Harigaya Y, Onda M, Hashimoto K, et al. Studies on the constituents of roots of *Scutellaria planipes*. Planta Med. 1997;63(6):536-9.

148. Saracoglu I, Inoue M, Calis I, Ogihara Y. Studies on constituents with cytotoxic and cytostatic activity of two Turkish medicinal plants *Phlomis armeniaca* and *Scutellaria salviifolia*. Biol Pharm Bull. 1995;18(10):1396-400.

149. Olennikov DN, Chirikova NK. Phenolic compounds and cinnamamide from *Scutellaria scordiifolia*. Chem Nat Compd+. 2013;49(1):124-6.

150. Long H, Zhang H, Deng A, Ma L, Wu L, Li Z, et al. Three new lignan glucosides from the roots of *Scutellaria baicalensis*. Acta Pharm Sin B. 2016;6(3):229-33.

151. Tomimori T, Imoto Y, Miyaichi Y. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 13. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria rivularis* Wall. Chem Pharm Bull. 1990;38(12):3488-90.

152. Tomimori T, Miyaichi Y, Imoto Y, Kizu H, Namba T. Studies on the Nepalese crude drugs 6. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria discolor* Colebr 2. Chem Pharm Bull. 1986;34(1):406-8.

153. Lin YL, Ou JC, Chen CF, Kuo YH. Flavonoids from the roots of *Scutellaria luzonica* Rolfe. J Chin Chem Soc-Taip. 1991;38(6):619-23.

154. Lin YL, Chou CJ. Studies on the constituents of aerial parts of *Scutellaria rivularis* Wall. Kuo Li Chung Kuo Yan Yen Chiu So Yen Chiu Pao Kao. 1984;7:141-3.

155. Miyaichi Y, Hanamitsu E, Kizu H, Tomimori T. Studies on the constituents of *Scutellaria* species (XXII). Constituents of the roots of *Scutellaria amabilis* HARA. Chem Pharm Bull. 2006;54(4):435-41.

156. Xiang RD, Zheng JF, Yao ZC. Studies on the chemical constituents of *Scutellaria barbata*. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 1982;13(8):345-6.

157. Miyaichi Y, Imoto Y, Tomimori T, Lin CC. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 9. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria indica* L. Chem Pharm Bull. 1987;35(9):3720-5.

158. Karimov A, Botirov EK. Flavonoids from the aerial part and roots of *Scutellaria adenostegia*. Chem Nat Compd+. 2015;51(4):764-5.

159. Kikuchi Y, Miyaichi Y, Yamaguchi Y, Kizu H, Tomimori T, Vetschera K. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 14. On the constituents of the roots and the leaves of *Scutellaria alpina* L. Chem Pharm Bull. 1991;39(1):199-201.

160. Hirano S, Ittyoda K, Kadonaga T. Chemical and pharmacological investigation of *Scutellaria baicalensis*. Jpn J Med Sci 4. 1938;11:113-15.

161. Zhou XQ, Liang H, Lu XH, Cai SQ, Wang B, Zhao YY. Flavonoids from *Scutellaria baicalensis* and their bioactivities. Beijing Da Xue Xue Bao. 2009;41(5):578-84.

162. Yusupova B, Atazhanov R, Toshmatov I, Abdullaev S, Litvinenko V. Flavonoids of *Scutellaria comosa* roots. Khim Prir Soedin+. 1995(1):172-.

163. Makino T, Hishida A, Goda Y, Mizukami H. Comparison of the major flavonoid content of *S. baicalensis, S. lateriflora*, and their commercial products. J Nat Med. 2008;62(3):294-9.

164. Oganesyan GB. Phenolic compounds from the aerial part of *Scutellaria orientalis*. Chem Nat Compd+. 2010;46(3):466-7.

165. Siddikov GU, Yuldashev MP, Batirov EK, Abdullaev SV. Flavonoids from *Scutellaria cordifrons* and *S. phyllostachya* roots. Chem Nat Compd+. 2006;42(3):356-7.

166. Miyaichi Y, Imoto Y, Tomimori T, Namba T. Studies on the Nepalese crude drugs 9. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria scandens* Buch-Ham Ex Don. Chem Pharm Bull. 1988;36(7):2371-6.

167. Wang MH, Li LZ, Sun JB, Wu FH, Liang JY. A new antioxidant flavone glycoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi. Nat Prod Res. 2014;28(20):1772-6.

168. Tomimori T, Miyaichi Y, Imoto Y, Kizu H, Tanabe Y. Studies on the constituents of *Scutellaria* species. III. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Yakugaku Zasshi. 1984;104(5):524-8.

169. Yuldashev MP. Flavonoids of the aerial part of *Scutellaria immaculata*. Chem Nat Compd+. 2001;37(5):428-30.

170. Siddikov GU, Yuldashev MP, Abdullaev SV. Flavonoids from *Scutellaria phyllostachya* roots. Chem Nat Compd+. 2007;43(3):324-5.

171. Shibata K, Iwata S, Nakamura M. Baicalin, a new flavone-glucuronic acid compound from the roots of *Scutellaria baicalensis*. Acta Phytochim. 1923;1:105-39.

172. Charaux C, Rabate J. Baicalin in leaves of *Scutellaria columnae* All. J Pharm Chim. 1941;1:401-3.

173. Yung-Qi W, Matsuzaki K, Takahashi K, Okuyama T, Shibata S. Studies of the constituents of *Scutellaria* species. I. The flavonoid glucuronides of "Bo Ye Huang Chin", *Scutellaria ikonnikovii* Juz. Chem Pharm Bull. 1988;36(8):3206-9.

174. Gella EV, Beshko NP, Popova TP, Litvinen.Vi. Galerosid, a new flavonoid glycoside of *Scutellaria galericulata*. Khim Prir Soedin+. 1972(2):242.

175. Dong YM, Leu YL, Chien KY, Yu JS. Separation and determination of low abundant flavonoids in *Scutellaria baicalensis* Georgi by micellar electrokinetic capillary electrophoresis. Anal Lett. 2009;42(10):1444-57.

176. Zhang YY, Guo YZ, Onda M, Hashimoto K, Ikeya IY, Okada M, et al. 4 Flavonoids from *Scutellaria baicalensis*. Phytochemistry. 1994;35(2):511-4.

177. Yuldashev MP, Batirov EK, Malikov VM. Flavonoids of *Scutellaria comosa* roots. Khim Prir Soedin+. 1996(4):610-2.

178. Tomimori T, Miyaichi Y, Imoto Y, Kizu H, Namba T. Studies on the Nepalese crude drugs .11. On the flavonoid constituents of the aerial parts of *Scutellaria discolor* Colebr. Chem Pharm Bull. 1988;36(9):3654-8.

179. Yuldashev MP, Karimov A. Flavonoids of *Scutellaria immaculata* roots. Chem Nat Compd+. 2005;41(1):32-4.

180. Miyaichi Y, Kizu H, Tomimori T, Lin CC. Studies on the constituents of *Scutellaria* species 11. On the flavonoid constituents of the aerial parts of *Scutellaria indica* L. Chem Pharm Bull. 1989;37(3):794-7.

181. Nicollier GF, Thompson AC, Salin ML. Flavones of *Scutellaria ovata*. J Agr Food Chem. 1981;29(6):1179-81.

182. Siddikov GU, Yuldashev MP, Aripova SF, Vdovin AD, Abdullaev ND, Botirov EK. New flavanones from *Scutellaria phyllostachya* roots. Chem Nat Compd+. 2008;44(1):28-30.

183. Tashmatov ZO, Eshbakova KA, Babakulov KM, Abdullaev ND. Flavonoids from the aerial part of *Scutellaria schachristanica*. Chem Nat Compd+. 2009;45(6):883-4.

184. Takagi S, Yamaki M, Inoue K. Flavone di-C-glycosides from *Scutellaria baicalensis*. Phytochemistry. 1981;20(10):2443-4.

185. Tashmatov ZO, Eshbakova KA, Bobakulov KM. A new flavone glycoside from the aerial part of *Scutellaria schachristanica*. Chem Nat Compd+. 2011;47(4):547-9.

186. Eshbakova KA, Toshmatov ZO, Yili A, Aisa HA, Abdullaev ND. Flavonoid galacturonides and glucuronide from the aerial part of *Scutellaria schachristanica*. Chem Nat Compd+. 2013;49(1):103-5.

187. Tashmatov ZO, Eshbakova KA, Bobakulov KM. Chemical components of the aerial part of *Scutellaria schachristanica*. Chem Nat Compd+. 2011;47(3):440-1.

188. Hu BH, Liu YL. Studies on the structures of new flavonoids from the root of *Scutellaria amoena*. Yao Xue Xue Bao. 1989;24(3):200-6.

189. Yuldashev MP. Flavonoids of the epigeal part of *Scutellaria comosa*. Chem Nat Compd. 1999;35(2):212-3.

190. Tomimori T, Miyaichi Y, Imoto Y, Kizu H, Namba T. Studies on Nepalese crude drugs 5. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria discolor* Colebr 1. Chem Pharm Bull. 1985;33(10):4457-63.

191. Yuldashev MP, Karimov A. Flavonoids of *Scutellaria ocellata* and *S. nepetoides*. Chem Nat Compd+. 2001;37(5):431-3.

192. Gafner S, Bergeron C, Batcha LL, Reich J, Arnason JT, Burdette JE, et al. Inhibition of [H-3]-LSD binding to 5-HT7 receptors by flavonoids from *Scutellaria lateriflora*. J Nat Prod. 2003;66(4):535-7.

193. Bae KH, Min BS, Park KL, Ahn BZ. Cytotoxic flavonoids from *Scutellaria indica*. Planta Med. 1994;60(3):280-1.

194. Ishimaru K, Nishikawa K, Omoto T, Asai I, Yoshihira K, Shimomura K. 2 Flavone 2'-glucosides from *Scutellaria baicalensis*. Phytochemistry. 1995;40(1):279-81.

195. He SH, Zhang Y, Ge DD, Wang T, Hu LM, Gao XM. Isolation and identification of flavonoids of whole plant of *Scutellaria barbata* D.Don. Journal of Shenyang Pharmaceutical University. 2011;28(3):182-5.

