



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΝΩΣΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

---

**ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΕΝΔΗΜΙΚΟΥ ΦΥΤΟΥ  
*INULA SUBFLOCCOSA* RECH. F. (ASTERACEAE)**

**ΔΙΑΚΑΚΗ ΔΑΦΝΗ ΙΩΑΝΝΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΔΕ «ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ, ΑΝΑΠΤΥΞΗ, ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ»

ΑΘΗΝΑ 2018



**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Όλγα Τζάκου**

Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών-Επιβλέπουσα

**Μαρία Κουλάδη**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ευσταθία Ιωάννου**

Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, εξετάστηκε η χημική σύσταση του ενδημικού στην ανατολική Ελλάδα είδους *Inula subfloccosa* της οικογένειας Asteraceae. Υπέργεια τμήματα της *I. subfloccosa*, αποξηραμένα και αδρομερώς τεμαχισμένα, εκχυλίστηκαν εξαντλητικά με οργανικούς διαλύτες και το εκχύλισμα που προέκυψε υποβλήθηκε σε σειρά χρωματογραφικών διαχωρισμών. Απομονώθηκαν συνολικά δέκα μεταβολίτες από τους οποίους μέχρι τώρα έχουν ταυτοποιηθεί οι εννέα, οι οποίοι στο σύνολο τους ανήκουν στην κατηγορία των σεσκιτερπενικών λακτονών. Συγκεκριμένα, τέσσερις έχουν σκελετό ευδεσμανίου (ισοαλαντολακτόνη, ιβαλίνη, ασπεριλίνη, ισοτελεκίνη), τέσσερις γουαϊανίου (4α,5α-εποξυ-10α,14Η-1-επι-ινουβισκολίδιο, 1-επι-ινουβισκολίδιο, ινουβισκολίδιο και 1α-υδροξυ-γουαϊα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο) και ένας ψευδογουαϊανίου (2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη). Ο μεταβολίτης 8,1α-υδροξυ-γουαϊα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο απομονώθηκε για πρώτη φορά από εκπρόσωπο του γένους, ενώ ο μεταβολίτης 9,2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη αποτελεί νέο φυσικό προϊόν.



## ABSTRACT

The genus *Inula* L. (Asteraceae) comprises c. 90 species, about 19 of which are native to Europe. They are perennial herbs, rarely shrubs, sometimes with an unpleasant smell. Several *Inula* species are used as traditional herbal medicines to treat a broad spectrum of disorders, mainly respiratory, digestive, inflammatory, dermatological, as well as microbial infections. Sesquiterpenes, mostly sesquiterpene lactones including eudesmane, guaiane, pseudoguaiane and germacrane derivatives are characteristic components of *Inula* species, many of which have exhibited a wide range of biological activities, particularly anti-tumor and anti-inflammatory. The chemical profile of *Inula subfloccosa* Rech. f., an endemic plant of Greece that is restricted to cipolin and marbles, has not been previously studied. Aerial parts of *I. subfloccosa* were collected during the flowering period. The air-dried plant material was exhaustively extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH at room temperature and the resulting crude extract was fractionated with a series of chromatographic separations.

So far, 9 sesquiterpene lactones have been isolated from the aerial parts of *I. subfloccosa*. Detailed analyses of 1D and 2D NMR and MS data led to the identification of four eudesmanolides, four guaianolides, and one pseudoguaianolide. Among the isolated compounds, the bioactive metabolites 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -epoxy-10 $\alpha$ ,14H-1-*epi*-inuvicolide and isoalantolactone were the major constituents, whereas the pseudoguaianolide derivative is a new natural product.





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια κ. Τζάκου Όλγα, για την επιλογή του θέματος, για τον χρόνο που αφιέρωσε, την υπομονή που επέδειξε και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της, καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ την τριμελή επιτροπή της πτυχιακής μου εργασίας, την Καθηγήτρια κ. Τζάκου Όλγα, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Κουλάδη Μαρία και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ιωάννου Ευσταθία που θα εκτιμήσουν την διπλωματική μου εργασία.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ιωάννου Ευσταθία και τον Καθηγητή κ. Βασίλειο Ρούσση για τις συμβουλές και υποδείξεις τους.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντινίδη Θεοφάνη (Βιολογικό Τμήμα, ΕΚΠΑ) για τον προσδιορισμό του φυτικού υλικού, την παραχώρηση φωτογραφικού υλικού και τις χρήσιμες παρατηρήσεις του.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην διδάκτορα Κουτσαβίτη Κατερίνα, καθώς και στις υποψήφιες διδάκτορες Παπαϊωάννου Φωτεινή και Χαριζάνη Μαρία που μοιράστηκαν μαζί μου χρήσιμες συμβουλές, εργαστηριακή εμπειρία, αλλά και γέλιο και πολλές όμορφες στιγμές.

Ευχαριστώ επίσης όλα τα μέλη ΔΕΠ, τους υποψήφιους διδάκτορες, μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές του εργαστηρίου για το εξαιρετικό κλίμα συνεργασίας, τη ζεστασιά και τη φιλία τους.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς τους δικούς μου ανθρώπους, την οικογένειά μου και τους φίλους μου που είναι πάντα εκεί για μένα.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	v
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	xi
1. ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ.....	1
1.1 ASTERACEAE.....	3
1.1.1 <i>INULA</i> L.....	6
1.1.1.1 <i>Inula subflocossa</i> Rech. f.....	10
1.1.1.2 ΔΡΟΓΟΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ-ΔΡΟΓΟΪΣΤΟΡΙΑ.....	12
1.1.1.3 ΔΡΟΓΟΧΗΜΕΙΑ.....	16
1.1.1.4 ΕΘΝΟΒΟΤΑΝΙΚΗ-ΕΘΝΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.....	28
1.1.1.5 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ.....	35
1.1.1.6 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	38
2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ.....	39
2.1 Οργανολογία.....	41
2.2 Διαλύτες και χημικά αντιδραστήρια.....	41
2.3 Φυτικό υλικό.....	42
2.4 Απομόνωση μεταβολιτών.....	42
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	61
3.1. Μεταβολίτης 1: Ισοαλαντολακτόνη.....	63
3.2. Μεταβολίτης 2: Ιβαλίνη.....	66
3.3. Μεταβολίτης 3: Ασπεριλίνη.....	71
3.4. Μεταβολίτης 4: Ιστοτελεκίνη.....	74
3.5. Μεταβολίτης 5: 4α,5α-εποξυ-10α,14Η-1-επι-ινουβισκολίδιο.....	79
3.6. Μεταβολίτης 6: 1-επι-ινουβισκολίδιο.....	85
3.7. Μεταβολίτης 7: Ινουβισκολίδιο.....	90
3.8. Μεταβολίτης 8: 1α-υδροξυ-γουαϊα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο.....	93
3.9. Μεταβολίτης 9: 2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη.....	97
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	104
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	109



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>1D NMR</b>	πείραμα NMR μίας διάστασης
<b>2D NMR</b>	πείραμα NMR δύο διαστάσεων
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	1D NMR πείραμα πυρήνων υδρογόνου (πρωτονίου)
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	1D NMR πείραμα πυρήνων άνθρακα, με ευρεία ετεροπυρηνική αποσύζευξη (proton-noise decoupled)
<b>[α]<sub>D</sub></b>	ειδική στροφική ικανότητα
<b>br</b>	ευρεία (NMR)
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	δευτεριωμένο χλωροφόρμιο
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	διχλωρομεθάνιο
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	χλωροφόρμιο
<b>COSY</b>	2D NMR πείραμα ομοπυρηνικού συσχετισμού <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H για <sup>2</sup> J και <sup>3</sup> J ( <b>Correlated Spectroscopy</b> )
<b>δ</b>	χημική μετατόπιση της απορρόφησης ενός πυρήνα σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (σε ppm) (NMR)
<b>d</b>	διπλή (NMR)
<b>EIMS</b>	φασματομετρία μάζας με μέθοδο ιονισμού τον βομβαρδισμό με δέσμη ηλεκτρονίων ( <b>Electron Impactmass Spectrometry</b> )
<b>EtOAc</b>	οξικός αιθυλεστέρας
<b>cHex</b>	κυκλοεξάνιο
<b>HMBC</b>	2D NMR πείραμα ετεροπυρηνικού συσχετισμού <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C για <sup>2</sup> J και <sup>3</sup> J ( <b>Heteronuclearmultiple-Bond Correlation</b> )
<b>HPLC</b>	υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης ( <b>High Pressure Liquid Chromatography</b> )
<b>HSQC</b>	2D NMR πείραμα ετεροπυρηνικού συσχετισμού <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C για <sup>1</sup> J ( <b>Heteronuclear Single Quantum Coherence</b> )
<b>GC</b>	αέριος χρωματογραφία ( <b>Gas Chromatography</b> )
<b>GC-MS</b>	αέριος χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας ( <b>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</b> )
<b>J</b>	σταθερά σύζευξης (σε Hz) (NMR)
<b>m</b>	πολλαπλή (NMR)
<b>Me<sub>2</sub>CO</b>	ακετόνη
<b>MeOH</b>	μεθανόλη
<b>MS</b>	φασματομετρία μάζας ( <b>Mass Spectrometry</b> )
<b>m/z</b>	λόγος μάζας προς φορτίο
<b>NMR</b>	φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( <b>Nuclearmagnetic Resonance</b> )
<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect
<b>NOESY</b>	2D NMR πείραμα ομοπυρηνικού συσχετισμού <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H στο χώρο ( <b>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</b> )
<b>RI</b>	δείκτης διάθλασης ( <b>Refractive Index</b> )

<b>s</b>	απλή (NMR)
<b>t</b>	τριπλή (NMR)
<b>TLC</b>	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography)
<b><math>t_R</math></b>	χρόνος ανάσχεσης (retention time)

## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης αποτελεί η φαρμακογνωστική μελέτη των υπέργειων τμημάτων του φυτού *Inula subfloccosa* Rech. f. της οικογένειας Asteraceae.

Το συγκεκριμένο είδος είναι συγγενές μίας πολυποίκιλης ομάδας που περιλαμβάνει διάφορα υποείδη των ειδών *I. verbascifolia* και *I. candida*, η οποία είναι μία από τις πιο ενδιαφέρουσες χασμοφυτικές ομάδες από ταξινομική, εξελικτική και βιοσυστηματική πλευρά.

Η *Inula subfloccosa* είναι ενδημικό φυτό της ανατολικής Ελλάδας και με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί τόσο χημικά, όσο και βιολογικά.





## **1. ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

---



## 1.1 ASTERACEAE

Η οικογένεια Asteraceae (Compositae) αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες και πιο διαδεδομένες οικογένειες Αγγειοσπέρμων και τη δεύτερη μεγαλύτερη οικογένεια Σπερματοφύτων σε αριθμό γενών και ειδών, μετά από αυτή των Ορχεοειδών (Orchidaceae). Περιλαμβάνει 13 υποοικογένειες με περί τα 1.620 γένη με περισσότερα από 23.600 είδη ευρέως αποδεκτά, τα οποία εξαπλώνονται σε όλες τις ηπείρους εκτός της Ανταρκτικής (Tamokou 2017, Jeffrey 2007). Τα γένη της οικογένειας με το μεγαλύτερο αριθμό ειδών είναι τα *Senecio* (1500 είδη), *Vernonia* (1000 είδη), *Cousinia* (600 είδη) και *Centaurea* (600 είδη) (Rahman 2013). Στα γένη με μεγάλο αριθμό ειδών εμφανίζονται συχνά προβλήματα καθορισμού των ταξινομικών τους ορίων, σε σχέση με τα συγγενικά τους γένη. Αυτό έχει ως συνέπεια τη διάσπαση των μεγάλων γενών, όπως τα παραπάνω, σε μικρότερες ενότητες που γενικά θεωρούνται μορφολογικά ή εξελικτικά περισσότερο ομογενείς (Rahman 2013).

Η ονομασία Asteraceae, θεωρείται ότι έχει προέλθει από το γένος *Aster* από την ελληνική λέξη αστήρ, αναφορά στο αστεροειδές σχήμα της ταξιανθίας, ενώ η ονομασία Compositae σημαίνει σύνθετος και αναφέρεται στο χαρακτηριστικό τύπο της ταξιανθίας που ονομάζεται κεφάλιο (Simpson 2010).

Η οικογένεια χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία. Περιλαμβάνει κυρίως πόες, θάμνους, δέντρα ή αναρριχώμενα φυτά, κάποια από τα οποία φέρουν ρητινοφόρους αγωγούς ή αγωγούς με γαλακτώδη οπό (Simpson 2010). Τα φύλλα είναι απλά ή σύνθετα, σε σπειροειδή διάταξη ή αντίθετα και σπανιότερα σε σπονδύλους, χωρίς να έχουν παράφυλλα. Η ταξιανθία συγκροτείται από ένα ή περισσότερα κεφάλια (capitula), καθένα από τα οποία φέρει σύνθετη ανθοδόχη με ένα ή πολλά άνθη, ενώ στη βάση κάθε κεφαλίου φέρεται περίβλημα φυλλαρίων. Υπάρχουν πέντε τύποι κεφαλίων: 1. δισκοειδή, μόνο με επιδίσκια ανθίδια που όλα είναι ερμαφρόδιτα, 2. δισκόμορφα, αποκλειστικά μόνο επιδίσκια ανθίδια αποτελούμενα από μίγμα υπεροφόρων και άγονων, με ερμαφρόδιτα και στημονοφόρα ανθίδια στο ίδιο ή σε διαφορετικά κεφάλια, 3. ακτινωτά, με κεντρικά (ερμαφρόδιτα ή αρσενικά) επιδίσκια ανθίδια και περιφερειακά (θηλυκά ή άγονα γλωσσοειδή ανθίδια, 4. γλωσσοειδή, όπου όλα τα ανθίδια είναι γλωσσοειδή και 5. δίχειλα, με όλα τα ανθίδια δίχειλα. Η στεφάνη είναι συμπέταλη, με 5 συνήθως λοβούς, η οποία διακρίνεται στους εξής τύπους: 1. δίχειλη, με ζυγόμορφη στεφάνη, 2. δισκοειδής ή επιδίσκια, με ακτινόμορφη στεφάνη, 3. επιχείλια ή γλωσσοειδής, με ζυγόμορφη στεφάνη με μακριά, επίπεδη προεκβολή, με 3-5 ακραία δόντια. Τα άνθη λοιπόν μπορεί να είναι δίχειλα, δισκοειδή ή επιχείλια/γλωσσοειδή. Ο κάλυκας (πάππος) έχει τροποποιηθεί σε λέπια, άγονα, λεπτοφυείς ή πτεροειδείς τρίχες ή απουσιάζει πλήρως. Ο καρπός είναι αχάινιο (γνωστός και ως 'κυψέλη', αχάινιο που προέρχεται από υποφυή ωσθήκη) και συνήθως υπάρχουν πολυάριθμοι καρποί αχαινίων σε κάθε ταξιανθία (Simpson 2010).

Η μορφολογία της ταξιανθίας, η χημεία και η δυνατότητα προσαρμογής σε ποικίλα περιβάλλοντα αποτελούν χαρακτηριστικά στα οποία αποδίδεται συχνά η παγκόσμια εξάπλωση της οικογένειας αυτής (Carlquist 1976, Hendry 1996, Stuessy & Garver 1996). Επίσης, η πολυπλοικότητα έχει συσχετιστεί με τα υψηλά ποσοστά ειδογένεσης (Vamosi & Dickinson-2006), φαινόμενο που θα μπορούσε να θεωρηθεί εξίσου υπεύθυνο για τον μεγάλο αριθμό ειδών σε πολλούς κλάδους των Asteraceae.

Πρόσφατες μελέτες, βασισμένες σε φυλογενετικές αναλύσεις, καθώς και σε ακολουθία DNA στοιχειοθετούν την ύπαρξη δώδεκα υποοικογενειών. Πρόκειται για τις: Asteroideae, Corymbioideae, Cichorioideae, Gymnarrhenoideae, Pertyoideae, Carduoideae, Hecastocleidoideae, Gochnatioideae, Wunderlichioideae, Stifftioideae, Mutisioideae και Barnadesioideae (Panero & Frank 2008).

Η οικονομική σημασία της οικογένειας αυτής με την παγκόσμια εξάπλωση, σχετίζεται με ορισμένα εδώδιμα φυτά που καλλιεργούνται όπως ο ηλίανθος (*Helianthus annuus*), η αγκινάρα (*Cynara scolymus*), το μαρούλι (*Lactuca sativa*), το ραδίκι (*Cichorium intybus*), το εστραγκόν (*Artemisia dracunculus*), έναν αριθμό καλλωπιστικών ποικιλιών όπως *Dahlia coccinea*, *Dahlia pinnata*, *Chrysanthemum* spp., *Tagetes erecta* και ορισμένα είδη με βιομηχανική χρήση όπως *Stevia rebaudiana* (γλυκαντική ουσία στεβιοσίδης), *Tagetes erecta* και *Carthamus tinctorius* (χρωστικές) (Simpson 2010). Οι ακανθώδεις και αγκιστρωτοί καρποί του *Arctium lappa* φαίνεται ότι αποτέλεσαν την έμπνευση για τη δημιουργία των ταινιών σκράτς (velcro) (Panero & Frank 2008). Επιπλέον στην οικογένεια αυτή περιλαμβάνονται φυτά με πολύ ενδιαφέρουσες φαρμακευτικές ιδιότητες όπως η *Artemisia annua* (ανθελονοσιακό), η *Matricaria chamomilla* (αντιφλεγμονώδες, αντισπασμωδικό, αντισηπτικό κ.ά), *Inula helenium* (καταπραϋντικό μυών), η *Achillea millefolium* (αντιφλογιστικές ιδιότητες) (Benedek et al. 2007).

Οι Tamokou et al. (2017) αναφέρουν τη χρήση στην παραδοσιακή ιατρική διαφόρων εκπροσώπων της οικογένειας ως αρτύματα με αντιμικροβιακή δράση. Από την άλλη πλευρά, αρκετοί αντιπρόσωποι της οικογένειας είναι παρασιτικά φυτά και άλλα τοξικά, όπως το Σενέκιο το Ιακωβαίο (*Senecio jacobaea*, ragwort), ένα από τα πιο δηλητηριώδη φυτά του Ηνωμένου Βασιλείου του οποίου η τοξικότητά αποδίδεται στην περιεκτικότητά του σε αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης (Deans 2003).



Ηλίανθος (*Helianthus annuus*)



Πικραλίδα (*Taraxacum campyloides*)



Γκαζάνια (*Gazania rigens*)



Ζίννια (*Zinnia elegans*)



Εχινάκεια (*Echinacea purpurea*)



Χρυσάνθεμο (*Chrysanthemum* sp.)



Χαμομήλι (*Matricaria chamomilla*)



Αρτεμισία (*Artemisia annua*)

### 1.1.1 *INULA* L.

Το γένος *Inula* ανήκει στην ομάδα Inuleae της υποοικογένειας Asteroideae, η οποία ομάδα περιλαμβάνει 38 γένη με 480 είδη, με κύρια εξάπλωση στην Ευρασία (Mabberly 1997). Το γένος αυτό αντιπροσωπεύεται σ' όλο τον κόσμο με περί τα 90 είδη από τα οποία τα 18 απαντώνται στην Ευρώπη (Mabberly 1997). Σημειώνεται ότι αν και περισσότερα από 590 φυτά έχουν αναφερθεί ότι ανήκουν στο γένος *Inula*, μόνο 112 φαίνεται να αντιστοιχούν σε ένα αποδεκτό όνομα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων 'The Plant List' (w1).

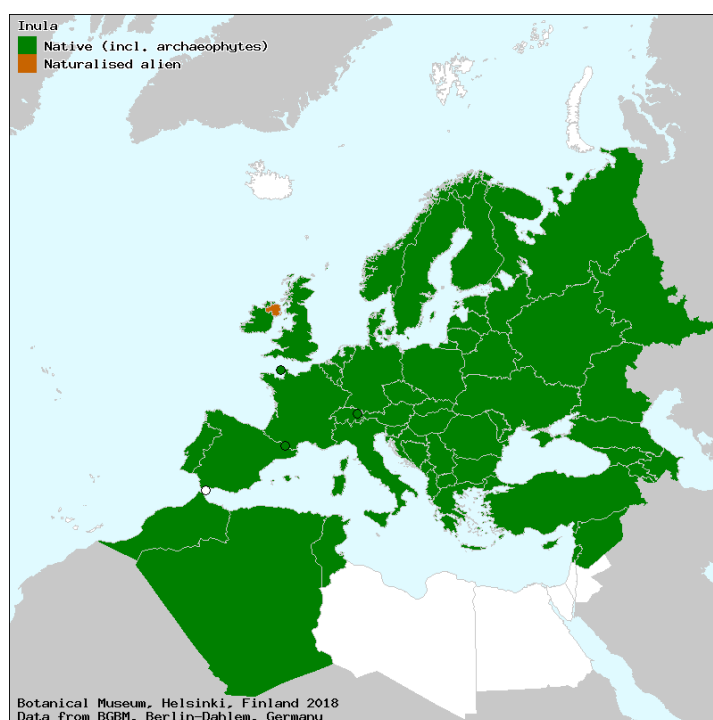
---

#### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΓΕΝΟΥΣ

---

Βασίλειο (Regnum) :	<b>Plantae</b>
Διαίρεση (Divisio) :	<b>Magnoliophyta</b>
Κλάση (Classis) :	<b>Magnoliopsida (Dicotyledonas)</b>
Υποκλάση (Subclassis) :	<b>Asteridae</b>
Τάξη (Ordo) :	<b>Asterales</b>
Οικογένεια (Familia) :	<b>Asteraceae (Compositae)</b>
Υποοικογένεια (Subfamilia) :	<b>Asteroideae</b>
Ομάδα (Tribus) :	<b>Inuleae</b>
Γένος (Genus) :	<b><i>Inula</i></b>

---



Εξάπλωση ειδών *Inula* στην Ευρώπη και στην περιοχή της Μεσογείου (w2)

## Βοτανική περιγραφή

Περιλαμβάνει πολυετή κυρίως φυτά και σπάνια διετείς πόες ή μικρούς θάμνους. Τα φύλλα είναι απλά κατ' εναλλαγή, πωώδη και κάποιες φορές αναδύουν έντονη και δυσάρεστη οσμή (Seca *et al.* 2015, Seca *et al.* 2014). Κεφάλιο μονήρες ή σε κόρυμβο ή σε φόβη. Βράκτια περιβλήματος τοποθετημένα σε πολλές σειρές, κεραμιδωτά. Ανθοδόχη επίπεδη ή ελαφρώς κυρτή, χωρίς λέπια. Ανθίδια κίτρινα, τα εξωτερικά γλωσσοειδή είναι θηλυκά, το γλωσσίδιο συχνά είναι πολύ κοντό. Σωληνοειδή ανθίδια, ερμαφρόδιτα. Αχαινία γωνιώδη, όχι απότομα συμπιεσμένα κάτω από τον πάππο. Πάππος με απλές τρίχες, ελεύθερος (Ball & Tutin 1976). Αριθμός χρωματοσωμάτων:  $2n=16,18,24,32,36$  (Anderberg 1991).

Το γένος *Inula* είναι παραφυλετικό και ετερογενές ως προς την παρουσία ή απουσία ρητινοφόρων αγωγών στους βλαστούς και σε ένα αριθμό άλλων χαρακτήρων όπως είναι ο αριθμός χρωμοσωμάτων, το σχήμα του αχαινίου, η οδόντωση του πάππου κλπ (Anderberg 1991), γεγονός που καθιστά την ταξινόμηση των taxa δύσκολη, οδηγώντας έτσι στη συνεχή επανεξέταση και αλλαγή των μέχρι τώρα δεδομένων (Karapović *et al.* 2016). Είναι δύσκολη η οριοθέτηση με αποτέλεσμα γένη όπως τα *Dittrichia* Greuter, *Limbarda* Adans. και *Pulicaria* Gaertn. να έχουν προηγουμένως θεωρηθεί σε διαφορετικά τμήματα εντός του γένους *Inula* και στη συνέχεια να διαχωριστούν σε ξεχωριστά γένη. Σύμφωνα με πρόσφατες μοριακές φυλογενετικές αναλύσεις που βασίζονται σε δεδομένα αλληλουχίας πλαστιδίου και πυρηνικού DNA, υποστηριζόμενες από μορφολογικά και καρυολογικά δεδομένα, προτείνεται το είδος *Inula helenium* L. να διαχωριστεί από τα υπόλοιπα είδη και να σχηματίσει ξεχωριστό γένος (Karapović *et al.* 2016).

Στην Ευρώπη σύμφωνα με τη Flora Europaea (Ball & Tutin 1976) απαντώνται 19 είδη του γένους *Inula*.

1. ***I. helenium*** προέρχεται πιθανόν από την νοτιοανατολική Ευρώπη, ενώ πλέον έχει εξαπλωθεί σχεδόν σε όλη την ήπειρο, καθώς και σε χώρες της Ασίας.
2. ***I. helvetica*** συναντάται στην ανατολική Ισπανία, νοτιοδυτική Γερμανία και βορειοδυτική Ιταλία.
3. ***I. germanica*** φύεται στην βορειοανατολική Ευρώπη και εξαπλώνεται προς την κεντρική Ρωσία.
4. ***I. salicina*** συναντάται σχεδόν σε όλη την Ευρώπη αλλά πολύ σπάνια σε νησιά και προς το βορρά.
  - subsp. ***salicina*** βρίσκεται σε όλες τις περιοχές όπου φύονται τα είδη της *Inula* εκτός από περιοχές στα βορειοανατολικά της ηπείρου.
  - subsp. ***aspera*** φύεται στην βόρεια Ευρώπη και εξαπλώνεται προς την βόρεια και κεντρική Ρωσία.
5. ***I. spiraeifolia*** ενδημικό είδος στη δυτική και κεντρική Γαλλία, μέχρι τη Βουλγαρία.
6. ***I. hirta*** φύεται στη νότια, κεντρική και ανατολική Ευρώπη, προς βορρά έως 57° βόρεια στη Ρωσία.
7. ***I. ensifolia*** από την ανατολική και κεντρικοανατολική Ευρώπη, εξαπλώνεται προς τα δυτικά της βόρειας Ιταλίας.

- *I. serpentinica* πολλοί την θεωρούν ως υποείδος της *I. ensifolia*.
- 8. *I. britannica* συναντάται σε όλη την Ευρώπη εκτός των νησιών της και στα πολύ βόρεια και δυτικά αυτής.
- 9. *I. caspica* φύεται στις ακτές της Κασπίας Θάλασσας, στη νοτιοανατολική Ρωσία και στο δυτικό Καζακστάν.
- 10. *I. oculus-christi* βρίσκεται στη νοτιοανατολική Ευρώπη και ανατολοκεντρική Ευρώπη, εξαπλούμενη προς βορρά έως c. 53° βόρεια στη νοτιοκεντρική Ρωσία.
  - *I. auriculata* προέρχεται από την Ανατολή, ενώ έχει καταγραφεί μία φορά στο ευρωπαϊκό τμήμα της Τουρκίας.
- 11. *I. helenioides* ενδημικό είδος της νότιας Γαλλίας, καθώς και της βορειοκεντρικής και ανατολικής Ισπανίας.
- 12. *I. montana* φύεται σε ξηρά μέρη, στην περιοχή της δυτικής Μεσογείου προς τη δυτικοκεντρική Γαλλία και την ανατολική Ιταλία.
- 13. Ομάδα *I. candida*:
 

*I. candida* ενδημικό είδος της Ελλάδας, συναντώμενα στα κεντρικά, νότια και ανατολικά αυτής, καθώς και στην Κρήτη.

Πιο συγκεκριμένα για τα υποείδη της *candida*:

  - subsp. *candida* απαντάται στη δυτική Κρήτη και στα Κύθηρα.
  - subsp. *limonella* φύεται στην κεντρική, νότια και ανατολική Ελλάδα
  - subsp. *decalvans* βρίσκεται στην ανατολική Κρήτη.

*I. rotundifolia* (*I. candida* var. *rotundifolia*) απαντάται σε βραχώδεις περιοχές κοντά στη θάλασσα στη νότια Ελλάδα (ακρωτήριο Μαλέα).
- 14. *I. verbascifolia* φύεται στη βαλκανική χερσόνησο και στη νοτιοανατολική Ιταλία.
  - subsp. *verbascifolia* ενδημικό φυτό απαντώμενο από τη δυτική Γιουγκοσλαβία και μέχρι τη βορειοδυτική Ελλάδα, καθώς και στη νοτιοανατολική Ιταλία.
  - subsp. *aschersoniana* ενδημικό φυτό της νότιας, κεντρικής και ανατολικής Ελλάδας, νότιας και ανατολικής Βουλγαρίας καθώς και της νότιας Γιουγκοσλαβίας.
  - subsp. *parnassica* ενδημικό της κεντρικής και νότιας Ελλάδας.
  - subsp. *methanea* ενδημικό της κεντρικής και νότιας Ελλάδας.
  - subsp. *heterolepis* απαντώμενο στη Κάρπαθο (περιοχή ανατολικού Αιγαίου και προς ανατολάς).
- 15. *I. subfloccosa* ενδημικό της ανατολικής Ελλάδας και συγκεκριμένα στη νότια Εύβοια.
- 16. *I. conyza* εξαπλώνεται στη δυτική, κεντρική και νότια Ευρώπη, μέχρι την ανατολική Δανία και τη βορειοδυτική Ουκρανία.
- 17. *I. thapsoides* φύεται σε υγρά και σκιερά μέρη, Κριμαία (Ρωσία, στην περιοχή του Καυκάσου).
- 18. *I. bifrons* ενδημικό, φυόμενο από τη νοτιοκεντρική Γαλλία μέχρι τη Ρουμανία και Βουλγαρία.



19. *I. crithmoides* συναντάται στις ακτές της νότιας και δυτικής Ευρώπης προς βορρά έως *c.* 55° βόρεια στη Βρετανία, καθώς και στην ενδοχώρα της ανατολικής Ισπανίας.

Από τα παραπάνω, στον Ελλαδικό χώρο συγκεκριμένα απαντώνται τα παρακάτω είδη: *I. germanica*, *I. salinica*, *I. ensifolia*, *I. britannica*, είδη της ομάδα *I. candida*, *I. oculus-christi*, είδη της ομάδας *I. verbascifolia*, *I. subflocossa*, *I. conyza*, *I. crithmoides*, *I. helenium* (Ball & Tutin 1976).



*Inula candida* Ledeb. [as *Conyza candida* L.]

### 1.1.1.1 *Inula subflocossa* Rech. f.

#### **Βοτανική περιγραφή**

Πολυετές, ποώδες φυτό με πυκνό αδενώδες τρίχωμα. Βλαστοί συνήθως διακλαδιζόμενοι, μήκους 5-15 cm, τρίχωμα νεαρών φύλλων πυκνό και εριώδες που γίνεται γναφαλώδες, με νεύρα πολύ προεξέχοντα στην κάτω επιφάνεια. Βράκτια πολυάριθμα, τα οποία σταδιακά αυξάνονται σε μήκος από έξω προς τα μέσα, λευκά-μικρογναφαλώδη και αδενώδη. Γλωσσοειδή ανθίδια 2-3 mm μακρύτερα από το περίβλημα (Ball & Tutin 1976).

Χρωμοσωματικός αριθμός:  $2n=16(+0-1B)$ .

Ενδιαίτημα: Φύεται σε υψόμετρο από 150 μέχρι 600 m, σε ασβεστολιθικούς βράχους, σχισμές βράχων και κρημνούς.

Εξάπλωση: Ενδημικό είδος της Ελλάδας. Μέχρι σήμερα γνωστή μόνο από τον νομό Ευβοίας και πιο συγκεκριμένα στο νότιο τμήμα του νησιού, πάνω στο όρος Όχη και τις γύρω περιοχές.

Η οικολογική απομόνωση και ο περιορισμός της εξάπλωσης του είδους οφείλεται πιθανά στην παρουσία λωρίδων μαρμάρου και σιπολίνης στις εκτεταμένες περιοχές σχιστολιθικών πλακών που εμφανίζονται στη νότια Εύβοια. Ανάλογα πετρώματα δεν υπάρχουν στα κεντρικά και βόρεια τμήματα της Εύβοιας.

Όπως η πλειοψηφία των ενδημικών φυτών της Εύβοιας, η *Inula subflocossa* ανήκει στα σχιζοενδημικά φυτά, τα οποία είναι στενά συγγενικά, εξαπλώνονται σε γειτονικές περιοχές και διαθέτουν τον ίδιο χρωμοσωματικό αριθμό. Αυτά τα φυτά θεωρείται ότι έχουν σχετικά πρόσφατη προέλευση (νεοσχιζοενδημικά), ενώ περιλαμβάνονται στην κατηγορία των φυτών που φαίνεται να έχουν αναπτυχθεί αρχικά είτε στην ηπειρωτική, είτε στην νησιωτική Ελλάδα (Trigas & Iatrou 2006).



*Inula subflocossa* Rech. f.



*Inula subflocossa* Rech. f.

Το ταξινομικό σύμπλεγμα της *Inula* (Asteraceae: Inulinae) οριοθετείται ως μία μονοφυλετική ομάδα, η οποία περιλαμβάνει οκτώ γένη που εξαπλώνονται στην Ευρασία και την Αφρική: *Amblyocarpum*, *Carpesium*, *Chrysophthalmum*, *Inula*, *Pentanema*, *Rhanteriopsis*, *Telekia* και *Varthemia*. Πρόσφατα, οι Gutiérrez-Larruscain *et al.* (2018) προκειμένου να ορίσουν αυτά τα γένη πραγματοποίησαν φυλογενετική ανάλυση με 293 νέες αλληλουχίες DNA (περιοχή ITS του πυρηνικού DNA και τρεις πλαστιδιακές περιοχές του χλωροπλαστικού DNA: rps16-trnQ, rpl32-trnL, ndhF-rpl32). Οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι τα γένη *Inula* και *Pentanema* είναι παραφυλετικά και η οριοθέτηση μεταξύ των γενών στο σύμπλεγμα *Inula* χρειάζεται αναθεώρηση. Βάσει των αποτελεσμάτων της ανάλυσης, καθώς και με τη βοήθεια μορφολογικών και καρυολογικών δεδομένων, προτείνουν νέα οριοθέτηση του γένους *Pentanema* με τροποποιημένη περιγραφή, εντός του οποίου θα συμπεριλαμβάνονται 24 νέοι συνδυασμοί πρώην ειδών *Inula* (Gutiérrez-Larruscain *et al.* 2018).

### 1.1.1.2 ΔΡΟΓΟΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ-ΔΡΟΓΟΪΣΤΟΡΙΑ

Από την αρχαιότητα υπήρχε σύγχυση του ονόματος της *Inula* με αυτό της κόνουζας, το οποίο τώρα συνιστά ίδιο γένος.

Το όνομα *Inula* δόθηκε από τους Λατίνους και αποτελεί πιθανά παράγωγο της ελληνικής λέξης *ινέω* ή *ινάω* που σημαίνει καθαρίζω, σε αναφορά της αποκαθαρκτικής ιδιότητάς του (Benigni *et al.* 1971).

Στον Carnoy (1959) συναντάμε στο λήμα *conyza*, *chnyza* (κόνουζα, Θεόφραστος Η.Ρ. 6.2.6.) αναφορά στην *Inula graveolens* η οποία έχει πλέον μετονομασθεί σε *Dittrichia* (Ball & Tutin 1976). Πρόκειται για ένα φυτό με ισχυρή οσμή και γι' αυτό το λόγο ονομάζεται και δεινοσμος.

Η κόνουζα αναφέρεται από πολλούς αρχαίους συγγραφείς, οι οποίοι την ταυτίζουν με τρία είδη του γένους *Inula*.

Ο Θεόφραστος μαρτυρεί την ύπαρξη της κόνουζας της αρσενικής και κόνουζας της θηλυκής. Την αρσενική την ταυτίζει με την *Inula viscosa* και τη θηλυκή με την *Inula graveolens*. Επίσης, θεωρείται πιθανόν ότι αναφέρεται στην *I. helenium* το απόσπασμα «.. εκ των δακρύων της ωραίας Ελένης φυτρώσαν ελένιον και πάνακες Χαιρώνειον..» (Φυτών Ιστορία 9,11,1). Ο Θεόφραστος το Χαιρώνειον το ταυτίζει με το νηπενθές του Ομήρου (Σκαλτσά 2015).

Ο Διοσκουρίδης αναφέρει τη μικράν κόνουζαν, την μείζονα, ως και τρίτο είδος κόνουζης, ως εξής: «..... η μεν τις μικρά καλείται ευωδεστέρα ούσα, η δε μείζων, υπερέχουσα τω θάμνω και τοις φύλλοις, πλατυτέρα και βαρύτερος ..... γίνεται δε και τρίτον είδος κόνουζης, καυλώ παχύτερον και μαλακώτερον, τοις δε φύλλοις.....». Στη συνέχεια παραθέτει διάφορες φαρμακολογικές χρήσεις και διάφορες ονομασίες της κόνουζης: «..... προφήται Κρόνιος, οι δε Δαναίς, οι δε πανάκειον, οι δε φύκος, οι δε ιχθύς, οι δε δεινοσμος, προφήται βρεφοκτόνος, Αιγύπτιοι κέτι, Ρωμαίοι ίντουβουμ .....» (Wellmann 1959).

Ο Διοσκουρίδης στο έργο του «Περί ιατρικής ύλης» αναφέρει τα είδη *I. candida*, *I. graveolens*, *I. viscosa*, *I. britannica*. Ιδιαίτερα με την ονομασία κόνουζιτης αναφέρεται στην *I. britannica* ή *Erigeron viscosus* ή *E. graveolens* με χρήση ως θεραπευτικό σε δήγματα από θηρία και ερπετά και ως νεκταρίτης γίνεται αναφορά στη ρίζα ελενίου (*I. helenium*) με χρήση ως ευστόμαχο και διουρητικό (Σκαλτσά 2015).

Για τις θεραπευτικές δράσεις και χρήσεις των διαφόρων ειδών της *Inula*, γράφει τα παρακάτω: «...δύναται δε ο θάμνος συν τοις φύλλοις υποστρωννύμενος και θυμιώμενος θηρία διώκειν και κώνωπας απελαύνειν κτείνει δε και φύλλους. Καταπλάσσεται δε τα φύλλα ωφελίμως επί ερπετοδήκτων και φημάτων και τραυμάτων και συν οίνω δε πίνεται το άνθος και τα φύλλα προς καταμηνίων αγωγήν και εκβολήν εμβρύων και στραγγουρίαν και στρόφους και ίκτερον, μετ' όξους δε επιληπτικούς πινόμενα ωφελεί...».

Κατά τον Berendes (1902) το πρώτο είδος της κόνουζης του Διοσκουρίδου ταυτίζεται προς το *Erigeron viscosum* L. και το τρίτο είδος προς την *I. britannica*. Για τα δύο πρώτα φυτά

το Index Kewensis (1960) φέρει αντίστοιχα ως συνώνυμα τα φυτά *Inula viscosa* και *I. graveolens* που σήμερα ανήκουν στο γένος *Dittrichia* W. Greuter (Ball & Tutin 1976).

Ο Πλίνιος, ταυτίζει το νηπενθές με το ελένιο (*Inula helenium*). Στα Ομηρικά Έπη περιγράφεται ως το φυτό που έδωσε η Ελένη στους φίλους του Οδυσσέα προκειμένου να απαλύνει τη θλίψη τους για τον υποτιθέμενο χαμό του, τονίζοντας έτσι την αντικαταθλιπτική του δράση (Εμμανουήλ 1948).

Στον Γεννάδιο (1914) το γένος *Inula* αναφέρεται ως Κόνυζα και αναγράφονται επακριβώς τα είδη:

α) **Κ. Βρεταννική** (*I. britannica*), ποώδες πολυετές, η του Διοσκρ. τρίτη Κόνυζα, ήτις και κν. Κόνυζα ονομάζεται.

β) **Κ. η βαρύσομος** (*I. graveolens*), ετήσιον, η κν. κατά τόπους Κόνυζος, Κόνυζα, Ακόνιζα, Ψυλλίστρα, Ψυλλήθρα, Ακολλησιά η του Διοσκρ. Κόνυζα μικρά, είδος χρησιμοποιούμενον υπό των αγροτών, ως το πάλαι, προς απομάκρυνσιν των ψύλλων και άλλων αιμοβόρων εντόμων.