196. Denikeeva MF, Litvinenko VI, Borodin LI. Flavonoid compounds of *Scutellaria przewalskii*. Khim Prir Soedin+. 1970;6:534-9.

197. Sonoda M, Nishiyama T, Matsukawa Y, Moriyasu M. Cytotoxic activities of flavonoids from two *Scutellaria* plants in Chinese medicine. J Ethnopharmacol. 2004;91(1):65-8.

198. Luan LJ, Wang YF, Wu YJ. Determination of four effective components from total flavonoids of *Scutellaria barbata* by high performance liquid chromatography. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011;40(1):23-6.

199. Cha J-H, Kim H-W, Kim S, Jung S-H, Whang W-K. Antioxidant and antiallergic activity of compounds from the aerial parts of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Yakhak Hoechi. 2006;50(2):136-43.

200. Wang ZQ. Studies on the chemical compounds of *Scutellaria barbata* D.Don. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 1981;12(2):19.

201. Molisch H, Goldschmiedt G. Scutellarin, a new substance in *Scutellaria* and other Labiatae. Monatsh. 1901;22:679-99.

202. Marsh CA. Glucuronide metabolism in plants. II. The isolation of flavone glucosiduronic acids from plants. Biochem J. 1955;59:58-62.

203. Takahashi D. Scutellarin, one of the constituents of *Scutellaria lanceolaria*. Chem Centr. 1889:100.

204. Matsuura Y, Miyaichi Y, Tomimori T. Studies on the Nepalese crude drugs. XIX. On the flavonoid and phenylethanoid constituents of the root of *Scutellaria* repens Buch.-Ham. ex D. Don. Yakugaku Zasshi. 1994;114(10):775-88.

205. Takido M, Yasukawa K, Matsuura S, Iinuma M. Revised structure of skullcapflavone-I, a flavone compound in the roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi (Wogon). Yakugaku Zasshi. 1979;99(4):443-4.

206. Tomimori T, Miyaichi Y, Imoto Y, Kizu H, Suzuki C. Studies on the constituents of *Scutellaria* species. IV. On the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Yakugaku Zasshi. 1984;104(5):529-34.

207. Chou CJ. Rivularin, a new flavone from *Scutellaria rivularis*. Tai- Wan Yao Hsueh Tsa Chih. 1979;30(1):36-44.

208. Zhong H, Xue XX, Yao QQ. Studies on the chemical constituents of *Scutellaria barbata*. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 2008;39(1):21-3.

209. Yu QY, Zhang DW, Dai SJ. Isolation and identification of chemical constituents from the whole herb of *Scutellaria barbata*. Modern Chinese Medicine. 2011;13(2):25-8.

210. Long HL, Xu GY, Deng AJ, Li ZH, Ma L, Lu Y, et al. Two new flavonoids from the roots of *Scutellaria baicalensis*. J Asian Nat Prod Res. 2015;17(7):756-60.

211. Li P, Zhang GG, Zuo TT, Wang SC. Chemical constituents of *Scutellaria barbata* D. Don. Journal of Shenyang Pharmaceutical University. 2008;25(7):549-51.

212. Yin JG. A new flavanone and a new flavanone glycoside from *Scutellaria baicalensis*. Chinese Chem Lett. 2006;17(11):1457-9.

213. Kikuchi Y, Miyaichi Y, Tomimori T. Studies on Nepalese crude drugs 14. New flavonoids from the root of *Scutellaria prostrata* Jacq Ex Benth. Chem Pharm Bull. 1991;39(6):1466-72.

214. Wang TS, Wang ZY, Chen LJ, Zhang ST, Lin JM. Isolation and characterization of (6S,9R) 6-hydroxy-4,4,7a-trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1-benzof uran-2(4H)-one from *Scutellaria barbata*. J Med Plants Res. 2011;5(4):613-25.

215. Chan JYW, Tang PMK, Hon PM, Au SWN, Tsui SKW, Waye MMY, et al. Pheophorbide a, a major antitumor component purified from *Scutellaria barbata*, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. Planta Med. 2006;72(1):28-33.

216. Lin YL. Aurantiamide from the aerial parts of *Scutellaria rivularis*. Planta Med. 1987(5):507-8.

217. Kubo M, Matsuda H, Tanı T, Arichi S, Kimura Y, Okuda H. Studies on Scutellariae radix. XII. Anti-thrombic actions of various flavanoids from Scutellariae radix. Chem Pharm Bull. 1985;33(6):2411-5.

218. Yang JY, Kim MG, Lee HS. Acaricidal toxicities of 1-hydroxynaphthalene from *Scutellaria barbata* and its derivatives against house dust and storage mites. Planta Med. 2013;79(11):946-51.

219. Kim DSHL, Kim JY, Han YS. Alzheimer's disease drug discovery from herbs: Neuroprotectivity from beta-amyloid (1-42) insult. J Altern Complem Med. 2007;13(3):333-40.

220. Kim TW, Song IB, Lee HK, Kim MS, Ham SH, Cho JH, et al. Assessment of dermal safety of *Scutellaria baicalensis* aqueous extract topical application on skin hypersensitivity. Planta Med. 2013;79(11):959-62.

221. Wang SS, Zheng ZG, Weng YQ, Yu YJ, Zhang DF, Fan WH, et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. Life Sci. 2004;74(20):2467-78.

222. Dai ZJ, Lu WF, Gao J, Kang HF, Ma YG, Zhang SQ, et al. Anti-angiogenic effect of the total flavonoids in *Scutellaria barbata* D. Don. Bmc Complem Altern M. 2013;13.

223. Skaltsa HD, Lazari DM, Mavromati AS, Tiligada EA, Constantinidis TA. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Scutellaria albida* ssp *albida* from Greece. Planta Med. 2000;66(7):672-4.

224. Tsao TF, Newman MG, Kwok YY, Horikoshi AK. Effect of Chinese and western antimicrobial agents on selected oral bacteria. J Dent Res. 1982;61(9):1103-6.

225. Wu J, Hu D, Wang KX. Study of *Scutellaria baicalensis* and baicalin against antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains *in vitro*. Zhong Yao Cai. 2008;31(5):707-10.

226. Zhang JL. A refined method for the extraction of *Scutellaria baicalensis* extracts and its relationship with antibacterial effects. Adv Mater Res-Switz. 2011;179-180:608-12.

227. Tsai PJ, Huang WC, Hsieh MC, Sung PJ, Kuo YH, Wu WH. Flavones isolated from Scutellariae radix suppress *Propionibacterium acnes*-induced cytokine production *in vitro* and *in vivo*. Molecules. 2015;21(1):E15.

228. Li JY, Tang YL, Tan H, Zhou XD, Zhang P. The effect of Radix Scutellariae on butyrate of *Porphyromonas endodontalis in vitro*. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2004;22(1):57-8, 61.

229. Miyasaki Y, Rabenstein JD, Rhea J, Crouch ML, Mocek UM, Kittell PE, et al. Isolation and characterization of antimicrobial compounds in plant extracts against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Plos One. 2013;8(4):e61594.

230. Nan Y, Yuan L, Zhou L, Niu Y. Study on the optimization of the technology for the extraction and purification of total flavone in *Scutellaria baicalensis* and its antibacterial activity. Afr J Microbiol Res. 2011;5(31):5689-96.

231. Sato Y, Suzaki S, Nishikawa T, Kihara M, Shibata H, Higuti T. Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Ethnopharmacol. 2000;72(3):483-8.

232. Yu JQ, Lei JC, Yu HD, Cai X, Zou GL. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Scutellaria barbata*. Phytochemistry. 2004;65(7):881-4.

233. Bazzaz BSF, Arab A, Emami SA, Asili J, Hasanzadeh-Khayyat M, Sahebkar A. Antimicrobial and antioxidant activities of methanol, dichloromethane and ethyl acetate extracts of *Scutellaria lindbergii* Rech.f. Chiang Mai J Sci. 2013;40(1):49-59.

234. Skaltsa HD, Lazari DM, Kyriazopoulos P, Golegou S, Triantaphyllidis S, Sokovic M, et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Scutellaria sieberi* Benth. and *Scutellaria rupestris* Boiss. et Heldr. ssp *adenotricha* (Boiss. et Heldr.) Greuter et Burdet from Greece. J Essent Oil Res. 2005;17(2):232-5.

235. Prasad D. Antimicrobial activity of whole plant of *Cyathula tomentosa*, bark of *Scutellaria scandance* and seed of *Cassia fistula*. J Pure Appl Microbio. 2012;6(3):1497-9.

236. Zhu XZ, Han CX, Gao T, Shao H. Chemical composition, phytotoxic and antimicrobial activities of the essential oil of *Scutellaria strigillosa* Hemsley. J Essent Oil Bear Pl. 2016;19(3):664-70.

237. Park JH, Kim RY, Park E. Antioxidant and alpha-glucosidase inhibitory activities of different solvent extracts of skullcap (*Scutellaria baicalensis*). Food Sci Biotechnol. 2011;20(4):1107-12.

238. Kaneko T, Chiba H, Horie N, Kato T, Kobayashi M, Hashimoto K, et al. Effect of Scutellariae radix ingredients on prostaglandin E(2) production and COX-2 expression by LPS-activated macrophage. In Vivo. 2009;23(4):577-81.

239. Kim OS, Seo CS, Kim Y, Shin HK, Ha H. Extracts of Scutellariae Radix inhibit low-density lipoprotein oxidation and the lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory response. Mol Med Rep. 2015;12(1):1335-41.

240. Chung CP, Park JB, Bae KH. Pharmacological effects of methanolic extract from the root of *Scutellaria baicalensis* and its flavonoids on human gingival fibroblast. Planta Med. 1995;61(2):150-3.

241. Chen JJ, Huang CC, Chang HY, Li PY, Liang YC, Deng JS, et al. *Scutellaria baicalensis* ameliorates acute lung injury by suppressing inflammation *in vitro* and *in vivo*. Am J Chinese Med. 2017;45(1):137-57.

242. Kim HM, Moon EJ, Li E, Kim KM, Nam SY, Chung CK. The nitric oxide-producing activities of *Scutellaria baicalensis*. Toxicology. 1999;135(2-3):109-15.