γ) **Κ. η δυσεντερική** (*I. ή Pulicaria dysenterica*, γαλλ. *Herbe de St. Roch*, αγγλ. *Flea-bane*), ποώδες πολυετές, φαρμακευτικόν τα άνθη του ενίοτε χρησιμοποιούνται προς νόθευσιν των ανθέων Αρνακίδος της ορεινής.

δ) **Κ. η ιξώδης** (*I. viscosa*), ποώδες πολυετές, το κν. Κόνυζα Κόνυζον, Ακόνυζος, Νεροκόνυζος, Νεροκολλησιά, Ψυλήθρα, Ψυλλίστρα, η του Διοσκρ. μεγάλη Κόνυζα και το είδος τούτο χρησιμοποιείται υπό των αγροτών ως η βαρύσομος Κ.

ε) **Κ. η κοινή** (*I. Pulicaria ή Pulicaria vulgaris*, γαλλ. *Pulicaire ή Herbe aux Lesser Flea-bane*), ετήσιον, χρησιμοποιούμενον υπό των αγροτών αλλαχού προς απομάκρυνσιν των ψύλλων.

ς) **Κ. η πάλλευκος** (*I. candida*), ποώδες πολυετές, το κν. Κρεμόχορτο και εν Κρήτη Ψυλλόχορτο, το χόρτον του χρησιμοποιείται ως το του πρώτου είδους.

ζ) **Κ. το Ελένιον** (*I. helenium*, γαλλ. *Aunee ή Oeil de cheval*, αγγλ. *Elecampane*, τουρ. Αδούτζ.), ποώδες πολυετές, φαρμακευτικόν (φαρμ. Ελενίου ρίζα, *Radix Helenii*, s. *Inulae*) και κοσμητικόν, θεραπευόμενον υπό πολλάς διαφοράς. Εις το είδος τούτο αναφέρεται το Ελένιον των αρχαίων, του οποίου η «υπόκιρρος, ευώδης, μεγάλη υποδριμεία» (Διοσκρ.) ρίζα (γαλλ. *Rapacee de Chiron*) ενέχει πικρότατην ουσίαν την ινουλίνη, η οποία είναι τονωτική και φλεγματοαγωγός. Αρίστη θεωρείται η τριετής ρίζα, ορύσσεται δε τον χειμώνα.

η) **Κ. ο Οφθαλμός** του Χριστού (*I. Oculus Christi*), ποώδες πολυετές, κοσμητικόν, το κν. Αγριοσκάρφι. Ξηρά φύλλα και άνθη Κ. της βαρύσομου και Κ. της ιξώδους, εν καταστάσει λεπτής κόνεως, εχρησιμοποίησα άλλοτε επιτυχώς κατά των φυτοφθειρών (δι' επιπάσεων).

Ο Γεννάδιος ταυτίζει την *I. graveolens* προς τη μικράν κόνυζαν του Διοσκουρίδου, την *I. viscosa* προς την μεγάλην και την *I. britannica* προς το τρίτο είδος κόνυζης.

Για τη κόνυζα αναφέρεται ότι οι Θεσμοφοριάζουσες στοίβαζαν το φυτό αυτό κάτω και ξάπλωναν πάνω γιατί «η βοτάνη ψυκτική ουσία επέχειν τας προς συνουσίαν ορέξεις» (Paramichael 1975).

Η *I. helenium* είναι ένα από τα φαρμακευτικά φυτά που ήταν διάσημο κατά την αρχαιότητα. Παρόλο που δεν είναι απόλυτα βέβαιο ότι αντιστοιχεί ακριβώς στο «*Helénion*» του Θεόφραστου και των Ιπποκρατικών, μπορούμε να την συναντήσουμε στο ομώνυμο φυτό του Διοσκουρίδου. Αναφέρεται ως *Inula* ήδη από τον Πλίνιο, τον Οράτιο και τον Βεργίλιο.

Αυτές οι δύο ονομασίες φαίνεται να προέρχονται από το ελληνικό *ελένη* = μικρό καλάθι, από το σχήμα των κεφαλιών. Αργότερα ο λαϊκός μύθος το συνέδεσε με την Ελένη του Ομήρου. Η πιο παλιά περιγραφή της *I. helenium* βρίσκεται σε ένα βοτανικό χειρόγραφο του Διοσκουρίδου του έτους 512. Στην Αναγέννηση, όπως έκαναν και για άλλα θέματα, ακολούθησαν τη γνώση του Μεσαίωνα. Ο Ιερώνυμος Μπος, ο Μαθιόλος, ο Bauhin ανέγραφαν τις ενδείξεις των προηγούμενων συγγραφέων (Fournier 1947).

Στο Εικονογραφημένο Βοτανικό Λεξικό του Καββάδα (1956) περιλαμβάνεται το γένος Ίνουλα, όπου αναφέρεται: « *Φυτά ως επί το πλείστον ενοχλητικά ζιζάνια και εντομοκτόνα και τινα κοσμητικά, εκκόλου καλλιέργειας, ελάχιστα απαιτητικά, πολλαπλασιαζόμενα ευχερώς δια σποράς και δια σχίσεως* ».

Επιπλέον απαριθμούνται ως αυτοφυή στην Ελλάδα τα ακόλουθα 12 είδη (Καββάδας 1956): Ίνουλα η Ελένιος (*I. helenium*), Ίνουλα η ιτεόφυλλος (*I. salinica*), Ίνουλα η γερμανική (*I. germanica*), Ίνουλα η τραχεία (*I. hirta*), Ίνουλα η σπαθόφυλλος (*I. ensifolia* L.), Ίνουλα η βαρύσομος (*I. graveolens* Desf.), Ίνουλα η ιξώδης (*I. viscosa* Aiton), Ίνουλα η κριθμοειδής (*I. crithmoides* L.), Ίνουλα η βρεττανική (*I. britanica* L.), Ίνουλα ο οφθαλμός του Χριστού (*I. oculus-christi* L.), Ίνουλα η βαμβακώδης (*I. candida* Cass.) και Ίνουλα η Κόνυζα (*I. conyza* DC.). Ως προς τα «εξωτικά είδη» γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στην Ίνουλα τη μεγανθή (*I. grandiflora* Willd.), Ίνουλα τη χουκέριο (*I. hookeri* C.B. Clarke) και Ίνουλα την αδενώδη (*I. grandulosa* Willd.) (Καββάδας 1956).

Ως προς τις φαρμακολογικές ιδιότητες των *Inula* spp., γίνεται ιδιαίτερη μνεία στο είδος *I. helenium*, το οποίο ήταν γνωστό για τις δράσεις του ήδη από την εποχή του Ιπποκράτη και χρησιμοποιείτο, όπως χαρακτηριστικά αναφέρει, ως τονωτικό, διεγερτικό, εμμηναγωγό και κατά των νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος. Η ρίζα του περιγράφεται ως πικρή και εύοσμη, πλούσια σε ινουλίνη και ελενίνη από την οποία παρασκευάζονταν μαλακτικά και αποχρεμπτικά φάρμακα, καθώς και κατά της λευκόρροιας και βλενόρροιας. Ευρεία χρήση είχε και στην κτηνιατρική «εις τας χρόνιας στηθικάς παθήσεις εσωτερικώς και εξωτερικώς δι' εντριβάς» (Καββάδας 1956).

Για την *I. helenium* γράφεται αυτολεξεί: «Πιθανώς εις το είδος τούτο να αναφέρεται το, κατά τα μυθευόμενα, εκ των δακρύων της ωραίας Ελένης φύτρωσαν ελένιον και πάνακες το *Χειρώνειον* του Θεόφραστου καθώς και το *ελλένιον* του Διοσκουρίδου (I,28) όπερ Ρωμαίοι «ίνουλα καμπάνα» εκάλουν και έχει «ρίζαν μεγάλην ευώδη ... γίνεται δε εν ορεινοίς και συσκίοις και ενίκμοις τόποις».

Στον Χελδράιχ (1925) αναφέρονται για είδη *Inula* οι εξής λαϊκές ονομασίες:

- *I. helenium* ώμονο (Θεσσαλ. Ζαγορ., Χελδράιχ), ίνουλα (Πουκεβίλ).
- *I. candida* κρεμόχορτο ή γκρεμόχορτο (Κέρκυρα), ψυλλόχορτο (Κρήτη Sibthorp), σαρκοτρόφι (Τρίκαλα, Χελδράιχ).
- *I. oculus* αγριοσκάρφι (Sibthorp, Ορφανίδης).
- *I. graveolens* ακόνυζα (Χελδράιχ), κολλησιά (Σίφνος, Χελδράιχ), βρωμίτσα (Fraas), ψυλλίστρα (Πελοπόννησος, Sibthorp, Ορφανίδης), ψυλήθρα (Χελδράιχ), δενδρολίβανος (Κεφαλληνία, Μηλιαράκης Σ.), αγριοκοντισιά (Σπάρτη).
- *I. viscosa* νεροκολλησιά (Σίφνος, Χελδράιχ), τσιόπα (Κεστοράτιο Ηπείρου), ψυλήθρα (Κεφαλληνία, Κεστοράτιο Ηπείρου, Χελδράιχ), αψυλήθρα ή ψίληθρα (Κεφαλληνία,

Χελδράιχ), ακόνυζος (Κύθνος, Μηλιαράκης Α.), ακονυζιά (Τήνος), ακονυζέ (Κρήτη, Μηλιαράκης Σ.), ακόνυζα (Ρόδος), κονύτσα (Αθήναι, Ορφανίδης), μαρακόνυζα (Σκύρος, Τούντας Β.), αγριοκονιτσιά (Σπάρτη).



### 1.1.1.3 ΔΡΟΓΟΧΗΜΕΙΑ

Οι πιο συνηθισμένες χημικές κατηγορίες που έχουν αναφερθεί από το γένος, είναι μονοτερπένια, σεσκιτερπένια, διτερπένια, τριτερπένια, στεροειδή, και φλαβονοειδή. Τα κυκλικά σεσκιτερπένια φαίνεται να αποτελούν τα κυρίαρχα συστατικά στο γένος. Μεταξύ αυτών, τα σεσκιτερπένια τύπου ευδεσμανίου ξεχωρίζουν λόγω των βιολογικών ιδιοτήτων τους και της παρουσίας τους σε είδη *Inula* (Seca *et al.* 2015).

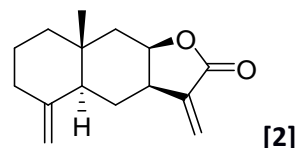
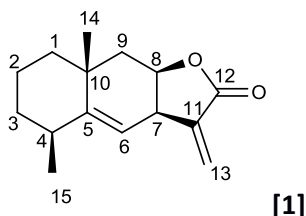
Οι περισσότερες δραστικές ουσίες που έχουν απομονωθεί από εκπροσώπους του γένους *Inula* είναι σεσκιτερπενικές λακτόνες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι από το 2004 έχουν απομονωθεί περίπου 300 σεσκιτερπένια μόνο από 10 είδη *Inula* τα οποία φύονται στη Κίνα (Wang *et al.* 2014).

Τα είδη *I. britannica*, *I. helenium*, *I. japonica*, *I. viscosa*, *I. racemosa*, *I. macrophylla* και *I. carpa* είναι μεταξύ των πλέον μελετημένων ειδών του γένους (Wang *et al.* 2014).

#### Σεσκιτερπενικές λακτόνες

Αποτελούν μία μεγάλη και σημαντική ομάδα δευτερογενών μεταβολιτών που έχουν βρεθεί σε πολυάριθμα φυτά, αλλά σχεδόν αποκλειστικά έχουν απομονωθεί από εκπροσώπους της οικογένειας Asteraceae (Compositae). Εμφανίζουν ποικιλομορφία στους χημικούς σκελετούς τους και ένα σημαντικό αριθμό βιολογικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένων αντικαρκινικών, αντιφλεγμονωδών και αντιμικροβιακών δράσεων, αποτελώντας κύριες δραστικές ουσίες σε ορισμένα φαρμακευτικά φυτά. Αρκετά από αυτά τα παράγωγα σεσκιτερπενικών λακτονών έχουν βρεθεί σε είδη *Inula*.

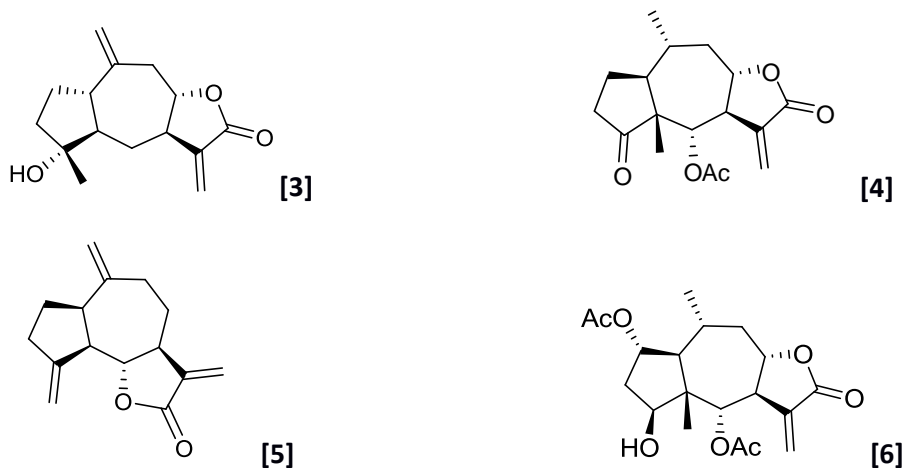
Παράγωγα ευδεσμανίου. Αποτελεί τον πιο συχνά απαντώμενο σκελετό σεσκιτερπενικών λακτονών. Από αυτές, η αλαντολακτόνη [1] είναι η πιο γνωστή. Η απομόνωσή της έχει αναφερθεί σε πολλά είδη του γένους, ενώ θεωρείται υπεύθυνη για αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, η οποία και προκαλείται από πολλά είδη *Inula*. Από το 2006 έως και το 2015 η απομόνωση της αλαντολακτόνης, όσο και του ισομερούς της ισοαλαντολακτόνης [2], έχει αναφερθεί σε τέσσερα είδη: *I. helenium*, *I. royleana*, *I. japonica* και *I. racemosa*. Επιπλέον, η αλαντολακτόνη έχει απομονωθεί από την *I. falconeri* και η ισοαλαντολακτόνη από την *I. salsoloides* (Seca *et al.* 2015).



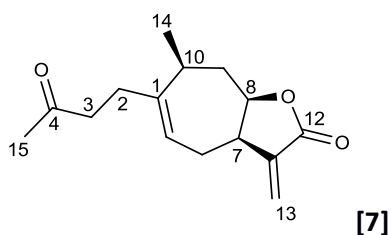
Παράγωγα γουαϊανολιδίου και ψευδογουαϊοανολιδίου. Ο δεύτερος πιο συχνά απαντώμενος τύπος σεσκιτερπενικών λακτονών που βρίσκονται σε αφθονία στο γένος *Inula*. Έχει αναφερθεί ότι μεταξύ των ετών 2006-2012, έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 50 δευτερογενείς μεταβολίτες αυτού του τύπου από το γένος. Υπάρχουν τέσσερις δομικοί τύποι των συγκεκριμένων σεσκιτερπενικών λακτονών: γουαϊα-11(13)-εν-12,8-ολίδιο, ψευδογουαϊα-



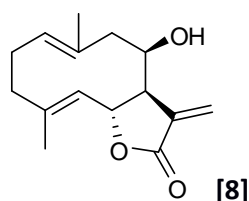
11(13)-εν-12,8-ολίδιο, γουαϊά-11(13)-εν-12,6- ολίδιο και ψευδογουαϊά -11(13)-εν-12,6-ολίδιο. Σεσκιτερπενικές λακτόνες του γένους *Inula* με τους συγκεκριμένους σκελετούς είναι αντίστοιχα, το ινουβισκολίδιο (inuvicolide) [3], το εργολίδιο (ergolide) [4], η δεϋδροκοστούσλακτόνη (dehydrocostuslactone) [5] και η μπριτανίνη (britanin) [6].



Τα ξανθανολίδια είναι σεσκιτερπενικού τύπου λακτόνες επίσης συχνά απαντώμενα σε είδη *Inula*. Βιογενετικά μπορεί να σχηματίζονται από σκελετό γουαϊανίου με άνοιγμα του δακτυλίου στον C(4) – C(5). Η τομεντοσίνη (tomentosin) [7] είναι από τις πιο συχνά απαντώμενες σεσκιτερπενικές λακτόνες αυτού του τύπου σε είδη *Inula*.



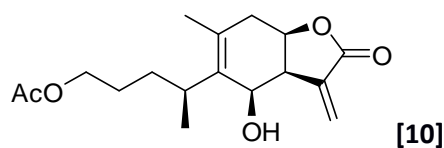
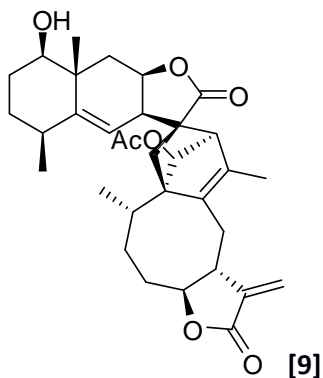
Παράγωγα γερμακρανολιδίου. Από τις *I. britannica* var. *chinensis* και *I. japonica* έχει απομονωθεί το ευπατολίδιο (euratolide) [8] στο οποίο έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με την αντικαρκινική του δράση. Από τις *I. helenium*, *I. salsoloides*, *I. falconeri*, *I. carpa* και *I. huiensis* έχουν απομονωθεί τα τελευταία χρόνια διάφορες σεσκιτερπενικές λακτόνες τύπου γερμακρανολιδίου. Από την *I. montbretiana* απομονώθηκαν εστέρες του 9β-υδροξυπαρθενολιδίου με δράση στα *Trypanosoma brucei* και *Plasmodium falciparum*.



Διμερή παράγωγα. Από είδη του γένους *Inula* έχουν αναφερθεί σεσκιτερπενικά διμερή με ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς φαίνεται να παρουσιάζουν μοριακά χαρακτηριστικά περισσότερο 'φαρμάκου' και 'βιολογικώς φιλικά' από τα αντίστοιχα μονομερή τους.

Η γιαπωνική A (japonicone A) [9] διμερές που απομονώθηκε από την *I. japonica*, έχει δείξει σημαντική δράση έναντι των καρκινικών σειρών A-549, LOVO, CEM και MDA-MB-435, καθώς και αντιφλεγμονώδη δράση ως TNF- $\alpha$  ανταγωνιστής (Seca *et al.* 2015). Σύμφωνα με τους Wang *et al.* (2014) το διμερές γιαπωνική A από την *I. japonica*, έχει επιδείξει ισχυρή *in vivo* και *in vitro* αντικαρκινική δράση εναντίον λεμφώματος Μπέρκετ (Burkitt).

Σεκοπαράγωγα. Η ακετυλομπριτανιλακτόνη (acetylbritannilactone, 1,10-σεκοεδεσμάνιο) [10], είναι ικανή να καταστείλει τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων επάγοντας την απόπτωση *in vivo* και *in vitro* (Wang *et al.* 2014).



Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται το σύνολο των σεσκιτερπενικών λακτονών που έχουν μελετηθεί και καταγραφεί στη βιβλιογραφία κατά το χρονικό διάστημα 2008 μέχρι σήμερα.

**Πίνακας 1.**

<b>ΕΙΔΟΣ</b>	<b>ΣΕΣΚΙΤΕΡΠΕΝΙΚΕΣ ΛΑΚΤΟΝΕΣ</b>	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ*</b>
<i>I. aschersoniana</i> var. <i>aschersoniana</i>	parthenolide, diepoxycostunolide, inusionolide, chrysosplenol C <sup>28</sup>	Trendafilova <i>et al.</i> 2014 <sup>28</sup>
<i>I. aspera</i>	britanin <sup>21</sup>	Klochkov <i>et al.</i> 2015 <sup>21</sup>
<i>I. aucheriana</i>	inuchinenolide B, 6-deoxychamissonolide (stevin), 14-acetoxy-1 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ H-4 $\beta$ -hydroxy-guai- 9(10),11(13)-dien-12,8 $\alpha$ -olide, britanin <sup>23,31</sup>	Hajimehdipoor <i>et al.</i> 2014 <sup>31</sup> Gohari <i>et al.</i> 2015 <sup>23</sup>
<i>I. britannica</i>	1 $\beta$ -hydroxy alantolactone <sup>5,15</sup> gaillardin, britanin, 11,13,-dihydroinuchinenolide B, ivalin, pulchellin C <sup>10</sup> invagustin, 1-O-acetylbritannilactone, 1,6-O,O-diacetylbritannilactone, 6 $\alpha$ -O-(2-methyl(butyryl)britannilactone <sup>15</sup> , (4S,6S,7S,8S,9S)-1-acetoxy-6,9-dihydroxy-1,10- secoeudesma-5(10),11(13)-dien-12,8-olide, 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\alpha$ H-eudesma-3(4),11(13)- dien-12,8 $\beta$ -olide, 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\alpha$ H-eudesma-4(15),11(13)- dien-12,8 $\beta$ -olide, 1 $\beta$ -hydroxy-8 $\beta$ -acetoxy-isocostic acid methyl ester, 1-acetoxy-6 $\alpha$ -hydroxyeriolanolide, 1,6 $\alpha$ -dihydroxyeriolanolide <sup>20</sup> , inuchinenolide C <sup>21</sup> ergolide, eupatolide <sup>23</sup> , 14-(3-methylpentanoyl)-6- deoxybritannilactone, 14-(3-methylbutanoyl)-6- deoxybritannilactone,	Qi <i>et al.</i> 2008 <sup>62</sup> Nam <i>et al.</i> 2009 <sup>58</sup> Khan <i>et al.</i> 2010 <sup>57</sup> Fischedick <i>et al.</i> 2013 <sup>34</sup> Klochkov <i>et al.</i> 2015 <sup>21</sup> Zhang X.-F. <i>et al.</i> 2015 <sup>20</sup> Xiang <i>et al.</i> 2016 <sup>15</sup> Chen <i>et al.</i> 2017 <sup>5</sup> Ivanova <i>et al.</i> 2017 <sup>10</sup> Gohari <i>et al.</i> 2015 <sup>23</sup>

	<p>14-(2-methylpropanoyl)-6-deoxybritannilactone,  1,3-<i>epi</i>-granillin,  6-deacetylbritannin,  4<i>H</i>-tomentosin<sup>34</sup>,  britannilide,  oxobritannilactone,  eremobritanilin,  inuchinenolides A - B,  tomentosin,  4-<i>epi</i>-isoinuviscolide,  4<math>\alpha</math>,5<math>\beta</math>-epoxyeupatolide,  4<math>\alpha</math>,5<math>\beta</math>-epoxydesacetylovatifolin<sup>57</sup>,  5<math>\alpha</math>-hydroxydehydroleucodin,  14-hydroxy-2-oxoguaia-1(10),3-dien-5<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math><i>H</i>-12,6<math>\alpha</math>-olide,  2-oxo-8<math>\alpha</math>,10<math>\beta</math>,dihydroxyguai-3-en-1<math>\alpha</math>,6<math>\beta</math>,11<math>\beta</math><i>H</i>-12,6-olide,  britanlins A - C<sup>57</sup>,  bigelovin<sup>58</sup>,  6<math>\beta</math>-O-isobutyrylbritannilactone,  britannilactone,  8-<i>epi</i>-ivangustin<sup>62</sup></p>	
<i>I. caspica</i>	britanin <sup>21</sup>	Klochkov <i>et al.</i> 2015 <sup>21</sup>
<i>I. cappa</i> (Europe <sup>2</sup> , South China <sup>10</sup> )	<p>isoalantolactone,  germacranolide<sup>2</sup>,  ineupatolide D,  ineupatolide E,  dvaricin B,  nepalolide C,  inculacappolide<sup>10</sup>  ineupatolides A - C,  inuviscolide,  carabrone,  ineupatolide,  2<math>\beta</math>,5-epoxy-5,10-dihydroxy-6<math>\alpha</math>-angeloxy-9<math>\beta</math>-isobutyloxy-germacran-8<math>\alpha</math>,12-olide<sup>43</sup></p>	<p>Wang <i>et al.</i> 2012<sup>43</sup>  Kalola <i>et al.</i> 2016<sup>2</sup>  Wu <i>et al.</i> 2017<sup>10</sup></p>
<i>I. cuspidata</i>	incaspitolides A-D <sup>29</sup>	Kaur <i>et al.</i> 2014 <sup>29</sup>
<i>I. falconeri</i>	ergolide, carpesiolin, 2,3-dihydroaromaticin,	Cheng <i>et al.</i> 2011 <sup>9</sup>

	<p>dihydroergolide,  11<math>\beta</math>,13-dihydrocarpesiolin,  2,3,11<math>\beta</math>,13-tetrahydroaromaticin,  6<math>\alpha</math>-acetoxy-4<math>\beta</math>-hydroxy-1<math>\alpha</math>,10<math>\beta</math>H-  pseudoguaia-11(13)-en-12,8<math>\alpha</math>-olide,  4<math>\beta</math>-acetoxy-6<math>\alpha</math>-hydroxy-1<math>\alpha</math>,10<math>\beta</math>H-  pseudoguaia-11(13)-en-12,8<math>\alpha</math>-olide,  2-desoxy-4-<i>epi</i>-pulchellin,  inuviscolide,  8-<i>epi</i>-inuviscolide,  11<math>\beta</math>,13-dihydroinuviscolide,  11<math>\alpha</math>,13-dihydroinuviscolide,  4<math>\alpha</math>,5<math>\alpha</math>-epoxy-10<math>\alpha</math>,14H-1-<i>epi</i>-inuviscolide,  4,8-bis-<i>epi</i>-inuviscolide,  postia secoguaianolide,  4-<i>epi</i>-isoinuviscolide,  xerantholide,  alantolactone,  1<math>\alpha</math>-hydroxy-3<math>\alpha</math>-isobutyryloisoalantolactone,  granilin,  tomentosin,  4H-tomentosin,  11<math>\alpha</math>,13-dihydrotomentosin,  2-desacetoxy-11<math>\alpha</math>,13-dihydroxanthuminol,  carabrone  1<math>\beta</math>-hydroxy-4<math>\beta</math>,11<math>\alpha</math>H-eudesm-12,8<math>\alpha</math>-olide,  2-desacetoxy-11<math>\alpha</math>,13-dihydroxanthuminol,  4<math>\alpha</math>,6<math>\alpha</math>-dihydroxy-1<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>H-guaia-  9(10),11(13)-dien-12,8<math>\alpha</math>-olide,  postia secoguaianolide,  1<math>\beta</math>,10<math>\alpha</math>,4<math>\alpha</math>,5<math>\beta</math>-diepoxy-7<math>\beta</math>H-germacra-11(13)-  en-12,8<math>\beta</math>-olide,  6<math>\alpha</math>-hydroxyinuviscolide  1<math>\alpha</math>-hydroxy-3<math>\alpha</math>-seneciolyoxyisoalantolactone  10-<i>epi</i>-4H-tomentosin  4-acetoxy-4H-tomentosin,  11<math>\beta</math>,13-dihydro-6<math>\alpha</math>-hydroxy-tomentosin,  4-hydroxy-1<math>\beta</math>,5<math>\beta</math>-epoxy-10<math>\alpha</math>H-xantha-11(13)-  en-12,8<math>\beta</math>-olide,  11<math>\beta</math>,13-dihydrocarpesiolin,  2,3,11<math>\beta</math>,13-tetrahydroaromaticin,  11<math>\beta</math>,13-dihydroinuviscolide<sup>9</sup></p>	
<i>I. helenium</i>	<p>alantolactone,  isoalantolactone<sup>12,25,55</sup>  isocostunolide<sup>23</sup></p>	<p>Huo <i>et al.</i> 2008<sup>60</sup>  Ma <i>et al.</i> 2008<sup>61</sup>  Cantrell <i>et al.</i> 2010<sup>55</sup></p>

	<p>isohelleproline,  isohelenin,  5<math>\alpha</math>-epoxyalantolactone,  3-oxodiophyllin<sup>27</sup>,  diplophyllin<sup>41</sup>,  3<math>\beta</math>,9<math>\beta</math>-diacetoxy-1<math>\beta</math>,10<math>\alpha</math>-epoxy11<math>\alpha</math>,13-  dihydrocostunolide,  3<math>\beta</math>,9<math>\beta</math>-diacetoxy-11<math>\alpha</math>,13-dihydrocostunolide,  2<math>\alpha</math>-hydroxy-11<math>\alpha</math>,13-dihydroisoalantolactone,  11<math>\alpha</math>,13-dihydroisoalantolactone,  santamarine<sup>42</sup>  dihydroalantolactone,  dihydroinunolide<sup>46</sup>,  1<math>\alpha</math>-hydroxy-11,13-dihydroisoalantolactone,  3<math>\alpha</math>-hydroxy-11,13dihydroalantolactone,  4<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>-epoxy-1(10),11(13)-germacradien-8,12-  olide,  igalane  11<math>\alpha</math>,13-dihydroalantolactone<sup>54,55</sup>  5-epoxyalantolactone  macrophyllilactone E<sup>54</sup>  dugesialactone  alloantolactone<sup>56</sup>  4-oxo-5(6),11-eudesmadiene-8,12-olide,  4-oxo-11-eudesmaene-8,12-olide,  (1(10)<i>E</i>)-5<math>\beta</math>-Hydroxygermacra-1(10),4(15),11-  trien-8,12-olide<sup>60</sup>  15-hydroxy-11<math>\beta</math><i>H</i>-eudesm-4-en-8<math>\beta</math>,12-olide  3<math>\alpha</math>-hydroxy-11<math>\beta</math><i>H</i>-eudesm-5-en-8<math>\beta</math>,12-olide  2<math>\beta</math>,11<math>\alpha</math>-dihydroxy-eudesm-5-en-8<math>\beta</math>,12-olide<sup>61</sup></p>	<p>Huo <i>et al.</i> 2010<sup>56</sup>  Zhao <i>et al.</i> 2010<sup>54</sup>  Blagojevic <i>et al.</i> 2012<sup>41</sup>  Li Y. <i>et al.</i> 2012<sup>42</sup>  Zaima <i>et al.</i> 2014<sup>27</sup>  Wang J. <i>et al.</i> 2015<sup>25</sup>  Gao <i>et al.</i> 2017<sup>12</sup>  Gohari <i>et al.</i> 2015<sup>23</sup></p>
<i>I. helianthus-aquatica</i>	<p>bigelovin<sup>38,59</sup>  2-desoxy-4-<i>epi</i>-pulchellin,  6-acetoxy-4-hydroxy-1,10<i>H</i>-pseudoguaia-11  (13)-en-12,8-olide,  4-acetoxy-6-hydroxy-1,10<i>H</i>-pseudoguaia-  11(13)-en-12,8-olide(3),  8-<i>epi</i>-inuviscolide,  2,3,11,13-tetrahydroaromaticin,  11,13-dihydro-ergolide,  4-<i>epi</i>-pulchellin-2-O-acetate<sup>45</sup></p>	<p>Zeng <i>et al.</i> 2009<sup>59</sup>  Hua <i>et al.</i> 2012<sup>45</sup>  Yue <i>et al.</i> 2013<sup>38</sup></p>
<i>I. hookeri</i>	<p>(1<i>S</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>,7<i>S</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>,11<i>S</i>)-6-acetoxy-9-  hydroxy-4-oxo-pseudoguai-2(3)-en-12,8-olide,  (1<i>S</i>,2<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>,7<i>R</i>,8<i>S</i>,10<i>R</i>)-6-acetoxy-2-ethoxy-4-</p>	<p>Cheng <i>et al.</i> 2012<sup>48</sup></p>

	<p>oxo-pseudoguai-11(13)-en-12,8-olide,  (1S,2R,5R,6S,7R,8S,10R)-6-acetoxy-2-hydroxy-  4-oxo-pseudoguai-11(13)-en-12,8-olide,  14-acetoxy-1<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>H-4<math>\beta</math>-hydroxy-guai-  9(10),11(13)-dien-12,8<math>\alpha</math>-olide,  bigelovin,  8-epihelenalin,  aromaticin,  ergolide,  carpesiolin,  2,3-dihydroaromaticin,  2-desoxy-4-<i>epi</i>-pulchellin,  burrodin,  10<math>\alpha</math>-hydroxy-8-<i>epi</i>-confertin,  4-<i>epi</i>-isoinuviscolide,  inuviscolide,  8-<i>epi</i>-inuvisolide,  11<math>\alpha</math>,13-dihydroinuviscolide,  gaillardin,  2<math>\alpha</math>-acetoxy-inuviscolide,  inuchinenolide B,  5<math>\alpha</math>,6<math>\alpha</math>-epoxy-2<math>\alpha</math>-acetoxy-4<math>\alpha</math>-hydroxy-1<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>-  guaia-11(13)-en-12,8<math>\alpha</math>-olide,  11<math>\alpha</math>,13-dihydrotomentosin,  tomentosin,  11<math>\alpha</math>,13-dihydro4<i>H</i>-tomentosin,  4<i>H</i>-tomentosin,  11-<i>epi</i>-sundiversifolide,  sundiversifolide,  8-<i>epi</i>-xanthatin-1<math>\beta</math>,5<math>\beta</math>-epoxide,  carabrone,  11(13)-dehydroivaxillin<sup>48</sup></p>	
<i>I. hupehensis</i>	<p>bigelovin<sup>22</sup>,  hupehenolide B,  hupehenolide E,  neohupehenolide A,  neohupehenolide B,  hupehenolide M,  britanin,  gaillardin,  2<math>\alpha</math>-acetoxy-inuviscolide,  5<math>\alpha</math>,6<math>\alpha</math>-epoxy-2<math>\alpha</math>-acetoxy-4<math>\alpha</math>-hydroxy-1<math>\beta</math>,7<math>\alpha</math>-  guaia-11(13)-en-12,8<math>\alpha</math>-olide<sup>33</sup>,  4<math>\alpha</math>,6<math>\alpha</math>-dihydroxy-5<math>\alpha</math>,11<math>\alpha</math>H-eudesma-12,8<math>\beta</math>-</p>	<p>Wang <i>et al.</i> 2011<sup>50</sup>  Qin <i>et al.</i> 2012<sup>44</sup>  Ren <i>et al.</i> 2013<sup>33</sup>  Zhang H.H. <i>et al.</i> 2015<sup>22</sup></p>

	<p>olide,  4<math>\alpha</math>,6<math>\alpha</math>-dihydroxy-5<math>\alpha</math>H-eudesma-2(3),11(13)-dien-12,8<math>\beta</math>-olide,  9<math>\beta</math>-hydroxy-eupatolide,  9<math>\beta</math>-acetoxy-eupatolide,  6<math>\alpha</math>-hydroxy-tomentosin,  14-acetoxy-6<math>\alpha</math>-hydroxy-carabrone,  6<math>\alpha</math>-hydroxyisoalloalantolactone,  6<math>\alpha</math>-hydroxy-4-<i>epi</i>-septuplinolide,  arglanin,  tauremisin,  6<math>\alpha</math>-hydroxy-isoalantolactone,  11(13)-dehydroivaxillin,  tomentosin,  11<math>\alpha</math>,13-dihydrotomentosin,  6<math>\beta</math>-hydroxytomentosin,  inuchinenolide A,  6<math>\alpha</math>-acetoxy-tomentosin,  4H-tomentosin,  11<math>\beta</math>,13-dihydro-4H-tomentosin,  11-<i>epi</i>-sundiversifolide,  Sundiversifolide,  8-<i>epi</i>-xanthatin-1<math>\beta</math>,5<math>\beta</math>-epoxide,  carabrone,  6<math>\alpha</math>-hydroxy-8<math>\alpha</math>H-secoeudesmanolide<sup>44</sup>,  ergolide<sup>50</sup></p>	
<i>I. japonica</i>	<p>(4S,6S,7S,8R)-1-O-acetyl-6-O-(3-methylvaleryloxy)  britannilactone,  britanlin G,  tomentosin,  britanin,  inuchinenolide C,  2<math>\alpha</math>-acetoxy-4<math>\beta</math>-hydroxy-1<math>\alpha</math>H,10<math>\alpha</math>H-pseudoguai-11(13)-en-12,8<math>\alpha</math>-olide,  2-desoxy-4-<i>epi</i>-pulchellin,  6<math>\beta</math>-propionyltomentosin,  6<math>\beta</math>-isobutyryltomentosin,  6<math>\beta</math>-isovalerylomentosin,  6<math>\beta</math>-(3-methylvaleryl)tomentosin,  4,4-dimethoxytomentosin,  2-<i>epi</i>-deacetylbritanin,  1-acetoxy-6<math>\alpha</math>-(2-methylbutyryl)eriolanolide,  1-acetoxy-6<math>\alpha</math>-isovaleryleriolanolide,</p>	<p>Gong <i>et al.</i> 2011<sup>51</sup>  Qin <i>et al.</i> 2011a<sup>52</sup>  Li Y. <i>et al.</i> 2012<sup>42</sup>  Tang <i>et al.</i> 2014<sup>30</sup>  Wang X. <i>et al.</i> 2015<sup>19</sup>  Xu X.-Y. <i>et al.</i> 2015<sup>24</sup>  Jin <i>et al.</i> 2016<sup>13</sup>  Lin <i>et al.</i> 2016<sup>14</sup></p>



	<p>6<math>\alpha</math>-isovaleryloxy-1-hydroxy-4<math>\alpha</math>H-1,10-secoeudesma-5(10),11(13)-dien-12,8<math>\beta</math>-olide (IVSE),  1-oxo-4<math>\alpha</math>H-eudesma-5(6),11(13)-dien-12,8<math>\beta</math>-olide (JEUD-38)<sup>13,19</sup>,  1<math>\beta</math>-hydroxyalantoctone<sup>14</sup>,  neojaponicone B,  inulanolide E,  inulanolide A,  japonicone Q,  japonicone N,  japonicone S,  japonicone A<sup>24</sup>,  1<math>\beta</math>-hydroxy-3-oxo-11<math>\alpha</math>H-eudesma-4(5)-en-12,8<math>\beta</math>-olide<sup>30</sup>,  britannilactone,  1-O-acetylbritannilactone<sup>42</sup>  (1<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,7<math>\beta</math>,8<math>\beta</math>,11<math>\beta</math>)-5-hydroperoxy-1-hydroxyeudesm-4(15)-eno-12,8-lactone,  (1<math>\beta</math>,5<math>\alpha</math>,7<math>\beta</math>,8<math>\beta</math>)-8-(acetyloxy)-5-hydroperoxy-1-hydroxycostic acid methyl ester,  (1<math>\beta</math>,3<math>\beta</math>,4<math>\beta</math>,7<math>\beta</math>,8<math>\beta</math>)-1,3-dihydroxyeudesma-5,11(13)-dieno-12,8-lactone,  (1<math>\beta</math>,3<math>\beta</math>,4<math>\beta</math>,7<math>\beta</math>,8<math>\beta</math>,11<math>\beta</math>)-1,3-dihydroxyeudesm-5-eno-12,8-lactone<sup>51</sup>,  neojaponicone A,  japonicones M–P<sup>52</sup></p>	
<i>I. lineariifolia</i>	lineariifolians A-L <sup>17</sup>	Chen <i>et al.</i> 2016 <sup>17</sup>
<i>I. montana</i>	artemorin, 9 $\beta$ -hydroxycostunolide, reynosin, santamarine, costunolide, 1 $\beta$ -hydroxyarbusculin A <sup>3,4</sup>	Garayev <i>et al.</i> 2017 <sup>4</sup> Roux <i>et al.</i> 2017 <sup>3</sup>
<i>I. montbretiana</i>	3'R,4'S-R-9 $\beta$ -(3',4'-epoxy-3'-methylpentanoyloxy)-parthenolide, 3'S,4'R-9 $\beta$ -(3',4'-epoxy-3'-methylpentanoyloxy)-parthenolide, 2'S--9 $\beta$ -(3'-oxo-2'-methylbutanoyloxy)-parthenolide, 2'R-9 $\beta$ -(3'-oxo-2'-methylbutanoyloxy)-parthenolide,	Gökbulut <i>et al.</i> 2012 <sup>49</sup>

	9β-(3'-hydroxy-2'-methylbutanoyloxy)-parthenolide, 9β-(3'-hydroxyisovaleryloxy)-parthenolide <sup>49</sup>	
<i>I. oculus-christi</i>	4α,15α-epoxypulchellin E, 2α-acetoxy-4α,9β-dihydroxy-1β-guaia-11(13),10(14)-dien-12,8α-olide, 9β,10β-epoxygaillardin, 9α,10α-epoxy-2- <i>epi</i> -gaillardin, gaillardin <sup>7,18</sup> , pulchellin E, pulchellin C <sup>7</sup> , 2α-acetoxy-4α,9α-dihydroxy-guaia-1(10),11(13)-dien-12,8α-olide, 2β-acetoxy-4α,9β-dihydroxy-guaia-1(10),11(13)-dien-12,8α-olide <sup>6</sup>	Fallahian <i>et al.</i> 2015 <sup>18</sup> Trendafilova <i>et al.</i> 2017 <sup>7</sup> Trendafilova <i>et al.</i> 2018 <sup>6</sup>
<i>I. racemosa</i> (syn. <i>I. royleana</i> )	isoalantolactone alantolactone <sup>11,16</sup> , dihydro-alantolactone, dihydro-isoalantolactone, dihydroinunolide, isoinunolide, isoalloalantolactone, alloalantolactone, isoinunal, inunal, isoalantodiene, alantodiene <sup>11</sup> racemosalactones A-E, 3-oxo alloalantolactone 5α-epoxy alantolactone, dihydroepoxyalantolactone, 4(15)α-epoxyisoalantolactone, dihydro-4(15)α-epoxyisoalantolactone, telekin, isotelekin, macrophyllilactone E, 3β-hydroxy-11α,13-dihydroalantolactone, 11α-hydroxyeudesm-5-en-8β,12-olide, 1,13-dihydro-2α-hydroxyalantolactone, 11,13-dihydroivalin, 11β <i>H</i> -2α-hydroxyeudesman-4(15)-en-12,8β-olide, 11,12,13-trinoreudesm-5-ene-7β,8α-diol <sup>35</sup>	Li X.-Q. <i>et al.</i> 2012 <sup>39</sup> Zhang <i>et al.</i> 2012 <sup>47</sup> Ma <i>et al.</i> 2013 <sup>35</sup> Zaima <i>et al.</i> 2014 <sup>27</sup> Choudhary <i>et al.</i> 2016 <sup>16</sup> Mohan <i>et al.</i> 2017 <sup>11</sup>

	dehydrocostus lactone, 1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ H-13-hydroxyguaia-4(15),10(14),7(11)- trien-6 $\alpha$ ,12-olide(2),1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,11H-guaia- 4(15),10(14)-dien-6 $\alpha$ ,12-olide, 1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,11H-guaia-4(15),10(14)-dien-6 $\alpha$ ,12- olide, 1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ H-3 $\beta$ -hydroxyguaia-4(15),10(14), 11(13)-trien-6 $\alpha$ ,12-olide, 1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,11 $\beta$ H-3 $\beta$ -hydroxyguaia-4(15),10(14)- dien-6 $\alpha$ ,12-olide, germacra-1(10),4(5),11(13)-trien-6 $\alpha$ ,12- olide <sup>39</sup> , 1-one-4- <i>epi</i> -alantolactone, 4 $\alpha$ ,13-dihydroxy-5,7(11)-eudesmadien-12,8- olide, septuplinolide, macrophyllilactone E, 13-acetyloxy-5,7(11)-eudesmadien-12,8-olide, 11 $\alpha$ ,13-dihydro-2 $\alpha$ -hydroxy-alantolactone <sup>47</sup>	
<i>I. salsoloides</i>	budlein B, inulasalsolide, inulasalsolin, eupatolide, ovatifolin, 4 $\alpha$ ,5 $\beta$ -epoxyovatifolin <sup>1</sup>	Bai <i>et al.</i> 2016 <sup>1</sup>
<i>I. verbascifolia</i>	8 $\alpha$ -hydroxy5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ H-guai-4(15),9(10)-dien- 12,6 $\alpha$ -olide, 6 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ H-guai-4(15),9(10)- dien- 12,8 $\alpha$ -olide <sup>37</sup>	Mohamed <i>et al.</i> 2013 <sup>37</sup>
<i>I. viscosa</i>	inuloxins A - D <sup>36</sup> tayunin <sup>40</sup>	Dor <i>et al.</i> 2012 <sup>40</sup> Andolfi <i>et al.</i> 2013 <sup>36</sup>
<i>I. wissmanniana</i>	winolides A-C <sup>26</sup>	Cheng <i>et al.</i> 2014 <sup>26</sup>

\*Για πιο εύκολη πρόσβαση και ανασκόπηση στις πηγές, έχει τοποθετηθεί αριθμητικός εκθέτης που συνδέει τις ενώσεις με την αντίστοιχη βιβλιογραφία τους, στη δεξιά στήλη.