243. Bozov PI, Georgieva YP. Antifeedant activity of neo-clerodane diterpenoids from *Scutellaria altissima* against Colorado potato beetle larvae. Nat Prod Commun. 2017;12(3):327-8.

244. Bruno M, Piozzi F, Maggio AM, Simmonds MSJ. Antifeedant activity of neoclerodane diterpenoids from two Sicilian species of *Scutellaria*. Biochem Syst Ecol. 2002;30(8):793-9.

245. Blaszczyk T, Krzyzanowska J, Lamer-Zarawska E. Screening for antimycotic properties of 56 traditional Chinese drugs. Phytother Res. 2000;14(3):210-2.

246. Wong KS, Tsang WK. *In vitro* antifungal activity of the aqueous extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi root against *Candida albicans*. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3):284-5.

247. Yang D, Michel D, Bevalot F, Chaumont JP, Millet-Clerc J. Antifungal activity *in vitro* of *Scutellaria baicalensis* Georgi upon cutaneous and ungual pathogenic fungi. Ann Pharm Fr. 1995;53(3):138-41.

248. Khalili M, Ebrahimzadeh MA, Safdari Y. Antihaemolytic activity of thirty herbal extracts in mouse red blood cells. Arh Hig Rada Toksiko. 2014;65(4):399-406.

249. Grzegorczyk-Karolak I, Wysokinska H, Olas B. Studies on the antioxidant properties of extracts from the roots and shoots of two *Scutellaria* species in human blood plasma. Acta Biochim Pol. 2015;62(2):253-8.

250. Li HB, Wong CC, Cheng KW, Chen F. Antioxidant properties *in vitro* and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. Lwt-Food Sci Technol. 2008;41(3):385-90.

251. Chan SW, Li S, Kwok CY, Benzie IFF, Szeto YT, Guo DJ, et al. Antioxidant activity of Chinese medicinal herbs. Pharm Biol. 2008;46(9):587-95.

252. Yu YY, Dong HH, Shi XZ, Cao SW. Phenolics and antioxidant properties of *Scutellaria barbata* D. Don. Proceedings of 2009 International Conference of Natural Product and Traditional Medicine, Vols 1 and 2. 2009:30-4.

253. Golmakani E, Mohammadi A, Sani TA, Kamali H. Phenolic and flavonoid content and antioxidants capacity of pressurized liquid extraction and perculation method from roots of *Scutellaria pinnatifida* A. Hamilt. subsp alpina (Bornm) Rech. f. J Supercrit Fluid. 2014;95:318-24.

254. Dogan Z, Harput S, Saracoglu I. Studies on antioxidant potential and active compounds of *Scutellaria salviifolia* Bentham. Planta Med. 2013;79(13):1213.

255. Valdes AFC, Fidalgo LM, Ramos IS, Delange DM, Rico CLM, Martinez JM, et al. Antiprotozoal screening of the Cuban native plant *Scutellaria havanensis*. Pharm Biol. 2016;54(12):3197-202.

256. Kato T, Hino S, Horie N, Shimoyama T, Kaneko T, Kusama K, et al. Anti-UV activity of Kampo medicines and constituent plant extracts: Re-evaluation with skin keratinocyte system. In Vivo. 2014;28(4):571-8.

257. Lam TL, Lam ML, Au TK, Ip DTM, Ng TB, Fong WP, et al. A comparison of human immunodeficiency virus type-1 protease inhibition activities by the aqueous and methanol extracts of Chinese medicinal herbs. Life Sci. 2000;67(23):2889-96.

258. Wu JA, Attele AS, Zhang L, Yuan CS. Anti-HIV activity of medicinal herbs: Usage and potential development. Am J Chinese Med. 2001;29(1):69-81.

259. Hour MJ, Huang SH, Chang CY, Lin YK, Wang CY, Chang YS, et al. Baicalein, ethyl acetate, and chloroform extracts of *Scutellaria baicalensis* inhibit the neuraminidase activity of pandemic 2009 H1N1 and seasonal influenza A viruses. Evid-Based Compl Alt. 2013.

260. Li YL, Ooi LSM, Wang H, But PPH, Ooi VEC. Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China. Phytother Res. 2004;18(9):718-22.

261. Formisano C, Rigano D, Senatore F, Arnold NA, Simmonds MSJ, Rosselli S, et al. Essential oils of three species of *Scutellaria* and their influence on *Spodoptera littoralis*. Biochem Syst Ecol. 2013;48:206-10.

262. Lee TK, Kim DI, Song YL, Lee YC, Kim HM, Kim CH. Differential inhibition of *Scutellaria barbata* D. Don (Lamiaceae) on HCG-promoted proliferation of cultured uterine leiomyomal and myometrial smooth muscle cells. Immunopharm Immunot. 2004;26(3):329-42.

263. Shang YZ, Qin BW, Cheng JJ, Miao H. Prevention of oxidative injury by flavonoids from stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* Georgi in PC12 cells. Phytother Res. 2006;20(1):53-7.

264. Kim YO, Leem K, Park J, Lee P, Ahn DK, Lee BC, et al. Cytoprotective effect of *Scutellaria baicalensis* in CA1 hippocampal neurons of rats after global cerebral ischemia. J Ethnopharmacol. 2001;77(2-3):183-8.

265. Zhang CZ, Wang SX, Zhang Y, Chen JP, Liang XM. *In vitro* estrogenic activities of Chinese medicinal plants traditionally used for the management of menopausal symptoms. J Ethnopharmacol. 2005;98(3):295-300.

266. Zhang DY, Wu J, Ye F, Xue L, Jiang SQ, Yi JZ, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and prostaglandin E-2 synthesis by *Scutellaria baicalensis*. Cancer Res. 2003;63(14):4037-43.

267. Ye F, Xui L, Yi JZ, Zhang WD, Zhang DY. Anticancer activity of *Scutellaria baicalensis* and its potential mechanism. J Altern Complem Med. 2002;8(5):567-72.

268. Ye F, Jiang SQ, Volshonok H, Wu J, Zhang DY. Molecular mechanism of anti-prostate cancer activity of *Scutellaria baicalensis* extract. Nutr Cancer. 2007;57(1):100-10.

269. Park HS, Park KI, Hong GE, Nagappan A, Lee HJ, Kim EH, et al. Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi methanol extracts inhibits metastasis via the Forkhead Box M1 activity in hepatocellular carcinoma cells. J Ethnopharmacol. 2014;155(1):847-51.

270. Kumagai T, Muller CI, Desmond JC, Imai Y, Heber D, Koeffler HP. *Scutellaria baicalensis*, a herbal medicine: Anti-proliferative and apoptotic activity against acute lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma cell lines. Leukemia Res. 2007;31(4):523-30.

271. Chui CH, Lau FY, Tang JCO, Kan KL, Cheng GYM, Wong RSM, et al. Activities of fresh juice of *Scutellaria barbata* and warmed water extract of Radix Sophorae tonkinensis on anti-proliferation and apoptosis of human cancer cell lines. Int J Mol Med. 2005;16(2):337-41.

272. Lee TK, Cho HL, Kim DI, Lee YC, Kim CH. *Scutellaria barbata* D-Don induces c-fos gene expression in human uterine leiomyomal cells by activating beta 2-adrenergic receptors. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(3):526-31.

273. Lee TK, Kim DI, Han JY, Kim CH. Inhibitory effects of *Scutellaria barbata* D. Don. and *Euonymus alatus* Sieb. on aromatase activity of human leiomyomal cells. Immunopharm Immunot. 2004;26(3):315-27.

274. Kim KW, Jin UH, Kim DI, Lee TK, Kim MS, Oh MJ, et al. Antiproliferative effect of *Scutellaria barbata* D. Don. on cultured human uterine leiomyoma cells by down-regulation of the expression of Bcl-2 protein. Phytother Res. 2008;22(5):583-90.

275. Shoemaker M, Hamilton B, Dairkee SH, Cohen I, Campbell MJ. *In vitro* anticancer activity of twelve Chinese medicinal herbs. Phytother Res. 2005;19(7):649-51.

276. Fong S, Shoemaker M, Cadaoas J, Lo A, Liao W, Tagliaferri M, et al. Molecular mechanisms underlying selective cytotoxic activity of BZL101, an extract of *Scutellaria barbata*, towards breast cancer cells. Cancer Biol Ther. 2008;7(4):577-86.

277. Powell CB, Fung P, Jackson J, Dall'Era J, Lewkowicz D, Cohen I, et al. Aqueous extract of Herba Scutellaria barbatae, a chinese herb used for ovarian cancer, induces apoptosis of ovarian cancer cell lines. Gynecol Oncol. 2003;91(2):332-40.

278. Cha YY, Lee EO, Lee HJ, Park YD, Ko SG, Kim DH, et al. Methylene chloride fraction of *Scutellaria barbata* induces apoptosis in human U937 leukemia cells via the mitochondrial signaling pathway. Clin Chim Acta. 2004;348(1-2):41-8.

279. Yin XL, Zhou JB, Jie CF, Xing DM, Zhang Y. Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. Life Sci. 2004;75(18):2233-44.

280. Wei LH, Lin JM, Xu W, Hong ZF, Liu XX, Peng J. Inhibition of tumor angiogenesis by *Scutellaria barbata* D. Don via suppressing proliferation, migration and tube formation of endothelial cells and downregulation of the expression of VEGF-A in cancer cells. J Med Plants Res. 2011;5(14):3260-8.

281. Yu J, Liu H, Lei J, Tan W, Hu X, Zou G. Antitumor activity of chloroform fraction of *Scutellaria barbata* and its active constituents. Phytother Res. 2007;21(9):817-22.

282. Lee TK, Lee YJ, Kim DI, Kim HM, Chang YC, Kim CH. Pharmacological activity in growth inhibition and apoptosis of cultured human leiomyomal cells of tropical plant *Scutellaria barbata* D. Don (Lamiaceae). Environ Toxicol Phar. 2006;21(1):70-9.

283. Dai ZJ, Wang XJ, Li ZF, Ji ZZ, Ren HT, Tang W, et al. *Scutellaria barbata* extract induces apoptosis of hepatoma H22 cells via the mitochondrial pathway involving caspase-3. World J Gastroentero. 2008;14(48):7321-8.

284. Wong BYY, Nguyen DL, Lin TX, Wong HHL, Cavalcante A, Greenberg NM, et al. Chinese medicinal herb *Scutellaria barbata* modulates apoptosis and cell survival in murine and human prostate cancer cells and tumor development in TRAMP mice. Eur J Cancer Prev. 2009;18(4):331-41.

285. Zhang L, Cai QY, Lin JM, Fang Y, Zhan YZ, Shen AL, et al. Chloroform fraction of *Scutellaria barbata* D. Don promotes apoptosis and suppresses proliferation in human colon cancer cells. Mol Med Rep. 2014;9(2):701-6.

286. Laishram S, Moirangthem DS, Borah JC, Pal BC, Suman P, Gupta SK, et al. Chrysin rich *Scutellaria discolor* Colebr. induces cervical cancer cell death via the induction of cell cycle arrest and caspase-dependent apoptosis. Life Sci. 2015;143:105-13.

287. Tayarani-Najaran Z, Mousavi SH, Asili J, Emami SA. Growth-inhibitory effect of *Scutellaria lindbergii* in human cancer cell lines. Food Chem Toxicol. 2010;48(2):599-604.

288. Tayarani-Najaran Z, Mousavi SH, Vandati-Mashhadian N, Emami SA, Parsaee H. *Scutellaria litwinowii* induces apoptosis through both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in human promyelocytic leukemia cells. Nutr Cancer. 2012;64(1):80-8.

289. Motaez M, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. Growth inhibition and apoptosis induction of *Scutellaria luteo-coerulea* Bornm. & Sint. on leukemia cancer cell lines K562 and HL-60. Avicenna J Phytomedi. 2015;5(6):553-9.

290. Ozmen A, Madlener S, Bauer S, Krasteva S, Vonach C, Giessrigl B, et al. *In vitro* anti-leukemic activity of the ethno-pharmacological plant *Scutellaria orientalis* ssp *carica* endemic to western Turkey. Phytomedicine. 2010;17(1):55-62.

291. Boozari M, Mohammadi A, Asili J, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. Growth inhibition and apoptosis induction by *Scutellaria pinnatifida* A. Ham. on HL-60 and K562 leukemic cell lines. Environ Toxicol Pharmacol. 2015;39(1):307-12.

292. Hwang YK, Jinhua M, Choi BR, Cui CA, Jeon WK, Kim H, et al. Effects of *Scutellaria baicalensis* on chronic cerebral hypoperfusion-induced memory impairments and chronic lipopolysaccharide infusion-induced memory impairments. J Ethnopharmacol. 2011;137(1):681-9.

293. Wang RT, Shen XB, Xing EH, Guan LH, Xin LS. *Scutellaria baicalensis* stem-leaf total flavonoid reduces neuronal apoptosis induced by amyloid beta-peptide (25-35). Neural Regen Res. 2013;8(12):1081-90.

294. Wu XG, Wang SS, Miao H, Cheng JJ, Zhang SF, Shang YZ. *Scutellaria barbata* flavonoids alleviate memory deficits and neuronal injuries induced by composited A beta in rats. Behav Brain Funct. 2016;12:33.

295. Awad R, Arnason JT, Trudeau V, Bergeron C, Budzinski JW, Foster BC, et al. Phytochemical and biological analysis of Skullcap (*Scutellaria lateriflora L.*): A medicinal plant with anxiolytic properties. Phytomedicine. 2003;10(8):640-9.

296. Jeong K, Shin YC, Park S, Park JS, Kim N, Um JY, et al. Ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi prevents oxidative damage and neuroinflammation and memorial impairments in artificial senescense mice. J Biomed Sci. 2011;18:14.

297. Song KH, Lee SH, Kim BY, Park AY, Kim JY. Extracts of *Scutellaria baicalensis* reduced body weight and blood triglyceride in db/db mice. Phytother Res. 2013;27(2):244-50.

298. Waisundara VY, Hsu A, Huang D, Tan BKH. *Scutellaria baicalensis* enhances the anti-diabetic activity of metformin in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Am J Chinese Med. 2008;36(3):517-40.

299. He MY, Deng YX, Shi QZ, Zhang XJ, Lv Y. Comparative pharmacokinetic investigation on baicalin and wogonoside in type 2 diabetic and normal rats after oral administration of traditional Chinese medicine Huanglian Jiedu decoction. J Ethnopharmacol. 2014;155(1):334-42.

300. Kim KT, Jeon GH, Cho SH, Lim SG, Kwon MG, Yoo JH. Effects of dietary inclusion of various concentrations of *Scutellaria baicalensis* Georgi extract on growth, body composition, serum chemistry and challenge test of far eastern catfish (*Silurus asotus*). Aquac Res. 2013;44(10):1502-10.

301. Aung HH, Dey L, Mehendale S, Xie JT, Wu JA, Yuan CS. *Scutellaria baicalensis* extract decreases cisplatin-induced pica in rats. Cancer Chemoth Pharm. 2003;52(6):453-8.

302. Mehendale SR, Aung HH, Yin JJ, Lin E, Fishbein A, Wang CZ, et al. Effects of antioxidant herbs on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat-pica model. Am J Chinese Med. 2004;32(6):897-905.

303. Kim TW, Choi JM, Kim MS, Son HY, Lim JH. Topical application of *Scutellaria baicalensis* suppresses 2,4-dinitrochlorobenzene-induced contact dermatitis. Nat Prod Res. 2016;30(6):705-9.

304. Kim EH, Shim B, Kang S, Jeong G, Lee JS, Yu YB, et al. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules. J Ethnopharmacol. 2009;126(2):320-31.

305. Lin CC, Shieh DE. The anti-inflammatory activity of *Scutellaria rivularis* extracts and its active components, baicalin, baicalein and wogonin. Am J Chinese Med. 1996;24(1):31-6.

306. Chan E, Liu XX, Guo DJ, Kwan YW, Leung GPH, Lee SMY, et al. Extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi root exerts protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. Am J Chinese Med. 2011;39(4):693-704.

307. Zhang YY, Wang XY, Wang XR, Xu ZH, Liu Z, Ni Q, et al. Protective effect of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* Georgi on cerebral ischemia injury. J Ethnopharmacol. 2006;108(3):355-60.

308. Shang YZ. Improving effects of *Scutellaria* flavonoid, an extract from traditional Chinese medicine against cerebral ischemia injury in rats following middle cerebral artery occlusion. J Pharmacol Sci. 2009;109:286P.

309. Kong XY, Kong W, Miao GP, Zhao SM, Chen M, Zheng XY, et al. Pretreatment with *Scutellaria baicalensis* stem-leaf total flavonoid protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in hippocampal neurons. Neural Regen Res. 2014;9(23):2066-73.

310. Shang YZ, Miao H, Cheng JJ, Qi JM. Effects of amelioration of total flavonoids from stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* Georgi on cognitive deficits, neuronal damage and free radicals disorder induced by cerebral ischemia in rats. Biol Pharm Bull. 2006;29(4):805-10.

311. Wang H-H, Liao J-F, Chen C-F. Anticonvulsant effect of water extract of Scutellariae radix in mice. J Ethnopharmacol. 2000;73(1–2):185-90.

312. Schinella GR, Tournier HA, Prieto JM, de Buschiazzo PM, Rios JL. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. Life Sci. 2002;70(9):1023-33.

313. Kroliczewska B, Mista D, Zawadzki W, Wypchlo A, Kroliczewski J. Effects of a skullcap root supplement on haematology, serum parameters and antioxidant enzymes in rabbits on a high-cholesterol diet. J Anim Physiol An N. 2011;95(1):114-24.

314. Shao ZH, Li CQ, Vanden Hoek TL, Becker LB, Schumacker PT, Wu JA, et al. Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol. 1999;31(10):1885-95.

315. Choi JG, Conrad CC, Malakowsky CA, Talent JM, Yuan CS, Gracy RW. Flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuate apoptosis and protein oxidation in neuronal cell lines. Bba-Gen Subjects. 2002;1571(3):201-10.

316. Yoshizaki F, Komatsu T, Inoue K, Kanari R, Ando T, Hisamichi S. Survey of crude drugs effective in eliminating superoxides in blood plasma of mice. Int J Pharmacogn. 1996;34(4):277-82.

317. Lim BO, Yu BP, Kim SC, Park DK. The antioxidative effect of ganhuangenin against lipid peroxidation. Phytother Res. 1999;13(6):479-83.

318. Ehtesham-Gharaee M, Eshaghi A, Shojaee S, Asili J, Emami SA, Behravan J, et al. Protective effects of *Scutellaria lindbergii* root extract against oxidative-induced cell and DNA damage in mouse fibroblast-like cells. Drug Chem Toxicol. 2015;38(3):293-9.

319. Afsharzadeh M, Tayarani-Najaran Z, Zare A, Mousavi SH. Protective effect of *Scutellaria litwinowii* extract on serum/glucose-deprived cultured PC12 cells and determining the role of reactive oxygen species. J Toxicol. 2012;2012:413279.

320. Lee S, Kim DH, Jung JW, Oh JH, Park HJ, Park C, et al. *Schizandra chinensis* and *Scutellaria baicalensis* counter stress behaviors in mice. Phytother Res. 2007;21(12):1187-92.

321. Dai Z, Liu X, Ji Z, Liu L, Kang H, Wang X, et al. The effect-enhancing and toxicity-reducing action of the extract of Herba Scutellariae barbatae for chemotherapy in hepatoma H22 tumor-bearing mice. J Tradit Chin Med. 2008;28(3):205-10.

322. Chen BD, Ning ML, Zhou WY, Zou LL, Yu SN. Antitumour effects of *Scutellaria barbata* ethanol extracts in mice transplanted with human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. Afr J Pharm Pharmaco. 2011;5(12):1553-7.

323. Kan X, Zhang W, You R, Niu Y, Guo J, Xue J. *Scutellaria barbata* D. Don extract inhibits the tumor growth through down-regulating of Treg cells and manipulating Th1/Th17 immune response in hepatoma H22-bearing mice. BMC Complement Altern Med. 2017;17:41.