#### 1.1.1.4 ΕΘΝΟΒΟΤΑΝΙΚΗ-ΕΘΝΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Το γένος *Inula* περιλαμβάνει αρκετά είδη με σημαντική φαρμακευτική σημασία, με πολλές εφαρμογές στην παραδοσιακή ιατρική, των οποίων τα εκχυλίσματα, καθώς και απομονωμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες τους έχουν ενδιαφέρουσα βιολογική δράση. Οι απομονωμένοι μεταβολίτες από διάφορα είδη *Inula* έχουν δείξει σημαντικές βιολογικές δράσεις, γεγονός που εξηγεί τη χρήση τους στην παραδοσιακή θεραπευτική, όπου εμφανίζονται κυρίως ως αντιφλεγμονώδεις και κυτταροτοξικοί παράγοντες.

Βασιζόμενοι στη λαϊκή θεραπευτική, πολλοί σύγχρονοι ερευνητές με περαιτέρω έρευνα και μελέτη, έχουν επιβεβαιώσει αρκετές από αυτές τις δράσεις.

Αρκετά είδη *Inula* βρίσκονται σε εμπορικά φυτικά σκευάσματα όπως η *I. japonica* στα δισκία 'Huang-Lian-Shang-Qing', η *I. helenium* στο φάρμακο κατά των ελκών 'Ventrofit' ή σε συμπληρώματα π.χ. 'Pancreophyt', 'Relaxing Balm®', 'Syrup of Smokers®' (Seca *et al.* 2015). Κάποια είδη *Inula* περιλαμβάνονται επίσημα σε Ευρωπαϊκές Φαρμακοποιίες, ένα από αυτά είναι η *I. helenium* (Martindale 1999, Blumenthal 1998, Newall *et al.* 1996, BHMA 1992).

Έγχυμα από αποξηραμένες ρίζες *I. helenium* (elecampane) έχει δείξει σαφή καταπραυντική δράση σε μύες. Η περιεχόμενη σεσκιτερπενική λακτόνη αλαντολακτόνη, έχει αναφερθεί να έχει υποτασική, υπεργλυκαιμική (σε μεγάλες δόσεις) και υπογλυκαιμική (σε μικρές δόσεις) δράση σε ζώα. Οι περιεχόμενες σεσκιτερπενικές λακτόνες, αλαντολακτόνη και ισοαλαντολακτόνη, βρέθηκε να έχουν τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* αντιμυκητιασική και αντικαρκινική δράση. Αναφέρεται επιπλέον, ισχυρή *in vitro* βακτηριοκτόνος δράση (Newall *et al.* 1996). Για τις δύο αυτές ουσίες έχουν αναφερθεί τιμές MIC 15-35mg/ml σε ανθρωποπαθογόνους μύκητες *Epidermophyton* sp. και *Trichophyton* sp. (Wichtl 1994).

Στο British Herbal Compendium (1992) αναφέρεται ότι η αλαντολακτόνη και συναφείς ουσίες είναι τα κύρια συστατικά με αποχρεμπτική, αντιβηχική δράση και συνιστάται το ριζώμα και οι ρίζες της *I. helenium* για βρογχίτιδα, βήχα και σε κατάρρου του αναπνευστικού συστήματος.

Η χολερετική, διουρητική και ανασταλτική των εκκρίσεων δράση ριζώματος *I. helenium* έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά και κλινικά. Τα δραστικά συστατικά βρέθηκε να είναι η αλαντολακτόνη, ισοαλαντολακτόνη και άλλες σεσκιτερπενικές λακτόνες (Wichtl 1994).

Στην επίσημη μονογραφία Commission E (Blumenthal 1998) συμπεριλαμβάνεται η ρίζα της *I. helenium*, όπου αναφέρεται η χρήση της σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, του γαστρεντερικού, του ήπατος και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Το αιθέριο έλαιο του φυτού αυτού έχει δείξει *in vitro*, μια ισχυρή μυοχαλαρωτική δράση στους μύες του ειλεού και της τραχείας ινδικών χοιριδίων (Newall *et al.* 1996).

Πολλά από τα είδη του γένους *Inula* έχουν χρησιμοποιηθεί ως πηγές φαρμάκων σε ολόκληρο τον κόσμο. Στην Κινεζική Φαρμακοποιία, συμπεριλαμβάνονται 3 θεραπευτικά σκευάσματα με χρήση ως αποχρεμπτικά, αντιβηχικά, αντιεμετικά και βακτηριοκτόνα τα οποία βασίζονται σε 5 φυτά του γένους *Inula* : 1) Xuan Fu Hua (Flos Inulae, *Inula britannica*/*Inula*

*japonica*), 2) Jin Fei Cao (Herba Inulae, *Inula japonica/Inula linariifolia* Turcz.), 3) Tu Mu Xiang (Radix Inulae, *Inula helenium/Inula racemosa*) (Seca et al. 2014).

Στον παρακάτω πίνακα (Πίν. 2) βρίσκονται συγκεντρωμένες οι χρήσεις και δράσεις κάποιων ειδών *Inula* ευρέως χρησιμοποιούμενων στην παραδοσιακή ιατρική (Seca et al. 2014).

**Πίνακας 2.**

Είδος	Χώρα	Δράσεις-Χρήσεις	Φυτικό τμήμα	Βιβλιογραφική πηγή*
<i>I. britannica</i>	Κίνα	Ως αποχρεμπτικό αντιβηχικό αντιεμετικό βακτηριοκτόνο	Άνθη	Qin et al. 2011b
		Για τη θεραπεία άσθματος, χρόνιας βρογχίτιδας, οξείας πλευρίτιδας, ναυτίας, λόξυγγα, υπερβολικής έκκρισης πτυέλων		Khan et al. 2010
		Σε θεραπεία πεπτικών διαταραχών, βρογχίτιδας, φλεγμονών, βακτηριακών και ιικών μολύνσεων (συμπεριλ. της ηπατίτιδας), διάφορων όγκων	Άνθη	Liu et al. 2004 Zhao et al. 2006
<i>I. capra</i>		Σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, μαλάρια, δυσεντερία, ηπατίτιδα	Υπέργεια τμήματα και ρίζες	Wang et al. 2012
	Κίνα (Dai people)	Σε αντιμετώπιση πυρετού, κοιλιακών διαταραχών, διαταραχή εμμήνου ρύσεως	Ρίζα	Zou et al. 2008
	Ινδία	Σε αντιμετώπιση ίκτερου	Φύλλα (εκχύλισμα)	Sharma et al. 2012
	Κίνα	Κατά ρευματισμών,		Zou et al. 2008 Wu et al. 2010

		λαρυγγοτραχειίτιδα, κοιλιακών πόνων		
<b><i>I. confertiflora</i></b>	Αιθιοπία	Σε θεραπεία δερματικών παθήσεων, ιογενούς προέλευσης, τραυμάτων, εκζεμάτων		Messele 2004
<b><i>I. helenium</i></b>	Κίνα	Ως αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντιεμετικό, βακτηριοκτόνο	Ρίζα	Qin <i>et al.</i> 2011b
	Ουγγαρία	Σε παθήσεις του αναπνευστικού και του πεπτικού	Αιθέριο έλαιο	Babulka 2011
		Δραστικό σε εμφύσημα, βρογχίτιδα, βρογχικό άσθμα	Ρίζα και άνθη	Ram <i>et al.</i> 2011
		Δραστικό σε άσθμα, βήχα, βρογχίτιδα, πνευμονικές παθήσεις, φυματίωση, δυσπεψία, χρόνια εντερογαστρίτιδα Ως αντιελμινθικό	Ρίζα	Grimaud 2009 Huo <i>et al.</i> 2010
		Ως βάλαμο σε δερματίτιδες, έρπη		Grimaud 2009
		Σε σκούρο φλέγμα και άλλες διαταραχές		Gyatso & Hakim 2010
	Μαυροβούνιο	Κατά της ψωρίασης	Ρίζες (σε λουτρά)	Menkovic <i>et al.</i> 2011
	Βοσνία- Ερζεγοβίνη	Σε ρύθμιση της εμμήνου ρύσης	Ρίζα (σε τσάι)	Šarić- Kundalić <i>et al.</i> 2010
	Αζερμπαϊτζάν	Σε παιδικές ασθένειες όπως: γαστρεντερικές παθήσεις (γαστρικές και λεπτού εντέρου), σε	Ρίζα και ρίζωμα	Ibadullayeva <i>et al.</i> 2010

		κρυολόγημα και βρογχίτιδα Ως αντιελμινθικό και αντηβηχικό		
<b><i>I. hupehensis</i></b>	Κίνα	Σε αντιμετώπιση βρογχίτιδας, διαβήτη, εντερικών ελκών		Qin <i>et al.</i> 2011b
<b><i>I. helianthus-aquatica</i></b>	Κίνα (επαρχία Yunnan)	Για θεραπεία διαφόρων ειδών καρκίνου όπως οισοφάγου, παχέος εντέρου, μαστού, εγκεφάλου		Zeng <i>et al.</i> 2009
<b><i>I. japonica</i></b>	Κίνα	Ως αποχρεμπτικό αντιβηχικό αντιεμετικό βακτηριοκτόνο	Άνθη Πόα	Qin <i>et al.</i> 2011b
		Σε αντιμετώπιση δοθιήνωσις, βήχα, πεπτικών διαταραχών, βρογχίτιδας, φλεγμονών	Υπέργεια τμήματα	Gong <i>et al.</i> 2011
		Σε θεραπεία πεπτικών διαταραχών, βρογχίτιδας, φλεγμονών	Άνθη	Park <i>et al.</i> 2011
		Για θεραπεία πεπτικών διαταραχών, βρογχίτιδας, φλεγμονών, βακτηριακών και ιικών μολύνσεων (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας), διάφορων όγκων	Άνθη	Liu <i>et al.</i> 2004 Zhao <i>et al.</i> 2006
<b><i>I. linariifolia</i></b>	Κίνα	Ως αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντιεμετικό, βακτηριοκτόνο	Πόα	Qin <i>et al.</i> 2011b

<b><i>I. nervosa</i></b>	Κίνα	Σε αντιμετώπιση πόνων του στομάχου, ανακούφιση ρευματισμών		Yan <i>et al.</i> 2010
<b><i>I. obtusifolia</i></b>	Ινδία (Λαντάκ)	Ως αντιελμινθικό, αντισηπτικό, αποχρεμπτικό, διουρητικό, διεγερτικό των περισταλτικών κινήσεων		Grimaud 2009
	Θιβέτ	Χρήση σε μολύνσεις του γαστρεντερικού και του λάρυγγα, ρευματοειδή αρθρίτιδα	Όλα τα τμήματα	Grimaud 2009
<b><i>I. racemosa</i></b>	Κίνα	Ως αποχρεμπτικό, αντιβηχικό, αντιεμετικό, βακτηριοκτόνο	Ρίζα	Qin <i>et al.</i> 2011b
	Ινδία (Λαντάκ)	Ως αντιελμινθικό, αντισηπτικό, αποχρεμπτικό, διουρητικό, διεγερτικό των περισταλτικών κινήσεων		Grimaud 2009
	Ινδία (Αγιουβερδική ιατρική)	Ως αποχρεμπτικό, βρογχοδιασταλτικό Σε θεραπεία φυματίωσης Τοπικά σε δερματικές παθήσεις		Shishodia <i>et al.</i> 2008
		Για θεραπεία άσθματος	Ρίζα (σε σκόνη)	Vadnere <i>et al.</i> 2009
	Για μείωση της χοληστερόλης, καλή λειτουργία κυκλοφορικού,		Mahmood <i>et al.</i> 2010	



		Σε κυνάγχη, δύσπνοια		
		Εξασφάλιση καλής καρδιακής λειτουργίας		Miller 1998 Sharma <i>et al.</i> 2007 Mangathayaru <i>et al.</i> 2009
		Αντιμετώπιση διαβήτη		Chaturvedi <i>et al.</i> 1995 Krishnaraju <i>et al.</i> 2005
	Κίνα	Ρύθμιση λειτουργίας στομάχου Ανακούφιση πόνου Αντιμικροβιακός παράγοντας		Xu & Shi 2011
		Ως αφροδισιακό		Goetz 2006
<b><i>I. royleana</i></b>	Πακιστάν	Σε υπέρταση		Haq <i>et al.</i> 2011
	Ινδία (Λαντάκ)	Ως αντιελμινθικό αντισηπτικό αποχρεμπτικό διουρητικό διεγερτικό των περισταλτικών κινήσεων		Grimaud 2009
<b><i>I. salsoloides</i></b>	Κίνα	Για αντιμετώπιση πυρετού και για διούρηση	Υπέργεια τμήματα (πριν την άνθιση)	Hu <i>et al.</i> 2011
<b><i>I. viscosa</i> (=<i>Dittrichia viscosa</i>)</b>	Λεκάνη Μεσογείου	Ως αντιφλεγμονώδες, αντιπυρετικό, αντισηπτικό, αντιφλογιστικό, αντιψωρικό Σε αντιμετώπιση γαστρικών διαταραχών δωδεκαδακτύλου		Lauro & Rolih 1990 Fontana <i>et al.</i> 2007 Çelik & Aslantürk 2010 Musthaba <i>et al.</i> 2011
	Ελληνοαραβική και Ισλαμική παραδιοσιακή ιατρική	Ως αντιβηχικό, αντικαταρροϊκό, αντισηπτικό, αποχρεμπτικό Μειώνει το φλέγμα	Ρίζα	Saad & Said 2011
	Μαρόκο	Ως		Hmamouchi 2001

	αντιελμινθικό, διουρητικό, αποχρεμπτικό, κατάπλασμα σε ρευματικούς πόνους Σε αναιμία, φυματίωση βρογχίτιδα		
	Για υπέρταση	Ρίζες και φύλλα (σε αφέψημα)	Tahraoui <i>et al.</i> 2007
Ιορδανία	Ως αντικαρκινικό		Afifi-Yazar <i>et al.</i> 2011
	Ως αντιελμινθικό		Afifi-Yazar <i>et al.</i> 2011 Talib & Mahasneh 2010
	Ως μυοχαλαρωτικό		Hudaib <i>et al.</i> 2008 Talib & Mahasneh 2010
	Ως αποχρεμπτικό, διουρητικό, κατάπλασμα σε ρευματικούς πόνους Σε θεραπεία βρογχίτιδας, φυματίωσης, αναιμίας		
Παλαιστίνη	Ως μυοχαλαρωτικό Σε θεραπεία υπογονιμότητας	Φύλλα	Kaileh <i>et al.</i> 2007
Νότια Ιταλία (Calabria)	Στη θεραπεία δερματικών ερεθισμών από αλλεργικά αίτια Για διακοπή αιμορραγίας	Ρίζα (σε αφέψημα)  Υπέργεια τμήματα	Passalacqua <i>et al.</i> 2007

\*ακριβής βιβλιογραφική πηγή που αναφέρεται στο άρθρο επισκόπησης των Seca *et al.* 2014.

### 1.1.1.5 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

#### ➤ Αντικαρκινική-Κυτταροτοξική δράση

Το γένος *Inula* περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ειδών που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία του καρκίνου και περιλαμβάνεται στη λίστα με τα γένη των οποίων τα φυτά έχουν τουλάχιστον ένα αλλά λιγότερα από τρία δραστικά συστατικά κατά λευχαιμικών κυτταρικών σειρών. Μεταξύ των βιολογικά δραστικών ουσιών, οι σεσκιτερπενικές λακτόνες κατέχουν εξέχουσα θέση αποτελώντας μια μεγάλη και πολυποίκιλη κατηγορία ουσιών με αντικαρκινική δράση (Seca *et al.* 2014).

Ενδεικτικά αναφέρονται παρακάτω σεσκιτερπενικές λακτόνες με αντικαρκινική δράση, απομονωμένες από είδη *Inula*:

-το εποξυγερμακρανολίδιο (epoxygermacranolide) παρουσίασε δείκτη  $IC_{50}$  συγκρίσιμο με αυτό του φαρμάκου δαουνορουμπικίνη (daunorubicin) αν και το συγκεκριμένο φάρμακο δεν αποτελεί φάρμακο αναφοράς για τη θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου.

-η μπιγκελοβίνη (bigelovin) αποτελεί μία από τις πιο δραστικές ουσίες ενάντια στη λευχαιμική κυτταρική σειρά U-937, με δείκτη  $IC_{50} < 0.5 \mu M$ .

-η γιαπωνικόνη A (japonicone A) αναφέρεται ως η πιο κυτταροτοξική ουσία που έχει απομονωθεί τουλάχιστον μέχρι το 2014 από είδη *Inula*.

-η ελενίνη (helenin) που αποτελεί το συνδυασμό των δραστικών ουσιών αλαντολακτόνη και ισοαλαντολακτόνη σε ποσοστά 40% και 60% αντίστοιχα, έχει επιδείξει ανάλογη ή μεγαλύτερη δραστηριότητα ενάντια σε όγκους ανθρώπινων λεμφοβλαστοειδών κυττάρων Raji σε σύγκριση με κάποια εμπορικά φάρμακα (Seca *et al.* 2014).

#### ➤ Αντιφλεγμονώδης δράση

Οι μεταβολίτες της *Inula*, είναι ικανοί να ρυθμίζουν την ενζυμική δράση του αραχιδονικού οξέος (AA), μεταβολίζοντας ένζυμα, όπως η φωσφολιπάση A2 (PLA2), η κυκλοξυγενάση (COX) και λιποξυγενάση (LOX), καθώς και το οξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο παράγει το ένζυμο συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NOS). Η αναστολή τέτοιων ενζύμων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του AA, των προσταγλανδινών (PG), των λευκοτριενίων (LT) και του NO, κρίσιμων μεσολαβητών κατά τη δημιουργία φλεγμονών.

Μετά από ερευνητική μελέτη, οι σεσκιτερπενικές λακτόνες μπορούν να θεωρηθούν αποτελεσματικοί αναστολείς της παραγωγής NO μετά από δέγερση της κυτταρικής σειράς RAW 264.7 από τον λιποπολυσακχαρίτη LPS (Seca *et al.* 2014).

Ενδεικτικά, στις σεσκιτερπενικές λακτόνες απομονωμένες από είδη *Inula* με αντιφλεγμονώδη δράση αναφέρονται οι παρακάτω:

-η 1-O-ακετυλομπριτανιλακτόνη θεωρείται ως πιθανός αναστολέας σχηματισμού υπερπλασίας του νεοενδοθηλίου, καθώς εμποδίζει την ενεργοποίηση της NF- $\kappa$ B προερχόμενης από τραυματισμό και μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου για επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική (Khan *et al.* 2010).

-Τα αποτελέσματα της έρευνας των Liu *et al.* (2009) στην 1,6-O,O-διακετυλμπριτανιλακτόνη, δείχνουν ότι τα ακετυλιωμένα τμήματα του μορίου, συνεισφέρουν στην λιποφιλικότητα, ενισχύοντας συνεπώς την κυτταρική διείσδυση έτσι ώστε η 1,6-O,O-διακετυλμπριτανιλακτόνη να έχει τελικά το καλύτερο

αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα και να θεωρείται ως πιθανή ισχυρή ουσία για την ανάπτυξη θεραπευτικών φαρμάκων καταστολής κυτοκινών, κατάλληλων για τη θεραπεία διαφόρων φλεγμονωδών νόσων.

-το εργολίδιο (ergolide), αναφέρεται ότι παρουσιάζει αξιοσημείωτη αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία αποδίδεται σύμφωνα με μελέτες, στην αναστολή του μονοπατιού σηματοδότησης του NF- $\kappa$ B (Song *et al.* 2005).

#### ➤ **Αντιμυκητιασική δράση**

Η τομεντοσίνη (tomentosin), κύριο συστατικό των φύλλων της *I. viscosa*, έχει επειδείξει αποτελεσματική δράση *in vitro*, ενάντια στους μύκητες *Microsporium canis*, *Microsporium gypsum* και *Trichophyton mentagrophytes* (Cafarchia *et al.* 2001).

Η ισοαλαντολακτόνη που απομονώθηκε από τις ρίζες της *I. racemosa*, παρατηρήθηκε ότι παρεμποδίζει την ανάπτυξη των παθογόνων για τον άνθρωπο μυκήτων *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Geotrichum candidum*, *Candida tropicalis* και *Candida albicans* (Tan *et al.* 1998).

#### ➤ **Αντιβακτηριακή δράση**

Η αλαντολακτόνη (κύριο συστατικό των ριζών της *I. racemosa*) αναφέρεται ως πολύ δραστική ενάντια στο Gram (+) βακτήριο *Bacillus cereus*, καθώς και στο Gram (-) *Pseudomonas aeruginosa* (Lokhande *et al.* 2007).

Η 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -εποξυ-αλαντολακτόνη (4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -epoxy-alantolactone) που απομονώθηκε από τις ρίζες της *I. helenium*, θεωρείται αποτελεσματικότερη του αντιβιοτικού φαρμάκου αμπικιλίνη (ampicillin) κατά του βακτηρίου *Bacillus cereus* (Jiang *et al.* 2011).

Η αλαντολακτόνη μαζί με την ισοαλαντολακτόνη και τη διπλοφυλλίνη (diplophyllin) βρέθηκε ότι είναι τα δραστικά συστατικά του αιθερίου ελαίου από τις ρίζες της *I. helenium* κατά του βακτηρίου *Staphylococcus aureus* (Stojanović-Radić *et al.* 2012).

#### ➤ **Αντική δράση**

Από μελέτες στην *I. crithmoides*, έχει βρεθεί ότι το κύριο συστατικό των ριζών της, το 1,5-δι-*O*-καφεοϋλκινικό οξύ (1,5-di-*O*-caffeoylquinic acid) αποτελεί ισχυρό αναστολέα του ιού HIV-1 (Yang *et al.* 2005, Seca *et al.* 2014).

#### ➤ **Αντιπρωτοζωϊκή δράση**

Σε μελέτη των Gökbulut *et al.* (2012) αναφέρεται ότι το διαστερομερές μείγμα των (3'R',4'S- και 3'R,4'R)-9 $\beta$ -(3',4'-εποξυ-3'-μεθυλπεντανουόλοξυ)παρθενολίδιο [(3'R',4'S- και 3'R,4'R)-9 $\beta$ -(3',4'-εποξυ-3'-methylpentanoyloxy)parthenolide] που βρέθηκαν στα υπέργεια μέρη του είδους *I. montbretiana*, ήταν δραστικό ενάντια στο *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

#### ➤ **Αντιδιαβητική δράση**

Η αντιδιαβητική δράση εκχυλισμάτων από είδη *Inula*, συχνά απαντώμενη στην παραδοσιακή ιατρική, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες, οφείλεται κυρίως στη δράση φλαβονοειδών (Seca *et al.* 2014). Μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Zhang *et al.* (2010) στην *I. viscosa*, έδειξε ότι η φλαβονόνη 7-*O*-μεθυλαρωμαδενδρίνη (7-*O*-methylaromadendrin), αποτελεί πιθανό αντιδιαβητικό παράγοντα μέσω διέγερσης της πρόσληψης γλυκόζης και βελτίωσης της διατήρησης των επιπέδων της ινσουλίνης στο αίμα.

➤ **Εντομοκτόνος-Προνυμφοκτόνος-Ακαρεοκτόνος δράση**

Τα ευδεσμανολίδια αλαντολακτόνη και ισοαλαντολακτόνη εξετάστηκαν μεταξύ άλλων ουσιών από διάφορες κατηγορίες φυσικών συστατικών (πολυακετυλένια, φυτοστερόλες, φλαβονοειδή, σεσκιτερπένια, τριτερπένια) και επέδειξαν την υψηλότερη προνυμφοκτόνο δράση ενάντια στη προνύμφη πρώτης γενιάς του κουνουπιού *Aedes aegypti* (Cantrell *et al.* 2010), ενώ η αλαντολακτόνη ήταν επιπλέον, ισχυρά τοξική απέναντι στο *Aedes albopictus* (Konishi *et al.* 2008).

### 1.1.1.6 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Παρά την αδιαμφισβήτητη θεραπευτική αξία των φυτών του γένους *Inula* και την πολύχρονη χρήση τους στην παραδοσιακή ιατρική, υπάρχουν αναφορές που επισημαίνουν τις αρνητικές συνέπειες της χρήσης τους, κυρίως λόγω αλλεργικών αντιδράσεων που μπορεί να προκαλούν με την επαφή.

Η *I. helenium* αναφέρεται ότι προκαλεί συμπτώματα δερματίτιδας εξ επαφής περισσότερο από κάθε άλλο είδος *Inula* (Paulsen 2002), χωρίς όμως να υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα για το είδος (Seca *et al.* 2014).

Μελέτες που έχουν διενεργηθεί πάνω στα είδη *Inula* εντοπίζουν την αιτία της αλλεργικής δερματίτιδας στις περιεχόμενες σεσκιτερπενικές λακτόνες, όπως είναι η αλαντολακτόνη και η ισοαλαντολακτόνη (Marc *et al.* 2008).

Φυτά που περιέχουν σεσκιτερπενικές λακτόνες, είναι γνωστό από παλιά ότι αποτελούν την αιτία της εξ επαφής δερματίτιδας σε αγρότες που εκτείνονται σε αυτές, όπως επίσης ότι προκαλούν διάφορα σύνδρομα τοξικότητας σε αγροτικά ζώα (Seca *et al.* 2014).

Οι τοξικολογικές μελέτες σε συστατικά ειδών *Inula* τα οποία είτε χρησιμοποιούνται, είτε είναι υπό έρευνα οι φαρμακολογικές τους ιδιότητες, είναι περιορισμένες και πολλές πληροφορίες ζωτικής σημασίας, όπως για παράδειγμα η πιθανότητα εκδήλωσης τερατογένεσης και καρκινογένεσης από τη χρήση των φυτικών εκχυλισμάτων τους, δεν έχουν ποτέ καταγραφεί (Seca *et al.* 2014).

Σε μελέτη των Çelik & Aslantürk (2010) αναφέρεται ότι υδατικό εκχύλισμα από φύλλα *I. viscosa*, προκάλεσε κυτταρογενετικές αλλοιώσεις οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο των ακροριζιδίων κρεμμυδιού (*Allium cepa*). Για το ίδιο είδος, οι Al-Dissi *et al.* (2001) αναφέρουν ότι το υδατικό εκχύλισμα που χορηγήθηκε σε ποντικούς προκάλεσε διακοπή της κύησης, καθώς και μείωση των επιπέδων ωχράς κηλίδας και προγεστερόνης στο αίμα. Εκχύλισμα πετρελαϊκού αιθέρα και διχλωρομεθανίου *I. viscosa* είχε έντονη εκτριωτική δράση. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η *I. viscosa* έχει αντι-εμφυτευτική δράση και μπορεί να αποικοδομεί δομικά και λειτουργικά το ωχρό σωματίο (Al-Dissi *et al.* 2001). Συνεπώς, είναι εμφανές ότι παρόλο που η *I. viscosa* έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπευτική, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα και ζημιά στα κύτταρα όταν δεν χρησιμοποιείται σωστά.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι σεσκιτερπενικές λακτόνες, η πιο αντιπροσωπευτική κατηγορία μεταβολιτών που έχουν ταυτοποιηθεί σε *Inula* spp., δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς όσον αφορά το τοξικολογικό προφίλ τους. Σε σχετική μελέτη αναφέρεται ότι καθώς αυξάνεται η φαρμακευτική χρήση των μεταβολιτών αυτών, εντείνεται η σημασία διενέργειας περισσότερων μελετών για την πιθανή τοξικότητά τους, με ιδιαίτερη έμφαση σε εκείνες που διερευνούν τους δομικούς καθοριστικούς παράγοντες οι οποίοι οδηγούν εν δυνάμει σε γονοτοξικότητα και εμβρυοτοξικότητα (Seca *et al.* 2014).

## **2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

---





## 2.1 Οργανολογία

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε φασματογράφους Bruker AC 200 και Bruker DRX 400. Τα 2D-NMR πειράματα πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τις τυποποιημένες ακολουθίες παλμών Bruker. Για τη λήψη όλων των φασμάτων NMR χρησιμοποιήθηκε  $\text{CDCl}_3$ . Οι  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR χημικές μετατοπίσεις δίνονται στη κλίμακα  $\delta$  (ppm) λαμβάνοντας ως αναφορά την κορυφή του  $\text{CHCl}_3$  στα 7.24 και 77.0 ppm, αντίστοιχα, ενώ οι σταθερές σύζευξης  $J$  (Hz) δίνονται σε παρενθέσεις.

Τα φάσματα μάζας χαμηλής ευκρίνειας καταγράφηκαν σε φασματογράφο μάζας Hewlett-Packard 5973 με μέθοδο ιονισμού τον βομβαρδισμό με δέσμη ηλεκτρονίων (EIMS).

Η ειδική στροφική ικανότητα ( $[\alpha]_D$ ) μετρήθηκε σε πολωσίμετρο Perkin-Elmer model 341 χρησιμοποιώντας κυψελίδα μήκους 1 dm σε θερμοκρασία 20°C.

Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί HPLC πραγματοποιήθηκαν σε χρωματογράφο LKB LCC 2248 και ανιχνευτή RI-102 Shodex. Η στήλη που χρησιμοποιήθηκε στους χρωματογραφικούς διαχωρισμούς HPLC ήταν κανονικής φάσης διαστάσεων 25 cm x 10 mm (Grace, Econoshpere Silica 10 $\mu$ ).

Για τις αναλύσεις GC-MS χρησιμοποιήθηκε αέριος χρωματογράφος Hewlett-Packard 6890, εξοπλισμένος με τριχοειδή στήλη HP-5 MS (30 m x 0,25 mm, film thickness 0,25  $\mu\text{m}$ ), συνδεδεμένος σε σειρά με φασματογράφο μάζας Hewlett-Packard 5973. Η μέθοδος ιονισμού ήταν ο βομβαρδισμός με δέσμη ηλεκτρονίων στα 70 eV (EIMS). Ως κινητή φάση χρησιμοποιήθηκε το αδρανές αέριο He (2 mL/min). Η ταυτοποίηση των χημικών συστατικών έγινε με σύγκριση του χρόνου ανάλυσης κάθε συστατικού σε σχέση με τους χρόνους ανάλυσης πρότυπων ενώσεων και τη μελέτη των φασμάτων μάζας με τη βοήθεια βιβλιοθηκών (Wiley library spectra, NIST/NBS) και δεδομένων της βιβλιογραφίας (Adams, 2001). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών βασίστηκε στον ολικό αριθμό των θραυσμάτων των συστατικών, όπως αυτά ανιχνεύτηκαν από τον φασματογράφο μάζας.

Η συμπύκνωση των υπολειμμάτων και των κλασμάτων υπό κενό έγινε σε συσκευή ταχείας εξάτμισης διαλύτη με μηχανικά περιστρεφόμενη φιάλη απόσταξης και εφαρμογή ελαττωμένης πίεσης τύπου BÜCHI Rotavapor R-200 σε θερμοκρασία έως 38°C.

Οι στερεοχημικές διαμορφώσεις δομής ελάχιστης ενέργειας σχεδιάστηκαν με το υπολογιστικό πρόγραμμα μοριακής μοντελοποίησης HyperChem 7.0 (Hypercube, Inc.).

## 2.2 Διαλύτες και χημικά αντιδραστήρια

Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί υγρής χρωματογραφίας με υποβοήθηση κενού πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης της στήλης γέλη πυριτίου κανονικής φάσης Kieselgel 60H της εταιρείας Merck.

Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί υγρής χρωματογραφίας βαρύτητας πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης της στήλης γέλη πυριτίου κανονικής φάσης Kieselgel 60A flash (35-70  $\mu\text{m}$ ) της εταιρείας Merck.

Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί εκχύλισης στερεής φάσης πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας προκατασκευασμένες στήλες γέλης πυριτίου κανονικής (SiOH) φάσης τύπου SEP-PAK silica cartridge for rapid sample preparation της εταιρείας Chromafix της εταιρείας Macherey-Nagel.

Οι χρωματογραφικοί προσδιορισμοί TLC πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας πλάκες αλουμινίου με επίστρωση Kieselgel 60 G/UV<sub>254</sub> (20 x 20 cm, πάχους 0.2 mm) της εταιρείας Macherey-Nagel. Μετά την ανάπτυξη τους σε κατάλληλο σύστημα διαλυτών, οι πλάκες ελέγχονταν σε λάμπα υπεριώδους φωτός (UV) στα 254 nm και 365 nm και οι κηλίδες ανιχνεύονταν ύστερα από ψεκάσμο με διάλυμα 15% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> σε MeOH και θέρμανση της πλάκας στους 100°C για περίπου 2 min.

Οι διαλύτες cHex, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH και Me<sub>2</sub>CO ήταν καθαρότητας A.R. της εταιρείας LAB-SCAN Analytical Sciences, οι οποίοι πριν από τη χρήση τους αποστάχθηκαν. Όλοι οι διαλύτες πριν από τη χρήση τους σε χρωματογραφικούς διαχωρισμούς HPLC διηθήθηκαν υπό κενό και απαερώθηκαν.

Για την λήψη των φασμάτων NMR χρησιμοποιήθηκε CDCl<sub>3</sub> χωρίς εσωτερικό πρότυπο των εταιρειών Deutero GmbH ή Aldrich-Sigma Chemical Company.

### 2.3 Φυτικό υλικό

Συλλέχθηκαν με προσοχή αποκλειστικά υπέργεια τμήματα του είδους *Inula subfloccosa* Rech f. κατά την ανθοφορία από αυτοφυείς πληθυσμούς στην Εύβοια σε περιοχή του όρους Όχη τον Ιούλιο του 2015. Ο αναπληρωτής καθηγητής κ. Κωνσταντινίδης (Βιολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Αθηνών) επιβεβαίωσε τον προσδιορισμό του φυτικού υλικού. Το φυτικό υλικό, μετά την απομάκρυνση ξένων προσμίξεων, αφέθηκε προς ξήρανση σε σκιερό, αεριζόμενο χώρο.

### 2.4 Απομόνωση μεταβολιτών

Τεμαχισμένο αποξηραμένο φυτικό υλικό βάρους 18,426 gr, εκχυλίστηκε εξαντλητικά σε θερμοκρασία δωματίου με μίγμα διαλυτών CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (3:1). Μετά την εξάτμιση των διαλυτών προέκυψε σκούρο πρασινωπό υπόλειμμα, το βάρος του οποίου, κατόπιν ξήρανσης σε ξηραντήρα, ήταν 11,631 gr (IU).

Η συνολική πορεία απομόνωσης των δευτερογενών μεταβολιτών από το αρχικό εκχύλισμα του φυτού παρουσιάζεται διαγραμματικά στα ακόλουθα σχήματα (Εικ. 1), ενώ στη συνέχεια περιγράφονται λεπτομερώς όλα τα στάδια της.



Το αρχικό υπόλειμμα IU (11,631gr) υπέστη χρωματογραφικό διαχωρισμό σε στήλη υπό κενό (VLC), από όπου προέκυψαν 10 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex), οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) και μεθανόλης (MeOH). Συνολικά παρελήφθησαν 14 κλάσματα (Πιν. 3), τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) συνενώθηκαν στη συνέχεια σε 10 κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR (Πίν. 4).

**Πίνακας 3.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex (100%)
2	cHex/EtOAc (90:10)
3	cHex/EtOAc (80:20)
4	cHex/EtOAc (70:30)
5	cHex/EtOAc (60:40)
6	cHex/EtOAc (50:50)
7	cHex/EtOAc (40:60)
8	cHex/EtOAc (30:70)
9	cHex/EtOAc (20:80)
10	cHex/EtOAc (10:90)
11	EtOAc (100%)
12	EtOAc/MeOH (90:10)
13	EtOAc/MeOH (50:50)
14	EtOAc/MeOH (50:50)

**Πίνακας 4.** Κλάσματα μετά από συνένωση και οι μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1	IU1	750
2	IU2	52
3	IU3	244
4	IU4	1224
5	IU5	1876
6	IU6	1183
7-8	IU7	1025
9-10	IU8	1280
11-13	IU9	920
14	IU10	1648

Το κλάσμα IU4 (1.224 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη υπό κενό από όπου προέκυψαν 8 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης

αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex), διχλωρομεθανίου (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) και οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Τα 8 κλάσματα που παρελήφθησαν (Πίν. 5), ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα IU4c και IU4f ήταν καθαρές ουσίες (**IU-01** και **IU-02**, αντίστοιχα)(Πίν. 6).

**Πίνακας 5.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40:60)
2	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20:80)
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100%)
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (95:05)
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (90:10)
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (85:15)
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (80:20)
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (70:30)

**Πίνακας 6.** Κλάσματα και οι μάζες αυτών.

Κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1	IU4a	662,9
2	IU4b	66,2
3	IU4c	146,7
4	IU4d	126,6
5	IU4e	120,9
6	IU4f	75,8
7	IU4g	15,2
8	IU4h	14,9

Στη συνέχεια το κλάσμα IU5 (1876 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη υπό κενό από όπου προέκυψαν 10 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex), διχλωρομεθανίου (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) και οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Τα 10 κλάσματα που παρελήφθησαν (Πίν. 7), ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU5f ήταν καθαρή ουσία (**IU-02**) (Πίν. 8).

**Πίνακας 7.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40:60)
2	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20:80)
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100%)
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (95:05)
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (90:10)

6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (85:15)
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (80:20)
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (70:30)
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (60:40)
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (50:50)

**Πίνακας 8.** Κλάσματα και οι μάζες αυτών.

Κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1	IU5a	10,7
2	IU5b	16,8
3	IU5c	131,8
4	IU5d	93,3
5	IU5e	823,9
6	IU5f	471,4
7	IU5g	78,5
8	IU5h	70,7
9	IU5i	38,3
10	IU5j	14,7

Ακολούθως το κλάσμα IU6 (1183 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη υπό κενό από όπου προέκυψαν 10 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex), διχλωρομεθανίου (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) και οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Συνολικά παρελήφθησαν 11 κλάσματα (Πίν. 9), τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), στη συνέχεια συνενώθηκαν σε 10 κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU6f ήταν καθαρή ουσία (**IU-02**) (Πίν. 10).

**Πίνακας 9.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40:60)
2	cHex/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20:80)
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100%)
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (95:05)
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (90:10)
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (85:15)
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (80:20)
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (70:30)
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (60:40)
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (50:50)
11	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (40:60)

**Πίνακας 10.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1	IU6a	6,5
2	IU6b	0,5
3	IU6c	1,2
4	IU6d	0,6
5	IU6e	303,2
6	IU6f	504,1
7	IU6g	68,1
8	IU6h	78,0
9	IU6i	73,0
10-11	IU6j	66,8

Στη συνέχεια το κλάσμα IU7 (1025 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη υπό κενό από όπου προέκυψαν 11 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα διχλωρομεθανίου ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) και μεθανόλης (MeOH). Συνολικά παρελήφθησαν 12 κλάσματα (Πίν. 11), τα οποία εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) και στη συνέχεια κάποια συνενώθηκαν ώστε τελικά προέκυψαν 11 κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H-NMR}$  (Πίν. 12).

**Πίνακας 11.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100%)
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (90:10)
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (80:20)
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (70:30)
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (60:40)
6	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (50:50)
7	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (40:60)
8	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (30:70)
9	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (20:80)
10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (10:90)
11	EtOAc (100%)
12	EtOAc/MeOH (95:05)

**Πίνακας 12.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1-2	IU7a	7,4
3	IU7b	12,2
4	IU7c	98,2

5	IU7d	218,5
6	IU7e	306,9
7	IU7f	87,7
8	IU7g	76,0
9	IU7h	20,4
10	IU7i	10,0
11	IU7j	6,0
12	IU7k	11,0

Ακολούθως το κλάσμα IU8 (771 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη υπό κενό από όπου προέκυψαν 11 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα διχλωρομεθανίου (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) και μεθανόλης (MeOH). Συνολικά παρελήφθησαν 13 κλάσματα (Πίν. 13), τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) συνενώθηκαν σε 11 κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR (Πίν. 14).

**Πίνακας 13.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (90:10)
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (80:20)
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (70:30)
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (60:40)
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (50:50)
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (40:60)
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (40:60)
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (30:70)
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (20:80)
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc (10:90)
11	EtOAc (100%)
12	EtOAc:MeOH (95:05)
13	EtOAc:MeOH (50:50)

**Πίνακας 14.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1-3	IU8a	5,8
4	IU8b	54,8
5	IU8c	286,0
6	IU8d	65,8
7	IU8e	72,4
8	IU8f	34,3
9	IU8g	92,0



10	IU8h	14,1
11	IU8i	14,5
12	IU8j	12,9
13	IU8k	56,1

Στη συνέχεια τα κλάσματα IU6g, IU6h και IU6i, τα οποία εμφάνιζαν παρόμοια χρωματογραφικά χαρακτηριστικά, συνενώθηκαν δίνοντας υπόλειμμα μάζας 217 mg, το οποίο και υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη βαρύτητας από όπου προέκυψαν συνολικά 11 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex) και οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Συνολικά παρελήφθησαν 98 κλάσματα (Πίν. 15), όγκου 18 ml το καθένα, τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) συνενώθηκαν στη συνέχεια σε 11 κλάσματα, τα οποία ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR (Πίν. 16).

**Πίνακας 15.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1-36	cHex/EtOAc (80:20)
37-50	cHex/EtOAc (75:25)
51-62	cHex/EtOAc (70:30)
63-69	cHex/EtOAc (65:35)
70-75	cHex/EtOAc (60:40)
76-89	cHex/EtOAc (50:50)
90-97	cHex/EtOAc (40:60)
98	EtOAc (100%)

**Πίνακας 16.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1-5	IU6g1	3,6
6-10	IU6g2	1,9
11-23	IU6g3	30,4
24-31	IU6g4	14,8
32-42	IU6g5	17,7
43-48	IU6g6	21,1
49-58	IU6g7	21,1
59-73	IU6g8	66,5
74-82	IU6g9	41,0
83-97	IU6g10	23,9
98	IU6g11	7,8

Τα κλάσματα IU7e, IU7f και IU8d, τα οποία εμφάνιζαν παρόμοια χρωματογραφικά χαρακτηριστικά, συνενώθηκαν δίνοντας υπόλειμμα μάζας 550 mg, το οποίο και υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη βαρύτητας από όπου προέκυψαν 13 κλάσματα. Ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex) και οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Συνολικά παρελήφθησαν 78 κλάσματα (Πίν. 17), όγκου 25 ml το καθένα, τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), συνενώθηκαν σε 13 κλάσματα, τα οποία στη συνέχεια ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU7e8 ήταν καθαρή ουσία (**IU-03**) (Πίν. 18).

**Πίνακας 17.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1-2	cHex/EtOAc (72:28)
3-12	cHex/EtOAc (70:30)
13-29	cHex/EtOAc (68:32)
30-47	cHex/EtOAc (66:34)
48-59	cHex/EtOAc (64:36)
60-64	cHex/EtOAc (62:38)
65-70	cHex/EtOAc (60:40)
71-72	cHex/EtOAc (55:45)
73-77	cHex/EtOAc (50:40)
78	EtOAc (100%)

**Πίνακας 18.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1-9	IU7e1	4,5
10-16	IU7e2	3,3
17-20	IU7e3	2,9
21-27	IU7e4	15,4
28-31	IU7e5	8,8
32-34	IU7e6	10,4
35-40	IU7e7	39,2
41-46	IU7e8	62,8
47-54	IU7e9	104,6
55-66	IU7e10	152,9
67-76	IU7e11	67,3
77	IU7e12	62,7
78	IU7e13	42,0

Τα κλάσματα IU7g, IU7h και IU8e που εμφάνιζαν παρόμοια χρωματογραφικά χαρακτηριστικά, συνενώθηκαν δίνοντας υπόλειμμα μάζας 450 mg, το οποίο και υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό διαχωρισμό με στήλη βαρύτητας από όπου προέκυψαν 18 κλάσματα. Ως

στατική φάση χρησιμοποιήθηκε γέλη πυριτίου και για την κλασμάτωση του υπολείμματος χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση σύστημα βαθμιαία αυξανόμενης πολικότητας. Το σύστημα των διαλυτών έκλουσης αποτελείτο από μίγματα κυκλοεξανίου (cHex), οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) και μεθανόλης (MeOH). Συνολικά παρελήφθησαν 152 κλάσματα (Πίν. 19), όγκου 25 ml το καθένα, τα οποία αφού εξετάστηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) συνενώθηκαν σε 18 κλάσματα, τα οποία στη συνέχεια ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU7g9 ήταν καθαρή ουσία (**IU-04**) (Πίν. 20).

**Πίνακας 19.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης.

Κλάσματα	Σύστημα διαλυτών
1-3	cHex/EtOAc (70:30)
4-12	cHex/EtOAc (68:32)
13-22	cHex/EtOAc (65:35)
23-25	cHex/EtOAc (62:38)
26-36	cHex/EtOAc (60:40)
37-69	cHex/EtOAc (55:45)
70-78	cHex/EtOAc (50:40)
79-88	cHex/EtOAc (45:55)
89-98	cHex/EtOAc (40:60)
99-110	cHex/EtOAc (35:65)
111-118	cHex/EtOAc (30:70)
119-125	cHex/EtOAc (20:80)
126-131	cHex/EtOAc (10:90)
132-136	cHex/EtOAc (05:95)
137-143	EtOAc (100%)
144-146	EtOAc/MeOH (95:05)
147-149	EtOAc/MeOH (85:15)
150-152	MeOH (100%)

**Πίνακας 20.** Συνενωμένα κλάσματα και μάζες αυτών.

Συνενωμένα κλάσματα	Κωδικός	Μάζα (mg)
1-10	IU7g1	4,8
11-15	IU7g2	12,2
16-22	IU7g3	1,6
23-28	IU7e4	2,5
29-33	IU7g5	7,1
34-40	IU7g6	11,8
41-47	IU7g7	28,2
48-57	IU7g8	43,6
58-74	IU7g9	171,6
75-85	IU7g10	27,9
86-105	IU7g11	13,2
106-118	IU7g12	6,1

119-130	IU7g13	4,1
131-140	IU7g14	3,2
141-149	IU7g15	3,9
150-151	IU7g16	11,5
152	IU7g17	54,4
153	IU7g18	35,9

Το υπόλειμμα IU7e6 (10,6 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 2 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU7e6a ήταν καθαρή ουσία (**IU-07**) (Πίν. 21).

**Πίνακας 21.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (60:40)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7e6a	1,4	22,2
IU7e6W	7,2	

Το υπόλειμμα IU7e7 (39,2 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR οπότε και διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα IU7e7a και IU7e7b ήταν καθαρές ουσίες (**IU-07** και **IU-03** αντίστοιχα) (Πίν. 22).

**Πίνακας 22.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (60:40)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7e7a	5,8	22,3
IU7e7b	3,1	30,7
IU7e7W	21,6	

Το υπόλειμμα IU7e9 (72 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 5 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR οπότε και

διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα IU7e9a και IU7e9d ήταν καθαρές ουσίες (**IU-03** και **IU-09**, αντίστοιχα) (Πίν. 23).

**Πίνακας 23** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (60:40)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7e9a	18,0	29,2
IU7e9b	24,0	29,9
IU7e9c	7,6	31,0
IU7e9d	7,0	33,9
IU7e9W	24,1	

Το υπόλειμμα IU7e10 (114,5 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 4 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H-NMR}$  οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU7e10a ήταν καθαρή ουσία (**IU-10**) (Πίν. 24).

**Πίνακας 24** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (50:50)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7e10a	12,0	22,7
IU7e10b	37,9	23,4
IU7e10c	16,4	24,3
IU7e10W	37,8	

Το υπόλειμμα IU7e11 (55 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H-NMR}$  οπότε και διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα IU7e11a και IU7e11b ήταν καθαρές ουσίες (**IU-10** και **IU-04** αντίστοιχα) (Πίν. 25).

**Πίνακας 25.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

<b>Συνθήκες χρωματογραφίας</b>	
<b>Στήλη</b>	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
<b>Διαλύτης έκλουσης</b>	cHex/EtOAc (50:50)
<b>Ροή διαλύτη</b>	1,5 mL/min
<b>Ανιχνευτής</b>	R.I.

<b>Κωδικός κλάσματος</b>	<b>Μάζα (mg)</b>	<b>Χρόνος έκλουσης (min)</b>
IU7e11a	14,4	24,6
IU7e11b	16,9	31,8
IU7e11W	30,1	

Το υπόλειμμα IU6g6 (21,1 mg) υποβλήθηκε σε εκχύλιση στερεής φάσης με υλικό πλήρωσης γέλης πυριτίου και κινητή φάση σύστημα cHex/EtOAc. Συλλέχθηκαν δύο κλάσματα όπως φαίνεται στον Πίνακα 26.

**Πίνακας 26.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης και οι μάζες αυτών.

<b>Κλάσματα</b>	<b>Κωδικός υπολείμματος</b>	<b>Σύστημα διαλυτών</b>	<b>Μάζα (mg)</b>
1	IU6g6a	cHex/ EtOAc (70:30)	14,5
2	IU6g6b	EtOAc (100%)	5,5

Το υπόλειμμα IU6g6a (14,5 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR (Πίν. 27).

**Πίνακας 27.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

<b>Συνθήκες χρωματογραφίας</b>	
<b>Στήλη</b>	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
<b>Διαλύτης έκλουσης</b>	cHex/EtOAc (70:30)
<b>Ροή διαλύτη</b>	1,5 mL/min
<b>Ανιχνευτής</b>	R.I.

<b>Κωδικός κλάσματος</b>	<b>Μάζα (mg)</b>	<b>Χρόνος έκλουσης (min)</b>
IU6g6a1	3,9	21,3
IU6g6a2	1,3	26,8
IU6g6aW	8,3	

Το υπόλειμμα IU6g8 (44 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 6 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι τα κλάσματα IU6g8d και IU6g8e ήταν καθαρές ουσίες (**IU-07** και **IU-03** αντίστοιχα) (Πίν. 28).

**Πίνακας 28.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (60:40)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU6g8a	5,4	16,7
IU6g8b	4,4	18,0
IU6g8c	3,0	21,4
IU6g8d	5,0	22,1
IU6g8e	7,9	29,9
IU6g8W	18,2	

Το υπόλειμμα IU7g7 (28,2 mg) υποβλήθηκε σε εκχύλιση στερεής φάσης με υλικό πλήρωσης γέλης πυριτίου και κινητή φάση σύστημα cHex/EtOAc. Συλλέχθηκαν δύο κλάσματα όπως φαίνεται στον Πίνακα 29.

**Πίνακας 29.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης και οι μάζες αυτών.

Κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Σύστημα διαλυτών	Μάζα (mg)
1	IU7g7a	cHex/ EtOAc (50:50)	22,9
2	IU7g7b	EtOAc (100%)	1,2

Το υπόλειμμα IU7g7a (22,9 mg) υποβλήθηκε σε καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 7 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR.

**Πίνακας 30.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (50:50)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7g7a1	1,6	17,1
IU7g7a2	2,1	17,3
IU7g7a3	2,8	20,3
IU7g7a4	2,5	20,5
IU7g7a5	2,4	21,5
IU7g7a6	3,5	22,6
IU7g7aW	8,0	

Το υπόλειμμα IU7g8 (43,6 mg) υποβλήθηκε σε εκχύλιση στερεής φάσης με υλικό πλήρωσης γέλης πυριτίου και κινητή φάση σύστημα cHex/EtOAc. Συλλέχθηκαν τρία κλάσματα όπως φαίνεται στον Πίνακα 31.

**Πίνακας 31.** Κλάσματα που παρελήφθησαν με τα αντίστοιχα συστήματα διαλυτών έκλουσης και οι μάζες αυτών.

Κλάσματα	Κωδικός υπολείμματος	Σύστημα διαλυτών	Μάζα (mg)
1	IU7g8a	cHex/ EtOAc (60:40)	41,0
2	IU7g8b	cHex/ EtOAc (50:50)	2,8
3	IU7g8c	EtOAc (100%)	1,8

Το υπόλειμμα IU7g8a (41 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 6 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR.

**Πίνακας 32.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/EtOAc (50:50)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7g8a1	3,2	22,9
IU7g8a2	6,9	23,0
IU7g8a3	1,1	24,9
IU7g8a4	3,0	26,9
IU7g8a5	4,9	29,1
IU7g8aW	21,5	

Το υπόλειμμα IU7e9c (7,6 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU7e9c2 ήταν καθαρή ουσία (**IU-08**) (Πίν. 33).



**Πίνακας 33.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (75:25)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7e9c1	1,0	14,6
IU7e9c2	2,3	15,1
IU7e9cW	4,1	

Το υπόλειμμα IU7g8a1 (3,2 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H-NMR}$  (Πίν. 34).

**Πίνακας 34.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (70:30)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7g8a1	0,1	14,9
IU7g8a2	0,4	15,1
IU7g8aW	2,4	

Το υπόλειμμα IU7g7a5 (2,4 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H-NMR}$  (Πίν. 35).

**Πίνακας 35.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (70:30)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7g7a5a	0,9	14,8
IU7g7a5b	0,6	15,3
IU7g7a5W	2,3	

Το υπόλειμμα IU7g8a4 (3 mg) υποβλήθηκε σε HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 5 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR (Πίν. 36).

**Πίνακας 36.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (70:30)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU7g8a4a	0,2	15,7
IU7g8a4b	1,1	16,0
IU7g8a4c	0,2	16,5
IU7g8a4d	1,2	17,6
IU7g8a4W	0,8	

Το υπόλειμμα IU6g6a1 (3 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 3 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με <sup>1</sup>H-NMR, οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU6g6a1a ήταν καθαρή ουσία (**IU-05**) (Πίν. 37).

**Πίνακας 37.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (82:18)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU6g6a1a	1,8	17,3
IU6g6a1b	1,0	20,9
IU6g6a1W	0,7	

Το υπόλειμμα IU6g6a2 (1,3 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 2 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά

με  $^1\text{H-NMR}$ , οπότε και διαπιστώθηκε ότι το κλάσμα IU6g6a2a ήταν καθαρή ουσία (IU-06) (Πίν. 38).

**Πίνακας 38.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (82:18)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU6g6a2a	1,2	26,5
IU6g6a1W	0,3	

Το υπόλειμμα IU6g8a (5,4 mg) υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμό με HPLC. Συνολικά παρελήφθησαν 2 κλάσματα, τα οποία ζυγίστηκαν και ελέγχθηκαν φασματοσκοπικά με  $^1\text{H NMR}$  (Πίν. 39).

**Πίνακας 39.** Συνθήκες χρωματογραφίας, κλάσματα που παρελήφθησαν, χρόνοι έκλουσης και μάζες αυτών.

Συνθήκες χρωματογραφίας	
Στήλη	Econosphere NP19 250 mm x 10 mm
Διαλύτης έκλουσης	cHex/Acetone (82:18)
Ροή διαλύτη	1,5 mL/min
Ανιχνευτής	R.I.

Κωδικός κλάσματος	Μάζα (mg)	Χρόνος έκλουσης (min)
IU6g8a1	2,2	24,6
IU6g8aW	2,1	

Συνολικά από το ολικό φυτικό εκχύλισμα της *Inula subfloccosa* Rech. f. απομονώθηκαν 10 μεταβολίτες, οι οποίοι παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 40.

**Πίνακας 40.** Απομονωμένοι μεταβολίτες και μάζες αυτών.

Μεταβολίτης	Κωδικός	Κλάσματα	Συνολική μάζα (mg)
1	IU-01	IU4c	146,7
2	IU-04	IU7g9, IU7e11b	188,5
3	IU-07	IU6g8d, IU7e6a, IU7e7a	12,2
4	IU-10	IU7e11a, IU7e10a	26,4
5	IU-02	IU5f, IU4f, IU6f	1051,3
6	IU-09	IU7e9d	7,0
7	IU-08	IU7e9c2	2,3
8	IU-05	IU6g6a1a	1,8
9	IU-03	IU7e8, IU6g8e, IU7e7b, IU7e9a	91,8
10	IU-06	IU6g6a2a, IU6g8a1	3,5

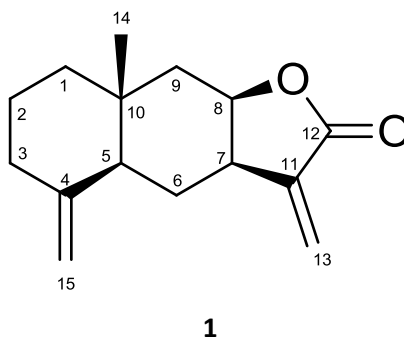
### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

---

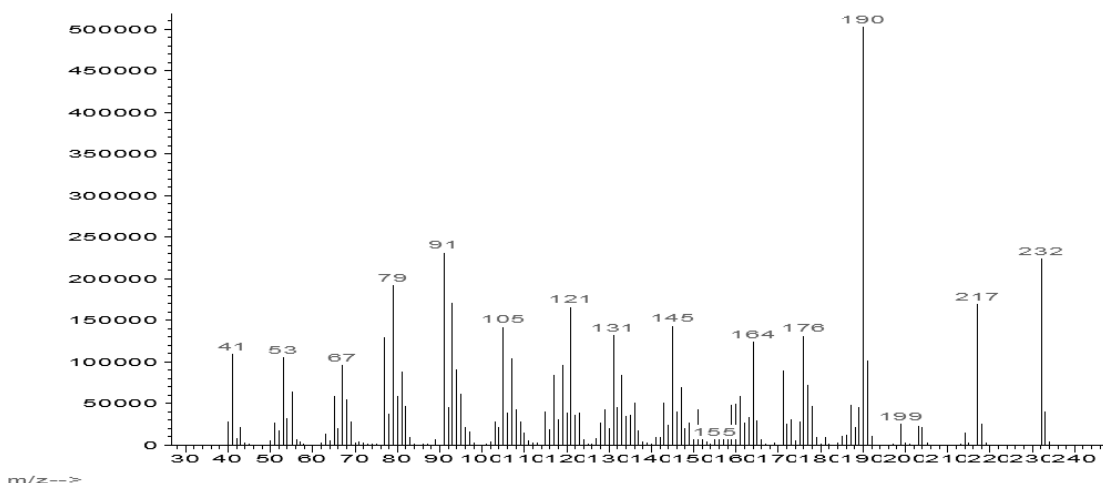


### 3.1. Μεταβολίτης 1: Ισοαλαντολακτόνη

Ο μεταβολίτης **1** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως στερεό υπόλειμμα συνολικής μάζας 146,7 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **1** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>.



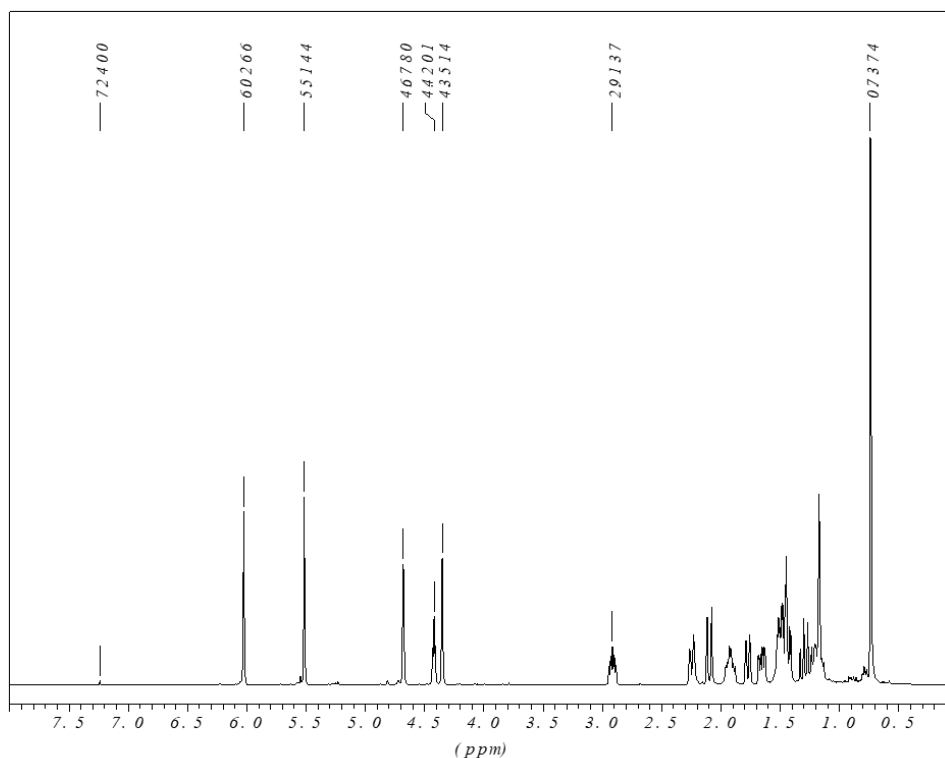
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **1** (Εικ. 2) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε  $m/z$  232.



Εικόνα 2. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **1**.

Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **1** (Εικ. 3) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή κορυφή σε  $\delta$  0.74, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε σε πρωτόνια ενός αλειφατικού μεθυλίου σε τεταρτοταγές άτομο άνθρακα.
- Μία πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  4.42 που ολοκλήρωνε για ένα πρωτόνιο και αποδόθηκε στο πρωτόνιο ενός οξυγονωμένου μεθινίου.
- Δύο ευρείες απλές κορυφές σε  $\delta$  4.68 και 4.35 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου.
- Δύο ευρείες απλές κορυφές σε  $\delta$  6.03 και 5.51 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 3.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **1**.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **1** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν ισοαλαντολακτόνη (Gökbulut & Şarer 2013).

Η ισοαλαντολακτόνη μαζί με την αλαντολακτόνη της οποίας αποτελεί ισομερές θέσης, συνιστούν τις πιο γνωστές σεσκιτερπενικές λακτόνες τύπου ευδεσμανίου. Από το 2006 μέχρι σήμερα, η ισοαλαντολακτόνη έχει αναφερθεί από μέλη της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα από τα είδη *Inula*: *I. helenium*, *I. royleana*, *I. japonica*, *I. racemosa*, *I. salsoides* (Seca *et al.* 2015) και *I. cappa* (Kalola *et al.* 2017), ενώ εκτός του γένους, καθώς και από την *Artemisia afra* Jack. ex Willd (Venables *et al.* 2016) και από την *Aucklandia lappa* (Xu R. *et al.* 2015).

Η ισοαλαντολακτόνη έχει εμφανίσει δράσεις όπως αντιμυκητιασική, αντιβακτηριακή, ανθελμινθική, αντιφλεγμονώδη και αντιπολλαπλασιαστική ενάντια σε διάφορα ήδη καρκινικών κυτταρικών σειρών (Rasul *et al.* 2013).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **1** παρατίθενται στον Πίνακα 41.

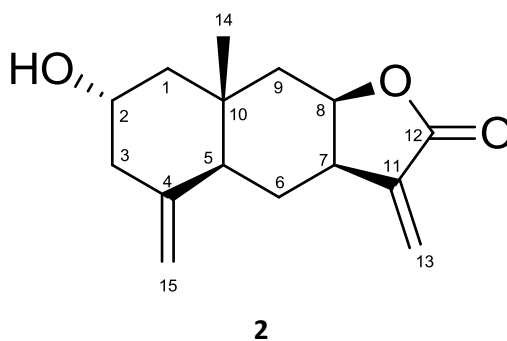


**Πίνακας 41.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **1** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα, *J* σε Hz).

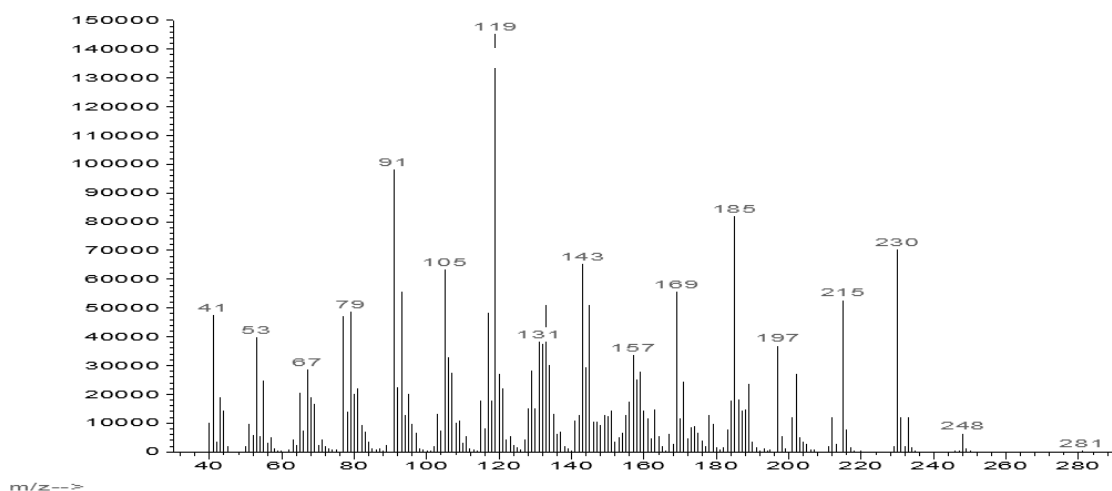
Θέση	Πειραματικά δεδομένα	Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_H$	$\delta_H$
7	2.91 m	2.94 m
8	4.42 m	4.47 m
13	a 6.03 brs b 5.51 brs	a 6.10 d (1.1) b 5.56 d (1.0)
14	0.74 s	0.80 s
15	a 4.68 brs b 4.35 brs	a 4.75 d (1.6) b 4.41 d (1.5)

### 3.2. Μεταβολίτης 2: Ιβαλίνη

Ο μεταβολίτης **2** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως στερεό υπόλειμμα συνολικής μάζας 188,5 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **2** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.



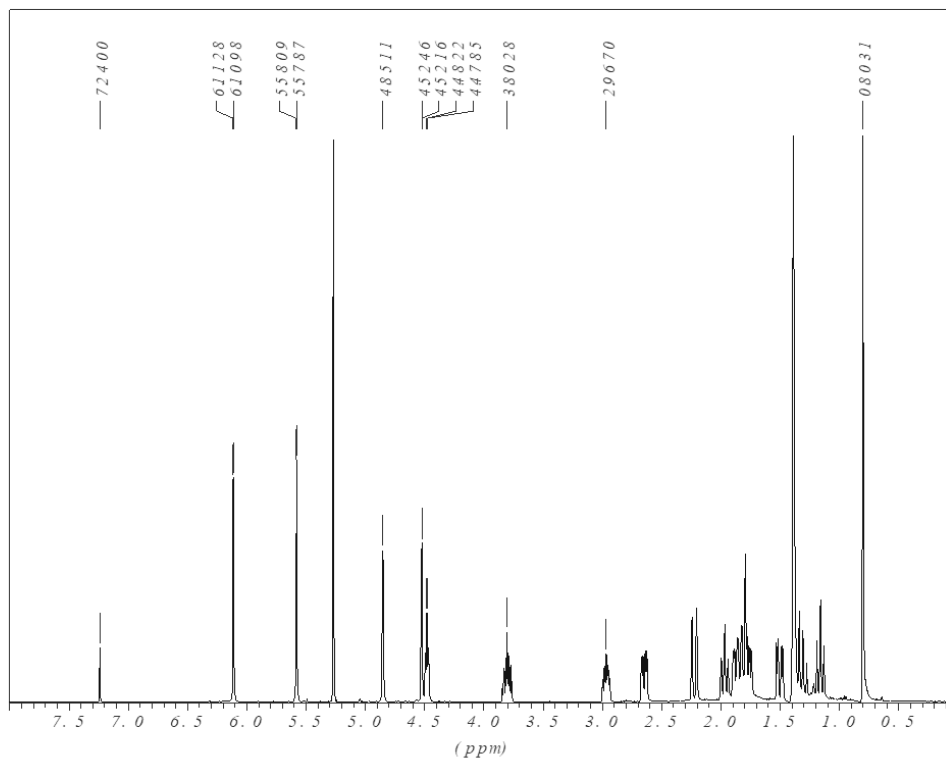
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **2** (Εικ. 4) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε *m/z* 248 ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> σε *m/z* 230.



Εικόνα 4. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **2**.

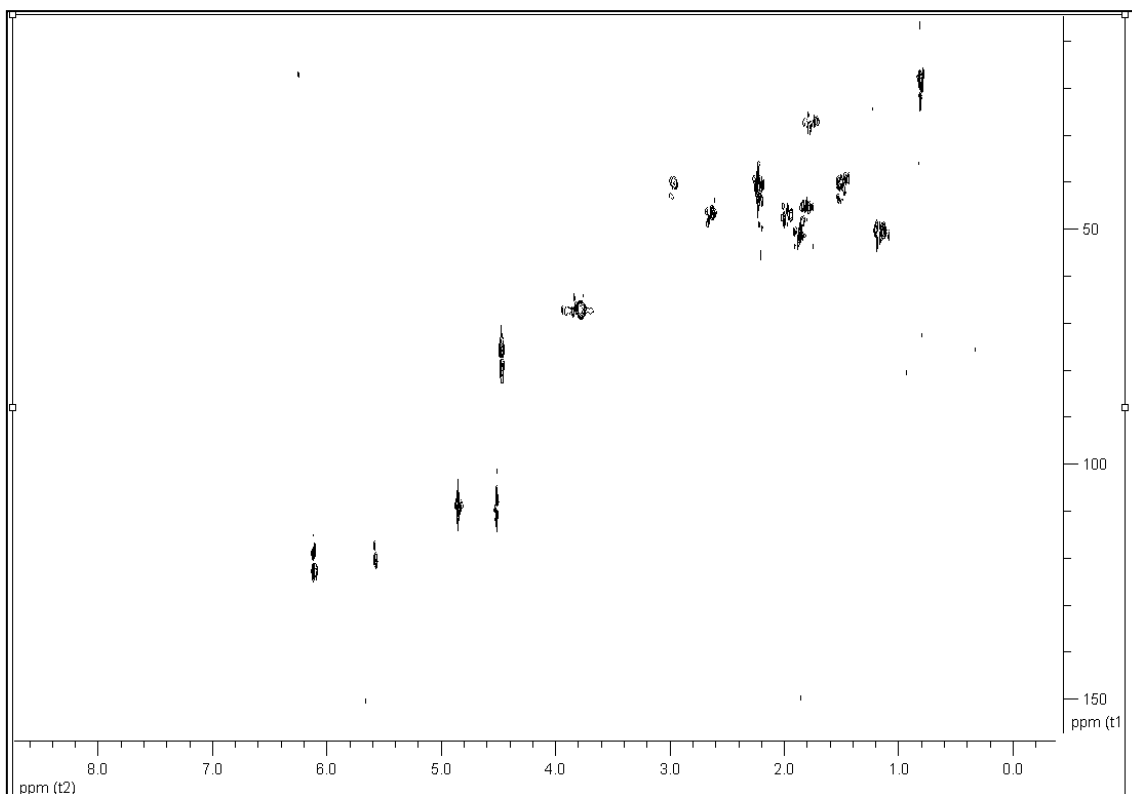
Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **2** (Εικ. 5) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή κορυφή σε δ 0.80, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε σε πρωτόνια ενός αλειφατικού μεθυλίου σε τεταρτοταγές άτομο άνθρακα.
- Δύο πολλαπλές κορυφές σε δ 3.80 και 4.48 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αποδόθηκαν στα πρωτόνια δύο οξυγονωμένων μεθινίων.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 4.85 και 4.52 αντίστοιχα, που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 6.11 και 5.58 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 5.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **2**.

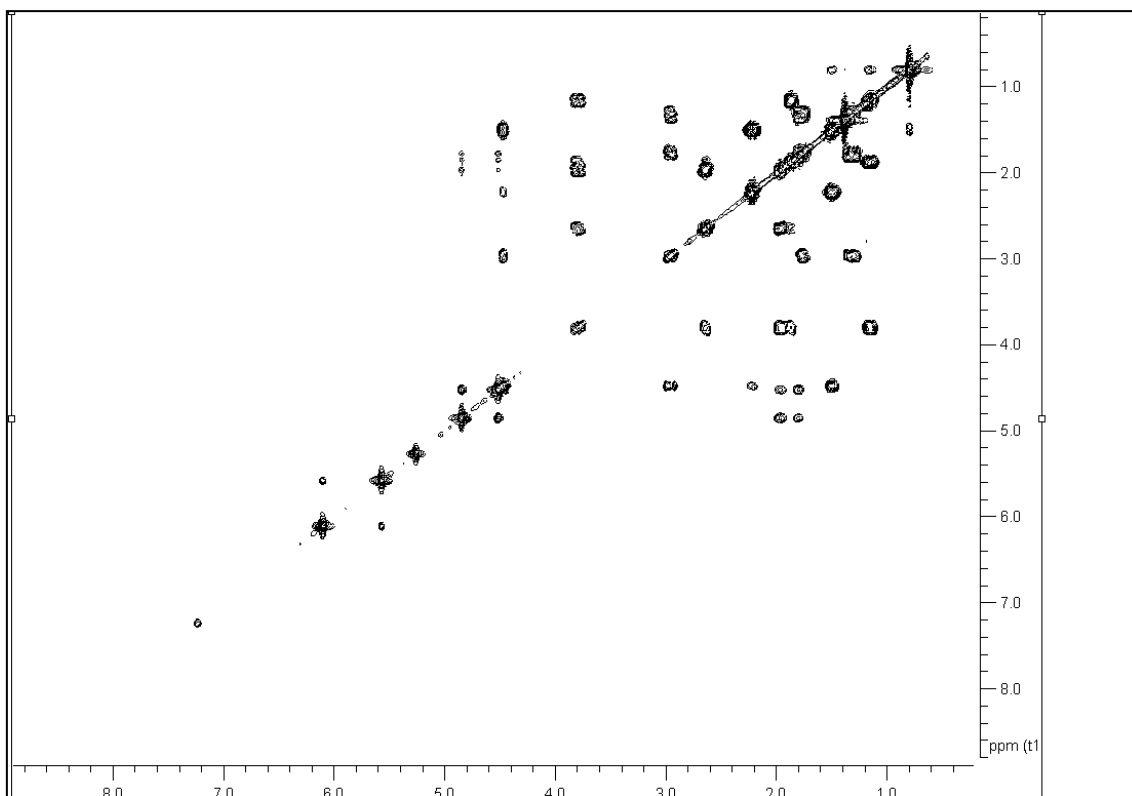
Κατόπιν λήψης του φάσματος HSQC-DEPT (Εικ. 6) επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνολικά ενός μεθυλίου, τεσσάρων μεθυλενίων, δύο εξωμεθυλενίων και τεσσάρων μεθινίων, δύο εκ των οποίων ήταν οξυγονωμένα. Με βάση το φάσμα HSQC-DEPT έγινε η απόδοση όλων των πρωτονίων στους αντίστοιχους άνθρακες.



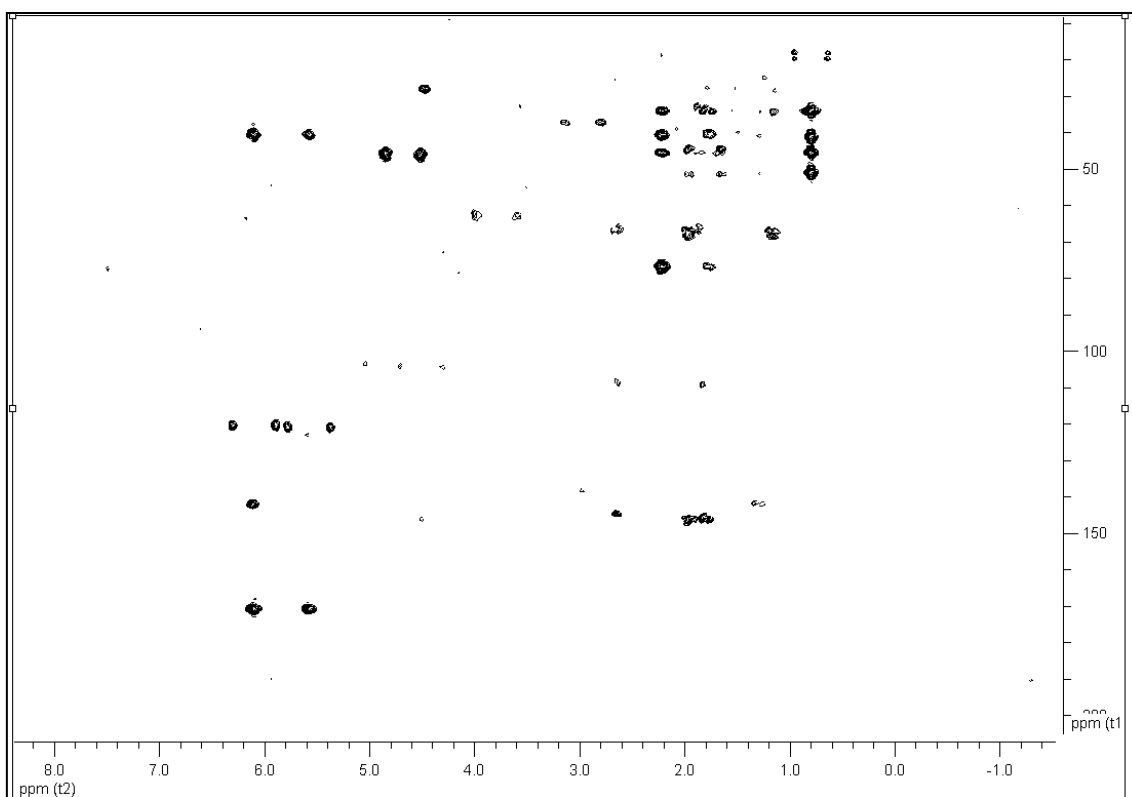
**Εικόνα 6.** Φάσμα HSQC-DEPT του μεταβολίτη **2**.

Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ. 7) μεταξύ των πρωτονίων H<sub>2</sub>-1/H-2, H-2/H<sub>2</sub>-3 όπως και των H-5/H<sub>2</sub>-6, H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8 και H-8/H<sub>2</sub>-9, καθόρισαν την αλληλουχία των C-1, C-2, C-3 και των C-5, C-6, C-7, C-8, C-9. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7. Με τη βοήθεια των συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν στο ετεροπυρηνικό φάσμα HMBC (Εικ. 8) προσδιορίστηκε πλήρως η θέση των ανθράκων και πρωτονίων στο μόριο, επιβεβαιώνοντας τον σκελετό ευδεσμανίου.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **2** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν ιβαλίνη (Kim *et al.* 2004).



Εικόνα 7. Φάσμα COSY του μεταβολίτη 2.



Εικόνα 8. Φάσμα HMBC του μεταβολίτη 2.

Η ιβαλίνη έχει απομονωθεί από τα παρακάτω είδη της οικογένειας Asteraceae: *Inula britannica* (Seca *et al.* 2015), *I. graveolens*, *I. anatolica* (Τορζυ *et al.* 1993), *I. royleana* (Bohlman *et al.* 1978), *Iva* spp. (Herz & Högenauer 1962), *Zaluzania triloba* (Romo de Vivar *et al.* 1967), *Geigeria* spp., *Polymnia laevigata* (Vogelzang *et al.* 1978), *Carpesium* spp. (Zhang *et al.* 2016), *Pulicaria undulata* (Hussien *et al.* 2016) και *Arnica angustifolia* (Schmidt & Willuhn 1999).

Για τον μεταβολίτη ιβαλίνη έχει αναφερθεί κυτταροτοξική (Τορζυ *et al.* 1993) και αντιογκογόνος δράση (van Aswegen & Wittliff 2009).

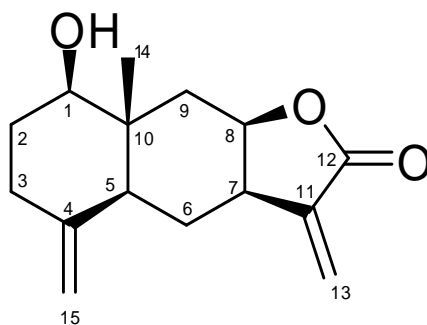
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **2** παρατίθενται στον Πίνακα 42.

**Πίνακας 42.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **2** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα, *J* σε Hz).

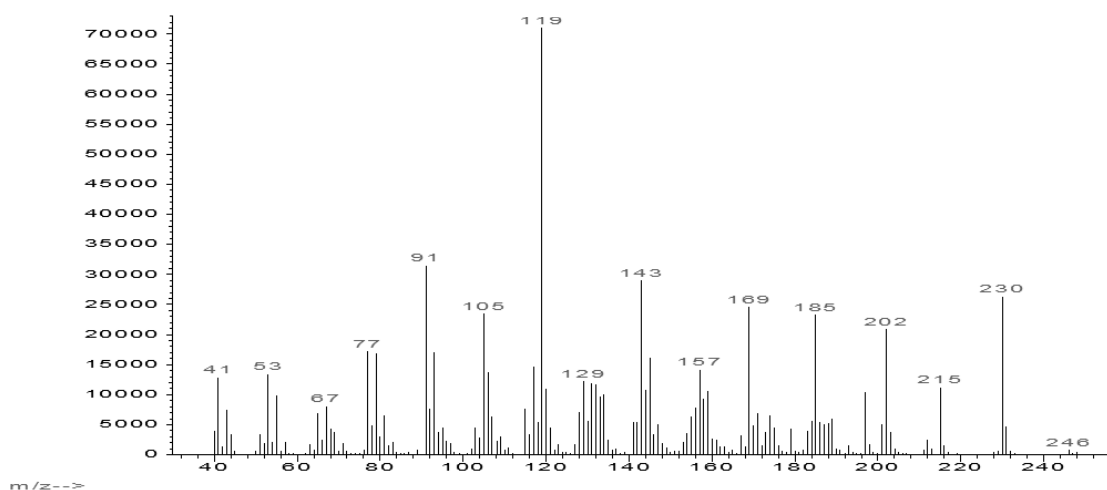
Θέση	Πειραματικά δεδομένα		Βιβλιογραφικά δεδομένα	
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
1	a 1.80 m b 1.16 t (11.7)	51.4	a 1.82 m b 1.19 t (11.7)	50.90
2	3.80 m	67.3	3.84 m	67.10
3	a 2.64 ddd (12.2, 5.0, 2,1) b 1.97 m	47.3	a 2.69 dd (12.3, 2.7) b 2.00 t (11.7)	46.31
4	-	145.0	-	145.98
5	1.79 m	45.4	1.82 m	45.64
6	a 1.75 m b 1.32 m	28.0	a 1.79 d (6.9) b 1.39 q	27.32
7	2.97 m	41.5	3.01	40.56
8	4.48 m	78.0	4.51 t-like	76.56
9	a 2.25 dd (15.6, 1.4) b 1.52 dd (15.6, 4.6)	41.0	a 2.27 dd (15.6) b 1.54 dd (15.3, 4.8)	41.17
10	-	33.7	-	33.91
11	-	142.0	-	141.91
12	-	170.6	-	170.46
13	a 6.11 s b 5.58 s	122.0	a 6.15 d (3.0) b 5.61 d (3.0)	120.44
14	0.80 s	18.5	0.85 s	18.74
15	a 4.85 s b 4.52 s	109.8	a 4.89 d-like b 4.57 d-like	109.35

### 3.3. Μεταβολίτης 3: Ασπεριλίνη

Ο μεταβολίτης **3** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως στερεό υπόλειμμα συνολικής μάζας 12,2 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **3** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.



Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **3** (Εικ. 9) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε *m/z* 248 ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> σε *m/z* 230.

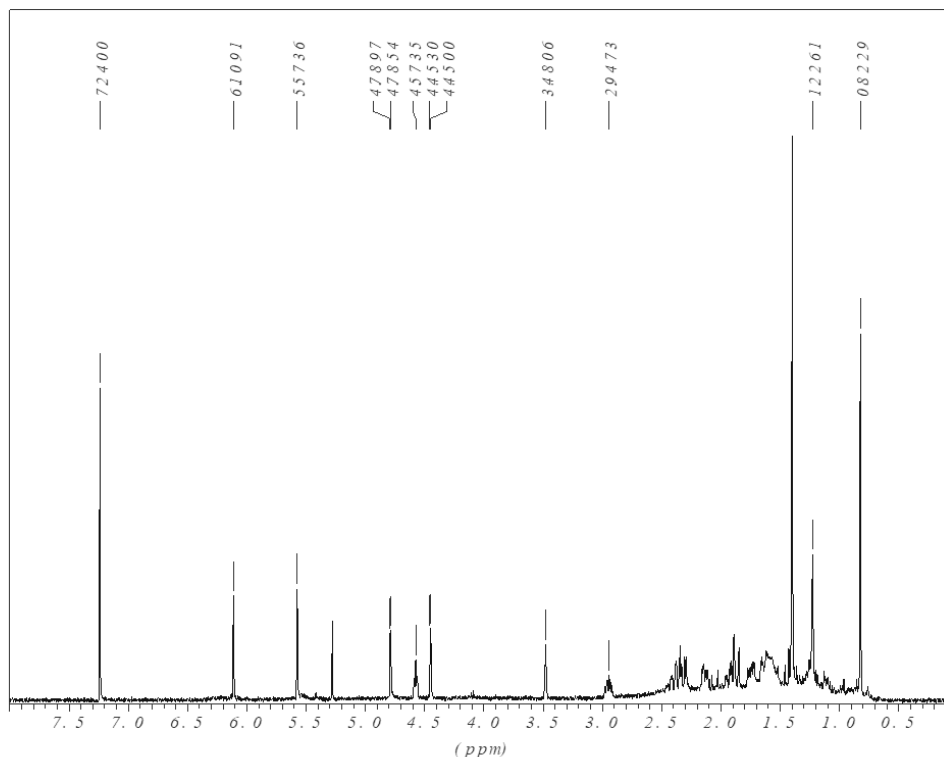


Εικόνα 9. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **3**.

Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **3** (Εικ. 10) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή κορυφή σε δ 0.82, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε σε πρωτόνια ενός αλειφατικού μεθυλίου σε τεταρτοταγές άτομο άνθρακα.
- Μία διπλή διπλών διπλών κορυφή σε δ 4.57 και μία πολλαπλή κορυφή σε δ 3.48 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η καθεμία και αποδόθηκαν στα πρωτόνια δύο οξυγονωμένων μεθινίων.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 4.78 και 4.50 αντίστοιχα, που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου.

- Δύο ευρείες απλές κορυφές σε δ 6.11 και 5.57 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 10.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **3**.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **3** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το δομικά ανάλογο του μεταβολίτη **2** και γνωστό φυσικό προϊόν ασπεριλίνη (Stojakowska *et al.* 2018).

Η ασπεριλίνη έχει απομονωθεί από εκπροσώπους της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα από τα είδη *Inula japonica* (Wang *et al.* 2014), *Telekia speciosa* (Stojakowska *et al.* 2018), *Iva angustifolia* (Herz *et al.* 1967) και *Iva asperifolia* (Herz & Viswanathan 1963).

Σε *in vivo* πειράματα ο μεταβολίτης ασπεριλίνη έδειξε προοξειδωτικές ιδιότητες, ενώ επιπλέον προκάλεσε αύξηση της δράσης της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης (Jodynis-Liebert *et al.* 2000).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **3** παρατίθενται στον Πίνακα 43.

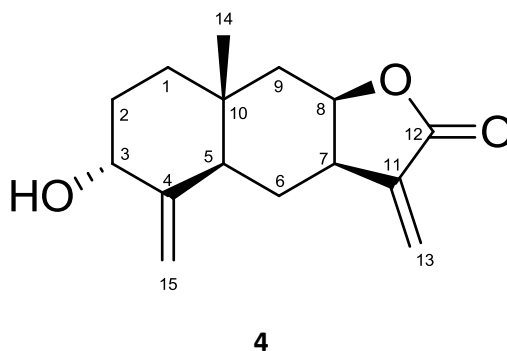


**Πίνακας 43.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **3** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα,  $J$  σε Hz).

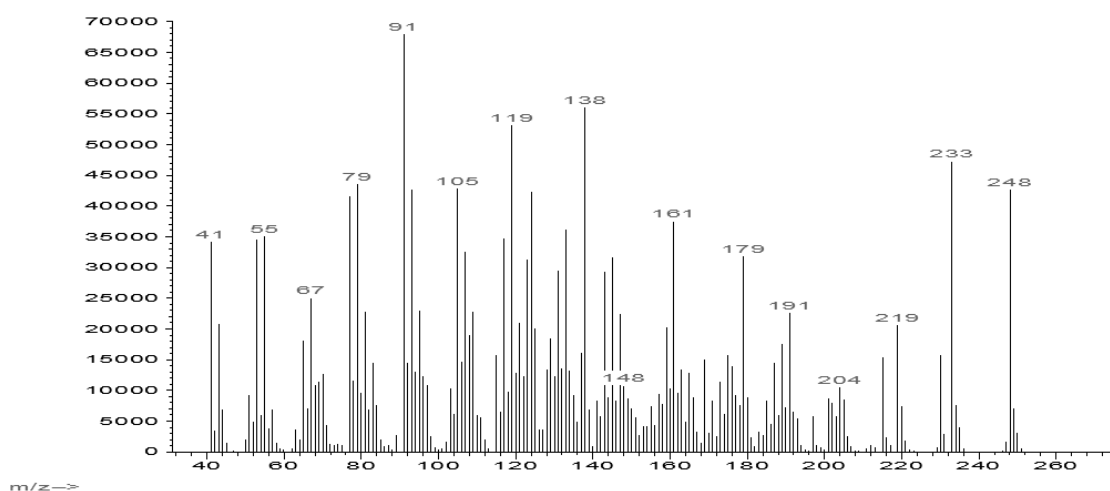
Θέση	Πειραματικά δεδομένα	Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_H$	$\delta_H$
1	3.48 m	3.40 dd (11.6, 4.5)
7	2.95 m	2.95 m
8	4.57 ddd (5.0, 5.0, 1.9)	4.55 ddd (4.9, 4.9, 1.8)
13	a 6.11 brs b 5.57 brs	a 6.14 d (1.3) b 5.60 d (1.0)
14	0.82 s	0.80 s
15	a 4.78 d (1.5) b 4.50 d (1.5)	a 4.82 b 4.52

### 3.4. Μεταβολίτης 4: Ισοτελεκίνη

Ο μεταβολίτης **4** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως ελαιώδες υπόλειμμα συνολικής μάζας 26,4 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **4** οδήγησε στον μοριακό τύπο  $C_{15}H_{20}O_3$ .



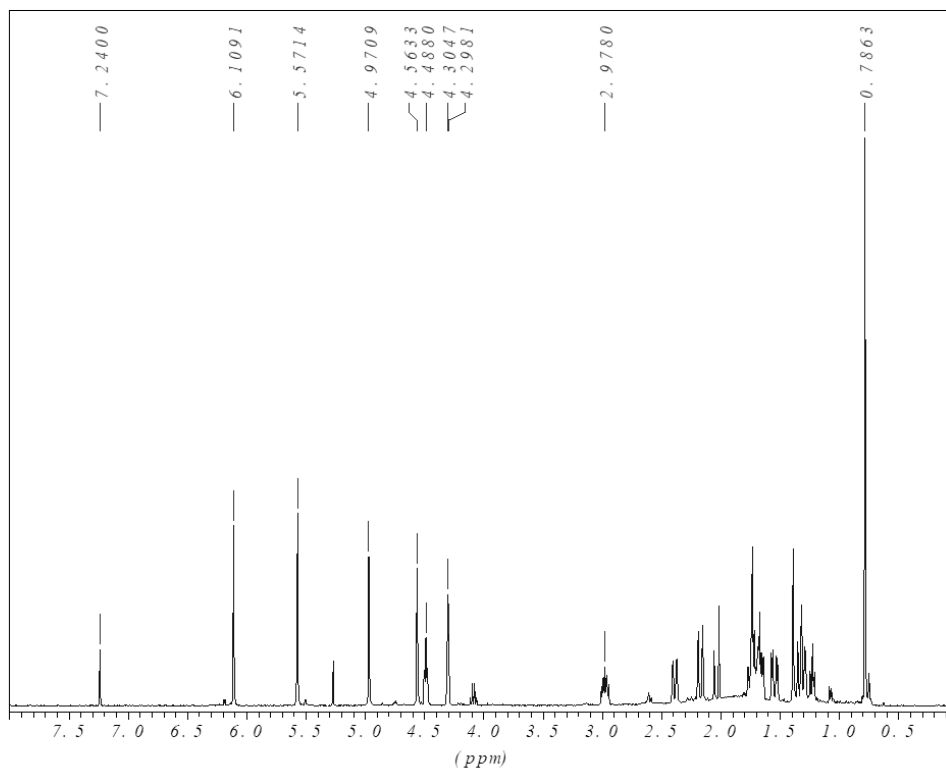
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **4** (Εικ. 11) εμφάνισε μοριακό ιόν  $[M]^+$  σε  $m/z$  248.



Εικόνα 11. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **4**.

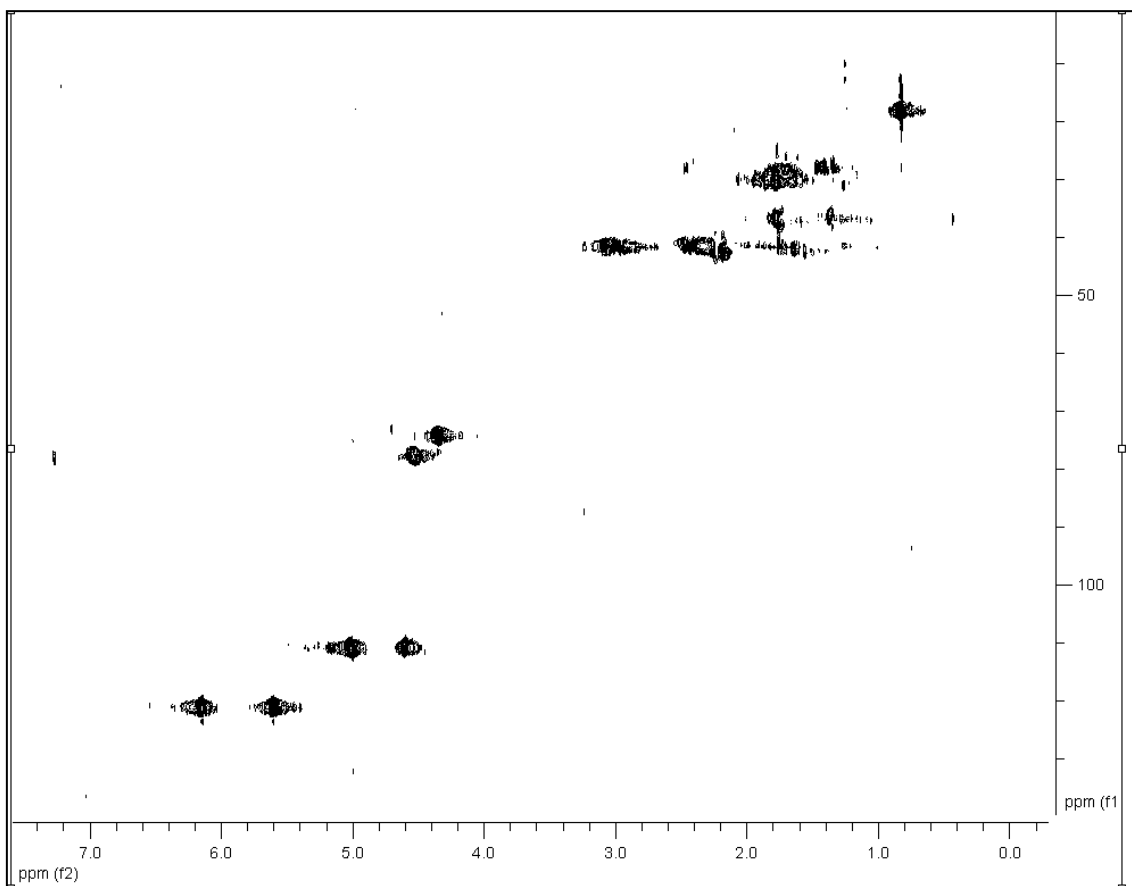
Στο φάσμα  $^1H$ -NMR του μεταβολίτη **4** (Εικ. 12) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή κορυφή σε  $\delta$  0.79, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε σε πρωτόνια ενός αλειφατικού μεθυλίου σε τεταρτοταγές άτομο άνθρακα.
- Δύο πολλαπλές κορυφές σε  $\delta$  4.30 και 4.49 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η καθεμία και αποδόθηκαν στα πρωτόνια δύο οξυγονωμένων μεθινίων.
- Δύο απλές κορυφές σε  $\delta$  4.97 και 4.56, που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου.
- Δύο ευρείες απλές κορυφές σε  $\delta$  6.11 και 5.57 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



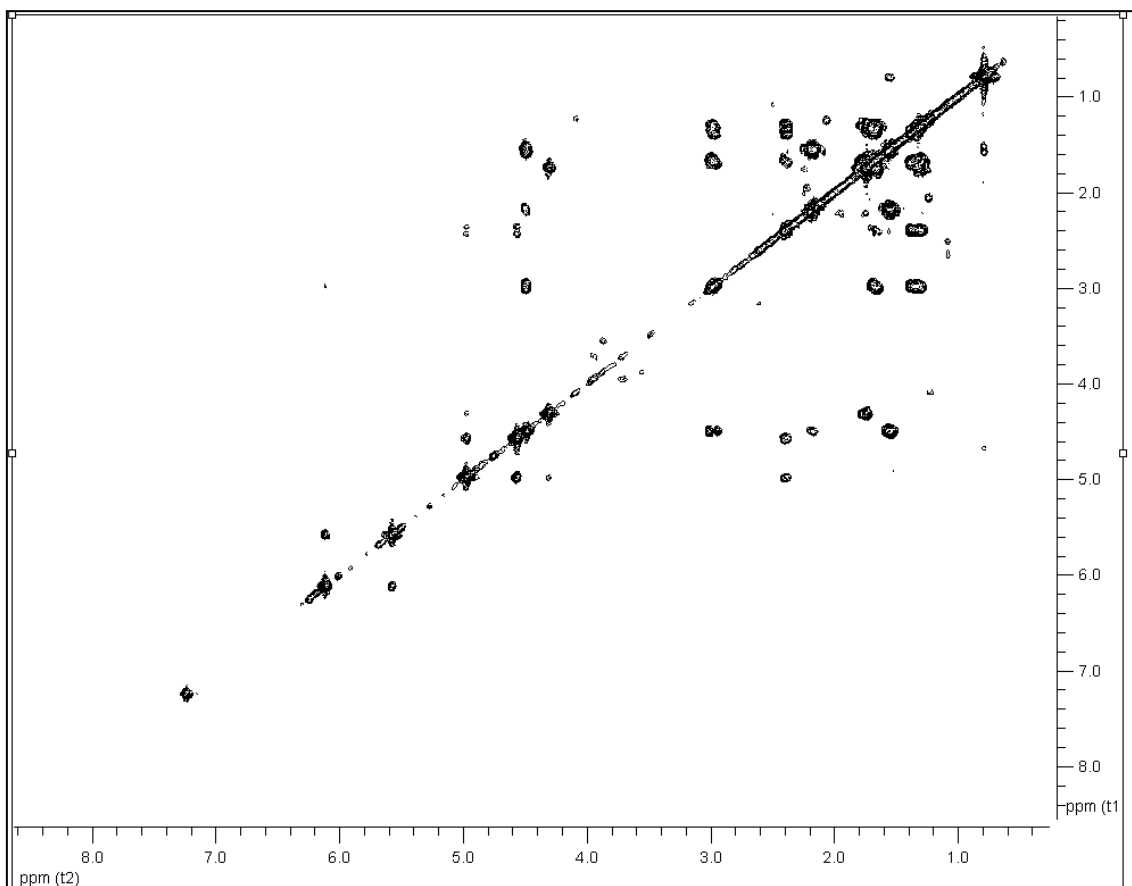
**Εικόνα 12.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **4**.

Κατόπιν λήψης του φάσματος HSQC-DEPT (Εικ. 13) επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνολικά ενός μεθυλίου, τεσσάρων μεθυλενίων, δύο εξωμεθυλενίων και τεσσάρων μεθινίων, δύο εκ των οποίων ήταν οξυγονωμένα. Με βάση το φάσμα HSQC-DEPT έγινε η απόδοση όλων των πρωτονίων στους αντίστοιχους άνθρακες.



**Εικόνα 13.** Φάσμα HSQC του μεταβολίτη 4.

Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ 14) μεταξύ των πρωτονίων H<sub>2</sub>-1/H<sub>2</sub>-2, H<sub>2</sub>-2/H-3, όπως και των H-5/H<sub>2</sub>-6, H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8 και H-8/H<sub>2</sub>-9, καθόρισαν την αλληλουχία των C-1, C-2, C-3 και των C-5, C-6, C-7, C-8, C-9. Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7 ενώ τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-15 είχαν συσχέτιση με το οξυγονωμένο μεθινικό πρωτόνιο (H-3) και το πρωτόνιο H-5.



**Εικόνα 14.** Φάσμα COSY του μεταβολίτη **4**

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **4** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το ισομερές θέσης του μεταβολίτη **2** και γνωστό φυσικό προϊόν ιστελεκίνη (Miller & Behare 1974).

Η ιστελεκίνη έχει απομονωθεί από εκπροσώπους της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα από τα είδη *Inula racemosa* (Wang *et al.* 2014), *Telekia speciosa* (Benešova *et al.* 1961) και *Carpesium abrotanoides* (Liu *et al.* 2014).

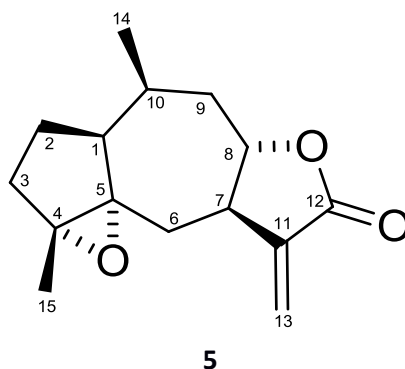
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **4** παρατίθενται στον Πίνακα 44, όπου για πρώτη φορά γίνεται απόδοση των χημικών μετατοπίσεων των πρωτονιωμένων ατόμων άνθρακα.

**Πίνακας 44.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **4** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα, *J* σε Hz).

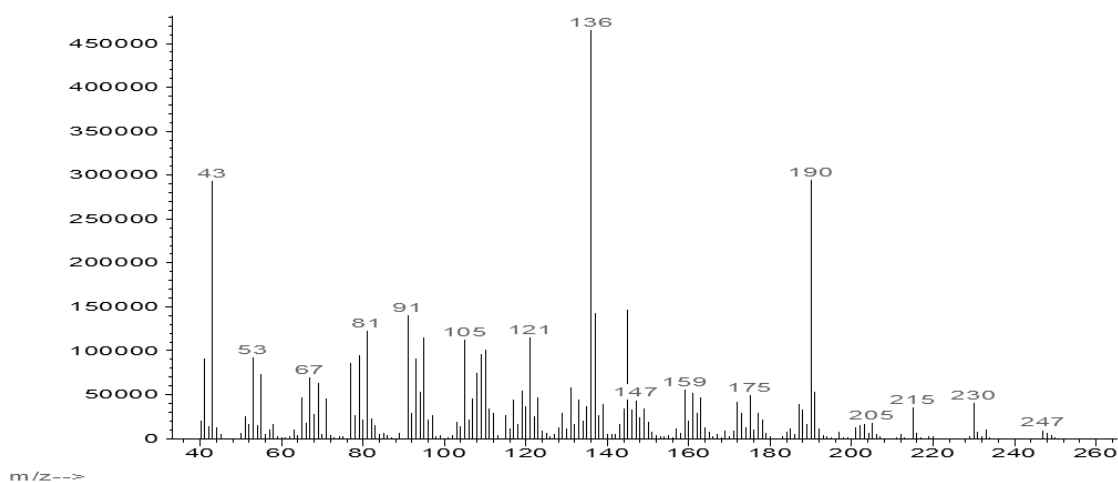
Θέση	Πειραματικά δεδομένα		Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	1.74 m	29.2	0.7-3.0 m
2	a 1.75 m b 1.37 m	35.8	0.7-3.0 m
3	4.30 m	74.5	4.30 m
5	2.38 dd (12.5, 1.4)	41.3	0.7-3.0 m
6	a 1.68 m b 1.33 m	27.2	0.7-3.0 m
7	2.97 m	42	0.7-3.0 m
8	4.49 m	78.2	4.48 m
9	a 2.17 br d (15.4) b 1.55 dd (15.6, 4.6)	42.5	0.7-3.0 m
13	a 6.11 s b 5.57 s	121.4	a 6.10 m b 5.57 m
14	0.79 s	18.5	0.79
15	a 4.97 s b 4.56 s	111.3	a 4.97 m b 4.56 m

### 3.5. Μεταβολίτης 5: 4α,5α-εποξυ-10α,14Η-1-επι-ινουβισκολίδιο

Ο μεταβολίτης **5** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως ελαιώδες υπόλειμμα συνολικής μάζας 1051,3 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **5** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.



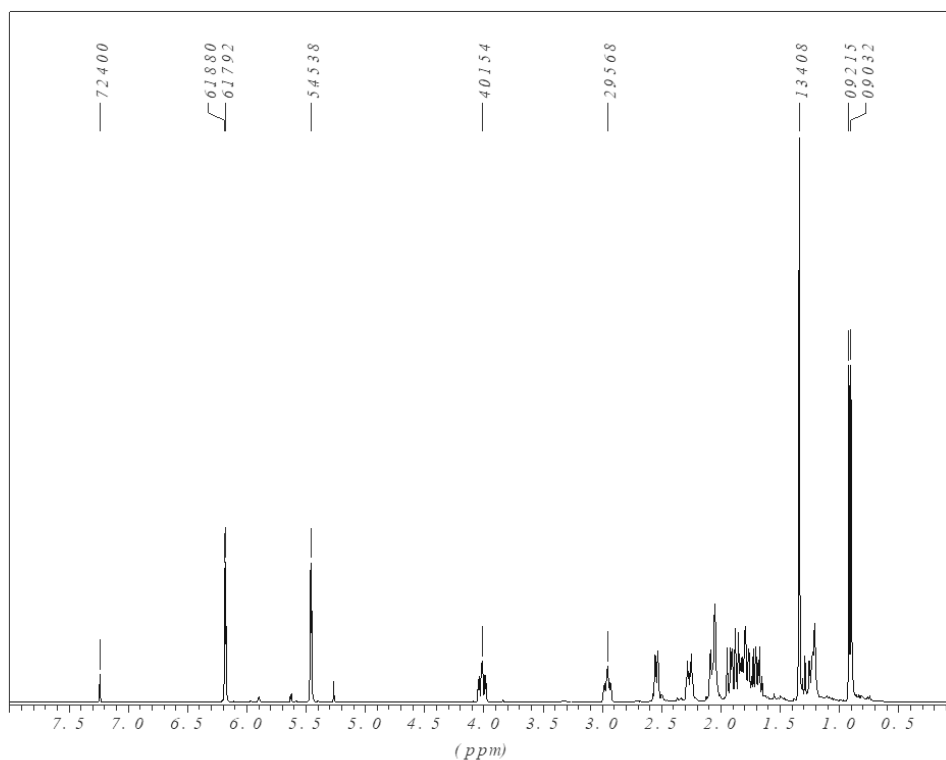
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **5** (Εικ. 15) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε *m/z* 248 και θραύσμα [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> σε *m/z* 230.



Εικόνα 15. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **5**.

Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **5** (Εικ. 16) παρατηρήθηκαν:

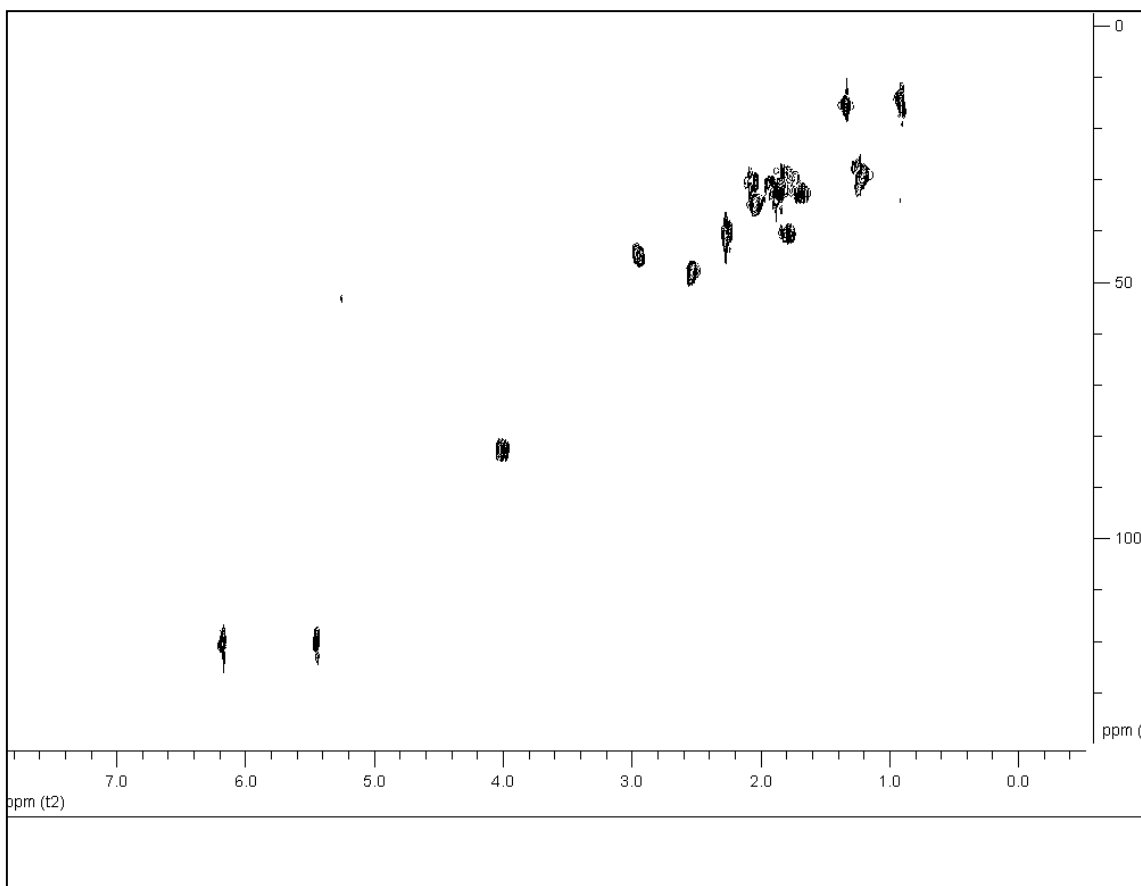
- Μία απλή και μία διπλή κορυφή σε δ 1.34 και 0.91, αντίστοιχα, που ολοκλήρωναν για τρία πρωτόνια η κάθε μία και αποδόθηκαν στα πρωτόνια δύο αλειφατικών μεθυλιών σε τεταρτοταγές και τριτοταγές άτομο άνθρακα αντίστοιχα.
- Μία διπλή διπλών διπλών κορυφή σε δ 4.01 που ολοκλήρωνε για ένα πρωτόνιο και αποδόθηκε στο πρωτόνιο ενός οξυγονωμένου μεθινίου.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 6.18 και 5.45 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 16.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη 5.

Κατόπιν λήψης του φάσματος HSQC-DEPT (Εικ. 17) επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνολικά δύο μεθυλίων, τεσσάρων μεθυλενίων, ενός εξωμεθυλενίου και τεσσάρων μεθινίων, ένα εκ των οποίων ήταν οξυγονωμένο. Με βάση το φάσμα HSQC-DEPT έγινε η απόδοση όλων των πρωτονίων στους αντίστοιχους άνθρακες.

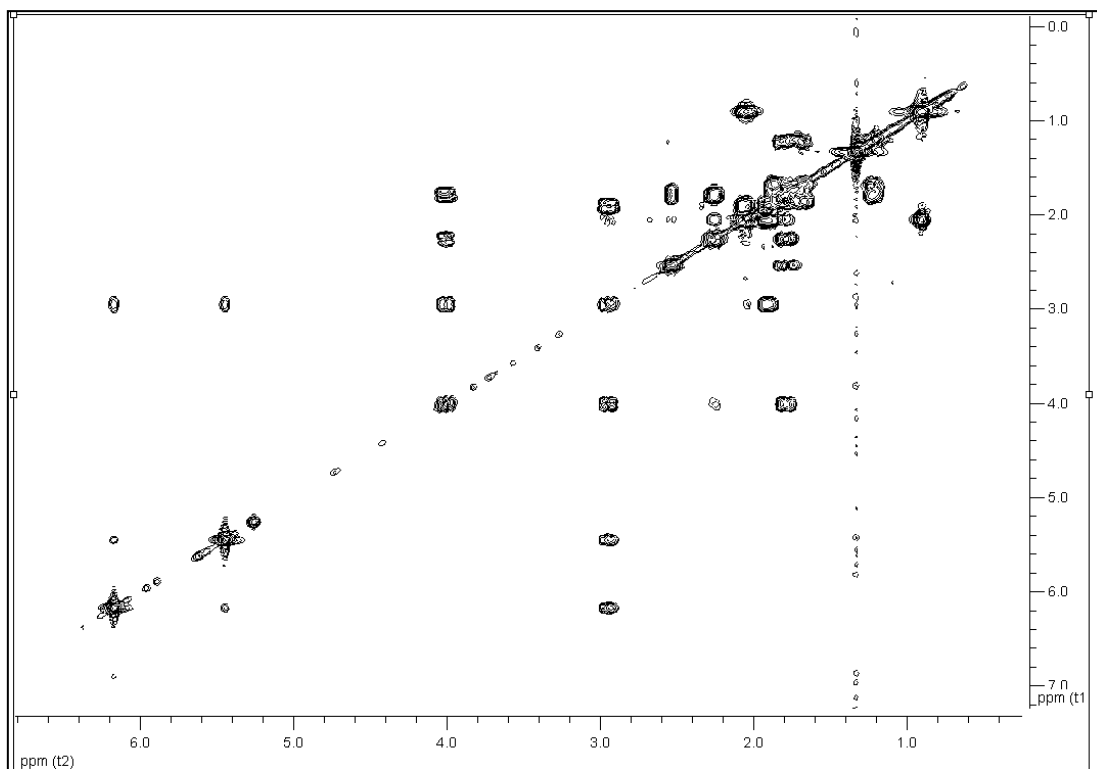




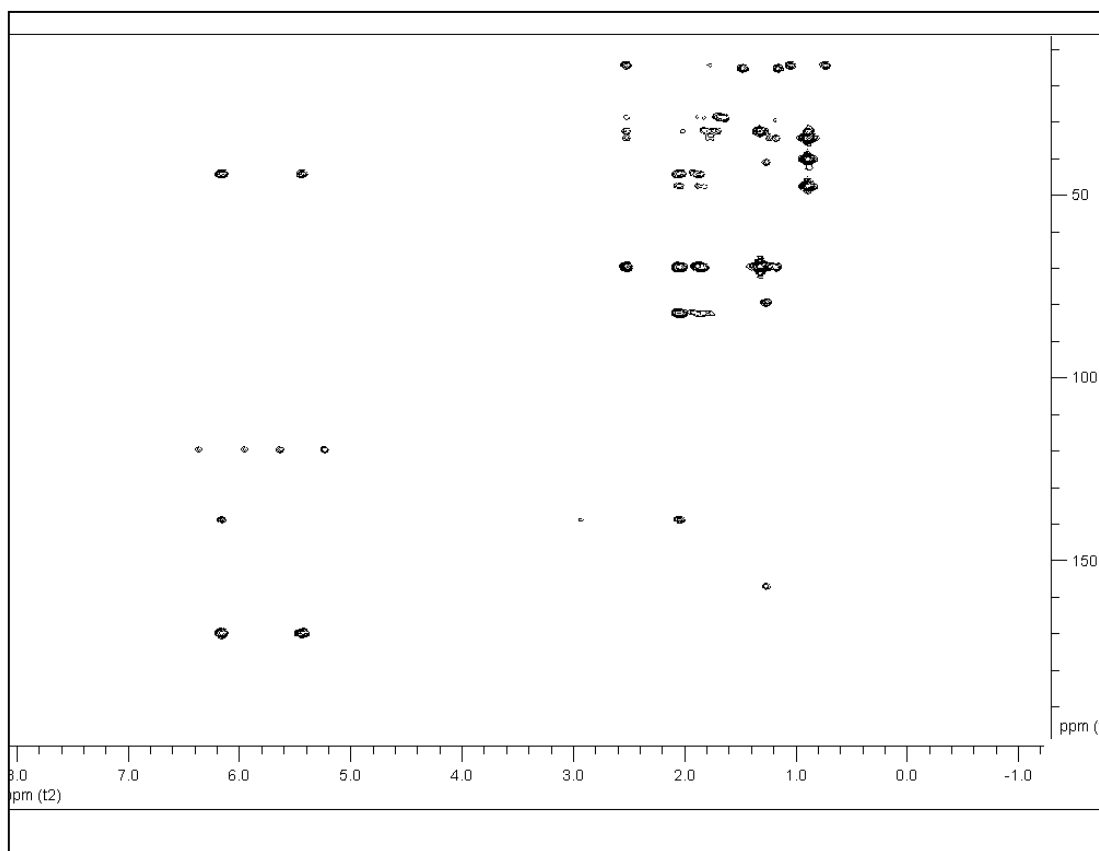
**Εικόνα 17.** Φάσμα HSQC-DEPT του μεταβολίτη 5.