324. Wong BYY, Lau BHS, Jia TY, Wan CP. Oldenlandia diffusa and *Scutellaria barbata* augment macrophage oxidative burst and inhibit tumor growth. Cancer Biother Radio. 1996;11(1):51-6.

325. Amosova EN, Zueva EP, Razina TG, Turetskova VF, Azarova OV, Krylova SG, et al. The search for new anti-ulcer agents from plants in Siberia and the Far East. Eksp Klin Farmakol. 1998;61(6):31-5.

326. Chu M, Chu ZY, Wang DD. The extract of compound Radix Scutellariae on mRNA replication and IFN expression of influenza virus in mice. Zhong Yao Cai. 2007;30(1):63-5.

327. Bejenaru C, Mogosanu GD, Bejenaru LE, BiTa A, Balseanu TA, Ionica FE. Effect of Scutellariae herba extracts in experimental model of skin burns: histological and immunohistochemical assessment. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(4):1285-94.

328. Um K-J, Chung M-H. Protective effects of a composite preparation (Samulchungkan-Tang) of crude drugs on hepatic injury induced by toxic drugs in rats. Saengyak Hakhoechi. 1995;26(4):390-410.

329. Lee IS, Park S, Park K, Choue R. Hepatoprotective activity of Scutellariae radix extract in mice fed a high fat diet with chronic alcohol exposure. Phytother Res. 2011;25(9):1348-53.

330. Nan JX, Park EJ, Kim YC, Ko G, Sohn DH. *Scutellaria baicalensis* inhibits liver fibrosis induced by bile duct ligation or carbon tetrachloride in rats. J Pharm Pharmacol. 2002;54(4):555-63.

331. Lin C-C, Shieh D-E, Yen M-H. Hepatoprotective effect of the fractions of Ban-zhi-lian on experimental liver injuries in rats. J Ethnopharmacol. 1997;56(3):193-200.

332. Chiu HF, Lin CC, Yen MH, Wu PS, Yang CY. Pharmacological and pathological studies on hepatic protective crude drugs from Taiwan-(V)- the effects of *Bombax malabarica* and *Scutellaria rivularis*. Am J Chinese Med. 1992;20(3-4):257-64.

333. Wang Y, Chiu DTJ, Li K. Preliminary study on mechanism of hypotensive action of Huang Chin (*Scutellaria baicalensis* Georgi). Am J Chinese Med. 1974;2(4):375-82.

334. Sun XR, Chan LN, Gong XD, Sucher NJ. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist activity in traditional Chinese stroke medicines. Neurosignals. 2003;12(1):31-8.

335. Tang W, Sun X, Fang JS, Zhang M, Sucher NJ. Flavonoids from Radix Scutellariae as potential stroke therapeutic agents by targeting the second postsynaptic density 95 (PSD-95)/disc large/zonula occludens-1 (PDZ) domain of PSD-95. Phytomedicine. 2004;11(4):277-84.

336. You CL, Su PQ, Zhou XX. Study on effect and mechanism of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf total flavonoid in regulating lipid metabolism. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2008;33(9):1064-6.

337. Heo H, Shin Y, Cho W, Choi Y, Kim H, Kwon YK. Memory improvement in ibotenic acid induced model rats by extracts of *Scutellaria baicalensis*. J Ethnopharmacol. 2009;122(1):20-7.

338. Yune TY, Lee JY, Cui CM, Kim HC, Oh TH. Neuroprotective effect of *Scutellaria baicalensis* on spinal cord injury in rats. J Neurochem. 2009;110(4):1276-87.

339. Li XL, Xu XF, Bu QX, Jin WR, Sun QR, Feng DP, et al. Effect of total flavonoids from *Scutellaria baicalensis* on dopaminergic neurons in the substantia nigra. Biomed Rep. 2016;5(2):213-6.

340. Lee G, Kim H, Lee H, Shin M, Hong M, Bae H. Effects of *Scutellaria barbata* on cisplatin induced nephrotoxicity in mice. Mol Cell Toxicol. 2010;6(3):255-9.

341. Lin MT, Liu GG, Wu WL, Chern YF. Effects of Chinese herb, Huang Chin (*Scutellaria baicalensis* Georgi) on thermoregulation in rats. Jpn J Pharmacol. 1980;30(1):59-64.

342. Ernst E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. Phytomedicine. 2006;13(3):205-8.

343. Brock C, Whitehouse J, Tewfik I, Towell T. American Skullcap (*Scutellaria lateriflora*): A randomised, double-blind placebo-controlled crossover study of its effects on mood in healthy volunteers. Phytother Res. 2014;28(5):692-8.

344. Parajuli P, Joshee N, Rimando AM, Mittall S, Yadav AK. *In vitro* antitumor mechanisms of various *Scutellaria* extracts and constituent flavonoids. Planta Med. 2009;75(1):41-8.

345. Cespedes CL, El-Hafidi M, Pavon N, Alarcon J. Antioxidant and cardioprotective activities of phenolic extracts from fruits of Chilean blackberry *Aristotelia chilensis* (Elaeocarpaceae), Maqui. Food Chem. 2008;107(2):820-9.

346. Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. Life Sci. 2004;74(17):2157-84.

347. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983;65(1-2):55-63.

348. Szliszka E, Kucharska AZ, Sokol-Letowska A, Mertas A, Czuba ZP, Krol W. Chemical composition and anti-inflammatory effect of ethanolic extract of Brazilian green propolis on activated J774A.1 macrophages. Evid-Based Compl Alt. 2013.

349. Joo T, Sowndhararajan K, Hong S, Lee J, Park SY, Kim S, et al. Inhibition of nitric oxide production in LPS-stimulated RAW 264.7 cells by stem bark of *Ulmus pumila* L. Saudi J Biol Sci. 2014;21(5):427-35.

350. Nahar PP, Driscoll MV, Li L, Slitt AL, Seeram NP. Phenolic mediated anti-inflammatory properties of a maple syrup extract in RAW 264.7 murine macrophages. J Funct Foods. 2014;6:126-36.

351. Heo S-J, Jang J, Ye B-R, Kim M-S, Yoon W-J, Oh C, et al. Chromene suppresses the activation of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. Food Chem Toxicol. 2014;67:169-75.

352. Saracoglu I, Oztunca FH, Nagatsu A, Harput US. Iridoid content and biological activities of *Veronica cuneifolia* subsp. *cuneifolia* and *V. cymbalaria*. Pharm Biol. 2011;49(11):1150-7.

353. Kırmızıbekmez H. *Globularia* Türleri Üzerinde Farmakognozik Çalışmalar [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2002.

354. Sudo H, Ide T, Otsuka H, Hirata E, Takushi A, Takeda Y. 10-O-acylated iridoid glucosides from leaves of *Premna subscandens*. Phytochemistry. 1997;46(7):1231-6.

355. Harput US, Varel M, Nagatsu A, Saracoglu I. Acylated iridoid glucosides from *Veronica anagallis-aquatica*. Phytochemistry. 2004;65(14):2135-9.

356. Yahara S, Kato K, Nakazawa Y, Toda Y, Nohara T. New iridoid trimers and tetramers from seeds of *Eucomnia ulmoides.* Chem Pharm Bull. 1990;38(1):267-9.

357. Foo LY, Karchesy JJ. Polyphenolic glycosides from Douglas-Fir inner bark. Phytochemistry. 1989;28(4):1237-40.

358. Zhang X, Chen C, Li Y, Chen D, Dong L, Na W, et al. Tadehaginosides A-J, phenylpropanoid glucosides from *Tadehagi triquetrum*, enhance glucose uptake via the upregulation of PPARγ and GLUT-4 in C2C12 myotubes. J Nat Prod. 2016;79(5):1249-58.

359. Wu J-n, Ma G-x, Li H-l, Wu C-m, Tan Y-f, Zhang T-t, et al. Chemical constituents with antihyperlipidemic activities from *Desmodium triquetrum*. Chin Herb Med. 2014;6(4):324-7.

360. Malikov VM, Yuldashev MP. Phenolic compounds of plants of the *Scutellaria* L. genus. distribution, structure, and properties. Chem Nat Compd+. 2002;38(4):358-406.

361. Veit M, Geiger H, Czygan F-C, Markham KR. Malonylated flavone 5-O-glucosides in the barren sprouts of *Equisetum arvense*. Phytochemistry. 1990;29(8):2555-60.

362. Zheng LH, Hao XJ, Yuan CM, Huang LJ, Zhang JX, Dong F, et al. Study on chemical constituents of *Inula cappa*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2015;40(4):672-8.

363. Xie C, Veitch NC, Houghton PJ, Simmonds MSJ. Flavone C-glycosides from *Viola yedoensis* MAKINO. Chem Pharm Bull. 2003;51(10):1204-7.

364. Özgen U, Mavi A, Terzi Z, Kazaz C, Aşçı A, Kaya Y, et al. Relationship between chemical structure and antioxidant activity of luteolin and its glycosides isolated from *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*. Rec Nat Prod. 2011;5(1):12-21.

365. Ringla A, Prinza S, Huefnerb A, Kurzmannc M, Kopp B. Chemosystematic value of flavonoids from *Crataegus* x *macrocarpa* (Rosaceae) with special emphasis on (R)- and (S)-eriodictyol-7-O-glucuronide and luteolin-7-O-glucuronide. Chem Biodivers. 2007;4:154-62.

366. Lee MH, Son YK, Han YN. Tissue factor inhibitory flavonoids from the fruits of *Chaenomeles sinensis*. Arch Pharm Res. 2002;25(6):842-50.

367. Guinot P, Gargadennec A, La Fisca P, Fruchier A, Andary C, Mondolot L. *Serratula tinctoria*, a source of natural dye: Flavonoid pattern and histolocalization. Ind Crop Prod. 2009;29(2-3):320-5.

368. Osei-Safo D, Chama MA, Addae-Mensah I, Waibel R. Hispidulin and other constituents of *Scoparia dulcis.* J Sci Technol. 2009;29(2):7-15.

369. Abdelhalim A, Chebib M, Aburjai T, Johnston GAR, Hanrahan JR. GABAA receptor modulation by compounds isolated from *Salvia triloba* L. Adv Biol Chem. 2014;4:148-59.

370. Genc Y. *Plantago holosteum* Scop. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2017.

371. Veit M, Geiger H, Kast B, Beckert C, Horn C, Markham KR, et al. Stryrylpyrone glucosides from *Equisetum*. Phytochemistry. 1995;39(4):915-7.

372. Demuner AJ, Valente VMM, Barbosa LCA, Rathi AH, Donohoe TJ, Thompson AL. Synthesis and phytotoxic activity of new pyridones derived from 4-hydroxy-6-methylpyridin-2(1H)-one. Molecules. 2009;14(12):4973-86.

373. Tempone AG, Ferreira DD, Lima ML, Costa Silva TA, Borborema SET, Reimao JQ, et al. Efficacy of a series of alpha-pyrone derivatives against *Leishmania* (L.) *infantum* and *Trypanosoma cruzi*. Eur J Med Chem. 2017;139:947-60.

374. Wen D, Lu M, Tang R, Zheng X, Inoue K. Chemical constituents of *Tadehagi triquetrum* (II). Zhongcaoyao. 2000;31(1):3-5.

375. Zha W, Shao Z, Frost JW, Zhao H. Rational pathway engineering of type I fatty acid synthase allows the biosynthesis of triacetic acid lactone from D-glucose *in vivo*. J Am Chem Soc. 2004;126(14):4534-5.

376. Kwon SJ, Lee MY, Ku B, Sherman DH, Dordick JS. High-throughput, microarray-based synthesis of natural product analogues via *in vitro* metabolic pathway construction. ACS Chem Biol. 2007;2(6):419-25.

377. Sun HY, Liu MX, Lin ZT, Jiang H, Niu YY, Wang H, et al. Comprehensive identification of 125 multifarious constituents in Shuang-huang-lian powder injection by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS. J Pharmaceut Biomed. 2015;115:86-106.

378. Luo JL, Lu FL, Liu YC, Lo CF. Identification of *Scutellaria baicalensis* in traditional Chinese medicine preparations by LC/MS/MS fingerprinting method. J Food Drug Anal. 2012;20(4):887-99.

379. Islam MN, Downey F, Ng CKY. Comprehensive profiling of flavonoids in *Scutellaria incana* L. using LC-Q-TOF-MS. Acta Chromatogr. 2013;25(3):555-69.

380. Plochmann K, Korte G, Koutsilieri E, Richling E, Riederer P, Rethwilm A, et al. Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells. Arch Biochem Biophys. 2007;460(1):1-9.

381. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. Pharmacogn Rev. 2014;8(16):122-46.

382. Chen V, Staub RE, Baggett S, Chimmani R, Tagliaferri M, Cohen I, et al. Identification and analysis of the active phytochemicals from the anti-cancer botanical extract Bezielle. Plos One. 2012;7(1):e30107.

383. Liu XL, Ye F, Wu J, How B, Li W, Zhang DY. Signaling proteins and pathways affected by flavonoids in leukemia cells. Nutr Cancer. 2015;67(2):238-49.

384. Polier G, Ding J, Konkimalla BV, Eick D, Ribeiro N, Kohler R, et al. Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1. Cell Death Dis. 2011;2:e182.

385. Pozzolini M, Scarfi S, Benatti U, Giovine M. Interference in MTT cell viability assay in activated macrophage cell line. Anal Biochem. 2003;313(2):338-41.

386. Recio MC, Giner RM, Manez S, Rios JL. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. Planta Med. 1994;60:232-4.

387. Park KS, Kim BH, Chang IM. Inhibitory potencies of several iridoids on cyclooxygenase-1, cyclooxygnase-2 enzymes activities, tumor necrosis factor- and nitric oxide production *in vitro*. Evid-Based Compl Alt. 2010;7(1):41-5.

388. Mora A, Paya M, Rios JL, Alcaraz MJ. Structure-activity-relationships of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of nonenzymatic lipid-peroxidation. Biochem Pharmacol. 1990;40(4):793-7.

389. Odontuya G, Hoult JRS, Houghton PJ. Structure-activity relationship for antiinflammatory effect of luteolin and its derived glycosides. Phytother Res. 2005;19(9):782-6.

390. Tatli II, Akdemir ZS, Yesilada E, Kupeli E. Anti-inflammatory and antinociceptive potential of major phenolics from *Verbascum salviifolium* Boiss. Z Naturforsch C. 2008;63(3-4):196-202.

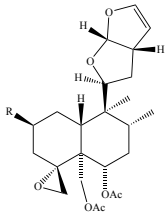
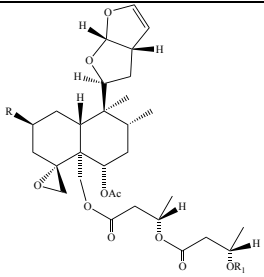
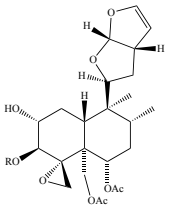
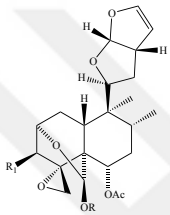
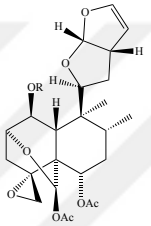
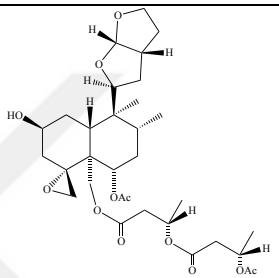
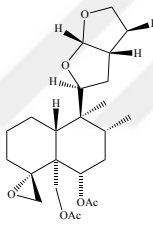
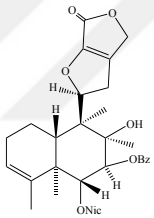
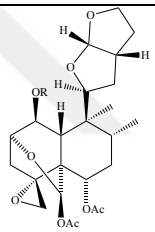
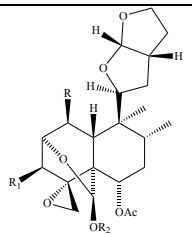
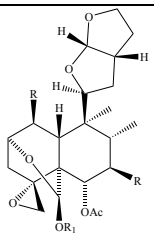
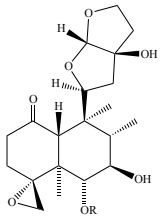
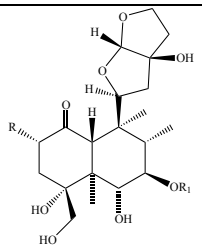
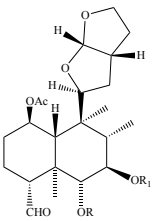
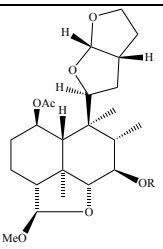
391. Cuong TD, Hung TM, Lee JS, Weon KY, Woo MH, Min BS. Anti-inflammatory activity of phenolic compounds from the whole plant of *Scutellaria indica*. Bioorg Med Chem Lett. 2015;25(5):1129-34.

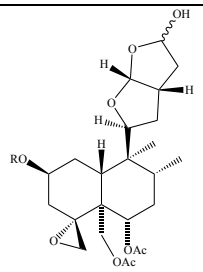
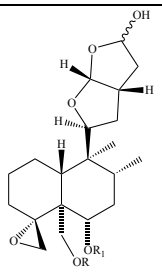
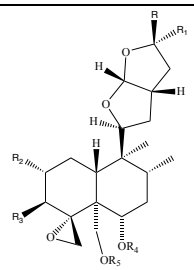
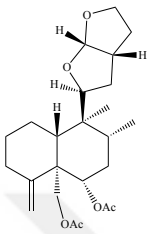
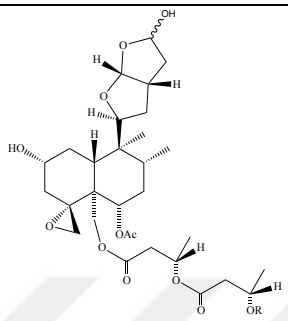
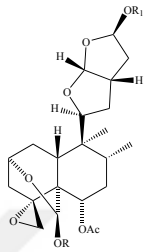
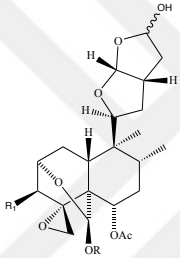
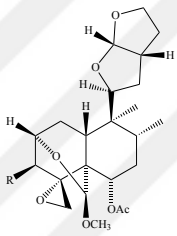
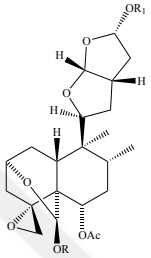
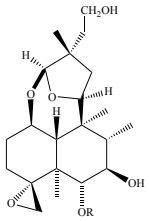
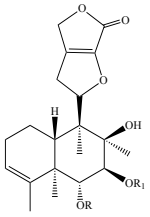
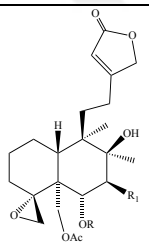
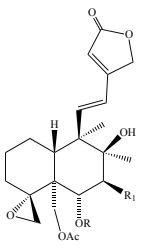
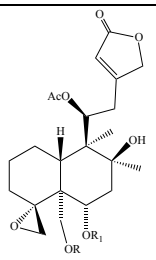
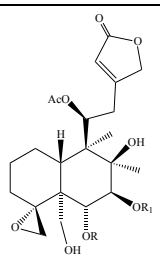
392. Huang WH, Lee AR, Yang CH. Antioxidative and anti-inflammatory activities of polyhydroxyflavonoids of *Scutellaria baicalensis* GEORGI. Biosci Biotech Bioch. 2006;70(10):2371-80.