Ο βαθμός ακορεστότητας υπολογίστηκε σε R=6, οπότε λαμβάνοντας υπόψιν τον λακτονικό δακτύλιο και το εξωμεθυλένιο, ο μεταβολίτης 5 θα έπρεπε να διαθέτει άλλους τρεις δακτυλίους.

Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ 18) μεταξύ των πρωτονίων H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8, H-8/H<sub>2</sub>-9, H<sub>2</sub>-9/H-10, H-10/H<sub>3</sub>-14, όπως και των H-10/H-1, H-1/H<sub>2</sub>-2, H<sub>2</sub>-2/H<sub>2</sub>-3 καθόρισαν την αλληλουχία των C-6, C-7, C-8, C-9, C-10 και των C-1, C-2, C-3. Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7. Με τη βοήθεια των συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν στο ετεροπυρηνικό φάσμα HMBC (Εικ. 19) προσδιορίστηκε πλήρως η θέση των ανθράκων και πρωτονίων στο μόριο, επιβεβαιώνοντας τον σκελετό γουαϊανίου.



**Εικόνα 18.** Φάσμα COSY του μεταβολίτη 5.



**Εικόνα 19.** Φάσμα HMBC του μεταβολίτη 5.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **5** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν 4α,5α-εποξυ-10α,14Η-1-επι-ινουβισκολίδιο (Mossa *et al.* 1997).

Το 4α,5α-εποξυ-10α,14Η-1-επι-ινουβισκολίδιο συνιστά τον κύριο μεταβολίτη της *I. subfloccosa*. Παλαιότερα έχει απομονωθεί από εκπροσώπους της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα από τα είδη: *Inula falconeri* (Seca *et al.* 2014), *I. anatolica* (Torçu & Öksüz. 1990), *I. helenium* (Vajs *et al.* 1989), *Pentanema divaricatum* (Momen-Roknabadi *et al.* 2008), *Carpesium macrocephalum* (Xie *et al.* 2015) και *Pulicaria undulata* (Aberkane *et al.* 2007).

Ο συγκεκριμένος μεταβολίτης έχει δείξει αντιφλεγμονώδη (Cheng *et al.* 2011) και ισχυρή αντιμικροβιακή δράση (Momen-Roknabadi *et al.* 2008).

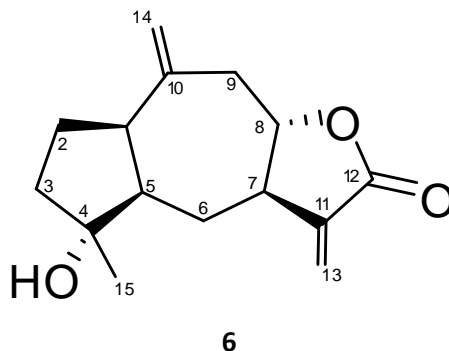
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **5** παρατίθενται στον Πίνακα 45.

**Πίνακας 45.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **5** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα,  $J$  σε Hz).

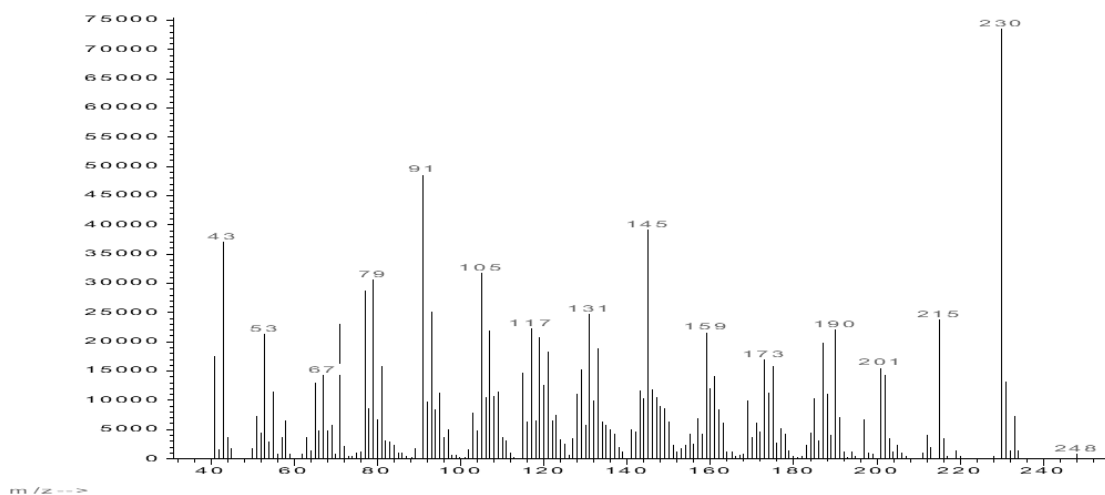
Θέση	Πειραματικά δεδομένα		Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_C$
1	2.53 d (8.5)	48.1	47.7 d
2	a 1.77 m b 1.21 m	29.6	30.6 t
3	a 1.86 m b 1.69 m	31.9	32.7 t
4	-	69.8	69.9 s
5	-	69.8	69.7 s
6	a 2.04 m b 1.93 m	30.6	29.0 t
7	2.96 ddd (11.8, 2.3, 2.3)	44.5	44.4 d
8	4.01 ddd (9.9, 3.8, 3.8)	82.1	82.6 d
9	a 2.25 ddd (13.2, 7.8, 4.0) b 1.79 m	40.0	40.4 t
10	2.06 m	34.1	34.6 d
11	-	138.8	139.1 s
12	-	169.4	170.0 s
13	a 6.18 d (3.2) b 5.45 d (3.2)	119.9	118.9 t
14	0.91 d (7.5)	14.7	14.7 q
15	1.34 s	15.7	15.6 q

### 3.6. Μεταβολίτης 6: 1-επι-ινουβισκολίδιο

Ο μεταβολίτης **6** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως ελαιώδες υπόλειμμα συνολικής μάζας 7 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **6** οδήγησε στον μοριακό τύπο  $C_{15}H_{20}O_3$ .



Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **6** (Εικ. 20) εμφάνισε μοριακό ιόν  $[M]^+$  σε  $m/z$  248 ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα  $[M-H_2O]^+$  σε  $m/z$  230.

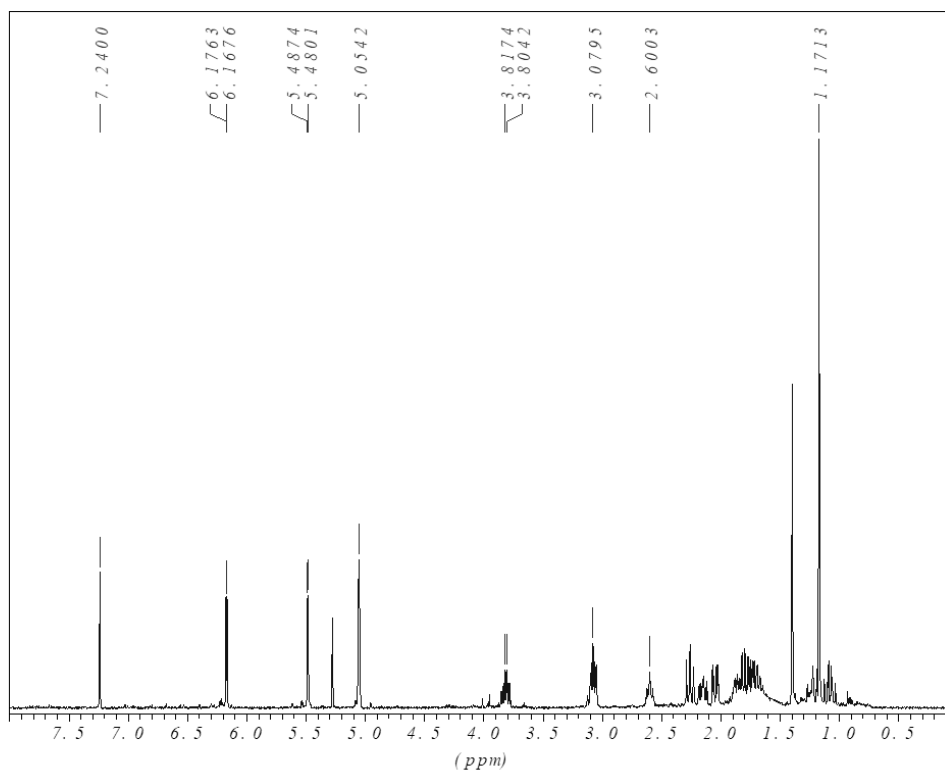


**Εικόνα 20.** Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **6**.

Στο φάσμα  $^1H$  NMR του μεταβολίτη **6** (Εικ. 21) παρατηρήθηκαν:

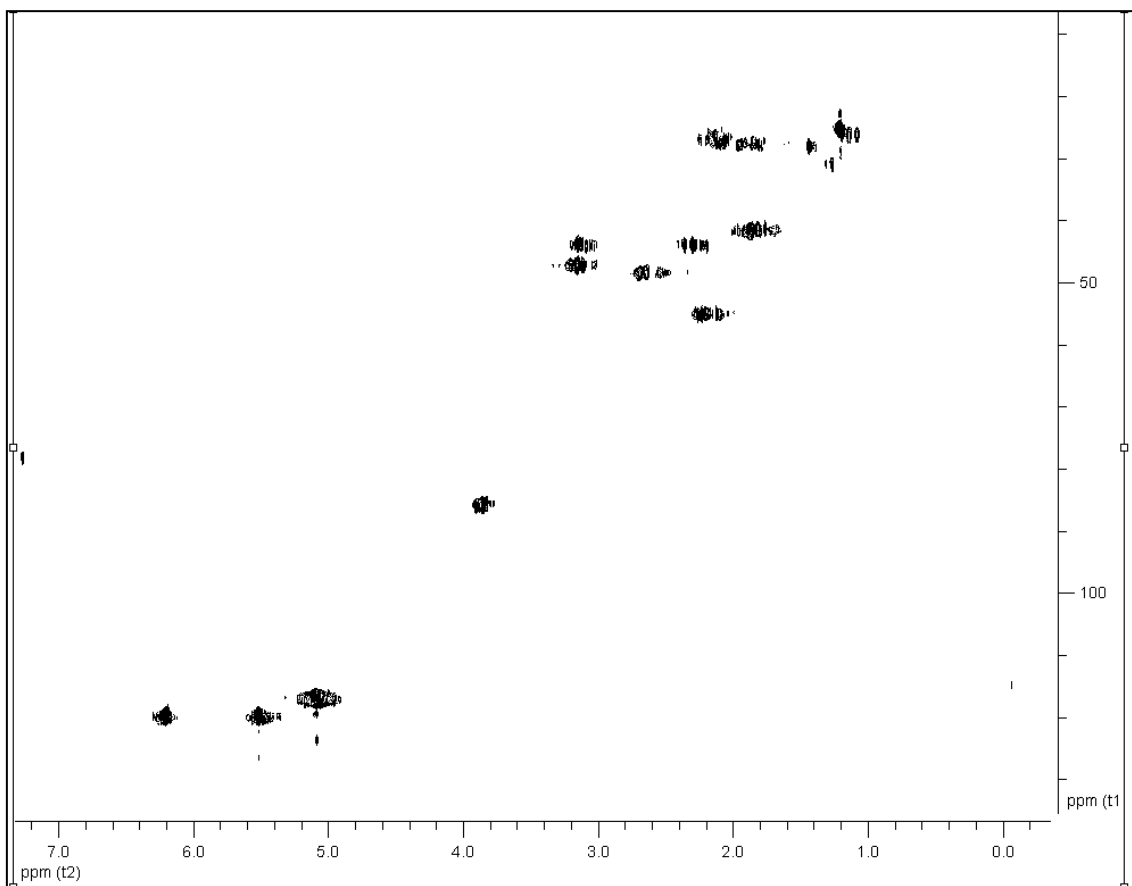
- Μία απλή κορυφή σε περιοχή υψηλού πεδίου, σε  $\delta$  1.17, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε στα πρωτόνια μεθυλίου σε τεταρτοταγή άνθρακα.
- Μία πολλαπλή κορυφή σε  $\delta$  3.81 που ολοκλήρωνε για ένα πρωτόνιο και αποδόθηκε στο πρωτόνιο οξυγονωμένου μεθινίου.
- Στην ολεφινική περιοχή μία ευρεία απλή κορυφή σε  $\delta$  5.05 που ολοκλήρωνε για δύο πρωτόνια και αντιστοιχούσε στα πρωτόνια εξωμεθυλενίου.

- Δύο διπλές κορυφές σε  $\delta$  6.17 και 5.48 αντίστοιχα, που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



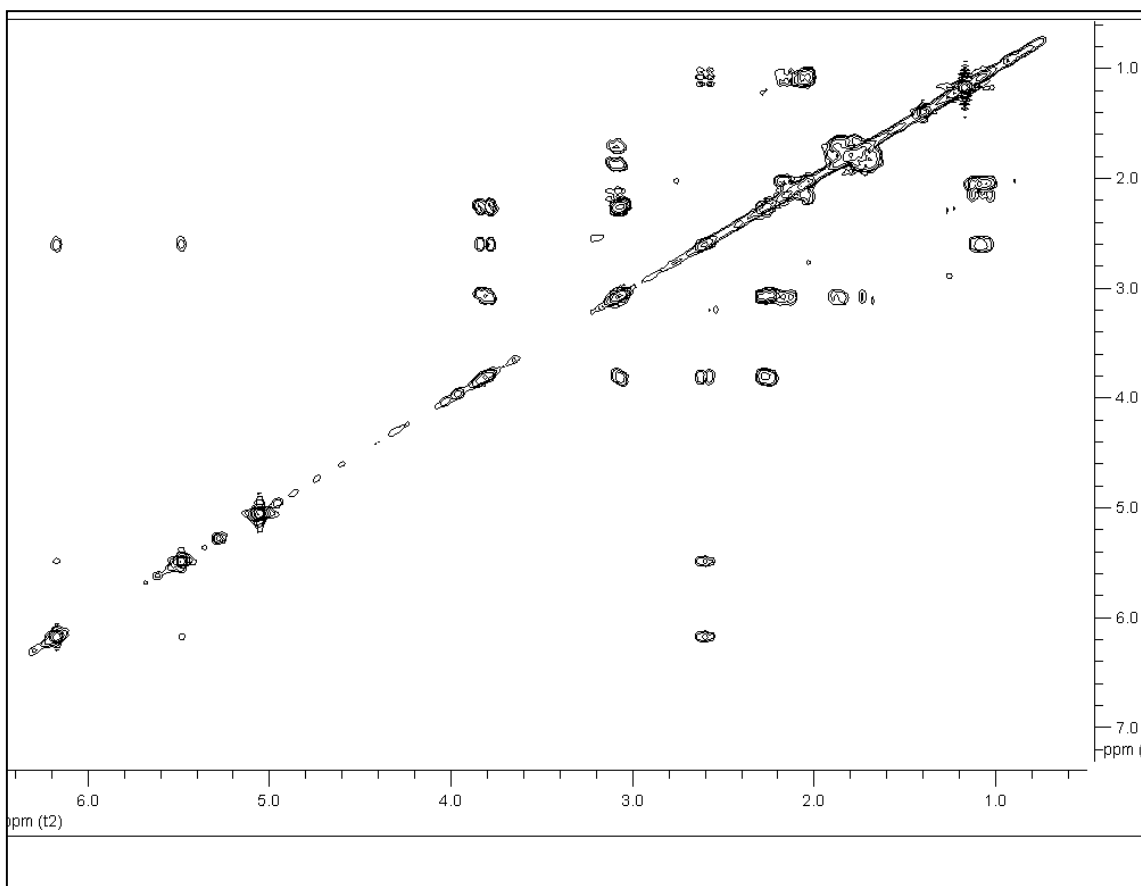
**Εικόνα 21.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του μεταβολίτη **6**.

Κατόπιν λήψης του φάσματος HSQC-DEPT (Εικ. 22) επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνολικά ενός μεθυλίου, τεσσάρων μεθυλενίων, δύο εξωμεθυλενίων και τεσσάρων μεθινίων, εκ των οποίων το ένα ήταν οξυγονωμένο. Με βάση το φάσμα HSQC-DEPT έγινε η απόδοση όλων των πρωτονίων στους αντίστοιχους άνθρακες.



**Εικόνα 22.** Φάσμα HSQC-DEPT του μεταβολίτη **6**.

Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ. 23) μεταξύ των πρωτονίων H-1/H<sub>2</sub>-2, H<sub>2</sub>-2/H<sub>2</sub>-3, όπως και των H-5/H<sub>2</sub>-6, H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8 και H-8/H<sub>2</sub>-9, καθόρισαν την αλληλουχία των C-1, C-2, C-3, των C-5, C-6, C-7 και των C-8, C-9. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7.



**Εικόνα 23.** Φάσμα COSY του μεταβολίτη **6**.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **6** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν 1-επι-ινουβισκολίδιο (Rustaiyan *et al.* 1987).

Η παρουσία του 1-επι-ινουβισκολιδίου έχει αναφερθεί σε εκπροσώπους της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα στα είδη: *Inula anatolica* (Wang *et al.* 2014), *Dittrichia viscosa* (Rustaiyan *et al.* 1987), *Pulicaria undulata* (Hegazy *et al.* 2015), *Telekia speciosa* (Stojakowska *et al.* 2015) και *Carpesium abrotanoides* (Liu *et al.* 2014)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **6** παρατίθενται στον Πίνακα 46.

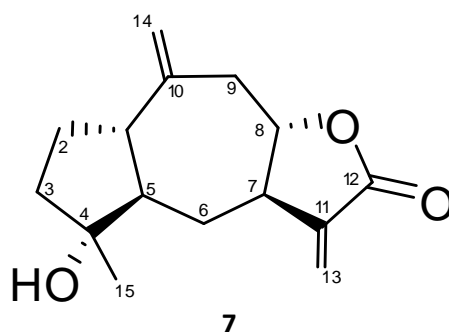


**Πίνακας 46.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **6** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα,  $J$  σε Hz).

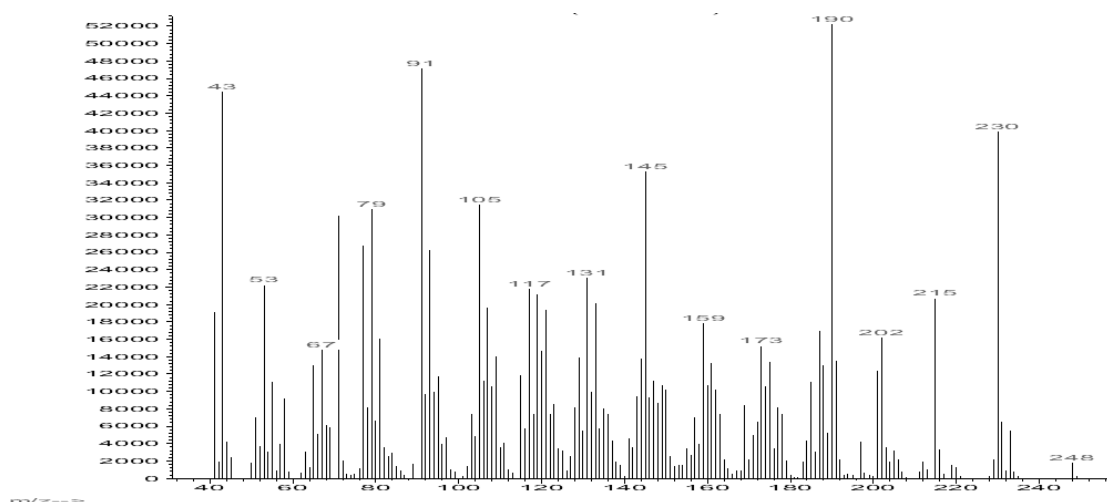
Θέση	Πειραματικά δεδομένα		Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$
1	3.08 m	46.4	3.13 ddd (10, 9, 9)
2	a 1.88 m b 1.71 m	26.7	a 1.90 m b 1.75 m
3	a 1.78 m b 1.78 m	40.7	a 1.83 m b 1.83 m
5	2.16 m	55.2	2.18 ddd (13, 10, 5)
6	a 2.04 m b 1.10 m	26.8	a 2.08 ddd (14, 5) b 1.13 ddd (14, 13, 9)
7	2.60 m	48.6	2.64 m
8	3.81 m	85.1	3.84 ddd (10, 10, 5)
9	a 3.08 m b 2.27 dd (11.8, 11.8)	43.2	a 3.11 dd (12, 5) b 2.29 dd (12, 10)
13	a 6.17 d (3.2) b 5.48 d (3.2)	120.3	a 6.20 d (3.5) b 5.50 d (3)
14	a 5.05 s b 5.05 s	118.0	5.08 brs
15	1.17 s	25.4	1.20 s

### 3.7. Μεταβολίτης 7: Ινουβισκολίδιο

Ο μεταβολίτης **7** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως ελαιώδες υπόλειμμα συνολικής μάζας 2,3 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **7** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.



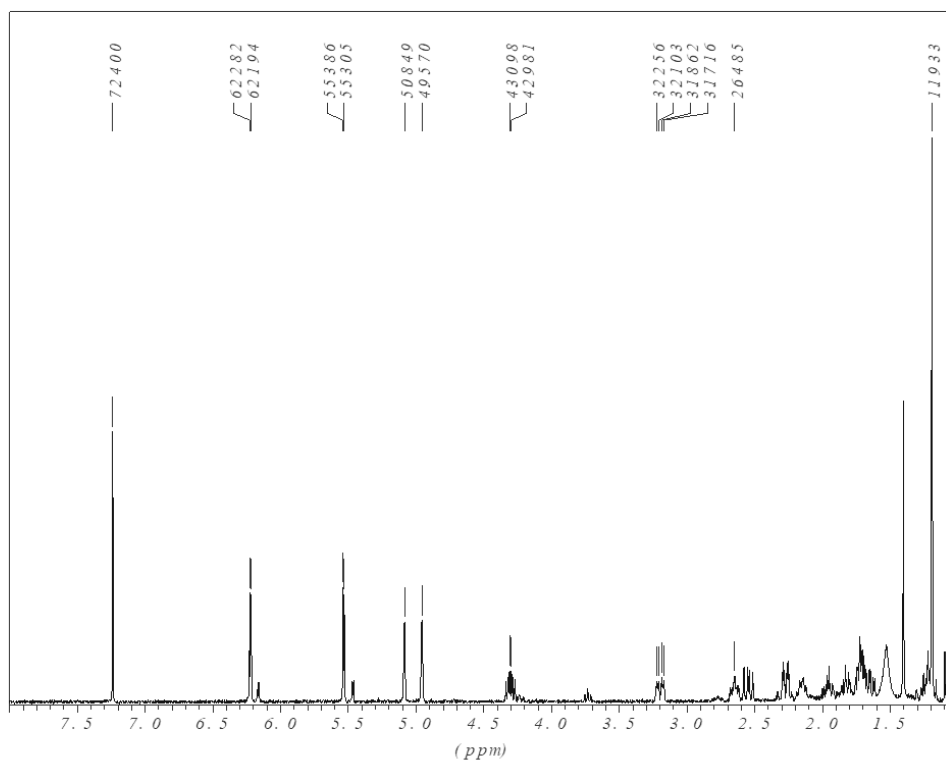
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **7** (Εικ. 24) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε *m/z* 248 ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> σε *m/z* 230.



Εικόνα 24. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **7**.

Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **7** (Εικ. 25) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή κορυφή σε δ 1.19, η οποία ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε στα πρωτόνια μεθυλίου σε τεταρτοταγή άνθρακα.
- Μία διπλή διπλών διπλών κορυφή σε δ 4.30 που ολοκλήρωνε για ένα πρωτόνιο και αποδόθηκε στο πρωτόνιο οξυγονωμένου μεθινίου.
- Στην ολεφινική περιοχή δύο ευρείες απλές κορυφές σε δ 5.08 και 4.96 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν σε πρωτόνια εξωμεθυλενίου.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 6.22 και 5.53 αντίστοιχα, που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 25.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **7**.

Ο μεταβολίτης **7** εμφάνισε παρόμοια φασματοσκοπικά δεδομένα με τον μεταβολίτη **6**. Η κυριότερη διαφορά εντοπίστηκε στις χημικές μετατοπίσεις των εξωμεθυλενικών πρωτονίων  $\text{H}_2-14$ .

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **7** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το επιμερές του μεταβολίτη **6** στον C-1 και γνωστό φυσικό προϊόν ινουβισκολίδιο (Zdero *et al.* 1987).

Το ινουβισκολίδιο έχει απομονωθεί από αρκετά είδη *Inula*: *I. huphensis*, *I. falconeri*, *I. racemosa*, *I. hookeri*, *I. carpa* και *I. viscosa* (Seca *et al.* 2015), όπως επίσης και από άλλα είδη της οικογένειας Asteraceae και συγκεκριμένα από τα *Telekia speciosa* (Stojakowska *et al.* 2018), *Cremanthodium potaninii* (Yang *et al.* 2015), *Bedfordia arborescens* (Zdero *et al.* 1987), *Gnephosis brevifolia* (Jakupovic *et al.* 1988), *Helichrysum dasyanthum* (Jakupovic *et al.* 1989), *Jasonia candicans* (Ahmed & Mahmmoud, 1988), *Stevia ovata* (Calderon *et al.* 1987), *Vicoa pentanema* (Mossa *et al.* 1997) και *Carpesium faberi* (Yang 2016).

Για το ινουβισκολίδιο αναφέρεται ότι έχει αξιόλογη δράση στην αναστολή παραγωγής ελαστάσης ανθρώπινων λευκοκυττάρων (Seca *et al.* 2015), καθώς και αντιφλεγμονώδης δράση η οποία επιβεβαιώθηκε σε πειράματα με μύες (Māñez *et al.* 1999). Επιπλέον, αναφέρεται περιορισμένου εύρους αντιβακτηριακή δράση (Torcu *et al.* 1993).

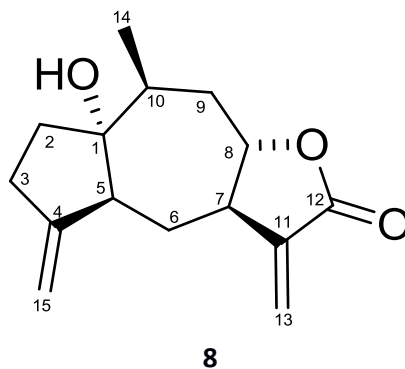
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **7** παρατίθενται στον Πίνακα 47.

**Πίνακας 47.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **7** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα, *J* σε Hz).

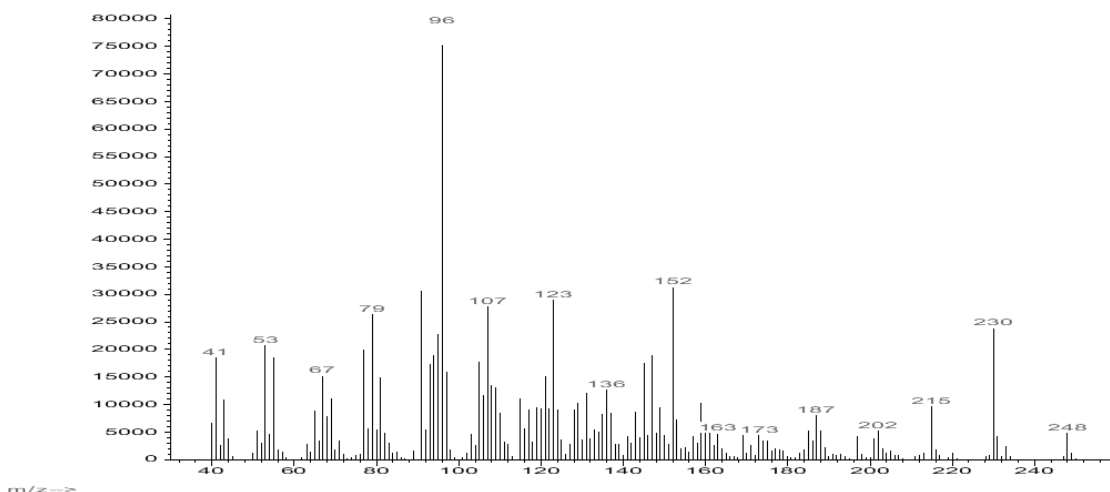
Θέση	Πειραματικά δεδομένα	Βιβλιογραφικά δεδομένα
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$
7	2.65 m	2.67 dddd (9, 3, 3)
8	4.30 ddd (11.0, 9.5, 6.1)	4.32 ddd (11, 9, 6)
9	a 3.20 m	a 3.22 brdd (15, 8) b 2.58 dddd (15, 6, 2, 2)
13	a 6.22 d (3.3) b 5.53 d (3.3)	a 6.23 d (3) b 5.55 d (3)
14	a 5.08 brs b 4.96 brs	a 5.11 brs (2) b 4.99 brs (2)
15	1.19 s	1.22 s

### 3.8. Μεταβολίτης 8: 1α-υδροξυ-γουαϊα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο

Ο μεταβολίτης **8** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως στερεό υπόλειμμα συνολικής μάζας 1,8 mg. Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **8** οδήγησε στον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.



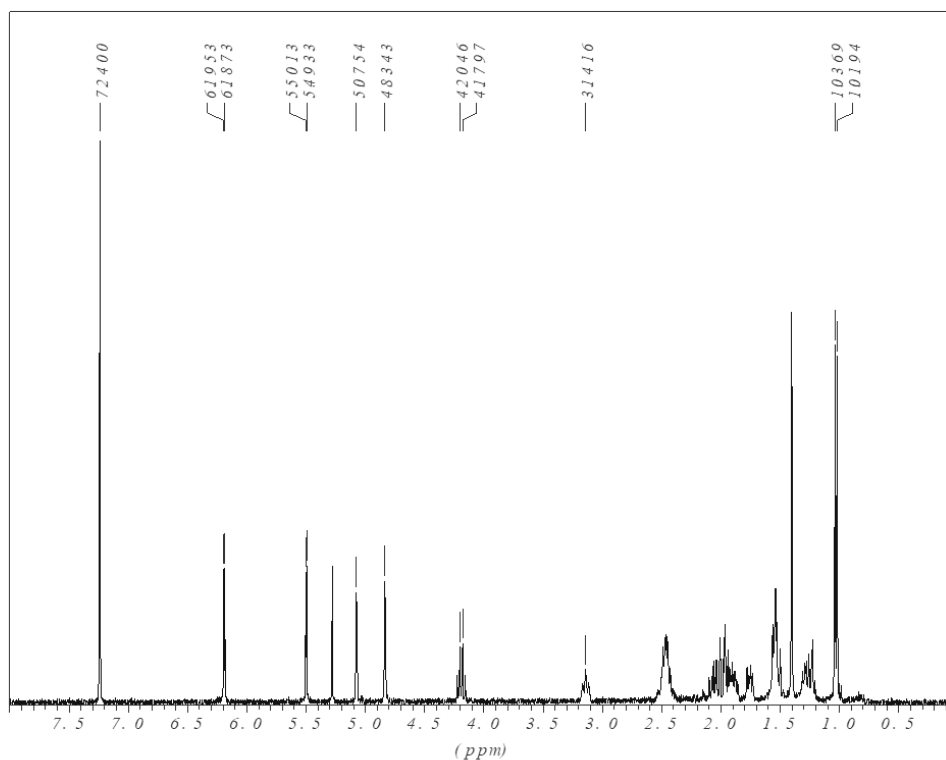
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **8** (Εικ. 26) εμφάνισε μοριακό ιόν [M]<sup>+</sup> σε *m/z* 248, ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> σε *m/z* 230.



Εικόνα 26. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **8**.

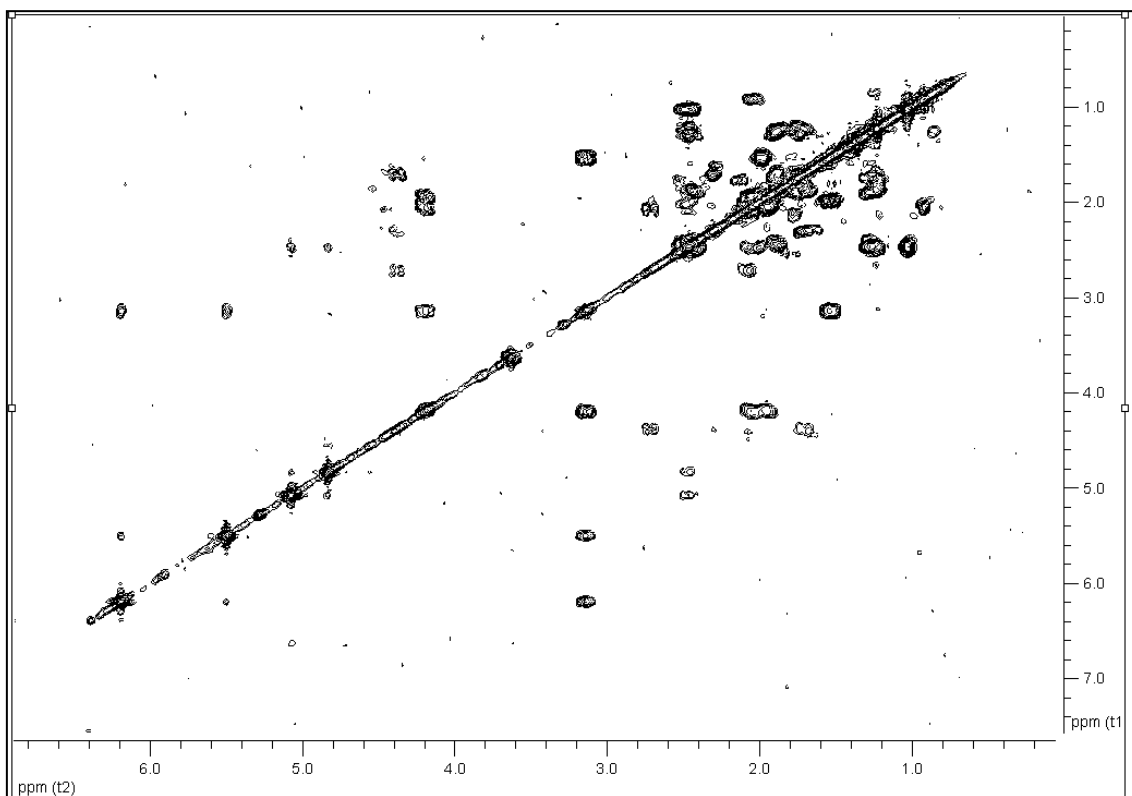
Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μεταβολίτη **8** (Εικ. 27) παρατηρήθηκαν:

- Μία διπλή κορυφή σε δ 1.03, που ολοκλήρωνε για τρία πρωτόνια και αντιστοιχούσε σε πρωτόνια μεθυλίου σε τριτοταγή άνθρακα.
- Μία πολλαπλή κορυφή σε δ 4.19 που ολοκλήρωνε για ένα πρωτόνιο και αποδόθηκε στο πρωτόνιο ενός οξυγονωμένου μεθινίου.
- Δύο διπλές διπλών κορυφές σε δ 5.08 και 4.83 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια εξωμεθυλενίου.
- Δύο διπλές κορυφές σε δ 6.19 και 5.50 που ολοκλήρωναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



**Εικόνα 27.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **8**.

Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ 28) μεταξύ των πρωτονίων H-5/H<sub>2</sub>-6, H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8, H-8/H<sub>2</sub>-9, H<sub>2</sub>-9/H-10, H-10/H-14 καθώς επίσης και των H<sub>2</sub>-2/H<sub>2</sub>-3, καθόρισαν την αλληλουχία των C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-14 και C-2, C-3. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7, ενώ τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-15 είχαν συσχέτιση με το πρωτόνιο H-5.



**Εικόνα 28.** Φάσμα COSY του μεταβολίτη **8**.

Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του μεταβολίτη **8** με αυτά της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα μόρια οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για το γνωστό φυσικό προϊόν 1α-υδροξυ-γουαΐα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο (Al-Easa *et al.* 1996), το οποίο απομονώνεται για πρώτη φορά από το γένος *Inula*, ενώ παλαιότερα έχει αναφερθεί στο είδος *Picris radicata* (Asteraceae) (Al-Easa *et al.* 1996). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **8** παρατίθενται στον Πίνακα 48.

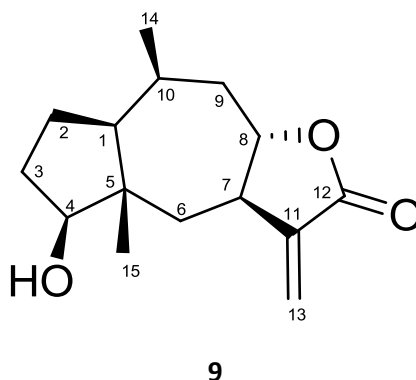
**Πίνακας 48.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **8** σε CDCl<sub>3</sub>  
(δ σε ppm, πολλαπλότητα, J σε Hz).

Θέση	Πειραματικά δεδομένα	Βιβλιογραφικά δεδομένα
	δ <sub>H</sub>	δ <sub>H</sub>
5	2.48 m	
6	a 1.99 m b 1.56 m	
7	3.14 m	3.07 m
8	4.19 m	4.13 ddd (12.0, 10.0, 3.5)
9	a 2.06 m b 1.92 m	
10	2.48 m	
13	a 6.19 d (3.2) b 5.50 d (3.2)	a 6.15 d (3.3) b 5.45 d (3.0)
14	1.03 d (7.0)	0.98 d (7.5)
15	a 5.08 dd (2.1, 2.1) b 4.83 dd (2.1, 2.1)	a 5.02 brs b 4.78 brs

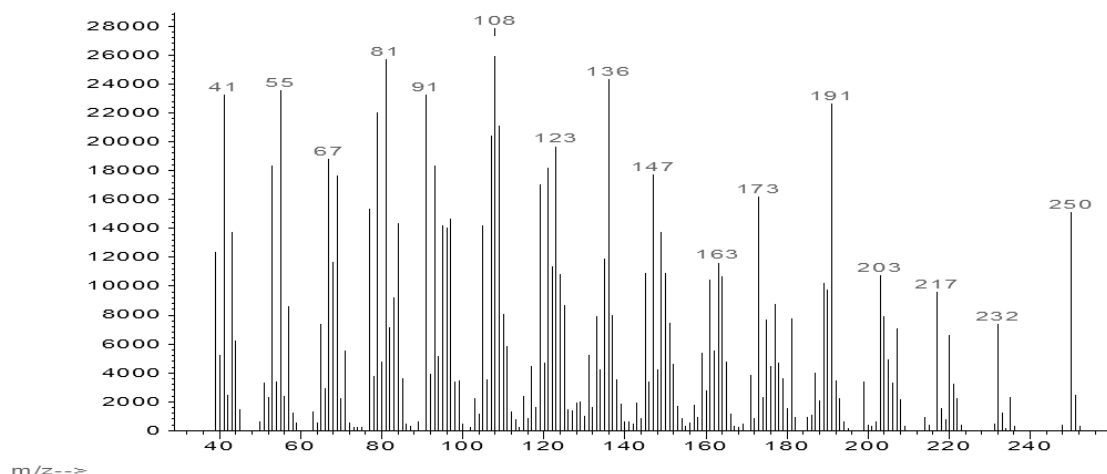


### 3.9. Μεταβολίτης 9: 2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη

Ο μεταβολίτης **9** απομονώθηκε κατόπιν σειράς χρωματογραφικών διαχωρισμών ως ελαιώδες υπόλειμμα συνολικής μάζας 91,8 mg ( $[\alpha]_D^{20} = +56$  c 1.52,  $\text{CHCl}_3$ ). Ο συνδυασμός των φασματοσκοπικών δεδομένων (NMR και MS) του **9** οδήγησε στον μοριακό τύπο  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ .



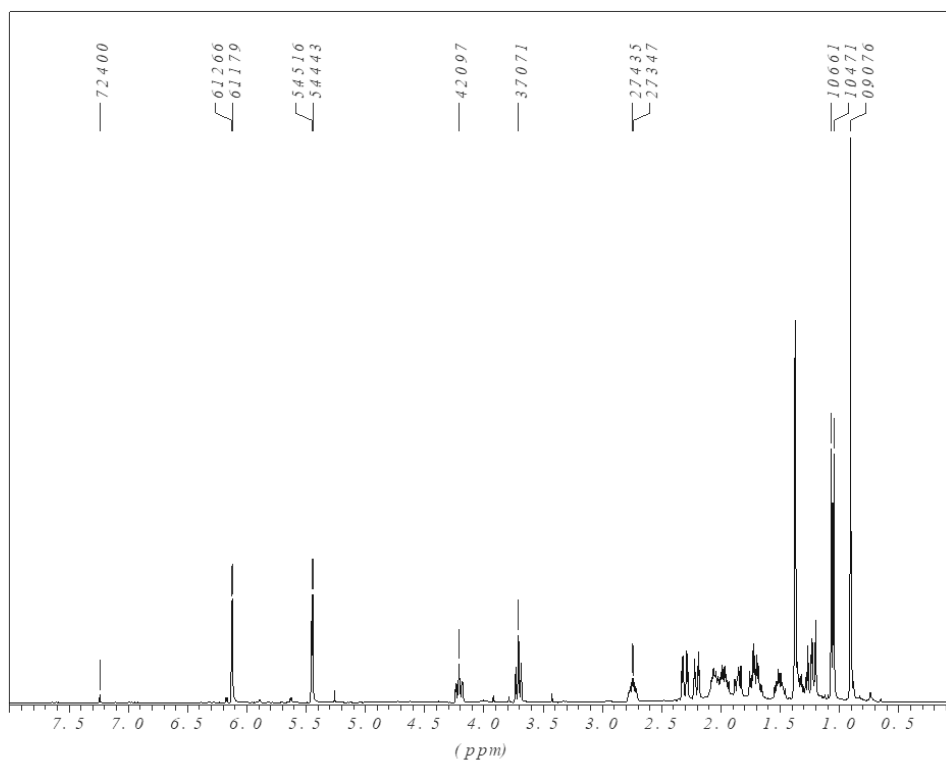
Το φάσμα μάζας του μεταβολίτη **9** (Εικ. 29) εμφάνισε μοριακό ιόν  $[\text{M}]^+$  σε  $m/z$  250, ενώ παρατηρήθηκε και θραύσμα  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  σε  $m/z$  232.



Εικόνα 29. Φάσμα μάζας (EIMS) του μεταβολίτη **9**.

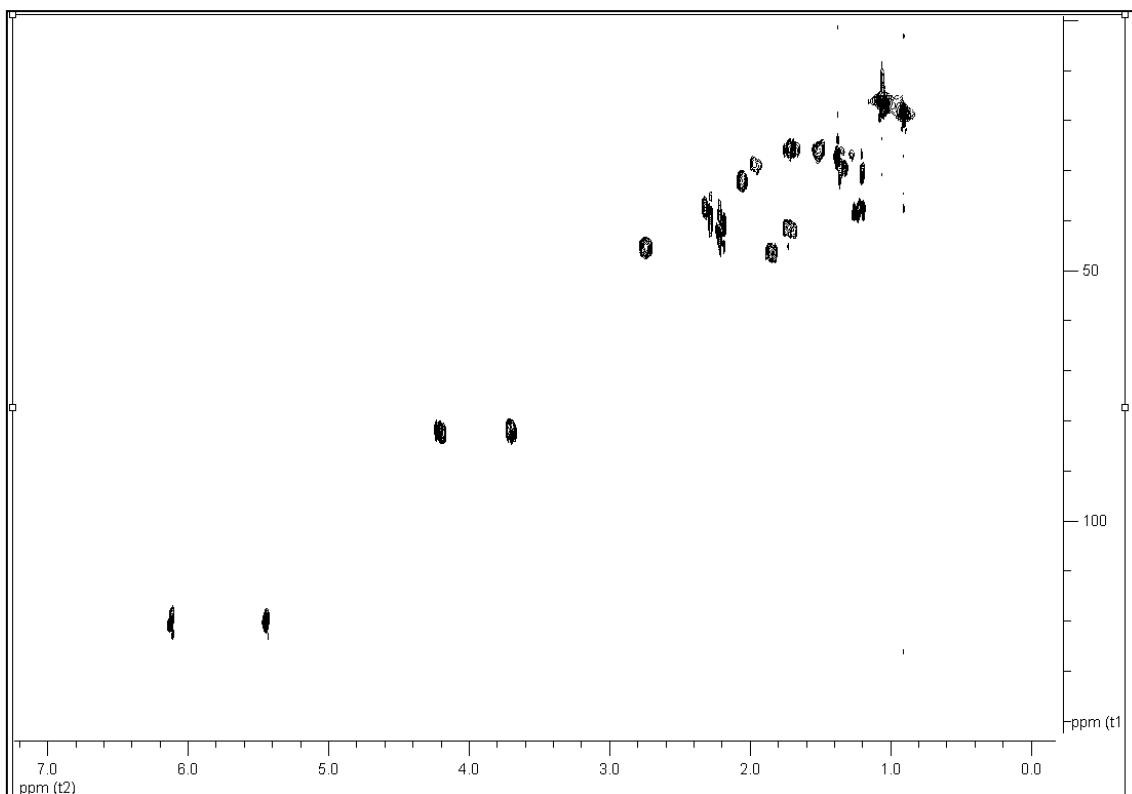
Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **9** (Εικ. 30) παρατηρήθηκαν:

- Μία απλή και μία διπλή κορυφή σε  $\delta$  0.91 και 1.05, αντίστοιχα, που ολοκληρώναν για τρία πρωτόνια η κάθε μία και αντιστοιχούσαν σε δύο μεθύλια σε τεταρτοταγές και τριτοταγές άτομο άνθρακα αντίστοιχα.
- Μια διπλή διπλών διπλών κορυφή σε  $\delta$  4.21 και μία διπλή διπλών σε  $\delta$  3.71 που ολοκληρώναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αποδόθηκαν στα πρωτόνια δύο οξυγονωμένων μεθινίων.
- Δύο διπλές κορυφές σε  $\delta$  6.12 και 5.44 που ολοκληρώναν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και αντιστοιχούσαν στα πρωτόνια ενός εξωμεθυλενίου λακτονικού δακτυλίου.



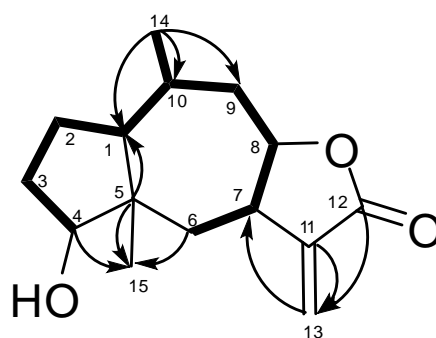
**Εικόνα 30.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μεταβολίτη **9**.

Κατόπιν λήψης του φάσματος HSQC-DEPT (Εικ. 31) επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνολικά δύο μεθυλιών, τεσσάρων μεθυλενίων, ενός εξωμεθυλενίου και πέντε μεθινίων, δύο εκ των οποίων ήταν οξυγονωμένα. Με βάση το φάσμα HSQC-DEPT έγινε η απόδοση όλων των πρωτονίων στους αντίστοιχους άνθρακες.

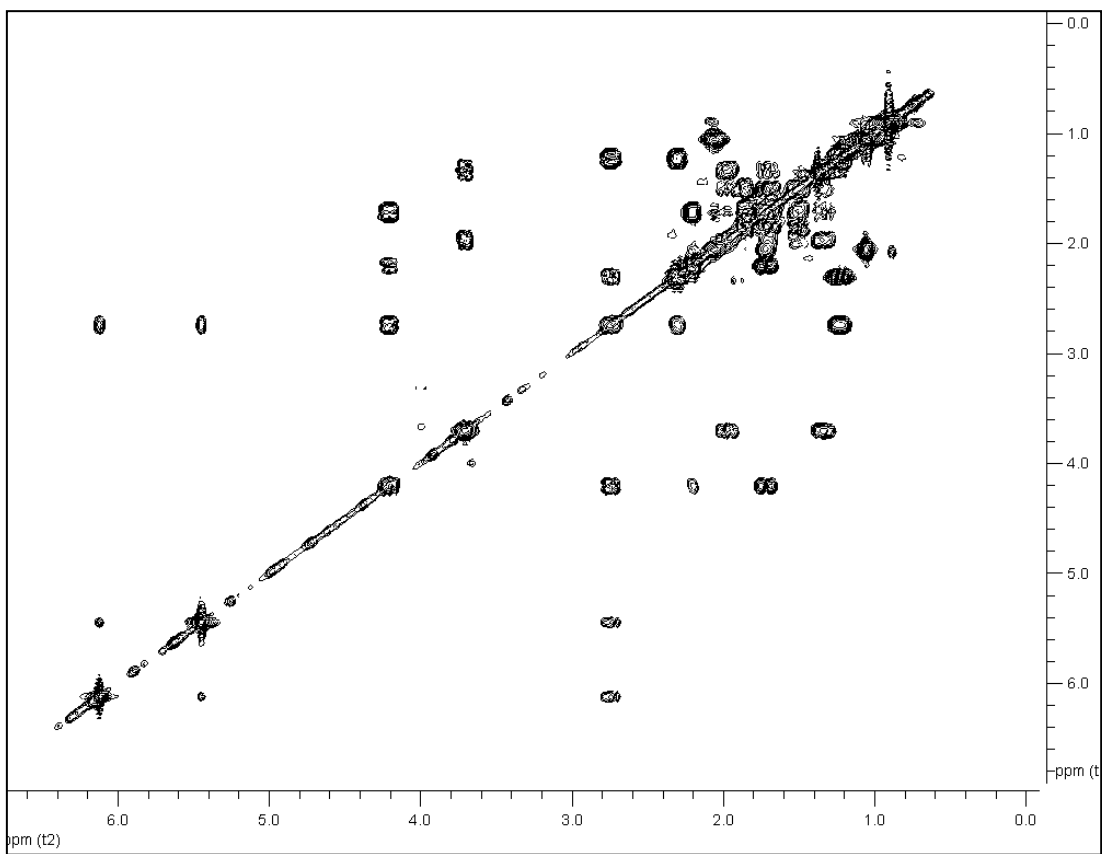


**Εικόνα 31.** Φάσμα HSQC-DEPT του μεταβολίτη **9**.

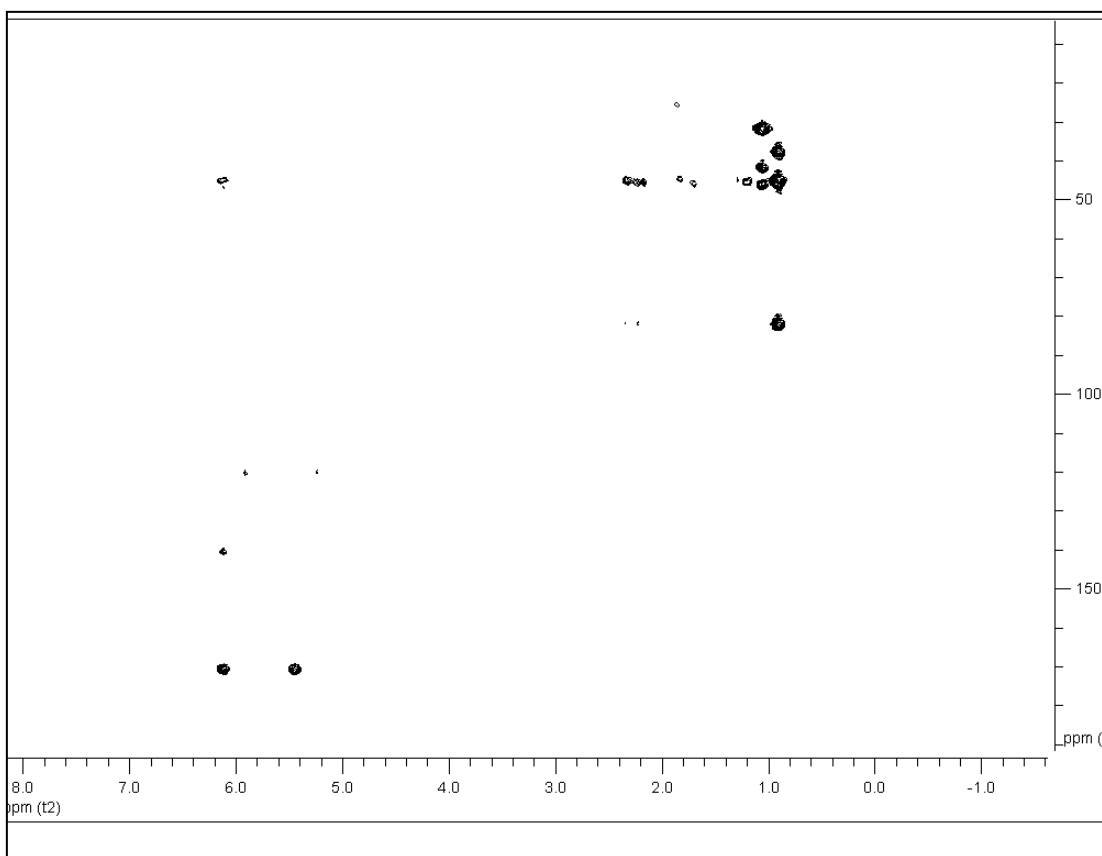
Οι ομοπυρηνικές συζεύξεις στο φάσμα COSY (Εικ 33) μεταξύ των πρωτονίων H<sub>2</sub>-6/H-7, H-7/H-8, H-8/H<sub>2</sub>-9, H<sub>2</sub>-9/H-10, H-10/H<sub>3</sub>-14, όπως και των H-10/H-1, H-1/H<sub>2</sub>-2, H<sub>2</sub>-2/H<sub>2</sub>-3, H<sub>2</sub>-3/H-4, καθόρισαν την αλληλουχία, των C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-14. και των C-10, C-1, C-2, C-3, C-4. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφάνισαν μακράς απόστασης (long range) σύζευξη με το πρωτόνιο H-7. Με τη βοήθεια των συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν στο ετεροπυρηνικό φάσμα HMBC (Εικ.34) προσδιορίστηκε πλήρως η θέση των ανθράκων και πρωτονίων στο μόριο, επιβεβαιώνοντας τον σκελετό ψευδογουαϊανίου.



**Εικόνα 32.** Συζεύξεις <sup>13</sup>C→<sup>1</sup>H HMBC (βέλη) και <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY (έντονοι δεσμοί) του μεταβολίτη **9**.

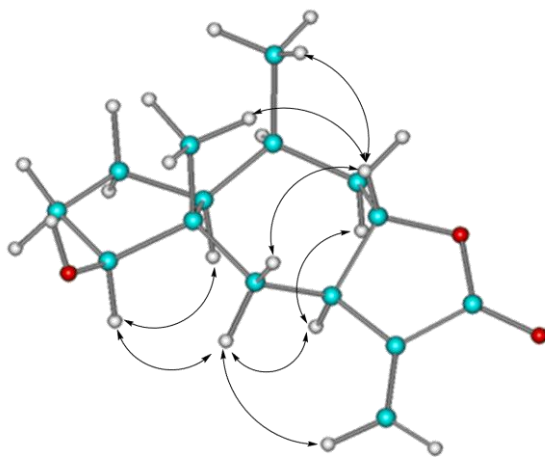


Εικόνα 33. Φάσμα COSY του μεταβολίτη 9.

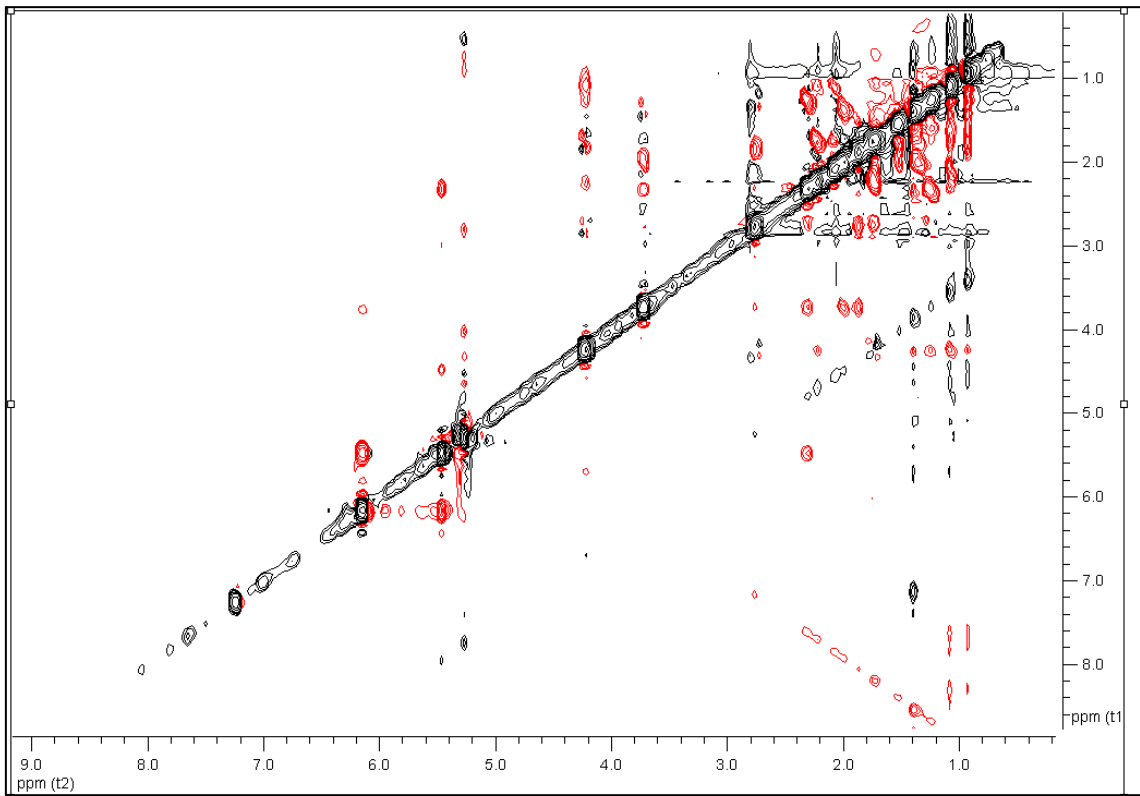


Εικόνα 34. Φάσμα HMBC του μεταβολίτη 9.

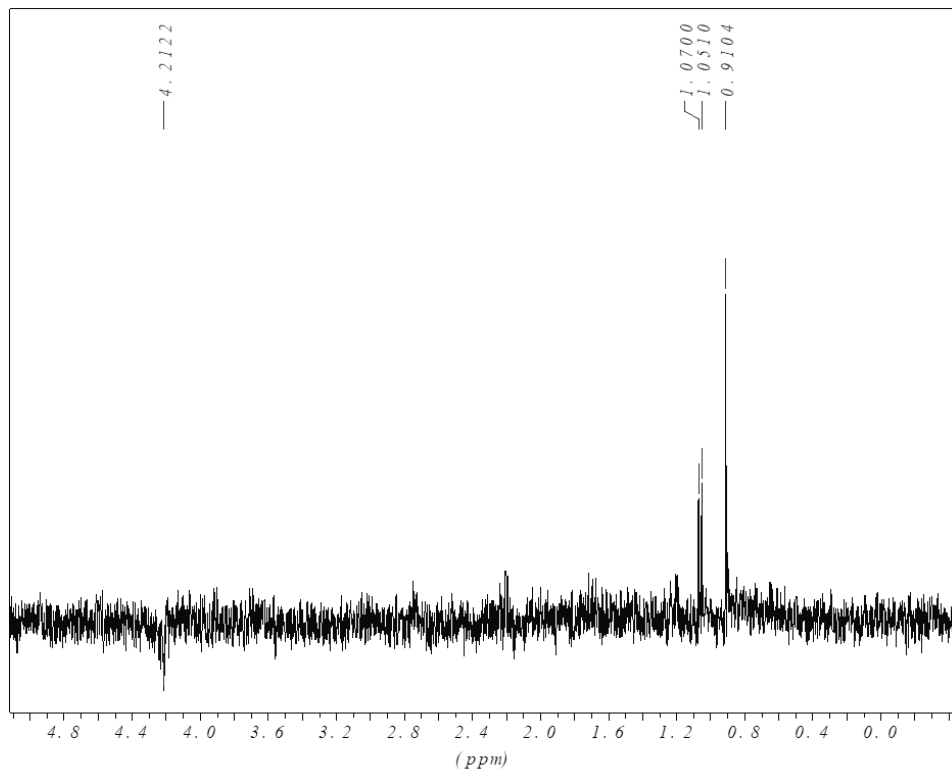
Με βάση τα δεδομένα από το φάσμα NOESY (Εικ. 36) καθορίστηκε η σχετική στεreoχημεία των ασύμετρων κέντρων C-1, C-4, C-5, C-7, C-8 και C-10. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν συσχετίσεις NOE των H-7/H-6α, H-6α/H-4, H-4/H-1, επομένως τα πρωτόνια H-1, H-4, H-6α και H-7 είναι ομοεπίπεδα. Η απουσία συσχέτισης NOE των H-7/H-8, παρέπεμπε σε *trans* συμπύκνωση (fusion) του επταμελούς με το λακτονικό δακτύλιο, η οποία επιβεβαιώθηκε με βάση τη σύζευξη των H-8/H-6β που παρατηρήθηκε στο φάσμα NOESY. Επίσης, παρατηρήθηκε η σύζευξη των H<sub>3</sub>-14/H-8 και H<sub>3</sub>-15/H-8, υποδηλώνοντας ότι τα H-6β, H-8, H<sub>3</sub>-14 και H<sub>3</sub>-15 είναι ομοεπίπεδα και αντίθετα από τα H-1, H-4, H-6α και H-7. Η *trans* συμπύκνωση του επταμελούς δακτυλίου με το λακτονικό επιβεβαιώνεται και από την εργασία του Samek (1978), σύμφωνα με την οποία τα πρωτόνια H<sub>2</sub>-13 εμφανίζουν σύζευξη με το πρωτόνιο H-7 με σταθερά σύζευξης  $^4J \geq 3$  Hz, στην περίπτωση που η συμπύκνωση του επταμελούς δακτυλίου με το λακτονικό δακτύλιο είναι *trans* και  $^4J \leq 3$  Hz όταν είναι *cis*. Στην εικόνα 35 φαίνονται οι σημαντικότερες NOE συσχετίσεις.



**Εικόνα 35.** Στεreoχημική διαμόρφωση δομής ελάχιστης ενέργειας και οι πιο σημαντικές συσχετίσεις NOE για το μεταβολίτη 9.



**Εικόνα 36.** Φάσμα NOESY του μεταβολίτη 9.



**Εικόνα 37.** Φάσμα 1D-NOE του μεταβολίτη 9: στοχευμένη ακτινοβόληση του H-8.

Κατόπιν βιβλιογραφικής έρευνας διαπιστώθηκε ότι η ουσία **9** είναι ένα νέο φυσικό προϊόν.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **9** παρατίθενται στον Πίνακα 49.

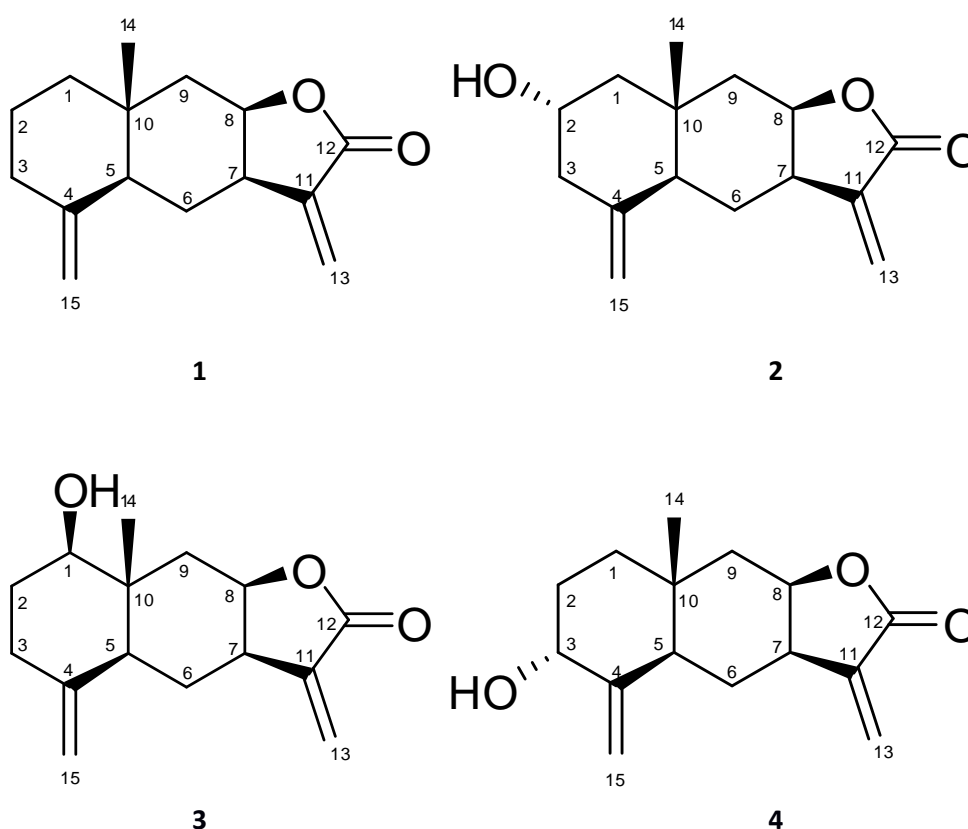
**Πίνακας 49.** Φασματοσκοπικά δεδομένα NMR του μεταβολίτη **9** σε CDCl<sub>3</sub>  
( $\delta$  σε ppm, πολλαπλότητα, *J* σε Hz).

Θέση	Πειραματικά δεδομένα	
	$\delta_H$	$\delta_C$
1	1.85 m	46.8
2	a 1.71 m b 1.50 m	26.1
3	a 1.98 m b 1.33 m	28.6
4	3.71 dd (9.0)	82.0
5	-	44.0
6	$\alpha$ 2.31 dd (14.8, 4.5) $\beta$ 1.24 m	38.0
7	2.74 m	45.5
8	4.21 ddd (11.9, 8.9, 2.8)	82.0
9	a 2.19 b 1.73	41.6
10	2.06 m	32.2
11	-	141.0
12	-	171.0
13	a 6.12 d (3.2) b 5.44 d (3.2)	120.5
14	1.05 d (7.6)	16.7
15	0.91 s	18.6

## 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

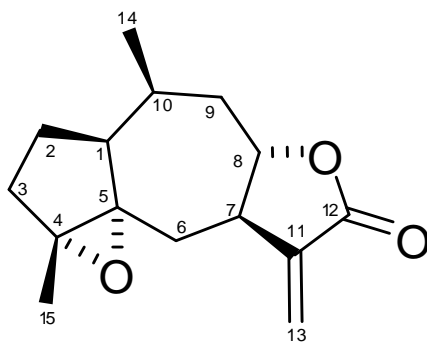
Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αφορά την απομόνωση και ταυτοποίηση μεταβολιτών από το είδος *Inula subfloccosa* Rech. f. της οικογένειας Asteraceae. Το συγκεκριμένο είδος μελετάται για πρώτη φορά ως προς την απομόνωση δευτερογενών μεταβολιτών. Συνολικά απομονώθηκαν μέχρι τώρα 10 δευτερογενείς μεταβολίτες από τους οποίους ταυτοποιήθηκαν 9, αρκετοί από τους οποίους αποτελούν βιοδραστικά μόρια βάσει βιβλιογραφίας.

Όλοι οι μεταβολίτες που ταυτοποιήθηκαν, ανήκουν στην κατηγορία των σεσκιτερπενικών λακτονών. Οι μεταβολίτες **1** έως **4** συνιστούν σεσκιτερπενικές λακτόνες με σκελετό ευδεσμανίου και ταυτοποιήθηκαν ως τα γνωστά φυσικά προϊόντα, ισοαλαντολακτόνη, ιβαλίνη, ασπεριλίνη και ιστοτελεκίνη. Οι μεταβολίτες **2**, **3** και **4** εμφάνισαν ισομέρεια θέσης.

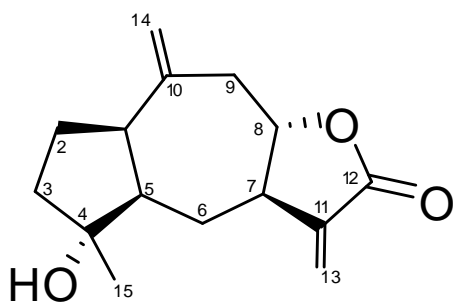


Οι μεταβολίτες **5** έως **8** είναι σεσκιτερπενικές λακτόνες με σκελετό γουαϊανίου και ταυτοποιήθηκαν αντίστοιχα, ως τα γνωστά φυσικά προϊόντα 4α,5α-εποξυ-10α,14H-1-επι-ινουβισκολίδιο, 1-επι-ινουβισκολίδιο, ινουβισκολίδιο και 1α-υδροξυ-γουαΐα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο. Ο μεταβολίτης **6** αποτελεί επιμερές του **7**, ενώ ο μεταβολίτης **8** αναφέρεται για πρώτη φορά στο γένος *Inula*.

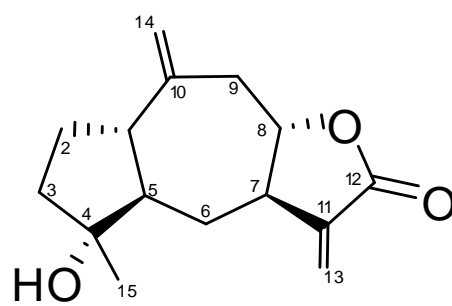




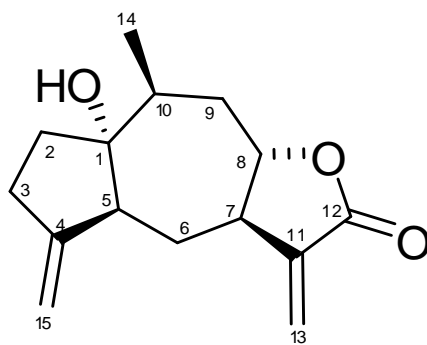
5



6

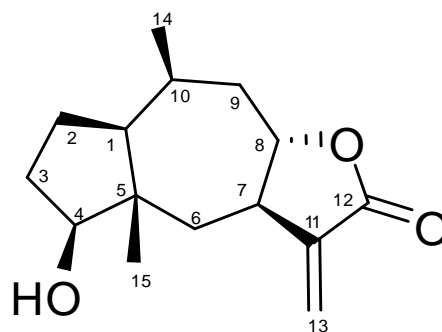


7



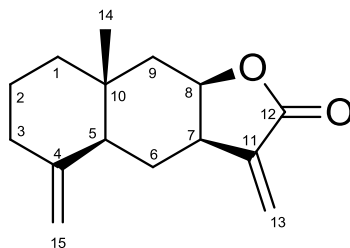
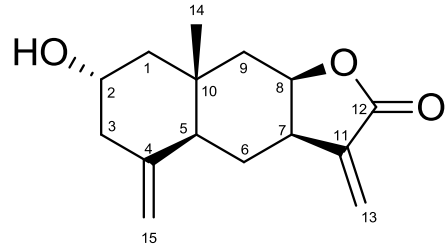
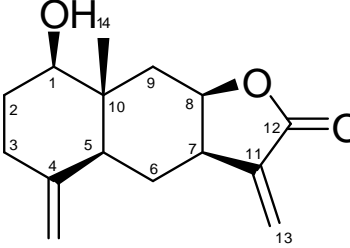
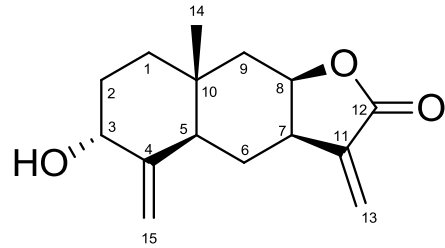
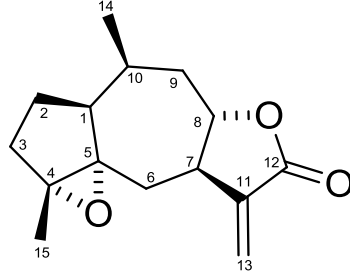
8

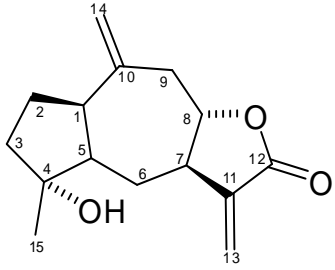
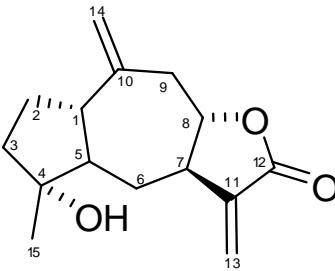
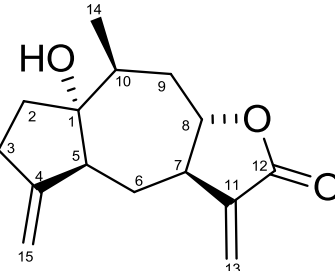
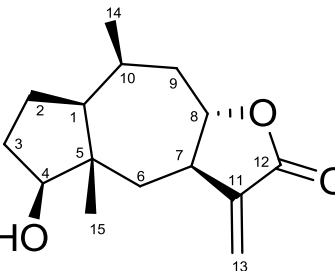
Ο μεταβολίτης **9** αποτελεί νέο φυσικό προϊόν, τη 2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη, που ανήκει στις σεσκιτερπενικές λακτόνες με σκελετό ψευδογουαϊανίου.



**9**

Πίνακας 50. Απομονωθέντες μεταβολίτες

Μεταβολίτης	Δομή
1	 <p>ισσαλαντολακτόνη</p>
2	 <p>ιβαλίνη</p>
3	 <p>ασπεριλίνη</p>
4	 <p>ισοτελεκίνη</p>
5	 <p>4α,5α-εποξυ-10α,14H-1-επι-ινουβισκολίδιο</p>

6	 <p>1-επι-ινουβισκολίδιο</p>
7	 <p>ινουβισκολίδιο</p>
8	 <p>1α-υδροξυ-γουαϊα-4(15),11(13)-διεν-8α,12-ολίδιο</p>
9	 <p>2-δεσοξυ-4,10-επι-πουλχελίνη</p>

## **5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---



- Aberkane, M.C., Dibi, A., Haba, H., Benkhaled, M., Benkouider, A., Mokhtari, M., Mosset, P., Pale, P., 2007. Guaianolide and pseudoguaianolide from *Pulicaria laciniata*. *Asian J. Chem.* 19, 4954-4956.
- Afifi-Yazar, F.U., Kasabri, V., Abu-Dahab, R., 2011. Medicinal plants from Jordan in the treatment of cancer: traditional uses vs. *in vitro* and *in vivo* evaluations-Part 1. *Planta Med.* 77, 1203-1209.
- Ahmed, A.A., Mahmoud, A.A., 1998. Jasonol, a rare eudesmane sesquiterpene and six other new sesquiterpenoids from *Jasonia candicans*. *Tetrahedron*, 54, 8141-8152.
- Al-Dissi, N.M., Salhab, A.S., Al-Hajj, H.A., 2001. Effects of *Inula viscosa* leaf extracts on abortion and implantation in rats. *J. Ethnopharmacol.* 77, 117-121.
- Al-Easa, H., Rizk, A.-F.M., Ahmed, A.A., 1996. Guaianolides from *Picris radicata*. *Phytochemistry*, 43, 423-424.
- Anderberg, A.A., 1991. Taxonomy and phylogeny of the tribe Inuleae (Asteraceae). *Plant. Syst. Evol.* 176, 75-123.
- Andolfi, A., Zermane, N., Cimmino, A., Avolio, F., Boari, A., Vurro, M., Evidente, A., 2013. Inuloxins A-D, phytotoxic bi- and tri-cyclic sesquiterpene lactones produced by *Inula viscosa*: Potential for broomrapes and field dodder management. *Phytochemistry*, 86, 112-120.
- Babulka, P., 2011. Synthèse des ressources botaniques dans la pratique médicale humaine et vétérinaire en Hongrie. *Phytothérapie*. 9, 290-296.
- Bai, L., Jiang, M., Guo, S., Qingchao, L., Xinxin, Z., Tian, X., Zhang, L., Ho, C. T., Bai, N., 2016. Simultaneous quantification of six sesquiterpene lactones and a flavonoid in the whole life stage of *Inula salsoloides* by high performance liquid chromatography. *Anal. Methods*. 8, 3587-3591.
- Ball, P.W., Tutin, T.G., 1976. *Inula L.* In: *Flora Europaea*, Tutin, T.G., Heywood, V.H., Burges, N.A., Moore, D.M., Valentine, D.H., Walters, S.M., Webb, D.A. (eds), Cambridge University Press, London, vol. 4, pp. 133-137.
- Benedek, B., Kopp, B., Melzig, M.F., 2007. *Achillea millefolium* L. s.l.-Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? *J. Ethnopharmacol.* 5, 312-317.
- Benešová, V., Herout, V., Šorm, F., 1961. On terpenes CXXIV. Structure of telekin and isotelekin, new sesquiterpenic lactones from *Telekia speciosa* (Shreb) Baumg. *Collect. Czech. Chem. C.* 26, 1350-1357.
- Benigni, R., Carpa, C., Cattorini, P.E., 1971. Piante Medicinali. *Chimica farmacologia e terapia*, Inverni e della Beffa, Milano, vol. 1, pp. 549-555.
- Berendes, J., 1902. *Des Pedanios Dioskouridis ans Anacarbos*, *ArzneimiHelcehre*, Stuttgart, ανατύπωση Dr. Martin Santig OHG 1970, Wiesbaden, pp. 344.
- BHMA, 1992. *British Herbal Compendium*, Bradley P.R. (Ed.), vol. 1, pp. 87-88.
- Blagojević, P.D., Radulović, N.S., 2012. Conformational analysis of antistaphylococcal sesquiterpene lactones from *Inula helenium* essential oil. *Nat. Prod. Commun.* 7, 1407-1410.
- Blumenthal, M., 1998. *The Complete German Commission E Monographs (Therapeutic Guide to Herbal Medicines)*. American Botanical, Council, Austin, Texas.
- Bohlman, F., Mahanta, P.K., Jakupovic, J., Rastogi, R.C., Natu, A.A., 1978. New sesquiterpene lactones from *Inula* species. *Phytochemistry*, 17, 1165-1172.
- Cafarchia, C., De Laurentis, N., Milillo, M.A., Losacco, V., Puccini, V., 2001. Fungistatic activity of a sesquiterpene lactone (tomentosin) isolated from fresh *Inula viscosa* (Asteraceae) flowers from the Puglia region. *Parassitologia*, 43, 117-121.