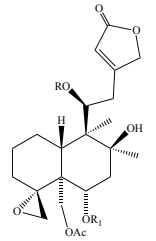
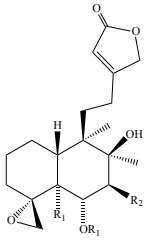
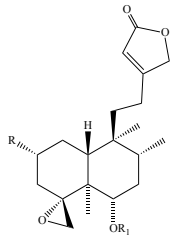
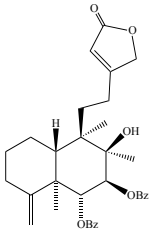
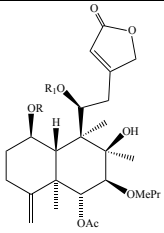
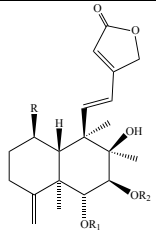
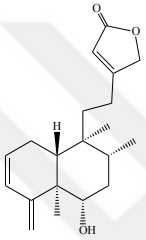
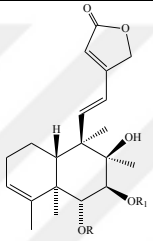
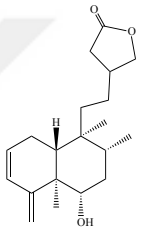
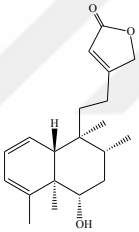
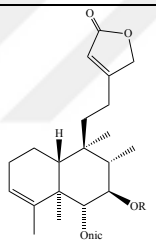
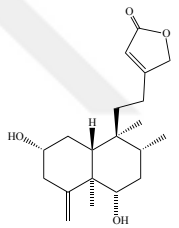
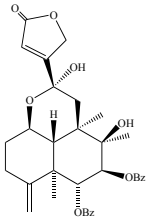
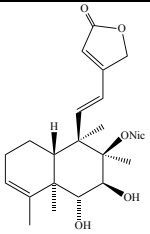
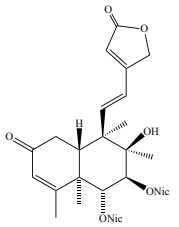
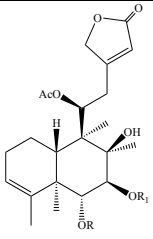
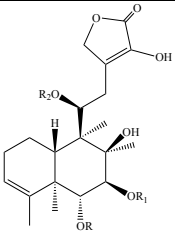
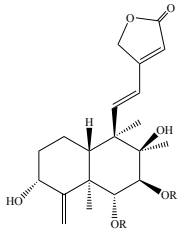
393. Hong GE, Kim JA, Nagappan A, Yumnam S, Lee HJ, Kim EH, et al. Flavonoids identified from Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi inhibit inflammatory signaling by suppressing activation of NF-kappa B and MAPK in RAW 264.7 cells. Evid-Based Compl Alt. 2013.

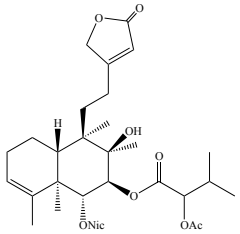
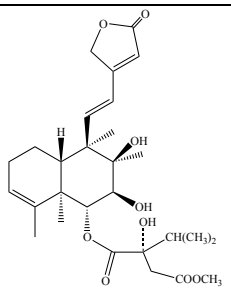
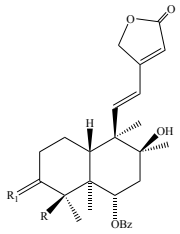
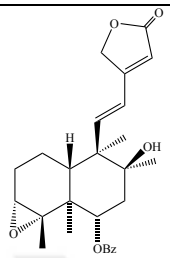
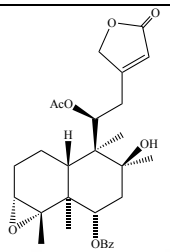
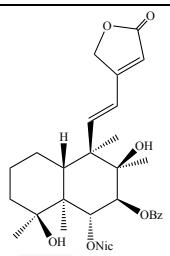
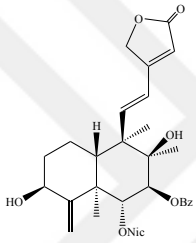
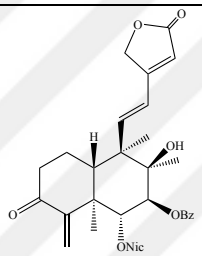
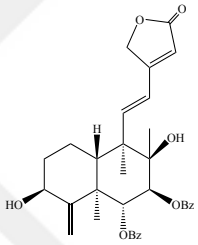
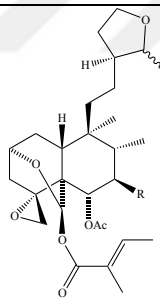
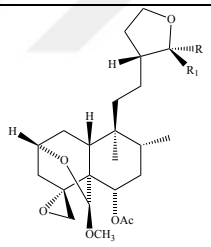
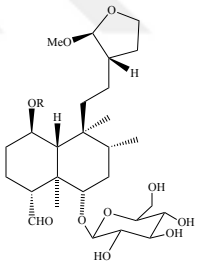
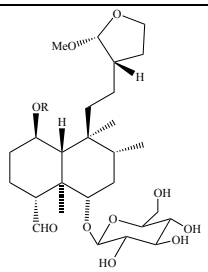
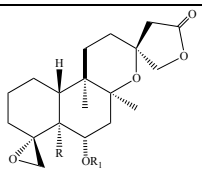
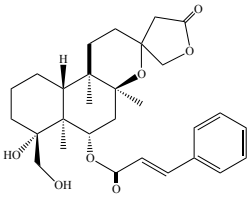
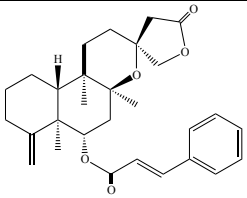
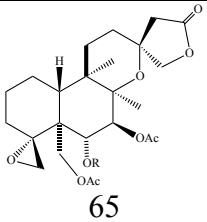
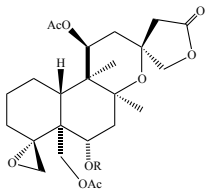
# EKLER

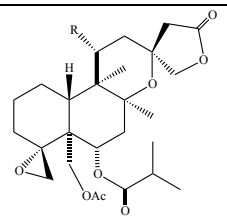
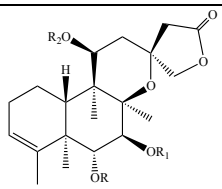
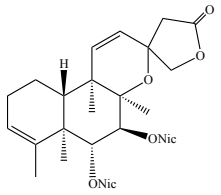
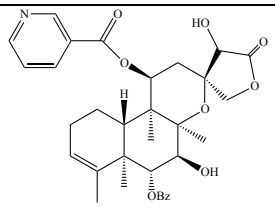
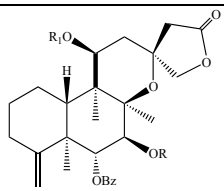
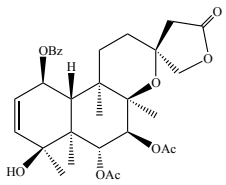
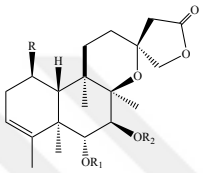
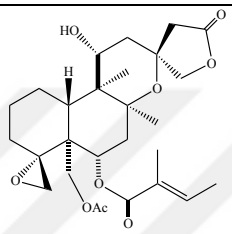
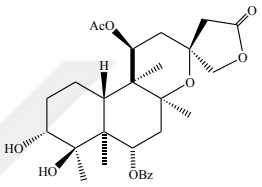
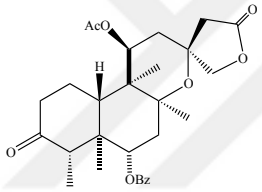
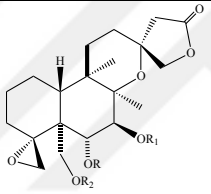
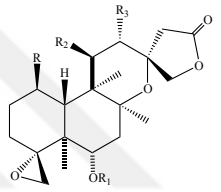
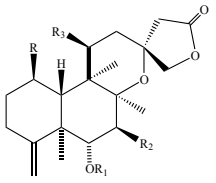
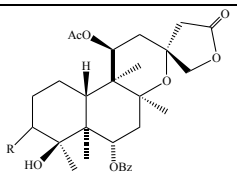
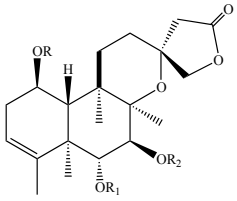
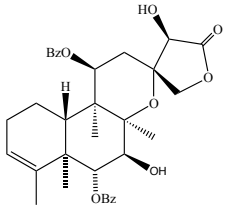
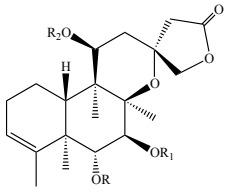
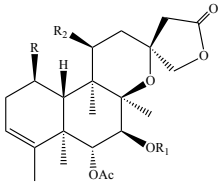
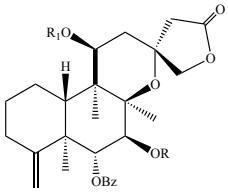
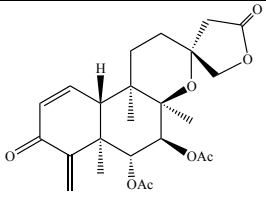
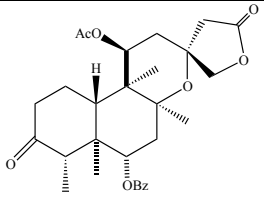
**EK-1:** *Scutellaria* Türlerinden Elde Edilen Neoklerodan Diterpenleri.

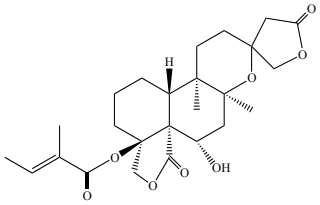
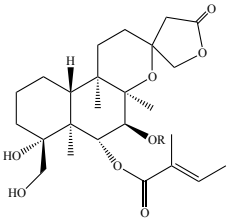
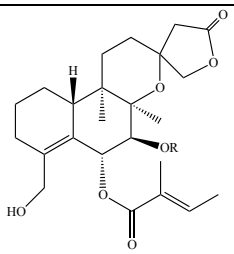
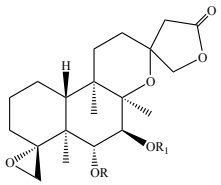
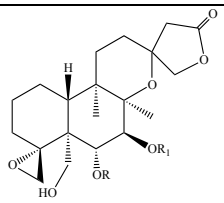
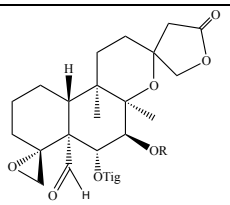
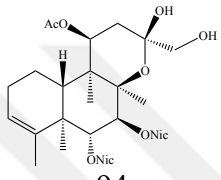
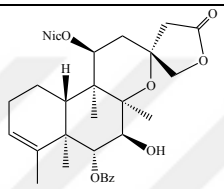
| | | |
|---|---|---|
|  1 |  2 |  3 |
|  4 |  5 |  6 |
|  7 |  8 |  9 |
|  10 |  11 |  12 |
|  13 |  14 |  15 |

| | | |
|---|---|---|
|  16 |  17 |  18 |
|  19 |  20 |  21 |
|  22 |  23 |  24 |
|  25 |  26 |  27 |
|  28 |  29 |  30 |

| | | |
|---|---|---|
|  31 |  32 |  33 |
|  34 |  35 |  36 |
|  37 |  38 |  39 |
|  40 |  41 |  42 |
|  43 |  44 |  45 |
|  46 |  47 |  48 |

| | | |
|---|---|---|
|  <br>49 |  <br>50 |  <br>51 |
|  <br>52 |  <br>53 |  <br>54 |
|  <br>55 |  <br>56 |  <br>57 |
|  <br>58 |  <br>59 |  <br>60 |
|  <br>61 |  <br>62 |  <br>63 |
|  <br>64 |  <br>65 |  <br>66 |

| | | |
|---|---|---|
|  <br>67 |  <br>68 |  <br>69 |
|  <br>70 |  <br>71 |  <br>72 |
|  <br>73 |  <br>74 |  <br>75 |
|  <br>76 |  <br>77 |  <br>78 |
|  <br>79 |  <br>80 |  <br>81 |
|  <br>82 |  <br>83 |  <br>84 |
|  <br>85 |  <br>86 |  <br>87 |

| | | |
|---|---|---|
|  88 |  89 |  90 |
|  91 |  92 |  93 |
|  94 |  95 | |

**EK-2:** *Scutellaria rubicunda* Hornem. subsp. *brevibracteata* J.R.Edm.



**EK-3:** *Scutellaria glaphyrostachys* Rech.f.



**EK-4:** *Scutellaria salviifolia* Benth.



# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler


**Adı Soyadı** **: Zeynep DOĞAN**

**Doğum Yeri ve Tarihi** **:** Alaçam-08.03.1988

**Uyruğu** **:** T.C.

**İletişim adresi ve telefonu** **:** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Ankara.

**:** 0 312 305 10 89


## II. Eğitimi

**2011-2017** **Doktora**

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara

**2006-2011** **Lisans**

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara

**2002-2006** **Lise Öğrenimi**

Alaçam Anadolu Lisesi

**1995-2002** **İlköğretim**

Karayolları Kolin Fatih İlköğretim Okulu

## III. Mesleki Deneyim

**2011-** **Araştırma Görevlisi**

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara

## IV- Bilimsel Faaliyetleri

**SCI, SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamındaki dergilerde yayımlanan tam makaleler**

1. Saracoglu I, Suleymanov T, Shukurova A, **Dogan Z**. Iridoids and Phenylethanoid Glycosides in *Phlomis pungens* Willd. of the Flora of Azerbaijan, Chemistry of Natural Compounds, 53 (3), 576-579, 2017.
2. Saracoglu I, Suleimanov T, Shukurova A, **Dogan Z**. Phytochemical studies on *Phlomis pungens* Willd. from Azerbaijan, Khimiya Prirodnykh Soedinenii,

No. 3, 488-490 (2017).

**Ulusal Kitap Bölümleri**

1. **Doğan Z**, Saraçoğlu İ. Bölüm 18. *Berberis aquifolium*. In: Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Köroğlu A, Yalçın FN, editors. FFD Monografları Bitkiler ve Tedavileri. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017. p. 149-56.
2. **Doğan Z**, Saraçoğlu İ. Bölüm 20. *Boswellia carterii*. In: Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Köroğlu A, Yalçın FN, editors. FFD Monografları Bitkiler ve Tedavileri. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017. p. 163-70.
3. **Doğan Z**, Saraçoğlu İ. Bölüm 21. *Boswellia serrata*. In: Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Köroğlu A, Yalçın FN, editors. FFD Monografları Bitkiler ve Tedavileri. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017. p. 171-84.
4. **Doğan Z**. Bölüm 111. *Scutellaria baicalensis*. In: Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Köroğlu A, Yalçın FN, editors. FFD Monografları Bitkiler ve Tedavileri. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017. p. 995-1006.

**Uluslararası kongrelerde sunulan SCI, SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamındaki; dergi özel sayılarında özeti yayımlanmış poster bildiriler**

1. **Dogan Z**, Harput US, Saracoglu I. Studies on antioxidant potential and active compounds of *Scutellaria salviifolia* BENTHAM. Planta Med. 2013;79(13):1213.
2. Ihtesham Y,Kutluay VM, **Dogan Z**, Khan U, Saracoglu I. Antioxidant potential of *Incarvillea emodi* (Royle ex Lindl.) Chatterjee. Planta Med. 2013;79(13):1253.
3. Sensoy M, **Dogan Z**, Conk Dalay M, Demirel Z, Saracoglu I. Microalgae: from culture medium to medicine. Planta Med. 2013;79(13):1272.
4. **Dogan Z,** Kutluay VM, Saracoglu I. Bioactivity based phytochemical studies on *Scutellaria salviifolia* Benth. Planta Med. 2015;81(16):1445.
5. Saracoglu I, Suleymanov T, Shukurova A, **Dogan Z.** Phytochemical studies

on *Phlomis pungens* Willd from Azerbaijan. Planta Med. 2016;81(S1):P285.

6. **Dogan Z**, Saracoglu I. Iridoid glucosides from *Scutellaria glaphyrostachys* Rech f. Planta Med. 2016;81(S1):P284.
7. **Dogan Z,** Kutluay VM, Saracoglu I. Bioassay guided isolation studies on *Scutellaria salviifolia* Benth. Planta Med. 2016;81(S1):P541.
8. Ihtesham Y, **Dogan Z,** Kutluay VM, Khan U, Saracoglu I. Bioassay guided isolation studies on *Incarvillea emodi* Royle ex Lindl Chatterjee. Planta Med. 2016;81(S1):P496.

**Diğer uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti yayımlanmış poster bildiriler**

1. Harput US, **Ocak Z**, Genc Y, Karadeniz A, Saracoglu I. Phytochemical and biological studies on *Veronica peduncularis* [Poster]. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10); June 2012; Ankara.
2. Sensoy M, **Dogan Z**, Conk Dalay M, Demirel Z, Saracoglu I. Evaluation of carotenoid profiles and antioxidant activities of *Chlorella sp.* Cultured in various water supplies [Poster]. The 3rd International Conference on Algal Biomass, Biofuels and Bioproducts; June 2013; Toronto.
3. **Dogan Z**, Saracoglu I. Biological and phytochemical studies on *Scutellaria salviifolia* BENTHAM [Poster]. Trends in Natural Products Research; June 2014; Olomouc.
4. Ihtesham Y, **Dogan Z**., Khan U, Saracoglu I. Antioxidant and cytotoxic activities and bioactive constituents of *Incarvillea emodi* (Royle ex Lindl.) Chatterjee [Poster]. Trends in Natural Products Research; June 2014; Olomouc.
5. Sensoy M, **Dogan Z**, Dalay MC, Demirel Z, Saracoglu I. Antioxidant and cytotoxic activities of isolated geothermal microalgae species [Poster]. Trends in Natural Products Research; June 2014; Olomouc.
6. Keles HB, **Dogan Z**, Saracoglu I., Basaran AA. Flavonoids isolated from *Opuntia ficus indica* L Mill [Poster]. International Gazi Pharma Symposium (GPSS); Kasım 2015; Antalya.
7. Sensoy M, **Dogan Z**, Dalay M, Demirel Gokalp Z, Saracoglu I. Antioxidant

and cytotoxic microalgae species from four local geothermal sources [Poster]. 11st International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11); Haziran 2015; Ankara.

8. **Dogan Z**, Saracoglu I. Bioactive compounds from *Scutellaria salviifolia* Benth. [Poster]. 11st International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11); Haziran 2015; Ankara.
9. Keles HB, **Dogan Z**, Saracoglu I, Basaran AA. Flavonoids isolated from *Opuntia ficus indica* L Mill [Poster]. 6th International Congress of Aromatic and Medicinal Plants; Mayıs 2016; Coimbra.
10. Keles HB, **Dogan Z**, Saracoglu I, Basaran AA. Antioxidant potential and a new flavonoid from *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill [Poster]. Natural Products in Health, Agro-Food and Cosmetics- PSE Young Scientists' Meeting; Haziran 2017; Lille.
11. **Dogan Z**, Saracoglu I. Seasonal variations of phenylethanoid glycosides in *Scutellaria salviifolia* [Poster]. 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017); Ekim 2017; Ankara.
12. **Dogan Z**, Saracoglu I. Selective cytotoxic activity of *Scutellaria* species [Poster]. 2nd International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy (NPCPT-2017); Kasım 2017; Kayseri.

**Aldığı Burslar-Ödüller**

TÜBİTAK 2211-C Öncelikli Alanlar Doktora Bursu (Ekim 2013-Şubat 2017)

**Projeler**

1. *Scutellaria salviifolia* BENTHAM'ın Antioksidan Potansiyeli ve Aktif Bileşikleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi, Araştırmacı, 11/08/2014 - 05/06/2015 (ULUSAL).
2. *Scutellaria salviifolia* Benth. Üzerinde Biyoaktivite Rehberli Fitokimyasal Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koonrdinasyon Birimi, Araştırmacı, 06/05/2015 - 13/11/2015 (ULUSAL).
3. İlaç hammaddesi kaynağı bazı *Scutellaria* L. türleri üzerinde farmakognozik

araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi, Araştırmacı, 28/04/2017 – Devam ediyor (ULUSAL).

**Katılınan Kongreler**

10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10), Ankara.

61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Münster.

Trends in Natural Products Research, Olomouc.

11st International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), Ankara.

2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017), Ankara.

2nd International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy (NPCPT-2017), Kayseri.