- Calderon, J.S., Quijano, L., Gómez-Garibay, F., Sanchez, D.M., Rios, T., Fronczek, F.R., 1987. Sesquiterpene lactones from *Stevia ovata* and crystal structure of 11,13-dehydroeriolin. *Phytochemistry*, 26, 1747-1750.
- Cantrell, C.L., Pridgeon, J.W., Fronczek, F.R., Becnel, J.J., 2010. Structure-Activity relationship studies on derivatives of eudesmanolides from *Inula helenium* as toxicants against *Aedes aegypti* larvae and adults. *Chem. Biodivers.* 7, 1681-1697.
- Carlquist, S., 1976. Tribal interrelationships and phylogeny of the Asteraceae. *Aliso* 8, 465-492.
- Carnoy, A., 1959. Dictionaire Etymologique des Noms Grecs de Plantes, Publications Universitaires, Louvain.
- Çelik, T.A., Aslantürk Ö.S., 2010. Evaluation of Cytotoxicity of *Inula viscosa* Leaf Extracts with *Allium* Test. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, 1-8.
- Chaturvedi, P., Shukla, S., Tripathi, P., Chaurasia, S., Singh, S.K., Tripathi, Y.B., 1995. Comparative study of *Inula racemosa* and *Saussurea lappa* on the glucose level in a albino rats. *Ancient Science of Life.* 15, 62-70.
- Chen, L., Zhang, J. P., Liu, X., Tang j. J., Xiang, P., Ma X. M., 2017. Semisynthesis, an anti-inflammatory effect of derivatives of 1 $\beta$ -hydroxyl alantolactone from *Inula britannica*. *Molecules.* 22, 1835.
- Chen, L.-P., Wu, G.-Z., Dong, H.-Y., Yang, N., Zhang, W.-D., Li, H.-L., 2016. Linearifolians I-L, four rare sesquiterpene lactone dimers inhibiting NO production from *Inula linearifolia*. *RSC Adv.* 6, 103296-103298.
- Cheng, X., Zeng, Q., Ren, J., Qin, J., Zhang, S., Shen, Y., Zhu, J., Zhang, F., Chang, R., Zhu, Y., Zhang, W., Jin, H., 2011. Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 5408-5415.
- Cheng, X.-R., Li, W.-W., Ren, J., Zeng, Q., Zhang, S.-D., Shen, Y.-H., Yan, S.-K., Ye, J., Jin, H.-Z., Zhang, W.-D., 2012. Sesquiterpene lactones from *Inula hookeri*. *Planta Med.* 78, 465-471.
- Cheng, X.-R., Shao, W.-H., Zhang, S.-D., Wang, G.-W., Shan, L., Shen, Y.-H., Shen, Y.-H., Jin, H.-Z., Zhang, W.-D., 2014. Winolides A-C, bioactive sesquiterpene lactones with unusual 5,6-secoeudesmane frameworks from *Inula wissmanniana*. *RSC Adv.* 4, 33815-33818.
- Choudhary, A., Sharma, R. J., Singh, I.P., 2016. Determination of major sesquiterpene lactones in essential oil of *Inula racemosa* and *Saussurea lappa* using qNMR. *J. Essent. Oil Bear. Pl.* 19, 20-31.
- Cohen, Y., Wang, W.Q., Ben-Daniel, B.-H., Ben-Daniel, Y., 2006. Extracts of *Inula viscosa* control downy mildew of grapes caused by *Plasmopara viticola*. *Phytopathology*, 96, 417-424.
- Deans, S.G., Simpson, E.J.M., 2003. Herbs of the Compositae, in: Caballero, B., Trugo, L.C., Finglas, P.M., *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Academic Press, USA, pp. 3077-3081.
- Dor, E., Hershenthorn, J., 2012. Allelopathic effects of *Inula viscosa* leaf extracts on weeds. *Allelopathy J.* 30, 281-290.
- Fallahian, F., Aghaei, M., Abdolmohammadi, M.H., Hamzeloo-Moghadam, M., 2015. Molecular mechanism of apoptosis induction by Gaillardin, a sesquiterpene lactone, in breast cancer cell lines: Gaillardin-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Cell. Biol. Toxicol.* 31, 295-305.
- Fischedick, J.T., Pesic, M., Podolski-Renic, A., Bankovic, J., de Vos, R.C.H., Peric, M., Todorović, S., Tanic, N., 2013. Cytotoxic activity of sesquiterpene lactones from *Inula britannica* on human cancer cell lines. *Phytochem. Lett.* 6, 246-252.
- Fontana, G., La Rocca, S., Passannati, S., Paternostro, M., 2007. Sesquiterpene compounds from *Inula viscosa*. *Nat. Prod. Res.* 2, 824-827



- Fournier, P., 1947. *Le Livre des plantes medicinales et venenenses de France*. Lechevalier P. (Ed.), Paris, Tome I, pp. 168-176.
- Gao, S., Wang, Q., Tian, X.-H., Li, H.-L., Shen, Y.-H., Xu, X.-K., Wu, G.-Z., Hu, Z.-L., Zhang, W.-D., 2017. Total sesquiterpene lactones prepared from *Inula helenium* L. has potentials in prevention and therapy of rheumatoid arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 196, 39-46.
- Garayev, E., Herbette G., Di Giorgio, C., Chiffolleau P., Roux D., Sallanon H., Ollivier E., Elias R., Baghdikian B., 2017. New sesquiterpene acid and inositol derivatives from *Inula montana* L. *Fitoterapia*, 120, 79-84.
- Goetz, K., 2006. Traitement des troubles de la libido masculine. *Phytothérapie*, 1, 9-14.
- Gohari, A.R., Mosaddegh, M., Naghibi, F., Eslami-Tehrani, B., Pirani, A., Hamzeloo-Moghadam M., Read R.W., 2015. Cytotoxic sesquiterpene lactones from the aerial parts of *Inula aucheriana*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 87, 777-785.
- Gökbulut, A., Kaiser, M., Brun, R., Sarer, E., Schmidt, T.J., 2012. 9 $\beta$ -Hydroxypartenolide esters from *Inula montbretiana* and their antiprotozoal activity. *Planta Med.* 78, 225-229.
- Gökbulut, A., Şarer, E., 2013. Isolation and quantification of alantolactone/isoalantolactone from the roots of *Inula helenium* subsp. *turcoracemosa*. *Turk. J. Pharmacol. Sci.* 10, 447-452.
- Gong, H.-Q., Wu, Q.-X., Liu, L.-L., Yang, J.-L., Wang, R., Shi, Y.-P., 2011. Sesquiterpenoids from the aerial parts of *Inula japonica*. *Helv. Chim. Acta.* 94, 1269-1276.
- Grimaud, F., 2009. Les Astéracées du Ladakh dans la médecine tibétaine. *Phytothérapie*, 7, 255-261.
- Gutiérrez-Larruscain, D., Santos-Vicente, M., Anderberg, A.A., Rico, E., Martínez-Ortega, M.M., 2018. Phylogeny of the *Inula* group (Asteraceae: Inuleae): Evidence from nuclear and plastid genomes and a recircumscription of *Pentanema*. *Taxon*, 67, 149-164.
- Gyatso, T., Hakim, C., 2010. *Essential of Traditional Tibetan Medicine*. North Atlantic Books Ed., Berkeley, California, p.227.
- Hajimehdipoor, H., Mosaddegh, M., Naghibi, F., Haeri, A., Hamzeloo-Moghadam, M., 2014. Natural sesquiterpene lactones as acetylcholinesterase inhibitors. *An. Acad. Bras. Cienc.* 86, 801-805.
- Haq, F., Ahmad, H., Alam, M., 2011. Traditional uses of medicinal plants of Nandiar Khuwarr catchment (District Battagram), Pakistan. *J. Med. Plants Res.* 5, 39-48
- Hegazy, M.-E.F., Nakamura, S., Tawfik, W., Abdel-Azim, N.S., Abdel-Lateff, A., Matsuda, H., Paré, P.W., 2015. Rare hydroperoxyl guaianolide sesquiterpenes from *Pulicaria undulata*. *Phytochem. Lett.* 12, 177-181.
- Hendry, G.A.F., 1996. Fructan and the ecology and evolution of the Compositae. In: *Compositae: Biology and Utilization*, Caligari P.D.S., Hind D.J.N. (Eds.), Proceedings of the International Compositae Conference, Kew, 1994. Royal Botanic Gardens, Kew, vol. 2, pp. 121-128.
- Herz, W., Högenauer, G., 1962. Ivalin, a new sesquiterpene lactone. *J. Org. Chem.* 27, 905-910.
- Herz, W., Sumi, Y., Sudarsanam, V., Raulais, D., 1967. Constituents of *Iva* species. X. Ivangulin, a novel seco-eudesmanolide from *Iva angustifolia* Nutt. *J. Org. Chem.* 32, 3658-3662.
- Herz, W., Viswanathan, N., 1963. Constituents of *Iva* species. II. The structures of asperilin and ivasperin, two new sesquiterpene lactones. *J. Org. Chem.* 29, 1022-1026.
- Hmamouchi, M., 2001. *Les plantes médicinales et aromatiques Marocaines. 2ème édition, Impri Fèdala* (Mohammadia).
- Hu X.-J., Jin H.-Z., Liu X.-H., Zhang W.-D., 2011. Two new sesquiterpenes from *Inula salsoloides* and their inhibitory activities against NO production. *Helv. Chim. Acta.* 94, 306-312
- Hua, Y., Qin, J., Zhang, F., Cheng, X., Jin, H., Zhang, W., 2012. Sesquiterpene lactones from *Inula helianthus-aquatica*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi.* 37, 1586-1589.

- Hudaib, M., Mohammad, M., Bustanji, Y., Ttayem, R., Yousef, M., Abuirjeie, M., Aburjai, T., 2008. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area. *J. Ethnopharmacol.* 120, 63-71.
- Huo, Y., Shi, H., Li, W., Wang, M., Li, X., 2010. HPLC determination and NMR structural elucidation of sesquiterpene lactones in *Inula helenium*. *J. Pharmaceut. Biomed.* 51, 942-946.
- Huo, Y., Shi, H., Wang, M., Li, X., 2008. Complete assignments of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data for three sesquiterpenoids from *Inula helenium*. *Magn. Reson. Chem.* 46, 1208-1211.
- Hussien, T., El-Toumy, S.A., Hassan, H.M., Hetta, M.H., 2016. Cytotoxic and antioxidant activities of secondary metabolites from *Pulicaria undulata*. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 150-155.
- Ibadullayeva, S.J., Mamedova, S.E., Sultanova, Z.R., Movsumova, N.V., Jafarli, I.A., 2010. Medicinal plants of Azerbaijan flora used in the treatment of certain diseases. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 4, 545-548.
- Index Kewensis, *Plantarum Phanerogamarum*, 1960. vol I, Clarendon Press, Oxford.
- Ivanova, V., Trendafilova, A., Todorova, M., Danova, K., Dimitrov, D., 2017. Phytochemical profile of *Inula britannica* from Bulgaria. *Nat. Prod. Commun.* 12, 153-154.
- Jakupovic, J., Schuster, a., Bohlmann, F., King, R.M., Lander, N.S., 1988. Sesquiterpene lactones from *Gnephosis* species. *Phytochemistry*, 27, 3181-3185.
- Jakupovic, J., Zdero, C., Grenz, M., Tschritzis, F., Lehmann, S., Hashemi-Nejad, S.M., Bohlmann, F., 1989. Twenty-one acylphloroglucinol derivatives and further constituents from south African *Helichrysum* species. *Phytochemistry*, 28, 1119-1131.
- Jeffrey, C., 2007. Compositae: Introduction with key to tribes in :Kedereit, J.J.W., Jeffrey, C.(Eds.), *Flowering plants. Eudicots, asterales*. Springer Verlag, Berlin, pp.61-87.
- Jiang, H.-L., Chen, J., Jin, X.-J., Yang, J.-L., Li, Y., Yao, X.-J., Wu, Q.-X., 2011. Sesquiterpenoids, alantolactone analogues and seco-guaiene from the roots of *Inula helenium*. *Tetrahedron*, 67, 9193-9198.
- Jin, Q., Lee, J.W., Jang, H., Jang, H., Choi, J.E., Dongo, L., Hong, J.T., Kim, Y., Lee, M.K., Hwang, B.Y., 2016. Sesquiterpenes from *Inula japonica* with Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production in Murine Macrophage RAW 264.7 Cells. *J. Nat. Prod.* 79, 1548-1553.
- Jodynis-Liebert, J., Murias, M., Bloszyk, E., 2000. Effect of sesquiterpene lactones on antioxidant enzymes and some drug-metabolizing enzymes in rat liver and kidney. *Planta Med.* 66, 199-205.
- Kaileh, M., Berghe, W.V., Boone, E., Essawi, T., Haegeman, G., 2007. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J. Pharmacol.* 113, 510-516.
- Kalola, J., Shah, R., Patel, A., Lahiri, S.K., Shah, M.B., 2017. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of *Inula cappa* roots (Compositae). *J. Complement Integr. Med.* 14, doi:10.1515/jcim-2016-0083
- Kalola, J., Shah, R., Shah, M., 2016. Quantitative analysis of phytochemicals from *Inula cappa* roots. *JPC.* 29, 336-340.
- Karanović, D., Zorić, L., Zlatković, B., Boža, P., Luković, J., 2016. Carpological and receptacular morpho-anatomical characters of *Inula*, *Dittrichia*, *Limbarda* and *Pulicaria* species (Compositae, Inuleae): Taxonomic implications. *Flora*, 219, 48-61.
- Kaur, A.K., Wahi, A.K., Mehta, N.M., Bhandari, A., Kumar, S., Gupta, R., 2014. Hepatoprotective activity of *Inula cuspidata* flower, stem and whole plant extract against carbon tetrachloride induced toxicity in rats. *Int. J. Pharmacol. Sci. Rev. Res.* 27, 25-30.

- Khan, A.L., Hussain, J., Hamayun, M., Gilani, S.A., Ahmad, S., Rehman, G., Kim, Y.-H., Kang, S.-M., Lee, I.-J., 2010. Secondary metabolites from *Inula britannica* L. and their biological activities. *Molecules*, 15, 1562-1577.
- Kim, M.-R., Lee, S.-K., Kim, C.-S., Kim, K.-S., Moon, D.-C., 2004. Phytochemical constituents of *Carpesium macrocephalum* Fr. et S<sub>AV</sub>. *Arch. Pharm. Res.* 27, 1029-1033.
- Klochkov, S.G., Pukhov, S.A., Afanas'eva, S.V., Anikina, L.V., Ermatova, A.B., 2015. Amination products of *Inula britannica* lactones and their antitumor activity. *Chem. Nat. Compd.* 51, 435-443.
- Konishi, T., Kondo, S., Uchiyama, N., 2008. Larvicidal activities of sesquiterpenes from *Inula helenium* (Compositae) against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and *Paratanytarsus grimmii* (Diptera: Chironomidae). *Appl. Entomol. Zool.* 43, 77-81.
- Krishnaraju, A., Raoa, T., Sundararajua, D., Vanisreeb, M., Tsayb, H., Subbarajua, G., 2005. Assessment of bioactivity of Indian medicinal plants using brine shrimp (*Artemia salina*) lethality assay. *Int. J. Appl. Sci. Eng.* 3, 125-134.
- Lauro, L., Rolih, C., 1990. Observations and research on an extract of *Inula viscosa* Ait. *B. Soc. Ital. Biol. Sper.* 66, 829-834.
- Li, X.-Q., Li, Z.-Q., Meng, X.-H., Hao, Z.-Y., 2012. Study on antibacterial components in roots of *Inula racemosa*. *Zhong Cao Yao.* 43, 2342-2345.
- Li, Y., Ni, Z.-Y., Zhu, M.-C., Dong, M., Wang, S.-M., Shi, Q.-W., Zhang, M.-L., Wang, Y.-F., Huo, C.-H., Kiyota, H., Cong, B., 2012. Antitumour activities of sesquiterpene lactones from *Inula helenium* and *Inula japonica*. *Z. Naturforsch. C.* 67, 375-380.
- Lin, G., Gao, S., Cheng, J., Li, Y., Shan, L., Hu, Z., 2016. 1  $\beta$ -Hydroxyalantolactone, a sesquiterpene lactone from *Inula japonica*, attenuates atopic dermatitis-like skin lesions induced by 2,4-dinitrochlorobenzene in the mouse. *Pharmaceutical Biol.* 54, 516-522.
- Liu, P.A., Liu, M., Pan, W.W., He, W.J., Peng, S., Zhou, Z.J., 2014. Study on chemical constituents from *Carpesium abrotanoides*. *Zhong Yao Cai.* 37, 2213-2215.
- Liu, S., Liu, H., Yan, W., Zhang, L., Bai, N., Ho, C.-T., 2004. Studies on 1-*O*-acetylbritannilactone and its derivative, (2-*O*-butyloxime-3-phenyl)-propionyl-1-*O*-acetylbritannilactone ester. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 1101-1104.
- Liu, Y.-P., Wen, J.-K., Wu, Y.-B., Zhang, J., Zheng, B., Zhang, D.-Q., Han, M., 2009. 1,6-*O,O*-diacetylbritannilactones inhibits I $\kappa$ B kinase  $\beta$ -dependent NF- $\kappa$ B activation. *Phytomedicine*, 16, 156-160.
- Lokhande, P.D., Gawai, K.R., Kodam, K.M., Kuchekar, B.S., Chabukswar, A.R., Jagdale, S.C., 2007. Antibacterial activity of isolated constituents and extract of roots of *Inula racemosa*. *Res. J. Med. Plant.* 1, 7-12.
- Ma, X.-C., Liu, K.-X., Zhang, B.-J., Xin, X.-L., Huang, J., 2008. Structural determination of three new eudesmanolides from *Inula helenium*. *Magn. Reson. Chem.* 46, 1084-1088.
- Ma, Y.-Y., Zhao, D.-G., Gao, K., 2013. Structural investigation and biological activity of sesquiterpene lactones from the traditional chinese herb *Inula racemosa*. *J. Nat. Prod.* 76, 564-570.
- Mabberley, D.J., 1997. *The Plant-Book*, Cambridge University Press, U.K.
- Mahmood, Z.A., Sualeh, M., Mahmood, S.B.Z., Karim, M.A., 2010. Herbal treatment for cardiovascular disease. The evidence based therapy. *Pak. J. Pharm. Sci.* 23, 119-124.
- Mañez, S., Recio, M.del C., Gil, Inés, G., Gómez, C., Giner, R.M., Waterman, P., Ríos, J.-L., 1999. A glycosyl analogue of diacylglycerol and other anti-inflammatory constituents from *Inula viscosa*. *J. Nat. Prod.* 62, 601-604.

- Mangathayaru, K., Kuruvilla, S., Balakrishna, K., Venkatesh, J., 2009. Modulatory effect of *Inula racemosa* Hook.f. (Asteraceae) on experimental atherosclerosis in guinea-pigs. *J. Pharm. Pharmacol.* 61, 1111-1118.
- Marc, E.B., Nelly A., Annick D.-D., Frederic D., 2008. Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *J. Ethnopharmacol.* 120, 315-334.
- Martindale, 1999. The complete drug reference 32<sup>th</sup>ed, Parfitt K. (Ed.), Pharmaceutical Press.
- Menkovic, N., Savikina, K., Tasic, S., Zdunic, G., Stesevic, D., Milosavljevic, S., Vincek, D., 2011. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains (Montenegro). *J. Ethnopharmacol.* 133, 97-107.
- Messele, B. 2004. Studies on Extracts of Some Medicinal Plants Traditionally Used for Dermatological Disorders in Ethiopia. M.Sc. Thesis. Addis Ababa University.
- Miller, A.L., 1998 Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern. Med. Rev.* 3,422-431.
- Miller, R.B., Behare, E.S., 1974. Stereoselective synthesis of sesquiterpene lactones. Total synthesis of (±)- isotelekin. *J. Am. Chem. Soc.* 96, 8102-8106.
- Mohamed, A.E.-H.H., Mahmoud, H.-E.H., Abdellatif, F.F., Mohamed, Y.S., Ahmed, A.A., Ohta, S., 2013. New guaianolide-type sesquiterpene lactones from *Inula verbascifolia*. *Z. Naturforsch. C.* 68, 175-180.
- Mohan, S., Gupta, D., 2017. Phytochemical analysis and differential in vitro cytotoxicity assessment of root extracts of *Inula racemosa*. *Biomed Pharmacother.* 89, 781-795.
- Momen-Roknabadi, N., Gohari, A.R., Monsef-Esfehani, H.R., Attar, F., Hajiaghvae, R., Saeidnia, S., Jamalifar, H., Kamalinia, G., Shahverdi, A.R., 2008. Antifungal and antibacterial activities of *Pentanema divaricatum* and its active constituent. *Z.Naturforsch.* 63c, 649-652.
- Mosaddegh, M., Moghadam, M.H., Ghafari, S., Naghibi, F., Ostad, S.N., Read, R.W., 2011. Sesquiterpene lactones from *Inula oculus-christi*. *Nat. Prod. Commun.* 5, 511-514.
- Mossa, J.S., El-Ferally, F.S., Muhammad, I., Zaw, K., Mbwambo, Z.H., Pezzuto, J.M., Fong, H.H.S., 1997. Sesquiterpene lactones and thymol esters from *Vicoa pentanema*. *J. Nat. Prod.* 60, 550-555.
- Musthaba, S.M., Athar, M.T., Kamal, Y.T., Baboota, S., Ali, J., Ahmad, S., 2011. Fast analysis and validation of rutin in anti-psoriatic ayurvedic formulation by HPLC. *J. Liq. Chromatogr. R. T.* 34, 446-455.
- Nam, K.-W., Oh, G.T., Seo, E.-K., Kim, K.H., Koo, U., Lee, S.-J., Mar, W., 2009. Nuclear factor kappaB-mediated down-regulation of adhesion molecules: Possible mechanism for inhibitory activity of bigelovin against inflammatory monocytes adhesion to endothelial cells. *J Ethnopharmacol.* 123, 250-256.
- Newall, C.A., Anderson, L.A., Phillipson, D.J., 1996. Elecampane. In: *Herbal Medicines (A guide for Health-care Professionals)*. The Pharmaceutical Press, London, pp. 106-107.
- Panero, J.L., Funk, V.A., 2008. The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: Major clades of the Asteraceae revealed. *Mol. Phyl. Evol.* 47, 757-782.
- Papamichael, A.J., 1975, *Birth and Plant symbolism*, Athens, pp. 55.
- Park, Y.N., Lee, Y.J., Choi, J.H., Jin, M., Yang, J.H., Li, Y., Le, J., Li, X., Kim, K.-J., Son, J.K., Chang, H.W., Kim, J.Y., Lee, E., 2011. Alleviation of OVA-induced airway inflammation by flowers of *Inula japonica* in a murine model of asthma. *Biosci. Biotech. Bioch.* 75, 871-876.
- Passalacqua, N.G., Guarrera, P.M., De Fine, G., 2007. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia*, 78, 52-68.
- Paulsen, E., 2002. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis.* 47, 189-198.

- Qi, J.-L., Fu, Y., Shi, X.-W., Wu, Y.-B., Wang, Y.-Z., Zhang, D.-Q., Shi, Q.-W., 2008. Sesquiterpene lactones and their anti-tumor activity from the flowers of *Inula britannica*. *Lett Drug Des Discov.* 5, 433-436.
- Qin, J.J., Wang, L.Y., Zhu, J.X., Jin, H.Z., Fu, J.J., Liu, X.F., Li, H.L., Zhang, W.D., 2011a. Neojaponicone A, a bioactive sesquiterpene lactone dimer with an unprecedented carbon skeleton from *Inula japonica*. *Chem. Commun.* 47, 1222-1224.
- Qin, J.-J., Wang, L.Y., Zhu, J.X., Zeng, Q., Cheng, Z.-R., Zhu, Y., Zhang, S.-D., Shan, L., Jin, H.-Z., Zhang, W.-D., 2011b. Pseudoguaianolides and guaianolides from *inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents. *J. Nat. Prod.* 74, 1881-1887.
- Qin, J.-J., Zhu, J.-X., Zeng, Q., Cheng, X.-R., Zhang, S.-D., Jin, H.-Z., Zhang, W.-D., 2012. Sesquiterpene lactones from *inula hupehensis* inhibit nitric oxide production in RAW2647 macrophages. *Planta Med.* 78, 1002-1009.
- Rahman, A.H.M.M., 2013. Systematic studies on Asteraceae in the northern region of Bangladesh. *Am. J. Life Sci.* 4, 155-164.
- Ram, A., Balachandar, S., Vijayananth, P., Singh, V.P., 2011. Medicinal plants useful for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD): current status and future perspectives. *Fitoterapia*, 82, 141-151.
- Rasul, A., Khan, M., Ali, M., Li, J., Li, X., 2013. Targeting apoptosis pathways in cancer with alantolactone and isoalantolactone. *Sci. World J.* 2013: 248532. doi:10.1155/2013/248532
- Ren, J., Qin, J.J., Cheng, X.R., Yan, S.K., Jin, H.Z., Zhang, W.D., 2013. Five new sesquiterpene lactones from *Inula hupehensis*. *Arch. Pharm. Res.* 36, 1319-1325.
- Romo de Vivar, A., Cabrera, A., Ortega, A., Romo, J., 1967. Constituents of *Zaluzania* species-II structures of zaluzanin C and zaluzanin D. *Tetrahedron*, 23, 3903-3907.
- Roux, D., Alnaser, O., Garayev, E., Baghdikian, B., Elias, R., Chiffolleau, P., Ollivier, E., Laurent, S., Maataoui, M. E., Sallanon H., 2017. Ecophysiological and phytochemical characterization of wild populations of *Inula montana* L. (Asteraceae) in Southeastern France. *Flora*, 236-237, 67-75.
- Rustaiyan, A., Jakupovic, J., Chau-Thi, T.V., Bohlmann, F., Sadjadi, A., 1987. Further sesquiterpene lactones from the genus *Dittrichia*. *Phytochemistry*, 26, 2603-2606.
- Saad, B., Said, O., 2011. Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine-Traditional System, Ethics, Safety, Efficacy and Regulatory Issues. John Wiley & Sons Ed., p.541.
- Samek, Z., 1977. On the validity of the "cis/trans" lactone rule for allylic coupling constants of the  $\alpha$ -exomethylene protons in natural sesquiterpenic  $\alpha$ -exomethylene  $\gamma$ -lactones. *Collect. Czech. Chem. C.* 43, 3210-3226.
- Šarić-Kundalić, B., Dobeš, C., Klatt-Asselmeyer, V., Saukel, J., 2010. Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina. *J. Ethnopharmacol.* 131, 33-55.
- Schmidt, T.J., Willuhn, G., 1999. Sesquiterpene lactone and flavonoid variability of the *Arnica angustifolia* aggregate (Asteraceae). *Biochem. Syst. Ecol.* 28, 133-142.
- Seca, A.M.L., Grigore, A., Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., 2014. The genus *Inula* and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses. *J. Ethnopharmacol.* 154, 286-310.
- Seca, A.M.L., Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S., 2015. Metabolomic profile of the genus *Inula*. *Chem. Biodivers.* 12, 859-906.

- Sharma, H., Chandola, H.M., Singh, G., Basisht, G., 2007. Utilization of Ayurveda in health care: an approach for prevention, health promotion, and treatment of disease. Part 2-Ayurveda in primary health care. *J. Altern. Complem. Med.* 13, 1135-1150.
- Sharma, J., Gairola, S., Gaur, R.D., Painuli, R.M., 2012. The treatment of jaundice with medicinal plants in indigenous communities of the Sub-Himalayan region of Uttarakhand, India. *J. Ethnopharmacol.* 143, 262-291.
- Shishodia, S., Harikumar, K.B., Dass S., Ramawat, K.G., Aggarwal, B.B., 2008. The guggul for chronic diseases: ancient medicine, modern targets. *Anticancer Res.* 28, 3647-3664.
- Simpson, M.G., 2010. Συστηματική των Φυτών, Κωνσταντινίδης Θ., Τρίγκας Π. επιμέλεια ελληνικής έκδοσης, Utopia, Αγία Παρασκευή, Αθήνα.
- Song, Y.J., Lee, D.Y., Kuim, S.N., Lee, K.R., Lee, H.W., Han, J.W., Kang, D.W., Lee, H.Y., Kim, Y.K., 2005. Apoptotic potential of sesquiterpene lactone ergolide through the inhibition of NF-kappaB signaling pathway. *J. Pharm. Pharmacol.*, 57, 1591-1597.
- Stojakowska, A., Galanty, A., Malarz, J., Michalik, M., 2018. Major terpenoids from *Telekia speciosa* flowers and their cytotoxic activity in vitro. *Nat. Prod. Res.* 12, 1-5.
- Stojakowska, A., Malarz, J., Kisiel, W., 2015. Quantitative analysis of sesquiterpene lactones and thymol derivatives in extracts from *Telekia speciosa*. *Phytochem. Lett.* 11, 378-383.
- Stojanović-Radić, Z., Čomić, L., Radulović, N., Blagojević, P., Denić, M., Miltojević, A., Rajković, J., Mihajilov-Krstev, T., 2012. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: Eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31, 1015-1025.
- Stuessy, T.F., Garver, D., 1996. *The defensive role of pappus heads of Compositae*. In: *Compositae: Biology and Utilization*, Caligari, P.D.S., Hind, D.J.N. (Eds.), Proceedings of the International Compositae Conference, Kew, 1994. Royal Botanic Gardens, Kew, vol. 2, pp. 81-91.
- Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., Lyoussi, B., 2007. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *J. Ethnopharmacol.* 110,105-117.
- Talib, W.H., Mahasneh, A.M., 2010. Antimicrobial, cytotoxicity and phytochemical screening of Jordanian plants used in traditional medicine. *Molecules*, 15, 1811-1824.
- Tamokou, J.D.D., Mbaveng, A.T., Kuete, V., 2017. Antimicrobial activities of African medicinal spices and vegetables, in: Kuete, V., Medicinal spices and vegetables from Africa. Academic Press. Cameroon, pp. 207-237.
- Tan, R.X., Tang, H.Q., Hu, J., Shuai, B., 1998. Lignans and sesquiterpene lactones from *Artemisia sieversiana* and *Inula racemosa*. *Phytochemistry*, 49, 157-161.
- Tang, S.-A., Zhu, H., Qin, N., Qin, N., Zhou, J.-Y., Lee, E., Kong, D.-X., Jin, M.-H., Duan, H.-Q., 2014. Anti-inflammatory terpenes from flowers of *Inula japonica*. *Planta Med.* 80, 583-589.
- Topçu, G., Öksüz, S., 1990. Guaianolides from *Inula anatolica*. *Phytochemistry*, 29, 3666-3667.
- Topçu, G., Öksüz, S., Shieh, H.-L., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M., Bozok-Johansson, C., 1993. Cytotoxic and antibacterial sesquiterpenes from *Inula graveolens*. *Phytochemistry*, 33, 407-410.
- Trendafilova, A., Ivanova, V., Todorova, M., Aneva, I., 2017. New sesquiterpene lactones from *Inula oculus-christi* L. *Phytochem. Lett.* 21, 221-225.
- Trendafilova, A., Todorova, M., Aneva, I., 2018. Two new guaianolides from *Inula oculus-christi* L. *C. R. Acad. Bulg. Sci.* 71, 341-344.

- Trendafilova, A., Todorova, M., Genova, V., Shestakova, P., Dimitrov, D., Jadranin, M., Milosavljevic, S., 2014. New pseudoguaiane derivatives from *Inula aschersoniana* Janka var. *aschersoniana*. Nat. Prod. Commun. 9, 1123-1124.
- Trigas, P., Iatrou, G., 2006. *The local endemic flora of Evvia (W Aegean, Greece)*, Willdenowia, 36, 257-270.
- Vadnere, G.P., Gaud, R.S., Singhai, A.K., Somani, R.S., 2009. Effect of *Inula racemosa* root extract on various aspects of asthma. Pharmacologyonline, 2, 84-94.
- Vajs, V., Jeremić, D., Milosavljević, S., Macura, S., 1989. Sesquiterpene lactones from *Inula helenium*. Phytochemistry, 28, 1763-1764.
- Vamosi, J.C., Dickinson, T.A., 2006. Polyploidy and diversification a phylogenetic investigation in Rosaceae. Int. J. Plant Sci., 167, 349-358.
- Van Aswegen, C.H., Wittliff, J., 2009. Steroid hormone-receptor activity in the presence of a mycotoxin phomopsis toxin and the sesquiterpene ivalin toxin. J. Toxicol. Environ. Health. 16, 1-12.
- Venables, L., Kokemoer, T.C., Van de Venter, M., Goosen, E.D., 2016. Isoalantolactone, a sesquiterpene lactone from *Artemisia afra* Jacq. Ex Willd and its in vitro mechanism of induced cell death in HeLa cells. S. Afr. J. Bot. 103, 216-221.
- Vogelzang, M.E., Vermeulen, N.M.J., Potgieter, D.J.J., Strauss, H.F., 1978. Ivalin in *Geigeria aspera*. Phytochemistry, 17, 2030-2031.
- Wang, F.-Y., Li, X.-Q., Sun, Q., Yao, S., Ke, C.-Q., Tang, C.-P., Liu, H.-C., Geng, M.-Y., Ye, Y., 2012. Sesquiterpene lactones from *Inula cappa*. Phytochem. Lett. 5, 639-642.
- Wang, G.-W., Qin, J.-J., Cheng, X.-R., Shen, Y.-H., Shan, L., Jin, H.-Z., Zhang, W.-D., 2014. *Inula* sesquiterpenoids: structural diversity, cytotoxicity and anti-tumor activity. Expert. Opin. Inv. Drug. 23, 317-345.
- Wang, J., Zhao, Y.-M., Zhang, M.-L., Shi, Q.-W. 2015. Simultaneous determination of Chlorogenic Acid, Caffeic Acid, Alantolactone and Isoalantolactone in *Inula helenium* by HPLC. J. Chrom. Sci. 53, 526-530.
- Wang, X., Li, X., Guo, Y., Qi, J., Su, L., Fu, Y., 2011. Simultaneous determination of three sesquiterpene lactones in *Inula hupehensis* by RP-HPLC. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 36, 2520-2524.
- Wang, X., Tang, S.-A., Wang, R., Qiu, Y., Jin, M., Kong, D., 2015. Inhibitory Effects of JEUD-38, a New Sesquiterpene Lactone from *Inula japonica* Thunb, on LPS-Induced iNOS Expression in RAW264.7 Cells. Inflammation, 38, 941-948.
- Wellmann, M. (Ed.), 1959. Pedanios Dioscuridis. De Materia Medica, vol. II, pp. 131-132, Berlin.
- Wichtl, M., 1994. Helenii rhizoma-Elecampane. In: Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm, Scientific Publishers, Stuttgart, pp. 254-256.
- Wu, Z.-J., Shan, L., Lu, M., Shen, Y.-H., Tang, J., Zhang, W.-D., 2010. Chemical constituents from *Inula cappa*. Chem. Nat. Compd. 46, 298-300.
- Wu, J.-W., Tang, C.-P., Cai, Y.-Y., Ke, C.-Q., Lin, L.-G., Yao, S., Ye, Y., 2017. Cytotoxic germacrane-type sesquiterpene lactones from the whole plant of *Inula cappa*. Chin. Chem. Lett. 28, 927-930.
- Xiang, P., Guo, X., Han, Y.-Y., Gao, J.-M., Tang, J.-J., 2016. Cytotoxic and pro-apoptotic activities of sesquiterpene lactones from *Inula britannica*. Nat. Prod. Commun. 11, 7-10.
- Xie, C., Sun, L., Meng, L., Wang, M., Xu, J., Bartlam, M., Guo, Y., 2015. Sesquiterpenes from *Carpesium macrocephalum* inhibit *Candida albicans* biofilm formation and dimorphism. Bioorg. Med. Chem. Lett. 25, 5409-5411.
- Xu, L.-W., Shi, Y.-P., 2011. Sesquiterpenoids from *Inula racemosa*. J. Asian Nat. Prod. Res. 13, 570-574.

- Xu, R., Wang, M., Peng, Y., Li, X. 2015. Pharmacokinetic comparison of isoalantolactone and alantolactone in rats after administration separately by optimization of an UPLC-MS<sup>2</sup> method. *J.Chem.* 2014, 354618.
- Xu, X.-Y., Sun, P., Guo, D.-A., Liu, X., Liu, J.-H., Hu, L.-H. 2015. Cytotoxic sesquiterpene lactone dimers isolated from *Inula japonica*. *Fitoterapia*, 101, 218-223.
- Yan, L., Huang, Y., Fu, J.-J., Qin, J.-J., Zeng, Q., Zhu Y., Yan, S.K., Zhang, W.-D., Jin, H.-Z., 2010. Three new phenylpropanoids from *Inula nervosa* Wall. *Helv. Chim. Acta.* 93, 1418-1421.
- Yang, A.M., Yu, H.T., Yang, L., Zeng, Y., Men Y., Shi, X.L., Gong, H.F., 2015. Sesquiterpenoids from *Cremanthodium potaninii*. *Chem. Nat. Compd.* 51, 1191-1192.
- Yang, B., Meng, Z., Dong, J., Yan, L., Zou, L., Tang, Z., Dou, G., 2005. Metabolomic profile of 1,5-dicaffeoylquinic acid in rats, an *in vivo* and *in vitro* study. *Drug Metab. Dispos.* 33, 930-936.
- Yang, Y.-X. 2016. Studies on sesquiterpene lactones from *Carpesium faberi*. *Zhongguo Zhongyao Za Zhi.* 41, 2105-2111.
- Yue, G.G.L., Chan, B.C.L., Kwok, H.-F., Wong, Y.-L., Leung, H.-W., Ji, C.-J., Fung, K.-P., Leung, P.-C., Tan, N.-H., Lau, C.B.S., 2013. Anti-angiogenesis and immunomodulatory activities of an anti-tumor sesquiterpene bigelovin isolated from *Inula helianthus-aquatica*. *Food Chem.* 141, 4019-4025.
- Zaima, K., Wakana, D., Demizu, Y., Kumeta, Y., Kamakura, H., Maruyama, T., Kurihara, M.,Goda, Y., 2014. Isoheleproline: A new amino acid-sesquiterpene adduct from *Inula helenium*. *J. Nat. Med.* 14, 688-694.
- Zdero, C., Bohlmann, F., King, R.M., Robinson, H., 1987. Sesquiterpene lactones from *Bedfordia arborescens*. *Phytochemistry*, 26, 12077-1209.
- Zeng, G.-Z., Tan, N.-H., Ji, C.-U., Fan, J.-T., Huang, H.-Q., Han, H.-J., Zhou, G.-B. 2009. Apoptosis inducement of Bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human leukemia U937 cells. *Phytoth. Res.* 23, 885-891.
- Zhang, H.-H., Kuang, S., Wang, Y., Sun, X.-X., Gu, Y., Hu, L.-H., Yu, Q., 2015. Bigelovin inhibits STAT3 signaling by inactivating JAK2 and induces apoptosis in human cancer cells. *Acta Pharmacol. Sinica*, 36, 507-516.
- Zhang, J.-P., Xu, X.-K., Ye, J., Yang, Y.-X., Gao, S., Li, H.-L., Zhang, W.D., 2016. Three new sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium macrocephalum*. *Fitoterapia*, 110, 72-76.
- Zhang, T., Gong, T., Yang, Y., Chen, R.-Y., Yu, D.-Q., 2012. Two new eudesmanolides from *Inula racemosa* and their bioactivities. *Phytochem. Lett.* 5, 229-232.
- Zhang, W.Y., Lee, J.-J., Kim, I.S., Kim, Y., Park, J.S., Myung, C.-S., 2010. 7-O-Methylaromadendrin stimulates glucose uptake and improves insulin resistance *in vitro*. *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1494-1499.
- Zhang, X.-F., Du, J.-L., Ren, J., Ye, F.-M.,Xie, Y.-G.,Cheng, X.-R., Yan, S.-K., Jin, H.-Z., 2015. Three new sesquiterpene lactones from *Inula britannica*. *Arch. Pharm. Res.* 38, 666-672.
- Zhao, Y.-M., Zhang M.-L., Shi Q.-W., Kiyota H, 2006. Chemical constituents of plants from the genus *Inula*. *Chem. Biodiver.* 3, 371-384.
- Zhao, Y.-M., Wang, Y.-J., Dong, M., Zhang, M.-L., Huo, C.-H., Gu, Y.-C., Shi, Q.-W., 2010. Two new eudesmanes from *Inula helenium*. *Chem. Nat. Compd.* 46, 373-376.
- Zou, Z.-M., Xie H.-G., Zhang H.-W., Xu L.-Z., 2008. Inositol angelates from the whole herb of *Inula cappa*. *Fitoterapia*, 79, 393-394.
- Γεννάδιος, Π.Γ., 1977. Λεξικόν φυτολογικόν. Επανάκδοση του 1914, Τροχαλία, Αθήνα, σελ. 535-536.
- Εμμανουήλ, Ε., 1948. Η Ιστορία της Φαρμακευτικής, Πυρσού Α.Ε., Αθήναι.
- Καββαδάς, Δ.Σ., 1956. Εικονογραφημένον Βοτανικόν-Φυτολογικόν Λεξικόν, Αθήνα, σελ. 1678-1682.



Σκαλτσά, Ε., 2015, Ιστορία της Φαρμακευτικής, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, Αθήνα ([www.kallipos.gr](http://www.kallipos.gr)).

Χελδράιχ, Θ., 1925. Τα Δημώδη Ονόματα των Φυτών, Μηλιαράκης Σπ. Β' Έκδοσις, Κολλάρος Ι.Δ. (Εκδ.), Εστία, Αθήναι.

W1: The PlantList <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Inula> (πρόσβαση 17/5/2018)

W2: Euro+MedPlantBase [http://euromed.luomus.fi/euromed\\_map.php?taxon=416727&size=medium](http://euromed.luomus.fi/euromed_map.php?taxon=416727&size=medium) (πρόσβαση 21/5/2018)

W3: greekflora.gr <http://www.greekflora.gr/el/flowersSearch.aspx> (πρόσβαση 19/5/2018)